

Th17 细胞在胸腔积液中的研究进展*

宫原, 官莉, 姚汝斌 综述, 陈世雄[△] 审校

(三峡大学第一临床医学院/湖北省宜昌市中心人民医院呼吸内科 443003)

关键词: 白细胞介素 17; 胸腔积液; Th17 细胞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.037

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)36-3890-03

胸膜疾病是常见的内科问题,多表现为胸腔积液。按其病因不同可分为渗出性及漏出性胸腔积液,以前者多见。细胞免疫应答与胸膜疾病的进展与转归有密切关系,其中 CD4⁺ T 细胞所介导的免疫反应相比 CD8⁺ T 细胞占主导地位^[1]。近年来研究发现,机体存在一种新型的不同于传统的 Th1 细胞及 Th2 细胞的 CD4⁺ T 细胞亚群——Th17 细胞,以特异性地分泌 IL-17 细胞因子而得名,可参与感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤和移植宿主等疾病的发生和发展^[2],本文就 Th17 细胞与胸腔积液发生发展的关系作一综述。

1 Th17 细胞概述

2005 年, Park 等^[3] 和 Harrington 等^[4] 分别发现了 Th17 细胞。其特征性转录因子为孤独核受体 ROR- γ t (retinoid-related orphan receptor γ t), 可分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22 等细胞因子, 细胞表面高表达白介素 23 受体 (IL-23R) 和趋化因子受体 CCR6、CCR4。在移植排斥反应、哮喘、眼葡萄膜炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、脑脊髓炎、结肠炎、糖尿病等疾病中均有其表达变化及临床意义的相关研究^[5-6]。

1.1 Th17 细胞分泌的细胞因子 Th17 分泌的细胞因子中 IL-17 最具特征性, 实际上它是一个细胞因子家族, 包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F 6 个成员。其中 IL-17A 即通常所说的 IL-17, 是最主要的成员, 主要生物学功能是促进中性粒细胞的动员、募集和活化、介导和促进炎症反应^[7]。从细胞因子的结构特征上来说, IL-17F 与 IL-17 同源性最高, 几乎达到 55%, 类似二硫化物二聚体, 大部分均由 CD4⁺ T 细胞所分泌, 另外, γ δ T 细胞、自然杀伤细胞 (NKT)、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、单核细胞、血管平滑肌细胞等也可少量产生^[8]。IL-17B、IL-17C 的氨基酸结构与 IL-17 同源性相对较低, 约占 28%, IL-17E 与 IL-17 同源性则更低, 仅达 20%, 均由非 T 细胞所产生。

除了 IL-17 以外, Th17 细胞还可分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 对于机体包围感染部位、防止扩散起到很重要的作用。同时, TNF- α 还是一种多效性的细胞因子, 体内适量的 TNF- α 对机体抗感染有一定的保护作用, 而分泌过多时造成组织坏死, 可致病情恶化^[9]。

Th17 细胞还可分泌 IL-21 和 IL-22, 但都不是 Th17 细胞所特有。IL-21 可以增强 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞的细胞毒作用, 辅助 B 细胞分化为浆细胞。还可以自分泌的形式促进 Th17 的分化, 其作用机制与 IL-6 有些类似, 都是诱导 IL-23R 表达的增加, 并抑制 TGF- β 引起的 Treg 细胞特征性转录因子 Foxp3 的表达, 从而阻止幼稚 T 细胞向 Treg 细胞的分化^[10]。

IL-22 是 IL-10 家族的成员, 特异性地作用于机体组织细胞, 尤其是上皮细胞, 通过识别特异性受体在先天性免疫或获得性免疫反应过程中发挥局部或系统性的作用, 而不影响免疫细胞功能^[11]。

1.2 Th17 细胞的分化发育调节 Th17 细胞区别于其他 T 细胞亚群的特征之一是其分化所依赖共同刺激的细胞因子, 一般认为, TGF- β 和 IL-6 是诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化的最关键的细胞因子。微环境中低浓度的 TGF- β 与 IL-6 协同作用可经由 STAT3 通路活化 Th17 细胞的特异性转录因子孤独核受体 ROR- γ t, 并促进其分泌 IL-21 和表达 IL-23 受体, 使活化的 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化^[12]。缺乏 IL-6 时, 单独存在的 TGF- β 并不能诱导初始型 T 细胞向 Th17 细胞分化, 而是促使其向 Treg 分化。

