

• 综述 •

Th17/Treg细胞与MDS

刘竞 陈乃耀

【摘要】 骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组异质性造血干细胞恶性肿瘤, 以造血缺陷相关的血细胞减少、髓样发育不良和髓内凋亡为特征, 伴进展为急性骨髓性白血病的风险增加。尽管发现了许多与MDS临床表型有关的点突变, 但并不能完全解释MDS的发病机制和临床表现。研究表明, 不同免疫途径在MDS发病机制和疾病进展中起重要作用, 并观察到多种自体免疫疾病和表现与MDS有关。现已证实, Th17细胞可引起自身免疫, 而Tregs细胞抑制自身免疫; Th17细胞和Treg细胞共享一个由TGF介导的信号通路, 因此, 由炎症信号介导Th17细胞和Treg细胞的交互生成对自体免疫疾病发病至关重要。且研究发现, Th17细胞与Treg细胞与疾病严重程度及预后相关, 可根据Th17细胞与Treg细胞数量、比例来评估病情。本文就Th17/Treg细胞生物学特点及其与MDS的关系及影响进行综述。

【关键词】 骨髓异常增生综合征 Th17细胞 Treg细胞

【中图分类号】 R551.3 R446.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-2587 (2019) 04-0444-05

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是以造血缺陷相关的细胞减少、髓样发育不良和髓内凋亡为特征, 伴进展为急性髓系白血病的风险增加^[1]。尽

管许多与MDS临床表型有关的点突变已被确定^[1,2], 且部分突变与预后相关, 但研究发现超过30%不符合MDS诊断标准的不明原因血细胞减少患者携带MDS相关的体细胞突变^[3]。提示这些突变本身对MDS的诊断并不具备足够的特异性。即使在2016年世界卫生组织对MDS的分类中, 诊断也几乎完全基于对外周血和骨髓的细胞学和组织学检查, 对该疾病的生物学特性进行了有限的描述^[4]。最近, 越来越多的证据表明先天免疫信号的异常激活和相关的炎症在MDS的发病机制中发挥重要作用^[5]。其中, 自身免疫性疾病与MDS发病密切相关^[5, 6]。研究发现, Th17细胞可引起自身

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2019.04.031

*本课题受2014年政府资助临床医学优秀人才培养项目资助

作者单位: 063000 唐山, 河北省华北理工大学附属医院

作者简介: 刘竞 (1993-), 女, 在读硕士研究生, 主要从事血液学研究, (E-mail) 18631577691@163.com。

通信作者: 陈乃耀, 男, 硕士, 主任医师, 主要从事血液学研究, (E-mail) nychennmc@163.com。

6 刘光陵, 傅元风, 夏正坤, 等. 儿童抗肾小球基底膜抗体伴中性粒细胞胞浆抗体阳性1例[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22 (4): 254.

7 Sanders J S, Rutgers A, Stegeman C A, *et al.* Pulmonary: renal syndrome with a focus on anti-GBM disease[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32 (3): 328-334.

8 Casian A, Jayne D. Management of alveolar hemorrhage in lung vasculitides[J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2011, 32 (3): 335-345.

9 Etter C, Gaspert A, Regenass S, *et al.* Anti-hLAMP2-antibodies and dual positivity for anti-GBM and MPO-ANCA in a patient with relapsing pulmonary-renal syndrome[J]. *BMC Nephrol*, 2011, 12 (1): 26.

10 Cui Z, Zhao M H, Xin G, *et al.* Characteristics and prognosis of Chinese patients with anti-glomerular basement membrane disease[J]. *Nephron Clin Pract*, 2005, 99 (2): c49-55.

11 Bolton W K, Chen L, Hellmark T, *et al.*

Molecular mapping of the Goodpasture's epitope for glomerulonephritis[J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2005, 116: 229-236.

12 Usui T, Kai H, Noguchi K, *et al.* Effectiveness of Plasmapheresis in a Patient with Anti-glomerular Basement Membrane Antibody Glomerulonephritis with Advanced Kidney Dysfunction[J]. *Intern Med*, 2017, 56 (18): 2475-2479.

