

# 胸腺基质淋巴细胞生成素与自身免疫性疾病的研究进展

孙延鹏 卢祖能 王云甫

自身免疫性疾病是一种在多种致病因素作用下引起的自身耐受终止,出现病理性免疫应答反应,产生自身抗体和(或)自身反应性淋巴细胞,损伤相应靶器官的疾病,目前其发病机制尚未完全阐明。胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是一类 IL-7 样细胞因子,近年来发现其对机体免疫系统中 DCs 活化、Th2 及 Treg 细胞分化成熟具有调控作用,从而引起广泛的注意。本文就 TSLP 与机体部分免疫细胞,以及其在自身免疫性疾病方面的研究进展进行综述。

## 一、TSLP 及其信号通路

胸腺基质淋巴细胞生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)是由上皮细胞衍生的细胞因子,1994 年首次于鼠类胸腺基质细胞系分泌的上清液中发现的一种生物活性因子<sup>[1]</sup>。人 TSLP 基因定位于染色体 5q22.1,邻近编码特异性细胞因子集群的染色体 5q31<sup>[2]</sup>。小鼠和人的 TSLP 均通过异质二聚体的受体来表达生物学活性。该异质二聚体是由白介素受体  $\alpha$  链(IL-7R $\alpha$ )及 TSLP 受体(thymic stromal lymphopoietin reporter, TSLPR)链结合于共同受体  $\gamma$  链( $\gamma c$ )所组成的。单 TSLPR 对 TSLP 的亲合力较低,但当与 IL-7R $\alpha$  联合后,会对 TSLP 和启动信号产生高亲和力的黏合位点。尽管小鼠与人在此的基因符合率较低(小鼠与人 TSLP 43%, TSLPR 39%),但在两者 TSLPR 结合 TSLP 的过程中,要求具有高亲和力时,都需要 IL-7R $\gamma$  的存在,这说明两者具有一定的同源性<sup>[3]</sup>。TSLPmRNA 主要表达部位包括胸腺上皮细胞、肺、皮肤、小肠、扁桃体以及基质细胞和肥大细胞,而在大多数的造血细胞和内皮细胞中尚未发现。TSLPRmRNA 在体内表达分布的部位较广泛,已发现存在于多种免疫细胞类型中,包括 DCs、T 细胞、B 细

胞、肥大细胞、自然杀伤细胞及单核细胞,而在心脏、骨骼肌、肾脏及肝脏组织中同样也表达,表明 TSLP 对多种细胞类型均有功能作用<sup>[2]</sup>。小鼠和人的 TSLP-TSLPR 相互作用的启动有相同的信号途径, TSLP 不仅可激活人的信号转导与转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3),也能激活小鼠和人的 STAT5,并且诱导公共基因的表达(如 *Cish*)。与 IL-7 相比, TSLP 激活 STAT5 的方式截然不同,有研究发现 Jak1 和 Jak2 的显性负性形式并不能阻断 TSLP 介导的对 STAT5 的活化作用,所以 TSLP 介导的信号转导不需要 Jak1 和 Jak2 的参与,对比之下, Jak1 的显性负性形式对 IL-7 信号却有抑制作用<sup>[4]</sup>。除了激活 STAT5,推测 TSLP 还可能激活其他途径,包括如 PI<sub>3</sub>K/Akt、MAPK、Src 家族激酶等其他细胞因子所激活的途径<sup>[5]</sup>。如果清楚地了解这些细胞因子信号通路激活的过程,那么将有助于探究 TSLP 发挥其生物学作用的机制,并进行有目的调控。

