

综 述

T 淋巴细胞亚群失衡与类风湿性关节炎的研究进展

王艳霞 王瑞琳

作者单位:300050 天津市,天津医科大学研究生院(王艳霞)

300211 天津市,天津医院病理科(王瑞琳)

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是由于自身免疫调节异常所导致的关节炎症。它的基本病理改变为关节滑膜慢性炎症形成侵袭性血管翳,破坏软骨、骨与周围组织,多种细胞因子参与其中共同发挥作用,形成一种特殊的细胞因子共同作用的网络系统,其综合平衡取决于多因子之间的相互作用^[1](图 1)。研究^[2]表明,T 淋巴细胞亚群的紊乱在 RA 关节局部的炎症发展和全身免疫反应过程中发挥重要作用,当动态平衡被破坏和免疫系统被激活时,机体易患自身免疫性疾病。T 淋巴细胞因其功能的不同可以分为 T 辅助细胞(T helper cells, Th)和 T 抑制细胞(T suppressor cells, Ts)。CD4⁺T 细胞又称为 Th 细胞,CD8⁺T 细胞发挥细胞毒性作用能够杀伤被感染的细胞,因此又称为细胞毒细胞。CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞的平衡与自身免疫性疾病的发生发展密切相关^[3]。Th 细胞在机体的适应性免疫应答中起着十分重要的作用,他们聚集和活化其他免疫细胞,如 B 细胞、巨噬细胞、CD8⁺T 细胞、中性粒细胞和肥大细胞等^[4]。Th 细胞根据其功能和分泌的细胞因子不同分为不同的亚群,主要的 Th 细胞亚群有:Th1、Th2、Th17、Treg 四种^[5]。各个 Th 细胞亚群是由原始的 CD4⁺T 细胞分化而来的,而对于初始的 CD4⁺T 细胞分化为各个亚型的 Th 细胞,有 2 个决定性条件:局部微环境的细胞因子和相关特定转录因子的活性水平。近些年对于 4 种主要的 Th 细胞分化条件的研究较多,也取得了很大进展,基本清楚了他们分化的必要条件,其在 RA 中的作用也得到了初步阐明。本文就 T 淋巴细胞亚群在 RA 中的作用做一简要综述。

1 T 细胞的发育过程

T 细胞产生于骨髓中的淋巴母细胞。幼稚的前体 T 细胞经血液移行至胸腺,变成胸腺细胞。胸腺细胞在其成熟过程中通过不同的变化表达不同的细胞表面受体,如 CD3 信号复合物及 CD4 和 CD8 的共同受体,并且重排 T 细胞的抗原受体(T cell receptor, TCR)。大部分 T 细胞表达的 T 细胞受体(TCRs)由 α 链和 β 链组成($\alpha\beta$ T 细胞);另外有一小部分 T 细胞表达由 γ 和 δ 链组成的 $\gamma\delta$ TCR($\gamma\delta$ T 细胞)。98% 以上的

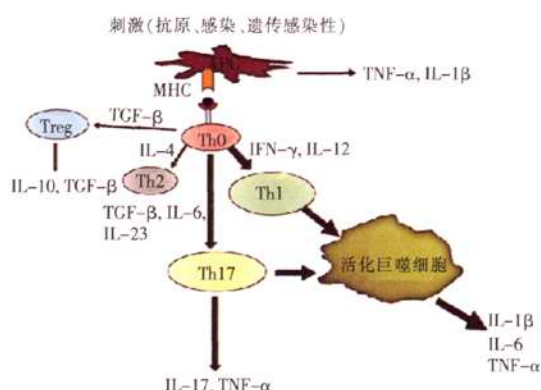


图 1 多种细胞因子在 RA 发病中的作用

T 细胞在胸腺的成熟过程中由于自身凋亡而死亡。在胸腺成熟的 $\alpha\beta$ T 细胞既能够选择性的识别对抗自身的主要组织相容性抗原(major histocompatibility complex, MHC), 又可以选择性的对抗 T 细胞产生的自身抗原。T 细胞在早期向不同的方向分化为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞, $\alpha\beta$ T 细胞可分为 Th 细胞和杀伤性 T 细胞, $\gamma\delta$ T 细胞在免疫系统的功能还未明确。T 细胞在免疫系统的功能还没有完全弄清楚。在胸腺中存活下来的 T 细胞选择性的表达 CD4 和 CD8, 并增加 TCR 的表达水平, 他们离开胸腺后变成周围 T 淋巴细胞^[6](图 2)。

