

· 综 述 ·

Th17 细胞分化可塑性的研究进展

李 强, 石 云 综述, 邹全明 审校

(第三军医大学临床微生物及免疫学教研室暨国家免疫生物制品工程技术研究中心, 重庆 400038)

关键词: T 淋巴细胞, 辅助诱导; 自身免疫疾病; 可塑性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.033

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)34-3507-03

在机体的适应性免疫应答中, CD4⁺ 辅助性 T 细胞 (CD4⁺ T helper cells, Th 细胞) 发挥了关键作用, 而 Th 细胞又可分为 Th1 细胞、Th2 细胞、调节性 T 细胞 (T regular cell, Treg) 和辅助性 T 细胞 17 型 (T helper cell 17, Th17) 4 个主要类型^[1]。由初始 CD4⁺ T 细胞分化为各种不同类型的效应细胞的过程, 在过去被认为是不可逆的。然而, 实验发现 Th17 细胞分泌 IL-17 可能是不稳定的, 并且已分化的 Th17 细胞可以转变为具有分泌 Th1/Treg/Th9 细胞因子谱的细胞, 从而使得 Th 细胞分化不可逆的观点得到重新认识^[2-3]。这种在一定条件下, 已分化的某种类型 Th 细胞转变自身细胞因子分泌谱的能力, 被称为 Th 细胞的可塑性^[4]。本文主要对 Th17 细胞可塑性的研究进展进行综述, 并且对其在一些自身免疫性疾病中的致病机制以及治疗进行探讨。

1 Th17 细胞分化概述

Th17 细胞以产生细胞因子 IL-17 为特征, 并且其主要的功能是通过 IL-17 介导发挥的^[5]。体内初始 CD4⁺ T 细胞在 TGF- β 与 IL-6 的协同作用下, 通过激活 Stat3 以诱导 ROR γ t 的表达, 从而促进未致敏 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化, 同时抑制了以 Foxp3 表达为特征的 Treg 细胞的分化。Zhou 等^[5] 研究发现 IL-6 可以诱导 IL-21 的表达, 而 IL-21 可以通过自分泌的放大效应诱导 ROR γ t 的表达, 从而 ROR γ t 和 Stat3 发挥协同作用促进 IL-17 的表达。

2 Th17 细胞的可塑性

2.1 Th17 与 Th1 细胞 虽然 Th17 细胞与 Th1 细胞有各自特异的分化途径, 但二者在分化的后期均存在 IL-12 细胞因子家族受体的诱导表达: Th17 细胞高表达 IL-23 受体, Th1 细胞高表达 IL-12 受体。Lee 等^[6] 研究发现, Th17 细胞在 IL-12 或 IL-23 的刺激下, IL-17 的表达迅速下调, 同时伴随着 IFN- γ 的表达, 而此效应在 TGF- β 存在的情况下会有所减弱, 并且 Zhu 和 Pall^[7] 研究发现 Th17 细胞在其分化的各个阶段均具有诱导分泌 IFN- γ 的潜能。虽然 Th17 细胞被诱导表达 Th1 细胞细胞因子谱的现象得到广泛报道, Th1 细胞在 Th17 细胞分化条件下却并不能获得类似 Th17 细胞的分泌类型, 从而 Th17 细胞的这种可塑性类似于一种单向的过程。与上述结果不同的是, Lexberg 等^[8] 发现体外分离的 IL-17⁺ 记忆性 T 细胞可以在 IL-12 的培养条件下仍然保持 Th17 细胞的表型, 这表明至少有一部分的 Th17 细胞通过某些机制获得了稳定的表型。

2.2 Th17 与 Th2 细胞 目前为止还没有明确的实验证据支持 Th17 细胞与 Th2 细胞可以相互转化。Zhu 和 Pall^[7] 的实验显示 Th17 细胞在 IL-4 刺激下, 可以获得分泌 IL-4 的潜能, 但是诱导是很困难的。

