

中和白细胞介素-17 加重小鼠衣原体呼吸道感染

张效云^{1△}, 李琦¹, 张颖霁²

(1. 河北北方学院生物化学教研室, 张家口 075000; 2. Department of Microbiology and Immunology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas 78229, USA)

[摘要] **目的:**探讨中和白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)对小鼠沙眼衣原体呼吸道感染的作用。**方法:**(1) 32 只小鼠随机分为 4 组, 每组 8 只, 分别为中和抗体组(neutralizing antibody group, NG)、同型抗体对照组(isotype-matched control antibody group, IG)、回补重组鼠 IL-17(recombinant mouse, rmIL-17)组(compensating rmIL-17 group, CG)和 PBS 组(PBS control group, PG), 用高剂量沙眼衣原体小鼠肺炎株(mouse pneumonitis, MoPn)通过鼻腔感染小鼠, 从感染前 1 天每隔 48 h 通过腹腔分别给予各组小鼠抗鼠 IL-17 单克隆中和抗体、同型对照抗体、抗鼠 IL-17 单克隆中和抗体同时回补 rmIL-17、PBS, 记录每天小鼠体重变化和死亡情况, 计算生存率。(2) 另外 32 只小鼠随机分为 4 组, 分组情况同方法(1), 用中等剂量 MoPn 通过鼻腔感染小鼠, 随后操作同方法(1), 于感染后第 8 天处死各组小鼠, 取支气管灌洗液(bronchial alveolar lavage fluids, BALF), 计数细胞分类, 用免疫荧光法(immunofluorescent assay, IFA)检测衣原体在肺、肾和脾组织的生长。**结果:**高剂量 MoPn 感染的小鼠 IL-17 被中和后, 小鼠平均体重变化明显, 自 12 d 起, IG、CG 和 PG 组体重开始上升, NG 组则继续下降直至死亡。NG 小鼠生存率明显下降, 感染后第 21 天全部死亡, 而 IG、CG 和 PG 组生存率分别为 75%、75%、87.5%, NG 组与 IG、CG 和 PG 组相比差异有统计学意义(χ^2 值分别为 11.096、10.575、13.781, 均 $P < 0.05$), IG、CG 和 PG 组间差异无统计学意义。中等剂量 MoPn 感染第 8 天肺组织以及扩散至肾和脾的衣原体包涵体形成单位(inclusion-forming unit, IFU)以 Ig 计数, NG 组分别为 6.85 ± 0.12 、 1.85 ± 0.35 、 1.59 ± 0.35 , IG 组分别为 6.03 ± 0.25 、 0.86 ± 0.80 、 0.57 ± 0.82 , CG 组分别为 5.42 ± 0.66 、 0.43 ± 0.23 、 0.21 ± 0.15 , PG 组分别为 5.65 ± 0.29 、 0.68 ± 0.39 、脾未检出; NG 组肺、肾、脾组织 IFU 与其余 3 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$), IG、CG 和 PG 组间差异无统计学意义。BALF 的中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞占细胞总数的百分数: NG 组分别为 $54.17\% \pm 5.29\%$ 、 $26.92\% \pm 6.28\%$ 、 $18.90\% \pm 5.01\%$, IG 分别为 $74.50\% \pm 7.33\%$ 、 $13.43\% \pm 5.69\%$ 、 $12.06\% \pm 6.64\%$, CG 分别为 $76.13\% \pm 8.12\%$ 、 $12.31\% \pm 7.73\%$ 、 $11.56\% \pm 7.25\%$, PG 分别为 $69.97\% \pm 6.45\%$ 、 $14.55\% \pm 6.59\%$ 、 $15.48\% \pm 6.11\%$; NG 组 BALF 中细胞构成比与其余 3 组比较差异均有统计学意义(χ^2 值分别为 21.32、25.374 和 14.772, $P < 0.001$), IG、CG 和 PG 组间差异无统计学意义。**结论:**内源性 IL-17 活性被中和后小鼠的体重下降, 生存率显著降低, 肺组织衣原体生长明显增加, 且扩散至肾和脾等, 中性粒细胞浸润显著减少, 表明 IL-17 在宿主抵御衣原体感染过程中具有重要的免疫保护作用。

