

鲍曼不动杆菌感染和 IL-17 介导的免疫过程

陈 森¹综述, 邹志玲¹, 陈雪梅²△ 审校

(1. 广东医科大学研究生学院, 广东湛江 524023; 2. 广东省东莞市第三人民医院生殖中心 523326)

关键词: 鲍曼不动杆菌; 白细胞介素 17; 感染; Th17 细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.031

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)04-0514-03

鲍曼不动杆菌是引起严重医院获得性感染的重要原因, 并会大幅增加军事人员由于创伤引起多重耐药性细菌感染的概率。白细胞介素 17(IL-17) 通路是各种免疫应答中中性粒细胞募集过程必不可少的, 中性粒细胞可以对鲍曼不动杆菌起到控制作用。这可能说明 IL-17 在鲍曼不动杆菌感染中扮演重要角色, 但是作用机制还需进一步研究。本文总结了最近对于宿主感染鲍曼不动杆菌和 IL-17 在保护性免疫应答中的潜在作用的研究进展。

1 鲍曼不动杆菌简介

鲍曼不动杆菌是杆状、需氧型、不动性的革兰阴性菌。能够在自然界水和土壤中长时间生存, 主要感染免疫功能不全患者且能够抗消毒剂, 能够在医院和卫生机构中残留。鲍曼不动杆菌是社区获得性感染和医院获得性感染的主要病原体^[1]。鲍曼不动杆菌可以造成皮肤和软组织感染, 也可导致肺炎^[2]。这种病原体能够降低在伊拉克、阿富汗伤口感染的军事人员的存活率^[3]。鲍曼不动杆菌可以从呼吸道、血液、新伤口和尿路等组织中分离^[4]。许多感染由多重耐药菌和泛耐药菌感染引起, 这迫切需要新的预防和治疗手段来应对威胁。鲍曼不动杆菌能够抵抗所有常用的革兰阴性菌抗菌药物, 这使得对它的研究大大增多。对这种多重耐药菌基因组分析发现, 这些耐药基因可能来自其他的革兰阴性菌^[5]。这些研究表明多重耐药机制来自于几个基因, 包括 β 内酰胺酶、碳青霉烯酶、DNA 旋转酶、二氢蝶酸合酶/还原酶和外排泵^[5]。临床滥用抗菌药物可能使得更多耐药基因的加入。宿主免疫反应的治疗方法需要受到更多的关注。

2 鲍曼不动杆菌引起的先天免疫应答

虽然研究者对鲍曼不动杆菌的流行病学、耐药机制和防护方法有一定了解, 但是对其病理学特性知之甚少。尤其是, 对鲍曼不动杆菌的免疫反应通路不了解。因为鲍曼不动杆菌是革兰阴性菌, 表面含有脂多糖(LPS), 能够引起动物模型小鼠脾细胞和基因工程人细胞, 如人类单核细胞 THP-1 的强免疫应答反应。LPS 能够被 TLR4 识别, 激活 NF-κB 并介导 MIP-2 和 KC/IL-8 分泌, 进而影响后续的中性粒细胞募集^[6]。TLR2 也可能影响对鲍曼不动杆菌的炎性反应, 但是有些研究结果是冲突的: 在 1 篇报道中, TLR2 缺乏的鼠表现出促进肺部中性粒细胞的活动, 促进消除鲍曼不动杆菌并减少促炎症细胞因子的应答。这说明 TLR2 使免疫应答反应由防御性转为病理性。另 1 篇研究指出从鲍曼不动杆菌中纯化的 TLR2 配体具有免疫刺激性, 能够激活 NF-κB 并分泌 IL-8^[6]。这种冲突可能是由人和鼠模型差异或配体纯化过程中的污染引起。

清除补体、巨噬细胞、中性粒细胞能够增加感染模型中次强细菌负荷, 但是不能够改变病菌的致命性^[7]。缺失肿瘤抑制蛋白 Fus1 在鼠模型中能够显著增加对鲍曼不动杆菌肺炎的抑制, 但机制还不清楚^[8]。清除中性粒细胞能够减少的 Fus1^{-/-}基因敲除模型小鼠抗菌性, 说明了中性粒细胞在对鲍曼不动杆菌肺炎免疫应答中的重要作用。这些信息共同证明了, 中心粒细胞是控制鲍曼不动杆菌感染的重要细胞类别。这些中性粒细胞由 IL-17 募集, 研究者猜想产生 IL-17 的辅助 T 细胞(Th17) 在介导鲍曼不动杆菌清除中起到重要的作用。

