

# T 细胞发育在系统性红斑狼疮发病机制中的作用

陈 金 陈旭艳<sup>△</sup>

厦门医学院附属第二医院血液风湿科, 福建厦门 361101

**[摘要]** 目的 探讨 T 细胞发育在系统性红斑狼疮(SLE)发病机制中的作用。方法 选取 2017 年 9 月~2019 年 8 月我院收治的活动期 SLE 患者 120 例为病例组,选取同期我院中青年健康体检者 50 例为对照组。检测 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞百分率,血清 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平,分析 T 细胞亚群分布特点及活化与 SLE 活动度评分、TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平的相关性。结果 病例组的 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞百分率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。病例组的 CD8<sup>+</sup>T 细胞百分率高于对照组( $P<0.05$ ),CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值低于对照组( $P<0.05$ ),CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞百分率低于对照组( $P<0.05$ ),CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>比值高于对照组( $P<0.05$ )。病例组的血清 TGF- $\beta$  水平低于对照组( $P<0.05$ ),IL-10 和 IL-12 水平高于对照组( $P<0.05$ )。CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>与 SLE 活动度评分、TGF- $\beta$  水平无明显相关关系( $P>0.05$ )。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>与血清 IL-10 和 IL-12 水平呈负相关( $P<0.05$ )。结论 SLE 患者存在 T 细胞发育中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>亚群分布紊乱和活化异常,可能通过细胞因子 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 参与 SLE 的发病机制。

**[关键词]** 系统性红斑狼疮;T 淋巴细胞;CD4<sup>+</sup>;CD8<sup>+</sup>;CD25<sup>+</sup>;发病机制

**[中图分类号]** R593.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1673-9701(2020)07-0011-04

## Effects of T cell development in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus

CHEN Jin CHEN Xuyan

Department of Hematology and Rheumatology, the Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen 361101, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of T cell development on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus(SLE). **Methods** A total of 120 active-phase SLE patients admitted in our hospital from September 2017 to August 2019 were enrolled in the SLE group, and 50 healthy participants at young or middle age for physical examinations in the same period were enrolled in the control group. The proportions of CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells and serum levels of transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), interleukin-10 (IL-10) and IL-12 were determined. Correlations between the distribution and activation of T-lymphocyte subsets and SLE disease activity index (SLEDAI), serum levels of TGF- $\beta$ , IL-10 and IL-12 were analyzed. **Results** There were nonsignificant differences in the proportions of CD4<sup>+</sup> T cells and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells between the SLE group and the control group( $P>0.05$ ). The proportion of CD8<sup>+</sup> T cells in the SLE group was higher than that in the control group( $P<0.05$ ). CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio in the SLE group was lower than that in the control group( $P<0.05$ ). The proportion of CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells in the SLE group was lower than that in the control group( $P<0.05$ ). CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> ratio in the SLE group was higher than that in the control group( $P<0.05$ ). The serum level of TGF- $\beta$  was lower and levels of IL-10 and IL-12 were higher in the SLE group than those in the control group( $P<0.05$ ). There were nonsignificant correlations between CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and SLEDAI, and between CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and TGF- $\beta$  levels( $P>0.05$ ). CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> were negatively correlated with serum levels of IL-10 and IL-12 ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The uneven distribution and abnormal activation of CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-lymphocyte subsets in T cell development in SLE patients can be involved in the pathogenesis of SLE via the regulation of cytokines, such as TGF- $\beta$ , IL-10 and IL-12.

