

文章编号: 1004-0374(2012)04-0346-04

## Th17/Treg细胞失衡与子宫颈癌

罗 飞, 李志英\*

(三峡大学第二临床医学院, 宜昌 443000)

**摘 要:** Th17 细胞是近年发现的一种新型 CD4<sup>+</sup> 效应性 T 细胞, 以其特异性的分泌 IL-17 而命名。介导免疫耐受的 Treg 细胞和介导炎症反应的 Th17 细胞间功能和分化过程相互对抗, 在正常状态下, 两者保持平衡, 但机体发生功能异常时常表现出 Treg/Th17 失衡, 引起炎症反应、自身免疫性疾病、移植物抗宿主病等的发生和发展, 并决定疾病的转归和预后, 在肿瘤免疫中亦发挥了重要作用。该文就 Treg/Th17 失衡在肿瘤, 尤其是子宫颈癌发生发展中的作用进行综述。

**关键词:** Th17/Treg 细胞失衡; 肿瘤; 宫颈癌; 人乳头状瘤病毒

**中图分类号:** R711.75; R73.33; R392 **文献标志码:** A

## The imbalance of Th17/Treg cell and cervical cancer

LUO Fei, LI Zhi-Ying\*

(The Second Clinical Medical School of China Three Gorges University, Yi Chang 443000, China)

**Abstract:** Th17 cells was discovered in recent years as a new type of CD4<sup>+</sup> effect T cell, which is named after the specific secretion of IL-17. The Treg cells mediate immune tolerance, while the Th17 cells mediate inflammatory response. They are against each other in their functions and differentiation processes. They keep balance in the normal way. While the functional abnormalities occur in our body, they will be imbalanced, then causes inflammation, autoimmune diseases, graft versus host disease, etc. They also play an important role in tumor immunity. This article focuses on the Treg / Th17 imbalance in tumor and especially in the development of uterine cervical carcinoma.

**Key words:** Th17 / Treg cell imbalance; neoplasms; cervical cancer; human papilloma virus

子宫颈癌是妇女最常见的恶性肿瘤之一, 目前已在女性恶性肿瘤中排名第二, 并呈年轻化趋势。人乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 的感染是子宫颈癌发生发展的一个重要的致病因子。大量的流行病学、病理学和病毒学研究证实: 高危型 HPV 的慢性持续感染是导致宫颈癌及其癌前病变的主要原因<sup>[1-3]</sup>, 但是绝大多数患者在感染 HPV 后, 免疫系统可将病毒清除, 只有很少一部分持续感染者的宫颈损伤并由宫颈上皮内瘤 I 级 (cervical intraepithelial neoplasia I, CIN I) 发展为 CIN III, 进一步进展为浸润癌, 而这一过程需要 8~15 年的时间<sup>[4]</sup>。因此, 免疫调节在 HPV 介导的致癌作用中起着很重要的作用。Th17 细胞是近年发现的一种新型 CD4<sup>+</sup> 效应性 T 细胞, 以 IL-23 依赖性分泌 IL-17

为主要特征, 分泌 IL-21、IL-22、IL-26、TNF- $\alpha$  等多种细胞因子; Treg 细胞可对免疫应答进行精细的负调节。当机体发生功能异常时, 常表现出 Treg/Th17 失衡, 引起炎症反应、自身免疫性疾病、移植物抗宿主病等的发生和发展。Treg/Th17 失衡决定疾病的转归和预后, 在肿瘤免疫中亦发挥了重要作用<sup>[5-6]</sup>。本文就 Treg/Th17 失衡在子宫颈癌发生发展中的作用进行综述。

收稿日期: 2011-11-28; 修回日期: 2012-01-29

基金项目: 三峡大学硕士学位论文培优基金项目 (2011PY033)

