

Th17/Treg 细胞在银屑病的发病机制研究进展 *

李 鑫 范洁琳[△]

(中南大学湘雅医学院 湖南 长沙 410013)

摘要 :Th17 细胞和 Treg 细胞是 CD4⁺T 细胞在不同细胞因子环境中分化出的新亚群 ,发挥不同的生物学效应 ,使机体的免疫系统处于平衡状态。Th17/Treg 细胞失衡可引起一系列自身免疫性疾病。银屑病是与遗传、免疫异常有关的皮肤炎症性疾病 ,其发病机制尚不清楚。越来越多的研究发现 ,Th17 细胞增多和 Treg 细胞减少及其分泌的细胞因子在银屑病的发病中有着重要作用。本文围绕这一机制综述了近年来有关 Th17 细胞、Treg 细胞在银屑病发病机制中作用的研究 ,帮助我们更深入地了解银屑病的发病机制并为今后临床诊断和治疗提供依据。

关键词 :Th17 细胞 ;Treg 细胞 ;银屑病 ;发病机制

中图分类号 :R758.63 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)24-4769-04

Advancements in Th17/Treg Cells in the Pathogenesis of Psoriasis*

LI Xin, FAN Jie-lin[△]

(Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha, 410013, China)

ABSTRACT: Th17 cells and regulatory T cells (Tregs) are novel subsets from CD4⁺ T cells in different cytokines environments, which respectively play crucial roles in immune system to maintain the balance. Imbalance of Th17/Treg will lead to a series of autoimmune diseases. Psoriasis, etiology unknown, is generally believed to be a complex autoimmune inflammatory disease with a genetic basis. Accumulating evidence indicates that either increased Th17 cells or decreased Tregs have a pathogenic role in psoriasis. The cytokines produced by them participate in the onset of psoriasis. This review summarizes the progress so far towards understanding the role of Th17 cells and regulatory T cells (Tregs) in psoriasis, which will further our understanding of the pathogenesis of psoriasis and provide promising directions of clinical diagnosis and treatment.

Key words: Th17 cells; Regulatory T cells; Psoriasis; Pathogenesis

Chinese Library Classification(CLC): R758.63 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)24-4769-04

前言

初始 CD4⁺T 淋巴细胞接受抗原刺激的信号 ,在不同的条件下可分化成不同亚型的 T 淋巴细胞 ,包括 Th1 型、Th2 型、Th17 型效应细胞及调节性 T 细胞 (Regulatory T cell, Treg) ,执行不同的生物学功能^[1]。其中 ,Th17 和 Treg 细胞是近年来的研究热点 ,在自身免疫性疾病、感染性疾病和肿瘤等病理过程中发挥重要作用^[2]。银屑病(psoriasis)是一种由多基因遗传决定的、多环境因素刺激诱导的免疫异常慢性炎症性增生性皮肤病 ,其发病机制依旧是国内外的研究热点^[3]。进一步探索研究新的 T 细胞亚群与银屑病发生的关系 ,以及细胞因子对 T 细胞亚群的调节作用 ,对深入揭示银屑病发病的免疫学机制、寻找新的治疗靶点和药物、防治银屑病都具有重大的意义。本文就 Th17/Treg 平衡与银屑病发病机制之间的关系作一综述。

1 Th17 与 Treg 细胞平衡调控

在不同细胞因子作用下初始 CD4⁺T 细胞活化后向不同的亚型分化 :在 IL-12 作用下 ,初始 CD4⁺T 细胞经信号转导和转录激活因子 -4 (Signal transducers and activators of transcription

4, STAT4)分化为 Th1 细胞 ,在 IL-4 作用下 ,初始 CD4⁺T 细胞经 STAT6 分化为 Th2 细胞 ,加入 TGF- β 后 ,初始 CD4⁺T 细胞转化为 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 的 Treg 细胞 ;加入 TGF- β 和 IL-6 后 ,初始 CD4⁺T 细胞经 STAT3 上调转录调节因子维 A 酸相关孤儿受体 γ t (Retinoid-acid receptor-related orphan receptor γ t, ROR γ t)分化为 Th17 细胞^[4]。

