

· 综 述 ·

Th17/Treg 细胞与变应性鼻炎的研究进展

杨春平 综述, 罗 英, 刘月辉 审校

(南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 南昌 330006)

关键词: 鼻炎, 变应性, 季节性; Th17 细胞; Treg 细胞

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)26-2685-03

目前认为变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)的发生源于变应原特异性 Th 细胞的分化发生偏移,最终使体内 Th1 和 Th2 反应平衡失调,表现为以 Th2 反应为主。但有研究发现,变应性疾病的一些实验和临床现象并不能完全用 Th1/Th2 失衡理论来解释;并且研究发现 Th1 细胞可以加重过敏症, Th1 细胞因子 IFN- γ 与抗原诱导的气道高反应和嗜酸粒细胞浸润有关。调节性 T 细胞(T regulatory cells, Treg)和 Th17 细胞的发现在更高层面解释变应性疾病的发生提供了依据。Treg 细胞既能抑制 Th1 细胞,也能抑制 Th2 细胞,用 Treg 细胞可更好地解释 AR 的发病机制。而 Th17 细胞是近来发现的不同于 Th1 和 Th2 的另一种 CD4⁺ T 细胞的新亚型,具有 IL-23 依赖性产生 IL-17 的特性,与变应性疾病有关,研究发现其与 Treg 细胞之间存在复杂的相关关系^[1]。现将 Th17/Treg 细胞与 AR 的研究进展作一综述。

1 Th17 细胞/Treg 细胞

Th17 细胞的发现源于实验自身免疫性脑脊髓炎(EAE),以及对胶原诱导的关节炎(CIA)的研究。传统上认为,上述两种自身免疫病由 Th1 细胞介导。然而有研究发现,清除或中和 Th1 型细胞因子 IFN- γ 或 IL-12 的功能,并不能预防或减轻疾病的进程,而清除 IL-23 的功能则延缓了疾病的进程。随后的研究证实,是 IL-17+T 细胞而不是经典的 Th1 细胞在此环境中诱导自身免疫性疾病,IL-17+T 细胞与 Th1、Th2、Treg 细胞分化之间存在相互拮抗的关系,IL-17+T 细胞的分化需要封闭促进 Th1 及 Th2 分化的因素(如敲除 IL-4, IFN- γ 基因),因此被命名为一群不同的 T 细胞亚群,即 Th17 细胞^[2]。

1995 年, Sakaguchi 等^[3]首先发现,未免疫(naive)小鼠外周循环中 5%~10%的 CD4⁺ T 细胞表达 CD25(IL-2 α 链)表面分子,将移除 CD25⁺ T 细胞的 CD4⁺ T 细胞过继给 T 细胞缺陷的小鼠,能够导致宿主的各个器官的自身免疫病,例如自身免疫性甲状腺炎、胃炎、1 型糖尿病等,而同时输入 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞则可抑制上述疾病的发生,在小鼠出生后 3 d,切除胸腺可产生自身免疫病,发现其体内 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞亚群缺失。给小鼠过继转移 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞可预防自身免疫病发生,从而提出了 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞具有免疫调节(或抑制)作用的细胞群,在多种免疫性疾病中起重要作用。健康人外周血和脾脏中的 CD4⁺ T 细胞中,约有 5%~15%持续高表达 IL-2 受体 α 链(CD25)而被称为 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞,它是一种专职抑制细胞,具有独特免疫调节作用,是维持机体免疫耐受重要调控者,在自身免疫病中发挥重要作用。

2 Th17/Treg 细胞的分化和功能

转录因子 T-bet(T-box expressed in T cells, T-bet)和转录

因子 GATA-3(GATA-binding protein-3)分别是 Th1 和 Th2 分化的主要调节因子, Th17 细胞的分化不同于 Th1、Th2 细胞的 T 淋巴细胞亚群, IL-6 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 是 Th17 细胞分化所必须的关键因子^[4], IL-23 对维持 Th17 的存活和扩增起重要作用^[5]。Th17 细胞自分泌产生的 IL-21 参与其分化的正反馈调节^[6], 孤独核受体(ROR γ t)是控制 Th17 细胞分化的关键转录因子。转录调节因子 ROR γ t 是特异性调节 Th17 分化及功能的转录调节因子, IL-6 和 TGF- β 、IL-21、IL-23 在促进 Th17 细胞分化中起重要作用,而 IL-25、IL-27、IL-35、IL-2 更多表现出对 Th17 细胞形成的抑制作用^[7]。

