呼吸危重症 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001156

自噬在肺部炎症性疾病中的研究新进展

段玉珊，刘 琼
（重庆医科大学附属第一医院急诊医学科 & 重症医学科，重庆 400016）

【摘 要】自噬(autophagy)是细胞生物的一种基本特征，具有独特的调控通路，它可以选择性地降解特定的蛋白质、细胞器以及入侵的细菌。一般认为在病理生理状态下，自噬是一种细胞的保护性反应。近期研究发现在某些代谢性疾病、神经退行性病变、感染及免疫等疾病中自噬却发挥不同作用，在某些疾病中，抑制自噬会导致疾病加重，而某些疾病则反之，自噬的激活会导致疾病的发生发展。那么自噬在肺部炎症疾病中有着什么样的作用呢？本文就自噬在肺部炎症性疾病中的研究新进展作一综述。

【关键词】自噬；肺部炎症性疾病；慢性阻塞性肺疾病；哮喘；免疫性肺炎；肺结核；肺癌；急性肺损伤
【中图分类号】R563.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-07-06

Research progress of autophagy in lung inflammatory diseases

Duan Yushan, Liu Qiong
(Department of Emergency and Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Autophagy is a basic feature of cell biology, with a unique regulatory pathway, which can selectively degrade specific proteins, organelles, and invade bacteria. It is generally believed that autophagy is a protective reaction of cells in the pathological and physiological state. Recent studies have shown that in certain metabolic disorders and other neurodegenerative diseases, infection and immunity diseases autophagy play a different role. In certain diseases, inhibition of autophagy can lead to an exacerbation of the disease; and in certain diseases, vice versa, autophagy activation can lead to disease occurrence and development. So what kind of role does autophagy have in lung inflammatory disease? This article reviews the progress in the research of autophagy in lung inflammatory diseases.

【Key words】autophagy; pulmonary inflammatory disease; chronic obstructive pulmonary disease; asthma; immune pneumonia; pulmonary tuberculosis; lung cancer; acute lung injury

在人类疾病的发病机制中炎症、细胞凋亡、分化和增殖等细胞过程起着重要作用[1]。在过去的几年中，自噬成为生物医学和临床医学的研究热点之一。自噬是细胞生物的一种基本特征，有独特的调控通路，曾被认作是一个非选择性的降解过程，但越来越多的研究表明，自噬是一个选择性的降解过程，它可以选择性地降解特定的蛋白质、细胞器以及入侵的细菌等[2]。近年来通过各种体内和体外实验的研究，自噬在各种肺部疾病中的作用正逐步被认识，多数学者认为在病理生理状态下，自噬是一种细胞的保护性反应[3]，但最新研究表明自噬在肺部疾病中却具有多种多样的作用，不同的肺部疾病自噬所发挥的作用不同[4]。本文就自噬在肺部炎症性疾病中的研究进展作综述。

1 概 述

细胞死亡分为程序性细胞死亡和细胞坏死两种方式，其中程序性细胞死亡又具有Ⅰ型(细胞凋亡)和Ⅱ型(自噬性细胞死亡)2 种类型[5]。自噬即自体吞噬，是广泛存在于真核细胞中的细胞内蛋白降解途径。一般认为物质分解代谢存在 2 条途径，即泛素蛋白酶体途径和自噬途径[6]。通常将待降解的蛋白质泛素化标记，并通过蛋白酶体将其分解称为泛素蛋白酶体途径，其作用主要是选择性地降解细胞内短效蛋白质[7]；自

作者介绍：段玉珊，Email：841735693@qq.com，
研究方向：自噬在 ARDS 中的发病机制。
通信作者：刘 琼，Email：liuqiong1966@126.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目(编号：81570069)；重庆市科委基础科学与前沿技术研究资助项目(编号：cstc2016jcyja0005)。
优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170104.0951.002.html (2017-01-04)

噬途径则主要降解细胞内受损细胞器和长效大分子蛋白[8]。因此，自噬在维持机体正常生命活动中起着十分重要的作用。然而，研究发现代谢性疾病、神经退行性病变、感染及免疫等疾病中自噬却发挥不同作用，在某些疾病中，抑制自噬会导致疾病加重；而某些疾病则反之，自噬的激活会导致疾病的发生发展[9]。

