

PD-1在慢性阻塞性肺疾病免疫调节中的作用及治疗潜力

袁 玺, 徐庚辰, 卫皓阳, 丁 琦, 魏 霞*

西安市第九医院呼吸与危重症医学科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年1月5日; 录用日期: 2026年1月29日; 发布日期: 2026年2月9日

摘 要

程序性死亡受体-1 (PD-1) 是关键免疫检查点分子, 通过与配体PD-L1/PD-L2结合, 负向调控T细胞功能, 维持免疫稳态。COPD患者中发现PD-1表达上调, 与疾病严重程度和急性加重频率相关。其可能通过抑制T细胞功能、促进炎症因子释放及调节免疫细胞活性, 参与COPD的慢性炎症和免疫失衡。靶向PD-1/PD-L1通路已成为潜在的治疗策略。通过对PD-1/PD-L1在COPD免疫调节中所发挥作用的综述, 进一步阐述PD-1在COPD免疫中的功能。

关键词

慢性阻塞性肺疾病, PD-1, 免疫调控, 炎症机制, 靶向治疗

The Role and Therapeutic Potential of PD-1 in the Immune Regulation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Xi Yuan, Gengchen Xu, Haoyang Wei, Qi Ding, Xia Wei*

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an No. 9 Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: January 5, 2026; accepted: January 29, 2026; published: February 9, 2026

Abstract

Programmed death receptor-1 (PD-1) is a key immune checkpoint molecule that negatively regulates T cell function by binding to its ligands PD-L1/PD-L2, maintaining immune homeostasis. Upregulated

*通讯作者。

文章引用: 袁玺, 徐庚辰, 卫皓阳, 丁琦, 魏霞. PD-1 在慢性阻塞性肺疾病免疫调节中的作用及治疗潜力[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 1733-1741. DOI: 10.12677/acm.2026.162566

expression of PD-1 has been observed in patients with COPD, which is associated with disease severity and the frequency of acute exacerbations. It may be involved in the chronic inflammation and immune imbalance of COPD by inhibiting T cell function, promoting the release of inflammatory factors, and regulating the activity of immune cells. Targeting the PD-1/PD-L1 pathway has emerged as a potential therapeutic strategy. This review of the role of PD-1/PD-L1 in the immune regulation of COPD further elaborates on the role of PD-1 in the immune function of COPD.

Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, PD-1, Immune Regulation, Inflammatory Mechanism, Targeted Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气道和/或肺泡异常为特征的慢性呼吸系统疾病,主要表现为持续进行性加重的气流受限[1][2],已成为全球公共卫生的重大挑战。患者通常因长期吸烟或暴露于有害环境中经历持续的气道炎症和免疫损伤。虽然现有疗法可部分缓解 COPD 症状,但其病程呈不可逆进展,其复杂的发病机制涵盖气道重构、氧化应激、蛋白酶系统紊乱和免疫炎症反应等多重因素[3],其中慢性炎症和免疫失调是推动疾病进展的关键核心。近年来,程序性死亡受体-1 (PD-1)作为免疫检查点分子,在 COPD 免疫调节中的作用逐渐受到关注。PD-1 通过与配体 PD-L1/PD-L2 结合,负向调控 T 细胞功能,维持免疫稳态[4],其异常表达与多种慢性炎症性疾病和肿瘤的发生发展密切相关[5]。研究表明,PD-1 在 COPD 患者中表达上调,可能参与 COPD 的慢性炎症和免疫失衡[6]。但其在 COPD 中的具体机制及治疗潜力仍需进一步探索。本文综述 PD-1 在 COPD 免疫调节中的作用机制,并探讨其作为治疗靶点的潜力,为 COPD 的免疫治疗提供新的思路。

2. PD-1 的结构与功能

程序性死亡受体-1 (PD-1, programmed cell death protein 1)是重要的免疫检查点分子,属于免疫球蛋白超家族(IgSF)和 CD28 家族成员。PD-1 基因位于人类染色体 2q37.3,编码一种由 288 个氨基酸组成的跨膜蛋白。其结构包括胞外区、跨膜区和胞内区。胞外区包含一个免疫球蛋白可变区(IgV)结构域,与配体 PD-L1 (programmed death-ligand 1)和 PD-L2 (programmed death-ligand 2)结合;跨膜区由疏水性氨基酸组成,将 PD-1 固定在细胞膜上;胞内区含免疫受体酪氨酸抑制基序(ITIM)和免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)[7]-[9]。PD-1 与 PD-L1/PD-L2 结合后,ITIM 和 ITSM 基序被磷酸化,招募磷酸酶 SHP-1 和 SHP-2,进而抑制 T 细胞受体(TCR)和 CD28 介导的信号通路,减少 T 细胞的活化、增殖及效应功能[10][11],维持免疫稳态并防止过度免疫反应[8]。在慢性感染中,PD-1 的持续表达会导致 T 细胞耗竭,表现为 T 细胞功能减弱、增殖能力下降及效应分子(如 IFN- γ 、TNF- α)分泌减少[12],无法有效清除病原体或控制炎症反应。

