

应用[J]. 临床和实验室诊断, 2008, 7(2): 59.

[11] 张荣, 周华, 潘鹏, 等. 蛋白免疫印迹和荧光 PCR 诊断早期先天梅毒研究[J]. 中国热带医学, 2006, 6(6): 947-948.

[12] 李钟洙, 王传敏. 荧光 PCR 技术检测梅毒螺旋体 DNA 的意义[J]. 吉林医学, 2009, 30(9): 769-771.

[13] 赖年钰, 甘晓协. 3 种梅毒抗体检测方法的比较[J]. 检验医学与临床, 2009, 11(2): 1946-1947.

[14] 程茂良, 周仁芳, 王珏, 等. 3 种不同梅毒抗体检测方法在临床中的应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2006, 16(10): 1255.

[15] 黄波, 钟方木, 纪红星. 3 种梅毒诊断试验的临床应用评价[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(1): 10-11.

[16] 何广文, 胡晓川. 赤峰市无偿献血者梅毒感染的筛查分析[J]. 中国医药导报, 2006, 3(33): 115.

[17] 王露楠, 邓巍, 李金明. 梅毒螺旋体感染不同血清学诊断方法的临床评价[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 25(6): 352-353.

[18] 邓兆亨, 彭志雄. 改良梅毒检测常用方法对梅毒诊治的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(6): 433-434.

[19] 吴丽, 陈述志, 苏曼华. 梅毒血清学检测方法在临床应用中的比较[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(30): 1755-1756.

[20] 孔丽蕊. 3 种梅毒血清学检测方法的评价[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(18): 1119-1120.

[21] 祝新, 吴志周, 柯建良. 四种梅毒血清学实验检测方法的比较[J]. 热带医学杂志, 2008, 8(9): 993-994.

[22] 方伟祯, 谢文锋, 丁睿, 等. 300 例住院患者梅毒血清学试验阳性结果分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(3): 9-11.

[23] 姜烜星, 王涛, 陈晓琴. 1 910 例住院患者梅毒血清学检测结果分析[J]. 中国临床研究, 2010, 23(5): 40.

[24] 陈灵敏, 李长如, 周海星, 等. 梅毒血清学检测方法的分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(18): 1996-1997.

[25] 俞伟国, 郭亚华, 殷嫦嫦. 梅毒螺旋体检测的适宜方法探讨[J]. 山东医药, 2007, 47(5): 47-48.

(收稿日期: 2011-08-13)

• 综 述 •

Th17 细胞在自身免疫疾病中的研究

张军芳, 谭明娟 综述, 夏永祥[△]审校

(南京医科大学附属南京第一医院医学检验科 210006)

关键词: 白细胞介素 17; 关节炎, 类风湿; 红斑狼疮, 系统性; Th17 细胞

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 20. 034

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)20-2376-03

自身免疫疾病是威胁人类健康的常见疾病之一。免疫系统异常是导致自身免疫疾病发生、进展和预后的关键。CD4⁺ T 细胞作为效应 T 细胞的重要成分, 参与免疫应答的各个阶段, 在免疫调节中发挥关键作用。经典免疫学将 CD4⁺ T 细胞分为 Th1 和 Th2 两个亚群, 两者在免疫应答反应过程中相互调节和制约。Th17 细胞是近年来发现的一种不同于 Th1 和 Th2 的新型 CD4⁺ T 细胞亚群, 该细胞特异性地产生白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17) 效应因子, 故命名为 Th17。Th17 细胞的发现是对 Th1/Th2 模式重要的补充, 在自身免疫疾病和炎症性疾病中发挥重要调节作用。本文就 Th17 细胞及其相关细胞因子在自身免疫疾病中的研究进展做一综述。

