

炎症细胞在慢性阻塞性肺疾病和肺癌免疫发病机制中作用的研究进展

陈云波¹ 罗维贵²

1. 右江民族医学院, 中国·广西 百色 533000

2. 右江民族医学院附属医院, 中国·广西 百色 533000

摘要:慢性阻塞性肺疾病(COPD)和肺癌是相关疾病,非小细胞肺癌的发病率和死亡风险都因COPD的存在而增加。COPD常伴有慢性病,在COPD众多慢性并发症中,肺癌是最重要的死亡原因之一。基因表达和遗传易感性、表观遗传学、吸烟、上皮间充质转化、慢性炎症和氧化应激损伤等因素是这两种疾病的共同诱发因素。异常的炎症免疫反应在这两种疾病的发生和发展中都起着作用。在免疫应答过程中,肿瘤微环境逐渐生成,有利于血管生成和免疫抑制,最终由肿瘤细胞逃避免疫形成肿瘤。论文就COPD合并肺癌的异常免疫反应做一综述。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;肺癌;巨噬细胞;中性粒细胞;淋巴细胞;免疫机制

Research Progress on the Role of Inflammatory Cells in the Immunopathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer

Yunbo Chen¹ Weigui Luo²

1. Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, Guangxi, 533000, China

2. Affiliated Hospital of Youjiang University of Ethnic Medicine, Baise, Guangxi, 533000, China

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer are related diseases. The incidence rate and death risk of non-small cell lung cancer are increased due to the presence of COPD. COPD is often accompanied by chronic diseases, and among the many chronic complications of COPD, lung cancer is one of the most important causes of death. Gene expression and genetic susceptibility, epigenetics, smoking, epithelial mesenchymal transition, chronic inflammation, and oxidative stress damage are common triggering factors for these two diseases. Abnormal inflammatory immune responses play a role in the occurrence and development of both diseases. During the immune response, the tumor microenvironment gradually forms, which is conducive to angiogenesis and immune suppression, ultimately leading to tumor cells evading the immune system and forming tumors. This paper provides a review of abnormal immune responses in COPD combined with lung cancer.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; lung cancer; macrophages; neutrophils; lymphocytes; immune mechanism

0 前言

肺癌和慢性肺病是目前世界上两大主要死亡原因。两种疾病的发病率和死亡率均呈现出逐年上升的趋势,其发病机制异常复杂,同时这些机制之间相互交织、互为因果。COPD目前被视为独立于吸烟之外可以导致肺癌的另一项危险因素^[1],近期研究^[2]显示,COPD的存在对肺癌的免疫微环境产生显著影响。此外,免疫治疗在COPD合并肺癌患者的治疗中显示出一定的疗效,这进一步表明COPD微环境中的免疫状态对肺癌的形成、进展及预后具有重要影响。近年来,免疫治疗在众多疾病中的显著疗效使免疫异常在疾病发病过程中的作用备受瞩目。特别是在肿瘤领域,肿瘤浸润免疫细胞和免疫检查点对于肿瘤的发生、进展以及患者的生存预后具有举足轻重的作用^[3]。对肺癌合并COPD患者的免疫状态进行深入理解,将有助于我们为这一特殊患者群

体制定更具针对性的个体化治疗方案。

1 巨噬细胞

慢性阻塞性肺疾病和肺癌患者的气道,经过巨噬细胞、CD4+T细胞、CD8+T细胞、树突状细胞、B淋巴细胞和中性粒细胞的聚集与激活,存在由环氧化酶-2等多种细胞因子和酶引发的慢性炎症。这种原肿瘤炎症微环境在COPD与肺癌之间建立了联系。例如,微循环障碍核因子- κ B(NF- κ B)活性增强导致肺组织炎症和促肿瘤作用^[4],巨噬细胞通过NF- κ B/蛋白磷酸酶2A的催化亚基正反馈回路促进肺癌的转移和生长^[5]。巨噬细胞可以被肿瘤衍生的可溶性分子激活并极化为肿瘤相关巨噬细胞(TAM),从而促进肿瘤的进展和转移^[6]。TAM分为M1型和M2型^[7]。M1型参与辅助性Th1细胞对感染的应答和抑制肺癌生长,M2型

