

Th17 细胞和 Th1/Th2/Th17 相关细胞因子水平 在良性前列腺增生患者中的意义

李云祥^{1,3}, 李进铭², 张宗平¹, 伍季¹, 王安果¹, 夏中友¹, 魏强³

1. 南充市中心医院 川北医学院第二临床学院泌尿外科, 四川 南充 637000;

2. 川北医学院附属医院泌尿外科, 四川 南充 637000; 3. 四川大学华西医院泌尿外科, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 探讨在良性前列腺增生(BPH)患者中辅助性 T 细胞(Th) 17 和 Th1/Th2/Th17 相关细胞因子的表达及意义。**方法** 收集 2013 至 2014 年住院手术且有完整病历资料的 80 例行尿道前列腺电切术(TURP)的 BPH 患者的术前外周血及术中前列腺组织标本,根据病理学检查是否合并组织学炎症分为单纯组和炎症组。另选取 20 例健康男性作为对照组。采用流式微球技术检测血浆 Th17 细胞相关细胞因子(IL-17、IL-23)、Th1 细胞相关细胞因子(IFN- γ 、IL-2)和 Th2 细胞相关细胞因子(IL-4、IL-6)的水平;流式细胞术检测外周血单个核细胞(PBMC)中 Th17 细胞的比例;免疫组化法检测 IL-17 蛋白在前列腺组织中的表达。**结果** (1) 80 例 TURP 切除的前列腺组织标本中,有 60 例(75%)患者前列腺组织中存在组织学炎症,依据组织学炎症情况分为 BPH 轻度($n=31$)、中度($n=18$)和重度炎症组($n=11$);另 20 例不存在组织学炎症(单纯组)。(2) BPH 炎症各亚组患者血浆 IL-17 含量明显高于对照组和单纯组患者(P 均 <0.05),但轻、中、重度炎症亚组间比较无统计学差异(P 均 >0.05)。其他细胞因子(IL-23、IFN- γ 、IL-6、IL-4、IL-2)含量在不同组别之间比较水平相近(P 均 >0.05)。(3) 流式细胞术检测结果,BPH 炎症各亚组 PBMC 中 Th17 细胞百分比均较单纯组有升高的倾向,但差异无统计学意义(P 均 >0.05)。(4) 在前列腺组织中,BPH 轻、中、重炎症组 IL-17 蛋白表达水平分别高于对照组和 BPH 单纯组(P 均 <0.05),IL-17 蛋白表达水平与 BPH 的组织学炎症程度呈正相关($r=0.501, P=0.014$)。**结论** Th1 和 Th2 细胞对 BPH 的影响可能不大;而 Th17 细胞存在升高趋势,其相关细胞因子 IL-17 在血浆中的含量和前列腺组织中的表达水平明显增高。推测 Th17 可能经前列腺组织中的炎症因子作用迁移至前列腺组织中而促进前列腺增生。

关键词: 前列腺增生,良性;组织学前列腺炎;辅助性 T 细胞 17;辅助性 T 细胞 1;辅助性 T 细胞 2;细胞因子;流式微球技术;流式细胞术;免疫组化

中图分类号: R 697⁺.32 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)01-0002-05

Levels of Th17 cells and Th1/Th2/Th17-related cytokines in benign prostatic hyperplasia and its significance

LI Yun-xiang^{*}, LI Jin-ming, ZHANG Zong-ping, WU Ji, WANG An-guo, XIA Zhong-you, WEI Qiang

^{*} Department of Urinary Surgery, Nanchong Central Hospital (Second Clinical Medical School Affiliated to North Sichuan Medical College), Nanchong, Sichuan 637000, China

