

[14] Foote RL, Weidner N, Harris J, et al. Evaluation of tumor angiogenesis measured with microvessel density (MVD) as a prognostic indicator in nasopharyngeal carcinoma; results of RTOG 9505[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(3): 745-753.

[15] 田丽, 刘立志, 范卫君. 鼻咽癌 MRI 动态增强参数与微血管密度和血管内皮生长因子表达的相关性研究[J]. 中山大学学报, 2009, 30(3): 336-340.

[16] Yang X, Knopp MV. Quantifying tumor vascular heterogeneity with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging: A review[J]. J Biomed Biotechnol, 2011, 2011: 1-12.

[17] McMahon CJ, Bloch BN, Lenkinski RE. Dynamic contrast-enhanced MR imaging in the evaluation of patients with prostate cancer[J]. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2009, 17(2): 363-383.

[18] Biedka M, Makarewicz R, Marszalek A, et al. Labeling of microvessel density, lymphatic vessel density and potential role of proangiogenic and lymphangiogenic factors as a predictive/prognostic factors after radiotherapy in patients with cervical cancer[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2012, 33(4): 399-405.

[19] 姚利, 陆兴, 刘平平, 等. 鼻咽癌间质微血管密度与 MMP-2 表达和肿瘤转移的关系[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2007, 14(10): 571-573.

[20] Wakisaka N, Wen QH, Yoshizaki T, et al. Association of vascular endothelial growth factor expression with angiogenesis and lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Laryngoscope, 1999, 109(5): 810-814.

[21] 李骥, 王胜资, 王纾宜, 等. 鼻咽癌淋巴管和微血管同期检测与预后[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 24(6): 253-256.

[22] Rottey S, Madani I, Deron P, et al. Modern treatment for nasopharyngeal carcinoma; current status and prospects[J]. Curr Opin Oncol, 2011, 23(3): 254-258.

[23] 吕建勋, 徐坚民, 沈新平, 等. MRI 动态增强对鼻咽癌及其放疗后改变的诊断价值[J]. 影像诊断与介入放射学, 2011, 20(3): 167-170.

[24] Semiz OA, Ayanoglu E, Kodalli N, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in the differentiation of posttreatment fibrosis from recurrent carcinoma of the head and neck[J]. Clin Imaging, 2005, 29(5): 307-312.

[25] Santhy BN, Chou YH, Li HJ, et al. Dynamic contrast-enhanced and T2-weighted magnetic resonance imaging study of the correlation between tumour angiogenesis and growth kinetics[J]. Lab Anim, 2009, 43(1): 53-59.

(收稿日期: 2013-09-10 修回日期: 2013-10-30)

• 综 述 •

# 慢性阻塞性肺疾病与免疫异常的研究进展

但小萍 综述, 熊 玮<sup>△</sup> 审校

(第三军医大学附属西南医院呼吸内科, 重庆 400038)

**关键词:**慢性阻塞性肺疾病; 免疫异常; 自身免疫性疾病; 免疫防御  
**doi:**10.3969/j.issn.1671-8348.2014.04.048 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-8348(2014)04-0499-03

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一组气流受限为特征的肺部疾病, 气流受限持续存在并且呈进行性发展, 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, 急性加重和并发症影响患者整体疾病的严重程度<sup>[1]</sup>。COPD 主要累及肺部, 但也可以引起肺外各器官的损害。预计到 2020 年 COPD 将成为全球第 5 位影响生存时间、生活质量和经济负担的疾病。COPD 的每一次急性加重均会造成患者肺功能的显著恶化, 并且严重影响患者的治疗效果和预后<sup>[2]</sup>。

目前, 关于 COPD 的病因、发病机制尚不明确, 但认为与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关, 气道、肺实质及肺血管的慢性炎症是 COPD 的特征性改变<sup>[3]</sup>。按照疾病分期, 目前的治疗措施主要包括劝导患者戒烟、远离污染环境、舒张支气管、使用糖皮质激素, 如合并病原菌感染联合使用抗菌药物等, 以达到减缓症状、增强运动耐力、提高生存质量和生存率的目的。但效果欠佳。因此, 越来越多的研究者开始关注 COPD 与免疫异常的关系, 以期寻求治疗 COPD 的新方法。本文就 COPD 与免疫异常的关系作一综述如下。