IL-21 可以与 TGF- β 一起诱导 IL-6 缺失 T 细胞的 Th17 细胞分化, 提示 IL-21 以自分泌的方式诱导促进 Th17 细胞分化增殖, 可替代 IL-6 诱导 ROR- γ t 的表达和 Th17 细胞分化^[13], 使已分化的 Th17 细胞具有进一步促进周围细胞分化为 Th17 细胞的能力。研究发现, 初始 CD4⁺ T 细胞并不表达 IL-23 受体, 但记忆性 CD4⁺ T 细胞表达 IL-23 受体^[14], 证实 IL-23 不是促进初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞系分化的因素, 而只能引起已经分化的 Th17 细胞增殖。目前认为, IL-23 是使 Th17 细胞存活、进一步增殖、功能维持的重要因子, 并可能通过上调 IL-22 的表达来上调 Th17 细胞的效应功能和致病作用。

除了受以上细胞因子的正性调控以外, Th17 细胞的分化还受到 Th1、Th2 细胞的细胞因子负性调节。IFN- γ 和 IL-4 分别为 Th1 和 Th2 细胞分泌的主要的效应性细胞因子。研究表明, IFN- γ 或 IL-4 的存在对 Th17 细胞的分化起到了抑制作用^[15]。但有报道发现, 一种 Th17 即可分泌 IL-17, 也可以分泌 IFN- γ , 提示 IFN- γ 不一定总是抑制 IL-17 的表达, 更确切地说, IFN- γ 在 Th17 的分化增殖中起相互调控作用^[16]。

1.3 Th17 细胞的功能 Th17 细胞在机体炎症发生时介导宿主保护作用, 尤其在大量病原体直接接触的肠道、呼吸道黏膜时发挥重要作用。此外, Th17 细胞还参与某些自身免疫性疾病、移植排斥反应等免疫病理过程发生、发展。其抗炎作用主要由 IL-17 通过上调趋化性细胞因子 IL-8 及 IL-6、粒细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 等的表达从而促进中性粒细胞的产生、活化、迁移而发挥效应^[17], 并促进树突状细胞的成熟, 增强抗原提呈细胞的抗原提呈能力。

2 Th17 细胞与胸腔积液发生、发展的关系

Th17 细胞与胸膜疾病的进展密切相关,检测结核杆菌潜伏感染者及结核病患者外周血中 Th17 细胞的表达,对比健康人外周血中 Th17 细胞数,发现 Th17 细胞数升高的程度与疾病严重程度呈正比^[18]。检测恶性胸腔积液患者胸水中 Th17 细胞的表达情况,远期追踪患者的生存率发现,Th17 细胞的表达与肿瘤患者的生存率呈正比,提示 Th17 细胞浸润情况可能影响患者的预后^[19]。

2.1 Th17 细胞在胸腔积液中的表达 Th17 细胞与胸膜疾病的发生、发展密切相关,目前关于结核性及恶性胸腔积液中 Th17 细胞的表达研究较多。Ye 等^[20]研究表明,肺腺癌胸膜转移的恶性胸腔积液中 Th17 占 CD4⁺ T 细胞的比例(3.679 30±0.508 78)%显著高于在同源患者外周血中的比例(0.588 60±0.085 24)%, $P=0.000$,亦显著高于健康对照者外周血中的比例(0.832 00±0.216 13)%, $P=0.000$ 。而在恶性胸腔积液患者的外周血中 Th17 占 CD4⁺ T 细胞的比例与健康对照者中相比差异无统计学意义($P=0.212$)^[21];结核性胸腔积液患者血清中 Th17 细胞占血清中 CD4⁺ T 细胞的比例(3.46±1.2)%显著高于健康对照者外周血中的比例(0.51±0.45)%,结核性胸水中 Th17 细胞占 CD4⁺ T 细胞的比例(4.15±1.24)%高于非结核性胸水中的比例(2.48±0.80)%^[22],而且 Th17 增高的程度与临床分期相关。

