·综述·

# 辅助性T细胞17与血管内皮细胞衰老

丁绍威,李庆

(安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院中心实验室,合肥230001)

［摘要］ 辅助性T细胞17(Th17细胞)是近年来发现的一种新的T细胞亚群,以分泌白细胞介素17(IL-17)为特征。其参与多种免疫性疾病的发生、发展及转归,在慢性炎症、自身免疫病、动脉粥样硬化等疾病的发生中扮演着重要的角色。Th17细胞与血管内皮细胞衰老密切相关,而后者可导致动脉粥样硬化等疾病发生。本文综述了Th17细胞的生物学特性、分化调节及功能、在血管内皮细胞衰老中的作用及机制。

［关键词］ 细胞衰老;内皮,血管;T淋巴细胞,辅助诱导;白细胞介素17

中图分类号:R329.25 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.02.036

**T helper 17 and vascular endothelial cell senescence** *Ding Shaowei, Li Qing(The Central Laboratory, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei* 230001, *China)*

*Corresponding author: Li Qing, Email: liqing* -2001@163.*com*

［**Abstract**］ T helper 17(Th17) cells is a new subset of T cells found in recent years and is characterized by the secretion of interleukin-17 (IL-17). It participates in the occurrence, development and prognosis of multiple immune diseases and plays an important role in the occurrence of diseases such as chronic inflammation, autoimmune diseases and atherosclerosis. Th17 cells play an important role in the aging of vascular endothelial cells, which can lead to atherosclerosis and other diseases. This review summarizes the roles and mechanisms of Th17 cells in the biological properties, differentiation regulation and function of vascular endothelial cells in senescence.

［**Keywords**］ Cell aging; Endothelium, vascular; T-lymphocytes, helper-inducer; Interleukin-17

血管内皮细胞(VEC)是血管系统与血液之间的屏障,在维持血管完整性、调节血管平衡稳态过程中起关键作用。VEC衰老参与血管功能紊乱及相关多种疾病的发生过程,是动脉粥样硬化(AS)形成和心脑血管事件发生重要的病理基础[1]。

辅助性T细胞17(Th17细胞)是Harrington等[2]于2005年在实验动物的研究过程中发现的一类新的细胞类型,能高特异性地分泌促炎细胞因子IL-17,被命名为Th17细胞。Th17细胞被认为是一群介导炎性反应的重要细胞[3]。Chung等[4]提出衰老的炎症假说,认为衰老机体的氧化应激状态可介导慢性炎症的产生,而炎症是衰老进程的关键原因之一。Ouyang等[5]研究发现,老龄人和小鼠体内Th17免疫反应明显增强,表明Th17、IL-17的促炎效应,在衰老进程中发挥重要作用。本文就Th17、IL-17在血管内皮细胞衰老中的作用及机制作一综述。

## 1 Th17细胞生物学特征

IL-17是一种20-30KD的糖蛋白同型二聚体,可增强炎性反应,与风湿性关节炎、哮喘、多发性硬化症等疾病相关。Th17分泌的细胞因子除了IL-17(IL-17A)外,还包括IL-17F,以及IL-21、IL-22、IL-6、肿瘤坏死因子α(TNF-α)等,并通过这些细胞因子发挥其特有的功能,参与宿主防御、感染、肿瘤、自身免疫性疾病、移植排斥等病理过程。

CD161是Th17细胞的一个重要的表面标志物。Kamiyama等[6]发现,CCR6和CD146共表达也是Th17细胞的另一有效标志。

## 2 Th17细胞的分化调节其产生的细胞因子

2.1 Th17细胞的分化及其调节 转录因子孤核受体(RORγt)是Th17细胞特异性转录调控因子,属于维甲酸相关孤儿受体家族成员,是配体依赖性转录因子,随后的研究证实,无论体外细胞因子诱导的

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81472018)

作者简介:丁绍威,硕士在读,Email:dingshaowei1982@163.com

通信作者:李庆,主任技师,副教授,硕士生导师,Email:liqing-2001@163.com

Th17 细胞的分化,还是体内 Th17 细胞介导的炎性反应都需要 RORγt 的参与[7]。

研究表明,初始 $CD4^+$ T 细胞只有在转化生长因子(TGF-β)和 IL-6 的共同作用下才能分化成 Th17 细胞[8]。Ben-Sasson 等发现,IL-1 受体(IL-1R)缺陷的 $CD4^+$T 细胞向 Th17 细胞分化的能力减弱,且 IL-1R 基因敲除小鼠实验性变态反应性脑脊髓炎(EAE 实验性变态反应性脑脊髓炎)症状缓解[9]。

