



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.04.016

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201304432.pdf>

Th17 细胞与肾小球疾病的研究进展

周乐天, 刘伏友

(中南大学湘雅二医院肾脏病研究所, 长沙 410011)

[摘要] Th17 细胞是近年来被发现的一种不同于 Th1 和 Th2 细胞的 Th 细胞亚群, 它具有独立的分化和调节机制。Th17 的分化及分泌的 IL-17A(IL-17) 主要受 TGF- β , IL-6, IL-23 和孤儿核受体 (orphan nuclear receptor, ROR γ t) 调控。IL-17A 调节前炎症因子和趋化因子, 并介导中性粒细胞的招募。Th17 细胞参与多种肾小球疾病的发病过程。特异性针对 Th17 细胞或 IL-17A 的治疗可能成为治疗肾小球肾炎的新靶点。

[关键词] Th17; IL-17A; 肾小球肾炎; 自身免疫

Research progress of Th17 cells and glomerulonephritis

ZHOU Letian, LIU Fuyou

(Institute of Nephrology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

T helper (Th) 17 cells are a kind of Th cell subset, and are distinct from the Th1 and Th2 cells and produce interleukin-17A (IL-17A, IL-17). Th17 cells have a mechanism of independent differentiation and developmental regulation. The differentiation and cytokine secretion of Th17 cells are regulated by TGF- β , IL-6, IL-23 and orphan nuclear receptor (ROR γ t). IL-17A induces pro-inflammatory cytokines and chemokines, mediating neutrophil recruitment. Increasing evidence implicated involvement of Th17 cells in anti-glomerular basement membrane disease, lupus nephritis and pauciimmune glomerulonephritis. In this review, we discussed the discovery of Th17 subset, its properties, its relationship with other Th subsets and involvement of Th17 cells in glomerulonephritis.

KEY WORDS

Th17 cells; IL-17A; glomerulonephritis; autoimmunity

收稿日期 (Date of reception): 2012-06-24

作者简介 (Biography): 周乐天, 博士, 主治医师, 主要从事肾脏病的炎症免疫机制研究。

通信作者 (Corresponding author): 刘伏友, Email: liufuyoudoctor@yahoo.com.cn

基金项目 (Foundation items): 国家重点基础研究发展计划项“973”子课题(2012CB517601); 中南大学自由探索计划(2011QNZT182)。

This work was supported by the National Key Basic Research and Development Project “973” Program (2012CB517601) and the Free Exploration Program of Central South University (2011QNZT182).

Th17细胞是新近发现的不同于Th1细胞和Th2细胞的新型CD4⁺辅助性T细胞(T helper, Th)亚群。Th17细胞在固有免疫和适应性免疫中均发挥重要功能,通过分泌IL-17A(IL-17), IL-22, IL-21, TNF- α 等炎症相关细胞因子参与机体防御胞外菌感染、抗寄生虫免疫、介导慢性炎症、器官移植免疫排斥、自身免疫性疾病和肿瘤发病等多个重要生理或病理进程。近年来Th17细胞和IL-17A在肾小球肾炎的发病机制中的作用受到广泛关注。本文将对Th17细胞的起源、生物学特性、分化调节及其在肾小球疾病方面的研究进行综述。

1 Th17 细胞的起源和生物学特性

实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)鼠和胶原诱导的关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)鼠是两种自身免疫病的动物模型,传统上认为这两种疾病是由IL-12诱导的Th1细胞所介导的。但是, Cua等^[1]的研究表明:在缺乏IL-23时小鼠对EAE和CIA有抵抗性,而缺乏IL-12时依然易感;提示IL-23而非IL-12与EAE和CIA的发病相关。进一步研究发现,IL-23主要是通过促进炎性细胞因子IL-17A的分泌起作用。后来, Park等^[2]发现IL-17A主要是由一种特定的CD4⁺T细胞亚群产生的,这种细胞不同于经典的Th1细胞或Th2细胞。因此,将这种与Th1和Th2细胞不同的、主要分泌IL-17A的效应CD4⁺T细胞命名为Th17细胞。

