

• 综述 •

Th17 细胞与肝脏疾病

赵 丽 马 雄

摘要:辅助性 T 细胞(Th 细胞)根据产生细胞因子和生物学功能分为 Th1 和 Th2 细胞。最近研究发现了一种与 Th1 和 Th2 细胞亚群不同的活化 CD_4^+ T 细胞亚群—Th17 细胞。TGF- β 与 IL-6 或 IL-21 的协同作用,诱导 Th17 细胞分化。IL-12 家族的 IL-23 在促进 IL-17 分泌、增强 Th17 细胞效应功能方面发挥重要作用,而 ROR γ t 是其特异性转录因子。分化成熟的 Th17 细胞可以分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-6、TNF- α 等多种细胞因子,在介导炎症反应(防御病原菌感染)、自身免疫性疾病、肿瘤、移植排斥反应等过程中发挥重要作用。Th17 细胞也为研究肝脏疾病的发病机制及防治策略提供了新思路 and 方向。

关键词:Th17; 白细胞介素-17; 白细胞介素-21; 白细胞介素-22; 肝脏疾病

Th17 cells and liver diseases ZHAO Li, MA Xiong. Department of Gastroenterology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai(200001), China.

Abstract: Following activation, CD_4^+ T cells could be categorized into two distinct subsets, T helper type 1 (Th1) and Th2, based on their cytokine profile and biological functions. In light of recent data, a new subset of activated CD_4^+ cells which is termed Th17 cells is discovered. The differentiation of Th17 cells requires the coordinate action of transforming growth factor (TGF- β) and interleukin-6(IL-6) or interleukin-21(IL-21). In addition, The IL-12 family member IL-23 plays an important role in inducing IL-17 secretion and maintaining Th17 effector function, ROR γ t is its specific transcription factor. Th17 cells are characterized by the secretion of IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-6, TNF- α , which are involved in pro-inflammatory process (host defending against certain pathogens), autoimmunity, tumor, allograft rejection. Th17 cells also provides a new insight for the pathogenesis and therapy of the liver diseases.

Key words: Th17; Interleukin-17; Interleukin-21; Interleukin-22; Liver diseases

20 年前 Mosmann 和 Coffman 提出根据分泌细胞因子谱和功能的不同,把效应性 CD_4^+ T 细胞分为 Th1 和 Th2 两种亚群;然而最近 Park 与 Harrington 分别在研究过程中均发现一类与 Th1 细胞和 Th2 细胞不同的独立 T 细胞亚群,因其分泌 IL-17 而命名为 Th17 细胞。近两年来研究表明,Th17 细胞在自身免疫性疾病的发生发展中起重要作用。本文就 Th17 细胞的功能及其分泌的细胞因子在肝脏疾病中的作用作一综述。

1 Th17 细胞的研究概况

1.1 Th17 细胞

Th17 细胞是一种新的效应 CD_4^+ T 细胞亚群。二个不同研究小组的结果表明,产生 IL-17 的 CD_4^+ T 细胞(Th17 或 Th17-1)是一种独立的细胞亚群。Park 和 Harrington 等^[1-2]发现,在 Th1 或 Th2 极化

条件下,用 IL-23 刺激不发生增殖也不分泌 IL-17,提示 Th1 或 Th2 型细胞对 IL-23 无反应性。其次,促进 Th1 分化的 IFN- γ 或促进 Th2 分化的 IL-4 均可以抑制初始 CD_4^+ T 细胞向 Th17 细胞的分化。相应地,Th17 的分化途径不依赖于与 Th1 和 Th2 分化相关的关键信号转导因子 STAT1、T-bet、STAT4 和 STAT6。这些均提示 Th17 细胞是独立于 Th1、Th2 的细胞亚群。

1.2 影响 Th17 细胞分化的因素

IL-23 是 IL-12 家族的新成员,包含与 IL-12 共同的亚单位 p40 和特有的亚单位 p19。其受体由 IL-12R β 1 和 IL-23R 组成。由于 IL-23R 仅在活化的 Th17 细胞或记忆 T 细胞中表达,而初始 T 细胞不表达,所以 IL-23 不能诱导初始 T 细胞分化为 Th17。然而,IL-23 在 Th17 细胞增殖与功能维持及其介导的免疫应答中仍起着不可或缺的作用。如 IL-23/-小鼠体内几乎没有 Th17 细胞的存在^[3]。

