

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.036>

慢性阻塞性肺疾病中的 T 淋巴细胞

彭优 综述 江刚 审校

(湖南师范大学附属第一医院, 湖南省人民医院呼吸与危重症医学科, 长沙 410000)

[摘要] 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以持续的呼吸道症状和气流受限为特征的疾病, 接触香烟烟雾是其主要的危险因素。目前公认慢性炎症反应是COPD发病的主要机制。COPD的免疫病理基础包括慢性吸烟引起的先天性免疫反应和适应性免疫反应。既往研究多集中于以中性粒细胞和巨噬细胞浸润为主的固有免疫反应, 近年来, 越来越多证据表明以T细胞为主的适应性免疫反应参与了COPD的发生和发展。

[关键词] 适应性免疫反应; T淋巴细胞; 慢性阻塞性肺疾病

T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease

PENG You, JIANG Gang

(Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410000, China)

Abstract Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease characterized by persistent respiratory symptoms and restricted airflow, and exposure to cigarette smoke is the main risk factor. Chronic inflammatory response is currently recognized as the main pathogenesis of COPD. The immunopathological basis of COPD includes congenital and adaptive immune responses induced by chronic smoking. Previous studies have focused on the innate immune response dominated by neutrophil and macrophage infiltration. In recent years, more and more evidence has shown that the adaptive immune response dominated by T cells is involved in the occurrence and development of COPD.

Keywords adaptive immune response; T lymphocytes; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的可预防和治疗的疾病, 其特征是持续的呼吸道症状和气流受限, 通常是渐进性的, 并与呼吸道和肺部对

有害颗粒或气体的慢性炎症反应增强有关。2018年新发布的我国COPD流行病学调查结果^[1]显示: COPD的患病率占40岁以上人群的13.7%。人们对COPD的认识越来越深入, 对其发病机制也有了更

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-25

通信作者 (Corresponding author): 江刚, Email: jianggang68@163.com

基金项目 (Foundation item): 湖南省自然科学基金 (2015JJ2091)。This work was supported by Hunan National Natural Science Foundation, China (2015JJ2091).

为深刻的了解。其机制主要包括有炎症机制、蛋白酶-抗蛋白酶失衡机制、氧化应激机制等, 这些机制共同作用最终产生小气道病变以及肺气肿病变, 两种病变的共同作用, 造成COPD特征性的持续性气流受限。接触香烟烟雾一直以来都被认为是COPD最大的危险因素。此外, 空气污染、职业粉尘暴露等也是重要的危险因素^[2]。研究^[3]表明: 吸烟具有免疫抑制作用, 是导致包括COPD在内等多种呼吸道疾病的重要病因, 慢性二手烟暴露可使肺部炎症因子IL-17A, IL-6, IL-1b和TNF- α 等增多。气道、肺实质及肺血管的慢性炎症是COPD的特征性改变。中性粒细胞是COPD发病机制中的关键细胞, 通过分泌各种蛋白酶对肺泡形成破坏; 巨噬细胞与COPD的炎症反应和肺泡壁破坏有关, 它通过分泌酶和炎症因子直接或间接作用于气道结构细胞, 调节上皮细胞和基质细胞功能, 直接参与气道重构过程; T淋巴细胞可通过T淋巴细胞诱导的细胞毒性直接或通过激活巨噬细胞间接破坏肺组织^[4]。然而, 并非所有吸烟者都患有COPD, 戒烟后肺部炎症也会持续存在, 因此推测COPD有自身免疫性的因素存在^[5]。既往研究多集中于引起炎症反应的主要因素是固有免疫中的巨噬细胞和中性粒细胞来源的蛋白酶, 最近的研究使人们更多认识到适应性免疫中的淋巴细胞群在COPD的发展和进展中的作用^[6-10]。本文就以T细胞为主的适应性免疫应答在COPD发病机制中所起作用的研究进展予以综述。

1 适应性免疫应答

适应性免疫应答是指体内抗原特异性T/B淋巴细胞接受抗原刺激后, 自身活化、增殖、分化为效应细胞, 产生一系列生物学效应的全过程。可分为B细胞介导的体液免疫应答和T细胞介导的细胞免疫应答两种类型。COPD的特点是局部和全身循环的慢性炎症性疾病, 主要由吸烟引起。Qiu等^[11]实验证明: 由T淋巴细胞所致异常免疫反应在COPD的慢性炎症的发生和延续中起至关重要的作用。Eppert等^[12]研究发现: 香烟暴露的小鼠肺中的CD4⁺T和CD8⁺T细胞的促炎细胞因子生成增强, 慢性香烟暴露可以通过增强IFN- γ 和TNF- α 的表达促进CD8⁺T淋巴细胞的促炎作用, 同时还可以增加CD4⁺T淋巴细胞的Th1和Th17在肺中的比例。提示适应性免疫应答在COPD中发挥了不可忽视的作用。