Corresponding author: WEI Qiang, E-mail: weiqiang765@126.com

Abstract: Objective To study helper T cells (Th) 17 and Th1/Th2/Th17-related cytokines levels in benign prostatic hyperplasia (BPH) and its significance. **Methods** Eighty BPH patients with complete medical records who were hospitalized and underwent transurethral resection of prostate (TURP) between 2013 and 2014 were selected. Preoperative peripheral blood and intraoperative prostate tissues specimens were collected. The patients were divided into simple group and inflammation group according to whether there was histological inflammation based on pathological check results. Twenty healthy men were selected as control group. Cytometric bead array (CBA) technique was used to detect the levels of plasma Th17 cell-related cytokines [interleukin (IL)-17, IL-23], Th1 cell-related cytokines [interferon- γ (IFN- γ), IL-2] and Th2-related cytokines (IL-4, IL-6). Flow cytometry was used to detect the proportion of Th17 cells in peripheral blood mononuclear cells (PBMC). Immunohistochemistic method was used to detect the expression of IL-17 protein in prostate tissues. **Results**

(1) Out of 80 prostate tissue specimens resected by TURP, 60 (75%) existed histological inflammation which were divided into mild- ($n = 31$), moderate- ($n = 18$) and severe- ($n = 11$) inflammation group according to the severity of histological inflammation, and there were no inflammation in the other 20 cases (simple group). (2) The contents of plasma IL-17 in all inflammation subgroups were significantly higher than those in control group and simple group (all $P < 0.05$), but there were no significant differences in mild-, moderate- and severe-inflammation group (all $P > 0.05$). The contents of plasma other cytokines (IL-23, IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2) were similar among all groups (all $P > 0.05$). (3) Flow cytometry results showed that the proportions of Th17 cells in PBMC in all inflammation subgroups had a elevated tendency compared with simple group, but there were no significant differences in them (all $P > 0.05$). (4) The levels of IL-17 protein expression in prostate tissues in mild-, moderate- and severe-inflammation groups were all higher than those in control group and simple group (all $P < 0.05$), and the expression level of IL-17 protein was positively correlated with the severity of BPH histological inflammation ($r = 0.501, P = 0.014$). **Conclusions** Th1 and Th2 cells may have little influence on BPH, while Th17 cell has elevated tendency, and IL-17 cytokine plasma content and its expression level in prostate tissues significantly increased. It is supposed that Th17 may be migrated to the prostate tissue by inflammation factors in prostate tissues, and thus promote the development of BPH.

Key words: Prostatic hyperplasia, benign; Histological prostatitis; Helper T cells 17; Helper T cells 1; Helper T cells 2; Cytokines; Cytometric bead array; Flow cytometry; Immunohistochemistry

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是老年男性的常见病。已有研究表明 BPH 标本中广泛存在组织学炎症的浸润, 而免疫性炎症与前列腺增生的进展密切相关^[1]。在前列腺增生组织中的炎症区域所存在的主要淋巴细胞为其活化的 T 淋巴细胞^[2]。尽管数据显示辅助性 T 细胞 (T helper cells, Th) 1 和 Th2 都参与到了 BPH 的发展过程中, 但对于 Th1 和 Th2 在 BPH 发展中的相互作用, 以及对 BPH 进程的影响仍有争议^[3-4]。而 Th17 细胞, 是近年来发现的一类 CD4⁺ T 细胞亚群, 其主要分泌的效应因子为白细胞介素 (IL)-17, 主要作用于局部炎症反应和自身免疫反应的诱导^[5]。而目前国内外关于 Th17 与前列腺增生的关系研究尚少, 本研究拟探讨 Th17 细胞及 Th1/Th2/Th17 相关细胞因子在 BPH 中的作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集本院泌尿外科 2013 年至 2014 年住院手术且有完整病例资料的 BPH 患者 80 例 (BPH 组), 均符合手术指征并行经尿道前列腺电切术 (TURP), 所有患者术后病理检查确诊 BPH。术前常规行血常规、血前列腺特异抗原 (PSA)、经直肠 B 超检查等, 包括国际前列腺症状评分 (IPSS) 等。BPH 组患者 80 例, 年龄 51 ~ 79 (63.9 ± 10.9) 岁。排除标准: 未经病理检查确诊的 BPH 患者; 病检结果确诊为前列腺癌, 或可疑者; 有前列腺手术史; 前列腺穿刺活检史; 确切的前列腺炎或 (和) 尿路感染史; 临床资料不完整者。另抽取 20 例健康志愿者的外周血作为对照组。BPH 患者依据其术后病理学检查是否合并组

