

Th17与肠黏膜免疫关系的研究进展

袁 帅, 陈强谱

■背景资料

辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)作为一种近年来被发现的在炎症性疾病和自身免疫疾病中起主导作用的效应T细胞, 其产生的特征性细胞因子白介素-17(interleukin-17, IL-17)越来越广泛地受到关注。研究发现IL-17在多种自身免疫疾病如多发性硬化, 类风湿性关节炎以及炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的患者的特定病理组织中显著上调。随着对其研究的不断深入, Th17细胞在肠道对细菌等病原体的防御性免疫应答正不断被认识。因此, 研究Th17细胞的免疫功能是至关重要的。

袁帅, 陈强谱, 滨州医学院附属医院肝胆外科 滨州医学院附属医院临床营养中心 山东省临床营养与代谢实验室 山东省滨州市 256600

袁帅, 在读硕士, 主要从事临床营养支持的研究。

作者贡献分布: 本文综述由袁帅完成; 陈强谱审校。

通讯作者: 陈强谱, 教授, 主任医师, 256600, 山东省滨州市滨城区黄河二路661号, 滨州医学院附属医院肝胆外科, 滨州医学院附属医院临床营养中心, 山东省临床营养与代谢实验室。drcqp@hotmail.com

电话: 0543-3258597

收稿日期: 2015-04-21 修回日期: 2015-05-22

接受日期: 2015-05-28 在线出版日期: 2015-07-08

Th17 cells and intestinal mucosal immunity

Shuai Yuan, Qiang-Pu Chen

Shuai Yuan, Qiang-Pu Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Laboratory of Shandong Province, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Correspondence to: Qiang-Pu Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition Center, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University; Clinical Nutrition and Metabolism Laboratory of Shandong Province, 661 Huangheer Road, Bincheng District, Binzhou 256600, Shandong Province, China. drcqp@hotmail.com

Received: 2015-04-21 Revised: 2015-05-22

Accepted: 2015-05-28 Published online: 2015-07-08

Abstract

T helper cell 17 (Th17) cells are identified as a new subset of T helper cells. Their differentiation is associated with a variety of cytokines and transcription factors, and they can secrete a variety of cytokines, such as interleukin (IL)-17 and IL-22, both of which can promote inflammation in the intestinal mucosa barrier

and have a protective effect on organs. Probiotics have been confirmed to have anti-inflammatory effects in the intestinal tract, the role of which may be associated with inhibiting Th17 cell activity. However, the stable number of Th17 cells requires the presence of intestinal symbiotic microbota. This paper will review the differentiation of Th17 cells and their role in intestinal mucosal immunity.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: T helper cell 17 cells; Interleukin-17; Intestinal mucosal immunity; Probiotics; Gut microbiota; Immunonutrition

Yuan S, Chen QP. Th17 cells and intestinal mucosal immunity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(19): 3094-3100 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3094.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i19.3094>

摘要

辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)是近年来新发现的一种辅助T细胞亚群, 其分化与多种细胞因子及转录因子有关, 他能分泌白介素(interleukin, IL)-17、IL-22等多种细胞因子, 在肠黏膜屏障中既有促进炎症进展又有组织保护作用。益生菌已被证实肠道中有抗炎作用, 其作用的发挥可能与抑制Th17细胞活动有关, 但Th17细胞数量的稳定则需要肠道共生菌的存在。本文对Th17细胞的分化及其在肠黏膜免疫中的作用作一概述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■同行评议者

杨贵波, 教授, 中国疾病预防控制中心性病艾滋病预防控制中心

关键词: 辅助性T细胞17细胞; 白介素-17; 肠黏膜免疫; 益生菌; 共生细菌; 免疫营养

核心提示: 辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)是近年来发现的新型辅助T细胞, 主要分泌白介素-17(interleukin-17, IL-17)、IL-22等促炎症因子, 但Th17细胞的肠黏膜保护功能正逐渐被挖掘, 本文重点阐述了Th17的肠黏膜保护功能, 以及营养支持对此T细胞亚群的影响。

袁帅, 陈强谱. Th17与肠黏膜免疫关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(19): 3094-3100 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3094.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i19.3094>