加速肿瘤微环境的重塑而促进肿瘤的生存、发展和转移。有研究报道,肺功能正常的吸烟者和 COPD 患者的肺泡区和管腔区内巨噬细胞的数量均有所增加,尤以 M2 型为主导。M2 型的增加是由于 Th2 细胞因子如白细胞介素 -4、趋化因子 CCL22 等^[8]。有趣的是,在 TAM 中也以 M2 型为主,这显示出 COPD 患者的巨噬细胞发生了极化现象,可能促进肿瘤的发展。并且巨噬细胞的亚型与患者预后有关^[9]。然而,进一步的研究表明,巨噬细胞在 COPD 中具有更详细的特征。研究人员对人大气道组织、支气管肺泡灌洗液、实验性 COPD 小鼠模型进行了综合研究,发现在吸烟者和 COPD 患者的小气道中 M1 增多, M2 减少^[8],同时,支气管肺泡灌洗液细胞因子偏向 M2 表型。因此,针对 COPD 患者的巨噬细胞表型进行细胞因子水平治疗具有潜在的临床应用价值。在肺癌的治疗领域,有三条可能的途径被认为能够有效抑制肺癌的进展。首先,通过改变 TAM 的表型,我们可能能够引导其从促进肿瘤发展的状态转变为抑制肿瘤进展的状态。其次,阻止 TAM 的募集也是一个潜在的治疗策略,这可以通过阻止其在肿瘤微环境中的聚集,从而削弱其对肿瘤生长的促进作用。最后,耗竭 TAM 也是一种可能的治疗方法,通过减少或消除 TAM 的数量,我们可以削弱其对肺癌生长的推动作用。这些途径的进一步研究和开发有望为肺癌治疗提供新的策略和手段^[10]。

2 中性粒细胞

COPD 通过招募中性粒细胞释放蛋白酶诱导气道损伤并激活由免疫细胞介导的适应性免疫。中性粒细胞是微环境中最丰富的骨髓细胞亚型,基于对转化生长因子 - β 极化中性粒细胞支持肿瘤生长的观察,肿瘤相关中性粒细胞分为 N1 型和 N2 型。虽然中性粒细胞可能同时发挥肿瘤和抗肿瘤的功能,但普遍的观点是它们可以排除 T 细胞的进入,从而促进肿瘤的进展。例如在癌症免疫治疗中中性粒细胞发挥的作用不是同质的,成功的免疫治疗会急剧增加肿瘤中性粒细胞的数量^[11]。Pfirschke C 等^[12]通过肺腺癌小鼠实验证明肿瘤相关中性粒细胞,可以通过唤醒休眠的肿瘤细胞,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移来促进肿瘤的生长。一些作者认为,除了中性粒细胞丰度外,中性粒细胞在肿瘤内的特定位置与预后有关。Sody 等人使用小鼠中性粒细胞运输模型发现,中性粒细胞根据其在肿瘤内或肿瘤周围区域的定位表现出不同的迁移模式^[13]。我们小组发现中性粒细胞含量与 CD8+t 细胞含量之间存在很强的负相关^[14]。RKARGL 等^[15]在非小细胞肺癌患者中,当发现存在低中性粒细胞浸润情况时,其产生干扰素 - γ 的 T 淋巴细胞信号通路呈现增强趋势,同时 CD8+T 细胞的数量也有所增加,可以提高免疫治疗在非小细胞肺癌中的疗效。同时,中性粒细胞含量比其他免疫细胞群更能预测死亡率,特别是在肺腺癌中^[16]。调节中性粒细胞向肿瘤的迁移是一种有吸引力的治疗方法。

