

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.024

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240304.1854.026\(2024-03-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240304.1854.026(2024-03-07))

## 肿瘤坏死因子受体 2 在银屑病中的研究进展\*

莫念<sup>1</sup>,张雅婷<sup>1</sup>,张骏鸿<sup>1,2</sup>,汪晴<sup>1</sup>,周攀宇<sup>1</sup>,韩凌<sup>1,2,3,4</sup>,卢传坚<sup>1,2,3,4△</sup>

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广州 510006; 2. 省部共建中医湿证国家重点实验室, 广州 510145; 3. 粤港澳中医药与免疫疾病研究联合实验室, 广州 510006; 4. 广东省中医院皮肤科, 广州 510120)

**[摘要]** 银屑病主要是由免疫介导、遗传与环境共同作用的难治性疾病。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )相关生物制剂为银屑病治疗带来里程碑式进步,然而,抗 TNF- $\alpha$  疗法存在不良答应,其局限性可能与 TNF- $\alpha$  不同受体激活后发挥的生物学功能不同有关。肿瘤坏死因子受体 2(TNFR2)是 TNF- $\alpha$  的关键受体之一,在与 TNF- $\alpha$  结合后,可激活核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、转录激活子 3(STAT3)等多个信号通路,参与炎症、表皮稳态、细胞凋亡、细胞增殖、细胞自噬等生物学过程的调控,提示 TNFR2 与银屑病的发生、发展关系密切。既往研究往往忽视 TNFR2 在抗 TNF- $\alpha$  疗法中的作用,因此,该文综述了 TNFR2 的结构、信号转导通路、在疾病中的研究进展及其与银屑病的关系,为探索银屑病的发病机制和治疗提供新的参考。

**[关键词]** 银屑病;肿瘤坏死因子;肿瘤坏死因子受体 2;银屑病治疗;综述

**[中图分类号]** R758.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2370-06

## Research progress on tumor necrosis factor receptor 2 in psoriasis\*

MO Nian<sup>1</sup>, ZHANG Yating<sup>1</sup>, ZHANG Junhong<sup>1,2</sup>, WANG Qing<sup>1</sup>,  
ZHOU Panyu<sup>1</sup>, HAN Ling<sup>1,2,3,4</sup>, LU Chuanjian<sup>1,2,3,4△</sup>

(1. Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510006, China; 2. State Key Laboratory of Moisture Syndrome of TCM, Guangzhou, Guangdong 510145, China; 3. Guangdong-Hong Kong-Macao Joint Laboratory of TCM and Immune Disease Research, Guangzhou, Guangdong 510006, China; 4. Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China)

**[Abstract]** Psoriasis is a refractory disease mainly co-acted by immune, genetic and environment. Tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )-related biologics have brought the landmark advances in the treatment of psoriasis; however, the anti-TNF- $\alpha$  therapy has the adverse response, its limitation may be related to the different biological functions exerted by activation of TNF- $\alpha$  different receptors. Tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) is one of the key receptors for TNF- $\alpha$ , and after binding to TNF- $\alpha$ , it can activate multiple signaling pathways such as NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt, MAPK, STAT3, etc., which are involved in the regulation of inflammation, epidermal homeostasis, cellular apoptosis, cellular proliferation, cellular autophagy and other biological processes. It is suggested that TNFR2 is closely related to the occurrence and development of psoriasis. Previous studies have often overlooked the role of TNFR2 in anti-TNF- $\alpha$  therapies; therefore, this article reviews the structure and signaling pathways of TNFR2, research advances in the disease, and its relationship with psoriasis to provide new references for exploring the pathogenesis and treatment of psoriasis.

**[Key words]** psoriasis; tumour necrosis factor; tumour necrosis factor receptor 2; psoriasis treatment; review

银屑病是一种免疫介导的、慢性、炎症性、全身性、遗传性的难治疾病,具有典型的皮肤表现和关节症状,并伴有多种合并症<sup>[1]</sup>。银屑病发病机制研究的不断深入推动了银屑病致病相关信号通路及其分子

\* 基金项目:广东省科技计划项目(2020B1111100006,2020B1212030006);广东省自然科学基金项目(2020A1515010607);广东省广州市科技计划项目(202201020332);省部共建中医湿证国家重点实验室重点项目(SZ2021ZZ29);广东省中医药科学院专项基金项目(YN2018RBA02);广东省中医院拔尖人才科研专项(BJ2022KY05)。△ 通信作者,E-mail:lcj@gzucm.edu.cn。

