

TH17 和 TREG 细胞及其因子 在相关免疫性皮肤病中的作用

许宏涛 俞鹏飞 林立 王姗姗 安月鹏 杨素清

摘要 辅助性 T 细胞 (t helper 17 cell, TH17) 和调节性 T 细胞 (regulatory t cell, TREG) 是两种重要的免疫细胞类型, 分别在免疫应答和调节中发挥着关键作用, 它们的相互作用和功能对维持机体的免疫平衡至关重要。越来越多的证据表明, TH17 和 TREG 细胞在许多皮肤病中均扮演着重要角色。因此, 针对这两种细胞的靶向治疗逐渐被视为一种新兴的治疗策略, 展现出良好的应用前景。本文对 TH17 和 TREG 细胞两种重要免疫细胞的来源、分类和功能特点进行系统的回顾和探讨。同时, 文章从疾病的角度出发, 综合分析 TH17 和 TREG 细胞在多种免疫相关性皮肤病中的作用和相互关系, 希望在未来为相关皮肤病的研究探索提供理论基础和新的思路。

关键词 TH17 细胞 TREG 细胞 免疫 机制 皮肤病

中图分类号 R751

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2025.06.031

TH17 和 TREG 细胞是初始 CD4⁺ T 细胞的两个重要亚群, 它们广泛存在于多种组织中, 参与调节和驱动多种疾病的免疫反应^[1]。其中, TH17 细胞可诱发自身免疫反应的过激, 引起机体的炎症; TREG 细胞则主要负责自身的免疫耐受, 抑制过度的免疫反应, 预防疾病的产生^[2]。TH17 和 TREG 细胞作为机体免疫系统中的关键角色, 所发挥的促炎和消炎功能以及二者细胞所分泌因子的平衡, 对于人体的免疫稳态、应对病菌感染和促进组织修复等至关重要。银屑病、药物性皮炎、特应性皮炎 (atopic dermatitis, AD) 等作为常见的与免疫相关的皮肤疾病, 其发病机制均与机体中的免疫过激反应有关, 且因长期反复发作的特性, 对许多患者的生活品质与健康造成了显著的影响。近年来, 研究领域对 TH17 和 TREG 细胞的关注不断增加, 同时越来越多的证据表明它们调控着许多皮肤疾病的病理变化。故本文通过整理国内外相关文献, 阐明 TH17 和 TREG 细胞特点以及其与相关免疫性皮肤病的联系并作出如下综述。

一、TH17 和 TREG 细胞

1. TH17 和 TREG 细胞来源和定位: TH17 细胞在

转化因子 - β (transforming growth factor - β , TGF - β)、白细胞介素 (interleukin, IL) - 17、IL - 21、IL - 22 和 IL - 23 等因子刺激下, 由初始 CD4⁺ T 细胞分化而成, 主要位于如皮肤等黏膜组织^[3]。此外, 维甲酸孤儿核受体 γ T (retinoid - related orphan receptor gamma T, ROR γ T)、IL - 6 及 TGF - β 等因子也参与 TH17 细胞分化。然而, 其分化机制存在多种观点。部分强调 IL - 6 在启动初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 分化中的关键作用, 其他则发现 TGF - β 的剂量与持续时间对初始 CD4⁺ T 细胞的分化方向有重要影响。

TREG 细胞广泛分布于血液和各类器官中, 大部分源于胸腺和外周组织。胸腺中的 TREG 细胞由胸腺 T 细胞前体分化, 外周中的 TREG 细胞则由初始 CD4⁺ T 细胞分化^[3]。相同的是, 转录因子叉头框蛋白 p3 (forkhead box p3, Foxp3)、TGF - β 和 IL - 2 在其分化过程中均起到了重要的介导作用。不同的是, 胸腺 TREG 的分化依赖 T 细胞受体结合的信号强度, 其过强或过弱都可能导致胸腺 T 细胞前体向其他类型分化或凋亡; 外周 TREG 主要受到外周细胞与炎症微环境等的调控分化, 具有较强的可塑性。虽然二者来源不同, 却共同维护人体的免疫平衡。

2. TH17 和 TREG 细胞分型: TH17 细胞根据不同趋化因子受体的差异表达, 可分为免疫调节型和促炎型^[4]。二者通过不同的机制, 发挥促炎和抑炎作用。此外, 不同研究对这两种分型的界定标准及功能特性描述存在差异。TH17 细胞的表型特征受多种因

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81973846, 81904201); 黑龙江省自然科学基金资助项目 (LH2019H108)

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学研究生院 (许宏涛、俞鹏飞、林立); 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院皮肤科 (王姗姗、安月鹏、杨素清)

通信作者: 杨素清, 教授, 主任医师, 博士生导师, 电子信箱: ysq_6410@163.com

素的影响,在某些炎症模型中,免疫调节型 TH17 细胞可能表现出一定的促炎活性,促炎型 TH17 细胞在特定微环境下也可发挥免疫调节作用^[5]。这提示 TH17 细胞的分型可能并非绝对,其表现具有环境依赖性。

