

- endin-4 protects against myocardial ischemia-reperfusion injury by upregulation of SIRT1 and SIRT3 and activation of AMPK[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(4): 619-635.
- [26] KARBASFOROOSHAN H, KARIMI G. The role of SIRT1 in diabetic cardiomyopathy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 386-392.
- [27] EVANGELISTA I, NUTI R, PICCHIONI T, et al. Molecular dysfunction and phenotypic derangement in diabetic cardiomyopathy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3264.
- [28] KONE B C. Epigenetics and the control of the collecting duct epithelial sodium channel [J]. *Semin Nephrol*, 2013, 33(4): 383-391.
- [29] 王明珠, 符德玉. 基于 SIRT1/PGC-1 $\alpha$ /线粒体轴探讨高血压靶器官损害机制的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2020, 38(4): 139-144.
- [30] NIU L G, SUN N, LIU K L, et al. Genistein alleviates oxidative stress and inflammation in the hypothalamic paraventricular nucleus by activating the SIRT1/Nrf2 pathway in high salt-induced hypertension [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2022, 22(10/11): 898-909.
- [31] 李俊彦, 林智君, 陈秋萍, 等. 沉默信息调节因子 1 基因多态性与老年原发性高血压的相关性研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(8): 816-819.

(收稿日期: 2022-08-13 修回日期: 2022-11-06)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.032

## T 淋巴细胞亚群在慢性阻塞性肺疾病发生、发展中的作用研究进展\*

赵萌<sup>1</sup>综述, 赵育周<sup>1</sup>, 赵志娟<sup>1</sup>, 霍树芬<sup>2 $\Delta$</sup> 审校

1. 西安医学院, 陕西西安 710068; 2. 陕西省人民医院呼吸与危重症医学科, 陕西西安 710068

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; T 淋巴细胞亚群; 免疫失衡

中图分类号: R563.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)05-0705-05

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种与慢性气道炎症及异常免疫反应相关的疾病,表现为进行性加重的气流受限。COPD 急性加重期(AECOPD)是指 COPD 患者在短期内出现超过日常状况的持续恶化,多因细菌、病毒等感染所诱发。AECOPD 患者住院率及病死率显著增加,严重影响患者的生存质量及健康,故对 AECOPD 进行早期准确评估、及时干预十分重要。T 淋巴细胞活化、增殖能促进中性粒细胞介导的炎症反应,诱导 AECOPD 发生,具体表现为 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量减少、患者免疫功能受损,以及 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞释放细胞毒性物质直接或通过激活巨噬细胞间接破坏肺组织,导致患者肺功能下降;CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群[包括辅助性 T 淋巴细胞(Th 细胞)中的 Th1、Th17 细胞]则发挥促炎作用,加重肺部感染,导致患者病情迁延不愈。Th2 细胞和调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)则发挥免疫抑制作用,负性调控免疫反应,维持机体免疫平衡。通过了解 T 淋巴细胞及其相关细胞因子水平能预估 COPD 患者病情严重程度及免疫状态,及早预测 AECOPD 的发生。

### 1 T 淋巴细胞与 COPD 概述

T 淋巴细胞起源于骨髓多能干细胞,按照分化抗原分子不同,可进一步分化为 CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞、

CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞。CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞代表 T 淋巴细胞总数,CD4 是 Th 细胞表面标志,而 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞被称为细胞毒性 T 淋巴细胞,其通过分泌肿瘤坏死因子、干扰素和穿孔素等细胞因子,直接或间接杀伤靶细胞。

研究表明,T 淋巴细胞在 COPD 发病机制中发挥重要作用<sup>[1]</sup>。COPD 患者,尤其是老年患者,常伴有细胞免疫功能紊乱,具体可表现为 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量明显减少,同时伴随细胞功能受损及 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞表达活性增强<sup>[2-3]</sup>,容易引起炎症因子的级联反应,导致 COPD 患者病情快速进展。研究指出,COPD 患者外周血中 T 淋巴细胞 Kv1.3 通道 mRNA 表达水平升高,间接证实 T 淋巴细胞参与了 COPD 发生、发展<sup>[4]</sup>;且 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞和 CD3<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量与 COPD 严重程度有关<sup>[5]</sup>,CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量随疾病进展而增加。与此同时,COPD 患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值降低,且 AECOPD 患者下降程度更明显。