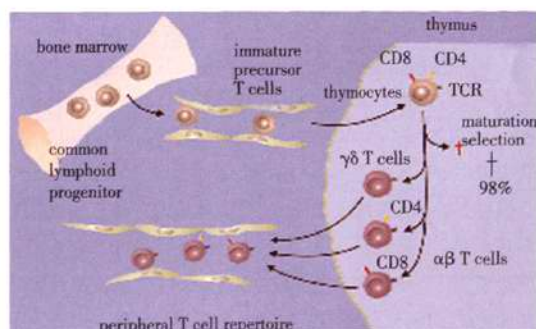


图 2 T 细胞的发育过程

2 T 细胞的分化

在胸腺存活下来的 $\alpha\beta$ T 细胞因受体的不同,可以在胸腺选择性的向 CD4 或 CD8 分化。MHC 膜糖蛋白分子编码几个紧密联系的高度多态性基因。MHC-I 型分子几乎表达于所有的有核细胞,MHC-II 型分子仅表达于特定的抗原呈递细胞,如 B 细胞、树突细胞以及巨噬细胞,并激活 T 细胞。MHC-I 型分子与存在于细胞质内特定的细胞产生的抗原结合,呈递于 CD8⁺T 细胞。MHC-II 型分子与细胞外蛋白如细胞外的细菌或损坏的自身组织产生的抗原结合,呈递于 CD4⁺T 细胞。CD4⁺T 细胞通过分泌细胞因子或细胞与细胞之间的直接接触调节其他的免疫细胞因子而发挥其调节作用。在人体,CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞都能通过外周血到次级淋巴器官不断的循环寻找呈递他们的各自的特异性抗原。

3 CD4⁺T 细胞

近年来,CD4⁺T 细胞在自身免疫性疾病中所造成的组织破坏和器官损伤以及其对于入侵的有害物质所产生的保护性免疫机制已经基本阐明。激活的 CD4⁺T 细胞在控制和推动初始的特异性免疫应答的过程中发挥极其重要的作用。一旦被激活,CD4⁺T 细胞即分化成特殊的效应细胞,并成为特异性免疫应答中主要的调节因子。在 RA 的滑膜中可以检测到激活的 CD4⁺T 细胞,说明其在 RA 中发挥重要的作用,这与 CD4⁺T 细胞在疾病的免疫发病机制中发挥主导作用的假设相一致^[7]。CD4⁺T 细胞在实验性关节炎的动物模型中发挥重要作用,可以导致自身免疫性的关节损伤^[8]。此外,基于 T 细胞的靶向治疗已经在临床证实有显著的疗效^[9]。尽管 CD4⁺T 细胞与 RA 之间的关系还没有完全明确,但已有研究^[7]表明 CD4⁺T 细胞与 RA 中炎症的局部浸润以及随后所导致的关节软骨和骨的破坏密切相关。

