

# 四神丸调节结肠炎大鼠 PP 结 T 细胞亚群 及 Treg/Th17 间平衡的作用机制

刘端勇<sup>1</sup>, 徐荣<sup>2</sup>, 黄敏芳<sup>2</sup>, 王馨<sup>2</sup>, 邹勇<sup>2</sup>, 岳海洋<sup>2</sup>, 叶青<sup>3\*</sup>, 赵海梅<sup>4\*</sup>

(1. 江西中医药大学科技学院, 南昌 330025; 2. 江西中医药大学研究生院, 南昌 330004;  
3. 江西中医药大学计算机学院, 南昌 330004; 4. 江西中医药大学基础医学院, 南昌 330004)

**[摘要]** **目的:**探讨四神丸对结肠炎大鼠派伊尔结(Payer's patch, PP 结)中 Treg/Th17 细胞间平衡的影响。**方法:**将 40 只 SD 大鼠随机分为 4 组,分别为正常组、模型组、四神丸组(2.5 g·kg<sup>-1</sup>)及美沙拉嗪组(0.15 g·kg<sup>-1</sup>)。除正常组外,其余各组建立 2,4,6-三硝基苯磺酸(TNBS)/乙醇法诱导的大鼠结肠炎模型后,ig 给药 7 d。采用流式细胞仪检测大鼠小肠 PP 结中 T 淋巴细胞亚群的表达水平并计算 Treg/Th17, Western blot 检测结肠组织中维甲酸相关孤儿核受体  $\gamma$ t(ROR $\gamma$ t)和信号转导和转录激活因子 5a(STAT5a)的表达量。**结果:**与正常组比较,模型组 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平明显升高,CD8<sup>+</sup>T 细胞水平显著降低,且 CD4/CD8 间比例明显升高,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞明显降低,Th17 细胞明显升高,Treg/Th17 降低,而且结肠组织中 ROR $\gamma$ t 蛋白表达量升高,STAT5a 蛋白表达量则明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ );与模型组比较,四神丸组大鼠小肠 PP 结中 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平明显降低,CD8<sup>+</sup>T 细胞水平显著升高,且 CD4/CD8 间比例明显降低( $P < 0.01$ ),同时,四神丸组则 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞显著升高,Th17 细胞明显降低,Treg/Th17 升高,而且结肠组织中 ROR $\gamma$ t 蛋白表达量降低,STAT5a 蛋白表达量则显著增加( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论:**四神丸可以调节 T 淋巴细胞亚群,并通过抑制 ROR $\gamma$ t 表达、提高 STAT5a 的蛋白分泌调节 Treg/Th17 间的平衡。

**[关键词]** 结肠炎大鼠; 四神丸; T 淋巴细胞; Treg/Th17

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)03-0107-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2016030107

## Mechanism of Sishen Wan in Regulating Balance of T Lymphocyte Subsets and Treg/Th17 in Colitis Rats

LIU Duan-yong<sup>1</sup>, XU Rong<sup>2</sup>, HUANG Min-fang<sup>2</sup>, WANG Xin<sup>2</sup>,  
ZOU Yong<sup>2</sup>, YUE Hai-yang<sup>2</sup>, YE Qing<sup>3\*</sup>, ZHAO Hai-mei<sup>4\*</sup>

(1. Science and Technology College, Jiangxi University of Traditional  
Chinese Medicine (TCM), Nanchang 330025, China;

2. Master Graduate, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

3. School of Computing Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China;

4. Prescription Teaching and Research Section Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of Sishen Wan on the balance of Treg/Th17 in Payer's patch of colitis rats. **Method:** The forty SD rats were randomly divided into 4 groups: normal group, model group, Sishen Wan group (2.5 g·kg<sup>-1</sup>) and mesalazine group (0.15 g·kg<sup>-1</sup>). Except the normal group, all

**[收稿日期]** 20150207(018)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81460679,81260595);江西省教育厅 2013 年度科技项目(GJ13611);江西省卫生厅中医药科研计划项目(2012A020);江西中医学院校级课题项目(2011BS1005)

