

文章编号 1006-8147(2015)02-0182-04

综述

Tc17 细胞:一组新型的细胞毒性 T 细胞

李健,陈渊综述,张鹏审校

(天津医科大学总医院心胸外科,天津 300052)

关键词 Tc17 细胞;CD8⁺T 细胞;IL-17

中图分类号 R392.32

文献标志码 A

细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cells, Tc 细胞)是一组由初始 CD8⁺T 细胞活化后分化而成的具有细胞毒性的效应细胞,又称为细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)。受自身 MHC I 类分子的限制,并在抗原提呈细胞的协同刺激信号作用下进一步活化,形成可以特异性杀伤靶细胞的效应细胞毒性 T 细胞。依据分泌的细胞因子的不同,经典的 CTL 可进一步分为两个亚型: I 型细胞毒性 T 细胞(Type I CD8⁺cytotoxic T cells, Tc1),分泌细胞因子类型与 Th1 细胞类似,主要分泌 IFN- γ 和 IL-2; II 型细胞毒性 T 细胞(Type II CD8⁺cytotoxic T cells, Tc2),分泌细胞因子类型与 Th2 细胞类似,主要分泌 IL-4、IL-5 以及 IL-10。IFN- γ 和 IL-12 可促进 Tc1 的生成,而 IL-4 可促进 Tc2 的生成。多项研究表明,Tc1 细胞和 Tc2 细胞均可以通过招募炎症 T 细胞和促进其他抗肿瘤 T 细胞的增殖来扩大抗肿瘤反应的效应。随着对 IL-17 和 Th17 细胞的研究逐年增多,其间有研究者发现体内存在着一组以分泌 IL-17 为特征的 CD8⁺T 细胞^[1],并于 2009 年将其定义为一种新的细胞毒性 T 细胞的亚型,正式命名为 Tc17 细胞^[2-4]。Tc17 细胞在细胞分化、细胞因子分泌和细胞毒性功能上的特点都与经典的 Tc 细胞不尽相同。Huber^[4]研究发现这群细胞低表达 T-box 转录因子、granzymB 和 IFN- γ 等 CTL 细胞的标志因子,Yen 等^[5]在体内和体外实验提示,Tc17 的极化与 Th17 一样,都需要 STAT3 和 ROR γ t 的参与,并表现出与 Th17 细胞的诸多相似性。Tc17 细胞分化过程不依赖其自身分泌的效应细胞因子 IL-17,而需要 IL-6 和 TGF- β 这两个本身有相反作用的细胞因子支持: IL-6 是一种已知的前炎症因子,而 TGF- β 则通常被认为是一种抗炎性的细胞因子^[2,6]。另外,其分化受 IFN- γ 和 IL-4 的负调控,但是 Tc17 细胞一旦发育成熟便可以抵抗二者的抑制作用^[6]。

1 Tc17 细胞主要相关细胞因子

IL-17 是一组重要的前炎症细胞因子,主要包括 IL-17A (即通常所说的 IL-17,目前研究最多)、IL-17E 和 IL-17F,主要由 CD4⁺ α β T 细胞 (如 Th17 细胞)、CD8⁺ α β T 细胞 (如 Tc17 细胞)产生,此外在 γ δ T 细胞、LTi-like 细胞、NK 细胞和 NKT 细胞中也均有不同水平的表达^[7-11]。IL-17 可以促进 CD34⁺造血干细胞的成熟,并使其分化成为中性粒细胞,这一作用将特异性免疫和固有免疫联系起来,促进炎症反应。大量研究证实,IL-17 参与了多种自身免疫相关性疾病、感染性疾病、炎症性疾病以及肿瘤的致病过程^[8,12-17]。

