

Th17 细胞在非酒精性脂肪肝病炎症过程中的作用

潘 婷, 胡阳黔

(湖北医药学院附属东风医院消化内科, 湖北 十堰 442000)

摘要:非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是指除外酒精和其他明确的肝脏损害因素所致的、以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的一组临床病理综合征,其疾病谱包括单纯性脂肪肝(NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝纤维化和肝硬化。NAFLD 不仅可以导致残疾和死亡,还与代谢综合征(MetS)、2 型糖尿病(T2DM)、动脉硬化性心血管疾病及结直肠肿瘤等疾病密切相关。近年来,研究发现免疫细胞及细胞因子在 NAFLD 的发病中发挥重要的作用,包括中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤(NK)细胞、NKT 细胞、调节性 T 细胞(Treg)和 Th17 细胞等,其通过分泌 IL-6、IL-21、IL-23、IL-17、TNF- α 、TNF- β 、CD33 等炎症因子作用于 NAFLD,本文主要综述 Th17 细胞在非酒精性脂肪肝病炎症过程中的作用,以便为进一步研究非酒精性脂肪肝病及其治疗提供新的思路。

关键词:Th17 细胞;炎症因子;非酒精性脂肪肝病

中图分类号:R575.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.18.007

文章编号:1006-1959(2020)18-0022-04

The Role of Th17 Cells in the Inflammatory Process of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

PAN Ting, HU Yang-qian

(Department of Gastroenterology, Dongfeng Hospital, Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei, China)

Abstract: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) refers to a group of clinicopathological syndromes that are mainly characterized by diffuse hepatocyte bullous fat, which is caused by alcohol and other clear liver damage factors, and its disease spectrum includes simple fatty liver (NAFL), non-alcoholic steatohepatitis (NASH), liver fibrosis and cirrhosis. NAFLD can not only cause disability and death, but is also closely related to diseases such as metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes (T2DM), atherosclerotic cardiovascular disease, and colorectal tumors. In recent years, studies have found that immune cells and cytokines play an important role in the pathogenesis of NAFLD, including neutrophils, macrophages, dendritic cells, natural killer (NK) cells, NKT cells, regulatory T cells (Treg) and Th17 cells, etc. It acts on NAFLD by secreting IL-6, IL-21, IL-23, IL-17, TNF- α , TNF- β , CD33 and other inflammatory factors. This article mainly reviews the role of Th17 cells in the inflammatory process of non-alcoholic fatty liver disease. In order to provide new ideas for further research on non-alcoholic fatty liver disease and its treatment.

Key words: Th17 cells; Inflammatory factors; Non-alcoholic fatty liver disease

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)是指肝脏组织中脂肪的过度堆积,排除继发性肝脂肪堆积障碍等其他原因,包括大量饮酒、遗传性疾病和脂肪性药物肝病等。NAFLD 具有广泛的肝脏疾病谱,从单纯性脂肪变性到脂肪性肝炎,可发展为肝纤维化形成和肝硬化。在 NAFLD 疾病谱中,非酒精性脂肪性肝炎(NASH)更为严重,在组织学上表现为肝脂肪变性、小叶炎症和细胞损伤(即肝细胞膨胀)^[1]。NAFLD 是一个与代谢综合征(MetS)、2 型糖尿病(T2DM)、高血压、冠心病及消化道肿瘤等的密切相关的疾病,严重时其还可以导致死亡^[1]。非酒精性脂肪肝病的发病机制有多种学说,用经典的“二次打击”学说解释了早期 NAFLD 和 NASH 发病^[2]。该学说表明,在发病时,“第一次打击”的起始动力是肝脏脂肪的含量,特别是甘油三酯的慢慢积聚再加上胰岛素的抵抗(IR),一旦肝脏脂肪积聚超过 5%,就会对应肝脏脂肪变性。接着,由于线粒体功能障碍、炎症细胞因子的积累,脂肪因子的增多甚至氧化应激的出现,开始进行“第二次打击”。研究表明肝脏脂肪沉积过多

