

Treg/Th17 与免疫性血小板减少症中医证型的相关性

郑雪倩,周韶虹*,屠仁枫,陈英坤,胡明辉,胡令彦
上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院血液科,上海 200437

[摘要] **目的** 探讨 Treg/Th17 失衡在免疫性血小板减少症(ITP)中医“血热妄行”、“阴虚火旺”、“气不摄血”证型中的作用及意义。**方法** ITP 患者 92 例,按中医证型分为血热妄行组 30 例、阴虚火旺组 31 例、气不摄血组 31 例;健康志愿者 30 例。采集外周血,采用流式细胞术(FCM)检测 Th17 细胞和 Treg 细胞的数量,RT-PCR 检测 *Foxp3* 和 *ROR-γt* mRNA 水平,比较各组间上述指标的差异。**结果** 3 组不同证型的 ITP 患者外周血 Treg 细胞数量均低于正常对照组($P<0.05$),且血热妄行组低于气不摄血组和阴虚火旺组($P<0.05$),气不摄血组低于阴虚火旺组($P<0.05$)。3 组不同证型 ITP 患者外周血 Th17 细胞数量高于正常对照组($P<0.05$),且血热妄行组高于气不摄血组及阴虚火旺组($P<0.05$)。3 组 Treg/Th17 与对照组相比均降低($P<0.05$),血热妄行组低于气不摄血组和阴虚火旺组($P<0.05$),气不摄血组低于阴虚火旺组($P<0.05$)。3 组不同证型的 ITP 患者 *Foxp3* mRNA 水平均低于正常对照组($P<0.05$),且各组间两两比较差异有统计学意义($P<0.05$)。3 组不同证型的 ITP 患者 *ROR-γt* mRNA 水平高于正常对照组($P<0.01$)。**结论** ITP 患者中 Treg 细胞数量减少参与了 ITP 的发生和发展,Treg/Th17 比例失衡在 ITP 的发病机制中可能有重要作用。Treg 细胞数量、Treg/Th17 比例、*Foxp3* mRNA 水平在 ITP 各证型间的分布规律为血热妄行组<气不摄血组<阴虚火旺组。

[关键词] 免疫性血小板减少症;调节性 T 淋巴细胞;Th17 细胞;辨证分型
[中图分类号] R 558.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)11-1254-05

Correlation between Treg/Th17 and Traditonal Chinese Medicine syndrome differentiation classification in patients with immune thrombocytopenia

ZHENG Xue-qian, ZHOU Shao-hong*, TU Ren-feng, CHEN Ying-kun, HU Ming-hui, HU Ling-yan
Department of Hematology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

[Abstract] **Objective** To explore the role of Treg/Th17 cell ratio imbalance in the pathogenesis of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) patients with different Traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome differentiation classifications; bleeding due to blood-heat, Yin deficiency with fire hyperactivity and Qi deficiency-caused bleeding. **Methods** A total of 92 patients were divided into the bleeding due to blood-heat group ($n=30$), Yin deficiency with fire hyperactivity group ($n=31$) and Qi deficiency-caused bleeding group ($n=31$) according to the TCM syndrome differentiation classification. The peripheral blood samples were obtained from the patients and 30 volunteers served as healthy controls. The percentages of Treg cells and Th17 cells in the blood samples were analyzed by flow cytometry, and the mRNA levels of *Foxp3* and *ROR-γt* were analyzed by RT-PCR. **Results** The percentages of Treg cells in the peripheral blood of 3 different TCM syndrome ITP groups were significantly lower than those of control group ($P<0.05$), that of the bleeding due to blood-heat group was significantly lower than that of Yin deficiency with fire hyperactivity group and Qi deficiency-caused bleeding group ($P<0.05$), and that of Qi deficiency-caused bleeding group was significantly lower than that of Yin deficiency with fire hyperactivity group ($P<0.05$). The percentages of Th17 cells in peripheral blood of 3 different TCM syndrome ITP groups were significantly higher than that of

[收稿日期] 2015-03-06 **[接受日期]** 2015-04-28
[基金项目] 上海市卫生局科研课题(20114035),全国黄振翘名老中医传承工作室项目,上海市卫生局中药新药及院内制剂研发项目(20112J018),上海市科委中药现代化专项(10DZ1974100,11DZ1971600),上海市卫生局青年科研项目(20124Y017). Supported by Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Bureau (20114035), Project of Huang Zhenqiao National Prominent TCM Doctors Inherited Studio, TCM New Medicine and Nosocomial Research and Development Project of Shanghai Municipal Health Bureau (20112J018), Special Project for Modernization of Traditional Chinese Medicine of Shanghai Science and Technology Committee (10DZ1974100,11DZ1971600), and Science Research Project for Youth of Shanghai Municipal Health Bureau (20124Y017).
[作者简介] 郑雪倩,硕士生. E-mail: zhengxueqian_11@126.com
* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-65161782-3390, E-mail: zhoush66@126.com

control group($P<0.05$), and that of *Yin* deficiency with fire hyperactivity group was significantly higher than that of *Qi* deficiency-caused bleeding group ($P<0.05$). The ratios of Treg/Th17 of the 3 different TCM syndrome ITP groups were significantly lower than that of control group ($P<0.05$), that of the bleeding due to blood-heat group was significantly lower than that of *Qi* deficiency-caused bleeding group and *Yin* deficiency with fire hyperactivity group ($P<0.05$), and that of *Qi* deficiency-caused bleeding group was significantly lower than that of *Yin* deficiency with fire hyperactivity group ($P<0.05$). The *Foxp3* mRNA levels of 3 different TCM syndrome ITP groups were significantly lower than that of control group ($P<0.05$), and there were significant differences between each two groups by the pairwise comparison ($P<0.05$). While *ROR-γ* mRNA levels of the 3 different TCM syndrome ITP groups were significantly higher than that of the control group ($P<0.01$).

Conclusion The decreased Treg cells in patients with ITP contributes to the development and progression of ITP. The imbalance of Treg/Th17 ratio may play a critical role in the pathogenesis of ITP. The distribution of the percentages of Treg cells, the ratio of Treg/Th17 and the mRNA level of *Foxp3* in a increasing order is: bleeding due to blood-heat group < *Qi* deficiency-caused bleeding group < *Yin* deficiency with fire hyperactivity group.

[Key words] immune thrombocytopenia; regulatory T-lymphocytes; Th17 cells; syndrome differentiation classification

[Acad J Sec Mil Med Univ,2015,36(11):1254-1258]

免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是最常见的一种出血性疾病, 由于血小板抗体致敏的血小板导致血小板免疫性破坏过多, 以广泛皮肤黏膜及内脏出血、血小板减少、骨髓巨核细胞发育成熟障碍、血小板生存时间缩短等为特征。其发病机制目前尚未完全阐明。ITP 在祖国医学上证属“紫癜病”病证门类, 根据发病机制分为血热妄行、阴虚火旺、气不摄血等证型^[1]。本研究拟从现代免疫学角度开展对不同中医证型 ITP 病因的探讨。

既往观点认为, 血小板的减少是因为机体体液免疫异常, B 淋巴细胞产生大量血小板膜糖蛋白特异性自身抗体, 介导血小板被单核吞噬细胞系统破坏^[2]。研究发现 T 细胞亚群之间的平衡紊乱也可能导致 ITP 发病^[3]。Th17 细胞是最新发现的一种新的 T 细胞亚群, 其和 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞 (Treg) 之间的平衡失调被认为是诱发 ITP 发生的机制之一^[4]。本研究着眼于 ITP 患者中 Treg 细胞、Th17 细胞的水平与中医证型的关系, 评价其在辅助 ITP 中医辨证分型中的价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 所有 ITP 病例均来源于 2012 年 8 月至 2014 年 1 月本科门诊及住院的 ITP 患者, 共 92 例。年龄 16~68 岁, 中位年龄 49 岁, 平均年龄 (50.32±14.87) 岁; 其中 16~20 岁 3 例 (3.26%), 21~40 岁 32 例 (34.78%), 41~60 岁 37 例 (40.22%), 60 岁以上 20 例 (21.74%)。男性 42 例, 女性 50 例。对照组为健康志愿者, 共 30 例, 年

龄 23~58 岁, 中位年龄 34 岁, 平均年龄 (47.56±12.84) 岁, 男性 16 例、女性 14 例。两组性别及年龄差异无统计学意义。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 西医诊断标准参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[5] 有关 ITP 的诊断标准。(1) 至少 2 次检查显示血小板计数减少, 血细胞形态无异常。(2) 脾脏一般不增大。(3) 骨髓检查: 巨核细胞数增多或正常、有成熟障碍。(4) 以下 5 项中应具有其中 1 项: 泼尼松治疗有效; 切脾治疗有效; PAIgG 增多; PAC3 增多; 血小板寿命缩短。(5) 须排除其他继发性血小板减少症。

1.2.2 中医诊断依据 ITP 中医证型标准参照国家中药管理局“十一五”重点专科协作组紫癜病证候分型, 病例辨证分型由 2 名副高以上职称医师完成。(1) 血热妄行证。主症: 出血 (肌肤紫斑、鼻衄、齿衄、或月经过多) 量多, 色红。次症: ①起病急骤; ②发热、烦渴; ③中脘胀满, 或关节腰腹疼痛; ④小便黄赤; ⑤大便干结; ⑥舌质红, 苔黄或黄腻; ⑦脉滑数或弦数。(2) 气不摄血证。主症: 肌肤斑色淡红。次症: ①鼻衄、齿衄、肌衄, 月经量多; ②病程较长, 时发时止, 稍劳即发; ③神疲乏力, 头晕, 气短, 自汗; ④面色苍白或萎黄; ⑤食少, 便溏或便干不爽; ⑥舌质淡, 苔薄白; ⑦脉濡细。(3) 阴虚火旺证。主症: 肌肤斑色鲜红或紫暗。次症: ①起病缓慢, 时发时止; ②五心烦热、口干、潮热盗汗; ③头晕目眩; ④腰酸耳鸣; ⑤鼻衄, 齿衄, 月经量多; ⑥舌红少津, 苔薄或剥; ⑦脉细数。

以上 3 证型均为具备主症+次症①~③中的一

项+次症④~⑦中的 2 项,即可确诊。

1.3 纳入条件

1.3.1 纳入标准 (1)符合 ITP 西医诊断标准、中医证型标准。(2)入选前没有使用或已经停用糖皮质激素及免疫抑制剂 2 周以上。(3)患者同意接受本项试验,并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)继发性血小板减少性紫癜,如结缔组织病、免疫系统疾病、血液系统肿瘤、脾功能亢进等。(2)妊娠期或哺乳期患者。(3)合并有较严重的心肝肾等器质性病变者。(4)有脑出血或较严重内脏出血者。(5)合并其他免疫性疾病者、精神病患者。

1.4 流式细胞术检测 Treg 细胞和 Th17 细胞 取所有纳入研究的人员外周血 5~10 mL,肝素抗凝。用淋巴细胞分离液分离外周血单个核细胞(PBMCs),调整细胞密度为 1×10^7 /mL。(1)取 PBMCs 悬液 100 μ L,分别加入 HRP-CD3、FITC-CD4 及 PE-CD25,混匀,温室避光孵育 15 min,加入破膜剂 200 μ L,混匀,温室避光孵育 15 min,用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 3 次,上流式细胞仪检测。(2)另取 PBMCs 悬液 100 μ L,加入 FITC-CD4,混匀,室温避光孵育 15 min,加入破膜剂 200 μ L,混匀,室温避光孵育 15 min,再加入 PE-IL17A 10 μ L,混匀,室温避光孵育 15 min,PSB 洗涤 3 次后,上流式细胞仪检测。检测结果分别以 Treg 细胞、Th17 细胞占 CD4⁺ T 细胞的百分率表示。

1.5 RT-PCR 检测 *Foxp3* 和 *ROR- γ t* mRNA 表达 将收集到的外周血样本加入红细胞裂解液,收

集白细胞,加入 1 mL TRIzol 液,充分吹打混匀。22℃条件下静置 5 min,加入氯仿 0.2 mL,颠倒 15 s 后,22℃条件下静置 3 min。静置液在 4℃条件下离心 15 min,取上清液 0.5 mL,加入 0.5 mL 异丙醇并混匀。再 22℃静置 10 min,再次离心 10 min,弃上清液,真空干燥 5 min。用 40 μ L DEPC 处理水溶解,−80℃保存。以 *Foxp3* 和 *ROR- γ t* mRNA 特异性引物扩增。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。实验数据为非正态分布数据,以中位数(四分位间距)表示,采用多个独立样本两两比较的 Nemenyi 法进行检验,检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 不同中医证型 ITP 患者血小板计数、Treg 细胞水平、Th17 细胞水平比较 ITP 患者 92 例,阴虚火旺组 31 例,气不摄血组 31 例,血热妄行组 30 例。由表 1 可见:ITP 患者各证型组血小板计数和 Treg 细胞水平均低于正常对照组($P<0.05$, $P<0.01$);在各证型组间,血热妄行组低于阴虚火旺组和气不摄血组($P<0.05$, $P<0.01$),气不摄血组低于阴虚火旺组($P<0.05$)。ITP 患者各证型组 Th17 细胞水平高于正常对照组($P<0.05$);在各证型组间,血热妄行组高于阴虚火旺组和气不摄血组($P<0.05$)。ITP 患者各证型组 Treg/Th17 水平低于正常对照组($P<0.05$);在各证型组间,血热妄行组低于阴虚火旺组和气不摄血组($P<0.05$)。

表 1 不同中医证型 ITP 患者血小板计数、Treg 细胞、Th17 细胞及 *ROR- γ t*、*Foxp3* mRNA 水平的比较

证型	N	年龄(岁), $\bar{x} \pm s$	血小板计数 ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	Treg 细胞 (%)	Th17 细胞 (%)	Treg/Th17	<i>ROR-γt</i> / <i>βactin</i>	<i>Foxp3</i> / <i>βactin</i>
正常对照组	30	47.56 $\pm$ 12.84	216.00(51.50)	5.61(6.54)	0.76(1.11)	5.27(9.22)	0.24(0.25)	2.72(1.25)
ITP 组								
阴虚火旺组	31	35.76 $\pm$ 15.38	49.00(33.00)**	3.30(5.24)*	1.32(2.70)*	2.84(2.57)*	0.92(0.77)**	1.31(0.52)*
气不摄血组	31	50.09 $\pm$ 13.49	22.00(19.00)** Δ	1.93(1.30)* Δ	1.67(0.80)*	1.10(0.64)*	1.82(0.97)** Δ	0.89(0.93)* Δ
血热妄行组	30	42.65 $\pm$ 14.96	6.00(4.75)** $\Delta\Delta\blacktriangle$	0.67(0.56)* $\Delta\blacktriangle$	3.89(3.99)* $\Delta\blacktriangle$	0.14(0.10)* $\Delta\blacktriangle$	4.40(8.44)** $\Delta\blacktriangle$	0.70(0.34)* $\Delta\blacktriangle$

ITP:免疫性血小板减少症。* $P<0.05$,** $P<0.01$ 与正常对照比较; $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 与阴虚火旺组比较; $\blacktriangle P<0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$ 与气不摄血组比较

2.2 不同中医证型 ITP 患者 *ROR- γ t*、*Foxp3* mRNA 水平比较 由表 1 可见:ITP 患者各证型组

ROR- γ t mRNA 水平均高于正常对照组($P<0.01$);在各证型组间,血热妄行组高于阴虚火旺组和气不

摄血组 ($P<0.05$), 气不摄血组高于阴虚火旺组 ($P<0.05$)。ITP 患者各证型组 *Foxp3* mRNA 水平均低于正常对照组 ($P<0.05$); 在各证型组间, 血热妄行组低于阴虚火旺组和气不摄血组 ($P<0.05$), 气不摄血组低于阴虚火旺组 ($P<0.05$)。

3 讨论

ITP 既往称为特发性血小板减少性紫癜, 以自身免疫紊乱为特征, 单独引起血小板减少, 而不伴有红系、髓系以及淋巴系的异常^[6-7]。传统观点认为, ITP 中血小板减少是由于血小板抗自身抗体促进了血小板的破坏^[8]、巨核细胞增生异常以及血小板生成减少^[9-10]。

证据表明 T 细胞异常表达可能与 ITP 的发病机制有关, 如 Th1/Th2 比例失衡、Th17 细胞和白介素-17(IL-17)水平升高、毒性 T 淋巴细胞对血小板的破坏等^[11-13]。Treg 是一种表面标志为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 的 T 细胞, 约占 CD4⁺ T 细胞的 5%~10%^[14], 具有免疫无能和免疫抑制等功能。ITP 患者 Treg 数量降低, 减弱了对自身免疫反应的抑制作用, 从而出现了针对自身血小板的免疫反应^[15]。Th17 细胞是一种不同于 Th1、Th2 亚群的新型 CD4⁺ T 细胞亚群, 其特征是高分泌 IL-17^[16], 具有独立分化和发育调节机制^[17]。Th17 分泌的细胞因子 IL-17 是一种多效性细胞因子, 其通过诱导多种促炎因子(如 IL-6 和 TNF- α)和趋化因子来介导组织炎症反应, 并且 IL-17 可招募和刺激中性粒细胞和巨噬细胞导致细胞和组织破坏, 促进肿瘤和自身免疫发生^[18]。Ji 等^[4]研究发现, Th17 细胞表达在 ITP 患者中较正常对照组升高。Th17 细胞与 Treg 细胞之间的平衡在免疫稳态中有重要作用^[19], *ROR- γ t* 和 *Foxp3* 是它们各自的特异性转录因子。Th17 细胞分化与 Treg 细胞诱导存在一定的相互排斥的关系, 细胞因子 TGF- β 、IL-6 对初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞或 Treg 细胞具有主要调节作用, 正常情况下, TGF- β 诱导 *Foxp3* 表达, 使初始 CD4⁺ T 细胞分化为 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞, 但是当有较高浓度的 IL-6 存在时, IL-6 和 TGF- β 共同作用诱导转录因子 *ROR- γ t* 表达, 使初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞^[18], 此时高浓度 IL-6 则抑制 TGF- β 诱导的 *Foxp3* 表达^[18], 并且抑制 Treg 细胞。

本研究发现, 在不同证型的 ITP 患者中, Treg 细胞的表达均低于正常对照组, Th17 细胞的表达均高于正常对照组, 与既往研究结果相一致。*Foxp3* 水平与 Treg 细胞水平均降低, *ROR- γ t* 水平升高, Th17 细胞增加, Treg/Th17 水平减低。说明 ITP 患者 Treg 细胞的生成受到了抑制, 并且其特异性转录因子的表达也随之降低, 而 *ROR- γ t* 表达增强, Th17 细胞增加, 分泌 IL-17 增多; 另一方面由于 *Foxp3* 的水平受到抑制, 对 *ROR- γ t* 及 Th17 细胞的抑制作用减弱, Treg 细胞的免疫保护功能受限, 两方面的因素均导致体内免疫紊乱, 从而导致 ITP 的发病。

ITP 归属于中医学的“血证”、“发斑”范畴。《景岳全书·血证》认为“血动之由, 惟气惟火耳”, 血证的病因病机高度概括为“气”和“火”。脾主统血, 脾气虚则血液失其约束行于脉外, 发为紫癜; 又火之异常有实火、虚火之分, 火热盛可迫血妄行, 血溢脉外发为紫癜; 阴虚可致火旺, 灼伤血络亦能出现紫癜的症状。说明中医证型中气虚、血热、阴虚是 ITP 不同的致病因素, 根据其发病机制不同可将 ITP 分为血热妄行、阴虚火旺、气不摄血 3 个证型。本研究证实 ITP 患者存在 Treg/Th17 细胞平衡失调, 且 Treg 细胞表达水平、*Foxp3* mRNA 水平在 ITP 各证型间的分布规律为血热妄行组<气不摄血组<阴虚火旺组; 在 3 组不同的中医证型中, 血小板的分布表现出在阴虚火旺、气不摄血、血热妄行证型中递减的趋势。结合 ITP 病情随着血小板的减少呈现病情加重的情况, 可以认为 3 种中医证型中血热妄行导致的发病其病情较重。这与 Treg 及 *Foxp3* 的表达也是相对应的。

本研究初步探讨了 Treg、Th17 及 Treg/Th17 比例失衡在 ITP 与中医证型中的关系。然而由于样本量的局限, 本研究未探讨复杂证型中不同免疫指标分布情况。

[参考文献]

[1] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 181-182.
[2] Hou M, Lv B, He Q, Lu L, Shi Y, Ji X, et al. Both splenic CD5⁺ B and CD5⁻ B cells produce platelet glycoprotein-specific autoantibodies in chronic ITP[J]. Thromb Res, 2003, 110:1-5.

- [3] Johnsen J. Pathogenesis in immune thrombocytopenia; new insights[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 306-312.
- [4] Ji L, Zhan Y, Hua F, Li F, Zou S, Wang W, et al. The ratio of Treg/Th17 cells correlates with the disease activity of primary immune thrombocytopenia [J]. PLoS One, 2012, 7: e50909.
- [5] 张之南,沈 悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社, 2007:172-173.
- [6] McMillan R. The pathogenesis of chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. Semin Hematol, 2007, 44(4 Suppl 5): S3-S11.
- [7] Provan D, Stasi R, Newland A C, Blanchette V S, Bolton-Maggs P, Bussel J B, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2010, 115: 168-186.
- [8] Harrington W J, Minnich V, Hollingsworth J W, Moore C V. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura[J]. J Lab Clin Med, 1951, 38: 1-10.
- [9] Ballem P J, Segal G M, Stratton J R, Gernsheimer T, Adamson J W, Slichter S J. Mechanisms of thrombocytopenia in chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. Evidence of both impaired platelet production and increased platelet clearance[J]. J Clin Invest, 1987, 80: 33-40.
- [10] McMillan R, Nugent D. The effect of antiplatelet autoantibodies on megakaryocytopoiesis [J]. Int J Hematol, 2005, 81: 94-99.
- [11] Panitsas F P, Theodoropoulou M, Kouraklis A, Karakantza M, Theodorou G L, Zoumbos N C, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response[J]. Blood, 2004, 103: 2645-2647.
- [12] Hu Y, Ma D X, Shan N N, Zhu Y Y, Liu X G, Zhang L, et al. Increased number of Tc17 and correlation with Th17 cells in patients with immune thrombocytopenia[J]. PLoS One, 2011, 6: e26522.
- [13] Audia S, Samson M, Mahévas M, Ferrand C, Trad M, Ciudad M, et al. Preferential splenic CD8⁺ T-cell activation in rituximab-nonresponder patients with immune thrombocytopenia [J]. Blood, 2013, 122: 2477-2486.
- [14] Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25⁺ CD4⁺ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self[J]. Nat Immunol, 2005, 6: 345-352.
- [15] Liu B, Zhao H, Poon M C, Han Z, Gu D, Xu M, et al. Abnormality of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. Eur J Haematol, 2007, 78: 139-143.
- [16] Park H, Li Z, Yang X O, Chang S H, Nurieva R, Wang Y H, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6: 1133-1141.
- [17] Valmori D, Raffin C, Raimbaud I, Ayyoub M. Human ROR- γ ⁺ TH17 cells preferentially differentiate from naive FOXP3⁺ Treg in the presence of lineage-specific polarizing factors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107: 19402-19407.
- [18] Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th 17 balance[J]. Eur J Immunol, 2010, 40: 1830-1835.
- [19] Kimura A, Kishimoto T. Th17 cells in inflammation [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11: 319-322.

[本文编辑] 孙 岩