Th17 细胞分泌的细胞因子包括 IL-17、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-6、TNF- α 等 ,参与各种自身免疫性疾病的发生^[6]。通过减少 Th17 细胞数目或拮抗 Th17 分泌的细胞因子可抑制某些自身免疫性疾病的发生。在自身免疫性脑脊髓炎 (Encephalomyelitis, EAE) 小鼠模型中 ,甘珀酸 (Carbenoxolone, CBX)通过增加蛋白磷酸酶 (Protein phosphatase 2A, PP2A)下调 IL-23p19 的表达 ,并降低 Th17 细胞数量来延缓 EAE 的发生^[5]。

Treg 细胞是一类具有免疫抑制作用的 T 细胞亚群 ,能够控制免疫应答的强度 ,减轻对机体组织损伤^[6]。湿疹 (Eczema vaccinatum, EV) 是一种接种牛痘疫苗后引起的特异性皮炎。Freyschmidt 等^[7]为了检验 Treg 细胞缺陷是否易患 EV ,利用疫苗病毒 (Vaccinia virus, VV)经皮感染 FoxP3 缺陷 (FoxP3(KO)) 小鼠。与对照组相比 ,这些动物产生较少的 VV 特异性 CD8⁺

* 基金项目 :中南大学“本科生自由探索研究创新基金”项目(ZY11088)

作者简介 :李鑫(1988-) ,女 ,博士研究生 ,主要研究方向 :皮肤性病学。E-mail:373186787@qq.com

[△]通讯作者 :范洁琳 ,E-mail:fun-633@qq.com

(收稿日期 :2012-02-16 接受日期 :2012-03-13)

效应 T 细胞和分泌 IFN- γ 的 CD8⁺T 细胞, 有较高的病毒负荷量及对病毒表现出异常的 Th2 极化反应。为了着重观察 Treg 细胞缺乏对皮肤的影响, 研究者建立了 CCR4(KO) FoxP3(KO) 嵌合体动物模型(CCR4/FoxP3), 除皮肤缺乏 Treg 细胞外, 其余组织和中枢淋巴器官均具有 Treg 细胞。与 FoxP3(KO) 小鼠相似, CCR4/FoxP3 嵌合体产生较少的 VV 特异性 CD8⁺ 效应 T 细胞并有较高的病毒负荷量, 且抗病毒细胞因子 I、II 型 IFN 和 IL-2 水平减少, 而促炎性细胞因子如 IL-6, IL-10, TGF- β 和 IL-23 水平升高。更重要的是, 非经皮途径感染的 CCR4/FoxP3 嵌合体所诱导的免疫反应与对照组无差异。

Th17/Treg 平衡对维持机体免疫平衡至关重要, Th17/Treg 失衡是导致自身免疫性疾病的发病机制之一, IL-6 是维持这一平衡的关键因子^[8]。促炎因子 IL-1 β 和 IL-6 可使天然型 Treg 细胞(naturally occurring regulatory T cells, nTreg)转化为 Th17 细胞, 但拮抗诱导型 Treg 细胞(induced regulatory T cells, iTreg)的分化^[9]。Beriou 等^[10]发现, 分泌 IL-17 的 Treg 细胞在促进其抑制功能的环境中不分泌 IL-17, 但在强烈的 T 细胞受体(T cell receptor, TCR) 信号和抗原提呈细胞 (Antigen-presenting cells, APC) 存在下, 这些 Treg 细胞不再显示抑制功能而开始分泌 IL-17。Treg 细胞向 Th17 细胞的转化可能是机体的一个生理性调节机制, 正常情况下, 机体处于 Treg 细胞的控制之下, 以维持自身免疫耐受和防止自身免疫反应的发生; 当感染发生时, 抗原活化 APC, 其分泌的炎性细胞因子如 IL-1 β 和 IL-6, 可诱导 Treg 细胞向 Th17 细胞转化, 从而产生清除感染所必需的强有力的免疫应答。此外, IL-23 亦可促进 Th17 细胞分化, 对 Th17 细胞的存活、增殖和功能的维持起重要作用^[11]。近期发现, 无论是否存在缺氧, 缺氧诱导因子 -1(hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 均可与 ROR γ t 形成三聚体并直接激活 ROR γ t 的转录, 促进 p300 招募至 IL-17 启动子, 使 Th17 细胞分化增强。同时, HIF-1 与 Foxp3 结合并使其蛋白酶体降解, 从而抑制 Treg 细胞分化^[12]。

