

CD4⁺T 细胞亚群与银屑病发病机制的关系研究进展*

李 志, 杨婷婷 综述, 徐维家[△] 审校

(大连市中心医院检验科, 辽宁大连 116033)

关键词: CD4⁺T 淋巴细胞; 银屑病; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.24.052

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)24-3376-02

银屑病是在多基因遗传背景下 T 细胞异常的免疫性疾病, T 细胞功能异常是其发病的重要原因, 随着各种 T 细胞亚群陆续被发现, 银屑病发病机制的认识也是在不断发展的, 大量的研究显示 Th1、Th2、Th17、Treg、Th22 细胞在患者体内均有异常表达, 可能共同参与疾病的病理过程, 本文就 T 细胞各亚群在银屑病中的生物学行为功能及相互作用作一综述。

1 银屑病发病机制认识的发展

20 世纪 80 年代, 发现在银屑病患者体内一些生化介质、酶等在银屑病患者中异常表达。当发现一些能够抑制 T 细胞的药物可以治疗银屑病后, 对银屑病的研究便转到了对 T 淋巴细胞的研究上。角质形成细胞过度增殖, 角化不全并有多炎症性细胞如单核细胞和淋巴细胞浸润是银屑病重要的病理特征^[1]; 此外, 表皮也是天然免疫反应中的一个重要的组成部分, 参与免疫系统的功能, 而银屑病的发生既可以由免疫系统异常造成也可以由表皮细胞的免疫功能异常引起, 这表明 T 淋巴细胞系统在该病的发生发展中发挥作用。

2 Th1/Th2 的平衡与银屑病

1986 年, Mosmann 等^[2] 将小鼠 CD4⁺T 淋巴细胞划分为 Th1 和 Th2 两个亚群。在正常的生理条件下, 促炎因子 Th1 与抗炎因子 Th2 是相互平衡和制约的, 能够共同调节机体的生理活动。以前认为 Th1/Th2 细胞在数量、活化及功能、分泌细胞因子水平的失衡可能是银屑病的发病机制中的重要组成部分, Th1 优势分化及其细胞因子的参与介导了银屑病的发生发展。吴等通过实验发现银屑病患者 Th1 细胞的特异性转录因子 T-bet 的表达水平明显高于对照组, 而 Th2 的转录因子 GATA-3 的表达无显著差异, 因此认为浸润的炎症细胞的活化可能受 Th1 特异性转录因子 T-bet 表达的增强影响, 并能正反馈调节 IFN- γ 的表达, 同时抑制 Th2 细胞的分化及细胞因子的分泌^[3]。此外, 有报道证实银屑病患者外周血中 Th1 的数量显著高于对照组, 可见 Th1 细胞的优势分化在一定程度上参与银屑病的病程进展^[4]。

3 Th17 细胞与银屑病

2005 年 Park 等^[5] 和 Harrington 等^[6] 在研究鼠的自身免疫性脑脊髓炎(EAE)和胶原诱导关节炎(CIA)的研究中发现一种以分泌 IL-17 细胞因子为特征的 Th17 细胞。此后许多学者都证实了 IL-17 细胞因子可以导致严重的 EAE 及许多自身免疫疾病的发生, 而 Th1 细胞因子不产生此效应。1998 年首次报道在 4 例银屑病患者皮损区检测到 IL-17 mRNA 的表

达, 而在非皮损区未见表达^[7]。其后有大量文献陆续报道银屑病患者皮损区及外周血中 Th17 细胞及 IL-17 mRNA 水平高于健康对照组^[8], 银屑病皮损中有大量产生 IL-17 和 IL-22 的细胞存在。Th17 细胞在 TGF- β 的诱导下产生 IL-17, 两者共同刺激产生 ROR 转录因子, 由此导致了很强的致炎效应; 同时募集巨噬细胞和中性粒细胞, 加强炎症反应^[9]; 此外, IL-17 能增加人成纤维母细胞黏附分子 ICAM-1 的表达, 激活靶细胞产生 IL-6、IL-8 和粒细胞击落刺激因子等效应分子, 参与宿主的炎症反应。而 Th17 细胞的另一细胞因子 IL-22 作用于角质形成细胞, 介导上皮组织固定免疫, 增强炎症反应^[10]。

