基础研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003877

FOXA1通过激活NF-κB信号通路促进巨噬细胞M1极化加剧慢性阻塞性肺病

蒋才玉，杨　雁

（四川省医学科学院·四川省人民医院/电子科技大学附属医院呼吸与危重症医学科，成都　610000）

【摘　要】目的：探索叉头框蛋白A1（forkhead box protein A1，FOXA1）在慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）中的作用，从而进一步揭示慢性阻塞性肺病的潜在机制。**方法：**采用香烟烟雾暴露法建立慢性阻塞性肺病小鼠模型，测定小鼠肺功能。通过苏木精、伊红染色和马松三色染色观察肺组织病理情况。通过酶联免疫吸附法测定炎症因子肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）含量。通过实时荧光定量聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）或蛋白质印迹检测叉头框蛋白A1（forkhead box protein A1，FOXA1）、M1和M2巨噬细胞标志物诱导型一氧化氮合酶（induced nitric oxide synthase，iNOS）和分化群206（cluster of differentiation 206，CD206）和核因子-κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）信号通路相关蛋白的表达水平。**结果：**FOXA1在慢性阻塞性肺病小鼠中表达上调（t=11.760，P<0.001）。下调FOXA1可以减少肺组织损伤和纤维化，抑制巨噬细胞M1极化，促进巨噬细胞M2极化，减少炎症因子TNF-α（t=5.356，P<0.001）、IL-1β（t=5.707，P<0.001）和IL-6（t=7.668，P<0.001）含量。此外，本研究还发现，下调FOXA1可以抑制NF-κB信号通路激活。**结论：**FOXA1通过激活NF-κB信号通路促进巨噬细胞M1极化加剧慢性阻塞性肺病。

【关键词】叉头框蛋白A1；核因子-κB信号通路；巨噬细胞极化；慢性阻塞性肺病

【中图分类号】R563　　**【文献标志码】**A

Forkhead box protein A1 promotes macrophage M1 polarization and exacerbates chronic obstructive pulmonary disease by activating the nuclear factor-kappa B signaling pathway

Jiang Caiyu，Yang Yan

（*Department of Respiratory and Critical Care Medicine，Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital/The Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China*）

【Abstract】*Objective*：To investigate the role of forkhead box protein A1（FOXA1）in chronic obstructive pulmonary disease（COPD）and the potential mechanism of COPD. ***Methods*：**The method of cigarette smoke exposure was used to establish a mouse model of COPD，and the lung function of mice was measured. HE staining and Masson's trichrome staining were used to observe the pathological changes of lung tissue；ELISA was used to measure the levels of the inflammatory factors tumor necrosis factor-α（TNF-α），interleukin-1β（IL-1β），and interleukin-6（IL-6）；quantitative real-time PCR or Western blotting was used to measure the expression levels of FOXA1，M1 and M2 macrophage markers（induced nitric oxide synthase[iNOS] and cluster of differentiation 206[CD206]），and proteins associated with the nuclear factor-kappa B（NF-κB）signaling pathway. ***Results*：**FOXA1 was upregulated in COPD mice（t=11.760，P<0.001）. Downregulation of FOXA1 could reduce lung tissue damage and fibrosis，inhibit macrophage M1 polarization，promote macrophage M2 polarization，and reduce the levels of the inflammatory factors TNF-α（t=5.356，P<0.001），IL-1β（t=5.707，P<0.001），and IL-6（t=7.668，P<0.001）. In addition，this study also showed that downregulation of FOXA1 could inhibit the activation of the NF-κB signaling pathway. ***Conclusion*：**FOXA1 promotes macrophage M1 polarization and exacerbates COPD by activating the NF-κB signaling pathway.

作者介绍：蒋才玉，Email：jiangcaiyw2008@163.com，研究方向：慢阻肺、睡眠呼吸疾病、肺间质病。

通信作者：杨　雁，Email：ueruil@126.com。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250605.1634.012（2025-06-06）

【Key words】forkhead box protein A1；nuclear factor-kappa B signaling pathway；macrophage polarization；chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病是一种致命的疾病，在世界范围内死亡率高，同时医疗费用高昂[1]。它的特点是进行性发展的呼吸阻塞，这通常与有害颗粒或气体引起的肺部炎症有关[2]。吸烟是慢性阻塞性肺病的最重要原因之一，它直接损害支气管上皮细胞，这是呼吸道的第1道屏障，诱发过度炎症并最终导致慢性阻塞性肺病[3]。尽管对慢性阻塞性肺病的发病机制已经进行了广泛的研究，但仍然缺乏有效的治疗选择。慢性阻塞性肺病患者仍然面临生活质量下降甚至死亡威胁[4]。

吸入有害颗粒或气体通常会引起肺部炎症，可能导致系统性炎症和慢性阻塞性肺病的加重[5]。巨噬细胞是慢性阻塞性肺病的重要效应细胞，通过释放促炎细胞因子，从而调节肺部炎症状态[6]。M1型巨噬细胞释放许多促炎介质，如诱导型一氧化氮合酶（induced nitric oxide synthase，iNOS）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）和肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α），引发肺部炎症[7]。相反，M2型巨噬细胞可以增强精氨酸酶-1（Arginase-1，Arg-1）的表达，以减轻炎症反应[8]。在慢性阻塞性肺病早期，发现M1型巨噬细胞在患者支气管黏膜下层增加[9]。巨噬细胞持续激活并极化为M1表型加重了慢性阻塞性肺病的发展[10]。因此，巨噬细胞表型在M1和M2之间的改变是调节炎症反应的重要机制，抑制炎症将有利于慢性阻塞性肺病的恢复。

