

T 淋巴细胞因子与单纯疱疹病毒性角膜炎的研究进展

关瑞娟, 亢泽峰, 李 凌

基金项目: 中国国家中药管理局资助项目 (No. 06-07LP41); 中国青海省科技厅资助项目 (No. 2007-N-129)

作者单位: (810007) 中国青海省西宁市, 青海省人民医院眼科

作者简介: 关瑞娟, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 角膜病。

通讯作者: 亢泽峰, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 角膜病。
zefeng2531@163. com

收稿日期: 2011-03-24 修回日期: 2011-05-06

Research progress in T lymphocyte factor and herpes simplex keratitis

Rui-Juan Guan, Ze-Feng Kang, Ling Li

Foundation items: State Administration of Traditional Chinese Medicine-funded Project (No. 06-07LP41); Science and Technology Department-funded Project in Qinghai Province, China (No. 2007-N-129) Department of Ophthalmology, Qinghai People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China

Correspondence to: Ze-Feng Kang. Department of Ophthalmology, Qinghai People's Hospital, Xining 810007, Qinghai Province, China. zefeng2531@163. com

Received: 2011-03-24 Accepted: 2011-05-06

Abstract

• Herpes simplex keratitis (HSK) is a delayed allergy caused by viral antigens and T lymphocytes mediated. The detailed mechanism how T lymphocytes mediated HSK immune response is still unknown, but from the present research it can be summarized that the promote inflammatory factor of T lymphocyte cell factors such as IL-2, IL-10, IL-17, IFN- γ play an important role in the recurrence processing of herpes simplex keratitis. This paper will be briefly reviewed the progress about the research of T-lymphocytes and its cytokines with herpes simplex keratitis.

• **KEYWORDS:** herpes simplex keratitis; T-lymphocyte factors

Guan RJ, Kang ZF, Li L. Research progress in T lymphocyte factor and herpes simplex keratitis. *Guoji Yanke Zazhi (Int J Ophthalmol)* 2011; 11(6): 1015-1016

摘要

单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK) 是由病毒抗原引起的 T 淋巴细胞介导的迟发型变态反应。T 淋巴细胞如何介导 HSK 免疫反应的详细机制目前仍不清楚, 但从目前研究可总结: T 淋巴细胞的细胞因子如 IL-2, IL-10, IL-17, IFN- γ 等促炎性因子在 HSK 的复发过程中起重要作用。本文将对 T 淋巴细胞及其细胞因子与 HSK 的研究进展做简要综述。

关键词: 单纯疱疹病毒性角膜炎; T 淋巴细胞因子
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-5123. 2011. 06. 025

关瑞娟, 亢泽峰, 李凌. T 淋巴细胞因子与单纯疱疹病毒性角膜炎的研究进展. *国际眼科杂志* 2011; 11(6): 1015-1016

0 引言

单纯疱疹病毒性角膜炎 (herpes simplex keratitis, HSK) 是一种由单纯疱疹病毒及病毒抗原引起的 T 淋巴细胞介导的免疫病理性疾病^[1]。大多数研究结果提示, CD4 + 淋巴细胞是 HSK 的主要免疫介质, 进一步的研究发现辅助性 T 细胞 1 型 (Th1) CD4 + 细胞起着更加特异性的作用。研究者进一步探讨了 CD4 + T 细胞的 2 种亚型—Th1 细胞和 Th2 细胞分泌的细胞因子在 HSK 角膜组织中的表达, 结果发现 CD4 + Th1 细胞介导的 HSK 免疫反应主要是一种 DTH (迟发性超敏反应), 角膜损伤程度最终取决于 DTH 的反应程度^[2,3]。