**[Key words]** Systemic lupus erythematosus; T lymphocytes; CD4<sup>+</sup>; CD8<sup>+</sup>; CD25<sup>+</sup>; Pathogenesis

**[基金项目]** 福建省厦门市科技计划医疗卫生项目(3502 Z20184062)

<sup>△</sup>通讯作者

系统性红斑狼疮(Systemic lupus erythematosus, SLE)为慢性、系统性自身免疫疾病,免疫复合物的形成和沉积是 SLE 发病的主要机制,血清产生多种抗核抗体,通过免疫复合物等途径引起各个脏器和组织的炎症反应和血管病变<sup>[1-2]</sup>。目前研究发现,T 细胞发育中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>亚群分布紊乱和活化异常有可能是导致自身免疫疾病的重要原因,SLE 患者的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T 细胞功能失调,导致 B 细胞继续活化产生多种自身抗体,使自身免疫持续存在<sup>[3-4]</sup>。调节性 T 细胞与相关细胞因子如转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )、白细胞介素 10(IL-10)和白细胞介素 12(IL-12)等在 SLE 发病机制中的作用是目前临床研究热点,但未有确切定论。为探讨 T 细胞发育在系统性红斑狼疮发病机制中的作用,本研究分别检测 SLE 患者与正常人群中的 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞百分率,血清 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平,分析 T 细胞亚群分布特点及活化与 SLE 活动度评分、TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平的相关性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月~2019 年 8 月我院收治的活动期 SLE 患者 120 例为研究对象。纳入标准:符合 SLE 诊断标准<sup>[5]</sup>;根据 SLE 活动度评分 $\geq 5$  分为活动期 SLE;于我院接受规范治疗。排除标准:合并其他自身免疫系统疾病,如类风湿关节炎、硬皮病、结节性动脉炎等;合并严重心血管、肝、肺等疾病。其中男 14 例,女 106 例,年龄 20~45 岁,平均(32.46 $\pm$ 5.33)岁;平均病程(27.29 $\pm$ 10.67)个月;SLE 活动度评分为 6~24 分,平均(14.22 $\pm$ 3.69)分。选取同期我院中青年健康体检者 50 例为对照组,男 10 例,女 40 例,年龄 22~42 岁,平均(31.86 $\pm$ 4.73)岁,排除妊娠期、自身免疫系统疾病、慢性病史。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 检测仪器为美国 BD 公司生产的 FACSCalibur 流式细胞仪。主要试剂:荧光染料 R-藻红蛋白标记小鼠抗人 CD4 单克隆抗体、CD8 单克隆抗体、CD25 单克隆抗体,均为美国 BD 公司的配套试剂盒。TGF- $\beta$  试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)、IL-10 和 IL-12 试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司)。

1.2.2 检测方法 所有受检者均于清晨空腹采血,乙二胺四乙酸抗凝,采集后 6 h 内送检。T 细胞检测:取外周血标本 100  $\mu$ L 分别放入检测管,分别加入 CD4、

CD8、CD25 单克隆抗体。混匀后避光温育 20 min,加入红细胞裂解液,混匀加速离心弃上清,加入 PBS 缓冲液悬浮细胞,重复 3 次离心和加入 PBS 缓冲液悬浮细胞。最后经流式细胞仪检测 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞百分率。血清 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平检测:双抗体夹心 ELISA 法,将样品加于酶标板孔底部,轻轻晃动混匀,37 $^{\circ}$ C 温育 30 min,重复 5 次加速离心和弃上清,酶标板孔加入酶标试剂 50  $\mu$ L,用封板胶纸封住反应孔。重复温育和洗涤,最后 1 次洗涤置厚吸水纸上拍干。再加入显色剂,震荡混匀避光显色 15 min。最后加入终止液终止反应,450 nm 波长依序测量吸光度。以上均严格按照说明书操作。

### 1.3 评价标准

SLE 病情的判断依据 SLE 活动度评分。其中 0~4 分为基本无活动,5~9 分为轻度活动,10~14 分为中度活动, $\geq 15$  分为重度活动<sup>[6]</sup>。分析 T 细胞与 SLE 活动度评分的相关性。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析。满足正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )描述,进行  $t$  检验。计数资料以[n(%)]描述,采用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 Pearson 相关。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组外周血 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞分布比较

