

哮喘患儿外周血调节性 T 细胞和 Th1/Th2 的变化及其与哮喘病情的关系

阳艳丽¹ 潘玉琴² 何帮顺² 钟天鹰¹

(1. 南京医科大学附属南京儿童医院检验科, 江苏 南京 210009;
2. 南京医科大学附属南京第一医院中心实验室, 江苏 南京 210006)

[摘要] **目的** 通过测定哮喘患儿外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ 调节性 T 细胞 (Treg) 以及 Th1/Th2 比值变化, 探讨其与哮喘病情的关系。**方法** 150 例哮喘患儿按临床表现分为急性期组 (94 例) 和缓解期组 (56 例), 其中急性期组按病情再分为轻度组 (54 例) 和重度组 (40 例)。应用流式细胞仪检测各组外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg、CD4⁺IFN- γ ⁺ Th1 和 CD4⁺IL-4⁺ Th2 水平, 并与正常儿童 (对照组, $n=50$) 进行比较。**结果** 哮喘组 Treg 水平明显低于对照组 ($P<0.01$); 其中急性期组 Treg 水平明显低于缓解期组 and 对照组 ($P<0.01$), 重度组 Treg 水平则明显低于轻度组 ($P<0.01$)。哮喘组 Th1/Th2 比值显著低于对照组 ($P<0.01$)。哮喘急性期组 Th1/Th2 比值显著低于缓解期组和对照组 ($P<0.01$)。哮喘患儿外周血 Treg 水平与哮喘的病情严重程度呈负相关 ($r=-0.737, P<0.01$), Th1/Th2 比值与哮喘病情严重程度亦呈负相关 ($r=-0.615, P<0.01$), 且 Treg 的水平与 Th1/Th2 比值呈正相关 ($r=0.856, P<0.01$)。**结论** 哮喘患儿外周血 Treg 水平明显降低, Th 亚群失衡, 提示 Treg 和 Th 免疫在哮喘发病中具有重要作用。外周血 Treg 水平与 Th1/Th2 比值可用来评估哮喘病情。

[中国当代儿科杂志, 2011, 13(6): 482-486]

[关键词] 哮喘; Foxp3; 调节性 T 细胞; 辅助性 T 细胞; 儿童
[中图分类号] R725.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2011)06-0482-05

Changes of regulatory T cells and T helper cells in peripheral blood and their roles in the severity evaluation in children with asthma

YANG Yan-Li, PAN Yu-Qin, HE Bang-Shun, ZHONG Tian-Ying. Clinical Laboratory, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China (Zhong T-Y, Email: zhongtianyinying@yahoo.com)

Abstract: Objective To investigate the changes of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells (Treg) and T helper cells (Th1/Th2) in peripheral blood and their roles in the severity evaluation in children with asthma. **Methods** One hundred and fifty children with asthma were classified into acute attack (94 cases) and remission (56 cases) groups according to their clinical features, and the acute attack children were subdivided into mild asthma (54 cases) and severe asthma (40 cases) groups. Fifty healthy children were enrolled as a control group. The levels of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg, CD4⁺IFN- γ ⁺ Th1 and CD4⁺IL-4⁺ Th2 in peripheral blood were measured by flow cytometer. **Results** The mean levels of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg and the ratio of Th1/Th2 in asthmatic children were lower than those in the control group ($P<0.01$). The Treg levels and the ratio of Th1/Th2 in the acute attack group were lower than those in the remission group and in the control group ($P<0.01$). The Treg levels in the severe asthma group were lower than those in the mild asthma group ($P<0.01$). There was a remarkably negative correlation between Treg levels and the asthma severity ($r=-0.737, P<0.01$), and the Th1/Th2 ratio was also negatively correlated with the asthma severity ($r=-0.615, P<0.01$). The Treg levels were positively correlated with the Th1/Th2 ratio ($r=0.856, P<0.01$). **Conclusions** The Treg levels decrease remarkably and Th subsets imbalance occurs in children with asthma. This suggests that Treg and Th immunity play important roles in the pathogenesis of asthma. The Treg levels and the ratio of Th1/Th2 in peripheral blood may be useful in the evaluation of severity in children with asthma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2011, 13(6): 482-486]

Key words: Asthma; Foxp3; Regulatory T cell; T helper cell; Child

[收稿日期] 2010-09-05; [修回日期] 2010-11-17
[基金项目] 南京医科大学科技发展基金面上项目 (批准号: 09NJMUM070)
[作者简介] 阳艳丽, 女, 硕士研究生, 技师。
[通信作者] 钟天鹰, 主任技师。

