



文富强,教授,博士研究生导师,博士后合作导师,四川大学华西医院呼吸与危重症医学科学科主任,生物治疗国家重点实验室呼吸病学研究室主任,国家杰出青年科学基金获得者。全球慢阻肺诊治策略委员会成员及中国负责人之一,澳大利亚悉尼大学医学院名誉教授,中国生理学会呼吸生理专委会副主任委员,中华医学会呼吸病分会第九届常委、慢阻肺学组副组长,中国呼吸医师协会慢阻肺工作委员会副主任委员,四川省医学会呼吸专委会前任主任委员。《International Immunopharmacology》《国际呼吸杂志》副主编,在国际专业学术期刊发表英文SCI论著200余篇,被包括《The New England Journal of Medicine》《Nature》《The Journal of American Medical Association》等国际杂志引用5000余次,获教育部自然科学二等奖、中华医学科技二等奖、解放军科技进步奖等成果奖励3项,授权国家发明专利5项,牵头制定中国呼吸疾病诊治指南2部,主编出版专著4部,2015年获“中国优秀呼吸医师奖”。

线粒体损伤相关分子模式作为慢性阻塞性肺疾病生物标志物的研究进展

申永春^{1,2},文富强^{1,2}

(1.四川大学华西医院呼吸与危重症医学科,四川成都610041;

2.生物治疗国家重点实验室呼吸病学研究室,四川成都610041)

摘要:慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)发病率高、致残率、死亡率高,经济负担沉重,是严重影响国人健康的重大疾病负担。围绕慢阻肺的诊断、评估与死亡风险预测,寻找可靠的生物标志物是目前的研究热点。线粒体损伤相关分子模式与慢阻肺关系密切,基于线粒体损伤相关分子模式有望寻找到慢阻肺的相关生物标志物,为慢阻肺的评估与治疗提供进一步的依据。本文就线粒体损伤相关分子模式在慢阻肺中的生物标志物功能研究进展进行综述。

关键词:慢性阻塞性肺疾病;线粒体损伤相关分子模式;生物标志物

中图分类号:R562

文献标志码:A

Research progress of mitochondrial damage-associated molecular patterns as biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease

SHEN Yongchun^{1,2}, WEN Fuqiang^{1,2}

(1. Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China;

2. Division of Pulmonary Diseases, State Key Laboratory of Biotherapy of China, Chengdu 610041, Sichuan, China)

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has high incidence rate, disability rate, mortality rate, and heavy economic burden, and it is a major disease burden that seriously affects the health of Chinese population. Finding reliable biomarkers for the diagnosis, evaluation, and prediction of mortality risk in COPD is currently a research hotspot. The mitochondrial damage-associated molecular patterns are closely related to COPD. Based on mitochondrial damage-associated molecular patterns, it is expected to find relevant biomarkers for COPD, providing further basis for the evaluation and treatment of COPD. This article reviews the research progress of the biomarker role of mitochondrial damage-associated molecular patterns for COPD.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Mitochondrial damage-associated molecular patterns; Biomarker

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)是一种以慢性呼吸道症状(呼吸困难、咳嗽、咳痰)为主要临床特征的异质性肺部状况,是由于气道(支气管炎,细支气管炎)和/或肺泡(肺气肿)异常所导致的持续性、进展性气流受限^[1]。全国流行病学调查显示,中国有1亿左右的慢阻肺患者^[2]。国内外联合研究表明在2020年至2050年间,如果维持现状而不加大对慢阻肺病防控的投入,中国面临的慢阻肺经济负担最为沉重,达到了1.363万亿美元,同时中国的慢阻肺相关死亡人数众多,已构成了严重影响国人健康的重大疾病负担^[3-4]。慢阻肺的危险因素众多,发病机制较为复杂,其临床表型、临床治疗反应、临床进展速度、临床预后等方面存在着显著的异质性,亟需可靠的生物标志物指导慢阻肺的临床诊治工作。

