

· 论 著 ·

## 29 例免疫性血小板减少性紫癜中调节性 T 细胞/Th17 细胞的改变

郭宁红, 石庆之<sup>△</sup>, 华建媛

(南昌大学第二附属医院血液内科, 南昌 330006)

**摘要:**目的 探讨调节性 T 细胞/Th17 细胞在免疫性血小板减少性紫癜(ITP)患者中的表达及意义。方法 应用流式细胞术检测 29 例 ITP 患者和 28 例正常人外周血中的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>T 细胞(Treg)、CD4<sup>+</sup>IL-17A<sup>+</sup>T 细胞(Th17)占总 CD4<sup>+</sup>T 细胞的比例,并评价其与血小板计数的相关性;酶联免疫吸附(ELISA)法测定血浆中 IL-10、IL-17 水平;RT-PCR 法检测外周血 Foxp3 mRNA、RORc mRNA 的表达水平。结果 与正常对照组比较,ITP 患者组外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T/CD4<sup>+</sup>T 细胞比例升高( $P < 0.05$ )、Treg/CD4<sup>+</sup>T 细胞比例明显下降( $P < 0.05$ ),Th17/CD4<sup>+</sup>T 细胞比例组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),Treg/Th17 细胞比值明显降低( $P < 0.05$ )。ITP 患者血浆中 IL-10 水平明显低于正常对照组( $P < 0.05$ ),而 IL-17 水平与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。ITP 患者组较正常对照组外周血中转录因子 Foxp3 mRNA 水平明显降低( $P < 0.05$ ),而 RORc mRNA 表达则较对照明显升高( $P < 0.05$ )。Treg/CD4<sup>+</sup>T 细胞比例及 Treg/Th17 细胞比值在有效组显著高于无效组( $P < 0.05$ ),Th17/CD4<sup>+</sup>T 细胞比例有效组显著低于无效组( $P < 0.05$ )。治疗前血小板计数与 Treg/CD4<sup>+</sup>T 细胞比例、Treg/Th17 细胞比值成正相关( $P < 0.05$ ),而与 Th17/CD4<sup>+</sup>T 细胞比例则无显著相关性( $P > 0.05$ )。结论 ITP 患者存在 Treg/Th17 细胞平衡紊乱,T 细胞亚群的功能失调可能与 ITP 免疫发病机制有关,并与糖皮质激素治疗效果有关。

**关键词:** T 淋巴细胞,调节性; T 淋巴细胞,辅助诱导; 紫癜,血小板减少性,特发性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.12.003

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)12-1150-03

## Regulatory T cells and Th17 cells in idiopathic thrombocytopenic purpura

Guo Ninghong, Shi Qingzhi<sup>△</sup>, Hua Jianyuan

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of regulatory T cells and Th17 cells in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and its significance. **Methods** The quantity of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T cells, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>T cells and CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup>T cells in peripheral blood were measured with the flow cytometry (FCM), the plasma level of IL-10 and IL-17 with ELISA and the expression of Foxp3mRNA and RORc mRNA with RT-PCR in 29 newly diagnosed ITP patients and 28 healthy controls. **Results** Compared with the normal controls, the ratio of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T cells in the peripheral blood of patients with ITP was significantly higher ( $P < 0.05$ ). And the rate of Treg cells in patients was remarkably lower ( $P < 0.05$ ). But there was no evident difference in the percentage of Th17 cells between ITP patients and control ( $P > 0.05$ ). However, the ratio of Treg/Th17 was lower in the ITP patients ( $P < 0.05$ ). The plasma level of IL-10 in ITP patients was found significantly decreased ( $P < 0.05$ ), whereas no statistical difference was observed in the level of IL-17 ( $P > 0.05$ ). Furthermore, the Foxp3mRNA expression levels were largely reduced ( $P < 0.05$ ), but the RORc mRNA expression was increased than that in control ( $P < 0.05$ ). The proportion of Treg cells and Treg/Th17 in the effective therapy group was higher than that of in the ineffective therapy group ( $P < 0.05$ ), but the proportion of Th17 cells was lower than that of in the ineffective therapy group ( $P < 0.05$ ). There was a significant correlation between platelet counts and Treg cells, Treg/Th17 in ITP patients ( $P < 0.05$ ). The proportion of Th17 cells has no obvious correlation with platelet counts ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The imbalance of Treg/Th17 plays an important role in the pathogenesis of ITP.

