doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.11.008

七叶亭调控 Th_1/Th_2 失衡对过敏性哮喘小鼠的抗哮喘作用

李 镇[1],陈 亮[1],林敬明[1],卓 越[1],江朝娜[2]
(1. 海南省第三人民医院呼吸内科,海南 三亚 572000; 2. 海南医学院形态学实验室,海南 海口 571199)

摘要:目的 探讨七叶亭通过调控 Th_1/Th_2 失衡对过敏性哮喘模型小鼠的抗哮喘作用。**方法** 采用卵白蛋白(OVA)联合氢氧化铝凝胶多次激发致敏法造模。造模成功后第 16～29 天(连续 14 d)七叶亭低、中、高剂量组小鼠腹腔注射七叶亭(100,200,400 mg/kg),地塞米松组小鼠腹腔注射地塞米松(1.25 mg/kg),对照组和模型组小鼠腹腔注射生理盐水。末次给药 24 h 后测定小鼠气道反应性,处死小鼠,进行肺组织病理学检查,测定肺泡灌洗液中干扰素 γ(IFN－γ)、白细胞介素 4(IL－4)和免疫球蛋白 E(IgE)含量,以及脾脏中 Th_1 和 Th_2 细胞。**结果** 地塞米松和不同剂量七叶亭干预均可降低气道阻力;对照组肺组织炎性细胞较少;模型组肺组织中炎性细胞明显浸润支气管周和血管外周结缔组织;给予地塞米松和七叶亭后,炎性细胞浸润明显减弱;与对照组比较,模型组,地塞米松组和七叶亭低、中、高剂量组小鼠 IFN－γ 含量和 CD_4^+IL－4^+细胞百分率升高,IL－4 和 IgE 含量及 CD_4^+IFN－γ^+细胞百分率和 Th_1/Th_2 降低($P<0.05$);与模型组相比,地塞米松组和七叶亭低、中、高剂量组小鼠 IFN－γ 含量和 CD_4^+IL－4^+细胞百分率降低,IL－4 和 IgE 含量及 CD_4^+IFN－γ^+细胞百分率和 Th_1/Th_2 升高($P<0.05$);七叶亭治疗效果呈剂量反应关系($P<0.05$);地塞米松组和七叶亭高剂量组作用相似($P>0.05$)。**结论** 七叶亭通过调控 Th_1/Th_2 失衡可有效改善小鼠过敏性哮喘的进展,可能有抗过敏性哮喘的作用。

关键词:七叶亭;Th_1/Th_2;小鼠;过敏性哮喘;作用机制
中图分类号:R932;R285.5;R256.12 **文献标识码:A** **文章编号:1006－4931(2020)11－0029－05**

Anti－Asthmatic Effect of Esculetin on Allergic Asthma Model Mice by Regulating Th_1/Th_2 Imbalance

LI Zhen[1], CHEN Liang[1], LIN Jingming[1], ZHUO Yue[1], JIANG Chaona[2]
(1. Department of Respiratory Medicine, Hainan Third People's Hospital, Sanya, Hainan, China 572000; 2. Morphology Laboratory, Hainan Medical University, Haikou, Hainan, China 571199)

Abstract: Objective To investigate the anti－asthmatic effect of esculetin on allergic asthma model mice by regulating Th_1/Th_2 imbalance. **Methods** The ovalbumin(OVA) combined with aluminium hydroxide gel was used to induce allergic asthma model. From the 16th day to 29th day(continuous for 14 d) after successful model establishment, the low, middle and high dose esculetin groups were intraperitoneally injected with esculetin(100,200,400 mg/kg), the dexamethasone group was intraperitoneally injected with dexamethasone (1.25 mg/kg) as positive control drug, and the control group and model group were intraperitoneally injected with saline. The airway responsiveness of mice was measured 24 h after the last administration. The mice were executed, and the lung histopathology was examined. The contents of interferon－γ(IFN－γ), interleukin－4(IL－4) and immunoglobulin E(IgE) in alveolar lavage fluid and Th_1 and Th_2 cells in spleen were determined. **Results** Intervention with dexamethasone and different concentrations of esculetin could reduce airway resistance; the control group had fewer inflammatory cells in lung tissue; the model group had obvious infiltration of inflammatory cells into peribronchial and perivascular connective tissue; after treatment with dexamethasone and esculetin, the infiltration of inflammatory cells were significantly reduced; compared with the control group, the content of IFN－γ and the percentage of CD_4^+IL－4^+cells in the model group, dexamethasone group and each esculetin group increased, the content of IL－4 and IgE, the percentage of CD_4^+ IFN－γ^+cells and the percentage of Th_1/Th_2 were significantly decreased($P<0.05$). After treatment with dexamethasone and esculetin, the content of IFN－γ and the percentage of CD_4^+IL－4^+cells were significantly decreased, the content of IL－4 and IgE and CD_4^+IFN－γ^+cells, Th_1/Th_2 ratio were significantly increased compared with model group($P<0.05$); the therapeutic effect of each esculetin showed a dose－response relationship($P<0.05$); the effects of dexamethasone group and high－dose esculetin group were similar($P>0.05$). **Conclusion** Esculetin can effectively improve the progress of allergic asthma by regulating the imbalance of Th_1/Th_2, which may anti－asthmatic effect for allergic asthma.

