

# CD4<sup>+</sup>T细胞在风湿病外周血中的变化研究进展

严丽芳

青海红十字医院风湿免疫科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月17日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月17日

## 摘要

免疫学方面的研究已经证实CD4<sup>+</sup>T细胞及其分化亚群参与大多数风湿病的发病机制, 与器官受累、治疗反应密切相关, 但在不同的风湿病中, CD4<sup>+</sup>T细胞具体是如何分化的, 关于这些的研究目前还并不充分, 为此, 对近年来CD4<sup>+</sup>T细胞的主要分化亚群(Th1/Th2/Th17和Treg细胞)在常见风湿病当中的研究情况作一综述。

## 关键词

风湿病, CD4<sup>+</sup>T细胞, 变化, 研究进展

# Update on Peripheral CD4<sup>+</sup>T-Cell Changes in Rheumatic Diseases

Lifang Yan

Department of Rheumatism and Immunology, Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

Received: Jul. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

It has been evidenced that CD4<sup>+</sup>T-cell and their products have been associated with the pathology, organ involvement, or therapeutic response of some CTDs in several researches from immunology, but how exactly CD4<sup>+</sup>T cells differentiate in different rheumatic diseases is not well studied. In this review, the author would like to summarize changes in peripheral T-cell subsets in CTDs, especially focusing on differences in CD4<sup>+</sup>T-cell subpopulations-Th1 cell, Th2 cell, Th17 cell and Treg cell.

## Keywords

Rheumatic Diseases, CD4<sup>+</sup>T-Cell, Change, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

风湿病是一组累及骨与关节及其周围相关组织和器官的慢性疾病。风湿病可以损害全身任何脏器，严重影响患者的生活质量，给身心造成极大伤害。免疫学方面的研究也已经证实 CD4<sup>+</sup>T 细胞及其分化亚群参与大多数风湿病的发病机制，与器官受累、治疗反应密切相关，但在不同的风湿病中 CD4<sup>+</sup>T 细胞具体如何分化的研究仍不充分，为此，对风湿病外周血中 CD4<sup>+</sup>T 细胞亚群的差异作以下概述。

## 2. CD4<sup>+</sup>T 细胞的基本功能

不同类别的 T 细胞均非终末细胞，以 CD4<sup>+</sup>Th 细胞为代表，在特定微环境诱导下，分化为不同功能亚群，受微环境中细胞因子及表观遗传学机制调控，某些亚群(如 Th17 细胞和 Treg 细胞)可发生相互转化。不同类型效应 T 细胞作用于不同靶细胞，其生物学效应及机制各异。Th1 细胞主要通过分泌细胞因子激活巨噬细胞，介导迟发型超敏反应，Th2 细胞主要通过促进嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 IgE 介导的应答控制寄生虫特别是蠕虫感染，Th17 细胞在适应性免疫应答早期刺激中性粒细胞应答，吞噬和清除细胞外细菌和真菌，存在于淋巴组织淋巴滤泡内的 Tfh 细胞则可辅助 B 细胞产生高亲和力抗体，介导体液免疫应答。Treg 细胞是一类具有免疫调节功能的 T 细胞亚群，可抑制 CD4<sup>+</sup>T 和 CD8<sup>+</sup>T 细胞增殖、活化，并能抑制初始 T 细胞和记忆性 T 细胞，以及抑制 DC 和单核细胞。

## 3. CD4<sup>+</sup>T 细胞各亚群在风湿病中的变化情况

### 3.1. Th1 细胞在风湿病中的变化情况

胞内细菌、病毒或某些寄生虫感染，可使 DC 和巨噬细胞分泌 IL-12 及 NK 细胞分泌 IFN- $\gamma$ ，诱导 Th1 细胞分化。目前在动物和人类中已经证实风湿病中，Th1/Th2/Th17/Treg 细胞平衡失调。

