

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.026

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.026>

肺结节病发病机制研究进展

张苏 综述 于世寰 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸科, 哈尔滨 150000)

[摘要] 结节病是一种原因不明的多系统累及的肉芽肿性疾病, 主要侵犯肺和淋巴系统, 其次是眼部和皮肤。肉芽肿是最复杂的免疫反应之一, 涉及多种细胞, 且细胞分子间的相互作用随时间而动态变化。近年对结节病发病机制的新见解不断涌现, 包括结节病的先天免疫、Th17细胞、Treg细胞、血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A protein, SAA)和其他因素的作用。

[关键词] 结节病; 肉芽肿性炎症; 先天免疫; Th-17细胞; Treg细胞

Advances in research on pathogenesis of pulmonary sarcoidosis

ZHANG Su, YU Shihuan

(Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China)

Abstract Sarcoidosis is an unexplained granulomatous disease involving multi-system. Sarcoidosis primarily affects lung and lymphatic system, followed by eyes and skin. Granuloma is one of the most complex immune responses involving multiple cells, dynamic intercellular molecular interactions, and changes over time. In recent years, new insights into the pathogenesis of sarcoidosis have emerged. This article will review recent advances in the pathogenesis of pulmonary sarcoidosis, including innate immunity of sarcoidosis, Th17 cells, Treg cells, serum amyloid A, and other factors.

Keywords sarcoidosis; granulomatous inflammation; innate immunity; Th-17 cell; Treg cells

结节病是一种全身性疾病, 特征为受累器官中的无菌肉芽肿性炎症。其病因尚不清楚, 但该疾病具有典型的临床和免疫学特征。虽然结节病几乎可以影响身体的任何器官, 但肺和淋巴结受累最常见。虽然肺结节病的炎症浸润可以缓解, 但持续的疾病活动十分常见, 严重时可导致肺纤维化。由于肺结节病具有明显的临床特征和自

然病史, 其发病机制可能与其他结节病具有显著区别。

1 肺结节病的免疫病理学

肺结节病是一种高度协调的免疫反应, 包括依次发生抗原驱动的CD4⁺ T细胞激活、趋化

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-25

通信作者 (Corresponding author): 于世寰, Email: yushihuan2000@126.com

因子驱动的活化T细胞向肺部聚积、局部巨噬细胞积累和肉芽肿形成。虽然巨噬细胞在肺中具有抗原呈递能力,但树突细胞通过向局部淋巴结运输抗原,进行抗原初始呈递,从而激活静止循环的CD4⁺淋巴细胞^[1]。活动性结节病的一个典型特征是受累器官主要表达干扰素- γ (IFN- γ),同时也表达白细胞介素2(IL-2)、IL-12和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等其他重要的细胞因子。对结节病抗原的长期研究仍在继续,即使抗原仍然难以捉摸,但CD4⁺T细胞的克隆扩增强烈支持致病抗原导致疾病的观点。典型的非干酪样肉芽肿是无菌的,在肺部主要沿淋巴道分布。

2 肺结节病发病机制的新进展

2.1 肺结节病中的抗原分析

在人们对结节病抗原的长期研究中,有关自身免疫的研究一直倍受重视。越来越多的研究发现波形蛋白自身抗原作用的可能性大。Eberhardt等^[2]在肺结节病患者的一个亚群中观察到循环淋巴细胞对波形蛋白的反应活性明显增强。然而,肺结节病的疾病特征通常不同于自身免疫性疾病。高滴度的自身抗体在结节病中很少见;常见的是继发于广泛性高球蛋白血症的低滴度^[3]。Wahlström等^[4]已观察到携带宿主抗原肽的CD4⁺T细胞的存在,但是仍然不清楚这是否表明自身免疫过程或反映正常的免疫系统监测活动。

