

# 树突状细胞在慢性阻塞性肺疾病中的研究现状

朱 堃 董文婷 霍金海 (通讯作者)

黑龙江省中医药科学院 黑龙江 哈尔滨 150000

**【摘要】**：慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种可预防、可治疗的常见肺部疾病。近年来，由于吸烟、空气污染、职业粉尘及化学物质等原因导致的慢性阻塞性肺疾病发病率不断升高。研究发现，免疫细胞在慢性阻塞性肺疾病中发挥重要作用，其中树突状细胞 (dendritic cell, DC) 作为一种固有免疫细胞，在免疫应答过程中发挥着重要的作用。本文主要介绍了 DC 在慢性阻塞性肺疾病中的作用及机制，并对树突状细胞在慢性阻塞性肺疾病中的机制进行了总结，为慢性阻塞性肺疾病的发病机制研究和治疗提供新的思路。

**【关键词】**：树突状细胞；慢性阻塞性肺疾病；作用机制

DOI:10.12417/2705-098X.26.10.090

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 简称慢阻肺病，是一种常见的、可预防和治疗的慢性气道疾病，其特征是持续存在的气流受限和相应的呼吸系统症状<sup>[1]</sup>。通常与显著暴露于香烟烟雾等有害颗粒或有害气体相关，宿主因素也会导致个体进展为慢阻肺病，包括：基因异常、肺发育异常和加速老化等。多在中年发病，好发于秋冬冷季节。在 COPD 发病机制中扮演着重要的角色。

## 1 树突状细胞在慢性阻塞性肺疾病中的作用

近年来，COPD 的发病机制已被阐明，但仍存在很多争议。在 COPD 发病机制中，巨噬细胞是关键因素<sup>[2]</sup>。在 COPD 患者体内，巨噬细胞被激活并将炎症带到肺部组织。DC 在巨噬细胞的活化过程中起着重要作用，并与肺泡巨噬细胞一起促进气道炎症的发生<sup>[3]</sup>。巨噬细胞，中性粒细胞，树突细胞都是关键细胞，此外，DC 还通过分泌各种细胞因子、趋化因子等参与炎症反应。研究表明，DC 是气道慢性炎症的主要参与者之一，并在 COPD 进展过程中发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。

## 2 树突状细胞在慢性阻塞性肺疾病中的机制

COPD 的主要病理特征是肺部上皮细胞的破坏、支气管平滑肌收缩、粘液增加和气道高反应性 (airway hyperresponse, AHR)<sup>[5]</sup>。气道重塑是指气道粘膜下和粘膜表面的炎症性重塑，是引起 COPD 急性加重的关键因素之一。在 COPD 患者中，DC 可通过激活免疫细胞并释放促炎细胞因子 (如 IL-4、IL-5 和 IL-6) 来促进慢性气道炎症。此外，DC 可通过释放细胞因子 (如肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-1 等) 促进炎症反应和肺泡损伤。然而，DC 在 COPD 患者中的作用仍存在争议。在 COPD

患者中，DC 表达的趋化因子受体 CCR5、CCR5 和 CCR2 在 DC 的成熟和功能中起着重要作用，其中 CCR5 在 DC 向中性粒细胞 (pneumolecular lymphocyte, PMN) 分化中起着关键作用。研究表明，激活的 DC 释放 IL-10、IL-6 和 IL-1 $\beta$  等促炎因子，并通过促进中性粒细胞迁移来介导 COPD 急性加重<sup>[6]</sup>。

## 3 国内外研究现状

### 3.1 国外

20 世纪 60 年代，德国学者首次从体外培养的 DC 中分离出单个核细胞。他们发现，DC 的数量增加与其肺功能呈正相关，并且对 COPD 的发生发展有一定的促进作用。DC 是 COPD 的危险因素之一，但不是唯一。

### 3.2 国内

我国在这一领域的研究起步较晚，但随着研究的深入，其发展前景广阔。对于如何有效发挥 DC 的免疫调节作用，国内有学者从多个方面进行了探讨：①DC 对 Th1/Th2 细胞因子分泌、对 Treg 细胞平衡的影响；②DC 诱导 Th1/Th2 细胞因子生成的可能机制；③DC 刺激 T 细胞增殖及分化的可能机制；④DC 促进 T 细胞分化、成熟过程中相关信号通路调节。

## 4 树突状细胞在慢性阻塞性肺疾病的诊断和治疗中的应用

### 4.1 DC 的来源和激活

DC 的来源有很多，如来源于骨髓。DC 的激活依赖于它与抗原提呈细胞 (antigen presenting cells, APC) 的结合，这是由活化的 APC 分泌的细胞因子介导的。在许多情况下，DC 可

作者简介：

第一作者：朱堃；性别：女；出生年月：1994 年 12 月；民族：汉族；籍贯：青海；学历：硕士研究生；研究方向：中药学；毕业院校：黑龙江省中医药科学院

通讯作者：霍金海；性别：男；出生年月：1981 年；民族：汉族；籍贯：黑龙江省哈尔滨市；学历：博士后；职称：副研究员；研究方向：中药学毕业院校：黑龙江省中医药大学