TREG 细胞是异质性群体,在不同疾病环境中具有不同的影响^[6]。如 IL-2、TGF-β 等可促进 TREG 细胞的免疫抑制作用,相反,IL-6、干扰素 (interferon, IFN)-γ 等则会抑制其免疫功能的表达。其中,胸腺 TREG 细胞可视为天然型,这类细胞能有效抑制自身的免疫反应,防止免疫系统对健康组织的攻击;外周 TREG 细胞则被归类于诱导型,主要针对外来抗原发挥免疫作用^[7]。

3. TH17 和 TREG 细胞功能:TH17 细胞具有免疫调控和代谢调节两大功能。在免疫调控上,其可释放 IL-17 等细胞因子参与免疫调节。TH17 细胞主要分泌 IL-17 家族,含 6 个成员 (IL-17A ~ F) 和 5 个受体 (IL-17RA ~ RE)^[8]。IL-17 能增强炎性介质的产生,如 IL-17A 与 IL-17RA、IL-17RC 结合,可促进多种细胞分泌肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor - alpha, TNF - α)、IL - 6 等炎性细胞因子。此外,TH17 细胞分泌的细胞因子还影响其他免疫细胞功能。例如,IL - 17 可诱导巨噬细胞向促炎表型极化,增强其吞噬和杀菌能力,但也可能抑制巨噬细胞的抗原提呈功能,影响适应性免疫应答的启动。在代谢调节上,TH17 细胞通过调节糖酵解和谷氨酰胺分解等影响疾病发展。Kono^[9] 研究表明,抑制糖酵解相关酶(如己糖激酶 2)、谷氨酰胺酶 1 和谷草转氨酶 1 的活性,可减少异常 TH17 细胞分化,改善疾病症状。炎症早期,糖酵解机制是 TH17 细胞的主要能量来源。实验证实,病态表皮中缺氧诱导因子 (hypoxia - inducible factor, HIF) - 1α 表达增加,与 TH17 细胞活动密切相关^[10]。HIF - 1α 可激活糖酵解产生乳酸参与皮肤的病理反应,增强 IL - 17A 的产生,提示 HIF - 1α 可能直接或间接调控糖酵解相关基因的表达,促进 TH17 细胞在表皮中的作用。

TREG 细胞功能可概括为免疫介导和炎症修复。在免疫介导方面,TREG 细胞对维持皮肤生理代谢有重要作用,其分泌的 IL-10 既能促进自身增殖与存活,又可强化免疫抑制效率。且分泌的 TGF-β 可上调 TREG 细胞表面抑制性分子表达,增强免疫抑制功能。Treg 细胞表面的 T 细胞免疫球蛋白及 ITIM 结构域蛋白,与脊髓灰质炎病毒受体结合后,可进一步促

使 TREG 细胞对自身免疫耐受的维持^[11]。为保障皮肤免疫系统的正常运行,部分 TREG 细胞需迁移至表皮组织中^[12]。迁移受组织驻留细胞信号、趋化因子、黏附分子和微生物等影响,在不同阶段也有所不同。氨基酸精氨酸 - 甘氨酸 - 天冬氨酸 (arginine - glycine - aspartic acid, RGD) 是一种与细胞迁移有关的三肽序列。Norman 等^[13] 研究显示,TREG 细胞在皮肤炎症早期通过 αv 整合素与含 RGD 序列的细胞外基质蛋白相互作用快速迁移,后期则通过 β1 整合素调节迁移速度。这不仅有助于 TREG 细胞在早期及时抑制炎症的发展,也确保后期表皮中免疫细胞的平衡。

在炎症修复方面,TREG 细胞对机体炎症的改善具有关键作用。既往研究表明,TREG 细胞可抑制 IL-17 - CXC 趋化因子 5 中性粒细胞轴,减少中性粒细胞在毛囊组织中的聚集,并上调 N - 钙黏蛋白的表达以促使毛囊干细胞迁移,参与毛囊和皮肤组织的修复,促进愈合^[14]。伽马 - 德尔塔 T 细胞 (gamma - delta T cells, γδT) 细胞是特殊的 T 细胞,Izumo1R 受体是皮肤膜蛋白,在 TREG 细胞表面表达。Zarin 等^[15] 研究发现,Izumo1R 与 γδT 细胞的相互作用,可抑制 γδT 细胞的炎性反应。Izumo1R 能下调 γδT 细胞对 IFN - γ、IL - 17 等促炎性细胞因子的分泌,抑制其表面共刺激分子与黏附分子的表达,削弱 γδT 细胞的活化与组织浸润能力,避免皮肤组织过度增生。因此,TREG 细胞缺失可对伤口愈合产生负面影响,加重皮肤纤维化和表皮增厚等病理变化。

总体而言,TH17 和 TREG 细胞在免疫调控和疾病发展中具有关联性。然而,不同研究在具体机制和调控程度上存在差异,需要进一步深入对比分析以全面理解二者在皮肤免疫中的协同关系。

