

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.05.007  
文章编号: 1005-8982 (2022) 05-0038-07

呼吸系统疾病专题·论著

## 支气管哮喘患者外周血CD3<sup>+</sup>T细胞趋化因子受体表达的研究

陈旭东

(山东省立第三医院 呼吸内科, 山东 济南 250031)

**摘要:** **目的** 探讨支气管哮喘患者外周血CD3<sup>+</sup>T细胞趋化因子受体表达情况。**方法** 选取2017年1月—2017年12月山东省立第三医院就诊的40例支气管哮喘患者及同期该院体检的27例健康志愿者,采用流式细胞仪检测所有受试者外周血CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞上趋化因子受体CXCR1、CXCR2、CXCR3、CCR3、CCR4、CCR5、CCR7、CCR8的表达。比较轻、中度支气管哮喘患者、重度支气管哮喘患者及健康志愿者,以及不同剂量糖皮质激素使用者趋化因子受体表达的差异。**结果** 轻、中度支气管哮喘组、重度支气管哮喘组、对照组受试者CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞上CXCR1、CCR7阳性表达率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。重度支气管哮喘组CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞上CXCR1阳性表达率低于轻、中度支气管哮喘组和对照组( $P < 0.05$ )。重度支气管哮喘组CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞上CCR7阳性表达率低于对照组( $P < 0.05$ )。轻、中度支气管哮喘组、重度支气管哮喘组、对照组受试者CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞上CXCR1、CXCR2阳性表达率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。重度支气管哮喘组CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞上CXCR1、CXCR2阳性表达率低于轻、中度支气管哮喘组和对照组( $P < 0.05$ )。3组吸入不同剂量糖皮质激素患者CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞上CXCR1的阳性表达率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。每天吸入 $>800 \mu\text{g/g}$ 布地奈德组的患者CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞上CXCR1阳性表达率低于每天吸入 $<400 \mu\text{g/g}$ 布地奈德组的患者( $P < 0.05$ )。**结论** 重度支气管哮喘组患者外周血CD3<sup>+</sup>T细胞部分趋化因子表达减少,轻、中度哮喘患者Th1和Th2相关的趋化因子受体参与免疫应答,而重度支气管哮喘患者Th1/Th2应答下降。

**关键词:** 支气管哮喘;趋化因子;受体;T细胞;流式细胞术

**中图分类号:** R562.25

**文献标识码:** A

## Research of chemokine receptors expression on CD3<sup>+</sup>T blood cells in bronchial asthma

Xu-dong Chen

(Department of Respiratory Medicine, The Third Hospital of Shandong Province, Jinan, Shandong 250031, China)

**Abstract: Objective** To analyze the pattern of chemokine receptor expression on T cells in bronchial asthma patients. **Methods** Forty patients with bronchial asthma who were admitted to our hospital from January to December 2017 and 27 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were included. Flow cytometric analysis of CXCR1, CXCR2, CXCR3, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR8 expression on CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T cells was performed in patients with different severity of chronic asthma and in the controls. **Results** Percentage of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T cells expressing CXCR1 was significantly lower in severe asthmatic than in mild-to-moderate asthmatics and controls ( $P < 0.05$ ). Percentages of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T cells expressing CCR7 were significantly lower in the severe asthma group than in control group ( $P < 0.05$ ). Percentages of CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T cells expressing CXCR1, CXCR2, and CCR8 were significantly lower in the severe asthma group than in mild-to-

收稿日期: 2021-08-11

moderate asthmatics and controls (all  $P < 0.05$ ). The number of cells CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T expressing of CXCR1 was significantly lower in the group of patients using more than 800 mg of budesonide daily than in the group of patients using less than 400 mg of budesonide ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The expression of some chemokines of two CD3<sup>+</sup>T cell populations in peripheral blood of patients with severe bronchial asthma decreases. Th1 and Th2 related chemokine receptors are involved in immune response in patients with mild and moderate asthma, while Th1 / Th2 response in patients with severe bronchial asthma decreases.

