

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.14.007
文章编号: 1005-8982 (2026) 14-0038-08

综述

白细胞介素-8参与慢性阻塞性肺疾病 气道黏液分泌的研究进展*

张文雪¹, 王敏杰², 王宁², 郭琪³, 宋汶轩¹, 马奥³, 伊乐泰²

[1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古医科大学 中药(蒙药)质量研究与
药效评价重点实验室, 内蒙古 呼和浩特 010110; 3. 包头医学院, 内蒙古 包头 014040]

摘要: 慢性阻塞性肺疾病(COPD)中气道黏液的过度分泌是推动疾病进展和急性加重的重要病理环节。白细胞介素-8(IL-8)作为核心炎性介质,在这一过程中发挥了关键作用。该文围绕IL-8的生物学特征及其在COPD中的作用机制进行综述。IL-8主要由气道上皮细胞等多种细胞分泌,通过与C-X-C趋化因子受体1/2(CXCR1/CXCR2)结合,激活多条信号通路,从而调控杯状细胞增殖及黏蛋白异常合成与分泌。IL-8可作为早期COPD的敏感炎症标志物,其水平变化与抗感染治疗反应及急性加重风险密切相关;通过降低IL-8水平抑制气道炎症与黏液高分泌,可以改善肺功能和症状,为COPD的防治提供新的治疗思路。IL-8通过多层级信号网络驱动气道黏液高分泌,是COPD病理演变中的关键节点。深入阐明其作用机制并优化靶向干预手段,有望为COPD的治疗带来新突破。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 白细胞介素-8; 气道黏液高分泌; 信号通路

中图分类号: R563.5

文献标识码: A

Research progress on the role of interleukin-8 in airway mucus secretion in chronic obstructive pulmonary disease*

Zhang Wen-xue¹, Wang Min-jie², Wang Ning², Guo Qi³, Song Wen-xuan¹, Ma Ao³, Yi Le-tai²

[1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China; 2. Key Laboratory of
Quality Research and Efficacy Evaluation of Traditional Chinese Medicine (Mongolian Medicine),
Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China; 3. Baotou
Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014040, China]

Abstract: Airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a critical pathological feature that drives disease progression and acute exacerbations. Interleukin-8 (IL-8), a central inflammatory mediator, plays a pivotal role in this process. This review summarizes the biological characteristics of IL-8 and its mechanisms of action in COPD. IL-8 is secreted by airway epithelial cells and various other cells, binding to C-X-C chemokine receptors 1 and 2 (CXCR1/CXCR2) to activate multiple signaling pathways. Induced sputum IL-8 serves as a sensitive inflammatory biomarker for early-stage COPD, with its levels closely correlating with responses to anti-infective therapy and the risk of acute exacerbations. Reducing IL-8 levels can suppress airway inflammation and mucus hypersecretion, thereby improving lung function and alleviating symptoms, offering a potential therapeutic approach for COPD management. Overall, IL-8 drives airway mucus overproduction via complex signaling networks and represents a key node in the pathological evolution of COPD. Elucidating its

收稿日期: 2025-10-10

* 基金项目: 国家自然科学基金(82360828); 内蒙古医科大学科技创新团队计划(YKD2022TD001)

[通信作者] 伊乐泰, E-mail: yiletai@126.com

mechanisms in greater depth and refining IL-8-targeted interventions may open new avenues for COPD treatment.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; interleukin-8; airway mucus hypersecretion; signaling pathway

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是近年来引起全球死亡和残疾的主要呼吸系统疾病^[1]。主要是由暴露于吸入颗粒物 (例如香烟烟雾和空气污染物) 及遗传、发育和社会因素共同引起的^[2]。吸烟是 COPD 发病的主要因素之一, 香烟烟雾会导致呼吸道阻塞、纤毛脱落和功能受损、棒状细胞总数降低及杯状细胞化生和增殖, 并伴随着大量黏液分泌^[3]。气道炎症和黏液分泌过多、阻塞是 COPD 的病理生理学特征。气道黏液高分泌可阻塞肺部气道, 引发炎症反应, 从而推动 COPD 发生、发展。因此, 研究气道黏液高分泌的机制是防治 COPD 的关键。黏蛋白是 COPD 患者体内气道黏液高分泌的重要产物, 在气道中极其重要, 黏蛋白基因表达受到炎症、免疫反应介质和副产物的调节^[4]。白细胞介素-8 (Interleukin-8, IL-8) 可由巨噬细胞、肺成纤维细胞等多种细胞产生, 是一种有效的促炎介质和中性粒细胞趋化因子, 在 COPD 患者的气道分泌物中以高水平存在, 在 COPD 患者的支气管上皮细胞中显著表达^[5]。目前 IL-8 已被证明是支气管扩张、COPD 和过敏性哮喘的促炎标志物^[6]。尽管已明确了 IL-8 与 COPD 黏液高分泌的关系, 但其选择性调控机制仍待深入解析。因此, IL-8 与 COPD 的关联已成为近年研究的重点议题, 系统阐明其调控机制与干预手段, 是破解这些核心问题的关键一环。