二、TH17 和 TREG 细胞与相关免疫性皮肤病

TH17 和 TREG 细胞在免疫系统中的作用不言而喻,其动态平衡对机体应对病原体及自身组织免疫耐受性均有影响,是维持免疫稳态的重要细胞群体。在皮肤疾病的研究中,这两类细胞在银屑病、AD、硬皮病、白癜风、斑秃、皮肤型红斑狼疮 (cutaneous lupus erythematosus、CLE) 与药物性皮炎等疾病的发生、发展及治疗过程中意义重大。

1. 银屑病:银屑病是具有红斑和鳞屑为特征的皮肤病,有高度遗传性和反复发作的倾向。在银屑病中,TH17 和 TREG 细胞明显失衡。研究发现,轻度到重度的银屑病皮损中,微小 RNA (microrna, miR) -

200a 表达水平上升^[16]。miR - 200a 可靶向下调沉默信息调节因子 1 表达, 增强局部氧化应激, 促使 TREG 细胞凋亡增加; 解除 STAT3 乙酰化限制, 增强 IL - 22 分泌, 导致 TH17 细胞的增多。不仅如此, 在银屑病小鼠的皮肤模型中, 主要表现为高表达的 IL - 21 促进 TH17 细胞的过度活跃以及 TREG 细胞分化的明显受损^[17]。IL - 21 能上调 ROR γ T 表达, 推动 CD4 $^+$ T 细胞向 TH17 细胞的分化。同时, IL - 21 可下调 FOXP3 表达, 减少 TREG 细胞的整体数量, 致 TH17/TREG 细胞比例的上升。这种失衡可诱导角质形成细胞的异常增殖和分化, 促使皮肤过度角化。

TH17 细胞分泌的 IL - 17 和 IL - 23 因子, 在皮肤角化中发挥关键作用。IL - 17 能上调角质形成细胞分化相关基因表达, 导致分化异常。IL - 23 可诱导角质形成细胞分泌 IL - 17C, 与 IL - 17 协同加重皮肤炎症浸润。IL - 10 经雅克 - 斯塔特信号通路 (janus kinase - signal transducer and activator of transcription, JAK - STAT) 等, 可抑制 TH17 细胞及其因子的分泌^[18]。IL - 10 与 TH17 细胞表面 IL - 10R 特异性结合, 激活 JAK 激酶使 STAT3 蛋白磷酸化形成二聚体入核, 可抑制 ROR γ T 表达, 限制 TH17 细胞分泌 IL - 17、IL - 23 等促炎性细胞因子。此外, IL - 10 还能上调角蛋白 10、兜甲蛋白与下调角蛋白 6、16 的表达水平, 促使角质形成细胞分化趋于正常, 缓解表皮增厚、鳞屑症状。

在银屑病的治疗中, 众多中草药成分展现出积极的疗效, 如山奈酚、紫草酸等能通过调节 TH17/TREG 细胞平衡缓解疾病症状^[19]。山奈酚可上调 FOXP3 转录水平, 促进 TREG 细胞的分化。紫草酸通过抑制 IL - 23/TH17 轴和热休克蛋白 90 的表达, 减少 TH17 细胞分化程度与 IFN - γ 表达水平。苦豆碱不仅能下调包括 IL - 6、IL - 17 和 IL - 23 等促炎性细胞因子的表达, 也可增加 TREG 细胞数量和 IL - 10 因子含量。综上, 加大对中草药成分在银屑病的作用机制的研究, 明确 IL - 10、IL - 21 等因子和 MIR - 200a 在银屑病中与 TH17/TREG 细胞平衡的关系, 研发细胞因子拮抗剂、探索基因治疗技术等将为未来银屑病的治疗提供更多可能。

2. AD: AD 是常见的慢性复发性皮肤炎症, 常伴有皮肤干燥、瘙痒和炎症性皮损。TH17/TREG 细胞比例的失控被认为与其发病机制息息相关。Yes 相关蛋白 (Yes - associated protein, YAP) 对细胞分化和组织发育具有关键调控作用, 影响 TH17 和 TREG 细

胞的分化。Jia 等^[20] 研究发现, 急性 AD 表皮中, TH17 细胞内 YAP 表达升高, TREG 细胞内 YAP 表达降低。对于 TH17 细胞, 高表达的 YAP 通过直接或间接改变 ROR γ T 与其他转录因子的结合亲和力, 可影响 STAT3 的磷酸化程度, 从而启动或增强 Th17 细胞分化相关基因的转录。相反, 在 TREG 细胞中, 低表达的 YAP 可引起 B 细胞淋巴瘤 2 家族等抗凋亡蛋白活性的丧失, 影响 FOXP3 对 TREG 细胞表型稳定性的维持, 致其更易发生凋亡或失去调节性表型。这种比例失调会导致免疫细胞的炎症联级反应, 破坏角质层的完整性与削弱皮肤屏障功能, 最终引起表皮水分流失增加, 加重干燥、瘙痒等症状。

