

Th17 细胞与移植物抗宿主病关系的研究进展

李倩^{1,2}, 张斌^{1,2*}, 陈虎^{1,2*}

(¹军事医学科学院附属医院 全军造血干细胞研究所; ²军事医学科学院附属医院细胞与基因治疗中心, 北京 100071)

[摘要] Th17 细胞是一种新发现的不同于 Th1、Th2 的 CD4⁺T 细胞亚群, IL-17 是其主要的效应分子, 已被证实多种自身免疫病和炎症性疾病中发挥关键作用。移植物抗宿主病 (GVHD) 是异基因造血干细胞移植术后最主要和最严重的并发症之一, 是供者 T 细胞介导的组织炎性损伤, CD4⁺T 细胞是启动 GVHD 的关键。近年来关于 Th17 细胞在 GVHD 发生过程中发挥作用的研究得出了不一致的结论, 深入研究 Th17 的作用将可能为 GVHD 的临床治疗提供新的路径。现就 CD4⁺T 细胞和 Th17 细胞与 GVHD 关联性的研究进展进行综述。

[关键词] 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; Th17 细胞; CD4⁺T 细胞

[中图分类号] R392.4, R457.7, R392.12 **[文献标志码]** A

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是治疗血液系统恶性肿瘤的有效方法, 移植后的移植物抗白血病 (graft versus leukemia, GVL) 效应能够有效清除残留肿瘤细胞, 对预防移植后复发发挥关键作用, 但随之而发生的移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 严重影响移植患者生存质量, 是导致移植失败的主要原因之一。GVHD 是由供者 T 细胞介导, 通过细胞毒作用和分泌炎症细胞因子等机制导致组织损伤, 可侵犯皮肤、胃肠道、肝脏、肺部等多种器官和组织^[1], 根据病程和临床表现可分为急性移植物抗宿主病 (acute graft versus host disease, aGVHD) 和慢性移植物抗宿主病 (chronic graft versus host disease, cGVHD)。

Th17 细胞是近几年新发现的一种 CD4⁺T 细胞亚群, 与自身免疫病关系密切, IL-17 是其产生的主要效应分子, 而 Th17 细胞与 GVHD 的关系目前存在争议, 多数研究证实 Th17 细胞能够促进 aGVHD 发生^[2-6], 但也有人发现在供鼠 Th17 细胞缺失时受鼠的 aGVHD 表现反而加重, 提出 Th17 细胞可能是一种保护性因素^[7]。而临床前瞻性研究也出现分歧, GVHD 发生时外周血或组织局部 Th17 细胞增加^[8-10]或减少^[11]的情况都有发生。现就 CD4⁺T 细胞在 GVHD 发生过程中的作用及 Th17 细胞与 GVHD 关系的研究进展进行简要综述。

1 CD4⁺T 细胞在 GVHD 的作用

GVHD 由受者抗原呈递细胞 (antigen presenting cell, APC) 和供者成熟 T 细胞相互作用引起, 而 CD4⁺T 细胞是启动 GVHD 的关键, 在识别受者 APC 提呈的同种异体抗原后, 供者初始 CD4⁺T 细胞被激活并分化成多种辅助性 T 细胞亚群, 通过级联放大反应介导组织炎性损伤。

CD4⁺T 细胞在 GVHD 的发生中居于核心地位, 根据功能

及分泌的细胞因子不同可分为 4 个亚群^[12-13]: 初始 CD4⁺T 细胞活化后, 在 IL-12 和 IFN- γ 的诱导下分化成 Th1 细胞, 主要分泌 IFN- γ , 参与细胞免疫应答; 在 IL-4 诱导下分化成 Th2 细胞, 分泌 IL-4, IL-5 和 IL-13, 主要辅助体液免疫应答; 在 TGF- β 单独诱导下分化成 CD4⁺CD25⁺ 调节性细胞 (regulatory T cell, Treg), 主要分泌 TGF- β 和 IL-10, 发挥免疫抑制功能; 在 TGF- β , IL-6 和 IL-21 的协同作用下分化成 Th17 细胞, 主要分泌 IL-17A、IL-17F、IL-21、IL-22、IL-23 等细胞因子, 参与黏膜免疫, 介导器官移植排斥和某些自身免疫病的发生。Th1 细胞产生 IFN- γ 一方面可以自反馈促进 Th1 细胞的分化, 另一方面可抑制 Th17 细胞的分化; 同样, Th2 细胞产生 IL-4 也可促进 Th2 细胞分化而抑制 Th17 细胞分化, 反之亦然^[4-5]。