**1 COPD 与自身免疫的关系**

吸烟是 COPD 重要的发病因素, 并且有研究表明戒烟 1 年后, 无论患者有无症状, 肺部炎症都将持续存在, 甚至仍在进展<sup>[4]</sup>。因此, 有研究者认为 COPD 可能是一种自身免疫性疾病, 并且可由吸烟触发<sup>[5]</sup>。烟雾中一些物质可通过化学作用改变体内相关蛋白和其他分子, 可能产生新的抗原或半抗原, 启动自身免疫应答<sup>[6]</sup>。

COPD 多发于有肺部基础疾患、抵抗力低下的中老年人。已有研究证实, 在 COPD 急性加重期, 外周血中 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数目及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、B 淋巴细胞数目与缓解期相比是降低的, CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数目降低不明显。而 COPD 缓解期较健康对照组外周血中 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数目及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞、B 淋巴细胞数目也是降低的<sup>[7-8]</sup>。B 淋巴细胞是人体内产生抗体的细胞, B 淋巴细胞数目的减少说明体液免疫功能降低。COPD 状态下, 人体免疫力是下降的。随着年龄增长, 人体的免疫力降低, 老年人更容易因为反复的呼吸道感染而诱发 COPD, 一旦 COPD 发生, 机体的免疫力可能下降更快。如此形成恶性循环。这也许是 COPD 患者反复发病并且容易出现急性加重的原因之一。

**作者简介:**但小萍(1984—), 医师, 硕士, 主要从事慢性阻塞性肺疾病发病机制的研究。 <sup>△</sup> **通讯作者,** Tel: 13512345225; E-mail: xiongwei64@126.com。

在 COPD 患者中,  $CD8^+$  T 细胞数目增多, 成为占优势的细胞亚群,  $CD8^+$  T 细胞数目的增多与肺功能下降相关, 在中央和外周气道以及肺实质的  $CD8^+$  T 细胞均增多, 这些细胞可能通过释放颗粒酶、穿孔素和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), 引起肺泡 I 型细胞凋亡, 导致病理生理改变。这是否属于自身反应性 T 淋巴细胞介导的对自身组织成分的获得性免疫应答, 并且对肺部造成损伤导致肺功能的下降, 需做进一步观察。但有研究证实, 在 COPD 患者中,  $CD8^+$  T 细胞免疫反应增强, 是 COPD 发病机制之一。Lee 等<sup>[9]</sup>研究发现, COPD 患者中存在针对弹性蛋白酶的自身抗体, COPD 患者肺部的  $CD4^+$  T 细胞能与弹性蛋白反应并分泌干扰素- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) 和 IL-10, 并且这种反应的强度与临床肺气肿严重程度相关。另有研究等显示, COPD 患者普遍具有针对肺气道上皮和内皮细胞的 IgG 抗体, 但尚不清楚何种抗原驱动了自身抗体产生<sup>[5]</sup>。同时, Rinaldi 等<sup>[10]</sup>认为, COPD 患者中胶原蛋白 V 的增多, 也可能介导自身免疫应答。因此, 认为 COPD 与自身免疫有关, 甚至该疾病属于自身免疫性疾病是有依据的。

