

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.009

• 综述 •

辅助性T细胞17与白细胞介素17在口腔黏膜疾病中的研究进展

王紫莹¹, 陈晓涛²

1. 新疆医科大学口腔医学院, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐(832000); 2. 新疆维吾尔自治区人民医院口腔科, 新疆维吾尔自治区 乌鲁木齐(832000)

【摘要】 辅助性T细胞17(T helper cells 17, Th17)细胞是一种新的CD4⁺T辅助细胞,其通过分泌特有的白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)参与机体免疫及炎症反应。在口腔黏膜疾病中,口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)、复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)、白塞病(Behcet's disease, BD)的发病均与Th17细胞、IL-17相关。OLP患者唾液中有17种与OLP发生相关的、可上调Th17细胞的表达及诱导IL-17分泌的蛋白质;IL-17通过刺激上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞产生多种细胞因子,如IL-6、IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子及细胞黏附分子1,致使炎症的产生及加重;Th17/Tc17细胞的靶向治疗可使OLP患者黏膜和皮肤的临床症状得到明显改善。IL-17可通过IL-17RA或IL-17RE受体刺激口腔角质细胞,在RAU中产生促炎作用。BD患者外周血中Th17细胞明显增高,而Treg细胞显著降低。

【关键词】 辅助性T细胞17; 白细胞介素17; 口腔黏膜疾病; 口腔扁平苔藓; 口腔溃疡; 复发性阿弗他溃疡; 白塞病; 促炎作用

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)03-0194-04



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 王紫莹,陈晓涛.辅助性T细胞17与白细胞介素17在口腔黏膜疾病中的研究进展[J].口腔疾病防治,2021,29(3):194-197. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.009.

Research progress on the role of T helper cells 17 and interleukin 17 in oral mucosal diseases WANG Ziy-ing¹, CHEN Xiaotao². 1. Xinjiang Medical University School of Stomatology, Urumqi 830001, China; 2. Department of Stomatology, The People's Hospital of the Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China
Corresponding author: CHEN Xiaotao, Email: xiaotaochen@163.com, Tel: 86-15999112966

【Abstract】 T helper 17 (Th17) cells are a new type of CD4⁺ T helper cell. They participate in the immune and inflammatory response by secreting specific interleukin-17 (IL-17). In oral mucosal diseases, oral lichen planus (OLP), recurrent aphthous ulcer (RAU) and Behcet's disease (BD) are associated with Th17 cells and IL-17. There were 17 kinds of proteins in the saliva of patients with OLP that could upregulate the expression of Th17 cells and induce the secretion of IL-17. IL-17 can stimulate epithelial cells, endothelial cells and fibroblasts to produce a variety of cytokines, such as IL-6, IL-8, granulocyte macrophage colony-stimulating factor and cell adhesion molecule-1, leading to the production and aggravation of inflammation. Th17/Tc17 cell-targeted therapy can significantly improve the clinical symptoms of OLP patients' mucosa and skin. IL-17 can stimulate oral keratinocytes through the IL-17RA or IL-17RE receptor and produce proinflammatory effects in RAU. Th17 cells in the peripheral blood of BD patients are significantly increased, while Treg cells are significantly decreased.

【Key words】 T helper cells 17; interleukin 17; oral mucosal disease; oral lichen planus; oral ulcer; recurrent aphthous ulcer; Behcet's disease; proinflammatory effect

【收稿日期】 2020-06-12; **【修回日期】** 2020-07-29

【基金项目】 国家自然科学基金(81660185)

【作者简介】 王紫莹,硕士研究生在读, Email: 463685076@qq.com

【通信作者】 陈晓涛,主任医师,博士, Email: xiaotaochen@163.com, Tel: 86-15999112966

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(3): 194-197.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81660185).

