

• 综述 •

Th17⁺ T 细胞、吸烟与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究进展

马丽 霍建民

Th17⁺ T 细胞(T helper type 17 cell)是一种新近发现的不同于 Th1、Th2 细胞的 CD4 效应性 T 细胞亚群,其分化受到局部微环境中不同细胞因子的调节,可以清除特定的细胞外病原体起到保护作用,对自身抗原的特异性又可导致炎症和自身免疫性疾病发生。

一、Th17⁺ T 细胞生物学特性

T 淋巴细胞是慢性阻塞性肺疾病(COPD)炎症细胞的主要组成成分,T 淋巴细胞的前体来源于骨髓,但集中在胸腺内发育,这些发育着的 T 淋巴细胞接收一种被 Notch1 转换的信号(最可能来自于胸腺的间质细胞)而分化成为幼稚 T 淋巴细胞,由于识别的抗原肽不同分化为 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞,两种细胞的功能各不相同,CD4⁺ T 细胞识别外源性抗原肽,活化后分化的效应细胞主要为 Th 细胞,而 CD8⁺ T 细胞识别内源性抗原肽,活化后分化的效应细胞为 Tc 细胞。初始的 CD4⁺ T 淋巴细胞在 IL-12 及 IFN- γ 的诱导下分化为 Th1 细胞,分泌 IL-2、INF- γ 、TNF 等,主要参与细胞免疫应答,在 IL-4 的诱导下分化为 Th-2 细胞,分泌 IL-4、IL-5、IL-10、IL-13 等,能够促进 B 细胞的增殖、分化和抗体的生成,在 TGF- β 单独诱导下分化为 Treg 细胞,参与免疫调节,在 TGF- β 、IL-6 和 IL-23 的共同诱导下分化成为 Th17⁺ T 细胞,分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 及 IL-23A 等,参与某些炎症及自身免疫性疾病的发生。Th17 细胞发育成熟后,细胞的稳态,增殖及 IL-17 的释放主要由 IL-23、IL-21 调节,IL-23 可以激活 JAK-STAT 信号途径,引起 JAK2、Tyk2 的磷酸化,从而促进 STAT3 磷酸化,激活 STAT3 而促进 IL-17 的分泌。IL-17 是一种炎症前因子,其家族成员在自身免疫性疾病、移植免疫反应及炎症中起着重要作用,IL-17 家族包含有六种细胞因子 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F,IL-17A 为家族的主要成员,是活化的 Th17 细胞产生的由 155 个氨基酸组成的同型二聚体,染色体定位于 6p12,IL-17F 与 IL-17A 最相近,有 50% 的同源性,而且其编码基因定位于染色体的同一段,而 IL-17B ~ 17E 与 IL-17A 同源性相对较差,只有 16% ~ 30% 的同源性,而且定位在不同的染色体上。IL-17 家族成员以同源二聚体或异源二聚体的形式行使功能^[1]。IL-17 受体家族有五个成员组成:IL-17R A ~ E,所有成员都是一型单次跨膜蛋白,具有保守结构基序。IL-17 也是一种促炎细胞因子,调节招募到发炎组织的炎症细胞,包括中性粒细胞和巨噬细胞分泌的趋化因子 CXCL8 和 CCL20 等,影响表达 IL-17 受体的实质细胞,包括巨噬细胞及树突细胞,其介导的信号肽诱导靶细胞产生多种炎症介质,例如 TNF- α 和 IL-6^[2]。Th17⁺ T 细胞活化过程是错综复杂的,参与其中的细胞因子很多,国外学者虽然在这方面已进行了大量的研究,但活化的具体过程仍然不是完全清楚。Maneechotesuwan

等^[3]通过对不同严重程度(GOLD 指南分级)的 COPD 患者,吸烟及非吸烟健康人的痰上清液,经过高效液相色谱法及 ELISA 法分析后得出:COPD 患者吡啶胺 2,3-二氧化酶(IDO)的活化存在逆行退化,IL-10 及 IL-17A 平衡颠倒,进而导致气道慢性嗜中性炎症的发生。研究发现^[4],T-bet 与转录蛋白 Runx1 相互作用后阻碍了 Runx1 介导的 Rorc 的转录,进而抑制了 Th17⁺ T 细胞的分化。相关研究表明^[5],Notch 信号肽在 Th17⁺ T 细胞的产生及分化的多个阶段起着重要作用,Notch1 在体外极化的 Th17⁺ T 细胞内具有活性,而阻断 Notch 信号肽后 Th17⁺ T 细胞相关细胞因子的生成也受阻。

