

Th17 细胞在 HIV 合并结核分枝杆菌感染免疫中的作用研究进展

刘丽改 伦文辉

Th17 细胞是新发现的 CD4⁺ T 淋巴细胞亚群,因能够特异性地产生白细胞介素 17 (Interleukin 17, IL-17),遂得名 Th17。其发现源于对类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, CIA) 和实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 这两种自身免疫性疾病的研究。将 CIA、EAE 小鼠 IFN- γ 或 IL-12 基因敲除后,小鼠自身免疫性炎症并未好转反而加重。进一步研究发现,EAE 模型小鼠的中枢神经系统存在可产生 IL-17 的 CD4⁺ T 细胞的浸润,将此类细胞转移到健康小鼠体内可导致严重的 EAE,进行抗 IL-17 治疗后可在一定程度上缓解小鼠的自身免疫性炎症反应^[1]。除 IL-17 外,Th17 细胞还可分泌 IL-21 和 IL-22,通过这些促炎因子而在抗胞外菌、真菌等感染中发挥作用。通过上述促炎因子,Th17 还可促使 IL-6、粒-巨噬细胞集落刺激因子、炎症趋化因子 (CXCL1、CXCL2、CXCL5 和 CXCL8) 以及金属蛋白酶类的分泌。近年研究发现,Th17 在 HIV 和结核分枝杆菌的感染免疫中都发挥重要作用,而 HIV 合并结核分枝杆菌感染是艾滋病防治工作中面临的主要挑战之一,现将 Th17 在 HIV 和结核分枝杆菌感染免疫中的作用综述如下。

一、Th17 细胞的分化

Th17 细胞的分化受多种细胞因子及转录因子的调控。目前认为,TGF- β 和 IL-6 在 Th17 细胞的分化起始中具有重要作用。在 TGF- β 、IL-6 存在的情况下,初始 T 淋巴细胞开始向 Th17 细胞方向分化,并且 Th17 细胞可通过自分泌 IL-21 而放大这一效应。值得提出的是,TGF- β 可通过诱导 FoxP3 的表达而在 Treg 细胞分化中发挥重要作用,然而,IL-6 可抑制这一过程。因此,在分子水平,Th17 细胞与 Treg 细胞的分化具有一定的相关性。

近来发现,孤独受体即 ROR- γ t 是控制 Th17 细胞分化的特异性转录因子。ROR- γ t 基因敲除小鼠的肠固有层的 IL-17 表达显著减少,且 EAE 发病时间延迟,病情减轻。孤独受体家族另一成员 ROR- α 亦可通过 STAT-3 依赖的方式促进 Th17 细胞的分化^[2],并且与 ROR- γ t 具有协同促进作用。

二、Th17 的免疫学作用

Th17 细胞通过分泌 IL-17A、IL-17F 及 IL-22 等细胞因子参与免疫过程,在上皮组织免疫中,其失调可能引起银屑病、多发性硬化症、系统性红斑狼疮、风湿性关节炎及炎症性肠道疾病等。在细菌、真菌、病毒等感染性疾病中 Th17 细胞亦

具有重要作用,结核分枝杆菌、卡氏肺囊虫等病原体可诱导巨噬细胞和树突状细胞分泌 IL-23,从而引起 Th17 的分化。结核疫苗接种模型体内产生 IL-17 的 CD4⁺ T 向肺部迁移,通过分泌炎症趋化因子使 IFN- γ 特异性 Th1 细胞向感染部位聚集。

Th17 所分泌的细胞因子 IL-17 可通过集落刺激因子和 IL-8 等募集中性粒细胞至感染部位,并可刺激成纤维细胞、巨噬细胞等产生包括 IL-6、TNF- α 等多种致炎因素,引起炎症的发生。IL-17 基因缺陷小鼠的迟发型超敏反应及 T 细胞依赖的抗体产生均减弱,因此推测在抗原特异性 T 淋巴细胞介导的免疫反应中,IL-17 对 T 淋巴细胞的激活发挥重要作用^[3]。

