

Th17 细胞及其在心肌炎中的作用

林 松综述 伍伟锋审校

【摘要】 Th17 是新近发现的辅助性 T 淋巴细胞亚群,其特征是分泌白细胞介素 17(IL-17)。目前已发现 Th17 与诸多自身免疫性疾病密切相关。自身免疫性损伤是病毒性心肌炎发病机制中的重要因素之一,并且与扩张型心肌病的发病有关。因此,研究 Th17 细胞亚群在心肌炎中的作用十分必要,为进一步揭示心肌炎的发病机制,阻断心肌炎向扩张型心肌病进展提供新的思路。

【关键词】 Th17 细胞;白细胞介素-17;心肌炎

辅助性 T 淋巴细胞(Th)17 亚群是一群新发现的由转化生长因子 β (TGF- β)和白细胞介素(IL)-6 诱导分化,分泌 IL-17 和 IL-6,介导自身免疫,且不同于 Th1 和 Th2 的 T 细胞亚群。扩张型心肌病(DCM)占心力衰竭病人的 1/4 左右,且预后差。病毒性心肌炎(VMC)是导致 DCM 的重要原因^[1]。DCM 发病机制复杂,除先天易感性和病毒本身的损害之外,最新研究表明,DCM 与病毒感染后引发的自身免疫炎症的组织损伤有关^[1-3]。本文就 Th17 细胞及其在心肌炎中的作用进行综述。

1 Th17 细胞概述

T 淋巴细胞是机体免疫系统的重要组成部分。1986 年 Coffman 等^[4]和 Mosmann 等^[5]通过实验提出:T 淋巴细胞存在 Th1 和 Th2 的 2 个亚群。Th1 主要负责清除细胞内病原体,参与诱导的因子是 IL-12,分化的主要因子为 T 淋巴细胞分化特异性转录因子(T-bet)和信号转导因子和转录激活因子 4(STAT4),分泌 γ -干扰素(γ -IFN)和肿瘤坏死因子(TNF)。Th2 主要与清除细胞外病原体有关,参与诱导因子是 IL-4,分化的主要因子是转录因子 GATA3(GATA3)和 STAT6,分泌 IL-4,IL-5 和 IL-13。Th1/Th2 理论是这一领域近 20 多年来的经典理论。

近年来,随着一个新的 T 细胞亚群——Th17 的发现,Th1/Th2 理论^[4,5]发生重大变化。既往

研究表明,Th1 亚群由 IL-12 诱导分化,主要分泌 γ -IFN,在自身免疫动物模型实验性自身免疫性心肌炎(EAE)和胶原诱导的关节炎(CIA)中,IL-12 P40 亚基缺陷小鼠能抵御疾病,应用 IL-12 中和抗体处理后也得到同样结果^[6-8],由此似乎可以推定上述病理过程是通过 Th1 亚群发生。然而,随着一个新的 IL-12 家族成员 IL-23 的发现改变了这一推论。研究发现,IL-23 由 P40、P19 的 2 个亚基组成,而 IL-12 由 P40、P35 组成;P40 是两者的共享亚基^[9]。早先的研究是在共同的 P40 亚基进行阻断,因此不能说明在自身免疫动物模型中,是 IL-12 起作用还是 IL-23 的作用。

研究发现,IL-23、P19 或 IL-12 P40 亚基基因缺陷小鼠不能诱发 EAE 和 CIA;而 IL-12P35 亚基基因缺陷小鼠则依旧保持对 CIA 的易感性;IL-12 受体缺陷的小鼠也能诱发 EAE^[10-12]。因此,在自身免疫疾病过程中,主要是 IL-23 起到关键作用,而并非原先认为的 IL-12。早先的实验在阻断 P40 亚基的同时,也阻断了 IL-23。Langrish 等^[13]进一步研究发现,IL-23 可诱导出产生 IL-17、IL-6 和 TNF 的 T 细胞亚群,在适当的实验条件下,这一细胞亚群可以诱发 EAE,而 Th1 不能诱发 EAE。而且,用 IL-23 抗体处理后,也不能诱发 EAE^[14],在 EAE 发病高峰使用 IL-17 抗体可以减轻病程^[15]。至此,IL-23 和 Th17 细胞亚群在自身免疫发生机制中的关键作用逐渐明朗。

