

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.03.014

· 综述 ·

Th17细胞及其在肿瘤免疫中作用的最新进展

The recent progress of Th17 and their effects in tumor immunity

王守杰 综述; 王建莉, 蔡志坚 审阅 (浙江大学医学院 免疫学研究所, 浙江 杭州 310058)

[摘要] 人体免疫系统是由固有免疫和适应性免疫应答组成。适应性免疫应答在抗原入侵时扮演着至关重要的角色, 而CD4⁺辅助性T(Th)细胞是适应性免疫应答的主要组成部分。最近新发现的一类不同于Th1和Th2细胞亚群且能特征性分泌白细胞介素17(interleukin-17, IL-17)的辅助性T细胞亚群, 被命名为Th17细胞。Th17细胞参与很多炎症性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤等的发展过程, 可通过分泌IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-23、粒细胞-巨噬细胞克隆刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和干扰素 γ (interferon-gamma, IFN- γ)等炎症细胞因子来发挥免疫效应和炎症效应。但是Th17细胞是否参与肿瘤的发生发展、具体作用机制以及发挥促肿瘤还是抑肿瘤效应等问题存在很多争议。本文综述了近年来Th17细胞分化调节过程的相关机制, 以及其在肿瘤发生发展的作用, 旨在为肿瘤的诊断和治疗提供新的思路。

[关键词] Th17细胞; 肿瘤免疫; IL-17A; ROR γ t

[中图分类号] R730.3; R730.54 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)03-0293-07

在复杂的肿瘤微环境中, 存在着多种天然免疫细胞, 如中性粒细胞、骨髓来源的抑制性细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophage, TAM)和自然杀伤细胞(natural killer, NK)细胞等, 也包含不同类型的适应性免疫细胞, 如CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞、B细胞、调节性T细胞(regulatory T cell, Treg cell)^[1]。在不同类型的肿瘤和不同阶段的肿瘤发生中, 免疫细胞起着不同的作用。最近发现并确认了一群不同于Th1和Th2细胞亚群且能分泌特征性IL-17A的辅助性T细胞, 这群细胞被命名为Th17细胞。Th17细胞还能分泌IL-17F、IL-21、IL-22、GM-CSF和IFN- γ 等炎症因子来发挥免疫效应^[2]。之前的研究^[3-6]表明, IL-21、IL-22、GM-CSF、IFN- γ 等炎症因子和肿瘤的发生发展密切相关。最近有研究^[7-8]显示, 乳腺癌患者的病理切片中大量浸润的IL-17⁺Th17细胞与患者的预后不良成正相关; 相反, 卵巢癌患者的病理切片中低表达IL-17A和患者的预后差成正相关。上述研究提示Th17细胞分泌的IL-17A在不同组织类型的肿瘤中所起的作用是不一样的, 这其中还有很多现象和机制未明, 有待进一步研究。本文综述了近年来对Th17细胞的分化过程调节以及其与肿瘤之间关系的研究进展。

1 Th17细胞的定义

在2005年, 新发现并确认了一群能分泌特征性IL-17A的辅助性T细胞, 又称为Th17细胞。Th17细胞还能分泌其他炎症因子, 如IL-21、IL-22、IL-23、GM-CSF和IFN- γ ^[2]。Th17细胞分泌的IL-17A和IL-

17F通过促进和稳定其他炎症因子(TNF- α 和GM-CSF)的转录来促进组织炎症^[9]。小鼠Th17细胞的特征性转录因子是视黄酸孤儿受体 γ (RAR-related orphan receptor gamma, ROR γ t), 而人的Th17细胞的转录因子是视黄酸孤儿受体C(RAR-related orphan receptor C, RORC)。Th17细胞在功能上具有两面性, 一方面在机体肠道屏障中抵抗外来病原体以及维持机体组织损伤修复, 另一方面参与炎症性疾病和自身免疫性疾病的发生发展^[10]。Th17细胞的特征是CD45⁺CD4⁺IL-17A⁺, 不同于3型天然淋巴细胞(group 3 innate lymphoid cell, ILC3s)和分泌IL-17的 $\gamma\delta$ T细胞^[2]。ILC3s细胞的特征是CD4⁺CD90⁺CD127⁺IL-1R⁺IL-23R⁺^[11], IL-17⁺ $\gamma\delta$ T细胞的特征是CD27⁺CCR6⁺IL-17⁺^[12]。虽然这3种能分泌IL-17的细胞亚群对于组织稳态、机体感染、自身免疫性疾病的作用有相似之处, 但是三者的发育和分化调节是完全不一样的。另外, iNKT细胞、NK细胞、中性粒细胞及非淋巴细胞系的小肠内潘氏细胞和大肠上皮细胞也可以分泌IL-17A、IL-17F, 以抵抗外来病原和促进炎症, 但是这几类细胞都是CD4阴性^[2]。

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 31770951)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 31770951)

[作者简介] 王守杰(1991-), 男, 硕士生, 主要从事T细胞和肿瘤免疫的基础性研究, E-mail: 420427032@qq.com

[通信作者] 蔡志坚(CAI Zhijian, corresponding author), 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事T细胞分化、外泌体和肿瘤免疫的基础结合临床的研究, E-mail: caizj@zju.edu.cn

