

综述

## 哮喘表型中CD4<sup>+</sup> T细胞亚群的研究综述: 分子机制和生物治疗选择

赵艳红, 王传萍

上海交通大学医学院附属第九人民医院呼吸与危重症医学科, 上海 201999

**[摘要]** 哮喘是一种慢性炎症性气道疾病, 主要由不同的CD4<sup>+</sup> T细胞亚群[辅助性T细胞(helper T cell, Th细胞)]驱动。CD4<sup>+</sup> T细胞亚群是一类重要的免疫细胞, 能够分泌多种细胞因子, 调节机体对各种抗原的免疫反应。根据分泌的细胞因子的不同, CD4<sup>+</sup> T细胞可以分为Th1、Th2、Th17、滤泡性辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh细胞)和调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)等亚群, 它们在哮喘的发生发展中起着不同的作用。生物治疗是一种针对特定分子和途径的新治疗手段, 为哮喘患者提供了更多的选择。生物制剂是一类利用生物技术制备的药物, 能够特异性地识别和中和目标分子, 从而干预相关的信号通路。该文回顾了各种CD4<sup>+</sup> T细胞亚群在哮喘表型中的角色及分子机制, 总结了嗜酸性粒细胞哮喘、中性粒细胞哮喘、混合性哮喘的免疫病理学特征和针对Th2、Th1、Th17、Tfh、Treg细胞相关因子的生物制剂的临床效果和安全性, 以及相应生物制剂的选择和发展方向; 并讨论了Treg细胞受损和树突状细胞(dendritic cell, DC)异常在哮喘发病机制中的作用, 以及利用这些细胞的免疫治疗潜力。该文旨在为哮喘生物治疗的个性化选择和新药开发提供参考。

**[关键词]** 哮喘; CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞; 嗜酸粒细胞哮喘; 中性粒细胞哮喘; 生物治疗

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.08.016 **[中图分类号]** R562.2<sup>+</sup>5 **[文献标志码]** A

## Review of CD4<sup>+</sup> T cell subsets in asthma phenotypes: molecular mechanisms and biologic treatment options

ZHAO Yanhong, WANG Chuanping

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201999, China

**[Abstract]** Asthma is a chronic inflammatory airway disease, mainly driven by different CD4<sup>+</sup> T cell subsets [helper T cell (Th cell)]. CD4<sup>+</sup> T cell subsets are a type of important immune cells, capable of secreting various cytokines, and regulating the immune response of the body to various antigens. According to the difference of secreted cytokines, CD4<sup>+</sup> T cell subsets can be divided into subgroups such as Th1, Th2, Th17, follicular helper T cell (Tfh) and regulatory T cell (Treg), which play different roles in the occurrence and development of asthma. Biologic therapy is a new treatment method that targets specific molecules and pathways, and has provided more options for asthma patients. Biologics is a type of drugs prepared by biotechnology, which can specifically recognize and neutralize target molecules, thereby interfering with related signaling pathways. This article reviews the roles and molecular mechanisms of various CD4<sup>+</sup> T cell subsets in asthma phenotypes, summarizes the immunopathological characteristics of eosinophilic asthma, neutrophilic asthma and mixed asthma, the clinical efficacy and safety of biologics targeting Th2, Th1, Th17, Tfh and Treg cell-related factors, and the selection and development direction of corresponding biologics. This article also discusses the role of impaired Treg cells and abnormal dendritic cells (DC cells) in the pathogenesis of asthma, as well as the potential of immunotherapy using these cells. This article aims to provide reference for the personalized selection and new drug development of biologic therapy for asthma.

**[Key words]** asthma; CD4<sup>+</sup> helper T cell; eosinophilic asthma; neutrophil asthma; biological therapy

哮喘是一种复杂的、部分遗传的、具有明显异质性的慢性炎症性疾病, 主要以可逆性气道阻塞和支气

管高反应性为特征, 影响全球超过3.5亿人<sup>[1-2]</sup>。依据患者支气管肺泡灌洗液中的效应细胞类型可将哮喘

**[作者简介]** 赵艳红(1973—), 女, 主管护师, 学士; 电子信箱: gaoqixingao@163.com。

**[通信作者]** 王传萍, 电子信箱: 723157@sh9hospital.org。

**[Corresponding Author]** WANG Chuanping, E-mail: 723157@sh9hospital.org。

分为嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和混合性细胞3种炎症亚型<sup>[3]</sup>。

