

SLE 患者 CD4⁺CD25⁻T 细胞来源的体外诱导型 Treg 细胞 IL-10 表达特征的初步研究

赵 凌^{1,2}, 杨晓帆¹, 周小斌¹, 季晓辉^{1*}

(¹南京医科大学免疫学系, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学第一附属医院输血科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨白细胞介素(interleukin, IL-10)在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)患者体外诱导型调节性 T 细胞(induced regulatory T cell, iTreg)中表达的变化。方法:分离健康对照和 SLE 患者外周血单个核细胞,并进一步分离出 CD4⁺CD25⁻T 细胞,将其在体外以 TGF- β 诱导转化;用流式细胞术分析诱导转化后 T 细胞中 CD25⁺和 CD25⁻、Foxp3⁺和 Foxp3⁻ 细胞亚群胞内 IL-10(introcellular IL-10, iIL-10)和细胞膜表面 IL-10(membrane IL-10, mIL-10)的表达。结果:①SLE 患者和正常人经诱导转化的 CD4⁺亚群细胞内 CD25⁻T 细胞表达 iIL-10 均明显增高,且患者显著高于正常人;②同样,患者和正常人诱导后 CD4⁺亚群细胞内 CD25⁻T 细胞表达 mIL-10 均明显增高,但患者与正常人表达水平相似;③SLE 患者和正常人经诱导转化形成的 CD4⁺CD25⁺亚群细胞内 Foxp3⁺T 细胞表达 iIL-10 亦均明显增高,且患者显著高于正常人;④SLE 患者和正常人经诱导转化形成的 CD4⁺CD25⁺亚群细胞内 Foxp3⁺T 细胞表达 mIL-10 也明显增高,但患者和正常人类似;⑤SLE 患者以上各项改变均与 SLE 疾病活动性指数无相关性。结论:正常人经诱导转化形成的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞与 IL-10 表达密切相关。SLE 患者诱导转化后形成的 iTreg 细胞以及未转化的 CD4⁺CD25⁻T 细胞内表达 iIL-10 的水平均显著高于正常人;但是细胞膜上的 mIL-10 表达与正常人没有差异。

[关键词] 红斑狼疮;调节性 T 细胞;IL-10

[中图分类号] R593.24+1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)09-1114-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20170909

Preliminary study about the expression of IL-10 on induced Treg cells from CD4⁺CD25⁻ T cells of SLE patients *in vitro*

Zhao Ling^{1,2}, Yang Xiaofan¹, Zhou Xiaobin¹, Ji Xiaohui^{1*}

(¹Department of Immunology, NJMU, Nanjing 211166; ²Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] Objective: To investigate the level of IL-10 expressing on induced Treg cells(iTreg) such as CD4⁺CD25⁻T cells of SLE patients. **Methods:** Peripheral blood mononuclear cells(PBMCs) were isolated from healthy donors and SLE patients, respectively, and CD4⁺CD25⁻T cells were further isolated. Then the cells were induced and transformed by TGF- β *in vitro*; expression of intracellular and membrane IL-10 on CD25⁺ and CD25⁻, Foxp3⁺ and Foxp3⁻ subsets of induced and transformed T cells were analyzed by flow cytometry. **Results:** Expression level of the intracellular IL-10(iIL-10) in CD25⁻ T cell subsets was obviously increased in both of the induced and transformed CD4⁺T cells from the normal controls and SLE patients, but it was significantly higher in the SLE patients. In the induced and transformed CD4⁺T cells both from the normal controls and SLE patients, expression level of the membrane IL-10 in CD25⁻ T cell subsets was obviously increased, while it had no difference between the SLE patients and the control group. In the normal subjects and SLE patients, the expression level of intracellular IL-10 in the induced and transformed CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺T cells subsets was obviously increased, and was significantly higher in the SLE patients than that of the control group. The expression level of membrane IL-10 was increased in the induced and transformed CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺T cells subsets, while no difference was observed between normal subjects and SLE patients. All the changes mentioned before have no correlation with SLEDAI. **Conclusion:** The IL-10 expression level was closely correlated with the induced and transformed CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ Treg cells from the normal subjects. Abnormal expression of intracellular IL-10 was observed on the induced and transformed Treg cells from the CD4⁺CD25⁻T cell of SLE patients. The intracellular IL-10 expression level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg cells from the SLE patients was significantly higher

[基金项目] 国家自然科学基金(81401287)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: jixiaohui@njmu.edu.cn

than that of the control group. And the intracellular IL-10 expression level of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg cells and CD4⁺CD25⁻T cell without induction was also significantly higher than that of the control group; But the expressions level of membrane IL-10 was not different between the SLE patients and the normal controls.

