

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.14.008  
文章编号: 1005-8982 (2024) 14-0052-07

慢性阻塞性肺疾病专题·综述

## 脂联素调节肺部炎症的研究进展\*

艾悦<sup>1</sup>, 赵雪丹<sup>1</sup>, 靳国恩<sup>1</sup>, 贾国强<sup>2</sup>

(1. 青海大学, 青海 西宁 810016; 2. 青海大学附属医院, 青海 西宁 810012)

**摘要:** 炎症是很多肺部常见疾病如肺炎、慢性阻塞性肺疾病、哮喘等共同病理学、生理学基础, 炎症消退反应的发生机制将为治疗肺部炎症性疾病提供新方向。脂联素是一种主要由脂肪细胞生成和分泌的蛋白质激素, 具有调节炎症的作用, 在许多炎症性疾病中发挥保护性作用。近期有研究发现, 脂联素的信号受体 AdipoR1 和 AdipoR2 在肺细胞中表达, 对肺生理学具有功能作用, 并在慢性阻塞性肺病、哮喘和侵袭性真菌感染中发挥抗炎活性。该文将结合近期的研究工作对脂联素在肺部炎症性疾病中的作用机制进行综述, 以为肺部炎症性疾病的治疗提供参考依据与临床意义。

**关键词:** 肺部炎症性疾病; 脂联素; 炎症消退

**中图分类号:** R563.9

**文献标识码:** A

## Research progress on the regulatory roles of adiponectin in pulmonary inflammation\*

Ai Yue<sup>1</sup>, Zhao Xue-dan<sup>1</sup>, Jin Guo-en<sup>1</sup>, Jia Guo-qiang<sup>2</sup>

(1. Qinghai University, Xining, Qinghai 810016, China; 2. Qinghai University Affiliated Hospital, Xining, Qinghai 810012, China)

**Abstract:** Inflammation serves as the common pathophysiological foundation for numerous prevalent lung diseases, including pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), asthma, and others. Understanding the mechanism underlying the resolution of inflammation may pave the way for novel therapeutic approaches in managing pulmonary inflammatory disorders. Adiponectin, a protein hormone produced and secreted mainly by adipocytes, exerts regulatory effects on inflammation and exhibits protective properties against various inflammatory diseases. Recent studies have shown that adiponectin signaling receptors AdipoR1 and AdipoR2 are expressed by lung cells, actively participate in lung physiology, and exert anti-inflammatory activities in COPD, asthma, as well as invasive fungal infections. This review summarizes recent studies exploring the roles of adiponectin in pulmonary inflammatory diseases, aiming to provide clinical insights for the treatment of pulmonary inflammatory diseases.

**Keywords:** pulmonary inflammatory disease; adiponectin; resolution of inflammation

肺是人体呼吸系统的核心器官, 肺动、静脉形成的毛细血管网, 分布于肺泡囊壁和肺泡壁的上皮之外, I型肺泡细胞与毛细血管基膜、内皮形成气-血屏障完成气体交换, II型肺泡细胞可合成、分泌肺表面活性物质, 肺泡巨噬细胞则在肺泡中及肺泡

间捕捉、吞噬异物<sup>[1]</sup>。炎症是很多肺部常见疾病共同病理学、生理学基础, 如长期暴露在病原微生物、过敏原、大气污染物等的刺激下, 肺组织中的巨噬细胞和肥大细胞会产生大量的炎性介质进入渗出液中, 最终到达炎症损伤部位, 引发中性粒细胞的

收稿日期: 2023-12-11

\* 基金项目: 国家重点研发计划(No: 2022YFC2403705)

[通信作者] 贾国强, E-mail: gjqhxn@163.com; Tel: 13997118529

大量渗出,激活并促其释放活性氧物质和蛋白水解酶,破坏细胞外基质并攻击入侵的病原体,但同时也会不可避免地损伤肺组织<sup>[2]</sup>。脂联素(Adiponectin, ADPN)是一种由白色脂肪组织分泌的内源性生物活性肽,在血清中的水平与肥胖呈负相关,同时在炎症性疾病的发生、发展中起重要作用<sup>[3]</sup>。近年来有文献报道 ADPN 在慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和哮喘中的抗炎活性,但 ADPN 与其他肺部疾病的相关研究较少。目前,ADPN 在肺部炎症疾病调节的作用机制尚未完全明确,现将 ADPN 在肺免疫细胞和肺组织中的抗炎活性的研究进展综述如下。