树突状细胞(dendritic cell, DC)是“专业的”抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)。肺部气道的DC捕获吸入的过敏原,将其转化为抗原肽。DC上主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex class, MHC)Ⅱ类分子携带抗原肽呈递给有抗原特异性T细胞受体(T cell receptor, TCR)的幼稚CD4<sup>+</sup>辅助性T0细胞(helper T cell 0, Th0细胞),并与DC上的共刺激分子[例如CD80、CD86、OX-40L(OX-40 ligand)]和相关细胞因子一起刺激Th0细胞分化为效应Th细胞。效应Th细胞产生大量细胞因子,直接或间接驱动不同的哮喘亚型。目前已经发现至少5种不同的Th细胞亚群[Th1、Th2、Th9、Th17和滤泡性辅助性T细胞(follicular helper T cell, Tfh细胞)],其与调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)受损在哮喘病理生理中发挥着至关重要的作用<sup>[4]</sup>。

生物治疗是基于发病机制有关的特定分子和途径开发的治疗手段。以CD4<sup>+</sup>T细胞亚群相关因子为核心,针对其在各哮喘表型中的角色及分子机制,已开发了多种生物制剂,部分生物制剂表现出显著的临床优势。在哮喘治疗方面,如何恰当选择这些生物制剂,已成为哮喘生物治疗中关注的核心问题。本文综述了各哮喘表型中有关CD4<sup>+</sup>T细胞亚群相关因子的研究进展,旨在为哮喘生物制剂的选择提供个性化依据,并指出生物制剂存在的问题和发展方向。

## 1 Th2、Tfh和Th9细胞驱动嗜酸性粒细胞哮喘

### 1.1 DC诱导Th0细胞分化为Th2、Tfh和Th9细胞

DC上的MHCⅡ类分子呈递低剂量抗原有利于Th0细胞分化为Th2细胞,但还需要DC上共刺激分子如OX-40L才能实现最佳启动。Th2细胞的主要转录因子GATA-3(GATA binding protein 3)被激活将诱导白细胞介素-2(interleukin 2, IL-2)产生,IL-2表达反过来激活分化的Th2细胞中信号转导和转录激活因子5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5),STAT5与GATA-3结合诱导TCR依赖性IL-4转录,这种内源性产生的IL-4将继

续激活STAT5并决定Th2细胞的命运<sup>[5]</sup>。

B细胞淋巴瘤6(B cell lymphoma, Bcl-6)是Tfh细胞分化所必需的转录因子,但是Bcl-6如何调节Tfh细胞的发育和功能仍然不清楚。在人类T细胞中,Bcl-6的反转录病毒过表达导致大鼠CXC趋化因子家族成员5(C-X-C motif chemokine 5)、程序性死亡受体1(programmed cell death-1, PD-1)、诱导共刺激分子(inducible co-stimulatory molecules, ICOS)和肿瘤坏死因子相关激活蛋白(如CD40L)的上调,这意味着Bcl-6编程所有Tfh细胞特征的功能模块。Bcl-6表达的增加需要DC引发,而不是B细胞介导的抗原呈递。滤泡B细胞分泌的IL-6和IL-12可能会促进Bcl-6进一步上调。在T细胞上缺乏Bcl-6表达会阻碍生发中心的形成和B细胞对蛋白质抗原的反应。Tfh细胞被证明是IgE产生所必需的,也是过敏原特异性致敏和过敏性哮喘所必需的。人类Tfh细胞数量与血液总IgE水平相关。

Th9细胞的发育需要来自IL-4和TGF-β的联合信号,以及OX40与OX40L的相互作用。IL-4下游的转录因子STAT6、干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)和GATA-3,以及转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)下游的转录因子Smad和PU.1,都是Th9细胞发育所必需的<sup>[6-7]</sup>。PU.1是Th9细胞发育和IL-9产生的关键转录因子,它可以与Smad蛋白结合,调节IL-9的基因表达<sup>[8]</sup>。OX40与OX40L的相互作用可以增强IL-4和TGF-β的信号,从而促进Th9细胞的分化和IL-9的分泌。IL-9可以进一步增强Th2细胞因子的产生,以及气道黏液、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞和肥大细胞的活化,导致气道炎症和炎症细胞扩增。

### 1.2 Th2、Tfh和Th9细胞驱动嗜酸性粒细胞哮喘

Th2、Tfh和Th9细胞能直接或间接激活嗜酸性粒细胞参与哮喘发病,其中Th2细胞因子(如IL-4、IL-5和IL-13等)是嗜酸性粒细胞哮喘的核心驱动细胞因子<sup>[9]</sup>。IL-4上调Th0细胞中的Th2转录因子GATA-3,促进Th0细胞向Th2细胞的分化,进一步协助分化的Th2细胞产生IL-5、IL-9、IL-13与嗜酸性粒细胞趋化因子;IL-4除了募集嗜酸性粒细胞外,还增加B细胞增殖和向浆细胞的分化,并增加抗体产生和向IgE的同种型类别转换<sup>[10]</sup>。IL-5促进嗜酸性粒细胞从骨髓排出并帮助其在肺中存活,IL-5也有助于B细胞

