

• 综 述 •

## Th17 和 Th9 细胞与支气管哮喘病理机制研究的新进展\*

李 志<sup>1</sup>, 杨婷婷<sup>2</sup>综述, 徐维家<sup>1</sup>审校

(1. 大连市中心医院检验科, 辽宁大连 116033; 2. 辽宁师范大学生命科学学院, 辽宁大连 116029)

**关键词:** 支气管哮喘; 辅助性 T 淋巴细胞 17; 辅助性 T 淋巴细胞 9**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.12.028**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2013)12-1553-02

支气管哮喘(哮喘)是一种由多种细胞如淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等及其细胞因子、炎症介质参与的以气道高反应性和慢性气道炎症为主要特征的疾患,而 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞在哮喘发病机制中发挥重要的角色。研究显示 Th17 和 Th9 也可引发和扩大哮喘的炎症反应,本文就 Th17 和 Th9 及其细胞因子在哮喘病理过程中作用的研究进展做一综述。

### 1 Th17 细胞的分化

2005 年 Park 等<sup>[1]</sup>和 Harrington 等<sup>[2]</sup>发现能分泌 IL-17 细胞因子为特征的 T 淋巴细胞,命名为 Th17 细胞。孤独受体 RoR $\gamma$ t 是 Th17 分化的关键转录因子,诱导编码 IL-17 等细胞因子基因表达。STAT-3 也是 Th17 细胞分化的重要转录因子,与 RoR $\gamma$ t 共同介导 Th17 细胞分化和细胞因子的表达。TGF- $\beta$  是<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化成 Th17 细胞的始动因素,但是环境中单独存在 TGF- $\beta$  并不能诱导 Th17 的分化而是向调节性 T 细胞(Treg)分化。IL-6 能协同 TGF- $\beta$  共同诱导 Th17 的分化。然而,有研究显示人类 Th17 的分化发育可能不需要 IL-6 和 TGF- $\beta$  的联合作用<sup>[3]</sup>, IL-23 或 IL-1 $\beta$  就足以诱导 Th17 细胞的产生。此外, Th1 和 Th2 型细胞因子如 IFN- $\gamma$ 、IL-4 及其特异性转录因子 T-bet、GATA3 与 IL-27 等能抑制 Th17 的分化发育的作用。

### 2 Th17 细胞与哮喘

Th17 细胞及其细胞因子在哮喘的发生、发展中发挥重要作用, IL-17 能作用于气道上皮、肺成纤维细胞和其他炎症细胞从而引起促炎性细胞因子、化学介质和金属基质蛋白酶的产生<sup>[4]</sup>,进而导致中性粒细胞及巨噬细胞的表达引发组织炎症; IL-17 能诱导人支气管上皮细胞分泌碳酸氢盐,可能具有调节抗菌肽分泌和活性的作用<sup>[5]</sup>;此外, IL-17 能够上调气道黏液的产生。一些慢性肺病和哮喘患者的黏液素蛋白会显著升高<sup>[6]</sup>。在哮喘患者的支气管气道等病灶部位 IL-22 的分泌显著升高。由于 IL-22 的靶细胞位于呼吸系统,因此 IL-22 在哮喘的发病机制中发挥重要的作用。Th17 的另一个重要的细胞因子 IL-23 能够通过刺激 Th17 细胞的分化及下游炎症因子 IL-22 的分泌来加重病情<sup>[7]</sup>。

### 3 Th9 细胞的分化

2008 年, Dardalhon 等<sup>[8]</sup>和 Veldhoen 等<sup>[9]</sup>发现, CD4<sup>+</sup> T 细胞在 TGF- $\beta$  和 IL-4 同时存在时产生大量 IL-9,并将其命名为 Th9 细胞。人 CD4<sup>+</sup> 初始 T 细胞在 IL-4 或 TGF- $\beta$  单独存在时,不能大量诱导 Th9 的产生,而在 IL-4 和 TGF- $\beta$  联合刺激下,则能产生约 10% 的 Th9 细胞, IL-9 产量与两者剂量呈正相关,且 IL-9 正反馈调节 Th9 的分化<sup>[10]</sup>。单独的 TGF- $\beta$  作用于效应 Th2 细胞或 Th2 表型的记忆性 T 细胞,也可使 Th2 细胞转化为 Th9 细胞,这可能是由于 Th2 细胞自身有分泌 IL-4 的能力。因此, TGF- $\beta$  在 Th2 或记忆性 Th2 细胞重新整编向

Th9 转化的过程中,起着最主要的介导作用<sup>[9]</sup>。Th9 细胞的特异性转录因子 PU.1 主要结合至 Th9 细胞中 IL-9 的启动子上, IL-9 的表达与 PU.1 呈正相关<sup>[11]</sup>,且 IL-9 正反馈调节 Th9 的分化<sup>[12]</sup>。此外, IL-2、IL-21 和 IL-25 也能够刺激 Th9 细胞的分化但都不能取代 IL-4 和 TGF- $\beta$  在 Th9 细胞分化中起到的作用<sup>[13]</sup>。

