

• 综 述 •

Treg 和 Th17 细胞及其在胃癌发展中的作用研究进展

王志浩 综述, 沈立松 审校

(上海交通大学医学院附属新华医院检验科, 上海 200092)

关键词: 调节性 T 细胞; Th17 细胞; 胃肿瘤; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.05.026

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)05-0567-03

T 细胞亚群及其功能特征研究一直是免疫学的研究热点。调节性 T 细胞(Treg)和 Th17 细胞是不同于 Th1 和 Th2 细胞的 CD4⁺ T 细胞亚群。Treg 细胞主要功能是对机体免疫功能进行负向调节, Th17 细胞主要介导炎症反应。胃癌是起源于胃上皮的恶性肿瘤, 是常见恶性肿瘤之一, 占全球癌症死亡原因的第 2 位。胃癌的发生、发展是多因素、多基因综合作用的结果, 除了环境、感染、遗传因素外, 机体免疫系统的功能状态也是重要方面。宿主抗癌旨在监视和消灭肿瘤细胞, 此机制若缺失或无能, 则疾病进一步发展。在胃癌免疫逃逸过程中, 发挥免疫负调作用的 Treg 细胞扮演着重要角色。另外, Th17 细胞介导的炎症反应在肿瘤中的作用也十分重要, 但对于具体作用的报道却不尽相同。

1 Treg 功能特征与分类

Treg 是近年来免疫学研究热点, 具有降低免疫应答和免疫抑制两大特征, 通过“主动”方式抑制免疫系统。Treg 分为天然产生的 CD4⁺ CD25⁺ Treg(自然调节性 T 细胞, nTreg)和诱导产生的适应性调节性 T 细胞(aTreg 或 iTreg), 如 Th3、Tr1 细胞。CD25 在 T 细胞获得双重信号后组成性表达, 是 T 细胞活化标志之一, 因而效应性 CD4⁺ CD25⁺ T 细胞和 nTreg 曾难以区分, 后来发现 nTreg 除表达 CD4 和 CD25, 还表达 Foxp3。Foxp3 称叉头状/翅膀状螺旋转录因子, 是 nTreg 发育的重要调控元件。有文献报道, 转录因子 Smad3 和 NFAT 对于 Foxp3 基因增强子的活性是必需的, 并在增强子区域的组氨酸乙酰化和 Foxp3 基因诱导中起重要作用^[1]。Foxp3 基因特异性表达于 nTreg, 在胸腺的双阴性、双阳性 T 细胞及 CD8⁺ T 细胞和 B 细胞均不表达, 因此是 nTreg 细胞最好的标志。Foxp3 蛋白自身能够和 Foxp 家族的其他成员如 Foxp1 等形成同质或异质聚合物, 还能与其他转录因子如 NFAT、AML1/Runx1、IRF4、磷酸化的 Stat3、磷酸化的 AP-1、Eos、NF-κB 和转录抑制因子如 HAT/HDAC 反应, 调节 Treg 的某些功能^[2]。除了表达 CD4、CD25、Foxp3 外, nTreg 还表达其他表型分子如转化生长因子 β(TGF-β)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)、糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体(GITR)等。有试验显示, nTreg 细胞高表达 TGF-β, 尤其是膜结合型, 后者能增强 nTreg 的增殖^[3]。此外, TGF-β 能在体外诱导 CD25⁻ Foxp3⁻ 的“普通”CD4⁺ T 细胞分化为 nTreg^[4]。CTLA-4 可在 Treg 持续表达, 通过与抗原递呈细胞 CD80、CD86 分子互相作用而抑制抗原递呈功能。有研究者称 γ-干扰素(IFN-γ)能够诱导 Treg 表达 CTLA-4 而抑制 Foxp3 的表达^[5], 提示 IFN-γ 可能在 Treg 分化中具有重要作用。Treg 的发现者 Sakaguchi 教授根据 Foxp3 和 CD45RA 的表达水平将 Foxp3⁺ Treg 细胞分成 3 群: Foxp3^{high} CD45RA⁻ Treg 和 Foxp3^{low} CD45RA⁺ Treg 具有免疫抑制性, Foxp3^{low} CD45RA⁺ Treg 则不具有免疫抑制性^[6]。CD45RA 是一种跨膜酪氨酸磷

酸蛋白酶, 在哺乳动物淋巴细胞信号传导、增殖和活化中有重要作用。Foxp3⁺ Treg 可以从胸腺 CD4⁺ T 细胞直接分化而来, 也可以在 TGF-β 的作用下由 Foxp3⁻ T 细胞分化。此外, Foxp3⁻ T 细胞在白细胞介素-10(IL-10)作用下可分化为 Tr1 细胞。

