Th 细胞因子 IL-17、IFN- γ 、IL-4 在狼疮性肾炎中的表达及意义

邢倩¹ 苏厚恒¹ 崔佳佳¹ 李光文¹ 王斌^{2△}

(1 青岛市市立医院免疫风湿科 山东 青岛 266011 2 青岛大学医学院山东省分子病毒学重点实验室 山东 青岛 266011)

摘要 目的 探讨 T 辅助细胞(Th)相关细胞因子在狼疮性肾炎发病中的免疫机制作用。方法 :64 例系统性红斑狼疮患者和 28 例健康体检者作为对照,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA 法)检测所有受试者血清 IL-17、IFN- γ 、IL-4 水平,并对其与 SLEDAI、SDI、24 小时尿蛋白量相关性进行研究。结果 :狼疮性肾炎组血清 IL-17 水平显著高于狼疮无肾炎组和健康对照组($P<0.001$)。狼疮性肾炎组血清 IFN- γ 水平显著高于狼疮无肾炎组($P<0.05$)和健康对照组($P<0.01$)。血清 IL-4 水平在狼疮性肾炎组、狼疮无肾炎组均显著高于健康对照组($P<0.01$)。狼疮性肾炎组 IFN- γ /IL-4 比值显著高于狼疮无肾炎组($P<0.01$)和健康对照组($P<0.05$)。狼疮无肾炎组 IFN- γ /IL-4 比值显著低于健康对照组($P<0.01$)。SLE 患者血清 IFN- γ 表达水平与 SLEDAI 积分呈正相关($r=0.402$, $P<0.05$)。血清 IL-17、IL-4 表达水平与 SLEDAI、SDI、抗 ds-DNA 抗体、C3、24 小时尿蛋白量均无相关性。结论 :狼疮性肾炎患者外周血中 IL-17、IFN- γ 、IL-4 等促炎细胞因子均有不同程度升高促起炎症发生及组织损伤,参与了狼疮性肾炎的免疫发病过程。

关键词 系统性 红斑狼疮 ;IL-17 ;IFN- γ ;IL-4

中图分类号 :R593.24 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2012)08-1537-04

Role of Peripheral Blood Th Cells Relevant Cytokines in Patients with Lupus Nephritis

XING Qian¹, SU Hou-heng¹, CUI Jia-jia¹, LI Guang-wen¹, WANG Bin^{2△}

(1 Department of Rheumatology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266071, China)

(2 Key Laboratory of Molecular Virology of Shandong, Qingdao University Medical College, Qingdao 266071, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect and the clinical significance of Th cells in the pathogenesis of patients with lupus nephritis (LN). **Methods** 64 systemic lupus erythematosus patients and 28 healthy controls were enrolled. The concentrations of serum IL-17, IFN- γ , IL-4 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** 1. The expression of IL-17 in LN Group exhibited a significant increase compared with that in SLE Group and healthy controls ($P<0.001$). 2. The levels of IFN- γ in LN Group were higher than those in SLE Group and in healthy controls ($P<0.05$, $P<0.01$, respectively). 3. The levels of IL-4 in SLE Group, LN Group were higher than those in healthy controls ($P<0.01$). 4. Th1/Th2 (IFN- γ /IL-4) ratio in LN Group increased significantly than that in SLE Group ($P<0.01$) and HC group ($P<0.05$); Th1/Th2 (IFN- γ /IL-4) ratio decreased in SLE Group compared with that in HC group ($P<0.01$). 5. The levels of IFN- γ were positively correlated with SLEDAI scores in SLE patients ($P<0.05$). **Conclusions:** The significantly elevated serum IL-17, IFN- γ , IL-4 levels in lupus nephritis, suggesting that Th17/ Th1/ Th2 functional imbalance may be involved in the pathogenesis of renal damage in SLE patients.