[关键词] 衣原体, 沙眼; 呼吸道感染; 白细胞介素-17; 抗体, 中和

[中图分类号] R374.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2013)04-0613-06

doi:10.3969/j.issn.1671-167X.2013.04.024

Neutralization of interleukin-17 aggravates respiratory infection induced by *Chlamydia trachomatis* in mice

ZHANG Xiao-yun^{1△}, LI Qi¹, ZHANG Ying-qian²

(1. Department of Biochemistry, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2. Department of Microbiology and Immunology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, 7703 Floyd Curl Drive, San Antonio, Texas 78229, USA)

ABSTRACT Objective: To evaluate the role of interleukin-17 (IL-17) in respiratory infection with *Chlamydia trachomatis* in mice. **Methods:** (1) In the study, 32 mice were randomly divided into the following 4 groups (8 mice/group): neutralizing antibody group (NG), isotype-matched control antibody group (IG), compensating recombinant mouse IL-17 group (CG) and PBS control group (PG), respectively. The mice in all the groups were induced by intranasal inoculation with high dose of inclusion-forming unit (IFU) *Chlamydia trachomatis* mouse pneumonitis (MoPn). Meanwhile, they were injected intraperitoneally with neutralizing rat antimouse IL-17 mAb, or control rat IgG, or neutralizing rat anti-

mouse IL-17 mAb plus recombinant mouse IL-17 or PBS alone every 48 h starting on day 1 before chlamydial infection. The mice were monitored daily for body weight change and survival rates. (2) Another 32 mice were randomly divided into 4 groups as method (1), and intranasally infected with moderate dose of MoPn, and the following steps were taken as the same as method (1). The bronchial alveolar lavage fluids (BALF) were collected for counting neutrophils, macrophages, and lymphocytes on day 8 postinfection. At the same time, the chlamydial growth in the lung, kidney and spleen were assessed by inoculating HeLa cell monolayer with homogenates followed by immunofluorescent assay (IFA).

Results: After being infected by high dose of MoPn and neutralized with anti-IL-17 mAb, the average body weight change decreased obviously in all the groups and began to increase 12 d after infection in IG, CG and PG, but only the mice in NG continued to lose their body weight till all died. The survival rate of the mice decreased significantly in NG and all died on day 21 postinfection. There were significant differences compared with IG, CG and PG groups ($\chi^2 = 11.096, 10.575, 13.781$, respectively, $P < 0.05$). But the survival rates of the mice were 75%, 75% and 87.5% for IG, CG and PG respectively, and there were no significant differences among the three groups. After being infected by moderate dose of MoPn, the chlamydia growth in the lung and the spread to the kidney and spleen significantly increased in NG (6.85 ± 0.12 , 1.85 ± 0.35 , and 1.59 ± 0.35 , $P < 0.05$), compared with IG (6.03 ± 0.25 , 0.86 ± 0.80 , 0.57 ± 0.42), CG (5.42 ± 0.66 , 0.43 ± 0.23 , 0.21 ± 0.15) and PG (5.65 ± 0.29 , 0.68 ± 0.39 , but not detected in the spleen), these data were expressed as lg IFUs/organ. The results of BALF cell differentials were calculated as the percentage of the total cells and the final results of neutrophils, macrophages, and lymphocytes were $54.17\% \pm 5.29\%$, $26.92\% \pm 6.28\%$, $18.90\% \pm 5.01\%$ for NG, $74.50\% \pm 7.33\%$, $13.43\% \pm 5.69\%$, $12.06\% \pm 6.64\%$ for IG, $76.13\% \pm 8.12\%$, $12.31\% \pm 7.73\%$, $11.56\% \pm 7.25\%$ for CG, and $69.97\% \pm 6.45\%$, $14.55\% \pm 6.59\%$, and $15.48\% \pm 6.11\%$ for PG. The ratios of neutrophils, macrophages, and lymphocytes in BALF of NG had significant differences compared with the other groups ($P < 0.001$). The neutrophil population in the BALF was significantly decreased in NG than that of the other groups. **Conclusion:** After the endogenous IL-17 activity had been neutralized, the mice showed greater body weight loss, less survival rate, higher bacterial growth in the lung and more spread to other organs, and less neutrophils infiltration. These data suggest that IL-17 plays a critical protective role in the host defense against chlamydial infection.

