

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.02.018

Th17 细胞分化发育的研究进展

Differentiation of Th17 cells: recent progress

林莉综述;曹雪涛*审阅(浙江大学医学院免疫学研究所,浙江杭州 310058)

[摘要] 新型辅助性 T 细胞 Th17 在分化和功能特征上较传统的辅助性 T 细胞 Th1 和 Th2 存在显著的不同。分泌效应分子 IL-17A/F 和 IL-22 的 Th17 细胞与机体抗胞外菌感染和自身免疫疾病免疫病理的关系密切。Th17 细胞的分化发育很大程度上依赖于局部微环境的影响,其中活化 DC 或其他细胞提供的特定细胞因子诱导微环境尤为重要。小鼠系统中,TGF- β 和 IL-6 的共同刺激是 Th17 细胞分化的始动因素,自分泌细胞因子 IL-21 参与其分化的正反馈调节,而 IL-23 在维持其后续的细胞扩增和存活中有重要作用,转录因子 ROR γ t、ROR α 、STAT3 和 IRF4 参与其中转录水平的调节。此外,Th17 细胞的分化发育还受到机体严密的调控。人 Th17 细胞分化的相关研究证实其中的机制和小鼠存在相似性。深入研究 Th17 细胞的分化发育将有助于认识 Th17 细胞在抗感染免疫和自身免疫疾病中的免疫病理机制,也有利于相应治疗靶点的选择。

[关键词] Th17;分化;细胞因子诱导微环境;转录因子;负调节

[中图分类号] R392.12

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)02-0191-04

目前的观点认为,CD4⁺T 细胞按其分化和功能特征上可分为 4 型效应 T 细胞亚群:辅助性 T 细胞 1 型(T helper cell 1, Th1)、2 型(Th2),调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)和近年来新发现的辅助性 T 细胞 Th17。Th1 型细胞通过分泌干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)等细胞因子介导细胞免疫,在细胞内病原感染中发挥生物效应;Th2 型细胞则通过分泌 IL-4(interleukin 4)等细胞因子介导体液免疫,在抗寄生虫等感染中发挥调节作用。Th1 型免疫反应失调,可出现组织损伤和慢性炎症,而 Th2 型免疫反应失调,则可致哮喘和过敏。目前发现,Th17 型细胞在细胞外细菌感染中发挥着生物效应,而 Th17 的免疫反应失调则和自身免疫性疾病有着密切的关系^[1]。IFN- γ 和 IL-4 可分别诱导 Th1 和 Th2 细胞的分化,转录因子 T-bet 和 GATA-3 分别参与其中的特异性调节;Th17 细胞在分化发育上较传统的 Th1 和 Th2 细胞存在明显不同的特征。本文仅就 Th17 细胞分化发育及其调节方面的研究进展做一综述。

1 Th17 细胞标志性分子

1.1 效应分子 IL-17A/F 和 IL-22

Th17 可以产生多种细胞因子,其中最主要的效应分子为 IL-17A(即 IL-17)。IL-17 的主要生物学效应是促进炎症反应,在宿主抗细菌感染免疫中有重要作用;IL-17 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^[2]。这种产生 IL-17 的 CD4⁺T 细胞作为新型效应辅助 T 细胞也因此而得名。值得注意的是,IL-17 不仅仅由 Th17 细胞产生,其他天然免疫细胞 $\gamma\delta$ T 细胞、NKT 细胞亚群等亦可产生 IL-17。IL-17F 是 Th17 分泌的另一效应分子,它作为 IL-17 细胞因子家

族中另一个成员,和 IL-17A 有许多的相似性:两者在染色体上的基因位点相近,在氨基酸序列和结构上也很相似。IL-17F 可能和 IL-17A 共享相同的受体,因而可能存在和 IL-17A 相同的生物学效应^[2]。

