

· 综述 ·

辅助性T淋巴细胞22及其特征性细胞因子白细胞介素-22的研究进展

张沛枫 邹美银 汪美华 章幼奕

【摘要】 辅助性T淋巴细胞(Th)22是新近发现的Th细胞谱系,细胞表型为CCR4⁺、CCR6⁺和CCR10⁺,主要通过白细胞介素-22(IL-22)发挥作用,在介导炎症反应、组织修复、创口愈合、感染性疾病、肿瘤、肝脏疾病以及自身免疫性疾病中发挥着重要作用,逐渐成为目前研究的热点;本文就其研究进展进行综述。

【关键词】 辅助性T淋巴细胞22; 白细胞介素-22; 研究进展

Research progress of Helper T lymphocytes 22 cells and their characteristic cytokine interleukin-22

Zhang Peifeng, Zou Meiyin, Wang Meihua, Zhang Youyi. Department of Infectious Diseases, Nantong The Third People's Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong 226006, China

Corresponding author: Zhang Youyi, Email: youyizhang@hotmail.com

【Abstract】 Helper T lymphocytes (Th) 22 were the newly discovered Th cell lineage with cell phenotypes such as CCR4⁺, CCR6⁺ and CCR10⁺, which could play important roles in mediating inflammatory responses, tissue repair, wound healing, infectious diseases, tumors, liver diseases and autoimmune diseases through interleukin-22 (IL-22), and had gradually become a research hotspot. This paper reviewed about the research progress of Th22 and IL-22.

【Key words】 Helper T lymphocytes 22; Interleukin-22; Research progress

辅助性T淋巴细胞(T helper cell, Th)是机体重要的免疫调节细胞,根据转录因子和分泌细胞因子的不同可分为Th1、Th2、Th17细胞以及调节性T(T regular cell, Treg)细胞等,通过释放不同的细胞因子起到不同的免疫调节作用,以保持特异性免疫网络处于稳态。近年来,研究发现了一种新的Th细胞谱系——Th22,其主要通过分泌特征性细胞因子白细胞介素(IL-22)发挥作用,可能参与炎症反应、组织修复、肿瘤、肝脏疾病以及自身免疫性疾病的发病、发展过程,逐渐成为目前研究的热点。因此,本文就Th22细胞和IL-22的最新研究进展作一综述,为后续研究提供参考。

一、Th22的发现及生物学特性

1. Th22的发现: Th22的发现源于早期对Th17细胞的研究,误将Th17作为IL-22的分泌细胞^[1],随后的基因敲除研究发现了一种不同于Th1、Th2和Th17细胞系的新型CD4⁺T细胞亚群^[2],即后来被命名的Th22细胞^[3]。其由IL-6和TNF- α 共同刺激初始CD4⁺T细胞产生,以分泌IL-22和TNF- α ,

不分泌IL-17、IFN- γ 为特征^[2-4],同时表达趋化因子受体6(C-C chemokine receptor type 6, CCR6)和归巢受体CCR4,高表达芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AHR)的关键转录因子,低表达甚至不表达T-bet和ROR- γ ^[2]。Th22亦可由朗格汉斯细胞和皮肤树突状细胞诱导分化产生^[5]。Th22表型及功能主要通过IL-22表现^[6]。

2. Th22的分化及生物学特性: 采用IL-6、TNF- α 刺激可使初始CD4⁺T细胞分化为Th22细胞,且TNF- α 效果强于IL-6;此外,AHR激动剂如 β -萘黄酮(β -NF)也可促进小鼠和人IL-22的产生^[7]。 β -NF可以促进人Th22分化,抑制Th17细胞的分化,并可以抑制已分化的Th17细胞进一步增加^[4],因此, β -NF可能是人类控制Th22分化的重要转录因子。Duhen等^[2]用普通树突细胞和类浆样树突细胞刺激初始CD4⁺T细胞,发现类浆样树突细胞对Th22细胞的诱导作用强于普通树突细胞;后续研究还进一步发现IL-10、TGF- β 和INF- α 可能是Th22细胞分化抑制因子。

二、IL-22的来源及信号转导

IL-22是一种 α -螺旋蛋白^[8],其一级结构类似于IL-10^[11],属于IL-10细胞因子家族成员,主要通过分布于机体各个器官的相关受体(IL-10R2和IL-22R1)发挥重要的生物效应。体内IL-22主要来源于Th22、Th1和Th17细胞。Duhen等^[2]研究结

