

· 继续教育 ·

Th17 细胞在中枢炎症及神经元损伤中的作用

倪鹏飞 孙杰

众多中枢神经系统疾病,无论是急性还是慢性疾病,亦或是自身免疫性疾病,都与中枢炎症密切相关。小胶质细胞的激活、免疫细胞的浸润、炎性因子的产生都表明了脑组织内炎症反应的发生,其中胶质细胞的功能异常和神经元损伤是中枢炎症的重要病理改变。辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17, Th17)及其效应细胞因子是适应性免疫反应的重要组成部分,参与了多种中枢神经系统疾病的病理生理过程。

Th17 细胞及其免疫特点

Th17 细胞 Th17 细胞是在研究自身免疫性疾病中新发现的一类 CD4⁺ T 淋巴细胞,以分泌白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)为特征。IL-17 家族包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F,目前认为起主要作用的是 IL-17A。Th17 细胞及其分泌的 IL-17 是机体免疫炎症的重要组成部分,在中枢神经系统中的作用也逐渐引起关注。

Th17 细胞的分化调节 Th17 细胞的分化受多种细胞因子的影响。转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)和 IL-6 联合作用,可以促进 Th0 向 Th17 细胞亚群分化,并且对 Th17 细胞的最终分化至关重要,而单独的 TGF- β 只能促进 Th0 向调节性 T 淋巴细胞(regulatory T cells, Tregs)分化^[1]。IL-23 在 Th17 细胞分化中的作用尚有争议,部分研究认为 IL-23 并不是 Th17 细胞分化必不可少的细胞因子,IL-23 的作用主要在于促进 Th17 细胞发育成熟和维持 Th17 细胞的活性。而有些研究则认为 IL-23 在原始 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Th17 细胞分化过程中发挥着重要作用。IL-1 β 可以通过协同增强 IL-23 信号,促进原始 CD4⁺ T 淋巴细胞向 Th17 细胞分化,并且可以刺激原始 CD4⁺ T 淋巴细胞表达 IL-1R1。此外,IL-23 受体缺乏会导致 Th17 细胞的效应下降并且影响其在中枢神经系统的聚集^[2]。然而,与 Th1、Th2 细胞相比,Th17 具有不稳定性。这主要取决于所处的炎性环境,例如在某些慢性炎症中,Th17 细胞可以产生 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ),IFN- γ 增加 Th17 细胞对 IL-12 的敏感性,从而诱导了 Th17/Th1 细胞亚型的分化,同时具有 Th17 细胞相关转录因子 ROR- γ t 和选择性表达于 Th1 细胞的转录因子 T-bet^[3]。

Th17 细胞的效应细胞因子 Th17 细胞可以产生多种效应细胞因子,包括 IL-17、IL-6、IL-21、IL-22、IL-23、TNF- α

等^[4]。其中,最重要的效应细胞因子即 IL-17 家族。IL-17 作为促炎性细胞因子,引起多种调节递质的释放,从而促进炎症细胞的浸润和炎性因子的产生。IL-6 不仅可以促进 Th17 细胞的分化,还可以抑制转录因子 Foxp3 的表达从而抑制 Tregs 的增殖,加强急性炎症反应^[5]。但是 IL-6 同时也有利于神经元的存活和再生,促进少突胶质细胞的分化,具有一定的神经保护作用^[6]。IL-21 通过多种途径参与自身免疫性疾病,如促进 Th17 细胞的成熟,激活自然杀伤性 T 细胞,促进 B 淋巴细胞的分化及抑制 Tregs 功能^[7]。IL-22 不仅在炎症反应、趋化作用中发挥作用,对细胞生存、创伤修复也尤为重要。IL-22 与 IL-17 协同作用于血脑屏障,破坏血脑屏障的通透性,使外周的淋巴细胞得以进入中枢神经系统^[8]。TNF- α 是对神经炎症有重要影响的促炎性细胞因子,不仅通过多种信号通路促进小胶质细胞谷氨酸的释放^[9],还可以影响神经元的凋亡和轴突的生长过程^[10]。此外,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 IL-17 在术后表达明显增加,并且在中枢炎症和术后认知功能障碍中发挥重要作用^[11]。

