

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00531

• 论 著 •

## 自身免疫性肝病患者 IL-12 和 IL-17 水平变化及临床意义

林 睿,王邦茂\*,张 洁

天津医科大学总医院消化内科,天津 300052

**[摘要]** **目的** 研究 IL-12 与 IL-17 在自身免疫性肝病(AILD)患者血清及肝组织中的表达及意义。**方法** 收集 21 例自身免疫性肝炎(AIH组)、21 例原发性胆汁性肝硬化(PBC组)、9 例自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征(AIH-PBC OS组)患者外周血和肝组织,采用 ELISA 法和免疫组织化学法分别检测患者血清及肝组织中 IL-12 与 IL-17 的表达,采用常规自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)和  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)水平,并分析血清 IL-12、IL-17 表达与 ALT 和 GGT 水平的相关性。选择 10 例健康体检者和 10 例正常肝组织作为对照。**结果** AIH 组、PBC 组及 AIH-PBC OS 组患者血清中 IL-12 表达水平均低于对照组( $P<0.01$ ), IL-17 表达水平均高于对照组( $P<0.01$ )。AIH 组和 PBC 组患者血清 IL-12 与 IL-17 表达之间呈负相关(AIH:  $r=-0.752$ ,  $P<0.05$ ; PBC:  $r=-0.436$ ,  $P<0.05$ ); AIH 组和 PBC 组患者血清 IL-17 表达与 ALT 和 GGT 均呈正相关(AIH:  $r=0.825$ ,  $P<0.05$ ; PBC:  $r=0.571$ ,  $P<0.05$ )。各组患者肝组织 IL-12 主要表达在肝内胆管上皮细胞及枯否细胞胞质中,各组阳性表达率均低于对照组[AIH: 19.05% (4/21), PBC: 9.52% (2/21), AIH-PBC OS: 11.11% (1/9), 对照: 90.00% (9/10);  $P<0.01$ ]; IL-17 主要表达在淋巴细胞和单核细胞胞质中,各组阳性表达率均高于对照组[AIH: 71.43% (15/21), PBC: 76.19% (16/21), AIH-PBC OS: 77.78% (7/9), 对照: 10.00% (1/10);  $P<0.01$ ]; AIH 组和 PBC 组患者肝组织 IL-12 与 IL-17 表达之间呈负相关(AIH:  $r=-0.499$ ,  $P=0.021$ ; PBC:  $r=-0.580$ ,  $P=0.006$ )。**结论** 在 AILD 中, IL-12 表达降低,对 Th17 细胞分化的抑制作用减弱,进而产生过多的 IL-17,介导了炎症损伤, IL-12/IL-17 炎症通路可能参与了 AILD 的发生发展。

**[关键词]** 自身免疫性肝病;酶联免疫吸附测定;免疫组织化学;白介素 12;白介素 17

**[中图分类号]** R 593.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)05-0531-05

### Changes of IL-12 and IL-17 levels in patients with autoimmune liver disease and its clinical significance

LIN Rui, WANG Bang-mao\*, ZHANG Jie

Department of Gastroenterology, General Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression of interleukin (IL)-12 and IL-17 in the serum and liver tissues of patients with autoimmune liver disease (AILD) and to discuss the relevant significance. **Methods** The peripheral blood and liver tissues were collected from 21 patients with autoimmune hepatitis (AIH), 21 with primary biliary cirrhosis (PBC), and 9 with AIH-PBC overlap syndrome (AIH-PBC OS). The serum IL-12 and IL-17 levels were assayed by ELISA, and the expression and location of IL-12 and IL-17 in the liver tissues were detected by immunohistochemistry method. Alanine transaminase(ALT) and  $\gamma$ -glutamyltransferase(GGT) were measured by automatic biochemical analyzer. The correlation of serum IL-12 and IL-17 expressions with ALT and GGT levels was analyzed. Ten healthy participants taking a physical examination and 10 normal liver tissues were used as controls. **Results** The serum levels of IL-12 in AIH, PBC, and AIH-PBC OS groups were significantly lower than that in the control group( $P<0.01$ ), and the serum levels of IL-17 in the three groups were significantly higher than that in the control group( $P<0.01$ ). A negative correlation was found between serum IL-12 and IL-17 in AIH and PBC groups (AIH:  $r=-0.752$ ,  $P<0.05$ ; PBC:  $r=-0.436$ ,  $P<0.05$ ), and serum IL-17 was positively correlated with ALT and GGT (AIH:  $r=0.825$ ,  $P<0.05$ ; PBC:  $r=0.571$ ,  $P<0.05$ ). IL-12 was mainly expressed in bile duct epithelium and Kupffer cells, and the expression rates in the 3 experimental groups were significantly lower than that in the control group (AIH: 19.05% [4/21], PBC: 9.52% [2/21], AIH-PBC OS: 11.11% [1/9], control: 90.00% [9/10];  $P<0.01$ ). IL-17 was mainly expressed in lymphocytes and monocytes, and the expression rates in the 3 experimental groups were