IL-23 不是 Th17 分化的启动者,那又是什么? 3 个独立的研究小组就这个问题得出一致的结论:

作者单位:200001 上海交通大学医学院附属仁济医院,上海市
消化疾病研究所,上海市脂肪性肝病诊治研究中心
通信作者:马雄,Email:maxiongmd@163.com

TGF- β 是初始 CD $_4^+$ T 细胞分化成 Th17 的始动因素。在 TGF- β 基因敲除的小鼠中或体内注射抗 TGF- β 抗体, Th17 细胞明显减少;而 TGF- β 转基因小鼠 Th17 细胞明显增多并可导致严重的自身免疫性疾病,提示 TGF- β 是 Th17 的诱导因素。进一步研究表明, TGF- β 只有在与 IL-6 共同存在的情况下才能诱导 Th17 细胞的大量形成^[4]。当环境中缺乏 IL-6 时,单独的 TGF- β 并不能诱导 Th17 的分化。因此,共存的 TGF- β 和 IL-6 是启动 Th17 分化必要的因素。

体外研究表明^[5-6], Th17 的自分泌因子 IL-21 单独就可诱导少量 Th17 细胞产生,并能够取代 IL-6,与 TGF- β 协同作用诱导大量 Th17 的产生。进一步实验证明,在体外 IL-6 和 TGF- β 不能诱导 IL-21 $^{-/-}$ 小鼠 Th17 细胞的产生,加入外源性 IL-21 后可恢复 Th17 的比例。提示了 IL-21 作为 Th17 的自分泌因子在 Th17 的分化过程中发挥了不可替代作用。

另一个重要问题是, Th17 细胞是否有独特的特异性转录因子调节呢? 2006 年, Ivanov 等^[7] 首先发现核孤儿受体 ROR γ t 是 Th17 细胞亚群产生的关键转录因子。研究发现 ROR γ t 在分化成熟的 Th17 细胞高表达,它可通过启动染色体重塑机制开放 IL-17 基因座位,并使其他因子结合到 IL-17 的启动子上,从而诱导编码 IL-17A 和 IL-17F 基因的表达。同时实验证明, ROR γ t $^{-/-}$ 小鼠 IL-17 表达明显降低, Th17 细胞数量也相应减少,自身免疫性疾病发生率下降,发病时间延迟,病情减轻。这些资料表明 ROR γ t 在 Th17 分化发育中发挥关键作用。

1.3 Th17 细胞及其分泌因子的生物学功能

Th17 细胞能分泌产生 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-6、TNF- α 等,通过这些细胞因子 Th17 细胞发挥其特有的功能。其中最重要的效应因子是 IL-17A(简称为 IL-17),其受体在体内广泛表达。IL-17 是重要的炎性介质,可诱导其他炎性细胞因子(如 IL-6、TNF)、趋化因子 9(如 MCP-1、MIP-2)和基质金属蛋白酶的表达,引起炎性细胞浸润和组织损伤。同时 IL-17 可通过粒细胞集落刺激因子和 IL-8 参与中性粒细胞的增殖、成熟和趋化,并能促进树突状细胞的成熟。从而 IL-17 可在出现感染或损伤早期有效地介导前炎性反应。如在克雷白肺炎杆菌或脆弱拟杆菌等革兰阴性细菌感染过程中, IL-17 和中性粒细胞发挥重要作用;在博氏疏螺旋

体或结核分枝杆菌感染时 IL-17 也优先表达^[8]。

IL-22 是 IL-10 家族成员,在 Th17 细胞中与 IL-17 一起分泌,两者的功能却不大相同。有研究显示, IL-22 与 IL-17 有协同作用促进炎症反应造成组织的损伤。两者共同表达可以认为是自身攻击性 T 细胞的标志^[9]。但另有研究显示, IL-22 在急性肝损伤中起保护作用^[10]。Th17 细胞正是通过其分泌的多种细胞因子参与宿主防御、感染、肿瘤、自身免疫性疾病、移植排斥等病理过程。

