

• 论 著 •

IL-35 及 Th2 细胞因子水平与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的关系*

廖廷彦, 刘 柳, 王力勇

(湖北省枣阳市第一人民医院儿科, 湖北襄阳 441200)

摘 要:目的 探讨白细胞介素(IL)-35、Th2 细胞因子水平与呼吸道合胞病毒(RSV)毛细支气管炎(简称毛支)的关系。方法 将 2016 年 4 月至 2019 年 8 月在该院收治的 168 例 RSV 毛支患儿纳入为观察组,并选取同期 157 例体检健康儿童纳入为对照组。检测两组的肺功能、IL-35 水平、Th2 细胞因子(IL-4、IL-5、IL-13)水平及 CD4⁺T 淋巴细胞亚群水平, Pearson 相关法分析 CD4⁺、IL-35 与 Th2 细胞因子水平间的相关性, Logistic 多元回归分析法分析影响 RSV 毛支发生的危险因素。结果 观察组呼吸频率、每千克体质量功能残气量、CD4⁺较对照组升高,到达潮气呼气峰流速时呼出的气量/潮气量、潮气呼气中期流速/潮气吸气中期流速、呼出 75%潮气量时的呼气流速/潮气呼气峰流速较对照组降低($P<0.05$);观察组 IL-35 水平低于对照组,而 IL-4、IL-5、IL-13 水平较对照组升高($P<0.05$);CD4⁺与 IL-4、IL-5、IL-13 水平呈正相关($P<0.05$);IL-35 水平与 IL-4、IL-5、IL-13 水平呈负相关($P<0.05$);Logistic 多元回归分析结果显示,IL-35、IL-4、IL-5 及 IL-13 水平均为影响 RSV 毛支发生的独立危险因素。结论 RSV 毛支患儿 IL-35 水平异常降低,而 IL-4、IL-5 及 IL-13 等 Th2 细胞因子水平上升,两者呈负相关,均与疾病发生、发展密切相关。

关键词:呼吸道合胞病毒; 毛细支气管炎; 白细胞介素-35; Th2 细胞因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.23.010 **中图法分类号:**R725

文章编号:1673-4130(2020)23-2858-05 **文献标识码:**A

The relationship between the levels of IL-35, Th2 cytokines and respiratory syncytial virus bronchiolitis*

LIAO Tingyan, LIU Liu, WANG Liyong

(Department of Pediatrics, Zaoyang First People's Hospital, Xiangyang, Hubei 441200, China)

Abstract:Objective To explore the relationship between the levels of interleukin(IL)-35, Th2 cytokines and respiratory syncytial virus(RSV) bronchiolitis. **Methods** In this study, 168 children with RSV bronchiolitis admitted to the hospital from April 2016 to August 2019 were enrolled as the observation group, and 157 healthy children with physical examination in the same period were selected as the control group. The lung function, IL-35 level, Th2 cytokine (IL-4, IL-5, IL-13) level and CD4⁺T lymphocyte subgroup level were detected in the two groups. The Pearson correlation method was used to analyze the correlation between CD4⁺, IL-35 and Th2 cytokine levels, and the logistic multiple regression analysis method was used to analyze the risk factors affecting the occurrence of RSV bronchiolitis. **Results** The respiratory rate, functional residual capacity per kilogram of body mass and CD4⁺ in the observation group were higher than those in the control group. Percent of tidal volume to peak tidal expiratory flow, ratio of mid-expiratory to mid-inpiratory flow, terminal flows/peak expiratory flow were lower than those of the control group($P<0.05$); The level of IL-35 in the observation group was lower than that in the control group, while the levels of IL-4, IL-5 and IL-13 were higher than those in the control group($P<0.05$); There were positive correlations between CD4⁺ with the levels of IL-4, IL-5 and IL-13 ($P<0.05$); The level of IL-35 was negatively correlated with the levels of IL-4, IL-5 and IL-13 ($P<0.05$); Logistic multiple regression analysis showed that the levels of IL-35, IL-4, IL-5 and IL-13 were independent risk factors for RSV bronchiolitis development. **Conclusion** The level of IL-35 decrease abnormally in children with RSV bronchiolitis, while the levels of Th2 cytokines such as IL-4, IL-5 and IL-13 increase, which are negatively correlated with the occurrence and development of the disease.

Key words:respiratory syncytial virus; bronchiolitis; interleukin-35; Th2 cytokine

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研项目(WJ2017MB201)。

作者简介:廖廷彦,男,主治医师,主要从事儿科危重症及呼吸系统疾病相关研究。

本文引用格式:廖廷彦,刘柳,王力勇. IL-35 及 Th2 细胞因子水平与呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(23):2858-2861.

