

γδT 细胞及其表达的趋化因子受体在疾病中的功能研究进展

艾银桂¹, 宋泽庆²

(1. 广东医学院, 广东 湛江 524023;

2. 广东医学院附属医院呼吸内科, 广东 湛江 524023)

【摘要】 γδT 细胞是一种特殊类型的免疫细胞,它在多种疾病的发生发展中发挥了重要作用。研究表明γδT 细胞迁移到病变部位是由于γδT 细胞表面表达的趋化因子受体与组织或细胞分泌的趋化因子相互作用。本文就γδT 细胞、γδT 细胞表达的几个趋化因子受体及其配体与疾病的生物学关系进行综述。

【关键词】 γδT 细胞;趋化因子;趋化因子受体;疾病

【中图分类号】 R329.2¹ **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2013)08—1176—04

Research progress of the function of γδ T cells and its chemokine receptors in the development of disease. *AI Yin-gui¹, SONG Ze-qing². Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, Guangdong, CHINA; 2. Department of Respiratory Medicine, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang 524023, Guangdong, CHINA*

【Abstract】 γδT cell is a kind of special type of immune cells. which plays an important role in the development of a variety of diseases. Research shows that migration of γδ T cell to lesion site is due to γδ T cell's surface expression of chemokine receptor, which interacts with tissue or cell secretion of chemokine. In this paper, the relationship between γδ T cells, its chemokine receptors, and disease biology was reviewed.

【Key words】 γδ T cell; Chemokine; Chemokine receptor; Disease

γδT 细胞是免疫系统的一种独特的细胞,γδT 细胞无 MHC 限制性,被认为是固有免疫和获得性免疫的桥梁。近年研究发现,γδT 细胞在相关疾病如哮喘、多发性硬化、糖尿病、系统性红斑狼疮和银屑病发

生、发展中发挥了重要作用。并有研究表明γδT 细胞迁移到病变部位是由于γδT 细胞表面表达的趋化因子受体与组织或细胞分泌的趋化因子相互作用,γδT 细胞才得以在疾病中发挥作用。本文就近年来γδT

通讯作者:艾银桂。E-mail:aiyingui2010@163.com

lowing transplantation of normal rat hepatocytes into Long Evans Cinnamon rats modeling Wilson's disease [J]. *Mol Ther*, 2001, 3(3): 302-309 .

[74] Park SM, Vo K, Iallier M, et al. Hepatocyte transplantation in the Long Evans Cinnamon ratmodel of Wilson's disease [J]. *Cell Transplant*, 2006, 15(1): 13-22.

[75] Shi Z, Liang XL, Lu BX, et al. Diminution of toxic copper accumulation in toxic milk mice modeling Wilson's disease by embryonic hepatocyte intrasplenic transplantation [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(24): 3691-3695.

[76] Allen KJ, Cheah DM, Lee XL, et al. The potential of bone marrow stem cells to correct liver dysfunction in a mouse model of Wilson's disease [J]. *Cell Transplant*, 2004, 13(7/8): 765-773.

[77] Meng Y, Miyoshi I, Hirabayashi M, et al. Restoration of copper metabolism and rescue of hepatic abnormalities in I, EC-rats, an animal of Wilson's disease, by expression of human ATP7B gene [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1690(3): 208-219.

[78] Ha-Hao D, Merle U, Hofmann C, et al. Chances and short-comings of adenovirus-mediated *ATP7B* gene transfer in Wilson's disease: Proof of principle demonstrated in a pilot study with LEC rats [J]. *Gastroenterologie*, 2002, (4): 209-216.

[79] Merle U, Encke J, Tuma S, et al. Lentiviral gene transfer ameliorates disease progression in Long-Evans cinnamon rats: an animal model for Wilson's disease [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41(8): 974-982.

[80] Jessica L, Royba L, Masayuki E. Early gestational gene transfer with lentiviral vector driven by a liver-specific promoter targets the fetal liver and improves phenotype in a murine model of Wilson's disease [J]. *Journal of the American College of Surgeons*, 2009, 209 (3): 124-125.

