

· 实验研究 ·

糖皮质激素对哮喘小鼠 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的作用

李敏¹, 宋丽¹, 张建波², 房俊², 李兰¹

(四川省医学科学院·四川省人民医院, 1. 儿科 2. 医学中心试验室 四川 成都 610072)

[摘要] **目的** 建立哮喘小鼠动物模型并给予吸入糖皮质激素治疗, 通过分析 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞及相关细胞因子在哮喘发病中的变化情况, 以及观察糖皮质激素治疗对该细胞的影响和干预作用, 探讨哮喘发作的新的免疫机制。**方法** 分别制备哮喘组(OVA), 哮喘吸入激素治疗组(OVA/GC)及对照组(NS)动物模型。所有小鼠于末次激发后 24 h, 取右肺中叶标本作病理切片, 观察炎症改变; 同时收集外周抗凝血及肺组织细胞悬液, 通过流式细胞仪及酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞占 CD4⁺ T 细胞的百分比和血浆中 IL-10 和 TGF-β1 水平。**结果** ①哮喘小鼠外周血及肺组织细胞悬液中 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞百分率明显降低 ($P < 0.01$), 吸入糖皮质激素治疗后 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞百分率明显升高 ($P < 0.01$)。②IL-10 在哮喘组较对照组明显降低 ($P < 0.01$), 糖皮质激素治疗组 IL-10 明显升高 ($P < 0.01$)。③TGF-β1 在哮喘小鼠较对照组明显降低 ($P < 0.01$), 吸入糖皮质激素治疗后 TGF-β1 有所升高, 但差异无显著性。**结论** ①哮喘小鼠 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞和 IL-10, TGF-β1 数量和分泌水平降低, 尤其是肺部 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞不能有效聚集, 导致全身和局部对炎症反应的抑制作用减弱, 可能是导致哮喘发生的原因之一。②糖皮质激素可通过增加 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞及 IL-10 数量和分泌水平, 增强其免疫抑制功能而发挥治疗作用。③外周血和肺部 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞百分率变化具有一致性, 监测外周血 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞变化情况可以了解肺部变化趋势。

[中国当代儿科杂志, 2008, 10(4): 527-530]

[关键词] 哮喘; CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞; IL-10; TGF-β1; 糖皮质激素; 小鼠

[中图分类号] R-33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2008)04-0527-04

Effect of glucocorticoid on CD4⁺ CD25⁺ T regulatory cells in asthmatic mice

LI Min, SONG Li, ZHANG Jian-Bo, FANG Jun, LI Lan. Department of Pediatrics, Sichuan Province People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610072, China (Song L, Email: songl04@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To determine the changes of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and the levels of IL-10 and TGF-β1 in the mouse model of asthma and the effects of glucocorticoid inhalation on CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and IL-10 and TGF-β1 levels. **Methods** Thirty BALB/c mice were randomly divided into three groups: asthma model, glucocorticoid treatment and control. Asthma was induced by OVA administration in the asthma model and the glucocorticoid treatment groups. The glucocorticoid treatment group received budesonide inhalation (0.8 mg/L) before the challenge of asthma. After 24 hrs of the last challenge, the lung tissues of middle lobe of the right lung were obtained for the observation of lung pathological changes. Peripheral anticoagulated blood and lung lymph cells suspension were collected. The percentage of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in CD4⁺ T cells was detected by flow cytometry, and the levels of IL-10 and TGF-β1 in plasma were measured using ELISA. **Results** The percentage of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in peripheral blood and lung lymph cells suspension in the asthma model group was significantly lower than the control group ($P < 0.01$). The glucocorticoid-treated asthma group showed an increased percentage of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells compared with the asthma model group ($P < 0.01$) and a similar percentage of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in peripheral blood and lung lymph cells suspension to the control group. Compared with the control group, plasma levels of IL-10 and TGF-β1 decreased significantly in the asthma model group ($P < 0.01$). After glucocorticoid treatment plasma IL-10 level increased significantly ($P < 0.01$) and was similar to that in the control group, while plasma TGF-β1 level remained lower than that in the control group. **Conclusions** The percentage of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and the levels of IL-10 and TGF-β1 decreased in asthmatic mice, which might contribute to the pathogenesis of asthma. Glucocorticoid can increase the percentage of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and the levels of IL-10 and thus provides protective effects against asthma. The changes of the percentage of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in peripheral blood were

