

文章编号: 1004-0374(2010)08-0778-05

产白介素-17 T细胞在肺部细菌感染中的研究进展

刘嘉琳, 李庆云, 万欢英*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸科, 上海 200025)

摘要: 目前产白介素-17(IL-17) T细胞主要包括了产 IL-17 CD4⁺ T细胞即 Th17 细胞、产 IL-17 $\gamma\delta$ T 细胞和产 IL-17 CD8⁺ T 细胞等。随着对 Th17 这一系细胞功能研究的不断深入, 发现它们能通过产生 IL-17 和 IL-22 等细胞因子参与炎症反应。该文将对产 IL-17 T 细胞在肺部细菌感染中所起作用的最近研究进展进行综述。

关键词: 产白介素-17 T 细胞; 肺部细菌; 感染免疫

中图分类号: R392.1; Q563

文献标识码: A

Research progress on IL-17-producing T cells and pulmonary bacterial infection

LIU Jia-lin, LI Qing-yun, WAN Huan-ying*

(Department of Pulmonary, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai

Jiao Tong University, Shanghai 200025, China)

Abstract: Interleukin-17 is a proinflammatory cytokine that is produced by a variety of cells, including a newly identified subset of activated CD4⁺ T cells (Th17 cells), $\gamma\delta$ T cells, CD8⁺ cells and NKT cells. Th17 cells are thought to be a distinct lineage of Th cells that mainly produce IL-17, IL-22 and other cytokines which are involved in inflammatory response. $\gamma\delta$ T cells have also been shown to be a potent source of IL-17 and, in some cases, produce more IL-17 than $\alpha\beta$ T cells. IL-17-producing T cells are important in the host defense against acute pulmonary infection during the early immune response, also have the potential to elicit detrimental responses during chronic infection-related inflammatory conditions. This review will introduce recent research progress on the role of IL-17-producing T cells in the pulmonary bacterial infection.

Key words: IL-17-producing T cells; pulmonary bacterial; infection immunity

T 淋巴细胞是哺乳动物天然和获得性免疫系统中的主要成员, 它通过多种功能效应在感染性疾病中起着抵抗侵入病原菌的重要作用。近年来发现的产白介素-17(IL-17) T 细胞与细菌感染后的机体免疫应答有着密切的关联, 在肺部细菌感染的清除和防御中起着不容忽视的关键作用, 并成为此类疾病防治策略崭新的立足点。

1 产 IL-17 T 细胞的概述

1.1 产 IL-17 T 细胞的分类

根据所表达的 T 细胞受体 (TCR) 类型的不同, T 细胞可分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞。 $\alpha\beta$ T 细胞为 CD4⁺

或 CD8⁺ SP 细胞, $\gamma\delta$ T 细胞为 CD4-CD8-DN 细胞 (少数为 CD8⁺ 细胞)。常见的 $\alpha\beta$ T 细胞包括 Th1/Th2 及 Th17 细胞。

Th17 细胞是 CD4⁺ 的 $\alpha\beta$ T 细胞, 能分泌 IL-17, 是新近定义的一类产 IL-17 的 Th 细胞^[1], 其符合成为一个独立 Th 细胞谱系需要的两个条件: (1) 在体内、体外都是由 Th 母细胞独立分化而来; (2) Th17 所

收稿日期: 2010-01-07; 修回日期: 2010-02-04

基金项目: 上海市自然科学基金(10ZR1419300)

* 通讯作者: E-mail: hy_wan2006@yahoo.com.cn;

Tel: 021-64370045-360803

具有的基因表达与其他谱系不同, 还具有可遗传性。

当然, 产 IL-17 T 细胞并不仅仅是 Th17 细胞, 还包括 CD8⁺、 $\gamma\delta$ T 细胞等多种类型。例如: (1) 人外周血单核细胞在体外经刺激后记忆 CD8⁺ T 细胞也可以产生 IL-17^[2]。(2) 非传统的 T 细胞在体内外经适当刺激或在感染、炎症过程中同样能分泌 IL-17。研究证实 NK1.1(-) iNKT 细胞在肺部气道炎症中分泌高浓度的 IL-17 并介导了中性粒细胞的浸润^[3]。(3) 在有关结核分枝杆菌的研究中发现, $\gamma\delta$ T 细胞是分泌 IL-17 的主要来源细胞^[4]。