### 2 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞与 COPD

CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞在不同细胞因子及微环境作用下发挥对机体炎症反应的调节作用。CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞向 Th1、Th2、Th17、Treg 等效应细胞分化,发挥不

\* 基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2002100)。

$\Delta$  通信作者, E-mail: hazeline219@163.com。

同的免疫调节作用。研究证实, COPD 患者气道黏膜免疫缺陷及紊乱常与 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡有关<sup>[6]</sup>。

## 2.1 Th1 细胞、Th2 细胞、Th1/Th2 失衡与 COPD

Th1 细胞为 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的一个亚型, 由 Th0 细胞在干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )及白细胞介素(IL)-12 的诱导下分化形成, 主要介导细胞免疫, 被认为是 COPD 炎症反应过程中的关键因子。Th1 细胞通过释放 IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及 IL-12 等促炎因子在 AECOPD 发生过程中发挥重要作用。IFN- $\gamma$  作为 Th1 细胞释放的炎症因子的代表, 诱导 CXCL 配体(CXCL9、CXCL10、CXCL11)在支气管上皮高表达<sup>[7]</sup>, 并与 TNF- $\alpha$  协同诱导 CXCL9、CXCL10、CXCL11 的释放, 介导肺组织破坏, 并促进中性粒细胞介导的炎症反应, 促进肺气肿的发生<sup>[8]</sup>, 而利用吸入型 pan-JAK 抑制剂减少气道上皮细胞 CXCL9、CXCL10、CXCL11 的释放后, 肺组织损伤也随之减轻<sup>[9]</sup>。另外, 有研究指出, IFN- $\gamma$  治疗后转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的活性降低, 延缓了 COPD 的进展<sup>[10]</sup>。在 AECOPD 患者体内大量 Th1 细胞因参与免疫炎症反应而被消耗, 表现为 Th1 细胞数量减少, 而 Th1 细胞激活可能是引起 COPD 免疫炎症反应的原因<sup>[11]</sup>。

Th2 细胞能够分泌 IL-4、IL-6、IL-9 等抑炎因子, 介导体液免疫和过敏反应。在不同呼吸道疾病中, Th1 细胞和 Th2 细胞会产生偏移现象, 具体表现为 COPD 以 Th1 细胞介导的炎症反应为主, 肺癌、哮喘则与 Th2 细胞功能亢进有关<sup>[12]</sup>。在 COPD 不同阶段发挥主导作用的 Th 细胞也不同, 具体表现为在 AECOPD 中 Th2 细胞占主导地位, 而 Th1 细胞在 COPD 缓解期占主导地位, AECOPD 患者 Th1/Th2 平衡呈现向 Th2 细胞偏移的特点<sup>[13]</sup>。

当 Th1 细胞免疫活跃而 Th2 细胞免疫减弱时, 二者平衡被打破, 会触发持续的炎症反应, 促进气道重塑和肺气肿的发生。有研究在建立的 COPD 动物模型中发现, 与健康大鼠比较, 患有 COPD 大鼠的外周血 Th1 和 Th2 细胞数量明显增加, 此外, Th1/Th2 比值升高, 证实了在 COPD 大鼠中 Th1/Th2 失衡<sup>[14]</sup>。也有研究认为, AECOPD 患者 Th1 细胞大量被消耗, 导致其 Th1 细胞相关细胞因子水平低于 COPD 缓解期患者<sup>[15]</sup>。

## 2.2 Th17 细胞、Treg 细胞和 Th17/Treg 失衡与 COPD

CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞还可分为 Treg 细胞和 Th17 细胞两个亚群, 在功能上 Th17 细胞与 Treg 细胞相互拮抗, 二者失衡可引起炎症细胞浸润和组织破坏, 是 COPD 进行性加重的重要因素。Th17 细胞在 COPD 的发展和维持炎症反应方面发挥重要作用, 促

