

ĐÁP ỨNG VIÊM TRÊN BỆNH NHÂN BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH (COPD) NHÌN TỪ GÓC ĐỘ SINH LÝ HỌC

ThS. Lê Quốc Tuấn^{1,*}, PGS. TS. Nguyễn Thị Lệ¹

TÓM TẮT: Sự hẹp đường thở, tái cấu trúc, và khí phế thũng trong bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) đều được gây nên bởi tình trạng viêm mạn tính trong mô phổi ngoại vi. Tình trạng viêm trong COPD được đặc trưng bởi sự tăng số lượng đại thực bào, đa nhân trung tính, và lympho T (chủ yếu là dòng CD8). Đáp ứng miễn dịch trong COPD gồm cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch mắc phải. Nhiều hóa chất trung gian có nguồn gốc từ các tế bào viêm và các tế bào cấu trúc cũng tăng biểu hiện. Mô hình bệnh lý này cũng thấy trong những người hút thuốc lá không triệu chứng. Tuy nhiên trong COPD, đáp ứng viêm được khuếch đại lên nhiều lần, nhất là trong các đợt cấp với sự tham gia của nhiễm trùng hay nhiễm virus. Khói thuốc và các chất kích thích khác trên đường hô hấp hoạt hóa các đại thực bào và tế bào biểu mô giải phóng các yếu tố hóa ứng động, lôi kéo bạch cầu xâm nhập vào nhu mô phổi. Trong đó, chemokine là những chất chiếm ưu thế, có vai trò then chốt trong quá trình viêm mạn tính của COPD.

Từ khóa: Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, lympho T CD8, chemokine.

1. COPD là một bệnh lý viêm mạn tính

Sinh bệnh học của COPD liên quan chủ yếu đến các đường dẫn khí ngoại vi và nhu mô phổi, trong khi ở hen suyễn, tình trạng viêm xảy ra ở tất cả các đường dẫn khí (nhất là các đường dẫn khí trung tâm) và thường không liên quan đến nhu mô phổi [1]. Trên bệnh nhân COPD có sự thu hẹp các tiểu phế quản, xơ hóa, phá hủy nhu mô phổi, thâm nhập các đại thực bào và lympho T. Sinh thiết phế quản trên những bệnh nhân COPD nặng cho thấy có sự tăng số lượng neutrophil, thâm nhập đại thực bào và lympho CD8 tương ứng [2]. Lớp biểu mô trên đường dẫn khí trong COPD không mỏng như trong hen mà bị chuyển sản do ảnh hưởng từ sự phóng thích các yếu tố tăng trưởng biểu mô mạn tính EGF (epithelial growth factor). Một sự khác biệt nữa giữa COPD và hen chính là tình trạng xơ hóa. Trong hen suyễn

thường có xơ hóa dưới biểu mô (subepithelial fibrosis, còn gọi là sự dày màng nền), trong khi đối với COPD sự xơ hóa thường quan sát thấy ở quanh phế quản (peribronchiolar fibrosis) [1]. Lớp cơ trơn đường dẫn khí thường dày lên trong hen suyễn, kết quả từ sự phì đại và tăng sản cơ trơn, trong khi lại thường không tăng trong COPD. Tăng tiết chất nhầy là một hình ảnh thường gặp trong cả hen và COPD, với sự tăng sản của tế bào đài và tuyến dưới niêm.