织学炎症分为单纯组和炎症组, 炎症组再根据组织学炎症情况分为轻度、中度和重度炎症 BPH 组。所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 血液采集 清晨空腹抽取静脉血 4 ml 于肝素钠真空采血管中, 混匀, 1 500 rpm, 常温离心 5 min, 血浆吸出分装于冻存管中, 备细胞因子检测。

1.3 主要试剂与仪器 鼠抗人单克隆抗体 IL-17 及 ElivisionTM plus 免疫组化试剂盒均购自美国 Biolegend 公司; IL-17、IL-23、干扰素 (IFN)- γ 、IL-6、IL-4、IL-2 抗体及同型对照抗体、固定破膜剂、完全 RPMI1640 培养基 (美国 BD 公司); 离子霉素 (美国 Sigma 公司); Ficoll 淋巴细胞分离液 (天津灏洋生物有限公司); FITC-anti Human CD4 和 PE-anti Human IL-17 抗体 (美国 Biolegend 公司)。主要仪器: 流式细胞仪 FACSCalibur、流式专用试管 (美国 BD 公司)。

1.4 流式微球技术 (CBA) 检测血液 Th1、Th2、Th17 相关细胞因子 抽取 2 ml 血离心取血浆, 并保存于 -80°C 冰箱。按照 CBA Flex Set 试剂盒要求制备标准品, IL-17、IL-23、IFN- γ 、IL-6、IL-4、IL-2 等 7 种细胞因子混合微球以及 PE 标记的检测抗体。检测步骤参照试剂盒说明, 运用 CBA 专用分析软件 FCAP Array v3.0 行标准曲线绘制和数据分析。

1.5 流式细胞术检测外周血单个核细胞 (PBMC) 中 Th17 细胞的百分比 取上述 200 μl 全血, Ficoll 密度梯度离心法分离 PBMC; PBMC 刺激培养以及细胞因子分泌的阻断; 管中加入破膜剂行细胞固定破膜; 管中分别加入推荐剂量 FITC-anti Human CD4 和 PE-anti Human IL-17 抗体, 室温避光孵育 30 min, 350 g 离心 3 min, 使用 1% FBS 的 PBS 重复清洗细胞两次后,

弃上清。用含有 1% FBS 的 PBS 200 μ l 重悬细胞混匀后上流式分析仪检测。其同型对照管的制备,按上述步骤,分别加入 FITC anti-human IgG1 和藻红蛋白(PE)anti-rabbit-IgG 抗体,按上述条件,于流式细胞仪上对样本管进行检测,每管共计数 20 000 个细胞,测定 Th17 细胞百分比。Th17 定义为 CD4⁺ IL-17⁺,采用 Flowjo7.6.2 软件分析 Th17 细胞情况。

1.6 免疫组化检测前列腺组织中 IL-17 蛋白的表达

经 TURP 切除的 BPH 组织用石蜡包埋标本 3 μ m 厚连续切片,采用 ElivisionTM plus 免疫组化试剂盒说明书进行。前列腺腺体或基质细胞质和(或)细胞核有棕色颗粒沉着染色,为阳性细胞。两名高级别病理医师据此判定标准对腺体组织学炎症进行分级。其灰度值测定:选择染色良好区域,用 Leica Q550CW 图象采集分析系统,每份标本选择 3 张染色较好切片进行观察,每张切片在显微镜下(40 \times 10)选取 5 个互不重叠视野,测定单位面积阳性细胞表达的平均光密度值,取均值作为该份标本 IL-17 蛋白的表达水平。

1.7 统计学分析 所有数据均由 SPSS17.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用单因素方差分析比较多组间差异,用 Dunnett-*t* 检验进行两两比较;非正态分布的以中位数(第 1 四分位数,第 3 四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示,用 Kruskal-Wallis 检验比较多组间差异, Bonferroni 法校正 *P* 值进行两两比较;相关性分析采用 Spearman 等级相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 合并不同程度组织学炎症 BPH 患者血浆细胞因子的检测 80 例 BPH 患者依据其术后病理学合并组织学炎症情况分为不存在组织学炎症的单纯组