**Keywords:** bronchial asthma; chemokines; receptors; lymphoma, t-cell; peripheral blood cells; flow cytometry

趋化因子是由白细胞、树突状细胞、血小板等多种细胞产生,分子量较小(8~10 kD)、具有趋化活性的蛋白质。在先天、适应性免疫系统、稳态、血管生成及扩张、炎症、创伤、肿瘤转移等多种生理病理过程中,趋化因子发挥重要作用。趋化因子是具有7次跨膜区域的G蛋白耦联受体,位于血小板、中性粒细胞、树突状细胞、巨噬细胞、T细胞等细胞中。由于趋化因子受体是潜在的治疗靶点,目前趋化因子受体已被广泛研究。临床上已经开发出针对趋化因子的受体拮抗剂和单克隆抗体<sup>[1-2]</sup>。小分子CXCR2和CCR1拮抗剂已应用于几种炎症疾病动物模型,双抗CCR3和抗H1-拮抗剂也被证实可缓解人类过敏性鼻炎症状<sup>[3]</sup>。

过敏是系统性疾病,其系统性行为和局部产生的介质能够刺激骨髓和淋巴器官,由此产生炎症细胞并释放至血液,炎症细胞最终从血液中募集至炎症部位<sup>[4]</sup>。支气管哮喘是嗜酸性粒细胞和Th2细胞主导的慢性炎症疾病。此外,T细胞毒性细胞等其他T细胞亚群在支气管哮喘中也发挥重要作用,特别是在急性哮喘发作导致死亡的时候<sup>[5]</sup>。在炎症因子刺激作用下,机体从血液中募集T细胞及其他白细胞至支气管炎症位点并产生趋化因子。目前关于趋化因子受体的研究,均在支气管肺泡灌洗液、诱导痰或呼吸道上皮纤毛中进行<sup>[6-7]</sup>。本研究通过评估不同严重程度哮喘患者外周血CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T细胞趋化因子受体表达情况,分析不同严重程度支气管哮喘患者CD3<sup>+</sup>T细胞趋化因子受体表达的差异。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月—2017年12月山东省立第三医院就诊的40例支气管哮喘患者。依据《支气管哮喘防治指南(2016年版)》<sup>[8]</sup>,将患者分为轻、中度支气管哮喘患者组23例,平均年龄(36.1±8.1)岁,

哮喘持续时间为(11.2±1.8)年,第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值(FEV<sub>1</sub>%) (91.2±7.8)%;重度支气管哮喘患者组17例,平均年龄(32.3±9.2)岁,哮喘持续时间为(12.3±2.4)年,FEV<sub>1</sub>%(59.5±2.4)%;两组患者年龄、哮喘持续时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组FEV<sub>1</sub>%差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。纳入同期本院体检的27例肺功能正常的健康志愿者作为对照组,平均年龄(35.8±7.6)岁。基于每日吸入糖皮质激素(布地奈德)的剂量,将本研究纳入的23例轻、中度哮喘患者又分为<400 μg/g组11例、400~800 μg/g组5例和>800 μg/g组7例。基于患者FEV<sub>1</sub>%预计值,将本研究纳入的40例哮喘患者分为FEV<sub>1</sub>%预计值≤80%组12例和FEV<sub>1</sub>%预计值>80%组28例。哮喘患者和健康志愿者入组采血前4周内均未发生呼吸道感染。哮喘患者和健康志愿者年龄匹配,且均为非吸烟者。排除标准:其他全身性炎症和慢性疾病,需要全身用糖皮质激素。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者家属知情并签署知情同意书。

分级标准:①轻度:患者步行或上楼梯时气短,可平卧,说话可连续成句,精神状态尚可;体格检查无辅助呼吸肌活动及三凹征,哮鸣音不明显,心率(HR)<100次/min;实验室检查氧分压正常,二氧化碳分压(PCO<sub>2</sub>)<45 mmHg,血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)>95%。②中度:患者轻微活动后即感觉气短,端坐呼吸,说话断断续续,精神状态可,偶有焦虑和烦躁;体格检查偶有辅助呼吸肌活动及三凹征,哮鸣音清晰并广泛存在,HR<120次/min;实验室检查氧分压(PO<sub>2</sub>)60~80 mmHg,PCO<sub>2</sub>≤45 mmHg,SpO<sub>2</sub>91%~95%。③重度:患者休息时也能感觉到气短,端坐呼吸,说话只能说词语或单字,精神状态差,焦虑烦躁明显;体格检查有辅助呼吸肌活动及三凹征,哮鸣音清晰并广泛存在,HR>120次/min;实验室PO<sub>2</sub><60 mmHg,PCO<sub>2</sub>>45 mmHg,SpO<sub>2</sub>≤90%。