2 Th17细胞的分化和调节机制

在IL-6和TGF- β 因子联合作用下,小鼠naïve T细胞可被诱导成Th17细胞。之前的研究人员在探讨何种因子可以抑制TGF- β 诱导Treg细胞分化的过程中,偶然发现IL-6和TGF- β 因子可诱导Th17细胞。IL-6是促炎因子,而TGF- β 是抑炎因子;IL-6可以明显抑制TGF- β 诱导Foxp3表达,与TGF- β 联合作用后可以诱导Naïve T细胞大量分泌IL-17,提示TGF- β 和IL-6受体下游的信号分子和转录因子相互调控诱导Th17细胞的分化。IL6^{-/-}小鼠不能产生Th17细胞,其体内免疫反应主要受Treg细胞调控,从而导致这些小鼠可以抵抗EAE和抗原诱导的关节炎。但是IL6^{-/-}小鼠在耗竭Treg细胞基础上,反而产生一群致病性Th17细胞,提示还有其他因子可以调控Th17细胞分化。之后的研究发现,IL-21和TGF- β 因子作用可诱导Th17细胞,Th17细胞可以自分泌IL-21,从而增强和维持其分化和成熟。分化成熟的Th17细胞会表达IL-23受体和分泌IL-23,发挥其致病性。人Th17细胞的分化不需要TGF- β ,而是需要IL-1 β 和IL-6或者IL-1 β 和IL-23联合刺激。TGF- β 对于Th17细胞关键转录因子RORC的诱导是必需的,但是过多的TGF- β 会抑制RORC的表达和功能,而且也只有联合IL-6和IL-23或者IL-21作用才可以促进RORC表达和IL-17的分泌^[13]。

2.1 Th17细胞的相关转录因子

体外anti-CD3和anti-CD28抗体共同刺激下活化TCR信号和共刺激分子,同时给予anti-IL-4和anti-IFN- γ 抗体阻断后,小鼠Naïve T细胞在IL-6或者IL-21和TGF- β 因子联合作用被诱导成Th17细胞^[2]。Th1、Th2和Treg细胞分化时的特异转录因子分别是T-bet、GATA-3和叉头样转录因子3(forkhead box p3, Foxp3),而ROR γ 的一个剪切突变体是ROR γ t,又称Rorc,是Th17细胞特异的转录因子^[10]。Th17细胞的分化需要同时活化SMAD和STAT3信号通路,同时启动ROR γ t和ROR α 的转录协同调节Th17细胞的分化,而不依赖于Th1细胞相关转录因子T-bet、STAT1、STAT4和Th2细胞相关转录因子GATA-3、STAT6的表达。IL-4和IFN- γ 会抑制Th17细胞的分化。干扰素调节因子4(interferon-regulatory factor 4, IRF4)是Th1和Th2细胞分化过程中重要的转录因子,同时也是Th17细胞分化发育过程中必要的转录因子。转录因子STAT5通过竞争结合转录因子STAT3和IL-17基因的结合位点来抑制Th17细胞的分化。Gfi1阻止ROR γ t结合到IL-17A的启动子,从而抑制Th17细胞表达分泌IL-17A。TCF1可直接结合到IL-17A的调

节区域,从而抑制Th17细胞的IL-17A的转录。Eomes通过直接结合到Rorc和IL-17基因的启动子来抑制Th17细胞的分化。LXR能促进转录因子Srebp-1结合到IL-17基因的启动子区域,影响AhR激活IL-17基因的转录,从而抑制Th17细胞的免疫反应^[2]。

2.2 TGF- β 和Th17细胞

TGF- β 是一种多功能的细胞因子。TGF- β 可以诱导iTreg细胞的分化,TGF- β 信号通路的活化对于Foxp3转录因子的诱导和iTreg细胞的分化发育是必需的。TGF- β 通过抑制转录因子Eomes、T-bet、Gfi1和GATA-3的表达来阻止细胞向Th1和Th2分化,从而促进Th17细胞的分化^[2]。TGF- β 协同IL-21能够促进人的Th17细胞的分化^[14]。相比于IL-6的单独应用,IL-6和TGF- β 的联合作用能够诱导更高表达的ROR γ t,而且这种Th17细胞还会分泌一定量的IL-10,它的特征是IL-17A⁺Foxp3⁺^[10]。

2.3 IL-23和Th17细胞

IL-23是由IL-12p40和IL-23p19两个亚单位组成。IL-23可由成熟的树突状细胞分泌。单独应用IL-23,不会启动Th17细胞的分化,但会促进Th17细胞的增殖和维持转录因子ROR γ t的表达。Th17细胞经IL-23刺激后会产生GM-CSF,导致小鼠EAE模型的病灶坏死^[15]。通过回输不同条件下诱导的Th17细胞来建立EAE模型,发现IL-6和TGF- β 联合作用诱导成的细胞是非致病的Th17细胞,而在IL-1 β 、IL-6和IL-23联合作用诱导的细胞才是致病的Th17细胞^[10],提示TGF- β 对于Th17细胞的致病性不是至关重要的,而IL-23对于Th17细胞的致病性才是关键。

