

e15631.

- [23] 黄少军,莫扬,江华.慢性乙型肝炎患者 T 细胞亚群、IL-18、IFN- γ 变化与血清 HBV DNA 水平分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(1):112-113.
- [24] Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2011, 9(1): 71-79.
- [25] Happel KI, Zheng M, Young E, et al. Cutting edge: roles of Toll

like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to Klebsiella pneumoniae infection[J]. J Immunol, 2003, 170(9): 4432-4436.

- [26] 伏建峰.脓毒症的发病机制及防治药物研发新思路[J].国际检验医学杂志,2011,32(1):66-67.

(收稿日期:2012-04-06)

• 综 述 •

Th17 细胞与细菌性感染

杜海燕 综述, 聂树涛 审校

(齐鲁石化中心医院检验科, 山东淄博 255400)

关键词: 细菌感染; T 淋巴细胞, 辅助诱导; Th17 细胞; 综述**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.11.029**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2012)11-1345-02

感染性疾病研究一直是医学的一个重要分枝,随着病原菌的不断发现和治疗药物的不断更新,感染医学在研究和治疗方面都有了长足进展。患者受病原菌感染的过程实际上就是人体免疫系统与病原微生物抗争的过程,近年来由于高效广谱抗生素的广泛应用以及免疫抑制剂的普及,细菌感染性疾病的发病率呈上升趋势,多重耐药菌、超级细菌的出现,也越来越受到人们的关注。如何提升机体免疫功能,有效控制细菌感染已成为医学研究面临的一大难题。

在人体的免疫系统中,按照 CD4⁺ T 细胞分化和功能特征将其分为辅助性 T 细胞(Th)和调节性 T 细胞(Treg)^[1]。Th 细胞在适应性免疫应答中发挥重要的调节作用,根据产生的细胞因子不同,将 Th 细胞分为 Th1 和 Th2 两个亚群,它们在免疫过程中相互调节和制约。Th1 细胞主要分泌干扰素(IFN)- γ 和白细胞介素(IL)-2,调节细胞免疫应答,能清除细胞内病原菌;Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13,介导体液免疫应答,能清除细胞外病原菌并参与变态反应。IFN- γ 和 IL-4 相互拮抗,调控着 Th1 和 Th2 细胞的扩增和功能。2005 年, Park 等^[2]和 Harrington 等^[3]分别发现机体内还存在一类新型的 CD4⁺ T 细胞亚群,该亚群在转化生长因子(TGF)- β 及 IL-6 的协调诱导下进行分化,以分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22 为特点,被命名为 Th17 细胞。Th17 细胞与某些自身免疫病、肿瘤等病理过程的发生、发展相关,并参与了机体早期的抗感染过程,本文就 Th17 细胞在细菌性感染中的作用加以综述。

1 Th17 细胞的分化与调节

Th17 细胞的分化过程包括 3 个步骤:诱导、扩增和维持。首先, Th17 的分化是通过 TGF- β 和 IL-6 的协同诱导开始的;之后新分化的 Th17 细胞分泌 IL-21,以促进自身扩增;最后 IL-23 发挥作用以维持和稳定 Th17 细胞的特征^[4]。研究表明, Th17 的分化有其特殊的细胞因子和转录因子, IL-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 协同 IL-6 或 TGF- β 是启动初始 CD4⁺ T 细胞分化成 Th17 的主要因子。Veldhoen 等^[5]和 Bettelli 等^[6]研究发现 Treg 和 Th17 细胞在分化过程中是相互调节的, TGF- β 是它们分化的共同诱导物。脐带血中表达 CD161 的单核细胞是 Th17 细胞的前体细胞^[7]。

Th17 细胞的调节包含正负调节两个方面:实验证实小鼠体内, IL-6 通过启动 STAT3 途径来促进 Th17 细胞分化。当机体存在感染或炎性时,急性期蛋白 IL-6 大量产生, IL-6 抑

