

# IL-17、Foxp3<sup>+</sup> Treg 和 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞在自身免疫性疾病中的作用

丁洁, 游晶, 刘怀鄂, 靳智, 许峰, 贾冠华

(昆明医科大学第一附属医院 感染科, 昆明 650032)

**摘要:** 白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)和 Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞(Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell, Foxp3<sup>+</sup> Treg)在机体的免疫调节中起重要作用, 分别与其他因子相互协同, 在自身免疫性疾病中起到促进或抑制作用。一种新型细胞即 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞在维持免疫平衡中起重要作用, 但具体机制尚不完全清楚。随着对自身免疫性疾病免疫靶向治疗研究的深入, 进一步研究 IL-17、Foxp3<sup>+</sup> Treg 和 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞在自身免疫性疾病中的作用, 可以为治疗方案提供新思路。本文综述近年来 IL-17、Foxp3<sup>+</sup> Treg 和 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞在自身免疫性疾病中作用的研究进展。

**关键词:** 白细胞介素 17; Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞; IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞; 自身免疫性疾病; 治疗方案

中图分类号: R392.11

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2016)06-0496-04

白细胞介素 17(interleukin-17, IL-17)和 Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞(Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell, Foxp3<sup>+</sup> Treg)各自与其他细胞因子相互协同, 在自身免疫性疾病中发挥重要作用。但是关于新型细胞 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞维持免疫平衡的机制尚不完全清楚, 本文综述近年来 IL-17、Foxp3<sup>+</sup> Treg 和 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞在自身免疫性疾病及其相关的免疫性靶向治疗中的研究进展。

## 1 IL-17、Foxp3<sup>+</sup> Treg 和 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞生物学特性

**1.1 IL-17** 1993 年, 细胞毒 T 淋巴细胞抗原 8(cytotoxic T lymphocyte antigen 8, CTLA-8)是 Rouvier 等用消减杂交技术从啮齿动物的 T 细胞中克隆出的一种全新蛋白。随后研究发现疱疹病毒基因 13 的基因序列(herpesvirus saimiri gene 13, HSV-13)与 CTLA-8 有 57% 同源性, 并且, HSV-13 的 Fc 融合蛋白可以利用 cDNA 编码出一种受体与 CTLA-8 结合, 这种受体与已经发现的细胞因子受体没有任何关系。随后将 CTLA-8 和 HSV-13 cDNA 编码的受体分别命名为 IL-17 和 IL-17R。IL-17 是由 CD4<sup>+</sup> T 细胞分泌的一种促炎

细胞因子, 主要表现为强大的募集和激活中性粒细胞, 还可以诱导活化的 T 细胞和刺激成纤维细胞、巨噬细胞和上皮细胞产生多种促炎递质如 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和化学增活素从而诱导炎症。IL-17 有 6 种亚型, 分别是 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 及 IL-17F, 其中 IL-17A 和 IL-17F 同源性最高。

**1.2 Foxp3<sup>+</sup> Treg** 1995 年, Sakaguchi 等首次在人和小鼠外周血中发现大约有 10% 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞和小于 1% 的 CD8<sup>+</sup> T 细胞表达 IL-2 受体连锁(CD25)分子, 除去 CD25<sup>+</sup> 的 CD4<sup>+</sup> T 细胞的裸鼠会发生自身免疫性疾病, 如甲状腺炎、胃炎、胰岛炎和肾炎等, 将除去的细胞群回输, 可以预防这类疾病。这一现象表明 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 细胞可能在维持自身免疫耐受、调节免疫功能中起重要作用, 随后出现了调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的概念。目前认为<sup>[1]</sup>, Treg 是 1 个异质性群体, 依来源和效应机制分为天然 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg (nTreg) 和诱导型 Treg (iTreg)。Foxp3, 又名叉头样转录因子, 是人 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 最典型的标记物, 目前是鉴别 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 的首选分子, 以 Foxp3<sup>+</sup> T 细胞或 Foxp3<sup>+</sup> Treg 表示。Foxp3<sup>+</sup> Treg 在胸腺中产生, 成熟后迁移到外周淋巴系统, 主要通过与效应细胞之间的直接接触介导免疫抑制作用, 从而维持机体免疫耐受及抑制自身

收稿日期: 2016-05-10

基金项目: 云南省科技计划项目(2011WS0053; 2011FZ121; 2012WS0028; 2013BS01; 2016ZDX052)

作者简介: 丁洁(1991-), 湖北人(汉族), 在读研究生

通讯作者: 游晶(E-mail: jingyoukm@126.com)

