

转录因子 T-bet 在慢性阻塞性肺疾病发病中作用的研究进展

陈瑜婷¹, 黄玲^{2*}, 夏俊杰², 邱宇², 弋可³, 王金诚⁴

1. 西南医科大学 临床医学院 呼吸与危重症医学科, 四川 泸州 646000;
2. 绵阳市第三人民医院(四川省精神卫生中心) 呼吸与危重症学科, 四川 绵阳 621054;
3. 四川省科学城医院 呼吸与危重症医学科, 四川 绵阳 621054;
4. 中江县人民医院 呼吸与危重症医学科, 四川 德阳 618199

摘要:慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种慢性进行性发展的呼吸系统疾病。转录因子 T-bet 在抗炎作用、免疫调节等方面参与 COPD 发病的炎症反应及肺功能改变,有望成为防治 COPD 发病的新靶点,为 COPD 的靶向研究提供新思路。

关键词: T-bet; Th1 细胞; Th2 细胞; Th17 细胞; 慢性阻塞性肺疾病

中图分类号: R563 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.08.1322

Research progress on the role of transcription factor T-bet in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease

CHEN Yuting¹, HUANG Ling^{2*}, XIA Junjie², QIU Yu², YI Ke³, WANG Jincheng⁴

1. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Clinical Medical College, Southwest Medical University, Luzhou 646000;
2. Department of Respiratory and Critical Care, the Third People's Hospital of Mianyang (Sichuan Mental Health Center), Mianyang 621054;
3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Sichuan Science City Hospital, Mianyang 621054;
4. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongjiang County People's Hospital, Deyang 618199, China

Abstract: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic and progressive respiratory disease. Transcription factor T-bet is involved in the inflammatory response and lung function changes of COPD, which is expected to become a new target for the prevention and treatment of COPD. It might provide a new idea for the targeted research of COPD.

Key words: T-bet; Th1 cell; Th2 cell; Th17 cell; chronic obstructive pulmonary disease

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种常见的、可治疗和预防的疾病,其特征为持续的呼吸道症状和气流受限。该病的患病率还在持续增加,给社会和家庭造成了

严重负担^[1]。近年来 COPD 的精准化、个体化治疗成为研究热点,越来越多的学者将目光投向了分子免疫治疗, T-bet 作为重要的转录因子与 COPD 炎症反应的发生发展有着巨大影响。

收稿日期: 2022-08-16 修回日期: 2022-12-27

基金项目: 四川省卫生健康科研课题基金(19PJ218)

* 通信作者 (corresponding author): 1721684460@qq.com

1 T-bet 生物学特性

转录因子 T-bet 是由 Tbx21 基因编码,是 T-box 家族转录因子中的特异性成员,T-bet 含有 530 个氨基酸,其中有 189 个氨基酸是 T-box DNA 结合结构域(T box DNA-binding domain),该结构域含有一个特异性 DNA 结合序列而有高度保守性,进而可完成一系列特定功能^[2]。在先天性免疫系统和适应性免疫系统的多种细胞中可见 T-bet 的表达^[3],如先天性免疫系统中的树突状细胞(dendritic cells, DCs)、自然杀伤细胞(natural killer cells, NKs)、自然杀伤 T 细胞(natural killer T cell, NKT)和先天淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILCs),适应性免疫系统中的 CD4⁺/CD8⁺T 效应细胞、B 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)等。它的表达关乎免疫细胞分化、发育以及免疫功能的发挥。

2 T-bet 过度表达加重 COPD 的炎症反应及肺功能恶化

COPD 的疾病发展与气道、肺实质、肺血管的慢性炎症反应相关^[4],与 COPD 炎症反应有关的 T 淋巴细胞中,Th1 和 Th17 细胞是慢性炎症过程中的关键驱动细胞和效应细胞^[5]。人类自身免疫性疾病的实验模型已经证实 Th1 和 Th17 细胞及细胞因子是疾病的必要介质^[6]。众所周知,Th1、Th2、Th17 等 T 淋巴细胞及其分泌的细胞因子参与 COPD 的炎症反应,引起气道慢性高分分泌状态以及破坏肺实质,T-bet 作为重要的转录因子,参与 T 淋巴细胞的发育与分化过程,在受到外界刺激时,如病原菌侵入、刺激性气体、粉尘等,可使 T-bet 过度表达,进而加剧 COPD 病情。

