

Th17 与 1 型糖尿病

李艳玲 崔焕焕 王坚

【摘要】 1 型糖尿病是一种以选择性易感人群胰岛 β 细胞损害、胰岛素分泌绝对减少为特征的自身免疫性疾病。其发病率在全球持续增长, 每 300 人当中就有 1 人患有 1 型糖尿病。1 型糖尿病的病因和发病机制较复杂, 至今仍未完全明确, 认为其与自身免疫紊乱密切相关, 近年来有研究认为其发病与 Th17 密切相关, 本文将 Th17 的相关特征及其介导 1 型糖尿病发病的机制进行综述。

【关键词】 糖尿病, 1 型; 自身抗原; Th17; 胰岛 β 细胞

Th17 in type 1 diabetes mellitus LI Yan-ling, CUI Huan-huan, WANG Jian. Department of Endocrinology, Nanjing Clinical Institute of Southern Medical University, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, China

Corresponding author: WANG Jian, Email: wangjndcrn@aliyun.com

【Abstract】 Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a kind of autoimmune diseases, which is selective susceptible islet β cells damage and with an absolute reduction of insulin secretion. Its incidence increased year by year in the world, there will be a person with T1DM in 300 people. The etiology and pathogenesis of T1DM is so complex, and is still not clear. A large number of researchers believe that it is closely related with autoimmune disorders, recent studies suggest that its incidence is closely related with Th17. This article will introduce Th17 related features, as well as the possible mechanism of Th17 mediate T1DM.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 1; Autoantigens; Th17; Islet β cells

1 型糖尿病是一种 T 细胞介导的自身免疫性疾病, 从 20 世纪 50 年代至今, 其在全球发病率逐年增加, 预计到 2020 年, 5 岁以下儿童的患病率将增加 1 倍左右^[1], 近 20 年来, 我国糖尿病的发病率也呈上升趋势, 已成为继恶性肿瘤和心脑血管疾病后, 排第 3 位的慢性非传染性疾病。1 型糖尿病的发病涉及遗传、环境及自身免疫等多个方面, 具体病因尚未明确, 近来有大量研究显示 1 型糖尿病的发病与 Th17 密切相关, 本文就 Th17 的最新相关研究进展及其介导 1 型糖尿病发生的相关机制进行综述。

一、1 型糖尿病免疫学发病机制

近年来, 1 型糖尿病免疫学研究及免疫学防治成为研究的热点, Th 细胞各亚群的失衡是导致 1 型糖尿病的重要因素, 此外抗原提呈细胞 (APCs), 比如树突状细胞 (DCs) 和 B 细胞、巨噬细胞、NK 细胞、IFN- α ^[2] 等也直接参与 1 型糖尿病的发生发展, 有学者报道 CD1 限制性 T 细胞可能通过脂类抗原提呈等途径, 破外胰岛 β 细胞, 参与 T1DM 的发生^[3]。20 年前 Cohen 和他的同事报道了 T1DM 模型鼠 NOD 小鼠血清存在抗 65-KD 热休克蛋白结核分枝杆菌抗体 (Hsp60)^[4], 后来相继有研究发现, 谷氨酸脱羧酶 (GAD) 作为胰腺反应性 T 细胞的靶目标,

其反应细胞可直接损伤胰腺^[5-6], 2008 年, Zhang 等^[7]报道胰岛素是 NOD 鼠及患者的主要自身抗原。Hsp60, GAD65 及胰岛素为 20 世纪 90 年代在 NOD 模型鼠发现的 T 细胞相关抗原, 目前均已应用于临床 1 型糖尿病的检测及筛查。近年来, Babad 等^[8]研究团队等一大批研究者致力于研究 1 型糖尿病免疫学发病机制, 在 NOD 模型鼠相继发现了再生基因 II (Reg II), 胰十二指肠同源异型盒基因 1 (Pdx1), 嗜铬粒蛋白 A (CgA) 等 T 细胞相关抗原。近来有学者发现胰岛稳态蛋白 (IHoP)^[9] 在调节人体血糖水平中起关键作用, 糖尿病前期的人或鼠, 胰岛内表达 IHoP 细胞增多, 但患 1 型糖尿病后, 患者胰岛内 IHoP 的表达被抑制, 提示该蛋白可能通过直接或间接的方式调节胰岛素和胰高血糖素之间的平衡来调节血糖水平。2011 年 Ferraro 研究团队通过活检 1 型糖尿病患者胰腺淋巴结, 检测其外周血 Th17 含量, 发现 1 型糖尿病患者胰腺引流淋巴结 Th17 免疫上调及 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的功能缺陷^[10]。1 型糖尿病发病机制复杂, 涉及免疫学反应的方方面面, 但其具体发病机制至今不明。