除动物实验外,人类自身免疫性疾病的研究

作者单位:530021 广西医科大学第一附属医院心内科

也同样揭示了 IL-17 因子的重要作用。Lock 等^[16]观测到多发性硬化(MS)患者的 IL-17 和 IL-6 表达升高,并能在脑脊液中发现产生 IL-17 的淋巴细胞。在 Crohn 病和溃疡性结肠炎的研究同样表明 IL-23 和 Th17 细胞亚群与疾病易感性有关^[17]。

已有研究表明 γ -IFN 与 IL-17 存在着相互作用关系,提示 Th1 与 Th17 关系密切。Komiyama 等^[18]证实,IL-17 基因敲除小鼠能诱发 EAE,但严重程度明显减轻,提示 IL-17 并非 EAE 的启动因素,疾病早期依赖于 Th1 细胞的作用。在炎症作用下,Th1 细胞分泌 γ -IFN 和 TNF,这两者使血管内皮黏附分子-1(VCAM-1)与淋巴细胞通过 $\alpha 4$ -整联蛋白连接,使炎症部位的血管内皮对淋巴细胞的亲和力增加,由于内皮与淋巴细胞的亲和力提高,引起 Th1 和 Th17 富集,在炎症局部造成组织损伤, $\alpha 4$ -整联蛋白抗体则可缓解病情。

通过大量研究,目前认为 IL-23/IL-17 轴可能是自身免疫性疾病的核心因子,Th17 细胞亚群在自身免疫性疾病中起到关键作用。

2 Th17 的分化调控

2.1 IL-23 的作用

虽然 IL-23 在 Th17 介导的病理过程中发挥重要作用,但是 IL-23 缺陷对产 IL-17/IL-17F 效应细胞成熟并无影响,而且增加外源性 IL-23 后 Th17 生成并不增加^[19-21],IL-23 仅仅能增加记忆细胞的 IL-17 分泌,而不能使 naïve T 细胞生成 IL-17 增加。因此,IL-23 对 Th17 的初始生成和早期产生 IL-17 是非必须的,IL-23 可能是起放大或稳定 Th17 的作用。另外,有研究表明,IL-23 可能通过非 T 细胞途径产生 IL-17A。

2.2 TGF 和 IL-6

TGF 可诱导调节性 T 细胞(T_{reg})的分化,但在 IL-6 存在的条件下,两者共同诱导 Th17 亚群分化, T_{reg} 和 Th17 的分化路径部分重叠。Veldhoen 等^[19]在体外将 $CD4^+$ T 细胞加入 TGF 和 IL-6 共同培养后,可检测到产 IL-17 的细胞群。

2.3 ROR γ t

孤独核受体(ROR γ t)通常在 $CD4^+$ $CD8^+$ 细胞和淋巴组织诱导细胞中表达,对肠道黏膜固有

层淋巴滤泡形成具有重要作用。然而,新近发现 ROR γ t 在 Th17 的分化过程中是充分和必要条件,可能是 Th17 主要的转录因子^[22]。由于 ROR γ t 是核受体,其配体尚未确定,ROR γ t 是否是受体依赖调控也需要进一步研究,目前已经确定,IL-17A 启动子保守区可能与 ROR γ t 有关。

2.4 IL-27

IL-27 与 Th1 亚群相关,可激活 STAT1 信号通路和 T-bet 生成。新近研究表明,除此之外,IL-27 可能与抑制 Th17 的分化增殖相关。IL-27 与 IL-23 一样,是二聚体的细胞因子,其亚基与 IL-12P40 亚基,P35 亚基同源。其受体与 IL-6 受体共享 gp130 亚基。如前所述,IL-6 与 TGF 可共同引起 Th17 分化,而 IL-27 受体与 IL-6 受体共享 gp130 亚基,因此提示 IL-27 与 Th17 的分化有一定关系。随着进一步研究,现已证实,IL-27 可以抑制 Th17 增殖,但其作用条件以及细胞来源尚不清楚。

2.5 IL-25

IL-25 主要由 Th2 分泌,在 naïve T 细胞,B 细胞,巨噬细胞等中都检测不到。在机体的防护机制中,IL-25 具有双重作用,一方面增加 II 型(Th2)作用,另一方面抑制 I 型(Th1)作用,同时也可能抑制 Th17 亚群。