4 CD8⁺T 细胞

CD8⁺T 细胞对病毒感染及肿瘤起保护性作用。CD8⁺T 细胞通过细胞毒性作用,作用于靶细胞 MHC-I 型分子上的相关抗原。因为几乎所有细胞都表达 MHC-I 型分子,表明 CD8⁺T 细胞是一个潜在的有效的组织损伤修复因子。动物实验^[10]表明,CD4、CD8 缺乏的小鼠能够限制 CD8⁺T 细胞在自身免疫性关节炎中起始和维持过程中发生作用。同时,在胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)的模型中,缺乏 CD4 的 B10.Q 小鼠具有更小的易感性,但并不是完全不发病,而 CD8 缺乏的小鼠对疾病的发生没有明显的影响。然而,在含 RA 易感基因 HLA-DQ8 的转基因小鼠中,CD4 缺乏的小鼠具有抗 CIA 发生的作用,而 CD8 缺乏的小鼠的发病率增加并具有更强的致病性^[11]。以上研究显示,CD8⁺T 细胞在 CIA 的起始中不发挥作用,并可能在自身免疫性疾病中发挥调节及保护性作用。CD8⁺T 细胞在 RA 中所起的作用还有待于进一步研究。

5 CD4/CD8 亚群失衡

CD4⁺T 细胞具有辅助、诱导细胞及体液免疫的作用;CD8⁺T 细胞具有细胞毒效应,也发挥细胞抑制及体液免疫的作用。CD4/CD8 比例的失衡可导致多种自身免疫性疾病。有研究^[12]表明,T 细胞尤其是 CD4⁺T 细胞亚群(Th 细胞)在 RA 的发病机制中有重要作用,T 细胞对未知抗原产生应答而活化,引发炎症介质的连锁释放,激活了炎症因子网络,从而造成 RA 关节的炎症反应。李忠等^[13]发现,RA 患者与正常人比较外周血 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞无明显变化,CD8⁺T 淋巴细胞明显降低,CD4⁺/CD8⁺比值明显升高,显示 Ts 细胞数量减少,Th 细胞数量相对增多,导致 Th 细胞功能相对亢进,Ts 细胞抑制功能相对不足,使 T 细胞的免疫调节失衡,引起由细胞介导的免疫损伤。由此可见,CD4⁺/CD8⁺比例的失衡与 RA 的发病密切相关。

6 CD4⁺T 细胞亚群

6.1 Th1 Th1 细胞在炎症过程中发挥了很重要的作用。Th1 细胞主要分泌 IL-1 β 、IL-6、IL-12、TNF- α 、IFN- γ 等细胞因子,主要的效应因子为 IFN- γ ,其主要功能是增强吞噬细胞介导的抗感染机制,特别是抗细胞内寄生菌的感染,参与病原微生物的斗争。Th1 细胞主要介导细胞免疫应答,引起前炎症细胞因子的产生,在自身免疫性疾病的诱导中起重要作用。决定 Th1 细胞由初始 CD4⁺T 细胞分化的条件是 IL-12 与 IFN- γ 的存在及特异性转录因子 T-bet 的激活^[14]。

6.2 Th2 Th2 细胞主要产生 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 等细胞因子,以 IL-4 为主。Th2 细胞的主要作用是增强 B 细胞介导的体液免疫应答,产生 IgE,激活嗜酸性粒细胞,引起抗炎细胞因子的产生,在过敏反应中起主导作用。Th2 细胞分化所需要的必要条件是局部微环境中的 IL-4 及特异性转录因子 GATA-3 的激活^[15]。

6.3 Th17 Park 等^[16]发现了一类与 Th1 细胞和 Th2 细胞不同的独立 T 细胞亚群,因其以分泌 IL-17 为特征而命名为 Th17 细胞,可表达 IL-17A、IL-17F、IL-26 和 TNF- α 等炎症细胞因子,在抗胞外菌感染和介导慢性炎症、自身免疫病及肿瘤等过程中发挥重要作用。1995 年,Fossiez 等^[17]同时在人类基因组中分离出 IL-17,它主要由 CD4⁺T 细胞表达,在自身免疫性疾病中是一个非常重要的细胞因子。IL-17 是一种与慢性炎症疾病相关的细胞因子(目前命名为 IL-17A)^[18]。幼稚的淋巴细胞向 Th17 分化取决于核转录因子 RORC2(ROR γ T 在小鼠)的激活。当 IL-6 和 TGF β 激活 STAT3 传导通路时能够诱导 mRNA 中的 RORC2 通路。ROR γ T 为 Th17 细胞的特异的转录因子^[19]。

