

论著·临床研究

Th22 细胞在系统性红斑狼疮免疫炎性反应中的作用机制研究^{*}梁华¹,邱明亮^{2△},李晓芳³,杨军平¹,周爱明³,肖亮¹,杨建安¹,刘意¹

(江西中医药大学附属医院:1. 检验科;2. 风湿病科;3. 药剂科,江西南昌 330006)

摘要:目的 分析系统性红斑狼疮(SLE)患者外周全血中 T 淋巴细胞(Th)22 细胞的含量,其关键转录因子芳香烃受体(AhR)的表达量及其外周血清中白细胞介素(IL)-22 的水平,探讨 Th22 细胞在 SLE 的发生、发展中的作用机制。方法 研究对象为 SLE 患者 46 例,健康对照组 36 例,采用流式细胞术(FCM)检测外周血中 Th22 细胞的比值,RT-PCR 技术检测外周血中 AhR mRNA 的相对表达量,酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测外周血清中 IL-22 水平。结果 活动期 SLE 患者组和非活动期 SLE 患者组 Th22 细胞比值、AhR mRNA 及 IL-22 水平均显著低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),活动期 SLE 患者组 Th22 细胞的比值显著低于非活动期 SLE 患者组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但两组间 AhR mRNA、IL-22 的表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$),SLE 患者 Th22 细胞比例与 AhR mRNA 及 IL-22 的水平均呈正相关,Th22 细胞比例与系统性红斑狼疮疾病活动指数(SLEDAI)呈负相关,但 IL-22 水平和 AhR mRNA 水平均与 SLEDAI 无相关性。结论 SLE 患者 Th22 细胞表达降低,提示改变或促进 Th22 细胞分化的上游或下游通路可能减轻 SLE 的免疫炎性反应,Th22 水平可以作为 SLE 疗效的辅助标志物。

关键词:系统性红斑狼疮; Th22 细胞; 芳香烃受体; 白细胞介素-22**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.12.006**中图法分类号:**R593.24+1**文章编号:**1673-4130(2019)12-1431-05**文献标识码:**A**The mechanism of Th22 cells in immunoinflammatory response of systemic lupus erythematosus^{*}**LIANG Hua¹, QIU Mingliang^{2△}, LI Xiaofang³, YANG Junping¹, ZHOU Ai'ming³,
XIAO Liang¹, YANG Jian'an¹, LIU Yi¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Rheumatology; 3. Department of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

Abstract: Objective To analyze the level of T-cell 22 (Th22) cells and its key transcription factors aryl-hydrocarbon receptors(AhR) in peripheral blood of systemic lupus erythematosus (SLE) patients, the level of interleukin (IL)-22 in serum, and to investigate the mechanism of Th22 cells in the process of SLE. **Methods** The subjects were 46 SLE patients and 36 healthy controls. The proportion of Th22 cells was detected by flow cytometry(FCM), the expression of the AhR mRNA from peripheral blood was detected by RT-PCR, and the level of IL-22 in serum was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Th22 cell ratio, AhR mRNA and IL-22 levels in active SLE patients and inactive SLE patients were significantly lower than those in healthy control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Th22 cell ratio in active SLE patients was significantly lower than that in inactive SLE patients, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$), while there was no statistically significantly difference on the levels of AhR mRNA and IL-22 between active SLE group and inactive SLE group ($P > 0.05$). Th22 cell ratio in SLE group was positively associated with AhR mRNA and IL-22, and Th22 cells in SLE group was negatively associated with systemic lupus erythematosus disease activity index (SLEDAI), but the level of IL-22 and AhR mRNA had no correlation with SLEDAI. **Conclusion** Th22 cells are lowly expressed in patients with SLE, which indicates that changing or promoting the upstream or downstream of Th22 cells differentiation would be likely to

^{*} 基金项目:江西省自然科学基金项目(20151BAB205097),江西省卫生计生委科技计划项目(20155382)。

作者简介:梁华,男,主管技师,主要从事临床免疫和分子诊断方向的研究。 △ 通信作者,E-mail:mingliangqiu@126.com。

本文引用格式:梁华,邱明亮,李晓芳,等. Th22 细胞在系统性红斑狼疮免疫炎性反应中的作用机制研究[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(12):1431-1434.

reduce the immunoinflammatory response, and the level of Th22 might be the auxiliary index in the treatment of SLE.