Key words: esculetin; Th_1/Th_2; mice; allergic asthma; mechanism

第一作者:李镇,男,大学本科,主治医师,研究方向为慢性阻塞性肺疾病和支气管哮喘的诊治,(电子信箱)941598194@qq.com。

298－301.
[13] LIU Y, ZHOU L J, WANG J, et al. TNF－α Differentially Regulates Synaptic Plasticity in the Hippocampus and Spinal Cord by Microglia－Dependent Mechanisms after Peripheral Nerve Injury[J]. The Journal of Neuroscience, 2017, 37(4): 871－881.
[14] BIAN AL, HU HY, RONG YD, et al. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL－6 and TNF－α[J]. European Journal of Medical Research, 2017, 22(1): 25－30.
[15] JIANG Y, WANG X, CHENG Y, et al. Associations between inflammatory gene polymorphisms (TNF－α 308G/A, TNF－α 238G/A, TNF－β 252A/G, TGF－β1 29T/C, IL－6 174G/C and IL－10 1082A/G) and susceptibility to osteosarcoma: a meta－analysis and literature review[J]. Oncotarget, 2017, 8(57): 97571－97583.

(收稿日期:2019－05－27;二次修回日期:2020－01－02)

过敏性哮喘是以气道炎症、气道高反应性(AHR)和可逆性气道阻塞为特征的气道慢性炎症性疾病,其病理特征包括炎症细胞充盈、水肿,肥大细胞活化、气道上皮细胞剥落和胶原沉积[1]。过敏性哮喘与 CD_4^+T 淋巴细胞亚群 - 辅助性 T 细胞 1(Th_1)/Th_2 及其特有的细胞因子的失衡密切相关[2]。Ⅰ型过敏是由对过敏原的特异性免疫反应引起的,主要由 Th_2 细胞介导[3]。Th_2 细胞合成高水平的白细胞介素 4(IL - 4)、IL - 5 和 IL - 13,导致过敏原特异性免疫球蛋白 E(IgE)的释放和肥大细胞介质的产生[4]。此外,诱导组胺和白三烯释放的 Th_2 细胞因子与 AHR 相关[5]。与 Th_2 细胞相比,干扰素 γ(IFN - γ)、IL - 12 等 Th_1 细胞因子参与拮抗 Th_2 细胞反应和 IgE 合成,抑制过敏性哮喘的进展[6]。近年来,抑制 Th_2 细胞活化和调节 Th_1/Th_2 平衡来预防和治疗哮喘受到关注[7]。七叶亭是天然药物秦皮的有效活性成分,具有抗炎和调节免疫等多种药理作用[8]。本研究中探讨了七叶亭对过敏性哮喘小鼠的治疗作用及对 Th_1/Th_2 细胞因子的影响,为其用于防治过敏性哮喘提供实验依据。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 仪器、试药与动物

仪器:GYD - 003 型大小鼠肺功能检测仪(法国 Emka 公司);组织脱水机、包埋机、全自动轮转切片机等病理配套设备(德国 Leica 公司);Sunrise 型全自动酶标仪(瑞士 Tecan 公司);流式细胞仪(美国 BD 公司)。