Th17 细胞与中枢炎症性疾病

Th17 细胞参与了多种中枢炎症性疾病的病理过程,如脑卒中、阿尔茨海默病等。体内和体外的研究都表明人脑血管内皮细胞表面有 IL-17 和 IL-22 受体表达,受体激活可以引起连接蛋白 occludin、ZO-1 等的下降,破坏血脑屏障的完整性^[12]。CC 趋化因子配体 20[Chemokine (C-C motif) ligand 20, CCL20]可以聚集表达 CC 趋化因子受体 6(CC chemokine receptor 6, CCR6)的 Th17 细胞和 Tregs 等多种免疫细胞^[13]。相对于其他 T 淋巴细胞,Th17 细胞可以更高效地向脑内迁移,从而促进中枢炎症的发生发展^[14]。脑卒中患者外周血中 Th17 细胞的比例明显增高,而被认为具有抗炎作用的 Tregs 比例明显降低。并且 IL-17 还可以促进缺血-再灌注后神经元的损伤^[15,16]。在阿尔茨海默病患者中,Th17 细胞与 β -淀粉样多肽 42(β -amyloid peptide, A β 42)特异性反应促进了炎症级联反应,反过来也更有利于 Th17 细胞的分化^[17]。针对 A β 42 肽 DNA 的免疫治疗可以明显抑制阿尔茨海默病小鼠脑内 Th17 细胞的增殖^[18]。多发性硬化症是以慢性中枢炎症为特点的自身免疫性疾病,在病变活跃的部位发现有大量分泌 IL-17 的免疫细胞浸润^[19]。在细胞因子 IL-1 β 和 IL-23 的作用下,Th17 细胞产生粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF),GM-CSF 又可以作用于抗原提呈细胞,促进 IL-23 的分泌,同时激活促脑炎性 T 淋巴细胞^[20]。

DOI:10.12089/jca.2018.04.025

作者单位:210029 南京医科大学第一附属医院麻醉科

通信作者:孙杰,Email:53377616@qq.com

Th17 细胞对胶质细胞的作用

Th17 细胞对小胶质细胞的作用 小胶质细胞作为驻留在中枢神经系统内的巨噬细胞,被认为是参与中枢炎症及神经元退行性病变的主要免疫细胞。激活的小胶质细胞分为 M1 和 M2 型,M1 型的抗原提呈能力增强,促进炎症反应。M2 型的主要作用是吞噬细胞碎片,促进组织重塑,调节和抑制免疫炎症。Das 等^[21]发现小胶质细胞表面有功能性 IL-17RA 表达,并且在实验性变态反应性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)中表达上调。在体外细胞培养中,用 IL-17A 处理小胶质细胞可促进其释放多种募集中性粒细胞和单核细胞的趋化因子如 MCP-1、MCP-5、CXCL1 等^[3]。此外,小胶质细胞还能在 IL-17 的作用下增加诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和 NO 的释放,增强其直接细胞毒性作用^[22]。

Th17 细胞对星型胶质细胞的作用 星形胶质细胞是血脑屏障的重要组成部分,具有营养神经元和促进创伤修复等作用。有研究认为 Th17 细胞对小胶质细胞的作用是通过星型胶质细胞实现的。Th17 细胞激活的星型胶质细胞可以有效地吸引脑内小胶质细胞聚集,同时 IL-6 和 CCL20 的表达增加,有利于 Th17 细胞的分化^[23]。另外,星形胶质细胞在脑内 IL-17 募集中性粒细胞的过程中发挥重要作用。Th17 细胞合成的 IL-17 与 TNF- α 在影响星型胶质细胞表达中性粒细胞趋化因子 CXCL1 中具有协同作用^[24]。

Th17 细胞对少突胶质细胞的作用 中枢神经系统内的少突胶质细胞包裹着神经轴突,协助神经电信号的跳跃式传导,维持神经元的正常功能。IL-17 可以抑制少突胶质细胞的分化成熟^[25]。并且,IL-17 可以增强 TNF- α 致少突胶质细胞凋亡的作用,这主要与线粒体功能障碍、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的生成和细胞周期阻滞有关^[26]。相对于其他胶质细胞,Th17 细胞及 IL-17 与少突胶质细胞间的相互作用还有待进一步研究。