早在 1989 年在狼疮动物模型中就发现 Th1/Th2 细胞平衡的转变[1] [2]。尽管已经证实在系统性红斑狼疮中 Th1 细胞和 Th2 细胞各自分泌的细胞因子都参与了发病机制，但是在疾病 SLE 中是 Th1 细胞还是 Th2 细胞为主仍然是极具争议的[3]。有研究认为在疾病早期，Th1/Th2 细胞平衡会向 Th2 方向转化[4] [5] [6]，但是也有研究认为平衡会向 Th1 方向转化。最近研究发现是 Th1 细胞还是 Th2 细胞为主与受累器官有密切关系[7]。在青少年 SLE 中检测到细胞因子 TNF- $\alpha$ ，IL-6，IL-10 水平很高，TNF- $\alpha$  水平与 SLEDAI 评分呈正相关[8]。TNF- $\alpha$  水平也与肾损害相关[9]。也有研究证实 IFN- $\alpha$  水平与 SLEDAI 评分呈正相关[10]。在 SLE 患者有肺部症状时血清中 IFN- $\gamma$  诱导蛋白 10 和 MCP-1 水平会增高[11]。

在疾病 RA 中，在慢性炎症过程中，多以产生 IFN- $\gamma$  的 Th1 细胞为主。在 RA 患者滑膜液中可检测出高水平促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ ，IL-1，IL-6，IL-17 [12]。在疾病 SSc 中，发现产 IFN- $\gamma$  Th1 细胞发生率较高[13]。Kurasawa 等发现在 PM/DM 患者肺泡灌洗液中主要是 Th2 细胞。在有肺部临床症状的 PM/DM 中，特别是有间质性肺病的患者发生糖皮质激素抵抗的过程中，被激活了的 Th1 型的肺泡 Th 细胞通过细胞因子起重要的作用[5]。在 SS 的受累唾液腺当中 Th1/Th2 平衡向 Th1 方向转分化，而且外周血中产 IFN- $\gamma$  细胞数量明显增加[14] [15]。在 MCTD 当中，合并有间质性肺炎的患者对比无肺受累的患者外周血清中 IFN- $\gamma$  水平更低[16]。不同风湿病中 Th1 细胞的主要变化总结如表 1。

**Table 1.** Main changes of Th1 cells in peripheral blood of different rheumatic diseases**表 1.** 不同风湿病外周血中 Th1 细胞的主要变化

CTD	Th1 细胞变化	病例数	性别(男:女)	检测方法	参考文献
SLE	↑	110	8:102	RT-PCR	Takahasi <i>et al.</i> [1]
RA	↑	58	-	FCM, ELISA	Miossec <i>et al.</i> [12]
SSc	↑	63	-	FCM	Valentini <i>et al.</i> [13]
PM/DM	↓	20	1:19	C-PCR	Kurasawa <i>et al.</i> [5]
SS	↑	70	3:67	ELISA	Mitsias <i>et al.</i> [6]
MCTD	↓	70	3:67	ELISA	Jiang <i>et al.</i> [16]

### 3.2. Th2 细胞在风湿病中的变化情况

很多最近的研究显示在 SLE 患者外周血中 Th2 细胞发生率和 IL-4 水平较低[17]。在 RA 患者滑膜液当中 IL-4 水平也处于较低水平[18]。有研究显示在 DM 患者外周血中 Th2 细胞为主, 而且血清 IL-4 水平也会上升[19]。在另外一项研究中证实, 却发现活动性 PM/DM 患者中, Th2 细胞为主, 且 IL-17 水平较低[14]。在 SSc 患者的皮肤活检组织中, Th1/Th2 平衡向 Th2 方向转分化[19]。在 SSc 患者中, Th2 细胞与肺功能受损及肺纤维化有关[15]。在干燥综合征中, 产生 IL-4 的 CD4<sup>+</sup>Th2 细胞数量会减少[6]; 在 MCTD 中, 血清 IL-9 及 IL-4 水平较高, 且 IL-9 水平与 MCTD 合并 ILD 密切相关[16]。不同风湿病中 Th1 细胞的主要变化总结如表 2。