2. Các tế bào viêm trong COPD

Từ lâu, giới y khoa tin rằng chính phản ứng viêm xảy ra ở những người hút thuốc lá, với sự tham gia của bạch cầu đa nhân, đại thực bào và các enzyme proteinase, chịu trách nhiệm cho sự phá hủy nhu mô phổi trong COPD [3]. Gần đây, nhiều công trình đã ghi nhận sự tẩm nhuận lympho T ưu thế trong phổi bệnh nhân COPD, nhất là tế bào TCD8. Đáp ứng viêm trong phổi bệnh nhân COPD liên quan cả đến miễn dịch bẩm sinh (bạch cầu đa nhân, đại thực bào, bạch cầu ưa acid, dưỡng bào, tế bào NK, lympho T γδ, tế bào đuôi gai), và miễn dịch đặc hiệu (lympho B, lympho T) [2]. Quá trình viêm đường dẫn khí trong

¹ Bộ môn Sinh lý học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

* Tác giả chịu Trách nhiệm chính:

Lê Quốc Tuấn

Email: drtuau.physiology.hcm@gmail.com

Ngày nhận bài: 2/6/2015

Ngày nhận bài phản biện: 5/6/2015

Ngày chấp nhận đăng: 8/6/2015

COPD dường như không mất đi, thậm chí là nhiều năm sau khi cai thuốc lá [4].

2.1. Các tế bào biểu mô (epithelial cells)

Các tế bào biểu mô được hoạt hóa bởi khói thuốc, sản sinh các hóa chất trung gian, bao gồm: TNF- α (tumor necrosis factor), IL-1 β (interleukin 1 β), IL-6 (interleukin 6), GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor), IL-8 (interleukin 8) [4]. Tế bào biểu mô trên các đường dẫn khí nhỏ có thể là nguồn gốc của TGF- β , hóa chất trung gian dẫn đến quá trình xơ hóa cục bộ. Các tế bào biểu mô cũng có vai trò quan trọng trong việc bảo vệ đường dẫn khí bằng cách tiết ra chất nhầy (tế bào đái), các chất chống oxy hóa (antioxidants), antiproteases, defensins [2].

Trong viêm phế quản mạn tính và COPD thường quan sát thấy hiện tượng chuyển sản vảy (squamous metaplasia), kết quả từ sự tăng sinh của tế bào biểu mô đáy. Thụ thể của yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGFR: Epidermal growth factor receptors) tăng biểu hiện ở những người hút thuốc lá, có thể góp phần vào hiện tượng chuyển sản vảy, và làm tăng nguy cơ ung thư phế quản [1].

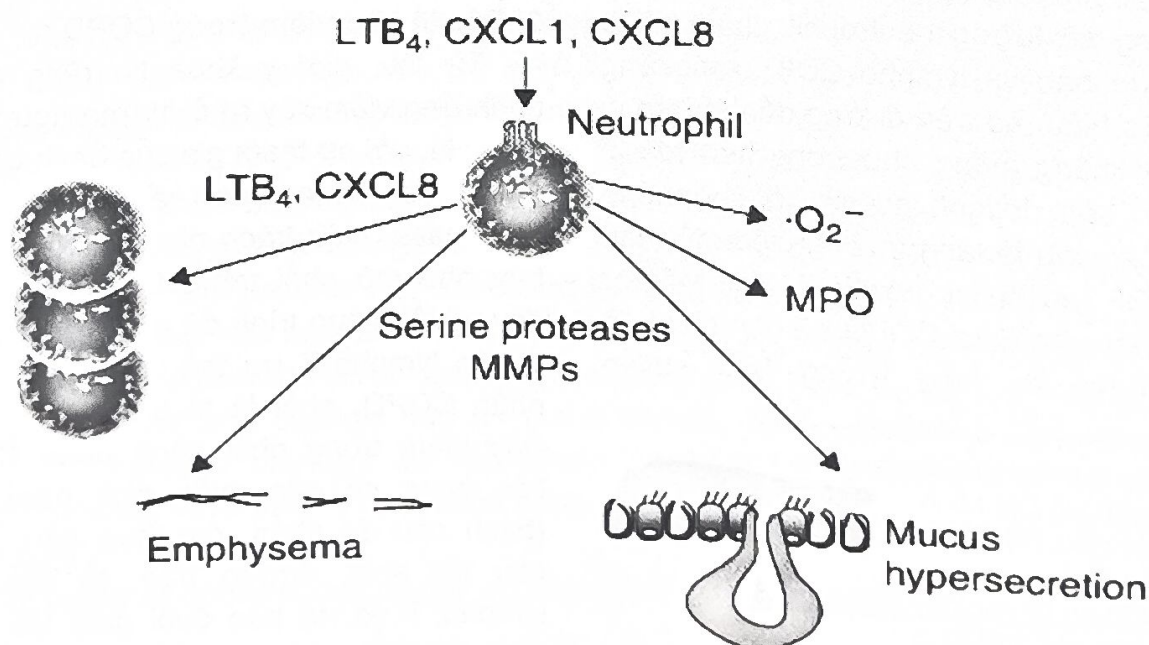
2.2. Các tế bào trung mô (mesenchymal cells)

