

IL-22 在小鼠胸腺受损后 T 细胞免疫重建中的作用研究

夏凡 武育菁 逯真真 徐开林 潘彬

【摘要】 目的 探索 γ 射线照射诱导胸腺损伤后胸腺内 IL-22 表达水平的变化趋势,并研究 IL-22 在胸腺损伤后 T 细胞免疫重建中的作用。**方法** 建立非致死剂量 γ 射线照射诱导的小鼠胸腺损伤模型,分别设置正常对照组和全身照射(TBI)组,ELISA 法检测小鼠胸腺及血浆中 IL-22 的含量;分别给予 TBI 组小鼠 PBS 或重组小鼠 IL-22 腹腔注射处理,设为 TBI+PBS 组和 TBI+IL-22 组,计数胸腺内总细胞和外周血白细胞含量,同时使用流式细胞术分析胸腺上皮细胞(thymic epithelial cells, TEC)、各阶段胸腺细胞以及外周血 T 细胞的含量,实时定量 PCR 分析胸腺中与 TEC 功能相关的基因 Foxn1、Ccl25、Aire 和 Dll4 的 mRNA 表达水平。**结果** ①照射后小鼠胸腺内 IL-22 表达水平高于未经照射处理的正常对照小鼠(P 值均 <0.05);②给予 TBI 组小鼠 IL-22 腹腔注射后,TBI+IL-22 组小鼠胸腺内 IL-22 含量高于 TBI+PBS 组(P 值均 <0.05);③照射后第 14 天,TBI+IL-22 组胸腺内 Foxn1、Ccl25、Aire 和 Dll4 mRNA 表达水平均高于 TBI+PBS 组(P 值均 <0.05),同时,TBI+IL-22 组胸腺总细胞计数 $[(5.93\pm 3.19)\times 10^6/\text{ml}]$ 对 $[(1.42\pm 0.46)\times 10^6/\text{ml}]$, $t=3.128$, $P=0.033$]和外周白细胞计数 $[(3.08\pm 0.94)\times 10^6/\text{ml}]$ 对 $[(1.43\pm 0.30)\times 10^6/\text{ml}]$, $t=3.730$, $P=0.015$]均高于 TBI+PBS 组。流式细胞术分析示,照射后第 14 天 TBI+IL-22 组小鼠胸腺内 TEC 和各胸腺细胞亚群含量均高 TBI+PBS 组(P 值均 <0.05),照射后第 7 天和 14 天 TBI+IL-22 组外周血 T 细胞含量均高于 TBI+PBS 组(P 值均 <0.05)。**结论** γ 射线照射处理可导致小鼠胸腺内 IL-22 的含量升高,注射外源性 IL-22 可增加胸腺内 IL-22 含量。输注外源性 IL-22 可促进受损胸腺内 TEC 功能的修复,并增加各胸腺细胞亚群以及外周血中 T 细胞的数量。

【关键词】 白细胞介素 22; 胸腺; 全身照射; T 细胞免疫重建

基金项目:国家自然科学基金(81671584、81300377、81500088)

The role of IL-22 in T cell reconstitution after thymus damage induced by ionizing radiation Xia Fan, Wu Yujing, Lu Zhenzhen, Xu Kailin, Pan Bin. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