有研究显示[10],树突状细胞(DC 细胞)产生的 IL-23 可以促使活化的 $CD4^+$T 细胞分泌 IL-17,但单独的 IL-23 却不能在体外诱导初始 $CD4^+$T 细胞分化为 Th17 细胞。由此可见 IL-23 不是 Th17 分化必需因子,但它是 Th17 细胞存活的关键因子;因此当缺乏 IL-23 时,机体不能有效地产生 Th17 细胞[11]。IL-23 与受体结合后可激活 JAK-STAT 信号通路,从而引起 Jak2、Tyk2 的磷酸化,进一步促进信号转录激活子 1(STAT1)、STAT3 的磷酸化[12],所以,当 IL-23介导 STAT3 磷酸化后即可使 STAT3 信号途径激活,进而促进 IL-17 的分泌[13]。

另有研究[14]发现,在诱导过程中加入 IL-4 的特异性抗体阻断 IL-4 的作用后,可促进 Th17 生成;同样加入 IFN-γ 干扰素的特异性抗体后,$CD4^+$ T 细胞会在 IL-23 诱导下产生高水平的 Th17 细胞。另外,相关研究发现,IL-2 是抑制 Th17 细胞分化的细胞因子,当 IL-2 缺乏时,小鼠 IL-17 的表达增强,加入 IL-2 则会抑制 RORγt[15]的表达,进而抑制 Th17 细胞的分化。

2.2　Th17 细胞产生的细胞细胞因子及其作用机制　IL-17 细胞因子家族包括 IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E(IL-25)和 IL-17F,而其中以 IL-17A 尤为关键。IL-17 具有促炎症作用,具有多效应性,主要是通过诱导细胞释放前炎性因子以及动员中性粒细胞的细胞因子而发挥作用。IL-17A 也参与中性粒细胞的增殖、成熟和趋化并对中性粒细胞凋亡起到调节作用,对 T 细胞的活化起协同刺激作用,并能促进树突状细胞的成熟及趋化过程[16]。IL-17 还可以同炎性因子 TNF-α、IL-1β、IFN-γ 等产生协同作用,放大和加强其致炎效应[17]。

IL-6 是 Th17 细胞分泌的另一重要细胞因子。IL-6 可诱导内皮细胞表达粘附分子并且促进单核细胞趋化因子的产生,从而促进单核细胞在炎症及感染部位的聚集。有研究表明 IL-6 表达上调可增加 Th17 细胞水平。IL-17 还可通过核因子-κB(NF-κB)通路促进 IL-6 产生,进而诱导自身免疫病的发生[18]。

IL-21 是一种 Th17 细胞的自分泌细胞因子,对 Th17 细胞分化起着正反馈的作用。IL-21 具有一定的促炎效应,类风湿关节炎患者滑膜细胞体外培养给予抗 IL-21 抗体可抑制其表达 TNF-α 和 IL-6[19]。体外实验[20]证明小鼠 Th17 细胞被激活后能特异性分泌 IL-21,在 IL-17 产生和 RORγt 的表达中发挥重要作用。

Th17 细胞还分泌产生 IL-22,IL-22 参与 Th17 细胞的效应功能。IL-22 属于 IL-10 家族,介导上皮固有免疫。其受体在各种上皮组织中表达。有研究[21]显示,IL-22 与 IL-17 可协同作用促进炎性反应,造成组织损伤。

