

T 淋巴细胞及细胞因子与变应性鼻炎发病机制的关系

李鸣婧 张晓阳

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR), 即过敏性鼻炎, 是机体接触变应原后主要由 IgE 介导的鼻黏膜非感染性炎症性疾病^[1]。AR 的病因非常复杂, 主要涉及过敏原 (首先为吸入物, 其次是食入物, 尘螨、花粉最为常见); 遗传因素 (患者体内产生 IgE 抗体的能力高于正常人, 家庭成员多有哮喘、荨麻疹或药物过敏史); 环境因素 (潮湿、冷热变化、阳光刺激、大气污染等); 饮食营养因素 (缺乏维生素、抗氧化活性食物减少、多价不饱和和脂肪酸摄入不平衡) 等^[2]。

变应性鼻炎属于 I 型变态反应, 其发病过程可概括为致敏、发敏、效应 3 个阶段。当机体初次接触变应原, 致使体内 Th2 细胞致敏, 辅助体液免疫应答, 产生特异性 IgE 类抗体, 这类抗体对同种细胞有高度亲和力, 能与血液中高表达 IgE Fc I 型受体的嗜碱性粒细胞、结缔组织中的肥大细胞和活化的嗜酸性粒细胞相结合, 使机体处于致敏状态。当机体再次接触此类变应原后, 变应原与 IgE 致敏的嗜碱性粒细胞和肥大细胞表面结合, 靶细胞通过表面 IgE 桥联启动机制而被激活, 引起一系列酶促反应, 此为发敏阶段。致敏细胞在酶促反应过程中, 会释放一系列生物活性物质, 如组胺、白三烯、过敏性嗜酸性粒细胞趋化因子、前列腺素、激肽释放酶和缓激肽等, 这些介质作用于效应组织可引起平滑肌收缩、腺体分泌增加、小血管扩张、毛细血管通透性增高、嗜酸性粒细胞增多和浸润等, 发生相应的临床症状, 即为效应阶段, 从而引起鼻痒、喷嚏、流清涕、鼻塞等临床症状^[3]。

AR 病理过程中涉及多种免疫活性细胞和组织细胞, 如抗原呈递细胞 (树突细胞、巨噬细胞)、淋巴细胞 (主要是 T 淋巴细胞)、效应细胞 (肥大细胞、嗜酸性粒细胞) 等, 这些细胞可以合成或释放多种细胞因子与炎症介质。目前 AR 具体的发病机制尚未完全明确, T 淋巴细胞和细胞因子是近些年研究的主要

着眼点。

一、辅助性 T 细胞 (Th1/Th2) 与 AR

1986 年 Mosmann 等^[4]发现小鼠 CD4⁺ T 细胞按细胞因子产生的模式和生物功能可分为两种不同的亚群, 分别为 1 型辅助性 T 细胞 (type 1 helper T cells, Th1 细胞) 和 2 型辅助性 T 细胞 (type 2 helper T cells, Th2 细胞)。随后的研究发现, 人类 Th 细胞也存在类似的 Th1 与 Th2 细胞分类。Th1 产生的细胞因子主要介导细胞免疫, Th2 产生的细胞因子主要介导体液免疫, Th1 和 Th2 细胞通过所分泌的细胞因子共同调节机体的免疫应答过程, 二者相互抑制, 相互调节, 保持动态平衡状态, 形成复杂的网络体系, 参与维持机体的正常功能^[5]。

Th1 细胞主要分泌白细胞介素 2 (interleukin - 2, IL - 2)、干扰素 - γ (interferon - γ , IFN - γ) 和肿瘤坏死因子 β (tumor necrosis factor - β , TNF - β) 等。其中 IFN - γ 是其特征因子, 主要活化巨噬细胞, 介导与细胞毒和局部炎症反应有关的免疫应答, 主要参与细胞免疫反应, 并且能抑制 Th2 细胞的增殖^[6]。IL - 2 主要的生物活性是促进 T 淋巴细胞和 NK 细胞的增殖, 促进 B 细胞分化和抗体生成, 体内 IL - 2 产生或表达异常与临床变应性疾病有密切关系^[7]; TNF - β 可与 IL - 2 共同作用于 B 细胞来抑制 IgE 生成。微生物是 Th1 免疫反应的主要刺激因素, 巨噬细胞吞噬微生物后分泌 IL - 12, 诱导 Th1 细胞和自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 分泌 IFN - γ 。