3 Th17 亚群与心肌炎的研究

EAM 模型是经典的小鼠心肌炎和心肌病模型,EAM 由 $CD4^+$ T 细胞介导,但 Th1 和 Th2 在其发病过程中的作用仍不十分清楚。EAM 时心脏主要是巨噬细胞浸润,提示主要经 Th1 亚群作用,而 Th2 亚群在 EAM 进程中则不是必须的。缺乏 IL-4, γ -IFN 或者 γ -IFN 受体都可诱发 EAM^[23, 24],而应用 IL-4 抑制剂可以减轻 EAM 的严重程度。

Rangachari 等^[25]用 T-bet(Th1 亚群分化必须的 T-box 转移因子)和 IL-4(诱导 Th2 亚群分化的细胞因子)基因敲除小鼠,注射 MyHC- α 多肽建立 EAM 模型,在缺乏 T-bet 和 IL-4 的情况下,小鼠出现严重的 EAM,证明 EAE 并不依赖 Th1 和 Th2 亚群,而且,如果同时敲除 IL-23 基因的话,心肌炎症则较轻,说明,IL-23 在心肌炎

过程中发挥重要作用。而应用 IL-17 中和抗体处理后,小鼠心肌炎症明显减轻,说明 IL-17 在 EAM 病程中至关重要。

病毒感染后,在病毒性心肌炎的发生、发展过程中,心肌细胞的坏死所释放出的自身抗原如肌球蛋白,或与宿主抗原有交叉的病毒蛋白,均可成为诱发自身免疫反应的抗原,因而病毒感染可能通过连锁效应引发了合适的共刺激信号和促进自身免疫心肌炎的前炎症因子产生,从而引起自身免疫心肌炎、甚至发展为 DCM^[26]。但目前有关 Th17 在病毒性心肌炎及 DCM 中的作用研究甚少。

事实上,心肌炎中 Th17 的生物学行为与其他自身免疫疾病并不完全相同,许多机制尚需进一步探索。因此,进一步研究自身免疫损伤在心肌炎发病过程中的机制,特别是 Th17 细胞亚群在其中的作用尤为重要,为防治心肌炎乃至扩张型心肌病提供新思路 and 理论基础。

参 考 文 献

- [1] Mackawa Y, Ouzounian M, Opavsky MA, et al. Connecting the missing link between dilated cardiomyopathy and viral myocarditis: virus, cytoskeleton, and innate immunity[J]. *Circulation*, 2007, 115(1):5-8.
- [2] Eriksson U, Penninger JM. Autoimmune heart failure: new understandings of pathogenesis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(1):27-32.
- [3] Fairweather D, Rose NR. Coxsackievirus-induced myocarditis in mice: a model of autoimmune disease for studying immunotoxicity [J]. *Methods*, 2007, 41(1): 118-122.
- [4] Coffman RL, Carty J. A T cell activity that enhances polyclonal IgE production and its inhibition by interferon-gamma[J]. *J Immunol*, 1986, 136(3):949-954.
- [5] Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. *J Immunol*, 1986, 136(7):2348-2357.
- [6] Leonard JP, Waldburger KE, Goldman SJ. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against interleukin 12[J]. *J Exp Med*, 1995, 181(1):381-386.
- [7] Constantinescu CS, Wysocka M, Hilliard B, et al. Antibodies against IL-12 prevent superantigen-induced and spontaneous relapses of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 1998, 161(9): 5097-5104.
- [8] Segal BM, Dwyer BK, Shevach EM. An interleukin (IL)-10/IL-12 immunoregulatory circuit controls susceptibility to autoimmune disease[J]. *J Exp Med*, 1998, 187(4): 537-546.
- [9] Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12[J]. *Immunity*, 2000, 13(5):715-725.
- [10] Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain[J]. *Nature*, 2003, 421(6924): 744-748.
- [11] Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, et al. Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(12):1951-1957.
- [12] Zhang GX, Gran B, Yu S, et al. Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in IL-12 receptor-beta 2-deficient mice: IL-12 responsiveness is not required in the pathogenesis of inflammatory demyelination in the central nervous system[J]. *J Immunol*, 2003, 170(4): 2153-2160.
- [13] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(2): 233-240.
- [14] Chen Y, Langrish CL, McKenzie B, et al. Anti-IL-23 therapy inhibits multiple inflammatory pathways and ameliorates autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(5):1317-1326.
- [15] 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.
- [16] Lock C, Hermans G, Pedotti R, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis[J]. *Nat Med*, 2002, 8(5):500-508.
- [17] Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene [J]. *Science*, 2006, 314(5804): 1461-1463.
- [18] Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Immunol*, 2006, 177(1): 566-573.
- [19] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells[J]. *Immunity*, 2006, 24(2):179-189.