Key words: systemic lupus erythematosus; Th22 cells; arylhydrocarbon receptors; interleukin-22

系统性红斑狼疮(SLE)是一种典型的慢性系统性自身免疫性疾病,目前SLE的发病机制尚不明确,而免疫调节异常则是该病发生、发展的重要因素,患者体内T细胞亚群比例失衡,各亚群典型细胞因子分泌水平出现紊乱。T淋巴细胞(Th)22细胞是EYERICH等^[1]在2009年新发现的CD4⁺T细胞功能亚群,它独立于Th1、Th2和Th17,不分泌γ-干扰素(IFN-γ)、白细胞介素(IL)-4、IL-17,而IL-22则是Th22细胞分泌的最主要的细胞因子,其功能主要通过IL-22来实现,芳香烃受体(AhR)是其关键调控转录因子。既往研究表明, Th22细胞可能在皮肤的自稳调节和病理状态中发挥重要作用,同时, Th22细胞在监督和协调引起炎症的免疫细胞过程中起特殊的作用,但Th22细胞在SLE患者中是否存在表达异常及其与狼疮活动和器官损害的关系尚未得到确认。为深入探讨Th22细胞在SLE免疫炎性反应中的作用机制,笔者对SLE患者全血中Th22细胞的频率、外周血清IL-22的水平及其关键转录因子AhR mRNA的表达水平进行了系统研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年9月至2016年8月江西中医药大学附属医院风湿科、皮肤科SLE患者46例,其中男6例,女40例,平均年龄(34.5±11.2)岁,诊断均符合1997年美国风湿学会(ACR)修订的SLE分类诊断标准。疾病活动度采用疾病活动指数(SLEDAI)-2000评分系统进行评估,根据临床表现和实验室指标判断,SLEDAI>5归入活动期SLE患者组,SLEDAI<5归入非活动期SLE患者组,但若同时患有以下疾病将从受试者中排除:(1)同时患有除SLE以外的其他自身免疫性疾病;(2)恶性肿瘤;(3)肝脏疾病;(4)其他感染性疾病等;同期选取江西中医药大学附属医院健康体检人员36例作为对照组,其中男3例,女33例,平均年龄(32.2±10.4)岁,所有健康体检人员肝肾功能、血尿常规正常,均无上述所列各类疾病且年龄和性别与活动期SLE患者组及非活动期SLE患者组差异无统计学意义($P>0.05$),本研究方案经江西中医药大学附属医院伦理委员会批准,所有受试者均于采血前签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 FACS Calibur型流式细胞仪:购自美国BD公司;CFX ConnectTM实时荧光PCR仪;上海伯乐公司产品;Synergy 2型酶标仪:美国BioTek公司制造。

1.2.2 试剂 荧光素标记单克隆抗体:抗-CD4-FITC、抗-IFN-γ-PE、抗-IL-22-PeCy5、抗-IL-17-APC均购自eBioScience公司,分别与抗-IFN-γ、抗-IL-22、抗-IL-17相匹配的同型抗体IgG1-PE、IgG1-PeCy5和IgG1-APC,均购自eBioScience公司,以上各抗体均为小鼠抗人单抗;激活剂:佛波醇酯(PMA)和协同刺激剂:钙离子霉素(Ionomycin)、透膜剂均为Sigma公司产品;蛋白转运抑制剂:莫能霉素(Monensin)为eBioScience公司产品;Trizon试剂、RNA提取试剂盒、HiFiScriptcDNA第一链合成试剂盒、PCR扩增试剂盒、Ultra SYBR Mixture均为康为世纪公司产品;AhR RNA引物为上海生工生物工程有限公司合成;IL-22 ELISA试剂盒购自美国Cloud Clone公司。

1.3 流式细胞术检测外周血Th22细胞的频率

1.3.1 细胞刺激与培养 取各组肝素抗凝全血1mL,与RPMII 1640培养液1:1混合后,置培养板培养,加入PMA稀释液5 μL/mL(终浓度100 ng/mL),Ionomycin 2 μL/mL(终浓度1 μg/mL),37 °C,5% CO₂静置培养2 h后,再加Monensin 1 μL/mL(终浓度2.5 μmol/L)阻断细胞因子分泌,混匀后继续培养4 h,各实验组均同时设置单加Monensin对照组。

