

IL-17 免疫调节作用的研究进展*

戴小波 综述, 孙万邦[△] 审校(遵义医学院珠海校区, 广东珠海 519041)

【关键词】 白细胞介素 17; Th17 细胞; 炎症; 器官移植排斥反应

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.06.049 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)06-0732-04

白细胞介素(IL)-17 是近年来发现的一种促炎症性细胞因子, 是一种含有 155 个氨基酸的糖蛋白。IL-17 通过与受体特异性结合发挥生物学作用, IL-17 与炎症发展、免疫应答、免疫排斥等多种生物学活性有关。IL-17 家族在人类和小鼠中至少存在 6 个家族成员(IL-17A~F), 均为 IL-17 的同源分子, 与 IL-17 有相同或相近的生物学效应, 其家族主要成分为 IL-17(IL-17A)。人类白细胞介素 17(hIL-17) 是一种炎症前因子, 其家族成员在自身免疫性疾病、移植排斥反应及炎症中起着重要作用。本文就 IL-17 的免疫调节作用进展作综述报道。

1 Th17 细胞亚群调节

1.1 Th17 细胞亚群与其他 CD4⁺ T 细胞

IL-17 主要由 Th17 细胞分泌, Th17 细胞亚群是在研究自身免疫性疾病的过程中发现的一类不同于 Th1、Th2、CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞(Treg 细胞)等细胞亚群的 CD4⁺ T 细胞亚群, 由天然 CD4⁺ T 细胞前体细胞分化而来, 有独立的分化和发育调节机制。Th17 细胞分化和功能受 Th1、Th2、CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞因子的调控影响, 在分化与功能上 4 种 CD4⁺ T 细胞相互抑制, 维持动态平衡^[1], 并通过 IL-12、IL-2、IL-4、 γ -干扰素(IFN- γ)、IL-10、IL-17、IL-6、转化生长因子- β (TGF- β) 等细胞因子相互影响, 共同维持机体的免疫平衡。位于初始 CD4⁺ T 细胞分化途径上游的成员是树突状细胞(DC)及其他抗原呈递细胞。初始 CD4⁺ T 细胞在炎症刺激环境和有 DC 及 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞存在时, 可以向 Th17 分化; 在没有 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞时, 将导致初始 CD4⁺ T 细胞向 Th1 细胞分化^[2], 这个过程主要通过初始 CD4⁺ T 细胞与产生 IL-12 的 DC 相互作用来实现^[3]。抗原刺激信号及 IL-12 通过信号传导及转录激活因子(STAT)1 途径活化静息前体 CD4⁺ T 细胞, 上调转录调节因子(TGF- β) 的水平及 IL-12 受体的表达, 从而促进初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th1 细胞, 同时抑制 GATA3 的表达, 抑制初始 CD4⁺ T 细胞向 Th2 细胞的分化。Th2 细胞的分化由抗原信号及 IL-4 受体信号启动, 二者通过 STAT6 途径上调 GATA3 的表达, 促进 Th2 的分化, 同时阻止 IL-12R β_2 的表达, 抑制初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th1 细胞。

Th17 细胞与 CD4⁺CD25⁺ Treg 的分化相互排斥和抑制, 其中 IL-6 和 TGF- β 是 Th17 和 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞分化的关键分子。当机体免疫系统未被激活时, TGF- β 有利于 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞形成, 成为抗炎调节性 T 细胞, 抑制炎症形成并阻止自身免疫性疾病的发生。感染发生后, 天然免疫系统产生的 IL-6 抑制 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的生成, 并在 TGF- β 协同作用下促进 Th17 细胞的生成。因此初始 CD4⁺ T 细胞在