Các tế bào trung mô bao gồm: nguyên bào sợi (fibroblasts), nguyên bào sợi cơ

(myofibroblasts), và các tế bào cơ trơn. Đây là những cấu trúc chính chịu trách nhiệm tạo thành mô kẽ. Như vậy, chúng có vai trò quan trọng trong hiện tượng tái cấu trúc mô (tissue remodeling), một biểu hiện đặc trưng của COPD. Ngoài ra, các tế bào này cũng sản sinh nhiều hóa chất trung gian, góp phần vào quá trình viêm mạn tính. Nguyên bào sợi trong nhu mô phổi của bệnh nhân COPD tăng sinh chậm, và ít chịu tác dụng của hiện tượng hóa ứng động [5]. Điều này dẫn đến sự khiếm khuyết quá trình sửa chữa, gây nên hiện tượng khí phế thũng (emphysema).

2.3. Bạch cầu đa nhân trung tính (neutrophils)

Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính tăng lên trong đờm và dịch rửa phế quản ở những bệnh nhân COPD nhưng ít tăng trong đường dẫn khí và nhu mô phổi. Lượng neutrophil trong đờm có mối tương quan mật thiết với độ nặng của COPD và tốc độ suy giảm chức năng phổi. Hút thuốc lá kích thích trực tiếp lên sự sản sinh, giải phóng các bạch cầu hạt từ tủy xương vào đường dẫn khí, có lẽ thông qua GM-CSF và G-CSF (do đại thực bào nhu mô phổi tiết ra) [6]. Hút thuốc lá cũng có thể làm tăng lưu giữ neutrophil trong mạch máu phổi.