**[收稿日期]** 2012-12-27

**[接受日期]** 2013-01-29

**[作者简介]** 林 睿, 硕士, 主治医师. E-mail: pubmed1128@126.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 022-60362810, E-mail: gi\_tmuh@sohu.com

significantly higher than that in control group (AIH: 71.43% [15/21], PBC: 76.19% [16/21], AIH-PBC OS: 77.78% [7/9], control: 10.00% [1/10];  $P < 0.01$ ). IL-12 expression in the liver tissues was negatively correlated with IL-17 expression in AIH and PBC groups (AIH:  $r = -0.499$ ,  $P = 0.021$ ; PBC:  $r = -0.580$ ,  $P = 0.006$ ). **Conclusion** IL-12 expression is reduced in AILD patients, decreasing the inhibition against Th17 cell differentiation, leading to IL-17 increase and mediating inflammatory injury, which indicates that IL-12/IL-17 inflammatory pathway may participate in the development and progression of AILD.

[Key words] autoimmune liver diseases; enzyme-linked immunosorbent assay; immunohistochemistry; interleukin-12; interleukin-17

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(5): 531-535]

自身免疫性肝病(autoimmune liver disease, AILD)是一组病因不明,与自身免疫异常有关的肝胆疾病,包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)及其重叠综合征(overlap syndrome, OS)<sup>[1]</sup>。细胞因子 IL-12、IL-17 可能参与了 AILD 早期的发展<sup>[2-3]</sup>,但其机制至今尚未完全阐明。本研究通过检测 IL-12 及 IL-17 在 AILD 患者血清及肝脏组织中的表达,并分析其与肝功能之间的关系,探讨 IL-12 和 IL-17 在 AILD 发生发展中的可能机制。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象及诊断标准 2010年1月至2011年7月在天津医科大学总医院消化内科就诊的51例 AILD 患者,均行肝脏穿刺,其中 AIH 21例,男1例、女20例,年龄25~82岁,中位年龄49岁;PBC 21例,男1例、女20例,年龄43~83岁,中位年龄58岁;自身免疫性肝炎-原发性胆汁性肝硬化重叠综合征(AIH-PBC OS)9例,均为女性,年龄34~73岁,中位年龄54岁。选择10例健康体检者为正常对照,男2例、女8例,年龄28~79岁,中位年龄53岁。10例正常肝组织取自肝血管瘤患者切除标本的远端肝组织,男3例、女7例,年龄36~76岁,中位年龄54岁。

AIH 的诊断依据 Hennes 等<sup>[4]</sup>提出的 AIH 简化诊断标准,PBC 的诊断符合 2009 年欧洲肝病学会(EASL)临床实践指南——胆汁淤积性肝病的治疗中 PBC 诊断指导建议<sup>[5]</sup>,AIH-PBC OS 的诊断参照 Chazouillères 等<sup>[6]</sup>报道的 AIH-PBC OS 诊断标准。

1.2 血清中 IL-12、IL-17 和丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)的检测 AILD 患者清晨空腹采血 8 mL,健康对照组在体检时空腹抽

血 8 mL (5 mL 用于 IL-12、IL-17 检测,3 mL 用于 ALT、GGT 检测), $1\ 000 \times g$  离心 10 min。用 ELISA 法测定血清中 IL-12、IL-17 表达水平,常规自动生化分析仪(日立公司)测定 ALT 和 GGT 水平。ELISA 检测试剂盒购自武汉博士德生物技术有限公司。

