

Th17/Treg 细胞与自身免疫性葡萄膜炎的研究进展

张 莲¹, 宋继科¹, 郭俊国², 毕宏生²

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81373826;81403438)
作者单位:¹(250014) 中国山东省济南市, 山东中医药大学;
²(250002) 中国山东省济南市, 山东中医药大学眼科研究所
作者简介:张莲, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障及屈光不正。
通讯作者:毕宏生, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障及屈光不正。 hongshengbi1@163.com
收稿日期:2015-05-13 **修回日期:**2015-08-05

Current researches of the relationship between Th17/Treg cells and autoimmune uveitis

Lian Zhang¹, Ji-Ke Song¹, Jun-Guo Guo², Hong-Sheng Bi²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No. 81373826; No. 81403438)

¹Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong Province, China; ²Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China

Correspondence to: Hong-Sheng Bi. Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, Shandong Province, China. hongshengbi1@163.com
Received:2015-05-13 **Accepted:**2015-08-05

Abstract

• Human autoimmune uveitis is a group of common ocular inflammatory diseases caused by autoimmune disorder. It is considered an inflammatory response dominated by CD4⁺ T cells at present. It is well known that CD4⁺ T cells are divided into four subsets including Th1, Th2, Th17 and Treg cells (CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells). Previous studys have focused on Th1 and Th2 cells. Recent studys indicate that Th17 cells are the main factor of induction of uveitis while Treg cells are the main factor of negative regulation of uveitis. And they both play important roles in the onset and progression of uveitis. We give a review of current research in the relationship between Th17/Treg cells with autoimmune uveitis.

• **KEYWORDS:** Th17 cells; Treg cells; autoimmune uveitis; immune regulation

Citation: Zhang L, Song JK, Guo JG, *et al.* Current researches of the relationship between Th17/Treg cells and autoimmune uveitis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2015;15(9):1550-1552

摘要

葡萄膜炎是一组常见的由自身免疫紊乱导致的眼部炎症性致盲性眼病, 现代研究认为主要是由 CD4⁺T 细胞介导

产生。CD4⁺T 细胞主要分为 Th1, Th2, Th17 和 Treg 细胞 (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞) 四个亚群。以往研究主要集中在 Th1, Th2 细胞亚群, 近年来研究表明, Th17 细胞是诱导自身免疫性葡萄膜炎发病的主要原因, 而 Treg 细胞是负向调控葡萄膜炎的主要因素。因此, Th17 和 Treg 细胞在葡萄膜炎的发病及病程演变过程中发挥重要作用, 本文就 Th17 细胞、Treg 细胞与自身免疫性葡萄膜炎的相关研究进展进行综述。

关键词: Th17 细胞; Treg 细胞; 自身免疫性葡萄膜炎; 免疫调节

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2015.9.15

引用:张莲, 宋继科, 郭俊国, 等. Th17/Treg 细胞与自身免疫性葡萄膜炎的研究进展. 国际眼科杂志 2015;15(9):1550-1552

0 引言

葡萄膜炎是一组种类繁多, 病因复杂, 治疗棘手的主要发生于青壮年的眼病, 是导致全世界致盲和视觉缺陷的主要原因之一^[1]。大多数葡萄膜炎属于自身免疫性疾病, 主要是 T 淋巴细胞介导的自身免疫性炎症, 且参与其中的 CD4⁺辅助性 T 细胞在葡萄膜炎的发生、发展及转归中发挥主导作用^[2]。原始 T 细胞根据所分泌的细胞因子种类不同分为不同的亚型。在过去的十几年内, 对于致病性 T 细胞的研究主要集中在 Th1, Th2 细胞亚群, 近年来研究表明, 自身免疫性疾病与致病性 Th17 细胞和负向调控免疫反应的 Treg 细胞密切相关^[3]。Th17、Treg 细胞在自身免疫性葡萄膜炎的发生发展中发挥重要作用, 本文就 Th17、Treg 细胞在自身免疫性葡萄膜炎的研究进展进行综述。