KEY WORDS *Chlamydia trachomatis*; Respiratory tract infections; Interleukin-17; Antibodies, neutralizing

沙眼衣原体 (*Chlamydia trachomatis*) 是一类严格在细胞内寄生的病原菌,由多个血清型组成,具有不同的组织特异性,对人类健康危害较大,可引起结膜炎、盆腔炎、宫颈炎、异位妊娠、不孕不育和肺炎等多种疾病。沙眼衣原体小鼠肺炎株 (mouse pneumonitis, MoPn) 并不引起人类疾病,被广泛用于呼吸道和生殖道感染小鼠模型,用于研究沙眼衣原体的致病性和免疫性。研究发现 I 型辅助性 CD4 和 CD8 T 细胞免疫反应特别是 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 的产生是保护宿主防御衣原体感染的主要因素,而 II 型辅助性 T 细胞的免疫反应则可能与免疫病理有关^[1-2],因此宿主加强 I 型辅助性 T 细胞免疫反应以达到控制感染和预防免疫病理是非常必要的。

白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 是一种主要由新的活化的 CD4⁺ T 细胞亚型-Th17 产生的炎症因子,我们以前的研究表明,IL-17 在衣原体呼吸道感染早期表达,可诱导局部 IL-6 和巨噬细胞炎症蛋白-2 (macrophage inflammatory protein 2, MIP-2) 的分泌^[3],且其表达情况与衣原体感染剂量和早期复制有关^[4]。为进一步阐明 IL-17 在衣原体呼吸道感染中的作用,我们利用抗 IL-17 单克隆抗体中和内源性 IL-17 活性探讨 IL-17 在衣原体呼吸道感

染中的作用,发现给予抗 IL-17 单克隆中和抗体的小鼠死亡率明显上升,体重显著降低,中性粒细胞浸润显著减少,感染第 8 天肺中衣原体生长明显增加,且扩散至肾和脾等其他器官,回补重组鼠 IL-17 (recombinant mouse IL-17, rmIL-17) 则以上情况显著改善,本研究表明 IL-17 在衣原体呼吸道感染中发挥了重要的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料

主要试剂:IL-17 试剂盒、rmIL-17、抗鼠 IL-17 中和单克隆抗体 (anti-IL-17-neutralizing mAb, rat IgG2a, 克隆号 50104.11) 和同型对照抗体 (rat IgG2a, 克隆号 54447.11) 均购自美国 R&D systems 公司, Hoechst 染料购自美国 Invitrogen 公司, Cy3 标记羊抗鼠购自美国 Jackson 免疫制剂公司。

主要仪器:组织匀浆器购自美国 Fisher Scientific 公司, CO₂ 培养箱购自美国 Formo 公司, 荧光生物显微镜购自日本 Olympus 公司, 酶标仪购自美国 Molecular Devices Corporation 公司。

1.2 沙眼衣原体菌株

MoPn 生长于 HeLa 229 细胞,用不连续密度梯

度离心法纯化衣原体原体,进行活性测定后用于感染小鼠,具体方法参见文献[5]。

1.3 实验动物及感染

8~9周龄雌性 C57BL/6 小鼠 64 只,体重 18~20 g,购自美国 Jackson laboratories 公司。标记动物,分笼颗粒饲料饲养,温度 18℃~24℃,光、暗周期 12 h,自由饮水进食。(1)32 只 C57BL/6 小鼠按随机数字表法分为 4 组,每组 8 只,分别为中和抗体组(neutralizing antibody group, NG)、同型抗体对照组(isotype-matched control antibody group, IG)、回补 rmlIL-17 组(compensating recombinant mouse IL-17 group, CG)和 PBS 组(PBS control group, PG),在微麻状态下鼻腔内吸入 40 μL 含 MoPn 包涵体计数(inclusion-forming unit, IFU)为 4×10^3 的蔗糖磷酸盐缓冲液(sucrose phosphate glutamate, SPG),NG、IG、CG、PG 各组小鼠在感染前 1 天分别经腹腔注射溶于 250 μL PBS 的抗鼠 IL-17 中和抗体 125 μg、同型对照抗体 IgG2a 125 μg、抗鼠 IL-17 中和抗体 125 μg 和重组鼠 IL-17 500 μg、250 μL PBS,以后每隔 1 天分别给予各组半量相应试剂,每天记录小鼠体重变化和死亡情况,计算生存率。(2)另外 32 只 C57BL/6 小鼠,分组情况同方法(1),用中等剂量含 2 000 IFU 的 MoPn 通过鼻腔感染小鼠,随后步骤同方法(1),于感染后的第 8 天处死各组小鼠。

