

Th17 细胞与 Graves 病及桥本甲状腺炎

贾媛媛 陈莉丽

【摘要】 Th17 细胞是一种新近发现的 Th 细胞亚群,主要通过分泌白细胞介素(IL)-17、IL-21、IL-22、IL-6 等细胞因子参与炎症反应、自身免疫性疾病、肿瘤等发生过程。近年来研究表明,Th17 细胞及其所分泌的细胞因子在 Graves 病和桥本甲状腺炎的患者外周血单个核细胞中比例显著升高,提示 Th17 细胞可能在甲状腺疾病的发病机制中起重要作用。对 Th17 细胞不断深入的研究必将为甲状腺疾病的防治提供有益的帮助。

【关键词】 Th17 细胞;Graves 病;桥本甲状腺炎

Relationship between Th17 cells and Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis Jia Yuanyuan, Chen Lili. Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China

Corresponding author: Chen Lili, Email: 13603612356@139. com

【Abstract】 Th17 cells are considered as a novel Th-cell subset which has been recently proposed. Th17 cells are involved in a number of diseases, including inflammation, autoimmune disorders and cancer by secreting interleukine (IL)-17, IL-21, IL-22 and IL-6. Recent studies have identified that the proportions of Th17-related cytokines in the peripheral blood of patients with Graves' disease and Hashimoto thyroiditis are significantly elevated. It is suggested that Th17-related cytokines may play a pathophysiological role in thyroid diseases. The study of Th17-related cytokines is helpful in elucidating the pathogenesis of thyroid diseases and in developing new therapeutic approaches.

【Key words】 Th17 cells; Graves' disease; Hashimoto's thyroiditis

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 344-347)

根据细胞所产生细胞因子及功能的不同, CD4⁺T 细胞可分为辅助性 Th1、Th2、Th17 和调节性 T 细胞 (Treg) 4 个亚群。既往对 Graves 病 (GD) 和桥本甲状腺炎 (HT) 的细胞免疫学研究主要集中于 Th1 和 Th2 两类淋巴细胞,近年发现的 Th17 细胞是一类具有独立效应 CD4⁺T 细胞亚群,在免疫学功能上有别于 Th1 和 Th2 两类细胞。研究发现 Th17 细胞及其细胞因子参与多种自身免疫性疾病的发生,可促进细胞释放炎症因子,影响自身免疫性抗体的产生^[1]。目前国内、外学者多认为 Th17 细胞在 GD 和 HT 的发生、发展中起一定作用,但具体机制仍不明确。现将近年有关 Th17 细胞及其在甲状腺疾病中的作用作一综述。

1 Th17 细胞的研究概况

1.1 Th17 细胞的发现及分化调节 初始 CD4⁺T

细胞被活化后发生增殖和分化为 Th 细胞。早在 1986 年, Mosmann 等就根据所分泌细胞因子及生物学功能的不同,提出 Th 细胞分为 Th1 和 Th2 细胞亚群的概念, Th1 细胞主要通过分泌 γ -干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素-2 (IL-2) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等介导细胞免疫应答,清除细胞内寄生病原体;而 Th2 细胞主要通过分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子辅助体液免疫应答以及参与超敏反应性炎症反应。过去认为 Th1、Th2 细胞平衡失调与多种疾病尤其是自身免疫性疾病的发生、发展密切相关。实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 是一种小鼠自身免疫病模型,传统认为该病由 Th1 细胞介导。然而一些研究却发现干扰素 (IFN)- γ 中和抗体反而使 EAE 加重, IFN- γ 或者 IFN- γ 受体缺失的小鼠不仅不能抵抗 EAE,反而对 EAE 的易感性及疾病严重程度均增加,上述现象提示除 Th1 外还存在其他诱导自身免疫的细胞亚群——Th17 细胞。类似的结果也出现在其他自身免疫性疾病如类风湿关节炎、炎症肠病、多发性硬化、牛皮癣等^[2-5]。