二、Th17 生物学特征

Th17 是近年被研究发现的 CD4⁺ 效应 T 细胞的新亚群^[11]。初始 CD4⁺ 细胞在不同细胞因子作用下可分化为功能不同的效应 T 细胞 (Th 细胞) 和调节 T 细胞 (Treg 细胞)。Th 细胞分为 Th1, Th2 及 Th17 三个亚群, Th1 细胞群主要分泌 IFN- γ , TFN- α 及 IL-2 等细胞因子, 主要介导细胞免疫反应; Th2 主要表达 IL4、IL-10 及 IL-13 等, 增强 B 细胞介导的体液免疫应答; Th17 分泌 IL-17、IL-21、IL-22 等多种细胞因子, 在促炎症反

应和自身免疫病中发挥重要作用。

Th17 的分泌受 TGF- β 、IL-6、IL-23、IL-2、IL-21 等诸多细胞因子及转录因子的调控^[12-13]。IL-6 和 TGF- β 联合作用诱导初始 T 细胞分化成 Th17 细胞^[14]。IL-23 是诱发自身免疫性炎症反应的主要驱动力,可以促进 Th17 的扩增、调节 IL-17 的产生^[15]。IL-2 和 IL-21 均为 T 细胞衍生细胞因子,IL-2 可促进 Treg 的分化,而 IL-21 可抑制其分化,相反 IL-21 可促进 Th17 的产生,IL-2 抑制 Th17 的分化^[16-17]。Zhou 等^[18]研究发现,转录因子 STAT-3 和维 A 酸受体相关孤儿受体 (ROR γ t) 均参与 Th17 细胞的分化。ROR γ t 在离体分化的 Th17 细胞选择性表达^[19],ROR γ t 的过量表达可促进 Th17 细胞分化,抑制 Th1 和 Th2 发育^[20]。Th17 细胞可产生 IL-17、IL-17F、IL-22、TNF- α 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 及趋化因子受体 CCR6 (CCL20 的受体),IL-17 和 IL-17F 是主要效应分子,有主要以 IL-17/IL-17F 异型二聚体形式发挥功能^[21]。综上所述, Th17 不仅打破了我们把 Th 细胞分为 Th1 和 Th2 两群的常规思维,且其与自身免疫性疾病密切相关。

三、Th17 在 1 型糖尿病起病中的作用

Th17 介导自身免疫性疾病的机制正逐步被发现,1 型糖尿病作为一种常见的自身免疫性疾病,与 Th17 密切相关。2005 年即有学者发现在 NOD 小鼠胰腺 IL-17 高表达^[22]。相继有研究显示不仅在动物模型,在 1 型糖尿病患者外周血 Th17 表达升高^[23]。2011 年 Ferraro 研究团队发现 1 型糖尿病患者胰腺引流淋巴结 Th17 免疫力上调,及 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的功能缺陷^[10],这些 CD4⁺CD25⁺ T 细胞表达 FoxP3,活性未被抑制,作为分泌前炎症细胞因子细胞的一个辅助者^[24]。有研究报道 NOD 鼠 T 细胞 IL-21 分泌较正常鼠升高^[25],IL-21 不仅可以直接作用于 T 细胞,诱导 Th17 的扩增,还可以通过调节 APCs 介导的 Th17 的产生^[26-27]。IL-6 和 IL-1 β 联合作用可以诱导 IL-17 的分泌^[28]。Liu 等^[27]发现从 1 型糖尿病患者血液分离出来的单核细胞能自发分泌 IL-6 和 IL-1 β ,同时在离体实验中也得到了相同的结果。这些研究提示 1 型糖尿病患者 Th17 扩增的可能的机制:1 型糖尿病患者单核细胞能自发的分泌 IL-6 和 IL-1 β ,进而导致 Th17 细胞的病态扩增。

长期慢性炎症是 1 型糖尿病的一个典型特征,Th17/Treg 间平衡破坏,即 Treg 的下降和(或)Th17 的上升即可引起自身免疫性炎症反应。研究者发现在 1 型糖尿病患者外周血 Treg 表达下降,Th17 表达上升,Th17/Treg 间平衡破坏,同时这种平衡的破坏能加速 1 型糖尿病患者血管并发症的出现^[29]。Shi 等^[30]研究报道具有免疫调节作用的冬虫夏草,可以升高 Treg/Th17 比例,从而延缓 NOD 小鼠 1 型糖尿病的发生。我们知道效应性 T 细胞和调节性 T 细胞之间的平衡直接决定了适应性免疫应答的反应类型,近年在 1 型糖尿病模型中发现 Th17 可以引起 Treg 比例失调^[31],并有研究报道抗 IL-17 抗体能明显升高 Treg 细胞的比例^[32],由此我们推断 Th17 细胞可能能够通过阻止 Treg 的扩增,进而导致 1 型糖尿病的发生。

