

Th 细胞亚群失衡在免疫性肝损伤中的研究进展

李 娜¹ 张家祥¹ 综述 朱启星² 审校

摘要 免疫性肝损伤是一种由免疫系统介导的慢性肝脏组织受损的疾病。T 细胞亚群及其分泌的细胞因子在肝脏损伤的过程中扮演重要角色。近年来,关于 T 细胞亚群失衡在免疫性肝损伤中的作用的研究越来越多,本文将从 Th1 细胞、Th2 细胞、Treg 细胞、Th17 细胞、Th22 细胞、Th9 细胞及细胞群间的失衡综述其在免疫性肝损伤中的作用。

关键词 免疫性肝损伤; T 细胞亚群; 细胞因子; 失衡

中图分类号 R 392.114; R 593.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)09-1384-04

免疫性肝损伤是由免疫系统介导的肝细胞病,主要的病理改变为肝组织内大量炎性细胞浸润,免疫性肝损伤是肝纤维化、肝硬化以及肝癌等疾病进展过程中的重要步骤之一^[1]。大多数研究者认为,免疫性肝损伤的发病机制与免疫调控网络紊乱有关,T 细胞亚群是机体免疫系统中的重要细胞群,各个细胞亚群之间相互调节、相互制约,当机体受到病原体的感染时,细胞群之间平衡失调,参与肝脏细胞的损伤。CD4⁺ T 细胞有数个亚群,早期研究^[2]显示主要为分泌干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ) 和白介素 2(interleukin-2, IL-2) 参与细胞免疫的辅助性 T 细胞 1(Th1) 和分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 参与体液免疫的 Th2。近年来,有研究^[3]显示调节性 T 细胞(Treg 细胞)、Th17 细胞、Th9 细胞和 Th22 细胞在免疫性肝损伤的进展中也起到重要作用。

虽然有关 T 细胞亚群分泌的细胞因子以及 T 细胞亚群失衡与免疫性肝损伤机制研究较多,但本

文主要将各个细胞亚群及其主要分泌的细胞因子间的平衡状态,以及其在免疫性肝损伤过程中的作用进行综述。

1 Th1 细胞和 Th2 细胞

Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 等细胞因子,介导细胞免疫应答。在许多动物实验模型中,Th1 类细胞因子在肝损伤的过程中发挥主要损伤作用,细胞因子的含量与肝脏的炎症程度呈正相关性^[2]。研究^[4]显示 IL-2 是一种潜在的激活性的记忆性效应 T 细胞分泌的细胞因子,具有修复效应,并且能够加强 T 细胞对于抗原的耐受性,近年来国内外临床医师及科学研究者逐渐开始关注 IL-2 在治疗乙型肝炎中的作用;然而,高剂量的 IL-2 不仅会导致严重的全身性副作用,还可以促进 Treg 细胞的功能,从而增加抗原特异性 T 细胞的激活阈值^[5]。但值得关注的是低剂量的 IL-2 能够刺激 Treg 细胞从而改善自身免疫性疾病的进展,并且长期低剂量的 IL-2 能够预防过敏性疾病等自身免疫性炎症^[6]。因此,IL-2 是否可能成为一个治疗免疫性肝损伤的有效制剂还需进一步研究。

Th2 细胞主要通过分泌 Th2 型细胞因子介导体液免疫应答,IL-4 是由 Th2 细胞生成的主要细胞因子,其在淋巴细胞的分化过程中起到关键作用,其主要生物学效应为以自分泌的方式促进 Th2 细胞分化并抑制 Th1 细胞和 Th17 细胞的分化,对于肝脏的损伤具有保护作用。在刀豆蛋白 A(concanavalin A, ConA) 诱导的肝损伤模型中,IL-4 介导信号转导及转录激活蛋白 6(signal transducer and activator of transcription 6, STAT6) 依赖途径诱导嗜酸性粒细胞趋化因子的表达以及自然杀伤 T 细胞(nature killer, NKT 细胞) IL-5 的表达,随后,嗜中性粒细胞和嗜酸性粒细胞被募集到肝脏,导致肝脏组织的损伤^[7]。IL-4 通过 JAK1/STAT6 的细胞内信号转导途径在不同的细胞群调控炎症反应,并且能够通过主要组织相容性复合体表达上调识别 CD4⁺ T 细胞的抗原。临床研究^[8]表明 CD124(IL-4R) 自身抗体对 IL-4 有