体内外实验均证实 Th17 细胞还共同表达另一种效应因子:IL-10 细胞因子家族成员 IL-22^[3,4]。不同于 IL-17 受体的广泛分布,免疫细胞并不表达 IL-22 受体,外周组织如肝脏、胰腺、肠道、肾脏和皮肤则高表达 IL-22R^[5]。相关研究提供的数据显示 IL-22 可能具有抗炎和抑炎两种活性^[6,7]。Zheng 等^[6]发现 IL-23 诱导 Th17 细胞产生的 IL-22 在慢性皮肤炎性疾病银屑病(psoriasis)中存在致病作用;而 Zenewicz 等^[7]则证实了 Th17 细胞产生的 IL-22 在肝脏炎性损伤中的保护效应。不同的炎症环境中 IL-22(Th17)产生不同的效应,其中机制目前还不明确。

1.2 转录因子 ROR γ t

孤独核受体(orphan nuclear receptor)ROR γ t 属于核激素受体超家族成员。鼠 ROR γ t 基因座位位于 3 号染色体的 *Rorc* 基因。根据不同的转录起始位点,*Rorc* 基因可分别编码表达仅氨基酸序列 N 末端存在差异的 ROR γ 和 ROR γ t。不同于广泛表达在多种组织器官的 ROR γ 、ROR γ t 发现仅限制性表达在淋巴组织中。ROR γ t 最初发现参与胸腺中 T 淋巴细胞发育过程,

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30721091);国家重点基础研究(973)项目(No. 2007CB512403)。Supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30721091); the Major State Basic Research Development Program of China(No. 2007CB512403)

[作者简介] 林莉(1982-),女,江西省上饶市人,博士研究生,主要从事分子免疫学方面的研究工作

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: caoxt@public3.sta.net.cn

ROR γ t 缺陷可导致 CD4⁺CD8⁺ 双阳性细胞的早期凋亡, 并可以未成熟状态提前进入细胞周期的 S 期。另外, 次级淋巴器官形成相关的淋巴组织诱导细胞 (lymphoid tissue inducer cells, LTi) 和 LTi 类似细胞的发育过程中相关基因表达也受 ROR γ t 的调节。

Littman 研究小组^[8]研究证实了 ROR γ t 在 Th17 细胞分化发育中的重要作用。将报告基因 GFP 插入 ROR γ t 开放阅读框中制备的杂合型小鼠体内发现小肠肠黏膜固有层 (lamina propria, LP) 中约占 10% CD4⁺T 细胞组成性表达报告蛋白 GFP (GFP⁺, 即 ROR γ t⁺), 这些 GFP⁺ 细胞中绝大多数均共表达 Th17 细胞因子 IL-17 和 IL-17F; 而与此相对的, GFP⁻ 细胞中只有极少比例可以检测到 IL-17。来自 LP 的这群 Th17 细胞数目在 ROR γ t 缺陷小鼠体内则出现了明显下降。在 Th17 极化环境的体外实验中, ROR γ t 缺陷 CD4⁺ 细胞 IL-17 的表达量呈显著下降; 而 ROR γ t 的过表达则足以诱导初始 CD4⁺T 细胞表达 IL-17 和 IL-17F。这些结果证明 ROR γ t 是 Th17 细胞分化中主要的转录因子。IL-17 基因启动子区域已鉴定出存在保守的 ROR 相关的反应元件序列 (ROR responsive elements, RREs), 但这个反应元件是否存在功能, ROR γ t 是直接参与 IL-17 基因转录调节还是间接作用, 目前尚不清楚。

上述实验同样也显示, ROR γ t 缺陷并不能完全阻断 IL-17 的表达, 因此必定存在其他的转录因子参与 Th17 细胞的分化调节。最近, Yang 等^[9]发现同属于孤独核受体家族成员的 ROR α 可协同 ROR γ t 共同促进 Th17 细胞的分化和功能, 相关实验证实 *Rora* 和 *Rorc* 基因共同敲除小鼠体内 Th17 细胞的分化几乎完全被阻断, 而呈现出对炎症疾病的更强抗性。另外, 发现转录因子 STAT3 和 IRF4 在 Th17 的分化发育中也有重要作用 (以下论述)。