0 引言

20世纪90年代, 根据CD4⁺ T细胞的功能和所分泌的细胞因子的种类将其分为两种细胞亚群, 并命名为CD4⁺辅助性T细胞1(T helper cell 1, Th1)和Th2细胞. Th1细胞的主要功能为分泌白介素-2(interleukin-2, IL-2)和干扰素 γ (interferon gamma, IFN- γ), 并诱导吞噬细胞介导的免疫反应, 增强巨噬细胞对已被吞噬病原体的清除能力和诱导迟发型超敏反应, 而Th2细胞则经信号转导与转录激活因子4(signal transducer and activator of transcription 4, STAT4)途径激活后分泌IL-4、IL-5和IL-13, 促进B细胞的增殖、分化和抗体的生成, 对人体内的蠕虫等寄生虫刺激产生体液免疫^[1,2]. 近来对自身免疫性脑脊髓炎的研究^[3]中发现清除IL-23可延缓疾病的进展, 从而发现了IL-23的缺失降低了Th17细胞比例, 使得Th17细胞走进我们的视野. 尽管对这种新细胞亚群的功能尚处于探索阶段, 但在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的研究中证实Th17可发挥正向和负向两种调节作用, 即Th17细胞既能阻止病原体经肠道途径传播增强肠黏膜屏障的保护作用, 又能引发自身免疫性疾病对机体造成损害^[4], 本文重点讨论Th17细胞在肠黏膜免疫中的作用及其调节机制。

1 肠黏膜免疫概述

肠黏膜免疫主要依赖肠道淋巴组织, 而肠道淋巴组织主要由上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞和派伊尔结(Peyer's patches, PP)

等淋巴组织构成^[5]. 上皮内淋巴细胞是一组CD8⁺细胞, 被抗原激活后能释放IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-10、IFN- α 、转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)等多种细胞因子^[6]. 固有层含有丰富的T、B淋巴细胞, 是IgA分泌型B细胞分化的主要场所, 其中CD4⁺ Th2细胞可分泌TGF- β 1、IL-4、IL-5、IL-6及IL-10等多种免疫效应因子, 在黏膜免疫中发挥重要作用. IL-4、IL-5、IL-6可协同诱导SIgA⁺ B细胞分化成为IgA⁺浆细胞, 从而分泌大量IgA, 进而发挥阻止细菌与上皮细胞黏附以及中和毒素等生物效应^[7]. 因此, 固有层被认为是肠黏膜免疫的主要场所. PP是肠道免疫反应的诱导部位, 其中含有捕获抗原的M细胞及提呈抗原的树突状细胞. M细胞具有吞饮大分子物质的能力, 如微生物等颗粒性抗原, 把他们传递给黏膜下的淋巴组织产生应答, 而树突状细胞则发挥着呈递抗原信号至T、B淋巴细胞的功能, 最终诱导IgA的分泌, 从而参与肠黏膜免疫功能^[8,9]. 近来对IL-17细胞因子家族和IL-23细胞因子的研究中发现了一种新的Th细胞亚群, 即Th17细胞. Th17存在于肠黏膜表面及肠道固有层, 与肠道细菌及病原体有密切的关系. Th17细胞群能产生多种细胞因子, 包括IL-17A、IL-17F、IL-9、IL-22、IL-21、IL-26、粒细胞巨噬细胞刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、TGF- α 、IL-9、IL-10和IFN- γ ^[4,10], 其中IL-17A和IL-17F被认为是Th17细胞的主要效应因子, 与炎症的发生有着密切的关系。

2 Th17细胞的分化与调节

根据T细胞的免疫效应功能, T细胞可分为辅助性T细胞、细胞毒性T细胞及调节性T细胞. 辅助性T细胞又分为Th1、Th2和Th17细胞, 其中Th17细胞的分化依赖于多种细胞因子和转录因子的协同作用. TGF- β 1和IL-6被视为诱导Th17细胞分化的起始因子, 促使Th0细胞表达IL-23R, IL-23与其受体结合可激活信号分子STAT3, 从而诱导记忆性T淋巴细胞向Th17细胞分化^[4,11]. 另外, 在人体试验中已经证实TGF- β 1、IL-6也可协同IL-21、IL-23诱导Th17的分化, 而TGF- β 则被认为是原始CD4⁺ T细胞转化为Th17细胞的首要条件^[12].