趋化因子受体 2 通路在控制中性粒细胞向肿瘤募集中起主要作用,使用趋化因子受体 2 抑制剂治疗非小细胞肺癌的 II 期临床试验正在进行^[17]。肺癌通过自分泌或旁分泌产生粒细胞集落刺激分子 (G-CSF),可触发 Janus 酪氨酸激酶 - 信号转导和转录激活因子 3 信号通路,导致非小细胞肺癌发生上皮 - 间质转化^[18]。此外,G-CSF 可能在肿瘤微环境中作为旁分泌因子,通过募集未成熟和成熟的中性粒细胞作为髓源性抑制细胞,反过来加强肿瘤微环境的免疫抑制环境^[19]。用抗 G-CSF 抗体消融 G-CSF 可阻止中性粒细胞在血液循环中的积累。

3 B 淋巴细胞

B 细胞除了产生抗体外,还作为抗原呈递细胞向 T 细胞提供共刺激信号,也作为调节性 B 细胞负责免疫稳态。B 细胞分为 B1 和 B2 细胞,B1 细胞起到杀灭细菌的作用; B2 细胞参与体液免疫和免疫调节功能。Hong X 等^[20]发现,COPD 患者在急性加重期,外周血中 B 细胞的数量会出现降低,导致患者的体液免疫功能减弱。因此,患者在这一阶段抗感染能力会下降。国外有研究报道在 COPD 患者的支气管活检标本中,B 细胞的数量有所增加^[21],由此推测 B 细胞的降低可能与 B 细胞转移到肺组织有关; Patel A J^[22]的研究表明,香烟烟雾能够刺激肺组织中 B 细胞数量的增长,这种增长可能与 B 细胞激活因子的增加有关。值得注意的是,B 细胞数量的减少与气流受限存在一定的关联。在体液免疫方面,滤泡 B 细胞的低密度可以识别生存率低的高风险患者。CD20 缺失是继发性实体瘤恶性肿瘤发展的独立危险因素^[23];而 CD19+IL-10+B 细胞却与 CD25+ 调节性 T 细胞表达和晚期临床分期呈正相关。B 细胞的抗肿瘤和促肿瘤的平衡由调节性 B 细胞来调控,B 细胞稳态和极性在很大程度上取决于肿瘤内的炎症程度,组织缺氧、肿瘤内血管、细胞因子环境和细胞浸润等因素。B 细胞在体液免疫中占据重要地位,其主要功能是通过分泌抗体来发挥免疫效应。然而,根据最新研究,B 细胞也可能诱导非保护性的体液免疫反应,并有可能通过减弱体内的 CD4+ 和 CD8+T 细胞反应来促进癌细胞的转移^[24]。李冯洋^[25]研究揭示,源自小鼠肺癌细胞的外泌体具有诱导肺部 B 细胞聚集的能力,这一现象可能与 T 细胞反应的减弱有关。在注射 miR-3473b 抑制剂后,肺部 B 细胞的聚集情况得到了显著缓解。这一发现表明,通过抑制小鼠肺癌细胞来源的外泌体中的 miR-3473b 表达,可以有效地减少 B 细胞在肺部的聚集,从而可能提高癌症免疫治疗的疗效。

4 T 淋巴细胞

在 COPD 患者气道和肺泡腔中,CD4+T 细胞数量随气流受限和肺气肿分期显著增加^[26]。经典辅助 T 细胞亚型分成 Th1 和 Th2,与健康个体相比,COPD 患者 Th1 和 Th2 细胞均增加。73 名非小细胞肺癌患者的队列研究,其中 50

例患有 COPD, 评估了匹配病例中 COPD 免疫细胞含量和非小细胞肺癌免疫细胞含量之间的关系。两种疾病之间的免疫细胞组成相关性与 Th1 细胞相关性最强^[2]。即 COPD 患者在 COPD 影响的肺组织中表现出强大的 Th1 介导的免疫。合并患者生存期延长, 一部分 COPD 患者中存在 Th1 免疫增强可能是原因, 因为“干扰素- γ ”的存在最近被证明可以预测良好的抗 pd1 治疗反应^[27]。Th1 细胞比例的增加增强了抗肿瘤免疫反应, 而 Th2 细胞比例的增加下调了抗肿瘤免疫反应^[28]。