2 Th17 细胞的分化

2.1 细胞因子诱导微环境

体内外实验均证实 IL-6 和 TGF- β 的共同刺激为诱导初始 CD4⁺T 细胞表达 IL-17 和 IL-17F 的始动因素^[10-11, 13]。实验证实, IL-6^{-/-} 小鼠肠道中 Th17 细胞比例低下, 并且这种小鼠呈现出针对 Th17 细胞介导的自身免疫性疾病如实验性自身免疫性脑脊髓炎 (experimental autoimmune encephalitis, EAE) 的抗性^[8]; 同样地, 应用转基因方法制备的 T 细胞特异 TGF- β 信号转导缺失的小鼠模型体内也不能检测到 Th17 细胞, 且同样呈现出对 EAE 的抗性^[12]。此外, 研究中发现 TGF- β 可诱导 iTreg (induced or adaptive Treg) 的生成, 但当 IL-6 同时存在的情况下, iTreg 的生成则会受到显著地抑

制, 而 Th17 的生成明显增强^[13], 这说明局部微环境中诱导 Treg 和 Th17 细胞的生成存在细胞因子水平的调节机制。

IL-12 细胞因子家族成员 IL-23 与其所诱导的产生 IL-17 的 CD4⁺T 细胞参与自身免疫疾病中致病作用, 该研究最终导致了新型辅助 T 细胞 Th17 的发现^[14]。IL-23 在 Th17 细胞生成诱导中的作用在体内实验中得到了充分的证实: IL-23p19 (IL-23 特异亚基) 缺陷小鼠 EAE 不能有效地诱导, 并且这种小鼠对肠道柠檬酸杆菌感染呈现出高度的敏感性^[10]。体外实验中 IL-23 能诱导记忆性 T 细胞分化, 但不能有效地诱导初始 T 细胞向 Th17 细胞分化, 其原因是前者表达 IL-23R, 而后者细胞表面则不存在 IL-23R。初始 T 细胞在 IL-6 和 TGF- β 刺激下可以被诱导表达 IL-23R, 因而呈现出 IL-23 的反应性。另体内研究数据显示, 无论是 Th17 细胞针对细菌感染的抗感染免疫反应^[10] 还是 Th17 介导的自身免疫病的慢性炎症的维持^[12] 都需要 IL-23 的参与。基于上述实验数据, 尽管还缺失直接有力的实验依据, 但大多认为 IL-23 在 Th17 细胞扩增和维持其存活中有着重要的作用。

2.2 自分泌细胞因子 IL-21

来自 3 个独立实验室的研究均证实 Th17 细胞可通过自分泌细胞因子 IL-21 正反馈调节其自身的分化^[15-17]。如前所述, IL-6 是促进初始 CD4⁺T 细胞向 Th17 分化早期重要的信号分子: IL-6 可抑制 TGF- β 的促 Treg 生成, 联合 TGF- β 促 Th17 生成; IL-6 缺陷小鼠体内 Th17 细胞检测数量明显减少。Korn 等^[15] 的研究发现 IL-6 缺陷小鼠体内外周可检测到多量的 Treg, 而将这些 Treg 去除之后, Th17 细胞数量反而出现增加, 这提示体内可能仍存在其他的信号分子可以替代 IL-6 的促 Th17 细胞分化作用。进一步的实验证明, 和 IL-2、IL-4、IL-15 同源的细胞因子 IL-21, 联合 TGF- β 可以诱导 IL-6 缺陷 T 细胞的分化, 而体内 IL-21 受体缺陷 CD4⁺T 细胞介导的 Th17 细胞反应也同样受损。Nurieva 等^[16] 分析经 IL-6 刺激后 TCR 活化的初始 CD4⁺T 细胞的诱导基因表达谱, 发现 IL-21 mRNA 水平显著增高, 证明 Th17 细胞经 IL-6 诱导后可高表达 IL-21。而 Zhou 等^[17] 提供的实验数据则进一步说明, Th17 自分泌细胞因子 IL-21 不仅可经 IL-6 诱导产生, 它还可通过自分泌的方式诱导更多的 IL-21 和 IL-23R 表达, 从而使 Th17 细胞能够接受更多的 IL-21 和 IL-23 分化信号, 而更大程度地促进其极化。这些数据可能提供了 Th17 细胞分化过程中选择扩增放大 Th17 效应的机制。