■ 研究前沿

Th17是一种新的辅助性T细胞亚群, 既有抗炎作用又有组织保护作用, Th17细胞免疫功能的可塑性如能被正确引导, 可扩大发挥其组织保护作用, 但目前发现的干预措施仅有益生菌及肠内营养等少许, 所以怎样维持肠黏膜Th17细胞数量的稳定及减少过量的炎症因子分泌还有待进一步研究。

■ 相关报道

Th17细胞在过去的研究一直被认为与自身免疫性疾病密切相关,但最近的报道认为Th17细胞是肠黏膜免疫的重要组成部分,其分泌的多种细胞因子被认为能诱导中性粒细胞聚集以及抗菌肽的产生,从而防止肠道菌群扩散及肠源性感染的发生。

目前认为TGF- β 促进Th17细胞的分化可能通过解除细胞因子IFN- γ 和IL-4的阻断作用实现^[13],同时TGF- β 、IL-6使Th0细胞的IL-23R表达上调还能在维持Th17细胞扩增中起重要作用^[14]。已有研究^[15]发现缺乏IL-23的小鼠体内几乎没有Th17细胞的存在。调控Th1和Th2亚群的转录因子分别为T-bet和GATA3,而影响Th17细胞分化的转录因子主要有转录因子孤核受体(retinoid-related orphan nuclear receptor, ROR γ T)、STAT3及干扰素调节因子4(interferon regulatory factor 4, IRF4)。ROR γ T能直接控制*IL-17A*和*IL-17F*基因的转录,且IL-6和IL-23对STAT3的上调作用也可诱导ROR γ T的表达^[16],而STAT3缺失能增加转录因子Foxp3的表达,使得Th17细胞的分化减少^[17]。也有研究^[18]证实在*IRF4*基因敲出的小鼠试验中,STAT3的表达水平未见明显变化,但是ROR γ T的表达明显减少,而Foxp3的表达水平升高,Th17细胞的分化明显减少,从而证实IRF4对Th17分化的正向调节作用。

与所有免疫反应一样,Th17细胞也存在复杂的负调控机制以维持免疫环境的内稳态及防止异常Th17细胞的过度表达,如IL-25、IL-27、IL-2、维生素D(vitamin D, VicD)均对Th17细胞的分化与扩增起到抑制作用。IL-25是IL-17家族中发现的新成员之一,近期研究^[19]发现肠道共生菌群可促进肠黏膜上皮细胞表达IL-25,且已经在无菌环境下生长的小鼠结肠细胞中得到证实,而IL-25缺失的小鼠肠系膜淋巴结中可发现过度表达的IL-17A和IFN- γ ^[20]。国内对于IBD的研究^[21]中证实IL-25能下调TNF、IFN- γ 和IL-17A的表达,其通过增强CD4⁺ T细胞分泌IL-10介导减少IL-17A和RORC mRNA的表达,从而抑制肠黏膜上皮内CD4⁺ T向Th17细胞的转化。IL-27能与IL-12协同刺激IFN- γ 的产生,促进Th1细胞的分化,但是也可能发挥着免疫抑制作用。Hirahara等^[22]研究证实,IL-27抑制Th17细胞的分化通过诱导STAT1的磷酸化实现。IL-2对致病性Th17细胞分化的抑制作用则是通过促进组织巨噬细胞释放IFN- γ 及IL-27实现^[23]。VicD被证实有免疫调节功能,已有研究^[24]发现Th17细胞可表达VicD受体,VicD与之受体结合后可抑制IL-17A及IL-17F的产生。Blimp-1也是近年被发现的具有抑制作用的转录因子,他能诱导

