

·文献综述·

中医药通过调节 Th17 细胞分化在自身免疫性炎症性疾病中作用的研究进展

朱 闽^{1,2}, 何清湖^{1*}

(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院男科, 广西 南宁 530011)

〔摘要〕 辅助性 T 淋巴细胞 17 (T helper 17, Th17) 与多种炎症性疾病、自身免疫性疾病及肿瘤密切相关。在自身免疫性炎症性疾病中大多存在偏向 Th17 一侧的分化失衡, Th17 细胞的分化程度往往决定了炎症程度及持续时间。中医药在治疗炎症性疾病方面积累了丰富的经验, 具有一定的优势和潜力, 许多中药及中药复方被证实有明显的免疫调节及抗炎作用。本文就 Th17 细胞的分化调节及中医药在类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、强直性脊柱炎及慢性前列腺炎等疾病中对 Th17 细胞的调节作用研究进展进行综述。

〔关键词〕 中医药; 自身免疫性; 炎症性; 辅助性 T 淋巴细胞 17; 免疫调节; 综述

〔中图分类号〕 R285.6

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.08.023

The Review of Effects of Traditional Chinese Medicine on Autoimmune Inflammatory Diseases by Regulating the Differentiation of Th17 Cell

ZHU Min^{1,2}, HE Qinghu^{1*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Andrology Department in Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, 530011, China)

〔Abstract〕 T helper 17 (Th17) are closely related to multiple inflammatory diseases, autoimmune diseases and cancer. The differentiation imbalances biasing Th17 are found in most autoimmune inflammatory diseases. The differentiation of Th17 often determines the degree and the duration of inflammation. In the treatment of inflammatory, Traditional Chinese Medicine, which has accumulated rich experience, has a large advantage and potential. Many single herb and traditional Chinese medicine compound are proved having obvious effect of immunological regulation and inflammatory inhibition. We made a review of differentiated regulation of Th17 and regulating effect's research advance of traditional Chinese medicine in the treatment of rheumatoid arthritis, ulcerative colitis, ankylosing spondylitis, chronic prostatitis and other diseases.

〔Keywords〕 traditional Chinese medicine; autoimmunity; inflammatory; T helper 17; immunological regulation; review

辅助性 T 淋巴细胞 17 (T helper 17, Th17) 与多种炎症性疾病、自身免疫性疾病及肿瘤密切相关^{〔1〕}, 其特异性分泌的白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17) 是炎症早期启动因子, 具有强大的促炎效应, 可使炎症组织受到进行性损伤, 因此调节 Th17 细

胞的分化已成为慢性炎症在免疫学领域的一个研究热点^{〔2〕}。中医学在治疗炎症性疾病中积累了丰富的经验, 部分中药已被证实具有明确的免疫调节作用^{〔3〕}。本文对 Th17 细胞与炎症性疾病之间的相关性及中医药的调节作用研究进展进行综述。

〔收稿日期〕 2015-12-28

〔基金项目〕 广西自然科学基金面上项目 (2013GXNSFAA019108); 广西自然科学基金面上项目 (2014GXNSFAA118237); 广西卫生厅中医药科技专项 (GZPT1227); 广西卫生厅中医药科技专项 (GZLC14-16)。