**Table 2.** Main changes of Th2 cells in peripheral blood of different rheumatic diseases**表 2.** 不同风湿病外周血中 Th2 细胞的主要变化

CTD	Th2 细胞变化	病例数	性别(男:女)	检测方法	参考文献
SLE	↓	25	8:17	FCM	Csiszár <i>et al.</i> [17]
RA	↓	-	-	-	Miossec <i>et al.</i> [18]
SSc	↑	43	8:35	ELISA	Mavalía <i>et al.</i> [14]
PM/DM	↑	-	-	-	Ishii <i>et al.</i> [19]
SS	↓	52	9:43	FCM	Mitias <i>et al.</i> [6]
MCTD	↑	21	4:17	FCM	Jiang <i>et al.</i> [16]

### 3.3. Th17 细胞在风湿病中的变化情况

Th17 细胞分化与调控机制: Th17 细胞表面表达 CCR6、IL-23R、IL-1R 等炎症相关受体, 核内表达孤儿核受体(ROR $\gamma$ t)、STAT3。其中, ROR $\gamma$ t 是调控 Th17 细胞分化的关键转录因子。多种细菌和真菌感染可刺激 DC 产生 IL-6、IL-1 和 IL-23。① TGF- $\beta$  (由微环境中其他细胞产生)、IL-6、IL-1 可诱导 CD4<sup>+</sup>Th0 细胞表达转录因子 ROR $\gamma$ t, 后者与 IL-6 活化的 STAT3 共同驱动 T 细胞表达 IL-23 受体, 从而向 Th17 谱系分化; ② IL-23 通过 IL-23R 信号通路而激活胞内 STAT1、STAT3 和 STAT5, 促进 Th17 细胞增殖和维持; ③ Th17 细胞产生的 IL-21、IL-6 通过自分泌作用对 Th17 细胞分化发挥放大效应。Th17 细胞可分泌

IL-17A、IL-17F、IL-6、IL-21、IL-26、CXCL8、TNF- $\alpha$  和 GM-CSF 等炎性细胞因子，促进炎症反应，在慢性感染和风湿病发生、发展中起重要作用。

在 SLE 患者中，外周血中 Th17 细胞与疾病活动度相关[20]。有研究证实在 SLE 动物模型中出现 Th17 细胞，且 IL-17 水平明显升高[21]。Talaat 等人研究证实，在 SLE 患者血清中 IFN $\gamma$  和 TGF- $\beta$ 1 水平下降，而 IL-17 和 IL-6 水平明显升高，说明 Th17/Treg 平衡向 Th17 方向转分化[22]。最近的研究也证实在 SLE 并发肾损害的患者外周血清中 IL-23 水平明显升高[23]。也有研究认为在 SLE 患者外周血中 Th17 细胞下降，Th17/Treg 比值下降，但是主要由 Th17 分泌的 IL-21 水平却是升高的[24]。在 RA 的研究中，存在明显 Th17/Treg 平衡失调，IL-6 和 IL-23 水平升高，而 TGF- $\beta$  和 Treg 细胞计数减少。在接受抗 IL-6 受体抗体(托珠单抗)治疗后，Th17/Treg 比值恢复正常[25]。在 RA 患者滑膜液中，IL-17A，IL-17F，IL-6，IL-22，IL-21，IL-23 水平均升高，都是 Th17 细胞增加的重要因素[26]。在 SSc 患者皮肤活检中发现 Th17 细胞数量和 IL-17 水平明显升高，且与该疾病的进展密切相关[27]。并不是每一种 CTD 中，都会出现 Th17 细胞增加，例如在 PM/DM 急性期，Th17 细胞计数是减少的，当然要考虑年龄的差异，因为在新发 JDM 中，Th17 细胞决定了细胞因子的表达水平[28] [29]。在 SS 动物研究中，发现 Th17 细胞与唾液腺的分泌量，与高抗体合成相关的组织损伤和炎症范围有密切关系[30]。在 MCTD 中，特别是 MCTD 合并肺动脉高压患者中，Th17/Treg 比值升高[31]。各种 CTD 中 Th17 细胞的主要变化见表 3。

