

世界哮喘日专题

外源性白介素 17A 缓解过敏性气道炎症

▲浙江大学呼吸疾病研究所 田宝平 应颂敏



沈华浩 教授

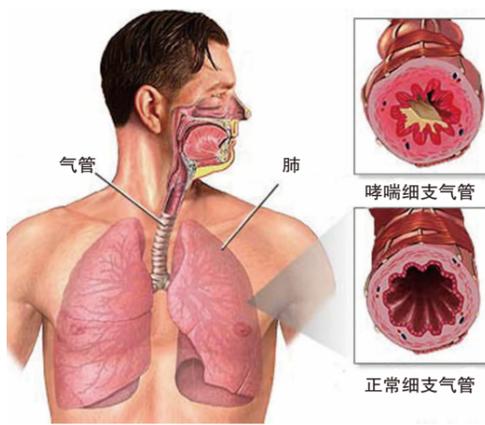
近日,浙江大学医学院附属第二医院沈华浩教授团队发表研究论文,该研究以动物实验为基础,首次报道了白介素 17A (IL-17A) 对骨髓嗜酸性粒细胞分化的抑制,从而进一步减少了气道周围嗜酸性粒细胞的募集,达到缓解气道炎症的目的。(Am J Respir Cell Mol Biol. 2015, 52:459)

既往研究表明,哮喘发病过程中辅助性 T 细胞 2 型 (Th2) 相关细胞因子,及其所促使的黏液分泌细胞高表达、嗜酸性粒细胞浸润等病理变化,参与过敏性哮喘的发作与维持,并与症状严重程度正相关。Th1 功能相对抑制、Th2 功能相对亢进的 Th1/Th2 失衡,所导致的 IgE 合成增加及 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子的产生是哮喘发病的主要机制,因此, Th1/Th2 轴及其之间的平衡关系被认为与哮喘发生和进展最为密切。

在此过程中,外周血以及炎症部位募集的嗜酸性粒细胞通过脱颗粒、分泌炎症因子等方式在哮喘的发病过程中发挥了较为重要的作用,嗜酸性粒细胞与哮喘之间存在直接因果关系。

近年来,伴随着 Th17/IL-17

沈华浩教授团队的这项研究新颖之处在于,抑制骨髓嗜酸性粒细胞的形成可能成为靶向治疗过敏性哮喘的一个潜在靶点。



与其分化相关的转录因子表达水平下降。更有意义的是,骨髓粒细胞相关祖细胞及嗜酸性粒细胞祖细胞数量显著减少,嗜酸性粒细胞分化相关转录因子表达下降。同时,哮喘小鼠的气道高反应性下降,气道炎症得到缓解。

因此,这一研究结果表明,IL-17A 也能参与 Th2 类淋巴细胞介导的嗜酸性粒细胞气道炎症;外源性 IL-17A 可能通过抑制骨髓中嗜酸性粒细胞的募集,从而在过敏性气道炎症中发挥一定的保护作用。

在后续研究中,沈教授团队将进一步探讨骨髓嗜酸性粒细胞分化相关的调控机制,并在哮喘动物模型及临床标本中进行验证。

的发现与研究不断明确, Th17 细胞及其分泌的 IL-17A 在中性粒细胞哮喘或其他中性粒细胞炎症性疾病中的作用逐渐受到关注。但是,关于 IL-17A 在 Th2 类淋巴细胞所介导的免疫应答,如嗜酸性粒细胞哮喘中的作用并不明确。

目前,从骨髓干细胞水平探讨哮喘发病的机制并未引起关注。该研究中,沈教授团队研究指出,哮喘小鼠气道局部给予外源性 IL-17A 之后,骨髓中嗜酸性粒细胞明显减少,同时

Th17/IL-17 在哮喘气道重塑中的作用及机制研究进展

▲浙江大学医学院附属第一医院呼吸与危重症医学科 李和权 周建英



李和权 教授

早在 2010 年,笔者团队就发现了持续变应原的雾化能够诱导致敏小鼠气道黏液分泌细胞增生、气道平滑肌 (ASM) 细胞的肥大和增生等改变。Th17 细胞过继回输能够加速该病理过程,早期应用 IL-17 单克隆抗体可明显减缓变应原和 Th17 细胞诱导的小鼠气道重塑进程,并下调气道组织肝素结合表皮生长因子 (HB-EGF) 的表达。

HB-EGF 单克隆抗体和表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂 AG1478 在不影响气道 IL-17 水平的情况下,可减轻变应原和 Th17 细胞所致的气道重塑严

重程度, KC 单抗虽能够抑制 Th17 引起的中性粒细胞向气道募集,但并不能减轻上述病理改变。

在体外共培养,无论有否 Transwell 小室的阻隔, Th17 细胞都能促进支气管上皮细胞的增生及其 HB-EGF 的表达,且与共培养体系中 Th17 细胞的比例构成量效关系,而 IL-17 单抗可抑制 Th17 细胞的这种作用。这些结果表明, HB-EGF 可作为 Th17/IL-17 的下游信号分子参与哮喘气道重塑的发生。(J Immunol. 2010,185:834)

最近,笔者团队又报道,随着过敏原雾化攻击时间的延长,哮喘模型小鼠气道周围血管的再生程度逐渐加重,且其严重程度与肺组织 Th17 细胞的数量及其细胞因子 IL-17A (而非 IL-17F) 的浓度成正相关。