试药:七叶亭(浙江省湖州市之江有限公司,纯度大于 98%,批号为 Z5250);地塞米松磷酸钠注射液(河南科伦药业有限公司,批号为 13011911);卵白蛋白(OVA)、氢氧化铝凝胶(美国 Sigma 公司,批号分别为 118K7002,MKBC0623);醋甲胆碱(美国 Sigma 公司,批号为 118K7028);苏木素染色液(上海碧云天生物技术研究所,批号为 C0107);IFN - γ,IL - 4 和 IgE 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,批号分别为 mL063160,mL076941,mL059784);CD_3 - APC,CD_4 - FITC,IFN - γ 抗体和 IL - 4 抗体(美国 BD 公司,批号分别为 BD003 - 1 - 2,BD001 - 3 - 2,BD005 - 1 - 2,BD004 - 1 - 1)。

动物:C57BL/6 小鼠购于河北医科大学实验动物中心,许可证号为 SCXK(冀)2012 - 0002。

1.2 动物分组、模型制备与给药

选 60 只体质量 25 ~ 30 g 的雄性 C57BL/6 小鼠,在 SPF 环境中自由进食和饮水,适应性喂养 1 周后。根据随机数字表法将小鼠均分为对照组(A 组),模型组(B 组),地塞米松组(C 组)和七叶亭低、中、高剂量组(D_1,D_2,D_3 组),各 10 只。采用 OVA 联合氢氧化铝凝胶多次激发致敏法造模[9]。致敏阶段:在实验第 1,8,15 天对 B 组、C 组和 D_1,D_2,D_3 组小鼠腹腔注射 2% OVA 1 mL 和氢氧化铝凝胶(200 ng/mL)1 mL;激发阶段:在实验第 25 ~ 29 天用雾化器泵入 1% OVA 溶液(0.2 mL),每日 1 次,持续 5 d。A 组用生理盐水替代 OVA 和氢氧化铝凝胶,其他操作相同。药物干预:在第 16 ~ 29 天(连续 14 d)D_1,D_2,D_3 组小鼠腹腔注射七叶亭(100,200,400 mg/kg),C 组小鼠腹腔注射地塞米松(1.25 mg/kg),作为阳性对照,A 组和 B 组小鼠腹腔注射生理盐水。末次给药 24 h 后,处死小鼠。

1.3 观察指标

气道反应性测定:末次给药 24 h 后,麻醉小鼠并固定,暴露气管,在气管上剪 1 个小口,插入插管并固定,连接小鼠肺功能仪。给予不同浓度的醋甲胆碱,记录各组小鼠气道阻力值。

病理学检查:气道反应性测定结束后,分离肺组织,右肺上叶用甲醛固定,经脱水、包埋、切片(3 μm),用苏木精 - 伊红(HE)染色,观察肺组织的病理改变。

ELISA 法检测 IFN - γ,IL - 4 和 IgE 含量:结扎左侧主支气管近端和气管远端,在气管结扎下端用 0.3 mL 预冷 0.9% 氯化钠注射液进行左肺灌洗,重复 3 次,回收支气管肺泡灌洗液,离心,取上清液,根据试剂盒说明书检测支气管肺泡灌洗液中 IFN - γ,IL - 4,IgE 的含量。

流式细胞术检测 Th_1 和 Th_2 细胞:无菌取出脾脏,置含 RPMI - 1640 培养基的 EPP 管中,制备单细胞悬浮液,接种于 96 孔板中,每孔 200 μL,与乙酸肉豆蔻佛波醇(PMA,50 ng/mL)和离子霉素(1 g/L)在 5% CO_2 培养箱中孵育 5 h。然后用抗小鼠 CD_3 和 CD_4 抗体,在 4 ℃下标记细胞 30 min。将细胞固定在 Perm/Wash 缓冲液中,在黑暗中透化 20 min,加入 IFN - γ 和 IL - 4 抗体,4 ℃孵育 30 min,采用流式细胞仪检测染色的细胞。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 1 至表 3 和图 1 至图 3。小鼠肺组织病理学检查显示,A 组肺组织炎性细胞较少;B 组肺组织中炎性细胞明显浸润支气管周和血管周结缔组织,主要为白细胞浸润,且大多数白细胞是嗜酸性粒细胞;给予地塞米松和七叶亭后,与 B 组相比,炎性细胞浸润明显减弱;C 组和 D_3 组作用相似(见图 1)。

