

寻常型银屑病患者外周血单个核细胞转录因子 ROR γ t 与 Foxp3 mRNA 表达及相关性研究

蒋延伟 孙程 王忠永 韩兆东 马蕾 张玉杰

【摘要】 目的 探讨寻常型银屑病患者外周血中 Th17 细胞、Treg 细胞特异性转录因子 ROR γ t、Foxp3 mRNA 的表达情况,分析其与发病及病情严重程度的相关性。**方法** 选取 78 例寻常型银屑病患者作为研究对象,对研究对象分期并进行银屑病皮损面积及严重程度指数(PASI)评分,对照组 60 例,均为健康体检者。用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(QRT-PCR)分别检测外周血单个核细胞(PBMCs)中 ROR γ t、Foxp3 的 mRNA 的表达水平。**结果** 寻常型银屑病患者外周血中 ROR γ t、Foxp3 mRNA 相对表达量及 ROR γ t/Foxp3 表达量的比值分别为 7.67 ± 0.72 、 1.63 ± 0.34 、 4.68 ± 0.61 ,分别与正常对照组比较,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。结果说明患病组外周血中 ROR γ t mRNA 的表达量明显高于对照组, Foxp3 mRNA 的表达量则明显低于对照组, ROR γ t/Foxp3 表达量的比值在患病组中也明显升高。同样在进行期外周血中 ROR γ t mRNA 的表达量明显高于静止期, Foxp3 mRNA 的表达量则明显低于静止期, ROR γ t/Foxp3 表达量的比值在进行期也明显高于静止期。进行期的 PASI 评分与 ROR γ t mRNA 相对表达量及 ROR γ t/Foxp3 表达量的比值呈正相关(r 值分别为 0.672 、 0.743 , P 均 < 0.01),与 Foxp3 mRNA 相对表达量呈负相关(r 值为 -0.795 , $P < 0.01$)。静止期 PASI 评分与 ROR γ t mRNA 相对表达量及 ROR γ t/Foxp3 表达量的比值呈正相关(r 值分别为 0.771 、 0.816 , P 均 < 0.01),与 Foxp3 mRNA 相对表达量呈负相关(r 值为 -0.863 , $P < 0.01$)。**结论** 寻常型银屑病的发病及病情严重程度与外周血中 ROR γ t mRNA 表达的升高及 Foxp3 表达的降低有关,两种基因表达的失衡可能是引起寻常型银屑病外周血 Th17/Treg 失衡的一个重要原因。

【关键词】 银屑病; T 淋巴细胞,调节性; ROR γ t; Foxp3; Th17 细胞

Correlation on mRNA expressions of transcription factors ROR γ t and Foxp3 in peripheral blood mononuclear cells of patients with psoriasis vulgaris

JIANG Yan-wei, SUN Cheng, WANG Zhong-yong, HAN Zhao-dong, MA Lei, ZHANG Yu-jie. Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, China

Corresponding author: WANG Zhong-yong, Email: byzhongyong@sohu.com

【Abstract】 Objective To explore the peripheral blood of patients with psoriasis vulgaris Th 17 cells, Treg cells specific transcription factor ROR γ t, Foxp3 mRNA expression analysis of its correlation with the incidence and severity of the disease. **Methods** Seventy-eight cases of patients with psoriasis were selected as a research object, gave the study stage and the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score, 60 cases in the control group were healthy. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in ROR γ t, Foxp3 mRNA expression levels were detected by Real-time fluorescent quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (QRT-PCR). **Results** ROR γ t, Foxp3 mRNA in peripheral blood of psoriasis vulgaris group relative expression ratio of the amount of volume and ROR γ t/Foxp3 expression was 7.67 ± 0.72 , 1.63 ± 0.34 , 4.68 ± 0.61 , according to the normal control group, respectively, the difference was statistically significant (all $P < 0.01$). The results indicated that the amount of ROR γ t mRNA expression in peripheral blood of the sick group was significantly higher and that of Foxp3 mRNA expression was significantly lower than the control group, ROR γ t/Foxp3 expression of the ratio was also increased in the sick group. Also, the peripheral blood of ROR γ t mRNA expression in conduct period was obviously higher than the static period and Foxp3 mRNA expression was significantly lower than the quiescent. ROR γ t/Foxp3 expression of the ratio

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.01.100

基金项目: 山东省科技发展计划(2011YD18008);山东省医药卫生科技发展计划(2011HW003)