PD-1 主要表达于活化的 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)、单核细胞及树突状细胞表面,其配体 PD-L1 和 PD-L2 则广泛表达于抗原呈递细胞(如树突状细胞、巨噬细胞)以及多种非免疫细胞(如上皮细胞、肿瘤细胞)表面[7]。PD-1/PD-L1 信号通路越来越成为各种疾病关注的一个热点,尤其是在肿瘤和

自身免疫性疾病领域的研究最为广泛和深入。

在肿瘤中, PD-1/PD-L1 通路是肿瘤免疫逃逸的关键机制之一, 肿瘤细胞通过高表达 PD-L1 与 T 细胞表面的 PD-1 结合, 抑制 T 细胞的抗肿瘤免疫反应, 促进肿瘤免疫逃逸[13]。PD-1/PD-L1 抑制剂(如帕博利珠单抗、阿替利珠单抗)通过阻断 PD-1/PD-L1 通路, 恢复 T 细胞的抗肿瘤功能, 已在多种肿瘤治疗中取得显著疗效[14]。

另外, 在自身免疫性疾病中, PD-1/PD-L1 通路的功能缺陷或表达异常可能导致免疫抑制信号减弱, T 细胞过度活化, Treg 功能受损, 以及炎症因子环境的改变, 最终引发免疫反应增强和自身组织损伤[15]。目前研究发现, PD-1/PD-L1 通路信号异常与 1 型糖尿病、炎症性肠病、红斑狼疮、哮喘和类风湿性关节炎等疾病有关[16]。Curnock 等人开发了靶向 PD-1 的二价抗体片段, 通过在自身免疫疾病模型(如类风湿性关节炎或炎症性肠病小鼠)的研究中, 发现激活 PD-1 通路可抑制 T 细胞过度活化。此类激动剂在自身免疫疾病模型中有效, 且靶向设计减少脱靶效应, 具临床转化潜力[17]。

3. COPD 存在 PD-1 相关的免疫炎症反应

COPD 通常被认为是以中性粒细胞和 CD8+ T 细胞增高为主的炎症性疾病[18]。长期刺激因素(如吸烟和空气污染)引发了免疫系统的激活, 导致免疫细胞(如巨噬细胞和中性粒细胞)在气道和肺泡中的聚集。释放多种炎症介质如细胞因子和趋化因子, 进一步加剧了局部的炎症反应[3]。长期慢性炎症导致气道重塑、肺泡壁破坏、肺气肿形成以及肺功能进行性下降, 最终影响患者的生活质量和预后。

在慢性暴露于香烟烟雾(CS)诱导的 COPD 模型研究中, Ritzmann 等人[19]的研究显示, PD-1 缺陷小鼠在长期暴露于香烟烟雾环境后, 出现了更为严重的肺气肿, 炎症细胞浸润现象也显著加剧。并出现气道重塑和肺泡壁的病理改变。提示了 PD-1 通过抑制 T 细胞过度活化维持免疫稳态, 对 COPD 肺组织具有保护作用。张鸽等人[20]通过烟熏加气道滴注 LPS 构建 COPD 模型, 发现 COPD 模型小鼠脾脏中 PD-1 比例升高, 给予角质细胞生长因子 2 (KGF-2)后, 可降低 PD-1 比例, 升高 CD4+ T 细胞及 CD8+ T 细胞的比例, 减轻肺部炎症, 肺泡结构完整性改善, 炎症因子(如 IL-6、TNF- α)水平降低。提示 PD-1 升高是 COPD 免疫抑制的病理机制之一。

COPD 的免疫失调包括先天性免疫失调和适应性免疫失调。肺的先天性免疫细胞包括巨噬细胞、中性粒细胞、单核细胞、树突状细胞、肥大细胞和自然杀伤细胞, 适应性免疫细胞主要是淋巴细胞。COPD 的免疫失调表现为免疫细胞功能失调、炎症介质释放失衡以及免疫耐受的破坏[21]。稳定期 COPD 患者和急性加重期 COPD 患者存在不同的免疫失调, 稳定期 COPD 患者适应性免疫反应的淋巴细胞比例显著高于健康人, 急性加重期更进一步升高, 虽然细胞数量增加, 但有研究显示其免疫、吞噬能力受损[22]。AECOPD 不但 CD4+ T 细胞和 CD8+ T 细胞计数明显增加[23], 同时出现 CD4+ T/CD8+ T 细胞的比例失衡显著, 导致适应性免疫系统的异常激活, 加剧免疫功能紊乱。而在 COPD 发展的长期进程中, 免疫失调始终存在并促进 COPD 的发展。有研究表明, 相较于 GOLD 1 级患者, GOLD 3 级 COPD 患者表现出更严重的免疫失调, 包括全身性炎症反应增强(IL-6、TNF- α 、CRP 水平显著升高)、氧化应激加剧(8-异前列腺素增加)、先天和适应性免疫功能紊乱(巨噬细胞吞噬能力下降、中性粒细胞蛋白酶释放增多、T 细胞耗竭及 Treg 失衡), 以及更高的感染风险(细菌和病毒感染易感性增加), 从而形成“炎症-氧化应激-免疫抑制-感染”的恶性循环[24]-[28]。