1.4 支气管灌洗液(bronchial alveolar lavage fluids, BALF)的制备

处死小鼠后,气管插管,用 1.0 mL PBS 温和灌洗肺组织 2 次,收获灌洗液,离心后,沉淀重悬于 200 μL PBS,吸取 50 μL 细胞悬液滴于多聚赖氨酸载玻片上,制成细胞涂片,共制备 3 张,干燥后,用 Wright-Giemsa 染液进行染色,显微镜油镜下分类计数中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞,每张玻片至少计数 200 个细胞,分类结果用每种细胞所占细胞总数的百分数表示。

1.5 肺、肾和脾匀浆制备

无菌采集小鼠右肺、双肾和脾,称质量,放入 2 mL 玻璃研磨器,按照每 100 mg 组织加入 1.2 mL SPG 制备成组织匀浆,经超声后,在 4℃,6 000 r/min 离心 15 min,上清液用来进行衣原体 IFU 计数。

1.6 衣原体活性测定

选取消毒灭菌后的盖玻片放入 24 孔培养板内,收获培养 24 h 左右的 HeLa 细胞,经胰蛋白酶消化、计数后,用含 10% (体积分数)胎牛血清(fetus bovine serum, FBS)的 DMEM (Dulbecco's modified eagle media)培养基稀释至 8×10^4 /mL,每孔加 1 mL,

37℃、5% (体积分数)CO₂ 条件下培养过夜。将生长在盖玻片上的单层 HeLa 细胞,弃去培养基,用 DMEM 洗 1 次,加入 0.5 mL 的二乙氨基乙基(diethyl-aminoethyl, DEAE, 30 mg/L)葡聚糖,37℃作用 10 min。弃掉 DEAE,加入组织匀浆上清液,每孔 200 μL,室温下 1 000 r/min 离心 1 h,弃去匀浆上清液,加入含有 2 mg/L 放线菌酮(cycloheximide)、10 mg/L 庆大霉素及 10% (体积分数)FBS 的 DMEM,每孔 1 mL,37℃、5% CO₂ 条件下培养 24 h。吸掉培养基,用 1×PBS 洗 1 次,加入含有 20 g/L 多聚甲醛的 1×PBS 0.5 mL,室温固定 30 min,然后加入含有 20 g/L 皂素(sapornin)和含 0.05% (体积分数)Tween-20 的 PBS,室温放置 1 h。吸掉孔内液体,加入含 10% FBS 的 DMEM 0.5 mL,37℃封闭 1 h。吸掉孔内液体,加入一抗(含 10% FBS 的 DMEM 10 mL,MB5H9 100 μL),37℃作用 1 h。用 1×PBS 洗 3 次,每次放置 5 min,最后风干。加入二抗(1 mL 含 10% FBS 的 DMEM,5 μL Cy3 标记的羊抗鼠 IgG,2 μL Hoechst),37℃作用 1 h。用 1×PBS 洗 3 次,每次放置 5 min,然后封片,在荧光显微镜下计数 IFU。每个盖玻片随机计数 5 个视野,若视野不足 1 个 IFU 的,计数整个盖玻片。呈明显细胞毒性的不在计数之内。每个器官总的 IFU = 平均每个视野的 IFU × 每个盖玻片的计数视野 × 组织上清液的稀释倍数。

1.7 肺组织病理学观察

取小鼠左肺,10 g/L 甲醛固定后,石蜡包埋,行组织切片,常规 HE 染色,在光镜下观察病理标本组织学改变。

1.8 统计学分析

用统计软件 SPSS 13.0 进行数据处理。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组计量资料独立样本组间比较用方差分析,当多组间总的比较差异有统计学意义时,用 SNK 进行两两比较;多组间生存分析用 Kaplan-Meier 法,生存曲线假设检验用 log-rank 检验;多组间 BALF 细胞构成比用卡方检验,双侧假设检验,检验水准以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中和 IL-17 活性对小鼠体重和死亡率的影响

采用中和抗体方法中和内源性 IL-17。实验前各组小鼠平均体重相似,用高剂量 MoPn (4×10^3 IFU)鼻腔感染小鼠后发现,感染后小鼠平均体重均呈下降趋势,至感染后 12 d,IG、CG 和 PG 体重开始

