

# Study on the correlation between CCL-18 and IL-8 in COPD complicated with pulmonary arterial hypertension

Yao Zhang Liansheng Dang\*

First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia, 014010, China

## Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a severe complication of end-stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD), involving mechanisms such as hypoxia, inflammation, and pulmonary vascular remodeling. Chemokines CCL-18 and IL-8 play a crucial role in COPD-PH by regulating the recruitment and activation of inflammatory cells. CCL-18 can induce macrophages to polarize towards M2 type and secrete inflammatory factors to promote smooth muscle proliferation. In addition, CCL-18 can enhance the proliferation activity of fibroblasts through specific signaling pathways, jointly exacerbating the process of pulmonary vascular remodeling. It is worth noting that hypoxic environments can further enhance the aforementioned effects of CCL-18. IL-8 activates its specific receptors, triggers downstream signaling pathways, promotes neutrophil infiltration, endothelial injury, and smooth muscle cell proliferation, thereby exacerbating the progression of pulmonary arterial hypertension. In the case of bacterial infection, IL-8 can further amplify the inflammatory response and worsen the pathological process. The synergistic amplification of the inflammatory cascade reaction between CCL-18 and IL-8 has the potential to become a predictive biomarker and therapeutic target for COPD-PH.

## Keywords

chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; lung activation activated chemokine; interleukin-8

## CCL-18、IL-8 在 COPD 并发肺动脉高压的相关性研究

张焱 党连生\*

包头医学院第一附属医院, 中国·内蒙古 包头 014010

## 摘要

肺动脉高压 (PH) 是慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 终末期严重并发症, 其机制涉及低氧、炎症及肺血管重塑等。趋化因子 CCL-18 和 IL-8 通过调控炎症细胞募集与激活, 在 COPD-PH 中发挥关键性作用。CCL-18 可诱导巨噬细胞向 M2 型极化, 使其分泌炎症因子促进平滑肌增殖。此外, CCL-18 还能通过特定信号通路增强成纤维细胞的增殖活性, 共同加剧肺血管重塑过程。值得注意的是, 缺氧环境可进一步强化 CCL-18 的上述作用。IL-8 通过激活其特异性受体, 触发下游信号通路, 促进中性粒细胞浸润、血管内皮损伤及平滑肌细胞增殖, 从而加剧肺动脉高压的进展。在细菌感染情况下, IL-8 可进一步放大炎症反应, 加重病理进程。CCL-18 与 IL-8 的相互协同放大炎症级联反应, 其联合检测有望成为 COPD-PH 的预测标志物和治疗靶点。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病; 肺动脉高压; 肺部活化激活调节趋化因子; 白细胞介素-8

## 1 引言

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种由有害颗粒或气体 (如吸烟、空气污染) 引起的气道和肺泡病变, 主要表现为持续呼吸道症状和气流受限<sup>[1]</sup>。COPD 患重病人数量多、病死率高, 严重影响患者的劳动能力和生活质量。根据 2019 年 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) 定义, 全球 30 ~ 79 岁人群中 COPD 患病

率为 10.3%<sup>[2]</sup>。估算我国 COPD 患者近 1 亿例, 可见对于该病的防治迫在眉睫。肺动脉高压 (Pulmonary hypertension, PH) 是 COPD 终末期的一个严重的并发症, 它增加了 COPD 患者病情严重性和死亡风险。调查发现, COPD-PH 发病机制复杂, 涉及低氧、炎症反应、肺血管收缩、肺血管重塑等多种因素。其中, 肺血管重塑是 PH 发生发展的核心环节, 表现为肺动脉平滑肌细胞 (PASMC) 增殖、内膜增厚、血管壁纤维化等病理改变。据调查发现趋化因子通过调控炎症/免疫细胞的募集与激活, 在肺血管重塑过程中扮演重要角色。肺部活化激活调节趋化因子 (CCL-18/PARC) 及白细胞介素-8 (IL-8/CXCL8) 是近年来备受关注的两种趋化因子, 本综述将从这两种趋化因子来探讨 COPD 并发 PH 的机制, 为 PH 的预测及防治提供理论基础。

【作者简介】张焱 (2000-), 男, 在读硕士, 从事老年医学研究。

【通讯作者】党连生 (1965-), 男, 主任医师, 从事老年医学研究。

## 2 COPD 并发 PH 的机制

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 并发肺动脉高压 (PH) 其发病机制复杂, 核心环节包括低氧诱导的炎症反应增强、肺血管持续性收缩及肺血管结构重塑, 三者相互关联, 共同促进肺动脉压力升高。

