

Th1/Th2 失衡及相关细胞因子 与慢性阻塞性肺疾病关系的研究进展

陈 烁 于凡珍 史家欣 李家树

摘 要 Th1、Th2 细胞能产生不同的细胞因子,协调参与各种免疫炎症反应;Th1/Th2 失衡引起的免疫紊乱,可能影响多种相关疾病的发生、发展。多项研究表明,慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)可能存在 Th1/Th2 失衡及相关细胞因子变化,进一步了解和认识 COPD 的免疫炎症失衡规律,对提高该疾病的预防与治疗具有重要意义。

关键词 慢性阻塞性肺疾病 辅助性 T 细胞 细胞因子 炎症

中图分类号 R563

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.07.038

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种以炎症为中心,多种复杂机制共同参与的慢性气道炎症性疾病。Th1、Th2 细胞是两种重要的辅助性 T 细胞(T helper cell, Th),有着不同的细胞因子产生模式,协调参与各种免疫炎症反应。近年来,多项研究发现,COPD 与 Th1/Th2 失衡及相关细胞因子变化有关,然而目前对其中炎症机制分析的研究相对较少。本文将重点综述 Th1/Th2 失衡以及相关细胞因子在 COPD 中的作用,以期更好了解 COPD 免疫炎症变化规律,为 COPD 诊治提供新思路。

一、COPD 的发病机制

COPD 是当前威胁全人类健康的慢性病之一,其病死率和发生率逐年上升,据世界卫生组织预估,2030 年 COPD 将成为造成死亡的第三大疾病^[1]。随着该病造成社会及经济负担的日益增加,人们对 COPD 的发病机制有了进一步认识,但其详细机制还未被完全阐明。氧化-抗氧化失衡、胰蛋白酶-抗胰蛋白酶失衡、神经紊乱、炎症损伤等多种原因均可促进 COPD 的发生与发展,但慢性气道炎症和上皮修复缺陷仍是该疾病的核心所在^[2]。香烟烟雾及其他有毒、有害气体的吸入,诱导包含中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞在内的多种炎性细胞在肺组织、气道及肺血管等处聚集,引起多种炎性细胞因子释放,导

致急性慢性炎症反应,继而破坏上皮损伤-修复机制,导致肺组织损伤。然而这些炎性细胞及促炎性细胞因子的增加,不仅维持着该人群体内慢性低度炎症,还引起全身损害^[3]。由此可见,提高对 COPD 炎症机制的了解,有针对性的进行分析和干预,对 COPD 的防治有十分重要的现实意义。

二、Th1、Th2 细胞的生物学特征

T 淋巴细胞来源于骨髓祖细胞,在胸腺中发育并成熟,随后通过淋巴和血液循环输送到淋巴结及外周组织中发挥效能^[4]。根据 T 淋巴细胞表面表达糖蛋白的不同,可以分为 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞等。CD8⁺T 细胞具有细胞毒性,在感染和抗移植反应中发挥关键作用;而 CD4⁺T 细胞有着不同的群体,故其功能存在异质性^[5]。在特定环境中 T 淋巴细胞受体被激活,原始 CD4⁺T 细胞可以分化成 Th1、Th2、Th17 等不同的 Th 细胞。其中 Th1、Th2 细胞产生相互拮抗的细胞因子谱,而这些细胞因子增强自身表型的 Th 细胞分化并且抑制其他 Th 细胞分化^[6]。

1. Th1 细胞生物学特征:Th1 细胞主要分泌干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ),T-bet 是其主转录因子;T-bet 可与多种不同转录因子合作,进一步促进 IFN- γ 的产生。IFN- γ 通过激活信号转导剂和激活剂 1(signal transducer and activators of transcription 1, STAT1)进一步诱导 T-bet 表达,促进 Th1 分化^[7];而 T-bet 通过抑制 GATA3 转录因子,拮抗 Th2 的分化^[8]。活化的 Th1 细胞分泌白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、IFN- γ 等,参与细胞免疫应答。