1.1 CD4⁺T 细胞与 aGVHD 迄今为止, aGVHD 的发生机制尚不完全清楚, 目前认为 aGVHD 的发生包括 3 个阶段^[1]: APC 的活化: 原发病和移植前预处理引起的组织损伤释放多种危险信号激活 APC, 这些危险信号包括炎症细胞因子、趋化分子, 以及宿主 APC 黏附分子、MHC 和共刺激分子表达增加; 效应 T 细胞的形成和迁移: 在 APC 提呈的特异性抗原肽和共刺激信号作用下, 供者初始 T 细胞被激活, 并增殖分化为效应 T 细胞, 定向迁移至靶器官; 靶器官的损伤: 在效应 T 细胞及细胞因子的作用下, 受者皮肤、肝脏、肠道、肺等靶器官发生炎性损伤。

供者 CD4⁺T 细胞主要参与后两个阶段的发生, 然而初始 CD4⁺T 细胞分化成的不同辅助性 T 细胞亚群对 aGVHD 的作用仍存在争议, 早期研究认为 aGVHD 主要是由 Th1 细胞介导发生^[14], 在小鼠模型和临床研究中都发现 Th1 细胞分泌的细胞因子 IFN- γ 与 aGVHD 的发生和发展密切相关^[1], 然而也有研究发现在供鼠 STAT4 或 IFN- γ 缺失即初始 CD4⁺T 细胞

收稿日期: 2013-02-20; 接受日期: 2013-03-22

基金项目: 国家高技术研究发展计划 (863) (2011AA020114); 首都临床特色应用研究 (Z111107058811107)

作者简介: 李倩 (1988-), 女, 河北邯郸人, 硕士研究生

Tel: 010-66947125; E-mail: hdlq0506@163.com

*Corresponding authors, 张斌, E-mail: zb307ctc@163.com; 陈虎, E-mail: chenhu217@yahoo.com.cn

不能分化成 Th1 细胞时, aGVHD 也可以由 Th2 细胞诱发^[15]。随后研究者又发现在供者 T 细胞既不能向 Th1 细胞分化也不能向 Th2 细胞分化时仍能诱发 GVHD^[16], 而在 aGVHD 患者外周血中发现 Th17 细胞比例明显高于健康供者, 因此推测 Th17 细胞可能在 aGVHD 中也发挥一定作用。补体蛋白参与 DC 活化、分化成熟, 抗原提呈以及 T 细胞增殖等过程, 在 Ma 等^[17]的研究中发现 C3^{-/-} 的小鼠发生 GVHD 的严重程度要明显轻于野生型小鼠, 与受鼠 C3 缺失时供鼠的 Th1 和 Th17 细胞分化减少有关, 推断补体蛋白可能通过调控移植后 Th1 和 Th17 细胞的分化而参与 GVHD 的发生。CD4⁺ CD25⁺ Treg 及其分泌的抗炎细胞因子 TGF- β 和 IL-10 在体内发挥免疫抑制功能, 通过细胞直接接触或者可溶性细胞因子作用抑制 APC 和 T 细胞增殖, 阻断 aGVHD 的发生^[13]。

