

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.18.028

变应性鼻炎患者外周血中 Tr1/Th3 细胞的检测和分析 *

庞 权¹ 白素娟¹ 闫佩毅² 李文秀^{1△} 金 姝^{2△} 冯会杰¹ 杨 杨¹

(1 安徽医科大学上海普陀临床学院(上海市普陀区人民医院) 耳鼻咽喉科 上海 200060;

2 安徽医科大学上海普陀临床学院(上海市普陀区人民医院) 中心实验室 上海 200060)

摘要 目的:检测变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)患者和健康对照者外周血中 IL-10⁺CD4⁺T 细胞、TGF-β⁺CD4⁺T 细胞(分别代表 Tr1 细胞和 Th3 细胞的特性)的比例,并探讨其在 AR 发病中的意义,为 AR 的治疗提供临床参考。**方法:**分离 19 例对粉尘螨过敏的 AR 患者和 19 例健康对照者外周血单个核细胞(PBMCs),采用流式细胞术分别检测外周血中 IL-10⁺CD4⁺T 细胞、TGF-β⁺CD4⁺T 细胞的比例。**结果:**同健康对照者相比,AR 患者外周血中 IL-10⁺CD4⁺T 细胞的比例显著降低 [(1.66±0.48)% vs. (3.80.92)%, t=-9.08, P<0.01], AR 患者外周血中 TGF-β⁺CD4⁺T 细胞的比例降低[(1.92±0.54)% vs.(4.76±1.12)%, t=-9.94, P<0.01]。**结论:**外周血中 IL-10⁺CD4⁺T(Tr1)细胞比例的降低可能是 AR 发病的一个重要因素,提高 AR 患者外周血中分泌 IL-10 的 Tr1 细胞的比例可能在 AR 的治疗中具有重要意义。外周血中 TGF-β⁺CD4⁺T(Th3)细胞的比例显著降低,可能是 AR 发病的一个重要因素。但 TGF-β1 与 AR 关系的研究较少,特别是外周血中 TGF-β1 水平与 AR 的关系研究较少,需进一步研究。

关键词:鼻炎;变应性;外周血;Tr1 细胞;Th3 细胞

中图分类号:R765.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)18-3509-04

Detection and Analysis of Tr1/Th3 cells in Peripheral Blood of Patients with Allergic Rhinitis*

PANG Quan¹, BAI Su-juan¹, YAN Pei-yi², LI Wen-xiu^{1△}, JIN Shu^{2△}, FENG Hui-jie¹, YANG Yang¹

(1 Department of Otorhinolaryngology of Shanghai Putuo Clinical School of Anhui Medical University (People's Hospital of Shanghai Putuo district), Shanghai, 200060, China; 2 Department of Central Laboratory of Shanghai Putuo Clinical School of Anhui Medical University (People's Hospital of Shanghai Putuo district), Shanghai, 200060, China)

ABSTRACT Objective: To detect the proportion of IL-10⁺CD4⁺T cells and TGF-β⁺CD4⁺T cells (which represent characteristics of Tr1 cells and Th3 cells, respectively) in peripheral blood of allergic rhinitis (AR) patients and healthy controls, and to explore their significance in the pathogenesis of AR in order to provide clinical references for the treatment of allergic rhinitis. **Methods:** Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of 19 AR patients who were sensed to Dermatophagoides farinae (Df) and 19 healthy controls were isolated. The proportion of IL-10⁺CD4⁺T cells and TGF-β⁺CD4⁺T cells of peripheral blood were detected by flow cytometry. **Results:** Comparing with healthy controls' the proportion of IL-10⁺CD4⁺T cells in peripheral blood CD4⁺T cells significantly decreased and the TGF-β⁺CD4⁺T cells in peripheral blood significantly decreased (P<0.01). **Conclusion:** A lower proportion of IL-10⁺CD4⁺ (Tr1) cells in peripheral blood may be an important factor in the pathogenesis of AR. Improve the proportion of IL-10 secreting Tr1 cells may be of great significance in the treatment of AR. A lower proportion of TGF-β⁺CD4⁺T (Th3) cells in peripheral blood may be an important factor in the pathogenesis of AR. However, few studies about the relationship between TGF-β1 and AR, especially the relationship between TGF-β1 levels and AR in peripheral blood, further research is needed.