### 2.1 低氧及炎症反应

COPD 患者长期处于低氧状态, 触发缺氧诱导因子 (HIF) 和强效缩血管肽内皮素-1 (ET-1) 的过度表达。HIF 和 ET-1 不仅直接影响离子通道功能和血管舒缩能力, 还能诱导下游血管活性因子, 如血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 高表达, 刺激肺动脉内皮细胞 (PAEC) 和 PASMC 异常增殖, 启动肺血管重塑过程<sup>[3-4]</sup>。

同时, COPD 患者气道和肺实质的持续性慢性炎症也是关键驱动因素。浸润的炎症细胞 (如中性粒细胞、巨噬细胞) 释放大炎症介质, 如白三烯 (LTs)、前列腺素 F<sub>2</sub>α (PG F<sub>2</sub>α)、白细胞介素-6 (IL-6)。LTs 通过激活其受体信号通路, 增加 PASMC 内钙离子浓度, 引发血管收缩; PGF<sub>2</sub>α 结合相应受体, 激活收缩相关信号通路, 导致肺血管收缩; IL-6 通过 STAT3-miRNA17/92 通路抑制骨形成蛋白受体 II 型 (BMPRII) 表达, 促进 PAEC 增殖和血管收缩<sup>[4]</sup>。此外, 多种细胞因子如肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、IL-8 等在 COPD 患者体内表达增加<sup>[5]</sup>。TNF-α 可进一步放大炎症级联反应, 促进 IL-6、IL-8 等细胞因子的释放。这些炎症介质和细胞因子不仅能加剧肺部炎症, 还可直接作用于 PASMC, 改变其功能状态和离子通道活性增强收缩能力, 或作用于 PAEC 促进增殖, 最终共同导致肺血管阻力增加和肺动脉高压形成。

### 2.2 肺血管收缩

首先 COPD 患者由于长期慢性缺氧, 产生过多的 HIF-1, 其可直接刺激 PASMC 膜上的钾离子通道, 使其关闭。钾离子外流减少, 细胞膜去极化, 进而引起电压依赖性钙离子通道开放, 细胞外钙离子内流增加, 使 PASMC 内钙离子浓度升高, 导致平滑肌收缩, 引起肺血管收缩。其次, 低氧可刺激肺组织内的多种细胞 (如内皮细胞、肺泡巨噬细胞等) 释放 ET-1 等缩血管物质。ET-1 是目前已知的作用最强、持续时间最久的内源性缩血管活性肽, 它与肺血管平滑肌上的相应受体结合后, 通过激活细胞内的磷脂酶 C 等信号通路, 促使三磷酸肌醇生成, 进而引起细胞内钙库释放钙离子以及细胞外钙离子内流, 最终导致肺血管平滑肌收缩, 使肺血管管径变小。最后, 低氧状态下损伤内皮功能, 减少舒血管物质一氧化氮 (NO) 的合成。NO 由一氧化氮合酶 (NOS) 催化生成, 正常情况下通过激活可溶性鸟苷酸环化酶 (sGC)-环磷酸鸟苷 (cGMP) 通路使血管平滑肌舒张<sup>[6]</sup>。COPD 相关低氧下, NOS 表达或活性受损, NO 生成不足, 削弱了血管舒张能力, 相对增强了血管收缩效应。

### 2.3 肺血管重塑

肺血管重塑是 COPD-PH 的特征性病理改变, 贯穿疾病

进程, 是 PH 持续进展的核心环节, 其关键细胞学变化包括: 内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞的改变。内皮细胞表现在屏障功能受损、分泌功能失调 (促收缩 / 促增殖因子增多, 舒血管 / 抗增殖因子减少)。平滑肌细胞改变表现在表型的转换和增殖, 且最为关键。PASMC 是肺血管收缩的效应细胞, 约占重塑血管的 95%, 它的改变直接影响肺动脉管径的狭窄程度<sup>[7]</sup>。病理状态下, PASMC 由成熟的收缩型向合成型去分化, 合成型 PASMC 增殖和迁移能力显著增强。PASMC 的表型转换使其对各种刺激 (低氧、炎症介质、机械应力等) 的敏感性增加, 即使在生理性刺激下也易发生过度的血管收缩反应。成纤维细胞表现在活化和基质的沉积, 参与血管壁纤维化和基质重构。

