

Th1/Th2细胞亚群与炎症性肠病的关系

庞艳华, 郑长青

庞艳华, 郑长青, 中国医科大学附属第二医院消化内科 辽宁省沈阳市 110004
项目负责人: 郑长青, 110004, 辽宁省沈阳市三号街36号, 中国医科大学附属第二医院消化内科. zhengChangqing88@163.com
收稿日期: 2004-04-10 接受日期: 2004-04-20

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)指原因不明的非特异性肠道炎症性疾病, 包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC). 其发病多与遗传、环境及免疫反应异常有关, 是一种多基因参与的作用于免疫系统和靶器官的疾病. 但是其病因和发病机制至今尚未被完全阐明, 在治疗上仍存在较多问题, 例如有相当一部分患者对氨基水杨酸类、激素和免疫抑制剂等治疗药物不敏感以及药物的毒副作用等. 所以重视对IBD的研究, 深入研究其发病机制将是十分有意义的. 目前, 免疫因素在IBD的发病中最为肯定, 也是IBD的发病机制研究中与治疗目标最接近者. 很多证据提示, 作为免疫系统重要组成部分的CD4⁺T细胞在IBD的发病中起重要作用, Th1/Th2亚群的平衡失调可能是IBD发病的重要机制之一. 包括细胞因子、STAT4和STAT6等转录因子在内的许多因素参与了对Th1和Th2亚群分化过程的调节.

庞艳华, 郑长青. Th1/Th2细胞亚群与炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2004;12(8):1922-1924
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1922.asp>

0 引言

在西方发达国家, IBD的患病率很高, 大约1-2%^[1], 有关IBD的研究一直十分活跃. 近年来, 随着我国报道IBD病例的增多, 人们认识到国人IBD的发病情况呈上升趋势, 预计此病还将逐年增加^[2]. IBD的发病多与遗传、环境及免疫反应异常有关. 现从IBD免疫机制异常的角度, 阐述T细胞Th1/Th2亚群及其调节因素与炎症性肠病的关系, 着重说明几个关键的Th1/Th2类细胞因子和转录因子在IBD发病中的作用.

1 T细胞免疫异常及T细胞亚群在IBD发病机制中的作用

1997年Sartor *et al*^[3]提出免疫调节异常在IBD的发病中占有中心地位的假说并被广泛接受. 在免疫系统中, T细胞占有极其重要的地位, 在肠道菌群的增生反应中起重要作用^[4]. T细胞的多种功能是由不同的T细胞亚群协同完成的. 1986年, Mosmann *et al*^[5]首先根据长期培养的小鼠CD4⁺T细胞分泌细胞因子和介导免疫功能的不同, 将其分为Th1和Th2两个亚群, Th1细胞以表

达IFN- γ 和IL-2为主, Th2细胞以表达IL-4, IL-5, IL-10为主. 近年来, 越来越多的证据表明Th1和Th2在介导机体免疫应答过程中扮演着不同的角色. 2002年Neurath *et al*^[6]用Th1细胞表达IFN- γ 和TNF- β 而Th2细胞表达IL-4, IL-5, IL-9, IL-13来表述Th1和Th2亚群. Th1/Th2失衡一直被认为是IBD的发病机制之一^[7-8], 对CD而言, 考虑主要是Th1的疾病. 对于UC, 研究者们意见不一. 有人认为UC与Th2细胞密切^[9], 但近来也有研究认为UC是Th1和Th2共同作用的结果, 在早期可能Th1反应增强, 而晚期以Th2反应占优势. Sawa *et al*^[10]通过实时RT-PCR检测UC患者肠道各种细胞因子mRNA的扩增, 发现Th1和Th2细胞因子IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-12p40, IFN- γ 和TNF- α 等的表达都明显比正常对照组高. UC与Th1和Th2何者更为密切, 这些现象究竟属于原发还是继发, 有待进一步研究.