作者单位: 256603 滨州,滨州医学院附属医院皮肤科(蒋延伟、孙程、王忠永、马蕾、张玉杰),中心实验室(韩兆东)

通讯作者: 王忠永, Email: byzhongyong@sohu.com

during the period was significantly higher than resting. The ROR γ t mRNA relative expression amount and ROR γ t/Foxp3 expression of the ratio of positive correlation had a positive correlation with the PASI score of conduct period (respectively, $r = 0.672, 0.743$, all $P < 0.01$). However, Foxp3 mRNA relative expression level was negatively correlated with the conduct period PASI Score ($r = -0.795, P < 0.01$). The quiescent PASI score and ROR γ t mRNA relative expression of the volume and ROR γ t/Foxp3 expression of the ratio was positively correlated ($r = 0.771, 0.816$, all $P < 0.01$), relative expression levels of Foxp3 mRNA was negatively correlated ($r = -0.863, P < 0.01$).

Conclusions The pathogenesis and severity of psoriasis vulgaris has a relationship with mRNA expression of ROR γ t increasing and Foxp3 descending in peripheral blood. The imbalance of the two gene expression may be an important reason causing Th17/Treg imbalance in peripheral blood of psoriasis vulgaris.

【Key words】 Psoriasis; T-lymphocytes, regulatory; ROR γ t; Foxp3; Th17 cells

银屑病是一种常见的慢性复发性炎症性皮肤病,难以治愈,复发率较高,自然人群发病率约为0.1%~3%^[1]。目前认为,银屑病是遗传、环境等多因素相互作用的T淋巴细胞免疫介导的自身免疫性皮肤病。Th17细胞是近年来发现的一种CD4⁺T细胞亚群,与银屑病及其他自身免疫性疾病的发病有着密切的关系,维A酸核受体 γ (ROR γ t)是控制Th17细胞分化的特异性转录因子。CD4⁺CD25⁺调节性T细胞(Treg细胞)是一类具有独特免疫抑制功能的T细胞亚群,在维持机体免疫耐受状态与内环境的稳定、防止自身免疫性疾病的发生中起着重要作用。国内外已有不少研究已证实其参与银屑病的发病过程^[2-3],叉头翼状螺旋转录因子3(Foxp3)是调控Treg细胞分化的特异性转录因子。我们利用实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(QRT-PCR)技术分别检测78例寻常型银屑病患者与60例健康体检者外周血单个核细胞(PBMC)中ROR γ t、Foxp3 mRNA的表达情况,初步探讨转录因子ROR γ t和Foxp3 mRNA表达水平与银屑病发病及病情严重程度关系,以期对银屑病患者外周血Th17/Treg失衡研究提供新的理论依据。

资料与方法

一、一般资料

入选病例为2011年11月至2012年3月在本院皮肤科门诊确诊的中、重度寻常型银屑病患者78例,进行期32例、静止期46例,其中55例已经组织病理确诊;男41例,女37例,年龄14~65岁,平均(29.30 \pm 12.78)岁,病程6个月至25年,平均(7.15 \pm 6.38)年;所选患者均为慢性斑块型,除外点滴状银屑病;PASI评分10.0~47.0分,平均(25.56 \pm 10.13)分。以上患者近2个月未外用糖皮质激素、维生素D衍生物、他克莫司等药物,2个月内未行UVB或PUVA照射治疗,6个月内未口服维A酸类、糖皮质激素及免疫抑制剂等药物,无系统性红斑狼疮等其他免疫性皮肤病及重要脏器器质性病变,采血前检查血常规、肝肾功能均无异

常。对照组为本院体检中心健康体检者60例,男33例,女27例,年龄18~59岁,平均(32.45 \pm 13.64)岁,采集血样前1个月内无感染情况,既往无银屑病、血管炎等免疫相关性皮肤病病史。两组在性别、年龄上差异无统计学意义($P > 0.05$)。本次研究获得医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

二、主要试剂和仪器

人淋巴细胞分离液、总RNA提取液RNAisoTM Plus、逆转录试剂盒Prime ScriptTM RT reagent Kit、SYBR green 荧光定量PCR试剂盒SYBR[®] Premix Ex TaqTM均为日本TaKaRa公司产品;荧光定量PCR引物由宝生物工程(大连)有限公司设计合成。GeneAmp PCR System 9700基因扩增仪购自美国ABI公司,Rotor-Gene Q实时荧光定量PCR仪购自德国QINGEN公司。

