

# Th17细胞及肠道内共生菌群在炎症性肠病中的作用

李睿东, 韩高雄, 陶凯雄

李睿东, 韩高雄, 陶凯雄, 华中科技大学同济医学院附属协和医院 湖北省武汉市 430022

作者贡献分布: 本文综述由李睿东完成; 韩高雄和陶凯雄审校。

通讯作者: 陶凯雄, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 430022, 湖北省武汉市汉口解放大道1277号, 华中科技大学同济医学院附属协和医院腹腔镜外科. tao\_kaixiong@163.com

电话: 027-85351619

收稿日期: 2011-07-05 修回日期: 2011-09-29

接受日期: 2011-10-05 在线出版日期: 2011-10-08

## Role of interaction between Th17 cells and commensal microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Rui-Dong Li, Gao-Xiong Han, Kai-Xiong Tao

Rui-Dong Li, Gao-Xiong Han, Kai-Xiong Tao, Department of General Surgery, Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei Province, China

Correspondence to: Kai-Xiong Tao, Professor, Department of Laparoscopic Surgery, Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, 1277 Jiefang Avenue, Wuhan 430022, Hubei Province, China. tao\_kaixiong@163.com

Received: 2011-07-05 Revised: 2011-09-29

Accepted: 2011-10-05 Published online: 2011-10-08

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an autoimmune disease whose etiology and pathogenesis remain incompletely understood. Th17 cells can secrete cytokines interleukin-17A and interleukin-17F, which play an important role in the pathogenesis of IBD. Some studies have proved that reduction of IL-17A and IL-17F can attenuate intestinal mucosal inflammation. Additionally, many studies reveal that the occurrence of IBD is correlated with commensal microbiota. Commensal microbiota can alter the number of Th17 cells in intestinal mucosa and cause abnormal intestinal mucosal immune responses. Elucidation of relationship between Th17 cells and commensal microbiota in intestinal mucosa is important for understanding the pathogenesis of IBD.

Key Words: Th17 cells; Inflammatory bowel disease; Commensal microbiota

Li RD, Han GX, Tao KX. Role of interaction between Th17 cells and commensal microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(28): 2907-2912

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种以慢性肠道炎症性疾病,病因未明,肠道黏膜异常的免疫反应在发病中有着重要作用。最近发现一类辅助T淋巴细胞Th17细胞,能在肠黏膜中大量分泌IL-17A和IL-17F。减少肠道Th17细胞数量和其相关的细胞因子的表达能够缓解肠道炎症反应,预示Th17细胞在IBD发病中起到一定作用。肠道共生菌与IBD的发病也有着密切关系,肠道共生菌群的变化可能导致Th17细胞的数量发生改变引起炎症,或者通过其他机制和途径诱发免疫紊乱,从而使得炎症得以发生。本文就Th17细胞的分化与其在IBD中的作用,以及共生菌群和Th17细胞之间的相互联系作一综述。

关键词: Th17细胞; 炎症性肠病; 共生菌群

李睿东, 韩高雄, 陶凯雄. Th17细胞及肠道内共生菌群在炎症性肠病中的作用. 世界华人消化杂志 2011; 19(28): 2907-2912  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2907.asp>

## 0 引言

克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是两种慢性和反复发作性的肠道炎症,病因和发病机制尚未完全明确<sup>[1]</sup>。有证据表明造成CD和UC是遗传和环境多种因素相互作用所致,最终导致机体同自身正常共生菌群作用产生过度的和难以控制的黏膜免疫反应。对IBD体内模型的研究显示, CD4<sup>+</sup>T细胞通过分泌IL-2、干扰素-γ(interferon-γ, IFN-γ)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等多种细胞因子,在肠道炎症起始和形成中起到重要作用<sup>[2]</sup>。目前将CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞(T help cells, Th)按其功能特点和所分泌的细胞因子种类来划分,可分为4个亚型: Th1, Th2, Th17(IL-17-producing T cells), 调节性T细胞(regulatory

## ■背景资料

随着分子免疫学的理论和研究的不断发展,免疫诊断和治疗已经成为炎症性肠病的研究热点。近年来许多研究表明Th17细胞和肠道共生菌群在炎症性肠病的发生发展中起着重要作用,但确切作用机制以及两者之间相互作用的关系尚不十分清楚。