**[第一作者]** 刘端勇,博士,副教授,从事溃疡性结肠炎与中药免疫药理研究,Tel:0791-86588407,E-mail:liuduanrong@163.com

**[通讯作者]** \*叶青,硕士,教授,从事计算机科学技术与中医药信息学方向,Tel:0791-87118864,E-mail:jxyeqing@163.com;

\*赵海梅,博士,副教授,从事溃疡性结肠炎与中药免疫药理研究,Tel:0791-86588407,E-mail:haimei79@163.com

other groups established the rat colitis models induced by 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS). Drugs were given intragastrically for 7 days. The levels of T lymphocyte subsets were measured by flow cytometry, and the ratio of Treg/Th17 was then calculated. The expressions of retinoid acid-related orphan receptor  $\gamma$ t (ROR- $\gamma$ t) and signal transducer and activator of transcription 5a (STAT5a) were tested by the Western blot. **Result:** Compared with the normal group, the model group significantly increased the levels of CD4<sup>+</sup> T lymphocyte, significantly decreased CD8<sup>+</sup> T cells, significantly increased the ratio of CD4/CD8, significantly decreased CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg cells, significantly increased Th17 cells, decreased the ratio of Treg/Th17, increased the expressions of ROR- $\gamma$ t protein in colon tissues, and significantly decreased the expressions of STAT5a protein ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Compared with the model group, Sishen Wan group significantly decreased CD4<sup>+</sup> T lymphocyte in Payer's patch of rats, significantly increased CD8<sup>+</sup> T cell levels, and significantly decreased the ratio of CD4/CD8 ( $P < 0.01$ ). At the same time, Sishen Wan group significantly increased CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg cells, decreased Th17 cells, increased the ratio of Treg/Th17, decreased the expressions of ROR- $\gamma$ t protein in colon tissues, and significantly increased the expressions of STAT5a protein ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The Sishen Wan could regulate the T lymphocyte subsets, and by inhibiting the expressions of ROR $\gamma$ t and increasing the protein secretion of STAT5a, it can also regulate the balance of Treg/Th17.

[**Key words**] colitis; Sishen Wan; T lymphocytes; Treg/Th17

四神丸是《普济本事方》二神丸和五味子散二方组合而成,方中补骨脂温肾暖脾为君;吴茱萸温中散寒,肉豆蔻温脾暖胃,涩肠止泻为臣,二者相配,脾肾兼治,使命门火足则脾阳得以健运,温阳涩肠之力相得益彰,五味子酸敛固涩,合生姜温胃散寒,大枣补脾养胃,共为佐使,具有温肾健脾、固肠止泻之功效。研究发现其能够很好地消除结肠炎的各种症状<sup>[1]</sup>,并能有效的保护和修复病人的肠黏膜,但其黏膜免疫作用机制尚不明确。本实验通过复制实验性大鼠结肠炎,经四神丸用药干预后,观察结肠炎大鼠小肠派尔集合淋巴结(Peyer's patch, PP 结)中 T 淋巴细胞亚群及 Treg/Th17 间平衡的变化,并探讨四神丸对结肠炎大鼠黏膜免疫状态的调节作用。

## 1 材料

**1.1 动物** 清洁级健康 SD 大鼠 40 只(雄性),体重(200 ± 20) g,由北京维通利华实验动物有限公司提供,合格证号 SCXK(京)2012-0001,适应性饲养 3 d 后用于实验,自由摄食和饮水,自然光照,室温控制在(20 ± 2) °C。

**1.2 药物及试剂** 四神丸(北京同仁堂天然药物有限公司,批号 13080013),美沙拉嗪肠溶片(葵花药业,批号 130407),三硝基苯磺酸(TNBS,相对分子质量为 293.17,美国 Sigma 公司,批号 2508-19-2),FITC CD4 一抗(批号 11-0040-82),APC CD3 一抗(批号 17-0030-82),PE CD8a 一抗(批号 12-0084-82),APC CD4 一抗(批号 17-0040-82),PE CD25 一抗(批号 12-0390-82),FITC IL-17 一抗(批号 85-

