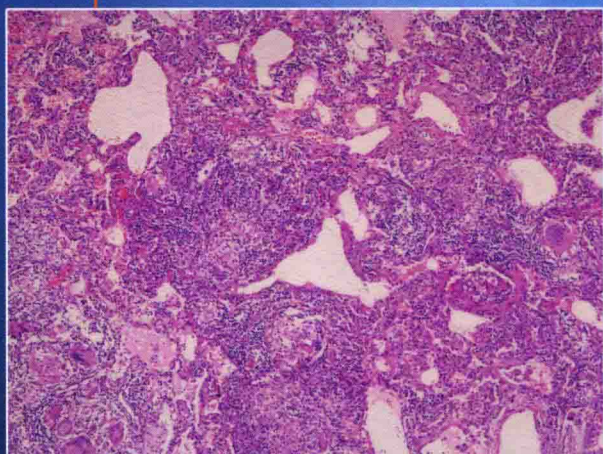


实用

儿童间质性肺疾病学

主编 刘秀云 江载芳





实用儿童间质性肺疾病学

主编 刘秀云 江载芳

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

实用儿童间质性肺疾病学/刘秀云,江载芳主编.
—北京:人民卫生出版社,2016
ISBN 978-7-117-23017-9

I. ①实… II. ①刘…②江… III. ①小儿疾病-间
质浆细胞性肺炎-诊疗 IV. ①R725.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 182040 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

实用儿童间质性肺疾病学

主 编:刘秀云 江载芳

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京汇林印务有限公司

经 销:新华书店

开 本:889×1194 1/16 印张:21

字 数:650 千字

版 次:2016 年 10 月第 1 版 2016 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-23017-9/R·23018

定 价:99.00 元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介

江载芳,女,主任医师,教授,特级专家,博士生及博士后导师。1949年毕业于北京大学医学院。1959年获前苏联莫斯科第一医院及医科院副博士学位。1980年在美国贝勒医学院附属德州儿童医院做访问学者。毕业后一直从事小儿内科医疗、教学和科研工作,研究重点为小儿呼吸系统疾病、结核和感染免疫疾病。历任北京儿童医院住院医师、主治医师、内科副主任和主任,儿科研究所副所长和所长,结核病研究所儿科研究室主任等职务。1978年任硕士生导师,1985年任博士生导师,培养硕士生24名、博士生16名、博士后1名,其中6人已成为博士生导师。

在国内外杂志发表论文200余篇。20年来应邀会诊、讲学、学术会议交流等出访过30多个国家和地区。1989~1997年任中华医学会儿科学分会主任委员、《中华儿科杂志》总编辑、国家消灭脊髓灰质炎证实委员会委员。1992~2001年任国际儿科学会常委。1998~2001年任国际儿科学会执行委员。

曾被评为北京市一等模范工作者、北京市及全国三八红旗手,是首都五一劳动奖章获得者和北京市有突出贡献科技人员。曾获得多项原卫生部和北京市科技进步奖。1990年至今为原卫生部全国小儿呼吸道感染防治领导小组成员,1998年至今为国家小儿麻痹消灭证实委员会五成员之一。2001年作为第23届国际儿科学大会主席,在北京成功举办了大会。2000年获亚洲突出贡献医师奖。2001年获国际儿科学会道格拉马奇奖。获得了中国呼吸医师学会授予的“终身成就奖”。

1995年获诸福棠奖,作为主编之一编写的《实用儿科学》第6版获1996年原卫生部科技进步一等奖和国家科技进步二等奖,还主编了《诸福棠实用儿科学》第8版、《实用小儿结核病学》、《实用小儿呼吸病学》等权威书籍。



主编简介



刘秀云,女,1985年获学士学位,1996年获博士学位,2004年晋主任医师,硕士生导师。

毕业后一直在首都医科大学附属北京儿童医院从事儿科临床、科研和教学的工作。在国内小儿呼吸科率先诊治小儿间质性肺疾病疑难病例,并和胸外科协作开展了小儿间质性肺疾病的肺活检。2001年任呼吸病房主任以来,诊治了大量疑难病症,如闭塞性细支气管炎、特发性间质性肺炎、结节病、特发性肺含铁血黄素沉着症、肺泡蛋白沉积症、原发性纤毛运动障碍、支气管扩张、过敏性肺炎、肺泡微石症等。

在小儿间质性肺疾病领域进行了大量的临床研究探索,发表的科研论文分别获得了第十届、十二届全国呼吸学术论文一等奖、二等奖。在国内,早期关注并研究了儿童重症支原体肺炎及其后遗症的危险因素,以第一作者或通讯作者发表论文20余篇。曾多次在全国儿科性会议进行讲座和大

会发言。还参与编写了《诸福棠实用儿科学》第8版及其他多部儿科专著中小儿间质性肺疾病和闭塞性细支气管炎章节。已指导多名硕士研究生毕业。是儿童间质性肺疾病协作组专家,主笔完成了协作组的第一篇论著。

前 言

间质性肺疾病是一组异质性疾病,大部分病因不清,且临床表现不特异,每个病例的出现都好比一道难题,给呼吸科医师的临床诊治带来巨大的困难和挑战。随着高分辨肺 CT 的应用,肺活检的开展,临床、放射科、病理科医师的合作,医师对间质性肺疾病有了更好地认识。儿童间质性肺疾病与成人不同,包括肺发育异常和基因突变所致的间质性肺疾病,还有一些易误认为间质性肺疾病的淋巴管、血管先天性畸形。国外对儿童间质性疾病的研究起步早,且较深入,新知识日新月异,并不断有新的分类、诊治指南发表,国内医师需要不断学习。

20 世纪中期以来,我们诊断了特发性肺含铁血黄素沉着症、特发性间质性肺炎。21 世纪后,通过查阅文献,我们又先后诊断了闭塞性细支气管炎、结节病、肺泡蛋白沉积症、肺泡微石症及各种间质性肺炎。近年来,我们也开展了基因相关的儿童间质性肺疾病的研究。在间质性肺疾病的诊治领域内,我们似乎每天都在做推理数学题,完成了大量临床疑难病例的诊治。尤其是近 10 年来,我们在治疗上不断努力,许多患儿好转、治愈,预后得到了改善,令我们欣慰,也激励我们更加努力。随着诊治经验的积累,我们认识到影像学、支气管镜和支气管肺泡灌洗及病理学诊断在间质性肺疾病诊断中的重要性,并收集整理了丰富的临床影像学和病理学资料,在本书中对以上经验和资料进行了汇总。

本书共分为 23 章。对儿童特有的间质性肺疾病、特发性间质性肺炎、过敏性肺炎、肺嗜酸细胞增多症、淋巴增殖性疾病、系统性疾病的肺损害进行了系统阐述,其中还包括小气道疾病及其他少见病,如原发性纤毛运动障碍,囊性纤维化、肝肺综合征等。我们欲将儿童间质性肺疾病研究新进展和多年诊治积累的经验及资料分享给儿科医师,期盼与各级儿科医师交流,共同提高,更好地服务患儿。

多年来,本院胸外科曾祺主任医师,放射科彭芸、曾津津、段晓岷主任医师及于彤医师,病理科何乐健、周春菊、伏利兵主任医师,在间质性肺疾病的诊治工作上给予了极大的帮助,本书的完成还得到了肺功能室向莉主任医师及纤支镜室同事的支持,在此对以上医师深表感谢!同时感谢多年来一起工作的呼吸科医护人员,谢谢你们所付出的辛苦和努力。