分化和同种类型转换为IgE,促进嗜碱性粒细胞分化和组胺释放,它是嗜酸性粒细胞功能中的关键细胞因子(促进这些细胞的产生、分化、募集、激活和存活)<sup>[11]</sup>。IL-13诱导嗜酸性粒细胞从血液外渗透到组织中,也刺激杯状细胞增生和黏液产生,并增加平滑肌收缩和支气管高反应<sup>[12]</sup>。

### 1.3 嗜酸性粒细胞在哮喘中的病理生理作用

一些证据表明,上呼吸道和下呼吸道黏膜中持续存在的嗜酸性粒细胞增多会通过产生各种介质(包括细胞因子、趋化因子和颗粒蛋白)导致出现不同程度的哮喘。Th2、Tfh和Th9细胞驱动免疫炎症性哮喘的效应细胞主要是嗜酸性粒细胞,嗜酸性粒细胞已被广泛接受为过敏性哮喘的中枢效应细胞。嗜酸性粒细胞产生TGF- $\beta$ ,可导致气道纤维化<sup>[13]</sup>;其产生的半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotriene, CYsLT)是季节性过敏性哮喘或阿司匹林加重的呼吸道疾病患者气道中CYsLT的主要来源,有助于气道重塑<sup>[14]</sup>;嗜酸性粒细胞衍生的颗粒产物[如主要碱性蛋白(major basic protein, MBP)]介导上皮细胞损伤,可诱导气道高反应。

## 2 Th1和Th17细胞驱动中性粒细胞哮喘

### 2.1 DC诱导Th1和Th17细胞分化

高剂量抗原激活DC产生增量IL-12和驱动Th1细胞分化。高剂量抗原诱导性强的TCR直接激活Th1细胞上的转录因子STAT1,而被激活的STAT1进一步诱导Th1细胞上的T盒转录因子(T-box expressed in T cell, T-bet)[也称为Tbx21(T-box 21)]表达<sup>[15]</sup>。T-bet诱导增加了IL-12R的表达,为进一步的Th1细胞分化提供了一个正反馈回路。IL-12通过IL-12R激活初始Th1细胞中的STAT4,STAT4转录激活I型干扰素表达。

Th17细胞的生成需要更高的抗原浓度激活DC,且受到一组细胞因子的控制:TCR激活后,TGF- $\beta$ 和IL-6分别激活转录因子SMAD和STAT3,诱导Th17极化转录因子RAR相关孤儿受体 $\gamma$ t(RAR-related orphan receptor  $\gamma$ t, ROR $\gamma$ t)的表达,启动幼稚T细胞向Th17细胞分化<sup>[16]</sup>,由Th17细胞产生的细胞因子IL-21以正反馈的方式进一步促进这一过程。在

Th17细胞中,IL-23R被上述细胞因子上调后,IL-23与其受体结合,驱动Th17细胞的终末分化<sup>[17]</sup>,产生效应细胞因子IL-17、IL-17F、IL-21和IL-22<sup>[18]</sup>。

### 2.2 Th1和Th17细胞驱动中性粒细胞哮喘

变应原引起DC成熟且分泌IL-12,后者是Th1细胞分化的关键细胞因子。Th1细胞是中性粒细胞哮喘炎症的主要诱导物之一,卵清蛋白(ovalbumin, OVA)作为特异性免疫原能够刺激机体产生Th1细胞,进而加重肺部中性粒细胞炎症。非Th2哮喘患者支气管肺泡灌洗液中Th1细胞因子 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )水平升高<sup>[19]</sup>。此外,与轻度至中度哮喘患者相比,重度哮喘患者的痰液中观察到中性粒细胞浸润和IFN- $\gamma$  mRNA表达增加。这表明Th1细胞在重症非Th2哮喘发病机制中发挥作用。

肺部成熟的髓样树突状细胞(myeloid dendritic cell, mDC)产生IL-23介导T细胞向Th17细胞方向分化,Th17细胞与重症哮喘患者气道中性粒细胞浸润有密切的关系。Th17细胞分泌IL-17、IL-17F和IL-22,这些细胞因子促进气道中的中性粒细胞募集<sup>[20]</sup>。IL-17通过刺激上皮细胞和成纤维细胞增强中性粒细胞趋化因子的分泌,例如 $\alpha$ 亚家族(C-X-C)基序趋化因子配体CXCL1和CXCL8<sup>[21]</sup>。IL-17a敲除小鼠气道中的中性粒细胞浸润减少;阻断IL-17可减少脂多糖诱导的小鼠气道中性粒细胞炎症<sup>[22]</sup>。Th17细胞因子包括IL-17和IL-22,在重症哮喘的中性粒细胞炎症中发挥作用,并可能参与气道重塑。Th17细胞因子还诱导黏液细胞化生,对气道平滑肌具有多效性,导致气道变窄<sup>[23]</sup>。