1 Th17/Treg 细胞概述

Th17 细胞最早由 Komiyama 等^[4]教授在自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 实验动物模型中发现, 这群细胞是不同于 Th1, Th2 的 CD4⁺T 细胞亚群, 它们不表达 IFN- γ 或 IL-4, 因分泌高水平 IL-17 而被命名为 Th17 细胞。Th17 细胞具有强大的促炎作用, 参与许多自身免疫性疾病、炎性疾病及急性排斥反应的发生、发展^[5]。转录因子孤核受体 (ROR- γ t) 是 Th17 细胞分化的特异性转录调控因子。活化的 CD4⁺ T 细胞分泌的 IL-17 是一种致炎细胞因子, 参与启动早期炎症反应。反之, IL-17 可以促进 T 细胞的激活, 并促进成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞产生 IL-6, IL-8, 粒细胞-巨噬细胞刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 及细胞黏附分子 1 (cellular adhesion molecule 1, CAM-1), 还能促进 IL-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎细胞因子的产生, 促进中性粒细胞的增生、成熟和趋化, 从而启动并放大炎症反应^[6-7]。

Treg 细胞 1995 年由日本学者 Sakaguchi 首次报道, 是指一部分高表达 IL-2 受体的 α 链 (CD25) 分子的 CD4⁺T 细胞^[8], 占人类外周血 CD4⁺T 细胞的 5% ~ 10%。

Treg 细胞具有免疫负向调节作用,在维持自身免疫耐受中有着不可替代的作用,其细胞表面标志分子是 Foxp3^[9]。Treg 细胞根据其起源、抗原特异性及效应机制的不同,分为天然调节性 T 细胞 (nTregs) 和获得性调节性 T 细胞 (iTregs)^[10]。天然调节性 T 细胞在胸腺中起源,发育成熟后进入外周淋巴组织,在预防病理性自身免疫反应方面起作用;获得性调节性 T 细胞是将抗原和转化因子-β (TGF-β) 加入成熟 T 细胞后诱导产生的,在微生物感染和移植免疫中起重要作用^[11]。我们通常所说的 Treg 细胞主要指天然调节性 T 细胞。已经证实 Treg 细胞与肿瘤、感染、自身免疫病、移植免疫等多种疾病的发展及转归均相关^[12-14]。

2 Th17/Treg 细胞的相互关系

Th17 细胞和 Treg 细胞之间存在着密切的相互关系,二者在分化上相互联系,在功能上相互拮抗。Th17 和 Treg 细胞均由初始外周 T 细胞 (Th0) 产生,IL-6 与 TGF-β 是决定 Th17 与 Treg 分化的关键细胞因子^[15]。在非疾病状态下,由未成熟的抗原提呈细胞 (APC) 呈递抗原,活化的初始 CD4⁺T 细胞在 IL-2 和高浓度 TGF-β 作用下优先分化为 Treg 细胞;而在炎症状态下,由成熟的或未成熟的抗原提呈细胞 (APC) 呈递抗原,在 IL-6 和低浓度 TGF-β 共同作用下,活化的 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞分化,且这一分化效应在 IL-1、IL-21、IL-23 的共同存在下会增强^[16]。Th17 细胞和 Treg 细胞可以相互转化,Th17 细胞在 IL-2 的诱导刺激下可以转化为 Treg 细胞,而 Treg 细胞在 IL-6 和 IL-21 的诱导刺激下,可以转化为 Th17 细胞^[17]。此外 Th17 细胞和 Treg 细胞在功能上相互拮抗,Th17 细胞促进炎症反应,而 Treg 细胞抑制炎症反应,维持免疫耐受。两者的相互关系见图 1。

3 Th17/Treg 细胞与自身免疫性葡萄膜炎的关系

3.1 Th17 细胞与自身免疫性葡萄膜炎

Th17 细胞主要通过分泌炎症因子诱导葡萄膜炎的发生和发展^[18]。前期研究在实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 敏感小鼠鉴定出了 IL-17⁺ 自身反应性 T 细胞,并证实了这类 T 细胞具有致病性^[19]。陈海婷等^[20]的动物实验显示,在 IRBP 诱导的葡萄膜炎小鼠脾脏 CD4⁺T 细胞中,IL-17⁺ 细胞即 Th17 细胞占主导地位,说明 Th17 细胞在葡萄膜炎发病中的作用至关重要。近年来,Na 等^[21]的临床研究发现葡萄膜炎患者活动期外周血中 Th17 细胞数量明显增多,进一步研究发现其血清和外周血单核细胞培养上清中 IL-17 水平明显升高^[21-22],说明 Th17 细胞主要通过分泌炎症因子发挥促炎作用。Luger 等^[23]在 EAU 小鼠模型眼的提取物中发现了 IL-17,而且 IL-17 免疫组化染色清楚显示 Th17 细胞的浸润,而中和其体内的 IL-17 可以预防并减轻 EAU 症状。以上研究表明,Th17 细胞主要通过分泌炎症因子 IL-17 在诱导葡萄膜炎的发病中发挥重要作用,此外,Th17 细胞还可通过与组织靶细胞直接接触诱导葡萄膜炎的发生。IL-23 作为 Th17 细胞上游扩增的关键细胞因子,在自身免疫性葡萄膜炎的发生、发展中也起着重要作用。李洋等^[24]对 EAU 小鼠模型的研究发现 IL-23 对抗原特异性 T 细胞向 Th17 细胞分化具有显著的促进作用。Chi 等^[25]对 VKH (Vogt-小柳原田综合征) 患者的研究表明 IL-23 可以扩增一群高表达 IL-17 的 Th17 细胞而显著促进 IL-17 的分泌。

