

·综述·

[文章编号] 1006-2440(2017)02-0124-04

Th17/Treg 平衡在自身免疫性疾病中的研究进展

顾惠琴¹, 王超², 孟政杰^{3*}(1 靖江市人民医院, 江苏 214500; ²南京工业大学药学院; ³南京工业大学生物与制药工程学院)

[摘要] Th17 细胞和 Treg 细胞均由初始 CD4⁺T 细胞分化而来, 包括 TGF-β、IL-6、IL-21、IL-23、IL-2 等在内的多种细胞因子参与并调节两者的分化。Th17 细胞能够分泌促炎症因子 IL-17, 在多种炎性疾病的发展过程中扮演重要的角色; Treg 细胞则是机体免疫耐受得以维持的重要保证, 自身免疫性疾病患者体内的 Treg 细胞功能往往出现缺失或者数量降低。近年来的研究表明, Th17 细胞和 Treg 细胞在功能上相互制约, 两者之间的比例变化在自身免疫性疾病或炎性疾病的发展及临床预后方面有决定性作用。因此, 本文将从 Th17/Treg 细胞平衡的角度, 系统性阐述两者在自身免疫性疾病的发病过程中所起的作用, 为临床治疗该类疾病提供有益参考。

[关键词] 辅助 T 细胞 17; 调节性 T 细胞; 细胞因子; 自身免疫性疾病**[中图分类号]** R392.12**[文献标志码]** B

初始 CD4⁺T 细胞在抗原的刺激下, 能够分化成不同的效应 T 细胞, 包括 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞(Treg)等。Th17 细胞和 Treg 细胞已成为近年来国内外研究的热点, 二者的平衡对于免疫内稳态至关重要。Th17 细胞是促炎症细胞, 能够清理病原体, 保护黏膜免受细菌、真菌感染; Treg 细胞能够抑制效应 T 细胞, 维持免疫耐受。Th17 或者 Treg 细胞的数量和功能发生变化都能引起机体免疫反应异常, 导致炎症反应和自身免疫性疾病的发生。因而, Th17/Treg 细胞平衡是研究自身免疫性疾病发病机制及制定治疗策略的重要课题。

1 Th17 细胞、Treg 细胞的分化及功能

1.1 Th17 细胞的分化及功能 Th17 细胞的分化启动依赖 TGF-β 和白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6), 激活信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3), 从而促进 Th17 细胞标志性转录因子孤儿核受体 (orphan nuclear receptor, RORγt) 表达和 IL-17 分泌^[1-2]。Th17 自身分泌的 IL-21, 基于 STAT3 信号通路进一步刺激 Th17 的活化^[3]。抗原呈递细胞释放的 IL-23 对于 Th17 细胞的分化启动作用不大, 但能进一步刺激活化 STAT3 并能抑制抗炎因子 IL-10 的产生, 对 Th17 细胞的增殖和维持稳定有着重要的作用^[2-3]。因而 STAT3 对于 Th17 细胞分化至关重要, 不但能促进 RORγt 表达, 还能直接调节 IL-17 水平^[4]。有学者认

为 STAT3 并不直接作用于 RORγt 启动子, 而是通过下游蛋白 Sox5 和 c-Maf 协同作用共同诱导 RORγt 的表达从而促进 Th17 细胞的分化^[5]。除此之外, IL-7-STAT5 信号通路对 Th17 细胞存活稳定也有一定的作用^[6]。

Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-21 和 IL-22 以及促炎性细胞因子 IL-1、IL-6、IL-18 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α, TNF-α), 并通过这些细胞因子发挥重要功能。IL-17 细胞因子家族在 1995 年首次被克隆成功, 展示出强大的活性, 能够诱导炎症性因子和组织损伤分子的产生。尤其是 IL-17A 能够作用于多种细胞 (例如上皮细胞和纤维母细胞) 使其分泌相关趋化因子和细胞因子, 并能通过细胞集落刺激因子和趋化因子促进中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞的增殖和成熟^[7]。