徐影与张知远等人在 AECOPD 与健康对照组的外周血 T 细胞中 PD-1/PD-L1 表达的差异的研究中发现, PD-1 的高表达不仅与 COPD 患者急性加重频率增加显著相关, 其表达水平还与加重期炎症指标(CRP、IL-6)呈正相关, 且高表达组患者的再住院率和病死率明显升高[29] [30]。PD-1 的异常表达可能通过 T 细胞功能失调、自身免疫反应激活、慢性感染、炎症衰老等参与 COPD 的免疫紊乱, 导致免疫抑制甚至免

疫耗竭[31]。而 PD-1 介导的 T 细胞耗竭可能导致肺部病原体清除能力下降, 呼吸道感染的风险增加, 同时感染又会进一步加重 COPD 的炎症反应和急性加重频率。因此, 对 PD-1 的研究, 有助于揭示 COPD 免疫失调的机制, 为开发针对免疫调节的创新治疗策略提供靶点。

4. PD-1 与 COPD 免疫紊乱及其调控的研究

COPD 的免疫紊乱涉及多种免疫细胞, 尤其是 T 细胞。PD-1 在 COPD 的免疫调节中发挥重要作用, 影响 CD4+ T 和 CD8+ T 细胞的功能和平衡。

4.1. PD-1 与 CD4+ T 细胞在 COPD 中的表达特征

在 COPD 患者中, PD-1 的高表达抑制了 CD4+ T 细胞的增殖和细胞因子分泌, 削弱其免疫调节功能。Zheng 等的研究表明, 在 PD-1 信号通路激活的情况下, T 细胞的细胞周期停滞在 G1 期, 无法进入 S 期进行 DNA 合成, 从而抑制其增殖[32]。Kalathil 等人的研究发现, COPD 患者外周血 PD-1+CD4+ T 细胞的 IFN- γ 分泌能力较健康对照减少约 60% [33], Xue 等人在 COPD 患者中发现, 在持续炎症下, PD-1 的高表达导致 TNF- α 分泌减少[6]。分泌减少使 CD4+ T 细胞的效能减低, 因此调控 PD-1 可能影响 CD4+ T 细胞的免疫功能。

CD4+ T 细胞会分化为 Th1、Th2、Th17 和 Treg 等不同辅助性 T 细胞亚群来协调免疫反应[3]。Th1/Th2、Th17/Treg 可以反映免疫功能抗炎和抑炎的平衡。Barnes 和 Zheng 等人研究发现, PD-1 的异常表达会导致 CD4+ T 细胞亚群比例失衡, PD-1 的高表达会抑制 Th1 细胞的活化和增殖, 降低 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌, 导致 Th1/Th2 比值失衡, 向 Th2 偏移, 促进 IL-4、IL-5 和 IL-13 等 Th2 型细胞因子的释放, 加剧 COPD 患者的气道炎症反应[21] [32]。Asano 等人研究发现, PD-1 异常表达可能抑制 Treg 细胞功能, 促进 Th17 细胞的分化和增殖, 增强炎症反应, 引发 Th17/Treg 失衡, 进一步加剧 COPD 慢性炎症[34]。以上发现都说明, PD-1 的异常表达通过破坏 CD4+ T 细胞亚群的平衡, 从而加剧 COPD 患者的气道慢性炎症和免疫失衡。

4.2. PD-1 与 CD8+ T 细胞在 COPD 中的表达特征

CD8+ T 细胞毒性功能通过分泌穿孔素和颗粒酶 B 直接杀伤肺泡上皮细胞, 同时分泌 IFN- γ 和 TNF- α , 激活巨噬细胞, 促进基质金属蛋白酶(MMPs)的释放, 导致肺组织的破坏和坏死[35]。CD4+ T 细胞接受抗原刺激后能分泌大量 IL-2 并高表达 IL-2R, 部分抵消 PD-1 的抑制作用; 而 CD8+ T 细胞仅分泌少量 IL-2 却产生大量 IFN- γ , 诱导 PD-L1 上调, 因而更易受 PD-1 通路抑制[36]。由于 CD8+ T 细胞是 COPD 的主要效应细胞, 所以, PD-1 可能对 COPD 的免疫失调产生较大的影响。