## ■同行评议者

吴军, 研究员, 中国人民解放军军事医学科学院生物工程研究所; 陈治水, 主任医师, 中国人民解放军第二一医院中医科

## ■研究前沿

目前存在争议的是菌体或细菌产物与肠黏膜系统作用,直接诱发了肠道炎症的产生;还是细菌出现于肠道炎症改变之后,然后侵入病变组织,使得病变加重,仍需进一步明确。

T cells, Treg). 在感染和不同微生物的作用下, T 细胞表面受体(T cell receptor, TCR)同特定的体内固有的免疫细胞分泌的细胞因子结合,诱导T细胞分化为各个不同亚型<sup>[3]</sup>. Th1细胞产生IFN- $\gamma$ 和IL-12(interleukin, IL)等细胞因子,抵抗胞内感染和肿瘤. Th1细胞的功能异常与IBD有关, Baumgart等<sup>[4]</sup>发现,抑制Th1细胞的激活,对CD患者有一定的临床治疗效果. Th2细胞分泌IL-4以及IL-5, IL-13等,介导体液免疫应答. Treg细胞在机体免疫平衡中有重要的作用,可维持免疫耐受,介导免疫的负性调节,调节性T细胞最重要的分子标记是一种转录因子Foxp3<sup>[5]</sup>. 最近又发现了一类不同于Th1和Th2的细胞亚群,其与Th1和Th2细胞亚群表达的细胞因子不同,即Th17细胞<sup>[6]</sup>. Th17细胞不仅在抵抗病原感染方面有作用,而且对介导自身免疫疾病也有着重要作用<sup>[7]</sup>.

## 1 Th17细胞功能及其分化

1.1 Th17细胞的发现及其在小鼠中的分化 Th17细胞在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)模型中首次被发现. 其标志性的特征就是可以产生IL-17类细胞因子以及表达特异的转录因子孤独受体ROR- $\gamma$ t(retinoid-related orphan nuclear receptor, ROR)和ROR- $\alpha$ <sup>[8]</sup>. IL-17家族包括6个成员(IL-17A-IL-17F),但Th17细胞只产生IL-17A和IL-17F. 除此之外, Th17细胞还生成其他细胞因子,如IL-6, IL-21, IL-22, IL-26和各种趋化因子(如chemokine ligand 20, CCL20)以及抗菌肽(antibacterial peptide)<sup>[9-11]</sup>. IL-17促进炎症的形成,这在动物模型中得到证实. IL-17A可以促进中性粒细胞迁移、扩增,并加强其功能. 除此以外, IL-17A还促进树突状细胞的成熟,以及各种细胞(例如成纤维细胞,内皮细胞,上皮细胞等)产生促炎症介质,促进炎症的发生<sup>[12]</sup>.

在小鼠的体内外实验均已经证实,当TGF- $\beta$ 和IL-6共同存在时,可以刺激初始CD4<sup>+</sup> T细胞表达IL-17A和IL-17F;缺乏IL-6时, TGF- $\beta$ 诱导小鼠初始CD4<sup>+</sup> T细胞分化为FoxP3<sup>+</sup> T调节细胞,机体对自身免疫的反应性也有所降低<sup>[13]</sup>. 基因敲除STAT6(signal transducers and activators of transcription 6, STAT6)和转录因子T-bet的小鼠不能产生Th1和Th2细胞,此时只需要单独的IL-6的刺激就可促进Th17的分化,也由此证明了IL-6为诱导Th17分化的始动因子<sup>[14]</sup>. 而关于TGF- $\beta$ 的作

用,目前认为TGF- $\beta$ 抑制了Th1和Th2细胞亚群分化所需的转录因子的表达<sup>[15]</sup>. 故IL-6和TGF- $\beta$ 两者协同作用,诱导初始CD4<sup>+</sup> T细胞向Th17细胞分化, IL-6诱导初始CD4<sup>+</sup> T细胞分化为Th17细胞,而TGF- $\beta$ 的作用在于抑制了初始T细胞分化为Th1, Th2,从中间接促进了初始CD4<sup>+</sup> T细胞向Th17细胞分化.