慢性阻塞性肺病中核因子-κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）通路激活[11-12]。NF-κB通路是调节炎症反应的基础，介导多种促炎细胞因子产生[13-14]。此外，NF-κB通路的激活促进巨噬细胞M1型极化，从而导致细胞毒性和炎症效应[15-17]。叉头框蛋白A1（forkhead box protein A1，FOXA1）是翼螺旋转录因子家族的一员，在急性肺损伤中表达上调，促进肺上皮细胞凋亡[18]。此外，已有研究表明，沉默长链非编码核糖核酸（ribonucleic acid，RNA）H19通过调节微小核糖核酸（micro ribonucleic acid，miR）-423-5p/FOXA1轴缓解急性呼吸窘迫综合征的肺损伤、炎症和纤维化[19]。然而，FOXA1在慢性阻塞性肺病中的作用及机制尚未得到研究。

本研究构建了慢性阻塞性肺病小鼠模型，并进行染色观察小鼠肺组织的病理变化。此外，还探讨了FOXA1对慢性阻塞性肺病炎症和巨噬细胞标志物的影响，为后续FOXA1对慢性阻塞性肺病的研究提供了基础，为慢性阻塞性肺病的治疗提供了新的方向。

1 材料与方法

1.1 慢性阻塞性肺病小鼠模型的建立

BALB/c小鼠（6~8周，18~20 g）购自北京斯贝福生物技术有限公司。将小鼠分为对照组（n=6）和模型组（n=6）。实验第1天，模型组小鼠经鼻滴入2 μL脂多糖（5 μg/μL），随后进行香烟烟雾诱导，每天点燃10支香烟，烟雾留在封闭的盒子环境中，之后将小鼠置于盒子中0.5 h。香烟烟雾诱导持续1个月[20]。建模最后1 d，鼻内加入脂多糖以提高感染效率。之后，再取18只BALB/c小鼠，随机分为空载体组（注射含空载体的慢病毒颗粒）（n=6）、叉头框蛋白A1（forkhead box protein A1，FOXA1）低表达组（注射含FOXA1低表达载体的慢病毒颗粒）（n=6）和FOXA1过表达组（注射含FOXA1过表达载体的慢病毒颗粒）（n=6）。将慢病毒颗粒（1.0×10^9 TU，50 μL）皮下注射到小鼠剃光的背侧皮肤中，然后对小鼠进行慢性阻塞性肺病造模。肺功能测定实验结束后，所有小鼠均通过吸入异氟醚麻醉，并通过颈椎脱位处死。采集小鼠的肺组织和血清进行后续实验。所有动物实验均符合《实验动物护理使用指南》，并经我院医学伦理委员会批准。

1.2 肺功能测定

使用BUXCO小动物肺功能-气道阻力和肺顺应性系统评估肺功能。测定吸气流量、呼气流量峰值和50%潮气量呼气流量。

1.3 苏木精和伊红染色

取左肺组织，置于4%多聚甲醛中固定，用乙醇梯度脱水。石蜡包埋组织，切成4 μm厚切片。石蜡切片常规用二甲苯和乙醇脱蜡（美国西格玛公司）。然后切片依次进行苏木精和伊红染色。最后，切片脱水，用中性树胶密封。光学显微镜下观察染色结果。

1.4 马松三色染色

将石蜡切片脱蜡，用100 μL马松三色混合物（北京索莱宝科技有限公司）染色5 min，用蒸馏水洗涤。切片用100 μL磷钼酸染色5 min后干燥。用100 μL苯胺蓝染色5 min，蒸馏水洗涤。切片用1%冰醋酸（100 μL）连续冲洗2次（每次40 s）。最后，切片脱水，用中性树胶密封。光学显微镜下观察染色结果。

1.5 酶联免疫吸附实验

根据制造商的说明，使用相应的酶联免疫吸附试剂盒（上海易选生物科技有限公司）检测慢性阻塞性肺病小鼠血清肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）、白细胞介素6（interleukin-6，IL-6）水平。在微量板孔中加入50 μL稀释的样品和标准品。随后，每孔加入100 μL辣根过氧化物酶标记抗体，37 ℃孵育60 min。在450 nm处测量每孔的吸光度（absorbance，A）值。用标准曲线计算样品浓度。

1.6 实时荧光定量聚合酶链式反应（polymerase chain reac-

tion，PCR）

使用TRIzol试剂（美国英杰公司）提取肺组织总核糖核酸（Ribonucleic Acid，RNA）。紫外分光光度计测定RNA浓度，$A_{260\ nm}/A_{280\ nm}$在1.9~2.0之间表明纯度较高。在PCR扩增系统中逆转录合成互补脱氧核糖核酸（complementary deoxyribonucleic acid，cDNA）模板，在ABI7500定量PCR仪（美国应用生物系统公司）上进行实时荧光定量PCR，条件如下：95 ℃预变性30 s，95 ℃变性10 s，60 ℃退火30 s，循环40个周期。甘油醛-3-磷酸脱氢酶（glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase，GAPDH）作为内参照。通过$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法计算FOXA1、诱导型一氧化氮合酶（induced nitric oxide synthase，iNOS）和分化群206（cluster of differentiation 206，CD206）信使RNA（messenger RNA，mRNA）相对表达量。引物序列如表1所示。

表1 引物序列

基因	引物序列（5'~3'）
FOXA1	F：GCAATACTCGCCTTACGGCT
	R：TACACAC CTTGGTAGTACGCC
iNOS	F：GTGAAGAACCCACGGTCTGT
	R：CTGGTTGTCAGGGGAGTGTT
CD206	F：ATGCCAAGTGGGAAAATCTG
	R：TGTAGCAGTGGCCTGCATAG
GAPDH	F：CTCATGACCACAGTCCATGC
	R：TTCAGCTCTGGGATGACCTT