[收稿日期] 2007-11-12; [修回日期] 2008-01-11

[作者简介] 李敏, 女, 大学, 主任医师。主攻方向: 小儿呼吸系统疾病。

consistent with those in the lung, suggesting that monitoring the changes of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in peripheral blood may be useful to understand the changes of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in the lung.

[Chin J Contemp Pediatr, 2008, 10 (4):527-530]

Key words: Asthma; CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell; IL-10; TGF-β1; Glucocorticoid; Mice

支气管哮喘是儿童期最常见的慢性呼吸道疾病。越来越多的研究表明, Th1 相关的炎症反应并不下调哮喘的发病, 同时在 Th2 型免疫反应介导的疾病中哮喘的发病率也并未增高^[1,2]。而 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞在哮喘的免疫调节中发挥着重要作用, 已成为哮喘发病机制中的研究热点, 但有关其数量和功能改变的观点存在分歧, 作用机制尚不明确。本研究通过建立哮喘小鼠动物模型, 探讨 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞及相关细胞因子 IL-10 和 TGF-β₁ 在哮喘发病中的变化情况, 并观察糖皮质激素治疗对该细胞的影响和干预作用, 现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验对象

BALB/c 小鼠 30 只, 雌雄各半, 清洁级, 8 ~ 10 周龄, 体重 22 ± 2 g, 购自四川大学实验动物中心。按随机数字表法分为 3 组: 哮喘组 (OVA 组), 哮喘吸入激素治疗组 (OVA/GC 组) 及对照组 (NS 组), 每组 10 只。

1.2 主要仪器和试剂

主要实验仪器有水平离心机、光学显微镜、压缩雾化吸入器、酶标仪、Epics XL 型流式细胞仪等。主要实验试剂包括卵清蛋白 (OVA)、氢氧化铝 [Al (OH)₃]、胶原酶 I 型、小鼠淋巴细胞分离液、Hank's 液、小鼠 IL-10 和 TGF-β₁ 检测试剂盒、大鼠抗小鼠 CD4-PE、IgG2a-PE、CD25-FITC、IgG1-FITC 等, 分别购自不同的制剂公司, 按操作说明书进行操作和配制。

1.3 各模型组的制备

参照沈华浩^[3]和 Sakai^[4]提出的方法略加调整。

- 1.3.1 NS 组 于第 0 天, 第 14 天予以生理盐水 0.2 mL 腹腔注射, 第 21 ~ 25 天用 37℃ 生理盐水 20 mL 雾化吸入 30 min。
- 1.3.2 OVA 组 于第 0 天, 第 14 天予以 OVA / Al(OH)₃ 混合液 0.2 mL [含 OVA 100 μg、Al(OH)₃ 2 mg] 腹腔注射, 第 21 天开始激发, 以 2% OVA 生理盐水 20 mL 雾化 30 min, 持续激发 5 d。
- 1.3.3 OVA/GC 组 于第 0 天, 第 14 天予以 OVA / Al(OH)₃ 混合液 0.2 mL [含 OVA 100 μg、Al(OH)₃ 2 mg] 腹腔注射, 第 20 天给予普米克令舒

(布地奈德混悬液) 雾化 10 min, 雾化浓度为 0.8 mg/L。第 21 天开始激发, 以 2% OVA 生理盐水 20 mL 雾化 30 min, 持续激发 5 d, 每次激发前 20 min 均行普米克令舒雾化, 方法同第 20 天。