免疫性疾病。

众所周知,  $\text{Foxp3}^+$  Treg 可以发挥免疫抑制作用, 并且  $\text{Foxp3}^+$  Treg 免疫抑制信号通路涉及多种机制, 可能为<sup>[2]</sup>: (1)  $\text{Foxp3}^+$  Treg 通过产生 IL-10、IL-35、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 等免疫抑制因子抑制 T 细胞功能, 并且表达亲和力高的 IL-2 受体, 即 CD122、CD132 和 CD22, 与效应 T 细胞竞争结合 IL-2, 影响效应 T 细胞增殖; (2)  $\text{Foxp3}^+$  Treg 通过细胞表面 CD39、CD73 水解 ATP 酶, 提高细胞微环境中的腺苷酸水平, 进而活化效应细胞上腺苷酶受体 A2A, 传递抑制信号给靶细胞; (3)  $\text{Foxp3}^+$  Treg 表达共抑制分子 CTLA-4, 其与抗原提呈细胞 (antigen presenting cell, APC) 表面分子 CD80 或 CD86 高亲和结合, 从而启动抑制信号, 导致 T 细胞凋亡; (4)  $\text{Foxp3}^+$  Treg 还可以通过分泌颗粒酶和穿孔素直接杀伤效应细胞。有学者<sup>[3]</sup> 提出了对 Treg 在所有环境中都表现完全稳定的抑制功能这一理论的质疑, 并且提出 Treg 表型和功能的异质性塑造了其稳定性和可塑性, 在不同的疾病及同一疾病不同时期可以表现出免疫抑制或免疫促进, 两种特性在促炎机制中起重要调节作用。

**1.3 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞** Du 等<sup>[4]</sup> 阐述  $\text{Foxp3}^+$  Treg 通过免疫抑制功能来维持免疫平衡。Th17 细胞家族属于 CD4<sup>+</sup> T 细胞群, 主要功能为分泌促炎因子和保护宿主抗微生物感染。 $\text{Foxp3}^+$  Treg 和 Th17 细胞之间的比例转换在免疫性相关疾病的发病机制中起重要作用。最近在小鼠和人类研究中证实 Treg 可以重新编码一个新型的群体: IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞, 即在表型和功能上与 Th17 细胞相似的新的 T 细胞亚群。由于 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞与 Treg、Th17 细胞的免疫表型和分化部分重叠, 其在免疫系统的功能也可能具有交叉。一方面, 与 IL-17<sup>-</sup> Treg 相似, IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞具有免疫抑制功能<sup>[5]</sup>。另一方面, IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞可能是不典型的效应型 T 细胞亚群, 或者是分泌大量 IL-17 的促炎性 Treg。导致这一差别的原因, 可能与 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞所处的免疫微环境有关。

## 2 IL-17、Foxp3<sup>+</sup> Treg 和 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞与自身免疫性疾病

### 2.1 银屑病 (psoriasis)

银屑病是一种慢性、复发

性以及免疫介导的炎症性皮肤病。Blauvelt 等<sup>[6]</sup> 称在银屑病患者损伤的皮肤和血液中可以检测到 Th17 细胞升高, 同时伴随 IL-23、IL-17A、IL-17F、IL-22 和 IL-21 在 mRNA 和蛋白质水平上的升高。银屑病患者产生的特异性免疫应答可以分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、 $\alpha$  干扰素 (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) 和 IL-6, 这些细胞因子可以刺激髓样树突细胞产生 IL-23, 进而促进 Th17 细胞分化、增殖和功能维持。Th17 细胞迁移到皮肤, 通过信号转导蛋白激活信号传感器和 STAT3 信号通路从而产生 IL-17A、IL-17F 和 IL-22 以及多种趋化因子。上述细胞因子和趋化因子促进银屑病的慢性炎症, 包括角化细胞激活和增生。活化的角化细胞, 反过来产生很多相同的促炎介质, 从而启动银屑病级联反应, 这一级联反应最终导致持续性银屑病斑块。已有临床研究<sup>[7]</sup> 证明针对 IL-12、IL-23 及 IL-17 的单克隆抗体可以抑制银屑病关节炎患者的外周关节在影像学上的进展, 并且这种精确的免疫性靶向治疗可以改善临床治疗结果。同时有研究<sup>[8]</sup> 证实进行期斑块型银屑病患者外周血  $\text{Foxp3}^+$  Treg 的比例和  $\text{Foxp3}^+$  的表达强度明显低于健康者, 因此  $\text{Foxp3}^+$  Treg 数量及功能异常, 可能是银屑病病情活动指标之一。