1.3.2 细胞表面抗原及胞浆内细胞因子染色 收集培养后的细胞,4℃离心后吸取压积红细胞层100 μL到各流式管中,加入抗-CD4-FITC做细胞表面染色,4℃避光反应20 min,经溶血后离心弃上清液,以2%多聚甲醛(PFA)固定30 min,经破膜后最后加入抗-IL-22-PeCy5、抗-IL-17-APC和抗-IFN-γ-PE于检测管内进行胞内染色,同型对照管加入相应匹配的抗人m IgG1-PeCy5、m IgG1-APC和m IgG1-PE,避光冰浴30 min,洗涤、固定、重悬细胞,上流式细胞仪检测,每管收集8万~10万个细胞数据,以同型对照管设定阴性区域,各测定管阳性率减去同型管即为特异度阳性率,CD4⁺IFN-γ-IL-17-IL-22⁺细胞为Th22细胞。

1.4 RT-PCR法检测外周血中转录因子AhR mRNA相对表达量

1.4.1 标本收集与保存 取各组EDTA-Na₂抗凝全血1mL,每管吸取300 μL到RNase-FreeEppendorf管,再加入1mL Trizon试剂,用移液枪反复吹打或涡旋混合器混合均匀,保存在-80 °C冰箱备用,防止RNA降解。

1.4.2 细胞总RNA的提取 从-80 °C冰箱中取出样品,待其解冻后,把上清转移到一个新的RNase-

Free 离心管中,加入 200 μL 氯仿,剧烈震荡后静置,离心待其分层,RNA 主要在水相层中,把水相层(约 500 μL)转移到一个新的预冷的 1.5 mL RNase-Free 离心管中,加入等体积预冷的 70% 乙醇,颠倒混匀,经柱提法离心、洗涤和洗脱后得到 RNA,以分光光度计检测 260/280 比值,均在 1.8~2.0 之间。

1.4.3 逆转录反应 cDNA 第一链合成 RNA 通过逆转录 HiFiScript cDNA 第一链合成试剂盒合成 cDNA;RNA 7 μL , 脱氧核糖核甘三磷酸(dNTP, 10 mmol/L)4 μL , 引物 Primer Mix 2 μL , 5× RT Buffer 4 μL , 逆转录酶 HiFi Script 1 μL , DTT 2 μL , 总体系 20 μL , 反应条件: 加入 RNA、dNTP、Primer Mix 后 70 °C 孵育 10 min, 再放到冰箱中冰浴 2 min, 再加入 5×RT Buffer、HiFi Script、DTT 后, 50 °C 孵育 15

min, 85 °C 孵育 5 min。

1.4.4 荧光定量 PCR(qRT-PCR) 根据 GenBank 中目的基因序列按照引物设计原则使用软件 Primer Premier 5.0 自行设计, 经 NCBI 网站 BLAST 验证其特异性, 由上海生工生物工程技术服务有限公司合成, 所用内参为 3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH), 引物序列及反应条件见下表 1。在 PCR 反应管依次加入上述 cDNA 1 μL , 上、下游引物各 1 μL , 2× Ultra SYBR Mixture 12.5 μL , RNase Free dH₂O 9.5 μL , 总体系 25 μL , 按以下条件进行扩增: 95 °C 预变性 10 min; 95 °C 变性 10 s, 56 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 40 个循环。扩增结束后采用 $2^{\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

表 1 QRT-PCR 检测引物序列及扩增范围

引物名称	引物序列	引物长度(bp)	产物长度(bp)	退火温度(°C)
AhR F	GTC TAA GGT GTC TGC TGG ATA AT	23	159	56.0
AhR R	ATG GTG GCT GAA GTG GAG TA	20		
GAPDH F	GAG TCA ACG GAT TTG GTC G	19	215	56.5
GAPDH R	CTG GAA GAT GGT GAT GGG AT	20		

1.5 ELISA 法检测 外周血清 IL-22 的水平不加抗凝剂抽取各组全血 2 mL 吸取血清 100 μL , 按 ELISA 试剂盒操作说明书进行检测, 最低检测限 2.8 pg/mL。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析和 SNK-q 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Th22 细胞占 CD4⁺ T 细胞的比例 活动期 SLE 患者组和非活动期 SLE 患者组外周血 Th22 细胞的比例均显著低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 同时活动期 SLE 患者 Th22 细胞比例显著低于非活动期 SLE 患者组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 如表 2 所示, 典型流式图见图 1 所示, R1 为淋巴细胞群, 以 CD4-FITC 和 IFN- γ -PE 分出 CD4⁺ IFN- γ -细胞群 R2, 在 IL-22-PeCy5 和 IL-17-APC 点阵图设定 G2=R1 * R2, 分析 R2 细胞群内 IL-22⁺ IL-17⁻ 细胞即为 Th22 细胞(CD4⁺ IFN- γ -IL-17-IL-22⁺ 细胞)。