2 Th1和Th2分化的调节因素及其在IBD中的作用

T细胞的发育受到多种因素的调节. 有许多因素可以调节Th1和Th2的增生和分化, 主要包括细胞因子、激素、抗原和抗原呈递细胞、转录因子等. TH细胞发育成为成熟Th1细胞或Th2细胞的过程是一个有关发展性调控基因表达的有用模型, 许多证据表明这一过程还有很多有待研究的地方. 各种因素是如何影响分化的正是目前研究的热点.

2.1 细胞因子 细胞因子(cytokine)指主要由免疫细胞分泌的、能调节细胞功能的小分子多肽. 在免疫应答过程中, 多种细胞因子对细胞间相互作用、细胞的生长和分化(包括Th1和Th2的增值和分化)有重要的调节作用. 细胞因子与其相应受体结合后, 通过多种途径将信号传递到细胞核内, 促进或抑制特定靶基因的表达. 由于基因工程技术的迅速发展, 许多细胞因子的cDNA克隆获得成功并获得了高活性基因表达产物, 这给细胞因子研究提供了必要前提, 细胞因子正成为当今免疫学研究中一个十分活跃的领域. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , TNF- β , IFN等属于促炎细胞因子, 其中多数因子由单核细胞以及巨噬细胞产生, 参与细胞免疫反应. 抗炎细胞因子包括IL-4, IL-5, IL-10, IL-13等, 主要由T细胞产生, 参与体液免疫反应. Th1和Th2因子之间的平衡决定着促炎细胞因子与抗炎细胞因子之间的平衡^[11], 促炎细胞因子与抗炎细胞因子之间的平衡失调被视为炎症性肠病的一个重要发病机制^[12].

2.1.1 促进 Th1 分化和增值的细胞因子 目前认为 IFN- γ 和 IL-12 是促进 Th1 分化的主要细胞因子. IFN- γ 即 γ 干扰素, 主要由 T 细胞和 NK 细胞产生, 有着广泛的免疫调节作用. CD4⁺ T 细胞中, Th1 是产生 IFN- γ 的主要细胞. IFN- γ 促进 Th1 分化主要通过两种途径: (1) 通过阻抑 Th2 的分化而使 Th1 的分化占优势; (2) 在抗原的致敏过程中, IFN- γ 和 IL-12 直接调节 Th1 的分化^[13]. IL-12 是细胞免疫中非常重要的细胞因子, 主要由抗原提呈细胞产生, 其次为 B 细胞. IL-12 能促进 Th 细胞向 Th1 的分化, 还可通过促进 T 细胞和 NK 细胞的增生而使 IFN- γ 的产生增加, 从而发挥对 Th2 的抑制和对 Th1 的促进作用. CD 时 IFN- γ 由肠黏膜固有层单个核细胞 (LPMCs) 自发性分泌, 其产生受到局部炎症反应细胞数量的限制.

2.1.2 促进 Th2 分化和增生的细胞因子 白介素-4 (IL-4) 对 Th2 的分化最为关键, 能刺激 I 型和 II 型两种受体, 促进 Th2 的分化. IL-4 的浓度越高, 他对 Th1 细胞产生 INF- γ 的抑制作用就越强. IL-4 主要由 CD4⁺ T 细胞 Th2 亚群产生, 能抑制巨噬细胞和 T 细胞功能, 对 B 细胞、T 细胞、肥大细胞、单核细胞、造血细胞都有免疫调节作用. 有研究认为 CD 患者肠道组织 IL-4 mRNA 表达明显减少, 在 UC 则改变不明显^[14]. 也有研究表明 UC 患者 IL-4 mRNA 表达减少^[15]. IL-4 在 IBD 中的作用仍有待研究. IL-13 与 IL-4 共用 II 型受体, 与 IL-4 在结构和功能上有许多相似之处, 在调节超敏反应、黏液分泌过多和 Th2 型肠道炎症时起重要作用^[16].