4 调节性 T 细胞(Treg)与银屑病

Treg 是天然免疫的重要组成部分, 在维持机体免疫耐受、机体内环境的稳定中发挥重要作用。Treg 细胞有时需要靠细胞与细胞之间的直接接触来发挥免疫效应^[11], 但大多时候是通过分泌细胞因子 TGF- β 等来间接实现免疫调节功能。TGF- β 对 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞等细胞有多重抑制作用, 因此对免疫耐受的诱导和维持起到了重要的作用。Treg 细胞能有效地调控自身免疫病的发生发展, 在多发硬化、类风湿关节炎和自免性肝炎等多种自身免疫性疾病中, 均存在 Treg 的功能缺陷或数量减少, 而随着临床症状的改善, Treg 细胞的数目和功能逐渐增强。Yun 等^[12] 证实进展期银屑病患者 Treg 细胞的数目降低, 而静止期和对照组无显著差异, 说明病情的加重可能与数目减少有关。由此推测 Treg 的异常表达使其对自身效应性 T 细胞的抑制功能减弱, 导致致病性 T 细胞过度活化, 并分泌细胞因子促进角质形成细胞大量增生而导致了银屑病的发生。

5 Th17/Treg 平衡与银屑病

在不同的细胞因子环境中通过不同的信号途径对初始 CD4⁺T 细胞向 Treg 或 Th17 细胞的分化进行调节, TGF- β 的浓度及促炎因子的存在是 Th17 和 Treg 细胞分化的关键因素^[13], 大量的实验证明促炎环境能使 Treg 细胞向 Th17 细胞分化, 使免疫和炎症之间的平衡向着炎症的状态转化。

Zhang 等^[14] 对银屑病患者外周血中 Th17 及 Treg 的表达进行检测, 结果发现银屑病患者外周血中 Th17 细胞及其细胞因子 IL-17 的水平显著升高并与病情正相关; 而 Treg 数量无明显差异, 说明 Th17 细胞的过度分化, Treg 细胞的数量及功能受损导致的 Th17/Treg 的平衡失调可能是银屑病发病的重要原因。研究证实 Treg 和 Th17 细胞在功能上相互拮抗,

* 基金项目: 大连市医药卫生科学研究项目(2010)。 作者简介: 李志, 男, 主任技师, 主要从事肿瘤免疫及自身免疫方面研究。 [△] 通讯作者, E-mail: xuweijia@dl.cn。

Treg 细胞通过抑制病原 Th17 细胞的增值和效应功能来维持外周免疫耐受,阻止自身免疫及组织损伤,但二者在分化过程中又具有相关性,这主要取决于细胞微环境及 IL-6 的浓度。IL-6 的高水平表达可抑制 Treg 细胞的增殖及功能,但加入 IL-6 抗体后可恢复 Treg 的抑制功能,说明银屑病患者高水平的 IL-6 能减弱调节 T 细胞的免疫负调控作用,进而加重病情的发生发展。Bovenschen 等^[15]证实在促炎条件下,Treg 细胞能分化成 Th17 细胞,重症银屑病患者 Treg 细胞分化功能的增强源于 ROR γ t 表达的增多和 Foxp3 表达的减少。可见 ROR γ t 和 Foxp3 两者的平衡或许是决定两种细胞分化方向的关键。

6 Th22 细胞与银屑病

Th22 是最新发现的一类 CD4⁺ T 细胞亚群,以分泌 IL-22 而不产生 IL-17 和 IFN- γ 为特征^[16]。实验证明 Th22 在银屑病患者病灶区和外周血中大量表达。Th22 的促炎效应可能是通过分泌 IL-22 和 TNF- α 而实现的,IL-22 主要作用与角质形成细胞、促进表皮增生及促炎因子的生成以及抑制影响上皮分化的相关蛋白。Stefanie 等报道炎症性皮肤病患者的真皮内可检测到 Th22 细胞的浸润,然而在不同的疾病里 IL-22 的表达并不一致,在 SLE 患者血清 IL-22 的表达下降而在克罗恩病患者的血清却呈现上升的趋势,但 IL-22 确切的功能还不清楚;而 TNF- α 主要通过刺激角质形成细胞,诱导产生一些促炎因子如 IL-8、IL-19 等参与银屑病的发生发展。此外发现 TNF- α 和 IL-17 协同刺激可使这种炎症效应加倍。作为 CD4⁺ T 细胞亚群的新成员,关于 Th22 细胞的研究与银屑病的关系研究较少,国外较多采用流式细胞术检测其数量,发现外周血中 Th22 细胞较少而皮损中相对较多^[17]。有报道关于银屑病致病相关因子的表达,结果显示 Th22 细胞在患者皮损中增多,且 IL-22 主要由 Th17 和 Th22 细胞产生;此外研究显示特异性皮炎患者体内的 IL-22 细胞因子主要来源于 Th22 和产生 IL-22 的杀伤性细胞,说明在不同的疾病中 IL-22 的来源有差异。

