



doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.029

http://www.lcbl.net/articles/660

Th17细胞与Treg细胞比例失衡在慢性炎症性疾病中研究进展

张溪夏, 曹志伟 综述

(中国医科大学附属盛京医院耳鼻咽喉科, 沈阳 110000)

[摘要] 慢性炎症性疾病涉及许多疾病的发展过程, 如变应性鼻炎、支气管哮喘、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等。研究发现, Th17和Treg细胞通过其自身及产生的相应细胞因子, 在慢性炎症性疾病发生发展过程中起着重要作用, 而Th17和调节性T细胞(T Regulator Cell, Treg细胞)的分化共用了TGF- β 这个细胞因子, 提示他们在分化过程中有某种关联。本文旨在阐述Th17细胞与Treg细胞比例失衡在相关慢性炎症性疾病的发生发展中所起的关键作用。

[关键词] 辅助性T细胞; 调节性T细胞; 慢性炎症性疾病

The research progress of Th17 cells and Treg cells imbalance in chronic inflammatory disease

ZHANG Xixia, CAO Zhiwei

(Shengjing Hospital of China Medical University, E.N.T Shenyang 110000, China)

Abstract Chronic inflammatory disease involving in the development of many diseases, such as allergic rhinitis, bronchial asthma, rheumatoid arthritis (RA), inflammatory bowel disease (IBD) and so on. We know that Th17 and Treg cells play an important role in the development of chronic inflammatory disease process through its own and the cytokines they produced, and Th17 and Treg cell differentiation share of the cytokine TGF- β , suggesting that their differentiation process has some relevance. This article aims to elaborate the key role of Th17 and Treg cells imbalance played in the development of related chronic inflammatory diseases.

Key words Th17; Treg; chronic inflammatory disease

1 效应性T细胞

1988年由Mosmann和Coffman等首先根据小鼠

CD4⁺T细胞产生细胞因子类型的不同, 将CD4⁺T淋巴细胞区分为Th1和Th2两种亚群^[1]。已知Th1主要产生IL-2、IFN- γ 和LT_a等细胞因子, 介导细

收稿日期 (Date of reception): 2014-03-20

通信作者 (Corresponding author): 曹志伟, Email: caozw@sj-hospital.org

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金项目(81200730)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81200730).

胞免疫应答^[2]。IFN- γ 会刺激炎症部位产生CCL3、CCL4、CCL5、CXCL9等趋化因子, Th1表面表达的趋化因子受体, 能感受其相应配体的浓度变化, 从而被招募到发生炎症的部位发挥作用。Th2的优势细胞因子是IL-4、IL-5、IL-10和双向调节因子等, Th2细胞是引起机体哮喘和其他过敏性疾病的主要细胞, 主要参与体液免疫^[3]。近年来, 第三种效应性T细胞亚群Th17被发现, 该细胞可分泌大量IL-17及少量TNF- α 、IL-6、IL-22和粒细胞-巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)^[4], 参与诱导免疫反应、自身免疫疾病和免疫排斥反应。IL-17作为促炎因子, 通过MAP激酶途径和和转录因子 κ B (NF- κ B)途径, 诱导CXC趋化因子为氨基端有两个相隔一位的半胱氨酸的趋化因子, 无中英文全称、生长因子等分子的表达, 有效募集及活化中性粒细胞, 发挥其生物学作用^[5]。自身抗原特异性Th17细胞可以引起严重的自身免疫性组织炎症。目前缺乏Th17细胞作为致病角色的直接证据, 但是, 很多间接证据表明, Th17细胞在在风湿性关节炎、炎性肠病、鼻息肉、过敏和一些细菌及真菌感染中起重要作用。