2.4 IL-6和Th17细胞

在免疫系统中,IL-6也是一个具有广泛免疫效应的多功能细胞因子。IL-6可以维持免疫反应,帮助机体抵抗病原感染^[16]。在Th17细胞分化的过程中,IL-6通过结合IL-6R α 和Gp130的受体复合物来活化下游的STAT3信号通路^[17],STAT3转录因子能够直接调控转录因子ROR γ t、ROR α 和IRF4的表达,同时还会直接结合到IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-6R和IL-23R基因的启动子上,提示STAT3转录因子的活化对于Th17细胞的分化调节起到至关重要的作用^[2,18]。

2.5 IL-1 β 和Th17细胞

IL-1 β 是一种强大的促炎因子,一方面能够激活局部和系统炎症免疫反应,另一方面参与抵抗感染的保护性免疫反应。IL-1 β 能够增强Th17细胞分泌IL-17,从而促进局部炎症反应和维持肠道免疫平衡^[19]。IL-1 β 协同IL-23激活STAT3信号通路,促进转录因子ROR γ t和IRF4的表达,从而进一步促进活化的Th17细胞分泌IL-17^[20-21]。IL-6和TGF- β 无法诱导

人的 Naïve T 细胞分化成 Th17 细胞,而 IL-1 β 是人的 Th17 细胞诱导成功的关键因子^[2]。

2.6 Th17 细胞的可塑性

经 IL-6 和 TGF- β 诱导后的 Th17 细胞,不仅能分泌 IL-17A 和表达转录因子 ROR γ t,还能分泌 IL-10,表达转录因子 Foxp3,提示 Th17 细胞很可能来源于分化好的 Tregs 细胞^[15]。Th17 细胞在过继转移回输到小鼠体内后,逐渐丧失分泌 IL-17A 的能力,反而增强了 IFN- γ 的分泌。有研究^[15]发现,在 Th17 细胞中,编码 Th1 细胞主要转录因子 T-bet 的 *Tbx21* 基因上同时存在着 H3K4me3 和 H3K27me3 两种激活和沉默基因标志的表观遗传学的修饰。总之,这些研究发现都提示着 Th17 细胞具有很强的可塑性,其致病性的发挥需要激活 T-bet 转录因子,从而增强 IFN- γ 的分泌来发挥炎症效应。

3 Th17 细胞与肿瘤的关系

在正常人外周血中,Th17 细胞所占 CD4⁺T 细胞的比例极低,占 0.1%~0.5%。虽然肿瘤患者外周血中 Th17 细胞比例没有明显上调,但是浸润肿瘤的 Th17 细胞比例明显上调,同时在直肠癌、胃癌、卵巢癌、肝癌、乳腺癌和黑色素瘤等患者中可以看到相似的现象^[22-26]。肿瘤微环境含有不同浓度的 IL-1 β 、IL-6、IL-23、IL-21 和 TGF- β 及趋化因子,IL-6 或 IL-21 与 TGF- β 联合作用可以诱导调节性 Th17 细胞的产生,而 IL-1 β 、IL-6 与 IL-23 共同刺激下可以诱导致病性 Th17 细胞的生成,提示 Naïve T 细胞处于复杂的肿瘤微环境中很有可能被诱导分化成不同作用效应的 Th17 细胞^[27],趋化因子也可以招募外周血中的 Th17 细胞。Th17 细胞一方面可以通过分泌 IFN- γ 、IL-17A、IL-21、IL-22 和 IL-23 因子等,促进细胞毒性 T 细胞的增殖以抵抗肿瘤发生发展;另一方面部分是 Foxp3⁺ Th17 细胞,其高表达的 CD39 和 CD73 将死亡细胞释放的 ATP 或 ADP 转化为具有免疫抑制效应的腺苷分子,而且分泌 IL-17A、IL-21、IL-22 等标志性因子来刺激肿瘤血管生成和抑制肿瘤免疫,从而促进肿瘤生长。肿瘤浸润淋巴细胞后能够分泌 IL-17A,不仅仅只有 Th17 细胞,还有单核细胞、巨噬细胞、 γ δ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞等^[8]。

3.1 Th17 细胞的抑肿瘤效应

研究人员^[28]发现,相比于正常小鼠,IL17^{-/-}小鼠的 MC38 结肠癌细胞生长速度和转移能力明显增强。在某些卵巢癌患者中,癌组织相关积液浸润的 Th17 细胞数量越多,患者的预后越好,生存率越高,在这些卵巢癌组织中,积液浸润的 Th17 细胞同时也会分泌被认为具有抗肿瘤效应的 Th1 样细胞因子 IFN-

γ ^[8]。直肠癌患者的预后与癌组织不同部位的 Th17 细胞数目有关,浸润癌组织内皮而不是直肠癌基质的 Th17 细胞数目越多,患者的预后越好,其机制可能是浸润癌组织的 Th17 细胞依赖 IL-8 从外周血招募并活化嗜中性粒细胞,促进内皮细胞分泌趋化因子,招募更多的细胞毒性 T 细胞浸润癌组织,从而抑制肿瘤生长^[29]。L. casei BL23 处理后,小鼠脾脏细胞中 ROR γ t⁺ Th17 细胞增多, Foxp3⁺ Treg 细胞减少,提示 L. casei BL23 增强 Th17 细胞免疫反应,有助于抵抗 DMH 诱发的直肠癌^[30]。