2016-05-04 接收

基金项目: 国家自然科学基金(81502791、81371730); 高等学校博士学科点专项科研基金(20133420110001); 安徽医科大学校科研基金(2015xkj005)

作者单位:¹安徽医科大学公共卫生学院职业卫生与环境工程系,合肥 230032

²安徽医科大学皮肤病研究所,合肥 230032

作者简介: 李 娜,女,本科生;

朱启星,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: zqxing@yeah.net

中和作用,这些抗体可以支持炎性环境从而导致肝组织的损伤。同时,研究^[9]显示 IL-4 的单核苷酸多态性与肝损伤有关,并且在 590 位点 c > t 使得肝损伤的风险增高。

IL-4 在许多肝脏疾病的组织和血清中高表达,很可能 IL-4、STAT6 和嗜酸性粒细胞浸润活化后也在各种各样的肝脏疾病的进展中发挥重要作用。因此,体内 IL-4、STAT6 信号通路的调节可能为肝脏疾病的治疗提供了一种新的方法。

在健康状态下, Th1 的促进免疫性炎症功能和 Th2 的抑制免疫性炎症功能保持在平衡状态,但在自身免疫性肝损伤的过程中促炎因子的高表达以及抑炎因子的缺乏,二者平衡的破坏可能是自身免疫性肝损伤的主要免疫性原因之一^[2]。但进一步的研究^[10]显示 Th1/Th2 的失衡并不能完全阐述免疫性肝损伤的发病机制,其他的 T 细胞亚群在其损伤过程中也发挥重要作用。

2 Treg 细胞和 Th17 细胞

2005 年, Harrington et al^[11] 和 Park et al^[12] 发现 Th17 细胞,其产生的细胞因子在免疫性肝损伤的动物模型及自身免疫性疾病中都发挥了作用。该细胞主要产生 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-23 等,参与免疫应答以及自身免疫性反应, IL-17A 被认为是 Th17 细胞分泌的最具代表性的细胞因子。IL-17 作为重要的炎症介质,主要通过刺激靶细胞释放前炎症细胞因子,进而诱导中性粒细胞的活化与聚集,促进炎症反应,参与自身免疫性疾病的发生和发展,并可诱导相关炎症因子的基因表达,促进局部炎症的扩大,同时也能促进 T 淋巴细胞的活化与增殖。IL-17 在固有免疫应答和获得性免疫应答中均发挥重要作用,并将两者联系在一起。在自身免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis, AIH) 患者的病理组织中表现为 IL-17 高表达,且 AIH 患者肝脏组织中 IL-17 的表达强度与肝脏组织学纤维化程度呈正相关性。

Th17 细胞分泌的 IL-21 不仅通过自分泌方式促进其进一步分化,还诱导分化的 Th17 细胞表达 IL-23 受体,对 IL-23 信号产生应答,维持 Th17 细胞表型的稳定并获得效应功能,通过 STAT3 在 Th17 细胞生成过程中的分化、放大和稳定中也起着重要作用。研究^[13]显示, IL-23/Th17 在原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 的疾病进展过程中扮演重要角色,调整 IL-23/Th17 信号通路可为 AIH 的治疗提供新思路。IL-17 家族已经被证明在

免疫性肝损伤的过程中发挥了重要作用,除了 IL-17A 以外, Th17 细胞分泌的其他细胞因子也发挥了不容忽视的作用^[14]。因此,在免疫性肝损伤的细胞应答早期阶段抑制 Th17 细胞的细胞因子分泌可能具有重要的临床价值。

