

免疫细胞及其相关细胞因子与吉兰-巴雷综合征相关性的新进展

张吉勋 孙伟

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 孙伟, Email: 13634809995@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.016

【摘要】 吉兰-巴雷综合征(GBS)是一种自身免疫介导的周围神经病,主要损害多数脊神经根和周围神经,同时也可累及脑神经,目前GBS确切病因不明,既往已有多个研究证实免疫细胞及其细胞因子在GBS发病中占有重要位置,近年来,研究人员通过进一步研究,对两者之间的关系有了新的发现,现就此进行阐述。

【关键词】 吉兰-巴雷综合征; 免疫细胞; 细胞因子; 综述

Progress on the relationship between immune cells and cytokines and Guillain-Barré syndrome Zhang Jixun, Sun Wei

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Sun Wei, Email: 13634809995@163.com

【Abstract】 Guillain-Barré syndrome (GBS) is an autoimmune-mediated peripheral neuropathy which mainly damages most of the spinal roots and peripheral nerves and also affects the cranial nerves. The exact cause of GBS is unknown. Previous studies have shown that immune cells and their cytokines occupy an important position in the pathogenesis of GBS. In recent years, researchers have made new discoveries on the relationship between them through further studies. This article will elaborate on this.

【Key words】 Guillain-Barré syndrome; Immune cell; Cytokine; Review

吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome, GBS),也称为急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病,是临床上比较常见的神经脱髓鞘疾病,会引起四肢进行性加重的、对称性的迟缓性肌无力、感觉障碍、自主神经功能障碍等症状,是临床上引起急性迟缓性瘫痪的常见原因。GBS的确切发病机制目

前尚未完全明确,既往已有研究证明免疫细胞及其相关细胞因子在其发病中占有重要位置,近年来,研究人员通过进一步研究,对两者之间的关系有了更新的发现,现将最新研究简要阐述如下。

一、Th1 细胞及其相关细胞因子

Th1 细胞由 Th0 细胞在 IL-12 等细胞因子的作用

[16] Liu F, Guo W, Yu D, et al. Classification of different therapeutic responses of major depressive disorder with multivariate pattern analysis method based on structural MR scans[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40968. DOI: 10.1371/journal.pone.0040968.

[17] He Z, Cui Q, Zheng J, et al. Frequency-specific alterations in functional connectivity in treatment-resistant and -sensitive major depressive disorder[J]. J Psychiatr Res, 2016, 82: 30-39. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.011.

[18] van Waarde JA, Scholte HS, van Oudheusden LJ, et al. A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression[J]. Mol Psychiatry, 2015, 20(5): 609-614. DOI: 10.1038/mp.2014.78.

[19] Redlich R, Opel N, Grotegerd D, et al. Prediction of Individual

Response to Electroconvulsive Therapy via Machine Learning on Structural Magnetic Resonance Imaging Data[J]. JAMA Psychiatry, 2016, 73(6): 557-564. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.0316.

[20] Yu Y, Shen H, Zeng LL, et al. Convergent and divergent functional connectivity patterns in schizophrenia and depression[J]. PLoS One, 2013, 8(7): e68250. DOI: 10.1371/journal.pone.0068250.

[21] Chen X, Liu C, He H, et al. Transdiagnostic differences in the resting-state functional connectivity of the prefrontal cortex in depression and schizophrenia[J]. J Affect Disord, 2017, 217: 118-124. DOI: 10.1016/j.jad.2017.04.001.

(收稿日期: 2018-02-08)

(本文编辑: 赵静姝)

下分化而成,在GBS发病急性期中具有主导作用, Th1细胞主要通过分泌TNF- α 、干扰素(IFN)- γ 、IL-2等细胞因子参与调节细胞免疫、辅助细胞毒性T细胞分化、介导细胞免疫应答等功能,IL-2与GBS的研究较多、描述较详细,现主要阐述TNF- α 及INF- γ 与GBS的相关性。

1. TNF- α : 1975年, Carswell等发现接种卡介苗的小鼠注射细菌脂多糖后,小鼠血清中出现一种能使多种肿瘤发生出血性坏死的物质,因为这种特性,故而将其命名为肿瘤坏死因子(TNF),随着对TNF的进一步研究,逐渐发现其与很多自身免疫疾病有关,对于GBS来说,相关研究已证实, TNF- α 与GBS中的脱髓鞘和轴突损伤有关系,近年来,对于TNF- α 与GBS的研究主要集中于TNF- α 的基因多态性与GBS的关系上^[1]。