1.2 产 Th17 细胞分泌的主要细胞因子及其功能

Th17 细胞是目前研究较明确的产 IL-17 T 细胞。迄今, 已知的 Th17 细胞所分泌的主要细胞因子包括了 IL-17、白介素-21 (IL-21)、白介素-22 (IL-22) 等。

1.2.1 IL-17

IL-17 细胞因子家族包括了 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-25 (IL-17E) 和 IL-17F。IL-17A 和 IL-17F 可由 Th17 生成, 两者间存在 55% 的同源性, 并以 IL-17A 及 IL-17F 同源二聚体、IL-17A-IL-17F 异源二聚体的形式存在。在此之中, IL-17A 同源二聚体对上皮细胞表达趋化因子的诱导能力较强^[5]。

IL-17A 和 IL-17F 都能通过诱导细胞生成粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 和干细胞因子以及 CXC 炎症趋化因子趋化和活化中性粒细胞等。除此之外, IL-17A 还能增加黏蛋白, 如黏蛋白 5AC (MUC5AC) 和黏蛋白 5B (MUC5B) 在人支气管上皮细胞的表达^[6]; 诱导肺上皮细胞表达人 β 防御素-2 和巨噬细胞炎性蛋白-3a (CCL20)^[7]。从而, 使肺组织对侵入病原菌的清除能力增加^[8]。

1.2.2 IL-22

IL-22 是白介素-10 (IL-10) 家族的成员, Th17 细胞是其主要分泌来源之一^[9]。IL-22 的受体由 IL-22R1 和 IL-10R2 组成, 与 IL-22 结合通过激活信号传导因子及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 诱导抗微生物肽 β -防御素-2 和 S100-家族蛋白的产生^[10], 并证实 IL-22 在肺部和肠道的细菌感染中起保护作用^[11, 12]。

虽然 IL-22 和 IL-17 皆为 Th17 的细胞因子, 但它们作用的靶器官却并不相同, 在急性肝脏炎症模型中 IL-22 能通过诱导组织修复起保护作用, 而 IL-17 并不参与其中。反之, IL-17 与自身免疫性脑脊髓炎的发生密切相关, 但 IL-22 却不起作用。可

见, 这些细胞因子的作用可能具有系统特异性, 也有研究人员认为可能与疾病状态有关, 即在急慢性状态中可能起着不同的作用。

1.2.3 CCL20

CCL20 也称为巨嗜细胞炎性蛋白-3 α (MIP3 α), 表达于肠道局部的免疫细胞中^[13], Hirota 等^[14] 研究指出人类和小鼠的 Th17 细胞都能分泌 CCL20, 其受体 CCR6 (CC-chemokine receptor 6) 也在 Th17 上表达, 这提示了 Th17 可能通过旁分泌机制自我调节并招募至炎症组织中。Park 等研究还发现组织中的 IL-17 能诱导生成 CCL20, 这说明 CCL20 可能对 Th17 所介导炎症反应的持续存在起着重要作用。

综上所述, 从产 IL-17 细胞分泌的各细胞因子所具有的功能来看, 它们在急性炎症中可能以防御、修复为主, 但在慢性炎症反应中作用或许恰恰相反。

2 产 IL-17 T 细胞和肺部细菌感染

2.1 产 IL-17 T 细胞对胞外细菌感染的清除

2.1.1 肺炎克雷伯杆菌

肺炎克雷伯杆菌 (*Klebsiella pneumoniae*) 是革兰阴性菌, 作为条件致病菌可常常导致急性院内获得性肺炎。IL-17 在肺炎克雷伯杆菌肺部感染的防御中起着重要作用, 同时该过程依赖于白介素-23 (IL-23) (IL-23 是参与 Th17 细胞分化的主要细胞因子)^[15]。在小鼠模型研究中已证实肺炎克雷伯杆菌可经 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 识别后激活免疫应答, 并进一步介导了 CD4⁺、CD8⁺ 细胞生成 IL-17^[16]。IL-17A 和 IL-17F 在小鼠模型中的分泌趋势呈现感染剂量-时间依赖模式^[11, 15]。缺失 IL-17RA 纯合子基因小鼠感染肺炎克雷伯杆菌后, CXC 趋化因子配体 2 (CXCL2) 降低并伴有 G-CSF 减少 85%^[17], 继而导致肺部中性粒细胞浸润下降, 最终使菌血症发生率和死亡率较野生组明显增加^[17, 18]。给 IL-23 基因缺失的小鼠吸入肺炎克雷伯杆菌后, 基因缺失小鼠肺内 IL-17 水平下降明显, 且该组生存率较野生对照组亦下降。反之, 通过补充外源性 IL-17 使其在肺内水平保持不变时, 则局部 G-CSF、CXCL1 和 CXCL5 也无明显下降, 使肺内细菌得以清除^[18, 19]。

