

## 编者按

# 多维度的呼吸疾病机理研究

胡清华<sup>1,\*</sup>, 罗自强<sup>2</sup>, 秦晓群<sup>2</sup>

<sup>1</sup>华中科技大学同济医学院基础医学院病理生理学系, 武汉 430030; <sup>2</sup>中南大学湘雅医学院基础医学院生理学系, 长沙 410013

呼吸生理学研究源远流长, 如低氧肺血管收缩反应的发现至少可追溯到 1894 年。而二十世纪上半叶人类航空事业的发展则催生了呼吸生理研究的一段高潮并延续至今。已积累的浩瀚理论和基本认识正在结合日新月异的现代生物学原理和技术, 全面应对人类呼吸系统疾病的挑战, 即呼吸系统疾病发病机理的探索<sup>[1,2]</sup>。我国呼吸生理学者也做出了重要贡献并在继续努力的过程中。《生理学报》为了进一步促进呼吸生理学的发展, 特委托中国生理学会呼吸生理专业委员会组织本期呼吸生理学专栏。中国生理学会呼吸生理专业委员会的专家既有基础学科的教师, 也有临床医学科学家, 他们积极组稿、撰稿, 并在全国同行中广泛征集相关研究进展。

本期呼吸生理学专栏集结发表的文章包括研究论文和综述两种形式, 覆盖的研究领域涵括了具有代表性和重要性的呼吸系统疾病, 其中也包括新型冠状病毒肺炎。

周美君等<sup>[3]</sup>的研究表明, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 暴露的人肺动脉内皮细胞和野百合碱肺动脉高压模型大鼠肺动脉内皮细胞, 骨形态发生蛋白受体 II 型 (bone morphogenetic protein receptor type II, BMPRII) 表达水平的降低和白介素 8 (interleukin-8, IL-8) 表达水平的升高呈平行性, 且均能够被核因子  $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 抑制剂逆转。上述结果除了再次验证 NF- $\kappa$ B 在 LPS 所致内皮细胞损伤和野百合碱引起肺动脉高压中的机制作用之外, 是否还可以带来更深入的思考呢? 例如, 虽然无毒性的低剂量 LPS 能够增强野百合碱的肝脏毒性作用<sup>[4]</sup>, 全身或局部肺血管周围微环境中出现一定量的 LPS 是否可增强野百合碱的肺血管内皮毒性或损伤? 这将是肺动脉高压发病机制中有待论证的新假设。当然, 上述研究也存在其它问题需要解释,

如 NF- $\kappa$ B 信号如何导致 BMPRII 表达水平的降低。何丽因等<sup>[5]</sup>探讨了白藜芦醇抑制低氧诱导的大鼠肺动脉平滑肌细胞氧化应激和增殖的作用, 以及可能通过阻断 HIF-1 $\alpha$ /NOX4/ROS 信号通路发挥作用的机制, 该研究为白藜芦醇运用于肺动脉高压的干预再次提供了机理层面的支持。

肺纤维化是以成纤维细胞异常增殖和细胞外基质大量沉积, 并伴有弥漫性炎症、肺组织结构破坏为特征的一大类肺疾病的终末期改变, 是肺疾病研究的活跃领域。目前对肺纤维化机制的研究多局限在肺本身, 而对肺外因素在肺纤维化发生、发展中的作用关注较少。骨髓产生的纤维细胞在肺内可分化为成纤维细胞, 是肺纤维化病灶中成纤维细胞的来源之一; 骨髓还可产生具有抗肺纤维化作用的间充质干细胞。尽管近十余年来已经广泛采用外源性骨髓间充质干细胞 (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs) 作为治疗肺纤维化的新手段, 但很少有研究关注肺外骨髓的功能变化及骨髓内源性 BM-MSCs 的数量和功能变化在肺纤维化发生、发展中的作用。李小红等<sup>[6]</sup>阐述 BM-MSCs 的抗肺纤维化作用及其机制, 进一步讨论了肺纤维化动物骨髓功能的异常变化, 并结合所在团队的研究从谷氨酸 NMDA 受体过度激活角度初步揭示骨髓内源性 BM-MSCs 功能抑制的发生机制及对肺纤维化发展过程的影响, 以期引起人们对肺外骨髓功能变化在肺纤维化发生和发展中作用的关注。

铁死亡 (ferroptosis) 是一种新发现的细胞死亡调控方式, 铁死亡依赖于铁和活性氧簇, 主要特征是细胞内脂质过氧化物堆积。与其他细胞死亡方式相比, 铁死亡在形态、生物化学、遗传学等方面有自身的特点。自 Dixon 等人<sup>[7]</sup>于 2012 年首次提出铁死亡概念以来大量相关研究呈爆发式的增长。陈海霞等<sup>[8]</sup>简介铁死亡的概念基础, 较为详细地介绍

\*Corresponding author. E-mail: qinghuaa@mails.tjmu.edu.cn

了铁死亡发生的主要生物化学机制及各种铁死亡诱导剂的作用靶点, 并进一步介绍铁死亡参与呼吸系统疾病发生和发展的证据。成海鹏等<sup>[9]</sup> 则从铁稳态的调控、脂质过氧化代谢和氨基酸代谢等代谢调控网络角度揭示铁死亡的发生机制, 并结合其所在团队有关铁死亡研究, 从不同的侧面进一步介绍了铁死亡与肺纤维化等肺疾病发生的关系。上述两篇综述将为呼吸系统疾病防治的研究提供新的思路和借鉴。