13 Eishi Uechi, Masato Okada, Kiyohide Fushimi. Effect of plasma exchange on in-hospital mortality in patients with pulmonary hemorrhage secondary to antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A propensity-matched analysis using a nationwide administrative database[J]. *PLoS One*, 2018; 13 (4): e0196009.

14 Chen X, Chen N. Plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis[J]. *Contrib Nephrol*, 2013, 181 (5): 240-247.

(收稿日期: 2018-05-17)

(本文编辑: 闫肃)

免疫, 而Treg细胞抑制自身免疫; Th17细胞和Treg细胞共享一个信号通路^[7]。因此, 由炎性信号介导Th17和Tregs细胞的相互作用对自体免疫疾病发病机制有重要影响。研究证实, T细胞介导的免疫失调是MDS的一个重要特征^[8]。低风险MDS的特点是促炎性T细胞(尤其是Th17)增加, 而高风险MDS的主要特征是T调节细胞(Tregs)增加, Th17细胞及Treg细胞比例及数量可以评估疾病严重程度及预后, 指导临床合理用药。本文就Th17/Treg细胞生物学特点及其与MDS的关系及影响进行综述。

1 Th17和Treg细胞及其生物学特征 CD4+T细胞能够与先天免疫系统相互作用, 并对刺激作出反应, 特别是来自树突细胞的刺激。在肽/MHC-class II TCR介导的抗原相遇中, 单纯的CD4+T细胞被激活并分化成T效应细胞, 从而产生持久的记忆T细胞。CD4+T细胞依赖于刺激的抗原和强度、细胞因子环境、协同刺激和各种额外因子, 可以分化为具有特殊功能的不同亚群^[9, 10]。在T细胞受体(TCR)和细胞因子介导的信号激活作用下, 初始的CD4+T细胞可以分化成至少四种主要类型的T辅助细胞(Th)细胞, Th1、Th2、Th17和调节T (Treg)细胞, 在对各种微生物的适应性免疫应答中发挥重要作用^[9]。Th17细胞的特点是分泌IL-17A, 表达转录因子ROR γ t和趋化因子受体CCR6^[10]。Th17细胞产生IL-17F、IL-21、GM-CSF和IL-22, 促进炎症和自身免疫反应。Foxp3+Treg细胞主要表达转录因子Foxp3^[11], 产生抑制性细胞因子TGF- β 、IL-10和IL-35, 从而抑制免疫反应。

小鼠Th17细胞由初始的CD4+T细胞在TGF- β 和IL-6的存在下分化形成; 人类Th17细胞在TGF- β 与IL-1、IL-6、IL-21和/或IL-23共同作用下产生。其中, IL-23对Th17细胞的谱系定向是可有可无的, 但对Th17细胞的生长、生存和功能都是必需的。新近研究发现, 人类IL-1 β 可以替代TGF- β 的功能并驱动Th17细胞分化^[12]。TGF- β 是Th17细胞和Tregs细胞分化常见的关键因子, 对于诱导ROR γ t和Foxp3都是必要的。在没有炎症的情况下, 仅突出TGF- β 诱发Foxp3, Foxp3拮抗ROR γ t和ROR α 的表达和功能, 从而抑制Th17转录程序, 并促进Tregs细胞的生成。炎症触发后, 促炎因子IL-6、IL-21和IL-23引发STAT3磷酸化, 进而解除了Foxp3对ROR γ t的抑制, 启动Th17的转录程序。

Treg细胞在维持机体对自身抗原的免疫应答和抑制对宿主的过度免疫应答中发挥着不可或缺的作用^[13]。Treg细胞的缺乏和/或功能障碍会导致自身免疫异常、衰老和过敏; 导致不孕不育、妊娠障碍和移植排斥。而Treg细胞过度的活动会导致癌症, 并增加对传染病的易感性^[14]。Treg可分为胸腺衍生的Tregs (Thymus-derived Treg, tTregs)和外周