**Key words:** T-lymphocytes, regulatory; T-lymphocytes, helper-inducer; pupura, thrombocytopenic, idiopathic

特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)是一种常见的以血小板破坏过多,引起皮肤、黏膜、内脏出血为特征的自身免疫性疾病。目前其发病机制尚未完全明了。调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是维持机体免疫耐受的重要调控者, Th17 细胞(helper T cells 17, Th17)则参与诱发多种自身免疫病。本文就 Treg 细胞/Th17 细胞在 ITP 患者发病机制中的作用进行探讨。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本科 2009 年 5 月至 10 月收治的初治 ITP 患者 29 例,男 8 例,女 21 例,中位年龄 36(11~63)岁;病程 4 月至 10 个月;治疗前血小板计数( $1 \sim 30$ ) $\times 10^9/L$ ,中位  $19 \times$

$10^9/L$ 。诊断符合文献标准<sup>[1]</sup>,28 例健康人作为正常对照男 9 例,女 19 例,中位年龄 30(16~69)岁;血小板计数( $109 \sim 226$ ) $\times 10^9/L$ ,中位  $128 \times 10^9/L$ 。标本采集前未接受过糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。该试验获得南昌大学第二附属医院伦理委员会同意,标本采集前均已签署知情同意书。

**1.2 试剂** 抗人 CD4、CD25、IL-17A、同型对照抗体鼠 IgG<sub>1</sub>(eBioscience 公司),RNA 提取试剂盒(Invitrogen 公司),RT-PCR 试剂盒(上海生工生物工程技术有限公司),佛波醇乙酯(PMA)、离子霉素、莫能霉素(均为 Alexis 公司)。

**1.3 流式细胞术检测** 取患者及正常对照者外周血 5 mL,肝素抗凝。用淋巴细胞分离液分离外周血单个核细胞

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13576957300; E-mail: qingshis@sohu.com.

(PBMNC),调整细胞浓度为  $1 \times 10^7$ /mL。(1)取 PBMNC 悬液各 100  $\mu$ L,分别加入 FITC-CD4 5  $\mu$ L 和 APC-CD25 20  $\mu$ L,阴性对照管加入 FITC-CD4 5  $\mu$ L 和 APC-IgG<sub>1</sub> 20  $\mu$ L,室温避光孵育 30 min,经 PBS 洗涤上流式细胞仪检测。(2)另将患者及正常对照者的 PBMNC 悬液接种于培养瓶后加入 PMA 50  $\mu$ g/L,离子霉素 1  $\mu$ mol/L,莫能霉素 500  $\mu$ g/L,在 37  $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub> 温箱中孵育培养 6 h。收集细胞并调整细胞浓度为  $1 \times 10^7$ /mL,取细胞悬液 100  $\mu$ L 分别加入 FITC-CD4 5  $\mu$ L,室温避光孵育 30 min,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤 1 次,各管分别加入破膜剂 50  $\mu$ L,室温避光孵育 20 min。再加入 PerCP-IL-17A 20  $\mu$ L,阴性对照管加入 PerCP-IgG<sub>1</sub>,室温避光孵育 20 min,PBS 洗涤 2 次后上流式细胞仪检测。检测结果分别以 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>IL-17<sup>+</sup>T 细胞占 CD4<sup>+</sup>T 细胞的百分率表示。以 CD4<sup>+</sup>T 细胞中表达 CD25<sup>+</sup>荧光强度大于 CD4<sup>-</sup>T 细胞中表达 CD25<sup>+</sup>荧光强度者定义为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>T 细胞。

