

论著·实验研究

蛋白激酶 C α 对 T 细胞生物学功能影响的研究

杨丽芬 孔惠敏 张小清 尹飞

(中南大学湘雅医院儿科, 湖南长沙 410008)

[摘要] **目的** 探讨蛋白激酶 C α (PKC α) 对 T 细胞增殖、凋亡、分化、细胞因子的生成、诱导性调节性 T 细胞 (iTreg) 生成的影响。**方法** 分离野生型 (PKC $\alpha^{+/+}$ 组) 或 PKC α 基因敲除 (PKC $\alpha^{-/-}$ 组) 小鼠 T 细胞, 体外培养, 在 T 细胞表面受体 (TCR) 信号刺激下, 利用 ^3H 胸腺嘧啶掺入法、CSFE/Annexin V 染色结合流式细胞技术检测 T 细胞增殖及凋亡情况; 收集细胞培养上清, 用 ELISA 方法检测细胞因子 IL-2、IL-4、IFN- γ 和 IL-17 的生成。分离 PKC $\alpha^{+/+}$ 组或 PKC $\alpha^{-/-}$ 组小鼠 CD4 $^{+}$ T 细胞, 在 TCR 信号刺激下, 按 Th17 细胞、iTreg 分化条件进行体外诱导, 用流式细胞技术检测细胞分化结果。**结果** 与 PKC $\alpha^{+/+}$ 组相比, PKC α 缺失时, 在 TCR 信号刺激下, T 细胞的增殖降低, IL-2 生成增多, IL-4 和 IL-17 生成减少, Th17 细胞分化减少, iTreg 生成增加 (均 $P<0.05$)。

结论 PKC α 具有促炎作用。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17 (12): 1354-1359]

[关键词] 蛋白激酶 C α ; T 细胞; Th17 细胞; 诱导性调节性 T 细胞

Roles of PKC α on the biological functions of T cells

YANG Li-Fen, KONG Hui-Min, ZHANG Xiao-Qing, YIN Fei. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Yin F, Email: yf2323@hotmail.com)

Abstract: Objective To study the roles of PKC α on the proliferation, apoptosis, differentiation, cytokine production and inducible regulatory T cell (iTreg) induction of T cells. **Methods** T cells from WT (PKC $\alpha^{+/+}$) or PKC α knockout (PKC $\alpha^{-/-}$) mice were isolated and cultured *in vitro*. T cell proliferation and apoptosis were determined using ^3H thymidine incorporation and CSFE/Annexin V staining. Cytokines production (IL-2, IL-4, IFN- γ and IL-17) was detected using ELISA. CD4 $^{+}$ T cells were isolated and cultured *in vitro* via Th17 or iTreg biased condition. Flow cytometry was used to detect the cell differentiation. **Results** The production of IL-2 upon TCR stimulation increased, while the contents of IL-4 and IL-17 decreased in the PKC $\alpha^{-/-}$ group compared with the PKC $\alpha^{+/+}$ group. The differentiation rate of Th17 cells decreased, while the iTreg production increased in the PKC $\alpha^{-/-}$ group compared with the PKC $\alpha^{+/+}$ group.

Conclusions PKC- α is proinflammatory.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(12): 1354-1359]

Key words: PKC α ; T cell; Th17 cell; Inducible regulatory T cell

T 细胞是机体特异性免疫系统的主要组分之一, 通过细胞免疫参与机体抗感染、自身免疫性疾病、肿瘤发生等多种疾病过程, 具有重要的生物学功能。T 细胞参与类风湿性关节炎、哮喘、多发硬化病的发病过程, 临床上抑制 T 细胞活性的药物在上述疾病的治疗中已经被广为使用。因此, T 细胞的活化、增殖、分化、细胞因子的分泌等生物学功能对机体的免疫状态有重要影响。T 细胞通

过 T 细胞表面受体 (T cell receptor, TCR, 第一信号)、共刺激分子 (第二信号)、其他细胞因子和趋化因子 (第三信号) 共同作用, 经过复杂的信号通路发生级联反应, 最终实现上述生物学功能^[1-3]。

蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 是 T 细胞内信号通路中的重要分子。在 T 细胞内, 存在 PKC- α , β , θ , ε , δ , ζ , η , ι 8 种亚型^[4]。其中, PKC θ 是目前被研究得最透彻的亚型。它选择性

[收稿日期] 2015-10-15; [接受日期] 2015-11-20

[基金项目] 国家自然科学基金 (81201371/H0603); 中南大学“青年教师自由探索计划”; 中南大学湘雅医院“优秀青年科研人才培养计划”。

[作者简介] 杨丽芬, 女, 博士, 主治医师。

[通信作者] 尹飞, 男, 教授。

地表达于 T 细胞,是效应性 T 细胞内唯一被募集于免疫突触内的亚型,在 TCR 刺激下的 NF- κ B、AP-1、NFAT 信号通路的活化过程中起关键作用,参与类风湿性关节炎、炎症性肠病、移植物排斥反应等疾病过程^[5-7]。T 细胞内另一表达量较多的亚型 PKC α 对 T 细胞的功能也有重要影响;过表达 PKC α 的胸腺细胞在 TCR 信号刺激下增殖更快,生成的 IL-2 更多^[6],PKC α 参与调节 T 细胞在 TCR 信号刺激后的 IL-2 受体表达^[7];PKC α 与 PKC θ 在 TCR 下调过程中有叠加作用^[8]。在 CD3/CD28 信号活化 NF- κ B 过程中,PKC α 作用于 PKC θ 上游^[9],PKC α 与 PKC θ 双敲除的小鼠较 PKC θ 单敲除小鼠在心脏移植实验中移植物存活时间明显延长^[10]。因此,进一步研究 PKC α 在 T 细胞中的功能具有重要意义。在 PKC α 基因敲除的小鼠中,T、B 细胞的发育正常,但 TCR/CD28 信号诱导的 T 细胞增殖、IFN γ 生成以及 IgG2a/2b 反应受到明显抑制^[11]。到目前为止,PKC α 是否参与调控 T 细胞的其他多种生物学过程并不清楚。

本研究利用 PKC α 基因敲除小鼠,全面分析了 PKC α 对 T 细胞增殖、凋亡、分化、细胞因子的生成、诱导性调节性 T 细胞(iTreg)生成的影响,为 PKC α 在感染性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤发病中的作用研究提供了新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

实验所用 PKC α 基因敲除小鼠(B6)购自美国杰克逊实验室,采用 RT-PCR、Western-blot 检测,获取合格的 8~10 周龄野生型(PKC $\alpha^{+/+}$ 组)和基因敲除纯合子(PKC $\alpha^{-/-}$ 组)小鼠用于本实验。T 细胞、CD4 $^{+}$ T 细胞富集柱均购自美国 R&D 公司。仓鼠抗-小鼠 CD3、CD28 抗体购自美国 BD 公司,羧基荧光素二醋酸盐琥珀酰亚胺酯(CSFE)细胞增殖试剂盒购自美国 Thermo Fisher 公司,流式细胞技术所用全部抗体及试剂盒、所有 ELISA 试剂盒均购自美国 eBioscience 公司。

1.2 T 细胞的体外刺激

断颈处死野生型(PKC $\alpha^{+/+}$ 组)或基因敲除纯合子(PKC $\alpha^{-/-}$ 组)小鼠(每组每次 2~3 只),无菌分离脾脏及肠系膜淋巴结,研磨组织取得单细

胞悬液并离心。将红细胞裂解液加入上述单细胞沉淀,冰上作用 5 min 裂解红细胞,终止反应并离心得到白细胞沉淀。为了提高分离效率和保证细胞活力,研磨和终止红细胞裂解液使用含 10%FBS 的 RPMI 1640。按照说明书使用 T 细胞富集柱分离 T 细胞,计数,调整 T 细胞浓度。将 PKC $\alpha^{+/+}$ 组或 PKC $\alpha^{-/-}$ 组 T 细胞种植于提前包被了抗-小鼠 CD3 或 CD3+CD28 抗体的 24 孔培养板内,培养 48 h 后收集上清用 ELISA 的方法检测细胞因子;或照上述方法将 T 细胞种植于 96 孔培养板内,培养 72 h,在培养的最后 18 h 向培养基中加入 3 H 胸腺嘧啶,收集细胞检测 T 细胞增长情况。CSFE 可被动扩散进入细胞,分解后形成的琥珀酰亚胺酯与细胞内氨基反应,形成稳定的荧光偶联物,随细胞分裂而被稀释至子细胞中。在增殖实验中,分离 T 细胞后,按照说明先用 CSFE 预染 T 细胞,培养 72 h 后,再结合 Annexin V 染色用流式细胞术分析增殖与凋亡结果。体外刺激后的细胞增殖、细胞因子生成实验至少重复 3 次以上,每次实验设 3 个复孔。

1.3 CD4 $^{+}$ T 细胞的体外分化

断颈处死野生型或纯合子小鼠,按照说明书使用 CD4 $^{+}$ T 细胞富集柱分离 PKC $\alpha^{+/+}$ 组或 PKC $\alpha^{-/-}$ 组 CD4 $^{+}$ T 细胞,计数,调整细胞浓度。用抗-CD3 抗体(2 μ g/mL)刺激,在抗原提呈细胞存在的条件下,用 Th17 细胞的分化条件进行培养:人源化的 TGF- β (5 ng/mL, R&D Systems)加上 IL-6(20 ng/mL, PreproTech, Rocky Hill, NJ), IL-4(11B.11, 10 ng/mL)和 IFN- γ (XMG1.2, 15 ng/mL)的抗体。染色前先用 PMA+Ionomycin 对细胞预处理 5 h。iTreg 的培养条件:抗-CD3 抗体(1 μ g/mL)、抗-CD28 抗体(1 μ g/mL)、IL-2(2.5 ng/mL)及 TGF- β (100 u/mL)。培养 3 d 后收集细胞进行染色。体外分化实验至少重复 3 次以上,每次设 3 个复孔。

1.4 流式细胞技术检测分化的细胞

收集体外分化的细胞,先用抗-CD4 抗体(Th17)和抗-CD25 抗体(iTreg)进行细胞表面的染色,用试剂盒中的固定打孔液进行固定和打孔,再用抗-小鼠 IL-17、IFN- γ 和 Foxp3 抗体进行胞内染色,在 LSR II 流式分析仪上检测标本,用 FlowJo 软件进行结果分析。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析。呈正态分布计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 的形式表示, 两组间比较采用 Student's t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T 细胞体外增殖结果

在单有 CD3 或同时有 CD28 刺激信号 (CD3+CD28) 时, PKC $\alpha^{-/-}$ 组 T 细胞的生长较 PKC $\alpha^{+/+}$ 组明显减低 ($P < 0.01$) (图 1A, 表 1)。由于这种增长是细胞分裂、凋亡、死亡的综合结果, 因此采用流式细胞术进一步验证 T 细胞的增殖或凋亡, 在 CD3+CD28 信号共刺激下, PKC $\alpha^{+/+}$ 组 T 细胞分裂增殖显著快于 PKC $\alpha^{-/-}$ 组 T 细胞 ($P < 0.05$), 提示 PKC α 对 TCR 信号诱导下 T 细胞增殖有促进作用; 同时, Annexin V 阳性的细胞数量在 PKC $\alpha^{+/+}$ 组与 PKC $\alpha^{-/-}$ 组 T 细胞间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示 PKC α 对 TCR 信号诱导下 T 细胞的凋亡影响不大 (图 1B, 表 2)。

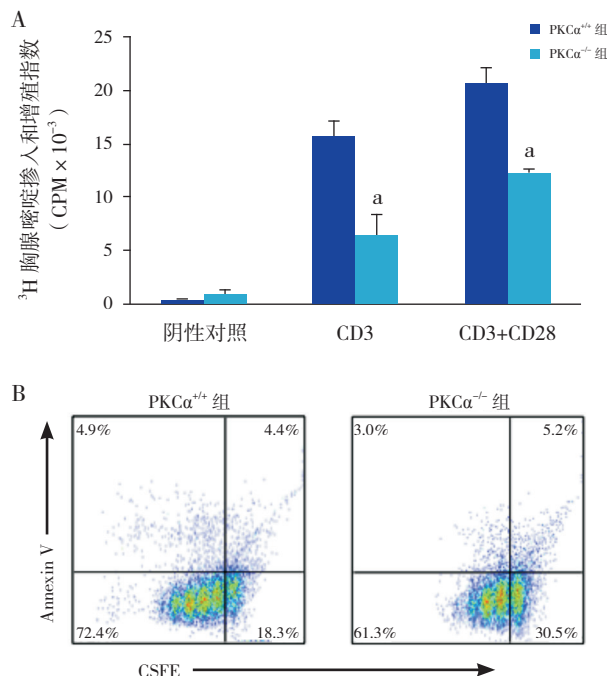


图 1 T 细胞体外增殖结果 A: ^3H 胸腺嘧啶掺入法检测 T 细胞体外增殖结果 ($n=3$); a 示与 PKC $\alpha^{+/+}$ 组比较, $P < 0.01$ 。B: 流式细胞术检测 T 细胞体外增殖与凋亡结果: 预先用 CFSE 标记的 T 细胞在 CD3+CD28 抗体存在时增殖明显, 与 PKC $\alpha^{+/+}$ 组相比, PKC $\alpha^{-/-}$ 组 T 细胞增殖减低 (左下象限), 但凋亡在两组中差异不明显 (左上 + 右上象限)。

表 1 ^3H 胸腺嘧啶掺入法检测 T 细胞体外增殖结果

($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

组别	阴性对照	CD3	CD3+CD28
PKC $\alpha^{+/+}$ 组	0.27 ± 0.04	15.67 ± 1.51	20.61 ± 1.58
PKC $\alpha^{-/-}$ 组	0.78 ± 0.54	6.45 ± 1.98	12.24 ± 0.42
t 值	-1.625	6.404	8.880
P 值	0.179	0.003	0.001

表 2 流式细胞术检测 T 细胞体外增殖与凋亡结果

($n=3$, $\bar{x} \pm s$, %)

组别	细胞增殖	细胞凋亡
PKC $\alpha^{+/+}$ 组	73 ± 4	9.7 ± 1.5
PKC $\alpha^{-/-}$ 组	62 ± 5	8.6 ± 1.7
t 值	2.961	0.916
P 值	0.042	0.412

2.2 细胞因子生成情况

单有 CD3 刺激信号时, 两组 IL-2 生成量少, 差异不明显 ($P > 0.05$); CD3+CD28 共刺激时, PKC $\alpha^{-/-}$ 组 IL-2 生成反而较 PKC $\alpha^{+/+}$ 组增多 ($P < 0.01$) (图 2A, 表 3)。PKC $\alpha^{-/-}$ 组在 CD3+CD28 信号共刺激下 IL-4、IL-17 的生成较 PKC $\alpha^{+/+}$ 组受到明显抑制 ($P < 0.01$) (图 2C、D, 表 3)。两组 IFN- γ 无论在 CD3 单刺激还是在 CD3+CD28 共刺激时差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (图 2B, 表 3)。提示 PKC α 对 TCR 信号下 IL-2 的生成起抑制作用, 对 IL-4、IL-17 的生成起促进作用, 对 IFN- γ 的生成无明显影响。

2.3 CD4 $^{+}$ T 细胞体外分化结果

在 TGF- β 存在的条件下, PKC $\alpha^{-/-}$ 组 iTreg (CD25 $^{+}$ Foxp3 $^{+}$) 生成较 PKC $\alpha^{+/+}$ 组明显增多 ($P < 0.05$) (图 3A, 表 4), 而 Th17 细胞较 PKC $\alpha^{+/+}$ 组明显减少 ($P < 0.05$) (图 3B, 表 4), 提示 PKC α 抑制 iTreg 生成、促进 Th17 分化。

表 3 CD3+CD28 共刺激下细胞因子生成情况比较

($n=3$, $\bar{x} \pm s$)

组别	IL-2 (ng/mL)	IFN- γ (ng/mL)	IL-4 (pg/mL)	IL-17 (pg/mL)
PKC $\alpha^{+/+}$ 组	8.8 ± 0.6	15.1 ± 1.9	389 ± 24	176 ± 21
PKC $\alpha^{-/-}$ 组	15.2 ± 1.5	14.9 ± 3.3	188 ± 9	72 ± 9
t 值	-6.792	0.082	13.594	7.781
P 值	0.002	0.938	0.001	0.001

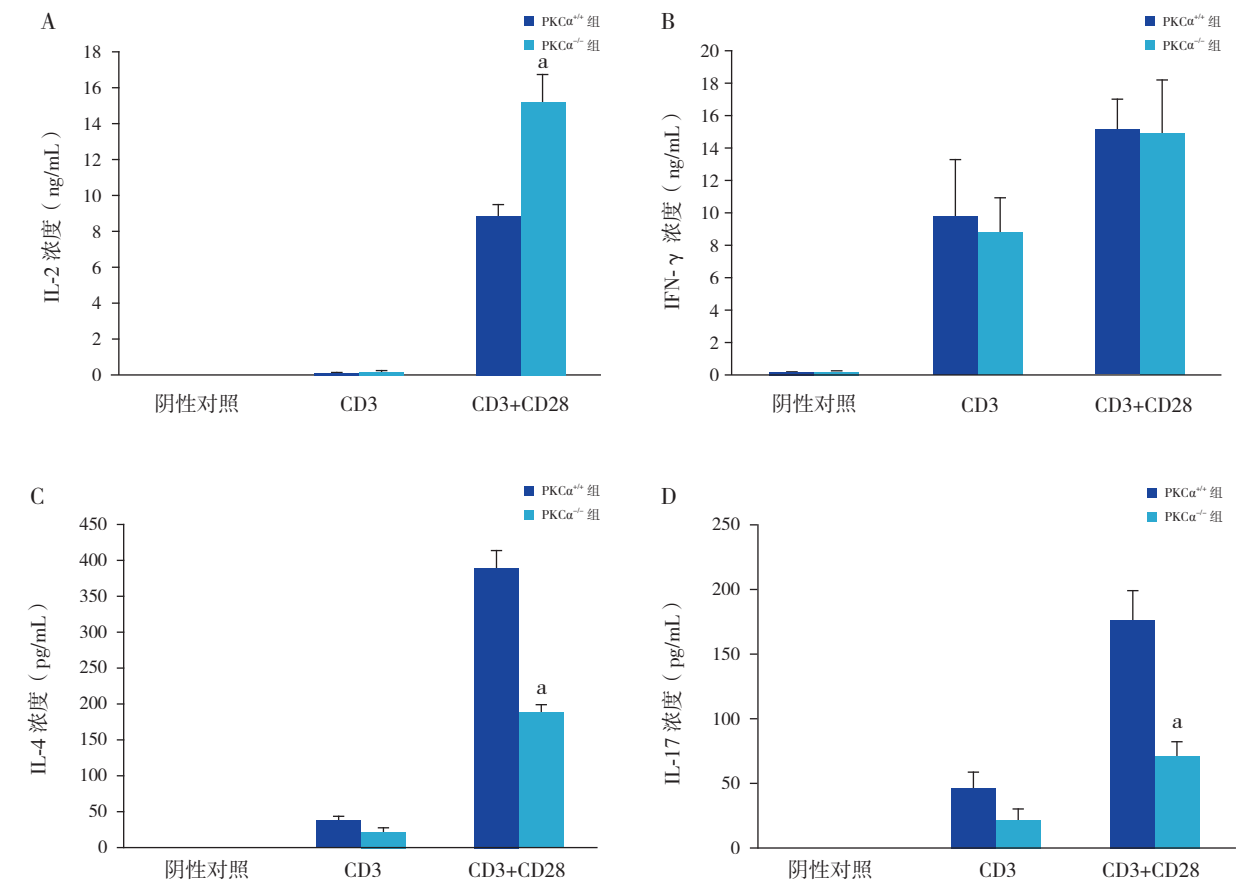


图 2 ELISA 法检测体外培养 T 细胞中细胞因子生成情况 (n=3) A~D 分别为两组 IL-2、IFN-γ、IL-4、IL-17 在不同条件下的变化比较。a 示与 PKCα^{+/+} 组比较, P<0.05。

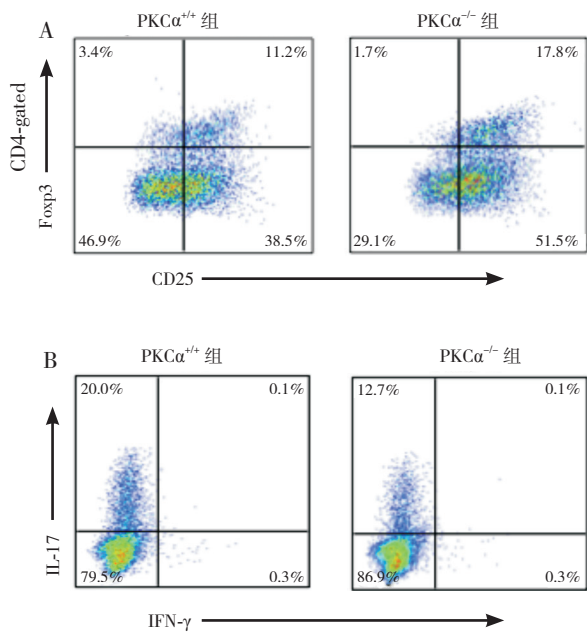


图 3 流式细胞术检测 CD4⁺T 细胞体外分化结果
A: PKCα 缺失时诱导性调节性 T 细胞 (CD25⁺Foxp3⁺) 表达变化 (右上象限); B: PKCα 缺失时 Th17 细胞 (IL-17⁺) 表达变化 (左上象限)。

表 4 两组 CD4⁺T 细胞体外分化结果比较
(n=3, $\bar{x} \pm s$, %)

组别	调节性 T 细胞	Th17 细胞
PKCα ^{+/+} 组	11.8 ± 2.5	20.7 ± 2.5
PKCα ^{-/-} 组	18.3 ± 1.7	14.0 ± 1.4
t 值	-3.752	4.053
P 值	0.020	0.015

3 讨论

在 TCR 和各种细胞因子介导的信号下, 外周 CD4⁺T 细胞可以分化成至少 4 个主要的亚群: 辅助 T 细胞 Th1、Th2、Th17 和 iTreg, 它们分别由各自的转录因子调控, 产生不同的特征性细胞因子, 具有不同的功能, 协同作用在机体面对各种病原体产生的适应性免疫反应中起关键作用。其中, CD4⁺T 细胞在 IL-12、IFN-γ 诱导下, 转录因子 T-bet/STAT4 被活化而分化成产生 IFN-γ 的 Th1 细胞,

参与机体细胞内病毒、细菌感染免疫；在 IL-4 等细胞因子存在时，转录因子 GATA3/STAT6 被活化而分化成产生 IL-4 的 Th2 细胞，参与细胞外寄生虫感染免疫；在 TGF- β 、IL-6 存在时，转录因子 ROR γ t、STAT3 被活化而分化成生成 IL-17 的 Th17 细胞，参与细胞外细菌与真菌感染免疫；3 种 Th 细胞过度活化时均可引起相应的自身免疫性疾病。而 TGF- β 与 IL-2 同时存在时，CD4⁺T 细胞分化成表达转录因子 Foxp3 的调节性 T 细胞，抑制过度免疫反应，维持机体外周免疫稳态^[12-13]。

本研究全面地分析了 PKC α 对 CD4⁺T 细胞分化的影响，结果显示，PKC α 缺失时，TCR 信号下 IL-4、IL-17 的生成减少，且 Th17 分化受到抑制，iTreg 生成明显增多，而 IFN- γ 的生成则变化不明显，提示 PKC α 促进 Th2、Th17 的分化，抑制 iTreg 的生成。

本课题组已有的结果显示，PKC α 通过磷酸化 Akt 分子 Ser⁴⁷³ 位点参与 T 细胞内 TCR 刺激下 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的活化^[14]。Th2 细胞参与哮喘及多种呼吸道高敏反应。Cook 等^[15]的研究证实，TCR 刺激通过活化 PI3K/mTOR 信号通路增加 GATA-3 蛋白的翻译来促进 Th2 细胞的分化；Oh 等^[16]的研究表明，在对粉尘螨过敏病人的 T 细胞中，粉尘螨过敏原 Der f2 通过活化 PKC α 来激活磷脂酶 D；Robert 等^[17]报道，电压门控钙离子通道 Cav 1.2 选择性地表达于 Th2 细胞上，降低 Cav 1.2 表达可抑制 Th2 细胞的功能和实验性哮喘的发生，而这种调控是 PKC α / β 依赖性的。Th17 细胞参与牛皮癣、类风湿性关节炎、多发性硬化等多种自身免疫性疾病的发生，而 iTreg 功能失衡亦是牛皮癣发病的一个重要机制^[18]。He 等^[19]研究表明，泛 -PKC 抑制剂（AEB071）能抑制 TCR/CD28 诱导的 T 细胞活化和炎症性细胞因子包括 IL-17A 的生成并且保留稳定的调节性 T 细胞的表型，它已经在牛皮癣的临床试验中显示一定的疗效。而 Chen 等^[20]的研究则证实，牛皮癣病变环境中常见的趋化因子 CCL3，高浓度时通过提高 Akt Ser473 的磷酸化程度来促进 Foxp3 的降解从而调节调节性 T 细胞的稳定性。因此，PKC α 可能是通过调节 PI3K/Akt/mTOR 信号通路来调控 Th2、Th17、iTreg 细胞的分化。

与 Pfeifhofer 等^[11]的结果一致，本研究利用

³H 胸腺嘧啶掺入法发现 PKC α 促进 TCR 信号下 T 细胞的增殖，利用 CFSE 预染色结合 Annexin V 染色的方法，进一步证实这种增殖是由细胞分裂引起的增殖而不是由凋亡所致的。本研究结果表明 PKC α 缺失时 IL-2 的生成反而增多，与他们的结果亦不冲突。本研究还表明 PKC α 对 TCR 信号下 IFN- γ 生成影响不显著，与 Pfeifhofer 等^[11]的结果不一致，可能与抗原的刺激强度或小鼠背景有关，其具体机制需进一步探讨。

总之，尽管具体分子机制及信号通路仍不清楚，本研究显示 PKC α 促进 T 细胞增殖，Th2、Th17 细胞的分化，抑制 iTreg 的生成，呈促炎的特性，可能参与细胞外寄生虫、细菌与真菌抗感染免疫以及哮喘、牛皮癣、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的发病。进一步的在体研究将为这些疾病的早期诊断及治疗提供新的方向。

[参 考 文 献]

- [1] Sun B, Zhang Y. Overview of orchestration of CD4⁺ T cell subsets in immune responses[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 841: 1-13.
- [2] Tullius SG, Bieffer HR, Li S, et al. NAD⁺ protects against EAE by regulating CD4⁺ T-cell differentiation[J]. Nat Commun, 2014, 5: 5101.
- [3] Ishigaki K, Shoda H, Kochi Y, et al. Quantitative and qualitative characterization of expanded CD4⁺ T cell clones in rheumatoid arthritis patients[J]. Sci Rep, 2015, 5: 12937.
- [4] Lim PS, Sutton CR, Rao S. Protein kinase C in the immune system: from signalling to chromatin regulation[J]. Immunology, 2015. [Epub ahead of print]
- [5] Dustin ML. PKC- θ : hitting the bull's eye[J]. Nat Immunol, 2011, 12(11): 1031-1032.
- [6] Zanin-Zhorov A, Dustin ML, Blazar BR. PKC- θ function at the immunological synapse: prospects for therapeutic targeting[J]. Trends Immunol, 2011, 32(8): 358-363.
- [7] 许野, 葛娅娜, 靳慧, 等. PKC θ 的结构和功能及其在免疫相关疾病中的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(3): 312-314.
- [8] Baier G, Wagner J. PKC inhibitors: potential in T cell-dependent immune diseases[J]. Curr Opin Cell Biol, 2009, 21(2): 262-267.
- [9] Tan SL, Parker PJ. Emerging and diverse roles of protein kinase C in immune cell signalling[J]. Biochem J, 2003, 376(Pt 3): 545-552.
- [10] Gruber T, Hermann-Kleiter N, Pfeifhofer-Obermair C, et al. PKC theta cooperates with PKC alpha in alloimmune responses of T cells in vivo[J]. Mol Immunol, 2009, 46(10): 2071-2079.
- [11] Pfeifhofer C, Gruber T, Letschka T, et al. Defective IgG2a/2b class switching in PKC alpha^{-/-} mice[J]. J Immunol, 2006, 176(10): 6004-6011.

- [12] Oh H, Ghosh S. NF- κ B: roles and regulation in different CD4(+) T-cell subsets[J]. Immunol Rev, 2013, 252(1): 41-51.
- [13] Yamane H, Paul WE. Cytokines of the γ (c) family control CD4⁺ T cell differentiation and function[J]. Nat Immunol, 2012, 13(11): 1037-1044.
- [14] Yang L, Qiao G, Ying H, et al. TCR-induced Akt serine 473 phosphorylation is regulated by protein kinase C- α [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 400(1): 16-20.
- [15] Cook KD, Miller J. TCR-dependent translational control of GATA-3 enhances Th2 differentiation[J]. J Immunol, 2010, 185(6): 3209-3216.
- [16] Oh JW, Kim EY, Koo BS, et al. Der f2 activates phospholipase D in human T lymphocytes from Dermatophagoides farinae specific allergic individuals: involvement of protein kinase C- α [J]. Exp Mol Med, 2004, 36(5): 486-492.
- [17] Robert V, Triffaux E, Paulet PE, et al. Protein kinase C-dependent activation of CaV1.2 channels selectively controls human TH2-lymphocyte functions[J]. J Allergy Clin Immunol, 2014, 133(4): 1175-1183.
- [18] Yang J, Sundrud MS, Skepner J, et al. Targeting Th17 cells in autoimmune diseases[J]. Trends Pharmacol Sci, 2014, 35(10): 493-500.
- [19] He X, Koenen HJ, Smeets RL, et al. Targeting PKC in human T cells using sotrastaurin (AEB071) preserves regulatory T cells and prevents IL-17 production[J]. J Invest Dermatol, 2014, 134(4): 975-983.
- [20] Chen L, Wu J, Pier E, et al. mTORC2-PKB α /Akt1 Serine 473 phosphorylation axis is essential for regulation of FOXP3 Stability by chemokine CCL3 in psoriasis[J]. J Invest Dermatol, 2013, 133(2): 418-428.
- (本文编辑: 万静)