

- [J]. Fertil Steril, 2010, 93(1): 297-300.
- 8 Kemal Duru N, Morshedi M, Oehninger S. Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa [J]. Fertil Steril, 2000, 74(6): 1200-1207.
- 9 Shamsi MB, Kumar R, Dada R. Evaluation of nuclear DNA damage in human spermatozoa in men opting for assisted reproduction [J]. Indian J Med Res, 2008, 127(2): 115-123.
- 10 Tunc O, Tremellen K. Oxidative DNA damage impairs global sperm DNA methylation in infertile men [J]. J Assist Reprod Genet, 2009, 26(9-10): 537-544.
- 11 Bansal AK, Bilaspuri GS. Oxidative stress alters membrane sulphydryl status, lipid and phospholipid contents of crossbred cattle bull spermatozoa [J]. Anim Reprod Sci, 2008, 104(2-4): 398-404.
- 12 Mitra A, Chakraborty B, Mukhopadhyay D, et al. Effect of smoking on semen quality, FSH, testosterone level, and CAG repeat length in androgen receptor gene of infertile men in an Indian city [J]. Syst Biol Reprod Med, 2012, 58(5): 255-262.
- 13 Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, et al. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males [J]. Indian J Physiol Pharmacol, 2006, 50(3): 291-296.
- 14 Anthony H, Stefan S, Agarwal A, et al. The role of obesity in ROS generation and male infertility [M]. Studies on Men's Health and Fertility, 2012: 571-590.
- 15 包华琼, 蔡敏, 陈可, 等. 电脑辐射对精液活性氧含量及精子质量影响 [J]. 中国公共卫生, 2012, 28(2): 202-203.
- 16 Zan-Bar T, Bartoov B, Segal R, et al. Influence of visible light and ultraviolet irradiation on motility and fertility of mammalian and fish sperm [J]. Photomed Laser Surg, 2005, 23(6): 549-555.
- 17 Seronello S, Sheikh MY, Choi J. Redox regulation of hepatitis C in nonalcoholic and alcoholic liver [J]. Free Radic Biol Med, 2007, 43(6): 869-882.
- 18 Deepinder F, Cocuzza M, Agarwal A. Should seminal oxidative stress measurement be offered routinely to men presenting for infertility evaluation? [J]. Endocr Pract, 2008, 14(4): 484-491.
- 19 Motrich RD, Maccioni M, Molina R, et al. Reduced semen quality in chronic prostatitis patients that have cellular autoimmune response to prostate antigens [J]. Hum Reprod, 2005, 20(9): 2567-2572.
- 20 Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, et al. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility [J]. Urology, 2009, 73(3): 461-469.
- 21 Smith R, Kaune H, Parodi D, et al. Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress [J]. Hum Reprod, 2006, 21(4): 986-993.
- 22 Dokmeci D. Oxidative stress and testicular Torsion [M]. Studies on Men's Health and Fertility, 2012: 355-398.
- 23 Kumar R, Venkatesh S, Kumar M, et al. Oxidative stress and sperm mitochondrial DNA mutation in idiopathic oligoasthenozoospermic men [J]. Indian J Biochem Biophys, 2009, 46(2): 172-177.
- 24 Kathleen H, Dolores J. Molecular mechanisms of antioxidants in male infertility [M]. Male Infertility, 2012: 45-54.
- 25 Yenilmez E, Yildirmis S, Yulug E, et al. Ham's F-10 medium and Ham's F-10 medium plus vitamin E have protective effect against oxidative stress in human semen [J]. Urology, 2006, 67(2): 384-387.
- 26 Kefer JC, Agarwa IA, Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility [J]. Int J Urol, 2009, 16(5): 449-457.