上升,但 NG 组小鼠体重持续下降,且在全部死亡前没有恢复的征兆(图 1)。

NG 小鼠生存率明显降低,从感染后第 6 天开始死亡至 21 天全部死亡,而 IG 在感染后第 13、16 天死亡各 1 只,CG 在感染第 12、13 天死亡各 1 只,两组生存率均为 75%,而 PG 仅在感染第 13 天死亡 1 只,生存率为 87.5%,NG 与 IG、CG 和 PG 相比差异有统计学意义(χ^2 值分别为 11.096、10.575、13.781,均 $P < 0.05$),IG、CG 和 PG 组间差异无统计学意义(图 2)。

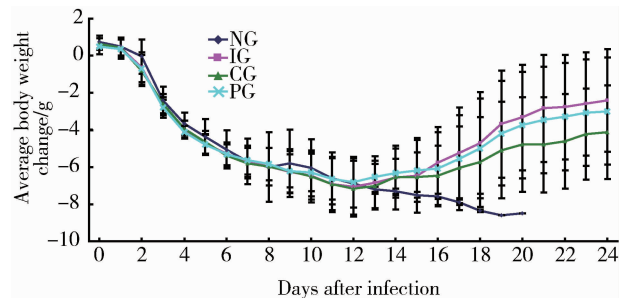


图 1 中和 IL-17 活性对小鼠体重的影响

Figure 1 Influence on body weight in mice after neutralizing IL-17 activity

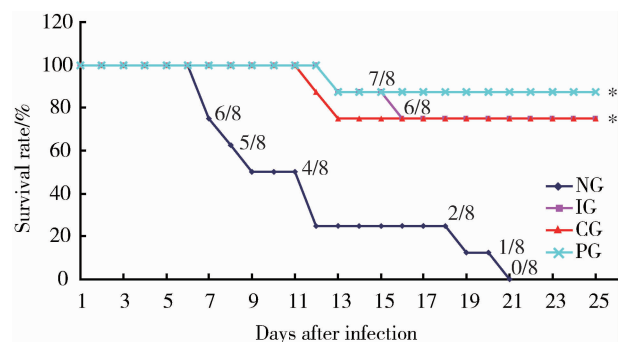


图 2 中和 IL-17 活性对小鼠生存率的影响

Figure 2 Influence on survival rate in mice after neutralizing IL-17 activity

2.2 中和 IL-17 活性对 BALF 细胞构成比和衣原体在小鼠肺、肾和脾组织生长的影响

采用中和抗体方法中和内源性 IL-17 后,用中等剂量 MoPn (2×10^3 IFU) 鼻腔感染小鼠,感染后第 8 天处死小鼠,取 BALF 分别计数中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞占细胞总数的百分比,NG 分别为 $54.17\% \pm 5.29\%$ 、 $26.92\% \pm 6.28\%$ 、 $18.90\% \pm 5.01\%$,IG 分别为 $74.50\% \pm 7.33\%$ 、 $13.43\% \pm 5.69\%$ 、 $12.06\% \pm 6.64\%$,CG 分别为 $76.13\% \pm 8.12\%$ 、 $12.31\% \pm 7.73\%$ 、 $11.56\% \pm 7.25\%$,PG 分别为 $69.97\% \pm 6.45\%$ 、 $14.55\% \pm 6.59\%$ 、 $15.48\% \pm 6.11\%$,4 组间总的比较差异有统计学意义($\chi^2 =$

$34.654, P < 0.05$),NG 的 BALF 中细胞构成比与 IG、CG 和 PG 两两比较差异均有统计学意义(χ^2 分别为 21.320、2.374 和 14.772, P 值 < 0.001),IG、CG 和 PG 组间差异无统计学意义,由数据可见 NG 中性粒细胞明显减少。

取肺、肾和脾组织匀浆后进行衣原体活性测定,可见在感染后第 8 天 NG 肺组织衣原体 IFU 明显增多,并由肺扩散至肾和脾等器官,与其余 3 组比较差异有统计学意义(表 1)。

表 1 感染后第 8 天肺、肾和脾组织匀浆 IFU 生长计数

Table 1 The number of IFU in lung, kidney and spleen homogenates at day 8 postinfection