## 二、TSLP 与部分免疫活性细胞

1. TSLP 与 DC 细胞:树突状细胞(dendritic cells, DC)是一种专职抗原呈递细胞(professional antigen presenting cells, APCs),而 APCs 在机体免疫系统中扮演连接固有免疫及适应免疫的桥梁的角色。DCs 可以被病原微生物经 Toll 样受体系统或上皮细胞产生的中介物质而直接激活。活化的 DCs 可以上调共刺激分子(包括主要组织相容性抗原复合物 II 类),释放细胞因子和趋化因子共同诱导募集反应、活化反应,并促进 T 细胞的分化。人 DCs 表达 TSLPR,与 TSLP 应答后上调 MHC-II、CD40、CD80、CD86、TARC 和 MDC 分子<sup>[5]</sup>。当给予 TSLP 刺激下, DCs 调节体内微环境的平衡,促进 CD4<sup>+</sup> T 细胞向炎性的 Th2 细胞分化、CD8<sup>+</sup> T 细胞向亲过敏性细胞毒性细胞转化并产生 IL-13,而在小鼠中, TSLP 也同样诱导 DCs 的成熟,活化的 DCs 调节天然 CD4<sup>+</sup> T 细胞向 Th2 细胞分化<sup>[5-7]</sup>。这些结果都表明对于小鼠和人由 TSLP 活化的 DCs 促进 T 细胞分化为亲过敏反应

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2010CDB09103);湖北省教育厅基金资助项目(D20122403)

作者单位:442000 十堰,湖北医药学院附属太和医院神经内科(孙延鹏、卢祖能、王云甫);430060 武汉大学人民医院神经内科(孙延鹏、卢祖能)

通讯作者:王云甫,教授,硕士生导师,电子信箱:wyyfmc@163.com

性细胞。

2. TSLP 与 T 细胞:目前很多探讨的焦点集中在 TSLP 作用于小鼠和人 T 细胞时存在的种属特异性。TSLP 对小鼠 T 细胞作用时可以直接产生效应作用,然而在人体中只有 TSLP 经过活化 DCs 后才能对 T 细胞产生影响<sup>[5]</sup>。但是小鼠和人的 CD4<sup>+</sup>T 细胞都能直接被 TSLP 应答<sup>[8]</sup>,这一点暗示两者并不存在显著的种属差异。细心分析人 CD4<sup>+</sup>T 细胞会发现 TSLPR 是经过 DCs 活化后才表达的,伴随 TSLP 激活 STAT5 并诱导其目的基因表达,这说明活化的人 T 细胞上存在功能性的 TSLPR。小鼠 TSLPR 缺乏时,可能减弱炎性过敏性反应,但给予 CD4<sup>+</sup>T 替换人体内时能逆转这种减弱效应;实验中同时也证实了 TSLPR 虽然在 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 DCs 细胞上均有表达,然而前者可能在介导炎性过敏性反应中占主导作用<sup>[6]</sup>。此外,在 DC 存在的条件下,TSLP 可以调控小鼠活化的 CD4<sup>+</sup>T 向 Th2 细胞分化<sup>[9]</sup>。综上,TSLP 对 CD4<sup>+</sup>T 细胞有独特的调控作用。

3. TSLP 与 Treg 细胞:调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)是 CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>T 细胞中数量较少的一类,叉头翼状转录因子蛋白 3(forkhead box protein 3, Foxp3)是其结构与功能的特异性标记。Treg 细胞在抑制免疫反应,增强对自身抗原的免疫耐受方面有重要的作用。早有研究表明人 TSLP 在依赖 DCs 情况下促进 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>-</sup>、CD25<sup>-</sup>天然胸腺细胞分化为 Foxp3<sup>+</sup>Treg 细胞;由胸腺髓质分离的骨髓来源系 DCs,能强烈的诱导 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>-</sup>、CD25<sup>-</sup>胸腺细胞和 foxp3 的扩增。同时,给予 TSLP 刺激的 DCs 在加入 IL-2 和 CD28 培养后,诱导 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>-</sup>、CD25<sup>-</sup>胸腺细胞向 Treg 细胞的方向分化<sup>[32]</sup>。虽然胸腺哈瑟尔小体缺失和 TSLPR 缺陷的小鼠外周血中 CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>、Foxp3<sup>+</sup>、Treg 细胞数量同正常小鼠的没有差异,但对小鼠胸腺胚胎组织培养时,给予 TSLP 能够直接促进 Foxp3 的表达,这表明 TSLP 能够在不依赖 DC 介导的情况下直接促进小鼠胸腺 Treg 细胞的发育,这点与人胸腺细胞发育为 Treg 的作用过程明显不同,人体过程中 TSLP 必须依靠 DC 细胞的介导作用<sup>[10]</sup>。

