

# 调节性 T 细胞对慢性阻塞性肺疾病影响的研究进展

陈艳琳, 王红嫫

遵义医科大学第五附属(珠海)医院呼吸内科, 广东 珠海 519000

**摘要:** 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种常见且可预防的疾病,以大量暴露于有毒颗粒或气体中而导致气道和肺泡异常所引起的持续呼吸道症状及气流受限为主要特征。最常见的呼吸道症状包括呼吸困难、咳嗽和咳痰。慢性气流受限由多种小气道疾病和肺实质破坏造成。这些改变各自以不同速度进展,而不总是同时发生发展。随着研究的不断进展,慢性阻塞性肺病全球倡议组织(GOLD)2019 提出,COPD 的治疗应该向个体化治疗发展,即贴近患者需要的合适治疗,这就要求对 COPD 的调节机制做进一步研究。目前研究表明,已知调节性 T 细胞(Treg)在免疫调节中具有重要作用,其是 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的亚群,并通过细胞因子的分泌调节免疫应答,例如白细胞介素(IL)-10。本文对调节性 T 细胞对 COPD 影响的研究进展做一综述,首先描述 Treg 的分化,然后重点关注 Treg 细胞在 COPD 中的可能作用机制。

**关键词:** 慢性阻塞性肺疾病; 调节性 T 细胞; CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群; 细胞因子; 治疗

**中图分类号:** R 563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)03-0414-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)特征是持续的不可逆的气流受限<sup>[1]</sup>,是世界上最常见的健康问题之一,预计到 2020 年将成为全球第三大死亡原因<sup>[2]</sup>。其发病率和死亡率的增加导致了沉重的经济负担<sup>[3]</sup>。虽然香烟烟雾被认为是 COPD 的重要危险因素<sup>[4]</sup>,但在发展中国家,燃烧生物质燃料造成的室内污染也与 COPD 风险增加有关。COPD 可能被周期性的气道症状加重而分段,称之为 COPD 的急性加重(AECOPD),其主要病理特征是阻塞性细支气管炎、肺气肿和黏液分泌过多,是 COPD 进展中的一个重要事件,因为它提高住院率并降低肺功能和生存期<sup>[5]</sup>。COPD 与 T 淋巴细胞亚群失衡密切相关<sup>[6]</sup>。调节性 T 细胞(Treg)被认为是慢性炎症反应的主要协调者<sup>[7]</sup>。在监管 COPD 的免疫反应和炎症中发挥着重要作用<sup>[8]</sup>,而且 Tregs 还可以改善 AECOPD 的预后<sup>[9]</sup>。Tregs 属于 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群,可分为天然调节性 T 细胞(nTregs)和诱导调节性 T 细胞(iTregs)。叉头状/翼状螺旋转录因子 P3(Foxp3)被认为是 Tregs 的特异性标记。有研究表明 COPD 患者的外周血中 Tregs 的数量低于健康个体,并且与健康对照相比,这些细胞在 COPD 患者中具有较低的调节促炎和抗炎平衡的能力<sup>[10]</sup>。本文主要总结 Tregs 的分化及 Tregs 细胞在 COPD 中的作用,旨在进一步对 COPD 发病机制的探讨和对 COPD 的治疗有一定帮助。

## 1 T 细胞的分化发育

T 细胞来源于造血干细胞,在胸腺中分化发育和成熟。造血干细胞最初分化为淋巴样祖细胞和髓样祖细胞,淋巴样祖细胞接收通过 Notch1 转导的信号(最可能来自胸腺中的基质细胞),Notch1 被认为可以调节 T 细胞谱系<sup>[11]</sup>,与抗原呈递细