近年来关于慢阻肺早期诊断、精准评估、治疗反应预测、预后评估的生物标志物研究方兴未艾。2010年慢阻肺生物标志物资格认证协会的成立加速了慢阻肺生物标志物的开发,其主要工作是对慢阻肺生物标志物的研究进行评估,为慢阻肺药物研发提供可靠的检测指标^[5]。随着对慢阻肺疾病认识的深入、组学技术的不断进步和数据挖掘能力的不断提升,深入挖掘并发现慢阻肺相关的生物标志物,用于指导慢阻肺的综合防治与管理,已成为当前的重要研究内容与方向^[6-7]。本研究将从线粒体损伤相关分子模式(mitochondrial damage-associated molecular patterns, mtDAMPs)的角度,综述其在慢阻肺中的生物标志物功能研究进展及方向。

1 mtDAMPs 简介

线粒体是为细胞生命活动提供能量的重要细胞器,近年来的研究发现线粒体与慢阻肺关系密切,围绕着线粒体进行慢阻肺相关发病机制与干预的研究已成为目前的研究热点^[8-9],其中mtDAMPs与慢阻肺的关系日渐引人注意。在香烟等作用下,线粒体

受到损伤和刺激后会导致线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)、细胞色素C、甲酰胺、腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)、热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)、琥珀酸、线粒体转录因子A、心磷脂等线粒体内容物释放到胞浆或者细胞外,作为DAMPs结合模式识别受体,进而参与到机体的炎症、免疫调节中^[10-11]。部分mtDAMPs在慢阻肺患者中存在差异性表达,具备成为慢阻肺生物标志物的潜能,指导慢阻肺的早期诊断与评估,有望为慢阻肺新型生物标志物发现与应用提供新的思路与方向。

2 mtDAMPs 与慢阻肺相关生物标志物的研究进展

2.1 mtDNA

mtDNA作为一种DAMPs,在激活先天免疫反应、促进炎症的发生过程中发挥了重要作用。mtDNA释放导致cGAS-STING等信号通路的激活,与包括慢阻肺在内的多种肺部炎症性疾病的发生发展有关^[12]。本研究团队纳入122例慢阻肺患者和79例对照者检测血清mtDNA,发现慢阻肺患者血清mtDNA水平显著高于对照组,并且与肺功能受损严重程度、炎症因子白介素-8呈正相关,因此mtDNA具有成为评估慢阻肺患者肺功能、系统性炎症反应的临床标志物潜能^[13]。

Zhang等^[14]基于SPIROMICS队列,检测了700例人群的血浆mtDNA,发现轻度或中度慢阻肺患者的血浆mtDNA水平高于无气流受限的吸烟者和重度慢阻肺患者,提示血浆mtDNA水平与基线慢阻肺状态相关,但在考虑了随访信息损失后,mtDNA与慢阻肺患者1年内的慢阻肺评估测试评分(COPD assessment test, CAT)、6 min步行距离的变化无关。同一个研究组检测了尿液中的mtDNA,发现尿液mtDNA与呼吸道症状负担增加有关,并且尿液mtDNA水平存在显著的性别差异,亚组分析

显示女性尿液 mtDNA 含量较高并且仅在女性中与更严重的呼吸道症状相关。尿液 mtDNA 仅在男性中与更差的肺功能和肺气肿严重程度相关,提示尿液 mtDNA 水平可能有助于识别慢阻肺患者的不同临床表型和潜在的病理生理机制差异^[15]。另外一项研究检测了 ECLIPSE 队列中 2 128 例慢阻肺患者的血浆 mtDNA 水平,发现对于轻度/中/重度慢阻肺患者或高嗜酸性粒细胞计数($\geq 300 \mu\text{L}$)患者,其血浆 mtDNA 水平与未来慢阻肺急性加重(acute exacerbation of COPD, AECOPD)恶化率呈正相关。尽管单独检测血浆 mtDNA 与全因死亡率无关,但是具有低 mtDNA 和高细胞核 DNA 丰度特征的慢阻肺个体增加了死亡风险^[16]。上述研究表明,mtDNA 在慢阻肺患者中存在差异性表达,当整合到定量临床分析中时,可能有助于评估慢阻肺的严重程度和预后,成为潜在的慢阻肺生物标志物。