制了 Treg 的分化,同时与 TGF- β 协同调节细胞核内转录因子诱导 Th17 细胞的分化,介导机体的前炎性反应^[8]。此外, IL-21 和 IL-23 等多种细胞因子也参与了 Th17 细胞的分化发育。TGF- β 和 IL-21 共同作用也可促进初始 T 细胞分化为 Th17 细胞并表达 IL-17 和 IL-21, IL-21 与 STAT-3 作用后反馈于 Th-17 细胞,形成 IL-21 自分泌环路,进一步促进 Th17 细胞的数量增加^[9]; IL-6 和 IL-21 可诱导已分化的 Th17 细胞表达 IL-23R,并通过 STAT-3 的磷酸化促进 Th17 细胞成熟和维持细胞表型的稳定性^[10]。除了细胞因子,前列腺素 E2 也能直接促使人和小鼠 Th17 细胞的分化、增殖,促进炎性反应。研究发现, IL-27 可能抑制 IL-6 和 TGF- β 诱导的 Th17 细胞分化,减弱 STAT-3 活性,参与 Th17 细胞分化的负调节过程^[11],还可能通过与 IL-6 竞争受体来下调 Th17 细胞发育。其他如 IL-4、IL-12、IFN- γ 等细胞因子也具有抑制作用^[12]。

2 Th17 细胞与细菌性感染

经研究发现 Th17 细胞在细菌感染的宿主防御反应方面发挥了重要作用,对肺炎克雷伯菌、幽门螺杆菌等胞外菌感染的实验研究较为深入。目前对于 Th17 细胞的研究多集中在其效应分子 IL-17 上, IL-17 具有强大的招募激活中性粒细胞的作用,是宿主抵抗特殊病原菌的重要细胞因子。铜绿假单胞菌肺部感染在早期就可引起 IL-17 的表达^[13],腹膜内大肠杆菌感染也可在 24 h 内引起 IL-17 表达^[14],这些都表明 IL-17 参与了它们的天然免疫应答。多项研究表明, Th17 细胞介导的宿主防御功能也可以减轻李斯特菌、沙门氏菌等的感染。Xu 等^[15]用产单核李斯特菌感染 IL-17A 缺陷型小鼠模型,结果发现初次感染时 IL-17A 是抗原特异性 CD8⁺ 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)增殖所必需的调控因子,有利于细菌的清除,再次应答时则对记忆性 CTL 的调控作用甚微。

幽门螺杆菌(Hp)感染在世界范围内广泛流行,能引发慢性胃炎和消化性溃疡,并与胃癌和胃黏膜相关组织淋巴瘤的形成密切相关。研究发现在 Hp 感染的胃组织中, IL-17 在 RNA 和蛋白水平表达上均高于未感染组织,并受 IL-23 的调节^[16];胃黏膜溃疡部位 IL-17 含量也高于未发生溃疡部位。这些结果提示 IL-17 在 Hp 感染过程中发挥了重要作用。进一步研究证实, IL-17 水平与被 Hp 感染的胃黏膜的中性粒细胞浸润数量密切相关,而且胃固有层单核细胞和上皮细胞均表达 IL-17 受体,能捕获 IL-17 进而分泌 IL-8 参与炎性反应^[17]。

此外 IL-17 还能刺激免疫细胞产生 IL-1、IL-6 和 TNF- α , 引起黏膜损伤^[18]。目前研究显示除了通过特异性 Th1 细胞引起胃部炎症反应外, Th17 细胞也可能参与了 Hp 的致病性^[19]。Shi 等^[20]发现 Hp 可诱导小鼠胃组织内 IL-17 和 IFN- γ 表达增高, 给予抗 IL-17 抗体处理后小鼠胃内菌量显著下降, 炎症明显缓解, 在 IL-17(-/-) 小鼠体内也观察到类似现象, 提示 Th17 加剧了 Hp 所致的病理性炎症反应。有学者对 Hp 感染后 Th17 细胞的分化机制做了进一步研究, 感染组织中有明显 Th17 细胞浸润, 实验证明感染的巨噬细胞与 CD4⁺ T 细胞能共同促进 IL-17 和 IFN- γ 的分泌、增加 Th17 细胞数量, 巨噬细胞通过核因子(NF)- κ B 途径介导 IL-6、IL-23 和 CCL20 的分泌, 三者均是诱导 Th17 分化的重要因子。因此推测 Hp 感染后是通过巨噬细胞分泌的细胞因子促进 Th17 分化^[21]。

