

Th22细胞在炎症免疫性疾病及肿瘤中的研究进展

黄小丽, 郭晓云, 姜海行

■背景资料

Th22细胞是新近发现的一类独立于Th1、Th2和Th17细胞的CD4⁺T淋巴细胞亚群,以高水平分泌白介素-22(interleukin-22, IL-22),而不分泌IL-17和干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)为特点。Th22细胞及其效应分子IL-22参与多种疾病的病理生理过程,在机体免疫调节、宿主防御及组织修复中发挥重要作用。

黄小丽, 郭晓云, 姜海行, 广西医科大学第一附属医院消化内科 广西壮族自治区南宁市 530021

黄小丽, 在读硕士, 主要从事肝纤维化机制的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81260083

作者贡献分布: 黄小丽负责文献检索与论文撰写; 郭晓云负责课题设计与论文修改; 姜海行审校。

通讯作者: 郭晓云, 副主任医师, 530021, 广西壮族自治区南宁市双拥路6号, 广西医科大学第一附属医院消化内科。

withoutgloom@sohu.com

电话: 0771-5356725

收稿日期: 2014-03-03 修回日期: 2014-03-24

接受日期: 2014-03-28 在线出版日期: 2014-05-08

Role of Th22 cells in inflammatory, autoimmune diseases and tumors

Xiao-Li Huang, Xiao-Yun Guo, Hai-Xing Jiang

Xiao-Li Huang, Xiao-Yun Guo, Hai-Xing Jiang, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81260083

Correspondence to: Xiao-Yun Guo, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. withoutgloom@sohu.com

Received: 2014-03-03 Revised: 2014-03-24

Accepted: 2014-03-28 Published online: 2014-05-08

Abstract

T-helper (Th) 22 cells are a recently identified subset of T cells, which are characterized by abundant secretion of interleukin-22 (IL-22) but not interleukin-17 (IL-17) or interferon-γ (IFN-γ) and are therefore distinct from Th1, Th2 and Th17 cells. The functions of Th22 cells are predominantly executed by their signature cytokine IL-22, which has been shown to play an important role in the pathogenesis of inflammatory, autoimmune diseases and tumors. Th22 cells and related cytokine IL-22 regulate multiple biological functions and have an important role in a number of diseases. The effect of Th22 cells and IL-22 on different cells seems to be quite similar, including improving the innate immunity, protecting from injury, and enhancing their

regeneration, but whether its role is protective or pathogenic is dependent on the nature of the affected tissue and local cytokine milieu. Nevertheless, there are still many questions about the role of Th22 and related cytokine IL-22 in various diseases. This article reviews the role of Th22 cells and its cytokine IL-22 in inflammatory, autoimmune diseases and tumors.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: T helper 22 cells; Interleukin-22; Inflammatory; Autoimmune diseases; Tumor

Huang XL, Guo XY, Jiang HX. Role of Th22 cells in inflammatory, autoimmune diseases and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(13): 1812-1819 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1812.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i13.1812>

摘要

近年来,一群在细胞分化及生物学特性等方面不同于Th1、Th2和Th17细胞的新型辅助性T细胞-Th22细胞被识别,该亚群以分泌白介素-22(interleukin-22, IL-22)为特点,而不分泌IL-17或干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)。其功能主要通过IL-22来实现,介导炎症反应、自身免疫性疾病、肿瘤等的发生发展。Th22细胞及其效应分子IL-22参与多种疾病的病理生理过程,在机体免疫调节、宿主防御及组织修复中发挥重要作用,但是他们发挥保护还是致病的作用是由受影响的组织的性质和局部细胞因子环境决定的。针对Th22和IL-22在疾病中的作用还有待进一步的解答。本文就Th22细胞及其效应因子IL-22在炎症免疫性疾病及肿瘤中的研究进展进行阐述。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Th22细胞; 白介素-22; 炎症; 免疫性疾病; 肿瘤

核心提示: 白介素-22(interleukin-22, IL-22)细胞作为一种新型的辅助性T细胞亚群,在自身免疫性

■同行评议者
高英堂, 研究员,
天津市第三中心
医院

疾病、感染性疾病、肿瘤中发挥重要调节作用, 但是否加剧或改善疾病的进展, 目前尚无定论, 仍有许多问题有待进一步解答。

黄小丽, 郭晓云, 姜海行. Th22细胞在炎症免疫性疾病及肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(13): 1812-1819
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/1812.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i13.1812>

0 引言

辅助性T淋巴细胞是机体重要的免疫调节细胞, 根据其产生细胞因子的不同可分为不同的功能亚群Th1、Th2、Th9、Th17、Th22、滤泡辅助性T细胞(T follicular helper cells, Tfh)和调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)^[1]. Th22细胞是新发现的一类效应性T细胞, 其功能主要通过白介素-22(interleukin-22, IL-22)来实现. 研究表明, Th22细胞参与了炎症反应、自身免疫性疾病、肿瘤等的发生发展, 在机体免疫调节、宿主防御及组织修复中发挥重要作用. 本文现就Th22细胞研究进展作一简要综述.