**1.4 ELISA 法检测血浆 IL-10、IL-17 水平** 按试剂盒说明书操作,每份标本做 3 个复孔,酶标仪读取 A490 值,分别计算各样本检测值。IL-10 和 IL-17 的最低检测值分别为 8 ng/L 和 12 ng/L。

**1.5 半定量 RT-PCR** 取患者及正常对照者外周血 5 mL,分离 PBMNC,TRIzol 法提取细胞总 RNA,电泳检测 RNA 质量。取 3  $\mu$ g RNA 逆转录合成 cDNA。分别以 Foxp3 mRNA、RORc mRNA 特异性引物在 PCR 扩增仪上进行 RT-PCR,PCR 反应条件:94  $^{\circ}$ C 4 min,1 个循环;94  $^{\circ}$ C 1 min,60  $^{\circ}$ C 1 min,72  $^{\circ}$ C 1 min 30 个循环;72  $^{\circ}$ C 6 min,1 个循环。Foxp3 引物正义链 5'-GTG GCA TCA TCC GAC AAG G-3',反义链 5'-TGT GGA GGA ACT CTG GGA AT-3',目的片段 166 bp;RORc 引物正义链 5'-GCT GGT TAG GAT GTG CCG-3',反义链 5'-GGA TGC TTT GGC GAT GA-3',目的片段 304 bp。 $\beta$ -actin 为内参照物,正义链 5'-CAT GTA CGT TGC TAT CCA GGC-3',反义链 5'-CTC CTT AAT GTC ACG CAC GAT-3',目的片段 250 bp。PCR 产物以 20 g/L 琼脂糖凝胶电泳,凝胶成像系统扫描,以检测基因与内参照的条带灰度值的比值表示该基因 mRNA 的表达水平。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS10.0 软件进行统计分析。实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。两组资料之间的比较采用配对 *t* 检验。各组细胞比例与血小板计数间的线性关系用相关分析。

**2 结 果**

**2.1 治疗效果** 29 例患者中显效 9 例(31.0%),良效 8 例(27.6%),进步 7 例(24.1%),无效 5 例(17.2%)。效佳组 17 例(58.7%),效差组 12 例(41.3%),治疗后血小板计数的均数为  $(80.2 \pm 51.9) \times 10^9$ /L。

**2.2 Treg 细胞相关指标的检测结果** ITP 患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T/CD4<sup>+</sup>T 水平明显高于正常对照组  $[(18.25 \pm 5.11)、(10.79 \pm 4.28)](t = -5.91, P < 0.05)$ ,但 Treg/CD4<sup>+</sup>T 水平则低于对照组  $[(3.75 \pm 0.19)、(7.18 \pm 1.55)](t = 7.11, P < 0.05)$ ,见图 1。ITP 患者血浆中 IL-10 水平较对照组明显降低  $[(9.15 \pm 3.07)、(24.14 \pm 9.98)](t = 12.06, P < 0.05)$ ,Foxp3 mRNA 表达量也明显低于对照组  $[(0.25 \pm 0.13)、(0.62 \pm 0.24)](t = 6.73, P < 0.05)$ ,见图 2。

**2.3 Th17 细胞相关指标的检测结果** ITP 患者 Th17/CD4<sup>+</sup>T 水平与对照组比较差异无统计学意义  $[(0.95 \pm 0.72)、(0.89$

$\pm 0.36)](t = 1.16, P > 0.05)$ 。ITP 患者血浆中 IL-17 水平与正常对照组比较差异无统计学意义  $[(14.56 \pm 9.97)、(15.21 \pm 8.36)](t = -0.17, P > 0.05)$ ,但 RORc mRNA 表达量则明显高于对照组  $[(0.52 \pm 0.04)、(0.24 \pm 0.03)](t = -5.07, P < 0.05)$ ,见图 2。