1.4 标本收集及检测

- 1.4.1 摘眼球采血 末次激发后 24 h, 5% 氯胺酮腹腔注射麻醉, 注射剂量 60 mg/kg。麻醉后, 左手固定小鼠, 将小鼠头部皮肤绷紧, 眼球突出, 右手持眼科弯镊夹住眼球根部, 将眼球摘出, 并立即将鼠倒置, 头朝下使眼眶内动静脉血流入抗凝采血管。一部分标本制备成单细胞悬液, 用流式细胞仪检测 CD4⁺CD25⁺ 细胞数目, 另一部分抗凝血 2 000 r/min, 10 min 离心, 分离血浆, 装入 EP 管, -70℃ 冰箱保存, 然后使用 ELISA (酶联免疫吸附试验) 试剂盒检测小鼠血浆中 IL-10、TGF-β₁ 细胞因子浓度。
- 1.4.2 分离肺组织单个核细胞 5 mL Hank's 液经右心室灌洗小鼠肺脏, 取下肺组织, 剪成碎片, 通过研磨、过滤、多次洗涤肺组织细胞悬液及最后的密度梯度离心法离心获得细胞悬液浓度为 2 × 10⁶/mL 的单个核细胞, 通过流式细胞仪测定 CD4⁺CD25⁺ T 细胞数目。

1.5 肺部标本的制备

用 4% 多聚甲醛 (含 0.1% DEPC) 固定右肺中叶。然后石蜡包埋, 切成 3 μm 厚切片, 苏木精-伊红染色, 观察肺组织病变和炎症细胞浸润情况。

1.6 统计学分析

所有数据经 Kolmogorov-Smirnov 检验正态性, 符合正态分布的数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 偏态分布数据用中位数和四分位数表示, SPSS11.5 统计软件分析所有数据, 正态分布数据用析因设计方差分析和单因素方差分析, LSD 检验对各组均数进行两两比较, 偏态分布数据用秩和检验分析, 直线相关分析外周血 CD4⁺CD25⁺ T 细胞百分率与细胞因子水平间相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘模型建立

哮喘组小鼠多次激发后不同程度出现呼吸急促、缩头弓背、口唇紫绀、抓耳挠腮、烦躁不安等症状; 吸入激素治疗哮喘组上述症状明显减轻; 对照组

可见烦躁不安,但无其他上述表现。肺部病理切片 见图 1。

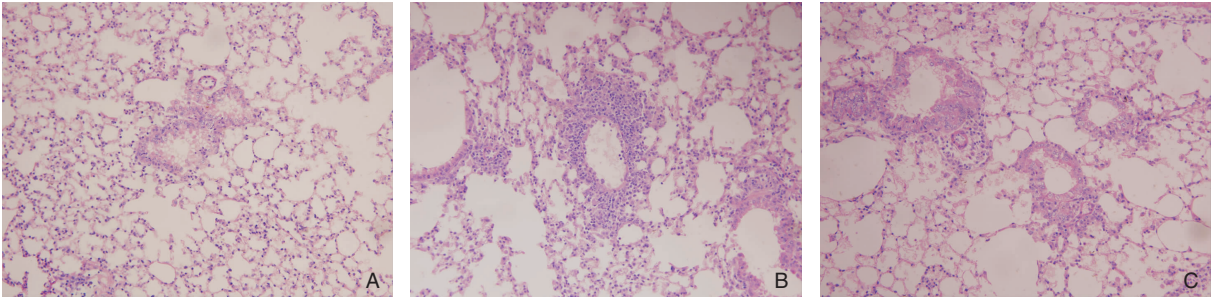


图 1 肺组织病理切片(苏木精-伊红染色,×200) A: NS 组未见气道炎症表现; B: OVA 组的细支气管及血管周围均可见嗜酸性粒细胞增多为主的炎性细胞浸润,部分细支气管上皮细胞脱落不完整; C: OVA/GC 组炎症改变明显减轻。

2.2 哮喘小鼠外周血和肺组织细胞悬液中 CD4⁺CD25⁺T 细胞百分率的变化

哮喘组小鼠外周血和肺部 CD4⁺CD25⁺T 细胞百分率明显降低($P < 0.01$),哮喘小鼠吸入糖皮质激素治疗后,外周血和肺部 CD4⁺CD25⁺T 细胞百分率较哮喘模型组明显升高($P < 0.01$),升高后的 CD4⁺CD25⁺T 细胞百分率与对照组比较,差异无显著性(表 1)。