IL-10的产生,并抑制IL-17A mRNA、IL23R和RORC mRNA的表达,从而抑制Th17细胞的扩增和成熟^[25]。

3 Th17细胞在肠黏膜的免疫作用

Th17细胞能分泌IL-17A、IL-17F、IL-22等多种细胞因子,这些细胞因子近年来被证实既有促进炎症进展又有组织保护的作用,而Th17细胞在肠黏膜中并非孤立的发生作用,他和调节性T细胞、肠上皮细胞、抗原提呈细胞甚至肠道菌群紧密联系,共同参与或维持肠黏膜功能的状态。研究^[26,27]证实肠道黏膜固有层有大量的未成熟树突状细胞,经抗原激活后能分泌IL-6、TGF- β 等细胞因子,这为Th17细胞的形成提供了一定的微环境基础。Th17细胞形成后通过释放大量的炎症因子、趋化因子和集落刺激因子诱导白细胞聚集,从而造成组织损伤^[28]。但在*IL-17A*基因敲除的小鼠模型中证实缺乏IL-17A将会导致更严重的结肠炎,并推测IL-17A增强肠黏膜屏障的作用机制是通过诱导肠黏膜上皮细胞紧密连接蛋白及黏蛋白产生实现的^[29],在右旋糖酐硫酸酯钠(dextran sulfate sodium, DSS)破坏小鼠肠黏膜上皮的实验中也证实IL-17可刺激黏蛋白及紧密连接蛋白的产生,从而增强肠黏膜屏障功能^[30]。有研究^[31]证实*IL-17A*基因敲除后引起更为严重的结肠炎不是由于增强了炎症细胞的侵袭能力及扩散能力,而是与Th1细胞的功能增强有关,更深一步的研究^[32]将IL-17A缺失的CD4⁺ T细胞种植到免疫缺陷的小鼠肠道中能增强Th1细胞功能引起更为严重的结肠炎,并推测IL-17的抗炎作用依赖于对Th1细胞功能的抑制。IL-17F对于肠道是致病性的,其机制尚不明确,但已有研究^[33]证实IL-17F可诱导TGF- β 、IL-1及趋化因子的产生,对肠道炎症起到放大增效作用。肠黏膜缺乏IL-22也能加重结肠炎的发展,IL-22对维持肠黏膜屏障完整性起到至关重要的作用,其作用主要通过刺激肠黏膜上皮增长及促进杯状细胞分泌实现^[34]。另外,Hirota等^[35]研究发现PP淋巴结中的Th17有助于B淋巴细胞分泌特异性IgA,缺乏Th17的小鼠肠黏膜表达抗原特异性IgA明显减少,证明Th17细胞的聚集是分泌高亲和力T细胞依赖的IgA的不可或缺的条件。

4 肠道益生菌及共生菌群对肠黏膜Th17细胞的影响

人类的肠道黏膜面积约400 m², 由上皮细胞、固有层和黏膜肌层组成, 其内含有复杂的微生物群落, 被称为肠道菌群, 细菌数量大约10¹⁴个, 其中乳酸杆菌属及双歧杆菌最受关注^[36]. 文献[37]已报道这些共生菌群与宿主肠道相互依存, 对宿主健康起到有益的作用. 更进一步的研究^[38]表明共生菌群的刺激对宿主免疫系统的激活起到重要作用, 如树突状细胞的成熟分化、淋巴细胞的归巢、分泌IgA浆细胞的成熟以及IgA的产生数量等. 益生菌来源于发酵的食品, 他对调节肠道共生菌群与宿主免疫反应十分有益, 他已被证实可诱导树突状细胞的成熟以及肠道T细胞的成熟与分化^[39]. 在Th17细胞相关的IBD治疗中, 益生菌能起到积极的治疗作用.

4.1 益生菌对黏膜Th17细胞的免疫调节 在治疗IBD和肠易激综合征的临床试验中, 益生菌治疗作为一种新的治疗方法, 有减轻肠道炎症、增强肠上皮的完整性以及恢复肠道生态平衡的作用^[40]. 益生菌减轻肠道炎症的机制尚不明确, 可大致归类为^[37]: (1)益生菌能改善肠黏膜上皮屏障功能; (2)竞争抑制侵入性细菌的生长和定植; (3)益生菌有免疫调节功能, 特别是对Th17细胞的免疫调节作用. 例如, 一定数量的乳酸菌可促进IL-12的表达, 从而促进Th1对病原体感染做出防御性反应^[41]. 在益生菌治疗IBD的研究^[42]中发现, 益生菌可明显减少结肠炎小鼠模型血清中IL-23和TNF- α 的分泌, 而IL-23是维持Th17细胞增殖和分化的重要因素, 因此推测益生菌通过减少IL-23的分泌进而抑制IL-17的产生, 从而改善肠道炎症状态. TGF- β 1和IL-6可促进幼稚T淋巴细胞分化为Th17细胞, 打破Treg/Th17平衡, 分泌致病性的炎症因子IL-17, 促进自身免疫和炎症的发生, 而益生菌能通过增加Treg和Th1细胞的数量并抑制Th17细胞的活性实现Treg/Th17平衡, 进而减轻肠道炎症^[37,43]. 因此Treg/Th17一旦失衡, 具有自身免疫功能的Treg数量减少和分泌促炎因子的Th17增多共同导致肠黏膜损伤. Th17可被视为一个潜在的抗炎靶点, 通过益生菌途径降低Th17细胞IL-17的表达可起到抗炎作用.

