

Th17/Treg失衡与炎症性肠病的关系

葛 婷, 唐志鹏, 王 亮, 张亚利

葛婷, 唐志鹏, 王亮, 张亚利, 上海中医药大学附属龙华医院
消化内科 上海中医药大学脾胃病研究所 上海市 200032
国家自然科学基金资助项目, No. 30873261
作者贡献分布: 本文综述由葛婷完成; 唐志鹏指导审校; 王亮与
张亚利协助完成。
通讯作者: 唐志鹏, 研究员, 200032, 上海市, 上海中医药大学附
属龙华医院消化内科, 上海中医药大学脾胃病研究所。
zhipengtang@sohu.com
电话: 021-64385700-3923
收稿日期: 2009-11-18 修回日期: 2009-12-10
接受日期: 2010-01-26 在线出版日期: 2010-03-08

Relationship between Th17/Treg imbalance and inflammatory bowel disease

Ting Ge, Zhi-Peng Tang, Liang Wang, Ya-Li Zhang

Ting Ge, Zhi-Peng Tang, Liang Wang, Ya-Li Zhang, De-
partment of Gastroenterology, Longhua Hospital & Institute
of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional
Chinese Medicine, Shanghai 200032, China
Supported by: National Natural Science Foundation of
China, No. 30873261
Correspondence to: Zhi-Peng Tang, Department of Gas-
troenterology, Longhua Hospital & Institute of Digestive
Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medi-
cine, Shanghai 200032, China. zhipengtang@sohu.com
Received: 2009-11-08 Revised: 2009-12-10
Accepted: 2010-01-26 Published online: 2010-03-08

Abstract

The etiology and pathogenesis of inflammatory bowel disease (IBD) remain incompletely understood. Inflammatory process caused by abnormal intestinal mucosal immune responses plays an important role in the pathogenesis of IBD. T helper 17 (Th17) cells mediate chronic inflammation and autoimmune diseases, while regulatory T (Treg) cells suppress autoimmunity. There is an interrelationship between Th17 cells and Treg cells. Some studies have shown that Th17/Treg balance is critical in maintaining intestinal immune homeostasis. Th17/Treg imbalance may be a cause of human IBD. Recent studies have also shown that transforming growth factor- β , interleukin-6 and retinoic acid may be key factors regulating Th17/Treg balance. As intestinal flora is closely related with the occurrence of IBD, probiotic treatment of IBD has attracted wide attention. Elucidation of the regulation of

Th17/Treg balance is key to understanding IBD.

Key Words: T helper 17 cell; Regulatory T cell; Inflammatory bowel disease

Ge T, Tang ZP, Wang L, Zhang YL. Relationship between Th17/Treg imbalance and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(7): 689-694

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的病因和发病机制尚未完全明确, 肠道黏膜免疫系统异常反应所导致的炎症过程在发病中起重要作用。辅助性T细胞17(T helper 17 cells, Th17)可介导慢性炎症和自身免疫性疾病的发生, 调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)有抑制自身免疫功能, 二者存在相互转化的关系。有研究表明Th17/Treg转化平衡是维持肠道免疫稳态的重要因素, 这可能是导致人类IBD的原因之一。最近研究表明TGF- β , IL-6和维甲酸(retinoic acid, RA)可能是调控二者平衡关系的重要因素。肠道菌群(intestinal flora)与IBD的发生发展关系密切, 益生菌(probiotics)对IBD的治疗作用成为研究的热点。深化对Th17/Treg转化调控关系的研究是当前重要的研究课题。

关键词: 辅助性T细胞17; 调节性T细胞; 炎症性肠病

葛婷, 唐志鹏, 王亮, 张亚利. Th17/Treg失衡与炎症性肠病的关系. 世界华人消化杂志 2010; 18(7): 689-694
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/689.asp>

0 引言

IBD包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。目前认为环境、遗传、感染和免疫是IBD的主要病因, 国外学者做了大量研究^[1-3]表明肠道黏膜免疫反应的激活是导致IBD发生、发展和转归过程的直接原因。Th17的发现解释了传统Th1/Th2轴异常现象发生的原因, 研究证实Th17可参与IBD尤其是UC的发生。Treg数量减少或功能异常均可导致IBD的发生。转化生长因子- β (transforming growth