1 气道黏蛋白与 COPD 黏液高分泌

气道黏蛋白是一类由气道上皮杯状细胞和黏膜下腺黏液细胞合成并分泌的高分子糖蛋白, 其分子结构含多个串联重复序列, 富含丝氨酸、苏氨酸和脯氨酸残基, 为糖基化修饰提供了丰富的结合位点^[7]。在正常生理状态下, 黏蛋白与水分、电解质及抗菌肽等共同构成气道黏液层, 能够捕获吸入的病原体、有害颗粒及过敏原, 防止其直接损伤气道上皮; 同时, 借助纤毛摆动将黏液与异物的复合物排出体外, 即黏液纤毛清除系统, 是维持气道稳态和抵御外界侵袭的重要防御

屏障^[8]。

在 COPD 的病理状态下, 长期吸烟、有害气体暴露及反复呼吸道感染等因素会破坏黏液分泌的动态平衡: 一方面, 气道上皮杯状细胞出现显著的增殖和肥大, 数量明显增多; 另一方面, 黏蛋白分泌量异常升高并伴随理化性质改变 (如黏稠度升高), 导致黏液纤毛清除功能严重受损。过量黏液滞留易形成黏液栓, 阻塞小气道, 不仅加重气流受限、呼吸困难, 还为病原体定植提供了条件, 从而增加急性加重的风险^[9]。

气道上皮杯状细胞合成并分泌的黏液是气道黏液的主要来源, 在 COPD 病理状态下, 杯状细胞会出现增殖、肥大, 其数量显著增加, 黏蛋白 (Mucin, MUC) 是黏液的主要成分, 其中以 MUC5AC 和 MUC5B 两种凝胶形成型 MUC 最为关键^[10]。MUC5AC 主要由气道上皮杯状细胞分泌, 在急性炎症刺激或有害因素暴露时表达迅速上调, 是反映气道急性炎症损伤的敏感指标; MUC5B 则主要来源于黏膜下腺及部分气道上皮细胞, 在维持气道黏液基础稳态中发挥重要作用, 其表达异常与气道慢性损伤及修复过程密切相关^[11]。因此, 深入解析 MUC5AC 与 MUC5B 的调控机制, 对于理解 COPD 黏液高分泌的病理过程具有重要意义。

2 IL-8 的生物学特性及其在 COPD 中的表达与作用

2.1 IL-8 的分子结构与表达调控

IL-8 是 CXC 趋化因子家族的重要成员, 编码基因位于人类染色体 4q12-q21, 由 4 个外显子和 3 个内含子构成。IL-8 蛋白由 72 个氨基酸残基组成, 其中 4 个保守的半胱氨酸残基通过形成 2 对二硫键维持分子空间构象及生物学活性^[12]。在 COPD 中, IL-8 表达受到多种因素调控, 可由气道上皮细胞、内皮细胞、肺泡巨噬细胞及中性粒细胞等细胞分泌。气道上皮细胞作为直接暴露于外界的“第一道屏障”, 在 IL-8 的产生中尤为关键。当其受到炎性介质、缺氧、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、细菌成分或环境刺激 (如香烟烟雾

提取物)时,可激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)和激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1)等转录因子,这些因子与IL-8基因启动子结合后显著促进其转录,导致IL-8表达上调10~100倍。

2.2 IL-8的受体与信号传导

IL-8的生物学功能主要通过两种细胞膜上的G蛋白偶联受体CXC趋化因子受体1 (CXC chemokine receptor 1, CXCR1)和CXCR2结合实现。CXCR1主要分布于中性粒细胞表面,对IL-8具有较高亲和力;CXCR2则广泛分布于中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、T淋巴细胞、单核细胞及部分肿瘤细胞表面,虽与IL-8亲和力较低,但激活后可引发更为显著的下游效应^[13]。在COPD气道中,IL-8与受体结合可强效趋化中性粒细胞向炎症部位迁移聚集,并诱导其释放弹性蛋白酶、基质金属蛋白酶等多种炎性介质和蛋白水解酶,从而加剧气道上皮损伤和局部炎症反应。近年来研究进一步表明,IL-8还可通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B (phosphoinositide 3-kinase-protein kinase B, PI3K-Akt)及NF- κ B等信号通路,直接调控杯状细胞增殖及MUC表达。在体外实验中,IL-8处理可显著上调气道上皮细胞中MUC5AC、MUC5B表达,而阻断上述通路后,MUC分泌及杯状细胞增殖均明显减少,提示IL-8在COPD黏液高分泌中具有直接调控作用。