靶向药物的研究,改变了银屑病的治疗前景。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )信号通路是治疗自身免疫性疾病的重要靶点,抗 TNF- $\alpha$  疗法虽已成功用于治疗银屑病,但部分患者采用抗 TNF- $\alpha$  疗法治疗后具有明显的不良反应,如感染的概率和患恶性肿瘤的风险大大提升,且明显增加了新的自身免疫性疾病的发作风险。这些个体间疗效差异提示抗 TNF- $\alpha$  疗法仍有待进一步深入研究。

抗 TNF- $\alpha$  疗法治疗银屑病的机制主要是通过竞争性地与细胞表面肿瘤坏死因子受体(tumor necrosis factor receptor, TNFR)结合,以拮抗内源性病理性 TNF- $\alpha$  与 TNFR 结合从而发挥治疗作用。已知有两种受体介导 TNF- $\alpha$  的相互作用,即 TNFR1 和 TNFR2。在 TNF- $\alpha$  刺激下, TNFR1 与受体相互作用蛋白激酶 1 等信号分子结合进而形成膜信号复合物,膜信号复合物激活胞内 TNFR1 死亡结构域进而介导一系列信号传导。抑制 TNFR1 表达往往减轻银屑病,加之对 TNFR2 缺乏足够的认识,使得此前大部分的抗 TNF- $\alpha$  疗法倾向于抑制所有的 TNF- $\alpha$  信号传导。但是,两种 TNFR 的胞外配体结构域只有 20% 的同源性,且它们的胞内结构域具有不同的同源序列,两种受体胞内结构域激活的信号转导通路也不一致,提示两种 TNFR 的功能不同。

随着抗 TNF- $\alpha$  疗法研究的不断深入, TNFR2 在疾病治疗中的作用日益突显。TNFR2 作为 TNF- $\alpha$  的关键跨膜信号传导受体之一,已被报道在 TNFR2 基因敲除小鼠中,导致咪喹莫特诱导的银屑病样小鼠皮损更为严重,而缺乏 TNFR1 则缓解咪喹莫特诱导的小鼠银屑病样皮损<sup>[2]</sup>,提示 TNFR2 与 TNFR1 在银屑病中起着截然相反的作用,推测 TNFR2 缺乏是抗 TNF- $\alpha$  疗法导致不良反应及个体间差异的原因之一,靶向 TNFR2 可能成为疾病治疗的新方法。本文对 TNFR2 的结构、相关信号通路及其与银屑病等疾病的关系进行综述,为 TNFR2 在银屑病等疾病中的基础及临床转化研究提供参考。

## 1 TNFR2 分子结构

TNFR2 也称为 CD120b、p75、TNFR II、TNFR75、TNFR、TNFR-2、TNFR80,该基因位于染色体 1p36.2 上,由 10 个外显子组成,能够编码产生一种短环状结构的糖蛋白,进而具有介导细胞增殖、凋亡等内环境稳态作用<sup>[3]</sup>;其表达局限于某些类型的细胞,比如 T 细胞,优先由 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)表达,并优先被膜结合 TNF- $\alpha$ (membrane TNF- $\alpha$ , mTNF- $\alpha$ )激活<sup>[4]</sup>。成熟的 TNFR2,包含 426 氨基酸残基,相对分子量约为  $7.5 \times 10^3$ ,其对应的 mRNA 大小有 3 kbp。在结构上, TNFR2 包含一个特征性的胞外结构域、一个跨膜区段和一个胞内结构域 3 个部分。TNFR2 胞外结构域含有 4 个富含半胱氨酸的结构域(CRDs),称为

CRD1、CRD2、CRD3、CRD4。CRD1 为膜远端前配体结合组装结构域,该结构域对配体介导的细胞表面自身复合物的形成非常重要,虽然不直接参与配体结合,但在缺乏配体的情况下,该结构域介导同源多聚受体的非活性自结合,并且是配体结合和随后形成活性受体复合物的先决条件;CRD2 和 CRD3 被称为 TNF- $\alpha$  结合域,CRD3 包含特定 CD30、CD40 和 4-1BB 蛋白;CRD4 的功能尚不清楚。TNFR2 是 I 型跨膜蛋白,mTNF- $\alpha$  以高效力激活 TNFR2 信号传导,但分泌型 TNF- $\alpha$ (soluble TNF- $\alpha$ , sTNF- $\alpha$ )激活 TNFR2 需要 TNFR1 的存在。在胞内结构域中, TNFR2 包括两个与 TNF- $\alpha$  结合的位点。

