

# · 综 述 ·

## Th17 细胞/调节性 T 细胞平衡与自身免疫性肝病\*

赵 丽 马 雄# 邱德凯

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(200001)

**摘要** 最新研究发现了与 Th1 和 Th2 细胞亚群不同的新的活化 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群——调节性 T 细胞 (Treg 细胞)和 Th17 细胞,两者在发育和功能上互补,Th17 细胞/Treg 细胞平衡在自身免疫性肝病的发生、发展中发挥重要作用。本文就 Th17 细胞/Treg 细胞平衡在自身免疫性肝病中的作用作一综述。

**关键词** T 淋巴细胞,辅助诱导; T 淋巴细胞,调节性; 自身免疫性肝病

**Th17 Cells/Regulatory T Cells Balance and Autoimmune Liver Disease** ZHAO Li, MA Xiong, QIU Dekai. Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine Shanghai Institute of Digestive Disease, Shanghai (200001)

**Correspondence to:** MA Xiong, Email: maxiongmd@hotmail.com

**Abstract** Recently, two new subsets of activated CD4<sup>+</sup> T cells termed regulatory T cells (Treg cells) and Th17 cells have been discovered, which are different from Th1 and Th2 cell subsets. There is a reciprocal relationship between Th17 cells and Treg cells in their development and function. The balance of these two subsets may be involved in the pathogenesis of autoimmune liver disease. In this review, we introduced the role of Th17 cells/Treg cells balance in the pathogenesis of autoimmune liver disease.

**Key words** T-Lymphocytes, Helper-Inducer; T-Lymphocytes, Regulatory; Autoimmune Liver Disease

自身免疫性肝病系指机体免疫功能失调而造成肝胆系统损伤的疾病,主要包括自身免疫性肝炎(AIH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、原发性硬化性胆管炎(PSC)等。目前自身免疫性肝病的发病机制尚未完全明确,Th17/调节性 T 细胞(Treg 细胞)平衡失调可能参与了其异常自身免疫过程,本文就 Th17 细胞/Treg 细胞平衡在自身免疫性肝病发病机制中的作用作一综述。

### 一、Th17 细胞/Treg 细胞的概况

1. Th17 细胞:Harrington 等<sup>[1]</sup>和 Park 等<sup>[2]</sup>分别发现了一类与 Th1 细胞和 Th2 细胞不同的独立 T 细胞亚群,因其分泌白细胞介素(IL)-17 而命名为 Th17 细胞。转化生长因子(TGF)-β 与 IL-6 共存的情况下,TGF-β 能诱导 Th17 细胞大量形成;但缺乏 IL-6 时,单独 TGF-β 并不能诱导 Th17 细胞分化<sup>[3]</sup>。由此可见 TGF-β 和 IL-6 共存是启动 Th17 细胞分化的必要因素。此外,Th17 细胞的自分泌因子 IL-21 可诱导产生少量 Th17 细胞,并能替代 IL-6,与 TGF-β 协同作用诱导产生大量 Th17 细胞<sup>[4]</sup>。IL-23 虽不能诱导初始 T 细胞分化为 Th17 细胞,但其在 Th17 细胞数量扩增和维持过程以及之后介导的免疫应答中起不可或缺的作用<sup>[5]</sup>。除细胞因子外,Th17 细胞分化亦需要协同刺激分子的参与,如可诱导共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)。与 Th1 和 Th2 细胞相同,Th17 细胞亦具有特异性转录因子。孤儿核受体(RORγt)

是产生 Th17 细胞亚群的关键转录因子。RORγt 在分化成熟的 Th17 细胞中高表达,可通过启动染色体重量机制开放 IL-17 基因座位,并使其他因子与 IL-17 启动子结合,从而诱导编码 IL-17A 和 IL-17F 基因的表达。

Th17 细胞能分泌产生 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)-α 等,并通过这些细胞因子发挥其特有的功能,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。IL-17 是 Th17 细胞最重要的效应因子,其受体在体内广泛表达。IL-17 是一种重要的炎症介质,可诱导其他炎症细胞因子(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,引起炎症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<sup>[6]</sup>显示,IL-22 与 IL-17 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。但亦有研究<sup>[7]</sup>认为 IL-22 在急性肝损伤中起保护作用。