背景资料
炎症性肠病(IBD)的病因和发病机制受到医学界的重视。肠道黏膜免疫系统的异常反应成为其发病机制研究的热点, 而辅助性T细胞17(Th17)和调节性T细胞(Treg)调控关系的失衡在IBD发病过程中发挥重要作用。

同行评议者
江学良, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

研究前沿

Th17介导慢性炎症和自身免疫性疾病的发生, Treg可抑制自身免疫。研究表明TGF- β , IL-6和维甲酸(RA)可能是调控二者平衡关系的重要因素。肠道菌群失调是造成免疫异常, 诱导IBD发病的主要原因, 益生菌(probiotics)是治疗该病的有效方法。

factor β , TGF- β)诱导幼稚T细胞转化为Treg抑制自身免疫; 在IL-6存在的情况下, TGF- β 则促进幼稚T淋巴细胞分化为Th17细胞, 分泌前炎症因子IL-17, 促进自身免疫和炎症的发生。RA通过其受体RAR α 可调节FOXP3和IL-17表达, 从而诱导FOXP3表达和抑制Th17的极化。菌群失调是IBD的发病因素之一, 益生菌制剂可有效调节患者肠道菌群平衡, 是治疗IBD的辅助疗法。这些研究深化了对IBD发病机制和治疗的认识。本文将结合这些研究热点, 介绍Th17/Treg失衡以及肠道菌群与IBD关系的研究概况。

1 Th17的调控和生物学效应

1.1 Th17的发现 Th17的发现源于免疫学家对自身免疫性疾病的研究。一直以来, 研究人员认为Th1功能失调可引起自身免疫性疾病, 如多发性硬化病, 类风湿关节炎及其实验模型的发生。然而研究发现, 抑制或敲除Th1型细胞因子IL-12和IFN- γ 对诱导实验性自身免疫性脑炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)产生不同影响, 敲除IL-12 p40的小鼠对诱导EAE产生抵抗, 而敲除IFN- γ 则产生易感性^[4]。IL-23的发现引起人们重新评价IL-12和IL-23在诱导EAE过程中的作用^[5]。IL-23是IL-12家族的新成员, IL-23与IL-12共同拥有亚单位p40, 另一个亚单位p35被p19取代。一些研究表明IL-23 p19缺陷小鼠不能诱导EAE和胶原性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA), 而IL-12 p35缺陷小鼠则可以诱导这两种疾病模型。这提示至少IL-23参与诱导自身免疫疾病动物模型^[5]。2005年, Park等^[6]和Harrington等^[7]研究发现, IL-23通过促进CD4⁺ T细胞分泌炎症细胞因子IL-17而发挥其促炎效应, 因此IL-23 p19基因的敲除影响了细胞因子IL-17的水平, 间接影响自身免疫性疾病的发生, 并首次提出Th17细胞的概念。

1.2 Th17的分化和调控

1.2.1 Th17的分化: 过去发现IL-23基因敲除小鼠体内不能产生Th17, 表明IL-23在Th17分化中发挥重要作用。近年来的研究显示IL-23只表达于已激活的或记忆性CD4⁺ T细胞^[7,8], 这说明IL-23不参与Th17细胞的早期分化, 但在维持Th17表型稳定、存活、增殖及功能方面起重要作用。

为了找出诱导初始CD4⁺ T细胞分化为Th17的关键细胞因子, Veldhous等^[9]敲除TGF- β R2基因, 结果发现该鼠体内缺乏Th17细胞, 不能诱导EAE发生, 而注射TGF- β 中和性抗体能阻止或减

少EAE病情。还有研究发现TGF- β 1的缺陷可阻止EAE小鼠Th17细胞的分化, 抑制小鼠对EAE的诱导^[10]。这表明TGF- β 是Th17分化的必需因子, 同时也是诱导初始CD4⁺ T细胞分化为具有免疫抑制作用的CD25⁺Foxp3调节性T细胞(Treg)的主要细胞因子。TGF- β 在Th17分化中发挥至关重要的作用。