($n = 20$)及 BPH 轻度($n = 31$)、中度($n = 18$)和重度炎症组($n = 11$),上述 BPH4 个亚组患者和 20 例健康对照组血浆细胞因子的水平见表 1。与健康对照组和单纯组比较,BPH 各炎症亚组患者血浆 IL-17 含量增高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);但轻、中、重度组织学炎症组间比较无统计学差异(P 均 > 0.05)。IL-23 含量随炎症分级升高有增加的趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。其他 4 种细胞因子含量,在 BPH 与健康对照组之间及 BPH 各亚组之间,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.2 流式细胞术检测 PBMC 中 Th17 细胞百分比 对患者血液中分离的单个核细胞进行刺激诱导和破膜后,通过标记 CD4 和 IL-17 染色来标示 Th17 细胞。流式细胞术检测 PBMC 中 Th17 细胞百分比结果显示,BPH 的单纯组、轻度、中度、重度炎症组 PBMC 中 Th17 细胞百分比分别为 3.45(3.20,3.58)%、3.55(3.21,3.67)%、3.81(3.68,3.89)% 和 3.79(3.47,4.19)%,其 BPH 炎症各亚组 PBMC 中 Th17 细胞百分比均较单纯组有升高的倾向,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。见图 1、2 和表 2。

2.3 前列腺增生组织中 IL-17 蛋白的表达 正常前列腺组织中无组织学炎症;前列腺增生组织中合并组织学炎症为 60 例,占 BPH 总数的 75%。图 3 示 IL-17 在正常前列腺组织与单纯组无组织学炎症的前列腺增生组织中几不表达。在炎症组的 BPH 组织中见 IL-17 阳性的炎性细胞浸润增多,轻、中、重炎症组 IL-17 蛋白相对表达水平分别为 0.269 ± 0.018 、 0.403 ± 0.022 、 0.531 ± 0.026 ,轻、中、重炎症组分别高于对照组的 0.192 ± 0.010 和 BPH 单纯组的 0.199 ± 0.026 ,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 2。IL-17 蛋白在前列腺组织中的相对表达水平与 BPH 的组织学炎症程度呈正相关($r = 0.501, P = 0.014$)。

表 1 BPH 不同组织学炎症分组患者及对照组血浆细胞因子浓度 [pg/ml, $M(Q_L, Q_U)$]

细胞因子	健康对照组($n = 20$)	BPH			
		单纯组($n = 20$)	轻度炎症组($n = 31$)	中度炎症组($n = 18$)	重度炎症组($n = 11$)
IL-17	1.15(0.31, 5.38)	2.51(2.16, 2.92) ^a	4.40(2.59, 6.06) ^{ab}	5.84(1.46, 7.26) ^{ab}	4.83(3.13, 13.08) ^{ab}
IL-23	1.54(1.08, 2.41)	1.68(1.52, 2.29)	1.94(1.44, 2.40)	1.97(1.28, 2.44)	2.17(1.83, 2.62)
IFN- γ	1.51(0.8, 2.46)	1.81(1.03, 2.33)	1.77(1.21, 1.95)	1.50(1.01, 2.46)	1.22(0.91, 3.10)
IL-4	3.80(3.26, 4.14)	3.58(2.96, 4.41)	4.18(3.68, 4.53)	3.89(3.02, 4.33)	3.78(3.04, 4.03)
IL-6	4.32(2.00, 5.84)	4.11(2.54, 4.99)	4.15(1.79, 5.01)	3.50(2.60, 4.82)	4.50(3.31, 5.24)
IL-2	7.01(6.28, 7.30)	7.11(6.52, 7.67)	6.71(6.05, 7.38)	6.87(6.52, 7.23)	6.86(6.29, 7.00)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与单纯组比较,^b $P < 0.05$ 。