1.1 Th17细胞的分化

传统观点认为, IL-6和转化生长因子- β (TGF- β)是Th17细胞分化所需的关键因子, 对Th17细胞的分化至关重要^[6], 而IL-23对维持Th17细胞的存活和扩增起重要作用^[7]。但目前认为TGF- β 1并非Th17细胞分化的必须因素, TGF- β 1信号通路缺失的小鼠, 小肠粘膜固有层内Th17细胞的绝对数并没有减少。同时, 体外试验也证明, 在没有外源性TGF- β 1和采用中和抗体完全阻断内源性TGF- β 1活性的条件下, 仅仅依靠IL6、IL-23和IL-1 β 就可以诱导出Th17细胞。其中, IL-1 β 和IL-6可以诱导IL-23受体的表达, IL-23可增强该作用, 而TGF- β 1则相反。在没有TGF- β 1的情况下, IL-1 β 、IL-6和IL-23促进Th17细胞的分化与其改变IL-17A/F、维甲酸相关孤儿受体(retinoid-related orphan receptors c, RORc)启动子区域的表观遗传学状态有关^[8]。Guanfang Shi等人^[9]的研究证明, 血小板因子4(platelet factor 4, PF4)是Th细胞发育的关键调节因子, 对于限制Th17细胞的分化是必须的。通过定量逆转录聚合酶链反应(quantitative reverse transcription PCR, qRT-PCR)检测PF4缺失小鼠的Th17细胞基因标记IL-17, RORC, AhR等, 发现其含量明显增加, 血浆IL-17也增加,

Th17细胞(CD4⁺CCR6⁺IL-17⁺)也增加, 抑制Th17细胞分化的基因(Nr1b3和Socs3)表达减少。同时, PF4明显抑制Smad的磷酸化。这些研究通过小鼠幼稚CD4⁺T细胞也得到同样的结果, PF4明显减弱幼稚T细胞中TGF- β 诱导的Smad磷酸化。这些数据表明, PF4可能一部分通过阻碍TGF- β 而抑制Th17细胞的分化。

1.2 Th17细胞的关键转录因子

在初始T细胞分化过程中, 与Th1和Th2细胞的特异性转录因子, 如STAT1, STAT4, T-bet和STAT6相对应, 类固醇受体核受体ROR γ t、ROR α 、STAT3等是Th17细胞分化所必须的关键转录因子^[10]。ROR γ t缺陷的小鼠Th17细胞显著减少, ROR γ t^{-/-}基因敲除小鼠Th17细胞缺乏, 尽管T细胞被TGF- β 和IL-6激活时也是如此。研究证明在分化成熟的Th17细胞内ROR γ t特异性高表达, 并且在初始T细胞内转入编码ROR γ t的逆转录病毒可诱导Th17细胞分泌IL-17, 证明ROR γ t在Th17细胞分化发育过程中发挥着重要作用。STAT3的活化如同STAT4对于Th1, STAT6对于Th2一样, 是Th17分化中的重要调控点。STAT3缺失的小鼠出现Th17细胞增殖障碍, 与此相反, 持续过表达STAT3则诱导IL-17的产生^[11]。STAT3和ROR γ t这两个转录因子似乎协同调控IL-17的分泌。近年来, 发现I κ B ζ 和IL-17a的启动子有直接的结合, 说明I κ B ζ 也是Th17分化过程中非常重要的一个转录因子^[12]。2013年, Ping Wei等的研究证明, 通过ITE刺激的配体激活的转录因子芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR), 明显抑制Th17细胞的分化和IL-17的产生^[13]。

2 调节性T细胞(T regulator cell, Treg细胞)

Treg细胞是不同于Th1和Th2的具有调节功能的CD4⁺T淋巴细胞亚群, 根据其分泌的细胞因子、表面标记以及作用机制不同, 可将Treg分为CD4⁺CD25⁺Tr细胞、Tr1和Tr3等多种亚型^[14]。我们通常所说的Treg即CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg细胞, 很多研究表明, CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg细胞是维持免疫耐受自然发生的专职免疫调节细胞。新近发现的转录因子Foxp3的表达受TGF- β 的调节, 对于Treg细胞的发育及功能发挥起着重要作用, 且在体外已经证实TGF- β 能够诱导小鼠CD4⁺CD25⁺T细胞表达Foxp3。研究表明, Treg细胞功能缺陷或缺失