二、Th17⁺ T 细胞与吸烟的相关性

吸烟能够直接导致固有免疫系统发生改变,而改变后的免疫系统使肺组织发生显著的慢性炎症变化,吸烟能够增加大量促炎性细胞因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 GM-CSF 的增殖,降低抗炎性细胞因子 IL-10 的水平,吸烟通过多种机制导致 IgE 浓度升高及特异反应性疾病的发生^[6]。Chen 等^[7]通过研究得出,烟草烟雾是 Th17⁺ T 细胞的一种有效的佐剂并且 IL-17RA 是导致组织气肿发生的必要趋化因子。Harrison 等^[8]通过研究长期暴露于烟雾中而导致肺气肿的大鼠模型,经过流式细胞检测分析这些大鼠的肺泡灌洗液发现,CD4⁺ T 和 CD8⁺ T 淋巴细胞均有增加,主要分化成为 Th1、Th2 或 Th17⁺ T 淋巴细胞,进一步研究 Th17⁺ T 细胞亚群发现,Th17⁺ T 细胞效应器表型的大部分细胞表达趋化因子受体 CCR6。这一研究表明,长时间暴露在烟草烟雾中 T 淋巴细胞亚群异常分化最终导致肺部炎症的发生。最近研究发现 $\alpha 7$ 烟酰乙酰胆碱受体(nAChR)是一种表达在 T 淋巴细胞和巨噬细胞表面的抗炎症靶点,CD4⁺ T 淋巴细胞表面的 $\alpha 7$ nAChR 通过免疫激活而起到正向调节作用,烟草中的尼古丁减少 T 淋巴细胞的增殖,进而影响 Th1 细胞因子(TNF-A 和 IFN- γ)和 Th17⁺ T 细胞因子(IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22)的产生,进一步暗示了如果我们能找到 $\alpha 7$ nAChR 激动剂,那么在 COPD 的治疗上会起到重要作用^[9]。

三、COPD 与吸烟的相关性

COPD 是一种气道的炎症紊乱性疾病,主要以对有害环境刺激物产生异常的持续性炎症应答为特征,表现为气道阻塞的不完全可逆性,其病理生理特点为肺实质的破坏、中央气道、外周气道的炎症,烟草烟雾已经确立为 COPD 的主要病因因素^[10-11]。吸入的烟草烟雾能够激活肺上皮细胞、巨噬细胞释放趋化因子,使炎症细胞到达肺部组织,中性白细胞在 COPD 患者的痰液,支气管肺泡灌洗液及气道平滑肌细胞聚集,通过产生中性白细胞弹性蛋白酶及活性氧,正向调节黏蛋白表达而刺激黏液分泌。呼吸道黏膜上皮是有效的自我保护屏障及固有免疫系统,受外界刺激后产生非特异性免疫应答,而烟草烟雾能够严重损害呼吸道黏膜上皮,导致气道自我保护屏障的破坏,造成气道的慢性炎症,最终发展成为 COPD^[12]。香烟的烟雾能够直接或间接刺激或濒死细胞释放损害分子,通过触发模式识别受体而激活固有免疫细胞如上皮细胞和巨噬细胞^[13]。吸烟造成的 COPD

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.12.134

基金项目:哈尔滨市科技攻关项目(2008AA3BS098)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第一医院呼吸内科一病房