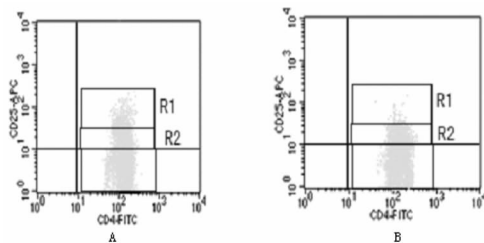
**2.4 ITP 患者与对照组 Treg/Th17 细胞比值的比较** ITP 患者 Treg/Th17 比值为  $(1.08 \pm 0.84)$ ,而对照组 Treg/Th17 比值则为  $(11.42 \pm 5.09)$ ,患者组较对照组该比值明显降低,两组比较差异有统计学意义  $(P < 0.05)$ 。

**2.5 Treg 细胞、Th17 细胞、Treg/Th17 细胞比值与疗效的关系** ITP 患者 Treg/CD4<sup>+</sup>T 水平与治疗前血小板计数成正相关  $(P < 0.05)$ ;而 Th17/CD4<sup>+</sup>T 水平则与治疗前的血小板计数无明显相关性  $(P > 0.05)$ ;Treg/Th17 比值与治疗前血小板计数成正相关  $(P < 0.05)$ 。在效佳组 Treg/CD4<sup>+</sup>T 水平显著高于效差组  $(t = -10.26, P < 0.05)$ 。Th17/CD4<sup>+</sup>T 水平在效佳组显著低于效差组  $(t = 12.11, P < 0.05)$ 。Treg/Th17 在效佳组显著高于效差组  $(t = -16.58, P < 0.05)$ ,见表 1。

表 1 Treg 细胞、Th17 细胞、Treg/Th17 细胞比值与疗效的关系( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PLT ( $\times 10^9$ /L)	Treg 细胞 (%)	Th17 细胞 (%)	Treg/Th17
效佳组	17	19.32 $\pm$ 6.23	3.86 $\pm$ 0.08*	0.84 $\pm$ 0.06*	7.21 $\pm$ 0.12*
效差组	12	16.80 $\pm$ 8.65	1.12 $\pm$ 1.09	0.97 $\pm$ 0.04	1.59 $\pm$ 0.26

\*:  $P < 0.05$ , 两组比较。



A: 正常人; B: ITP 患者。R1: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>T 细胞; R2: CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞。

图 1 正常人与 ITP 患者 Treg 细胞流式细胞仪检测结果

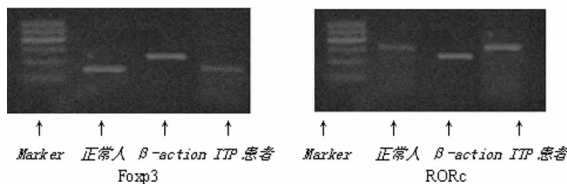


图 2 正常人与 ITP 患者 MNCs Foxp3/RORc RT-PCR 产物电泳图

**3 讨 论**

长期以来,ITP 被认为是一种原因不明的小血小板减少所致的出血性疾病,后来研究发现 ITP 患者体内存在体液免疫异常,有识别自身血小板抗原的自身抗体,使血小板寿命缩短、血小板数量减少,引发出血<sup>[2]</sup>,从而证实 ITP 是一组与自身免疫有关的疾病。近年来研究发现 ITP 的发病机制不仅与 B 淋巴细胞功能异常有关,与 T 淋巴细胞的表达及功能异常也密切相关<sup>[3]</sup>。在临床工作中作者观察到有些 ITP 患者使用糖皮质

激素治疗后效果不佳或无效,但加用免疫抑制剂如环孢素后血小板得以上升。

正常情况下机体的 T 细胞亚群精确地调节体液免疫和细胞介导的免疫反应。CD4<sup>+</sup>T 细胞群根据产生细胞因子的不同分为 Th0、Th1、Th2、Th3、Th17 细胞和 Treg 细胞等。关于 Th1、Th2 与 ITP 发病的研究较多,普遍认为在 ITP 患者体内 Th1/Th2 比例升高,细胞免疫应答增强,Th1 细胞可通过分泌 IL-2、IFN- $\gamma$  等细胞因子激活细胞毒 T 淋巴细胞、巨噬细胞,吞噬杀伤血小板,使血小板破坏加速。血小板抗体的产生与 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞激活密切相关<sup>[4]</sup>。Th17 细胞、Treg 细胞与 ITP 发病机制研究刚起步,有许多问题还不甚清楚,值得探讨。