[Key words] systemic lupus erythematosus; regulatory T cell; IL-10

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(9): 1114-1119]

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种常见的自身免疫性疾病,可累及多系统多器官。T 淋巴细胞介导的自身免疫反应在 SLE 病程中起了重要作用。在不同细胞环境中 CD4⁺T 细胞可分化为不同的 T 淋巴细胞亚群,其中辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)在 SLE 发病过程中尤为重要^[1]。已有学者研究发现 SLE 存在 Treg 数量与功能的下降,并与其发病密切相关^[2-3]。Treg 的负性调节功能与其所表达的转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 、白细胞介素(interleukin, IL-10)等分子密切相关^[4-5]。本实验室先前研究证实 SLE 患者外周血 CD4⁺CD25⁻的 T 细胞在体外诱导转化形成的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺诱导型调节性 T 细胞(induced Treg, iTreg)数量减少^[6],但尚不了解其 IL-10 表达特征有无变化。本实验试图进一步了解 SLE 患者 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ iTreg 细胞 IL-10 表达的特点。

1 对象和方法

1.1 对象

SLE 组 29 例,为 2015 年 6 月—2016 年 10 月南京医科大学第一附属医院风湿免疫科门诊及住院患者。所有患者均为女性,均符合 1997 年美国风湿病学会(ACR)修订的 SLE 分类诊断标准,排除其他免疫系统疾病或肿瘤,年龄 16~68 岁,平均 40 岁。根据 SLE 疾病活动性指数(SLEDAI)划分疾病活动状态,其中活动期(SLEDAI \geq 5)17 例,稳定期(SLEDAI $<$ 5)12 例。正常对照组 43 例,均为健康志愿者,其中女 39 例,男 4 例,平均年龄 26 岁,无相关免疫性疾病和近期感染史。

人外周血淋巴细胞分离液(天津灏洋生物制品有限公司);抗人 CD3 及抗人 CD28 功能抗体(eBioscience 公司,美国);人 rIL-2、rTGF- β 1 细胞因子(Peprotech 公司,英国);雷帕霉素(rapamycin, RAPA, Cayman 公司,美国);CD4-FITC、CD25-APC 鼠抗人单克隆荧光抗体(eBioscience 公司,美国);Foxp3-BV421 鼠抗人单克隆荧光抗体(Biolegend 公司,美国);

IL-10-PE 鼠抗人单克隆荧光抗体(Miltenyi 公司,德国);Fixation/Permeabilization Diluent(eBioscience 公司,美国);RPMI1640 培养基、小牛血清(BI 公司,以色列);人 CD4⁺CD25⁺ Treg 分离试剂、磁性细胞分选柱、磁性细胞分离器(Miltenyi 公司,德国);BD Arial 流式细胞仪(BD 公司,美国)

1.2 方法

1.2.1 CD4⁺CD25⁻ T 细胞的分离纯化

SLE 组(均于治疗前采血)及正常对照组采集外周静脉血 10 mL,置于肝素钠抗凝管中混匀,采用聚蔗糖-泛影葡胺分层密度梯度离心法分离出外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)。按试剂说明书要求方法,通过免疫磁珠分离法对 PBMC 分别进行阴性筛选和阳性筛选以获得 CD4⁺CD25⁻ T 细胞,流式细胞计数(FCM)法检测其纯度 $>$ 95%。对分选获得的 CD4⁺CD25⁻ T 细胞进行培养。

1.2.2 CD4⁺CD25⁻ T 细胞的诱导培养与转化鉴定

预先将 24 孔板包被抗人 CD3 功能抗体(10 μ g/mL)过夜,取上述经磁珠分选得到的 CD4⁺CD25⁻ T 细胞按 5×10^5 个/孔接种于 1 mL 含 10%小牛血清的 RPMI1640 完全培养基中,然后每孔加入抗人 CD28 功能性抗体(2 μ g/mL)、rIL-2(100 U/mL)、rTGF- β 1(5 ng/mL)和雷帕霉素(100 ng/mL),置于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 饱和湿度的细胞培养箱培养 5 d。取诱导培养的细胞,标记膜表面 CD4、CD25 分子和细胞内 Foxp3 分子,以流式细胞术检测 CD4⁺CD25⁺及 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 细胞。