Th17 通过产生 IL-17 与 IL-17 受体(IL-17R)结合发挥作用。IL-17 家族包括 6 个成员: IL-17A~F。不同细胞如 $\gamma\delta$ T 细胞、NK 细胞和中性粒细胞都产生 IL-17, Th17 只产生 IL-17A 和 IL-17F。此外, Th17 细胞能分泌多种细胞因子,如 IL-1、IL-6、IL-17、IL-21、IL-22 和 TNF- α 等,通过这些效应因子发挥其功能。IL-17 的主要生物学功能是促进炎症反应,在中性粒细胞募集方面具有重要作用; IL-17R 则广泛分布于各种细胞表面。IL-17 通过增加人成纤维母细胞黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)-1 的表达,激活靶细胞内 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)以及刺激上皮细胞、内皮细胞或成纤维细胞产生 IL-6 和 IL-8、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、PGE-2 等效应分子,参与宿主的炎症反应,并能促进树突细胞成熟。因此, IL-17 在感染或损伤早期可有效介导促炎症反应。有研究显示, IL-17 与 IL-22 可协同作用促进炎症反应,造成组织损伤,两者共同表达是自身攻击性 T 细胞的标记^[8]。

Treg 细胞发育和功能的分子基础还不是很清楚, Rafal 等^[9]研究表明, CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞起源于胸腺,是在 CD4⁺ T 细胞胸腺的自然选择过程中产生,其分化不依赖于阳性选择而是由 TCR 与低密度的 MHC-II 类肽复合物或胸腺内皮细胞递呈的外周自身肽间高亲和力的反应所介导。Modiglian 等^[10]研究认为, CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞是在胸腺细胞接触胸腺内皮细胞递呈的自身抗原后分化而来。然而, Seddon 等^[11]认为,接触自身抗原是维持而非选择 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞所必需。尽管上述观点存在一定的分歧,但都支持 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞作为一个独立的调节性细胞亚群是在胸腺内分化发育。

CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞具有免疫无能性和免疫抑制性两大功能特征。其免疫无能性表现在对高浓度 IL-2 的单独刺激、固相包被或可溶性抗 CD3 单克隆抗体以及抗 CD3 单克隆

抗体和抗 CD28 单克隆抗体的联合作用呈无应答状态,也不分泌 IL-2。其免疫抑制性表现在 Treg 细胞的激活需要经过 T 细胞受体 (TCR) 和辅助信号刺激,具有抗原特异性,但是一旦被激活,其抑制活性为非特异性,可通过细胞之间直接接触、也可通过分泌 IL-10 和 TGF- β 而对局部免疫反应产生抑制,而且这种免疫抑制不具有 MHC 限制性。

叉头状转录因子 P3 (fork head box P3, Foxp3) 是 Treg 细胞分化的主要调节因子,用携带 Foxp3 逆转录病毒载体向幼稚 T 细胞 (naive T cell) 导入 Foxp3 则可实现 CD4⁺CD25⁺ 细胞向 CD4⁺CD25⁺ Treg 转化,说明 Foxp3 可能是 CD4⁺CD25⁺ Treg 发育和功能维持的重要调节基因^[12]。将 Foxp3 基因转入幼稚 T 细胞中可使其发生类似 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的表型转化。Foxp3 功能缺陷在人类可导致严重的全身免疫紊乱,称之为 X 染色体连锁-自身免疫-变态反应失调综合征 (X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome, XLAAD), 表现为多种自身免疫性内分泌疾病、肠炎、自身免疫性贫血、1 型糖尿病,同时伴有严重的变态反应性炎症,包括湿疹、食物变态反应、血清 IgE 升高及嗜酸性粒细胞炎症反应^[13]。可见 Foxp3 基因的正常表达对维系 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞功能以及整个免疫系统的自稳状态均有重要意义。CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的作用机制现在还不十分清楚,其可能机制有:通过细胞与细胞接触发挥抑制作用或者通过分泌细胞因子 (如 TGF- β , IL-10) 而介导的抑制作用,一般认为以前者更为重要。

