

MBD2 与 SOCS3 调控 Th17 细胞与重症哮喘发病机制

韩 博, 李江华*

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯

【摘要】 哮喘是一种具有较大差异性的炎症性疾病, 主要源于炎症细胞和其触发的细胞因素, 该疾病会造成长期的气道炎症。哮喘在支气管中的频率较高, 这种疾病通常伴随着气道炎症。大多数哮喘患者的病情无法得到有效的治疗, 最终会演变为重症哮喘。该疾病的显著症状包括气道的再塑性和气道的反向阻塞, 这种疾病的产生大多源自于吸入的过敏物质, 并且会导致一系列哮喘相关的症状, 例如呼吸困扰、咳嗽、气喘, 还有因气道收缩导致的喘息, 从而产生哮喘的哮鸣声。在对哮喘的形成原理的深入研究里, 免疫失衡以及其相应的学术研究起到了关键性作用。本文将对甲基 CpG 结合蛋白 2 (MBD2) 和细胞因子信号传导抑制蛋白 3 (SOCS3) 如何影响辅助性 T 细胞 17 (Th17) 细胞对于严重哮喘的影响的最新研究成果进行综述讨论。

【关键词】 辅助性 T 细胞 17; 甲基 CpG 结合蛋白 2; 细胞因子信号传导抑制蛋白 3; 重症哮喘

【收稿日期】 2023 年 12 月 17 日 **【出刊日期】** 2024 年 1 月 19 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20240009

MBD2 and SOCS3 regulate Th17 cells and the pathogenesis of severe asthma

Bo Han, Jianghua Li*

Jiamusi University Affiliated First Hospital, Jiamusi, Heilongjiang

【Abstract】 Asthma is a very heterogeneous inflammatory disease, mainly due to inflammatory cells and their triggering cellular factors, the disease will cause long-term airway inflammation. Asthma in the bronchial frequency is higher, the disease is usually accompanied by airway inflammation. Most of the asthma patients can not be effectively treated, and eventually will evolve into severe asthma. The significant symptoms of the disease include airway remodeling and airway reverse obstruction, the disease is mostly produced by inhaled allergenic substances, and will lead to a series of asthma-related symptoms, such as respiratory distress, cough, wheezing, and wheezing caused by airway contraction, resulting in asthma wheeze. In the in-depth study of the formation principle of asthma, immune imbalance and its corresponding academic research plays a key role. This article will review the latest research results on how methyl CpG binding protein 2 (MBD2) and cytokine signaling inhibitor 3 (SOCS3) affect helper T cell 17 (Th17) cells for severe asthma.

【Keywords】 Helper T cell 17; Methyl CpG binding protein 2; Cytokine signaling inhibitor 3; Severe asthma

哮喘 (Asthma), 属于慢性呼吸系统炎症的疾病, 由于其临床特征较为复杂, 世界上有 3 亿的居民都被其所困扰。该病的过敏原较多, 例如屋尘螨、花粉和动物的皮毛, 都能触发哮喘的产生。陈志锋^[1]在相关研究中指出, 长期接触这些过敏原会使气道变得更加脆弱, 从而诱发出多种与哮喘相关的症状, 例如咳嗽、胸部不适、呼吸不畅, 甚至会因为气管变窄造成喘息。现阶段, 临床中对于该疾病的发生原理仍然存在疑问, 但免疫系统的作用已经成为了大多数研究的焦点。多种免疫系统参与了哮喘的慢性炎症, 导致了各种类型的

哮喘, 而这些类型在糖皮质的反应上亦有所差异。邓小玉、张秀峰^[2]在实验研究中表明, Th17 和 IL-17 这两种辅助性 T 细胞在哮喘中的中性粒细胞浸润中具有重要作用, 且它们的数量越多, 哮喘的症状就越严重。在对哮喘的形成原理的深入研究里, 免疫失衡以及其相应的学术探索起到了核心的作用。