目前关于 Th17 细胞的具体分化机制仍不明确。

在小鼠中, Th17 细胞的分化并不需要 IL-17 的参与, 而是通过转化生长因子- β (TGF- β) 和 IL-6 的共同作用, 促进初始 T 细胞表达转录因子孤儿核受体 (ROR γ t) 的量增加, 并有利于 Th17 细胞分化^[6-7]。而关于人 Th17 细胞的诱导及分化与小鼠有许多不同之处, Chen 等^[8]研究表明, IL-6 和 TGF- β 均可单独作用上调 ROR γ t 的表达, 但是 IL-6 和 TGF- β 共同作用无法诱导 Th17 细胞分化。Wilson 等^[9]发现单独 IL-1 β 或 IL-23 即可诱导 IL-17 的产生, 然而这些研究均是 CD4⁺ T 细胞在 IL-1 β + IL-6 或者 IL-1 β + IL-23 组合的诱导下能有效分化为 Th17 细胞, 因此不能排除该培养条件下血清中存在 TGF- β 的作用。随后的研究表明, TGF β + IL-1 + IL-6 或者 TGF β + IL-1 + IL-21 组合能诱导人类 Th17 细胞分化, 从而凸显了 TGF β 在 Th17 分化中的重要作用^[10-11]。

1.2 Th17 细胞分泌的主要细胞因子及作用 Th17 细胞主要分泌 IL-17、IL-21、IL-22、IL-6 等, 其中 IL-17 最具特征性。IL-17 家族包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E (IL-25) 以及 IL-17F 共 6 个成员, IL-17F 与 IL-17A 的同源性达 50%, 而与 IL-B、C、D、E 同源性仅为 16% ~ 30%^[12]。人 IL-17A 的基因定位在 6p12, 长度为 4 252 bp, 由 155 个氨基酸组成, 相对分子质量为 35 000。在 IL-17A 基因单核苷酸多态性 rs2275913 位点位于 IL-17 基因的启动子区域, 与溃疡性结肠炎以及类风湿性关节炎相关。IL-17 作为重要的炎性反应介质, 具有强大的招募嗜中性粒细胞的作用, 促进炎性反应, 并诱导相关炎性因子的基因表达, 从而促进局部炎性反应的进展和扩大, 同时亦能促进 T 淋巴细胞的活化与增殖^[13]。另有相关报道, IL-17 在固有免疫应答和适应性免疫应答中均发挥作用, 并将两者有机的联系在一起^[14]。

IL-21 作为自分泌生长因子行使功能, 不仅可以由 Th17 细胞分泌, 活化的 CD4⁺ Th 细胞、B 细胞等其他免疫细胞亦可产生。人 IL-21 基因定位 4q26-27, 含有 131 个氨基酸残基, 相对分子质量为 15 000, 成熟的 IL-21 含有四螺旋族细胞因子结构域。研究表明, IL-21 也参与多种自身免疫性疾病的发生与发展。

IL-22 是 IL-10 家族的成员, 可以辅助 Th17 细胞的效应功能, IL-17 与 IL-22 协同作用, 可以增强炎性反应。表现为促炎和促进组织修复双重效应, 如 IL-22 在皮肤及黏膜的慢性炎性疾病中可与其他促炎因子协同作用; 但也有研究提示, IL-22 对 T 细

胞介导的急性肝损伤, 肠道的黏膜损伤等具有保护作用^[15]。

2 Th17 细胞与甲状腺疾病

2.1 Th17 细胞与 GD GD 是一种以甲状腺功能亢进症 (甲亢) 和甲状腺弥漫性增大为特征, 并导致全身多系统高代谢表现的器官特异性自身免疫性疾病。GD 是甲亢最常见的病因, 约占全部甲亢的 80% ~ 85%。我国学者报道本病患率为 1.2%, 女性显著高发。目前公认本病的发生与自身免疫有关, 属于器官特异性自身免疫性疾病, 但其确切发病机制仍未完全阐明。既往对 GD 的细胞免疫学研究主要集中于 Th1 和 Th2 两类淋巴细胞, 最近一些研究表明 GD 患者外周血 Th17 细胞以及 IL-17 水平与正常对照组相比显著升高, 并且患有难治性 GD 的患者比 GD 缓解组的患者具有更高的 Th 细胞以及 IL-17 水平^[16-17]。Th17 细胞主要通过产生 IL-17 (IL-17A) 发挥生物学作用, IL-17 可增强趋化性细胞因子 IL-1、IL-6、INF- γ 、细胞黏附分子和其他炎性因子的表达, 促进淋巴细胞向炎性反应部位迁移。因此, GD 患者外周血中产生 IL-17 的 Th17 细胞的增加将有助于淋巴细胞向甲状腺组织浸润。Li 等^[18]实验中也发现难治性 GD 和未治疗的 GD 组中 IL-17 水平比正常对照组中明显升高, 且难治性 GD 组 Th17 细胞以及 IL-17 水平相对更高, 但是 GD 缓解组以及正常对照组的水平相近。IL-1 β 基因 -31C/T 基因多态性可能与 GD 的难治性相关, IL-1 β 在人类 Th17 细胞的分化和增殖中扮演重要角色。因此, 由大量 IL-1 β 所诱导分化的 Th17 细胞增加可能是难治性 GD 的一个因素。研究表明, 甲硫咪唑能抑制淋巴细胞分泌 TNF- α 、INF- γ 等炎性因子, 具有免疫抑制作用, 但在 Li 等^[18]实验中抗甲状腺药物的剂量与 IL-17 水平并无明显相关性, 这可能与甲硫咪唑不能抑制外周血中 CD4⁺ T 淋巴细胞分泌 IL-17 有关^[19]。