辅助性T细胞17(T helper cells 17, Th17)是在2005年首次被发现的一种新的辅助性T细胞,其分泌促炎因子白细胞介素17(interleukin 17, IL-17),在许多自身免疫反应性疾病和炎症性疾病中发挥致病作用^[1]。随着对口腔黏膜疾病逐渐深入的研究,越来越多的证据支持Th17细胞、IL-17与口腔黏膜疾病的发生密切相关。本文将对Th17细胞与IL-17在口腔黏膜疾病中的相关研究进展作一综述。

1 Th17细胞的分化及作用

CD4⁺T细胞在不同的环境条件下接受抗原刺激,可分化为各种效应细胞群:Th1细胞、Th2细胞、Th17细胞和调节性T(Treg)细胞等,这些细胞群一旦识别自身抗原后,会诱导自身免疫疾病中的病损组织发生炎症。Th17细胞的增殖分化依赖于IL-6、IL-23、IL-1 β 和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)^[2],这些细胞因子通过各自的受体激活转录激活因子3(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)通路,是Th17细胞分化和凋亡的关键节点。Th17细胞分泌促炎因子IL-17,在健康个体的黏膜通过刺激紧密连接蛋白维持上皮屏障完整;而在局部炎症状态下,与口腔黏膜上皮细胞表达的受体结合,释放相关趋化因子,刺激炎性细胞因子大量分泌,使炎性细胞浸润病损组织,从而促进或加重炎症反应^[3]。研究显示Th9细胞分泌的IL-9也可以增加Th17细胞的数量;在抑制IL-9分泌后,Th17细胞及IL-17的表达明显减少;同时IL-9还可以通过抑制具有抗炎作用的Treg细胞,促进Th17细胞的增殖,在趋化因子(C-C基元)配体20(C-C chemokine ligand 20, CCL20)的诱导作用下,促使大量的Th17细胞浸润到炎症区域,产生或加重炎症反应^[4]。

2 IL-17的表达及作用

IL-17主要由IL-17A至IL-17F 6个配体组成,与其相应的还有IL-17A至IL-17F 6个受体;IL-17主要由Th17细胞产生,在成骨细胞、内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞、淋巴组织诱导细胞与嗜中性粒细胞等中也有表达。研究表明,来自相同细胞

的IL-17既能通过诱导嗜中性粒细胞消除病原体起保护作用,又能诱导过度的炎症反应,损伤组织^[5]。作为促炎细胞因子,IL-17参与许多自身免疫性疾病和炎症性疾病的发生。研究报道,IL-17已被认为是导致皮肤功能改变的关键细胞因子;IL-17A、IL-17C和IL-17F作用于角质形成细胞,诱导多种趋化因子表达,导致中性粒细胞、T细胞和树突状细胞的聚集、积累,从而促使表皮和血管增生^[6]。除局部病损外,IL-17A可单独作用或与肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α)联合诱导炎症,其使免疫细胞聚集、纤维化,促机体C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)升高,从而诱发系统性疾病,如IL-17A诱导血栓形成和凝血、引起心肌细胞凋亡、导致动脉粥样硬化、高血压和心肌病的形成^[7];也可能是肝损伤、骨破坏等^[8]。

目前两种阻断IL-17的方法用于皮肤临床治疗,例如使用secukinumab和ixekizumab进行药物抑制IL-17A;通过brodalumab阻断IL-17RA。迄今已取得了一些积极成果,并已获批准用于银屑病、强直性脊柱炎的治疗;另外,阻断IL-17和TNF- α 的双特异性抑制剂正在研制阶段,主要用于由IL-17介导的相关疾病,如类风湿关节炎、银屑病等^[9]。