三、方法

1. PBMC的分离:无菌操作下采集所有对象肘静脉血3 ml,置于EDTA抗凝管中,6 h内用Ficoll-Hypaque密度梯度离心法获取PBMC。

2. 总RNA的提取及浓度、纯度测定:取PBMC标本室温下自然解冻,8000 r/min 4 $^{\circ}$ C离心2 min,弃去上清液,加入1 ml RNAisoTM Plus,充分振荡混匀后,严格按照说明书操作步骤进行。最后得到室温下干燥的RNA沉淀物,溶于焦炭酸二乙酯(DEPC)处理水中。取RNA溶解液置于紫外分光光度仪中进行RNA浓度测定,读取260 nm与280 nm的A值,利用A260/A280的比值(R)估计核酸的纯度,R值范围控制在1.8~2.0之间。

3. 逆转录合成cDNA:按照TaKaRa公司逆转录试剂盒说明书分两步进行,首先除去基因组DNA,依次加入gDNA Eraser Buffer 2 μ l、gDNA Eraser 1 μ l、RNA 1 μ g,用RNase Free dH₂O调整制成10 μ l反应液,42 $^{\circ}$ C静置2 min,之后进行逆转录。逆转录反应体系如下:PrimeScript[®] Buffer 4 μ l, PrimeScript RT Enzyme Mix I 1 μ l, RT Prime Mix 1 μ l, 第一步制成的10 μ l反应液,最后用RNase Free dH₂O将体积调为20 μ l。采

用 GeneAmp PCR System 9700 基因扩增仪进行逆转录, 反应条件如下: 37 °C 15 min, 85 °C 5 s。可将合成的 cDNA 置于 -20 °C 长期保存。

4. QRT-PCR: ROR γ t 引物上游: 5'-CTGCAAGACT-CATCGCCAAAG-3', 下游: 5'-TTTCCACATGCTGGCTA-CACA-3'。Foxp3 引物上游: 5'-GGGTAGCCATGGAAA-CAGCA-3', 下游: 5'-TCGCATGTTGTGGAACCTGAAG-TAG-3'。内参基因肌动蛋白(β -actin)引物上游: 5'-TTGTTACAGGAAGTCCCTTGCC-3', 下游: 5'-ATGCTAT-CACCTCCCCTGTGTG-3'。实验步骤参照 SYBR green 荧光定量 PCR 试剂盒说明书进行。整个反应液的配置在冰上进行。25 μ l 的 PCR 反应体系包括: SYBR® Premix Ex Taq™ 12.5 μ l (使用过程中注意避光), 上游引物 0.5 μ l, 下游引物 0.5 μ l (终浓度达到 0.2 μ mol/L), DNA 模板(cDNA 溶液), ddH₂O(灭菌蒸馏水) 9.5 μ l。反应条件如下: 预变性 95 °C 30 s。两步法 PCR 反应: 变性 95 °C 5 s, 退火/延伸 60 °C 30 s, 进行 40 个循环。为验证基因产物的特异性, 加设融解曲线程序: 从 60 °C 5 s 开始, 以 0.1 °C/s 升至 95 °C 5 s 结束。扩增产物在 2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定。

四、统计学分析

得到每个 PCR 反应管不同指标的 Ct 值后, 根据公式 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算出所测指标的相对表达量。实验结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 实验组与对照组比较采用 *t* 检验, 实验组各期比较采用单因素方差分析, 实验组各期与 PASI 评分的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析, 利用 SPSS 19.0 统计分析软件进行上述处理。

结 果

1. 扩增产物特异性评价: ROR γ t、Foxp3、 β -actin 特异性扩增产物经 2% 琼脂糖凝胶电泳, 可见三条不同的特异性条带出现, 与理论上基因片段长度完全一致。融解曲线结果显示, ROR γ t、Foxp3、 β -actin 均只有一尖峰, 各自解链温度(*T_m*)均一。说明扩增产物的特异性良好, 见图 1, 2。

2. 外周血 ROR γ t、Foxp3 mRNA 相对表达量的检测结果: 寻常型银屑病患者 78 例外周血中 ROR γ t、Foxp3 mRNA 相对表达量及 ROR γ t/Foxp3 表达量的比值分别为 7.67 ± 0.72 、 1.63 ± 0.34 、 4.68 ± 0.61 , 分别与正常对照组相比, 差异有统计学意义 (*t* 值分别为 48.68、25.22、50.75, *P* 均 < 0.01), 结果说明患病组外周血中 ROR γ t mRNA 的表达量明显高于对照组, Foxp3 mRNA 的表达量则明显低于对照组, ROR γ t/Foxp3 表达量的比值在患病组中也明显高于对照组。而进行期与静止期在 ROR γ t、Foxp3 mRNA 相对表达量及 ROR γ t/Foxp3