1.2.3 诱导培养转化后 CD4⁺ T 细胞亚群细胞内及细胞膜表面 IL-10 的检测

收取上述培养 5 d 后的细胞,调整细胞悬液浓度为 $5 \times 10^6 \sim 5 \times 10^7$ 个/mL,每管加入 100 μ L 细胞悬液,加入 2 μ L CD4-FITC、5 μ L CD25-APC 和 5 μ L IL-10-PE 单抗,于 4 $^{\circ}$ C 下避光孵育 30 min 以标记 CD4⁺CD25⁺ T 细胞以及细胞膜表面的 IL-10(membrane IL-10, mIL-10)。PBS 洗涤 1 次后加入 1 mL Fixation/Permeabilization Diluent 于 4 $^{\circ}$ C 下避光孵育 60 min,而后用洗涤缓冲液洗涤离心,之后加入

2 μL Foxp3-BV421 单抗和 5 μL IL-10-PE 单抗, 4 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 30 min, 以标记细胞内的 Foxp3 和细胞内的 IL-10 (intracellular IL-10, iIL-10)。经洗涤缓冲液洗涤离心 2 次后用 200 μL PBS 重悬, 在流式细胞仪上进行检测。采用 Flowjo10.0.7 软件分析数据。

1.3 统计学方法

应用 SPSS20.0 统计软件分析数据。定量数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用单因素方差分析, 各亚群细胞百分率与其 SLEDAI 评分的相关性采用直线相关分析, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组经诱导转化形成的 CD4⁺亚群细胞内 CD25⁺ T 细胞表达 iIL-10 水平

将 SLE 患者和正常人分选出的 CD4⁺CD25⁻ 细胞体外诱导培养后经流式检测发现, 不论是患者还是正常人, CD4⁺CD25⁺ T 细胞 iIL-10 表达明显增高, 表现为 iIL-10⁺/CD4⁺ CD25⁺ 的比值明显高于 iIL-10⁺/CD4⁺CD25⁻ 的比值; 而且 SLE 患者细胞内 iIL-10⁺ 细胞显著高于正常人。iIL-10⁺ 细胞的平均荧光强度与以上的结果一致 (图 1)。但 SLE 患者 iIL-10⁺/CD4⁺ CD25⁺ 的比值与 SLEDAI 并无相关性 ($r=0.032, P>0.05$)。

2.2 两组经诱导转化后的 CD4⁺亚群细胞内 CD25⁺ T 细胞表达 mIL-10 水平

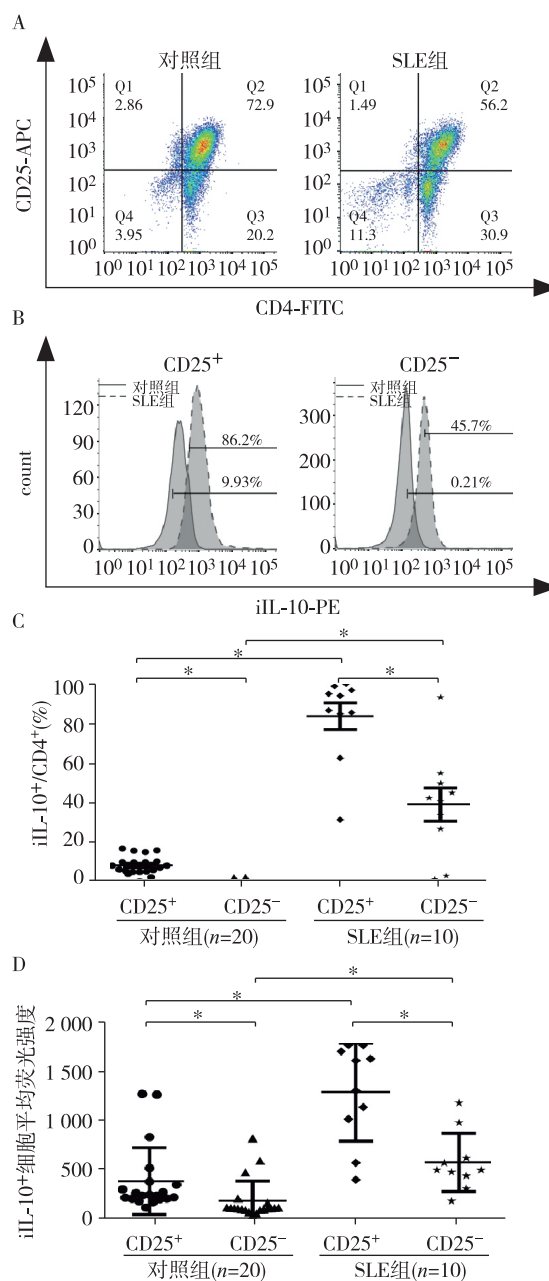
经流式检测发现, 不论是患者还是正常人, CD4⁺CD25⁺ T 细胞表达 mIL-10 显著增高, 表现为 mIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺ 的比值明显高于 mIL-10⁺/CD4⁺CD25⁻ 的比值; 但是患者和正常人比较没有差异。mIL-10⁺ 细胞的平均荧光强度与以上结果一致 (图 2)。

