

- [3] Alzheimer's Association. 2009 Alzheimer's Disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2009, 5(3):234-270.
- [4] 谭纪萍, 张晓红, 王鲁宁. 阿尔茨海默病的流行病学研究概况[J]. *中华预防医学杂志*, 2005, 39(2):146-148.
- [5] Paul Attea, Harry Johns. Confronting Alzheimer's Disease and Other Dementias[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2010, 58(8):1587-1590.
- [6] Parker D, Mills S, Abbey J. Effectiveness of interventions that assist caregivers to support people with dementia living in the community; a systematic review[J]. *Int J Evid Based Healthc*, 2008, 6(2):137-172.
- [7] Thies W, Bleiler L. 2011 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(2):208-244.
- [8] Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler-Graham K, et al. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2007, 14(3):186-191.
- [9] Kiencke P, Rychlik R, Grimm C, et al. Cost of illness in Alzheimer's disease [J]. *Med Klin (Munich)*, 2010, 105(5):327-333.
- [10] Voisin T, Sourdet S, Cantet C, et al. Descriptive analysis of hospitalizations of patients with Alzheimer's disease: a two-year prospective study of 686 patients from the REAL-FR study[J]. *J Nutr Health Aging*, 2009, 13(10):890-892.
- [11] 臧爽, 刘丽娟, 杨凡. 阿尔茨海默病患者护理者负担与应对方式的相关研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2011, 20(6):519-521.
- [12] 任汝静, 陈生弟. 阿尔茨海默病的治疗现状和展望[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5(3):147-151.
- [13] 王鲁宁. 老年痴呆是老龄社会中不容忽视的疾病[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2009, 11(12):937-938.
- [14] Barten DM, Albright CF. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2008, 37(2):171-186.
- [15] Khairallah MI, Kassem LA. Alzheimer's disease: current status of etiopathogenesis and therapeutic strategies[J]. *Pak J Biol Sci*, 2011, 14(4):257-272.
- [16] Do Carmo Carreiras M, Marco-Contelles J. The multifactorial nature of Alzheimer's disease and related therapeutic strategies[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(25):2765-2776.
- [17] Pleckaityte M. Alzheimer's disease: a molecular mechanism, new hypotheses, and therapeutic strategies[J]. *Medicina*, 2010, 46(1):70-76.
- [18] Haas C. Strategies, development, and pitfalls of therapeutic options for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 28(2):241-281.
- [19] Hausen A, Rieder K, Herms I. Exposing occupational stress [J]. *Pflege Z*, 2012, 65(5):294-297.
- [20] Pastor DK, Vogel B. Supporting community caregiving for a spouse with dementia: research with implications for practice[J]. *Home Healthc Nurse*, 2011, 29(7):443-50.
- [21] Meyer G, Kopke S, Balzer K. The best nursing science article of 2011[J]. *Pflege Z*, 2012, 65(4):193.
- [22] Walsh SM, Lamet AR, Lindgren CL, et al. Art in Alzheimer's care: promoting well-being in people with late-stage Alzheimer's disease[J]. *Rehabil Nurs*, 2011, 36(2):66-72.
- [23] 黄樱, 邹琴妮, 黄坚. 阿尔茨海默病患者的生活质量及其影响因素研究[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(29):3325-3327.
- [24] 蒋月红, 濮正平. 综合护理对阿尔茨海默病预后影响的研究[J]. *安徽医学*, 2012, 33(3):357-358.
- [25] Kopke S, Irmer G. Nursing oasis for persons with severe dementia. Cared for in the community[J]. *Pflege Z*, 2012, 65(3):142-146.
- [26] 马丽娟, 李小洁, 赵艳霞. 老年阿尔茨海默病患者的护理[J]. *解放军护理杂志*, 2010, 27(4):285-286.
- [27] Thomas SP. Reducing the risk for Alzheimer's[J]. *Issues Ment Health Nurs*, 2012, 33(2):65-70.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-04-21)

• 综 述 •

## Th17 细胞与再生障碍性贫血关系的研究进展\*

魏秋蓉 综述, 石庆之<sup>△</sup> 审校

(南昌大学第二附属医院血液内科, 南昌 330006)

关键词: 白细胞介素 17; 再生障碍性贫血; Th17 细胞; Treg 细胞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.19.044

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)19-2289-03

再生障碍性贫血是一种以免疫介导的造血受抑导致全血细胞减少及骨髓增生低下为特征的血液系统疾病<sup>[1]</sup>。近年来由于免疫抑制疗法的广泛应用, 再生障碍性贫血的预后得到明显改善, 但仍有部分患者需靠药物及输血等维持, 给患者及其