2.2 转录因子 AhR mRNA 的相对表达量 活动期 SLE 患者组与非活动期 SLE 患者组 AhR mRNA 的相对表达量, 二者相比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 但无论活动期还是非活动期 SLE 患者组, 均显著低于健康对照组(AhR mRNA 的相对表达量为 1), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 SLE 患者组与健康对照组外周血 Th22 细胞占 CD4⁺ T 细胞的比例的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Th22(%)
健康对照组	36	0.55±0.07
活动期 SLE 患者组	28	0.30±0.03*▲
非活动期 SLE 患者	18	0.37±0.11*

注: 与健康对照组比较, * $P < 0.05$; 与非活动期 SLE 患者比较,
▲ $P < 0.05$

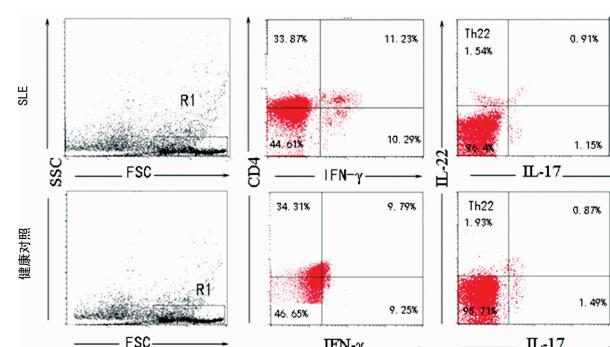


图 1 SLE 患者组及健康对照组典型流式图

2.3 外周血清 IL-22 的水平 活动期 SLE 患者组和非活动期 SLE 患者组外周血清 IL-22 的水平分别为 167.19、168.78 pg/mL, 均显著低于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 但活动期 SLE 患者 IL-22 的水平与非活动期 SLE 患者组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

表3 活动期SLE组、非活动期SLE组和健康对照组

AhR mRNA的相对表达量($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AhR
健康对照组	36	1
活动期SLE患者组	28	0.48±0.26*
非活动期SLE患者组	18	0.58±0.28*

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$ 表4 SLE患者组与健康对照组外周血清IL-22的水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-22 (pg/mL)
健康对照组	36	177.06±4.47
活动期SLE患者组	28	167.19±4.16*
非活动期SLE患者组	18	168.78±3.93*

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$

2.4 相关性分析 SLE活动期患者外周血中IL-22的水平和AhR mRNA的表达水平与Th22的细胞比例呈正相关($r=0.849, 0.778, P=0.000, 0.001$),同时AhR mRNA的表达水平与IL-22的水平呈正相关($r=0.654, P=0.01$),SLE活动期患者Th22细胞比例与SLEDAI指数呈负相关($r=-0.758, P=0.007$,但IL-22的水平和AhR mRNA的表达水平均与SLEDAI指数无相关性($P>0.05$)。

3 讨 论

通常观点认为,SLE为“B细胞类疾病”即患者体内介导体液免疫的B细胞过度活化导致免疫球蛋白谱改变,自身抗体的大量产生以及补体活化造成的机体损伤^[2],而单纯B细胞的过渡活化必然伴有辅助性Th的协助方可引起SLE的炎性反应,因此,T细胞的异常活化和Th细胞异常分泌细胞因子则被认为是SLE发病的关键因素。Th22细胞则是新近发现的一种独立Th细胞亚群^[1],其关键转录因子是AhR,主要分泌IL-22、IL-26、IL-13等细胞因子^[3],同时IL-6、TNF- α 共同对Th22细胞的分化起诱导作用。Th22细胞在自身免疫病和炎症性疾病中发挥重要作用,主要通过激活后分泌大量的IL-22来实现^[4-5]。在正常情况下,Th22细胞与Th17细胞、Treg细胞及其他细胞亚群互相调控,使机体处于免疫平衡状态,在慢性炎性疾病中,Th22细胞功能丧失,将使慢性炎性疾病恶化。

