

· 综 述 ·

## Th17 应答在哮喘发病机制中作用的研究进展\*

赵 燕<sup>1</sup>,程晓明<sup>2</sup>,王长征<sup>2</sup>综述,王导新<sup>1△</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属第二医院呼吸内科,重庆 400010;2. 第三军医大学新桥医院呼吸内科,重庆 400037)

**关键词:**哮喘;T 淋巴细胞;白细胞介素类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.02.037

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)02-0216-03

支气管哮喘是一种 T 淋巴细胞相关的慢性呼吸系统非特异性炎症性疾病。自从 Mosmann 等<sup>[1]</sup>发现以分泌白细胞介素(interleukin, IL)-2、干扰素  $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )为特征的辅助性 T 淋巴细胞(helper T lymphocyte, Th)1 和以分泌 IL-4、IL-5、IL-13 为特征的 Th2 细胞以来, Th1/Th2 应答失衡一直被认为是经典的发病机制而应用于支气管哮喘的研究中。然而,仅用 Th2 应答增强并不能解释各种类型哮喘的临床特点,它不是哮喘发病的惟一因素。Th17 细胞是继 Th1、Th2 细胞之后发现的又一效应性 T 淋巴细胞,是体内 IL-17 的主要来源。Th17 免疫应答作为适应性免疫的一个分支,通过分泌一系列细胞因子募集中性粒细胞至抗原入侵部位而在固有免疫应答和适应性免疫应答中发挥重要作用, Th17 应答还具有清除 Th1/Th2 应答免疫无法处理的特定类型病原体的作用,而它在哮喘发病机制方面的作用仍不确切,本文拟对此做一综述,为哮喘的治疗开辟新的思路。

**1 Th17 细胞的生物学特点**

不同的 T 淋巴细胞亚群有相对特异的标志,这主要是由于它们分化时具有不同的转录调控因子。如 Th1 细胞的转录调控因子为 T-bet, Th2 细胞的转录调控因子为 GATA3, 调节性 T 淋巴细胞(regulatory T lymphocyte, Treg)的转录调控因子为 Foxp3, 而 Th17 细胞的分化则是通过维甲酸相关孤儿受体(retinoid acid receptor related orphan receptor, ROR)  $\gamma$  和 ROR $\alpha$  的共同作用来完成的<sup>[2]</sup>。有学者认为激活信号转导子和转录激活子 3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT-3)途径可上调 ROR $\gamma$  的表达,诱导静息型 T 细胞向 Th17 细胞方向偏移<sup>[3]</sup>。故现有研究多以 ROR $\gamma$  作为 Th17 细胞表达的标志, ROR $\gamma$  基因或蛋白水平高低常作为衡量 Th17 细胞增殖程度的指标。

Th17 细胞的完整分化需要 3 个步骤:诱导、扩增和稳定(维持)。分化的诱导需要转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$  和 IL-6 的共同参与。体内基因功能实验表明 TGF- $\beta$  是早期 T 淋巴细胞内源性调节因子; Fantini 等<sup>[4]</sup>发现 TGF- $\beta$  在体内可通过 Smad 7 通路调节 Foxp3 并增加其表达,使 Treg 增殖,但在加入 IL-6 以后,却观察到 Foxp3 表达下调, IL-17 水平增加; Veldhoen 等<sup>[5]</sup>也有类似结论,他们用含有树突状细胞、脂多糖和 Treg 的培养基培养幼稚 T 淋巴细胞,当在其中加入抗 TGF- $\beta$  抗体后,发现 Th17 细胞的分化受到明显抑制,而在其中加入 IL-23 P40 亚基的抗体后, Th17 细胞的分化并没有受到抑制,这表明在 Th17 细胞分化过程中发挥作用的是 TGF- $\beta$ , 而不是 IL-23, 同时,如果去除树突状细胞, Th17