[收稿日期 2013-01-22][本文编辑 谭毅 刘京虹]

新进展综述

Th22 细胞研究的新进展

陆山河(综述), 林英忠(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院心内科

作者简介: 陆山河(1986-), 男, 在读研究生, 研究方向: 动脉粥样硬化基础与临床研究。E-mail: 452612145@qq.com

通讯作者: 林英忠(1960-), 男, 医学硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 冠心病诊治。E-mail: yingzhonglin@126.com

[摘要] Th22 细胞亚群是新发现的一类 T 细胞亚群, 分泌白细胞介素-22、白细胞介素-13、白介素-6 等细胞因子, 而不产生干扰素- γ 、白细胞介素-4 和白细胞介素-17。其功能主要通过白细胞介素-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, 在机体免疫调节、宿主防御及组织修复中发挥重要作用。该文对 Th22 细胞的研究进展作一简要综述。

[关键词] Th22 细胞; 白细胞介素-22; 自身免疫性疾病

[中图分类号] R 543.1⁺2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)05-0491-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.05.34

The new research progress of Th22 cells LU Shan-he, LIN Ying-zhong. Department of Cardiology, the People's Hospital of Guangxi Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] T helper cell 22 (Th22) is a new subset of T cells. They mainly secrete interleukin (IL)-22, IL-13 and IL-6, but not interferon- γ (IFN- γ) or IL-4 or IL-17, and exert their function mainly via IL-22. They can mediate inflammatory reactions, autoimmune diseases, tumors, etc, and play an important role in immune regulation, host defense and tissue repair. This paper reviewed the research progress of Th22.

[Key words] Th22 cells; Interleukin-22; Autoimmune diseases

Th22 细胞是一类新型的 CD4⁺ T 辅助细胞 (T-helper cell, Th), 表达 CCR6、CCR10 和 CCR4 的记忆性 CD4⁺ 细胞, 主要产生白细胞介素-22 (IL-22), 而不产生干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-4 (IL-4) 和白细胞介素-17 (IL-17), 是独立于 Th1、Th2 和 Th17 的细胞亚群, 这群细胞参与皮肤的自稳调节和病理状态, 在机体处于炎症或感染状态时发挥着重要的保护作用。临床研究表明, Th22 介导了多种由上皮细胞参与的自身免疫性和慢性炎症性疾病的发生发展。在正常情况下, Th22 与其他细胞亚群互相调控, 使机体处于平衡状态。本文就 Th22 的分化、功能及与自身免疫性疾病的关系作一综述。

1 Th22 细胞的分化

在浆细胞样 DC 细胞的刺激下, 单独 IL-6 或 IL-6 + 肿瘤坏死因子 (TNF) 可以诱导人 CD4⁺ 初始 T 细胞向 Th22 型细胞进行分化, 而且芳烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) 也参与了该分化过程。研究表明, IL-6 和 TNF 可以诱导人初始 CD4⁺ T 细胞向 Th22 细胞的分化, 而转化生长因子- β (TGF- β) 抑制 Th22 的分化。在人的初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞的诱导分化条件下, AHR 的激动剂 β 萘黄酮 (β -naph-thoflavone, β NF) 可以促进 IL-22 产生细胞的形成, 而抑制 Th17 细胞的分化, RORC mRNA 表达下降。而小鼠与人则不同, 初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞的诱导分化条件下, β NF 可以同时增加 IL-22 和 IL-17 产生细胞。这表明在 Th22 分化的调节上, 人和鼠存在一定的差异。 β NF 不仅可以抑制人 Th17 细胞的分化, 也可以抑制已分化的 Th17 细胞进一步的增加^[1]。这表明环境中的一些因子可以改变皮肤 Th22-Th17 极化方向。体外刺激时, 小部分 Th22 细胞可以产生 IL-17 和 IFN- γ 。这表明各类不同效应 T 细胞亚群之间具有可变性。这种转化是由决定细胞亚群分化的转录因子控制的。皮肤的 Th22 细胞可能在某些特定的环境下, 转变成可以分泌多种细胞因子的多功能 T 细胞, 从而调节机体的免疫应答。