更容易遭受“第二次攻击”,继而会出现肝细胞凋亡、坏死炎症和纤维化可能发展并最终导致肝硬化^[2]。然而,随着新技术的发展和进一步的研究,这种学说似乎过于简单,无法重述人类 NAFLD 的复杂性。尽管由肥胖和胰岛素抵抗引起的肝脏脂肪积累似乎仍然代表着“第一次打击”,后来研究发现^[3]人体有些器官、组织以及环境和遗传因素等各种因素相互作用,引起更多器官组织发生代谢功能障碍,因此目前广泛接受的理论是“多重打击”学说^[3]。根据这一理论,IR 被认为是一个严重且独立的危险因素,并且是触发 NAFLD 的“第一打击”的关键,它将导致肝细胞中饱和游离脂肪酸(FFAs)升高,而这些 FFAs 则是肝脏极易受到上述进一步攻击的主要致病因素^[3]。尽管目前已有多种学说,但关于 NAFLD 的发病机制仍然不清楚。近年来新近发现 NAFLD 与免疫细胞以及一些细胞因子密切相关,肝脏中各种免疫细胞,分类为固有免疫细胞和适应性免疫细胞以及其他类型的细胞。本文主要围绕非酒精性脂肪肝的治疗、Th17 细胞以及其相关细胞和细胞因子在非酒精性脂肪肝病发展过程可能作用进行综述。

1 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞 T 细胞构成适应性免疫系统的细胞

作者简介:潘婷(1991.6-),女,湖北襄阳人,硕士研究生,住院医师,主要从事非酒精性脂肪肝病的研究

通讯作者:胡阳黔(1965.12-),男,湖南长沙人,硕士,主任医师,主要从事消化内科常见疾病治疗工作

成分,起源于骨髓内的造血干细胞,在胸腺进一步诱导分化成熟。通过识别抗原提呈细胞的主要组织相容性复合物(MHC) I 或 II 类抗原将其分为 CD4⁺T 淋巴细胞和 CD8⁺T 淋巴细胞^[4]。CD4⁺的 T 淋巴细胞则统一命名为 T 辅助细胞,其根据分泌的细胞、炎症因子不同,又可以进一步细分为 Th1 型、Th2 型、Th17 型及 Tregs 等各类亚型^[5]。有研究表明,CD4⁺T 淋巴细胞在非酒精性脂肪肝炎患者的外周血中明显的升高^[6];不过也有研究结果提示在 NAFLD 小鼠模型中,肝脏中的 CD4⁺T 淋巴细胞比例和数量都有所降低,而 CD8⁺T 淋巴细胞数量却没有很明显的变化^[7]。关于 Th1 型 NAFLD 中的作用,相关数据也很少,然而 Rau M^[8]等的研究显示,NAFLD 患者肥胖与不肥胖相比外周血 Th2/Treg 比值有所增加,并且在肥胖者实施减肥手术 12 个月后其比值有所下降。然而,NASH 患者与 NAFL 患者之间并无差异,无论是在外周血中还是在肝脏。其他学者也得到了同样的结论,目前在 NAFLD 动物模型中,Th2 亚群的参与还没有得到彻底的研究。而 Th2 细胞被认为具有高度的促纤维化潜能,特别是通过 IL-13 的作用,这两者都是以肿瘤坏死因子(β)依赖和独立的方式进行的,但是这方面的研究并没有在患有 NAFLD 的患者中进行过。

2 调节性 T 细胞

调节性 T(Treg)细胞通过表达转录因子前叉盒 P3(Foxp3)并发挥免疫控制作用的细胞,它们的主要作用是防止对自身抗原的自反应,并避免在感染诱导的免疫反应中过度激活效应 T 细胞和随后的组织损伤^[9],Treg 细胞通过产生抑制性细胞因子 IL-10 和 TGF β 消耗 IL-2 干扰 T 细胞存活,分泌直接消除效应细胞和抑制抗原呈递细胞成熟和功能的分子来发挥这一功能^[9]。在 Treg 和 Th17 细胞的分化过程中,IL-6 起着重要的作用,它决定了分化途径的方向,即在无 Treg 细胞群的情况下可以向 Treg 细胞群分化,在有 Th17 细胞群的情况下可以向 Th17 细胞群分化。此外,Foxp3 可通过与受体直接相互作用直接抑制 Th17 细胞分化,进而影响两个亚群之间的平衡。有研究表明 Treg 细胞在瘦的小鼠的内脏脂肪组织(VAT)中高度富集,但在皮下脂肪组织(SAT)中不富集,并且与外周淋巴组织中的 Treg 细胞相比,内脏脂肪组织中 Treg 细胞具有独特的转录特征。在肥胖动物模型中,脾脏和 VAT 中的 Treg 细胞水平下降,而有研究表明 SAT 中 Treg 细胞数相对增加,这可能表明 SAT 在肥胖中的差异作用,多项研究证明