课题名称：改善呼吸系统免疫功能的中成药芪凤固表颗粒的评价及二次开发 (省级) 课题编号：2022ZXJ02C06。

被重新编程为固有免疫细胞，以识别并吞噬抗原。这包括在体内和体外诱导固有免疫反应，从而产生针对抗原的抗体。另外，通过活化 T 细胞表面上表达的 CD14 来激活 DC 也是一种常见的策略。例如，当培养在 DC 上时，CD14 可通过其表面分子来识别抗原。COPD 患者中 DC 数量和功能都降低，尤其是在急性加重期。肺移植患者中 DC 数量和功能都较正常人明显下降。这可能是由于 COPD 患者体内发生了不同程度的免疫抑制或炎症反应所致。此外，COPD 患者中 DC 的功能异常也可能与慢性阻塞性肺疾病相关<sup>[7]</sup>。

#### 4.2 DC 的培养和扩增

DC 的扩增在 DC 的体外培养、扩增以及促进其成熟中起着至关重要的作用，直接影响到其分化能力。在体外，DC 需要在与抗原接触后 24h 内进行增殖，以促进其成熟。与淋巴细胞类似，DC 的增殖也需要在培养基中添加生长因子，包括 GM-CSF 和 IL-4 这两个促进成熟的因子。体外培养的 DC 还可以通过加入外源性抗原、生长因子或干扰素- $\gamma$  等促进其成熟。尽管体外培养的 DC 具有较高的增殖能力，但仍有许多问题亟待解决。例如，当 DC 暴露于大量的 IL-12 时，其数量可能会减少；在暴露于 IL-10 或 TGF- $\beta$  时，其数量会增加；在某些情况下，可能会出现 DC 分化失败。这些问题导致了許多需要进一步研究的问题。目前已有一些技术手段能够促进 DC 的体外扩增。例如利用细胞因子进行信号转导、诱导细胞因子和生长因子等刺激 DC 增殖，也可以通过添加抗生素或其他营养物质等促进 DC 成熟<sup>[8]</sup>。

#### 4.3 DC 表面标志物的检测

DC 表面标志物包括 CD80、CD86、CD11C、CD83 等，其功能特征是诱导和募集更多的 CD4+T 细胞向 DC 迁移。它们还可以作为初始 CD4+T 细胞在慢性气道炎症中的来源，并通过促进活化的 Th1 细胞分泌 IL-12 和 IL-17。有研究表明，与对照组相比，COPD 患者肺部 CD80、CD86、CD11C、CD83 表达水平显著升高，并且在气道炎症反应中起到关键作用。然而，这些结果表明这种增加的基因表达可能不是疾病严重程度的标志。相反，COPD 患者体内的炎症因子 IL-12 和 IL-17 的表达水平升高，这可能有助于疾病的进展<sup>[9]</sup>。此外，与正常人相比，COPD 患者肺部表达更多的 IL-12 和 IL-17 受体。这些受体在 DC 表面被激活后会募集大量的 CD4+T 细胞进入气道上皮细胞或气道固有层中。此外，DC 表面高表达 CD86 可以通过增强 Th1 细胞的表型和功能而促进气道炎症的发展。

#### 4.4 DC 参与 COPD 的炎症反应

DC 是一种多功能细胞，主要由活化的 CD14+树突状细胞 (DC) 和大量的未成熟 T 淋巴细胞组成。DC 在体内被激活后，可以通过产生 IL-12、IL-13 和 IFN- $\gamma$  等多种细胞因子以及分泌肿瘤坏死因子 $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 等促炎症因子

而发挥抗炎作用。COPD 患者血清中 IL-12 水平升高，IL-13 水平降低，而 TNF- $\alpha$  水平升高，这些变化与 COPD 患者气道炎症的严重程度密切相关。在体外培养的 DC 上清中检测到的 IL-12、IL-6 和 IL-13 的水平与 COPD 患者血清中的含量相同。在 COPD 小鼠模型中，DC 表面抗原刺激小鼠肺脏 DC 后产生更多的 IL-12、IL-6 和 IL-13。研究发现，DC 成熟后可以释放促炎症因子，例如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  等<sup>[10]</sup>。体外研究显示，在未成熟 T 淋巴细胞中，DC 上清液中 IL-1 $\beta$  的浓度是未成熟 T 淋巴细胞中 IL-1 $\beta$  浓度的 20 倍。