表 1 哮喘小鼠外周血和肺组织中 CD4 ⁺ CD25 ⁺ T 细胞百分率			
[($\bar{x} \pm s$ %)]			
组别	鼠数	外周血 CD4 ⁺ CD25 ⁺	肺部 CD4 ⁺ CD25 ⁺
NS 组	10	5.21 ± 0.36	4.39 ± 0.46
OVA 组	10	3.38 ± 0.63	2.27 ± 0.41
OVA/GC 组	10	5.17 ± 0.90 ^a	3.90 ± 0.75 ^a
F 值		24.634	39.215
P 值		<0.01	<0.01

a: 与 OVA 组比较 $P < 0.01$

2.3 外周血与肺部 CD4⁺CD25⁺T 细胞百分率的相关性分析

哮喘组、哮喘吸入糖皮质激素治疗组及正常对照组,小鼠外周血与肺部 CD4⁺CD25⁺T 细胞百分率变化经 Pearson 相关分析均呈正相关, r 分别为 0.894,0.837,0.878, $P < 0.01$ 。

2.4 哮喘小鼠血浆 IL-10 水平的变化情况

小鼠血浆 IL-10 测定结果变异较大,部分模型组和对照组在 pg/mL 水平仍测不出,该结果按零处理。IL-10 数据经分析呈非正态分布、方差不齐,因此采用中位数和四分位数间距描述,Kruskal Wallis 秩和检验进行统计分析。哮喘组、哮喘吸入激素治疗组及对照组之间差异有显著性($P < 0.01$)。哮喘组较对照组 IL-10 水平明显降低($P < 0.01$),哮喘小鼠吸入糖皮质激素治疗后,IL-10 水平明显升高,接近对照组水平,与哮喘组相比差异有显著性($P < 0.01$),(表 2)。

表 2 小鼠血浆 IL-10 水平 (pg/mL)			
组别	鼠数	IL-10 [M(QR)]	Mean Rank
NS 组	10	46.3 (22.5)	25.65
OVA 组	10	7.75 (12.3) ^a	9.75
OVA/G 组	10	47.4 (8.75) ^b	23.95

a: 与对照组比较 $\chi^2 = 9.752, P < 0.01$; b: 与哮喘组比较 $\chi^2 = 10.242, P < 0.01$

2.5 小鼠血浆 TGF-β1 水平的变化情况

外周血中,哮喘组小鼠 TGF-β1 水平明显降低($P < 0.01$)。哮喘小鼠吸入糖皮质激素治疗后,TGF-β1 水平有所升高,但与哮喘组比较,差异无显著性。而且,激素治疗后 TGF-β1 水平仍较对照组明显降低($P < 0.01$),(表 3)。

表 3 哮喘小鼠血浆 TGF-β1 水平 (pg/mL)		
组别	鼠数	TGF-β1 ($\bar{x} \pm s$)
NS 组	10	1341.30 ± 101.49
OVA 组	10	305.12 ± 86.15 ^a
OVA/GC 组	10	335.39 ± 93.15 ^a

a: 与 NS 组比较 $P < 0.01$

2.6 外周血 CD4⁺CD25⁺T 细胞百分率与血浆细胞因子相关性分析

经 spearman's 相关性分析,各组 CD4⁺CD25⁺T 细胞百分率与 IL-10,TGF-β1 无相关性。

3 讨论

近年来,Th1/Th2 平衡理论作为支气管哮喘发病机制的核心已为大多数人接受,但进一步研究发现,另一类 T 淋巴细胞即 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞在哮喘的免疫调节中发挥重要作用^[1]。CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞是维持外周免疫耐受的关键细胞,它可介导机体对过敏原耐受的形成,抑制 Th2 反应及气道的嗜酸性粒细胞炎症,从而下调哮喘气