1.2 人Th17细胞的分化和特征 人类Th17细胞分化同小鼠比较,有所不同. 小鼠初始CD4<sup>+</sup> T细胞在IL-6和TGF- $\beta$ 作用下启动向Th17的分化,启动后,这种分化效应可被IL-23和IL-21加强和维持,对人类Th17来说, IL-21和IL-23也有维持T细胞分化为Th17的功能. 不同在于,对于人类Th17,其分化起始是源于IL-1 $\beta$ 和IL-6的共同刺激,而非小鼠的IL-6和TGF- $\beta$ <sup>[16]</sup>. 有学者认为初始CD4<sup>+</sup> T细胞分化为Th17过程中TGF- $\beta$ 的刺激并不必需<sup>[17]</sup>. 但有趣的是,另一些研究发现TGF- $\beta$ 在分化环境中的存在为人类Th17分化所必需<sup>[9-11]</sup>. 造成这一相反结论的原因有可能是培养CD4<sup>+</sup> T细胞的培养基的血清中可能本来就含有TGF- $\beta$ ,从而忽略了他的作用. 在此问题上,还存在较大争议.

人Th17细胞也可以产生IL-17A,表达特异转录因子ROR- $\gamma$ t,趋化因子受体(chemokine receptor, CCR)CCR6, CCR4<sup>[18]</sup>. 人的Th1和Th17细胞似乎有着一定的同源性,人的Th17细胞可以表达特异性转录因子ROR- $\gamma$ t和T-bet,后者是Th1细胞的特异性转录因子. Th17细胞表面表达IL-23R(IL-23 receptor)和IL-12R $\beta$ 2受体,在IL-12的刺激下, Th17细胞中T-bet表达上调并且可以产生IFN- $\gamma$ . IFN- $\gamma$ 是Th1细胞的标志性的产物,为何Th17细胞却产生Th1细胞的产物,是否Th17细胞是一个T细胞分化的终末状态?有证据表明, IL-17<sup>+</sup> T细胞在一定体内炎性环境下可以分化为Th1细胞<sup>[19]</sup>. 常规认为, Th1和Th2细胞分化稳定,但有研究发现,在病毒感染引起IFN- $\gamma$ 产生的情况下, Th2细胞可被诱导表达T-bet,而T-bet恰恰是Th1分化必须的转录因子<sup>[20]</sup>. 小鼠EAE模型中枢神经系统中,许多产IL-17的细胞都在炎性发生部位存在并且表达IFN- $\gamma$ . 在对鼠类的自身免疫性脑炎的实验中也发现Th17细胞可向Th1细胞转化<sup>[21]</sup>. 因而, T细胞是否可以随环境的改变而改变, Th17细胞是否只是T细胞的一个中间分化状态?仍需进一步的研究.

相比Th1和Th2细胞, Th17中CD161分子表达上调明显,并且CD161与CCR6两者之间的表达有着密切的联系. 所有产IL-17A的CD4<sup>+</sup> T

细胞其表面CD161均呈阳性<sup>[22]</sup>。有实验证明, CD161<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T和CD161<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T两组初始细胞, 在IL-1 $\beta$ 和IL-23存在的条件下刺激分化, 只有CD161<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T细胞能发展成为产IL-17A的CD4<sup>+</sup>T细胞, 而CD4<sup>+</sup>CD161<sup>-</sup>的T细胞自始至终都不能诱导其产生IL-17A<sup>[15]</sup>。这预示这CD161可能是人Th17细胞的一个表面特异性标志。但目前对CD161在Th17细胞中的功能仍然不清楚。