Key words: Rhinitis; Allergic; Peripheral blood; Tr1 cells; Th3 cells

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

Article ID: 1673-6273(2014)18-3509-04

前言

变应性鼻炎(AR)是鼻粘膜暴露于变应原后,由免疫球蛋白 E(IgE)介导的鼻黏膜慢性炎症反应性疾病,以打喷嚏、流清水鼻涕和鼻塞等症为特征,影响人们的社交生活,睡眠,学习和工作,并且患病率有逐渐增加的趋势,已成为是全球性的健康

问题^[1]。既往人们普遍认为变应性呼吸系统疾病是 Th2 型细胞主导的免疫反应性疾病,而正常健康个体,则表现为 Th1 型细胞主导的免疫反应。过敏性个体 Th1 细胞和 Th2 细胞不对称的凋亡导致外周 Th1 细胞缺失^[2],特别是分泌 IFN-γ 的 Th1 细胞的缺失^[3],这导致 Th2 细胞占优势的免疫反应^[4]。

近 20 年来,一种具有免疫抑制作用的细胞受到越来越多

* 基金项目:上海市普陀区卫生系统自主创新资助项目(PTKW08-C01)

作者简介:庞权(1985-),男,硕士研究生,研究方向:变应性鼻炎的发病机理,电话:15968968605, E-mail: pangquan13966@foxmail.com

△通讯作者:李文秀, E-mail: doctorli71@hotmail.com, 金姝, E-mail: jinshushu2002@yahoo.com.cn

(收稿日期:2013-11-26 接受日期:2013-12-22)

的重视,人们称之为调节性 T(Treg)细胞,Treg 细胞包括天然 CD4⁺CD25⁺Treg(nTreg)细胞,诱导性 CD4⁺CD25⁺Treg(iTreg)细胞,以分泌 IL-10 为特征的 1 型调节性 T(Tr1)细胞,以分泌转化生长因子 β (TGF- β)为特征 3 型辅助性 T(Th3)细胞^[5]。在哺乳动物,TGF- β 家族有 3 个成员 (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3),其中 TGF- β 1 是 TGF- β 在免疫系统中表达的主要形式,活化的 TGF- β 通过与其受体(TGF- β RI, TGF- β RII)结合发挥其生物学功能,TGF- β 被认为在调节免疫反应和抑制 T 细胞反应中起重要作用^[6]。TGF- β 能够上调 Foxp3 基因的表达,还能够诱导初始 CD4⁺T 细胞分化为 Th3 细胞^[7]。研究^[8]发现,阻断 Tr1 细胞的抑制能力或提高 Th2 细胞的比例能够促进变应原特异性 Th2 细胞的活化。TGF- β 显著增加变应原刺激小鼠脾细胞中 CD4⁺Foxp3⁺ 数量,能够诱导 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 细胞转变成 Foxp3⁺Treg 细胞,而这个过程能被 IL-4 抑制^[9]。提示 Tr1 细胞、Th3 细胞与 Th2 细胞的比例失衡在 AR 的发病中具有重要作用。另外,有报道^[10],AR 患者外周血中变应原特异性 Tr1 细胞的比例显著减少,特异性免疫治疗的机制可能是通过诱导分泌 IL-10 的抗原特异性调节性 T 细胞来起作用的^[11]。TGF- β 1 在哮喘发病中的作用受到了较多的关注,而其与 AR 的关系研究甚少,且得出的结果不尽相同,甚至有相悖的结论^[12-14]。在本研究中,我们采用流式细胞术对 AR 患者和正常个体外周血单个核细胞中 IL-10⁺CD4⁺T 细胞、TGF- β 1⁺CD4⁺T 细胞(分别代表 Tr1 细胞和 Th3 细胞的特性)的比例进行检测,探讨其在 AR 发病中的意义,为 AR 的治疗提供临床依据。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 研究对象 这项研究的参与者包括明确诊断为对粉尘螨过敏的变应性鼻炎(AR)患者 19 例,其中男 10 例,女 9 例;年龄范围 23-56 岁,中位年龄 29 岁;19 例健康对照者,其中男 13 例,女 6 例,年龄范围 26-55 岁,中位年龄 36 岁。所有的 AR 患者为上海市普陀区人民医院耳鼻喉科招募的患者,健康对照者为本院职工及来我院体检的正常人,所有研究对象均为汉族人。