2.2 ATP

ATP 在细胞能量代谢中发挥重要作用,细胞线粒体受损后释放到细胞外的 ATP 参与到一系列的细胞生理活动中,不断有研究提示 ATP 与慢阻肺的关系密切,具备潜在的生物标志物功能^[17]。既往研究表明,与从不吸烟者相比,长期吸烟者的肺泡灌洗液中 ATP 浓度升高,正在吸烟或具有吸烟史的慢阻肺患者肺泡灌洗液中 ATP 浓度最高;在慢阻肺患者中,肺泡灌洗液中的 ATP 浓度与肺功能呈负相关,与中性粒细胞计数呈正相关^[18]。另外一项研究检测了 137 例稳定期慢阻肺患者和 95 名健康对照者血浆 ATP 的浓度,发现慢阻肺患者的 ATP 浓度较对照组显著增加,并且随着肺功能损害的严重程度、症状负担和急性加重史的增加而升高;ATP 显示了良好的诊断效能,能区分 79% 的研究对象^[19]。近期研究发现,白介素-1 β 、HSP70 联合检测 ATP,具备良好的慢阻肺诊断效能,能区分出 91% 的患者,为 ATP 检测在慢阻肺诊断中的运用提供了新的思路^[20]。这些研究表明,细胞外 ATP 与慢阻肺患者的病情、生活质量和疾病进展有关,有可能成为慢阻肺诊断和肺功能评估的生物标志物。

2.3 细胞色素 C

细胞色素 C 广泛存在于线粒体内膜中,在线粒体呼吸链中扮演重要角色,并且与细胞凋亡、炎症反应、抗氧化等病理生理调控密切相关^[11]。本研究团队发现,慢阻肺患者较对照组的血浆细胞色素 C 水平显著升高,其浓度与肺功能呈负相关,与 CAT 评分呈正相关,但未发现细胞色素 C 水平与炎症指标、体质量指数之间的相关性^[21]。近期研究表明,

AECOPD 患者的血清细胞色素 C 水平高于稳定期慢阻肺患者和对照组;慢阻肺患者血清细胞色素 C 水平与中性粒细胞、C 反应蛋白水平均呈正相关,与肺功能呈负相关^[22]。这些研究提示,细胞色素 C 水平有助于对慢阻肺患者疾病活动状态、病情严重程度的判断,可作为慢阻肺的潜在生物学指标。

2.4 其他 mtDAMPs

琥珀酸是连接三羧酸循环和线粒体呼吸链的重要中间产物,是一种与炎症相关的危险信号分子^[23]。目前以琥珀酸作为慢阻肺标志物的研究较少,一项基于血浆代谢组学的临床研究比较了两种慢阻肺表型(肺气肿严重程度 ≥ 2 级且无支气管壁增厚,以及肺气肿严重程度 ≤ 2 级且支气管壁增厚 ≥ 1 级)之间代谢产物的表达差异,发现后一种表型患者的血浆琥珀酸水平更高,表明琥珀酸在慢阻肺的表型划分中具有潜在的生物标志物作用^[24]。既往研究发现,HSP60 参与了慢阻肺的炎症性发病机制,具有促炎作用^[25]。近期一项研究纳入 42 例 AECOPD 患者、40 例稳定期慢阻肺患者、20 例健康对照者,并检测血浆中 HSP60 浓度,结果发现,AECOPD 患者血浆 HSP60 浓度 $>$ 稳定期慢阻肺患者血浆 HSP60 浓度 $>$ 健康对照者血浆 HSP60 浓度,但是未进一步探索 HSP60 与肺功能、临床预后之间的关系^[26]。关于甲酰胺、线粒体转录因子 A、心磷脂等 mtDAMPs 与慢阻肺之间的生物标志物研究相对缺乏,仍需要进一步的探索。