1 T 淋巴细胞

细胞免疫是人体免疫系统的重要组成部分, 在清除癌变组织和病原菌入侵中发挥重大作用。T 细胞在细胞免疫中居中心地位^[4]。T 淋巴细胞按细胞表面抗原分为 CD4 + 细胞和 CD8 + 细胞等, CD3 + 是成熟 T 细胞的表面标志, CD4 + 分子表达在 Th 细胞表面, CD8 + 分子多表达在 Ts 和 Tc 细胞表面。近年来对 CD4 + T 细胞的功能、表面标志及其活化机制的研究均有较大进展。迄今, 至少证明存在 4 类不同的亚群, 分别是 Th1, Th2, Th17 和 Treg 细胞^[5]。CD4 + 细胞按产生的淋巴因子不同分为 Th1 和 Th2 两大功能亚群。它们来源于同一前体细胞即 Th0 细胞, 在不同细胞因子、抗原递呈细胞等作用下, Th0 细胞可分别向 Th1 和 Th2 细胞分化。其中 CD3 + 反映外周血 T 细胞总数, CD4 + 反映 T 辅助细胞, CD8 + 反映 T 抑制细胞, CD4 + /CD8 + 被称为免疫调节指数, 在一定程度上反映了机体的细胞免疫状态^[6]。

2 T 淋巴细胞亚群及其分泌的细胞因子与 HSK

2.1 Th1 淋巴细胞亚群 CD4 + T 细胞的各种亚群均在细胞免疫反应中发挥重要作用。这些作用的发挥主要通过分泌细胞因子和趋化因子激活和/或募集靶细胞来实现。Th1 细胞介导细胞内免疫反应, 负责细胞内病原体的清除, 并在自身免疫性疾病发病中发挥作用。在人类, Th1 所产生的细胞因子有: IFN- γ , 肿瘤坏死因子- β (TNF- β), 和 IL-2 等细胞因子主宰细胞免疫^[5]。

2.2 Th1 细胞因子与 HSK IL-2 是 Th1 类细胞因子的代表, 是主要的 T 细胞生长因子, 它由活化的 Th1 细胞产生, 促进 T 细胞增殖与分化。IL-2 具有双重调节免疫应答的能力, 一方面具有介导 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的活力和增殖效应; 另一方面还具有促使活化的 T 细胞进入凋亡, 从而产生免疫应答的负性调节作用。IFN- γ 是由 Th1 型细胞分泌的, 有研究表明, 在 HSK 复发的早期, Th1 型

细胞因子(IFN- γ)和Th2型细胞因子(IL-10和IL-4)同时表达于角膜组织中。其中,IFN- γ 和IL-10在角膜基质混浊的发生、发展过程中呈高表达,在角膜基质混浊减轻即疾病恢复过程中呈低表达,即IFN- γ 和IL-10的表达水平与HSK的疾病程度密切相关,提示Th1型细胞因子反应和Th2型细胞因子反应可能均有助于抵御单纯疱疹病毒的复发感染^[2]。

2.3 Th2 淋巴细胞亚群 Th2细胞与细胞外免疫有关,其主要功能为清除机体寄生虫感染,同时与哮喘及其它过敏性疾病的诱发和持续有关,主要产生IL-4,IL-5,IL-9,IL-10,IL-13,IL-25和双调蛋白等重要细胞因子^[7,8]。

2.4 Th2 细胞因子与 HSK IL-10是由Th2细胞、巨噬细胞及中性粒细胞产生的多效免疫调节因子。它能抑制Th1细胞中IFN- γ 和IL-2等细胞因子的合成,抑制活化的单核细胞合成细胞因子如IL-1,IL-6和IFN- γ ,抑制巨噬细胞的吞噬杀伤能力,抑制单核巨噬细胞的抗原递呈和辅助功能,抑制单核巨噬细胞依赖性的T细胞增殖。研究者采用小鼠复发感染模型,发现复发性HSK的角膜基质层内浸润着大量的中性粒细胞,CD4+T细胞和单核巨噬细胞,免疫组织化学染色显示,这些细胞中存在着大量的IL-1,IL-6,IL-10和IFN- γ 细胞因子^[2];RT-PCR检测表明,在复发性HSK的发展和愈合过程中,IL-10是唯一自始至终伴随IFN- γ 表达于角膜组织的细胞因子。IL-10对复发性HSK发展的抑制作用可能是通过抑制角膜内某些细胞因子合成来实现的。