2 自噬与肺部炎症性疾病

2.1 自噬在慢性阻塞性肺疾病中发挥保护性作用

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary diseases，COPD）是严重威胁人类健康的一种肺部疾病，其主要病理生理改变是小气道重构、慢性炎细胞浸润和杯状细胞增生[10]。Inoue 等[11]发现选择性敲除小鼠的自噬相关基因 7（atg-7）将导致小鼠气道上皮细胞肿胀、粗面内质网丢失、纤毛脱落以及线粒体变形等严重的功能障碍，其中上皮细胞肿胀与肺部炎症性疾病的发生发展密切相关。又有研究发现，抑制自噬可增加 P62 及泛素蛋白积累，进而加速细胞衰亡并刺激白介素-8（interleukin-8，IL-8）的分泌；相反，激活自噬则可减少 P62 及泛素蛋白积累，从而抑制细胞衰老。因而在COPD 患者中，自噬不足可引起清除包含泛素蛋白在内的受损蛋白不足并加速细胞的衰亡[12]。最新研究发现，自噬蛋白LC3 缺乏会引起香烟中有害物质促进 IL-8 分泌，进而诱导肺上皮细胞死亡，促进 COPD 的发生发展[13]，可见目前研究结果倾向于 COPD 的自噬是一种保护作用。

2.2 自噬参与活化哮喘的气道炎性反应

哮喘是最常见的气道炎症性疾病，发病机制复杂，诸如遗传倾向、呼吸道病毒感染、炎症-免疫失衡等都可能参与哮喘的发病过程。目前，气道炎症是公认的哮喘发病机制，辅助性 T 细胞 2（T helper cells，Th2）优势应答介导的嗜酸性粒细胞气道炎性反应是支气管哮喘的基本特征之一[14]。正常情况下 Th1/Th2 处于平衡状态，而哮喘发病时 Th2 细胞异常增加，产生 IL-4、IL-5、IL-13 等大量细胞因子，而如 γ 干扰素（IFN-γ）、IL-12 等 Th1 类细胞因子则分泌减少。在大量动物模型和哮喘患者的组织中均证实 Th2 增多是导致哮喘气道炎症的重要机制，而自噬对 Th2 型免疫反应起重要作用，同时也影响病原体的存活[15]。从组织学角度看，活性氧化物（ROS）在细胞生存中至关重要，但是产生过度或长期接触ROS 又会对健康造成严重威胁[16]，过多活性氧的产生被认为在哮喘的发病机制中发挥关键作用，ROS 水平高低与哮喘疾病的严重程度呈正相关。研究发现：自噬诱导的活性氧能够清除氧化蛋白质和细胞器减少组织损伤[17]。可见，自噬参与哮喘炎症活化的过程，并发挥重要生物学作用。

2.3 自噬参与免疫性肺炎的进程

自噬是迄今发现唯一的可降解细胞器和较大蛋白质聚集物的细胞降解过程。研究发现一些免疫细胞因子可诱导自噬发生，如 IFN-γ 可诱导自噬从而抵御结核分枝杆菌等特殊病原菌；在巨噬细胞中，IFN-γ 可促进自噬泡吞噬病原菌并与溶酶体融合，增强对其胞内细菌的杀伤力[18]；在血管平滑肌细胞中，肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）可通过激活 JNK 通路和抑制 Akt，上调 LC3 蛋白和 Beclin1 基因的表达促进自噬[19]。自噬除了参与细胞固有免疫，也在维持免疫系统的稳定和抗原呈递等适应性免疫中发挥重要作用。比如一些自噬蛋白（如自噬蛋白 5）在维持 B 细胞和 T 细胞数量及成熟方面起着重要作用，而在抗原呈递中，自噬可通过传递内源性抗原使 $CD4^+$T 细胞能够识别并杀伤相应特异性抗原，抑制免疫性疾病的发生发展[20]。尽管自噬在机体免疫性疾病的相关机制尚不明确，但在很多研究中发现自噬蛋白在参与宿主细胞清除侵入病原体的过程中起着重要作用，因此，自噬在相关免疫性疾病、免疫性肺炎中的作用也将会逐步被揭示。