可直接导致人和动物其它炎症性疾病的出现和多种自身免疫性疾病的发生。

3 Th17和Treg细胞间的相互转化

研究表明, Th17和Treg细胞表面的大部分趋化受体相同, 两者在很多组织中同时存在^[15]。Th17细胞介导炎性反应和自身免疫疾病, 与Th17细胞的功能相反, Treg具有抗炎性反应和维持自身免疫耐受的功能。最初研究发现, 幼稚Th细胞在仅面对TGF- β 刺激的情况下趋向于表达Foxp3, 从而成为Treg细胞。而炎性因子IL-6或IL-21的存在, 能抑制TGF- β 诱导的Foxp3的表达, 从而阻止Treg细胞的分化, 使得幼稚T细胞向Th17细胞分化。单独的TGF- β 或者IL-6/IL-21都不能使幼稚T细胞产生大量的IL-17。因此IL-6或IL-21是控制Foxp3/ROR γ t平衡的开关, 在Th17和Treg细胞的平衡中发挥了关键作用^[16]。ROR γ t和ROR α 都能和Foxp3结合从而拮抗彼此的功能^[17]。

4 Th17和Treg与慢性炎症性疾病

4.1 Th17和Treg与变应性鼻炎

变应性鼻炎是机体接触变应原后主要由血清免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)介导, 多种炎性细胞参与的慢性炎症反应, 既往观点认为Th1/Th2细胞比例失衡是变应性鼻炎的主要发病机制, 但是近来的研究发现Th17/Treg比例失衡及其相关细胞因子表达的变化被认为在变应性鼻炎的发生过程中扮演重要角色。Zhang等人^[18]在变应性鼻炎患者的外周血中检测Th17和Treg相关细胞因子的表达, 实时定量PCR检测Treg细胞特异性细胞因子Foxp3和RORc, 结果显示, 在变应性鼻炎患者外周血中的表达明显低于正常对照组, 而ELISA检测外周血中Th17细胞特异性相关因子IL-17和TGF- β 的结果表明, 二者的表达在变应性鼻炎患者中明显高于正常对照组。因为这些特异性细胞因子的表达与外周血中相应细胞含量呈正相关, 可认为, 在变应性鼻炎患者的外周血中, Treg细胞的数量减少, 而Th17细胞的数量增加, 因此认为Treg/Th17比例失衡在变应性鼻炎的发生发展过程中发挥重要作用。

4.2 Th17和Treg与鼻息肉

鼻息肉是鼻窦粘膜的慢性炎症疾病, 以极度

水肿的鼻黏膜在中鼻道形成息肉为临床特征。目前普遍认为鼻息肉是多因素综合作用下的粘膜慢性持续性炎症, 致病因素包括感染相关和变态反应相关。临床上一鼻内镜手术配合类固醇药物综合治疗为主, 但术后复发率仍很高^[19]。其中T细胞的调节起到至关重要的作用。Shen等^[20]通过检测鼻息肉患者和正常人外周血中Th17细胞和Treg细胞比例, 发现在鼻息肉患者与正常对照相比较, Th17细胞比例显著增加, 但是Treg细胞的含量降低。随后, 他们又进一步检测鼻息肉组织中相关特异性细胞因子的表达, 发现Th17特异性细胞因子RORc和IL-17表达水平明显增高, 而Treg特异性细胞因子Foxp3和TGF- β 在鼻息肉组织中的含量显著降低。近来也有学者同样证明鼻息肉患者中Treg细胞减少, 且与炎症发生相关^[21]。这些结果均表明, Th17/Treg比例失衡可能是鼻息肉发生的重要机制。

