

IL-17 与自身免疫性疾病*

姜承瑞^{1,2}综述 王吉波¹ 审校

(¹ 青岛大学医学院附属医院, 山东 青岛 266003; ² 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

关键词 自身免疫性疾病; IL-17

中图分类号: R593.22 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2015)04-138-04

白细胞介素-17(IL-17)是由辅助性 T 细胞 17 (Th17 细胞)分泌的特征性细胞因子;在固有免疫反应和宿主对病原体的防御过程中,IL-17 发挥了必不可少的作用^[1-2],被称为强大的致炎因子。其可以促进机体局部产生趋化因子、募集中性粒细胞、促进细胞增殖分化;还可与受体结合产生瀑布样炎症效应,造成组织损伤。其已被证实参与多种自身免疫性疾病的发病过程,如类风湿关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、硬皮病等^[3-4]。IL-17 现已成为自身免疫性疾病治疗的靶点^[5],受到广泛关注。

1 IL-17 的简介

1.1 IL-17 细胞因子家族

IL-17 是一种由 155 个氨基酸组成的蛋白,分子量为 35kd,基因位于人类染色体 6p12,是由二硫键连接的同源二聚体组成的糖蛋白^[6]。IL-17 家族包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F。IL-17A 被称为 IL-17 家族的原型,IL-17A 与 IL-17F 有约 50% 的高度同源性,其与 IL-17B-F 有 16%~30% 的低度同源性。IL-17A 与 IL-17F 的编码基因位于染色体的同一区段 6p12,其与 IL-17B-F 的编码基因定位于不同的染色体上。IL-17 家族成员行使功能的形式是同源二聚体或异源二聚体^[7]。IL-17F、IL-17E 及 IL-17A 是家族中重要的促炎症因子,其余 3 种细胞因子的功能尚待研究。

1.2 IL-17 受体家族(IL-17R)

IL-17RA、IL-17RB、IL-17RC、IL-17RD、IL-17RE 是 IL-17R 家族的 5 个成员,都具有保守结构基序,含有 2 个结构域:胞外的类纤维结合素 III (fibronectin III-like)、胞内的 SEF/IL-17R (SE-

FIR),且都是一型单次跨膜蛋白。IL-17RA 是迄今为止发现的家族中最大的分子。IL-17R 家族成员之间可组合成不同的受体复合物。IL-17RA 和 IL-17RC 的复合体介导细胞对 IL-17A 与 IL-17F 的反应,但细胞对 IL-17A 的反应强度是它对 IL-17F 反应强度的 10 倍,可能的原因是 IL-17RA 对 IL-17A 的结合明显强于它对 IL-17F 的结合^[8]。IL-17RA 和 IL-17RB 的复合体介导细胞对 IL-17E 与 IL-25 的反应^[9],IL-17RA 和 IL-17RD 也可结合成复合体,但其生物学意义暂无发现。

1.3 IL-17 的信号转导途径

IL-17A 通过诱导基因来表明其为强大的促炎因子,IL-17 发挥促炎作用的方式有 2 种,一种是通过激活 NF- κ B 通路来发挥其抗炎作用,但白介素 17 激活 NF- κ B 的力量相对较弱;另一种方式是通过激活 MAPK 通路来发挥其抗炎作用。但其诱导基因的具体的机制仍不清楚。在对 IL-17 RA 信号传导途径的研究中,我们较早发现 TRAF6 分子。目前并未在 IL-17 RA 中发现 TRAF6 明确的结合位点,所以多数学者认为在 IL-17 RA 与 TRAF6 之间有可能存在其它媒介分子在它们之间起到桥梁的链接作用。IL-17 R 家族包括 2 个结构域:胞外的类纤维结合素 III (Fibronectin III like)和胞内的 SEF/IL-17 R (SEFIR)。在对白细胞介素的研究过程中,我们也发现另一个含有 SEFIR 结构域的因子 Act1,推测其可能参与 IL-17 信号转导过程。目前,相关研究证实 Act1 是 IL-17 R 连接 TRAF6 的桥梁分子,它通过其胞内包含的结构域 SEFIR 与 IL-17R 发生作用,且 TRAF6 的结合位点也包含在 Act1 内。

