

Th17 细胞在舍格伦综合征发病中的作用

刘 浩综述 姜广水审校

(山东大学口腔医学院口腔内科教研室; 山东省口腔生物医学重点实验室 山东 济南 250012)

[摘要] Th17 细胞及其相关细胞因子白介素-17、白介素-6、白介素-23、白介素-21 等在机体抗感染免疫反应和自身免疫疾病中发挥重要作用, 其与舍格伦综合征的发病也有密切联系。本文对 Th17 细胞及其相关细胞因子的功能效应及其在舍格伦综合征发病中所发挥的作用作一综述。

[关键词] 舍格伦综合征; 细胞因子; 自身免疫

[中图分类号] R 781.7 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.06.021

The role of Th17 cell in Sjögren's syndrome pathogenesis LIU Hao, JIANG Guang-shui. (Dept. of Oral Medicine, School of Stomatology, Shandong University, Jinan 250012, China; Shandong Provincial Key Laboratory of Oral Biomedicine, Jinan 250012, China)

[Abstract] It has been characterized that Th17 cell and its related cytokines, such as IL-17, IL-6, IL-23 and IL-21, play important roles in anti-inflammatory and autoimmune diseases. They also are involved in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. The article summarized the current information on the functions of Th17 cell and its related cytokines, and the role of them in Sjögren's syndrome pathogenesis.

[Key words] Sjögren's syndrome; cytokines; autoimmunity

舍格伦综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一类以涎腺进行性淋巴细胞浸润和分泌功能下降为主要特征的慢性自身免疫性疾病^[1]。近期研究发现, Th17 细胞及其相关因子与自身免疫性疾病的发生密切相关, 而且在 SS 中的研究也较多。本文主要就 Th17 细胞及其相关因子在 SS 发生发展中作用的研究进展作一简要回顾。

1 SS 发病机制

Lee 等^[2]最近提出了 SS 的发病过程的 3 段式模型, 他们认为 SS 的发生可以分为 3 个连续的阶段: 第 1 阶段是起始期, 一系列异常的基因、生理和生化因素导致涎腺细胞新生减少和凋亡增加^[3], 此阶段尚不能检测到明显的自身免疫反应; 第 2 阶段是确立期, 腺上皮细胞的凋亡引发了自身免疫反应, 白细胞浸润并表达致炎因子, 形成淋巴滤泡, 滤泡中开始是以 T 细胞为主, 后来 B 细胞增多, 并出现自身免疫抗体; 第 3 阶段是临床期, 开始表现出各种临床症状, 涎腺和泪腺分

泌功能下降。

2 各种 T 细胞亚型在 SS 发病中的作用

由于 SS 发病机制的复杂性, 故很多学者针对 T 淋巴细胞的各种亚型在发病过程中所发挥的作用分别进行了研究, 已经证实了 T 辅助淋巴细胞中的 Th1 细胞和 Th2 细胞与 SS 的发病密切相关, 而 Treg/Th17 之间的动态平衡可以影响免疫系统的反应模式。

Th1 细胞产生的 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)可以激活巨噬细胞、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)和 CD8⁺ T 细胞, 调节细胞免疫, 这一过程由白介素(interleukin, IL)-12 通过信号转导和转录活化因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)4 激活转录因子 T-bet 控制^[4]。IFN- γ 还具有减缓涎腺细胞生长发育的作用, 从而可能在 SS 发病的早期发挥重要作用。IFN- γ 另外一个重要作用是诱导腺体黏附分子例如血管内皮细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule, VCAM)-1、 $\alpha_4\beta_1$ 整合素、周围淋巴结地址素(peripheral node addressin, PN-Ad)、L-选择素和淋巴细胞功能相关抗原(lymphocyte function associated antigen, LFA)-1 的分泌,

[收稿日期] 2009-12-31; [修回日期] 2010-08-25

[基金项目] 山东省科学技术发展计划基金资助项目(2009GG10002-021)