本书在写作过程中,作者不断翻阅最新资料,反复修改。但知识的海洋无比浩瀚,难以穷尽,本书出版之际,恳切希望广大读者在阅读过程中不吝赐教,欢迎发送邮件至邮箱 renweifuer@pmph.com,或扫描封底二维码,关注“人卫儿科”,对我们的工作予以批评指正,以期再版修订时进一步完善,更好地为大家服务。

刘秀云 江载芳

2016 年 9 月

目 录

第一章 肺部的细胞和功能	1	第六节 支气管肺发育不良	95
第一节 结构细胞	1	第七节 婴儿慢性肺炎	102
第二节 免疫细胞	9	第七章 特发性肺含铁血黄素沉着症	103
第二章 表面活性物质基因突变在间质性肺 疾病发病的致病机制	15	第八章 肺泡蛋白沉积症和肺泡微石症	110
第三章 儿童间质性肺疾病的常用检查 方法	24	第一节 肺泡蛋白沉积症	110
第一节 影像学特点	24	第二节 肺泡微石症	113
第二节 肺功能的应用	30	第九章 过敏性肺炎	117
第三节 支气管肺泡灌洗的意义	37	第十章 嗜酸性粒细胞性肺疾病	126
第四节 肺活检方法的选择及肺组织病理的 解读	42	第一节 吕弗勒综合征	127
第四章 儿童间质性肺疾病的分类和诊断 程序	50	第二节 急性嗜酸性粒细胞性肺炎	129
第五章 特发性间质性肺炎	56	第三节 热带性肺嗜酸粒细胞增多症	131
第一节 概述和分类	56	第四节 慢性嗜酸性粒细胞性肺炎	134
第二节 急性间质性肺炎	59	第五节 变应性支气管肺曲霉菌病	136
第三节 特发性肺纤维化	62	第六节 嗜酸性粒细胞性肉芽肿性多血 管炎	142
第四节 脱屑性间质性肺炎	64	第七节 高嗜酸性粒细胞综合征	147
第五节 呼吸性细支气管炎相关的间质性 肺病	66	第十一章 小气道疾病	151
第六节 非特异性间质性肺炎	67	第一节 闭塞性细支气管炎	151
第七节 隐源性机化性肺炎	70	第二节 弥漫性泛细支气管炎	156
第八节 淋巴细胞间质性肺炎	73	第十二章 系统性疾病肺部表现	160
第九节 特发性胸膜实质弹力纤维 增生症	75	第一节 结缔组织疾病的肺部表现	160
第十节 少见的组织类型	76	第二节 肺血管炎	170
第六章 婴儿特有的间质性肺疾病	80	第三节 结节病	177
第一节 弥漫性肺泡发育障碍	80	第十三章 感染性肺间质疾病	182
第二节 肺泡生长异常	85	第一节 巨细胞病毒肺炎	182
第三节 婴儿神经内分泌细胞增生症	87	第二节 EB 病毒感染相关的肺部疾病	186
第四节 肺间质糖原病	88	第三节 沙眼衣原体肺炎	196
第五节 遗传性表面活性物质代谢异常 疾病	90	第十四章 药物所致间质性肺疾病	200
		第十五章 肺部淋巴血管疾病	207
		第一节 肺动脉高压	207
		第二节 肺静脉闭塞性疾病	212
		第三节 肺淋巴系统疾病	214
		第十六章 肺淋巴组织增生性疾病	228
		第一节 概述和分类	228

第二节	反应性淋巴组织增生	229	第二节	类脂性肺炎	290
第三节	Castleman 病	234	第二十章	糖皮质激素在儿童间质性肺疾病中的应用	292
第四节	IgG4 相关肺疾病	237	第一节	糖皮质激素的作用	292
第五节	肿瘤性肺淋巴组织疾病	239	第二节	糖皮质激素在间质性肺疾病中的应用	295
第六节	移植后淋巴增生性疾病	245	第二十一章	大环内酯类抗生素的抗炎/免疫调节作用	299
第七节	肉芽肿性淋巴细胞间质性肺疾病	245	第一节	大环内酯类抗生素的分类和作用	299
第十七章	器官移植后肺部并发症	248	第二节	大环内酯类抗生素在呼吸道疾病中的应用	300
第一节	脏器移植及其肺部合并症的概述	248	第三节	小剂量大环内酯类抗生素的抗炎、免疫调节的作用机制	305
第二节	骨髓和造血干细胞移植后非感染性肺部并发症	249	第二十二章	朗格汉斯细胞组织细胞增生症	309
第三节	器官和组织移植后感染性肺部并发症	263	第二十三章	少见疾病	317
第四节	移植后淋巴组织增生性疾病	266	第一节	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症	317
第十八章	黏液纤毛清除系统疾病	270	第二节	肝肺综合征	320
第一节	原发性纤毛运动障碍	270	第三节	肺淀粉样变	324
第二节	囊性纤维化	275			
第十九章	与吸入相关的肺疾病	284			
第一节	吸入综合征	284			

第一章 肺部的细胞和功能

肺是人体维持生命的重要脏器,是气体交换的脏器。肺含有许多细胞,这些细胞不仅包括结构成分,如上皮细胞、纤维细胞和平滑肌细胞等,肺还有很多不同的血源性迁移细胞,如树突状细胞、吞噬细胞和淋巴细胞等免疫细胞^[1]。结构细胞主要功能是维持气道和肺泡的解剖结构,能够通过气体交换给

机体组织供氧,帮助机体组织清除 CO₂。肺的血源性免疫细胞主要具有抗感染的能力,且肺部结构细胞和免疫细胞具有相互作用,如上皮细胞既具有重要的屏障功能,又可分泌不同的细胞因子,调节免疫过程。T 细胞既具有免疫功能,也具有调节气道平滑肌细胞功能。本章主要阐述肺部的细胞和功能。

第一节 结构细胞

【上皮细胞】

上皮组织在不同脏器具有不同功能。肺上皮细胞分为气道上皮细胞和肺泡上皮细胞。在气道和肺泡,上皮细胞形成保护性内衬。气道上皮细胞还分泌气道表面的液体层,可形成黏液毯,可排出细菌、致病微生物和其他有害物质。肺泡上皮细胞不仅具有气体交换功能,还具有免疫功能。下面分别介绍气道和肺泡上皮细胞的结构和功能。

1. 气道上皮细胞的结构和功能 气道上皮细胞具有不同的细胞类型,在整个气道,上皮细胞变化丰富。近端上皮(气管和主支气管)细胞包括假复层纤毛柱状上皮、基础细胞、分泌细胞(Clara、杯状细胞和浆液性细胞)。细支气管的远端上皮细胞变薄为单一的短立方上皮细胞。不同的上皮细胞具有不同的功能。

假复层纤毛柱状上皮主要由纤毛上皮细胞、杯状细胞和 Clara 组成。纤毛细胞构成了近端气道上皮的重要成分。其胞体呈柱状,游离面有纤毛。夹杂于纤毛上皮细胞间的杯状细胞和 Clara 等分泌细胞具有分泌气道表面黏液的能力。纤毛细胞和其上覆盖的黏液毯构成黏液纤毛清除系统。黏液毯由凝胶层和溶胶层组成。前者主要由杯状细胞和黏液腺细胞分泌,后者由浆液性细胞分泌。纤毛只在凝胶

层中摆动,凝胶层具有黏弹性。上皮细胞之间由连接复合体连接。连接复合物包括紧密连接、黏附连接和细胞桥粒。连接复合物允许细胞间信号联系,且形成调节水和盐从管腔通过上皮组织的通道屏障。除以上连接外,连接间的腔隙形成细胞间的通道,允许与邻近细胞的离子和小分子进行交换。上皮细胞不仅互相连接,且由半桥粒固定至基底膜,一层很薄的胶原蛋白、层粘连蛋白、纤连蛋白。气道上皮细胞具有以下功能。