## 1 ADPN 概述

ADPN 是由脂肪分泌的一种胰岛素增敏激素,由 244 个氨基酸组成,分子量为 30 kD,以 5~30 mg/L 的浓度参与血液循环。ADPN 在人类血清中以低分子量形式(如三聚体和六聚体)和高分子量形式(如十二聚体和十八聚体)存在,高分子量复合体是其代谢作用的主要活性形式。ADPN 也由淋巴细胞、骨骼肌细胞、心肌细胞、成骨细胞和肝细胞产生,并主要通过与相应的 ADPN 受体结合实现其自身生物学作用<sup>[4]</sup>。目前,ADPN 已发现有 3 种受体,分别为 ADPN 受体 1(adiponectin receptor-1, AdipoR1)、ADPN 受体 2(adiponectin receptor 2, AdipoR2)和 T-钙黏蛋白(T-cadherin, T-cad)。AdipoR1 主要在骨骼肌中表达并激活腺苷酸蛋白活化激酶信号转导通路,进而调节脂肪和葡萄糖代谢;AdipoR2 主要在肝脏表达,调节能量代谢、氧化应激和炎症反应,两者均包含跨膜结构域;然而 T-cad 属非信号转导受体,该受体在血管内皮细胞和平滑肌细胞中表达,是六聚体和高分子量复合体的有效受体,但缺乏信号传递能力。研究表明 ADPN 具有调节葡萄糖水平、脂质代谢和胰岛素敏感性的作用,偏瘦、健康研究对象的血清 ADPN 水平高于肥胖研究对象,肥胖研究对象的 ADPN 过低表达可能会增加胰岛素抵抗、2 型糖尿病和心脑血管疾病的风险<sup>[5]</sup>,且肥胖与多种疾病的高发病率有关,包括肺部疾病,如哮喘、慢性阻塞性肺病和肺动脉高压<sup>[6-7]</sup>。ADPN 生物学特性由特异性受体介导,AdipoR1、AdipoR2 和 T-cad 存在于上皮和内皮肺细胞上,表明对肺生理学具有功能作用。研

究发现,ADPN 参与 COPD 的病理、生理发展过程,与健康对照组相比 COPD 组血清 ADPN 水平升高<sup>[8]</sup>。

近年来,随着免疫功能低下患者人数增多,真菌感染引起的疾病对公共卫生造成巨大威胁。常见的肺部真菌感染病原体包括曲霉、隐球菌、孢子菌等,其中肺曲霉病最常见,约占 57%<sup>[9]</sup>。ADPN 是一种在脂肪细胞中高度表达的抗炎细胞因子,在肺部炎症性疾病的发生、发展过程中发挥重要的调节作用,提示 ADPN 在肺部炎症疾病中有潜在的治疗作用。

## 2 ADPN 对肺免疫细胞的调节

### 2.1 肺巨噬细胞与 ADPN

巨噬细胞在先天免疫中起关键作用,并调节炎症反应和宿主防御。巨噬细胞在炎症反应的不同时期可分化为不同表型,巨噬细胞极化后有 M1 或 M2 2 种表型。M1 型是巨噬细胞经典激活状态,由脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)、干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等诱导,分泌大量促炎因子包括肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、IL-1 等,主要起促进炎症发生、发展及杀菌、吞噬作用。M2 型巨噬细胞由 Th2 细胞因子分泌 IL-4、IL-13 激活,发挥抗炎和增加组织修复作用。SALVATOR 等<sup>[10]</sup>在最近研究中发现,人类肺巨噬细胞同时表达两种 ADPN 受体,在未刺激的人类肺巨噬细胞中,AdipoR1 较 AdipoR2 表达更高;并且 ADPN 及其受体激动剂可抑制 LPS 和 Poly(I:C)诱导的巨噬细胞分泌细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6、趋化因子配体 1 和趋化因子配体 8)减少。证明 ADPN 受体激活对肺巨噬细胞有抗炎作用。

肺巨噬细胞根据其存在位置不同可分为肺间质巨噬细胞(interstitial macrophages, IM)和肺泡巨噬细胞(alveolar macrophages, AM)。IM 对维持肺部稳态至关重要。WU 等<sup>[11]</sup>研究发现,ADPN 可减弱 M1 巨噬细胞对成纤维细胞的增殖和纤维化作用,并通过激活自噬调节脂肪酸代谢来减轻纤维化疾病,IM 选择性耗竭可以缓解肺部纤维化,由此推断靶向脂肪酸代谢或许可成为治疗肺部纤维化的有效途径。此外,KASAHARA 等<sup>[12]</sup>研究发现,ADPN 通过抑制小鼠 IM 和  $\gamma\delta$  T 细胞分泌 IL-17A,减少中性粒细胞的募集从而减轻肺部炎症,这为亚急性臭氧暴露型肺