TGF- β 和 IL-6 的共同诱导下分化为 Th17, 分泌 IL-17 并表达特异性转录因子孤独受体 γ t(ROR γ t)^[4]; 在 TGF- β 单独诱导下分化为 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞, 分泌 TGF- β 并表达叉头状转录因子(Foxp3)^[5]。Th17 细胞与 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞还可以相互转化并形成免疫网络^[6], 当炎症因子 IL-6、IL-23 水平升高时, CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞可以自我分化转变成 Th17 细胞^[7], 使 Th17 数量增多, IL-17 分泌释放增强, 使炎症反应持续存在和加重。在机体炎症反应过程中, 当 Th17 增加常提示 CD4⁺CD25⁺ Treg 减少。而当维甲酸等增多时, Th17 细胞转化为 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞, 使机体炎症反应减轻。

1.2 Th17 细胞亚群的分化调节

ROR γ t 是控制 Th17 分化的关键转录因子^[8], 可以诱导编码 IL-17A 和 IL-17F 因子的表达。TGF- β 通过细胞膜上的 TGF- β R I / TGF- β R II 活化下游分子 SMAD2/3/4, 并导致初始 CD4⁺ T 细胞转录因子 Foxp3⁺ 和 ROR γ t 上调^[9], 因此 TGF- β 能同时启动 Th17 细胞和 CD4⁺CD25⁺ Treg 的分化。在抗原刺激时, DC 呈递抗原的同时分泌 IL-6, 而 IL-6 通过细胞膜上受体 gp130/IL-6Ra 活化下游分子 STAT3、STAT1, 在 TGF- β 协同作用下, STAT-3 可上调 ROR γ t 表达及抑制 Foxp3 的表达, 诱导初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17, 促进 IL-17 的表达和分泌, 同时抑制初始 CD4⁺ T 细胞向 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的分化。在无抗原刺激时, DC 不产生 IL-6, 初始 CD4⁺ T 细胞在 TGF- β 单独作用下分化为 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞。因此 TGF- β 与 IL-6 通过 ROR γ t 信号传导通路启动和控制初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17/CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞分化的方向, STAT3 参与这一过程。

Th17 发育成熟后, 细胞的稳态、增殖及 IL-17 的释放主要由 IL-17、IL-23 及 IL-21 调节, 而 IL-15 对记忆性 T 淋巴细胞亚群有维持作用^[10]。由 DC 及其他抗原呈递细胞分泌的细胞因子 IL-23 可以激活 JAK-STAT 信号途径, 引起 JAK2、Tyk2 的磷酸化, 从而促进 STAT3 磷酸化。IL-23 通过介导 STAT3 的磷酸化过程, 激活 STAT3 而促进 IL-17 的分泌。但是 Th17 细胞在分化过程中不需要 IL-23, 即 IL-23 不能诱导初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞, 但能促进 Th17 细胞增殖, 并维持 Th17 的存活, IL-23 在扩增和稳定 Th17 表型方面发挥着重要作用^[11]。IL-23 的释放是炎症的危险信号, 而不像其他 T 细胞存活因子(如 IL-7)一样持续产生, 因此, Th17 细胞的长期存活依赖慢性炎症。Th17 细胞分泌的 IL-21 通过自分泌环路, 促进 STAT-3 和 ROR γ t 表达, 促进 Th17 细胞的增殖, 是 Th17 细胞生物学效应放大的主要机制。Th1、Th2 细胞产生的 IFN-

* 基金项目: 贵州省教育厅自然科学重点培育项目(2008032)。

[△] 通讯作者, E-mail: sunwb7224@sina.com。

γ -IL-4 可以通过自分泌途径促进 Th1、Th2 细胞的分化及 IFN- γ 、IL-4 的表达,同时抑制 Th17 细胞的分化^[10],在体外细胞培养实验中,阻断 IFN- γ 、IL-4 的作用后,初始 CD4⁺ T 细胞分化为 Th17 细胞,IL-17 分泌也明显增高。

以上研究表明,TGF- β 和 IL-6 首先启动 Th17 分化,随后 Th17 自分泌产生 IL-21 扩大分化规模增加 Th17 细胞数量,IL-23 则在分化后期维持 Th17 稳定分化成熟起着重要作用。