2. Th2 细胞生物学特征:Th2 细胞主要分泌 IL-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81300052);江苏省青年医学重点人才培养项目(QNRC2016504)

作者单位:222000 南京医科大学连云港临床医学院呼吸与危重症医学科

通信作者:李家树,主任医师,硕士生导师,电子信箱:ljssm1118@sina.com

4, GATA3 是其主转录因子。IL-4 通过激活 STAT6, 诱导 GATA3 的表达, 促进 Th2 分化; 而表达增多的 GATA3 又可以通过抑制 T-bet 的表达减少 Th1 分化。活化的 Th2 细胞分泌 IL-4、IL-6 和 IL-10 等, 通过刺激 B 淋巴细胞产生 IgG1 和 IgE 等, 参与体液免疫应答^[6,10]。

三、Th1/Th2 失衡及相关细胞因子与 COPD

1. Th1/Th2 失衡与 COPD: Th1 细胞与 Th2 细胞的比例通常被称为 Th1/Th2 平衡, Th1/Th2 平衡一旦建立, 往往比较稳定。当机体受到外来刺激时, 出现 Th1/Th2 失衡, 而这种免疫失衡与多种疾病相关。有研究表明, COPD 气道的高炎性反应可能是由 Th 细胞失衡引起的^[10]。Th1 细胞在机体防御中发挥重要的保护作用, 通过激活巨噬细胞、自然杀伤细胞、CD8⁺ T 细胞等促进病原体清除。但这种促炎机制过度激活, 可能会加重炎性反应, 引起组织损伤。多数观点认为 COPD 倾向 Th1 型免疫反应, 增多的 Th1 细胞通过表达活化 STAT-1、STAT-4, 进一步促进自身产生, 分泌相关促炎性细胞因子, 放大炎性反应, 引起肺炎损伤。Chen 等^[11]在香烟烟雾诱导的 COPD 小鼠模型中发现 Th1/Th2 比值升高, 经水解海水珍珠片干预后, Th1/Th2 比值下降, 提示 Th1 型免疫过度激活加重气道炎症, 而早期抗炎干预治疗可以缓解气道炎症。但也有部分研究发现, COPD 患者 Th1 免疫反应受损, IFN- γ 减少, 对病原体的清除能力下降^[12]。既往观点认为, Th2 表型免疫是哮喘的特征性炎症模式^[3]。然而近年来研究发现, Th2 细胞在 COPD 中也发挥重要作用^[13]。部分 COPD 患者倾向于 Th2 型免疫应答, 而这些患者血嗜酸性粒细胞升高, 且对吸入糖皮质激素及支气管扩张剂治疗更敏感, 提示笔者部分 COPD 患者存在着 Th2 细胞介导的嗜酸性粒细胞炎症, 而针对特征性炎症的精准治疗或许能给患者带来更大的好处^[10]。

随着研究的深入, 有部分研究观察到 COPD 疾病不同阶段, 存在着不同的 Th1/Th2 平衡状态。COPD 稳定期患者 Th1/Th2 升高, 而慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 患者 Th1/Th2 降低, 即 COPD 稳定期患者 Th1/Th2 平衡向 Th1 转移, AECOPD 患者 Th1/Th2 平衡向 Th2 转移^[14]。AECOPD 患者的这种 Th2 偏移, 可能是病原微生物感染, 诱导 Th2 细胞激活和增殖。为了进一步探索其内在机制, Jiang 等^[14]研究发现, 作为早期 Th2 型免疫反应的主

要效应细胞, 2 型固有淋巴样细胞 (type 2 innate lymphoid cells, ILC2) 在 AECOPD 患者中表达增加, ILC2 通过高表达主要组织相容性复合体 II, 起抗原递呈细胞的作用, 促进 Th1/Th2 向 Th2 转移。Th1/Th2 失衡的内在机制还需要进一步研究, 但或许可以通过观察这种免疫失衡结局, 来判断 COPD 的急性加重。此外 Th1/Th2 相关细胞因子在 COPD 不同阶段的表达似乎也有一些规律可循, 部分细胞因子对 COPD 急性加重有较好的诊断价值^[15]。