2 Th22 细胞的生物学特征和功能

Th22 细胞的表型分子为 CCR6 + CCR4 + CCR10 +, 其关键转录因子是 AHR。Th22 主要分泌 IL-22, 还可分泌 IL-10、IL-6、IL-13 等多种细胞因子, 不产生 IFN- γ 、IL-4 和 IL-17, 是独立于 Th1、Th2 和 Th17 的效应性 T 细胞新亚群, 其功能主要通过 IL-22 实现。IL-22 的分泌受多种因素调节, IL-9、IL-23、IL-6 以及 IL-1 β 均可刺激 T 细胞产生 IL-22, AHR 的激动剂 β NF 和 6-甲酰吲哚 [3, 2- β] 咔唑也可以促进 IL-22 的产生^[1]。Th22 细胞主要参与皮肤的自稳调节和病理状态。在正常情况下, Th22 细胞与 Th17 细胞、Treg 细胞及其他细胞亚群互相调控, 使机体处于平衡状态。

2.1 IL-22 的来源 IL-22 是少有的明确定义为作用于组织细胞的细胞因子, 可由 Th1、Th17 和自然杀伤细胞 (NK) 等生成, 最近的研究证实, Th22 细胞是体内 IL-22 的最主要来源。在某些黏膜屏障部位 (如皮肤、呼吸、肠道等), 固有免疫和获得性免疫淋巴细胞通过生成 IL-22 作用于上皮细胞来对宿主产生保护作用^[2]。因为 IL-22 的表达及其受体在造血系统及非造血系统之间各自分开, IL-22/IL-22R 轴在免疫反应及屏障保护之间起到连接作用^[3]。IL-22 的来源是多方面的。已经证实, 在小鼠及人体中存在有表达 IL-22 的固有淋巴细胞, 尤其是 NK 和淋巴组织诱导细胞 (LTi)^[4]。ILCs 生成 IL-22 需要转录因子 ROR α 和 AhR, 且需要 IL-23 共同参与^[5]。如果小鼠缺乏 IL-23 就不能抵制肠道或肺部细菌病原体的感染。IL-23 的缺失造成的感染早期是致命的, 其原因为肠道中的 IL-22 的生成受损。CD4⁺ T 细胞也生成 IL-22。起初认为 IL-22 是由 Th1 细胞生成的^[6], Th17 也生成 IL-22^[7]。与 ILCs 相同, Th17 细胞表达 IL-22 也是由转录因子 ROR α 和 AhR 调节的^[8]。人的 Th22 细胞以分泌大量 IL-22 而命名, 也可分泌少量或不分泌 IL-17^[9]。根据体外实验证实自然 CD4⁺ T 细胞在没有 TGF- β 只有 IL-6 的情况下高度表达 IL-22 和少量的 IL-17, 而传统的 Th17 细胞的分化需要 TGF- β 及 IL-6 共同参与^[10]。

2.2 IL-22 的生物学特征和功能 IL-22 属于 IL-10 细胞因子家族,结合于靶细胞 IL-22R 和 IL-10R2 两条链组成的异源双体受体复合物发挥其作用。尽管与 IL-10 共用这个受体,且跟 IL-10 一样激活 3 条丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路,但 IL-22 的下游效应却完全不同于 IL-10^[11]。IL-10R2 广泛表达,而 IL-22R 相对具有组织特异性,特别是在上皮高表达,主要表达在皮肤、消化道、呼吸道等与外界相通的上皮组织。研究表明,角质细胞、胰腺上高表达 IL-22R,在骨髓、外周血单个核细胞、胸腺或脾脏都未检测到 IL-22R。静息或激活的淋巴细胞也不表达 IL-22R,因此推测上皮细胞很可能是 IL-22 的主要靶细胞。大量研究证实,IL-22 可与腺泡细胞、肝细胞、角质形成细胞、结肠上皮肌成纤维细胞等作用,诱导其产生细胞因子、趋化因子、急性反应蛋白等炎症因子和多种抗菌肽、S100 家族蛋白、Reg 家族蛋白。IL-22 的生物学效应非常复杂,在某些环境下表现出抗炎活性,而在另一些环境中可表现为放大炎症反应,被认为是参与上皮细胞的固有免疫反应主要细胞因子^[12]。