VAT-Treg 细胞数与胰岛素抵抗呈负相关^[10,11]。研究表明,Treg 功能依靠 PPAR γ 途径实现,其中特异性地删除转基因小鼠 Treg 细胞中的 PPAR γ ,可发现 PPAR γ 激动剂吡格列酮对葡萄糖耐受性失去了效果,并且其与 VAT 和肝脏中 Treg 细胞数量的增加有关^[12]。另有研究发现,NAFLD 动物模型中肝 Treg 细胞数量减少^[13],这种减少是由于局部活性氧(ROS)诱导的 Treg 细胞凋亡引起的,但是在人类肝脏脂肪变性中肝脏 Treg 细胞数量是增加的。目前大多数证据表明 Treg 细胞通过分泌 IL-10 而具有抗纤维化作用^[13,14]。

3 Th17 细胞及相关因子

Th17 细胞是一类最近被广泛研究的 T 辅助细胞,是表达特征性转录因子维甲酸受体相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)和 STAT 3 的高度促炎细胞。Th17 细胞能分泌不同种类的细胞因子,如 IL-17(主要是 IL-17A 和 IL-17F),IL-21,IL-22 和肿瘤坏死因子等^[15,16]。Th17 表型的分化受多种细胞因子(IL-6、TGF- β 、IL-21、IL-23 通过 STAT 3 的激活)以及 IL-1 β 和肿瘤坏死因子(α)等影响。Th17 细胞分泌 IL-17,IL-21 和 IL-22,不仅在对抗细胞外感染因子(细菌和真菌),也在许多免疫发病机制中(如银屑病和肿瘤等疾病)起着重要作用^[17,18]。Th17 细胞通过确保正反馈机制、刺激脂肪细胞、巨噬细胞和单核细胞^[17]分泌 IL-6 和 IL-1 β 来维持脂肪组织炎症。此外,研究还发现 Th17 细胞对肝脏炎症和肝损伤的有害影响是明确的,其具体是以转氨酶升高为主。有报道 Th17 诱导的肝脏炎症可能是由于巨噬细胞通过 IL-17 依赖的上调 C-X-C 基序趋化因子(CXCL)10 而产生的。而 IL-17 可降低肝脏、肌肉和脂肪组织胰岛素敏感性。有报道 NAFLD 和其他慢性肝脏存在 Th17 细胞并且大多有其分泌的 IL-17 在起作用^[18,19]。目前研究更多集中在对细胞和细胞因子免疫失衡与 NAFLD 相关的病理生理机制。在 NAFLD 患者体内,Th17 细胞数量明显增加,并且推测其通过分泌细胞因子 IL-17,促进 NAFLD 患者肝脏的局部炎症反应,进一步加速了 NAFL 向 NASH 的转变,通过流式细胞学检测发现非酒精性脂肪肝炎(NASH)患者外周血及肝内 Th17/Treg 比值都显著高于单纯性脂肪肝(NAFL)患者^[20]。有研究表明,与健康对照组相比,NAFLD 患者粪便 SCFA 水平较高,丙酸和乙酸水平与 Th17/Treg 比值呈正相关。另一个参与失调的机制是增加肠道通透性^[21],增加脂多糖(LPS)的吸收。事实上,LPS 可以诱导炎症性 T

细胞亚群 Th1 和 Th17,同时抑制更多的抗炎 T 细胞亚群 Th2 和 Treg,特别是其浓度较高时^[20]。有研究表明,Th17 细胞具有明显的成纤维作用,可能是由于 IL-17 通过 JNK 和 STAT 3 依赖的方式诱导肝星状细胞产生胶原而直接作用于肝星状细胞。IL-17 是一种促炎细胞因子,主要由 T 辅助淋巴细胞 17 亚型产生,最近发现随着 NAFLD 的进展^[23],IL-17 加重肝脏组织炎症,增强白细胞浸润,在免疫系统和肝细胞之间起着重要的作用,如具有促纤维化作用,并且可以刺激其他炎症介质的产生,如肿瘤坏死因子、白细胞介素-1 和白细胞介素-6 以及诱导肝内产生 IL-6。在动物实验中,IL-17 的激活在 NAFLD 的发展过程中以及肝纤维化中处于中心地位和或 IL-17 的缺失,从而导致肥胖的显著减少。IL-17A 发挥促纤维化作用的机制之一是利用转化生长因子- β 信号通路,促进细胞增殖,其受体在肝星状细胞上的上调^[23]。IL-17 也与病毒性肝炎、肝硬化和肝癌有关,这表明该病的发展有一个共同的通路,但是其在临床上研究较少,今后应更加深入探讨。