Th2 细胞主要分泌 IL - 4、IL - 5、IL - 6、IL - 8、IL - 9、IL - 13 与粒细胞集落刺激生物因子 (GM - CSF) 等细胞因子。其中 IL - 4 是其特征因子, 对启动 B 淋巴细胞合成 IgE 起关键作用, 从而促进体液免疫^[8]。IL - 5 主要刺激嗜酸性粒细胞的发育、活化、浸润, 延长其存活时间^[9]。IL - 6 不但对调节 IgE 免疫应答具有重要作用, 还可以上调黏附分子的表达, 参与多种白细胞黏附与聚集, 从而加强炎症反应^[10]。IL - 8 是 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞的趋化因子, 可趋化免疫炎症细胞在呼吸道内的聚集, 对特异和非特异的免疫

基金项目: 首都医学发展科研基金资助项目 (SF - 2009 - III - 28)

作者单位: 100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院

通讯作者: 张晓阳, 电子信箱: lizheyu61@sina.com

反应细胞具有强烈的趋化作用^[11]。IL-9 能促进嗜酸性粒细胞的浸润,并加强 Th2 细胞反应^[12]。IL-13 是诱导和激动 IgE 合成的细胞因子,有促进 IgE 合成的作用,并且介导体液免疫应答,直接影响 AR 的发生、发展和转归^[13]。

Th2 型细胞的一个重要作用机制是生成 IgE 和形成以 IgE 为基础的嗜酸性粒细胞与肥大细胞介导的免疫反应,Th2 细胞因子在气道变态反应疾病的免疫病因学中起着重要的作用。在健康人群中,Th1/Th2 细胞间的比例保持着一种动态平衡,当机体受到异常抗原刺激时,这种平衡被破坏,Th2 类细胞因子会过度表达,使 Th1 类细胞功能受到抑制,Th1 类细胞因子减少,进而细胞免疫反应减弱,即可引起异常的免疫应答,从而导致变应性鼻炎等过敏性疾病的发生。

目前研究发现,原始 T 细胞分化成 Th1 细胞或 Th2 细胞过程受到许多因素的调控,抗原刺激机体时 Th 细胞所处局部微环境中旁分泌和自分泌的细胞因子种类和含量是影响 Th 细胞分化的关键因素。首先,Th1 和 Th2 细胞免疫反应间存在着制衡机制,即 Th1 细胞因子可下调 Th2 细胞,反之亦然^[14]。白细胞介素 12(interleukin-12, IL-12)由吞噬细胞及抗原呈递细胞产生,是 Th1 细胞的调节因子,可直接抑制 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-10 等的生成和促进 Th1 型细胞因子 IL-2 的生成,明显刺激外周血淋巴细胞、T 细胞、NK 细胞分泌 IFN- γ ,并促进抗原特异性 T 细胞的增殖,以及促进 Th 向 Th1 细胞分化^[15]。姚俊等发现 AR 患者其 IL-12 和 IFN- γ 的含量较对照组显著降低,表明 AR 的病理过程与 IL-12 和 IFN- γ 的表达下调有关,并证实了 Th 细胞分化偏移、Th2 功能亢进是导致变应性鼻炎的重要原因。总之,IL-2、IL-12、IFN- γ 等促进 Th 细胞向 Th1 细胞分化,并抑制 Th2 细胞分化增殖;而 IL-4、IL-5、IL-6 对 Th2 细胞极化有重要的诱导作用,同样也抑制 Th1 细胞增殖。其中参与 Th 细胞分化的多种细胞因子中,IL-12 和 IL-4 对 Th 细胞分化起关键性的调节作用。

综上所述,可以看出,Th1/Th2 细胞既可以分泌这些有不同作用的细胞因子,又可以因某些细胞因子而互相转化。有研究发现变应性鼻炎患者经鼻和舌下特异性免疫治疗(SIT)后,血清中 Th2 类细胞活性受抑制,IL-4 与 IL-8 分泌减少,进而 IgE 的产生和鼻局部 EOS 的浸润降低,并且同时刺激了 Th1 细胞分泌 IL-2 及 IFN- γ ,证明了 SIT 能改善和纠正 Th1/Th2