IL-21 是 IL-2 家族的成员,它也是 Tc17 细胞主要产生的细胞因子之一。在某些 IL-6 缺失的情况下,TGF- β 也可以同 NK 细胞和 NKT 细胞产生的 IL-21 组合来诱导 Tc17 细胞的分化。然而,无论是在体内还是体外实验中,当 IL-6 存在时,IL-21 受体缺失的小鼠会表现出 Tc17 细胞应答的减少现象。这表明,新分化的 Tc17 细胞产生 IL-21,并且以自分泌的方式促进自身分化^[18]。

IL-23 被认为是 Tc17 细胞分化过程中另一个重要的细胞因子,但有研究表明 IL-23 并不参与 Tc17 细胞最初的分化过程,而是作用于已经分化好的 Tc17 细胞,起到稳定和维持其细胞特性的作用^[18]。

2 Tc17 细胞分化的调控

孤儿核受体 ROR γ t (retinoid-related orphan receptors- γ t)是 Tc17 的关键转录因子,ROR γ t 可诱导编码 IL-17 和 IL-17F 基因表达^[4]。在少量 TGF- β 存在的情况下,IL-6 或 IL-21 能诱导大量 ROR γ t 的产生,而 ROR γ t 的产生依赖于信号转导和转录活化因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3),STAT3 由 IL-6、IL-21 和 IL-23 激活,对 T 细胞产生 IL-17 起重要调节作用,STAT3 一方面可以通过上调 ROR- γ t 的表达,从而影响 IL-17 的表达,另一方面,STAT3 也可以与 IL-17 和 IL-21 的

启动子直接结合^[5]。

De Lendonck 等^[19]研究发现 Interferon regulatory factor (IRF)3 在细胞质中直接作用于 ROR γ t 并限制其结合和转活 IL-17 促进因子,该研究揭示了 IRF3 在 CD8⁺T 细胞极化过程中的调控作用。同时也侧面证实了 ROR γ t 在 Tc17 细胞分化过程中的重要作用。

3 Tc17 细胞的表型

CD8⁺T 细胞可以分为初始、记忆、效应记忆和效应细胞,依据是其表面表达 CD27、CD28、CD45RA 的不同。Takaaki 等^[20]在对 12 名健康人外周血中可产生 IL-17 的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的研究中发现,产生 IL-17 的 CD4⁺T 细胞(Th17)占有 CD4⁺T 细胞的 1.8%,而可以产生 IL-17 的 CD8⁺T 细胞(Tc17)只占总 CD8⁺T 细胞的 0.4%,这说明 Tc17 细胞的数量比 Th17 细胞少得多。人 Tc17 细胞主要表现为 CD27⁻CD28⁺CD45RA⁻表型,并且表达 CCR5^{high} 和 CCR6。所以,他们认为 Tc17 细胞是一类表达 CCR5^{high}CCR6⁺CD27⁻CD28⁺CD45RA⁻亚型的 CD8⁺T 细胞群,也由此提示 Tc17 细胞的分化过程和细胞功能都不同于传统上的 CTL 细胞。

4 Tc17 与 Th17 细胞

辅助性 T 细胞(T helper, Th)即 CD4⁺T 效应细胞,在机体免疫应答与调节中发挥着举足轻重的作用,根据分泌细胞因子的不同,原来认识到的有 Th1 和 Th2 两个经典的亚群,二者参与体液免疫和细胞免疫中并相互调节和制约。近来研究发现一类在细胞分化与生物效用方面均不同于 Th1 和 Th2,而以分泌 IL-17 为主要特征的 Th 细胞,将其命名为 Th17。Th17 在固有免疫应答、某些炎症反应以及自身免疫病中都发挥重要作用。在初始 T 细胞向 Th17 细胞分化过程中,TGF- β 和 IL-6 首先启动 Th17 分化,之后 Th17 产生的 IL-21 自分泌效应扩大分化规模、活化 STAT3、诱导 ROR γ t 表达,IL-23 则对已经产生的 Th17 细胞起到稳定分化作用。