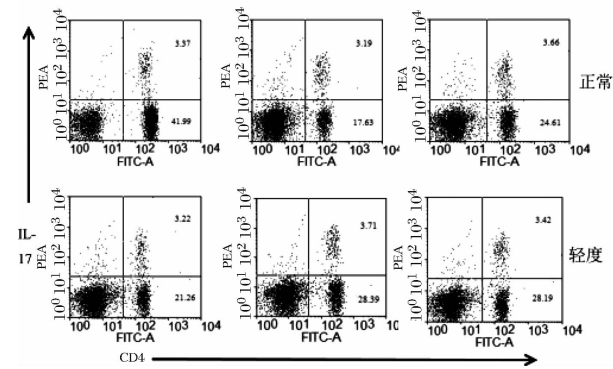


图 1 健康对照组和 BPH 轻度炎症组 PBMC 中 Th17 流式细胞术检测结果

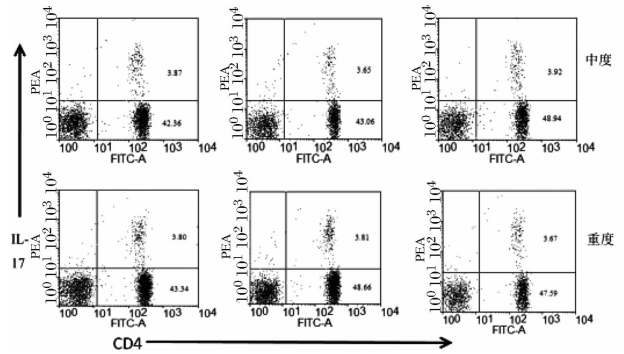
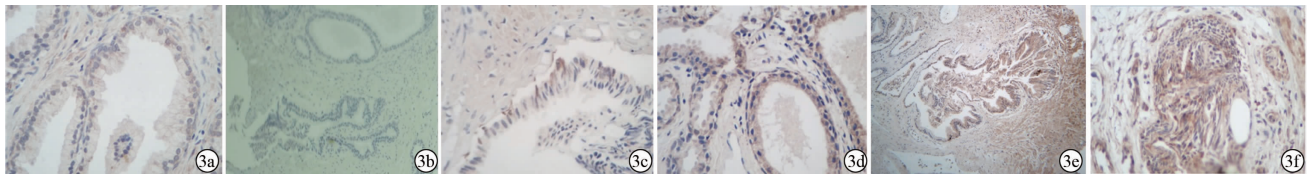


图 2 BPH 中、重度炎症组 PBMC 中 Th17 流式细胞术检测结果



注:3a:正常前列腺;3b:BPH 单纯无炎症组;3c:BPH 轻度炎症组;3d:BPH 中度炎症组;3e、3f:BPH 重度炎症组。

图 3 BPH 患者前列腺组织样本 IL-17 免疫组化染色 (×400)

表 2 各组 PBMC 中 Th17 细胞百分比及 IL-17 蛋白相对表达水平

组别	例数	PBMC 中 Th17 细胞百分比 [% , M(Q _L , Q _U)]	IL-17 蛋白相对表达水平 ($\bar{x} \pm s$)
健康对照组	20	3.86(3.04, 4.56)	0.192 ± 0.010
BPH 单纯组	20	3.45(3.20, 3.58)	0.199 ± 0.026
BPH 轻度炎症组	31	3.55(3.21, 3.67)	0.269 ± 0.018 ^{①②}
BPH 中度炎症组	18	3.81(3.68, 3.89)	0.403 ± 0.022 ^{①②}
BPH 重度炎症组	11	3.79(3.47, 4.19)	0.531 ± 0.026 ^{①②}
P 值		>0.05	<0.05