支气管哮喘(哮喘)是一种儿童时期最常见的慢性疾病,呼吸道炎症反应和气道重塑是哮喘的主要病理学特征^[1]。在免疫调节方面,Th1/Th2 功能失调在哮喘发病中扮演着重要角色,其中 IFN- γ 为 Th1 分泌的细胞因子,IL-4 为 Th2 分泌的细胞因子。最近的研究表明免疫耐受的破坏也是哮喘发病的重要环节^[2]。调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)是一类调节或抑制其他免疫细胞功能的细胞,该细胞除了能表达细胞表面分子 CD4 和 CD25 外,还能表达一种独特的细胞核内蛋白 Foxp3, Foxp3 被认为是 Treg 的特异性标志^[3]。已有实验发现 Foxp3 突变小鼠伴随出现过敏性气道炎症、明显的 IgE 和嗜酸性粒细胞增高、Th1/Th2 型细胞因子失衡^[4]。Fontenot 等^[5]发现, Foxp3 突变鼠和 Foxp3 缺失鼠体内的 CD4⁺ CD25⁺ Treg 数目减少。人们对各种 T 细胞亚群和细胞因子的相互作用还处在探索研究阶段,本研究希望通过检测哮喘患儿外周血中各种 T 细胞亚群的比例变化,分析 T 细胞各亚群与哮喘严重程度及症状控制之间的关系,希望对哮喘患儿的临床诊断、预后判断提供临床依据,并进一步探讨哮喘的发病机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2009 年 3 月至 2010 年 3 月南京医科大学附属南京儿童医院收治的 150 例哮喘患儿,男 86 例,女 64 例;年龄 8 个月至 12 岁,平均年龄 5.6 岁。诊断标准参照 1998 年全国儿科哮喘防治协作组《儿科哮喘防治常规(试行)》^[6]。150 例哮喘患儿按临床表现分为急性期组(94 例)和缓解期组(56 例),其中急性发作期组按病情再分为轻度组(54 例)和重度组(40 例)。选择进行健康体检的儿童 50 例作为对照组,男 27 例,女 23 例,年龄 15 个月至 15 岁,平均年龄 7.5 岁,均为无过敏性疾病和近期无呼吸道感染的健康儿童。所有受试者无恶性肿瘤病史及自身免疫病史,近 4 周内未使用糖皮质激素等免疫抑制剂。

1.2 实验方法

1.2.1 试剂和设备 异硫氰酸荧光素(FITC)标记的鼠抗人 CD4 单克隆抗体、藻红蛋白(PE)标记的鼠抗人 CD25 单克隆抗体及其相匹配的同型对照均购自美国 BD PharMingen 公司,别藻蓝蛋白(APC)标记的鼠抗人 Foxp3 单克隆抗体和 Fixation/Perm 购自美国 eBioscience 公司。PE-CY5(PC5)标

记的鼠抗人 CD3 单克隆抗体、PC7 标记的鼠抗人 CD8 单克隆抗体、FITC 标记的鼠抗人 IFN- γ 单克隆抗体和 PE 标记的鼠抗人 IL-4 单克隆抗体均购自美国贝克曼公司,Fix&Perm 购自美国贝克曼公司,刺激剂(Leukocyte Activation Cocktail)购自美国 BD PharMingen 公司。红细胞裂解液为 0.83% 氯化铵,洗涤液为含 0.5% 小牛血清的 PBS。流式细胞仪为美国 BD 公司的 FACSCanto。

1.2.2 Treg 的检测 患儿清晨空腹使用肝素抗凝管抽取静脉血 1 mL,取 100 μ L 全血,加入 10 μ L 的 CD4-FITC 与 CD25-PE 刺激剂,4 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min;加 1 mL 氯化铵红细胞裂解液 10 min, PBS 洗涤 3 次,每次 1200 rpm/min, 5 min; 1 mL Fixation/Perm 缓冲液穿膜 45 min,洗涤缓冲液洗涤后直接加入 10 μ L APC 标记的鼠抗人 Foxp3 单克隆抗体于 4 $^{\circ}$ C 避光孵育 30 min。洗涤 2 次后用 300 μ L 流式细胞染色缓冲液重悬并上 FACSCanto 检测。采用 BD FACSDiva 软件分析数据,计算 CD4⁺ 细胞中 Foxp3⁺ 细胞百分率。每个样本每次检测 1×10^4 细胞。