2.2 肺结节病中的先天免疫

表达于抗原呈递细胞上的模式识别受体是一类先天受体,包括Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)和核苷酸结合寡聚域样受体(Nod-like receptors, NLR)。这些受体可以检测到固有的化学成分,并参与触发细胞内的级联反应。这些反应包括介质和激酶的激活,如p38可控制炎症程序关键转录因子的活性。以往结节病的免疫病理研究主要集中在适应性免疫系统中,但最近人们对先天免疫系统的改变越来越感兴趣,这些改变可能会导致结节病的炎症反应。Wikén等^[5]研究发现:与对照组相比,结节病患者单核细胞-巨噬细胞谱系的肺和血细胞中TLR2表达水平升高;并发现肺上皮细胞也有TLR2表达,其由TNF- α 和IFN- γ 诱导,这是适应性免疫反应增强肺结节病先天免疫的一个例子^[6]。与对照组相比,结节病单核细胞和巨噬细胞中TNF- α 的表达增加,揭示了一种前馈机制,通过该机制适应性和先天反应协同增强结

节病中的肉芽肿反应。除TLR2外,在结节病患者的支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)细胞中还观察到TLR9通路的上调^[7]。

与TLR的发现相似,人们在结节病中也发现了NLR信号的改变。肺结节病患者的BALF细胞对NLR配体(NOD1)的反应过度,肉芽肿相关细胞因子TNF- α 和IL12/IL23p40的表达增强^[8]。NLR反应的增强与细胞内p38的基础活性升高有关,进而与p38的上游激酶(IRAK和RIPK2)在结节病肺泡巨噬细胞中的表达增强有关^[9]。这些新发现反映了结节病中先天免疫激活的许多关键信号通路的改变。

虽然大多数现有数据支持肺巨噬细胞的先天活性增强,但在部分患者的循环细胞中也发现了微弱的反应。Julian等^[10]发现有症状的肺结节病患者与无症状的肺结节病患者相比,TLR受刺激后,循环细胞产生的细胞因子减少。由于结节病中循环免疫反应和肺部免疫反应之间存在不协调,现行研究将有助于阐明肺内先天免疫功能增强的意义。

上述研究结果表明异常的先天活动可能在肺结节病发病机制中起主要作用,但尚不清楚这些变化是主要事件还是次要事件。此外,基因组研究尚未能将模式识别受体中的基因多态性与结节病紧密联系起来。因此,结节病的基因研究特别令人感兴趣。对于先天性免疫功能是否主要在结节病中发生改变这一基本问题,还需要科研工作者们进一步的研究。

2.3 肺结节病中的适应性免疫:T细胞反应

在结节病活跃的器官中发现效应T细胞的扩增。根据Th1/Th2,IFN- γ 和IL12p40在肺中的显性表达以往将肺结节病定义为Th1极化疾病。然而,其他T细胞谱系也可能导致结节病炎症。Ten Berge等^[11]已在结节病肺组织和BALF中发现Th17细胞的存在。具有Th17表型的细胞以其在自身免疫疾病中的促炎作用而著称,它们可能会增强IFN- γ 驱动结节病的免疫病理。这种来源为Th17的非经典Th1细胞可以通过局部表达TNF- α 和IL-2的作用,以及内在的功能可塑性获得产生IFN- γ 的能力^[12]。这些细胞被命名为Th17.1细胞,在肺结节病中占主导地位,并且可能是活动性疾病部位IFN- γ 产生的主要来源^[13]。然而,在一项比较Löfgren和非Löfgren综合征以及慢性和非慢性表型的研究^[14]中,Th17.1细胞的存在与更有利的表型相关。因此,需要进一步的研究来确定这些细胞是否具有致病性或保护性作用。

效应淋巴细胞的活性在结节病的发病机制中

起重要作用。然而, Oswald-Richter等^[15]发现与对照组相比, 结节病患者肺源性淋巴细胞的增殖反应减弱。此外, Braun等^[16]发现与对照组相比, 结节病患者的BALF和外周血中T细胞受刺激后IL-2和IFN- γ 的增加幅度较低, 这是由IL-2信号转导途径的缺陷和程序性细胞死亡蛋白1信号转导增加所致。这种T细胞反应减弱的发现与淋巴细胞衰竭的概念一致, 淋巴细胞衰竭用于描述在长期炎症条件下观察到的较不活跃的淋巴细胞功能。尽管在结节病中有这样的发现, 但与对照组相比, 结节病中细胞因子的自发释放仍然非常活跃, 并且在活动性疾病的所有阶段都显示出增强的CD4⁺T细胞活性^[17]。在结节病中, T细胞功能增强甚至可能是持续性炎症的危险因素。目前正在进行的研究主要是确定效应T细胞功能在疾病过程中的演变, 并确定其是否影响疾病结局。