同时, Hogg 等<sup>[11]</sup>报道指出, 类似可诱导的支气管相关淋巴组织 (iBALT) 结构的存在关系到 COPD 疾病的严重程度, 作为异常的结构, iBALT 已经被证实具有调节获得性免疫的作用, 无论是细胞还是体液免疫应答。iBALT 是一种异位淋巴组织, 肺炎或肺部感染之后在肺部形成。iBALT 与人体慢性疾病相关, 如类风湿关节炎、肺结核和 COPD。有学者研究发现, iBALT 的发展依赖于 IL-17<sup>[12-13]</sup>。研究者在长期吸烟的 COPD 患者的气道上皮中发现了淋巴结和实质组织。长期吸烟、气道病原菌感染加重 COPD 的同时也是促成 iBALT 生成的诱因。滤泡树突状细胞 (FDCs) 对于 iBALT 的形成和维持起着重要的作用。iBALT 中的滤泡状细胞可呈递抗原至 B 细胞, 同时提供共刺激信号增强 B 细胞的活性, 促进 B 细胞在免疫生发中心的增殖<sup>[13-15]</sup>, 进一步分化为分泌抗体的浆细胞或长寿的记忆 B 细胞, B 细胞可产生特异的免疫球蛋白, 与抗原结合。因此 iBALT 可以增强机体的保护性免疫, 对抗呼吸道的病原菌。

但 iBALT 却可能在自身免疫性疾病中加剧自身组织的破坏。那么 iBALT 在 COPD 过程中是否会加重肺部或者气管损害呢? 因此, 对于 iBALT 的深入研究期望用于治疗 COPD 或者其他自身免疫性疾病。

当然, 免疫耐受性的终止和破坏是自身免疫病发生的根本机制。但以上观点无论直接还是间接都说明 COPD 极有可能是一种自身免疫性疾病。因此, 对于 COPD 的治疗在控制微生物感染的同时是否需加用免疫抑制剂、细胞因子抗体等将成为今后治疗的一个新方向。

## 2 COPD 与免疫过度(超敏反应)

病原菌的感染常常是 COPD 急性加重期的主要病因, 其中包括人类鼻病毒的感染。许多呼吸道病毒感染, 包括人类鼻病毒 (HRV) 感染 COPD 患者后, 可引起相对较弱的 TH1 免疫和较强的 TH2 为主的过敏性(变应性)炎症。HRV 编码蛋白 2A 激活了体内单核细胞起源的树突状细胞 (DC), 并且诱导了 TH1 和 TH2 免疫应答, 严重的 COPD 患者表现出了 TH1 和 TH2 为主的应答, 尤其在疾病的急性加重期。在呼吸道感染时, HRV 编码的蛋白酶 2A 同其他微生物蛋白酶一样可以提供 TH1 和 TH2 为主的免疫应答的辅助因子, 随着免疫应答的改变, 分泌病毒蛋白可能加重呼吸困难和呼吸衰竭。TH1 为主的免疫应答已被证实与 COPD 的免疫病原学有关。在 COPD 患者的支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中表现出了 TH1 相

关的细胞因子 CXCL10 和 CXCL9 的高度聚集, 这说明 TH1 免疫应答对于病毒感染的清除是一种有效的应答, 在气喘症状明显的患者中 TH1 应答则较弱, TH2 应答则相对较强, 这可能是疾病加剧的原因之一<sup>[16]</sup>。因此, 在合并病毒感染的 COPD 患者中, TH1 免疫应答有利于清除病毒感染, 而 TH2 免疫应答则可能加剧病情。那么 TH2 免疫应答是否通过引起超敏反应性炎症导致 COPD 疾病加重尚需进一步了解。但病原菌的感染确实导致了 COPD 患者机体免疫的异常, 这是已经被证实的。