(下转第 180 页)

- [19] Arrica M, Bissonnette B. Therapeutic hypothermia[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2007,11(1):6-15.
- [20] Gao L, Taha R, Gauvin D, et al. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery [J]. Chest, 2005, 128(5):3664-3670.
- [21] Heyer EJ, Lee KS, Manspeizer HE, et al. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2002, 16(1):37-42.
- [22] Martin JF, Melo RO, Sousa LP. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery[J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2008, 23(2):245-255.
- [23] Grocott HP, Homi HM, Puskas F. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2005, 9(2):123-129.
- [24] Hoffman GM, Mussatto KA, Brosig CL, et al. Systemic venous oxygen saturation after the Norwood procedure and childhood neurodevelopmental outcome [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2005, 130(4):1094-1100.
- [25] de Lange F, Jones WL, Mackensen GB, et al. The effect of limited rewarming and postoperative hypothermia on cognitive function in a rat cardiopulmonary bypass model [J]. Anesth Analg, 2008, 106(3):739-745.

(收稿:2009-03-09 修回:2009-03-19)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 153 页)

- [8] Colombo A, Stankovic G, Orlie D, et al. Modified T-stenting technique with crushing for bifurcation lesions: immediate results and 30-day outcome [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2003, 60(2):145-151.
- [9] Hoyer A, Iakovolu I, Ge L, et al. Long-term outcomes after stenting of bifurcation lesions with the "crush" technique: predictors of an adverse outcome[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(10):1949-1958.
- [10] Suwaidi J, Berger P, Rihal C, et al. Immediate and long-term outcome of intracoronary stent implantation for true bifurcation lesion[J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(4):929-936.
- [11] Chevalier B, Glatt B, Royer T, et al. Placement of coronary stents in bifurcation lesions by the "culotte" technique[J]. Am J Cardiol, 1998, 82(8):943-949.
- [12] Colombo A. Bifurcational lesions and the "crush" technique: understanding why it works and why it doesn't-a kiss is not just a kiss[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 63(3):337-338.
- [13] Costa RA, Mintz GS, Carlier SG, et al. Bifurcation coronary lesions treated with the "crush" technique-an intravascular ultrasound analysis [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(4):599-605.

(收稿:2008-04-21)

(本文编辑:金谷英)

(上接第 156 页)

- [20] 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.
- [21] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. Nature, 2006, 441(7090):235-238.
- [22] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgamma directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells[J]. Cell, 2006, 126(6):1121-1133.
- [23] Eriksson U, Kurrer MO, Sebald W, et al. Dual role of the IL-12/IFN-gamma axis in the development of autoimmune myocarditis: induction by IL-12 and protection by IFN-gamma[J]. J Immunol, 2001, 167(9):5464-5469.
- [24] Afanasyeva M, Wang Y, Kaya Z, et al. Interleukin-12 receptor/STAT4 signaling is required for the development of autoimmune myocarditis in mice by an interferon-gamma-independent pathway[J]. Circulation, 2001, 104(25):3145-3151.
- [25] Rangachari M, Mauermann N, Marty RR, et al. T-bet negatively regulates autoimmune myocarditis by suppressing local production of interleukin 17[J]. J Exp Med, 2006, 203(8):2009-2019.
- [26] Tam PE. Coxsackievirus myocarditis: interplay between virus and host in the pathogenesis of heart disease[J]. Viral immunology, 2006, 19(2):133-146.

(收稿:2008-12-01 修回:2009-02-26)

(本文编辑:金谷英)