Th17 和 Treg 细胞间功能和分化过程相互对抗, 机体处于正常状态下两者保持平衡。但机体发生功能异常时常表现出 Th17/Treg 失衡, 引起一系列炎症反应及自身免疫性疾病。在对系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)的研究中发现, Th17 功能亢进和 Treg 功能低下, 在活动性 SLE 中异常的细胞因子环境导致 Th17 细胞数量增多, IL-17A 可能引起 SLE 血管炎的发生, IL-17A 拮抗剂对抗 Th17 细胞可作为治疗 SLE 的探索方向^[13,14]。相反, 降低 Th17 细胞或升高 Treg 细胞以维持 Th17/Treg 平衡, 可以保护自身免疫性疾病的发生^[15]。

2 Th17/Treg 细胞在银屑病发病机制中的作用

银屑病的主要病理改变为角质形成细胞异常增生、角化不全、新生血管形成和炎性细胞浸润。银屑病的皮损自发性的缓解和加重交替, 并持续存在。根据临床特征, 银屑病可分为寻常型、关节病型、脓疱型和红皮病型。目前认为银屑病的发病主要涉及免疫、遗传、心理、环境因素等方面^[16]。但其病因复杂, 发病机制尚未完全明确。

2.1 Th17 细胞与银屑病

目前认为银屑病是一种 Th1 反应为主, 与干扰素 γ (Interferon- γ , IFN- γ)、Th17 细胞、巨噬细胞等相关的炎症性皮肤病^[17]。研究发现, 在 IL-23 的诱导下使天然 CD4⁺T 细胞转化为 Th17, Th17 产生 IL-17, 从而促使巨噬细胞产生 TNF- α 和 IL-6。TNF- α 通过 IL-12、IL-18 和 IL-23 直接或间接诱导产生 IFN- γ 。TNF- α 的产生涉及多种细胞, 包括角质形成细胞、树突状细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和天然杀伤细胞。一些受其刺激的细胞又能促进其他细胞释放 TNF- α 。这些细胞因子以自分泌和/或旁分泌的形式, 引起局部炎症、增生, 并且不断地产生放大效应^[18]。

银屑病患者中, 皮损区 IL-17、IL-23p19、IL-23p40、IL-6 mRNA 表达水平明显高于非皮损区; 非皮损区上述指标 mRNA 表达水平也明显高于健康对照组正常皮肤组织^[19]。最近有报道称^[20]在银屑病患者皮肤发现了能分泌 IL-22 的 Th22 细胞, 该细胞可能参与了皮肤炎症反应的病理生理过程。从分子水平上, Th22 可能来源于 Th17 细胞。研究证明 Th17 细胞 IL-23R 基因单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与银屑病的早期发病相关, 采用抗-IL12p40 抗体治疗银屑病患者已经取得了一定的成功^[21,22]。Carrier 等^[23]研究了 IL-1 样 IL-36 细胞因子家族与 Th17 细胞因子在皮肤炎症中的相互作用。在 Th17 介导的动物银屑病模型中, IL-36 家族三个细胞因子的表达均增强, 中和 IL-22 后诱导被下调。在 IL-17A 和 TNF- α 的作用下人类角质形成细胞 (primary human keratinocytes, KC) 会诱导 IL-36 家族的表达, IL-22 具有协同作用。而且 IL-36s 能直接诱导自身及促炎性介质(TNF- α , IL-6, IL-8)在 KC 中的表达, 在加入 IL-17A 或 TNF- α 后这种作用被明显加强。同样, IL-36 α 和 IL-36 β 增强了 IL-17A 介导的抗菌肽的诱导。结果显示, IL-36 因子不仅受 Th17 细胞因子调节, 而且他们可以调节自身的表达并增强 Th17 细胞因子的功能。他们推测在 IL-36 和 Th17 细胞因子之间存在的反馈环参与了银屑病组织中细胞因子表达的启动。