头颈部鳞状细胞癌(HSNCC)的主要特征是癌组织的抗肿瘤免疫被抑制。给予小鼠 TGF- β I 型受体抑制剂和 IL-23 后,Th17 细胞的表型和功能得到维持,小鼠脾脏细胞和病灶边缘淋巴结细胞产生的刺激和炎症因子增加,导致口腔病灶恶变化发展为 HSNCC 的速度减缓,提示 Th17 细胞介导的免疫反应能一定程度上抑制 HSNCC 的发展^[31]。癌变前的鳞状上皮内过表达 TGF- β 1 促进了病灶的炎症反应,病灶中 Th17 细胞和其分泌的相关炎症因子增加,从而招募了更多的 MPO⁺、F4/80⁺ 和 CD8⁺ 细胞浸润,抑制了组织癌前病变进展为肿瘤,提示了 Th17 细胞通过 IL-17 依赖和 IL-17 非依赖的方式抑制肿瘤的进展^[32]。

恶性胸腔积液的 CCL20 和 CCL22 趋化因子招募外周血中 Th17 细胞,同时积液中的炎症因子促进 Th17 细胞的功能稳定和增殖,从而抑制肿瘤的生长和改善患者的预后^[33]。喉癌病理组织中心部位的 Th1 和 Th17 细胞相关因子的表达水平比周围瘤组织的高,可能有助于抑制肿瘤的生长,改善患者的预后^[34]。将 ROR γ t 激动剂刺激的 T 细胞回输到小鼠体内后,小鼠脾脏细胞和 EG7 淋巴瘤及 B16F10 黑色素瘤细胞中 T 细胞分泌的 IL-17A、促炎因子和趋化因子的表达水平升高,而共抑制分子受体 PD-1 表达下调,同时记忆型 Th17 细胞增加,导致肿瘤生长受抑制,小鼠生存率提高,提示 ROR γ t 激动剂刺激的 T 细胞增强分泌 IL-17,同时增强过继回输 T 细胞治疗的抗肿瘤效应。体外 Th17 细胞能促进 CD8⁺ T 细胞的增殖、发育和免疫反应,抑制肿瘤的生长。多柔比星能够增强 4T1 乳腺癌小鼠体内的 Th1 和 Th17 的抗肿瘤免疫反应,增加小鼠体内的 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞数目,明显抑制乳腺癌的发生和转移^[35]。

在小鼠 B16 肿瘤模型中,分别回输 Th0 细胞、经 IL-12 诱导后的 Th1 细胞和经 anti-IFN- γ 、TGF- β 和 IL-6 体外诱导的 Th17 细胞,发现只有回输 Th17 细胞的小鼠成瘤效果最差;同时给予 IFN- γ 阻断抗体后,这种抑制肿瘤的效应就消失了,提示这些回输的 Th17 细胞发挥抑制肿瘤的效应部分依赖于 IFN- γ 而

不是 IL-17^[36]。回输 Th17 细胞后, B16 荷瘤鼠瘤内出现更多的树突状细胞和活化的 T 细胞, 同时癌组织高表达 CCL20 和 CCL2 趋化因子来招募更多的抗肿瘤细胞^[37]。

在肿瘤微环境中, 高浓度的炎症因子和生长因子赋予 Th17 细胞具有长寿命和较强的自我更新能力, 以及高表达 Bcl-2 而抵抗凋亡的干细胞样特性, 从而有利于 Th17 细胞分泌更多的 IFN- γ 来清除肿瘤^[38]。此外, 长寿命的 Th17 细胞还会增强分泌 IL-17F、IL-21、IL-22、IL-23 因子来抵抗肿瘤^[39-40]。IL-17F、IL-21 和 IL-22 有一定抗肿瘤血管生成的特性^[15]。IL-21 促进浸润非小细胞肺癌、卵巢癌和黑色素瘤的淋巴细胞增殖, 特别是 CD27⁺ CD28⁺ 细胞毒性 T 细胞增殖, 但不促进 Treg 细胞的增殖, 从而抑制肿瘤的生长^[41]。

3.2 Th17 细胞的促肿瘤效应

虽然过继转移回输 Th17 细胞到荷瘤鼠后, 免疫系统清除肿瘤的能力增强和免疫应答得到维持, 但是越来越多的研究对 Th17 细胞抗肿瘤效应提出质疑。在某些肝癌、直肠癌、胰腺癌患者中, 癌组织大量浸润的 Th17 细胞与患者预后差有重要的联系^[22, 25, 42]。接种在 IL17^{-/-} 小鼠的 B16 黑色素瘤和 MB49 膀胱癌的生长速度下降, 进一步揭示了 Th17 细胞对肿瘤生长的负向作用^[43]。Foxp3⁺Treg 细胞能够转分化为 Th17 细胞, 同样 Th17 细胞在肿瘤微环境中可能通过代谢重编程转分化为 IL-17A⁺Foxp3⁺ 或者 IL-17A⁺Foxp3⁺ T 细胞, 从而导致卵巢癌患者的肿瘤微环境中出现更多的 Foxp3⁺Th17 细胞, 抑制肿瘤免疫, 促进肿瘤生长^[44]。Treg 细胞分泌的 IL-10, 是抑制抗肿瘤免疫和 Th1 和 Th2 细胞分化发育的重要因子^[39]。IL-17A⁺Foxp3⁺ 的 Th17 细胞也能分泌一定量的 IL-10, 赋予了 Th17 细胞具有抑制抗肿瘤免疫的效应。相比于 IL-1 β , IL-6 和 IL-23 及 IL-6 和 TGF- β 诱导的 Th17 细胞表面会表达 CD39 和 CD73 外核苷酸酶分子。与此一致, 肿瘤浸润的 Th17 细胞高表达的 CD39 和 CD73 将死亡细胞释放的 ATP 或 ADP 转化为具有免疫抑制效应的腺苷分子, 这也是 Foxp3⁺ 的 Treg 细胞发挥免疫抑制效应的机制之一^[45]。在 Th17 细胞分化过程中, TGF- β 通过 Gfi1 (growth factor independent protein 1) 和 IL-6 活化 STAT3 共同上调 CD39 和 CD73 外核苷酸分子的表达^[46]。