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞(Treg)是一类具有独特免疫调节作用(低反应性与免疫抑制性)的 T 细胞,占正常个体外周血 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的 5%~10%<sup>[5]</sup>。1995 年 Asano 等<sup>[6]</sup>发现,未免疫小鼠外周循环中的 CD4<sup>+</sup>T 细胞表面持续高表达 CD25 分子。将除去了 CD25<sup>+</sup>细胞的 CD4 单阳性 T 细胞过继转移给 T 细胞缺陷的小鼠能导致宿主的各种器官特异性自身免疫病,而将 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞和 CD4 单阳性的 T 细胞共同过继转移,则能防止自身免疫性疾病的发生。这一现象提示 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞是维持自身免疫耐受的主要因素之一。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞通过抑制自身反应性 T 细胞的免疫反应,抑制 T 细胞的活化及促进某些抑制性细胞因子的分泌等,在自身免疫性疾病的发生中发挥重要作用。

Th17 细胞与 Treg 细胞表面的大部分趋化受体均相同,两种细胞在许多组织中均同时存在,与 Treg 具有抗炎性反应和维持自身免疫耐受的功能相反,Th17 细胞介导炎性反应和自身免疫疾病,二者的动态平衡可能与机体发生适当强度的免疫应答密切相关<sup>[7]</sup>。

ITP 作为一种自身免疫性血液疾病,Treg 细胞、Th17 细胞及 Treg/Th17 比值有何变化呢?本研究通过对 29 例初治 ITP 患者的观察发现 ITP 患者外周血中 Treg 细胞明显低于对照组,Foxp3 mRNA 表达以及相关抑制性细胞因子 IL-10 水平亦较对照组下降。与国内外报道相似<sup>[8-10]</sup>。从 3 个层面证实 Treg 细胞的确在 ITP 发病机制中起了重要作用。另外,本研究还发现 ITP 患者外周血中 CD4<sup>+</sup>IL-17A<sup>+</sup>T/CD4<sup>+</sup>T、IL-17 表达量较正常对照组增高,但差异无统计学意义。而影响 Th17 细胞分化发育的特异性转录因子 RORc 的表达水平却较正常对照组明显增高,也就是说 ITP 患者体内 Th17 细胞数量虽然与正常人相比较没有明显增加,但是可能存在分化、发育以及功能方面的异常,其具体机制尚待进一步研究。研究发现 ITP 患者 Treg/Th17 较对照组明显下降,说明 ITP 发病过程中除了 Treg 细胞数量下降外,Treg/Th17 细胞平衡失调,免疫应答方向倾向于 Th17 细胞,是介导炎性反应和自身免疫疾病的重要因素。

有学者研究发现丙种球蛋白可以直接诱导 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的增殖和活化,通过 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞发挥免疫抑制作用<sup>[11-12]</sup>。单独使用糖皮质激素或糖皮质激素与免疫球蛋白联合治疗 SLE 和 ITP 等自身免疫性疾病,都可以在短期内使下降的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T/CD4<sup>+</sup>T 得到一定程度的恢复,提高 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的数量和 Foxp3 基因的表达,但短期内仍难以恢复到正常水平。糖皮质激素与免疫球蛋白可能通过类似或不同的途径促进 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞的增殖与分化,且二者间有相互协同作用。作者分析了本组患者治疗前血小板计

数及糖皮质激素疗效与 Treg 细胞、Th17 及相关因子间的关系,发现 Treg/CD4<sup>+</sup>T 水平与治疗前的血小板计数成正相关性,Treg/CD4<sup>+</sup>水平愈低,血小板计数也愈少;效佳组 Treg/CD4<sup>+</sup>T 数量显著高于效差组,证实 Treg 细胞不仅与 ITP 发病有关,而且与疾病严重程度和临床预后相关,可以作为预测和判断疗效的参考指标。