**2.2 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)** 炎症性肠病是一组反复发生的慢性肠道非特异性炎症, 免疫调节异常被认为是该病发生的关键因素。一项研究<sup>[9]</sup> 表明, IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞存在于克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 患者黏膜, 但是在溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和健康对照组中没有发现。研究发现, 在体外, 肠道 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞抑制 T 细胞分化, 支持了这类细胞是 Treg 的说法。已有证据<sup>[10]</sup> 表明抗 IL-17 抗体实际上加重疾病的, 这表明 Treg 分泌 IL-17 也具有保护性, 也就是说 IL-17 在肠道是一种保护性的细胞因子, 产生 IL-17 的调节性细胞可能在维持肠道免疫平衡中起重要作用。一项最新研究<sup>[11]</sup> 表明 UC 和 CD 患者血清中 IL-17A 的含量明显高于正常对照组, 具有统计学意义, 并提出阻断 IL-17A 可能成为治疗 IBD 的一个可行性方案。

### 2.3 类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA)

RA 是一种病因尚不完全知晓的慢性自身免疫性疾病, Komatsu 等<sup>[12]</sup> 在活动性 RA 的滑膜中发现了 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞, 表明  $\text{Foxp3}^+$  T 细胞与 RA 的发病有关, 并且在炎症组织中可以刺激破骨细胞

生成。王倩等<sup>[13]</sup>认为 Th17 细胞分泌的 IL-17 细胞因子在 RA 中发挥核心作用，并认为通过抑制全身关节滑膜 Th17 细胞表达或促进 Treg 表达及功能修复都可作为防治 RA 的策略。

#### 2.4 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)

AS 是一种慢性自身免疫炎症性疾病，其特征性病理改变是肌腱和韧带附着点的慢性炎症。朱元悦等<sup>[14]</sup>称 Th17 细胞和 Treg 比例在 AS 发展中有重要作用。AS 患者 Th17 细胞/Treg 调控紊乱导致 Th17 细胞/Treg 数量失衡，且 AS 患者病情愈严重，Th17 细胞和 Treg 数量失衡愈明显。IL-17 一方面使 IL-1 和 TNF- $\alpha$  等炎症因子异常表达，使 AS 炎症反复发作；另一方面促进 MMP 和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)等高表达，间断性加剧了软骨和骨破坏，促进 AS 病情进展。相反，Foxp3<sup>+</sup> Treg 表达一种可以水解 ATP 的外核苷酸酶，即 CD39 分子，从而抑制效应 T 细胞的增殖，发挥免疫抑制作用。有研究者<sup>[15]</sup>提出可以单独将 Th17 细胞作为靶点，起到纠正细胞因子失衡的作用；还有研究者<sup>[16]</sup>提出以其分泌细胞因子如 IL-17A 或 IL-23 及其炎症轴作为靶点，使炎症缓解。

#### 2.5 慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)

乙型肝炎慢性化的发生机制尚未充分明了，免疫耐受是关键因素之一<sup>[17]</sup>。有学者报道<sup>[18]</sup>CHB 患者的 Foxp3<sup>+</sup> Treg 数量明显高于正常对照组，且 HBV-DNA 的对数值与外周血 Foxp3<sup>+</sup> Treg 的表达率呈正相关。Foxp3<sup>+</sup> Treg，一方面，抑制过强的 T 细胞免疫应答避免对机体造成过度的损伤；另一方面，由于限制了 T 细胞的抗病毒反应，病毒不能及时清除而可能引起感染的持续存在。另外有研究称<sup>[19]</sup>CHB 患者的 IL-17 水平明显高于对照组。IL-17 可诱导其他炎性细胞因子、趋化因子和 MMP 的表达，引起 CHB 患者的免疫反应和肝脏组织损伤。虽然 CHB 患者两者水平都升高，但 Th17 细胞/Treg 不平衡可能是 HBV 慢性化的重要原因。Zhang 等<sup>[20]</sup>发现抗病毒治疗过程中，Th17 细胞/Treg 出现动态变化，因此进一步研究乙型肝炎的慢性化和免疫耐受机制，可能为乙型肝炎的治愈开辟新途径。