Mark 等人证实, COPD 微环境可诱导 CD8+ T 细胞抑制性检查点分子共表达, 包括 PD-1、TIM-3 和 LAG-3 [18]。研究表明, COPD 患者体内 CD8+ T 细胞, 高表达的 PD-1 促进了其耗竭表型的形成, 表现为细胞毒性功能降低[35]。细胞毒性功能的降低可导致清除病原体和感染的的能力下降, 从而增加 COPD 患者呼吸道感染和急性加重的风险。值得注意的是, PD-1 通过抑制 PI3K-Akt 和 Ras-MEK/ERK 通路, 全面阻断 CD8+ T 细胞的增殖和效应功能, 且 CD28 共刺激信号无法逆转这一抑制效应[36], 因此仅通过数量统计难以全面评估 T 淋巴细胞的免疫功能状态。

4.3. PD-1 与 CD4+ T/CD8+ T 淋巴细胞在 COPD 中的失衡

研究表明, COPD 患者存在显著的 T 细胞亚群失衡, 表现为 CD4+ T 细胞数量减少而 CD8+ T 细胞数量增加, 导致 CD4+/CD8+比值较健康对照组显著降低[18]。Xiong 等人的一项住院 COPD 患者的研究显示, PD-1 高表达与 CD4+/CD8+比值降低呈负相关, 提示 PD-1 可能通过调控 T 细胞亚群平衡参与 COPD

急性加重的免疫病理过程[37]。Biton 等人[38]也在合并 COPD 的非小细胞肺癌(NSCLC)患者的一项临床研究发现, 肿瘤浸润 CD8+ T 细胞 PD-1 表达显著高于无 COPD 的 NSCLC 患者。PD-1 表达与外周血 CD4+/CD8+ 比值呈负相关($r = -0.35, P = 0.01$), 提示 COPD 相关慢性炎症通过 PD-1 通路加剧 T 细胞功能障碍。值得注意的是, CD4+/CD8+ 比值降低已被多项研究确立为预测 COPD 急性加重的危险因素[39][40]。故联合监测 CD4+/CD8+ 比值和 PD-1 的表达水平可能有助于评估 COPD 患者的疾病严重程度和预后。

4.4. PD-1 对巨噬细胞、中性粒细胞的调控作用

巨噬细胞和中性粒细胞也是 COPD 炎症反应中的关键效应细胞, PD-1 在巨噬细胞极化及中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)形成过程中发挥重要的调控作用。

巨噬细胞作为 COPD 炎症反应中的核心免疫细胞, 其极化状态(M1 型或 M2 型)直接决定着炎症反应的强度与持续时间。M1 型巨噬细胞具有强烈的促炎作用, 能够大量释放如 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 等炎症介质, 从而加剧气道炎症; 而 M2 型巨噬细胞具备抗炎和组织修复功能[41]。Antonangeli 等人于 2022 年在相关研究中明确指出, PD-1 与 PD-L1 结合后, 激活 SHP-2 磷酸酶抑制 IKK β 磷酸化, 阻断 NF- κ B 核转位, 从而下调 IRF5 和促炎因子(TNF- α /IL-6)表达, 可以减少 M1 型巨噬细胞极化[42]。Zhang 等人在一项滋养细胞条件培养基(含可溶性的 PD-L1 (sPD-L1))的体外研究中发现, sPD-L1 通过结合巨噬细胞表面 PD-1, 激活 STAT3/PPAR γ 通路, 上调抗炎标志物(CD206, IL-10, TGF- β), 促进 M2 极化[43], 进而有效抑制气道炎症。提示 M1 极化的减弱和 M2 极化的增强, 使巨噬细胞在 COPD 中的炎症作用减弱。

中性粒细胞通过释放 NETs 参与炎症反应与组织损伤过程。NETs 是由中性粒细胞释放的一种 DNA 网状结构, 在 COPD 患者体内, 中性粒细胞的活化和 NETs 的形成显著增加, 这使得肺组织中的弹性蛋白酶和基质金属蛋白酶等水平急剧升高, 对肺泡壁造成破坏, 导致肺气肿的形成。Fang 等人在 2022 年的研究中发现, PD-1 信号通路可以抑制 NETs 的形成, 从而降低蛋白酶介导的肺组织损伤[44]。因此, PD-1 在 COPD 的炎症调控中发挥着一定的保护作用, 其信号通路的激活或许将成为抑制中性粒细胞介导的肺组织损伤的新希望。