注:与健康对照组比较, ^①P < 0.05; 与 BPH 单纯组比较, ^②P < 0.05。

3 讨论

BPH 发病机理复杂,从免疫学角度其为一种免疫炎症相关性疾病^[6]。正常免疫应答过程有赖于各种免疫细胞,特别是各 T 细胞亚群间的相互协作或制约,以形成适度的免疫应答。当机体对外源性的抗原开始启动免疫应答时,未接触抗原刺激的初始 T 细胞(Th0)依据其细胞表面 T 细胞抗原受体(TCR)所接触到的抗原类型和剂量及佐剂类型,外加上 Th0 所处微环境中的细胞因子的影响可分化为不同的效应 T 细胞(Th1 或 Th2 或 Th17)且发挥相应的作用^[7]。近年来发现的 Th17 细胞亚群,解释了过去许多仅用 Th1/Th2 无法解释的免疫现象。Th1 细胞,主要细胞因子为 IFN- γ , IL-2 是 Th0 向 Th1 细胞活化的关键因子;Th2 细胞,主要细胞因子为 IL-4、IL-6 等, IL-4 是 Th0 向 Th2 细胞活化的关键因子;Th17 细胞,主要分泌 IL-17,是机体内 IL-17 的主要来源, IL-23 是 Th0 向 Th17 细胞活化的关键因子^[8]。Th17 在生物学功能上完全不同于先前的 Th1 和 Th2 细胞。这类

细胞主要以分泌 IL-17(IL-17A)和 IL-17F 等细胞因子为特征,在机体的炎症反应或是自身免疫性疾病中发挥作用^[9-10]。

为验证细胞因子与 BPH 的关系,我们同时检测了健康人和合并不同炎症程度的 BPH 患者血浆细胞因子水平的差异。细胞因子主要是由淋巴细胞和单核巨噬细胞等产生的多肽类信息传递介质,且在机体的防御机制中作用重要,是评价免疫功能的重要指标,具多效性、重叠性、持续性及协同性等,而全面监测和评价细胞因子的水平比监测单个细胞因子具有更重要的临床意义^[11]。传统的 ELISA 法检测通量低、数量少、耗时,不能同时、快速检测多种细胞因子。本研究基于流式细胞仪的 CBA 技术^[12],检测了健康人和不同程度组织学炎症的 BPH 患者血浆中相关细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6、IL-17、IL-23 和 IFN- γ 的水平。结果显示除了 IL-17 的水平有增高外,其他细胞因子并无太大变化。而 Th1 分泌的细胞因子主要为 IFN- γ 、IL-2;Th2 分泌的细胞因子主要为 IL-4、IL-6。因此,我们认为 Th1 或 Th2 细胞所介导的免疫反应在 BPH 的发病中作用不大,而前列腺组织学炎症及其所导致的 BPH,可能主要依赖于 IL-17 及其在体内主要来自 Th17 细胞介导的细胞因子的相互作用。血浆 IL-17 在 BPH 患者体内有所升高,但是升高程度并不十分明显,且与组织学炎症分级不相关。

IL-17 具有多种不同亚型,其功能也存在差异,即在炎症疾病中所介导的信号存在差别,其 IL-17 不同亚型的表达可能有一定的差别^[13]。在本研究中,我们只检测了 IL-17A[一般泛称的 IL-17,为该细胞因

子家族的“原型 (prototype)”成员]。很有可能其他亚型 IL-17 的表达水平会有更明显的增高,而导致 IL-17A 的表达水平上调并不是非常明显。目前对于 IL-17 家族成员的研究重点还是集中于 IL-17A,对家族其他成员不同 IL-17 亚型的功能差异尚缺乏细致研究。然而既往研究已证实,通过使用 IL-17 抗体来阻断血液中 IL-17 的作用,可在一定程度上削弱 IL-17 所介导的炎症反应^[14]。因此,对于 BPH 使用 IL-17 抗体来阻断其作用有可能在未来成为一种治疗手段。

本研究结果显示,BPH 患者组织标本中合并组织学炎症者占大多数。免疫组化检测发现,IL-17 蛋白在 BPH 患者合并中、重度组织学炎症的前列腺组织中呈现高表达,且和 BPH 的组织学炎症程度呈正相关。因此我们推测,在合并中度和重度组织学炎症的 BPH 中,可能由于 Th17 细胞相关的细胞因子不断重复的信号放大作用,导致有更多的 Th17 细胞因受到其他细胞因子的共同作用而快速增殖,因而导致更严重的组织学炎症,促进 BPH 组织增生。