衍生的Tregs (Peripherally derived Treg, pTregs)^[15-17]。tTregs发生于胸腺, 是通过胸腺APC上MHC复合物-自身抗原对TCR较强刺激, 导致Foxp3的表达而生成。pTregs发生在外周血淋巴组织中, 是在IL-2和TGF- β 协同作用下, 通过接受抗原刺激, 从初始的CD4+T细胞中生成的。刺激天然CD4+T细胞与TGF- β 共同诱导激活转录因子Smad和Mad相关蛋白SMAD2和SMAD3, 进而激活转录因子Foxp3, 驱动CD4+T细胞向pTreg谱系分化^[18]。在体外, Foxp3+Treg细胞也可由TGF- β 和IL-2诱导, 这些细胞叫做iTreg细胞。

Foxp3是Tregs发育和功能的主要调控因子, 对 α / β TCR阳性T细胞分化为胸腺中的Tregs至关重要^[13]。Treg的Foxp3直接靶向特异性基因包括Il2ra (CD25)、Tnfrsf18 (GITR)、Nrpl (neuropillin-1)和Ccr4等。功能性Foxp3的缺失导致了由于Tregs细胞缺失引起的广泛的自身免疫^[19]。已知影响Treg稳定性的最重要的表观遗传修饰之一是Foxp3基因保守性非编码序列 (conserved non-coding sequences, CNS) 2中CpG岛的甲基化, 有低甲基化Foxp3的Treg比高甲基化的Treg更稳定。在tTregs发育早期启动TSDR去甲基化, 使Foxp3表达稳定并保证Treg的完整功能和长期的谱系稳定性^[20]。研究表明, 胸腺内tTreg细胞的发育可能受TCR信号的强度和TCR信号链接方式的影响^[21]。tTreg和pTreg细胞的生成都需要共刺激信号。表达于APC上的B7分子(CD80和CD86)与胸腺细胞上CD28具有相互协同刺激作用, 对tTregs的发育至关重要^[22]。缺乏B7-1/B7-2和CD28信号的小鼠Treg数量显著减少, 导致自身免疫性疾病发生。他莫昔芬介导的CD28基因缺失降低了周围的Treg细胞数量, 而这种数量减少不是由于胸腺输出的差异, 而是由于Treg细胞的增殖受损^[23]。此外, IL-2也是自然Treg存活的条件, IL-2信号磷酸化STAT5, 结合Foxp3基因位点诱导Foxp3的表达。

2 Th17细胞与Tregs细胞之间的关系 研究证实, Tregs对Th1和Th2的反应有明显的抑制作用, 而Treg对Th17反应的抑制作用仍有争议。有越来越多的证据表明^[24], Treg实际上促进Th17细胞在体内的分化, 从而增强Th17细胞的功能, 包括宿主防御的保护作用, 以及在炎症和肿瘤生长支持方面的不利影响。另一方面, Th17细胞也是刺激和支持体内Treg的发育和表型稳定性的最有效的亚群。最近的数据显示, 分化的CD4+T细胞亚群显示出很大的可塑性, 其初始分化不是T细胞发育的终点。特别是Foxp3+Treg和Th17效应T细胞表现出一种高等级的可塑性, 在免疫反应过程中, 能够改变它们的表型和功能以适应各种生理状况^[25]。Treg和Th17细胞有一些关键的共享分化途径, 对共生的抗原或自抗原及其形成的转录程序表现出直接的相互作用。Th17细胞及其亚型, 以及Treg细胞的分化都需要

