

Th17&Treg 细胞在肺移植后 OB 的研究进展

王建刚 综述, 周晓慧, 范慧敏 审校

(同济大学附属东方医院心外科, 上海 200120)

【摘要】 肺移植是终末期肺病唯一有效的治疗方式, 移植后慢性排斥反应主要表现为闭塞性细支气管炎 (obstructive bronchiolitis, OB), OB 是导致肺移植患者长期存活率较低的主要原因, 其 5 年存活率仅有 30% ~ 40%。目前临床对 OB 的治疗效果不佳, 因此寻找一种新的治疗策略具有重要的临床意义, 然而 OB 的发生机制至今仍不清楚, 探索 OB 的危险因素与发病机制为防治新策略的研究奠定重要的基础。Th17&Treg 细胞以及相互作用与 OB 的发生发展存在着密切的联系, Th17&Treg 细胞是 CD4⁺T 细胞的两个亚群, 以分泌 IL-17 为特征的 Th17 细胞参与一系列炎症反应、自身免疫性疾病以及移植排斥反应的发生发展, 而 Treg 细胞对移植排斥、自身免疫性疾病等具有重要的调节功能。本文就这一方面的研究进展做一简要综述。

【关键词】 Th17 细胞; 自身免疫; 白介素-17; 慢性排斥

【中图分类号】 R 56 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2011)06-0109-04

Th17 and Treg cells in obliterative bronchiolitis after lung transplantation

WANG Jian-gang, ZHOU Xiao-hui, FAN Hui-min

(Dept. of Cardiovascular Surgery, East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

【Abstract】 Lung transplantation is a therapeutic modality for end-stage pulmonary diseases. The 5-year survival rate after lung transplantation is only 30% ~ 40%, which is significantly lower than most other solid organ transplants because of the chronic rejection, known as obliterative bronchiolitis (OB). The mechanism of OB is unclear, so it is worthwhile to explore the risk factors and pathogenesis of OB, which will facilitate the new therapeutic and prevention strategies. Recent researches have identified that Th17 and Treg cells play important roles in the development of OB. Th17 and Treg cells are the subsets of CD4⁺T helper cells. Th17 cells are involved in the development and progression of inflammation, autoimmune diseases and transplant rejection. In contrast, Treg cells have anti-inflammatory properties and can cause quiescence of autoimmune diseases and prolongation of transplant survival. In this paper we review the recent advances of Th17/IL-17 and Treg in obliterative bronchiolitis after lung transplantation.

【Key words】 Th17; autoimmune disease; interleukin-17; chronic rejection

收稿日期: 2011-01-26

基金项目: 国家自然科学基金(81070073); 上海市科委(09411962200); 浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划(PWRq2010-06); 浦东新区卫生系统重点学科项目(PKzxkq2010-01)

作者简介: 王建刚(1984—), 男, 硕士研究生. E-mail: iamanchor@163.com

通信作者: 范慧敏. E-mail: frankfan64@hotmail.com

肺移植是终末期肺病唯一有效的治疗方式,移植后慢性排斥反应所致的闭塞性细支气管炎(obliterative bronchiolitis, OB),临床上又称闭塞性细支气管炎综合征(bronchiolitis obliterans syndrome, BOS)是导致肺移植后患者长期存活率低的主要原因^[1],其5年存活率仅有30%~40%。由于肺与外界直接相通,其免疫系统更为复杂与其他实质器官移植相比,肺移植术后免疫排斥反应更为严重。目前,临床应用环孢菌素A和硫唑嘌呤等免疫抑制药物对控制急性移植排斥反应有一定效果,但对OB的疗效不佳。因此寻找一种新的治疗策略具有重要的临床意义,然而OB的发生机制至今仍不清楚,探索OB的危险因素与发病机制为防治新策略的研究奠定重要的基础。