炎的治疗提供了新思路。AM 作为肺泡间隙中的主要免疫细胞,在机体肺部炎症反应中发挥重要作用。KASAHARA 等<sup>[13]</sup>研究发现,ADPN 可抑制 AM 释放 IL-6,从而减少中性粒细胞募集,导致肺部过度炎症,损害肺组织。TEE 等<sup>[14]</sup>研究发现,ADPN 对 AM 吞噬凋亡细胞具有增强作用,可促进气道中凋亡细胞快速清除,从而阻止继发性坏死导致的炎症。此外,YAMAGUCHI 等<sup>[15]</sup>早期研究指出,球状 ADPN 与 AdipoR1 结合可抑制小鼠巨噬细胞样细胞 (RAW264) 中 TLR 介导的 NF- $\kappa$ B 活化,从而达到抗炎作用。WANG 等<sup>[16]</sup>近期研究发现,ADPN 抑制小鼠 AM 对香烟烟雾的激活,分别通过 TLR2/JNK/p38 和 TLR4/NF- $\kappa$ B 依赖性信号传导特异性抑制促炎细胞因子的分泌,其研究成果也证实了这一点。

## 2.2 ADPN 与肺调节性 T 细胞

调节性 T 细胞 (regulatory cells, Tregs) 是不同于 Th1 和 Th2 的具有调节功能的 T 淋巴细胞群,可控制体内自身免疫反应,其分为自然调节性 T 细胞、适应性调节性 T 细胞、CD<sup>+</sup>8Treg 及 NKT 细胞等。在与脂肪相关的免疫细胞中,Foxp3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>调节性 T 细胞在代谢稳态中起关键作用,调节脂肪组织的炎症状态,是对自身抗原的外周免疫的重要介质<sup>[17]</sup>。RAMOS-RAMÍREZ 等<sup>[18]</sup>研究发现,瘦小鼠的肺调节性 T 细胞表达 AdipoR1 受体增加,而具有过敏性炎症的肥胖小鼠在肺调节性 T 细胞中 AdipoR1 的表达降低,同时气道中嗜酸性粒细胞数量增多。ADPN 对肺细胞发挥的抗炎作用,可能是由于 ADPN 受体发出的信号传导的作用。基于以上成果,本研究推测肥胖哮喘的炎症反应与 ADPN 和嗜酸性粒细胞有紧密联系,可能成为哮喘治疗的潜在手段。

## 3 ADPN 在肺部炎症性疾病中的作用

### 3.1 ADPN 与 COPD

COPD 是一种慢性不可逆性气流受限性疾病,其最重要的发病机制是炎症和氧化应激<sup>[19]</sup>。COPD 的炎症反应由众多细胞因子共同参与,ADPN 作为炎性介质也参与其中。体外研究表明,与野生型小鼠的支气管肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 巨噬细胞相比,前者烟草烟雾诱导的 ADPN 缺陷小鼠模型的支气管灌洗巨噬细胞表达的 TNF- $\alpha$  或趋化因子显著降低<sup>[20]</sup>。然而,随着研究的深入,发

现 ADPN 在炎症调节中主要行使抗炎作用。WANG 等<sup>[16]</sup>发现 ADPN 可抑制小鼠肺泡巨噬细胞对香烟烟雾的激活,ADPN 分别通过 TLR2/JNK/p38 和 TLR4/NF- $\kappa$ B 依赖性信号传导特异性抑制促炎细胞因子的产生,以及通过 COX-2/PGE2 途径来抑制巨噬细胞极化而产生抗炎作用。此外,LIU 等<sup>[21]</sup>研究发现,ADPN 浓度的增加不会进一步刺激支气管上皮细胞中促炎因子的分泌,但 ADPN 以剂量依赖的方式促进抗炎因子的分泌,并在增强抗炎因子分泌的同时抑制 LPS 诱导的促炎因子分泌,进一步表明 ADPN 有调节炎症反应的平衡并抑制炎症的能力。

ADPN 在 COPD 气道炎症的调节中发挥重要作用,可以改善吸烟诱导的肺部炎症,并降低促炎细胞因子的产生和肺泡巨噬细胞的极化,在 COPD 发展过程中调节炎症的动态平衡,并抑制炎症的进一步扩张。综合上述研究发现,ADPN 可能对慢性气道炎症性疾病的临床治疗具有实际意义。