**Table 3.** Main changes of Th17 cells in peripheral blood of different rheumatic diseases

**表 3.** 不同风湿病外周血中 Th17 细胞的主要变化

CTD	Th17 细胞变化	病例数	性别(男:女)	检测方法	参考文献
SLE	↑	22	-	FCM, ELISA	Shah <i>et al.</i> [20]
	↓	28	5:23	FCM	Vincze <i>et al.</i> [21]
RA	↑	动物研究	-	FCM	Samson [25]
SSc	↑	综述	-	-	Yang <i>et al.</i> [27]
PM/DM	↓	63	-	FCM	Tang <i>et al.</i> [28]
	↑	47	14:33	mRNS 表达谱	C. M. López De Padilla [29]
SS	↑	-	-	RT-PCR	Sakai <i>et al.</i> [30]
MCTD	↑	70	0:70	ELISA	Gaowa [31]

### 3.4. Treg 细胞在风湿病中的变化情况

Treg 细胞在风湿病中的数量可能升高、不变或下降都有报道，因为 Treg 细胞数量与疾病所处阶段、机体功能状态都有关系，都会带来 Treg 细胞数量变化。在 SLE 患者中，IL-6 水平与 IgG 的产生以及疾病活动度密切相关[32] [33]。最近的研究表明，在 VitA 缺乏的 SLE 患者中，Treg 细胞增加，而 Th17 细胞下降。这表明在 SLE 患者中，视黄酸在 Th17/Treg 细胞转分化中起作用[34]。早年研究显示在 SLE 患者中给予雷帕霉素和 VitD 治疗后，Treg 细胞数量增加[35]。在 RA 患者中，Treg 细胞数量可能升高、不变或下降也都有报道，Th17/Treg 失衡受治疗的影响。依那西普和甲氨蝶呤联合治疗能够使 Th17/Treg 比例恢复正常[36]，托珠单抗治疗可以升高 Treg/CD4<sup>+</sup>T 细胞的比值[37]。在 SSc 患者皮肤活检中 Treg 细胞数量下降[38]，但是在外周血中和其它风湿病相似，可能增加也可能减少[39]。在 JDM 和 Duchenne 型肌

营养不良患者的肌肉活检和外周血中, Treg 细胞数量都较高, 然而在成人 DM 患者的皮肤活检和外周血标本中 CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/Foxp3<sup>+</sup>Treg 数量下降[40]。在 SS 患者唾液腺中 Treg 细胞数量会增加, 但是在外周血中却不变[41]。在 MCTD 患者外周血中 Treg 细胞数量很低[42]。各种 CTD 中 Treg 细胞主要变化见表 4。

**Table 4.** Main changes of Treg cells in peripheral blood of different rheumatic diseases

**表 4.** 不同风湿病外周血中 Treg 细胞的主要变化

CTD	Treg 细胞变化	病例数	性别(男:女)	检测方法	参考文献
SLE	↓	40	0:40	FCM	Valencia <i>et al.</i> [32]
	↑	136	-	FCM	Sfikakis <i>et al.</i> [33]
	↔	211	79:132	FCM	Franz <i>et al.</i> [34]
RA	↑	89	24:65	FCM	Van Amelsfort <i>et al.</i> [36]
	↓	211	79:132	FCM	Lawson <i>et al.</i> [37]
SSc	↓	46	1:45	FCM, ELISA	Besliu <i>et al.</i> [38]
	↑	68	1:67	FCM	Radstake <i>et al.</i> [39]
PM/DM	↑	82	35:47	FCM	Vercoulen <i>et al.</i> [40]
	↓	动物研究		FCM	Ishii <i>et al.</i> [19]
SS	↔	92	36:56	FCM, ELISA	Antiga <i>et al.</i> [41]
MCTD	↓	107	21:86	FCM	Barath <i>et al.</i> [42]

#### 4. 结语

在早期关于免疫功能紊乱机制研究中, 总强调 Th1/Th2 失调的作用。随着 CD4<sup>+</sup>Th 细胞新亚群不断被发现, 对其可塑性有了新的认识。目前认为 T 细胞功能亚群并非终末未分化的 T 细胞, 它们在特定微环境中仍可被重新塑型为其它亚型。Th17/Treg 比例和微环境中的细胞因子决定初始 Th0 细胞的分化。在每一种 CTD 中, 促炎细胞因子模式不同, 占优势的 Th 亚群可能以器官特异性的方式变化。因此, 研究外周血、受累器官、组织中占优势的 Th 细胞亚群和其产生的细胞因子意义重大, 可以更好地指导临床针对性用药和监测疗效, 判断预后。