(收稿日期:2013-01-24)

细胞与其表达的趋化因子受体在疾病中的作用及机制的研究进展加以综述。

1 $\gamma\delta$ T 细胞、趋化因子

T 细胞识别抗原需要通过 CD3 及相关的异二聚体 T 细胞受体(TCR),根据异二聚体 TCR 组成的不同,分为 $\alpha\beta$ T 细胞和 $\gamma\delta$ T 细胞。 $\gamma\delta$ T 细胞仅占 T 细胞的少部分,主要分布于皮肤、小肠、肺以及生殖器官等黏膜及皮下组织。 $\gamma\delta$ T 细胞按照其 V γ 和 V δ 功能区不同,主要分成两个亚群:表达 TCR 可变区 V γ 2 和 V δ 2 的 V γ 2V δ 2T 细胞,以及表达 Vd1 的 Vd1T 细胞。

趋化因子是一大类小分子蛋白多肽,根据氨基末端半胱氨酸基序的结构分为 CXC、CC、C 及 C3XC 四个亚族。人类有超过 50 种的趋化因子,而与之对应的趋化因子受体仅有 18 种。趋化因子能指引循环中的白细胞到达炎症或受损部位^[1]。趋化因子受体属于 G 蛋白耦联的 7 次跨膜型受体家族,根据结合的相应配体而命名。趋化因子与相对应的趋化因子受体结合后可激活下游的数条信号通路,其中包括磷脂酰肌醇 3-激酶(P13K)信号通路、促蛋白激酶(MAPK)信号通路,通过信号通路可有不同的细胞处理,例如肌动蛋白重组、细胞运动、抗凋亡^[2-3]。

2 $\gamma\delta$ T 细胞及趋化因子受体与疾病的关系

2.1 银屑病 关于小鼠皮肤的 $\gamma\delta$ T 细胞的相关功能已被大量研究, $\gamma\delta$ T 细胞的部分亚群参与了皮肤的免疫调节^[4-5],防止上皮肿瘤的发生^[6-7]。并且,小鼠皮肤的 $\gamma\delta$ T 细胞能通过产生生长因子而保持表皮的完整性^[8-9]。Laggner 等^[10]运用流式检测发现银屑病皮损处皮肤的 V γ 2V δ 2T 细胞(1.03%±0.31%)相比于正常人(0.21%±0.18%)显著升高, $P<0.05$,差异有统计学意义。而银屑病患者皮肤未损害处的也轻微升高(0.39%±0.16%)。最显著的发现是银屑病病情加重明显与循环中 V γ 2V δ 2T 细胞数量不足相关,而成功的抗炎免疫治疗后可提高 V γ 2V δ 2T 细胞数量,这些证据表明 V γ 2V δ 2T 细胞可以作为银屑病的一种潜在生物标记,并为银屑病的治疗提供一个新的方向。人体皮肤上的 V γ 2V δ 2T 细胞是很少的,流式细胞检测技术发现银屑病患者和对照组外周血 V γ 2V δ 2T 细胞上的炎性趋化因子受体主要表达 CCR6,有部分 V γ 2V δ 2T 细胞表达 CCR4、CCR10。但是银屑病患者 V γ 2V δ 2T 细胞的 CCR6 表达是 16.5%(3.5%~73%)($n=24$),这可能是循环中的 V γ 2V δ 2T 细胞被选择聚集到皮肤表面的机制之一。V γ 2V δ 2T 细胞也能释放大量促炎趋化因子,如 CCL2、CCL3、CCL5,这些趋化因子对关键免疫细胞聚集到皮肤发挥了重要作用。总之,循环中

的 V γ 2V δ 2T 细胞经过趋化因子受体与趋化因子的相互作用到达银屑病患者皮肤后,发挥了 3 个主要作用:(1)快速释放促炎细胞因子影响固有免疫和上皮细胞;(2)从循环中募集免疫细胞;(3)释放生长因子促使组织重构。