4.2 肠道共生菌群对Th17细胞的影响 肠道固

有层Th17细胞数量的稳定需要肠道共生菌群的存在, 研究^[44]已证实应用抗生素治疗及无菌环境下生长的小鼠肠道中Th17细胞数量明显减少. 肠道正常菌群参与Th17细胞的平衡主要依靠两个方面: (1)为肠道细菌DNA通过TLR9途径维持Th17细胞数量的稳定, 在TLR9缺乏的小鼠模型中, 黏膜固有层Th17细胞减少, 导致感染的机会增加, 由此可见Th17细胞数量的稳定对防御细菌侵袭有积极作用^[45]; (2)来自共生菌群的ATP也是Th17细胞的一个重要诱导因素, 通过腹腔或者直肠灌入ATP则可增加肠道Th17细胞的数量^[40]. SFB是人类肠道中的一种共生菌群. 对SFB的研究中发现, SFB的抑制作用会导致小肠Th17细胞数量的减少, 其机制尚不明确, 目前推测TGF- β 1和IL-6可能为SFB诱导Th17细胞分化的影响因素^[46]. 总之, 肠道共生菌群在维持Th17细胞数量方面发挥至关重要的作用, 从而增强肠黏膜免疫屏障的保护作用.

5 免疫营养对黏膜Th17细胞数量的影响

肠内营养是消化系手术后常用的营养支持方法, 具有良好的营养代谢效果. Suzuki等^[47]研究发现, 术前术后均接受免疫营养制剂治疗的患者较未接受营养支持及术后单纯接受静脉营养支持患者术后感染并发症发生几率明显降低, 并认为免疫营养制剂对降低术后肠道感染的效应与诱导Th17细胞应答有关, 免疫制剂能降低血浆IL-6的水平, 并在TGF- β 存在情况下ROR γ T和IL-17F的表达增强, 此结果间接证实TGF- β 对原始CD4⁺ T细胞转换为Th17细胞起着重要作用. 此外, 有研究^[48,49]证实饮食中添加多不饱和脂肪酸能通过调节转录因子ROR γ T抑制Th17 mRNA的表达以及抑制Th17细胞的聚集, 从而抑制肥胖患者肠道炎症反应, 并在小鼠实验中也得到证实. 精氨酸是一种非必需氨基酸, 他是NO的前体, 通常被用作免疫调节剂, 但在Yeh等^[50]的研究中发现, 补充精氨酸并没有减轻肠道炎症反应, 甚至加剧肠道炎症反应, 他能增强TGF- β 1、IL-6、IL-17A的表达, 这表明给予精氨酸营养支持可能激活和加剧IL-17A介导的炎症反应.

6 结论

Th17细胞是近年来发现的一种新型辅助型T细

创新盘点

本文不仅总结了Th17细胞的肠黏膜免疫方面的功能, 更深入描述肠道菌群对此细胞亚群的影响, 并重点总结了肠内营养支持对肠黏膜Th17细胞数量的影响, 望对读者有所启发.

应用要点

本文对Th17细胞的肠黏膜的免疫功能做了深入的探讨, 肠内营养可作为一种干预Th17细胞数量的新手段有较好的发展前景, 其可应用于消化系手术后的患者, 通过影响Th17细胞途径减少肠源性感染等术后并发症的发生, 对临床工作有一定的指导意义。

细胞, 他能分泌多种细胞因子, 在诱导和维持慢性炎症反应过程中发挥着重要作用。Th17的分化受多种因素的影响, 已成为肠黏膜免疫屏障中的重要组成部分, 但多数学者认为Th17细胞因子为促炎性因子, 其数量的增多易诱发肠黏膜损伤, 因此抗Th17细胞因子治疗可能作为一个新的治疗途径来缓解肠道炎症的发生及进展。微生物制剂以及免疫营养制剂有较好的发展前景, 他可以通过调节Th17细胞因子的表达对梗阻性黄疸、IBD等疾病患者起到减少肠源性感染发生的作用。但Th17细胞分泌的细胞因子好比双刃剑, 既能起到促进炎症发生的作用, 也能起到免疫抑制作用, 所以怎样维持肠黏膜Th17细胞数量的稳定及减少过量的炎症因子分泌还有待进一步研究。

