

· 专家共识 ·

低剂量白细胞介素-2 治疗系统性红斑狼疮的推荐意见



扫一扫下载全文

低剂量白细胞介素-2 治疗系统性红斑狼疮专家组

【摘要】 临床研究证明低剂量 IL-2 用于治疗 SLE 有显著疗效,患者耐受性好,已常规用于临床。为了规范低剂量 IL-2 的临床应用,专家组对低剂量 IL-2 治疗的适应证、禁忌证、用法、用量、联合用药,以及在感染、肿瘤和妊娠时的应用等制定了用药原则和推荐意见。以期规范低剂量 IL-2 治疗 SLE 的临床应用。

【关键词】 红斑狼疮, 系统性; 白细胞介素-2

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-7480.2019.01.002

SLE 是一种全身性自身免疫病,具有多器官受累、病情复杂及容易复发等特点^[1]。该病在国内的患病人数近百万,临床缓解率低^[2-3]。目前常规治疗使用的糖皮质激素和免疫抑制剂可改善 SLE 患者的病情并降低病死率,但由于药物不良反应,部分患者不能耐受治疗。同时,部分患者疗效欠佳或治疗无明显反应。

近年来,随着对 SLE 致病机制的深入研究,新的靶向生物制剂不断涌现,从不同的分子途径干预 SLE 的发生和发展,以达到治疗目的。抗 CD20 单抗对中枢神经系统、肾脏、血液系统等受累及继发血管炎的 SLE 有一定疗效,但也有不少患者无明显疗效,且有致感染的风险^[4]。同时,该药并无 SLE 适应证。而抗 BAFF/Blys 单抗是另一种针对 B 细胞的生物制剂,在美国、欧洲及部分亚洲国家已批准上市,在国内尚未用于临床。研究显示,抗 BAFF/Blys 单抗的临床反应率较安慰剂组仅提高 12%~14%^[5]。此外,抗 CD22 单抗及以 IFN- α 为治疗靶点的生物制剂等新型药物均处于临床试验阶段或仅为个案报道,且缺乏 SLE 适应证^[6-7]。目前,干细胞移植、T 细胞疫苗治疗 SLE 可能有临床前景,但仍需要大样本的对照研究和适应证获批^[8-9]。因此,研究疗效明显且安全的靶向治疗方法十分必要,并有重要的临床意义^[10]。

IL-2 是免疫调节的重要细胞因子,主要由活化的 T 细胞产生,大剂量 IL-2 具有促进调节性及效应 T 细胞(Teff)、细胞毒性 T 细胞(CTL)、淋巴细胞活化的杀伤细胞(LAK)、B 细胞等增殖分化的生物学功能。临床上已用于抗肿瘤、抗感染治疗^[11]。临床研究

发现,大剂量 IL-2(一般 60 万~72 万 U/kg)治疗黑色素瘤、肾癌等肿瘤有效,并可用于治疗 HIV 等病毒感染,但临床缓解率较低,且有明显的毒性反应,如毛细血管渗漏综合征等^[12-13]。近年的大量临床研究发现,低剂量 IL-2 通过上调调节性 T 细胞治疗难治性慢性移植物抗宿主病(GVHD)、丙型肝炎病毒(HCV)诱导的血管炎和 1 型糖尿病,可使患者的病情得到改善^[14-17]。同时,在 HCV 诱导的血管炎研究中发现低剂量 IL-2 治疗对 HCV 载量无影响^[17]。

研究发现,在 SLE 中调节性 T 细胞和效应 T 细胞的比例明显失衡,调节性 T 细胞数目及其抑制效应 T 细胞增殖的功能明显降低,而效应 T 细胞比例明显增加,从而使自身抗原的免疫耐受平衡被破坏,造成自身组织器官损伤^[18-20]。IL-2 是调节免疫细胞分化和维持免疫平衡的关键细胞因子^[21],但在 SLE 中 IL-2 水平明显降低,且与疾病活动呈负相关,可能是造成调节性 T 细胞减少和功能低下的重要因素之一^[22]。最近,国内外临床研究表明低剂量 IL-2 可用于治疗 SLE,通过上调调节性 T 细胞和抑制促炎症的效应 T 细胞,从而达到治疗目的。临床研究发现,低剂量 IL-2 治疗使 SLE 缓解率显著提高,血清抗 dsDNA 抗体、补体等免疫学指标改善,除了部分患者注射部位红肿和少数患者一过性发热以外,未发现严重不良反应^[23-25]。