2.2 转录因子 在辅助性 T 细胞 (T help cells, Th) 向 Th1 和 Th2 分化过程中, 除细胞因子外, STAT6, STAT4, GATA3 等转录因子也具有重要的调节作用. 许多数据表明一些重要的转录因子对 Th1 细胞和 Th2 细胞的程序性基因表达有启动作用, 大多数细胞因子通过特异性的激活转录因子来调节特征性基因的表达. 目前认为决定 Th1 极化的转录因子有 STAT1, STAT4 和 T-bet, 决定 Th2 极化的转录因子有 STAT6, GATA-3 和 c-maf^[17-20], 这些转录因子及其他参与 T 细胞活化的转录因子 NF- κ B, STAT3, NFAT 等均可能成为治疗的靶点^[6, 21]. 近年来的研究显示 T 淋巴细胞在分化为效应亚群的极化过程中受调节性转录因子的严格控制, 经历了细胞因子活化, 定向, 沉默和生理性稳定等阶段^[22-24], 转录因子在基因表达调控中起关键作用. 许多转录因子如 STAT6, GATA3, c-maf, NIP45 和 JunB 等诱导和增加了 Th2 细胞因子的生成^[25-30]. 大量转录因子的复杂的相互作用调控着个体基因转录的过程, 这些转录因子选择性地与基因启动子的 DNA 序列结合. 由于转录因子而造成的相应基因表达序列的缺失与很多植物、动物和人类的疾病有关.

信号转导和转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 蛋白是近期鉴别出的一类潜在的胞质转录因子家族, 目前从哺乳动物细胞内已

识别出 7 个成员: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b 和 STAT6. STAT 蛋白含有能与磷酸化的酪氨酸结合的 Src 同源区 2 (SH2) 结构域, 介导了包括细胞生长、分化、凋亡、炎症、免疫反应在内的多种生物过程. STAT 通过 SH2 结构域与酪氨酸磷酸化的细胞因子受体结合发生磷酸化后即被活化, 活化的 STATs 在细胞质内形成同源或异源二聚体, 然后迅速进入细胞核, 作用于特定的调节因素, 从而诱导靶基因的转录^[31]. STAT4 和 STAT6 属于 STAT 家族, 他们分别参与调节 Th 细胞向 Th1 和 Th2 亚群的分化过程^[32-34]. STAT 4 是一个 *M*:85 的蛋白质, 信号传导途径由 IL-12 激活, 能诱导 IFN- γ 的转录和表达, 因而 STAT4 的活化有促炎作用. STAT6 是一种 *M*:94 的蛋白质, 他通过 JAK-STAT 信号转导途径介导 Th2 细胞因子 IL-4 及 IL-13 诱导的基因表达^[35-37], 特别是在促进 IL-4 诱导的 MHC II 类抗原及免疫球蛋白受体等的表达以及 Th2 细胞和淋巴细胞的发育上发挥了重要的作用, 是介导 Th2 的关键转录因子之一, 因而 STAT6 的活化有抗炎作用. 许多免疫调节基因在他们的启动区域包含 STAT 结合位点, STAT 的活性对许多细胞因子和生长因子受体的信号传输很重要. 在国外, STAT4 和 STAT6 都有基因敲除的小鼠模型. STAT4 缺陷小鼠中 Th1 细胞的分化受阻, 这些小鼠可以抵抗脑脊髓炎的发展; STAT6 缺陷小鼠中有 Th 向 Th2 的分化障碍, 可见脑脊髓炎加重^[38]. 也有学者用 STAT4 和 STAT6 缺陷小鼠来研究系统性红斑狼疮这种自身免疫性疾病, 认为 STAT4 缺陷小鼠的肾病发展加速而 STAT6 缺陷小鼠的肾病发展延迟, 并对狼疮发病机制的 Th1/Th2 两分法提出了质疑^[39]. Zhang *et al*^[40] 用 EB 病毒 (EBV) 转化的人类 IBD 患者周围静脉血的 B 细胞株进行实验, 发现 IBD 的家族成员携带有 STAT6 缺陷基因. 同有 STAT6 缺陷的动物模型一样, 此项试验发现的携带有 STAT6 缺陷的 EBV-B 细胞株, 为更深入的研究提供了自然的人类模型.