根据目前研究,Tc17 细胞和 Th17 细胞在细胞分化、调控、细胞因子的表达、在疾病中作用均有着很高的相似性。但是 Tc17 细胞和 Th17 细胞都是可塑性很强的细胞亚型,且分属于 CD4⁺和 CD8⁺细胞,传统意义上,CD4⁺T 细胞通过分泌不同的细胞因子起到免疫效应,而 CD8⁺T 细胞则通过分泌穿孔素和颗粒酶等特异性直接杀伤靶细胞。众多文献报道多种疾病与二者各自的表达水平以及二者的比例比值异常都有相关性^[3,21-25]。

5 Tc17 细胞与疾病关系

近年来关于 Tc17 细胞在自身免疫疾病、肿瘤、

感染及其他炎症性疾病中的意义研究越来越多,提示其与诸多疾病的发生发展存在着密不可分的联系。

5.1 Tc17 与自身免疫疾病 在器官特异性自身免疫性疾病中,Ueda Yaochite 等^[21]在对于自身免疫性糖尿病的发病机制研究中发现,在由 STZ 诱导的糖尿病模型发展的早期阶段,Th17 和 Tc17 细胞在胰腺淋巴结中呈现增多态势,提示 Th17/Tc17 和胰岛早期炎症相关。Huber 等^[22]研究指出,Tc17 细胞能够支持 Th17 细胞介导的自身免疫性脑炎(EAE),Tc17 细胞在自身免疫性神经系统疾病的开始阶段起重要作用。Interferon regulatory factor 4(IRF4)通过平衡 ROR γ t、Eomes 和 Foxp3 来控制 Tc17 细胞的分化。

Hu 等^[23]研究发现,Tc17 和 Th17 在确诊 ITP 患者中比例明显升高,并且在临床治疗后 Tc17 细胞数下降。Eysteinsdóttir 等^[24]研究证实在活跃期银屑病患者外周血中 Th17 和 Tc17 均较健康对照组升高,在经过治疗后二者比例下降。Henriques 等^[25]研究在系统性红斑狼疮患者外周血检测 Tc17 细胞比例增加,但是在活动性与非活动性狼疮患者中无明显差别。

Dagur^[26]最近在文献中定义了一种新的 Tc17 细胞——表达 CD146 的 Tc17 细胞,其中 CD146 是一种内皮粘附细胞因子。他们研究的 71 名捐助者的外周血中,表达 CD146 的 CD3⁺T 细胞占 2.84% \pm 1.40%,而在所有 T 细胞中表达 CD146 的 CD8⁺T 细胞占 2.16% \pm 1.49%。CD8⁺CD146⁺细胞胞内染色提示穿孔素和颗粒酶 B 与 CD146 缺乏共表达。在体外培养过程中,CD8⁺CD146⁺细胞较 CD8⁺CD146⁻细胞分泌更多的 IL-17A。他们通过在人类自身免疫性疾病中的研究,发现这类 Tc17 细胞似乎和 HLA I 相关性自身免疫病存在相关性。这一研究发现也许可以用这类 Tc17 细胞来区分 HLA I 相关性自身免疫病与 HLA II 相关性自身免疫病,并为疾病的治疗带来新的靶点。

5.2 Tc17 与肿瘤免疫 Kuang 等^[27]研究发现,在肝癌细胞患者体内,Tc17 能够占产 IL-17 细胞的大多数,虽然研究提示大多数外周血中的 Tc17 细胞是不产生 IFN- γ 的,但是在癌旁组织中,却有超过 80% 的 Tc17 细胞可以分泌 IFN- γ 。Kuang^[27]和谭晓箐等^[28]研究都认为肝癌组织中的 Tc17 细胞通过促进肿瘤微血管的形成以促进肿瘤的发展。在 CD8⁺T 细胞中,IL-17⁺与 IL-17⁻的细胞在表型上具有明显的差异。IL-17⁺CD8⁺Tc17 细胞表达 CD28,不表达 CD45RA 和 CCR7,少部分表达 CD27,为效应记忆细胞表型,且高表达活化分子 CD69,与 Th17 细胞