有研究表明, 阻断IL-6信号通路抑制了鼠Th17细胞的分化, 说明IL-6和TGF- β 是诱导Th17分化的关键。在TGF- β 单独存在条件下, 初始CD4⁺ T细胞被诱导分化为Treg细胞^[11]。Xu等^[12]做了一项研究, 体外激活纯化的小鼠CD25⁺ T细胞后产生大量TGF- β , 在IL-6存在时CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T细胞分化为Th17; IL-6可诱导CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺(GFP⁺)T细胞分化为Th17。因此IL-6是决定初始CD4⁺ T细胞分化为Treg还是Th17的关键因子。

研究发现Th17能分泌产生IL-21来促进自身分化进程^[13]。IL-6可诱导Th17分泌IL-21, 后者通过正反馈诱导IL-21和IL-23R的表达, 同时IL-21诱导STAT3表达并与IL-23系统共同诱导ROR γ t表达, 促进IL-17的产生^[14]。

总之, Th17的分化主要包括3个阶段: TGF- β 和IL-6首先启动Th17分化, IL-21介导Th17扩大分化规模, IL-23则在分化后期维持Th17稳定分化成熟。

1.2.2 Th17的调控: 维甲酸相关孤儿素受体 γ t(ROR γ t)是Th17分化的重要转录因子^[15]。ROR γ t是维甲酸家族成员之一, 特定表达与T细胞区域, 其作用是调节胸腺中T细胞的发育和外周血中效应性T细胞的分化。有研究发现, 未致敏T细胞充分表达ROR γ t可诱导其向Th17细胞方向分化, 分泌IL-17发挥致炎作用; 若缺乏ROR γ t的表达, 则其不能向Th17细胞方向分化^[16]。新近研究还表明Th17细胞分化的另一个转录激活因子ROR, 他可上调Th17细胞表达。Yang等^[17]在研究中发现ROR缺陷导致IL-17在体内外表达减少。ROR可能通过与ROR γ t共同表达的协同方式促进Th17细胞的分化^[16]。

Stat3是IL-6, IL-21和IL-23的主要信号传导因子, 是产生IL-17的关键因子, Stat3缺乏导致IL-17产生细胞减少^[18-20]。还有研究表明Stat3可调节ROR γ t的表达, Stat3缺乏使ROR γ t的表达受损, 导致T细胞中T-box(T-bet)和Foxp3表达增加; 相反, Stat3的功能亢进时ROR γ t的表达增加, 抑制Foxp3的表达, 抑制CD4⁺ Th细胞向Treg方向分

化, 促进Th17细胞的增殖. Stat3同时可诱导IL-23R^[21].

干扰调节因子-4(interference regulatory factor 4, IRF4)最近被报道是Th17分化的重要因子^[22]. 有研究发现IRF4参与EAE模型鼠炎性Th17细胞的发育过程^[23]. 进一步研究发现, IRF4^{-/-} T细胞不能产生IL-17. IRF4^{-/-}小鼠不能诱导EAE, IRF4在ROR γ t表达中起重要作用^[22].

1.3 Th17的生物学效应 Th17分泌多种细胞因子, 主要分泌IL-17A(IL-17), IL-17F, IL-21和IL-22. IL-17细胞因子家族包括IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E(IL-25)和IL-17F. IL-17是通过获得性免疫与先天性免疫系统联合的方式来促进炎症的发生, 并且也像大多数炎症因子一样主要是在体外发挥作用.

Th17相关细胞因子可引发许多炎症反应. IL-17可促进炎症细胞因子, 趋化因子(如MCP-1和MIP-2), 环氧合酶-2, 组织降解蛋白酶(MMPs)及基质金属蛋白酶等的合成, 引起组织细胞浸润和组织破坏^[24,25]. 源于Th17的细胞因子可以保护宿主对抗各种细菌和真菌, 特别在对黏膜表面的保护上起重要作用, 这些功能加强修复, 促进中性粒细胞活化, 刺激上皮细胞产生防御作用^[25].

2 Treg的调控和生物学效应

2.1 Treg的发现 Sakaguchi等^[26]在1995年做了一个创新性的研究, 首次在啮齿类动物身上发现CD4⁺ T细胞的一个亚型表达CD25(IL-2受体 α 链), 被称为CD4⁺CD25⁺ T细胞亚群. 实验中将小鼠外周CD4⁺CD25⁺ T细胞去除后引发自身免疫性疾病, 而将CD4⁺CD25⁺ T细胞和CD4单阳性T细胞共同过继转移, 则可预防自身免疫性疾病的发生, 这表明此类T细胞能介导外周免疫耐受, 可能是导致各种自身免疫疾病发生的原因.