通讯作者:霍建民,Email:13804540141@163.com

患者气道炎症性的改变,即使患者戒烟后,这种炎症仍然持续存在,而这种持续存在的炎症可能与嗜酸性粒细胞,淋巴细胞及巨噬细胞的募集反应有关,Rutgers等^[14]通过对戒烟的稳定期COPD患者及不吸烟健康人的痰液、支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)及肺活组织进行研究,发现戒烟的COPD患者痰液中中性粒细胞及嗜酸性细胞比例, BALF中嗜酸性细胞及痰液中嗜酸性细胞阳离子蛋白(eosinophilic cationic protein, ECP)的浓聚物明显增高。吸烟也能诱导肺内内质网相关凋亡基因Caspase-12表达增加,促进COPD的发生与发展,甘桂香等^[15]将40只成年雄性Wistar大鼠随机分为对照组、吸烟2个月组、吸烟4个月组及戒烟1个月组,采用单纯被动吸烟法复制大鼠COPD模型,通过反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测肺内Caspase-12 mRNA的表达,免疫组化、Western blot检测其蛋白表达,荧光酶法检测其活性,得出:与对照组比较,Caspase-12表达及活性在吸烟2个月大鼠模型中升高($P < 0.05$),在吸烟4个月大鼠中明显升高($P < 0.05$),在戒烟1个月组较吸烟4个月组稍下降但无显著差异($P > 0.05$)。烟草烟雾可以使吸烟者的肺部血管发生重塑,张建全等^[16]通过电镜下观察不吸烟肺功能正常者、吸烟肺功能正常者和吸烟COPD患者肺小动脉的超微结构发现:与不吸烟肺功能正常者相比,吸烟肺功能正常者和吸烟COPD患者肺腺泡动脉肌型动脉比例增加,肌型动脉内膜面积百分比增大,管腔面积百分比变小,吸烟肺功能正常者肺小动脉内皮细胞表面凹凸不平,血管基底膜增厚,平滑肌细胞外见胶原纤维增生,吸烟COPD患者肺小动脉结构层次紊乱,内皮细胞变性,内膜明显增厚,平滑肌呈合成表型,胶原纤维增生。吸烟通过产生活性氧(ROS),引起炎症趋化因子CCL3及CXCL2的释放,在一项混合淋巴细胞反应分析的研究中,我们得出吸烟者的DCs能够通过CCL3诱导CD8⁺T淋巴细胞增殖,相反,CD4⁺T淋巴细胞的增殖被抑制,但通过何种机制尚不明确^[17]。

四、Th17⁺T细胞与COPD的相关性

在我国,40岁以上人群COPD的发病率为8.2%,10年死亡率达50%,估计全国每年死亡约100万人,居我国各种死亡原因的第三位,关于COPD的发生机制目前研究很多,例如烟尘、慢性炎症、细胞衰老、细胞凋亡,免疫系统紊乱等。虽然吸入有害的颗粒或气体后刺激机体产生炎症应答调节导致COPD发生已被普遍接受,但对于疾病确切的机制尚未完全弄清楚,现认为疾病的发展与来自于淋巴滤泡的固有免疫及获得性免疫的炎症细胞的渗入有关,这些炎症细胞释放多种细胞因子,通过调节炎症细胞的功能来实现其作用,相互影响,形成复杂的炎症细胞、细胞因子网络系统,从而调节COPD的气道炎症反应。适量的细胞因子及炎性细胞浸润是集体的防御机制,参与修复效应,过量的细胞浸润及炎性介质将引起组织病理损伤。Th17⁺T细胞亚群是一种新的活化的CD4⁺T淋巴细胞亚群,在免疫调节方面起着重要的作用,该细胞在TGF- β 和IL-6、IL-23的共同诱导下产生,与其分泌的多种细胞因子(IL-17等)共同参与COPD的发生。国内外学者在这些方面的研究很多,Paats等^[18]设计了一项随机对照研究,通过流式细胞术对30例稳定期的COPD患者及10例从未吸烟的健康人的外周血中IFN- γ 、IL-4、TNF- α 、IL-17A、IL-17F、IL-22进行测定,结果表明,弥散功能严重下降的COPD患者外周血中的IL-17A⁺CD4⁺T细胞降低。但后续多项研究表明相反结果,Meng等^[19]通过对40只雄性大鼠进行随机对照实验:将40只大鼠随机分成4组,第一组接触烟雾12周,第二组接触24周,第三组为一组对照,第四组为二组对照($n = 10$)。通过

ELISA法对大鼠血清及BALF中的IL-17及IL-6水平测定,流式细胞术分析大鼠外周血及BALF中CD4⁺IL-17⁺T细胞及CD4⁺Foxp3⁺Treg细胞比例发现:一组、二组较对照组相比,无论是外周血还是BALF中的IL-17均有明显增高。DiStefano等^[20]通过对40例受试者(吸烟肺功正常者,从未吸烟者,中度COPD患者,重度COPD患者)Th17⁺T细胞及其相关细胞因子关联性进行研究,得出在中、重度COPD患者支气管黏膜下层的免疫反应细胞中IL-17A明显增加,IL-22及IL-23在支气管内皮及黏膜下层均明显增加。这些研究说明Th17⁺T细胞及其分泌的细胞因子参与COPD的发生,而且在疾病的进行过程中起到重要的作用,但是否与疾病的严重程度存在一致性仍然有一定争议。

