

## 综述

## 免疫细胞在肺动脉高压发病机制中的研究进展

樊勇、郝燕捷综述, 张卓莉审校

**摘要** 肺动脉高压(PH)是临床上以进行性肺动脉压力升高为特征、严重影响心肺系统的一类疾病。越来越多研究表明异常免疫炎症反应在 PH 疾病发生、发展过程中发挥重要作用,并有可能成为其治疗新靶点。免疫细胞作为免疫系统中的主要角色,在维持生理状态的免疫应答及免疫稳态方面发挥关键作用。本文就近年来 PH 发病机制中的免疫细胞(T/B 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞和 NK 细胞等)异常的研究进展进行综述。

**关键词** 高血压,肺性;细胞,免疫

肺动脉高压(PH)是一类临床上严重的心肺血管疾病,主要以进行性肺动脉压力升高、肺血管阻力增大最终导致右心衰竭和死亡为临床特点,病情进展快,预后很差。动脉性肺动脉高压(PAH)属于 PH 的第一大类,是临床研究和药物研发关注最多的一类 PH<sup>[1,2]</sup>。尽管如此,目前最大规模的美国 REVEAL 研究<sup>[3]</sup>显示:PAH 患者 1 年、3 年和 5 年的总体生存率分别仅为 85%、68% 和 57%,情况仍然不容乐观。近年来,PH 领域研究的迅速进展以及临床“靶向”治疗的应用,PH 患者的临床症状和生活质量得以明显改善,生存时间得以延长。然而,值得注意的是,目前这些治疗并没有能够真正改善或者逆转 PH 的肺血管重塑,因此患者的长期预后依然很差<sup>[4]</sup>。

PH 发病机制非常复杂,与基因易感性、血管活性物质失衡、免疫炎症反应、能量代谢异常等有关。Tuder 等<sup>[5]</sup>于 1994 年首次报道 PH 患者病变肺血管周围出现大量 T、B 淋巴细胞,巨噬细胞,肥大细胞和树突状细胞(DC)浸润以及补体、免疫球蛋白的沉积。之后,科学家不断挖掘并发现:(1) 结缔组织病或者感染(如人类免疫缺陷病毒、寄生虫等)相关的 PH 发病率明显高于正常人;(2) 病变血管周围大量免疫细胞及免疫介质浸润;(3) 循环血液中明显升高的自身抗体;(4) 循环血液中明显升高的细胞因子、趋化因子和生长因子等;(5) 激素、免疫抑制剂或某些针对细胞因子的生物制剂能够有效治疗<sup>[6-8]</sup>,因此提出了免疫紊乱与炎症在 PH 发生、发展过程中发挥重要作用,同时免疫活性细胞作为免疫炎症反应中的关键角色,得到了广泛关注和研究。本文就近年来免疫细胞异常在 PH 发病机制中的研究进行综述。

### 1 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞是适应性免疫反应中的重要成分,按照功能和表面标志可以分为:辅助性 T 细胞(Th 细胞)、细胞毒性 T 细胞(Tc 细胞)以及调节性 T 细胞(Treg 细胞);CD4<sup>+</sup>Th 细胞可进一步大致分为 Th1、Th2、Th17 细胞等。有研究发现,特发性肺动脉高压(IPAH)患者受累肺动脉的局部出现明显增

多的 Th 细胞和 Tc 细胞浸润,而 Treg 细胞数量减少<sup>[9]</sup>。Th1/Th17 细胞可以通过大量分泌促炎因子:白细胞介素(IL)-1、2、6、17、21 以及肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )等加重 PH 血管局部炎症并参与肺血管重塑,导致 PH 形成;Th2 细胞常被认为是拮抗 Th1/Th17 反应的效应 T 细胞,但有文献报道 IL-4/13 活化的 Th2 免疫反应可以导致严重的肺动脉肌化与重塑,清除 CD4<sup>+</sup>T 细胞或使用 IL-4 KO 小鼠(Th2 反应无应答小鼠)均可对 PH 产生保护作用<sup>[10]</sup>,提示 Th2 细胞也可能在 PH 发病机制中发挥重要作用。