Th17/Treg 动态平衡是维持免疫稳态的重要因素。其中 Th17 发挥炎症作用,而 Tregs 则起着免疫耐受作用^[9,24,25]。有研究表明,其在 IFN- γ 和 IL-4 的作用下,Th17 可分别促进表达 Th1 或 Th2^[15],当 TGF-2 浓度低时,在 IL-6 和 IL-2 等炎症因子协同下,通过促进 IL-23 受体(IL-23R)表达,进一步分化为 Th17^[13,14]。当其高浓度时,在 TGF- β 作用下,可抑制 IL-23R 和 Tregs 的发育,但是其可促进 Foxp 3 的表达而更有利于 Tregs 的发育。此外,IL-17 还可以在其有炎症的环境中抑制自然转化生长因子- β 介导的 Treg 分化,通过刺激 IL-6 的产生,使 Th17/Treg 不平衡^[15,20,21]。研究表明低浓度 TGF- β 抑制 IL-23 受体的表达,抑制 Th17 细胞的发育、机体将发挥抗炎作用,当 TGF- β 、IL-6 和 IL-21 的高浓度表达导致 IL-23 受体表达增加,促进 Th17 的表达,则炎症将会加重。研究表明^[26,27],肥胖与非肥胖 NAFLD 患者外周血细胞 Th17/Treg 比未患 NASH 增加很多,并且在其实行减肥手术后,对其追踪 1 年发现 Th17/Treg 比例较前显著下降,推测 Th17/Treg 失衡可能促进了 HSC 的增殖和激活,而被激活的 HSC 又反过来进一步加剧 Th17/Treg 平衡的破坏,形成反复级联反应,加快肝纤维化的进程。因此保持 Th17/Treg 动态平衡对非酒精性脂肪肝病非常重要。

4 总结

在非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的发生过程中,

免疫紊乱(如炎症的应答)可以触发肝脏炎症的产生以及发展,其在肝脏疾病的发展过程中有着重要的地位,特别是炎症的形成及维持非常重要,并且其发病过程中存在着细胞或细胞因子水平的失衡,尤其是 T 辅助细胞亚群等相关因子。虽然有证据表明 Th17 通路在 NAFLD 的进展中起着关键作用,但大多数是在动物模型上研究,临床报道很少。因此需要更多的临床研究进一步验证。

5 展望

随着 NAFLD 患病率的逐年升高,其并发的心血管事件和恶性肿瘤的风险逐渐升高,自身已有肥胖、胰岛素抵抗包括患有糖尿病以及还未达到糖尿病诊断标准的患者发生 NAFLD 的概率明显增加,一旦患病后其严重性也明显增高,甚至并发症(肝纤维化、肝硬化)发生的几率也明显增加。迄今为止,非酒精性脂肪肝病最准确的诊断方法仍是肝脏穿刺活组织检查,但是肝脏穿刺活组织检查是一项侵入性技术,可能会出现比较严重的并发症,因此临床上很少采取肝脏活组织检查作为诊断标准。正因为如此,众多学者们一直致力于寻找更好的方法来诊断和评估 NAFLD。本研究从炎症因子的角度研究非酒精性脂肪肝病,综述 Th17 通路在 NAFLD 进展中的机制,希望可为后续诊断和评估 NAFLD 提供参考。

参考文献:

- [1] Francque S,Lanthier N,Verbeke L,et al.The Belgian Association for Study of the Liver guidance document on the management of adult and paediatric non-alcoholic fatty liver disease[J].Acta Gastroenterol Belg,2018,81(1):55-81.
- [2] Li Z,Xue J,Chen P,et al.Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in mainland of China:A meta-analysis of published studies[J].J Gastroenterol Hepatol,2014,29(1):42-51.
- [3] Zhu JZ,Zhou QY,Wang YM,et al.Prevalence of fatty liver disease and the economy in China:A systematic review[J].World J Gastroenterol,2015,21(18):5695.
- [4] Mosmann TR,Cherwinski H,Bond MW,et al.Two types of murine helper T cell clone.I.Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins [J].Journal of Immunology,1986,136(7):2348-2357.
- [5] Rolla S,Alchera E,Imarisio C,et al.The balance between IL-17 and IL-22 produced by liver-infiltrating T-helper cells critically controls NASH development in mice [J].Clinical ence,2016,130(3):193.
- [6] Ma C,Kesarwala AH,Eggert T,et al.NAFLD causes selective CD4+ T lymphocyte loss and promotes hepatocarcinogenesis[J].Nature,2016,531(7593):253-257.
- [7] Haghgoo SM,Sharafi H,Alavian SM.Serum cytokines, adipokines and ferritin for non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease:a systematic review [J].Clinical

Chemistry&Laboratory Medicine,2019,57(5):577-610.