Th17细胞产生IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-6和TNF- α 等炎症相关细胞因子。IL-17A主要是通过促进中性粒细胞聚集,诱导细胞释放前炎症因子,在宿主抗细菌感染免疫中发挥重要作用^[3]; IL-17A的异常表达与慢性炎症性疾病、自身免疫性疾病有着密切的关联^[3]。IL-17F作为IL-17A细胞因子家族中另一个成员,和IL-17A有许多的相似性,可能存在和IL-17A相同的生物学效应。随后的研究发现Th17细胞除分泌IL-17A以外还分泌IL-22,它与IL-17A在促进组织炎症和组织损伤上发挥协同调节的作用^[4]。

2 Th17 细胞的分化和调节

2.1 TGF- β 和 IL-6 是 Th17 细胞启动分化的关键细胞因子

TGF- β 是初始CD4⁺T细胞分化成Th17的始动因素。TGF- β 基因敲除的小鼠CD4⁺T细胞产生IL-17A的能力明显下降;相反, TGF- β 转基因小鼠的CD4⁺T细胞产生IL-17A的能力明显增强,并同时导

致更为严重的自身免疫病^[5]。后来的研究发现只有在IL-6与TGF- β 同时存在,协同作用才能大量诱导Th17细胞的形成。但是,最近研究^[6]表明,在没有TGF- β 情况下,只需IL-6, IL-23及IL-1 β 同时存在,初始CD4⁺T细胞也能大量分泌IL-17A,这提示还存在不需要TGF- β 参与的Th17细胞分化途径。

2.2 孤儿核受体 (orphan nuclear receptor, ROR γ t) 是控制 Th17 细胞分化的转录因子

ROR γ t由Rorc基因编码,在造血细胞内表达,参与淋巴结、肠内淋巴组织和未成熟胸腺的形成。ROR γ t诱导编码IL-17A和IL-17F基因的表达。缺乏ROR γ t小鼠自身免疫病发生率下降, Th17细胞数量也相应减少。TGF- β 和IL-6的同时存在可以诱导大量ROR γ t的表达并进一步诱导IL-17A和IL-17F产生。最近,有研究^[7]报道,一些物质(如地高辛)能与ROR γ t相结合,竞争性抑制Th17细胞的分化,从而减轻炎症和自身免疫反应。

2.3 Th17 细胞分化是不同于 Th1 和 Th2 的独立的分化过程

未致敏CD4⁺T细胞经IFN- γ 诱导向Th1细胞分化,经IL-4诱导向Th2细胞方向分化,经IL-23诱导能向Th17细胞转化。但如果培养体系中存在IFN- γ 和/或IL-4,再加入IL-23则不能使未致敏CD4⁺T细胞向Th17细胞转化,这说明IFN- γ 和/或IL-4抑制了IL-23诱导的Th17细胞的分化。同时亦说明Th1和Th2细胞对Th17细胞的分化具有抑制作用,这也提示, Th17细胞发育途径明显不同于Th1和Th2细胞。

3 Th17 细胞与肾小球疾病

向Rag1^{-/-}小鼠(T细胞与B细胞均缺陷)肾小球注射Th17细胞或Th1细胞均能导致肾小球肾炎^[8],这表明Th17细胞和Th1细胞直接参与肾小球肾炎。这个实验排除了CD8⁺T细胞、B细胞及其抗体的干扰,得出Th17直接导致肾小球肾炎的可靠结论。Th17细胞导致的损伤发生较早,与中性粒细胞的招募相关,而Th1导致的损伤发生较晚,与巨噬细胞的激活相关。Th17可能在与中粒性细胞浸润相关的肾小球肾炎的发病中起决定性作用^[9-10]。

3.1 抗-GBM 肾小球肾炎

一直认为抗肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)肾炎是Th1介导的,与迟发型超敏反应(delayed type hypersensitivity, DTH)效应因子及Th1相关的IgG在肾的沉积相关。

