

辅助性 T 细胞 17、辅助性 T 细胞 17/辅助性 T 细胞 1 比例在急性冠状动脉综合征的变化及临床意义

王晓琦¹, 杜乃立¹, 张磊², 李震花¹

(1. 山东大学附属济南市中心医院心内科, 山东省济南市 250013; 2. 山东大学附属千佛山医院骨外科, 山东省济南市 250014)

[关键词] 急性冠状动脉综合征; 辅助性 T 细胞 17; 辅助性 T 细胞 17/辅助性 T 细胞 1; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者外周血辅助性 T 细胞(Th)17、Th17/Th1 比例及血浆中白细胞介素 17(IL-17)和 IL-22 的变化及意义。**方法** 选择冠心病患者 50 例,其中急性心肌梗死(AMI)组 20 例,不稳定型心绞痛(UA)组 15 例,稳定型心绞痛(SA)组 15 例;健康查体者 15 例作为正常对照组。采用流式细胞分析法,检测各组外周血 Th17、Th17/Th1 细胞占 CD4⁺T 细胞比例。采用酶联免疫吸附法检测患者血浆 IL-17 和 IL-22 的浓度。**结果** AMI 组和 UA 组外周血 Th17 细胞比例[(2.98% ± 1.01%) 和 (2.63% ± 0.61%)]、Th17/Th1 细胞比例[(0.71% ± 0.35%) 和 (0.66% ± 0.31%)]均明显高于 SA 组及正常对照组(均 $P < 0.05$)。AMI 组血浆 IL-17(24.41 ± 7.95 ng/L)和 IL-22(34.18 ± 7.04 ng/L)浓度均显著高于 SA 组和正常对照组(均 $P < 0.05$);UA 组血浆 IL-17 浓度(22.86 ± 8.62 ng/L)显著高于正常对照组,血浆 IL-22 浓度(28.98 ± 4.35 ng/L)显著低于 AMI 组而高于正常对照组。ACS 组 IL-22 浓度与 IL-17 浓度呈显著正相关($r = 0.422, P < 0.01$),且 ACS 组 Th17 细胞与 IL-17($r = 0.722, P < 0.01$)、IL-22($r = 0.400, P < 0.01$)浓度均呈显著正相关。**结论** Th17 细胞可能参与动脉粥样斑块不稳定和 ACS 的发病。Th17 细胞及其相关炎症因子 IL-17、IL-22 可作为诊断急性心血管事件发生的辅助检测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical Significance and the Alteration of T-Helper (Th) 17 and Th17/Th1 Cells' Proportion in Patients with Acute Coronary Syndrome

WANG Xiao-Qi¹, DU Nai-Li¹, ZHANG Lei², and LI Zhen-Hua¹

(1. Department of Cardiology, Jinan Central Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250013; 2. Department of Orthopedics, Qianfoshan Hospital, Shandong University, Jinan, Shandong 250014, China)

[KEY WORDS] Acute Coronary Syndrome; Th17 Cells; Th17/Th1 Cells; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the alteration and clinical significance of T-helper17 cells (Th17), interleukin (IL)-17 and IL-22 in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Method** 50 patients were divided into three groups: acute myocardial infarction (AMI, $n = 20$), unstable angina (UA, $n = 15$), stable angina (SA, $n = 15$); 15 healthy subjects from physical examination were used as normal control group. The peripheral blood of Th17 and Th17/Th1 cells accounted for the proportion of CD4⁺T cells were detected by flow cytometry (FCM); the concentration of plasma IL-17 and IL-22 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The proportion of Th17 cells in AMI group and UA group ((2.98% ± 1.01%) and (2.63% ± 0.61%)), also the proportion of Th17/Th1 cells in AMI group and UA group ((0.71% ± 0.35%) and (0.66% ± 0.31%)), were both significantly higher than SA group and normal control group (both $P < 0.05$); IL-17 and IL-22 concentration in AMI group (IL-17: 24.41 ± 7.95 ng/L; IL-22: 34.18 ± 7.04 ng/L) were significantly higher than SA group and normal control group (both $P < 0.05$). IL-17 concentration in UA group (22.86 ± 8.62 ng/L) was significantly higher than normal control group; IL-22 concentration in UA group (28.98 ± 4.35 ng/L) was significantly lower than AMI group, significantly higher than normal control group. In ACS group, there was a significant positive correlation between IL-17 concentration and IL-22 concentration ($r = 0.422, P < 0.01$), also there was a significant positive correlation between the proportion of Th17 cells and IL-17 concentration ($r =$