2.2 Treg 细胞与银屑病

通过外周血检查发现 Treg 细胞在银屑病中的重要性, 银屑病患者外周血中 Foxp3⁺Treg 细胞数目是增加的, 并且其增加与疾病活动指数(Psoriasis Activity and Severity Index, PASI)正相关^[24,25]。CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞也出现在银屑病皮损处, 并且与外周血类似, 皮损处活检高于对照或健侧皮肤活检^[26]。Yun 等^[27]发现, 进展期银屑病患者皮损中能发现 Foxp3⁺Treg 细胞数目降低, 提示银屑病的加重可能与银屑病皮损处的 Foxp3⁺Treg 细胞数目减少有关。不过, Chen 等^[28]的分析发现, 在外周血和银屑病皮损处的 T 细胞相对失衡更倾向于效应性 T 细胞的增多。银屑病患者外周血以及皮损处的 Treg 细胞受损降低了其自身免疫抑制作用和对效应性 T 细胞的调控功能。与对照组相比, 银屑病患者效应性 T 细胞有更强的增殖能力^[29]。Goodman 等^[30]做了更深入的研究来探寻这种调控失衡的机制, 皮损处 IL-6 水平增加, 并且皮肤中效应性 T 细胞和 Treg 细胞表面的 IL-6 受体表达增加。此外, 观察到的共同培养的银屑病患者 Treg 细胞和效应性 T 细胞调控功能受损可以被 IL-6 的特异性抗体所逆转^[31]。IL-6 可以增强效应性 T 细胞

对调节性 T 细胞抑制作用的抵抗力,但 Goodman 等推测,它可能同时抑制了 Treg 细胞的功能。根据上述 Treg 细胞功能研究,可提出 Treg 细胞在银屑病发病中两个可能原因:Treg 细胞功能受损和效应性 T 细胞对免疫抑制的耐受,可能是由于炎症部位 IL-6 生成增多,或者 IL-6 受体表达上调。

另外一些有关 Treg 细胞研究表明,Shen 等^[32]认为 Foxp3 上游核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs)与银屑病患者 Foxp3 缺陷有关。内含子 -1 rs3761548 AA 基因型,导致 E47 和 c-myc 因子结合受阻,从而减少 Foxp3 转录,促进银屑病的发生。接受英夫利昔单抗治疗的患者的 Treg 细胞数目升高,并且 Treg 细胞具有多种细胞受体^[33]。维生素 D3(Vitamin D3, VitD3)是治疗银屑病的临床药物之一,可诱导表皮和真皮中的树突状细胞(Dendritic cells, DCs)分化为不同类型的 Treg 细胞,其中朗格汉斯细胞(Langerhans cells, LCs)分化为 CD25(hi)CD127(lo)Foxp3+Treg 细胞,真皮树突状细胞(Dermal dendritic cells, DDCs)分化为分泌 IL-10 的 Foxp3-T (R)1 细胞^[34]。