炎因子及趋化因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-12、TNF- $\alpha$  可促使 Th17 细胞增殖分化, 引起 COPD 患者呼吸道炎症迁延不愈, 导致气道重塑, 诱发持续性气流受限加重, 最终使患者肺功能进行性恶化。国内研究报道, COPD 患者支气管黏膜下层、气道上皮、肺组织、支气管肺泡灌洗液及外周血中 Th17 细胞和 Treg 细胞数量较非 COPD 吸烟者和健康人群(无吸烟史)均增加<sup>[16]</sup>, 而且 Th17 细胞数量与气流受限程度呈正相关<sup>[6]</sup>。有研究也证实了 COPD 患者外周血 Th17 细胞数量、Th17/Treg 比值均明显升高, 且以 AECOPD 患者升高更明显; 并且 COPD 患者外周血 Treg 细胞数量及肺功能均明显下降, 尤其是 AECOPD 患者下降更明显。此外, COPD 患者外周血 Th17 细胞数量、Th17/Treg 比值与肺功能呈负相关, 而 Treg 细胞数量与肺功能呈正相关<sup>[17]</sup>。

Th17 细胞能特征性分泌 IL-17A、IL-17F 和 IL-22 等细胞因子, IL-17 作为上游促炎因子, 不仅能诱导单核巨噬细胞及中性粒细胞趋化因子 CXCL1 和 CXCL8 在肺部聚集和活化, 释放弹性蛋白酶及金属蛋白酶等多种酶破坏肺组织, 也能刺激 IL-6、一氧化氮(NO)、前列腺素 E2 合成, 加重 COPD 患者局部炎症反应<sup>[18-19]</sup>。缺乏 IL-17A 可对因吸烟引起的肺气肿患者产生保护作用<sup>[20]</sup>, 这可能与转录因子视黄酸相关孤儿受体  $\gamma$ t(ROR- $\gamma$ t)mRNA 表达增加有关, ROR- $\gamma$ t 可特异性调节 Th17 细胞转录, 促进 IL-17 生成, 参与细胞因子诱导的 Th17 细胞分化和炎症反应<sup>[21-22]</sup>。

COPD 患者 Treg 细胞数量减少, 且减少程度与患者病情严重程度相关<sup>[23]</sup>。Treg 细胞数量减少一方面促使效应 T 淋巴细胞功能被抑制, 导致其对机体免疫抑制作用减弱, 加重炎症反应, 这可能与脂肪细胞因子瘦素合成过多, 减少 T 淋巴细胞参与糖酵解过程有关<sup>[24]</sup>; 另一方面, 促使 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞向 Th17 细胞分化, 引起炎症因子分泌增加, 加重肺组织破坏, 引起气流受限程度加重<sup>[25-26]</sup>。有研究也证实了 COPD 患者 Treg 细胞数量与第一秒用力呼气容积、第一秒呼气容积占用力肺活量百分比呈显著负相关<sup>[27]</sup>。此外, Treg 细胞释放抗炎因子 IL-10、TGF- $\beta$ , 通过抑制炎症反应和自身免疫来调节免疫应答, 维持免疫稳态; COPD 患者血清 IL-4 及 IL-10 水平均下降, 提示 Treg 细胞数量减少或功能受损, 抑制 IL-10 信号转导会加剧肺组织中的促炎反应, 而转录因子叉头盒 P3(Foxp3)的表达则调控了这一过程<sup>[28]</sup>。

Th17/Treg 平衡在 COPD 发生、发展中发挥重要调控作用。有研究观察到与 COPD 患者相比, 健康吸烟者 Th17 细胞数量增多, Treg 细胞数量减少, 尤其是与重度 COPD 患者存在的差异更加明显<sup>[29-30]</sup>, 这也

提示 COPD 患者存在 Th17/Treg 失衡,且急性加重期该失衡更加明显<sup>[31]</sup>,其可能的机制是 Th1 细胞及其特征性炎症因子 IL-17 的高表达和 Treg 细胞低表达导致 Th17/Treg 失衡<sup>[27]</sup>。有研究显示,通过调控 Th17 细胞和 Treg 细胞特征性转录因子 Foxp3、ROR- $\gamma$ t 表达,可以促使外周血 Th17/Treg 维持平衡,从而抑制肺组织细胞凋亡,修复损伤肺组织,延缓呼吸道重塑进程<sup>[32]</sup>。