结核分枝杆菌是典型的胞内感染菌, Th17 在其感染及致病性方面的作用也日益受到关注。结核分枝杆菌感染早期即可检测到由 Th17 产生的 IL-17, Khader 等^[22]研究发现, 在接种结核分枝杆菌疫苗后, IL-23/IL-17 可建立肺环境的保护性 CD4⁺ T 细胞免疫应答, 表明特殊病原体能刺激 Th17 应答反应并对其有效清除。另一项研究发现用结核杆菌纯蛋白衍生物刺激那些接种过卡介苗的健康成人时, 机体表现出较强的特异性 Th17 细胞的应答, IL-17 和 IL-22 大量表达。这些 Th17 细胞表现为“中枢记忆”表型, 提示分枝杆菌特异性 Th17 细胞可能提供的是一种长效的持久性免疫^[23]。有资料显示, 结核杆菌感染能诱导巨噬细胞和树突状细胞分泌 IL-23 来促进 Th17 细胞的分化。感染初期由 Th17 分泌的 IL-17 作用于多种细胞分泌抗微生物肽、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、CXC 趋化因子, 促使中性粒细胞和 T 细胞趋化、募集至感染部位, 利于细菌的清除。但随着感染部位 Th17 细胞的增多, 其分泌的过量 IL-17 将使中性粒细胞的自身稳定性和细胞表型都发生变化, 最终导致病理性损伤^[24]。此外, Okamoto 等^[25]发现, IL-17A 基因敲除小鼠在注射卡介苗后肺内不能形成成熟的肉芽肿, 提示 IL-17 在某慢性肉芽肿的形成机制中发挥重要作用。因此, Th-17 细胞在结核杆菌感染中既发挥了一定的抗感染效应, 又与局部免疫病理损伤密切相关。

3 小结与展望

Th17 细胞作为新发现的细胞亚群, 突破了人们对传统 CD4⁺ T 细胞在抗感染免疫领域的认识局限, 为研究感染病因学及治疗学提供了新的方法和思路。基于目前的研究, 在某些情况下 Th17 具有双面性, 既发挥免疫保护的功能, 又参与了免疫病理过程, 其结果影响了炎症的转归, 在感染性疾病中发挥了重要作用, 有可能使机体在清除细菌感染和减轻炎症损伤之间获得某种平衡。此外, Th17 细胞是如何与其他免疫细胞相互作用, 在多种疾病中是否存在共性, 以及能否人为诱导 Th17 细胞发挥其免疫保护作用以促进感染的转归, 这些问题有待于研究者进行更深入的研究。

参考文献

[1] Castellino F, Germain RN. Cooperation between CD4⁺ and CD8⁺ T cells: when, where, and how[J]. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24: 519-540.

[2] 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.

[3] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-pro-

ducing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineage[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1123-1132.

[4] 郑钰涵, 吴晓东, 孙兵. Th17 细胞分化和功能的研究进展[J]. *生命科学*, 2010, 22(6): 534-538.

[5] 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.

[6] Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(4): 345-350.

[7] Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V, et al. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161⁺ CD4⁺ T cell precursor[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(8): 1903-1916.

[8] Malhotra N, Robertson E, Kang J. SMAD2 is essential for TGF beta-mediated Th17 cell generation[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(38): 29044-29048.

[9] Costanzo A, Chimenti MS, Botti E, et al. IL-21 in the pathogenesis and treatment of skin diseases[J]. *J Dermatol Sci*, 2010, 60(2): 61-66.

[10] Yu RY, Gallagher G. A naturally occurring, soluble antagonist of human IL-23 inhibits the development and in vitro function of human Th17 cells[J]. *J Immunol*, 2010, 185(12): 7302-7308.