IL-22 是 Th17 所分泌的另一种效应分子。与 IL-17 的诱导表达不同,仅在 IL-6 存在时 IL-22 即可表达,且在 IL-23 单独作用下即可促使 Th17 细胞分泌 IL-22。研究发现,IL-22 在自身免疫性疾病中也具有重要作用,在不同微环境下发挥病理损伤或免疫保护作用。对急性肝炎的研究发现,IL-22 可保护肝细胞从而免受急性炎症的损伤。在病毒感染性疾病中,IL-22 可通过自身或诱导其他效应因子发挥免疫效应。HIV 感染时,其可诱导急性时相反应蛋白发挥抗病毒作用。在细菌性感染中,Th17 细胞也可分泌 IL-22,通过诱导炎症因子表达,募集中性粒细胞等至感染部位而参与慢性炎症过程^[4-5]。

1. Th17 在 HIV 感染中的免疫作用:HIV 感染人体后可下调 Th17 细胞的免疫效应,肠道 Th17 明显减少,使 Th17 与 Th1 细胞的免疫平衡被打破。并且 Th17 的减少与 CD4⁺ T 细胞计数相关,抗逆转录病毒治疗后 CD4⁺ T 细胞可显著增加^[6]。

Maek-A-Nantawat 等^[7]首次介绍了 IL-17 在 HIV 感染个体中的变化。与健康人群相比,HIV 感染者 CD4⁺ T 细胞计数降低,但 Th17 细胞表达 IL-17 却有所增加。国内也有研究发现,HIV-1 感染者外周血中 Th17 细胞较健康对照人群明显减少,并且与病毒载量及 CD4⁺ T 细胞计数相关,而 Th1 细胞在两组人群中无显著差异^[8]。

HIV 感染 Th17 的机制尚不明确,可能通过直接和间接两种方式。HIV-1 感染者 Th17 细胞表达 CCR5 显著降低,推测 HIV-1 可能通过直接作用使 Th17 细胞减少。另有研究报道 IL-17 + CD4⁺ T 细胞不表达 CCR5,Th17 可能并非 HIV 直接攻击的对象,CD4⁺ T 细胞的分化由 Th17 细胞向 Th1 细胞方向转化,这可能是 HIV 感染者体内 Th17 细胞减少的原因之一^[9]。

Th17 细胞是连接固有免疫和适应性免疫的桥梁,可调节肠道黏膜免疫效应,而 HIV 感染使肠道 Th17 细胞明显降低,这可能是导致病原体的侵袭、慢性免疫激活及疾病进展

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2012.01.017

基金项目:十一五重大项目:艾滋病机会感染和减少 HAART 毒副作用的中医药治疗方案/方法研究(2008ZX1005-003)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院

通讯作者:伦文辉,Email:lunwenhui@163.com

的机制之一。此为 HIV 感染引起肠道免疫受损以及机会性感染的机制研究提供了思路,了解 Th17 细胞在维持 HIV 感染者肠上皮完整中的作用,有助于进一步探索如何增强肠黏膜免疫功能。

另外,Th17 与 Treg 的平衡在 HIV/AIDS 疾病进展中具有重要作用。文献报道 HIV 感染后,Th17 减少的同时,Treg 细胞也逐渐减少,而 Treg 的减少可能与异常免疫激活增加相关。进一步探索 Th17 与 Treg 细胞的相互关系在 HIV/AIDS 免疫病理中的作用对疾病的预防和控制具有重要意义^[10]。

2. Th17 在结核分枝杆菌感染中的免疫作用:结核分枝杆菌感染人体后,Th1 细胞通过分泌 IFN- γ 激活巨噬细胞而吞噬病原体并将抗原呈递给 T 淋巴细胞而起动获得性细胞免疫反应,Th2 细胞介导的体液免疫在此过程中起辅助作用。Th17 细胞在抗结核分枝杆菌感染中的作用逐渐得到认识。