〔作者简介〕 朱 闽, 男, 医学博士, 中西医结合临床博士后, 副主任医师, 研究方向: 男科疾病研究。

〔通讯作者〕 * 何清湖, 男, 教授, 博士后合作导师, E-mail: hqh19651111@163.com。

1 Th17 细胞在炎症性疾病中的作用

Th17 细胞主要通过分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-26 等因子发挥生物学效应,其中 IL-17A 为其标志性细胞因子,IL-17A 已被证实在炎症性疾病及自身免疫性疾病中发挥重要作用^[4]。目前已有 6 个 IL-17 家族成员被发现,即 IL-17A~F。IL-17A 是 IL-17 家族的原型,IL-17B~F 与其只有约 16%~50%的同源性,且定位于不同的染色体上^[5]。IL-17 是一个主要的促炎性细胞因子并发挥多种介质细胞功能,能刺激成纤维细胞和表皮细胞产生 IL-6、IL-8、细胞间黏附分子-1、粒细胞-巨噬细胞克隆刺激因子;还能刺激如:肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-1 β 等促炎性细胞因子的产生,并和这些细胞一周诱导产生大量的炎性因子;也可通过激活丝裂原活化蛋白激酶及核转录因子- κ B 等下游信号通路发挥生物学效应^[6]。此外,IL-17 还能协同 TNF- α 和干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ) 等扩大炎症反应^[7]。

2 Th17 细胞的分化及调节

2.1 Th17 细胞的分化、扩增及稳定

Th17 细胞由初始 CD4⁺Th 细胞分化而来,但对于 Th17 细胞在机体中怎样被刺激和分化还没有准确的定论^[8]。目前,一般认为 Th17 细胞较经典的活化通路是 CD4⁺Th 细胞在 TCR 信号的作用下,使树突状细胞 IL-6 产生增加,Th17 细胞极化;CD4⁺Th 细胞被 TCR 信号活化后,在 TGF- β 因子的诱导下,并在 IL-6 的协同作用下,通过激活信号转导及转导激活因子 3 (Signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) 大量诱导视黄酸相关核孤儿受体 γ t (Retinoid-related orphan nuclear receptor gamma t, ROR γ t) 表达,启动 ROR γ t 信号转导通路,进而向 Th17 细胞分化^[9]。在 IL-6 缺失的情况下, TGF- β 和 IL-21 同时存在也可通过促进 STAT3 和 ROR γ t 的表达使 CD4⁺Th 细胞分化为 Th17 细胞,通过这一途径,新分化的 Th17 细胞分泌 IL-21 而使自身得到扩增。Th17 细胞特征的稳定和维持是通过 IL-23 上调 IL-22 的表达来实现,通过这一过程 Th17 细胞的效应功能及致病能力得到增强;IL-23 同时也作用于记忆性 T 细胞,在 Th17 介导的免疫

应答中起着重要的作用^[10]。

2.2 Th17 细胞分化的调节

在 Th17 细胞的分化中 STAT3 和 ROR γ t 起着关键性作用,因此对 Th17 细胞分化的调节作用主要还是通过 STAT3/ROR γ t 途径来实现。研究表明, TGF- β 和 IL-6 可通过诱导 ROR γ t 的表达来促进 Th17 的分化,IL-1 β 、IL-6 和 IL-23 则可通过调节 ROR γ t、干扰素受体 4、芳香族化合物受体和 STAT3 的表达促进 Th17 的分化^[11]。Th17 细胞的分化进程也受到许多细胞因子的抑制,如 IL-2、IL-27、IL-15、STAT5 及细胞因子信号蛋白抑制分子 3 (Suppressor of cytokine signaling proteins, SOCS3) 等均证实可通过 STAT3/ROR γ t 途径抑制 Th17 细胞的分化和存活^[12-16]。TGF- β 在 Th17 分化过程中虽是必不可少的,但在高浓度时可诱导 Treg 细胞特异性转录因子双头叉转录因子 p3 (Forkhead box P3, Foxp3) 的表达, Foxp3 可与 ROR γ t 结合,从而抑制 ROR γ t 的功能,减少 Th17 细胞的分化。

此外,Notch 信号通路在 Th17 的分化中也起着重要作用,阻断 Notch 信号可显著下调 Th17 相关细胞因子产生活性^[17];也可通过与配体 Jagged1 结合由 Hes1 途径抑制 CD4⁺Th 细胞通过 ROR γ t 途径分化为 Th17 细胞^[18],还可通过上调 TGF- β 的表达经 Foxp3 途径抑制 Th17 细胞的分化^[19]。

3 中医药在炎症性疾病中对 Th17 细胞的调控作用

在炎症性疾病中主要表现为因局部和(或)全身炎症反应引起 T 淋巴细胞异常增高的病理生理改变,中医辨证主要是从风、湿、热、毒等几个方面考虑,目前已证实有许多中药及中药复方对抑制此类 T 淋巴细胞异常增高有效^[20]。

3.1 中医药在溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)中对 Th17 细胞的调控作用

现代医学对溃疡性结肠炎 (Ulcerative colitis, UC) 的发病机制尚不明确,临床疗效仍不甚满意,但 Th17 细胞所介导的炎症反应在 UC 发生发展过程中所起的重要作用已得到公认^[21]。中医无 UC 病名,可归属于“肠澼”、“泄泻”、“肠风”等范畴,认为湿热蕴肠、气滞络瘀为基本病机,脾虚失健为主要发病基

础。有 Meta 分析表明中医治疗 UC 的临床疗效优于西医治疗^[22]。

陈华伟等^[23]使用具有清热化湿、调气行血功效的愈疡消溃方加减联合美沙拉嗪治疗 UC, 与单用美沙拉嗪进行对照;结果显示愈疡消溃方口服及灌肠能减轻活动期轻、中度 UC 患者疾病活动程度、临床症状、体征,降低患者血清 IL-17 和 IL-21 的表达水平,并都优于对照组($P<0.01$)。刘梓峰等^[24]使用溃结灵对由 2,4,6-三硝基苯磺酸诱导复制的 UC 大鼠模型进行干预,结果显示模型组外周血 CD4⁺IL-17A⁺Th17 细胞比例显著升高,溃结灵高、中剂量组与模型组比较外周血中 CD4⁺IL-17A⁺Th17 细胞比例显著降低($P<0.01$)。

3.2 中医药在类风湿性关节炎(Rheumatoid Arthritis,RA)中对 Th17 细胞的调控作用

RA 是一种以对称性小关节滑膜慢性炎症为主要病变的系统性自身免疫性疾病,现代医学对 RA 的发病机制尚未明确,一般认为是感染引起的遗传易感个体的自身免疫性反应。有研究表明 RA 患者关节液及血清中 IL-17 均有较高的水平,IL-17 是 RA 患者关节滑膜损伤的重要因素^[25];且血清中 IL-17 的水平与关节肿胀程度呈正相关^[26],通过抑制 STAT3/Th17 途径减少 IL-17 的产生,有助于缓解 RA 症状^[27]。

中医古代文献中并无 RA 病名,现代医学一般将其归于“痹证”、“尪痹”等范畴,多为本虚标实《素问·痹论》:“风、寒、湿三气杂至,合而为痹”,其病因多由正气不足、卫外不固,寒湿之邪趁虚而入,留于经络,停于关节,而发本病。现代医学治疗 RA 虽有明显疗效,但对消化系统、生殖系统及内分泌系统等易造成损伤。而中医早在《金匮要略》中便有以乌头汤治疗尪痹的记录,现在在临床上运用乌头汤加减治疗 RA 仍取得了较为满意的疗效^[28],因此中医药在治疗 RA 方面仍具有一定的优势。

朱阳春等^[29]使用补肾通督胶囊治疗肾虚寒凝型 RA 患者,治疗 12 周后发现补肾通督胶囊可显著降低患者血清中 IL-17A 的含量,且与雷公藤多苷片对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),基于雷公藤多苷片易引起较严重的不良反应,补肾通督胶囊在治疗肾虚寒凝型 RA 上仍有一定的优势。赵建平^[30]使用风湿宁胶囊干预由 II 型胶原诱导的 RA 大鼠模型,结果显示风湿宁胶囊能明显降低模型大鼠

外周 Th17 细胞比率,减少关节滑液炎症因子 IL-6、TNF- α 、IL-17A 的分泌,其对 RA 的治疗机制可能是通过调节 Th17 细胞改善机体免疫失衡状态、抑制滑膜细胞炎症介质过度分泌。

3.3 中医药在强直性脊柱炎(Ankylosing Spondylitis,AS)中对 Th17 细胞的调控作用

AS 是一种慢性、渐进性以骶髂关节和脊柱关节病变为主的多系统炎症性自身免疫性疾病,其发病机制至今仍不清楚。但有研究表明,AS 患者血清中 IL-17A、IFN- γ 的水平较正常人显著升高^[31],我国 AS 患者血清中 IL-17 和 IL-23 水平均显著升高,Th17 细胞在 AS 的发病中起着重要的作用^[32]。赵浩等^[33]采用补肾强督法联合柳氮磺胺吡啶治疗肾虚督寒型 AS,结果显示该疗法可通过调节 Th17 细胞显著降低患者外周血中 IL-23 和 IL-17 的表达水平,与单纯使用柳氮磺胺吡啶相比,明显提高了疾病缓解率、加快疾病缓解速度。

3.4 中医药在慢性前列腺炎(Chronic Prostatitis,CP)中对 Th17 细胞的调控作用

CP 是一种表现为排尿异常及慢性盆腔疼痛为主,或伴有性功能障碍、精神神经症状的一类生殖泌尿系统炎症性综合征。其发病机制尚不明确,近期研究发现慢性非细菌性前列腺炎(约占 CP 总发病率的 90%以上^[34])患者的前列腺液中经常出现只在自身免疫性炎症过程中才出现的特异性 T 细胞亚群^[35],CD4⁺Th 细胞受到影响是其重要病因^[36-37]。曹志彬等^[38]的临床研究发现 CP 患者前列腺液中 IL-17 含量显著高于正常人,且 IL-17 水平与美国国立卫生研究院前列腺症状指数评分呈正相关,说明 IL-17 参与了 CP 的炎症反应,IL-17 不仅是评价 CP 严重程度的一项指标,也是潜在的治疗 CP 新的突破口。周玉海等^[39]的动物实验研究也表明 Th17 可能参与了 CP 的发病,有可能为 CP 的治疗提供新的方法。在动物模型与人类疾病的对照研究发现,通过生物制剂诱导的免疫性前列腺炎动物模型,在病理学上比较符合人类慢性非细菌性前列腺炎的临床实际^[40]。目前,关于中医药调控 CP 过程中自身免疫反应作用的研究正越来越引起人们的注意,已有许多学者对中医药干预自身免疫性前列腺炎的模型进行了研究,发现其对 IL-6 等 Th17 细胞相关因子有较好的调控作用^[41],但尚未检索到其对 IL-17、ROR γ t 等 Th17 细胞特异性标志因

子影响的报道。

4 讨论

综上所述, Th17 细胞与自身免疫性炎症性疾病关系密切, Th17 细胞的分化程度往往决定了炎症程度及持续时间。从现代医学角度, 大部分自身免疫性炎症性疾病的发病机制尚未完全明确, 临床治疗也相当棘手。因此, 不论在对其病因、还是对其治疗的研究中, 调控 Th17 细胞分化都受到了极大的关注。而中医药在治疗炎症性疾病方面积累了丰富的经验, 具有一定的优势和潜力。近年来, 随着对中医药现代化研究的深入, 在临床及动物实验研究中都证实了中医药在自身免疫性炎症性疾病中对 Th17 细胞有较好的调控作用。但目前此类研究也还存在一些问题, 具体表现在: (1) 研究还有待进一步深入, 需从 Th17 细胞的极化、生成、扩增和稳定等环节进行研究, 而不仅限于对几个标志性因子的观察; (2) 在动物实验中, 中医证候学模型尚不成熟, 因此还须建立较稳定的、能被大多数学者所接受的病证相合动物模型的复制方法和评价体系; (3) 在临床试验中, 还须按现代循证医学的要求开展相关临床研究。纵观中医药的发展都是紧密结合时代科技发展的前沿而不断使自身得到发展和完善, 相信随着现代医学的进步和中医药现代化的深入, 中医药将在自身免疫性炎症性疾病的诊疗和研究中发挥更大作用。