1.2.3 Th1/Th2 的检测 取 100 μ L 全血标本,用 RPMI 1640 (不含小牛血清-FBS) 1:1 等体积稀释,加入刺激剂 10 μ L, 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 培养箱培养 4~6 h。混匀,加入 10 μ L CD3-PC5 和 10 μ L CD8-PC7, 室温,避光孵育 15 min;加入 100 μ L Fix & Perm 中的 Reagent 1 (即固定液), 室温,避光孵育 15 min;加入 3 mL PBS, 1200 rpm 离心 5 min, 弃除上清。每管中加入 100 μ L Fix&Perm 中的 Reagent 2 (即破膜和溶血液),同时各管中加入 IFN- γ -FITC 和 IL-4-PE 10 μ L, 室温,避光孵育 15 min。每管中加入 3 mL PBS, 1200 rpm 离心 5 min, 弃除上清;0.5 mL PBS 重悬细胞,上机检测。每个样本每次检测 1×10^4 细胞。

1.3 统计学分析

实验数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。使用 Stata 7.0 软件进行分析,测定数值的方差齐性检验采用 Levene's Test,若方差齐用 t 检验,若方差不齐采用 Satterthwaite 近似 t 检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Treg 和 Th1/Th2 的检测

流式细胞仪检测 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg、CD4⁺ IFN- γ ⁺ Th1 和 CD4⁺ IL-4⁺ Th2 细胞的表达。见图 1,图 2。

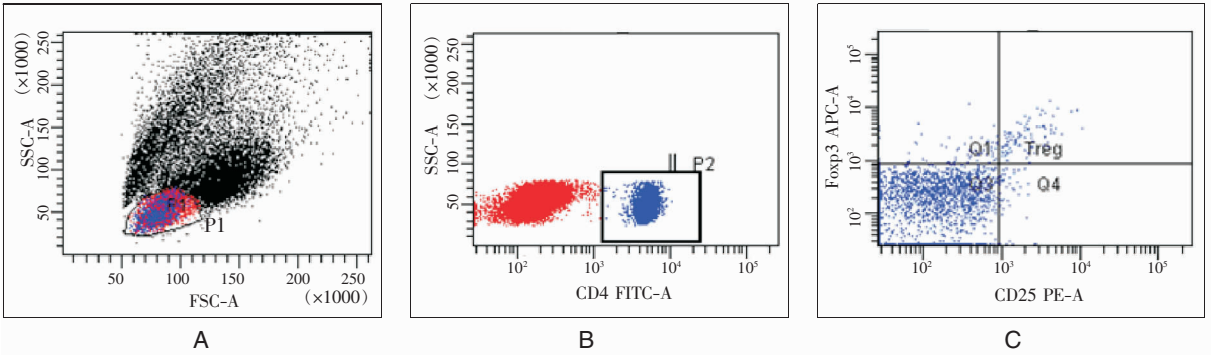


图1 外周血 CD4⁺IFN-γ⁺ Th1、CD4⁺IL-4⁺ Th2 辅助性 T 细胞的表达 A 表示流式细胞术收集外周血单个核细胞,通过设门 (P1) 分离出淋巴细胞群;B 表示从淋巴细胞群 (P1) 中分离出 CD4⁺淋巴细胞 (P2);C 表示从 CD4⁺淋巴细胞 (P2) 群中分离出 CD25⁺Foxp3⁺淋巴细胞 (Treg),从而获得 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 细胞在淋巴细胞中的比例。