1.3 Th17细胞的其他产物 IL-23是Th17细胞分泌的细胞因子之一, 并且对Th17细胞本身的功能有重要影响。研究发现IL-23可能与Th17细胞的调节和分化有关, 敲除小鼠IL-23的p19亚基或者IL-23R受体可以导致自身免疫反应表现减轻, 同时小鼠易受到黏膜上病原的感染, 肠道黏膜抵抗力降低, 并且表达IL-17的CD4<sup>+</sup>T细胞的数量明显减少<sup>[23]</sup>。因此IL-23在Th17细胞的分化功能中有一定作用。但是, 初始CD4<sup>+</sup>T细胞在仅受IL-23刺激的情况下并不能分化为Th17细胞, 而是在IL-6和TGF- $\beta$ 存在的情况下才能分化为Th17细胞<sup>[24]</sup>。此外, 小鼠中IL-23R必需在IL-6或IL-21刺激后才能表达在初始CD4<sup>+</sup>T细胞表面, 说明IL-23并不参与Th17细胞的早期分化, 其作用是在Th17起始分化之后, 维持Th17细胞的分化和生存<sup>[25]</sup>。

除IL-6、IL-23和TGF- $\beta$ 外, Th17细胞的分化还需要一系列的转录因子ROR- $\gamma$ t, ROR- $\alpha$ , 和干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF-4)<sup>[26]</sup>。Th17细胞产生大量的IL-21, 激活自身STAT3, 促进转录因子ROR- $\gamma$ t的表达<sup>[27]</sup>。IL-21还可以促进Th17细胞自身合成上调IL-23R受体, 使Th17细胞对IL-23产生应答<sup>[28]</sup>。以上研究提示Th17细胞在其分化中存在正反馈的循环, 促进自身Th17细胞系的扩增。

1.4 抑制Th17分化的因素 Th17分化抑制因子包括IL-25, IL-27, T-bet以及IFN- $\beta$ 。Kleinschek等<sup>[29]</sup>发现敲除IL-25基因的小鼠相对未敲除组表现出对EAE的高度易感性, 并且给予敲除组IL-25干预后可以诱导IL-13的升高, IL-13可以抑制激活的树突状细胞分泌IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23, 从而抑制了Th17细胞的分化。Batten等<sup>[30]</sup>发现IL-27可以明显抑制IL-6和TGF- $\beta$ 诱导T细胞分化为Th17细胞的。当小鼠缺乏IL-27R $\alpha$ 受体时, 炎症反应更为强烈。T-bet是Th1细胞的重要转录因子, Gocke等<sup>[31]</sup>发现T-bet可直接调节IL-23R的转录合成, T-bet升高可以导致IL-23表达下调, 而IL-23在Th17细胞的维持分化方面有重要作用, 其受体的减

少可以使其分化受抑。IFN- $\beta$ -1 $\alpha$ 对Th17细胞也有抑制作用, 其可以作用于树突状细胞, 通过使STAT3磷酸化而介导IL-1 $\beta$ 和IL-23在树突状细胞中合成减少, 同时通过磷酸化STAT1而使IL-27p28表达上调<sup>[32]</sup>。而IL-27合成增多, 前面已经叙述, 可以抑制初始T细胞向Th17的分化。

## 2 Th17细胞及IL-17的作用

传统观点认为, IBD的发生是由于Th1/Th2细胞失衡。CD是由Th1细胞产生TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 和IL-12细胞因子介导发生, UC是由Th2细胞介导发生。最近研究报道Th17细胞在慢性炎症性肠病中有重要作用。对动物模型和IBD患者的研究中发现, Th17细胞数量及其分泌的细胞因子的量, 相比正常肠黏膜, 明显增加<sup>[33,34]</sup>, 提示Th17细胞对IBD的发生发展有重要作用。

IL-17A是一种重要的炎性介质, 正常肠道黏膜中可以检测到一定数量IL-17A的表达, 但是在IBD患者的肠道黏膜中IL-17A mRNA的表达水平相比正常要高出许多。IL-17受体(IL-17R)广泛表达于多种细胞表面, IL-17A和IL-17F均可诱导多种细胞产生促炎因子和趋化因子, 如TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , 趋化因子(CXCL8, CXCL1, CXCL10), 粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)粒细胞集落刺激因子(G-CSF), IL-6和金属蛋白酶(metalloproteases), 介导炎症的发生。