4.5. PD-1/PD-L1 在 COPD 发病机制中的复杂性

COPD 的免疫反应具有双向调控特性, 既可促进炎症, 也可发挥抑制作用[45]。研究表明, PD-1 作为重要的免疫检查点分子, 其作用具有环境依赖性, 既能够防止免疫系统过度激活造成组织损伤, 又可以抑制正常的免疫防御功能, 导致感染风险增加[7]。临床研究发现, COPD 患者 PD-1 表达的上调可能是机体对长期有害刺激的保护性反应, 通过抑制 T 细胞的过度活化减轻肺组织的损伤和气道重塑[46]。然而, PD-1 的持续高表达可能打破免疫平衡, 导致病原体清除能力下降[47]。这种免疫检查点通路的异常激活, 可能造成局部免疫抑制过度, 影响有害物质的清除和组织修复[48]。最新研究提示, 靶向调节 PD-1/PD-L1 通路可能成为 COPD 免疫治疗的新策略, 但需要精确把握调控程度, 以平衡免疫抑制与炎症控制的关系[48]。这一发现为 COPD 的临床治疗提供了新的研究方向。

5. PD-1 在 COPD 中的靶向治疗潜力

近年来, PD-1 抑制剂在肿瘤治疗中取得显著成效, 其在 COPD 治疗中的潜力也受到关注。但其在 COPD 中的应用需结合表型与 PD-1 通路状态精准选择。COPD 患者 PD-1 通路活性呈表型特异性差异: 稳定期、炎症主导型患者中, 长期慢性炎症诱导 T 细胞耗竭, 且巨噬细胞、树突状细胞 PD-L1 表达下调, 导致通路功能不足[49], 加剧气道炎症与肺功能下降。Ritzmann 等人证实, 此类表型应用 PD-1 抑制剂可逆转 T 细胞耗竭, 恢复抗炎抗病毒功能, 为打破免疫失衡提供策略[19]。

PD-1 激动剂则针对通路过度激活或免疫紊乱表型, 尤其适用于频繁加重型、感染主导型 COPD。此类患者反复感染触发免疫过度活化, 血清 PD-1 水平升高, 通路代偿激活仍无法抑制异常炎症。Helou 等人发现, PD-1 激动剂可抑制 2 型天然淋巴细胞活化, 减轻气道高反应性[50]; Galván Morales 等人证实其通过重塑免疫细胞代谢(抑制糖酵解、促进脂肪酸氧化)增强抗炎效应[51]。该策略可针对性改善感染主导型患者的炎症失衡, 为精准治疗提供差异化思路。

6. PD-1 抑制剂在非肿瘤性肺病中的潜在风险

需强调的是, PD-1 抑制剂仅适用于炎症主导型稳定期 COPD, 在频繁加重型、感染主导型患者中风险显著升高。此类患者本身存在 PD-1 通路过度激活及免疫紊乱, 抑制剂非特异性免疫激活会加剧免疫耐受破坏, 诱发免疫相关性肺炎(IRP)等不良事件。叠加基础肺功能损伤, IRP 发生率更高、进展更快, 且易与 COPD 急性加重(AECOPD)混淆, 这也印证了 McKendry 等人的推测[49], 成为其临床应用的主要瓶颈。

IRP 在 PD-1 抑制剂治疗中的发生率为 2%~10%, 合并基础肺病者升至 15%以上, 由自身反应性 T 细胞异常浸润引发。临床表现为干咳、进行性呼吸困难, 重症可进展为 ARDS, 死亡率达 10%~20%。对 COPD 患者, IRP 会加重肺功能不可逆损伤, 诱发“IRP-感染-AECOPD”循环, 且迫使治疗中断, 丧失前期获益[52]。IRP 与 AECOPD 症状重叠但诊疗原则迥异, 可从三方面鉴别: ① 诱因与时序: AECOPD 多由感染诱发、症状渐进加重; IRP 多在用药后 2~12 周发病, 无感染诱因、进展迅猛。② 影像学: AECOPD 以支气管周围斑片渗出为主; IRP 表现为双肺弥漫磨玻璃影、网格影等间质性改变。③ 实验室与治疗: AECOPD 感染标志物升高, 抗感染治疗 3~7 天见效; IRP 感染标志物正常, 需大剂量激素治疗, 2~4 周缓解。为降低 IRP 风险, 需建立全流程管理体系: 治疗前评估肺功能及免疫状态, 审慎选择用药人群; 治疗中定期监测症状与影像学, 异常时立即停药排查。疑似 IRP 者需完善支气管肺泡灌洗液、自身抗体检测, 精准鉴别 AECOPD。轻度 IRP 可暂停用药监测, 中重度需及时给予激素, 必要时联合免疫抑制剂, 缓解后逐步减药并长期随访, 兼顾 IRP 复发与 COPD 基础病管理。

综上, PD-1 靶向治疗的核心是结合 COPD 表型判断通路状态: 炎症主导型稳定期以通路功能不足为特征, 宜用抑制剂; 频繁加重型、感染主导型以通路过度激活为特征, 激动剂更安全。临床需警惕抑制剂在非适配表型中的 IRP 风险, 精准鉴别并规范管理, 保障其安全应用。