2.2 Treg的分类和功能 根据细胞因子表面标记、转录因子的表达及分泌细胞因子的不同, CD4⁺ Treg主要分为两个亚群: 自然调节性T细胞(nature Treg, nTreg)和适应调节性T细胞(adaptive or induced Treg, aTreg or iTreg). nTreg主要指在胸腺发育成熟后进入外周淋巴组织的Treg细胞, 在预防病理性自身免疫反应方面起作用; iTreg主要由成熟T细胞诱导产生, 在微生物感染和移植免疫中起主要作用. nTreg主要为CD4⁺CD25⁺ Treg, 目前对这类亚型的研究较多, 约占外周CD4⁺ T细胞的5%-10%, 是维持机体内环境稳定的主要Treg, 其功能为通过下调自身免疫应答来诱导自

身免疫耐受和抑制自身免疫疾病的发生^[27]. 这种功能使CD4⁺CD25⁺ Treg在自身免疫疾病, 慢性炎症, 肿瘤免疫和器官移植等中发挥重要作用.

2.3 Treg的调控 FOXP3属于foxhead家族分叉头/翼状螺旋(forkhead/winged-helix)转录调节因子, 目前是公认的CD4⁺CD25⁺ Treg特异性标志. 在转基因动物实验中发现, 随着FOXP3表达水平的降低, nTreg的抑制功能丧失, 并分化为Th2细胞, 最终导致自身免疫综合征^[28]. 还有实验证明, T细胞表面过度表达FOXP3可以使其转变为Treg表型, 并发挥其抑制活性^[29]. 持续表达FOXP3是维持Treg抑制活性的关键因素^[30]. 因此FOXP3对CD4⁺CD25⁺ Treg的发育、外周表达和功能维持起关键性作用.

TGF- β 由Th3分泌, 是重要的免疫调节分子, 通过调节FOXP3表达来影响Treg的功能. 研究表明TGF- β 对维持小鼠外周CD4⁺CD25⁺ Treg的数量, 功能及FOXP3表达至关重要, TGF- β 在外周诱导FOXP3的表达^[31,32]. 在没有TGF- β 存在的情况下, Treg细胞抑制功能减弱, 在体内存活率降低^[10,33]. TGF- β 激活Smad3, 同时刺激TCR诱导NFAT的活化. Smad3和NFAT共同作用促进FOXP3表达^[34]. 此外, 诱导FOXP3的表达还需要IL-2介导激活Stat5. TGF- β 和IL-2可维持分化后Treg细胞的生存和功能^[35].

3 Th17/Treg失衡在炎症性肠病中的作用

传统观念认为, UC患者肠道黏膜炎症主要是由IL-4和IL-13促进分化的Th2细胞占优势; 而CD患者主要是IL-12促进分化的Th1细胞占优势. Th17细胞的发现拓宽了对IBD形成机制的认识, 有助于解释Th1/Th2轴中异常现象发生的原因. Kinugasa等^[36]指出IL-17通过细胞外信号调节(ERK)-丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路参与调节肠上皮屏障功能, IL-17可能是引起肠道炎症的潜在因素. Veldhoen等^[37]发现, 在大肠炎症模型小鼠的肠道和淋巴器官中, 可以同时检测出IFN- γ ⁺和IL-17⁺的CD4⁺ T细胞. 另一项研究发现活动性CD和UC患者病变肠黏膜中CD3⁺ T细胞、CD68⁺单核细胞和巨噬细胞中可以检测到IL-17的表达. 活动性CD患者中IL-17细胞数是正常对照组的20倍, 是非活动性CD患者的4倍. 相对于正常人, CD和UC患者血清中的IL-17明显增高, 非活动性IBD患者血清中的IL-17也升高. 重组IL-23可以进一步诱导UC患者的LP-CD4⁺细胞产生IL-17, 但对CD患者这种作用却

相关报道

Mucida等研究表明在IL-6存在的情况下, TGF- β 则促进幼稚T淋巴细胞分化为Th17细胞, 分泌前炎症因子IL-17, 促进自身免疫和炎症的发生. Kitani等的实验也证明Treg可有效的修复IBD患者黏膜炎症, 但是在炎症部位出现IL-6和/或IL-23时, Treg则分化为致病性Th17. Bai等实验对RA和RAR α 在人类和小鼠结肠炎免疫应答中的作用机制进行了研究, 结果表明RA可以诱导FOXP3表达, 下调IL-17表达. 因此, TGF- β , IL-6和RA对Th17/Treg的调控在炎症性肠病形成过程中起重要作用.