对动物模型的研究发现, IL-17A和IL-17F在2, 4, 6-三硝基苯磺酸(2, 4, 6-trinitro-benzenesulfonic acid, TNBS)诱导的小鼠肠病模型中有高度的致病作用。在TNBS诱导产生结肠炎的小鼠模型中, IL-17R基因敲除的小鼠, 相比正常未敲除的对照组, 肠道的炎症减轻<sup>[35]</sup>。除此之外, 敲除IL-17F基因的小鼠可以免遭右旋葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导产生肠炎, 给予IL-17F则加剧疾病的进展<sup>[36]</sup>。提示IL-17A和IL-17F在IBD中有促炎作用。

但有研究发现, 出了促炎作用以外, IL-17可能还具有抑制炎症的效应。Awasthi等<sup>[37]</sup>发现, IL-17A可以直接抑制Th1细胞从而抑制了肠道炎症的发生。Ogawa等<sup>[38]</sup>的研究也发现, 给予抗IL-17A单克隆抗体反而加剧了DSS诱导的结肠炎反应。这两个实验从另一方面提示了IL-17A的作用并不只是促进炎症的发生, 可能具有抗炎和促炎双重作用。除介导炎症反应外, IL-17A还可以提高肠道上皮防御功能和上调抗菌肽的表达。以上的结果说明, 对于IL-17类细胞因子,

## ■相关报道

国内外多项研究报道, Th17细胞可以产生IL-17类细胞因子, 动物实验证实这类细胞因子可以促进肠道炎症的发生和发展。在对人类的病变部位检测也发现, Th17细胞数量和其分泌的细胞因子的量也有所增加。同时也有研究提示共生菌群和炎症的发生发展有密切关系, 但尚不确切。



## ■创新盘点

本文着重介绍了Th17细胞功能以及同炎症性肠病发生和发展的关系,并且介绍了肠道中某些共生菌对T细胞的分化有着重要的影响,可能导致肠道T细胞亚群的比例失调而导致炎症发生.通过诱导肠道共生菌群的变化或许能成为一种有前景的治疗新途径.

其功能和效应并不仅仅局限于一个方面,对其生理功能和致病作用的研究,可能将更有利于我们理解IBD的发病机制.

总的来说,IL-17A和IL-17F能使肠道产生持续性的炎症是由于其产生了一系列的促炎的细胞因子和趋化因子.Th17细胞产生的细胞因子IL-17A和IL-17F作用于肠道内皮细胞IL-17受体,使其产生多种促炎效应介质,引起肠道炎症的发生.但也有研究表明,肠道内皮细胞不仅仅表达IL-17受体,还表达IL-22, IL-26等细胞因子受体<sup>[39]</sup>,其中有促炎因子受体,也有抑制炎症因子受体,因而,肠道炎症的发生并不是由于单一的细胞因子而引起,多种细胞因子之间的相互作用的失衡,导致了肠道免疫微环境失衡,最后引起了疾病的发生.

## 3 肠道共生菌群和Th17的联系

人体肠道中有大量的细菌,包括正常菌群和一些暂住菌群.目前研究提示,肠道炎症的发生,同肠道内细菌和细菌产物有着密切的关系.基因多态性导致某些个体易受细菌及其产物的影响而导致自身免疫的发生.虽然目前的资料无法证明某一种细菌的特异性感染而导致IBD的发生,但有实验发现某些微生物的感染可以缓解期IBD复发.提示肠道内微生物环境在IBD的发生发展中起着一定的作用.

肠道中某些共生菌对T细胞的分化有着重要的影响,可能导致肠道T细胞亚群比例失调而导致炎症的发生.分节丝状杆菌(segmented filamentous bacterium, SFB)是肠道中一个共生菌,定居于回肠末端并与肠上皮细胞紧密黏附.有研究发现, SFB存在时,可使Th17细胞在相应部位的肠黏膜固有层的数量增多,两者之间存在对应关系.实验证实,无菌小鼠的肠道中缺乏Th17细胞,在定植了SFB之后,有大量的Th17细胞出现,提高了小鼠对啮齿枸橼酸杆菌(*C. rodentium*)的抵抗力<sup>[40]</sup>.也有报道表明,在无菌小鼠肠道内定植SFB之后,导致了多种CD4<sup>+</sup>T细胞的出现,包括Th1, Th17和Treg<sup>[41]</sup>.以上两个研究的差异可能是由于菌株的差异所造成.于是, Salzman等<sup>[42]</sup>将人 $\alpha$ -防御素通过基因工程使其在小鼠肠潘氏细胞(paneth cells)中表达,结果发现肠道中SFB和Th17细胞在黏膜固有层中的数量均有所减少,但是对于Th1细胞却没有明显影响.以上结果说明, SFB能加强肠黏膜的防御屏障功能,在调节效应T细胞分化中也有着一定的