7. 总结与展望

目前研究已肯定 PD-1 在 COPD 免疫调节和炎症反应中的重要作用。通过对 PD-1 在 COPD 患者的 CD4+ T 淋巴细胞、CD8+ T 淋巴细胞和其他免疫细胞中的表达特征及其在免疫失衡之间发挥的作用研究的复习, 基于对作用的理解, 探讨了靶向 PD-1 信号通路在 COPD 免疫炎症干预中的潜在治疗价值。但 PD-1 在 COPD 中的研究仍有许多未解之处, 基础研究需进一步探讨 PD-1 信号通路在 COPD 炎症中的作用机制, 尤其是其与氧化应激和细胞凋亡的交互作用。在临床研究中, PD-1/PD-L1 在不同临床表型以及不同 COPD 分期人群中发挥的作用是否存在差异需要进一步研究, 并验证其作为评估 COPD 细胞免疫失衡生物标志物的可行性。COPD 的免疫失衡是复杂的, 当前对免疫炎症关系并不完全清楚, PD-1 作为免疫检查点的调控作用, 可能为未来 COPD 免疫基础和靶向治疗提供一定的空间。

基金项目

西安市科技局项目(24YXYJ0056); 西安市卫生健康委员会青年培育项目(2023qn10)。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Christenson, S.A., Smith, B.M., Bafadhel, M. and Putcha, N. (2022) Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Lancet*, **399**, 2227-2242. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)00470-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)00470-6)
- [2] 陈典, 隆寰宇, 李姝润, 等. 2024 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗、管理及预防全球策略更新要点解读[J]. 中国全科医学, 2024, 27(13): 1533-1543.
- [3] Caramori, G., Casolari, P., Barczyk, A., Durham, A.L., Di Stefano, A. and Adcock, I. (2016) COPD Immunopathology. *Seminars in Immunopathology*, **38**, 497-515. <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>
- [4] Tang, Z.S., Hao, Y.H., Zhang, E.J., Xu, C.L., *et al.* (2016) CD28 Family of Receptors on T Cells in Chronic HBV Infection: Expression Characteristics, Clinical Significance and Correlations with PD-1 Blockade. *Molecular Medicine Reports*, **14**, 1107-1116. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5396>
- [5] Han, Y., Liu, D. and Li, L. (2020) PD-1/PD-L1 Pathway: Current Researches in Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **10**, 727-742.
- [6] Xue, H., Lan, X., Xue, T., Tang, X., Yang, H., Hu, Z., *et al.* (2024) PD-1⁺ T Lymphocyte Proportions and Hospitalized Exacerbation of COPD: A Prospective Cohort Study. *Respiratory Research*, **25**, Article No. 218. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-02847-6>
- [7] Keir, M.E., Butte, M.J., Freeman, G.J. and Sharpe, A.H. (2008) PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*, **26**, 677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
- [8] Freeman, G.J., Long, A.J., Iwai, Y., Bourque, K., Chernova, T., Nishimura, H., *et al.* (2000) Engagement of the PD-1 Immunoinhibitory Receptor by a Novel B7 Family Member Leads to Negative Regulation of Lymphocyte Activation. *The Journal of Experimental Medicine*, **192**, 1027-1034. <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>
- [9] Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K. and Honjo, T. (1992) Induced Expression of PD-1, a Novel Member of the Immunoglobulin Gene Superfamily, Upon Programmed Cell Death. *The EMBO Journal*, **11**, 3887-3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
- [10] Yokosuka, T., Takamatsu, M., Kobayashi-Imanishi, W., Hashimoto-Tane, A., Azuma, M. and Saito, T. (2012) Programmed Cell Death 1 Forms Negative Costimulatory Microclusters That Directly Inhibit T Cell Receptor Signaling by Recruiting Phosphatase SHP2. *Journal of Experimental Medicine*, **209**, 1201-1217. <https://doi.org/10.1084/jem.20112741>
- [11] Wang, Q., Bardhan, K., Boussiotis, V.A. and Patsoukis, N. (2021) The PD-1 Interactome. *Advanced Biology*, **5**, e2100758. <https://doi.org/10.1002/adbi.202100758>
- [12] Zou, W. (2005) Immunosuppressive Networks in the Tumour Environment and Their Therapeutic Relevance. *Nature Reviews Cancer*, **5**, 263-274. <https://doi.org/10.1038/nrc1586>
- [13] Chen, D.S. and Mellman, I. (2017) Elements of Cancer Immunity and the Cancer-Immune Set Point. *Nature*, **541**, 321-330. <https://doi.org/10.1038/nature21349>
- [14] Topalian, S.L., Hodi, F.S., Brahmer, J.R., Gettinger, S.N., Smith, D.C., McDermott, D.F., *et al.* (2012) Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *New England Journal of Medicine*, **366**, 2443-2454. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1200690>
- [15] 郑忠青, 焦国慧, 郭丽萍, 王邦茂, 周璐. PD-1 通路调控淋巴细胞分化参与自身免疫性疾病发生的研究进展[J]. 天津医科大学学报, 2016, 22(6): 541-543.
- [16] 何红霞, 范恒, 杨佳. PD-1/PD-L1 在自身免疫性疾病中作用的研究进展[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(5): 664-668.
- [17] Curnock, A.P., Bossi, G., Kumaran, J., Bawden, L.J., Figueiredo, R., Tawar, R., *et al.* (2021) Cell-Targeted PD-1 Agonists That Mimic PD-L1 Are Potent T Cell Inhibitors. *JCI Insight*, **6**, e152468. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.152468>
- [18] Mark, N.M., Kargl, J., Busch, S.E., Yang, G.H.Y., Metz, H.E., Zhang, H., *et al.* (2018) Chronic Obstructive Pulmonary Disease Alters Immune Cell Composition and Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy in Non-Small Cell Lung Cancer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **197**, 325-336. <https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0795oc>
- [19] Ritzmann, F., Borchardt, K., Vella, G., Chitirala, P., Angenendt, A., Herr, C., *et al.* (2021) Blockade of PD-1 Decreases Neutrophilic Inflammation and Lung Damage in Experimental COPD. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, **320**, L958-L968. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00121.2020>
- [20] 张鸽, 常美佳, 黄嘉楠, 周建, 宋元林, 白春学, 洪群英. KGF-2 对 COPD 小鼠保护性作用的免疫学研究[J]. 复旦学报(医学版), 2018, 45(5): 638-643.
- [21] Barnes, P.J. (2016) Inflammatory Mechanisms in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **138**, 16-27. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>