Corresponding author: Pan Bin, Email: panbinsam@163.com

【Abstract】 Objective To explore the levels of IL-22 in thymus damaged by γ -ray total body irradiation (TBI), and to study the role of IL-22 in T cell reconstitution after thymic injury induced by TBI. **Methods** To induce thymic injury, mice were treated by sub-lethal TBI. Levels of intra-thymic and circulatory IL-22 were detected by using ELISA assay. Untreated mice were used as control. After receiving sub-lethal TBI, mice were intraperitoneally injected with PBS or recombinant mouse IL-22, which were marked as TBI+PBS or TBI+IL-22, respectively. Mice were monitored for counts of total thymic cells and circulatory white blood cells. Flow cytometry was applied to analyze percentages of thymic epithelial cells (TEC), thymocyte subsets and circulatory T cells. Real-time PCR assay was applied to analyze the mRNA expression levels of Foxn1, Ccl25, Aire and Dll4 in thymus. **Results** ①Sub-lethal TBI treated mice expressed higher levels of intra-thymic and circulatory IL-22, compared with untreated ones (all $P<0.05$). ②After injection of recombinant IL-22, TBI+IL-22 mice had higher levels of intra-thymic IL-22 than TBI+PBS mice (all $P<0.05$). ③On day 14 after irradiation, real-time PCR assay showed that TBI+IL-22 mice had higher mRNA levels of Foxn1, Ccl25, Aire and Dll4 in thymus compared with TBI+PBS ones. Meanwhile, the TBI+IL-22 mice had higher counts of total thymic cells $[(5.93\pm 3.19)\times$

$10^6/\text{ml}$ vs $(1.42 \pm 0.46) \times 10^6/\text{ml}$, $t = 3.128$, $P = 0.033$] and circulatory white blood cells [$(3.08 \pm 0.94) \times 10^6/\text{ml}$ vs $(1.43 \pm 0.30) \times 10^6/\text{ml}$, $t = 3.730$, $P = 0.015$] than those of TBI+PBS mice. Flow cytometry analysis indicated that TBI+IL-22 mice had higher counts of TEC and thymocytes than TBI+PBS mice on day 14 after irradiation (all $P < 0.05$). On days 7 and 14 after irradiation, TBI+IL-22 mice had higher counts of circulatory white blood cells and T cells than TBI+PBS mice (all $P < 0.05$). **Conclusion** Sub-lethal TBI induces upregulation of intra-thymic IL-22, and injecting of recombinant IL-22 increases level of IL-22 in thymus. Injecting of recombinant IL-22 improves recovery of TEC and increases numbers of thymocyte subsets and circulatory T cell after thymic injury.

【Key words】 IL-22; Thymus; Total body irradiation; T cell reconstitution

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671584, 81300377, 81500088)

胸腺作为机体的中枢免疫器官,是T细胞发育成熟的场所,胸腺上皮细胞(thymic epithelial cells, TEC)为胸腺细胞的发育提供生长因子和信号刺激,构成T细胞发育依赖的首要微环境^[1]。胸腺对放疗敏感,allo-HSCT预处理可严重损害TEC功能,减少胸腺细胞和外周成熟T细胞的数量,继而增加感染及自身免疫性疾病发生的风险^[2-3]。近期有研究发现,IL-22具有促进TEC受损后修复的作用。IL-22是IL-10家族细胞因子,主要来源于 $\alpha\beta$ T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、NKT细胞和天然淋巴样细胞(innate lymphoid cells, ILC)^[4-6],通过结合IL-22受体发挥作用,具有促进上皮细胞增殖和维持上皮细胞稳态的作用^[7]。本研究中,我们观察了小鼠胸腺受损后胸腺内IL-22表达水平变化趋势,并分析输注IL-22对胸腺损伤后TEC修复和T细胞免疫重建的影响。

材料与amp;方法

1. 实验动物: BALB/c小鼠,雌性,SPF级,10~12周龄,体重20~24 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,饲养于屏障环境中。

2. 主要试剂: DMEM培养基、胎牛血清均购自美国Gibco公司;重组小鼠IL-22购自美国Peprotech公司;10 \times 溶血素购自美国BD公司,经蒸馏水稀释为1 \times 溶血素工作液;LightCycler 480 SYBR Green I Master定量PCR试剂盒、Collagenase IV、DNase I及Dispase II均购自瑞士Roche公司;IL-22 ELISA试剂盒购自美国eBioscience公司;流式细胞术检测所用小鼠单克隆抗体购自美国BD及Biolegend公司;TRIzol试剂购自美国Life Technologies公司;M-MLV购自美国Invitrogen公司。