2 IL-17 家族及分化调节作用

2.1 IL-17 家族组成

IL-17 家族成员主要有 6 个,分别是 IL-17A (IL-17)、IL-17B/IL-17C/IL-17D (IL-27)、IL-17E (IL-25)、IL-17F。IL-17A 为家族主要成员,是活化的 Th17 细胞产生的由 155 个氨基酸组成的同型二聚体,相对分子质量为 32 000,N 端含有一个 19~23 个氨基酸残基的信号肽,染色体定位于 6p12。IL-17A 与单纯疱疹病毒的开放阅读框架基因 13(HSV13)编码的蛋白质有 57% 的同源性,与小鼠的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-8 (CTLA-8) 有 63% 的同源性。IL-17F 与 IL-17A 最相近,有 50% 的同源性,染色体定位相近。IL-17E (IL-25) 与 IL-17 同源性最小,只有 15%~20%,主要促进靶细胞分泌 IL-6、IL-8、G-CSF,招募中性粒细胞聚集。IL-17B 基因定位于 5q32-34,人 IL-17B 基因区域与常染色体隐性遗传病 Charot-Maric-Tooth 髓鞘病有关。IL-17C 基因位于 16q24,氨基酸序列与 IL-17 有 26%~28% 的相似性,能与单核细胞结合,释放肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、IL-1 β ,但不能刺激成纤维细胞释放 IL-6,也不能与 IL-17R 结合。IL-17D^[12] 是通过嵌合种族 PCR 获得的一种新的分泌型细胞因子,能刺激内皮细胞产生 IL-6、IL-8、GM-CSF,可以抑制髓系造血祖细胞向红细胞分化。

IL-17 通过与受体特异性结合,发挥促进炎症发展、免疫排斥、造血等功能。IL-17R 分布广,CD56⁺ NK 细胞、单核细胞、人肺表皮细胞系 A549 等都有 IL-17R 的表达。IL-17 与 IL-17R 结合后,主要通过 3 种途径传导信号,一方面,利用 TRAF6、NIK 和 IKK- α 活化 NF- κ B,NF- κ B 的核定位信号暴露出来后,NF- κ B 快速易位入核,与靶基因启动子处的 κ B 位点结合,启动转录及蛋白合成^[13];另一方面,可以通过有丝分裂原活化的蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路传导信号,其中最主要的是细胞外调节蛋白激酶 (ERK)、c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、P38 通路^[14];IL-17 还可以通过 JAKS/STATs 途径传导信号^[15],IL-17 可以诱导 JAK1/2/3、TyK2 以及 STAT1~4 的磷酸化活化,其中 JAK2 最为重要,活化的 STAT 自胞质进入胞核,促进各种因子的转录。

2.2 IL-17 分化调节作用

IL-17 普遍存在于 Th17 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞、CD8⁺ 记忆性 T 细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、单核细胞中,但是主要来源于 Th17 细胞群^[16]。IL-17 作为炎症介质与炎症反应、自身免疫性疾病及移植排斥反应的发生和发展关系密切。IL-17 通过刺激靶细胞释放前炎症细胞因子及动员中性粒细胞的细胞因子发挥作用^[17],诱导 IL-6、氧化氮 (NO) 和前列腺素 E2 (PGE2) 产生,同时上调 IL-1 β 、TNF- α 、INF- γ 和 CD40 配体等炎症细胞因子基因表达,促进局部炎症的进展和扩大。IL-17 与 TNF- α 、IL-1 β 相互作用,产生协同效应,促进 NO 的合成及 PGE2 的表达,与 IFN- γ 协同作用使靶细胞 IL-8、单核细胞趋化蛋白 (MCP)-1mRNA 表达增高。IL-