1.1.2 入组及排除标准 AR 诊断标准根据 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA)2008^[15](具有打喷嚏,流清水鼻涕,鼻塞病史,症状持续两天以上,且每天发作时间大于 1 个小时,变应原皮肤点刺试验(SPT)检查阳性)。健康对照者没有任何鼻部或身体过敏症状,SPT 试验阴性。排除对象包括患有哮喘、慢性鼻-鼻窦炎及鼻息肉,重度鼻中隔偏曲的病人,以及其它慢性心、肺、内分泌功能失调的病人,所有受试者一个星期未用过抗组胺药或鼻内类固醇,三个月内未口服类固醇激素才进行实验室测试。该研究被上海市普陀区人民医院医学伦理委员会批准,所有受试者签署知情同意书。

1.2 实验器材

CO2 培养箱(Series 5400)(Napco 公司,美国);台式多用离心机(上海和欣科教设备有限公司,中国);垂直层流洁净工作台(LA-920-3,上海上净设备有限公司,中国);显微镜(OPTEC 重庆奥特光学仪器有限公司,中国);流式细胞仪(BD 公司,美国);旋涡混合器(QL-901,江苏海门医疗仪器厂,中国);台式多

用冷冻离心机(Thermo Sorvall 公司,德国)。

1.3 实验试剂

RPMI-1640 培养基(塞默飞世尔生物化学制品有限公司,英国);淋巴细胞分离液(恒心化学试剂有限公司,中国);溶血素(FACS Lysing, Becton Dickinson (BD) 公司,美国);CD8- 异硫氰酸荧光素(FITC)(BD 公司,美国);CD3- 多甲藻叶绿素蛋白(PerCP)(BD 公司,美国);IgG1-FITC(BD 公司,美国);IgG1-藻红蛋白(PE)(BD 公司,美国);anti-Human - IL-10-PE (eBioscience 公司,美国);anti-Human - TGF- β 1-APC(R&D Systems 公司,美国);细胞因子检测刺激剂佛波酯(PMA)(Sigma 公司,美国);离子霉素(ionomycin)(Sigma 公司,美国);变应原皮试抗原原液(浙江我武公司,中国);阳性刺激剂户尘螨提取液(浙江我武公司,中国);细胞固定液(Fixation/permeabilization)(BD 公司,美国);破膜缓冲液(perm/wash buffer)(BD 公司,美国);高尔基阻断剂(golgistop)(BD 公司,美国)。

1.4 实验方法

1.4.1 外周血单个核细胞(PBMCs)的分离 取刻度离心管中加入 2 ml 淋巴细胞分离液,取 2 ml 肝素钠抗凝静脉血与等体积的 PBS 缓冲液充分混匀,用滴管吸取 4 mL 混合血液,沿管壁缓慢滴加于淋巴细胞分离液液面上,用冷冻高速离心机以密度梯度离心法 2500 rpm(1006 $\times$ g)水平离心 20 分钟。吸取单个核细胞,置入另一试管中,加入 4 mL PBS 缓冲液,以 1500 rpm (362 $\times$ g)离心 10 分钟,洗涤细胞两次。末次离心后,弃上清,细胞重新悬浮于 RPMI-1640 中待用。