3 临床展望

目前寻找慢阻肺的早期诊断、表型评估、严重程度评估、预后评估标志物是慢阻肺管理中的重要研究内容与方向。虽然越来越多的研究关注到线粒体在慢阻肺发病、进展中的作用机制^[27],目前基于 mtDAMPs 寻找慢阻肺的生物标志物仍处于起步阶段,存在较大的临床挑战,在未来的研究中,应继续全面探索 mtDAMPs 与慢阻肺发病机制的关系,通过多组学(转录组、蛋白组、代谢组等)、多样本(血浆、血清、肺泡灌洗液、诱导痰、尿液等)的检测探索新型的慢阻肺相关 mtDAMPs 标志物;继续深入探索已知的 mtDAMPs 与慢阻肺的关系,比如在慢阻肺早期诊断、慢阻肺的不同表型评估(慢支炎/肺气肿;嗜酸性粒细胞表型等)、药物治疗反应、慢阻肺短期与长期预后评估中的价值,并进入临床转化,成为可以临床实际使用的标志物;同时,应该注意探索 mtDAMPs 与其他标志物联合

检测的应用价值,通过不同组合和多维数据挖掘,进一步提升 mtDAMPs 在慢阻肺中的生物标志物功能,为慢阻肺的系统管理提供进一步的研究依据。

参考文献:

- [1] 王浩,文富强. 2023 年慢性阻塞性肺疾病全球倡议 (GOLD) 更新解读[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2023, 46(5): 543-546.
WANG Hao, WEN Fuqiang. Update and interpretation of global initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) in 2023[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2023, 46(5): 543-546.
- [2] Wang C, Xu JY, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [3] Chen SM, Kuhn M, Prettner K, et al. The global economic burden of chronic obstructive pulmonary disease for 204 countries and territories in 2020-50: a health-augmented macroeconomic modelling study[J]. Lancet Glob Health, 2023, 11(8): e1183-e1193.
- [4] 李薇, 杨汀, 王辰. 中国慢性阻塞性肺疾病防治现状及进展[J]. 中国研究型医院, 2020, 7(5): 1-5.
LI Wei, YANG Ting, WANG Chen. Present situation and progress of prevention and treatment of chronic obstructive pulmonary disease in China[J]. Journal of Chinese Research Hospitals, 2020, 7(5): 1-5.
- [5] Casaburi R, Celli B, Crapo J, et al. The COPD biomarker qualification consortium (CBQC)[J]. COPD, 2013, 10(3): 367-377.
- [6] 蔡慧, 黄嘉楠, 金美玲. 慢性阻塞性肺疾病的生命组学研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(1): 45-49.
CAI Hui, HUANG Jianan, JIN Meiling. Advances in bio-nomics of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2019, 42(1): 45-49.
- [7] 杨麟, 徐明, 贺蓓. 慢性阻塞性肺疾病生物标志物研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(4): 290-293.
YANG Lin, XU Ming, HE Bei. Research progress on biomarkers of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2019, 42(4): 290-293.
- [8] Liu YB, Hong JR, Jiang N, et al. The role of mitochondrial quality control in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lab Invest, 2024, 104(2): 100307. doi:10.1016/j.labinv.2023.100307.
- [9] 文富强, 申永春. 基于线粒体动力学的慢性阻塞性肺疾病发病机制与保护策略[J]. 西南医科大学学报, 2022, 45(5): 369-372.
WEN Fuqiang, SHEN Yongchun. Pathogenesis and protective strategies of chronic obstructive pulmonary disease based on mitochondrial dynamics[J]. Journal of Southwest Medical University, 2022, 45(5): 369-372.
- [10] 赵静, 万绍贵, 鲍登克. 线粒体损伤相关模式分子与宿主免疫调节[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2017, 33(1): 38-43.
ZHAO Jing, WAN Shaogui, BAO Dengke. Mitochondrial damage-associated molecular patterns and immune regulation[J]. Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 2017, 33(1): 38-43.
- [11] Shen YC, Chen L, Chen J, et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns in chronic obstructive pulmonary disease: pathogenetic mechanism and therapeutic target[J]. J Transl Int Med, 2023, 11(4): 330-340.
- [12] 甄宁新, 崔巍, 田宝平. 线粒体 DNA 激活 cGAS-STING 信号通路促进肺部炎症性疾病的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(1): 144-153.
ZHEN Ningxin, CUI Wei, TIAN Baoping. Progress of mitochondrial DNA promoting airway inflammatory diseases via cGAS-STING signaling pathway[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2022, 38(1): 144-153.
- [13] Li X, Wang T, Shen Y. The role of circulating mitochondrial DNA in modulating airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Eur Respir J, 2014, 44(Suppl 58): P3858.
- [14] Zhang WZ, Hoffman KL, Schiffer KT, et al. Association of plasma mitochondrial DNA with COPD severity and progression in the SPIROMICS cohort[J]. Respir Res, 2021, 22(1): 126. doi:10.1186/s12931-021-01707-x.
- [15] Zhang WZ, Rice MC, Hoffman KL, et al. Association of urine mitochondrial DNA with clinical measures of COPD in the SPIROMICS cohort[J]. JCI Insight, 2020, 5(3): e133984. doi:10.1172/jci.insight.133984.
- [16] Ware SA, Kliment CR, Giordano L, et al. Cell-free DNA levels associate with COPD exacerbations and mortality[J]. Respir Res, 2024, 25(1): 42. doi:10.1186/s12931-023-02658-1.
- [17] Pelleg A, Schulman ES, Barnes PJ. Extracellular adenosine 5'-triphosphate in obstructive airway diseases[J]. Chest, 2016, 150(4): 908-915.