(1) 屏障功能:肺部上皮细胞不断暴露于颗粒、病毒、细菌、花粉、过敏原、氧化剂和其他有毒物质。上皮组织是人体抵抗病原体侵入的第一道防线,保护高度敏感的平滑肌和感觉神经远离刺激和损害。黏液纤毛清除系统是气道重要的防御系统。凝胶层可吸附颗粒、病原菌、微生物等,然后依靠纤毛不停的运动,推进黏液毯向咽部运动,有效地排入入侵的有害颗粒和物质,清除病原微生物。上皮细胞还有化学屏蔽功能,不仅控制气道表面液体(airway surface liquid, ASL)的体积,还合成和分泌大量的机体防御蛋白。上皮从 ASL 吸收盐而不吸收水形成低盐环境,有利于防御素的抗菌活性。黏液层还含有丰富抗氧化物质,以保护肺免受吸入的氧化物损害。生长因子、细胞因子和化学介质是维持气道的稳态和修复所必需的。研究表明,分泌细胞的

结构、分子和功能有较大的可塑性^[2]。在感染和其他炎症刺激下,不同类型的细胞及细胞因子均可以影响机体防御功能和上皮修复。在健康正常肺的上皮细胞的空间排列和激活状态受严格控制。上皮细胞与吞噬细胞、适应性免疫淋巴细胞间互相作用。

健康人黏蛋白基因 *MUC5AC* 在气道近端表面的杯状细胞表达,而黏蛋白基因 *MUC5B* 在整个气道分布,由表面的分泌细胞和黏膜下腺体分泌。小鼠 *MUC5B* 介导基础屏障和清除功能,*MUC5B* 可能在人类的远端气道起屏障和清除功能。*MUC5AC* 在人类近端气道,可增加近端的屏障和清除功能^[3-4]。特发性肺间质纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 患者 *MUC5B* 启动子多态性,可能显示明显较高的对疾病的易感性。一个可能的解释为 *MUC5B* 增加可提高黏膜宿主防御和减少感染性并发症,对修复过程产生有益的影响。

(2) 气道上皮对维持气道稳态起重要作用:上皮细胞可以直接通过释放一系列的支气管收缩剂如内皮素、白三烯和支气管扩张剂如前列腺素、一氧化氮 (NO),影响基底的平滑肌张力。上皮细胞还产生酶,如中性内肽酶,是负责裂解有效的支气管收缩剂;如来源于炎性细胞的速激肽、缓激肽、内皮素和血管紧张素 I、II。

吸入的物质直接作用于上皮细胞或间接通过其他构成气道的细胞作用于上皮细胞。吸入的过敏原和颗粒可以激活气道上皮细胞而产生大量前炎症介质,如屋尘螨变应原 P1 和 P9,通过蛋白激活受体激活诱导上皮细胞释放粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、白介素 (interleukin, IL)-6, IL-8。柴油机排出的尾气颗粒、细菌内毒素、污染物如 NO₂,也可以激活上皮细胞,引起前炎症介质的释放增加。另外,上皮细胞也被巨噬细胞、中性粒细胞对外来过敏原、病毒刺激反应所释放的细胞因子如肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF-α)、IL-1β、IL-6 间接激活^[1]。

激活的上皮细胞可以启动气道的炎症,可通过释放炎症细胞因子和化学因子募集嗜酸性粒细胞、肥大细胞和淋巴细胞等炎症细胞至气道,释放一系列炎症因子,引起气道炎症、黏膜水肿、黏液分泌和血管扩张等过敏症状。脂多糖 (lipopolysaccharide) 诱导白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 的释放,是一种潜在中性粒细胞的趋化因子。由 TNF 或 IL-1 所致的上皮细胞的间接激活可以引起受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子 (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES) 的释放。

RANTES 是一种潜在单核细胞和嗜酸性粒细胞趋化活性的细胞因子。嗜酸性粒细胞也释放 IL-8,而 IL-8 可以吸引中性粒细胞、CD₄ T 淋巴细胞。

上皮细胞可以通过防止炎症细胞的凋亡来增强炎症反应,由此延迟炎症细胞从肺组织清除。细胞间黏附因子 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) 是中性粒细胞表面表达的整合素配体,可导致中性粒细胞在气道内聚集。上皮细胞释放的粒细胞集落刺激因子和粒巨噬细胞集落刺激因子促进中性粒细胞存活。

上皮组织在气道固有免疫和获得性免疫反应的起始、维持和调节中起着极其重要的作用。上皮组织还有模式识别受体,如 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR),是一类模式识别受体,通过识别病原微生物的保守结构分子模式,触发先天免疫反应和抗原特异适应性免疫。TLR 通过识别病原体相关的分子模式,导致树突细胞成熟和抗原呈递及病原体特异的 T 细胞激活。典型的 TLR 主要表达在骨髓源性的免疫细胞,如单核细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞等,但人的气道上皮细胞也可以表达功能的 TLR2、TLR3 和 TLR4 等模式识别受体,以介导抗微生物的免疫反应。如上皮细胞能够转换病原相关的分子进入抗微生物肽表达、屏障形成、上皮细胞的增生和机体免疫反应调节的信号。呼吸道感染可以诱导气道上皮细胞表达 TLR3,使气道上皮对随后的病原微生物致敏^[1]。革兰阳性菌的病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs) 与特定 TLR2 (TLR1、TLR6 二聚体) 结合,引起 IL-8 释放,可破坏上皮细胞的屏障功能。总之,TLR 和 NOD 样受体 (nucleotide binding oligomerization domain-like receptors, NLR) 通过识别病原微生物的 PAMPs 或机体自身的损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMP) 介导先天性免疫应答反应。

2. 肺泡上皮细胞结构及功能

(1) 肺泡上皮细胞结构:肺泡上皮细胞 (alveolarepithelial cells, AECs) 包括 I 型肺泡上皮细胞 (AT I) 和 II 型肺泡上皮细胞 (AT II) 两种类型。AT I 构成约 95% 的肺泡表面积,AT I 构成的肺泡细胞数目占 40%。AT II 又称颗粒肺泡细胞,散在分布于 AT I 之间及其相邻的肺泡间隔结合处。多数学者认为,AT II 是这两种类型肺泡上皮的祖细胞 (progenitor)。在正常的细胞更新及损伤修复过程中,它既可以分化为 AT I,也可以通过有丝分裂产生子代

AT II 以维持自身的细胞群^[5-6]。AT II 这种增殖特点还与损伤修复有关。当造成 AT II 凋亡严重时修复受阻,造成肺损伤加剧。这些说明了 AT II 增殖、转化与肺损伤及其修复有着密切的关系。

AT II 体积较小,呈立方形,表面稍突向肺泡腔。细胞核大而圆,胞质染色较浅淡,胞质中常见空泡。在细胞游离面有较多的短微绒毛,尤其在细胞边缘部更多。细胞表面有 MPA (Maclura pomifera agglutinin),对 α -半乳糖残基有特异性反应。相邻细胞以紧密连接或中间连接相连,胞质内有较多的线粒体和粗面内质网,还有多泡体、溶酶体和板层体。AT II 体积比 AT I 小很多,人的约为 $900\mu\text{m}^3$ 。AT II 细胞只有 5% 的肺泡表面积,构成 60% 的上皮细胞数量。AT II 细胞具有重要生化作用,可以合成表面活性物质。肺泡上皮细胞由紧密连接、细胞桥粒和连接腔隙连接。