### 2.3 中性粒细胞在哮喘中的病理生理作用

研究<sup>[24]</sup>表明大约1/5的哮喘患者气道中的中性粒细胞比例增加,这些患者往往年龄较大,具有潜在的致病性气道细菌,并且对经典疗法反应不佳。多项研究<sup>[25-27]</sup>表明中性粒细胞哮喘相关的炎症介质和细胞因子,如IL-8和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ),已被证明在中性粒细胞哮喘中升高,其中IL-8和TNF- $\alpha$ 可能与气道重塑有关。重症哮喘患者的痰液或支气管肺泡灌洗液中IL-8升高,并且与第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)百分比预测值负相关。IL-8已被证明可诱导人呼吸道平滑肌细胞增殖和迁移,刺激



黏蛋白分泌并上调杯状细胞中的黏蛋白5A (mucin 5A, MUC5A) 和 MUC5B<sup>[28]</sup>。人软骨糖蛋白39 (human cartilage glycoprotein-39, HC-gp39, 又名 YKL-40) 能够诱导支气管上皮细胞产生 IL-8, 从而促进人呼吸道平滑肌细胞的增殖和迁移。因此, IL-8 可能与严重的中性粒细胞哮喘和哮喘气道重塑有关。TNF- $\alpha$  是一种与中性粒细胞哮喘相关的促炎细胞因子, 在体外实验中, TNF- $\alpha$  诱导气道平滑肌细胞迁移、增殖, 以及细胞外基质沉积和炎性细胞因子分泌。在小鼠哮喘模型中, TNF- $\alpha$  与中性粒细胞哮喘中的糖皮质激素不敏感有关, 这可能与 TNF- $\alpha$  诱发慢性炎症并导致气道重塑有关<sup>[29]</sup>。

### 3 Treg 细胞受损驱动混合性哮喘

#### 3.1 Treg 细胞受损的机制

Treg 细胞是 CD4<sup>+</sup> 细胞的一个子集, 具有高度免疫抑制能力, 可以在胸腺产生或在外围诱导。Treg 细胞研究中的一个重要发现是叉头盒蛋白 P3 (forkhead box protein 3, FOXP3), *STAT5* 可以通过直接结合 *Foxp3* 基因来调控 FOXP3<sup>[30]</sup>。FOXP3 可以通过与其他关键转录因子如活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T, NFAT) 和急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者的 Runt 相关转录因子 1 (Runt-related transcription factor 1, RUNX1) 形成转录复合物来激活或抑制数百个基因<sup>[31]</sup>。*Foxp3*<sup>+</sup> Treg 介导的抑制机制主要有 3 种: 依赖细胞接触抑制激活和增殖的 T 细胞, 杀死或灭活 APC 和/或 T 细胞, 通过细胞因子如 IL-10、IL-35 和 TGF- $\beta$  抑制。

Treg 细胞是免疫反应的主要负调节细胞, 在调节过敏免疫反应方面发挥着重要作用。在过敏性哮喘患者中, Treg 细胞数量和功能明显受损, 可能是导致哮喘等过敏性炎症疾病的原因。正常情况下, 当抗原触发效应 Th 细胞反应时, 这些共享的细胞因子和转录因子不仅介导炎症反应, 还支持 Treg 细胞的免疫抑制功能, 从而及时有效地调节效应 Th 细胞免疫反应, 避免过度免疫炎症反应。通常 Th 细胞免疫反应和 Treg 细胞免疫抑制共有的许多细胞因子在哮喘中上调, 例如 IL-4、IL-6、IL-9 等。然而, 在这些细胞因子高表达的哮喘中, 正如预期的那样, 效应 Th 细胞的免疫反应被激活, 但 Treg 的免疫抑制没有被适当地激活。Treg 细胞对这些细胞因子的异常反应可能比活化

的效应 Th 细胞免疫反应在哮喘发病机制中发挥更重要的作用。

初始 Th0 细胞响应环境细胞因子分化成不同的 Th 细胞亚群, 主要由谱系特异性转录因子, 包括 *T-box* 基因家族新型转录因子 T-bet、GATA3、ROR $\gamma$ t 和 FOXP3, 分别导致 Th1、Th2、Th17 和 Treg 分化。这些转录因子介导的分化过程是相互排斥的, 导致这些 Th 细胞亚群之间功能上相互拮抗, 特别是在效应 Th 细胞和 Treg 细胞之间, 例如 Th2 与 Treg, 或 Th17 与 Treg 之间的拮抗作用。已发现由效应 Th 细胞产生的炎性细胞因子, 如 IL-4 (由 Th2 产生) 和 IL-17 (由 Th17 产生) 可阻止 Treg 的细胞发育和功能。