细胞的分化也受到抑制。进一步研究发现,是树突状细胞分泌的 IL-6 与 TGF- $\beta$  发挥了协同作用,从而促进 Th17 细胞的分化。接着,新分化的 Th17 细胞分泌 IL-21, IL-21 进而促进 Th17 细胞的扩增。最后, Th17 细胞特征的稳定和维持是通过 IL-23 来实现。Parham 等<sup>[6]</sup>认为静息型 T 淋巴细胞中没有 IL-23 受体表达,表明 IL-23 对 Th17 细胞的偏移不起作用。但在之后的增殖和数量维持上, IL-23 不可或缺,缺失 IL-23 可致 IL-17 产量降低, IL-17 受体表达同时也将下调<sup>[7]</sup>。

IL-17 是 Th17 细胞分泌的标志性细胞因子。其家族包括 A~F 6 个成员。通常所说的 IL-17 指的是 IL-17A。IL-17A 首次成功克隆于 1993 年,它与细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen, CTLA)8 作用而发挥效应。人类 IL-17 基因定位于 2 号染色体短臂 3 区 1 带(2q31),鼠源基因与人类有 63% 的氨基酸同源序列。6 个成员中, IL-17A 与 IL-17F 同源性最高,可能为异二聚体,而与 IL-17E(又称 IL-25)的同源性最低<sup>[8]</sup>。

**2 哮喘患者体内 Th17 应答的研究**

Douwes 等<sup>[9]</sup>发现,大约 50% 的哮喘患者没有 Th2 应答的特征,肺组织嗜酸性粒细胞浸润不明显,甚至没有检出嗜酸性粒细胞,尤其是重症哮喘患者和对激素治疗抵抗的患者,气道炎症是以中性粒细胞浸润为主<sup>[10]</sup>。在哮喘突然发作致死的患者中,肺组织病理检查也以中性粒细胞炎症为主,少有嗜酸性粒细胞浸润。在哮喘持续状态,患者的肺组织中中性粒细胞数也远远高于正常值。这提示中性粒细胞型哮喘是不同于经典 Th2 细胞介导的嗜酸性哮喘的另一种哮喘表型<sup>[11-12]</sup>。黎明新等<sup>[13]</sup>研究发现哮喘患者血清 IL-17 浓度较健康人高;施宇衡等<sup>[14]</sup>发现,在中、重度过敏性哮喘患者血液中, Th17 细胞及其分泌的主要细胞因子 IL-17 均明显增高。吴素玲等<sup>[15]</sup>认为在儿童哮喘的急性发作期和缓解期,血清 IL-17 浓度均升高,其升高水平与病情的严重程度有关。

IL-17 在哮喘中的作用是近几年的研究热点。Bullens 等<sup>[16]</sup>对健康人和哮喘患者的痰液进行检测,分析其中细胞因子含量后发现:与健康人比较,哮喘患者痰液中 IL-17、IL-8 和 CD3 mRNA 的表达显著增高,而且 IL-17 mRNA 的表达量与 CD3、IL-8 mRNA 的表达量及中性粒细胞计数呈正相关,这表明由 Th17 细胞分泌的 IL-17 可能诱导人类支气管上皮细胞、成纤维细胞和呼吸道平滑肌细胞分泌 IL-8,从而引起中性粒细胞进入呼吸道,导致炎症反应。而且, IL-17A 和 IL-17F 水平与疾病严重程度成正比,揭示二者在重症哮喘的发病机制中,可能具有不可替代的作用。IL-17A 增高的水平也和经乙酰胆

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(2010A246)。 作者简介:赵燕(1987~),硕士研究生,主要从事哮喘发病机制、呼吸危重症与呼吸支持技术的研究。  $\Delta$  通讯作者, Tel:13983680899; E-mail:wangdaoxin1@163.com。