2.3 两组经诱导转化形成的 CD4⁺CD25⁺亚群细胞内 Foxp3⁺ T 细胞表达 iIL-10 水平

培养 5 d 后的 Treg 细胞经流式检测发现, 患者和正常人的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞均高表达 iIL-10, 表现为 iIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 比值高于 iIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻ 的比值; 而且患者显著高于正常人。iIL-10⁺ 细胞的平均荧光强度与以上结果一致 (图 3)。但 SLE 患者 iIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 的比值与 SLEDAI 并无相关性 ($r=0.022, P>0.05$)

2.4 两组经诱导转化形成的 CD4⁺CD25⁺亚群细胞内 Foxp3⁺ T 细胞表达 mIL-10 的水平

培养 5 d 后的 iTreg 细胞经流式检测后发现, 患者和正常人的 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 细胞均高表达 mIL-10, 表现为 mIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 比值高于 mIL-10⁺/

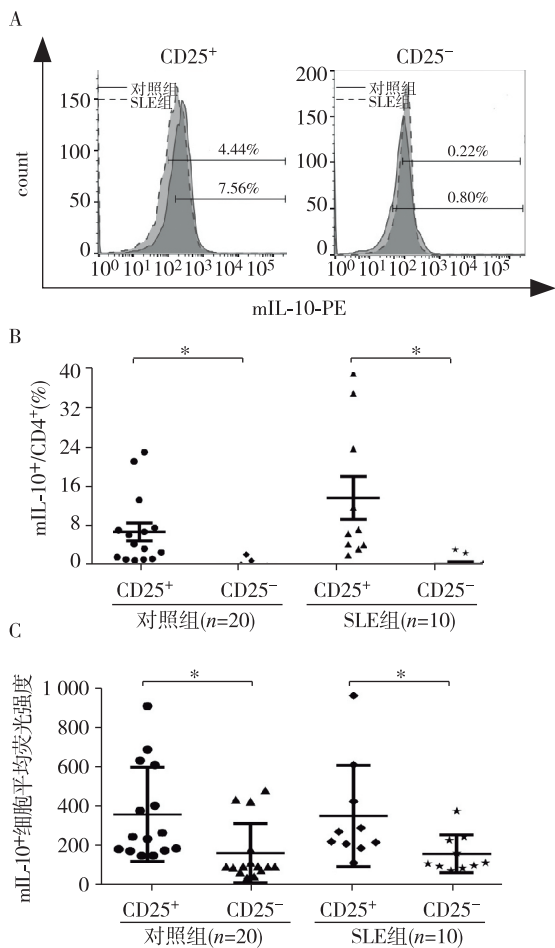


A: 正常人及 SLE 患者 CD4⁺CD25⁻ T 细胞经诱导转化后 CD4⁺CD25⁺ T 细胞散点图 (代表性流式细胞术检测结果); B: 正常人及 SLE 患者 CD4⁺CD25⁻ T 细胞经诱导转化后 iIL-10⁺/CD4⁺ T 细胞亚群的百分率 (代表性流式细胞术检测结果); C: 正常人与 SLE 患者 CD4⁺CD25⁻ T 细胞经诱导转化后 iIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺ 和 iIL-10⁺/CD4⁺CD25⁻ 比值的比较; D: 正常人与 SLE 患者 CD4⁺CD25⁻ T 细胞经诱导转化后 CD4⁺CD25⁺ 和 CD4⁺CD25⁻ 细胞中 iIL-10⁺ 细胞的平均荧光强度的比较。两组比较, * $P<0.01$ 。