但是最近研究^[11]发现, 在抗-GBM肾小球肾炎的动物模型中, IFN- γ 的缺失并不能阻止疾病的发生。抗-GBM肾小球肾炎的动物肾的Th17细胞占活化T细胞的比率升高^[12], IL-23缺陷的小鼠都能抵御抗-GBM肾小球肾炎^[13], 这就表明IL-23和Th17是抗-GBM肾小球肾炎发病的必要条件。植入抗原介导的新月体肾炎动物模型(组织学上与抗-GBM肾炎相似, 但不是自身免疫)也用来研究Th17细胞在肾小球肾炎中的作用。结果表明: IL-17A与IL-23缺陷的小鼠能抵御抗-GBM抗体诱导的肾小球肾炎^[14]。IL-17A增加前炎症细胞因子CCL2, CCL3和CCL20在肾小球系膜细胞中的表达^[14], Th17细胞可能通过CCR6与CCL20结合移行到肾^[15]。

3.2 抗中性粒细胞胞浆抗体(antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)相关性肾小球肾炎

新月体肾小球肾炎的肾小球内很少有免疫复合物沉积, 但它与循环中的ANCA, 包括髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和PR3紧密相关^[16]。IL-17A促进中性粒细胞的聚集, 这一点支持IL-17A可能在ANCA相关肾炎中起作用。ANCA阳性的韦格氏肉芽肿患者表达IL-17A的T细胞的比率增加; 过敏性肉芽肿性血管炎患者外周血单核细胞的IL-17A的水平比正常对照组增高^[17]。ANCA相关性血管炎患者的血清IL-23和IL-17A水平及MPO和PR3特异性的Th17细胞数均增高^[18-19]。MPO能直接诱导中性粒细胞的活化, 启动IL-6, IL-17A和IL-23的表达, 从而促进IL-17A介导的自身免疫^[20]。用IL-17A缺陷的小鼠制成的抗MPO肾小球肾炎模型证实了IL-17A的作用。IL-17A缺陷的小鼠肾病变轻, IL-17A能促进中性粒细胞向肾小球聚集, 提高对MPO的获得性自身免疫^[7]。ROR γ t^{-/-}小鼠的新月体肾炎模型的肾病变比对照组轻, 提示ROR γ t通过诱导Th17细胞分化而促进肾小球肾炎的进展^[21]。

3.3 狼疮性肾炎

Th17细胞和IL-17A在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的发病过程起重要作用。临床研究表明: SLE患者体内发现有IL-17A阳性的CD4⁺T细胞, 其血清IL-17A水平明显高于健康人^[22], 其肾表达IL-17A的T细胞数明显增多^[23]。IL-23刺激SLE患者的白细胞所释放的IL-17A高于正常对照组, 提示血清IL-17A水平与狼疮活动相关^[21]。向SLE患者外周血单核细胞加入IL-17A后, 其表达的IgG, IL-23, IL-6及抗ds-DNA水平明显增高, 表明狼疮患者中IL-17A可促进自身反应性B细胞的活化^[24]。

对于狼疮小鼠的研究^[25]证明, Th17细胞通

过分泌IL-17A和IL-21促进自身反应性B细胞的扩增, 增加自身抗体的产生从而参与自身免疫损伤。在BXD2狼疮小鼠模型中, 血清IL-17A水平和脾Th17细胞数目均异常升高, 分离的初始CD4⁺T细胞在体外培养中更易于分化为Th17细胞。这些狼疮小鼠的B细胞表面IL-17A受体(IL-17AR)的表达明显上调, 在IL-17A的刺激下进一步扩增, 分泌IgM和IgG型自身抗体。当IL-17A抗体阻断IL-17A的信号通路后, 生发中心形成减少, 随之体液免疫水平降低^[25], 提示IL-17A在B细胞的活化中起作用。自身免疫小鼠BXS-B-Yaa敲除IL-21后, 肾疾病的进展减慢, 死亡率降低, 而阻断IL-21能延缓MRL/lpr小鼠肾疾病的进展^[25]。