[11] El-behi M, Ciric B, Yu S, et al. Differential effect of IL-27 on developing versus committed Th17 cells[J]. *J Immunol*, 2009, 183(8): 4957-4967.

[12] 石琳熙, 柳爱华, 宝福凯. Th17 细胞及其与感染性疾病关系的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2011, 34(3): 185-189.

[13] Dubin PJ, Kolls JK. IL-23 mediates inflammatory responses to mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(2): L519-528.

[14] Shibata K, Yamada H, Hara H, et al. Resident Vdelta1⁺ gammadelta T cells control early infiltration of neutrophils after *Escherichia coli* infection via IL-17 production[J]. *J Immunol*, 2007, 178(7): 4466-4472.

[15] Xu S, Han Y, Xu X, et al. IL-17A-producing gammadelta T cells promote CTL responses against *Listeria monocytogenes* infection by enhancing dendritic cell cross-presentation [J]. *J Immunol*, 2010, 185(10): 5879-5887.

[16] Caruso R, Fina D, Paoluzi AO, et al. IL-23-mediated regulation of IL-17 production in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(2): 470-478.

[17] Sebkova L, Pellicano A, Monteleone G, et al. Extracellular signal-regulated protein kinase mediates interleukin 17(IL-17)-induced IL-8 secretion in *Helicobacter pylori*-infected human gastric epithelial cells[J]. *Infect Immun*, 2004, 72(9): 5019-5026.

[18] Bamba S, Andoh A, Yasui H, et al. Matrix metalloproteinase-3 secretion from human colonic subepithelial myofibroblasts: role of interleukin-17[J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38(6): 548-554.

[19] 刘亚普, 张艳. 白细胞介素-17 与幽门螺杆菌感染所致胃疾病的相关性研究[J]. *国际免疫学杂志*, 2010, 33(4): 273-276.

[20] Shi Y, Liu XF, Zhang Y, et al. *Helicobacter pylori*-induced Th17 responses modulate Th1 cell response, benefit bacterial growth, and contribute to pathology in mice[J]. *J Immunol*, 2010, 184(9): 5121-5129.

[21] Zhuang Y, Shi Y, Liu XF, et al. *Helicobacter pylori*-induced macrophage induce Th17 cell differentiation[J]. (下转第 1358 页)

续表 2 UF-1000i 直接判定与培养法判定的结果比较

消毒剂	检测份数 (n)	合格			不合格		
		UF-1000i 直接判定(n)	培养法判定(n)	符合率(%)	UF-1000i 直接判定(n)	培养法判定(n)	符合率(%)
次氯酸钠	40	35	35	100.0	5	4	80.0
戊二醛	40	34	34	100.0	6	4	66.7

2.2 用 UF-1000i 测定与培养的结果比较 见表 2。

2.3 UF-1000i 判定与培养结果不一致的结果比较 见表 3。

表 3 UF-1000i 判定与培养结果不一致的结果比较

样本	n	UF-1000i 分析结果(个/微升)			培养结果
		红细胞	细菌	酵母样菌	
碘酒	1	2.0	0.0	0.0	无菌生长
酒精	1	0.5	0.0	0.0	无菌生长
次氯酸钠	1	1.0	0.0	0.0	无菌生长
戊二醛	2	0.5	0.0	0.0	无菌生长
		1.0	0.0	0.0	无菌生长

3 讨 论

UF-1000i 配置了细菌专用通道,能够对样本中所含杆菌属(如大肠杆菌)和球菌属(如葡萄球菌)进行高速、高精度区分和定量计数。沉渣通道稀释液含有酵母菌染色辅助剂,其通过与沉渣染液发生反应,在激光照射下发出荧光,数据收集处理系统对这些荧光信息和散射光信号进行分析处理。从而实现对酵母样菌的直接计数。根据判定标准,从表 2 可以看出,UF-1000i 细菌计数与培养法对监测结果判定的一致性分别为:对合格的判定,符合率达 100%;对不合格的判定,二者符合率也比较高(66.7%~80.0%),提示对正在使用的消毒剂进行细菌学监测,使用 UF-1000i 即刻测定,可以起到过筛作用,对细菌超标和有真菌的样本就可以快速地通知临床,从而使临床快速采取措施,更加有利于医院感染的控制。

