

# 复方甘草酸苷对1型自身免疫性肝炎患者外周血Treg和Th17细胞的影响

吴云忠, 周桂琴, 张亦瑾, 李蕴铷, 段雪飞 (首都医科大学附属北京地坛医院 肝病二科 北京 100015)

**摘要:** 目的: 观察复方甘草酸苷对1型自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)患者Treg(regulatory T cells, Treg)细胞比例、Th17细胞比例和Th17/Treg细胞比值的影响。方法 采用自身对照研究, 选取2014年1月至2015年12月于首都医科大学附属北京地坛医院确诊为1型AIH住院患者34例为研究对象, 应用复方甘草酸苷注射液治疗4周, 检测治疗前后肝功能, 并采用流式细胞术检测外周血Treg细胞和Th17细胞占外周CD4<sup>+</sup>细胞的比例。结果 应用复方甘草酸苷注射液治疗AIH患者后ALT、AST、TBil和GGT较治疗前均明显下降, 差异有统计学意义( $z$ 值分别为-5.30、-5.19、-3.43和-4.13;  $P$ 均 $< 0.001$ )。治疗后CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比例与治疗前差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后Th17细胞比例和Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比值较治疗前显著下降( $t = 2.56, 2.34, P = 0.02, 0.04$ )。结论 复方甘草酸苷对Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比值有一定影响, 其可能通过调节Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比例的平衡来减轻肝脏炎症反应, 从而改善肝功能。

**关键词:** T细胞, 调节性; 肝炎, 自身免疫性; 复方甘草酸苷

## Effects of Compound Glycyrrhizin on the peripheral blood proportions of Th17 and regulatory T cells in patients with type 1 autoimmunity hepatitis

WU Yun-zhong, ZHOU Gui-qin, ZHANG Yi-jin, LI Yun-ru, DUAN Xue-fei (Division 2 of Center of Liver Diseases, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

**Abstract: Objective** To observe the effects of Compound Glycyrrhizin on CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells (Treg) in peripheral blood of patients with type 1 autoimmunity hepatitis. **Methods** Total of 34 patients who were diagnosed as type 1 autoimmunity hepatitis and received Compound Glycyrrhizin for injection for 4 weeks in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2014 to December 2015 were studied by self-control study. The change of proportions of Treg and Th17 cells and ratio of Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> in the peripheral blood of patients before and after treatment were detected by Flow cytometry. **Results** The levels of ALT, AST, TBil and GGT decreased after treatment, the differences were statistically significant ( $z = -5.30, -5.19, -3.43, -4.13; P < 0.001$ ). Proportions of Treg had no statistical difference before and after treatment ( $t = 0.81, 0.48, -0.39, -0.84; P > 0.05$ ). Proportions of Th17 cells and ratio of Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> decreased significantly after treatment ( $t = 2.56, 2.34; P = 0.02, 0.04$ ). **Conclusions** Compound Glycyrrhizin can affect the ratio of Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> proportions. It may relieve the liver function of patients with AIH by restoring the balance of Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> proportions.

**Key words:** T cells, regulatory; Hepatitis, autoimmune; Compound Glycyrrhizin

调节性CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞最初来源于胸腺, 随后可以在外周免疫器官持续产生, 占健康个体外周血CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞的5%~10%。活化的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞能抑制CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞的活化与增殖<sup>[1,2]</sup>。研究表明, 当成熟的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T细胞数量减少或功能下降时, 会诱发包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)在内的多

种器官特异性自身免疫疾病。Th17细胞是近年来发现的一个CD4<sup>+</sup>细胞亚群, 以分泌白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)和IL-22为特征, IL-17不但可刺激肝内非实质细胞分泌促炎因子和趋化因子, 诱导肝脏炎症, 还可能刺激肝实质细胞产生C反应蛋白, 抑制凋亡, 促进肝细胞存活。因此Th17细胞是免疫炎症反应的促进因素, 在自身免疫、肿瘤免疫和感染导致的慢性炎症中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。

根据自身抗体类型的不同, AIH可分为1型和2型, 两种类型的AIH在临床表现、生物化学和病理改

变及遗传倾向是相似的<sup>[4]</sup>,但不同个体临床病理的差异与其免疫遗传背景相关<sup>[5]</sup>,AIH的发病机制还在于针对自身肝细胞的T淋巴细胞的异常激活<sup>[6]</sup>。在我国1型AIH是自身免疫性肝炎中最常见的一种类型,国内外的指南和共识提供的治疗手段主要为糖皮质激素和硫唑嘌呤<sup>[7]</sup>,但由于存在不良反应限制了其应用。复方甘草酸苷作为一种抗炎保肝药物在治疗自身免疫性肝炎中广泛应用,但长期疗效及确切的治疗机制不明,近年来的研究认为AIH的发病机制可能与体内免疫调节的失衡有关,复方甘草酸苷是否通过影响调节性免疫细胞的比例来减轻肝脏炎症反应目前国内外尚未见报道。本文拟通过观察AIH患者经复方甘草酸苷注射液治疗前后Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比例的平衡状态来探讨其疗效机制。

## 1 资料和方法

**1.1 研究对象** 选取2014年1月至2015年12月首都医科大学附属北京地坛医院34例确诊为1型AIH的住院患者为研究对象,其中男9例,平均年龄( $52.15 \pm 10.22$ )岁;女25例,平均年龄( $54.95 \pm 10.34$ )岁。所有患者均为代偿期肝病患者。

**1.2 诊断标准** 参照2008国际免疫性肝炎小组提出的简化的AIH诊断评分标准<sup>[8]</sup>和美国肝病学会2010年更新的AIH诊断和治疗指南<sup>[9]</sup>。

**1.3 治疗方法和标本采集** 所有患者入院后给予复方甘草酸苷注射液160~200 mg/d(日本米诺发源制药株式会社,国药准字J20130071),静脉滴注,连续治疗4周。治疗开始前和治疗结束后3天内采集患者外周血10 ml送检。静脉输注复方甘草酸苷注射液4周后患者继续服用复方甘草酸苷胶囊(潍坊中狮制药有限公司,国药准字H2008067),3粒/次,每日3次。

**1.4 实验室检查** 肝功能检查主要包括血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBil)和直接胆红素(direct bilirubin, DBil)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、总蛋白(total protein, TP)、球蛋白(globulin, GLO)和白蛋

白(albumin, ALB)等。采用流式细胞术检测外周血T细胞各细胞亚群的比例:①取新鲜抗凝全血100  $\mu$ l置入流式管中,加入鼠抗人CD3抗体和鼠抗人CD4抗体,经孵育、洗涤、离心后,加2%多聚甲醛-PBS重悬,4  $^{\circ}$ C下避光保存待检测。②流式法分析外周血T细胞亚群的比例:以CD3<sup>+</sup>设门,检测CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞亚群百分率。③外周血T细胞内FOXP3染色:取新鲜抗凝全血100  $\mu$ l置入流式管中;先加入鼠抗人CD4、CD25抗体,反复离心、加入破膜液,加入鼠抗人FOXP3单克隆抗体,孵育30分钟制备待测细胞保存。以CD25<sup>+</sup>设门,最后分析CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>百分率。

**1.5 统计学处理** 应用SPSS 13.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对 $t$ 检验,非正态分布数据以中位数(四分位数间距)表示,采用Wilcoxon秩和检验,采用Spearman进行相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 复方甘草酸苷注射液治疗前后AIH患者生物化学指标的变化** AIH患者应用复方甘草酸苷注射液治疗后ALT、AST、TBil和GGT水平较治疗前均显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),白蛋白水平在治疗前后差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

**2.2 复方甘草酸苷注射液治疗前后AIH患者Treg细胞比例的变化** AIH患者应用复方甘草酸苷注射液治疗前后外周血Treg细胞比例的差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ ),见表2。

**2.3 复方甘草酸苷注射液治疗前后外周血Th17和Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>的变化** 本研究中共14例患者检测了Th17细胞所占比例。复方甘草酸苷注射液治疗后Th17细胞所占比例[( $3.47 \pm 2.00$ )%]  
较治疗前[( $5.25 \pm 3.33$ )%]  
显著下降( $t = 2.56, P = 0.02$ ),Th17/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比例的比值治疗后[( $2.37 \pm 1.75$ )%]  
较治疗前[( $6.07 \pm 5.65$ )%]  
显著下降( $t = 2.34, P = 0.04$ )。

**2.4 AIH患者外周血CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比例与肝功能的相关性分析** 对CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比例与肝功能指标(ALT、AST、TBil和GGT水平)进行线性相关分

表1 复方甘草酸苷注射液治疗前后 AIH 患者肝功指标水平的变化

组别	ALT [中位数 (四分位数间距), U/L]	AST [中位数 (四分位数间距), U/L]	TBil [中位数 (四分位数间距), $\mu$ mol/L]	GGT [中位数 (四分位数间距), U/L]	ALB ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)
治疗前 ( $n = 34$ )	117.5 (393.5)	132.0 (300.1)	67.9 (86.6)	184.7 (246.4)	37.8 $\pm$ 3.9
治疗后 ( $n = 34$ )	36.8 (41.9)	48.6 (35.8)	29.7 (44.3)	105.7 (145.8)	40.8 $\pm$ 4.2
$z$ 值	-5.30	-5.19	-3.43	-4.13	-1.75
$P$ 值	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	0.11

表2 复方甘草酸苷注射液治疗前后 AIH 患者外周血 Treg 细胞的比例 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	CD4 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup>	CD25 <sup>+</sup> Foxp3 <sup>+</sup>
治疗前 (n=34)	38.20 ± 12.75	6.13 ± 4.86	2.00 ± 1.30	1.90 ± 1.47
治疗后 (n=34)	35.13 ± 11.82	5.65 ± 3.03	2.11 ± 1.40	2.62 ± 2.20
z值	0.81	0.48	-0.39	-0.84
P值	0.42	0.63	0.69	0.40

析,结果显示CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比例和肝功能各指标间未发现显著相关性( $r$ 值分别为0.126、-0.017、0.247、-0.021,  $P$ 值分别为0.469、0.925、0.153、0.906)。

2.5 不良反应 34例患者中在应用复方甘草酸苷注射液中2例出现轻度双下肢水肿,2例出现低钾血症,最低分别为3.0 μmmol/L和3.3 μmol/L,给予口服氯化钾缓释片纠正。

### 3 讨论

AIH发病机制目前尚未清晰,大多数认为是由于遗传因素和外界环境因素(包括病毒、药物等)诱导的自身免疫耐受失调所致<sup>[10]</sup>,其中心环节是T细胞介导的、对以肝细胞为靶抗原的自身免疫反应,这种过强的免疫反应可导致肝细胞反复损伤破坏,从而致使肝炎慢性化,甚至进展为肝硬化和肝癌。在这一免疫反应中,免疫耐受调节的异常是一个重要的中心环节,目前研究较多的是调节性T细胞(Treg细胞),此细胞占外周血CD4<sup>+</sup>细胞比例的5%~10%,Treg细胞的特征是表达CD25<sup>+</sup>,既往以CD25<sup>+</sup>表达水平作为Treg细胞的界定,但CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞既可在激活的CD4<sup>+</sup>细胞中表达也可在未活化的CD4<sup>+</sup>细胞中表达,FOXP3是调节CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg分化发育及功能的重要核心转录因子,缺乏FOXP3表达的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg细胞可正常增殖但缺乏调节活性,FOXP3表达过度的Treg细胞可抑制自身免疫性疾病,而FOXP3表达不足的Treg细胞则可诱导自身免疫性疾病发生。因此应用流式细胞仪分析FOXP3表达水平成为确定Treg细胞的金指标。根据Treg细胞来源可分为胸腺来源的天然CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg细胞和外周血中的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg细胞,前者为未分化的Treg细胞,后者是活化的Treg细胞。

Treg细胞下调往往与自身免疫性疾病有关,这种下调既包括Treg细胞数量的下降也包括细胞功能的缺陷,诸多的自身免疫性疾病与Treg细胞有关,大多数研究证实狼疮性肾炎患者CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> Treg细胞比例下降,并与炎症严重程度密切相关,风湿性关节炎早期(未治疗时期)Treg细胞下降。文献报道AIH患者的Treg细胞的数量和功能都有下降<sup>[11-13]</sup>,一项

涉及41例AIH患儿的研究表明,Treg细胞的比例与可溶性肝抗原抗体和肝肾微粒体-1(liver-kidney microsomes, LKM-1)抗体滴度负相关,这些自身抗体滴度反映了疾病的严重程度,Treg细胞的减少促进了自身免疫肝病血清学的改变。国内一项研究虽然未发现AIH患者外周血Treg细胞频度在健康对照组和慢性乙型肝炎组间的差异,但肝脏病理免疫组织化学检测FOXP3后发现,其表达高于慢性乙型肝炎组<sup>[14]</sup>。Taubert等发现,随着AIH病情进展,外周血Treg比例无明显变化,激素联合硫唑嘌呤治疗后,肝内Treg细胞数量减少,但当获得生物化学缓解时,Treg/Teff和Treg/B细胞比例升高,体外实验显示Treg细胞的增殖似乎更受激素的影响<sup>[15]</sup>,本研究结果显示自身免疫性肝炎患者CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg细胞比例低于健康对照组,这与国内外大多数研究结果相似。

甘草作为一种常用中药,其主要成分是:甘草甜素、甘草苷、甘草类黄酮、槲皮素及后藤皂甙等,甘草甜素类制剂是治疗各种肝病常用的药物。复方甘草酸苷主要成分是甘草酸苷和甘草酸,是强力的肝细胞膜保护剂,具有抗炎、抗病毒、类激素样作用。复方甘草酸苷已广泛应用在慢性乙型肝炎和丙型肝炎的治疗中,但用于治疗自身免疫性肝病的报道较少,其作用机制更是少有报道。有研究曾观察甘草酸苷制剂对79例患者自身免疫性肝炎的疗效,共分为甘草酸单铵组、甘草酸二胺组和复方甘草甜素组治疗,结果显示甘草酸苷制剂可显著降低患者ALT、AST、TBil和DBil水平,完全应答率分别为78.2%、81.6%和82.7%,对照组应用糖皮质激素治疗的完全应答率为83.13%,差异无统计学意义<sup>[16]</sup>。孙凤霞等<sup>[17]</sup>应用还原性谷胱甘肽1.2 g/d、复方甘草酸苷注射液160~200 mg/d和丹参注射液40 ml/d治疗AIH患者,有腹水者应用利尿剂,病情较重者应用激素治疗,1个月后病情均见好转。住院时间37~86天,病死1例,未愈2例,好转27例,提示中西医结合治疗有一定的近期疗效。

CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg细胞和Th17细胞作为调节免疫功能的细胞在自身免疫性肝病发病中起重要作用,甘草酸制剂是否可通过影响这些细胞的数量和功能来改善肝脏炎症反应,目前尚未见报道。Th17

是一群独立于Th1、Th2细胞的效应T细胞亚群,初始CD4<sup>+</sup>T细胞在转化生长因子β(transforming growth factor-β, TGF-β)和IL-6共同诱导下分化为Th17细胞, Th17细胞主要分泌效应分子IL-17, IL-17可刺激IL-8和MCP-1等炎症趋化因子, 招募中性粒细胞和单核细胞到达炎症部位, 同时还能促进IL-6、TNF-α和IFN-γ等细胞因子的表达, 从而扩大和加重局部炎症反应, 因此Th17细胞是免疫炎症反应的促进因素, 在自身免疫、肿瘤免疫和感染导致的慢性炎症中发挥重要作用, 有学者提出IL-17是一种肝脏严重急性损伤的新标志<sup>[18,19]</sup>。有研究表明, AIH患者外周血Th17频度和其相关细胞因子滴度明显增加, 且Th17细胞频度与肝脏炎症及纤维化程度明显相关。因此, AIH发病因素可能与Th17细胞的增殖有关<sup>[20]</sup>。

通过平衡调节性免疫细胞间的比例来改善自身免疫性疾病在诸多自身免疫性疾病中已在进行相关的临床试验, 如利用Treg细胞治疗1型糖尿病、系统性红斑狼疮、器官移植等<sup>[21]</sup>。国内应用中药制剂也发现具有调节Th17细胞比例/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比例的作用, Wang等应用补虚化痰方剂治疗AIH小鼠并对肝组织内免疫指标进行检测, 结果发现Treg细胞、IL-10和Foxp3表达增强, 而Th17细胞、IL-17和RORγT的mRNA和蛋白表达下调, 提示应用补虚化痰方剂可通过调节AIH小鼠Th17/Treg细胞的平衡来改善肝脏炎症反应<sup>[22]</sup>。

本研究结果提示复方甘草酸苷治疗后CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> Treg细胞比例虽有所上升, 但无统计学差异, Th17细胞比例下降, 且Th17细胞比例/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞比例的比值下降更为显著, Th17细胞作为免疫促进细胞, Treg细胞作为免疫抑制细胞, 二者的平衡对疾病和治疗的意义更为重要。本研究结果提示复方甘草酸苷可能是通过抑制Th17细胞增殖, 通过改善Th17细胞/CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>细胞在体内的平衡来发挥作用的, 至于其改变的分子机制尚不清楚, 需进一步研究, 此外将对这些患者出院后口服复方甘草酸苷制剂的长期疗效和不良事件进行进一步观察。

#### 参考文献

- [1] Ochs HD, Gambineri E, Torgerson TR. IPEX, FOXP3 and regulatory T-cells: a model for autoimmunity[J]. Immunol Res, 2007, 38(1-3): 112-121.
- [2] Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse[J]. Nat Genet, 2001, 27(1): 68-73.
- [3] Song X, Qian Y. IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases[J]. Cell Signal, 2013, 25(12): 2335-2347.
- [4] Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, et al. Type 1 and type 2 autoimmune hepatitis in adults share the same clinical phenotype[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(12): 1281-1287.
- [5] Umemura T, Ota M. Genetic factors affect the etiology, clinical characteristics and outcome of autoimmune hepatitis[J]. Clin J Gastroenterol, 2015, 8(6): 360-366.
- [6] Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. Autoimmune hepatitis[J]. Lancet, 2013, 382(9902): 1433-1444.
- [7] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会, 中华医学会感染病学分会. 自身免疫性肝炎诊断和治疗共识(2015)[J]. 中华传染病杂志, 2016, 34(4): 193-208.
- [8] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. J Hepatology, 2008, 48(1): 169-176.
- [9] Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2010, 51(6): 2193-2213.
- [10] Jiménez-Rivera C, Ling SC, Ahmed N, et al. Incidence and characteristics of autoimmune hepatitis[J]. Pediatrics, 2015, 136(5): 1237-1248.
- [11] Liberal R, Grant CR, Ma Y, et al. CD39 mediated regulation of Th17-cell effector function is impaired in juvenile autoimmune liver disease[J]. J Autoimmun, 2016, 72: 102-112.
- [12] Liberal R, Grant CR, Holder BS, et al. In autoimmune hepatitis type 1 or the autoimmune hepatitis-sclerosing cholangitis variant defective regulatory T-cell responsiveness to IL-2 results in low IL-10 production and impaired suppression[J]. Hepatology, 2015, 62(3): 863-875.
- [13] Grant CR, Liberal R, Holder BS, et al. Dysfunctional CD39(POS) regulatory T cells and aberrant control of T-helper type 17 cells in autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2014, 59(3): 1007-1015.
- [14] 何双军, 叶丽静, 魏珏, 等. 自身免疫性肝炎患者肝内调节性T细胞的数量变化及其意义[J]. 肝脏, 2011, 16(4): 298-300.
- [15] Taubert R, Hardtke-Wolenski M, Noyan F, et al. Intrahepatic regulatory T cells in autoimmune hepatitis are associated with treatment response and depleted with current therapies[J]. J Hepatol, 2014, 61(5): 1106-1114.
- [16] 李蕴槐, 魏来. 甘草酸类药物治自身免疫性肝炎疗效分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2007, 23(2): 117-118.
- [17] 孙凤霞. 自身免疫性肝炎55例临床分析[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 11(1): 4-6.
- [18] Park JS, Lim MA, Cho ML, et al. p53 controls autoimmune arthritis via STAT-mediated regulation of the Th17 cell/Treg cell balance in mice[J]. Arthritis Rheum, 2013, 65(4): 949-959.
- [19] Barbi J, Pardoll D, Pan F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis[J]. Immunol Rev, 2013, 252(1): 52-77.
- [20] 余海静, 黄加权, 周广海. IL-17在小鼠自身免疫性肝炎中的表达及其意义[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2010, 39(3): 311-313.
- [21] Jeffery HC, Braitch MK, Brown S, et al. Clinical potential of regulatory T cell therapy in liver diseases: an overview and current perspectives[J]. Front Immunol, 2016, 7(2): 334.
- [22] Wang L, Du H, Liu Y, et al. Chinese medicine bu xu hua yu recipe for the regulation of trg/th17 ratio imbalance in autoimmune hepatitis[J]. EVID-BASED COMPL ALT, 2015: 1-14.

收稿日期: 2017-07-24

吴云忠, 周桂琴, 张亦瑾, 等. 复方甘草酸苷对1型自身免疫性肝炎患者外周血Treg和Th17细胞的影响[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(4): 86-89.