

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.02.010

· 综述 ·

CD4⁺T 细胞平衡在口腔癌及癌前病损中的研究进展

田原野, 唐瞻贵

中南大学湘雅口腔医院口腔颌面外科, 湖南长沙(410008)

【摘要】 CD4⁺T细胞在调节机体适应性免疫应对各种炎症反应过程中扮演着重要的角色, 初始的T细胞可以在不同的细胞因子影响下分化为至少4种以上的T细胞亚群: Th1、Th2、Th17、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等, 它们参与各种各样的免疫应答反应, 在口腔癌及癌前疾病中起到不同的作用, 功能各异。Th1/Th2平衡和Th17/Treg平衡与口腔癌及癌前疾病的发生及发展都与免疫失衡有关。逆转这两种平衡的失调, 加强患者的自身免疫功能, 可能用来阻止甚至逆转口腔癌及癌前病损的疾病进程。本文就CD4⁺T细胞平衡在口腔癌及癌前病损中的研究进展作一综述。

【关键词】 Th1; Th2; Th17; 调节性T细胞; 口腔鳞状细胞癌; 口腔癌前病损

【中图分类号】 R739.8 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2019)02-0115-07

【引用著录格式】 田原野, 唐瞻贵. CD4⁺T细胞平衡在口腔癌及癌前病损中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(2): 115-121.

Research progress on the CD4⁺T cell balance in oral cancer and precancerous diseases TIAN Yuanye, TANG Zhangui. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Xiangya Stomatological Hospital, Central South University, Changsha 410078, China

Corresponding author: TANG Zhangui, Email: tangzhangui@aliyun.com, Tel: 0086-731-82355120

【Abstract】 CD4⁺T cells play an important role in regulating adaptive immune responses to various inflammatory responses. Parental T cell populations can differentiate in response to different cytokines into at least four subpopulations: Th1, Th2, Th17, and Treg cells. These differentiated T cells participate in various immune responses and have different roles and functions in oral cancer and precancerous diseases. The Th1/Th2 balance, the Th17/Treg balance and the occurrence and development of oral cancer and precancerous diseases are related to immune imbalances. Reversing these T cell imbalances and strengthening the patient's autoimmune function may prevent or even reverse the progression of oral and precancerous diseases. This paper reviews the research advances on the CD4⁺T cell balance in oral cancer and precancerous lesions.

【Key words】 Th1; Th2; Th17; Regulatory T cell; Oral squamous cell carcinoma; Oral precancerous lesion

CD4⁺T细胞也被称为T辅助细胞(Th), 在调节机体各种适应性免疫应对各种炎症反应过程中扮演着重要的角色, 同时也参与多种自身免疫疾

病以及过敏性疾病。此外, 肿瘤的发生、发展与免疫微环境密切相关, 各种CD4⁺T细胞介导的免疫调节在机体免疫反应中也起着重要作用。在T细胞受体(T cell receptor, TCR)激活后, 初始的T细胞可以在不同的细胞因子影响下分化为至少4种以上的T细胞亚群: Th1、Th2、Th17、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)等, 它们参与各种各样的免疫应答反应, 在不同的疾病中起到不同的作用, 功能各异^[1]。近年来的研究表明: 这4种细胞可以划

【收稿日期】 2018-06-11; **【修回日期】** 2018-07-17

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81671003)

【作者简介】 田原野, 住院医师, 硕士, Email: 156812004@csu.edu.cn

【通信作者】 唐瞻贵, 教授, 博士, Email: tangzhangui@aliyun.com, Tel: 0086-731-82355120

分为两个免疫平衡来进行研究,即Th1/Th2平衡和Th17/Treg平衡。在口腔癌及癌前疾病中,它们的发生及发展都与免疫失衡有关。现本文就这4种T细胞亚群的细胞因子、转录因子等以及Th1/Th2平衡和Th17/Treg平衡机制在口腔癌及癌前疾病中发生发展的研究现状等作一综述。

1 Th1细胞

Th1细胞是主要参与细胞介导炎症反应和延迟超敏反应中的一种CD4⁺T细胞亚型^[2]。在白细胞介素-12的刺激下,初始T细胞(Th0)内的转录活化蛋白4(signal transducer and activator of transcription 4, STAT4)受到激活,使Th0分化为Th1细胞。Th1细胞通常主要分泌白细胞介素-2和IFN- γ ,也可分泌少量的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),淋巴毒素和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony-stimulation factor, GM-CSF)^[3]。

