

# IL-17 在强直性脊柱炎发病机制中作用的研究进展

赵先<sup>1,2</sup>, 何敏华<sup>1,2</sup>

(1. 大理大学 临床医学院, 大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院 肾脏风湿免疫科, 大理 671000)

**摘要:** 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种影响中轴骨、外周骨及软组织的免疫介导的慢性炎症性关节病, 其病因为遗传、环境和免疫等因素的相互作用。近年来研究表明, IL-17 在 AS 的免疫学发病机制中起关键作用。文章概述了 IL-17 在 AS 发病机制中作用的研究进展, 并讨论其在 AS 治疗中的潜在意义。

**关键词:** 强直性脊柱炎; 白细胞介素 17; 肠道菌群; 发病机制

**中图分类号:** R392.11

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1001-2478(2019)03-0241-04

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种主要累及中轴骨、外周骨及软组织的免疫介导的慢性炎症性关节病, 炎症会导致关节结构的改变, 形成新骨组织与关节的融合<sup>[1]</sup>。AS 患者常伴有外周关节炎、肌腱端病、前葡萄膜炎、牛皮癣和慢性炎性肠病等<sup>[2]</sup>。目前, AS 的确切发病机制及致病因素尚待阐明, 其病因为遗传、环境和免疫等因素的相互作用。MHC I 类等位基因 *HLA-B27* 赋予 AS 最大的遗传风险, 且全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)已经揭示了其他多种 AS 的遗传危险因素, 如 *IL-1R1*、*IL-1R2*、*IL-6R*、*IL-7R*、*IL-12B*、*NKX2-1*、*PTGER4*、*IL-27* 和 *TBX21* 等<sup>[3]</sup>。这些基因大多与由固有和适应性免疫效应细胞(一般表达核受体 ROR- $\gamma$ t 并产生 IL-17 家族的细胞因子)介导的 IL-17 免疫相关。此外, 有研究表明, AS 患者肠道存在骨通路, IL-17 参与炎症的肠道关节轴调控<sup>[4]</sup>。肠道可能是抗原暴露的第 1 个位置, 然后激活关节内的致病机制。近年来, 高通量技术的进步使得研究者在识别与 AS 有关的 IL-17 通路研究方面取得了相当大的进展, 并可能为研究 AS 发病机制提供早期数据。本文总结了 IL-17 免疫通路在 AS 免疫发病机制中作用的最新进展, 并讨论其在 AS 治疗中的意义。

## 1 IL-17 与 AS

IL-17 是一种具有多效性的细胞因子, 其在

AS 中的作用迅速被认知。在 AS 患者血清、滑液、关节和 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞中发现 IL-17 升高, 多个 IL-17 相关基因被 GWAS 鉴定为 AS 发展的危险因素<sup>[3]</sup>。目前, 对 AS 中 IL-17 的研究主要集中在鉴定诱导 IL-17 分泌的因子和分泌 IL-17 的细胞类型两方面。迄今为止, AS 中 IL-17 的靶细胞或 IL-17 是否是 AS 致病过程的关键引发剂, 尚不清楚。

**1.1 IL-17 分泌细胞** 许多分泌 IL-17 的细胞与 AS 密切相关, 包括骨髓细胞和 ILC<sup>[5]</sup>。Th17 是最常见的一类分泌 IL-17 的适应性淋巴细胞。在 AS 患者中, Th17 的特征在于杀伤细胞免疫球蛋白样受体(killer cell immunoglobulin-like receptor, KIR)3DL2 的表达增强, 并显示寡克隆 TCR<sup>[6]</sup>。KIR3DL2 是一个抑制性受体, 能与从强亲和力和非常规的二聚形式和游离重链形式的 HLA-B27 结合, 且能抑制炎性因子的产生<sup>[7]</sup>。非常规的 HLA-B27 形式存在于脊柱关节炎患者的肠道和滑膜<sup>[8]</sup>。激活的 KIR3DL2 表达于 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞, 且与 HLA-B27 二聚体相互作用, 促进 Th17 特异性转录因子 ROR- $\gamma$ t 和抗凋亡因子 B 细胞淋巴瘤 2 的表达<sup>[6]</sup>, 从而导致 IL-17 的产生。因此, KIR 活化能降低 AS 中激活的 Th17 凋亡。幸运的是, 在 *HLA-B27* 转基因大鼠中, 特异性靶向 HLA-B27 二聚体的单克隆抗体 HD5 能阻止 KIR 和 HLA-B27 二聚体之间的相互作用, 有效降低由 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞产生的 TNF 和 IL-17<sup>[9]</sup>。Lau 等<sup>[10]</sup>对 AS 中 IL-17<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞进行了研究, 发现 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞中原型 Th1 细胞转录因子 T-bet (由 *TBX21* 编码)的表达升高, 并与 IL-17 反应相关。此外, 与野生型 SKG 小鼠相比, *TBX21*<sup>-/-</sup>