2.3 COPD的IL-8临床诊断价值

研究发现,COPD患者的血清及支气管肺泡灌洗液中IL-8表达水平异于正常人群,IL-8可能参与COPD的发生、发展,可反映气道炎症程度,是COPD早期诊断、病情评估的重要指标。慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)是COPD患者住院、死亡的主要原因^[14],IL-8可作为AECOPD疗效评估与预后预测的关键指标。有研究表明,急性COPD患者诱导痰IL-8水平显著高于慢性COPD患者,且与COPD全球倡议分级系统呈正相关^[15]。而AECOPD患者经治疗后,治疗有效组血清IL-8水平较治疗前下降,表明IL-8参与了COPD急性加重的过程,且其对炎症反应具有一定的抑制作用,血清IL-8可能作为疗效与再加重风险的预

测指标^[16]。

3 IL-8介导MUC分泌的信号通路

3.1 MAPK信号通路

MAPK家族是一类细胞内高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,主要包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)及p38丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)等亚家族。MAPK级联通过连续的磷酸化反应将细胞外信号传递至细胞核,从而调控细胞增殖、分化和炎症反应等关键生物学过程^[17]。

在COPD气道黏液高分泌过程中,IL-8与CXCR1/CXCR2结合后,可通过激活大鼠肉瘤病毒癌基因同源物-快速加速纤维肉瘤激酶-MAPK/ERK激酶-细胞外信号调节激酶 (rat sarcoma viral oncogene homolog-rapidly accelerated fibrosarcoma kinase-MAPK/ERK kinase-extracellular signal-regulated kinase, Ras-Raf-MEK-ERK)通路促进MUC表达。具体而言,受体激活后,借助鸟苷酸交换因子促使Ras从鸟苷二磷酸结合形式转换为鸟苷三磷酸结合形式;活化的Ras随后招募并激活Raf激酶,进而磷酸化MEK1/2,最终实现ERK1/2的激活。磷酸化的ERK1/2转位入核后,可磷酸化细胞Fos原癌基因、细胞Jun原癌基因 (cellular jun proto-oncogene, c-Jun)等AP-1家族转录因子,使其与MUC5AC、MUC5B基因启动子结合并启动转录^[18]。研究表明,ERK1/2抑制剂U0126能显著抑制IL-8诱导的气道上皮细胞MUC的分泌;在纤连蛋白刺激的人肺上皮细胞模型中,抑制ERK通路可使MUC5B表达水平恢复至接近正常水平^[19]。

除ERK通路外,IL-8还可通过激活JNK和p38 MAPK通路发挥作用。经级联反应激活的JNK和p38 MAPK,可分别磷酸化c-Jun和活化转录因子-2等转录因子,并与AP-1协同增强MUC5AC和MUC5B的转录活性^[17]。例如,在金黄色葡萄球菌肠毒素A诱导的气道上皮细胞模型中,p38 MAPK和JNK抑制剂可显著降低MUC5B mRNA表达,其中p38抑制效果更为突出。虽然单独抑制JNK或p38 MAPK仅能部分减少MUC分泌,但与ERK通路

的协同调控被认为是 IL-8 介导气道黏液分泌的重要机制之一^[20]。

3.2 PI3K-Akt 信号通路

PI3K-Akt 信号通路在 IL-8 诱导的 MUC 合成中发挥重要调控作用。当 IL-8 与气道上皮细胞表面的受体结合后, 可激活 PI3K, 使细胞膜上的磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸转化为磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸, 其进一步招募并激活 Akt, 且其磷酸化后能够调节多种下游底物, 从而影响细胞代谢和蛋白质合成过程, 促进 MUC 的生成、分泌。其中, Akt 可磷酸化并激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)。mTOR 是细胞内重要的蛋白质合成调节因子, 可调控核糖体的生物合成和蛋白质翻译起始, 从而促进 MUC5AC、MUC5B 等 MUC 的合成。研究显示, 在 IL-8 刺激的人支气管上皮细胞系 16HBE 中, mTOR 抑制剂雷帕霉素可使 MUC5AC 蛋白降低, 在 COPD 小鼠模型中也观察到其能减少气道黏液面积。从整体通路来看, PI3K 抑制剂 LY294002 或 Akt 抑制剂处理 IL-8 刺激的人支气管上皮细胞系 BEAS-2B, 均下调 MUC5AC 表达^[21]。在镉暴露诱导的 COPD 小鼠中, PI3K-Akt 激活促进了波形蛋白磷酸化和释放, 而 LY294002 预处理可阻断这一过程, 减少胶原沉积。此外, PI3K 与 mTOR 抑制剂联合应用具有协同作用, 例如雷帕霉素与 LY294002 联合可进一步降低 MUC5B mRNA 的水平, 其效果明显优于单药处理^[22]。