1.7 蛋白质印迹

使用放射免疫沉淀试验（radio immunoprecipitation assay，RIPA）裂解缓冲液处理组织以分离总蛋白。二辛可宁酸（bicinchoninic acid，BCA）蛋白检测试剂盒（美国赛默飞世尔科技公司）用于检测蛋白浓度。用10%十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白质，然后转移到聚偏二氟乙烯膜上。在5%脱脂牛奶中阻断膜后，将膜与一抗在4 ℃孵育过夜，包括抗FOXA1（1∶1 000）、抗诱导型一氧化氮合酶（induced nitric oxide synthase，iNOS；1∶1 000）、抗分化群206（cluster of differentiation 206，CD206；1∶1 000）、抗磷酸化核因子-κB抑制蛋白α（phospho-inhibitor of nuclear factor-kappa B alpha，p-IκBα；1∶1 000）、抗核因子-κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB；1∶1 000）、抗磷酸化核因子-κB（phospho-nuclear factor-kappa B，p-NF-κB；1∶1 000）和抗GAPDH（1∶1 000）。上述抗体均购自艾博抗（上海）贸易有限公司。然后将膜与辣根过氧化物酶结合的二抗孵育1 h。使用电化学发光试剂盒（武汉安特捷生物技术有限公司）显示蛋白条带。

1.8 统计分析

采用GraphPad Prism 6.0软件进行统计分析。计量数据采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。2组间比较采用t检验。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 慢性阻塞性肺病小鼠模型成功建立

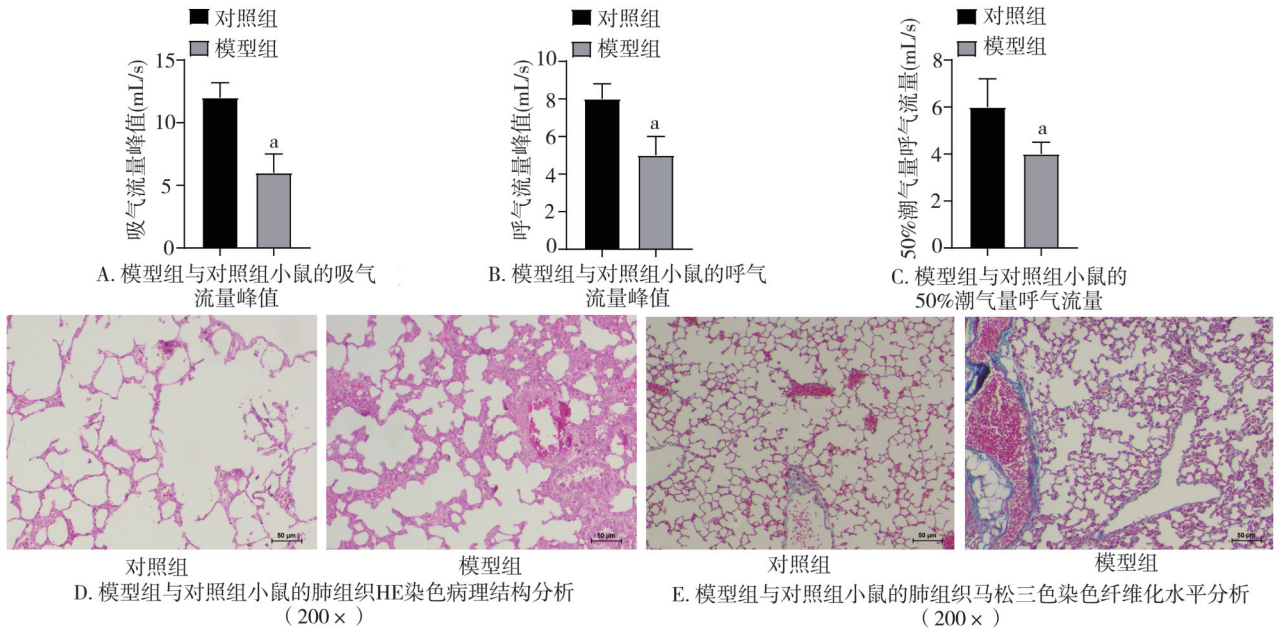
测定小鼠肺功能，本课题组发现，与对照组相比，模型组小鼠的吸气流量峰值（t=7.651，P<0.001）、呼气流量峰值（t=5.738，P<0.001）和50%潮气量呼气流量（t=3.768，P=0.004）均明显降低（图1A~C）。通过苏木精和伊红染色和马松三色染色观察小鼠肺组织病理变化，结果显示，对照组肺组织结构清晰，细胞层次分明，排列整齐有序，未见炎性细胞浸润；模型组肺组织炎性细胞浸润，细胞排列紊乱，胶原纤维增加（图1D、E）。以上这些结果说明，慢性阻塞性肺病小鼠模型成功建立。

2.2 慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中M1巨噬细胞数量增加

通过实时荧光定量PCR和蛋白质印迹检测M1和M2巨噬细胞标志物（iNOS和CD206）的表达水平，结果显示，与对照组相比，模型组肺组织中iNOS mRNA（t=14.700，P<0.001）和蛋白表达升高，CD206 mRNA（t=9.409，P<0.001）和蛋白表达降低（图2A、B），说明慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中M1巨噬细胞数量增加，M2巨噬细胞数量减少。本课题组还使用了相应的酶联免疫吸附试剂盒检测炎症因子（TNF-α、IL-1β和IL-6）含量，结果显示，与对照组相比，模型组小鼠血清TNF-α（t=8.402，P<0.001）、IL-1β（t=10.710，P<0.001）和IL-6（t=10.840，P<0.001）含量增加（图2C）。