2 T淋巴细胞

T淋巴细胞在受到抗原刺激后被激活, 被激活的T淋巴细胞移位到炎症部位, 引起一系列炎症反应。研究^[9]证明: 细胞介导免疫系统的改变可以解释为什么有些COPD患者病情恶化比其他人更频繁, 反复发作的COPD患者在适应性免疫系统中与不经常发作的COPD患者存在明显差异, 可能是其更易发作的原因。Motz等^[13]将暴露于慢性吸烟环境中的小鼠肺部的CD3⁺T细胞转移到Rag2^{-/-}受体中, 发现小鼠的肺功能发生了持续性的COPD改变, 这些变化包括单核/巨噬细胞和中性粒细胞的积累、细胞因子和趋化因子的表达增加、蛋白酶的激活、肺泡上皮细胞的凋亡、基质的降解等。慢性吸烟暴露可导致Rag2^{-/-}小鼠中产生致病性T细胞, 能驱动COPD样症状, 证明长期暴露于慢性吸烟环境中可产生致病性T细胞, 而这种致病性T细胞的产生正是导致COPD发病的原因之一。T细胞可以大致分为CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞。

2.1 CD8⁺T细胞

根据CD28阳性或阴性可将CD8⁺T细胞分为细胞毒性T细胞(CD8⁺CD28⁺)和抑制性T细胞(CD8⁺CD28⁻)。细胞毒性T细胞具有杀伤靶细胞的功能; 而抑制性T细胞具有抑制细胞免疫和体液免疫的功能。CD8⁺T细胞在COPD的发病机制中起重要作用, COPD患者CD8⁺T细胞水平较非COPD患者增高, 肺实质和小气道中CD8⁺T细胞数量与肺功能呈负相关, 在COPD急性加重期, 痰中CD8⁺T细胞的比例较稳定期显著升高^[14]。Kobayashi等^[15]发现: 在AECOPD实验小鼠模型的支气管肺泡灌洗液中, CD8⁺T细胞和穿孔素水平显著升高, CD8⁺T细胞释放穿孔素, 加速了肺气肿的进展。Yang等^[16]实验表明: 与不吸烟者相比, 吸烟者CD8⁺T细胞比例升高, CD8⁺T细胞的增加是小鼠长期吸烟引起肺部炎症和组织破坏的罪魁祸首之一, CD8⁺T细胞的肺细胞毒性水平随着COPD的严重程度的增加而升高。上述结果均提示CD8⁺T细胞参与COPD的发病。污染暴露的增加也与COPD的加重有关, 比如城市颗粒物对CD8⁺T细胞的刺激可以增加T淋巴细胞的细胞毒性, 环境颗粒物对CD8⁺T淋巴细胞反应的作用可能引起病理改变^[17]。病理性CD8⁺T淋巴细胞反应越来越被认为是COPD肺损伤的原因。

T细胞可以表达不同的Toll样受体(TLRs), 并被TLR配体直接激活^[18]。COPD患者中表达TLR4

的CD8⁺T细胞比例明显高于非COPD患者, 同时, TLR4刺激CD8⁺T细胞可增强其细胞毒性^[19]。Di Stefano等^[20]研究表明: 在稳定期重度COPD患者支气管黏膜中TLR4表达增强, 支气管上皮TLR4的表达与支气管黏膜中的CD8⁺T细胞数量及气流阻塞程度呈正相关, 与FEV1%预测值成负相关, 表明支气管炎症与TLR4的上调有关。综上, CD8⁺T细胞在COPD的发病机制中扮演重要角色。