1.4.2 外周血单个核细胞胞内细胞因子分泌水平检测 取 4-5 mL 全血分离外周血中的 PBMCs,悬浮在 2 $\times$ 10⁶ 个细胞/mL RPMI-1640 培养基中,取 2 mL PBMCs 加入青霉素小瓶中,分刺激组和未刺激组。刺激组加入 10 μ g/mL 的粉尘螨提取液,25 ng/mL 的佛波酯(PMA),加 1 μ g/mL 的离子霉素(ionomycin)和 0.75 μ g/mL 的高尔基阻断剂(GolgiStop),未刺激组只加 0.75 μ g/mL 的 GolgiStop,混匀后在 37 $^{\circ}$ C 温度 5% CO₂ 孵箱中孵育 16 小时。表面染色:实验管加入抗体 Ab1 100 μ L (5 μ L CD3-PerCp, 4 μ L CD8-FITC, 100 μ L FACS 缓冲液),空白对照管加入 100 μ L FACS 缓冲液,常温避光孵育 20 分钟。每管加 500 μ L FACS 缓冲液,混匀,离心弃上清。固定:加入 300 μ L 1 $\times$ fixation/permeabilization 工作液,并迅速混匀,常温避光孵育 15-20 分钟,离心弃上清,转旋器重悬。破膜:加入 1 ml 的 perm/wash buffer 工作液(根据说明书用蒸馏水 10 倍稀释储存液),混匀,将实验管平均分成 2 管(IL-10/TGF- β 1 试验管,IL-10/TGF- β 1 同型对照管)后,离心,弃上清,转旋器重悬。加入抗体:(空白管:加入 100 μ L 1 $\times$ Perm/Wash 工作液;IL-10/TGF- β 1 试验管:100 μ L 1 $\times$ Perm/Wash 工作液 +2 μ L anti-Human IL-10+2 μ L anti-Human TGF- β 1;IL-10/TGF- β 1 同型对照管:100 μ L 1 $\times$ Perm/Wash 工作液 +2 μ L IgG1-FITC +2 μ L IgG1-PE),于室温避光孵育 30 min。加入 500 μ L 1 $\times$ Perm/Wash 工作液,离心,弃上清,转旋器重悬,将细胞重悬于 300 μ L 1 $\times$ PBS 中,上机检测;然后用 Cell Quest 软件(BD Biosciences, San Diego, CA)进行分析。IL-10⁺CD4⁺T(Tr1)细胞、TGF- β 1⁺CD4⁺T(Th3)细胞的比例都被定量。

1.5 统计学方法

数据用均数 $\pm$ 标准差表达,组间比较用t检验。所有的分析采用统计软件(SPSS17.0)。所有检验采用双侧检验,P值小于0.05认为有统计学意义。

2 结果

在本研究中用屋尘螨变应原提取液和 PMA- 离子霉素刺激后,用流式细胞仪对外周血 PBMCs 胞内细胞因子进行检测,

AR 患者外周血中 IL-10⁺CD4⁺T(Tr1)细胞、TGF- β 1⁺CD4⁺T(Th3)细胞分别被检测(如图 1)。结果显示:粉尘螨提取液 +PMA+ 离子霉素刺激 16 小时后,AR 患者外周血中 IL-10⁺CD4⁺T(Tr1)细胞频率明显低于健康对照者 [(1.66 $\pm$ 0.48)% vs. (3.82 $\pm$ 0.92)%, $t=-9.08$, $P<0.01$](图 E);AR 患者外周血中 TGF- β 1⁺CD4⁺T(Th3)细胞频率显著低于健康对照者 [(1.92 $\pm$ 0.54)% vs. (4.76 $\pm$ 1.12)%, $t=-9.94$, $P<0.01$](图 F)。