3. 小鼠胸腺损伤模型的建立与分组: 将BALB/c小鼠分为4组: 正常对照组($n = 30$)、全身照射(TBI)组($n = 25$)、TBI+PBS组($n = 15$)和TBI+IL-22组($n = 15$)。TBI: 除正常对照组外,其他各组小鼠照射前7天起改饮含320 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 庆大霉素的无菌酸

化水(pH 3.0~4.0),每只小鼠TBI总剂量为5.5 Gy,照射率为0.5 Gy/min。照射前1天、照射当天、照射后第1天对TBI+PBS组小鼠腹腔注射0.01 mol/L PBS溶液0.2 ml,对TBI+IL-22组小鼠腹腔注射重组小鼠IL-22 200 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。正常对照组不作任何处理。

4. 外周血白细胞计数及T细胞比例分析: 分别取10只TBI+PBS组和TBI+IL-22组小鼠,随机分为2组,每组5只,分别于照射后第7及14天取小鼠的外周血10 μl ,2.5%醋酸溶液稀释20倍,计数白细胞;使用小鼠CD4、CD8、CD45及CD3单克隆抗体标记外周血标本,经1 \times 溶血素裂解红细胞后,流式细胞术分析T细胞比例,根据白细胞计数计算T细胞计数。每个样本设2个复管。

5. ELISA法分析血浆和胸腺中IL-22浓度: 分别取15只正常对照组和TBI组小鼠,随机分为5组,每组3只,分别于照射当天及照射后第1、3、5、7天,麻醉后经眼眶取血500 μl ,EDTA抗凝,离心后保留血浆;随后处死小鼠,取胸腺,置于1 ml无血清DMEM培养基中,轻柔研磨分散胸腺组织,离心细胞悬液后,保留上清。根据ELISA试剂盒说明书检测血浆和胸腺组织研磨上清中的IL-22浓度。每个样本设3个复孔。

6. 胸腺组织单细胞悬液的获取: 分别取10只TBI+PBS组和TBI+IL-22组小鼠,随机分为2组,每组5只,分别于照射后第7及14天取胸腺组织,置于1 ml无血清DMEM培养基中,轻柔研磨分散胸腺组织后使用含Collagenase IV (1 mg/ml)和DNase I (0.5 mg/ml)的无血清DMEM培养基重悬细胞,37 $^{\circ}\text{C}$ 消化20 min,每5 min振荡1次;离心后,使用上述消化液再次消化。消化结束后,将细胞悬液合并,离心弃上清;使用含Dispase II (1 mg/ml)的无血清DMEM培养基重悬细胞,37 $^{\circ}\text{C}$ 消化5 min,立即加入8~10 ml含10%胎牛血清DMEM培养基终止消化;离心后,使用含EDTA (0.01 mol/L)的PBS液重

悬细胞,获得胸腺单细胞悬液。获取的细胞一半用于定量PCR分析,一半用于胸腺内细胞的计数。

7. 定量PCR分析mRNA表达量:采用TRIzol试剂提取小鼠胸腺总RNA,经M-MLV逆转录获得cDNA。使用定量PCR试剂盒检测Foxn1、Ccl25、Aire及Dil4 mRNA的相对表达水平,以Actb为内参,反应体系及反应条件按照试剂盒说明书进行操作。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算mRNA相对表达水平。每个样本设3个复孔。

8. 胸腺总细胞、胸腺上皮细胞及各胸腺细胞亚群的计数:吸取5 μ l胸腺单细胞悬液,2.5%醋酸溶液稀释100倍,计数胸腺总细胞;使用小鼠CD4、CD8、Lin、CD25、CD44、CD45及EpCAM单克隆抗体标记胸腺单细胞悬液,流式细胞术分析各细胞亚群的比例,根据胸腺总细胞计数计算各亚群的计数。每个样本设2个复管。