1 Th22细胞的特征

Th22细胞是新近发现的一类独立于Th1、Th2和Th17细胞的CD4⁺T淋巴细胞亚群, 以高水平分泌IL-22, IL-17和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)为特点, 是一个终末分化且独立稳定的谱系^[2,3]. 在浆细胞样树突细胞(plasmacytoid dendritic cells, PDCs)刺激条件下, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和IL-6能够诱导初始CD4⁺T细胞向Th22的表型方向转化^[4]. Th22细胞表达趋化因子受体6(chemokine receptor 6, CCR6)以及皮肤归巢受体CCR4和CCR10, 表型特征是CCR6⁺CCR4⁺CCR10⁺, 芳香烃受体(aryl-hydrocarbon receptor, AHR)是其关键的转录调控因子, 低表达或不表达Th17和Th1的转录因子ROR- γ t和T-bet^[4].

2 IL-22及其信号通路

Th22细胞的主要效应细胞因子是IL-22, 起初被命名为IL-10相关的T细胞来源的诱导因子(IL-10-related T cell derived inducible factor, IL-TIF), 他属于IL-10家族细胞因子^[5]. 目前已知的在人类适应性免疫系统中, Th22、Th17和Th1细胞是主要分泌IL-22的细胞亚群^[2,4,6]. 此外CD8⁺T细胞和其他天然免疫淋巴细胞包括自然杀伤细胞

如NK22细胞和CD11c⁺细胞也能分泌IL-22^[7-9]. 和所有其他的IL-10家族成员一样, IL-22信号系统的传导是通过IL-10R2和IL-22R1构成的异源二聚体受体复合物来完成的^[10]. 与受体复合物结合后, IL-22首先激活JAK/STAT(Janus kinase-signal transducers and activators of transcription)细胞信号通路. Lejeune等^[11]研究发现IL-22与大鼠肝癌细胞系H4IIE表面受体结合后, 可激活下游的JAKs及TYK2迅速活化, 导致STAT1、STAT3和STAT5磷酸化. IL-22也可以激活MAPK的3条主要信号通路, 包括MEK-ERK-RSK、JNK-SAPK和p38激酶途径. 此外, IL-22还可以诱导STAT3丝氨酸残基磷酸化^[12]. 其中IL-22结合特异性依赖于IL-22R1, 而IL-10R2则介导细胞内的信号转导^[13]. IL-22R1主要表达在胰腺、皮肤、肾脏、肝脏、小肠、呼吸道等, 而在T细胞、B细胞、NK细胞和单核细胞等免疫细胞中不表达; 而IL-10R2全身分布广泛^[13,14]. 由此看来, IL-22虽然由免疫细胞产生, 但对他们并不起作用, 所以Th22作用特点有别于其他淋巴细胞: 作用对象不是免疫细胞, 而是肝脏、皮肤等表达IL-22R1的组织细胞. 除了细胞表面的IL-22受体复合物, 还存在一种可溶性的、高亲和力的单链IL-22受体, 称之为IL-22结合蛋白(IL-22 bind protein, IL-22BP), 他能直接结合IL-22抑制其细胞学功能可作为IL-22的拮抗剂发挥着多种生物学功能^[15].

3 Th22和IL-22在自身免疫性疾病中的作用

Th22细胞是以主要分泌IL-22为特征, 因此, 通过了解IL-22在疾病中的作用, 我们可以间接了解有关Th22细胞在许多炎症和自身免疫性疾病中的主要功能. Th22细胞数量和功能的紊乱, 可导致多种自身免疫性疾病的发生.

3.1 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

RA是以对称性多关节滑膜炎为主的慢性自身免疫性疾病, 能引起软骨破坏, 关节间隙变窄, 晚期可出现关节畸形, 是一种致残率很高的疾病. Zhang等^[16]报道在RA患者外周血中, Th22细胞比例明显高于骨性关节炎(osseous arthritis, OA)患者和健康对照组. 他们还观察到RA患者中随着Th22细胞比例的升高血浆IL-22水平也随之发生相应的升高, Th22细胞水平与疾病活动之间呈正相关. 这提示了Th22细胞和IL-22在RA发病机制中可能发挥致病作用. RA患者的关节

■ 研发前沿

对Th22细胞及IL-22的研究是近年来基础医学研究的一个热点, Th22细胞的发现极大推进了我们对CD4⁺T细胞在疾病中作用的了解. Th22细胞的生物学功能与IL-22并不能等同, 且Th22与其他T细胞亚群的关系及在疾病中如何相互作用还有待进一步深入研究.

■相关报道

近年来,人们对Th22细胞介导的免疫应答所起的作用给予了很大的关注,但他的分化调控、下游信号通路、生理功能等尚不完全明确,其具体作用机制亟待进一步的研究。

中滑膜内膜层和内膜下层组织中高表达IL-22,表达IL-22的绝大多数细胞是滑膜成纤维细胞(synovial fibroblasts derived from RA patients, RASF)和巨噬细胞,表达IL-22R1的主要是RASF,体外培养的RASF表达IL-22R1并分泌IL-22,重组IL-22可以促进RASF分泌单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)从而使RA的炎症反应加重^[17]。在鼠胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)模型中,血清中IL-22水平显著高于正常对照组;与野生型小鼠相比,IL-22敲基因模型小鼠CIA发生率、关节损伤程度轻、血管翳形成少;体外实验中发现,IL-22可以促进破骨细胞生成,可能与关节病中骨和软骨的破坏有关。据此推测IL-22参与CIA致病过程^[18]。