2.4 自噬在肺结核 MTB 感染中的作用

结核分枝杆菌（*Mycobacterium tuberculosis*，MTB）是结核的致病病原菌，具有发病率高、传染性强和根治率低等特征。研究发现，结核分枝杆菌可躲避巨噬细胞吞噬，阻碍吞噬体合成使其在机体内长期生存，同时 MTB 还可利用多种方式从吞噬体中逃脱避免被杀灭[21]。研究证实 MTB 可通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白依赖的 Wnt/SHH 信号通路抑制 γ 干扰素介导的自噬[22]，而自噬作为固有免疫，在抗 MTB 感染的免疫应答，包括传递 Toll 样受体等固有免疫受体信号、协同细胞因子发挥防御作用、调节免疫相关 GTP 酶途径、增强抗原提呈以及影响 T 细胞的稳态等过程中发挥着不可或缺的作用[23]。此外，细胞因子如 Th1 细胞因子 IFN-γ、TNF-α 和 IL-12 等在宿主防御 MTB 中发挥重要作用[24]。动物实验研究发现，IFN-γ 可诱导一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，NOS2）产生 NO 抑制 MTB，同时还可激活自噬来克服结核分枝杆菌引起吞噬体的成熟障碍[25]。TNF-α 可通过阻断蛋白激酶 B 导致 mTOR 的失活从而增加细胞自噬水平，杀灭 MTB[26]。近期研究发现 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-13 可抑制 NO 产生，抑制巨噬细胞对 MTB 的灭杀，它们亦可拮抗自噬对 MTB 的杀灭作用[27]。近期也有一些研究发现维生素 D3 能够诱导自噬的增加，杀灭结核分枝杆菌[28]。可见 Th1 细胞因子活化自噬，而 Th2 细胞因子抑制自噬，这些均是机体防御 MTB 的分子机制。从上述研究结果中可以发现，自噬在 MTB 感染中具有复杂的生物学作用。

2.5 自噬蛋白可能是急性肺损伤的一个潜在治疗靶点

急性肺损伤主要是以非心源性顽固性低氧血症和呼吸窘迫为主要表现的一种临床综合征[29]，以往临床上对于重度急性肺损伤 ARDS 患者常给予高浓度吸氧，但暴露于高氧环境中时间过长，可导致机体出现“氧中毒”从而加重肺损伤。文献报道，高氧模型中一氧化碳（CO）可上调肺泡细胞、支气管上皮细胞中的自噬蛋白（LC3B）表达，此时上皮细胞中自

噬小体形成增多，显示 LC3B 在 CO 发挥的细胞保护性作用中扮演重要角色[30]，这可能与 LC3B 参与构成维持细胞动态平衡的信号网络，决定细胞存活或死亡有关。可见，自噬蛋白 LC3B 可被视作一个急性肺损伤潜在的治疗靶点[31]，当然自噬在其他类型急性肺损伤中的作用还有待进一步研究。

2.6 自噬在肺癌中具有双重效应

肺癌是一种严重威胁人类健康的肺部疾病，发病率居高不下。目前肺癌亦被看作一种非可控性炎症，大量研究发现肿瘤的增殖、凋亡信号途径与自噬信号途径相互交错影响。在敲除抑癌基因（Beclin1）[32]的小鼠表现出淋巴瘤、肝癌、肺癌等原发恶性肿瘤的高发状态，其中 Beclin1 基因在抑制肺癌的发生机制中主要与 Bcl-2 相互作用激发自噬导致肺癌细胞死亡[33]。这暗示自噬的增加可导致肺癌细胞死亡。然而也有相关研究发现自噬不仅可以抑制肿瘤的发生发展，有时也可促进肿瘤的进展，这种双重效应在某些特定因素下可互相转化。一方面，自噬通过对细胞内大分子物质和细胞器的再循环以发挥维持肿瘤细胞自身能量平衡的作用。另一方面，自噬又具潜在促进肿瘤细胞生长的作用。目前鉴于多数研究表明自噬在多种肿瘤细胞中发挥抗癌作用[34]，多数学者认为自噬将可能成为治疗肺癌的新型手段。

3 结 论

综上所述，自噬与慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺结核、免疫性肺炎、肺癌等多种肺部炎症性疾病的发生发展密切相关，而且越来越多的研究表明自噬在各种肺部炎症性疾病的发病机制中起着不同作用，它可以是保护性的，也可以是损害性的。自噬的主要功能是清除有害蛋白质、受损细胞器、细菌、病毒等，恰当激活的自噬所形成的自噬体与溶酶体之间能够实现良好转化，此时自噬可以促进细胞存活，反之则促进细胞死亡。鉴于自噬与肺部炎症性疾病存在密切联系，在临床诊治中，如何去检测自噬呢？一般情况下采用LC3II/LCI 蛋白的比值或 P62 蛋白水平来表示机体自噬水平高低。就肺部炎症性疾病方面，目前大多文献以研究肺部肿瘤、肺结核、肺炎居多，通常采用肺组织活检或提取肺上皮细胞、肺肿瘤细胞来检测其自噬水平，这些方法常常为有创操作，不可避免会给患者带来相应的并发症，而目前尚未有文献发现其他更有效的检测手段。随着人类对自噬的进一步认识以及检测手段的提高，未来将会有更好的无创手段或自噬指标来弥补目前的缺陷。