1.1 Th1细胞因子

分化成熟的Th1细胞所分泌的最具特征性的细胞因子为IFN- γ 。IFN- γ 与许多的自身免疫性疾病的病理进程有关,如I型糖尿病、多发性硬化和风湿性关节炎等。IFN- γ 是一种强力的促炎细胞因子,IFN- γ 能提高固有免疫细胞的toll样受体的表达,促进免疫球蛋白的转化变形,加强主要组织相容性复合体的抗原呈递作用,诱导细胞因子的分泌,激活巨噬细胞并加强其吞噬作用^[4]。同时,IFN- γ 能协同自然杀伤细胞刺激抗原提呈细胞,促使Th0向Th1细胞分化,形成一个不断加强的自分泌循环^[5]。

1.2 Th1转录因子

T-bet是调控Th1细胞分化和IFN- γ 产生的转录因子,体外培养经基因敲除T-bet的Th1细胞所分泌的IFN- γ 显著减少;而在人体受到利什曼虫的感染时,也会造成T-bet的缺陷,从而Th1细胞分泌的IFN- γ 显著减少^[5-6]。由IFN- γ 启动的转录活化蛋白1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT 1)能在Th1分化期间诱导T-bet的表达。在Th1的分化中,IFN- γ -STAT 1-T-bet-IFN- γ 这一正向反馈循环起到了强大的放大作用,促使Th1不断在IFN- γ 的影响下持续分化^[2,4,7]。

2 Th2细胞

Th2细胞是主要参与体液免疫反应中的一种

CD4⁺T细胞亚型。Th2主要产生白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、IL-5和IL-13等细胞因子,这些细胞因子在寄生虫感染以及许多过敏性炎症反应的病理过程中有十分重要的作用^[8]。在自身免疫疾病中,Th2表现出抗炎作用,抑制Th1介导的细胞免疫。Th2的成熟过程由抗原提呈细胞所分泌的IL-6启动,同时自然杀伤细胞、肥大细胞以及中性粒细胞等分泌的IL-4也能促使Th2细胞的成熟。随着Th2细胞的成熟,其自身也可以分泌IL-4,因此也可以产生一个自分泌循环从而产生更多的Th2细胞^[7,9]。

2.1 Th2细胞因子

IL-4是Th2分泌的最重要的细胞因子,上世纪八十年代IL-4首次被发现,IL-4主要由活化的Th2分泌,其余主要由肥大细胞、嗜碱性细胞、嗜酸性粒细胞分泌^[10]。在适应性免疫中,IL-4是淋巴细胞存活所必需的细胞外信号分子,能促进间充质干细胞分化为淋巴细胞。在固有免疫中,IL-4能诱导干细胞分化为树突状细胞,并促进树突状细胞的成熟。IL-4与单核细胞、巨噬细胞表面IL-4受体结合,促使吞噬细胞激活,对抗寄生虫感染等疾病。IL-4能抑制Th1的分化,即使是在高浓度IFN- γ 的环境中仍然能限制Th1的功能。IL-4的抗炎作用主要包括:抑制Th1诱导激活的巨噬细胞活性;下调一系列强力促炎因子的分泌,包括:IL-1、TNF、活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)^[11-12]。

IL-5和IL-13是Th2分泌的另外两种主要的细胞因子。IL-5刺激活化的B细胞产生抗体,促进前体嗜酸性粒细胞分化成熟。IL-13能抑制许多促炎因子,包括IL-1 β 、IL-12和TNF,并且IL-13能作为B细胞的协同刺激因子,进而加强B细胞的启动和成熟^[13]。IL-5和IL-13能启动过敏型炎症反应,并促进Th2介导的免疫疾病的病理进程,如哮喘、风湿性关节炎等疾病^[13-15]。

2.2 Th2转录因子

GATA3是GATA转录因子家族成员之一,GATA3能选择性诱导Th0向Th2方向进行分化和成熟,是Th2细胞的特异性转录因子。GATA3不仅能结合到TCR基因链的增强子上加强其表达,还能在转录水平上激活IL-5和IL-13的启动子区域靶基因表达,从而增强IL-5和IL-13的分泌^[16]。GATA3在维持Th2的表型上扮演着重要的角色,当已经分化成Th2的T细胞的GATA3被敲除后,IL-5及IL-13

的分泌量几乎检测不到,而 IL-4 的分泌量也相对降低^[17-18]。在发育成熟的 Th2 细胞中,GATA3 对保持和稳定表达 IL-4 的靶基因的甲基化有着至关重要的作用,同时对表达 IL-5 的靶基因的乙酰化组蛋白的稳定性有着重要的意义^[16]。