2. IFN- γ : IFN- γ 也被称为II型IFN,在GBS的发病中具有关键作用,其主要作用途径如下:(1)GBS患者IFN- γ 分泌的外周血单个核细胞(PBMC)增加;(2)IFN- γ 有助于外周的CD4+CD25-T细胞转化为GBS患者中的CD4+CD25+调节T细胞;(3)IFN- γ 有助于Th-17细胞分泌IL-17因子,后者可参与到GBS的发病中;(4)IFN- γ 可直接作用于幼稚T细胞,允许IL-22诱导的Th1应答;(5)IFN- γ 可激活并刺激巨噬细胞迁移以及主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)II类抗原表达,进而诱导细胞毒性因子的释放,后者可直接破坏磷脂,促进T细胞归巢到周围神经系统中,从而促进髓鞘损伤^[2]。可以看出, IFN- γ 可以通过直接或促进其他因子作用的间接方式参与到GBS的发病中。

二、Th2、Th3细胞及其相关细胞因子

Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5、IL-6和IL-10等细胞因子,主要功能为刺激B细胞增殖,产生免疫球蛋白G1抗体和免疫球蛋白E抗体, Th2细胞在体液免疫中发挥一定的调节作用。Th3细胞除能够分泌大量IL-4和IL-10外,还能够高表达TGF- β 因子, TGF- β 可以通过下调抗原呈递细胞及Th1细胞的活性,从而起到免疫抑制的作用,现重点阐述IL-4、IL-10以及TGF- β 与GBS的相关性。

1. IL-4: IL-4由Th2细胞产生,参与B细胞的分化和生长,它通过信号转导因子STAT6促进Th1细胞向Th2细胞转化,与此同时,还可以抑制Th1细胞的活化^[3]。已有研究证实血清IL-4的水平在GBS病程的急性期和恢复期均有一定程度的升高,提示IL-4具有抑制GBS发病的作用。

2. IL-10: IL-10是一种可由多种细胞产生的免疫抑制因子,它主要通过抑制巨噬细胞和树突状细胞的功能来发挥作用。具体机制如下:(1)IL-10可直接抑制包括IL-1、TNF- α 、MHC等细胞因子在内的多种促炎细胞因子的表达;(2)IL-10可抑制T细胞的增殖并促进体液免疫应答增强B细胞上的II类表达以及免疫球蛋白(Ig)的产生;(3)IL-10对调节性T细胞(regulatory cell, Treg)的发育有着至关重要的作用^[3]。通过以上的阐述我们也可以看到, IL-10细胞既可以直接抑制促炎因子(IL-1、TNF- α)的产生,也可以通过促进抑炎因子的发育(如Treg)来完成免疫抑制细胞因子的作用,达到抑制GBS发病的目的。

3. TGF- β : TGF- β 可由多种细胞分泌,是一种多功能细胞因子,它可以通过调节NK细胞、树突状细胞和巨噬细胞的活化、存活以及趋化性来控制炎症反应,在GBS中同样有着关键的作用:(1)TGF- β 通过FoxP3在诱导分化iTreg细胞中起关键作用^[4];(2)TGF- β 可以抑制IL-2的产生,同时也可以通过下调c-MYC介导的Fas配体表达起到阻止T细胞活化诱导的细胞死亡的作用;(3)Creange等报道GBS患者病程的急性期血浆中TGF- β 1表达水平降低,从侧面反映了TGF- β 对GBS发病具有抑制作用;(4)在脊髓脱髓鞘的实验模型中, TGF- β 1的上调也与髓鞘再生有关^[5]。

三、Th17细胞及其相关细胞因子

Th17细胞作为一个独特的Th细胞群,已经被证明可以介导炎症和自身免疫反应,活化的Th17细胞主要分泌IL-6、IL-17、IL-21等因子,这些因子与GBS的发病有关,尤其是IL-17因子。IL-17是活化的Th17细胞产生的促炎细胞因子,在免疫防御中起重要作用,涉及包括GBS在内的许多自身免疫疾病,IL-17与GBS发病的关系如下:(1)IL-17可通过调节TNF受体来增强TNF- α 的作用,促进GBS的发病;(2)IL-17可通过上调组织中的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达来诱导T细胞活化,并可以通过诱导IL-6和前列腺素E2的产生来扩增免疫应答,从而促进GBS发病;(3)IL-17可以调节炎症基因(诱导性趋化因子、造血细胞因子、急性期反应基因等)在嗜中性粒细胞、巨噬细胞以及内皮细胞中的表达,从而参与到GBS的发病中^[6]。

