

溃疡性结肠炎治疗前后Treg及Th17细胞的变化及意义

刘雪平, 赵中松, 李建华, 刘妮妮, 吴龙奇

刘雪平, 赵中松, 李建华, 刘妮妮, 吴龙奇, 山东省交通医院
消化内科 山东省济南市 250031

刘雪平, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床研究.

作者贡献分布: 此课题由刘雪平、赵中松、李建华、刘妮妮及吴龙奇共同设计完成并负责搜集临床病例资料; 由刘雪平与赵中松实施实验操作过程并完成数据统计与分析; 本论文由刘雪平撰写完成.

通讯作者: 刘雪平, 主治医师, 250031, 山东省济南市无影山中路12号, 山东省交通医院消化内科. liuxueping1109@126.com
电话: 0531-85953277

收稿日期: 2014-07-30 修回日期: 2014-08-20

接受日期: 2014-08-26 在线出版日期: 2014-10-18

Clinical significance of changes of Treg and Th17 cells in patients with ulcerative colitis

Xue-Ping Liu, Zhong-Song Zhao, Jian-Hua Li, Wei-Wei Liu, Long-Qi Wu

Xue-Ping Liu, Zhong-Song Zhao, Jian-Hua Li, Wei-Wei Liu, Long-Qi Wu, Department of Gastroenterology, Shandong Jiaotong Hospital, Ji'nan 250031, Shandong Province, China

Correspondence to: Xue-Ping Liu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Shandong Jiaotong Hospital, 12 Wuyingshan Middle Road, Ji'nan 250031, Shandong Province, China. liuxueping1109@126.com

Received: 2014-07-30 Revised: 2014-08-20

Accepted: 2014-08-26 Published online: 2014-10-18

Abstract

AIM: To investigate the proportions of regulatory T (Treg) cells and T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis (UC) before and after treatment, and clarify the role of imbalance of the Treg/Th17 axis in the development of UC.

METHODS: Fifteen healthy control subjects and forty-five active UC patients were enrolled in the current study from May 2012 to December 2013. The proportions of Treg cells and Th17 cells in peripheral blood was determined by flow cytometry before and 4 wk after treatment. Foxp3⁺ or interleukin-17 (IL-17⁺) cells in inflamed mucosa were detected by immunohistochemistry. Analysis of variance

was used to compare the differences between groups.

RESULTS: The proportion of Treg cells significantly increased in the mucosa of patients with active UC, but decreased in peripheral blood compared with controls ($P < 0.01$). The proportion of Th17 cells significantly increased in peripheral blood and inflamed mucosa of patients with active UC compared with controls ($P < 0.01$). At remission stage, the proportion of Th17 cells decreased, but was still higher than that in controls ($P < 0.01$).

CONCLUSION: The imbalance of Treg/Th17 cells is involved in the pathogenesis of UC, and it is a potential therapeutic target for UC.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Colitis; Regulatory T cells; T helper 17 cells; Interleukin-17

Liu XP, Zhao ZS, Li JH, Liu WW, Wu LQ. Clinical significance of changes of Treg and Th17 cells in patients with ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(29): 4525-4529 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4525.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i29.4525>

摘要

目的: 观察活动期溃疡性结肠炎患者(ulcerative colitis, UC)治疗前后外周血及肠黏膜中调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)及辅助性T细胞17(T helper 17 cells, Th17)的变化, 明确Treg/Th17轴失衡与UC活动度的关系.

方法: 选取2012-05/2013-12山东省交通医院就诊的UC活动期患者45例及15例健康体检者, 采用流式细胞术检测15例健康体检者及45例UC患者治疗前和治疗后4 wk外周血中Treg细胞及Th17细胞的频率, 免疫组织化学法检测肠黏膜中白介素-17(interleukin-17, IL-17)阳性细胞及Foxp3阳性细胞, 各组间比较采用单因素方差分析.

背景资料

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)易反复发作, 目前尚无有效的治疗措施, 发病原因不明, 而免疫调节失衡被认为是重要的因素之一. 辅助性T细胞17(T helper 17 cells, Th17)是具有促炎作用的CD4⁺ T细胞亚群, 与炎症反应有关, 调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)是具有免疫抑制和免疫调节作用的细胞亚群, 与多种自身免疫性疾病有关, 本研究观察炎症性肠病患者是否存在Th17/Treg细胞失衡.