为临床规范地使用低剂量 IL-2,国内风湿病学、免疫学及药学专家在检索总结 IL-2 治疗 SLE 临床及机制研究成果的基础上,结合国内实际用药经验与国情,就低剂量 IL-2 治疗 SLE 进行了充分的讨

论,并采用 Delphi 法收集专家反馈意见,形成如下建议(见表 1)。随着临床及基础研究的深入,该共识将进一步修改和完善。

1 低剂量 IL-2 治疗 SLE 的适应证

已有多项研究证实低剂量 IL-2 可以用于治疗病情活动的 SLE 患者。近年来,多个前瞻性研究证实,低剂量 IL-2 可用于活动性 SLE 患者,能够明显改善患者的临床表现、降低疾病活动评分,尤其对于皮肤和关节症状、LN 效果明显,并可改善补体水平、降低自身抗体和炎性细胞因子水平;同时,患者对治疗的耐受性良好,除了部分患者注射部位红肿和少数患者一过性发热以外,未发现严重不良反应^[23-25]。

2 使用方法

IL-2 在治疗 SLE 中为皮下注射,每日 50 万~100 万 U/m²。其剂量和用法应个体化,进一步的临床研究可能证明在一定范围内的给药剂量仍安全有效。

对于活动性 SLE 患者,常用治疗方案为 100 万 U,隔日 1 次,皮下注射,2 周为 1 个疗程。根据病情缓解程度使用 3~6 个疗程,疗程之间的间隔时间 1~2 周。对于难治性血小板减低和 LN 患者的治疗可根据病情决定用药频次,如 100 万 U,每日 1 次皮下注射,病情改善后,根据患者情况逐渐减少给药频次,并维持病情稳定。

3 低剂量 IL-2 治疗的联合用药

在肝移植患者中低剂量 IL-2 和钙调磷酸酶抑制剂他克莫司合用可改善他克莫司对调节性 T 细胞数目及功能的抑制,增强他克莫司的免疫抑制及

免疫耐受作用^[26]。一般认为,低剂量 IL-2 治疗 SLE 可联合激素、丙种球蛋白、羟氯喹及免疫抑制剂,包括霉酚酸酯、环磷酰胺、环孢素、他克莫司、雷帕霉素、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等药物,目前未发现 IL-2 增加联合用药的不良反应,但仍需进一步临床研究证实^[24]。

4 对于有感染风险的 SLE 患者,低剂量 IL-2 的使用需谨慎

低剂量 IL-2 治疗 HCV 诱导的血管炎期间并未增加患者 HCV 病毒的复制量,甚至减低了部分患者 HCV 病毒复制^[27]。随机对照研究也证实低剂量 IL-2 治疗 SLE 期间未增加感染风险,且患者 BK 病毒和人乳头瘤病毒(HPV)病毒载量减低。临床研究显示,低剂量 IL-2 有辅助抗结核药物治疗肺结核的作用,对于多重耐药的结核杆菌感染者,可促进其痰涂片转阴^[27-28]。但是,应在低剂量 IL-2 使用过程中严密观察临床反应,并监测病毒复制水平及评估相应的器官损伤情况。但活动性 SLE 患者合并病毒、细菌和真菌等病原体急性感染时是否适合应用低剂量 IL-2 治疗尚待研究。

5 治疗期间定期评估低剂量 IL-2 治疗的疗效和安全性

治疗期间评估低剂量 IL-2 疗效需结合临床表现,定期监测血清学免疫指标及调节性 T 细胞等细胞亚群评估其有效性。使用 IL-2 治疗 3 个月时目标为疾病活动度下降和(或)口服激素剂量减量,若疗效不明显,建议换用其他药物和方法治疗。同时,还需注意安全性评估,若出现严重不良反应,及时