### 4 Th9 细胞与哮喘

近年来,研究者对 IL-9 在 Th2 型免疫应答中作用给予更多的关注。实验证实,当接受变应原刺激后,过敏性哮喘患者 BAL 样本中 IL-9 含量、IL-9 mRNA 阳性细胞数量较健康对照组均升高<sup>[14]</sup>。同时,支气管组织活检显示 IL-9 mRNA 表达量在支气管哮喘患者中显著升高,可能与疾病的发生、发展有关<sup>[15]</sup>。将 Th9 和 Th2 细胞分别注入 Rag2<sup>-/-</sup> 小鼠体内,发现两者均可导致小鼠的哮喘症状,但是 Th9 引发的哮喘比 Th2 的症状更严重<sup>[16]</sup>。给小鼠注射 IL-9 的中和抗体后, Th9 介导的哮喘症状被有效抑制,而 Th2 介导的症状几乎无影响。说明 Th9 细胞的致病效应是通过释放细胞因子 IL-9 而实现的, IL-9 在 Th9 诱导的哮喘中发挥重要的作用。IL-9 除作用于炎症细胞外,还可作用于组织细胞,从而分泌促炎性因子并出现大量杯状细胞,分泌大量黏液,在气道高反应性的发生、发展中起一定的作用<sup>[17]</sup>。IL-9 与 IL-13 联合作用诱导编码肥大细胞蛋白酶和颗粒酶 B 蛋白酶转录因子的合成进而促进间质肥大细胞增殖<sup>[18]</sup>;此外, IL-9 能增强高亲和力 IgE 受体  $\alpha$ -链 mRNA 的表达并诱导肥大细胞分泌 IL-6<sup>[19]</sup>。有研究表明,干扰素调节因子 4(IRF-4)在 Th9 细胞分化发育和功能的建立与维持过程中必不可少。有研究显示给哮喘小鼠注射中和 IL-9 单抗,不仅能抑制气道炎症和高反应性,且能抑制 IL-4、IL-5 和 IL-13 的分泌,提示 IL-9 能调控 Th2 细胞因子的产生,比其他促哮喘因子有更高的促哮喘的能力<sup>[20-21]</sup>。IL-9 还能直接或间接影响嗜酸性粒细胞的增殖和迁移。IL-9 基因敲除的小鼠中变应原诱导的肺炎和呼吸道高反应性与正常对照相比,并没有显著差别,提示 IL-9 并非哮喘发病过程所必需,其他 Th2 类细胞因子可以代替其作用<sup>[22]</sup>。用 IL-9 特异性阻断抗体确实可减少支气管肺泡灌洗液中嗜酸性粒细胞和淋巴细胞的分化及 IL-4、IL-5、IL-13 和巨噬细胞因子的产生,进而减轻炎症的症状。

### 5 Th17 与 Th9 细胞的联系

Th17 与 Th9 细胞既相互共生又相互抑制,在细胞微环境中能发挥着各自的功能维持免疫稳态。IL-9 能促进 Th17 细胞数量的增加,在 TGF- $\beta$  存在的条件下,使幼稚 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞分化成 Th17 细胞,此外, IL-21 和 IL-9 能够利用  $\gamma$ c 受体使 Th17 细胞的数量进一步扩大。用抗 IL-9 封闭性抗体中和 IL-9 能减少 IL-17 的数量, Th17 分泌的 IL-23 对 IL-9 起着负

\* 基金项目:大连市医药卫生科学研究项目(20120043)。 作者简介:李志,男,副主任技师,主要从事临床肿瘤免疫与分子生物学研究。

调节的作用<sup>[23]</sup>。

6 小 结

Th17 与 Th9 细胞能够相互作用,并且与其分泌的细胞因子在哮喘疾病病程中发挥重要作用。这两种细胞之间存在着怎样的具体联系,在哮喘中发挥怎样的作用还不清楚。因此,还需要大量的研究去进一步阐明它们的相互作用、免疫调节功能,为哮喘的生物靶向治疗提供新思路。

参考文献

[1] Park JJ, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4<sup>+</sup> T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11): 1133-1141.

[2] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11): 1123-1132.

[3] 周宏斌, 陈志华, 李雯. Th17 细胞及白细胞介素 17A 在慢性气道炎症性疾病中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(3): 560-564.