1.3 肝组织中 IL-12、IL-17 的表达 肝脏组织标本均经 10% 中性甲醛固定,常规石蜡包埋,4  $\mu\text{m}$  厚连续切片进行免疫组织化学染色,检测肝组织中 IL-12、IL-17 的表达,操作按照试剂盒说明进行。兔抗人 IL-12 抗体、兔抗人 IL-17 抗体免疫组化试剂盒均购自武汉博士德生物技术有限公司,SP 试剂盒购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

免疫组化染色结果判定:参照 Shimizu 等<sup>[7]</sup>的方法,用半定量积分法判定结果。每张切片随机观察 5 个高倍镜视野( $\times 400$ ),按染色强度和阳性细胞数的总和评分分级。染色阳性细胞所占细胞总数的百分比评分(A):无阳性细胞记 0 分, $< 30\%$  记 1 分, $30\% \sim 60\%$  记 2 分, $> 60\%$  记 3 分;染色强度评分(B):无色记 0 分,弱染色记 1 分,中等染色记 2 分,强染色记 3 分。每张切片的积分总分( $A+B$ ) $\geq 3$  分为阳性表达, $< 3$  分为阴性表达。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间资料采用方差分析及 LDS 法进行两两比较;计数资料用率表示,组间差异采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Spearman 检验。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

## 2 结果

2.1 正常和 AILD 患者血清 IL-12、IL-17、ALT、GGT 的表达 与健康对照组相比,AIH 组、PBC 组和 AIH-PBC OS 组患者血清中 IL-12 表达水平均降低( $P < 0.01$ ),IL-17 和 ALT、GGT 表达水平均升高( $P < 0.01$ ,表 1)。

表 1 正常和 AILD 患者血清 IL-12、IL-17 及 ALT、GGT 表达水平比较

Tab 1 Comparison of serum IL-12 , IL-17 and ALT, GGT between normal controls and AILD patients

| $\bar{x} \pm s$ |     |                                                    |                                                    |                                             |                                             |
|-----------------|-----|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Group           | $n$ | IL-12<br>$\rho_B/(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$ | IL-17<br>$\rho_B/(\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1})$ | ALT<br>$z_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$ | GGT<br>$z_B/(\text{U} \cdot \text{L}^{-1})$ |
| AILD            |     |                                                    |                                                    |                                             |                                             |
| AIH             | 21  | 24.28±2.84 * *                                     | 14.60±8.45 * *                                     | 368.35±152.38 * *                           | 224.28±162.84 * *                           |
| PBC             | 21  | 21.13±7.03 * *                                     | 16.69±4.30 * *                                     | 179.33±136.73 * *                           | 521.13±217.03 * *                           |
| AIH-PBC OS      | 9   | 22.67±6.18 * *                                     | 11.57±2.74 * *                                     | 184.67±128.25 * *                           | 222.67±176.18 * *                           |
| Control         | 10  | 40.35±5.23                                         | 5.73±1.62                                          | 25.39±8.89                                  | 38.29±12.65                                 |

AILD; Autoimmune liver disease; AIH; Autoimmune hepatitis;PBC; Primary biliary cirrhosis; AIH-PBC OS; AIH-PBC overlap syndrome; ALT; Alamine transaminase; GGT; Gamma glutamyltransferase. \*\*  $P<0.01$  vs control group

2.2 AILD 患者血清 IL-12 和 IL-17 表达的相关性 相关性分析结果显示, AIH 组患者血清 IL-12 与 IL-17 表达之间呈负相关( $r=-0.752, P<0.05$ );PBC 组患者血清 IL-12 与 IL-17 表达之间亦呈负相关( $r=-0.436, P<0.05$ );AIH-PBC OS 组患者血清 IL-12 与 IL-17 表达之间未见明显相关性( $r=0.042, P=0.052$ )。

2.3 AILD 患者血清 IL-12、IL-17 表达与 ALT 和 GGT 的相关性 相关性分析结果显示, AIH 组患者血清 IL-12 表达与 ALT 呈负相关( $r=-0.762, P<0.05$ ),PBC 组患者血清 IL-12 表达与 GGT 呈负相关( $r=-0.536, P<0.05$ )。AIH 组患者血清 IL-17 表达与 ALT 呈正相关( $r=0.825, P<0.05$ ), PBC 组患者血清 IL-17 表达与 GGT 呈正相关( $r=0.571, P<0.05$ )。AIH-PBC OS 组患者血清 IL-12、IL-17 表达与 ALT、GGT 均未见明显相关性( $P$  均 $>0.05$ )。

