

# DCs、Th17 及 Treg 在 COPD 发病机制中作用的研究进展

张兰英 陈 杰 欧阳瑶

**摘 要** COPD 可能为一种自身免疫性疾病,其发病可能与自身免疫系统的调节紊乱有关,树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前已知功能最强且唯一可激活初始 T 细胞的抗原递呈细胞,研究表明 DCs 作为一种抗原递呈细胞直接参与了 COPD 的慢性炎症过程。辅助性 T 细胞 17 和调节性 T 细胞是  $CD4^+$  T 细胞的两个亚群,两者在分化和功能上相互拮抗,该平衡的维持对于维持机体免疫环境发挥重要作用,其失衡可引起全身或局部异常免疫反应。本文就 DCs、Treg 及 Th17 在 COPD 发病机制中作用的研究进展进行阐述。

**关键词** 树突状细胞 辅助性 T 细胞 17 调节性 T 细胞 COPD 发病机制 研究进展

**中图分类号** R563.9 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.07.006

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以气流受限不完全可逆为特征的气道和肺部疾病,但其发病机制仍未明确。近年来研究表明,COPD 患者戒烟后肺内炎症反应继续进展,巨噬细胞、中性粒细胞、 $CD4^+$  T、 $CD8^+$  T 淋巴细胞等仍不断在局部浸润,说明 COPD 可能为一种自身免疫性疾病,其发病可能与自身免疫系统的调节紊乱有关<sup>[1]</sup>。T 细胞需要抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APCs)将抗原信息递呈并激活初始 T 细胞,树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前已知功能最强且唯一可激活初始 T 细胞的抗原递呈细胞,在启动、调控及维持特异性免疫应答中发挥不可替代的作用。越来越多研究表明,DCs 作为一种抗原递呈细胞直接参与了 COPD 的慢性炎症过程。而 T 淋巴细胞在 COPD 发生、发展中也发挥重要作用<sup>[2]</sup>。辅助性 T 细胞 17(T helper 17 cells, Th17)和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)是  $CD4^+$  T 细胞的两个亚群,两者在分化和功能上相互拮抗,该平衡的维持对于维持机体免疫环境发挥重要作用,其失衡可引起全身或局部异常免疫反应。

## 一、DC 细胞在 COPD 中的作用

DCs 是目前已知功能最强且唯一可激活初始 T 细胞的抗原递呈细胞,来源于多能造血干细胞,广泛

分布于除脑组织外的全身多处组织,在免疫耐受、抗感染及肿瘤免疫等方面发挥重要作用。近年来大量研究表明 DCs 在 COPD 的发生、发展中可能发挥了重要作用。在 COPD 小鼠模型中,烟熏使小鼠支气管肺泡灌洗液中 DCs 数量增多,表明 DCs 参与了此疾病<sup>[3]</sup>。Ingel 等<sup>[4]</sup>首次证明了 DCs 在 COPD 患者诱导痰及肺组织中表达增多,且 DCs 在 COPD 患者小气道浸润的数量与疾病的严重程度呈正比,表明 DCs 参与慢性气道炎症过程并导致 COPD。也有不一致的研究结果,Robbins 等<sup>[5]</sup>发现在烟熏所致的 COPD 模型中发现 DCs 数量明显减少。Galgani 等<sup>[6]</sup>发现 COPD 患者外周血中 DCs 较健康组减少。以上不一致的结果可能与所选择的 DCs 细胞表面标志物不同且各标志物分别表达于不同成熟程度的 DCs 有关。近年来, Su 等<sup>[7]</sup>研究表明吸烟 COPD 患者 DCs 总量及未成熟 DCs 表达增多,且 DCs 成熟可能受抑制。说明吸烟损害 DCs 正常成熟过程,随后改变或抑制其正常功能,及其与初始 T 淋巴细胞的相互作用。Liao 等<sup>[8]</sup>也得出类似结果,COPD 患者中成熟 DCs 减少,而未成熟 DCs 增多,COPD 与小气道中成熟 DCs 表达减少有关。这些研究结果均证明了 DCs 作为一种抗原递呈细胞直接参与了 COPD 的慢性炎症过程。

## 二、Treg 与 COPD 的关系

Treg 细胞是一群具有抑制功能的 T 细胞亚群,抑制效应性 T 细胞的增殖、激活及 B 细胞产生免疫球蛋白,叉头状转录因子 3(fork-head transcription factor p3, Foxp3)是其特异性转录因子。大量研究表明

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81460008)