产肠毒素脆弱拟杆菌 (enterotoxigenic *Bacteroides fragilis*, ETBF) 是一种寄生人类结直肠的细菌, 与免疫性腹泻疾病、炎症肠炎和结直肠癌等^[47] 的发生密切相关。ETBF 活化 STAT3/IL-17 信号通路, 促进肠炎和直肠癌的发生。体内应用 IL-17 抗体阻断而不

是 IFN- γ 抗体阻断, 能抑制直肠癌的生长, 提示肠内 IL-17 因子的免疫效应促进肿瘤的发生发展^[48]。在直肠癌患者中, 浸润癌组织的 Th17 细胞分泌 IL-17A, 促进内皮细胞和肿瘤相关的基质细胞分泌 IL-6, 从而发挥其促炎和促肿瘤效应^[29]。其中的机制之一是, IL-17A 通过 STAT3 和 GIV 信号通路来促进肿瘤细胞分泌更多的 VEGF^[49]。有研究^[50] 发现, 相比于对照组, IL-17A 过表达的肿瘤在小鼠皮下生长更为迅速, 有更多的肿瘤血管分布。非小细胞肺癌患者血清中的 IL-17 水平明显高于正常人。IL-17A 或者 IL-17F 能诱导小鼠胚胎成纤维细胞产生细胞因子和趋化因子 (如 IL-6、CXCL1、CCL2 和 CCL7), 从而趋化炎症细胞浸润肿瘤^[51]。Th17 细胞分泌 IL-17A, 激活 Akt 信号通路, 促进 B-ALL 细胞的增殖和抵抗化疗药柔红霉素的治疗^[52]。IL-17 和 IL-23 相关信号通路活化诱发的慢性炎症与直肠癌的发生发展密切相关^[53]。

IL-17 基因的多态性和 IL-17 信号通路的表现遗传学变化 (如 DNA 甲基化) 会影响人肺癌的发生发展^[54-55]。慢性阻塞性肺病具有广泛性肺部炎症的特点, 与肺癌的发生发展相关。在患有慢性阻塞性肺病患者的气道中, IL-17 受体 C(IL17RC) 和 CXCL1 基因被高度甲基化而低表达, IL-17F 诱导的促炎因子-克隆刺激因子 2 (CSF2) 基因低甲基化而高表达, 提示肺疾病的发生发展与 IL-17 通路的表现遗传学修饰密切相关^[51]。CCSPcre/K-ras(G12D) 小鼠经每周给予不可分型流感嗜血杆菌 (NTHi) 刺激后诱导慢阻肺样炎症和促进肺肿瘤发生后, 小鼠肺泡灌洗液中检测到很高水平的 Th17 细胞和其分泌因子。IL-17^{-/-} CCSPcre/K-ras (G12D) 小鼠的肺部肿瘤细胞的增殖能力下降和血管生成减少, 同时肺部促炎因子减少和招募的 Gr-1⁺CD11b⁺ 髓系细胞减少, 提示 Th17 细胞介导的炎症在肺癌的形成过程中的重要作用^[56]。

另外, Th17 细胞能分泌 IL-17A、IL-21 和 IL-22 标志性因子来刺激肿瘤血管生成和抑制肿瘤免疫, 从而促进肿瘤生长。IL-17A 会促进成纤维细胞和肿瘤细胞产生更多的 VEGF 和其他促血管生成因子^[15]。IL-21 通过 TNF α /IL17 通路介导 CD8⁺ T 细胞杀伤乳腺癌^[57]。IL-22 通过活化肿瘤细胞的 STAT3 信号通路, 促进肿瘤血管生成、肿瘤转移和细胞存活^[58]。

4 结 语

综上, Th17 细胞是一种能特征性分泌 IL-17A 的 CD4⁺ 辅助性 T 细胞, 同时还会分泌 IL-21、IL-22、IL-23、GM-CSF 和 IFN- γ 。TGF- β 和 IL-6 能诱导 Naïve T 细胞分化为 Th17 细胞, IL-1 β 、IL-6 和 IL-23 能诱导 Naïve T 细胞分化为致病性的 Th17 细胞。Th17 细胞