## 3　Th17 细胞与血管内皮细胞衰老

3.1　血管内皮细胞衰老的定义和特征　血管内皮细胞是衬于心、血管内表面的单层扁平上皮,它形成血管的内壁,是具有感应外界刺激能力的效应细胞。同时在炎症时高表达黏附分子,与血流中白细胞表面黏附分子相互作用,从而介导白细胞穿越血管壁。细胞衰老是指细胞经过有限的分裂次数后,细胞的增殖与分化能力降低,细胞形态、基因表达和功能都发生变化的过程。根据发生机制不同,可将血管内皮细胞衰老分为复制性衰老和应激性衰老。复制性衰老表现为细胞分裂过程中端粒逐渐缩短。当端粒足够短时,细胞不能继续分裂,生长停滞。而应激衰老往往由外源性或(和)内源性应激引起的细胞衰老,其诱发因素既有致癌基因激活也有氧化应激引起的线粒体紊乱等。线粒体是产生自由基的主要场所,容易受到活性氧自由基的攻击而产生 DNA 氧化损伤[22]。一方面,氧化损伤随增龄不断累积,另一方面,机体对损伤产生应答能力。当应答反应以及损伤修复能力下降时,会导致细胞衰老,随着细胞的衰老,呼吸链的效应也下降,使 ATP 的生成减少。

衰老的血管内皮细胞既具有和其他衰老细胞共同的特点,如部分酶活性降低,细胞核体积增大,细胞膜通透性改变,细胞停滞在细胞周期的 G0/G1 期,β-半乳糖苷酶活性增强,衰老相关的基因和蛋白表达发生改变等,也有其自身的特点,如细胞大而扁平,NO 合成减少,环氧合酶(COX)衍生的血管收缩因子增加,血管黏附分子增加,毛细血管形成能力降低等[23]。

3.2　血管内皮细胞的衰老机制　衰老是基因控制下的程序化过程,血管的衰老和损伤是造成人类死

亡的主要原因。而血管衰老与病理过程的粥样硬化常合并一起,且两者互为因果,因此,研究血管衰老对防治动脉硬化意义更大。

细胞衰老主要是由 p53 和 Rb 共同调控或独立调控,Rb/p53 细胞转导通路是停止细胞增殖周期所必需的,进而触发并诱导持久的 DNA 损伤反应。处于两个衰老诱导途径核心位置的是几个抑癌基因产物,包括 p53、p19、p21、Rb 及 p16[24]。p53 是一种核内的磷酸蛋白,起转录因子的作用,能启动 p21 表达。p21 能抑制细胞周期素依赖性激酶 2(CDK2)的活性,从而抑制细胞周期进程。p16 蛋白能特异抑制 CDK4 活性,使之不能解除 Rb 基因对转录因子的抑制,从而阻止细胞从 G1 期进入 S 期,抑制细胞增殖。CDKs 还可通过与周期蛋白 cyclin 协同作用,调节 Rb 的磷酸化状态,从而调控细胞周期进展,控制内皮细胞增殖和衰老。

在诱导衰老过程中,究竟是 p53/p19/p21 途径还是 p16/Rb 途径激活,不同类型和组织来源的细胞并不相同。有文献报道 NF-κB 信号通路与内皮细胞衰老密切相关[25-26];且 Shan 等人发现血管紧张素 II 可活化 ERK,降低 Bcl-2 水平,诱导内皮细胞衰老[27]。而内质网应激反应可通过活化 NF-κB 上调 P53 表达[28]。研究表明,TNF-α 可通过 NF-κB 信号通路调节内皮细胞的损伤。TNF-α 能激活血管内皮细胞,继而表达多种细胞因子和黏附分子,引发一系列的炎性白细胞浸润和炎性反应。TNF-α 可刺激细胞 IκB 蛋白降解,激活 NF-κB,导致依赖NF-κB 激活的基因转录并与核 DNA 结合增加,进而诱导内皮细胞凋亡,加速血管衰老[29]。

3.3 Th17 细胞与血管内皮细胞衰老 细胞周期停滞甚至凋亡是血管内皮细胞衰老的表现之一。衰老对内皮细胞的影响表现在内皮源性炎性因子合成增加,进而引起血管舒张功能下降,动脉弹性功能降低,影响血管张力和器官灌流,进而引起内皮功能不全诱导血管衰老[30],而血管内皮功能不全是动脉硬化发生的始动环节。衰老机体能够诱导内皮细胞凋亡,衰老机体中内皮细胞凋亡增加,内皮细胞半胱氨酸蛋白酶3(caspase-3)活性上升使其对促凋亡刺激的反应性增加[31]。研究发现凋亡诱导因子(AIF)在衰老机体中显著增加。AIF 在凋亡细胞中由线粒体释放,促进 DNA 片段化和染色质凝集。P53 在内皮细胞 DNA 损伤中也起到重要作用,通过一系列转换蛋白的激活使 P53 磷酸化,促进细胞周期调控蛋白如 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax 蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白)表达增加,进而诱导 DNA 损伤。