#### 4.5 DC 的免疫抑制功能

DC 可以通过以下机制发挥免疫抑制功能：(1) 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, RTCB)：RTCB 是一种具有抑制 Th1 和 Th2 效应功能的免疫细胞。在 COPD 患者中，RTCB 可以减少 Th1 和 Th2 细胞因子的产生，从而减少炎症反应。(2) 抑制 T 细胞增殖：DC 可以通过抑制 T 细胞增殖来达到免疫抑制的目的。DC 可以通过抑制 TCR 信号来减少 IL-10、IL-12 和 IL-17 的产生。(3) 诱导 CD8+T 细胞凋亡：DC 还可以通过诱导 CD8+T 细胞凋亡来实现免疫抑制。DC 还可以通过诱导 CD4+T 细胞凋亡来降低 CD4+T 细胞的数量，从而降低 TH1 和 TH2 效应细胞的比例。(4) 调节 Th2 和 Th1 细胞因子：DC 还可以通过调节 Th2 和 Th1 因子来达到免疫抑制的目的。Th2 类炎症介质参与 COPD 患者气道上皮的慢性炎症，导致气道高反应性和急性加重。然而，Th1 类炎症介质被认为是炎症控制中的关键，因此 DC 在 COPD 中发挥免疫抑制作用，而 Th2 类炎症介质发挥其免疫抑制作用。DC 可以通过诱导 Th1 和 Th2 类炎症介质来调节免疫反应，从而减轻 COPD 患者气道高反应性和急性加重。

#### 4.6 DC 疫苗和治疗剂

目前正在研究如何将 DC 作为一种免疫原性疫苗，以治疗 COPD。例如，将 DC 疫苗与免疫刺激药物(如 BALF 中的 IL-12) 联合使用可诱导 T 细胞对 COPD 患者的免疫反应。在中医治疗过程中，DC 疫苗和治疗剂与中药结合疗效显著，值得广泛应用。一项试验发现，抗 IL-10 单克隆抗体可通过抑制 DC 表面共刺激分子 CD80 和 CD86 促进 Th1 反应。然而，这些研究结果也存在一些问题。例如，与使用 BALF 中 DC 疫苗相比，在 COPD 患者中使用 DC 疫苗对细胞因子分泌产生了不同程度的影响。因此，关于 DC 疫苗在 COPD 中的作用机制还需要更多研究来验证。

### 5 未来展望

慢性阻塞性肺疾病患者 DC 数量增加，并可能通过多种机制促进 COPD 的发生发展。目前，关于 DC 与 COPD 发病机制的研究相对较少，仍有很多问题有待于进一步探索。此外，目前对于 COPD 患者 DC 功能、分布和表型等方面的研究也不够

深入, 还需要更多大样本的临床试验来进一步探究。未来将会有更多关于 DC 在 COPD 发生发展过程中的作用机制以及相关药物研发的文章发表, 为 COPD 提供新的治疗靶点。

### 参考文献:

- [1] 刘懿,谢炎红,郑如添,等.活动性肺结核合并糖尿病患者血糖水平与树突状细胞亚群及 T 细胞亚群的相关性研究[J].中国医药科学,2024,14(04):124-127+162.
- [2] 潘红利,侯唯姝,李小虎,等.伴发副肿瘤性天疱疮、副肿瘤性重症肌无力的纵隔滤泡树突状细胞肉瘤 MSCT 表现及临床病理分析[J].临床放射学杂志,2024,43(02):304-308.
- [3] 闫长孟,韩君.乙酰辅酶 A 羧化酶相关树突状细胞标记预测肝癌患者的预后及潜在治疗药物识别[J].中国现代医生,2024,62(05):82-86+95.
- [4] 陈颖颖,陈兰,牟志向,等.高迁移率族蛋白 B1 对树突状细胞表型、吞噬功能及 ERK/JNK/P38 MAPK 信号通路的影响[J].中国药理学通报,2024,40(02):248-255.
- [5] 宋乐,徐曼斯,钟雪莹,等.六味地黄丸通过干预缝隙连接通讯功能调控树突状细胞抗原交叉提呈能力研究[J].广州中医药大学学报,2024,41(01):169-177.
- [6] 薛廷,郑乐婷,董菲,等.单细胞 RNA 测序联合实验验证树突状细胞在慢性阻塞性肺疾病中的核心基因[J].细胞与分子免疫学杂志,2024,40(02):97-105.
- [7] 张婧,张兰英,欧阳瑶.慢性阻塞性肺疾病小鼠外周血和 BALF 中 CD83、Th17/Treg 细胞的表达及意义[J].遵义医科大学学报,2022,45(04):457-462.
- [8] 朱冬兰.烟草激活 TLR4-TRIF 依赖性信号通路对髓样树突状细胞的活化作用及红霉素干预效果的研究[D].广西:广西医科大学,2021.
- [9] 张龙举,刘晓丽,杜飞,等.红霉素对烟草烟雾暴露肺气肿小鼠肺组织树突状细胞 33D1 及共刺激分子 CD40、CD80、CD86 表达的影响[J].吉林医学,2021,42(05):1029-1032.
- [10] 唐姝丹.吸烟慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者树突细胞功能变化及机制研究[D].广西:广西医科大学,2020.