

· 综 述 ·

Th₁₇ 细胞及其与牙周病的关系

冯 伟¹综述 孙钦峰^{1,2}审校

(1. 山东大学医学院口腔生物医学实验室;

2. 山东大学医学院口腔医院牙周科 山东 济南 250012)

[摘要] 辅助性 T 细胞 17(Th₁₇) 是一类新发现的与白细胞介素(IL)-23 相关的能分泌 IL-17 的 T 细胞亚群, 参与前炎症反应。牙周病是发生在牙龈、牙周膜和牙槽骨等牙齿支持组织的一种慢性破坏的疾病, 其病理机制与牙周局部炎症密切相关。下面就 Th₁₇ 细胞的分化、功能及其与牙周病的关系作一综述。

[关键词] Th₁₇ 细胞; 牙周病; 白细胞介素

[中图分类号] Q 254 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1673-5749.2010.04.012

Relationship of Th₁₇ cells and its self with periodontal disease FENG Wei¹, SUN Qin-feng^{1,2}. (1. Oral Bio-medicine Laboratory, School of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China; 2. Dept. of Periodontics, Hospital of Stomatology, School of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, China)

[Abstract] Help T cell 17(Th₁₇), a newly discovered subset of T cells is associated with interleukin(IL)-23 and characterized by production of IL-17, which has protective effects on body by facilitating the pro-inflammatory responses. Periodontal disease is an infection-driven chronic inflammatory disease occurring in the tooth-supporting tissue such as gingival, periodontal membrane and alveolar bone. Its pathological mechanisms are closely related to local inflammatory of periodontal tissue. This review will introduce the differentiation and functions of Th₁₇ cells in addition to the relationships between Th₁₇ cells and periodontal disease.

[Key words] help T cell 17; periodontal disease; interleukin

辅助性 T 细胞(help T cell, Th cell) 是 CD4⁺ T 细胞的重要组成部分。以往根据分泌细胞因子的不同将其分为 2 型: 一型为能产生干扰素(interferon, IFN)- γ 、白细胞介素(interleukin, IL)-12 等细胞因子的 Th₁ 细胞; 一型为能产生 IL-4、5、13 等细胞因子的 Th₂ 细胞^[1]。近来, Langrish 等^[2]在试验性自身免疫性脑脊髓炎和胶原蛋白诱导性关节炎模型中, 发现了一种与 IL-23 相关的能够分泌 IL-17 的新的 Th 细胞亚群。这类细胞主要表达 IL-23R、IL-17A、IL-17F、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、CCL6 和 α_3 整联蛋白, 能介导前炎症反应且与自身免疫性疾病有关, 故被命名为 Th₁₇ 细胞^[3]。

1 Th₁₇ 细胞的起源和分化

最初人们将 Th₁₇ 细胞归为 Th₁ 细胞, 后来发

[收稿日期] 2009-09-07; [修回日期] 2010-04-06

[基金项目] “十一五” 国家科技支撑计划基金资助项目(2007BA-118B02)

[作者简介] 冯 伟(1984—), 男, 山东人, 硕士

[通讯作者] 孙钦峰, Tel: 0531-88382493

现 Th₁ 细胞在转录调控因子和细胞因子表达谱上与 Th₁ 和 Th₂ 细胞截然不同。Th₁ 细胞的分化由信号转导子和转录激活子(signal transduction and activator of transcription, STAT)-1 信号途径启动, 其抗原刺激信号由 STAT-1 途径活化静息前体细胞, 上调 Th₁ 分化的特异性转录因子(T-box expressed in T cell, T-bet; 又名 Tbx-21)的水平, 促进 IL-12 受体的表达, 同时抑制 GATA-3 的表达; Th₂ 细胞的分化则由抗原信号和 IL-4 受体信号启动, 二者通过 STAT-6 途径上调 GATA-3 的表达, 促进 Th₂ 细胞的分化, 同时通过阻止 IL-12R β 2 的表达而抑制 Th₁ 细胞的分化。Th₁₇ 细胞分泌 IL-17 主要是受 IL-23 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 的调控, 即 Th₁₇ 细胞代表了一类新的 Th 细胞亚群^[4]。Th₁₇ 细胞与 Th₁、Th₂ 细胞一样都是由初始 CD4⁺ T 细胞分化而来的, 初始 CD4⁺ T 细胞在不同的细胞因子诱导下表达不同的转录因子, 分化成为功能和表型不同的 Th 和调节性 T(regulatory T cell, Treg) 细胞。Th₁₇ 细胞分化的初始启动者主要有 TGF- β ₁、

