

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.040

## 变应性鼻炎发病机制研究的新进展\*

续 珊<sup>1</sup> 陈始明<sup>1,2△</sup> 焦沃尔<sup>1</sup> 邹 游<sup>1</sup> 黄茂凌<sup>1</sup> 申丽君<sup>1</sup>

(1 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科 湖北 武汉 430060; 2 武汉大学人民医院耳鼻咽喉头颈外科研究所 湖北 武汉 430060)

**摘要:** 变应性鼻炎是特异性个体接触过敏原后由 IgE 介导的 I 型超敏反应,以鼻腔粘膜为主要效应部位。在此过程中多种炎性细胞(辅助 T 细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞等)及细胞因子(IL-4、IL-5、IL-25、IL-33 等)构成复杂的网络相互作用,共同促进了 AR 的发生发展。临床上传统药物治疗及过敏原特异性免疫疗法均有一定的局限性,本文通过对参与过敏性鼻炎发病机制的各个细胞及相关细胞因子的研究进展进行梳理,希望从中发掘出治疗 AR 的新思路和新靶点。

**关键词:** 变应性鼻炎;免疫学;上皮细胞;淋巴细胞;细胞因子

**中图分类号:** R765.21 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)06-1180-04

## Recent Advances in Pathogenesis of Allergic Rhinitis \*

XU Shan<sup>1</sup>, CHEN Shi-ming<sup>1,2△</sup>, JIAO Wo-er<sup>1</sup>, ZOU You<sup>1</sup>, HUANG Mao-ling<sup>1</sup>, SHEN Li-jun<sup>1</sup>

(1 Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, 430060, China;

2 Institute of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei, 430060, China)

**ABSTRACT:** Allergic rhinitis (AR) is an immunoglobulin E (IgE)-mediated type I hypersensitivity of the nasal mucosa which occurs when atopic individuals react to an inciting inhaled allergen. These inflammatory processes involves various immune cells (Th cell, Eosinophil, Basophil, Mast Cell, et al) connected by a complex cytokine network (IL-4, IL-5, IL-25, IL-33, et al), leading to the occurrence and development of allergic rhinitis. Although pharmacotherapy and allergen immunotherapy for AR have clinically proven effective, they still faces several drawbacks. Herein, we review the current knowledge and recent findings in our understanding on the molecular and cellular mechanisms underlying allergic rhinitis, targeting the new avenue to achieve therapeutic applications.

**Key words:** Allergic rhinitis; Immunology; Epithelial Cells; Lymphocytes; Cytokine

**Chinese Library Classification(CLC):** R765.21 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2019)06-1180-04

### 前言

变态反应性鼻炎(Allergic Rhinitis, AR)简称变应性鼻炎或过敏性鼻炎,是特异性个体接触过敏原后由 IgE 介导的以炎性介质释放,并有多免疫活性细胞和细胞因子共同参与的鼻粘膜慢性非感染性炎症。近年来全世界范围内 AR 发病率逐渐上升,在我国大陆地区人口中其患病率为 4%~38%<sup>[1]</sup>,已经严重影响到人类的生活质量、工作效率、精神状态及睡眠等,造成沉重的社会负担。

AR 由多基因遗传控制,遗传度为 0.66~0.78<sup>[2]</sup>,具有强烈的家族聚集倾向,并且基因与基因间、基因与环境因素间的相互作用共同决定了疾病的发生发展。由于 AR 的发病机制复杂,临床上传统疗法(鼻内激素、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂)仍不理想,尽管过敏原特异性免疫疗法是唯一特异性治疗方案,但其也面临疗效、安全性、长期持续治疗及病人依从性等问题。因此,发掘治疗 AR 的新方案势在必行。