## 2 TNFR2 的信号转导通路

TNF- $\alpha$  是一种多效性细胞因子,通过对免疫系统中蛋白信号通路的调节,在炎症及免疫反应中起关键作用。TNF- $\alpha$  发挥作用第一步是与特异性细胞表面受体结合。相较于 TNFR1 广泛表达于几乎所有类型细胞上, TNFR2 的表达仅限于免疫细胞。在免疫细胞内,由于 TNFR2 缺少死亡结构域, TNF- $\alpha$  直接通过衔接蛋白,如 TNF 受体相关因子(TNFR-associated factor, TRAF),与细胞内 TNFR2 结构域相互作用以诱导信号传导。TRAF 家族共有 7 个成员:TRAF1~7,其中 TRAF1~6 结构保守,由 N 末端结构域和 C 末端结构域组成,后者介导 TRAF 的同源和异源寡聚化,并负责将 TRAF 募集至 TNFR 的细胞质尾区,然后与特异性受体和下游效应蛋白相互作用。TRAF1 作为免疫信号传导的调节剂,首先被鉴定为 TNFR2 信号转导复合物的一部分,活化免疫细胞中的 TRAF1,直接募集 TNFR2,诱导核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)增强经典 NF- $\kappa$ B 通路和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路的活化<sup>[5]</sup>。

TRAF2 是 TRAF 中较为典型的衔接蛋白之一,相较于 TRAF1,其结构包含一个 RING 指结构域和一系列锌指结构域。在 mTNF- $\alpha$  与 TNFR2 结合后,胞内 TNFR2 的 C 末端结构域和氨基酸 425~439 位点(TRAF2 结合位点之一)通过募集 TRAF2 诱导经典 NF- $\kappa$ B 通路的激活,TRAF2 介导的经典 NF- $\kappa$ B 通路激活完全依赖于 TNFR2 胞内的两个结构域,当两个结构域的突变完全消除了 TNFR2 诱导的经典 NF- $\kappa$ B 通路的激活。与经典 NF- $\kappa$ B 通路激活作用相反, TNFR2 触发 TRAF2 降解导致 TNFR2 不能与 TRAF2 结合时,TRAF2 作为 TNFR2 负调节剂诱导非经典 NF- $\kappa$ B 通路激活, TNF- $\alpha$  刺激非典型 NF- $\kappa$ B 激活涉及 T 细胞存活和分化及内皮细胞趋化因子的表达。有趣的是,在 TNFR1 缺陷的细胞中未观察到 TNF- $\alpha$  诱导的 TRAF2 降解受损,而 TNFR2 缺陷的细胞中发现 TRAF2 降解受损,说明 TRAF2 降解对 TNFR2 诱导非经典 NF- $\kappa$ B 通路激活具有特异性。TRAF2

需要借助 TRAF 相关蛋白,如细胞凋亡抑制蛋白 1(cel-lular inhibitor of apoptosis protein1, cIAP1)、cIAP2,以激活 TNFR2 诱导非经典 NF- $\kappa$ B 通路。

TRAF2 在 TNF- $\alpha$  刺激后介导 cIAP1 和 cIAP2 向 TNFR2 的募集,并成 TRAF2/cIAP1/2 复合物,然后转移到内质网区域发生 TRAF2 泛素化,内质网应激后以 NF- $\kappa$ B 依赖的方式诱导 TNF- $\alpha$  的表达,降低 TRAF2 表达,从而限制了包括 TNFR1 分子对 TRAF2/cIAP1/2 复合物的利用<sup>[6]</sup>。c-Jun-N-氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)在决定 TNFR2 通路的结果方面也起着重要作用。mTNF- $\alpha$  结合 TNFR2 后,TRAF2 和 cIAP1 被募集到 TNFR2 胞内结构域,与 E3 泛素连接酶 Smurf2 形成三元复合物,使 TNFR2 重定位至不溶性膜或者细胞骨架部分,诱导 JNK 通路激活,并通过凋亡信号调节激酶 1 促进细胞凋亡<sup>[7]</sup>,TNFR2 诱导的 JNK 活化仅部分依赖于 TRAF2 结合。对缺乏 TNFR1 的神经元,TNFR2 的刺激能够直接募集 TRAF2 激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K),PI3K 激活蛋白激酶 B(protein kinase B, Akt),该信号通路与角质形成细胞的过度增殖密切相关,是银屑病的潜在治疗靶点。