IL - 31 主要来源于巨噬细胞, 是 AD 瘙痒表现的主要原因^[21]。TH17 细胞分泌的 IL - 17 可促进巨噬细胞转变为 M1 促炎型, 协同胸腺基质淋巴细胞生成素刺激巨噬细胞分泌 IL - 31。IL - 31 可激活星形胶质细胞中的 STAT3 信号, 通过产生脂质运载蛋白 - 2 并诱导背根神经节神经元和皮肤细胞释放 B 型尿钠肽, 加重瘙痒症状。

在治疗方面, 中药方剂固本化湿方治疗 AD 的疗效良好。Jia 等^[22] 研究发现, 汤剂中的成分能有效调控 YAP 的表达, 纠正 TH17/TREG 细胞的失衡状态。在 AD 细胞模型中, 核因子 - kappa B (nuclear factor - kappaB, NF - κ B) 信号通路至关重要。黄酮类成分能降低 p - I κ B - α 和 p - NF - κ B p65 蛋白的表达以抑制该通路的激活, 调节 YAP 的转录水平, 维护细胞微环境的平衡。色原酮类成分可影响免疫细胞内磷酸化过程或钙离子信号等, 干扰其能量或脂质代谢, 改善免疫细胞活化水平。另有研究显示, 慢性 AD 儿童皮损中 TREG 细胞数量比健康儿童显著增加^[23]。TREG 细胞分泌的 TGF - β 可激活 Smad 信号通路, 促使 Smad2/3 蛋白磷酸化并与 Smad4 形成复合物, 抑制基质金属蛋白酶转录, 维持细胞外基质稳定, 避免皮肤组织过度受损。上述结果提示, YAP 与 TH17 及 TREG 细胞存在显著的关联, 针对 YAP 调整 TH17/TREG 细胞失衡的靶向药物或联合中药调节 TGF - β 因子水平, 配合局部治疗减少皮肤屏障破坏, 可为 AD 的治疗提供新思路。

3. 硬皮病: 硬皮病是以皮肤硬化和斑块等为主要特征, 其发病与 TH17/TREG 细胞平衡异常有关。Amira 等^[24] 研究表明, 在硬皮病患者血清中 IL - 17A 水平显著上升, TH17/TREG 细胞比例上升。IL - 17A 与 TH17 细胞表面 IL - 17R 结合, 激活 IKK 激酶复合

物使 I κ B 蛋白磷酸化,释放 NF- κ B 二聚体入核,促进 TNF- α 、IL-6 等炎性细胞因子转录。这些炎性细胞因子既促进 TH17 细胞增多,又可改变 TREG 细胞中 FOXP3 的表达并抑制其分泌,造成 TH17/TREG 细胞失衡。

细胞外基质的累积,是皮肤纤维化和硬化的主要原因。Jin 等^[25] 研究表示,硬皮病患者体内检测到高水平的 IL-21。IL-21 由 TH17 细胞分泌,可诱导成纤维细胞表达胶原蛋白(CollA1、Col3A1)、纤连蛋白等纤维化相关基因,并促进组织金属蛋白酶抑制剂的分泌,导致细胞外基质过度沉积。此外,IL-21 可下调 IL-2R 表达,降低 TREG 细胞对 IL-2 敏感度,抑制 STAT5 磷酸化,阻断 FOXP3 基因的转录,影响其免疫功能。最终,TREG 细胞功能受损,丧失对 TH17 细胞活化成纤维细胞的抑制能力,加剧组织纤维化程度。

治疗上,Yang 等^[26] 研究显示,TREG 细胞分泌的 IL-35 能有效缓解硬皮病症状。IL-35 可增强 TREG 细胞对 IL-10 的分泌,显著削减 TH17 细胞的 IL-17A 分泌量,同时下调 α -平滑肌肌动蛋白和 I 型胶原蛋白等的表达水平,抑制成纤维细胞活化。Toll 样受体(toll-like receptors, TLR)是重要的模式识别受体,其中 TLR7 和 TLR9 在其发病机制中起重要作用。Wang 等^[27] 实验发现,在硬皮病小鼠模型中,TLR7 与 TLR9 缺失均可增强 TREG 细胞对炎症的抑制作用。TLR7 激活可诱导浆细胞样树突状细胞分泌大量 IFN- α ,一方面抑制 FOXP3 的表达,另一方面协同 IL-6、IL-23 等因子促进 TH17 细胞分泌。TLR9 缺失能推动巨噬细胞向 M2 抗炎型转化,其分泌的 IL-10 有利于 TREG 细胞的分化与功能增强,抑制 TH17 细胞活性。深入探究 IL-35、TLR7 及 TLR9 对 TH17 和 TREG 细胞的协同调节效应可为硬皮病的治疗提供新的切入点。

4. 白癜风:白癜风是皮肤黑素细胞功能减退或缺失导致的色素脱失性疾病,以出现不规则白色斑块为主要特征,其发病的重要原因之一是 TH17/TREG 细胞平衡破坏。Bhardwaj 等^[28] 研究发现,白癜风患者皮肤中转录因子 ROR γ T 和 NALP 结构域蛋白 1 (nacht-leucine-rich-repeat protein 1, NALP1) 表达增加。NALP1 炎性小体分泌的 IL-1 β 经 NF- κ B 通路,对线粒体膜上的离子通道和转运蛋白产生影响,改变 TREG 细胞线粒体膜电位。同时,IL-1 β 抑制超氧化物歧化酶基因的表达,致超氧阴离子积累,形