收稿日期: 2018-03-26

作者简介: 赵先(1989-), 女, 硕士生, 主要从事风湿免疫学疾病临床及基础研究

通信作者: 何敏华(E-mail: dlhmb@163.com)

SKG 小鼠没有发展成脊柱关节炎, 并且 IL-17<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞数量急剧减少。这表明由于 T-bet 抑制 IL-23 受体在 Th17 中表达, 使 T-bet 缺陷型小鼠能无限分泌 IL-17<sup>[11]</sup>。此外, T-bet 对于调节 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的活性至关重要, 特别是在 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞从固有层向上皮转移过程中的活性, 在这期间它们获得 CD8 $\alpha$  表达并丧失 Foxp3 的表达, 同时维持调节功能<sup>[12]</sup>。

ILC 如黏膜相关不变 T 细胞 (mucosal-associated invariant T cell, MAIT) 和  $\gamma\delta$ T 细胞, 具有不变的 TCR 和有限的克隆性, 并且在刺激时快速被激活。Gracey 等<sup>[13]</sup> 和 Hayashi 等<sup>[14]</sup> 研究显示, 与健康个体相比, AS 患者的 MAIT 能分泌较高水平的 IL-17 并富集在患者的发炎关节处。IL-17 水平的升高归因于 IL-7 启动 MAIT。因为 IL-7R 赋予 AS 易感性, 所以这种现象可能延伸到 Th17 且重要。此外, 由于 AS 患者外周滑液和滑膜组织样本中的 IL-7 水平升高, 所以 IL-7 可能是一个可行的研究对象<sup>[15]</sup>。Kenna 等<sup>[16]</sup> 的研究显示, AS 中分泌 IL-17 并表达 IL-23R 的  $\gamma\delta$ T 细胞的数量增加。Sherlock 等<sup>[17]</sup> 在 IL-23 诱导的脊柱关节炎样疾病小鼠肌腱中发现分泌 IL-17 的 CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> IL-23R<sup>+</sup> T 淋巴细胞, 但尚未在人体内得到证实。来自小鼠研究的证据表明, 这些细胞是组织驻留的 V $\gamma$ 6<sup>+</sup>  $\gamma\delta$ <sup>-</sup> T 淋巴细胞<sup>[18]</sup>。这种特殊的亚型通过 IL-17 促进骨生长<sup>[19]</sup>, 因此是肌腱中连接 IL-23 诱导的炎症和诱导的骨生长的致病细胞群。

ILC 没有适应性免疫受体 (TCR 或 BCR), 可迅速响应刺激。NK 细胞是人和小鼠中最常见的 ILC1。通过鉴定 AS 患者回肠组织中 NKp44<sup>+</sup> NK 细胞的扩增, 可了解 AS 中主要分泌 IL-22 的 NK 细胞功能。IL-22 是一种具有介导效应因子功能且与 IL-17 具有协同作用的细胞因子<sup>[20]</sup>。分泌 IL-17 和 IL-22 的 ILC3 在 AS 患者的肠道、滑液、骨髓和外周血中扩增<sup>[21]</sup>。值得一提的是, AS 患者滑膜液、骨髓和外周血中的 ILC3 表达  $\alpha$ 3 $\beta$ 7 整合素, 表明这些细胞在肠道中发育。ILC3 在个体组织间隔中分泌不同的细胞因子, 虽然在大多数标本中 IL-22 的产生增加, 但在外周血中只有少量的细胞单独表达 IL-17 或同时表达 IL-17 和 IL-22<sup>[21-22]</sup>。这些研究证实了 ILC 淋巴轴在疾病发病机制中的潜在意义, 提高了它们用于治疗的可能性。