四、Th22细胞及其相关细胞因子

研究发现, Th22细胞数量与GBS的疾病严重程度呈正相关,在GBS病程的急性期, Th22细胞可

以分泌IL-22等细胞因子,通过增强炎症和自身免疫反应,起到促进GBS发展的作用。IL-22主要由Th细胞产生,是近年来确定的CD14+Th细胞系的一员,通过识别人体细胞上的特异性受体并与之结合,从而在固有免疫及特异性免疫的过程中发挥作用。已有研究证实,IL-6在TGF- β 1存在时,可以结合IL-1 β 对Th17细胞的分化和IL-17的生成起作用,同样的,这些细胞因子环境同样可以促进IL-22的表达,IL-6、IL-1 β 、IL-23和TNF- α 均为促炎细胞因子,并且在GBS的发病中具有举足轻重的作用,因此,与这些炎性因子具有广泛协同作用的IL-22同样与GBS发病密切相关。此外,血浆中IL-22水平的升高也反映了GBS患者全身自身免疫反应中Th22细胞的活化增强^[7],提示在GBS的发病机制中,IL-22是重要的作用因素。

五、Treg

Sakaguchi等在1995年首次提出Treg,它是一个能够表达高水平CD25和转录因子Foxp3的CD4+T细胞子集^[8-9],在人体中发挥免疫抑制作用,近年来研究发现,它也参与在GBS的病程中,其机制简述如下:(1)其可以分泌抑制性细胞因子,如IL-10、TGF- β 和IL-35等;(2)细胞溶解机制:Treg的细胞溶解机制在人类由粒酶A介导,在小鼠由粒酶B介导;(3)阻断代谢机制,传统的T细胞可以通过多种途径被抑制,如IL-2介导的凋亡,CD39和CD37产生细胞外腺苷,传统T细胞上的腺苷受体2A的激活以及抑制性第二信使Camp通过缝隙连接转移至传统T细胞内等方式;(4)通过作用于树突状细胞的介导机制介导^[9]。Treg通过以上方式起到免疫抑制作用,并参与在GBS病程中。

IL-35包含EB13和p35,是新近发现的由Treg细胞分泌的抑制性细胞因子,是IL-12家族的成员^[10],其可以通过以下机制参与在GBS病程中:(1)抑制促炎性T细胞,包括Th1细胞和Th17细胞的增殖,发挥免疫抑制作用;(2)通过促进可诱导Treg生成的IL-35(iTr35细胞)的生成来增强Treg的功能,并且对于Tregs发挥最大抑制活性也是必须的;(3)IL-35可促进抗炎因子如IL-10的产生,同时还可下调促炎因子如IL-17的表达^[11]。我们可以看到,IL-35通过多种途径发挥免疫抑制作用,参与在GBS的病程中,并且在系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎等自身免疫疾病中,均可以观察到IL-35的浓度与疾病严重程度呈负相关。