1 Th17 细胞研究概述

早在 1986 年, 有研究者提出了 Th1/Th2 细胞亚群假说, 认为根据分泌细胞因子的不同, Th 细胞(T helper cells) 分为 Th1 和 Th2 两个亚群。Th1 细胞主要分泌 γ -干扰素(Interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-2(Interleukin-2, IL-2) 和肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等从而介导细胞免疫, 其具有清除细胞内病原微生物、抗肿瘤等作用; 而 Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子介导体液免疫, 且参与清除细胞外病原微生物及变态反应。IFN- γ 和 IL-4 相互拮抗, 调控 Th1 和 Th2 细胞的分化。Th17 细胞是在自身免疫疾病机制的研究中发现的。Park 等^[1] 对实验性自身免疫性脑脊髓膜炎(Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 动物模型的研究发现, 清除或中和 Th1 型细胞因子 IFN- γ 或 IL-12 的功能, 并不能预防或减轻疾病的进展。而 IL-23 的缺失降低了体内 IL-17 T 细胞的比例, 因此延缓了疾病的进程。在随

后的研究中, 给予 EAE 小鼠抗 IL-17 抗体处理, 可以延缓 EAE 所致麻痹的发生, 并且使已经发生的麻痹明显减轻。IL-17 T 细胞缺失可以使 EAE 等自身免疫疾病的发病受到抑制, 从而认识到 EAE 的发病因素是 IL-17 T 细胞而不是经典的 Th1 细胞。Th17 细胞代表一类不同于 Th1 或 Th2 的 CD4⁺ T 细胞亚群, 具有很强的促炎症作用, 并与多种自身免疫疾病的发生和发展有关^[2]。该细胞亚群具有分泌 IL-17、IL-6、TNF- α 而不分泌 IFN- γ 和 IL-4 的特征^[1,3]。

2 Th17 细胞分泌的细胞因子

Th17 细胞因分泌 IL-17 而得名, 以分泌 IL-17 为特征, 但也分泌其他的炎症因子, 这些因子在炎症过程中也起重要作用。

2.1 IL-17 IL-17 是近年来发现的一种前炎症细胞因子, 主要由活化的记忆性 CD4⁺ T 淋巴细胞分泌, 是含有一个 N₂ 末端信号肽的 155 个氨基酸的糖蛋白^[4]。IL-17 是 IL-17 细胞因子家族的一个成员, IL-17 家族包括 6 种细胞因子[IL-17(IL-17A)、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E(IL-25) 和 IL-17F]。其中最重要的就是 IL-17 或 IL-17A。IL-17A 生物学活性的特征是具有强大的致炎性, 它可刺激滑膜细胞、成纤维细胞、角质细胞、上皮细胞及内皮细胞分泌各种细胞因子, 如 IL-6、IL-8、前列腺素 E2、单核细胞趋化蛋白-1、粒细胞集落刺激因子等细胞因子^[5]。IL-17 主要通过其受体(IL-17R) 特异性结合, 发挥促炎症发展、免疫应答、造血等多种功能。在炎症性疾病, 如, 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)、多发性硬化症、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、哮喘及同种排斥反应患者的血清和病变组织中均能检测到 IL-17。

[△] 通讯作者, E-mail: 18951670130@189. cn.

2.2 IL-22 IL-22 是 Th17 细胞分泌的另一个重要的细胞因子,是 IL-10 家族的新成员,与 IL-10 有 23% 的同源性。IL-22 是介导免疫系统和上皮细胞间的效应细胞因子^[6],不参与 Th17 细胞的分化调节^[7]。在组织炎症和自身免疫疾病中,IL-17 信号通路和 IL-22 信号通路相互协同并相互作用^[7]。应用基因敲除技术的研究发现,在无特异性病原体状态下,IL-22 缺乏小鼠有正常的免疫系统,但其肝细胞对损害因素高度敏感,表达 IL-22 的 Th17 细胞在 IL-22 缺乏小鼠肝损伤过程中起保护作用,IL-22 缺乏小鼠的 Th17 细胞则无保护作用^[8]。