2.3 Th17/Treg 细胞平衡与银屑病

K5.hTGF- β 1 转基因小鼠表现出与人类银屑病极为相似的皮肤表型和细胞因子的异常。在这种小鼠模型上,可观察到 CD4+CD25+Treg 细胞功能受损及 IL-23/Th17 途径细胞因子水平增高^[35]。皮肤上的肽聚糖识别蛋白(Peptidoglycan Recognition Proteins, Pglyrps)可调节 12-O-十四烷酰佛波酯磷酸酯-13-醋酸诱导的银屑病小鼠模型的敏感性。Pglyrp2(-/-)小鼠对实验诱导的银屑病样炎症较 Pglyrp1 (-/-) 小鼠更加敏感,机制在于 Pglyrp2(-/-)小鼠皮肤中 Th17 活化并分泌,而 Treg 细胞的募集减少,导致严重的炎症反应和角质形成细胞增殖。结果说明,Pglyrp2 通过增加炎症部位的 Treg 细胞数量以限制 Th17 细胞过度活化^[36]。Bovenschen 等^[37]发现在银屑病患者的皮损中 Foxp3+Treg 细胞很容易分化为分泌 IL-17A 的细胞(Th17)。Treg 细胞分化增强与 ROR γ t 表达水平的突然升高以及 Foxp3 损失增多有关。相比于对照组,IL-23 对银屑病患者 Treg 细胞分化有更强的诱导作用。IL-23 进一步降低 Foxp3 表达的同时保持 ROR γ t 高水平。组蛋白/蛋白去乙酰化酶抑制剂(曲古菌素-A)防止银屑病患者的 Treg 细胞向 Th17 细胞分化^[38]。重要的是,在严重的银屑病患者的皮损存在 IL-17A+/FOXp3+/CD4+三重阳性细胞。Zhang 等^[39]研究发现,银屑病患者的皮损处以及外周循环中 Th17 和 Treg 细胞都有增加,并且和疾病的严重程度正相关,皮损处 Th17/Treg 细胞比例与 PASI 分数负相关,而循环中的比例与 PASI 分数正相关,尽管 Treg 细胞可以明显抑制 CD4+T 细胞的增殖和 IFN- γ 的产生,CD4+T 细胞分泌 IL-17 不受 Treg 细胞调节。这些发现对 Th17 和 Treg 细胞之间的关系提供了新的信息,有助于我们深入的了解银屑病的发病机制。

3 问题与展望

近年来,随着 Th17/Treg 细胞在银屑病发病机制中的深入研究,出现了许多针对性的治疗方法和实验研究。如抗肿瘤坏死因子拮抗剂依那西普可以逆转 Th1/Th17 的活化,随之上调

Th2 和 Treg 细胞亚群,从而达到治疗银屑病的目的^[40]。银屑病患者 KC 表面的趋化细胞因子配体 20 (Chemotactic cytokines ligand 20, CCL20)可募集 CCR6+ Th17 细胞,从而产生炎症效应^[41]。部分他汀类药物如氟伐他汀和辛伐他汀,可干扰 CCL20/CCR6 的趋化作用,抑制 CCR6+ Th17 细胞的迁徙^[42]。研究发现地高辛可特异性地抑制 ROR γ t 的转录,可利用其无毒性的合成衍生物作为 ROR γ t 靶向治疗药物,治疗多种自身免疫性疾病^[43]。窄波 UVB(Narrow-band ultraviolet-B, NB-UVB)治疗银屑病已经应用于临床,其治疗机制包括减少 STAT3 磷酸化和 β -防御素-2 产生,从而抑制 Th17 细胞信号通路;此外 NB-UVB 还可影响 IFN 和 IL-4 信号通路,表皮分化等^[44]。但是,目前的临床治疗只能达到近期疗效,不能防止其复发。如何治愈银屑病将有待于进一步的研究^[45]。

综上所述,Th17 细胞具有很强的促炎症作用,而 Treg 细胞的免疫抑制作用在保护机体的自身耐受性中发挥着重要作用,两者之间的平衡维持机体正常的生理功能。银屑病具有慢性、易复发、难治愈的特点,其发病率在不断上升,严重地威胁到人类健康。在银屑病的发生发展过程中,可以通过 Th17/Treg 细胞失衡来解释或完善部分发病机制。Th17/Treg 细胞在银屑病发病机制中有着重要的作用,针对上述机制采取相应措施将有助于提高临床医生对银屑病的治疗效果。