除 TRAF1 和 TRAF2 外,TRAF3 也被募集至 TNFR2,其不仅依赖于 TNFR2 胞内结构域中的两个 TRAF2 结合位点,而且 TRAF3 只能通过 TRAF2 募集到该位点。研究已发现,MAPK 与 TRAF5<sup>[8]</sup> 和 TRAF6<sup>[9]</sup> 有关。此外,TNFR2 的激活介导转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)和 STAT3 相关蛋白间的相互作用。Th17 细胞亚群是目前公认的参与银屑病发病关键途径的基本细胞,STAT3 作为 Th17 细胞分化过程中的关键核转录因子,介导 Th17 细胞分泌 IL-17、IL-22 和其他炎症因子,这对银屑病及其他自身免疫性疾病的发展也至关重要。总之,TNFR2 是激活多个信号转导通路的关键分子,如 MAPK 相关分子、NF- $\kappa$ B、PI3K、STAT3、JNK 等<sup>[10]</sup>,在炎症、细胞增殖、细胞凋亡、细胞自噬等生物过程的调控中有重要作用,与银屑病异常病理调控过程一致,提示 TNFR2 与银屑病的发生、发展有关。

### 3 靶向 TNFR2 在疾病治疗中的研究进展

TNFR2 是一个很有前景的治疗靶点,其激活可增强 Tregs 的免疫抑制功能,可能对患有各种炎症性疾病的患者有益<sup>[11-12]</sup>。有研究从小鼠中分离出一种新的 TNFR2 定向抗体激动剂,抗体激动剂增加了原代 CD4<sup>+</sup> T 细胞中 Tregs 的数量,扩增的 Tregs 可以抑制原代 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活性<sup>[13]</sup>。表位作图结果表明,抗体激动剂与 TNFR2 结合引起的 Tregs 扩增与抗体 Fc 区无关;体内试验表明,这种抗体激动剂可用于安全有效地治疗各种炎症性疾病<sup>[14]</sup>。在胰腺癌的

研究中,TNFR2 在 CD8<sup>+</sup> T 细胞中高表达,其通过抑制肿瘤免疫原性和加速肿瘤生长的双重作用在胰腺癌的发生、发展中发挥重要作用,是影响胰腺癌预后的重要因素,联合抗 TNFR2 和 PD-L1 抗体可以显著抑制肿瘤生长,延长胰腺癌患者的总生存期<sup>[15]</sup>。肺癌的临床研究发现,TNFR2 可作为鉴别肺癌恶性胸腔积液中 Tregs 功能的可靠指标,TNF- $\alpha$ /TNFR2 通路在抑制肺癌恶性胸腔积液的 Tregs 功能中起决定性作用,沉默该通路是肺癌恶性胸腔积液免疫治疗的有效策略,而且,Th1 和 Th17 细胞在肺癌恶性胸腔积液中提供了大量的 TNF- $\alpha$ <sup>[16]</sup>。TNFR2 受体是一种信号蛋白,可触发 Tregs 从静止状态分化为激活状态,并在正常小鼠和人类中触发 Tregs 增殖。拉丁美洲 2 型糖尿病患者和非糖尿病高危受试者的队列研究发现,血糖控制紊乱导致 sTNF- $\alpha$  和 TNFR2 水平升高,而 TNFR1 水平不升高<sup>[17]</sup>,治疗性激活的 TNFR2 可增加从健康供体、1 型糖尿病和 Sézary 综合征患者中提取的原代 CD4<sup>+</sup> Tregs 数量<sup>[18]</sup>。克罗恩病患者肠道微环境中的 CD14<sup>+</sup> 巨噬细胞通过 TNFR2/NF- $\kappa$ B 通路维持 CD4<sup>+</sup> T 细胞的持续活化抵抗细胞凋亡<sup>[19]</sup>。在人和椎间盘退变小鼠模型的椎间盘组织中,TNFR1 和 TNFR2 的表达水平均较正常组织明显升高;TNFR1 基因敲除有助于减少椎间盘退变;相反,TNFR2 基因敲除与椎间盘退变小鼠模型严重程度的增加有关,包括细胞成分退化、细胞凋亡增加和椎体破坏增加<sup>[20]</sup>,这项研究表明,TNFR1 和 TNFR2 在椎间盘退变中扮演着不同的角色,TNFR1 与椎间盘退变小鼠模型的退变进程有关,而 TNFR2 参与了对椎间盘的保护作用。巨噬细胞激活综合征是系统性幼年特发性关节炎的严重并发症,其临床特征表现为发热、肝脾肿大、淋巴结肿大、3 种血细胞系深度抑制、肝功能紊乱、血管内凝血和中枢神经系统功能障碍。研究发现,TNF- $\alpha$  的过量产生可能与巨噬细胞激活综合征的发生密切相关,患者血清中游离 TNFR2 水平可能是川崎病患者和幼年特发性关节炎患者有效的诊断标志物<sup>[21]</sup>。多发性硬化症是一种自身免疫性神经炎症性慢性病,是年轻人神经功能障碍的主要原因<sup>[22]</sup>,增强 TNFR2 激活或其下游信号可能是恢复脱髓鞘疾病修复能力的有效策略<sup>[23]</sup>。在多个队列研究中,较高的 TNFR2 基线水平与肾衰竭发生、进展及风险增加有关,血清/血浆 TNFR1 和 TNFR2 的基线浓度每增加两倍,肾功能下降的风险增加 2.0~3.7 倍<sup>[24]</sup>。因此,这些生物标志物的变化可能有助于确定疾病进展风险。在新冠病毒感染患者中,TNFR1B rs1061622、TNF- $\alpha$  rs1800629 和 TNF- $\alpha$  rs361525 的基因型不同,其可溶性 TNFR1 和 TNFR2 的水平也不同。病情越严重的患者,其血清中的 sTNF- $\alpha$ 、TNFR1 和 TNFR2 水平越高<sup>[25]</sup>。信号分子 14-3-3 $\epsilon$  被确定为软骨细胞中 TNFR2 受体复合物的胞内成分,