参考文献

- Basu R, Hatton RD, Weaver CT. The Th17 family: flexibility follows function. *Immunol Rev* 2013; 252: 89-103 [PMID: 23405897 DOI: 10.1111/imr.12035]
- Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr Opin Immunol* 2015; 34: 130-136 [PMID: 25879814 DOI: 10.1016/j.coi.2015.03.007]
- Becher B, Segal BM. T(H)17 cytokines in autoimmune neuro-inflammation. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 707-712 [PMID: 21907555 DOI: 10.1016/j.coi.2011.08.005]
- Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dev Immunol* 2013; 2013: 986789 [PMID: 24454481 DOI: 10.1155/2013/986789]
- Alonso C, Vicario M, Pigrau M, Lobo B, Santos J. Intestinal barrier function and the brain-gut axis. *Adv Exp Med Biol* 2014; 817: 73-113 [PMID: 24997030 DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4_4]
- Qiu Y, Yang Y, Yang H. The unique surface molecules on intestinal intraepithelial lymphocytes: from tethering to recognizing. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 520-529 [PMID: 24248415 DOI: 10.1007/s10620-013-2933-1]
- Gutzeit C, Magri G, Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunol Rev* 2014; 260: 76-85 [PMID: 24942683 DOI: 10.1111/imr.12189]
- Peterson LW, Artis D. Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2014; 14: 141-153 [PMID: 24566914 DOI: 10.1038/nri3608]
- Corthésy B. Role of secretory IgA in infection and maintenance of homeostasis. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 661-665 [PMID: 23201924 DOI: 10.1016/j.autrev.2012.10.012]
- Busman-Sahay KO, Walrath T, Huber S, O'Connor W. Cytokine crowdsourcing: multicellular production of TH17-associated cytokines. *J Leukoc Biol* 2015; 97: 499-510 [PMID: 25548251 DOI: 10.1189/jlb.3RU0814-386R]
- Zhang C, Zhang X, Chen XH. Inhibition of the interleukin-6 signaling pathway: a strategy to induce immune tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2014; 47: 163-173 [PMID: 24647663 DOI: 10.1007/s12016-014-8413-3]
- Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat Immunol* 2007; 8: 942-949 [PMID: 17676045]
- Shabgah AG, Fattahi E, Shahneh FZ. Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31: 256-261 [PMID: 25254011 DOI: 10.5114/pdia.2014.40954]
- de Wit J, Souwer Y, van Beelen AJ, de Groot R, Muller FJ, Klaasse Bos H, Jorritsma T, Kapsenberg ML, de Jong EC, van Ham SM. CD5 costimulation induces stable Th17 development by promoting IL-23R expression and sustained STAT3 activation. *Blood* 2011; 118: 6107-6114 [PMID: 21926348 DOI: 10.1182/blood-2011-05-352682]
- Ahern PP, Schiering C, Buonocore S, McGeachy MJ, Cua DJ, Maloy KJ, Powrie F. Interleukin-23 drives intestinal inflammation through direct activity on T cells. *Immunity* 2010; 33: 279-288 [PMID: 20732640 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.08.010]
- Isono F, Fujita-Sato S, Ito S. Inhibiting RORγt/Th17 axis for autoimmune disorders. *Drug Discov Today* 2014; 19: 1205-1211 [PMID: 24792721 DOI: 10.1016/j.drudis.2014.04.012]
- Li P, Spolski R, Liao W, Leonard WJ. Complex interactions of transcription factors in mediating cytokine biology in T cells. *Immunol Rev* 2014; 261: 141-156 [PMID: 25123282 DOI: 10.1111/imr.12199]
- Huber M, Lohoff M. IRF4 at the crossroads of effector T-cell fate decision. *Eur J Immunol* 2014; 44: 1886-1895 [PMID: 24782159 DOI: 10.1002/eji.201344279]
- Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N, Dulauroy S, Bérard M, Kleinschek M, Cua D, Di Santo JP, Eberl G. RORγt+ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol* 2011; 12: 320-326 [PMID: 21336274 DOI: 10.1038/ni.2002]
- Nishio J, Honda K. Immunoregulation by the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 3635-3650 [PMID: 22527722 DOI: 10.1007/s00018-012-0993-6]
- Su J, Chen T, Ji XY, Liu C, Yadav PK, Wu R, Yang P, Liu Z. IL-25 downregulates Th1/Th17 immune response in an IL-10-dependent manner in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 720-728 [PMID: 23429464 DOI: 10.1097/MIB.0b013e3182802a76]
- Hirahara K, Ghoreschi K, Yang XP, Takahashi H, Laurence A, Vahedi GM, Sciumè G, Hall AO, Dupont CD, Francisco LM, Chen Q, Tanaka M, Kanno Y, Sun HW, Sharpe AH, Hunter CA, O'Shea JJ. Interleukin-27 priming of T cells controls IL-17 production in trans via induction of the ligand PD-L1. *Immunity* 2012; 36: 1017-1030 [PMID: 22726954 DOI: 10.1016/j.immuni.2012.03.024]