### 3.2 ADPN 与哮喘

哮喘是一种由炎症、黏液过度产生和气道壁重塑引起,导致支气管高反应性和气道阻塞的气道慢性炎症疾病<sup>[22]</sup>。最常见的哮喘诱因包括花粉、尘螨、动物皮屑、香烟烟雾和多种真菌。近年来,ADPN 作为炎性介质在哮喘的发生、发展中得到广泛的关注。

流行病学研究发现,血清 ADPN 水平与哮喘的发病具有相关性,并独立于体质量指数,尤其表现在正在吸烟期间的非绝经女性,ADPN 水平 < 7 mg/L 则可预测女性哮喘,提高 ADPN 水平可预防哮喘的发生<sup>[23]</sup>。然而,血清 ADPN 水平可能与男性和女性哮喘的临床控制结果相反,SOOD 等<sup>[24]</sup>研究发现,成年男性 ADPN 水平越高,哮喘程度越严重,这表明在男性患者血清 ADPN 水平升高可能加重哮喘发生的风险。以上研究结果的差异可能与年龄、性别和疾病严重程度的人口统计学差异有关,临床上关于血清 ADPN 水平与哮喘的发生机制尚不明确,需要进一步研究。

目前,针对 ADPN 对哮喘的调节作用,学者们主要通过动物诱导模型的方法进行研究。SHORE 等<sup>[25]</sup>在卵清蛋白致敏和攻击的小鼠模型中发现血清 ADPN 水平降低,ADPN 可能在过敏反应中发挥作用。ZHU 等<sup>[26]</sup>发现,在使用的肥胖相关哮喘小鼠模

型中,血清和 BALF 中的 ADPN 水平及肺组织中的 ADPN 受体(AdipoR1 和 AdipoR2)mRNA 表达显著降低。经过外源性 ADPN 治疗后,ADPN 水平和 ADPN 受体 mRNA 表达均有增加,并改善了肥胖相关哮喘小鼠的总气道阻力,两者的研究结果方向一致。此外,研究发现,在肥胖相关哮喘小鼠模型中,ADPN 通过激活 AMP 活化蛋白激酶,抑制 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 途径,从而减轻气道炎症、气道高反应性和氧化应激<sup>[26]</sup>。总之,虽然 ADPN 及其受体在人体肺组织中表达,但 ADPN 与哮喘的相关性仍有待于进一步研究阐明。动物模型和细胞培养的结果表明,ADPN 信号通路刺激疗法对哮喘患者有潜在的益处。

### 3.3 ADPN 与肺曲霉病

肺曲霉菌病是由曲霉菌感染引起的肺部真菌感染性疾病,致病菌包括烟曲霉、黑曲霉、黄曲霉、土曲霉等,其中烟曲霉最为常见,是曲霉病发病主要原因<sup>[27]</sup>。曲霉菌是一种无处不在的环境真菌,可导致免疫功能低下的宿主发生致命感染。肺曲霉病感染有许多不同的表现,包括过敏性曲霉病、慢性曲霉病和侵袭性曲霉病。过敏性支气管肺曲霉病被认为是控制不佳的哮喘,慢性肺曲霉病通常发生在有潜在肺部疾病的患者中,而侵袭性肺曲霉病则常见于免疫功能低下的患者群体,如 COPD 患者、实体器官或骨髓移植受者、重症监护病房患者、接受皮质类固醇治疗患者和严重病毒感染(人类免疫缺陷病毒、甲型流感病毒、新型冠状病毒)患者。侵袭性肺曲霉病在免疫低下患者中病死率极高,为 50%~90%<sup>[28]</sup>。在侵袭性曲霉病患者中,过度炎症反应可增加病死率<sup>[29]</sup>。

目前针对 ADPN 对肺部真菌感染的免疫反应影响的研究尚不充分。AMARSAIKHAN 等<sup>[30]</sup>研究发现,患有侵袭性曲霉病的 ADPN 缺陷小鼠组织病理学表现增加,存活率降低、肺部真菌负荷增加、细胞因子(IL-6 和 TNF- $\alpha$ )产生增加和嗜酸性粒细胞增加。研究表明,与野生型对照组相比,烟曲霉分生孢子或几丁质吸入诱导 ADPN 缺陷小鼠嗜酸性粒细胞募集增加,外源性 ADPN 管理抑制几丁质介导的嗜酸性粒细胞募集<sup>[31]</sup>。但对于 ADPN 对肺部真菌感染的免疫反应影响的研究成果有待进一步深入。基于前人的成果,本研究发现 ADPN 可能通过增强抵抗真菌免疫力,直接或间接抑制侵袭性曲霉病的