BMS635),FITC Foxp3 一抗(批号 11-5773-82)等抗体均购自于美国 Ebioscience 公司。

**1.3 仪器** SpectraMax Plus384 型酶标仪(美国 Molecular Devices 公司),5804R 型低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司),BD FACSCanto II 型流式细胞仪(美国 BD 公司)。

## 2 方法

**2.1 分组及造模** 大鼠 40 只随机分为 4 组,分别为正常组、模型组、四神丸组、美沙拉嗪组,每组 10 只。参考文献[2]采用 TNBS 复制溃疡性结肠炎大鼠模型。造模前禁食 12 h,除正常组外,所有大鼠按体重用麻醉剂麻醉后,按 100 mg·kg<sup>-1</sup> TNBS 计算,将 TNBS 溶于 0.3 mL 50% 乙醇配制 TNBS 乙醇复合溶液,用塑料软管(直径约为 2 mm)将 TNBS 乙醇复合液注入距肛门约 8 cm 处,倒置大鼠 15 min,使药液送达结肠,然后将老鼠放回原笼中,待自然苏醒,正常组注入等容积的 50% 乙醇。

**2.2 给药方法** 造模 24 h 后,开始给大鼠 *ig* 给药,按体重换算,四神丸组给予四神丸 2.5 g·kg<sup>-1</sup>,美沙拉嗪组给予 0.15 g·kg<sup>-1</sup>,正常组及模型组则给予等容积的生理盐水,每日给药 1 次,连续给药 7 d。

**2.3 CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞的水平测定** 给药 7 d 后,脱椎处死动物后,剖腹剪取全小肠淋巴结,置于 3% FCS RPMI 1640 培养液中,300 目不锈钢网碾磨滤过,洗涤 2 次,3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心,5 min 后,弃其上清,混匀定容于 1 × 10<sup>6</sup> 后置 4 °C 冰箱保存。分别加入 CD4 0.3 μL,CD3 0.3 μL,CD8a 0.3 μL 荧

光标记抗体,室温下避光孵育 30 min 后,加入 1 mL PBS 洗涤,离心后弃上清,1% 多聚甲醛的 PBS 固定后置 4 °C 冰箱保存,待上机检测。

**2.4 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> 细胞的水平检测** 取上述细胞悬液,用 1 μL CD4,1 μL CD25 孵育 30 min, PBS(含 3% 胎牛血清)洗后,透膜固化液孵育 1 h,加 1 μL Foxp3 孵育 1 h 后,1% 多聚甲醛 PBS 溶液固定后,上机待测。

**2.5 Th17 细胞的水平测定** 参考 Ueda 等<sup>[3]</sup>研究,简而言之,PP 结淋巴细胞悬液,用 PMA 和离子霉素(终质量浓度 50 μg·L<sup>-1</sup>和 1 g·L<sup>-1</sup>)刺激,添加适量 1640 培养液之后,置 37 °C CO<sub>2</sub> 恒温培养箱中培养 2 h,加蛋白转运抑制酶布雷菲德菌素 A 继续培养 4 h 备用。被刺激后的细胞用 1 μL CD4,1 μL CD25 孵育 30 min, PBS(含 3% 胎牛血清)洗后,透膜固化液孵育 1 h,加 1 μL IL-17 孵育 30 min 后,上流式细胞仪检测。

**2.6 维甲酸相关核受体-γt(ROR-γt),信号转导和转录激活因子 5a(STAT5a)的 Western blot 检测** 第 8 天,脱椎后处死动物,留取结肠样本,迅速放入液氮中冷冻,存于 -80 °C 冰箱。剪取部分组织,锡箔纸包裹置于液氮,从液氮中取出,打碎后称重,冰上匀浆至组织完全裂解后,13 000 r·min<sup>-1</sup>离心取上清液,BCA 法测定组织蛋白浓度,配制 10% SDS-PAGE 凝胶,电泳,将分离后的蛋白质电转移到 PVDF 膜上,TBS 冲洗,脱脂奶粉封闭 1 h,加入适量