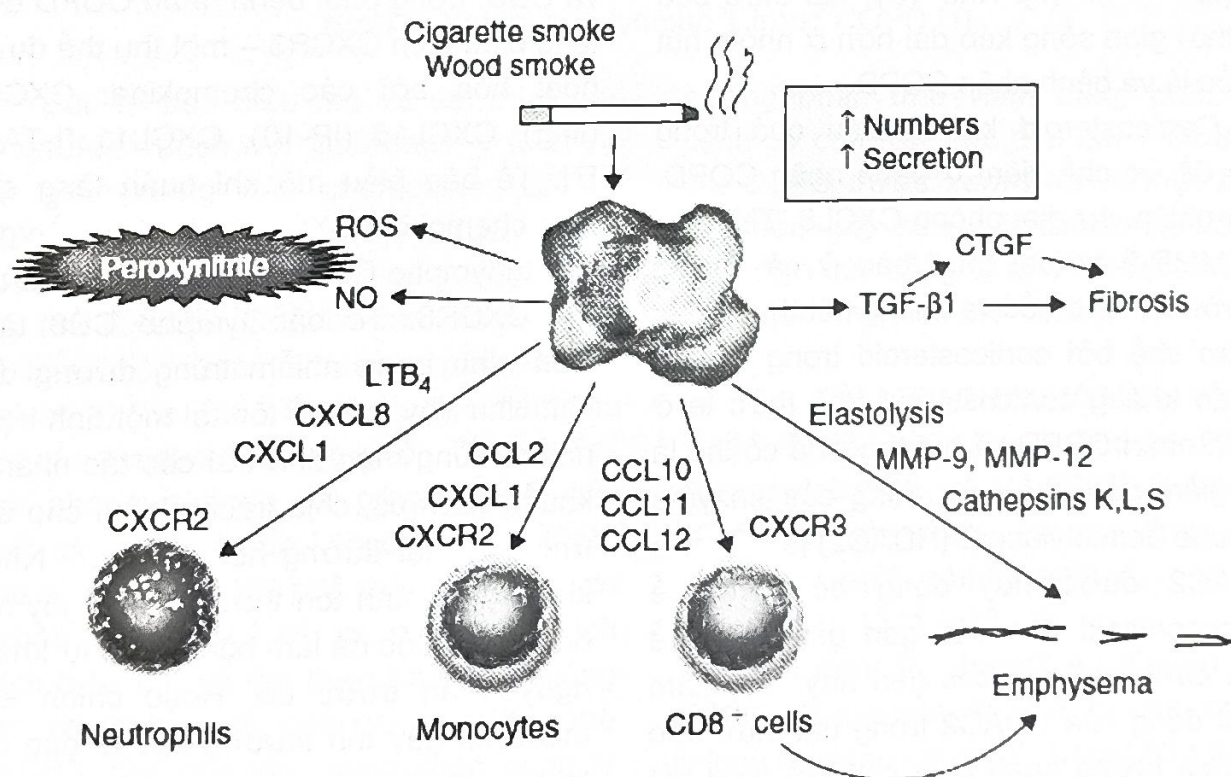


Hình 1. Vai trò của đa nhân trung tính trong COPD [3]

Bạch cầu đa nhân trung tính được thu hút vào phổi của bệnh nhân COPD bởi các chất hóa ứng động, như: leukotriene B4 (LT B4), chemokines CXCL1 (còn gọi là GRO- α), CXCL8 (còn gọi là IL-8). Đa nhân trung tính được hoạt hóa giải phóng nhiều LT B4 và CXCL8 (để thu hút nhiều bạch cầu hơn nữa), các gốc oxy phản ứng như anion superoxide (O_2^-) và myeloperoxidase (MPO). Chúng cũng phóng thích các enzyme như: serine proteinases NE, cathpsin G, and proteinase-3, MMP-8 (matrix metalloproteinases 8), MMP-9 (matrix metalloproteinases 9). Các proteinase này kích thích tăng tiết chất nhày và ly giải elastin, dẫn đến khí phế thũng.

2.4. Đại thực bào

Đại thực bào đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của COPD, gây nên hầu hết các biểu hiện của bệnh. Số lượng đại thực bào tăng từ 5-10 lần hơn trong đường dẫn khí, nhu mô phổi, dịch rửa phế quản, và đàm của bệnh nhân. Số lượng này có thể tăng đến 15 lần hơn trong nhu mô phổi ở nhóm bệnh nhân có khí phế thũng so với những người hút thuốc lá không biểu hiện bệnh [7]. Đại thực bào khu trú nhiều ở những vùng có thành phế nang bị phá hủy. Như vậy, rõ ràng có mối quan hệ chặt chẽ giữa số lượng đại thực bào trong nhu mô phổi và độ nặng của khí phế thũng.