2.3 下调FOXA1可以改善慢性阻塞性肺病小鼠肺功能和肺组织损伤及纤维化

通过实时荧光定量PCR和蛋白质印迹检测FOXA1表达水平，结果显示，与对照组相比，模型组小鼠肺组织中FOXA1表达上调（t=11.760，P<0.001）（图3A、B）。然后，小鼠皮下注射含空载体的慢病毒颗粒、含FOXA1低表达载体的慢病毒颗粒或含FOXA1过表达载体的慢病毒颗粒后进行慢性阻塞性肺病造模以探讨FOXA1在慢性阻塞性肺病中的作用。通过实时荧光定量PCR和蛋白质印迹检测FOXA1 mRNA和蛋白表达，结果显示，与空载体组相比，FOXA1低表达组小鼠肺组织中FOXA1 mRNA（t=7.473，P<0.001）和蛋白表达降低，而FOXA1过表达组小鼠肺组织中FOXA1 mRNA（t=15.340，P<0.001）和蛋白表达增加（图3C、D）。小鼠肺功能测定结果显示，与空载体组相比，FOXA1低表达组小鼠的吸气流量峰值（t=3.991，P=0.003）、呼气流量峰值（t=4.512，P=0.001）和50%潮气量呼气流量（t=4.654，P=0.001）增加，而FOXA1过表达组小鼠的吸气流量峰值（t=3.450，P=0.006）、呼气流量峰值（t=3.459，P=0.006）和50%潮气量呼气流量（t=4.154，P=0.002）降低（图3E~G）。苏木精和伊红染色和马松三色染色结果显示，下调FOXA1改善慢性阻塞性肺病小鼠肺组织损伤及纤维化，而上调FOXA1的作用效果与下调FOXA1相反（图3H、I）。总而言之，下调FOXA1可以改

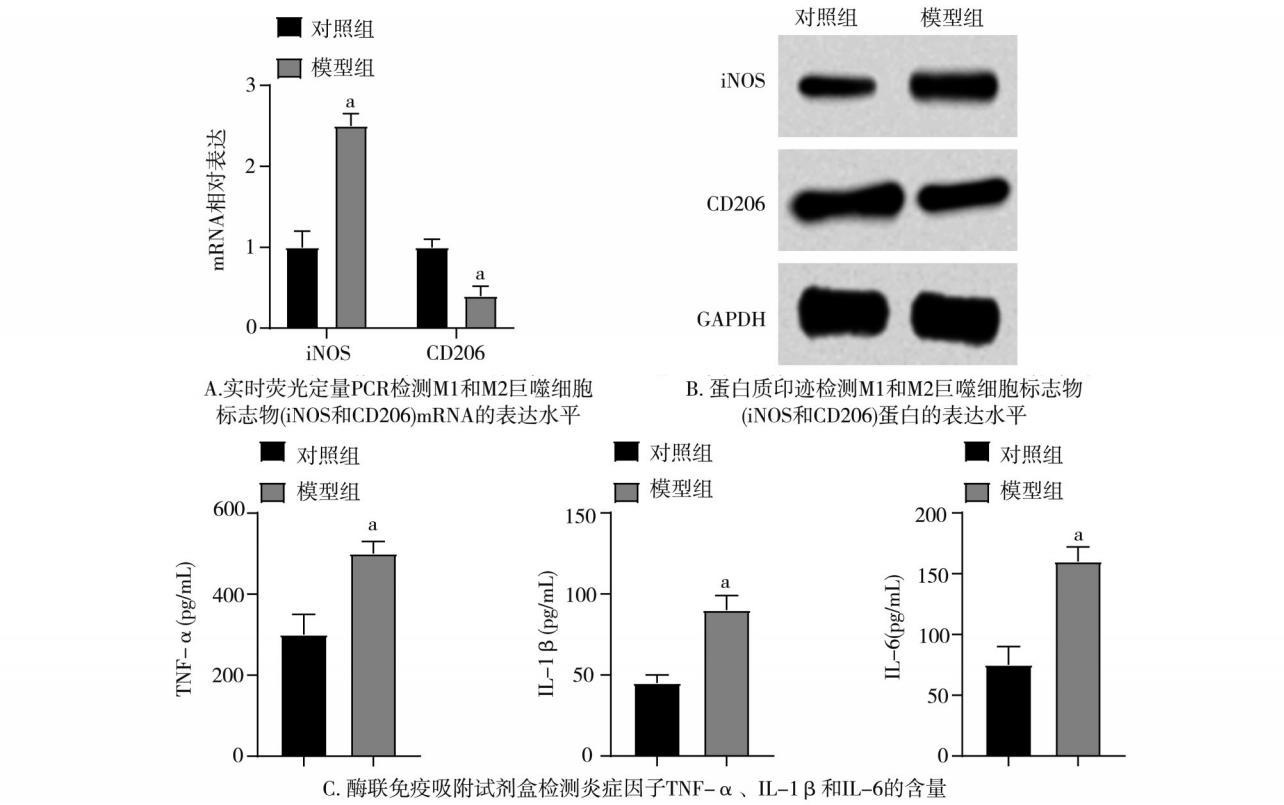


A. 模型组与对照组小鼠的吸气流量峰值　B. 模型组与对照组小鼠的呼气流量峰值　C. 模型组与对照组小鼠的50%潮气量呼气流量

D. 模型组与对照组小鼠的肺组织HE染色病理结构分析（200×）　E. 模型组与对照组小鼠的肺组织马松三色染色纤维化水平分析（200×）

注：n=6；a，与对照组比较，P<0.05

图1　慢性阻塞性肺病小鼠模型成功建立



A.实时荧光定量PCR检测M1和M2巨噬细胞标志物(iNOS和CD206)mRNA的表达水平　B. 蛋白质印迹检测M1和M2巨噬细胞标志物(iNOS和CD206)蛋白的表达水平