表达量比值的比较中, 差异也同样具有统计学意义 (*F* 值分别为 428.80、138.77、1390.09, *P* 均 < 0.01), 结果说明在本试验中, 进行期外周血中 ROR γ t mRNA 的表达量明显高于静止期, Foxp3 mRNA 的表达量则明显低于静止期, ROR γ t/Foxp3 表达量的比值在进行期也明显高于静止期。见表 1。

表 1 寻常型银屑病患者与对照组外周血中 ROR γ t、Foxp3 mRNA 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ROR γ t	Foxp3	ROR γ t/Foxp3
正常对照组	60	2.56 ± 0.43	3.79 ± 0.65	0.66 ± 0.07
银屑病患者	78	7.67 ± 0.72^a	1.63 ± 0.34^a	4.68 ± 0.61^a
进行期	32	9.72 ± 0.81^b	0.97 ± 0.06^b	9.95 ± 0.73^b
静止期	46	6.29 ± 0.65	2.06 ± 0.52	3.11 ± 0.84

注: 与正常对照组比较, ^a*P* < 0.01 ; 与静止期比较, ^b*P* < 0.01

3. ROR γ t、Foxp3 mRNA 相对表达量与 PASI 评分的相关性分析结果: 本研究中所选 60 例患者 PASI 评分为 (25.56 ± 10.13) 分, 其中进行期、静止期的 PASI 评分依次为 (30.69 ± 8.54) 分、(14.47 ± 6.87) 分, 进行期的 PASI 与 ROR γ t mRNA 相对表达量及 ROR γ t/Foxp3 表达量的比值呈正相关 (*r* 值分别为 0.672、0.743, *P* 均 < 0.01), 与 Foxp3 mRNA 相对表达量呈负相关 (*r* 值为 -0.795, *P* < 0.01); 静止期的 PASI 与 ROR γ t mRNA 相对表达量及 ROR γ t/Foxp3 表达量的比值呈正相关 (*r* 值分别为 0.771、0.816, *P* 均 < 0.01), 与 Foxp3 mRNA 相对表达量呈负相关 (*r* 值为 -0.863, *P* < 0.01)。

讨 论

寻常型银屑病是一种在多基因遗传背景下、由多种环境因素共同作用导致的慢性炎症性皮肤病, 其中免疫功能异常为其核心发病机制。目前国内外已有不少研究证实, 不同于 Th1、Th2 细胞的 Th17 细胞与 Treg 细胞在寻常型银屑病发病过程中起着重要作用^[4-5]。ROR γ t 作为 Th17 细胞的特异性转录因子, 对 Th17 细胞分化起关键作用, 并维持 Th17 细胞的分泌功能。Foxp3 是调控 Treg 细胞分化的关键转录因子, 其对 Treg 的抑制活动、表型稳定以及在外周的存活均必不可少。

体外及体内试验结果提示转化生长因子 (TGF)- β 与 IL-6 通过 ROR γ t 信号转导通路启动 Th17 细胞分化。上述过程需要转录因子信号转导蛋白和转录激动子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 的参与, STAT3 通过 TGF- β 和 IL-6 刺激初始 T 细胞诱导 ROR γ t 的表达, 间接促进 Th17 细胞分化。目前已有关于 ROR γ t 在特应性皮炎、系统性红斑狼疮等