1.2 Treg 细胞的分化及功能 Treg 细胞分为自然型调节性 T 细胞 (nTreg) 和诱导型调节性 T 细胞 (iTreg)。nTreg 细胞在胸腺中发育成熟, 与自身抗原紧密相关^[8]。iTreg 是由初始 T 细胞在抗原作用下通过 TGF-β 促使其标志转录因子叉头/翼状螺旋转录因子 (forkhead/winged helix transcription factor, Foxp3) 表达从而得到分化^[8-9]。IL-2 对于 Treg 细胞的增殖分化必不可少, 原因在于 IL-2 是 STAT5 强有力的诱导物, IL-2 信号通路通过 IL-2R 激活促进信号传导及转录活化因子 5 的磷酸化 (pSTAT5), 进而诱导 Foxp3 的表达, 并维持其稳定^[10-11]。

* [通信作者] 孟政杰, E-mail: mengjames@njtech.edu.cn

Treg 细胞表型为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺。Treg 细胞通过分泌的蛋白和表面表达蛋白来抑制效应细胞, 在免疫耐受和自身免疫防护中起着至关重要的作用。例如,Treg 细胞高表达表面分子 CTLA-4, 竞争性抑制 CD28, 从而阻碍第二信号的传递, 致使效应 T 细胞进入失能状态。Treg 细胞分泌的颗粒酶、穿孔素及环腺苷酸等能够促使效应 T 细胞的裂解凋亡和代谢紊乱^[12]。iTreg 细胞分泌的 IL-10、TGF-β 以及 IL-35 等抑制性细胞因子在阻抑炎症反应和效应 T 细胞免疫应答中起着重要的作用^[13]。

2 Th17/Treg 细胞失衡及其与自身免疫性疾病的关系

2.1 Th17/Treg 细胞失衡 Th17 细胞和 Treg 细胞在分化和功能上相互抑制。研究表明, 多种细胞因子参与对该过程的调控。例如, IL-6 和 IL-21 均能活化 STAT3 抑制 Foxp3, 促进 RORγt 表达, 进而抑制 Treg 细胞, 诱导 Th17 细胞分化。IL-6 以及其他促炎症因子缺失的情况下, TGF-β 增强 Foxp3 对 RORγt 的抑制作用, 促进 Treg 细胞的生长发育。IL-2-STAT5 信号通路能够抑制 CD4+T 细胞分泌 IL-17, 从而抑制 Th17 极化^[14]。除此之外, 抗炎症因子 IL-10 能够促使 Treg 细胞抑制致病性 Th17 细胞反应^[15]。

Th17 细胞能够分泌大量的促炎性细胞因子 IL-6、IL-23、IL-21, 在这些细胞因子作用下, Treg 细胞极易转变为炎症效应 T 细胞, 引起有害的炎症反应。抑制炎性细胞因子可以防止 Treg 细胞再次极化为潜在致病性细胞(例如 Th17 或者 Th1 细胞)。一旦细胞因子环境发生紊乱, Treg 细胞数量和功能受损, 无法发挥抑制活性, 从而造成过量 Th17 细胞反应, 引发组织损伤、炎症反应, 甚至导致自身免疫性疾病的发生。

2.2 Th17/Treg 细胞失衡与自身免疫性疾病的关系

2.2.1 Th17/Treg 失衡与自身免疫性肝炎: 自身免疫性肝炎(AIH)是由自身免疫介导的慢性肝脏炎症疾病, AIH 患者体内 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞数量减少、功能丧失, 肝脏炎细胞浸润区域中 IL-17 高度表达^[16]。有研究发现, II 型 AIH 患者体内 Treg 细胞数量和功能受损, 造成自身的肝脏细胞色素酶 P450I-ID6(CYP2D6)被 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞识别, 产生免疫应答反应, 导致肝脏受损^[16]。AIH 患者外周血中的转录因子 RORγt 与 Foxp3 的比值和肝脏病变程