[作者简介] 刘 浩(1979—), 男, 山东人, 博士

[通讯作者] 姜广水, Tel: 0531-88382940

可能参与调控淋巴细胞对腺体的浸润过程。

IL-4 作为 Th2 细胞产生的细胞因子,在 SS 发病临床期阶段的适应性免疫反应中起关键作用,敲除 IL-4 基因可以恢复 SS 实验动物模型的腺体分泌功能,但是却不能减少淋巴细胞对腺体的浸润^[4]。IL-4 对腺体分泌功能的调节,可能是通过其转录因子 STAT6 或胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRS)路径。IL-4 还在 B 淋巴细胞发育增殖和免疫球蛋白类型转换过程中发挥重要作用,因此 IL-4/STAT6 路径可能影响致病性的 IgG1 自身免疫抗体的产生^[5]。

Treg 细胞通过转录因子 FOXP3 的激活表达转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),抑制各种 T 细胞亚型的活化,从而抑制各种炎症反应,是一种重要的炎症抑制细胞。急性炎症反应中,固有免疫系统产生的 IL-6 可以抑制 TGF- β 诱导的 FOXP3 在幼稚 CD4⁺ T 细胞中的表达,激活 Th17 细胞的分化发育。因此,IL-6 可以导致 Treg/Th17 平衡的异常,从而使 Th17 细胞过分活化和自身免疫性疾病的发生^[6]。

3 Th17 及其相关因子与 SS 的关系

Th17 细胞是一种近几年新发现的不同于 Th1 和 Th2 的 CD4⁺ T 淋巴细胞亚型。Th17 细胞是由 TGF- β 和 IL-6 共同作用于幼稚 CD4⁺ T 淋巴细胞,诱导其分化产生的。其分化发育过程主要是通过细胞内转录因子维甲酸相关孤独受体(retinoid related orphan receptor, ROR) γ t 通路介导的,STAT3 和 ROR α 也参与了其分化发育过程。IL-21 和 IL-23 在 Th17 细胞分化成熟过程中也发挥了重要作用。分化成熟的 Th17 细胞可以产生 IL-17、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-6、粒-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)等效应细胞因子^[6]。根据产生因子的不同,以及在不同组织环境中相应受体的表达不同,Th17 细胞表现出不同的生物学功能。许多研究证实 Th17 细胞在多种自身免疫性疾病中发挥重要的作用,例如牛皮癣、风湿性关节炎、多发性硬化、感染性肠炎、哮喘和某些细菌和真菌的感染等。Th17 细胞也参与宿主的免疫防御反应,可以分泌多种致炎因子,清除某些 Th1 和 Th2 细胞无法清除的病原体,例如部分杆菌、螺旋菌、结核分歧杆菌、卡氏肺囊虫和白色

链球菌等。所以,Th17 细胞及其相关细胞因子的功能,与宿主免疫防御反应和自身免疫性疾病的发生均有密切关系。

TGF- β 是由 Treg 细胞产生的,对 Th1 和 Th2 细胞有抑制作用,高浓度的 TGF- β 可以通过诱导 FOXP3 抑制 ROR γ t 的表达,从而抑制 Th17 细胞^[7];但是当低浓度的 TGF- β 同时伴随 IL-6 存在时,就解除了 TGF- β 对 ROR γ t 的抑制作用,可以诱导 Th17 细胞分化和 IL-17 的产生以及 IL-23 受体的表达。IL-6 是一种多效应性的细胞因子,不仅固有免疫系统的各类细胞如树突细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、B 细胞以及各类 T 细胞可以产生 IL-6,各种肿瘤细胞、成纤维细胞、内皮细胞、角化细胞等都可以产生 IL-6。IL-6 是感染急性期中的一种反应蛋白,还是骨髓瘤生长因子和肝细胞刺激因子。在各种不同来源细胞中,IL-1、TNF、血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、IL-3、IL-17、GM-CSF 都可以诱导 IL-6 的产生。IL-6 可以抑制 TGF- β 诱导的 FOXP3 在幼稚 T 细胞中的表达,并诱导 IL-17 的产生。在 SS 患者外周血中 IL-6 的水平较健康人高,而且 IL-6 的水平与患者的临床症状成正相关,这些 IL-6 可能来源于受病毒或其他因素破坏而发生凋亡的腺体上皮细胞。唾液中 IL-6 的水平和腺体中淋巴滤泡的数量也有正相关关系^[8]。IL-6 在调节 Treg/Th17 分化平衡中具有重要意义,它决定了免疫反应是向炎症性的 Th17 反应发展还是向保护性的 Treg 反应方向发展,这种决定作用取决于其对转录因子 FOXP3/ROR γ t 平衡的影响。