2.2 过敏性炎症 研究表明过敏性炎症时 $\gamma\delta$ T 细胞迁移到呼吸道主要是由于组织产生的趋化因子的趋化梯度^[11-12]。研究发现过敏原引起的 $\gamma\delta$ T 细胞聚集是与趋化因子的显著增多相平行,这其中包括了 CCL25^[12]。最近的资料显示 CCL25 在炎症过程中产生增多,发生在非黏膜组织中,例如自身免疫性关节炎、动脉粥样硬化、过敏性疾病^[12-14],并且还发现 $\gamma\delta$ T 细胞在体外迁移是通过 CCL25 与它的配体 CCR9 相互作用^[12,15]。趋化因子介导的 $\gamma\delta$ T 细胞迁移是一个需要激活粘附分子的多步骤过程。CCL25 在过敏反应中水平上调^[16]。 $\gamma\delta$ T 细胞表达几种整合素,例如 α 4 β 1 和 α 4 β 7,这些整合素对于 $\gamma\delta$ T 细胞粘附于内皮细胞和迁移到炎症组织是很重要的^[16-17]。之前有研究发现 CCL25 诱导 T 细胞粘附是通过 α 4 β 1 和 α 4 β 7 分别与它们的配体 MadCAM-1 和 VCAM-1 相互作用而实现^[18-19]。Costa 等^[20]使用小鼠胸膜炎模型发现,在过敏性炎症时 CCL25 驱动小鼠体内的 CCR9+ $\gamma\delta$ T 细胞迁移。用小鼠胸膜炎模型发现在过敏反应时,CCR9+ $\gamma\delta$ T 细胞在小鼠的胸膜聚集,提示 CCR9/CCL25 在变态反应中与 $\gamma\delta$ T 细胞的迁移或激活有关。Costa 等^[20]的研究更确认了 CCL25 诱导 T 细胞粘附是由于 α 4 β 7 整合素与 MadCAM-1/VCAM-1 相互作用。变态反应中 CCL25 可以通过 α 4 β 7 诱导 IL-17+ $\gamma\delta$ T 的迁移而调控 IL-17 的表达,这种现象在变态炎症中仍不清楚,其揭示了一个 IL-17+ $\gamma\delta$ T 在体内迁移的特殊通道,这个通道需要 CCR9/CCL25 中轴并且由 α 4 β 7 整合素介导。CCL25 对于变态反应中 IL-17+ $\gamma\delta$ T 细胞的体内迁移起了核心作用,但是由这种细胞介导的免疫反应在变态反应性疾病中目前尚无报道。IL-17+ $\gamma\delta$ T 细胞在抗肿瘤、感染、自体免疫中的作用目前还具有争议。有报道称在呼吸道炎症中,IL-17+ $\gamma\delta$ T 细胞可导致肺嗜酸性粒细胞增多和 Th2 反应^[21]。

2.3 角膜炎 $\gamma\delta$ T 细胞在角膜上皮^[22]和神经的恢复具有重要作用^[23]。有证据表明 CCL20 对于 $\gamma\delta$ T 细胞的迁移具有重要作用^[24]。Li 等^[25]构建小鼠角膜擦伤模型,通过 ELISA 方法检测体内正常角膜组织和角膜擦伤后 6 h 组织 CCL20 表达量,正常角膜组织表达量是 1.8 pg/ml,角膜擦伤组织表达量是 29.9 pg/ml。实时定量 PCR 检测也发现 TCR δ -/-小鼠角膜组织擦伤后