用流式细胞术检测来源于健康人群和 BPH 患者外周血中的 Th17 细胞,结果并未显示出明显的统计学差异,提示可能外周血中的 Th17 细胞在收到前列腺组织学炎症的信号后,向前列腺部位迁移,因此在前列腺部位针对性地释放 IL-17 来发挥作用,而不是在血液中释放 IL-17。笔者推测,或许在 BPH 发病中,特异性的、局部性的 Th17 细胞的浸润,以及在特定的部位释放 IL-17,或其他炎症因子、趋化因子引发炎症反应,从而引起前列腺组织学炎症,进而导致前列腺增生与进展。但此构想尚需通过对前列腺组织中的 Th17 细胞浸润的情况进行进一步研究。

综上所述,BPH 合并组织学前列腺炎的几率较高。在 BPH 患者的外周血中,Th1 和 Th2 型的细胞因子并无明显变化,Th17 细胞升高也不明显。而 BPH 患者前列腺炎组织中的 IL-17 表达明显升高,且与 BPH 的组织学炎症程度呈正相关。推测可能 Th17 被某种因素如慢性前列腺炎组织释放的炎症因子迁移至前列腺组织中特异性地发挥作用。

参考文献

[1] Parsons JK. Benign Prostatic Hyperplasia and Male Lower Urinary

Tract Symptoms: Epidemiology and Risk Factors [J]. *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2010, 5(4): 212 - 218.

- [2] Steiner GE, Newman MD, Stix U, et al. Expression and function of pro-inflammatory interleukin IL-17 and IL-17 receptor in normal, benign hyperplastic, and malignant prostate [J]. *Prostate*, 2003, 56(3): 171 - 82.
- [3] Kramer G, Steiner GE, Handisurya A, et al. Increased expression of lymphocyte-derived cytokines in benign hyperplasia prostate tissue, identification of the producing cell types, and effect of differentially expressed cytokines on stromal cell proliferation [J]. *Prostate*, 2002, 52(1): 43 - 58.
- [4] Fibbi B, Penna G, Morelli A, et al. Chronic inflammation in the pathogenesis of benign prostatic hyperplasia [J]. *Int J Androl*, 2010, 33(3): 475 - 488.
- [5] Kirkham BW, Kavanaugh A, Reich K. Interleukin-17A; a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Immunology*, 2014, 141(2): 133 - 142.
- [6] Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahan S, et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation [J]. *Curr Opin Urol*, 2013, 23(1): 5 - 10.
- [7] Simeoni O, Piras V, Tomita M, et al. Tracking global gene expression responses in T cell differentiation [J]. *Gene*, 2015, 569(2): 259 - 266.
- [8] Touzot M, Grandclaude M, Cappuccio A, et al. Combinatorial flexibility of cytokine function during human T helper cell differentiation [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3987.
- [9] Nalbant A, Eskier D. Genes associated with T helper 17 cell differentiation and function [J]. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2016, 8: 427 - 435.
- [10] Murphy SF, Schaeffer AJ, Done J, et al. IL17 Mediates Pelvic Pain in Experimental Autoimmune Prostatitis (EAP). [J]. *PloS One*, 2015, 10(5): e0125623.
- [11] Fuller JP, Stavenhagen JB, Christensen S, et al. Comparing the efficacy and neuroinflammatory potential of three anti- α beta antibodies [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(5): 699 - 711.
- [12] Dupuy AM, Kuster N, Lizard G, et al. Performance evaluation of human cytokines profiles obtained by various multiplexed-based technologies underlines a need for standardization [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 51(7): 1385 - 1393.
- [13] Simon D, Aeberhard C, Erdemoglu Y, et al. Th17 cells and tissue remodeling in atopic and contact dermatitis [J]. *Allergy*, 2014, 69(1): 125 - 131.
- [14] Fitzpatrick LR. Inhibition of IL17 as a pharmacological approach for IBD [J]. *Int Rev Immunol*, 2013, 32(5/6): 544 - 555.

收稿日期: 2016 - 08 - 08 修回日期: 2016 - 08 - 23 编辑: 石嘉莹