作者单位:563000 贵州,遵义医学院附属医院呼吸一科

通讯作者:欧阳瑶,主任医师,教授,硕士生导师,电子信箱:ouyan-

gyao116@sohu.com

Treg 细胞在维持自身免疫耐受中起着关键作用,为机体避免过激的免疫反应提供必要的保护。Treg 细胞生成减少或功能缺陷将导致自身免疫性疾病<sup>[9]</sup>。在 COPD 中,Treg 细胞通过细胞因子作用或招募嗜中性粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞(APCs)而产生大量抗炎性细胞因子。Treg 细胞可能参与 COPD 的发病及急性加重过程,可间接反映气道和肺对有害气体或颗粒等所致的炎症反映程度,同时也与患者的免疫功能紊乱有关。从 Treg 细胞的功能上推测,COPD 患者体内 Treg 细胞应该是减少的。有研究表明肺气肿及 COPD 患者较正常组 Treg 细胞数目减少<sup>[10]</sup>。且非吸烟 COPD 者较吸烟 COPD 者 Treg 细胞减少<sup>[11]</sup>。相反,Luey 等<sup>[12]</sup>发现长期烟熏可增加气道中 Treg 细胞数目。又有研究者发现,与吸烟者及非吸烟者相比,COPD 患者小气道中 Foxp3 表达减少而大气道中 Foxp3 表达增加<sup>[13]</sup>。另一项研究表明 COPD 患者气管组织及淋巴滤泡中 Treg 细胞数目增加<sup>[14]</sup>。在吸烟者及 COPD 患者肺组织的不同区域 Foxp3 调节免疫防御的功能需进一步阐明。

### 三、Th17 与 COPD 的关系

Th17 是 CD4<sup>+</sup> 辅助性 T 细胞的一个亚系,通过分泌 IL-17 发挥促炎功能,其特征产生 IL-17A、IL-17F 和 IL-22,这些细胞因子与几种 T 细胞驱动的自身免疫性疾病如类风湿关节炎和多发性硬化有关<sup>[15]</sup>。维甲酸相关孤儿核受体  $\gamma$ t (retinoic acid-related orphan nuclear receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t) 是其特异性转录因子。Th17 通过诱导趋化因子、促炎因子及基质金属蛋白酶等表达,引起组织细胞浸润和组织破坏,可能在 COPD 的肺部炎症中构成了固有免疫与适应性免疫应答的桥梁。Th17 细胞表面特异性表达 TGF- $\beta$ 1 受体、IL-6 受体、IL-23 受体及细胞因子受体(CCR4、CCR6)。慢性烟熏使得小鼠 CCR6<sup>+</sup> Th17 细胞在气道浸润增多,参与肺气肿的形成,而烟熏 6~8 个月后 CCR6 基因敲除小鼠肺气肿程度、炎性细胞浸润明显轻于野生型小鼠,提示 Th17 细胞在烟熏所致的肺气肿免疫应答中起着重要作用<sup>[16]</sup>。IL-17 是一种介导中性粒细胞聚集的前炎性细胞因子,并能促进多种细胞释放炎性因子,与中性粒细胞的增殖、成熟及趋化相关。目前研究大多集中在探讨 Th17 细胞及其相关细胞因子在肺和气道的表达,从而直接或间接提示 Th17 细胞在 COPD 发病中的作用。有研究表明,与正常组相比,COPD 患者支气管黏膜下层 IL-17A 和 IL-17F 表达显著增多,提示

Th17 细胞通过其相关细胞因子参与 COPD 发病过程<sup>[17]</sup>。Vargas-Rojas 等<sup>[18]</sup>发现在 COPD 患者外周血中 Th17 细胞较吸烟者及健康者增多,Th17 细胞与肺功能成负相关,且随着气流受限程度加重而增多。同样,在 COPD 小鼠模型的肺组织中也检测到 IL-17 产物增多。IL-17 依赖的基因产物如 IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子、单核细胞趋化蛋白-1 及中性粒细胞在 COPD 小鼠模型中增多<sup>[19]</sup>。这些研究均表明 Th17 细胞及其细胞因子在 COPD 中起着重要作用。