2.4 IL-12 在正常和 AILD 肝组织中的表达 AIH 组、PBC 组、AIH-PBC OS 组以及正常肝组织对照组的 IL-12 主要表达于肝内胆管上皮细胞及枯否细胞胞质中,呈棕褐色,均质状(图 1)。21 例 AIH 中 IL-12 阳性表达 4 例,阳性表达率为 19.05%;21 例 PBC 中 IL-12 阳性表达 2 例,阳性表达率为 9.52%;9 例 AIH-PBC OS 中 IL-12 阳性表达 1 例,阳性表达率为 11.11%;10 例正常肝组织对照中 IL-12 阳性表达 9 例,阳性表达率为 90.00%。IL-12 在 AIH 组、PBC 组、AIH-PBC OS 组中的阳性表达率均低于正常肝组织对照组( $\chi^2=25.67, P=0.000$ ),而在 AIH 组、PBC 组及 AIH-PBC OS 组之间的差异无统计学意义( $\chi^2=2.069, P=0.355$ )。

2.5 IL-17 在正常和 AILD 肝组织中的表达 AIH 组、PBC 组、AIH-PBC OS 组以及正常肝

组织对照组的 IL-17 主要表达于淋巴细胞和单核细胞胞质中,呈棕褐色,均质状,肝细胞中没有表达。阳性细胞主要位于汇管区炎症细胞浸润明显的地方(图 1),AIH 组、PBC 组和 AIH-PBC OS 组中 IL-17 的表达强度与肝脏组织学炎症程度相关,炎症程度越重表达越多。21 例 AIH 中 IL-17 阳性表达 15 例,阳性表达率为 71.43%;21 例 PBC 中 IL-17 阳性表达 16 例,阳性表达率为 76.19%;9 例 AIH-PBC OS 中 IL-17 阳性表达 7 例,阳性表达率为 77.78%;10 例正常肝组织对照中 IL-17 阳性表达 1 例,阳性表达率为 10.00%。IL-17 在 AIH 组、PBC 组、AIH-PBC OS 组中的阳性表达率均高于正常肝组织对照组( $\chi^2=15.243, P=0.002$ ),而在 AIH 组、PBC 组及 AIH-PBC OS 组之间差异无统计学意义( $\chi^2=0.187, P=0.911$ )。

2.6 AILD 肝组织中 IL-12 和 IL-17 表达的相关性 相关性分析结果(表 2)显示,21 例 AIH 肝组织中 IL-12 与 IL-17 表达之间呈负相关( $r=-0.499, P=0.021$ );21 例 PBC 肝组织中 IL-12 与 IL-17 表达之间亦呈负相关( $r=-0.580, P=0.006$ );9 例 AIH-PBC OS 肝组织中 IL-12 与 IL-17 表达之间未见明显相关性( $r=-0.036, P=0.052$ )。

3 讨 论

多项研究表明,IL-12 在 PBC 的发病中至关重要。2009 年 Hirschfield 等<sup>[2]</sup>通过对 536 例 PBC 患者和 1 536 名健康对照者的全基因检测发现 IL-12A(编码 IL-12 $\alpha$ )、IL-12 受体(IL-12R)B2(编码 IL-12 受体  $\beta 2$ )和 HLA 基因变异,是 PBC 发生的最相关位点。随后,在印度人群进行的全基因组关联分析同样得到 IL-12A 和 IL-12RB2 与 PBC 明显相关的结论<sup>[8]</sup>。最近,英国对 1 840 例 PBC 患者和 5 163

例对照者进行全基因组关联分析,成功重复了之前加拿大证实的 PBC 易感基因,并进一步确定了转录因子 *STAT4* 与 PBC 的相关性<sup>[9]</sup>。并且,英国报道了 1 例 *IL-12* 基因缺陷的儿童出现胆汁性肝硬化<sup>[10]</sup>。*IL-12* 主要由抗原递呈细胞产生<sup>[11]</sup>,有文献

报道胆管上皮细胞具有抗原递呈功能<sup>[12]</sup>。本研究发现,在 AILD 患者血清及肝脏组织中,*IL-12* 的表达降低( $P<0.01$ ),与上述文献报道吻合,并进一步说明了 *IL-12* 在 AILD 中的变化情况。