同时, 气道、肺实质的慢性炎症是 COPD 的特征性改变, 中性粒细胞、巨噬细胞、T 淋巴细胞等炎症细胞均参与了 COPD 的发病过程。中性粒细胞表面的黏附分子在 COPD 的血液及气道炎症中可能起着重要作用<sup>[17]</sup>。其活化和聚集是 COPD 炎症过程中的一个重要环节, 通过释放中性粒细胞弹性蛋白酶、中性粒细胞组织蛋白酶 G、中性粒细胞蛋白酶 3 等引起慢性黏液高分泌状态并破坏肺实质。Leitch 等<sup>[18]</sup>指出中性粒细胞和嗜酸性粒细胞是免疫防御的一种形式, 中性粒细胞在免疫防御中是关键效应细胞。因此, 中性粒细胞在 COPD 患者中的大量聚集活化是机体对病原体入侵后产生的免疫防御反应, 但这种免疫防御反应产生的同时, 破坏了正常的肺实质, 导致病情的进一步加重。而且研究表明, 肺泡巨噬细胞在先天与后天免疫中起着重要作用, 例如对侵入肺部病原体的防御反应、清除吸入呼吸道的微粒及参与炎症反应<sup>[17]</sup>。肺泡巨噬细胞主要定位于人体的肺组织与气体接触的表面, 是人体呼吸道防御反应的第一道防线。同时他们也是惟一暴露在空气中的巨噬细胞。但有报道认为, 肺泡巨噬细胞数目的增多与 COPD 的严重程度呈正相关, 具体机制不明<sup>[19-20]</sup>。

众所周知, 如果免疫应答表现过于强烈, 则在清除抗原的同时, 也会造成组织损伤, 即发生超敏反应(变态反应)。那么 COPD 病情的加重是否与超敏反应有关, 有待进一步研究。

## 3 COPD 患者的治疗强调提高机体抵抗力

对于 COPD 患者的治疗, 更加强调改善营养、提高机体抵抗力, 而良好的睡眠对于提高机体的固有免疫则显得非常重要。有研究表明, TH1 细胞比 TH2 细胞在睡眠周期中增加的要多<sup>[21]</sup>。被剥夺睡眠的大鼠接种流感疫苗后产生的抗体与正常睡眠的大鼠相比产生的抗体减少, 并且对病毒的清除力下降, 也更容易增加感染的概率<sup>[22]</sup>。因此睡眠对于 COPD 患者来说显得尤为重要。

同时, 对于 COPD 患者来说, 出现明显肺气肿症状的人群可表现为体质量明显减轻, 这预示着病死率的增加, 这个病死率与肺功能的减退程度无关。在 COPD 患者, 体质量减轻与增高的 TNF- $\alpha$  有关, TNF- $\alpha$  可激活核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), 抑制骨骼肌蛋白的表达, 同时呼吸肌萎缩加重呼吸困难, 因此针对 COPD 患者的肺部康复治疗过程中, 骨骼肌和呼吸肌的康复锻炼非常重要, 改善营养状况和短期给予合成激素治疗有助于提高肺功能。同时, 接种流感疫苗也可减少 COPD 患者的严重并发症和病死率, 但 COPD 患者需要较高剂量的皮肤内疫苗注射<sup>[23]</sup>。

有研究认为, 适当锻炼对于 COPD 患者具有抗炎作用。在健康志愿者中 IL-6 具有抗炎的作用, IL-6 可调节免疫应答, 在运动过程中白细胞介素呈指数增长, 运动后 8 周则开始减少。而 IL-6 有增强免疫的功能, 从而减少潜在病死率, 减轻 COPD 患者气促症状, 提高生活质量。因此对于 COPD 患者, 适量的运动是必要的。

## 4 研究 COPD 与免疫异常的临床意义

COPD 无论从病因或是疾病的进展、治疗都与人体免疫密切相关,人们已经认识到免疫功能的异常对 COPD 的病情有着重要的影响,但 COPD 过程是否存在超敏反应或者 COPD 是否为自身免疫性疾病尚需进一步探讨,这将为 COPD 的治疗提供新的、有效的策略。

参考文献:

[1] 柳涛,蔡柏蔷.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略介绍[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(1):57-59.

[2] 解梅,程德云.慢性阻塞性肺疾病急性加重期的治疗研究[J].新医学,2011,42(1):82-84.

[3] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2010:62.

[4] Willemse BW,ten Hacken NH,Rutgers B,et al. Effect of 1-year smoking cession on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers[J]. Eur Respir J,2005,26(5):835-845.

[5] Cosio MG,Saetta M,Agusti A,et al. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease[J]. N Engl J Med,2009,360(23):2445-2454.