病例组的 CD4<sup>+</sup>T 细胞百分率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。病例组的 CD8<sup>+</sup>T 细胞百分率明显高于对照组( $P<0.05$ ),且 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组外周血 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞分布比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
病例组	120	51.36 $\pm$ 13.52	39.33 $\pm$ 12.07	1.31 $\pm$ 0.46
对照组	50	54.59 $\pm$ 11.28	29.42 $\pm$ 8.55	1.86 $\pm$ 0.56
$t$ 值		1.487	5.276	6.651
$P$ 值		0.139	0.000	0.000

### 2.2 两组外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞分布比较

病例组的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞百分率与对照组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。病例组的 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞百分率明显低于对照组( $P<0.05$ ),且 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>比值高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组血清 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平比较

病例组的血清 TGF- $\beta$  水平明显低于对照组( $P<0.05$ ),

表 2 两组外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞分布比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>
病例组	120	6.11±2.03	0.98±0.33	6.23±2.36
对照组	50	5.97±1.86	1.13±0.37	5.28±2.51
t 值		0.420	2.605	2.347
P 值		0.675	0.010	0.020

IL-10 和 IL-12 水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组血清 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	n	TGF- $\beta$	IL-10	IL-12
病例组	120	56.35±11.22	9.36±2.58	4.25±1.49
对照组	50	74.18±18.34	6.02±1.57	2.85±1.16
t 值		7.740	8.512	5.933
P 值		0.000	0.000	0.000

#### 2.4 T 细胞与 SLE 活动度评分、TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平的相关性分析

患者 SLE 活动度评分为 6~24 分,平均(14.22±3.69)分,其中轻度活动 32 例,中度活动 49 例,重度活动 39 例。CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>与 SLE 活动度评分、TGF- $\beta$  水平无明显相关关系( $P>0.05$ )。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>与血清 IL-10 和 IL-12 水平呈负相关( $P<0.05$ )。见表 4。

表 4 T 细胞与 SLE 活动度评分、TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平的相关性分析(r)

指标	SLE 活动度评分	TGF- $\beta$	IL-10	IL-12
CD4 <sup>+</sup>	0.241	0.136	-0.162	-0.315
CD8 <sup>+</sup>	0.120	0.298	0.356	0.197
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	-0.021	0.166	-0.086*	-0.142*
CD8 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	-0.339	0.301	-0.214*	-0.396*

注: \* $P<0.05$

### 3 讨论

T 细胞的发育与成熟历经从干细胞到成熟 T 细胞再到分化的效应 T 细胞,在发育中将增殖、前受体表达、再增殖、抗原受体表达、正负选择的过程<sup>[7]</sup>。是否表达前抗原受体、是否表达抗原受体、表达的抗原受体对抗原识别的正选择与负选择是 T 细胞的发育与成熟的重要检查点。在胸腺中,早期 T 淋巴细胞发育,DP 细胞经历阳性或阴性选择阶段,快速增殖发育为其表面标志为 CD4 或 CD8 的单阳性 T 细胞。CD4<sup>+</sup>细胞,即辅助性 T 细胞,可以分泌多种细胞因子,主要发挥体液免疫和细胞免疫的功能。CD8<sup>+</sup>细胞,即细胞毒 T 细胞,产生特殊抗原反应,具有杀伤靶细胞的功能<sup>[8]</sup>。CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞在胸腺中分化、发育成熟后,通过

淋巴和血液循环分布到全身的免疫器官和组织中发挥免疫功能<sup>[9]</sup>。多项研究提出,其发病与淋巴亚群的异常分布密切相关<sup>[10-11]</sup>。本研究采用流式细胞仪检测 SLE 患者与正常人群的淋巴细胞亚群 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞百分率,结果显示,SLE 患者的 CD8<sup>+</sup>T 细胞百分率明显升高,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显降低,提示活动期 SLE 患者存在 T 细胞亚群分布紊乱。这与刘暘等<sup>[12]</sup>研究结果相符,该研究表示,SLE 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞明显降低,CD8<sup>+</sup>T 细胞明显增加,CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值明显降低,认为 SLE 的发病及病情活动度与 T 细胞亚群水平及 Th1/Th2 平衡紊乱、Th2 细胞占优势有关。