家庭带来沉重的经济负担; 有些患者甚至出现心理障碍如紧张、焦虑、忧郁、恐惧等, 严重影响患者的生存质量。因此, 再生障碍性贫血一直是血液学领域中重点研究的疾病之一。大量的研究工作发现 Treg 细胞(regulatory T cells)在再生障碍

性贫血中是被抑制的<sup>[2]</sup>,很多研究均证实 Th17 与 Treg 细胞在自身免疫性疾病中呈相互对立的状态<sup>[3-4]</sup>。有相关研究证实由 Th17 细胞产生的 IL-17 在再生障碍性贫血患者的骨髓及外周血中均增高<sup>[5-6]</sup>。因此有理由认为 Th17 细胞可能与再生障碍性贫血的发生、发展有关,本文就将目前 Th17 细胞与再生障碍性贫血关系的研究进展做一简要综述。

### 1 Th17 细胞的分化机制

1986 年, Mosmann 等<sup>[7]</sup>首先开创性地提出 CD4<sup>+</sup> T 细胞发挥着免疫保护的核心作用,故而 CD4<sup>+</sup> T 细胞又被称为 Th 细胞。2005 年 Harrington 等<sup>[8]</sup>首次提出了 Th17 细胞的概念,因发现其是一类主要分泌 IL-17 的 Th 细胞而得名。Th17 细胞是 Th 细胞 4 种亚群之一,主要在介导炎症反应,特别是在细胞外的病原体感染及肿瘤、移植排斥反应、自身免疫组织损伤等疾病发生、发展过程中发挥重要作用。大量研究<sup>[9-10]</sup>证明转录因子是某些细胞发育和功能作用的关键因子,视黄醇类核内受体 ROR $\gamma$ t 则是 Th17 型细胞的关键转录激活因子。体内初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞在 TGF- $\beta$  因子的诱导及 IL-6 的协同作用下,通过激活信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activators of transcription 3, STAT3)以诱导 ROR $\gamma$ t 的表达,从而促进未致敏 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th17 细胞的分化,同时抑制了以 Foxp3+mRNA 表达为特征的 Treg 细胞分化<sup>[11]</sup>。

### 2 Th17 细胞的生物学特性

Th17 细胞作为 CD4<sup>+</sup> 效应性 T 细胞的新亚型,特异性产生细胞因子 IL-17,通过 IL-17 发挥致炎作用。首次报道的 CD4<sup>+</sup> 效应性 T 细胞产生 IL-17 是来自于 Infante-Duarte 等<sup>[12]</sup>的一项研究:试管内转基因 T 细胞在螺旋体裂解物的作用下介导 IL-17 的产生。IL-17 家族包括 6 个配体和 5 个受体,其主要形式 IL-17A 是由 Th17 细胞分泌<sup>[13]</sup>。IL-17A 诱导产生多种炎症细胞因子,如 IL-6 和趋化因子,在诱导炎症反应中起重要作用。

目前认为,IL-17 主要通过两条途径发挥其生物学作用,即 NF- $\kappa$ B-DNA 途径和有丝分裂原激活激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)途径,诱导炎症细胞因子 IL-6、急性反应蛋白、粒-巨细胞刺激因子(G-CSF)和前列腺素 E2 等表达,通过联系体内适应免疫系统和固有免疫系统,在介导免疫相关性疾病的发生、发展过程中发挥重要作用。近年来在类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮和哮喘等多种自身免疫性疾病患者的血清和组织中检测到了高水平的 IL-17<sup>[14]</sup>。郭宁红等<sup>[15]</sup>研究认为特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)患者存在 Treg 细胞/Th17 细胞比例平衡失调,其可能在 ITP 免疫发病机制中起一定作用,推测 ITP 患者体内虽然 Th17 细胞数量没有明显增加,但可能存在分化或发育方面的异常。Hoyer 等<sup>[16]</sup>研究发现下调 Th17 细胞因子 IL-17 的表达,不能延缓早期急性自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia, AIHA)的发生,但晚期发生炎症性肠病概率大大降低,从而推测 Th17 细胞可能与晚期炎症反应相关。凡治国等<sup>[17]</sup>研究 F 发现急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)初诊组和治疗后缓解组 IL-17 水平、Th17 细胞比例及 IL-17 mRNA 的表达水平均明显低于健康对照组,AML 缓解组 Th17 细胞比例、IL-17 及 IL-17 mRNA 的表达水平均高于 AML 初诊组,因此有理由相信 IL-17 与 AML 发病相关。