Sakaguchi et al^[15] 在 1995 年发现了一种可以对免疫应答发挥负调控作用的 CD4/D25 + T 细胞亚群,并且将其命名为 Treg 细胞。Treg 细胞是存在于体内具有免疫抑制作用的一类 T 淋巴细胞亚群,约占外周 CD4 + T 细胞的 5% ~ 10%,并能够分泌 IL-4、IL-10 和转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β) 等细胞因子,参与自身免疫性疾病的发生发展。研究^[16]表明 Treg 细胞的功能缺失和数量下降可能在自身免疫性肝炎的进展中起到了重要作用。也有研究^[17]提示,在自身免疫性肝炎的患者中不仅仅是 Treg 细胞的数量减少和功能下降导致免疫缺陷,而且 Treg 细胞转化为其他效应细胞也可能发挥了作用。但也有一些研究者在自身免疫性肝炎患者的外周血中,通过特异性染色体标志和功能性的检测发现,流动性 Treg 细胞的数量并没有下降,功能也没有损害^[18]。由于选取的人群不同,检测方法的差异,导致了关于 Treg 细胞在免疫性肝损伤的进展过程中的作用功能仍存在争议。因此,针对不同类型的自身免疫性肝炎以及相关细胞数量和功能等作用仍然值得探讨。TGF- β 主要是由 Treg 细胞分泌的细胞因子,具有重要的生物学功能,能够调节 T 细胞亚群功能分化,参与 Treg 细胞分化,与 IL-1、IL-6 具有协同作用,调节 Th17 细胞分化,在组织的修复过程中有重要作用。TGF- β 可以诱导 Treg 细胞特异性转录因子 Foxp3 的表达,在 IL-6 的作用下, TGF- β 可以抑制 Treg 细胞的产生且诱导 Th17 细胞分化,这两个细胞亚群的变化频率和功能平衡对维持免疫稳态至关重要^[19]。同时,也有临床研究^[20]表明, TGF- β 1 在自身免疫性肝炎和原发性胆汁性肝硬化患者的肝非实质细胞的高表达证实了其在自身免疫性肝病纤维化的发展中的作用,而巨噬细胞表达 TGF- β 1 的位置不同则反映了病变的机制不同,具体生物学功能还需要进一步研究。

Th17 细胞是炎症细胞群的代表性细胞,而 Treg 细胞具有拮抗炎症作用的功能,两者的分化过程相互影响并且相互交叉,而且具有很大的可调节性。在动物模型研究及人类自身免疫性疾病中, Treg 细胞和 Th17 细胞间的失调在肝脏组织损伤的过程中都起到了重要作用^[21]。在免疫性疾病进展的各个

阶段都有可能使得其平衡向 Th17 倾斜,因此,维持两者之间的平衡是控制免疫性肝损伤进展的重要措施。

3 Th9 细胞

2010 年,人们报道了新型的 T 细胞亚群命名为 Th9^[22]。Th9 新亚群的发现使人们重新认识到了不同 CD4 + T 细胞亚群在自身免疫性疾病中的作用,重新研究不同亚群所致自身免疫性疾病的进展机制,IL-9 是 Th9 细胞主要分泌的细胞因子,白细胞介素-9 受体(IL-9R)是细胞因子受体超家族中的一员,有一条 α 链(IL-9Rα)和一条 γ 链(IL-9Rγc)组成,IL-9R 在多种细胞中均有表达。IL-9 与其受体结合,IL-9Rα 链上的酪氨酸被磷酸化致使 JAK1 活化,另一条 γc 链致使 JAK3 活化,进一步激活因子 STAT1、STAT3 以及 STAT5 等,进而启动基因的一系列表达程序。研究^[23]表明 Th9 细胞分泌的 IL-9 增加了肝纤维化的严重程度,加快肝损伤的进展,因此,基于 IL-9 的免疫疗法可能成为治疗肝纤维化的一种很有潜力的方法。自身免疫性肝炎患者的外周血和肝组织中的 IL-9 高表达,且其水平与肝组织的病理分期呈正相关性^[24],提示 Th9 细胞在自身免疫性肝炎的疾病进展中发挥相关作用。在不同的微环境中,Th9 细胞发挥了对疾病进展的抑制或促进作用,其具体的生物学效应尚不清楚,有待于进一步研究。

4 Th22 细胞

Th22 细胞与其它淋巴细胞亚群构建了复杂的免疫调节网络,维持机体稳定。Th22 细胞主要分泌 IL-22,但不生成 IL-17 和 IFN-γ。研究^[25]显示 IL-22 是把双刃剑,可以在炎症反应中起到抑制作用,也可以起到促进作用,敲除 IL-22 的编码基因,可以减轻胆管炎的损伤程度。在病毒诱发的机体免疫炎症反应过程中,Th22 细胞分化,其分泌的 IL-22 可以促进肝细胞的存活并且抑制细胞凋亡,这些生物学功能在临床和动物实验中都得到证据支持^[26]。研究^[27]表明,IL-22 通过 IL-22/IL-22RA1 和 STAT3 的通路,可以诱导肝固有的抗菌活性,IL-22 可能成为治疗肝脏感染的一种有效的辅助。因此,Th22 细胞为自身免疫性肝损伤治疗提供了新的思路。