Group	n	IFUs (lung) ^a	IFUs (kidney) ^a	IFUs (spleen) ^a
NG	8	6.85 ± 0.12	1.85 ± 0.35	1.59 ± 0.35
IG	8	$6.03 \pm 0.25^*$	$0.86 \pm 0.80^*$	$0.57 \pm 0.82^*$
CG	8	$5.42 \pm 0.66^*$	$0.43 \pm 0.23^*$	$0.21 \pm 0.15^*$
PG	8	$5.65 \pm 0.29^*$	$0.68 \pm 0.39^*$	No detected
F		20.656	12.589	14.798
P		< 0.001	< 0.001	< 0.001

NG, neutralizing antibody group; IG, isotype-matched control antibody group; CG, compensating recombinant mouse IL-17 group; PG, PBS control group; * $P < 0.05$, vs. NG respectively; a, IFU counts with lg.

2.3 肺组织病理变化

小鼠经鼻腔感染衣原体后,可见 PG、CG 和 IG 区别不大,肺组织中炎细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等)增多,肺泡间隔增宽,部分肺泡腔有浆液或部分实变(图 3~5)。NG 肺组织实变,毛细血管高度扩张充血,肺泡腔被大量炎细胞充填(图 6)。

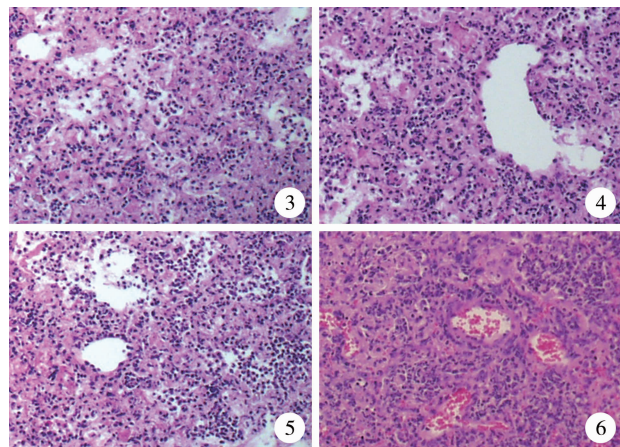


图 3 PG 小鼠肺组织切片(HE, $\times 10$)

图 4 CG 小鼠肺组织切片(HE, $\times 10$)

图 5 IG 小鼠肺组织切片(HE, $\times 10$)

图 6 NG 小鼠肺组织切片(HE, $\times 10$)

Figure 3 Lung slice in PG (HE, $\times 10$)

Figure 4 Lung slice in CG (HE, $\times 10$)

Figure 5 Lung slice in IG (HE, $\times 10$)

Figure 6 Lung slice in NG (HE, $\times 10$)

3 讨论

本研究为进一步探讨 IL-17 的作用,利用鼻腔滴入 MoPn 诱导衣原体呼吸道感染,用抗 IL-17 单克隆抗体中和和内源性 IL-17 活性,结果表明,给予抗 IL-17 单克隆抗体后,小鼠呼吸道感染加重,体重下降明显,死亡率显著升高,且在感染后 21 d 全部死亡前没有体重恢复的征兆。实验显示抗 IL-17 单克隆抗体阻止了内源性 IL-17 在抵御衣原体呼吸道感染中的作用,使小鼠肺组织清除衣原体能力降低,IL-17 在衣原体呼吸道感染模型炎症起始和发展过程中扮演了独特的抗炎症作用,而且此效果可通过再补充 rmIL-17 得以验证,推测 IL-17 介导的免疫保护作用可能依赖于中性粒细胞的产生。

IL-17 是由 T 淋巴细胞分泌的含 155 个氨基酸的促炎症因子,转化生长因子- β (transform growth factor- β , TGF- β)、IL-6 等细胞因子均可通过激活细胞转录因子维甲酸相关核孤儿受体 γ t (retinoid-related orphan receptor γ t, ROR γ t) 促使初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞^[6],而 IL-21, Th17 分泌的另一细胞因子,通过自分泌环路激活 ROR γ t 的表达促进 Th17 的增殖。IL-23 是由巨噬细胞和树突状细胞产生的细胞因子,含有两个亚基,其中 IL-23-p19 是其所特有,IL-23-p40 则与 IL-12 的一个亚基相同。IL-23 能够促进产生 IL-17 的 Th17 细胞的增殖,IL-23 表达缺陷则导致 IL-17 产生减少,这些研究表明 IL-23 在 Th17 细胞增殖和稳定表型方面发挥着重要作用^[7]。IL-17 可以和表达在白细胞、上皮细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞和间皮细胞等表面的特异 IL-17 受体结合,介导特定的信号途径,可在不同的组织诱导促炎症或抗炎症反应,不仅参与中性粒细胞的募集与活化,诱导 IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF)、白血病抑制因子 (leukemia inhibitory factor) 和细胞间黏附因子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 的产生^[8-9],也能抑止肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 诱导的正常 T 细胞表达和分泌的趋化蛋白 (regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted, RANTES) 和干扰素诱导蛋白-10 (interferon-inducible protein-10, IP-10) 的分泌^[10-11],IL-17 还能诱导抗菌肽 (如防御素、S100 蛋白和基质金属蛋白酶等) 的产生,因而有助于宿主防御感染。实验表明,用抗 IL-17 单克隆抗体处理的小鼠能抑制中枢神经系统的自身免疫性疾病,缺乏产生 Th17 细胞的小鼠能