机体为应答内、外环境变化而发生的持续性呼吸节律的改变, 是一种适应性呼吸可塑性调节。目前有关呼吸可塑性的研究主要集中在脊髓颈段膈核、膈神经。亢君君等<sup>[10]</sup> 证明了应用间断性低氧干预可能通过激活 PKC $\theta$ 、上调 P-PKC<sub>sub</sub> 蛋白表达, 参与前包钦格复合体的呼吸可塑性调控。从电生理及超微结构形态学、胞内信号分子分布等确证前包钦格复合体在呼吸可塑性中的作用, 科学价值和创见意义显而易见。

上皮-间质转化 (epithelial to mesenchymal transition, EMT) 经常被视为负面的细胞事件, 与肿瘤浸润转移、纤维化、气道或血管重塑等关联。谭眉灵等<sup>[11]</sup> 综述了呼吸系统中 EMT 的研究进展及细胞黏附连接调控, 认为细胞黏附连接调控细胞骨架和运动。细胞黏附的解除是上皮细胞 EMT 的标志, 也是细胞增殖、迁移等修复损伤行为的前提条件。EMT 并非一般上皮细胞的终极形态, 只是过渡的中间状态, 甚至可以自发地回归上皮形态。EMT 的最终“归宿”取决于刺激驱动的程度和持续时间。这篇文章给出了一个新的观点。

黄振利等<sup>[12]</sup> 综述了非编码 RNA 参与调控哮喘 T 细胞功能的研究进展, 系统清晰地分析了近年来 miRNA、lncRNA 和 circRNA 在哮喘 T 细胞功能调控中的研究进展, 为更好地理解哮喘发病机制和提高诊断水平提供了新思路, 同时也为利用非编码 RNA 的调节潜能开发治疗策略提供了理论依据, 是呼吸疾病基础与临床结合研究中一个很好的切入点。

当前, 新型冠状病毒肺炎正在造成全球的公共卫生危机。陈海霞等<sup>[13]</sup> 从抗击新型冠状病毒肺炎一线的临床专家角度出发, 综述了新型冠状病毒的结构基础与新型冠状病毒肺炎的临床药物治疗, 介绍了最新、最前沿的知识, 为最终战胜新型冠状病毒肺炎提供了坚实的科学基础和信心。

### 参考文献

1 Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory

- distress syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 562–572.
- 2 Agustí A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019; 381(13): 1248–1256.
- 3 Zhou MJ (周美君), Xing YJ, Yang J. NF- $\kappa$ B inhibitor improves pulmonary vascular remodeling by reversing LPS-induced down-regulation of BMPRII. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(5): 541–550 (in Chinese with English abstract).
- 4 Yee SB, Copple BL, Ganey PE, Roth RA. The temporal relationship between bacterial lipopolysaccharide and monocrotaline exposures influences toxicity: shift in response from hepatotoxicity to nitric oxide-dependent lethality. *J Toxicol Environ Health A* 2002; 65(14): 961–976.
- 5 He LN (何丽因), Lan YR, He GM, Guo SJ, Wen FQ, Wang T. Resveratrol inhibits hypoxia-induced oxidative stress and proliferation in pulmonary artery smooth muscle cells through the HIF-1 $\alpha$ /NOX4/ROS signaling pathway. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(5): 551–565 (in Chinese with English abstract).
- 6 Li XH (李小红), Luo ZQ. Research progress of endogenous bone marrow-derived mesenchymal stem cells in pulmonary fibrosis. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(5): 597–604 (in Chinese with English abstract).
- 7 Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, Patel DN, Bauer AJ, Cantley AM, Yang WS, Morrison B 3rd, Stockwell BR. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell* 2012; 149(5): 1060–1072.
- 8 Chen HX (陈海霞), Wu YP, Li W, Shen HH, Chen ZH. Ferroptosis in respiratory diseases. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(5): 575–585 (in Chinese with English abstract).
- 9 Cheng HP (成海鹏), Feng DD, Yue SJ, Luo ZQ. The metabolic networks of ferroptosis and links to lung diseases. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(5): 566–574 (in Chinese with English abstract).
- 10 Kang JJ (亢君君), Wei XY, Liu YY. Chronic intermittent hypoxia induces expression of phospho-PKC substrates in rat pre-Bötzing complex. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(5): 559–565 (in Chinese with English abstract).
- 11 Tan ML (谭眉灵), Long CJ, Jiang W, Wang JM, Pi J, Qin XQ, Xiang Y. Progress of epithelial-mesenchymal transition in respiratory system and the modulatory mechanism of cell adhesion. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(5): 605–616 (in Chinese with English abstract).
- 12 Huang ZL (黄振利), Xiong WN. Research progress of non-coding RNA in regulating the function of T cells in asthma. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(5): 586–596 (in Chinese with English abstract).
- 13 Chen HX (陈海霞), Chen ZH, Shen HH. Structure of SARS-CoV-2 and treatment of COVID-19. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2020; 72(5): 617–630 (in Chinese with English abstract).