[4] van Hamburg J P, Asmawidjaja PS, Davelaar N, et al. Th17 cells, but not Th1 cells, from patients with early rheumatoid arthritis are potent inducers of matrix metalloproteinases and proinflammatory cytokines upon synovial fibroblast interaction, including auto-crine interleukin-17A production[J]. Arthritis Rheum, 2011, 63(1): 73-83.

[5] Kreindler JL, Bertrand CA, Lee RJ, et al. Interleukin-17A induces bicarbonate secretion in normal human bronchial epithelial cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2009, 296(2): 257-266.

[6] Chen Y, Thai P, Zhao YH, et al. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/auto-crine loop[J]. J Biol Chem, 2003, 278(19): 17036-17043.

[7] Wong CK, Lun SW, Ko FW, et al. Activation of peripheral Th17 lymphocytes in patients with asthma[J]. Immunol Invest, 2009, 38(7): 652-664.

[8] Dardalhon V, Awasthi A, Kwon H, et al. IL-4 inhibits TGF-beta-induced Foxp3<sup>+</sup> T cells and, together with TGF-beta, generates IL-9+IL-10+Foxp3(-) effector T cells[J]. Nat Immunol, 2008, 9(12): 1347-1355.

[9] Veldhoen M, Uyttenhove C, van Snick J, et al. Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset[J]. Nat Immunol, 2008, 9(12): 1341-1346.

[10] 徐礼, 罗俊, 向旭东. Th9 与支气管哮喘[J]. 中华哮喘杂志: 电子

• 综 述 •

版, 2011, 5(3): 48-53.

[11] Chang HC, Sehra S, Goswami R, et al. The transcription factor PU.1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation[J]. Nat Immunol, 2010, 11(6): 527-534.

[12] Zhou Y, Sonobe Y, Akahori T, et al. IL-9 promotes Th17 cell migration into the central nervous system via CC chemokine ligand-20 produced by astrocytes[J]. J Immunol, 2011, 186(7): 4415-4421.

[13] Wong MT, Ye JJ, Alonso MN, et al. Regulation of human Th9 differentiation by type I interferons and IL-21[J]. Immunol Cell Biol, 2010, 88(6): 624-631.

[14] Erpenbeck VJ, Hohlfeld JM, Volkmann B, et al. Segmental allergen challenge in patients with atopic asthma leads to increased IL-9 expression in bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes [J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 111(6): 1319-1327.

[15] Ying S, Meng Q, Kay AB, et al. Elevated expression of interleukin-9 mRNA in the bronchial mucosa of atopic asthmatics and allergen-induced cutaneous late-phase reaction: relationships to eosinophils, mast cells and T lymphocytes [J]. Clin Exp Allergy, 2002, 32(6): 866-871.

[16] Staudt V, Bothur E, Klein M, et al. Interferon-regulatory factor 4 is essential for the developmental program of T helper 9 cells[J]. Immunity, 2010, 33(2): 192-202.

[17] 田洁, 王胜军, 许化溪. Th9 细胞: 一种新型效应性 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2009, 25(9): 853-855.

[18] Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages[J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25: 821-852.

[19] Louahed J, Kermouni A, Van Snick J, et al. IL-9 induces expression of granzymes and high-affinity IgE receptor in murine T helper clones[J]. J Immunol, 1995, 154(10): 5061-5070.

[20] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma[J]. Immunity, 2008, 28(1): 29-39.

[21] Xing J, Wu Y, Ni B. Th9: a new player in asthma pathogenesis [J]. J Asthma, 2011, 48(2): 115-125.

[22] 邢军超, 倪兵. Th9 与哮喘[J]. 免疫学杂志, 2011, 27(5): 451-454.

[23] 刘丹丹, 张玲玲, 魏伟. Th17 和 Th9 细胞参与自身免疫性疾病病理机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2011, 27(6): 567-570.

(收稿日期: 2012-11-08)

儿童血铅检测方法的研究进展\*

邵振彦<sup>1,2</sup>, 余晓刚<sup>2</sup>, 吴美琴<sup>2</sup>综述, 古桂雄<sup>1△</sup>, 颜崇淮<sup>2</sup>审校

(1. 苏州大学附属儿童医院儿保教研室, 江苏苏州 215003; 2. 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康重点实验室, 上海 200092)

关键词: 检测方法; 血铅; 末梢血; 静脉血; 儿童

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2013. 12. 029 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2013)12-1554-04

Chen 等<sup>[1]</sup>研究指出铅中毒(血铅浓度大于 100 μg/L)对儿童的智商和行为产生不利影响, 诸多研究指出血铅浓度低于

\* 基金项目: 卫生部行业公益性项目(201002006); 卫生部行业公益性项目(201002001); 科技部 973 项目(2012CB525001)。 作者简介: 邵振彦, 女, 在读硕士研究生, 主要从事儿童铅中毒的诊断治疗研究。 △ 通讯作者, E-mail: szggx000@163. com。