Th17 细胞驱动促炎反应, 而调节性 T 细胞 (Tregs) 执行抗炎作用^[29]。沙正凯^[30]的研究证实: COPD 合并非小细胞肺癌患者, 以及仅患有非小细胞肺癌患者的血清样本中, Th17 细胞相关因子的表达水平均与健康对照组相比呈现出显著增高的趋势。有证据表明, 这些细胞也可能自相矛盾地有助于抗肿瘤免疫。Th17 细胞不具备直接杀伤肿瘤细胞的能力, 但通过激活肿瘤细胞、促进 T 细胞向肿瘤区域的迁移以及激发 CD8+ T 细胞的杀伤作用, 间接发挥其抗肿瘤免疫效应^[26]。Treg 细胞, 对效应性 T 细胞和 B 细胞的功能进行调控, 从而实现免疫抑制的生物学作用。在此过程中, 叉头翼螺旋转录因子 3 (Foxp3+) 作为其特异性转录因子, 起到了至关重要的作用。近期研究^[31]表明, Foxp3+ Tregs 的肿瘤基质浸润是非小细胞肺癌早期进展的标志, 且其高表达与较差的预后相关。经过多项严谨的科学研究^[32]发现 Treg/Th17 的失衡与肿瘤的发生、发展具有密切的关联。Chandnani N 等^[33]研究指出, 非小细胞肺癌患者外周血中 Th17 和 Treg 细胞数量呈现上升趋势, 同时伴随 Foxp3 和视黄酸受体相关孤儿受体 γt (ROR γt) 的表达上调。在促炎细胞因子和低浓度转化生长因子- β 的环境下, ROR γt 的表达进一步增强, 而 Foxp3 的表达及功能则受到一定限制, 从而导致 Th17/Treg 之间的平衡被打破。进而在肺癌的发生和发展过程中起到关键性作用。

CD8+ 细胞具有直接的抗肿瘤细胞毒性。由于长期暴露于持续性抗原或慢性炎症, CD8+T 细胞表现出免疫激活和衰竭的特征 (高程序性死亡受体 (PD-1), 低干扰素- γ 产生)^[34]。在肿瘤免疫中, CD8+ 细胞在识别组织相容性复合体 I 类分子呈递的肿瘤抗原后被激活, 诱导肿瘤细胞上程序性死亡受体-配体 1 (PD-L1) 的表达, 从而触发 PD-1/PD-L1 轴的抑制^[35]。通过对合并和不合并 COPD 的非小细胞肺癌患者的组织分析, Biton 等发现 COPD 的严重程度与肿瘤浸润 CD8+T 细胞缺失呈正相关, 因为在合并 COPD 的非小细胞肺癌患者的 CD8+ 细胞中 PD-1 和 t 细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域 3 (TIM3) 的表达增强^[36]。PD-1 和 TIM3 作为诱导 t 细胞耗损的抑制性受体, 也被认为是非小细胞肺癌中 t 细胞功能丧失和肿瘤进展的标志物。

5 结论

尽管 COPD 和肺癌患者的预后明显较差, 但在 COPD

的背景下, 预防肺癌发展的可用策略很少。描述组织免疫微环境变化是制定阻止进展的治疗策略的关键步骤。慢性 NF- κ B 信号可能在肺中提供有利于 COPD 和肺癌发展的免疫抑制肿瘤微环境。总体而言, COPD 导致浸润肺部的免疫细胞发生变化, 它们的存在可以改变微环境的组成部分, 如细胞外基质, 并招募更多能够创造肿瘤促进微环境的免疫细胞。更好地了解从 COPD 发展为肺癌的生物学因素, 以及开发筛查工具有效地检测哪些 COPD 患者最有可能发展为肺癌, 有可能识别并改善非常大的高危人群的预后。