ROR-γt (1:1 000),STAT5a(1:1 000),4 °C 过夜后洗膜,加入二抗,摇床上摇匀 1 h,洗膜 3 次,每次 5 min。ECL 显色 3 min,放入暗盒曝光,具体时间各有不同。

**2.7 统计学分析** 采用 SPSS 16.0 统计分析软件处理,计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 对大鼠小肠 PP 结中 CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平的影响** 与正常组比较,CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平模型组明显升高(*P* < 0.05),四神丸组及美沙拉嗪组与模型组比较显著降低(*P* < 0.01, *P* < 0.05); CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平模型组较正常组则显著降低(*P* < 0.05),四神丸组及美沙拉嗪组较模型组均明显升高(*P* < 0.01, *P* < 0.05); CD4/CD8 可见模型组较正常组显著升高(*P* < 0.01),四神丸组及美沙拉嗪组较模型组降低(*P* < 0.01, *P* < 0.05)。见表 1。

**3.2 对大鼠小肠 PP 结中 Treg 和 Th17 细胞及 Treg/Th17 的影响** 与正常组比较,模型组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>T 细胞显著降低,而 Th17 细胞显著升高(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。模型组 Treg/Th17 降低(*P* < 0.01)。与模型组比较,四神丸组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>T 细胞水平升高,而 Th17 细胞水平则明显下降,Treg/Th17 升高(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 四神丸对大鼠小肠 PP 结中 CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞表达水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effects of Sishen Wan on CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>T lymphocytes expression level in rats small intestine of PP node ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别   | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | CD4 <sup>+</sup> T/%        | CD8 <sup>+</sup> T/%        | CD4/CD8                   |
|------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| 正常   | -                     | 38.06 ± 13.99               | 65.76 ± 16.91               | 0.60 ± 0.41               |
| 模型   | -                     | 57.60 ± 16.56 <sup>1)</sup> | 42.29 ± 16.54 <sup>1)</sup> | 1.72 ± 1.08 <sup>1)</sup> |
| 四神丸  | 2.5                   | 28.10 ± 15.01 <sup>4)</sup> | 69.28 ± 19.71 <sup>4)</sup> | 0.35 ± 0.40 <sup>4)</sup> |
| 美沙拉嗪 | 0.15                  | 37.97 ± 14.01 <sup>3)</sup> | 65.35 ± 17.51 <sup>3)</sup> | 0.70 ± 0.38 <sup>3)</sup> |

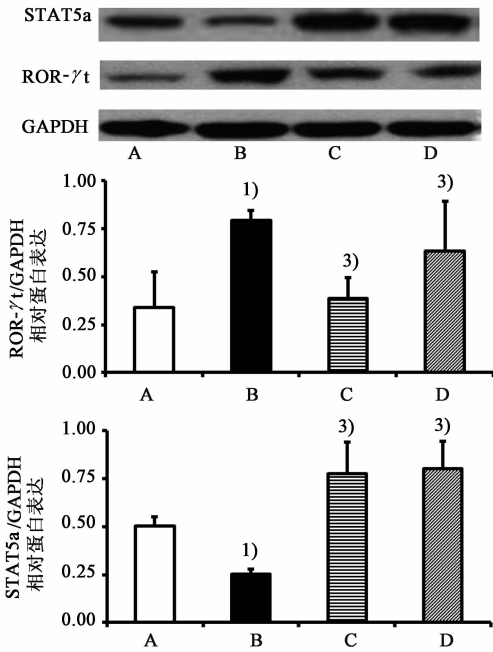
注:与正常组比较<sup>1)</sup>*P* < 0.05,<sup>2)</sup>*P* < 0.01;与模型组比较<sup>3)</sup>*P* < 0.05,<sup>4)</sup>*P* < 0.01(表 2~3,图 1 同)。