健康者 nTreg 占 CD4⁺ T 细胞的 5%~10%, 其功能是抑制自身反应性 T 细胞介导的局部应答, 维持自身免疫耐受。nTreg 细胞以细胞因子(IL-10 和 TGF-β)依赖和细胞接触两种机制发挥免疫负调节^[7]。nTreg 也能选择性表达 Toll 样受体 4(TLR4)、TLR5、TLR7、TLR8。TLR 可直接诱导其活化, 调节 Treg 抑制免疫的功能^[8]。有文献报道, Foxp3⁺ T 细胞对于效应 T 细胞亚群和 NK 细胞的增殖、分化有明显调节作用^[9]。

aTreg 由多种成分在外周诱导产生, 主要以细胞因子依赖发挥免疫负调节, 其功能是抑制自身损伤性炎症反应、阻碍病原体 and 移植物引起的病理性应答; 一般不表达 CD25 和 Foxp3, 但因亚群和接触抗原的不同而异。树突状细胞(DC)递呈抗原是免疫应答的重要环节。研究表明, 活化 Treg 能下调经 C 型凝集素受体 CD206 和 DC-SIGN 介导的抗原表达与递呈, 抑制 DC 内吞作用, 上调抑制性受体 FcγR II B 的表达, 从而抑制 DC 的活性, 这种抑制效应也存在于外周血和淋巴器官^[10]。

有研究发现存在一群丧失 Foxp3 表达能力的 Treg, 称为 exTreg, 表达 IL-2 和 IFN-γ 而不表达 CD25、GITR、CTLA-4, 具有发挥效应 T 细胞的功能而非非常规的免疫抑制功能^[11]。

近年来还发现了多种 CD8⁺ Treg, 主要有 CD8⁺ CD28⁻ T 细胞、Qa-1 限制性 CD8⁺ Treg、CD8⁺ CD25⁺ Treg、CD8⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg, 其识别抗原发挥免疫效应的机制可能和 nTreg 细胞相似^[9]。

2 Treg 与胃癌

免疫逃逸是肿瘤发展的重要环节。免疫逃逸的机制已被广泛研究, 其中 Treg 因其强有力的抑制 T 细胞应答的作用而被重点关注。现已发现肿瘤细胞能够招募 Treg, 在肿瘤微环境中发挥抵抗机体抗肿瘤免疫的作用。肿瘤抗原特异性 Treg 能诱导特异性的局部免疫耐受, 而且 Treg 激活的“门槛”比普通 T 细胞低很多, 能够有效压制效应 T 细胞的作用^[10]。用抗 CD25 单克隆抗体封闭 Treg 后, 肿瘤生长明显受抑制, 证实 Treg 确实有促进肿瘤生长的效应^[12]。胃癌中的 Treg 表达淋巴细胞归巢分子 CD62L、CCR4 和 CCR6, 进一步招募血液中 Treg 至肿瘤发挥免疫逃逸作用^[13]。肿瘤中 Treg 通过分泌免疫抑制因子抑制效应细胞的功能, 主要包括 IL-10、TGF-β。肿瘤中 Treg 还可以通过颗粒酶和穿孔素途径直接杀伤细胞毒性 T 细胞(CTL)。Treg 的生长增殖和效应 T 细胞一样也需要 IL-2, 当 Treg 与效应 T 细胞在同一环境时, Treg 由于可以“优先”活化而大量消耗 IL-2, 导致微环境中 IL-2 的缺乏, 进而效

应 T 细胞的发育受阻。胃癌组织中 Foxp3⁺ Treg 浸润程度与胃癌临床分期有关,患者体内 Foxp3⁺ Treg 水平越高,预后越差^[13]。此外,Treg 中 Foxp3 的表达与胃癌微环境中环氧合酶 2(COX-2)和前列腺素 E2(PGE2)有关。高表达 Foxp3 的 Treg 对 CD4⁺CD25⁻ T 细胞的抑制作用能够被环氧合酶抑制剂和 PGE2 拮抗剂所阻断,提示 Foxp3⁺ Treg 对普通 CD4⁺ T 细胞功能的抑制可能通过胃癌微环境中的 COX-2 或 PGE2 介导^[14]。