6.4 调节性 T 细胞 (T regulatory cells, Treg) Treg 细胞是另外一类独立鉴定的 CD4⁺T 细胞亚型,被证实与自身免疫性疾病的耐受有关。1995 年,日本京都大学学者 Sakaguchi 等^[20]首次分离出 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞,由于其表面持续表达 IL-2

受体 α 链, 故将其命名为 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞。随后的研究^[20]证明这类 T 细胞介导的免疫调节作用是维持自身免疫耐受的关键。T 细胞也可以在 TNF- β 的作用下分化为 Treg 细胞, 其可表现为 CD4⁺CD25^{high} 型^[21]。Treg 细胞是一类主要在胸腺内生成, 对机体细胞免疫和体液免疫都有调节作用的功能成熟的 T 细胞亚群, 胸腺上皮细胞在其分化发育上发挥重要作用。正常人外周血 Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞的 5%~10%, Treg 细胞比例降低易引发自身免疫性疾病^[22]。Treg 细胞的特异性转录因子为 Foxp3。2003 年 Fontenot 等^[23]研究 Foxp3 在 Treg 细胞上的特异表达, 证明 Foxp3 在 Treg 细胞的发育和功能上是必需的。

7 Th1/Th2 亚群失衡

Th1 是一类促炎性因子, 其能够引起 INF- γ 的过表达以及 Th2 类的细胞因子如 IL-4 和 IL-13 表达的降低^[24]。研究^[25]建立的 Th1 的模型参与未能完全解释 RA 发生的病理机制, 如 INF- γ 在实验性关节炎中具有双重作用。在适应性免疫应答中, Th1 与 Th2 细胞处于相对平衡状态, 因为 Th1 细胞分泌的 INF- γ 对 Th2 细胞的分化成熟有抑制作用, 而 Th2 细胞分泌的 IL-4 对 Th1 细胞有抑制作用。研究^[26]表明, Th1/Th2 细胞及其分泌细胞因子的失衡与 RA 发病机制密切相关。Elewaut 等^[27]研究表明, 在 RA 关节滑膜液, 单核细胞中 Th1 细胞及其分泌的细胞因子占绝对优势, 且 Th1/Th2 细胞比值明显升高。有学者^[28]认为, 促炎性 Th1 细胞及其分泌的 INF- γ 和抗炎性 Th2 细胞及其分泌的 IL-4 的失衡, 在 RA 发病机制中起重要作用。因此, RA 的发病和结局与 Th1/Th2 的失衡密切相关。

8 Th17/Treg 亚群失衡

一直以来, 由于 INF- γ 在自身免疫性疾病发病高峰期病变部位的高表达, 使得分泌 INF- γ 的 Th1 细胞被看作是引起自身免疫性疾病的关键因素。研究^[29]表明, INF- γ 缺陷的小鼠仍可发生自身免疫性疾病, 甚至对自身免疫性疾病更易感, 这启迪我们重新评价 Th1 细胞在自身免疫性疾病中的调节作用。研究^[30]显示, Th17 细胞亚群和 Treg 细胞的发现, 弥补了 Th1/Th2 介导效应机制的不足, 打破了长期接受模式; Th1 在自身免疫中发挥重要作用。Th17 细胞和 Treg 细胞之间存在着紧密的联系, 已有研究者认为体内不仅存在着 Th1/Th2 平衡, 而且存在着 Th17/Treg 平衡^[31]。目前 RA 的发病机制尚未完全明确。研究^[32]显示随着疾病活动性的增加, RA 患者外周血 CD4⁺T 细胞中 Th17 细胞的比率增加而 Treg 细胞的比率降低, 导致 Th17/Treg 细胞的比例失衡, 并且平衡向 Th17 细胞一方偏移, 提示 RA 患者效应性 T 细胞的异常增加可能是 T 细胞亚群紊乱的原因之一。Honorati 等^[33]发现 RA 患者关节滑膜中浸润的 T 细胞表达 IL-17 以及 IL-23p19, 其血清和滑膜液中 IL-17 水平升高, 并且滑膜 IL-17、IL-1、TNF- γ 等 mRNA 表达水平可预测关节损伤的进展。在多种自身免疫性疾病

