

·述评·

Treg 与放射性肺损伤

杜利清 刘强

中国医学科学院放射医学研究所, 天津市放射医学与分子核医学重点实验室
300192通信作者: 刘强, Email: liuqiang@irm-cams.ac.cn

【摘要】 放射性肺损伤(RILI)是胸部肿瘤放疗后常见的不良反应之一,在数月后往往发展成为放射性肺纤维化。近年来,研究者对RILI的发生发展机制开展了大量探索,其中调节性T细胞(Treg)在RILI进展中的免疫学机制尤其受到国内外学者的重视。本期重点号刊登了几篇Treg与RILI方面的文章,这些文章从Treg在肺组织内的数量改变和免疫调节机制等方面报道了Treg参与RILI发生发展的研究成果,为RILI的预防和治疗提供了重要的科学基础。

【关键词】 辐射, 电离; T淋巴细胞, 调节性; 放射性肺损伤

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2017-I2M-1-016); 国家自然科学基金(31670859)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202003039-00042](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003039-00042)

Tregs and radiation-induced lung injury

Du Liqing, Liu Qiang

Tianjin Key Laboratory of Radiation Medicine and Molecular Nuclear Medicine, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science, Tianjin 300192, China

Corresponding author: Liu Qiang, Email: liuqiang@irm-cams.ac.cn

【Abstract】 As one of the common side effects of radiotherapy for thoracic tumor, radiation induced lung injury (RILI) might develop into radiation-induced pulmonary fibrosis several months later. A lot of exploration on the mechanisms of the occurrence and development of RILI was carried out in recent years. The immunological mechanisms of regulatory T cells (Tregs) in the progress of RILI have been paid more attention by domestic and foreign scholars. The key topic of the present issue published several articles on Tregs and RILI. These articles reported the results of Tregs involved in the occurrence and development of RILI from the aspects of the changes in the number of Tregs in lung tissue and immunological mechanisms, and which provided important scientific basis for the prevention and treatment of RILI.

【Key words】 Radiation, ionizing; T-lymphocytes, regulatory; Radiation induced lung injury

Fund programs: CAMS Innovation Fund for Medical Science (2017-I2M-1-016); National Natural Science Foundation of China (31670859)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202003039-00042](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202003039-00042)

放射性肺损伤 (radiation induced lung injury, RILI) 是胸部肿瘤放疗后最常见的不良反应之一。立体定向放射疗法的应用大大缩小了治疗体积,从而减少了周围正常组织的受照剂量。但是,已公布的资料表明,有症状的RILI发生率仍可高达49%,并且有可能在放疗后数月或数年进展为放射性肺纤维化 (radiation induced pulmonary fibrosis, RPF) [1]。目前研究者已经建立了类固醇和其他抗炎方法来控

制急性肺部炎症,但仍缺少更有效的治疗方法,也没有批准用于RPF治疗的药物。

1 调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg)

胸部照射可引发各种免疫细胞向肺部的募集。临床前和临床研究结果表明,活化的T淋巴细胞是胸部照射后浸润肺组织的重要免疫细胞,也是参与RILI的重要细胞。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg是胸

腺来源的 CD4⁺ T 细胞亚群, 表达 CD25 和转录因子 Foxp3 (Treg 的主要调节因子)。根据细胞表型 Treg 可分为 3 种亚型: CD45RA⁻CD25⁺⁺⁺激活型、CD45RA⁺CD25⁺⁺静息型和 CD45RA⁻CD25⁺分泌型^[2]。3 种亚型的 Treg 功能也存在较大差异。激活型和静息型 Treg 具有免疫抑制功能, 几乎不分泌细胞因子。分泌型 Treg 的免疫抑制能力差, 可大量分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-2、干扰素 γ 和 IL-17 细胞因子。激活型 Treg 绝大部分由静息型 Treg 转化而来, 是主要发挥免疫抑制作用的 Treg。静息型 Treg 由胸腺生成, 一旦被激活, 就可以通过增强 Foxp3 表达转化为激活型 Treg。虽然 Treg 只占健康成年人 CD4⁺ T 细胞的 5%~10%, 但可以下调机体对抗原的免疫应答, 对维持免疫耐受十分重要^[3]。目前人们对 Treg 在 RILI 中的作用及其机制的认识尚不够深入, 还需要研究者的进一步探索。

2 RIPF 时 Treg 的数量变化

在特发性肺纤维化中, 虽然 Treg 总数不变, 但静息型 Treg 比例显著下降, 激活型 Treg 比例升高, 分泌型 Treg 比例没有变化^[4]。因此, 对 RILI 中不同亚型的 Treg 进行定量分析, 将有利于明确 Treg 的变化规律和阐明其在 RILI 中的作用机制。