1 Th17 细胞概述

Th17 细胞的分化以及它们产生的细胞因子的信号传递途径, 已经越来越受到医学人员的关注, 特别是在气道中性粒细胞炎症的发生原理以及预防控制的研究

*通讯作者: 李江华

中。闫成花、李学真、郝艳艳^[3]在研究中表明, Th17 细胞与传统的 Th1/Th 2 细胞的 CD4+T 细胞群落有着显著的区别, 它们对于人体的炎症以及自我免疫反应起着关键作用。Th17 细胞所制造的细胞因子中, 白细胞介素 17 (IL-17) 具有显著的影响力, 能够直接对白细胞介素 8 (IL-8) 进行影响, 也能够间接地制造出集落刺激因子、趋化因子-8 (CXCL8), 并能够促进中性粒细胞的聚集与活化。据薛帆、崔雪薇、张春东^[4]的研究结果显示, 对于哮喘患者来说, 通过支气管镜进行的活检中, IL-17RA 和 IL-17RC mRNA 的数量明显提升, 同时, 这些受体的表达也扩散到了上皮细胞和炎性细胞, 甚至是内皮细胞。此外, IL-17 还可以有效地促使肺部的微血管内皮细胞产生选择性的中性粒细胞趋向性的化学诱导物(例如 CXCL8 和 5-脂氧合酶途径的衍生品)。据刘青娟、邢玲玲、李建英^[5]等人相关研究显示, 在小鼠接触到卵蛋白诱导的刺激之后, 其肺部的 IL-17mRNA 会在早期阶段增加, 同时还会出现明显的中性粒细胞渗透。然而, 在注射 IL-17 抗体之后, 这种中性粒细胞的渗透程度会大幅度降低, 其效应和地塞米松类似。据最新的研究, 对比轻度和中度哮喘的患者, 其血清 IL-17 水平都显著提高, 这一结果能够准确地评估哮喘的严重性, 同时也是一个独立的哮喘预测指标。杨海平、戴敏、张东华^[6]的研究结果表明, Th17 细胞和 IL-17 对介导中性粒细胞炎症起着至关重要的作用, Th17 细胞和 IL-17 是哮喘的主要诱导因子, 尤其是对气道中性粒细胞的浸润, 这种情况下, Th17 细胞和 IL-17 和哮喘的严重性是成正比的。

2 MBD2 促进 Th17 细胞的分化

MBD2 基因, 也就是甲基 CpG 结合蛋白 2, 是人类染色体 18q21.2 的一部分, 是 MBDS 家族中的甲基化 CpG 域结合蛋白的一个。蔡丹磊、倪凯华、韩毓^[7]等人的研究结果表明, MBD2 具有与目标基因的甲基化启动子区域的特定结合, 同时也可以吸引其他的分子, 对组蛋白的转录后修饰进行改造, 进而影响染色质的结构, 调节目标基因的表达。MBD2 在众多的生理和化学反应中起着关键作用, 如对基因的转录、细胞的分化产生影响。通过生物化学以及遗传学的研究, 可以观察到 MBD2 的独特性, 并且已经在多能细胞、免疫淋巴细胞以及肿瘤的形成过程中起到了重要的转录调节作用。经过宁利佳、任晓红^[8]的相关实验研究后得出, MBD2 的作用并不明显, 尽管它对大脑的功能影响较小, 但在许多器官如肺、肝、结肠等地方有着极高的表达水平。同时, MBD2 的含量也在成年小鼠的脾脏

以及小肠内有着明显的提升。陈晖、周晶、王胜昱^[9]的研究揭示, 野生小鼠的脾初始 CD4+T 细胞中 MBD2 的含量偏低, 但当它们受到 CD3/CD28 刺激时, MBD2 的含量会有明显的提升。且与野生型小鼠的脾初始 CD4+T 细胞相比, MBD2 的含量有所提升。刘彤、银维谋、蓝娇^[10]在相关研究中指出, MBD2 的缺乏导致初始 CD4+T 细胞分化生成 IL-17 的比例大幅度减少, 与此同时, MBD2 能够利用 T-bet/Hlx 的甲基化来促使 T 细胞转变成 Th17 细胞。王莉、康睿、张宇祥^[11]研究结果表明, MBD2 和 CD4+T 的分化和功能的调控有着紧密的联系, 并且在推动 Th17 细胞的分化和成熟阶段起着至关重要的作用。