IL-6、IL-1 β 、IL-23。

Harrington等^[4]发现：TGF- β 有可能通过促进Th₁₇细胞的分化而促进前炎症反应；在不存在IL-23的情况下，TGF- β 仍然大量诱导Th₁₇细胞的产生；在缺乏TGF- β 的小鼠体内，Th₁₇细胞明显减少。Bettelli等^[5]通过诱导小鼠过量表达TGF- β ，Th₁₇细胞数量增多并产生了严重的自身免疫病证实，TGF- β 可以有效地诱导Th₁₇细胞的分化。Gorelik等^[6]则发现，当环境中缺乏IL-6时，单独存在的TGF- β 并不能诱导初始型T细胞向Th₁₇细胞分化，而是促使其向着一种特异性表达Foxp-3的Treg细胞分化。他们认为，TGF- β 在调节T细胞分化过程中具有双重作用，TGF- β 和IL-6的共同存在是Th₁₇细胞分化启动的必要条件。

IL-6是一种STAT-3激活物，STAT-3则可能是一种调节IL-17的转录因子。STAT-3的激活可促进IL-17A和IL-17F因子的结合，使IL-17的分泌量增加^[7]。同时，IL-6诱导Th₁₇细胞分泌IL-21，后者通过正反馈环诱导IL-21和IL-23R表达，而IL-21诱导STAT-3表达并和IL-23系统一道诱导视黄酸相关孤儿受体(retinoid-related orphan receptors, ROR)- γ t表达，进而促进IL-17的产生^[8]。

IL-23为IL-12异二聚体细胞因子家族的新成员，因为其拥有与IL-12相同的p40亚基，其受体与IL-12受体又有相同的IL-12R β -1亚基。Langrish等^[2]发现：IL-23在Th₁₇细胞的增殖、生存和致病性等方面具有重要作用，缺乏IL-23的小鼠体内几乎没有Th₁₇细胞的存在。即缺乏IL-23时，即使Th₁₇细胞能正常产生，但如果没有IL-23的支持，Th₁₇细胞是不能正常扩增或生存的。IL-23在Th₁₇细胞分化中的作用也与STAT-3有关，因为IL-23介导STAT-3的磷酸化过程使STAT-3激活，从而促进IL-17的分泌^[7]。

Th₁₇细胞的转录因子主要为ROR- γ t，而与Th₁、Th₂特异性转录因子不同，Th₁₇细胞不表达T-bet、Hlx或GATA-3。在一些分泌IL-17的肠道淋巴细胞内表达的ROR- γ t，是特异性调节Th₁₇细胞分化及其功能的转录调节因子^[9]。ROR- γ t表达于Th₁₇细胞表面，ROR- γ t缺陷动物可导致Th₁₇细胞缺陷，ROR- γ t可作为染色体重塑因子开放IL-17基因座位并使其他因子直接结合到IL-17启动子上。在Th₁₇细胞的分化过程之中，ROR- γ t与其他转录因子发挥协同作用。

