

$\gamma\delta$ T 细胞在银屑病中的研究进展

谢湘江^{1,3}, 赵京霞¹, 李宁飞^{1,2}, 翟春燕¹, 刘正荣^{1,2}, 李萍^{1,2}

(1. 银屑病临床基础研究北京市重点实验室, 首都医科大学附属北京中医医院北京市中医研究所, 北京 100010; 2. 北京中医药大学, 北京 100029; 3. 武汉科技大学附属汉阳医院, 武汉 430000)

摘要: 人类 $\gamma\delta$ T 细胞是 T 淋巴细胞中的一个特殊群体, 在机体免疫应答中发挥着重要作用。IL-17 是一种重要的炎症介质。在银屑病中, $\gamma\delta$ T 细胞是 IL-17 的重要来源。新近研究显示, $\gamma\delta$ T 细胞在银屑病发生发展中具有重要作用。调整 IL-17 的水平抑制 $\gamma\delta$ T 细胞的功能在银屑病发病机制中可能处于重要地位, 因而成为新的治疗靶标。本文将对 $\gamma\delta$ T 细胞的分型、分化及其在银屑病中的作用和治疗进行综述。

关键词: $\gamma\delta$ T 细胞; IL-17; V γ 4; CCR6; 银屑病

中图分类号: R392.12

文献标志码: R758.63; R392.32

文章编号: 1001-2478(2018)04-0325-03

银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病, 发病率为(2~3)%, 以表皮增厚、炎性细胞浸润和血管增生与扩张为主要特征。在银屑病的发展中, 角质形成细胞和免疫细胞相互作用产生的细胞因子网络, 特别是 IL-23 和 Th17 相关细胞因子, 最终导致银屑病斑块形成。但在过去的几年中, 研究发现, $\gamma\delta$ T 细胞在促进银屑病的发展中发挥了重要的作用, 也是宿主抵抗特定病原体的关键; 并认为导致银屑病发生发展的 IL-17 主要是由迁移至真皮的 $\gamma\delta$ T 细胞产生而不是 Th17。 $\gamma\delta$ T 细胞抗原识别的多样性和机制的复杂性, 导致目前对 $\gamma\delta$ T 细胞作用的认识远远滞后于 $\gamma\delta$ T 细胞本身。因此, 探讨 $\gamma\delta$ T 细胞的作用, 是免疫学研究的重要问题和前沿之一。

成熟 T 细胞根据其表面细胞受体(T cell receptor, TCR)不同可以分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞两类。与 $\alpha\beta$ T 细胞相比较, $\gamma\delta$ T 细胞是执行固有免疫功能的 T 细胞, 能激活释放各种促炎细胞因子。 $\gamma\delta$ T 细胞的 TCR 由 γ 和 δ 链组成, 包括 V γ 1、V γ 4、V γ 5、V γ 6 和 V γ 7 等 TCR 链, 主要分布于皮肤和肠道、呼吸道、泌尿生殖道等表皮黏膜上。研究表明, 真皮中的 $\gamma\delta$ T 细胞约 50% 表达 V γ 4, 几乎所有表皮的 $\gamma\delta$ T 细胞表达 V γ 5。并证实, 尽管

$\gamma\delta$ T 细胞是一个极小的 T 细胞亚群, 但其产 IL-17 的数量远远高于 Th17^[1]。

$\gamma\delta$ T 细胞的分化途径有两种: 一种是根据胸腺内接受的信号, 分化为产生 IL-17 或 IFN- γ 的细胞; 另一种 $\gamma\delta$ T 细胞是在外周接受刺激后分化的, 约占全部 $\gamma\delta$ T 细胞的 90%。研究表明, CD27 是区分 IFN- γ ⁺ $\gamma\delta$ T 细胞及 IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞的关键性抗原决定簇^[2]。IL-7 可特异性扩增人和小鼠产生 CD27⁺ IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞^[3]。在 IL-23 和 IL-1 β 联合刺激下, 真皮、脾脏、肺、腹膜等处的 $\gamma\delta$ T 细胞向产生 IL-17 的方向分化^[4-5], 约 50% IL-17 分泌型真皮 $\gamma\delta$ T 细胞表达 V γ 4。在 4-羟基-3-甲基-2-烯基焦磷酸[(E)-4-hydroxy-3-methyl-2-butenyl pyrophosphate, HMBPP]、异戊烯焦磷酸盐(isopentenyl pyrophosphate, IPP)等的刺激下, $\gamma\delta$ T 细胞可分化成 V γ 1V δ 1 或 V γ 2V δ 2 T 细胞, 产生 IFN- γ 和 TNF- α 等。此外, 新生儿外周的 V γ 2V δ 2 T 细胞在持续的 IL-6、IL-1 β 和 TGF- β 刺激下可分化成 T $\gamma\delta$ 17 细胞; 在成人中, V γ 2V δ 2 T 细胞是记忆细胞, IL-23、IL-1 β 和 TGF- β 则能维持成人 T $\gamma\delta$ 17 产生 IL-17^[5]。