2.3 Th17 与 Treg 细胞 TGF- β 对 Treg 细胞和 Th17 细胞的分化过程都是必不可少的, 它可以同时诱导二者的转录因子 Foxp3 和 ROR γ t 的表达^[9-10]。通过对从小肠和人体循环系统

中分离得到的 Foxp3⁺ ROR γ t⁺ 细胞细胞因子分泌情况以及细胞功能的研究, 发现 iTregs 与 Th17 细胞的分化可能是由 TGF- β 和 IL-6 信号之间的平衡来决定的, 并且可能是通过 Foxp3 与 ROR γ t 之间的拮抗作用而实现的^[11-12]。Chen 等^[13] 发现 iTregs 在 TGF- β 与 IL-6 存在的体系中可以重新分化成 Th17 细胞, nTregs 在外源的 IL-6 刺激下可以表达 IL-17, 同时伴随着 Foxp3 表达的降低, 说明 Treg 细胞可以分化为类似于 Th17 的细胞。

2.4 Th17 与 Th9/Th22/Thfh 细胞 Th9 细胞与 Th22 细胞分别以分泌细胞因子 IL-9 和 IL-22 而命名, 但是有研究显示 Th17 细胞也可以分泌这两种细胞因子^[14-15]。转录抑制因子 BCL-6 在 Tfh 的分化过程中起到关键作用, 并且研究显示过表达 BCL-6 可以使得 Th17 细胞获得 Thfh 细胞表型, 但是该过程是否可逆目前并没有得到证实^[16]。

3 Th17 细胞可塑性的机制

目前研究认为影响 Th 细胞稳定性与可塑性的因素主要为以下 4 种^[17]: 细胞环境、转录过程、克隆增殖以及染色质修饰。(1) 细胞环境主要包括细胞因子与共刺激信号, 是细胞分化的始动因子。(2) 转录方式指的是转录因子间的相互作用网络, 主要通过两种途径影响细胞可塑性。①通过转录因子的自身活化增强效应稳定细胞表型; ②促进不同类型细胞的差异分化, 稳定细胞表型。(3) 克隆增殖是指 T 细胞的克隆增殖能力。(4) 染色质修饰指的是通过活化或者抑制基因来控制细胞表型的稳定, 该因素在 Th17 细胞可塑性中发挥关键作用。Wei 等^[18] 对不同 Th 细胞类型基因表达的变化所伴随的组蛋白修饰以及 DNA 甲基化进行了全基因组测定, 发现在启动子的组蛋白 H3 第 4 赖氨酸的三甲基化 (H3K4me3) 是一种活化允许标志, 并且是活化基因的增强子, 而组蛋白 H3 第 27 赖氨酸的三甲基化 (H3K27me3) 则主要出现在非活化基因的周围。H3K4me3 与 H3K27me3 修饰在一些基因区是同时出现的, 这些二重修饰被认为是平衡基因在分化过程中激活或抑制的作用。

在 *Ifng*、*Il4* 与 *Il17* 基因座上发现的表观遗传标志与 Th1 与 Th2 细胞系有良好的对应关系: 在 Th1 细胞中, *Ifng* 基因座为 H3K4me3, 而 *Il4* 与 *Il17* 基因座为 H3K27me3; 在 Th2 细胞中, *Il4* 基因座为 H3K4me3, 而 *Ifng* 与 *Il17* 基因座为 H3K27me3^[3]。与这些细胞因子基因座启动子的细胞系特异性的组蛋白修饰不同的是, 某一特定细胞系在非本身分化所必需的转录因子的启动子上的组蛋白修饰是二重性的, 也就是同时有激活与抑制性的组蛋白修饰, 而这可能使得分化成熟的细胞在特定的环境条件刺激下活化这些转录因子, 进而可以转变细胞因子分泌谱, 甚至转变成为另一种细胞系。如 Th17 细胞在 *Tbx21* (编码 T-bet) 与 *Gata3* 基因的启动子表现出二重性, 说明这些基因在某些情况下是可以表达的。上述结果与