在 MHC 不相合移植小鼠模型中发现, 不同的 Th 细胞亚群能够引起不同器官特异性损伤, 如 Th1 细胞主要介导肠道和肝脏损伤, Th2 细胞分化增多能够加重肺部炎症损伤, 而 Th17 细胞主要引起皮肤特异性损伤^[5]。相关细胞因子的研究也有类似发现, Lai 等^[18] 对小鼠的 aGVHD 靶器官进行细胞因子谱检测, 观察到在肝脏和胃肠道病变组织中 IFN- γ 占优势, 在皮肤病变组织中则大量存在 IFN- γ 和 IL-17。而在 GVHD 患者的组织学研究中结果略有不同: IL-4 和 IFN- γ 分别在肝脏和结肠损伤部位占优势, 但皮肤受损组织未发现特异性的细胞因子。此外也有研究者提出皮肤 GVHD 主要与 Th1 细胞有关, 而不是 Th17 细胞^[11]。

1.2 CD4⁺ T 细胞与 cGVHD cGVHD 是导致移植后长期存活患者非复发死亡的主要原因, 大多数的 cGVHD 都继发于 aGVHD, 而发生机制则更复杂, 涉及到胸腺功能失调, TGF- β 和 PDGF 等纤维化相关因子、B 细胞和自身抗体、Th1/Th2/Th17 细胞及相关细胞因子, 以及 Treg 等^[19]。目前多数研究者认为其发生过程与自身免疫性疾病类似: 预处理或 aGVHD 的发生损伤胸腺, 使宿主体内具有自身反应性的供者 CD4⁺ T 细胞逃逸胸腺的阴性选择, 在识别宿主 APC 提呈的 MHC-II 类分子抗原后被活化, 并向 Th2 细胞方向分化, 在释放 IL-4、IL-6 等炎症细胞因子的同时也有助于 B 细胞合成自身抗体, 攻击自身组织导致组织纤维化和功能不良, 组织病理上主要表现为胶原沉积。

2 Th17 细胞与 aGVHD 的关系

2.1 Th17 细胞的一般特性 Th17 细胞是由 Park 等^[20] 在实验性自身免疫性脑脊髓膜炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 和胶原蛋白诱发的关节炎 (collagen-induced arthritis, CIA) 小鼠模型的研究过程中发现, 在多发性硬化、类风湿性关节炎等多种自身免疫性疾病中发挥关键作用, 具有与 Th1、Th2 不同的独立分化途径。

Th1、Th2 细胞和 Treg 具有各自特异性转录因子如 T-bet、GATA3 和 Foxp3, 这些转录因子主要参与调控细胞的增殖和分化, 同时也可作为细胞的标志分子用于细胞检测鉴定。研究发现转录因子 ROR γ t 能够调控编码 IL-17 的基因转录, IL-6 和 TGF- β 协同刺激能够诱导 ROR γ t 表达, 通过直接或间

接作用使 IL-17A 和 IL-17F 细胞因子表达, 从而诱导初始 CD4⁺ T 细胞分化成 Th17 细胞^[21]。因此转录因子 ROR γ t 是调控 Th17 细胞增殖和分化的关键性转录因子, 也可作为 Th17 细胞的标志分子。

Th17 细胞参与多种自身免疫性疾病的发生, 如类风湿性关节炎、多发性硬化、自身免疫性肝病等, 分泌 IL-17A、IL-17F、IL-6 及 TNF- α 等细胞因子募集及活化中性粒细胞和巨噬细胞, 通过级联放大效应介导组织的炎症损伤。Rohn 等^[22] 用结合有重组 IL-17 靶基因的病毒载体接种给小鼠进行主动免疫, 在体内诱导产生高水平的抗 IL-17 抗体, 而产生抗体后的小鼠与正常小鼠相比, EAE 和 CIA 发病率都明显降低, 疾病进展减慢, 症状明显改善, 表明抗 IL-17 和抑制 Th17 细胞活化的方法能够减轻炎症损伤, 有效治疗自身免疫性疾病。