3.2 炎症性肠病(inflammatory bowel diseases, IBD) IBD包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。目前认为IBD是遗传、环境和黏膜免疫3方面因素共同作用的结果,其中免疫功能紊乱是IBD发病的关键因素之一^[19]。Schmechel等^[20]研究发现,CD患者血液中IL-22水平显著升高,且与疾病活动度相关。IL-22刺激肠上皮细胞和上皮肌成纤维细胞分泌多种抗微生物肽,这些抗微生物肽通过各种机制进一步隔离以及杀灭入侵的病原体,发挥抗炎、再生及增强肠上皮细胞迁移的作用^[21]。UC患者外周血中IL-22水平、Th17、Th22细胞比例与健康对照组相比明显升高,且与疾病活动度密切相关^[22]。而在小鼠UC模型中,局部使用IL-22微注射靶向治疗的方式导入外源性IL-22,结果证明IL-22以STAT3依赖方式上调黏液相关分子表达和产黏液杯状细胞重建,有效地抑制炎症反应,促进肠道局部炎症的快速愈合,提示IL-22在UC炎症反应中可能起保护作用^[23]。另外一些研究也证明了这个观点,在葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎模型中,IL-22基因敲除小鼠或用IL-22抗体中和野生型小鼠体内的IL-22,都会导致小鼠的体重减轻,恢复延迟,加重结肠炎症及上皮细胞损伤^[24]。Leppkes等^[25]研究将IL-22缺陷的T细胞转移进入重组激活基因1(recombination activating gene 1, RAG1)缺陷的小鼠体内,发现与转移了野生型T细胞的RAG1缺陷小鼠相比,前者可导致严重的结肠炎,进一步证实了IL-22在炎症性肠病中的保护性作用。

3.3 炎症性皮肤病 Th22细胞表达皮肤趋化因子

受体CCR4和CCR10,表明Th22细胞可能在皮肤的自稳调节和病理状态中发挥重要作用。Th22细胞在外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMCs)中很少被发现,而他们却可以从银屑病(psoriasis, PS)、过敏性湿疹(atopic eczema, AE)及过敏性接触性皮炎(allergic contact dermatitis, ACD)患者皮肤分离的T细胞群中被检测出来。且在皮损组织中检测到IL-22⁺T细胞的比例明显高于外周血单个核细胞中的比例,提示IL-22⁺T细胞富集于炎症皮损中^[3]。Kagami等^[26]在对银屑病患者皮肤及外周血的检测中发现血浆中IL-22的水平显著升高且与疾病的严重程度成正相关。抗银屑病治疗可以明显降低皮损IL-22 mRNA的表达和血浆IL-22的水平^[27]。

3.4 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) SLE是一组病因不明、免疫调节紊乱所致的慢性系统性自身免疫性疾病。Th17细胞分泌的炎症细胞因子包括IL-22在内被认为是SLE的病因之一^[28]。IL-22的靶器官包括皮肤、肾脏等,而约80%的SLE患者有不同程度的皮肤、肾脏损害,提示Th22细胞也可能在SLE的发病中起重要作用。基于以上这些理论基础,Zhao等^[29]研究报道SLE患者血液IL-22⁺CD4⁺T细胞、IL-22水平较健康对照组明显升高,且IL-22⁺CD4⁺T细胞与Th22比例及疾病活动性评分(SLE disease activity index, SLEDAI)呈明显的正相关。经甲泼尼龙、环磷酰胺和羟氯喹治疗4 wk后,大多数SLE患者Th22细胞比例及IL-22水平下降^[30]。新近的研究发现,仅出现狼疮性皮肤病变的患者外周血Th22显著高于正常对照组,而狼疮性肾炎的患者外周血Th22比例下降;且Th22细胞比例与IL-22分泌呈正相关,Th22作为预测SLE疾病受累组织的指标较Th17更有价值^[31]。

3.5 其他自身免疫性疾病 Truchetet等^[32]研究发现Th22细胞在系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)患者中较健康对照组明显升高。此外,系统性硬化症肺间质疾病与IL-22阳性细胞密切相关,Th22细胞也可能参与了SSc的病理过程。Hu等^[33]研究发现,免疫性血小板减少性紫癜(im-mune thrombocytopenic purpura, ITP)患者Th22细胞、Th17细胞、Th1细胞及血浆IL-22水平较正常对照组明显升高,且Th22细胞比例分别与IL-22水平、Th17和Th1细胞比例呈正相关,提示Th22、Th1、Th17细胞分化过程可能相互关

联, 共同参与ITP发病. 此外, 自身抗体阴性ITP患者Th22细胞比例明显高于自身抗体阳性患者. 大剂量糖皮质激素治疗后, 患者血清IL-22水平较治疗前明显下降, 且治疗前后IL-22水平均与Th1和Th22细胞比例呈正相关, 推测IL-22与Th1和Th22细胞在ITP中可能发挥协同致病作用^[34]. Zhang等^[16]研究发现, 与骨关节炎患者和健康对照组相比, 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)患者外周血Th22细胞比例显著升高; 此外, 他们还发现血浆IL-22水平与Th22细胞呈正相关, 这些发现提示Th22细胞及其细胞因子IL-22可能参与了AS的发病机制.