毛细支气管炎(以下简称毛支)为临床常见的下呼吸道感染性疾病之一,其病原体主要为呼吸道合胞病毒(RSV),约占 50%,并以毛细支气管、肺泡、肺间质发生炎症为病理基础,致黏膜下充血,引起水肿。婴幼儿因免疫力较差,成为该疾病主要发病群体,若患儿未得到有效治疗,可引发哮喘,严重威胁生命安全^[1-2]。根据分泌细胞因子不同,CD4⁺ T 细胞可分为 Th1、Th2 等亚群。据多数临床研究显示,RSV 毛支患儿存在 Th1/Th2 失衡,其中 Th2 细胞因子主要包括白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-13,但其具体机制仍存在争议^[3-4]。此外,IL-35 作为新的抗炎/免疫抑制细胞因子,在细胞内感染及炎症过程中起着重要的调节作用,并参与多种自身免疫病、肿瘤等疾病发生、发展^[5]。目前关于 IL-35 在 RSV 毛支中研究甚少。本研究通过检测患儿的 IL-35、Th2 细胞因子水平,并与体检健康儿童作对照,探讨各因子在疾病中作用机制,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月至 2019 年 8 月本院收治的 RSV 毛支患儿 168 例作为观察组。纳入标准:(1)所有患儿经诊断符合 RSV 毛支诊断标准^[6];(2)临床多伴有咳嗽、发热、哮鸣音、湿性啰音等症状;(3)近 2 周内无服药史;(4)患儿家属知晓本研究并签订知情同意书。排除标准:(1)非因 RSV 所致毛细支气管炎患儿;(2)合并先天性心脏病、心律不齐等心血管病患儿;(3)免疫缺陷及凝血功能障碍患儿;(4)肝、肾等功能严重异常患儿;(5)精神疾病及临床资料不完整患儿。观察组男 91 例,女 77 例;年龄 2~16 个月,平均(6.83±1.04)个月。另选取体检健康儿童 157 例作为对照组,男 84 例,女 73 例;年龄 1~15 个月,平均(6.67±1.32)个月。两组受试儿童性别、年龄等基本资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 肺功能指标检测 应用北京麦邦光电仪器有限公司 MSA99 肺功能仪检测呼吸频率(RR)、每千克体重质量功能残气量(FRC/kg)、到达潮气呼气峰流速时呼出的气量/潮气量(%V-PF)、潮气呼气中期流速/潮气吸气中期流速(ME/MI)、呼出 75%潮气量时的呼气流速/潮气呼气峰流速(25/PF)等肺功能指标。

1.3 细胞因子检测 观察组于确诊后第 2 天清晨(对照组于体检当日)空腹采取静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 10 cm),并取上清液置于一 80℃冰箱保存待检。应用酶联免疫吸附法检测 IL-35 水平,另检测 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 细胞因子水平。IL-35、IL-4、IL-5、IL-13 试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司,并严格按照试剂盒说明书检测。采用美国 BD 公司 FACS Canto II 流式细胞仪及配套试剂盒检测 CD4⁺ T 细胞亚群水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件对数

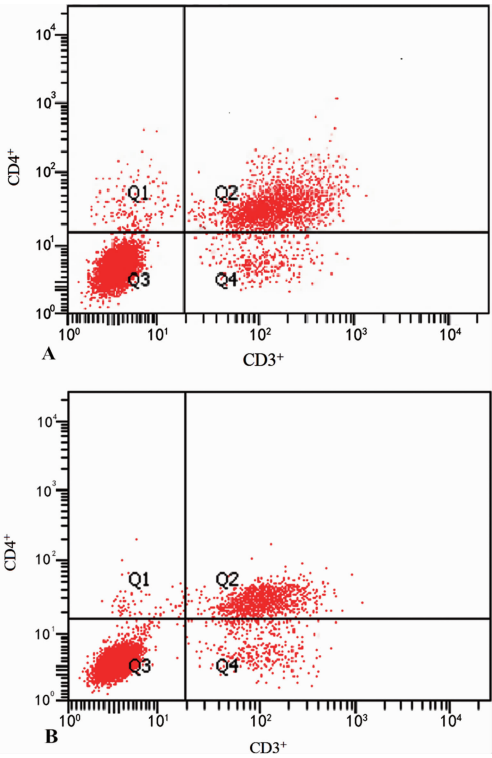
据进行分析,计数资料用频数或率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 t 检验;CD4⁺、IL-35 与 Th2 细胞因子间相关性采用 Pearson 相关分析,采用 Logistic 多元回归分析法分析影响 RSV 毛支发生的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较 观察组 RR、FRC/kg、CD4⁺ 高于对照组,%V-PF、ME/MI、25/PF 低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1、图 1。