Th17 前体细胞在 IL-12 或 IL-4 的刺激下可以分别分化为类似于 Th1 或 Th2 细胞的结果相一致。然而, *Rorc* 基因启动子在 Th1 与 Th2 细胞中是被抑制性修饰的, 说明 Th1 与 Th2 细胞可能无法向 Th17 细胞转化。与 Th17 细胞类似的是, 在 Treg 细胞中的 *Tbx21*、*Gata3* 和 *Rorc* 基因都是二重修饰的, 说明 Treg 细胞可能在特定的条件下转变成为 Th1、Th2 与 Th17 中的任何一种细胞类型^[3]。

4 Th17 细胞可塑性的意义

大量研究显示, Th17 细胞参与了自身免疫性疾病的发生、发展, 并在其中发挥关键作用^[19-23], 对 Th17 细胞增殖、分化的分子调节机制的深入研究将有利于对自身免疫性疾病的认识与治疗。

Lee 等^[10]研究发现将 Th17 细胞过继到免疫缺陷小鼠可以诱发结肠炎, 但是这些 Th17 细胞在体内时大部分都转变成了 Th1 细胞。有学者在体外将致糖尿病的 BDC2.5 CD4⁺ T 细胞分化成为 Th17 细胞, 后过继给 NOD-SCID 小鼠, 在动物体内 IL-17 的表达丢失, 转而表达 IFN γ , 并且最终造成胰岛 β 细胞的损害而出现糖尿病^[24]。上述实验说明 Th17 细胞可能在某些条件下转变成为致病性的 Th1 细胞, 从而在一些免疫性疾病的发生中起作用。

在人体肠道的基底膜区存在着大量的 Th17 细胞。正常情况下, 肠道的正常菌群诱导 Th17 细胞的分化, 通过 Th17 细胞的功能来维持肠道上皮的完整以及清除细胞外抗原。Treg 细胞的分化使得上述 Th17 细胞维持在适度的范围, 而二者的比例失调可能参与了某些肠道炎症性疾病的发生, 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 便是其中的一种。研究表明, Treg 细胞与 Th17 细胞的平衡失衡可能参与了 IBD 的发病过程, 并且 Treg 细胞可能是从外周血中转移到炎症组织以便调节 Th17 细胞的功能^[25-26]。此外, Beriou 等^[11]研究证实 Treg 细胞在高水平 IL-1 β 与 IL-6 的体系中可变为分泌 IL-17 的 Foxp3⁺ IL-17⁺ 细胞, 同时失去抑制活性, 说明 Treg 细胞与 Th17 细胞的可塑性可能参与了疾病过程。目前用于治疗由于 Treg 细胞数量或者功能缺陷所致的自身免疫性疾病的 Treg 细胞疗法得到越来越多的认可, 而进一步阐明这种 Treg 细胞向 Th17 细胞表型转化的机制可能是该疗法需要解决的关键问题。

参考文献:

