

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2011.01.025

# Th17/Treg 平衡调节与疾病的关系研究进展

张蓝方 综述 郝云良 审校

(山东省医学科学院, 山东 济南 250062; 济宁医学院附属第一人民医院, 山东 济宁 272011)

关键词 Th17 细胞; Treg 细胞; 细胞调节; 疾病

中图分类号: R392 文献标志码: A 文章编号: 1000-9760(2011)02-068-04

机体内初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞受到外来抗原刺激后, 经过增殖并分化为各种效应 T 细胞, 在 IL-12 和 IFN- $\gamma$  的诱导下分化为 Th1 细胞, 产生 IFN- $\gamma$ , 促进机体细胞免疫, 从而发挥抗感染、抗肿瘤作用; 在 IL-4 诱导下分化为 Th2 细胞, 分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13, 介导机体的体液免疫和超敏反应, 参与系统性自身免疫性疾病的发病; 在 TGF- $\beta$  的单独诱导下分化为 Treg 细胞, 分泌 TGF- $\beta$  并表达 Foxp3, 在维护机体免疫平衡中发挥重要作用; 另外, 近年来又发现一种以分泌 IL-17 为主与炎症反应有关的 Th17 细胞。介导免疫耐受的 Treg 细胞和介导炎症反应的 Th17 细胞间功能和分化过程相互对抗, 机体处于正常状态下两者保持平衡, 但机体发生功能异常时常表现出 Treg/Th17 失衡, 引起一系列炎症反应损伤机体。本文就 Th17/Treg 平衡与多种疾病的关系进行了总结。

## 1 调节 Th17/Treg 平衡的细胞因子

### 1.1 TGF- $\beta$ 、IL-6

TGF- $\beta$  是一种传统的抗炎因子, Veldhoen 等<sup>[1]</sup>研究表明, TGF- $\beta$  缺乏的小鼠中 Th17 细胞数量减少, 而过表达 TGF- $\beta$  的小鼠 Th17 细胞数量增加。提示 TGF- $\beta$  在诱导初始 T 细胞分化为 Th17 细胞中起着重要辅助作用。Bettelli 等<sup>[2]</sup>的研究进一步发现由活化树突状细胞分泌的细胞因子 IL-6 是决定初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞是向 Treg 细胞还是 Th17 细胞方向分化的关键因子。目前认为 IL-6 参与诱导 Th17 细胞分化可能与 STAT-3 的激活有关。因此, 初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞在 TGF- $\beta$  单独存在的条件下被诱导分化成具有免疫抑制作用的 Treg 细胞, 当 TGF- $\beta$  与 IL-6 共同存在时, 初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化成分泌 IL-17 的 Th17 细胞。在小鼠体内的 Treg 也可以在 IL-6 存在下转化为 Th17 细胞。然

而, 有研究指出 Th17 细胞在人体中的分化与小鼠中的情况不尽相同, 认为人类 Th17 细胞分化阶段是由 IL-6 和 IL-1 $\beta$  控制, 而不是小鼠中的 TGF- $\beta$ ; 相反, TGF- $\beta$  不仅不促进, 反而会抑制人 Th17 细胞的分化。

### 1.2 IL-21

Kom 等<sup>[3]</sup>的研究发现细胞因子 IL-21 联合 TGF- $\beta$  可通过激活 STAT3 途径增加 ROR $\gamma$ t 的表达, 使初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞产生 IL-17, 从而促进初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th17 细胞分化, 而体内 IL-21 受体缺陷 CD4<sup>+</sup> T 细胞介导的 Th17 细胞反应会受损。Nurieva 等<sup>[4]</sup>分析经 IL-6 刺激后 TCR 活化的初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞的诱导基因表达谱, 发现 IL-21mRNA 水平显著增高, 证明 Th17 细胞经 IL-6 诱导后可高表达 IL-21。而 Zhou 等<sup>[5]</sup>提供的实验数据进一步说明, IL-21 不仅可经 IL-6 诱导产生, 它还可通过自分泌的方式诱导更多的 IL-21 和 IL-23R 表达, 形成一个自分泌环, 从而使 Th17 细胞能够接受更多的 IL-21 和 IL-23 分化信号, 而更大程度地促进其极化。这些数据可能提供了 Th17 细胞分化过程中选择扩增放大 Th17 效应的机制。最近的研究发现, IL-21 对 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞可有抑制作用。IL-21 与 TGF- $\beta$  联用可抑制 Treg 的主要调节者 Foxp3 的表达, 从而减少 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化形成 Treg 细胞<sup>[3]</sup>来减轻 Treg 介导的免疫抑制, 因此, 通过调控 IL-21 的水平有望在缓解自身免疫性疾病和炎症中起到一定的作用。