3 Th17 细胞与自身免疫疾病的关系

传统观念认为,Th1 和 Th2 细胞之间平衡的维持在自身免疫疾病中发挥了重要作用,如果这一平衡遭到破坏,就会导致免疫功能紊乱,引起免疫病理损伤。Th17 细胞是近年来发现的一种不同于 Th1 和 Th2 的新型 CD4⁺ T 细胞亚群,是一群以高分泌 IL-17 为特征的 CD4⁺ T 细胞,IL-17 是作用强大的前炎性细胞因子,在各种自身免疫疾病,包括 RA^[9]、哮喘^[10]、SLE^[11] 以及多发性硬化症^[12] 等患者的血清及组织中检测到了 IL-17 的高表达。IL-17 通过诱导炎症介质、趋化因子等导致组织器官的炎症损伤。

3.1 Th17 细胞与 RA RA 是一种以关节慢性炎症为主要表现的自身免疫性疾病,其致病机制与机体的免疫功能紊乱密切相关。既往研究显示,RA 患者关节滑液中 IL-17 的含量明显高于骨性关节炎患者^[13]。Kohno 等^[9] 的研究也显示,在 RA 患者关节滑膜及滑膜液中有大量的 IL-17 表达。Kirkham 等^[14] 在 RA 滑膜中检测到 IL-17mRNA,且其表达水平可以预示损伤的程度。这些均表明以分泌 IL-17 为主要特征的 Th17 细胞可能在 RA 中发挥重要作用。其增强了关节胶原破坏和重建、骨质破坏以及软骨破坏,并可能在急性滑膜炎转变为慢性破坏性关节炎中起了关键作用^[15]。

IL-17 还参与 RA 的软骨破坏和骨侵蚀过程。IL-17 抑制蛋白聚糖和胶原合成。IL-17 在体内抑制正常小鼠关节软骨中蛋白聚糖的合成,产生 IL-17 的 Th17 细胞在体外能强烈抑制滑膜细胞合成胶原蛋白。IL-17 能够诱导基质金属蛋白酶-2、基质金属蛋白酶-3、基质金属蛋白酶-9 和基质金属蛋白酶-13 的表达,增强蛋白聚糖酶和胶原酶活性,促进软骨蛋白聚糖和胶原降解,抑制软骨蛋白聚糖的合成,并可增强单核细胞对软骨基质的破坏^[16-17]。IL-17 除了有软骨破坏的作用外,还有潜在的刺激破骨细胞增生的作用。在胶原诱导的关节炎鼠模型中,局部过度表达的 IL-17 能显著上调 RANKL 及其受体的表达,因此能够破坏滑液中 RANKL/OPG 的平衡而加重骨破坏^[18]。

3.2 Th17 细胞与 SLE SLE 是一个多系统受累的自身免疫疾病,以多克隆 B 细胞活化和产生多种自身抗体为特征。在狼疮小鼠模型中,血清 IL-17 水平和脾 Th17 细胞数目均异常增加,分离的初始 CD4⁺ T 细胞在体外培养中更易于分化为 Th17 细胞^[19]。IL-17 对 SLE 具体的作用机制目前还不是很清楚。徐雪等^[20] 的实验发现,SLE 患者体内 IL-17 蛋白的基因表达水平存在着明显的异常并且两者存在正相关关系。但 Kurasawa 等^[21] 的研究却显示,SLE 患者外周血淋巴细胞中的 IL-17mRNA 表达水平以及血清中的 IL-17 含量与正常对照组并没有明显差异。由此可见,Th17 细胞是否参与 SLE 的发生尚有待进一步探讨。

3.3 Th17 细胞与多发性硬化病 多发性硬化病是一种中枢神经系统的慢性脱髓鞘炎症,主要累及白质,并且会影响脑内

和脊索内的神经细胞功能。多发性硬化损伤部位表达最高的基因中就有 IL-17 和 IL-6,多发性硬化病患者的血清和脑脊液中 IL-17 的表达水平升高^[22]。体外实验证实,人的 Th17 细胞有能力突破血脑屏障,从而浸润至中枢神经系统实质^[23]。在一项对多发性硬化病患者脑部病变组织的研究中发现,与静止病灶处相比,活动病灶处的 IL-17 T 细胞以及 IL-17 数量明显增加^[24]。