Hình 2. Vai trò của đại thực bào trong COPD [1]

Đại thực bào khi được hoạt hóa bởi khói thuốc sẽ chế tiết ra nhiều protein viêm, là các hóa chất trung gian lôi kéo các bạch cầu khác đến. Ví dụ, các bạch cầu neutrophil có thể được thu hút bởi CXCL8, CXCL1, và leukotriene B4 (LT B4); các bạch cầu đơn nhân bởi CCL2; lympho

TCD8⁺ bởi CXCL10, CXCL11. Đại thực bào cũng giải phóng các enzyme gây ly giải elastin (như MMP: matrix metalloproteinases, cathepsin), các yếu tố tăng trưởng chuyển dạng (như TGF-β1: transforming growth factor β1), yếu tố tăng trưởng mô liên kết (CTGF:

connective tissue growth factor). Ngoài ra, đại thực bào còn tạo ra các gốc oxy phản ứng (ROS: reactive oxygen species), và NO (nitric oxide), có thể kết hợp với nhau hình thành gốc peroxynitrite, có thể góp phần vào cơ chế kháng steroid.

Đại thực bào được hoạt hóa bởi khối thuốc lá sẽ giải phóng nhiều hóa chất trung gian gây viêm như: TNF- α , CXCL8, CCL2 (MCP-1), LT B4, gốc oxy phản ứng. Chúng cũng tiết ra các enzyme gây phân hủy elastin như: MMP-2, MMP-9, MMP-12, cathepsin (K, L, S), và NE [6]. Trong đó, MMP-9 là enzyme hủy elastin chiếm ưu thế. Đại thực bào ở những đối tượng hút thuốc lá ghi nhận có sự tăng đáng kể protein kháng lại sự chết theo chương trình Bcl-X_L và p21^{CIP/WAF1} [7]. Như vậy, đại thực bào có thời gian sống kéo dài hơn ở nhóm hút thuốc lá và bệnh nhân COPD.

Corticosteroid không hiệu quả trong vấn đề ức chế viêm ở bệnh nhân COPD. Tuy nhiên, sự giải phóng CXCL8, TNF- α , và MMP-9 từ đại thực bào ở cả những người có hút thuốc và không hút thuốc đều bị ức chế bởi corticosteroid trong invitro. Lý do kháng corticosteroid trên thực tế ở bệnh nhân COPD và hút thuốc lá có thể là do giảm đáng kể hoạt động của enzyme histone deacetylase-2 (HDAC2) [5]. Enzym HDAC2 được huy động bởi thụ thể glucocorticoid đến các gen gây viêm để làm dừng sao mã các gen này. Sự giảm hoạt động của HDAC2 trong đại thực bào có mối tương quan chặt chẽ với tăng tiết các cytokine TNF- α , CXCL8, và giảm đáp ứng với corticosteroid [5]. Trên bệnh nhân COPD, điều này có thể được gây nên bởi stress oxy hóa và gốc peroxynitrite.

2.5. Bạch cầu ái toan (eosinophils)

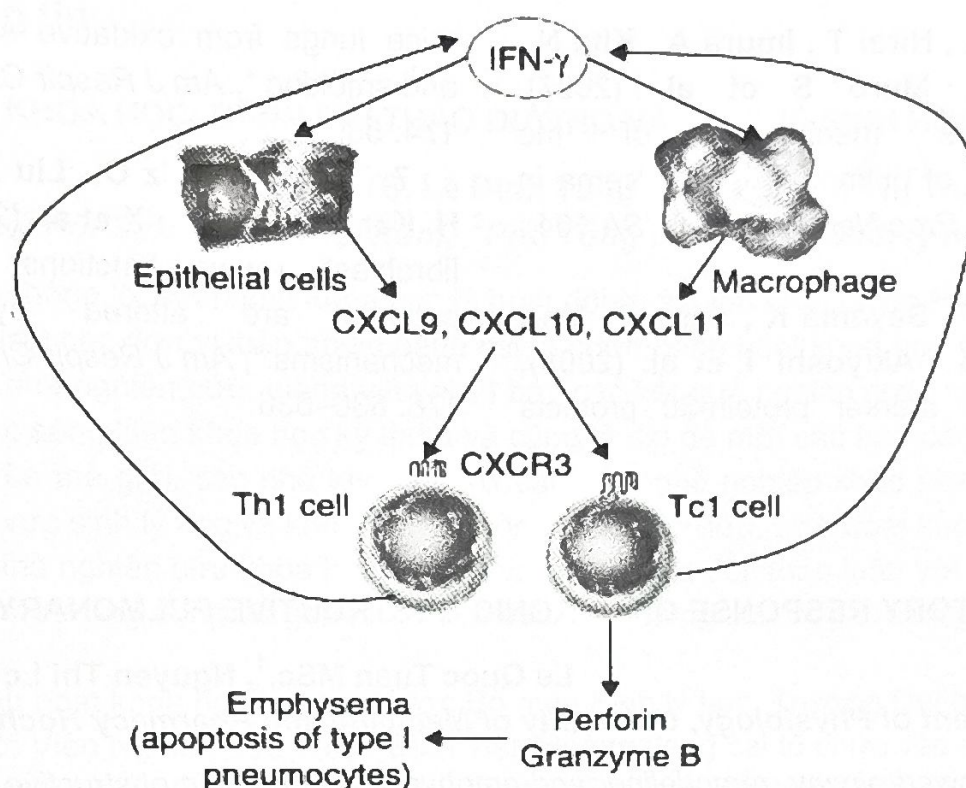
Khác với hen, bạch cầu ái toan có rất ít vai trò trong sinh lý bệnh COPD. Sự có mặt của bạch cầu ái toan dự đoán khả