3.2 Treg 细胞与自身免疫性葡萄膜炎

Treg 细胞主要的效应细胞因子是 TGF-β 和 IL-10,在免疫反应中起维持自身免疫耐受及免疫负向调节的作用^[26]。研究人类葡

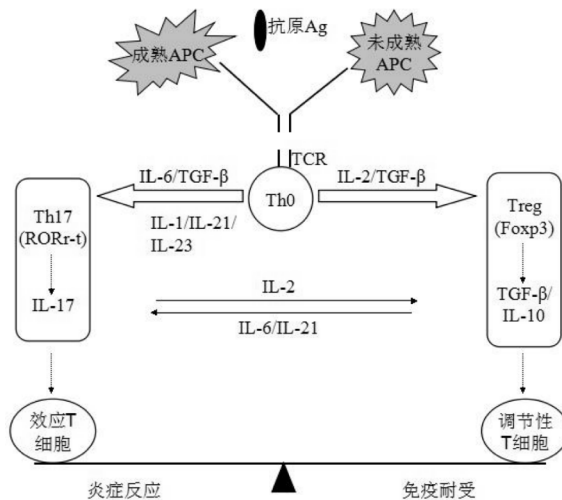


图 1 Th17/Treg 细胞的相互关系。

萄膜炎的成熟的内源性致病动物模型—EAU 动物模型与人类葡萄膜炎的最大区别是 EAU 模型具有自愈倾向,而人类葡萄膜炎常表现为反复发作、迁延不愈。研究表明出现这一区别的原因是具有免疫负向调节作用的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞随着炎症程度的增加逐渐达到顶峰浓度,直至炎症消退依然维持在较高水平^[27],而临床研究发现活动期葡萄膜炎患者外周血中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞数量减少,且其比例与疾病的严重程度呈负相关^[28-29]。Ke 等^[30]的研究同样表明虽然自身免疫性葡萄膜炎复发的机制复杂,但 Treg 细胞的数量减少或功能降低,是葡萄膜炎反复发作的重要原因。且进一步研究发现此类 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞对 CD4⁺CD25⁺T 细胞的增殖及产生 IFN-γ 具有很强的抑制作用^[31]。Keino 等^[32]的研究表明将 Treg 细胞过继转移到 IRBP 免疫的小鼠体内,可有效抑制 IL-2、IL-5、IFN-γ 等炎症因子的增殖,即使是在效应期过继转移仍可缓解 EAU 症状。以上研究表明 Treg 细胞通过抑制炎症因子的产生、增殖而在葡萄膜炎的进展中起主要负向调节作用。

3.3 Th17/Treg 与自身免疫性葡萄膜炎

与 Th17 细胞介导炎症反应和自身免疫性疾病相反,Treg 细胞具有抗炎作用和维持自身免疫耐受的功能。二者的动态平衡可以维持机体适当强度的免疫应答,而在过敏性皮炎^[33]、心源性休克^[34]、宫颈癌^[35]等疾病的发生机制中已经证实存在 Th17/Treg 的失衡。Zou 等^[36]的研究发现 HLA-B27 相关性前葡萄膜炎患者外周血中 Treg 细胞数量显著低于对照组,而 Th17 细胞数量明显高于对照组,表明自身免疫性葡萄膜炎中存在 Th17/Treg 比值的上调。研究发现,白塞氏患者活动期体内 Th17 细胞的比例很高且产生 IL-17 的能力增强,而缓解期 Th17 细胞的比例降低,推测这一现象可能是由于 Th17 细胞转化为 Treg 细胞导致,而且 Treg 细胞的特异性转录因子 Foxp3 可通过对 ROR-γt 的作用抑制 Th17 细胞的分化,使 Treg 细胞的比例升高而抑制炎症反应^[37]。Forrester 等^[38]教授的研究发现自身免疫性葡萄膜炎是促炎机制与抑制免疫反应的调节机制之间的不平衡而导致的,而我们最近对 EAU 大鼠的研究发现,EAU 大鼠血清中 IL-17 和 IL-6 的浓度先升高后下降,与疾病进展趋势一致,而血清中 TGF-β 和 IL-10 的浓度先升高然后直至恢复期仍维持在较高水平,由此推测,在疾病的初发期,IL-6 和低浓度的 TGF-β 诱导 CD4⁺T 细胞优先向 Th17 细胞分化,反之,Th17 细胞分泌的 IL-17 又进一步促进炎症反应,使得免疫平衡向炎症反应方向倾斜,而随着 TGF-β 浓度的升高,CD4⁺T 细胞在