图 1 正常人和 SLE 患者经 TGF- β 诱导以后 CD4⁺ T 细胞亚群 iIL-10 的表达

Figure 1 The intracellular IL-10 expression level on CD4⁺ T cells of the normal controls and SLE patients induced by TGF- β

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻ 的比值; 但是患者和正常人比较没有差异。mIL-10⁺ 细胞的平均荧光强度与以上结果一致 (图 4)。



A: 正常人及 SLE 患者 CD4⁺T 细胞经诱导转化后 mIL-10⁺/CD4⁺T 细胞亚群的百分率(代表性流式细胞术检测结果);B:正常人与 SLE 患者 CD4⁺CD25⁻T 细胞经诱导转化后 mIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺和 mIL-10⁺/CD4⁺CD25⁻比值的比较;C: 正常人与 SLE 患者 CD4⁺CD25⁻T 细胞经诱导转化后 CD4⁺CD25⁺和 CD4⁺CD25⁻细胞内 mIL-10⁺细胞的平均荧光强度的比较。两组比较, *P<0.05。

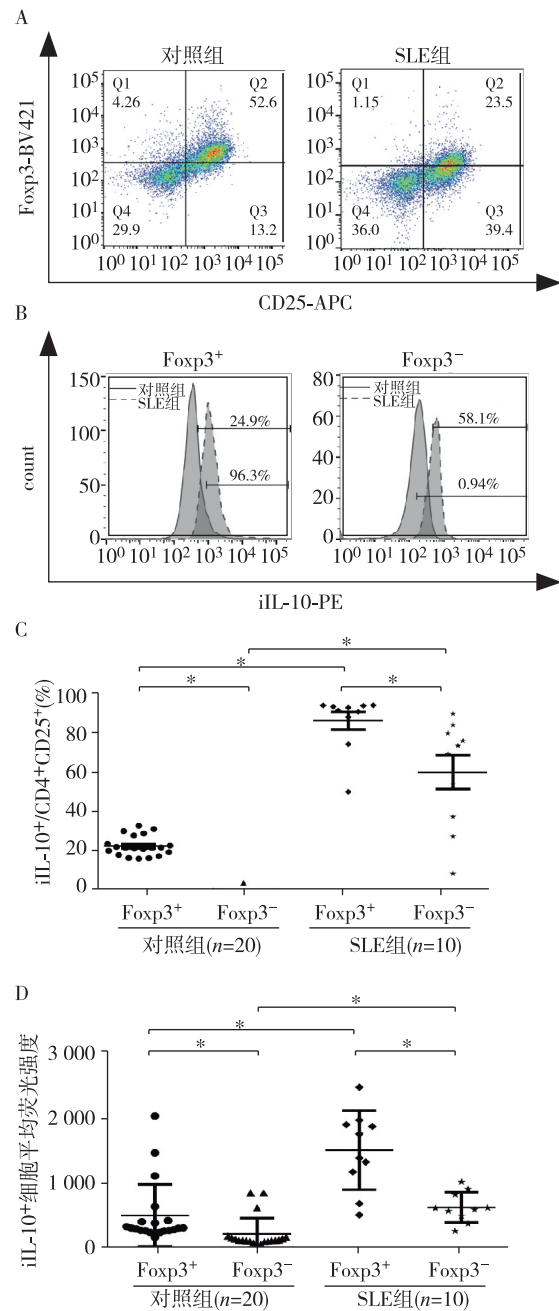
图 2 正常人和 SLE 患者经 TGF-β 诱导以后 CD4⁺T 细胞亚群 mIL-10 的表达

Figure 2 The membrane IL-10 expression level on CD4⁺T cells of the normal controls and SLE patients induced by TGF-β

3 讨论

SLE 是一种自身免疫性疾病, 许多研究证实遗传、免疫调控、激素、环境等诸多因素参与了 SLE 的发病^[7], 而体液免疫异常是本病发生的关键, 涉及 T、B 淋巴细胞、单核、NK 等几乎所有单个核细胞及众多细胞因子调控网络^[8]。

在 SLE 的发生过程中, 许多细胞因子包括 IL-10, 发挥了重要作用。IL-10 是机体免疫系统控制免疫炎症、维持体内自身稳定的重要细胞因子, 对自身免疫性疾病的调控发挥重要作用^[9]。可以产生