3 IBD 未来的研究和展望

近年来, 在 IBD 的人体试验中, 虽然 Th1/Th2 细胞亚群已被广泛研究, 但是仍有许多问题没有搞清楚, Th1/Th2 细胞亚群与 IBD 的关系仍需进一步研究. 借助于分子生物学技术, 细胞因子基因调控和信号传导研究, 将指导开发特异的免疫促进剂和抑制剂. 通过调控信号转导系统来调控免疫系统将成为新的研究热点.

4 参考文献

- 1 Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3,7 and 12. *Nat Genet* 1996;14:199-202
- 2 欧阳钦. 提高炎症性肠病的研究和诊治水平. *中华内科杂志* 2001; 40:3-5
- 3 Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12

- Suppl):S5-11S
- 4 夏冰. 炎症性肠病的病因与发病机制. 世界华人消化杂志 2001; 9:245-250
 - 5 Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, Giedlin MA, Coffman RL. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-2357
 - 6 Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity. *Nat Med* 2002;8:567-573
 - 7 Van Damme N, De Keyser F, Demetter P, Baeten D, Mielants H, Verbruggen G, Cuvelier C, Veys EM, De Vos M. The proportion of Th1 cells, which prevail in gut mucosa, is decreased in inflammatory bowel syndrome. *Clin Exp Immunol* 2001; 125:383-390
 - 8 MacDonald TT, Monteleone G, Pender SL. Recent developments in the immunology of inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol* 2000;51:2-9
 - 9 Lakatos L. Immunology of inflammatory bowel diseases. *Acta Physiol Hung* 2000;87:355-372
 - 10 Sawa Y, Oshitani N, Adachi K, Higuchi K, Matsumoto T, Arakawa T. Comprehensive analysis of intestinal cytokine messenger RNA profile by real-time quantitative polymerase chain reaction in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Med* 2003;11:175-179
 - 11 余保平, 王伟岸. 消化系统疾病免疫学. 北京: 科学出版社, 2000: 195-196
 - 12 Xia B, Crusius J, Meuwissen S, Pena A. Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World J Gastroenterol* 1998;4:446-458
 - 13 金伯泉. 细胞和分子免疫学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2001:399
 - 14 Nielsen OH, Koppen T, Rudiger N, Horn T, Eriksen J, Kirman I. Involvement of interleukin-4 and -10 in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1996;41:1786-1793
 - 15 Rogy MA, Beinbauer BG, Reinisch W, Huang L, Pokieser P. Transfer of interleukin-4 and interleukin-10 in patients with severe inflammatory bowel disease of the rectum. *Hum Gene Ther* 2000;11:1731-1741
 - 16 Kelly-Welch AE, Hanson EM, Boothby MR, Keegan AD. Interleukin-4 and interleukin-13 signaling connections maps. *Science* 2003;300:1527-1528
 - 17 Ouyang W, Lohning M, Gao Z, Assenmacher M, Ranganath S, Radbruch A, Murphy KM. Stat6-independent GATA-3 autoactivation directs IL-4-independent Th2 development and commitment. *Immunity* 2000;12:27-37
 - 18 Grogan JL, Mohrs M, Harmon B, Lacy DA, Sedat JW, Locksley RM. Early transcription and silencing of cytokine genes underlie polarization of T helper cell subsets. *Immunity* 2001; 14:205-215
 - 19 Szabo SJ, Sullivan BM, Stemmann C, Satoskar AR, Sleckman BP, Glimcher LH. Distinct effects of T-bet in TH1 lineage commitment and IFN-gamma production in CD4 and CD8 T cells. *Science* 2002;295:338-342
 - 20 Neurath MF, Weigmann B, Finotto S, Glickman J, Nieuwenhuis E, Iijima H, Mizoguchi A, Mizoguchi E, Mudter J, Galle PR, Bhan A, Autschbach F, Sullivan BM, Szabo SJ, Glimcher LH, Blumberg RS. The transcription factor T-bet regulates mucosal T cell activation in experimental colitis and Crohn's disease. *J Exp Med* 2002;195:1129-1143
 - 21 Neurath MF, Pettersson S, Meyer zum Buschenfelde KH, Strober W. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat Med* 1996;2:998-1004