3 Th17 细胞

Th17 细胞是 CD4⁺T 细胞中一种重要的亚型,它主要分泌 IL-17A 和 IL-17F,表达 ROR γ t 转录因子。Th17 在清除一些体内病原体(如:白假丝酵母菌和克雷伯杆菌)中扮演着重要的角色。在某些免疫失衡的条件下,Th17 参与许多自身免疫性疾病和炎症反应的致病过程,如:风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化、银屑病、慢性肠炎、过敏和哮喘等^[7]。

3.1 Th17 细胞因子

分化成熟的 Th17 细胞主要分泌细胞因子为 IL-17 家族,该家族主要包括 6 类成员,分别是 IL-17A(通常也被称为 IL-17)、17B、17C、17D、17E 和 17F,主要参与宿主对于细胞外的细菌、真菌和其他真核微生物致病的免疫应答。分化成熟的 Th17 细胞最主要分泌的是 IL-17 和 IL-17F,但是也有研究发现 IL-17 也可以由自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、 $\gamma\delta$ T 细胞和巨噬细胞等产生^[19]。IL-17 是一种强力促炎作用的多效性细胞因子,它能够诱导大量的趋化因子和炎症相关性细胞因子参与炎症反应,募集、活化并加强中性粒细胞所参与的对细菌、真菌和其他致病真核微生物的免疫应答,促进炎症细胞的增殖、分化等。IL-17 还能调控血管内皮细胞的增殖功能,使肿瘤内的血管大量生成,为肿瘤的发生和发展提供有利的肿瘤微环境和血液供应。此外,Th17 细胞还能分泌 IL-6、IL-21、IL-22、IL-23、IL-26 和少量 IFN- γ 、TNF- α 和其他细胞因子^[20]。

Th0 在受到转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 的刺激下可以有两条不同的分化道路,即可以分化为 Th17 或者 Treg。其中 IL-6 是决定 Th0 向 Th17 细胞还是 Treg 细胞分化的关键因子。当 IL-6 与 TGF- β 共同刺激 Th0 时,Th0 细胞就会朝着分化为 Th17 细胞的方向进行分化,而 TGF- β 单独刺激 Th0 时,Th0 大部分会分化为 Treg 细胞^[21-22]。

IL-21 是 IL-2 家族中的一员,在 Th17 细胞分化成熟过程和 IL-17 分泌过程中,不仅需要 TGF- β ,还

需要 IL-21 的协同刺激作用。研究表明,在 IL-21 和 TGF- β 的协同刺激下,可以抑制 Th0 向 Treg 分化,从而达到降低 Treg 所介导的免疫抑制反应,而当 IL-21 的分泌受到损害后,Th0 分化为 Th17 的过程也会受到一定程度的影响。IL-21 除了能被 IL-6 诱导外,还能形成自分泌环,IL-21 诱导 Th17 分化,分化成熟的 Th17 又分泌 IL-21,这种自分泌诱导作用在 Th17 细胞的分化过程中发挥重要作用,可以起到选择性扩增作用^[23-24]。

3.2 Th17 转录因子

调控 Th17 细胞分化的特异性转录因子是转录因子孤核受体(orphan nuclear receptor, ROR γ t),ROR γ t 属维 A 酸相关孤束核受体家族成员之一,在 CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞中特异表达^[7, 20]。研究表明:胸腺中 Th0 发育过程需要 ROR γ t 参与,当该转录因子缺乏时,可观察到大量的 CD4⁺、CD8⁺ 双阳性的 T 淋巴细胞在早期发生凋亡,还能让未分化成熟的 T 细胞提前进入细胞有丝分裂周期中的 S 期。在 STAT3 信号通路的调控下,IL-6 和 TGF- β 能协同诱导 CD4⁺ 细胞内的 ROR γ t 基因表达,从而进一步加强 Th17 分泌 IL-17^[24]。C57 鼠基因敲除 ROR γ t 时,小鼠体内的 Th17 细胞数量明显减少,IL-17 的分泌降低,小鼠细胞免疫能力下降,易于受到感染,但是其自身免疫性疾病发生率却发生了降低^[25]。