度呈正相关。AIH 患者经治疗病情缓解后, 体内 Treg 细胞数量显著上升^[17]。因此, 推测 Th17/Treg 失衡与 AIH 病理机制密切相关。

2.2.2 Th17/Treg 失衡与银屑病: 研究显示, 银屑病患者的皮损组织和血浆中存在过量表达与 Th1 和 Th17 相关的细胞因子的现象。Th17 标志转录因子 RORc 的水平及炎症因子 IL-1β、IL-6、IL-23 的水平均显著升高, Th17 细胞数量显著增加。进展期银屑病患者皮损中 Foxp3⁺Treg 细胞数目下降, 而在严重银屑病患者的局部皮损中甚至存在 IL-17A⁺/FOXP3⁺/CD4⁺三重阳性细胞, 提示银屑病的加重程度与 Foxp3⁺Treg 细胞数目可能呈负相关。银屑病患者在接受英夫利昔单抗治疗后, 体内 Treg 细胞数显著升高, 临床症状明显改善^[18]。另有研究表明, 银屑病常用治疗药物之一的维生素 D3 能够诱导表皮和真皮中的树突状细胞(dendritic cells, DCs)分化为不同类型的 Treg 细胞, 维持免疫耐受, 从而起到缓解临床症状的作用^[19]。因而, Th17/Treg 比例失衡在银屑病发病机制中有着重要的作用。

2.2.3 Th17/Treg 失衡与炎性肠病: 炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC), 其发病机制主要与 Th17 细胞相关。小鼠小肠炎症模型的研究表明, 在自发性肠炎和感染诱发性肠炎的发展过程中, IL-23 是核心致病因子。同时, 人体研究发现, IL-23 受体基因变体可降低 IBD 疾病的严重程度。IBD 患者发生炎症的小肠部位表达 IL-17, 固有层中存在 Th17 细胞聚积的现象。研究表明, 固有层中的抗原提呈细胞(APC)可通过 IL-1β、IL-6、IL-23 高效诱导 Th17 细胞生长。此外, 患者结肠粘膜中可见 IL-17⁺IFNγ⁺T 细胞和 IL-17⁺Foxp3⁺T 细胞的存在。UC 患者体内的 Treg 细胞同样容易极化成分泌 IL-17 的细胞。并且, IL-17⁺Foxp3⁺T 细胞能够抑制 T 细胞的活化、刺激结肠粘膜中的炎症发生^[20-21]。提示 Th17/Treg 比例失衡与炎性肠病的病程发展有关。

2.2.4 Th17/Treg 失衡与多发性硬化症: 多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是一种免疫耐受紊乱所致的慢性脑部炎症性疾病。小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)的研究发现, Th17 细胞是重要致病因素, 且 Treg 功能的阻断与病情恶化程度正相关。MS

患者脑部活检标本中发现 IL-17A 基因过量表达,受损组织中 Th17 细胞比例大幅上升。Th17 细胞相比 Th1 细胞而言更易通过血脑屏障的内皮细胞层,而 MS 患者中枢神经系统中的 Th17 细胞数量恰恰又远高于健康人群。Th17 细胞还能削弱血脑屏障,促进其他免疫细胞进入中枢神经系统^[21]。同时,MS 患者体内 Treg 细胞的生长发育及其功能均受到损害,Treg 细胞比例下降。最新研究发现,阻塞患者体内肝素结合细胞因子的信号通道后,Treg 细胞明显增高,EAE 症状明显改善,且未有任何不良反应^[22]。因而,从 Th17 和 Treg 细胞角度考虑治疗方案可以为 MS 疾病提供新的方向。

2.2.5 Th17/Treg 失衡与自身免疫性关节炎:类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者外周血中的 IL-17 的水平显著高于健康人群,IL-17 能促进细胞迁移,活化破骨细胞,导致炎症和骨质破坏的发生^[2]。早期阶段患者滑膜、滑液和血浆中发现 IL-21 表达水平上调,促进破骨细胞的生成^[23]。近年来研究者发现患者滑膜组织中 Treg 细胞数量上升,而外周血中 Treg 细胞数量下降,Treg 细胞功能活性丧失。患者体内过多的 TNF α 能够下调 Foxp3 磷酸化水平,抑制 Treg 细胞功能活性,促进 IL-17 分泌^[2-3,23]。同时,Foxp3 基因座上游增强子区域甲基化紊乱以及 CTLA-4 表达和功能的缺失亦能造成 Treg 细胞功能缺陷。RA 患者体内 Th17/Treg 比例明显高于健康人,并且 Th17/Treg 比例越高,关节炎严重程度越高。临床治疗常把抗 IL-17 抗体或者抑制 Th17 细胞分泌 IL-17 作为主要的治疗手段。RA 患者接受抗 IL6 受体抗体(托珠单抗),抗-TNF α 抗体,或者甲氨蝶呤和依那西普联合用药治疗后 Treg/Th17 失衡情况得到改善。