然而存在争议的是,敲除 TSLPR 的 DCs 与野生型 DCs 具有同样的能力介导胸腺细胞的发育,提示 TSLP 对于诱导 Treg 细胞发育的过程可能并不是必须条件<sup>[11]</sup>。IL-7 和 TSLP 受体联合体缺损时,能很大程度上降低胸腺细胞的发育,但对外周成熟 Treg 细胞的数量没有影响,这可能说明 TSLP 在 Treg 细胞

的体内平衡中所发挥的作用并不确定<sup>[12]</sup>。那么,TSLP 是否可以通过诱导 Treg 细胞产生及发育,达到修复免疫耐受的目的,及 TSLP 在天然 T 细胞发育过程中确切的调控机制有待进一步研究。

4. TSLP 与固有免疫细胞:TSLP 可以直接作用于固有免疫细胞(包括肥大细胞、嗜碱性粒细胞、NKT 细胞),产生促炎性细胞因子和 Th2 型细胞因子,从而启动一个固有的变态反应应答,或者在缺乏 T 细胞和 IgE 抗体时加剧变态炎性反应。K5-TSLP 转基因小鼠因缺乏 TSLPR,出现皮肤炎性反应时,特征性的具有上皮增厚、真皮肥大细胞和嗜酸性粒细胞浸润的特点。RAG -/- 小鼠模型真皮炎性反应,伴有嗜酸性细胞、肥大细胞、DCs 的浸润,同时上皮细胞 TSLP 表达也上调<sup>[13]</sup>。以上两个实验都证明这一观点。TSLP 能够直接活化人肥大细胞产生促炎性 Th2 型细胞因子,并增加趋化因子 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  的含量<sup>[14]</sup>。K5-TSLP 转基因小鼠因缺乏 NKT 细胞而不能在造模哮喘模型时诱导出气道高反应性,这暗示 TSLP 可能潜在的活化 NKT 细胞产生 IL-13<sup>[15]</sup>。因此,TSLP 能以其对固有免疫和适应免疫的细胞的影响,促进 Th2 细胞介导的变应性应答。

### 三、TSLP 与自身免疫性疾病

自身免疫性疾病(autoimmune diseases, AID)的发病机制目前仍不十分清楚,一般认为与自身耐受有关。在某些情况下,自身耐受遭到破坏,自身抗体及自身反应性 T 淋巴细胞攻击靶抗原的组织和细胞,导致组织器官损伤和功能障碍,机体也出现病理改变和相应的临床表现,属于病理性自身免疫。自身免疫性疾病同变态反应性疾病均为免疫相关性疾病,已有大量研究揭示 TSLP 在变态反应性疾病的发病过程中具有重要作用,而实际上,TSLP 与自身免疫性疾病也有密切的联系<sup>[16]</sup>。

1. TSLP 与多发性硬化:多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统脱髓鞘疾病,临床特点是病灶播散广泛,病程中常有缓解复发的神经系统损害症状,其组织损伤及神经系统症状被认为是直接针对髓鞘抗原的免疫反应所致,认为是由 T 细胞所介导的自身免疫性疾病。研究已证实 MS 患者 Treg 细胞的体内平衡紊乱,而 IL-7 及 TSLP 可以促进 Treg 细胞的发育成熟。取 56 例 MS 患者和 33 例健康者的血液标本,通过检测 T 细胞 IL-7 受体  $\alpha$  链(interleukin-7 receptor  $\alpha$  chain, IL-7R $\alpha$ )表达的频率、显性、血浆中 IL-7 及 IL-7R $\alpha$  水平,观察 IL-7R $\alpha$  基因的多态性,并进行 Treg 细胞增殖抑制试验