2. Th1 相关细胞因子与 COPD: 多数研究认为 COPD 患者 Th1 细胞增多。作为 Th1 细胞特征性细胞因子, IFN- γ 在 COPD 患者中的表达也被发现增多, 且与疾病严重程度相关^[16]。IFN- γ 促进和维持多种促炎性介质的表达和释放, 引起肺组织损伤, 进一步导致肺功能下降。诱导型一氧化氮合酶是一种杀菌分子, IFN- γ 可以通过上调其表达来促进巨噬细胞清除病原体^[17]。IFN- γ 还可以通过促进干扰素诱导蛋白 10 和单核细胞因子的表达, 从而促进肺巨噬细胞分泌金属弹性蛋白酶-12 (matrix metalloproteinase-12, MMP-12), 进一步引起肺组织破坏, 促进肺气肿形成^[18]。TNF- α 作为一项重要的促炎性细胞因子, 其产生可导致肺部炎症反应进展^[19]。TNF- α 通过消耗细胞内的重要抗氧化剂-谷胱甘肽, 刺激肺组织及非肺组织活性氧的产生, 加剧氧化-抗氧化失衡, 参与 COPD 的发生。此外, TNF- α 也是多种 MMP 的生产驱动因素, 可以促进 MMP-9、MMP-12 等产生, 进一步引起肺气肿形成。

研究表明, 稳定期 COPD 患者诱导的痰和血清中 TNF- α 水平均升高, 在急性加重期进一步升高, TNF- α 水平与 COPD 病情严重程度密切相关^[20]。Zhang 等^[21]在 COPD 小鼠模型中发现 TNF- α 等炎性细胞因子水平的升高, 其中一种机制可能是通过 HMGB1 激活核因子- κ B 通路实现的。IL-2 作为一种多效细胞因子, 通过增强自然杀伤细胞溶解活性、诱导细胞凋亡等多种方式参与 COPD 发生与发展。IL-2 还促进 T-bet 的表达, 诱导 Th1 细胞分化, 使 IFN- γ 、TNF- α 产生增加, 进一步加重气道炎症。此外 IL-2 似乎也与 COPD 的气道梗死程度有一定相关性^[22]。总的来说, 多数研究认为在 COPD 患者体内存在 Th1 型免疫亢进, Th1 细胞的增多, 伴随着 IFN- γ 、TNF- α 、IL-2 等细胞因子的产生增加, 通过多种机制进一步加重气道及全身炎症反应, 参与 COPD 的发生与发展。

3. Th2 相关细胞因子与 COPD: IL-4 作为免疫系统多功能调节因子,可以通过促进巨噬细胞激活和成纤维细胞及内皮细胞增殖,增加肺部炎性细胞招募,破坏正常气道防御机制。Tsao 等^[23]研究发现,在 α -半乳糖神经酰胺(α -galactosylceramide, α -GalCer)诱导的 COPD 小鼠模型中,反复给予 α -GalCer 的小鼠具有高水平的 IL-4 和肺气肿特征,而抗 IL-4 抗体可以降低 MMP12 的表达,减少肺气肿形成,推测 IL-4 还可以促进 MMP12 的产生和肺组织的破坏。Wei 等^[24]实验发现,与 COPD 组及健康对照组比较,AECOPD 组 IL-4 水平显著升高。IL-4 的升高,诱导 GATA3 表达增加,进一步促进 Th2 分化,抑制 Th1 分化,这似乎也解释了 AECOPD 患者免疫偏向 Th2 的现象。IL-6 是一种具有放大炎症作用的多效细胞因子,在诱导及维持 COPD 患者体内慢性炎症中起重要作用。IL-6 通过促进 Th17 及抑制调节性 T 细胞的分化,引起基质、抗体复合物和蛋白酶在肺组织的沉积,导致肺实质破坏^[25]。

有研究表明,COPD 患者血液及痰液中 IL-6 水平升高,而 IL-6 高表达不仅引发 COPD 全身效应,加重其合并症,还与 COPD 患者预后不良相关^[3,10,26]。在一项为期 1 年的随访研究中,发现高 IL-6 是 AECOPD 的高危因素^[27]。上述观点均提示着 IL-6 可能是重要的 COPD 生物学标志物。IL-10 是一种具有抗炎作用的细胞因子,在调节呼吸道免疫平衡中起重要作用。IL-10 可以抑制 Th1 细胞分化,进而减少 TNF- α 、IL-2 等促炎性细胞因子表达,减少肺组织损伤。此外 IL-10 还可以通过抑制 IL-5 及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等多种方式,缓解气道嗜酸性粒细胞炎性反应^[28]。Jiang 等^[29]实验发现,COPD 稳定期患者 IL-10 水平较对照组明显降低,且 IL-10 与吸烟状态、GOLD 分级、mMRC 评分等呈负相关,与 FEV₁/FVC 及 FEV₁% 呈正相关,提示 IL-10 可以作为评估疾病的重要指标。而观察到的 IL-10 水平的下调,可能导致 COPD 炎症消除受阻,加重 COPD 进展。但也有其他研究发现 COPD 患者 IL-10 水平升高^[24]。