4 Th22和IL-22在感染性疾病中的作用

当机体遭受病原体侵袭, Th22细胞能够激活其他免疫细胞, 协助机体控制炎症, 通过参与维护上皮屏障的完整性, IL-22可阻止致病菌传播. Zheng等^[9]研究发现在柠檬酸杆菌*C. rodentium*诱导的肠炎中, IL-22诱导小肠上皮细胞产生RegIII β 及RegIII γ 抗菌蛋白来清除细菌感染; 敲除IL-22基因会导致感染小鼠肠上皮细胞损伤加重, 全身细菌的扩散及死亡率明显升高. 在革兰氏阴性细菌*K. pneumoniae*诱导的肺炎模型小鼠中IL-22同样发挥保护性作用, 细菌感染后IL-22表达增高, 而中和IL-22抗体则会使细菌清除率下降导致感染的扩散. 体外实验进一步表明IL-22可能通过诱导肺上皮细胞产生抗微生物蛋白lipocalin-2介导IL-22对细菌的防御作用^[35].

IL-22在宿主抵御病毒感染的过程中也发挥了一定的作用. Kim等^[36]研究发现Th22细胞比例下降和IL-22生成减少是HIV黏膜免疫发病机制的重要因素. 此外, 在体外肠上皮细胞培养体系中, 重组IL-22可以抵抗HIV病毒感染及TNF- α 诱导的肠上皮细胞损伤. Kong等^[37]通过建立柯萨奇病毒B3诱导的小鼠急性病毒性心肌炎模型, 发现心肌炎组小鼠Th22细胞、血浆IL-22水平及心肌组织IL-22、IL-22R1 mRNA较正常对照组升高, 中和IL-22后使模型组小鼠心肌炎症状加重, 并且降低Th22细胞比例和血浆IL-22水平, 明显促进心肌病毒的复制, IL-22通过IL-22-IL-22R通路发挥其抗病毒的的保护性作用. 针对Th22细胞和IL-22-IL-22R途径可以为治疗急性病毒性心肌炎提供新的治疗思路. IL-22在慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)和急性乙型肝炎病毒性肝炎患者的肝内表达是增高的^[38,39]. 然而

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染后升高的IL-22是发挥抗炎作用还是促炎作用目前尚存争议. 杨智等^[40]在对慢性HBV感染者PBMCs中IL-22表达的研究中发现肝硬化患者IL-22的表达水平升高, 推测IL-22使患者清除病毒的能力下降, 从而使病情进入慢性迁延期. Zhang等^[39]在HBV转基因小鼠模型的研究中发现单剂量注射IL-22增加肝脏炎症基因的表达, 但没有直接抑制病毒复制, 相反中和IL-22后却可以改善肝损害的严重程度. Park等^[38]的研究发现, 在CHB患者肝内IL-22也是升高的, 且IL-22阳性T细胞与肝脏炎症分级、ALT和AST等呈正相关; 同时, IL-22转基因小鼠可以抵抗刀豆蛋白A诱导的急性肝损伤, 并加速部分肝切除后肝细胞再生. 既往有研究报道, IL-22并不能抑制丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)在体外培养体系中的复制^[41], 然而我们不能排除IL-22可以通过调节干扰素的抗病毒活性间接影响HCV或HBV复制, 因为IL-22主要的下游信号STAT3可以调节干扰素介导的信号通路^[42].

目前对Th22及IL-22在真菌及寄生虫感染中作用了解甚少. Liu等^[43]研究发现机体感染白色念珠菌后, CCR6⁺IL-22⁺CD4⁺记忆T细胞较健康对照组升高. Eyerich等^[12]在体外皮肤感染模型中发现, 用Th22细胞上清液或重组的IL-22联合TNF- α 作用于角质细胞可有效的抑制白色念珠菌的生长并维持上皮细胞的存活.

5 Th22和IL-22在肿瘤中的作用

目前关于Th22细胞在肿瘤微环境中的分化、调控及功能的研究尚少, 而关于Th22细胞在各系统肿瘤免疫中的作用是促进肿瘤生长还是抑制肿瘤免疫, 目前结论不一. 深入研究Th22细胞在肿瘤免疫中的作用机制, 将可能为肿瘤的预防、早期诊断和靶向免疫治疗提供更有有效的策略.

5.1 消化系肿瘤 Wang等^[44]研究证明IL-22在保护肝脏的同时也可能促进肝脏肿瘤的生成, 使肝细胞抗凋亡活性增强、增殖活性增加和肝癌易感性增加. Jiang等^[45]的研究表明, IL-22在人类原发性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrated leukocytes, TILs)的表达较外周淋巴细胞增高, 且III、IV期肿瘤组织IL-22的表达远远高于I、II期的肿瘤; 将肝癌患者的IL-22⁺TILs与MHCC-97H(一株高转移性的肝癌细胞)同时注入小鼠体内, 可增

■创新盘点

由于Th17细胞也可分泌IL-22, 这就需要对原本归于Th17细胞的致病机制进行重新探讨. 本文总结了目前Th22细胞在疾病发生发展过程中的重要作用, 指出了尚存争议及未阐明的问题, 为进一步深入研究Th22细胞在不同疾病发病机制中的作用提供了新的依据.