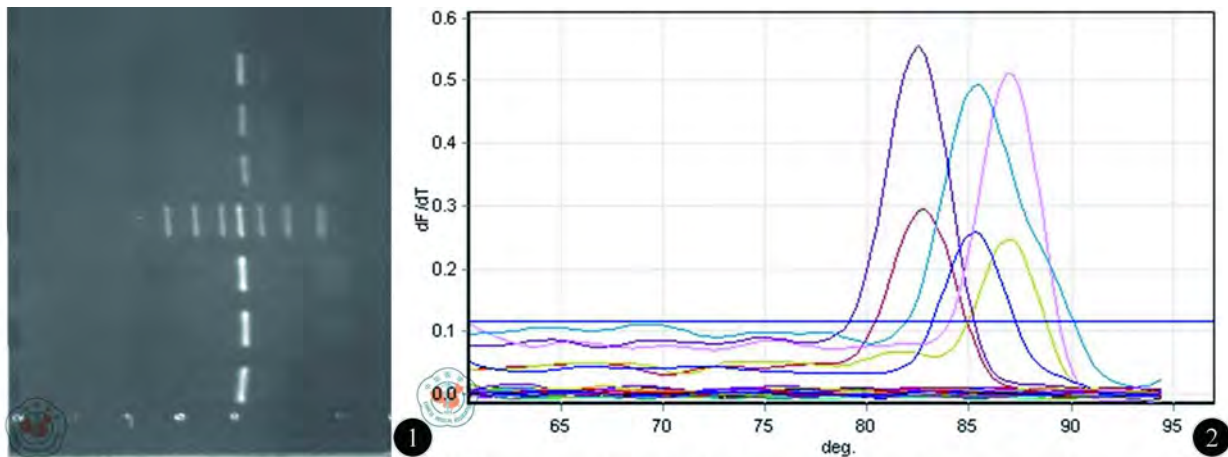


图1 电泳图片:中间一行为Marker基因,从左向右的条带依次为500、400、300、200、150、100、50 bp,最上面一行条带及最下面一行条带均为 β -Actin,第2、3行为Foxp3,第5、6行为ROR γ t 图2 熔解曲线

自身免疫性疾病方面的研究,但尚未见在寻常型银屑病中表达情况的研究。本试验利用 QRT-PCR 首次探究了 ROR γ t mRNA 在寻常型银屑病患者外周血中的表达情况,发现其在患者外周血中的表达显著高于正常对照组,且进行期高于静止期。TGF- β 和 IL-6 是诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Th17 细胞分化的最关键的两个细胞因子,体外及体内试验结果均提示 TGF- β 与 IL-6 通过 ROR γ t 信号转导通路启动 Th17 分化。ROR γ t 表达的升高,我们推测可能会增加 Th17 细胞的分化,而 ROR γ t 在诱导 Th17 细胞表达 IL-17A、IL-17F、IL-23R 过程中起决定性作用,因此,可以认为 ROR γ 表达的增加会相应增强 Th17 细胞的分泌功能,从而使其介导银屑病等免疫相关性炎症反应的能力有所增强,参与银屑病的发病过程。现今多数研究集中于 Th17 细胞在皮损或外周血中的表达情况^[4,6],结果均为 Th17 细胞数量增多,而本次实验结论从转录因子角度佐证了这一结论。

自从发现 Foxp3 能够特异性调控 Treg 细胞分化以来,已有不少研究证明在自身免疫性疾病疾病中存在 Foxp3 表达的下降,如幼年特发性关节炎、成人 T 细胞性白血病等^[7-8]。2005 年, Sugiyama 等^[3] 通过研究得出银屑病患者外周血中 Foxp3 mRNA 的表达较正常对照组有所下降,关宁等^[9] 采用巢式-聚合酶链式反应(Nested-PCR)的方法,检测了 25 例寻常型银屑病患者和 10 例正常对照组的 PBMC 中 Foxp3 mRNA 的转录水平,结果发现银屑病组的 Foxp3 mRNA 表达水平显著低于对照组。本研究运用 QRT-PCR 的方法,分别检测患病组与对照组 PBMC 中 Foxp3 mRNA 的表达情况,结果银屑病患者组表达显著低于正常对照组,且进行期低于静止期,差异具有统计学意义,研究结果与上述研究一致。Kagen 等^[10] 研究发现银屑病患者皮损中 CD4⁺

CD25⁺ Treg 的数目和功能明显低于正常人,提示存在对效应性 T 细胞的调节功能缺陷。Sugiyama 等^[3] 研究表明银屑病患者外周血中 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的数目明显低于正常人。通过以上研究可以推断,作为 Treg 细胞分化的关键转录因子与主要表面标记分子, Foxp3 在 Treg 的发育分化功能中有着不可替代的作用,很可能 Foxp3 基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNP)相应功能发生了变化,最终引起了银屑病患者 Treg 细胞数目减少及相应功能降低。