参考文献:

- [1] Zhou C, Qin Y, Zhao W, et al. International expert consensus on diagnosis and treatment of lung cancer complicated by chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Transl Lung Cancer Res*,2023,12(8):1661-1701.
- [2] Mark N M, Kargl J, Busch S E, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Alters Immune Cell Composition and Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2018,197(3):325-336.
- [3] Meybodi S M, Farasati F B, Pourmolaei A, et al. Immune checkpoint inhibitors promising role in cancer therapy: clinical evidence and immune-related adverse events[J]. *Med Oncol*,2023,40(8):243.
- [4] Sun F, Xiao Y, Shapiro S D, et al. Critical and distinct roles of cell type-specific NF- κ B2 in lung cancer[J]. *JCI Insight*,2024,9(4):e164188.
- [5] Liang Z W, Ge X X, Xu M D, et al. Tumor-associated macrophages promote the metastasis and growth of non-small-cell lung cancer cells through NF- κ B/PP2Ac-positive feedback loop[J]. *Cancer Sci*,2021,112(6):2140-2157.
- [6] Zhang L, Ludden C M, Cullen A J, et al. Nuclear factor kappa B expression in non-small cell lung cancer[J]. *Biomed Pharmacother*,2023(167):115459.
- [7] Liu H, Yao M, Ren J. Codonopsis pilosula-derived glycopeptide dCP1 promotes the polarization of tumor-associated macrophage from M2-like to M1 phenotype[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2024,73(7):128.
- [8] Almatroodi S A, McDonald C F, Darby I A, et al. Characterization of M1/M2 Tumour-Associated Macrophages (TAMs) and Th1/Th2 Cytokine Profiles in Patients with NSCLC[J]. *Cancer Microenviron*,2016,9(1):1-11.
- [9] Zheng X, Sarode P, Weigert A, et al. The HDAC2-SP1 Axis Orchestrates Protumor Macrophage Polarization[J]. *Cancer Res*,2023,83(14):2345-2357.
- [10] Ma H, Zhang Z, Hu Q, et al. Shedding light on macrophage immunotherapy in lung cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*,2023,149(10):8143-8152.
- [11] Gungabeesoon J, Gort-Freitas N A, Kiss M, et al. A neutrophil response linked to tumor control in immunotherapy[J]. *Cell*,2023,186(7):1448-1464.