的表型一致。功能方面, Tc17 细胞几乎不表达细胞毒性分子颗粒酶 B 和穿孔素, 但是高表达炎症因子 IFN- γ 和 TNF[(61.33 \pm 21.72)%和(65.32 \pm 12.49)%], 这也与患者肝内 Th17 细胞的功能高度一致。Garcia-Hernandez 等^[29]在 B16 小鼠黑色素瘤模型中, 将体外扩增培养的 Tc17 细胞转移入 B16 小鼠体内, 发现 Tc17 细胞可以有效地控制小鼠黑色素瘤的生长, 且 Tc17 细胞分泌的 IL-17、TNF 及 IFN- γ 在增强 T 细胞、中性粒和巨噬细胞在肿瘤部位的聚集过程中起关键性作用, Tc17 募集中性粒细胞的能力相比 Tc1 细胞更突出, 活化的中性粒细胞会进一步产生趋化因子 (如 CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10)。然而如果中性粒细胞的缺失会导致 Tc17 的作用降低, 说明中性粒细胞是 Tc17 在抗小鼠黑色素瘤的作用中扮重要的角色。最近有报道, 在子宫内膜癌和宫颈癌的研究中, 通过流式细胞学和免疫组织化学方法发现 Tc17 细胞在外周血和组织中均较正常对照组升高^[30-31]。

最近, Tajima 等^[32]在研究中提出了一个由 Tc17 细胞转化而来的新的细胞毒性细胞亚型——Tc17/IFN- γ 细胞。当 Tc17 效应细胞和 IL-12 进一步培养时, 他们转变成产 IFN- γ 的 Tc17 细胞。IL-12 转化而来的 Tc17 细胞液获得了除 IFN- γ 的作用之外的细胞毒性功能。IL-12 转化的 Tc17 细胞同时表达 ROR γ t 和 T-bet。原来认为 Tc17 细胞只表达 ROR γ t, 而 Tc1 细胞只表达 T-bet。而且, 无论是在体外还是体内, 同 Tc1 细胞一样, 他们都表达强烈的抗肿瘤活性。Tajima 等相信 Tc17/IFN- γ 细胞也许在肿瘤微环境中起相当重要的作用。

5.3 Tc17 与感染性和其他炎症性疾病 Hamada 等^[2]研究指出 Tc17 细胞可以在流感中起到保护作用。Tc17 在对流感的防护中, 相对于 Tc1 来说, 伴随更多的中性粒细胞进入肺, 在这个过程中, Tc17 低表达穿孔素, 但是更多的表达 IFN- γ 。陈军浩等^[3]在对慢性乙型肝炎患者外周血中检测发现 Th17 和 Tc17 细胞相较于健康对照组显著增高。

Zhao 等^[33]在过敏性接触性皮炎的研究中发现, 在真皮浸润的细胞中, 有 20% 的细胞是表达 RORC 的产 IL-17 细胞, 其中 CD4⁺ 细胞占 30%, CD8⁺ 细胞占 20%。表明 Th17 和 Tc17 细胞在该病的免疫病理学中是常规的参与细胞。

解晶等^[34]在哮喘研究中发现, 轻度、中重度急性哮喘组外周血中 Th17 及 Tc17 细胞百分比、IL-17 的含量均高于缓解组及正常对照组 ($P < 0.01$), 中重度哮喘组高于轻度哮喘组 ($P < 0.01$), Tc17 细胞在治

疗缓解组中表达高于正常对照组 ($P < 0.01$), 并指出, Tc17 细胞和 Th17/Tc17 联合检测可能成为哮喘发作期的检测指标, 其中 Tc17 的表达更敏感和特异, Li^[35]在小鼠模型的肺组织、脾脏以及外周血中也证实了其相关性。此外, 也有相关文献报道慢性阻塞性肺疾病^[36]、肺气肿^[37]等其他研究中 Tc17 与疾病的相关性。