作为Th22细胞调节分化的关键转录因子,AhR在生物中的表达非常广泛,并且具有高度保守性,其参与调控编码细胞色素P450蛋白,在机体的多种生理机能及疾病的进展中发挥一定的作用,许多自身免疫性疾病的发生可能与AhR配体及毒物代谢酶的活性有关^[6],并且其可以调控Th17细胞和Treg细胞的分化^[7],这使得AhR在免疫学领域中引起了越来越多的关注。

在本研究中,笔者不仅聚焦在SLE患者中Th22细胞的表达,还同时探讨其上游调控分化的转录因子AhR对SLE的影响及与Th22的关系,并观察了其下游的表达产物IL-22在SLE血清中的表达及与Th22的关系,以期能较为全面分析Th22细胞在SLE炎性反应中的作用机制。笔者发现活动期SLE患者组和非活动期SLE患者组Th22细胞比例均显著低于健康对照组,同时活动期SLE患者组的Th22细胞比例显著低于非活动期患者组,这说明Th22细胞的表达频率与SLE疾病的进展和活动度有一定的关系,进一步的相关分析表明,Th22细胞的比例与SLE的疾病活动度指数SLEDAI之间存在负相关关系。该结果与YANG等^[3]报道的结果略有不同,后者对SLE并发的器官损害进行了分类,尤其以合并肾炎患者Th22细胞表达显著降低,但对合并皮肤损害的患者Th22的比例增高。

对Th22细胞下游功能分子IL-22的检测发现,SLE患者血清IL-22的水平显著低于健康对照组,但活动期组与非活动期组之间差异无统计学意义,IL-22的水平与SLEDAI无相关性,该结果与岳林环等^[8]报道的结果基本一致。IL-22是Th22细胞最重要的效应因子,IL-22有多种细胞来源,Th22、Th1、Th17细胞及其他淋巴细胞都能分泌表达IL-22,相关分析表明,IL-22与Th22细胞呈正相关,这提示在SLE患者中,IL-22主要来源于Th22细胞,因此研究IL-22在SLE中的作用对揭示Th22细胞在SLE的发病和进程的作用至关重要。另一方面,多种细胞因子的网络调控效应对不同SLE病程阶段的影响也会不同,可能尚存有其他调控机制导致活动期SLE与非活动期SLE的IL-22的水平差异无统计学意义。

本研究采用qRT-PCR技术证实了外周血淋巴细胞中AhR mRNA的表达水平在SLE中显著降低,相关分析表明,作为Th22细胞上游调控关键转录因子,其表达水平与Th22细胞频率呈显著正相关,这也提示AhR可能通过干扰淋巴细胞活化和功能进而促进SLE疾病发病。有研究显示,多种炎性细胞因子包括IL-22及其受体、受体相关蛋白基因的启动子或增强子区域,具有AhR结合序列的DRE位点,进而AhR能直接或间接调控炎性细胞因子的产生和分泌^[9-10]。本研究的结果也证实了这一点,AhR在SLE显著降低,影响到下游IL-22的产生和分泌,其水平也显著低于健康对照,进一步的相关分析表明,二者存在正相关,由此可以推见,AhR可能是SLE调控免疫反应,控制炎症效应的关键分子。而在活动期SLE组和非活动期SLE组患者,AhR的表达水平差异无统计学意义,并且AhR的表达与SLEDAI指数无显著相关性,这可能源于有部分患者在临床诊疗过程中或疾病早期未确诊之前自行服用激素或免疫(下转第1438页)