2.2 CD4⁺T 细胞

CD4⁺T细胞又称为Th细胞(辅助性T细胞), 具有协助体液免疫和细胞免疫的功能, 又可分为Th1和Th2。既往研究^[21]表明: 与健康对照组相比, COPD患者的Th1和Th2增多。Th1细胞主要分泌介导细胞免疫的IL-2和IFN- γ , 而Th2细胞主要分泌介导体液免疫的IL-4和IL-10^[22-23]。Wei等^[24]研究表明: AECOPD患者IL-2, IFN- γ , IL-4, IL-10, IL-17和IgE水平高于稳定期COPD患者和对照组, 有趣的是, 与其他两组相比, AECOPD患者的Th1/Th2和IL-17/IgE比值较低, 这些数据表明AECOPD患者比其他组产生更多的IgE和分化的Th2细胞。除此之外, Sun等^[25]的研究也表明: COPD合并呼吸衰竭患者Th1/Th2失衡被打破, Th2升高, Th1降低, 经治疗后, Th1/Th2的平衡改善; 不仅如此, Th1/Th2细胞因子在COPD急性加重期和缓解期之间发生变化, 即急性加重期Th1细胞数量下降, 缓解期Th1细胞增多。

CD4⁺T细胞和骨髓源性树突状细胞体外培养显著促进CD4⁺T细胞向Th17细胞的分化, 促进IL-17A和IL-27的分泌^[26]。Th17细胞通常被认为是辅助T细胞的一个亚群, IL-17主要由Th17细胞分泌。Liang等^[26]研究显示: 暴露于香烟烟雾中的小鼠肺组织中Th17细胞、IL-17A和IL-27的含量显著增加。IL-17具有重要的生物学潜能, 是由活化的T细胞产生的致炎细胞因子, 在COPD的发病机制中起关键作用。研究^[27]表明: 暴露于香烟烟雾中IL-17过表达的小鼠有更严重的肺气肿, 同时, IL-17可能也参与了病毒介导的COPD加重。急性加重期COPD患者的IL-17水平明显高于稳定期COPD患者, 表明IL-17在COPD的进展中也发挥了重要作用^[28]。IL-17A刺激气道上皮细胞产生趋化因子和其他介质, 招募和激活对COPD发病至关重要的中性粒细胞和巨噬细胞^[29]。IL-17信号与中性粒细胞和巨噬细胞计数增多有关, IL-17信号表达越高, COPD患者气道阻塞程度越高^[30]。

COPD患者血清IL-17水平上调, IL-17表达升高与全球慢性阻塞性肺疾病(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD)分级、改良医学研究委员会(modified Medical Research Council, mMRC)评分、长期临床病史呈正相关, 与患者肺功能呈负相关, 均提示IL-17可作为评价COPD进展程度的指标^[31-33]。小气道纤维化是COPD的主要病理特征, 在COPD中, 慢性炎症细胞聚集在小气道周围, 被认为是小气道纤维化的主要原因。气道纤维化是IL-17表达增加的病理结果, 抑制IL-17A可预防吸烟诱导的气道炎症和纤维化, 提示IL-17可能是预防COPD气道纤维化进展的治疗靶点^[34]。上述研究均说明了IL-17在COPD炎症中发挥了不可忽视的作用。此外, Srenathan等^[35]发现CD8⁺T细胞也可诱导炎症因子IL-17的产生。同样, Liang等^[36]的研究也证实: CD8⁺T细胞的子集Tc17细胞可以产生IL-17。IL-17A反过来也可以促进CD8⁺T细胞毒性^[37]。

此外, Tregs细胞也是T细胞的一个亚群。Zheng等^[38]采用流式细胞术检测CD80, FoxP3, Treg, CCR6, IL-17A水平, 从肺组织和外周血中分离得到DCs和Tregs细胞, 结果显示: COPD患者CD80, FoxP3水平较低, CCR6, IL-17A水平明显高于非COPD患者; COPD患者Th17水平明显高于不吸烟患者; COPD患者Treg水平明显低于非吸烟患者, Th17/Treg比值明显高于非吸烟患者; Th17% (Th17/Treg), Treg%与FEV1%, FEVC%, FEV1/FEVC呈正相关, 提示Th17/Treg比值失衡在COPD的发病过程中起至关重要的作用。

3 针对 T 淋巴细胞的 COPD 治疗

关于COPD的治疗, 目前尚无特效的治疗方法, 主要为抗感染和对症支持治疗, 其治疗费用昂贵, 致残率高, 严重影响了患者的生活质量, 如何提高COPD患者的生存质量已经成为医生关注的焦点。旨在逆转T细胞功能失调状态的新疗法已慢慢步入研究者的视线之中。PD1受体在限制T细胞效应体功能, 特别是细胞毒性活性方面具有确定的作用, 已有实验^[39]证实肺源性CD8⁺T细胞上的PD1表达在COPD组中高于对照组; 在外周血中, 在存在抗PD1阻断抗体的情况下, COPD患者来源的效应T细胞的增殖得到了增强。因此, 我们可以尝试通过研究免疫检查点治疗来阻断细胞毒性T细胞的作用, 从而治疗COPD。