2 Th₁₇细胞的生物学效应及其机制

IL-17是一种多效应性强力促炎因子，与类风湿性关节炎、哮喘、肠炎等疾病的发生发展密切相关^[10]。Th₁₇细胞能诱导巨噬细胞、成纤维细胞、上皮细胞、类风湿关节炎滑膜细胞释放TNF- α 、地诺前列酮、粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)以及IL-1、2、6、8等，介导炎症细胞的局部浸润和组织损伤。IL-17R缺陷小鼠因中性粒细胞趋化活性降低而易感染肺炎，IL-17过表达也会导致趋化因子和白细胞增高，即IL-17与中性粒细胞的增殖、成熟和趋化有关^[3]。IL-17可诱导人支气管上皮、静脉内皮细胞和系膜细胞释放半胱氨酸-X-半胱氨酸趋化因子配体(cysteine-X-cysteine ligand, CXCL)-1，促进粒细胞趋化蛋白-2表达和中性粒细胞的聚集^[11]。

IL-17通过与效应细胞上的IL-17R结合来发挥作用，而IL-17R在多种细胞表面都有表达。IL-17通过增加人成纤维细胞间黏附分子-1的表达，激活靶细胞内核因子- κ B和促丝裂原激活蛋白激酶，刺激上皮细胞、内皮细胞或成纤维细胞产生IL-6、8以及G-CSF、地诺前列酮等效应分子，参与宿主的炎症反应^[12]。IL-17与IL-1、TNF- α 有协同效应^[13]。在类风湿性关节炎的滑膜和滑膜液中存在过多的IL-17，且与骨组织破坏有关联。IL-17独自或联合TNF- α 和IL-1诱导成纤维细胞样滑膜细胞产生IL-6、8以及肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene, TSG)-6，从而加重炎症程度，加快骨组织的破坏。此外，Th₁₇细胞还能分泌TNF- α 以及IL-6和22，并通过这些效应因子发挥其功能^[14]。

3 Th₁₇细胞与牙周病的关系

牙周病是以牙周软组织炎症和牙槽骨吸收为特征的一类疾病，可因自身免疫反应或细菌等抗原刺激而引发。Th₁₇细胞分泌的细胞因子参与了牙周病的发生发展过程，在牙周病患者的牙龈组织切片和龈沟液中都有IL-17的存在。Takahashi等^[15]在用蛋白印迹法和酶联免疫吸附测定法分别检测牙周活体组织和体外无细胞培养上清液时发现，在mRNA和蛋白分子水平都检测到了IL-17的存在。在无刺激状态下的牙周病患者和健康对

照者的牙龈组织细胞培养上清液中都能检测到 IL-17, 且前者 IL-17 的质量浓度明显大于后者。用植物凝集素对牙周病患者和健康对照者进行刺激, 结果前者组织细胞上清液中 IL-17 水平较后者升高更为明显^[16]。Cardoso 等^[17]利用免疫荧光共聚焦显微镜定位 CD4 和 IL-17, 从而证实 Th₁₇ 细胞存在于牙周炎患者的牙龈组织中。尽管 IL-17 参与牙周炎的发生已被证实, 但其在炎症中所起的作用意见并不统一, 即 IL-17 在牙周病发生中是对宿主的保护还是破坏还存在争议^[14]。

3.1 IL-17 对牙周组织的保护作用

IL-17 的主要功能便是对中性粒细胞的募集, 尽管中性粒细胞在局部炎症中具有潜在的破坏作用, 但是最近有研究支持其在牙周病宿主免疫应答过程中起到非常重要的保护作用。例如, 小鼠体内的溶酶体相关膜蛋白-2 缺陷的中性粒细胞可以导致细菌过度生长并且对牙周病产生严重的影响^[8]。同样的, 半胱氨酸-X-半胱氨酸趋化因子受体(cysteine-X-cysteine receptor, CXCR)-2 以及 CXCL-1、5 等是鼠科动物主要的中性粒细胞趋化因子, 而 cxcr-2 基因缺陷小鼠表现出因牙周病引起的牙槽骨吸收的加剧^[19]。另外在 IL-17R^{-/-}小鼠试验中, CXCL-1 和 5 的表达降低与牙龈组织中中性粒细胞募集的减少和牙龈卟啉单胞菌引起的牙槽骨吸收之间有很大的相关性^[19]。