作用,但是是否肠道共生菌群能诱导Th17形成从而引发炎症,还不明确.因而,肠道细菌微环境在对IBD的形成可具有一定作用,但作用多大和具体机制仍不清楚.目前存在争议的是菌体或细菌产物与肠黏膜系统作用,直接诱发了肠道炎症的产生;还是细菌出现于肠道炎症改变之后,然后侵入病变组织,使得病变加重,仍需进一步明确.

正常情况下,宿主对肠道内共生菌群耐受. IBD的发生,与宿主免疫功能异常,对肠道内正常菌群失去免疫耐受有关系.将处于活动期的IBD患者肠黏膜固有层的单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)同自身细菌的裂解产物共育,可诱导其产生大量细胞因子,并且诱导其增殖,而正常人无此反应<sup>[43]</sup>.提示IBD中,自身正常菌群的耐受被打破.耐受被打破后,是否诱导Th17细胞分化及功能的变化,还未清楚.目前的试验以及临床研究显示,在遗传易感性的基础上,细菌诱发黏膜免疫缺陷,自身耐受紊乱,导致了肠道炎症的发生.

## 4 结论

目前的研究提示,作为一个新发现的细胞亚群, Th17细胞在自身免疫的发生和病原防御中都具有重要作用.但是对其作用规律,其分泌的细胞因子(IL-17A等)的效应机制,与其他CD4<sup>+</sup>T细胞亚群,尤其是与Th1细胞亚群在炎症中的关系,仍未完全清楚.有研究发现,敲除T-bet及STAT-4的小鼠, Th1分化出现障碍,此时Th17细胞大量表达,但是这类小鼠却表现出对实验性EAE的抵抗<sup>[44,45]</sup>,因而提示在自身免疫中, Th17并不能够单独致病,其中还需要Th1的参与.除IBD外, Th17细胞还是多种自身免疫性疾病的效应细胞<sup>[46-50]</sup>.提示可以通过诱导Th17免疫耐受来治疗IBD以及其他自身免疫疾病.

肠道内共生细菌在IBD中作用以及同Th17细胞是否存在关系?从目前的实验研究结果来看, IBD的发病,既与正常共生菌群存在联系,又同个体的遗传易感性有关.目前大部分的关于IBD和共生菌的研究都发现,相比健康对照组, IBD组的肠道内菌群多数不正常.并且肠道内菌群的改变可以导致Th17淋巴细胞数量上的变化,而目前Th17又被认为与IBD的发生有着密切联系.明确肠道菌群与Th17细胞的关系在IBD发病机制中的作用,可能为治疗IBD提供一个新的思路.