T 细胞的抗原活化过程是体液和细胞介导免疫反应的中心事件,TCR-CD 复合物与抗原肽-MHC 复合物的相互作用起始 T 细胞的活化,而 T 细胞活化离不开 APC 表面辅助刺激信号配体与其表面对应辅助刺激信号受体相互作用,为 T 细胞的活化提供第二信号。近年来研究中,CD25 被认为是 T 细胞的活化标志之一,可能与胸腺微环境中多种分子和相关信号途径有关,对维持自身免疫耐受具有重要意义<sup>[13-14]</sup>。本研究发现,SLE 患者的 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞百分率明显降低,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>比值明显升高,提示活动期 SLE 患者存在 T 细胞活化异常。Yin ZJ 等<sup>[15]</sup>研究证实,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞参与自身免疫疾病的发生,与疾病活动和器官受累有关,活动期 SLE 患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-Foxp3<sup>+</sup>T 细胞百分率明显增加,可以作为 SLE 活动和器官受累的生物标志物。Maraghy N 等<sup>[16]</sup>研究也发现,SLE 患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-Foxp3<sup>+</sup>T 细胞百分率明显升高,与 SLE 活动评分和病程有显著相关性,且与肾功能损害和血液系统损害呈正相关。在本研究中,发现 SLE 患者的 T 细胞与 SLE 活动度评分未见明显相关性,但由于本研究仅纳入活动期 SLE 患者,缺乏与稳定期 SLE 患者的比较,也未能长期随访其病情变化特点,故 T 细胞的亚群分布与活化异常与 SLE 病情严重程度关联仍待进一步探讨。

T 细胞分泌的细胞因子主要有白细胞介素、生长因子、趋化因子等。各种细胞因子一般通过结合相应受体调节细胞生长、分化和效应,对于调控免疫应答具有重要意义。有研究发现,在 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞中分泌 IL-10 和 IL-12,参与组织炎症损伤,具有免疫刺激和免疫抑制双重作用<sup>[17]</sup>。IL-10 也具有单核细胞/巨噬细胞依赖,抑制其他细胞因子合成,促进可溶性 TNF 受体的释放,在疾病不同阶段表现出不同作用。朱强等<sup>[18]</sup>研究发现,IL-10 与 TGF- $\beta$  共同参与了 SLE 的发病过程,IL-10 的表达与 SLE 活动度评分呈正相关,而 TGF- $\beta$  的表达与 SLE 活动度呈负相关。赵凌等<sup>[19]</sup>

研究表明, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞与 IL-10 表达密切相关, SLE 患者诱导转化后形成的 Treg 细胞以及未转化的 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 细胞内表达 IL-10 的水平均显著高于正常人。本研究发现, SLE 患者的血清 IL-10 和 IL-12 水平明显较高, 可能与 SLE 发病机制有一定关联。TGF- $\beta$  是新近发现的调节细胞生长和分化的 TGF- $\beta$  超家族, 具有抑制淋巴细胞分化的作用, 近年来有关 TGF- $\beta$  治疗自身免疫性疾病有广阔前景。进一步分析 T 细胞与 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 水平的关联性, 发现 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>与血清 IL-10 和 IL-12 水平呈负相关, 提示调节性 T 细胞可能通过细胞因子 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 参与 SLE 的发病机制。杨舟等<sup>[20-22]</sup>研究提出, SLE 患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 及 TGF- $\beta$  水平可随疾病的进展而下调表达, 在预测患者病情进展上有一定价值。

综上所述, SLE 患者存在 T 细胞发育中 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>亚群分布紊乱和活化异常, 可能通过细胞因子 TGF- $\beta$ 、IL-10 和 IL-12 参与 SLE 的发病机制。