表 1 两组基本资料比较

指标	观察组 (n=168)	对照组 (n=157)	χ^2/t	P
性别(n)			0.014	0.905
男	91	84		
女	77	73		
年龄($\bar{x}\pm s$,月)	6.83±1.04	6.67±1.32	1.218	0.224
RR($\bar{x}\pm s$,次/分)	51.94±5.73	38.16±4.28	24.429	<0.001
FRC/kg($\bar{x}\pm s$,mL/kg)	23.92±2.74	18.36±2.05	20.601	<0.001
%V-PF($\bar{x}\pm s$)	0.16±0.05	0.28±0.09	14.985	<0.001
ME/MI($\bar{x}\pm s$)	0.78±0.23	0.86±0.31	2.654	0.008
25/PF($\bar{x}\pm s$)	0.37±0.09	0.65±0.17	18.725	<0.001
CD4 ⁺ ($\bar{x}\pm s$,%)	38.29±4.16	32.43±3.85	13.154	<0.001



注:A、B 分别为观察组、对照组 CD4⁺ T 细胞亚群流式细胞图。

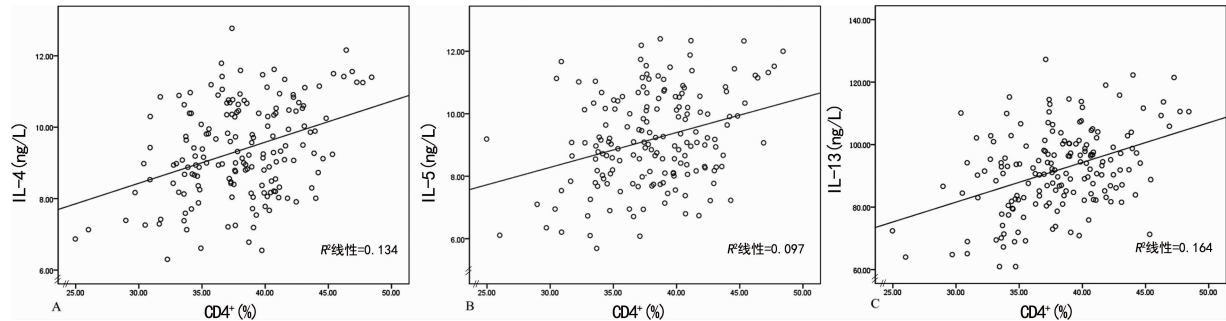
图 1 两组 CD4⁺ T 细胞亚群水平流式细胞图比较

2.2 两组 IL-35 与 Th2 细胞因子水平比较 观察组 IL-35 水平显著低于对照组,而 IL-4、IL-5、IL-13 水平显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

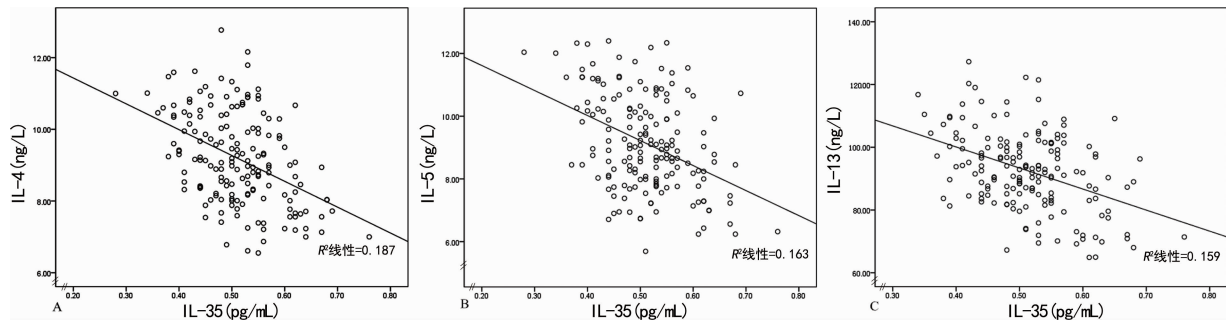
见表 2。

表 2 两组 IL-35 与 Th2 细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)		IL-35 (pg/mL)	Th2 细胞因子(ng/L)		
			IL-4	IL-5	IL-13
观察组	168	0.51±0.08	9.47±1.26	9.19±1.28	86.75±11.61
对照组	157	2.16±0.34	5.23±1.05	5.78±0.96	23.75±5.83
<i>t</i>		61.123	32.834	27.024	61.162
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 CD4⁺ 与 Th2 细胞因子水平相关性 CD4⁺ 与 IL-4、IL-5、IL-13 水平呈正相关($r=0.367, P=0.032; r=0.311, P=0.038; r=0.405, P=0.021$)。