## 5 参考文献

- 1 Liu ZJ, Yadav PK, Su JL, Wang JS, Fei K. Potential role of Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 5784-5788
- 2 Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 2007; 117: 514-521
- 3 Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793
- 4 Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-1657
- 5 Sakaguchi S. Regulatory T cells: key controllers of immunologic self-tolerance. *Cell* 2000; 101: 455-458
- 6 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
- 7 Reiner SL. Development in motion: helper T cells at work. *Cell* 2007; 129: 33-36
- 8 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, Hatton RD, Wahl SM, Schoeb TR, Weaver CT. Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature* 2006; 441: 231-234
- 9 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. *Nat Immunol* 2008; 9: 641-649
- 10 Yang L, Anderson DE, Baecher-Allan C, Hastings WD, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK, Hafler DA. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells. *Nature* 2008; 454: 350-352
- 11 Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupé P, Barillot E, Soumelis V. A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol* 2008; 9: 650-657
- 12 Hirota K, Martin B, Veldhoen M. Development, regulation and functional capacities of Th17 cells. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 3-16
- 13 Bettelli 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
- 14 Das J, Ren G, Zhang L, Roberts AI, Zhao X, Bothwell AL, Van Kaer L, Shi Y, Das G. Transforming growth factor beta is dispensable for the molecular orchestration of Th17 cell differentiation. *J Exp Med* 2009; 206: 2407-2416
- 15 Santarlasci V, Maggi L, Capone M, Frosali F, Querci V, De Palma R, Liotta F, Cosmi L, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. TGF-beta indirectly favors the development of human Th17 cells by inhibiting Th1 cells. *Eur J Immunol* 2009; 39: 207-215
- 16 Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, Sallusto F, Napolitani G. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 639-646
- 17 Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, Tato CM, McGeachy MJ, Konkel JE, Ramos HL, Wei L, Davidson TS, Bouladoux N, Grainger JR, Chen Q, Kanno Y, Watford WT, Sun HW, Eberl G, Shevach EM, Belkaid Y, Cua DJ, Chen W, O'Shea JJ. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF-beta signalling. *Nature* 2010; 467: 967-971
- 18 Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, Parente E, Fili L, Ferri S, Frosali F, Giudici F, Romagnani P, Parronchi P, Tonelli F, Maggi E, Romagnani S. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007; 204: 1849-1861
- 19 Bending D, De la Peña H, Veldhoen M, Phillips JM, Uyttenhove C, Stockinger B, Cooke A. Highly purified Th17 cells from BDC2.5NOD mice convert into Th1-like cells in NOD/SCID recipient mice. *J Clin Invest* 2009; 119: 565-572
- 20 Hegazy AN, Peine M, Helmstetter C, Panse I, Fröhlich A, Berghaler A, Flatz L, Pinschewer DD, Radbruch A, Löhning M. Interferons direct Th2 cell reprogramming to generate a stable GATA-3(+)Tbet(+) cell subset with combined Th2 and Th1 cell functions. *Immunity* 2010; 32: 116-128
- 21 O'Connor RA, Prendergast CT, Sabatos CA, Lau CW, Leech MD, Wraith DC, Anderton SM. Cutting edge: Th1 cells facilitate the entry of Th17 cells to the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2008; 181: 3750-3754
- 22 Cosmi L, De Palma R, Santarlasci V, Maggi L, Capone M, Frosali F, Rodolico G, Querci V, Abbate G, Angeli R, Berrino L, Fambrini M, Caproni M, Tonelli F, Lazzeri E, Parronchi P, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor. *J Exp Med* 2008; 205: 1903-1916
- 23 Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008; 28: 454-467
- 24 Awasthi A, Kuchroo VK. Th17 cells: from precursors to players in inflammation and infection. *Int Immunol* 2009; 21: 489-498
- 25 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
- 26 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 ROR alpha and ROR gamma. *Immunity* 2008; 28: 29-39
- 27 Nurieva R, Yang XO, Martinez G, Zhang Y, Panopoulos AD, Ma L, Schluns K, Tian Q, Watowich SS, Jetten AM, Dong C. Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells. *Nature* 2007; 448: 480-483
- 28 Monteleone G, Pallone F, Macdonald TT. Interleukin-21 (IL-21)-mediated pathways in T cell-mediated disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 185-191
- 29 Kleinschek MA, Owyang AM, Joyce-Shaikh B, Langrish CL, Chen Y, Gorman DM, Blumenschein WM, McClanahan T, Brombacher F, Hurst SD, Kastelein RA, Cua DJ. IL-25 regulates Th17 function in autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2007; 204: 161-170
- 30 Batten M, Li J, Yi S, Kljavin NM, Danilenko DM, Lucas S, Lee J, de Sauvage FJ, Ghilardi N. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by

## ■同行评价

本文从肠黏膜生物屏障、免疫屏障和机械屏障等方面,对嗜酸乳杆菌对感染人轮状病毒乳鼠肠黏膜的保护作用进行了探讨,为嗜酸乳杆菌的进一步临床应用奠定了基础,有一定的实际意义。

- suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol* 2006; 7: 929-936
- 31 Gocke AR, Cravens PD, Ben LH, Hussain RZ, Northrop SC, Racke MK, Lovett-Racke AE. T-bet regulates the fate of Th1 and Th17 lymphocytes in autoimmunity. *J Immunol* 2007; 178: 1341-1348
- 32 Ramgolam VS, Sha Y, Jin J, Zhang X, Markovic-Plese S. IFN-beta inhibits human Th17 cell differentiation. *J Immunol* 2009; 183: 5418-5427
- 33 Seiderer J, Elben I, Diegelmann J, Glas J, Stallhofer J, Tillack C, Pfennig S, Jürgens M, Schmechel S, Konrad A, Göke B, Ochsenkühn T, Müller-Myhsok B, Lohse P, Brand S. Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p.His161Arg polymorphism in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 437-445
- 34 Alex P, Zachos NC, Nguyen T, Gonzales L, Chen TE, Conklin LS, Centola M, Li X. Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS-induced colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 341-352
- 35 Leppkes M, Becker C, Ivanov II, Hirth S, Wirtz S, Neufert C, Pouly S, Murphy AJ, Valenzuela DM, 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
- 36 Ito R, Kita M, Shin-Ya M, Kishida T, Urano A, Takada R, Sakagami J, Imanishi J, Iwakura Y, Okanoue T, Yoshikawa T, Kataoka K, Mazda O. Involvement of IL-17A in the pathogenesis of DSS-induced colitis in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377: 12-16
- 37 Awasthi A, Kuchroo VK. IL-17A directly inhibits TH1 cells and thereby suppresses development of intestinal inflammation. *Nat Immunol* 2009; 10: 568-570
- 38 Ogawa A, Andoh A, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol* 2004; 110: 55-62
- 39 Dambacher J, Beigel F, Zitzmann K, De Toni EN, Göke B, Diepolder HM, Auernhammer CJ, Brand S. The role of the novel Th17 cytokine IL-26 in intestinal inflammation. *Gut* 2009; 58: 1207-1217
- 40 Ivanov II, Atarashi K, Manel N, Brodie EL, Shima T, Karaoz U, Wei D, Goldfarb KC, Santee CA, Lynch SV, Tanoue T, Imaoka A, Itoh K, Takeda K, Umesaki Y, Honda K, Littman DR. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009; 139: 485-498
- 41 Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, Rochet V, Pisi A, De Paepe M, Brandi G, Eberl G, Snel J, Kelly D, Cerf-Bensussan N. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009; 31: 677-689
- 42 Salzman NH, Hung K, Haribhai D, Chu H, Karlsson-Sjöberg J, Amir E, Teggatz P, Barman M, Hayward M, Eastwood D, Stoel M, Zhou Y, Sodergren E, Weinstock GM, Bevins CL, Williams CB, Bos NA. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology. *Nat Immunol* 2010; 11: 76-83
- 43 Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 448-455
- 44 Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, Zhang X, Fathman CG, Glimcher LH. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell* 2000; 100: 655-669
- 45 Bettelli E, Sullivan B, Szabo SJ, Sobel RA, Glimcher LH, Kuchroo VK. Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2004; 200: 79-87
- 46 Ferraccioli G, Zizzo G. The potential role of Th17 in mediating the transition from acute to chronic autoimmune inflammation: rheumatoid arthritis as a model. *Discov Med* 2011; 11: 413-424
- 47 Dolff S, Quandt D, Wilde B, Feldkamp T, Hua F, Cai X, Specker C, Kribben A, Kallenberg CG, Witte O. Increased expression of costimulatory markers CD134 and CD80 on interleukin-17 producing T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R150
- 48 Wang JD, Chang TK, Lin HK, Huang FL, Wang CJ, Lee HJ. Reduced expression of transforming growth factor- $\beta$ 1 and correlated elevation of interleukin-17 and interferon- $\gamma$  in pediatric patients with chronic primary immune thrombocytopenia (ITP). *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 636-640
- 49 Miyake K, Akahoshi M, Nakashima H. Th subset balance in lupus nephritis. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 980286
- 50 Lee JJ, Chang YL, Lai WL, Ko JY, Kuo MY, Chiang CP, Azuma M, Chen CW, Chia JS. Increased prevalence of interleukin-17-producing CD4(+) tumor infiltrating lymphocytes in human oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011; 33: 1301-1308

编辑 何基才 电编 何基才