### 四、Th17 与 Treg 的关系及其在 COPD 的作用

1. Th17 与 Treg 的关系:Th17 和 Treg 平衡对于维持机体免疫环境发挥重要作用,其失衡可引起全身或局部异常免疫反应,从而导致持续感染、免疫性疾病及肿瘤等,两者在分化过程中相互抑制。IL-2 可促进 Treg 生长而抑制 Th17 的产生,缺乏 IL-2 的小鼠,其 Treg 细胞数目减少,Th17 细胞增加,而且这些小鼠发展为多器官炎症性疾病,可通过给予 Treg 细胞阻止。Th17 细胞分化依赖于 TGF- $\beta$ 1、IL-6<sup>[20,21]</sup>。IL-6 在调节 Treg 细胞和 Th17 细胞间的平衡起着重要作用。TGF- $\beta$ 1 和 IL-6 同时存在时可诱导 Th17 细胞,IL-6 不存在时可诱导 Treg 细胞的产生<sup>[22]</sup>。在 COPD 患者血清中,TGF- $\beta$ 1 升高可导致 Th17 细胞增多;在 COPD 患者急性加重期血清和痰液中 IL-6 增加,Th17 细胞数目增加<sup>[23,24]</sup>。此外,Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞通过抑制 T 细胞产生 IFN- $\gamma$  和 IL-2 及分泌 TGF- $\beta$  并在 IL-6 作用下诱导 TH17 细胞生成,表明 Treg 细胞在 IL-6 存在条件下可转化为 Th17<sup>[25]</sup>。

2. Th17、Treg 与 COPD:Treg 细胞通过维持免疫耐受、调节 APCs 及通过抗炎细胞因子发挥免疫抑制作用,相反,Th17 通过产生促炎性细胞因子在慢性炎症性疾病中发挥重要作用。在 COPD 中,机体调控系统不能有效地阻止由吸烟及炎症导致的肺部损害,因此免疫系统倾向于 Th17 诱导的促炎性反应。大量研究表明,Th17 细胞与 Treg 细胞之间良好的平衡是维护免疫稳态的关键,而 Th17/Treg 失衡可能在自身免疫性 COPD 的发病机制中起着关键作用。如前所述,在 COPD 中,Th17 细胞表达应上调而 Treg 细胞应减少。国内外大量研究也证明了这一观点。王华英等的研究表明,在烟熏诱导的 COPD 小鼠模型中,Th17 细胞及 ROR $\gamma$ t 表达增多,而 Treg 细胞及 Foxp3 表达明显下降,从而导致 Th17/Treg 细胞的失衡,这种失衡可能部分是由于血清和肺组织的细胞因子微环境所致。且在急性和稳定期 COPD 中,Th17 细胞、

ROR $\gamma$ t 及 IL-17 增多,而 Treg 细胞、Foxp3 及 IL-10 减少,与疾病严重程度呈正相关,且 Th17/Treg 比率与肺功能呈负相关。Chu 等发现与吸烟者及正常组相比,COPD 患者 Foxp3 表达降低而 ROR $\gamma$ t 表达增多,Foxp3/ROR $\gamma$ t 的比率与 FEV1/预计值%呈正相关,与平均肺泡大小呈负相关,COPD 患者肺泡壁中,Foxp3<sup>+</sup>细胞数减少,而 IL-17<sup>+</sup>细胞增多。

有趣的是,也有一些研究发现 Th17 细胞及 Treg 细胞表达均上调。严青等研究发现,稳定期 COPD 患者外周血中 Th17 和 Treg 细胞表达均增多,但 Th17 细胞增加程度大于 Treg 细胞,表明 Th17 的促炎功能比 Treg 的抗炎功能强,Treg 上调不足,不能有效抑制炎症,导致 Th17/Treg 细胞失衡,气道内炎症持续存在。国外也有类似报道,COPD 患者外周血中 Th17 细胞和 Treg 细胞高于吸烟者及正常组,Th17 细胞与 COPD 肺功能呈负相关,且随着气流受限程度的加重而增多,Treg 细胞增加主要与吸烟相关<sup>[18]</sup>。此外有研究表明,在 COPD 不同阶段,Th17/Treg 细胞失衡也不同,外周血中 Th17 和诱导痰中 IL-17 和 TGF- $\beta$ 1 在急性 COPD 中高于稳定期 COPD 及吸烟组,而 Treg 细胞在急性 COPD 中高于吸烟组低于稳定期 COPD 组,说明 COPD 患者有 Th17/Treg 细胞失衡,急性 COPD 倾向于促炎反应,而稳定期 COPD 倾向于抗炎反应。以上研究显示在 COPD 患者中 Treg 细胞明显升高,但这些细胞可能已失去调节功能,使机体免疫调节功能降低,此时调节功能主要依赖致炎因子与抗炎因子间的平衡。