在治疗方面，目前是否有相应措施来调节机体自噬水平，从而达到治疗肺部炎症性疾病的目的呢？有研究发现，在 mTOR 信号通路调节自噬主要依靠 TORC1 和 TORC2 两种复合物[35]，经典的雷帕霉素及其类似物通过抑制 mTORC1 促进自噬[36-37]，而最近发现一种名为 Torin1 的化合物则通过直接抑制 mTORC1 和 mTORC2 促进自噬，较雷帕霉素所促进的自噬水平更高、特异性更强[38]。此外，细胞内钙离子水平的高低也可影响自噬，细胞内 Ca^{2+}水平升高，可通过激活裂解自噬基因 Atg5 抑制细胞自噬，一些学者认为常用的钙离子受体阻滞剂不仅可以用于高血压患者，也可以在某些肺部炎症性疾病中通过降低机体自噬达到治疗的目的[39-40]。总体来讲，虽然临床上有某些药物可调节自噬，但在许多情况下，这些药物所调节的自噬在临床治疗中仍未获得确切的效果。考虑到促进有效自噬体的形成、清除细胞碎片、损坏的蛋白质或细胞器在维持机体平衡中有着重要意义，因而阐明各种自噬通路在肺部疾病的发生发展机制，如选择性自噬、分子伴侣介导的自噬、微自噬等将可为治疗手段的开发提供新的靶点和思路。近年来一些特异性的新型自噬调节剂能改善肺部炎症性疾病的预后，在免疫调节、肿瘤方面已经为自噬在肺部炎症性疾病的治疗做出了一些尝试，但其具体治疗效果还有待于临床实验的进一步证实[41]。

参 考 文 献

[1] Ryter SW, Cloonan SM, Choi AM. Autophagy: a critical regulator of cellular metabolism and homeostasis[J]. Mol Cells, 2013, 36(1): 7-16.

[2] Mizumura K, Cloonan SM, Haspel JA, et al. The emerging importance of autophagy in pulmonary diseases[J]. Chest, 2012, 142(5): 1289-1299.

[3] Ryter SW, Choi AM. Autophagy in the Lung[J]. Proc Am Thorac Soc, 2010, 7(1): 13-21.

[4] Klionsky DJ, Abdalla FC, Abeliovich H, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy[J]. Autophagy, 2012, 8(4): 445-544.

[5] Bursch W. The autophagosomal lysosomal compartment in programmed cell death[J]. Cell Death Differ, 2001, 8(6): 569-581.

[6] Hussey S, Terebiznik MR, Jones NL. Autophagy: healthy eating and self-digestion for gastroenterologists[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2008, 46(5): 496-506.

[7] Hurley JH, Schulman BA. Atomistic autophagy: the structures of cellular self-digestion[J]. Cell, 2014, 157(5): 300-311.

[8] Gomes LC, Dikic I. Autophagy in antimicrobial immunity[J]. Mol Cell, 2014, 54(2): 224-233.

[9] Rubinsztein DC, Codogno P, Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(9): 709-730.

[10] Macnee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Chest Med, 2007, 28(3): 479-513.

[11] Inoue D, Kubo H, Taguchi K, et al. Inducible disruption of autophagy in the lung causes airway hyper-responsiveness[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 405(1): 13-18.

[12] Fujii S, Hara H, Araya J, et al. Insufficient autophagy promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary

disease[J]. Oncoimmunology,2012,1(5):630-641.

[13] Ryter SW,Lee SJ,Choi AM. Autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease[J]. Expert Rev Respir Med,2010,4(5):573-584.

[14] Holgate ST. Pathogenesis of asthma[J]. Clin Exp Allergy,2008,38(6):872-897.

[15] Sabroe I,Parker LC,Dockrell DH,et al. Targeting the networks that underpin contiguous immunity in asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med,2007,175(4):306-311.

[16] Horvath I,Donnelly LE,Kiss A,et al. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma[J]. Am J Respir Crit Care Med,1998,158(4):1042-1046.

[17] Poon AH,Chouiali F,Tse SM,et al. Genetic and histological evidence for autophagy in asthma pathogenesis[J]. J Allergy Clin Immunol,2012,129(2):569-571.

[18] Zhou XJ,Zang H. Autophagy in immunity:implications in etiology of autoimmune/autoinflammatory diseases[J]. Autophagy,2012,8(9):1286-1299.