Tc17 细胞是一组与经典的细胞毒性 T 细胞不同的新亚型。随着人们对 Tc17 细胞研究的逐步增多, 虽然越来越多文献报道了 Tc17 细胞及其相关细胞因子和疾病的相关性, 但多为现象上的研究, 缺少深入作用机制的研究, 且部分为实验性研究, 缺乏临床证实。进一步明确 Tc17 细胞在疾病发生、发展中作用及其作用机制, 将为这些疾病的治疗以及预后评估提供新思路。

参考文献:

- [1] Liu S J, Tsai J P, Shen C R, et al. Induction of a distinct CD8 TNC17 subset by transforming growth factor- β and interleukin-6[J]. Cytokine, 2007, 39(1): 25
- [2] Hamada H, Garcia-Hernandez M D, Reome J B, et al. Tc17, a unique subset of CD8 T cells that can protect against lethal influenza challenge[J]. J Immunol, 2009, 182(6): 3469
- [3] 陈军浩, 赵铁伦, 顾光煜, 等. 流式细胞术检测慢性乙型肝炎患者外周血 Th17 和 Tc17 细胞[J]. 免疫学杂志, 2009(5): 581
- [4] Huber M, Heink S, Grothe H, et al. A Th17-like developmental process leads to CD8[J]. Eur J Immunol, 2009, 39(7): 1716
- [5] Yen H R, Harris T J, Wada S, et al. Tc17 CD8 T cells: functional plasticity and subset diversity[J]. J Immunol, 2009, 183(11): 7161
- [6] Intlekofer A M, Banerjee A, Takemoto N A, et al. Anomalous type 17 response to viral infection by CD8 (+) T cells lacking T-bet and eomesodermin[J]. Science, 2008, 321(5887): 408
- [7] Cervinkova M, Mandakova P, Sima P. Changes in proliferation activity and relative distributions of lymphoid cell subpopulations in congenitally athymic nu/nu mice and lurcher mice with spontaneous olivopontocerebellar degeneration[J]. Folia Microbiol (Praha), 2006, 51(5): 497
- [8] Dong C. Diversification of T-helper-cell lineages: finding the family root of IL-17-producing cells[J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(4): 329
- [9] Michel M L, Keller A C, Paget C, et al. Identification of an IL-17-producing NK1.1neg iNKT cell population involved in airway neutrophilia[J]. J Exp Med, 2007, 204(5): 995
- [10] Romani L, Fallarino F, De Luca A A, et al. Defective tryptophan catabolism underlies inflammation in mouse chronic granulomatous disease[J]. Nature, 2008, 451(7175): U12
- [11] Takatori H, Kanno Y, Watford W T, et al. Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22[J]. J Exp Med, 2009, 206(1): 35
- [12] Ye P, Rodriguez F H, Kanaly S, et al. Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXC chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host de-