IL-17 的保护作用与在感染性炎症性疾病中 Th₁₇ 细胞所起的作用是一致的, 与 IL-17 对组织起破坏作用的无菌炎症情况下 Th₁₇ 细胞所起的作用相反^[20]。实际上, Th₁₇ 细胞消灭了 Th₁ 细胞介导的免疫途径所未能完全消灭的细胞外细菌和真菌^[21]。

3.2 IL-17 对牙周组织的破坏作用

Oda 等^[22]发现, IL-17 存在于牙周病的组织破坏阶段。IL-17 在局部组织炎症中的作用, 主要是通过诱导细胞释放前炎症因子和动员中性粒细胞的细胞因子而发挥作用的。例如, IL-17 可诱导牙龈成纤维细胞分泌 IL-6、8 等炎症递质加剧炎症反应^[15]; 可引起中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO) 等蛋白水解酶活性增高, 从而引起局部中性粒细胞聚集; 可通过刺激牙龈成纤维细胞, 通过细胞外信号调节激酶的介导释放 IL-6、8, 促进黏蛋白 MUC5AC 和 MUC5B 的表达; 刺激 TNF- α 、IL-1 β 、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和 G-CSF 的表达; 诱导单核细胞趋化蛋白-1 表

达, 对骨质的破坏产生影响^[23]; 可作用于成骨细胞, 促进环加氧酶-2 介导的聚乙二醇-2 合成和核因子- κ B 受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)的表达, 而 RANKL 则是诱导破骨细胞形成和分化的主要细胞因子^[24]。除 IL-17 之外, Th₁₇ 细胞分泌的其他细胞因子, 如 IL-1 β 和 TNF- α 也可诱导相应的细胞合成 RANKL, 核因子- κ B 受体活化因子和 RANKL 在 T 细胞、破骨细胞、牙周膜细胞上都有表达, 故推测 IL-17 与这些细胞因子一起作用加剧了炎症反应和牙槽骨吸收^[15]。

Th₁₇ 细胞另一个可能的破坏作用: Th₁₇ 细胞作为专门的破骨细胞源性淋巴细胞将 T 细胞活化和骨吸收联系起来, 而非原先以为的 Th₁ 细胞^[25]。此外, IL-17 可与 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 等相互作用并产生协同效应, 共同加速炎症的发展^[26]。IL-17 能够上调组织中 IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 在这些炎症因子的共同作用下刺激牙龈成纤维细胞形成 MMP, 尤其是 MMP-1 和 3, 而 MMP 对组织细胞具有破坏作用^[27]。

4 结束语

Th₁₇ 细胞是主要产生 IL-17 的独特辅助性 T 细胞亚群, 其发现丰富了人们关于 Th 效应细胞家族的认识。Th₁₇ 细胞在机体的抗感染和炎症反应中充当着重要的角色, 同时参与和其他细胞亚群的相互作用, 调控机体对感染的应答。在牙周病的炎症和免疫反应中, 它同样起到了重要作用。对 Th₁₇ 细胞及其分化和功能的研究, 有助于对以慢性炎症为机制的疾病的理解, 尤其对自身免疫性疾病和慢性炎症疾病的防治具有重要意义。目前, 用于中和 IL-17 的抗体和试剂正在研制当中^[28], 这些药品在动物试验阶段对于治疗类风湿性关节炎、局限性肠炎等自身免疫病效果比较显著, 但对牙周病等慢性炎症的疗效还有待证实^[29]。尽管如此, 以 Th₁₇ 细胞为靶细胞的炎症控制, 为将来牙周病的药物治疗提供新的思路。

5 参考文献

- [1] Murphy KM, Reiner SL. The lineage decisions of helper T cells[J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(12): 933-944.
- [2] Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation[J]. J Exp Med, 2005, 201(2): 233-240.