ROR γ t 是一种类固醇受体类的核受体,只表达于体外分化的 Th17 细胞和幼稚小鼠固有层中的 IL-17⁺T 细胞^[9]。在 ROR γ t 缺陷小鼠中,IL-17⁺ T 淋巴细胞并没有完全消失。另一种类维甲酸核受体 ROR α 也选择性地表达于 Th17 细胞中,它在 Th17 细胞分化中发挥与 ROR γ t 相似但并不完全相同的作用,具体情况还有待研究。ROR γ t 和 ROR α 都可以被 IL-6 或 IL-21 加上少量 TGF- β 所激活。ROR γ t 的激活依赖于 STAT3,STAT3 可以被 IL-6、IL-21 和 IL-23 激活并调节 IL-17 的产生。STAT3 缺陷小鼠的 Th17 分化削弱,过表达 STAT3 的磷酸化活性形式可以增加 IL-17 的表达^[10]。STAT3 可以增加 ROR γ t 和 ROR α 的表达,从而促进 IL-17 的产生。另外,STAT3 也可以直

接结合 IL-17 和 IL-21 的启动子^[11]，因此，STAT3 和 ROR γ t 可能都可以诱导 IL-17 的产生。SS 模型动物非肥胖糖尿病小鼠下颌腺中可以早期检测到 ROR γ t 的 mRNA 表达有短暂的升高。

IL-17 是 Th17 细胞产生的主要效应因子，IL-17 家族包括 IL-17A(IL-17)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E(IL-25)和 IL-17F，其中与 Th17 细胞有关的主要是 IL-17A 和 IL-17F^[6]。il-17a 和 il-17f 基因分布在小鼠的 1 号染色体上，而在人类分布在 6 号染色体上。IL-17A 和 IL-17F 不仅可以由 Th17 细胞产生，也可以由其他多种固有免疫细胞和适应性免疫细胞产生，例如 NK T 细胞、NK 细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞；因此，IL-17A 和 IL-17F 可能在固有免疫系统和适应性免疫系统之间具有沟通和桥梁的作用。IL-17A 和 IL-17F 大多同时表达，功能上基本一致，都具有致炎特性，可以诱导多种细胞表达多种细胞因子，例如，TNF、IL-1 β 、IL-6、GM-CSF 和 GCSF；多种化学因子，例如 CXC 趋化因子(C-X-C chemokine ligand, CXCL)1、CXCL8、CXCL-10 以及金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)^[12]。IL-17A 和 IL-17F 还是中性粒细胞募集、激活和迁移中的关键因子，因此，Th17 细胞可能在帮助 B 细胞形成淋巴滤泡的过程中具有重要作用^[13]。IL-17 通过介导中性粒细胞迁移向感染位点从而诱导广泛的组织反应，这对于清除某些病原体具有积极意义。但是另外一些病原体，例如某些病毒、细菌和真菌，诱导 IL-17 产生，却没有被中性粒细胞浸润所控制和清除。这种情况下，IL-17 引发的感染反应就不是保护性的，而是具有引起破坏性反应和自身免疫性疾病的风险。在 SS 患者和模型实验动物的外周血血清和唾液中，可以检测到 IL-17 的水平升高^[14]。病变腺体组织的免疫组织化学检测也可以发现 IL-17 的表达，IL-17 的表达集中在淋巴浸润滤泡中的 CD4⁺ T 细胞中，少量表达在 CD8⁺ T 细胞中，在上皮细胞中也有散在的分布^[15]；而且 IL-17 的升高与 SS 相关抗体 A、B 的升高有正相关^[16]。在 SS 患者和小鼠模型涎腺浸润淋巴结中均已发现 Th17 细胞的分布，部分患者唾液、血清中 IL-6 和 IL-17 的高表达^[17]。这些 Th17 细胞可能通过上调患者涎腺腺体中 MMP 的表达增加了组织的破坏。