■应用要点

全面深入了解Th22细胞的功能及其作用机制,完善T细胞亚群理论,有望在不远的将来生产出针对Th22细胞作用的生物制剂,通过调控其分化及下游信号通路,为疾病的诊断治疗开辟新的途径。

加MHCC-97H的生长和转移速度;在二乙基亚硝胺(diethyl-nitrosamine, DEN)诱导的HCC模型中,IL-22基因敲除小鼠形成HCC的易感性明显降低。Park等^[38]的研究表明,IL-22转基因小鼠肝脏部分切除后的肝细胞再生速度加快,并且对DEN诱导HCC的易感性增加。IL-22的上调可能会促进损伤肝细胞的存活,从而起到保护肝脏的作用,但IL-22的长期刺激可能促进肝炎向肝癌的发展,那些在炎症损伤过程中存活的肝细胞可能是原发性肝癌的前体细胞。

Zhuang等^[46]研究发现,与正常对照组相比,胃癌患者体内也存在高水平的Th22细胞,且与胃癌患者的病理TNM分期及总体生存率相关,III-IV期胃癌患者Th22细胞比例高于I-II期胃癌患者。Zhuang等^[46]研究小组也发现在胃癌患者肿瘤组织中IL-22⁺CD4⁺T细胞和Th22细胞的比例高于肿瘤引流淋巴结、癌旁组织和非肿瘤组织,并与肿瘤的进展和患者的生存率相关联。

Xu等^[47]研究发现IL-22⁺CD4⁺T细胞和Th22细胞在胰腺癌组织中的表达高于胰腺癌患者外周血及对照组外周血,且升高的IL-22、IL-22⁺CD4⁺T细胞和Th22细胞与肿瘤进展和淋巴结转移正相关。

5.2 呼吸系统肿瘤 Ye等^[48]研究发现, Th22细胞在恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)中的比例较外周血明显增高,可能是由于局部炎性细胞因子和趋化因子增加引起Th22增多,趋化轴CCL20/CCR6、CCL22/CCR4和/或CCL27/CCR10可能在趋化Th22细胞向胸膜腔转移的过程中发挥了重要作用。Zhang等^[49]研究发现在非小细胞肺癌患者中,肿瘤组织、恶性胸腔积液和血清高表达IL-22,肿瘤通过自分泌的方式高表达IL-22增强其抗凋亡作用。

5.3 血液系统肿瘤 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)是血液系统免疫介导的造血干/祖细胞的恶性克隆性疾病,具有向急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化的高风险。国内学者研究发现MDS较高危组和较低危组Th22细胞及其效应因子、相关转录因子的表达水平明显低于正常对照组,且与MDS较低危组相比,较高危组Th22细胞比例降低,随着疾病危险度的升高表现更加明显,说明Th22细胞可能与MDS的发生发展紧密相关^[50]。MDS可分为两个相对独立的阶段:早期MDS(E-MDS)和晚期MDS(L-MDS)。Shao等^[51]研究指

出,较之E-MDS, L-MDS患者Th22细胞比例、IL-6、TNF- α mRNA的表达明显升高。Th22细胞水平的变化提示Th22细胞参与MDS的发生与发展,其动态变化可作为反映疾病活动的新型生物学指标。刘立民等^[52]研究发现急性髓系白血病AML初诊组和AML缓解组的Th22细胞及其效应因子IL-22、IL-6、TNF- α 的水平以及IL-22 mRNA的表达水平明显低于正常对照组,而且AML缓解组Th22细胞比例及其效应因子、相关转录因子的表达水平较AML初诊组高,提示AML患者疾病的控制达到完全缓解后Th22细胞得以一定程度回升,说明Th22细胞可能与AML的发生发展呈负相关。在急性淋巴细胞性白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)患者外周血中Th22细胞比例降低,可能与ALL的发生发展呈负相关,ALL患者体内IL-6、TNF- α 的低表达及TGF- β 的过度表达可能抑制ALL中Th22细胞的分化发育^[53]。

6 结论

对Th22细胞的研究是近年来基础医学研究的一个热点, Th22的发现极大推进了我们对CD4⁺T细胞在疾病中作用的了解。Th22细胞作为一种新型的辅助性T细胞亚群,在自身免疫性疾病、感染性疾病、肿瘤中发挥重要作用。但是否加剧或改善疾病的进展,目前尚无定论,仍有许多问题有待进一步解答。Th22细胞的生物学功能与IL-22并不能等同,且Th22与其他T细胞亚群的关系尚不明确, Th22在疾病发病过程中的作用是非常复杂的,其分化调控、下游信号通路、生理功能等尚不完全明确, Th22分泌的效应因子之间在疾病中如何相互作用还有待进一步深入研究,全面深入了解Th22细胞的功能及其作用机制,完善T细胞亚群理论,有望在不远的将来生产出针对Th22细胞作用的生物制剂,通过调控其分化及下游信号通路,为疾病的诊断治疗开辟新的途径。

7 参考文献

- 1 Akdis M, Palomares O, van de Veen W, van Splunter M, Akdis CA. TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1438-1449; 1438-1449; [PMID: 22657405 DOI: 10.1016/j.jaci.2012.05.003]
- 2 Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and