过度炎症,ADPN 通路可能是潜在的新型疗法。

### 3.4 ADPN 与肺部细菌感染

细菌性肺炎是最常见的肺炎,具有感染性,对儿童、老人具有极大威胁。近年来细菌性肺炎的发病率和病死率均呈上升趋势。流行病学调查结果显示,细菌性肺炎已经成为老年患者死亡的主要原因,大约每年会造成 400 万患者死亡<sup>[32]</sup>。老年患者体质较弱、免疫力低下加之身体机能的退化,发生感染后感染快速进展,治疗困难。陶梅梅等<sup>[33]</sup>早期研究指出,血清 ADPN 与老年细菌性肺炎患者的严重程度相关,ADPN 水平与肺炎严重程度呈负相关。左蓓等<sup>[34]</sup>近期研究发现,ADPN 与瘦素、C 反应蛋白、血清降钙素的浓度皆呈负相关,且 ADPN 可作为反映感染严重程度的指标对老年细菌性肺炎严重程度起到一定的评估作用,该结果与陶梅梅等<sup>[33]</sup>报道一致。此外研究发现,ADPN 可减轻多种炎症因子对肺组织上皮的损伤,从而抑制细胞凋亡,改善细胞活性<sup>[35]</sup>。ADPN 还可抑制核因子- $\kappa$ B 介导的炎症反应,增加其他抗炎因子的表达水平从而达到抗炎作用<sup>[36]</sup>。综合上述研究发现,在疾病早期进行 ADPN 干预,增加其浓度很可能成为治疗细菌性肺部感染的一个新思路。

结核病是一种由结核分枝杆菌引起的具有高度传染性的细菌性疾病,主要攻击肺部,是全球单一传染病导致死亡的主要原因。根据世界卫生组织的数据报道,2022 年有 1 060 万人感染结核病,130 万人死于该疾病<sup>[37]</sup>。据估计,世界上还有 1/4 的人口感染了结核分枝杆菌,潜伏在宿主体内<sup>[38]</sup>。结核分枝杆菌的感染会导致机体体重进行性下降,改变脂肪组织形态。脂肪组织是一种复杂且高度活跃的代谢和内分泌组织,通过分泌的脂肪因子和细胞因子促进全身免疫信号转导,体内脂肪组织的快速流失将会导致肺部病变加重<sup>[39]</sup>。研究发现,急性脂肪消融会增加肺巨噬细胞的水平,表现为促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、CD68、IL-12)水平降低,抗炎因子(IL-10、Arg1)水平升高,巨噬细胞向抗炎的 M2 型极化,导致肺结核分枝杆菌负荷增加<sup>[39-40]</sup>。ADPN 作为一种抗炎脂肪因子,参与结核病的炎症调节,促进结核分枝杆菌感染小鼠肺部 TNF- $\alpha$  水平的降低,尽管这种表现与未感染小鼠相比变化并不显著。但在感染的脂肪消融小鼠中,肺 ADPN 水平随脂肪

消融升高, TNF- $\alpha$  水平显著降低<sup>[40]</sup>, 表明过量的肺 ADPN 可能促进抗炎信号传导。此外, 早期临床研究发现, 血清 ADPN 水平与结核病的严重程度呈正相关。结核潜伏感染者与健康受试者相比, 血清 ADPN 水平更高; 同理, 活动性结核病患者与潜伏性结核感染患者相比, 血清 ADPN 水平也更高。基于上述成果, 本研究发现脂肪分解和脂肪生成分别调节不同脂肪因子的分泌, 如 ADPN、瘦素、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-10 可能进一步改变宿主免疫稳态, 影响对结核分枝杆菌感染和再激活的抵抗力或易感性。

### 3.5 ADPN 与病毒性肺炎

流感是一种急性病毒性呼吸道疾病, 有发热、头痛、鼻塞和喉咙痛等症状, 脂肪组织的免疫调节功能与病毒性肺炎的发生和预后有关<sup>[41]</sup>。流行病学研究表明, 肥胖是甲型 H1N1 流感与严重急性呼吸道综合征冠状病毒 2 型 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 大流行相关的病毒性呼吸道肺炎易感性和严重程度增加的独立危险因素<sup>[42]</sup>。IL-6 是脂肪细胞分泌的一种主要炎性介质, 其过表达是流感病毒感染病情恶化的重要危险因素。ADPN 具有抗炎特性, 在肥胖个体中水平降低。KONTER 等<sup>[43]</sup>研究发现, ADPN 可抑制小鼠肺内皮细胞 IL-6 的表达, 减轻 ARDS 小鼠模型的肺部