[收稿日期] 2012-10-22

[作者简介] 王晓琦, 硕士研究生, 研究方向为急性冠状动脉综合征, E-mail 为 wangqiqi86@sina.com。通讯作者杜乃立, 教授, 研究方向为高血压与急性冠状动脉综合征, E-mail 为 dunaili@medmail.com.cn。

0.722, $P < 0.01$), IL-22 concentration ($r = 0.400, P < 0.01$). **Conclusions** Th17 cells may be involved in the incidence of the atherosclerotic plaque instability and ACS. IL-17 and IL-22 can be used as a secondary detection of ACS diagnosis.

辅助性 T 细胞 (T-helper cells, Th) 17 是 T 细胞在白介素 6 (interleukin, IL-6) 和 IL-23 的刺激下分化而成, 且不同于 Th1、Th2 的辅助性 CD4⁺ T (cluster difference 4 positive T) 细胞, 其通过分泌 IL-17、IL-22 等促炎症因子, 参与多种炎症的过程^[1]。近期多项研究表明在炎性疾病及自身免疫性疾病 (如强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮等) 中, Th17 细胞参与重要的调节作用^[2]。本研究通过检测冠心病患者外周血中 Th17 细胞占 CD4⁺ T 细胞比例及与 Th17 相关细胞因子 (IL-17 和 IL-22), 探讨急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者 Th17、Th17/Th1 细胞比例的变化及临床意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象

收集 2011 年 10 月至 2012 年 3 月本院心内科经冠状动脉造影检查或手术治疗的 50 例患者, 根据以下入选标准及排除标准, 将 50 例冠心病患者及 15 例健康查体者分为: ①急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 组 20 例, 其中男性 11 例, 女性 9 例, 年龄 69.92 ± 12.70 岁; ②不稳定型心绞痛 (unstable angina, UA) 组 15 例, 其中男性 7 例, 女性 8 例, 年龄 67.00 ± 13.12 岁; ③稳定型心绞痛 (stable angina, SA) 组 15 例, 其中男性 9 例, 女性 6 例, 年龄 61.32 ± 13.02 岁; ④正常对照组 15 例, 其中男性 8 例, 女性 7 例, 年龄 65.87 ± 9.70 岁。

入选标准: ①AMI 组: 有突发性胸前区疼痛和 (或) 放射痛, 且持续时间 > 30 min 不缓解; 有典型心电图 ST 段变化或动态改变; 实验室检测心肌损伤标志物增高; 急诊冠状动脉造影明确有罪犯血管闭塞。②UA 组: 诊断明确的稳定型心绞痛, 近 1 个月内疼痛频率增加, 程度加重, 持续时间延长 (< 30 min), 硝酸酯类药物作用时间延长; 休息或日常活动时胸痛发作; 胸痛发作时心电图 ST 段有一过性改变 (> 0.05 mV) 或新出现束支传导阻滞; 检测心肌损伤标志物未超过正常范围; 择期冠状动脉造影示至少有 1 支的冠状动脉狭窄。③SA 组: 体力劳动时有胸痛发作, 持续 3~5 min, 休息或含化硝酸甘油可在几分钟内缓解; 日常活动下心电图无异常, 发作时或行心电图负荷试验有 ST 段压低 > 0.05

mV; 检测心肌损伤标志物未超过正常范围; 择期冠状动脉造影示至少有 1 支的冠状动脉狭窄。

排除标准: 肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者; 严重充血性心力衰竭 (IV 级)、重度心律失常、重度肺功能不全等急性疾病者; 并发脑卒中; 周围血管疾病者; 风湿性疾病患者; 恶性肿瘤患者; 感染性疾病如严重的上呼吸道感染、高热、肺部或肝胆道重症感染、败血症以及应用非甾体类抗炎药、类固醇及鸦片类药物等。

1.2 标本收集

每例患者均在入院次日清晨, 健康查体者在查体当日清晨, 空腹平卧位采肘静脉血 5 mL, 肝素钠抗凝 (患者采血时间在发病的 24 h 内), 流式细胞术 (flow cytometry, FCM) 检测全血 Th17 细胞及 Th17/Th1 细胞; 外周血 1500 r/min 离心 10 min 后取血浆保存于 -80°C 备用, 酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血浆 IL-17、IL-22 浓度。