#### 3.2 混合性哮喘的发生机制

混合性哮喘潜在的 Th 细胞反应主要由 Th2/Th17 细胞活化免疫反应主导。几项针对哮喘患者的研究<sup>[32-33]</sup>表明, Th 细胞免疫反应异常, 包括效应 Th 细胞反应过度 and Treg 细胞免疫抑制功能受损。一方面, 活化的效应 Th 细胞, 包括 Th1、Th2、Th17 和 Thh 细胞, 会产生大量的炎症介质, 如趋化因子和细胞因子, 它们与其他免疫细胞或结构细胞共同导致气道炎症和气道重塑等哮喘病理特征的发展; 另一方面, 哮喘患者中 Treg 细胞数量减少和抑制功能受损, 导致抑制炎症反应的能力减弱或失调, 最终可能导致混合性细胞炎症的发生和持续。

### 4 哮喘生物治疗的选择

由于哮喘在免疫病理学上通常以效应性 Th 细胞免疫反应异常激活为特征, 因此有以此来开发哮喘新药的趋势, 即通过外源性中和抗体抑制参与 Th 细胞免疫反应的关键因子活性, 以达到抑制 Th 细胞免疫反应的目的。

目前针对嗜酸性粒细胞哮喘的单克隆抗体 (单抗) 有 5 种被欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 和美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准治疗 Th2 介导的哮喘。奥马珠单抗 (Omalizumab) 靶向游离 IgE 的 C 端结构域, 阻止 IgE 与肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、朗格汉斯细胞和树突状细胞上 IgE 高亲和力受体 Fc $\epsilon$ RI 相互作用<sup>[34]</sup>; 美泊利单抗 (Mepolizumab) 和瑞利珠单抗 (Reslizumab) 直接中

和细胞因子 IL-5, 从而抑制嗜酸性粒细胞的活化和聚集, 这是一种针对嗜酸性粒细胞哮喘的治疗方法<sup>[35]</sup>; 贝那利珠单抗 (Benralizumab) 与 IL-5 受体 (IL-5 receptor, IL-5R) 的  $\alpha$ -亚基 (IL-5R $\alpha$ ) 结合, IL-5R $\alpha$  通过抗体依赖性细胞毒性破坏表达该受体的细胞, 用于治疗严重嗜酸性粒细胞哮喘<sup>[36]</sup>; 度普利尤单抗 (Dupilumab) 靶向 IL-4R $\alpha$ , 因此同时抑制 IL-4 和 IL-13 信号转导, 用于治疗嗜酸性粒细胞和/或呼出气一氧化氮 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 升高的哮喘<sup>[37]</sup>。这些抗体中, 除了瑞利珠单抗是通过静脉注射, 其他均为皮下给药。奥马珠单抗适用于过敏性因素导致的中重度持续性哮喘, 可以有效控制气促、喘息、胸闷, 甚至呼吸困难、呼吸衰竭的发生; 瑞利珠单抗让患有不受控制的严重哮喘患者获得明显的肺功能改善; 贝那利珠单抗能降低哮喘恶化率、改善肺功能、改善哮喘症状、减少嗜酸粒细胞和减少糖皮质激素的用量; 度普利尤单抗治疗中重度不受控制哮喘的疗效显著<sup>[38-39]</sup>。

针对中性粒细胞哮喘, 目前研发了2种具有不同作用机制的人源化单抗。一种与 Th17 细胞有关, 另一种是针对 TNF- $\alpha$  的单抗。苏金单抗 (Secukinumab, 别名司库奇尤单抗) 可以选择性地靶向中和 IL-17A<sup>[40]</sup>。柏达鲁单抗 (Brodalumab, 别名布罗达单抗) 是一种阻断 IL-17A、IL-17F、IL-17A/F 异二聚体和 IL-25 生物活性的单抗<sup>[41]</sup>。瑞莎珠单抗 (Risankizumab) 是一种抗 IL-23 抗体, 能够阻断 Th17 细胞分化<sup>[42]</sup>。优特克单抗 (Ustekinumab) 是一种靶向 IL-12 和 IL-23 的人源化 IgG1 单抗, 可改善哮喘症状并减少哮喘维持药物。中性粒细胞哮喘的另一个重要细胞因子是 TNF- $\alpha$ , 其可促进重度哮喘患者的支气管高反应性和导致患者痰液中的中性粒细胞增多; 戈利木单抗 (Golimumab) 可中和 TNF- $\alpha$ , 降低严重持续性哮喘患者哮喘恶化的风险。这5种单抗均为皮下注射, 正在开展哮喘相关临床研究, 目前还没有明确它们是否能缓解哮喘气道重塑。