- is distinct from T(H)-17, T(H)1 and T(H)2 cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 864-871 [PMID: 19578368 DOI: 10.1038/ni.1770]
- 3 Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, Cianfarani F, Odorisio T, Traidl-Hoffmann C, Behrendt H, Durham SR, Schmidt-Weber CB, Cavani A. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009; 119: 3573-3585 [PMID: 19920355 DOI: 10.1172/JCI40202]
 - 4 Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol* 2009; 10: 857-863 [PMID: 19578369]
 - 5 Dumoutier L, Louahed J, Renauld JC. Cloning and characterization of IL-10-related T cell-derived inducible factor (IL-TIF), a novel cytokine structurally related to IL-10 and inducible by IL-9. *J Immunol* 2000; 164: 1814-1819 [PMID: 10657629]
 - 6 Zhang N, Pan HF, Ye DQ. Th22 in inflammatory and autoimmune disease: prospects for therapeutic intervention. *Mol Cell Biochem* 2011; 353: 41-46 [PMID: 21384158 DOI: 10.1007/s11010-011-0772-y]
 - 7 Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Kikuchi T, Ramon M, Bergman R, Krueger JG, Guttman-Yassky E. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing TH17 T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1244-1252.e2 [PMID: 19439349 DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.041]
 - 8 Cella M, Fuchs A, Vermi W, Facchetti F, Otero K, Lennerz JK, Doherty JM, Mills JC, Colonna M. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity. *Nature* 2009; 457: 722-725 [PMID: 18978771 DOI: 10.1038/nature07537]
 - 9 Zheng Y, Valdez PA, Danilenko DM, Hu Y, Sa SM, Gong Q, Abbas AR, Modrusan Z, Ghilardi N, de Sauvage FJ, Ouyang W. Interleukin-22 mediates early host defense against attaching and effacing bacterial pathogens. *Nat Med* 2008; 14: 282-289 [PMID: 18264109 DOI: 10.1038/nm1720]
 - 10 Xie MH, Aggarwal S, Ho WH, Foster J, Zhang Z, Stinson J, Wood WI, Goddard AD, Gurney AL. Interleukin (IL)-22, a novel human cytokine that signals through the interferon receptor-related proteins CRF2-4 and IL-22R. *J Biol Chem* 2000; 275: 31335-31339 [PMID: 10875937 DOI: 10.1074/jbc.M005304200]
 - 11 Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, Kruijer W, Schuringa JJ, Renauld JC. Interleukin-22 (IL-22) activates the JAK/STAT, ERK, JNK, and p38 MAP kinase pathways in a rat hepatoma cell line. Pathways that are shared with and distinct from IL-10. *J Biol Chem* 2002; 277: 33676-33682 [PMID: 12087100 DOI: 10.1074/jbc.M204204200]
 - 12 Eyerich S, Wagener J, Wenzel V, Scarponi C, Pennino D, Albanesi C, Schaller M, Behrendt H, Ring J, Schmidt-Weber CB, Cavani A, Mempel M, Traidl-Hoffmann C, Eyerich K. IL-22 and TNF- α represent a key cytokine combination for epidermal integrity during infection with *Candida albicans*. *Eur J Immunol* 2011; 41: 1894-1901 [PMID: 21469124 DOI: 10.1002/eji.201041197]
 - 13 Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 17-31 [PMID: 20127093 DOI: 10.1007/s00281-009-0188-x]
 - 14 Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Karow M, Flavell RA. Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation. *Immunity* 2007; 27: 647-659 [PMID: 17919941 DOI: 10.1016/j.immuni.2007.07.023]
 - 15 Wolk K, Witte E, Hoffmann U, Doecke WD, Endesfelder S, Asadullah K, Sterry W, Volk HD, Wittig BM, Sabat R. IL-22 induces lipopolysaccharide-binding protein in hepatocytes: a potential systemic role of IL-22 in Crohn's disease. *J Immunol* 2007; 178: 5973-5981 [PMID: 17442982]
 - 16 Zhang L, Li YG, Li YH, Qi L, Liu XG, Yuan CZ, Hu NW, Ma DX, Li ZF, Yang Q, Li W, Li JM. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012; 7: e31000 [PMID: 22485125 DOI: 10.1371/journal.pone.0031000]
 - 17 Ikeuchi H, Kuroiwa T, Hiramatsu N, Kaneko Y, Hiromura K, Ueki K, Nojima Y. Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: potential role as a proinflammatory cytokine. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1037-1046 [PMID: 15818686 DOI: 10.1002/art.20965]
 - 18 Geboes L, Dumoutier L, Kelchtermans H, Schurgers E, Mitera T, Renauld JC, Matthys P. Proinflammatory role of the Th17 cytokine interleukin-22 in collagen-induced arthritis in C57BL/6 mice. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 390-395 [PMID: 19180498 DOI: 10.1002/art.24220]
 - 19 万姗姗, 曹倩. Th17细胞在炎症性肠病发生过程中的效应应答. *世界华人消化杂志* 2013; 21: 574-578
 - 20 Schmechel S, Konrad A, Diegelmann J, Glas J, Wetzke M, Paschos E, Lohse P, Göke B, Brand S. Linking genetic susceptibility to Crohn's disease with Th17 cell function: IL-22 serum levels are increased in Crohn's disease and correlate with disease activity and IL23R genotype status. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 204-212 [PMID: 18022867 DOI: 10.1002/ibd.20315]
 - 21 Brand S, Beigel F, Olszak T, Zitzmann K, Eichhorst ST, Otte JM, Diepolder H, Marquardt A, Jagla W, Popp A, Leclair S, Herrmann K, Seiderer J, Ochsenkühn T, Göke B, Auernhammer CJ, Dambacher J. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G827-G838 [PMID: 16537974 DOI: 10.1152/ajpgi.00513.2005]
 - 22 李莉, 曹江, 刘玲, 朱祖安, 吴克俭, 费素娟. 溃疡性结肠炎患者外周血IL-22及相关CD4⁺ T细胞亚群的表达. *中华微生物学和免疫学杂志* 2012; 32: 323-325
 - 23 Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, Shimomura Y, Andoh A, Bhan AK, Blumberg RS, Xavier RJ, Mizoguchi A. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2008; 118: 534-544 [PMID: 18172556 DOI: 10.1172/jci33194]
 - 24 Neufert C, Pickert G, Zheng Y, Wittkopf N, Wartner M, Nikolaev A, Ouyang W, Neurath MF, Becker C. Activation of epithelial STAT3 regulates intestinal homeostasis. *Cell Cycle* 2010; 9: 652-655 [PMID: 20160497]
 - 25 Leppkes M, Becker C, Ivanov II, Hirth S, Wirtz S, Neufert C, Pouly S, Murphy AJ, Valenzuela DM,