17 通过 IL-8、MCP-1、生长相关基因 (GRO)- α 介导中性粒细胞和单核细胞聚集于炎症部位,引起中性粒细胞蛋白酶 (neutrophil proteases, NE) 和髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 等蛋白水解酶活性的增高,在体内引起中性粒细胞以间隔腔室的形式大量聚集。IL-17 通过介导中性粒细胞动员处于固有免疫和适应性免疫反应的交接面,在固有免疫应答和适应性免疫应答中起到桥梁作用^[18]。

IL-17 可以提高 CXCL 趋化因子的表达,进一步促进中性粒细胞在炎症部位聚集;IL-17 还可以引起支气管上皮细胞、静脉内皮细胞、关节滑膜细胞释放 CXCL 趋化因子配体 (CXCL)-8,引起中性粒细胞的趋化反应,用 CXCL-8 的中和抗体可显著减少 IL-17 引起的中性粒细胞趋化活性。IL-17 通过人支气管上皮和系膜细胞分泌 CXCL-1,促进粒细胞趋化蛋白表达,刺激组织成纤维细胞和人支气管上皮细胞通过 MAP 激酶、ERK 的介导,释放 IL-6,促进 MUCIN、MUC5AC 和 MUC5B 的表达。

IL-17 可以上调共刺激分子、主要组织相容性复合物 (MHC) 抗原及 T 淋巴细胞刺激抗原呈递能力促进 DC 成熟。IL-17 还可以放大共刺激分子如细胞黏附因子 (ICAM)-1 的诱导作用^[19],协同刺激 T 细胞的活化。

3 IL-17 的免疫调节与临床意义

3.1 IL-17 与炎症

IL-17 具有抗感染^[20] 和促炎的双重特征,IL-17 在固有免疫水平和适应性免疫水平均具有重要的抗感染作用,但是,IL-17 的促炎作用会导致感染器官的组织破坏^[21]。Th17 细胞与 Th1 细胞在炎症反应中相互协调,共同介导炎症的发生与发展。Th17 细胞比 Th1 细胞产生快,在炎症反应的早期发挥主导作用,Th1 细胞在其后维持炎症反应中发挥作用。

在感染早期,IL-17 可动员中性粒细胞,防御革兰阴性细菌如肺炎克雷伯菌、脆弱类杆菌的感染,提高机体对细胞外感染细菌的清除率,防止组织坏死或脓血症的发生^[22],在螺旋体及结核感染的患者中,IL-17 也表现为优先表达^[23]。细菌细胞壁的肽聚糖可以刺激 IL-23 的分泌及激活 TLR2,促进 Th17 细胞的分化与增殖及 IL-17 的分泌。IL-17 在肠道炎症疾病过程中能抑制肠道炎症的发病过程^[21]。IL-17 在抗真菌感染中也具有重要作用^[24],慢性皮肤黏膜念珠菌病 (chronic mucocutaneous candidiasis, CMC) 易感人群外周血单个核细胞表达 IL-17 在 mRNA 水平和蛋白质水平明显低于健康人群^[25]。IL-17 同时具有促炎症因子的特性,主要通过激活中性粒细胞,募集到炎症部位,发挥免疫损伤作用。IL-17 剂量依赖地增加人胰腺腺泡周围肌成纤维细胞和结肠肌成纤维细胞合成和释放 IL-6、IL-8 和 MCP-1,参与胰腺及肠道炎症和免疫反应,溃疡性结肠炎和 Crohn 氏病活动期组织中 IL-17(+) 细胞数显著高于静止期。IL-17 还参与感染或手术后腹膜粘连的致病过程,给予特异性中和抗体可显著减轻粘连程度。

3.2 IL-17 与自身免疫性疾病

IL-17 在自身免疫性疾病的发生、发展过程中有重要的临床意义^[26]。在 EAE 模型中^[27],IL-17 峰出现在 IFN- γ 之前,而 IFN- γ 可在靶组织持续较长时间,因此认为 Th17、Th1 可能协同诱导器官特异性自身免疫性疾病的发生与发展。在类风湿关节炎患者中,IL-17 水平明显增高^[28-29],IL-17 通过刺激关节腔滑膜细胞表达角质细胞生长

