有利于脱细胞真皮基质的快速血管化,基底膜面可为上皮细胞的移行和定植提供一个天然平面,有利于脱细胞真皮基质的上皮化,作为一个模板使患者自身的成纤维细胞及内皮细胞等宿主细胞重新长入,形成新生血管。

参考文献

1 李鸣泉,金魁和. 医学心理学[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,

1997:165-169.

2 吴钟琪. 医学临床“三基”训练护士分册[M]. 第3版. 长沙:湖南科学技术出版社,2005:411.

3 魏 革,刘苏君. 手术室护理学[M]. 北京:人民军医出版社,2002:34.

[收稿日期 2009-06-01][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

新进展综述

新型效应 T 细胞亚群 Th17 细胞及其与炎症关系

瞿申红(综述), 梁建平(审校)

基金项目: 1. 国家自然科学基金项目(编号:30860113);2. 广西卫生厅自筹基金项目(编号:2007155)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉科一区

作者简介: 瞿申红(1975-),男,博士,副主任医师,研究方向:耳鼻咽喉头颈外科。E-mail:qshdoctor@163.com

[摘要] CD4 + T 细胞分化成两个亚型,Th1 和 Th2 细胞。2006 年新发现的 Th17 细胞是一新型的 T 细胞亚群。它与调节性 T 细胞在功能上互为相反,与炎症关系密切。现就其分化和调节及其与炎症的关系进行综述。

[关键词] T 细胞; 炎症; 细胞因子

[中图分类号] R 593.1 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2009)09-0997-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.09.50

T helper 17 and its relation with inflammation QU Shen-hong, LIANG Jian-ping. Otorhinolaryngologic Department, the People's Hospital of Guangxi Chuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] CD4 + T cell is developed into two subgroups: Th1 and Th2. T helper 17, a new-type CD4 + T cell subgroup, was found in 2006. It mainly produces interleukin-17. The function of T helper 17 is opposite to that of CD4 + CD25 + T cell in inflammation. This paper supplies a summary on its differentiation and regulation as well as its relation with inflammation.

[Key words] T cell; Inflammation; Cytokine

经抗原刺激作用,幼稚的 CD4 + T 细胞分化成两个亚型细胞,即 Th1 和 Th2 细胞。其特征是产生不同的细胞因子和效应子作用。Th1 细胞产生大量的 IFN-γ,而 Th2 细胞介导细胞免疫。Th2 细胞与体液免疫有关,主要产生 IL-4、IL-5 和 IL-13。IL-12 是亚单位 p40 和 p35 的异源二聚体,通过激活 STAT4,主要诱导幼稚 CD4 + T 细胞分化成产生 IFN-γ 的 Th1 细胞。IFN-γ 信号是经 STAT1 转导的,而 STAT1 能激活下游区转录因子 T-bet,T-bet 可增强针对 Th1 细胞特异性基因的表达。相反,IL-4 能诱导 STAT6 激活和促进 GATA-3 的表达。GATA-3 是 IL-4 产生和 Th2 细胞分化所必须的物质。2006 年新发现的 Th17 细胞是一种新型的 T 细胞亚群,它与炎症关系密切,现综述如下。

1 Th17 和 IL-17

1.1 最近,从关节炎患者中分离出产生 IL-17 的 CD4 + T 细胞,被称为 Th17 或 ThIL-17 细胞^[1]。IL-17 是由受激活 T 细胞产生的致炎细胞因子^[1-3],它能加强 T 细胞启动并刺激成纤维细胞、内皮细胞、巨噬细胞、上皮细胞产生许多促炎症反应介质,通过诱导 IL-1、IL-6、TNF-γ、NOS-2、趋化因子和金属蛋白酶完成对炎症的诱导作用^[4,5]。在许多过敏性和自身免疫性疾病患者中如风湿性关节炎、肠炎、哮喘等,IL-17 表达会增加,这表明 IL-17 与这些疾病的发展或诱导有关系。另外,还有证据表明:在动物模型中该细胞因子与这些疾病相关,例如在 IL-17 缺陷小鼠中实验性自身免疫性脑脊髓炎、关节炎以及过敏反应疾病(如接触过敏、迟发型超敏反应、气道高反应性)均受到抑制^[6]。因此,Th17/Th IL-17 可能在自身