4 Treg 细胞

Treg 是 CD4⁺CD25⁺ 双阳性且具有免疫抑制作用的 T 辅助淋巴细胞亚群。根据其来源的不同,可将其分为天然型调节性 T 细胞(naturally occurring regulatory T cells, nTreg)和诱导型调节性 T 细胞(induced regulatory T cells, iTreg)。nTreg 细胞是在胸腺内自然分化、发育和成熟的,以细胞间接触的方式发挥免疫抑制调节作用,它通过分泌表达 CTLA-4,影响树突状细胞的功能,从而最终影响其它 T 细胞的激活^[13]。Treg 细胞由 CD4⁺CD25⁺ 细胞在特异性抗原刺激和 TGF- β 等细胞因子诱导下分化而成,Th0 在胸腺分化为 Treg 前体细胞即 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞。在 IL-2 的作用下,成熟为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞。此外,Treg 细胞还可通过颗粒酶和穿孔素直接杀伤效应细胞,或诱导处于抑制状态的效应细胞凋亡。Treg 细胞主要参与机体自身免疫耐受,在炎症性疾病和肿瘤免疫中发挥重要作用^[26]。

4.1 Treg 细胞因子

Treg 细胞主要通过分泌 IL-10、TGF- β 和 IL-35 等细胞因子介导自身免疫耐受并维持免疫平衡,在各种免疫性疾病中发挥重要作用。IL-10 可以抑制 T 细胞的增殖及相关细胞因子(如 IL-2)的产生,还可通过抑制人主要组织相容性复合体分子在巨噬细胞和树突状细胞上的表达,阻断 CD28/B7 途径对 T 细胞的增殖、活化,减轻局部炎症反应,起免疫抑制作用。TGF- β 作为一种抗炎因子,可通过抑制免疫效应细胞的分化、增殖和细胞因子的产生,起到免疫抑制作用^[27]。IL-35 也是 Treg 发挥免疫抑制作用的效应分子,IL-35 可抑制 Th17 细胞的分化及 IL-17 的产生,在这一过程中,其在体内维持时间比 IL-10 长,抑制功能也更强^[28]。

4.2 Treg 转录因子

Treg 细胞表达 Foxp3 的转录因子在维持免疫耐受和内稳态作用中必不可少。Th0 在胸腺分化为 Treg 前体细胞即 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻T 细胞,然后在 IL-2 的作用下,成熟为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞,而 CD4⁺CD25⁻Foxp3⁻ 的 T 细胞不能被 IL-2 诱导为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞^[26]。Th0 要转变为前体 Treg 主要取决于 TCR 的强度以及胸腺选择过程中的共同刺激。Treg 的分化随着发育中的胸腺淋巴细胞识别自身抗原后产生,并有高度的亲和性。前体 Treg 进一步分化为成熟的 Treg 主要依靠 IL-2,下游转录因子 STAT-5 主要负责 IL-2 受体信号通路的效应。尽管 IL-2 在 Treg 成熟中有着极其重要的作用,但是 IL-2 在胸腺中的含量仍然是有限的,这也潜在地抑制了 Treg 的发育^[29]。活化的 Treg 在外周循环后,可以再次回到胸腺中,隔绝 IL-2 并限制新的前体 Treg 分化成熟为效应 Treg。因此,IL-2 可能在 Treg 成熟发育中起到负反馈调节的作用。成熟的 Treg 相比于 Th0 有一段明显的增强子框架而且多了一段甲基化的 DNA 片段,尽管大多数的启动增强子和去甲基化的 DNA 区域在 Th0 和成熟的 Treg 共同存在,其少数的超增强子以及甲基化片段只特定在 Treg 上发现,它们可能跟 Treg 的信号基因有关,比如 Foxp3 和 Ctla4^[30]。

5 CD4⁺T 细胞失衡的机制及意义

一个失调的微环境能促进正常口腔黏膜产生口腔癌前病损,而有口腔癌前病损的患者则更容易转化为 OSCC,特别是口腔黏膜在受到致癌因素(如:烟草、酒精、槟榔等)刺激时^[31],口腔黏膜将逐

渐出现癌前病损,微环境中的淋巴细胞数量也会发生改变^[32]。炎症因子的释放能促进癌前病损的基因异质性累积,基因异质性的增加又能反过来促进炎症因子的释放,从而行成了一个不断放大的自循环^[33]。

5.1 Th1/Th2 平衡

CD4⁺细胞前体受抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)刺激,诱导分化为 Th0 后,若在初始微环境中具有高水平的 IL-4,则使 Th0 向 Th2 方向发展;相反,若 IL-4 被中和,则促使 Th1 型细胞因子 IFN- γ 表达, Th0 细胞转变为 Th1 细胞。因此,IL-4 对 Th0 细胞分化为 Th1 细胞还是 Th2 细胞起着关键的调控作用^[34]。这种 Th1 细胞和 Th2 细胞比例及其所分泌的细胞因子能随着机体内环境变化而发生相应改变的事实,为逆转荷瘤机体 Th1/Th2 漂移提供了可能。