本文通过对参与过敏性鼻炎发病机制的各个细胞及相关细胞因子的研究进展进行综述,希望从中发掘诊治 AR 的新思

路及新靶点,为临床治疗提供客观依据。

### 1 鼻黏膜上皮细胞及上皮源性细胞因子

#### 1.1 鼻黏膜上皮细胞

鼻黏膜上皮细胞是接触吸入性变应原的第一道防线,其完整性对于特异性抗原的进入具有决定性作用。某些具有酶活性的变应原(如尘螨变应原蛋白 Der p1)<sup>[3]</sup>、呼吸道病毒感染<sup>[4]</sup>以及环境污染物(香烟烟雾及柴油颗粒)暴露<sup>[5]</sup>均能够导致鼻黏膜上皮屏障破坏及功能失调,促进树突状细胞(Dendritic Cells, DC)与变应原的接触。最近一项研究还提出组胺以及 T 细胞炎性介质 TNF $\alpha$ 、IL-4、IL-13 等也可破坏 AR 患者上皮屏障功能<sup>[6]</sup>。此外,花粉颗粒含有 NAD(P)H 氧化酶,可诱导气道上皮 ROS 生成导致氧化应激<sup>[7]</sup>,引发上皮细胞线粒体功能障碍,导致嗜酸性粒细胞聚集、呼吸道粘液产生以及气道高反应,可视为导致过敏性炎症的第二次打击<sup>[8]</sup>。基于“同一气道,同一疾病”,Bunyanich 等<sup>[9]</sup>也强调了线粒体通路是进一步研究 AR 发病机制及治疗的新靶标,预防或减少呼吸道线粒体氧化损伤可能会有益于这些疾病的治疗。

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81770981)

作者简介:续珊(1994-),博士研究生,主要研究方向:鼻科学, E-mail: 1191045064@qq.com

△ 通讯作者:陈始明(1975-),博士生导师,教授,主要研究方向:鼻科学、头颈肿瘤基础研究,

E-mail: shimingchen@163.com, 电话: 13971454493

(收稿日期:2018-04-28 接受日期:2018-05-24)

## 1.2 上皮源性细胞因子

近年来发现上皮源性细胞因子 TSLP、IL-25 及 IL-33 参与哮喘、慢性鼻窦炎及特应性皮炎等 Th2 相关性过敏性疾病的发病机制,它们可直接或间接调控免疫细胞(DCs 和 T 细胞)及固有淋巴细胞,促进二型免疫反应的发生发展<sup>[8,9]</sup>。同时,一系列研究表明 AR 与 TSLP、IL-33 基因多态性均有关联<sup>[2,10]</sup>,提示上皮源性细胞因子也参与 AR 发病机制。

TSLP 是 Th2 细胞发育的主要调节因子,其鼻部表达水平与疾病严重程度呈正相关。基于 TSLP 能够活化 DCs 从而调节 Th2 型炎症反应,对花粉过敏性鼻炎患者鼻部激发后可检测到其鼻粘膜内髓系 CD1c+DCs 浸润及其表面 TSLP 受体上调,体外研究进一步发现 CD1c+DCs 表达大量 CCR7,提示 TSLP 通过诱导人鼻粘膜 CD1c+DCs 表达 CCR7 导致 CCR7+ 细胞迁移到局部淋巴结启动二型免疫反应<sup>[11]</sup>。而 TSLP 不仅可以募集和活化 DCs,还能通过上调紧密结合蛋白来提高上皮细胞的屏障功能,从而调节变应性鼻炎早期的过敏原致敏过程<sup>[12]</sup>。此外 TSLPR 信号还可通过调节 IgE-肥大细胞/嗜碱性粒细胞通路在 AR 早期发挥重要的作用,并参与 AR 晚期阶段反应<sup>[13]</sup>。因此,TSLP 在鼻粘膜 Th2 反应中发挥重要作用。

IL-33 是孤儿受体 ST2 的配体。AR 患者鼻黏膜上皮 IL-33 和 ST2 水平显著升高,提示 IL-33 通过 ST2 介导炎症反应<sup>[14]</sup>。相关动物研究也表明 IL-33 能够增强 IgE 介导的组胺释放及促进 Fcε RI+ 肥大细胞和嗜碱性粒细胞产生 IgE 依赖性细胞因子及趋化因子<sup>[15]</sup>。另外,应用抗 IL-33 抗体治疗 OVA 致敏的小鼠发现其搔抓行为减弱,鼻部炎症细胞浸润减少<sup>[16]</sup>,提示 IL-33 靶向治疗 AR 的潜力。

## 2 II 型固有淋巴细胞

过去对 Th2 相关性过敏性疾病如哮喘及慢性鼻窦炎的免疫机制研究中,发现了一种新型固有免疫细胞:II 型固有淋巴细胞(Group 2 Innate Lymphoid Cells, ILC2s),其特征为缺乏表面谱系标记(如 CD3、CD4、CD19、CD20 等),并可通过与上皮细胞和其他组织细胞的相互作用调节鼻粘膜微环境,导致粘液分泌和组织重塑<sup>[17]</sup>。在寄生虫感染和过敏性呼吸道炎症中,ILC2s 可被上皮源性细胞因子 IL-25 及 IL-33 激活其关键转录因子 GATA-3 从而产生大量 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 等<sup>[18]</sup>,启动保护性的二型免疫反应。ILC2s 还可由肥大细胞表面释放的脂质介质(白三烯和前列腺素)活化,导致一系列炎症反应的发生<sup>[19]</sup>。另外,Lefrançois 等<sup>[19]</sup>发现活化的肥大细胞能够产生蛋白酶将 IL-33 裂解为更具生物活性的形式,并且其裂解形式比 IL-33 具有更强大的直接激活小鼠肺部 ILC2 的能力。

以上高度提示 ILC2 在变应性鼻炎中的作用,对猫过敏人群用猫过敏原进行鼻部激发发现 4 h 后外周血中 ILC2s 水平上升<sup>[20]</sup>。而季节性 AR 患者在花粉暴露季节其外周血中 ILC2 水平也升高<sup>[21]</sup>。然而也有研究表明不同过敏源(HDM 与艾蒿)致敏的 AR 有不同的表型及不同的 ILC2s 细胞频率,HDM-AR 外周血中 ILC2s 水平显著高于艾蒿过敏性鼻炎患者及对照组,但艾蒿过敏性鼻炎患者与对照组无显著差别<sup>[22]</sup>。因此,ILC2 在 AR 患者外周血中水平是否升高仍有争议,对于 ILC2 是否参与不同亚型变应性鼻炎及其具体作用机制需要更多的研究。

## 3 辅助 T 细胞免疫失衡

### 3.1 Th1 / Th2 免疫失衡

Th1 细胞是在 IFN-γ 和 IL-12 共同诱导下,激活初始 T 细胞关键转录因子 STAT-4 和 T-bet 分化而成,并可分泌 IFN-γ、TNF-β 和 IL-2,通过增强巨噬细胞吞噬和杀伤病原体活力介导抗感染免疫。Th1 细胞可诱导上皮细胞凋亡从而加剧炎症效应阶段反应,也可通过平衡 Th2 反应抑制过敏性炎症<sup>[23]</sup>。

Th2 细胞则是由初始 T 细胞受到 IL-4 等细胞因子刺激,激活其关键转录因子 STAT-6 和 GATA-3 分化而成,之后分泌 IL-4、IL-5、IL-9、IL-13、GM-CSF、IL-31 等效应细胞因子引发免疫反应<sup>[24]</sup>,从而促进 IgE 的合成、诱导炎症细胞浸润和调控结构细胞如上皮细胞及成纤维细胞的免疫活性。此外,Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 除了来源于 Th2 细胞,也可来自其他细胞如 DCs、ILC2s、肥大细胞和嗜碱性粒细胞等<sup>[24]</sup>,导致一系列炎症反应的发生。

最近,Erik Wambre 等<sup>[25]</sup>确定了特应性个体过敏原特异性 Th2 细胞亚群,其细胞表面共表达 CRTH2、CD161 和 CD49d 并且低表达或不表达 CD45RB 和 CD27,并将其命名为 Th2A 细胞。Th2A 细胞的发现可能作为过敏性疾病的临床生物标志物监测免疫治疗的效果以及为其治疗提供新的靶点。

### 3.2 Th17/Treg 免疫失衡

调节性 T 细胞(Treg 细胞)是在 TGF-β 和 IL-2 的刺激下由初始 T 细胞分化而成,占循环中 T 细胞数量的 10%。调节性 T 细胞大部分为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞,主要通过细胞间接触及分泌 IL-10、TGF-β 等抑制性细胞因子抑制肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒,及其效应细胞(Th1/Th2/Th17)和其他炎症细胞的迁移分化,在 B 细胞水平,IL-10 还可诱导过敏原特异性 IgG4 并抑制过敏原特异性 IgE 的产生,从而发挥抗炎作用及诱导免疫耐受。目前公认为 Treg 细胞的免疫调节作用依赖于叉状头/翅膀状螺旋转录因子(FOXP3)高水平稳定表达,生物体内 FOXP3 的 mRNA 水平可以直接反应 Treg 细胞的数量和功能状态<sup>[26]</sup>。针对欧洲人花粉症 GWAS 发现 FOXP3+Treg 细胞表面特异性膜受体 GARP(LRRC32)的基因变异与 AR 显著相关<sup>[27]</sup>。GARP 蛋白可通过正反馈环调节 FOXP3,增强 Treg 免疫抑制功能;还能够与 L-TGF-β 结合将其转化为具有生物活性的 TGF-β 并促进其分泌,从而在 Tregs 介导的免疫抑制效应及免疫耐受中发挥重要的作用。最近一项研究比较了单独使用 Tregs 和 Tregs 联合 sGARP 对人源化小鼠模型的影响,发现 Tregs 联合 sGARP 的使用,显著抑制过敏原诱导的小鼠肺部炎症,并且在抗体阻断 TGF-β 受体 II (TGF-βRII)后其抗炎作用减弱<sup>[28]</sup>,证明 GARP 通过 TGF-β 通路诱导免疫耐受及抑制炎症反应,研究者还进一步证明重复单独使用 sGARP 同样能够防止过敏性疾病的发展,提示了 sGARP 对过敏性疾病的治疗潜力。

Th17 细胞是一种以分泌 IL-17A、IL-17F、IL-6、IL-8、TNF-α、IL-22 和 IL-26<sup>[29]</sup>为特征的辅助性 T 细胞,参与到机体防御细菌、真菌感染以及自身免疫反应中,可被 IL-4 和 IFN-γ 抑制,RORγt 为其关键转录因子。IL-17 有强烈促炎作用<sup>[30]</sup>,可以诱导炎症细胞尤其是中性粒细胞的浸润,促进气道高反应性发展,并可通过增强杯状细胞增生和气道重塑导致黏液分泌增多,其与哮喘疾病的严重程度呈正相关。动物研究表明,IL-17 缺乏的 AR 小鼠表现出更轻微的过敏症状及更少的鼻粘膜嗜酸性粒细胞浸润和血清 IgE 水平<sup>[31]</sup>。然而,Th17 细胞仅占 T 细

胞的1%左右,其如何发挥其强大的炎症调节作用以及传统的Th1/Th2、Treg细胞对其作用与影响尚不清楚。Tao等<sup>[32]</sup>深入研究确认一种小分子药物氨基氧基乙酸AOA,可以通过抑制Th17细胞GOT1酶活性降低Foxp3基因的甲基化从而增加Foxp3的表达,阻断效应Th17细胞分化和促进Treg细胞的分化,从而调节Th17/Treg平衡,这个发现也使AR的治疗显现了新的曙光。

### 3.3 其他Th细胞亚型

Th9是IL-9的主要来源,能在TGF- $\beta$ 和IL-4的诱导下由初始T细胞分化而成<sup>[29]</sup>,其关键转录因子为PU.1和IRF4。IL-9能够影响炎性细胞以及正常组织细胞,导致淋巴细胞、嗜酸性粒细胞以及肥大细胞聚集,增强上皮细胞黏蛋白的产生,并刺激肥大细胞表达高亲和力IgE受体从而促进肥大细胞介导的过敏反应。动物研究<sup>[33]</sup>发现AR小鼠其Th9细胞比例、IL-9 mRNA/蛋白水平以及PU.1和IRF4 mRNA水平均比对照组显著升高,并且鼻内应用抗IL-9抗体后小鼠鼻塞、打喷嚏症状减轻,鼻粘膜嗜酸性粒细胞浸润减少,鼻腔Th2、Th9、Th17细胞及细胞因子下降而Tregs细胞及其细胞因子上升,从而提出了IL-9抗体可作为免疫治疗的新靶标。另有研究<sup>[34-36]</sup>提出对口服耐受的AR小鼠注射IL-9抗体后其Th2、Th17细胞受抑制,而Tregs细胞比例增多,进一步证实了这一观点。

## 4 Breg细胞

近年来,对过敏原特异性免疫治疗的研究证实了功能性Treg和Breg细胞是诱导免疫耐受的重要成分,Bregs可通过CD40或B7(CD80或CD86)所介导的细胞与细胞直接接触或分泌IL-10、TGF- $\beta$ 等细胞因子实现其免疫调节功能,从而促进功能性Tregs的生成并抑制效应T细胞(Th1/Th2/Th17)的迁移活化、诱导耐受性DCs的产生及促进IgG4抗体的生成<sup>[23]</sup>。使用小鼠模型进行研究发现Breg细胞在接触性皮炎、支气管哮喘、胶原诱导性关节炎等疾病中广泛调控T细胞介导的免疫反应<sup>[8]</sup>。对AR患者的研究表明其外周血中Breg比例下降,而AR伴有哮喘的患者其比例更少,并且Breg水平与外周血IgE水平及嗜酸性粒细胞功能亢进具有显著的相关性<sup>[36]</sup>,提示Breg细胞可能成为新型过敏原特异性免疫疗法的有力候选。

## 5 其它非淋巴细胞

树突状细胞(Dendritic Cells, DC)作为机体功能最强的专职抗原提呈细胞,在变应性鼻炎患者中其系统性缺陷可导致Th2/Th17免疫亢进<sup>[37]</sup>。动物研究表明IL-35可通过抑制炎症部位炎性DCs的形成而抑制呼吸道过敏性炎症的发生发展<sup>[38]</sup>。另外,最近对AR小鼠模型的研究发现Der p1基因修饰的DCs能够调控Th1/Th2免疫平衡向Th1极化,增加CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Tregs比例,从而缓解AR症状,此研究肯定了树突状细胞疫苗对变应性鼻炎治疗的有效性<sup>[39]</sup>。

肥大细胞和嗜碱性粒细胞细胞作为AR主要效应细胞,当过敏原与其细胞表面IgE结合并使其交联,释放组胺、类胰蛋白酶、白三烯和前列腺素等炎性介质引起毛细血管扩张、血管通透性增加、平滑肌收缩和腺体分泌增多等病理变化,在I型过敏反应中起着至关重要的作用。近年来科学研究还发现其生物钟基因是过敏反应受昼夜节律影响的病理生理基础<sup>[40]</sup>,通过

调节肥大细胞表面Fc $\epsilon$ RI受体产生过敏的昼夜变化<sup>[41]</sup>。Aya Honma等<sup>[42]</sup>发现鼻粘膜中生物钟蛋白Per发生以日为单位的变化,并且与内源性糖皮质激素节律相关。Yuki Nakamura等<sup>[43]</sup>进一步通过体内及体外研究证明了皮质酮和高活性CK1 $\epsilon$ 选择性抑制剂PF67046可通过诱导肥大细胞生物钟蛋白Per2表达上调以抑制Fc $\epsilon$ RI受体产生及信号转导,从而抑制过敏反应。这些研究部分解释了糖皮质激素的药理作用机制,同时也提示了时间治疗法在过敏性疾病中应用的可行性,但其在AR患者中是否真的奏效仍需更多的探讨。

## 6 小结与展望

综上所述,变应性鼻炎是机体在接触变应原后主要由免疫球蛋白IgE介导的I型变态反应。在此过程中,多种炎性细胞(T细胞、B细胞、ILC2、DCs、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、肥大细胞等)及细胞因子(Th2型细胞因子IL-4,IL-5,IL-9,IL-13和上皮源性细胞因子IL-25,IL-31,IL-33,TSLP等)构成复杂的网络相互作用,导致IgE产生、粘液分泌增加及组织嗜酸性粒细胞浸润,共同促进变应性鼻炎的发生与发展。对AR发病过程中细胞及细胞因子与相关信号通路的逐步揭示对深入理解AR发生发展具有重要的意义,有利于挖掘治疗AR的新方案。

### 参考文献(References)

- [1] Zheng M, Wang X, Bo M, et al. Prevalence of allergic rhinitis among adults in urban and rural areas of china: a population-based cross-sectional survey[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2015, 7(2): 148-157
- [2] Nilsson D, Henmyr V, Halldén C, et al. Replication of genomewide associations with allergic sensitization and allergic rhinitis [J]. Allergy, 2014, 69(11): 1506-1514
- [3] Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity[J]. Immunity, 2015, 43(1): 29-40
- [4] Aguilera-Aguirre L, Bacsí A, Saavedra-Molina A, et al. Mitochondrial dysfunction increases allergic airway inflammation [J]. J Immunol, 2009, 183(8): 5379-5387
- [5] Steelant B, Seys SF, Van Gerven L, et al. Histamine and T helper cytokine driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2018, 141(3): 951-963
- [6] Boldogh I, Bacsí A, Choudhury BK, et al. ROS generated by pollen NADPH oxidase provide a signal that augments antigen-induced allergic airway inflammation[J]. J Clin Invest, 2005, 115(8): 2169-2179
- [7] Bunyavanich S, Schadt EE, Himes BE, et al. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis[J]. BMC Med Genomics, 2014, 7: 48
- [8] Kamekura R, Yamashita K, Jitsukawa S, et al. Role of Crosstalk between Epithelial and Immune Cells, the Epimmunome, in Allergic Rhinitis Pathogenesis[J]. Adv Otorhinolaryngol, 2016, 77: 75-82
- [9] Licona-Limon P, Kim LK, Palm NW, et al. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells[J]. Nat Immunol, 2013, 14(6): 536-342
- [10] Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis[J]. Clin Exp Allergy, 2008, 38(12): 1875-1881
- [11] Melum GR, Farkas L, Scheel C, et al. A thymic stromal lymphopoietin-responsive dendritic cell subset mediates allergic responses in the upper airway mucosa [J]. J Allergy Clin Immunol,

- 2014, 134(3): 613-621
- [12] Kamekura R, Kojima T, Koizumi J, et al. Thymic stromal lymphopoietin enhances tight-junction barrier function of human nasal epithelial cells[J]. *Cell Tissue Res*, 2009, 338(2): 283-293
- [13] Akasaki S, Matsushita K, Kato Y, et al. Murine allergic rhinitis and nasal Th2 activation are mediated via TSLP- and IL-33-signaling pathways[J]. *Int Immunol*, 2016, 28(2): 65-76
- [14] Kamekura R, Kojima T, Takano K, et al. The role of IL-33 and its receptor ST2 in human nasal epithelium with allergic rhinitis[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(2): 218-228
- [15] Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 130(1): 184-194
- [16] Kim YH, Yang TY, Park CS, et al. Anti-IL-33 antibody has a therapeutic effect in a murine model of allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2012, 67(2): 183-190
- [17] Tan HT, Sugita K, Akdis CA. Novel Biologicals for the Treatment of Allergic Diseases and Asthma[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(10): 70
- [18] Karta MR, Broide DH, Doherty TA. Insights into Group 2 Innate Lymphoid Cells in Human Airway Disease [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(1): 8
- [19] Lefrançois E, Duval A, Mirey E, et al. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(43): 15502-15507
- [20] Doherty TA, Scott D, Walford HH, et al. Allergen challenge in allergic rhinitis rapidly induces increased peripheral blood type 2 innate lymphoid cells that express CD84 [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(4): 1203-1205
- [21] Lao-Araya M, Steveling E, Scadding GW, et al. Seasonal increases in peripheral innate lymphoid type 2 cells are inhibited by subcutaneous grass pollen immunotherapy [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(5): 1193
- [22] Fan D, Wang X, Wang M, et al. Allergen-Dependent Differences in ILC2s Frequencies in Patients With Allergic Rhinitis [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2016, 8(3): 216-222
- [23] Palomares O, Akdis M, Martin-Fontecha M, et al. Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells[J]. *Immunol Rev*, 2017, 278(1): 219-236
- [24] Berker M, Frank LJ, Gessner AL, et al. Allergies - A T cells perspective in the era beyond the TH1/TH2 paradigm [J]. *Clin Immunol*, 2017, 174: 73-83
- [25] Wambre E, Bajzik V. A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(401): 1-10
- [26] Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Pillars Article: Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor Foxp3. *Science* 2003. 299: 1057-1061[J]. *J Immunol*, 2017, 198(3): 981-985
- [27] Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128(5): 996-1005
- [28] Meyer-Martin H, Hahn SA, Beckert H, et al. GARP inhibits allergic airway inflammation in a humanized mouse model[J]. *Allergy*, 2016, 71(9): 1274-1283
- [29] Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: Receptors, functions, and roles in diseases [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(4): 984-1010
- [30] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4<sup>+</sup> effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1123-1132
- [31] Quan SH, Zhang YL, Han DH, et al. Contribution of interleukin 17A to the development and regulation of allergic inflammation in a murine allergic rhinitis model [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 108(5): 342-350
- [32] Xu T, Stewart KM, Wang X, et al. Metabolic control of TH17 and induced Treg cell balance by an epigenetic mechanism [J]. *Nature*, 2017, 548(7666): 228-233
- [33] Gu ZW, Wang YX, Cao ZW. Neutralization of interleukin-9 ameliorates symptoms of allergic rhinitis by reducing Th2, Th9, and Th17 responses and increasing the Treg response in a murine model [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 14314-14324
- [34] Shin JH, Kim DH, Kim BY, et al. Anti-Interleukin-9 Antibody Increases the Effect of Allergen-Specific Immunotherapy in Murine Allergic Rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017, 9(3): 237-246
- [35] Morita R, Schmitt N, Benteibibel SE, et al. Human blood CXCR5<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion [J]. *Immunity*, 2011, 34(1): 108-121
- [36] Kamekura R, Shigehara K, Miyajima S, et al. Alteration of circulating type 2 follicular helper T cells and regulatory B cells underlies the comorbid association of allergic rhinitis with bronchial asthma[J]. *Clin Immunol*, 2015, 158(2): 204-211
- [37] Pilette C, Jacobson MR, Ratajczak C, et al. Aberrant dendritic cell function conditions Th2-cell polarization in allergic rhinitis [J]. *Allergy*, 2013, 68(3): 312-321
- [38] Dong J, Wong CK, Cai Z, et al. Amelioration of allergic airway inflammation in mice by regulatory IL-35 through dampening inflammatory dendritic cells[J]. *Allergy*, 2015, 70(8): 921-932
- [39] Yu S, Han B, Liu S, et al. Derp1-modified dendritic cells attenuate allergic inflammation by regulating the development of T helper type1 (Th1)/Th2 cells and regulatory T cells in a murine model of allergic rhinitis[J]. *Mol Immunol*, 2017, 90: 172-181
- [40] Nakao A, Nakamura Y, Shibata S. The circadian clock functions as a potent regulator of allergic reaction[J]. *Allergy*, 2015, 70(5): 467-473
- [41] Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, et al. Circadian regulation of allergic reactions by the mast cell clock in mice [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(2): 568-575
- [42] Honma A, Yamada Y, Nakamaru Y, et al. Glucocorticoids reset the nasal circadian clock in mice [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(11): 4302-4311
- [43] Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, et al. Inhibition of IgE-mediated allergic reactions by pharmacologically targeting the circadian clock[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(4): 1226-1235