3 Th17细胞与IL-17在口腔黏膜疾病中的作用

3.1 Th17细胞、IL-17与口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)

OLP是一种常见的口腔黏膜慢性炎症性疾病,临床上往往发作期和静止期交替进行^[10-11]。根据调查显示,该病发病率为0.4%~4%;并有1.14%的几率恶化为口腔鳞状细胞癌^[12],但其病因和发病机制尚不明确。研究报道,OLP患者的病损组织中Th17细胞数量远高于健康人群,通过对OLP患者进行唾液蛋白质组学分析,发现有17种蛋白质与OLP有关,值得注意的是这些蛋白质可以上调Th17细胞的表达及诱导IL-17的分泌,推测OLP的发病原因可能与Th17细胞、IL-17有关^[13]。OLP患者体内的Th17细胞,Treg细胞、Th17/Treg比率及其转录因子视黄醇相关孤儿受体 γ -t(retinoid-related orphan receptor gamma t, ROR γ t)和叉头框蛋白P3

(Forkhead box protein P3, Foxp3)也均高于健康人群,并与临床症状表现呈正相关^[14];活化后的STAT3上调ROR γ t,促使Th17产生、分化、分泌其促炎因子,从而加重OLP疾病的严重程度。另外,Foxp3是控制免疫抑制分子表达的关键因素,它可以控制Treg细胞的发育;而Treg细胞通过分泌IL-35、IL-10等细胞因子对Th17细胞产生抑制作用;Foxp3在OLP患者病损组织的固有层中很容易被检测到,表明Foxp3、Treg细胞升高,与OLP患者体内Th17细胞增多有关^[15]。

IL-17通过刺激上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞产生多种细胞因子,如IL-6、IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子及细胞黏附分子1,致使炎症的产生及加重。在OLP患者的外周血中IL-17A、IL-22、IFN- γ 和Foxp3的明显升高,考虑由于IL-17、IL-22与其相对应的受体结合后通过一系列复杂的信号转导等途径,发挥其生物学作用,导致炎症加剧;而IFN- γ 和Foxp3数量的增加,则是为了抑制Th17细胞及其分泌的相关促炎细胞因子^[16]。

近年IL-17与口腔微生物之间的关系被发现,为探究OLP病因提供了新思路。Li等^[17]筛选了可能与OLP严重程度和免疫功能障碍相关的口腔真菌属,其中有18个真菌属与IL-17之间存在显著的正相关,表明IL-17可受口腔内病原体 and 生物膜免疫调节成分的影响而上调,导致或加重口腔黏膜的炎症和损伤。在治疗方面,一项对OLP患者进行12周的抗IL-17和抗IL-23治疗的研究发现患者的黏膜、皮肤、临床症状得到快速改善,且在黏膜和皮肤组织中产生IL-17的T细胞,如Th17、细胞毒性T细胞17(Tc17)数量减少^[18]。

3.2 Th17细胞、IL-17与复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)

RAU又称复发性口腔溃疡,其病因复杂且与多种因素相关;其病损呈现“红、黄、凹、痛”典型表现,因进食、语言、口腔卫生不良影响患者生活质量^[19]。近年发现,在RAU患者发作期,其外周血中诱导Th17细胞分化的IL-23及IL-17表达水平明显增高,提示RAU的发病可能与Th17细胞及IL-17有关^[20]。Ozyurt等^[21]首次发现相对于健康组,RAU患者中含有更高水平的IL-17;这与Al-Samadi等^[22]报道的IL-17在RAU患者病变组织内的上皮细胞中呈高表达的结果一致。IL-17通过IL-17RA或IL-17RE受体刺激口腔角质细胞,在RAU中产生促炎作用。对大鼠气道上皮感染模型进行检测,发现模

式识别受体Dectin-1通路激活后可刺激IL-23分泌,使得大鼠血清中Th17细胞、IL-17含量的增加,作用于气道上皮病损组织;在RAU患者的外周血中同样发现IL-17和IL-23水平升高,并与病情的严重程度呈正相关;经过治疗后的RAU患者除了临床症状明显好转外,其血清中IL-17、IL-23水平也明显降低。