碱诱导的哮喘气道高反应性 (airway hyperresponsiveness, AHR) 相关。这些资料揭示 IL-17A 是介导中性粒细胞性哮喘的重要因子。IL-17F 基因上一个导致功能丧失的突变可增加哮喘发病的风险,提示 IL-17F 也在哮喘的发病中起重要作用<sup>[17]</sup>。但细胞中 IL-17 的来源并不确切,最近一项研究认为哮喘患者组织中的 Th17 细胞是其主要分泌源。有趣的是,有学者提出应该把 T 淋巴细胞分泌的 IL-17 界定于非过敏性哮喘,而不是过敏性哮喘中<sup>[18]</sup>。

许多学者提出,IL-17 主要是在以中性粒细胞浸润为主的重症哮喘和激素抵抗型哮喘中起作用。Fossiez 等<sup>[19]</sup>在 1996 年提出,IL-17 可以调节中性粒细胞的增殖、成熟和趋化。Laan 等<sup>[20]</sup>研究发现 IL-17F 不直接作用于中性粒细胞,而是通过诱导其相应 CXC 趋化因子配体 (CXC chemokine ligand, CXCL)1 和 CXCL5 的分泌发挥其募集作用。最新的研究指出, Th17 细胞分泌的 IL-17 可通过直接诱导 IL-8 的产生或者间接诱导粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 和 CXCL8 来募集和活化中性粒细胞<sup>[21]</sup>。但也有学者认为,IL-17 与气道阻力和肺功能降低有关,而与气道炎症无关<sup>[22]</sup>。

### 3 哮喘动物模型中 Th17 应答的研究

虽然 IL-17 在哮喘发病机制中所起的作用已被广泛认同,但对它在卵清蛋白致敏的鼠哮喘模型中的作用却不清楚。为更好地研究哮喘的发病机制,哮喘动物模型的建立尤为重要,常用建模方法:先腹腔注射以氢氧化铝为佐剂的卵清蛋白混悬液致敏大鼠,再以卵清蛋白气雾激发。致敏大鼠肺组织匀浆中 IL-17A、IL-17F mRNA 和蛋白水平升高。如果在卵清蛋白激发前中和 IL-17A,可使气道嗜酸性粒细胞的浸润加重,相应的 Th2 型细胞因子分泌增加,而中性粒细胞和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)9 的水平则降低。敲除 IL-17R 后,卵清蛋白所致的大鼠气道嗜酸性粒细胞浸润、血清 IgE 水平和 Th2 型细胞因子水平都有所下降<sup>[23]</sup>。相反,一些研究显示 IL-17 与 IL-4、IL-13 具有协同作用而加强 Th2 型细胞因子和嗜酸性粒细胞活化 CC 趋化因子配体 (CC chemokine ligand, CCL)11 的表达。而且,过氧化物酶体增殖物活化受体 (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) $\gamma$  可通过下调 IL-17 而抑制 Th2 细胞介导的气道反应<sup>[24]</sup>。卵清蛋白致敏或者激发时间的不同导致 IL-17 活化或中和,这可能是上述研究结果发生矛盾的原因。

有学者通过其他气道过敏性疾病的动物模型研究 IL-17 途径。分别敲除 IL-17A 和 IL-17F 的小鼠在钥孔虫咸血蓝蛋白 (keyhole limpet hemocyanin, KLH) 致敏和激发的情况下呈现出不同的表型。敲除 IL-17A 可抑制气道嗜酸性粒细胞浸润,而敲除 IL-17F 则起增强作用,且能减少中性粒细胞数量。由此看出,IL-17A 和 IL-17F 在过敏性哮喘中发挥不同的作用。遗憾的是,此研究没有检测二者对 AHR 的影响<sup>[25]</sup>。

### 4 结 语

中性粒细胞及其分泌的细胞因子、蛋白酶等产物参与了重症哮喘和激素抵抗型哮喘的发病。而通过 IL-6、TGF- $\beta$  启动的 Th17 型免疫应答又具有较强的促中性粒细胞性炎症的作用。但人们对 Th17 细胞主要产物 IL-17A 和 IL-17F 的具体功能仍持不同意见, Th17/IL-17 轴如何调控中性粒细胞及其产物对气道及肺部的作用还需要进一步研究。

### 参考文献:

[1] Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells; different

patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties [J]. *Annu Rev Immunol*, 1989, 7: 145-173.