1.3 流式细胞术检测 Th17、Th17/Th1 细胞

无菌条件下采肝素抗凝末梢全血 (200 μL), 用 RPMI1640 等体积稀释, 加入 1 mg/L 的佛波醇乙酯 (PMA) 50 μL 、50 mg/L 离子霉素 16 μL 和 0.1 g/L 莫能霉素 14 μL (上述主要试剂均购自 ALEXIS 公司)。在 37°C 、5% CO_2 细胞培养箱培养 4 h; 100 μL 刺激后血样, 加入 10 μL PE 标记的鼠抗人 CD4 单抗, 避光室温孵育 30 min; PBS 洗涤后, 固定液避光室温固定反应 15 min 后离心弃上清; PBS 洗涤后, 为利于细胞因子单抗进入细胞, 加入破膜剂进行细胞打孔, 离心弃上清, 进行胞内细胞因子染色。用异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC) 标记的抗 γ 干扰素 (interferon gamma, IFN- γ) 单克隆抗体, 荧光素 (phycoerythrin, PE) 标记的抗 IL-17A, 对照管中加入相应的对照, 避光室温孵育 15 min, PBS 洗涤后上机检测 (上述主要试剂均购自 eBioscience 公司)。应用流式细胞仪 BD FACSCalibur 检测。Th17、Th17/Th1 分别标记为 CD4⁺ IFN- γ ⁻ IL-17⁺、CD4⁺ IFN- γ ⁺ IL-17⁺。

1.4 酶联免疫吸附法检测 IL-17 和 IL-22 浓度

人 IL-17、IL-22 ELISA 试剂盒均购自 eBioscience 公司, 按产品说明进行, 严格操作实验过程, 并设置空白对照、阴性对照及质量控制以保证检测

结果的可靠性。IL-22 最低检测值为 9.0 ng/L。

1.5 统计学处理

检测结果均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组数据间的比较,符合正态分布的采用单因素方差分析,否则采用 Kruskal-Wallis 检验。组间两两比较采用 LSD 法,否则采用 Mann-Whitney 检验进行比较。Spearman 相关性检验分析指标间相关性。所有统计均在

SPSS 18.0 中完成, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料

各组患者在性别、年龄和与冠心病相关危险因素方面的差异均无统计学意义 ($P > 0.005$; 表 1)。

表 1. 各组临床基本资料的比较

Table 1. Basic clinical data of each group

基本资料	正常对照组	SA 组	UA 组	AMI 组
男/女(例)	8/7	9/6	7/8	11/9
年龄(岁)	65.87 ± 9.70	61.32 ± 13.02	67.00 ± 13.12	69.92 ± 12.70
吸烟史(例)	6	8	6	9
饮酒史(例)	6	6	7	8
高血压(例)	2	11	10	13
糖尿病(例)	3	6	5	6
血脂异常(例)	5	10	8	10

2.2 外周血 Th17 及 Th17/Th1 细胞比例

AMI 组和 UA 组外周血 Th17 细胞比例和 Th17/Th1 细胞比例,均明显高于 SA 组和正常对照组的 Th17 细胞比例及 Th17/Th1 细胞比例 ($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 各组外周血 Th17、Th17/Th1 细胞比例比较

Table 2. The proportion of Th17, Th17/Th1 cells in each group

分 组	Th17	Th17/Th1
正常对照组	1.36% ± 0.32%	0.26% ± 0.61%
SA 组	1.63% ± 0.48%	0.28% ± 0.57%
UA 组	2.63% ± 0.61% ^a	0.66% ± 0.31% ^a
AMI 组	2.98% ± 1.01% ^a	0.71% ± 0.35% ^a

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组和 SA 组比较。

2.3 外周血浆 IL-17 和 IL-22 浓度

与 SA 组和正常对照组比较,AMI 组血浆 IL-17 和 IL-22 浓度均显著增高(均 $P < 0.05$)。UA 组血浆 IL-17 浓度显著高于正常对照组,与 AMI 组和 SA 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); UA 组血浆 IL-22 浓度显著低于 AMI 组,而显著高于正常对照组,与 SA 组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); SA 组与正常对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表 3)。