因子、肝细胞生长因子和肝素结合表皮生长因子等促进血管增生,在类风湿关节炎早期即发挥破坏作用。同时通过诱导滑膜细胞和软骨细胞表达金属蛋白酶,破坏软骨组织。在动物实验模型中,用 IL-17 中和抗体治疗后,通过特异性抑制剂阻断内源性 IL-17 的作用,可以减轻类风湿关节炎患者的关节损伤程度,降低类风湿关节炎患者滑膜及骨组织 IL-6 和 I 型胶原降解标志物的释放。 κ -阿片拮抗剂、环孢霉素 A^[30]及甲基强的松龙对类风湿关节炎患者有一定的治疗作用,其中机制之一即为下调 IL-17mRNA 的表达。

在哮喘患者中,IL-17 在支气管肺泡灌洗液中浓度显著增高^[31],同时在灌洗液中产生 IL-17 的细胞(Th17 细胞及嗜酸性粒细胞)数量明显增加,而且这些细胞内 IL-17 表达也显著增加^[32-33]。而糖皮质激素由于可以拮抗 IL-17 在肺组织中的各种效应而广泛应用于哮喘的治疗。在系统性硬化症^[34]、系统性红斑狼疮^[35]、急性系统性血管炎、免疫性肝炎^[36]患者血清或小便中,IL-17 水平明显高于健康人,并且活动期要高于静止期,因此 IL-17 与系统性硬化症等自身免疫性疾病的发生、发展密切相关。

3.3 IL-17 与器官移植排斥反应 IL-17 在器官移植术后急性排斥反应中有重要的临床意义^[37],IL-17 与 IL-17R 结合后,引起靶细胞表达和释放趋化因子、集落刺激因子和黏附分子,招募和激活中性粒细胞从而介导炎症,影响免疫损伤的病理过程。IL-17 招募的中性粒细胞在器官移植免疫排斥反应中扮演重要角色,一方面,中性粒细胞通过释放活性氧簇、蛋白溶解酶及表达 CD95 配体直接杀伤靶细胞;同时表达穿孔素和颗粒酶 B,发挥抗体依赖的细胞毒活性。另一方面,中性粒细胞通过分泌 TNF- α 、IL-1、CXCL8、IL-12、血管内皮生长因子放大炎症反应;并通过细胞因子募集移植中活化的 T 淋巴细胞,促进 T 淋巴细胞的活化。中性粒细胞还可以介导 DC 活化和迁移进而激活 Th1 细胞和同种异型反应性 T 淋巴细胞的反应。IL-17 还可以通过诱导 DC 成熟介导免疫排斥反应。IL-17 在免疫排斥反应中的出现要早于 Th1 细胞因子 IFN- γ 、IL-2,因此 IL-17 可以作为排斥反应的早期预测指标^[38]。IL-17 阻断剂可以抑制 T 淋巴细胞针对异体抗原的增殖反应,减轻术后创面单核细胞及中性粒细胞的浸润和内皮细胞的损伤,但 IL-17 拮抗剂不能阻止慢性排斥反应的发生^[39]。

在肾移植术中,IL-17 协同 CD40L 增加肾上皮细胞表达 IL-6、IL-8、MCP-1,促进 DC 祖细胞成熟,增加 MHC-II 分子及其刺激分子 CD40、CD80 的表达,增强免疫排斥反应。IL-17 在肾小管区可以通过细胞分裂素活化蛋白酶途径诱导 IL-6、IL-8、MCP-1 和补体 C3,介导排斥反应。在大鼠肾移植模型中,术后第 2 天在移植肾中 IL-17mRNA 表达即明显升高,浸润的单核细胞中 IL-17 蛋白也明显上升,而在亚临床急性排斥反应患者尿沉渣中,IL-17mRNA 的含量也明显升高。在肺移植、心脏移植及肝移植术后免疫排斥反应中,急性排斥反应早期 IL-17 浓度明显增高。在心脏移植模型中,如果封闭 IL-17R 能够减少移植心脏内炎症因子 IFN- γ 的产生,延长移植心脏存活率^[40],但是拮抗 IL-17 的作用只是表现在急性血管排斥期,对于慢性血管排斥反应的抑制作用不明显,表明 IL-17 主要在早期的移植排斥反应中发挥作用。