持续的炎症、低氧刺激共同驱动 PASMC 增殖、内膜增厚、外膜纤维化, 导致肺血管腔进行性狭窄、僵硬, 阻力持续升高, 最终形成不可逆的肺动脉高压。

## 3 CCL-18、IL-8 的生物学特性

### 3.1 CCL-18

也称肺部活化激活调节趋化因子是 1997 年发现的一种和肺高度相关的趋化因子, 具有趋化和免疫调节的作用, 此外它还是 CC 趋化因子家族的新成员<sup>[8]</sup>。根据其 NH<sub>2</sub> 末端 Cys 残基的组织, 趋化因子在结构上分为 CXC 趋化因子、CC 趋化蛋白、C 趋化素、CX3C 趋化因子, 其中 CCL-18 是一种 CC 趋化因子家族的小细胞因子, 一大群人 CC 趋化因子基因位于 17 号染色体上, 该基因在肺和巨噬细胞中表达, 而在脑或肌肉中不表达。其受体尚未完全明确, 可能通过 PITPNM3 (NIR-1) 或非典型趋化因子受体 ACKR2(D6) 发挥作用, 能介导树突状细胞趋化、巨噬细胞 M2 极化及成纤维细胞活化<sup>[9]</sup>。

### 3.2 IL-8

属于 CXC 趋化因子超家族的一员, 参与多种炎症性疾病。IL-8 通过 CXCR1/2 受体强效趋化中性粒细胞, 促进其脱颗粒、释放蛋白酶及活性氧, 放大炎症级联反应。IL-8 还可刺激血管平滑肌增殖及内皮通透性增加, 参与血管重塑。

## 4 CCL-18、IL-8 与 COPD 的关联

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的特征性病理改变是气道、肺实质和肺血管的持续性慢性炎症反应。CCL-18 和 IL-8 在这一过程中扮演了关键角色, 通过调控免疫细胞的募集与活化, 加剧炎症反应并促进疾病进展。

### 4.1 CCL-18

在 COPD 中的作用 CCL-18 作为一种趋化因子, 具有趋化活性, 能够吸引多种免疫细胞, 如人初始 T 细胞、Th2 细胞、B 细胞、成纤维细胞等多种免疫细胞向肺部炎症部位聚集, 进一步放大炎症反应<sup>[10]</sup>。在 COPD 患者中, 肺气肿的患者血清 CCL-18 水平显著高于无肺气肿的患者, 说明 CCL-18 的水平可能与 COPD 患者肺气肿的严重程度有关。研究显示, COPD 患者的肺总量 (TLC) 和残气量 (RV) /

TLC 与血清 CCL18 水平呈正相关,表明 CCL-18 可能参与了 COPD 患者肺功能的改变。

## 4.2 IL-8

在 COPD 中的作用 IL-8 通过 CXCR1/2 受体强力趋化中性粒细胞浸润至肺部,释放弹性蛋白酶和活性氧,破坏肺泡结构,导致肺气肿和气道重塑<sup>[11]</sup>。COPD 患者痰液、唾液及诱导痰中 IL-8 水平明显升高,尤其在急性加重期(AECOPD),其水平更进一步升高。此外,IL-8 还能趋化 T 淋巴细胞至炎症部位,加剧气道炎症反应,其水平与 COPD 患者小气道功能指标(如 FEV1/FVC、V50、V25)密切相关,被认为是肺功能下降的重要影响因素,且可能与细菌感染有关。

## 5 CCL-18、IL-8 与 PH 的关联

肺动脉高压(PH)是 COPD 的严重并发症,其发生与 CCL-18 和 IL-8 介导的炎症及血管重塑有关。本节将探讨这两种趋化因子的作用机制及临床意义。

### 5.1 CCL-18

在 PH 中的作用机制 CCL-18 可以诱导巨噬细胞向 M2 型极化,使其分泌 VEGF、FGF 等促增殖因子,刺激 PAEC、PASM 异常增殖,加速肺血管重塑。CCL-18 通过激活 Ras-Raf-MEK-ERK 信号通路,直接刺激成纤维细胞增殖(25%-50%),增加细胞外基质沉积,导致血管壁增厚和管腔狭窄。在 COPD 的慢性炎症环境下,高表达的 CCL-18 上调 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  及金属蛋白酶(MMP-2/9)促进肺组织损伤和持续炎症,破坏血管结构完整性,并能通过低氧形成正反馈。

