



doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.01.011

Th17 细胞及相关细胞因子在神经病理性疼痛中的研究进展 *

徐清榜¹ 姚尚龙^{2△}

(¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院疼痛科, 武汉 430032; ² 华中科技大学同济医学院附属协和医院麻醉科, 武汉 430032)

摘 要 神经病理性疼痛作为威胁人类健康的重要问题之一, 机制目前尚未完全阐明, 现阶段治疗神经病理性疼痛的药物效果欠佳, 同时伴有不同程度的不良反应, 因此迫切需要寻找新的治疗策略。最近研究表明免疫细胞通过释放细胞因子以及趋化因子等产物, 参与神经病理性疼痛的发生和发展。Th17 细胞是新近发现的 CD4⁺T 淋巴辅助细胞, 主要通过分泌细胞因子在神经病理性疼痛中发挥作用。本文就 Th17 细胞及相关细胞因子在神经病理性疼痛中的研究进展作一综述, 为神经病理性疼痛的治疗提供新的治疗靶点。

关键词 Th17 细胞; 细胞因子; 神经病理性疼痛

国际疼痛学会 (International Association For the Study of Pain, IASP) 将神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NP) 定义为“损伤或疾病直接影响躯体感觉系统引起的疼痛”^[1]。据统计普通人群中 10% 患有神经病理性疼痛^[2]。目前关于神经病理性疼痛发生机制尚不明确, 既往认为神经损伤后的神经元改变、外周和中枢敏化是其重要的发病机制。最近研究表明神经病理性疼痛不仅仅体现在神经元的兴奋性改变, 同时也涉及神经元、免疫细胞及相关细胞因子之间的相互作用^[3]。当神经元发生损伤以后, 躯体的感觉系统发生免疫炎症反应, 释放多种免疫活性物质如细胞因子、趋化因子、神经营养因子等产生相应的链式反应, 从而影响神经元的兴奋性和神经元中间的突触联系而发挥作用, 进而导致神经病理性疼痛的发生与发展^[4]。

T 淋巴细胞是主要的适应性免疫应答细胞, 主要分为 Th (T helper)、Tc (T cytotoxic)、Tregs (Regulatory T cells) 细胞亚型。CD4⁺Th 淋巴细胞根据其分泌的细胞因子分为 Th1、Th2、Th17 细胞。目前关于 CD4⁺Th 淋巴细胞亚型与神经病理性疼痛的关系尚不清楚。有证据表明, Th 细胞通过分泌不同的细胞因子作用于细胞内的信号转导通路, 表达不同的转录因子进而参与神经病理性疼痛的发生和发展。Th1 通过分泌促炎细胞因子导致疼痛的发生, 而 Th2 则根据其分泌的抗炎细胞因子参与缓解疼痛过程中, 尤其是 Th1 与 Th2 的失衡严重影响神经病理性疼痛发生、发展及转归^[5]。

Th17 细胞是新近发现的 CD4⁺Th 细胞, 通过分泌多种细胞因子发挥作用, 在免疫炎症反应中发挥着重要作用, 在神经病理性疼痛的关注较少, 本文就 Th17 细胞及相关细胞因子在神经病理性疼痛中的研究进展作一综述, 为未来神经病理性疼痛的治疗提供新的治疗靶点。

一、Th17 细胞分化

Th17 细胞是 Th 细胞家族在 2005 年发现的最新成员, 因为与 Th1 和 Th2 表型不同, 并且能特异性的产生 IL (Interleukin)-17A, 因此以 Th17 命名。Th17 细胞除了产生 IL-17A, 也会产生 IL-17F、IL-21、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (Granulocyte-macrophage Colony Stimulating Factor, GM-CSF) 和 IL-22, Th17 细胞主要表达为维甲酸相关孤儿受体 γ t (Retinoic acid receptor related orphan receptor γ t, ROR γ t) 转录因子、趋化因子 CCR (Chemokine Receptor) 6 以及凝集素 CD161。其中 IL-17 是其分泌的最重要的细胞因子, 转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 其诱导和分化最主要的细胞因子, IL-6、IL-21、IL-1 β 在 Th17 细胞分化中也起着十分重要的作用^[6]。