2.2 Th17 细胞和 IL-17 促进 aGVHD 发生 在对移植后患者进行前瞻性研究中, Dander 等^[9] 发现与健康供者或无 GVHD 的移植后患者相比, aGVHD 和 cGVHD 活跃期患者外周血和组织病灶中 Th17 细胞比例明显增多, 而 cGVHD 患者在静止期 Th17 细胞比例明显下降, 甚至低于健康供者, 动态监测发现 GVHD 恶化时 Th17 细胞比例升高, 而治疗有效时 Th17 细胞比例下降。也有研究者发现 GVHD 患者 Th17 相关细胞因子 IL-5、IL-17 及 IL-23 水平显著高于无 GVHD 的移植后患者和健康人, 而 Treg 相关细胞因子 IL-10、TGF- β 1 水平显著低于后两组, 且 GVHD 治疗有效后, IL-6、IL-17 及 IL-23 水平较治疗前明显降低, IL-10、TGF- β 1 水平明显升高, 因此推断造成 GVHD 的主要原因是 Treg/Th17 细胞比例的失衡^[23]。Zhao 等^[8] 也观察到移植中 Th17 或 Tc17 细胞的浓度与 aGVHD 发生率呈正相关, 而且使用 G-CSF 动员能够降低外周血和骨髓中 Th17 细胞比例, aGVHD 发生率也降低。Bossard 等^[10] 发现肠道 aGVHD 患者肠黏膜组织中 Th17 细胞明显高于无肠道 aGVHD 的移植后患者, 而浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, pDC) 能够诱导 Th17 细胞分化, 检测两组 pDC 水平也发现病例组高于对照组, 提示 Th17 细胞也参与肠道 aGVHD 的发生。

在 GVHD 小鼠模型研究中, Sun 等^[2] 发现 IFN- γ 基因敲除的供鼠 T 细胞体外培养时向 Th17 细胞分化明显增多, 受鼠肺部 GVHD 表现更重, 肺组织内供者 Th17 细胞浸润也明显多于野生型对照组。Mauermann 等^[3] 在移植前用抗体中和 IFN- γ 或 T-bet 基因敲除供鼠的 IL-17A, 发现受鼠肺部 GVHD 表现会明显减轻, 因此认为供鼠 T 细胞向 Th1 细胞分化受阻时, Th17 细胞可能成为肺 GVHD 发生的主要因素。Carlson 等^[4] 也发现体外培养的高度纯化的供鼠 Th17 细胞引起的皮肤和肺 aGVHD 比供鼠初始 T 细胞更严重, 而且 Th17 细胞能够协同其他 T 细胞作用加重 aGVHD 的致死率, 其致病作用依赖于细胞分泌的 TNF- α 和 IL-17A; 中和受鼠体内的 TNF- α 能够明显改善疾病全身表现, 如生存时间延长、GVHD 评分降低等, 而中和 IL-17A 能明显减轻皮肤损伤。在其他 GVHD 靶器官也发现有 Th17 细胞浸润参与, 如 GVHD 小鼠脾、肠系膜淋巴结和外周淋巴结都有发现 IL-17⁺ 和 IL-17⁺ IFN- γ ⁺ 的细

胞,而未出现GVHD的受鼠这些组织中并未出现这些细胞。Yi等^[5]观察到不同辅助性T细胞介导特异性GVHD靶器官损伤:野生型小鼠CD4⁺T细胞优先分化成Th1细胞,主要介导肠道和肝脏aGVHD;IFN- γ 基因敲除的供鼠CD4⁺T细胞向Th2和Th17细胞分化增多,受鼠肺和皮肤损伤更重;IFN- γ 和IL-4基因都敲除的供鼠CD4⁺T细胞主要向Th17细胞分化,皮肤损伤明显重于其他组;IFN- γ 和IL-17基因都敲除的供鼠CD4⁺T细胞向Th2细胞分化增多,而肺炎表现加重。因此单独阻断某一种细胞的分化并不能有效防治GVHD,随后有研究者在小鼠实验中通过基因敲除T-bet和ROR γ t的方法联合阻断Th1和Th17细胞的增殖分化^[6],发现该方案不仅能有效预防受鼠GVHD的发生,同时在肿瘤植入实验中还发现其GVL效应仍保留,为GVHD与GVL分离策略提供了新方向。IL-22也是Th17细胞分泌的一种炎性细胞因子,研究者发现在供鼠T细胞分泌IL-22能力缺失时可明显减轻受鼠的aGVHD严重程度,与Treg比例增多有关,同时仍可保留供者T细胞介导的GVL效应^[24]。Nishimori等^[25]在cGVHD小鼠模型中也发现Th17细胞反应的上调,在输注IL-17^{-/-}供鼠T细胞时,受鼠的皮肤和唾液腺的cGVHD表现较输注野生型供鼠T细胞组明显减轻。