肺上皮细胞是肺组织的第一道屏障,具有抗感染、抵御外来刺激、中毒性物质暴露的重要作用,同时具有维持肺内稳态和积极调节免疫的作用。

(2) 肺泡上皮细胞的屏障功能:肺泡上皮细胞之间的紧密连接、细胞桥粒和连接腔隙有助于上皮细胞的结构完整,起到有效的屏障作用,尤其是紧密连接在限制分子穿过上皮细胞起着重要作用。上皮细胞的有效孔半径为 $0.5 \sim 0.9\text{nm}$,而内皮细胞的有效孔半径为 $6.5 \sim 7.5\text{nm}$ 。此外,上皮细胞还具有内吞饮颗粒的功能,可使有害物质从肺中清除。

(3) 肺泡上皮细胞的液体转运能力:肺泡上皮细胞具有主动转运钠、水的功能,控制肺泡内液体的产生和清除。这一功能对维持肺泡气体交换功能非常重要。AT II 细胞还具有水和离子的跨膜运动,强大的免疫功能及血源性化学物质的代谢^[7-8]。近年发现,AT II 具有强大的液体转运能力,上皮细胞是通过钠通道、钠钾 ATP 酶、水通道来主动转运的肺泡内的水和钠。首先,由肺泡上皮的钠通道摄取钠,再由基底膜的钠-钾 ATP 酶将钠转运至肺间质,随之伴随着水的被动吸收。上皮细胞的钠、水转运功能受儿茶酚胺的调节,如 β -受体激动剂可以上调钠通道和钠-钾 ATP 酶活性而增加上皮细胞的钠、水转运功能。糖皮质激素也有上调上皮细胞的钠水转运功能的作用,从而清除肺泡内液体。

(4) 肺泡上皮细胞的免疫功能:AT II 还具有免疫功能。一方面,能直接合成多种免疫调节物质,如补体 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 IL-3 等;另一方面,其合成的重要产物表面活性物质相关蛋白 A (surfactant-associated

protein A, SPA) 可与细菌表面脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 中脂质 A 结合,起到活化型配基的作用,调节肺泡巨噬细胞的功能,增强肺泡巨噬细胞对微生物的吞噬作用^[9]。在肺受损伤时,肺泡 AT II 上皮细胞还可调控进入肺泡中的炎性细胞数量;调节免疫反应,避免炎症反应太强而造成进一步的组织损伤;分泌 α -酸性糖蛋白 (acid glycoprotein, AGP),从而调节炎症细胞的活化,抑制 PMN 细胞趋化因子及丝裂原诱导的淋巴细胞增生,诱导巨噬细胞产生大量 IL-1 $R\alpha$,有助于抗炎;促进自身增生,利于损伤肺的修复。AT II 合成分泌的表面活性物质可降低肺泡表面气液表面张力,防止呼气时肺泡过度塌陷、吸气时肺泡过度膨胀,以维持肺泡形态,可以减轻肺损伤的有害反应。另外,研究表明 AT II 不仅分泌肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS),还与肺泡巨噬细胞共同负责清除 PS,还可能参与了 PS 的循环利用。

(5) 上皮细胞的修复和在间质纤维化中的作用:广泛的严重损伤的急性炎症区域 AT I 显著降低。AT II 是修复细胞,上皮细胞损伤后快速增殖。在大多数严重损伤的区域,基底膜由增殖的立方形 AT II 所覆盖,AT I 和 AT II 的死亡由大量成纤维细胞、平滑肌细胞所取代。国外有文献报道,特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 是一种涉及异常创伤愈合的功能紊乱,进行性的上皮损伤和 (或) 激活可能处于纤维形成和间质细胞增殖的核心位置,这种作用是不依赖于炎症的。

肺泡上皮细胞在间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD) 的发病中起关键性作用。不仅是发病的促动因素,上皮损伤后通过再生修复正常的肺泡结构,或上皮细胞凋亡,或通过上皮-间质转换 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 形成纤维化。通过 EMT 过程获得间质细胞表型而作为成纤维细胞和肌成纤维细胞的重要来源。在这个新的模式中,肺泡上皮应激是纤维化的关键环节之一,它作为一个“多能”的干细胞具有相当的可塑性,能参与到交替的途径中。当肺损伤程度较轻,损伤的组织通常会被修复,而过多的细胞死亡,可能会导致不可修复的肺损伤和肺纤维化。肺泡上皮细胞损伤和细胞死亡诱导上皮基底膜形成了间距,成纤维细胞通过这些间隙进入肺泡腔,导致肺泡内纤维化^[10]。在 EMT 过程中,上皮细胞的极性和特有标记消失,细胞的紧密连接部溶解,肌动蛋白的细胞骨架重组,间质基因表达程序得以诱导,细胞在基膜及组织中迁移,而持

续的细胞凋亡被证实是推动这个过程的关键。细胞凋亡的一般特征是细胞内表面磷脂酰丝氨酸的表达,相邻细胞特异地识别磷脂酰丝氨酸需要许多抗炎分子的参与,如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)。而基底膜长时间的破坏造成 AECs 与间质细胞的相互作用和相互干扰,改变了细胞功能,也释放炎症介质。在 IPF 上皮细胞能分泌大量分子,如生长因子及其受体、蛋白酶、表面活性蛋白,黏附分子和基质成分,它们可能调节肺内的炎症和纤维化反应。

内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 是一个重要的因子,可以促进成纤维细胞、平滑肌细胞分裂及胶原合成。研究还发现,ET-1 由 AECs 产生,可以通过刺激产生内源性 TGF- β 产物来引发 EMT 过程。

【纤维细胞】

纤维细胞 (fibrocytes) 是骨髓来源的间充质细胞,可以发现在循环或组织中,通过他们的造血前体细胞标志 CD34、CD45 和间充质细胞蛋白 I 型胶原共表达而识别。纤维细胞通过直接生产胞外基质蛋白如 I 型和 III 型胶原、分化为成纤维细胞或肌纤维母细胞、或通过产生细胞因子,诱导胶原沉积而导致肺纤维化^[11-12]。纤维细胞可以在循环和肺实质中发现^[13-15]。IPF 患者的循环中纤维细胞的百分比增加与其病情恶化相关^[15]。这些高纤维细胞水平在加重恢复后可回复到基线水平。流行病学研究表明,纤维细胞是肺纤维化的重要成因。纤维细胞是功能处于静止状态的细胞,体积变小,呈长梭形,胞核小,呈长扁卵圆形,着色深,细胞质少,电镜下,胞内粗质网少、高尔基复合体不发达,在某些致病因素作用下,可转化为成纤维细胞,合成和分泌细胞外纤维和基质成分,参与组织的修复。

肺泡上皮细胞在纤维细胞招募至肺中起重要作用。纤维细胞表达趋化因子受体 CXCR4^[11] 及 CCR2^[16]。在 IPF 肺的肺泡上皮表达 CXCL12, CXCR4 的配体^[13-14],且在 IPF 患者血浆中 CXCL12 循环水平增加^[13-14]。同样,IPF 患者的肺泡上皮表达 CCL2^[17]、CCR2 配体。这些结果表明,循环的纤维细胞可以通过 CXCR4/CXCL12 或 CCR2/CCL2 轴招募到 IPF 患者肺部,且肺组织中纤维细胞的增生可能导致 IPF。