- [18] Lommatzsch M, Cicko S, Müller T, et al. Extracellular adenosine triphosphate and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(9): 928-934.
- [19] Hlapčić I, Hulina-Tomašković A, Somborac-Bačura A, et al. Extracellular adenosine triphosphate is associated with airflow limitation severity and symptoms burden in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 15349. doi:10.1038/s41598-019-51855-w.
- [20] Hlapčić I, Belamarić D, Bosnar M, et al. Combination of systemic inflammatory biomarkers in assessment of chronic obstructive pulmonary disease; diagnostic performance and identification of networks and clusters[J]. *Diagnostics*, 2020, 10(12): 1029. doi:10.3390/diagnostics10121029.
- [21] Zhang X, Li D, Wang H, et al. Elevated plasma cytochrome c levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Current Science*, 2016, 10: 1532-1535. doi: 10.18520/cs/v110/i8/1532-1535.
- [22] 张佑扬, 朱述阳, 朱洁晨, 等. 血清细胞色素 C 可作为慢性阻塞性肺疾病细胞损伤凋亡的生物标志物[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(11): 1696-1701.
ZHANG Youyang, ZHU Shuyang, ZHU Jiechen, et al. Cytochrome C can be used as a biomarker of cellular damage and apoptosis in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2022, 27(11): 1696-1701.
- [23] 李孟颖, 王振刚, 刘爽, 等. 琥珀酸:对能量稳态调节具有多效功能的代谢物[J]. *生命科学*, 2023, 35(9): 1128-1135.
LI Mengying, WANG Zhengang, LIU Shuang, et al. Succinate: a pleiotropic metabolite in energy homeostasis [J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2023, 35(9): 1128-1135.
- [24] Wang C, Li JX, Tang D, et al. Metabolic changes of different high-resolution computed tomography phenotypes of COPD after budesonide-formoterol treatment [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 3511-3521. doi:10.2147/COPD.S152134.
- [25] Sangiorgi C, Vallese D, Gnemmi I, et al. HSP60 activity on human bronchial epithelial cells [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2017, 30(4): 333-340.
- [26] Ou GC, Zhu MM, Huang YF, et al. HSP60 regulates the cigarette smoke-induced activation of TLR4-NF- κ B-MyD88 signalling pathway and NLRP3 inflammasome [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 103: 108445. doi: 10.1016/j.intimp.2021.108445.
- [27] An NE, An J, Zeng TT, et al. Research progress of mitochondria in chronic obstructive pulmonary disease: a bibliometric analysis based on the Web of Science Core Collection [J]. *J Thorac Dis*, 2024, 16(1): 215-230.
(编辑:相峰)