同行评议者

刘杰民, 副主任医师, 贵州省人民医院消化内科

研发前沿

UC是一类顽固性的肠道炎症性疾病,严重影响患者生活质量,且无有效治疗方法,目前认为免疫失衡及炎症反应过度表达在其发病中起重要作用,对免疫调节细胞及炎症细胞的研究有望为UC的治疗提供帮助。

结果: UC活动期患者外周血中Treg细胞数明显减少而肠黏膜中明显升高,与正常对照组间差异有统计学意义($P<0.01$),治疗后外周血中Treg细胞数量回升;而活动期UC患者外周血及肠黏膜中Th17细胞的数量均明显增加,与正常对照组间差异有统计学意义($P<0.01$),病情缓解后Th17细胞明显减少,与正常对照组间相比差异仍有统计学意义($P<0.01$)。

结论: Treg与Th17细胞轴失衡与UC的发病密切相关,有望通过对Treg/Th17细胞轴的调节来达到治疗UC的目的。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 结肠炎; 调节性T细胞; Th17; 白介素-17

核心提示: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者存在明显调节性T细胞/辅助性T细胞17(regulatory T cells/T helper 17 cells, Treg/Th17)的比例失衡,有望通过调节Treg细胞与Th17细胞之间的免疫平衡来达到治疗UC的目的。

刘雪平, 赵中松, 李建华, 刘妮妮, 吴龙奇. 溃疡性结肠炎治疗前后Treg及Th17细胞的变化及意义. 世界华人消化杂志 2014; 22(29): 4525-4529 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4525.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i29.4525>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以反复发作的腹痛、脓血便为主要表现的慢性肠道炎症性疾病,发病率逐年增高,由于发病原因不明目前尚无有效的治疗措施,疾病易反复发作,既往理论认为免疫耐受异常包括炎症刺激因子的增强及免疫调节功能削弱在UC的发病过程中起着关键作用^[1-3]。调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)是一类具有免疫抑制和免疫调节作用的细胞亚群^[4],可通过接触抑制及分泌细胞因子两种方式来抑制CD4⁺和CD8⁺ T细胞的激活^[5,6],从而介导免疫耐受及维持免疫平衡。辅助性T细胞17(T helper 17 cells, Th17)是新发现的一类具有促炎作用的CD4⁺ T细胞亚群,其通过分泌白介素-17(interleukin-17, IL-17)发挥促炎症反应作用^[7,8]。Th17及Treg细胞来源于同一前体细胞,在分化过程上可相互转化,在免疫效应上相互制约,目前已有许多文献证实, Treg及Th17细胞与多种自身免疫性

疾病发病有关^[9-12]。然而目前有关Treg/Th17细胞轴失衡与UC发病之间的关系尚不十分明确,本研究拟观察UC治疗前后, Treg及Th17细胞的变化,探讨Treg/Th17细胞比例的变化在UC发病过程中的意义,以期UC的治疗寻找更为有效的方法。

1 材料和方法

1.1 材料 本实验共纳入2012-05/2013-12山东省交通医院消化内科门诊就诊和住院治疗的活动期UC患者45例,诊断均符合中华医学会消化病学分会制定的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)诊断标准^[13]。疾病活动度的评估采用临床活动度指数(clinical activity index, CAI), CAI ≥ 5 分诊断为活动期。治疗方法采用柳氮磺吡啶片1.0 g, 4次/d, 联合三联活菌肠溶胶囊500 mg口服3次/d, 为避免糖皮质激素及免疫抑制剂对Treg细胞及Th17细胞的影响,将合并使用糖皮质激素和/或免疫抑制剂治疗的患者排除在外,治疗4 wk后根据CAI再次将患者分为缓解期组及未缓解期组,选取同期15例排除IBD以及相关疾病家族史的健康体检者作为正常对照。各组间性别、年龄差异无统计学意义(表1)。每例受试者治疗前后分别取肘静脉肝素抗凝血1 mL和EDTA抗凝血2 mL,肠镜检查时于炎症较明显的部位取活检2块。受试者对研究方案均知情同意。细胞因子刺激剂丙二醇甲醚醋酸酯(phorbol-12-myristate-13-acetate, PMA)和离子霉素(IONOMYCIN)(ION)、布雷德非菌素A(brefeldin A, BFA)、破膜固定剂、TRIzol试剂(Invitrogen Part of Life Technologies), FITC-人CD3抗体、PE-人IL17A抗体、PE-小鼠IgG阴性对照(eBioscience, Inc.), APC-人CD8抗体(BD Biosciences), APC-人CD25抗体、PE-人Foxp3抗体(eBioscience, San Diego, USA), BD FACS-Canto™流式细胞仪(BD Biosciences), 鼠抗人IL-17A多克隆抗体(eBioscience, Santa cruz, USA), 5%BSA, 鼠抗人Foxp3多克隆抗体(Abcam, Cambridge, UK), 二抗(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)。