3 Th17 细胞

Th17 细胞是指表达 IL-17 的 CD4⁺ T 细胞亚群,是近年发现的除了传统 Th1 和 Th2 细胞外又一辅助性 T 细胞亚群。其特点是能产生 IL-17A~F、IL-21 和 IL-22。IL-17A 和 IL-17F 具有高度同源性,能诱导多种促炎因子和趋化因子的表达;IL-17D 和 IL-17E 则抑制 Th17 的分化,减轻由 Th17 引起的炎性反应^[15]。IL-17 和 IL-22 的受体广泛表达于各种上皮组织。Th17 的分化由 TGF- β 和 IL-6 共同诱导。TGF- β 能诱导 Foxp3 与转录因子孤儿核受体 (ROR) γ t 分别作用于 Treg 和 Th17 的分化。在缺乏 IL-6 的时候,TGF- β 诱导的 Foxp3 促进 Treg 分化而抑制 Th17 发育,但 IL-6 通过活化 STAT3 抑制 Foxp3 的表达并阻止其与 ROR γ t 的相互作用,从而使 ROR γ t 大幅表达,促进 Th17 分化。ROR γ t 缺陷的动物 Th17 发育不成熟,而 ROR γ t 可以作为染色体重塑因子开放 IL-17 基因座位并使其他因子结合到 IL-17 启动子上^[16]。因此,ROR γ t 是 Th17 的一个关键性转录因子。由于 Th17 和 Treg 分化共用了 TGF- β ,说明这两种细胞可能存在某种平衡。芳香烃受体 (AHR) 是一种配体依赖的转录因子,与 Th17 的分化有关,不同的 AHR 配体对于 Th17 和 Treg 分化有相反的效应,提示 AHR 在 Th17 与 Treg 的平衡中起重要作用^[2]。在发生炎性反应的时候,人外周血和表达 CCR6 的淋巴组织中有很大一部分 CD4⁺ Foxp3⁺ Treg 能在黏膜部位转化为 Th17 细胞^[2]。现已发现 Th17 和 Treg 的平衡影响着自身免疫病和炎性反应的发生,在自身免疫病的发病机制中发挥重要作用^[17-18]。Th17 分化中期,细胞自身可产生 IL-21,活化 STAT3,正反馈 Th17 的发育,并促进 IL-23 受体表达。此后细胞便可接受 IL-23 的刺激,后者也是通过活化 STAT3 进一步促进 Th17 的稳定和 IL-22 的产生。综上所述,Th17 的完整分化可分为三个阶段:诱导、扩增、维持。首先,Th17 的分化通过 TGF- β 和 IL-6 共同作用来启动;然后 Th17 分泌 IL-21 以促进自身扩增;最后,IL-23 来稳定和维持 Th17 的特征。研究发现 Th17 还表达 I κ B ζ , I κ B ζ 属于 I κ B 家族一员,是 Th17 发育的关键转录因子之一^[19]。Th17 及其细胞因子主要介导各种感染尤其是细菌感染的主动防御,此外还参与某些自身免疫病的发生、发展^[20]。Th1 细胞介导的自身免疫病可以被 nTreg 和抗原特异性 iTreg 所抑制,而 Th17 介导的疾病只能被抗原特异性 iTreg 细胞抑制^[21]。Th17 可抵抗 nTreg 的免疫抑制,与其产生的细胞因子如 IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 能够破坏 nTreg 的作用有关。Th17 与炎性反应关系密切,主要通过分泌 IL-17 促进炎性反应。IL-17 通过与其受体结合,发挥促进炎性反应、免疫应答、刺激造血等作用。IL-17 具有较强招募中性粒细胞的能力,而且还能提高 CXC 型趋化因子的表达,进一步促进中性粒细胞的聚集。有报道称 IL-10 可以使 Treg 具有抑制 Th17 介导炎性反应的能力^[22]。除了介导炎性反应,Th17 及 IL-17 与肿瘤也有关系。虽然已经证实 Th17 和 IL-17 在许多人类肿瘤中有表达,但它们在肿瘤免疫中的作用仍不清楚。有研究表明,IL-

17 能够募集 DC 至肿瘤部位并且促进 CTL 发育而增强细胞免疫介导的肿瘤排斥,采用肿瘤特异性 Th17 治疗可以防止肿瘤发展^[23]。Muranski 等^[24]通过过继转移肿瘤特异性 Th17 促进了黑色素瘤的消退。Kryczek 等^[25]发现,与野生小鼠相比,小鼠结肠癌细胞系 MC38 在 IL-17 缺陷的 C57 小鼠体内生长更加快,肺部转移更多。另一方面,IL-17 通过炎性反应介导的新血管生成促进肿瘤成长。在把肿瘤植入免疫缺陷小鼠时,IL-17 在肿瘤高表达可以促进新生血管形成和肿瘤生长,提示 IL-17 有促肿瘤的活性^[26]。上述现象可能与不同肿瘤的生物学特性差异有关,也可能是因为存在更复杂精密的调控机制,这方面还需更多研究加以验证。