进一步研究证实 Th17 细胞可能是 IL-17 的主要来源之一。Aujla 等^[11] 研究发现在肺部感染肺炎克雷伯杆菌的过程中 IL-17A 和 IL-22 水平都升高了, 敲除 IL-17A 基因的小鼠在感染后肺内 CXCL1 和 G-CSF

水平急剧下降,而以抗体中和 IL-22 后导致小鼠肺内细菌迅速扩散至脾脏。因此,认为 Th17 细胞通过 IL-17 和 IL-22 在肺炎克雷伯杆菌的感染中起着防御保护作用。其中 IL-17 具有诱导生成趋化因子,如 CXCL1、CXCL5 和 G-CSF 招募中性粒细胞的功能;而 IL-22 则通过增加抗微生物肽脂质运载蛋白-2 的表达,增生肺上皮细胞前体,增强组织修复等作用,分别对肺部肺炎克雷伯杆菌感染进行了免疫保护。

2.1.2 铜绿假单胞菌

铜绿假单胞菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 也是革兰阴性条件致病菌。虽然其毒力不如肺炎克雷伯杆菌,但它具有很强的适应性可以引起急性和慢性肺部感染。急性的铜绿假单胞菌肺炎易发生细菌的播散导致该类肺炎死亡率高。有学者提出 IL-23 和 IL-17 也可能参与了急性铜绿假单胞菌肺炎免疫应答,而 IL-17 的细胞来源还未能确定。我们的研究已初步证实 IL-17 在急性铜绿假单胞菌肺部感染中介导天然免疫防御作用,且证实其来源主要是 Th17 细胞以及产 IL-17 的 $\gamma\delta$ T 细胞。我们还进一步证实,在消除 $\gamma\delta$ T 细胞的作用后,急性铜绿假单胞菌肺部感染中的 IL-17 也明显下降且对细菌的清除能力明显下降,因此在急性铜绿假单胞菌肺部感染中, $\gamma\delta$ T 细胞可以通过产 IL-17 对入侵病原菌起着防御清除的重要作用。

铜绿假单胞菌成为有肺基础疾病患者的主要定植菌群,如肺囊性纤维化、支气管扩张症、慢性阻塞性肺疾病等,可造成或加重气道慢性炎症反应。在这些慢性炎症过程中涉及中性粒细胞的浸润。Patricia 等^[20]利用铜绿假单胞菌慢性感染 IL-23p19 基因敲除小鼠肺炎模型,发现缺失 IL-23 能使 IL-17 水平明显下降,继而气道炎症减轻,表现为中性粒细胞炎性浸润减轻并伴有肺内进骨髓基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 水平的显著下降,但小鼠肺内细菌菌落数却未发生明显变化。因此,IL-17 是促进和维持慢性感染炎症反应的主要细胞因子。目前的研究也从细胞因子逐渐定位于 Th17 细胞层面。肺囊性纤维化患者急性加重时,其支气管肺泡灌洗液和痰液中 IL-23、IL-17A 和 IL-17F 的水平均升高,经治疗后明显下降^[21]。来自肺囊性纤维化患者的肺部淋巴结淋巴细胞体外培养后可表达 IL-17A 和 IL-22,经细菌刺激后诱导表达增加较非肺囊性纤维化患者明显。这提示 Th17 可能在慢性铜绿假单胞菌感染的黏膜免疫中起重要作用^[20]。

因此,IL-17/Th17 细胞参与急慢性铜绿假单胞菌感染的免疫应答,但所起的作用似乎不同。在慢性感染中 Th17 细胞促进或维持了机体的炎症反应,但在急性感染中 Th17 的免疫反应则可能呈现保护作用。

2.1.3 肺炎支原体

肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*) 是人类呼吸道感染的常见非典型胞外感染细菌。研究证实,IL-17 与病原菌清除以及交叉感染保护作用相关。