Key words: Systemic ;Lupus erythematosus ;IL-17 ;IFN- γ ;IL-4

Chinese Library Classification(CLC): R593.24 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)08-1537-04

前言

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种复杂的慢性自身免疫性疾病,以抗核抗体为代表的自身抗体的产生、免疫复合物沉积造成多系统、多脏器损害为特征。在我国,患病率为 50~70/10 万,是危害人类健康的常见疾病^[1]。一个常见、严重的临床表现是狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)。在确诊的 SLE 患者中,有明显肾脏受累表现者为 50-75%,结合免疫荧光和电子显微镜检查,在组织学上,SLE 患者几乎 100%

累及肾脏,发生狼疮性肾炎,是进展为终末期肾功能衰竭的危险因素^[2],也是导致狼疮患者死亡的主要原因之一,在 SLE 预后中起关键作用。早期发现、定期评估病情的活动程度,对改善狼疮性肾炎的预后具有重要的临床价值。目前肾活组织检查仍是诊断 LN 的金标准,但是肾活检作为损伤性检测手段,操作有危险性,不易重复检测,临床应用有一定的局限性。24 小时尿蛋白定量、肌酐清除率测定只有在肾脏损害明显时反映病情严重程度,不能早期、及时发现肾脏损伤状态。狼疮性肾炎的发病机制长期以来是风湿病研究领域的难点,病因尚不明确。近年研究表明 T 细胞活化产生的细胞因子在 LN 的发生、发展过程中起重要作用。LN 相关的血清标志物检测已成为风湿病学研究热点^[3]。

本研究通过检测辅助性 T 细胞(T help cell, Th)相关细胞因子的表达水平,应用酶联免疫吸附测定法(ELISA 法)检测

作者简介:邢倩(1974-),女,医学博士,主治医师,研究方向:风湿病,电话:15266200696, E-mail: xingqian2005@hotmail.com

△通讯作者:王斌, E-mail: wangbin31@yahoo.com

(收稿日期:2011-08-27 接受日期:2011-09-23)

Th17 细胞亚群的标记细胞因子白介素 -17 (interleukin 17, IL-17)、Th1 细胞亚群的标记细胞因子干扰素 - γ (interferon- γ , IFN- γ)、Th2 细胞亚群的标记细胞因子白介素 -4 (interleukin 4, IL-4)的血清浓度变化,探讨 SLE 患者 Th 相关细胞因子变化与系统性红斑狼疮,尤其是狼疮性肾炎临床指数的相关性,从分子水平揭示 Th 细胞相关细胞因子在狼疮性肾炎发生、发展中的免疫机制。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选择 2009 年 1 月~2010 年 12 月青岛市市立医院免疫风湿科门诊及住院的系统性红斑狼疮患者 64 例,其中男 4 例,女 60 例,年龄 19~56 岁,均符合 1997 年 ACR 修订的 SLE 分类标准,同时具备 SLE 分类标准并具有以下 1 项以上表现者:①蛋白尿(>0.5 g/24 h);②管型:红细胞、血红蛋白、颗粒管型或混合管型;③肾活检:证实为狼疮性肾炎,病理改变按国际肾脏病学会/肾脏病理学会 (ISN/RPS) 分类标准诊断为狼疮性肾炎,狼疮性肾炎组(SLE patients with nephritis, LN Group)32 例,其中男 2 例,女 30 例,平均年龄(36.4 $\pm$ 7.2)岁;平均病程(10.2 $\pm$ 6.7)年。SLE 组:狼疮无肾炎组(patients without nephritis, SLE Group)32 例,其中男 2 例,女 30 例,平均年龄(34.8 $\pm$ 7.6)岁;平均病程(8.4 $\pm$ 7.4)年。

另选取 28 名年龄、性别、种族匹配的健康人为健康对照组 (Healthy Controls, HC Group),其中男性 1 例,女性 27 例,平均年龄(35.2 $\pm$ 5.8)岁。实验方案和流程遵循 1975 年赫尔辛基宣言,并通过青岛市市立医院伦理委员会审批,所有实验对象均签署知情同意书。根据 SLE 疾病活动指数(SLE disease activity index, SLEDAI)评分标准, SLEDAI $\geq$ 5 作为活动期, SLEDAI < 5 作为相对稳定期。对 SLE 器官/系统损伤的研究根据系统性红斑狼疮国际临床协作组(systemic lupus international collaborate clinics, SLICC) 和美国风湿病协会均接受的标准,称为 SLICC / ACR 损伤指数(damage index) 即 SDI。

64 例 SLE 患者的 SLICC / ACR SDI 积分($\bar{x}\pm s$)为 1.417 $\pm$ 1.046,最小值为 0,最大值为 7。未表现有器官/系统损害者 10 例,占 15.6%;1 个器官/系统损害者 33 例,占 51.6%;2 个器官/系统损害者 13 例,占 20.3%;3 个器官/系统损害者 5 例,占 7.8%;4 个器官/系统损害者 2 例,占 3.1%;5 个器官/系统损害者 1 例,占 1.6%。全部患者和对照组均排除哮喘、荨麻疹、湿疹、糖尿病、高血压、肝病、SLE 以外因素引起的肾病、冠心病、器官移植、肿瘤、其他急慢性感染性疾病。