 - 22 Agnello D, Lankford CS, Bream J, Morinobu A, Gadina M, O'Shea JJ, Frucht DM. Cytokines and transcription factors that regulate T helper cell differentiation: new players and new insights. *J Clin Immunol* 2003;23:147-161
 - 23 Asnagli H, Murphy KM. Stability and commitment in T helper cell development. *Curr Opin Immunol* 2001;13:242-247
 - 24 Sullivan BM, Juedes A, Szabo SJ, von Herrath M, Glimcher LH. Antigen-driven effector CD8 T cell function regulated by T-bet. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:15818-15823
 - 25 Li B, Tournier C, Davis RJ, Flavell RA. Regulation of IL-4 expression by the transcription factor JunB during T helper cell differentiation. *EMBO J* 1999;18:420-432
 - 26 Kim JI, Ho IC, Grusby MJ, Glimcher LH. The transcription factor c-maf controls the production of interleukin-4 but not other Th2 cytokines. *Immunity* 1999;10:745-751
 - 27 Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4⁺ T cells. *Cell* 1997;89:587-596
 - 28 Glimcher LH, Murphy KM. Lineage commitment in the immune system: the T helper lymphocyte grows up. *Genes Dev* 2000;14:1693-1711
 - 29 Kurata H, Lee HJ, O'Garra A, Arai N. Ectopic expression of activated STAT-6 induces the expression of Th2-specific cytokines and transcription factors in developing Th1 cells. *Immunity* 1999;11:677-688
 - 30 Ranger AM, Hodge MR, Gravalles EM, Oukka M, Davidson L, Alt FW, de la Brousse FC, Hoey T, Grusby M, Glimcher LH. Delayed lymphoid repopulation with defects in IL-4-driven responses produced by inactivation of NF-ATc. *Immunity* 1998;8:125-134
 - 31 Benekli M, Baer MR, Baumann H, Wetzler M. Signal transducer and activator of transcription proteins in leukemias. *Blood* 2003;101:2940-2954
 - 32 Kaplan MH, Sun YL, Hoey T, Grusby MJ. Impaired IL-12 responses and enhanced development of Th2 cells in Stat4-deficient mice. *Nature* 1996;382:174-177
 - 33 Thierfelder WE, van Deursen JM, Yamamoto K, Tripp RA, Sarawar SR, Carson RT, Sangster MY, Vignali DA, Doherty PC, Grosveld GC, Ihle JN. Requirement for Stat4 in interleukin-12-mediated responses of natural killer and T cells. *Nature* 1996;382:171-174
 - 34 Wurster AL, Tanaka T, Grusby MJ. The biology of Stat4 and Stat6. *Oncogene* 2000;19:2577-2584
 - 35 Kaplan MH, Schindler U, Smiley ST, Grusby MJ. Stat6 is required for mediating responses to IL-4 and for development of Th2 cells. *Immunity* 1996;4:313-319
 - 36 Takeda K, Tanaka T, Shi W, Matsumoto M, Minami M, Kashiwamura S, Nakanishi K, Yoshida N, Kishimoto T, Akira S. Essential role of Stat6 in IL-4 signalling. *Nature* 1996;380: 627-630
 - 37 Takeda K, Kamanaka M, Tanaka T, Kishimoto T, Akira S. Impaired IL-13-mediated functions of macrophages in STAT6-deficient mice. *J Immunol* 1996;157:3220-3222
 - 38 Chitnis T, Najafian N, Benou C, Salama AD, Grusby MJ, Sayegh MH, Khoury SJ. Effect of targeted disruption of STAT4 and STAT6 on the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest* 2001;108:739-747
 - 39 Jacob CO, Zang S, Li L, Ciobanu V, Quismorio F, Mizutani A, Satoh M, Koss M. Pivotal role of Stat4 and Stat6 in the pathogenesis of the lupus-like disease in the New Zealand mixed 2328 mice. *J Immunol* 2003;171:1564-1571
 - 40 Zhang WJ, Koltun WA, Tilberg AF, Thompson JL, Chorney MJ. Genetic control of interleukin-4-induced activation of the human signal transducer and activator of transcription 6 signaling pathway. *Hum Immunol* 2003;64:402-415