## 五、展 望

Th17/Treg 失衡可能在自身免疫性疾病 COPD 的发病机制中发挥关键作用,而 DCs 作为一种抗原递呈细胞直接参与了 COPD 的慢性炎症过程。国内外有大量相关研究,Maria 等研究表明 COPD 患者肺组织中的 DCs 可诱导 Treg 细胞增多,且主要是 1 型 Treg,其通过 IL-10 抑制免疫应答。且在 IL-10 和耐受性 DCs 存在时,可在体外诱导 1 型 Treg 细胞产生。有研究表明,COPD 中 Treg 数目减少可能是强烈的促炎反应导致的,在 COPD 患者中 Th17 细胞及血清中促炎性细胞因子如 IL-6、IL-23、IL-1 $\beta$  明显增多。因此,DCs 可能经 Th17/Treg 途径在 COPD 的发病机制中起着重要作用。

综上所述,吸烟和粉尘是 COPD 发病中的主要环境因素,DCs 可将这些抗原递呈予初始 T 细胞并启动特异性免疫反应。在 COPD 中,Treg 细胞产生大量抗

炎性细胞因子减少炎性反应和产生免疫耐受;而 Th17 细胞加重炎性反应和组织破坏,Th17/Treg 失衡在 COPD 的发病机制中发挥重要作用,但是确切机制仍不明确,仍需开展深入研究。

## 参考文献

- 1 Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Mechanisms of disease: immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. NEJM, 2009, (23):2445-2454
- 2 Helena F, Mikael M, Reza K, *et al.* Distribution of T-cell subsets in BAL fluid of patients with mild to moderate COPD depends on current smoking status and not airway obstruction[J]. Chest, 2014, 145(4):711-722
- 3 D'Hulst AI, Vermaelen KY, Brusselle GG, *et al.* Time course of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation in mice[J]. Eur Res J, 2005, 26(2):204-213
- 4 Demedts IK, Bracke KR, Van Pottelberge G, *et al.* Accumulation of dendritic cells and increased CCL20 levels in the airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respi Critical Care Med, 2007, 175(10):998-1005
- 5 Robbins CS, Dawe DE, Goncharova SI, *et al.* Cigarette smoke decreases pulmonary dendritic cells and impacts antiviral immune responsiveness. [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2004, 30(2):202-211
- 6 Galgani M, Fabozzi I, Perna F, *et al.* Imbalance of circulating dendritic cell subsets in chronic obstructive pulmonary disease. [J]. Clin Immunol, 2010, 137(1):102-110
- 7 Su YW, Xu YJ, Liu XS. Quantitative differentiation of dendritic cells in lung tissues of smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease[J]. Chinese Medical Journal, 2010,12:1500-1504
- 8 Liao SX, Ding T, Rao XM, *et al.* Cigarette smoke affects dendritic cell maturation in the small airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mol Med Rep, 2014, 11(1):219-225
- 9 Costantino C, Baecher-Allan CD. Human regulatory T cells and autoimmunity[J]. Eur J Immunol, 2008, 38(4):921-924
- 10 Lee SH, Goswami S, Grudo A, *et al.* Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema[J]. Nat Med, 2007,13(5):567-569
- 11 Roos-Engstrand E, Ekstrand-Hammarström B, Pourazar J, *et al.* Influence of smoking cessation on airway T lymphocyte subsets in COPD[J]. COPD, 2009, 6(2):112-120
- 12 Lucy JC, Cerys S, Jorgen S, *et al.* CD4-regulatory cells in COPD patients[J]. Chest, 2007, 132(1):156-163
- 13 Isajevs S, Taivans I, Strazda G, *et al.* Decreased FOXP3 expression in small airways of smokers with COPD. [J]. Eur Respi J, 2009, 33(1):61-67
- 14 Plumb J, Smyth LJ, Adams HR, *et al.* Increased T-regulatory cells within lymphocyte follicles in moderate COPD [J]. Eur Respi J, 2009, 34(1):89-94
- 15 Korn T, Miossec P, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells[J]. New Eng J Med, 2009, 361(9):888-898

(下转第 24 页)