五、结语与展望

COPD的特征是持续存在的气流受限,气流受限呈进行性发展,伴有气道和肺对有害颗粒或气体所致慢性炎症反应的增加,给全球110亿烟民的健康带来严重的威胁。目前虽然对于COPD发病机制有很多研究,但研究成果仍然不是很成熟,需要我们进一步探索。而对于该疾病的治疗,是现医疗工作者的又一大难题,达到完全治愈是不可能的,只能做到缓解症状及改善预后,首选方案为戒烟,其次可以通过提高自身免疫力而减少疾病发生频率,尽量使肺功能维持在一个相对恒定的水平,随着年龄的增长,人体的肺功能呈现螺旋式下降的趋势,而吸烟人群的肺功能较比正常人更差,只有我们避免危险因素,一定程度上提高自身抵御疾病的能力,才会尽可能的延缓COPD的发生与发展。

参 考 文 献

- [1] Chang SH, Dong C. IL-17F: regulation, signaling and function in inflammation. *Cytokine*, 2009, 46: 7-11.
- [2] Hong SC, Lee SH. Role of Th17 cell and autoimmunity in chronic obstructive pulmonary disease. *Immune Network*, 2010, 10: 109-114.
- [3] Maneechotesuwan K, Kasetsinsombat K, Wongkajornsilp A, et al. Decreased indoleamine 2,3-dioxygenase activity and IL-10/IL-17A ratio in patients with COPD. *Thorax*, 2013, 68: 330-337.
- [4] Taylor JD. COPD and the response of the lung to tobacco smoke exposure. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23: 376-383.
- [5] Keerthivasan S, Suleiman R, Lawlor R, et al. Notch signaling regulates mouse and human Th17 differentiation. *J Immunol*, 2011, 187: 692-701.
- [6] Armon Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun*, 2010, 34: J258-J265.
- [7] Chen K, Pociask DA, McAleer JP, et al. IL-17RA is required for CCL2 expression, macrophage recruitment, and emphysema in response to cigarette smoke. *PLoS One*, 2011, 6: e20333.
- [8] Harrison OJ, Foley J, Bolognese BJ, et al. Airway infiltration of CD4⁺CCR6⁺Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement. *Immunology Lett*, 2008, 121: 13-21.
- [9] Nizri E, Irony-Tur-Sinai M, Lory O, et al. Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol*, 2009, 183: 6681-6688.
- [10] Lane N, Robins R, Corne J, et al. Regulation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of regulatory T-cells and Th17 cells. *Clin Sci (Lond)*, 2010, 119: 75-86.
- [11] Cornwell WD, Kim V, Song C, et al. Pathogenesis of inflammation and repair in advanced COPD. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31: 257-266.
- [12] Tsoumakidou M, Tsiligianni I, Tzanakis N. Mechanisms of altered cell

- immunity and cytotoxicity in COPD. *Current Drug Targets*, 2011, 12: 450-459.
- [13] Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*, 2011, 378: 1015-1026.
- [14] Rutgers SR, Postma DS, Ten Hacken NH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax*, 2000, 55: 12-18.
- [15] 甘桂香, 胡瑞成, 戴爱国, 等. 吸烟慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织内质网相关凋亡基因 Caspase-12 的表达. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 10: 33-37.
- [16] 张建全, 陈珣珣, 梁毅, 等. 吸烟肺功能正常者及吸烟 COPD 患者肺小动脉超微结构的研究. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2010, 9: 465-470.
- [17] Mortaz E, Kraneveld AD, Smit JJ, et al. Effect of cigarette smoke extract on dendritic cells and their impact on T-cell proliferation. *PLoS One*, 2009, 4: e4946.
- [18] Paats MS, Bergen IM, Hoogsteden HC, et al. Systemic CD4⁺ and CD8⁺ T-cell cytokine profiles correlate with GOLD stage in stable COPD. *Eur Respir J*, 2012, 40: 330-337.
- [19] Meng JJ, Zhong XN, Bai J, et al. Changes of CD(4)(+) Foxp3(+) regulatory T cells and CD(4)(+) IL-17(+) T cells in cigarette smoke-exposed rats. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2012, 35: 55-60.
- [20] Di Stefano A, Caramori G, Gnemmi I, et al. T helper type 17-related cytokine expression is increased in the bronchial mucosa of stable chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Exp Immunol*, 2009, 157: 316-324.

(收稿日期: 2013-04-12)

(本文编辑: 戚红丹)

马丽, 霍建民. Th17⁺ T 细胞、吸烟与慢性阻塞性肺疾病的相关性研究进展[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(12): 5561-5563.