道炎症,最终起到抑制哮喘发展的作用。本实验中哮喘小鼠外周血和肺部组织细胞悬液中 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞百分率均较非哮喘小鼠明显降低,与相关文献报道一致^[2,5]。实验同时发现肺部 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞数量较外周血 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞低,提示哮喘小鼠体内 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞数量的降低可能减弱对 Th2 细胞的接触性抑制作用,使 Th2 型免疫反应增强,尤其是 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞不能有效聚集于肺部发挥抑制功能,可导致机体全身和局部免疫紊乱,造成哮喘过敏性气道炎症的发生。由此我们推论支气管哮喘的发病机制可能与体内 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞减少不能有效发挥免疫抑制功能有关。

糖皮质激素是控制哮喘气道炎症的最有效药物。有研究发现^[6],糖皮质激素不仅具有免疫抑制和抗炎作用,还能转录调节染色体结构,诱导和抑制基因表达,通过 Foxp3 依赖机制促进 T 细胞向 Tr1 方向分化,使免疫反应转向免疫抑制,从而使过敏性炎症反应的调节紊乱重新达到平衡。本研究发现哮喘小鼠吸入糖皮质激素治疗后,外周血和肺部 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞数量较未经治疗的哮喘小鼠明显增加,提示糖皮质激素可通过调节哮喘体内 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞数量,改善其免疫抑制功能,从而发挥治疗作用。

IL-10 是有效的抗炎和免疫抑制细胞因子,可调节哮喘等过敏性疾病的效应细胞,包括抑制 Th2 细胞因子的产生和肥大细胞、嗜酸性细胞功能,并抑制 IgE 的产生、增强 IgG4 的产生,从而调节 IgG4 与 IgE 的比例^[7,8]。目前关于 IL-10 在哮喘中的变化仍然存在争论,一些研究发现哮喘患者较正常对照 IL-10 表达升高,相反,一些则发现 IL-10 水平降低。在本实验中,哮喘小鼠外周血 IL-10 较对照小鼠明显降低,吸入糖皮质激素治疗后,哮喘小鼠 IL-10 水平升高达到对照小鼠水平。提示 IL-10 降低参与哮喘发病,可能是导致不能有效抑制 Th2 反应、炎症前细胞因子合成及释放增加的原因之一,而糖皮质激素可诱导哮喘小鼠合成 IL-10,可通过 IL-10 途径发挥抗炎作用。

TGF- β 在哮喘发病中主要发挥抗炎作用,可有效减轻气道炎症和气道高反应性^[9]。本实验发现哮喘小鼠血浆 TGF- β 1 水平较非哮喘小鼠降低,吸入激素治疗后 TGF- β 1 水平有所升高,但与哮喘组无明显差异,提示 TGF- β 1 参与哮喘发病,其全身水平的降低可能导致免疫抑制作用减弱。糖皮质激素对 TGF- β 1 水平的影响不大,与 Karagiannidis 等^[10]

的报道一致。因此,如何提高体内 TGF- β 1 的合成并维持在合理水平,将是哮喘防治的一条新途径。

IL-10 和 TGF- β 对 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞在外周血中的分化过程起重要作用。国内郑峻松等^[11]研究发现,IL-10、TGF- β 1 体外和胸腺内注射均能诱导 $CD4^+CD25^+$ T 细胞增殖。IL-10 可通过增加 TGF- β II 型受体的表达和 TGF- β 的分泌调节 $CD4^+$ T 细胞对 TGF- β 的反应^[12,13],因此,IL-10 和 TGF- β 除自身具有免疫抑制功能外,在 $CD4^+$ T 细胞活化过程中可能协同作用,通过促进外周血 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞的极化,扩大对 $CD4^+$ T 细胞的调节作用,从而在维持免疫平衡中起重要作用。另一方面,也有研究^[14,15]显示 $CD4^+CD25^+$ T 细胞能诱导 CD25- T 细胞成为 Tr1 和 Th3 细胞,从而促进 IL-10 和 TGF- β 的分泌。本实验中各组小鼠血浆 IL-10、TGF- β 1 分泌水平与外周血 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞数量变化无相关性,原因可能是外周血中 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞仅部分由 IL-10、TGF- β 诱导产生,还有部分由胸腺内产生,因此,这两种细胞因子水平的改变不能完全影响外周血总的 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞水平。同样,IL-10、TGF- β 1 除了由外周血 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞分泌外,还由多种细胞分泌,因此,在体内,这两种细胞因子水平是综合因素影响的结果,不能简单归因于外周血 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞的改变。