IL-21 属于 IL-2 家族，IL-21 受体和 IL-2 受体拥有共同 γ 链。IL-6 可诱导 IL-21 的表达，

IL-21 的表达依赖于 STAT3 而不是 ROR γ t。IL-21 和 TGF- β 同时作用也可以诱导 Th17 细胞的分化发育，这是一种 Th17 细胞的正反馈调节，可以增强 Th17 的表达^[6]。在非炎症状态 IL-6 数量不足时，IL-21 可以维持 Th17 细胞的记忆细胞活性。IL-21 在 Th2 细胞中有表达，但大部分由 Th17 细胞产生。IL-21 在激活 B 细胞的扩增和免疫球蛋白的类型转换中发挥重要作用，在表达高水平的 CXC 趋化因子受体(C-X-C chemokine receptor, CXCR)5和可诱导共刺激分子(inducible costimulator, ICOS)的滤泡辅助 T 细胞中表达丰富；因此，IL-21 可能参与 Th17 细胞对 Th2 细胞的增强作用，与 SS 涎腺中淋巴滤泡的形成和后期滤泡中 B 细胞的浸润有关。有研究^[18]检测到 SS 患者血清中 IL-21 水平明显升高，并且其水平与免疫球蛋白 IgG 存在正相关。SS 患者涎腺中 IL-21 和 IL-21 受体表达增高，主要表达于淋巴滤泡和分泌管周部分，IL-21 的增高尤其明显。

IL-23 与 Th17 细胞的初始分化无关，但是与其后期分化的持续和最终成熟有关，IL-23 有扩增和稳定 Th17 反应的作用。IL-23 是 Th17 细胞重要的效应因子，可以诱导许多致炎效应因子，抑制一些抗炎因子的活性，但是其具体机制仍不清楚，因为 IL-23 受体在 T 淋巴细胞中表达的时间和浓度很难检测^[6]。IL-23 受体可以由 TGF- β 诱导，也可以由 IL-6、IL-21 通过 STAT3 依赖的方式诱导，而高浓度的 TGF- β 又可以抑制 IL-23 受体；因此，T 淋巴细胞在接受 IL-6/IL-21 和 TGF- β 的诱导后联合 ROR γ t 和 STAT3 的信号，可以启动 IL-23 受体的表达，进而表现出 IL-23 的效应。IL-23 还在调节固有免疫反应中起重要作用，IL-23 的缺陷可以减少抗 CD40 抗体激活的固有免疫细胞诱导的肠道感染^[19]。结合一些基因组研究，提示 IL-23 可能与自身免疫性疾病有关。通过反转录聚合酶链反应可以检测到 SS 模型动物小鼠下颌腺中 IL-23 的表达升高，免疫组织化学方法可以检测到病变腺体组织中浸润淋巴结和上皮中有 IL-23 的高表达^[17]。

IL-22 属于 IL-10 家族，在 IL-23 诱导下由成熟的 Th17 细胞产生。Th17 细胞表面表达 IL-22 受体及其激活可以大量增加 IL-22 的表达，高浓度的 TGF- β 可以抑制其表达。IL-22 受体的激活通过促分裂素原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)途径和 STAT3 介导转录，

也有报道认为, STAT1 和 STAT5 也参与了其胞内转录信号介导^[6]。IL-22 可以诱导上皮细胞产生抗菌物质, 与机体上皮细胞的免疫屏障作用有重要联系。IL-22 参与自身免疫性疾病牛皮癣的小鼠模型的发病过程, 与人牛皮癣的发病过程也有重要关系。IL-22 在 T 细胞介导的中枢神经系统自身免疫性疾病中, 具有提高血脑屏障通透性的作用^[20]; 但是 IL-22 在各种自身免疫性疾病中的作用比较复杂, 不总是致病性的, 在部分组织如肝、肠、心肌中表现出保护作用。这种复杂性可能缘于诱导 Th17 细胞活化的细胞因子不同, 或者所诱导的下游因子不同。目前, IL-22 在 SS 中的作用还有待进一步研究。