果表明,所有产生IL-22的T细胞中,Th22细胞占37%~63%,Th17细胞占10%~18%,Th1细胞约占35%。多条信号通路参与了IL-22介导的生物学作用,其中最重要的是JAK/STAT信号通路,IL-22与受体结合后使得STAT3或STAT1或STAT5酪氨酸磷酸化,激活下游信号通路^[9]。此外,小鼠细胞研究发现,IL-22还可诱导主要的MAP激酶途径:p38激酶、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和胞外信号相关激酶1/2(extracellular-signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)的活化^[9]。人角质细胞、小肠表皮下成纤维细胞以及类风湿关节炎患者的滑液成纤维细胞也存在IL-22介导的MAPK途径激活^[10]。除了IL-22R1,还存在1种受体即IL-22结合蛋白(IL-22BP),其能直接结合IL-22,阻断IL-22与功能性细胞表面IL-22R复合物结合,发挥IL-22拮抗剂的作用^[11]。

三、Th22细胞及IL-22与各种疾病的相关性

1. Th22/IL-22与银屑病:银屑病是第一种详细研究IL-22在其中作用的器官特异性免疫学疾病。IL-22在银屑病皮损中的表达高于正常皮肤组织,且循环中的IL-22亦较正常受试者升高,其水平与皮损区域及疾病严重程度呈显著正相关,同时观察到在抗银屑病治疗后皮损组织及循环中IL-22的水平均显著下降^[12-13],银屑病患者循环中Th22表达水平明显升高^[14],而皮损组织分离的产IL-22的T细胞高于循环中,进一步研究发现在银屑病患者中分泌IL-22的CD4⁺ T细胞为Th22和Th17亚群,还包括少许Th1亚群。除了增加IL-22的表达,IL-22受体在银屑病中的表达高于正常皮肤组织^[15]。

2. Th22/IL-22与感染性疾病:既往研究发现IL-22R缺陷小鼠对细胞外病原体抵抗力降低,小鼠的生存能力显著下降,提示IL-22具有抗病病原菌的作用,阻止致病菌传播;进一步研究发现IL-22发挥抗病微生物作用的主要机制是诱导角质细胞产生抗微生物蛋白(AMPs)^[16],但有研究发现经口灌注途径,使IL-22基因敲除小鼠感染鼠弓形体,其小肠组织病变较野生型小鼠减轻^[17],提示IL-22在鼠弓形体消化道感染过程中发挥致病性作用。

Yao等^[18]研究发现结核分枝杆菌感染可以导致合成IL-22的T细胞数量升高;结核性胸膜炎的结核分枝杆菌感染者是由Th1细胞、Th22和Th17细胞介导其细胞免疫。结果表明,结核性胸膜积液细胞因子IFN- γ 及IL-22显著升高而非IL-17,提示Th22细胞可能在抗结核分枝杆菌感染中起到重要作用^[19]。

IL-22还是宿主抵抗HIV的重要因素。Kim等^[20]研究发现,HIV感染者Th22细胞的数量减少,且IL-22分泌的降低可能导致其肠道黏膜屏障破坏,进而引发HIV介导的免疫病理损伤。

3. Th22/IL-22与肿瘤:目前多项研究发现,在消化、呼吸及血液等多个系统的常见肿瘤的外周血和肿瘤组织中有Th22细胞和IL-22的存在,可能成为评估肿瘤疗效、判断预

后及指导治疗的有效指标,而关于Th22细胞在各系统肿瘤免疫中的作用是促进肿瘤发展还是抗肿瘤免疫,目前结论不一。

Liu等^[21]用丙二醇甲醚醋酸酯(propylene glycol monomethyl ether acetate, PMA)刺激和多色流式细胞仪检测32例胃癌患者和19名健康供体的外周血Th22、Th17和Th1细胞的水平,并评价了其与肿瘤阶段和总生存率的相关性。结果发现,胃癌中CD4⁺ IL-22⁺ T细胞、Th22细胞、CD4⁺ IL-17⁺ T细胞水平显著增高,CD4⁺ IFN- γ ⁺ T细胞和Th1细胞无显著变化。TNM分期为III~IV期患者Th22细胞百分比和IL-22水平高于I~II期患者,且发现Th22细胞水平与胃癌患者总体生存率呈反比。以上研究结果均提示Th22有望成为胃癌的新临床标志物。