- 6 Brown J, Lin C, Duan Q, *et al.* NF- $\kappa$ B directs dynamic super enhancer formation in inflammation and atherogenesis[J]. *Mol Cell*, 2014, 56(2):219-231
- 7 Chowdhury M, Enenkel C. Intracellular dynamics of the ubiquitin-proteasome-system[J]. *F1000 Research*, 2015, 4
- 8 Gallastegui N, Groll M. The 26S proteasome: assembly and function of a destructive machine[J]. *Trends Biochem Sci*, 2010, 35(11):634-642
- 9 Tomko RJ, Hochstrasser M. Molecular architecture and assembly of the eukaryotic proteasome[J]. *Ann Rev Biochem*, 2013, 82(8):415-445
- 10 Kunjappu MJ, Hochstrasser M. Assembly of the 20S Proteasome[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(1):2-12
- 11 Almond JB, Cohen GM. The proteasome: a novel target for cancer chemotherapy[J]. *Leukemia*, 2002, 16(4):433-443
- 12 Wang JS. The ubiquitin-proteasome system and its role in inflammatory and autoimmune diseases. [J]. *Cell Mol Immunol*, 2006, 3(4):255-261
- 13 Ishii Y, Waxman S, Germain D. Targeting the ubiquitin-proteasome pathway in cancer therapy[J]. *Anti cancer Agents Med Chem*, 2007, 7(3):359-365
- 14 Price CTD, Al-Quadan T, Santic M, *et al.* Host proteasomal degradation generates amino acids essential for intracellular bacterial growth[J]. *Science*, 2011, 334(6062):1553-1557
- 15 Kim H, Kearns JD, Tergaonkar V, *et al.* A fourth I $\kappa$ B protein within the NF- $\kappa$ B signaling module[J]. *Cell*, 2007, 128(2):369-381
- 16 Fan H, Sun B, Gu Q, *et al.* Oxygen radicals trigger activation of NF- $\kappa$ B and AP-1 and upregulation of ICAM-1 in reperfused canine heart[J]. *Am J Physiolheartc*, 2002, 282(5):H1778
- 17 Abraham E. NF- $\kappa$ B activation[J]. *Critical Care Medicine*, 2000, 28(Suppl 4):N100-N1004
- 18 Ma C, Zuo W, Wang X, *et al.* Lapatinib inhibits the activation of NF- $\kappa$ B through reducing phosphorylation of I $\kappa$ B- $\alpha$  in breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(2):812-818
- 19 Pateras I, Giaginis C, Tsigris C, *et al.* NF- $\kappa$ B signaling at the crossroads of inflammation and atherogenesis: searching for new therapeutic links[J]. *Exp Opin Ther Targets*, 2014, 18(9):1089-1101
- 20 Öberg F, Haseeb A, Ahnfelt M, *et al.* Herbal melanin activates TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(5):477-484
- 21 Ley K, Laudanna C, Cybulsky M I, *et al.* Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated [J]. *Nat Rev Immunol*, 2007, 7(9):678-689
- 22 Rebecca GB, Matthew SH, Sankar G. NF- $\kappa$ B, inflammation, and metabolic disease[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(1):11-22
- 23 李明, 缪泽鸿, 丁健. 蛋白酶体及其抑制剂的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(5):565-569
- 24 Wojcik C, Di Napoli M. Ubiquitin-proteasome system and proteasome inhibition: new strategies in stroke therapy[J]. *Stroke*, 2004, 35(6):1506-1518
- 25 Powell S. The ubiquitin-proteasome system in cardiac physiology and pathology[J]. *Am Physiol*, 2006, 291(1):H1-H19

(收稿日期:2015-11-25)

(修回日期:2015-12-07)

(上接第20页)

- 16 Harrison OJ, Foley J, Bolognese BJ, *et al.* Airway infiltration of CD4+CCR6+Th17 type cells associated with chronic cigarette smoke induced airspace enlargement[J]. *Immunol Lett*, 2008, 121(1):13-21
- 17 Ying C, Nadigel J, Boulais N, *et al.* CD8 positive T cells express IL-17 in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respir Res*, 2011, 12(8):1113-1114
- 18 Vargas-Rojas MI, Ramírez-Venegas A, Limón-Camacho L, *et al.* Increase of Th17 cells in peripheral blood of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respi Med*, 2011, 105(11):1648-1654
- 19 Melgert BN, Timens W, Kerstjens HA, *et al.* Effects of 4 months of smoking in mice with ovalbumin-induced airway inflammation[J]. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*, 2007, 37(12):1798-1808(11)
- 20 Laurence A, Tato CM, Davidson TS, *et al.* Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation[J]. *Immunity*, 2007, 26(3):371-381
- 21 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, *et al.* Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(7090):231-234
- 22 O'Garra A, Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation of human T(H)-17 cells does require TGF-beta! [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(6):588-590
- 23 Mak JCW, Chan-Yeung MMW, Ho SP, *et al.* Elevated plasma TGF- $\beta$ 1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirat Med*, 2009, 103(7):1083-1089
- 24 Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, *et al.* Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(3):527-534
- 25 Xu L, Kitani AI, Strober W. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>Foxp3<sup>-</sup>T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta[J]. *J Immunol*, 2007, 178(11):6725-6729

(收稿日期:2015-12-14)

(修回日期:2015-12-28)