2.3.1 Th17 细胞在肉芽肿中的作用

Th17细胞具有多种功能, 在微环境下具有显著的可塑性, 其表达IL-17。IL-17实际上是一个功能和结构相似的分子家族。特别是IL-17A和IL-17F(具有55%结构同源性), 通过与IL-17受体结合, 促进细胞释放广泛的细胞因子和趋化因子。IL-17A诱导炎症细胞释放一系列促炎趋化因子和细胞因子促进肉芽肿的形成和稳定。Ten Berge等^[11]首次报道活动性结节病患者循环和BALF中IL-17A CD4⁺T细胞比例显著高于健康对照组。在结核分枝杆菌肉芽肿形成过程中, IL-17A的产生与趋化因子CXCL9-11的表达相对应, CXCL9-11能促进Th1细胞的募集并促进抗免疫。Okamoto Yoshida等^[18]观察发现: IL-17A基因敲除小鼠感染结核分枝杆菌不能形成成熟的肉芽肿, 通过Th17细胞的过继转移肉芽肿得以恢复, 可见IL-17A在结核分枝杆菌感染过程中对肉芽肿的形成是必不可少的。Fischer等^[19]在一项大型病例对照研究中证实: 在结节病患者的不同队列中, IL-23受体附近的遗传变异(促进Th17反应)之间存在关联, 并得出结论IL-23/IL-17轴在结节病遗传病因中起重要作用。其最近的研究进一步证实了Th17细胞系在调控结节病活性中的作用。许多研究^[20]已将记忆Th17细胞与各种自身免疫疾病中的持续炎症联系起来。因此, 结节病中促炎性Th17细胞的扩增与促炎性免疫反应相关。

上述研究表明Th17细胞在肉芽肿发生发展过程中发挥着主要作用。Crouser等^[21]发现: 活动性肺结节病患者外周血和BALF中Th17/Treg细胞比例升高, 与皮质类固醇停用后肺结节病复发相关。

皮质激素的有效治疗降低了新诊断的II期肺结节病患者Th17/Treg比值, 该研究表明促炎性Th17细胞与Treg细胞之间的平衡对临床医生和研究人员寻找更可靠的预后标志物和更有针对性的治疗药物具有重要意义。

2.3.2 Treg 细胞在结节病中的作用

Miyara等^[22]首次证实了在活动性结节病中促炎性Th1细胞与Treg细胞之间的失衡。Treg细胞存在于结节病组织中, 循环Treg细胞计数普遍增加。然而, 最终炎症是否发展和持续可能取决于抑制性和促炎性免疫反应的相对能力之间的平衡^[23]。最近, 人们对Treg细胞在结节病中发挥作用的研究越来越重视。Liu等^[24]研究发现循环Treg/Th17细胞的比值与疾病活动性呈负相关, 在复发性肺结节病患者中呈下降趋势, 在治疗后恢复至正常范围。同样, Prasse等^[25]在长期随访的肺结节病患者中观察到, 临床缓解期患者的BALF中Treg细胞/效应T细胞比例明显高于慢性肺结节病患者。上述结果表明, Treg细胞有助于调节肉芽肿性炎症。

此外, 诱导型共刺激物(inducible co-stimulator, ICOS)在T细胞上表达与巨噬细胞上的ICOS配体(ICOS-L)结合诱导产生IL-10的Treg细胞。ICOS/ICOS-L的高表达对应自限性Löfgren结节病表型, 强调Treg细胞在自限性炎症中的作用^[15]。Treg细胞功能障碍, 特别是调节功能受损, 在活动性结节病中得到证实, 其逆转与疾病消退有关^[26]。因此, Treg细胞影响肺结节病患者持续肉芽肿形成和相关并发症的进展或消退。