1.2 方法

1.2.1 流式细胞术检测外周血Treg及Th17细胞占外周血CD4⁺细胞的比例: 于空试管中加入10 μ L PMA、10 μ L ION和5 μ L BFA, 以100 μ L RPMI 1640稀释后,加入100 μ L新鲜肝素抗凝血混匀,

相关报道

临床研究发现自身免疫性脑脊髓膜炎、哮喘、银屑病、类风湿性关节炎等多种自身免疫性疾病与调节性T细胞及Th17细胞有关,此外调节性T细胞与Th17细胞还参与肿瘤的免疫调节。

表 1 各组受试者性别、年龄比较

分组	n	男/女(n)	年龄(岁)
UC活动组	45	25/20	42.6(19-70)
正常对照组	15	8/7	40.8(19-68)
治疗后缓解组	37	21/16	39.9(20-69)
治疗后未缓解组	8	5/3	38.5(19-65)

UC: 溃疡性结肠炎.

表 2 各组外周血Treg及Th17细胞比例比较 (mean ± SD, %)

分组	n	Treg细胞	Th17细胞
治疗前	45	2.17 ± 0.57	4.56 ± 0.77
缓解组	37	3.65 ± 0.60	3.17 ± 0.62
未缓解组	8	3.69 ± 1.01	5.06 ± 0.85
正常对照组	15	3.94 ± 0.55	1.77 ± 0.57

Treg: 调节性T细胞; Th17: 辅助性T细胞17.

37 °C CO₂培养箱孵育5 h. 另取空试管分别加入CD3抗体5 μL、CD8抗体3 μL或CD4抗体和CD25抗体各25 μL, 并分别加入上述经预孵的全血100 μL, 室温避光孵育15 min; 加入破膜固定剂A 100 μL孵育10 min, 加入1 mL 0.9%NaCl溶液混匀, 386 g离心5 min; 去上清, 分别加入破膜固定剂B 100 μL、IL-17A抗体4 μL或Foxp3抗体20 μL孵育15 min, 0.9%NaCl溶液洗5 min×2次; 去上清, 加入400 μL 0.9%NaCl溶液, 上流式细胞仪检测.

1.2.2 免疫组织化学检测治疗前后肠黏膜组织中Foxp3⁺和IL-17⁺细胞数量: 常规脱蜡水化、组织抗原热修复20 min、5%PBS缓冲液冲洗3次、分别加入100 μL一抗(鼠抗人IL-17A多克隆抗体、鼠抗人Foxp3多克隆抗体)于组织上, 4 °C冰箱过夜, 室温复温后PBS缓冲液洗3次, 每次3 min, 滴加100 μL二抗于组织上, 37 °C水浴孵育30 min, PBS缓冲液冲洗, 3 min×3次, 滴加显色剂DAB工作液50 μL, 光镜下控制显色, 显色完全后, 用蒸馏水冲洗终止显色, 苏木素衬染5 min, 切片经梯度酒精脱水干燥, 二甲苯透明, 中性树胶封片, 晾干后显微镜下阅片. 用PBS代替一抗做阴性对照, 用经反复验证的已知阳性切片做阳性对照. 结果判定: 取五个阳性细胞最密集的高倍镜视野, Image pro plus 6.0分析软件计数每个高倍镜下的阳性细胞数, 取平均值作为每个标本中阳

表 3 各组肠黏膜Treg及Th17细胞比例比较 (mean ± SD, %)

分组	n	Treg细胞	Th17细胞
治疗前	45	41.5 ± 11.96	9.02 ± 4.85
缓解组	37	41.32 ± 9.74	6.16 ± 2.91
未缓解组	8	42.0 ± 9.96	5.00 ± 2.73
正常对照组	15	6.33 ± 1.95	2.53 ± 1.19

Treg: 调节性T细胞; Th17: 辅助性T细胞17.

性细胞数.