四、展望

综上所述,多数研究认为在 COPD 疾病的不同阶段,存在着不同的 Th1/Th2 状态,其相关细胞因子也有类似表现。COPD 稳定期主要是由 Th1 免疫主导的,而 AECOPD 则更倾向 Th2 型免疫;但也有不同的报道认为 COPD 患者 Th1 细胞减少,部分 COPD 患者

倾向于 Th2 介导的嗜酸性粒细胞炎性反应。相关细胞因子的表达,也有部分矛盾的结论。炎症反应是一系列炎性细胞及因子相互作用的结果,有着复杂的机制,这可能是出现这些矛盾结论的原因之一,关于 Th1/Th2 失衡及相关细胞因子在 COPD 的作用还需进一步研究。

根据 Th1/Th2 失衡及相关细胞因子在 COPD 不同阶段中的变化,或许能够预测 AECOPD 的发生。研究提示部分 Th1/Th2 相关细胞因子似乎还与 COPD 患者临床特征有着良好的相关性,提示笔者研究或许可以通过相关细胞因子表达水平评估 COPD 患者病情。细胞因子驱动 COPD 慢性气道炎症,引起小气道损伤,通过调节细胞因子实现肺组织再生或许可以成为治疗 COPD 的新策略。根据免疫失衡及相关细胞因子变化规律,精准调节气道炎症的治疗手段,不仅为 COPD 患者带来了新希望,也为 COPD 的预防和治疗提供新的研究思路。

参考文献

- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859): 2163–2196
- Bernhagen J. A new cytokine target for chronic obstructive pulmonary disease? [J]. *EBioMedicine*, 2021, 69: 103479
- Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(7): 454–466
- Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life [J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 202–213
- Ruterbusch M, Pruner KB, Shehata L, *et al.* In vivo CD4⁺ T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm [J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 705–725
- Burkholder B, Huang RY, Burgess R, *et al.* Tumor-induced perturbations of cytokines and immune cell networks[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1845(2): 182–201
- Kanno Y, Vahedi G, Hirahara K, *et al.* Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 707–731
- Zhu X, Zhu J. CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8011
- Sanja M, Jozsef P, Sanja PG, *et al.* Cytokines and statin therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78(7–8): 533–538
- Yu Y, Zhao L, Xie Y, *et al.* Th1/Th17 cytokine profiles are associated with disease severity and exacerbation frequency in COPD patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020, 15: 1287–1299
- Chen Z, Yan Q, Zhang Z, *et al.* Immunomodulatory effects of hydro-