等,发现在多发性硬化症中 IL-7R $\alpha$  在常规 T 淋巴细胞上表达降低、血浆中 IL-7 水平增加并且伴有 Treg 细胞的数量和功能下调,而基因对其的影响并不明确。IL-7R $\alpha$  在 MS 中的表达下调和与之相关的双重受体 Treg 的下调、DC 上 TSLPR 表达的降低,意味着胸腺 Treg 细胞输出减少。这说明病理改变的 IL-7R/TSLPR 信号通路,影响了 IL-7 及 TSLP 发挥生物学活性的过程,使 MS 患者的 Treg 细胞生长分化出现损伤,同时代偿性生成记忆 Treg 细胞,最终导致出现功能缺陷性 Treg 细胞<sup>[17]</sup>。此外,IL-7R $\alpha$  基因已被明确证实为相关于 MS 的第一个非-HLA 基因,IL-7R $\alpha$  邻近的启动子因含有参与 IFN- $\beta$  反应的元素,已成为普遍的免疫调节药物治疗 MS 的靶点。给予 IL-7R $\alpha$  不同单体型干预,在与 IFN- $\beta$  应答时,发现单体型 1,2 的 IL-7R $\alpha$  明显上调,而这种单体型依赖的差异性可能暗示着 IL-7R $\alpha$  与 MS 的基因相关性,即不同单体型的差异与 MS 易感性相关。而后期研究,IL-7R $\alpha$  的多态性能影响 T 细胞的分化和体内平衡,因此有利于改善 MS 病情进展期的免疫调节。由此可知,对 TSLPR 结构中 IL-7R $\alpha$  的调节和干预,有可能改善 MS 的病情,并且同 TSLP 诱导 DC 促进免疫耐受这一方法所产生的效能一样,是以对 Treg 的影响作为靶向的。但是目前尚无对 MS 通过直接给予 TSLP 来增强免疫抑制效果报道,因此有待进一步关注。

2. TSLP 与类风湿关节炎:类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种病因尚未明了的慢性全身性炎症性疾病,以慢性、对称性、多滑膜关节炎和关节外病变为主要临床表现,属于自身免疫炎性疾病。该病好发于手、腕、足等小关节,反复发作,呈对称分布。Th1 和 Th17 活化在 RA 的病理变化中具有重要的作用。在 RA 患者关节滑液标本中检测的 TSLP 和 TNF- $\alpha$  水平升高,同时抗 TSLP 中和抗体可以明显改善由抗 2 型胶原抗体诱导发生的 TNF- $\alpha$  依赖的小鼠实验性关节炎的损伤。这已提示 TSLP 可能参与炎症性关节炎的病理生理过程。进一步研究,在实验诱导的自身免疫性关节炎(如 RA)小鼠损伤模型的背景下,给与 TSLP 会加剧炎症反应,加重关节炎病情和关节联合处的损伤;相比野生型小鼠,TSLPR 缺陷性小鼠的病情更重,表达的炎症反应因子及代谢中介物(如 IL-17、IL-6、碱性成纤维细胞因子、基质金属蛋白酶 9 等)水平升高。这充分证实,TSLP 及其受体明显促进炎症反应,加重自身免疫性关节炎的组织损伤,其具体机制虽不清晰,但最新观点认为 RA 患

者关节腔内浓聚的 TSLP 强有力的诱导了 mDC 细胞对 TSLPR-mRNA 的表达,促进了 Th1 和 Th17 细胞的活化,引起后续的免疫炎症反应。这也提示 TSLP 及其受体可能成为 RA 治疗中新的治疗目标。