4 Th17 细胞与胃癌

Th17 在胃癌患者外周血单个核细胞中升高,且上升幅度与胃癌临床分期有关;Th17 相关因子如 IL-17、IL-23p19 和 RORC mRNA 水平也明显增高^[27]。IL-17 能促进新血管形成从而促进肿瘤生长,肿瘤内 Th17 细胞数量与微血管密度呈正相关,且随着微血管密度的增加,预后愈差^[13]。所以,胃癌除了通过 Treg 诱导免疫耐受,还能利用炎性反应逃避抗肿瘤免疫、促使新生血管形成和组织重塑,从而起到保护癌组织的作用。

5 小 结

虽然对 Treg、Th17 细胞的研究有了很大的进展,但是还存在许多问题,如 Treg、Th17 细胞是否有共同的前体? IL-17 对于肿瘤显示出的两种相反效应的具体机制是什么? 在肿瘤患者体内的确存在 Th17/Treg 比例不平衡现象,但这种失衡并不是在所有肿瘤都是同一模式,有的随着肿瘤发展 Treg 不断增加,同时 Th17 在早期比较多,而后慢慢减少;有的则是 Th17/Treg 比例上升^[13],但对于胃癌则未见相关报道。类似胃癌中 Th17/Treg 比例会怎么发展之类的问题都亟待进一步研究来回答。解决这些问题必将为肿瘤的临床诊断、治疗、监测等提供有益的帮助。

参考文献

- [1] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T Cell development by the transcription factor Foxp3[J]. *Science*, 2003, 299(5609):1057-1061.
- [2] Chen ZJ, Lin F, Gao YY, et al. FOXP3 and ROR γ t: Transcriptional regulation of Treg and Th17[J]. *Internat Immunopharmacol*, 2011, 11(5):536-542.
- [3] Chen W, Wahl SM. TGF- β : the missing link in CD4⁺CD25⁻ regulatory T cell-mediated immunosuppression[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(2):85-89.
- [4] Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁻ naive T cells to CD4⁺Cd25⁺ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3[J]. *J Exp Med*, 2003, 198(12):1875-1886.
- [5] Wang XB, Zheng CY, Giscombe R, et al. Regulation of surface and intracellular expression of CTLA-4 on human peripheral T cells[J]. *Scand J Immunol*, 2001, 54(5):453-458.
- [6] Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. Functional Delineation and Differentiation Dynamics of Human CD4⁺ T Cells Expressing the FoxP3 Transcription Factor[J]. *Immunity*, 2009, 30(6):899-911.
- [7] Meloni F, Morosini M, Solari N, et al. Foxp3 expressing CD4⁺CD25⁺ and CD8⁺CD28⁻ T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma[J]. *Human Immunol*, 2006, 67(1):1-12.