3 在屏障组织中 IL-17 通路参与的宿主防御

CD4⁺ T 细胞在不同条件下存在表型上不同, 并可以分为多种类型^[9]。Th1 细胞能产生 IL-2, 分泌细胞因子 γ 干扰素(IFN-γ), 并频繁的共表达肿瘤坏死因子-α(TNF-α)。而 Th2 细胞不产生 IFN-γ, 但是特异性的产生 IL-4、IL-5 和 IL-13。Th1/Th2 理论在 T 细胞免疫领域占主导地位超过 15 年, 直到 2003 年, 一系列报道证明了第三类效应细胞在自免性脑膜炎模型中被发现, 包括 CD4⁺ T 细胞, Th17 细胞^[10-11]。多数 TH17 细胞存在于屏障组织, 包括呼吸道、肠道和皮肤。Th17 细胞特异的细胞因子包括 IL-17A、IL17F、IL-22 和 IL-26, 特别是在人体这些细胞因子由典型的 TH17 细胞产生, 非典型 Th17(包括 T 细胞和先天淋巴样细胞) 在组织平衡、炎症和病原体感染的抗菌应答中扮演重要角色。IL-17 在宿主防御应答中的具体作用主要集中于 3 个黏膜组织, 肺、消化道和皮肤。

3.1 肺 IL-17/IL-17 受体信号在宿主防御细菌和真菌中的关键作用, 在发现 Th17 之前就得到了公认和赞赏^[12]。缺乏 IL-17 或 IL-17RA 会导致鼠模型肺部革兰阴性菌的易感性增加, 如肺炎克雷伯菌和肺炎支原体^[12]。初始感染时, IL-17 通过异二聚体 IL-17RA/IL-17 RC 传递信号并促进产生 CXC 趋化因子, 如 CXCL1, CXCL2 和 CXCL5。这些趋化因子对中性粒细胞募集并最终清除细菌的至关重要。IL-17 对调节粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 的表达量起到重要作用, G-CSF 能够延长中性粒细胞的寿命和增强其功能。Th17 细胞的另一种能力是能够介鼠模型导血清独立性防护肺炎衣原体、肺炎链球菌^[13] 和绿脓杆菌^[14]。Th17 细胞能够识别多种抗原并对继发感染提供广泛防护。抗原特异性的 Th17 细胞能够通过从不同抗原中识别出特定病原体给予宿主黏膜免疫^[23]。

3.2 消化道 Th17 的细胞因子在消化系统中起到重要作用。在其他黏膜位置感染多种病原体后增加 IL-17 和 IL-22 表达, 包括肠道感染柠檬酸杆菌^[15] 或者鼠伤寒沙门菌^[16]。模型中 IL-17 和 IL-22 的主要作用是控制黏膜感染和防止病原体播

△ 通信作者, E-mail: 253907426@qq.com.

撒。在柠檬酸杆菌感染模型中,黏附抹平效应(A/E)模拟人类病原体感染,发现结肠上皮细胞需要 IL-22 促进产生抗菌蛋白 Reg III β 和 γ 。IL-22 依赖的抗菌蛋白在减少肠黏膜上皮损伤和减少细菌负荷中起重要作用。Th17 细胞和 IL-17 受体信号对由白色念珠菌引起的口腔念珠菌病的宿主防御过程中起重要作用。口腔念珠菌感染时,Th17 相关基因包括 CXC 趋化因子和 β -defensin-3 被诱导激活^[17]。IL-17RA 缺乏的鼠模型比野生型更容易感染口腔念珠菌。

3.3 皮肤 在人类中,皮肤是重要的病原体防御屏障,金黄色葡萄球菌是最常见引起皮肤感染的病菌。IL-17 被证明在中性粒细胞募集,防御皮肤感染中起重要作用,尽管细胞来源是 T 细胞^[18]。在利用鼠金黄色葡萄球菌感染模型的研究中,中性粒细胞募集来防御感染的部位依赖于 T 细胞产生的 IL-17,IL-17 的产生在感染金黄色葡萄球菌的 Il1r1^{-/-}, Tlr2^{-/-} 和 Il23a^{-/-} 基因型的鼠中减少,而在 Il12a^{-/-} 基因型鼠中不变。