TGF- β 参与^[26]。TGF- β 在IL-6存在情况下诱导Th17分化，而在IL-2存在情况下促进Treg细胞分化。在体内，已确定CD4+T细胞的一个子集可以同时表达Tregs和Th17表型。故认为抗原刺激细胞分化成Th17或Treg细胞取决于ROR γ t和Foxp3的细胞因子调节平衡^[26]。进一步研究发现，在IL-1、IL-2、IL-21、IL-23和人类血清中T细胞受体刺激下，人类CD4+Foxp3+CCR6⁻的Tregs细胞分化成产生IL-17的细胞^[27]。一些研究者认为，与天然Tregs相比，TGF- β 诱导的Tregs更有可能获得Th17表型。这样的细胞更有可能表达膜结合的TGF- β ，在一个富含IL-6或其他炎症分子的环境中，它们成为Th17细胞^[28]。进一步研究发现，在IL-1和IL-6刺激下，不仅小鼠，而且人类Treg也能成为Th17细胞^[29]。天然Tregs和记忆Tregs同时表达Foxp3和ROR γ t，但记忆Tregs中的ROR γ t表达量明显高于天然Tregs，而天然Tregs未能产生显著水平的IL-17。Treg稳定性还涉及对Foxp3的转录后修饰和诱导其选择性剪接变异^[30]。增强磷酸化Foxp3(p-Foxp3)水平的Treg，比没有p-Foxp3的Treg更稳定。因此，由高促炎环境诱导的磷酸酶可以使Treg中的Foxp3去磷酸化，从而转化成致病的Th17细胞^[31]。Tregs是一群具有高水平功能细胞因子受体的细胞，如受体CD25和TNFR2。Th17细胞是Tregs最有效的刺激器，Th17细胞在其亚群中表达最高水平的TNF，刺激体内的Tregs，结果导致Foxp3高表达的Tregs显著增多，认为TNF-TNFR2通路在Th17细胞和Tregs的相互促进作用中发挥至关重要的作用^[32]。Th17细胞不仅能自己产生TNF，而且IL-17细胞因子也能刺激巨噬细胞产生TNF，这可进一步放大Tregs刺激效应。

3 Th17/Treg细胞与MDS 大量动物自身免疫模型证实，CD4+CD25+Foxp3+细胞的缺陷可导致自身免疫性疾病的发展，且这些疾病可通过Treg细胞的过继转移而逆转。而T细胞介导的免疫失调是MDS的一个重要特征^[8]，AIDs与MDS发病密切相关^[5, 6]。在一些研究中，人们观察到AIDs患者(前驱症状)的MDS风险增加。在瑞典，包括1 662名MDS患者和42 878名对照组，显示既往的AIDs病史使MDS的风险增加了2.1倍^[33]。一项大型临床队列研究发现，AIDs在MDS患者中普遍存在，1 408例MDS患者中有391例(28%)患有AIDs。AIDs中甲状腺功能减退是最常见的疾病类型，占患者总数的44% ($n=171$)。韩国进行的另一项回顾性队列研究，主要集中于在MDS患者中识别自身免疫性表现与特异性核型和预后的关系。在本研究中，中性粒细胞性皮肤病是最普遍的自身免疫性表现(36%)，与5q缺失相关。令人惊讶的是，与没有自身免疫性表现的患者相比，与MDS相关的ND(非透析)患者死亡率增加1.8倍^[34]。