\*通信作者: E-mail: zhiying969@126.com

## 1 Th17细胞的生物学特征、分化与调节

初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞在体内不同的微环境下可分化为多种效应细胞,在 TGF- $\beta$  单独诱导下分化为 Treg 细胞,在 TGF- $\beta$  和 IL-6 诱导下则可分化为 Th17 细胞<sup>[6]</sup>。Th17 细胞的主要效应因子是 IL-17,通常是指 IL-17A,主要由效应 T 细胞和记忆 T 细胞激活后产生。IL-17 的 cDNA 是从小鼠杂交瘤的 T 细胞毒性淋巴细胞相关抗原 8(CTLA-8) 中分离并被克隆,与 CTLA-8 具有 83% 的同源性。该家族包含 6 个配体(IL-17A~F)和 5 个受体(IL-17RA~IL-17RD 和 SEF)<sup>[7]</sup>。

IL-17 作为 T 细胞诱导炎症反应的早期启动因子,主要通过活化 T 细胞产生的致炎细胞因子,促进 Th17 细胞的激活,同时也激活上皮细胞等多种炎性细胞,产生 IL-6、IL-8、G-CSF、ICAM-1 等多种细胞因子,当 IL-17 与依赖 IL-23 的 IL-17R 结合并被激活时,通过 MAP 激酶途径和 NF- $\kappa$ B 途径促进放大炎症反应,在哮喘、风湿性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化以及肿瘤等病理过程中起着重要的调节作用<sup>[7-8]</sup>。

Th17 细胞的分化调节机制极其复杂:细胞因子 TGF- $\beta$ 、IL-6、IL-21、IL-23 增强其分化调节;而 IL-2、IL-4、IFN- $\gamma$ 、IL-27 等抑制其分化。Th17 细胞同时也受 ROR $\gamma$ t、IRF4、BATF、Foxp3、T-bet、PPAR $\gamma$ 、E-FABP、SOCSs 等多种转录因子的调节<sup>[9]</sup>。

## 2 Th17细胞与Treg细胞

Th17 细胞与 Treg 细胞在机体免疫和疾病发生中起着截然不同的作用,但在分化过程中两者是具有相关性的<sup>[10]</sup>。Th17 细胞主要通过其分泌的细胞因子来促进中性粒细胞的动员、募集和活化,介导促炎症反应,在感染性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤的病理过程中发挥重要作用。Treg 细胞的免疫抑制作用在保持机体的自身耐受性中发挥着决定性作用,其数量、定位及功能的异常与机体的自身免疫性疾病、慢性炎症反应以及肿瘤的发生有密切的关系。两者的动态平衡可能与机体发生适当强度的免疫应答密切相关。这些现象提示,Treg 细胞可能与 Th17 细胞关系密切,但目前对这两种细胞的关系还没有定论,主要存在以下观点:Treg 细胞和 Th17 细胞相互抑制<sup>[11-12]</sup>;Treg 细胞通过分泌 TGF- $\beta$  促进 Th17 细胞发育,在一定条件下 Treg 细胞可分化为 Th17 细胞<sup>[13]</sup>。

## 3 Th17/Treg细胞与肿瘤

作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点,国内外对 Th17 细胞在肿瘤微环境中的调节、分化、诱导的研究尚处于起步阶段。随着人们对 Th17 细胞研究的深入,目前已经在卵巢癌、肝癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌等多种肿瘤中发现其表达均显著高于同源性的正常组织<sup>[12,14-16]</sup>,Th17 细胞可能是通过肿瘤免疫监视、与效应性细胞相互作用、促肿瘤血管生成等机制参与肿瘤的发生发展;但这些并不能完全说明 Th17 细胞为肿瘤发生的促动因子。Martin-Orozco 等<sup>[17]</sup>发现 Th17 细胞缺陷小鼠易患肺黑色素瘤,用肿瘤特异性 Th17 细胞治疗可抑制肿瘤生长。Hinrichs 等<sup>[18]</sup>发现,在 Th17 细胞分化条件下,肿瘤浸润性的 CD8<sup>+</sup>T 细胞分化为产 IL-17 状态,将这种细胞过继转移治疗荷瘤小鼠,同样也可抑制肿瘤生长。因此,学者们都普遍认识到 Th17 细胞可作为肿瘤免疫治疗的潜在靶点,但其与肿瘤发生的关系还有待更深入的研究。