1.2 试剂、仪器

人 IL-17、IFN- γ 、IL-4 ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司,全自动酶标仪型号为 680-1002(美国 Bio-Rad 公司);

1.3 标本的采集和检测

所有受试者均晨起空腹采集静脉血 3 ml,3 000rpm 离心 10 min,分离出血清分装于 EP 管内,20 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测。人 IL-17、IFN- γ 、IL-4 的检测采用双抗体夹心法,严格按说明书操作。

1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 11.0 版软件进行统计分析,数据使用平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$),两组间的比较采用 t 检验,所有数据均进行正态分布检验。三组间的比较采用 One-Way ANOVA 分析法,并进行方差齐性检验。相关分析采用 Spearman's 等级相关分析法,以 P < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 IL-17、IFN- γ 、IL-4 浓度水平

64 例 SLE 患者血清 IL-17、IFN- γ 、IL-4 浓度水平均高于健康对照组(P < 0.01)。

2.2 SLE 患者分组比较

狼疮性肾炎组血清中 IL-17 水平与健康对照组相比显著升高(P < 0.001),与狼疮无肾炎组相比血清中 IL-17 水平有显著差异(P < 0.001),狼疮无肾炎组与健康对照组相比有显著差异(P < 0.05)。狼疮性肾炎组血清中 IFN- γ 水平为与健康对照组相比显著升高(P < 0.01),与狼疮无肾炎组相比显著升高(P < 0.05),狼疮无肾炎组与健康对照组相比无显著差异(P > 0.05)。狼疮性肾炎组、狼疮无肾炎组血清中 IL-4 水平与健康对照组相比均显著升高(P < 0.01),狼疮性肾炎组血清中 IL-4 水平与狼疮无肾炎组相比无差异(P > 0.05)。

狼疮性肾炎组血清中 IFN- γ /IL-4 比值与健康对照组相比显著升高(P < 0.05),与狼疮无肾炎组相比血清中 IFN- γ /IL-4 比值相比有显著升高(P < 0.01),狼疮无肾炎组血清中 IFN- γ /IL-4 比值与健康对照组相比有显著降低(P < 0.01)。

2.3 SLE 患者血清 IL-17、IFN- γ 、IL-4 表达水平与临床指标相关性

SLE 患者血清 IFN- γ 水平与 SLEDAI 积分呈正相关(r = 0.402, P < 0.05),与 SDI、抗 ds-DNA 抗体、C3、24 小时尿蛋白量均无相关性(P > 0.05),血清 IL-4、IL-17 水平与 SLEDAI 积分、SDI、抗 ds-DNA 抗体、C3、24 小时尿蛋白量均无相关性(P > 0.05)。

表 1 SLE 各组、健康对照组血清 IL-17、IFN- γ 、IL-4 浓度结果比较($\bar{x}\pm s$, pg/ml)

Table 1 The levels of IL-17, IFN- γ , IL-4 in SLE patients and healthy controls

	Total SLE (n=64)	LN Group (n=32)	SLE Group (n=32)	HC Group (n=28)
IL-17	33.65 $\pm$ 5.86*	42.16 $\pm$ 6.12*	25.14 $\pm$ 5.60**	10.16 $\pm$ 3.24
IFN- γ	10.21 $\pm$ 4.44*	12.75 $\pm$ 5.34*	7.67 $\pm$ 3.54**	8.06 $\pm$ 2.57
IL-4	25.34 $\pm$ 5.60*	22.23 $\pm$ 4.93*	28.45 $\pm$ 6.27*	17.52 $\pm$ 3.76
IFN- γ / IL-4	0.46 $\pm$ 0.12	0.58 $\pm$ 0.16*	0.34 $\pm$ 0.09**	0.44 $\pm$ 0.12

Note: *P < 0.05 VS. HC Group, Mann-Whitney test. **P < 0.05 VS. SLE Group, Mann-Whitney test

3 讨论

狼疮性肾炎是系统性红斑狼疮临床上常见的重要脏器损害表现,其确切病因至今尚未明确。研究证实,T淋巴细胞尤其T辅助细胞通过分泌细胞因子促进B淋巴细胞高度活化增殖、产生大量致病性自身抗体与免疫复合物而导致组织器官损害,在LN发生、发展中起重要作用,细胞因子网络的改变在LN发病、转归中的作用不可忽视^[4]。