表 1 低剂量 IL-2 治疗 SLE 的推荐意见

	内容	评分
总则	1 应在与患者充分沟通的前提下,医患双方共同协商决定治疗	9.9
	2 应根据病情严重程度、活动性及个体差异,决定治疗的剂量、用法及疗程	9.6
推荐意见	1 适应证:低剂量 IL-2 适用于病情活动的 SLE 患者	8.3
	2 使用方法:成人推荐用量为每日 50 万~100 万 U/m ² ,隔日 1 次,皮下注射,2 周为 1 个疗程,根据病情使用 3~6 个疗程,疗程之间可间隔 1~2 周	8.1
	3 联合用药:低剂量 IL-2 可与糖皮质激素、羟氯喹及免疫抑制剂等药物联合应用	8.3
	4 对于有感染风险的 SLE 患者,低剂量 IL-2 的使用需谨慎,应密切观察病情变化,及时调整用药	8.7
	5 治疗期间应定期评估低剂量 IL-2 治疗的疗效和安全性,若治疗 3 个月病情无明显改善,建议换用其他药物和治疗方法	8.8
	6 SLE 妊娠期及哺乳期慎用低剂量 IL-2 治疗	9.4
	7 低剂量 IL-2 对 SLE 合并其他自身免疫病患者有效,但适应的疾病、用法和用量需要进一步研究	8.5
	8 治疗期间不推荐接种疫苗	9.3
	9 禁忌证:IL-2 药物过敏者禁用;合并有恶性肿瘤病史者慎用	9.0

停用。

6 SLE 妊娠期及哺乳期慎用低剂量 IL-2 治疗

调节性 T 细胞在妊娠状态时调节母体与胎儿之间的免疫耐受中发挥重要作用。研究发现,妊娠者外周血调节性 T 细胞明显增加,而复发性自然流产者较健康育龄女性血清 IL-2 水平下降,血调节性 T 细胞数目及其抑制功能下降^[29]。实验发现,牛乳汁中可检测到 IL-2 分泌^[30]。如上所述,低剂量 IL-2 可能对妊娠有保护作用^[31]。但是,由于妊娠反应的复杂性,而且目前尚缺乏临床研究,建议在妊娠期及哺乳期慎用低剂量 IL-2。

7 低剂量 IL-2 对其他自身免疫病有效,但适应的疾病、用法和用量需要进一步研究

SLE 常合并其他 CTD,如 RA、SS、DM、血管炎等,涉及多器官及系统。临床研究已显示低剂量 IL-2 治疗 SLE、SS、RA、HCV 诱导的血管炎、1 型糖尿病、骨髓移植术后 GVHD 有效^[14-17,23-25,32]。合并其他 CTD 不是低剂量 IL-2 用药禁忌,但确切疗效有待进一步研究。

8 治疗期间不推荐注射疫苗

疫苗可能诱导自身抗体的产生,甚至触发自身免疫病的发生,增加 SLE 的疾病活动度。同时,SLE 的高疾病活动状态、糖皮质激素、免疫抑制剂及 IL-2 的使用,可能使患者对疫苗的免疫能力下降。研究发现,滤泡辅助 T 细胞(T_{fh})促进生发中心 B 细胞增殖分化,从而促进抗原特异的抗体产生,但低剂量 IL-2 可通过抑制 T_{fh} 的增殖分化而抑制抗体的产生,有可能降低疫苗的免疫效价^[33-36]。因此,低剂量 IL-2 治疗期间不推荐注射疫苗。

9 低剂量 IL-2 治疗 SLE 的禁忌证

低剂量 IL-2 治疗耐受性较好,主要的不良反应为注射部位局部反应和流感样症状,部分患者会出现发热、乏力、关节炎、嗜酸性粒细胞增多等全身症状,全身症状可能与给药剂量相关,但对 IL-2 药物过敏者禁用。同时,前期多项随机临床研究发现,大剂量 IL-2 通过促进 CD4⁺T 细胞及调节性 T 细胞增殖及功能治疗黑色素瘤、肾癌等肿瘤有效,但临床缓解率低,且不良反应明显^[12]。一般认为,调节性 T 细胞影响肿瘤免疫应答^[37-38],对于低剂量 IL-2 在肿瘤联合治疗中的作用尚无定论,合并有恶性肿瘤的 SLE 患者建议慎用低剂量 IL-2 治疗,其临床前景如何尚需进一步临床及基础研究明确。