3.3 Th17细胞、IL-17与白塞病(Behcet's disease, BD)

BD又称白塞综合征;是一种以“口一眼一生殖器”病损为特征的慢性、全身性、复发性炎症性疾病,其病因复杂且尚不明确。随着对BD逐渐深入的研究,越来越多的证据表明免疫反应异常在该病发病中起重要作用。有研究者发现BD患者外周血中Th17细胞明显增高,而Treg细胞显著降低,并且与T细胞相关的miRNA包括miRNA-25、miRNA-106b、miRNA-326和miRNA-93水平显著上调;推测Th17细胞增加和Treg细胞减少可能是BD发病的相关因素;另外,Th17细胞和相关miRNA谱的评估可作为BD患者预后的生物标志物和治疗新方向^[23]。随后Jadideslam等^[24]发现BD患者IL-17 mRNA表达水平和血清IL-17 mRNA水平均明显高于健康对照组,并且炎症活动指数与血清IL-17水平呈显著负相关;考虑IL-17水平增高可导致BD炎症加重。有学者在使用二甲双胍治疗BD后,除临床症状好转外,其外周血中IL-17、TNF-1水平均显著降低^[25]。另外,使用干扰素 α -2a治疗BD也取得良好疗效,考虑干扰素 α -2a的良好作用可能与恢复Treg细胞功能,抑制Th17细胞,减少CD4⁺T细胞和单核细胞TLR的表达有关^[26]。

4 总 结

综上,口腔黏膜疾病大多病因复杂并与全身免疫状况相关,其与Th17细胞及IL-17的关系得到了证实,但其机制作用需要进一步的研究。

【Author contributions】 Wang ZY wrote the article. Chen XT reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Sandquist I, Kolls J. Update on regulation and effector functions of Th17 cells[J]. F1000Res, 2018, (7): 205. doi: 10.12688/f1000research.13020.1.
- [2] Bystrom J, et al. Functional and phenotypic heterogeneity of Th17 cells in health and disease[J]. Eur J Clin Invest, 2019, 49(1): e13032. doi: 10.1111/eci.13032.
- [3] Lee JS, Tato CM, Joyce Shaikh B, et al. Interleukin-23-indepen-