表 2 四神丸对大鼠小肠 PP 结中 Treg 和 Th17 细胞检测的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effects of Sishen Wan on Treg and Th17 cell detection in rats small intestine of PP node ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

| 组别   | 剂量/g·kg <sup>-1</sup> | CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> T/% | CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup> T/% | Th17/%                      | Treg/Th17                 |
|------|-----------------------|--|---|-----------------------------|---------------------------|
| 正常   | -                     | 37.08 ± 6.75                           | 35.49 ± 7.40  | 53.28 ± 7.32                | 0.65 ± 0.18               |
| 模型   | -                     | 21.37 ± 11.69 <sup>1)</sup>            | 21.35 ± 11.70 <sup>1)</sup>                               | 65.02 ± 10.21 <sup>1)</sup> | 0.32 ± 0.14 <sup>2)</sup> |
| 四神丸  | 2.5                   | 37.32 ± 10.02 <sup>3)</sup>            | 37.28 ± 10.00 <sup>3)</sup>                               | 48.92 ± 11.31 <sup>3)</sup> | 0.53 ± 0.15 <sup>3)</sup> |
| 美沙拉嗪 | 0.15                  | 23.27 ± 7.31                           | 21.86 ± 7.55  | 49.72 ± 12.30 <sup>3)</sup> | 0.45 ± 0.42               |

**3.3 各组大鼠结肠中 ROR- $\gamma$ t, STAT5a 蛋白表达量**  
与正常组比较,模型组转录因子 ROR $\gamma$ t 的蛋白表达水平明显增高( $P < 0.01$ ),而 STAT5a 蛋白相对表达量显著降低( $P < 0.01$ ),而四神丸组及美沙拉嗪组较模型组比较,ROR- $\gamma$ t 蛋白表达水平均明显降低,而 STAT5a 蛋白表达水平均显著升高各组差异均具有统计学意义( $P < 0.01, P < 0.05$ )。见图 1。



A. 正常组; B. 模型组; C. 四神丸; D. 美沙拉嗪组

图 1 四神丸对大鼠结肠中 ROR- $\gamma$ t, STAT5a 蛋白表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Fig. 1 Effects of Sishen Wan on expression of ROR- $\gamma$ t, STAT5a protein in rats distal colon ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

#### 4 讨论

PP 结中的 T 细胞亚群平衡是反映机体黏膜免疫功能状态最主要的指标之一,在目前的实验中,结肠炎大鼠 PP 结中 CD4<sup>+</sup> T 细胞数量及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均升高,CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞则明显降低,提示结肠炎大鼠体内 T 淋巴细胞亚群失衡,免疫功能紊乱。然而经四神丸治疗后,CD4<sup>+</sup> T 细胞数量及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均显著下降,CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞则明显升高,说明四神丸可调整结肠炎大鼠黏膜免疫系统 T 淋巴细胞水平及其亚群平衡,维护黏膜免疫状态的稳定。

而 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 细胞 (Treg 细胞) 是一群独特的专职抑制细胞,具有维持免疫耐受和免疫抑制的作用,从而抑制异常的免疫反应。Foxp3 则是 Treg 细胞的特异性转录因子及表面标记,对 Treg 细胞的

分化及功能起着重要的作用<sup>[5]</sup>。Th17 细胞能分泌 IL-17,在介导自身免疫性疾病中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。Treg 细胞与 Th17 细胞在功能及分化发育方面相互抑制,从而使机体的免疫效应和免疫抑制处于精细而复杂的平衡状态。Eastaff-leung N 等<sup>[6]</sup>在炎症性肠病患者外周血中发现 Th17 细胞数目异常升高,而 Treg 细胞数目则明显减少,并通过调节体内 Treg/Th17 间的平衡,最终实现缓解炎症反应和防治自身免疫性疾病<sup>[7]</sup>,通过调节 Treg/Th17 间的平衡可以达到治疗炎症性肠病的目的。在笔者的实验中发现,四神丸可增加结肠炎大鼠小肠 PP 结中 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T 细胞和 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> T 细胞数量,并减少 Th17 细胞数量,恢复 Treg/Th17 平衡,由此提示四神丸可调节 Treg/Th17 平衡纠正结肠炎大鼠异常的黏膜免疫状态。