CD4⁺ T 细胞来源的 IL-17 在原发感染的病原体清除以及记忆性应答的建立中具有重要作用,并且可能在结核分枝杆菌感染早期发挥免疫效应。感染结核分枝杆菌的小鼠模型 3 d 时即可检测到 Th17,其在肺部的出现早于 Th1 细胞,并伴有趋化因子 CXCL9 和 CXCL1 等的表达,诱导 Th1 至肺部感染部位发挥免疫效应^[11]。人体感染结核分枝杆菌后,血清 IL-17 明显升高,IFN- γ 降低。而治疗后 IL-17 下降,IFN- γ 升高,炎症反应好转^[12]。Th17 的抗结核作用依赖于 IL-23,IL-23 缺失可增加细菌数量,降低 IFN- γ 的产生^[13]。

近来研究发现,Th17 细胞可能在结核分枝杆菌感染的活化过程中发挥重要作用。在活动性及严重性结核分枝杆菌感染患者中,Th17 细胞活性受到抑制,而感染部位的 Th17 细胞活性增强。在活动性结核分枝杆菌感染中,Th1 细胞的保护性效应受到 Treg 细胞抑制,而 Th17 细胞不受其影响。因此,在抗结核分枝杆菌感染过程中 Th17 细胞与 Th1、Treg 细胞具有一定的相关性^[13]。在结核分枝杆菌感染过程中,Th17 可以诱导或促进 Th1 细胞的抗结核效应。当 IL-17 被中和后,趋化因子表达减少,Th1 细胞数目显著降低,保护性免疫下降造成肺部菌量增多。IL-17 基因敲除小鼠感染结核分枝杆菌后,肺部中性粒细胞的聚集减少,产生 Th1 细胞的效应降低^[14]。在疫苗接种的动物体内,记忆性 Th17 细胞缺乏可导致记忆性 Th1 细胞及抗结核的保护性效应受损,而 IFN- γ 缺乏可使卡介苗特异性 Th17 的抗结核分枝杆菌感染功能受损^[15]。

三、HIV 合并(潜在)结核分枝杆菌感染的可能机制

HIV 感染是增加结核分枝杆菌感染的重要因素,统计显示全世界的 HIV 感染者中约 1/3 合并有结核分枝杆菌感染,中国的某些地区高达 45.4%^[16]。明确 HIV 合并结核感染的免疫机制,对结核分枝杆菌感染的预防和治疗具有重要意义。

HIV 合并活动性结核分枝杆菌感染者外周血 CD4⁺ T 与 CD8⁺ T 细胞绝对计数显著低于 HIV 合并潜在结核感染者,并且对结核分枝杆菌特异性抗原早期分泌抗原靶蛋白 6 (ESAT-6)与培养滤泡蛋白 10(CFP-10)的免疫效应显著低于 HIV 合并潜在结核分枝杆菌感染者^[17]。可见,HIV 合并活动性结核分枝杆菌感染时总体细胞免疫功能降低,且针对结核

分枝杆菌的特异性免疫效应亦降低。Geldmacher 等^[18]对急性 HIV 合并潜在结核分枝杆菌感染人群进行研究发现其抗结核分枝杆菌特异性 Th1 比例降低,而慢性 HIV 合并结核分枝感染及潜在结核分枝杆菌感染人群的特 Th1 比例无变化。推测急性 HIV 感染使外周血抗结核分枝杆菌特异性 Th1 急剧减少,这可能是 HIV 促进潜在结核分枝杆菌感染发展为活动性结核的机制。

然而,在 HIV 合并潜在结核分枝杆菌感染时 Th17 细胞有何变化,与 Treg 及 Th1 细胞是否具有内在联系尚无相关报道,亟待更多的探索。

四、展望

目前研究表明,Th17 细胞在 HIV 及结核分枝杆菌感染的相关免疫中发挥着重要作用,并且与 Th1 和 Treg 相互协调。然而对于不可忽视的 HIV 合并潜在结核分枝杆菌感染过程中的 Th17 免疫学作用的研究还很少。在 HIV 合并潜在结核分枝杆菌感染的情况下,潜在结核分枝杆菌感染可能是导致内源性复发、结核传播及结核病化疗效果差的主要原因。据研究估计,HIV/AIDS 患者中潜在结核分枝杆菌感染者每年发展为活动性结核感染的几率是 7%~10%^[19]。因此,探索 HIV 合并潜在结核分枝杆菌感染的发病机理,对于 HIV 感染人群中结核分枝杆菌感染的预防及治疗具有重大指导意义。