3.3 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 信号通路在 IL-8 诱导的气道 MUC 分泌中发挥着核心作用。在静息状态下, NF- κ B 与抑制蛋白 I κ B 结合, 以无活性的复合物形式存在于细胞质中。当 IL-8 与受体结合后, 上游信号可促使 I κ B 激酶复合物 (I κ B kinase complex, IKK) 磷酸化 I κ B, 使其降解, 从而释放 NF- κ B。游离的 NF- κ B 转位进入细胞核, 与 MUC5AC 和 MUC5B 基因启动子区域的 κ B 结合位点结合, 启动转录并促进 MUC 分泌。实验研究表明, 抑制 NF- κ B 活性能够有效减少 IL-8 诱导的气道上皮细胞 MUC 过度表达。例如, 桔梗根皂苷可通过抑制 ROS-蛋白激酶 C δ (protein kinase C delta, PKC δ)-丝裂原活化蛋白激酶-核因子 κ B (ROS-PKC δ -MAPK-NF- κ B) 通路,

显著抑制丙烯醛诱导的 MUC5AC 表达^[23]。此外, BAY 11-7082 作为不可逆的 NF- κ B 抑制剂, 通过抑制 I κ B α 的磷酸化阻止 NF- κ B 核转位, 在体外试验中可明显降低 IL-8 与 MUC5AC 的分泌。

值得注意的是, IL-8 还可通过其他信号通路间接增强 NF- κ B 的活性。例如, MAPK 信号通路能够经 IKK 的磷酸化激活协同增强 NF- κ B 信号通路的活性。在人支气管上皮细胞中, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 可同时激活 ERK、JNK、p38 MAPK 及 NF- κ B, 其中 JNK 通过增强 NF- κ B 转录活性促进 IL-8 表达, 而 ERK 则通过激活 AP-1 独立调控 IL-8 启动子活性。这种多通路协同效应在 COPD 患者的气道上皮细胞中尤为显著, NF- κ B 的活性明显增强, 与 IL-8 升高及气道 MUC 分泌过多密切相关。临床研究亦证实, COPD 患者气道上皮细胞中 NF- κ B p65 的核转位频率与 IL-8 水平、MUC5B 表达量及疾病严重程度呈正相关。

3.4 EGFR 信号通路

表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 信号通路与 IL-8 介导的气道 MUC 分泌密切相关。在 COPD 患者气道中, IL-8 可通过多种机制激活 EGFR 信号通路。一方面, IL-8 刺激可导致气道上皮细胞释放多种生长因子, 如转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α) 等, 其与 EGFR 结合后触发受体二聚化及胞内酪氨酸激酶结构域磷酸化, 从而激活下游信号。在香烟烟雾诱导的 COPD 模型中, TGF- α 的分泌量明显升高, 且与 EGFR 激活程度呈正相关^[24]。另一方面, IL-8 还可通过激活下游信号分子直接使 EGFR 磷酸化。例如, PKC δ 能够介导 EGFR Y845 位点的磷酸化, 该过程不依赖于配体结合, 属于非经典激活途径。在臭氧暴露的支气管上皮细胞模型中, 蛋白激酶 C 介导的 EGFR 磷酸化是 IL-8 诱导 MUC 分泌的关键环节^[25]。

激活的 EGFR 可通过 Ras-Raf-MEK-ERK 级联反应促进 MUC 基因的转录和分泌。例如, EGFR 激活后招募生长因子受体结合蛋白 2 复合物, 进而激活 Ras 蛋白, 依次磷酸化 Raf-1、MEK1/2 和 ERK1/2, 最终通过 AP-1 转录因子上调 MUC5AC 基因转录。在 PM 2.5 刺激的气道上皮细胞中, EGFR-ERK 通路

的持续激活可使 MUC5AC 蛋白表达增加 2 ~ 3 倍^[26]。研究发现,使用 EGFR 抑制剂可显著抑制 IL-8 诱导的气道上皮细胞 MUC 分泌,吉非替尼等酪氨酸激酶抑制剂可通过竞争性结合 EGFR 的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)结合口袋,阻断其激酶活性,从而抑制 MUC5AC 的合成与释放。在 COPD 小鼠模型中,EGFR 抑制剂可使 IL-8 诱导的黏液高分泌减少 50% 以上,且这种抑制作用与 EGFR 磷酸化水平直接相关^[27]。此外,EGFR 信号通路还可与其他信号通路相互作用,如与 PI3K-Akt 信号通路协同,共同调节 MUC 的分泌。EGFR 激活后通过招募 PI3K 的 p85 调节亚基,促进 Akt 磷酸化,从而抑制叉头框转录因子 O1,解除其对 MUC5B 基因的转录抑制。在香烟提取物刺激的支气管上皮细胞中,EGFR-PI3K-Akt 协同激活可使 MUC 分泌量增加 3 倍以上^[28]。

3.5 其他相关信号通路

除了上述主要信号通路外,还有一些其他信号通路参与 IL-8 介导的气道 MUC 分泌过程。例如,蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号通路。在