## 5 哮喘生物治疗的发展方向

治疗嗜酸性粒细胞哮喘的生物制剂已取得显著的临床疗效, 而针对中性粒细胞哮喘的生物制剂仍在实验阶段, 研究发现其疗效并不显著。对此, 一方面需要筛选更有效的生物制剂, 另一方面也要探讨 Treg

细胞和 DC 在哮喘治疗中的作用<sup>[33]</sup>。

临床前和临床研究<sup>[43-45]</sup>表明 Treg 细胞在过敏性气道疾病中具有巨大的治疗潜力, 它在免疫抑制和促进气道的修复中起着至关重要的作用。重建 Th 细胞免疫反应和 Treg 细胞免疫抑制的平衡是治疗哮喘的重要策略, 可发展利用 Treg 细胞的免疫治疗潜力来抑制哮喘疾病进展过程中的气道炎症和气道微血管重建。

DC 作为重要的 APC 在哮喘发病机制中的作用逐渐得到重视。DC 存在于包括鼻、气管、支气管、肺泡和脏层胸膜的整个呼吸系统。经研究证实, 在实验动物和人类的气道黏膜下有一个密集的 DC 网络。在各种促炎症因子的作用下, DC 被迅速募集到炎症部位, 其对吸入性变应原的识别和捕获是哮喘发生发展的第一步。具体而言, DC 可以诱导 Th2 细胞反应, 导致分泌 IL-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等促炎症因子, 从而引发过敏性气道炎症。同时, DC 还能够通过分泌 IL-12 诱导 Th1 细胞反应, 产生 IFN- $\gamma$  等细胞因子, 从而对气道炎症起到抑制作用。此外, DC 也可以诱导 Treg 细胞的产生, 从而抑制过度的免疫反应和气道炎症发生。最后, 肺部的树突状细胞亚群 (如 mDC) 可通过产生 IL-23, 促进效应 T 细胞向 Th17 方向分化, 从而加剧气道炎症反应<sup>[46]</sup>。由于 DC 是过敏性哮喘免疫细胞极化的首要驱动因素, 因此其可用作过敏性哮喘的潜在治疗靶点。基因工程致耐受性 DC 的使用可以诱导过敏原特异性耐受, 具有开发过敏性哮喘治疗方案的潜力。事实上, 来自特异性个体的单核细胞衍生的 DC, 用免疫抑制剂 IL-10 离体处理, 能够抑制过敏原诱导的自体幼稚和记忆 CD4<sup>+</sup> T 辅助细胞的增殖和 Th2 细胞因子的释放<sup>[47]</sup>。

## 6 结语

综上, 本文主要介绍了哮喘的免疫病理学机制, 重点分析了不同的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群 (Th1、Th2、Th9、Th17 和 Tfh 细胞) 和 Treg 细胞在哮喘中的作用, 以及由它们驱动的嗜酸性粒细胞哮喘、中性粒细胞哮喘和混合性哮喘的发生机制。同时, 回顾了针对哮喘生物治疗的选择, 包括靶向 Th2 细胞介导的嗜酸性粒细胞哮喘的单抗, 以及正在研发中的靶向中性粒细胞性哮喘的单抗。最后, 指出利用 Treg 细胞和 DC 治疗哮喘的潜力和方向。

### 利益冲突声明/Conflict of Interests

2位作者声明不存在利益冲突。

Both authors disclose no relevant conflict of interests.

### 作者贡献/Authors' Contributions

王传萍提出了论文的主题和框架,赵艳红搜集了相关文献并撰写了初稿。2位作者都参与了论文的进一步完善和修订,均阅读并同意了最终稿件的提交。

WANG Chuanping put forward the theme and framework of the manuscript. ZHAO Yanhong collected relevant literature and wrote the first draft. Both authors participated in further refining and revising the paper. Both authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-12-23