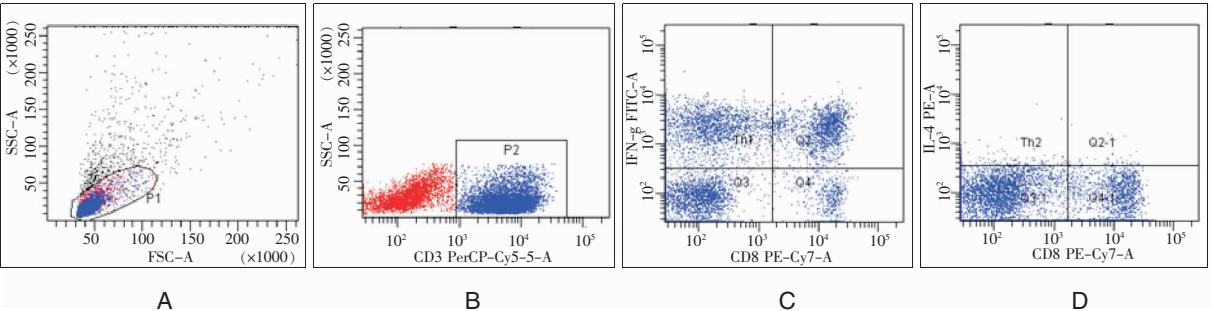


图2 外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 的表达 A 表示流式细胞术收集外周血单个核细胞,通过设门 (P1) 分离出淋巴细胞群; B 表示从淋巴细胞群 (P1) 中分离出 CD3⁺淋巴细胞 (P2); C 表示从 CD3⁺淋巴细胞 (P2) 群中分离出 CD8-IFN-γ⁺ 淋巴细胞 (Th1),从而获得 CD4⁺CD8-IFN-γ⁺ Th1 细胞在淋巴细胞中的比例; D 表示从 CD3⁺淋巴细胞 (P2) 群中分离出 CD8-IL-4⁺ 淋巴细胞 (Th2),从而获得 CD4⁺CD8-IL-4⁺ Th2 细胞在淋巴细胞中的比例。

2.2 各组 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 水平比较

哮喘组患儿外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 占 CD4⁺ T 细胞的比例为 (1.5 ± 0.9)% ,明显低于对照组[(2.2 ± 0.6)%](*t* = 6.086, *P* < 0.01)。哮喘组中急性发作期患儿外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 占 CD4⁺ T 细胞的百分比低于缓解期组及对照组(*t* = 6.979, *t* = 9.884; *P* < 0.01);而缓解期组与对照组间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表1。重度组患儿外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Treg 占 CD4⁺ T 细胞的比例为 (0.9 ± 0.5)% ,明显低于轻度组[(1.3 ± 0.7)%],*t* = 3.595, *P* < 0.01。

2.3 各组 Th1/Th2 水平比较

哮喘组患儿 Th 亚群分类与对照组相比有明显

改变。哮喘组中急性期患儿外周血 CD4⁺IFN-γ⁺ Th1 的百分率低于缓解期组(*t* = 3.146, *P* < 0.01)及对照组(*t* = 4.884, *P* < 0.01);而急性期患儿的 CD4⁺IL-4⁺ Th2 百分率高于缓解期组和对照组(*t* = 11.384, 12.34; *P* < 0.01);因此急性期患儿外周血 Th1/Th2 比值明显低于缓解期组和对照组(*t* = 22.635, 50.565; *P* < 0.01),提示哮喘患儿急性发作期的 Th 亚群存在着明显失衡。缓解期组与对照组比较,CD4⁺IL-4⁺ Th2 及 Th1/Th2 比值之间的差异亦具有统计学意义(*t* = 2.056, 10.427; *P* < 0.01)。见表1。哮喘重度组患儿外周血 Th1/Th2 比值明显低于轻度组(3.4 ± 0.4 vs 6.9 ± 1.5),*t* = 14.07, *P* < 0.01。

表1 流式细胞仪检测各组外周血 Treg、Th1 和 Th2 细胞的百分率比较 ($\bar{x} \pm s$)					
组别	例数	CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ Treg(%)	CD4 ⁺ IFN-γ ⁺ Th1(%)	CD4 ⁺ IL-4 ⁺ Th2(%)	Th1/Th2
对照组	50	2.2 ± 0.6	17.6 ± 5.6	1.6 ± 0.5	11.6 ± 0.8
哮喘急性期组	94	1.2 ± 0.5 ^a	12.4 ± 6.9 ^a	3.5 ± 1.3 ^a	4.2 ± 0.9 ^a
哮喘缓解期组	56	2.0 ± 0.8 ^b	15.9 ± 6.4 ^b	1.8 ± 0.5 ^{a,b}	9.2 ± 1.5 ^{a,b}

a:与对照组比较,*P* < 0.01; b:与急性期组比较,*P* < 0.01

2.4 哮喘组患儿 Treg 和 Th1/ Th2 的变化与哮喘病情的关系

Spearman 相关性分析结果显示,哮喘组患儿外周血 Treg 的水平与哮喘病情严重程度呈负相关($r = -0.737, P < 0.01$),且 Th1/ Th2 比值与哮喘病情严重程度亦呈负相关($r = -0.615, P < 0.01$),且 Treg 的水平与 Th1/Th2 比值呈正相关($r = 0.856, P < 0.01$)。即哮喘组患儿外周血 Treg 水平和 Th1/ Th2 比值越低,哮喘病情越严重。