9. 统计学处理:采用SPSS 16.0软件进行统计学分析,计量资料采用均数 \pm 标准差表示,两组间比较采用 t 检验(数据符合正态分布)。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. TBI对胸腺内和血浆中IL-22表达水平的影响:照射前,TBI组小鼠胸腺内IL-22含量为(2.45 \pm 0.66)pg/ml,照射后IL-22含量均迅速上升,照射后第1、3、5天IL-22含量均高于正常对照组(P 值均 < 0.05),并于照射后第7天恢复至较低水平(图1A)。照射后TBI组小鼠血浆中IL-22含量亦高于正常对照组(P 值均 < 0.05)(图1B)。

为进一步明确给予外源性IL-22是否可以增加胸腺IL-22的含量,我们在照射前1天、照射当天及照射后1天给予小鼠腹腔注射重组小鼠IL-22 200 μ g \cdot kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$,以腹腔注射PBS溶液小鼠为对照。结果显示,TBI+IL-22组小鼠胸腺IL-22含量在照射后

第3天为(62.80 \pm 29.76)pg/ml,第5天为(10.36 \pm 1.12)pg/ml,TBI+PBS组分别为(14.25 \pm 1.36)pg/ml和(5.76 \pm 0.72)pg/ml,两组比较差异有统计学意义(第3天: $t = 3.938, P = 0.004$;第5天: $t = 12.351, P < 0.001$)。提示注射IL-22可增加照射后胸腺IL-22含量。

2. 注射IL-22对TEC修复的影响:照射后第14天,TBI+IL-22组小鼠胸腺内总细胞计数为(5.93 \pm 3.19) $\times 10^6$ /ml,TEC计数为(6.05 \pm 1.56) $\times 10^4$ /ml,均高于TBI+PBS组(P 值均 < 0.05)(表1)。定量PCR结果显示,照射后TBI+IL-22组小鼠胸腺内与TEC功能相关的基因Foxn1、Ccl25、Aire及Dil4 mRNA表达上调,均高于TBI+PBS组(P 值均 < 0.05)(表2)。

3. 注射IL-22对胸腺细胞和外周T细胞重建的影响:照射后第7和14天,TBI+IL-22组双阳性胸腺细胞(double positive, DP)计数和双阴性胸腺细胞(double negative, DN)计数均高于TBI+PBS组(P 值均 < 0.05)。照射后第14天,TBI+IL-22组单阳性胸腺细胞(single positive, SP)计数高于TBI+PBS组($P = 0.016$)。照射后第7天,TBI+IL-22组和TBI+PBS组的SP细胞计数差异无统计学意义(表3)。

外周血白细胞计数显示,TBI+IL-22组小鼠外周血中白细胞计数在照射后第14天时为(3.08 \pm 0.94) $\times 10^6$ /ml,高于TBI+PBS组($t = 3.730, P = 0.015$);TBI+IL-22组外周血中T细胞计数在照射后第7天为(4.07 \pm 2.20) $\times 10^5$ /ml,第14天时达到(6.16 \pm 2.25) $\times 10^5$ /ml,均高于TBI+PBS组(P 值均 < 0.05);其中,TBI+IL-22组CD4 $^+$ 和CD8 $^+$ T细胞计数在照射后第7和14天时均高于TBI+PBS组(P 值均 < 0.05)(表4)。