胞(APC)的相互作用发展成三种主要 T 细胞类型,即初始 CD8<sup>+</sup> T 细胞、初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞和 NKT 细胞。而初始 T 细胞(CD4<sup>+</sup> 或 CD8<sup>+</sup>) 在它们成为效应 T 细胞之前需要进一步激活。这些初始 T 细胞由病原体激活的 APC 通过其 T 细胞受体(TCR)活化。APC 对初始 T 细胞活化需要三种信号。第一信号是 TCR-MHC 相互作用,并依赖于主要组织相容性复合体(MHC)分子在树突细胞表面上展示的合适肽。对于 CD8<sup>+</sup> T 细胞,需要 MHC I 类,而对于 CD4<sup>+</sup> T 细胞,则需要 MHC II 类。第二信号是由 APC 或靶细胞表面的协同刺激分子与协同刺激分子受体相互作用而产生,例如 CD28 与 APC 表面 B7 分子(CD80/86)相互作用,其净效应是刺激 T 细胞增殖和分化。通常认为第三信号决定了产生的 T 细胞的类型,特别是在 CD4<sup>+</sup> T 细胞中。APC 或环境因素在相互作用时所分泌的细胞因子通常被认为具有指导 T 细胞功能分化的功能。在白细胞介素(IL)-12 存在下,初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞会分化为 Th1 细胞,其主要功能是病毒清除;当 IL-4 占优势时,会分化为 Th2 细胞,主要参与过敏反应;在富含 IL-2 的环境中,会分化为 iTreg 细胞或 Tr1 细胞;而在 IL-6 和 TGF(转化生长因子)-β1 存在下, Th17 细胞则会发育。T 细胞根据活化状态,可分为初始 T 细胞、效应 T 细胞和记忆性 T 细胞;CD4<sup>+</sup> T 细胞和 CD8<sup>+</sup> T 细胞则表达不同的分子;根据其免疫效应功能的不同,又可分为辅助性 T 细胞(Th)、细胞毒性 T 细胞(CTL)、Treg 等。Th 细胞又分为 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞及滤泡辅助性 T 细胞(Tfh),其中 Th17 细胞在自身免疫病和机体防御反应中具有重要意义,Tfh 细胞主要刺激 B 细胞的增殖和分化。CTL 则参与免疫应答,是其主要效应细胞。Tregs 是一群具有免疫抑制功能的细胞亚群,其在免疫应答的负调节及自身免疫耐受中

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2020.03.033

**基金项目:** 贵州省科技合作计划项目(黔科合 LH 字[2015]7536 号);贵州省卫生计生委科学技术基金项目(S201509030004);遵义医学院博士科研启动项目(BS2015-01)

**通讯作者:** 王红嫫, E-mail: 2496453591@qq.com

发挥及其重要的作用。

## 2 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群

CD4<sup>+</sup>T 细胞包括 Th1、Th2、Th17 与 Treg 细胞。Th1 和 Th2 细胞分泌不同的细胞因子, Th1 细胞产生干扰素 (IFN)- $\gamma$  和 IL-12, 而 Th2 细胞产生 IL-4、IL-5 和 IL-13。Th17 细胞主要分泌 IL-17 等促炎性细胞因子, 而 Treg 细胞主要分泌 IL-4 和 IL-10 等抑炎性细胞因子。这些 CD4<sup>+</sup>T 细胞的表型分类在许多免疫疾病和疫苗开发研究中是有用的。但人类 CD4<sup>+</sup>T 细胞的表型分析还没有完全相同, 需要进一步探索。