成的过氧化氢和羟基自由基等可对 TREG 细胞造成损伤。此外,IL-1 β 还促进细胞外钙离子内流增加,激活钙蛋白酶降解细胞内蛋白质,影响 TREG 细胞的产生和稳定。TREG 细胞数量减少,黑素细胞因缺乏保护受损,进而形成白斑。

外泌体作为细胞间通讯的介质,其携带的蛋白可能与 Rab 蛋白异常作用,促进 TH17 细胞的促炎功能,诱发白癜风症状^[29]。ROR γ T 和 NALP1 的表达呈正相关,当 ROR γ T 水平升高且与 IL-6 的共同作用时,TH17 细胞数量增多,IL-17、IL-22 等炎性细胞因子分泌增加。这些因子或抑制酪氨酸酶的活性,减少黑色素的合成;或诱导免疫细胞攻击黑素细胞,加重色素脱失与白斑扩大。

研究证实,白癜风患者血清中 miR-21-5p 表达显著降低,STAT3 表达明显升高^[30]。STAT3 为 miR-21-5p 的靶基因,miR-21-5p 表达上调可抑制 STAT3 表达,促使 TREG 细胞转录因子 FOXP3 增加,减少促炎因子 IFN- γ 、IL-17 和 IL-22 等产生,维持 T 细胞平衡。不仅如此,miR-21-5p 与 STAT3 的 mRNA 中 3'-UTR 区域结合,可逆转 STAT3 过表达对络氨酸酶活性和黑色素的破坏。因此,miR-21-5p 可能为白癜风治疗提供新的潜在靶点,若联合探索抑制 ROR γ T 和 NALP1 通路方法,减少炎性细胞因子的分泌,有望更好地改善白癜风症状。

5. 斑秃:斑秃是以头皮处出现局部脱发斑块为主要特征的皮肤病,TH17 细胞的增多和 TREG 细胞的凋亡是其主要发病原因。Gautam 等^[31] 研究表明,斑秃患者血清中 IFN- γ 、IL-6 和 IL-23 因子水平与疾病的严重程度呈正相关。高水平 IFN- γ 可诱导 p38 丝裂原活化蛋白激酶磷酸化,上调 ROR γ T 表达,推动 TH17 细胞分化并大量分泌 IL-6 与 IL-23 因子。IL-6 和 IL-23 不仅能进一步促进 TH17 细胞的产生,还会破坏毛囊细胞内氧化还原平衡及代谢过程,引发毛囊细胞的凋亡。肿瘤坏死因子受体超家族成员 4 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 4, OX40) 是一种共刺激分子,在斑秃中信号上调。Iriki 等^[32] 研究表示,OX40 可通过激活 FAS 细胞表面死亡受体-FAS 配体(fas cell surface death receptor-fas ligand, FAS-FASL) 凋亡通路等,启动 TREG 细胞的凋亡程序。OX40 信号增强可促使毒性 T 淋巴细胞表面 FASL 与 TREG 细胞表面 FAS 受体特异性结合,引发 FAS 受体三聚化,使胞内的死亡结构域聚集,招募半胱天冬酶-8 前体蛋白形成死亡诱

导信号复合物。活化的半胱天冬酶-8启动下游半胱天冬酶级联反应,激活效应半胱天冬酶(如半胱天冬酶-3、6、7等),切割胞内的多种底物蛋白,破坏TREG细胞的结构和功能。最终导致TH17/TREG细胞失衡引发免疫损伤,毛囊结构变现、萎缩,形成斑秃。

在治疗潜力上,TREG细胞分泌的IL-35具有抗炎特性。研究显示,稳定期斑秃患者体内IL-35的水平明显高于健康人群^[33]。IL-35可诱导STAT1发生磷酸化并形成异源二聚体,促进细胞周期蛋白D1的表达,推动TREG细胞的增殖。同时,IL-35能抑制炎性细胞所分泌基质金属蛋白酶的活性,有助于毛囊细胞的修复与再生。此外,间质充干细胞在调节T细胞亚群方面具有重要潜力。实验显示,间质充干细胞显著抑制由IFN- γ 诱导的TNF- α 等多种促炎因子的mRNA表达,增强IL-10及TREG细胞诱导因子FOXP3的mRNA转录水平^[34]。基于间质充干细胞调控TH17/TREG细胞平衡,联合IL-35靶向治疗,有望为斑秃治疗开辟新路径。