免疫性疾病和过敏反应发生发展中起重要作用。

1.2 IL-23 促进了产生 IL-17 CD4⁺ 辅助细胞亚群的形成。IL-23 能诱导幼稚 CD4⁺ T 细胞发展成为 Th17/ThIL-17, 其不同于 Th1 和 Th2 分化途径机制^[7]。那些与 Th1 和 Th2 分化相关的转录因子不是 Th17 诱导所需要的, Th17 细胞发育所需的转录因子还未知。在 Th1 和 Th2 细胞分化及其功能促进作用中, IFN- γ 和 IL-4 彼此拮抗, 通过减少 CD4⁺ T 细胞 IL-23R 的表达, IFN- γ 抑制 Th17 细胞的分化, IL-4 也抑制 Th17/ThIL-17 细胞的发育。显然目前并不十分清楚 Th17/ThIL-17 是否抑制 Th1 和 Th2 细胞, 但是由 Th2 细胞产生的 IL-4 和由 Th1 产生的 IFN- γ 可以使 Th17 的发育下调。内源性的 IL-17 受 IL-4 控制, 并存在双重作用。尽管 IL-17 在变应性哮喘的致敏过程中起主要作用, 但在致敏的小鼠中仍表现出 IL-17 通过抑制 DCs 细胞和细胞因子合成而减弱了变应性反应^[8]。在体内外, 尽管 IL-23 不是产生 IL-17 T 细胞发育所必须的, 但它是宿主防御细菌性病原体所必须的。TGF- β 对幼稚 T 细胞的作用受到 IFN- γ 和 IL-4 的拮抗, 因而必须提供一个机制来区分 Th1、Th2 和 Th17 细胞系。

2 Th17 细胞的分化

Th17 分化途径不同于 Th1 和 Th2 细胞, 它不依赖于与 Th1 和 Th2 分化相关的关键信号传导因子 STAT1、T-bet、STAT4 和 STAT6。IL-23 参与 Th17 细胞诱导的自身免疫性疾病的发生, 但不参与 Th17 细胞的早期分化。研究亦表明 IL-23 的缺失或体内输入外源性 IL-23 均不能诱导早期 Th17 细胞分化。到底是什么因素诱导 Th17 细胞的分化, Veldhoen M^[9] 等研究表明 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞能够抑制 T 细胞产生 IFN- γ 和 IL-2, 且明显增加 IL-17 的产生, 当加入抗 TGF- β 中和抗体后, 则抑制 IL-17 的产生。因此, 提示 TGF- β 在诱导初始 T 细胞分化为 Th17 细胞中起着重要的辅助作用。同样, 在研究 TGF- β 缺陷的小鼠中发现 Th17 细胞数量减少, 而过高表达 TGF- β 的小鼠 Th17 细胞的数量也相应增加, 从而加重了其自身免疫疾病的病情。除了 TGF- β 外, 由活化 DC 分泌的细胞因子与 TGF- β 共同诱导 Th17 细胞的分化。在这些细胞因子中, IL-6 起着十分关键的作用。为此, 在体外, TGF- β 和 IL-6 可以取代活化 DC 培养液, 诱导 Th17 细胞的分化。其他细胞因子如 IL-1 β 和 TNF- α 能够促进 TGF- β 和 IL-6 诱导 Th17 细胞的分化, 但不能取代 TGF- β 和 IL-6^[10-12]。最近研究发现^[13], 孤核受体 (ROR γ t) 是控制 Th17 细胞分化的转录因子。ROR γ t 诱导了编码 IL-17 和 IL-17F 细胞因子基因的表达。当小鼠缺乏 ROR γ t 时, 自身免疫性疾病发生率下降, Th17 细胞数量也相应减少。虽然 IL-23 不是最主要的 Th17 细胞诱导因子, 但是 IL-23 可能参与扩增和维持产生 IL-17 的细胞存活。

3 Th17 细胞分化的调节

3.1 在 Th17 细胞分化的过程中, 许多细胞因子调控着 Th17 细胞的分化。Th1 细胞产生的细胞因子 IFN- γ 抑制 Th17 细胞的分化。同样的, Th2 细胞所产生的细胞因子 IL-4 也抑制 Th17 细胞的分化。除了 Th1/Th2 细胞因子外, 在 EAE 动物