【成纤维细胞及肌纤维母细胞】

1. 成纤维细胞 成纤维细胞是广泛分布于所

有组织和器官的结缔组织的重要结构细胞,具有连接、支持、营养、防御、保护和修复作用。成纤维细胞是疏松结缔组织的主要细胞,也是致密结缔组织的细胞成分。生理条件下,成纤维细胞是肺结缔组织中主要的细胞成分,由胚胎时期的间充质细胞分化而来。成纤维细胞细胞扁平、胞核大、扁卵圆形、染色体颗粒细小、核仁明显,胞质丰富,包含各种小泡,线粒体,体内空泡和中间丝。在体内,他们显示一些微丝和中间丝,在培养期间他们建立了缝隙连接。培养成的纤维细胞更扁平,极化,并拥有大量的应力纤维和光滑的核轮廓。在静息状态下,细胞质减少,细胞质扩展变长呈梭形。当伤口愈合成纤维细胞被激活时,成纤维细胞显示具有明显核仁的圆形核。细胞质具有广泛的突出的颗粒外观,包含粗糙内质网、游离核糖体和发达的高尔基复合体,提示其具有合成和分泌蛋白质和胶原纤维、弹性纤维、网状纤维及细胞外基质的功能。细胞外基质的主要成分是胶原。成纤维细胞负责细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白如胶原 I 和糖蛋白的合成和转换。

成纤维细胞是体内合成 ECM 的主要细胞,ECM 的主要成分是胶原。在生理条件下,成纤维细胞合成和释放 ECM,构成肺组织的主要支架,主要功能为构造和维持肺的正常形态,是肺组织和细胞进行交换气体的物质基础。上皮细胞损伤较轻时,可通过凋亡的途径正常修复。上皮损伤难以修复时,上皮细胞和炎症细胞释放和激活大量的炎症介质和生长因子,使成纤维细胞迁移、增生和转换为肌成纤维细胞及合成大量的 ECM 参与肺纤维化的过程。目前的研究表明,成纤维细胞是伤口愈合的关键。成纤维细胞还有血管形成、生理老化、组织重建、细胞分化及释放可能在分娩和生育时起作用的介质。

以往认为成纤维细胞是同质的细胞。从细胞培养和组织活检的研究越来越多的证据表明,成纤维细胞包括不同的细胞。不同部位起源的成纤维细胞不同,或依据他们表达的受体如主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) II 类抗原、补体 C1q、IL-1 受体和整合素而不同。成纤维细胞表达胸腺细胞抗原 (thymocyte antigen 1, Thy1), Thy1 阳性的成纤维细胞通过高水平表达胶原显示前纤维源特征。相反,Thy1 阴性的成纤维细胞对 IL-6、TGF- β 、血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 有明显增生反应。不同的成纤维细胞在炎症和修复阶段起不同的作用。研究表明,缺氧可使成纤维细胞的 Thy1 基因甲基化、



*Thy1*mRNA 不能表达,引起纤维组织增生。

成纤维细胞还作为前哨细胞,在许多组织中,几乎无淋巴细胞和其他免疫细胞,但有成纤维细胞。在这些组织中成纤维细胞和淋巴细胞相似,更多与传统的免疫细胞相关,具有信息传递和免疫调节的作用。可以被细菌或组织损伤释放的产物及细胞因子所激活,表达大量的表面分子,可以诱导细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM1)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM-1)和细胞因子 IL-6、IL-8、IL-1 及前列腺素释放。可以募集或吸引白细胞到炎症或损伤部位,启动炎症反应。但在静息的情况下,只有低水平 CD40 的表面表达。但在炎症期,这些 CD40 表达增加,通过它成纤维细胞可以调动组织损伤和修复的炎症级联。一些组织如关节、眼睛、皮肤的成纤维细胞表达 TLR 和 NOD,释放多种促炎性细胞因子和趋化因子,参与先天性免疫反应,引起自身免疫疾病^[18,19]。

CD40 为 TNF 受体超家族一员。IL-1 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)能刺激 B 淋巴细胞,抗原递呈细胞如巨噬细胞和树突细胞、上皮细胞、血管内皮细胞及人成纤维细胞表达 CD40。CD40 配体(CD40 ligand, CD40L)在激活的 T 淋巴细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞或嗜碱性粒细胞上表达。CD40 和 CD40 配体的结合介导细胞间的直接接触,从而导致 CD40 细胞激活并出现新的功能,表达细胞黏附分子、细胞因子等,CD40L T 淋巴细胞和 CD40 B 淋巴细胞相互作用,有助于 B 淋巴细胞增殖、分化和分泌抗体。CD40L T 淋巴细胞和成纤维细胞的相互作用可激活成纤维细胞,利于组织修复。

然而,在组织损伤愈合和邻近细胞释放的炎症介质的影响下,成纤维细胞为重要的效应细胞。可以迁移进入创伤区,沉积于细胞外基质,诱导创伤收缩。成纤维细胞与组织的活性的免疫反应有关,且释放大量的细胞因子、生长因子、化学介质和其他的炎症介质。与成纤维细胞激活有关的生长因子包括 TGF- β 、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、IGF、PDGF 和成纤维细胞增长因子(fibroblast growth factor, FGF)。细胞因子如 IFN- γ 、IL-10、IL-12 可以抑制成纤维细胞的增生,然而 IL-1、IL-13、TNF- α 和内皮素-1(endothelin-1, ET-1)是成纤维细胞的有丝分裂原,值得注意的是,IL-6 可以作为成纤维细胞的抑制剂和促进剂。近年还发现,CTGF 可促进成纤维细胞分裂和胶原合成,在肺纤维化的发生中发挥重要作用。

在正常肺组织的 ECM 主要为以 I 型和 III 胶原蛋白为主的胶原蛋白。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是分解细胞外基质的主要酶类,基质金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitors of MMPs, TIMPs)则特异性的抑制 MMPs 对 ECM 有分解作用。MMPs/TIMPs 系统是控制 ECM 代谢平衡的关键系统。生理情况下,肺内胶原的合成与降解处于平衡状态。但在肺纤维化过程中,MMPs/TIMPs 系统平衡被破坏,产生以成纤维细胞大量分泌 ECM,使 ECM 过度聚集。多种细胞因子刺激成纤维细胞的自身增殖和转型为肌成纤维细胞,进而大量分泌胶原蛋白,导致大量的 ECM 异常聚集。其中, TGF- β 是引起肺纤维化的重要的细胞因子。TGF- β_1 可诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞表型转变。TGF- β_1 诱导可表达 α -SMA 的成纤维细胞的分化是由 Smads 蛋白介导。IFN- γ 可显著抑制 TGF- β 诱导的人成纤维细胞向肌成纤维细胞分化,并可中度抑制 TGF- β 诱导的 α -SMA 的表达。炎症反应在肺纤维化过程中发挥关键作用。TGF- β 可诱导大鼠肺成纤维细胞 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 表达增高,促进炎症反应的发生。可通过 TGF- β /Smad 信号通路活化核转录因子-KB(nuclear transcription factors KB, NF-KB),启动炎症反应,诱导促炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 大量表达,最终可导致肺纤维化的发生。胰岛素样生长因子可以与胰岛素样生长因子-1 受体结合,不仅能够直接促进细胞增殖转型,释放大量 ECM,还可以加强 TGF- β 、PDGF 等其他致纤维化因子的致纤维化作用,来参与肺纤维化的发生。ET-1、TGF- β 还可以调控促进纤维化的 CTGF 表达^[20]。

在创伤愈合时成纤维细胞具有可以分化为肌成纤维细胞的能力。肌成纤维细胞在许多方面像平滑肌细胞,是创伤修复的关键。血管外膜成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化是由 TGF- β 、IL-4 和 ET-1 诱导。最近还证明,成纤维细胞代表的端粒酶表达的表型能够分化成肌成纤维细胞。