患者目前使用的药物包括短效和/或长效  $\beta$ -2 激动剂、白三烯调节剂和吸入性糖皮质激素类(布地奈德每日剂量不超过 1 600  $\mu\text{g/g}$ )。轻、中度支气管哮喘组 23 例患者中 11 例日常吸入糖皮质激素(布地奈德)的剂量 < 400  $\mu\text{g/g}$ , 5 例吸入剂量 400 ~ 800  $\mu\text{g/g}$ , 7 例吸入剂量 > 800  $\mu\text{g/g}$ ; 重度支气管哮喘组患者吸入剂量每日均超过 800  $\mu\text{g/g}$ 。

### 1.2 采用流式细胞仪检测 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> 和 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR1、CXCR2、CXCR3、CCR3、CCR4、CCR5、CCR7、CCR8 等趋化因子受体的表达情况

入组后次日清晨, 收集所有受试者 7 mL 全血, EDTA 抗凝, 6 h 内完成检测。采用 20  $\mu\text{L}$  PerCP 标记的 CD3, 20  $\mu\text{L}$  FITC 标记的 CD8, 20  $\mu\text{L}$  PE 标记的 CXCR1、CXCR2、CXCR3、CCR3、CCR4、CCR5、CCR7、CCR8 对细胞进行染色。下列采用 PE 标记的同型抗体作为对照: 小鼠抗人 CXCR1 IgG2b、小鼠抗人 CXCR2 和 CCR3 IgG1、小鼠抗人 CXCR3 IgG1、小鼠抗人 CCR4 IgG2b、小鼠抗人 CCR5 IgG2a、大鼠抗人 CCR7 IgG2a、小鼠抗人 CCR8 IgG2b。混合后暗室内常温孵育 15 min, 孵育 10 min 后加入 FACS 裂解溶液 2  $\mu\text{L}$ , 然后将样品离心 5 min 并除去上清液。采用配备有氩激光器的 BD FACSCalibur 流式细胞仪进行分析, 数据采集及分析采用 Cell Quest Pro 软件。

### 1.3 肺功能的检测

采用德国耶格 Master Screen PFT System 肺功能仪, 所有受试者在同一技师的指导下完成肺功能检查。测试前测量并记录测试对象身高(cm)、体重(kg), 受试者平静状态下采取坐位, 技师给受试

者夹上鼻夹, 嘱其戴好肺功能过滤器咬嘴, 平静呼吸 2、3 次后, 用最快的呼吸速度和最大的呼吸幅度做深呼吸, 呼气时间至少维持 5 s, 每位受试者均行 3 次肺功能检测, 测定出 FEV<sub>1</sub>% 预计值的最佳值, 将其进行整理并收集。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验或方差分析, 进一步两两比较用 LSD- $t$  检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同严重程度支气管哮喘患者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上趋化因子受体表达情况

轻、中度支气管哮喘组、重度支气管哮喘组、对照组受试者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR1 阳性表达比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 重度支气管哮喘组低于轻、中度支气管哮喘组和对照组 ( $P < 0.05$ ), 轻、中度支气管哮喘组与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组受试者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CCR7 阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 重度支气管哮喘组低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 轻、中度支气管哮喘组分别与重度支气管哮喘组和对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组受试者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR2、CXCR3、CCR3、CCR4、CCR5、CCR8 阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组受试者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上趋化因子受体阳性表达率的比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CXCR1	CXCR2	CXCR3	CCR3
轻、中度支气管哮喘组	23	9.81 $\pm$ 4.62	2.92 $\pm$ 1.46	27.54 $\pm$ 4.18	6.72 $\pm$ 1.16
重度支气管哮喘组	17	4.83 $\pm$ 2.14	2.63 $\pm$ 0.76	26.06 $\pm$ 6.22	7.19 $\pm$ 2.72
对照组	27	9.75 $\pm$ 5.25	2.67 $\pm$ 1.26	25.9 $\pm$ 9.85	7.43 $\pm$ 2.02
<i>F</i> 值		41.734	0.346	0.328	0.611
<i>P</i> 值		0.001	0.710	0.727	0.547
组别		CCR4	CCR5	CCR7	CCR8
轻、中度支气管哮喘组		8.94 $\pm$ 1.41	17.71 $\pm$ 4.33	8.78 $\pm$ 2.98	0.48 $\pm$ 0.12
重度支气管哮喘患者组		8.17 $\pm$ 1.35	16.44 $\pm$ 1.06	6.52 $\pm$ 1.59	0.32 $\pm$ 0.14
对照组		8.67 $\pm$ 1.15	15.51 $\pm$ 3.67	11.66 $\pm$ 5.45	0.41 $\pm$ 0.25
<i>F</i> 值		1.783	2.195	28.917	2.249
<i>P</i> 值		0.177	0.121	0.001	0.117