4 Th-17 应答和鲍曼不动杆菌的关系

现阶段研究证据表明 IL-17 通路在对病原体的宿主防御中起到重要的作用,然而,在鲍曼不动杆菌感染中的精确作用却知之甚少。在最近的研究中验证了这种作用,利用 IL-17A 敲除小鼠,抗 IL-17 中和抗体,并得出 IL-17A 并不是起始感染中所必须^[19],然而,这并不能排除 IL-17F 的补偿功能,IL-17 家族的 IL-17F 与 IL-17A 及 IL-17RA 和 IL-17RC 复合物具有最高的同源性。因此,需要 IL-17RA 敲除小鼠来充分说明这一点。目前的证据表明 Th17 细胞在疫苗介导的鲍曼不动杆菌免疫起到作用。rOmpA 疫苗被证明能够在使动物模型产生抗体并诱导 Th1、Th2 和 Th17 响应^[20]。然而,这些 T 辅助细胞的作用没有彻底的研究清楚。此外,这一研究没有衡量 T 滤泡辅助细胞(Tfh)细胞因子和标志物,其在形成和维持 B 细胞次级淋巴结起到重要作用。尽管如此,免疫血清可以提供过继性转移保护,说明可以用疫苗来防护和控制鲍曼不动杆菌感染。下一步的研究主要集中于发展单克隆抗体来替代 OmpA 或其他鲍曼不动杆菌特异蛋白,研发更有力的治疗策略。有研究应用鲍曼不动杆菌全细胞抗原进行免疫,并证明了 Th17 细胞因子(如 IL-1b 和 IL-6)相对于未免疫小鼠提高了极化水平,并能提高细胞负荷^[21]。可以假设这些细胞因子的免疫诱导作用促进 Th17 细胞的反应。这些反应的作用应该用这些通路缺失的敲除小鼠模型来研究。现有的用于研究 T 辅助细胞对于鲍曼不动杆菌应答的商业化基因型敲除小鼠模型。包括 Th1、Th2、Th17 通路的多种涉及签名细胞因子相关、细胞因子/趋化因子受体相关、转录因子相关应用方向商业化模型可用于研究。抗菌肽(AMPs)是另一种吸引人的对抗鲍曼不动杆菌感染的解决方案,一些 AMPs 已经被证明有离体的抗鲍曼不动杆菌活性,包括黄蜂毒素^[22]、LL37^[23]。IL-17 和 IL-22 等 Th17 细胞因子是许多 AMPs 的诱导剂,如 β -defensin-2、脂质运载蛋白 2 和 S100 蛋白家族(来源于屏障组织,如肠、皮肤、肺)^[24]。AMPs 对于鲍曼不动杆菌的活性没有经过严谨的验证。然而,Th17 细胞因子包括 AMPs 是潜在的对抗感染的抗菌药物。IL-22 调控的 Reg3 被证明对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌有很强杀灭效果^[25]。IL-17 通路在鲍曼不动杆菌感染中的潜在作用总结见图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。如前所述,AB 的配体 TLR 能够被来自宿主的

DCs 上的 TLRs 和/或巨噬细胞激活,之后促使前炎性细胞因子的释放。CD4⁺ T 细胞母细胞分化成 Th17 细胞并产生 Th17 特异的细胞因子。这些细胞因子如 IL-17,传递信号给屏障组织中的上皮细胞,并通过两种可能的途径发挥抗菌作用:中性粒细胞募集和促进 AMPs 产生。

5 小 结

鲍曼不动杆菌感染造成的公共威胁使得临床和科研兴趣提升。最受关注的领域指向对其抵抗机制的研究和医院卫生机构的防御程序研究。累积的证据表明宿主和病菌的相互关系及宿主免疫应答可能对疾病治疗产生影响。Th17 细胞是重要的能够控制黏膜感染革兰阴性菌的一类 T 辅助细胞,并且在抵抗鲍曼不动杆菌感染中扮演重要角色。准确识别鲍曼不动杆菌感染和免疫通路能够促进发现新的药理、免疫药物靶标,从而帮助应对出现的公共健康威胁。

参考文献

- [1] Joly-Guillou L. Clinical impact and pathogenicity of *Acinetobacter*[J]. Clin Microbiol Infect, 2005, 11(11): 868-873.
- [2] Eveillard M, Kempf M, Belmonte O, et al. Reservoirs of *acinetobacter baumannii* outside the hospital and potential involvement in emerging human community-acquired infections[J]. Int J Infect Dis, 2013, 17(10): 802-805.
- [3] O'shea MK. *Acinetobacter* in modern warfare[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(5): 363-375.
- [4] Doyle JS, Busing KL, Thursky KA, et al. Epidemiology of infections acquired in intensive care units[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(2): 115-138.
- [5] Gordon NC, Wareham DW. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: mechanisms of virulence and resistance [J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(3): 219-226.
- [6] Erridge C, Moncayo-Nieto L, Morgan R, et al. *Acinetobacter baumannii* lipopolysaccharides are potent stimulators of human monocyte activation via Toll-like receptor 4 signalling[J]. J Med Microbiol, 2007, 56(2): 165-171.
- [7] Bruhn W, Pantapalangkoor P, Nielsen T, et al. Host fate is rapidly determined by innate effector-microbial interactions during *Acinetobacter baumannii* bacteremia[J]. J Infect Dis, 2015, 211(8): 1296-1305.
- [8] Hood I, Uzhachenko R, Boyd K, et al. Loss of mitochondrial protein Fus1 augments host resistance to *Acinetobacter baumannii* infection [J]. Infect Immun, 2013, 81(12): 4461-4469.
- [9] 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.
- [10] Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4⁺ T cell activation state characterized by the production of interleukin-17 [J]. J Biol Chem, 2003, 278(3): 1910-1914.