3 讨论

过敏性哮喘是儿童和成人最常见的慢性呼吸道疾病,迄今已有多种治疗过敏性哮喘的药物如地塞米松、白三烯抑制剂、肥大细胞稳定剂和 β_2 肾上腺素能受体

表 1 不同醋甲胆碱质量浓度下各组小鼠气道阻力值变化比较 [$\bar{X} \pm s$, $cmH_2O/(s \cdot mL)$]

组别	醋甲胆碱(mg/mL)				
	0	3.125	6.25	12.5	25
A 组	1.82±0.31	2.50±0.64	5.73±0.42	8.36±0.37	11.84±1.40
B 组	1.98±0.42	2.77±0.99	6.71±1.10	14.51 ± 1.02^{a}	16.92 ± 2.72^{a}
C 组	1.75±0.48	2.96±1.34	6.16±0.68	10.42 ± 1.74^{ab}	13.22 ± 1.63^{ab}
D_1 组	1.90±0.63	2.96±0.48	6.62±0.74	13.89 ± 2.89^{ac}	15.27 ± 0.47^{abc}
D_2 组	1.79±0.52	2.83±0.60	6.37±1.89	12.63 ± 0.37^{abcd}	14.42 ± 0.84^{abcd}
D_3 组	1.98±0.27	2.79±0.92	6.25±1.25	10.33 ± 1.85^{abde}	13.28 ± 0.25^{abde}

注：与 A 组比较，$^{a}P<0.05$；与 B 组比较，$^{b}P<0.05$；与 C 组比较，$^{c}P<0.05$；与 D_1 组比较，$^{d}P<0.05$；与 D_2 组比较，$^{e}P<0.05$。下表同。

表 2 各组小鼠肺泡灌洗液中 IFN－γ，IL－4，IgE 含量比较 ($\bar{X} \pm s$, pg/mL)

组别	IFN－γ	IL－4	IgE
A 组	68.38±4.59	58.50±6.64	0.07±0.02
B 组	24.47 ± 5.28^{a}	94.57 ± 7.36^{a}	0.32 ± 0.06^{a}
C 组	52.63 ± 6.14^{ab}	62.26 ± 3.90^{ab}	0.13 ± 0.03^{ab}
D_1 组	30.73 ± 3.91^{abc}	88.85 ± 4.07^{abc}	0.25 ± 0.05^{abc}
D_2 组	41.82 ± 4.34^{abcd}	75.87 ± 3.94^{abcd}	0.19 ± 0.04^{abcd}
D_3 组	51.78 ± 5.69^{abde}	63.84 ± 5.15^{abde}	0.14 ± 0.02^{abde}

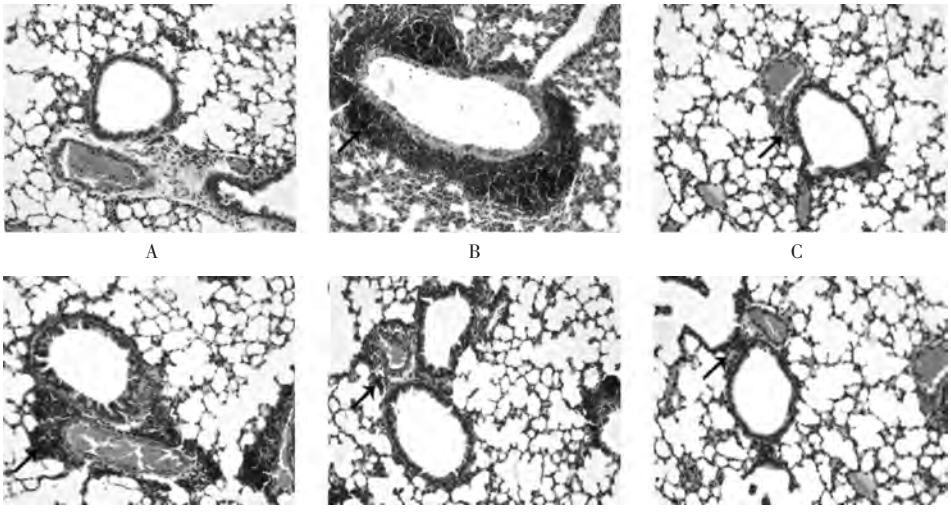
表 3 各组小鼠脾脏 CD_4^+T 细胞中 Th_1 和 Th_2 细胞百分率比较($\bar{X} \pm s$)