总之, $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞数量减少,IL-10 和 TGF- β 1 分泌水平降低参与哮喘发病过程,糖皮质激素治疗可以通过上调 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞及 IL-10 的数量和水平,减轻炎症改变,控制哮喘,但对 TGF- β 1 影响不大。监测哮喘患者 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞数量和 IL-10、TGF- β 1 分泌水平将有助于我们了解病情及观察糖皮质激素治疗的疗效。进一步研究 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞及相关细胞因子 IL-10 和 TGF- β 1 的免疫抑制作用机制,将有助于阐明哮喘的免疫发病机制,并可能找到治疗哮喘的新途径。

[参 考 文 献]

- [1] Rutkowski R, Moniuszko T, Stasiak-Barmuta A, Kosztyla H, Alifier M, Rutkowski K, et al. CD80 and CD86 expression on LPS-stimulated monocytes and the effect of CD80 and CD86 blockade on IL-4 and IFN- γ production in nonatopic bronchial asthma [J]. Arch Immunol Ther Exp, 2003, 51 (6):421-428.

(下转第 532 页)

的腺瘤均为异型增生,被明确为癌前病变;③Peutz-Jepther 综合征的病人,为常染色体显性遗传病,有2%~5%可发生恶变;④有家族性息肉病史的患儿。

因此,在幼儿期行息肉摘除,对于防止结肠癌的发生有着极其重要的意义,并且可以终止小儿便血,对于其发育成长都有积极的意义^[10~12]。本文的患儿因为就诊时间较短,尚无随访资料。

由于患儿年纪小,检查合作性差,以往的报道多选用氯胺酮为麻醉用药,虽然氯胺酮亦能达到麻醉目的,但有副作用较大、唾液增多、不自主活动,眼球震颤,易呕吐,喉痉挛和苏醒慢等缺点^[13]。本文采用的静脉麻醉药物得普利麻起效迅速,诱导期平稳,少有躁动,其完全清醒的恢复特性更显示出优势,我们在术中同时行心电,呼吸,脉氧监测,术中小儿安静,平稳,术后清醒时间短,41例患儿均有着良好的顺应性和安全性。

我院及周边地区没有专科的小儿结肠镜,我们应用成人结肠镜代替儿科专用结肠镜成功地完成了所有患儿的检查。因此,在缺乏儿科专用结肠镜的情况下,使用成人结肠镜为小儿进行结肠镜检查是安全可行的。

[参 考 文 献]

[1] Thomas MA, Rosemary JY. Diagnosis and management of gastro-

intestinal polyps pediatric considerations[J]. Gastroenterol Nursing, 2006, 29(1):16-22.

[2] Lowichik A, Jackson WD, Coffin CM. Gastrointestinal polyposis in childhood: clinicopathologic and genetic features[J]. Pediatr Dev Pathol, 2003, 6(5):371-391.

[3] Mandhan P. Sigmoidoscopy in children with chronic lower gastrointestinal bleeding[J]. J Paediatr Child Health, 2004, 40(7):365-368.

[4] Mandhan P. Juvenile colorectal polyps in children: experience in Pakistan[J]. Pediatr Surg Int, 2004, 20(5):339-342.

[5] Oncel M, Church JM, Remzi FH, Fazio VW. Colonic surgery in patients with juvenile polyposis syndrome: a case series[J]. Dis Colon Rectum, 2005, 48(1):49-55.