### 3 结语

IL-17 和 Foxp3<sup>+</sup> Treg 在自身免疫性疾病中起

重要调节作用，但具体作用机制尚不完全清楚，尤其是两者之间的紧密联系机制。以下有几点值得我们进一步研究：(1)关于 IL-17 在自身免疫性疾病中的靶向治疗中的重要作用<sup>[21]</sup>；(2)新型细胞 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞在免疫性疾病中到底是以免疫抑制作用为主还是以促进炎症作用为主；(3)IL-17、Foxp3<sup>+</sup> Treg 和 IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞相互联系的机制。上述的研究不仅可以让我们更好地理解其在免疫性相关疾病中参与疾病发生、发展和转归的免疫机制，还可以为免疫性疾病的新型靶向治疗方案提供新思路，以期改善自身免疫性疾病的临床治疗结果。

### 参考文献

- Peterson RA. Regulatory T-cells: diverse phenotypes integral to immune homeostasis and suppression[J]. Toxicol Pathol, 2012, 40: 186-204.
- Sakaguchi S, Wing K, Onishi Y, et al. Regulatory T cells: how do they suppress immune responses[J]? Int Immunol, 2009, 21: 1105-1111.
- Sawant DV, Vignali DA. Once a Treg, always a Treg[J]? Immunol Rev, 2014, 259: 173-191.
- Du R, Zhao H, Yan F, et al. IL-17<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T cells: an intermediate differentiation stage between Th17 cells and regulatory T cells[J]. J Leukoc Biol, 2014, 96: 39-48.
- Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, et al. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function[J]. Blood, 2009, 113: 4240-4249.
- Blauvelt A, Lebwohl MG, Bissonnette R. IL-23/IL-17A dysfunction phenotypes inform possible clinical effects from anti-IL-17A therapies[J]. J Invest Dermatol, 2015, 135: 1946-1953.
- Boyd T, Kavanaugh A. Novel approaches to biological therapy for psoriatic arthritis[J]. Expert Opin Biol Ther, 2015, 17: 1-14.
- 周梅娟, 刘晓明. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 淋巴细胞在进行期银屑病中的差异表达[J]. 中国医师进修杂志, 2012, 35: 38-40.
- Hovhannisyan Z, Treatman J, Littman DR, et al. Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases[J]. Gastroenterology, 2011, 140: 957-965.
- Pappu R, Rutz S, Ouyang W. Regulation of epithelial immunity by IL-17 family cytokines[J]. Trend Immunol, 2012, 33: 343-349.
- Liu QL, Huang L, Zhao QJ, et al. Relationship between serum interleukin-17 and inflammatory bowel disease[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2016, 30: 181-188.
- Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Pathogenic conver-

- sion of Foxp3<sup>+</sup> T cells into TH17 cells in autoimmune arthritides[J]. Nat Med, 2014, 20: 62-68.
- [13] 王倩, 胡金伟, 马秀敏, 等. Th17 细胞与自身免疫性疾病关系的研究进展[J]. 现代免疫学, 2015, 35: 524-526, 506.
- [14] 朱元悦, 孙柔, 陈广洁. Th17 细胞和 Treg 细胞比例失衡在 AS 发展中作用的研究进展[J]. 现代免疫学, 2016, 36: 58-61.
- [15] Sheng X, Yosef N, Yang JF, et al. Small molecule ROR $\gamma$ t antagonists inhibit T helper 17 cell transcriptional network by divergent mechanisms[J]. Immunity, 2014, 40: 477-489.
- [16] Jethwa H, Bowness P. The interleukin (IL)-23/IL-17 axis in ankylosing spondylitis: new advance and potentials for treatment[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 183: 30-36.
- [17] 杨绍基, 任红, 李兰娟, 等. 传染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [18] 蒋自卫. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> 调节性 T 细胞在乙型肝炎病毒感染慢性化中的作用[J]. 肝脏, 2013, 18: 239-240.
- [19] Xue SL, Cheng ZL, Ying Z, et al. Changes of Treg and Th17 cells balance in the development of acute and chronic hepatitis B virus infection[J]. BMC Gastroenterol, 2012, 12: 43.
- [20] Zhang JY, Song CH, Shi F, et al. Decreased ratio of Treg cells to Th17 cells correlates with HBV-DNA suppression in chronic hepatitis B patients undergoing entecavir treatment [J]. PLoS One, 2010, 5: e13869.
- [21] Burkett PR, Meyer Zu Horste G, Kuchroo VK. Pouring fuel on the fire: Th17 cells, the environment, and autoimmunity [J]. J Clin Invest, 2015, 125: 2211-2219.