最近研究表明人类 Th17 细胞除能产生 IL-17A 和转录因子 ROR γ t, 也能表达 IL-23R, 以及趋化因子受体 CCR6、CCR3 和 CCR4^[7]。在 IL-6 和 TGF- β 的共同作用下, 通过 IL-21 或 IL-23 稳定和扩增后, 上调 ROR γ t 的表达, 促进原始 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞的分化。而 IL-1 β 和 IL-6 激活后能够上调 ROR γ t 的表达, 但不能诱导原始 CD4⁺T 细胞分化为 Th17。Lee

* 基金项目: 2018 年湖北省自然科学基金项目 (2018CKB920)

[△] 通讯作者 姚尚龙 ysltian@163.com



等^[8]发现在 TGF- β 缺失的情况下, IL-1 β 和 IL-23 在 Th17 细胞分化过程中起着关键性的作用, IL-23 通过其受体能够上调 IL-17A 和 IL-22 的表达。另有研究表明, TGF- β 的存在并不是 Th17 分化的必需条件, 甚至有研究表明, TGF- β 能够抑制原始 CD4⁺T 细胞向 Th17 细胞的分化。在一项关于 TGF- β 对 Th1 和 Th17 的影响研究中表明, 在给予 TGF- β 干预以后, Th1 的增殖受到明显抑制, 而 Th17 并无明显变化, 对 Th17 的影响可能是通过抑制 T-bet 的表达进而对 Th1 细胞的影响从而间接影响 Th17 细胞内的生物学效应^[9]。在外源性 TGF- β 缺乏, IL-1 β 和 IL-23 存在的情况下, Th17 细胞来自于人脐带血 CD161⁺CD4⁺T 细胞, 表明 TGF- β 虽然不能直接的对 Th17 分化起着关键性的作用, 但是却能通过抑制 Th1 细胞间接的影响 Th17 的分化^[10]。低剂量的 TGF- β 与 IL-6 共同作用下可诱导原始 CD4⁺T 向 Th17 细胞分化, 但高剂量 TGF- β 可上调叉头样转录因子 3 (FOXP3) 表达诱导 Treg 细胞分化^[8]。此外, 有研究发现转录因子的调控也是 Th17 分化的十分重要的因素, 目前已经发现至少六个转录因子是 Th17 细胞分化的必备元件, 这六个转录因子分别是信号转导与转录激活因子 3 (Signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、ROR γ t、核受体 ROR α 、干扰素调节因子 4 (Interferon regulatory factor-4, IRF-4)、B 细胞活化转录因子 (B-cell activating transcription factor, B-ATF) 与缺氧诱导因子 1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1), 细胞因子 IL-6、IL-21 和 IL-23 均能诱导 STAT3 的活性, STAT3 能够和 ROR γ t 共同作用下诱导 Th17 细胞分化进一步促进 IL-17 和 IL-21 的分泌, 同时 IRF-4 可通过活化 ROR γ t 来促进 Th17 细胞分化^[11]。

二、Th17 细胞生物特性

Th17 细胞主要通过其对细胞因子的影响来发挥生物活性的。众所周知, Th17 细胞能够产生不同的细胞因子, 包括 IL-17A、IL-17F、IL-26、IL-22、IL-6 和 TNF- α , 这些细胞因子主要通过刺激不同的细胞如内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞和巨噬细胞产生趋化因子如 CXCL1、CXCL2、CXCL5、CCL2 和 CCL5, 也可产生一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase-2, NOS-2)、金属蛋白酶 (metalloproteinase, MMP) 3、GM-CSF 以及致炎性细胞因子 (IL-1、IL-6 和 TNF- α), 也可表达不同的转录因子 ROR γ t、ROR α 和 STAT3。除了对细胞因子的影响之外, Th17 细胞也能通过其它途径来发挥重要的生物学效应。如 PGE₂ 活性增加影响 Th17 分泌的 IL-23/IL-17 进一步会导致炎症反应的加重, 以其产生特异性的细胞因子如 IL-17、IL-22、IL-17F 的及