1.4 IL-17 的生物学功能

IL-17 具有强大的促炎作用,可招募和活化中性粒细胞,提高 T 细胞反应和促进炎症介质的释放,在宿主清除微生物病原体、诱导组织器官产生

* [基金项目]2013 年济宁市科技发展计划项目(编号:2013jnw85)

炎症反应及引起机体自身免疫功能紊乱引发自身免疫性疾病发面具有重要作用。IL-17 同时可以与多种细胞因子协同产生作用,即放大人体的炎症反应,从而发挥它强大的炎症调节作用。它还可以促进多种细胞的成熟与分化。鉴于 IL-17 表现出来的生物学作用,目前已在肿瘤免疫、移植免疫、抗感染免疫及炎症方面逐渐显示出良好的应用前景。

2 IL-17 与自身免疫性疾病

2.1 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多系统、多器官受累的全身性弥漫性自身免疫性疾病。一般认为 T 细胞功能异常可能是导致 SLE 病变的主要原因之一。有研究^[10]发现,IL-17 细胞通过 STAT3 信号转导通路上调转录调节因子 ROR γ t 的表达,从而编码表达 IL-17,发挥其生物学作用。张静^[11]和 Chen 等^[12]研究表明,SLE 患者血清中 IL-17 的表达明显升高;Robak E 等^[13]发现 IL-17A、IL-17F、IL-17B 在 SLE 患者血清中均升高,且 IL-17F 与内皮细胞的数量和疾病活动显著相关,可造成炎症反应和血管生成,在 SLE 患者血管内皮细胞激活和血管形成过程中发挥着重要作用;Wen 等^[14]发现 IL-17 的表达水平与狼疮性肾炎的严重程度呈正相关,并可增加 SLE 患者抗双链 DNA(ds-DNA)抗体的产生。有报道发现^[12]SLE 患者血清 IL-17 水平与疾病活动性指标(SLEDAI)评分存在一定相关性;另有报道表明^[15]IL-17 通过刺激成纤维细胞及上皮细胞分泌趋化因子或相关免疫介质,致各种炎症细胞浸润,从而引起脏器损害。

2.2 类风湿关节炎

类风湿关节炎(RA)是一种慢性全身性炎症性疾病,滑膜炎为其主要的病理特征,多种细胞因子和慢性炎症细胞的浸润,最终导致关节畸形和功能丧失^[16]。IL-17 作为强大的促炎因子,可诱导滑膜细胞产生粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和前列腺素 E₂(PGE₂),可刺激关节液中巨噬细胞分泌 TNF- α 和 IL-1,促发滑膜炎症及滑膜增生。洪琼等^[17]证明 RA 患者血清 IL-17 水平随着临床症状及体征的加重而增高。Lee 等^[18]证明 IL-17 通过 STAT3 信号通路上调 RA 患者成纤维样滑膜细胞(FLS)中 Bcl-2 的表达,促进 RA 患者成纤维样滑膜细胞的生存和增殖。李国庆等^[19]发现 IL-17A 促进 RA 滑膜细胞的迁移,并在缺氧条件

下通过 NF- κ B/HIF-1 α (缺氧诱导因子-1 α)通路来增加基质金属蛋白酶 MMP2 和 MMP9 表达,造成对 RA 滑膜细胞的侵袭。Roodsaz 等^[20]发现,髓样分化因子 88(MyD88)与关节肿胀和关节炎的严重程度相关,并通过增加 IL-17 的产生造成对软骨及骨组织病理的损伤。

2.3 强直性脊柱炎

强直性脊柱炎(AS)多表现为肌腱、肌腱端、滑膜等炎症,肌腱和韧带附着点炎为 AS 病理特征。T 细胞免疫功能异常是 AS 发病的重要机制之一。IL-17 可直接或间接作用于 AS 患者滑膜组织的破骨细胞或细胞基质,造成骨质破坏;IL-17 通过上调滑膜成纤维细胞及软骨细胞基质金属蛋白酶的表达,使软骨基质侵袭酶和胶原酶活性增强,致使软骨蛋白质多糖及胶原降解加速,从而加重 AS 的病理改变。Mei 等^[21]发现 AS 血清中 IL-17 水平是升高的。