Treg 细胞具有免疫抑制功能,能抑制 T 细胞对外来及自身抗原的免疫应答,许多肿瘤抗原为自身抗原,因此,Treg 细胞在维持对自身成分耐受的同时也会阻止机体对肿瘤细胞的免疫识别。已有相关研究表明,在结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、胰腺癌等肿瘤患者的外周血和肿瘤中,局部 Treg 细胞增多<sup>[19]</sup>。Treg 在机体抗肿瘤免疫中可能存在抑制性效应。在肿瘤的免疫治疗中如何去除 Treg 细胞,消除 Treg 细胞的影响,降低其功能,是目前肿瘤免疫治疗面临的首要问题。研究发现,通过一定的途径抑制 Treg 细胞可以使荷瘤小鼠的抗肿瘤免疫反应增强,从而延长小鼠生存时间。因此,近来通过抑制 Treg 细胞的数量或功能来增强患者机体免疫状况亦成了免疫领域中的焦点。

## 4 Th17细胞/Treg细胞与宫颈癌

初始 CD4<sup>+</sup>T 细胞在体内不同的微环境下可分化为多种效应细胞,如 Th1、Th2、Th17 细胞等。Th1 细胞能够分泌细胞因子介导细胞免疫,发挥抗肿瘤免疫作用。研究证实,在肿瘤患者体内,Th1/Th2 细胞平衡呈 Th2 型偏移状态<sup>[20]</sup>。宫颈癌患者也存在着经典的 Th1/Th2 失衡,即在癌症患者体内存在着 Th1 细胞向 Th2 细胞漂移的现象,发挥抗肿瘤免疫效应的 Th1 细胞处于弱势地位,而 Th2 细胞处于优势状态,从而促进机体恶性肿瘤增长,发生肿

瘤逃逸；且有研究显示，宫颈癌患者外周血中的 Th1/Th2 比值下降程度与临床分期相关<sup>[20-21]</sup>。Th17 细胞与 Treg 细胞的平衡同样在免疫调节中发挥重要作用。

Treg 细胞因能表达 Foxp3 而成为 T 细胞群中具有免疫抑制作用的细胞亚群，它们通过释放抗炎因子（如 IL-10、TGF- $\beta$  等）诱导免疫耐受，这就与肿瘤免疫监视以及抗肿瘤免疫密切相关<sup>[22]</sup>。Maruyama 等<sup>[23]</sup> 研究证明，Treg 细胞活化与机体对肿瘤抗原的低免疫应答有关；在肿瘤的免疫应答中，Treg 细胞的持续活化与肿瘤抗原低免疫应答甚至免疫功能障碍密切相关。Visser 等<sup>[24]</sup> 研究证实，Treg 细胞在宫颈癌以及 CIN 患者的末梢血中持续表达。对 HPV16 阳性的宫颈癌患者研究表明，敲除 CD25<sup>+</sup>T 细胞后，可以增强 IFN- $\gamma$ -T 细胞对 HPV16 E6/E7 的变异应答，表明 Treg 细胞可能参与了高危型 HPV 感染与宫颈癌发生发展的病理进程。