năng đáp ứng với corticosteroid và có thể có sự cùng tồn tại của hen suyễn [1].

2.6. Lympho T (T-lymphocytes)

Người ta ghi nhận có sự tăng tổng số bạch cầu lympho T trong nhu mô phổi, đường dẫn khí trung tâm và ngoại biên ở bệnh nhân COPD, nhất là quần thể CD8. Số lượng lympho T có liên quan chặt chẽ với số phế nang bị phá hủy và độ nặng của hiện tượng tắc nghẽn đường dẫn khí [3]. Sự gia tăng lympho T CD8⁺ là điểm khác biệt đáng kể giữa những người hút thuốc lá không triệu chứng và những bệnh nhân COPD.

Sự thâm nhập các tế bào T vào nhu mô phổi phụ thuộc vào một số yếu tố hoạt hóa khởi đầu. Các tế bào lympho T CD4⁺, và CD8⁺ trong phổi bệnh nhân COPD đều tăng biểu hiện CXCR3 – một thụ thể được hoạt hóa bởi các chemokine: CXCL9 (Mig), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC) [7]. Tế bào biểu mô khí quản tăng sản sinh chemokine CXCL10 sẽ góp phần gây tích tụ lympho CD4 và CD8 thông qua thụ thể CXCR3. Tế bào lympho CD8 tăng điển hình trong nhiễm trùng đường dẫn khí. Như vậy, có thể tồn tại một tình trạng nhiễm trùng mạn tính bởi các tác nhân vi khuẩn và virus, chịu trách nhiệm cho đáp ứng viêm tại đường hô hấp dưới. Nhiều khả năng chính tổn thương phổi gây nên bởi khói thuốc đã làm bộc lộ các tự kháng nguyên ẩn trước đó. Hoặc chính khói thuốc đã gây tổn thương các tế bào cấu trúc và tế bào kẽ phổi, làm cho chúng trở nên có tính kháng nguyên. Chính tế bào CD4 nhóm Th (T help) là điều kiện cần để khởi đầu đáp ứng của các tế bào CD8 Tc (T cytotoxic) để duy trì trí nhớ miễn dịch và bảo đảm sự tồn tại của chính tế bào T CD8. Do trí nhớ miễn dịch nên các tế bào T CD4 có khả năng duy trì tình trạng viêm khi vắng mặt khói thuốc.