组别	$CD_4^+IFN-\gamma^+$(%)	$CD_4^+IL-4^+$(%)	Th_1/Th_2
A 组	2.42±0.16	2.21±0.21	1.15±0.18
B 组	0.98 ± 0.10^{a}	5.46 ± 0.32^{a}	$0.18 \pm 0.0.04^{a}$
C 组	1.74 ± 0.14^{ab}	2.71 ± 0.40^{ab}	0.65 ± 0.08^{ab}
D_1 组	1.12 ± 0.08^{abc}	4.25 ± 0.53^{abc}	0.24 ± 004^{abc}
D_2 组	1.46 ± 0.11^{abcd}	3.94 ± 0.46^{abcd}	0.37 ± 0.04^{abcd}
D_3 组	1.76 ± 0.51^{abde}	2.78 ± 0.68^{abde}	0.62 ± 0.17^{abde}

激动剂，但仅能对症治疗，长期服用可能产生较严重的不良反应[10]。亚洲许多国家常用中草药来治疗过敏性哮喘，但尚不清楚其治疗功效和作用方式[11]。本研究中，七叶亭作用于过敏性哮喘小鼠模型有效。

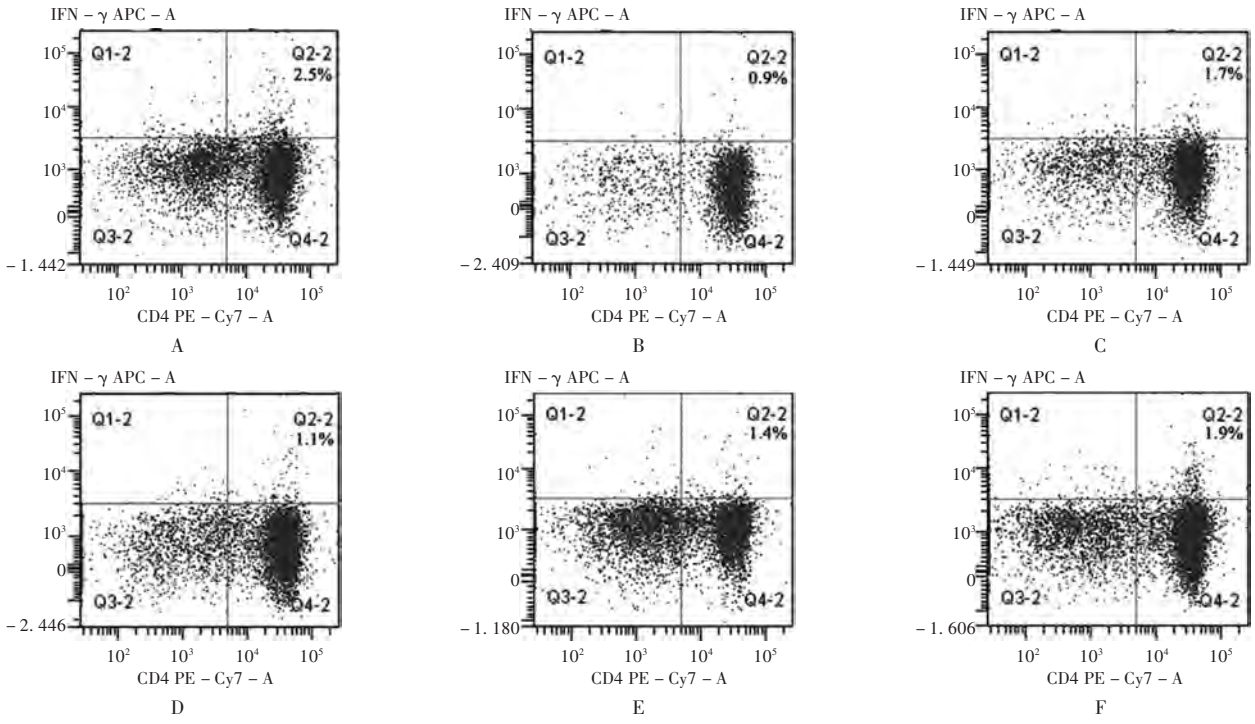
气道炎性细胞浸润和 AHR 是过敏性哮喘的特征，AHR 是通常在哮喘患者中观察到的支气管收缩的量度，由于气道平滑肌(ASM)收缩或肥大引起的支气管收缩和气道炎症可导致肺功能下降[12]。在给予醋甲胆碱质量浓度为 12.5 mg/mL 和 25 mg/mL 时，B 组小鼠气道阻力高于 A 组，用地塞米松和不同剂量的七叶亭干预可降低气道阻力，且 C 组和 D_3 组降低气道阻力的效果相当。结果表明，吸入醋甲胆碱后七叶亭可抑制 OVA 诱导的 AHR。