2.1 T-bet 促使 Th0 细胞向 Th1 细胞分化,使 COPD 患者肺功能进行性恶化

当机体受到外界抗原刺激时,树突状细胞、巨噬细胞等分泌 IL-12,其可经 JAK/STAT 信号通路诱导 IFN- γ 生成,再促进 T-bet 的表达,以此启动 Th1 亚群的发育。Th0 细胞产生的 IFN- γ 与 STAT1 进一步诱导 Th1 亚群的转录因子 T-bet 的表达,使得 T-bet 表达上调,T-bet 可通过激活 IFN- γ 基因发挥其对 Th1 细胞发育的正调控作用^[7]。T-bet 亦可直接调控 IFN- γ 基因转录,并且参与 IFN- γ 基因染色质的

重塑和 IFN- γ 蛋白质的稳定^[8]。同时细胞分泌的 IFN- γ 可通过使 JAK1/JAK2 磷酸化诱导 T-bet 基因表达,从而促进 Th0 细胞向 Th1 细胞分化^[9]。在 Th0 细胞向 Th1 细胞分化过程中,T-bet 与 IFN- γ 相互作用构成了一个正性调节环。研究发现,T-bet 基因缺失的小鼠,其体内的 Th1 细胞及 IFN- γ 会不同程度缺失,并引起持续感染和器官损伤^[10]。

COPD 的炎症反应以 Th1 细胞增多为主,倾向 Th1 型免疫反应,T-bet 介导的 Th1 细胞发育及分化增加,并且 IFN- γ 表达水平也相应增高,促进多种促炎性介质的表达和释放,引起肺组织损伤,进一步导致肺功能下降^[11]。调控 T-bet 在 Th1 细胞中的表达水平,对于控制 COPD 炎症反应具有积极作用。

2.2 T-bet 可抑制 Th2 细胞分化并促使 Th2 细胞逆转为 Th1 细胞,缓解气道高反应性

除了依赖正性调节环外,Th1 细胞分化程序的增强还依赖于对替代谱系转录程序的抑制。即 T-bet 通过干扰 Th2 细胞特异性转录因子 GATA-3 和 c-Maf 的转录活性来抑制 Th2 细胞的分化^[12],T-bet 阻止 GATA-3 与靶 DNA 结合以及抑制 GATA-3 的表达来抑制 Th2 细胞谱系。亦可通过激活 IL-4 基因的一个沉默元件直接抑制 IL-4 基因来抑制 Th2 细胞编程^[13]。T-bet 还能将分化中的 Th2 细胞、已完全分化的 Th2 细胞及效应性 Th2 细胞逆转为 Th1 细胞,伴随大量的 IFN- γ 释放,直接或间接的抑制 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子的产生^[14]。

Th2 细胞的过度激活直接或间接导致 COPD 中的气道高反应性变化。Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-10 和 IL-6 等细胞因子,可刺激 B 淋巴细胞增殖并产生 IgG 和 IgE 介导体液免疫,同时高水平的 IL-4 可通过激活自然杀伤 T 细胞引起 COPD 急性加重。COPD 不同病程中 Th1/Th2 的比例存在差异,其中 AECOPD 中 Th1/Th2 的平衡向 Th2 转移^[15],AECOPD 患者中 IgE、IL-4、IL-10 升高,提示该病的免疫反应主要由 Th2 细胞引起,Th2 细胞过度激活导致分泌过多的 IL-4、IL-10 等促炎因子,从而 IgE 水平增高,导致气道高反应性^[16]。COPD 合并哮喘患者的外周血及气道内 Th2 型炎症细胞因子通过促进 IgE 的合成,从而促使嗜酸性粒细胞聚集、分化并释放炎症因子等介导气道炎性及气道高反应性的发生。T-bet 可抑制 Th2 的分化或促

使已极化 Th2 向 Th1 转化。由此可见, T-bet 的靶向基因治疗可能是改善 COPD 合并哮喘患者 Th1/Th2 平衡的新的有效策略。

2.3 T-bet 可抑制 Th17 的分化, 缓解 COPD 气道炎症反应及减缓肺功能下降

T-bet 抑制转录因子维甲酸受体相关孤儿受体- γ t (ROR γ t) 的磷酸化, Th17 细胞的发育及分化受 STAT3 及 ROR γ t 的调控, ROR γ t 通过与其他转录因子如 IRF4、BATF 和 Runx1 合作, 促进 Th17 谱系特异性基因的表达^[17]。分化后的 Th17 进一步分泌 IL-17、IL-26、IL-21、IL-22 和 GM-CSF 等炎症因子。T-bet 能够抑制 Th17 细胞转录因子 ROR γ t 的表达与功能, 从而抑制 Th17 细胞的分化^[18]。