1 闭塞性细支气管炎的危险因素及发病机制

闭塞性细支气管炎是肺移植后一年到几年内发生的慢性排斥反应,以小气道进行性纤维化为特征,导致肺通气的持续下降。目前,临床应用环孢菌素A和硫唑嘌呤等免疫抑制药物对控制急性移植排斥反应有一定效果,但对OB的疗效不佳。肺移植后OB发生的根本机制还没有完全清楚,但是多数证据显示,源于对移植肺组织适应性免疫反应所致的自身免疫介导的损伤是OB发生的一个主要的危险因素^[1]。移植MHC-I、II类分子分别被受体CD8+T细胞和CD4+T细胞识别,启动细胞免疫应答,特异性杀伤移植实质细胞。CD4+T细胞间接识别MHC分子反应在OB患者中更为显著。肺移植后CD4+T细胞和CD8+T细胞在急性排斥期浸润到肺内,产生IFN- γ 等细胞因子发生以Th1细胞介导的免疫反应,增加了OB发生的危险^[3]。而另一部分浸入到肺组织的CD4+T细胞表达具有调节性T细胞表型的FoxP3,可能抑制Th1细胞,减轻移植排斥反应。在自身免疫反应中,T细胞介导对胶原V的自身免疫可能是OB发生的一个非常重要的危险因素^[4]。另外,急性排斥反应可能是OB发生发展的重要危险因素之一。

除了上述的免疫因素外,非免疫因素,如各种感染、缺血再灌注性损伤、胃食管反流性疾病^[5,6]可能都是闭塞性细支气管炎发生的危险因素。众多OB危险因素的研究表明,免疫因素和非免疫因素可能

共同诱导和促进OB的发生发展。

2 Th17细胞及与OB的关系

Th17细胞是近年来发现的一种新的CD4+T细胞,具有依赖TGF- β 和IL-6而以IL-17为主要效应因子的新型辅助性T细胞。IL-17细胞不产生IFN- γ 和其他细胞因子,但却受IFN- γ 和IL-4的抑制。IL-17已被证明在炎症反应^[7]和自身免疫性疾病的发生发展中起着重要的作用。另外,IL-17在急性排斥反应中起着重要的作用,肺移植后患者支气管灌洗液中的IL-17明显升高。由于Th17细胞产生大量的IL-17A,因此绝大多数Th17细胞介导的效应都是通过IL-17A而产生的。IL-17A是IL-17家族的代表性细胞因子,该家族包括IL-17A、B、C、D、E、F等6个成员,其中,IL-17A和IL-17F有着相似的功能,可以作用于多种细胞类型来诱导产生细胞因子(包括TNF、IL-1 β 、IL-6、GM-CSF),趋化因子(CXCL1、CXCL8、CXCL10)和金属蛋白酶^[8]。除了特征性IL-17外,Th17同时还可以分泌其他多种细胞因子如IL-21、IL-22等。其中IL-21在人自身免疫疾病发展中也起着加重疾病发展的作用^[9]。炎症性肠病(IBD)患者体内IL-21的表达明显升高。IL-23是IL-12家族成员之一,不参与Th17细胞最初分化过程,而是作用于已分化的Th17细胞,起到稳定和维持Th17特性的作用。移植后OB患者的支气管灌洗液中IL-23的表达明显增多。抗IL-23抗体在同种异体气管移植中能够抑制排斥反应和闭塞性支气管炎的发生^[10]。Park等对EAE动物模型的研究发现:清除或中和IFN- γ 和(或)IL-12的功能,并不能预防或减轻疾病的进展。而IL-23的缺失降低了体内Th17细胞的比例,延缓了疾病的进程^[11]。这说明Th17细胞缺失可以使EAE的发病受到抑制,从而认识到Th17细胞而不是经典的Th1细胞在此环境中诱导自身免疫病的发生。同样,经典的胶原诱导的关节炎实验也证明了这点。正常情况下V型胶原在成熟的胶原纤维中被主要胶原覆盖,当缺血再灌注损伤或气道重塑时会破坏纤维结构使V型胶原暴露,从而启动T细胞介导的免疫反应^[12],这种V型胶原特异性淋巴细胞能产生IL-17和IL-23,而IL-17和IL-23是与闭塞性细支气管炎密切相关的细胞因子。V型胶原相关的肺疾病与局

部的 IL-17 的表达有关。这种细胞免疫反应受 IL-17A, TNF, IL-1 的调节, 而不是 IFN- γ 。可见, 对 Th17 细胞及其如何在免疫反应中发挥作用的研究将可能提供预防和治疗闭塞性支气管炎的新方向。