模型中发现 IL-27 (属于 IL-12 超家族, 由活化的抗原提呈细胞所产生) 抑制 Th17 的分化^[9,14], 抑制由 IL-6 介导的 T 细胞的增殖, 此抑制作用依赖于 IFN- γ 和 STAT1, 不依赖于 SOCS3^[15]。

3.2 初始 CD4⁺ T 细胞在 IL-12 和 IFN- γ 的诱导下分化为 Th1 细胞, 产生 IFN- γ , 参与细胞介导的免疫应答; 在 TGF- β 和 IL-6 的共同诱导下分化为 Th17, 分泌 IL-17 和 IL-6, 参与炎症反应和自身免疫性疾病; 在 TGF- β 单独的诱导下分化为 Treg 细胞, 分泌 TGF- β 并表达 Foxp3, 参与免疫的调节; 在 IL-4 的诱导下分化为 Th2, 分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13, 参与体液免疫应答。Th1 和 Th2 细胞因子以及 IL-27 抑制 Th17 的分化。

4 Th17 细胞的分化与调节 T (Treg) 细胞之间的关系

4.1 Foxp3 是 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞发育的主要调节基因, Foxp3 特异性地表达于 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞上, 并在该细胞的发育和功能维持中起很重要的作用, 进而提示 Foxp3 可能是 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的一个特征性标志。在诱导 Treg 细胞和 Th17 细胞分化的过程中, TGF- β 细胞因子起着十分重要的作用^[7]。在 TGF- β 单独作用下, 活化的初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Foxp3⁺ Treg 细胞, 而在 TGF- β 和 IL-6 共同作用下, 活化的初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞而不分化为 Foxp3⁺ Treg 细胞。从而可以看出, IL-6 抑制了 Foxp3⁺ Treg 细胞的分化。其他细胞因子如 IL-7、IL-10、IL-11、IL-12、IL-13、IL-18 和 TNF- α 等对 TGF- β 诱导 Foxp3⁺ Treg 细胞的形成均无抑制作用。同样地, 在诱导的过程中加入抗 IL-6 中和性抗体去除 IL-6 的作用后, 将促进 Foxp3⁺ Treg 细胞的分化^[9]。在 IL-6 缺陷小鼠模型中获得了同样的结果。进一步研究表明, 在诱导 Th17 和 Treg 分化过程中, Smad2、Smad3 和 Smad4 介导 TGF- β 的信号传导, 而 STAT3 介导 IL-6 的信号传导。

4.2 T 辅助细胞在 traditionally 认为分化为 Th1 和 Th2 两个细胞亚群。Th1 对细胞内的病原体起作用, Th2 对细胞外的生物体起作用。近来, 将分泌 IL-17 的 Th17 细胞亚群从 Th1 和 Th2 细胞中分离出来, 并且证实诱导自身免疫损伤中起着极其重要的作用。相反, CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节的 T 调节细胞抑制自身免疫, 保护组织免受损伤。生长转化因子- β (TGF-beta) 是 T 调节细胞分化中极为重要的分化因子。在这个试验中, 我们用已经置入内源性 Foxp3 基因的表达小鼠, 在炎症期诱导 IL-6 (急性期蛋白, c-反应蛋白) 产生, 通过 TGF- β 完全抑制了 Foxp3⁺ 调节的 T 调节细胞的分化。我们还证实 IL-23 不是 Th17 细胞的分化因子, 取而代之的是 IL-6 和 TGF- β 共同诱导了幼稚 T 细胞向 Th17 细胞分化。我们的研究显示了一个并行的分化, 致病的 Th17 细胞分化导致自身免疫, 和 Foxp3⁺ 调节的 T 调节细胞的分化抑制自身免疫损伤^[16]。

4.3 最近的研究表明, 在体外, 有 IL-6 存在的情况下, 由 Treg 产生的 TGF- β , 可诱导幼稚的 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17/ThIL-17。在一个健康 (正常) 的免疫系统, 抑制炎症的调节性 T 细胞和激发炎症的 Th17, 共同维护健康平衡。过量

的 T 调节细胞会导致肿瘤或感染的易感性,并且产生过量的 Th17,这样就向自身免疫倾斜了。然而,调节性 T 细胞对 Th17/ThIL-17 细胞的确切作用机制和方式还不清楚。