其激活可预防骨关节炎<sup>[26]</sup>。综上可见 TNFR2 在肿瘤、自身免疫性疾病等多种疾病中起着重要的作用。

#### 4 TNFR2 与银屑病

银屑病涉及过度增殖的角质形成细胞、T 细胞、巨噬细胞、树突状细胞和中性粒细胞的浸润。尽管银屑病的发病机制仍有待确定,但免疫系统的失调被认为是银屑病的关键事件。多效性和高度炎症性的细胞因子 TNF- $\alpha$  诱导广泛的免疫细胞吸引趋化因子,并促进内皮细胞活化,这是免疫细胞浸润所必需的两种功能。TNF- $\alpha$  的存在增强了细胞因子的许多作用,在皮肤炎症中起核心作用<sup>[27]</sup>。

TNF- $\alpha$  诱导这些细胞反应的首要条件是与细胞表面特定的受体结合。相较于 TNFR1 的广泛分布, TNFR2 在细胞上的表达相对局限。研究表明, Tregs 特异性的高表达 TNFR2, 而且 TNFR2 在 Tregs 的活化、增殖、功能和表型稳定中均起决定性作用<sup>[28]</sup>。Tregs 在抑制免疫反应以调节自身免疫性疾病免疫失衡方面至关重要, Tregs 功能受损或 Tregs 数量减少引起免疫失衡导致自身免疫性疾病的发生、发展; 适当上调 Tregs 活性, 增强其免疫抑制作用, 可减轻免疫炎症反应。FoxP3 是介导 Tregs 功能的关键分子。有研究显示, FoxP3 缺陷小鼠出现自身免疫性炎症, 伴有 Th1、Th2 和 Th17 细胞的过度反应, 并在 3~4 周龄时死亡<sup>[29-30]</sup>。TNFR2 在 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tregs 上高度表达, 是维持 FoxP3 表达和 Tregs 功能的关键因素, 有助于炎症环境中的免疫调节; 且有研究发现, Foxp3<sup>+</sup> Tregs 只有在高表达 TNFR2 的情况下才具有较为强烈的免疫抑制功能<sup>[31-33]</sup>。因此 TNFR2 表达对于维持 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tregs 表达很重要。2007 年首次发现, TNF- $\alpha$  介导 TNFR2 刺激 Tregs 的激活和扩增<sup>[34]</sup>。CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Tregs 作为非常重要的免疫抑制性细胞, 在银屑病的发病机制中起着重要作用<sup>[35]</sup>。有关银屑病发病机制的研究表明, 银屑病是 T 细胞介导的一种慢性复发性炎症性疾病, 主要由 Th1、Th17 细胞亚群分泌促炎因子驱动; 在健康个体中, 这些免疫性炎症性细胞亚群受 Tregs 的调节; 在银屑病患者中, Tregs 的免疫抑制功能被削弱, 导致 Tregs 与 Th17 细胞之间的平衡状态发生改变, 促使银屑病发生<sup>[36]</sup>。