1 $\gamma\delta$ T 细胞在银屑病中的作用

多项研究表明, 存在于人类和小鼠真皮中产 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞在银屑病发生发展中起着重要的作用^[6-9]。小鼠局部给予咪喹莫特乳膏治疗, 能刺激 IL-23 产生, 从而诱导小鼠产生以表皮增生、角化不全、真皮炎症浸润为特征的银屑病样皮损^[10]。

收稿日期: 2017-06-06

基金项目: 国家自然科学基金(81673989; 81573974); 国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2015190)

作者简介: 谢湘江(1990—), 硕士生, 研究方向: 银屑病免疫

通信作者: 李萍(E-mail: liping411@126.com)

而咪喹莫特治疗也能诱导真皮 $\gamma\delta$ T 细胞产生大量 IL-17。研究表明, 由于 $\text{TCR}\delta^{-/-}$ 小鼠皮肤缺乏分泌 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞, 在 $\text{TCR}\delta^{-/-}$ 小鼠给予咪喹莫特治疗时, 其症状比 WT 小鼠的轻。研究者以 IL-23 直接皮内注射诱导银屑病模型得到了相同的结果^[11]。 $\gamma\delta$ T 细胞的缺乏能降低 IL-23 诱导的表皮增厚和炎性细胞浸润^[3]。研究发现, 在银屑病患者皮损中 $\gamma\delta$ T 细胞数量升高, 在正常对照样本中, $\gamma\delta$ T 细胞约占 $\text{CD}3^{+}$ 细胞的 1%, 而在银屑病样本中 $\gamma\delta$ T 细胞约占 $\text{CD}3^{+}$ 细胞 15%^[3]。银屑病患者真皮 $\gamma\delta$ T 细胞与小鼠 $\gamma\delta$ T 细胞有类似的功能, 在受到一定刺激时能产生 IL-17^[12]。IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞在咪喹莫特致敏的皮肤内能使引流淋巴结增大, 并能通过血液迁移至真皮和淋巴结。记忆型的 IL-17⁺ $\gamma\delta$ T 细胞在面对已知的刺激时, 其数量能迅速地增加, 并产生更多的 IL-17^[13]。上述研究表明, $\gamma\delta$ T 细胞能产生 IL-17 促进银屑病的发生发展。那所有表型的 $\gamma\delta$ T 细胞都能促进银屑病发生发展吗?

V γ 或 V δ 重组的 TCR 细胞现在很少被关注, 而最近研究报道, 胸腺 V $\gamma 4^{+}$ 细胞与 V $\gamma 6^{+}$ 细胞不同, 它不能直接在真皮重组, 而是必须先在外周免疫系统成熟, 在获得皮肤归巢性能(表达皮肤归巢受体 CCR6)后才能迁移到真皮。这表明, CCR6 的表达是皮肤归巢的关键, 因为皮肤 $\gamma\delta$ T 细胞都是 CCR6⁺ 的细胞。真皮 CCR6⁺ $\gamma\delta$ T 细胞也是 IL-17 的重要来源^[9, 11]。而胸腺 V $\gamma 4^{+}$ 细胞为 CCR6 阴性, 胸腺 V $\gamma 6^{+}$ 细胞为 CCR6 阳性, V $\gamma 6^{+}$ 细胞比 V $\gamma 4^{+}$ 细胞更有优势成为真皮 $\gamma\delta$ T 细胞^[13]。那么真皮 V $\gamma 4^{+}$ 和 V $\gamma 6^{+}$ $\gamma\delta$ T 细胞产生的 IL-17 都能加重银屑病吗? 研究检测了 $\text{SOX}4^{-/-}$ 小鼠 $\gamma\delta\text{TCR}^{+}$ 细胞产生 IL-17 的能力, 结果发现, 成年 $\text{SOX}4^{-/-}$ 小鼠真皮层携带很少的 V $\gamma 4^{+}$ 细胞, 而含有正常数量的 V $\gamma 6\text{V}\delta 1^{+}$ 细胞。在咪喹莫特治疗时, 这些 $\text{SOX}4^{-/-}$ 小鼠只有轻微的皮肤炎症, 这表明 V $\gamma 4^{+}$ 细胞是真皮 $\gamma\delta$ T 细胞的主要亚群并能促进银屑病^[14]。随后, 也检测了 SJL 小鼠自发 SOX13 突变模型, 结果显示, 真皮没有 V $\gamma 4^{+}$ 细胞, 但能产生 V $\gamma 6^{+}$ 细胞。在咪喹莫特诱导后, 这些小鼠银屑病的症状表现比 WT SJL 小鼠轻^[15], 这再次表明, 真皮 V $\gamma 4^{+}$ $\gamma\delta$ T 细胞在银屑病的发展中起重要作用。此外, 研究也显示, V $\gamma 6^{+}$ 细胞能诱导一定程度的皮肤炎症, 而真皮 V $\gamma 4^{+}$ 细胞在咪喹莫特模型