参 考 文 献

- 1 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. *Nat Immunol*,2005,6(11): 1123-1132.
- 2 Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, et al. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR alpha and ROR gamma. *Immunity*,2008,28(1):5-7.
- 3 Aujla S, Dubin P, Kolls K. Th17 cells and mucosal host defense. *Semin Immunol*,2007,19(6):377-382.
- 4 Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, et al. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during active liver inflammation. *Immunity*, 2007, 27(4):647-659.
- 5 Misse D, Yssel H, Trabattini D, et al. IL-22 participates in an innate anti-HIV-1 host-resistance network through acute-phase protein induction. *J Immunol*,2007,178(1):407-415.
- 6 Dandekar S, George MD, Bäuml AJ. Th17 cells, HIV and the gut mucosal barrier. *Curr Opin HIV AIDS*,2010,5(2):173-178.
- 7 Maek-A-Nantawat W, Buranapraditkun S, Klaewsongkram J, et al. Increased interleukin-17 production both in helper T cell subset Th17 and CD4-negative T cells in human immunodeficiency virus infection. *Viral Immunol*,2007,20(1):66-75.
- 8 彭巧丽,张明霞,李桂英. HIV/AIDS 患者体内 Th17 及 Th1 应答失衡. *中华实验合临床病毒性杂志*,2010,24(1):17-23.
- 9 Cecchinato V, Trindade CJ, Laurence A, et al. Altered balance between Th17 and Th1 cells at mucosal sites predicts AIDS progression in simian immunodeficiency virus-infected macaques. *Mucosal Immunol*,2008,1(4):279-288.
- 10 Kanwar B, Favre D, McCune JM, et al. Th17 and regulatory T cells: implications for AIDS pathogenesis. *Curr Opin HIV AIDS*,

- 2010,5(2):151-157.
- 11 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. *Nat Immunol*,2007,8(4):369-377.
- 12 Curtis MM, Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology*,2009,126(2):177-185.
- 13 Chen X, Zhang M, Liao M, et al. Reduced Th17 response in patients with tuberculosis correlates with IL-6R expression on CD4⁺ T Cells. *Am J Respir Crit Care Med*,2010,181(7):734-742.
- 14 Umemura M, Yahagi A, Hamada S, et al. IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary Mycobacterium bovis bacilli Calmette-Guerin infection. *J Immunol*,2007,17(6):83786-83796.
- 15 Wozniak TM, Saunders BM, Ryan AA, et al. Mycobacterium bovis BCG-specific Th17 cells confer partial protection against Mycobacterium tuberculosis infection in the absence of gamma interferon. *Infect Immun*,2010,78(10):4187-4194.
- 16 张斌, 伦文辉. 利用外周血干扰素- γ 测定法来诊断在艾滋病合并结核分枝杆菌感染的研究进展. *中国性病艾滋病杂志*,2008,14(2):198-201.
- 17 许云亚, 胡海燕, 张舒, 等. 人类免疫缺陷病毒合并结核分枝杆菌感染者的抗结核细胞免疫功能. *中华传染病杂志*,2009,27(8):468-472.
- 18 Geldmacher C, Schuetz A, Ngwenyama N, et al. Early depletion of Mycobacterium tuberculosis-specific T helper 1 cell responses after HIV-1 infection. *J Infect Dis*,2008,198(11):1590-1598.
- 19 张少茹, 颜虹, 李天来, 等. 人类免疫缺陷病毒(HIV)与结核杆菌(MTB)双重感染的研究进展. *西北医学教育*,2007,15(6):1089-1091.

(收稿日期:2011-05-26)

(本文编辑:孙荣华)

刘丽改, 伦文辉. Th17 细胞在 HIV 合并结核分枝杆菌感染免疫中的作用研究进展[J/CD]. *中华实验和临床感染病杂志: 电子版*,2012,6(1):58-60.

中华医学会