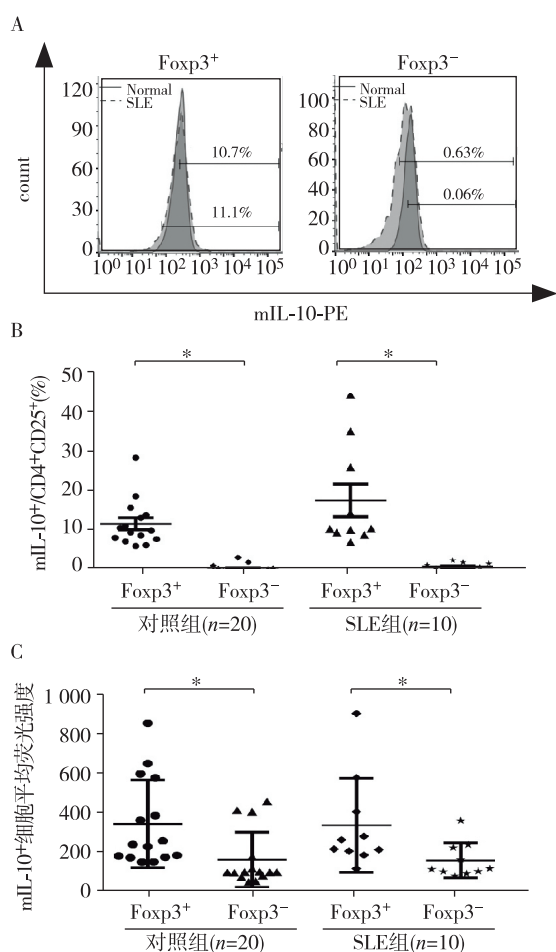


A: 正常人及 SLE 患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞经诱导转化后 CD25⁺Foxp3⁺T 细胞散点图(代表性流式细胞术检测结果);B:正常人与 SLE 患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞经诱导转化后 iIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺T 细胞亚群的百分率(代表性流式细胞术检测结果);C:正常人与 SLE 患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞经诱导转化后 iIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺和 iIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻比值的比较;D: 正常人与 SLE 患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞经诱导转化后 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻细胞内 iIL-10⁺细胞的平均荧光强度的比较。两组比较, *P<0.01。

图 3 正常人及 SLE 患者经 TGF-β 诱导转化后 CD4⁺CD25⁺T 细胞亚群 iIL-10 的表达

Figure 3 The intracellular IL-10 expression level on CD4⁺CD25⁺T cells of the normal controls and SLE patients induced by TGF-β

IL-10 的细胞有很多, 单核巨噬细胞、树突状细胞、B



A: 正常人及 SLE 患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞经诱导转化后 mIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺T 细胞亚群的百分率(代表性流式细胞术检测结果);B:正常人与 SLE 患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞经诱导转化后 mIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺和 mIL-10⁺/CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻比值比较;C:正常人与 SLE 患者 CD4⁺CD25⁺T 细胞经诱导转化后 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻细胞中 mIL-10⁺细胞的平均荧光强度的比较。两组比较, *P<0.01。

图 4 正常人及 SLE 患者经 TGF-β 诱导转化后 CD4⁺CD25⁺T 细胞亚群 mIL-10 的表达

Figure 4 The membrane IL-10 expression level on CD4⁺CD25⁺T cells of the normal controls and SLE patients induced by TGF-β

细胞^[10]、Th1、Th2^[11]、Treg、Th9、Th17^[12]、Th22^[13]等参与适应性免疫的细胞均可产生 IL-10。近年来已经对单核巨噬细胞、树突状细胞、Th1、Th17 产生 IL-10 及其调控信号有了比较全面的研究,但是对 Treg 细胞产生 IL-10 的分子机制及其调控的认识有限。因此,本实验目的是研究 Treg 细胞产生 IL-10 以及在免疫调控中的作用。

已有研究证明,Treg 细胞分为两类:存在于胸腺中的天然 Treg(nature Treg,nTreg)和可从外周血中体外诱导的 iTreg。nTreg 高表达 CD25^{high}和 Foxp3^{high};而 iTreg 表达 CD25⁺,但可以是 Foxp3⁺或

Foxp3⁻。T 细胞受体和 TGF-β 是诱导 iTreg 的必要条件,体外加入诱导剂 IL-2 和 TGF-β 均可以促进 IL-10 的表达。有学者认为^[14],IL-10 是 Treg 尤其是 iTreg 所分泌的重要的功能性细胞因子,参与细胞非接触依赖的负向调控作用;但另一方面,IL-10 过度表达也会参与诱导 B 细胞过度活化和 T 细胞凋亡^[15]。