2. Treg 细胞:20 世纪 70 年代,人们就发现了一种具有免疫调节作用的 T 细胞,但未明确其确切标记和抑制作用机制。1995 年 Sakaguchi 等<sup>[8]</sup>将无 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的小鼠 T 细胞接种至裸鼠体内,结果显示可引发多种器官特异性自身免疫性疾病(如 1 型糖尿病、甲状腺炎),重新输注 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞则能阻止上述自身免疫性疾病的发生,从而证实了 Treg 细胞的存在。Treg 细胞是与 Th1、Th2、Th17 细胞不同、具有免疫调节功能的 T 细胞亚群,在维持机体免疫自稳和诱导免疫耐受中发挥重要作用。Treg 细胞可组成性表达

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2009.04.012

\*本课题由上海市科委基础重点研究计划(07JC14036)、浦江人才计划和国家自然科学基金面上项目(#30770963)资助

# 本文通讯作者,Email: maxiongmd@hotmail.com

IL-2 受体  $\alpha$  (IL-2R $\alpha$ )、CD62L、CD103、细胞毒性 T 淋巴相关抗原 4 (CTLA-4)、糖皮质激素诱导的 TNF 受体相关蛋白 (GITR)、膜型 TGF- $\beta$ 、神经毡蛋白-1 (NRP-1) 等, 这些分子均与 Treg 细胞的调节功能有关, 但并非特异性表达于 Treg 细胞; Foxp3 参与 Treg 细胞的分化, 且特异性高表达<sup>[9]</sup>, 因此可作为鉴别的标记。Treg 细胞有免疫无能性和免疫抑制性两大特性。Treg 细胞可能通过不同作用机制发挥抑制功能: ① Treg 细胞可通过细胞-细胞接触方式来发挥对效应性 T 细胞的直接抑制作用。② Treg 细胞可通过可溶性细胞因子如 IL-10 和 TGF- $\beta$  等发挥抑制效应<sup>[10]</sup>。③ Treg 细胞可诱导抗原呈递细胞 (APC) 产生吲哚胺 2,3-双加氧酶 (IDO), 分解色氨酸, 而游离色氨酸含量降低与效应性 T 细胞活性降低有关<sup>[11]</sup>。④ Treg 细胞可通过下调 APC 上 CD80 和 CD86 的表达来干扰其抗原呈递能力, 从而发挥抑制作用<sup>[12]</sup>。由此可见, Treg 细胞以主动性方式调控机体免疫应答, 使免疫反应既能清除异物抗原, 又不致机体损伤, 从而维持免疫系统的稳态。

3. Th17 细胞与 Treg 细胞的相互影响: Treg 细胞与 Th17 细胞的分化和功能相互抑制, Th17 细胞/Treg 细胞平衡对维持免疫内环境的稳定起重要作用, 失衡可引起全身或局部免疫应答异常, 导致自身免疫性疾病、持续感染、肿瘤等疾病。众多因素可影响两者数量或功能的平衡。

TGF- $\beta$  在 Treg 细胞分化过程中具有双重作用。机体处于稳定状态或无病原体刺激的情况下, TGF- $\beta$  抑制效应性 T 细胞的功能, 诱导初始 T 细胞分化为 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞, 从而维持免疫耐受, 防止自身免疫性疾病的发生。感染或病原体入侵时, IL-6 和其他炎症因子大量分泌, 与 TGF- $\beta$  共同作用抑制 Treg 细胞分化, 并促进 Th17 细胞分化, 从而介导炎症反应<sup>[13]</sup>。由此可见, Treg 细胞或 Th17 细胞在免疫应答中是否占主导地位取决于周围环境中 IL-6 含量。