2.4 系统性硬化症

系统性硬化症(SSC),常累及皮肤,伴有内脏损害。炎症反应、血管病变、纤维化和萎缩为其主要的病理改变。在硬皮病皮肤病变早期至皮肤纤维化之前的病变皮肤中发现了大量 T 细胞、巨噬细胞及肥大细胞的浸润。Murata 等^[22]发现硬皮病患者血清中的 IL-17 明显高于正常人。Murata 等^[22]同时发现,IL-17 升高患者的皮肤评分和 SCL-70 阳性率比不升高者显著降低,提示 IL-17 可能在病变的早期炎症反应中起重要作用,随病情进展 IL-17 逐渐下降,在病变的纤维化期作用下降更明显。Truchetet 等^[23]研究显示前列环素类似物(如伊洛前列素、曲前列环素)显著增加 IL-17A 和 IL-22,同时降低 SSC 外周血单核细胞(PBMC)中的干扰素 α (IFN α),且皮肤和肺的趋化因子受体 CCR6 的表达与 IL-22 和 IL-17 的表达水平的多少有关。

3 针对 IL-17 的治疗

IL-17 具有强大的致炎作用,通过诱导活化 T 细胞、产生多种促炎介质,致使炎症的产生。因此,IL-17 可能成为多种自身免疫性疾病治疗的新靶点,有研究报道以 IL-17 为靶向的治疗已经在炎症性疾病的治疗中显示了良好的疗效^[24]。目前已开展 IL-17 拮抗剂治疗自身免疫性疾病疗效的初步研究,专门针对 IL-17A 的人单克隆抗体 secukinumab,目前正进行治疗 RA、AS 等疾病的 III 期

临床试验^[25]。利妥昔单抗(美罗华,抗 CD20 单抗)为特异性针对 B 淋巴细胞的人鼠嵌合型单克隆抗体,可阻断 B 细胞在炎症反应过程中抗原呈递、信号转导、分泌炎症介质和趋化因子的功能,从而减轻炎症反应。Kambutova 等^[26]报道抗 CD20 单抗可明显降低血清中 IL-17 水平。目前利妥昔单抗已成功用于 RA 的治疗,并取得了良好效果^[27]。英夫利昔单抗、依那西普均为 TNF- α 拮抗剂,通过抑制 TNF- α 与受体结合发挥抗炎作用。它们分别与 MTX 联合治疗均能显著降低血清中 IL-17 水平^[28],从而快速缓解 RA 患者的临床症状,降低 RA 患者的疾病活动度,延缓 RA 患者的关节破坏,英夫利昔单抗与 MTX 联合治疗可使 RA 患者 ACR20 改善率明显提高,使 RA 患者 DAS28 指数明显下降^[29]。李国庆等^[30]发现雷公藤红素通过抑制 NF- κ B 介导 MMP-9 的表达来抑制由 IL-17A 引起的类风湿滑膜细胞的迁移和入侵。

4 展望

IL-17 作为强大的促炎因子,在淋巴细胞增殖分化、生物因子转录与表达以及多种疾病的免疫调节中发挥着重要的生物学功能,如炎症性、自身免疫性、感染性、神经性及癌症等疾病的发病过程中起着非常重要的作用。目前,针对 IL-17 的拮抗剂正在临床试验中,如其疗效、安全性及患者的耐受性得到临床数据的证实及认定,IL-17 拮抗剂将在炎症性、感染性、肿瘤性及免疫性疾病治疗道路上开启新的里程碑,免疫性疾病的治疗将有可能告别传统的糖皮质激素和免疫抑制剂治疗时代。

参考文献:

- [1] Vazquez-Tello A, Halwani R, Li R, et al. IL-17A and IL-17F expression in B lymphocytes[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 157(4):406-416.
- [2] Shibui A, Shimura E, Nambu A, et al. Th17 cell-derived IL-17 is dispensable for B cell antibody production[J]. *Cytokine*, 2012, 59(1):108-114.
- [3] Miossec P, Kolls J K. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(10):763-776.
- [4] Ariza M E, Williams M V, Wong H K. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application[J]. *Clin Immunol*, 2013, 146(2):131-139.
- [5] 范鸣. 用于治疗免疫性疾病的完全人源化抗 IL-17 单克隆抗体 Secukinumab[J]. *药坛快讯*, 2012, 36(9):425-427.
- [6] Tsai H C, Velichko S, Hung L Y, et al. IL-17A and TH17 cells in lung inflammation: an update on the role of TH17 cell differentiation and IL-17R signaling in host defense against infection[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013:267971.
- [7] Shahrara S, Pickens S R, Dorfleitner A, Pope RM. IL-17 induce monocyte migration in rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol*, 2009, 182(6):3884-3891.
- [8] Dubin P J, Kolls J K. Interleukin-17A and interleukin-17F: a tale of two cytokines[J]. *Immunity*, 2009, 30(1):9-11.
- [9] Rickel E A, Siegel L A, Yoon B R, et al. Identification of functional roles for both IL-17RB and IL-17RA in mediating IL-25-induced activities[J]. *J Immunol*, 2008, 181(6):4299-4310.
- [10] Rubino S J, Geddes K, Girardin S E. Innate IL-17 and IL-22 responses to enteric bacterial pathogens[J]. *Trends Immunol*, 2012, 33:112-118.
- [11] 张静, 慈春增, 王晓东, 等. 系统性红斑狼疮患者血清中 IL-17 的检测及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2012(9):1704-1706.
- [12] Chen D Y, Chen Y M, Wen M C, et al. The potential role of Th17 cells and Th17-related cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2012, 21(13):1385-1396.
- [13] Robak E, Kulczycka-Siennicka L, Gerlicz Z, et al. Correlations between concentrations of interleukin (IL)-17A, IL-17B and IL-17F, and endothelial cells and proangiogenic cytokines in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2013, 24(1):60-68.
- [14] Wen Z, Xu L, Xu W, et al. Interleukin-17 expression positively correlates with disease severity of lupus nephritis by increasing anti-double-stranded DNA antibody production in a lupus model induced by activated lymphocyte derived DNA[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e58161.
- [15] 尤海燕, 马红, 焦志军, 等. 外周血滤泡辅助性 T 细胞百分率的变化与系统性红斑狼疮疾病相关性的初步研究[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(6):396-399.
- [16] 冯小辉. 类风湿关节炎滑膜细胞凋亡机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(9):1543-1545.
- [17] 洪琼, 徐建华, 徐胜前, 等. 类风湿关节炎患者血清 IL-17 和 IL-23 水平变化及其临床意义[J/CD]. *中华临床医师杂志*, 2013, 7(2):621-625.
- [18] Lee S Y, Kwok S K, Son H J, et al. IL-17-mediated Bcl-2 expression regulates survival of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through STAT3 activation. *Arthritis Res Ther*, 2013, 15(1):31-35.
- [19] Li G, Zhang Y, Qian Y, et al. Interleukin-17A promotes rheumatoid arthritis synoviocytes migration and invasion under hypoxia by increasing MMP2 and MMP9 expression through NF- κ B/HIF-1 α pathway[J]. *Mol Immunol*, 2013, 53(3):227-236.
- [20] Abdollahi-Roodsaz S, de Loo F A, Koenders M I, et al. Destructive role of myeloid differentiation factor 88 and protective role of TRIF in interleukin-17-dependent arthritis in mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6):1838-1847.
- [21] Mei Y, Pan F, Gao J, et al. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis[J]. *Clin Rheuma-*

- tol, 2011, 30(2): 269-273.
- [22] Ng LG, et al. B Cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)-R is the principal BAFF receptor facilitating BAFF costimulation of circulating T and B cells[J]. J Immunol, 2004, 173(2): 807-817.
- [23] Truchetet M E, Allanore Y, Montanari E, et al. Prostaglandin I(2) analogues enhance already exuberant Th17 cell responses in systemic sclerosis[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(12): 2044-2050.
- [24] Van den Berg W B, McInnes I B. Th17 cells and IL-17a focus on immunopathogenesis and immunotherapeutics[J]. Semin Arthritis Rheum, 2013, 43(2): 158-170.
- [25] Patel D D, Lee D M, Kolbinger F, et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(2): 116-123.
- [26] Kamburova E G, Koenen H J, Borgman K J, et al. a single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function[J]. Am J Transplant, 2013, 13(6): 1503-1511.