- 23 Anderson AC, Sullivan JM, Tan DJ, Lee DH, Kuchroo VK. A T cell extrinsic mechanism by which IL-2 dampens Th17 differentiation. *J Autoimmun* 2015; 59: 38-42 [PMID: 25725581 DOI: 10.1016/j.jaut.2015.02.001]
- 24 Chang SH, Chung Y, Dong C. Vitamin D suppresses Th17 cytokine production by inducing C/EBP homologous protein (CHOP) expression. *J Biol Chem* 2010; 285: 38751-38755 [PMID: 20974859 DOI: 10.1074/jbc.C110.185777]
- 25 Salehi S, Bankoti R, Benevides L, Willen J, Couse M, Silva JS, Dhall D, Meffre E, Targan S, Martins GA. B lymphocyte-induced maturation protein-1 contributes to intestinal mucosa homeostasis by limiting the number of IL-17-producing CD4+ T cells. *J Immunol* 2012; 189: 5682-5693 [PMID: 23162130 DOI: 10.4049/jimmunol.1201966]
- 26 Speck S, Lim J, Shelake S, Matka M, Stoddard J, Farr A, Kuchroo V, Laouar Y. TGF- β signaling initiated in dendritic cells instructs suppressive effects on Th17 differentiation at the site of neuroinflammation. *PLoS One* 2014; 9: e102390 [PMID: 25072375 DOI: 10.1371/journal.pone.0102390]
- 27 Persson EK, Uronen-Hansson H, Semmrich M, Rivollier A, Hägerbrand K, Marsal J, Gudjonsson S, Håkansson U, Reizis B, Kotarsky K, Agace WW. IRF4 transcription-factor-dependent CD103(+)CD11b(+) dendritic cells drive mucosal T helper 17 cell differentiation. *Immunity* 2013; 38: 958-969 [PMID: 23664832 DOI: 10.1016/j.immuni.2013.03.009]
- 28 Blaschitz C, Raffatellu M. Th17 cytokines and the gut mucosal barrier. *J Clin Immunol* 2010; 30: 196-203 [PMID: 20127275 DOI: 10.1007/s10875-010-9368-7]
- 29 Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 223-237 [PMID: 22375527 DOI: 10.1586/egh.11.107]
- 30 Monteleone I, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines: new players in the control of chronic intestinal inflammation. *BMC Med* 2011; 9: 122 [PMID: 22082127 DOI: 10.1186/1741-7015-9-122]
- 31 Monteleone I, Sarra M, Pallone F, Monteleone G. Th17-related cytokines in inflammatory bowel diseases: friends or foes? *Curr Mol Med* 2012; 12: 592-597 [PMID: 22515978]
- 32 O'Connor W, Kamanaka M, Booth CJ, Town T, Nakae S, Iwakura Y, Kolls JK, Flavell RA. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol* 2009; 10: 603-609 [PMID: 19448631 DOI: 10.1038/ni.1736]
- 33 Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 485-517 [PMID: 19132915 DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132710]
- 34 Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Stevens S, Flavell RA. Innate and adaptive interleukin-22 protects mice from inflammatory bowel disease. *Immunity* 2008; 29: 947-957 [PMID: 19100701 DOI: 10.1016/j.immuni.2008.11.003]
- 35 Hirota K, Turner JE, Villa M, Duarte JH, Demengeot J, Steinmetz OM, Stockinger B. Plasticity of Th17 cells in Peyer's patches is responsible for the induction of T cell-dependent IgA responses. *Nat Immunol* 2013; 14: 372-379 [PMID: 23475182 DOI: 10.1038/ni.2552]
- 36 Macpherson AJ, Slack E, Geuking MB, McCoy KD. The mucosal firewalls against commensal intestinal microbes. *Semin Immunopathol* 2009; 31: 145-149 [PMID: 19707762 DOI: 10.1007/s00281-009-0174-3]
- 37 Tanabe S. The effect of probiotics and gut microbiota on Th17 cells. *Int Rev Immunol* 2013; 32: 511-525 [PMID: 24094077 DOI: 10.3109/08830185.2013.839665]
- 38 Kisseleva EP. Innate immunity underlies symbiotic relationships. *Biochemistry (Mosc)* 2014; 79: 1273-1285 [PMID: 25716721 DOI: 10.1134/S0006297914120013]
- 39 Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol* 2015; 179: 363-377 [PMID: 25345825 DOI: 10.1111/cei.12474]
- 40 West CE, Renz H, Jenmalm MC, Kozyrskyj AL, Allen KJ, Vuillermin P, Prescott SL. The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 3-13; quiz 14 [PMID: 25567038 DOI: 10.1016/j.jaci.2014.11.012]
- 41 Gad M, Ravn P, Søborg DA, Lund-Jensen K, Ouwehand AC, Jensen SS. Regulation of the IL-10/IL-12 axis in human dendritic cells with probiotic bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 63: 93-107 [PMID: 21707779 DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00835.x]
- 42 Ghadimi D, Helwig U, Schrezenmeier J, Heller KJ, de Vrese M. Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL-23/IL-17 axis in an in vitro model of the intestinal mucosal immune system. *J Leukoc Biol* 2012; 92: 895-911 [PMID: 22730546 DOI: 10.1189/jlb.0611286]
- 43 West CE, Jenmalm MC, Prescott SL. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. *Clin Exp Allergy* 2015; 45: 43-53 [PMID: 24773202 DOI: 10.1111/cea.12332]
- 44 Ivanov II, Frutos Rde L, Manel N, Yoshinaga K, Rifkin DB, Sartor RB, Finlay BB, Littman DR. Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine. *Cell Host Microbe* 2008; 4: 337-349 [PMID: 18854238 DOI: 10.1016/j.chom.2008.09.009]
- 45 McDermott AJ, Huffnagle GB. The microbiome and regulation of mucosal immunity. *Immunology* 2014; 142: 24-31 [PMID: 24329495 DOI: 10.1111/imm.12231]
- 46 Farkas AM, Panea C, Goto Y, Nakato G, Galan-Diez M, Narushima S, Honda K, Ivanov II. Induction of Th17 cells by segmented filamentous bacteria in the murine intestine. *J Immunol Methods* 2015; 421: 104-111 [PMID: 25858227 DOI: 10.1016/j.jim.2015.03.020]