关于Th17细胞的致病机理,多数研究认为IL-17A是其致病分子,通过趋化中性粒细胞和巨噬细胞等炎症细胞,促进TNF- α 、IL-6等炎症细胞因子的产生,介导靶组织发生炎性损伤^[3,8,22];而靶器官特异性损伤的机制可能与趋化因子和受体相互作用介导T细胞定向迁移有关^[4-5],不同的效应T细胞亚群差异性表达趋化因子受体,从而保证每种Th亚群介导特异性靶器官损伤的特性^[26],如肺上皮细胞在炎症损伤时分泌CCL20增多,而Th17细胞表面表达其受体CCR6,两者相互作用介导Th17细胞靶向迁移引起肺损伤^[4]。

2.3 Th17细胞和IL-17不一定促进aGVHD发生 Broady等^[11]对移植后患者进行前瞻性研究发现,与未发生aGVHD的患者相比,发生aGVHD的患者外周血中Th17细胞比例和IL-17水平较之无明显差异。而出现皮肤aGVHD的患者皮肤组织中Th17细胞比例与健康供者相比相对减少,Th1细胞明显增多,因此认为皮肤GVHD的发生主要与组织局部Th1细胞浸润有关,并不是Th17细胞。

在aGVHD小鼠模型研究中,Yi等^[7]发现IL-17基因敲除的供鼠T细胞向Th1细胞分化明显多于野生型供鼠T细胞,且受鼠肝脏、结肠和肺aGVHD组织病理表现更重,病死率更高,因此认为Th17细胞可能通过分泌IL-17下调Th1细胞的分化,从而抑制aGVHD发生。而Kappel等^[12]观察到接受IL-17基因敲除供鼠T细胞移植的受鼠,移植后90d存活率与野生型供鼠组相比无明显差异,GVHD致死率两组并无差别,但前者GVHD发生时间较后者明显推迟,而且在GVHD早期阶段,前者Th1细胞和炎症细胞比例以及IFN- γ 、IL-4、IL-6等炎症细胞因子都明显低于后者,认为IL-17对GVHD的致病性影响不大,但能通过促进Th1细胞和炎症细胞趋化,以及炎症细胞因子的产生,引起CD4⁺T细胞介导的GVHD提早发生。也有研究者发现在敲除供鼠的ROR γ t基因使T细胞

不能向Th17方向分化时,对受鼠GVHD的发生并无显著影响^[16],提示Th17细胞可能并非aGVHD发生的必要条件。

2.4 Th17细胞与药物及细胞治疗 基于Th细胞与GVHD相关研究机制的进展,研究者发现某些药物和细胞治疗可以通过调控Th细胞亚群的平衡来预防或改善GVHD的发生。Am80,作为一种新型的合成维甲酸类药物,目前主要用于急性早幼粒细胞白血病的化疗,Nishimori等^[25]在cGVHD小鼠模型研究中发现Am80在体外和体内实验中均能抑制IFN- γ 和IL-17的产生,因此推断其可能通过下调Th1和Th17反应来改善cGVHD。近年来发现常山酮(halofuginone, HF)能特异性抑制Th17细胞的分化,而不影响其他T细胞亚群的成熟,Cheng等^[27-28]在小鼠骨髓移植前1d至移植后20d给予腹腔内注射HF或二甲亚砜(DMSO),发现HF组受鼠皮肤GVHD的表现与注射DMSO对照组相比明显减轻,包括皮毛外观、组织病理学等均有明显改善,同时观察到外周血中Th17细胞明显少于对照组,且皮肤组织中浸润的Th17细胞明显减少,推断HF可能通过特异地抑制Th17的分化从而减轻疾病的严重程度。