### 3 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞与 COPD

CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞为 COPD 病理改变过程中最重要的效应细胞。根据是否表达 CD28 分子 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞又可分为 CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>T 淋巴细胞两个亚群,其中 CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T 淋巴细胞通过分泌穿孔素、颗粒酶、TNF- $\alpha$ ,借助 Fas 配体(FasL)/Fas 途径引起肺泡上皮细胞的裂解和凋亡,在机体发挥抗感染、抗肿瘤作用。有研究显示,COPD 患者外周血中 CD3<sup>+</sup>T 淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量明显减少,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量增多,COPD 患者气道上皮、支气管上皮中 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞浸润并处于激活状态<sup>[33]</sup>。与此同时,COPD 患者外周血及支气管肺泡灌洗液中颗粒酶 B 和穿孔素水平均升高<sup>[34]</sup>,推测 COPD 发病可能与 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞释放的颗粒酶 B 和穿孔素凋亡途径激活有关;另外,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞产生的 CXCL10 等因子和 CXCR4 趋化因子受体 4 作用,促进巨噬细胞表达基质金属蛋白酶 12 降解弹性纤维,促进 COPD 进展<sup>[35]</sup>。烟草刺激可促进 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞增殖并抑制其凋亡,引起局部气道免疫损伤<sup>[36]</sup>。与稳定期比较,AECOPD 患者外周血 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量明显增多,且以 Tc2 细胞为主<sup>[24]</sup>;但一项队列研究得出了与之不同的结论:AECOPD 患者 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量先减少,然后再增加,最后维持在稳定水平,此外,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量减少先于患者症状出现,提示 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞可用来预测 AECOPD 发生<sup>[37]</sup>。

### 4 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>失衡与 COPD

CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值在一定程度上能够反映机体免疫状态。COPD 患者 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量减少、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量增多导致 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值降低,提示患者免疫功能处于过度活跃状态,这可能与病原体诱导 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞合成增多而抑制 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的合成有关。在经过抗炎、平喘等治疗后,COPD 患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞占比及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值均逐渐升高<sup>[38]</sup>,因此推测细胞免疫功能失调是 COPD 急性加重的重要因素<sup>[39]</sup>。另有研究表明,COPD 患者肺功能下降与 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值下降有关<sup>[40-41]</sup>。此外,刘燕等<sup>[42]</sup>研究证实了 CD4<sup>+</sup>/

CD8<sup>+</sup>比值与疾病转归有关,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>失衡是 COPD 患者病情进展、预后不良的危险因素。

### 5 小 结

T 淋巴细胞亚群及其相关细胞因子在 COPD 发生和发展过程中起着正/负免疫调控作用,但目前研究尚存在以下不足之处:(1)利用 T 淋巴细胞及其相关细胞因子来预测 AECOPD 发生及预后仍缺乏相应的界值作为标准;(2)与其他感染指标联合能否提高预测的准确性仍缺乏进一步的研究;(3)COPD 患者急性加重过程中主要表现为 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量增多,但仍有学者观察到 COPD 患者气道固有层中存在 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞数量减少<sup>[37]</sup>,因此今后仍需要大量的前瞻性研究来证实 COPD 与适应性免疫之间存在的确切关系。另外,T 淋巴细胞亚群及其相关细胞因子与 COPD 的严重程度有关,免疫功能的降低增加患者感染的风险,导致症状进一步加重,可考虑根据 T 淋巴细胞亚群水平对 AECOPD 患者提前进行干预,以改善患者预后。