Th17 细胞过度激活可导致慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 的频率和严重程度增加。Th17 细胞对 Th1 及 Th2 不能作用的一些细胞外细菌及真菌产生防御, 主要通过分泌 IL-17A、IL-21、IL-22 和 IL-23 等炎症因子, 其中 T-bet 和 IL-22 可诱导上皮细胞产生抗菌肽、趋化因子和粒细胞生长因子, 促进中性粒细胞在气道内积聚从而防御致病菌。IL-17A 基因敲除的小鼠, 在接受相同剂量的香烟烟雾刺激时, 与对照组相比, 肺组织中中性粒细胞浸润水平显著减轻, 减轻 COPD 小鼠气道炎症反应, 改善肺功能^[19-20]。一项纳入 87 例 AECOPD 患者随访 3 个月的研究指出 AECOPD 期间 Th1/Th17 失衡与 COPD 严重程度相关, 充分的 Th17 细胞因子反应 (IL-17A 和 IL-22 的产生, 尤其是 IL-17A) 可加重 AECOPD 发病频率和严重程度^[21]。

综上所述, T-bet 在慢性阻塞性肺病的免疫调节研究中具有重要意义。T-bet 在 Th 细胞中的调节作用, 能否作为 COPD 的一个治疗靶点呢?

3 针对 T-bet 对慢性阻塞性肺疾病治疗研究

COPD 患者由于长期低氧导致细胞正常代谢受损及各种免疫细胞功能减弱, 同时合并各种病原体的侵袭, 导致机体免疫功能受损, 机体防御能力下降。现有研究证实哮喘的肺部炎症反应及气道重塑与 Th1/Th2 细胞平衡发生偏移有关^[22-23]。COPD 与哮喘的炎症反应及气道重塑具有相似性, 调控 Th1/Th2 细胞平衡对 COPD 的治疗具有重要意义。针对抑制 T-bet 表达的药物在小鼠模型上有一定研究进展, 中药方剂二陈汤可能通过降低 IL-12, 增加 IL-10 的含量, 同时抑制 T-bet, 增加 GATA3 的表达, 来减轻 COPD 大鼠肺组织炎症反应, 改善肺功能, 并阻止 COPD 的免疫紊乱^[24]。目前针对 T-bet 的研究主要集中在自身免疫性疾病, 如 1 型糖尿病^[25]。关于 T-bet 抑制剂的研究目前还严重不足, 且临床上用于 COPD 免疫治疗的药物较单一, 因此逆转 T 细胞功能失调状态的新疗法已经逐渐受到研究者的关注。关于转录因子 T-bet 在 COPD 治疗的研究仍较少, 还需深入了解其作用机制。

4 问题与展望

COPD 发病是由多种因素共同作用导致的, 针对其特异性治疗还在不断探索当中, 目前仍以对症治疗为主。T-bet 作为重要转录因子, 在 T 淋巴细胞介导的细胞免疫中, 尤其是在 Th 细胞的发育与分化中至关重要。目前, 针对 COPD 的诊疗正在积极向分子免疫治疗方向探索, 鉴于 T-bet 在 T 细胞中的作用, 能否将其作为 COPD 的诊疗靶点等问题还需要更深入的前瞻性研究提供理论依据, 这对于进一步推进 COPD 精准化医学发展和个体化治疗具有深远意义。

参考文献:

- [1] Christenson SA, Smith BM, Bafadhel M, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2022, 399: 2227-2242.
- [2] Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, *et al.* A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment [J]. *Cell*, 2000, 100: 655-669.
- [3] Yang R, Mele F, Worley L, *et al.* Human T-bet governs innate and innate-like adaptive IFN- γ immunity against mycobacteria [J]. *Cell*, 2020, 183: 1826-1847.
- [4] Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, *et al.* Global initiative