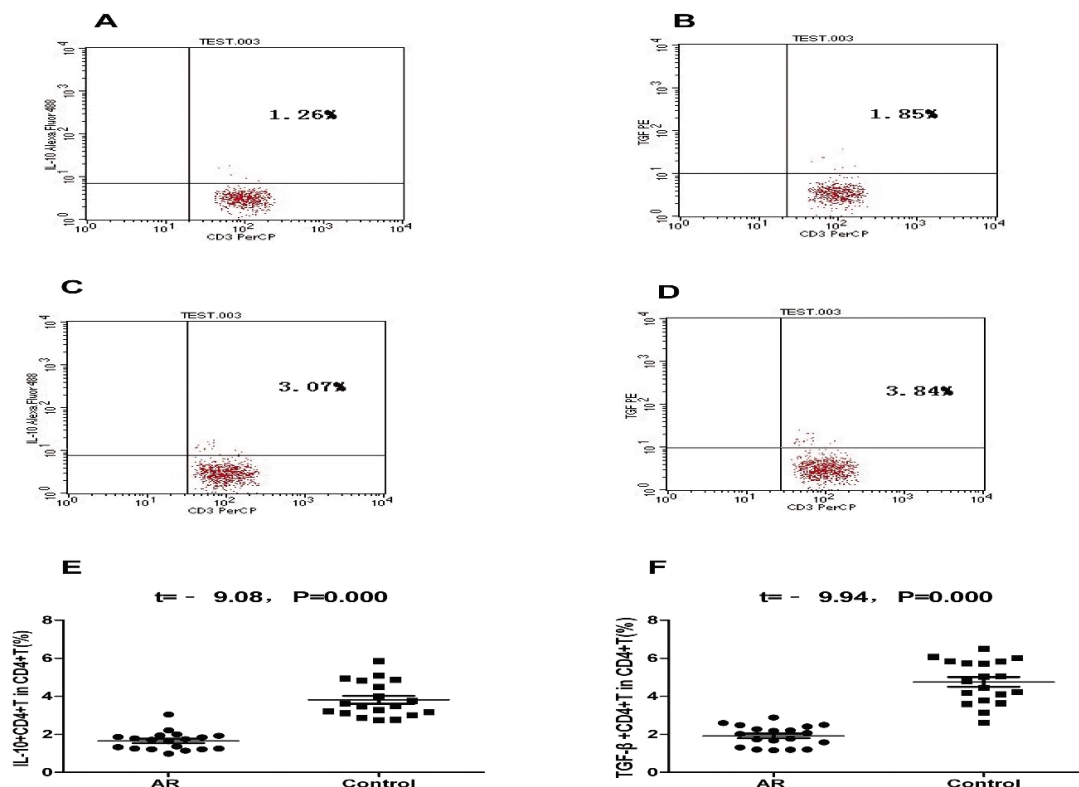


图 1 流式细胞术分析 AR 患者(n=19)和健康对照者(n=19)外周血胞内细胞因子的表达水平

散点代表不同 CD4⁺T 细胞子集所占的百分比。A, 右上象限:代表 AR 患者外周血 IL-10⁺CD4⁺T 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例。B, 右上象限:代表 AR 患者外周血 TGF- β 1⁺CD4⁺T 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例。C, 右上象限:代表健康对照者外周血 IL-10⁺CD4⁺T 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例。D, 右上象限:代表健康对照者外周血 TGF- β 1⁺CD4⁺T 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例。E, 代表 AR 患者和健康对照者外周血 CD4⁺T 细胞中 IL-10⁺CD4⁺T 细胞的比例。F, 代表 AR 患者和健康对照者外周血 CD4⁺T 细胞中 TGF- β 1⁺CD4⁺T 细胞的比例。水平线代表均值。

Fig. 1 Analyzed by flow cytometry the intracellular cytokines in PBMCs of AR patients (n = 19) and healthy controls (n = 19).

Values in dot plot indicate percentages of different cell subsets in total CD4⁺T cells. A, Right upper quadrant: The proportion of IL-10⁺CD4⁺T cells in CD4⁺T cells of AR patients. B, Right upper quadrant: The proportion of TGF- β 1⁺CD4⁺T cells in CD4⁺T cells of AR patients. C, Right upper quadrant: The proportion of IL-10⁺CD4⁺T cells in CD4⁺T cells of healthy controls. D, Right upper quadrant: The proportion of TGF- β 1⁺CD4⁺T cells in CD4⁺T cells of healthy controls. E, Represent the proportion of IL-10⁺CD4⁺T cells in AR patients and healthy controls. F, Represent the proportion of TGF- β 1⁺CD4⁺T cells in AR patients and healthy controls. Horizontal lines represent means.

3 讨论

我们研究发现,同健康对照者相比,AR 患者外周血中 IL-10⁺CD4⁺T(Tr1)细胞的比例显著降低,提示外周血中 Tr1 细胞比例的降低可能与 AR 的发病有关。Tr1 细胞主要是在 IL-10 存在下诱导产生的,以分泌高水平的 IL-10 和转化生长因子 β (TGF- β)为特征,以非细胞接触依赖 IL-10 方式发挥抑制效应性 T 细胞的增殖和细胞因子的产生^[5]。有报道^[9]当培养液中加入 Tr1 细胞后,CD4⁺T 淋巴细胞的增殖被显著地抑制,然而当向培养液中再加入 IL-10 抗体后,这种抑制效果被抵消,说明 Tr1

细胞发挥免疫抑制功能需要 IL-10 的存在。AR 患者体内 Tr1 细胞比例降低,导致其不能有效抑制 CD4⁺T 淋巴细胞的增殖,这可能促进 AR 的发病。研究^[16,17]显示,AR 患者外周血 PBMCs 分泌 IL-10 的 Tr1 细胞水平显著降低,这与我们的研究结果是一致的,证实分泌 IL-10 的 Tr1 细胞在 AR 发病中具有至关重要的作用。Yamanaka 等^[18]报道 IL-10 的数量的增加是诱导特异性 T 细胞产生免疫耐受的关键。这些研究结果提示,提高 AR 患者外周血中分泌 IL-10 的 Tr1 细胞的比例可能在 AR 的治疗中具有重要意义。

Th3 细胞是由口服抗原耐受的研究中发现的,在抗原特异

性激活后可分泌大量 TGF- β , 从而导致 Th1 细胞和 Th2 细胞的反应受到抑制^[9]。TGF- β 在免疫抑制方面具有重要的作用。研究表明, TGF- β 1 介导的信号转导在维持体内外周 nTreg 细胞数量和功能, 并在维持外周这些细胞表达 Foxp3 中起着重要的作用^[20]。我们研究发现, 同健康对照者相比, AR 患者外周血中 TGF- β 1⁺CD4⁺T(Th3) 细胞的比例显著降低, 提示外周血中 Th3 细胞比例降低可能与 AR 的发病有关。有报道^[21]用 TGF- β 中和抗体中和 TGF- β 能够降低 nTreg 对变应原诱导的气道高反应的抑制作用, 说明 TGF- β 在 nTreg 发挥抑制作用中具有重要作用。也有报道^[22]用 TGF- β 中和抗体中和 TGF- β , 具有抗纤维化作用, 对气道重塑方面有利, 但却使肺功能恶化, 加重气道高反应性, 说明 TGF- β 在维持免疫平衡中具有重要作用。但 TGF- β 1 与 AR 的关系研究较少, 特别是外周血中 TGF- β 1 水平与 AR 的关系研究较少, Ciprandi 等^[23]报道花粉过敏的变应性鼻炎患者血清 TGF- β 水平在非花粉季节低于花粉季节, 经特异性免疫治疗后血清 TGF- β 水平显著提高, 并且 TGF- β 水平与嗜酸性细胞数呈负相关, Rosas 等^[24]报道 AR 患者血浆 TGF- β 水平显著低于健康对照者。这与我们的研究结果是一致的, 但关于外周血中 TGF- β 水平与 AR 关系的研究较少, 需要进一步研究。

总之, 本研究结果提示, 外周血中 IL-10⁺CD4⁺T(Tr1) 细胞比例的降低可能是 AR 发病的一个重要因素, 提高 AR 患者外周血中分泌 IL-10 的 Tr1 细胞的比例可能在 AR 的治疗中具有重要意义。外周血中 TGF- β 1⁺CD4⁺T(Th3) 细胞的比例显著降低, 可能是 AR 发病的一个重要因素。但 TGF- β 1 与 AR 关系的研究较少, 特别是外周血中 TGF- β 1 水平与 AR 的关系研究较少, 需进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen)[J]. Allergy, 2008, 63 (Suppl 86): 8-160
- [2] Akdis M, Trautmann A, Klunker S, et al. T helper (Th) 2 predominance in atopic diseases is due to preferential apoptosis of circulating memory/effector Th1 cells[J]. FASEB J, 2003, 17(9): 1026-1035
- [3] Akkoc T, de Koning PJ, Rü ckert B, et al. Increased activation-induced cell death of high IFN-gamma-producing T(H)1 cells as a mechanism of T(H)2 predominance in atopic diseases[J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(3): 652-658
- [4] Agrawal DK, Shao Z. Pathogenesis of allergic airway inflammation[J]. Curr Allergy Asthma Rep, 2010, 10(1): 39-48
- [5] Cvetanovich GL, Hafler DA. Human regulatory T cells in autoimmune diseases[J]. Curr Opin Immunol, 2010, 22(6): 753-760
- [6] Li MO, Flavell RA. TGF-beta: a master of all T cell trades [J]. Cell, 2008, 134(3): 392-404
- [7] Carrier Y, Yuan J, Kuchroo VK, et al. Th3 cells in peripheral tolerance. I. Induction of Foxp3-positive regulatory T cells by Th3 cells derived from TGF-beta T cell-transgenic mice [J]. J Immunol, 2007, 178(1): 179-185
- [8] Akdis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells [J]. J Exp Med, 2004, 199(11): 1567-1575
- [9] Prochazkova J, Fric J, Pokorna K, et al. Distinct regulatory roles of transforming growth factor-beta and interleukin-4 in the development and maintenance of natural and induced CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. Immunology, 2009, 128(1 Suppl): e670- e678
- [10] Han D, Wang C, Lou W, et al. Allergen-specific IL-10-secreting type 1 T regulatory cells, but not CD4 (+)CD25 (+)Foxp3 (+) T cells, are decreased in peripheral blood of patients with persistent allergic rhinitis[J]. Clin Immunol, 2010, 136(2): 292-301
- [11] Moldaver D, Larche M. Immunotherapy with peptides [J]. Allergy, 2011, 66(6): 784-791
- [12] Ouyang Y, Miyata M, Hatsushika K, et al. TGF-beta signaling may play a role in the development of goblet cell hyperplasia in a mouse model of allergic rhinitis[J]. Allergol Int, 2010, 59(3): 313-319
- [13] Salib RJ. Transforming growth factor-beta gene expression studies in nasal mucosal biopsies in naturally occurring allergic rhinitis[J]. Ann R Coll Surg Engl, 2007, 89(6): 563-573
- [14] Lee SS, Won TB, Kim JW, et al. Effects of dexamethasone on the expression of transforming growth factor-beta in the mouse model of allergic rhinitis. Laryngoscope, 2007, 117(8): 1323-1328
- [15] Bellinghausen I, König B, Böttcher I, et al. Regulatory activity of human CD4 CD25 T cells depends on allergen concentration, type of allergen and atopy status of the donor [J]. Immunology, 2005, 116(1): 103-111
- [16] Mamessier E, Nieves A, Lorec AM, et al. T-cell activation during exacerbations: a longitudinal study in refractory asthma [J]. Allergy, 2008, 63(9): 1202-1210
- [17] Botturi K, Lacoëuille Y, Cavaillès A, et al. Differences in allergen-induced T cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4[J]. Respir Res, 2011, 12: 25
- [18] Yamanaka K, Yuta A, Kakeda M, et al. SLIT improves cedar pollinosis by restoring IL-10 production from Tr1 and Monocytes-IL-10 productivity is critical for becoming allergic~[J]. Allergol Int, 2011, 60(1): 45-51
- [19] Gol-Ara M, Jadidi-Niaragh F, Sadria R, et al. The role of different subsets of regulatory T cells in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis, 2012, 2012: 805875
- [20] Marie JC, Letterio JJ, Gavin M, et al. TGF-beta1 maintains suppressor function and Foxp3 expression in CD4+CD25+regulatory T cells[J]. J Exp Med, 2005, 201(7): 1061-1067
- [21] Joetham A, Takeda K, Taube C, et al. Naturally occurring lung CD4 (+)CD25(+) T cell regulation of airway allergic responses depends on IL-10 induction of TGF-beta[J]. J Immunol, 2007, 178(3): 1433-1442
- [22] Alcorn JF, Rinaldi LM, Jaffe EF, et al. Transforming growth factor-beta1 suppresses airway hyperresponsiveness in allergic airway disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(10): 974-982
- [23] Ciprandi G, De Amici M, Tosca M, et al. Serum transforming growth factor-beta levels depend on allergen exposure in allergic rhinitis[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2010, 152(1): 66-70
- [24] Rosas A, Valencia MP, Sánchez M, et al. Transforming growth factor beta and platelets in allergic rhinitis and sinusitis [J]. Rev Alerg Mex, 2011, 58(2): 93-98