在狼疮性肾炎发病过程中,具有不同生物效应的细胞因子的平衡紊乱是免疫炎症反应的分子生物学基础。特别是以CD4⁺T辅助细胞亚群的免疫偏移,导致其分泌的具有调节作用的细胞因子平衡失控,从而导致一系列的异常免疫效应和病理损伤^[5]。T辅助细胞是细胞因子的重要来源,根据CD4⁺T细胞分化、功能及所分泌的细胞因子的不同分为Th1、Th2、Th17细胞^[6]。Th1型细胞通过分泌IFN- γ 等细胞因子介导细胞免疫,Th2型细胞通过分泌IL-4等细胞因子,激活B细胞产生免疫球蛋白等抗体介导体液免疫,Th17细胞通过分泌IL-17等细胞因子,在防御胞外细菌感染、介导慢性炎症和自身免疫性疾病等过程中发挥重要作用。既往研究中,多数学者认为SLE发病与B细胞多克隆活化有关,Th2细胞因子生成增高、Th2占优势参与SLE的病理过程^[7]。但也有人从实验动物模型的研究中提出存在Th1优势的观点^[8]。亦有研究结果未显示Th1和Th2哪种占优势^[9];一些研究者又进一步提出早期由Th1向Th2优势转换的观点^[10]。目前,SLE患者Th1/Th2的平衡仍存在争议,Th17细胞作为一群新发现的CD4⁺效应T细胞,是生物学的重大革命,研究它在狼疮性肾炎中的发病机制为早期诊断及治疗该类疾病提供了新的途径。

本实验发现SLE患者血清Th1细胞因子(IFN- γ)、Th2型细胞因子(IL-4)水平均高于正常,且狼疮性肾炎组IFN- γ 水平高于狼疮无肾炎组,可能与IFN- γ 促使免疫球蛋白在肾小球沉积致免疫损伤有关。动物实验表明IFN- γ 促进IgG亚类抗体的合成,能诱发狼疮小鼠的发病和肾脏中免疫复合物的沉积,加速狼疮小鼠肾小球肾炎的发展,用抗IFN- γ 单抗或可溶性IFN- γ 受体可使病情的进展显著性延缓。IFN- γ 的过量产生可导致肾炎IgG亚类的沉淀,这在MRL/lpr小鼠已得到证实^[11]。本实验中SLE患者血清IFN- γ 表达水平与SLEDAI积分呈正相关,狼疮性肾炎组患者IFN- γ 水平升高,也支持IFN- γ 是加重肾损害的原因之一。IL-4在BXSb狼疮小鼠体内过表达,促进B细胞增殖产生自身抗体,诱导高水平的免疫球蛋白产生而加重病情。IFN- γ 、IL-4在研究中被视为Th1与Th2的标记性细胞因子,将IFN- γ /IL-4进行分析可间接反映机体Th1/Th2免疫平衡的情况。狼疮性肾炎患者IFN- γ /IL-4(Th1/Th2)比值高于狼疮无肾炎组及健康对照组,提示在狼疮性肾炎发病中可能具有Th1优势,狼疮无肾炎组患者IFN- γ /IL-4(Th1/Th2)比值低于健康对照组,在狼疮无肾炎发病中可能Th2细胞占优势,推测Th1、Th2分泌的细胞因子均参与了SLE的发病,伴有肾脏损害的SLE患者Th1型免疫紊乱占优势,而无肾脏损害SLE患者的免疫紊乱趋向于以Th2型为主。