2 Th17 细胞与肝脏疾病

2.1 自身免疫性肝病

现有观点认为 Th17 细胞/Treg 细胞的数量和(或)功能失衡可能在自身免疫性疾病的发生发展中起重要作用。Lan 等^[11]发现,自身免疫性肝病患者外周血 Treg 细胞数量减少,并且 Treg 细胞数量减少的程度与疾病的分期及 AMA 或免疫球蛋白水平无明显相关性。Treg 细胞的减少与自身免疫性肝病有相关性。尽管未见文献报道 Th17 与自身免疫性肝病的相关性,但 Th17 在许多的器官特异性自身免疫性疾病的发病机制中的重要作用已得到证实,如类风湿性关节炎患者的血清,关节腔滑液以及关节活检过程中,均发现存在 IL-17; Fujino 等^[12]发现 UC 和 CD 患者炎症反应急性期的肠黏膜内有大量 IL-17 阳性细胞的存在。许多动物模型已证实 Th17 细胞在器官特异性自身免疫性疾病中发挥重要作用,在自身免疫性肝病的研究领域中 Th17 细胞的作用也将会引起人们的关注。当许多肝病研究小组把注意力放在 Treg 细胞上时,评估外周和肝脏 Treg 细胞在有 Th17 细胞环境下的功能及其相互关系将对自身免疫性肝病的发病机制和治疗提供新的视角^[13]。

2.2 急性肝损伤

研究显示, Th17 细胞是一种独特的促炎性细胞亚群,然而 Th17 同时分泌 IL-22,后者属 IL-10 家族,对肝细胞炎性损伤似乎具有保护作用。在急性肝组织损伤时, Th17 细胞分泌的 IL-22 在限制肝细胞的损伤中发挥重要的保护作用。在刀豆素诱导肝炎模型中,在注射 10 μ g/g 小鼠刀豆素后的 18 h 内, IL-22 缺陷鼠与 IL-22 杂合子小鼠发生死亡的比率分别为 32% 与 25%,而没有一只 IL-22 野生型小鼠表现出疾病的迹象。当随着剂量的增加注射 20 μ g/g 刀豆素后的 18 h 内, 100% 的 IL-22 缺陷鼠和 IL-22 杂合子鼠死亡而野生型鼠均存活。提示 IL-22 缺陷鼠与野生型小鼠相比,对肝组织损伤更

为敏感,因此 IL-22 可保护肝细胞免遭活化 T 细胞的破坏作用。研究也显示,表达 IL-22 的 Th17 细胞而不是 IL-22 缺陷的 Th17 细胞可保护肝细胞免受肝炎的破坏。

2.3 慢性病毒性肝病及肝细胞癌

慢性炎症性疾病与肿瘤的发生密切相关。慢性乙型肝炎病毒感染或丙型肝炎病毒以及长期酗酒均可导致肝细胞的损伤,最终导致肝纤维化,进一步发展为肝细胞癌。另外部分乙型肝炎或丙型肝炎病毒携带者也可发生肝细胞癌。肝细胞癌是全世界常见肿瘤之一,也是导致死亡的主要原因。因为肝细胞癌可发生于慢性肝病者,因而采取预防措施很重要。在急性肝炎时,IL-22 可通过 STAT3 上调促存活和增殖反应保护肝细胞免受损伤。在慢性炎症性疾病时,IL-22 也有助于限制损伤,并且给予 IL-22 重组体的治疗可以限制肝细胞癌的发展。但是,IL-22 对肝脏有相反的短期作用和长期作用。慢性炎症反应时,IL-22 的表达允许已损伤肝细胞的存活,这些细胞是肝癌细胞的前体并且可以促进癌的发生。需进一步的研究来确定 IL-22 在慢性炎症性疾病和肝细胞癌的发展及治疗中的作用。IL-22 将可能是治疗肝病药物的新靶点。

另有研究表明,在肿瘤患者中,IL-23 和 IL-17 的分泌量增多;而 IL-23 缺陷鼠肿瘤的发病率低^[14]。动物模型证明,IL-17 可通过上调 CXCL1、CXCL5、CXCL6、CXCL8 等的表达,促进肿瘤血管的发生^[15-16]。但也有研究显示,IL-17 可通过免疫系统介导的肿瘤排斥作用而抑制肿瘤的发生^[17]。IL-17 与肿瘤的关系需进一步阐明,进而也可为肝癌的免疫治疗提供新的思路。

2.4 肝移植

虽然 Th17 细胞在移植免疫中作用尚不明确,但已有研究表明,Th17 细胞分泌的 IL-17 与急性移植排斥反应有关系。如在鼠的肾同种异体移植模型中,IL-17mRNA 的表达术后 2 d 可测到,5 d 达高峰,9 d 后几乎测不到^[18];中和 IL-17 后可预防主动脉同种异体移植的急性排斥反应并且可以延长心脏移植时间;在人类的急性肾移植排斥反应和肺移植排斥反应中均发现 IL-17 蛋白水平增高^[19-20]。IL-17 参与这些器官的排斥反应提示 IL-17 也可能在肝脏的移植排斥反应中起作用。