- [2] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma [J]. *Immunity*, 2008, 28(1): 29-39.
- [3] Chaudhry A, Rudra D, Treuting P, et al. CD4<sup>+</sup> regulatory T cells control TH17 responses in a Stat3-dependent manner [J]. *Science*, 2009, 326(5955): 986-991.
- [4] Fantini MC, Becker C, Monteleone G, et al. Cutting edge: TGF-beta induces a regulatory phenotype in CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7 [J]. *J Immunol*, 2004, 172(9): 5149-5153.
- [5] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells [J]. *Immunity*, 2006, 24(2): 179-189.
- [6] Parham C, Chirica M, Timans J, et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R [J]. *J Immunol*, 2002, 168(11): 5699-5708.
- [7] McGeachy MJ, Cua DJ. The Link between IL-23 and Th17 cell-mediated immune pathologies [J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(6): 372-376.
- [8] Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, et al. CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene [J]. *J Immunol*, 1993, 150(12): 5445-5456.
- [9] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma; importance and possible mechanisms [J]. *Thorax*, 2002, 57(7): 643-648.
- [10] Green RH, Brightling CE, Woltmann G, et al. Analysis of induced sputum in adults with asthma; identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids [J]. *Thorax*, 2002, 57(10): 875-879.
- [11] Gibson PG, Simpson JL, Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma; evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8 [J]. *Chest*, 2001, 119(5): 1329-1336.
- [12] Tsokos M, Paulsen F. Expression of pulmonary lactoferrin in sudden-onset and slow-onset asthma with fatal outcome [J]. *Virchows Arch*, 2002, 441(5): 494-499.
- [13] 黎明新, 吕昌龙. 哮喘患者血清 IL-17、IL-25 的水平分析 [J]. *中国医药导报*, 2008, 5(22): 30-31.
- [14] 施宇衡, 时国朝, 万欢英, 等. 过敏性哮喘患者外周血 Th17 细胞及 IL-17 水平的变化 [J]. *诊断学理论与实践*, 2010, 9(5): 473-476.
- [15] 吴素玲, 储卫红, 彭韶. 支气管哮喘患儿血清白细胞介素 IL-17 水平变化的意义 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2010, 25(18): 1445-1446.
- [16] Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients; linking T cell driven inflammation and granulocytic influx [J]. *Respir Res*, 2006,

7;135.

- [17] Kawaguchi M, Kokubu F, Fujita J, et al. Role of interleukin-17F in asthma [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2009, 8(5):383-389.
- [18] Hashimoto T, Akiyama K, Kobayashi N, et al. Comparison of IL-17 production by helper T cells among atopic and nonatopic asthmatics and control subjects [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, 137 Suppl 1;S51-54.
- [19] Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines [J]. *J Exp Med*, 1996, 183(6):2593-2603.
- [20] Laan M, Cui ZH, Hoshino H, et al. Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways [J]. *J Immunol*, 1999, 162(4):2347-2352.
- [21] Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis [J]. *Allergy*, 2011, 66(8):989-

998.

- [22] Doe C, Bafadhel M, Siddiqui S, et al. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD [J]. *Chest*, 2010, 138(5):1140-1147.
- [23] Hellings PW, Kasran A, Liu Z, et al. Interleukin-17 orchestrates the granulocyte influx into airways after allergen inhalation in a mouse model of allergic asthma [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 28(1):42-50.
- [24] Park SJ, Lee KS, Kim SR, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist down-regulates IL-17 expression in a murine model of allergic airway inflammation [J]. *J Immunol*, 2009, 183(5):3259-3267.
- [25] Yang XO, Chang SH, Park H, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F [J]. *J Exp Med*, 2008, 205(5):1063-1075.