研究发现^[35]低危MDS患者中Th17细胞数量增高，并且根据IPSS及WPSS评分，极低危组MDS患者Th17细胞数

量进一步增高。另外有研究发现^[36]，在Th17细胞增高的低危MDS患者中，骨髓衰竭程度增高，并且Th17细胞数量与骨髓衰竭程度之间存在线性数量关系，即随着Th17细胞的数量增高，骨髓衰竭程度增加，因此推测L-MDS患者增高的Th17细胞及其细胞因子介导的免疫反应导致细胞凋亡从而引起骨髓衰竭。这也解释了与H-MDS患者相比，L-MDS患者使用免疫抑制剂的疗效更高。李静^[37]等的研究显示，与健康人相比，Th17(CD3+CD4+IL-17+)细胞百分比在L-MDS体内明显升高，而在H-MDS患者降低，骨髓与外周血差异趋势一致。同时发现MDS患者Th17细胞比例与骨髓原始细胞比例呈显著负相关，骨髓原始细胞比例小于5%组，MDS患者外周血Th17比例明显高于大于或等于5%组，推测Th17细胞可通过间接或直接途径对恶性克隆发挥杀伤作用，因而在MDS发病中发挥保护性作用；另外，对于L-MDS组患者，Th17细胞比例与外周中性粒细胞绝对值及血红蛋白浓度呈明显正相关，推测其可能选择性杀伤恶性克隆，在一定程度上消除恶性克隆的造血抑制，保持了正常造血克隆的相对功能；Th17细胞在染色体异常组比例明显低于染色体正常组，Th17细胞比例越低，染色体恶性程度越高，进一步表明Th17细胞可杀伤异常克隆。同时发现在外周血及骨髓中IL-17mRNA的表达，L-MDS患者均高于H-MDS。Th17细胞重要转录因子ROR- γ t及STAT-3，在L-MDS中高表达而H-MDS中低表达。这提示Th17细胞数量、功能及活化程度在L-MDS中高表达而在H-MDS中缺失，即提示Th17细胞在病情较轻MDS中高表达，在病情较重MDS中低表达，Th17细胞可作为评估疾病严重程度及预后的指标。

Treg细胞具有免疫抑制功能，可维持机体自我耐受，抑制过度免疫反应。而在MDS中因其免疫抑制作用，从而对抗机体正常的抗肿瘤免疫。Kordasti^[36]等收集52例MDS患者外周血并进行Treg细胞数量检测，发现Treg细胞与疾病分型、原始细胞数量、IPSS评分及疾病进展存在相应关系。与低危分型MDS患者如MDS伴单纯5q-、RA、RCMD患者相比，高危分型的RAEB患者外周血中Tregs细胞是显著增多的。与外周血中原始细胞计数<5%的患者相比，外周血中原始细胞计数>5%的患者Tregs细胞显著增多。与IPSS评分低危患者相比，IPSS评分中危及高危患者的外周血中有较高的Tregs细胞。与MDS伴单纯5q-综合征的患者相比，拥有复杂核型的MDS患者Tregs细胞显著增多。因此，假设Tregs细胞在MDS中有两方面作用：①异常增多的Tregs细胞会阻止异常克隆的清除，并且Treg数量越高，越容易转变为疾病侵袭性亚型。②在L-MDS患者中较低的Tregs细胞数量，允许自身反应性T细胞克隆的出现及继发性骨髓衰竭。Kotsianidis^[38]等发现在早期MDS患者中，由于趋

化因子受体CXCR4的表达失调, Treg细胞通过趋化因子CXCL12/CXCR4轴骨髓归巢功能明显受损, 而在晚期MDS中, Treg细胞功能及迁移能力是正常的。同时发现Treg细胞数量随着治疗进展逐渐减少, 提示在早期MDS中Treg细胞可能存在免疫抑制功能缺陷, 而在晚期MDS中增加的Treg细胞促进白血病克隆的进展。除此之外, Bouchliou^[8]等首次发现早期MDS存在Treg细胞增殖缺陷, 晚期MDS中Treg细胞增殖能力正常, 可能是这一数量异常的原因。疾病高危分型、IPSS评分中高危及复杂核型MDS患者, Treg细胞数量增高, 提示Treg细胞也可以评估疾病危险程度及预后, 即Treg细胞数量越高, 提示疾病危险程度越高, 疾病预后越差。

4 小结 MDS是一组造血干细胞的恶性克隆性疾病, 而免疫异常在疾病的早期骨髓衰竭及晚期进展为急性白血病中起到某种中介作用, 在MDS的早期阶段, 免疫因素等介导的凋亡过度会引起机体免疫紊乱和骨髓无效造血, 并在一定程度上抑制肿瘤细胞的分化增殖; 随着疾病的进展, 肿瘤细胞逐渐耐受体内凋亡环境, 开始大量分化克隆, 导致MDS进行性发展, 甚至转化为急性白血病。Th17细胞及Tregs细胞是功能相反的T细胞亚群, Th17细胞参与组织炎症及自身免疫性疾病, 而Tregs细胞通过抑制免疫反应使机体免疫耐受, 为了维持有效的免疫反应, 保持Th17细胞及Tregs细胞适当的平衡。在L-MDS患者中Th17细胞数量增加, 而H-MDS患者中Tregs细胞数量及功能增加, 提示Th17细胞及Treg细胞可作为评估疾病严重程度及预后指标, 进一步指导临床用药。