### 参考文献

- [1] 张知远,金海珍,余欣颐.慢阻肺急性加重期患者外周血 T 细胞中 PD-1/PD-L 的表达及意义[J].中华全科医学,2020,18(3):419-422.
- [2] 李解军,宋继军,陈春光.CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>检测在结核病合并 HIV 患者中的变化及临床意义[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(2):185-188.
- [3] 杜艳妮,闫钰,张紫欣,等.艾滋病合并肺孢子菌肺炎 CT 影像与 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞及血浆 HIV 病毒载量相关性分析[J].实用放射学杂志,2019,35(2):200-203.
- [4] 史莹,毛山.慢性阻塞性肺疾病患者外周血 T 淋巴细胞 Kv1.3 通道表达及功能的研究[J].中国呼吸与危重监护杂志,2019,18(2):120-123.
- [5] 郝雅芳.慢性阻塞性肺疾病患者 T 淋巴细胞水平及其与肺功能的相关性[J].贵州医科大学学报,2018,43(8):983-987.
- [6] 唐琦,常晓悦.慢性阻塞性肺疾病免疫紊乱致病机制的概述[J/CD].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(7):24-26.
- [7] ARELLANO G, ACUNA E, REYES L I, et al. Th1 and Th17 cells and associated cytokines discriminate among clinically isolated syndrome and multiple sclerosis phenotypes[J]. Front Immunol, 2017, 8:753.
- [8] KATO A, TAKAORI-KONDO A, MINATO N, et al. CXCR3(high) CD8(+) T cells with naive phenotype and high capacity for IFN- $\gamma$  production are generated during homeostatic T-cell proliferation [J]. Eur J Immunol, 2018, 48(10):1663-1678.
- [9] 颜佩,叶连宝,陈伟强.慢性阻塞性肺病药物治疗靶点及其药物研发进展[J].中国药科大学学报,2021,52(2):