参考文献

- [1] Saito S, Nakashima A, Shima T, et al. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(6): 601-610.
- [2] Zeng WP, Chang C, Lai JJ. Immune suppressive activity and lack of T helper differentiation are differentially regulated in natural regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2009, 183(6): 3583-3590.
- [3] Toh ML, Kawashima M, Hot A, et al. Role of IL-17 in the Th1 systemic defects in rheumatoid arthritis through selective IL-12Rbeta2 inhibition[J]. *Ann Rheum Dis*, 2010, 69(8): 1562-1567.
- [4] Liu ZJ, Yang L, Cui Y, et al. IL-21 enhances NK cell activation and cytolytic activity and induces Th17 cell differentiation in inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2009, 15(8): 1133-1144.
- [5] Mai J, Wang H, Yang XF. Th17 cells interplay with Foxp3⁺ Tregs in regulation of inflammation and autoimmunity[J]. *Front Biosci*, 2010, 1(15): 986-1006.
- [6] Hanidziar D, Koulmanda M. Inflammation and the balance of Treg and Th17 cells in transplant rejection and tolerance[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2010, 15(4): 411-415.
- [7] Xu L, Kitani A, Fuss I, et al. Cutting edge: Regulatory T cells induce CD4⁺ CD25⁻ Foxp3⁻ T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta[J]. *J Immunol*, 2007, 178: 6725-6729.
- [8] Romagnani S, Maggi E, Liotta F, et al. Properties and origin of human Th17 cells[J]. *Mol Immunol*, 2009, 47(1): 3-7.
- [9] Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF- β -induced Foxp3 inhibits TH17 cell differentiation by antagonizing ROR γ t function[J]. *Nature*, 2008, 453(7192): 236-240.
- [10] Hwang ES. Transcriptional regulation of T helper 17 cell differentiation[J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(4): 484-491.
- [11] Buonocore S, Ahern PP, Uhlig HH, et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology[J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1371-1375.
- [12] Hong YH, Lillehoj HS, Park DW, et al. Cloning and functional characterization of chicken interleukin-17D[J]. *Vet Immunol Immunopathol*, 2008, 126(1-2): 1-8.
- [13] Xie S, Li J, Wang JH, et al. IL-17 activates the canonical NF-kappaB signaling pathway in autoimmune B cells of BXD2 mice to upregulate the expression of regulators of G-protein signaling 16 [J]. *J Immunol*, 2010, 184(5): 2289-2296.
- [14] Roussel L, Houle F, Chan C, et al. IL-17 promotes p38 MAPK-dependent endothelial activation enhancing neutrophil recruitment to sites of inflammation[J]. *J Immunol*, 2010, 184(8): 4531-4537.