5 T 细胞亚群网络

免疫性肝损伤的进展过程包括固有免疫应答和

适应性免疫应答。肝脏的损伤可能是 CD4 淋巴 T 细胞识别自身抗原肽的过程。在各种因素所产生的信号的刺激下,抗原提呈细胞刺激 Th0 分化,根据不同微环境所含的细胞因子和自身抗原的不同,分化为 Th1 细胞、Th2 细胞、Treg 细胞、Th17 细胞、Th9 细胞和 Th22 细胞。

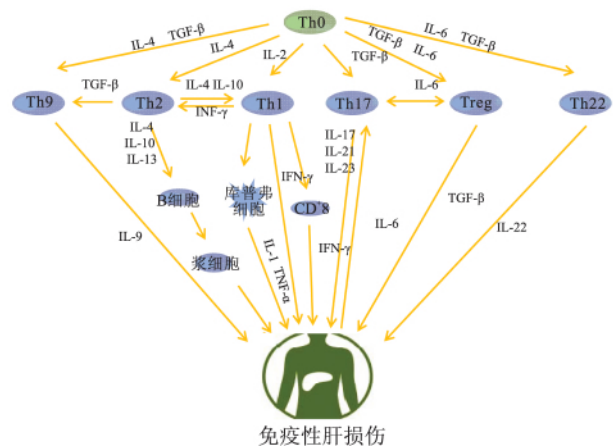


图1 Th 细胞亚群分化与免疫性肝损伤

当抗原提呈细胞与 Th0 细胞表面的相关受体结合后, Th0 细胞分化为 Th1 细胞和 Th2 细胞, Th1 细胞分泌 IFN-γ, IFN-γ 是组织损伤的主要细胞因子,不仅刺激 CD8 + T 细胞,提高人类白细胞抗原 I (human leukocyte antigen I, HLA I) 类抗原的表达,诱导 HLA II 类分子的表达,也激活单核巨噬细胞,从而释放 IL-1 和肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor, TNF-α)。Th1 细胞表达的由 TBX21 基因编码的特异性转录因子 T-bet (T-box expressed in T cells) 具有生产 IFN-γ 的功能。Th2 细胞在 IL-4 的诱导下通过 STAT6 信号通路拮抗 Th1 细胞的生物学效应, Th2 细胞主要表达 IL-4、IL-5、IL-13 并参与体液免疫应答,调节转录因子 GATA-3 能自我激活,从而形成正反馈。GATA-3 与 T-bet 通路之间相互对抗,机体内的微环境影响着 Th1 细胞和 Th2 细胞之间的平衡^[28]。Th17 细胞是目前公认的一种除 Th1 和 Th2 独立的 T 细胞亚群。IL-6 和 TGF-β 促使 Th17 细胞的活化,主要产生 IL-17、IL-21、IL-23^[29]。调节性 T 细胞是一种由转录因子 FOXP3 控制的 T 细胞亚群,并主要分泌 TGF-β, IL-6 和 TGF-β 维持着 Th17 细胞与 Treg 细胞之间的平衡。Th9 细胞在 IL-4 和 TGF-β 的作用下分化,主要分泌 IL-9,促进了细胞和肥大细胞的存活和增殖,刺激细胞因子的产生,参与细胞间的调控。

虽然这些细胞亚群及其分泌的细胞因子维持相

对稳定,且存在一定的可调节性,互相交叉,形成一个调节网络,但与此同时,一旦其中一个细胞亚群或细胞因子发生变化,就会形成一系列的连锁反应,在肝损伤的进展中,关于该调节网络的研究已经取得了一些进展,但具体的调控机制尚不清晰,有待于进一步研究,此领域的深入研究为免疫性肝损伤的治疗提供了新思路。