在银屑病皮损中, 巨噬细胞占炎症细胞总数的 60%, 人类银屑病斑块真皮中 CD14<sup>+</sup> CD68<sup>+</sup> 巨噬细胞较健康个体增加了 8 倍, 而无须辅助治疗的巨噬细胞耗竭能够减轻银屑病皮损面积和严重程度指数 (psoriasis area and severity index, PASI)<sup>[37]</sup>。机制可能是, 银屑病皮损内的巨噬细胞是 TNF- $\alpha$  的重要来源, 而 TNF- $\alpha$  是银屑病发病机制上游的关键细胞因子。TNF- $\alpha$  包括两种形式: sTNF- $\alpha$  和 mTNF- $\alpha$ 。在银屑病皮损中, TNF- $\alpha$  的产生仅限于皮损内的巨噬细胞。活化的巨噬细胞和淋巴细胞以稳定的同源三聚

体形式表达 mTNF- $\alpha$ , M2 型巨噬细胞是表达 mTNF- $\alpha$  的主要巨噬细胞类型。研究证实, sTNF- $\alpha$  不诱导 TNFR2 的信号传导或诱导微弱的 TNFR2 信号传导, TNFR2 的激活更可能依赖于 mTNF- $\alpha$ 。据报道, M2 巨噬细胞可以诱导 Tregs, 从而间接发挥其免疫抑制作用<sup>[38]</sup>。虽然, M2 巨噬细胞诱导 Tregs 生成的机制尚不完全清楚。但是, 最近的一项研究表明, 维生素 D<sub>3</sub> 可以诱导树突状细胞 mTNF- $\alpha$  的表达, 从而促进 Tregs 的分化, 而这种作用被 TNF- $\alpha$ /TNFR2 通路消除<sup>[39]</sup>, 提示 M2 型巨噬细胞可能通过 TNFR2 调节 Tregs 表达进而参与银屑病的调控。

#### 5 TNFR2 可作为银屑病治疗的新靶点

TNF- $\alpha$  通路是治疗肿瘤及自身免疫性疾病的经典靶点, 抗 TNF- $\alpha$  疗法也已成功用于治疗银屑病。目前经美国食品药品监督管理局获批的抗 TNF- $\alpha$  药物包括: 英夫利昔单抗、阿达木单抗、赛妥珠单抗、欣普尼单抗和依那西普单抗。依那西普单抗是免疫原性较低的全人单克隆抗体, 由两个相同的 TNFR2 胞外结构域与人 IgG1 的 Fc 片段相连构成, 其通过与 sTNF- $\alpha$  或 mTNF- $\alpha$  强烈结合形成二聚体发挥治疗作用<sup>[40]</sup>。临床研究表明, 依那西普单抗原相似物 (商品名义赛普) 是一种注射用重组人 TNFR2 抗体融合蛋白, 抗体介导有效的 Fc-依赖性 T 细胞共刺激而不导致 Tregs 的显著耗竭, 在治疗中重度斑块性银屑病中显示出良好的疗效<sup>[41-42]</sup>。阿达木单抗属于人源化的抗 TNF- $\alpha$  单克隆抗体, 目前对于其治疗银屑病的机制阐释更倾向于结合单核细胞上的 mTNF- $\alpha$ , 随后增强 Tregs 上 TNFR2 的表达<sup>[43]</sup>, 进而增加了功能性 Tregs 数量以抑制 Th17 细胞, 即 TNFR2 参与 Tregs 的增殖、激活以及 Th17 细胞分化的抑制。尽管 TNFR2 与自身免疫性疾病中 Tregs 的免疫抑制功能有关, 相关动物研究也显示, TNFR2 基因敲除鼠在咪喹莫特诱导下银屑病皮损更加严重。综上表明, TNF- $\alpha$  与银屑病的发病有关, 靶向 TNFR2 有可能成为银屑病患者的一种新的治疗选择。

#### 6 结 论

TNF- $\alpha$  靶点药物是银屑病治疗的经典药物, 主要通过细胞表面相应受体结合, 进而参与银屑病不同发展阶段的生理病理过程, 在银屑病症状的缓解、复发时间的延长、安全性等方面均显示出特有的优势。相较于 TNFR1 的广泛表达, TNFR2 更为特异性的组织表达, 使靶向 TNFR2 有望成为比抗 TNF- $\alpha$  疗法治疗银屑病更安全、更有效的方法。

#### 参考文献

- [1] FREITAS E, BLAUVELT A, TORRES T. Bimekizumab for the treatment of psoriasis[J]. *Drugs*, 2021, 81(15): 1751-1762.