3.4 Th17 细胞与银屑病 银屑病是一种常见的自身免疫性炎性皮肤病,T 细胞和角质形成细胞分泌的细胞因子在银屑病中形成复杂的细胞因子网络,致银屑病特有的免疫病理损伤。IL-23 属于 IL-6/IL-12 细胞因子家族成员,是由 p19 和 p40 两个亚单位组成的异二聚体。研究发现,在银屑病患者的皮肤损害处,IL-17、IL-23p19、IL-23p40 及 IL-6mRNA 表达水平明显高于皮肤未损害处^[25]。上述指标在皮肤未损害处的 mRNA 表达水平也明显高于健康对照者的正常皮肤组织。陈晋广和任小丽^[26] 的研究显示,银屑病患者外周血 Th17 细胞/CD4⁺ T 细胞比例和相关细胞因子 IL-17、IL-23 表达高于正常人群。银屑病患者外周血 IL-23 高表达,促进了 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化,使其分泌 IL-17 异常增加,可能是银屑病免疫发病机制中的重要环节。目前,生物学数据显示,IL-23/IL-23R 通路可能是银屑病的一个重要的干预治疗靶向^[27]。

4 小 结

Th17 细胞作为一种新近发现的 CD4⁺ T 细胞亚群,具有很强的促炎症作用,并参与多种自身免疫疾病的发病。Th17 细胞亚群的发现,弥补了 Th1/Th2 介导效应机制的不足。Th17 细胞通过其分泌的细胞因子以及与其他 CD4⁺ T 细胞间相互调节,最终作用到相应的靶器官,影响着多种自身免疫疾病的发生和发展。Th1 和 Th17 细胞均能诱导自身免疫,Th1 和 Th17 细胞可能协同诱导器官特异性自身免疫疾病。那么,在慢性炎症疾病中,Th17 和 Th1 免疫反应是否具有拮抗或互补效应?在自身免疫疾病的发病过程中存在怎样的调节关系?这些问题的解决需要更深入的研究和探讨。可以肯定的是,随着对 Th17 细胞认识的不断加深,必将促进自身免疫疾病的机制研究,从而有助于人类在治疗自身免疫疾病时寻求更有效的疾病干预靶点。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Tato CM, O'Shea JJ. Immunology: What does it mean to be just 17? [J]. Nature, 2006, 441(7090): 166-168.
- [3] 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.
- [4] 樊有龙,傅颖媛. 白细胞介素 17、血管内皮生长因子与类风湿关节炎的相关性研究[J]. 中国免疫学杂志, 2009, 25(12): 1127-1128, 1132.
- [5] Gu Y, Hu X, Liu C, et al. Interleukin(IL)-17 promotes macrophages to produce IL-8, IL-6 and tumor necrosis factor-alpha in aplastic anaemia[J]. Br J Haematol, 2008, 142(1): 109-114.
- [6] Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H) 17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis[J]. Nature, 2007, 445(7128): 648-651.

[7] Chung Y, Yang X, Chang SH, et al. Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4⁺ T lymphocytes[J]. Cell Res, 2006, 16(11):902-907.

[8] Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, et al. Interleukin-22 but not Interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation[J]. Immunity, 2007, 27(4):647-659.

[9] Kohno M, Tsutsumi A, Matsui H, et al. Interleukin-17 gene expression in patients with rheumatoid arthritis[J]. Mod Rheumatol, 2008, 18(1):15-22.

[10] Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? [J]. Respir Res, 2006, 7(1):135.

[11] Wong CK, Lit LC, Tam LS, et al. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity[J]. Clin Immunol, 2008, 127(3):385-393.

[12] Fransson ME, Liljenfeldt LS, Fagius J, et al. The T-cell pool is energized in patients with multiple sclerosis in remission[J]. Immunology, 2009, 126(1):92-101.

[13] Cho ML, Yoon CH, Hwang SY, et al. Effector function of type II collagen-stimulated T cells from rheumatoid arthritis patients: cross-talk between T cells and synovial fibroblasts[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(3):776-784.

[14] Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: a two-year prospective study (the DAMAGE study cohort) [J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(4):1122-1131.