创新盘点

本文总结近年的文献,将TGF- β 、IL-6和RA与Th17/Treg的平衡关系联系在一起,明确Th17/Treg的失衡是导致IBD的重要发病机制,并指出益生菌是治疗IBD的有效药物。

很弱,这更证实了UC患者中Th17免疫的显著特征^[38]。以上研究均提示Th17细胞参与了炎症性肠病的发病。

CD4⁺CD25⁺ Treg细胞数量减少、功能异常或抑制功能受损,均可导致肠黏膜损伤,从而诱发IBD的发生。Becker等^[39]研究表明,TGF- β 主要参与诱导和维持转录因子FOXP3的表达以及CD4⁺CD25⁺ Treg细胞的增殖与活化,FOXP3通过下调Smad3进而增强TGF- β 信号通路,加强后者的免疫抑制活性。活化后的Treg细胞可与高浓度TGF- β 抗体特异性结合,阻断Treg细胞的免疫抑制效应,同时Treg细胞分泌的TGF- β 与自身细胞膜受体结合,激活后再借助细胞-细胞间接触从而发挥其免疫抑制效应。另有研究认为Tregs依赖IL-10、TGF- β 抑制先天或获得性免疫诱导的肠黏膜炎症反应,CD4⁺CD25⁺ Treg细胞数量的减少或功能异常可能是导致IBD发病的主要因素^[40,41]。

Th17和Treg是CD4⁺ T细胞的亚型,二者存在相互转化关系。TGF- β 诱导幼稚T细胞转化为Treg抑制自身免疫。在IL-6存在的情况下,TGF- β 则促进幼稚T淋巴细胞分化为Th17细胞,分泌前炎症因子IL-17,促进自身免疫和炎症的发生^[42]。虽然Treg可有效的修复IBD患者黏膜炎症,但是在炎症部位出现IL-6和/或IL-23时,Treg则分化为致病性Th17^[43]。因此,Th17/Treg平衡转化关系的变化在IBD形成过程中起重要作用。

调控Th17/Treg之间的平衡,可能成为治疗IBD的新方法。维生素A代谢产物RA是TGF- β 依赖免疫应答的主要调控因子,可阻止IL-6启动诱导前炎症Th17细胞并促进抗炎Treg的分化^[42]。这些发现提示RA可调控前炎症和抗炎免疫。RA的作用主要通过核受体RAR α 介导。活化的RAR α 可调节FOXP3和IL-17表达,和/或直接调节ROR γ t基因,从而引起诱导FOXP3表达和抑制Th17的极化。研究表明,只有在TGF- β 和RA存在的条件下,肠系膜淋巴结树突状细胞CD103⁺才可以诱导FOXP3⁺ Tregs^[44,45]。还有实验^[46]对RA和RAR α 在人类和小鼠结肠炎免疫应答中的作用机制进行了研究,结果表明RA可以诱导FOXP3表达,下调IL-17表达。一些学者提出RA可以通过调控Th17/Treg来维持体内免疫稳态的平衡^[47]。因此,RA可能通过对Th17/Treg的调控,继而影响IBD的进程。

4 肠道菌群与IBD的关系

胃肠道内存在着大量的微生物,这些共生菌群与

人体健康息息相关。随着对肠道菌群的深入研究,人们发现IBD的发病与肠道菌群失调密切相关。哈佛医学院的Mazmanian等^[48]发表文章指出肠道生态失调(dysbiosis)是造成免疫失衡,诱发IBD等肠道疾病的主要原因。实验性结肠炎动物模型均是在有肠道细菌时发生的。例如IL-10基因敲除小鼠和HLA-B27转基因大鼠等模型在无菌条件下喂养不会形成肠道炎症^[49]。大量研究表明^[50,51],IBD患者的肠道菌群与正常人相比表现出明显不同,如双歧杆菌和产酪酸菌减少。这为益生菌治疗或辅助治疗IBD提供了理论依据。