某些情况下,IL-8 刺激可导致细胞内环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平升高,从而激活 PKA。PKA 可磷酸化多种底物蛋白,调控基因表达和细胞功能,促进 MUC 分泌。研究显示,使用 PKA 激活剂可增强 IL-8 诱导的气道上皮细胞 MUC 分泌,而使用 PKA 抑制剂则可部分抑制这一过程^[29]。此外,钙离子信号通路也与 IL-8 介导的 MUC 分泌有关。IL-8 与受体结合后,通过激活磷脂酶 C β ,促使内质网释放钙离子,使胞内钙离子浓度升高。升高的钙离子可激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶等,参与 MUC 的合成与分泌。例如,在囊性纤维化气道上皮细胞中,炎症刺激通过钙依赖性囊泡途径促进 ATP 释放,进而增强 IL-8 分泌并影响 MUC 合成^[30]。同时,钙离子信号通路还可与其他信号通路协同作用。例如,肺孢子菌的 β -葡聚糖通过激活钙依赖的 MAPK 和 NF- κ B 通路,增强 IL-8 分泌并促进 MUC 调控^[31]。另一方面,尼氯酰胺可通过抑制钙激活氯通道蛋白 1/6,降低胞内钙水平,从而减少 IL-8 和 MUC 的释放^[32],进一步支持钙信号在这一过程中的关键作用。

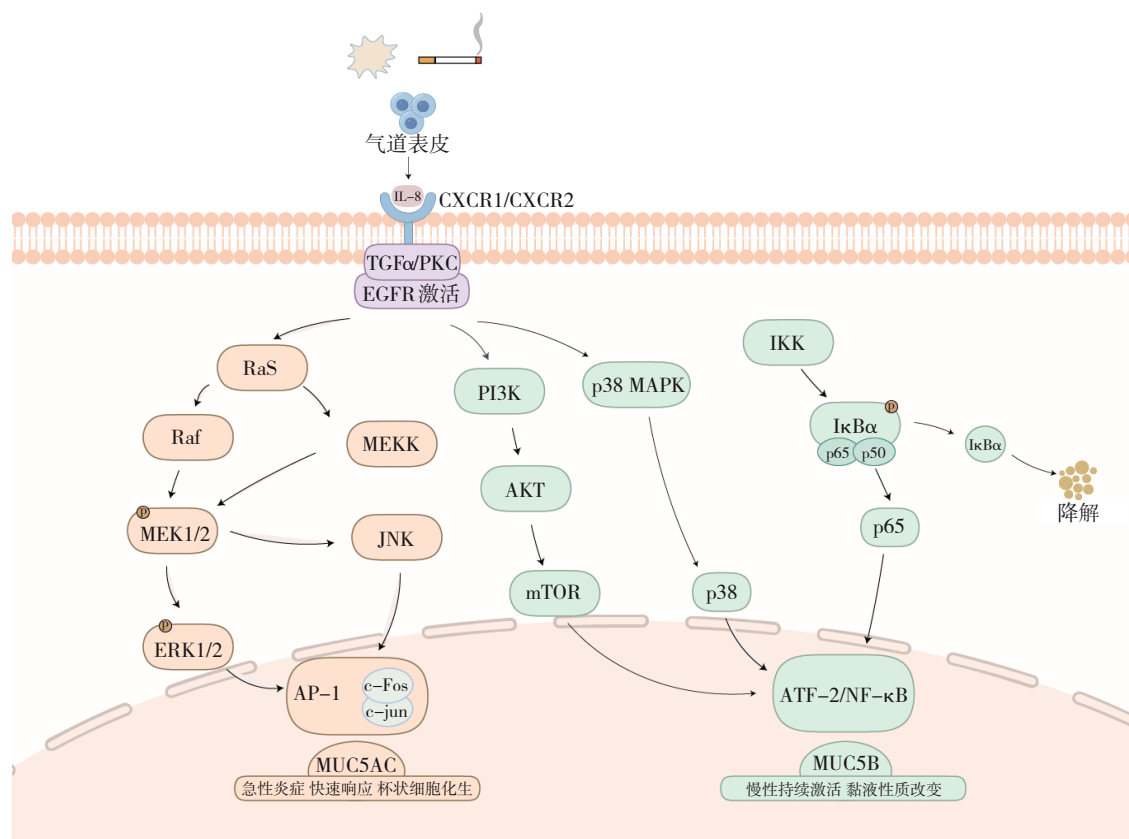


图 1 IL-8 介导 MUC 分泌的信号通路

4 IL-8 靶向抑制剂对 COPD 的治疗

4.1 针对 IL-8 及其受体的小分子抑制剂

针对 IL-8 及其受体 CXCR1/CXCR2 的小分子抑制剂是当前 COPD 靶向治疗研究的重点方向之一。这类化合物通过与 CXCR1 或 CXCR2 特异性结合, 阻断 IL-8 与受体的相互作用, 进而抑制下游 PI3K-Akt、MAPK 等信号通路的激活, 减少中性粒细胞趋化及炎性介质释放。有研究表明, 中、重度 COPD 患者口服 50 mg CXCR2 拮抗剂 MK-7123 半年可改善第 1 秒用力呼气容积, 降低血浆及痰中基质金属蛋白酶 9、髓过氧化物酶 (Myeloperoxidase, MPO) 含量, 发现吸烟者比既往吸烟者抗炎作用更明显, 但因存在药物剂量所致血中性粒细胞减少而试验最后终止^[33]。