Martin-Orozco 研究团队^[33]在体外诱导胰岛反应性 BDC2.5T 细胞抗原受体转基因细胞分化为 Th17 细胞,然后将此细胞转导

至非肥胖糖尿病免疫缺陷鼠 (NOD 鼠) 和新生 NOD 鼠体内,发现 NOD 鼠发生广泛的胰岛炎症,并迅速发展为糖尿病,但在新生 NOD 鼠体内,尽管存在广泛的胰岛炎症,但并未发展为糖尿病。与新生 NOD 鼠组相比,NOD 鼠组的 BDC2.5T 淋巴细胞得到恢复,并且 IFN- γ 表达高于 IL-17,并发现 NOD 鼠组胰腺外周引流淋巴结 (PLNs) 分泌 IFN- γ 的 T 细胞数目增多,IFN- γ 主要由 Th1 细胞分泌,于是有研究者推断在小鼠体内 Th17 转化为 Th1,导致 1 型糖尿病的发生。我们知道 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 参与 1 型糖尿病的发生。有研究报道^[34]在体外培养卵清白蛋白 (OVA) 或者髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (MOG) 特异相关的 Th17 细胞表达 ROR γ t 和 IL-17,把这些 Th17 细胞转移到 C57BL/6 小鼠体内,发现其可以刺激 OVA 或者 MOG 特异相关的 CTL 细胞反应。有研究显示外周血及胰腺 IL-17 旁路的激活,可以促进细胞因子介导的胰岛 β 细胞的凋亡^[35],Arif 通过检测新诊断的 1 型糖尿病患者外周血 Th17 含量,同时使用 qRT-PCR 技术活检 1 型糖尿病患者胰腺,发现胰腺 β 细胞特异相关自身免疫性反应性的 Th17 升高。同时发现了一个由 IL-17, STAT1, NG- κ B 介导的胰岛 β 细胞凋亡途径,由此推断这些细胞因子可能成为早期发现 1 型糖尿病的标记物,也为 1 型糖尿病的治疗提供了一个新的治疗靶点。

Th17 作为效应 T 细胞家族新成员,已有相关研究证明其与 Graves 病、银屑病、哮喘、类风湿性关节炎、炎症性肠病等自身免疫性疾病密切相关,1 型糖尿病作为最常见的自身免疫性疾病之一,Th17 参与 1 型糖尿病发病的诸多环节,为 1 型糖尿病的免疫治疗展开了新的希望,Th17 有望成为我们治疗 1 型糖尿病的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 2009, 373: 2027-2033.
- [2] 张颖辉,秦贵军,王冰,等.慢性肝炎患者重组人干扰素治疗后诱发 1 型糖尿病并酮症二例. *中华内科杂志*, 2013, 52: 230-231.
- [3] 陈晔,王坚,夏欣一,等. 15-25 岁 1 型糖尿病患者外周血单核细胞和淋巴细胞 CD1 分子的表达. *医学研究生学报*, 2011, 24: 359-363.
- [4] Elias D, Markovits D, Reshef T, et al. Induction and therapy of autoimmune diabetes in the non-obese diabetic (NOD/Lt) mouse by a 65-kDa heat shock protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 1576-1580.
- [5] Kaufman DL, Clare-Salzler M, Tian J, et al. Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes. *Nature*, 1993, 366: 69-72.
- [6] Zekzer D, Wong FS, Ayalon O, et al. GAD-reactive CD4⁺ Th1 cells induce diabetes in NOD/SCID mice. *J Clin Invest*, 1998, 101: 68-73.
- [7] Zhang L, Nakayama M, Eisenbarth GS. Insulin as an autoantigen in NOD/human diabetes. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20: 111-118.
- [8] Babad J, Geliebter A, DiLorenzo TP. T-cell autoantigens in the non-obese diabetic mouse model of autoimmune diabetes. *Immunology*, 2010, 131: 459-465.
- [9] Oh SH, Darwiche H, Cho JH, et al. Characterization of a novel functional protein in the pancreatic islet: IHoP regulation of glucagon synthesis in alpha-cells. *Pancreas*, 2012, 41: 22-30.
- [10] Ferraro A, Socci C, Stabili A, et al. Expansion of Th17 cells and functional defects in T regulatory cells are key features of the pancreatic