Th17 细胞在神经元损伤中的作用

Th17 细胞及其分泌的 IL-17 可以直接作用于神经元。通过血脑屏障的 Th17 细胞对神经元具有细胞毒性,与神经元共培养时可导致神经元细胞数量明显减少^[9]。体内研究表明,Th17 细胞可以增加神经元细胞的基础 Ca^{2+} 浓度,通过兴奋性细胞毒性引起神经元功能障碍,而 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂可以部分减轻这种细胞毒性,说明谷氨酸也参与了这一作用,但是谷氨酸是来源于神经元还是 Th17 细胞还有待研究^[27]。在 EAE 脱髓鞘病变中还观察到髓磷脂抗原特异性 Th17 细胞与神经元细胞之间有直接相互作用^[28]。但是两者之间的直接作用并非依赖于抗原特异性,因为神经元表面没有发现主要组织相容性复合体 II(major histocompatibility complex II, MHC-II)的表达^[27]。有研究认为这种直接作用是通过 Th17 细胞表面的淋巴细胞功能相关抗原 1 (lymphocyte function associated antigen-

1, LFA-1)和神经元表面的细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)相结合而实现的,中和 LFA-1 和 ICAM-1 都可以减轻 Th17 细胞引起的神经元损伤^[29]。也有研究表明 Th17 细胞表面表达有轴突导向分子 a(repulsive guidance molecule a, RGMa),是一种对中枢神经系统轴突再生具有抑制作用的膜蛋白。RGMa 与神经元细胞表面的受体相结合,引起神经元细胞内参与细胞增殖、分化和凋亡的 Akt 信号通路磷酸化,导致神经元的死亡^[30]。此外,Th17 细胞还可以通过胶质细胞发挥对神经元的间接作用:Th17 释放的炎性因子 IL-17 等作用于胶质细胞,胶质细胞过度激活增加炎症介质的释放,如 TNF- α 、IL-1 β 、iNOS,而神经营养因子如胶质细胞源性神经营养因子(glial derived neurotrophic factor, GDNF)和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)分泌减少,这些因素作用于神经元,引起神经元的损伤^[21]。

小 结

对中枢炎症及神经元损伤病理过程的研究是一个复杂和不断发现的过程,不同的触发因素、免疫细胞和细胞因子及其效应调节机制都是互相关联的,受多方面因素的影响。Th17 细胞及其效应细胞因子对神经元的直接毒性和对胶质细胞的间接调节都影响着中枢炎症的发生发展。而中枢炎症与术后认知功能障碍密切相关,深入探讨 Th17 细胞及其效应细胞因子在中枢炎症和神经元损伤中的作用,可能为术后认知功能障碍的研究提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] Benwell RK, Lee DR. Essential and synergistic roles of IL1 and IL6 in human Th17 differentiation directed by TLR ligand-activated dendritic cells. *Clin Immunol*, 2010, 134(2): 178-187.
- [2] Das Sarma J, Ciric B, Marek R, et al. Functional interleukin-17 receptor A is expressed in central nervous system glia and upregulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation*, 2009, 6: 14.
- [3] Lexberg MH, Taubner A, Albrecht I, et al. IFN-gamma and IL-12 synergize to convert in vivo generated Th17 into Th1/Th17 cells. *Eur J Immunol*, 2010, 40(11): 3017-3027.
- [4] Jadidi-Niaragh F, Mirshafiey A. Th17 cell, the new player of neuroinflammatory process in multiple sclerosis. *Scand J Immunol*, 2011, 74(1): 1-13.
- [5] Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*, 2010, 40(7): 1830-1835.
- [6] Zhang PL, Izrael M, Ainbinder E, et al. Increased myelinating capacity of embryonic stem cell derived oligodendrocyte precursors after treatment by interleukin-6/soluble interleukin-6 receptor fusion protein. *Mol Cell Neurosci*, 2006, 31(3): 387-398.
- [7] Cala CM, Moseley CE, Steele C, et al. T cell cytokine signatures; Biomarkers in pediatric multiple sclerosis. *J Neuroim-*