复旦大学团队在香烟烟雾诱导的 COPD 大鼠模型中发现, 加味补肾益气方可通过抑制 CXCL1/CXCL5/CXCL8-CXCR2 轴显著减少中性粒细胞趋化, 同时下调 IL-17 信号通路及其下游促炎因子 IL-6、TNF- α 、环氧合酶-2 等表达, 最终减轻肺泡损伤、支气管上皮细胞增殖及炎症细胞浸润, 改善肺功能与气道重塑^[34]。在特异性小分子抑制剂研究中, Ladarixin 作为 CXCR1/CXCR2 双靶点拮抗剂, 通过同时阻断 CXCR1 和 CXCR2, 有效抑制 IL-8 介导的中性粒细胞募集, 降低气道高反应性并改善肺功能。其作用机制与抑制 PI3K-Akt 和 MAPK 通路活化相关, 可减少中性粒细胞氧化暴发及弹性蛋白酶释放, 同时在肺纤维化模型中显示出抑制胶原沉积及恢复糖皮质激素敏感性的潜力^[35]。值得注意的是, 中性粒细胞胞外陷阱 (neutrophil extracellular traps, NETs) 介导的炎症反应在 COPD 病理进程中也起到关键作用。研究显示, IL-8 可通过激活 CXCR1/CXCR2, 促进中性粒细胞释放 NETs, 而 NETs 释放的 DNA、组蛋白及蛋白酶等成分, 进一步加剧气道上皮损伤和慢性炎症, 形成 IL-8-CXCRs-NETs 的炎症放大环路。这提示 CXCR1/CXCR2 抑制剂可能通过双重机制发挥治疗作用: 既直接抑制中性粒细胞趋化, 又间接减少 NETs 介导的次级炎症损伤^[36]。

4.2 抗体类靶向药物

抗体类靶向药物为 COPD 的治疗提供了新的策略。IL-8 单克隆抗体可通过高亲和力结合 IL-8,

阻止其与 CXCR1/CXCR2 受体相互作用, 进而抑制下游炎症反应及 MUC 分泌。临床前及临床研究证实, 这类抗体在 COPD 模型中能显著减轻气道炎症、减少黏液高分泌并改善肺功能, 且在安全性评价中显示出较低的非特异性副作用风险, 凸显了其靶向性强的优势^[37]。针对 IL-8 受体的抗体同样表现出潜力。如 CXCR2 抗体 AZD5069 的临床研究显示, 其能够有效阻断受体信号, 减少中性粒细胞浸润及相关炎症损伤, 进一步支持了 IL-8 通路作为 COPD 治疗靶点的合理性^[38]。结合微生物组研究结果可发现, 早期 COPD 中微生物组失调可能通过激活 IL-8 通路加剧炎症, 而抗体药物恰好可针对性阻断这一环节。

然而, 抗体类靶向药物仍面临一定挑战。其复杂的制备工艺导致成本较高, 限制了临床广泛应用; 作为外源性蛋白质, 也存在诱发免疫应答 (如过敏反应) 的风险, 因此需在治疗过程中密切监测。未来的研究方向在于优化抗体结构, 例如延长半衰期、降低免疫原性, 以进一步提升其临床应用价值。

4.3 其他潜在靶向治疗策略

除上述方法外, 多种创新策略正逐步进入研究视野。例如, 中药黄芩中的活性成分黄芩苷通过抑制 NF- κ B 信号通路, 显著下调 IL-8 表达。在香烟烟雾诱导的气道上皮细胞实验中, 黄芩苷处理可使 IL-8 表达降低 50%, 并减少中性粒细胞弹性蛋白酶释放。在脂多糖诱导的急性肺损伤模型中, 黄芩苷治疗组血清 IL-8 水平较模型组下降 40%, 且肺湿/干重比和 MPO 活性均显著降低^[20,39]。

基因编辑技术也为 IL-8 靶向治疗提供了可能。例如, 基于 CRISPR-Cas9 系统的技术尝试直接敲除 IL-8 基因^[40], 在人支气管上皮细胞中实现了 IL-8 的长期沉默, 但目前脱靶突变率仍需进一步优化。此外, 新型吸入性磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase 4, PDE4) 抑制剂 Tanimilast 也表现出潜在的临床价值。研究表明, Tanimilast 能选择性抑制 PDE4 亚型活性, 从而增强糖皮质激素受体的核转位效率, 在氧化应激条件下能更高效地恢复糖皮质激素对 IL-8 分泌的抑制作用^[24], 为哮喘与 COPD 的联合治疗提供了更具临床转化潜力的新策略。