2.5 Th17 细胞与 HSK TH17细胞是一类可以特异性地产生IL-17的细胞。IL-17家族有6个成员,目前6个家族成员的配体(IL-17A~E)和5个受体(IL-17RA~IL-17RD和SEF)已经被证实^[9]。Th17细胞主要产生IL-17a,IL-17f,IL-21和IL-22等因子^[10]。Th17细胞介导针对细胞外细菌和真菌的免疫反应,并与许多器官特异性自身免疫性疾病有关。人的Th17细胞自身可以分泌CCL20。CCL20是CCR6的配体,同时具有抗菌和趋化能力^[11]。近年来的研究结果提示,CD4+淋巴细胞是复发性HSK的主要免疫介质,而Th17细胞是否在复发性HSK的发病过程中起作用,这将有待于我们进一步研究。

2.6 Treg 细胞与 HSK Treg细胞在调节免疫反应和维持自身耐受方面具有重要意义。Treg细胞主要产生下列因子,如TGF- β ,IL-10和IL-35。Th17分化的主要驱动因素是Treg细胞诱导产生的TGF- β 和DC诱导产生的IL-6。Rajasagi等^[12]研究证明,IL-6,IFN- γ 和IL-17这一类促炎

性因子在HSK的复发过程中起重要作用。另一方面,IL-6抑制TGF- β 诱导Treg细胞,进而抑制适应性的T细胞反应和炎症反应。因此,调节Th17和Treg细胞之间的平衡是治疗自身免疫性疾病的有效方法^[13]。

3 结语

近年来的研究已经证明,单纯疱疹病毒性角膜炎是由T淋巴细胞介导的迟发型变态反应,明确了在HSK复发过程中促炎性因子与抑制性因子之间的平衡的重要性,然而这种平衡如何调节?将需要我们进一步深入的研究。

参考文献

- 1 Banerjee K, Biswas PS, Rouse BT. Elucidating the protective and pathologic T cell species in the virus-induced corneal immunoinflammatory condition herpetic stromal keratitis. *J Leukoc Biol* 2005;77(1):24-32
- 2 夏丽坤,张劲松,陈晓隆,等. 细胞因子在鼠复发性单纯疱疹性角膜基质炎角膜组织中的表达. *中华眼科杂志* 2005;41(5):403-407
- 3 Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(4):355-380
- 4 Winter H, van den Engel NK, Rüttinger D, et al. Therapeutic T cells induce tumor-directed chemotaxis of innate immune cells through tumor-specific secretion of chemokines and stimulation of B16BL6 melanoma to secrete chemokines. *J Transl Med* 2007;5:56
- 5 Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008;112(5):1557-1569
- 6 刘静坤,王兵. 胸腺肽应用于复发性单纯疱疹病毒性角膜炎外周血T淋巴细胞亚群观察. *国际眼科杂志* 2008;8(3):526-527
- 7 Darrah PA, Patel DT, De Luca PM, et al. Multifunctional TH1 cells define a correlate of vaccine-mediated protection against *Leishmania major*. *Nat Med* 2007;13(7):843-850
- 8 Romagnani S. Th1 and Th2 in human diseases. *Clin Immunol Immunopathol* 1996;80(3 Pt 1):225-235
- 9 谢勇,孙红祥,李锋. TH17细胞分化及其调控机制研究进展. *科技通报* 2009;25(1):45-49
- 10 Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, et al. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* 2006;24(6):677-688
- 11 郑钰涵,吴晓东,孙兵. Th17细胞分化和功能的研究进展. *生命科学* 2010;22(6):534-538
- 12 Rajasagi NK, Reddy PB, Suryawanshi A, et al. Controlling herpes simplex virus-induced ocular inflammatory lesions with the lipid-derived mediator resolvin E1. *J Immunol* 2011;186(3):1735-1746
- 13 Kimura A, Kishimoto T. Th17 cells in inflammation. *Int Immunopharmacol* 2011;11(3):319-322