IL-17 可以促进 T 细胞增殖以及 Th2 细胞产生细胞因子 IL-4、IL-5 等, 通过与这些炎性因子协同作用于甲状腺滤泡上皮细胞, 促进或增加对自身抗原的提呈, 激活自身反应性 T 细胞, 导致甲状腺自身抗体的产生, 从而参与 GD 的发病。IL-17A 通过与 IL-17A 结合发挥生物学作用, Li 等^[18]研究中发现与正常对照组相比, IL-17A 高表达于难治性 GD 组, 而当加入 IL-17A 中和抗体以后, 便无法观察到此现象, 同样在正常甲状腺细胞中也几乎无法观察到 IL-17A。在难治性 GD 组中, IL-17A 显著上调甲状

腺细胞中 IL-6, CXC 趋化因子配体 10 和细胞黏附因子-1 的表达,这些细胞因子在 GD 中起着扩大免疫炎症反应的作用。多项研究表明它们在 GD 患者血清中以及甲状腺细胞本身大量存在^[20]。Yan 等^[21]研究表明,IL-17F/rs763780 基因多态性可能影响自身免疫性甲状腺疾病的易感性,而 IL-17A/rs3819025 基因多态性在中国人群中可能是 GD 的一个保护性因素。综合以上研究,可以推测 Th17 细胞参与 GD 的发病,而且可能与病情的严重程度有关。

此外,Graves 眼病(GO)的病理基础是眶后组织浸润的淋巴细胞分泌细胞因子刺激成纤维细胞分泌黏多糖,堆积在眶外肌和眶后组织,导致突眼和眼外肌纤维化。Kim 等^[22]选取 62 例 GO 患者以及 20 名健康对照者,测定他们血清 IL-17、IL-6、IL-23 等细胞因子的浓度,结果显示,与健康对照组相比,GO 患者血清 IL-17 的表达显著升高,且活动性 GO 组明显高于非活动性 GO 组($P < 0.001$)。

2.2 Th17 细胞与 HT HT 又称为慢性淋巴细胞性甲状腺炎,是自身免疫甲状腺炎中最常见的临床类型,具有一定的遗传倾向,本病的特征是存在高滴度的甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体。正常的滤泡结构广泛地被浸润的淋巴细胞、浆细胞及淋巴生发中心代替,甲状腺滤泡萎缩、破坏及纤维化。既往研究认为,HT 由 Th1 细胞介导发生的,并且 Th1/Th2 细胞免疫失衡引起细胞因子分泌异常起关键作用,并且这种失衡在严重的 HT 患者中更为明显^[23]。研究表明 Th17 细胞及其相关细胞因子可能也在 HT 患者的发病机制中起一定作用。Figueroa-Vega 等^[16]研究发现,HT 患者组外周血 Th17 细胞(CD3⁺CD8⁻IL-17)占 CD4⁺T 细胞的比例明显高于健康对照组($P < 0.05$),实时定量 PCR 结果检测外周血单个核细胞中 IL-17 mRNA 水平也高于健康对照组。而在 Shi 等^[24]对新发未治的 HT 患者的研究发现,Th1 细胞及其相关细胞因子 mRNA 水平较低,而 Th17 细胞及其相关细胞因子 mRNA 水平则较高,说明 Th17 细胞可能加剧了 HT。此外,HT 患者的甲状腺细胞的微环境也有助于 Th17 的分化。在 HT 患者的甲状腺组织病理切片中也发现 IL-17 高表达^[25]。Th17 细胞数目在 HT 的不同阶段亦呈现明显的动态变化,随着疾病程度的加重逐渐增多,其关键的转录因子 ROR γ t 及其所分泌的主要致炎因子 IL-17A 的变化与此相似^[26]。关于 Th17 细胞参与 HT 的具体机制可能为:Th17 细胞被激活后分泌 IL-17A、IL-17F、IL-22、IL-6、TNF- α 等炎症因