## 3 Tregs 细胞的起源、分类及功能

1995 年, Sakaguchi 等<sup>[12]</sup>首次报道了存在具有调节功能的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg。尽管 Tregs 细胞仅占外周血 T 细胞池的 3%~5%, 但它们对于调节免疫系统的活化和防止对自身(自身免疫)和/或无害抗原(过敏)的病理反应非常重要。有学者通过研究表明在同系成年小鼠中表达 CD25 (IL-2 受体  $\alpha$  链) 的 CD4<sup>+</sup>T 细胞具有阻止自身免疫综合征的作用。但是该 T 细胞亚群的初始功能表征显示它们是无反应性的, 因为它们本身不仅不诱导任何炎症反应, 还具有抑制效应, 即抑制 CD25-常规 T 细胞 (Tconv) 的激活和增殖<sup>[13]</sup>。这促使大量研究探索 Treg 细胞在调节免疫系统及其在健康和疾病中的作用。2003 年, 三个小组独立地鉴定了 Foxp3, 其是 Tregs 细胞中的谱系定义转录主调节因子。第一个提示来自携带突变的 Foxp3 基因的 scurfy 小鼠, 发生自身免疫和淋巴组织增生性疾病, 导致出生后 3~4 周死亡<sup>[14]</sup>。同样, 具有 X 连锁 FOXP3 突变的人患有致命的免疫失调内分泌病肠病综合征<sup>[15-17]</sup>。Foxp3 在调节机体免疫自稳中起关键作用, FoxP3 的稳定表达是 Tregs 发挥抑制免疫功能抑制的前提<sup>[18]</sup>。Tregs 细胞具有较强的免疫抑制作用, 因此对许多自身免疫性疾病具有非常密切的关系。如自身免疫性心肌炎是由自身抗原特异性 CD4<sup>+</sup>T 细胞驱动的炎性心脏病, Th17 和 Treg 细胞是免疫反应的重要参与者<sup>[19]</sup>。有研究显示: 系统性红斑狼疮 (SLE) 患者外周血中的 Tregs 细胞的数量比正常健康对照明显降低, 而且活动期的 SLE 患者也较稳定期的 SLE 患者明显减少<sup>[20-21]</sup>。Tregs 细胞在抑制对无害环境物质的过敏反应中也起重要作用。Lexmond 等<sup>[22]</sup>的研究结果揭示了 Tregs 细胞在维斯科特-奥尔德里奇综合征 (WAS) 中具有特异性作用, 有关试验证明 Tregs 细胞不能下调与过敏原的 Th2 相关反应<sup>[23]</sup>。当感染源 (如细菌和病毒) 感染机体时, 其导致的免疫反应通常会导致组织损伤, 而 Tregs 细胞可以减小损伤的程度, 例如在疟疾和各种病毒感染例如人免疫缺陷病毒 (HIV) 等<sup>[24]</sup>。

## 4 Tregs 细胞在 COPD 的作用

COPD 的免疫调节分为先天免疫及自适应免疫。在 COPD 中, 不仅机体对病原体的初始反应的强度受到削弱, 而且适应性免疫系统对这些挑战作出反应的强度也都受到削弱。在 COPD 患者中, 慢性肺部炎症伴随着诱导缺陷的免疫反应, 导致间歇性呼吸道感染, 使肺部微环境和疾病严重程度