4.3 Th17和Treg与支气管哮喘

哮喘是由多种细胞包括呼吸道的炎性细胞和结构细胞参与的呼吸道慢性炎症性疾病。哮喘的呼吸道炎症以Th2细胞活化、嗜酸性粒细胞浸润、呼吸道高反应性(airway hyper reactivity, AHR)和IgE升高为特征。既往认为, Th1/Th2细胞失衡是造成哮喘的免疫学发病基础, 在Pukelsheim等^[22]的研究中发现哮喘患者IFN- γ 与IL-17呈强正相关, 最新研究发现, 过敏性哮喘患者外周血Th2、IL-4、Th17、IL-7较正常组织显著增高, 而CD4⁺CD25⁺Treg细胞在中重度哮喘患者中显著减少。此外, FEV1与Th17、IL-17成负相关, 却与Treg成正相关^[23]。一些动物实验发现^[24], 小鼠哮喘模型肺组织中Foxp3 mRNA和蛋白水平都减少, 提高Foxp3水平可减少气道中AHR, 炎性细胞和粘液的产生。这些研究均表明, Th17/Treg失衡在过敏性哮喘的发病机制过程中起着一定的作用。

4.4 Th17和Treg与类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

RA病因及发病机制目前并不十分清楚, 既往一些实验证明, 滑膜上T细胞的扩增和分化需要IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-15, IL-23p19, TGF- β 等细胞因子都存在的良好环境^[25]。其中, IL-1 β , IL-6和IL-23是促进人Th17细胞分化的炎性细胞因子^[26]。既往研究证明, Th17/Treg细胞亚群失衡在RA、幼年特发性关节炎的发病中具有重要作用, 与病情活动

度等因素有关^[27-28]。

4.5 Th17和Treg与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩氏病(crohn disease, CD)^[29], 直至目前为止对其病因仍不清楚。近年来Th细胞亚群在IBD中作用的研究已经受到重视并取得较快的进展, Veldhoen等^[30]发现, 在大肠炎症模型小鼠的肠道和淋巴器官中, 可以同时检测出IFN- γ ⁺和IL-17⁺的CD4⁺T细胞。Kinugas^[31]指出IL-17通过细胞外信号调节(ERK)-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路参与调节肠上皮的屏障功能, 提示IL-17可能是引起肠道炎症的潜在因素。也有研究发现活动性CD患者中IL-17细胞是正常对照组的20倍, 是非活动性CD患者的4倍。相对于正常人, CD和UC患者血清中的IL-17明显增高, 非活动性IBD患者血清中的IL-17也升高。Chao等^[32]的研究发现, CD患者外周血中Treg细胞比率及其mRNA水平的表达明显下降, Treg/Th17的比率也明显下降, 并且在两年的随访中发现, Treg/Th17比率在基线下的有更高的复发倾向。另有研究认为Treg细胞依赖TGF- β 、IL-10抑制先天或获得性免疫诱导的肠黏膜炎症反应, CD4⁺CD25⁺Treg细胞数量的减少或功能异常可能是导致IBD发病的主要因素^[33-34]。

5 结 语

Th17/Treg细胞平衡事实上并不是一个全新的概念, 既往的基础和临床研究多集中于Th1/Th2细胞平衡, 但其疗效并不让人完全满意。Th17/Treg细胞平衡更能代表机体针对自身抗原或外来抗原免疫应答的调控全貌, 更能解释各类自身免疫疾病和慢性炎症性疾病的发病机制和病理生理变化。因此, 今后的研究重点将从纠正Th17/Treg细胞比例失衡出发, 通过干预影响T细胞分化的重要转录因子, 恢复Th17/Treg细胞平衡, 为慢性炎症性疾病的治疗提供新手段。

参 考 文 献

1. Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. 1986[J]. *J Immunol*, 2005, 175(1): 5-14.