抵抗实验性自身免疫性脑脊髓炎、胶原蛋白诱导的关节炎和炎症性肠病^[12-13],通过诱导 CXC 趋化因子、IL-6、IL-8、粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 和 TNF 提高中性粒细胞的产生、活化和迁移。研究表明 IL-17 在不同的生理和病理进程中发挥重要的作用,包括诱导粒细胞生成,宿主抵御克雷白氏杆菌和念珠菌感染,类风湿关节炎、移植排斥反应和哮喘等^[14]。Ogawa 等^[15]利用 IL-17 中和抗体阻断硫酸葡聚糖钠 (dextran sulfate sodium salt, DSS) 诱导的结肠炎小鼠模型体内 IL-17 活性,发现与对照组比较体重明显减轻,脱肛现象明显且结肠变短,提示 IL-17 在 DSS 诱导的结肠炎病情发展中起抑制作用。Chen 等^[16]利用抗 IL-17 抗体中和接受角膜移植手术的受体小鼠体内 IL-17 活性,发现角膜移植存活率明显提高,一定程度上抑制了角膜移植排斥反应。

值得注意的是,本研究重点探讨 IL-17 在衣原体呼吸道感染早期的作用,从感染起始即给予中和抗体,显示 IL-17 中和后导致肺部中性粒细胞聚集显著减少,感染衣原体第 8 天肺部衣原体生长明显增多。这些资料表明 IL-17 诱导的中性粒细胞在获得性免疫建立之后能直接或间接有效清除衣原体感染。IL-17 可能在固有免疫应答和获得性免疫应答中起着非常重要的桥梁作用。本课题组以前的研究证明^[4],IL-17 在衣原体感染的肺组织早期出现,第 2 天即达高峰,随后逐渐下降,中和抗体实验证明 IL-17 在宿主应对急性衣原体感染中具有重要的保护作用,可能与中性粒细胞分泌的细胞因子有关,但在感染后期是否具有相同作用值得进一步研究。

总之,我们的研究证明衣原体引起的呼吸道感染因内源性 IL-17 活性被阻断而加重,死亡率明显升高,提示 IL-17 可能在介导肺部炎症的起始和进展中发挥了抗炎症因子的角色,而给予同型对照抗体的小鼠无此效果,反应出衣原体呼吸道感染的发展与内源性 IL-17 活性被中和抗体阻断有关,而中和抗体作用又被回补 rmIL-17 抵消,更进一步证明了 IL-17 的作用。BALF 细胞分类的变化则预示着 IL-17 介导的免疫保护作用可能依赖于中性粒细胞的产生,IL-17 可能在衣原体呼吸道感染模型中发挥着重要的下调作用,并可能在固有免疫应答和获得性免疫应答中起着非常重要的桥梁作用。鉴于 IL-17 的免疫防御反应,IL-17 未来能否作为衣原体疫苗的免疫佐剂有待于进一步的研究。