2.4 各指标相关性分析

ACS 患者血浆 IL-22 浓度与 IL-17 浓度呈显著正相关 ($r = 0.422, P < 0.01$) (图 1); ACS 患者 Th17 细胞与 IL-17 ($r = 0.722, P < 0.01$) 及 IL-22 浓度 ($r = 0.400, P < 0.01$) 均呈显著正相关(图 2); SA 组患

者 IL-17 浓度与 IL-22 浓度无相关性 ($r = 0.465, P = 0.621$); 正常对照组 IL-17 浓度与 IL-22 浓度无相关性 ($r = 0.723, P = 0.744$)。

表 3. 各组血浆 IL-17、IL-22 浓度比较

Table 3. The concentration of IL-17, IL-22 in each group

分 组	IL-17 (ng/L)	IL-22 (ng/L)
正常对照组	15.44 ± 2.86	25.10 ± 2.74
SA 组	18.55 ± 5.98	27.05 ± 3.68
UA 组	22.86 ± 8.62 ^a	28.98 ± 4.35 ^a
AMI 组	24.41 ± 7.95 ^{ab}	34.18 ± 7.04 ^{abc}

a 为 $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 SA 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 UA 组比较。

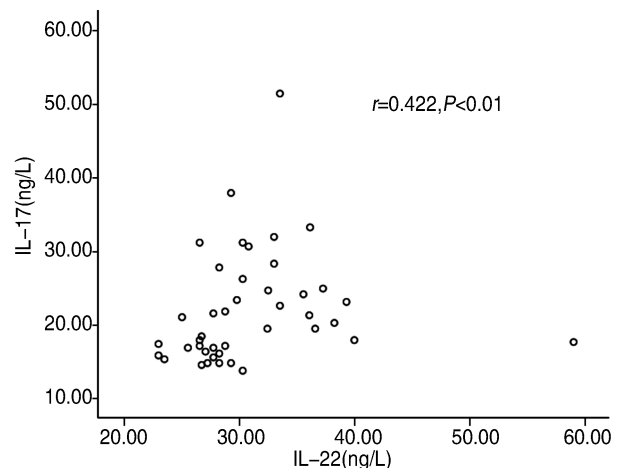


图 1. ACS 组 IL-17 与 IL-22 相关性示意图

Figure 1. The correlation between IL-17 concentration and IL-22 concentration in ACS group

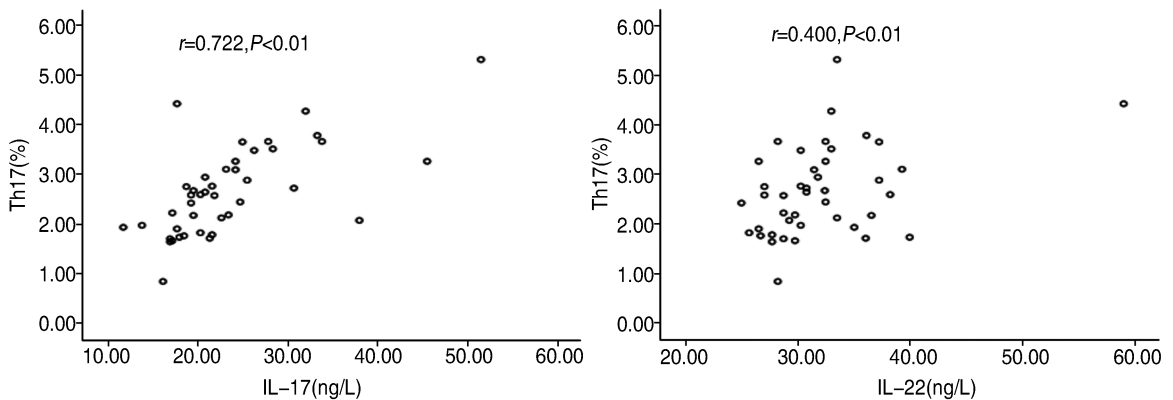


图 2. ACS 组 Th17 细胞比例与 IL-17、IL-22 相关性示意图

Figure 2. The correlation between the proportion of Th17 cells and IL-17, IL-22 concentration in ACS group