- 144-155.
- [10] SMALDONE G C. Repurposing of gamma interferon via inhalation delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 133: 87-92.
- [11] 陈俊,李乾兵,徐裕丰. 慢性阻塞性肺疾病 CD4<sup>+</sup> Th1 激活诱导免疫炎症的研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(11):1863-1866.
- [12] 蓝英,康钰,骆书芬. 支气管哮喘患儿外周血单核细胞 miR-138、RUNX3 表达及与 Th1/Th2 平衡的关系[J]. *临床肺科杂志*, 2019, 24(12):2192-2197.
- [13] SUN J, LIU T, YAN Y, et al. The role of Th1/Th2 cytokines played in regulation of specific CD4 (+) Th1 cell conversion and activation during inflammatory reaction of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 88(1):e12674.
- [14] CHI Y, DI Q, HAN G, et al. Mir-29b mediates the regulation of Nrf2 on airway epithelial remodeling and Th1/Th2 differentiation in COPD rats[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(8):1915-1921.
- [15] 陈烁,于凡珍,史家欣,等. Th1/Th2 失衡及相关细胞因子与慢性阻塞性肺疾病关系的研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2022, 51(7):169-172.
- [16] XU W, LI R, SUN Y. Increased IFN- $\gamma$ -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(1): 137.
- [17] 王维钊,向晓星. Treg/Th17、Th1/Th2 平衡在自身免疫性肝炎中的免疫学机制及诊疗新靶点[J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(8):1874-1877.
- [18] 王辉,叶彩虹,马焕丽,等. 吸烟介导的 COPD 呼吸道微生物失调对 Treg/Th17 失衡的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(3):437-440.
- [19] LOURENÇO J D, ITO J T, MARTINS M A, et al. Th17/Treg imbalance in chronic obstructive pulmonary disease: clinical and experimental evidence [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:804919.
- [20] 王国茗,尹照萍,潘巍巍,等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺癌患者血清 miR-210 相对表达水平与肺功能和 Th17 相关细胞因子的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(6):664-667.
- [21] 王国强,王昱博,张维杰,等. Th17 转录因子 ROR $\gamma$ t 和 BATF 及 Th17 相关细胞因子在中性粒细胞亚型哮喘发病中的作用[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2017, 43(1): 106-110.
- [22] 韩超. Th17 细胞中 SOX-5 介导 ROR $\gamma$ t 基因新的增强子 RORCE2 与启动子相互作用的机制研究[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学, 2021.
- [23] 陈兴怡,符丹丹,肖雪. 慢性阻塞性肺疾病患者外周血辅助性 T 细胞-17/调节性 T 细胞表达及意义[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(4):436-437.
- [24] BRUZZANITI S, BOCCHINO M, SANTOPAULO M, et al. An immunometabolic pathomechanism for chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(31):15625-15634.
- [25] 龙瀛,欧阳瑶,张婧. HMGB1、Th17/Treg 在慢性阻塞性肺疾病中作用的研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(20): 97-100.
- [26] 戴克芬,余倩,王文婧,等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞水平与肺功能的相关性研究[J]. *老年医学与保健*, 2020, 26(5):815-819.
- [27] 宋伟伟,常双喜,禹彩霞,等. 慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染者 Th17/Treg、IL-17 水平与肺功能及 CAT 评分的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(8):1843-1846.
- [28] 刘燕,宋昶星,王丹阳,等. 外周血 CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> T 细胞 Foxp3 mRNA 表达与老年肺部感染的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(7):971-975.
- [29] ZHENG X, ZHANG L, CHEN J, et al. Dendritic cells and Th17/Treg ratio play critical roles in pathogenic process of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108:1141-1151.
- [30] SILEIKIENE V, LAURINAVICIENE A, LESCIUTE-KR ILAVICIENE D, et al. Levels of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T regulatory cells in bronchial mucosa and peripheral blood of chronic obstructive pulmonary disease indicate involvement of autoimmunity mechanisms [J]. *Adv Respir Med*, 2019, 87(3):159-166.
- [31] 王培屹,漆其良,张诗晓,等. 慢性阻塞性肺疾病 Th1/Th2、Th17/Treg 失衡与阴阳失衡的关系[J]. *世界中医药*, 2022, 17(2):265-270.
- [32] 张桐茂,刘炜,孔德颖. 南葶苈子中的指标成分槲皮素-3-O- $\beta$ -D-葡萄糖基-7-O- $\beta$ -D-龙胆双糖苷对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺部免疫功能调节机制研究[J]. *中草药*, 2019, 50(4):910-917.
- [33] 刁鑫,兀威,张进召. 吸烟对慢性阻塞性肺疾病患者 CD8<sup>+</sup> T 细胞的影响[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2018, 10(6):395-399.
- [34] WILLIAMS M, TODD I, FAIRCLOUGH L C. The role of CD8<sup>+</sup> T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review [J]. *Inflamm Res*, 2021, 70(1):11-18.
- [35] 陈颖,石赞,陈燕蓉,等. 稳定期慢性阻塞性肺疾病患者外周血 T 淋巴细胞活化标志物表达水平的研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(5):485-489.
- [36] 庄虹,卓宋明. 慢性阻塞性肺疾病中 CD8<sup>+</sup> T 细胞数量增多的机制研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(23):4599-4604.
- [37] FREEMAN C M, MARTINEZ C H, TODT J C, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4<sup>+</sup> & CD8<sup>+</sup> T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood[J]. *Respir Res*, 2015, 16(1):94.

- [38] 郝月琴,王欣,李猛,等.慢性阻塞性肺疾病患者 T 细胞亚群变化及 CD4<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T 细胞与 C 反应蛋白相关性探讨[J].中国呼吸与危重监护杂志,2020,19(1):75-77.
- [39] 梁立杰,苗苗,王晓波,等.老年慢性阻塞性肺疾病患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及 Th17/Treg 水平变化及意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(7):705-709.
- [40] 陈向红,白敏,张造章,等.淋巴细胞功能测定对常见肺部疾病的临床意义[J].实用医学杂志,2019,35(20):3204-3207.
- [41] 曹玉雪,吴金峰,李秋平,等.T 淋巴细胞介导的免疫失衡在慢性阻塞性肺疾病发病中的作用[J].老年医学与保健,2020,26(1):151-154.
- [42] 刘燕,李红,朱爱萍,等.COPD 患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>T 淋巴细胞检测意义[J/CD].中华肺部疾病杂志(电子版),2021,14(5):593-595.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2022-12-01)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.033