- [12] Pfirschke C, Engblom C, Gungabeesoon J, et al. Tumor-Promoting Ly-6G(+) SiglecF(high) Cells Are Mature and Long-Lived Neutrophils[J]. *Cell Rep*,2020,32(12):108164.
- [13] Sody S, Uddin M, Gruneboom A, et al. Distinct Spatio-Temporal Dynamics of Tumor-Associated Neutrophils in Small Tumor Lesions[J]. *Front Immunol*,2019(10):1419.
- [14] Lei Q, Zhen S, Zhang L, et al. A2AR-mediated CXCL5 upregulation on macrophages promotes NSCLC progression via NETosis[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2024,73(6):108.
- [15] Kargl J, Zhu X, Zhang H, et al. Neutrophil content predicts lymphocyte depletion and anti-PD1 treatment failure in NSCLC[J]. *JCI Insight*,2019,4(24):e130850.
- [16] Gentles A J, Newman A M, Liu C L, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers[J]. *Nat Med*,2015,21(8):938-945.
- [17] Armstrong A J, Geva R, Chung H C, et al. CXCR2 antagonist navarixin in combination with pembrolizumab in select advanced solid tumors: a phase 2 randomized trial[J]. *Invest New Drugs*,2024,42(1):145-159.
- [18] Zhu L, Li X J, Gangadaran P, et al. Tumor-associated macrophages as a potential therapeutic target in thyroid cancers[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2023,72(12):3895-3917.
- [19] Hartupee C, Nagalo B M, Chabu C Y, et al. Pancreatic cancer tumor microenvironment is a major therapeutic barrier and target[J]. *Front Immunol*,2024(15):1287459.
- [20] Hong X, Xiao Z. Changes in peripheral blood TBNK lymphocyte subsets and their association with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Int Med Res*,2023,51(6):3000605231182556.
- [21] Kim M S, Kim D S, Yuk H J, et al. *Siraitia grosvenorii* Extract Attenuates Airway Inflammation in a Murine Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Induced by Cigarette Smoke and Lipopolysaccharide[J]. *Nutrients*,2023,15(2):468.
- [22] Patel A J, Khan N, Richter A, et al. Deep immune B and plasma cell repertoire in non-small cell lung cancer[J]. *Front Immunol*,2023(14):1198665.
- [23] Ang Z, Paruzzo L, Hayer K E, et al. Alternative splicing of its 5'-UTR limits CD20 mRNA translation and enables resistance to CD20-directed immunotherapies[J]. *Blood*,2023,142(20):1724-1739.
- [24] Galasso L, Cerrito L, Maccauro V, et al. Hepatocellular Carcinoma and the Multifaceted Relationship with Its Microenvironment: Attacking the Hepatocellular Carcinoma Defensive Fortress[J]. *Cancers (Basel)*,2024,16(10):1837.
- [25] 李冯洋.外泌体介导miR-3473b靶向NF- κ B对肺癌细胞肺内转移及B细胞数量的影响[J].*实用癌症杂志*,2023,38(6):871-875.
- [26] Lin M, Huang Z, Chen Y, et al. Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease benefit from anti-PD-1/PD-L1 therapy[J]. *Front Immunol*,2022(13):1038715.
- [27] Su S, Chen F, Lv X, et al. Predictive value of peripheral blood biomarkers in patients with non-small-cell lung cancer responding to anti-PD-1-based treatment[J]. *Cancer Immunol Immunother*,2024,73(1):12.
- [28] Shang Q, Yu X, Sun Q, et al. Polysaccharides regulate Th1/Th2 balance: A new strategy for tumor immunotherapy[J]. *Biomed Pharmacother*,2024(170):115976.
- [29] Thomas R, Qiao S, Yang X. Th17/Treg Imbalance: Implications in Lung Inflammatory Diseases[J]. *Int J Mol Sci*,2023,24(5):4865.
- [30] 沙正凯.COPD合并肺癌患者的临床特征及辅助性T细胞水平与疾病发生的关系[D].新乡:新乡医学院,2019.
- [31] Zhu J, Li Z, Chen J, et al. A comprehensive bioinformatics analysis of FOXP3 in nonsmall cell lung cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*,2022,101(50):e32102.
- [32] Cui H, Wang N, Li H, et al. The dynamic shifts of IL-10-producing Th17 and IL-17-producing Treg in health and disease: a crosstalk between ancient "Yin-Yang" theory and modern immunology[J]. *Cell Commun Signal*, 2024,22(1):99.
- [33] Chandnani N, Mandal A, Gupta I, et al. Association of Wiskott-Aldrich syndrome protein (WASp) in epigenetic regulation of B cell differentiation in non-small-cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Med Oncol*,2023,41(1):28.
- [34] Mariniello A, Tabbo F, Indelicati D, et al. Comparing T Cell Subsets in Broncho-Alveolar Lavage (BAL) and Peripheral Blood in Patients with Advanced Lung Cancer[J]. *Cells*,2022,11(20):3226.
- [35] Puyalto A, Rodriguez-Remirez M, Lopez I, et al. Trametinib sensitizes KRAS-mutant lung adenocarcinoma tumors to PD-1/PD-L1 axis blockade via Id1 downregulation[J]. *Mol Cancer*,2024,23(1):78.
- [36] Biton J, Ouakrim H, Dechartres A, et al. Impaired Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact Lung Cancer Response to PD-1 Blockade[J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2018,198(7):928-940.