统计学处理 应用SPSS17.0统计软件, 实验结果以mean±SD表示, 组间Treg及Th17细胞比例的比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 治疗前后外周血Treg及Th17细胞的比例 UC患者活动组外周血Treg细胞占CD4⁺CD25⁺ T细胞的比例显著低于正常对照组($2.17\% \pm 0.57\%$ vs $3.94\% \pm 0.55\%$, $P = 0.000$), 其治疗后缓解组Treg细胞则明显升高, 与治疗前相比存在显著差异($P = 0.000$), 治疗后未缓解组与治疗前相比Treg细胞的比例仍有明显的提升, 治疗前后存在显著差异($P = 0.000$), 治疗后缓解组与正常对照组间无明显差异($P = 0.096$)(表2).

UC患者活动组外周血Th17细胞占CD4⁺ T细胞的比例显著高于正常对照组($4.56\% \pm 0.77\%$ vs $1.77\% \pm 0.57\%$, $P = 0.000$), 其治疗后缓解组与治疗前相比存在显著差异($P = 0.000$), 治疗后未缓解组与治疗前无明显差异($P = 0.126$), 治疗后缓解组与正常对照组间仍存在显著差异($P = 0.000$)(表2).

2.2 肠黏膜中Treg及Th17细胞治疗前后的变化 UC活动期患者肠黏膜中Foxp3⁺细胞数量显著高于正常对照组($41.5\% \pm 11.96\%$ vs $6.33\% \pm 1.95\%$, $P = 0.000$), 而治疗后缓解组与治疗前相比无明显差异($P = 0.939$), 治疗后未缓解组与治疗前相比亦未见明显变化($P = 0.914$), 与正常对照组间有显著差异($P = 0.000$), 治疗后缓解组与正常对照组间亦存在显著差异($P = 0.000$)(表3).

UC患者活动期组肠黏膜中Th17细胞显著高于正常对照组($9.02\% \pm 4.85\%$ vs $2.53\% \pm 1.19\%$, $P = 0.000$), 治疗后缓解组与治疗前相比存在显著差异($P = 0.002$), 治疗后未缓解组与治疗前相

创新亮点

既往研究Treg细胞多以CD4⁺CD25⁺作为调节性T细胞的标志, 而目前的研究显示FOXP3为调节性T细胞最特异的标志, 故本文将CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺作为调节性T细胞的标志, 且既往研究对调节性T细胞、Th17细胞在UC方面的研究较少, 且少有文章研究调节性T细胞及Th17细胞的平衡关系.

应用要点

免疫治疗是自身免疫性疾病治疗的最具发展潜力的新领域. 本文发现UC患者中存在Treg细胞及Th17细胞的失衡, 有望通过调节Treg细胞与Th17细胞之间的免疫平衡来达到治疗UC的目的.

名词解释

Treg细胞: 辅助性T细胞, 是CD4⁺ T细胞的一个新亚群, 具有免疫抑制和免疫调节作用;
Th17细胞: 辅助性T细胞17, 是CD4⁺ T细胞的新亚群, 具有介导炎症反应的作用。

比亦见明显减低($P = 0.028$), 与正常对照组相比仍有显著差异($P = 0.039$), 治疗后缓解组与正常对照组间存在显著差异($P = 0.000$)(表3)。

3 讨论

Treg细胞及Th17细胞是两类新发现的不同于Th1细胞及Th2细胞的CD4⁺ T细胞的新亚群, Treg细胞特异性表达Foxp3, 可通过分泌IL-10、TGF- β 或直接接触抑制的方式抑制效应性T细胞的分化与增殖, 从而发挥免疫抑制作用。研究证实其与肿瘤免疫及多种自身免疫性疾病有关。Th17细胞主要通过分泌IL-17来发挥促炎作用, 与多种自身免疫性疾病如: 自身免疫性脑脊髓膜炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)等有关。Treg细胞与Th17细胞在分化上相互制约, 在功能上相互抑制, 从而维持机体的免疫平衡, Th17细胞及Treg细胞数量或功能的异常, 可引起免疫失衡, 进而导致自身免疫性疾病的发生, 目前关于Treg细胞及Th17细胞与UC相关性的研究尚少, 本研究发现疾病活动期Treg细胞在外周血中的含量明显减少, 缓解期时恢复正常, 但肠黏膜中Foxp3⁺细胞则无显著变化, 而相反Th17细胞在疾病活动期的外周血及肠黏膜中均显著升高, 这表明Treg细胞在UC患者疾病活动过程中并未代偿性的增加以抑制体内过强的炎症反应, 因此Treg/Th17细胞轴失衡有可能是导致疾病发展的重要原因之一。