### 1.3 IL-12 家族—IL-12、IL-23、IL-27、IL-35

IL-12 是 Th1 分化的关键细胞因子; IL-23 对于 Th17 维持存活和扩增发挥重要作用; IL-27 是 Th1 分化的协同分子, 同时能抑制 IL-6 与 TGF- $\beta$  诱导的 Th17 细胞分化, 实验证明, IL-27 对 IL-17

产生的抑制作用强于 IFN- $\gamma$  对 IL-17 产生的抑制作用<sup>[6]</sup>；而 IL-35 则由 Treg 分泌，不仅是 Treg 发挥负调控的重要细胞因子，也参与 Treg 的分化。

研究发现缺乏 IL-23 的小鼠体内几乎没有 Th17 细胞的存在<sup>[7]</sup>，这提示了在缺乏 IL-23 时即使 Th17 细胞能正常产生，但如果没有 IL-23 这种细胞因子的支持 Th17 细胞是不能正常扩增或生存的。体内研究数据显示，无论是 Th17 细胞针对细菌感染的抗感染免疫反应还是 Th17 介导的自身免疫病的慢性炎症的维持<sup>[2]</sup>都需要 IL-23 的参与。IL-23 在 Th17 细胞分化过程中具体的作用机制也被认为与 STAT-3 有关，因为 IL-23 可以介导 STAT-3 的磷酸化过程，使 STAT-3 激活从而促进 IL-17 的分泌<sup>[8]</sup>。

Vignali 和 Liew 两个小组初步证明 IL-35 主要由 Treg 分泌，是 Treg 发挥免疫负调控的效应分子<sup>[9]</sup>。在体外，当 Treg 与效应 T 细胞共培养时，Treg 中 IL-35 基因表达上调。IL-35 可促进小鼠 CD4<sup>+</sup> T 细胞的增殖，包括具有抑制作用的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3 Treg 和 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T 细胞亚群。IL-35 另一个重要功能是体内和体外均可抑制 Th17 的分化及其 IL-17 的产生。IL-35 成为继 TGF- $\beta$  和 IL-10 后一种新的抗炎细胞因子，可能成为治疗肿瘤、感染性疾病和自身免疫病的靶点。

## 2 影响 Treg/Th17 平衡的转录因子

### 2.1 转录因子 ROR $\gamma$ t

相关研究表明孤独核受体 ROR $\gamma$ t 是 Th17 细胞分化中主要的转录因子。ROR $\gamma$ t 属于核激素受体超家族成员。根据不同的转录起始位点，Rorc 基因可分别编码表达仅氨基酸序列 N 末端存在差异的 ROR $\gamma$  和 ROR $\gamma$ t。不同于广泛表达在多种组织器官的 ROR $\gamma$ ，ROR $\gamma$ t 发现仅限制性表达在淋巴组织中，正常表达在经过克隆选择存活下来的 CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 胸腺细胞。ROR $\gamma$ t 最初发现参与胸腺中 T 淋巴细胞发育过程，ROR $\gamma$ t 缺陷可导致 CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> 双阳性细胞的早期凋亡，并可以未成熟状态提前进入细胞周期的 S 期。IL-6 和 TGF- $\beta$  能够刺激诱导 ROR $\gamma$ t 表达，再通过直接或间接作用使 IL-17 表达。Littman 研究小组<sup>[10]</sup>证明 IL-17 基因启动子区域已鉴定出存在保守的 ROR 相关的反应元件序列 (ROREs)，但这个反应元件是否存在功能，ROR $\gamma$ t 是直接参与 IL-17 基因转录调节还是间接作用，目前尚不清楚。其实验同样也显