3 SOCS3 抑制 Th17 细胞的分化

SOCS3, 是一种细胞因子信号的阻断机制, 其主要是通过通过对阻断机制的消极干预来限制信息的传递。孟惜^[12]在研究结果中指出, SOCS3 基因在 17q25.3 的人类染色体上, 只包括一个外显子, 并且缺少一个内含子。SOCS3 的负向调节 JAK/STAT 信号, 对保持身体的健康状态具有重要意义。据潘琦璐^[13]的研究揭示, SOCS3 的过度表达会阻碍 IL-17 的活跃, 从而导致小鼠患上主动脉瘤的风险提高; 同时, 血小板因子 4 (PF4) 的存在也会提升 SOCS3 的活跃度, 进一步阻止 IL-17/STAT3 的通路, 从而参与黑色素瘤的形成。转化生长因子能够促进 IL-17 的生成, 这一过程主要依赖于 SOCS3 的降低。在实验中, 能够观察到过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 能够通过 SOCS3 来调节磷酸化 STAT3 (p-STAT3) 的生成, 从而对 IL-17 的生成产生影响, 并且这种影响可能会触发由肿瘤引起的炎症反应。据姜艳^[14]研究数据显示, OSM 能够刺激 SOCS3、STAT3, 进一步减少 Th17 细胞的分化以及 IL-17 的形成。丙泊酚的作用是阻止白细胞介素 6 (IL-6) 引起的 JAK2/STAT3 路径的磷酸化, 可以提高 SOCS3 的表达, 进一步阻止 Th17 细胞的分化。由于铜绿假单胞菌会引起 CD4+T 细胞受到铜绿假单胞菌侵害, SOCS3 的外源基因传递能够有效减少 pSTAT3 的活性, 并对 IL-17A 的数量产生影响。由此可见 SOCS3 对 Th17 细胞的分化具有阻碍作用。

4 MBD2 通过 SOCS3 调控 Th17 细胞的分化参与重症哮喘的发病

在对重症哮喘的小鼠进行的模拟试验中, 能够清楚观察到 MBD2 基因的高水平表达会导致 IL-17 蛋白的大幅提升。然而, 当 MBD2 基因失效后, IL-17 蛋白的含量会有所下降。此外, Th17 细胞的数目也会受到

MBD2 基因的高水平表达或失效的影响, 说明 MBD2 可以通过干预 Th17 细胞的成熟以及 IL-17 的产生来引起重症哮喘的出现。马乙云、郑亚妹、许玉妮^[15]研究指出, SOCS3 的作用是抑制 Th17 细胞的分化, 这种抑制作用在中性粒细胞哮喘小鼠中的出现, 是由于其引导 Th17 细胞的分化加速。这一现象表明 SOCS3 在重度哮喘中具有重要作用。CpG 岛作为 SOCS3 启动子区的联接部分, 由于受到异常的甲基化影响, 导致 SOCS3 的表达失去活性, 并且这种情况与多种肿瘤的形成密切相关。刘阳、朱永杰^[16]研究表明, 在肺癌患者群体里, SOCS3 启动子区的 CpG 岛经历了大量的甲基化, 而且甲基化的程度与其对转录的抑制作用相吻合。在进行了去甲基化处理之后, SOCS3 的转录功能得以恢复, 这再次对 STAT3 的活跃度产生了抑制效果, 从而引发了细胞的死亡, 并且有效地阻止了肿瘤的扩散。据范临夏、潘辉、刘华^[17]等人的实验研究显示, SOCS3 的活跃程度和 SOCS3 基因的启动子区的甲基化水平是正向的。然而, 通过采用 5-氮脱氧胞苷这种甲基转移酶抑制剂, 可以抑制 SOCS3 的活跃程度, 使患者恶性黑色素瘤细胞内, SOCS3 的表达水平会变为阴性或者微阳性, 由此可见 SOCS3 基因的高度甲基化有可能会加速恶性黑色素瘤的形成。夏倩^[18]在相关研究中指出, CpG 岛的 MBD2 和 SOCS3 的启动子相互作用, 能够触发部分的甲基化过程, 进一步削弱 SOCS3 抑制 Th17 细胞分化的能力, 因此 Th17 细胞的分化提高, 最终会促成重症哮喘的出现。

5 小结

在深入研究哮喘的形成原理时, 免疫反应的失衡以及与之有关的学术研究占有主导的角色, 然而, 现阶段临床中仍然无法彻底解释重度哮喘的形成原理。但相关研究结果表明 Th17 细胞在重症哮喘的形成过程中具有重要意义, MBD2 可以推动 Th17 细胞的增殖, 同时 SOCS3 通过对 JAK/STAT 的消极影响来阻止信息传递, 从而阻止 Th17 细胞的增殖。MBD2 和 SOCS3 对 Th17 细胞的分化的影响与重症哮喘疾病存在重要关联, 然而, 目前的相关研究仍然存在不足之处, 还需要进行更为深入探索, 这将为 MBD2 被用于治疗哮喘的目标分子的研究带来更大的支持。

参考文献

[1] 陈志锋. MBD2 作为识别不同表型重症哮喘的标志物 [D]. 中南大学, 2022.