参考文献:

- [1] Zambrano-Zaragoza JF, Romo-Martinez EJ, Durán-Avelar Mde J, et al. Th17 cells in autoimmune and infectious diseases [J]. *Int J Inflam*, 2014; 651503.
- [2] Yosef N, Shalek AK, Gaublomme JT, et al. Dynamic regulatory network controlling Th17 cell differentiation [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 461-468.
- [3] 彭立, 钱林超, 文磊, 等. 中医药对 Th17/Treg 平衡调节的影响及在炎症性疾病中的作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10): 3 598-3 601.
- [4] Krstic J, Obradovic H, Kukoli T, et al. An Overview of interleukin-17A and Interleukin-17 Receptor A Structure, Interaction and Signaling [J]. *Protein Pept Lett*, 2015, 22(7): 570-580.
- [5] 施沛青, 朱书, 钱友存. IL-17 的信号传导及功能研究 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2011, 33(4): 345-357.
- [6] Song X, Qian Y. The activation and regulation of IL-17 receptor mediated signaling [J]. *Cytokine*, 2013, 62(2): 175-182.
- [7] Sharma J, Balakrishnan L, Datta KK, et al. A knowledgebase resource for interleukin-17 family mediated signaling [J]. *J Cell Commun Signal*, 2015, 9(3): 291-296.
- [8] 陈和敏, 申婷, 游晶, 等. Th17 细胞的分化、调节及其主要细胞因子和功能 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(1): 191-194.
- [9] 王晨宇, 王星, 王琳, 等. Th17 细胞分化调节机制及与自身免疫性疾病关系研究进展 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(6): 660-662.
- [10] Farkas A, Kemény L. Monocyte-derived interferon- α primed dendritic cells in the pathogenesis of psoriasis: new pieces in the puzzle [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 13(2): 215-218.
- [11] Shabqah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2014, 31(4): 256-261.
- [12] Fujimura K, Oyamada A, Lwamoto Y, et al. CD4 T cell-intrinsic IL-2 signaling differentially affects Th1 and Th17 development [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(2): 271-279.
- [13] Zhu H, Lou C, Liu P. Interleukin-27 ameliorates coxsackievirus-B3-induced viral myocarditis by inhibiting Th17 cells [J]. *Virology*, 2015, 12(1): 189.
- [14] Hou MS, Huang ST, Tsai MH, et al. The interleukin-15 system suppresses T cell-mediated autoimmunity by regulating negative selection and nT(H)17 cell homeostasis in the thymus [J]. *J Autoimmun*, 2015, 56: 118-129.
- [15] Zheng Y, Wang Z, Deng L, et al. Modulation of STAT3 and STAT5 activity rectifies the imbalance of Th17 and Treg cells in patients with acute coronary syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2015, 157(1): 65-77.
- [16] Zhang Y, Li X, Ciric B, et al. Therapeutic effect of baicalin on experimental autoimmune encephalomyelitis is mediated by SOCS3 regulatory pathway [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 17 407.
- [17] Keerthivasan S, Suleiman R, Lwalor R, et al. Notch signaling regulates mouse and human Th17 differentiation [J]. *J Immunol*, 2011, 187(2): 692-701.
- [18] You P, Xing F, Mao C, et al. Jagged-1-HES-1 signaling inhibits the differentiation of TH17 cells via ROR γ [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(1): 79-93.
- [19] Hue S, Kared H, Mehwish Y, et al. Notch activation on effector T cells increases their sensitivity to Treg cell-mediated suppression through upregulation of TGF- β R II expression [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(7): 1 796-1 803.
- [20] 徐文俊, 王莒生. 中药对 T 淋巴细胞免疫抑制作用的研究进展 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(3): 440-444.
- [21] 张萌, 李楠, 吴凯, 等. IL-17F 与溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2014, 8(22): 4 082-4 085.
- [22] 杨爱学, 江巍. 中医药治疗溃疡性结肠炎临床疗效的 Meta 分析 [J]. *中医杂志*, 2006, 47(4): 283.