示，ROR $\gamma$ t 缺陷并不能完全阻断 IL-17 的表达，因此必定存在其他的转录因子参与 Th17 细胞的分化调节。最近，Yang 等<sup>[11]</sup>发现同属孤独核受体家族成员的 ROR $\alpha$  可协同 ROR $\gamma$ t 共同促进 Th17 细胞的分化和功能。尽管 ROR $\alpha$  的缺失对于 IL-17 产生的影响极其微弱，但是 ROR $\gamma$ t 和 ROR $\alpha$  的联合缺乏可以完全消除 IL-17 的表达。

### 2.2 转录因子 Foxp3

Foxp3 是 Treg 的调节功能密切相关的特异性转录因子，人类 Foxp3 有 2 种亚型，一种是全长型，另一种是缺失外显子 2 编序列的较短型。有研究表明高表达 Foxp3 的转基因小鼠调节性 T 细胞数量明显增加；Foxp3 敲除小鼠活化的 CD4<sup>+</sup> T 细胞增多，却缺乏独立的 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 细胞，因而导致自身免疫性疾病的发生。人们通过功能获得实验研究，直接证明了 Foxp3 与天然产生 Treg 细胞的关系，通过功能失去实验表明 Foxp3 对于 Treg 细胞在胸腺发育上是不可或缺的。Foxp3 以双向调节方式<sup>[12]</sup>，通过下调 T 细胞活化相关基因表达，上调免疫抑制性表面分子表达，维持 Treg 的免疫低反应性和免疫调节活性。Foxp3 通过一个转录因子网络直接或间接调控 Treg 整体的功能<sup>[13]</sup>，其可以与 DNA 序列结合直接对靶基因发挥调控作用，也可以通过与其他因子相互作用来发挥间接作用。多种细胞因子如 TGF- $\beta$  等及 TCR 信号对 Foxp3 的表达都具有调控作用，但其具体机制仍不明确。

### 2.3 ROR $\gamma$ t 与 Foxp3 的相互作用

Foxp3 全长亚型可与 ROR $\gamma$ t 结合从而抑制 ROR $\gamma$ t 的功能，减少 ROR $\gamma$ t 对 IL-17 表达的抑制作用。当 T 细胞同时表达 ROR $\gamma$ t 与 Foxp3 时，用 IL-6 或 IL-21 处理可以消除 Foxp3 对 ROR $\gamma$ t 的抑制作用，增加 IL-17 表达。在存在促炎症细胞因子的环境中，Foxp3 水平下降而 ROR $\gamma$ t 的表达水平升高，最终促进 Th17 细胞的分化。

## 3 Th17/ Treg 失衡与疾病的关系

Th17 和 Treg 细胞在机体免疫和疾病发生中起着截然不同的作用。Th17 细胞主要通过其分泌的细胞因子来促进中性粒细胞的动员、募集和活化，介导促炎症反应，在感染性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤的病理过程中发挥重要作用。Treg 细胞的免疫抑制作用在保持机体的自身耐受性中发挥着决定性作用，其数量、定位及功能的异常与机体

的自身免疫性疾病、慢性炎症反应以及肿瘤的发生有密切的关系。

### 3.1 Th17/ Treg 失衡与自身免疫性疾病的关系

Th17 细胞及 Treg 细胞在自身免疫性疾病的发生发展中的作用是近年来免疫学研究的一大热点,特别是 Th17 的发现,改变了人们对某些自身免疫性疾病发病机制的认识。在对多发性硬化的研究中发现 Th17 功能亢进和 Treg 功能低下,可能共同导致了复发-缓解型多发性硬化的发病,并发现炎症可能是破坏 Th17/Treg 平衡的关键<sup>[14]</sup>,对此,相关动物实验进行了免疫球蛋白冲击疗法使炎症反应受到抑制<sup>[15]</sup>,促进 Treg 功能恢复,从而纠正 Th17/Treg 的失衡。银屑病被认为是一种 T 淋巴细胞引起并维持的累及皮肤及关节的自身免疫性疾病,在其发病机制的研究中发现亦存在 Th17 的异常活化及 Treg 细胞的增殖和功能不足。另外,在 Crohn's 病、小柳原田氏病、白塞氏病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的研究中都发现有 Th17 细胞增多或 Th17 相关细胞因子增多的表现。

### 3.2 Th17、Treg 与肿瘤的关系

有研究表明,与健康人相比胃癌患者外周血中 Th17 细胞的比例明显增高,结肠癌患者及肝癌患者的肿瘤组织内 Th17 细胞比例明显高于非肿瘤组织内的 Th17 水平<sup>[16]</sup>。卵巢癌患者和正常人外周血中 Th17 细胞比例统计学上并无明显差异,但自肿瘤组织分离出的浸润性 T 细胞中 Th17 细胞比例却升高明显<sup>[17]</sup>。在胃癌及原发性肝癌也有类似研究<sup>[18-19]</sup>。实验室研究认为 Th17 细胞的标志性细胞因子 IL-17 可以促进小鼠体内肿瘤的生长。但也有研究认为,IL-17 对肿瘤有抑制作用,且其抗肿瘤作用具有 T 细胞依赖性。目前对于 Th17 细胞在肿瘤中的产生及调节机制了解有限,所得实验结果不乏相互矛盾之处,尚需进一步研究探讨。

Treg 细胞具有免疫抑制功能,能抑制 T 细胞对外来及自身抗原的免疫应答,许多肿瘤抗原为自身抗原,因此 Treg 细胞在维持对自身成分耐受的同时也会阻止机体对肿瘤细胞的免疫耐受。已有相关研究表明在结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胰腺癌等肿瘤患者的外周血和肿瘤局部 Treg 细胞增多<sup>[20]</sup>。Treg 在机体抗肿瘤免疫中可能存在抑制性效应。在肿瘤的免疫治疗中如何去除 Treg 细胞,消除 Treg 细胞的影响,降低其功能,是目前肿瘤免疫治疗面临的首要问题,已有研究发现通过

一定的途径抑制 Treg 细胞可以使荷瘤小鼠的抗肿瘤免疫反应增强,从而延长生存时间。因此,近来通过抑制 Treg 细胞的数量或功能来增强患者机体免疫状况成了免疫领域中的焦点。

### 3.3 Th17、Treg 与感染性疾病的关系

目前关于 Th17 及 Treg 细胞参与感染过程的研究主要集中在细菌、病毒、寄生虫及真菌等微生物感染。已有的研究发现 Th17 及 Treg 细胞在感染性疾病中均存在着双面效应,在一些如胃、十二指肠幽门螺旋杆菌感染、疱疹病毒感染、卡氏肺囊虫及曼式血吸虫感染等感染性疾病中均发现存在强烈的 Th17 细胞反应,但在真菌感染的动物实验中也发现 IL-17 基因敲除的小鼠体内真菌负荷较重,可加重真菌感染,可能与 IL-17 缺失是外周血中性粒细胞动员及聚集到感染器官的数量减少及时间延迟有关。同样,Treg 细胞可以通过抑制过强的免疫反应来限制组织损伤从而对机体有利,但在调节免疫反应中也会保留病原体,抑制效应性 T 细胞的功能,提高了病原体的持续存在和传染给其他宿主的可能性,造成了感染持续化。

## 4 结语

Th17 及 Treg 细胞是近年来临床试验研究的一大热点,人们在充分探讨 Th17 及 Treg 细胞各自的分化、调节机制的同时,也在寻找两种细胞在相关疾病发生发展中所起到的作用。Th17 细胞具有很强的促炎症作用,而 Treg 细胞的免疫抑制作用在保护机体的自身耐受性中发挥着重要作用,那么,在 Th17 及 Treg 细胞间是否存在一种平衡,并且可以用两者之间的失衡来解释或完善部分疾病的发病机制,对此,人们针对两种细胞的致病机制做了大量研究,其中在对自身免疫性疾病的研究中多发现存在偏向 Th17 一侧的失衡,而在肿瘤及感染性疾病中更多的是针对单个细胞的研究,暂未发现存在明显的平衡机制。另外,目前所获得的研究数据大部分是动物实验性结论,相关实验结果还有待于在人类临床研究上进一步证实。

## 参考文献:

- [1] Veldhoen M, Hocking RJ, Flavell RA, et al. Signals mediated by transforming growth factor beta initiate autoimmune encephalomyelitis, but chronic inflammation is needed to sustain disease[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(11): 1151-1156.
- [2] Bettelli E, Carrier Y, Gao Wd, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory cells[J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238.