- lymph nodes in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 2011, 60: 2903-2913.
- [11] Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19: 652-657.
- [12] Dong C. Th17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8: 337-348.
- [13] Korn T, Bettelli E, Gao W, et al. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature*, 2007, 448: 484-487.
- [14] Veldhoen M, Hoeking RJ, Atkies 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: 179-189.
- [15] 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: 1910-1914.
- [16] Setoguchi S, Hori S, Takahashi T, et al. Homeostatic maintenance of natural Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. *J Exp Med*, 2005, 201: 723-735.
- [17] Nurieva R, Yang XO, Martinez G, et al. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature*, 2007, 448: 480-483.
- [18] Zheu L, Littman DR. Transcriptional regulatory networks in Th17 cell differentiation. *Curr Opin Immunol*, 2009, 21: 146-152.
- [19] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 485-517.
- [20] Ivanov Li, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell*, 2006, 126: 1121-1133.
- [21] Chang SH, Dong C. A novel heterodimeric cytokine consisting of IL-17 and IL-17F regulates inflammatory responses. *Cell Res*, 2007, 17: 435-440.
- [22] Vukkadapu SS, Belli JM, Ishii K, et al. Dynamic interaction between T cell-mediated beta-cell damage and beta-cell repair in the run up to autoimmune diabetes of the NOD mouse. *Physiol Genomics*, 2005, 21: 201-211.
- [23] Emamaullee JA, Davis J, Merani S, et al. Inhibition of Th17 cells regulates autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 2009, 58: 1302-1311.
- [24] Chaudhry A, Rudra D, Treuting P, et al. CD4⁺ regulatory T cells control Th17 responses in a Stat3-dependent manner. *Science*, 2009, 326: 986-991.
- [25] Battaglia M, Roncarolo MG. The fate of human Treg cells. *Immunity*, 2009, 30: 763-765.
- [26] Dahlen E, Hedlund G, Dawe K. Low CD86 expression in the nonobese diabetic mouse results in the impairment of both T cell activation and CTLA-4 upregulation. *J Immunol*, 2000, 164: 2444-2456.
- [27] Liu SM, Lee DH, Sullivan JM, et al. Differential IL-21 signaling in APCs leads to disparate Th17 differentiation in diabetes-susceptible NOD and diabetes-resistant NOD. Idd3 mice. *J Clin Invest*, 2011, 121: 4303-4310.
- [28] Rosenblum EB, Stajich JE, Maddox N, et al. Global gene expression profiles for life stages of the deadly amphibian pathogen *Batrachochytrium dendrobatidis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 17034-17039.
- [29] Ryba-Stanisławowska M, Skrzypkowska M, Myśliwiec M, et al. Loss of the balance between CD4⁺Foxp3⁺ regulatory T cells and CD4⁺IL17A⁺ Th17 cells in patients with type 1 diabetes. *Human Immunology*, 2013, 74: 701-707.
- [30] Shi B, Wang Z, Jin H, et al. Immunoregulatory *Cordyceps sinensis* increases regulatory T cells to Th17 cell ratio and delays diabetes in NOD mice. *International Immunopharmacol*, 2009, 9: 582-586.
- [31] van den Brandt J, Fischer HJ, Walter L, et al. Type 1 diabetes in BioBreeding rats is critically linked to an imbalance between Th17 and regulatory T cells and an altered TCR repertoire. *J Immunol*, 2010, 185: 2285-2294.
- [32] Evans HG, Suddason T, Jackson I, et al. Optimal induction of T helper 17 cells in humans requires T cell receptor ligation in the context of Toll-like receptor-activated monocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 17034-17039.
- [33] Martin-Orozco N, Chung Y, Chang SH, et al. Th17 cells promote pancreatic inflammation but only induce diabetes efficiently in lymphopenic hosts after conversion into Th1 cells. *Eur J Immunol*, 2009, 39: 216-224.
- [34] Ankathatti Munegowda M, Deng Y, Chibbar R, et al. A distinct role of CD4⁺Th17- and Th17-stimulated CD8⁺ CTL in the pathogenesis of type 1 diabetes and experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Immunol*, 2011, 31: 811-826.
- [35] Arif S, Moore F, Marks K, et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated beta-cell death. *Diabetes*, 2011, 60: 2112-2119.

(收稿日期: 2013-11-26)

(本文编辑: 戚红丹)