因此, AS 患者 IL-17 的上调明显不是细胞特

异性的, 而是反映出了分泌 IL-17 的免疫细胞的整体失调。来自各种免疫细胞的 IL-17 对 AS 的相对致病性尚未确定, 但可能是组织特异性的。所有免疫细胞是否都是致病的尚不清楚。实际上, ILC3 似乎靶向共生菌特异性 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞, 从而促进肠道微生物的耐受性<sup>[23]</sup>, 而由肠道  $\gamma\delta$ T 细胞分泌的 IL-17 对于上皮完整性是必需的<sup>[24]</sup>。

**1.2 Th17 的可塑性** 大量研究表明一些 Th17 细胞群具有固有不稳定性。Th17 和初始 T 淋巴细胞的分化需要转化生长因子  $\beta$  和 IL-6 的参与, 而 IL-23 在稳定 Th17 表型和促进 Th17 致病性方面至关重要<sup>[25]</sup>。既往研究提供了 Th17 不稳定性的确凿证据和机制见解<sup>[26-28]</sup>, 这种不稳定性在肠道固有层 Th17 中很常见, 其中有高达一半的分泌 IL-17 的 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞在炎症消退期间停止表达 IL-17<sup>[26]</sup>。此外, Sefik 等<sup>[27]</sup> 和 Ohnmacht 等<sup>[28]</sup> 研究发现, Th17 可分化为表达 IL-10、Foxp3 或两者都表达的 Treg。通过 APC 暴露于微生物抗原, 这对于将 Th17 转化为 Treg 至关重要, 其中细胞因子如转化生长因子  $\beta$  促进了 Th17 的不稳定性<sup>[26]</sup>。

关于 IL-23 在由 Th17 分化产生 Treg 中作用的研究数据是相互矛盾的。Maxwell 等<sup>[29]</sup> 研究表明, IL-23 促进了肠道细胞中 Treg (可能是由 Th17 分化产生的 Treg) 的积累。相反, Jain 等<sup>[30]</sup> 研究表明, IL-23 诱导的转录因子 Blimp-1 促进致病性 Th17 的稳定性。这些发现的意义在于 AS 患者 Th17 数量的增加可能不是原始 T 淋巴细胞的优先分化, 而是通过成熟 Th17 可塑性的降低完成的。在未来的 AS 研究中, 应研究 Th17 的不稳定性及其与非致病性表型间的转换。

以往 AS 中 Th17 的研究大多集中于已确诊的疾病患者, 涉及 AS 早期阶段的致病事件很少<sup>[31]</sup>。虽然不同性别 AS 患者的疼痛和功能损害类似, 但男性比女性更容易发生骶髂关节影像学改变和 CRP 升高, 而引起这些差异的基本生物学机制尚未明确。有研究发现, IL-17 通路相关基因标志的性别偏差与性激素水平无关<sup>[32]</sup>, 但尚需更多的研究加以证实。

**1.3 肠道菌群对 IL-17 的影响** 大量研究表明, 肠道菌群在 AS 中扮演重要角色, 并涉及 IL-17 的免疫通路。IL-17 参与 AS 肠道炎症关节轴的调控。虽然 AS 患者肠道可能产生 IL-17, 但微生物如何影响 IL-17 产生细胞的功能机制仍在研究中。据推

测, 微生物抗原可导致 IL-17 的表达增加。沙门菌能引起反应性关节炎动物模型中局部 Th17 反应。肠道菌群失调能够诱导 ILC 快速释放 IL-17<sup>[33]</sup>。另外, 分节丝状菌定植小鼠肠道内 Th17 数量增加, 并且宿主免疫激活增加<sup>[25]</sup>。 $\alpha$ -防御素能够通过调节肠道菌群的共生组合来调节黏膜 T 淋巴细胞应答。在携带人  $\alpha$ -防御素基因小鼠肠道菌群共生组合中  $\alpha$ -防御素依赖性改变将导致分泌 IL-17 的黏膜固有层淋巴细胞减少<sup>[34]</sup>。而微生物群影响 IL-17 分泌淋巴细胞活化的这一机制仍待探讨。此外, 有研究表明, 小鼠回肠末端产生的血清淀粉样蛋白 A 能引起 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的 Th17 分化, 同时, 微生物群可诱导 IL-1 $\beta$  产生并刺激肠内 Th17 淋巴细胞的发育。梭菌种细菌的定植可刺激肠内转化生长因子  $\beta$  的产生, 增加 IL-10<sup>+</sup> Treg 的活化<sup>[4]</sup>。因此, 很可能是病原菌引起的肠道菌群的改变或肠道的侵袭影响 IL-17 分泌细胞的平衡和局部及全身免疫性疾病的易感性。总之, 上述研究结果表明, IL-17 免疫通路激活的中断是 AS 患者的一个主要特征, 靶向 IL-17 免疫通路可能是 AS 的一种治疗方法。