中则是主要的致病源和 IL-17 的主要来源。他们使用 V $\gamma 6^{+}$ 和 V $\gamma 4^{+}$ $\gamma\delta$ T 细胞分别与 $\text{TCR}\delta^{-/-}$ 供体小鼠重组, 咪喹莫特治疗后, 两组银屑病症状相当, 结果显示, V $\gamma 4^{+}$ $\gamma\delta$ T 细胞与 $\text{TCR}\delta^{-/-}$ 重组小鼠的真皮 $\gamma\delta$ T 细胞比另一组少。此外, 在 IL-1 β 刺激后, 真皮 V $\gamma 4^{+}$ $\gamma\delta$ T 细胞比起 V $\gamma 6^{+}$ $\gamma\delta$ T 细胞能产生更多的 IL-17。综上所述, 银屑病中 V $\gamma 4^{+}$ CCR6⁺ $\gamma\delta$ T 细胞可能起着更重要的作用^[16]。

2 $\gamma\delta$ T 细胞与银屑病的治疗

针对 $\gamma\delta$ T 细胞分泌的 IL-17, 可以从源头上阻滞 $\gamma\delta$ T 型细胞因子的产生。Secukinumab、Ixekizumab 和 Brodalumab 是人 IL-17A 特异性单抗, 用于治疗银屑病, 已通过多次临床试验, 其中 Secukinumab 和 Brodalumab 是 FDA 批准的治疗银屑病的安全有效药物, Ixekizumab 目前仍在临床开发^[17]。

Brodalumab (AMG827) 是 IL-17 受体 (IL-17RA) 的特异性单抗, 不仅可以抑制 IL-17A 的作用, 还可抑制 IL-17F、IL-25 (IL-17E) 和 IL-17C 的作用。在一项涉及 145 名中度至重度斑块型银屑病患者临床试验中^[17], 受试者双盲随机分组, 分别接受 Brodalumab (KHK4827) 皮下注射和安慰剂静注, 并于 52 周后采用 PASI 评分评价疗效。结果显示, Brodalumab (210 mg) 组 75% 受试者的炎症达到临床意义的缓解, 而 Brodalumab (140 mg) 组约有 37.5% 的患者缓解, 说明 Brodalumab 安全有效, 且高剂量的 Brodalumab 具有更好的效果。这和一项临床前动物研究结果一致^[10]。

Ixekizumab 是高亲和力的单克隆抗体, 能选择性地针对 IL-17A。在亚组分析两项 III 期临床试验中^[18], 患者前 12 周每周 2 次 50 mg 依那西普或安慰剂注射, 随后每 4 周 (Q4W) 给予 Ixekizumab (共 16~60 周)。对安慰剂无反应者最初的 12 周给予 160 mg Ixekizumab, 其次为 Q4W Ixekizumab 16~60 周。转为 Q4W Ixekizumab 治疗后, 73.0% 的中度至重度银屑病患者在依那西普无效的情况下, 出现快速和持久的皮损改善。患者从依那西普治疗转为 Ixekizumab 治疗的安全性与从安慰剂治疗改为 Ixekizumab 治疗的安全性相似。这表明, Ixekizumab 对依那西普无效的患者具有安全有效的治疗作用。