- [22] Xin, X.F., Zhao, M., Li, Z.L., Song, Y. and Shi, Y. (2007) Metalloproteinase-9/Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1 in Induced Sputum in Patients with Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Their Relationship to Airway Inflammation and Airflow Limitation. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, **30**, 192-196.
- [23] Mathioudakis, A.G., Janssens, W., Sivapalan, P., Singanayagam, A., Dransfield, M.T., Jensen, J.S., *et al.* (2020) Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: In Search of Diagnostic Biomarkers and Treatable Traits. *Thorax*, **75**, 520-527. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2019-214484>
- [24] Barnes, P.J. (2019) Inflammatory Endotypes in COPD. *Allergy*, **74**, 1249-1256. <https://doi.org/10.1111/all.13760>
- [25] Ye, C., Yuan, L., Wu, K., Shen, B. and Zhu, C. (2023) Association between Systemic Immune-Inflammation Index and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Population-Based Study. *BMC Pulmonary Medicine*, **23**, Article No. 295. <https://doi.org/10.1186/s12890-023-02583-5>
- [26] Hogg, J.C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W.M., Buzatu, L., *et al.* (2004) The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *New England Journal of Medicine*, **350**, 2645-2653. <https://doi.org/10.1056/nejmoa032158>
- [27] Kirkham, P.A. and Barnes, P.J. (2013) Oxidative Stress in COPD. *Chest*, **144**, 266-273. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2664>
- [28] Sharma, M., Joshi, S., Banjade, P., Ghamande, S.A. and Surani, S. (2024) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 Guidelines Reviewed. *The Open Respiratory Medicine Journal*, **18**, e18743064279064. <https://doi.org/10.2174/0118743064279064231227070344>
- [29] 徐影, 云俊杰, 王健. 慢阻肺急性加重期患者外周血 T 细胞中 PD-1/PD-L1 的表达水平及意义[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(5): 641-644.
- [30] 张知远, 金海珍, 余欣颐. 慢阻肺急性加重期患者外周血 T 细胞中 PD-1/PD-L1 的表达及意义[J]. 中华全科医学, 2020, 18(3): 419-422+426.
- [31] Wherry, E.J. (2011) T Cell Exhaustion. *Nature Immunology*, **12**, 492-499. <https://doi.org/10.1038/ni.2035>
- [32] Zheng, H., Liu, X., Zhang, J., Rice, S.J., Wagman, M., Kong, Y., *et al.* (2016) Expression of PD-1 on CD4+ T Cells in Peripheral Blood Associates with Poor Clinical Outcome in Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncotarget*, **7**, 56233-56240. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9316>
- [33] Kalathil, S.G., Lugade, A.A., Pradhan, V., Miller, A., Parameswaran, G.I., Sethi, S., *et al.* (2014) T-Regulatory Cells and Programmed Death 1+ T Cells Contribute to Effector T-Cell Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **190**, 40-50. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2293oc>
- [34] Asano, T., Meguri, Y., Yoshioka, T., Kishi, Y., Iwamoto, M., Nakamura, M., *et al.* (2017) PD-1 Modulates Regulatory T-Cell Homeostasis during Low-Dose Interleukin-2 Therapy. *Blood*, **129**, 2186-2197. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-741629>
- [35] Chen, J., Wang, X., Schmalen, A., Haines, S., *et al.* (2023) Antiviral CD8+ T-Cell Immune Responses Are Impaired by Cigarette Smoke and in COPD. *European Respiratory Journal*, **62**, Article 2201374.
- [36] Tinoco, R., Carrette, F., Barraza, M.L., Otero, D.C., Magaña, J., Bosenberg, M.W., *et al.* (2016) PSGL-1 Is an Immune Checkpoint Regulator That Promotes T Cell Exhaustion. *Immunity*, **44**, Article 1470. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.05.011>
- [37] Xiong, X.F., Zhu, M., Wu, H.X., Wu, Z.H., *et al.* (2025) T-Cell Immune Status in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Case-Control Study. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1433844. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1433844>
- [38] Biton, J., Ouakrim, H., Dechartres, A., Alifano, M., Mansuet-Lupo, A., Si, H., *et al.* (2018) Impaired Tumor-Infiltrating T Cells in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Impact Lung Cancer Response to PD-1 Blockade. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, 928-940. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1110oc>
- [39] Freeman, C.M., Martinez, C.H., Todt, J.C., Martinez, F.J., Han, M.K., Thompson, D.L., *et al.* (2015) Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Are Associated with Decreased CD4+ & CD8+ T Cells and Increased Growth & Differentiation Factor-15 (GDF-15) in Peripheral Blood. *Respiratory Research*, **16**, Article No. 94. <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0251-1>
- [40] Xue, W., Ma, J., Li, Y. and Xie, C. (2022) Role of CD4+ T and CD8+ T Lymphocytes-Mediated Cellular Immunity in Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Immunology Research*, **2022**, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2022/1429213>
- [41] Lee, J.W., Chun, W., Lee, H.J., Min, J.H., *et al.* (2021) The Role of Macrophages in the Development of Acute and Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Cells*, **10**, Article 897. <https://doi.org/10.3390/cells10040897>
- [42] Antonangeli, F., Natalini, A., Garassino, M.C., Sica, A., Santoni, A. and Di Rosa, F. (2020) Regulation of PD-L1 Expression