子,同时这些炎症因子又作用于甲状腺滤泡上皮细胞,诱发加重局部炎症反应,使自身抗体产生加重,逐步导致广泛的滤泡上皮被破坏、纤维组织增生,从而在临床上表现为甲状腺弥漫性至结节性肿大,质地变韧。

此外,Treg 数量的降低也可能参与 HT 的发生、发展。Treg 细胞通过细胞接触依赖机制和分泌大量抑制性细胞因子主动发挥免疫抑制作用。诱导 Th17 分化的 IL-6、IL-1 β 可能会抑制 Treg 细胞的分化,而 Treg 细胞的发育及其转录因子 Foxp3 的表达有赖于 TGF- β 的存在,HT 患者中低水平的 TGF- β 不能有效地促进 Treg 细胞发育,促进 Th17 细胞易于逃离 Treg 细胞的免疫抑制作用,以上多方面机制可能共同参与了 HT 患者 Th17/Treg 细胞亚群失衡^[27]。

综上所述,Th17 细胞作为一群新发现的 CD4⁺效应 T 细胞亚群,不仅可以通过其分泌的细胞因子参与炎症反应,也可以与其他免疫细胞亚群之间相互作用,发挥负性免疫调节作用,将固有免疫与获得性免疫有机地联系起来。目前对 Th17 细胞与甲状腺疾病的研究已经取得了一些进展,但是确切的免疫学机制及作用尚待进一步明确,相信随着对 Th17 细胞更进一步的研究和对甲状腺疾病更深层次的了解,必然会对甲状腺疾病的临床诊治提供新的思路和方法。