Wu 等^[22]研究发现,小鼠感染鼠肺炎支原体后,IL-17A、IL-17F 的水平随着 IL-23 的升高而增加,并与肺内中性粒细胞浸润增强、病原菌的清除正相关。其中 IL-17 主要来源于 CD4⁺ T 细胞,但目前还没有 IL-22 在该类感染中的研究。Amy 等^[23]的研究表明,小鼠在肺部感染肺炎支原体后再感染利斯特菌(主要侵袭组织为肝脏和脾脏)时,感染肺炎支原体后机体的 IL-17 水平增高并诱导中性粒细胞在肝脏和脾脏内的聚集,这使利斯特菌得以清除。由此,不仅证实 IL-17 所介导的免疫应答在肺炎支原体感染防御中起重要作用,而且提示该免疫反应还能通过交叉保护作用进一步增强机体对胞内利斯特菌的清除。

2.2 产 IL-17 T 细胞对胞内菌感染的防御

结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 是胞内抗酸病原菌,当肺泡巨噬细胞吞噬结核分枝杆菌后,由于该病原体细胞壁良好的防护作用,造成巨噬细胞无法对之进行消化,并使该病原菌在吞噬体内缓慢分化,长期存在。体内的 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和成纤维细胞会聚集包绕被感染的肺泡巨噬细胞形成肉芽肿,这一局部的免疫应答体系也限制了分枝杆菌的播散。肉芽肿中 CD4⁺ T 细胞产生的 IFN- γ 可激活巨噬细胞以控制炎症;但当该类肉芽肿未能形成或 IFN- γ 表达不充足时,分枝杆菌就会播散进而造成患病率和死亡率明显升高。目前全球大概有将近三分之一的人口感染着结核,因此,如何增强机体感染的防御显得尤为重要。然而迄今,卡介苗是唯一在广泛应用的疫苗。近年对 IL-17/Th17 的研究,或许为该病疫苗研制提供新的思路。

Lockhart 等^[24]研究发现, $\gamma\delta$ T 细胞在肺结核感染小鼠模型中是产生 IL-17 的主要来源,但 IL-23 或 IL-17R 相关的信号传导途径并不能直接清除感染的结核菌。不过,Khader 等^[25]揭示了接种结核相对分子质量为 6 k 的早期分泌型抗原靶位蛋白 6 (early se-

creted antigenic target protein, ESAT-6) 疫苗后, 机体具有了对结核杆菌的防御能力, 而在这个过程中需要 IL-23 和 IL-17A 的参与, 其中 IL-17A 是上调 CXCL9、CXCL10 和 CXCL11 的关键细胞因子, 而后三种趋化因子能通过增加 Th1 的局部趋化使结核杆菌得以控制。这项研究中 CD4⁺ T 细胞是 IL-17A 的主要来源^[26]。由此可见, 虽然 Th17 细胞在结核菌感染免疫应答过程中并不起直接作用, 但却能通过上调 Th1 细胞的趋化防控结核菌的播散感染, 因此, 针对 Th17 细胞的调控或许是该病疫苗治疗的新靶向之一。

3 结论和展望

综前所述, 迄今的研究表明, 产 IL-17 T 细胞参与了肺部胞外菌(以革兰阴性菌为主)、胞内菌感染的机体免疫过程。在胞外菌感染中, 产 IL-17 T 细胞在急性期通过 IL-17、IL-22 等主要效应细胞因子对入侵病原菌进行清除, 对机体实施防御和修复; 而在慢性感染的过程中, IL-17 则可能是介导慢性炎症反应的主要细胞因子。在胞内感染中, 对于肺结核, IL-17 T 细胞虽然不能直接清除病原菌, 但通过它所介导的免疫调节作用, 可以增强机体靶向细胞的清除和防御功能。因此, 产 IL-17 T 细胞在胞内、胞外细菌对肺部的急慢性感染中均起着重要作用。

近年来, 虽然人们逐渐清晰且深入地探索了 Th17 细胞的细胞因子、功能、信号传导转录途径等, 但是尚有很多方面仍不完全清楚。例如 Th17 细胞以及其他产 IL-17 的 T 细胞是如何进入炎症组织, 是什么控制着它们的数量; 在早期和晚期免疫应答中产 IL-17 的 T 细胞的作用又是什么, 它们如何调控获得性免疫。这些问题仍有待于进一步探索。