恶化。有研究证明 COPD 患者对细菌抗原的适应性免疫应答的下降可归因于增强的 Treg 功能的净效应和效应 T 细胞功能的降低<sup>[25]</sup>。Smyth<sup>[26]</sup> 和 Plumb<sup>[27]</sup> 等研究发现, Tregs 细胞在 COPD 中表达升高。但 2011 年 Roos-Engstrand 等<sup>[28]</sup>的研究结果却表示, 尽管在 COPD 中 CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup> 细胞增加, 但未观察到 FoxP3<sup>+</sup> 的表达, 所以不确定在 COPD 中增加的 Tregs 细胞是否有调节功能, 甚至无法判断增加的是 Tregs 细胞还是活化的 T 细胞。相反, Lee、Barceló 以及 Domagała-Kulawik 等<sup>[29-31]</sup> 发现 Tregs 细胞在 COPD 患者的肺内是减少的。Tregs 细胞对 COPD 中抗炎细胞因子的产生和诱导都很重要。它们通过细胞因子或通过募集其他细胞类型, 例如中性粒细胞和 APC (即巨噬细胞和树突细胞) 来实现这一目的。Tregs 细胞的功能本质上是不同的。nTregs 细胞对维持自身耐受至关重要, 而当免疫系统对病原体产生反应时, 可刺激 iTregs 细胞和 I 型调节性 T (Tr1) 细胞。Tregs 细胞的分化受介质、协同刺激分子和所遇到的抗原类型的影响。nTregs 细胞遇到自身抗原时, 主要作用之一是控制自身反应的 T 细胞。它们通过接触依赖性机制或通过旁观者抑制来实现这一点, 其释放的细胞因子具有影响其他细胞类型的作用。iTreg 细胞和 Tr1 细胞则是由外源抗原激活。iTreg 细胞仅需要极低水平的抗原刺激, 而 Tr1 细胞则对抗原高负荷有反应。nTreg 细胞产生新的抗炎细胞因子 IL-35, 其抑制 T 细胞增殖。IL-35 是一种异二聚体, 与 IL-23 和 IL-27 一起成为 IL-12 细胞因子家族的一部分。在小鼠中, IL-35 参与 Th17 细胞的抑制, 但人类尚未证实相同的功能。迄今为止, IL-35 已证实由 Tregs 细胞分泌。IL-35 的受体尚未研究清楚, 有研究人员假设其共用 IL-12 家族中的受体, 并在巨噬细胞、树突细胞、单核细胞和 B 细胞上表达<sup>[32]</sup>; 从而可以假设 IL-35 可调节已知在 COPD 中特别重要的细胞的功能, 特别是巨噬细胞。已知 iTreg 细胞产生 TGF- $\beta$ , TGF- $\beta$  可能在 COPD 的发病机制中具有调节作用, 这是由于巨噬细胞、上皮细胞和成纤维细胞上的 TGF- $\beta$  受体的表达, 其是维持 COPD 患者支气管上皮细胞稳态的重要细胞因子。Tr1 细胞的主要功能是分泌抗炎细胞因子 IL-10。IL-10 具有抑制 Th1 细胞因子如 IFN- $\gamma$  和肿瘤坏死因子 (TNF)- $\alpha$  的能力, 并且通过抑制 IL-8 和巨噬细胞炎症蛋白 (MIP)-1 对中性粒细胞具有抗炎作用。在缺乏 IL-10 的情况下, IL-23 水平可升高, 从而影响 Th17 谱系的活性。IL-27 是另一种新的细胞因子, 可能在炎症组织中发挥作用, 因为 IL-27 促进分泌 IL-10 的 Tr1 细胞并抑制 Th17 通路。

## 5 结语

综上所述, Tregs 细胞在气道炎症及自身免疫性疾病的发展中发挥重要的免疫调节作用, Tregs 细胞通过产生免疫耐受及减少炎症反应, 进而减弱疾病对人体的损害, 但目前作用机制并不十分明确, 还有待进一步研究。Treg 的分化受多种细胞因子的调节, 开拓以 Treg 及其相关因子为靶点的药物, 以期阻止 COPD 的发生发展, 有望成为研究的重点。