10 讨 论

多项临床研究已证实了 IL-2 通过调节免疫失衡治疗自身免疫病的疗效确切,且患者耐受性良好。随着临床认识不断深入,低剂量 IL-2 在 SLE 等自身免疫病中的应用将更加广泛,并得到更多临床经验。已有大量研究表明,低剂量 IL-2 靶向上调调节性 T 细胞,纠正患者异常的免疫平衡,使疾病活度显著降低,从而达到治疗疾病的目的。国外多项研究显示,低剂量 IL-2 能够不激活效应 T 细胞,而选择性地靶向上调调节性 T 细胞。不同的研究选择的低剂量分别为 HCV 诱导的血管炎(150 万~300 万 U/d)、GVHD(30 万~300 万 U 每平方米体表面积/d)和 1 型糖尿病(33 万~450 万 U/d),SLE(100 万,150 万,300 万 U/d)和 SS(50 万 U/d)等^[14-17,23-25]。已证明 IL-2 在上述范围内不会激活效应 T 细胞而带来疾病的恶化。但是,临床应用时需要根据患者的个体情况进行调整。

迄今为止,在低剂量 IL-2 治疗过程中未观察到 IL-2 相关的严重不良反应。与其他生物靶向药物相比,其优点是未见增加感染风险。这可能与 IL-2 增加了 NK 细胞的数量和功能,激活 CD8⁺T 细胞功能,从而增强了抗感染免疫能力有关^[39-40]。

近年来,在免疫和感染中 IL-2 的临床研究不断深入,主要集中在以下几方面:①在其他疾病的应用研究,在 clinicaltrials.gov 上已注册多项低剂量 IL-2 用于治疗 RA、ANCA 相关性小血管炎、白塞病、银屑病等自身免疫病的临床研究。同时,也涉及低剂量 IL-2 在 HIV/HCV 感染、黑色素瘤、肾癌等抗感染、抗肿瘤的研究。②低剂量 IL-2 治疗降低感染风险,以及合并用药方面的研究。③ IL-2 长效剂型研究。目前临床上使用重组人 IL-2 半衰期短,注射频次较多,长效剂型将方便临床使用。

综上所述,IL-2 在免疫、感染及抗肿瘤中的研究还需要进一步的基础和临床研究相结合,并必然对低剂量 IL-2 的临床应用起到重要的推动作用。

执笔 何菁(北京大学人民医院风湿免疫科);张霞(北京大学人民医院风湿免疫科)

专家组成员(按姓氏汉语拼音顺序):毕黎琦(吉林大学中日联谊医院风湿免疫科);丁峰(山东大学齐鲁医院风湿科);董玲莉(华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫内科);方勇飞(重庆西南医院中西医结合风湿中心);何菁(北京大学人民医院风湿免疫科);何岚(西安医科大学第一附属医院风湿免疫科);贾园(北京大学人民医院风湿免疫科);李斌(上海交通大学医学院上海免疫学研究所);李鸿斌(内蒙古医学院附属医院风湿免疫科);李小峰(山西医科大学第二医院风湿免疫科);厉小梅(安徽省立医院风湿科);李洋(哈尔滨医科大学附属二院风湿免疫科);李一荣(华中科技大学同济医学院附

属协和医院检验科);栗占国(北京大学人民医院风湿免疫科);鲁静(中国医科大学附属第一医院风湿免疫科);秦晓松(中国医科大学附属盛京医院检验科);沈南(上海交通大学医学院仁济医院风湿科);石柱秀(厦门大学附属第一医院风湿免疫科);帅宗文(安徽医科大学第一附属医院风湿免疫科);苏茵(北京大学人民医院风湿免疫科);孙晓麟(北京大学人民医院风湿免疫科);陶怡(广州医学院第二附属医院风湿科);王国春(中日友好医院风湿免疫科);王吉波(青岛大学医学院附属医院风湿免疫科);王晓非(中国医科大学附属第二医院风湿免疫科);魏蔚(天津医科大学总医院风湿免疫科);吴华香(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科);武丽君(新疆维吾尔自治区人民医院风湿免疫科);吴少伟(北京大学公共卫生学院);杨念生(中山大学附属第一医院风湿内科);叶霜(上海仁济医院南院风湿科);余迪(澳大利亚国立大学免疫学研究院);袁国华(川北医学院附属医院风湿血液内科);张奉春(北京协和医院风湿免疫科);张凤肖(河北省人民医院风湿免疫科);张缪佳(江苏省人民医院风湿免疫科);张霞(北京大学人民医院风湿免疫科);张晓(广东省人民医院风湿免疫科);张垣(北京协和医院风湿免疫科);郑文洁(北京协和医院风湿免疫科);赵东宝(海军军医大学附属长海医院风湿免疫科);赵铨(广西医科大学第一附属医院风湿免疫科);朱平(空军军医大学西京医院临床免疫科);邹和建(复旦大学附属华山医院风湿科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 本推荐意见在完成中国医疗保健国际交流促进会风湿免疫病学分会的支持下。感谢参与临床试验,并愿意分享试验数据的患者;感谢所有参与临床试验的医师、研究护士及其他支持人员