## 2.2 不同严重程度支气管哮喘患者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上趋化因子受体表达情况

3 组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上 CXCR1 阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 重度支气管哮喘组低于轻、中度支气管哮喘组和对照组 ( $P < 0.05$ ), 轻、中度支气管哮喘组与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上 CXCR2 阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 重度支气管哮喘组低于轻、中度支气管哮喘组和对

照组 ( $P < 0.05$ ), 轻、中度支气管哮喘组与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上 CCR8 阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 重度支气管哮喘组低于轻、中度支气管哮喘组和对照组 ( $P < 0.05$ ), 轻、中度支气管哮喘组与对照组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。3 组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上 CXCR3、CCR3、CCR4、CCR5 及 CCR7 阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 3 组受试者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上趋化因子受体阳性表达率的比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CXCR1	CXCR2	CXCR3	CCR3
轻、中度支气管哮喘组	23	35.87 ± 7.19	1.34 ± 0.67	27.93 ± 5.25	25.66 ± 5.24
重度支气管哮喘组	17	12.2 ± 3.61	0.39 ± 0.13	26.3 ± 2.46	25.15 ± 3.72
对照组	27	36.5 ± 7.92	1.76 ± 0.71	28.07 ± 5.23	27.99 ± 6.71
<i>F</i> 值		92.582	30.484	0.949	2.777
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.393	0.071

  

组别	CCR4	CCR5	CCR7	CCR8
轻、中度支气管哮喘组	36.61 ± 6.82	42.02 ± 5.92	37.59 ± 12.8	0.41 ± 0.25
重度支气管哮喘组	34.16 ± 3.99	41.31 ± 6.91	38.91 ± 7.94	0.13 ± 0.07
对照组	35.6 ± 9.63	39.04 ± 5.33	40.3 ± 3.74	0.32 ± 0.17
<i>F</i> 值	0.598	2.629	2.981	21.482
<i>P</i> 值	0.556	0.082	0.066	0.001

## 2.3 不同剂量患者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上趋化因子受体阳性表达率比较

3 组不同剂量患者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR1 阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ( $F = 49.410$ ,  $P = 0.001$ ), 每天吸入布地奈德剂量  $> 800 \mu\text{g/g}$  组低于  $400 \sim 800 \mu\text{g/g}$  组和  $< 400 \mu\text{g/g}$  组 ( $P < 0.05$ ),  $400 \sim 800 \mu\text{g/g}$  组低于  $< 400 \mu\text{g/g}$  组 ( $P < 0.05$ )。3 组不同剂量患者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上 CXCR1 阳性表达率比较, 差异有统计学意义 ( $F = 99.620$ ,  $P = 0.001$ ), 每天吸入布地奈德剂量  $> 800 \mu\text{g/g}$  组低于吸入剂量

$400 \sim 800 \mu\text{g/g}$  组和  $< 400 \mu\text{g/g}$  组 ( $P < 0.05$ ),  $400 \sim 800 \mu\text{g/g}$  组低于  $< 400 \mu\text{g/g}$  组 ( $P < 0.05$ )。见表 3、4。

## 2.4 患者肺功能与 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上趋化因子受体的关系

FEV<sub>1</sub>% 预计值  $\leq 80\%$  组和 FEV<sub>1</sub>% 预计值  $> 80\%$  组患者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T 细胞上 CXCR1 阳性表达率分别为 ( $39.27 \pm 2.63$ )% 和 ( $18.21 \pm 1.14$ )%, 两组比较, 差异有统计学意义 ( $t = 4.897$ ,  $P = 0.004$ ), FEV<sub>1</sub>% 预计值  $> 80\%$  组低于 FEV<sub>1</sub>% 预计值  $\leq 80\%$  组。