- [1] Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults [J]. *Blood*, 2008, 112(5): 1557-1569.
- [2] O'Shea JJ, Paul WE. Mechanisms underlying lineage commitment and plasticity of helper CD4⁺ T cells [J]. *Science*, 2010, 327(5969): 1098-1102.
- [3] Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage [J]. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(3): 349-356.
- [4] Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4⁺ T cell lineage differentiation [J]. *Immunity*, 2009, 30(5): 646-655.
- [5] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9): 967-974.
- [6] Lee YK, Turner H, Maynard CL, et al. Late developmen-
- [7] tal plasticity in the T helper 17 lineage [J]. *Immunity*, 2009, 30(1): 92-107.
- [8] Zhu J, Paul WE. Heterogeneity and plasticity of T helper cells [J]. *Cell Research*, 2010, 20(1): 4-12.
- [9] Lexberg MH, Taubner A, Forster A, et al. The memory for interleukin-17 expression is stable in vivo [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(10): 2654-2664.
- [10] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function [J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-240.
- [11] Lee YK, Mukasa R, Hatton RD, et al. Developmental plasticity of Th17 and Treg cells [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2009, 21(3): 274-280.
- [12] Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, et al. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function [J]. *Blood*, 2009, 113(18): 4240-4249.
- [13] Yang XO, Nurieva R, Martinez GJ, et al. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs [J]. *Immunity*, 2008, 29(1): 44-56.
- [14] Chen Z, Laurence A, Kanno Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(21): 8137-8142.
- [15] Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3⁺ natural regulatory T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(31): 12885-12890.
- [16] Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, et al. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins [J]. *Nature*, 2008, 453(1): 106-109.
- [17] Yu D, Rao S, Tsai LM, et al. The transcriptional repressor BCL-6 directs T follicular helper cell lineage commitment [J]. *Immunity*, 2009, 31(3): 457-468.
- [18] Murphy KM, Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(8): 674-680.
- [19] Wei G, Wei L, Zhu J, et al. Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4⁺ T cells [J]. *Immunity*, 2009, 30(1): 155-167.
- [20] Jia X, Hu M, Wang C, et al. Coordinated gene expression of Th17⁻ and Treg-associated molecules correlated with resolution of the monophasic experimental autoimmune uveitis [J]. *Mol Vis*, 2011(17): 1493-1507.
- [21] Yang F, Wu WF, Yan YL, et al. Expression of IL-23/Th17 pathway in a murine model of coxsackie virus B3⁻ induced viral myocarditis [J]. *Virology Journal*, 2011, 8(1): 301.
- [22] Yamashita T, Iwakura T, Matsui K, et al. IL-6-mediated Th17 differentiation through ROR(gamma) is essential for the initiation of experimental autoimmune myocarditis [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 91(4): 640-648.

- [22] Zhao L, Tang Y, You Z, et al. Interleukin-17 contributes to the pathogenesis of autoimmune hepatitis through inducing hepatic interleukin-6 expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18909.
- [23] Zepp J, Wu L, Li X. IL-17 receptor signaling and T helper 17-mediated autoimmune demyelinating disease [J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(5): 232-239.
- [24] Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: An effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties [J]. *Immunity*, 2006, 24(6): 677-688.
- [25] Jochen M, Loddenkemper C, Mundt P, et al. Peripheral and intestinal regulatory CD4⁺ CD25(high) T cells in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 1868-1878.
- [26] Pandolfi F, Cianci R, Pagliari D, et al. Cellular Mediators of Inflammation: Tregs and TH17 Cells in Gastrointestinal Diseases [J]. *Mediators Inflammation*, 2009 (2009): 132028.

(收稿日期: 2011-04-09 修回日期: 2011-07-12)

· 综 述 ·

血管生成素样蛋白 2 在代谢综合征领域研究进展

冷文颖, 刘 丹 综述, 周发春[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院急诊科/中心 ICU 400016)

关键词: 血管生成素类; 肥胖症; 代谢综合征

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.34.034

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)34-3509-02

血管生成素样蛋白 (angiopoietin-like protein, Angptl) 是一类分泌性糖蛋白^[1], 迄今为止, 该家族已发现 Angptl 1~7。它们与血管生成素具有一定同源性和相似结构域, 因此, 同样可调节血管的发生, 但 Angptls 与血管生成素在结构上的差异使得其在功能上具有更广泛的多样性, 在肥胖、炎症、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及相关代谢性疾病领域的作用均见报道。代谢综合征是一个棘手的医学和社会问题^[2], 主要包括糖耐量受损、脂代谢紊乱、高血压、肥胖、微量蛋白尿等一系列代谢异常, 脂代谢紊乱是代谢综合征的独立危险因素^[3], 也是近年来在代谢性疾病中的研究热点。Angptls 尤其是 Angptl 2 在肥胖及炎症领域中所扮演的角色越来越被重视, 本文着重于 Angptl 2 在代谢综合征领域的研究进行综述。

1 Angptl 2 的结构

Angptl 2 肽在氨基 N 端包含卷曲螺旋区域, 在羧基 C 端具有类纤维蛋白区域, 同血管生成素功能类似能调节血管生成, 但其在类纤维蛋白区域内缺少一个半胱氨酸基序, 无法与酪氨酸受体 Tie 1 或 Tie 2 相结合, 结构上的差异也提示了二者功能上的区别^[2], Angptl 2 在调节脂质及能量代谢等方面也具有活性。目前 Angptl 的受体是未知的, 这些肽仍被认为是单独配体^[4], Angptl 2 在 C-末端有一个纤维蛋白原样结构域, 而该结构域在单核细胞中为 Toll 样受体 4 (TLR 4) 配体^[5], 是否提示 TLR 4 为 Angptl 2 的受体有待进一步的研究。