肿瘤形成后,肿瘤本身也可以分泌多种细胞因子,从而改变了肿瘤所处的免疫微环境,加剧 Th1/Th2 平衡的偏移。具体途径有:①肿瘤组织可以抑制 APC 的主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II, MHC-II) 类分子和 CD80/CD86 分子等表达,使 APC 产生 IL-12 的能力受到抑制,APC 细胞不再分泌 IL-12。IL-12 是促使 Th1 分化的关键细胞因子,肿瘤负向调控 IL-12 的分泌从而阻止 Th1 细胞的分化发育;②肿瘤自身也可以产生 IL-10、TNF- β 和前列腺素 E2,促进 Th2 细胞分化;③肿瘤可以下调 IFN- γ 和 IL-12 表达,从而抑制向 Th1 细胞分化;④肿瘤可以上调 IL-4 和 IL-13 的表达,从而促进 Th0 向 Th2 细胞分化^[7,13,35]。

5.2 Th17/Treg 平衡

Th17 与 Treg 细胞有着共同的起源,正常情况下,两者在分化过程中相互联系、影响和制约,处于一种平衡状态,共同维护内环境的稳定。受到外界刺激后,机体可通过诱导 Th17 细胞快速分化和阻断 Treg 细胞的抑制作用,Th17 通过分泌 IL-17 家族产生强有力的免疫应答,在癌前病损的早期主要起到抗炎的作用,抵抗外界刺激因素,但在晚期可能也促进了炎症转化的过程。微环境中的 TGF- β 可作为一个直接调节免疫抑制的介质维持 Foxp3 的表达,使更多的 Th0 分化为 Treg,而仅有 TGF- β 的刺激时 Th0 无法分化为 Th17;另外 TGF- β 还可以使效应 T 细胞进入免疫抑制敏感状态,并且加速效应 T 细胞的凋亡。Treg 也能通过细胞内的环磷酸腺苷抑制 T 细胞的增殖分化,降低 IL-2 的生

成^[36]。Th17/Treg的动态平衡被打破,大量的Th0分化成为Treg。Treg具有强大的免疫抑制作用,使正常口腔黏膜的免疫耐受增强,在癌前病损状态时抑制Th17的炎症作用,在癌前病损晚期使肿瘤细胞通过免疫逃逸不断进展。Th17/Treg比例越低,该平衡向Treg方向漂移时,病损面积较大、浸润能力和转移能力强、预后结果较差^[37-38]。

6 扁平苔藓与CD4⁺T细胞

扁平苔藓是一种常见的与免疫有关的口腔慢性黏膜疾病,由于其在特定的条件下可以恶变为肿瘤,WHO将其归为癌前状态。光镜下观察可见,在扁平苔藓病损的上皮层和黏膜固有层可见大量的CD4⁺T细胞的浸润。这些CD4⁺T细胞,主要可以分为Th1、Th2、Treg、Th17、Th22、Th9和Tfh。大量的研究证据显示:Th1/Th2和Th17/Treg的不平衡导致了扁平苔藓病损区域内细胞因子网络紊乱的免疫病理情况^[39-40]。

研究显示:大量的与Th1/Th2相关的细胞因子参与了扁平苔藓的病理进程,如:IFN- γ 、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10和TNF- α 。在扁平苔藓患者血清中与Th1有关的细胞因子IFN- γ 和IL-2的浓度低于正常对照组。在扁平苔藓患者的唾液中,与Th2有关的IL-4的浓度可以作为扁平苔藓病损进程的监测因子。Treg相关的细胞因子IL-10表现出强大的对于Th1/Th2免疫平衡的调节作用,不仅可以影响Th1相关的IL-2和IFN- γ 的表达,也可以影响Th2相关的IL-4和IL-5的产生^[41-42]。患者外周血中发生Th2占优势的体液免疫亢进,产生免疫复合物沉淀,从而导致口腔扁平苔藓病损的产生,这提示Th1/Th2平衡中Th2型免疫占主导地位,平衡向Th2方向漂移^[39, 43-44]。

