

论著 · 临床研究

Th22 细胞在系统性红斑狼疮免疫炎症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 的免疫炎症反应, 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症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 免疫炎症反应中的作用机制,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;Trizol 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 1 mL,与 RPMI 1640 培养液 1:1 混合后,置培养板培养,加入 PMA 稀释液 5 μ L/mL(终浓度 100 ng/mL),Ionomycin 2 μ L/mL(终浓度 1 μ g/mL),37 $^{\circ}$ C,5% CO₂ 静置培养 2 h 后,再加 Monensin 1 μ L/mL(终浓度 2.5 μ mol/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 $^{\circ}$ C 离心后吸取压积红细胞层 100 μ L 到各流式管中,加入抗-CD4-FITC 做细胞表面染色,4 $^{\circ}$ C 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 1 mL,每管吸取 300 μ L 到 RNase-Free Eppendorf 管,再加入 1 mL Trizol 试剂,用移液枪反复吹打或涡旋混合器混合均匀,保存在 -80 $^{\circ}$ C 冰箱备用,防止 RNA 降解。

1.4.2 细胞总 RNA 的提取 从 -80 $^{\circ}$ 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 μ L 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 μ L)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 μ L,脱氧核糖核甘三磷酸(dNTP, 10 mmol/L)4 μ L,引物 Primer Mix 2 μ L,5 \times RT Buffer 4 μ L,逆转录酶 HiFi Script 1 μ L,DTT 2 μ L,总体系 20 μ L,反应条件:加入 RNA、dNTP、Primer Mix 后 70 $^{\circ}$ C 孵育 10 min,再放到冰箱中冰浴 2 min,再加入 5 \times RT Buffer、HiFi Script、DTT 后,50 $^{\circ}$ C 孵育 15

min,85 $^{\circ}$ 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 μ L,上、下游引物各 1 μ L,2 \times Ultra SYBR Mixture 12.5 μ L,RNase Free dH₂O 9.5 μ L,总体系 25 μ L,按以下条件进行扩增:95 $^{\circ}$ C 预变性 10 min;95 $^{\circ}$ C 变性 10 s,56 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ 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($^{\circ}$ 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 μ L,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 \times 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	<i>n</i>	Th22(%)
健康对照组	36	0.55 \pm 0.07
活动期 SLE 患者组	28	0.30 \pm 0.03*▲
非活动期 SLE 患者	18	0.37 \pm 0.11*

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

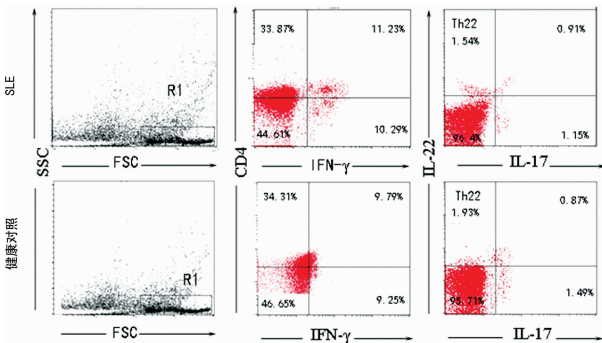


图 1 SLE 患者组及健康对照组典型流式图

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	<i>n</i>	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	<i>n</i>	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 的表达水平均与 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,在慢性炎症性疾病中,Th22 细胞功能丧失,将使慢性炎症性疾病恶化。

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^[8]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*

Med, 2018, 15(6):5173-5176.

[9] TAVILANI H, FATTAHI 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] 甄锦壮, 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. 严重生精障碍患者精子 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 直接或间接调控炎症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 的免疫炎症反应, 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]. *I-ran J Allergy Asthma Immunol*, 2015, 14(3):246-254.

[6] DORGHAM K, AMOURA Z, PARIZOT C, et al. Ultra-violet 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, 23(11):520763.

[10] 朱俊宇, 范霞, 梁华平. AhR 调控炎症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)