的特异性转录因子是 ROR γ t。转录因子 ROR γ t、IRF4、STAT3 能促进 Th17 的分化,转录因子 STAT5、Gfi-1、LXR、TCF1 和 Eomes 能抑制促进 Th17 分泌 IL17A。随着对 Th17 细胞功能研究的深入,近年来,有研究不断发现 Th17 细胞对肿瘤的发生发展具有重要的调控作用。一方面,Th17 细胞可通过多种机制抑制肿瘤生长,Th17 细胞可以分泌 IL-17F、IL-21 和 IL-22 抗肿瘤血管生成,分泌趋化因子招募更多的巨噬细胞和 CD8⁺ T 细胞,分泌 IFN- γ 清除肿瘤。但另一方面,Th17 细胞也可以通过多种机制促进肿瘤生长,如 Th17 细胞表面可以表达 CD39 和 CD73 外核苷酸酶分子,同时分泌 IL-10 来抑制肿瘤免疫。Th17 细胞还会分泌标志性因子(IL-17A、IL-17F、IL-21 和 IL-22)和趋化因子(CXCL1、CCL2 和 CCL7),刺激肿瘤血管生成,招募髓系抑制性细胞,抑制肿瘤免疫。在不同组织类型的肿瘤中,Th17 细胞可能主要通过分泌不同的细胞因子来发挥抗肿瘤或者抑肿瘤效应,提示在临床化疗或者放疗的基础上联合应用 Th17 细胞相关的细胞因子刺激或者相关因子的阻断抗体治疗相关肿瘤,可能是治疗相关肿瘤免疫疗法的新途径。但是鉴于 Th17 细胞功能的多样性和肿瘤环境的复杂性,Th17 细胞因子刺激和其相关因子的阻断抗体是否能应用于肿瘤免疫治疗,有待进一步的研究。总之,对 Th17 细胞和肿瘤之间的关系尚需进行更深入的探讨,以便加深了对 Th17 细胞的认识,为解决复杂肿瘤的免疫治疗提供新的思路。

[参考文献]

- [1] LUO Z, WANG Q, LAU W B, et al. Tumor microenvironment: the culprit for ovarian cancer metastasis[J]. *Cancer Lett*, 2016, 377(2): 174-182. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.04.038.
- [2] SUN B. T Helper cell differentiation and their function[M]. Berlin: Springer-Verlag, 2014.
- [3] SEO H, JEON I, KIM B S, et al. IL-21-mediated reversal of NK cell exhaustion facilitates anti-tumour immunity in MHC class I-deficient tumours [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(2): 15776-15781. DOI:10.1038/ncomms15776.
- [4] GALANI V, KASTAMOULAS M, VAROUKTSI A, et al. IFNs-signaling effects on lung cancer: an up-to-date pathways-specific review [J]. *Clin Exp Med*, 2017, 17(3): 281-289. DOI: 10.1007/s10238-016-0432-3.
- [5] GUILLON A, GUEUGNON F, MAVRIDIS K, et al. Interleukin-22 receptor is overexpressed in nonsmall cell lung cancer and portends a poor prognosis[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(4): 1277-1280. DOI:10.1183/13993003.01580-2015.
- [6] ZHANG X, XU W. Neutrophils diminish T-cell immunity to foster gastric cancer progression: the role of GM-CSF/PD-L1/PD-1 signaling pathway[J]. *Gut*, 2017, 66(11): 1878-1880. DOI:10.1136/gutjnl-2017-313923.
- [7] THIBAUDIN M, CHAIX M, BOIDOT R, et al. Human ectonucleotidase-expressing CD25^{high} Th17 cells accumulate in breast cancer tumors and exert immunosuppressive functions[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2016, 5(1): e1055444[2017-10-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC4760277>. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1055444.
- [8] KRYCZEK I, BANERJEE M, CHENG P, et al. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor environments[J]. *Blood*, 2009, 114(6): 1141-1149. DOI:10.1182/blood-2009-03-208249.
- [9] ZHU S, QIAN Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Clin Sci*, 2012, 122(11): 487-511. DOI:10.1042/CS20110496.
- [10] STOCKINGER B, OMENETTI S. The dichotomous nature of T helper 17 cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 535-544. DOI: 10.1038/nri.2017.50.
- [11] GUO X, FU Y X. The tragic fate of group 3 innate lymphoid cells during HIV-1 infection[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(10): 3992-3997. DOI:10.1172/JCI83823.
- [12] PAPOTTO P H, RIBOT J C, SILVA-SANTOS B. IL-17+ gammadelta T cells as kick-starters of inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(6): 604-611. DOI:10.1038/ni.3726.
- [13] ASADZADEH Z, MOHAMMADI H, SAFARZADEH E, et al. The paradox of Th17 cell functions in tumor immunity[J]. *Cell Immunol*, 2017, 322: 15-25. DOI:10.1016/j.cellimm.2017.10.015.
- [14] YANG L, ANDERSON D E, BAECHEER-ALLAN C, et al. IL-21 and TGF-beta are required for differentiation of human T(H)17 cells [J]. *Nature*, 2008, 454(7202): 350-352. DOI:10.1038/nature07021.
- [15] MARTIN F, APETOH L, GHIRINGHELLI F. Controversies on the role of Th17 in cancer: a TGF-beta-dependent immunosuppressive activity?[J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(12): 742-749. DOI:10.1016/j.molmed.2012.09.007.
- [16] ROSE-JOHN S, WINTHROP K, CALABRESE L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(7): 399-409. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.83.
- [17] HEINRICH P C, BEHRMANN I, HAAN S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation[J]. *Biochem J*, 2003, 374(Pt 1): 1-20. DOI:10.1042/BJ20030407.
- [18] DURANT L, WATFORD W T, RAMOS H L, et al. Diverse targets of the transcription factor STAT3 contribute to T cell pathogenicity and homeostasis[J]. *Immunity*, 2010, 32(5): 605-615. DOI:10.1016/j.immuni.2010.05.003.
- [19] SUGAWARA R, LEE E J, JANG M S, et al. Small intestinal eosinophils regulate Th17 cells by producing IL-1 receptor antagonist[J]. *J Exp Med*, 2016, 213(4): 555-567. DOI:10.1084/jem.20141388.
- [20] LALOR S J, DUNGAN L S, SUTTON C E, et al. Caspase-1-processed cytokines IL-1beta and IL-18 promote IL-17 production by gammadelta and CD4 T cells that mediate autoimmunity[J]. *J Immunol*, 2011, 186(10): 5738-5748. DOI:10.4049/jimmunol.1003597.
- [21] CHUNG Y, CHANG S H, MARTINEZ G J, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling[J]. *Immunity*, 2009, 30(4): 576-587. DOI:10.1016/j.immuni.2009.02.007.
- [22] TOSOLINI M, KIRILOVSKY A, MLECNIK B, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2,