此外, 最新研究表明, 突然停止 Brodalumab

治疗与一些银屑病患者快速复发有关,并提出即使在完全治愈的银屑病患者中也不要急于停止用IL-17受体拮抗剂治疗^[19]。这也给我们提出了一个新的思路,提醒合理使用IL-17受体拮抗剂的必要性。

3 结语

目前大量的临床及实验研究证明,IL-17⁺ $\gamma\delta$ T细胞在银屑病的发病过程中处于关键地位。通过调整IL-17的水平抑制 $\gamma\delta$ T细胞的功能可作为银屑病治疗及中医药干预的作用环节,这为银屑病的治疗提供了新的策略。

参考文献

- [1] Stark MA, Huo YQ, Burcin TL, *et al.* Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17[J]. *Immunity*, 2005, 22(3): 285-294.
- [2] Ribot JC, deBarros A, Pang DJ, *et al.* CD27 is a thymic determinant of the balance between interferon-gamma and interleukin 17-producing gammadelta T cell subsets[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(4): 427-429.
- [3] Michel ML, Pang DJ, Haque SF, *et al.* Interleukin 7(IL-7) selectively promotes mouse and human IL-17-producing $\gamma\delta$ cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(43): 17549-17554.
- [4] Cai YH, Shen XY, Ding CL, *et al.* Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation[J]. *Immunity*, 2011, 35(4): 596-610.
- [5] Sutton CE, Lalor SJ, Sweeney CM, *et al.* Interleukin-1 and IL-23 induce innate IL-17 production from gammadelta T cells, amplifying Th17 responses and autoimmunity[J]. *Immunity*, 2009, 31: 331-341.
- [6] Guggino G, Ciccia F, Di Liberto D, *et al.* Interleukin (IL)-9/IL-9R axis drives $\gamma\delta$ T cells activation in psoriatic arthritis patients[J]. *Clin Exp Immunol*, 2016, 186(3): 277-283.
- [7] Ramirez-Valle F, Gray EE, Cyster JG. Inflammation induces dermal V γ 4⁺ $\gamma\delta$ T17 memory-like cells that travel to distant skin and accelerate secondary IL-17-driven responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(26): 8046-8051.
- [8] Shibata S, Tada Y, Hau CS, *et al.* Adiponectin regulates psoriasisiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7687.
- [9] Yoshiki R, Kabashima K, Honda T, *et al.* IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing $\gamma\delta$ T cells[J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(7): 1912-1921.
- [10] van der Fits L, Mourits S, Voerman JS, *et al.* Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis[J]. *J Immunol*, 2009, 182: 5836-5845.
- [11] Mabuchi T, Singh TP, Takekoshi T, *et al.* CCR6 is required for epidermal trafficking of $\gamma\delta$ T cells in an IL-23-induced model of psoriasisiform dermatitis [J]. *J Invest Dermatol*, 2013, 133: 164-171.
- [12] Toulon A, Breton L, Taylor KR, *et al.* A role for human skin-resident T cells in wound healing[J]. *J Exp Med*, 2009, 206: 743-750.
- [13] Cai Y, Xue F, Fleming C, *et al.* Differential developmental requirement and peripheral regulation for dermal V γ 4 and V γ 6 T17 cells in health and inflammation[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3986.
- [14] Malhotra N, Narayan K, Cho OH, *et al.* A network of high-mobility group box transcription factors programs innate interleukin-17 production[J]. *Immunity*, 2013, 38: 681-693.
- [15] Gray EE, Ramirez-Valle F, Xu Y, *et al.* Deficiency in IL-17-committed V γ 4 $\gamma\delta$ T cells in a spontaneous Sox13-mutant CD45.1 congenic mouse substrain provides protection from dermatitis[J]. *Nat Immunol*, 2013, 14(6): 584-592.
- [16] Ritchlin CT, Krueger JG. New therapies for psoriasis and psoriatic arthritis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2016, 28(3): 204-210.
- [17] Umezawa Y, Nakagawa H, Niino H, *et al.* Long-term clinical safety and efficacy of brodalumab in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2016, 30(11): 1957-1960.
- [18] Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, *et al.* Efficacy and safety of switching to ixekizumab in etanercept non-responders: A subanalysis from two phase III randomized clinical trials in moderate-to-severe plaque psoriasis (UNCOVER-2 and -3) [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(2): 273-280.
- [19] Masson Regnault M, Konstantinou MP, Khemis A, *et al.* Early relapse of psoriasis after stopping brodalumab: a retrospective cohort study in 77 patients[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017, 31(9): 1491-1496.