Treg 细胞是机体维持免疫耐受和稳态的重要 T 细胞亚群,主要在胸腺中发育成熟。Treg 细胞的数量和功能减低与很多自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、系统性硬化、干燥综合征、桥本氏甲状腺炎等)的发生发展密切相关。Huertas 等<sup>[11]</sup>发现,IPAH 和系统性硬化相关 PAH 患者外周血 Treg 的数量尽管与正常人相似,但功能低下。然而也有研究发现,PAH 患者外周血中 Treg 数量增加<sup>[12,13]</sup>。分析不同结果的原因可能与患者异质性以及 Treg 细胞的表面标记物选择有关。另外,科学家们在先天无胸腺大鼠(T 细胞缺陷)中发现肺损伤局部出现大量巨噬细胞、肥大细胞和 B 淋巴细胞的浸润,随后迅速发生类似 PH 样的病理改变;回输 Treg 细胞至大鼠体内进行免疫重建,可抑制肺动脉壁的炎症反应和内皮细胞的凋亡,从而阻断 PH 的发生<sup>[14]</sup>,提示 Treg 细胞在抑制 PH 发生、发展过程可能扮演重要角色。

### 2 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞来源于骨髓多能干细胞,通过分泌抗体、细胞因子,提呈抗原,提供协同刺激信号等方式在体液免疫应答过程中发挥重要功能。PH 病变肺血管周围可见 B 淋巴细胞浸润和异位淋巴组织(三级淋巴组织)生成<sup>[15]</sup>,以及免疫球蛋白和补体分子的沉积。此外,PH 患者血液中出现明显增多的自身抗体,包括抗内皮细胞抗体、抗成纤维细胞抗体、抗核糖核蛋白抗体和抗拓扑异构酶 I 抗体等,这些抗体可以与血管内皮细胞结合并诱导其损伤凋亡,诱发炎症反应,促进

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划培育项目(91442120)

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院 风湿免疫科

通讯作者:张卓莉 Email:zhuoli.zhang@126.com

中图分类号:R54 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2018)03-0302-03 DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2018.03.026

血管平滑肌细胞的增殖,从而导致 PH 的形成。靶向针对 B 淋巴细胞的抗 CD20 单抗可以有效降低 PH 患者循环血液中抗体和炎性因子释放从而达到治疗 PH 作用,目前 CD20 单抗用于治疗系统性硬化相关 PAH 的 2 期临床试验正在进行中 [ClinicalTrials.govID:NCT01086540],我们也期待令人鼓舞的结果。

### 3 DC

DC 是机体最有效的抗原递呈细胞,能够刺激初始 T 细胞活化和增殖参与激活免疫反应和维持免疫耐受,在机体免疫系统中处于关键地位。成熟 DC 高表达 MHC-II 分子和共刺激分子,可以有效识别并提呈抗原,激活效应 T 细胞,发挥清除抗原的作用;而不成熟 DC 具有很弱的抗原提呈作用,可有效维持外周免疫耐受,阻碍机体对病原体的清除及对异常增殖细胞的杀伤。Perros 等<sup>[16]</sup>在 IPAH 患者和动物模型的肺动脉标本“丛状病变”病理染色中发现大量未成熟 DC,并且其数量与疾病严重程度呈正相关。相应地,Wang 等<sup>[17]</sup>在接下来的研究中发现,IPAH 患者外周血中的成熟髓系 DC 数量减少,并伴有功能缺陷。因此有学者认为,DC 可能参与 PH 发病机制,需进一步探讨其功能及亚型转换的调节机制<sup>[18]</sup>。

### 4 巨噬细胞

巨噬细胞是机体内另一种非常重要的抗原递呈细胞,其主要功能:一方面可以通过吞噬作用杀灭和清除进入机体的病原菌,异物及细胞碎片;另一方面可通过加工和提呈抗原启动免疫应答发挥免疫调节作用。既往多项研究显示,巨噬细胞是浸润在 PH 病变血管周围最主要的炎症细胞<sup>[5, 9, 19]</sup>,通过氯膦酸盐脂质体非特异性清除全身或者肺泡巨噬细胞可有效阻止 PH 的发生<sup>[20, 21]</sup>。此外,Vergadi 等<sup>[22]</sup>研究发现,巨噬细胞的早期肺组织浸润以及替代活化型巨噬细胞(M2 型)激活对于低氧诱导的 PH 小鼠的疾病进展必不可少,提示巨噬细胞在 PH 发生发展过程中发挥极为重要作用。那么,巨噬细胞是如何具体参与 PH 致病的呢? Tian 等<sup>[23]</sup>发现,PH 患者及大鼠肺组织巨噬细胞可以分泌白三烯 B4 (LTB4),通过与相应受体结合诱导肺动脉内皮细胞凋亡和平滑肌细胞增生肥大,从而导致肺血管重塑出现 PH,拮抗 LBT4 可有效阻止 PH 的发生。此外,局部炎症微环境可以极化巨噬细胞,一方面促进促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  等释放,进一步激活 T 淋巴细胞,加速炎症反应;另一方面,巨噬细胞可以释放血管内皮生长因子(VEGF)和血小板衍生生长因子(PDGF)等生长因子,与相应受体结合后作用于血管壁细胞,促进增殖和迁移,诱导血管重塑并形成 PH。

### 5 肥大细胞

肥大细胞是一类来源于 CD34<sup>+</sup>骨髓造血干细胞的免疫细胞,广泛存在于机体各个组织器官。肥大细胞中含有许多囊泡小体,细胞脱颗粒激活后可以分泌 5 羟色胺、IL-6、IL-13 和肥大细胞类胰蛋白酶等介质,参与舒缩血管、免疫炎症反应和血管重塑过程。既往多项研究发现,在 PH 患者和动物模型中,肥大细胞数量和功能明显升高,并伴有 c-kit 受体上调与激活;通过 c-kit 特异性抑制剂(PLX)和肥大细胞稳定剂(CSS)进行动物预防和治疗实验,均可以减轻血液动力学改变和血管重塑,有效缓解 PH 疾病进展<sup>[24-26]</sup>。Breitling 等最新研究发现,肥大细胞-B 细胞轴参与 PH 血管重塑过程。活化的肥大细胞可以产生大量 IL-6,进而一方面直接参与肺

血管重塑过程,另一方面诱导 CD48RA+B 细胞的形成,参与免疫球蛋白和自身抗体的产生。阻断 IL-6 或者抑制肥大细胞活化,可以显著减少 B 淋巴细胞生成,缓解 PH 血管重塑和血流动力学;同样地,在 PH 大鼠中抑制 B 淋巴细胞活性或者基因敲除 B 淋巴细胞也可达到明显的治疗效果,因此肥大细胞-IL-6-B 淋巴细胞轴在 PH 发病机制中发挥着重要角色。

### 6 NK 细胞

NK 细胞是一种具有强力溶解细胞能力的先天性淋巴细胞,可以识别并杀伤感染微生物的细胞或者癌变细胞,同时分泌一系列细胞因子,发挥调节免疫、抵御肿瘤和抗感染等作用。Ormiston 等发现,PH 患者和动物外周血中 NK 细胞数量明显减少伴有功能缺陷,表现为细胞表面活化受体 NKp46 和杀伤细胞免疫球蛋白样受体 3DL1 表达减少,细胞因子 IFN- $\gamma$ 、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 $\beta$  和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的分泌降低。

### 7 其他免疫细胞

中性粒细胞在 PH 中的研究很少,近来有学者发现,中性粒细胞弹性蛋白酶参与 PH 发病机制。中性粒细胞弹性蛋白酶在 PH 患者和多个动物模型肺血管平滑肌细胞中的表达明显升高,并可通过水解细胞外基质,一方面获得具有生物活性的生长因子促进血管壁细胞异常增殖;另一方面获得具有趋化活性的弹力蛋白和纤维黏连蛋白从而募集免疫细胞形成局部免疫炎症反应;进一步抑制中性粒细胞弹性蛋白酶活性可阻断 PH 的形成或改善 PH 的严重程度,提示其在 PH 发病机制中的重要作用<sup>[27, 28]</sup>。此外,还有研究者发现,PH 患者外周血 CD45+/CD33+/MHCII-/CD11b+ 的髓系抑制细胞(MDSC)显著增多,其数量与平均肺动脉压力升高相关,提示 MDSC 可能参与 PH 的血管重塑过程<sup>[29]</sup>,具体机制还有待更深入的研究。

### 8 展望

PH 是多种原因导致的以肺小血管舒缩功能障碍和进行性肺血管重塑为典型特征的一类危重疾病,紊乱的免疫炎症反应在其中发挥重要作用。机体内各种免疫细胞在损伤、炎症、异物等刺激的作用下激活固有和(或)适应性免疫应答,产生多种炎性介质、细胞因子等,通过与血管内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞上相应受体结合激活信号通路从而诱导血管重塑的形成,实验条件下干预多种免疫细胞功能可显著影响 PH 的发生发展过程。然而,各种免疫细胞之间“cross-talk”较为复杂,在 PH 病生理过程中的具体作用机制仍不清楚。当前针对 PH 的“靶向”治疗对逆转血管重塑作用都非常有限,而在肿瘤领域异军突起的免疫细胞治疗是否可以作为 PH 的防治提供新的策略也值得探索与期待。

### 参考文献

- [1] 何建国, 杨涛. 2015 年《ESC/ERS 肺动脉高压诊断与治疗指南》解读[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(22): 29-34. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.22.007.
- [2] 王辰, 谢万木, 程显声. 应当规范“pulmonary hypertension”及其相关术语的中文名词[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(21): 1443-1445. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.21.002.
- [3] Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry[J]. Chest, 2012, 142(2): 448-456. DOI: 10.

- 1378/chest. 11-1460.
- [4] Zhang R, Dai LZ, Xie WP, et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era[J]. *Chest*, 2011, 140(2): 301-309. DOI: 10.1378/chest.10-2327.
- [5] Tuder RM, Groves B, Badesch DB, et al. Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension[J]. *Am J Pathol*, 1994, 144(2): 275-285.
- [6] 樊勇, 郝燕捷, 张卓莉, 等. 结缔组织病相关肺动脉高压自身免疫性炎症及治疗[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2015, 9(4): 318-323. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2015.04.017.
- [7] Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, et al. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Circulation Res*, 2014, 115(1): 165-175. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.113.301141.
- [8] 王益波, 马改改, 陈安, 等. 特发性肺动脉高压发病机制的新进展[J]. *中国循环杂志*, 2015, 31(6): 605-607. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.06.025.
- [9] Savai R, Pullamsetti SS, Kolbe J, et al. Immune and inflammatory cell involvement in the pathology of idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 186(9): 897-908. DOI: 10.1164/rccm.201202-0335OC.
- [10] Daley E, Emson C, Guignabert C, et al. Pulmonary arterial remodeling induced by a Th2 immune response[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(2): 361-372. DOI: 10.1084/jem.20071008.
- [11] Huertas A, Tu L, Gambaryan N, et al. Leptin and regulatory T-lymphocytes in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(4): 895-904. DOI: 10.1183/09031936.00159911.
- [12] Austin ED, Rock MT, Mosse CA, et al. T lymphocyte subset abnormalities in the blood and lung in pulmonary arterial hypertension[J]. *Respir Med*, 2010, 104(3): 454-462. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.10.004.
- [13] Ulrich S, Nicolls MR, Taraseviciene L, et al. Increased regulatory and decreased CD8<sup>+</sup> cytotoxic T cells in the blood of patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Respiration*, 2008, 75(3): 272-280. DOI: 10.1159/000111548.
- [14] Tamosiuniene R, Tian W, Dhillon G, et al. Regulatory T cells limit vascular endothelial injury and prevent pulmonary hypertension[J]. *Circ Res*, 2011, 109(8): 867-879. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.236927.
- [15] Perros F, Dorfmueller P, Montani D, et al. Pulmonary lymphoid neogenesis in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185(3): 311-321. DOI: 10.1164/rccm.201105-0927OC.
- [16] Perros F, Dorfmueller P, Souza R, et al. Dendritic cell recruitment in lesions of human and experimental pulmonary hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(3): 462-468. DOI: 10.1183/09031936.00094706.
- [17] Wang W, Yan H, Zhu W, et al. Impairment of monocyte-derived dendritic cells in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(6): 705-713. DOI: 10.1007/s10875-009-9322-8.
- [18] Lambrecht BN, van den Toorn LM. The pressure mounts on lung dendritic cells[J]. *Eur Respir J*, 2007, 29(3): 435-437. DOI: 10.1183/09031936.00002507.
- [19] Thenappan T, Goel A, Marsboom G, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(8): 1080-1091. DOI: 10.1164/rccm.201008-1303OC.
- [20] Zaloudikova M, Vytasek R, Vajnerova O, et al. Depletion of alveolar macrophages attenuates hypoxic pulmonary hypertension but not hypoxia-induced increase in serum concentration of MCP-1[J]. *Physiol Res*, 2016, 65(5): 763-768.
- [21] Frid MG, Brunetti JA, Burke DL, et al. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling requires recruitment of circulating mesenchymal precursors of a monocyte/macrophage lineage[J]. *Am J Pathol*, 2006, 168(2): 659-669. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050599.
- [22] Vergadi E, Chang MS, Lee C, et al. Early macrophage recruitment and alternative activation are critical for the later development of hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Circulation*, 2011, 123(18): 1986-1995. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.978627.
- [23] Tian W, Jiang X, Tamosiuniene R, et al. Blocking macrophage leukotriene B4 prevents endothelial injury and reverses pulmonary hypertension[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(200): 117r-200r. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006674.
- [24] Dahal BK, Kosanovic D, Kaulen C, et al. Involvement of mast cells in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats[J]. *Respir Res*, 2011, 12(1): 60. DOI: 10.1186/1465-9921-12-60.
- [25] Farha S, Sharp J, Asosingh K, et al. Mast cell number, phenotype, and function in human pulmonary arterial hypertension[J]. *Pulm Circ*, 2012, 2(2): 220-228. DOI: 10.4103/2045-8932.97609.
- [26] Banasova A, Maxova H, Hampl V, et al. Prevention of mast cell degranulation by disodium cromoglycate attenuates the development of hypoxic pulmonary hypertension in rats exposed to chronic hypoxia[J]. *Respiration*, 2008, 76(1): 102-107. DOI: 10.1159/000121410.
- [27] Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, et al. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastaseinhibitor[J]. *Nat Med*, 2000, 6(6): 698-702. DOI: 10.1038/76282.
- [28] Kim YM, Haghghat L, Spiekerkoetter E, et al. Neutrophil elastase is produced by pulmonary artery smooth muscle cells and is linked to neointimal lesions[J]. *Am J Pathol*, 2011, 179(3): 1560-1572. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.05.051.
- [29] Yeager ME, Nguyen CM, Belchenko DD, et al. Circulating myeloid-derived suppressor cells are increased and activated in pulmonary hypertension[J]. *Chest*, 2012, 141(4): 944-952. DOI:10.1378/chest.11-0205.

(收稿日期:2017-05-08)

(编辑:王宝茹)