衰老细胞获得分泌一系列因子的功能,这些因子被称为衰老相关的分泌表型(SASP)。SASP 包含炎性因子、免疫调节因子等,这些分泌因子依赖其所处的生物环境发挥调节作用。其中 IL-1 和 IL-6 是 Th17 分泌的重要细胞因子,也是 SASP 关键因子。此外,衰老内皮细胞分泌的 SASP 能引起衰老相关血管钙化,这是严重的心血管疾病的主要危险因素。

综上所述,Th17 细胞在血管内皮细胞衰老中发挥重要作用,已经成为研究的热点。因此,需要对其在血管内皮细胞衰老中的机制进行更深入的研究,从而为动脉粥样硬化等相关疾病的诊治提供新思路。

## 参考文献

[1] HERRERA MD, MINGORANCE C, RODRIGUEZ-RODRIGUEZ R, et al. Endothelial dysfunction and aging: an update[J]. Ageing Res Rev, 2010, 9(2): 142-152.

[2] HARRINGTON LE, HATTON RD, MANGAN PR, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages[J]. Nat Immunol, 2005, (11): 1123-1132.

[3] ROMAGNANI S, MAGGI E, LIOTTA F, et al. Properties and origin of human Th17 cells[J]. Mol Immunol, 2009, 47(1): 3-7.

[4] CHUNG HY, LEE EK, CHOI YJ, et al. Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases[J]. J Dent Res, 2011, 90(7): 830-840.

[5] OUYANG X, YANG Z, ZHANG R, et al. Potentiation of Th17 cytokines in aging process contributes to the development of colitis[J]. Cell Immunol, 2011, 266(2): 208-217.

[6] KAMIYAMA T, WATANABE H, LIJIMA M, et al. Coexpression of CCR6 and CD146 (MCAM) is a marker of effector memory T-helper 17 cells[J]. J Dermatol, 2012, 39(10): 838-842.

[7] IVANOV II, MCKENZIE BS, ZHOU L, et al. The orphan nuclear receptor RORgt directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 + T helper cells[J]. Cell, 2006, 126(6): 1121-1133.

[8] ZHAO YZ, GAO M, LIU Y, et al. Shifted T helper cell polarization in a murine staphylococcus aureus mastitis model[J]. PloS one, 2015, 10(7): e0134797.

[9] MING M, LUO Z, LV S, et al. Inactivated Mycobacterium phlei inhalation ameliorates allergic asthma through modulating the balance of CD4+ CD25+ regulatory T and Th17 cells in mice[J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19(9):

953-959.

[10] LEAL ROJAS IM，MOK WH，PEARSON FE，et al. Human blood CD1c+ dendritic cells promote Th1 and Th17 effector function in memory CD4+ T Cells[J]. Front Immunol，2017，8：971.

[11] TIAN J，LIU Y，JIANG Y，et al. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with necrotizing enterocolitis in premature infants[J]. Mol Cell Biochem，2017，430(1/2)：201-209.

[12] CHOGNARD G，BELLEMARE L，PELLETIER AN，et al. The Dichotomous pattern of IL-12R and IL-23R expression elucidates the role of IL-12 and IL-23 in inflammation[J]. PloS one，2014，9(2)：e89092.

[13] SON HJ，LEE SH，LEE SY，et al. Oncostatin M Suppresses activation of IL-17/Th17 via SOCS3 regulation in CD4+ T Cells[J]. J Immunol，2017，198(4)：1484-1491.

[14] POURGHOLAMINEJAD A，AGHDAMI N，BAHARVAND H，et al. Is TGFβ as an anti-inflammatory cytokine required for differentiation of inflammatory TH17 cells? [J]. J Immunotoxicol，2016，13(6)：775-783.

[15] 杨丽霞，黄朝峰. ORγt 基因启动子的鉴定和特征分析[J]. 免疫学杂志，2013，29(1)：28-32.