细胞失衡状态,进而表明调节 Th1/Th2 细胞比例是治疗过敏性疾病的一种有效途径^[11]。

二、调节性 T 细胞与 AR

调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是一种抑制性 T 细胞,可以协助抑制自身反应性 T 细胞和外周树突状细胞,在早期的活化阶段即可阻止向 Th2 的分化阶段转变,限制了针对抗原的气道变应性炎症反应和过多的 Th2 反应。

有一类 Treg 细胞即 CD4⁺CD25⁺Treg 是当前研究的热点,它是调节性细胞的典型代表,CD4⁺CD25⁺Treg 对 Th2 细胞所介导的呼吸道变应性炎症发挥强大的抑制作用。CD4⁺CD25⁺Treg 通过调节 Th1/Th2 平衡,抑制抗原引起 Th2 细胞的分化而强化 Th1 细胞的活性,从而达到抑制变应性疾病的发生。Foxp3 是表达于 CD4⁺CD25⁺Treg 的特殊标志,决定了这类 Treg 的水平和功能。许多新近研究已经检测出了 Foxp3 和 CD4⁺CD25⁺Treg 在 AR 中的作用,大部分认为特异体质的患者 Foxp3 和 CD4⁺CD25⁺Treg 减少。马靖等通过实验对比,小鼠 AR 模型组中 Foxp3 阳性细胞数明显下降,Treg 水平降低,不能有效抑制鼻 Th2 细胞反应,提示 Treg 的减少可能是 AR 发生的原因之一。

三、Th17 细胞与 AR

在变应性鼻炎发病机制中,虽然 Th1/Th2 细胞因子失衡学说得到了普遍认可,但是对于发病中各个环节的解释,仍有不足。初始的 CD4⁺T 细胞即 T 辅助性细胞(Th)激活后,分化成不同谱系的效应性 Th 亚群,每个亚群分泌独特的细胞因子及产生不同的生物学功能。随着分子生物学等前沿技术的发展,一种新的 CD4⁺T 细胞亚群被发现,它与 Th1 和 Th2 细胞的功能不同,被称为 Th17 细胞,在介导炎性反应、自身免疫性疾病等发挥重要的作用。

Th17 细胞产生 IL-17、IL-17F 以及 IL-22 等多种细胞因子,Th17 细胞通过趋化因子把先天性免疫和适应性免疫联系起来,在清除特定病原体和诱导免疫组织炎症中发挥重要作用。IL-17 是其最重要的效应因子,是一种强大的前炎症细胞因子,其受体在体内广泛表达,,刺激多种细胞产生 IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子(GM-CSF)等大量细胞、趋化因子产生协同炎症反应导致组织器官的炎性损伤。杨继芳等发现 AR 患者中 Th17 细胞有明显的表达,测定 IL-17 水平也明显增高,从而证实了 Th17 细胞及其细胞因子 IL-17 在变应性鼻炎的发病过程及临床治疗中有重要的作用。巴罗等发现 AR 患者鼻黏

膜下嗜酸性粒细胞为主的炎性细胞及部分腺体内有 IL-17 表达,并推断在变应性鼻炎发病中 IL-17 亦有趋化嗜酸性粒细胞的作用。

Th17 细胞与 Treg 细胞是两种作用相反的细胞。Treg 细胞在抑制组织炎症反应和平衡自身免疫耐受中发挥着重要作用,而 Th17 细胞在炎症过程中是高致病性的。促使 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞和 Treg 细胞的重要细胞因子为 TGF- β :在 TGF- β 单独作用下,活化的初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Treg 细胞,而在 TGF- β 和 IL-6 共同作用下,活化的初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞。

综上所述,Th1 和 Th2 细胞的相互制约,Treg 细胞对 Th1/Th2 细胞的调控,Th1 和 Th2 细胞因子对 Th17 的影响等,这些 T 淋巴细胞及其细胞因子之间的相互作用,使机体处于一种复杂而平衡的状态。而变应性鼻炎的发病过程,主要涉及了 T 淋巴细胞与细胞因子间作用的失衡。