CCL20 而发挥着生物效应^[12]。

三、Th17 细胞及相关细胞因子与神经病理性疼痛

1. Th17 细胞与神经病理性疼痛

研究表明 Th17 细胞通过其分泌的细胞因子 IL-17 以及相关细胞因子如 IL-6、IL-8 等参与神经病理性疼痛的发生与发展。Th17 细胞通过其产生的 IL-17 作用于星形胶质细胞上的 IL-17 的受体; 另一方面 IL-17 又通过上调星形胶质细胞促炎因子的分泌, 直接或间接增加伤害性神经元的兴奋性, 参与了神经病理性疼痛的中枢敏化过程^[13]。在大肠埃希氏菌感染的前列腺非肥胖糖尿病与 C57BL/6 大鼠慢性盆腔痛模型研究中发现, 非肥胖糖尿病大鼠与对照组相比, IL-17A 明显增加, Th17 相关的转录因子 ROR γ t 在 10 天左右也会明显增加, 而 IL-17A 在 10 天左右增加的时候, 其触诱发痛程度是逐渐加重的, 这些证据充分表明了 Th17 参与了慢性盆腔痛的机制^[14]。在 IL-17 基因敲除的大鼠中痛觉过敏会明显减轻, 胶质细胞激活也表明了外周神经元 Th17 细胞参与了神经病理性疼痛的发生, 然而对于中枢机制的研究中却没有得出相同的结论^[15]。Druleau 等^[16]在 L₅ 脊髓横断导致的神经病理性疼痛动物模型研究中发现, 脊髓损伤前后 Th17 细胞百分比无明显差异, 可能与脊髓中本身所含的 Th17 细胞数量过少有关。而在许多临床试验中也发现 Th17 细胞参与了神经病理性疼痛, Th17 与腰椎间盘突出症所导致的根性痛研究中发现, Th17 和 IL-17 与 VAS 评分、PGE₂ 都有着密切的相关性, 病人术前与正常对照组相比, Th17 细胞的比例与 IL-17 浓度会明显增加, 可能为椎间盘突出的病人其 Th17 和 IL-17 水平增高, PGE₂ 产生可进一步诱导 Th17 细胞分化, 导致疼痛的发生^[17]。另一项关于面部疼痛、外周神经病理性疼痛以及带状疱疹后遗神经痛研究中却发现, 病人 Th17 细胞百分比相对于健康人是减少的, ROR γ t mRNA 含量增加, IL-17 无明显变化, 表明 Th17 可能有其它的机制参与神经病理性疼痛的过程^[18]。

2. IL-17 与神经病理性疼痛

IL-17 最初是从杂交后啮齿目动物激活的 T 细胞 CTLA8 转录因子中 cDNA 中分离出来的, 其受体有 860 个氨基酸的片段, 几乎分布在全身所有组织, 也是研究最为广泛的细胞因子。IL-17 目前主要认为是致炎性细胞因子, 主要是由 Th17 细胞产生, 也可由中性粒细胞、细胞毒性 T 细胞以及胶质细胞所分泌, 在神经炎性免疫疾病中起着重要的作用。

最近研究中表明, IL-17 可以间接的导致损伤神经元区域的免疫细胞的招募, 从而释放致炎性细胞因子, 直接作用于背根神经节参与神经病理性疼痛的发

生与发展。在大鼠坐骨神经结扎模型足底或椎管内给予 IL-17 后可导致机械痛及热痛的产生, 其机制可能与 IL-17 介导细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的释放有关^[19]。在 CCI 模型中发现损伤神经元中 IL-17 表达增加, 尤其是在 7 天左右达到高峰, T 细胞或者 IL-17 基因敲除的大鼠, 其机械痛及热痛均表现不明显; 在 SNL 模型中也发现, IL-17 敲除大鼠在其损伤的坐骨神经和背根神经节, 其 T 细胞浸润和巨噬细胞减少, 脊髓小胶质细胞和星形胶质细胞活性降低, 同时致炎性细胞因子 IL-6、TNF 以及 INF- γ 均明显减少, 表明 IL-17 参与及维持着神经病理性疼痛, 可能与胶质细胞的活性有关, 也可能与 IL-17 导致 IL-6 减少有关^[20]。在慢性压缩性损伤 (CCI), 部分坐骨神经结扎 (PSL), 完全坐骨神经横断 (CST) 和神经周围炎症动物模型发现 CCI 和神经炎动物模型在第 3、5 和 8 天时出现了明显的机械痛和热痛, PSL 的大鼠在第 5 天和 8 天后表现为机械疼痛, 而 CST 的大鼠则发生明显的感觉迟钝。3 天以后, 仅在 PSL 大鼠模型中的发现 IL-17 水平显著增加, 8 天以后, CCI、CST 和 PSL 及神经炎模型中的神经元中的 IL-17 水平显著升高, 很可能与 IL-17 在急性期疼痛的作用有限有关, 但在发展为慢性神经病理性疼痛中起着重要的作用^[21]。