3. TSLP 与 1 型糖尿病:1 型糖尿病(diabetes mellitus type 1, T1DM)即胰岛素依赖性 DM,也称非肥胖型 DM,多由于外部因素诱发机体产生异常自身体液和细胞免疫应答,导致胰岛  $\beta$  细胞损伤,胰岛素分泌减少,多数患者体内可检出抗胰岛  $\beta$  细胞抗体。非肥胖型糖尿病(nonobese diabetic, NOD)小鼠损伤模型是一种很好的自身免疫性疾病模型,其 DC 细胞的能力异常,不能维持本来数量就较少的 Treg 细胞发挥免疫抑制作用,从而导致 T1DM 的发生。有研究在 NOD 小鼠模型中利用骨髓来源的 DC 在重组 TSLP 诱导下形成致免疫耐受型 DC(TSLP-activated dendritic cells, TSLP-DCs),结果提示模型组的促炎性分子分泌减少、DC 的共刺激分子 CD86/CD80 表达下调、TH2 型应答反应增强,并且诱导了天然 T 细胞向 CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>、Foxp3<sup>+</sup>、Treg 细胞的分化,同时另给予皮下注射 TSLP 时 NOD 小鼠也表现了良好的对抗 DM 的效果。充分说明 TSLP-DC 有助于重建 NOD 小鼠的免疫耐受机制,对自身免疫型 DM 有较好的保护效果。这也是首次报道的经 TSLP 诱导的后续效应,促进 Treg 细胞增殖及分化,减少了免疫炎症反应,从而达到修复 T1DM 免疫缺陷的目的。

4. TSLP 与重症肌无力:重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是累及神经-肌肉接头处突触膜上乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AchR)的,主要由 AchR 抗体介导、细胞免疫依赖、补体参与的自身免疫性疾病。临床表现为受累横纹肌异常疲乏无力,极易疲劳,不能随意运动,经休息或服用抗胆碱酯酶药物治疗后症状可暂时减轻或消失。大量的研究提示,MG 患者存在 CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>、Treg 细胞的数量减少或功能异常,同时 Treg 细胞异常状态可能是相关于 TSLP 的。Treg 细胞是调节机体免疫耐受的关键细胞,其体内平衡的紊乱必然影响免疫耐受机制。近来基础研究已发现人胸腺哈赛小体表达 TSLP,以调节胸腺 CD11c + DC 为中介,诱导 CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>细胞中的对自身抗原具有高亲和力的 T 细胞发育为 CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>、Foxp3<sup>+</sup>、Treg 细胞。那么可以推测 TSLP 与 MG 的发病有一定的联系,而经过免疫组化检验后明确的证实 MG 患者存在胸腺组织 TSLP 表达的异常,显著低于正常组。因此推测 TSLP 与 MG 发生发病有重要联系,探索其与 MG 治疗之间的相关性有广阔的

空间。

5. TSLP 与其他自身免疫性疾病:由 Lck 基因诱导的 TSLP 过度表达,可以编码一种淋巴细胞特异性蛋白激酶 - P56<sup>lck</sup>,能够诱发小鼠的冷球蛋白血症,同时伴随全身性 IgM 和 IgG 水平升高,导致全身炎性反应性疾病的发生,包括一种肾脏疾病(极其类似于人冷球蛋白相关的膜性增生性肾小球肾炎)。角蛋白 5 驱动的转基因 TSLP(keratin 5 - driven transgene encoding TSLP, K5 - TSLP)小鼠即会导致体内冷球蛋白(多细胞来源的 IgM 和 IgG)产生,导致免疫复合物介导的肾脏损伤,这些研究表明 TSLP 可能以促进 B 细胞增殖发育和(或)诱导表达高水平抗体的方式,促进自身体液免疫,也从反面揭示了单信号介导的局部 TSLP 表达可能诱发了过度的体液免疫,导致自身免疫性疾病。