本课题组早期研究发现,SLE 患者 PBMC 中表达 IL-10 的 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞比例显著升高,而以植物血凝素和佛波酯联合刺激后,其 IL-10⁺的细胞也有进一步增高^[16]。本研究结果提示,来自正常人的 CD4⁺CD25⁻T 细胞经 TGF-β、IL-2 的诱导培养,大部分转化为 CD4⁺CD25⁺T 细胞,伴随着这一转化,表达 IL-10⁺的细胞也相应增多,且不论是在细胞内还是在细胞膜上,IL-10 主要表达于 CD4⁺CD25⁺T 细胞,尤其是 Foxp3⁺的 iTreg 细胞,呈现了与 iTreg 的密切相关性;而 SLE 患者的 CD4⁺CD25⁻T 细胞经 TGF-β、IL-2 等的诱导培养,不仅其转化形成的 CD4⁺CD25⁺及 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ iTreg 细胞内表达 iIL-10⁺的细胞百分率明显高于正常人,且 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁻以及未转化的 CD4⁺CD25⁻细胞内表达 iIL-10 阳性的细胞百分率也显著高于正常人,证明 SLE 患者 CD25⁺和 CD25⁻T 细胞,Foxp3⁺和 Foxp3⁻Treg 细胞都高表达 IL-10,这与先前报道的结果一致。但是 SLE 患者和正常人 mIL-10 表达却没有差异。

因此,本研究不仅再次证实 SLE 患者 T 细胞高表达 IL-10,而且进一步证实 SLE 患者的 iTreg 主要在细胞内而非细胞膜上高表达 IL-10。

iTreg 也是一群异质性的功能性 T 细胞,包含了一些不同的亚群。其中,1 型 Treg (T regulatory type 1,Tr1)细胞是研究得比较清楚的一个亚群。Tr1 细胞是在外周以不依赖 Foxp3 的方式诱导产生,其分化和功能依赖于 IL-10。

由于 Tr1 细胞表面表达淋巴细胞活化基因 3 产物(lymphocyte-activation gene 3,LAG-3)和整合素-α2 亚单位(即 CD49b),因此认为 Tr1 细胞属于记忆性 T 细胞。有学者建议,LAG-3 和 CD49b 的共表达可以作为 CD4⁺Tr1 细胞的生物标记。而且已经证实,此类 CD4⁺CD49b⁺LAG-3⁺的 T 细胞表达大量的 IL-10、一定水平的 TGF-β 和 IFN-γ 以及低水平的 IL-4 和 IL-2^[17]。因此推测,本研究中诱导出来的高表达 IL-10 的 iTreg 中包含着 Tr1 细胞。我们曾对 SLE 患者经诱导后的 T 细胞所分泌的其他细胞因子进行检测,ELISA 检测 IL-4 的浓度为(9.42±1.11)pg/mL,IFN-γ 的浓度为(685.82±371.32)pg/mL,RT-PCR 检测

IL-2 相对表达水平为 (0.007±0.009)%, TGF-β 相对表达水平为 (0.029±0.017)%, 与文献描述的 Tr1 细胞特征相似^[17-18]。遗憾的是由于技术手段的限制, 在研究中未能同时检测细胞表面的 LAG-3 和 CD49b 的表达, 因此未能获得有说服力的证据支持诱导出 Tr1 细胞。

为什么 SLE 患者 T 细胞包括 iTreg 高表达 IL-10, 却不能有效抑制 T 细胞的负性应答及其由此引起的免疫炎症反应呢? 根据文献复习推测, 这可能是由于 SLE 患者 IL-10 受体缺陷, IL-10 信号不能有效产生, 影响部分 IL-10 的生物学效应^[19]。IL-10 受体包括两类, 分别为 IL-10R1 和 IL-10R2; IL-10R1 与配体结合, IL-10R2 起辅助作用。IL-10 通过能与 IL-10 反应的细胞膜上相应的 IL-10 受体特异性结合来实现 IL-10 的所有生物学功能^[20]。相关研究证明, SLE 患者细胞膜表面的 IL-10 受体 IL-10R1 表达有缺陷^[21-22], 导致 IL-10 部分生物学效应不能形成。而且, IL-10R1 缺陷还可能与 SLE 患者 T 细胞高表达 IL-10 相关。Treg 细胞内部 IL-10 可以调节其功能: IL-10 通过与受体结合产生信号, 促进其 mRNA 解构, 而 IL-10 大量产生又可以负反馈调节降解 mRNA, 使其浓度保持在一个相对平衡的状态。但是 SLE 患者由于受体有缺陷, 不能形成负反馈通路, 导致合成的 IL-10 增多。