2.2 胸腔积液微环境中的 Th17 细胞变化的可能机制 尽管胸腔积液很常见,但涉及其产生的炎症机制和免疫机制却鲜见报道。尤其不清楚炎症反应过程涉及哪些细胞和调节因子,以及固有的免疫活性细胞是否协同产生免疫反应。淋巴细胞和细胞因子在胸腔积液的发生和发病机制中可能起着重要作用。关于胸腔积液患者胸水中 Th17 细胞表达增高的机制,有以下几种可能:(1)Ye 等^[23]进一步研究表明,胸腔积液中 IL-16 浓度与 CD4⁺ T 细胞数呈正相关,IL-16 可以直接诱导 CD4⁺ T 细胞进入胸膜腔,作为 CD4⁺ T 细胞亚群之一的 Th17 细胞可能也是通过局部产生的 IL-16 所介导的趋化效应进入胸膜腔。(2)Ye 等^[23]研究表明,Th17 细胞高表达趋化因子受体 CCR4、CCR6 及 CCR2,且 Th17 细胞从外周血浸润到胸膜腔的过程未发生 CCRs 的表型改变。检测恶性胸腔积液患者胸水中的细胞因子表达发现胸水中几乎所有癌细胞及大部分巨噬细胞和 T 细胞均高表达 CCL20 及 CCL22,远远高于外周血中的水平。说明肺腺癌胸膜转移的恶性胸腔积液能直接趋化外周血中的 Th17 细胞浸润至胸膜腔,此趋化效应很可能通过 CCR4-CCL22 趋化轴和 CCR6-CCL20 趋化轴所介导;Liu^[24]在胸水中分别加入抗-CCL20 单克隆中和抗体(趋化系数:2.881 10±0.137 98, $P=0.007$)或抗-CCL22 单克隆中和抗体(趋化系数:2.403 80±1.392 04, $P=0.002$)后均可抑制对 Th17 细胞的趋化效应。(3)有关结核性胸腔积液中细胞因子的研究曾有报道 IFN- γ 与 Th17 细胞数呈负相关,在活动性肺结核患者中的研究表明 IFN- γ 可抑制 Th17 细胞在局部的聚集及扩散。由于 IFN- γ 是 Th1 细胞的特征性细胞因子,提示 Th1/Th17 细胞的分化平衡可能参与胸膜结核的发生、发展。其机制可能是 Th17 细胞数的下降与结核分枝杆菌感染后细菌产物刺激 CD4⁺ T 细胞表达 IL-6 下调 CD4⁺ T 细胞向 Th17 的分化有关^[25]。

2.3 Th17 细胞在胸腔积液发生、发展中的作用 Th17 细胞在宿主感染病原菌或遭受肿瘤细胞侵袭时可介导机体的防御反应,通过在胸腔局部微环境中对树突状细胞、细胞毒 T 细

胞、NK 细胞的募集而间接发挥抗肿瘤、抗炎作用。Martin-Orozco 等^[26]通过对患肺黑素瘤的 IL-17 表达缺陷小鼠中肿瘤细胞的生长情况,对比体现转导了 Th17 细胞的小鼠中细胞毒 T 细胞杀伤肿瘤细胞效应增强,直接体现出 Th17 细胞的抗肿瘤效应。

3 展 望

Th17 细胞是一种新的效应性 T 细胞亚群,它的发现是 21 世纪免疫学的重大突破性进展。Th17 细胞与胸膜疾病的发生、发展和持续密切相关,但其真正的作用机制尚未明确,如 Th17 细胞在胸腔积液局部微环境中究竟怎样变化,对疾病的诊断及预后如何仍待进一步研究。通过对局部微环境中 Th17 细胞分化调节的研究为胸膜疾病免疫学发病机制的研究提供帮助,可寻求以 Th17 细胞及相关细胞因子作为靶点的治疗以及新的生物制剂的研发开辟新途径。

参考文献:

- [1] Ngai P, Mc Cormick S, Small C, et al. Gamma interferon responses of CD4 and CD8 T-cell subsets are quantitatively different and independent of each other during pulmonary Mycobacterium bovis BCG infection[J]. *Infect Immun*, 2007, 75(5): 2244-2252.
- [2] Kom T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 485-517.
- [3] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-1141.
- [4] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin-17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1123-1132.
- [5] Rao DA, Eid RE, Qin L, et al. Interleukin(IL)-1 promotes allogeneic T cell intimal infiltration and IL-17 production in a model of human artery rejection [J]. *Exp Med*, 2008, 205(13): 3145-3158.
- [6] Emamaullee JA, Davis J, Merani S, et al. Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice [J]. *Diabetes*, 2009, 58(6): 1302-1311.
- [7] Chen X, Zhang M, Liao M, et al. Reduced Th17 response in patients with tuberculosis correlates with IL-6R expression on CD4⁺ T cells [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(7): 734-742.
- [8] Mai JT, Wang H, Yang XF. T Helper 17 cells interplay with CD4⁺CD25 high Foxp3⁺ Tregs in regulation of inflammations and autoimmune diseases [J]. *NIH-PA Author Manuscript*, 2011, 15: 986-1006.
- [9] Dong C. TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming [J]. *Immunol*, 2008, 8(5): 337-348.
- [10] Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory Th17 cells [J]. *Nature*, 2007, 448(7152): 484-487.
- [11] Maekawa Y, Kitamura A. Notch signaling drives IL-22 secretion in CD4⁺ T cells by stimulating the aryl hydro-