另有证据表明Th17细胞具有促炎症作用。该研究以2238只新西兰的TNF受体1或2或两者均缺陷的小鼠作为研究对象^[26]。TNF是重要的促炎因子, 但TNFR1或TNFR2的缺陷并不能降低小鼠罹患肾炎的风险, 相反TNFR1和TNFR2均缺陷的小鼠的抗ds-DNA水平增高, 肾病变更严重。这可能与这些小鼠Th17细胞数目明显增多相关^[26]。以上这些实验支持但是不能完全证实IL-17A在狼疮肾炎中起作用, IL-17A在狼疮肾炎中起的具体作用还有待深入研究。

3.4 其他类型的肾小球肾炎

Th17也参与了其他类型肾小球肾炎的发病过程。微小病变型肾病综合征和IgA肾病的患者尿液中的IL-17A表达增高^[27]。而且, IgA肾病患者外周血单核细胞经IL-17A刺激后释放更多的前炎症因子(IL-1 β 和TNF- α)。有研究^[28]表明, 一种从链球菌中分离提纯出的黏肽可增加肺组织中的IL-23水平, 并能增加CD4⁺T细胞产生的IL-17A。IL-17A对于清除细胞外抗原起重要作用, 提示IL-17A可能与感染后肾小球肾炎相关。

3.5 Th17促进肾小球疾病进展的可能机制

Th17细胞可能通过以下途径促进肾小球疾病的进展^[29]: 1)活化中性粒细胞; 2)诱导巨噬细胞分泌IL-1 β 和TNF- α ; 3)直接损伤肾脏固有细胞。中性粒细胞是Th17细胞释放的细胞因子的主要靶细胞, 在缺血再灌注肾损伤及ANCA相关性肾小球肾炎中起重要作用^[30]。一些Th17细胞释放的细胞因子直接影响组织细胞, 如IL-17A能促使肾小管上皮细胞、系膜细胞释放T细胞、巨噬细胞及中性粒细胞的趋化因子^[31-32]。研究表明多种器官的毛细血管上皮细胞表达IL-17A受体, 推测肾小球内毛细血管上皮细胞也对IL-17A反应。Th17作用于体细胞(特别是上皮细胞)的最重要的细胞因子是

IL-22。IL-22在宿主防御反应和炎症引起的损伤中起重要作用^[5]。有研究表明IL-22在肾盂肾炎中起作用, 但其在肾脏疾病中的具体作用还不清楚^[33]。

4 针对 Th17 细胞的治疗

4.1 作用 Th17 细胞分化的治疗

Th17细胞的分化主要受ROR γ t, IL-23和IL-6等细胞因子的调控, 通过作用于这些细胞因子, 调节Th17细胞以达到治疗疾病的目的。辛伐他汀治疗EAE小鼠后, ROR γ t的活化减少, IL-23及IL-6水平降低, Th17细胞的分化被抑制^[34]。地高辛亦能通过对抗ROR γ t的活性抑制Th17细胞的分化, 但对其他类型的T细胞没有影响, 从而减少小鼠自身免疫性疾病的发生^[7]。

4.2 减少 IL-17A 的产生

最近研究^[35]表明, 环孢素A可以抑制从类风湿性关节炎患者体液中分离出的Th17细胞分泌IL-17A。环孢素A治疗Behcet's患者后, 血液中IL-17A水平明显降低^[36]。SLE患者经硫唑嘌呤治疗后, 外周血的IL-17A的水平降低^[37]。西罗莫司能有效减少IL-17A的产生, 并稳定Treg细胞^[38]。