- [8] Wang HY, Wang RF. Regulatory T cells and cancer[J]. Current Opinion Immunol, 2007, 19(2): 217-223.
- [9] Lee SK, Kim JY, Jang BW, et al. Foxp3^{high} and Foxp3^{low} Treg cells differentially correlate with T helper 1 and natural killer cells in peripheral blood[J]. Human Immunol, 2011, 72(9): 621-626.
- [10] Navarrete AM, Delignat S, Teillaud JL, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell-mediated changes in the expression of endocytic receptors and endocytosis process of human dendritic cells[J]. Vaccine, 2011, 29(15): 2649-2652.
- [11] Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo[J]. Nat Immunol, 2009, 10(7): 1000-1007.
- [12] Needham DJ, Lee JX, Beilharz MW. Intra-tumoural regulatory T cells: A potential new target in cancer immunotherapy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 343(3): 684-691.
- [13] Zhang Y, Ma DX, Zhang Y, et al. The imbalance of Th17/Treg in patients with uterine cervical cancer[J]. Clin Chim Acta, 2011, 412(11-12): 894-900.
- [14] Yuan XL, Chen L, Li MX, et al. Elevated expression of Foxp3 in tumor-infiltrating Treg cells suppresses T-cell proliferation and contributes to gastric cancer progression in a COX-2-dependent manner[J]. Clin Immunol, 2010, 134(3): 277-288.
- [15] 陈怡丽, 姜悦. Th17 细胞及其在神经免疫疾病中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 242-244.
- [16] 陈颖, 陈曲波. Th17 细胞在炎症疾病中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(12): 1176-1180.
- [17] Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, et al. Foxp3 + CD25 + CD4 + natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease[J]. Immunol Rev, 2006, 212(1): 8-27.
- [18] Homey B. After TH1/TH2 now comes Treg/TH17: significance of T helper cells in immune response organization[J]. Hautarzt, 2006, 57(5): 730-732.
- [19] Okamoto K, Iwai Y, Oh-Hora M, et al. IkappaBzeta regulates T (H)17 development by cooperating with ROR nuclear receptors[J]. Nature, 2010, 464(7293): 1381-1385.
- [20] Ouyang WJ, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation[J]. Immunity, 2008, 28(4): 454-467.
- [21] Huter EN, Stummvoll GH, DiPaolo RJ, et al. Pre-differentiated Th1 and Th17 effector T cells in autoimmune gastritis: Ag-specific regulatory T cells are more potent suppressors than polyclonal regulatory T cells[J]. Internat Immunopharmacol, 2009, 9(5): 540-545.
- [22] Chaudhry A, Samstein RM, Treuting P, et al. Interleukin-10 signaling in regulatory T cells is required for suppression of th17 cell-mediated inflammation[J]. Immunity, 2011, 34(4): 566-578.
- [23] Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity[J]. Immunity, 2009, 31(5): 787-798.
- [24] Muranski P, Boni A, Antony PA, et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma[J]. Blood, 2008, 112(2): 362-373.
- [25] Kryczek I, Wei S, Szeliga W, et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis[J]. Blood, 2009, 114(2): 357-359.
- [26] Numasaki M, Fukushi J, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth[J]. Blood, 2003, 101(19): 2620-2627.
- [27] Zhang B, Rong G, Wei H, et al. The prevalence of Th17 cells in patients with gastric cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 374(3): 533-537.

(收稿日期: 2011-12-09)

• 综 述 •

儿童食物过敏性胃肠病发病机制研究进展

李胤颖 综述, 刘泉波[△] 审校

(重庆医科大学附属儿童医院感染消化科 400014)

关键词: 食物过敏; 发病机制; 胃肠疾病; 儿童; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.05.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)05-0569-03

食物过敏性胃肠病(FAG)又称胃肠道食物过敏,是由食物过敏(FA)导致的一组胃肠道疾病,指特定食物抗原引起的、可能反复发作的、免疫介导的食物不良反应^[1]。当足够的食物抗原侵入胃肠道黏膜屏障和(或)各种原因(基因和环境因素)致机体免疫机制紊乱时,就可能引起FAG。国外最新统计表明,小于5岁儿童的FA发病率约5%,青年和成人4%,且呈上升趋势^[2]。约一半的FA可累及胃肠道,但其发病机制至今仍未完全阐明,是儿科医师面临的巨大挑战,本文就FAG的发病机制研究进展作一综述,以期对临床诊治提供帮助。

1 常见过敏原

导致儿童FA的过敏原主要为牛奶、鸡蛋、小麦、大豆、花生、坚果、鱼类、虾、番茄、麸皮等。因不同食物来源的抗原蛋白间存在共同的抗原决定簇,故食物抗原之间存在交叉过敏反

应。某些蔬菜水果含有与桦树花粉抗原蛋白(如Betv1)结构相似的病原相关蛋白,故对桦树花粉过敏的患儿,可能在进食榛果、苹果、桃子、梨、芹菜、胡萝卜等多种食物后产生过敏反应^[3];乳胶致敏后患儿则对香蕉、芒果、无花果等水果发生过敏反应;此外,羊乳与牛乳蛋白,艾蒿与芹菜,马铃薯与禾本科植物之间亦可发生交叉过敏。

2 FAG发病机制

2.1 胃肠道黏膜非特异性防御机制 胃肠道黏膜长期暴露于含大量营养物质、微生物和毒素的复杂环境,其选择性地摄取抗原能够促进肠道黏膜免疫系统的发育,胃肠道固有防御机制的健全能防止有害抗原的入侵。胃肠道固有防御机制,即非特异性免疫机制,包括分泌胃酸和消化酶、肠道黏膜屏障、肠道菌群、分泌型IgA(sIgA)以及抗菌肽(如防御素)、吞噬细胞,上述

[△] 通讯作者, E-mail: liuqb1223@sina.com。