Zhang 等<sup>[25]</sup> 通过流式细胞术和酶联免疫吸附实验检测子宫颈癌、CIN 以及正常人宫颈组织的 IL-17、Foxp3 和 IL-10 的表达水平，发现子宫颈癌组与 CIN 组 Th17 细胞表达明显高于正常对照组，宫颈癌组血浆中 IL-17 和 IL-10 也明显高于正常组，子宫颈癌有淋巴结转移或其他转移灶的患者的 Th17/Treg 的比值明显高于未转移者，提示 Th17 细胞的表达还与子宫颈癌的临床分期具有一定的相关性，国内类似的研究也证实了这一点<sup>[26]</sup>。与健康对照组相比，Th17 细胞在 CIN 组及宫颈癌组均明显升高，其升高与临床分期亦密切相关。由于临床分期、淋巴结转移及脉管转移状况是评价宫颈癌预后的最重要指标，这一结果就暗示着 Th17 细胞在宫颈癌的进展和导致不良预后上扮演着促进的角色，在胃癌的研究中也得到类似的结果<sup>[12]</sup>。Tuan 等<sup>[27]</sup> 通过分离宫颈癌与 CIN 患者外周血单核细胞，检测发现抗肿瘤药物 IL-21 与 IL-12 能够抑制 Treg 与 Th17 的增殖分化，并能增强宫颈癌外周血单核细胞的细胞毒性。而 Nakamura 等<sup>[28]</sup> 发现部分宫颈癌（包括原位癌与 CIN III）具备表达炎症趋化因子，并从外周血募集 Treg 细胞的能力，因此，宫颈上皮内瘤变的外周免疫环境可能决定了 CIN III 的发展方向。而 Treg 细胞累积增加则是这一决定因素的促动因子。

Tartour 等<sup>[29]</sup> 研究显示，IL-17 在人类宫颈癌中起促肿瘤效应；Zhang 等<sup>[25]</sup> 发现，Treg 细胞在 CIN III 尤其是宫颈癌患者中的表达显著高于正常对

照组，提示 Treg 细胞在 CIN III 以及宫颈癌的发展中有潜在作用；Tuan 等<sup>[27]</sup> 发现，抗肿瘤药物 IL-21 与 IL-12 刺激宫颈癌患者外周血单核细胞细胞毒性以达到抗宫颈癌效应，可能是通过改变 Th17 细胞和 Treg 细胞的分化与表达这一途径来实现。因此，Th17 细胞和 Treg 细胞可能成为宫颈癌的一个新的治疗靶点。

肿瘤微环境中 Th17/Treg 的失衡，可能是肿瘤发生发展的一个重要影响因素，正是这种失衡导致免疫抑制、血管发生等肿瘤事件的形成。Th17/Treg 对肿瘤免疫的调节类似于对传统 Th1/Th2 的认识，相对于正常对照组，子宫颈癌与 CIN 患者中观察到 Th17/Treg 的失衡也在一定程度上说明 Th17/Treg 的失衡可能导致了子宫颈癌的进展，而 Th17/Treg 的比值在有淋巴结或远处转移的子宫颈癌患者中明显高于未转移者，提示 Th17/Treg 的检测可以应用作判断子宫颈癌预后及复发的指标。

## 5 结语

Th17 与 Treg 细胞是近年来医学研究的一大热点，人们在探讨 Th17 与 Treg 细胞各自的分化、调节机制的同时，也在寻找两种细胞在相关疾病发生发展中所起到的作用。人们针对两种细胞的致病机制做了大量研究，Th17 细胞具有很强的促炎作用，而 Treg 细胞的免疫抑制作用在保护机体的自身耐受中发挥着重要作用。正常情况下，机体的免疫效应和免疫抑制处于精细而复杂的平衡状态。Th17/Treg 的失衡可能是众多疾病的一个启动因素，并可能导致了子宫颈癌的进展，而 HPV 的慢性持续感染是导致宫颈癌及其癌前病变的主要原因，Th17/Treg 的失衡是否参与 HPV 慢性感染导致子宫颈癌的发生发展，则有待于在人类基础与临床研究上的进一步证实。

## [参 考 文 献]

- [1] Bosch FX, Schiffman M, Solomon D. Future directions in epidemiologic and preventive research on human papillomaviruses and cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2003, (31): 1-130
- [2] Mahdavi A, Monk BJ. Vaccines against human papillomavirus and cervical cancer: Promises and challenges. *Oncologist*, 2005, 10(7): 528-38
- [3] Min W, Wen-Li M, Bao Z, et al. Oligonucleotide microarray with RD-PCR labeling technique for detection and typing of human papillomavirus. *Curr Microbiol*, 2006, 52(3): 204-9