- treg, th17) in patients with colorectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 71(4): 1263-1271. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-2907.
- [23] MARUYAMA T, KONO K, MIZUKAMI Y, et al. Distribution of Th17 cells and FoxP3(+) regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes, tumor-draining lymph nodes and peripheral blood lymphocytes in patients with gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(9): 1947-1954. DOI:10.1111/j.1349-7006.2010.01624.x.
- [24] MIYAHARA Y, ODUNSI K, CHEN W, et al. Generation and regulation of human CD4⁺ IL-17-producing T cells in ovarian cancer [J]. *P Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(40): 15505-15510. DOI:10.1073/pnas.0710686105.
- [25] ZHANG J P, YAN J, XU J, et al. Increased intratumoral IL-17-producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Hepatol*, 2009, 50(5): 980-989. DOI:10.1016/j.jhep.2008.12.033.
- [26] SU X, YE J, HSUEH E C, et al. Tumor microenvironments direct the recruitment and expansion of human Th17 cells[J]. *J Immunol*, 2010, 184(3): 1630-1641. DOI:10.4049/jimmunol.0902813.
- [27] MANIATI E, SOPER R, HAGEMANN T. Up for Mischief? IL-17/Th17 in the tumour microenvironment[J]. *Oncogene*, 2010, 29(42): 5653-5662. DOI:10.1038/onc.2010.367.
- [28] KRYCZEK I, WEI S, SZELIGA W, et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis[J]. *Blood*, 2009, 114(2): 357-359. DOI:10.1182/blood-2008-09-177360.
- [29] AMICARELLA F, MURARO M G, HIRT C, et al. Dual role of tumour-infiltrating T helper 17 cells in human colorectal cancer[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 692-704. DOI:10.1136/gutjnl-2015-310016.
- [30] LENOIR M, DEL CARMEN S, CORTES-PEREZ N G, et al. Lactobacillus casei BL23 regulates Treg and Th17 T-cell populations and reduces DMH-associated colorectal cancer[J]. *J Gastroenterol*, 2016, 51(9): 862-873. DOI:10.1007/s00535-015-1158-9.
- [31] YOUNG M R, LEVINGSTON C A, JOHNSON S D. 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. DOI:10.1002/ijc.29989.
- [32] MOHAMMED J, RYSCAVAGE A, PEREZ-LORENZO R, et al. TGF beta1-induced inflammation in premalignant epidermal squamous lesions requires IL-17[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(9): 2295-2303. DOI:10.1038/jid.2010.92.
- [33] YE Z J, ZHOU Q, GU Y Y, et al. Generation and differentiation of IL-17-producing CD4⁺ T cells in malignant pleural effusion[J]. *J Immunol*, 2010, 185(10): 6348-6354. DOI:10.4049/jimmunol.1001728.
- [34] XU X, WANG R, SU Q, et al. Expression of Th1- Th2- and Th17-associated cytokines in laryngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(3): 1941-1948. DOI:10.3892/ol.2016.4854.
- [35] ALIZADEH D, TRAD M, HANKE N T, et al. Doxorubicin eliminates myeloid-derived suppressor cells and enhances the efficacy of adoptive T-cell transfer in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(1): 104-118. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-13-1545.
- [36] MURANSKI P, BONI A, ANTONY P A, et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma [J]. *Blood*, 2008, 112(2): 362-373. DOI:10.1182/blood-2007-11-120998.
- [37] MARTIN-OROZCO N, MURANSKI P, CHUNG Y, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity[J]. *Immunity*, 2009, 31(5): 787-798. DOI:10.1016/j.immuni.2009.09.014.
- [38] MURANSKI P, BORMAN Z A, KERKAR S P, et al. Th17 cells are long lived and retain a stem cell-like molecular signature[J]. *Immunity*, 2011, 35(6): 972-985. DOI:10.1016/j.immuni.2011.09.019.
- [39] QUANTE M, VARGA J, WANG T C, et al. The gastrointestinal tumor microenvironment[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(1): 63-78. DOI:10.1053/j.gastro.2013.03.052.
- [40] WACLECHE V S, LANDAY A, ROUTY J P, et al. The Th17 lineage: from barrier surfaces homeostasis to autoimmunity, cancer, and HIV-1 pathogenesis[J/OL]. *Viruses*, 2017, 19(9): pii.E303[2017-10-28]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5691654/>. DOI:10.3390/v9100303.
- [41] SANTEGOETS S J, TURKSMA A W, SUHOSKI M M, et al. IL-21 promotes the expansion of CD27⁺ CD28⁺ tumor-infiltrating lymphocytes with high cytotoxic potential and low collateral expansion of regulatory T cells[J]. *J Transl Med*, 2013, 11(2): 37. DOI:10.1186/1479-5876-11-37.
- [42] HE S B, FEI M, WU Y G, et al. Distribution and clinical significance of Th17 cells in the tumor microenvironment and peripheral blood of pancreatic cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2011, 12(11): 7424-7437. DOI:10.3390/ijms12117424.
- [43] WANG L, YI T S, KORTYLEWSKI M, et al. IL-17 can promote tumor growth through an IL-6-Stat3 signaling pathway[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(7): 1457-1464. DOI:10.1084/jem.20090207.
- [44] DOWNS-CANNER S, BERKEY S, DELGOFFE G M, et al. Suppressive IL-17A⁺Foxp3⁺ and ex-Th17 IL-17A^{neg}Foxp3⁺ Treg cells are a source of tumour-associated Treg cells[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(2): 14649. DOI: 10.1038/ncomms14649.
- [45] DEAGLIO S, DWYER K M, GAO W, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(6): 1257-1265. DOI:10.1084/jem.20062512.
- [46] CHALMIN F, MIGNOT G, BRUCHARD M, et al. Stat3 and Gfi-1 transcription factors control Th17 cell immunosuppressive activity via the regulation of ectonucleotidase expression[J]. *Immunity*, 2012, 36(3): 362-373. DOI:10.1016/j.immuni.2011.12.019.
- [47] BOLEIJ A, HECHENBLEIKNER E M, GOODWIN A C, et al. The *Bacteroides fragilis* toxin gene is prevalent in the colon mucosa of colorectal cancer patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(2): 208-215. DOI:10.1093/cid/ciu787.
- [48] GEIS A L, FAN H, WU X, et al. Regulatory T-cell response to enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* colonization triggers IL17-dependent colon carcinogenesis[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(10): 1098-1109. DOI:10.1158/2159-8290.CD-15-0447.
- [49] PAN B, SHEN J, CAO J, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis by stimulating VEGF production of cancer cells via the STAT3/GIV signaling pathway in non-small-cell lung cancer[J]. *Sci Rep UK*, 2015, 5(16053). DOI:10.1038/srep16053.
- [50] NUMASAKI M, FUKUSHI J, ONO M, et al. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth[J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2620-2627. DOI:10.1182/blood-2002-05-1461.
- [51] MARSHALL E A, NG K W, KUNG S H, et al. Emerging roles of T helper 17 and regulatory T cells in lung cancer progression and metastasis[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 67-73. DOI:10.1186/s12943-016-0551-1.
- [52] BI L, WU J, YE A, et al. Increased Th17 cells and IL-17A exist in