3 Treg 细胞及与 OB 的关系

Treg 细胞对机体免疫耐受和免疫稳定状态的维持是必不可少的, FoxP3 是其特征性的转录因子。Treg 细胞与效应性 T 细胞的平衡可有效的预防自身免疫疾病的发生^[13]。近来研究发现 Treg 细胞对移植后闭塞性细支气管炎的发生有抑制作用^[14]。

自身免疫和同种免疫一旦启动就很难被抑制, 其原因之一可能是移植后 Treg 细胞受损或缺失。在肺移植的患者 Treg 细胞的下降与 OB 的发生有某种必然的联系。随着 V 型胶原被发现为肺移植后自身免疫的抗原, 一种新的促进 Treg 的方法是经口服免疫耐受。Wilkes 等用动物模型验证移植前口服 V 型胶原是否诱导移植耐受以降低排斥反应。结果显示与对照组相比接受口服 V 型胶原个体的移植肺支气管灌洗液中多形核细胞和淋巴细胞明显减少; 另一个实验是, 模型受体鼠先喂服大剂量 V 型胶原, 后接受 MHC-I 类分子不匹配同种移植物, 结果相对于对照组可以有效预防 OB 发生^[15]。动物研究表明 V 型胶原的经口服耐受的诱导与 Treg 相关^[16]。从肺移植患者分离出的 V 型胶原反应 T 细胞能够产生 IL-10 和调节性细胞的表型, 这些细胞能够抑制自身反应性 T 细胞增值和分泌 IFN- γ 。闭塞性细支气管炎的患者与产生 IL-10 的 T 细胞克隆的频率下降有关。除了移植使 Treg 细胞下降或受抑制外, 感染, 急性排斥反应或其他损害都可能抑制 Treg 的功能或者使其转化为其他的效应性细胞。有研究表明抗 CD28 超抗能够通过优先活化和扩增 CD4 + CD8 + Treg 细胞抑制自身免疫。且应用抗 CD28 超抗体扩增的 Treg 进行过继输注, 可发挥明显的免疫抑制效应。抗 CD28 超抗体可能通过扩增或者诱导体内的 Treg 细胞的产生预防 OB 的发生(范慧敏, 未发表数据)。

4 Treg 细胞和 Th17 细胞相互作用

在不同细胞因子作用下, Naïve 辅助性 T 细胞

即可分化为 Th17 细胞, 也可分化为 Treg 细胞。在 TGF- β 和 IL-6 存在的情况下, 诱导 Th17 的分化; TGF- β 和 IL-2 诱导 Treg 细胞的产生。

Treg 细胞和 Th17 细胞的分化都依赖 TGF- β , 低浓度的 TGF- β 和 IL-6 的协同作用能诱导 Th17 细胞转化因子 ROR γ t 的产生, 活化初始 T 细胞分化为促炎的 Th17 细胞; 而高浓度的 TGF- β 能够上调 Treg 细胞转录因子 Foxp3 的表达分化为抗炎的 Treg 细胞^[17], 其中 IL-6 起着关键的调节作用, IL-6 等促炎症细胞因子的过度表达通过影响初始 T 细胞的分化格局, 增加 Th17 细胞分化, 破坏 Treg/Th17 平衡, 导致一系列炎症反应损伤机体^[18]。Romagnani 等证明, 抑制 Th17 的产生可以促进 Treg 细胞的发育, 从而有效的抑制自身免疫疾病的发生。在存在促炎症细胞因子的环境中, TGF- β 诱导表达的 Foxp3 水平大大下降而 ROR γ t 的表达水平升高, 从而促进 Th17 细胞的分化。虽然近年来对 Treg 细胞和 Th17 的研究取得了一些进展, 但还需要更深入地了解 Treg 细胞与 Th17/IL-17 的相互关系, 以及其在自身免疫性疾病中的作用。

5 展 望

肺是一个涉及到粘膜防御和气体交换的复杂器官, 与其他实质性器官相比, 具有独特的免疫体系。闭塞性支气管炎的动物试验以及临床研究表明免疫损伤和非免疫损伤启动了一系列连锁的免疫反应, 涉及炎症细胞, 上皮细胞, 内皮细胞, T 淋巴细胞, 巨噬细胞等, 它们相互作用构成一个复杂的免疫网络。经过研究虽然对其已有了一定的了解, 但是要全面认识 OB 的发病机理还需进一步努力探索。Treg/Th17 在 OB 的发生中起着重要作用, 随着深入的研究有望能够促进改善治疗策略, 提高肺移植后长期生存率。

【参考文献】

- [1] Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report—2010 [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(10): 1105–1118.