2. Debiec-Rychter M, Sciort R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(8): 1093-1103.
3. Aoki Y, Tsuneki I, Sasaki M, et al. Analysis of TH1 and TH2 cells by intracellular cytokine detection with flow cytometry in patients with ovarian cancer[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2000;50(3): 207-211.
4. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2006, 177(1): 566-573.
5. Qian Y, Liu C, Hartupée J, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin 17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 247-256.
6. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 231-4.
7. Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells[J]. *Nature*, 2007, 448(7152): 484-487.
8. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling[J]. *Nature*, 2010, 467(7318): 967-971.
9. Shi G, Field DJ, Ko KA, et al. Platelet factor 4 limits Th17 differentiation and cardiac allograft rejection[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 543-552.
10. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-1133.
11. Liu X, Lee YS, Yu CR, et al. Loss of STAT3 in CD4+ T cells prevents development of experimental autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 2008, 180(9): 6070-6076.
12. Okamoto K, Iwai Y, Oh-Hora M, et al. IkappaBzeta regulates T(H)17 development by cooperating with ROR nuclear receptors[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1381-1385.
13. Wei P, Hu GH, Kang HY, et al. Role of the aryl hydrocarbon receptor in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Inflammation*, 2014, 37(2): 387-395.
14. Roncarolo MG, Levings MK. The role of different subsets of T regulatory cells in controlling autoimmunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2000, 12(6): 676-683.
15. Lim HW, Lee J, Hillsamer P, et al. Human Th17 cells share major trafficking receptors with both polarized effector T cells and FOXP3+ regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2008, 180(1): 122-129.
16. Romagnani S. Human Th17 cells[J]. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10: 206.
17. Li MO, Wan YY, Sanjabi S, et al. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses[J]. *Annu Rev Immunol*, 2006; 24:

- 99-146.
18. Zhang C, Hong S, Hu G. The expression of Treg/Th17 cells related transcription factors and cytokines in PBMCs and plasma in patients with allergic rhinitis[J]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2012, 26(5): 209-211.
 19. Hosemann W. Surgical treatment of nasal polyposis in patients with aspirin intolerance[J]. *Thorax*, 2000, 55 Suppl 2: S87-S90.
 20. 沈暘, 洪苏玲, 胡国华, 等. 鼻息肉患者外周血Th17/Treg细胞比率的失衡及其临床意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(12): 1339-1342.
SHEN Yang, HONG Suling, HU Guohua, et al. Imbalance of Th17/Treg cell ratio in peripheral blood of patients with nasal polyposis and its clinical significance[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2011, 27(12): 1339-1342.
 21. Pant H, Hughes A, Schembri M, et al. CD4(+) and CD8(+) regulatory T cells in chronic rhinosinusitis mucosa[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2014, 28(2): e83-e89.
 22. Pukelsheim K, Stoeger T, Kutschke D, et al. Cytokine profiles in asthma families depend on age and phenotype[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e14299.
 23. Shi YH, Shi GC, Wan HY, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124(13): 1951-1956.
 24. Zhang M, Qian YY, Chai SJ, et al. Enhanced local Foxp3 expression in lung tissue attenuates airway inflammation in a mouse model of asthma[J]. *J Asthma*, 2014, 51(5): 451-458.
 25. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin[J]. *Arthritis Res Ther*, 2005; 7(4): R784-R795.
 26. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9): 950-957.
 27. Kunihara T, Sasaki S, Nishibe T, et al. Successful endovascular stent-grafting for thoracic aortic aneurysms in systemic lupus erythematosus. Report of 2 cases and review of the literature[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2002, 43(2): 235-240.
 28. Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9): 942-949.
 29. Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(1): 158-161.
 30. Veldhoen M, Stockinger B. TGFbeta1, a "Jack of all trades": the link with pro-inflammatory IL-17-producing T cells[J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(8): 358-361.
 31. Kinugasa T, Sakaguchi T, Gu X, et al. Claudins regulate the intestinal barrier in response to immune mediators[J]. *Gastroenterology*, 2000, 118(6): 1001-1011.
 32. Chao K, Zhang S, Yao J, et al. Imbalances of CD4(+) T-cell subgroups in Crohn's disease and their relationship with disease activity and prognosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(10): 1808-1814.
 33. Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1029: 132-141.
 34. Takahashi M, Nakamura K, Honda K, et al. An inverse correlation of human peripheral blood regulatory T cell frequency with the disease activity of ulcerative colitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2006, 51(4): 677-686.

本文引用: 张溪夏, 曹志伟. Th17 细胞与 Treg 细胞比例失衡在慢性炎症性疾病中研究进展 [J]. *临床与病理杂志*, 2014, 34(5): 601-605. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.029

Cite this article as: ZHANG Xixia, CAO Zhiwei. The research progress of Th17 cells and Treg cells imbalance in chronic inflammatory disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2014, 34(5): 601-605. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2014.05.029