5 Th17 细胞与气道过敏性疾病的关系

5.1 如前所述,Th17 细胞是一类产生 IL-17 的 Th 细胞亚群。外周血 CD4⁺ T 细胞受刺激后可产生高水平 hIL-17;来自骨髓瘤细胞系 U266 的不含支原体的人类 B 细胞系 AF10 可表达 hIL-17。Molet^[17]等发现显示哮喘患者的痰、BALF 和外周血中嗜酸性粒细胞可表达 hIL-17。用核酸杂交技术已经从 T 细胞文库中克隆出 IL-17 R,与鼠 IL-17 R 有 69% 同源性,与其它细胞因子受体家族成员无同源性。IL-17 R 基因位于 22 号染色体。IL-17R 在人体广泛分布,在脾脏和肾脏分布尤为丰富。IL-17 家族,已经发现有 IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F。其中 IL-17B 和 IL-17C 与 IL-17 氨基酸组成有 27% 同源性,IL-17BmRNA 表达于成人胰腺、小肠和胃,在几种组织用 RNA 斑点杂交法均未检出 IL-17C mRNA。在活化的 T 细胞无 IL-17B 或 IL-17C mRNA 表达。IL-17B 和 IL-17C 刺激 THP-1 释放 TNF- α 和 IL-1 β ,而 IL-17 作用较弱;荧光活化细胞分选显示 IL-17B 和 IL-17C 与 THP-1 细胞结合而不与 IL-17 受体结合,提示 IL-17 家族成员表达形式和在炎症反应中的作用各异^[18]。

5.2 IL-17 属于促炎因子,与许多哮喘等变态反应性炎症关系密切^[8,19-23],在哮喘气道,例如,在类风湿性关节炎(RA)、多发性硬化症(MS)、哮喘、狼疮以及在移植排斥反应中^[24-26]IL-17 的表达均增加。在哮喘病中,哮喘气道中的 Th17 细胞的浸润把嗜中性粒细胞炎症与 T 细胞活性联系起来^[27]。

6 结语

在免疫应答过程中,CD4⁺ T 细胞被活化、增殖,最终分化为效应 Th1 和 Th2 细胞,这些细胞亚群分别介导细胞免疫和体液免疫应答,主要参与控制着细胞内和细胞外病原微生物的感染。Th17 细胞亚群的发现,弥补了 Th1/Th2 介导效应机制的不足,Th17 细胞不但能促进炎症反应,而且加强了机体的防御功能。Th1 和 Th2 细胞相互调控,Th1 和 Th2 对 Th17 的调控,以及 Treg 细胞对 Th1 和 Th2 细胞调控等,使效应和抑制处于一种精细而复杂平衡的状态。深入研究 Th17 细胞的分化、生理和病理功能以及调控机制,对疫苗的设计、传染病、自身免疫病、肿瘤和移植排斥反应的研究具有理论和实际意义。不仅是 T 调节细胞和 Th17 细胞是对立的,而且在他们的分化细胞中还存在很多两面性。把这对新发现的对立统一的矛盾,有机地引入于上气道过敏性炎症免疫机制的研究中,具有开创性的意义,将为这一领域的研究打开一扇大门。

参考文献

1 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and lineages [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6 (11): 1123-1132.

2 Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(2): 233-240.

3 Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17 [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11):1133-1141.

4 Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation [J]. *Immunity*, 2004, 21 (4):467-476.

5 Nakae S, Saijo S, Horai R, et al. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist [J]. *Proc. Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(10):5986-5990.

6 Nakae S, Komiya Y, Nambu A, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses [J]. *Immunity*, 2002, 17(3): 375-387.

7 Romagnani S. Regulation of the T cell response [J]. *Clin Exp Allergy*, 2006, 36(11):1357-1366.

8 Schnyder-Candrian S, Togbe D, Couillin I, et al. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma [J]. *J Exp Med*. 2006, 203(12):2715-2725.

9 Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells [J]. *Immunity*, 2006, 24 (2): 179-189.

10 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H) 17 lineage [J]. *Nature*, 2006, 441 (7090): 231-234.

11 Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties [J]. *Immunity*, 2006, 24 (6): 677-688.