同行评价

本文对Th17细胞分化、免疫功能、肠道细菌对Th17细胞的影响、以及营养成分对Th17细胞的影响等进行了综述,内容较系统,覆盖知识面较广,可使读者,尤其是未接触过该领域的读者,快速获得关于肠道Th17细胞的相关知识。

- 47 Suzuki D, Furukawa K, Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Kato A, Yoshitomi H, Miyazaki M. Effects of perioperative immunonutrition on cell-mediated immunity, T helper type 1 (Th1)/Th2 differentiation, and Th17 response after pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 2010; 148: 573-581 [PMID: 20227099 DOI: 10.1016/j.surg.2010.01.017]
- 48 Monk JM, Hou TY, Turk HF, Weeks B, Wu C, McMurray DN, Chapkin RS. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) decrease obesity-associated Th17 cell-mediated inflammation during colitis. *PLoS One* 2012; 7: e49739 [PMID: 23166761 DOI: 10.1371/journal.pone.0049739]
- 49 Monk JM, Jia Q, Callaway E, Weeks B, Alaniz RC, McMurray DN, Chapkin RS. Th17 cell accumulation is decreased during chronic experimental colitis by (n-3) PUFA in Fat-1 mice. *J Nutr* 2012; 142: 117-124 [PMID: 22131549 DOI: 10.3945/jn.111.147058]
- 50 Yeh CL, Hu YM, Liu JJ, Chen WJ, Yeh SL. Effects of supplemental dietary arginine on the exogenous advanced glycosylation end product-induced interleukin-23/interleukin-17 immune response in rats. *Nutrition* 2012; 28: 1063-1067 [PMID: 22673595 DOI: 10.1016/j.nut.2012.01.014]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60 = Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T1/2不能写成tl/2或T, Vmax不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.