- lyzed seawater pearl tablet (HSPT) on Th1/Th2 functionality in a mice model of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) induced by cigarette smoke[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020: 5931652
 - 12 Tan DBA, Teo TH, Setiawan AM, *et al.* Impaired Th1 responses in patients with acute exacerbations of COPD are improved with PD-1 blockade[J]. Clin Immunol, 2018, 188: 64-66
 - 13 Forsslund H, Yang M, Mikko M, *et al.* Gender differences in the T-cell profiles of the airways in COPD patients associated with clinical phenotypes[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016, 12: 35-48
 - 14 Jiang M, Liu H, Li Z, *et al.* ILC2s Induce adaptive Th2-Type immunity in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 3140183
 - 15 Chen J, Li X, Huang C, *et al.* Change of serum inflammatory cytokines levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia and lung cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19: 1533033820951807. doi: 10.1177/1533033820951807
 - 16 黄茉莉, 梅晓冬, 王卫阳. 慢性阻塞性肺疾病患者血清炎症因子水平及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24): 5973-5976
 - 17 Wang G, Lin A, Han Q, *et al.* IFN- γ protects from apoptotic neutrophil-mediated tissue injury during acute *Listeria monocytogenes* infection[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(9): 1470-1480
 - 18 Li MH, Marty-Santos LM, van Ginkel PR, *et al.* The lung elastin matrix undergoes rapid degradation upon adult loss of hox5 function[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 767454
 - 19 周盈, 曹磊, 平芬. 慢性阻塞性肺疾病相关炎症细胞因子的研究进展[J]. 临床荟萃, 2020, 35(3): 273-276
 - 20 Singh S, Verma SK, Kumar S, *et al.* Correlation of severity of chronic obstructive pulmonary disease with potential biomarkers[J]. Immunol Lett, 2018, 196: 1-10
 - 21 Zhang M, Lu Y, Liu L, *et al.* Role and mechanism of miR-181a-5p in mice with chronic obstructive pulmonary disease by regulating HMGB1 and the NF- κ B pathway[J]. Cells Tissues Organs, 2022, 10. 1159/000522155
 - 22 Uzeloto JS, de Toledo-Arruda AC, Silva BSA, *et al.* Systemic cytokine profiles of CD4⁺ T lymphocytes correlate with clinical features and functional status in stable COPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 2931-2940
 - 23 Tsao CC, Tsao PN, Chen YG, *et al.* Repeated activation of lung invariant NKT cells results in chronic obstructive pulmonary disease-like symptoms[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147710
 - 24 Wei B, Li CS. Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Int Med Res, 2018, 46(9): 3890-3902
 - 25 Prudente R, Ferrari R, Mesquita C, *et al.* Nine-year follow-up of interleukin 6 in chronic obstructive pulmonary disease-complementary results from previous studies[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 3019-3026
 - 26 Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(13): 1541-1558
 - 27 Huang H, Huang X, Zeng K, *et al.* Interleukin-6 is a strong predictor of the frequency of COPD exacerbation within 1 year[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 2945-2951
 - 28 Ogawa Y, Duru EA, Ameredes BT. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation[J]. Curr Mol Med, 2008, 8(5): 437-445
 - 29 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
 - (收稿日期: 2022-02-25)
 - (修回日期: 2022-02-28)
-
- (上接第 168 页)
- 19 Ferrer MF, Scharrig E, Charo N, *et al.* Macrophages and galectin 3 control bacterial burden in acute and subacute murine leptospirosis that determines chronic kidney fibrosis[J]. Front Cell Infect Mi, 2018, 8: 384
 - 20 Simovic MB, Nikolic A, Gazdic M, *et al.* Galectin-3 plays an important pro-inflammatory role in the induction phase of acute colitis by promoting activation of NLRP3 inflammasome and production of IL-1 β in macrophages[J]. J Crohn's & Colitis, 2016, 10(5): 593-606
 - 21 林子越, 张攀扬, 崇馨煜, 等. 半乳糖凝集素 3 调控高糖下肾小球系膜细胞增殖的研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(19): 1913-1919
 - 22 Duan YR, Chen BP, Chen F, *et al.* LncRNA Inc-1SG20 promotes renal fibrosis in diabetic nephropathy by inducing AKT phosphorylation through miR-486-5p/NFAT5[J]. JCMM, 2021, 25(11): 4922-4937
 - 23 Pan Z, Yang R, Zhang AZ. MSR2N: multi-stage rotational region based network for arbitrary-oriented ship detection in SAR images[J]. Sensors, 2020, 20(8): 2340
 - 24 Zhang P, Sun Y, Peng R, *et al.* Long non-coding RNA Rpph1 promotes inflammation and proliferation of mesangial cells in diabetic nephropathy via an interaction with Gal-3[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(7): 526
 - 25 Hussain S, Habib A, Hussain MS, *et al.* Potential biomarkers for early detection of diabetic kidney disease[J]. Diabetes Res Clin Prast, 2020, 161: 108082
 - 26 Tan K, Cheung CL, Lee A, *et al.* Galectin-3 is independently associated with progression of nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2018, 61(5): 1212-1219
 - 27 Hodeib H, Hagraas MM, Abdelhai D, *et al.* Galectin-3 as a prognostic biomarker for diabetic nephropathy[J]. Diabet Metab Syndr Ob: Targets and Therapy, 2019, 12: 325-331
 - 28 Kikuchi Y, Kobayashi S, Hemmi N, *et al.* Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy[J]. Nephrology, Dialysis, Transplantation, 2004, 19(3): 602-607
 - (收稿日期: 2021-12-06)
 - (修回日期: 2022-01-01)