炎性细胞及细胞因子参与过敏性哮喘的发生，特别是嗜酸性粒细胞和淋巴细胞向肺的迁移是过敏性气道炎症发生的主要原因[13]。组织病理学研究结果显示，七叶亭治疗显著减少了肺组织中白细胞浸润和嗜酸性粒细胞浸润。嗜酸性粒细胞调节树突状细胞和 T 淋巴细胞介导的依赖过敏原的 Th_2 免疫应答，并减弱 Th_1 应答[14]。在生理条件下，Th_0 细胞按比例分化为 Th_1 和 Th_2 细胞，且数量保持相对动态平衡。这种平衡一旦被打破，疾病就会发生。据报道，过敏性哮喘患者存在 Th_1/Th_2 细胞失衡[15]。Th_1/Th_2 比值的变化被证实是哮喘增加气道炎症的一个初始因素，如能逆转 Th_1/Th_2 细胞的不平衡状态，就有可能成为哮喘治疗的潜在有益药物。Th_2 细胞合成高水平的 IL－4，IL－5，IL－13，导致 IgE 的产生和肥大细胞释放介质，诱导气道炎性反应，如炎性细胞浸润、嗜酸性粒细胞活化、黏液高分泌[16]。IFN－γ 和 IL－12 参与拮抗 Th_2 细胞反应和 IgE 合成，抑制哮喘的进展[17]。IgE 是影响制订抗哮喘策略的关键靶点，是引起过敏反应进展的重要因素之一。既往研究表明，抗 IgE 治疗可能对过敏性疾病有效[18]，故推测 IgE 的产生和 Th_1/Th_2



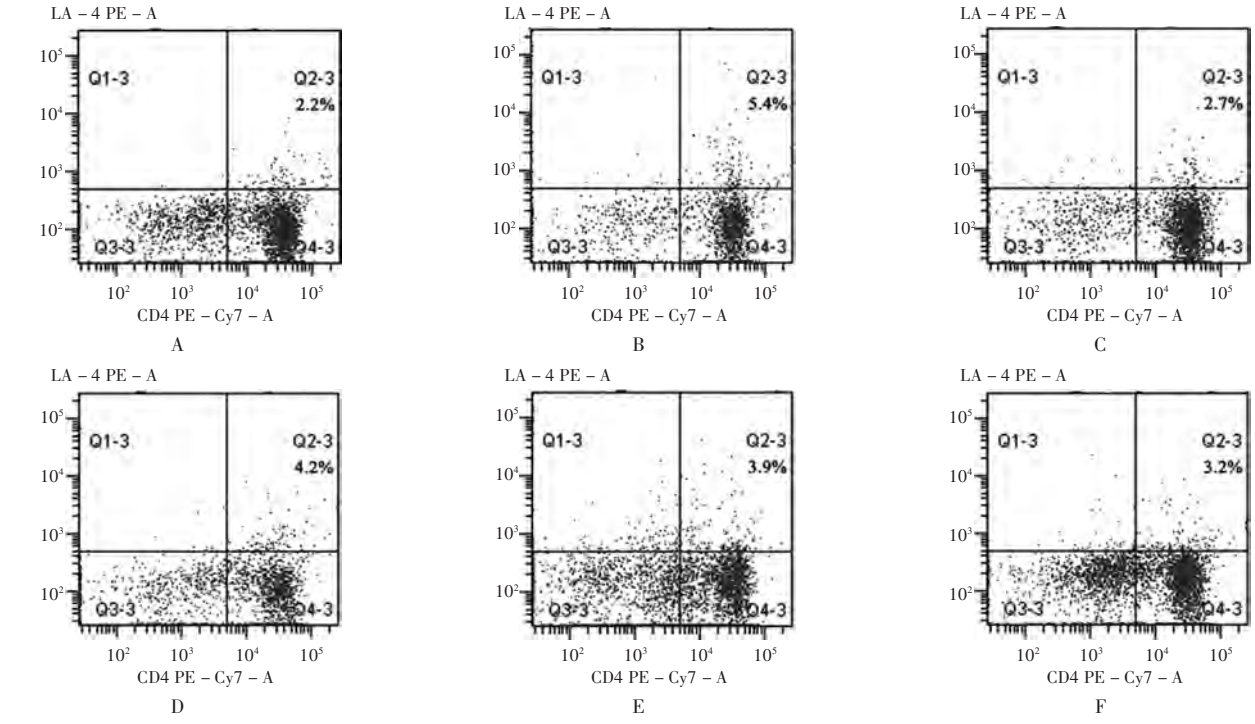
A. A 组 B. B 组 C. C 组 D. D_1 组 E. D_2 组 F. D_3 组