#### 参考文献

- [1] Takahashi, S., Fossati, L., Iwamoto, M., *et al.* (1996) Imbalance towards Th1 Predominance Is Associated with Acceleration of Lupus-Like Autoimmune Syndrome in MRL Mice. *Journal of Clinical Investigation*, **97**, 1597-1604. <https://doi.org/10.1172/JCI118584>
- [2] Yoshii, H., Yamamoto, K., Okudaira, H., *et al.* (1995) Age-Related Differential mRNA Expression of T Cell Cytokines in NZB/NZW F1 Mice. *Lupus*, **4**, 213-216. <https://doi.org/10.1177/096120339500400309>
- [3] Peng, S.L., Moslehi, J. and Craft, J. (1997) Roles of Interferon- $\gamma$  and Interleukin-4 in Murine Lupus. *Journal of Clinical Investigation*, **99**, 1936-1946. <https://doi.org/10.1172/JCI119361>
- [4] Đorđević, V., Zvezdanović, L., Ćosić, V., *et al.* (2010) Serum Levels and *in vitro* Production of Th1-and Th2-Type Cytokines by Peripheral Blood Mononuclear Cells in Patients suffering from Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Medical Biochemistry*, **29**, 19-27. <https://doi.org/10.2478/v10011-010-0005-z>
- [5] Kurasawa, K., Nawata, Y., Takabayashi, K., *et al.* (2002) Activation of Pulmonary T Cells in Corticosteroid-Resistant and-Sensitive Interstitial Pneumonitis in Dermatomyositis/Polymyositis. *Clinical and Experimental Immunology*, **129**,