3 讨论

随着免疫学的快速发展,大量研究已证明哮喘的发病和免疫功能紊乱有关^[2]。在其气道慢性变应性炎症中,有多种炎性细胞、炎性介质和细胞因子参与炎症过程,T 淋巴细胞及其分泌的各种细胞因子在其中发挥了重要作用。随着研究的进展,辅助性 T 细胞(Th1/Th2)和 Treg 对哮喘的作用越来越受到重视,成为可能揭示哮喘发病机制的一个新的途径。

Th1 和 Th2 细胞通过分泌细胞因子,彼此进行交叉调节、相互抑制^[7]。Th1 细胞分泌 IL-2 和 IFN- γ 等,诱导细胞免疫,也是 IV 型变态反应中的重要效应细胞,同时可抑制过度的 Th2 细胞介导的免疫反应。Th2 细胞分泌 IL-4 和 IL-5。IL-4 具有促进肥大细胞的生长、促进 IgE 合成的作用;IL-5 则可诱导嗜酸粒细胞前体的增殖和分化,并对成熟嗜酸粒细胞有趋化和激活作用^[8]。已有研究发现 Th1/Th2 比例失衡在哮喘发病过程中起关键作用^[9-10]。本研究结果显示,与对照组及哮喘缓解期组比较,哮喘急性发作期患儿外周血 Th1 显著降低,而 Th2 显著增高,Th1/ Th2 比值明显下降,提示对 Th 细胞亚群的研究,将在哮喘患儿的临床诊断、预后判断中发挥重要作用。

Treg 是近年来发现的一群具有免疫抑制效应的 T 细胞,在维持机体自身耐受和抑制自身免疫性疾病的发生发展中具有重要作用^[11]。绝大多数的 Treg 为 CD4⁺ T 细胞,高表达 CD25 和 Foxp3^[12],能使机体通过调节外周免疫耐受来控制免疫性疾病^[13]。Treg 在哮喘发病中的作用机制尚不明确。高正仪等^[14]在小鼠哮喘模型的脾脏中观察到,CD4⁺CD25⁺ Treg 显著低于正常鼠,其数量和抑制功能均减弱或低反应性,认为 Treg 数量和抑制功能减弱或呈低反应性可能是导致支气管哮喘发病的原因之一。Jaffar 等^[15]研究表明,CD4⁺CD25⁺ Treg

能够在体内强烈地抑制促进气道嗜酸性炎症形成的 Th2 的产生及 Th2 所诱导的嗜酸粒细胞在气道聚集的情况。Taylor 等^[16]也推测 Treg 细胞可通过分泌的 IL-10 及 TGF- β 抑制 Th2 细胞产生 IL-4、IL-5 及 IL-13,从而减少 IgE 的产生;抑制嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞及肥大细胞的致炎作用,直接抑制变态反应性炎症。而 Shi 等^[17]实验结果发现过敏性哮喘患者急性发作期血 CD4⁺CD25⁺ Treg 数目明显增加,但哮喘稳定期、非哮喘过敏症及正常人群并不增加,且 CD4⁺CD25⁺ Treg 对 Th1、Th2 的抑制作用无差别。本研究发现,哮喘组患儿外周血 Treg 水平明显低于正常对照组儿童,这提示哮喘患儿体内存在 Treg 细胞免疫功能平衡失调,CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞处于低表达,不能有效抑制 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的活化增殖。同时本研究还显示哮喘急性期患儿的外周血 Treg 水平明显低于缓解期和正常对照组儿童,而缓解期哮喘患儿外周血 Treg 水平与正常对照组比较无显著差异,此结果支持有关 Treg 数量减少,导致抑制免疫功能减弱或呈低反应性可能是引起支气管哮喘发病的机制之一的学说,同时也说明哮喘患儿症状的缓解可能与体内 Treg 水平的恢复有关。

关于哮喘患儿 Th1/Th2 和 Treg 水平与哮喘病情的关系少见报道,本研究显示在哮喘发作期的患儿中,重度组外周血 Treg 水平和 Th1/Th2 比值明显低于轻度组,而且随着病情加重,Treg 水平与 Th1/Th2 比值均明显降低,且 Treg 水平与 Th1/Th2 比值在哮喘病情发展过程中保持较强的一致性。其机制可能是随着哮喘病情的加重,过敏原对机体的刺激加剧,进而导致外周血 Treg 百分比降低,免疫调节功能受损,从而导致 Th2 细胞大量增殖活化,从而抑制 Th1 细胞,致 Th1/Th2 失衡,进一步导致 IgE 抗体分泌增加,产生大量致炎因子从而导哮喘发作^[18-19]。