炎症。在人支气管上皮细胞中, ADPN 也通过抑制 IL-6 来抑制炎症反应, 因此肥胖个体循环中的 ADPN 水平较低, 可能导致 SARS-CoV-2 易感性并增加感染的严重程度<sup>[44]</sup>。TSATSANIS 等<sup>[45]</sup>、KEARNS 等<sup>[46]</sup>研究发现, ADPN 水平在甲型流感病毒和新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 合并呼吸衰竭的患者中降低, 表明 ADPN 水平低的患者更易发生 COVID-19 呼吸衰竭和甲型流感。淋巴细胞减少是 SARS-CoV-2 诱导炎症机制的标志。ADPN 由淋巴细胞产生, 抑制骨髓生成粒细胞, 并激活 Treg。在 COVID-19 中, ADPN 缺乏会增加 T 细胞活化, 而 Treg 会减少, 从而加剧疾病的严重程度。此外, ADPN 对于胸腺中 T 细胞的发育至关重要<sup>[47]</sup>。因此, SARS-CoV-2 诱导的脂肪组织功能障碍和 T 淋巴细胞产生的低 ADPN 水平可能会加剧炎症反应和淋巴细胞减少症的发展, 形成恶性循环。目前, 针对 ADPN 或 AdipoR 激动剂对 SARS-CoV-2 感染的影响评估的研究尚少, 但上述研究表明, ADPN 可以通过调节促炎/抗炎轴有效对抗 SARS-CoV-2 感染, 为病毒感染提供新的治疗思路。

本研究总结发现, 在动物模型或人类中, ADPN 对 COPD、哮喘和肺曲霉病等炎症性疾病的炎症反应发挥重要作用, ADPN 对肺部炎症性疾病作用总结见表 1。

表 1 ADPN 对肺部炎症性疾病的保护作用及机制

疾病	动物模型	发挥保护作用	参考文献
COPD	香烟烟雾诱导的肺泡炎症小鼠模型	抑制 TLR2/JNK/p38 和 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路, 减少促炎症因子产生 COX-2/PGE2 通路激活来抑制 Th1 分化、抑制巨噬细胞极化	[16, 21] [16]
哮喘	肥胖相关哮喘小鼠模型	激活 AMP 活化蛋白激酶, 抑制 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 途径, 减少促炎症因子和 NO 的释放	[26]
肺曲霉病	烟曲霉分生孢子诱导 ADPN 缺陷 小鼠外源性 ADPN 治疗	抑制嗜酸性粒细胞募集	[31]
肺结核	结核分枝杆菌感染小鼠模型	促进 TNF- $\alpha$ 水平降低, 促进抗炎信号传导	[40]
病毒性肺炎	ARDS 小鼠模型	抑制小鼠肺内皮细胞 IL-6 的表达, 减轻肺部炎症	[43]

## 4 总结和展望

综上所述, ADPN 作为由脂肪组织分泌的具有生物活性的保护性细胞因子, 在肺部炎症性疾病中通过促进抗炎性因子的释放, 抑制炎症因子的分泌, 抑制中性粒细胞浸润, 促进巨噬细胞向修复型

转变等多种形式促进炎症消退, 加之其具有来源丰富, 含量高, 临床上易获取的优势。因此, 本综述通过研究 ADPN 在部分肺部炎症性疾病的炎症调节机制, 进一步总结了防治肺部疾病方面的研究进展, 为临床治疗研究提供了新猜想。众多研究表明, ADPN 可以改善不同的肺部疾病; 增强信号转导可

能成为临床上常见肺部炎症性疾病的一个新的治疗靶点, 靶向 ADPN 可能为临床上常见肺部炎症性疾病的治疗带来新方向。然而, ADPN 在肺部炎症性疾病中所发挥的保护作用可能是其与其他细胞因子共同作用的结果, ADPN 诱导的肺部疾病, 包括真菌、细菌和病毒感染的保护作用机制仍需进一步明确, 其在临床研究中的应用价值也有待评估。