Jiang等^[22]研究表明,IL-22在人类肝细胞癌(hepatic cellular cancer, HCC)中高表达,血清IL-22表达水平在HCC中显著增高,且分期为III、IV肿瘤组织中IL-22表达和分布远高于I、II期肿瘤,具体机制尚不明确。在二乙基亚硝胺(diethylnitrosamine, DEN)诱导的HCC模型中,同样发现IL-22基因敲除小鼠HCC形成的易感性显著降低。Park等^[23]发现IL-22在乙型肝炎和丙型肝炎患者中高表达,可加速慢性病毒性肝病患者肝细胞癌变。

同样的研究在恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)和人非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中均得到证实^[24],但机制及病理生理功能尚不明确。Zhang等^[24]研究证实,IL-22在MPE和NSCLC血清中高表达,IL-22与人类NSCLC发生、发展密切相关,可能与Th22细胞在胸腔积液中的分化和募集有关。有研究表明,MPE中的Th1、Th22和Th17细胞远高于外周血,这些Th亚群尤其是Th22的产生和调节机制仍不明确。MPE中Th22细胞数目的增加也可能是从外周血中募集。现在研究表明,MPE中可溶性趋化因子20(C-C chemokine ligand, CCL20)、CCL22和CCL27浓度均较血清显著增高。数据进一步表明,MPE和血液中Th22细胞高表达CCR6、CCR4以及CCR10。体外实验证实,MPE可诱导Th22细胞的迁移,并且该抗CCL20、CCL22或CCL27单抗显著抑制MPE刺激Th22细胞趋化的能力,因此,CCL20/CCR6、CCL22/CCR4和(或)CCL27/CCR10可能趋化Th22细胞募集到MPE患者胸腔。尽管发现MPE中Th22、Th17细胞和Th1细胞增加,但其病理、生理功能仍不明确。众所周知,IL-22结合于异二聚体受体复合物的IL-22R1和IL-10R2,从而导致STAT3/STAT1/STAT5的酪氨酸磷酸化^[9],激活JAK-STAT途径。IL-22可通过抑制信号转导途径,例如通过活化肿瘤细胞和基质细胞的STAT3信号通路,进而减少ERK1/2和丝氨酸-苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)的磷酸化^[25],抑制肿瘤细胞的生长。Zhang等^[24]研究报道,通过活化STAT3信号通路及其下

游的抗细胞凋亡蛋白,促进这些细胞抗凋亡基因的表达,如抑制ERK1/2,增强抗肺癌细胞凋亡作用。另有研究报道,虽然IL-22并未直接导致人非小细胞肺癌细胞(A549细胞)凋亡,但具体机制尚不明确。还有研究显示,IL-22在MPE大大促进A549细胞的迁移活性,这表明胸腔Th22细胞可能参与了癌细胞迁移至胸膜腔。

4. Th22/IL-22与肝脏疾病: T细胞介导的肝脏炎症涉及多种细胞及细胞因子。Radaeva等^[26]运用刀豆蛋白A诱导的肝炎模型,发现用IL-22预处理可减轻刀豆蛋白A的效应,而同时注射刀豆蛋白A和IL-22中和抗体,则增强刀豆蛋白A的效应。因此,认为IL-22是肝细胞的存活因子,在肝功能损伤中具有保护作用。然而到目前为止,对IL-22保护作用的分子机制仍未明确。Brand等^[27]研究经IL-22刺激后肝细胞内信号转导变化时发现,体外实验中IL-22促进肝细胞分泌IL-6和TNF- α 。而IL-6和TNF- α 是肝部分切除后启动、促进肝细胞再生最为主要的细胞因子之一^[28]。IL-22刺激表达IL-22受体的细胞如肝细胞,导致STAT3信号通路激活,STAT3信号导致产生基因变化的各个过程,包括细胞凋亡、细胞周期循环和血管再生。有研究表明,缺乏肝脏特异性STAT3的小鼠肝脏损伤恢复能力下降。肝细胞中IL-22激活STAT3导致急性时相反应物的上调,如血清淀粉样蛋白A, α 1-抗胰凝乳蛋白和结合珠蛋白。因此,IL-22介导的STAT3激活在活体内肝细胞的存活可能起着重要作用。