肺泡上皮细胞向间质细胞转化是纤维化过程中局部成纤维细胞的重要来源之一。肺部上皮细胞功能异常可引起上皮-间充质转化的信号导致成纤维细胞的激活和基质的沉积和重塑。在 IPF 的成纤维细胞的这种慢性激活似乎导致促纤维化^[21-23]。与正常的成纤维细胞不同,IPF 的成纤维细胞当暴露于 Fas 配体时,抵抗凋亡^[22],且当生长聚合胶原时有更大的增殖能力^[23-24]。IPF 的成纤维细胞的分子改变,可能会保护他们免于凋亡。IPF 的成纤维细胞

通过 $\alpha_2\beta_1$ 整合素与聚合胶原相互作用^[23]。在 IPF 患者成纤维细胞促存活信号通路的激活,可能导致成纤维细胞在 IPF 肺保留,使成纤维细胞中持续的胶原沉积,最终导致肺重塑和纤维化。

IPF 的成纤维细胞比正常人的成纤维细胞更容易侵入人工基底膜。这种入侵增强的机制知之甚少。然而,侵入的性能与 α -SMA 水平的表达有关。此外,肺成纤维细胞的侵袭表型可以由 $\alpha_1\beta_4$ 整合素诱导和由 $\alpha_1\beta_5$ 整合素信号负调控^[25]。调节 IPF 的成纤维细胞的侵袭表型的线索来自肌成纤维细胞透明质酸合成酶 2 (hyaluronic acid synthetase2, HAS2) 表达的研究报告,结果导致博莱霉素诱导的肺损伤更严重的纤维化表型^[20]。这种纤维化的发展依赖于透明质酸受体 CD44,因为在 CD44 基因敲除小鼠和 CD44 抗体封闭治疗的小鼠的侵袭表型和纤维化程度减少。同样,敲除 HAS2siRNA 也限制 IPF 的成纤维细胞的侵袭能力^[20]。这些研究表明,IPF 的成纤维细胞的侵袭表型增强,这种侵袭性的表型是由一系列的介质如 CD44 和 HAS2 调节。

在正常人或 IPF 患者的肺部,上皮细胞和成纤维细胞有密切接触。成纤维细胞灶是这种相关性的证据,其中有一层上皮覆盖着成纤维细胞。在这些区域性的部位,上皮细胞可以通过释放可溶性介质直接向成纤维细胞的传递信号,可溶性介质可以反作用激活相邻成纤维细胞。一个例子是上皮细胞释放 TGF- β ^[26]、并由上皮细胞整合素 $\alpha_v\beta_6$ 激活,这信号可传递给成纤维细胞,将它们转换为表达 α -SMA 的肌成纤维细胞。另一个在 IPF AECs 产生的细胞因子 PDGF 量增加^[27],可通过促进成纤维细胞增殖促进肺纤维化^[28]。

上皮细胞产生 Wnt 是促纤维化的候选介质,在上皮细胞和间充质细胞间传递信号。上皮细胞产生的额外的可溶性介质 Wnt 蛋白,可以传递信号于相邻成纤维细胞。Wnts 分泌的糖蛋白在肺发育、肿瘤及纤维化中起着重要的作用。IPF 肺泡上皮的表达产生 Wnt1 和 Wnt3 α ^[29], Wnt3 α 刺激成纤维细胞产生 I 型胶原。下游的经典 Wnt 信号分子 β -catenin 位于 IPF 患者肺成纤维细胞灶核,这表明 IPF 患者 Wnt 信号激活成纤维细胞产生反应^[30-31]。

2. 肌成纤维细胞 肌成纤维细胞 (myofibroblast, MF) 是一类特殊表型的成纤维细胞,通过分泌细胞因子、趋化因子、生长因子、细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和蛋白酶等在器官发生、肿瘤形成、炎症、修复、多数器官和组织的纤维化过程中

发挥重要作用。MF 超微结构特征介于成纤维细胞和平滑肌细胞之间。肌成纤维细胞形态包含一个核,参与伤口愈合的细胞收缩。胞浆含一个大的内质网和大量的线粒体。肌成纤维细胞通过细胞骨架蛋白包括波形蛋白 (V 型),波形蛋白和结蛋白型 (VD 型),波形蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白 (VA 型) 和波形蛋白、结蛋白和 α -平滑肌肌动蛋白 (VAD 型)。肌成纤维细胞中最丰富的收缩蛋白是 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA),也有结蛋白、平滑肌肌球蛋白的存在。MF 其分布广泛,在正常组织器官 (肺、肝、肾等) 都有少量 MF。

肌成纤维细胞在正常的生理过程也有重要作用,如上伤口修复、器官发生、组织形成、间充质-上皮细胞的相互作用和细胞分化。来源于伤口愈合不同阶段的肌成纤维细胞可以显示不同结构,如丰富的胞质微丝、致密体与基底样物质。肌成纤维细胞的特殊结构包括微丝束或应力纤维,通常在细胞膜下,与细胞主轴线平行迫使伤口收缩。发育好的粗内质网,可以合成胶原纤维 I、III、IV。肌成纤维细胞显著的特点是表达收缩蛋白,使细胞能在创伤修复中发挥作用。肌成纤维细胞内大量的细胞内微丝重排可以导致的伤口收缩。

肌成纤维细胞为 IPF 的主要细胞类型^[32]。肌成纤维细胞是一组异质性细胞,可以来源于局部或骨髓来源的成纤维细胞,还可以由上皮细胞、内皮细胞和间皮细胞分化而来。如前所述,多种介质包括 TGF- β 可以引起成纤维细胞分化为肌成纤维细胞。肺微血管内皮细胞分泌的促纤维化细胞因子,可促进成纤维细胞转化成肌成纤维细胞。IGF-1 可能是通过 PI3K/AKT 信号通路来调节人成纤维细胞增殖分化^[33]。研究表明,在软基质环境,IGF-1 刺激成纤维细胞向肌成纤维细胞表型分化、增加应力纤维的形成和 α -SMA 表达^[34]。相比肺局部的成纤维细胞,肌成纤维细胞可表达具有收缩性的 α -SMA,还具有产生和沉积纤维基质的能力,包括 I 型胶原。这种过量的基质沉积可能会导致病理性肺纤维化和重塑。肌成纤维细胞是胶原蛋白和细胞外基质蛋白产生的主要来源。肌成纤维细胞还是炎症细胞,可产生多种细胞因子、化因子、炎症介质和生长因子,可以延续炎症反应及纤维化。活化的肌成纤维细胞还表达细胞黏附分子,招募炎性细胞至损伤部位。肌成纤维细胞表型可能不会持久,可以自行凋亡。转基因小鼠分离的过度表达 HAS2 的成纤维细胞表现出更大的侵袭基质的能力。在间充质细胞删除



HAS2 可消除侵袭性成纤维细胞表型,阻碍肌成纤维细胞的积聚,抑制肺纤维化的发展。侵袭性表型和纤维化进展均在无 CD44 时抑制。在小鼠体内 CD44 抗体封闭治疗肺纤维化可减少。IPF 患者分离的成纤维细胞的侵袭性表型也依赖于 HAS2 和 CD44^[21]。