- fense[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(4): 519
- [13] Ouyang W, Kolls J K, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation[J]. *Immunity*, 2008, 28(4): 454
- [14] Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, et al. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses[J]. *Immunity*, 2002, 17(3): 375
- [15] Numasaki M, Watanabe M, Suzuki T, et al. IL-17 enhances the net angiogenic activity and in vivo growth of human non-small cell lung cancer in SCID mice through promoting CXCR-2-dependent angiogenesis[J]. *J Immunol*, 2005, 175(9): 6177
- [16] Numasaki M, Fukushi J I, Ono M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2620
- [17] Ashino S, Wakita D, Shiohama Y, et al. A Th17-polarized cell population that has infiltrated the lung requires cells that convert to IFN- γ production in order to induce airway hyperresponsiveness[J]. *Int Immunol*, 2010, 22(6): 503
- [18] Ciric B, El-behi M, Cabrera R, et al. IL-23 drives pathogenic IL-17-Producing CD8(+) T cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(9): 5296
- [19] de Lendonck L Y, Tonon S, Nguyen M A, et al. Interferon regulatory factor 3 controls interleukin-17 expression in CD8 T lymphocytes[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(34): E3189
- [20] Kondo T, Takata H, Matsuki F, et al. Cutting edge: phenotypic characterization and differentiation of human CD8⁺T cells producing IL-17[J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 1794
- [21] Ueda Yaochite J N, Caliri-Oliveira C A, Carlos D, et al. Dynamic changes of the Th17/Tc17 and regulatory T cell populations interfere in the experimental autoimmune diabetes pathogenesis[J]. *Immunobiology*, 2013, 218(3): 338
- [22] Huber M, Heink S, Pagenstecher A, et al. IL-17A secretion by CD8⁺ T cells supports Th17-mediated autoimmune encephalomyelitis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(1): 247
- [23] Hu Y, Ma D X, Shan N N, et al. Increased number of Tc17 and correlation with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia[J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): 26522
- [24] Eysteinsdóttir J H, Sigurgeirsson B, Ólafsson J H, et al. The role of Th17/Tc17 peripheral blood T cells in psoriasis and their positive therapeutic response[J]. *Scand J Immunol*, 2013, 78(6): 529
- [25] Henriques A, Ines L, Couto M, et al. Frequency and functional activity of Th17, Tc17 and other T-cell subsets in Systemic Lupus Erythematosus[J]. *Cell Immunol*, 2010, 264(1): 97
- [26] Dagur P K, Biancotto A, Stansky E, et al. Secretion of interleukin-17 by CD8⁺T cells expressing CD146 (MCAM)[J]. *Clin Immunol*, 2014, 152(1/2): 36
- [27] Kuang D M, Peng C, Zhao Q Y, et al. Tumor-Activated monocytes promote expansion of IL-17-Producing CD8⁺ T cells in hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Immunol*, 2010, 185(3): 1544
- [28] 谭晓菁, 刘小波, 高小艳, 等. 肝细胞癌患者肿瘤浸润淋巴细胞中 IL-17~+CD8~+T 淋巴细胞的表达及意义[J]. *免疫学杂志*, 2010(11): 967
- [29] Garcia-Hernandez M L, Hamada H, Reome J B, et al. Adoptive transfer of Tumor-Specific Tc17 effector T cells controls the growth of B16 melanoma in mice[J]. *J Immunol*, 2010, 184(8): 4215
- [30] Zhang Y, Hou F, Liu X, et al. Tc17 cells in patients with uterine cervical Cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e86812
- [31] Zhang W J, Hou F, Zhang Y, et al. Changes of Th17/Tc17 and Th17/Treg cells in endometrial carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 599
- [32] Tajima M, Wakita D, Satoh T, et al. IL-17/IFN- γ double producing CD8(+) T (Tc17/IFN- γ) cells: A novel cytotoxic T-cell subset converted from Tc17 cells by IL-12[J]. *Int Immunol*, 2011, 23(12): 751
- [33] Zhao Y, Balato A, Fischelevich R, et al. Th17/Tc17 infiltration and associated cytokine gene expression in elicitation phase of allergic contact dermatitis[J]. *Br J Dermatol*, 2009, 161(6): 1301
- [34] 解晶, 张仙森, 范剑, 等. 支气管哮喘患者 Th17 及 Tc17 细胞的表达及意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2013(4): 862
- [35] Li K Y, Wang Z Y, Cao Y, et al. The study of the ratio and distribution of Th17 cells and Tc17 cells in asthmatic patients and the mouse model[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2013, 31(2): 125
- [36] 李宇, 张健全, 钟小宁, 等. Tc17 细胞在慢性阻塞性肺疾病肺部炎症中的作用[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(3): 319
- [37] Duan M C, Tang H J, Zhong X N, et al. Persistence of Th17/Tc17 cell expression upon smoking cessation in mice with cigarette Smoke-Induced emphysema[J]. *Clin Dev Immunol*, 2013, 2013: 1

(2014-09-16 收稿)