在实验性自身免疫性脑脊髓炎和胶原诱导关节炎的研究中发现的一类新的T细胞亚群—Th17细胞,可通过分泌IL-17

诱导严重的自身免疫反应。在类风湿性关节炎、多发性硬化等多种自身免疫性疾病患者的血清及组织中发现IL-17水平呈高表达。IL-17的主要生物学功能是促进炎症反应,诱导促炎细胞因子、趋化因子(如MCP-1)和基质金属蛋白酶的表达,引起炎症细胞的浸润和组织破坏。在自身免疫性疾病中,还可直接损伤组织细胞,可以通过诱导内皮细胞、上皮细胞分泌的CXC-L1、CCL20等趋化因子,募集致炎细胞至炎症部位。最近证据表明IL-17在一些狼疮动物模型中扮演重要角色。Hsu等报导了在BXD2狼疮小鼠动物模型中,血清IL-17水平明显升高^[13]。而且,在年幼的BXD2小鼠发病之前加入外源性IL-17可促进生发中心形成。狼疮小鼠的B细胞表面IL-17RA的表达明显上调,在IL-17刺激下促进IgM、IgG自身抗体分泌。在特发狼疮小鼠模型中,NZB杂交SWRF1(SNF1小鼠)中,应用核小体作自身抗原刺激脾细胞结果活化大量分泌IL-17的T细胞^[14]。在体内,Th17浸润肾小球可通过免疫组化染色证实。许多研究验证了IL-17在狼疮患者发病中的潜在作用,有实验证实^[15]血清IL-17水平在狼疮病人中较健康对照明显升高。另一方面,有些数据否认IL-17在狼疮患者中的作用,Kurasawa K等报导在狼疮病人中IL-17水平没有升高,而系统性硬化病人中IL-17水平升高^[16]。结果的不同可能与所选择的狼疮患者病程、疾病的活动程度不一致及疾病本身的异质性有关。

本研究检测了系统性红斑狼疮患者血清中IL-17水平,观察到狼疮性肾炎患者血清IL-17水平与健康对照相比显著升高,与狼疮无肾炎患者相比也显著升高,但未发现血清IL-17表达水平与狼疮活动指数(SLEDAI)、狼疮损伤指数(SDI)、24小时尿蛋白量有相关性。研究表明^[17]IL-17可促进成纤维细胞、上皮细胞分泌细胞因子和其他免疫介质,从而或许促进募集炎性细胞到肾脏等靶器官,提示IL-17与狼疮性肾炎免疫功能紊乱有关,可能作为急性炎症的启动因素参与了狼疮性肾炎患者的免疫发病过程。SLE患者的PBMC在加入IL-17后分泌IgG、抗dsDNA抗体和IL-6的水平明显增加,这些观察揭示IL-17可直接或间接促进狼疮自身反应性B细胞活化。狼疮性肾炎患者PBMC和肾组织固有细胞IL-17的表达、分泌异常在狼疮性肾炎发病机制中可能具有重要作用。应用IL-17抗体有望治疗那些有高水平IL-17分泌的狼疮性肾炎患者。能否将IL-17水平与疾病活动程度的相关性作为早期诊断狼疮性肾炎的监测指标值得深入研究。

因此,SLE患者体内存在明显的细胞因子网络失衡,Th1、Th2、Th17细胞亚群分泌的细胞因子的平衡是一个动态过程,正常状态下Th1/Th2/Th17免疫平衡,免疫紊乱时,Th1/Th2/Th17免疫偏移,IFN- γ 、IL-17等促炎细胞因子均有不同程度升高促起炎症发生及组织损伤,IL-4等促起体液免疫反应的Th2类细胞因子明显上升时,则促使B细胞多克隆活化、病理性自身抗体生成过程不断加强,导致SLE病情发生、发展。若以IFN- γ 为代表致免疫损伤的Th1类细胞因子上升为主时,则促进免疫复合物沉积于肾脏组织发生肾脏损害。

SLE作为异质性疾病,其发病机制非常复杂,此研究表明Th相关细胞因子网络与狼疮性肾炎发病有一定联系。血清IL-17水平升高,IFN- γ /IL-4比值升高可预测狼疮性肾炎发病,进一步探讨Th1/Th2/Th17免疫平衡对揭示其发生发展的免疫

机制,早期诊断狼疮性肾炎,为设计合理的靶点治疗药物提供新的思路。

参考文献(References)