4.3 作用于 IL-17A 或 IL-17R 的治疗

主要包括抗IL-17A抗体和抗IL-17AR的抗体。Secukinumab和Ixekizumab是两种抗IL-17A的抗体, 最新临床试验^[39-40]表明它们在银屑病、类风湿性关节炎和眼葡萄膜炎等多种免疫性疾病中一定的疗效。Brodalumab是一种抗IL-17R的单克隆抗体, Papp等^[41]进行的一组临床试验表明, Brodalumab能有效治疗银屑病。但针对Th17细胞进行肾小球肾炎的治疗目前很少报道。

5 展望

Th17细胞是一种不同于Th1和Th2的CD4⁺T细胞亚群, 它参与调节和控制免疫应答, 在自身免疫平衡中发挥重要作用。随着基础和临床研究的不断深入, 越来越多的数据表明Th17细胞及其产生的IL-17A在一些类型的肾小球肾炎的发病过程中起重要作用, 特异性针对Th17细胞或IL-17A的治疗可能是治疗肾小球肾炎的新靶点。转录因子ROR γ t是一种关键性的免疫调节因子, 管理着Th17细胞的分化, 因此控制ROR γ t的活动也可能成为治疗免疫相关肾小球病一个新策略。但是Th17在肾小球疾病中的具体作用还不清楚, 还需要大量深入的研究去进一步阐明Th17细胞对肾小

球疾病的作用及机制, 从而为治疗肾小球疾病开辟新的道路。

参考文献

1. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain[J]. *Nature*, 2003, 421(6924): 744-748.
2. Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4⁺ T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1133-1141.
3. Gaffen SL. Recent advances in the IL-17 cytokine family[J]. *Curr Opin Immunol*, 2011, 23(5): 613-619.
4. Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22[J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(5): 383-390.
5. Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, et al. Transforming growth factor beta induces development of the T (H)17 lineage[J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 231-234.
6. Ghoreschi K, Laurence A, Yang XP, et al. Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling[J]. *Nature*, 2010, 467(7318): 967-971.
7. Huh JR, Leung MW, Huang P, et al. Digoxin and its derivatives suppress TH17 cell differentiation by antagonizing ROR γ t activity[J]. *Nature*, 2011, 472(7344): 486-490.
8. Summers SA, Steinmetz OM, Li M, et al. Th1 and Th17 cells induce proliferative glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(12): 2518-2524.
9. Gan PY, Steinmetz OM, Tan D, et al. Th17 nephritogenic immunity induces autoimmune anti-MPO glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(2): 227-234.
10. Kurts C. Constructing an immune system for glomerulonephritis studies[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(3): 398-399.
11. Kitching AR, Turner AL, Sempke T, et al. Experimental autoimmune anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis: a protective role for IFN-gamma. [J]. *Am. Soc. Nephrol*, 2004, 15(7): 1764-1774.
12. Hopfer H, Holzer J, Hünemörder S, et al. Characterization of the renal CD4(+) T-cell response in experimental autoimmune glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(1): 60-71.
13. Ooi JD, Phoon RK, Holdsworth SR, et al. IL-23, not IL-12, directs autoimmunity to the Goodpasture antigen[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5): 980-989.
14. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, et al. CCR6 recruits regulatory T cells and Th17 cells to the kidney in glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(6): 974-985.
15. Paust HJ, Turner JE, Riedel JH, et al. Chemokines play a critical role in the cross-regulation of Th1 and Th17 immune responses in murine