- patients with B cell acute lymphoblastic leukemia and promote proliferation and resistance to daunorubicin through activation of Akt signaling[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 132-139. DOI:10.1186/s12967-016-0894-9.
- [53] WU P, WU D, NI C, et al. gammadeltaT17 cells promote the accumulation and expansion of myeloid-derived suppressor cells in human colorectal cancer[J]. *Immunity*, 2014, 40(5): 785-800. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.03.013.
- [54] KAABACHI W, BEN AMOR A, KAABACHI S, et al. Interleukin-17A and -17F genes polymorphisms in lung cancer[J]. *Cytokine*, 2014, 66(1): 23-29. DOI:10.1016/j.cyto.2013.12.012.
- [55] VUCIC E A, CHARI R, THU K L, et al. DNA methylation is globally disrupted and associated with expression changes in chronic obstructive pulmonary disease small airways[J]. *Am J Resp Cell Mol*, 2014, 50(5): 912-922. DOI:10.1165/rcmb.2013-0304OC.
- [56] CHANG S H, MIRABOLFATHINEJAD S G, KATTA H, et al. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer[J]. *P Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(15): 5664-5669. DOI:10.1073/pnas.1319051111.
- [57] PHAN-LAI V, DANG Y, GAD E, et al. The antitumor efficacy of IL2/IL21-cultured polyfunctional Neu-specific t cells is TNFalpha/IL17 dependent[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(9): 2207-2216. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2273.
- [58] LIM C, SAVAN R. The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer[J]. *Cytokine Growth F R*, 2014, 25(3): 257-271. DOI:10.1016/j.cytogfr.2014.04.005.

[收稿日期] 2017-12-16

[修回日期] 2018-01-23

[本文编辑] 韩丹