高浓度的 TGF- β 诱导下向 Treg 细胞分化,且 Foxp3 可通过对 ROR- γ t 的作用抑制 Th17 细胞的分化,从而使免疫调节恢复平衡。Jia 等^[39]用 EAU 大鼠模型从 Th17、Treg 相关因子的基因水平验证了 Th17/Treg 的协调表达在单相 EAU 的恢复期发挥重要作用。以上研究表明 Th17/Treg 的动态表达与自身免疫性葡萄膜炎的发生、转归存在密切的关系。

4 小结

综上,Th17 细胞、Treg 细胞均调控自身免疫性葡萄膜炎的疾病过程,并对其发生、发展及转归发挥重要作用,且 Th17/Treg 失衡可能是人类葡萄膜炎反复发作的重要原因,因此维持 Th17/Treg 相互作用的动态平衡有望成为临床治疗葡萄膜炎的研究方向。目前对 Th17 细胞、Treg 细胞产生的细胞因子及其在免疫性葡萄膜炎中的作用有了一定的认识,进一步研究葡萄膜炎中各 T 细胞亚群的关系对认识葡萄膜炎的发病机制及寻找更明确的个体化或生物制剂等治疗方法具有重要意义。但葡萄膜炎中 Th17 细胞与 Treg 细胞的比值失衡的确切分子机制,如何调控 Treg 细胞靶点提高 Treg 水平抑制炎症、维持免疫耐受仍需要进一步的研究证实。

参考文献

- 1 杨培增. 葡萄膜炎的研究进展. 中华眼科杂志 2005;41(12):1149-1151
- 2 Li Z, Liu B, Maminishkis A, et al. Gene expression profiling in autoimmune non-infectious uveitis disease. *J Immunol* 2008;181(7):5147-5157
- 3 Huang X, Chen Y, Zhang F, et al. Peripheral Th17/Treg cell-mediated immunity imbalance in allergic rhinitis patients. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014;80(2):152-155
- 4 Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2006;177(1):566-573
- 5 官原,陈世雄. Th17 细胞生物学效应的临床研究进展. 热带医学杂志 2013;13(9):1166-1168
- 6 Olsson B, Ridell B, Carlsson L, et al. Recruitment of T cells into bone marrow of ITP patients possibly due to elevated expression of VLA-4 and CX3CR1. *Blood* 2008;112(4):1078-1084
- 7 Song X, Qian Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling. *Cytokine* 2013;62(2):175-182
- 8 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor α -chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995;155(3):1151-1164
- 9 Ruggieri S, Frassanito MA, Dammacco R, et al. Treg lymphocytes in autoimmune uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2012;20(4):255-261
- 10 Ohkura N, Hamaguchi M, Morikawa H, et al. T cell receptor stimulation-induced epigenetic changes and Foxp3 expression are independent and complementary events required for Treg cell development. *Immunity* 2012;37(5):785-799
- 11 Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁻ naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med* 2003;198(12):1875-1886
- 12 Cretney E, Xin A, Shi W, et al. The transcription factors Blimp-1 and IRF4 jointly control the differentiation and function of effector regulatory T cells. *Nat Immunol* 2011;12(4):304-311
- 13 Waight JD, Takai S, Marelli B, et al. Cutting edge: epigenetic regulation of Foxp3 defines a stable population of CD4 regulatory T cells in tumors from mice and humans. *J Immunol* 2015;194(3):878-882
- 14 Maggio R, Viscomi C, Andreozzi P, et al. Normocaloric low cholesterol diet modulates Th17/Treg balance in patients with chronic hepatitis C virus infection. *PLoS One* 2014;9(12):e112346
- 15 Kimura A, Kishimoto T. IL-6; regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010;40(7):1830-1835
- 16 Sun JB, Czerkinsky C, Holmgren J. Mucosally induced immunological tolerance, regulatory T cells and the adjuvant effect by cholera toxin B