参考文献

- 1 Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (1) : 129-147.
- 2 Tremblay D, Sokol K, Bhalla S, *et al.* Implications of Mutation Profiling in Myeloid Malignancies-PART 1: Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia[J]. *Oncology*, 2018, 32 (4) : e38-e44.
- 3 Kwok B, Hall J M, Witte J S, *et al.* MDS-associated somatic mutations and clonal hematopoiesis are common in idiopathic cytopenias of undetermined significance[J]. *Blood*, 2015, 126 (21) : 2355-2361.
- 4 Arber D A, Orazi A, Hasserjian R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127 (20) : 2391-2405.
- 5 Gañán-Gómez I, Wei Y, Starczynowski D T, *et al.* Deregulation of innate immune and inflammatory signaling in myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2015, 29 (7) : 1458-1469.
- 6 Wang C, Yang Y, Gao S, *et al.* Immune dysregulation in myelodysplastic syndrome: Clinical features, pathogenesis and therapeutic strategies[J]. *Crit Rev Oncol/hematol*, 2018, 122: 123-132.
- 7 Lee G R. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (3) : 730-743.
- 8 Bouchliou I, Miltiades P, Nakou E, *et al.* Th17 and Foxp3+T regulatory cell dynamics and distribution in Myelodysplastic syndromes[J]. *Clin Immunol*, 2011, 139 (3) : 350-359.
- 9 Vahedi G, C Poholek A, Hand T W, *et al.* Helper T-cell identity and evolution of differential transcriptomes and epigenomes[J]. *Immunol Rev*, 2013, 252 (1) : 24-40.
- 10 Zhu J, Paul W E. CD4 T cells: fates, functions, and faults[J]. *Blood*, 2008, 112 (5) : 1557-1569.
- 11 Sallusto F, Zielinski C E, Lanzavecchia A, *et al.* Human Th17 subsets[J]. *European Journal of Immunology*, 2012, 42 (9) : 2215-2220.
- 12 Hirahara K, Ghoreschi K, Laurence A, *et al.* Signal transduction pathways and transcriptional regulation in Th17 cell differentiation[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010, 21 (6) : 425-434.
- 13 Sakaguchi S I, Yamaguchi T, Nomura T, *et al.* Regulatory T cells and immune tolerance[J]. *Cell*, 2008, 133 (5) : 775-787.
- 14 Nedoszytko B, Lange M, Soko owska-Wojdy o M, *et al.* The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part I: Treg properties and functions[J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2017, 34 (4) : 285-294.
- 15 Lee H M, Bautista J L, Hsieh C S. Thymic and peripheral differentiation of regulatory T cells[J]. *Adv Immunol*, 2011, 112: 25-71.
- 16 Abbas A K, Benoist C, Bluestone J A, *et al.* Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature[J]. *Nat Immunology*, 2013, 14 (4) : 307-308.
- 17 Lee G R. The Balance of Th17 versus Treg Cells in Autoimmunity[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (3) : 730-743.
- 18 Kanamori M, Nakatsukasa H, Okada M, *et al.* Induced Regulatory T Cells: Their Development, Stability, and Applications[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37 (11) :