参考文献(References)

- [1] Sallusto F, Lanzavecchia A. Heterogeneity of CD4+ memory T cells: functional modules for tailored immunity[J]. Eur J Immunol, 2009, 39 (8): 2076-2082
- [2] Noma T. Helper T cell paradigm: Th17 and regulatory T cells involved in autoimmune inflammatory disorders, pathogen defense and allergic diseases [J]. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2010, 33 (5): 262-271
- [3] Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis[J]. N Engl J Med, 2005, 352(18): 1899-1912
- [4] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector Th17 and regulatory T cells[J]. Nature, 2006, 441(7090): 235-238
- [5] Endong L, Shijie J, Sonobe Y, et al. The Gap-junction inhibitor Carbenoxolone suppresses the differentiation of Th17 cells through inhibition of IL-23 expression in antigen presenting cells [J]. J Neuroimmunol, 2011, 240-241: 58-64
- [6] Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, et al. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 148(1): 32-46
- [7] Freyschmidt EJ, Mathias CB, Diaz N, et al. Skin inflammation arising from cutaneous regulatory T cell deficiency leads to impaired viral immune responses[J]. J Immunol, 2010, 185(2): 1295-1302
- [8] Littman DR, Rudensky AY. Th17 and regulatory T cells in mediating and restraining inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 845-858
- [9] Zhou X, Kong N, Zou H, et al. Therapeutic potential of TGF- β -induced CD4(+) Foxp3(+) regulatory T cells in autoimmune diseases[J]. Autoimmunity, 2011, 44(1): 43-50
- [10] Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, et al. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function [J]. Blood,