对皮肤创伤修复的研究证实,成纤维细胞和肌成纤维细胞在正常损伤修复时可自行凋亡。然后巨噬细胞可吞噬凋亡的成纤维细胞。而成纤维细胞和肌成纤维细胞可能的凋亡是通过依赖一氧化氮(NO)产生的 IL-1 β 介导的,降低了抗凋亡分子 Bcl-2 的表达。相反,TGF- β 抑制了 NO 的表达,也通过诱导抗凋亡 Bcl-2 分子的产生,从而抑制成纤维细胞、肌成纤维细胞的凋亡。与细胞坏死比较,凋亡细胞的细胞膜特征是完整的。细胞膜的完整可阻止前炎症细胞内容物挤压到周围组织,不引起周围组织损伤,而起到促进损伤修复的作用。

【平滑肌细胞】

平滑肌细胞(smooth muscle cells, SMC)分布于气道和血管壁,分布在气道的外膜,是外膜主要组成部分。正常平滑肌纤维平行排列。每一肌束含有 300~400 个肌细胞,外形扁平呈梭形,直径 2~5 μm ,长度 8~800 μm ,细胞核大,但无核仁。胞浆内富含肌丝,而粗面内质网、高尔基复合体、线粒体等细胞器很少。在气道平滑肌围绕固有层,在近段软骨气道和远端非软骨气道的平滑肌细胞的浓度不同。研究表明,儿童气道平滑肌所占的比例在远端气道较近端气道高。在气管,气道平滑肌为横向走行;在中心和远端,气道螺旋状测地线式围绕,这样有利于控制进入肺泡腔的气流。

气道的平滑肌细胞存在异质性,气道发现至少 3 种不同类型的平滑肌细胞。这些包括收缩、合成和高收缩的亚型。非增生的收缩表型的平滑肌细胞特点是收缩蛋白的浓度高和细胞内合成细胞器的减少。而合成的平滑肌细胞,具有许多合成的细胞器和低浓度的收缩蛋白。哮喘动物模型研究发现,ASMCs 可由收缩型向合成型转化。胶原蛋白 I、纤维连接蛋白、PDGF 等可促进形成合成表型^[36],而组胺、ET-1、层粘连蛋白等可促进 ASMCs 表现出收缩表型。

气道的平滑肌细胞不仅具有收缩功能,还具有免疫调节功能的作用。平滑肌细胞可分泌引起支气管哮喘的细胞因子。平滑肌细胞在 TNF- α 、IL-1、干

扰素(interferon, IFN)刺激下表达的细胞因子如巨噬细胞趋化因子(macrophage chemotactic factor, MCP)-1、2、3,活化正常 T 细胞表达和分泌的调节物(regulated upon activation, normal T cell expressed and presumably secreted, RANTES),嗜酸性粒细胞趋化因子,粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF), IL-8, IL-6, IL-11, IL-5, IL-2 和 IL-12。IL-6 能促使 B 细胞成熟和免疫球蛋白的合成,并参与 T 细胞的激活及分化过程;IL-8 可促进 T 细胞和中性粒细胞向炎症区的趋化。平滑肌细胞能够激活肥大细胞和白细胞如 T 细胞、中性粒细胞、酸性粒细胞,从而引起和维持气道黏膜的炎症反应,导致气道高反应性(airway hyperresponsiveness, AHR)。气道平滑肌细胞分泌的生长因子包括 PDGF,干细胞因子和前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)等,平滑肌细胞在炎症级联增强中起内在作用。平滑肌细胞还能分泌 TGF- β 、血管内皮生长因子、类胰岛素生长因子 1 等,能诱导平滑肌细胞 DNA 的合成及细胞的增生。此外,TGF- β 还能调节平滑肌细胞 β -肾上腺素受体表达的敏感性和数量,减低外源性 β -受体激动剂和内源性儿茶酚胺对气管的扩张作用。

TNF- α 和 IFN 的刺激下,平滑肌细胞还能分泌 IL-33, IL-33 是严重哮喘和难治哮喘新的炎症标记物^[37]。

平滑肌细胞与气道重塑有关。气道平滑肌细胞在 TNF- α 、IL-1、IFN 和脂多糖的刺激下表达黏附分子 ICAM 和 VCAM。这些黏附分子增加平滑肌细胞和炎症细胞的相互作用,进一步保持细胞因子和化学因子的释放和平滑肌细胞的增生。气道平滑肌细胞还可释放多种基质蛋白,如层粘连蛋白、纤维粘连蛋白、硫酸软骨素、胶原等促进细胞外基质大量沉积,引起气道壁纤维化和气道重塑。而纤维粘连蛋白又可调节气道平滑肌的免疫功能^[38]。气道平滑肌细胞表达 Toll 样受体, Toll 样受体的激活可以刺激气道平滑肌的增殖、抑制凋亡,从而在气道的重构中起重要作用^[39]。

综上所述,肺泡上皮细胞、成纤维细胞、肌成纤维细胞是在间质性肺疾病、肺纤维化起重要作用的细胞。平滑肌细胞和慢性炎症、气道的重塑有关。

(刘秀云 江载芳)

参 考 文 献

1. Upham JW, Stick SM, Moodley Y. Lung cell biology//Taussig

- LM, Landau LI. *Pediatric Respiratory Medicine*. 2thEd. St Louis: MosbyInc, 2008:35-43.
- Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*, 2010, 363(23):2233-2247.
 - Casalino-Matsuda SM, Monzon ME, Day AJ, et al. Hyaluronan fragments/CD44 mediate oxidative stress-induced MUC5B up-regulation in airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40(3):277-285.
 - Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med*, 2010, 363(23):2233-2247.
 - Uhal BD. Cell cycle kinetics in the alveolar epithelium. *Am J Physiol*, 1997, 272(6 Pt 1):L1031-L1045.
 - Foster CD, Varghese LS, Gonzales LW, et al. The Rho pathway mediates transition to an alveolar type I cell phenotype during static stretch of alveolar type II cells. *Pediatr Res*, 2010, 67(6):585-590.
 - 杨青, 王桂芳. 肺泡 II 型上皮细胞功能的研究进展. *复旦学报:医学版* 2012, 39(6):658-662.
 - Bove PF, Grubb BR, Okada SF, et al. Human alveolar type II cells secrete and absorb liquid in response to local nucleotide signaling. *J Biol Chem*, 2010, 285(45):34939-34949.
 - Schmiedl A, Kerber-Momot T, Munder A, et al. Bacterial distribution in lung parenchyma early after pulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Cell Tissue Res*, 2010, 342(1):67-73.
 - Kuwano K. Epithelial Cell Apoptosis and Lung Remodeling. *Cellular Molecular Immunology*, 2007, 4(6):419-429.
 - Maharaj SS, Baroke E, Gaudie J, et al. Fibrocytes in chronic lung disease facts and controversies. *Pulm Pharmacol Ther*, 2012, 25(4):263-267.
 - Strieter RM, Keeley EC, Hughes MA, et al. The role of circulating mesenchymal progenitor cells (fibrocytes) in the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *J Leukoc Biol*, 2009, 86(5):1111-1118.
 - Andersson-Sjoland A, de Alba CG, Nihlberg K, et al. Fibrocytes are a potential source of lung fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(10):2129-2140.
 - Mehrad B, Burdick MD, Zisman DA, et al. Circulating peripheral blood fibrocytes in human fibrotic interstitial lung disease. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 353(1):104-108.
 - Moeller A, Gilpin SE, Ask K, et al. Circulating fibrocytes are an indicator for poor prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(7):588-594.
 - Ekert JE, Murray LA, Das AM, et al. Chemokine (C-C motif) ligand 2 mediates direct and indirect fibrotic responses in human and murine cultured fibrocytes. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2011, 4:23.
 - Mercer PF, Johns RH, Scotton CJ, et al. Pulmonary epithelium is a prominent source of proteinase-activated receptor-1-inducible CCL2 in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(5):414-425.
 - Robinson CM, Neary R, Leventale A, et al. Hypoxia-induced DNA hypermethylation in human pulmonary fibroblasts is associated with Thy-1 promoter methylation and the development of a pro-fibrotic phenotype. *Respir Res*, 2012, 13:74.
 - 廖纯颖, 姚学萍, 曹随忠. 成纤维细胞 Toll 样受体和 NOD 的表达及功能研究进展. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(3):333-334.
 - 孙燕妮, 宋娟, 陈洁, 等. ET-1、TGF- β 1 对大鼠肺成纤维细胞 CTGF 表达及细胞增殖的影响. *山东医药*, 2014, 42(1):29-31.
 - Li Y, Jiang D, Liang J, et al. Severe lung fibrosis requires an invasive fibroblast phenotype regulated by hyaluronan and CD44. *J Exp Med*, 2011, 208(7):1459-1471.
 - Maher TM, Evans IC, Bottoms SE, et al. Diminished prostaglandin E2 contributes to the apoptosis paradox in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(1):73-82.
 - Xia H, Diebold D, Nho R, et al. Pathological integrin signaling enhances proliferation of primary lung fibroblasts from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med*, 2008, 205(7):1659-1672.
 - Nho RS, Hergert P, Kahm J, et al. Pathological alteration of FoxO3 α activity promotes idiopathic pulmonary fibrosis fibroblast proliferation on type I collagen matrix. *Am J Pathol*, 2011, 179(5):2420-2430.
 - White ES, Thannickal VJ, Carskadon SL, et al. Integrin α 4 β 1 regulates migration across basement membranes by lung fibroblasts: a role for phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168(4):436-442.
 - Xu YD, Hua J, Mui A, et al. Release of biologically active TGF- β 1 by alveolar epithelial cells results in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2003, 285(3):L527-L539.
 - Bergeron A, Soler P, Kambouchner M, et al. Cytokine profiles in idiopathic pulmonary fibrosis suggest an important role for TGF- β and IL-10. *Eur Respir J*, 2003, 22(1):69-76.
 - Hetzel M, Bachem M, Anders D, et al. Different effects of growth factors on proliferation and matrix production of normal and fibrotic human lung fibroblasts. *Lung*, 2005, 183(4):225-237.
 - Konigshoff M, Kramer M, Balsara N, et al. WNT 1-inducible signaling protein-1 mediates pulmonary fibrosis in mice and