- carbon receptor[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(13):5943-5948.
- [12] Shaw MH, Kamada N, Kim YG, et al. Microbiota-induced IL-1 β , but not IL-6, is critical for the development of steady-state Th17 cells in the intestine[J]. J Exp Med, 2012, 209(2):251-258.
- [13] Monteleone G. Interleukin-21: a critical regulator of the balance between effector and regulatory T-cell responses[J]. Trends Immunol, 2008, 29(6):290-294.
- [14] Raza A, Yousaf W, Giannella R, et al. Th17 cells: interactions with predisposing factors in the immuno pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2012, 8(2):161-168.
- [15] Dulos J, Carven GJ, van Boxtel SJ, et al. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer[J]. J Immunother, 2012, 35(2):169-178.
- [16] O'Shea JJ. Signal transduction and Th17 cell differentiation[J]. Microbes Infect, 2009, 11(5):599-611.
- [17] Cowan J, Pandey S, Filion LG. Comparison of interferon- γ , interleukin (IL)-17- and IL-22-expressing CD4 T cells, IL-22-expressing granulocytes and proinflammatory cytokines during latent and active tuberculosis infection[J]. Clin Exp Immunol, 2012, 167(2):317-329.
- [18] Wang X, Zhang Y, Yang XO, et al. Transcription of il-17 and il-17f is controlled by conserved noncoding sequence[J]. Immunity, 2012, 36(1):23-31.
- [19] Wang T, Qian Q, Nie YZ, et al. Increased frequencies of T helper type 17 cells in tuberculous pleural effusion[J]. Tuberculosis(Edinb), 2011, 91(3):231-237.
- [20] Ye ZJ, Zhou Q, Shi HZ, et al. Generation and differentiation of IL-17-Producing CD4⁺ T cells in malignant pleural[J]. Immunol, 2010, 185(10):6348-6354.
- [21] Ye ZJ, Zhou Q, Shi HZ, et al. CD39⁺ regulatory T cells suppress generation and differentiation of Th17 cells in human malignant pleural effusion via a LAP-dependent mechanism[J]. Respir Res, 2011, 12(77):1-10.
- [22] 黄小琪, 陈松林, 林英辉, 等. Th17 细胞在结核性胸膜炎患者外周血及胸水中的表达以及诊断意义[J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6):1013-1014.
- [23] Ye ZJ, Zhou Q, Shi HZ, et al. Imbalance of Th17 cells and regulatory T cells in tuberculous pleural effusion[J]. Clinical and Vaccine Immunology, 2011, 18(10):1608-1615.
- [24] Liu GN. Epithelial neutrophil-activating peptide-78 recruits neutrophils into pleural effusion[J]. Eur Respir, 2009, 34(1):184-190.
- [25] Konermann A, Beyer M, Deschner J, et al. Human periodontal ligament cells facilitate leukocyte recruitment and are influenced in their immunomodulatory function by Th17 cytokine release [J]. Cell Immunol, 2012, 272(2):137-143.
- [26] Martin-Orozco NP, Muranski Y, Chung XO, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity[J]. Immunity, 2009, 31(5):787-798.

(收稿日期:2012-10-09 修回日期:2012-11-06)

· 综 述 ·

载脂蛋白 E 及其基因多态性在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛中的作用*

曾 春^{1,2}综述, 孙晓川²△ 审校

(1. 四川省遂宁市中心医院神经外科 629000; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

关键词: 载脂蛋白 E 类; 血管痉挛, 颅内; 基因多态性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)36-3892-03

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是中枢神经系统中最主要的载脂蛋白之一, 主要由星形胶质细胞合成分泌。越来越多的研究表明, ApoE 蛋白在神经系统的生长发育及损伤后的修复过程中发挥了重要作用。随着研究的逐渐深入, 人们发现 ApoE 基因多态性与神经系统变性疾病, 如阿尔兹海默病、血管性痴呆、脑血管疾病、水肿性损伤等多种疾病相关^[1-3]。本文就 ApoE 基因多态性在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 (cerebral vasospasm, CVS) 中的作用作一综述。

1 ApoE 基因多态性及 ApoE 蛋白的结构、功能

编码人类 ApoE 的基因位于 19 号染色体, 含有 4 个外显

子和 3 个内含子, 且具有 3 个等位基因, 这种基因多态性导致了人群中存在 3 种不同的 ApoE 蛋白异构体, 分别是 ApoE2、ApoE3、ApoE4。这 3 种蛋白异构体的区别在于 ApoE 蛋白一级结构的第 112 位和 158 位氨基酸残基的不同: ApoE2 在这两个位置均为 Cys, ApoE 均为 Arg, ApoE3 分别为 Cys 和 Arg。目前研究认为, 正是由于这两个氨基酸残基位点的不同, 导致了蛋白质结构域之间相互作用的差异, 从而导致其具有不同的生物学活性。

人源性 ApoE 由 299 个氨基酸构成, 其四级结构有两个结构域: 包含有 ApoE 受体结合区 (135~150 位氨基酸) 的 N 端