## 胰岛素注射致皮下脂肪增生的原因及治疗研究进展\*

曾 芳 综述,崔 龙,彭映红<sup>△</sup> 审校  
武警重庆总队医院内分泌科,重庆 400061

关键词:糖尿病; 胰岛素; 皮下脂肪增生; 治疗  
中图分类号:R587.1 文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)05-0709-03

糖尿病是一种危害极大的代谢性疾病,其发病原因与胰岛素分泌的绝对缺乏、相对不足,或者胰岛素抵抗、胰岛素不敏感有关,以长期慢性高血糖状态为主要特征。流行病学调查结果显示,我国糖尿病患病率已高达 12.8%<sup>[1]</sup>,其中使用胰岛素治疗患者更是高达 30%<sup>[2]</sup>。胰岛素是 1 型糖尿病唯一的治疗药物,同时也是 2 型糖尿病(T2DM)控制高血糖的重要药物。长期胰岛素注射易导致注射部位皮下脂肪增生。有调查发现,目前我国糖尿病患者使用胰岛素注射后皮下脂肪增生的发生率为 35.26%~73.4%<sup>[3]</sup>,患者对该不良反应的知晓率低,如继续在此增生部位注射容易引发低血糖、血糖波动及糖化血红蛋白水平升高等,加速患者病情进展,从而对患者血糖管理造成不利影响<sup>[4]</sup>。因此,胰岛素注射致皮下脂肪增生的治疗是目前研究的重点。本文就胰岛素注射致皮下脂肪增生的原因及治疗研究进展进行综述。

### 1 胰岛素注射致皮下脂肪增生的原因

**1.1 胰岛素作用因素** 胰岛素属于生长因子,有促合成作用,重复在同一部位注射容易导致皮下脂肪增生和出现硬结<sup>[5]</sup>。胰岛素长期刺激皮下组织会导致组织细胞水肿、代谢紊乱,并且药物溶液残留在局部组织还会产生化学刺激,加上注射深度不足,往往还会导致局部感染,引起局部血液循环障碍、结缔组织内毛细血管数量减少,胶原纤维增生,最终形成皮下硬结。

**1.2 患者操作不规范** 患者在注射胰岛素过程中未规范执行操作流程,包括未更换注射针头、注射时存

在渗漏现象、未正确轮换注射部位等。

**1.2.1 未更换注射针头** 注射针头为一次性医疗用品,产品包装上有明确标志,因此在使用过程中应严格按照产品说明书操作。研究表明,有超过 80%使用胰岛素的患者没有及时更换注射针头<sup>[6]</sup>。重复使用注射针头很容易导致针头堵塞,影响药物注射剂量的精准性,降低治疗效果;此外,没有及时更换注射针头还会增加皮肤损伤风险、注射部位感染率和皮下硬结发生率,给患者造成更多伤害。VARDAR 等<sup>[7]</sup>研究显示,患者及时更换注射针头可大幅减少皮下脂肪增生(发生率降至 20.3%),如果同一注射针头重复使用 4~5 次,患者皮下脂肪增生发生率将上升至 75%,而同一胰岛素笔芯使用完后才更换注射针头的患者皮下脂肪增生发生率几乎为 100%。由此可见,及时更换注射针头在提高治疗效果的同时又可降低皮下脂肪增生的发生率。

**1.2.2 注射时存在渗漏现象** 通常操作不规范、注射后立即拔出针头会造成注射部位药物渗漏、针头处药物渗漏等情况<sup>[5]</sup>。为了减少胰岛素渗漏,患者在注射后可保持拇指完全按住注射按钮 10 s 以上,使药物在组织中充分扩散和吸收,随后再拔出注射针头<sup>[8]</sup>。

**1.2.3 未正确轮换注射部位** 胰岛素注射应当在身体不同的注射区域内进行大轮换以及在同一注射区域内进行每次注射间的小轮换。很多患者往往没有掌握正确的注射方法,长期在同一部位反复注射。BLANCO 等<sup>[9]</sup>研究显示,没有正确轮换注射部位与胰岛素注射致皮下脂肪增生有显著相关性;我国的 1

\* 基金项目:重庆市南岸区科卫联合医学科研项目(2021-14)。

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:919408655@qq.com。