表 3 不同剂量患者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上趋化因子受体阳性表达率的比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	CXCR1	CXCR2	CXCR3	CCR3
$> 800 \mu\text{g/g}$ 组	7	5.34 ± 2.28	2.76 ± 1.67	25.67 ± 6.54	5.77 ± 2.05
$400 \sim 800 \mu\text{g/g}$ 组	5	8.19 ± 4.16	2.87 ± 1.75	26.43 ± 7.08	6.14 ± 1.97
$< 400 \mu\text{g/g}$ 组	11	11.65 ± 5.31	2.95 ± 1.88	26.34 ± 6.96	6.43 ± 2.24
<i>F</i> 值		13.824	1.718	0.894	0.927
<i>P</i> 值		0.007	0.374	0.381	0.408

续表 3

组别	CCR4	CCR5	CCR7	CCR8
> 800 $\mu\text{g/g}$ 组	8.46 $\pm$ 2.37	15.87 $\pm$ 5.69	7.91 $\pm$ 3.03	0.47 $\pm$ 0.17
400 ~ 800 $\mu\text{g/g}$ 组	8.09 $\pm$ 2.55	16.72 $\pm$ 6.05	8.29 $\pm$ 3.48	0.46 $\pm$ 0.15
< 400 $\mu\text{g/g}$ 组	8.74 $\pm$ 2.46	16.34 $\pm$ 7.21	8.11 $\pm$ 2.87	0.47 $\pm$ 0.24
F 值	0.743	1.387	0.738	0.375
P 值	0.862	0.536	0.767	0.912

表 4 不同剂量患者 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上趋化因子受体阳性表达率的比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CXCR1	CXCR2	CXCR3	CCR3
> 800 $\mu\text{g/g}$ 组	7	16.6 $\pm$ 3.11	0.81 $\pm$ 0.27	25.92 $\pm$ 3.17	17.23 $\pm$ 4.52
400 ~ 800 $\mu\text{g/g}$ 组	5	27.69 $\pm$ 7.15	0.94 $\pm$ 0.29	28.17 $\pm$ 6.39	34.53 $\pm$ 3.37
< 400 $\mu\text{g/g}$ 组	11	42.22 $\pm$ 6.28	0.86 $\pm$ 0.17	31.74 $\pm$ 6.97	26.08 $\pm$ 3.42
F 值		99.623	1.394	2.475	1.286
P 值		0.001	0.257	0.189	0.298

  

组别	CXCR4	CXCR5	CXCR7	CCR8
> 800 $\mu\text{g/g}$ 组	38.22 $\pm$ 4.16	39.36 $\pm$ 5.65	32.45 $\pm$ 6.29	0.16 $\pm$ 0.08
400 ~ 800 $\mu\text{g/g}$ 组	34.68 $\pm$ 8.36	44.85 $\pm$ 4.55	38.39 $\pm$ 3.82	0.39 $\pm$ 0.26
< 400 $\mu\text{g/g}$ 组	38.87 $\pm$ 5.86	43.42 $\pm$ 5.37	41.52 $\pm$ 3.33	0.57 $\pm$ 0.06
F 值	2.117	0.988	1.869	1.999
P 值	0.267	0.472	0.288	0.274

### 3 讨论

本研究评估 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上趋化因子受体 CXCR1、CXCR2、CCR3、CCR3、CCR4、CCR5、CCR7、CCR8 的表达情况,结果发现:重度支气管哮喘组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR1 和 CCR7 阳性表达率低于对照组,重度支气管哮喘组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR1 阳性表达率低于轻、中度支气管哮喘组。此外,本研究还发现重度支气管哮喘组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR1、CXCR2 和 CCR8 阳性表达率低于轻、中度支气管哮喘组和对照组。轻、中度支气管哮喘组与对照组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上所有趋化因子受体的阳性表达率差异均无统计学意义。与预期不一致的是,本研究发现,对照组和轻、中度支气管哮喘组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR1、CXCR2 和 CCR8 阳性表达率低于重度支气管哮喘组。

CXCR1 和 CXCR2 主要在单核细胞/巨噬细胞、肥大细胞、平滑肌细胞和 T 细胞中表达,能够结合 CXCL1/GRO $\alpha$ 、CXCL2/GRO $\beta$ 、CXCL3/GRO $\gamma$ CCL5/ENA-78、CXCR6/GFP-2、CXCR7/NAP-2、CXCL8/IL-8 等趋化因子<sup>[9]</sup>。本研究发现,重度支气管哮喘组

CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR1 阳性表达率低于轻、中度支气管组和对照组。重度支气管哮喘组 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞上 CXCR2 阳性表达率低于轻、中度支气管组和对照组。CXCR1 和 CXCR2 主要功能是趋化和激活嗜中性粒细胞,但研究证实单核细胞、巨噬细胞、T 细胞、树突状细胞和平滑肌细胞中也具有类似功能<sup>[10]</sup>。重度支气管哮喘患者外周血中至少有一种 T 细胞上 CXCR1 和 CXCR 阳性表达率下降,提示趋化因子与 T 细胞表面相应受体的结合能力下降,导致整合素 CD11b 表达及其与内皮细胞黏附能力受损。因此,重度支气管哮喘患者 T 细胞由血液循环迁移至气道组织过程被削弱<sup>[11]</sup>。研究发现,重度支气管哮喘患者上皮下膜中 CXCR1 和 CXCR2 mRNA 表达高于对照组,由于上皮下膜中中性粒细胞和嗜酸性粒细胞含量高<sup>[12]</sup>,因此,该结果与本研究结果一致。

此外,CXCR1 和 CXCR2 在慢性阻塞性肺疾病患者肺部残留的上皮细胞和平滑肌细胞中也有一定的表达,这些残留细胞能够通过趋化因子信号适应炎症引起的微环境变化<sup>[14]</sup>。因此,外周血 T 细胞表面趋化因子表达变化还可能与肺组织改变有关。

本研究发现,重度支气管哮喘患者CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞上CCR7阳性表达率低于对照组。CCR7是CCL19/MIP-3 $\beta$ 和CCL21/SLC的受体,CCL19/MIP-3 $\beta$ 和CCL21/SLC及其受体介导T细胞归巢至二级淋巴器官<sup>[14]</sup>。小鼠效应T细胞提呈CCR7后,能够引导T细胞从肺迁移至淋巴管<sup>[15]</sup>。有研究发现,CCR7在哮喘患者气道平滑肌中表达<sup>[16]</sup>。因此,在重症支气管哮喘患者中,由于CCR7表达下降,CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞从肺部迁移至外周淋巴器官的能力减弱。

为评估吸入糖皮质激素对研究结果的影响,本研究又根据吸入糖皮质激素剂量对患者进行分层,比较使用不同剂量的哮喘患者间趋化因子受体的表达差异。结果发现最高剂量糖皮质激素使用患者(>800  $\mu$ g/g的布地奈德)CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞上仅CXCR1阳性表达率低于最低剂量组患者,因此,糖皮质激素治疗仅影响CXCR1表达。有研究表明布地奈德能够上调健康者嗜中性粒细胞CXCR1和CXCR2的表达<sup>[17]</sup>。已有研究表明,注射22 mg氢化可的松并不影响CD3<sup>+</sup>T细胞上CCR7的表达<sup>[18]</sup>,因此,本组患者吸入糖皮质激素并不影响CCR7表达。还有研究发现连续2周每天使用20 mg泼尼松导致CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞上CXCR3表达降低<sup>[19]</sup>。本组患者尽管使用吸入糖皮质激素,但3组患者两种T细胞上CXCR3表达无差异。

本研究还评估与Th1/Th2应答有关的趋化因子受体,即CCR4,CCR8(Th2应答)和CCR5和CXCR3(Th1反应)在T细胞上的表达情况,结果发现重度支气管组CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞上CCR8阳性表达率低于对照和轻中度支气管哮喘组。CCR8主要表达于激活的Th2细胞<sup>[20]</sup>。ZINGONI等<sup>[21]</sup>发现过敏支气管哮喘患者支气管活检标本T细胞中CCR4和CCR8呈阳性表达,与本研究结果一致。本研究还发现,轻中度哮喘患者中CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>T细胞上CXCR3、CCR4、CCR5阳性表达率高于对照组与重度哮喘组。

综上所述,本研究结果表明重度支气管哮喘患者外周血两种CD3<sup>+</sup>T细胞上部分趋化因子受体表达减少,轻、中度哮喘患者中Th1和Th2相关的趋化因子受体参与免疫应答,而重度支气管哮喘患者Th1/Th2应答衰减。

#### 参 考 文 献 :

[1] WEGMANN M. Targeting cytokines in asthma therapy: could IL-

37 be a solution[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2017, 11(9): 675-677.