- dent IL-17 production regulates intestinal epithelial permeability[J]. *Immunity*, 2015, 43(4): 727 - 738. doi: 10.1016/j.immuni.2015.09.003.
- [4] Elyaman W, Bradshaw EM, Uyttenhove C, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3⁺ natural regulatory T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 12885-12890. doi: 10.1073/pnas.0812530106.
- [5] Matsuzaki G, Umemura M. Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s[J]. *Microbiol Immunol*, 2018, 62(1): 1 - 13. doi: 10.1111/1348 - 0421.12560.
- [6] Beringer A, Noack M, Miossec P. IL-17 in chronic inflammation: from discovery to targeting[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(3): 230-241. doi: 10.1016/j.molmed.2016.01.001.
- [7] Robert M, Miossec P. Effects of interleukin 17 on the cardiovascular system[J]. *Autoimmun Rev*, 2017, 16(9): 984-991. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.009.
- [8] Beringer A, Miossec P. Systemic effects of IL-17 in inflammatory arthritis[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, (15): 491-501. doi: 10.1038/s41584-019-0243-5.
- [9] Fischer JA, Hueber AJ, Wilson S. Combined inhibition of tumor necrosis factor α and interleukin-17 as a therapeutic opportunity in rheumatoid arthritis: development and characterization of a novel bispecific antibody[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(1): 51-62. doi: 10.1002/art.38896.
- [10] Bilodeau EA, Lalla RV. Recurrent oral ulceration: etiology, classification, management, and diagnostic algorithm[J]. *Periodontol* 2000, 2019, 80(1): 49-60. doi: 10.1111/prd.12262.
- [11] Baek K, Choi Y. The microbiology of oral lichen planus: is microbial infection the cause of oral lichen planus[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2018, 33(1): 22-28. doi: 10.1111/omi.12197.
- [12] González Moles MÁ, Ruiz Ávila I, González Ruiz L, et al. Malignant transformation risk of oral lichen planus: a systematic review and comprehensive meta-analysis[J]. *Oral Oncol*, 2019, 96: 121-130. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.07.012.
- [13] Souza MM, Florezi GP, Nico M, et al. Salivary proteomics in lichen planus: a relationship with pathogenesis[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(5): 784-792. doi: 10.1111/odi.12837.
- [14] 申俊, 殷操, 王炫, 等. 口腔扁平苔藓患者外周血 CD4⁺ T 淋巴细胞组蛋白乙酰化的意义[J]. *口腔疾病防治*, 2018, 26(6): 365-369. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.06.005.
- Shen J, Yin C, Wang X, et al. Aberrant histone modification in peripheral blood CD4⁺T lymphocytes in oral lichen planus[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2018, 26(6): 365 - 369. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.06.005.
- [15] Zhou L, Cao T, Wang Y, et al. Frequently increased but functionally impaired CD4⁺CD25⁺ regulatory t cells in patients with oral lichen planus[J]. *Inflammation*, 2016, 39(3): 1205 - 1215. doi: 10.1007/s10753-016-0356-9.
- [16] Kumaran MS, Bishnoi A, Srivastava N, et al. Significant reduction in The expression of interleukins-17A, 22 and 23A, forkhead box p3 and interferon gamma delineates lichen planus pigmentosus from lichen planus[J]. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311(7): 519-527. doi: 10.1007/s00403-019-01926-9.
- [17] Li Y, Wang K, Zhang B, et al. Salivary mycobiome dysbiosis and its potential impact on bacteriome shifts and host immunity in oral lichen planus[J]. *Int J Oral Sci*, 2019, 11(2): 13. doi: 10.1038/s41368-019-0045-2.
- [18] Solimani F, Pollmann R, Schmidt T, et al. Therapeutic targeting of Th17/Tc17 cells leads to clinical improvement of lichen planus[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1808. doi: 10.3389/fimmu.2019.01808.
- [19] Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis[J]. *Biomed Rep*, 2019, 11(2): 47-50. doi: 10.3892/br.2019.1221.
- [20] Lewkowicz N, Kur B, Kurnatowska A, et al. Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2011, 59(5): 399-406. doi: 10.1007/s00005-011-0134-1.
- [21] Ozyurt K, Celik A, Sayarlioglu M, et al. Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(9): 691 - 695. doi: 10.1111/jop.12182.
- [22] Al-Samadi A, Kouri VP, Salem A, et al. IL-17C and its receptor IL-17RA/IL-17RE identify human oral epithelial cell as an inflammatory cell in recurrent aphthous ulcer[J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(2): 117-124. doi: 10.1111/jop.12095.
- [23] Ahmadi M, Yousefi M, Abbaspour - Aghdam S, et al. Disturbed Th17/Treg balance, cytokines, and miRNAs in peripheral blood of patients with Behcet's disease[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3985-3994. doi: 10.1002/jcp.27207.
- [24] Jadideslam G, Kahroba H, Ansarin K, et al. Interleukin-17 mRNA expression and serum levels in Behcet's disease[J]. *Cytokine*, 2020, 127: 154994. doi: 10.1016/j.cyto.2020.154994.
- [25] 陈永, 罗丹, 林晨红, 等. 二甲双胍治疗白塞病的临床疗效、安全性和调节 Treg/Th17 平衡的作用: 30 例前瞻性研究[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(2): 127-133. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.02.01.
- Chen Y, Luo D, Lin CH, et al. Efficacy and safety of metformin for Behcet's disease and its effect on Treg/Th17 balance: a single-blinded, before-after study[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2019, 39(2): 127-133. doi: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.02.01.
- [26] Albayrak O, Oray M, Can F, et al. Effect of interferon alfa-2a treatment on adaptive and innate immune systems in patients with behcet disease uveitis[J]. *Invest Ophth Vis Sci*, 2019, 60(1): 52-63. doi: 10.1167/iovs.18-25548.

(编辑 周春华)



官网



公众号