4 结语

综上所述, COPD患者肺部炎症的发生、发展与以T淋巴细胞为主的适应性免疫应答密切相关, 本文着重阐述了以T淋巴细胞为主的适应性免疫在COPD发病机制中的重要性, 也回顾了T淋巴细胞作为治疗目标的潜力和局限性, 以减缓人类慢性阻塞性肺病的进展。但是, 当前适应性免疫应答在COPD中也存在着争论、悖论的问题。Eapen等^[40]就曾提出CD8⁺T与CD4⁺T淋巴细胞作为细胞介导的适应性免疫应答在COPD的发病机制中已经得到了很好的证实, 但是也有部分实验发现CD8⁺T细胞在气道固有层中减少。目前的文献主要还是以T淋巴细胞能够介导COPD发病为主要观点, 理解其在COPD中的发病机制仍然是理解疾病进展的一个重要因素。目前关于此方面的研究仍不够充分, 故还需进一步研究, 深入了解其作用机制, 为今后的进一步研究提供更多的依据。这些知识缺口可以通过未来的纵向临床研究来解决, 以确定T细胞和COPD严重程度不同的患者之间的关系。此外, 只针对有害的T细胞亚群或其有害产物的疗法有潜力成为COPD患者未来的疾病修饰疗法。

参考文献

1. Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China [the China Pulmonary Health (CPH) study]: a national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
2. Annesi-Maesano I. Air pollution and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: when prevention becomes feasible[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(5): 547-548.
3. Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, et al. Secondhand smoke induces inflammation and impairs immunity to respiratory infections[J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2927-2940.
4. Wang Y, Xu J, Meng Y, et al. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 3341-3348.
5. Agustí A. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component?[J]. *Thorax*, 2003, 58(10): 832-834.
6. Jaroenpool J, Pattanapanyasat K, Noonin N, et al. Aberrant neutrophil function among heavy smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2016, 34(4): 278-283.
7. Mallia-Milanes B, Dufour A, Philp C, et al. TAILS proteomics reveals dynamic changes in airway proteolysis controlling protease activity and innate immunity during COPD exacerbations[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2018, 315(6): L1003-L1014.
8. Berenson CS, Kruzel RL, Sethi S. The impact of exogenous factors on respiratory pathogen-induced innate alveolar macrophage responses in COPD[J]. *Immunol Invest*, 2016, 45(2): 130-147.
9. Geerdink JX, Simons SO, Pike R, et al. Differences in systemic adaptive immunity contribute to the 'frequent exacerbator' COPD phenotype[J]. *Respir Res*, 2016, 17(1): 140.
10. Bai Y, Zhou Q, Fang Q, et al. Inflammatory cytokines and T-lymphocyte subsets in serum and sputum in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2206-2210.
11. Qiu SL, Kuang LJ, Tang QY, et al. Enhanced activation of circulating plasmacytoid dendritic cells in patients with chronic obstructive pulmonary disease and experimental smoking-induced emphysema[J]. *Clin Immunol*, 2018, 195: 107-118.
12. Eppert BL, Wortham BW, Flury JL, et al. Functional characterization of T cell populations in a mouse model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Immunol*, 2013, 190(3): 1331-1340.
13. Motz GT, Eppert BL, Wesselkamper SC, et al. Chronic cigarette smoke exposure generates pathogenic T cells capable of driving COPD-like disease in Rag2^{-/-} mice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(11): 1223-1233.
14. Xie S, Wang K, Zhang W, et al. Immunodeficiency in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Inflammation*, 2018, 41(5): 1582-1589.
15. Kobayashi S, Fujinawa R, Ota F, et al. A single dose of lipopolysaccharide into mice with emphysema mimics human chronic obstructive pulmonary disease exacerbation as assessed by micro-computed tomography[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2013, 49(6): 971-977.
16. Yang M, Kohler M, Heyder T, et al. Long-term smoking alters abundance of over half of the proteome in bronchoalveolar lavage cell in smokers with normal spirometry, with effects on molecular pathways associated with COPD[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 40.
17. Pfeffer PE, Ho TR, Mann EH, et al. Urban particulate matter stimulation of human dendritic cells enhances priming of naive CD8 T lymphocytes[J]. *Immunology*, 2018, 153(4): 502-512.
18. Pato A, Eisenberg G, Machlenkin A, et al. Messenger RNA encoding constitutively active Toll-like receptor 4 enhances effector functions of human T cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2015, 182(2): 220-229.
19. Freeman CM, Martinez FJ, Han MK, et al. Lung CD8+ T cells in COPD have increased expression of bacterial TLRs[J]. *Respir Res*, 2013, 14(1): 13.
20. Di Stefano A, Ricciardolo FLM, Caramori G, et al. Bronchial