- [2] Iwata T, Philipovski A, Fisher AJ, et al. Anti-type V collagen humoral immunity in lung transplant primary graft dysfunction [J]. Immunology, 2008, 181 (8): 5738 - 5747.
- [3] Bharat A, Narayanan K, Street T, et al. Early post transplant inflammation promotes the development of all immunity and chronic human lung allograft rejection [J]. Transplantation, 2007, 83(4): 150 - 158.
- [4] Burlingham WJ, Love RB, Jankowska-Gan E, et al. IL-17-dependent cellular immunity to collagen type V predisposes to obliterative bronchiolitis in human lung transplants [J]. Clin Invest, 2007, 117(11): 3498 - 3506.
- [5] Jiang Xinguo, Khan MA, Tian Wen, et al. Adenovirus-mediated HIF-1 α gene transfer promotes repair of mouse airway allograft microvasculature and attenuates chronic rejection [J]. J Clin Invest, 2011, 121 (6): 2336 - 2349.
- [6] Parada MT, Alba A, Sepulveda C. Bronchiolitis obliterans syndrome development in lung transplantation patients [J]. Transplant Proc, 2010, 42(1): 331 - 332.
- [7] Peck A, Mellins ED. Precarious balance: Th17 cells in host defense [J]. Infect Immun, 2010, 78(1): 32 - 38.
- [8] Pappu R, Ramirez-Carrozzi V, Ota N, et al. The IL-17 family cytokines in immunity and disease [J]. Clin Immunol, 2010, 30(2): 185 - 195.
- [9] Niu X, He D, Zhang X, et al. IL-21 regulates Th17 cells in rheumatoid arthritis [J]. Hum Immunol, 2010, 71(4): 334 - 341.
- [10] Cao H, Lan Q, Shi Q, et al. Anti-IL-23 antibody blockade of IL-23/IL-17 pathway attenuates airway obliteration in rat orthotopic tracheal transplantation [J]. Int Immunopharmacol, 2010, 16(10): 1878 - 1705.
- [11] Morishima N, Mizoguchi I, Takeda K, et al. TGF-beta is necessary for induction of IL-23R and Th17 differentiation by IL-6 and IL-23 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 386(1): 105 - 110.
- [12] Braun RK, Martin A, Shah S, et al. Inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis through pre-treatment with collagen type V [J]. Heart Lung Transplant, 2010, 29(8): 873 - 888.
- [13] Deng S, Xi Y, Wang H, et al. Regulatory effect of vasoactive intestinal peptide on the balance of Treg and Th17 in collagen-induced arthritis [J]. Cell Immunol, 2010, 265(2): 105 - 110.
- [14] Mamessier E, Lorec AM, Thomas P, et al. T regulatory cells in stable posttransplant bronchiolitis obliterans syndrome [J]. Transplantation, 2007, 84 (7): 908 - 916.
- [15] Meloni F, Cascina A, Miserere S, et al. Peripheral CD4(+) CD25(+) TREG cell counts and the response to extracorporeal photopheresis in lung transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2007, 39(1): 213 - 217.
- [16] Velosa AP, Teodoro WR, dos Anjos DM, et al. Collagen V-induced nasal tolerance downregulates pulmonary collagen mRNA gene and TGF-beta expression in experimental systemic sclerosis [J]. Respir Res, 2010, 11(1): 1465 - 9921.
- [17] Benwell RK, Lee DR. Essential and synergistic roles of IL-1 and IL-6 in human Th17 differentiation directed by TLR ligand-activated dendritic cells [J]. Clin Immunol, 2010, 134(2): 178 - 187.
- [18] 史乾, 曹浩, 范慧敏, 等. Treg/Th17 平衡的改变在大鼠原位气管移植急性排斥发生中的作用 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2010, 31(3): 14 - 18.