2 Angptl 2 调节肥胖、血脂、血糖作用

首次关于 Angptl 2 的报道是发现其作为一个弱分泌蛋白在体外能刺激血管内皮细胞生长^[6]。后来的研究发现该蛋白在脂肪组织尤其是内脏脂肪组织中大量表达。Angptl 2 与肥胖、IR 密切相关, 有研究指出脂源性 Angptl 2 是将肥胖者 [WHO 定义: BMI (体质量 kg/身高 m²) 指数: 男性大于或等于 27 kg/m²、女性大于或等于 25 kg/m²] 与脂肪组织炎症、全身 IR 相联系的一个重要中介^[7]。近年来随着生活水平提高, 伴随肥胖者也逐渐增多, 资料表明, 肥胖是 2 型糖尿病、心血管疾病和高血压等的危险因素^[8]。肥胖已成为危害人类健康的全球性问题^[9], 在 2005 年已有学者提出将 Angptl 2 分子作为肥

胖相关代谢性疾病防治靶标的观点^[10]。

2.1 Angptl 2 与肥胖 Hotamisligil 等^[11]首次将肥胖与炎症联系起来。现在普遍认为肥胖者脂肪细胞内存在慢性炎症^[12]。最近研究认为其主要是与脂肪细胞分泌的 Angptl 2 相关, 该研究发现在肥胖小鼠体内 Angptl 2 水平较正常体质量小鼠升高, 尤其在脂肪组织中; 在肥胖和高 IR 人群中, Angptl 2 水平也升高, 肥胖小鼠脂肪组织中如缺乏 Angptl 2, 则发生感染和 IR 的概率较小; 相反, 即使是健康小鼠, 如果脂肪组织中 Angptl 2 比正常情况高时, 也容易发生感染和 IR^[7]。另有一些临床研究开始关注 BMI 指数与肺损伤之间的相关性, Morri 等^[13]证实了在 ICU 内严重肥胖者 (BMI > 40 kg/m²) 可增加肺损伤的发生率, 在住院期间及出院后增加医疗资源的使用; Dossett 等^[14]研究同样证实了严重肥胖者在 ICU 内的停留时间明显增加; Towfigh 等^[15]通过对 ICU 非创伤的手术患者 6 年研究发现, 肥胖与脓毒症同样是发生肺损伤的独立危险因素, Angptl 2 是否在肺损伤发病中起着关键作用, 目前尚无报道。

2.2 Angptl 2 与心血管疾病 有研究发现在患冠状动脉疾病患者的血浆标本中 Angptl 2 水平均高于健康对照组, 且多支血管病变者的血浆 Angptl 2 水平比单支血管病变者升高更为显著, 提示循环系统中 Angptl 2 可能与动脉粥样硬化的早期病变及病情进展直接相关, 而该蛋白促进血管炎症反应极有可能是通过整合蛋白 $\alpha 5 \beta 1$ /Rac 1/NF- κ B 通道^[16]。此外, 在冠状动脉疾病患者中, 吸烟者胸腔段动脉内皮细胞中的 Angptl 2 mRNA 水平与非吸烟者相比呈高表达状态^[17], 这可能因为吸烟与炎症的发展密切相关^[18], 提示 Angptl 2 可能为吸烟与心血管联系起来的中介。循环系统中 Angptl 2 水平可作为预测心血管疾病良好的危险指标。一项随机双盲的研究显示, 对 2 型糖尿病患者采用比格列酮治疗能降低受试者发生心血管事件的风险度^[19], 有学者推测这可能是由于吡格列酮治疗降低了患者血浆中 Angptl 2 水平, 从而降低心血管事件的发生概率, 有研究进一步认为阻断 Angptl 2 信号可能成为防治心血管事件的一种策略^[2]。