同行评价

本文详尽地介绍了近年Th22细胞及其效应因子IL-22在自身免疫性疾病、感染性疾病和恶性肿瘤中的研究进展, 内容充实丰富、结构合理。

- Yancopoulos GD, Becher B, Littman DR, Neurath MF. RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F. *Gastroenterology* 2009; 136: 257-267 [PMID: 18992745 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.018]
- 26 Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1373-1383 [PMID: 20032993 DOI: 10.1038/jid.2009.399]
- 27 Jabbari A, Johnson-Huang LM, Krueger JG. Role of the immune system and immunological circuits in psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 2011; 146: 17-30 [PMID: 21317854]
- 28 Pan HF, Ye DQ, Li XP. Type 17 T-helper cells might be a promising therapeutic target for systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 352-353 [PMID: 18477998 DOI: 10.1038/ncprheum0815]
- 29 Zhao L, Jiang Z, Jiang Y, Ma N, Wang K, Zhang Y, Feng L. IL-22+CD4+ T-cells in patients with active systemic lupus erythematosus. *Exp Biol Med* (Maywood) 2013; 238: 193-199 [PMID: 23576801 DOI: 10.1177/1535370213477597]
- 30 Zhao L, Ma H, Jiang Z, Jiang Y, Ma N. Immunoregulation therapy changes the frequency of IL-22+CD4+ T cells in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Exp Immunol* 2014 Mar 18. [Epub ahead of print] [PMID: 24635166 DOI: 10.1111/cei.12330]
- 31 Yang XY, Wang HY, Zhao XY, Wang LJ, Lv QH, Wang QQ. Th22, but not Th17 might be a good index to predict the tissue involvement of systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 2013; 33: 767-774 [PMID: 23435610 DOI: 10.1007/s10875-013-9878-1]
- 32 Truchetet ME, Brembilla NC, Montanari E, Allanore Y, Chizzolini C. Increased frequency of circulating Th22 in addition to Th17 and Th2 lymphocytes in systemic sclerosis: association with interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R166 [PMID: 21996293 DOI: 10.1186/ar3486]
- 33 Hu Y, Li H, Zhang L, Shan B, Xu X, Li H, Liu X, Xu S, Yu S, Ma D, Peng J, Hou M. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia. *Hum Immunol* 2012; 73: 629-635 [PMID: 22537755 DOI: 10.1016/j.humimm.2012.04.015]
- 34 Cao J, Chen C, Li L, Ling-yu Z, Zhen-yu L, Zhi-ling Y, Wei C, Hai C, Sang W, Kai-lin X. Effects of high-dose dexamethasone on regulating interleukin-22 production and correcting Th1 and Th22 polarization in immune thrombocytopenia. *J Clin Immunol* 2012; 32: 523-529 [PMID: 22289995 DOI: 10.1007/s10875-012-9649-4]
- 35 Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, Fei M, Askew DJ, Pociask DA, Reinhart TA, McAllister F, Edeal J, Gaus K, Husain S, Kreindler JL, Dubin PJ, Pilewski JM, Myerburg MM, Mason CA, Iwakura Y, Kolls JK. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia. *Nat Med* 2008; 14: 275-281 [PMID: 18264110 DOI: 10.1038/nm1710]
- 36 Kim CJ, Nazli A, Rojas OL, Chege D, Alidina Z, Huibner S, Mujib S, Benko E, Kovacs C, Shin LYY, Grin A, Kandel G, Loutfy M, Ostrowski M, Gommerman JL, Kaushic C, Kaul R. A role for mucosal IL-22 production and Th22 cells in HIV-associated mucosal immunopathogenesis. *Mucosal Immunology* 2012; 5: 670-680 [DOI: 10.1038/Mi.2012.72]
- 37 Kong Q, Wu WF, Yang F, Liu YL, Xue YM, Gao MS, Lai WY, Pan XF, Yan YL, Pang Y, Deng YH. Increased expressions of IL-22 and Th22 cells in the coxsackievirus B3-induced mice acute viral myocarditis. *Viral J* 2012; 9: 232 [PMID: 23050732 DOI: 10.1186/1743-422x-9-232]
- 38 Park O, Wang H, Weng H, Feigenbaum L, Li H, Yin S, Ki SH, Yoo SH, Dooley S, Wang FS, Young HA, Gao B. In vivo consequences of liver-specific interleukin-22 expression in mice: Implications for human liver disease progression. *Hepatology* 2011; 54: 252-261 [PMID: 21465510 DOI: 10.1002/hep.24339]