- inflammation and bacterial load in stable COPD is associated with TLR4 overexpression[J]. *Eur Respir J*, 2017, 49(5).
21. Smyth LJ, Starkey C, Vestbo J, et al. CD4-regulatory cells in COPD patients[J]. *Chest*, 2007, 132: 156-163.
 22. Brozyna S, Ahern J, Hodge G, et al. Chemotactic mediators of Th1 T-cell trafficking in smokers and COPD patients[J]. *COPD*, 2009, 6(1): 4-16.
 23. Christenson SA, Steiling K, Van den Berge M, et al. Asthma-COPD overlap. Clinical relevance of genomic signatures of type 2 inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191: 758-766.
 24. Wei B, Sheng Li C. Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(9): 3890-3902.
 25. Sun J, Liu T, Yan Y, et al. The role of Th1/Th2 cytokines played in regulation of specific CD4+Th1 cell conversion and activation during inflammatory reaction of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 88(1): e12674.
 26. Liang Y, Shen Y, Kuang L, et al. Cigarette smoke exposure promotes differentiation of CD4+ T cells toward Th17 cells by CD40-CD40L costimulatory pathway in mice[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 959-968.
 27. Iwanaga N, Kolls JK. Updates on T helper type 17 immunity in respiratory disease[J]. *Immunology*, 2019, 156(1): 3-8.
 28. Ding GZ, Li WS. The expressions and significance of APN, D-D, IL-17 and hs-CRP in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(19): 6463-6468.
 29. Pridgeon C, Bugeon L, Donnelly L, et al. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung[J]. *Clin Sci*, 2011, 120(12): 515-524.
 30. Christenson SA, Van den Berge M, Faiz A, et al. An airway epithelial IL-17A response signature identifies a steroid-unresponsive COPD patient subgroup[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(1): 169-181.
 31. Jiang S, Shan F, Zhang Y, et al. Increased serum IL-17 and decreased serum IL-10 and IL-35 levels correlate with the progression of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 2483-2494.
 32. Le Rouzic O, Pichavant M, Frealle E, et al. Th17 cytokines: novel potential therapeutic targets for COPD pathogenesis and exacerbations[J]. *Eur Respir J*, 2017, 50(4).
 33. Zou Y, Chen X, Liu J, et al. Serum IL-1 β and IL-17 levels in patients with COPD: associations with clinical parameters[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1247-1254.
 34. Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, et al. Role of IL-17A in murine models of COPD airway disease[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312(1): L122-L130.
 35. Srenathan U, Steel K, Taams LS. IL-17+ CD8+ T cells: differentiation, phenotype and role in inflammatory disease[J]. *Immunol Lett*, 2016, 178: 20-26.
 36. Liang Y, Pan HF, Ye DQ. Tc17 Cells in immunity and systemic autoimmunity[J]. *Int Rev Immunol*, 2015, 34(4): 318-331.
 37. Acharya D, Wang P, Paul AM, et al. Interleukin-17A promotes CD8+ T cell cytotoxicity to facilitate west Nile virus clearance[J]. *J Virol*, 2016, 91(1).
 38. Zheng X, Zhang L, Chen J, et al. Dendritic cells and Th17/Treg ratio play critical roles in pathogenic process of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 1141-1151.
 39. Wilkinson TMA. Immune checkpoints in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Eur Respir Rev*, 2017, 26(144): 170045.
 40. Eapen MS, Myers S, Walters EH, et al. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a true paradox[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(10): 827-839.

本文引用: 彭优, 江刚. 慢性阻塞性肺疾病中的 T 淋巴细胞[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(6): 1551-1555. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.036

Cite this article as: PENG You, JIANG Gang. T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(6): 1551-1555. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.06.036