参 考 文 献

- [1] Cosmi L, Liotta F, Maggi E, et al. Th17 and Non-Classic Th1 cells in chronic inflammatory disorders: two sides of the same coin [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2014,164(3):171-177.
- [2] Brissert M, Bian L, Svensson MN, et al. S100A4 regulates the Src-tyrosine kinase dependent differentiation of Th17 cells in rheumatoid arthritis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014,15:925-929.
- [3] Jiang W, Su J, Zhang X, et al. Elevated levels of Th17 cells and Th17-related cytokines are associated with disease activity in patients with inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Res, 2014, 47:538-547.
- [4] Tao Y, Zhang X, Chopra M, et al. The role of endogenous IFN- β in the regulation of Th17 responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. J Immunol, 2014, 192(12): 5610-5617.
- [5] Zheng XF, Sun YD, Liu XY. Correlation of expression of STAT3, VEGF and differentiation of Th17 cells in psoriasis vulgaris of Guinea pig [J]. Asian Pac J Trop Med, 2014,7(4): 313-316.
- [6] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the Generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. Nature, 2006,441(790):235-238.
- [7] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, et al. TGF β 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.
- [8] Chen Z, Tato CM, Muul L, et al. Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2007, 56(9):2936-2946.
- [9] Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9):950-957.
- [10] Manel N, Unutmaz D, Littman DR. The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgamma [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(6):641-649.
- [11] Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells [J]. *Nature*, 2008, 454(722):350-352.
- [12] Weaver CT, Hatton RD, Mangan PR, et al. IL-17 family cytokines and the expanding diversity of effector T cell lineages [J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25:821-852.
- [13] Marçal JR, Samuel RO, Fernandes D, et al. T-helper cell type 17/regulatory T-cell immunoregulatory balance in human radicular cysts and periapical granulomas [J]. *J Endod*, 2010, 36(6):995-999.
- [14] El Hed A, Khaitan A, Kozhaya L, et al. Susceptibility of human Th17 cells to human immunodeficiency virus and their perturbation during infection [J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(6):843-854.
- [15] Xing WW, Zou MJ, Liu S, et al. Hepatoprotective effects of IL-22 on fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice [J]. *Cytokine*, 2011, 56(2):174-179.
- [16] Figueroa-Vega N, Alfonso-Pérez M, Benedicto I, et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(2):953-962.
- [17] Nanba T, Watanabe M, Inoue N, et al. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease [J]. *Thyroid*, 2009, 19(5):495-501.
- [18] Li JR, Hong FY, Zeng JY, et al. Functional interleukin-17 receptor A are present in the thyroid gland in intractable Graves disease [J]. *Cell Immunol*, 2013, 281(1):85-90.
- [19] Borgogni E, Sarchielli E, Sottili M, et al. Elocalcitol inhibits inflammatory responses in human thyroid cells and T cells [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(7):3626-3634.
- [20] Dong QY, Li SJ, Gao GQ, et al. Short-term effect of radioactive iodine therapy on CXCL-10 production in Graves' disease [J]. *Clin Invest Med*, 2011, 34(5):E262.
- [21] Yan N, Yu YL, Yang J, et al. Association of interleukin-17A and -17F gene single-nucleotide polymorphisms with autoimmune thyroid diseases [J]. *Autoimmunity*, 2012, 45(7):533-539.
- [22] Kim SE, Yoon JS, Kim KH, et al. Increased serum interleukin-17 in Graves' ophthalmopathy [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2012, 250(10):1521-1526.
- [23] Nanba T, Watanabe M, Akamizu T, et al. The -590CC genotype in the IL4 gene as a strong predictive factor for the development of hypothyroidism in Hashimoto disease [J]. *Clin Chem*, 2008, 54(3):621-623.
- [24] Shi Y, Wang H, Su Z, et al. Differentiation imbalance of Th1/Th17 in peripheral blood mononuclear cells might contribute to pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis [J]. *Scand J Immunol*, 2010, 72(3):250-255.
- [25] Qin Q, Liu P, Liu L, et al. The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2012, 45(12):1202-1208.
- [26] Horie I, Abiru N, Nagayama Y, et al. T helper type 17 immune response plays an indispensable role for development of iodine-induced autoimmune thyroiditis in nonobese diabetic-H2h4 mice [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(11):5135-5142.
- [27] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function [J]. *Nature*, 2008, 453(7192):236-240.

(收稿日期:2014-06-05)

(上接第 339 页)

- [9] Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). *Mediators Inflamm*, 2010, 2010:592760.
- [10] Shah Z, Kampfrath T, Deiluli JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis [J]. *Circulation*, 2011, 124(21):2338-2349.
- [11] Akarte AS, Srinivasan BP, Gandhi S, et al. Chronic DPP-IV inhibition with PKF-275-055 attenuates inflammation and improves gene expressions responsible for insulin secretion in streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 47(2):456-463.
- [12] Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, et al. A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients [J]. *Metabolism*, 2013, 62(3):347-351.
- [13] Rizzo MR, Barbieri M, Marfella R, et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10):2076-2082.
- [14] Shah Z, Pineda C, Kampfrath T, et al. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways [J]. *Vascul Pharmacol*, 2011, 55(1-3):2-9.
- [15] Xiao-Yun X, Zhao-Hui M, Ke C, et al. Glucagon-like peptide-1 improves proliferation and differentiation of endothelial progenitor cells via upregulating VEGF Generation [J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(2):BR35-BR41.
- [16] Glorie LL, Verhulst A, Matheeuissen V, et al. DPP4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(5):F681-F688.
- [17] Pacheco BP, Crajoins RO, Couto GK, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition attenuates blood pressure rising in young spontaneously hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(3):520-528.
- [18] Rieg T, Gerasimova M, Murray F, et al. Natriuretic effect by endothelin-4, but not the DPP-4 inhibitor alogliptin, is mediated via the GLP-1 receptor and preserved in obese type 2 diabetic mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(7):F963-F971.
- [19] Derosa G, Ragonese PD, Fogari E, et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28(2):221-229.
- [20] Monami M, Lamanna C, Desideri CM, et al. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis [J]. *Adv Ther*, 2012, 29(1):14-25.

(收稿日期:2014-04-01)