5 益生菌对IBD的治疗作用

目前临床常用的益生菌主要为双歧杆菌、乳杆菌、粪肠球菌、某些种类的非致病性大肠埃希菌等。Zocco等^[52]的研究中,187例静止期UC患者随机接受乳杆菌GG、美沙拉嗪或两者联合治疗,结果显示乳杆菌GG控制UC复发的作用与美沙拉嗪相比无明显差异,但在延长复发时间方面似更为有效。Fedorak等^[53]总结了2005年之前和之后到2007年两个阶段中益生菌治疗IBD的研究。分析表明益生菌能够预防、缓解、治疗IBD或减少其复发。其中酪酸梭菌显示出良好的效果。Pochard等^[54]的实验证明了乳酸菌促进IL-12和IFN- α 的分泌,从而调节Th1/Th2的平衡。Menard等^[55]研究表明,乳酸菌的代谢产物可发挥抗TNF- α 的作用,抑制NF- κ B的表达。研究^[56]表明,益生菌可减少恶唑酮诱导的实验性结肠炎小鼠血清中IL-23和TNF- α 分泌。而IL-23是维持Th17表型稳定、存活、增殖及功能的重要因素,因此,益生菌可以通过减少IL-23的分泌,进而抑制IL-17的产生和功能,这证实了益生菌制剂可通过此途径改善肠道炎症状态。另有研究^[57]认为益生菌可促进TGF- β 轴调节性细胞分化,抑制前炎症因子的产生。因此,益生菌是治疗IBD的有效辅助药物。

6 结论

Th17和Treg的转化平衡关系失衡是诱导IBD的原因之一。Th17促进肠道炎症的发生,诱导自身免疫疾病的发生,而Treg则抑制肠黏膜炎症反应。目前研究认为TGF- β 、IL-6和RA可相互作用调节Th17/Treg平衡,若此平衡失调导致IL-17等促炎因子的分泌增多,Treg数量减少抑制自身免疫的功能减弱,则最终引起肠黏膜损伤诱发IBD。而肠道菌群在IBD的发病过程中发挥重要

作用, 益生菌可抑制炎症因子的分泌, 为IBD的治疗提供了新的方向. Th17/Treg相互转化的调控机制研究深化了对IBD免疫机制的认识, 并且可能提示今后治疗IBD的新策略.