图 1 各组小鼠肺组织病理变化



A. A组　B. B组　C. C组　D. D_1组　E. D_2组　F. D_3组

图2　各组小鼠脾脏中 $CD_4^+IFN-\gamma^+$ 细胞百分率比较



A. A组　B. B组　C. C组　D. D_1组　E. D_2组　F. D_3组

图3　各组小鼠脾脏中 $CD_4^+IL-4^+$ 细胞百分率比较

细胞因子平衡是评价抗过敏性哮喘作用的重要指标。Rb_1 显著抑制细胞因子 IL－4 和 IgE 水平，增加 IFN－γ 水平，恢复 Th_1/Th_2 比值接近正常水平，提示七叶亭可恢复哮喘患者 Th_1/Th_2 细胞的平衡。

气道炎症是由复杂的相互连接的信号网络调控的，与哮喘相关的气道炎症的确切分子机制仍有待阐明。已经证实信号传导及转录激活蛋白4(STAT4)和 STAT6 的活化在 Th_0 细胞沿 Th_1 和 Th_2 通路的分化中起关键作用[19]。STAT6 信号通路主要由 IL－4 诱导，IL－4 诱导 STAT6 转位至细胞核，快速诱导 GATA－3 的表达。

GATA－3 的表达是诱导转录因子 c－MAF，是一种有效的 IL－4 基因特异性激活剂。这形成了 IL－4 诱导 GATA 转录因子 3(GATA3)和 Th_2 分化的正反馈回路[20]。而 STAT4 信号通路主要由 IL－12 诱导，STAT4 的激活诱导 T－bet 表达，T－bet 通过染色质重构激活 IFN－γ 基因，分泌 IFN－γ，增加 IL12Rb2 链的表达，进一步增强 IL－12 信号[21]。STAT4/6 信号通路的失调参与变应性哮喘的发生，在变应性哮喘进展的控制中有重要作用，具有作为治疗干预靶点的潜力。但本研究中未对七叶亭治疗过敏性哮喘具体分子机制进行研究，将在后续研究中完善。

综上所述，七叶亭能减轻过敏性哮喘小鼠气道阻力和气道炎症，通过抑制 IL－4、改善 IFN－γ 来调控 Th_1/Th_2 失衡，进而改善过敏性哮喘的进展，可作为过敏性哮喘患者的潜在免疫治疗药物，但仍需进一步研究七叶亭治疗过敏性哮喘的分子机制。

参考文献：

[1] 陈艳洋．顺尔宁联合信必可对咳嗽变异性哮喘患儿肺通气功能和炎症因子水平的影响[J]．中国药业，2017，26(14)：26－28.

[2] MAJID K，DARIUSH H，REZA N，et al. The Effect of Zataria multiflora on Th_1/Th_2 and Th_17/T Regulatory in a Mouse Model of Allergic Asthma[J]. Frontiers in Pharmacology，2017，8：458－479.

[3] AALTO－KORTE K，SUURONEN K. Screening allergic reactions to resol resin based on phenol and formaldehyde in a clinic of occupational dermatology[J]. Contact Dermatitis，2017，77(4)：208－213.

[4] WENG SY，WANG X，VIJAYAN S，et al. IL－4 and IL－13 promote liver fibrosis signaling through M_2 macrophages，but not Th_2 T cells or hepatocytes[J]. Journal of Hepatology，2017，66(1)：S655.

[5] O′KONEK JJ，LANDERS JJ，JANCZAK KW，et al. Nanoemulsion adjuvant－driven redirection of TH_2 immunity inhibits allergic reactions in murine models of peanut allergy[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology，2017，139(2)：AB175.