Th2相关的IL-6也被发现在扁平苔藓的唾液和血液中出现升高,IL-6可能参与扁平苔藓早期的病理进程。IL-6作为一种重要的核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)细胞因子,被认为是将炎症性疾病与癌症联系起来的桥梁,同时IL-6也参与诱导Th17的分化。Wang等^[45]研究发现,在扁平苔藓的局部病损中发现了IL-17的mRNA,尤其是在糜烂型口腔扁平苔藓中这种mRNA含量显著增高。Th17细胞可能与糜烂型口腔扁平苔藓的发生发展有关,而网状形口腔扁平苔藓则与Th2细胞有关。陶小安等^[46]人研究发现,Treg在糜烂型口腔扁平苔藓的含量明显低于网状形口腔扁平苔藓,这不

仅提示了Treg能抑制Th1/Th2平衡,也反映了在病变程度更高的糜烂型口腔扁平苔藓中,Th17/Treg平衡向Th17方向漂移。Th17的促炎作用可能在病损的发展中发挥着重要作用,而Treg的免疫抑制作用可能在疾病好转恢复期发挥作用^[46]。

7 口腔黏膜下纤维化与CD4⁺T细胞

口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis, OSF)是湖南省、海南省和中国台湾地区特征性的口腔疾病,与嚼食槟榔、局部物理刺激以及免疫遗传等因素有关。大量免疫相关细胞浸润到OSF的上皮下结缔组织中,其中主要为CD4⁺T淋巴细胞、巨噬细胞和肥大细胞^[47]。

Haque等^[48]对OSF患者的标本进行免疫组织化学研究发现,与Th1相关的IFN- γ 的含量相比正常组减少;与Th2相关的IL-6的含量相比正常组增加。随着炎症因子的聚集,Treg细胞的功能也逐渐被激活,促使局部免疫修复增强。本课题组研究发现,Th17相关的细胞因子IL-17和IL-23在OSF中期患者中发挥着一定的功能,Th17可能参与了OSF组织的炎症反应过程;Treg相关转录因子Foxp3在OSF晚期中发挥一定的免疫抑制功能,可能参与OSF的组织重构的过程。

8 口腔鳞状细胞癌与CD4⁺T细胞

口腔鳞状细胞癌是全球第六大肿瘤,从1985年开始每年平均有300万例以上新发病例,每年死亡人数14.5万例^[49]。免疫系统的作用贯穿整个肿瘤的发生、发展和转移。免疫与肿瘤的关系极其复杂,一方面免疫系统能杀伤肿瘤细胞,另一方面免疫耐受与免疫逃避能促进肿瘤细胞的扩增、转移等^[50]。

Gaur等^[51]通过检测口腔鳞癌患者外周血中的CD4⁺细胞的细胞因子发现,口腔鳞癌患者Th2相关的细胞因子明显多于Th1相关的细胞因子,提示Th1/Th2平衡向免疫抑制的Th2方向漂移。而且随着肿瘤临床分级的增加,Th2相关细胞因子也不断增多,预后也较差。而Th1相关的细胞因子(IL-2, IFN- γ)则具有抗肿瘤的保护作用并与积极的预后相关。Th17的相关细胞因子IL-17相比正常组也出现了升高,但随着肿瘤临床分级的增加,IL-17的量并未出现增加,相反Treg介导免疫抑制的细胞因子TGF- β ,随着肿瘤的进展而不断增加^[52-53]。Th17/Treg失衡与肿瘤的进展密切相关,

Th17细胞可能是通过肿瘤免疫监视、与效应性细胞相互作用、促进肿瘤血管生成等机制参与肿瘤的发生发展,而Treg细胞具有抑制天然肿瘤免疫监视、减弱机体抗肿瘤免疫的作用。口腔鳞癌患者的免疫系统处于免疫缺陷或免疫耐受状态,从而逃逸机体的抗肿瘤免疫反应。癌症早期Th17/Treg逐渐升高,而在癌症晚期比率降低,对比正常组Th17和Treg都相对升高,在癌症早期Th17相对较多。Th17的功能矛盾可能与其不仅仅分泌IL-17A有关,不同肿瘤和病理分级也可能是造成这种动态变化的原因,Th17分泌IL-6可能在早期抑制了Foxp3从而下调了Treg^[38-39,52]。

9 总结与展望

免疫调节是维持机体内环境稳态的重要因素,许多口腔癌及癌前疾病的发生发展都与机体的免疫调节紊乱有着密切的关系。在疾病的不同阶段,Th1/Th2和Th17/Treg这两个平衡出现了不同程度的免疫失衡。目前,许多研究倾向于开发能够逆转两种平衡的药物,如通过TGF- β 抑制剂GW788388来逆转小鼠Th17/Treg的免疫失衡来延缓癌前病损的进展以及癌变,但这些药物只能起到一定的延缓作用^[38],因此将来可能研究的方向为:通过去除免疫抑制因素和加强抗炎抗肿瘤活动,从而加强患者的自身免疫功能,阻止甚至逆转口腔癌及癌前疾病进程。