3 h CCL20 表达量是正常角膜组织表达量的 15 倍。Li 等^[25]预估在角膜擦伤后 CCL20 对 $\gamma\delta$ T 细胞迁移到角膜基质和上皮是必要的。角膜擦伤前 30 min 使用 CCL20 抗体,结果迁移到上皮和间质的 $\gamma\delta$ T 细胞减少了 80%。为了明确 CCL20 抗体对角膜擦伤炎症反应的影响, Li 等^[25]在小鼠角膜擦伤模型的其中一只眼睛每隔 4 h 使用 CCL20 抗体眼药水,连续使用 18 h,而另一只眼睛则用无效抗体,结果使用 CCL20 抗体的眼睛与使用无效抗体的眼睛相比, $\gamma\delta$ T 细胞和嗜中性粒细胞聚集明显减少,可见 CCL20 在角膜擦伤 $\gamma\delta$ T 细胞迁移到角膜基质和上皮具有非常重要的作用。CCL20 是 CCR6 的配体,研究发现角膜中的白细胞只有 $\gamma\delta$ T 细胞 CCR6 阳性,因此 CCL20 在角膜组织主要是诱导 CCR6+ $\gamma\delta$ T 细胞迁移聚集。Li 等^[25]发现 CCL20 抗体不仅减少 $\gamma\delta$ T 细胞的聚集,也减少嗜中性粒细胞和血小板的聚集,对于中性粒细胞和血小板影响可能继发于抑制 $\gamma\delta$ T 细胞后。敲除 $\gamma\delta$ T 细胞表面的 δ 功能区或者使用抗 TCR δ ,可见嗜中性粒细胞和血小板聚集明显减少^[26]。 $\gamma\delta$ T 细胞不仅参与了角膜擦伤早期的炎症反应,而且还与上皮的愈合直接相关,这是因为 $\gamma\delta$ T 细胞表达了 IL-22, IL-22 具有诱导上皮细胞运动和分裂的功能^[27]。应用 IL-22 抗体后减慢了伤口愈合,减少了上皮细胞分裂。 $\gamma\delta$ T 细胞能直接促进伤口愈合,但更重要的功能是吸引嗜中性粒细胞和血小板间接促进伤口愈合。总之, Li 等^[25]的研究证明角膜擦伤时, CCL20 对 CCR6+ $\gamma\delta$ T 细胞迁移到角膜上皮起了非常重要的作用, $\gamma\delta$ T 细胞表达的 IL-22 对于伤口愈合做了重要贡献;结合既往报道和现在研究证明 CCL20 和 IL-22 介导了诱导组织愈合必须细胞的机制。

2.4 淋巴瘤 经研究发现,体外扩增的 $\gamma\delta$ T 细胞能有效地杀死不同的肿瘤细胞,包括多发性骨髓瘤^[28]、肾癌^[29]、结肠癌^[30]。以猴子为实验对象, (E)-4-羟基-3-甲基-2-烯基焦磷酸(HMBPP)与少量白介素-2 能刺激 V γ 2V δ 2T 细胞明显扩增^[31]。Braza 等^[32]发现滤泡淋巴瘤淋巴结 $\gamma\delta$ T 细胞绝大部分是 CCR7+,但是 $\gamma\delta$ T 细胞数量很少,而外周血 $\gamma\delta$ T 细胞较少表达 CCR7+,于是运用 HMBPP 和 IL-2 刺激 $\gamma\delta$ T 细胞扩增,扩增后的外周血 $\gamma\delta$ T 细胞 CCR7+表达量仍无明显增加。因之前有报道称 CCR7+表达与外周血 $\gamma\delta$ T 细胞的免疫记忆功能相关,并且 Mounia 发现外周血中 CCR7 的配体 CCL19 缺乏,导致扩增后的体内 $\gamma\delta$ T 细胞到达肿瘤部位发挥相应作用而遇到了难题。针对 $\gamma\delta$ T 细胞能被 HMBPP 和 IL-2 刺激而扩增,并且受趋

化因子影响到肿瘤部位发挥免疫作用的特性,目前已用于肾癌治疗的一期研究。为了让 $\gamma\delta$ T 细胞用于免疫治疗,不仅应重视它在体内的扩增,更应注意扩增后的细胞是否到达了肿瘤部位,这就需要运用趋化因子与 $\gamma\delta$ T 细胞表达的趋化因子受体的相互作用。有大量研究表明 CCR5 可以诱导 T 细胞凋亡,它的配体 RANTES 诱导的 T 细胞死亡被证明可能与肿瘤进展的免疫逃逸机制有关,这个过程与 CCR5 介导的细胞色素 c 的释放和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 有联系,这种机制在神经瘤细胞和 HIV 感染患者中有报道。目前应用的肿瘤化疗药物雷柏霉素的作用机制之一就是降低 CCR5 的表达水平,进而减少 RANTES 诱导的 $\gamma\delta$ T 细胞凋亡使 $\gamma\delta$ T 细胞数量增多,从而达到抗肿瘤的作用。