2.3 分化相关转录因子

2.3.1 细胞因子信号和下游转录因子 IL-6、IL-21 和

IL-23 均可活化 JAK 激酶(Janus family kinases), 选择性激活信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)。体外 Th17 分化环境中, STAT3 缺陷严重削弱了 Th17 细胞的分化^[18-19], 而 STAT3 的过表达则可致 IL-17 表达的明显上调^[18]。经研究推测 *IL-17A/F* 基因位点启动子区域均存在着 STAT 结合位点, 应用染色质免疫沉淀技术(chromatin immunoprecipitation, ChIP)证实 *IL-17A/F* 启动子区域可和 STAT3 直接结合^[20], 这说明 STAT3 可直接参与 IL-17 的转录调节。STAT3 缺陷也使 Th17 细胞特征转录因子 ROR γ t 的表达受到影响, 而 STAT3 是否也直接参与 *Rorc* 基因转录调节还有待证实。IL-6 诱导的 IL-21 表达被证实是 STAT3 依赖的, STAT3 可直接结合至 IL-21 启动子区域直接调节 IL-21 的表达^[21]。此外, 实验证明 IL-6、IL-21 和 IL-23 诱导的 IL-23R 表达似乎也是 STAT3 依赖的^[16-17]。因此 STAT3 至少可通过 4 种机制参与 Th17 细胞分化: 直接结合并调节 *IL-17A/F* 基因和 *IL-21* 基因转录, 参与调节 ROR γ t 和 IL-23R 的表达。

TGF- β 信号分别在 Th17 和 iTreg 的分化中均有着重要的作用, 但其作用的具体机制还不甚明了。TGF- β 与其受体结合后可致下游分子 SMAD2 或 SMAD3 的磷酸化, 进而激活 SMAD4 形成二聚体, 转移至核内调节靶基因的转录表达, 但目前还没有 SMADs 可直接参与 *IL-17A*、*Rorc* 或 *Foxp3*(Treg 细胞的特征性转录因子) 基因转录调节的相关实验室证据。

2.3.2 转录因子 IRF4 干扰素调节因子 4(the interferon-regulatory factor 4, IRF4)可诱导 Th2 细胞分化相关转录因子 GATA3 的表达, 故在 Th2 细胞分化中有重要作用。Brüstle 等^[22]发现 IRF4 同样影响着 Th17 细胞的分化。他们的实验证实, IRF4 缺陷小鼠表现出对 EAE 的抗性; 从 IRF4 缺陷小鼠体内分离的 T 细胞在体外 Th17 分化环境下不能被有效地诱导分化, 这些 IRF4 缺陷 T 细胞 ROR γ t 表达水平较野生对照组偏低, 而 *Foxp3* 水平则偏高; 人为增强 ROR γ t 的表达可部分恢复 IL-17 的水平, 这可能提示 IRF4 位于 ROR γ t 的上游。最近研究^[23]显示, 在 IL-21 和 TGF- β 共同培养环境下, IRF4 缺陷 Th 细胞不能有效形成 IL-21 自分泌环路, 进而影响 IL-17 的产生。此证实自分泌因子 IL-21 针对 Th17 的分化作用完全取决于转录因子 IRF4。

3 Th17 细胞分化的负向调节

早期的研究^[24-25]显示, Th17 细胞的分化发育不依赖于 Th1 分化相关转录因子 STAT1、T-bet、STAT4 和 Th2 相关转录因子 STAT6; 体外细胞培养物中和 Th1

细胞因子 IFN- γ 和(或)Th2 细胞因子 IL-4 的效应可使 IL-17 的表达上调。由此说明 Th17 细胞亚群不仅在分化途径中独立于 Th1 和 Th2, 而且各亚群分化生成之间也存在着相互拮抗。T-box 转录因子(T-box transcription factor, T-bet)和 c-Maf 分别是参与 Th1 细胞分化 IFN- γ 表达和 Th2 细胞分化 IL-4 表达中重要的转录因子, 来源于 T-bet 缺陷小鼠的 T 细胞 IL-17 的分泌增加, 而来源于 c-Maf 过表达小鼠 T 细胞 IL-17 的分泌量减少, 这说明 T-bet 和 c-Maf 均负向调节 IL-17 表达。另外, 近期发现的 IL-17 细胞因子家族成员 IL-25 可通过促进 Th2 的分化而抑制 Th17 细胞的分化^[26], 这同样证明了 Th 细胞亚群之间存在着互相调节。当然, Th1 和 Th2 相关转录因子是通过何机制抑制 IL-17 的表达还有待研究。