六、BAFF

BAFF,也被称为B细胞活化因子,主要由单核细胞、树突状细胞及T细胞产生,可促进B细胞的成熟和分化,能够调节固有免疫反应和适应性免疫反应。在许多自身免疫疾病中,BAFF在血清中的表达均增加,并且在炎性部位也同样发现BAFF的表达^[12],因此通过拮抗BAFF的功能,可能调节B细胞的功能。BAFF主要表达于单核细胞、树突细胞、中性粒细胞、基底细胞、活化的T细胞、活化的恶性B细胞等。可溶性BAFF可作为三聚体分子释放,在中性溶液中可通过独特的延伸环的相互作用形成60聚体^[13-14]。BAFF缺陷小鼠的体内研究显示,通过BAFF-R的BAFF信号转导对于从T1阶段开始的未成熟B细胞向成熟B细胞的分化以及随后阶段成熟B细胞的存活极为关键^[15],由于B细胞可以产生细胞因子及趋化因子,向炎性部位迁移^[16-20],产生致病性抗体等,因此B细胞被认定为自身免疫疾病的“罪魁祸首”,BAFF对维持B细胞稳态和B细胞选择性调节至关重要^[21],已经成为B细胞选择的精密的调控因子。既往已有多个研究证实,BAFF与多种自身免疫疾病的发病密切相关,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征等^[22-25]。GBS虽然具体发病机制未能完全明确,但是过去的研究已经证实免疫因子在疾病的发生和发展中起到了重要的作用。现已有研究证实,BAFF可以促使初始B细胞分化为长寿命浆细胞(LLPC),并能将人类记忆B细胞分化为浆母细胞,促进免疫激活和存活;BAFF可以促进IL-6的分泌,进一步促进Th17的分化,通过调节TNF受体来增强TNF- α 的作用,调节炎性基因在嗜中性粒细胞、巨噬细胞及内皮细胞中的表达等方式来促进GBS的发病;同时BAFF还可以作用于树突状细胞,促进炎性细胞因子和趋化因子(如IL-1、IL-6、CCL2)的产生,参与在GBS的发病中,此外,BAFF还可以诱导Th1反应^[26],打破Th1、Th2之间的平衡,尤其是增强Th1反应,促进GBS的发病。从以上分析可以看到,BAFF与GBS发病密切相关,占有重要的地位。而现在针对BAFF治疗自身免疫疾病一直是研究的重点,2011年3月,一种治疗SLE的以B细胞为靶向的特定治疗药物-Belimumab,获得美国食品和药品监督管理局(FDA)认证,它是一个完全人源的抗BAFF单克隆抗体,Belimumab能够选择性的减少CD20+幼稚B细胞的数目,活化B细胞和浆母细胞,导致记忆细胞数目短暂增加,III期临床研究证实,Belimumab治疗中等活动度的系统

性红斑狼疮是有效的^[27]。还有抑制BAFF/APRIL的化合物,目前正在进行II期临床研究的,Atacicept治疗中到重度SLE患者,Atacicept能够阻断BAFF存活因子的功能和增殖诱导功能区域,减少脾和骨髓中循环成熟B细胞和浆细胞的水平^[28]。上述的研究已显示BAFF在临床治疗中的巨大潜力,更多的围绕BAFF的临床研究也在进行,更多的实验成果亟待开发。

七、CXCL-13

CXCL-13通过树突细胞和巨噬细胞在次级淋巴器官(脾脏,淋巴结)中表达,主要通过成熟B淋巴细胞,CD4⁺阳性滤泡Th细胞和Treg细胞上表达的G蛋白耦联CXCR5受体^[29]。同时,CXCL-13也以较低的亲和力与CXCL-9、CXCL-10、CXCL-11以及CXCR3相互作用^[30],在没有感染和正常免疫反应的情况下,CXCL-13及其受体CXCR5参与B细胞和滤泡辅助T细胞归巢到淋巴结合脾中的初级卵泡^[31],以及影响生发中心形成和淋巴器官的产生。在CXCL-13的作用下,人和鼠的Th17细胞可以表达CXCR5,并且在体外可以向CXCL-13迁移,人类在病原感染后,机体处于异常的反应状态下,Th17细胞可以表达CXCL-13,而CXCL-13使Th细胞和B细胞之间相互反应而产生抗体,使机体达到最佳状态^[32]。对于GBS来说,CXCL-13通过Th17细胞参与到GBS的发病中,在CXCL-13的作用下,Th17通过分泌IL-17、IL-22因子,且通过上调组织中的ICAM-1表达诱导T细胞活化,诱导IL-6和前列腺素E2的产生扩增免疫应答,调节炎性基因(诱导性趋化因子、造血细胞因子、急性期反应基因)在嗜中性粒细胞、巨噬细胞以及内皮细胞中的表达等途径^[33],参与到GBS的发病中。因为CXCL-13可能与多种自身免疫性疾病密切相关,有望成为新的治疗靶点,以CXCL-13为靶点的机制为:阻断CXCL-13与其受体之间的相互作用,抑制B细胞、Th细胞和Th17细胞的迁移,干扰异常生发中心的形成和扩张及阻止炎症的发展。现已有几种抗趋化因子抗体治疗剂已经出现并在临床上进行了测试试验,其中包括完全人类抗CXCL-10抗体MDX1100在涉及类风湿性关节炎^[34]和溃疡性结肠炎^[35]患者的II期临床试验。近来一种新的人类抗CXCL-13抗体Mab5261,其鼠类似物Mab5261-mulg已经在自身免疫小鼠模型中显示出功效。通过研究发现,抗体5261的作用与常规用于治疗中重度类风湿性关节炎的药物依那西普相当,然而相对于依那西普较多的不良反应相比(异常癌症、感