(收稿日期:2012-07-31 修回日期:2012-11-06)

· 综 述 ·

## 外科治疗颅外段颈动脉狭窄的术前评估\*

史伟浩, 谭晋韵 综述; 余 波<sup>△</sup> 审校

(复旦大学附属华山医院外科, 上海 200040)

**关键词:** 颈动脉狭窄; 外科手术; 危险性评估; 脑卒中

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.02.038

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)02-0218-03

颈动脉内膜切除术和颈动脉球囊扩张和支架置入术(carotid angioplasty and stenting, CAS)已成为目前治疗重度颈动脉硬化狭窄预防脑卒中的有效方法<sup>[1]</sup>。重视术前评估, 严格把握外科干预指征, 针对不同患者采用个体化治疗方案, 是提高疗效的关键。外科术前评估的目的和内容主要包括: (1) 临床评估神经系统, 以判断患者是否需要外科手术; (2) 评估手术风险, 以判断患者是否能耐受外科手术; (3) 评估手术方式, 以决定如何进行外科手术。

### 1 神经系统的临床评估

一项完整的神经系统评估应包括: (1) 通过仔细的病史询问来判断患者的缺血症状是否因颈动脉狭窄引起。颈动脉狭窄引起的症状通常有典型的暂时性单眼失明和大脑半球的缺血。症状包括单侧肢体的运动乏力、感觉丧失、语言功能障碍、视野障碍。椎基底动脉缺血症状包括脑干的症状(发音困难、复视、吞咽困难等), 小脑的症状(肢体或步态共济失调)以及伴随的运动、感觉和视力丧失; 可以是单侧, 也可以是双侧的。(2) 心血管检查要注意颈部颈动脉血管杂音的听诊。(3) 进行眼底检查以判断有无视网膜动脉栓塞。(4) 进行局部神经病学检查, 为出现的神经系统症状作出相应的缺血区域定位。

临床上一旦发现患者出现神经系统症状, 且定位在颈动脉系统, 则必须通过一系列脑、颈动脉的影像学检查来判断该患者颈动脉狭窄程度和斑块的稳定性, 以及出现的症状与颈动脉狭窄的关系。因为颈动脉狭窄程度与卒中中发生率直接相关。

据报道, 颈动脉狭窄 0%~<30%, 患者 2 年同侧脑卒中的发生率约为 1.3%; 狭窄 70%~<80%, 2 年同侧脑卒中的发生率约为 20.0%; 狭窄 90%~<100%, 2 年同侧脑卒中的发生率约为 35.0%; 无症状狭窄患者, 2 年同侧脑卒中的发生率约为 2.0%; 60 岁以上, 狭窄在 70%~<90% 的无症状狭窄患者, 3 年同侧脑卒中的发生率约为 5.7%<sup>[2]</sup>。

目前临床上常用的颈动脉狭窄影像学评估有彩色多普勒超声、计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)、磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)和数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)<sup>[3]</sup>。

**1.1 彩色多普勒超声评价** 彩色多普勒超声可以辨别斑块形态, 包括扁平斑、软斑、硬斑、斑块内出血以及表面是否有溃疡形成等。狭窄程度可以通过面积法及流速法来进行评估。

**1.2 CTA 评价** CTA 评价颈动脉狭窄具有无创、X 线剂量小、检查快速而方便及无并发症的优点, 通过三维立体图像可以从不同方向、不同角度观察颈动脉情况。目前 CT 还可以达到模拟内窥镜效果<sup>[4]</sup>, CTA 对血管壁的钙化敏感。但碘过敏患者禁用。

**1.3 MRA 评价** MRA 能清晰地显示颈动脉及其分支的三维形态和结构、血栓斑块、有无夹层动脉瘤及颅内动脉的情况。但对钙化不敏感, 检查时间相对较长, 伪影较多, 存在对病变高估或低估的情况。

\* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81070257)。 作者简介: 史伟浩(1974~), 硕士, 主治医师, 主要从事血管外科的临床工作。

△ 通讯作者, Tel: 13901856435; E-mail: yubo120@hotmail.com。