### 3 Th17 细胞与再生障碍性贫血

Th17 细胞免疫应答已被证实自身免疫失衡性疾病的发

病机制中起重要作用,但是其与再生障碍性贫血疾病发生、发展间的关系至今仍不完全清楚及明确。为了解 Th17 细胞及其分泌的 IL-17 的功能、机制、相关的细胞因子的网络关系,以及它们在再生障碍性贫血中所起的作用,很多此类研究均已开展。20 世纪 80 年代首例观察性实验研究提出了一种疾病模式:由活化的细胞毒 T 细胞刺激产生的过量的骨髓抑制因子导致了免疫介导的造血破坏。在此后的许多研究中这一理论得到证实并进一步发展。

2006 年 Solomon 等<sup>[18]</sup>证实:连接于 IFN $\gamma$  基因的 T- $\beta$  转录因子上调 AA 患者的 T 细胞,从而导致过多的相关基因表达和骨髓抑制因子的产生。Gu 等<sup>[4]</sup>发现与健康对照组相比 AA 患者骨髓和外周血单个核细胞 IL-17 mRNA 表达上调,血浆中 IL-17、IL-6、IL-8 等细胞因子均高表达,从而提示上调的 IL-17、IL-8 等因子可能在再生障碍性贫血疾病发展过程中起重要作用。Kordasti 等<sup>[19]</sup>用流式细胞技术检测发现再生障碍性贫血患者中 Th1 细胞的绝对值明显高于健康对照组,而 Th17 细胞的数量与健康对照组无明显差异,但对 Th17 细胞分化和发育方面是否存在异常未作补充说明。

Peffault 等<sup>[6]</sup>检测了再生障碍性贫血患者及健康患者骨髓及外周血 IL-17 的表达,结果发现再生障碍性贫血患者骨髓及外周血 IL-17+ T 细胞数量及绝对值均较健康对照组增高,治疗后完全缓解的患者较新诊断组的 Th17 细胞水平降低,且完全缓解患者的 Treg 细胞与 Th17 细胞成反比关系。在骨髓衰竭小鼠模型实验中观察到在实验第 10 天而不是第 16 天,用抗 IL-17 抗体早期治疗骨髓衰竭小鼠,可明显减少小鼠骨髓衰竭的严重程度,因而他们认为 Th17 细胞免疫反应在骨髓衰竭早期可能有助于 Th1 细胞的招募,其可能对骨髓中促炎因子的环境形成有重要作用。对这种实验小鼠给予 IL-17 抗体早期治疗,将明显减少小鼠骨髓出血区域及改善小鼠骨髓结构,这个结果暗示 Th17 细胞的产生与 AA 的发病有关,而且有可能在炎症反应过程中 Th17 细胞比 Th1 细胞更快的产生,Th17 细胞参与急性炎症反应的初始阶段,而 Th1 细胞可能作用于组织损伤的中后期乃至整个过程。Peffault 等<sup>[6]</sup>的实验结果与 Kappel 等<sup>[20]</sup>的 IL-17 相关的移植物抗宿主病研究结果是相似的,而且与其他关于 IL-17 和 Th1 细胞的招募研究是一致的<sup>[21-22]</sup>。因此他们认为再生障碍性贫血患者在骨髓衰竭过程中除了 Treg 细胞的缺失,同时还伴随着 Th1/Th17 细胞的免疫应答,针对 IL-17 的抗体治疗策略可能成为再生障碍性贫血治疗的新方向。

2012 年 Shahram 等<sup>[23]</sup>检测 63 例 AA 患者外周血 Th17 细胞的数量,结果发现 Th17 细胞仅在重型及极重型再生障碍性贫血患者中高表达,这一结果虽与 Peffault 等<sup>[6]</sup>的研究结果不一致,但仍提示 Th17 细胞可能与 AA 发病严重程度有关。

Peffault 等<sup>[6]</sup>也观察到 AA 患者中 Treg 细胞与 Th17 细胞成反比关系,这与 2007 年 Chen 等<sup>[24]</sup>通过小鼠模型实验证实同基因或者异基因 Treg 细胞回输 AA 鼠体内均可改善小鼠骨髓衰竭状态,从而说明效应 T 细胞/Treg 细胞失衡在 AA 发病中起关键作用是相符的。但最近的研究<sup>[25-26]</sup>显示 Treg 细胞种群不是惟一的,人类 Treg 细胞不同的亚种群证实有功能的异质性,其比例和功能在不同的自身免疫紊乱中是变化着的,故小鼠尾静脉 Treg 细胞回输试验是否能用于人类 AA 疾病发病机制的研究尚待斟酌。