讨 论

TEC功能受损可引起成熟T细胞数量减少和自身反应性T细胞的释放,表现为免疫功能低下或自

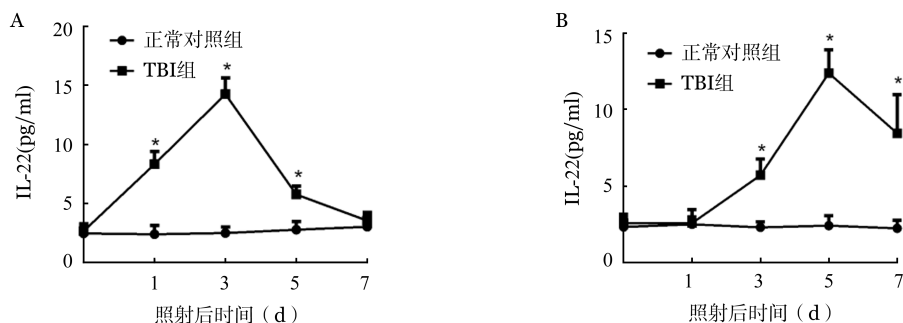


图1 全身照射(TBI)前后小鼠胸腺内(A)及血浆(B)中IL-22表达水平变化(设3个复孔,* $P < 0.05$)

表 1 注射外源性 IL-22 后小鼠胸腺总细胞和胸腺上皮细胞(TEC)计数变化($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	胸腺总细胞计数($\times 10^6/ml$)		TEC 计数($\times 10^6/ml$)	
		照射后第 7 天	照射后第 14 天	照射后第 7 天	照射后第 14 天
TBI+PBS 组	5	1.42±0.90	1.42±0.46	1.27±0.70	3.00±0.61
TBI+IL-22 组	5	3.71±2.46	5.93±3.19	3.12±1.59	6.05±1.56
t 值		1.958	3.128	2.390	4.066
P 值		0.107	0.033	0.058	0.009

注:TBI:全身照射;TEC的表型为CD45⁺EpCAM⁺,设2个复管

表 2 注射外源性 IL-22 后小鼠胸腺上皮细胞功能相关基因的表达($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	Foxn1	Ccl25	Aire	Dll4
TBI+PBS 组	5	1.40±0.60	0.99±0.33	0.95±0.19	2.16±0.67
TBI+IL-22 组	5	7.06±2.68	5.91±3.51	11.31±9.58	14.64±5.39
t 值		4.609	3.118	2.416	5.134
P 值		0.008	0.035	0.042	0.006

注:TBI:全身照射;设3个复孔

表 3 注射外源性 IL-22 后小鼠胸腺中各亚群细胞计数($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	DP 计数($\times 10^6/ml$)		SP 计数($\times 10^5/ml$)		DN 计数($\times 10^5/ml$)	
		照射后第 7 天	照射后第 14 天	照射后第 7 天	照射后第 14 天	照射后第 7 天	照射后第 14 天
TBI+PBS 组	5	0.89±0.46	0.96±0.44	4.99±4.45	3.82±0.73	0.24±0.20	0.79±0.98
TBI+IL-22 组	5	1.69±0.09	5.91±1.52	3.72±1.31	10.68±3.89	0.95±0.38	3.76±1.01
t 值		3.825	6.987	0.612	3.867	3.674	4.720
P 值		0.016	0.001	0.569	0.016	0.006	0.002

注:TBI:全身照射;DP:双阳性胸腺细胞,表型为CD45⁺CD4⁺CD8⁺;SP:单阳性胸腺细胞,表型为CD45⁺CD4⁺CD8⁻和CD45⁺CD4⁻CD8⁺;DN:双阳性胸腺细胞,表型为CD45⁺Lin⁻CD8⁻CD4⁺。设2个复管

表 4 注射 IL-22 后小鼠外周血白细胞、T 细胞、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞计数($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	白细胞计数($\times 10^6/ml$)		T 细胞计数($\times 10^5/ml$)		CD4 ⁺ T 细胞计数($\times 10^5/ml$)		CD8 ⁺ T 细胞计数($\times 10^5/ml$)	
		照后第 7 天	照后第 14 天	照后第 7 天	照后第 14 天	照后第 7 天	照后第 14 天	照后第 7 天	照后第 14 天
TBI+PBS 组	5	0.93±0.30	1.43±0.30	0.86±0.21	2.87±1.11	0.68±0.11	2.17±0.78	0.14±0.09	0.54±0.24
TBI+IL-22 组	5	1.28±0.33	3.08±0.94	4.07±2.20	6.16±2.25	3.19±1.71	4.69±1.73	0.64±0.38	1.32±0.57
t 值		1.774	3.730	3.244	2.938	3.288	2.976	2.860	2.802
P 值		0.114	0.015	0.031	0.027	0.030	0.027	0.041	0.035