参考文献

- [1] Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes[J]. *Nature*, 1996, 383(663): 787-793.
- [2] Arbore G, West EE, Spolski R, et al. T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in CD4⁺ T cells [J]. *Science*, 2016, 352(6292): aad1210.
- [3] Peng D, Kryczek I, Nagarsheth N, et al. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumour immunity and immunotherapy[J]. *Nature*, 2015, 527(7577): 249-253.
- [4] Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, et al. Dual faces of IFN γ in cancer progression: a role of PD-L1 induction in the determination of pro- and antitumor immunity[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(10): 2329-2334.
- [5] Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 397-404.
- [6] Peng M, Yin N, Chhangawala S, et al. Aerobic glycolysis promotes T helper 1 cell differentiation through an epigenetic mechanism [J]. *Science*, 2016, 354(6311): 481-484.
- [7] Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28(28): 445-489.
- [8] Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, et al. Th2 cells in health and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2017, 35: 53-84.
- [9] Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(5): 271-282.
- [10] Van Dyken SJ, Locksley RM. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 317-343.
- [11] Mills EL, O'Neill LA. Reprogramming mitochondrial metabolism in macrophages as an anti-inflammatory signal[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(1): 13-21.
- [12] Draghiciu O, Lubbers J, Nijman HW, et al. Myeloid derived suppressor cells-an overview of combat strategies to increase immunotherapy efficacy[J]. *Oncoimmunology*, 2015, 4(1): e954829.
- [13] Raphael I, Nalawade S, Eagar TN, et al. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Cytokine*, 2015, 74(1): 5-17.
- [14] Tran GT, Hodgkinson SJ, Carter NM, et al. IL-5 promotes induction of antigen-specific CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells that suppress autoimmunity[J]. *Blood*, 2012, 119(19): 4441-4450.
- [15] Wawrzyniak P, Wawrzyniak M, Wanke K, et al. Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139(1): 93-103.
- [16] Serafini N, Vosshenrich CA, Di Santo JP. Transcriptional regulation of innate lymphoid cell fate[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(7): 415-428.
- [17] Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(21): 1987-1995.
- [18] Tremblay, Bouchard. GATA3(GATA binding protein 3)[J]. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol.*, 2012, 16(5): 342-346.
- [19] Patel DD, Kuchroo VK. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions[J]. *Immunity*, 2015, 43(6): 1040-1051.
- [20] Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, et al. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies[J]. *Am J Pathol*, 2012, 181(1): 8-18.
- [21] Liu HP, Cao AT, Feng T, et al. TGF- β converts Th1 cells into Th17 cells through stimulation of Runx1 expression[J]. *Eur J Immunol*, 2015, 45(4): 1010-1018.
- [22] 张蓝方, 郝云良. Th17/Treg平衡调节与疾病的关系研究进展 [J]. *济宁医学院学报*, 2011, 34(1): 68-71.
- [23] Zhang L, Yan J, Yang B, et al. IL-23 activated $\gamma\delta$ T cells affect Th17 cells and regulatory T cells by secreting IL-21 in children with primary nephrotic syndrome[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87(1): 36-45.
- [24] Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(6): 612-621.
- [25] Liu X, Hu H, Fan H, et al. The role of STAT3 and AhR in the dif-