[6] 欧弼悠,陈肖肖,吴秀英,陈洁,江米足,章许平,等. 小儿消化道出血病因研究[J]. 世界华人消化杂志, 2000, 8(Suppl):12-14.

[7] Hoffenberg EJ, Sauaia A, Maltzman T, Knoll K, Ahnrn DJ. Symptomatic colonic polyps in childhood: not so benign[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1999, 28(2):175-181.

[8] 温凌. 小儿胃肠道肿瘤及瘤样病变12例内镜分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(6):715.

[9] 吉成岗,刘冠兰,李亚清. 结肠镜下微波治疗小儿结肠血管病变体会[J]. 中国当代儿科杂志, 2001, 3(4):424.

[10] 吴秀英. 消化内镜在儿科的临床应用和进展[J]. 现代实用医学, 2005, 17(5):253-256.

[11] 黄晓磊,童美琴,陈飞波,欧弼悠,吴秀英,陈肖肖,等. 儿童结肠息肉内镜诊治及病理特点[J]. 中华医学杂志, 2004, 84(18):1560-1561.

[12] 徐彰,朱欢,徐辉,黄开宇,黄爱芬. 小儿纤维结肠镜检查243例[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21(7):422-423.

[13] 孙涛,李欣. 异丙酚静脉麻醉辅助内镜检查的临床应用现状[J]. 中华消化内镜杂志, 2006, 23(2):156-158.

(本文编辑:吉耕中)

(上接第530页)

[2] Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, Leckie MJ, Kanabar V, Khan J, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response[J]. Lancet, 2000, 356(9248):2149-2153.

[3] 沈华浩,王莘莉. 支气管哮喘小鼠模型应用评价[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28(4):284-286.

[4] Sakai K, Yokoyama A, Kohno N, Hiwada K. Effect of different sensitizing doses of antigen in a murine model of atopic asthma[J]. Clin Exp Immune, 1999, 118(1):9-15.

[5] Sigurs N, Bjarnadon R, Sigurtersgion F, Kjellman B, Bjorksten B. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls[J]. Pediatrics, 1995, 95(4):500-505.

[6] Kagoshima M, Wilcke T, Ito K, Tsaprouni L, Barnes PJ, Panchard N, et al. Glucocorticoid-mediated transrepression is regulated by histone acetylation and DNA methylation[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 429(1-3):327-334.

[7] Moore KW, Malefyt R de Waal, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor[J]. Annu Rev Immunol, 2001, 19(1):683-765.

[8] Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma[J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(4):271-283.

[9] 徐毛治,黄茂. 转化生长因子 $\beta 1$ 与支气管哮喘的关系[J]. 国外医学呼吸分册, 2005, 25(4):275-276.

[10] Karagiannidis C, Akdis M, Holopainen P, Woolley NJ, Hense G, Ruckert B, et al. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 114(6):1425-1433.

[11] 郑峻松,吴军,易绍萱,贺伟峰,陈希炜,解志杰,等. 细胞因子及胸腺微环境影响 Treg 细胞增殖机制研究[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(21):1885-1887.

[12] Cottrez F, Groux H. Regulation of TGF-beta response during T cell activation is modulated by IL-10[J]. J Immunol, 2001, 167(2):773-778.

[13] Fuss IJ, Boirivant M, Lacy B, Strober W. The interrelated roles of TGF-beta and IL-10 in the regulation of experimental colitis[J]. J Immunol, 2002, 168(2):900-908.

[14] Jonuleit H, Schmitt E, Kakirman H, Stassen M, Knop J, Enk AH. Infectious tolerance: human CD25⁺ regulatory T cells convey suppressor activity to conventional CD4⁺ T helper cells[J]. J Exp Med, 2002, 196(2):255-260.

[15] Dieckmann D, Bruett CH, Ploettner H, Lutz MB, Schuler G. Human CD4⁺ CD25⁺ regulatory, contact-dependent T cells induce interleukin 10-producing, contact-independent type 1-like regulatory T cells[J]. J Exp Med, 2002, 196(2):247-253.

(本文编辑:吉耕中)