• Accepted: 2023-06-26

• Published online: 2023-08-28

### 参·考·文·献

- [1] WHITEHEAD G S, THOMAS S Y, NAKANO K, et al. A neutrophil/TGF- $\beta$  axis limits the pathogenicity of allergen-specific CD4<sup>+</sup> T cells[J]. JCI Insight, 2022, 7(4): e150251.
- [2] AL-AZZAM N, ELSALEM L. Leukotriene D4 role in allergic asthma pathogenesis from cellular and therapeutic perspectives[J]. Life Sci, 2020, 260: 118452.
- [3] GODWIN M S, JONES M, BLACKBURN J P, et al. The chemokine CX3CL1/fractalkine regulates immunopathogenesis during fungal-associated allergic airway inflammation[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2021, 320(3): L393-L404.
- [4] ZUO Z T, MA Y, SUN Y, et al. The protective effects of *Helicobacter pylori* infection on allergic asthma[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2021, 182(1): 53-64.
- [5] BUTCHER M J, ZHU J F. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice[J]. Fac Rev, 2021, 10: 30.
- [6] CANARIA D A, CLARE M G, YAN B, et al. IL-1 $\beta$  promotes IL-9-producing Th cell differentiation in IL-2-limiting conditions through the inhibition of BCL6[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1032618.
- [7] YU F, LIN Q, ZHANG Z, et al. Therapeutic strategies for the costimulatory molecule OX40 in T-cell-mediated immunity[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(3): 414-433.
- [8] GERLACH K, POPP V, WIRTZ S, et al. PU.1-driven Th9 cells promote colorectal cancer in experimental colitis models through IL-6 effects in intestinal epithelial cells[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16(12): 1893-1910.
- [9] JEONG J, LEE H K. The role of CD4<sup>+</sup> T cells and microbiota in the pathogenesis of asthma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11822.
- [10] GEVAERT P, HAN J K, SMITH S G, et al. The roles of eosinophils and interleukin-5 in the pathophysiology of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. Int Forum Allergy Rhinol, 2022, 12(11): 1413-1423.
- [11] BADRANI J H, DOHERTY T A. Cellular interactions in aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2021, 21(1): 65-70.
- [12] BUCHENAUER L, JUNGE K M, HAANGE S B, et al. Glyphosate differentially affects the allergic immune response across generations in mice[J]. Sci Total Environ, 2022, 850: 157973.
- [13] DROGHINI H R, ABONIA J P, COLLINS M H, et al. Targeted IL-4R $\alpha$  blockade ameliorates refractory allergic eosinophilic inflammation in a patient with dysregulated TGF- $\beta$  signaling due to ERBIN deficiency[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10(7): 1903-1906.
- [14] MATSUDA M, TABUCHI Y, NISHIMURA K, et al. Increased expression of CysLT2 receptors in the lung of asthmatic mice and role in allergic responses[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2018, 131: 24-31.
- [15] HIGAZI H M K I, HE L, FANG J, et al. Loss of Jak2 protects cardiac allografts from chronic rejection by attenuating Th1 response along with increased regulatory T cells[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(2): 624-640.
- [16] WANG F P, YANG Y H, LI Z X, et al. Mannan-binding lectin regulates the Th17/Treg axis through JAK/STAT and TGF- $\beta$ /SMAD signaling against *Candida albicans* infection[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 1797-1810.
- [17] XIONG D K, SHI X, HAN M M, et al. The regulatory mechanism and potential application of IL-23 in autoimmune diseases[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 982238.
- [18] DELLA B C, ANTICO A, PANOZZO M P, et al. Gastric Th17 cells specific for H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase and serum IL-17 signature in gastric autoimmunity[J]. Front Immunol, 2022, 13: 952674.
- [19] ZHANG B B, ZENG M N, ZHANG Q Q, et al. Ephedrae Herba polysaccharides inhibit the inflammation of ovalbumin induced asthma by regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cell immune imbalance[J]. Mol Immunol, 2022, 152: 14-26.
- [20] LI X L, LUCK M E, HERRNREITER C J, et al. IL-23 promotes neutrophil extracellular trap formation and bacterial clearance in a mouse model of alcohol and burn injury[J]. Immunohorizons, 2022, 6(1): 64-75.
- [21] FURUE M, FURUE K, TSUJI G, et al. Interleukin-17A and keratinocytes in psoriasis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1275.
- [22] WU M D, LAI T W, JING D, et al. Epithelium-derived IL17A promotes cigarette smoke-induced inflammation and mucus hyperproduction[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2021, 65(6): 581-592.
- [23] ZHOU Q L, WANG T Y, LI M, et al. Alleviating airway inflammation by inhibiting ERK-NF- $\kappa$ B signaling pathway by blocking Kv1.3 channels[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 63: 110-118.
- [24] STEWART E, WANG X M, CHUPP G L, et al. Profiling cellular heterogeneity in asthma with single cell multiparameter CyTOF[J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(5): 1555-1564.
- [25] CHEN Q, NIAN S J, YE Y C, et al. The emerging roles of T helper cell subsets and cytokines in severe neutrophilic asthma[J]. Inflammation, 2022, 45(3): 1007-1022.
- [26] BUSSE W W, LEMANSKE R F Jr, GERN J E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations[J]. Lancet, 2010, 376(9743): 826-834.
- [27] WENZEL S E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches[J]. Nat Med, 2012, 18(5): 716-725.
- [28] WU Z W, MEHRABI NASAB E, ARORA P, et al. Study effect of probiotics and prebiotics on treatment of OVA-LPS-induced of allergic asthma inflammation and pneumonia by regulating the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 130.
- [29] GAFFIN J M, PHIPATANAKUL W. The role of indoor allergens in the development of asthma[J]. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009, 9(2): 128-135.
- [30] HUANG K, REN H Y, LIN B Y, et al. Protective effects of Wuwei Xiaodu Drink against chronic osteomyelitis through Foxp3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> Treg cells via the IL-2/STAT5 signaling pathway[J]. Chin J Nat Med, 2022, 20(3): 185-193.