### 4 结 语

如何提高再生障碍性贫血的疗效一直是临床血液工作者

关注的问题之一,而 Th17 细胞免疫应答与再生障碍性贫血的关系近几年一直被大家所关注,很多研究均认为 Th17 细胞免疫应答在再生障碍性贫血中起重要作用,但是尚缺乏足够的证据证实 Th17 细胞免疫应答究竟如何在再生障碍性贫血的发病过程中起作用。基于以上研究进展,目前仍有几个亟待解决的问题:(1)Th17 细胞免疫应答、Th1 细胞免疫应答及 Treg 细胞免疫应答在再生障碍性贫血中是否同时发挥作用,或者是其中之一起主导作用;(2)尽管抗 IL-17 抗体靶向治疗自身免疫疾病已进入临床试验阶段,但目前仅 Peffault 等通过老鼠模型证实 IL-17 在骨髓衰竭早期阶段起重要作用,用 IL-17 抗体早期治疗这种老鼠可以明显减少老鼠骨髓出血区域及改善老鼠骨髓结构,仍需大量实验研究证实抗 IL-17 抗体靶向治疗用于 AA 患者的可信度。基础及临床血液工作者对再生障碍性贫血的研究工作仍任重道远,但 Th17 细胞与 AA 发病的关系也许可以为之提供很好的研究思路。

#### 参考文献:

- [1] Plataniotis LC. Abnormalities in Th17 T cells in aplastic anemia[J]. *Blood*, 2010, 116(20):4039-4040.
- [2] Solomou EE, Rezvani K, Mielke S, et al. Deficient CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> T regulatory cells in acquired aplastic anemia[J]. *Blood*, 2007, 110(5):1603-1606.
- [3] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cell[J]. *Nature*, 2006, 441: 235-238.
- [4] Awasthi A, Murugaiyan G, Kuchroo VK, et al. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells[J]. *Clin Immunol*, 2008, 28(6):660-667.
- [5] Gu Y, Hu X, Liu C, et al. Interleukin (IL)-17 promotes macrophages to produce IL-8, IL-6 and tumour necrosis factor-alpha in aplastic anaemia[J]. *Br J Haematol*, 2008, 142(1):109-114.
- [6] Peffault de Latour R, Visconte V. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia [J]. *Blood*, 2010, 116(20):4175-4184.
- [7] 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[J]. *Immunol*, 1986, 136:2348-2357.
- [8] Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT, et al. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire; the Th17 lineage [J]. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(3):349-356.
- [9] Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment [J]. *Cell*, 2000, 100:655-659.
- [10] Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell Development and the forkheadfamily transcription factor Foxp3 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(4):331-337.
- [11] Sharon M wahl. Transforming growth factor-β: innately bipolar [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2007, 19:55-62.
- [12] Infante-Duarte C, Horton HF, Byrne MC, et al. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells [J]. *The Journal of Immunology*, 2000, 165(11):6107-6115.
- [13] Moseley TA, Handenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(2):155-174.
- [14] Afzali, G Lombardi, RI Lechle, et al. The role of T helper 17(Th17) and regulatory T cells(Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease [J]. *Clinical & Experimental Immunology*, 2007, 148(1):32-46.
- [15] 郭宁红, 石庆之, 华建媛, 等. 调节性 T 细胞和 Th17 细胞比值的变化与特发性血小板减少性紫癜发病关系的研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(9):610-612.
- [16] Hoyer KK, Kuswanto WF, Gallo E, et al. Distinct roles of helper T-cell subsets in a systemic autoimmune disease [J]*Blood*, 2009, 113(2):389.
- [17] 凡治国, 张连生, 柴晔, 等. Th17 细胞水平的变化与急性髓系白血病发病关系的探讨 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(9):617-620.
- [18] Solomou EE, Keyvanfar, Young NS, et al. T-bet, a Th1 transcription factor, is up-regulated in T cells from patients with aplastic anemia [J]. *Blood*, 2006, 107(10):3983-3991.
- [19] Kordasti SY, Alkhan SM, Lim Z, et al. Contrasting roles of Th1 and Th17 in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2009, 114(22):1090.
- [20] Kappel LW, Goldberg GL, King CG, et al. IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease. *Blood* [J]. 2009, 113(4):945-952.
- [21] Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4 T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(4):369-377.
- [22] Yang XO, Chang SH, Park H, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17 [J]. *Exp Med*, 2008, 205(5):1063-1075.
- [23] Shahram K, Judith M, Sufyan Al-K, et al. Functional characterization of CD4 T cells in aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 119(4):2033-2043.
- [24] Chen J, Ellison FM, Eckhaus MA, et al. Minor antigen h60-mediated aplastic anemia is ameliorated by immunosuppression and the infusion of regulatory T cells [J]. *Immunol*, 2007, 178(7):4159-4168.
- [25] Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4 T cells expressing the FoxP3 transcription factor [J]. *Immunity*, 2009, 30(6):899-911.
- [26] Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(12):849-859.