- 803-811.
- 19 Kim J M, Rasmussen J P, Rudensky A Y. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8 (2) : 191-197.
 - 20 Toker A, Engelbert D, Garg G, *et al.* Active demethylation of the Foxp3 locus leads to the generation of stable regulatory T cells within the thymus[J]. *J Immunol*, 2013, 190 (7) : 3180-3188.
 - 21 Li M O, Rudensky A Y. T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16 (4) : 220-233.
 - 22 Esensten J H, Helou Y A, Chopra G, *et al.* CD28 Costimulation: From Mechanism to Therapy[J]. *Immunity*, 2016, 44 (5) : 973-988.
 - 23 Gogishvili T, Lühder F, Goebbels S, *et al.* Cell-intrinsic and -extrinsic control of Treg-cell homeostasis and function revealed by induced CD28 deletion[J]. *Eur J Immunol*, 2013, 43 (1) : 188-193.
 - 24 Chen X, Oppenheim J J. Th17 cells and Tregs: unlikely allies[J]. *J Leuk Biol*, 2014, 95 (5) : 723-731.
 - 25 Kleinewietfeld M, Hafler D A. The plasticity of human Treg and Th17 cells and its role in autoimmunity[J]. *Semi Immunol*, 2013, 25 (4) : 305-312.
 - 26 Zhou L, Lopes J E, Chong M M, *et al.* TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function[J]. *Nature*, 2008, 453 (7192) : 236-240.
 - 27 Voo KS1, Wang Y H, Santori F R, *et al.* Identification of IL-17-producing FOXP3+ regulatory T cells in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106 (12) : 4793-4798.
 - 28 Xu L, Kitani A, Fuss I, *et al.* Cutting edge: regulatory T cells induce CD4+CD25-Foxp3- T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta[J]. *J Immunol*, 2007, 178 (11) : 6725-6729.
 - 29 Ayyoub M, Deknuydt F, Raimbaud I, *et al.* Human memory FOXP3+ Tregs secrete IL-17 ex vivo and constitutively express the T(H)17 lineage-specific transcription factor RORgamma t[J]. *P Nat Acad Sci US A*, 2009, 106 (21) : 8635-8640.
 - 30 Huynh A, DuPage M, Priyadarshini B, *et al.* Control of PI(3) kinase in Treg cells maintains homeostasis and lineage stability[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16 (2) : 188-196.
 - 31 Shrestha S, Yang K, Guy C, *et al.* Treg cells require the phosphatase PTEN to restrain TH1 and TFH cell responses[J]. *Nat Immunol*, 2015, 16 (2) : 178-187.
 - 32 Zhou Q, Hu Y, Howard O M, *et al.* In vitro generated Th17 cells support the expansion and phenotypic stability of CD4(+)Foxp3(+) regulatory T cells in vivo[J]. *Cytokine*, 2014, 65 (1) : 56-64.
 - 33 Kristinsson S Y, Björkholm M, Hultcrantz M, *et al.* Chronic immune stimulation might act as a trigger for the development of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (21) : 2897-2903.
 - 34 Lee S J, Park J K, Lee E Y, *et al.* Certain Autoimmune Manifestations Are Associated With Distinctive Karyotypes and Outcomes in Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Cohort Study[J]. *Medicine*, 2016, 95 (13) : e3091-e3906.
 - 35 Kordasti S Y, Afzali B, Lim Z, *et al.* IL - 17 - producing CD4+ T cells, pro - inflammatory cytokines and apoptosis are increased in low risk myelodysplastic syndrome[J]. *Brit J Haematol*, 2009, 145 (1) : 64-72.
 - 36 Kordasti S Y, Ingram W, Hayden J, *et al.* CD4+CD25high Foxp3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndrome (MDS)[J]. *Blood*, 2007, 110 (3) : 847-850.
 - 37 李静. Th17细胞在骨髓增生异常综合征发病机制中的作用[D]. 天津医科大学, 2016.
 - 38 Kotsianidis I, Bouchliou I, Nakou E, *et al.* Kinetics, function and bone marrow trafficking of CD4+CD25+|FOXP3+ regulatory T cells in myelodysplastic syndromes (MDS)[J]. *Leukemia*, 2009, 23 (3) : 510-518.

(收稿日期: 2018-08-10)

(本文编辑: 张媛媛)