IL-27 参与 IL-17 表达的负向调节^[27-28]。IL-27 属 IL-12 家族成员, 由两个亚基 p28 和 EB13 组成。和 IL-6 受体相似, IL-27 受体拥有共同亚基 gp130 和另一特异亚基 WSX-1。刚地弓形虫(*Toxoplasma gondii*)慢性感染的 IL-27R 缺陷小鼠会出现 Th17 细胞介导的严重的中枢神经系统炎症; IL-27 主要通过激活 STAT1 介导 Th17 细胞分化的负向调节, IL-27 的这种抑制效应在 STAT1 缺陷小鼠不能显现。

研究^[29]证实, 维持大多数 T 细胞生长增殖的细胞因子 IL-2 可通过 STAT5 依赖途径抑制 Th17 细胞的分化。IL-2 可促进 Treg 细胞的分化; 而 IL-2 信号转导主要依赖于 STAT5a/b。类似于 IL-2 缺陷小鼠, STAT5 缺陷小鼠可罹患自身免疫病, 其主要机制是体内 Treg 的缺失和 Th17 细胞异常增加。当然, IL-2 如何通过 STAT5 抑制 Th17 分化的机制还不是很清楚, 有推测认为 STAT5 可能是通过上调 *Foxp3* 的表达而间接表现出对 Th17 细胞分化的抑制作用。

4 人 Th17 细胞的分化

小鼠 Th17 分化发育相关研究正逐渐深入和细致化的同时, 科学家们开始把注意力转移到人 Th17 的分化发育上, 其研究价值在于: 两者是否遵循同样的机制将决定小鼠相关模型的大量研究信息在最终解决人类问题上的参考价值。最初的研究结果^[30-31]让研究者们不免有些沮丧: 不同于小鼠 Th17 细胞的分化因素, 人 Th17 细胞在促炎因子如 IL-1、IL-23 等存在条件下即可被诱导分化, 似乎并不需要 TGF- β 的参与。当然, 研究结果的真实性和同样受到研究者的质疑, 原因在于: (1) 人自出生后即处在外界病原微生物环境中持续不断地发生各式各样的感染, 从人体外周血分离纯化的初始 T 细胞数量以及其纯度都存在很大的限制性。此体外细胞分化环境中, 活化、记忆性 T 细胞或小

量抗原提呈细胞的污染可能抑制初始 T 细胞向 Th17 分化(如其分泌的细胞因子等等)。(2) 内源性 TGF- β 的干扰: 体外细胞分化环境中, 细胞培养上清的血清成分即可能含有高浓度 TGF- β ; 此外, 人外周血来源的初始 T 细胞中不可避免会存在 TGF- β 重要来源之一的血小板污染。有研究^[32]证实, 小鼠系统中 TGF- β 的浓度对 T 细胞向 Th17 或是 Treg 方向的分化存在关键作用: 低浓度条件下倾向诱导 Th17 方向的分化, 而高浓度时则倾向 Treg 方向的分化, 即使促炎因子如 IL-6 或 IL-21 存在亦不可逆转此效应。因此, 高浓度内源性 TGF- β 的存在可能掩盖甚至抑制外源给予 TGF- β 的效应。近期, 3 个独立研究小组^[33-35]通过改善体外细胞分化环境, 例如采集脐带血来源的初始 T 细胞、使用无血清或特殊选择的血清培养液等等的改进, 最终还原其本来面目: 人 Th17 细胞的分化机制与小鼠一致, 其中 TGF- β 和 ROR γ t 同样发挥着不可取代的作用。