- [27] 赵征, 朱剑, 张江林, 等. 比较三种新型生物制剂治疗中重度活动性类风湿关节炎的疗效与安全性[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(3): 134-137.
- [28] Chen L, Wang C, Leng N, et al. Combined treatment of etanercept and MTX reverses Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Clin Immunol, 2011, 31(4): 596-605.
- [29] Ariza-Ariza R, Navarro-Sarabia F, Hernandez-Cruz B, et al. Dose escalation of the anti-TNF-alpha agents in patients with rheumatoid arthritis. A systematic review[J]. Rheumatology (Oxford), 2007, 46(3): 529-532.
- [30] Li G Q, Zhang Y, Liu D, et al. Celestrol inhibits interleukin-17A-stimulated rheumatoid fibroblast-like synoviocyte migration and invasion through suppression of NF-kappaB-mediated matrix metalloproteinase-9 expression[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4): 422-431.

(收稿日期 2015-03-01)

(上接第 137 页)

3 讨论

FTS 最初由丹麦外科医生在 2001 年提出^[4], 具体指的是术前、术中、术后采取有循证医学证据的一系列优化措施, 从而减少或降低术后患者的心理与生理创伤, 达到快速康复的效果^[5]。

本文结果显示观察组胃癌患者相对于对照组减少了患者术后并发症的发生, 同时缩短了病情恢复时间及住院时间, 减少了患者的痛苦及经济负担。FTS 颠覆了人们对常规胃癌围手术期护理的常规认识。新禁食方案, 术前 2h 饮水, 术后早期进食, 可以减少术前的口渴、饥饿、烦躁, 并且显著的减少术后胰岛素抵抗的发生率^[6]。但术前 2h 饮水、术后早期进食不会增加术中误吸及术后腹胀恶心等并发症的发生。与李英学者^[7]对 42 例胃癌患者进行试验研究结果相似, 均显示观察组患者在术后腹胀、恶心等并发症发生明显低于对照组。可能的原因是术前进水 2h 已经足够胃排空, 早期进食反而有助于术后肠功能恢复及降低腹胀、恶心等情况的发生。

FTS 护理中的重要组成部分还包括硬膜外麻醉, 不常规放置引流管, 术后早期下床互动, 术后主动镇痛。这样可以尽量减少全麻对患者的心肺影响, 同时减少引流管对患者产生的刺激。术后早期下床活动, 有利于减少血栓形成和肺部感染等并发症的发生, 早期下床活动的前提条件是加强术后止痛。更好的镇痛技巧、麻醉技巧均可减

少手术过程中和手术后生理应激反应^[7]。潘桂琼^[8]对 60 例胃癌患者进行回顾性分析, 结果显示胃癌患者经过 FTS 护理后, 术后排气时间、排便时间、活动时间、住院时间等均低于对照组, 这个也与我们的研究结果一致。

综上所述, 对于胃癌患者进行 FTS 护理可以促进患者早下床活动、加速肠功能, 减少输液时间、住院时间及医疗费用, 但同时并不增加误吸及术后腹胀、恶心等并发症的发生。

参考文献:

- [1] 江志伟, 李宁, 黎介涛. 加速康复外科的概念及临床意义[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(2): 131-133.
- [2] 郑祺, 葛海燕. 营养风险筛查和预防性肠内营养支持在胃癌快速康复外科治疗中的应用[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(32): 72-74.
- [3] 张为华, 王京涛, 冯立国, 等. 手术后血钾变化及其对肠蠕动影响的研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2001, 4(2): 126.
- [4] 段慧芬. 快速康复外科理念在胃癌患者围术期护理中的应用效果[J]. 健康之路, 2013, 12(4): 266-267.
- [5] 康静雅. 快速康复外科理念在胃癌患者围术期护理中的应用分析[J]. 中外医学研究, 2014, 17(2): 81-82.
- [6] Soop M, Nygren J, Myrenfors P, et al. Preoperative oral carbohydrate treatment attenuates immediate postoperative insulin resistance[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2001, 280(4): E576-E583.
- [7] 李英. 胃癌患者围手术期护理中快速康复外科理念的效果观察[J]. 中国卫生产业, 2013, 16(15): 19-20.
- [8] 潘桂琼, 陈雪琼. 快速康复外科在胃癌患者围手术期护理的应用[J]. 岭南现代临床外科, 2013, 13(5): 466-467.

(收稿日期 2015-01-20)