- 39 Zhang Y, Cobleigh MA, Lian JQ, Huang CX, Booth CJ, Bai XF, Robek MD. A proinflammatory role for interleukin-22 in the immune response to hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2011; 141: 1897-1906 [PMID: 21708106 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.051]
- 40 杨智, 陈洪涛, 张毅, 吴诗品, 杨智, 张毅. IL-22和IL-17 mRNA在慢性HBV感染者PBMCs中的表达及其意义. *世界华人消化杂志* 2012; 20: 3380-3384
- 41 Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, Heeg MH, Göke B, Diepolder HM, Auernhammer CJ, Brand S. The role of interleukin-22 in hepatitis C virus infection. *Cytokine* 2008; 41: 209-216 [PMID: 18191408 DOI: 10.1016/j.cyto.2007.11.016]
- 42 Ho HH, Ivashkiv LB. Role of STAT3 in type I interferon responses. Negative regulation of STAT1-dependent inflammatory gene activation. *J Biol Chem* 2006; 281: 14111-14118 [PMID: 16571725 DOI: 10.1074/jbc.M511797200]
- 43 Liu Y, Yang B, Zhou M, Li L, Zhou H, Zhang J, Chen H, Wu C. Memory IL-22-producing CD4+ T cells specific for *Candida albicans* are present in humans. *Eur J Immunol* 2009; 39: 1472-1479 [PMID: 19449309 DOI: 10.1002/eji.200838811]
- 44 Wang Z, Yang L, Jiang Y, Ling ZQ, Li Z, Cheng Y, Huang H, Wang L, Pan Y, Wang Z, Yan X, Chen Y. High fat diet induces formation of spontaneous liposarcoma in mouse adipose tissue with overexpression of interleukin 22. *PLoS One* 2011; 6: e23737 [PMID: 21897855 DOI: 10.1371/journal.pone.0023737]
- 45 Jiang R, Tan Z, Deng L, Chen Y, Xia Y, Gao Y, Wang X, Sun B. Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3. *Hepatology* 2011; 54: 900-909 [PMID: 21674558 DOI: 10.1002/hep.24486]
- 46 Zhuang Y, Peng LS, Zhao YL, Shi Y, Mao XH, Guo G, Chen W, Liu XF, Zhang JY, Liu T, Luo P, Yu PW, Zou QM. Increased intratumoral IL-22-producing CD4(+) T cells and Th22 cells correlate with gastric cancer progression and predict poor patient survival. *Cancer Immunol Immunother* 2012; 61: 1965-1975 [PMID: 22527243 DOI: 10.1007/s00262-012-1241-5]
- 47 Xu X, Tang Y, Guo S, Zhang Y, Tian Y, Ni B, Wang H. Increased intratumoral interleukin 22 levels and frequencies of interleukin 22-producing CD4+ T cells correlate with pancreatic cancer progression. *Pancreas* 2014; 43: 470-477 [PMID: 24622082 DOI: 10.1097/mpa.0000000000000055]
- 48 Ye ZJ, Zhou Q, Yin W, Yuan ML, Yang WB, Xiang F, Zhang JC, Xin JB, Xiong XZ, Shi HZ. Interleukin 22-producing CD4+ T cells in malignant pleural effusion. *Cancer Lett* 2012; 326: 23-32 [PMID: 22809567 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.07.013]
- 49 Zhang W, Chen Y, Wei H, Zheng C, Sun R, Zhang J, Tian Z. Antiapoptotic activity of autocrine inter-

- leukin-22 and therapeutic effects of interleukin-22-small interfering RNA on human lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 6432-6439 [PMID: 18927282 DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-07-4401]
- 50 韩雪花, 刘立民, 张彦明, 张兴霞, 赵广圣, 司叶俊, 林国强, 何广胜, 吴德沛. 骨髓增生异常综合征患者外周血Th22细胞水平的变化及意义. *中国免疫学杂志* 2013; 29: 62-65
- 51 Shao LL, Zhang L, Hou Y, Yu S, Liu XG, Huang XY, Sun YX, Tian T, He N, Ma DX, Peng J, Hou M. Th22 cells as well as Th17 cells expand differentially in patients with early-stage and late-stage myelodysplastic syndrome. *PLoS One* 2012; 7: e51339 [PMID: 23236476 DOI: 10.1371/journal.pone.0051339]
- 52 刘立民, 张兴霞, 张彦明, 赵广圣, 孙雨梅, 吴德沛. 急性髓系白血病患者外周血Th22细胞水平的变化. *中华血液学杂志* 2012; 33: 133-134
- 53 刘立民, 张兴霞, 赵广圣, 司叶俊, 林国强, 张彦明, 何广胜, 吴德沛. 急性淋巴细胞白血病患者外周血Th22细胞水平的变化及意义. *中华血液学杂志* 2012; 33: 985-988

编辑 田滢 电编 鲁亚静