2.4 血清淀粉样蛋白 A 在结节病中的作用

结节病中肉芽肿的形成是一个极其复杂的过程, TNF- α 是促进肉芽肿的关键细胞因子; 然而, 除TNF- α 外, 其他信号事件也参与其中。血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A protein, SAA)是结节病中宿主炎症反应的一个重要组成部分, 被认为是一种进化保守的天然配体, 广泛存在于结节病组织中, 免疫组织化学定位于上皮样肉芽肿, 并通过TLR2刺激上调包括TNF- α 在内的细胞因子反应^[27]。Chen等^[28]研究发现: 与对照组相比, 来自结节病患者的BALF细胞对SAA的反应性增强, 包括TNF- α 的产生增加, 提示SAA具有致病作用。此外, 结节病肉芽肿内可溶性差的SAA蛋白的组织学分布与其他肺部炎症疾病不同, 可能是疾病的定义特征之一。SAA水平与肺疾病的负荷呈正相关, 肺结节病患者BALF中SAA的测定与胸片分期相关, 提示其作为生物学标志物的可能性^[27]。最后, Patterson

等^[29]研究发现SAA增强了实验性小鼠肉芽肿性炎症的持久性,为深入研究SAA在慢性肺结节病中的作用提供了线索。

另外,除抗原的持久性外,其他因素还可能有助于维持肉芽肿性炎症。SAA在结节病组织中的持续存在,代表慢性疾病的危险因素。Linke等^[30]研究发现:巨噬细胞代谢检查点mTORC1的慢性激活在结节病和实验性疾病模型中被确认为另一种可能的持续肉芽肿炎症机制。这些发现揭示了肉芽肿炎症的复杂调控,强调了肉芽肿生物学在结节病中的中心作用。

3 结语

自从Jonathan Hutchinson在1869年首次对结节病进行临床描述以来,结节病就引起了临床医生和科学家们极大的兴趣。然而150年后,其发病机制尚不明确,但科学家们仍在坚持不懈的研究。最近的研究已经确定了先天免疫反应在结节病中的重要性、T细胞在肺结节病肉芽肿形成过程中的作用以及Th17细胞对适应性免疫反应中IFN- γ 释放的影响。结节病患者Th17细胞与Treg细胞之间的平衡以及SAA的作用,对临床医生和科研人员寻找可靠的生物学标志物和更有针对性的治疗药物具有重要意义。对肺结节病进行多层面的研究尤其是基因水平的研究是我们发现新的治疗靶点的大好机会,这将为肺结节病患者带来福音。