- 541-548. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01933.x>
- [6] Mitsias, D.I., Tzioufas, A.G., Veiopoulou, C., *et al.* (2002) The Th1/Th2 Cytokine Balance Changes with the Progress of the Immunopathological Lesion of Sjogren's Syndrome. *Clinical and Experimental Immunology*, **128**, 562-568. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01869.x>
- [7] Miyake, K., Akahoshi, M. and Nakashima, H. (2011) Th Subset Balance in Lupus Nephritis. *BioMed Research International*, **2011**, Article ID: 980286. <https://doi.org/10.1155/2011/980286>
- [8] Postal, M., Pelicari, K.O., Sinicato, N.A., *et al.* (2013) Th1/Th2 Cytokine Profile in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Cytokine*, **61**, 785-791. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.11.023>
- [9] Tshilela, K.A., Ikeuchi, H., Matsumoto, T., *et al.* (2016) Glomerular Cytokine Expression in Murine Lupus Nephritis. *Clinical and Experimental Nephrology*, **20**, 23-29. <https://doi.org/10.1007/s10157-015-1123-1>
- [10] Schneider, L., da Silva, A.C.C., Werres Junior, L.C., *et al.* (2015) Vitamin D Levels and Cytokine Profiles in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, **24**, 1191-1197. <https://doi.org/10.1177/0961203315584811>
- [11] Odler, B., Bikov, A., Streizig, J., *et al.* (2017) CCL21 and IP-10 as Blood Biomarkers for Pulmonary Involvement in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Lupus*, **26**, 572-579. <https://doi.org/10.1177/0961203316668418>
- [12] Miossec, P. and Van Den Berg, W. (1997) Th1/Th2 Cytokine Balance in Arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, **40**, 2105-2115. <https://doi.org/10.1002/art.1780401203>
- [13] Valentini, G., Baroni, A., Esposito, K., *et al.* (2001) Peripheral Blood T Lymphocytes from Systemic Sclerosis Patients Show Both Th1 and Th2 Activation. *Journal of Clinical Immunology*, **21**, 210-217. <https://doi.org/10.1023/A:1011024313525>
- [14] Mavalia, C., Scaletti, C., Romagnani, P., *et al.* (1997) Type 2 Helper T-Cell Predominance and High CD30 Expression in Systemic Sclerosis. *The American Journal of Pathology*, **151**, 1751-1758.
- [15] Atamas, S.P., Yurovsky, V.V., Wise, R., *et al.* (1999) Production of Type 2 Cytokines by CD8+ Lung Cells Is Associated with Greater Decline in Pulmonary Function in Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, **42**, 1168-1178. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199906\)42:6<1168::AID-ANR13>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199906)42:6<1168::AID-ANR13>3.0.CO;2-L)
- [16] Jiang, S., Wang, Z., Ouyang, H., *et al.* (2016) Aberrant Expression of Cytokine Interleukin 9 Along with Interleukin 4 and Interferon  $\gamma$  in Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease: Association with Severity of Pulmonary Fibrosis. *Archives of Medical Science*, **12**, 101-106. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.47877>
- [17] Csiszár, A., Nagy, G., Gergely, P., *et al.* (2000) Increased Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-10 and Decreased IL-4 mRNA Expression in Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC) from Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Clinical and Experimental Immunology*, **122**, 464-470. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01369.x>
- [18] Miossec, P., Naviliat, M., Dupuy D'Angeac, A., Sany, J. and Banchereau, J. (1990) Low Levels of Interleukin-4 and High Levels of Transforming Growth Factor  $\beta$  in Rheumatoid Synovitis. *Arthritis & Rheumatism*, **33**, 1180-1187. <https://doi.org/10.1002/art.1780330819>
- [19] Ishii, W., Matsuda, M., Shimojima, Y., *et al.* (2008) Flow Cytometric Analysis of Lymphocyte Subpopulations and Th1/Th2 Balance in Patients with Polymyositis and Dermatomyositis. *Internal Medicine*, **47**, 1593-1599. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.47.0967>
- [20] Shah, K., Lee, W.W., Lee, S.H., *et al.* (2010) Dysregulated Balance of Th17 and Th1 Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Research & Therapy*, **12**, Article No. R53. <https://doi.org/10.1186/ar2964>
- [21] Vincze, K., Kovats, Z., Cseh, A., *et al.* (2014) Peripheral CD4+ Cell Prevalence and Pleuropulmonary Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Respiratory Medicine*, **108**, 766-774. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.02.006>
- [22] Talaat, R.M., Mohamed, S.F., Bassyouni, I.H. and Raouf, A.A. (2015) Th1/Th2/Th17/Treg Cytokine Imbalance in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Patients: Correlation with Disease Activit. *Cytokine*, **72**, 146-153. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.12.027>
- [23] Hsu, H.C., Yang, P., Wang, J., *et al.* (2008) Interleukin 17-Producing T Helper Cells and Interleukin 17 Orchestrate Autoreactive Germinal Center Development in Autoimmune BXD2 Mic. *Nature Immunology*, **9**, 166-175. <https://doi.org/10.1038/ni1552>
- [24] Tabarkiewicz, J., Pogoda, K., Karczmarczyk, A., Pozarowski, P. and Giannopoulos, K. (2015) The Role of IL-17 and Th17 Lymphocytes in Autoimmune Diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, **63**, 435-449. <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0344-z>
- [25] Samson, M., Audia, S., Janikashvili, N., *et al.* (2012) Brief Report: Inhibition of Interleukin-6 Function Corrects Th17/Treg Cell Imbalance in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, **64**, 2499-2503. <https://doi.org/10.1002/art.34477>
- [26] Xu, B., Wang, S., Zhou, M., *et al.* (2017) The Ratio of Circulating Follicular T Helper Cell to Follicular T Regulatory