ITP 患者 Th17/CD4<sup>+</sup>T 水平与治疗前血小板计数无明显相关性,效佳组 Th17/CD4<sup>+</sup>T 显著高于效差组,Th17 细胞与疾病严重程度无关,但与治疗效果有一定关联,具体原因有待进一步阐明。

Treg/Th17 比值与治疗前血小板计数成正相关,而且 Treg/Th17 比值在效佳组显著高于效差组,说明 Treg/Th17 比值与 ITP 疾病严重程度和治疗效果密切相关,也可以作为疗效预测和判断的参考指标。

从理论上推理,直接增强 Treg 细胞功能、抑制 Th17 细胞,或是通过调节细胞因子等间接手段影响 Treg/Th17 细胞平衡,有可能为 ITP 治疗带来改观。本研究初步证实 Treg/Th17 细胞参与了 ITP 免疫异常发病过程,并与疾病严重程度及疗效预后有一定关系。两类细胞具体作用机制如何?能否从其中为 ITP 找到新的治疗靶点等问题还需进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].2版.北京:科学出版社,1998:279-296.
- [2] Cines DB,McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Annu Rev Med,2005,56:425-429.
- [3] 杨军,李成荣,祖莹,等.调节性 T 细胞在儿童过敏性紫癜发病机制中的作用初探[J].中华儿科杂志,2006,44(6):411-414.
- [4] Kuwana M,Kawakami Y,Ikeda Y. Suppression of autoreactive T2 cell response to glycoprotein IIb/IIIa by blockade of CD40/CD154 interaction: implications for treatment of immune thrombocytopenic purpura[J]. Blood,2003,101(2):621-624.
- [5] 王庆红,王晓娟,甘成军,等. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞对 NK 细胞活性的影响[J].重庆医学,2007,36(11):1055-1058.
- [6] Asano M,Toda M,Sakaguchi N,et al. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation[J]. J Exp Med,1996,184(2):387-392.
- [7] 郭宁红,石庆之.调节性 T 细胞/Th17 细胞与免疫性血小板减少症[J].江西医药,2010,45(1):65-68.
- [8] Stasi R,Cooper N,Delpoela G,et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab[J]. Blood,2008,112(4):1147-1152.
- [9] 芮耀耀,张兰芳,钱小青,等.儿童特发性血小板减少性紫癜患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞水平的检测及其意义[J].江苏大学学报:医学版,2007,17(4):340-345.
- [10] 白燕,余慧,张志泉,等.儿童 AITP 治(下转第 1155 页)

维持其 mRNA 在胞液中稳定,抑制其降解的作用。有趣的是地塞米松干预组 24 h 批 BALF 中 UGRP-1 含量较 6 h 组有明显升高,但其 mRNA 含量并无明显升高,说明地塞米松能促进 UGRP-1 翻译、维持 UGRP-1 稳定并抑制其降解,从而提高 UGRP-1 含量,提示类固醇类激素除已知的胞核内促进基因转录的作用外,还能在胞浆中促进基因的翻译。