以往的研究表明, Th17 细胞与 Treg 细胞在功能上相互拮抗, Th17 细胞通过分泌 IL-17、IL-22 等细胞因子参与促炎反应,加重组织损伤;而 Treg 细胞则通过分泌 IL-10、TGF- β 等细胞因子发挥免疫抑制作用,减轻机体对组织的损伤,两者执行几乎相反的生物学功能。且 Th17 细胞与 Treg 细胞在分化过程中也存在相互排斥的关系^[11]。近年来有学者已经开始关注两者在银屑病中的内在联系以及在发病中的相互作用。2011 年, Bovenschen 等^[12] 的研究发现体内刺激下赋予 Treg 细胞更强的 IL-17A 产生能力,结果试验组重症银屑病患者中产生 IL-17A 的数量显著增加;重症银屑病患者 Treg 细胞分化功能的增强缘于 ROR γ t 表达的增多和 FoxP3 表达的减少。Quaglino 等^[4] 临床试验发现,通过阿维 A (Acitretin, 其活性成分为依曲替酸) 对 19 例银屑病患者长达 12 周的治疗干预, Th1/Th17 的活化下降,而 Th2/Treg 的表达上调。ROR γ t、Foxp3 分别为 Th17、Treg 细胞的特异性转录因子,两者的平衡或许会决定 Th17 或 Treg 被诱导分化的方向。我们推测,一旦 ROR γ t 与 Foxp3 之间的平衡被打破,那么直接的结果就是造成 Th17 与 Treg 的数量出现上下变化,即出现 Th17/Treg 失衡。何荣国等^[13] 的研究证实在寻常型银屑病患者外周血中存在 Th17/Treg 失衡。本试验中两

种转录因子在患者中的表达都较正常人有显著变化,说明两者出现失衡。从表1可以看出,银屑病组 ROR γ t/Foxp3 与对照组相比,比值明显升高。基于此,我们认为银屑病患者外周血 ROR γ t/Foxp3 mRNA 表达的失衡,很可能是造成 Th17/Treg 失衡的一个重要原因。具体是何种作用机制,尚待进一步研究。从本次研究的相关性分析来看,无论是进行期还是静止期,寻常型银屑病患者 PASI 评分与外周血 ROR γ t mRNA 的表达及 ROR γ t/Foxp3 表达量的比值均呈正相关,与 Foxp3 mRNA 的表达均呈负相关。这提示寻常型银屑病外周血中 ROR γ t、Foxp3 mRNA 的表达可能均与银屑病病情严重程度有关。

参 考 文 献

[1] Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet*, 2003, 361:1197-1204.
 [2] Ma HL, Napierata L, Stedman N, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum*, 2010, 62:430-440.
 [3] 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 Immunol*, 2005, 174:164-173.
 [4] 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. *Dermatology*, 2011, 223:57-67.
 [5] Zhang L, Yang XQ, Cheng J, et al. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3 + Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clinical Immunology*, 2010, 135:108-117.
 [6] Van Belle AB, de Heusch M, Lemaire MM, et al. IL-22 Is required for imiquimod-induced psoriasiform skin inflammation in mice. *J Immunol*, 2012, 188:462-469.
 [7] Kleer IM, Wedderburn LR, Taams LS, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells actively regulate inflammation in the joints of patients with the remitting form of juvenile idiopathic arthritic arthritis. *J Immunol*, 2004, 172: 6435-6443.
 [8] Karube K, Ohshima K, Takeshi T, et al. Expression of Foxp3, a key molecule in CD4⁺ CD25⁺ Regulatory T cells, in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Br J Haematol*, 2004, 126:81-84.
 [9] 关宁,沈柱,刘玉峰.寻常型银屑病患者治疗前后外周血中单个核细胞 Foxp3 mRNA 水平的检测分析. *中国皮肤性病学杂志*, 2007, 21:257-259.
 [10] Kagen MH, Mocormick TS, Cooper KD. Regulatory T cells in psoriasis. *Emst Schering Res Found Workshop*, 2006, 56:193-209.
 [11] Kimura A, Naka T, Kishimoto T, et al. IL-6-dependent and-independent pathways in the development of interleukin 17-producing T helper cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104:12099-12104.
 [12] Bovenschen HJ, Kerkho PC, Erp PE, et al. Foxp3t regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin. *J Invest Dermatol*, 2011, 131:1853-1860.
 [13] 何荣国,伍绍国,田华,等.寻常型银屑病患者外周血 Th17/Treg 失衡的研究. *中华皮肤科杂志*, 2011, 44:411-414.

(收稿日期:2012-10-15)

(本文编辑:戚红丹)

蒋延伟,孙程,王忠永,等.寻常型银屑病患者外周血单个核细胞转录因子 ROR γ t 与 Foxp3 mRNA 表达及相关性研究[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2013, 7(1):146-150.