3 Th17/Treg 细胞间的关系

Treg 细胞与 Th17 细胞之间存在复杂的相关关系,当只有 TGF- β 时,初始 CD4⁺ T 细胞被诱导分化为 Treg 细胞;当 IL-6 和 TGF- β 共同存在时,初始 CD4⁺ T 细胞被诱导分化为 Th17。Treg 和 Th17 细胞的分化相互抑制并且功能负性调节。正常情况下,TGF- β 诱导初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Treg 细胞;当伴有感染或炎症时,IL-6 和 TGF- β 共同启动初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 分化,从而诱导以 Th17 为主的慢性炎症应答^[14]。Zhang 等^[15]发现,Th17 和 Foxp3 在银屑病患者外周血和局部皮损中的表达明显增加,并且与疾病的严重性相关,Th17/Treg 在皮损中的比率与银屑病的严重性呈负相关。胡斯明等^[16]发现,CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ cell/CD4⁺IL-17⁺ cell 比例在哮喘组明显低于正常对照组;并且与 IL-10 之间呈正相关关系,与 IL-17 之间呈负相关关系,表明在哮喘个体中存在 Treg/Th17 在数量和功能上的失衡;另外,Treg/Th17 与 BALF 中嗜酸粒细胞、中性粒细胞、淋巴细胞数呈负相关,表明 Treg/Th17 与气道炎症呈负相关,提示由于 Treg/Th17 的失衡可能导致了哮喘的发生和进一步发展。

4 Th17/Treg 细胞与变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR)

正常情况下呼吸道吸入抗原通常不产生免疫反应,这种发生在呼吸道黏膜对接触到的抗原所产生的免疫耐受是受到 Treg 细胞的调节。CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞可以抑制哮喘模型动物气道嗜酸粒细胞的增多,减轻气道炎症。因此,缺乏 Treg 细胞将导致过敏性疾病和支气管哮喘。Ling 等^[17]报道,健康个体的 CD4⁺CD25⁺ T 细胞能够明显抑制桦树花粉刺激下 T 细胞的增殖和 IL-5 的产生。而 CD4⁺CD25⁺ T 细胞抑制作用的减弱或消失则是使患者花粉症症状发作的主要原因。另外在对 AR 患者进行变应原脱敏治疗过程中亦发现,那些症状改

善的患者往往伴随着外周血中 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的增多^[18]。说明 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的功能、活性与 AR 的发生关系密切。可能的机制是:对于同一变应原,健康人通过调节性 T 细胞对该变应原引发的 T 细胞增殖反应和 Th2 细胞因子的产生进行有效的抑制,从而确保机体对该变应原的耐受或无反应。而对于特异性 (atopic) 个体而言,由于调节性 T 细胞功能的缺陷,失去了对变应原刺激下的效应性 T 细胞反应的抑制作用,从而引发了过度、失调的 Th2 型反应。

van Hove 等^[19]发现,在鼠哮喘模型中,CD4⁺CD25⁺ T Foxp3 表达的降低与发病密切相关。Lee 等^[20]研究发现 Foxp3 在 AR 鼻黏膜中的表达明显降低。锡琳等^[21]研究后发现,Foxp3 mRNA 在变应性疾病中表达下调,低于正常对照,提示 Foxp3 作为 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的特异性活化标志,在变应性疾病的发病机制中可能起重要调节作用。Winkler 等^[22]通过研究也发现,表达 Foxp3 的 T 细胞对治疗和预防变态反应都有功效。

Th17 细胞与自身免疫性疾病和变态反应性疾病 (如哮喘等) 关系密切。Wong 等^[23]研究表明,在过敏性哮喘患者的痰、肺组织、支气管盥洗液中,IL-17 的含量明显增多,且与病变的严重程度相关。Ciprandi 等^[24]研究发现,IL-17 在 AR 的鼻黏膜中高表达,且 IL-17 高表达的患者血清总 Ig-E 明显升高。瞿申红^[25]等发现,AR 患者外周血中 IL-17 水平较健康人显著升高,IL-17 细胞能促进变态反应的发生发展,可能与 AR 的发生有关。

5 展 望

Th17 和 Treg 细胞作为一种新发现的 CD4⁺ T 细胞亚群,与变应性疾病的关系密切。Treg 和 Th17 细胞亚群比例和功能的失衡是哮喘发病机制中的重要环节。目前关于 Th17/和 Treg 在 AR 的作用尚不明确,因此,探讨 Th17 和 Treg 细胞在 AR 发病中的作用,以及 Treg 和 Th17 细胞亚群比例和功能的失衡对 AR 有影响,丰富、扩展 AR 发病机制研究,对于增加治疗 AR 的新靶点具有重要意义。

参考文献:

- [1] Oboki K, Ohno T, Saito H, et al. Th17 and allergy[J]. *Allergol Int*, 2008, 57(2): 121-134.
- [2] 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.
- [3] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1151-1164.
- [4] Mangan PR, Harrington LE, OQuinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T (H)17 Lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 231-234.
- [5] Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T (H) 17 cells [J]. *Nature*, 2007, 448(7152): 484-487.
- [6] OQuinn DB, Palmer MT, Lee YK, et al. Emergence of the