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2011.01.026

## 基质金属蛋白酶与肿瘤微环境的调节

宿晓东 石俊强

(兖州矿业集团总医院, 山东 邹城 272000; 济宁医学院基础医学与法医学院, 山东 济宁 272067)

关键词 基质金属蛋白酶; 肿瘤; 微环境

中图分类号: R73 文献标志码: A 文章编号: 1000-9760(2011)02-071-04

肿瘤是危害人类健康最严重的疾病之一, 它由瘤细胞和间质构成。间质主要由纤维结缔组织成分和血管组成, 它构成了瘤细胞赖以生存的微环境, 对瘤细胞起支持、提供营养成分和带走代谢产物或拮抗等作用。目前瘤细胞与肿瘤微环境之间

相互作用的分子机制是肿瘤研究中面临的挑战之一。越来越多的研究表明细胞外蛋白水解酶如基质金属蛋白酶类(MMPs)在肿瘤微环境的调节过程中发挥着十分重要的作用。本文将对 MMPs 调节肿瘤微环境的研究进展作一综述。

- [3] 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.
- [4] Nurieva R, Yang XO, Martinez G, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells[J]. Nature, 2007, 448(7152): 480-483.
- [5] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways[J]. Nat Immunol, 2007, 8(9): 967-974.
- [6] Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity[J]. Nature Immunology, 2007, 8(4): 345-350.
- [7] Langrish C L, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation[J]. Exp Med, 2005, 201(2): 233-240.
- [8] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor- $\beta$  induces development of the TH17 lineage[J]. Nature, 2006, 441(7090): 231-234.
- [9] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. Nature, 2007, 450(22): 566-569.
- [10] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR $\gamma$  directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells[J]. Cell, 2006, 126(6): 1121-1133.
- [11] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR $\alpha$  and ROR $\gamma$ [J]. Immunity, 2008, 28(1): 29-39.
- [12] Ziegler SF. Foxp3: of mice and men[J]. Annu Rev Immunol, 2006, 24: 209-226.
- [13] Zheng Y, Josefowicz SZ, Kas A, et al. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells[J]. Nature, 2007, 445: 936-940.
- [14] McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, et al. TGF- $\beta$  and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology[J]. Nat Immunol, 2007, 8(12): 1390-1397.
- [15] Ephrem A, Chamaat S, Miquel C, et al. Expansion of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells by intravenous immunoglobulin: a critical factor in controlling experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Blood, 2008, 111(2): 715-722.
- [16] Zhang B, Rong G, Wei H, et al. The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 374(3): 533-537.
- [17] Miyahara Y, Odunsi K, Chen W, et al. Generation and regulation of human CD4<sup>+</sup> IL-17-producing T cells in ovarian cancer[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(40): 15505-15510.
- [18] Wang Weiwei. The Expression of Th17 Cells and Treg Cells in Primary Hepatic Carcinoma and the Potential Relationship with Development of Carcinoma[D]. Second Military Medical University, 2010.
- [19] Peng Sufang. The Detection and Significance of Transcription Factors and Cytokines of Th17/Treg Cells in the Gastric Patients[D]. Jiangsu University, 2009.
- [20] Somasundaram R, Jacob L, Swoboda R, et al. Inhibition of cytolytic T lymphocyte proliferation by autologous CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in a colorectal carcinoma patient is mediated by transforming growth factor- $\beta$ [J]. Cancer Res, 2002, 62(18): 5267-5272.

(收稿日期 2011-01-15)