参考文献

- Broos CE, Van NM, Hoogsteden HC, et al. Granuloma formation in pulmonary sarcoidosis[J]. *Front Immunol*, 2013, 4(4): 437.
- Eberhardt C, Thillai M, Parker R, et al. Proteomic analysis of Kveim reagent identifies targets of cellular immunity in sarcoidosis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170285.
- Kobak S, Yilmaz H, Sever F, et al. The prevalence of antinuclear antibodies in patients with sarcoidosis[J]. *Autoimmune Dis*, 2014, 2014: 351852.
- Wahlström J, Dengjel J, Winqvist O, et al. Autoimmune T cell responses to antigenic peptides presented by bronchoalveolar lavage cell HLA-DR molecules in sarcoidosis[J]. *Clin Immunol*, 2009, 133(3): 353-363.
- Wikén M, Grunewald J, Eklund A, et al. Higher monocyte expression of TLR2 and TLR4, and enhanced pro-inflammatory synergy of TLR2 with NOD2 stimulation in sarcoidosis[J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(1): 78-89.
- Homma T, Kato A, Hashimoto N, et al. Corticosteroid and cytokines synergistically enhance toll-like receptor 2 expression in respiratory epithelial cells[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 31(4): 463-469.
- Schnerch J, Prasse A, Vlachakis D, et al. Functional Toll-like receptor 9 expression and CXCR3 ligand release in pulmonary sarcoidosis[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(5): 749-757.
- Rastogi R, Du W, Ju D, et al. Dysregulation of p38 and MKP-1 in response to NOD1/TLR4 stimulation in sarcoid bronchoalveolar cells[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(4): 500-510.
- Talreja J, Talwar H, Ahmad N, et al. Dual inhibition of Rip2 and IRAK1/4 regulates IL-1 β and IL-6 in sarcoidosis alveolar macrophages and peripheral blood mononuclear cells[J]. *J Immunol*, 2016, 197(4): 1368-1378.
- Julian MW, Shao G, Schlesinger LS, et al. Nicotine treatment improves Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 9 responsiveness in active pulmonary sarcoidosis[J]. *Chest*, 2013, 143(2): 461-470.
- Ten Berge B, Paats MS, Bergen IM, et al. Increased IL-17A expression in granulomas and in circulating memory T cells in sarcoidosis[J]. *Rheumatology*, 2012, 51(1): 37-46.
- Lexberg MH, Taubner A, Albrecht I, et al. IFN- γ and IL-12 synergize to convert in vivo generated Th17 into Th1/Th17 cells[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(11): 3017-3027.
- Ramstein J, Broos CE, Simpson LJ, et al. IFN- γ -producing T-helper 17.1 cells are increased in sarcoidosis and are more prevalent than T-helper type 1 cells[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 193(11): 1281-1291.
- Kaiser Y, Lepzien R, Kullberg S, et al. Expanded lung T-bet+ROR γ T+ CD4+ T-cells in sarcoidosis patients with a favourable disease phenotype[J]. *Eur Respir J*, 2016, 48(2): 484-494.
- Oswald-Richter KA, Richmond BW, Braun NA, et al. Reversal of global CD4+ subset dysfunction is associated with spontaneous clinical resolution of pulmonary sarcoidosis[J]. *J Immunol*, 2013, 190(11): 5446-5453.
- Braun NA, Celada LJ, Herazomaya JD, et al. Blockade of the programmed death-1 pathway restores sarcoidosis CD4(+) T-cell proliferative capacity[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(5): 560-571.
- Li Y, Wollnik B, Pabst S, et al. BTNL2 gene variant and sarcoidosis[J]. *Thorax*, 2006, 61(3): 273-274.
- Okamoto Yoshida Y, Umemura M, Yahagi A, et al. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung[J]. *J Immunol*, 2010, 184(8): 4414-4422.
- Fischer A, Ellinghaus D, Nutsua M, et al. Identification of immune-relevant factors conferring sarcoidosis genetic risk[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 192(6): 727-736.
- Burkett PR, Horste GMZ, Kuchroo VK. Pouring fuel on the fire: Th17

- cells, the environment, and autoimmunity[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(6): 2211-2219.
21. Crouser ED. Role of imbalance between Th17 and regulatory T-cells in sarcoidosis[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2018, 24(5): 521-526.
 22. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(2): 359-370.
 23. Tøndell A, Moen T, Børset M, et al. Bronchoalveolar lavage fluid IFN- γ + Th17 cells and regulatory T cells in pulmonary sarcoidosis[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 438070.
 24. Liu Y, Qiu L, Wang Y, et al. The circulating Treg/Th17 cell ratio is correlated with relapse and treatment response in pulmonary sarcoidosis patients after corticosteroid withdrawal[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148207.
 25. Prasse A, Zissel G, Lützen N, et al. Inhaled vasoactive intestinal peptide exerts immunoregulatory effects in sarcoidosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(4): 540-548.
 26. Sakhivel P, Grunewald J, Eklund A, et al. Pulmonary sarcoidosis is associated with high-level inducible co-stimulator (ICOS) expression on lung regulatory T cells--possible implications for the ICOS/ICOS-ligand axis in disease course and resolution[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 183(2): 294-306.
 27. Chen ES. Innate immunity in sarcoidosis pathobiology[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(5): 469-475.
 28. Chen ES, Song Z, Willett MH, et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through Toll-like receptor-2[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(4): 360-373.
 29. Patterson KC, Chen ES. The pathogenesis of pulmonary sarcoidosis and implications for treatment[J]. *Chest*, 2018, 153(6): 1432-1442.
 30. Linke M, Pham HT, Katholnig K, et al. Chronic signaling via the metabolic checkpoint kinase mTORC1 induces macrophage granuloma formation and marks sarcoidosis progression[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(3): 293-302.

本文引用：张苏, 于世寰. 肺结节病发病机制研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(7): 1537-1541. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.026

Cite this article as: ZHANG Su, YU Shihuan. Advances in research on pathogenesis of pulmonary sarcoidosis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(7): 1537-1541. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.026