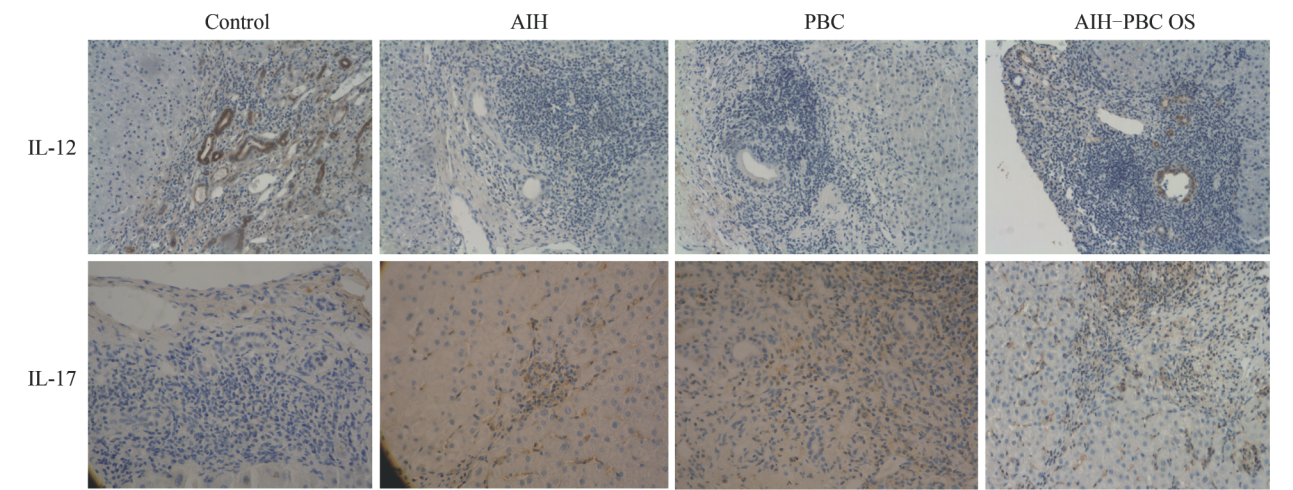


图 1 IL-12、IL-17 在正常及 AILD 肝组织中的表达

Fig 1 Expression of IL-12, IL-17 in normal and AILD liver tissues

AILD: Autoimmune liver disease; AIH: Autoimmune hepatitis; PBC: Primary biliary cirrhosis; AIH-PBC OS: AIH-PBC overlap syndrome. Original magnification:  $\times 400$

表 2 AILD 肝组织中 IL-12 和 IL-17 表达之间的相关性  
Tab 2 Correlation of hepatic IL-12 and IL-17 expression in AILD patients

| <i>n</i>       |          |          |          |          |
|----------------|----------|----------|----------|----------|
| Group          | IL-12    |          | <i>r</i> | <i>P</i> |
|                | Positive | Negative |          |          |
| AIH            |          |          |          |          |
| IL-17 positive | 1        | 14       | −0.499   | 0.021    |
| IL-17 negative | 3        | 3        |          |          |
| PBC            |          |          |          |          |
| IL-17 positive | 0        | 16       | −0.580   | 0.006    |
| IL-17 negative | 2        | 3        |          |          |
| AIH-PBC OS     |          |          |          |          |
| IL-17 positive | 0        | 7        | −0.036   | 0.052    |
| IL-17 negative | 1        | 1        |          |          |

AILD: Autoimmune liver disease; AIH: Autoimmune hepatitis; PBC: Primary biliary cirrhosis; AIH-PBC OS: AIH-PBC overlap syndrome

Th17 细胞是近年发现的一类以分泌 IL-17 为主要特征的新的 CD4<sup>+</sup>效应性 T 细胞,众多研究证实以往一直认为与自身免疫性疾病紧密相关的 Th1 细胞在疾病发生发展中所起的作用远不及 Th17 细胞<sup>[13-14]</sup>。我国研究显示,AIH 小鼠模型血清 IL-17 水平明显升高,且与血清 ALT 及肝脏损伤一致<sup>[15]</sup>。

Lan 等<sup>[16]</sup>研究发现,PBC 患者肝组织中有大量 IL-17 阳性淋巴细胞浸润,外周血 Th17 细胞及 IL-17 表达水平明显升高,并且 Th17 细胞与 PBC 患者胆管上皮细胞损伤的严重程度以及纤维化形成和进展具有一定的关系。本研究显示,AILD 患者 IL-17 表达高于健康对照者( $P<0.01$ ),且与肝功能指标呈正相关,提示 Th17 细胞参与了肝脏的炎症及免疫损伤过程。