5 结 语

局部微环境为体内 Th17 细胞的分化发育提供了可能性, 毕竟来自 Th1 和 Th2, 甚至于细胞因子 IL-2 强大的抑制效应是不容忽视的。目前认为抗原提呈细胞是促发体内 Th17 细胞分化的主要因素, 经特定抗原刺激(如胞外细菌及其成分)而活化的 DC 为初始 T 细胞的分化提供了选择性的分化信号, 其中包括分泌 IL-6、IL-23 甚至是 TGF- β 而形成特定的诱导分化细胞因子微环境。另研究^[36]证明其他细胞来源的细胞因子也可能参与 Th17 的分化诱导, 如 T 细胞尤其是 Treg 细胞来源的 TGF- β 。相关研究数据^[32]提示 Treg 和 Th17 细胞在各自的分化生成中存在着细胞因子水平的调节, 在转录水平 Foxp3 和 ROR γ t 也存在相互制约的关系。目前有关 Th17 细胞方面的研究正逐步深入, 随着研究的进行, 对该型细胞的认知将得到不断更新, 而更多新问题也会随之而来。毫无疑问的是, Th17 细胞分化发育的深入研究将对 Th17 细胞抗感染免疫机制以及其在自身免疫疾病中致病机制的认识, 以及对临床治疗靶点的选择有着重大的意义。

[参 考 文 献]

[1] Reiner SL. Development in motion: helper T cells at work [J]. *Cell*, 2007, 129(1): 33-36.

[2] Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 family members and inflammation [J]. *Immunity*, 2004, 21(4): 467-476.

[3] Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, *et al.* Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(10): 2271-2279.

[4] Chung Y, Yang X, Chang SH, *et al.* Expression and regulation of IL-22 in the IL-17-producing CD4⁺ T lymphocytes [J]. *Cell Res*,

2006, 16(11): 902-907.

- [5] Wolk K, Kunz S, Witte E, *et al.* IL-22 increases the innate immunity of tissues [J]. *Immunity*, 2004, 21(2): 241-254.
- [6] Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, *et al.* Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis [J]. *Nature*, 2007, 445(7128): 648-651.
- [7] Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, *et al.* Interleukin-22 but not interleukin-17 provides protection to hepatocytes during acute liver inflammation [J]. *Immunity*, 2007, 27(4): 647-659.
- [8] Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, *et al.* The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells [J]. *Cell*, 2006, 126(6): 1121-1133.
- [9] Yang XO, Pappu BP, Nurieva R, *et al.* T helper 17 lineage differentiation is programmed by orphan nuclear receptors ROR α and ROR γ [J]. *Immunity*, 2008, 28(1): 29-39.
- [10] 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.
- [11] Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, *et al.* TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells [J]. *Immunity*, 2006, 24(2): 179-189.
- [12] Veldhoen M, Hocking RJ, Flavell RA, *et al.* Signals mediated by transforming growth factor-beta initiate autoimmune encephalomyelitis, but chronic inflammation is needed to sustain disease [J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(11): 1151-1156.
- [13] Bettelli E, Carrier Y, Gao W, *et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells [J]. *Nature*, 2006, 441(7090): 235-238.
- [14] Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, *et al.* Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties [J]. *Immunity*, 2006, 24(6): 677-688.
- [15] Korn T, Bettelli E, Gao W, *et al.* IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells [J]. *Nature*, 2007, 448(7152): 484-487.
- [16] Nurieva R, Yang XO, Martinez G, *et al.* Essential autocrine regulation by IL-21 in the generation of inflammatory T cells [J]. *Nature*, 2007, 448(7152): 480-483.
- [17] Zhou L, Ivanov II, Spolski R, *et al.* IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(9): 967-974.
- [18] Mathur AN, Chang HC, Zisoulis DG, *et al.* Stat3 and Stat4 direct development of IL-17-secreting Th cells [J]. *J Immunol*, 2007, 178(8): 4901-4907.
- [19] Yang XO, Panopoulos AD, Nurieva R, *et al.* STAT3 regulates cytokine-mediated generation of inflammatory helper T cells [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(13): 9358-9363.
- [20] Chen Z, Laurence A, Kanno Y, *et al.* Selective regulatory function of Socs3 in the formation of IL-17-secreting T cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(21): 8137-8142.

(下转第 198 页)