- [4] Patel S, Chiplunkar S. Host immune responses to cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2009, 21 (1): 54-9
- [5] Kolls JK, Khader SA. The role of Th17 cytokines in primary mucosal immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21 (6): 443-8
- [6] Korn T, Carrier Y, Gao W, et al. IL-17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 485-517
- [7] Wilke CM, Bishop K, Fox D, et al. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol*, 2011, 32(12): 603-11
- [8] Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(5): 613-9
- [9] Hwang ES. Transcriptional regulation of T helper 17 cell differentiation. *Yonsei Med J*, 2010, 51(4): 484-91
- [10] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-41
- [11] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF- $\beta$ -induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR $\gamma$  function. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-40
- [12] Miyahara Y, Odunsi K, Chen W, et al. Generation and regulation of human CD4<sup>+</sup> IL-17-producing T cells in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(40): 15505-10
- [13] Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, et al. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood*, 2009; 113(18): 4240-9
- [14] Zhang JP, Yan J, Xu J, et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol*, 2009, 50(5): 980-9
- [15] Le Gouvello S, Bastuji-Garin S, Aloulou N, et al. High prevalence of Foxp3 and IL17 in MMR-proficient colorectal carcinomas. *Gut*, 2008, 57(6): 772-9
- [16] Sfanos KS, Bruno TC, Maris CH, et al. Phenotypic analysis of prostate-infiltrating lymphocytes reveals Th17 and Treg skewing. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(11): 3254-61
- [17] Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, et al. T helper17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity*, 2009, 31(5): 787-98
- [18] Hinrichs CS, Kaiser A, Paulos CM, et al. Type 17 CD8<sup>+</sup>T cells display enhanced antitumor immunity. *Blood*, 2009, 14(3): 596-9
- [19] Somasundaram R, Jacob L, Swoboda R, et al. Inhibition of cytolytic T lymphocyte proliferation by autologous CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>regulatory T cells in a colorectal carcinoma patient is mediated by transforming growth factor- $\beta$ . *Cancer Res*, 2002, 62(18): 5267-72
- [20] Botella-Estrada R, Escudero M, O'Connor JE, et al. Cytokine production by peripheral lymphocytes in melanoma. *Eur Cytokine Netw*, 2005, 16(1): 47-55
- [21] Ito N, Suzuki Y, Taniguchi Y, et al. Prognostic significance of T helper 1 and 2 and T cytotoxic 1 and 2 cells in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 2005, 25(3B): 2027-31
- [22] Mougiakakos D, Choudhury A, Lladser A, et al. Regulatory T cells in cancer. *Adv Cancer Res*, 2010, 107: 57-117
- [23] Maruyama T, Kono K, Mizukami Y, et al. Distribution of Th17 cells and FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes, tumor-draining lymph nodes and peripheral blood lymphocytes in patients with gastric cancer. *Cancer Sci*, 2010, 101(9): 1947-54
- [24] Visser J, Nijman HW, Hoogenboom BN, et al. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre) malignant cervical neoplasia. *Clin Exp Immunol*, 2007, 150(2): 199-209
- [25] Zhang Y, Ma D, Zhang Y, et al. The imbalance of Th17/Treg in patients with uterine cervical cancer. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11-12): 894-900
- [26] 张妍, 崔保霞, 马道新, 等. Th17细胞联合CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>IL-21<sup>+</sup>T细胞升高与宫颈癌发生发展的关系. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(6): 1103-8
- [27] Tuan Y, Yuan C, Ma D, et al. IL-21 and IL-12 inhibit differentiation of Treg and Th17 cells and enhance cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in patients with cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(9):1672-8
- [28] Nakamura T, Shima T, Saeki A, et al. Expression of indoleamine 2, 3-dioxygenase and the recruitment of Foxp3-expressing regulatory T cells in the development and progression of uterine cervical cancer. *Cancer Sci*, 2007, 98(6): 874-81
- [29] Tartour E, Fossiez F, Joyeux I, et al. Interleukin 17, a T-cell derived cytokine, promotes tumorigenicity of human cervical tumors in nude mice. *Cancer Res*, 1999, 59(1): 3698-704