[参 考 文 献]

- [1] 杜娟,陶维华,左右,韩雪梅. 信号转导子和转录激活子 5 在大鼠哮喘气道炎症中的作用[J]. 新乡医学院学报, 2008, 25 (4):346-348.
- [2] Smit JJ, Boon L, Lukacs NW. Respiratory virus-induced regulation of asthma-like responses in mice depends upon CD8 T cells and interferon-gamma production[J]. Am J Pathol, 2007, 171 (6): 1944-1951.
- [3] 陈广洁. Foxp3 和 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞研究进展[J]. 国外医学·免疫学分册, 2005, 28(1):1-4.
- [4] Lin W, Truong N, Grossman WJ, Haribhai D, Williams CB, Wang J, et al. Allergic dysregulation and hyperimmunoglobulin emia E in

Foxp3 mutant mice[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 116(5): 1106-1115.

[5] Fontenot JD, Gavin MA, Rudensky AY. Foxp3 programs the development and function of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells[J]. Nat Immunol, 2003, 4(4): 330-336.

[6] 全国儿科哮喘防治协作组. 儿童哮喘防治常规(试行)[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(1): 747-751.

[7] Capron M, Woerly G, Kayaba H, Loiseau S, Roger N, Dombrowicz D. Invited lecture: role of membrane receptors in the release of T helper 1 and cytokines by eosinophils[J]. Int Arch Allergy Immunol, 2001, 124(1-3): 223-226.

[8] Shi HZ, Xiao CQ, Zhong D, Qin SM, Liu Y, Liang GR, et al. Effect of inhaled Interleukin 5 on airway hyperreactivity and eosinophilia in asthmatics[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157: 204-209.

[9] 董蔚, 盛军, 浦燕艳, 石学耕, 史桂英. 哮喘患儿细胞内 IL-4、IFN- γ 和血清 IgE 测定及临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2002, 4(2): 81-82.

[10] 蒋玉红, 王亚秋, 孙宽周. 支气管哮喘患者 TH 细胞的极化状态及临床意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2006, 8(5): 379-381.

[11] Manni JA, Guilleron C, Araujo HA. Lymphocyte imbalance in autoimmunity[J]. Medicina (B Aires), 1989, 49(2): 105-108.

[12] Hanaki K, Momo A, Oku T, Komoto A, Maenosono S, Yamaguchi Y, et al. Semiconductor quantum dot/albumin complex is a long-life and highly photostable endosome marker[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 302(3): 496-501.

[13] 李营营, 冯学斌. CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞在支气管哮喘中的研究进展[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(9): 545-548.

[14] 高正仪, 张冬青, 肖家祁, 史桂英, 李云珠, 俞善昌. CD4⁺ CD25⁺ FOXP3 调节性 T 细胞与哮喘发病关联性的实验研究[J]. 中国微循环, 2004, 8(4): 249-250.

[15] Jaffar Z, Sivakuru T, Roberts K. CD4⁺ CD25⁺ T cells regulate airway eosinophilic inflammation by modulating the Th2 cell phenotype[J]. J Immunol, 2004, 172(6): 3842-3849.

[16] Taylor PA, Noelle RJ, Blazar BR. CD4⁺ CD25⁺ immune regulatory cells are required for induction of tolerance to alloantigen via costimulatory blockade[J]. J Exp Med, 2001, 193(11): 1311-1318.

[17] Shi HZ, Li S, Xie ZF, Qin XJ, Qin X, Zhong XN. Regulatory CD4⁺ CD25⁺ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma[J]. Clin Immunol, 2004, 113(2): 172-178.

[18] 黄花荣, 刘甜甜, 魏菁, 麦贤弟, 吴葆菁, 檀卫平. 哮喘患儿外周血 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的变化及其与过敏体质和 IgE 水平的关系[J]. 中华临床医师杂志, 2009, 3(3): 780-784.

[19] 李敏, 宋丽, 张建波, 房俊, 李兰. 糖皮质激素对哮喘小鼠 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的作用[J]. 中国当代儿科杂志, 2008, 10(4): 527-530.

(本文编辑:俞 燕)