5 总结与展望

气道黏液高分泌是 COPD 发生、进展的重要病理基础。IL-8 在这一过程中兼具炎性介质和黏液分泌调控因子的双重作用：一方面，通过招募和激活中性粒细胞，放大气道炎症反应并造成组织损伤；另一方面，可直接激活 MAPK、PI3K-Akt、NF- κ B、EGFR 等信号通路，诱导 MUC5AC、MUC5B 异常分泌，从而形成炎症与黏液分泌相互促进的恶性循环。值得注意的是，IL-8 对 MUC5AC、MUC5B 的差异化调控揭示了其在急性炎症与慢性组织修复中的不同作用模式，也提示单一通路干预难以实现理想的治疗效果。

现有研究表明，CXCR1/CXCR2 拮抗剂、IL-8 或其受体单克隆抗体，以及部分中药活性成分，在抑制气道炎症、缓解黏液高分泌方面具有良好前景。然而，其在临床转化中仍受限于安全性、特异性及长期疗效等因素。未来研究有必要进一步阐明 IL-8 相关信号网络的精细化调控机制，明确其在不同病理阶段的动态作用特征；同时，应探索多靶点联合干预的新策略，以协同抑制炎症反应与黏液分泌，从根本上打破炎症-黏液阻塞的恶性循环，为改善 COPD 的长期预后提供新的理论基础与临床实践方向。

参 考 文 献：

- [1] Christenson S A, Smith B M, Bafadhel M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [2] 余中杰, 高阳. 慢性阻塞性肺疾病与肺癌: 共病机制及综合管理策略[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(8): 38-44.
- [3] Yu Q, Yang D H, Chen X, et al. CD147 increases mucus secretion induced by cigarette smoke in COPD[J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 29.
- [4] Bautista M V, Chen Y J, Ivanova V S, et al. IL-8 regulates mucin gene expression at the posttranscriptional level in lung epithelial cells[J]. *J Immunol*, 2009, 183(3): 2159-2166.
- [5] Lee J W, Ryu H W, Lee S U, et al. Pistacia weinmannifolia ameliorates cigarette smoke and lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation by inhibiting interleukin-8 production and NF- κ B activation[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3): 949-959.
- [6] Garth J, Barnes J W, Krick S. Targeting cytokines as evolving treatment strategies in chronic inflammatory airway diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3402.
- [7] Wu X J, Du F W, Zhang A J, et al. KDELR2 is necessary for chronic obstructive pulmonary disease airway Mucin5AC

- hypersecretion via an IRE1 α /XBP-1s-dependent mechanism[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(19): e70125.
- [8] Shah B K, Singh B, Wang Y K, et al. Mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease and its treatment[J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 8840594.
- [9] 黄柯婷, 王志旺, 梁可克, 等. IL-13 激活杯状细胞参与哮喘气道黏液高分泌的研究新进展[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(10): 1416-1421.
- [10] 段红, 曹婷艳, 翟科峰, 等. 中药调节 MUC5AC 改善慢性阻塞性肺疾病的研究进展[J]. *基因组学与应用生物学*, 2023, 42(1): 103-112.
- [11] Abrami M, Biasin A, Tescione F, et al. Mucus structure, viscoelastic properties, and composition in chronic respiratory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1933.
- [12] 王溪溪, 王沁尧, 尹乙杰, 等. CXCL8 在肿瘤耐药中的作用[J]. *生命的化学*, 2023, 43(11): 1758-1766.
- [13] 苗亚静, 靳芳, 徐鹏育, 等. IL-8 在肺癌中的研究进展[J]. *天津医药*, 2017, 45(12): 1333-1336.
- [14] 陈晓芳, 姜艳, 王明月. 急性加重期慢性阻塞性肺疾病患者有创机械通气期间营养风险及影响因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(8): 81-86.
- [15] 史秀枝. COPD 患者诱导痰中 IL-6、IL-8 水平与炎症表型的相关性研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- [16] 吴炎. 阳和平喘颗粒治疗 AECOPD 危险窗(肾虚夹痰证)患者的临床疗效观察及其对 IL-8/TNF- α 的影响[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [17] Bansal A, Mostafa M M, Kooi C, et al. Interplay between nuclear factor- κ B, p38 MAPK, and glucocorticoid receptor signaling synergistically induces functional TLR2 in lung epithelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(4): 101747.
- [18] Lee G H, Jin S W, Choi J H, et al. Influence of o,p'-DDT on MUC5AC expression via regulation of NF- κ B/AP-1 activation in human lung epithelial cells[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2021, 84(20): 836-845.
- [19] Ito Y, Iwashita J, Kudoh A, et al. MUC5B mucin production is upregulated by fibronectin and laminin in human lung epithelial cells via the integrin and ERK dependent pathway[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2015, 79(11): 1794-1801.
- [20] Hao D X, Li Y S, Shi J, et al. Baicalin alleviates chronic obstructive pulmonary disease through regulation of HSP72-mediated JNK pathway[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 53.
- [21] He H D, Sun S H, Xu W H, et al. Network pharmacology followed by experimental validation to explore the mechanism of stigmasterol in sangbaipi decoction regulating PI3K/Akt signaling to alleviate acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2024, 19: 1819-1834.
- [22] Li J S, Ma J D, Tian Y G, et al. Effective-component compatibility of Bufei Yishen formula II inhibits mucus hypersecretion of chronic obstructive pulmonary disease rats by regulating EGFR/PI3K/mTOR signaling[J]. *J Ethnopharmacol*,