- by NF- κ B in Cancer. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 584626. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584626>
- [43] Zhang, Y., Aldo, P., You, Y., Ding, J., Kaislasuo, J., Petersen, J.F., *et al.* (2020) Trophoblast-Secreted Soluble-PD-L1 Modulates Macrophage Polarization and Function. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 983-998. <https://doi.org/10.1002/jlb.1a0420-012rr>
- [44] Fang, Q., Stehr, A.M., Naschberger, E., Knopf, J., Herrmann, M. and Stürzl, M. (2022) No NETs No TIME: Crosstalk between Neutrophil Extracellular Traps and the Tumor Immune Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article 1075260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1075260>
- [45] Barnes, P.J. (2008) Immunology of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nature Reviews Immunology*, **8**, 183-192. <https://doi.org/10.1038/nri2254>
- [46] Hogg, J.C. and Timens, W. (2009) The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **4**, 435-459. <https://doi.org/10.1146/annurev.pathol.4.110807.092145>
- [47] Francisco, L.M., Sage, P.T. and Sharpe, A.H. (2010) The PD-1 Pathway in Tolerance and Autoimmunity. *Immunological Reviews*, **236**, 219-242. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.2010.00923.x>
- [48] Chen, L. and Han, X. (2015) Anti-PD-1/PD-11 Therapy of Human Cancer: Past, Present, and Future. *Journal of Clinical Investigation*, **125**, 3384-3391. <https://doi.org/10.1172/jci80011>
- [49] McKendry, R.T., Spalluto, C.M., Burke, H., Nicholas, B., Cellura, D., Al-Shamkhani, A., *et al.* (2016) Dysregulation of Antiviral Function of CD8⁺ T Cells in the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Lung. Role of the PD-1-PD-L1 Axis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **193**, 642-651. <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0782oc>
- [50] Helou, D.G., Shafiei-Jahani, P., Lo, R., Howard, E., Hurrell, B.P., Galle-Treger, L., *et al.* (2020) PD-1 Pathway Regulates ILC2 Metabolism and PD-1 Agonist Treatment Ameliorates Airway Hyperreactivity. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3998. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17813-1>
- [51] Galván Morales, M.A., Montero-Vargas, J.M., Vizuet-de-Rueda, J.C. and Teran, L.M. (2021) New Insights into the Role of PD-1 and Its Ligands in Allergic Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 11898. <https://doi.org/10.3390/ijms222111898>
- [52] 中华医学会呼吸病学分会, 中国抗癌协会肿瘤呼吸病专业委员会, 北京肿瘤防治研究会. 免疫检查点抑制剂相关肺炎诊治和管理专家共识(2025) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2025, 48(4): 329-343.