- [1] 陈顺乐, 邹和建. 风湿内科学[M]. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 35-36
Chen Shun-le, Zou He-jian. Rheumatology Internal Medicine [M]. 1th ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2009:35-36
- [2] Mok CC, Ying KY, Ng WL, et al. Long-term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide [J]. Am J Med, 2006, 119(4): 25-33
- [3] Enghard P, Langnickel D, Riemekasten G. T cell cytokine imbalance towards production of IFN-gamma and IL-10 in NZB/W F1 lupus-prone mice is associated with autoantibody levels and nephritis [J]. Scand J Rheumatol, 2006, 35(3):209-216
- [4] Calvani N, Tucci M, Richards HB, et al. Th1 cytokines in the pathogenesis of lupus nephritis: the role of IL-18 [J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(8): 542-548
- [5] Ma J, Yu J, Tao X, et al. The imbalance between regulatory and IL-17-secreting CD4+ T cells in lupus patients [J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(11):1251-1258
- [6] Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage [J]. Curr Opin Immunol, 2006, 18(3):349-356
- [7] Horwitz DA, Gray JD, Behrendsen SC, et al. Decreased production of interleukin-12 and other Th1-type cytokines in patients with recent-onset systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1998, 41(5):838-844
- [8] Takahashi S, Fossati L, Iwamoto M, et al. Imbalance towards Th1 predominance is associated with acceleration of lupus-like autoimmune syndrome in MRL mice [J]. J Clin Invest, 1996, 97(7):1597-1604
- [9] Akahoshi M, Nakashima H, Tanaka Y, et al. Th1/Th2 balance of peripheral T helper cells in systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1999, 42(8):1644-1648
- [10] Segal R, Bermas BL, Dayan M, et al. Kinetics of cytokine production in experimental systemic lupus erythematosus: involvement of T helper cell 1/T helper cell 2-type cytokines in disease [J]. J Immunol, 1997, 158(6):3009-3016
- [11] Balomenos D, Rumold R, Theofilopoulos AN. Interferon-gamma is required for lupus-like disease and lymphoaccumulation in MRL-lpr mice [J]. J Clin Invest, 1998, 101(2):364-371
- [12] Huang X, Zhu J, Yang Y. Protection against autoimmunity in nonlymphopenic hosts by CD4+ CD25+ regulatory T cells is antigen-specific and requires IL-10 and TGF-beta [J]. J Immunol, 2005, 175(7):4283-4291
- [13] Hsu HC, Yang P, Wang J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice [J]. Nat Immunol, 2008, 9(2): 166-175
- [14] Kang HK, Liu M, Datta SK. Low-dose peptide tolerance therapy of lupus generates plasmacytoid dendritic cells that cause expansion of autoantigen-specific regulatory T cells and contraction of inflammatory Th17 cells [J]. J Immunol, 2007, 178(12):7849-7858
- [15] Zhao XF, Pan HF, Yuan H, et al. Increased serum interleukin 17 in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Mol Biol Rep, 2009, 37(1):81-85
- [16] Kurasawa K, Hirose K, Sano H, et al. Increased interleukin-17 production in patients with systemic sclerosis [J]. Arthritis Rheum, 2000, 43(11):2455-2463
- [17] Yu JJ, Gaffen SL. Interleukin-17: a novel inflammatory cytokine that bridges innate and adaptive immunity [J]. Front Biosci, 2008, 13:170-177
- [13] Woodman CB, Collins SL, Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(1):11-22
- [14] Gargiulo F, De Francesco MA, Schreiber C, et al. Prevalence and distribution of single and multiple HPV infections in cytologically abnormal cervical samples from Italian women [J]. Virus Res, 2007, 125(2):176-182
- [15] Lee SA, Kang D, seo SS, et al. Multiple HPV infection in cervical cancer screened by HPV DNA chip [J]. Carcin Lett, 2003, 198(2): 187-192
- [16] Trotter H, Mahmud S, Costa MC, et al. Human papillomavirus infections with multiple types and risk of cervical neoplasia [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2006, 15(7):1274-1280
- [17] 何桂蓉, 刘忠. 高危型 HPV 型别、病毒载量与宫颈癌前病变的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(4):32-35
- HE Gui-rong, Liu Zhong. Correlation of High-risk Human Papillomavirus Types and Viral Load with Cervical Precancerous Lesions [J]. J Mod Lab Med, 2007, 22(4):32-35
- [18] 朱华主编. 中国壮药志 [J]. 第 1 版. 南宁: 广西民族出版社, 2003
Zhu Hua editor. China zhuang medicine [J]. Version 2. Nanning: Guangxi ethnic publishing house, 2003
- [19] 唐农, 林辰主编. 壮医特色疗法 [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2011
Tang Long, Lin Chen editor. Zhuang characteristic treatments [M]. Nanning: Guangxi science and technology publishing house, 2011
- [20] 庞宇舟, 林辰主编. 实用壮医内科学 [M]. 南宁: 广西科学技术出版社, 2011
Pang Yu-zhou, Lin Chen editor. Zhuang medicine [M]. Nanning: Guangxi science and technology publishing house, 2011

(上接第 1532 页)