C. 酶联免疫吸附试剂盒检测炎症因子TNF-α、IL-1β和IL-6的含量

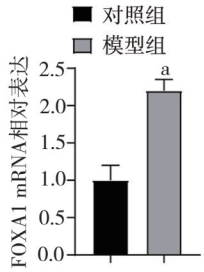
注：n=6；a，与对照组比较，P<0.05

图2　慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中M1巨噬细胞数量增加

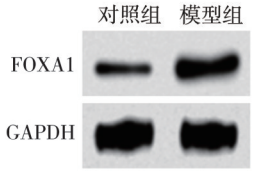
善慢性阻塞性肺病小鼠肺功能和肺组织损伤及纤维化。

2.4　下调FOXA1可以抑制慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中巨噬细胞M1极化

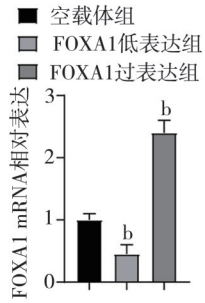
实时荧光定量PCR和蛋白质印迹结果显示，与空载体组相比，FOXA1低表达组小鼠肺组织中iNOS mRNA（t=4.930，P=0.001）和蛋白表达降低，CD206 mRNA（t=11.550，P<0.003）和蛋白表达升高，而FOXA1过表达组小鼠肺组织中iNOS mRNA（t=10.500，P<0.001）和蛋白表达升高，CD206



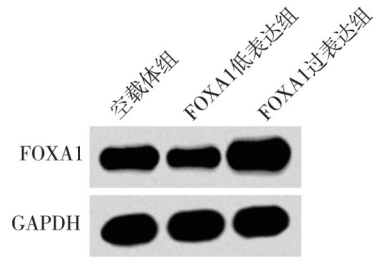
A. 实时荧光定量PCR检测对照组与模型组小鼠肺组织中FOXA1 mRNA的表达水平