#### 参 考 文 献 :

- [1] NEELAKANTAN S, XIN Y, GAVER D P, et al. Computational lung modelling in respiratory medicine[J]. *J R Soc Interface*, 2022, 19(191): 20220062.
- [2] SAVIN I A, ZENKOVA M A, SENKOVA A V. Pulmonary fibrosis as a result of acute lung inflammation: molecular mechanisms, relevant in vivo models, prognostic and therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14959.
- [3] JEERAWATTANAWART S, SIRIPURKONG P, ROYTRAKUL S, et al. IL-25 directly modulates adipocyte function and inflammation through the regulation of adiponectin[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(10/11): 1229-1244.
- [4] 郭入嫣, 韩宇博, 邹国良, 等. 运动调节代谢综合征患者脂肪因子的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(17): 54-60.
- [5] FARKHONDEH T, LLORENS S, POURBAGHER-SHAHRI A M, et al. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases[J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 5218.
- [6] REYES-ANGEL J, KAVIANY P, RASTOGI D, et al. Obesity-related asthma in children and adolescents[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2022, 6(10): 713-724.
- [7] PALMA G, SORICE G P, GENCHI V A, et al. Adipose tissue inflammation and pulmonary dysfunction in obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7349.
- [8] CUTTITTA G, FERRARO M, CIBELLA F, et al. Relationship among body composition, adipocytokines, and irisin on exercise capacity and quality of life in COPD: a pilot study[J]. *Biomolecules*, 2022, 13(1): 48.
- [9] LI Z T, LI Y M, CHEN Y J, et al. Trends of pulmonary fungal infections from 2013 to 2019: an AI-based real-world observational study in Guangzhou, China[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2021, 10(1): 450-460.
- [10] SALVATOR H, GRASSIN-DELYLE S, BROLLO M, et al. Adiponectin inhibits the production of TNF- $\alpha$ , IL-6 and chemokines by human lung macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 718929.
- [11] WU W J, ZHANG G J, QIU L X, et al. Contribution of adiponectin/carnitine palmitoyl transferase 1A-mediated fatty acid metabolism during the development of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 5265616.
- [12] KASAHARA D I, KIM H Y, WILLIAMS A S, et al. Pulmonary inflammation induced by subacute ozone is augmented in adiponectin-deficient mice: role of IL-17A[J]. *J Immunol*, 2012, 188(9): 4558-4567.
- [13] KASAHARA D I, KIM H Y, MATHEWS J A, et al. Pivotal role of IL-6 in the hyperinflammatory responses to subacute ozone in adiponectin-deficient mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(6): L508-L520.
- [14] TEE J H, VIJAYAKUMAR U, SHANMUGASUNDARAM M, et al. Isthmin-1 attenuates allergic asthma by stimulating adiponectin expression and alveolar macrophage efferocytosis in mice[J]. *Respir Res*, 2023, 24(1): 269.
- [15] YAMAGUCHI N, ARGUETA J G M, MASUHIRO Y, et al. Adiponectin inhibits toll-like receptor family-induced signaling[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(30): 6821-6826.
- [16] WANG D, ZHANG S, LIU B C, et al. Anti-inflammatory effects of adiponectin in cigarette smoke-activated alveolar macrophage through the COX-2/PGE2 and TLRs signaling pathway[J]. *Cytokine*, 2020, 133: 155148.
- [17] PANDURO M, BENOIST C, MATHIS D. Tissue tregs[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 609-633.
- [18] RAMOS-RAMÍREZ P, MALMHÄLL C, JOHANSSON K, et al. Lung regulatory T cells express adiponectin receptor 1: modulation by obesity and airway allergic inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 8990.
- [19] 吴仰聪, 张鹏飞, 潘玲, 等. 线粒体自噬相关调控通路在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(17): 45-51.
- [20] MILLER M, PHAM A, CHO J Y, et al. Adiponectin-deficient mice are protected against tobacco-induced inflammation and increased emphysema[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(6): L834-L842.
- [21] LIU H, TANG H Y, WANG R Y, et al. Adiponectin antagonises LPS-regulated secretion of inflammatory factors in airway epithelial cells, and its expression is regulated by many factors[J]. *Cell Biochem Funct*, 2021, 39(1): 139-147.
- [22] STERN J, PIER J, LITONJUA A A. Asthma epidemiology and risk factors[J]. *Semin Immunopathol*, 2020, 42(1): 5-15.
- [23] OTELEA M R, ARGHIR O C, ZUGRAVU C, et al. Adiponectin and asthma: knowns, unknowns and controversies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8971.
- [24] SOOD A, DOMINIC E, QUALLS C, et al. Serum adiponectin is associated with adverse outcomes of asthma in men but not in women[J]. *Front Pharmacol*, 2011, 2: 55.
- [25] SHORE S A, TERRY R D, FLYNT L, et al. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118(2): 389-395.
- [26] ZHU L L, CHEN X Z, CHONG L, et al. Adiponectin alleviates exacerbation of airway inflammation and oxidative stress in obesity-related asthma mice partly through AMPK signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 396-407.
- [27] JANSSENS I, LAMBRECHT B N, VAN BRAECKEL E.