- munol, 2016, 297: 1-8.
- [8] Kebir H, Kreyenborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*, 2007, 13 (10): 1173-1175.
 - [9] Chen C J, Ou YC, Chang CY, et al. Glutamate released by Japanese encephalitis virus-infected microglia involves TNF-alpha signaling and contributes to neuronal death. *Glia*, 2012, 60(3): 487-501.
 - [10] Choi S, Friedman WJ. Inflammatory cytokines IL-1beta and TNF-alpha regulate p75NTR expression in CNS neurons and astrocytes by distinct cell-type-specific signalling mechanisms. *ASN Neuro*, 2009, 1(2).
 - [11] 张真真, 苏帆, 纪木火, 等. 术后认知功能障碍生物标记物的研究进展. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32(6): 616-620.
 - [12] Simmons SB, Liggitt D, Gorman JM. Cytokine-regulated neutrophil recruitment is required for brain but not spinal cord inflammation during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*, 2014, 193(2): 555-563.
 - [13] Meares GP, Ma X, Qin H, et al. Regulation of CCL20 expression in astrocytes by IL-6 and IL-17. *Glia*, 2012, 60(5): 771-781.
 - [14] Okada H, Khoury SJ. Type17 T-cells in central nervous system autoimmunity and tumors. *J Clin Immunol*, 2012, 32 (4): 802-808.
 - [15] Shichita T, Sugiyama Y, Ooboshi H, et al. Pivotal role of cerebral interleukin-17-producing gammadeltaT cells in the delayed phase of ischemic brain injury. *Nat Med*, 2009, 15 (8): 946-950.
 - [16] Li Q, Wang Y, Yu F, et al. Peripheral Th17/Treg imbalance in patients with atherosclerotic cerebral infarction. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(6): 1015-1027.
 - [17] Saresella M, Calabrese E, Marventano I, et al. Increased activity of Th-17 and Th-9 lymphocytes and a skewing of the post-thymic differentiation pathway are seen in Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(3): 539-547.
 - [18] Lambracht-Washington D, Qu BX, Fu M, et al. DNA immunization against amyloid beta 42 has high potential as safe therapy for Alzheimer's disease as it diminishes antigen-specific Th1 and Th17 cell proliferation. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(6): 867-874.
 - [19] Durelli L, Conti L, Clerico M, et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol*, 2009, 65(5): 499-509.
 - [20] El-Behi M, Ciric B, Dai H, et al. The encephalitogenicity of T(H)17 cells is dependent on IL-1-and IL-23-induced production of the cytokine GM-CSF. *Nat Immunol*, 2011, 12(6): 568-575.
 - [21] Das SJ, Ciric B, Marek R, et al. Functional interleukin-17 receptor A is expressed in central nervous system glia and up-regulated in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroinflammation*, 2009, 6: 14.
 - [22] Kawanokuchi J, Shimizu K, Nitta A, et al. Production and functions of IL-17 in microglia. *J Neuroimmunol*, 2008, 194 (1-2): 54-61.
 - [23] Prajeeth CK, Löhr K, Floess S, et al. Effector molecules released by Th1 but not Th17 cells drive an M1 response in microglia. *Brain Behav Immun*, 2014, 37: 248-259.
 - [24] Gelderblom M, Weymar A, Bernreuther C, et al. Neutralization of the IL-17 axis diminishes neutrophil invasion and protects from ischemic stroke. *Blood*, 2012, 120 (18): 3793-3802.
 - [25] Kang Z, Wang C, Zepp J, et al. Act1 mediates IL-17-induced EAE pathogenesis selectively in NG2+ glial cells. *Nat Neurosci*, 2013, 16(10): 1401-1408.
 - [26] Paintlia MK, Paintlia AS, Singh AK, et al. Synergistic activity of interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha enhances oxidative stress-mediated oligodendrocyte apoptosis. *J Neurochem*, 2011, 116(4): 508-521.
 - [27] Egen JG, Ouyang W. Even neurons are excited by Th17 cells. *Immunity*, 2010, 33(3): 298-300.
 - [28] Siffrin V, Radbruch H, Glumm R, et al. In vivo imaging of partially reversible th17 cell-induced neuronal dysfunction in the course of encephalomyelitis. *Immunity*, 2010, 33 (3): 424-436.
 - [29] Liu Z, Huang Y, Cao BB, et al. Th17 cells induce dopaminergic neuronal death via LFA-1/ICAM-1 interaction in a mouse model of parkinson's disease. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(10): 7762-7776.
 - [30] Tanabe S, Yamashita T. Repulsive guidance molecule-a is involved in Th17-cell-induced neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis. *Cell Rep*, 2014, 9(4): 1459-1470.

(收稿日期: 2017-04-03)