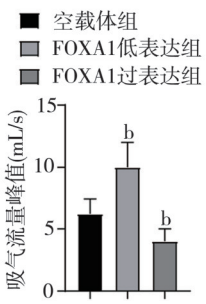
B. 蛋白质印迹检测对照组与模型组小鼠肺组织中FOXA1蛋白的表达水平



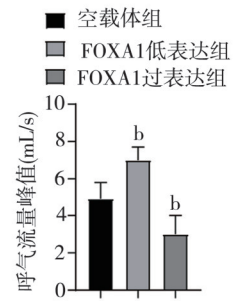
C.实时荧光定量PCR检测FOXA1的敲低或过表达效果



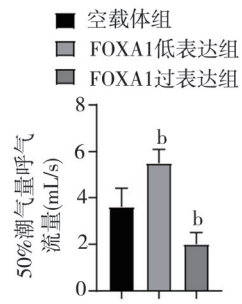
D. 蛋白质印迹检测FOXA1的敲低或过表达效果



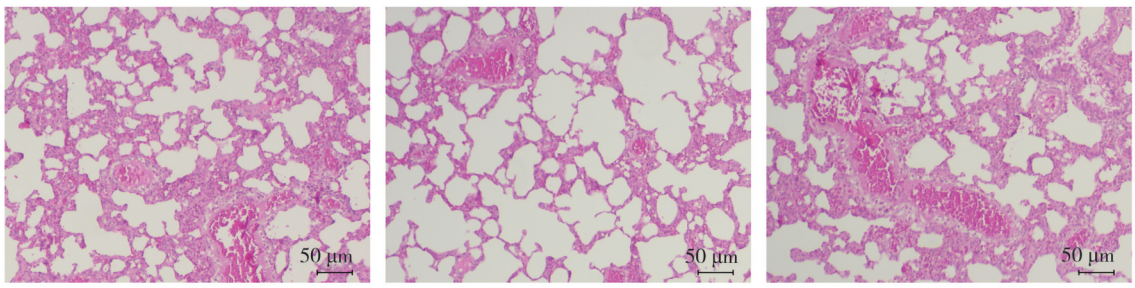
E. FOXA1敲低或过表达对慢性阻塞性肺病小鼠吸气流量峰值对的影响



F. FOXA1敲低或过表达对慢性阻塞性肺病小鼠呼气流量峰值对的影响

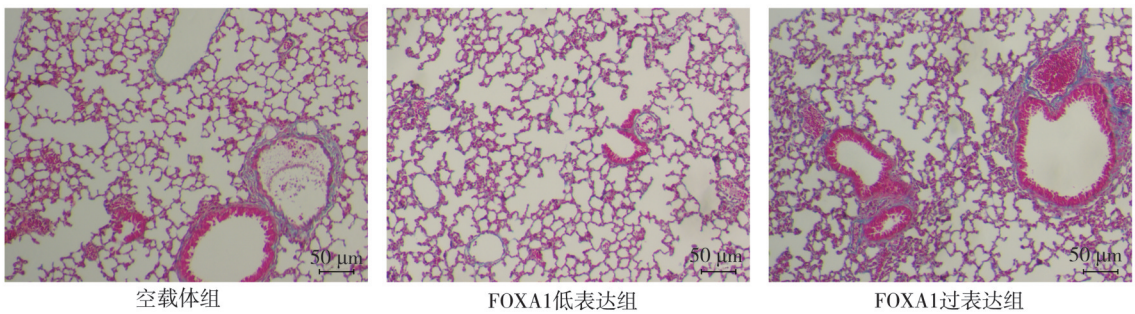


G. FOXA1敲低或过表达对慢性阻塞性肺病小鼠50%潮气量呼气流量的影响



空载体组　FOXA1低表达组　FOXA1过表达组

H. FOXA1敲低或过表达的慢性阻塞性病小鼠肺组织HE染色病理结构分析（200×）



空载体组　FOXA1低表达组　FOXA1过表达组

I. FOXA1敲低或过表达的慢性阻塞性病小鼠肺组织马松三色染色纤维化水平分析（200×）

注：n=6；a，与对照组比较，P<0.05；b，与空载体组比较，P<0.05

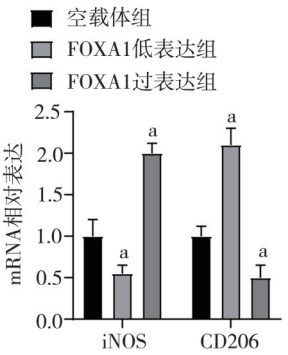
图3　下调FOXA1可以改善慢性阻塞性肺病小鼠肺功能和肺组织损伤及纤维化

mRNA（t=6.376，P<0.003）和蛋白表达降低（图4A、B）。酶联免疫吸附试剂盒检测结果显示，与空载体组相比，FOXA1低表达组小鼠血清TNF-α（t=5.356，P<0.001）、IL-1β（t=5.707，P <0.001）和IL-6（t=7.668，P<0.001）含量降低，而FOXA1过表达组小鼠血清TNF-α（t=3.450，P=0.006）、IL-1β（t=5.959，P<0.001）和IL-6（t=7.473，P<0.001）含量升高（图4C）。这些结果说明，下调FOXA1可以抑制慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中巨噬细胞M1极化。

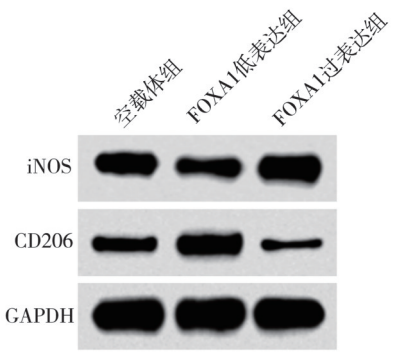
2.5　下调FOXA1可以抑制慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中NF-κB信号通路激活

最后，课题组探究了FOXA1在慢性阻塞性肺病中的下游可能调控机制。通过蛋白质印迹检测NF-κB信号通路相

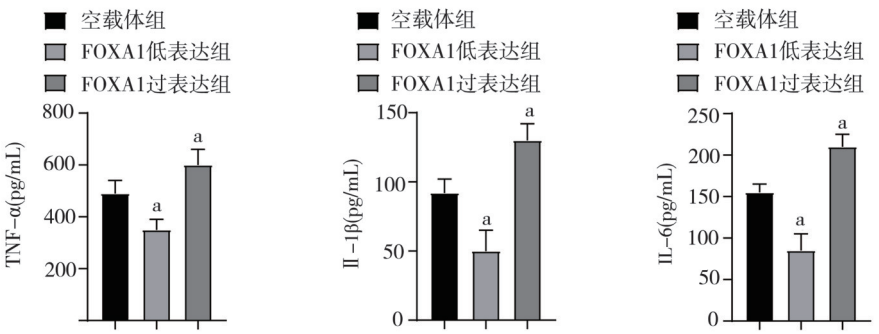
关蛋白表达，结果显示，慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中p-IκBα和p-NF-κB蛋白表达增加（图5A），说明慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中NF-κB信号通路激活。而下调FOXA1后，慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中p-IκBα和p-NF-κB蛋白表达减少；上调FOXA1后，慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中p-IκBα和p-NF-κB蛋白表达增加（图5B）。这些结果说明，下调FOXA1可以抑制慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中NF-κB信号通路激活。



A. 实时荧光定量PCR检测FOXA1敲低或过表达的慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中M1和M2巨噬细胞标志物(iNOS和CD206)mRNA的表达水平



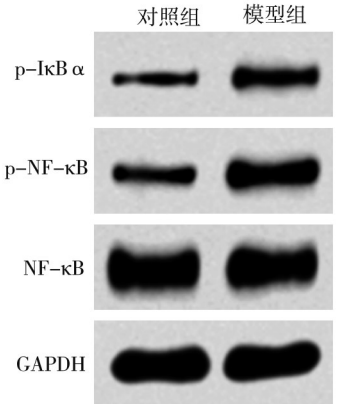
B. 蛋白质印迹检测FOXA1敲低或过表达的慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中M1和M2巨噬细胞标志物(iNOS和CD206)蛋白的表达水平



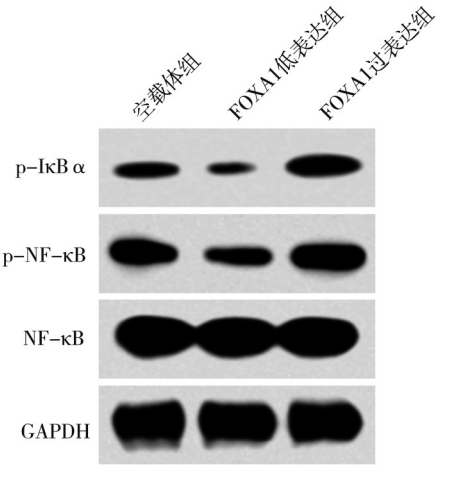
C. 酶联免疫吸附试剂盒检测FOXA1敲低或过表达的慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中炎症因子TNF-α、Ⅱ-1β和IL-6的含量