- [2] CHEN S, LIN Z, XI L, et al. Differential role of TNFR-1 and TNFR-2 in the development of imiquimod-induced mouse psoriasis[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(6):1047-1055.
- [3] GHORBANINEZHAD F, LEONE P, ALEMOHAMMAD H, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in systemic lupus erythematosus: structure, function and therapeutic implications (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(4):43-56.
- [4] AHMAD S, HATMAL M M, LAMBUK L, et al. The role of TNFR2<sup>+</sup> Tregs in COVID-19: an overview and a potential therapeutic strategy [J]. *Life Sci*, 2021, 286:120063-120072.
- [5] EDILOVA M I, ABDUL-SATER A A, WATTS T H. TRAF1 signaling in human health and disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 18(9):2969.
- [6] SIEGMUND D, ZAITSEVA O, WAJANT H. Fn14 and TNFR-2 as regulators of cytotoxic TNFR-1 signaling[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 6(11):1267837-1267855.
- [7] NISHITOH H, SAITOH M, MOCHIDA Y, et al. ASK1 is essential for JNK/SAPK activation by TRAF2[J]. *Mol Cell*, 1998, 2(3):389-395.
- [8] YOU S L, JIANG X X, ZHANG G R, et al. Molecular characterization of nine TRAF genes in yellow catfish (*pelteobagrus fulvidraco*) and their expression profiling in response to *edwardsiella ictaluri* infection[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):8363.
- [9] YUAN L L, CAO C Y. Rehmannioside a inhibits TRAF6/MAPK pathway and improves psoriasis by interfering with the interaction of HaCa T cells with IL-17A [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2023, 21(16):2585-2596.
- [10] CHÉDOTAL H, NARAYANAN D, POVLSEN K, et al. Small-molecule modulators of tumor necrosis factor signaling[J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(6):103575.
- [11] SCHMITT H, BILLMEIER U, DIETERICH W, et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2<sup>+</sup> T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease[J]. *Gut*, 2019, 68(5):814-828.
- [12] SIEGMUND D, WAJANT H. TNF and TNF receptors as therapeutic targets for rheumatic diseases and beyond[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(9):576-591.
- [13] INOUE M, TSUJI Y, KASHIWADA A, et al. An immunocytokine consisting of a TNFR-2 agonist and TNFR-2 scFv enhances the expansion of regulatory T cells through TNFR-2 clustering[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 19(697):149498.
- [14] TORREY H, KUHTREIBER W M, OKUBO Y, et al. A novel TNFR-2 agonist antibody expands highly potent regulatory T cells[J]. *Sci Signa*, 2020, 13(661):9600-9612.
- [15] ZHANG X, LAO M, XU J, et al. Combination cancer immunotherapy targeting TNFR-2 and PD-1/PD-L1 signaling reduces immunosuppressive effects in the microenvironment of pancreatic tumors[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3):003982.
- [16] YE L L, PENG W B, NIU Y R, et al. Accumulation of TNFR-2-expressing regulatory T cells in malignant pleural effusion of lung cancer patients is associated with poor prognosis [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24):1647-1663.
- [17] PULIDO P P, TORRES R E, PEREZ F R, et al. Disordered glycemic control in women with type 2 diabetes is associated with increased TNF receptor-2 levels[J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(9):107974.
- [18] TORREY H, KUHTREIBER W M, OKUBO Y, et al. A novel TNFR-2 agonist antibody expands highly potent regulatory T cells[J]. *Sci Signal*, 2020, 13(661):eaba9600.
- [19] LIU H, LIANG Z, WANG F, et al. Intestinal CD14<sup>+</sup> macrophages protect CD4<sup>+</sup> T cells from activation-induced cell death via exosomal membrane TNF in Crohn's disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2020, 14(11):1619-1631.
- [20] WANG S, SUN G, FAN P, et al. Distinctive roles of tumor necrosis factor receptor type 1 and type 2 in a mouse disc degeneration model [J]. *J Orthop Translat*, 2021, 3(31):62-72.
- [21] MIZUTA M, SHIMIZU M, IRABU H, et al. Comparison of serum cytokine profiles in macrophage activation syndrome complicating different background rheumatic diseases in children [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2021, 60(1):231-238.
- [22] OLEK M J. Multiple sclerosis[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(6):81-96.
- [23] DESU H L, ILLIANO P, CHOI J S, et al. TNFR-2 signaling regulates the immunomodulatory function of oligodendrocyte precursor cells [J]. *Cells*, 2021, 10(7):1785.