近十年来细胞治疗吸引了众多研究者的目光,Yang等^[29]从人脐带血中分离出Treg并在体外培养扩增,输注给aGVHD模型小鼠后能够明显改善疾病症状且延长其存活时间,分析其机制与体内TGF- β 、IL-10产生增多而IL-17减少,同时Treg比例增高而Th17比例降低有关。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)用于治疗GVHD已初见成效,Lin等^[30]观察到MSC与Treg联合输注时具有更强的免疫调节活性,通过共同调控Treg和Th17细胞的比例获得更明显的治疗效应,GVHD小鼠的组织损伤程度要轻于单独MSC或Treg治疗组。

3 结语与展望

Th17细胞与自身免疫性疾病的关系较为肯定,然而与GVHD的关系至今仍未得到统一。相对多数研究结果认为Th17细胞对GVHD的发生具有促进作用,少数研究得出了不一致的结论,这可能与不同的实验方案(如预处理方式,输注细胞数、细胞分化环境、体外培养条件等)有关,如不同的预处理方式可能导致宿主APC活化状态和分泌的细胞因子不同,从而调控不同的T细胞分化。目前关于Th17细胞的特异性标记尚无明确定论,用IL-17A、ROR γ t或其他标记是否能代表Th17细胞仍有待进一步研究明确。此外,迄今为止多数研究结论来源于GVHD小鼠模型的研究,而动物实验结论是否与临床研究相符也需要在以后的大规模临床随机对照试验中加以验证。深入研究Th17细胞及效应分子在GVHD发生中的作用机制,明确与疾病进展的相关性,将有助于指导GVHD的诊治和判断预后,发现分离GVHD和GVL效应的新靶点,为临床GVHD的防治开辟新路径。

参考文献:

- [1] Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, et al. Graft-versus-host disease [J]. *Lancet*, 2009, 373(9674): 1550-1561.