3 Th22 细胞与疾病

3.1 银屑病与异位性皮炎 Th22 细胞表达皮肤趋化因子受体 CCR10 和 CCR4,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。已有研究证实,银屑病的发病机制除与 Th1、Th17 细胞有关外,Th22 细胞在银屑病发病中也起重要的作用。Kagami 等^[13]对 21 例未治疗的寻常性银屑病患者和 17 例正常对照者外周血使用流式细胞仪检测 IL-17A-IL-22 + IFN- γ 这群细胞,发现银屑病患者这群细胞的比例明显高于正常对照组,他们认为银屑病患者中存在高表达的 Th22 细胞。Wolk 等^[14]亦发现,银屑病患者皮肤组织、外周血与正常对照组相比,高表达 IL-22。Ma 等^[15]用抗 IL-22 抗体注射银屑病小鼠后发现皮肤炎症反应明显减轻。慢性异位性皮炎患者皮损区 IL-22 + IL-17-T 细胞显著高于银屑病患者,且 IL-22 + CD8⁺ T 细胞数与异位性皮炎的严重程度显著相关^[16]。角质形成细胞是 IL-22 的重要靶细胞之一。IL-22 可增强角质形成细胞分泌多种抗微生物肽,如 β 防御素-2、 β 防御素-3、S100A7、S100A8 和 S100A9,可促进角质形成细胞的固有免疫应答水平。另外,IL-22 可抑制角质形成细胞的分化并增强其迁移能力,还促使角质形成细胞分泌多种与皮肤修复重建有关的蛋白酶,包括 MMP1、MMP3 等^[14]。

3.2 系统性红斑狼疮(SLE) SLE 是一种系统性免疫疾病,因自身抗体大量生成,补体激活,免疫复合物沉积,最后导致组织和器官的损害。研究证实,由致病性 Th 细胞产生的细胞因子与 SLE 发病机制密切相关。研究表明,与对照组相比,SLE 患者血浆中的 IL-22 水平显著降低,提示 IL-22 在 SLE 中起保护作用。Cheng 等^[17]发现血浆 IL-22 水平降低与 SLE 患者的疾病活动密切相关。最新的研究证实,Th22 作为预测 SLE 疾病组织参与程度的指标较 Th17 更有价值,且 Th22 占的细胞比例与 IL-22 分泌呈正相关^[18]。

3.3 特发性血小板减少性紫癜(ITP) ITP 是指包括抗体和细胞介导的血小板破坏和血小板生成受抑制而使机体容易发生出血的自身免疫综合征,以外周血血小板数目持续减少为特征。T 淋巴细胞在 ITP 的发病机制中发挥重要作用。之前有研究发现,ITP 患者体内有大量的 CD4 + IL-17-IL22 + 细胞^[19],然而这种 CD4 + IL-17-IL22 + 细胞包括 CD4 + IFN- γ -IL-17-IL-22 + 及 CD4 + IFN- γ + IL-17-IL-22 + 两种细胞,并不纯粹是 Th22 亚群。随后 Hu 等^[20]研究表明,Th22 细胞数量在 ITP 患者外周血中显著增高,他们同时发现血浆 IL-22 水平显著升高,而 Th22 主要是通过生成 IL-22 产生免疫调节作用,推测 Th22 可能参与到 ITP 的发病机制当中。而刘立民等^[21]也证实 ITP 患者体内 Th22 细胞数量增加,TNF- α 、IL-6 的表达升高,TGF- β 的表达降低,推测 Th22 与 ITP 的发生发展密切相关。

3.4 实验性自身免疫性心肌炎(EAM) EAM 主要是由 T 细胞介导的自身免疫性心肌炎症。Chang 等^[22]证实,在大鼠 EAM 模型中,采用可表达 IL-22 抗体的真核质粒进行基因治疗,心/体比下降,病理检查示心脏炎症区域明显减少,提示 IL-22 对缓解心肌炎症有积极作用。进一步研究发现,IL-22-Ig 主要作用于成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等非心肌非炎症细胞。体外培养证实 IL-22 能显著抑制心脏成纤维细胞、平滑肌细胞、内皮细胞产生 MCP-1、IL-6、PGES,COX-2 的能力,并使Ⅲ型胶原、调宁蛋白、von Willebrand 因子等表达升高,从而缓解心肌组织炎症。提示 Th22 细胞对自身免疫性心肌炎有抑制炎症作用。最近,Kong 等^[23]通过小鼠急性病毒性心肌炎的实验模型证实,IL-22 主要由 Th22 分泌,通过作用 IL-22-IL-22R 通路对心肌产生保护作用。