#### [参考文献]

- [1] Aringer M, Schneider M. Systemic lupus erythematosus[J]. Dtsch Med Wochenschr, 2016, 141(8): 537-543.
- [2] Celhar T, Fairhurst AM. Modelling clinical systemic lupus erythematosus: Similarities, differences and success stories[J]. Rheumatology, 2017, 56(1): 88-99.
- [3] Ding Y, Liao W, He XJ, et al. Effects of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and vitamin D receptor on peripheral CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> double-positive T lymphocytes in a mouse model of systemic lupus erythematosus[J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(5): 975-985.
- [4] Ugarte MF, Sánchez C, Gamboa RV, et al. Circulating CD4<sup>+</sup>CD28 null and extra-thymic CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double positive T cells are independently associated with disease damage in systemic lupus erythematosus patients[J]. Lupus, 2016, 25(3): 233-240.
- [5] Vasquez N, Wahezi D, Putterman C. Diagnostic and prognostic tests in systemic lupus erythematosus[J]. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2017, 31(3): 351-363.
- [6] Furie R, Wang L, Illei G, et al. Systemic lupus erythematosus (SLE) responder index response is associated with global benefit for patients with SLE[J]. Lupus, 2018, 27(6): 955-962.
- [7] Seo W, Taniuchi I. Transcriptional regulation of early T-cell development in the thymus[J]. Eur J Immunol, 2016, 46(3): 531-538.
- [8] Ling GS, Crawford G, Buang N, et al. C1q restrains autoimmunity and viral infection by regulating CD8<sup>+</sup> T cell metabolism[J]. Science, 2018, 360(6388): 558-563.
- [9] Poznanski SM, Barra NG, Ashkar AA, et al. Immunometabolism of T cells and NK cells: Metabolic control of effector and regulatory function[J]. Inflamm Res, 2018, 67(10): 813-828.
- [10] 路峰, 吉恒东, 孙华, 等. T 细胞亚群、IL-6、IL-18 及 IFN- $\gamma$  水平变化与系统性红斑狼疮发病的相关性及可能的作用机制分析[J]. 中国医学装备, 2019, 16(3): 95-98.
- [11] 王丽娟, 托娅, 白世杰, 等. 流式细胞术对系统性红斑狼疮病人淋巴细胞亚群的检测[J]. 内蒙古医科大学学报, 2016, 38(1): 128-131.
- [12] 刘暘, 张晓炜, 霍丽珍, 等. SLE 病人 T 淋巴细胞亚群功能紊乱的研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2015, 37(3): 225-228.
- [13] 汪瀚, 翟原. 天然型调节性 T 细胞在胸腺内的分化发育机制[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(1): 15-19.
- [14] 陶弋婧, 赵娟娟, 郭萌萌, 等. 天然 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞在胸腺中发育的研究进展[J]. 现代免疫学, 2015, 35(1): 72-76.
- [15] Yin ZJ, Ju BM, Zhu L, et al. Increased CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells in Chinese systemic lupus erythematosus: Correlate with disease activity and organ involvement [J]. Lupus, 2018, 27(13): 2057-2068.
- [16] Maraghy N, Ghaly MS, Dessouki O, et al. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> T cells as a marker of disease activity and organ damage in systemic lupus erythematosus patients[J]. Arch Med Sci, 2018, 14(5): 1033-1040.
- [17] Alahgholi M, Durmus H, Aysal F, et al. The effect of interleukin (IL)-12 and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells on cytokine production of CD4<sup>+</sup> responder T cells in patients with myasthenia gravis[J]. Clin Exp Immunol, 2017, 190(2): 201-207.
- [18] 朱强, 朱明华, 罗俊, 等. IL-10 和 TGF- $\beta$ -1 在系统性红斑狼疮患者血清中的表达及意义[J]. 军事医学, 2015, 39(4): 276-278.
- [19] 赵凌, 杨晓帆, 周小斌, 等. SLE 患者 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>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[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(9): 1114-1119.

(收稿日期: 2019-11-11)