尽管如此, 目前对产 IL-17 T 细胞, 特别是 Th17 细胞的发现和研究确已部分完善了在细菌性感染疾病中只有 Th1 和 Th2 细胞的免疫模式, 使该类疾病的免疫应答过程获得了更为清楚的认识, 也为疾病的免疫防治提供了新的靶位。

[参 考 文 献]

- [1] Park H, Li Z, Yang X, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin-17. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-41
- [2] Shalom BT, Quach J, Lotz M, et al. Interleukin-17 induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen activated protein kinases and NF- κ B. *J Biol Chem*, 1998, 273(42): 27467-73
- [3] Qian Y, Liu C, Hartupee J, et al. The adaptor Act1 is required for interleukin-17-dependent signaling associated with autoimmune and inflammatory disease. *Nat Immunol*, 2007, 8(3): 247-56
- [4] Lockhart E, Green AM, Flynn JL, et al. IL-17 production is dominated by $\gamma\delta$ T cells rather than CD4 T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*, 2006, 177(7): 4662-9
- [5] Liang SC, Long AJ, Bennett F, et al. An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment. *J Immunol*, 2007, 179(11): 7791-9
- [6] Chen Y, Thai P, Zhao YH, et al. Stimulation of airway mucin gene expression by interleukin (IL)-17 through IL-6 paracrine/autocrine loop. *J Biol Chem*, 2003, 278(19): 17036-43
- [7] Kao CY, Chen Y, Thai P, et al. IL-17 markedly up-regulates β -defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF- κ B signaling pathways. *J Immunol*, 2004, 173(5): 3482-91
- [8] Huang F, Kao CY, Wachi S, et al. Requirement for both JAK-mediated PI3K signaling and ACT1/TRAF6/TAK1-dependent NF- κ B activation by IL-17A in enhancing cytokine expression in human airway epithelial cells. *J Immunol*, 2007, 179(10): 6504-13
- [9] Chung Y, Yang X, Chang SH, et al. Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4⁺ T lymphocytes. *Cell Res*, 2006, 16(11): 902-7
- [10] Wolke K, Kunz S, Witte E, et al. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity*, 2004, 21(2): 241-54
- [11] Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med*. 2008, 14(3): 275-81
- [12] Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, et al. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med*, 2008, 14(3): 282-9
- [13] Williams I R. CCR6 and CCL20: partners in intestinal immunity and lymphorganogenesis. *Ann NY Acad Sci*, 2006, 1072(8): 52-61
- [14] Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing TH17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med*, 2007, 204(12): 2803-12
- [15] Happel KI, Dubin PJ, Zheng M, et al. Divergent roles of IL-23 and IL-12 in host defense against *Klebsiella pneumoniae*. *J Exp Med*, 2005, 202(6): 761-9
- [16] Happel KI, Zheng M, Young E, et al. Cutting edge: roles of Toll like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol*, 2003, 170(9): 4432-6
- [17] Schwarzenberger P, Huang W, Ye P, et al. Requirement of endogenous stem cell factor and granulocyte colony-stimulating factor for IL-17-mediated granulopoiesis. *J Immunol*, 2000, 164(9): 4783-9
- [18] Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity*, 2004, 21(4): 467-76
- [19] Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, et al. IL-17 stimu-

- lates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO α chemokine from mesothelial cells. *J Immunol*, 2000, 165(10): 5814-21
- [20] Patricia PJ, Kolls JK. IL-23 mediates inflammatory responses to mucoid *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 292(2): L519-28
- [21] McAllister F, Henry A, Kreindler JL, et al. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene- α and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *J Immunol*, 2005, 175(1): 404-12
- [22] Wu Q, Martin RJ, Rino JG, et al. IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Microbes Infect*, 2007, 9(1): 78-86
- [23] Amy NS, Karen DM, Sheetal B, et al. A novel IL-17-dependent mechanism of cross protection: Respiratory infection with mycoplasma protects against a secondary listeria infection. *Eur J Immunol*, 2009, 39(2): 426-38
- [24] Lockhart E, Green AM, Flynn JL. IL-17 production is dominated by $\gamma\delta$ T cells rather than CD4 T cells during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *J Immunol*, 2006, 177(7): 4662-9
- [25] Khader SA, Bell GK, Pearl JE, et al. IL-23 and IL-17 in the establishment of protective pulmonary CD4⁺ T cell responses after vaccination and during *Mycobacterium tuberculosis* challenge. *Nat Immunol*, 2007, 8(4): 369-77