既往实验多选择CD4⁺CD25⁺ T细胞作为调节性T细胞的标志, 但后来的研究发现Foxp3是调节性T细胞最为特异的分子标志物, 故本实验中我们选择CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺作为调节性T细胞的标志, 通过比较UC患者活动组、治疗后缓解组、未获缓解组以及正常对照组外周血及肠黏膜中Th17细胞及Treg细胞变化。结果发现: 治疗前活动期组患者外周血中存在明显的Treg细胞比例的减低, 经治疗后病情缓解组患者外周血中Treg细胞比例明显升高, 与正常对照组中无明显差异; 与我们的实验结果一致, Maul等^[14]的实验也发现活动期炎症性肠病患者外周血中存在CD4⁺CD25⁺ T细胞的减低。然而在黏膜水平, 我们发现无论是UC活动组还是经治疗后缓解组与未获缓解组Treg细胞水平均无明显变化, Holmén等^[15]和Schreiber等^[16]也发现炎症的肠黏膜中存在CD4⁺CD25⁺ T细胞的升高, 而外周血中

CD4⁺CD25⁺ T细胞是降低的, 这与我们的实验结果也是一致的。外周血中调节性T细胞数量的减低导致抑制性细胞因子分泌减少、细胞间直接接触抑制的能力降低, 这可能是UC发病的重要原因之一, Mottet等^[17]的实验也表明, 给予实验性UC的小鼠输入CD4⁺CD25⁺ T细胞能使肠道溃疡愈合, 这有可能为UC的免疫治疗提供一个潜在的突破口。治疗后大部分患者外周血中Treg细胞数量较前有所回升, 考虑柳氮磺吡啶和二联活菌肠溶胶囊可能存在一定的免疫调节作用能够调节Treg细胞在外周血中的含量。虽然大部分患者外周血中Treg细胞含量明显升高, 但少部分患者的病情未获缓解, 这可能由于Treg并非UC患者唯一致病因素, 还有其他炎症细胞也参与其中。

Th17细胞主要通过分泌IL-17来发挥促炎症反应的作用, 能诱导产生各种细胞因子如IL-6、粒细胞集落刺激因子、肿瘤坏死因子- α 以及趋化因子、细胞黏附分子等, 通过募集中性粒细胞、诱导粒细胞生成等参与炎症反应。既往动物实验显示, 缺失IL-17能减轻或缓解自身免疫性脑脊髓炎、多发性硬化等自身免疫性疾病; Langrish等^[18]的研究表明, 输注产IL-17的CD4⁺ T细胞能加重小鼠自身免疫性脑脊髓炎, 在进展期给予IL-17抗体则能阻止疾病进展。我们前期的实验也发现炎症性肠病患者病情活动期与稳定期外周血中也存在不同比例的Th17细胞增高。本次的实验研究发现, UC活动期患者外周血及炎症的肠黏膜中均存在明显的Th17细胞数量的增多, 与正常对照组相比存在显著差异, 经治疗后病情缓解期组Th17细胞比例较治疗前明显下降, 治疗前后对比存在显著差异, 这提示Th17细胞可能参与了UC的炎症过程, UC的治疗可通过下调Th17细胞减少炎症因子的释放来缓解病情。

本实验研究发现, UC患者外周血中存在明显的Treg细胞的减少, 与之相反的是Th17细胞的明显增高, 二者变化存在相反的趋势, 进一步分析本研究结果, UC活动期患者外周血中Treg细胞及Th17细胞的均数分别为2.17%、4.56%, 而正常对照组分别为3.94%、1.77%。与正常对照组相比, UC活动期患者外周血中存在明显的Treg细胞/Th17细胞的偏倚。UC患者炎症肠黏膜中Foxp3⁺细胞及IL-17⁺细胞均有明显的升高, 考虑与炎症反应刺激诱导Treg细胞迁移至炎症部

位有关, 肠黏膜中Treg细胞是否存在功能抑制尚需进一步的实验研究阐明。

总之, UC患者外周血中存在明显Treg/Th17细胞的比例失衡, Treg细胞的减少伴随着Th17细胞比例的增高可能是UC发病的重要原因之一, 影响UC发病可能不单纯的是Treg细胞数量减少及Th17细胞数量的增多, 而是与Treg细胞与Th17细胞之间的相互作用导致的免疫失衡有关, 有望通过调节Treg细胞与Th17细胞之间的免疫平衡来达到治疗UC的目的。