3 展 望

$\gamma\delta$ T 细胞迁移到炎症部位与趋化因子直接相关,因此在生理及病理的情况下,趋化因子受体的表达决定了淋巴细胞的转运。研究 $\gamma\delta$ T 细胞与趋化因子的相互作用机制,可以通过改变趋化因子或趋化因子受体的表达使 $\gamma\delta$ T 细胞到达炎症部位的数量发生改变,或检测趋化因子观察疾病的进展及判断预后。CXCR3 的小分子拮抗剂 T487 就被用于减轻症状和阻碍多种疾病的进展,例如类风湿关节炎、炎症性肠病、多发性硬化症疾病、银屑病^[33]。随着科技的进展和对 $\gamma\delta$ T 细胞功能的深入了解, $\gamma\delta$ T 细胞与趋化因子受体之间的功能特性将被更广泛地为其他疾病的防治诊疗提供新的方向。

参 考 文 献

- [1] Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation [J]. N Engl J Med, 2006, 354(6): 610-621.
- [2] Liu P, Cheng H, Roberts TM, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer [J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(8): 627-644.
- [3] Chang L, Karin M. Mammalian MAP kinase signalling cascades [J]. Nature, 2001, 410(6824): 37-40.
- [4] Hayday A, Tigelaar R. Immunoregulation in the tissues by gammadelta T cells [J]. Nat Rev Immunol, 2003, 3(3): 233-242.
- [5] Girardi M, Lewis J, Glusac E, et al. Resident skin-specific gammadelta T cells provide local nonredundant regulation of cutaneous inflammation [J]. J Exp Med, 2002, 195(7): 855-867.
- [6] Strid J, Roberts SJ, Filler RB, et al. Acute upregulation of an NKG2D ligand promotes rapid reorganization of a local immune compartment with pleiotropic effects on carcinogenesis [J]. Nat Immunol, 2008, 9(2): 146-154.
- [7] Girardi M, Oppenheim DE, Steele CR, et al. Regulation of cutaneous malignancy by gammadelta T cells [J]. Science, 2001, 294