[6] Podolin PL,Foley JP,Carpenter DC,et al. T cell depletion protects against alveolar destruction due to chronic cigarette smoke exposure in mice[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2013,304(5):312-323.

[7] 王娜,张湘燕.慢性阻塞性肺疾病患者免疫功能的变化[J].贵州医药,2011,35(7):831-833.

[8] Davidson WJ,Verity WS,Traves SL,et al. Effect of incremental exercise on airway and systemic inflammation in patients with COPD[J]. J Appl Physiol,2012,112(12):2049-2056.

[9] Lee SH,Goswami S,Grudo A,et al. Antielastin antoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema[J]. Nat Med,2007,13(5):567-569.

[10] Rinaldi M,Lehouck A,Heulens N,et al. Antielastin B-cell and T-cell immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Thorax,2012,67(8):694-700.

[11] Hogg JC,Chu F,Utokaparch S,et al. The nature of small-airway obstructive in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med,2004,350(26):2645-2653.

[12] Randall TD. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) structure and function [J]. Adv Immunol,

2010,107(2):187-190.

[13] Fleige H,Haas JD,Stahl FR. Induction of BALT in the absence of IL-17[J]. Nat Immunol,2011,13(1):1-4.

[14] Rangel-Moreno J,Carragher DM,de la Luz Garcia-Hernandez M,et al. The development of inducible bronchus-associated lymphoid tissue depends on IL-17[J]. Nat Immunol,2011,12(7):639-646.

[15] Foo SY,Phipps S. Regulation of inducible BALT formation and contribution to immunity and pathology[J]. Mucosal Immunol,2010,3(6):537-544.

[16] Singh M,Lee SH,Porter P,et al. Human rhinovirus proteinase 2A induces TH1 and TH2 immunity in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Allergy Clin Immunol,2010,125(12):1369-1378.

[17] Mallia P,Message SD,Contoli M,et al. Neutrophil adhesion molecules in experimental rhinovirus infection in COPD[J]. Respir Res,2013,14(1):72-74.

[18] Leitch AE. Relevance of granulocyte apoptosis to resolution of inflammation at the respiratory mucosa[J]. Mucosal Immunol,2008,31(10):350-363.

[19] Berenson CS,Kruzel RL,Eberhardt E,et al. Phagocytic dysfunction of human alveolar macrophages and severity of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Infect Dis,2013,208(12):2036-2045.

[20] Sarir H,Henricks PA,van Houwelingen AH,et al. Cells, mediators and Toll-like receptors in COPD [J]. Eur J Pharmacol,2008,585(3):346-353.

[21] Shi J,Lv J,Wu H. Th1/Th2 cytokines and its clinical significance in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome children without allergic rhinitis and asthma [J]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi,2012,26(23):1073-1076.

[22] Omachi TA,Blanc PD,Claman DM,et al. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes[J]. Sleep Med,2012,13(5):476-483.

[23] Chuaychoo B,Wongsurakiat P,Nana A,et al. The immunogenicity of intradermal influenza vaccination in COPD patients[J]. Vaccine,2010,28(20):4045-4051.

(收稿日期:2013-09-08 修回日期:2013-10-22)

(上接第 486 页)

[7] World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic[C]. Report of a WHO Consultation, Geneva, 2000.

[8] 支涤静,沈水仙.肥胖的危害及预后[J].中国全科医学,2003,6(4):282-283.

[9] Korda RJ,Liu B,Clements MS,et al. Prospective cohort study of body mass index and the risk of hospitalisation: findings from 246-361 participants in the 45 and up study [J]. Int J Obes,2012,155:1.

[10] Hotamisligil GS,Shargill NS,Spiegelman BM. Asipose expression of tumor necrosis factor-alpha; direct role in obesity-linked insulin resistance[J]. Science,1993,259(5091):87-91.

[11] Fain JN. Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells;a review[J]. Mediators Inflamm,2010,2010:513948.

(收稿日期:2013-09-17 修回日期:2013-10-24)