7 参考文献

- Martins GA, Cimmino L, Shapiro-Shelef M, Szabolcs M, Herron A, Magnusdottir E, Calame K. Transcriptional repressor Blimp-1 regulates T cell homeostasis and function. *Nat Immunol* 2006; 7: 457-465
- Kallies A, Hawkins ED, Belz GT, Metcalf D, Hommel M, Corcoran LM, Hodgkin PD, Nutt SL. Transcriptional repressor Blimp-1 is essential for T cell homeostasis and self-tolerance. *Nat Immunol* 2006; 7: 466-474
- Spahn TW, Herbst H, Rennert PD, Lügering N, Maaser C, Kraft M, Fontana A, Weiner HL, Domschke W, Kucharzik T. Induction of colitis in mice deficient of Peyer's patches and mesenteric lymph nodes is associated with increased disease severity and formation of colonic lymphoid patches. *Am J Pathol* 2002; 161: 2273-2282
- Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008; 112: 1557-1569
- Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wiekowski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421: 744-748
- Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, Wang Y, Hood L, Zhu Z, Tian Q, Dong C. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol* 2005; 6: 1133-1141
- Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005; 6: 1123-1132
- Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem* 2003; 278: 1910-1914
- Veldhoen M, Hocking RJ, Flavell RA, Stockinger B. Signals mediated by transforming growth factor-beta initiate autoimmune encephalomyelitis, but chronic inflammation is needed to sustain disease. *Nat Immunol* 2006; 7: 1151-1156
- Li MO, Wan YY, Flavell RA. T cell-produced transforming growth factor-beta1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity* 2007; 26: 579-591
- Betelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; 441: 235-238
- Xu L, Kitani A, Fuss I, Strober W. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta. *J Immunol* 2007; 178: 6725-6729
- Korn T, Bettelli E, Gao W, Awasthi A, Jäger A, Strom TB, Oukka M, Kuchroo VK. IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* 2007; 448: 484-487
- Zhou L, Ivanov II, Spolski R, Min R, Shenderov K, Egawa T, Levy DE, Leonard WJ, Littman DR. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol* 2007; 8: 967-974
- Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, Tadokoro CE, Lepelletier A, Lafaille JJ, Cua DJ, Littman DR. The orphan nuclear receptor RORgamma δ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell* 2006; 126: 1121-1133
- Huang Z, Xie H, Wang R, Sun Z. Retinoid-related orphan receptor gamma t is a potential therapeutic target for controlling inflammatory autoimmunity. *Expert Opin Ther Targets* 2007; 11: 737-743
- Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, Akimzhanov A, Kang HS, Chung Y, Ma L, Shah B, Panopoulos AD, Schluns KS, Watowich SS, Tian Q, Jetten AM, Dong C. T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors RORalpha and RORgamma. *Immunity* 2008; 28: 29-39
- Harris TJ, Grosso JF, Yen HR, Xin H, Kortylewski M, Albesiano E, Hipkiss EL, Getnet D, Goldberg MV, Maris CH, Housseau F, Yu H, Pardoll DM, Drake CG. Cutting edge: An in vivo requirement for STAT3 signaling in TH17 development and TH17-dependent autoimmunity. *J Immunol* 2007; 179: 4313-4317
- Mathur AN, Chang HC, Zisoulis DG, Stritesky GL, Yu Q, O'Malley JT, Kapur R, Levy DE, Kansas GS, Kaplan MH. Stat3 and Stat4 direct development of IL-17-secreting Th cells. *J Immunol* 2007; 178: 4901-4907
- Laurence A, Tato CM, Davidson TS, Kanno Y, Chen Z, Yao Z, Blank RB, Meylan F, Siegel R, Hennighausen L, Shevach EM, O'shea JJ. Interleukin-2 signaling via STAT5 constrains T helper 17 cell generation. *Immunity* 2007; 26: 371-381
- Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, Chang SH, Wang D, Watowich SS, Dong C. STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells. *J Biol Chem* 2007; 282: 9358-9363
- Brüstle A, Heink S, Huber M, Rosenplänter C, Stadelmann C, Yu P, Arpaia E, Mak TW, Kamradt T, Lohoff M. The development of inflammatory T(H)-17 cells requires interferon-regulatory factor 4. *Nat Immunol* 2007; 8: 958-966
- Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008; 112: 1557-1569
- Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467-476
- Huang W, Na L, Fidel PL, Schwarzenberger P. Requirement of interleukin-17A for systemic anti-Candida albicans host defense in mice. *J Infect Dis* 2004; 190: 624-631
- Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, Itoh M, Toda M. 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. *J Immunol* 1995; 155: 1151-1164
- Sakaguchi S, Ono M, Setoguchi R, Yagi H, Hori S, Fehervari Z, Shimizu J, Takahashi T, Nomura T. Foxp3⁺ CD25⁺ CD4⁺ natural regulatory T cells in

应用要点

本文对TGF- β , IL-6和RA调控Th17/Treg的平衡作用机制以及益生菌对IBD的治疗作用进行了初步的综述, 为IBD的发病机制和治疗方法提供了新的思路 and 方向.