- Aspergillus and the lung[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2024, 45(1): 3-20.
- [28] INOUE K, MURAMATSU K, NISHIMURA T, et al. Association between early diagnosis of and inpatient mortality from invasive pulmonary aspergillosis among patients without immunocompromised host factors: a nationwide observational study[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 122: 279-284.
- [29] BOYER J, FEYS S, ZSIFKOVITS I, et al. Treatment of invasive aspergillosis: how it's going, where it's heading[J]. *Mycopathologia*, 2023, 188(5): 667-681.
- [30] AMARSAIKHAN N, TSOGEREL A, HUG C, et al. The metabolic cytokine adiponectin inhibits inflammatory lung pathology in invasive aspergillosis[J]. *J Immunol*, 2019, 203(4): 956-963.
- [31] AMARSAIKHAN N, STOLZ D J, WILCOX A, et al. Reciprocal inhibition of adiponectin and innate lung immune responses to chitin and *Aspergillus fumigatus*[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1057.
- [32] TSOUMANI E, CARTER J A, SALOMONSSON S, et al. Clinical, economic, and humanistic burden of community acquired pneumonia in Europe: a systematic literature review[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2023, 22(1): 876-884.
- [33] 陶梅梅, 马洪明, 张楠, 等. 老年细菌性肺炎患者血清脂联素及瘦素水平与肺炎严重程度的相关性研究[J]. *国际呼吸杂志*, 2018, 38(17): 1287-1290.
- [34] 左蓓, 刘向群, 崔文洁, 等. 老年细菌性肺炎患者血清脂联素和瘦素变化[J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(4): 512-516.
- [35] IVANOVSKA J, KANG N Y C, IVANOVSKI N, et al. Recombinant adiponectin protects the newborn rat lung from lipopolysaccharide-induced inflammatory injury[J]. *Physiol Rep*, 2020, 8(17): e14553.
- [36] REN Y K, ZHAO H, YIN C Y, et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 873699.
- [37] World Health Organization. Global tuberculosis report 2023[EB/OL]. (2023-11-07) [2023-12-04]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
- [38] OSWAL N, LIZARDO K, DHANYALAYAM D, et al. Host metabolic changes during *Mycobacterium tuberculosis* infection cause insulin resistance in adult mice[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(6): 1646.
- [39] OSWAL N, THANGAVEL H, LIZARDO K, et al. Diets differently regulate pulmonary pathogenesis and immune signaling in mice during acute and chronic *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Life (Basel)*, 2023, 13(1): 228.
- [40] AYYAPPAN J P, GANAPATHI U, LIZARDO K, et al. Adipose tissue regulates pulmonary pathology during TB infection[J]. *mBio*, 2019, 10(2): e02771-18.
- [41] ZENG M S, YU W D, WANG H X, et al. Puerarin reduces impairment of intestinal and adipose immune responses to influenza virus infection in mice[J]. *Arch Virol*, 2021, 166(9): 2387-2397.
- [42] ALARCON P C, DAMEN M S M A, MADAN R, et al. Adipocyte inflammation and pathogenesis of viral pneumonias: an overlooked contribution[J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(6): 1224-1234.
- [43] KONTER J M, PARKER J L, BAEZ E, et al. Adiponectin attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through suppression of endothelial cell activation[J]. *J Immunol*, 2012, 188(2): 854-863.
- [44] SALVATOR H, GRASSIN-DELYLE S, NALINE E, et al. Contrasting effects of adipokines on the cytokine production by primary human bronchial epithelial cells: inhibitory effects of adiponectin[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 56.
- [45] TSATSANIS C, MARGIORIS A N, KONTOYIANNIS D P. Association between H1N1 infection severity and obesity-adiponectin as a potential etiologic factor[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(3): 459-460.
- [46] KEARNS S M, AHERN K W, PATRIE J T, et al. Reduced adiponectin levels in patients with COVID-19 acute respiratory failure: a case-control study[J]. *Physiol Rep*, 2021, 9(7): e14843.
- [47] ZHANG Y W, CAO H D, CHEN J, et al. Adiponectin-expressing Treg facilitate T lymphocyte development in thymic nurse cell complexes[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 344.

(李科 编辑)

本文引用格式: 艾悦, 赵雪丹, 靳国恩, 等. 脂联素调节肺部炎症的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(14): 52-58.

Cite this article as: AI Y, ZHAO X D, JIN G E, et al. Research progress on the regulatory roles of adiponectin in pulmonary inflammation[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(14): 52-58.