- [15] Meyer DM, Jesson MI, Li X, et al. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis[J]. *J Inflamm(Lond)*, 2010, 11(7):41-46.
- [16] Michel ML, Keller AC, Paget C, et al. Identification of an IL-17-producing NK1.1 neg iNKT cell population involved in airway neutrophilia[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(5):995-1001.
- [17] Marcal JR, Samuel RO, Fernandes D, et al. T-helper cell type 17/regulatory T-cell immunoregulatory balance in human radicular cysts and periapical granulomas[J]. *J Endod*, 2010, 36(6):995-999.
- [18] El Hed A, Khaitan A, Kozhaya L, et al. Susceptibility of human Th17 cells to human immunodeficiency virus and their perturbation during infection[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(6):843-854.
- [19] Gabr MA, Jing L, Helbling AR, et al. Interleukin-17 synergizes with IFN γ or TNF α to promote inflammatory mediator release and intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) expression in human intervertebral disc cells[J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(1):1-7.
- [20] Miyazaki Y, Hamano S, Wang S, et al. IL-17 is necessary for host protection against acute-phase *Trypanosoma cruzi* infection[J]. *J Immunol*, 2010, 185(2):1150-1157.
- [21] Zhang JQ, Lao QF, Chu SY, et al. Interleukin-17 expression and significance in normal lung function smokers and chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, 90(20):1431-1435.
- [22] de Jong HK, van der Poll T, Wiersinga WJ. The systemic pro-inflammatory response in sepsis[J]. *J Innate Immun*, 2010, 2(5):422-430.
- [23] Cruz A, Fraga AG, Fountain JJ, et al. Pathological role of interleukin 17 in mice subjected to repeated BCG vaccination after infection with *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *J Exp Med*, 2010, 207(8):1609-1616.
- [24] Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(5):1373-1383.
- [25] Eyerich K, Foerster S, Rombold S, et al. Patients with chronic mucocutaneous candidiasis exhibit reduced production of Th17-associated cytokines IL-17 and IL-22[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(11):2640-2645.
- [26] Ekinci NS, Alpsyoy E, Karakas AA, et al. IL-17A has an important role in the acute attacks of Behcet's disease[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(8):2136-2138.
- [27] Pahan K. Neuroimmune pharmacological control of EAE[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2010, 5(2):165-167.
- [28] Himer L, Balog A, Szebeni B, et al. Role of Th17 cells in rheumatoid arthritis[J]. *Orv Hetil*, 2010, 151(25):1003-1010.
- [29] Gaffen SL. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2009, 11(5):365-370.
- [30] Park SJ, Lee YC. Interleukin-17 regulation; an attractive therapeutic approach for asthma[J]. *Respir Res*, 2010, 16(11):78-81.
- [31] 王俨, 吴长有. 环孢素 A 对小鼠 Th17 细胞分化的影响[J]. *分子与细胞免疫*, 2008, 24(8):675-678.
- [32] Schmidt K, Martinez-Gamboa L, Meier S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients[J]. *Arthritis Res Ther*, 2009, 11(4):R111-R115.
- [33] Nembrini C, Marsland BJ, Kopf M. IL-17-producing T cells in lung immunity and inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(5):986-994.
- [34] Schwab N, Zozulya AL, Kieser BC, et al. An imbalance of two functionally and phenotypically different subsets of plasmacytoid dendritic cells characterizes the dysfunctional immune regulation in multiple sclerosis[J]. *J Immunol*, 2010, 184(9):5368-5374.
- [35] Kwan BC, Tam LS, Lai KB, et al. The gene expression of type 17 T-helper cell-related cytokines in the urinary sediment of patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology(Oxford)*, 2009, 48(12):1491-1497.
- [36] Yu H, Huang J, Liu Y, et al. IL-17 contributes to autoimmune hepatitis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2010, 30(4):443-446.
- [37] Gorbacheva V, Fan R, Li X, et al. Interleukin-17 promotes early allograft inflammation[J]. *Am J Pathol*, 2010, 177(3):1265-1273.
- [38] Min SI, Ha J, Park CG, et al. Sequential evolution of IL-17 responses in the early period of allograft rejection[J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(10):707-716.
- [39] Deteix C, Attuili-Audenis V, Duthey A, et al. Intra-graft Th17 infiltrate promotes lymphoid neogenesis and hastens clinical chronic rejection[J]. *J Immunol*, 2010, 184(9):5344-5351.
- [40] Itoh S, Nakae S, Axtell RC, et al. IL-17 contributes to the development of chronic rejection in a murine heart transplant model[J]. *J Clin Immunol*, 2010, 30(2):235-240.

(收稿日期:2010-10-08)