笔者进一步研究了四神丸调控 Treg/Th17 平衡的可能途径。STAT5a 是 IL-2 信号途径中重要的转录因子,介导 IL-2 对 Th-17 细胞的抑制作用和对 Treg 的诱导功能<sup>[7]</sup>。STAT5a 同时也是 Foxp3<sup>+</sup> 表达必不可少的转录因子,其通过与 Foxp3 基因直接结合<sup>[8]</sup>,增加 Foxp3 基因的转录并促进 Foxp3 的表达,从而增强 Treg 细胞的调节功能。而特异性转录因子 ROR- $\gamma$ t 在 Th17 细胞的分化中起关键性的促进作用,并维持 Th17 细胞的分泌功能,研究表明 Treg 细胞特异性转录因子 Foxp3<sup>+</sup> 可抑制 Th17 细胞特异性转录因子 ROR $\gamma$ t 的功能<sup>[9]</sup>。在本研究中,四神丸给药后 STAT5a 蛋白表达量则显著升高而 ROR $\gamma$ t 蛋白表达则显著下降,这说明四神丸可通过增强 STAT5a 的表达,减弱 ROR $\gamma$ t 的表达来介导 Treg 细胞和 Th17 之间的相互转化,Treg/Th17 细胞间平衡得以恢复,Treg 细胞水平升高并发挥免疫抑制功能维持正常的免疫耐受,Th17 细胞水平下降,致炎能力受到抑制,炎性免疫损伤被抑制,进而缓解结肠炎性损伤。结合四神丸可调节 Treg/Th17 平衡的经过,提示四神丸可能是通过影响黏膜免疫系统中 STAT5, ROR $\gamma$ t 蛋白表达来实现对黏膜免疫系统中 Treg/Th17 平衡的调节,进而维持肠黏膜免疫免疫稳定,最终达到治疗结肠炎的作用。当然免疫细胞的分化、转化和各自之间的平衡的维持机制是非常复杂的,四神丸何种有效成份起效及其具体的作用靶点还有待于进一步深入研究。

#### [参考文献]

[1] 王旭丹,葛东宇,李根茂,等. 四神丸和葛根芩连片对

- DSS 诱导的小鼠实验性结肠炎的作用比较[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(15):142-146.
- [2] Segain J P, Raingeard de la Blétière D, Sauzeau V, et al. Rho kinase blockade prevents inflammation via nuclear factor kappa B inhibition; evidence in Crohn's disease and experimental colitis [J]. Gastroenterology, 2003, 124(5):1180-1187.
- [3] Ueda A, Zhou L, Stein P L. Fyn promotes TH 17 differentiation by regulating the kinetics of ROR $\gamma$ t and Foxp3 expression[J]. J Immunol, 2012, 188(11):5247-5256.
- [4] Cassis L, Aiello S, Noris M. Natural versus adaptive regulatory T cells [J]. Contrib Nephrol, 2005, 146: 121-131.
- [5] 杨丽娟, 单保恩. Th17 细胞、Th1、Treg 细胞关系的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2010, 26(4):353-355.
- [6] Eastaff-Leung N, Mabarrack N, Barbour A, et al. Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells, Th17 effector cells, and cytokine environment in inflammatory bowel disease [J]. J Clin Immunol, 2010, 30(1):80-89.
- [7] 史乾, 范慧敏, 刘中民. Treg/Th17 平衡的分子调节机制[J]. 现代免疫学, 2008, 28(6):510-513.
- [8] Yao Z, Kanno Y, Keren yi M, et al. Nonredundant roles for Stat5a/b in directly regulating Foxp3 [J]. Blood, 2007, 109(10):4368-4375.
- [9] Zhou L, Lopes J E, Chong M M, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing ROR gamma T function[J]. Nature, 2008, 453(7192):236-240.
- [责任编辑 周冰冰]