- ferentiation of CD4⁺ T cells into Th17 and Treg cells[J]. *Medicine*, 2017, 96(17): e6615.
- [26] Li MO, Rudensky AY. T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(4): 220-233.
- [27] Hong JW, Lim JH, Chung CJ, et al. Immune tolerance of human dental pulp-derived mesenchymal stem cells mediated by CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ regulatory T-Cells and induced by TGF-β1 and IL-10[J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(5): 1031-1039.
- [28] Guan SY, Leng RX, Khan MI, et al. Interleukin-35: a potential therapeutic agent for autoimmune diseases[J]. *Inflammation*, 2017, 40(1): 303-310.
- [29] Gerriets VA, Kishton RJ, Johnson MO, et al. Foxp3 and toll-like receptor signaling balance Treg cell anabolic metabolism for suppression[J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(12): 1459-1466.
- [30] Kitagawa Y, Sakaguchi S. Molecular control of regulatory T cell development and function[J]. *Curr Opin Immunol*, 2017, 49: 64-70.
- [31] Li S, Lee YC, Li Q, et al. Oral lesions, chronic diseases and the risk of head and neck cancer[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(12): 1082-1087.
- [32] Yeh CY, Lin CL, Chang MC, et al. Differences in oral habit and lymphocyte subpopulation affect malignant transformation of patients with oral precancer[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115(4): 263-268.
- [33] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance[J]. *Cell*, 2008, 133(5): 775-787.
- [34] Ku CM, Lin JY. Anti-inflammatory effects of 27 selected terpenoid compounds tested through modulating Th1/Th2 cytokine secretion profiles using murine primary splenocytes[J]. *Food Chem*, 2013, 141(2): 1104-1113.
- [35] Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: mechanistic basis and therapeutic strategies[C]. *Seminars in cancer biology*. Academic Press, 2015, 35: S185-S198.
- [36] Young M, Levingston CA, Johnson SD. Treatment to sustain a Th17-type phenotype to prevent skewing toward Treg and to limit premalignant lesion progression to cancer[J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(10): 2487-2498.
- [37] Gaur P, Qadir GA, Upadhyay S, et al. Skewed immunological balance between Th17 (CD4⁺ IL17A⁺) and Treg (CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺) cells in human oral squamous cell carcinoma[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2012, 35(5): 335-343.
- [38] Johnson SD, De Costa AM, Young MR. Effect of the premalignant and tumor microenvironment on immune cell cytokine production in head and neck cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2014, 6(2): 756-770.
- [39] Wei W, Sun Q, Deng Y, et al. Mixed and inhomogeneous expression profile of Th1/Th2 related cytokines detected by cytometric bead array in the saliva of patients with oral lichen planus[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 126(2): 142-151.
- [40] 方溢云. 口腔扁平苔藓外周血Th1/Th2型细胞因子表达水平的价值研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2017, 28(14): 2660-2661.
- [41] Enomoto A, Sato E, Yasuda T, et al. Intraepithelial CD8⁺ lymphocytes as a predictive diagnostic biomarker for the remission of oral lichen planus[J]. *Hum Pathol*, 2018, 74: 43-53.
- [42] Gueiros LA, Araújo T, Souza T, et al. IL 17A polymorphism and elevated IL 17A serum levels are associated with oral lichen planus [J]. *Oral Dis*, 2018, 24(3): 377-383.
- [43] Pekiner FN, Demirel GY, Borahan MO, et al. Cytokine profiles in serum of patients with oral lichen planus[J]. *Cytokine*, 2012, 60(3): 701-706.
- [44] Ai R, Tao Y, Hao Y, et al. Microenvironmental regulation of the progression of oral potentially malignant disorders towards malignancy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(46): 81617-81635.
- [45] Wang H, Zhang D, Han Q, et al. Role of distinct CD4⁺ T helper subset in pathogenesis of oral lichen planus[J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, 45(6): 385-393.
- [46] 陶小安, 肖建勇, 曾琪, 等. 口腔扁平苔藓中乳腺珠蛋白表达变化的初步研究[J]. *中华口腔医学杂志*, 2013, 48(10): 606-609.
- [47] El-Sakka H, Kujan O, Farah CS. Assessing miRNAs profile expression as a risk stratification biomarker in oral potentially malignant disorders: a systematic review[J]. *Oral Oncol*, 2018, 77: 57-82.
- [48] Haque M, Harris M, Henderson B, et al. An immunohistochemical study of inflammatory cells in oral subcutaneous fibrosis[J]. *Acta Histochem*, 1995, 114(6): 571-576.
- [49] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386.
- [50] Kumar S, Saini RV, Mahindroo N. Recent advances in cancer immunology and immunology-based anticancer therapies[J]. *BioMed Pharmacother*, 2017, 96: 1491-1500.
- [51] Gaur P, Singh AK, Shukla NK, et al. Inter-relation of Th1, Th2, Th17 and Treg cytokines in oral cancer patients and their clinical significance[J]. *Hum Immunol*, 2014, 75(4): 330-337.
- [52] Sun W, Li WJ, Fu QL, et al. Functionally distinct subsets of CD4⁺ regulatory T cells in patients with laryngeal squamous cell carcinoma are indicative of immune deregulation and disease progression [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1): 354-362.
- [53] 张素欣, 包阳, 张敬, 等. 口腔鳞癌患者外周血及癌组织中IL-17和Foxp3的表达及意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(3): 246-251.

(编辑 罗燕鸿, 曾曙光)