- [23] 陈华伟,钟军华,袁 勇.愈疡消溃方治疗溃疡性结肠炎活动期近期疗效观察[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(10):192-195.
- [24] 刘梓峰,郭 珍,李燕舞,等.溃结灵对溃疡性结肠炎大鼠外周Treg/Th17平衡的干预作用[J]. 2015,26(1):1-5.
- [25] 孙 波,宋玉国,王 华,等.类风湿性关节炎IL-17检测的临床应用价值研究[J].中国实验诊断学,2014,18(11):1 797-1 799.
- [26] Lee SY, Kwok SK, Son HJ, et al. IL-17-mediated Bcl-2 expression regulates survival of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through STAT3 activation [J]. Arthritis Res Ther, 2013, 15(1): R31.
- [27] Chi L, Gao W, Shu X, et al. A natural flavonoid glucoside, icarlin, regulates Th17 and alleviates rheumatoid arthritis in a murine model [J]. Mediators Inflamm, 2014: 392062.
- [28] 李艳梅.乌头汤加味对46例类风湿性关节炎患者的疗效及护理分析[J].中国实用医药, 2013,8(31):226-227.
- [29] 朱阳春,王英旭,林 琳,等.补肾通督胶囊对RA患者Th17/Treg平衡影响的研究[J].世界中医药,2014,9(4):439-442.
- [30] 赵建平,冯振宇,孟 霜,等.风湿宁胶囊对类风湿关节炎大鼠Th17/Treg平衡和局部炎症因子的影响[J].世界科学技术-中医药现代化,2015,17(8):1 656-1 663.
- [31] Wang C, Liao Q, Hu Y, et al. T lymphocyte subset imbalances in patients contribute to ankylosing spondylitis [J]. Exp Ther Med, 2015, 9(1): 250-256.
- [32] Chen WS, Chang YS, Lin KC, et al. Association of serum interleukin-17 and interleukin-23 levels with disease activity in Chinese patients with ankylosing spondylitis [J]. J Chin Med Assoc, 2012, 75(7): 303-308.
- [33] 赵 浩,王 丹,符德玉.补肾强督法对肾虚督寒型强直性脊柱炎患者Th17表达的影响[J].中国医药导报,2014,11(35):50-54.
- [34] Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study[J]. J Urol, 2002, 168(3):1 048-1 053.
- [35] Vidas Z. Polymorphisms in Toll-like receptor genes-implications for prostate cancer development [J]. Coll Antropol, 2010, 34(2):779-783.
- [36] Motrich RD, van Etten E, Baeke F, et al. Crucial role of interferon-gamma in experimental autoimmune prostatitis [J]. J Urol, 2010, 183(3): 1 213-1 220.
- [37] Bai J, Wang S, Liu J, et al. Characterization of circulating CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. Urology, 2010, 75(4): 938-942.
- [38] 曹志彬,王元天,薛 蔚,等.慢性前列腺炎患者前列腺液中IL-17的表达及与TNF- α 、IL-8、IL-6、IL-10相关性分析[J].中国男科学杂志,2014,28(2):51-54.
- [39] 周玉海,赵升田,袁明振,等.Th17淋巴细胞相关细胞因子在免疫性前列腺炎组织中的表达[J].山东大学学报(医学版),2010,48(2):63-66.
- [40] Wang X, Zhong S, Xu T, et al. Histopathological classification criteria of rat model model of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. Int Urol Nephrol, 2015, 47(2): 307-316.
- [41] 周 青,杨 泱,吴洋鹏,等.麝香配伍乳香对趋化激活单核细胞触发炎症级联反应相关蛋白表达的影响 [J]. 中华男科学杂志, 2015,21(3):256-262.

(本文编辑 匡静之)