- 2009, 113(18): 4240-4249
- [11] Mandy J, Daniel J. Th17 cell differentiation: the long and winding road[J]. *Immunity*, 2008, 28(4): 445-453
- [12] Dang EV, Barbi J, Yang HY, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1[J]. *Cell*, 2011, 146(5): 772-784
- [13] Yang J, Chu Y, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 60(5): 1472-1483
- [14] Ma J, Yu J, Tao X, et al. The imbalance between regulatory and IL-17-secreting CD4⁺ T cells in lupus patients [J]. *Clin Rheumatol*, 2010, 29(11): 1251-1258
- [15] Duarte J, Agua-Doce A, Oliveira VG, et al. Modulation of IL-17 and Foxp3 expression in the prevention of autoimmune arthritis in mice [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10558
- [16] Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis[J]. *Nature*, 2007, 445(7730): 866-873
- [17] Kikly K, Liu L, Na S, et al. The IL-23/Th17 axis: therapeutic targets for autoimmune inflammation [J]. *Curr Opin Immunol*, 2006, 18(6): 670-675
- [18] Stockinger B, Veldhoen M. Differentiation and function of Th17 T cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2007, 19(3): 281-286
- [19] Li J, Chen X, Liu Z, et al. Expression of Th17 cytokines in skin lesions of patients with psoriasis [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007, 27(3): 330-332
- [20] Larsen M, Arnaud L, Hié M, et al. Multiparameter grouping delineates heterogeneous populations of human IL-17 and/or IL-22 T-cell producers that share antigen specificities with other T-cell subsets[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(9): 2596-2605
- [21] Tang C, Chen S, Qian H, et al. IL-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases[J]. *Immunology*, 2012, 135(2): 112-124
- [22] Smith RL, Warren RB, Eyre S, et al. Polymorphisms in the IL-12beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(5): 1325-1327
- [23] Carrier Y, Ma HL, Ramon HE, et al. Inter-Regulation of Th17 Cytokines and the IL-36 Cytokines In Vitro and In Vivo: Implications in Psoriasis Pathogenesis [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131 (12): 2428-2437
- [24] Richetta AG, Mattozzi C, Salvi M, et al. CD4⁺ CD25⁺ T-regulatory cells in psoriasis. Correlation between their numbers and biologics-induced clinical improvement[J]. *Eur J Dermatol*, 2011, 21(3): 344-348
- [25] Yan KX, Fang X, Han L, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells and related cytokines differentially expressed in plaque vs. guttate psoriasis vulgaris[J]. *Br J Dermatol*, 2010, 163(1): 48-56
- [26] Bovenschen HJ, van Vlijmen-Willems IM, van de Kerkhof PC, et al. Identification of lesional CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in psoriasis[J]. *Dermatology*, 2006, 213(2): 111-117
- [27] Yun WJ, Lee DW, Chang SE, et al. Role of CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Regulatory T Cells in Psoriasis[J]. *Ann Dermatol*, 2010, 22(4): 397-403
- [28] Chen L, Shen Z, Wang G, et al. Dynamic frequency of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg cells in psoriasis vulgaris [J]. *J Dermatol Sci*, 2008, 51(3): 200-203
- [29] Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4⁺CD25⁺high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation [J]. *J Immunol*, 2005, 174(1): 164-173
- [30] Goodman WA, Levine AD, Massari JV, et al. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T Cells [J]. *J Immunol*, 2009, 183(5): 3170-3176
- [31] Pasare C, Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4⁺CD25⁺ T cell-mediated suppression by dendritic cells [J]. *Science*, 2003, 299(5609): 1033-1036
- [32] Shen Z, Chen L, Hao F, et al. Intron-1 rs3761548 is related to the defective transcription of Foxp3 in psoriasis through abrogating E47/c-Myb binding[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(1-2): 226-241
- [33] Quaglino P, Ortoncelli M, Comessatti A, et al. Circulating CD4⁺CD25⁺brightFOXP3⁺ T cells are up-regulated by biological therapies and correlate with the clinical response in psoriasis patients[J]. *Dermatology*, 2009, 219(3): 250-258
- [34] Van der Aar AM, Sibiryak DS, Bakdash G, et al. Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory T cells[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(6): 1532-1540
- [35] Schön MP. Animal models of psoriasis: a critical appraisal [J]. *Exp Dermatol*, 2008, 17(8): 703-712
- [36] Park SY, Gupta D, Hurwich R, et al. Peptidoglycan Recognition Protein Pglrp2 Protects Mice from Psoriasis-like Skin Inflammation by Promoting Regulatory T Cells and Limiting Th17 Responses[J]. *J Immunol*, 2011, 187(11): 5813-5823
- [37] Bovenschen HJ, van de Kerkhof PC, van Erp PE, et al. Foxp3⁺ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin [J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(9): 1853-1860
- [38] Soler DC, McCormick TS. The dark side of regulatory T cells in psoriasis[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(9): 1785-1786
- [39] Zhang L, Yang XQ, Cheng J, et al. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3⁺ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity[J]. *Clin Immunol*, 2010, 135(1): 108-117
- [40] Quaglino P, Bergallo M, Ponti R, et al. Th1, th2, th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response[J]. *Dermatology*, 2011, 223(1): 57-67
- [41] Hirata T, Osuga Y, Takamura M, et al. Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-, and IL-17A-stimulated endometrial stromal cells[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(11): 5468-5476
- [42] Kim TG, Byamba D, Wu WH, et al. Statins inhibit chemotactic interaction between CCL20 and CCR6 in vitro: possible relevance to psoriasis treatment[J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(10): 855-857
- [43] Huh JR, Leung MW, Huang P, et al. Digoxin and its derivatives suppress TH17 cell differentiation by antagonizing ROR γ t activity [J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 486-490
- [44] Rácz E, Prens EP, Kurek D, et al. Effective treatment of psoriasis with narrow-band UVB phototherapy is linked to suppression of the IFN and Th17 pathways[J]. *J Invest Dermatol*, 2011, 131(7): 1547-1558
- [45] Clarke P. Psoriasis[J]. *Aust Fam Physician*, 2011, 40(7): 468-473