维生素 A 代谢产物维甲酸 (RA) 在 TGF- $\beta$  依赖的 Th17 细胞和 Treg 细胞分化中起重要作用。有炎症因子存在时, TGF- $\beta$  可诱导高水平 ROR $\gamma$ t, 但 Mucida 等<sup>[14]</sup>予李斯特菌感染小鼠 RA 治疗后, ROR $\gamma$ t 表达受抑, Th17 细胞数量减少; 接受 RA 受体 (RAR) 抑制剂 LE540 治疗后无明显变化。提示 RA 可能通过抑制 ROR $\gamma$ t 表达从而抑制 Th17 细胞的发育。RA 对 Treg 细胞亦有影响, RAR 抑制剂可减少 Foxp3<sup>+</sup> T 细胞数量, 但加入 RA 后数量增高。RA 可促进 Treg 细胞表面 CTLA-4 的表达。在原本有利于 Th17 细胞发育的环境中加入 RA 后, 可促使初始 T 细胞从向 Th17 细胞分化转化为向 Treg 细胞分化。RA 对 IL-6 的拮抗效应呈剂量依赖性, 在生理条件下, RA 可诱导 TGF- $\beta$  依赖的 Treg 细胞分化并阻止 IL-6 与 TGF- $\beta$  依赖的 Th17 细胞的产生。由此可见缺乏维生素 A 可引起免疫失调、病情加重, 可能是由于亚生理水平的 RA 引起 TGF- $\beta$  依赖的 Th17 细胞和 Treg 细胞分化失衡所致, 从而为免疫性疾病的治疗提供了新思路。

IL-2 对 Treg 细胞的发育和扩增起重要作用, 同时可通过 STAT5 途径对 Th17 细胞发挥抑制作用<sup>[15]</sup>。因此 IL-2 是调节两者平衡的关键分子, 可使初始细胞向 Treg 细胞分化。与此相反, IL-21 可通过干扰 Foxp3 表达而抑制 Treg 细胞产

生; 同时可通过自分泌途径诱导 Th17 细胞的发育, 进而使两者的平衡倾向于 Th17 细胞<sup>[16]</sup>。

一系列治疗模型通过干预 Th17 细胞/Treg 细胞平衡达到治疗疾病的目的。有研究<sup>[16]</sup>以促红细胞生成素 (EPO) 治疗髓鞘少突胶质蛋白诱导的实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE), 结果显示其可阻止疾病的临床进展和病理进展, 提示 EPO 在 EAE 动物模型中可发挥神经保护的作用。EPO 可在外周淋巴组织和 EAE 中明显促进 Treg 细胞的扩增, 并相应抑制 Th17 细胞。因此 EPO 可通过扭转两者的失衡调节来机体的免疫自稳, 从而达到治疗的目的。半乳糖素-9 (galectin-9) 也可通过影响 Th17 细胞/Treg 细胞平衡而改善胶原诱导性关节炎, 进而为疾病的防治带来有利效应<sup>[17]</sup>。

## 二、Th17 细胞/Treg 细胞平衡与自身免疫性肝病

1. Th17 细胞与自身免疫性肝病: Th17 细胞在许多器官特异性自身免疫性疾病的发病机制中发挥重要作用, 如类风湿性关节炎患者血清、关节腔滑液以及关节活检均可发现 IL-17; Fujino 等<sup>[18]</sup>发现活动期溃疡性结肠炎 (UC) 和克罗恩病 (CD) 患者肠黏膜中含有大量 IL-17<sup>+</sup> 细胞。目前 Th17 细胞在自身免疫性肝病中的作用已引起广泛关注。Lan 等<sup>[19]</sup>发现, 与正常对照组相比, PBC 和 AIH 患者肝组织门管区 IL-17 淋巴细胞性浸润显著增强。IL-2R $\alpha$  敲除小鼠的 PBC 动物模型中, 肝组织门管区 IL-17 阳性细胞浸润亦较 C57BL/6J 小鼠显著增强; 血清 IL-17 水平明显升高, 第 8 周达峰, 持续至第 13 周开始下降, 提示 IL-17 可能参与疾病早期的发展。此外, IL-2R $\alpha$  敲除小鼠和 C57BL/6J 小鼠肝组织中 Th17 细胞表达高于脾组织; 肝组织 APC 可促进 CD4 细胞分泌高水平 IL-17。提示肝组织的微环境更有利于 Th17 细胞的发育分化。总之, Th17 细胞可能参与了自身免疫性肝病的发生。

2. Treg 细胞与自身免疫性肝病: 目前认为 Treg 细胞数量减少或功能降低可能参与自身免疫性肝病的发生。有研究<sup>[20,21]</sup>显示 PBC 患者外周血 Treg 细胞数量明显低于健康对照组。但 Treg 细胞数量减少与病情严重程度、抗线粒体抗体 (AMA) 以及 IgM 水平无相关性。采用熊去氧胆酸 (UDCA) 治疗 PBC 患者一年后, 肝功能血清学指标改善, 外周血 Treg 细胞比例上升<sup>[21]</sup>。推测 Treg 细胞数量降低可能是 PBC 的致病机制。有研究<sup>[22]</sup>报道 1 例 5 岁 IL-2R $\alpha$  (CD25) 先天性基因缺陷儿童肝功能发生了 PBC 样血清学改变, 并呈现出 PBC 的多种临床表现。此外, 研究<sup>[23]</sup>发现 IL-2R $\alpha$  缺陷鼠因体内缺乏 Treg 细胞而发生了 PBC, 进一步证实 Treg 细胞缺陷可能导致 PBC 的发生。