## 参考文献

[1] Wang Y, Xu J, Meng Y, et al. Role of inflammatory cells in airway re-

- modeling in COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 3341 - 3348.
- [2] Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD[J]. *Respir Med*, 2011, 105(8): 1118 - 1128.
- [3] Lopez-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD[J]. *Respirology*, 2016, 21(1): 14 - 23.
- [4] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking: 50 years of progress—a report of the Surgeon General 2014 [R/OL]. US Department of Health and Human Services, [2014-05-28]. [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/50th-anniversary/](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/50th-anniversary/).
- [5] GOLD Committees. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Lung Diseases 2018 report [EB/OL]. (2017-11-15). <http://www.goldcopd.org>.
- [6] Gu XY, Chu X, Zeng XL, et al. Effects of PM<sub>2.5</sub> exposure on the Notch signaling pathway and immune imbalance in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Environ Pollut*, 2017, 226: 163 - 173.
- [7] Finney LJ, Ritchie A, Pollard E, et al. Lower airway colonization and inflammatory response in COPD: a focus on *Haemophilus influenzae* [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2014, 9: 1119 - 1132.
- [8] Tang Q, Bluestone JA. The Foxp3 + regulatory T cell: a jack of all trades, master of regulation [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(3): 239 - 244.
- [9] 熊先智, 金阳, 周琼, 等. FoxP3 + 调节性 T 细胞与慢性阻塞性肺疾病的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(7): 471 - 474.
- [10] Li XN, Pan X, Qiu D. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(12): 5324 - 5329.
- [11] Amsen D, Blander JM, Lee GR. Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells[J]. *Cell*, 2004, 117(4): 515 - 526.
- [12] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1151 - 1164.
- [13] Asano M, Toda M, Sakaguchi N, et al. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation [J]. *J Exp Med*, 1996, 184(2): 387 - 396.
- [14] Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfy, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1): 68 - 73.
- [15] Chatila TA, Blaeser F, Ho N, et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome[J]. *J Clin Invest* 2000, 106(12): R75 - 81.
- [16] Wildin RS, Ramsdell F, Peake J, et al. X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1): 18 - 20.
- [17] Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3 [J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1): 20 - 21.
- [18] Angelin A, Gildegómez L, Dahiya S, et al. Foxp3 Reprograms T Cell Metabolism to Function in Low-Glucose, High-Lactate Environments [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(6): 1282 - 1293.
- [19] Yan L, Hu F, Yan X, et al. Inhibition of microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th17/Treg immune response[J]. *J Mol Med*, 2016, 94(9): 1063 - 1079.
- [20] Liu MF, Wang CR, Fung LL, et al. Decreased CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cells in peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Scand J Immunol*, 2004, 59(2): 198 - 202.
- [21] Lee JH, Wang LC, Lin YT, et al. Inverse correlation between CD4<sup>+</sup> regulatory T-cell population and autoantibody levels in pediatric patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Immunology*, 2006, 117(2): 280 - 286.
- [22] Lexmond WS, Goettel JA, Lyons JJ, et al. FOXP3 + Tregs require WASP to restrain Th2-mediated food allergy[J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(10): 4030 - 4044.
- [23] Kabat AM, Harrison OJ, Riffelmacher T, et al. The autophagy gene Atg16L1 differentially regulates Treg and TH2 cells to control intestinal inflammation[J]. *Elife*, 2016, 5: e12444.
- [24] Valero MA, Perez-Crespo I, Chillón-Marinás C, et al. Fasciola hepatica reinfection potentiates a mixed Th1/Th2/Th17/Treg response and correlates with the clinical phenotypes of anemia[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173456.
- [25] Kalathil SG, Lugade AA, Pradhan V, et al. T-regulatory cells and programmed death 1 + T cells contribute to effector T-cell dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(1): 40 - 50.
- [26] Smyth LJ, Starkey C, Vestbo J, et al. CD4<sup>+</sup> regulatory cells in COPD patients[J]. *Chest*, 2007, 132(1): 156 - 163.
- [27] Plumb J, Smyth LJ, Adams HR, et al. Increased T-regulatory cells within lymphocyte follicles in moderate COPD [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(1): 89 - 94.
- [28] Roos-Engstrand E, Pourazar J, Behndig AF, et al. Expansion of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> helper T cells without regulatory function in smoking and COPD[J]. *Respir Res*, 2011, 12: 74.
- [29] Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema [J]. *Nat Med*, 2007, 13(5): 567 - 569.
- [30] Barceló B, Pons J, Ferrer JM, et al. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(3): 555 - 562.
- [31] Domagała-Kulawik J, Hoser G, Dąbrowska M, et al. CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> cells in systemic inflammation in COPD [J]. *Scand J Immunol*, 2011, 73(1): 59 - 65.
- [32] Collison LW, Vignali DA. Interleukin-35: odd one out or part of the family? [J]. *Immunol Rev*, 2008, 226: 248 - 262.