注：n=6；b，与空载体组比较，P<0.05

图4　下调FOXA1可以抑制慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中巨噬细胞M1极化



A. 蛋白质印迹检测模型组与对照组小鼠肺组织中NF-κB信号通路相关蛋白表达



B. 蛋白质印迹检测空载体组、FOXA1低表达组及FOXA1过表达组小鼠肺组织中NF-κB信号通路相关蛋白表达

注：n=6

图5　下调FOXA1可以抑制慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中NF-κB信号通路激活

3 讨 论

作为一种慢性炎症性疾病，慢性阻塞性肺病每年在世界范围内造成大量死亡[21-22]。目前，在改善重症病例方面已取得进展，但由于慢性阻塞性肺病的发病机制复杂，仍需要寻找可靠的慢性阻塞性肺病治疗靶点。本文构建慢性阻塞性肺病小鼠模型，观察肺组织的病理特征，检测血清炎症因子含量。同时，检测FOXA1在巨噬细胞相关标志物中的作用。

在以前的研究中，许多治疗靶点已被证明可以明显减弱慢性阻塞性肺病的进展。例如，抑制环状RNA XPO1可缓解慢性阻塞性肺病中香烟烟雾引起的炎症[23]。钙蛋白酶抑制剂通过抑制钙蛋白酶/IκBα信号传导改善香烟烟雾诱导的小鼠的炎症[24]。受体相互作用蛋白2（receptor interacting protein 2，RIP2）沉默可能会破坏NF-κB活性以改善慢性阻塞性肺病小鼠的肺组织损伤[25]。已有研究表明，敲低长非编码RNA转移相关肺腺癌转录本1（metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1，MALAT1）通过靶向miR-17-5p/FOXA1轴减轻脂多糖诱导的肺上皮细胞损伤和炎症反应[26]。在本研究中，发现FOXA1在慢性阻塞性肺病小鼠中过表达，并且在下调FOXA1后，慢性阻塞性肺病小鼠肺功能和肺组织损伤及纤维化明显改善，表明FOXA1可以作为慢性阻塞性肺病的潜在治疗靶点。

巨噬细胞在炎症性疾病中起着至关重要的作用[27]。已有多篇研究表明，抑制巨噬细胞M1极化可以改善慢性阻塞性肺病[28-30]。在本研究中，本课题组发现，慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中iNOS表达升高和CD206表达降低，而下调FOXA1逆转了这一现象，表明下调FOXA1可能通过抑制M1巨噬细胞极化和促进M2巨噬细胞极化来抑制慢性阻塞性肺病的发生和发展。

炎症与慢性阻塞性肺病的发生和发展密切相关。肺实质和外周气道的慢性炎症在很大程度上会导致不可逆的气流限制和炎症细胞的增加[31]。TNF-α 和IL-1β是评估慢性阻塞性肺病患者肺功能和炎症的潜在生物标志物[32]。TNF-α通过肿瘤坏死因子受体结合参与应激活化蛋白激酶（stress activated protein kinase，SAPK）/c-Jun氨基末端激酶（c-Jun N-terminal kinase，JNK）通路，引发炎症反应[33]。IL-1β诱导促炎，改变成纤维细胞微环境，损害肺祖细胞功能，导致慢性阻塞性肺病等慢性炎症性疾病[34]。IL-6是全身炎症的关键标志物，主要由巨噬细胞分泌，吸引中性粒细胞，并与慢性阻塞性肺病严重程度和肺气肿进展相关[35]。在本研究中，发现下调FOXA1显著抑制炎症因子产生，进一步验证了FOXA1对慢性阻塞性肺病的靶向治疗作用。此外，还发现，下调FOXA1可以抑制慢性阻塞性肺病小鼠肺组织中p-IκBα和p-NF-κB蛋白表达。这些结果表明下调FOXA1通过直接抑制NF-κB信号通路激活发挥抗炎作用。

本研究存在局限性。首先，本课题组没有进行体外实验验证FOXA1的作用和机制，未来需用香烟烟雾提取物处理肺细胞系进行体外实验以模拟慢性阻塞性肺病状况来解决此局限性；其次，慢性阻塞性肺病模型是通过香烟烟雾暴露建立的，不能完全代表慢性阻塞性肺病的病因，未来需进一步探究FOXA1在其他病因引起的慢性阻塞性肺病中是否具有相同的调节机制。

总而言之，通过体内实验，本课题组发现，FOXA1在慢性阻塞性肺病小鼠中表达上调，下调FOXA1通过抑制NF-κB信号通路激活抑制巨噬细胞M1极化和炎症因子产生，从而缓解慢性阻塞性肺病的发展，为该疾病的预防和治疗提供了新的方向。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 蒋才玉：研究方案设计、实施研究、数据分析、论文撰写；杨雁：研究方案设计、实验技术指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] López-Campos JL，Tan W，Soriano JB. Global burden of COPD[J]. Respirology，2016，21(1)：14-23.

[2] Pauwels RA，Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Lancet，2004，364(9434)：613-620.

[3] Zuo L，He F，Sergakis GG，et al. Interrelated role of cigarette smoking，oxidative stress，and immune response in COPD and corresponding treatments[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol，2014，307(3)：L205-L218.

[4] Miravitlles M，Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD[J]. Respir Res，2017，18(1)：67.