参考文献

- [1] Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus[J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2110-2121. DOI: 10.1056/NEJMr1100359.
- [2] Li R, Sun J, Ren LM, et al. Epidemiology of eight common rheumatic diseases in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing[J]. Rheumatology (Oxford), 2012, 51(4): 721-729. DOI: 10.1093/rheumatology/ker370.
- [3] Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus[J]. Am J Med, 2006, 19(8): 700-706. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.11.034.
- [4] Catapano F, Chaudhry AN, Jones RB, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(11): 3586-3592. DOI: 10.1093/ndt/gfq256.
- [5] Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9767): 721-731. DOI: 10.1016/S0140-673(10)61354-2.
- [6] Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA, et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase II b, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 183-190. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202760.
- [7] Greth W, Robbie GJ, Brohawn P, et al. Targeting the interferon pathway with sifalimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus[J]. Immunotherapy, 2017, 9(1): 57-70. DOI: 10.2217/imt-2016-0090.
- [8] Wang D, Li J, Zhang Y, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation in active and refractory systemic lupus erythematosus: a multicenter clinical study[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(2): R79. DOI: 10.1186/ar4520.
- [9] Li ZG, Mu R, Dai ZP, et al. T cell vaccination in systemic lupus erythematosus with autologous activated T cells[J]. Lupus, 2005, 14(11): 884-889. DOI: 10.1191/0961203305lu2239oa.
- [10] He J, Li Z. An era of biological treatment in systemic lupus erythematosus[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(1): 1-3. DOI: 10.1007/s10067-017-3933-x.
- [11] Bluestone JA. The yin and yang of interleukin-2-mediated immunotherapy[J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2129-2131. DOI: 10.1056/NEJMe1110900.
- [12] Ridolfi L, de Rosa F, Ridolfi R, et al. Radiotherapy as an immunological booster in patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma treated with high-dose interleukin-2: evaluation of biomarkers of immunologic and therapeutic response[J]. J Transl Med, 2014, 12: 262. DOI: 10.1186/s12967-014-0262-6.
- [13] Abrams D, Levy Y, Losso MH, et al. Interleukin-2 therapy in patients with HIV infection[J]. N Engl J Med, 2009, 361(16): 1548-1559. DOI: 10.1056/NEJMoa0903175.
- [14] Koreth J, Matsuoka K, Kim HT, et al. Interleukin-2 and regulatory T cells in graft-versus-host disease[J]. N Engl J Med, 2011, 365: 2055-2066. DOI: 10.1056/NEJMoa1108188.
- [15] Matsuoka K, Koreth J, Kim HT, et al. Low-dose interleukin-2 therapy restores regulatory T cell homeostasis in patients with chronic graft-versus-host disease[J]. Sci Transl Med, 2013, 5(179): 179ra43. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005265.
- [16] Hartemann A, Bensimon G, Payan CA, et al. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(4): 295-305. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70113-X.
- [17] Saadoun D, Rosenzweig M, Joly F, et al. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis[J]. N Engl J Med, 2011, 365(22): 2067-2077. DOI: 10.1056/NEJMoa1105143.
- [18] Mellor-Pita S, Citores MJ, Castejon R, et al. Decrease of regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(4): 553-554. DOI: 10.1136/ard.2005.044974.
- [19] He J, Tsai LM, Leong YA, et al. Circulating precursor CCR7 (lo) PD-1 (hi) CXCR5 (+) CD4 (+) T cells indicate Tfh cell activity and promote antibody responses upon antigen reexposure [J]. Immunity, 2013, 39(4): 770-781. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.09.007.
- [20] Yang J, Chu Y, Yang X, et al. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis

- Rheum, 2009, 60(5): 1472-83. DOI: 10.1002/art.24499.
- [21] Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2012, 12(3): 180-190. DOI: 10.1038/nri3156.
- [22] Lieberman LA, Tsokos GC. The IL-2 defect in systemic lupus erythematosus disease has an expansive effect on host immunity [J]. J Biomed Biotechnol, 2010, 2010: 740619. DOI: 10.1155/2010/740619.
- [23] Humrich JY, von Spee-Mayer C, Siegert E, et al. Rapid induction of clinical remission by low-dose interleukin-2 in a patient with refractory SLE[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(4): 791-792. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206506.
- [24] He J, Zhang X, Wei Y, et al. Low-dose interleukin-2 treatment selectively modulates CD4 (+) T cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Nat Med, 2016, 22(9): 991-993. DOI: 10.1038/nm.4148.
- [25] Von Spee-Mayer C, Siegert E, Abdirama D, et al. Low-dose interleukin-2 selectively corrects regulatory T cell defects in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Ann Rheum Dis, 2016, 75(7): 1407-1415. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-207776.
- [26] Whitehouse G, Gray E, Mastoridis S, et al. IL-2 therapy restores regulatory T-cell dysfunction induced by calcineurin inhibitors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(27): 7083-7088. DOI: 10.1073/pnas.1620835114.
- [27] Johnson JL, Ssekasanvu E, Okwera A, et al. Randomized trial of adjunctive interleukin-2 in adults with pulmonary tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168(2): 185-191. DOI: 10.1164/rccm.200211-1359OC.
- [28] Tan Q, Min R, Dai GQ, et al. Clinical and immunological effects of rhIL-2 therapy in eastern chinese patients with multidrug-resistant tuberculosis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17854. DOI: 10.1038/s41598-017-18200-5.
- [29] Arruvito L, Sotelo AI, Billordo A, et al. A physiological role for inducible FOXP3 (+) treg cells: lessons from women with reproductive failure[J]. Clin Immunol, 2010, 136(3): 432-441. DOI: 10.1016/j.clim.2010.05.002.
- [30] Alluwaimi AM. Detection of IL-2 and IFN-gamma mRNA expression in bovine milk cells at the late stage of the lactation period with RT-PCR[J]. Res Vet Sci, 2000, 69(2): 185-187. DOI: 10.1053/rvsc.2000.0411.
- [31] Fainboim L, Arruvito L. Mechanisms involved in the expansion of Tregs during pregnancy: role of IL-2/STAT5 signalling[J]. J Reprod Immunol, 2011, 88 (2): 93-98. DOI: 10.1016/j.jri.2010.12.007.
- [32] Miao M, Hao Z, Guo Y, et al. Short-term and low-dose IL-2 therapy restores the Th17/Treg balance in the peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(12): 1838-1840. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213036.
- [33] Ballesteros-Tato A, Leon B, Graf BA, et al. Interleukin-2 inhibits germinal center formation by limiting T follicular helper cell differentiation[J]. Immunity, 2012, 36(5): 847-856. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.02.012.
- [34] He L, Gu W, Wang M, et al. Extracellular matrix protein 1 promotes follicular helper T cell differentiation and antibody production[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2018, 115(34): 8621-8626. DOI: 10.1073/pnas.1801196115.
- [35] Moysi E, Pallikkuth S, de Armas LR, et al. Altered immune cell follicular dynamics in HIV infection following influenza vaccination[J]. J Clin Invest, 2018, 128(7): 3171-3185. DOI: 10.1172/JCI99884.
- [36] Koutsakos M, Wheatley AK, Loh L, et al. Circulating TFH cells, serological memory, and tissue compartmentalization shape human influenza-specific B cell immunity[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(428): eaun8405. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan8405.
- [37] Curiel TJ, Coukos G, Zou L, et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival[J]. Nat Med, 2004, 10(9): 942-949. DOI: 10.1038/nm1093.
- [38] Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy [J]. Nat Rev Immunol, 2006, 6(4): 295-307. DOI: 10.1038/nri1806.
- [39] Su HC, Cousens LP, Fast LD, et al. CD4+ and CD8+ T cell interactions in IFN-gamma and IL-4 responses to viral infections: requirements for IL-2[J]. J Immunol, 1998, 160(10): 5007-5017.
- [40] Wu Z, Frascaroli G, Bayer C, et al. Interleukin-2 from adaptive T cells enhances natural killer cell activity against human cytomegalovirus-infected macrophages[J]. J Virol, 2015, 89(12): 6435-6441. DOI: 10.1128/JVI.00435-15.

(收稿日期:2018-06-09)

(本文编辑:董海原)