2.2.6 Th17/Treg 失衡与系统性红斑狼疮:系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多种器官组织的自身免疫性疾病,多发于青年女性。研究显示 SLE 患者血清或血浆中 IL-17 表达水平升高,外周血中 Th17 细胞数增加,目标器官肾脏中存在 Th17 细胞浸润现象,且 IL-17 表达水平与疾病恶化程度相关。患者尿沉渣检查发现 IL-17 和 ROR γ t 表达上调。近年来对 SLE 中 Treg 细胞研究富有争议,部分研究人员发现 Treg 细胞数量减少或者功能受损,而其他研究者则并未发现 Treg 细胞抑制

效应 T 细胞功能出现异常。然而,最新研究发现 SLE 患者体内出现 CD25 $+$ T 细胞以及 CD25-FoxP3 $+$ 细胞比例增加,体外实验发现这些细胞区别于常规 Treg 细胞,不能有效阻抑效应 T 细胞^[24]。因而 Treg 细胞数量减少而 Th17 细胞的增加导致的 Treg/Th17 细胞失衡为研究 SLE 免疫学机制以及发生过程提供了重要的思路。

3 结 论

Th17 细胞是一种独特的效应 CD4 $+$ T 细胞,在多种宿主防御机制以及炎症性疾病调节中发挥重要的作用。Treg 细胞能够抑制自身免疫效应并负责维持免疫耐受。Th17 细胞与 Treg 细胞两者之间的平衡维持机体正常的生理功能,在多种自身免疫性疾病的病程发展中起到重要的作用,因此调节 Th17/Treg 细胞平衡对于自身免疫性疾病治疗有着重要的生物学指导意义。

[参考文献]

- [1] Weaver CT, Elson CO, Fouser LA, et al. The Th17 pathway and inflammatory diseases of the intestines, lungs, and skin [J]. Annu Rev Pathol, 2013, 8:477-512.
- [2] Astry B, Venkatesha SH, Moudgil KD. Involvement of the IL-23/IL-17 axis and the Th17/Treg balance in the pathogenesis and control of autoimmune arthritis [J]. Cytokine, 2015, 74(1):54-61.
- [3] Koenders MI, Van den Berg WB. Novel therapeutic targets in rheumatoid arthritis [J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36(4): 189-195.
- [4] Chen Z, Laurence A, O'shea JJ. Signal transduction pathways and transcriptional regulation in the control of Th17 differentiation [J]. Semin Immunol, 2007, 19(6):400-408.
- [5] Tanaka S, Suto A, Iwamoto T, et al. Sox5 and c-Maf cooperatively induce Th17 cell differentiation via ROR γ t induction as downstream targets of Stat3 [J]. J Exp Med, 2014, 211(9): 1857-1874.
- [6] Liu X, Leung S, Wang C, et al. Retraction:crucial role of interleukin-7 in T helper type 17 survival and expansion in autoimmune disease [J]. Nat Med, 2013, 19(12):1673.
- [7] Ngalamika O, Zhang YQ, Yin H, et al. Epigenetics, autoimmunity and hematologic malignancies: A comprehensive review [J]. J Autoimmun, 2012, 39(4):451-465.
- [8] Ballke C, Gran E, Baekkevold ES, et al. Characterization of