[5] Agustí A，Edwards LD，Rennard SI，et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD：a novel phenotype[J]. PLoS One，2012，7(5)：e37483.

[6] Barnes PJ. Alveolar macrophages in chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Cell Mol Biol(Noisy-le-grand)，2004，50(1)：627-637.

[7] Karadag F，Karul AB，Cildag O，et al. Biomarkers of systemic in-

flammation in stable and exacerbation phases of COPD[J]. Lung, 2008, 186(6): 403-409.

[8] Eapen MS, Hansbro PM, McAlinden K, et al. Abnormal M1/M2 macrophage phenotype profiles in the small airway wall and lumen in smokers and chronic obstructive pulmonary disease(COPD)[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 13392.

[9] Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. $CD8^+$ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(2): 711-717.

[10] Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med, 2004, 350(26): 2645-2653.

[11] Chen J, Wang T, Li XO, et al. DNA of neutrophil extracellular traps promote NF-κB-dependent autoimmunity *via* cGAS/TLR9 in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 163.

[12] Sai XY, Qin C, Zhang ZX, et al. A miRNA-21-mediated PTEN/Akt/NF-κB axis promotes chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2024, 19: 1141-1151.

[13] Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, et al. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications[J]. Gut Liver, 2012, 6(2): 149-171.

[14] Tao LY, Lu XF, Fu ZJ, et al. Tong Sai granule improves AECOPD *via* regulation of MAPK-SIRT1-NF-κB pathway and cellular senescence alleviation[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 314: 116622.

[15] Benoit M, Desnues B, Mege JL. Macrophage polarization in bacterial infections[J]. J Immunol, 2008, 181(6): 3733-3739.

[16] Mohammadi A, Blesso CN, Barreto GE, et al. Macrophage plasticity, polarization and function in response to curcumin, a diet-derived polyphenol, as an immunomodulatory agent[J]. J Nutr Biochem, 2019, 66: 1-16.

[17] Chen YN, Hu MR, Wang L, et al. Macrophage M1/M2 polarization [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090.

[18] Song L, Zhang B, Feng YS, et al. A role for forkhead box A1 in acute lung injury[J]. Inflammation, 2009, 32(5): 322-332.

[19] Mu XY, Wang HR, Li HY. Silencing of long noncoding RNA H19 alleviates pulmonary injury, inflammation, and fibrosis of acute respiratory distress syndrome through regulating the microRNA-423-5p/FOXA1 axis[J]. Exp Lung Res, 2021, 47(4): 183-197.

[20] Cai Q, Chen SR, Zhu YQ, et al. Knockdown of GNL3L alleviates the progression of COPD through inhibiting the ATM/p53 pathway[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2023, 18: 2645-2659.

[21] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2022, 399(10342): 2227-2242.

[22] Duffy SP, Criner GJ. Chronic obstructive pulmonary disease: evaluation and management[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 453-461.

[23] Du Y, Ding Y, Shi TY, et al. Suppression of circXPO1 attenuates cigarette smoke-induced inflammation and cellular senescence of alveolar epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 111: 109086.

[24] Zuo JJ, Hu ZW, Liu T, et al. Calpeptin attenuates cigarette smoke-induced pulmonary inflammation *via* suppressing calpain/IκBα signaling in mice and BEAS-2B cells[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(8): 1199-1209.

[25] Dong JR, Liao WP, Tan LH, et al. Gene silencing of receptor-interacting protein 2 protects against cigarette smoke-induced acute lung injury[J]. Pharmacol Res, 2019, 139: 560-568.

[26] Wei SQ, Wang KW, Huang XM, et al. Knockdown of the lncRNA MALAT1 alleviates lipopolysaccharide-induced A549 cell injury by targeting the miR-17-5p/FOXA1 axis[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2): 2021-2029.

[27] Lee JW, Chun W, Lee HJ, et al. The role of macrophages in the development of acute and chronic inflammatory lung diseases[J]. Cells, 2021, 10(4): 897.

[28] Li NN, Liu Y, Cai JF. LncRNA MIR155HG regulates M1/M2 macrophage polarization in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 109015.

[29] Feng HS, Zhang D, Yin Y, et al. Salidroside ameliorated the pulmonary inflammation induced by cigarette smoke *via* mitigating M1 macrophage polarization by JNK/c-Jun[J]. Phytother Res, 2023, 37(9): 4251-4264.

[30] Xu MM, Kang JY, Wang QY, et al. Melatonin improves influenza virus infection-induced acute exacerbation of COPD by suppressing macrophage M1 polarization and apoptosis[J]. Respir Res, 2024, 25(1): 186.

[31] Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(1): 16-27.

[32] Lin XF, Fan YC, Wang XD, et al. Correlation between tumor necrosis factor-α and interleukin-1β in exhaled breath condensate and pulmonary function[J]. Am J Med Sci, 2017, 354(4): 388-394.

[33] Jiang LH, Li PJ, Wang YQ, et al. Anti-inflammatory effects of acupuncture in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. J Integr Med, 2023, 21(6): 518-527.

[34] Ciminieri C, Woest ME, Reynaert NL, et al. IL-1β induces a pro-inflammatory fibroblast microenvironment that impairs lung progenitors' function[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2023, 68(4): 444-455.

[35] Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(9): 1281-1290.

（收稿：2025-01-13；修回：2025-04-17；录用：2025-04-18）

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

蒋才玉，杨　雁. FOXA1通过激活NF-κB信号通路促进巨噬细胞M1极化加剧慢性阻塞性肺病[J]. 重庆医科大学学报，2026，51(10)：1479-1486.