目前, 对于 RILI 不同发展阶段中 Treg 数量变化的研究结果并不一致。有研究结果发现, 在小鼠 RILI 的早期阶段, 外周血、肺组织和脾脏中 CD4⁺ Treg 的比例均明显上升; 在纤维化前期或纤维化阶段, 外周血和肺组织中该比例逐渐下降并恢复至正常水平, 而脾脏组织中该比例则逐渐下降至低于正常水平^[5]。而有的研究结果发现, 在 RIPF 的发生发展过程中一直伴随着 Treg 的升高^[6]。本期重点号报道的郝婷婷等^[7]研究结果也发现, RILI 小鼠从受到照射到照射后第 14 天, 肺组织内 Treg 比例明显升高。对 RILI 大鼠的研究结果发现, 照射后大鼠全血中辅助性 T 细胞 (T helper cell, Th) 17 数量从第 4 周开始升高, 而 Treg 数量从第 5 周开始下降^[8]。对胸部肿瘤患者行放疗过程中及放疗结束后第 4 周的血液标本进行检测, 结果发现, 放疗前及放疗期间的 Th17 和 Treg 比例变化差异均无统计学意义, 放疗后第 4 周, RILI 组 TH17 比例高于对照组, 而 Treg 比例低于对照组^[9]。也有研究结果

发现, 患者行胸部放疗后第 21 天, 表达 Foxp3 的 CD4⁺ T 细胞的比例在肺组织局部和全身均显著增加^[10]。以上结果说明, 目前对于 RILI 中 Treg 定量变化的研究尚无定论, 还需要大量实验研究明确其变化规律。

3 RIPF 时 Treg 的相关机制

除了 Treg 数量以外, 研究者对于 RIPF 时 Treg 的作用机制也进行了大量探索。在二氧化硅诱导的肺纤维化中, 抗 CD25 抗体对 Treg 的耗竭会减弱纤维化, 而这一过程可能取决于 Treg 分泌的 IL-10 和转化生长因子 β 的间接功能^[11]。在博莱霉素诱导的肺纤维化中, Treg 通过调节 Th17、CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ CD28⁻ 和 CD4⁺ CD28⁺ T 细胞亚群参与纤维化的进展^[12]。Treg 也可通过抑制 Th17 分化、扰乱 Th1/Th2 型细胞因子平衡、促进循环中的纤维细胞募集和 (或) 分化、诱导上皮细胞间质转化等多种机制促进 RIPF 的形成, 去除 Treg 可减轻 RIPF 的进展程度^[6]。也有研究结果发现, RILI 小鼠的肺组织内出现 Treg 分化, 分泌转化生长因子 β 1 等促炎因子, 干扰 Th1/Th2 型细胞因子平衡, 促进 RILI 的进展^[13]。另外, 常规 20 Gy 放疗和 75~90 Gy 立体定向放疗后肺纤维化相关基因存在差异^[14]。这提示低剂量全肺照射和高剂量局部照射在肺纤维化发展中的分子机制不同。

研究结果表明, 通过抗 CD25 单抗在肺纤维化早期去除 Treg 可减轻纤维化, 而在肺纤维化晚期去除 Treg 则会加重纤维化^[6,15]。可见, Treg 在小鼠肺纤维化的早期起促进纤维化作用, 但在晚期则起抑制纤维化作用。这可能是由于局部微环境的细胞因子和 (或) 细胞间相互作用, 影响 Foxp3⁺ 细胞的分化方向, 导致在肺纤维化形成晚期, Treg 失去表达 Foxp3、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 (CTLA)-4 和 CD25 的能力, 产生 IL-2 和干扰素 γ 等炎性细胞因子, 丧失免疫抑制功能^[15]。本期重点号报道的王蕊等^[13]研究结果发现, 给予 RILI 小鼠 CD25 单抗可明显降低肺组织 Treg 的比例和炎症因子的水平。因此, 在 RILI 后肺微环境改变前进行干预, 对抑制肺纤维化的发生发展十分重要, 一旦导致肺纤维化的微环境形成, 肺纤维化过程将很难纠正。因此, 寻找微环境中决定 Treg 转化方向的关键因素, 是提高肺纤维化晚期治疗效果的重

要途径。

4 小结

综上所述,对于 Treg 与 RILI 的研究,不管是 Treg 的数量变化规律,还是 Treg 的相关调控机制研究,今后还有很长的路要走,而且研究者有必要针对不同的放疗策略评估 Treg 在 RIPF 中的作用及机制,进而探索有针对性的治疗策略。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展,不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 杜利清负责文献的检索、文章的撰写;刘强负责命题的提出、文章的审阅与修订。