7 银屑病患者各类 T 细胞亚群的相互作用

可以看出各 Th 细胞亚群之间的免疫失衡与疾病的发生发展有很大关系,各细胞亚群既相互共生又相互抑制。初始 CD4⁺ T 细胞在 TGF- β 单独诱导下分化为 Treg,分泌 TGF- β ,参与免疫调节;在 TGF- β 和 IL-6 的共同诱导下分化为 Th17,分泌 IL-6 和 IL-17,参与炎症反应和自身免疫性疾病;然而在一定条件下 Th17 细胞的应答受局部细胞因子环境的影响,有时不仅只产生 IL-17,而且能产生 I 类细胞因子如 IL-2、TNF- α 和 IFN- γ 等,说明 Th17 细胞可能在向 Th1 细胞转化^[18]。Th17、Th1 和 Th22 可能协同诱导疾病的发生,在疾病的不同阶段发挥作用,因此在研究发病机制的时候应考虑各种细胞因子的相互作用及微环境对细胞性质的影响等,这就需要大量的研究文献去进一步阐明它们之间的相互联系及免疫调节功能。

参考文献

[1] 郑敏. 银屑病发病机制研究中若干问题的思考[J]. 中华皮肤科杂志, 2006, 39(3): 121-123.

- [2] 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.
- [3] 吴苗, 朱可建, 周燕, 等. 寻常性银屑病患者外周血中 T-bet 和 GATA-3 的表达[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2009, 23(3): 134-137.
- [4] 钟道清, 罗育武, 罗全. 寻常性银屑病患者外周血 Th1 和 Th17 细胞亚群的研究[J]. 广州医药, 2012, 43(3): 16-19.
- [5] 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.
- [6] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ 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.
- [7] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells[J]. Annu Rev Immunol, 2009, 27(1): 485-517.
- [8] Tenneson NB, Koomon CW, Waal NR, et al. Interleukin 17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocyte[J]. J Invest Dermatol, 1998, 111(4): 645-649.
- [9] 唐娟, 张晓艳, 宋佩华, 等. 寻常性银屑病患者皮损区及外周血单一核细胞中 IL-17A 的表达[J]. 中国皮肤性病学期刊, 2012, 26(8): 689-693.
- [10] 蒋延伟, 王忠永, 邱会芬, 等. Th17 细胞和 Treg 细胞与银屑病关系的研究进展[J]. 滨州医学院学报, 2012, 35(3): 226-230.
- [11] 陈俊伟, 张少然, 闫成兰, 等. T 辅助细胞亚型细胞相关因子在类风湿关节炎发病中的作用[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(4): 420-423.
- [12] Yun KX, Fang X, Han L, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells and related cytokines differentially expressed on plaque vs. guttate psoriasis vulgaris[J]. Br J Dermatol, 2010, 163(1): 48-56.
- [13] 旷翠娥, 陈小红. Th17、Treg 细胞与银屑病的关系研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2012, 19(5): 315-318.
- [14] Zhang L, Yang XQ, Cheng J, et al. Increased Th17 cells are accompanied by Foxp3⁺ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity[J]. J Clin Immunol, 2010, 135(1): 108-117.
- [15] Cui WC, Sun FF, Chen JJ, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and transplantation immunity tolerance[J]. Int J Trans Hemopur, 2007, 5(3): 38-41.
- [16] Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells[J]. Nat Immunol, 2009, 10(8): 857-863.
- [17] 辛甜甜, 王晓华, 陈永锋. Th22 细胞及其细胞因子在银屑病发病机制中的作用[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2012, 19(4): 257-260.
- [18] Henriques A, Inês L, Pais ML, et al. Th17 cells in systemic lupus erythematosus share functional features with Th17 cells from normal bone marrow and peripheral tissues[J]. Clin Rheumatol, 2012, 31(3): 483-491.

(收稿日期: 2013-09-08)