- Th17 pathway and its role in host defense[J]. *Adv Immunol*, 2008, 99(1):115-163.
- [7] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. Thelper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma[J]. *Immunity*, 2008, 28(1):29-39.
- [8] Semik-Orzech A, Barczyk A, Pierzchala W. The role of interleukin 17A in inducing neutrophilic inflammation in the pulmonary tract[J]. *Pol Merkur Lekarski*, 2007, 22(129):163-168.
- [9] Rafal P, Piofr K, Leszel I. Peptide specificity of thymic selection of CD4⁺ CD25⁺ T cell[J]. *J Immunol*, 2002, 168(2):613-620.
- [10] Modiglian Y, Coutinho P, Pereira N, et al. Establishment of tissue-specific tolerance is driven by regulatory T cells selected by thymic epithelium[J]. *Eur J Immunol*, 1996, 26(8):1807-1815.
- [11] Seddon B, Mason D. Peripheral autoantigen induces regulatory T cells that prevent autoimmunity[J]. *J Exp Med*, 1999, 189(5):877-882.
- [12] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor foxp3[J]. *Science*, 2003, 299(5609):1057-1061.
- [13] Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome(IPEX) is caused by mutations of Foxp3[J]. *Nat Genet*, 2001, 27(1):20-21.
- [14] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090):235-238.
- [15] Zhang L, Yang XQ, Cheng J, et al. Increased Th17 cells are accompanied by Foxp3⁺ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity[J]. *clinical Immunology*, 2010, 135(1):108-117.
- [16] 胡斯明, 罗雅玲, 赖文岩, 等. 调节性 T 细胞/Th17 在支气管哮喘小鼠气道炎症过程中的变化[J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(19):2881-2884.
- [17] Ling EM, Smith T, Nguyen XD, et al. Relation of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T-cell suppression of allergen-driven T-cell activation to atopic status and expression of allergic disease[J]. *Lancet*, 2004, 363(9409):608-615.
- [18] Anderson AE, Mackerness KJ, Aizen M, et al. Seasonal changes in suppressive capacity of CD4⁺ CD25⁺ T cells from patients with hayfever are allergen-specific and may result in part from expansion of effector T cells among the CD25⁺ population [J]. *Clin Exp Allergy*, 2009, 39(11):1693-1699.
- [19] van Hove CL, Maes T, Joos GF, et al. Prolonged Inhaled Allergen Exposure Can Induce Persistent Tolerance[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(5):573-584.
- [20] Lee SM, Gao B, Dahl M, et al. Decreased Foxp3 gene expression in the nasal secretions from patients with allergic rhinitis[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 140(2):197-201.
- [21] 锡琳, 韩德民, 范尔钟, 等. 转录因子 Foxp3 在小鼠变应性鼻炎外周表达的实验研究[J]. *首都医科大学学报*, 2009, 30(1):49-53.
- [22] Winkler B, Hufnagl K, Spittler A, et al. The role of Foxp3⁺ T cells in long-term efficacy of prophylactic and therapeutic mucosal tolerance induction in mice[J]. *Allergy*, 2006, 61(2):173-180.
- [23] Wong CK, Ho CY, Ko FW, et al. Proinflammatory cytokines(IL-17, IL-6, IL-18 and IL-12) and Th cytokines(IFN-γ, IL-4, IL-10 and IL-13) in patients with allergic asthma[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 125(2):177-183.
- [24] Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum interleukin-17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis[J]. *Allergy*, 2009, 64(9):1375-1378.
- [25] 瞿申红, 李敏, 黄永坚, 等. 变应原和糖皮质激素对变应性鼻炎患者外周血 Th17 细胞及其转录因子 RORγt 的作用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(12):996-997.

(收稿日期:2011-04-10 修回日期:2011-05-14)

破骨细胞在肿瘤低氧微环境中活性的研究进展

余世明 综述, 初同伟[△] 审校

(第三军医大学新桥医院骨科, 重庆 400037)

关键词: 破骨细胞; 炎症; 低氧; 低氧相关因子

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.26.044

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)26-2687-04

骨组织具有高度活性,能够通过持续的重建来修复自身的微损伤,从而保持结构、载荷和钙的内稳态平衡,骨骼系统的这

种内稳态平衡是靠骨吸收和骨形成动态维持的,参与骨吸收的主要细胞是破骨细胞(osteoclast, OC)。近年有研究发现,破骨