综上所述, 本文讨论了 Th17 细胞及其相关细胞因子在神经病理性疼痛中的相互作用, 这些研究为 Th17 细胞及其细胞在神经病理性疼痛中提供了充分的证据, 但是机制十分复杂, 这需要我们进一步的研究, 为神经病理性疼痛的免疫机制研究提供新的视角, 也为神经病理性疼痛免疫性药物治疗提供新的靶点。

参 考 文 献

- [1] Treede RD, Jensen TS, Campbel JN, *et al.* Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes[J]. *Neurology*, 2008, 70:1630-1635.
- [2] Scholz J, Finnerup NB, Attal N, *et al.* The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain[J]. *Pain*, 2019, 160(1):53-59.
- [3] 叶永贤, 林洪, 沙漠, 等. 神经病理性疼痛相关分子机制的研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2014, 20(3):177-180.
- [4] Malcangio M. Role of the immune system in neuropathic pain[J]. *Scand J Pain*, 2019, 20(1):33-37.
- [5] 刘大标, 王洪珍, 成晓青, 等. 慢性非细菌性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征病人外周血 Th1/Th2 淋巴细胞比值的免疫学研究 [J]. *实用医技杂志*, 2007, 14(30):4131-4132.
- [6] Yasuda K, Takeuchi Y, Hirota K. The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases[J]. *Semin Immunopathol*, 2019, 41(3):283-297.
- [7] Knochelmann HM, Dwyer CJ, Bailey SR, *et al.* When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(5):458-469.
- [8] Lee J, Aoki T, Thumkeo D, *et al.* T cell-intrinsic prostaglandin E2-EP2/EP4 signaling is critical in pathogenic Th17 cell-driven inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(2):631-643.
- [9] Konkel JE, Zhang D, Zanvit P, *et al.* Transforming growth factor- β signaling in regulatory T cells controls T helper-17 cells and tissue-specific immune responses[J]. *Immunity*, 2017, 46(4):660-674.
- [10] Bai A, Robson S. Beyond ecto-nucleotidase:CD39 defines human Th17 cells with CD161[J]. *Purinergic Signal*, 2015, 11(3):317-319.
- [11] Stadhouders R, Lubberts E, Hendriks RW. A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2018, 87:1-15.
- [12] Tsuge K, Inazumi T, Shimamoto A, *et al.* Molecular mechanisms underlying prostaglandin E2-exacerbated inflammation and immune diseases[J]. *Int Immunol*, 2019, 31(9):597-606.
- [13] 孙彩霞, 刘嫣方. SNL 大鼠 CD4⁺T 细胞脊髓浸润及其分子机制研究 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2011, 27(12):1291-1294.
- [14] Ye C, Xiao G, Xu J, *et al.* Differential expression of immune factor between patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and the healthy volunteers[J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(3):395-399.
- [15] Day YJ, Liou JT, Lee CM, *et al.* Lack of interleukin-17 leads to a modulated micro-environment and amelioration of mechanical hypersensitivity after peripheral nerve injury in mice[J]. *Pain*, 2014, 155(7):1293-1302.
- [16] Draletau K, Maddula S, Slaiby A, *et al.* Phenotypic identification of spinal cord-Infiltrating CD4⁺T lymphocytes in a murine model of neuropathic pain[J]. *J Pain Relief*, 2014. doi: 10.4172/2167-0846.s3-003.
- [17] Cheng L, Fan W, Liu B, *et al.* Th17 lymphocyte levels are higher in patients with ruptured than non-ruptured lumbar discs, and are correlated with pain intensity[J]. *Injury*, 2013, 44(12):1805-1810.
- [18] Luchting B, Rachinger-Adam B, Heyn J, *et al.* Anti-inflammatory T-cell shift in neuropathic pain[J]. *J Neuroinflammation*, 2015. doi:10.1186/s12974-014-0225-0.
- [19] Pinto LG, Cunha TM, Vieira SM, *et al.* IL-17 mediates articular hypernociception in antigen-induced arthritis in mice[J]. *Pain*, 2010, 148(2):247-256.
- [20] Sun C, Zhang J, Chen L, *et al.* IL-17 contributed to the neuropathic pain following peripheral nerve injury by promoting astrocyte proliferation and secretion of proinflammatory cytokines[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(1):89-96.
- [21] Noma N, Khan J, Chen IF, *et al.* Interleukin-17 levels in rat models of nerve damage and neuropathic pain[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 493(3):86-91.