4 结论和展望

Th17 细胞及其相关因子在许多自身免疫性疾病中均发挥了重要致病作用, 在 SS 患者及动物模型的局部组织和全身组织中也出现了表达增高, 充分说明 Th17 细胞与 SS 的发病有重要联系; 但是 SS 的发病机制是一个多因素参与的渐进复杂过程, 使得 Th17 细胞的作用并不像其他一些自身免疫性疾病中的作用那么确切和明显。对于 Th17 细胞所发挥的作用和确切时机, 仍需要进一步地研究, 从而有助于更加深入地理解 SS 的发病机制。

5 参考文献

- [1] 周昌龙, 张引成. 复发性腮腺炎与舍格伦综合症的鉴别[J]. 国外医学口腔医学分册, 2004, 31(S1) :76-77.
- [2] Lee BH, Tudares MA, Nguyen CQ. Sjögren's syndrome: An old tale with a new twist[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2009, 57(1) :57-66.
- [3] 贾志宇, 张英怀. 细胞凋亡在 Sjögren 综合征中的作用[J]. 国外医学口腔医学分册, 2003, 30(2) :132-134.
- [4] Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol, 2009, 21(5) :465-470.
- [5] Nguyen CQ, Gao JH, Kim H, et al. IL-4-STAT6 signal transduction-dependent induction of the clinical phase of Sjögren's syndrome-like disease of the nonobese diabetic mouse[J]. J Immunol, 2007, 179(1) :382-390.
- [6] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27 :485-517.
- [7] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T (H)17 lineage[J]. Nature, 2006, 441(7090) :231-234.
- [8] Hulkkonen J, Pertovaara M, Anttonen J, et al. Elevated interleukin-6 plasma levels are regulated by the promoter region polymorphism of the IL6 gene in primary Sjögren's syndrome and correlate with the clinical manifestations of the disease[J]. Rheumatology (Oxford), 2001, 40(6) :656-661.
- [9] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells[J]. Cell, 2006, 126(6) :1121-1133.
- [10] Harris TJ, Grosso JF, Yen HR, et al. Cutting edge: An *in vivo* requirement for STAT3 signaling in TH17 development and TH17-dependent autoimmunity[J]. J Immunol, 2007, 179(7) :4313-4317.
- [11] Wei L, Laurence A, Elias KM, et al. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner[J]. J Biol Chem, 2007, 282(48) :34605-34610.
- [12] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11) :1133-1141.
- [13] Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14(2) :155-174.
- [14] Reksten TR, Jonsson MV, Szyszko EA, et al. Cytokine and autoantibody profiling related to histopathological features in primary Sjögren's syndrome[J]. Rheumatology (Oxford), 2009, 48(9) :1102-1106.
- [15] Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, et al. Identification of IL-18 and Th17 cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome, and amplification of IL-17-mediated secretion of inflammatory cytokines from salivary gland cells by IL-18[J]. J Immunol, 2008, 181(4) :2898-2906.
- [16] Katsifis GE, Reka S, Moutsopoulos NM, et al. Systemic and local interleukin-17 and linked cytokines associated with Sjögren's syndrome immunopathogenesis[J]. Am J Pathol, 2009, 175(3) :1167-1177.
- [17] Nguyen CQ, Hu MH, Li Y, et al. Salivary gland tissue expression of interleukin-23 and interleukin-17 in Sjögren's syndrome: Findings in humans and mice[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(3) :734-743.
- [18] 袁双龙, 蒋莉, 张晓莉, 等. 原发性干燥综合症患者血清 IL-21 水平及其临床意义[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2007, 23(2) :124-126.
- [19] Uhlig HH, McKenzie BS, Hue S, et al. Differential activity of IL-12 and IL-23 in mucosal and systemic innate immune pathology[J]. Immunity, 2006, 25(2) :309-318.
- [20] Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation[J]. Nat Med, 2007, 13(10) :1173-1175.