- Cell Is Correlated with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Immunology*, **183**, 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2017.07.004>
- [27] Yang, X.Q., Yang, J., Xing, X.J., Wan, L.L. and Li, M. (2014) Increased Frequency of Th17 Cells in Systemic Sclerosis Is Related to Disease Activity and Collagen Overproduction. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, Article No. R4. <https://doi.org/10.1186/ar4430>
- [28] Lin, X., Rui, K., Deng, J., *et al.* (2014) Th17 Cells Play a Critical Role in the Development of Experimental Sjögren's Syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, **74**, 1302-1310. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204584>
- [29] De Padilla, C.M.L., Crowson, C.S., Hein, M.S., *et al.* (2017) Gene Expression Profiling in Blood and Affected Muscle Tissues Reveals Differential Activation Pathways in Patients with New Onset Juvenile and Adult Dermatomyositis. *The Journal of Rheumatology*, **44**, 117-124. <https://doi.org/10.3899/jrheum.160293>
- [30] Sakai, A., Sugawara, Y., Kuroishi, T., Sasano, T. and Sugawara, S. (2008) Identification of IL-18 and Th17 Cells in Salivary Glands of Patients with Sjogren's Syndrome, and Amplification of IL-17-Mediated Secretion of Inflammatory Cytokines from Salivary Gland Cells by IL-18. *The Journal of Immunology*, **181**, 2898-2906. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2898>
- [31] Gaowa, S., Zhou, W., Yu, L., *et al.* (2014) Effect of Th17 and Treg Axis Disorder on Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissue Diseases. *Mediators of Inflammation*, **2014**, Article ID: 247372. <https://doi.org/10.1155/2014/247372>
- [32] Linker-Israeli, M., Deans, R.J., Wallace, D.J., *et al.* (1991) Elevated Levels of Endogenous IL-6 in Systemic Lupus Erythematosus. A Putative Role Inpathogenesis. *The Journal of Immunology*, **147**, 117-123. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.147.1.117>
- [33] Nie, J., Li, Y.Y., Zheng, S.G., Tsun, A. and Li, B. (2015) FOXP3<sup>+</sup> Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune dIS-eases. *Frontiers in Immunology*, **6**, Article 493. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00493>
- [34] Handono, K., Firdausi, S.N., Pratama, M.Z., Endharti, A.T. and Kalim, H. (2016) Vitamin A Improve Th17 and Treg Regulation in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical Rheumatology*, **35**, 631-638. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3197-x>
- [35] Banica, L.M., Besliu, A.N., Pistol, G.C., *et al.* (2016) Dysregulation of Anergy-Related Factors Involved in Regulatory T Cells Defects in Systemic Lupus Erythematosus Patients: Rapamycin and Vitamin D Efficacy in Restoring Regulatory T Cells. *International Journal of Rheumatic Diseases*, **19**, 1294-1303. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12509>
- [36] van Amelsfort, J.M.R., Jacobs, K.M.G., Bijlsma, J.W.J., *et al.* (2004) CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Regulatory T Cells in Rheumatoid Arthritis: Differences in the Presence, Phenotype, and Function between Peripheral Blood and Synovial Fluid. *Arthritis & Rheumatology*, **50**, 2775-2785. <https://doi.org/10.1002/art.20499>
- [37] Lawson, C.A., Brown, A.K., Bejarano, V., *et al.* (2006) Early Rheumatoid Arthritis Is Associated with a Deficit in the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> Regulatory T Cell Population in Peripheral Blood. *Rheumatology*, **45**, 1210-1217. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei089>
- [38] Besliu, A.N., Banica, L.M., Lonescu, R., *et al.* (2009) Role of Cellular Immunity in Systemic Sclerosis Pathogenesis: update on CD4<sup>+</sup>T Cells Population Studies. *Roumanian Archives of Microbiology and Immunology*, **68**, 5-13.
- [39] Radstake, T.R.D.J., van Bon, L., Broen, J., *et al.* (2009) Increased Frequency and Compromised Function of T Regulatory Cells in Systemic Sclerosis (SSc) Is Related to a Diminished CD69 and TGF- $\beta$  Expressio. *PLOS ONE*, **4**, e5981. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005981>
- [40] Vercoulen, Y., Bellutti Enders, F., Meerding, J., *et al.* (2014) Increased Presence of FOXP3<sup>+</sup> Regulatory T Cells in Inflamed Muscle of Patients with Active Juvenile Dermatomyositis Compared to Peripheral Blood. *PLOS ONE*, **9**, e105353. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105353>
- [41] Antiga, E., Kretz, C.C., Klembt, R., *et al.* (2010) Characterization of Regulatory T Cells in Patients with Dermatomyositis. *Journal of Autoimmunity*, **35**, 342-350. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2010.07.006>
- [42] Baráth, S., Sipka, S., Aleksza, M., *et al.* (2006) Regulatory T Cells in Peripheral Blood of Patients with Mixed conNective Tissue Disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **35**, 300-304. <https://doi.org/10.1080/03009740600709790>