[参考文献]

[1] 闫成兰, 张少然, 陈俊伟. 系统性红斑狼疮 TH17/调节性 T 细胞平衡[J]. 中国药物与临床, 2012, 12(3): 349

[2] Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases [J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(12): 849-859

[3] Ma L, Zhao P, Jiang Z, et al. Imbalance of different types of CD4⁺ forkhead box protein 3(FoxP3)⁺ T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Immunol, 2013, 174(3): 345-355

[4] Miyara M, Gorochoy G, Ehrenstein M, et al. Human FoxP3⁺ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases [J]. Autoimmunity Rev, 2011, 10: 744-755

[5] Amarnath S, Wangus CW, Wang JCM, et al. The PDL1-PD1 axis converts human Th1 cells into regulatory T cells [J]. Sci Transl Med, 2011, 3(11): 111-120

[6] 周小斌, 杨晓帆, 徐安琪, 等. SLE 患者外周血 CD4⁺T 细胞 IL-2 受体 β、γ 链表达缺陷与诱导性调节性 T 细胞转化形成障碍的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(4): 455-463

[7] Manson J, Isenberg DA. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus[J]. Neth J Med, 2003, 61(11): 343-346

[8] Alarcón-Riquelme ME, Prokunina L. Finding genes for SLE: complex interactions and complex populations[J]. J Autoimmun, 2003, 21(2): 117-120

[9] Sabat R, Grütz G. Biology of interleukin-10[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(5): 331-344

[10] Chen Y, Li C, Lu Y, et al. IL-10-producing CD1d hiCD5⁺ regulatory B cells may play a critical role in modulating immune homeostasis in silicosis patients[J]. Front Immunol, 2017, 8: 110

[11] Wong CHY, Jenne CN, Tam PP, et al. Prolonged activation of invariant natural killer T cells and Th2-skewed immunity in stroke patients[J]. Front Neurol, 2017, 8: 6

[12] Geng X, Xue J. Expression of Treg/Th17 cells as well as related cytokines in patients with inflammatory bowel disease[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(5): 1164-1168

[13] Wolk K, Witte E, Witte K, et al. Biology of interleukin-22 [J]. Semin Immunopathol, 2010, 32(1): 17-31

[14] Saraiva M, O'Garra A, et al. The regulation of IL-10 production by immune cells[J]. Nature Rev Immunol, 2010, 10(3): 170-181

[15] Vadasz Z, Peri R, Eiza N, et al. The Expansion of CD25^{high} IL-10^{high} FoxP3^{high} B regulatory cells is in association with SLE disease activity[J]. J Immunol Res, 2015, 2015: 254245

[16] 柯 瑶, 刘晓华, 王 玲, 等. 正常人及系统性红斑狼疮患者 T 细胞亚群流式细胞术的初步分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2002, 22(5): 382-385

[17] Fillatreau S, Garra AO. Interleukin-10 in health and disease. Curren topics in microbiology and immunology[M]. Berlin: Springer, 2014: 39-60

[18] Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease [J]. Crit Rev Immunol, 2012, 32(1): 23-63

[19] 栗霄立, 李艳秋, 王力宁, 等. IL-10RA 基因多态性与 SLE 发病关系的临床研究[J]. 中国免疫学杂志, 2009, 5(25): 439-442

[20] 郭锦锦, 孙万邦. IL-10 受体及其信号转导研究进展[J]. 临床医学工程, 2012, 19(1): 135-137

[21] Valencia-Pacheco G, Layseca-Espinosa E, Nino-Moreno P, et al. Expression and function of IL-10R in mononuclear cells from patients with systemic lupus erythematosus[J]. Scand J Rheumatol, 2006, 35(5): 368-378

[22] Cui HD, Qi ZM, Yang LL, et al. Interleukin-10 receptor expression and signalling were down-regulated in CD4⁺T cells of lupus nephritis patients[J]. Clin Exp Immunol, 2011, 165: 163-171

[收稿日期] 2017-03-13