- [3] AITKEN R J, FLANAGAN H M, CONNAUGHTON H, et al. Involvement of homocysteine, homocysteine thiolactone, and paraoxonase type 1 (PON-1) in the etiology of defective human sperm function[J]. Andrology, 2016, 4(2):345-360.
- [4] PANNER SELVAM M K, AGARWAL A. A systematic review on sperm DNA fragmentation in male factor infertility: Laboratory assessment[J]. Arab J Urol, 2018, 16(1):65-76.
- [5] 关小川, 孙刚, 姜力. 精子DNA完整性对男性不育症患者精液常规参数和精子形态的影响[J]. 中国性科学, 2018, 27(2):100-104.
- [6] 肖宗辉, 梁嘉颖, 李子涛, 等. 精液参数评估男性因素不孕者夫精宫腔内人工授精临床妊娠结局的可能性[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(23):3374-3377.
- [7] NI K, STEGER K, YANG H, et al. A comprehensive investigation of sperm DNA damage and oxidative stress injury in infertile patients with subclinical, normozoospermic, and astheno/oligozoospermic clinical varicocele[J]. Andrology, 2016, 4(5):816-824.
- [8] XIE D, LU C, ZHU Y, et al. Analysis on the association between sperm DNA fragmentation index and conventional semen parameters, blood microelements and seminal plasma ROS in male patients with infertility[J]. Exp Ther
- [9] TAVILANI H, FATTAHY A, ESFAHANI M, et al. Genotype and phenotype frequencies of paraoxonase 1 in fertile and infertile men[J]. Syst Biol Reprod Med, 2014, 60(6):361-366.
- [10] VERIT F F, VERIT A, CIFTCI H, et al. Paraoxonase-1 activity in subfertile men and relationship to sperm parameters[J]. J Androl, 2009, 30(2):183-189.
- [11] STRAMOVA X, KANDAR R. Determination of seminal plasma malondialdehyde by high-performance liquid chromatography in smokers and non-smokers[J]. Bratisl Lek Listy, 2015, 116(1):20-24.
- [12] 鄢锦壮, 邓杨富, 黄秀丽. 白细胞精子症精浆ROS、PON-1水平与精子DFI的相关性研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(8):9-11.
- [13] 张宁锋, 刘彩霞, 郑灵燕, 等. 精子DNA碎片率及顶体酶活性对男性不育的诊断价值[J]. 中山大学学报(医学版), 2018, 39(1):93-100.
- [14] 何海洪, 郭伟权, 兰希, 等. 严重生殖障碍患者精子DNA碎片指数与血清Hcy水平的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(4):83-86.

(收稿日期:2018-12-21 修回日期:2019-03-06)

(上接第1434页)

抑制剂而干扰SLE典型症状的出现,这对疾病活动度的判断可能产生较大影响。当然,这还需要大样本的研究以了解这些指标的相关性。

4 结 论

SLE患者Th22细胞表达降低,可能源于AhR直接或间接调控炎性细胞因子的产生和分泌,从而导致不同免疫细胞亚群的免疫失衡,这也提示改变或促进Th22细胞分化的上游或下游通路可能减轻SLE的免疫炎性反应,Th22细胞水平可以作为SLE诊疗的潜在靶点和辅助标志物。

参考文献

- [1] EYERICH S, EYERICH K, PENNINO D, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling [J]. Clin Invest, 2009, 119(12):3573-3585.
- [2] WANG Q, QIAN S, LI J, et al. Combined transplantation of autologous hematopoietic stem cells and allogenic mesenchymal stem cells increases T regulatory cells in systemic lupus erythematosus with refractory lupus nephritis and leukopenia[J]. Lupus, 2015, 24(11):1221-1226.
- [3] YANG X Y, WANG H Y, ZHAO X Y, et al. Th22, but not Th17 might be a good index to predict the tissue involvement of systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Immunol, 2013, 33(4):767-774.
- [4] SUGITA S, KAWAZOE Y, IMAI A, et al. Role of IL-22- and TNF- α -producing Th22 cells in uveitis patients with Behcet's disease[J]. J Immunol, 2013, 190(11):5799-5808.
- [5] AZIZI G, SIMHAG A, MMEI R N. Th22 cells contribution in immunopathogenesis of rheumatic diseases[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2015, 14(3):246-254.
- [6] DORGHAM K, AMOURA Z, PARIZOT C, et al. Ultraviolet light converts propranolol, a nonselective β -blocker and potential lupus-inducing drug, into a proinflammatory AhR ligand[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(11):3174-3187.
- [7] QUINTANA F J, BASSO A S, IGLESIAS A H, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor[J]. Nature, 2008, 453(7191):65-71.
- [8] 岳林环, 林进. 系统性红斑狼疮患者血浆IL-22水平下降[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(2):243-244.
- [9] HANIEH H. Toward understanding the role of aryl hydrocarbon receptor in the immune system: current progress and future trends[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014(11):520763.
- [10] 朱俊宇, 范霞, 梁华平. AhR调控炎性细胞因子的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2017, 33(1):73-77.

(收稿日期:2018-12-25 修回日期:2019-03-06)