Hình 3. Vai trò của lympho T trong COPD [1]

Các tế bào biểu mô và đại thực bào được kích thích bởi interferon- γ (IFN- γ) sẽ giải phóng các chemokine: CXCL9 (CXC-chemokine ligand 9), CXCL10, and CXCL11. Các chemokine này tác động vào thụ thể CXCR3 (CXC-chemokine receptor 3) biểu hiện trên tế bào lympho Th1 (T helper 1), và Tc1 (T cytotoxic 1) nhằm thu hút các lympho này đến phổi. Tế bào Tc1 giải phóng perforin và granzyme B gây chết các phế bào tip I theo chương trình, góp phần tạo ra khí phế thũng. IFN- γ , do tế bào Th1 và Tc1 tiết ra, sau đó lại kích thích biểu mô và đại thực bào giải phóng các chemokine là phối tử của thụ thể CXCR3. Cứ như vậy, vòng xoắn bệnh lý này gây nên quá trình viêm dai dẳng trong COPD.

Tế bào T CD8⁺ có khả năng gây ly giải và chết tế bào theo chương trình trên các tế bào biểu mô phế nang bằng phóng thích perforins, granzyme B, và TNF- α , góp phần vào bệnh sinh khí phế thũng. Ngoài ra, tế bào T CD8 còn sản xuất nhiều cytokine gồm: TNF- α , lymphotoxin, và IFN- γ [3]. Các cytokine này góp phần tăng

cường phản ứng viêm trong phổi, bên cạnh cơ chế giết trực tiếp bởi T CD8. Do đó, **COPD được xem như là một bệnh tự miễn gây nên bởi thuốc lá**, với sự hiện diện của dòng tế bào T hoạt hóa cao trên bệnh nhân khí phế thũng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene L, et al. (2006), "Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema", *J Clin Invest* 106 : 1311 – 19.
2. Laurent P, Janoff A, Kagan HM. (2006), "Cigarette smoke blocks cross-linking of elastin in vitro", *Chest* 83 : 63S – 65S.
3. Rennard SI, Togo S, Holz O. (2006), "Cigarette smoke inhibits alveolar repair: A mechanism for the development of emphysema", *Proc Am Thorac Soc* 3 : 703 – 8.
4. Sahebji H, Domino M. (1989), "Effects of starvation and refeeding on elastase-induced emphysema", *J Appl Physiol* 66 : 2611 – 16.

5. Sato A , Hirai T , Imura A , Kita N , Iwano A , Muro S et al. (2007), "Morphological mechanism of the development of pulmonary emphysema in klotho mice", *Proc Natl Acad Sci USA* 104 : 2361 – 65.

6. Sato T , Seyama K , Sato Y , Mori H, Souma S , Akiyoshi T et al. (2006), "Senescence marker protein-30 protects

mice lungs from oxidative stress, aging and smoking ", *Am J Respir Crit Care Med* 174: 530–706.

7. Togo S , Holz O , Liu X , Sugiura H, Kamio K , Wang X et al. (2008), "Lung fibroblast repair functions in COPD patients are altered by multiple mechanisms ", *Am J Respir Crit Care Med* 178: 630–636.

SUMMARY

INFLAMMATORY RESPONSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Le Quoc Tuan MSc.¹, Nguyen Thi Le MD. PhD.¹

¹Department of Physiology, University of Medicine and Pharmacy Hochiminh City

The narrowed airway, remodeling, and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are caused by chronic inflammation in the peripheral lung tissue. The inflammation in COPD is characterized by increased numbers of macrophages, neutrophils, and T lymphocytes (mainly CD8 lymphocytes). The immune response in COPD include both innate immunity and acquired immunity, with the expression of many intermediate chemicals derived from inflammatory cells and structural cells. This pathological pattern also seen in asymptomatic smokers. However, in COPD, inflammatory response is amplified many times, especially during exacerbations. Smoke and other irritants on airway activate macrophage, epithelial cells to release the intermediate chemicals. Chemokines play the key role in chronic inflammatory processes of COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), CD8 T lymphocytes, chemokines.