从表 1 中可看出,经过化学消毒法消毒至合格后,用 UF-1000i 进行细菌计数,红细胞、细菌、酵母样菌的结果均为 0.0 个/微升。故在 UF-1000i 的细菌计数上无须考虑死菌问题,直接将测试值减去空白对照,即为实际值。关于 UF-1000i 对化学消毒法的死菌无法识别的原因,可能是因为仪器是结合细菌的染色特征和形态来识别细菌的,而化学消毒法破坏了细菌的结构和形态。

从表 1 中可以看出酵母样细胞部分被误认为红细胞,与文献[1-2]报道一致。因《规范》要求任何样本不得检出真菌,故

关于 UF-1000i 判定标准中加上有无酵母样细胞和红细胞,所以,只要样本中酵母样菌或/和红细胞实际值大于 0 就判定为不合格。

从表 2 中可以看出,UF-1000i 判定为不合格的样本多于培养法,从表 3 中可以看出主要原因是在标准中除细菌数量外另加上了有无红细胞,而由于仪器及样本的原因可能造成红细胞的假阳性。所以,在通过 UF-1000i 判定不合格的时候,可以先通知临床采取措施,然后再行培养鉴定,等结果出来后再分析查找原因。

文献报道 UF-1000i 对碘酒和酒精无法直接判断^[3-5],本研究采用中和试剂进行采样后上机测定,提高了酒精的电导率,也使碘酒的颜色比原液变浅,实现了 UF-1000i 对碘酒和酒精的直接判断。

综上所述,对碘酒、酒精、次氯酸钠和戊二醛的细菌学监测,有条件的医院可以用 UF-1000i 进行过筛,可以起到快速检测的作用。但在应用过程中应明确,UF-1000i 仅是起到过筛作用,对 UF-1000i 判定不合格的样本以及在可疑污染情况下要求进行相应指标检测等特殊情况下必须进行培养而不能通过 UF-1000i 直接判定。

参考文献

- [1] 刘华,王颖,钟亚玲,等. UF-100 尿沉渣分析仪细菌计数与尿培养的比较[J]. 现代预防医学杂志,2005,32(5):497-498.
- [2] 冯春颜,朱飞,席雅娟. 类酵母细胞对 UF-50 尿沉渣分析仪测定结果的影响[J]. 江西医学检验杂志,2005,23(3):215-216,218.
- [3] 李朝金,古小琼,李靖,等. UF-1000i 尿沉渣分析仪细菌计数在院感卫生学监测中的应用[J]. 现代检验医学杂志,2011,26(1):36-37.
- [4] 孙世忠,孙丽丽,刘丽文. UF-1000i 尿沉渣分析仪细菌检测结果的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(3):284-285.
- [5] 杨波,招强光,贺松,等. IQ200 尿沉渣仪、UF-1000I 流式尿分析仪与手工显微镜计数 3 种方法的比较[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(8):891-893.

(收稿日期:2012-01-04)

(上接第 1346 页)

Immunobiology,2011,216(1/2):200-207.

- [22] Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during Mycobacterium tuberculosis challenge[J]. Nat Immunol,2007,8(4):369-377.
- [23] Scriba TJ, Kalsdorf B, Abrahams DA, et al. Distinct, specific IL-17-and IL-22-producing CD4⁺ T cell subsets contribute to the human anti-mycobacterial immune response[J]. J Immunol,2008,

180(3):1962-1970.

- [24] Torrado E, Cooper AM. IL-17 and Th17 cells in tuberculosis[J]. Cytokine Growth Factor Rev,2010,21(6):455-462.
- [25] Okamoto Yoshida Y, Umemura M, Yahagi A, et al. Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung[J]. J Immunol,2010,184(8):4414-4422.

(收稿日期:2011-12-15)