6. CLE:CLE是自身免疫性疾病,可为单纯的皮肤病变或系统性红斑狼疮表现之一。TH17细胞过度活化和TREG细胞抑制功能相对不足,可加剧自身免疫反应促使CLE病情发展。大多数红斑狼疮的面部皮损中,细胞因子IL-6显著上升^[35]。高水平IL-6经JAK-STAT通路可上调ROR γ t表达,致TH17细胞增多。TH17细胞增加则分泌更多促炎细胞因子如IL-17A、IL-22等,导致角质形成细胞产生更多TNF- α 等炎性介质。同时,CLE患者皮肤病变中,I型干扰素(如IFN- α 、 κ 等)相关基因表达增加^[36]。高浓度的IFN- κ 可增强上皮细胞对IFN- α 应答,诱导角质形成细胞产生趋化因子,招募TH1细胞分泌IFN- γ 放大炎症环境。另外,角质形成细胞外泌体中的MIR-574可激活浆细胞样树突状细胞分泌IFN- α 。过多的IFN- α 有利于TH17细胞的分化,不利于TREG细胞发挥免疫抑制作用,打破TH17/TREG细胞平衡。TH17/TREG细胞失衡致皮肤陷入慢性炎症状态,产生大量免疫复合物,激活补体系统形成过敏毒素和膜攻击复合物,引起皮肤血管炎,加重病程。

治疗方面,Raeber等^[37]研究表示,IL-2免疫疗法能改善CLE的病情。IL-2既能上调IL-10等分子,又能抑制抗原呈递细胞对炎性细胞因子(IL-6、TNF- α 和IFN- α)的分泌。同时,调节TREG细胞

表面共刺激分子的表达,激活皮肤细胞中丝裂原活化蛋白激酶通路,抑制炎性细胞聚集。此外,抗疟药如喹那克林(Quinacrine, QC)是该病的一线系统治疗药物。Patel等^[38]实验发现,对QC无应答者组中TREG细胞明显减少,应答组中则显著增加。这可能是因为QC成功激活TREG细胞与常规树突状细胞的相互作用,调节干扰素基因刺激因子的磷酸化过程,控制IFN- κ 表达水平,影响巨噬细胞在炎症中的极化状态,调控皮炎的发展。鉴于IL-2免疫疗法及抗疟药QC对CLE免疫调节的作用,可将IL-2与QC联合应用。有望协同增效,更好地调控免疫平衡,改善病情。

7. 药物性皮炎:药物性皮炎也称为“药疹”,是因服用或注射药物引起皮肤和黏膜炎性反应的疾病。药疹不同时期,因子环境失调是导致TH17/TREG细胞失衡的重要原因。CD16 $^+$ 巡逻单核细胞(CD16 $^+$ patrolling monocytes, PMOS)和CD14 $^+$ 经典单核细胞(CD14 $^+$ classical monocytes, CMOS)均调控着TH17和TREG细胞的发育^[39]。急性发作期,PMOS快速消耗,促使CMOS及其因子IL-10水平相对增加,引起TREG细胞及其亚群扩增,这可能是机体对药物抗原刺激的反应。缓解期,PMOS被重新招募,其分泌的IL-6因子增多,诱导TH17细胞及其炎性细胞因子(如IL-17等)增加,抑制TREG细胞扩增和功能。最终TH17/TREG细胞平衡失调驱动整体向促炎免疫反应的偏移,造成表皮微环境的紊乱,促使炎症的持续存在或重新激活。

另有报道,致病药物可刺激单核细胞分泌膜联蛋白A1,与角质形成细胞表面的甲酰肽受体1结合,可触发角质形成细胞的坏死性凋亡,但该凋亡可被坏死素1阻断^[40]。因此,根据药疹不同阶段的表现,应用坏死素1靶向干预单核细胞的功能,可为药疹的治疗提供一种潜在的治疗策略。

三、展望

回顾国内外相关研究文献可以发现,TH17和TREG细胞在相关免疫性皮肤病的发生、发展中扮演重要的角色。尽管对TH17和TREG细胞的研究领域认识逐渐深入,但仍有诸多假设亟待验证。如不同研究对于影响TH17/TREG细胞平衡的具体靶点及信号通路存在差异,其具体分子机制在不同模型中可能有所不同等。此外,许多研究热点同样值得科研人员的关注:①鉴于TREG细胞在伤口愈合过程中发挥的重要作用,有必要对其作用机制进行更加深入的分

析,以开发更为有效的治疗策略;②TH17 和 TREG 细胞在疾病的不同阶段及其有关信号通路的表现各异,明确其相关机制运作有利于制定更为精准的诊疗方案;③皮肤和肠道微生物群体是如何调节 TH17 和 TREG 细胞的功能?基于此,未来研究可从多方面深入研究:①针对 TH17/TREG 细胞平衡的差异,应利用多种模型系统地对比不同影响因素及信号通路,明确在各类免疫性皮肤病中的核心机制;②鉴于 TREG 细胞于伤口愈合的重要性,探索其细胞与微环境的相互作用,寻找新的干预靶点;③动态监测二者在疾病不同阶段的信号通路变化,建立精准的疾病预测模型;④研究皮肤和肠道微生物群对这两类细胞功能的调节机制,制定微生物角度的治疗策略。