参考文献

[1] Chavez JM, Vicetti Miguel RD, Cherpes TL. Chlamydia tracho-

- matitis infection control programs: lessons learned and implications for vaccine development [J/OL]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2011 (2011-11-14) [2012-05-15]. <http://europepmc.org/abstract/MED/22144851>.
- [2] Balgh EP, Faludi I, Virok DP, et al. *Chlamydia pneumoniae* induces production of the defensin-like MIG/CXCL9, which has *in vitro* antichlamydial activity[J]. *Int J Med Microbiol*, 2011, 301(3): 252-259.
- [3] 张效云, 李蓟龙, 董明纲, 等. 白介素-17 在沙眼衣原体呼吸道感染中的早期产生可提高局部白介素-6 和巨噬细胞炎性-2 的表达[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2010, 42(5): 509-513.
- [4] 张效云, 程建贞, 高丽芬, 等. IL-17 在沙眼衣原体呼吸道感染早期表达及与衣原体复制的关系[J]. *第三军医大学学报*, 2009, 31(6): 1563-1565.
- [5] Chen L, Cheng W, Shivshankar P, et al. Distinct roles of CD28- and CD40 ligand-mediated costimulation in the development of protective immunity and pathology during *Chlamydia muridarum* urogenital infection in mice[J]. *Infect Immun*, 2009, 77(7): 3080-3089.
- [6] 戴小波, 孙万邦. IL-17 免疫调节作用的研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2011, 8(6): 732-735.
- [7] Umemura M, Yahagi A, Hamada S, et al. IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin infection[J]. *J Immunol*, 2007, 178(6): 3786-3796.
- [8] Chabaud M, Fossiez F, Taupin JL, et al. Enhancing effects of IL-17 on IL-1-induced IL-6 and leukemia inhibitory factor production by rheumatoid arthritis synoviocytes and its regulation by Th2 cytokines[J]. *J Immunol*, 1998, 161(1): 409-414.
- [9] Jovanovic DV, Battista JA, Martel PJ, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- β and TNF- α by human macrophages [J]. *J Immunol*, 1998, 160(7): 3513-3521.
- [10] Andoh A, Fujino S, Bamba S, et al. IL-17 selectively down-regulates TNF-alpha-induced *RANTES* gene expression in human colonic subepithelial myofibroblasts [J]. *J Immunol*, 2002, 169(4): 1683-1687.
- [11] Maertzdorf J, Osterhaus AD, Verjans GM. IL-17 expression in human herpetic stromal keratitis: modulatory effects on chemokine production by corneal fibroblasts [J]. *J Immunol*, 2002, 169(10): 5897-5903.
- [12] 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.
- [13] Yen D, Cheung J, Scheerens H, et al. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6 [J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(5): 1310-1316.
- [14] Marwaha AK, Leung NJ, McMurchy AN, et al. TH17 cells in autoimmunity and immunodeficiency: protective or pathogenic? [J/OL]. *Front Immunol*, 2012 (2012-06-04) [2012-07-04]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3366440/>.
- [15] Ogawa A, Andoh A, Araki Y, et al. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *Clin Immunol*, 2004, 110(1): 55-62.
- [16] Chen XD, Zhao SY, Tang XL, et al. Neutralization of mouse interleukin-17 bioactivity inhibits corneal allograft rejection [J/OL]. *Mol Vis*, 2011 (2011-08-11) [2012-06-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156778/>.

(2012-06-25 收稿)
(本文编辑:刘淑萍)

· 消息 ·

我国成功获得 2017 年第 12 届世界胃癌大会主办权

2013 年 6 月 20 日,在意大利维罗纳举行的第 10 届世界胃癌大会(International Gastric Cancer Conference, IGCC)上,由北京大学肿瘤医院季加孚院长率领的团队代表中国竞争 2017 年第 12 届世界胃癌大会主办权取得成功,这将是我国首次承办胃癌领域世界最高级别会议,同时也标志着我国在胃癌诊治方面所做出的努力获得了世界同行的认可。

IGCC 于 1995 年在日本首次召开,两年一届,至今已举办 10 届,极大推动了全球胃癌诊治水平的不断进步。本届会议共有来自世界五大洲的逾两千位专家学者参加,其中我国 120 余人,是参会人数最多的国家之一。

众所周知,我国是胃癌高发国家之一,据权威数据显示,每年全球接近一半的胃癌新发病例来自我国。我国的胃癌患者与日韩等其他高发国家相比,具有首诊病期偏晚,预后较差的突出特点。如何更好地让罹患胃癌的患者接受标准化、个体化的综合治疗,从而获得长期生存,提高生活质量,是我国学者亟需解决的难题,同样也是促使我们不断前进的动力。此次申办成功,一定会更加激励我国胃癌诊治领域的广大专家学者,在临床和科研方面不断提高胃癌诊治水平。

(北京大学肿瘤医院)