中, 均存在 Treg 的功能缺陷或数量减少。研究^[34]显示, RA 患者外周血 Treg 细胞数量显著低于正常人, 说明 Treg 细胞数量的减少可能在 RA 的发病中起了重要作用。Th17 细胞与 Treg 细胞有着密切的联系, 它们在分化发育和功能的发挥上均表现出相互抑制的作用。Th17 细胞及 Treg 细胞的平衡对维持免疫内环境的稳定起重要作用, 失衡可引起局部或全身免疫应答异常, 导致 RA 的发生。

9 结语

T 淋巴细胞各亚群在 RA 关节局部的炎症发展和全身免疫反应过程中发挥着极其重要的作用, 当动态平衡被破坏和免疫系统被激活后则导致 RA 的发生。其中, CD4⁺CD8⁺表达的失衡以及 Th1/Th2、Th17/Treg 表达的失衡均与 RA 的形成密切相关。T 细胞各亚群之间是一个密不可分的整体, 他们在各自分化的过程中还能因为分化影响因素的改变而相互转化。同时, 各亚群之间又相互制约, 正常状态下维持一个综合的平衡状态, 当平衡被破坏后则导致机体的免疫异常进而引发各种自身免疫性疾病。

10 参考文献

- 1 Boissier MC. Cell and cytokine imbalances in rheumatoid synovitis. *Joint Bone Spine*, 2011, 78:230-234.
- 2 Mu L, Sun B, Kong Q, et al. Disequilibrium of T helper type 1, 2 and 17 cells and regulatory T cells during the development of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Immunology*, 2009, 128:826-836.
- 3 Hussein MR, Fathi NA, El-Din AM, et al. Alterations of the CD4⁺CD8⁺ T cell subsets, interleukins-1beta, IL-10, IL-17, tumor necrosis factor -alpha and soluble intercellular adhesion molecule -1 in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: preliminary observations. *Pathol Oncol Res*, 2008, 14:321-328.
- 4 Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood*, 2008, 112:1557-1569.
- 5 Zhu J, Paul WE. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. *Cell Res*, 2010, 20:4-12.
- 6 Skapenko A, Leipke J, Lipsky PE, et al. The role of the T cell in autoimmune inflammation. *Arthritis Res Ther*, 2005, 7:S4-S14.
- 7 Pawlowska J, Smoleńska Z, Dąca A, et al. Older age of rheumatoid arthritis onset is associated with higher activation status of peripheral blood CD4⁺ T cells and disease activity. *Clin Exp Immunol*, 2011, 163:157-164.
- 8 Banerjee S, Webber C, Poole AR. The induction of arthritis in mice by the cartilage proteoglycan aggrecan: roles of CD4⁺ and CD8⁺ T cells. *Cell Immunol*, 1992, 144:347-357.
- 9 Kinne RW, Emmrich F, Freesmeyer M, et al. Clinical impact of radio-labeled anti-CD4 antibodies in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 54:629-638.