目前已有许多关于 TH17 和 TREG 细胞的方案在肿瘤的治疗领域得到实际应用,并且取得了令人满意的疗效。借鉴其经验应用于皮肤病治疗,开发特异性调节药物或细胞疗法,有望为皮肤病治疗带来新突破。总之,应用 TH17 和 TREG 细胞治疗皮肤疾病潜力巨大,随着研究深入,其在皮肤发病中的更多复杂机制将日渐清晰,这不仅拓宽了免疫治疗的应用范围,也为未来的皮肤病治疗带来新的希望。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- Qu Y, Li D, Xiong H, et al. Transcriptional regulation on effector T cells in the pathogenesis of psoriasis [J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28(1): 182
- Wang J, Zhao X, Wan YY. Intricacies of TGF- β signaling in Treg and Th17 cell biology [J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(9): 1002-1022
- Thomas R, Qiao S, Yang X. Th17/Treg imbalance: implications in lung inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4865
- Pan Y, Yang W, Tang B, et al. The protective and pathogenic role of Th17 cell plasticity and function in the tumor microenvironment [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1192303
- Schnell A, Littman DR, Kuchroo VK. T(H)17 cell heterogeneity and its role in tissue inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 19-29
- Du Y, Fang Q, Zheng SG. Regulatory T imbalance: implications in lung inflammatory characteristics [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1278: 1-31
- Knoedler S, Knoedler L, Kauke-Navarro M, et al. Regulatory T cells in skin regeneration and wound healing [J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 49
- Akhter S, Tasnim FM, Islam MN, et al. Role of Th17 and IL-17 cytokines on inflammatory and auto-immune diseases [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(26): 2078-2090
- Kono M. New insights into the metabolism of Th17 cells [J]. *Immunol Med*, 2023, 46(1): 15-24
- Subudhi I, Konieczny P, Prystupa A, et al. Metabolic coordination between skin epithelium and type 17 immunity sustains chronic skin inflammation [J]. *Immunity*, 2024, 57(7): 1665-1680, e1667
- Oparaugo NC, Ouyang K, Nguyen NPN, et al. Human regulatory T cells: understanding the role of tregs in select autoimmune skin diseases and post-transplant nonmelanoma skin cancers [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1527
- Xin YW, Chai YF, Yao YM. Advances in the research of the relationship between skin regulatory T cells and wound healing and immune diseases [J]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi*, 2020, 36(2): 156-160
- Norman MU, Chow Z, Snelgrove SL, et al. Dynamic regulation of the molecular mechanisms of regulatory T cell migration in inflamed skin [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 655499
- Hajam EY, Panikulam P, Chu CC, et al. The expanding impact of T-regs in the skin [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 983700
- Zarin P, Shwartz Y, Ortiz-Lopez A, et al. Treg cells require Izumo1R to regulate $\gamma\delta$ T cell-driven inflammation in the skin [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(14): e2221255120
- Magenta A, D'agostino M, Sileno S, et al. The oxidative stress-induced miR-200c is upregulated in psoriasis and correlates with disease severity and determinants of cardiovascular risk [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8061901
- Shi Y, Chen Z, Zhao Z, et al. IL-21 induces an imbalance of Th17/Treg cells in moderate-to-severe plaque psoriasis patients [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1865
- 林立, 王姗姗, 杨素清. 中药调节银屑病相关分子研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(5): 147-152
- Zhong L, Luo N, Zhong X, et al. The immunoregulatory effects of natural products on psoriasis via its action on Th17 cells versus regulatory T cells balance [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 110: 109032
- Jia J, Mo X, Yan F, et al. Role of YAP-related T cell imbalance and epidermal keratinocyte dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis [J]. *J Dermatol Sci*, 2021, 101(3): 164-173
- Savva M, Papadopoulos NG, Gregoriou S, et al. Recent advancements in the atopic dermatitis mechanism [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(2): 84
- Jia J, Feng L, Ye S, et al. Therapeutic effect of Chinese herbal medicine gu-ben-hua-shi (AESS) formula on atopic dermatitis through regulation of yes-associated protein [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 929580
- Looman KIM, Van Meel ER, Grosserichter-Wagener C, et al. Associations of Th2, Th17, Treg cells, and IgA(+) memory B cells with atopic disease in children: the generation R study [J]. *Allergy*, 2020, 75(1): 178-187
- Amira G, Akram D, Fadoua M, et al. Imbalance of TH17/TREG cells in Tunisian patients with systemic sclerosis [J]. *Presse Med*, 2024, 53(1): 104221
- Jin W, Zheng Y, Zhu P. T cell abnormalities in systemic sclerosis [J]. *Autoimmun Rev*, 2022, 21(11): 103185