染、充血性心力衰竭、中枢神经系统问题和自身免疫),抗体靶向的CXCL-13无疑更值得我们期待。同时在小鼠模型中还发现,Mab5261-mulg能够降低由CXCR5+Th17细胞介导的疾病的严重程度。

八、小结

GBS是严重威胁人类健康的疾病,虽然近年来随着静注人免疫球蛋白等治疗方案在临床上的推行,其致残率以及危及生命的概率得到了一定程度的降低,然而由于GBS的确切发病机制一直尚未完全明确,因此为临床上的进一步的诊治带来了巨大的困难。本综述希望能通过对免疫机制,这个近年来发病机制中的研究热点的新发现的简单探讨,能对下一步的治疗提供一个具体方向,改善临床上患者的症状,降低医疗费用以及致残、致命等不良预后出现的风险。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为张吉勋,论文修订为孙伟

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Zhang J, Luo P, et al. Tumor necrosis factor- α in Guillain-Barré syndrome, friend or foe?[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(1): 103-112. DOI: 10.1080/14728222.2017.1258402.
- [2] Zhang HL, Wu L, Wu X, et al. Can IFN- γ be a therapeutic target in Guillain-Barré syndrome?[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(4): 355-363. DOI: 10.1517/14728222.2014.882899.
- [3] Lu MO, Zhu J. The role of cytokines in Guillain-Barré syndrome [J]. *J Neurol*, 2011, 258(4): 533-548. DOI: 10.1007/s00415-010-5836-5.
- [4] Kobayashi S, Watanabe T, Suzuki R, et al. TGF- β induces the differentiation of human CXCL13-producing CD4(+) T cells [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 360-371. DOI: 10.1002/eji.201546043.
- [5] Chang KH, Lyu RK, Ro YS, et al. Increased serum concentrations of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in patients with Guillain-Barré syndrome [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 461: 8-13. DOI: 10.1016/j.cca.2016.07.013.
- [6] Kharwar NK, Prasad KN, Singh K, et al. Polymorphisms of IL-17 and ICAM-1 and their expression in Guillain-Barré syndrome [J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(8): 680-687. DOI: 10.1080/00207454.2016.1231186.
- [7] Li S, Yu M, Li H, et al. IL-17 and IL-22 in cerebrospinal fluid and plasma are elevated in Guillain-Barré syndrome [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 260473. DOI: 10.1155/2012/260473.
- [8] 程爱荣,程焱,孙保亮.调节性T细胞及其免疫抑制机制[J]. *中国临床神经科学*, 2014, 22(4): 438-444. Cheng AR, Cheng Y, Sun BL. Regulatory T Cells and Its Mechanism of Immunosuppression [J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2014, 22(4): 438-444.
- [9] Zhang HL, Zheng XY, Zhu J. Th1/Th2/Th17/Treg cytokines in Guillain-Barré syndrome and experimental autoimmune neuritis [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(5): 443-453. DOI:

- 10.1016/j.cytogfr.2013.05.005.
- [10] Liu H, Zhang W, Tian FF, et al. IL-35 Is Involved in the Pathogenesis of Guillain-Barré Syndrome Through Its Influence on the Function of CD4+ T Cells[J]. *Immunol Invest*, 2015, 44(6): 566-577.
- [11] Zhang LJ, Guo HY, Zhang DQ, et al. Analysis of serum interleukin-27 and interleukin-35 concentrations in patients with Guillain-Barré syndrome[J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 468: 5-9. DOI: 10.1016/j.cca.2017.02.003.
- [12] Liu Z, Davidson A. BAFF inhibition: a new class of drugs for the treatment of autoimmunity[J]. *Exp Cell Res*, 2011, 317(9): 1270-1277. DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.02.005.
- [13] Liu Y, Xu L, Opalka N, et al. Crystal structure of sTALL-1 reveals a virus-like assembly of TNF family ligands[J]. *Cell*, 2002, 108(3): 383-394.
- [14] Zhukovsky EA, Lee JO, Villegas M, et al. TNF ligands: is TALL-1 a trimer or a virus-like cluster?[J]. *Nature*, 2004, 427(6973): 413-414; discussion 414. DOI: 10.1038/427413a.
- [15] Rauch M, Tussiwand R, Bosco N, et al. Crucial role for BAFF-BAFF-R signaling in the survival and maintenance of mature B cells[J]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5456. DOI: 10.1371/journal.pone.0005456.
- [16] Ngo VN, Cornall RJ, Cyster JG. Splenic T zone development is B cell dependent[J]. *J Exp Med*, 2001, 194(11): 1649-1660.
- [17] Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(3): 332-338. DOI: 10.1016/j.coi.2008.03.003.
- [18] Takemura S, Braun A, Crowson C, et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis[J]. *J Immunol*, 2001, 167(2): 1072-1080.
- [19] Cassese G, Lindenau S, de Boer B, et al. Inflamed kidneys of NZB/W mice are a major site for the homeostasis of plasma cells[J]. *Eur J Immunol*, 2001, 31(9): 2726-2732.
- [20] Lipsky PE. Systemic lupus erythematosus: an autoimmune disease of B cell hyperactivity[J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(9): 764-766. DOI: 10.1038/ni0901-764.
- [21] Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, et al. An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway[J]. *Science*, 2001, 293(5537): 2111-2114. DOI: 10.1126/science.1061964.
- [22] Elbirt D, Asher I, Mahlab-Guri K, et al. BlyS levels in sera of patients with systemic lupus erythematosus: clinical and serological correlation[J]. *Isr Med Assoc J*, 2014, 16(8): 491-496.
- [23] Salazar-Camarena DC, Ortiz-Lazareno PC, Cruz A, et al. Association of BAFF, APRIL serum levels, BAFF-R, TACI and BCMA expression on peripheral B-cell subsets with clinical manifestations in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2016, 25(6): 582-592. DOI: 10.1177/0961203315608254.
- [24] Vosters JL, Roescher N, Polling EJ, et al. The expression of APRIL in Sjogren's syndrome: aberrant expression of APRIL in the salivary gland[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2012, 51(9): 1557-1562. DOI: 10.1093/rheumatology/kes080.
- [25] Cheema GS, Roschke V, Hilbert DM, et al. Elevated serum B lymphocyte stimulator levels in patients with systemic immune-based rheumatic diseases[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(6): 1313-1319. DOI: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1313::AID-ART223>3.0.CO;2-S.
- [26] Haugen M, Frederiksen JL, Degn M. B cell follicle-like structures in multiple sclerosis-with focus on the role of B cell activating factor[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 273(1/2): 1-7. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2014.05.010.
- [27] Gunnarsson I, van Vollenhoven RF. Belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus?[J]. *Ann Med*, 2012, 44(3): 225-232. DOI: 10.3109/07853890.
- [28] Yoshida T, Mei H, Dörner T, et al. Memory B and memory plasma cells[J]. *Immunol Rev*, 2010, 237(1): 117-139. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00938.x.
- [29] Lim HW, Lee J, Hillsamer P, et al. Human Th17 cells share major trafficking receptors with both polarized effector T cells and FOXP3+ regulatory T cells[J]. *J Immunol*, 2008, 180(1): 122-129.
- [30] Jenh CH, Cox MA, Hipkin W, et al. Human B cell-attracting chemokine 1 (BCA-1; CXCL13) is an agonist for the human CXCR3 receptor[J]. *Cytokine*, 2001, 15(3): 113-121. DOI: 10.1006/cyto.2001.0923.
- [31] Förster R, Mattis AE, Kremmer E, et al. A putative chemokine receptor, BLR1, directs B cell migration to defined lymphoid organs and specific anatomic compartments of the spleen[J]. *Cell*, 1996, 87(6): 1037-1047.
- [32] Patakas A, Benson RA, Withers DR, et al. Th17 effector cells support B cell responses outside of germinal centres[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49715. DOI: 10.1371/journal.pone.0049715.
- [33] Kharwar NK, Prasad KN, Singh K, et al. Polymorphisms of IL-17 and ICAM-1 and their expression in Guillain-Barré syndrome[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(8): 680-687. DOI: 10.1080/00207454.2016.1231186.
- [34] Yellin M, Paliienko I, Balanescu A, et al. A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CXCL10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(6): 1730-1739. DOI: 10.1002/art.34330.
- [35] Mayer L, Sandborn WJ, Stepanov Y, et al. Anti-IP-10 antibody (BMS-936557) for ulcerative colitis: a phase II randomised study[J]. *Gut*, 2014, 63(3): 442-450. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303424.

(收稿日期: 2017-12-27)

(本文编辑: 赵静姝)