- (5542): 605-609.
- [8] Sharp LL, Jameson JM, Cauvi G, et al. Dendritic epidermal T cells regulate skin homeostasis through local production of insulin-like growth factor I [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(1): 73-79.
- [9] Havran WL, Jameson JM. Epidermal T cells and wound healing [J]. *Immunol*, 2010, 184(10): 5423-5428.
- [10] Lagner U, Di Meglio P, Perera GK, et al. Identification of a novel pro-inflammatory human skin-homing V γ 9V δ 2 T cell subset with a potential role in psoriasis [J]. *Immunol*, 2011, 187(5): 2783-2793.
- [11] Hahn YS, Taube C, Jin N, et al. V γ 4+ $\gamma\delta$ T cells regulate airway hyperreactivity to metacholine in ovalbumin-sensitized and challenge mice [J]. *J Immunol*, 2003, 171(6): 3170-3178.
- [12] Penido C, Costa MF, Souza MC, et al. Involvement of CC chemokines in $\gamma\delta$ T lymphocyte trafficking during allergic inflammation: the role of CCL2/CCR2 pathway [J]. *Int Immunol*, 2008, 20(1): 129-139.
- [13] Endres M, Andreas K, Kalwitz G, et al. Chemokine profile of synovial fluid from normal, osteoarthritis and rheumatoid arthritis patients: CCL25, CXCL10 and XCL1 recruit human subchondral mesenchymal progenitor cells [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(11): 1458-1466.
- [14] Abd Alla J, Langer A, Elzahwy SS, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition down-regulates the pro-atherogenic chemokine receptor 9(CCR9)-chemokine ligand 25 (CCL25) axis [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(30): 23496-23505.
- [15] Uehara S, Grinberg A, Farber JM, et al. A role for CCR9 in T lymphocyte development and migration [J]. *J Immunol*, 2002, 168(6): 2811-2819.
- [16] Graff JC, Jutila MA. Differential regulation of CD11b on $\gamma\delta$ T cells and monocytes in response to unripe apple polyphenols [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(3): 603-607.
- [17] Smith SS, Barnum SR. Differential expression of β_2 -integrins and cytokine production between $\gamma\delta$ and $\alpha\beta$ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(1): 71-79.
- [18] Parmo-Cabañas M, García-Bernal D, García-Verdugo R, et al. Intracellular signaling required for CCL25-stimulated T cell adhesion mediated by the integrin $\alpha 4\beta 1$ [J]. *J Leukoc Biol*, 2007, 82(2): 380-391.
- [19] Miles A, Liaskou E, Eksteen B, et al. CCL25 and CCL28 promote $\alpha 4\beta 7$ -integrin-dependent adhesion of lymphocytes to MadCAM-1 under shear flow [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 294(5): 1257-1267.
- [20] Costa MF, Bornstein VU, Henriques-Pons A, et al. CCL25 induces $\alpha 4\beta 7$ integrin-dependent migration of IL-17+ $\gamma\delta$ T lymphocytes during an allergic reaction [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(5): 1250-1260.
- [21] Murdoch JR, Lloyd CM. Resolution of allergic airway inflammation and airway hyperreactivity is mediated by IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(4): 464-476.
- [22] Byeseda SE, Burns AR, Dieffenbaugher S, et al. ICAM-1 is necessary for epithelial recruitment of gammadelta T cells and efficient corneal wound healing [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2): 571-579.
- [23] Li Z, Burns AR, Han L, et al. IL-17 and VEGF are necessary for efficient corneal nerve regeneration [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(3): 1106-1116.
- [24] Schutysse E, Struyf S, Van Damme J. The CC chemokine CCL20 and its receptor CCR6 [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(5): 409-426.
- [25] Li Z, Burns AR, Miller SB, et al. CCL20, $\gamma\delta$ T cells, and IL-22 in corneal epithelial healing [J]. *FASEB J*, 2011, 25(8): 2659-2668.
- [26] Li Z, Burns AR, Rumbaut RE, Smith CW. Gamma delta T cells are necessary for platelet and neutrophil accumulation in limbal vessels and efficient epithelial repair after corneal abrasion [J]. *Am J Pathol*, 2007, 171(3): 838-845.
- [27] Haas JD, Gonzalez FH, Schmitz S, et al. CCR6 and NK1.1 distinguish between IL-17A and IFN-gamma-producing gammadelta effector T cells [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(12): 3488-3497.
- [28] Burjanadzé M, Condomines M, Reme T, et al. In vitro expansion of $\gamma\delta$ T cells with anti-myeloma cell activity by Phosphostim and IL-2 in patients with multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2007, 139(2): 206-216.
- [29] Viey E, Fromont G, Escudier B, et al. Phosphostim-activated $\gamma\delta$ T cells kill autologous metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Immunol*, 2005, 174(3): 1338-1347.
- [30] Corvaisier M, Moreau-Aubry A, Diez E, et al. V γ 9V δ 2 T cell response to colon carcinoma cells [J]. *Immunology*, 2005, 175(8): 5481-5488.
- [31] Sicard H, Ingoure S, Luciani B, et al. *In vivo* immunomanipulation of V γ 9V δ 2 T cells with a synthetic phosphoantigen in a preclinical nonhuman primate model [J]. *J Immunol*, 2005, 175(8): 5471-5480.
- [32] Braza MS, Caraux A, Rousset T, et al. $\gamma\delta$ T lymphocytes count is normal and expandable in peripheral blood of patients with follicular lymphoma, whereas it is decreased in tumor lymph nodes compared with inflammatory lymph nodes [J]. *J Immunol*, 2010, 184(1): 134-140.
- [33] Homey B, Meller S. Chemokines and other mediators as therapeutic targets in psoriasis vulgaris [J]. *Clin Dermatol*, 2008, 26(5): 539-545.

(收稿日期:2012-11-21)