[19] Deretic V. Autophagy in immunity and cell-autonomous defense against intracellular microbes[J]. Immunol Rev,2011,240(1):92-104.

[20] Pyo JO,Yoo SM,Ahh HH,et al. Overexpression of Atg5 in mice activates autophagy and extends lifespan[J]. Nat Commun,2013,4:2300.

[21] Pareja ME,Colombo MI. Autophagic clearance of bacterial pathogens:molecular recognition of intracellular microorganisms[J]. Front Cell Infect Microbiol,2013,3:54.

[22] Holla S,Kurowska-Stolarska M,Bayry J. Selective inhibition of IFNG-induced autophagy by miR155- and miR31-responsive WNT5A and SHH signaling[J]. Autophagy,2014,10(2):311-330.

[23] Wong PM,Puente C,Ganley IG,et al. The ULK1 complex:sensing nutrient signals for autophagy activation[J]. Autophagy,2013,9(2):124-137.

[24] Ni Cheallaigh C,Keane J,Lavelle EC,et al. Autophagy in the immune response to tuberculosis:clinical perspectives[J]. Clin Exp Immunol,2011,164(3):291-300.

[25] Bhattacharya B,Chatterjee S,Devine WG,et al. Fine-tuning of macrophage activation using synthetic rocaglate derivatives[J]. Sci Rep,2016,18(6):24409.

[26] Yu X,Li C,Hong W,et al. Autophagy during Mycobacterium tuberculosis infection and implications for future tuberculosis medications [J]. Cell Signal,2013,25(5):1272-1278.

[27] Ghadimi D,de Vrese M,Heller KJ,et al. Lactic acid bacteria enhance autophagic ability of mononuclear phagocytes by increasing Th1 autophagy-promoting cytokine(IFN-gamma) and nitric oxide(NO), levels and reducing Th2 autophagy-restraining cytokines(IL-4 andIL-13) in response to Mycobacterium tuberculosis antigen[J]. Int Immunopharmacol,2010,10(6):694-706.

[28] Campbell GR,Spector SA. Vitamin Dinhibits human immunodeficiency virus Type 1 and *Mycobacterium tuberculosis* infection in macrophages through the Induction of autophagy[J]. PLoS Pathog,2012,8(5):e1002689.

[29] Tanaka A,Jin Y,Lee SJ,et al. Hyperoxia-induced LC3B interacts with the Fas apoptotic pathway in epithelial cell death[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2012,46(4):507-514.

[30] Jin Y,Tanaka A,Choi AM,et al. Autophagic proteins:new facets of the oxygen paradox[J]. Autophagy,2012,8(3):426-828.

[31] Monick MM,Powers LS,Walters K,et al. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages[J]. J Immunol,2010,185(9):5425-5435.

[32] Liang XH,Jackson S,Seaman M,et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1[J]. Nature,1999,402(6762):672-676.

[33] Qu X,Yu J,Bhagat G,et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene[J]. J Clin Invest,2003,112(12):1809-1820.

[34] Hait WN,Jin S,Yang JM. A matter of life or death(or both):understanding autophagy in caner[J]. Clin Cancer Res,2006,12(7 Pt 1):1961-1965.

[35] Ravikumar B,Sarkar S,Davies JE,et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology[J]. Physiol Rev,2010,90(4):1383-1435.

[36] Ravikumar B,Duden R,Rubinsztein DC. Aggregate-prone proteins with polyglutamine and polyalanine expansions are degraded by autophagy[J]. Hum Mol Genet,2002,11(9):1107-1117.

[37] Ravikumar B,Vacher C,Berger Z,et al. Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease[J]. Nat Genet,2004,36(6):585-595.

[38] Thoreen CC,Kang SA,Chang JW,et al. An ATP-competitive mammalian target of rapamycin inhibitor reveals rapamycin-resistant functions of mTORC1[J]. J Biol Chem,2009,284(12):8023-8032.

[39] Ravikumar B,Sarkar S,Davies JE,et al. Regulation of mammalian autophagy in physiology and pathophysiology[J]. Physiol Rev,2010,90(4):1383-1435.

[40] Rubinsztein DC,Codogno P,Levine B. Autophagy modulation as a potential therapeutic target for diverse diseases[J]. Nat Rev Drug,2012,11(9):709-730.

[41] Nakahira K,Choi AM. Autophagy:a potential therapeutic target in lung diseases[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2013,305(2):L93-L107.

（责任编辑：冉明会）