志谢: 感谢王轶在本实验及论文撰写中给予的大力帮助。

4 参考文献

- Blumberg RS, Strober W. Prospects for research in inflammatory bowel disease. *JAMA* 2001; 285: 643-647 [PMID: 11176874 DOI: 10.1001/jama.285.5.643]
- Duchmann R, Kaiser I, Hermann E, Mayet W, Ewe K, Meyer zum Büschenfelde KH. Tolerance exists towards resident intestinal flora but is broken in active inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 1995; 102: 448-455 [PMID: 8536356 DOI: 10.1111/j.1365-2249.1995.tb03836.x]
- Probert CS, Chott A, Turner JR, Saubermann LJ, Stevens AC, Bodinaku K, Elson CO, Balk SP, Blumberg RS. Persistent clonal expansions of peripheral blood CD4⁺ lymphocytes in chronic inflammatory bowel disease. *J Immunol* 1996; 157: 3183-3191 [PMID: 8816432]
- Ziegler SF. FOXP3: of mice and men. *Annu Rev Immunol* 2006; 24: 209-226 [PMID: 16551248 DOI: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090547]
- Maloy KJ, Salaun L, Cahill R, Dougan G, Saunders NJ, Powrie F. CD4⁺CD25⁺ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms. *J Exp Med* 2003; 197: 111-119 [PMID: 12515818 DOI: 10.1084/jem.20021345]
- Yu QT, Saruta M, Avanesyan A, Fleshner PR, Banham AH, Papadakis KA. Expression and functional characterization of FOXP3⁺ CD4⁺ regulatory T cells in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 191-199 [PMID: 17206665 DOI: 10.1002/ibd.20053]
- Laan M, Cui ZH, Hoshino H, Lötval J, Sjöstrand M, Gruenert DC, Skoogh BE, Lindén A. Neutrophil recruitment by human IL-17 via C-X-C chemokine release in the airways. *J Immunol* 1999; 162: 2347-2352 [PMID: 9973514]
- Forlow SB, Schurr JR, Kolls JK, Bagby GJ, Schwarzenberger PO, Ley K. Increased granulopoiesis through interleukin-17 and granulocyte colony-stimulating factor in leukocyte adhesion molecule-deficient mice. *Blood* 2001; 98: 3309-3314 [PMID: 11719368 DOI: 10.1182/blood.V98.12.3309]
- Frisullo G, Nociti V, Iorio R, Patanella AK, Caggiula M, Marti A, Sancricca C, Angelucci F, Mirabella M, Tonali PA, Batocchi AP. Regulatory T cells fail to suppress CD4⁺T-bet⁺ T cells in relapsing multiple sclerosis patients. *Immunology* 2009; 127: 418-428 [PMID: 19016907 DOI: 10.1111/j.1365-2567]
- Suen JL, Li HT, Jong YJ, Chiang BL, Yen JH. Altered homeostasis of CD4⁺ FoxP3⁺ regulatory T-cell subpopulations in systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2009; 127: 196-205 [PMID: 18800986 DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02937.x]
- Sutton C, Brereton C, Keogh B, Mills KH, Lavelle EC. A crucial role for interleukin (IL)-1 in the induction of IL-17-producing T cells that mediate autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2006; 203: 1685-1691 [PMID: 16818675 DOI: 10.1084/jem.20060285]
- Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006; 116: 1310-1316 [PMID: 16670770]
- 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. *胃肠病学* 2007; 12: 488-495
- Maul J, Loddenkemper C, Mundt P, Berg E, Giese T, Stallmach A, Zeitz M, Duchmann R. Peripheral and intestinal regulatory CD4⁺ CD25⁺(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 128: 1868-1878 [PMID: 15940622 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.043]
- Holmén N, Lundgren A, Lundin S, Bergin AM, Rudin A, Sjövall H, Ohman L. Functional CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells are enriched in the colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis and increase with disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 447-456 [PMID: 16775488 DOI: 10.1097/00054725-200606000-00003]
- Schreiber S, MacDermott RP, Raedler A, Pinnau R, Bertovich MJ, Nash GS. Increased activation of isolated intestinal lamina propria mononuclear cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 101: 1020-1030 [PMID: 1889695]
- Mottet C, Uhlig HH, Powrie F. Cutting edge: cure of colitis by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells. *J Immunol* 2003; 170: 3939-3943 [PMID: 12682220 DOI: 10.4049/jimmunol.170.8.3939]
- Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201: 233-240 [PMID: 15657292 DOI: 10.1084/jem.20041257]

同行评价
本研究对指导临床工作有一定的价值。

编辑 郭鹏 电编 都珍珍