实验第 24 d 开始气道内滴注 IL-17A,可促进模型小鼠气道周围血管的形成,尾静脉 Th17 细胞过继回输也发现相似结果,且这一作用可被 IL-17A 单抗 (而非 IL-17F 单抗) 拮抗。内皮祖细胞体外趋化实验

提示, IL-17A 可直接趋化内皮祖细胞,进一步的体内实验也有类似发现。这些研究表明, Th17 细胞及其细胞因子 IL-17A 参与了哮喘气道周围血管的再生过程,其可能机制为通过 IL-17A 直接趋化内皮祖细胞和 (或) 诱导肺微血管内皮细胞的血管形成过程。(J Immunol. 2015,194:3557)

此外,笔者团队还发现,随着 OVA 雾化攻击时间的延长,模型小鼠肺组织 HB-EGF 浓度逐渐升高、CD34+ α -SMA+ 肌成纤维细胞比例增加、气道平滑肌重塑程度逐渐加重,且后两者与 HB-EGF 浓度成正相关。

气道滴注 HB-EGF 可使哮喘模型小鼠肺组织 CD34+ α -SMA+ 肌成纤维细胞明显增加,并加速其气道平滑肌重塑的进程,而应用抗 HB-EGF 单克隆抗体则能显著减少哮喘气道重塑模型小鼠肺组织肌成纤维细胞的数量,并减轻其 ASM 重塑的严重程度。这些结果提示, HB-EGF 可通过 p38MAPK 介导的 ASM 细胞迁移参与哮喘气道平滑肌的重塑过程。

胸闷变异性哮喘全国临床研究启动

沈华浩教授于 2004 年发现并诊断了首例以胸闷为唯一症状的哮喘病例,经过近 10 年的探索研究,命名了一种新的哮喘类型 - 胸闷变异性哮喘 (CTVA)。

在该病被认识之前,凡是胸闷待查的患者在排除心脏疾病之后,大多数都被诊断为精神心理疾病,给患者、家属和社会造成了非常大的危害。该新型哮喘的发现完善了哮喘的临床表现和诊断体系,提高了临床医生对不典型哮喘的诊断和鉴别诊断能力,改善了这类患者长期误诊漏诊的情况。

美国胸科医师学院前任主席、Chest 杂志现任主编 Irwin 以 CTVA 为题撰写的述评指出,“早在三、四十年前,呼吸学界就发现哮喘具有不同的临床类型,但一直未被广泛认识, Shen 等的研究有力地支持了这些早期的发现”。我国著名呼吸病学专家钟南山院士的述评指出,“沈华浩和他的同事报道了哮喘的一种有意义的临床类型,提示胸闷的病人不仅要考虑心血管病,还可能与哮喘有关”。

然而,目前对于 CTVA 的临床特征、对吸入糖皮质激素 / 长效 β_2 受体激动剂 (ICS/LABA) 治疗的反应、转归及预后尚不明确,迫切需要进一步的临床研究予以阐明。为此,浙江大学医学院附属二院呼吸内科、广州呼吸疾病研究所作为牵头单位,联合全国 30 余家大型三甲教学医院呼吸科,拟开展一项全国多中心、前瞻性的 CTVA 临床研究,阐明 CTVA 患者的临床特征、肺功能 (小气道功能、气道阻力)、气道病理、气道炎症类型特点,并根据本研究制订的 CTVA 治疗方案予以治疗、随访 3 年,以明确 CTVA 患者的临床特征、有效的治疗方案、转归及预后,推动 CTVA 诊断及治疗的规范化,进一步提高其临床治疗效果。

目前,该研究已正式启动,拟 1 年内在全国招募 200 余例 CTVA 患者,对正式纳入的患者进行全面临床评估、规范化的病情监测及治疗,使病情达到良好控制。本临床研究的开展将会极大推动我国 CTVA 诊治水平的提高。(应颂敏)



医师报

社址:北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层 邮编:100044 广告经营许可证号:2200004000115

社长 王雁鹏
常务副社长兼常务副总编 张艳萍
总编辑 邢远翔
副社长 黄向东
副总编 杨进刚
新闻人文中心主编 陈惠 转 6844

新闻人文中心助理 张雨 转 6869
学术中心主编 许奉彦 转 6866
学术中心助理 李玉梅 转 6883
学术中心助理 裘佳 转 6858
市场部总监 张新福 转 6692
市场部常务副总监 李顺华 转 6614
市场部副总监 张杨杨 转 6629

外联与发行副总监 于永 转 6674
美术副总监 林丽芬 转 6889
新媒体副主管 宋攀 转 6884
总编办副主任 王蕾 转 6831
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

编委会名誉主任委员:殷大奎
编委会主任委员:张雁灵
名誉总编:杨民
执行总编:庄辉 蔡忠军 梁万年
胡大一 郎景和 王辰
马军 赵玉沛 张澍田
顾问:齐学进



卓信医学传媒集团《医师报》社出品

东北亚出版传媒主管、主办

网址:www.mdweekly.com.cn

邮箱:ysb@mdweekly.com

微信号:DAYI2006

每周四出版 每期 24 版 每份 4 元 各地邮局均可订阅 北京国彩印刷有限公司 发行部电话:(010)58302970 总机:010-58302828