3 讨论

多位学者近年来在动脉粥样硬化 (arteriosclerosis, As) 性疾病内皮损伤反应学说的基础上提出了炎症反应学说,认为炎症过程在 As 的发生发展及并发症中起到关键作用^[3]。研究发现冠心病患者体内存在 T 细胞亚群功能失衡,主要表现为 Th1 细胞功能亢进^[4],同时血清中多种炎症介质水平与健康人群存在显著差异,且在 As 发展的不同阶段,体内炎症介质的水平也不同^[5]。在 As 的进展过程中,特别是发展到 ACS、不稳定性斑块存在时,血脂水平变化往往无明显差异,但 IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 和高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity CRP, hs-CRP) 等相关血清炎症因子水平却可能已经发生了明显变化,进一步说明 As 的发展及斑块的稳定性与炎症之间的密切关系。

在初始 CD4⁺T 细胞分化过程中, Th1 细胞因子如 IL-12、IFN- γ 会活化信号转导和转录活化因子 1 (signal transducers and activators of transcription 1, STAT1),从而抑制 Th17 细胞分化,并促进 Th1 细胞的存活与扩增;与 Th17 细胞分化相关的细胞因子转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 能抑制 Th1 细胞的分化。Th1 细胞已被证明是影响动脉粥样硬化发展的重要因素^[4]。Th17 细胞不仅能产生 IL-17,也能产生 IFN- γ , Th17/Th1 细胞在动物实验和临床研究中均有报道,以上结果提示 Th17 与 Th1 细胞之间存在相互转换的关系^[5-7]。Cheng 等^[8]发现 Th17 细胞与调节性 T 细胞 (T-regulation T-reg) 在 ACS 发病早期的斑块不稳定性方面起潜在作用。在本研究中,ACS 患者外周血 Th17 细胞比例及 Th17/Th1 细胞比例均显著高于 SA 组和正常

对照组,表明 Th17 细胞、Th17/Th1 细胞参与 As 的发生发展。

相关研究表明 IL-17 是 Th17 分泌的主要促炎因子^[9]。Eid 等^[10]研究发现浸润 T 细胞的冠状动脉产生 IFN- γ 和 IL-17,它们共同促进血管平滑肌细胞的炎症反应。Hashmi 等^[11]研究发现在 UA 患者和 AMI 患者 IL-17、IL-6 和 IL-8 活性增高,表明 IL-17 引发炎症反应在临床表现不稳定 ACS 患者中起促进作用,进一步表明 IL-17 可能与 As 斑块的不稳定性有关。

IL-22 主要由 Th17、Th22、自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞、 $\delta\gamma$ T 及淋巴样组织诱导细胞 (lymphoid tissue induced cell, LTi) 等多种免疫细胞分泌合成。近期研究发现,IL-22 参与了多种慢性免疫炎症性疾病的发病,如银屑病、系统性红斑狼疮及炎症性肠炎、病原体感染等。且多项研究观察到,在不同的疾病环境中,IL-22 存在致病性或是保护性的作用^[12]。IL-22 与 IL-22R1 结合后形成复合物,IL-10R2 与之结合,激活 IL-22-IL-22 受体信号通路,经 STAT1、STAT3、STAT5 信号通路或多种丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 通路,如 ERK1/2、MEK1/2、JNK 及 p38 激酶等将信号传递至细胞核,启动转录水平的改变,合成 IL-6、基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinases-1, MMP-1)、B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (B cell lymphoma/leukemia-2)、 β -防御素 (β -defensin) 等,从而发挥组织防御、免疫炎症和组织修复等功能^[13-15],虽然尚无研究明确说明冠状动脉内皮细胞存在 IL-22 受体,但相关研究指出 IL-22 受体表达存在动态变化^[16,17]。在 As 性疾病的特定炎症环境中及一些危险因素如血脂异常的刺激下,IL-22 受体可能高表达

于冠状动脉内皮细胞,促使 IL-22 作用于血管炎症的调节。

现已发现,无论在信使核糖核酸 (message RNA, mRNA)水平还是蛋白水平上,可表达 IL-22 的一系列 Th 细胞都可以分泌 IL-17,这说明 IL-22 可以和 IL-17 共同起作用,且两者都受 TGF- β 和 IL-6 调控^[18]。有实验表明重组人 IL-17A 可以调节 IL-22 的表达量、促炎特性和组织保护机制,并且在一些炎症模型中,IL-17A 的存在与否将决定 IL-22 是起促炎作用还是组织保护作用^[19]。在本研究中 AMI 患者血浆 IL-17、IL-22 水平显著高于 SA 组和正常对照组,而 UA 组患者 IL-17、IL-22 水平与 SA 组差异无统计学意义;且 ACS 组 IL-17 与 IL-22 之间,以及二者与 Th17 细胞比例均存在显著正相关。说明与 Th17 细胞相关的炎性因子中,IL-17 与 IL-22 存在一定的协同作用,并且共同参与不稳定性动脉粥样斑块形成过程中的炎症反应,并对急性心血管事件的发生有辅助诊断作用。