- Regulatory T-Cell Markers in CD4+ T Cells of the Upper Airway Mucosa[J]. PLoS One, 2016, 11(2):e0148826.
- [9] Abd Al Samid M, Chaudhary B, Khaled YS, et al. Combining FoxP3 and Helios with GARP/LAP markers can identify expanded Treg subsets in cancer patients[J]. Oncotarget, 2016, 7(12):14083–14094.
- [10] Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases [J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(5):283–294.
- [11] Zheng Y, Wang Z, Deng L, et al. Modulation of STA T3 and STA T5 activity rectifies the imbalance of Th17 and Treg cells in patients with acute coronary syndrome[J]. Clin Immunol, 2015, 157(1):65–77.
- [12] 刘彬, 孙红霞, 王燕, 等. 代谢综合征与 Th17/Treg 细胞及其相关细胞因子研究概述[J]. 医学综述, 2015, 21(12): 2223–2225.
- [13] Pandiyan P, Zhu JF. Origin and functions of pro-inflammatory cytokine producing Foxp3 (+) regulatory T cells[J]. Cytokine, 2015, 76(1):13–24.
- [14] Moon BI, Kim TH, Seoh JY. Functional modulation of regulatory T cells by IL-2[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e141864.
- [15] Chaudhry A, Samstein RM, Treuting PA, et al. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of Th17 Cell-Mediated inflammation[J]. Immunity, 2011, 34(4):566–578.
- [16] Holder BS, Grant CR, Liberal R, et al. Retinoic acid stabilizes antigen-specific regulatory T-cell function in autoimmune hepatitis type 2[J]. J Autoimmun, 2014, 53:26–32.
- [17] Peiseler M, Sebode M, Franke B, et al. FOXP3+ regulatory T cells in autoimmune hepatitis are fully functional and not reduced in frequency[J]. J Hepatol, 2012, 57(1):125–132.
- [18] Keijzers RR, Joosten I, Hendriks AG, et al. Balance of Treg versus T-effector cells during systemic treatment with adalimumab and topical treatment with calcipotriol–betamethasone dipropionate ointment[J]. Exp Dermatol, 2015, 24(1): 65–67.
- [19] Van der Aar AM, Sibiryak DS, Bakdash G, et al. Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells[J]. J Allergy Clin Immunol, 2011, 127(6):1532–1540.
- [20] Lee SY, Lee SH, Yang EJ, et al. Metformin ameliorates inflammatory bowel disease by suppression of the STAT3 signaling pathway and regulation of the between Th17/Treg balance[J]. PLoS One, 2015, 10(9):e135858.
- [21] Wilke CM, Bishop K, Fox D, et al. Deciphering the role of Th17 cells in human disease[J]. Trends Immunol, 2011, 32(12):603–611.
- [22] Takeuchi H. Midkine and multiple sclerosis[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(4, SI):931–935.
- [23] Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(6):668–677.
- [24] Von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(7):1407–1415.

[收稿日期] 2017-03-09

(上接第 123 页)

- [5] Nunn A, Bath PM, Gray LJ. Analysis of the modified rankin scale in randomised controlled trials of acute ischaemic stroke:a systematic review[J]. Stroke Res Treat, 2016, 2016: 948276.
- [6] Ho TH, Hsu YW, Wang CW, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in a patient with sjögren's syndrome with atypical antibodies:a case report[J]. Acta Neurol Taiwan, 2016, 25(2):65–69.
- [7] Khanal P, Thapa L, Shrestha AM, et al. Cerebral venous sinus thrombosis during Everest expedition:a case report and review of the literature[J]. Case Rep Neurol Med, 2016, 2016: 8314040.

- [8] Kong XL, Zhang X, Zhang SJ, et al. Plasma level of d-dimer is an independent diagnostic biomarker for deep venous thrombosis in patients with ischemic stroke[J]. Curr Neurol Neurosci Res, 2016, 13(2):100–106.
- [9] Lappegård J, Ellingsen TS, Skjelbakken T, et al. Red cell distribution width is associated with future risk of incident stroke. The Tromsø Study[J]. Thromb Haemost, 2016, 115(1):126–134.
- [10] Balta S, Karademir I, Demirkol S, et al. Red cell distribution width in patients with cerebral venous sinus thrombosis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(4):389.

[收稿日期] 2017-02-26