### 5.2 IL-8

在 PH 中的作用机制 IL-8 通过 CXCR1/2 受体强力趋化中性粒细胞至肺血管内皮,释放弹性蛋白酶和活性氧(ROS),破坏内皮屏障功能,直接损伤血管结构。IL-8 能通过中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)的形成进一步激活 PASM 增殖,加剧血管重塑<sup>[12]</sup>。IL-8 通过 CXCR2 受体激活 PI3K/Akt/mTOR 通路,促进 PASM 表型的转换,增强其增殖和迁移能力,导致血管壁增厚<sup>[12]</sup>。在 COPD 急性加重(AECOPD),细菌感染通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路进一步上调 IL-8 表达,放大炎症反应和血管重塑。

## 6 CCL-18 与 IL-8 在 PH 中的协同作用

CCL-18 激活的 M2 型巨噬细胞分泌 IL-8,后者进一步趋化中性粒细胞,形成“CCL-18  $\rightarrow$  IL-8  $\rightarrow$  中性粒细胞”的正反馈循环,持续放大炎症反应<sup>[13-14]</sup>。CCL-18 通过成纤维细胞活化促进基质沉积,而 IL-8 可直接刺激平滑肌增殖,两者协同加速肺血管腔狭窄和阻力升高<sup>[12]</sup>。

## 7 结语与展望

肺动脉高压的研究是比较复杂的,原因也有很多,今天我们只是从 COPD 其中一点来分析的。总之,CCL-18 与

IL-8 的联合检测有望提高对 COPD-PH 的早期预测和病情评估的准确性。未来的研究将有助于揭示其在肺动脉高压中的具体作用机制,但仍需更为细致地去研究,去克服一系列挑战。

## 参考文献

- [1] 慢性阻塞性肺疾病(COPD)诊治规范(草案):[J].中华结核和呼吸杂志,1997,20(04):199-203.
- [2] Adeloje D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med.*2022;10(5):447-458.
- [3] 张嘉莹,樊勇,张卓莉.肺动脉高压发病机制中的肺血管重塑[J].中华临床免疫和变态反应杂志,2023,17(01):50-55.
- [4] Brock M, Trenkmann M, Gay RE, et al. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway. *Circ Res.* 2009;104(10):1184-1191.
- [5] 杨凌婧. 稳定期中重度慢阻肺患者血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 与肺功能的相关性研究[J].临床肺科杂志,2016,21(03):481-484.
- [6] 高远生. 一氧化氮信号通路与血管功能 [J]. 生理科学进展,2017,48(01):58-62.
- [7] Sheikh AQ, Lighthouse JK, Greif DM. Recapitulation of developing artery muscularization in pulmonary hypertension. *Cell Rep.* 2014;6(5):809-817.
- [8] Muñoz-Esquerre M, Aliagas E, López-Sánchez M, et al. Vascular disease in COPD: Systemic and pulmonary expression of PARC (Pulmonary and Activation-Regulated Chemokine). *PLoS One.* 2017;12(5):e0177218.
- [9] Atamas SP, Luzina IG, Choi J, et al. Pulmonary and activation regulated chemokine stimulates collagen production in lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;29(6):743-749.
- [10] Catusse J, Wollner S, Leick M, Schröttner P, Schraufstatter I, Burger M. Attenuation of CXCR4 responses by CCL18 in acute lymphocytic leukemia B cells. *J Cell Physiol.* 2010;225(3):792-800.
- [11] Bu T, Wang LF, Yin YQ. How Do Innate Immune Cells Contribute to Airway Remodeling in COPD Progression? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020 Jan 10;15:107-116.
- [12] Al-Alwan LA, Chang Y, Mogas A, et al. Differential roles of CXCL2 and CXCL3 and their receptors in regulating normal and asthmatic airway smooth muscle cell migration. *J Immunol.* 2013;191(5):2731-2741.
- [13] Korbecki J, Olbromski M, Dzięgiel P. CCL18 in the Progression of Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 26;21(21):7955.
- [14] Schraufstatter IU, Zhao M, Khaldoyanidi SK, Discipio RG. The chemokine CCL18 causes maturation of cultured monocytes to macrophages in the M2 spectrum. *Immunology.* 2012 Apr;135(4):287-98.