- [11] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGFbeta 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.
- [12] Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(4):519-527.
- [13] Moffitt L, Gierahn M, Lu J, et al. T(H)17-based vaccine design for prevention of *Streptococcus pneumoniae* colonization[J]. *Cell Host Microbe*, 2011, 9(2):158-165.
- [14] Priebe P, Walsh L, Cederroth A, et al. IL-17 is a critical component of vaccine-induced protection against lung infection by lipopolysaccharide-heterologous strains of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *J Immunol*, 2008, 181(7):4965-4975.
- [15] Mangan PR, Harrington LE, O'quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(790):231-234.
- [16] Raffatellu M, Chessa D, Wilson P, et al. The Vi capsular antigen of *Salmonella enterica* serotype Typhi reduces Toll-like receptor-dependent interleukin-8 expression in the intestinal mucosa[J]. *Infect Immun*, 2005, 73(6):3367-3374.
- [17] Conti H, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis[J]. *J Exper Med*, 2009, 206(2):299-311.
- [18] Cho S, Pietras M, Garcia C, et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(5):1762-1773.
- [19] Breslow M, Meissler J, Hartzell R, et al. Innate immune responses to systemic *Acinetobacter baumannii* infection in mice; neutrophils, but not interleukin-17, mediate host resistance[J]. *Infect Immun*, 2011, 79(8):3317-3327.
- [20] Lin L, Tan B, Pan P, et al. *Acinetobacter baumannii* rOmpA vaccine dose alters immune polarization and immunodominant epitopes[J]. *Vaccine*, 2013, 31(2):313-318.
- [21] García-Quintanilla M, Pulido R, Pachón J, et al. Immunization with lipopolysaccharide-deficient whole cells provides protective immunity in an experimental mouse model of *Acinetobacter baumannii* infection[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):114410.
- [22] Vila-Farres X, Garcia D, López-Rojas R, et al. In vitro activity of several antimicrobial peptides against colistin-susceptible and colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(4):383-387.
- [23] García-Quintanilla M, Pulido R, Moreno-Martínez P, et al. Activity of host antimicrobials against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* acquiring colistin resistance through loss of lipopolysaccharide[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(5):2972-2975.
- [24] Peck A, Mellins D. Precarious balance: Th17 cells in host defense[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(1):32-38.
- [25] Choi M, Mcaleer P, Zheng M, et al. Innate Stat3-mediated induction of the antimicrobial protein Reg3γ is required for host defense against MRSA pneumonia [J]. *J Exp Med*, 2013, 210(3):551-561.

(收稿日期:2016-07-31 修回日期:2016-10-21)



• 综 述 •

慢性粒单核细胞白血病分子遗传学异常研究进展

贺望娇 综述,周格琛 审校

(广西医科大学第四附属医院/柳州市工人医院检验科,广西柳州 545005)

关键词:慢性粒单核细胞白血病; 分子遗传学; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.04.032

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)04-0516-03

慢性粒单核细胞白血病(CMML)是一种骨髓造血干细胞的克隆性疾病,兼具有骨髓病态造血和骨髓增殖双重特征,2008年世界卫生组织(WHO)将其归类于骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)。其发病机制尚不清楚,其主要特点是单核细胞增多伴病态造血。符合诊断的患者中具有相似临床表型,可以是多个分子事件造成的,不同的分子事件可能影响一个共同的分子途径,也有可能不是不同的致病途径

导致相似临床表型。本文就CMML的分子遗传学异常研究进展进行综述。

1 CMML的诊断

传统的白血病诊断主要依靠细胞形态学,但是随着对CMML的分子生物学发病机制的进一步认识,形态学诊断可能被替换。

单核细胞增多是CMML的标志,其表现为持续性外周血