- for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021,203:24-36.
- [5] Li J, Wang J, Song X, *et al.* Effect of type 2 diabetes mellitus and periodontitis on the Th1/Th2 and Th17/Treg paradigm[J]. *Am J Dent*, 2022,35:55-60.
- [6] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2019,41:283-297.
- [7] Lei D, Liu L, Xie S, *et al.* Dexmedetomidine directs T helper cells toward Th1 cell differentiation via the STAT1-T-bet pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2021,2021:3725316. doi: 10.1155/2021/3725316.
- [8] Iwata S, Mikami Y, Sun HW, *et al.* The transcription factor T-bet limits amplification of type I IFN transcriptome and circuitry in T helper 1 cells [J]. *Immunity*, 2017,46:983-991.
- [9] Kallies A, Good-Jacobson KL. Transcription factor T-bet orchestrates lineage development and function in the immune system[J]. *Trends Immunol*, 2017,38:287-297.
- [10] Mezouar S, Lepidi H, Omar Osman I, *et al.* T-Bet controls susceptibility of mice to coxiella burnetii infection [J]. *Front Microbiol*, 2020,11:1546. doi: 10.3389/fmicb.2020.01546.
- [11] Xu W, Li R, Sun Y. Increased IFN- γ -producing Th17/Th1 cells and their association with lung function and current smoking status in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *BMC Pulm Med*, 2019,19:137. doi: 10.1186/s12890-019-0899-2.
- [12] Tizian C, Lahmann A, Hölsken O, *et al.* c-Maf restrains T-bet-driven programming of CCR6-negative group 3 innate lymphoid cells[J]. *Elife*, 2020,9:e52549. doi: 10.7554/eLife.52549.
- [13] Naito T, Tanaka H, Naoe Y, *et al.* Transcriptional control of T-cell development [J]. *Int Immunol*, 2011,23:661-668.
- [14] Lazarevic V, Glimcher LH. T-bet in disease [J]. *Nature Immunol*, 2011,12:597-606.
- [15] Jiang M, Liu H, Li Z, *et al.* ILC2s induce adaptive Th2-type immunity in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2019,2019:3140183. doi: 10.1155/2019/3140183.
- [16] Wei B, Sheng Li C. Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Int Med Res*, 2018,46:3890-3902.
- [17] Lee JY, Hall JA, Kroehling L, *et al.* Serum amyloid A proteins induce pathogenic Th17 cells and promote inflammatory disease [J]. *Cell*, 2020,180:79-91.
- [18] Shimizu M, Kondo Y, Tanimura R, *et al.* T-bet represses collagen-induced arthritis by suppressing Th17 lineage commitment through inhibition of ROR γ t expression and function [J]. *Sci Rep*, 2021,11:17357. doi: 10.1038/s41598-021-96699-5.
- [19] Yang WK, Kim SH, Jung IC, *et al.* Effects of scutellaria baicalensis extract on cigarette emoke-induced airway inflammation in a murine model of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *J Med Food*, 2019,22:87-96.
- [20] Bai LL, Wang ZH, Ning XC, *et al.* Interventional effect of IL-17A on chronic obstructive pulmonary disease and its mechanism [J]. *中国应用生理学杂志*, 2021,37:584-588.
- [21] Yu Y, Zhao L, Xie Y, *et al.* Th1/Th17 cytokine profiles are associated with disease severity and exacerbation frequency in COPD patients [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2020,15:1287-1299.
- [22] Liu L, Wang S, Xing H, *et al.* Bulleyaconitine a inhibits the lung inflammation and airway remodeling through restoring Th1/Th2 balance in asthmatic model mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020,84:1409-1417.
- [23] Anatriello E, Cunha M, Nogueira J, *et al.* Oral feeding of *Lactobacillus bulgaricus* N45.10 inhibits the lung inflammation and airway remodeling in murine allergic asthma: relevance to the Th1/Th2 cytokines and STAT6/T-bet [J]. *Cell Immunol*, 2019,341:103928. doi: 10.1016/j.cellimm.2019.103928.
- [24] 包永生, 谢文英, 王俊月, 等. 二陈汤加味对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织 GATA3, T-bet mRNA 表达的影响 [J]. *中国实验方剂杂志*, 2019,25:19-25.
- [25] Wang X, Yang L, Cheng Y, *et al.* Altered T-cell subsets and transcription factors in latent autoimmune diabetes in adults taking sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a 1-year open-label randomized controlled trial [J]. *J Diabetes Investig*, 2019,10:375-382.