#### 四、展 望

综上所述,自身免疫性疾病的种类较多,机制也很复杂,TSLP 在各类的自身免疫性疾病的病理过程中扮演的角色各异,依据其作用效应方向的不同,可能我们采取的干预措施也存在不同。TSLP 对体内 Th2 型微环境起到重要的作用,这种作用表现为 TSLP 不仅能直接在 Th2 型应答时起增强效应,还能通过活化 DCs 来诱导 Th2 细胞分化产生高水平的炎性因子,并促进 B 细胞分化和 IgE 分泌。因此,在类似的局部炎性反应较强的疾病中(如 RA),给予抗 TSLP 受体后能有效抑制炎症活动性、减轻症状。此外更值得注意的是,体外实验已经证实,TSLP 同样能够以 DC 为中介,在天然 T 细胞分化为 Treg 细胞的过程中,有效的诱导 Foxp3 的表达,促使功能完备的 Treg 细胞形成,达到免疫抑制、重建免疫耐受的效果。MS 与 MG 中均已发现存在 Treg 的异常并伴随 TSLP 表达水平或是 TSLPR 结构的异常,那么,探讨给予 TSLP 干预是否能够对疾病的发生发展带来影响,非常值得期待。而以 TSLP - DCs 诱导 Treg 水平升高为手段来干预 T1DM 模型,已经表现出了较好的治疗效果。随着将来对 TSLP 生物学性状、传导信号通路以及其在机体免疫系统中的作用机制更加深入的研究,可能对自身免疫性疾病的发生发展的认识产生重要影响,进一步而言,TSLP 能否成为临床治疗自身免疫性疾病的一个新的干预靶向非常值得关注。

#### 参考文献

- 1 Friend SL, Hosier S, Nelson A, *et al.* A thymic stromal cell line supports in vitro development of surface IgM + B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells[J]. *Exp Hematol*,

- 1994, 22(3):321 - 328
- 2 Takai T. TSLP expression; cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms[J]. *Allergol Int*, 2012, 61(1):3 - 17
- 3 Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM, *et al.* Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 126(1):160 - 165
- 4 Isaksen DE, Baumann H, Trobridge PA, *et al.* Requirement for stat5 in thymic stromal lymphopoietin - mediated signal transduction[J]. *J Immunol*, 2011, 163(11):5971 - 5977
- 5 Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, *et al.* TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25:193 - 219
- 6 Akamatsu T, Watanabe N, Kido M, *et al.* Human TSLP directly enhances expansion of CD8 + T cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2008, 154(1):98 - 106
- 7 Al - Shami A, Spolski R, Kelly J, *et al.* A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(6):829 - 839
- 8 Lu N, Wang YH, Wang YH, *et al.* TSLP and IL - 7 use two different mechanisms to regulate human CD4 + T cell homeostasis[J]. *J Exp Med*, 2009, 206(10):2111 - 2119
- 9 Omori M, Ziegler S. Induction of IL - 4 expression in CD4 + T cells by thymic stromal lymphopoietin[J]. *J Immunol*, 2007, 178(3):1396 - 1404
- 10 Lee, HC, Headley MB, Iseki M, *et al.* Inhibition of NF -  $\kappa$ B - mediated TSLP expression by retinoid X receptor[J]. *J Immunol*, 2008, 181(8):5189 - 5193
- 11 Sun CM, Hall JA, Blank RB, *et al.* Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 Treg cells via retinoic acid[J]. *J Exp Med*. 2007, 204(8):1775 - 1785
- 12 Mazzucchelli R, Hixon JA, Spolski R, *et al.* Development of regulatory T cells requires IL - 7/Ralpha stimulation by IL - 7 or TSLP[J]. *Blood*, 2008, 112(8):3283 - 3292
- 13 Oh MH, Oh SY, Yu J, *et al.* IL - 13 induces skin fibrosis in atopic dermatitis by thymic stromal lymphopoietin[J]. *J Immunol*, 2011, 186(12):7232 - 7242
- 14 Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, *et al.* Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma or inflammation and potently activates mast cells[J]. *J Exp Med*, 2007, 204(2):253 - 258
- 15 Nagata Y, Kamijuku H, Taniguchi M, *et al.* Differential role of thymic stromal lymphopoietin in the induction of airway hyperreactivity and Th2 immune response in antigen - induced asthma with respect to natural killer T cell function[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2007, 144(4):305 - 314
- 16 Steven FZ. The role of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in allergic disorders[J]. *Current Opinion in Immunology*, 2010, 22(6):795 - 799
- 17 Haas J, Korporal M, Schwarz A, *et al.* The interleukin - 7 receptor  $\alpha$  chain contributes to altered homeostasis of regulatory T cells in multiple sclerosis[J]. *Eur J Immunol*, 2011, 41(3):845 - 853

(收稿日期:2012 - 06 - 07)

(修回日期:2012 - 06 - 26)