前期研究发现,慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)患者肝组织内的IL-22和非谷氨酸-亮氨酸-精氨酸型CXC趋化因子配体CXCL-9、CXCL-10和CXCL-11表达与肝脏纤维化分期呈负相关^[29],提示IL-22和非谷氨酸-亮氨酸-精氨酸型CXC趋化因子可能在CHB的炎症损伤和纤维化过程中发挥保护性作用。近来研究结果显示,在CHB活动期和ACLF患者中,随着病情的加重,Th22频数却显著升高。CHB组中肝功能损伤较重的患者Th22频数低于肝功能损伤较轻者,但差异无统计学意义。在ACLF组肝脏损伤进一步加重,而其外周血Th22频数进一步升高,推测Th22可能在一定阈值内起保护作用,超过一定阈值可能起相反作用,尚需进一步深入研究。ACLF患者其外周血Th22频数和MELD评分呈正相关,表明随着疾病的加重,Th22频数进行性升高。相反,也有研究报道,IL-22在肝脏炎症免疫反应中发挥促炎作用^[30],IL-22可能通过促进趋化因子的表达来招募炎性细胞到肝脏,从而促进炎症反应的发生。深入研究Th22和IL-22在HBV感染中的作用,可能为CHB患者的免疫调节治疗提供新的途径和方法。丙型病毒性肝炎患者存在IL-22 mRNA表达上调,但无明显抗病毒作用,具体机制尚未明确。因此,进一步深入研究IL-22将为病毒性肝炎患者的免疫重建提供新的途径。

Xing等^[31]发现IL-22对小鼠急性酒精性肝损伤具有保护

作用,研究表明,IL-22可以抑制酒精诱导的肝细胞凋亡,降低肝组织炎症因子TNF- α 的表达,减轻肝脏的脂质过氧化,恢复GSH水平。降低血清转氨酶,改善肝脏组织病理学变化。另外一项研究结果表明,IL-22可降低酒精性肝炎血清转氨酶,降低总胆固醇及三酰甘油水平,改善肝脏组织病理学变化,其作用机制可能与IL-22下调脂质合成相关转录因子,抑制三酰甘油合成酶以及胆固醇代谢酶的表达有关。

国内一项研究通过流式细胞术检测原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者外周血Th22细胞比例,结果发现PBC患者组外周血Th22细胞比例显著高于健康对照组,PBC肝硬化组高于非肝硬化组($P < 0.05$),提示Th22细胞可能参与了PBC发生,且与病程进展相关,Th22细胞可能介导PBC患者肝损伤及炎症反应^[32]。

四、结语

Th22细胞是新近发现的CD4⁺ T细胞亚群,主要通过分泌特征性细胞因子IL-22发挥作用,可能参与了炎症反应、组织修复、肿瘤、肝脏疾病及自身免疫疾病的发生、发展过程。Th22分化或发育的信号通路和相应的特异性转录因子也需要进一步阐明。其与其他Th细胞亚群的关系等尚不明确,鉴于其在自身免疫性疾病、感染性疾病、肿瘤及肝病等方面起重要作用,但究其加剧亦或改善疾病的发展,仍不能明确。故深入研究Th22细胞分化、生理、病理功能及调节机制,将有可能为疾病的治疗提供新思路和新途径。需要注意的是,因Th1、Th17和NK等细胞也产生IL-22,故IL-22的作用不能完全等同于Th22细胞的功能。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 Duhon 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Fujita H, Nogales KE, Kikuchi T, et al. Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4⁺ T cells lacking IL-17 production[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2009,106(51):21795-21800.
- 6 Zhang L, Li YG, Li YH, et al. Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis[J]. *PloS one*,2012,7(4):e31000.
- 7 Veldhoen M, Hirota K, Westendorp AM, et al. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental

- toxins[J]. *Nature*,2008,453(7191):106-109.
- 8 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]. *J Immunol*,2000,164(4):1814-1819.
- 9 Lejeune D, Dumoutier L, Constantinescu S, et al. 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]. *J Biol Chem*,2002,277(37):33676-33682.
- 10 Andoh A, Zhang Z, Inatomi O, et al. Interleukin-22, a member of the IL-10 subfamily, induces inflammatory responses in colonic subepithelial myofibroblasts[J]. *Gastroenterology*,2005,129(3):969-984.
- 11 Heydenreich B, Bellinghausen I, Koenig B, et al. Gram-positive bacteria on grass pollen exhibit adjuvant activity inducing inflammatory T cell responses[J]. *Clin Exp Allergy*,2012,42(1):76-84.
- 12 Boniface K, Guignouard E, Pedretti N, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation[J]. *Clin Exp Immunol*,2007,150(3):407-415.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 Tohyama M, Hanakawa Y, Shirakata Y, et al. IL-17 and IL-22 mediate IL-20 subfamily cytokine production in cultured keratinocytes via increased IL-22 receptor expression[J]. *Eur J Immunol*,2009,39(10):2779-2788.
- 16 Witte E, Witte K, Warszawska K, et al. Interleukin-22: a cytokine produced by T, NK and NKT cell subsets, with importance in the innate immune defense and tissue protection[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*,2010,21(5):365-379.
- 17 Veldhoen M, Hirota K, Christensen J, et al. Natural agonists for aryl hydrocarbon receptor in culture medium are essential for optimal differentiation of Th17 T cells[J]. *J Exp Med*,2009,206(1):43-49.
- 18 Yao S, Huang D, Chen CY, et al. Differentiation, distribution and gamma delta T cell-driven regulation of IL-22-producing T cells in tuberculosis[J]. *PLoS Pathog*,2010,6(2):e1000789.
- 19 Qiao D, Yang BY, Li L, et al. ESAT-6- and CFP-10-specific Th1, Th22 and Th17 cells in tuberculous pleurisy may contribute to the local immune response against *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Scand J Immunol*,2011,73(4):330-337.
- 20 Kim CJ, Nazli A, Rojas OL, et al. A role for mucosal IL-22 production and Th22 cells in HIV-associated mucosal immunopathogenesis[J]. *Mucosal Immunol*,2012,5(6):670-680.
- 21 Liu T, Peng L, Yu P, et al. Increased circulating Th22 and Th17 cells are associated with tumor progression and patient survival in human gastric cancer[J]. *J Clin Immunol*,2012,32(6):1332-1339.
- 22 Jiang R, Tan Z, Deng L, et al. Interleukin-22 promotes human hepatocellular carcinoma by activation of STAT3[J]. *Hepatology*,2011,54(3):900-909.
- 23 Park O, Wang H, Weng H, et al. In vivo consequences of liver-specific interleukin-22 expression in mice: Implications for human liver disease progression[J]. *Hepatology*,2011,54(1):252-261.
- 24 Zhang W, Chen Y, Wei H, et al. Antiapoptotic activity of autocrine interleukin-22 and therapeutic effects of interleukin-22-small interfering RNA on human lung cancer xenografts[J]. *Clin Cancer Res*,2008,14(20):6432-6439.
- 25 Weber GF, Gaertner FC, Erl W, et al. IL-22-mediated tumor growth reduction correlates with inhibition of ERK1/2 and AKT phosphorylation and induction of cell cycle arrest in the G2-M phase[J]. *J Immunol*,2006,177(11):8266-8272.
- 26 Radaeva S, Sun R, Pan HN, et al. Interleukin 22 (IL-22) plays a protective role in T cell-mediated murine hepatitis: IL-22 is a survival factor for hepatocytes via STAT3 activation[J]. *Hepatology*,2004,39(5):1332-1342.
- 27 Brand S, Dambacher J, Beigel F, et al. IL-22-mediated liver cell regeneration is abrogated by SOCS-1/3 overexpression in vitro[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver physiol*,2007,292(4):G1019-G1028.
- 28 Fausto N. Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells[J]. *Hepatology*,2004,39(6):1477-1487.
- 29 Xiang X, Gui H, King NJ, et al. IL-22 and non-ELR-CXC chemokine expression in chronic hepatitis B virus-infected liver[J]. *Immunol Cell Biol*,2012,90(6):611-619.
- 30 Zhang Y, Cobleigh MA, Lian JQ, et al. A proinflammatory role for interleukin-22 in the immune response to hepatitis B virus[J]. *Gastroenterology*,2011,141(5):1897-1906.
- 31 Xing WW, Zou MJ, Liu S, et al. Interleukin-22 protects against acute alcohol-induced hepatotoxicity in mice[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*,2011,75(7):1290-1294.
- 32 Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system[J]. *Nat Rev Drug Discov*,2014,13(1):21-38.

(收稿日期: 2015-06-18)

(本文编辑: 孙荣华)

张沛枫, 邹美银, 汪美华, 等. 辅助性T淋巴细胞22及其特征性细胞因子白细胞介素-22的研究进展[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版,2016,10(3):257-260.