- [2] 邓小玉;张秀峰. SOCS3 调控 Th17 细胞分化参与重症哮喘发病机制的研究进展 [J]. 中南医学科学杂志, 2019, 47 (01): 92-94.
- [3] 闫成花,李学真,郝艳艳等.辅助性 T 细胞的分化在哮喘和肺癌疾病中的调控作用研究进展[J].中国科学:生命科学,2019, 49(10):1336-1353.
- [4] 薛帆,崔雪薇,张春东.细胞因子信号传导抑制蛋白-3(SOCS-3)作用的研究进展[J].中国当代医药,2011,18 (04): 18-19.
- [5] 刘青娟;邢玲玲;李建英;郝军;刘巍;王品;刘淑霞. 细胞因子信号传导抑制蛋白-1 对白细胞介素-1 β 诱导的人肾小管上皮细胞转分化的影响 [J]. 中国细胞生物学学报, 2012, 34 (01): 46-53.
- [6] 杨海平;戴敏;张东华. 细胞因子信号传导抑制蛋白-1(SOCS-1)研究进展 [J]. 中国实验血液学杂志, 2007, (02): 437-440.
- [7] 蔡丹磊;倪凯华;韩毓;黄中伟;董岩松. 外周血滤泡辅助性 T 细胞表达与哮喘患者病情的相关性 [J]. 中外医学研究, 2022, 20 (33): 64-67.
- [8] 宁利佳;任晓红. 辅助性 T 细胞亚群、超敏 C-反应蛋白和免疫球蛋白 E 对患儿哮喘急性发作合并呼吸道病毒感染诊断价值的研究 [J]. 陕西医学杂志, 2022, 51 (10): 1267-1269+1273.
- [9] 陈晖;周晶;王胜昱. Th17 和 IL-17 在中性粒细胞性哮喘发生发展中作用的研究进展 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2021, 47 (05): 1331-1336.
- [10] 刘彤;银维谋;蓝娇;龙胜泽;覃松梅;韦彩周;韦碧妙;李凤献;罗凌;覃雪军. 哮喘小鼠 CCR4/TARC 信号轴对 Treg/Th17 细胞平衡的调控研究 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36 (19): 2621-2624+2629.
- [11] 王莉;康睿;张宇祥;王玉娟. 辅助性 T 细胞 17 在不同类型哮喘中的状态及临床意义 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24 (01): 150-153.
- [12] 孟惜. 重症哮喘小鼠肺和脾组织中 MBD2 及 SOCS3 的表达[D]. 南华大学, 2018.
- [13] 潘琦璐. MBD2 调控 Th2 细胞分化与功能及其在过敏性炎症反应中的作用研究[D]. 桂林医学院, 2021.
- [14] 姜艳. MBD2 调控 Th17/IL-17 及其在小鼠哮喘气道炎症表型中的作用研究[D]. 桂林医学院, 2022.

- [15] 马乙云;郑亚妹;许玉妮. MBD2 对 Th2/Th17 细胞平衡的调控及其在哮喘中的作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39 (01): 27-33.
- [16] 刘阳;朱永杰. 儿童哮喘患者炎症因子水平及肺功能变化与 SOCS3 基因多态性的相关性 [J]. 广东医学, 2021, 42 (03): 269-273.
- [17] 范临夏;潘辉;刘华;蔡曦光;陈其章;闫丽萍;王小军. 苦参碱通过下调 SOCS3 表达抑制支气管哮喘大鼠炎症反应并调节 Th1/Th2 平衡 [J]. 基础医学与临床, 2015, 35

(02): 191-195.

- [18] 夏倩. SOCS3 和 SOCS5 在 RSV 感染支气管上皮细胞的 TH1/TH2 免疫失衡中的表达[D]. 中南大学, 2010.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS