

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00155

成人原发性免疫性血小板减少症患者外周血 Th9 细胞的表达及其临床意义

郭慧军[△], 叶辛[△], 顾海慧, 查占山, 臧艳, 钱宝华*

第二军医大学长海医院输血科, 上海 200433

[摘要] **目的** 观察 Th9 细胞及 IL-9 在成人原发性免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)患者中的表达,探讨其在 ITP 发病过程中的作用。**方法** 纳入新诊断的成人 ITP 患者 25 例及年龄性别匹配的健康对照患者 25 例,利用流式细胞术检测研究对象外周血 Th9 细胞比例,实时荧光定量 PCR 检测 IL-9、TGF- β 、PU.1 和 IRF4 的相对表达量,ELISA 法检测 IL-9 的表达情况,血细胞计数仪进行血小板(PLT)计数。**结果** 与健康对照组相比,ITP 患者外周血 Th9 细胞比例增高,且 $PLT \leq 30 \times 10^9/L$ 的患者 Th9 细胞比例高于 $PLT > 30 \times 10^9/L$ 的患者($P < 0.05$)。ITP 患者 IL-9 mRNA 及蛋白水平均增高,且 $PLT \leq 30 \times 10^9/L$ 的患者 IL-9 mRNA 及蛋白水平高于 $PLT > 30 \times 10^9/L$ 的患者($P < 0.05$)。与健康对照组相比,ITP 患者 Th9 细胞发育的主要调控因子 TGF- β 、PU.1 和 IRF4 水平增高($P < 0.05$)。ITP 患者 Th9 细胞比例和 IL-9 蛋白水平均与 PLT 负相关($r = -0.4281, P = 0.0328; r = -0.5375, P = 0.0056$)。随访 11 例患者,发现经有效治疗后,Th9 和 IL-9 与治疗前相比均呈下降趋势($P < 0.05$)。**结论** Th9 的异常活化可能参与了成人 ITP 疾病的发生与发展,这为进一步理解 ITP 的免疫学发病机制及选择免疫调节治疗潜在靶点提供了新的线索。

[关键词] 原发性免疫性血小板减少症; Th9 细胞; 白介素 9**[中图分类号]** R558.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2015)02-0155-06

Th9 cells in peripheral blood of adult patients with primary immune thrombocytopenia and its clinical significance

GUO Hui-jun[△], YE Xin[△], GU Hai-hui, ZHA Zhan-shan, ZANG Yan, QIAN Bao-hua*

Department of Blood Transfusion, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To observe Th9 cells and IL-9 level in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP), and to discuss their potential roles in the pathogenesis of ITP. **Methods** A total of 25 newly diagnosed ITP patients and 25 sex- and age-matched healthy controls were enrolled in the present study. The percentage of Th9 cells in the peripheral blood samples of the two groups were detected by flow cytometry, expressions of IL-9, TGF- β , PU.1 and IRF4 mRNA were analyzed by real time-PCR, and IL-9 protein level was examined by ELISA. The platelet count was recorded by sysmex XE-2100. **Results** Compared with the healthy controls, the ratio of Th9 cells was significantly increased in ITP patients ($P < 0.05$); and the ratio of Th9 cells in patients with $PLT \leq 30 \times 10^9/L$ was significantly higher than that in patients with $PLT > 30 \times 10^9/L$ ($P < 0.05$). IL-9 mRNA and protein expressions in ITP patients were significantly higher than those in the healthy controls, and those in patients with $PLT \leq 30 \times 10^9/L$ were also significantly higher than those with $PLT > 30 \times 10^9/L$ ($P < 0.05$). Compared with healthy controls, the mRNA expressions of IL-9, TGF- β , PU.1 and IRF4 were raised significantly in ITP patients ($P < 0.05$). The ratio of Th9 cells and IL-9 protein level were negatively correlated with PLT in ITP patients ($r = -0.4281, P = 0.0328; r = -0.5375, P = 0.0056$, respectively). Furthermore, follow-up study of 11 ITP patients found that both Th9 cells and IL-9 protein levels took a declining tendency after effective treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Abnormal activation of Th9/IL-9 may participate in the occurrence and development of ITP disease, which provides new clues for further understanding of ITP pathogenesis and selecting potential therapeutic targets in immune therapy of ITP.

[Key words] primary immune thrombocytopenia; Th9 cells; interleukin-9

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(2): 155-160]

[收稿日期] 2014-10-13**[接受日期]** 2015-01-31

[基金项目] 国家自然科学基金(81401358, 81400152), 第二军医大学长海医院“1255”学科建设计划(CH125531500), 第二军医大学优秀硕士生苗子培育基金。Supported by National Natural Science Foundation of China (81401358, 81400152), “1255” Project of Changhai Hospital of Second Military Medical University (CH125531500), and Outstanding Graduate Student Foundation of Second Military Medical University.

[作者简介] 郭慧军, 硕士, 主管技师。E-mail: guohuijuns@163.com; 叶辛, 硕士生。E-mail: yexin0223@hotmail.com

[△]共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162121, E-mail: qianbh1963@163.com

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia, ITP)是临床上最为常见的出血性疾病,其特点为机体主要产生针对自身血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 的自身抗体,导致血小板被自身单核巨噬细胞系统吞噬破坏^[1]。临床表现以皮肤淤点淤斑、黏膜出血及内脏出血为特征,严重者可危及生命^[2]。ITP 是一种公认的自身免疫性疾病,其发病机制尚未完全阐明,因而导致难以根治。

国内外已有的研究多认为, T 细胞免疫紊乱是 ITP 发病机制中的重要环节。如 Th1/Th2 细胞失衡, Th17、Treg 细胞数量及功能异常均参与了 ITP 的发病^[3]。Th9 细胞是近年来新发现的一种辅助性 T 细胞亚群,以分泌 IL-9 为特点。Th9 细胞的发育主要受 TGF-β、PU. 1(由 Spi1 基因编码)和 IRF4 信号的调控^[4]。Th9 细胞在多种自身免疫性疾病的发病中均发挥重要作用,如系统性红斑狼疮(SLE)^[5]、炎症性肠病(IBD)^[6]等,但其在 ITP 中的表达尚不明确。本研究旨在探讨新诊断的成人 ITP 患者外周血中 Th9 细胞的表达及其临床意义。

1 材料和方法

1.1 研究对象 本研究共纳入 2012 年 7 月至 2014 年 6 月间在第二军医大学长海医院新诊断的未经治疗的成人 ITP 患者共 25 例,其诊断均满足中华医学会血液学分会血栓与止血学组 2012 年制定的成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识^[7]。其中男 10 例,女 15 例,平均年龄(41.32±13.70)岁。另纳入年龄、性别相匹配的 25 名健康者作为正常对照组,其中男 11 例,女 14 例,平均年龄(40.12±14.02)岁。同时根据参考文献^[8]分析血小板(PLT)≤30×10⁹/L 患者和 PLT>30×10⁹/L 患者组间相应指标的差别。本研究经过长海医院伦理委员会批准,所有受试对象均签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器 流式细胞仪(FACS Calibur, BD 公司);酶标仪(Thermo 公司);实时荧光定量 PCR 仪(ABI7500);血细胞计数仪(SysmexXE-2100);FITC 标记的抗 CD4 抗体、PE 标记的抗 CD9 抗体、固定与穿膜试剂盒(BD 公司);cDNA 反转录试剂盒、血清 IL-9 ELISA 检测试剂盒(R&D 公司)。

1.3 标本收集 取 3 mL 静脉血,使用枸橼酸钠抗凝。使用 Ficoll 密度梯度离心法分离外周血单个核

细胞(PBMC),留取血清用于后续 ELISA 分析,所得 PBMC 分装为两管,一管用于后续流式细胞术分析,另一管用于实时荧光定量 PCR 分析。

1.4 ELISA 法检测血清中 IL-9 的表达 根据试剂盒说明书,采用 ELISA 法检测血清 IL-9 表达量。

1.5 流式细胞术检测 PBMC 中 Th9 细胞分类 使用 RPMI 1640 培养液调整细胞密度为 5×10⁶ 个/mL,根据试剂盒说明加入丙二醇甲醚醋酸酯(PMA)、离子霉素、莫能菌素刺激,于 37℃、5% CO₂ 孵箱中孵育 4 h 后取出,以 PBS 洗涤 2 次。将上述培养好的标本分别进行荧光抗体染色,每 10⁶ 个/mL 细胞中加入 5 μL FITC-CD4,避光孵育 30 min。根据试剂盒说明固定、破膜后进行细胞内染色,加入 10 μL PE-IL-9,避光孵育 30 min。同步设定同型对照管及阴性对照管,PBS 洗涤后,250×g 离心 5 min,弃上清,重复洗 2 次,加入 300 μL PBS 重悬,上机检测。定义 CD4⁺IL-9⁺ 者为 Th9 细胞。

1.6 实时荧光定量 PCR 检测 PBMC 中 IL-9、TGF-β、PU. 1 和 IRF4 的表达 在 PBMC 中加入 TRIzol 试剂,按照试剂盒操作说明提取总 RNA,然后进行反转录反应,制备 cDNA,使用 SYBR green 法进行实时荧光定量 PCR,引物序列见表 1。扩增条件:95℃ 30 s;95℃ 5 s;60℃ 20 s,72℃ 30 s,进行 40 个循环。使用 GAPDH 为内参基因,根据 2^{-ΔΔCt} 法(其中 ΔΔCt=ΔCt,Q-ΔCt,C。ΔCt,Q 为疾病组靶基因的 Ct 值与管家基因 Ct 值之差;ΔCt,C 为对照组靶基因的 Ct 值与管家基因 Ct 值之差)计算两组标本 IL-9、TGF-β、PU. 1 和 IRF4 的相对表达量。

表 1 IL-9、TGF-β、PU. 1 和 IRF4 的引物序列

Tab 1 Primer sequences for IL-9, TGF-β, PU. 1, and IRF4

Gene name	Primer sequence(5'-3')	Product length
IL-9	Forward: CTCTGTTTGGGCAITCCCTCT	95 bp
	Reverse: GGGTATCTTGTGTTGCAITGGTGG	
TGF-β	Forward: GACTTTTCCCCAGACCTCGG	135 bp
	Reverse: ATAGGGGATCTGTGGCAGGT	
PU. 1	Forward: ATGACGTGTGTTGAACAAGACA	131 bp
	Reverse: CGATGGTTGATTAAGCCAGGT	
IRF4	Forward: GCTGATCGACCAGATCGACAG	111 bp
	Reverse: CGGTTGTAGTCCTGCTTGC	
GAPDH	Forward: TGTTGGCATCAATGGATTTGG	116 bp
	Reverse: ACACCATGTATTCCGGGTCAAT	

1.7 外周血 PLT 计数 所有受试对象取静脉血 2 mL 置于 EDTA 抗凝管中,通过血细胞计数仪 (Sysmex XE-2100) 进行 PLT 计数。

1.8 随访 随访 11 例患者至治疗结束并达到完全缓解,即治疗后 PLT 计数 $\geq 100 \times 10^9/L$,且无出血症状^[7]。这 11 例患者接受的治疗方案均为地塞米松 (40 mg/d) 连续治疗 4 d,治疗结束后采集标本分析相关指标的变化情况。其余患者中有 6 例未达到完全缓解标准,8 例患者未能获取治疗后标本。

1.9 统计学处理 使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异的比较采用 Mann-Whitney U 检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析。检验水准 (α) 为 0.05。

2 结果

2.1 ITP 患者一般情况 25 例患者病程 (根据患者主诉发病起始时间) 为 1~26 个月,平均 (10.20 \pm 7.16) 个月,治疗前 PLT 为 (34.48 \pm 21.63) \times

$10^9/L$,对照组 PLT 为 (193.12 \pm 52.03) $\times 10^9/L$,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中随访的 11 例患者治疗前 PLT 为 (31.36 \pm 21.72) $\times 10^9/L$,治疗后 PLT 为 (182.27 \pm 26.06) $\times 10^9/L$,治疗后 PLT 明显升高 ($P < 0.05$)。

2.2 ITP 患者细胞比例分析 与健康对照组相比,ITP 患者外周血 Th9 细胞比例增高 [(0.99 \pm 0.40)% vs (0.25 \pm 0.11)%], $P < 0.05$,且在 PLT $\leq 30 \times 10^9/L$ 的患者 ($n = 13$) 中 Th9 细胞比例也高于 PLT $> 30 \times 10^9/L$ 的患者 ($n = 12$) [1.21 \pm 0.36)% vs (0.77 \pm 0.32)%], $P < 0.05$,见图 1。

2.3 ITP 患者外周血 IL-9 mRNA 和蛋白的表达 与健康对照组相比,ITP 患者外周血 IL-9 mRNA 和蛋白水平平均增高 ($P < 0.05$),且在 PLT $\leq 30 \times 10^9/L$ 患者中 IL-9 mRNA 和蛋白水平平均高于 PLT $> 30 \times 10^9/L$ 的患者 ($P < 0.05$),见表 2。

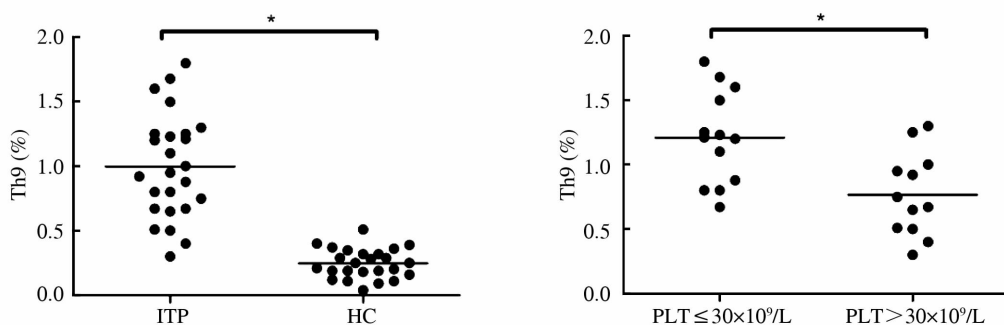


图 1 ITP 患者 Th9 细胞百分比分析

Fig 1 Percentages of Th9 cells in peripheral blood of ITP patients

ITP: Primary immune thrombocytopenia; HC: Healthy control; PLT: Platelet. * $P < 0.05$. $n = 25$ for ITP and HC; $n = 13$ for ITP patients with PLT $\leq 30 \times 10^9/L$ and $n = 12$ for ITP patients with PLT $> 30 \times 10^9/L$

表 2 ITP 患者和对照组 IL-9 mRNA 和蛋白的表达

Tab 2 IL-9 mRNA and protein expressions in ITP patients and healthy controls

Group	n	IL-9 mRNA	IL-9 _{PB} /(ng · L ⁻¹)
Healthy controls	25	1.00 \pm 0.24	1.62 \pm 0.57
ITP patients	25	3.39 \pm 1.02*	5.68 \pm 1.08*
PLT $\leq 30 \times 10^9 L^{-1}$	13	4.04 \pm 0.90 Δ	6.08 \pm 1.02 Δ
PLT $> 30 \times 10^9 L^{-1}$	12	2.69 \pm 0.60	5.25 \pm 1.01

ITP: Primary immune thrombocytopenia; PLT: Platelet.
* $P < 0.05$ vs healthy controls; $\Delta P < 0.05$ vs ITP patients with PLT $> 30 \times 10^9/L$

2.4 ITP 患者外周血 TGF- β 、PU. 1 和 IRF4 mRNA 的表达 与健康对照组相比,ITP 患者 TGF- β (3.15 \pm 1.10 vs 1.00 \pm 0.20)、PU. 1 (4.05 \pm 0.80 vs 1.00 \pm 0.18) 和 IRF4 (2.87 \pm 0.58 vs 1.00 \pm 0.18) 水平增高,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 2。

2.5 ITP 患者 Th9 细胞和 IL-9 蛋白与 PLT 的相关性 在 ITP 患者中,Th9 细胞比例和 IL-9 蛋白水平均与患者 PLT 计数负相关 ($r = -0.428 1$, $P = 0.032 8$; $r = -0.537 5$, $P = 0.005 6$),见图 3。

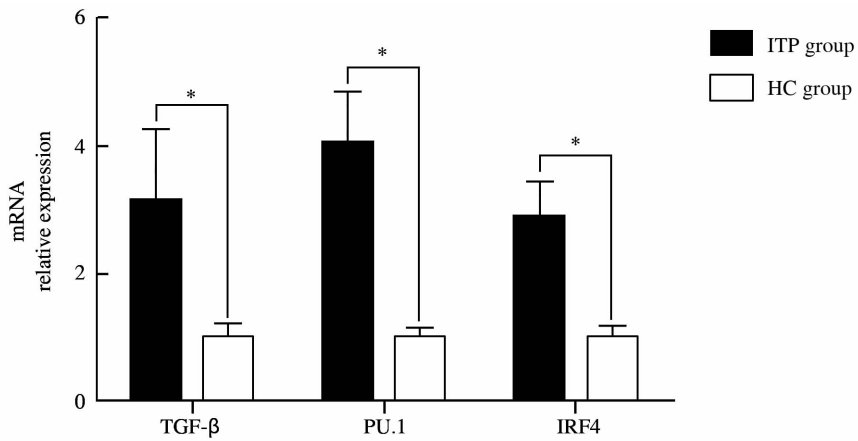


图2 ITP患者TGF-β,PU.1和IRF4 mRNA相对表达量分析

Fig 2 mRNA expressions of TGF-β,PU.1, and IRF4 in peripheral blood of ITP patients
ITP:Primary immune thrombocytopenia;HC:Healthy control. * P<0.05. n=25, $\bar{x} \pm s$

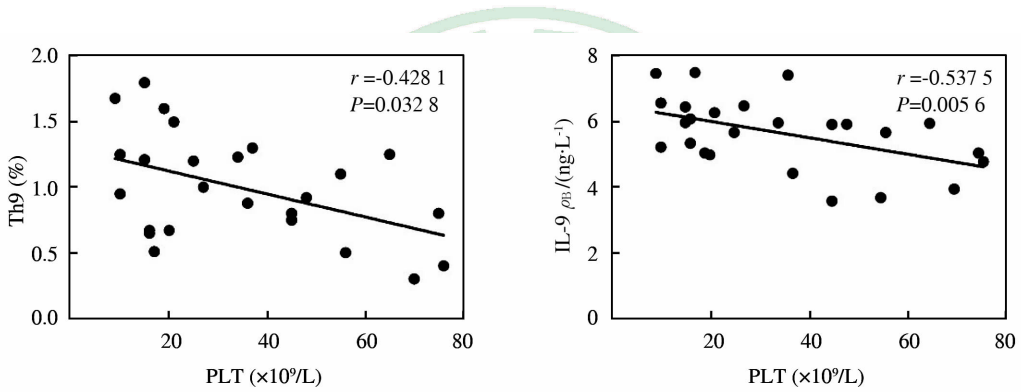


图3 ITP患者Th9、IL-9与血小板计数的相关性分析

Fig 3 Correlation analysis of Th9 and IL-9 with PLT count in ITP patients
ITP:Primary immune thrombocytopenia;PLT:Platelet

2.6 治疗后ITP患者Th9细胞和IL-9水平的变化 随访11名ITP患者,经有效治疗后,患者Th9

细胞比例和IL-9水平均呈下降趋势(P<0.05),见图4。

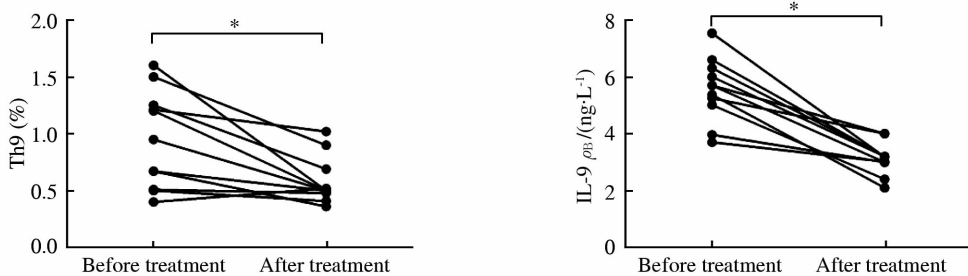


图4 ITP患者治疗前后Th9细胞比较和IL-9水平的变化趋势

Fig 4 Change of Th9 and IL-9 expressions in ITP patients before and after treatment
ITP:Primary immune thrombocytopenia. * P<0.05. n=11, $\bar{x} \pm s$

3 讨论

Th9 细胞是最新被发现的一种 Th 细胞亚群, 尽管 IL-9 最初被认为是一种典型的 Th2 型细胞因子, 但在近来的研究中已经确定 IL-9 主要由 Th9 细胞亚群产生^[9-10]。Th9 细胞主要由 IL-4 和 TGF- β 信号诱导而分化产生, 其 IL-9 的产生同样由多种细胞因子及转录因子调节, 包括 PU. 1、GATA-3 和 IRF4 等^[4]。其中 PU. 1 对 IL-9 产生的调控作用尤为重要, 使用 TGF- β 刺激 T 细胞可产生 PU. 1, PU. 1 可直接结合在 IL-9 基因的启动子区域, 与组蛋白乙酰转移酶 GCN5 组成复合体, 从而激活 IL-9 启动子^[11], PU. 1 是控制 Th9 细胞分化的关键因素之一, 同时可负向调控 Th2 细胞的分化^[12]。本研究发现与健康对照组相比, 成年 ITP 患者 Th9 细胞比例以及 IL-9 mRNA 和蛋白水平均增高 ($P < 0.05$), 且 $PLT \leq 30 \times 10^9/L$ 的 ITP 患者 Th9 细胞比例以及 IL-9 mRNA 和蛋白水平均高于 $PLT > 30 \times 10^9/L$ 的 ITP 患者 ($P < 0.05$), 同时 ITP 患者中调控 Th9/IL-9 的重要因子 TGF- β 、PU. 1 和 IRF4 均增高 ($P < 0.05$)。这些结果表明成年 ITP 患者中 Th9/IL-9 信号异常活化, 且在病情较重的患者中 Th9/IL-9 调节紊乱现象更为严重, 提示 Th9/IL-9 在 ITP 的发病机制中可能发挥重要作用, 且可能是由于上游转录因子和细胞因子紊乱所导致的。其具体的调控机制仍待进一步研究。

Th9 与其分泌的细胞因子 IL-9 在多种自身免疫性疾病中均有重要作用, 如系统性红斑狼疮^[5]、系统性硬化^[13]和自身免疫性脑脊髓炎^[14]等。研究表明, 给小鼠注入 Th9 细胞可诱导更严重的实验性变态反应性脑脊髓炎 (EAE) 症状及中枢神经系统损害^[15], 使用抗 IL-9 单抗或 IL-9 受体缺陷, 可能通过减轻髓鞘少突胶质细胞糖蛋白 (MOG) 激活的 Th1 和 Th17 反应, 从而显著减轻 EAE 的症状^[16]。IL-9 可促进 Th17 和 Treg 细胞的存活并激活 STAT3 和 STAT5 信号通路, 使用 IL-9 抗体阻断 IL-9 信号通路后, 使 Treg 细胞功能下降, 使用重组 IL-9 后 Treg 细胞的抑制功能加强^[17]。上述研究表明, Th9/IL-9

可能作为自身免疫性疾病治疗的潜在靶点。

本研究发现成年 ITP 患者中, Th9/IL-9 与 PLT 计数相关, 这进一步证实了 Th9/IL-9 参与 ITP 的疾病进展, 并提示 Th9/IL-9 可能作为评估疾病严重程度的指标。Th9/IL-9 可能通过促进 Th17 和 Treg 细胞的功能, 从而加剧 ITP 患者免疫紊乱。通过进一步随访 11 例 ITP 患者, 发现经有效治疗后, 患者 Th9/IL-9 均呈下降趋势。有研究表明, ITP 患者使用糖皮质激素治疗, 可以纠正 Th 细胞亚群失衡^[18]。本研究发现, 经有效治疗后, ITP 患者 Th9/IL-9 也有恢复正常的趋势, 该结果同样表明, Th9/IL-9 可能与 ITP 的疾病进程密切相关。

综上所述, 本研究发现成年 ITP 患者 Th9 细胞、IL-9 水平增高, 在 $PLT \leq 30 \times 10^9/L$ 的患者中 Th9/IL-9 异常活化程度更为严重, 且其与患者血小板计数显著相关, 提示 Th9/IL-9 的异常活化可能参与了疾病的发生与发展, 这为进一步理解 ITP 的免疫学发病机制及免疫调节治疗潜在靶点的选择提供了新的线索。

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] McKenzie C G, Guo L, Freedman J, Semple J W. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP)[J]. Br J Haematol, 2013, 163:10-23.
- [2] Kuhne T. Update on the Intercontinental Cooperative ITP Study Group (ICIS) and on the Pediatric and Adult Registry on Chronic ITP (PARC ITP)[J]. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60 (Suppl 1):S15-S18.
- [3] Semple J W, Provan D. The immunopathogenesis of immune thrombocytopenia: T cells still take center-stage[J]. Curr Opin Hematol, 2012, 19:357-362.
- [4] Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Dornhoff H, Steiner S, et al. TH9 cells that express the transcription factor PU. 1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells [J]. Nat Immunol, 2014, 15:676-686.

- [5] Ouyang H, Shi Y, Liu Z, Feng S, Li L, Su N, et al. Increased interleukin9 and CD4⁺ IL-9⁺ T cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Mol Med Rep*, 2013,7:1031-1037.
- [6] Nallegue N, Chiriac M T, Podstawa E, Lehmann C, Rau T T, Atreya R, et al. IL-9 and its receptor are predominantly involved in the pathogenesis of UC[J]. *Gut*, 2014 Jun 23. pii: gutjnl-2013-305947. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305947.
- [7] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国专家共识(2012年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2012,33:975-977.
- [8] Dolasik I, Birtas Atesoglu E, Tarkun P, Mehtap O, Keski H, Dogru A, et al. Decreased serum heat shock protein 60 levels in newly diagnosed immune thrombocytopenia patients[J]. *Platelets*, 2014 Apr 21.
- [9] Kaplan M H. Th9 cells; differentiation and disease[J]. *Immunol Rev*, 2013,252:104-115.
- [10] Raphael I, Nalawade S, Eagar T N, Forsthuber T G. T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases[J]. *Cytokine*, 2014 Oct 30. pii: S1043-4666(14)00539-0. doi: 10.1016/j.cyto.2014.09.011.
- [11] Goswami R, Kaplan M H. Gcn5 is required for PU. 1-dependent IL-9 induction in Th9 cells[J]. *J Immunol*, 2012,189:3026-3033.
- [12] Chang H C, Sehra S, Goswami R, Yao W, Yu Q, Stritesky G L, et al. The transcription factor PU. 1 is required for the development of IL-9-producing T cells and allergic inflammation[J]. *Nat Immunol*, 2010,11:527-534.
- [13] Yanaba K, Yoshizaki A, Asano Y, Kadono T, Sato S. Serum interleukin 9 levels are increased in patients with systemic sclerosis; association with lower frequency and severity of pulmonary fibrosis[J]. *J Rheumatol*, 2011,38:2193-2197.
- [14] Murugaiyan G, Beynon V, Pires Da Cunha A, Joller N, Weiner H L. IFN-gamma limits Th9-mediated autoimmune inflammation through dendritic cell modulation of IL-27[J]. *J Immunol*, 2012,189:5277-5283.
- [15] Jager A, Dardalhon V, Sobel R A, Bettelli E, Kuchroo V K. Th1, Th17, and Th9 effector cells induce experimental autoimmune encephalomyelitis with different pathological phenotypes[J]. *J Immunol*, 2009,183:7169-7177.
- [16] Li H, Nourbakhsh B, Ciric B, Zhang G X, Rostami A. Neutralization of IL-9 ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by decreasing the effector T cell population[J]. *J Immunol*, 2010,185:4095-4100.
- [17] Elyaman W, Bradshaw E M, Uyttenhove C, Dardalhon V, Awasthi A, Imitola J, et al. IL-9 induces differentiation of TH17 cells and enhances function of FoxP3⁺ natural regulatory T cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009,106:12885-12890.
- [18] Li J, Wang Z, Hu S, Zhao X, Cao L. Correction of abnormal T cell subsets by high-dose dexamethasone in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *Immunol Lett*, 2013,154:42-48.

[本文编辑] 孙岩