3 展望

虽然对 Th17 细胞的研究已经取得一定的进

展,但仍有以下问题尚待进一步阐明:(1)Th17 细胞的来源与分化机制及其生物学功能需进一步研究;(2)Th17 细胞与其它细胞特别是 Th1 细胞、NKT 细胞等细胞亚群的相互作用;(3)Th17 细胞/Treg 细胞的功能和数量的平衡在自身免疫性疾病和肿瘤免疫中的调节;(4)Th17 细胞在肝病中的作用值得进一步探索,在自身免疫性肝病、肝移植排斥反应过程中是否过强,而在慢性病毒性肝病、肝癌等发病机制中是否过弱?(5)Th17 细胞的抗原特异性如何?在炎症反应过程和免疫应答过程中的时效性如何?相信随着对 Th17 细胞的分化调节机制、生理和病理功能研究的不断深入,将为自身免疫性疾病及肿瘤的防治提供新的思路。

参考文献

- 1 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. *Nat Immunol*, 2005, 6:1123-1132.
- 2 Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulate tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 2005, 6:1133-1141.
- 3 Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem*, 2003, 278: 1910-1914.
- 4 Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation Of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006, 24:179-189.
- 5 Nurieva R, Yang XO, Martinez G, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 2007, 448:480-483.
- 6 Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory TH17 cells. *Nature*, 2007, 448:484-487.
- 7 Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 + T helper cells. *Cell*, 2006, 126:1121-1133.
- 8 Khader SA, Pearl JE, Sakamoto K, et al. IL-23 compensates for the absence of IL-12p70 and is essential for the IL-17 response during tuberculosis but is dispensable for protection and antigen-specific IFN-gamma responses if IL-12p70 is available. *J Immunol*, 2005, 175:788-795.
- 9 Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T (H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 2007, 445:648-651.
- 10 Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, et al. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity*, 2007, 27:

- 647-659.
- 11 Lan RY, Cheng C, Lian ZX, et al. Liver-targeted and peripheral blood alterations of regulatory T cells in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2006, 43:729-737.
- 12 Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2003, 52: 65-70.
- 13 Hirschfield GM. T regulatory cells and autoimmune liver disease. *Liver Int*, 2008, 28:155-157.
- 14 Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumor incidence and growth. *Nature*, 2006, 442:461-465.
- 15 Numasaki M, Fukushi J, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*, 2003, 101: 2620-2627.
- 16 Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis. *J Immunol*, 2005, 175: 6177-6189.
- 17 Chabaud M, Lubberts E, Joosten L, et al. IL-17 derived from juxta-articular bone and synovium contributes to joint degradation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 2001, 3:168-177.
- 18 Loong CC, Hsieh HG, Lui WY, et al. Evidence for the early involvement of interleukin 17 in human and experimental renal allograft rejection. *J Pathol*, 2002, 197:322-332.
- 19 Van Kooten C, Boonstra JG, Paape ME, et al. Interleukin-17 activates human renal epithelial cells in vitro and is expressed during renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9: 1526-1534.
- 20 Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, Wuyts WA, et al. The role of interleukin-17 during acute rejection after lung transplantation. *Eur Respir J*, 2006, 27:779-787.
- (收稿日期:2008-05-27)
(本文编辑:王立明)

《国际消化病杂志》编委会名单

名誉主任 萧树东

主任 邱德凯

副主任 江石湖 刘文忠 刘厚钰 许国铭 王兴鹏

顾问 (按姓氏笔画为序)

王家骥 李石 李宏为 巫协宁 吴裕妍 张一楚 张延龄 陈强
柳秉乾 徐家裕

委员 (按姓氏笔画为序)

马雄 王立明 王吉耀 王江滨 尹浩然 田德安 厉有名 刘海林
刘正新 孙述臣 许评 朱正纲 李兆申 李定国 李继强 李延青
吴云林 吴志勇 吴叔明 姒健敏 陆玮 陈卫昌 陈吉 陈克敏
陈维雄 林三仁 张忠兵 房静远 欧阳钦 范建高 罗金燕 范竹萍
周建农 杨冬华 胡品津 钟良 赵洪川 徐富星 徐克成 郜恒骏
袁耀宗 曾民德 谢渭芬 樊嘉 樊代明