Treg 细胞数量减少或功能降低亦可导致 AIH 的发生。AIH 患者外周血 Treg 细胞比例明显低于对照组, 发病期低于药物治疗缓解期, 且活性降低并易于凋亡。进一步研究<sup>[24]</sup>发现 Treg 细胞数量与抗肝肾微粒体抗体和可溶性肝抗原抗体滴度呈负相关, 提示 Treg 细胞数量降低可引起 AIH 患者肝功能和血清学改变。此外, 该研究同时表明, AIH 患者外周血 Treg 细胞可行有效扩增, 为 AIH 的治疗提供了潜在的可能。

综上所述, 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。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, 可通过众多因素干预影响 Th17 细胞/Treg 细胞平衡, 从而达到预防和治疗疾病的目的。但目前仍有许多问题亟待解决, 如 Th17 细胞/Treg 细胞数量或功能失衡如何在自身免疫性肝病中起作用等。随着对这两群细胞研究的不断深入, 将有可能为自身免疫性肝病的诊治提供新的手段。

#### 参考文献

- 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 (11): 1123-1132.
- Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 2005, 6 (11): 1133-1141.
- 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. *Immunity*, 2006, 24 (2): 179-189.
- Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature*, 2007, 448 (7152): 484-487.
- 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 (3): 1910-1914.
- 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 (7128): 648-651.
- 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 (4): 647-659.
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. 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 Immunol*, 1995, 155 (3): 1151-1164.
- Walker MR, Kaspruwicz DJ, Gersuk VH, et al. Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells. *J Clin Invest*, 2003, 112 (9): 1437-1443.
- Maloy KJ, Salaun L, Cahill R, et al. CD4+CD25+ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med*, 2003, 197 (1): 111-119.
- Munn DH, Sharma MD, Mellor AL. Ligation of B7-1/B7-2 by human CD4+ T cells triggers indoleamine 2,3-dioxygenase activity in dendritic cells. *J Immunol*, 2004, 172 (7): 4100-4110.
- Cederbom L, Hall H, Ivars F. CD4+CD25+ regulatory T cells down-regulate co-stimulatory molecules on antigen-presenting cells. *Eur J Immunol*, 2000, 30 (6): 1538-1543.
- Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 2006, 441 (7090): 235-238.
- Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*, 2007, 317 (5835): 256-260.
- Laurence A, Tato CM, Davidson TS, et al. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. *Immunity*, 2007, 26 (3): 371-381.
- Yuan R, Maeda Y, Li W, et al. Erythropoietin: a potent inducer of peripheral immuno/inflammatory modulation in autoimmune EAE. *PLoS ONE*, 2008, 3 (4): e1924.
- Seki M, Oomizu S, Sakata KM, et al. Galectin-9 suppresses the generation of Th17, promotes the induction of regulatory T cells, and regulates experimental autoimmune arthritis. *Clin Immunol*, 2008, 127 (1): 78-88.
- Fujino S, Andoh A, Bamba S, et al. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut*, 2003, 52 (1): 65-70.
- Lan RY, Salunga TL, Tsuneyama K, et al. Hepatic IL-17 responses in human and murine primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*, 2009, 32 (1): 43-51.
- 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 (4): 729-737.
- Liu B, Shi XH, Zhang FC, et al. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis: a subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int*, 2008, 28 (2): 233-239.
- Aoki CA, Roifman CM, Lian ZX, et al. IL-2 receptor alpha deficiency and features of primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun*, 2006, 27 (1): 50-53.
- Wakabayashi K, Lian ZX, Moritoki Y, et al. IL-2 receptor alpha (-/-) mice and the development of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2006, 44 (5): 1240-1249.
- Longhi MS, Meda F, Wang P, et al. Expansion and de novo generation of potentially therapeutic regulatory T cells in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2008, 47 (2): 581-591.

(2009-02-03 收稿; 2009-02-17 修回)