因此, 与 AS IL-17 免疫通路相关的肠道固有菌群组成以及肠道菌群在疾病进展中作用的确切机制应该成为今后研究的重点。在 AS 中发现与 IL-17 免疫通路相关的肠道菌群的特殊图谱将有助于发现新的诊断标志物和治疗靶点。

## 2 结语

AS 的发病机制是宿主遗传和环境等因素共同作用的结果。目前, 虽然已有各种理论阐述 AS 的发病机制, 但这些假说的分子机制仍有待充分描述。累积的证据表明 IL-17 免疫通路在 AS 发病机制中具有重要作用。理解 IL-17 免疫通路可以帮助控制 AS 的进展, 但需要更多的研究来更好地描述 IL-17 免疫通路在 AS 发病中的作用, 以解释 IL-17 免疫通路影响 AS 的发病机制。高通量技术的进步将促进研究者对 IL-17 免疫通路在 AS 发病机制中作用的认识。未来的研究应该有助于识别参与 AS IL-17 免疫通路的关键免疫细胞类型, 找到有效的治疗靶点。对 IL-17 免疫通路在 AS 发病机制中的作用有更加深刻的认识可以为探索更有效的治疗方法和发展新型治疗策略铺平道路。相信在不久的将来, 对参与 AS 发病机制中 IL-17 免疫通路的理解

和对 TNF、IL-17 免疫通路的差异调控将为 AS 患者个体化医学方法的选择提供帮助。

## 参考文献

- [1] 张立丽, 聂红. CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群失衡与强直性脊柱炎发病机制的研究进展[J]. 现代免疫学, 2016, 36(4): 341-344.
- [2] Chen B, Li J, He C, *et al.* Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review)[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(4): 1943-1951.
- [3] Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, *et al.* Pathogenesis of ankylosing spondylitis-recent advances and future directions[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(6): 359-367.
- [4] Babaie F, Hasankhani M, Mohammadi H, *et al.* The role of gut microbiota and IL-23/IL-17 pathway in ankylosing spondylitis immunopathogenesis: New insights and updates[J]. Immunol Lett, 2018, 196: 52-62.
- [5] Rezaeiemanesh A, Abdolmaleki M, Abdolmohammadi K, *et al.* Immune cells involved in the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 100: 198-204.
- [6] Ridley A, Hatano H, Wong-Baeza I, *et al.* Activation-induced killer cell immunoglobulin-like receptor 3DL2 binding to HLA-B27 licenses pathogenic T cell differentiation in spondyloarthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(4): 901-914.
- [7] Abdullah H, Zhang Z, Yee K, *et al.* KIR3DL1 interaction with HLA-B27 is altered by ankylosing spondylitis associated ERAP1 and enhanced by MHC class I cross-linking[J]. Discov Med, 2015, 20(108): 79-89.
- [8] Rysnik O, McHugh K, van Duivenvoorde L, *et al.* Non-conventional forms of HLA-B27 are expressed in spondyloarthritis joints and gut tissue[J]. J Autoimmun, 2016, 70: 12-21.
- [9] Marroquin Belaunzaran O, Kleber S, Schauer S, *et al.* HLA-B27-homodimer-specific antibody modulates the expansion of pro-inflammatory T-cells in HLA-B27 transgenic rats[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130811.
- [10] Lau MC, Keith P, Costello ME, *et al.* Genetic association of ankylosing spondylitis with *TBX21* influences T-bet and pro-inflammatory cytokine expression in humans and SKG mice as a model of spondyloarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 261-269.
- [11] Krausgruber T, Schiering C, Adelmann K, *et al.* T-bet is a key modulator of IL-23-driven pathogenic CD4(+) T cell responses in the intestine[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11627.
- [12] Sujino T, London M, Hoytema van Konijnenburg DP, *et al.* Tissue adaptation of regulatory and intraepithelial CD4<sup>+</sup> T cells controls gut inflammation[J]. Science, 2016, 352(6293): 1581-1586.
- [13] Gracey E, Qaiyum Z, Almaghlouth I, *et al.* IL-7 primes IL-17 in mucosal-associated invariant T (MAIT) cells, which contribute to the Th17-axis in ankylosing spondylitis[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(12): 2124-2132.

- [14] Hayashi E, Chiba A, Tada K, *et al.* Involvement of mucosal-associated invariant T cells in ankylosing spondylitis[J]. *J Rheumatol*, 2016, 43(9): 1695-1703.
- [15] Rihl M, Kellner H, Kellner W, *et al.* Identification of interleukin-7 as a candidate disease mediator in spondylarthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(11): 3430-3435.
- [16] Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, *et al.* Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive  $\gamma/\delta$  T cells in patients with active ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(5): 1420-1429.
- [17] Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, *et al.* IL-23 induces spondyloarthritis by acting on ROR- $\gamma$ <sup>+</sup> CD3<sup>+</sup> CD4<sup>-</sup> CD8<sup>-</sup> enthesal resident T cells[J]. *Nat Med*, 2012, 18(7): 1069-1076.
- [18] Reinhardt A, Yevsa T, Worbs T, *et al.* Interleukin-23-dependent  $\gamma/\delta$  T cells produce interleukin-17 and accumulate in the enthesis, aortic valve, and ciliary body in mice[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(10): 2476-2486.
- [19] Ono T, Okamoto K, Nakashima T, *et al.* IL-17-producing  $\gamma\delta$  T cells enhance bone regeneration[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10928.
- [20] Ciccia F, Accardo-Palumbo A, Alessandro R, *et al.* Interleukin-22 and interleukin-22-producing NKp44<sup>+</sup> natural killer cells in subclinical gut inflammation in ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1869-1878.
- [21] Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, *et al.* Type 3 innate lymphoid cells producing IL-17 and IL-22 are expanded in the gut, in the peripheral blood, synovial fluid and bone marrow of patients with ankylosing spondylitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(9): 1739-1747.
- [22] Montaldo E, Juelke K, Romagnani C. Group 3 innate lymphoid cells (ILC3s): Origin, differentiation, and plasticity in humans and mice[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(8): 2171-2182.
- [23] Hepworth MR, Fung TC, Masur SH, *et al.* Immune tolerance group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4<sup>+</sup> T cells[J]. *Science*, 2015, 348(6238): 1031-1035.
- [24] Lee JS, Tato CM, Joyce-Shaikh B, *et al.* Interleukin-23-independent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability[J]. *Immunity*, 2015, 43(4): 727-738.
- [25] Sandquist I, Kolls J. Update on regulation and effector functions of Th17 cells[J]. *F1000Res*, 2018, 7: 205.
- [26] Gagliani N, Amezcuca Vesely MC, Iseppon A, *et al.* Th17 cells transdifferentiate into regulatory T cells during resolution of inflammation[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 221-225.
- [27] Sefik E, Geva-Zatorsky N, Oh S, *et al.* Individual intestinal symbionts induce a distinct population of ROR $\gamma$ <sup>+</sup> regulatory T cells[J]. *Science*, 2015, 349(6251): 993-997.
- [28] Ohnmacht C, Park JH, Cording S, *et al.* The microbiota regulates type 2 immunity through ROR $\gamma$ <sup>+</sup> T cells[J]. *Science*, 2015, 349(6251): 989-993.
- [29] Maxwell JR, Zhang Y, Brown WA, *et al.* Differential roles for interleukin-23 and interleukin-17 in intestinal immunoregulation[J]. *Immunity*, 2015, 43(4): 739-750.
- [30] Jain R, Chen Y, Kanno Y, *et al.* Interleukin-23-induced transcription factor Blimp-1 promotes pathogenicity of T helper 17 cells[J]. *Immunity*, 2016, 44(1): 131-142.
- [31] Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, *et al.* IL-17-producing CD4<sup>+</sup> T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(4): 728-735.
- [32] Gracey E, Yao Y, Green B, *et al.* Sexual dimorphism in the Th17 signature of ankylosing spondylitis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2016, 68(3): 679-689.
- [33] Yang L, Wang L, Wang X, *et al.* A possible role of intestinal microbiota in the pathogenesis of ankylosing spondylitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 2126.
- [34] Salzman NH, Hung K, Haribhai D, *et al.* Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(1): 76-83.