- 10 Ehinger M, Vestberg M, Johansson AC, et al. Influence of CD4 or CD8 deficiency on collagen-induced arthritis. *Immunology*, 2001, 103: 291-300.
- 11 Taneja V, Taneja N, Paisansinsup T, et al. CD4 and CD8 T cells in susceptibility/protection to collagen-induced arthritis in HLA-DQ8-transgenic mice: implications for rheumatoid arthritis. *Immunol*, 2002, 168: 5867-5875.
- 12 Panayi GS, Lanchbury JS, Kingsley GH. The importance of the T cell in initiating and maintaining the chronic synovitis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1992, 35: 729-735.
- 13 李忠, 谢东霞. 类风湿性关节炎患者 T 细胞亚群及 Th1/Th2 细胞因子的分析. *中国中医药*, 2010, 8: 192-193.
- 14 Szabo SJ, Sulli van BM, Peng SL, et al. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 713-758.
- 15 Ansel KM, Djureticl, Tanasa B, et al. Regulation of Th2 differentiation and IL4 locus accessibility. *Annu Rev Immunol*, 2006, 24: 607-656.
- 16 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: 1133-1141.
- 17 Fossiez F, Banchereau J, Murra Y R, et al. Interleukin-17. *Int Rev Immunol*, 1998, 16: 541-551.
- 18 Steinman L. Mixed results with modulation of TH-17 cells in human autoimmune diseases. *Nature Immunol*, 2010, 11: 41-44.
- 19 Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *Immunof*, 1995, 155: 1151-1164.
- 20 Oh S, Rankin AL, Caton AJ, et al. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in autoimmune arthritis. *Immunol Rev*, 2010, 233: 97-111.
- 21 Feng X, Li B, Ye H, Long D, et al. Increased frequency of CD4⁺CD25 (high) FoxP3⁺ regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Immunol Ther Exp*, 2011, 59: 309-314.
- 22 Hill JA, Benoist C, Mathis D. Treg cells guardians for life. *Nature Immunol*, 2007, 8: 124-125.
- 23 Fontenot J, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *Nat Immunol*, 2003, 4: 330-336.
- 24 Boissier MC, Assier E, Falgarone G, et al. Shifting the imbalance from Th1/Th2 to Th17/Treg: the changing rheumatoid arthritis paradigm. *Joint Bone Spine*, 2008, 75: 373-375.
- 25 Boissier MC, Chiochia G, Bessis N, et al. Biphasic effect of interferon-gamma in murine collagen-induced arthritis. *Eur J Immunol*, 1995, 25: 1184-1190.
- 26 Herman S, Zurqil N, Langevitz P, et al. Methotrexate selectively modulates TH1/TH2 balance in active rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2008, 26: 317-323.
- 27 Elewaut D, Keyser FD, Wever ND, et al. A comparative phenotypical analysis of rheumatoid nodules and rheumatoid synovium with special reference to adhesion molecules and activation markers. *Ann Rheum Dis*, 2002, 57: 480-486.
- 28 Joosten L AB, Lubberts E. Role of IL-4 and IL-10 in murine collagen induced arthritis: protective effect of IL-4 and IL-10 treatment cartilage destruction. *Arthritis Rheum*, 2003, 40: 249-260.
- 29 Huang W, O Keefe RJ, Schwarz EM. Exposure to receptor-activator of NFκB ligand renders pre-osteoclasts resistant to IFN-γ by inducing terminal differentiation. *Arthritis Res*, 2002, 5: 49-59.
- 30 Himer L, Balog A, Szebeni B, et al. Role of Th17 cells in rheumatoid arthritis. *Orv Hetil*, 2010, 151: 1003-1010.
- 31 Awasthi A, Murugaiyan G, Kuchroo VK. Interplay between effector Th17 and regulatory T cells. *Clin Immunol*, 2008, 28: 660-670.
- 32 Honorati MC, Neri S, Cattini L, et al. Interleukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14: 345-352.
- 33 Boissier MC, Assier E, Biton J, et al. Regulatory T cells (Treg) in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, 2009, 76: 10-14.

(收稿日期: 2011-03-25)

(本文编辑: 杨军)

消 息

欢迎订阅《实用检验医师杂志》

《实用检验医师杂志》2009 年 12 月创刊, 刊号: CN 11-5864/R, ISSN 1674-7151, 季刊, 国内外公开发行, 邮发代号: 6-245, 10.00 元/期, 全年定价 40 元。欢迎单位和个人在当地邮局或《实用检验医师杂志》编辑部订阅, 也可通过中国医师协会检验医师分会网站 (www.cmdal.org; www.cmdal.com) 信箱订阅。