参 考 文 献

- [1] Jin H, Yoo Y, Kim Y, et al. Radiation-Induced Lung Fibrosis: Preclinical Animal Models and Therapeutic Strategies[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1561–1583. DOI: 10.3390/cancers12061561.
- [2] Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor[J]. *Immunity*, 2009, 30(6): 899–911. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.03.019.
- [3] Re SL, Marylène L, Uwambayinema F, et al. Platelet-derived growth factor-producing CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T lymphocytes promote lung fibrosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(11): 1270–1281. DOI: 10.1164/rccm.201103-0516OC.
- [4] Hou Z, Ye Q, Qiu M, et al. Increased activated regulatory T cells proportion correlate with the severity of idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1): 1701–1709. DOI: 10.1186/s12931-017-0653-3.
- [5] 王彩虹, 潘晓娟, 陈金梅, 等. 调节性 T 细胞在小鼠放射性肺纤维化进程中的动态变化[J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2020, 30(1): 34–38. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y190216.
- Wang CH, Pan XX, Chen JM, et al. Dynamic changes of regulatory T cells in the process of radiation-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Med J Jiangsu Univ: Med Sci Ed*, 2020, 30(1): 34–38. DOI: 10.13312/j.issn.1671-7783.y190216.
- [6] 熊珊珊. 调节性 T 淋巴细胞 (Treg) 在放射性肺纤维化中的作用及机制研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2015.
- Xiong SS. The roles and mechanisms of Regulatory T cells (regs) in radiation-induced pulmonary fibrosis[D]. Beijing: Academy of Military Medical Sciences, 2015.
- [7] 郗婷婷, 耿爽, 孙泽文, 等. γ 射线胸部照射小鼠早期肺组织的免疫细胞反应[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(5): 286–290. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202003038-00025.
- Xi TT, Geng S, Sun ZW, et al. Early response of immune-related T cells in the lung tissue of mice exposed to gamma rays in the chest[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2020, 44(5): 286–290. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202003038-00025.
- [8] 王洁, 邵根宝, 龚爱华, 等. Th17/Treg 失衡与大鼠放射性肺炎的关系[J]. *江苏医药*, 2014, 40(8): 879–881, 993.
- Wang J, Shao GB, Gong AH, et al. Relationship of Th17/Treg imbalance and radiation pneumonitis in rats[J]. *Jiangsu Med J*, 2014, 40(8): 879–881, 993.
- [9] 王燕, 王洁, 时亚伟, 等. Th17/Treg 比值对放射性肺炎的预测价值[J]. *江苏医药*, 2015, 41(17): 2039–2041.
- Wang Y, Wang J, Shi YW, et al. Relationship of Th17/Treg imbalance and radiation pneumonitis in rats[J]. *Jiangsu Med J*, 2015, 41(17): 2039–2041.
- [10] Wirsdörfer F, Cappuccini F, Niazman M, et al. Thorax irradiation triggers a local and systemic accumulation of immunosuppressive CD4⁺FoxP3⁺ regulatory T cells[J/OL]. *Radiat Oncol*, 2014, 9: 98[2020-03-22]. <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1748-717X-9-98>. DOI: 10.1186/1748-717x-9-98.
- [11] Fangwei L, Jie L, Dong W, et al. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Regulatory T Cells Depletion May Attenuate the Development of Silica-Induced Lung Fibrosis in Mice[J/OL]. *Plos One*, 2010, 5(11): e15404[2020-03-22]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0015404>. DOI: 10.1371/journal.pone.0015404.
- [12] Kaustav C, Soumya C, Arindam B. Impact of Treg on other T cell subsets in progression of fibrosis in experimental lung fibrosis[J]. *Tissue Cell*, 2018, 53: 87–92. DOI: 10.1016/j.tice.2018.06.003.
- [13] 王蕊, 魏威, 董卓, 等. Treg 分化对放射性肺损伤的影响[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(5): 276–285. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201903029-00027.
- Wang R, Wei W, Dong Z, et al. Effect of Treg differentiation on radiation-induced lung injury[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2020, 44(5): 276–285. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201903029-00027.
- [14] Jin H, Kang GY, Jeon S, et al. Identification of molecular signatures involved in radiation-induced lung fibrosis[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2019, 97(1): 37–47. DOI: 10.1007/s00109-018-1715-9.
- [15] Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4⁺ T cell lineage differentiation[J]. *Immunity*, 2009, 30(5): 646–655. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.05.001.

(收稿日期: 2020-03-23)