Th17 细胞、Th17/Th1 细胞比例的变化及其分泌的炎性因子与 ACS 的相关性进一步证实了 ACS 发病中存在 Th 细胞亚群功能失衡和相关促炎因子致炎症作用。检测 Th17 细胞、Th17/Th1 细胞及其相关的炎性因子有望作为 ACS 的辅助诊断指标。

[参考文献]

[1] Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells[J]. *Exp Med*, 2007, 204: 1 849-861.

[2] Chabaud M, Durand JM, Buchs N, et al. Human interleukin-17: a T cell derived pro-inflammatory cytokine produced by the rheumatoid synovium [J]. *Arthritis Rheum*, 1999, 42: 963-997.

[3] Sukhija R, Fahdi I, Garza L, et al. Inflammatory markers, angiographic severity of coronary artery disease, and patient outcome[J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(7): 879-884.

[4] Szodoray P, Imar Q, Vets K, et al. TH1/TH2 imbalance measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease [J]. *Scand J Immunol*, 2006, 64(3): 336-344.

[5] Martins TB, Anderson JL, Muhlestein JB, et al. Risk factor analysis of plasma cytokines in patients with coronary artery disease by a multiplexed fluorescent immunoassay [J]. *Am J Clin Pathol*, 2006, 125(6): 906-913.

[6] Bending D, De La Pena H. Highly purified Th17 cells from

BDC2.5NOD mice convert into Th1-like cells in NOD/SCID recipient mice [J]. *Clin Invest*, 2009, 119: 565-572.

[7] Annunziato F, Romagnani S. Do studies in human better depict Th17 cells [J]? *Blood*, 2009, 114 (11): 2 213-219.

[8] Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2008, 127(1): 89-97.

[9] 睦维国,李凤艳,车文体,等. 终末期肾脏病患者外周血 Th17、Treg 细胞表达及其平衡关系的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(15): 1 868-871.

[10] Eid RE, Rao DA, Zhou J, et al. Interleukin-17 and interferon-gamma are produced concomitantly by human coronary artery-infiltrating T cells and act synergistically on vascular smooth muscle cells [J]. *Circulation*, 2009, 119 (10): 1 424-432.

[11] Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease [J]. *Coron Artery Dis*, 2006, 17(8): 699-706.

[12] 张莉,刘卫敏,吴开松,等. 慢性阻塞性肺疾病患者白介素 2、6、10、17 及 22 表达研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(24): 3 067-069.

[13] Ouyang W, Valdez P. IL-22 in mucosal immunity [J]. *Mucosal Immunol*, 2008, 1(5): 335-338.

[14] Aujla SJ, Kolls JK. IL-22: a critical mediator in mucosal host defense [J]. *J Mol Med*, 2009, 87(5): 451-454.

[15] Zenewicz LA, Flavell RA. IL-22 and inflammation: leucine through a glass onion [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38 (12): 3 265-268.

[16] Gangemi S, Parisi P, Ricciardi L, et al. Is interleukin-22 a possible indicator of chronic heart failure's progression [J]? *Arch Gerontol Geriatr*, 2010, 50(3): 311-314.

[17] Kapessidou P, Poulin L, Dumoutier L, et al. Interleukin-22 deficiency accelerates the rejection of full major histocompatibility complex-disparate heart allografts [J]. *Transplant Proc*, 2008, 40(5): 1 593-597.

[18] Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways [J]. *Br J Dermatol*, 2008, 159(5): 1 092-102.

[19] Sonnenberg GF, Nair MG, Kim TJ, et al. Pathological versus protective functions of IL-22 in airway inflammation are regulated by IL-17A [J]. *J Exp Med*, 2010, 207 (6): 1 293-305.

(此文编辑 许雪梅)