[6] THIO LP，CHI PY，LAI CY，et al. Regulation of type 2 innate lymphoid cell－dependent airway hyperreactivity by butyrate[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology，2018，142(6)：1867－1883.

[7] 马婷婷，冯兴中，王学艳．当归对阴虚哮喘 Balb/c 小鼠 Th_1/Th_2 及 Th_17/Treg 的影响及机制研究[J]．中国中药杂志，2017，42(4)：758－762.

[8] GONG J，ZHANG WG，FENG XF，et al. Aesculetin (6，7－dihydroxycoumarin) exhibits potent and selective antitumor activity in human acute myeloid leukemia cells (THP－1) via induction of mitochondrial mediated apoptosis and cancer cell migration inhibition[J]. Journal of Buon，2017，22(6)：1563－1569.

[9] 蔡 黎，毕小利，王忆勤，等．咳嗽变异性哮喘豚鼠模型的构建[J]．山西医科大学学报，2007，38(12)：1070－1073.

[10] 李昌崇，朱丽丽．儿童支气管哮喘急性发作期治疗进展——各国支气管哮喘防治指南比较[J]．中华实用儿科临床杂志，2017，32(16)：1209－1214.

[11] 周方方，徐朝霞，阿地拉·艾皮热，等．中草药治疗哮喘的免疫调节作用最新研究进展[J]．中国中药杂志，2017，42(19)：3713－3717.

[12] LEE CC，LEE YL，WANG CN，et al. Polygonum multiflorum Decreases Airway Allergic Symptoms in a Murine Model of Asthma[J]. Am J Chin Med，2016，44(1)：133－147.

[13] GHORANI V，MAREFATI N，SHAKERI F，et al. The Effects of Allium Cepa Extract on Tracheal Responsiveness，Lung Inflammatory Cells and Phospholipase A2 Level in Asthmatic Rats[J]. Iranian Journal of Allergy Asthma & Immunology，2018，17(3)：221－231.

[14] HWANG YH，PAIK MJ，YEE ST. Diisononyl phthalate induces asthma via modulation of Th_1/Th_2 equilibrium[J]. Toxicology Letters，2017，272：49－59.

[15] VROMAN H，BERGEN IM，VAN HULST JAC，et al. TNFAIP3 levels in lung dendritic cells instruct Th_2 or Th_17 cell differentiation in eosinophilic or neutrophilic asthma[J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology，2017，14(5)：1620－1633.

[16] SLOVICK A，DOUIRI A，MUIR R，et al. Intradermal grass pollen immunotherapy increases TH_2 and IgE responses and worsens respiratory allergic symptoms[J]. Journal of Allergy & Clinical Immunology，2017，139(6)：1830－1839.

[17] SMOLKOVA B，TULINSKA J，PALKOVICOVA MURINOVA L，et al. Impact of interleukin 13 (IL13) genetic polymorphism Arg130Gln on total serum immunoglobulin (IgE) levels and interferon (IFN)－γ gene expression[J]. Clinical & Experimental Immunology，2017，188(1)：45－52.

[18] LUPINEK C，DERFLER K，LEE S，et al. Extracorporeal IgE Immunoadsorption in Allergic Asthma：Safety and Efficacy[J]. Ebiomedicine，2017，17：119－133.

[19] UPADHYAY R，DUA B，SHARMA B，et al. Transcription factors STAT－4，STAT－6 and CREB regulate Th_1/Th_2 response in leprosy patients：effect of *M. leprae* antigens[J]. BMC Infectious Diseases，2019，19(1)：249－257.

[20] ZHU Y，QIU Y，YU H，et al. Aberrant DNA methylation of GATA binding protein 3 (GATA3)，interleukin－4 (IL－4)，and transforming growth factor－β (TGF－β) promoters in behcet′s disease[J]. Oncotarget，2017，8(38)：64263－64272.

[21] HAGBERG N，JOELSSON M，LEONARD D，et al. The STAT4 SLE risk allele rs7574865[T] is associated with increased IL－12－induced IFN－γ production in T cells from patients with SLE[J]. Annals of the Rheumatic Diseases，2018，77(7)：1070－1077.

(收稿日期：2019－09－23；二次修回日期：2019－11－27)