- is upregulated in humans with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Investig*, 2009, 119(4):772-787.
30. Chilosi M, Poletti V, Zamo A, et al. Aberrant Wnt/ β -catenin pathway activation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*, 2003, 162(5):1495-1502.
 31. Kim KK, Wei Y, Szekeres C, et al. Epithelial cell $\alpha 3 \beta 1$ integrin links β -catenin and Smad signaling to promote myofibroblast formation and pulmonary fibrosis. *J Clin Investig*, 2009, 119(1):213-224.
 32. Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest*, 2007, 132(4):1311-1321.
 33. 陈刚, 王国栋, 王乃辉. 胰岛素样生长因子诱导人肺成纤维细胞增殖和分化. *浙江临床医学*, 2015, 17(10):1708-1710.
 34. Chi FH, Rohani MG, Lee SS, et al. Role of IGF-1 pathway in lung fibroblast activation. *RespirRes*, 2013, 14:102.
 35. Klingberg F, Hinz B, White ES. The myofibroblast matrix: implications for tissue repair and fibrosis. *J Pathol*, 2013, 229(2):298-309.
 36. Wright DB, Triantafyllou T, Siddiqui S, et al. Functional phenotype of airway myocytes from asthmatic airways. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(1):95-104.
 37. Prefontaine D, Lajoie KSS. Increased Expression of IL-33 in Severe Asthma: Evidence of Expression by Airway Smooth Muscle Cells. *J Immunol*, 2009, 183(8):5094-5103.
 38. 孙晓丽, 刘瑾, 许淑云, 等. 纤维粘连蛋白在哮喘气道平滑肌细胞免疫功能调控中的作用. *华中科技大学学报:医学版*, 2011, 40(2):183-187.
 39. 韦江红, 莫碧文, 黄剑伟. TOLL 样受体 4 在哮喘大鼠气道平滑肌细胞增殖、凋亡中的作用. *中国应用生理学杂志*, 2011, 27(3):284-288.

第二节 免疫细胞

正常情况下暴露于一系列的环境抗原和颗粒物质的气道和肺泡内层的黏膜表面, 很少发生炎症。肺部很大表面积的呼吸上皮, 不断进行呼吸气体的交换, 保证生命的正常运行。随着气体交换, 也有大量的有害颗粒、病原微生物进入肺部。因此, 肺部免疫系统需要鉴别无害抗原与潜在病原体, 以减少肺组织损伤, 同时抵御严重感染的发生。正常无组织损伤情况下, 吸入可溶性蛋白不诱导强烈的免疫反应, 但可以导致免疫耐受的免疫反应状态。相反, 当接触到病原微生物时, 肺免疫机制变得高度激活, 能通过 Toll 样受体和其他的类型识别受体来激活先天性免疫系统。

肺部具有免疫防御机制使其免受病原微生物的侵害。肺部防御机制包括非特异性免疫机制和适应性免疫机制。非特性的免疫防御机制包括鼻子和上气道滤过和调节吸入的气体, 咳嗽反射和纤毛黏液毯排出许多吸入的颗粒物。还有分泌到气道和肺泡腔的分子如表面活性蛋白、防御素、乳铁蛋白、甘露糖结合凝集素、补体、溶菌酶等均有非特异性的抗感染作用。而免疫反应系统又分为先天性免疫系统和适应性免疫系统。先天性免疫系统依赖于病原识别的受体, 能够对病原菌快速回应。正常肺的先天性免疫细胞主要是肺泡巨噬细胞、中性粒细胞和肺泡上皮细胞, 这些细胞可表达类型识别受体, 识别病原体相关的分子模式, 启动先天性免疫系统。适应性

免疫反应是特异的免疫反应。适应性免疫系统依赖于树突状细胞、T 细胞, 产生一个专门针对外来抗原的特异性免疫反应。适应性免疫系统可产生针对以后的抗原暴露的持久免疫记忆和产生特异免疫抗体。

【树突状细胞】

树突状细胞(dendritic cells, DCs)专业的吞噬细胞, 不仅涉及刺激先天性免疫反应, 且还建立适应性免疫反应, 形成先天性和适应性免疫之间的细胞桥。树突状细胞是高度迁移的细胞, 在肺部未成熟的树突状细胞位于肺泡上皮和肺毛细血管系统之间, 捕捉环境抗原如非感染性和感染性颗粒, 然后迁移到区域淋巴结, 在淋巴结它们将处理抗原呈递至 T 细胞。触发针对吸入外来抗原的免疫反应或耐受性^[1], 是产生适当的免疫应答的基础。

DCs 具有以下主要特点: ①不同发育阶段 DCs 具有不同的功能, 可能是完全相反的功能。未成熟 DCs 可诱导免疫耐受, 成熟 DCs 可诱导免疫激活。②DCs 的功能受多种因素的影响, 即使同一 DCs 在不同的微环境下, 可能表现不同功能。③DCs 是能激活静息型 T 细胞产生初次免疫应答的细胞, 且能激活 T 细胞增殖。一个 DCs 能够激活 100 ~ 3000 个 T 细胞, 是巨噬细胞和 B 细胞激发 T 细胞增殖及抗原提呈能力的 100 ~ 1000 倍。