[16] BOLONAKI I，KOTSAKIS A，PAPADIMITRAKI E，et al. Vaccination of patients with advanced non-small-cell lung cancer with an optimized cryptic human telomerase reverse transcriptase peptide[J]. J Clin Oncol，2007，25(19)：2727-2734.

[17] CHANGCHUN K，PENGCHAO H，KE S，et al. Interleukin-17 augments tumor necrosis factor α-mediated increase of hypoxia-inducible factor-1α andinhibits vasodilator-stimulated phosphoprotein expression to reduce the adheso of breast cancer cells[J]. Oncol Lett，2017，13(5)：3253-3260.

[18] VERMA R，YADAV M，PRADHAN D，et al. Probing binding mechanism of interleukin-6 and olokizumab：in silico design of potential lead antibodies for autoimmune and inflammatory diseases[J]. J Recept Signal Transduct Res，2016，36(6)：601-616.

[19] MEDINA SANTOS CE，LÓPEZ HURTADO CN，RIVAS SANTIAGO B，et al. IL-37，HNP-1，and HBD2/3 modulate the secretion of cytokines TNF-α，IL-6，IFN-γ，IL-10 and MMP1 in human primary cell cultures[J]. Eur Cytokine Netw，2016，27(3)：68-74.

[20] WONGKAJORNSILP A，NUMCHAISERMSUK N，SA-NGIAMSUNTORN K，et al. Effects of the ayurved siriraj wattana recipe on functional and phenotypic characterization of cytokine-induced killer cells and dendritic cells in vitro[J]. BMC Complement Altern Med，2016，16(1)：489.

[21] WEI L，LAURENCE A，ELIAS KM，et al. IL-21 is produced by Th17 cells and drives IL-17 production in a STAT3-dependent manner[J]. J Biol Chem，2007，282(48)：34605-34610.

[22] CHIANG SC，MEAGHER M，KASSOUF N，et al. Mitochondrial protein-linked DNA breaks perturb mitochondrial gene transcription and trigger free radical-induced DNA damage[J]. Sci Adv，2017，3(4)：e1602506.

[23] SERVILLO L，D'ONOFRIO N，LONGOBARDI L，et al. Stachydrine ameliorates high-glucose induced endothelial cell senescence and SIRT1 downregulation[J]. J Cell Biochem，2013，114(11)：2522-2530.

[24] ANWAR T，KHOSLA S，RAMAKRISHNA G，et al. Increased expression of SIRT2 is a novel marker of cellular senescence and is dependent on wild type p53 status[J]. Cell Cycle，2016，15(14)：1883-1897.

[25] KIM JM，HEO HS，HA YM，et al. Mechanism of Ang II involvement in activation of NF-κB through phosphorylation of p65 during aging[J]. Age (Dordr)，2012，34(1)：11-25.

[26] TERZUOLI E，MEINI S，CUCCHI，et al. Antagonism of bradykinin B2 receptor prevents inflammatory responses in human endothelial cells by quenching the NF-kB pathway activation[J]. PLoS One，2014，9(1)：e84358.

[27] SHAN H，BAI X，CHEN X，et al. Angiotensin II induces endothelial cell senescence via the activation of mitogen-activated protein kinases[J]. Cell Biochem Funct，2008，26(4)：459-466.

[28] LIN WC，CHUANG YC，CHANG YS，et al. Endoplasmic reticulum stress stimulates p53 expression through NF-κB activation[J]. PLoS One，2012，7(7)：e39120.

[29] TERZUOLI E，MEINI S，CUCCHI P，et al. Antagonism of bradykinin B2 receptor prevents inflammatory responses in human endothelial cells by quenching the NF-kB pathway activation[J]. PLoS One，2014，9(1)：e84358.

[30] SHAN H，BAI X，CHENX，et al. Angiotensin II induces endothelial cell senescence via the activation of mitogen-activated protein kinases[J]. Cell Biochem Funct，2008，26(4)：459-466.

[31] LIN XH，WANG H，WU DD，et al. High leptin level attenuates embryo development in overweight/obese infertile women by inhibiting proliferation and promotes apoptosis in granule cell[J]. Horm Metab Res，2017，49(7)：534-541.

（收稿日期：2017-10-11）