- [31] ONO M. Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes[J]. Immunology, 2020, 160(1): 24-37.
- [32] LLOYD C M, HESSEL E M. Functions of T cells in asthma: more than just Th2 cells[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(12): 838-848.
- [33] HINKS T S C, ZHOU X Y, STAPLES K J, et al. Innate and adaptive T cells in asthmatic patients: relationship to severity and disease mechanisms[J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(2): 323-333.
- [34] KORKMAZ E T, AYDIN O, MUNGAN D, et al. Can dose reduction be made in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis receiving high-dose omalizumab treatment? [J]. Eur Ann Allergy Clin Immunol, 2022. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.261.
- [35] PRINCIPE S, PORSBJERG C, BOLM D S, et al. Treating severe asthma: targeting the IL-5 pathway[J]. Clin Exp Allergy, 2021, 51(8): 992-1005.
- [36] KORN S, BOURDIN A, CHUPP G, et al. Integrated safety and efficacy among patients receiving benralizumab for up to 5 years[J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2021, 9(12): 4381-4392. e4.
- [37] CAMPISI R, CRIMI C, NOLASCO S, et al. Real-world experience with dupilumab in severe asthma: one-year data from an Italian named patient program[J]. J Asthma Allergy, 2021, 14: 575-583.
- [38] BUSSE W W, BLEECKER E R, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial[J]. Lancet Respir Med, 2019, 7(1): 46-59.
- [39] NAIR P, PIZZICHINI M M M, KJARSGAARD M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia[J]. N Engl J Med, 2009, 360(10): 985-993.
- [40] ESHWAR V, KAMATH A, SHASTRY R, et al. A review of the safety of interleukin-17A inhibitor secukinumab[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(11): 1365.
- [41] KIM T H, KISHIMOTO M, WEI J C, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17 receptor A monoclonal antibody, in axial spondyloarthritis: 68-week results from a phase 3 study[J]. Rheumatology (Oxford), 2023, 62(5): 1851-1859.
- [42] WOODS R H. Potential cerebrovascular accident signal for risankizumab: a disproportionality analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. Brit J Clinical Pharma, 2023, 89(8): 2386-2395.
- [43] KHAN M A. Regulatory T cells mediated immunomodulation during asthma: a therapeutic standpoint[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 456.
- [44] EUSEBIO M, KUNA P, KRASZULA L, et al. The relative values of CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>high</sup> Treg cells correlate with selected lung function parameters in asthma[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2015, 28(2): 218-226.
- [45] SCHREIBER T H, WOLF D, TSAI M S, et al. Therapeutic Treg expansion in mice by TNFRSF25 prevents allergic lung inflammation[J]. J Clin Invest, 2010, 120(10): 3629-3640.
- [46] LIU P, KANG C L, ZHANG J, et al. The role of dendritic cells in allergic diseases[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113(Pt B): 109449.
- [47] YU S Q, JIN L, CHE N, et al. Dendritic cells modified with Der p1 antigen as a therapeutic potential for allergic rhinitis in a murine model via regulatory effects on IL-4, IL-10 and IL-13[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 70: 216-224.

[本文编辑] 包 玲

## 学术快讯

上海交通大学医学院附属新华医院郑英霞/沈立松团队发表 *Prmt5* 调控 T 细胞功能并改善实验性自身免疫性脑炎的成果

2023 年 8 月 2 日, 上海交通大学医学院附属新华医院检验科团队在 *Journal of Neuroinflammation* 发表题目为 *Prmt5 deficiency inhibits CD4<sup>+</sup> T-cell Klf2/S1pr1 expression and ameliorates EAE disease* 的研究成果。该研究发现 T 细胞特异性条件敲除蛋白精氨酸甲基转移酶 5 (protein arginine methyltransferase 5, *Prmt5*) 小鼠, 能够完全抵抗实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 疾病的诱导, 且中枢神经系统中致病性炎症 CD4<sup>+</sup> T 细胞大量减少。通过整合单细胞转录组学和表观基因组学分析, 揭示了抑制 *Prmt5* 可以调控 Klf2-S1pr1 通路, 从而改善 EAE 发病。该研究提示靶向调节 T 细胞中 *Prmt5* 的表达可能有助于治疗自身免疫性疾病。