- subunit. *Scand J Immunol* 2010;71(1):1-11
- 17 Hamzaoui K. Th17 cells In Behçet's disease: a new immunoregulatory axis. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4 Suppl 67):S71-76
- 18 崔彦,毕宏生, Deming Sun. Th1、Th17 细胞对小鼠视网膜星形细胞的杀伤作用. 中华实验眼科杂志 2012;30(1):25-28
- 19 Tian Q, Bi H, Cui Y, et al. Qingkailing injection alleviates experimental autoimmune uveitis in rats via inhibiting Th1 and Th17 effector cells. *Biol Pharm Bull* 2012;35(11):1991-1996
- 20 陈海婷,王红,赵萌,等. 实验性自身免疫性葡萄膜炎中抗原特异性 CD4⁺辅助性 Th17 细胞的分化调控. 中华眼科杂志 2012;48(3):234-239
- 21 Na SY, Park MJ, Park S, et al. Up-regulation of Th17 and related cytokines in Behçet's disease corresponding to disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(3 Suppl 77):32-40
- 22 Jawad S, Liu B, Agron E, et al. Elevated serum levels of interleukin-17A in uveitis patients. *Ocul Immunol Inflamm* 2013;21(6):434-439
- 23 Luger D, Silver PB, Tang J, et al. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: context of initial Ag exposure determines dominant effector category. *J Exp Med* 2008;205(4):799-810
- 24 李洋,崔彦,毕宏生,等. 白细胞介素-2 与白细胞介素-23 对小鼠类结合蛋白特异性 T 细胞向 Th1、Th17 分化的诱导及致病性研究. 中华眼科杂志 2013;49(3):224-229
- 25 Chi W, Yang P, Li B, et al. IL-23 promotes CD4⁺ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1218-1224
- 26 Lohr J, Knoechel B, Wang JJ, et al. Role of IL-17 and regulatory T lymphocytes in a systemic autoimmune disease. *J Exp Med* 2006;203(13):2785-2791
- 27 Sun M, Yang P, Du L, et al. Increased regulatory T cells in spleen during experimental autoimmune uveoretinitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18(1):38-43
- 28 Gündüz E, Teke HU, Bilge NS, et al. Regulatory T cells in Behçet's disease: Is there a correlation with disease activity? Does regulatory T cell type matter? *Rheumatol Int* 2013;33(12):3049-3054
- 29 Chen L, Yang P, Zhou H, et al. Diminished frequency and function of CD4⁺CD25⁺ high regulatory T cells associated with active uveitis in Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(8):3475-3482
- 30 Ke Y, Jiang G, Sun D, et al. Ocular regulatory T cells distinguish monophasic from recurrent autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):3999-4007
- 31 Sun M, Yang P, Du L, et al. Contribution of CD4⁺CD25⁺ T cells to the regression phase of experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(1):383-389
- 32 Keino H, Takeuchi M, Usui Y, et al. Supplementation of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppresses experimental autoimmune uveoretinitis. *Br J Ophthalmol* 2007;91(1):105-110
- 33 Ma L, Xue HB, Guan XH, et al. The Imbalance of Th17 cells and CD4⁺CD25⁺high Foxp3⁺ Treg cells in patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014;28(8):1079-1086
- 34 del Rosario Espinoza Mora M, Böhm M, Link A. The Th17/Treg imbalance in patients with cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol* 2014;103(4):301-313
- 35 Chen Z, Ding J, Pang N, et al. The Th17/Treg balance and the expression of related cytokines in uygur cervical cancer patients. *Diagn Pathol* 2013;15(8):61
- 36 Zou W, Wu Z, Xiang X, et al. The expression and significance of T helper cell subsets and regulatory T cells CD4⁺CD25⁺ in peripheral blood of patients with human leukocyte antigen B27-positive acute anterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252(4):665-672
- 37 Hamzaoui K, Bouali E, Ghorbel I, et al. Expression of Th-17 and ROR γ mRNA in Behçet's Disease. *Med Sci Monit* 2011;17(4):CR227-234
- 38 Forrester JV, Klaska IP, Yu T, et al. Uveitis in mouse and man. *Int Rev Immunol* 2013;32(1):76-96
- 39 Jia X, Hu M, Wang C, et al. Coordinated gene expression of Th17- and Treg-associated molecules correlated with resolution of the monophasic experimental autoimmune uveitis. *Mol Vis* 2011;17:1493-1507