[15] Lubberts E. IL-17/Th17 targeting: on the road to prevent chronic destructive arthritis? [J]. Cytokine, 2008, 41(2):84-91.

[16] Sylvester J, Liacini A, Li WQ, et al. Interleukin-17 signal transduction pathways implicated in inducing matrix metalloproteinase-3, -13 and aggrecanase-1 genes in articular chondrocytes[J]. Cell Signal, 2004, 16(4):469-476.

[17] Burrage PS, Mix KS, Brinckerhoff CE. Matrix metalloproteinases: role in arthritis[J]. Front Biosci, 2006, 11(1):529-543.

[18] Neumann E, Gay S, Müller-Ladner U. The RANK/RANKL/osteoprotegerin system in rheumatoid arthritis: new insights from animal models[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(10):2960-2967.

[19] Hsu HC, Yang P, Wang J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice[J]. Nat Immunol, 2008, 9(2):166-175.

[20] 徐雪, 邹和建, 吕玲. 系统性红斑狼疮患者外周血 IL-17 表达及其与疾病活动性的关系[J]. 复旦学报:医学版, 2010, 37(1):71-75.

[21] Kurasawa K, Hirose K, Sano H, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(11):2455-2463.

[22] 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):451-453.

[23] Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation[J]. Nat Med, 2007, 13(10):1173-1175.

[24] Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis [J]. Am J Pathol, 2008, 172(1):146-155.

[25] Li J, Chen X, Liu Z, et al. Expression of Th17 cytokines in skin lesions of patients with psoriasis[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2007, 27(3):330-332.

[26] 陈晋广, 任小丽. 寻常型银屑病外周血 Th17 细胞的检测[J]. 中华中医药学报, 2010, 28(3):557-558.

[27] 常树霞, 陈永锋. Th17 细胞与银屑病[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2010, 17(1):71-74.

(收稿日期:2011-08-08)

• 综 述 •

诱导性多潜能干细胞的研究现状和应用前景

梁 骑 综述, 唐 中[△]综述

(川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637100)

关键词: 胚胎干细胞; 诱导性多潜能干细胞; ips 细胞; 体细胞重编程

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.20.035

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)20-2378-03

2006 年, Takahashi 和 Yamanaka^[1] 将 4 个转录因子 Oct4、Sox2、Klf4 和 c-Myc (Yamanaka 四因子) 导入已分化的小鼠成纤维细胞, 进而获得了类似于胚胎干细胞 (ES 细胞) 的多能性干细胞, 称之为“诱导多潜能干细胞” (induced pluripotent stem cells, iPS 细胞)。随后, iPS 细胞的研究引起了各国学者的广泛关注, 将干细胞的研究推向了一个全新的领域。由于 iPS 细胞研究的一个最重要目的就是进行临床应用, 因此, 研究者对 iPS 细胞的研究也主要集中在安全、效率及临床疾病应用等方面。

1 关于安全方面的研究

在 iPS 细胞建立的过程中, 转染方法、转染因子这两个环节对于产生 iPS 细胞的安全性起到了至关重要的作用。2006

年, Takahashi 和 Yamanaka^[1] 在获得 iPS 细胞的试验中采用的转录方法是逆病毒转录的, 使用的转录因子是 Oct4、Sox2、Klf4 和 c-Myc。逆病毒转录的方法会将转录因子整合到供体细胞的基因组中, 虽然现在还不是很清楚这种整合对产生的 iPS 细胞会有什么具体的影响, 但是可以明确地知道, 基因组的整合肯定存在着潜在的未知的危险。Klf4 和 c-Myc 是两个致癌因子, 他们的存在会使得 iPS 细胞的安全性严重下降。因此, 2006 以来, 研究者在对 iPS 细胞进行研究的过程中, 对转染方法和转染因子这两个环节进行了大量的研究, 并取得了很大的进步。

Okita 等^[2] 采用一个含 Oct4、Klf4、Sox2 的质粒和一个含

[△] 通讯作者, E-mail: tz5331@163.com。