- [2] Sun K, Hsiao HH, Li M, et al. IFN-gamma receptor-deficient donor T cells mediate protection from graft-versus-host disease and preserve graft-versus-tumor responses after allogeneic bone marrow transplantation[J]. *J Immunol*, 2012, 189(4): 2033–2042.
- [3] Mauermann N, Burian J, von Garnier C, et al. Interferon-gamma regulates idiopathic pneumonia syndrome, a Th17⁺ CD4⁺ T-cell-mediated graft-versus-host disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(4): 379–388.
- [4] Carlson MJ, West ML, Coghil JM, et al. In vitro-differentiated TH17 cells mediate lethal acute graft-versus-host disease with severe cutaneous and pulmonary pathologic manifestations [J]. *Blood*, 2009, 113(6): 1365–1374.
- [5] Yi T, Chen Y, Wang L, et al. Reciprocal differentiation and tissue-specific pathogenesis of Th1, Th2, and Th17 cells in graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2009, 114(14): 3101–3112.
- [6] Yu Y, Wang D, Liu C, et al. Prevention of GVHD while sparing GVL effect by targeting Th1 and Th17 transcription factor T-bet and RORgammat in mice[J]. *Blood*, 2011, 118(18): 5011–5020.
- [7] Yi T, Zhao D, Lin CL, et al. Absence of donor Th17 leads to augmented Th1 differentiation and exacerbated acute graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2008, 112(5): 2101–2110.
- [8] Zhao XY, Xu LL, Lu SY, et al. IL-17-producing T cells contribute to acute graft-versus-host disease in patients undergoing unmanipulated blood and marrow transplantation[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(2): 514–526.
- [9] Dander E, Balduzzi A, Zappa G, et al. Interleukin-17-producing T-helper cells as new potential player mediating graft-versus-host disease in patients undergoing allogeneic stem-cell transplantation [J]. *Transplantation*, 2009, 88(11): 1261–1272.
- [10] Bossard C, Malard F, Arbez J, et al. Plasmacytoid dendritic cells and Th17 immune response contribution in gastrointestinal acute graft-versus-host disease[J]. *Leukemia*, 2012, 26(7): 1471–1474.
- [11] Broady R, Yu J, Chow V, et al. Cutaneous GVHD is associated with the expansion of tissue-localized Th1 and not Th17 cells[J]. *Blood*, 2010, 116(25): 5748–5751.
- [12] Kappel LW, Goldberg GL, King CG, et al. IL-17 contributes to CD4-mediated graft-versus-host disease[J]. *Blood*, 2009, 113(4): 945–952.
- [13] Teshima T, Maeda Y, Ozaki K. Regulatory T cells and IL-17-producing cells in graft-versus-host disease [J]. *Immunotherapy*, 2011, 3(7): 833–852.
- [14] Welniak LA, Blazar BR, Murphy WJ. Immunobiology of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25: 139–170.
- [15] Nikolic B, Lee S, Bronson RT, et al. Th1 and Th2 mediate acute graft-versus-host disease, each with distinct end-organ targets[J]. *T J Clin Invest*, 2000, 105(9): 1289–1298.
- [16] Iclozan C, Yu Y, Liu C, et al. T helper17 cells are sufficient but not necessary to induce acute graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(2): 170–178.
- [17] Ma Q, Li D, Nurieva R, et al. Reduced graft-versus-host disease in C3-deficient mice is associated with decreased donor Th1/Th17 differentiation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(8): 1174–1181.
- [18] Lai HY, Chou TY, Tzeng CH, et al. Cytokine profiles in various graft-versus-host disease target organs following hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Cell Transplantation*, 2012, 21(9): 2033–2045.
- [19] Nishimori H, Maeda Y, Tanimoto M. Chronic graft-versus-host disease: disease biology and novel therapeutic strategies [J]. *Acta Medica Okayama*, 2013, 67(1): 1–8.
- [20] 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.
- [21] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells [J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121–1133.
- [22] Rohn TA, Jennings GT, Hernandez M, et al. Vaccination against IL-17 suppresses autoimmune arthritis and encephalomyelitis [J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(11): 2857–2867.
- [23] 王静, 王兴兵, 汪健, 等. GVHD患者外周血Th17/Treg细胞相关的细胞因子检测与临床意义[J]. *中国实验血液学杂志*, 2011, 19(2): 422–426.
- [24] Couturier M, Lamarthée B, Arbez J, et al. IL-22 deficiency in donor T cells attenuates murine acute graft-versus-host disease mortality while sparing the graft-versus-leukemia effect [J]. *Leukemia*, 2013 Feb 12. doi: 10.1038/leu.2013.39. [Epub ahead of print]
- [25] Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, et al. Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17 [J]. *Blood*, 2012, 119(1): 285–295.
- [26] Teshima T. Th1 and Th17 join forces for acute GVHD [J]. *Blood*, 2011, 118(18): 4765–4767.
- [27] Cheng H, Tian J, Zeng L, et al. Halofuginone prevents cutaneous graft versus host disease by suppression of Th17 differentiation [J]. *Hematology*, 2012, 17(5): 261–267.
- [28] Cheng H, Tian J, Li Z, et al. TH17 cells are critical for skin-specific pathological injury in acute graft-versus-host disease [J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(5): 1412–1418.
- [29] Yang J, Fan H, Hao J, et al. Amelioration of acute graft-versus-host disease by adoptive transfer of *ex vivo* expanded human cord blood CD4⁺ CD25⁺ forkhead box protein 3⁺ regulatory T cells is associated with the polarization of Treg/Th17 balance in a mouse model [J]. *Transfusion*, 2012, 52(6): 1333–1347.
- [30] Lim JY, Park MJ, Im KI, et al. Combination cell therapy using mesenchymal stem cells and regulatory T cells provides a synergistic immunomodulatory effect associated with reciprocal regulation of Th1/Th2 and Th17/Treg cells in a murine acute graft-versus-host disease model [J]. *Cell Transplantat*, 2013 Feb 26. [Epub ahead of print]