- 26 Yang C, Lei L, Pan J, *et al.* Altered CD4⁺ T cell and cytokine levels in peripheral blood and skin samples from systemic sclerosis patients and IL-35 in CD4⁺ T cell growth [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2022, 61(2): 794–805
- 27 Wang C, Oishi K, Kobayashi T, *et al.* The role of TLR7 and TLR9 in the pathogenesis of systemic sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6133
- 28 Bhardwaj S, Rani S, Kumaran MS, *et al.* Expression of Th17- and Treg-specific transcription factors in vitiligo patients [J]. *Int J Dermatol*, 2020, 59(4): 474–481
- 29 Wong PM, Yang L, Yang L, *et al.* New insight into the role of exosomes in vitiligo [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(11): 102664
- 30 Huo J, Liu T, Li F, *et al.* MicroRNA 215p protects melanocytes via targeting STAT3 and modulating Treg/Teff balance to alleviate vitiligo [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 51
- 31 Gautam RK, Singh Y, Gupta A, *et al.* The profile of cytokines (IL-2, IFN-γ, IL-4, IL-10, IL-17A, and IL-23) in active alopecia areata [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2020, 19(1): 234–240
- 32 Iriki H, Takahashi H, Amagai M. Diverse role of OX40 on T cells as a therapeutic target for skin diseases [J]. *J Invest Dermatol*, 2023, 143(4): 545–553
- 33 Yuksek T, Gonul M, Kartal SP, *et al.* Elucidating the role of T-Reg related cytokines: serum transforming growth factor beta and interleukin-35 in alopecia areata [J]. *Arch Dermatol Res*, 2024, 316(6): 205
- 34 Kim JE, Lee YJ, Lee KJ, *et al.* Ex vivo treatment with allogeneic mesenchymal stem cells of a healthy donor on peripheral blood mono-
- nuclear cells of patients with severe alopecia areata: targeting dysregulated T cells and the acquisition of immunotolerance [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13228
- 35 Yazdani M R, Aflaki E, Gholjani N. Inflammatory and T helper 17/regulatory T cells related cytokines balance in cutaneous lupus erythematosus (CLE) [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2020, 19(1): 9–17
- 36 Zhou X, Yan J, Lu Q, *et al.* The pathogenesis of cutaneous lupus erythematosus: The aberrant distribution and function of different cell types in skin lesions [J]. *Scand J Immunol*, 2021, 93(1): e12933
- 37 Raeber ME, Caspar DP, Zurbuchen Y, *et al.* Interleukin-2 immunotherapy reveals human regulatory T cell subsets with distinct functional and tissue-homing characteristics [J]. *Immunity*, 2024, 57(9): 2232–2250, e2210
- 38 Patel J, Vazquez T, Chin F, *et al.* Multidimensional immune profiling of cutaneous lupus erythematosus in vivo stratified by patient response to antimalarials [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2022, 74(10): 1687–1698
- 39 Takahashi R, Shiohara T, Mizukawa Y. Monocyte-independent and -dependent regulation of regulatory T-cell development in mycoplasma infection [J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(10): 1733–1742
- 40 Hasegawa A, Abe R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: updates in pathophysiology and management [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2024, 137(19): 2294–2307

(收稿日期: 2024-10-31)

(修回日期: 2024-12-02)

(上接第 137 页)

- 8 Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, *et al.* Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies [J]. *Chest*, 2020, 158(5): 1896–1911
- 9 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组, 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会. ICU 患者支气管肺泡灌洗液采集、送检、检测及结果解读规范 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(9): 744–756
- 10 郭欣. 纤维支气管镜吸痰及灌洗治疗老年重症肺炎的临床研究 [J]. 国际呼吸杂志, 2014, 34(10): 729–731
- 11 唐吉仙, 孙健, 沈巨信, 等. 纤维支气管镜吸痰联合肺泡灌洗对肺癌术后合并肺部感染患者的疗效分析 [J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2020, 47(3): 227–230
- 12 Barisione E, Genova C, Ferrando M, *et al.* Rapid on-site evaluation performed by an interventional pulmonologist: a single-center experience [J]. *J Pers Med*, 2024, 14(7): 764
- 13 Wang H, Yu D, Chen X, *et al.* Performance of rapid on-site evaluation of touch imprints of bronchoscopic biopsies or lung tissue biopsies for the diagnosis of invasive pulmonary filamentous fungi infections in non-neutropenic patients [J]. *J Clin Microbiol*, 2024, 62(7): e0047924
- 14 肖生平, 王桂兰, 刘翔腾, 等. 支气管镜介入术联合快速现场评价技术在儿童难治性肺病中的应用价值 [J]. 广东医学, 2023, 44(11): 1346–1350
- 15 刘翔腾, 王桂兰, 黄娟, 等. 快速现场评价技术在指导儿童重症肺炎支气管肺泡灌洗后续诊疗价值的初步评价 [J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(11): 1672–1676
- 16 Li T, Huo YT, Zheng XQ, *et al.* Microbiology rapid on-site evaluation: a better method for mucoid *Pseudomonas aeruginosa* diagnosis in bronchiectatic patients [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(5): 1738–1742
- 17 Tao Y, Song L, Fu H, *et al.* Application of microbiological rapid on-site evaluation in respiratory intensive care units: a retrospective study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(1): 7
- 18 Yan P, Hao QX, Song LC, *et al.* The value of microbiology rapid on-site evaluation of sepsis caused by pulmonary infection [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(12): 5862–5868
- 19 胡晏宁, 鲁炳怀. 呼吸道感染性疾病病原学诊断的挑战与解决策略 [J]. 中国临床新医学, 2021, 14(1): 8–12

(收稿日期: 2024-12-12)

(修回日期: 2025-01-01)