12 Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, et al. Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis [J]. *Immunity*, 2002, 169(2): 642-646.

13 Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 + T helper cells [J]. *Cell*, 2006, 126 (6): 1121-1133.

14 Batten M, Li J, Yi S, et al. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin-17 producing T cells [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7 (9): 929-936.

15 Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7 (9): 937-945.

16 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cell [J]. *Nature*, 2006, 441 (7090): 235-238.

17 Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(3): 430-438.

18 Li H, Chen J, Huang A, et al. Cloning and characterization of IL-17B and IL-17C, two new members of the IL-17 cytokine family

[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(2): 773-778.

19 Hizawa N, Kawaguchi M, Huang SK, et al. Role of interleukin-17F in chronic inflammatory and allergic lung disease [J]. Clin Exp Allergy, 2006, 36(9):1109-1114.

20 Yoshimoto T. IL-17/IL-18 and allergy [J]. Alerugi, 2005, 54(2):53-58.

21 Sergejeva S, Ivanov S, Lotvall J, et al. Interleukin-17 as a recruitment and survival factor for airway macrophages in allergic airway inflammation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 33(3):248-253.

22 Hashimoto T, Akiyama K, Kobayashi N, et al. Comparison of IL-17 production by helper T cells among atopic and nonatopic asthmatics and control subjects [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2005, 137 Suppl 1:51-54.

23 Sun YC, Zhou QT, Yao WZ. et al. Sputum interleukin-17 is increased and associated with airway neutrophilia in patients with severe asthma[J]. Chin Med J (Engl), 2005, 118(11):953-956.

24 Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2003, 14(2):155-174.

25 Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family [J]. J Leukoc Biol, 2002, 71(1):1-8.

26 Chen Z, Laurence A, Kanno Y, et al. Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17 secreting T cells [J]. Proc Natl Acad Sci, 2006, 103(21):8137-8142.

27 Bullens DM, Truyen E, Coteur L, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? [J]. Respir Res. 2006, 7(1):135.

[收稿日期 2009-06-17][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

中西药结合治疗慢性心力衰竭的临床应用

唐建红, 刘川玉, 苏涵(综述)

作者单位: 541001 桂林,广西桂林医学院附属医院

作者简介: 唐建红(1967-),女,主管中药师,在读硕士研究生,研究方向:中药药理学和临床药理学。E-mail:tjh@gmc.edu.cn

[摘要] 心力衰竭病死率极高,中西药结合治疗慢性心衰已取得了许多成绩,在增强疗效、改善症状、提高生存质量、避免不良反应等方面显示了独特的优势,其有效性为广泛临床实践所证实。

[关键词] 中西药结合; 治疗; 心力衰竭

[中图分类号] R 541.6 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2009)09-1000-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.09.51

Clinical application of integrated traditional chinese and western medicine in treatment of chronic cardiac failure TANG Jian-hong, LIU Chuan-yu, SU Han. The Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China

[Abstract] The case fatality rate of heart failure is above the average. The application of integrated traditional chinese and western medicine in the treatment of congestive heart failure has mad considerable headway, manifests the distinct dominances in the enhancement of curative effects, the improvement of symptoms, the raise of survival quality, and the avoidance of adverse effects ect, and its availability is confirmed by generally clinical practices.

[Key words] Integrated traditional chinese and western medicine; Remedy; Heart failure

心力衰竭为各种心脏病的终末阶段,病死率极高。现代医学诊断和治疗用药也有诸多更新,但利尿药、扩张血管药和强心药仍为目前西药治疗该病的主要方药。临床所用药物疗效肯定,但某些药物安全系数低、适应范围窄、毒副作用较大,使其治疗的效果受到了一定的制约。目前临床应用中中西药结合治疗慢性心力衰竭(CHF)取得了明显疗效,且少有毒副作用发生,为CHF的治疗开辟了一条崭新的途径,现综

述如下。

1 中药注射液联合西药治疗

中药制剂因使用方便,疗效确切,在临床上广泛应用。实验和临床研究均表明,参麦注射液具有增加心肌收缩力、降低血液黏稠度等的作用;对肿瘤坏死因子(TNF-α)、白介素-6(IL-6)等的细胞因子的异常改变具有明显的抑制作用;对各种原因引起的心力衰竭均有肯定的疗效。邱蔚,袁高