注:TBI:全身照射;设2个复管

身耐受的缺失。放化疗、应激和 allo-HSCT 预处理等因素可严重损害胸腺功能^[8-9],并增加感染及自身免疫性疾病的发生率。Allo-HSCT 后,T 细胞免疫功能缺陷主要体现在两个方面:①T 细胞数量减少导致机体免疫防御功能减弱,增加了巨细胞病毒(CMV)机会性感染的可能;②T 细胞自身耐受性的缺失可导致移植物抗宿主病(GVHD)的发生。促进 allo-HSCT 后 T 细胞重建的途径有两条:一方面通过直接刺激外周 T 细胞增殖而快速提高 T 细胞数量,但存在加重 GVHD 的风险;另一方面,促进胸腺修

复,加速胸腺内 T 细胞发育,既能增加外周 T 细胞数量,又能促进 T 细胞自身耐受^[10]。促进胸腺修复是实现良好 T 细胞免疫重建的理想策略。

已有研究提示,角质细胞生长因子(KGF)可在胸腺受损时保护 TEC,体内研究中发现 KGF 可以促进 TEC 的增殖,IL-7 由 TEC 和成纤维细胞产生并作用于前体 T 细胞,通过 PI3K/Akt 和 JAK/STAT 通路促进其增殖和分化,生长激素亦可促进 TEC 的增殖及受损胸腺功能的恢复^[11],该类研究为促进 allo-HSCT 后 T 细胞免疫重建提供了新的思路。近

期的研究表明,IL-22 具有调节上皮细胞稳态作用,可促进肠道和 TEC 增殖^[12]。IL-22 识别细胞表面的 IL-22 受体通过 JAK/STAT3 通路发挥生物学效应^[13]。JAK/STAT 通路是调控上皮细胞增殖分化的重要信号通路之一。有研究提示,STAT3 是维持小鼠胚胎期和成年 TEC 稳态的关键要素^[14]。此外,IL-22 亦可活化 MAPK 通路进行信号传递^[13]。我们的研究发现 IL-22 具有促进胸腺受损后修复 TEC 的潜力,在照射诱导的胸腺损伤模型中,给予 TBI 小鼠腹腔注射 IL-22 200 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 3\text{d}$ 处理,结果显示,输注 IL-22 可增加胸腺中 TEC 的数量,提示 IL-22 可能发挥促进 TEC 增殖的作用。另一方面,IL-22 基因缺失降低了胸腺内 Foxn1、Ccl25、Aire 及 Dll4 基因的表达水平,Foxn1 基因在小鼠胚胎期和出生后的 TEC 发育中起主导作用,并影响胸腺细胞的成熟。Ccl25、Aire 及 Dll4 基因受 Foxn1 调节,其中 Ccl25 是 Ccr9 的配体,能够募集胸腺前体细胞至胸腺,Aire 基因调节胸腺基质细胞表达多种自身抗原,在自身免疫耐受中发挥重要作用,Dll4 基因对 T 细胞分化有关键作用^[15],由此可见,IL-22 不仅可以促进 TEC 数量恢复,亦促进 TEC 功能的修复。本研究中我们检测了胸腺内上述基因的表达水平,进一步探索 TEC 内这些基因的表达水平将更加精准地了解 IL-22 对胸腺功能的影响。除调控 T 细胞发育之外,TEC 在 T 细胞迁徙出入胸腺的过程中亦发挥重要调节作用,本研究中照射后第 7 天 TBI+IL-22 组外周血中 T 细胞计数高于 TBI+PBS 组,而此时 TBI+IL-22 组 TEC 的数量并未显著增加,该现象可能与 IL-22 改善胸腺输出功能有关。