同行评价

本文对Th17/Treg与维甲酸的调控关系在形成炎症性肠病中的作用进行了综述,有一定学术价值。

- dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2006; 212: 8-27
- 28 Wan YY, Flavell RA. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. *Nature* 2007; 445: 766-770
- 29 Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol* 2003; 4: 330-336
- 30 Williams LM, Rudensky AY. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3. *Nat Immunol* 2007; 8: 277-284
- 31 Luo ZX, Liu EM, Deng B, Li X, Chen KH, Wang LJ, Huang Y, Fu Z. [Role of Foxp3 expression and CD4+CD25+ regulatory T cells on the pathogenesis of childhood asthma] *Zhonghua Erke Zazhi* 2006; 44: 267-271
- 32 Chen W, Jin W, Hardegen N, Lei KJ, Li L, Marinos N, McGrady G, Wahl SM. Conversion of peripheral CD4+CD25- naive T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF-beta induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med* 2003; 198: 1875-1886
- 33 Marie JC, Letterio JJ, Gavin M, Rudensky AY. TGF-beta1 maintains suppressor function and Foxp3 expression in CD4+CD25+ regulatory T cells. *J Exp Med* 2005; 201: 1061-1067
- 34 Tone Y, Furuuchi K, Kojima Y, Tykocinski ML, Greene MI, Tone M. Smad3 and NFAT cooperate to induce Foxp3 expression through its enhancer. *Nat Immunol* 2008; 9: 194-202
- 35 Burchill MA, Yang J, Vang KB, Moon JJ, Chu HH, Lio CW, Vegoe AL, Hsieh CS, Jenkins MK, Farrar MA. Linked T cell receptor and cytokine signaling govern the development of the regulatory T cell repertoire. *Immunity* 2008; 28: 112-121
- 36 Kinugasa T, Sakaguchi T, Gu X, Reinecker HC. Claudins regulate the intestinal barrier in response to immune mediators. *Gastroenterology* 2000; 118: 1001-1011
- 37 Veldhoen M, Stockinger B. TGFbeta1, a "Jack of all trades": the link with pro-inflammatory IL-17-producing T cells. *Trends Immunol* 2006; 27: 358-361
- 38 Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, Kamada N, Chinen H, Saito R, Kitazume MT, Nakazawa A, Sugita A, Koganei K, Isobe K, Hibi T. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2008; 57: 1682-1689
- 39 Becker C, Fantini MC, Neurath MF. TGF-beta as a T cell regulator in colitis and colon cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 97-106
- 40 Powrie F. Immune regulation in the intestine: a balancing act between effector and regulatory T cell responses. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1029: 132-141
- 41 Takahashi M, Nakamura K, Honda K, Kitamura Y, Mizutani T, Araki Y, Kabemura T, Chijiwa Y, Harada N, Nawata H. An inverse correlation of human peripheral blood regulatory T cell frequency with the disease activity of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 677-686
- 42 Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, Cheroutre H. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-260
- 43 Kitani A, Xu L. Regulatory T cells and the induction of IL-17. *Mucosal Immunol* 2008; 1 Suppl 1: S43-S46
- 44 Sun CM, Hall JA, Blank RB, Bouladoux N, Oukka M, Mora JR, Belkaid Y. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid. *J Exp Med* 2007; 204: 1775-1785
- 45 Coombes JL, Siddiqui KR, Arancibia-Carcamo CV, Hall J, Sun CM, Belkaid Y, Powrie F. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. *J Exp Med* 2007; 204: 1757-1764
- 46 Bai A, Lu N, Guo Y, Liu Z, Chen J, Peng Z. All-trans retinoic acid down-regulates inflammatory responses by shifting the Treg/Th17 profile in human ulcerative and murine colitis. *J Leukoc Biol* 2009; 86: 959-969
- 47 Shale M, Ghosh S. Beyond TNF, Th1 and Th2 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57: 1349-1351
- 48 Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature* 2008; 453: 620-625
- 49 Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 2005; 143: 895-904
- 50 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13780-13785
- 51 Mylonaki M, Rayment NB, Rampton DS, Hudspith BN, Brostoff J. Molecular characterization of rectal mucosa-associated bacterial flora in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 481-487
- 52 Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, Novi M, Rigante D, Cazzato IA, Ojetti V, Armuzzi A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567-1574
- 53 Fedorak RN. Understanding why probiotic therapies can be effective in treating IBD. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 Suppl 3 Pt 1: S111-S115
- 54 Pochard P, Gosset P, Grangette C, Andre C, Tonnel AB, Pestel J, Mercenier A. Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 617-623
- 55 Ménard S, Candalh C, Bambou JC, Terpend K, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport. *Gut* 2004; 53: 821-828
- 56 Zhang HQ, Ding TT, Zhao JS, Yang X, Zhang HX, Zhang JJ, Cui YL. Therapeutic effects of Clostridium butyricum on experimental colitis induced by oxazolone in rats. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1821-1828
- 57 Vojdani A, Lambert J, Kellermann G. The Role of Th17 in Neuroimmune Disorders: A Target for CAM Therapy. Part III. *Evid Based Complement Alternat Med* 2009 Jul 21. [Epub ahead of print]

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