- [2] ANNINA L, ANU L, PHILIPPE G, et al. Monoclonal antibodies and airway diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9477-9480.
- [3] WAN K S, CHANG Y S. Efficacy of leukotriene receptor antagonist with anti-H1 receptor antagonist plus anti-H2 receptor antagonist for treatment of refractory chronic idiopathic urticaria[J]. *Journal of Dermatological Treatment*, 2014, 25(6): 459-461.
- [4] PUCCI S, INCORVAIA C. Allergy as an organ and a systemic disease[J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2010, 153(3): 1-2.
- [5] 童同. 免疫球蛋白和T淋巴细胞亚群与支气管哮喘的关系研究[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(8): 103-106.
- [6] SCOTT K, BRADDING P. Human mast cell chemokines receptors: implications for mast cell tissue localization in asthma[J]. *Clinical & Experimental Allergy*, 2010, 35(6): 693-697.
- [7] PEASE J E, HORUK R. Recent progress in the development of antagonists to the chemokine receptors CCR3 and CCR4[J]. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2014, 9(5): 467-483.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(9): 675-697.
- [9] MOUSSOURAS N A, GETSCHMAN A E, LACKNER E R, et al. Differences in sulfotyrosine binding amongst CXCR1 and CXCR2 chemokine ligands[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(9): 1894.
- [10] TANAKA K, YOSHIMURA C, SHIINA T, et al. Generation and characterization of inhibitory antibodies specific to guinea pig cxcr1 and CXCR2[J]. *Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis & Immunotherapy*, 2017, 36(2): 44.
- [11] YEH Y, WU W, KANNAGI R, et al. Sialyl glycan expression on T cell subsets in asthma: a correlation with disease severity and blood parameters[J]. *Sci Rep*, 2019, 46(9): 8947-8950.
- [12] QIU Y, ZHU J, BANDI V, et al. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma[J]. *Thorax*, 2007, 62(6): 475-482.
- [13] PANINA P, MARIANI M, D'AMBROSIO D. Chemokine receptors in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. *Curr Drug*, 2006(76): 669-674.
- [14] CAMPBELL J J, MURPHY K E, KUNKEL E J, et al. CCR7 expression and memory T cell diversity in humans[J]. *J Immunol*, 2001, 166(1): 877-884.
- [15] BROMLEY S K, THOMAS S Y, LUSTER A D. Chemokine receptor CCR7 guides T cell exit from peripheral tissues and entry into afferent lymphatics[J]. *Nat Immunol*, 2005(6): 895-901.
- [16] SAUNDERS R, SUTCLIFFE A, KAUR D, et al. Airway smooth muscle chemokine receptor expression and function in asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(11): 1684-1692.
- [17] STRANDBERG K, BLIDBERG K, SAHLANDER K, et al. Effect of formoterol and budesonide on chemokine release, chemokine receptor expression and chemotaxis in human neutrophils[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2010, 23(4): 316-323.

- [18] BESENDOVSKY L, LINZ B, DIMITROV S, et al. Cortisol increases CXCR4 expression but does not affect CD62L and CCR7 levels on specific T cell subsets in humans[J]. *Am J Physiol Endocrine Metabol*, 2014, 306(11): E1322-E1329.
- [19] KURASHIMA K, FUJIMURA M, MYOU S, et al. Effects of oral steroids on blood CXCR3<sup>+</sup> and CCR4<sup>+</sup> T cells in patients with bronchial asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, 164: 754-758.
- [20] SYRBE U, SIVEKE J, HAMANN A. Th1/Th2 subsets: distinct differences in homing and chemokine receptor expression[J]. *Springer Semin Immunopathol*, 1999, 21(3): 263-285.
- [21] ZINGONI A, SOTO H, HEDRICK J A, et al. The chemokine receptor CCR8 is preferentially expressed in Th2 but not Th1 cells[J]. *J Immunol*, 1998, 161(2): 547-551.
- [22] PANINA-BORDIGNON P, PAPI A, MARIANI M, et al. The C-C chemokine receptors CCR4 and CCR8 identify airway T cells of allergen-challenged atopic asthmatics[J]. *J Clin Investig*, 2001, 107(11): 1357-1364.

(张西倩 编辑)

**本文引用格式:** 陈旭东. 支气管哮喘患者外周血 CD3<sup>+</sup>T 细胞趋化因子受体表达的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(5): 38-44.

**Cite this article as:** CHEN X D. Research of chemokine receptors expression on CD3<sup>+</sup>T blood cells in bronchial asthma[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(5): 38-44.