- [24] CHEN T K, COCA S G, ESTRELLA M M, et al. Longitudinal TNFR-1 and TNFR-2 and kidney outcomes; results from AASK and VA NEPHRON-D[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(5):996-1010.
- [25] FRICKE G I, BUENDIA R I, RUIZ A, et al. TNFRSF1B and TNF variants are associated with differences in soluble TNF receptors' levels in patients with severe COVID-19[J]. *J Infect Dis*, 2022, 226(5):778-787.
- [26] FU W, HETTINGHOUSE A, CHEN Y, et al. Epsilon is an intracellular component of TNFR-2 receptor complex and its activation protects against osteoarthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(12):1615-1627.
- [27] SABAT R, WOLK K, LOYAL L, et al. T cell pathology in skin inflammation[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3):359-377.
- [28] 郑静彬, 杨阳, 陈新. TNFR2 对 CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 的活化、增殖及功能影响的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2022, 42(1):1-6, 71.
- [29] CARNEIRO S M, MOREIRA F C A, BANDO S Y, et al. Intrauterine IPEX[J]. *Front Pediatr*, 2020, 8:599283.
- [30] TAI Y, SAKAMOTO K, TAKANO A, et al. Dysregulation of humoral immunity in Foxp3 conditional-knockout mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 11, 513(4):787-793.
- [31] CHEN X, SUBLESKI J J, KOPFF H, et al. Cutting edge: expression of TNFR-2 defines a maximally suppressive subset of mouse CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T regulatory cells: applicability to tumor-infiltrating T regulatory cells[J]. *J Immunol*, 2008, 180(10):6467-6471.
- [32] CHEN X, SUBLESKI J J, HAMANO R, et al. Co-expression of TNFR-2 and CD25 identifies more of the functional CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells in human peripheral blood[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(4):1099-1106.
- [33] CHEN X, HAMANO R, SUBLESKI J J, et al. Expression of costimulatory TNFR-2 induces resistance of CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>-</sup> conventional T cells to suppression by CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2010, 185(1):174-182.
- [34] CHEN X, BAUMEL M, MANNEL DN, et al. Interaction of TNF with TNF receptor type 2 promotes expansion and function of mouse CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T regulatory cells[J]. *J Immunol*, 2007, 179(1):154-161.
- [35] NUSSBAUM L, CHEN Y L, OGG G S. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 184(1):14-24.
- [36] NUSSBAUM L, CHEN Y L, OGG G S. Role of regulatory T cells in psoriasis pathogenesis and treatment[J]. *Br J Dermatol*, 2021, 185(1):174-182.
- [37] LEITI D R, MASEMANN D, SCHIED T. Macrophage-mediated psoriasis can be suppressed by regulatory T lymphocytes [J]. *J Pathol*, 2016, 240(3):366-377.
- [38] YANG R, LIAO Y, WANG L, et al. Exosomes derived from M2b macrophages attenuate dss-induced colitis [J]. *Front Immunol*, 2019, 16(10):2346-2362.
- [39] MA P F, CAO C C, YI J. Cytotherapy with M1-polarized macrophages ameliorates liver fibrosis by modulating immune microenvironment in mice[J]. *J Hepatol*, 2017, 67(4):770-779.
- [40] GHORBANINEZHAD F, LEONE P, ALEMOHAMMAD H, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  in systemic lupus erythematosus: structure, function and therapeutic implications (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(4):43.
- [41] LIU L F, CHEN J S, GU J, et al. Etanercept biosimilar (recombinant human tumor necrosis factor- $\alpha$  receptor II : IgG Fc fusion protein) and methotrexate combination therapy in Chinese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Arch Dermatol Res*, 2020, 312(6):437-445.
- [42] CAI X Y, ZHU Y, WANG C, et al. Etanercept Inhibits B cell differentiation by regulating TNFR II / TRAF2 / NF- $\kappa$ B signaling pathway in rheumatoid arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:676.
- [43] WCISŁO-DZIADECKA D, GRABAREK B, SWINAREW A S, et al. Comprehensive molecular and clinical analysis of adalimumab and etanercept therapeutic potential in patients with psoriatic arthritis[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2020, 37(2):262-268.