本研究显示在 AIH 及 PBC 肝脏组织中 IL-12 与 IL-17 表达呈负相关,推测 AILD 患者遇到外源性刺激后胆管上皮细胞产生的 IL-12 减少,对 IL-23 和 IL-18 介导的活化 Th17 细胞的抑制作用减弱,导致 IL-17 分泌增加,引起了肝脏的免疫炎症反应;但是,也有研究认为,IL-12 可通过调节性 T(Treg)细胞抑制 Th17 分化及产生 IL-17<sup>[17]</sup>,参与疾病的发生发展,其详细机制有待进一步研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

[1] 邱德凯,马 雄. 自身免疫性肝病的诊断和治疗[J]. 中

- 华肝脏病杂志,2005,13: 50-51.
- [2] Hirschfield G M, Liu X D, Xu C, Lu Y, Xie G, Yan Lu Y, et al. Primary biliary cirrhosis associated with HLA, IL12A, and IL12RB2 variants[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:2544-2555.
- [3] Longhi M S, Liberal R, Holder B, Robson S C, Ma Y, Mieli-Vergani G, et al. Inhibition of interleukin - 17 promotes differentiation of CD25<sup>+</sup> cells into stable T regulatory cells in patients with autoimmune hepatitis [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142:1526-1535. e6.
- [4] Hennes E M, Zeniya M, Czaja A J, Parés A, Dalekos G N, Krawitt E L, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. *Hepatology*, 2008, 48: 169-176.
- [5] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. *J Hepatol*, 2009, 51:237-267.
- [6] Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy[J]. *Hepatology*, 1998, 28:296-301.
- [7] Shimizu M, Saitoh Y, Itoh H. Immunohistochemical staining of Ha-ras oncogene product in normal, benign, and malignant human pancreatic tissues[J]. *Hum Pathol*, 1990, 21:607-612.
- [8] Liu X, Invernizzi P, Lu Y, Kosoy R, Lu Y, Bianchi I, et al. Genome-wide meta-analyses identify three loci associated with primary biliary cirrhosis[J]. *Nat Genet*, 2010, 42:658-660.
- [9] Mells G F, Floyd J A, Morley K I, Cordell H J, Franklin C S, Shin S Y, et al. Genome-wide association study identifies 12 new susceptibility loci for primary biliary cirrhosis[J]. *Nat Genet*, 2011, 43:329-332.
- [10] Pulickal A S, Hambleton S, Callaghan M J, Moore C E, Goulding J, Goodsall A, et al. Biliary cirrhosis in a child with inherited interleukin-12 deficiency[J]. *J Trop Pediatr*, 2008, 54:269-271.
- [11] Kobayashi M, Fitz L, Ryan M, Hewick R M, Clark S C, Chan S, et al. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes[J]. *J Exp Med*, 1989, 170:827-845.
- [12] Chuang Y H, Lan R Y, Gershwin M E. The immunopathology of human biliary cell epithelium[J]. *Semin Immunopathol*, 2009, 31:323-331.
- [13] Hofstetter H H, Ibrahim S M, Koczan D, Kruse N, Weishaupt A, Toyka K V, et al. Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Cell Immunol*, 2005, 237: 123-130.
- [14] Nakae S, Nambu A, Sudo K, Iwakura Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice[J]. *J Immunol*, 2003, 171:6173-6177.
- [15] Yu H, Huang J, Liu Y, Ai G, Yan W, Wang X, et al. IL-17 contributes to autoimmune hepatitis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30:443-446. .
- [16] Lan R Y, Salunga T L, Tsuneyama K, Lian Z X, Yang G X, Hsu W, et al. Hepatic IL-17 responses in human and murine primary biliary cirrhosis[J]. *J Autoimmun*, 2009, 32:43-51.
- [17] Tian Y, Yuan C, Ma D, Zhang Y, Liu Y, Zhang W, et al. IL-21 and IL-12 inhibit differentiation of Treg and TH17 cells and enhance cytotoxicity of peripheral blood mononuclear cells in patients with cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21:1672-1678.

[本文编辑] 商素芳