参考文献

- [1] 李响,刘浩,路景涛等. 免疫性肝损伤大鼠枯否细胞对肝星状细胞增殖的影响及芍药苷的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2008, 43(6): 679-82.
- [2] 黑常春,马宁芳,王燕蓉. Th1/Th2类细胞因子的变化对急性免疫性肝损伤的影响研究[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2011, 20(6): 634-41.
- [3] Herkel J. Regulatory T cells in hepatic immune tolerance and autoimmune liver diseases[J]. *Dig Dis*, 2015, 33(2): 70-4.
- [4] Li X, Xia L, Li T, et al. Cytokine-mediated immunopathogenesis of hepatitis B virus infections[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(1): 41-54.
- [5] Toe J G, Pellegrini M, Mak T W. Promoting immunity during chronic infection—the therapeutic potential of common gamma-chain cytokines[J]. *Mol Immunol*, 2013, 56(1-2): 38-47.
- [6] Churlaud G, Jimenez V, Ruberte J, et al. Sustained stimulation and expansion of Tregs by IL2 control autoimmunity without impairing immune responses to infection, vaccination and cancer[J]. *Clin Immunol* 2014, 151(2): 114-26.
- [7] Njoku D B, Li Z N, Washington N D, et al. Suppressible and pro-inflammatory roles for IL-4 in the pathogenesis of experimental drug-induced liver injury[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(6): 1652-63.
- [8] Zingaretti C, Arigo M, Cardaci A, et al. Identification of new autoantigens by protein array indicates a role for IL4 neutralization in autoimmune hepatitis[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2012, 11(12): 1885-97.
- [9] Wu Z, Qin W, Zeng J, et al. Association between IL-4 polymorphisms and risk of liver disease: an updated Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(35): 1-13.
- [10] Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(6): 668-77.
- [11] Harrington L E, Hatton R D, Mangan P R, 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): 1123-32.
- [12] Park H, Li Z, Yang X O, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-41.
- [13] Yang C Y, Ma X, Tsuneyama K, et al. IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: implications for therapy[J]. *Hepatology* 2014, 59(5): 1944-53.
- [14] Zhang H, Bernuzzi F, Lleo A, et al. Therapeutic potential of IL-17-mediated signaling pathway in autoimmune liver diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 436450.
- [15] Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases[J]. *J Immunol*, 1995, 155(3): 1151-64.
- [16] An Haack I, Derkow K, Riehn M, et al. The role of regulatory CD4 T cells in maintaining tolerance in a mouse model of autoimmune hepatitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): 1-16.
- [17] Grant C R, Liberal R, Holder B S, et al. Dysfunctional CD39POS regulatory T cells and aberrant control of T-helper type 17 cells in autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*. 2014, 59(3): 1007-15.
- [18] Peiseler M, Sebode M, Franke B, et al. FOXP3+ regulatory T cells in autoimmune hepatitis are fully functional and not reduced in frequency[J]. *J Hepatol*, 2012, 57(1): 125-32.
- [19] Zhao L, Qiu de K, Xia X. Th17 cells: the emerging reciprocal partner of regulatory T cells in the liver[J]. *J Dig Dis*, 2010, 11(3): 126-33.
- [20] Raikhelson K L, Karev V E, Marchenko N V, et al. Role of transforming growth factor-beta in the development of some liver diseases[J]. *Ter Arkh*, 2014, 86(2): 44-8.
- [21] Wang L, Du H, Liu Y, et al. Chinese medicine bu xu hua yu recipe for the regulation of Treg/Th17 ratio imbalance in autoimmune hepatitis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 461294.
- [22] Pae S, Cho J S, Miller M, et al. Chronic allergen challenge induces bronchial mast cell accumulation in BALB/c but not C57BL/6 mice and is independent of IL-9[J]. *Immunogenetics*, 2010, 62(8): 499-506.
- [23] Qin S Y, Lu D H, Guo X Y, et al. A deleterious role for Th9/IL-9 in hepatic fibrogenesis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18694.
- [24] 肖潇,卞兆连,苗琪等. 白细胞介素-9在原发性胆汁性肝硬化患者中的表达及其临床意义[J]. 胃肠病学, 2014, 19(8): 464-7.
- [25] Kawata K, Tsuda M, Yang G X, et al. Identification of potential cytokine pathways for therapeutic intervention in murine primary biliary cirrhosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74225.
- [26] Lu D H, Guo X Y, Qin S Y, et al. Interleukin-22 ameliorates liver fibrogenesis by attenuating hepatic stellate cell activation and downregulating the levels of inflammatory cytokines[J]. *World J Gastroenterol* 2015, 21(5): 1531-45.
- [27] Zheng M, Home W, McAleer J P, et al. Therapeutic role of interleukin 22 in experimental intra-abdominal *Klebsiella pneumoniae* infection in mice[J]. *Infect Immun* 2016, 84(3): 782-9.
- [28] Murphy K M, Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances[J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(8): 674-80.
- [29] Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 489-517.