本研究中,我们发现胸腺中 IL-22 水平在照射后短暂升高,提示胸腺具有一定的自我修复能力,但该作用持续时间短,围照射期应用外源性 IL-22 可增强胸腺修复的能力。此外,IL-22 具有免疫调节作用,有研究发现 IL-22 可减轻肠道急性 GVHD,另一些研究则表明 IL-22 介导皮肤 GVHD 以及皮肤自身免疫性疾病的发生^[4]。因此,仍需进一步阐明 allo-HSCT 中 IL-22 产生的时相、组织分布情况以及对靶组织 GVHD 发生的影响,综合判断在 allo-HSCT 中应用外源性 IL-22 的利弊。

参考文献

[1] Hamazaki Y. Adult thymic epithelial cell (TEC) progenitors and TEC stem cells: Models and mechanisms for TEC development and maintenance[J]. Eur J Immunol, 2015, 45(11):2985-2993.

- DOI: 10.1002/eji.201545844.
- [2] Petrie HT, Zúñiga-Pflücker JC. Zoned out: functional mapping of stromal signaling microenvironments in the thymus[J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25:649-679. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115715.
- [3] Wils EJ, van der Holt B, Broers AE, et al. Insufficient recovery of thymopoiesis predicts for opportunistic infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients[J]. Haematologica, 2011, 96 (12):1846-1854. DOI: 10.3324/haematol.2011.047696.
- [4] Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology[J]. Annu Rev Immunol, 2015, 33:747-785. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112123.
- [5] Dudakov JA, Hanash AM, Jenq RR, et al. Interleukin-22 drives endogenous thymic regeneration in mice[J]. Science, 2012, 336 (6077):91-95. DOI: 10.1126/science.1218004.
- [6] Rutz S, Eidenschenk C, Ouyang W. IL-22, not simply a Th17 cytokine [J]. Immunol Rev, 2013, 252 (1):116-132. DOI: 10.1111/imr.12027.
- [7] Hernandez P, Gronke K, Diefenbach A. A catch-22: Interleukin-22 and cancer [J]. Eur J Immunol, 2018, 48 (1):15-31. DOI: 10.1002/eji.201747183.
- [8] Krenger W, Blazar BR, Holländer GA. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation[J]. Blood, 2011, 117 (25):6768-6776. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334623.
- [9] Dertschnig S, Hauri-Hohl MM, Vollmer M, et al. Impaired thymic expression of tissue-restricted antigens licenses the de novo generation of autoreactive CD4+ T cells in acute GVHD [J]. Blood, 2015, 125(17):2720-2723. DOI: 10.1182/blood-2014-08-597245.
- [10] Chaudhry MS, Velardi E, Malard F, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: time to T up the thymus [J]. J Immunol, 2017, 198 (1):40-46. DOI: 10.4049/jimmunol.1601100.
- [11] Chaudhry MS, Velardi E, Dudakov JA, et al. Thymus: the next (re)generation [J]. Immunol Rev, 2016, 271 (1):56-71. DOI: 10.1111/imr.12418.
- [12] Yang X, Zheng SG. Interleukin-22: a likely target for treatment of autoimmune diseases[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13 (6):615-620. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.11.008.
- [13] Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-22 induced cell proliferation is regulated by PI3K/Akt/mTOR signaling cascade [J]. Cytokine, 2012, 60 (1):38-42. DOI: 10.1016/j.cyto.2012.06.316.
- [14] Lomada D, Jain M, Bolner M, et al. Stat3 Signaling Promotes Survival And Maintenance Of Medullary Thymic Epithelial Cells [J]. PLoS Genet, 2016, 12 (1):e1005777. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005777.
- [15] Vaidya HJ, Briones LA, Blackburn CC. FOXN1 in thymus organogenesis and development [J]. Eur J Immunol, 2016, 46 (8):1826-1837. DOI: 10.1002/eji.201545814.

(收稿日期:2018-05-15)

(本文编辑:刘爽)