从目前研究来看 UGRP-1 似乎有抑制整个 Th2 细胞因子分泌的作用,而 Th1/Th2 比例失衡恰是哮喘发生的关键。UGRP-1 与 Th2 细胞因子相似的基因定位及其独特的抗炎作用,提示了一条前者从基因水平干预后者分泌的途径。地塞米松除有已知的直接抑制炎症细胞聚集、抑制其分泌炎症介质如 IL-4、15<sup>[13]</sup>,促进炎症细胞(嗜酸性粒细胞)凋亡作用外,还可促进 UGRP-1 基因的表达并维持其 mRNA 及蛋白的稳定而发挥抑制气道变态反应炎症作用。目前已证明 UGRP-1 为一抗炎因子,巨嗜细胞清除受体(MACRO)为该蛋白受体<sup>[14-15]</sup>,但其通过何种胞内信号转导途径发挥抗炎作用,地塞米松通过胞内受体结合于 UGRP-1 基因何位点促进其转录,如何维持胞浆中 mRNA 及蛋白的稳定,仍需进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] Niimi T, Munakata M, Keck-Waggoner CL, et al. UGRP1, a uteroglobin/Clara cell secretory protein-related protein, is a novel lung-enriched downstream target gene for the T/EBP/NKX2.1 homeodomain transcription factor[J]. *Mol Endocrinol*, 2001, 15(11):2021-2036.
- [2] Gurmukh S, Sikandar L, Katyal. Clara cells and clara cell 10 kD protein(CC10) [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1997, 26(2):141-143.
- [3] Kurotani R, Tomita T, Yang Q, et al. Role of secretoglobin 3A2 in lung development[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(4):389-398.
- [4] Chiba Y, Kusakabe T, Kimura S. Decreased expression of uteroglobin-related protein 1 in inflamed mouse airways is mediated by IL-9[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2004, 287(9):1193-1195.
- [5] Chiba Y, Srisodsai A, Supavilai P, et al. Interleukin-5 reduces the expression of uteroglobin-related protein (UGRP)1 gene in allergic airway inflammation[J]. *Immunol Lett*, 2005, 97(1):123-129.
- [6] Srisodsai A, Kurotani R, Chiba Y, et al. Interleukin-10 induces uteroglobin-related protein(UGRP)1 gene expres-

sion in lung epithelial cells through homeodomain transcription factor T/EBP/NKX2.1[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(38):4358-4360.

- [7] Niimi T, Munakata M, Keck-Waggoner CL, et al. A polymorphism in the human UGRP1 gene promoter that regulates transcription is associated with an increased risk of asthma[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 70(6):718-721.
- [8] Nakayama J, Noguchi E. No evidence for association between the -112G/A polymorphism of UGRP1 and childhood atopic asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2003, 33(7):902-904.
- [9] Rigoli L, Di Bella C, Procopio V, et al. Uteroglobin-related protein 1 gene -112G/a polymorphism and atopic asthma in Sicilian children[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2007, 28(6):667-669.
- [10] Batra J, Niphadkar PV, Sharma SK, et al. Uteroglobin-related protein 1(UGRP1) gene polymorphisms and atopic asthma in the Indian population[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2005, 136(1):1-6.
- [11] Chiba Y, Kurotani R, Kusakabe T, et al. Uteroglobin-related protein 1 expression suppresses allergic airway inflammation in Mice[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(9):958-961.
- [12] Shijubo N, Itoh Y, Yamaguchi T, et al. Clara cell protein-positive epithelial cells are reduced in small airways of asthmatics[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160(8):930-933.
- [13] 张颖, 金发光. 哮喘小鼠白细胞介素 15 动态分析及地塞米松的干预作用[J]. *重庆医学*, 2006, 35(12):1685-1688.
- [14] Bin LH, Nielson LD, Liu X, et al. Identification of uteroglobin-related protein 1 and macrophage scavenger receptor with collagenous structure as a lung-specific ligand-receptor pair[J]. *J Immunol*, 2003, 171(8):924-927.
- [15] Niimi T, Copeland NG, Gilbert DJ, et al. Cloning, expression, and chromosomal localization of the mouse gene (Scgb3a1, alias Ugrp2) that encodes a member of the novel uteroglobin-related protein gene family[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2002, 97(1):120-124.

(收稿日期:2010-11-09 修回日期:2011-02-22)

(上接第 1152 页)

- 疗前后 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg 细胞与 FOXP3 基因表达的变化[J]. *山东医药*, 2008, 48(37):28-33.
- [11] Yu J, Heck S, Pate IV, et al. Defective circulating CD25 regulatory T cell in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura[J]. *Blood*, 2008, 112(4):1325-1330.

- [12] 卢雪红, 于春雷, 李一, 等. SLE 患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞及相关因子 FOXP3 的变化[J]. *中国老年杂志*, 2007, 1(27):99-102.

(收稿日期:2010-09-21 修回日期:2010-11-17)