- [3] Park H, Li Z, Yang X, et al. A distinct lineage of CD4⁺ T cells regulate tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11) :1133-1141.
- [4] 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 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11) :1123-1132.
- [5] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th₁₇ and regulatory T cell[J]. *Nature*, 2006, 441(7090) : 235-238.
- [6] Gorelik L, Flavell RA. Abrogation of TGF- β signaling in T cells leads to spontaneous T cell differentiation and autoimmune disease[J]. *Immunity*, 2000, 12(2) :171-181.
- [7] Chen Z, Laurence A, Kanno Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(21) : 8137-8142.
- [8] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9) 967-974.
- [9] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells[J]. *Cell*, 2006, 126(6) :1121-1133.
- [10] Lubberts E, Koendesr MI, Oppers-Walgreen B, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2) 650-659.
- [11] Rahman MS, Yang J, Shan LY, et al. IL-17R activation of human airway smooth muscle cells induces CXCL-8 production via a transcriptional dependent mechanism[J]. *Clin Immunol*, 2005, 115(3) 268-276.
- [12] Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(9) :1345-1352.
- [13] Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor- β induces development of the T(H)17 lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(7090) 231-234.
- [14] Kramer J, Gaffen S. Interleukin-17 :A new paradigm in inflammation, autoimmunity and therapy[J]. *J Periodontol*, 2007, 78(6) :1083-1093.
- [15] Takahashi K, Azuma T, Motohira H, et al. The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease[J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(4) 369-374.
- [16] Vernal R, Dutzan N, Chaparro A, et al. Levels of interleukin-17 in gingival crevicular fluid and in supernatants of cellular cultures of gingival tissue from patients with chronic periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2005, 32(4) : 383-389.
- [17] Cardoso CR, Garlet GP, Crippa GE, et al. Evidence of the presence of T helper type 17 cells in chronic lesions of human periodontal disease[J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2009, 24(1) :1-6.
- [18] Beertsen W, Willenborg M, Everts V, et al. Impaired phagosomal maturation in neutrophils leads to periodontitis in lysosomal-associated membrane protein-2 knock-out mice[J]. *J Immunol*, 2008, 180(1) 475-482.
- [19] Yu JJ, Ruddy M, Wong G, et al. An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction : Recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals[J]. *Blood*, 2007, 109(9) 3794-3802.
- [20] Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain[J]. *Nature*, 2003, 421(6924) :744-748.
- [21] Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation[J]. *Immunity*, 2004, 21(4) 467-476.
- [22] Oda T, Yoshie H, Yamazaki K. *Porphyromonas gingivalis* antigen preferentially stimulates T cells to express IL-17 but not receptor activator of NF- κ B ligand *in vitro* [J]. *Oral Microbiol Immunol*, 2003, 18(1) 30-36.
- [23] Ryu S, Lee JH, Kim SI. IL-17 increased the production of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis synoviocytes[J]. *Clin Rheumatol*, 2006, 25(1) :16-20.
- [24] Teng YT, Nguyen H, Gao X, et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection[J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(6) R59-R67.
- [25] Sato K, Suematsu A, Okamoto K, et al. Th₁₇ functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(12) 2673-2682.
- [26] Ruddy MJ, Shen F, Smith JB, et al. Interleukin-17 regulates expression of the CXC chemokine LIX/CXCL5 in osteoblasts : Implications for inflammation and neutrophil recruitment[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(1) :135-144.
- [27] Beklen A, Ainola M, Hukkanen M, et al. MMP, IL-1, and TNF are regulated by IL-17 in periodontitis[J]. *J Dent Res*, 2007, 86(4) 347-351.
- [28] Ghilardi N, Ouyang W. Targeting the development and effector functions of Th₁₇ cells[J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(6) 383-393.
- [29] Gaffen SL, Hajishengallis G. A new inflammatory cytokine on the block : Re-thinking periodontal disease and the Th₁/Th₂ paradigm in the context of Th₁₇ cells and IL-17[J]. *J Dent Res*, 2008, 87(9) 817-828.