目前治疗 AR 的药物主要是通过抑制不同途径介导释放的组胺、白三烯等炎症介质和抗组胺 H1 受体拮抗作用达到缓解症状的作用目的,主要作用在效应阶段,对致敏及发敏机制无影响。因此,对于暂时缓解症状有明显的疗效,但是远期疗效明显不足,难以避免病情反复发作。从临床需求来看,研发能够作用于致敏及发敏阶段的治疗药物,才是可能治愈此类疾病的希望所在。从现有的研究可以看出,Th1/Th2 失衡仍在 AR 发病机制方面占主导地位,近年来医学界对变应性鼻炎的细胞分子关注度明显提高,希望通过更多的实验研究发现影响发病的关键环节,进一步探讨 Th1/Th2 失衡、调节性 T 细胞和 Th17 细胞机制及其相互关联因素和细胞因子调节网络等,Th17 和 Treg 细胞对 Th1/Th2 的调节作用,特别是 Treg 细胞协助抑制自身反应性 T 细胞(特别是 Th2)和外周树突状细胞的作用,显示出它可能在抑制抗原呈递和

Th2 所介导的呼吸道变应性炎症方面具有一定的前景,可能成为今后干预治疗的新靶点。

参考文献

- 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组.变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009 年,武夷山)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44(12):977-978
- 韩德民.变应性鼻炎临床诊疗手册[M].北京:人民卫生出版社,2007:14-20
- 陈灏珠.实用内科学[M].12 版,北京:人民卫生出版社,2007:73
- Mosmann TR,Cherwinski H,Bond MW,*et al.* Two types of murine helper T cell clone I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J].J Immunol,1986,136:2348
- 张明,赵利敏. Th2 细胞的极化[J]. 山东大学基础医学院学报,2003,17(6):369-371
- 潘刚强,袁岳沙. Th1/Th2 细胞因子在过敏性鼻炎患者表达水平研究[J]. 检验医学与临床,2010,7(22):2472-2473
- 刘学兵,刘刚. 变应性鼻炎与细胞因子免疫研究[J]. 天津医药,2006,34(2):140-142
- 余晔,罗鸿,柯赛雄. 变应性鼻炎患者白细胞介素 4、5 水平与 IgE 的相关性研究[J]. 中国误诊学杂志,2005,5(17):3284-3285
- Chen YS,Arab SF,Westhofen M,*et al.* Expression of interleukin-5, interleukin-8 and interleukin-10 mRNA in the osteomeatal complex in nasal polyposis[J]. Am J Rhinol,2005,19(2):117-123
- 董震,王光荣. 鼻科学基础与临床[M]. 人民军医出版社,2006:319-326
- 肖才文,李汉琳,等. 特异性脱敏治疗对变应性鼻炎血中 Th1/Th2 细胞比例调节的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,24(20):924-927
- Nouri-Aria KT,Pilette C,Jacobson MR,*et al.* IL-9 and c-Kit + mast cells in allergic rhinitis during seasonal allergen exposure: effect of immunotherapy[J]. Allergy Clin Immunol,2005,116(1):73-79
- 吕跃山,陈英利,张霞,等. 变应性鼻炎患者 IL-13、IFN- γ 与 IgE 的相关性[J]. 实用医学杂志,2007,23(17):2688-2689
- 王莉,吴玉章. Th1/Th2 极化:多因素的参与和调控[J]. 上海免疫学杂志,2001,21(6):376-378
- 彭华,汪建. 白介素-12 与变应性鼻炎的研究进展[J]. 实用医学杂志,2009,25(1):158-159 (收稿:2011-05-24) (修回:2011-07-22)

(接第 190 页)

学的发展。男科学的成立和发展历程只不过 30 年,许多医务工作者还不了解或认识不足,致使基层医院无法开展男科病诊疗工作,故男科学的国家级、省级继续医学教育项目的延伸和在全国基层医院普及显得尤为重要,而且刻不容缓,对基层医务人员培训至关重要。通过在基层医院巡回举办男科学相关学习班、培训班,既能普及男科学相关知识,又可对基层医务人员男科学研究和提高起着积极影响,对一些男科

病、不育症诊疗和疑难问题的临床处理有重要指导作用,从而加速男科学的全面发展。

参考文献

- 陈栋,周伟雄. 临床男科学[M]. 北京:科学技术文献出版社,2002:261
- 陈恕仁,陈栋. 性医学知识解答[M]. 广州:暨南大学出版社,2002:68-78
- 李玉林. 病理学[M]. 6 版,北京:人民卫生出版社:46-48
- 世界卫生组织. 人类精液检查与处理实验室手册[S]. 5 版,北京:人民卫生出版社,2011:115-119 (收稿:2011-07-12) (修回:2011-09-06)