4 结语

Th22 作为一种新型辅助性 T 细胞亚群具有特殊的表型和生物学效应,可调节自身免疫性疾病的免疫应答,关键是具体的微环境和作用的靶细胞,使其作用可以是损伤性的,也可以是保护性的。Th22 细胞产生 IL-22,但不产生 IL-17、IFN- γ 和 IL-4。在特定的条件下,一部分 Th22 细胞可以转化成为其他效应 T 细胞亚群。Th22 细胞表达 CCR6、CCR10 和 CCR4,介导了上皮细胞参与的自稳调节和病理状态。深入研究 Th22 细胞的分化、生理和病理功能以及调控机制,对理解涉及上皮细胞、组织细胞的各种炎症性和自身免疫性疾病的发生发展具有重要的理论和临床价值。

参考文献

- Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, et al. 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[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(8):864-871.
- Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation[J]. *Immunity*, 2008, 28(4):454-467.
- Aujla SJ, Chan YR, Zheng M, et al. IL-22 mediates mucosal host defense against Gram-negative bacterial pneumonia[J]. *Nat Med*, 2008, 14(3):275-281.
- Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(5):383-390.
- Sawa S, Cherrier M, Lochner M, et al. Lineage relationship analysis of RORgammat+ innate lymphoid cells[J]. *Science*, 2010, 330(6004):665-669.
- Gurney AL. IL-22, a Th1 cytokine that targets the pancreas and select other peripheral tissues[J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(5):669-677.
- Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(10):2271-2279.
- Schraml BU, Hildner K, Ise W, et al. The AP-1 transcription factor Batf controls T(H)17 differentiation[J]. *Nature*, 2009, 460(7253):405-409.
- Duhen T, Geiger R, Jarrossay D, et al. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(8):857-863.
- Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis[J]. *Nature*, 2007, 445(7128):648-651.
- Wolk K, Witte E, Reineke U, et al. Is there an interaction between interleukin-10 and interleukin-22? [J]. *Genes Immun*, 2005, 6(1):8-18.
- Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(12):3573-3585.
- Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(5):1373-1383.
- Wolk K, Witte E, Wallace E, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis[J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(5):1309-1323.
- Ma HL, Liang S, Li J, et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(2):597-607.
- Nograles KE, Zaba LC, Shemer A, et al. IL-22-producing "T22" T cells account for upregulated IL-22 in atopic dermatitis despite reduced IL-17-producing Th17 T cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(6):1244-1252.
- Cheng F, Guo Z, Xu H, et al. Decreased plasma IL22 levels, but not increased IL17 and IL23 levels, correlate with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(4):604-606.
- Yang XY, Wang HY, Zhao XY, et al. Th22, but not Th17 might be a good index to predict the tissue involvement of systemic lupus erythematosus[J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(4):767-774.
- Cao J, Chen C, Zeng L, et al. Elevated plasma IL-22 levels correlated with Th1 and Th22 cells in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Clin Immunol*, 2011, 141(1):121-123.
- Hu Y, Li H, Zhang L, et al. Elevated profiles of Th22 cells and correlations with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia[J]. *Hum Immunol*, 2012, 73(6):629-635.
- 刘立民, 张兴霞, 赵广圣, 等. 原发免疫性血小板减少症患者外周血 Th22 细胞水平的变化及意义[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2012, 28(12):1314-1316, 1318.
- Chang H, Hanawa H, Liu H, et al. Hydrodynamic-based delivery of an interleukin-22-Ig fusion gene ameliorates experimental autoimmune myocarditis in rats[J]. *J Immunol*, 2006, 177(6):3635-3643.
- Kong Q, Wu W, Yang F, et al. Increased expressions of IL-22 and Th22 cells in the coxsackievirus B3-Induced mice acute viral myocarditis[J]. *Virol J*, 2012, 9:232.

[收稿日期 2013-02-12][本文编辑 谭毅 吕文娟]