- crescentic glomerulonephritis[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(1): 72-83.
16. Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis[J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 623-625.
 17. Saito H, Tsurikisawa N, Tsuburai T, et al. Cytokine production profile of CD4⁺ T cells from patients with active Churg-Strauss syndrome tends toward Th17[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2009, 149 (Suppl 1): 61-65.
 18. Nogueira E, Hamour S, Sawant D, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(7): 2209-2217.
 19. Velden J, Paust HJ, Hoxha E, et al. Renal IL-17 expression in human ANCA-associated glomerulonephritis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(12): 1663-1673.
 20. Hoshino A, Nagao T, Nagi-Miura N, et al. MPO-ANCA induces IL-17 production by activated neutrophils in vitro via its Fc region- and complement-dependent manner[J]. *J Autoimmun*, 2008, 31(1): 79-89.
 21. Steinmetz OM, Summers SA, Gan PY, et al. The Th17-defining transcription factor ROR γ t promotes glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(3): 472-483.
 22. Wong CK, Lit LC, Tam LS, et al. Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity[J]. *Clin Immunol*, 2008, 127(3): 385-393.
 23. Crispin JC, Oukka M, Bayliss G, et al. Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys[J]. *J Immunol*, 2008, 181(12): 8761-8766.
 24. Doreau A, Belot A, Bastid J, et al. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(7): 778-785.
 25. Bubier JA, Sproule TJ, Foreman O, et al. A critical role for IL-21 receptor signalling in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus in BXSB-Yaa mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(5): 1518-1523.
 26. Jacob N, Yang H, Pricop L, et al. Accelerated pathological and clinical nephritis in systemic lupus erythematosus-prone New Zealand mixed 2328 mice doubly deficient in TNF receptor 1 and TNF receptor 2 via a Th17-associated pathway[J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 2532-2541.
 27. Liu LL, Qin Y, Cai JF, et al. Th17/Treg imbalance in adult patients with minimal change nephrotic syndrome[J]. *Clin Immunol*, 2011, 139(3): 314-320.
 28. Ivanov S, Bozinovski S, Bossios A, et al. Functional relevance of the IL-23-IL-17 axis in lungs in vivo[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2007, 36(4): 442-451.
 29. Kitching AR, Holdsworth SR. The emergence of the Th17 cells as effectors of renal injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(2): 235-238.
 30. Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 485-517.
 31. Paust HJ, Turner JE, Steinmetz OM, et al. The IL-23/Th17 axis contributes to renal injury in experimental glomerulonephritis[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5): 969-979.
 32. Iyoda M, Shibata T, Kawaguchi M, et al. IL-17A and IL-17F stimulate chemokines via MAPK pathways (ERK1/2 and p38 but not JNK) in mouse cultured mesangial cells: Synergy with TNF- α and IL-1 β [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(3): F779-F787.
 33. Sivick KE, Schaller MA, Smith SN. The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection[J]. *J Immunol*, 2010, 184(4): 2065-2075.
 34. Zhang X, Jin J, Peng X, et al. Simvastatin inhibits IL-17 secretion by targeting multiple IL-17-regulatory cytokines and by inhibiting the expression of IL-17 transcription factor RORC in CD4⁺ lymphocytes[J]. *J Immunol*, 2008, 180(10): 6988-6996.
 35. Zhang C, Zhang J, Yang B, et al. Cyclosporin A inhibits the production of IL-17 by memory Th17 cells from healthy individuals and patients with rheumatoid arthritis[J]. *Cytokine*, 2008, 42(3): 345-352.
 36. Chi W, Yang P, Zhu X, et al. Production of interleukin-17 in Behcet's disease is inhibited by cyclosporin A[J]. *Mol Vis*, 2010, 19(16): 880-886.
 37. Gómez-Martín D, Díaz-Zamudio M, Vanoye G, et al. Quantitative and functional profiles of CD4⁺ lymphocyte subsets in systemic lupus erythematosus patients with lymphopenia[J]. *Clin Exp Immunol*, 2011, 164(1): 17-25.
 38. Yurchenko E, Shio MT, Huang TC, et al. Inflammation-driven reprogramming of CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells into pathogenic Th1/Th17 T effectors is abrogated by mTOR inhibition in vivo[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35572.
 39. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 2(52): 52-72.
 40. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1190-1199.
 41. Papp KA, Leonardi C, Menter A. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(13): 1181-1189.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 周乐天, 刘伏友. Th17 细胞与肾小球疾病的研究进展[J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(4): 432-436. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.04.016

Cite this article as: ZHOU Letian, LIU Fuyou. Research progress of Th17 cells and glomerulonephritis[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2013, 38(4): 432-436. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.04.016