- 2020, 257: 112796.
- [23] Choi J H, Hwang Y P, Han E H, et al. Inhibition of acrolein-stimulated MUC5AC expression by *Platycodon grandiflorum* root-derived saponin in A549 cells[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(9): 2157-2166.
- [24] Schioppa T, Nguyen H O, Salvi V, et al. The PDE4 inhibitor tanimast restrains the tissue-damaging properties of human neutrophils[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(9): 4982.
- [25] Wu W D, Wages P A, Devlin R B, et al. SRC-mediated EGF receptor activation regulates ozone-induced interleukin 8 expression in human bronchial epithelial cells[J]. Environ Health Perspect, 2015, 123(3): 231-236.
- [26] Wang J, Zhu M C, Wang L L, et al. Amphiregulin potentiates airway inflammation and mucus hypersecretion induced by urban particulate matter via the EGFR-PI3K α -AKT/ERK pathway[J]. Cell Signal, 2019, 53: 122-131.
- [27] Su X S, Wu W J, Zhu Z X, et al. The effects of epithelial-mesenchymal transitions in COPD induced by cigarette smoke: an update[J]. Respir Res, 2022, 23(1): 225.
- [28] Ganesan S, Unger B L, Comstock A T, et al. Aberrantly activated *EGFR* contributes to enhanced IL-8 expression in COPD airways epithelial cells via regulation of nuclear FoxO3A[J]. Thorax, 2013, 68(2): 131-141.
- [29] Danielsson J, Zaidi S, Kim B, et al. Airway epithelial cell release of GABA is regulated by protein kinase a[J]. Lung, 2016, 194(3): 401-408.
- [30] Okada S F, Ribeiro C M P, Sesma J I, et al. Inflammation promotes airway epithelial ATP release via calcium-dependent vesicular pathways[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(5): 814-820.
- [31] Carmona E M, Lamont J D, Xue A L, et al. *Pneumocystis* cell wall β -glucan stimulates calcium-dependent signaling of IL-8 secretion by human airway epithelial cells[J]. Respir Res, 2010, 11(1): 95.
- [32] Ousingsawat J, Centeio R, Schreiber R, et al. Niclosamide, but not ivermectin, inhibits anoctamin 1 and 6 and attenuates inflammation of the respiratory tract[J]. Pflugers Arch, 2024, 476(2): 211-227.
- [33] 柯倩, 徐明, 贺蓓. 慢性阻塞性肺疾病潜在治疗药物研究进展[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(4): 279-283.
- [34] Kong Q, Wang B, Zhong Y Y, et al. Modified Bushen Yiqi formula mitigates pulmonary inflammation and airway remodeling by inhibiting neutrophils chemotaxis and IL17 signaling pathway in rats with COPD[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 321: 117497.
- [35] Mattos M S, Ferrero M R, Kraemer L, et al. CXCR1 and CXCR2 inhibition by Iadarixin improves Neutrophil-Dependent airway inflammation in mice[J]. Front Immunol, 2020, 11: 566953.
- [36] Uddin M, Watz H, Malmgren A, et al. NETopathic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease and severe asthma[J]. Front Immunol, 2019, 10: 47.
- [37] Mahler D A, Huang S L, Tabrizi M, et al. Efficacy and safety of a monoclonal antibody recognizing interleukin-8 in COPD: a pilot study[J]. Chest, 2004, 126(3): 926-934.
- [38] AstraZeneca. Preclinical pharmacology: AZD5069 is a potent, selective reversible (time and temperature dependent) antagonist of the human CXCR2 receptor[EB/OL]. [2025-10-5]. <https://openinnovation.astrazeneca.com/clinical-research/clinical-molecules/azd5069.html>.
- [39] Ju J G, Li Z M, Shi Q. Baicalin inhibits inflammation in rats with chronic obstructive pulmonary disease by the TLR2/MYD88/NF- κ Bp65 signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7273387.
- [40] Carneiro S P, Greco A, Chiesa E, et al. Shaping the future from the small scale: dry powder inhalation of CRISPR-Cas9 lipid nanoparticles for the treatment of lung diseases[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2023, 20(4): 471-487.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张文雪, 王敏杰, 王宁, 等. 白细胞介素-8 参与慢性阻塞性肺疾病气道黏液分泌的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(14): 38-45.

Cite this article as: Zhang W X, Wang M J, Wang N, et al. Research progress on the role of interleukin-8 in airway mucus secretion in chronic obstructive pulmonary disease[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(14): 38-45.