[8]Rau M,Schilling AK,Meertens J,et al.Progression from nonalcoholic fatty liver to nonalcoholic steatohepatitis is marked by a higher frequency of Th17 cells in the liver and an increased Th17/resting regulatory T cell ratio in peripheral blood and in the liver [J].Immunol,2016,196(1):97-105.

[9]Newton R,Priyadharshini B,Turka LA.Immunometabolism of regulatory T cells[J].Nature Immunology,2016,17(6):618-625.

[10]Ueno A,Ghosh A,Hung D,et al.Th17 plasticity and its changes associated with inflammatory bowel disease [J].World Journal of Gastroenterology,2015,21(43):12283-12295.

[11]Zhang C,Li L,Feng K,et al.'Repair' Treg Cells in Tissue Injury[J].Cellular Physiology&Biochemistry,2017,43(6):2155-2169.

[12]Philippe L,Fanny L,Baugé E,et al.Interspecies NASH disease activity whole-genome profiling identifies a fibrogenic role of PPAR α -regulated dermatopontin [J].Jci Insight,2017,2 (13): e92264.

[13]Hong CP,Park A,Yang BG,et al.Gut-Specific Delivery of T-Helper 17 Cells Reduces Obesity and Insulin Resistance in Mice[J].Gastroenterology,2017,152(8):1998-2010.

[14]Eljaafari A,Robert M,Chehimi M,et al.Adipose tissue-derived stem cells from obese subjects contribute to inflammation and reduced insulin response in adipocytes through differential regulation of the Th1/Th17 balance and monocyte activation[J].Diabetes,2015,64(7):2477.

[15]Bapat SP,Suh JM,Fang S,et al.Depletion of fat-resident Treg cells prevents age-associated insulin resistance [J].Nature, 2015,528(7580):137.

[16]Shen T,Chen X,Li Y,et al.Interleukin-17A exacerbates high-fat diet-induced hepatic steatosis by inhibiting fatty acid β -oxidation [J].Biochimica Et Biophysica Acta,2017,1863 (6): 1510-1518.

[17]Gomes AL,Teijeiro A,Burén S,et al.Metabolic Inflammation-Associated IL-17A Causes Non-alcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma[J].Cancer Cell,2016,30 (1):161-175.

[18]Beihui H,Liyan W,Wei X,et al.The imbalance of Th17/Treg cells is involved in the progression of nonalcoholic fatty

liver disease in mice[J].BMC Immunology,2017,18(1):2-9.

[19]Van Herck,Mikhael A,Weyler J,et al.The Differential Roles of T Cells in Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Obesity[J].Frontiers in Immunology,2019(10):82.

[20]Daniel AG,Moreno-Fernandez ME,Stankiewicz TE,et al. Regulation of Inflammation by IL-17A and IL-17F Modulates Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis [J].PloS One, 2016.

[21]Geginat J,Paroni M,Maglie S,et al.Plasticity of human CD4 T cell subsets[J].Frontiers in Immunology,2014(5):630.

[22]Su SB,Chen W,Huang FF,et al.Elevated Th22 cells correlated with Th17 cells in patients with high liver stiffness in non-alcoholic fatty liver disease[J].European Journal of Inflammation, 2018(16):1927-1945.

[23]Lichen B,Jun Y,Wen G,et al.A long-acting FGF21 alleviates hepatic steatosis and inflammation in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis partly through an FGF21-adiponectin-IL17A pathway[J].British Journal of Pharmacology, 2018,175(16):3379-3393.

[24]Roos AB,Sethi S,Nikola J,et al.IL-17A and the Promotion of Neutrophilia in Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J].American Journal of Respiratory&Critical Care Medicine,2015,192(4):428.

[25]Rau M,Rehman A,Dittrich M,et al.Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease[J].United European Gastroenterology Journal,2018,6 (10): 205064061880444.

[26]Wu LY,Liu S,Liu Y,et al.Up-regulation of interleukin-22 mediates liver fibrosis via activating hepatic stellate cells in patients with hepatitis C[J].Clin Immunol,2015,158(1):77-87.

[27]Sapan HB,Paturusi I,Jusuf I,et al.Pattern of cytokine (IL-6 and IL-10) level as inflammation and anti-inflammation mediator of multiple organ dysfunction syndrome(MODS)in polytrauma[J].Int J Burns Trauma,2016,6(2):37.

收稿日期:2020-06-17;修回日期:2020-06-27

编辑/钱洪飞