注：A、B、C 分别为 CD4⁺ 与 IL-4、IL-5、IL-13 的相关性。
图 2 CD4⁺ 与 Th2 细胞因子水平相关性分析



注：A、B、C 分别为 IL-35 与 IL-4、IL-5、IL-13 的相关性。
图 3 IL-35 与 Th2 细胞因子水平相关性分析

表 3 影响 RSV 毛支发生因素的 Logistic 多元回归分析						
影响因素	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
IL-35	0.433	0.142	9.298	0.012	1.543	1.182~2.013
IL-4	0.703	0.218	10.399	0.005	2.202	1.278~3.195
IL-5	0.731	0.281	6.767	0.021	2.076	1.512~2.851
IL-13	0.265	0.149	3.163	0.034	1.304	1.017~1.672

3 讨 论

近年来 RSV 毛支发病率随生活方式的改变、工业化进程的加快呈逐年上升趋势,严重威胁患儿身心健康^[7]。目前关于该疾病的发病机制尚不清楚,多认为与神经免疫机制、免疫损害等因素有关。当前对获得性免疫相关因子的研究较多,机体受呼吸道合胞病毒感染后,可促使炎性细胞释放炎性介质,进而加重患儿病情,引发哮喘,影响患儿预后效果^[8-9]。对此,

见图 2。

2.4 IL-35 与 Th2 细胞因子水平相关性 IL-35 水平与 IL-4、IL-5、IL-13 水平呈负相关($r=-0.432, P<0.05; r=-0.404, P=0.022; r=-0.399, P=0.029$)。见图 3。

2.5 影响 RSV 毛支发生因素的 Logistic 多元回归分析 以 RSV 毛支是否发生为因变量(是=0,否=2),以 IL-35、IL-4、IL-5 及 IL-13 水平为自变量进行 Logistic 多元回归分析(均为实际值赋值)。结果显示 IL-35、IL-4、IL-5、IL-13 水平均为影响 RSV 毛支发生的独立危险因素。见表 3。

研究相应免疫因子对临床诊断、治疗具有重要意义,便于观察病情进展状况,调整治疗措施。

相关研究指出,IL-35 是 EB 病毒诱导基因 3 蛋白与 IL-12p35 亚基所组成的异源二聚体,属于 IL-12 细胞因子家族,参与体内的免疫应答过程,与肿瘤、糖尿病、胶原诱导性关节炎等多种疾病的发生、发展相关^[10-11]。因 IL-35 是由调节性 T 细胞(Treg)特异性分泌,而 Treg 作为机体内一种具有免疫抑制功能、低反应性的 T 细胞亚群,在维持肿瘤免疫、微生物感染、机体免疫平衡等方面发挥重要的调节功能,所以 IL-35 可使 T 细胞增殖活化,产生细胞因子,对免疫系统、免疫反应发挥负向抑制作用。同时,IL-35 在变态反应性疾病中也受到当前临床研究的关注,当 IL-35 表达较低时,可参与过敏性哮喘、毛细支气管炎等发生,相关研究指出 IL-35 可以产生长效的免疫抑制,有

效降低机体过敏性炎性反应的发生率,并且在疾病的控制与改善的过程中发挥重要的调节作用,推测其具有潜在治疗价值^[12-13]。

T 细胞作为体内起免疫调节作用的细胞成分之一,其中 CD4⁺ 被抗原激活后所释放的细胞因子在 RSV 毛支发病中具有重要意义,可分为 Th0、Th1、Th2 等亚群,Th0 可在不同因素作用下向 Th1 或 Th2 细胞分化^[14-15]。Th2 细胞产生 IL-4、IL-5、IL-13 等细胞因子,同时在多种因素作用下,Th1、Th2 间相互调节并维持平衡,当机体受到细菌、病毒感染,则可导致 Th1/Th2 两者失衡^[16-17]。既往研究显示,Th1/Th2 失衡是导致 RSV 毛支发生的主要机制之一,并且以 Th2 水平升高为主,主要表现为 IL-4、IL-5 等细胞因子分泌显著增加^[18]。拮抗 IL-4 致使 B 细胞合成免疫球蛋白 E(IgE)、免疫球蛋白 G4(IgG4)功能明显减弱,并在 Th0 分化过程中起重要作用,因患儿机体内 IL-4 分泌过多,IgE、IgG4 数量也相应增多,可大量释放白三烯、组织胺等炎性介质,引发气道痉挛、阻塞。IL-5 可促使淋巴母细胞分化为 Th2 淋巴细胞,从而形成气道淋巴细胞浸润,这在 RSV 毛支发病进展中起重要作用^[19]。IL-13 经研究证实在哮喘炎症过程中发挥主导作用,可促进 IgE 合成,属于 Th2 细胞源性最具有代表性细胞因子,与疾病严重程度密切相关^[20]。

对患儿肺功能主要指标进行检测,观察组 RR、FRC/kg、CD4⁺ 显著高于对照组,% V-PF、ME/MI、25/PF 显著低于对照组,表明患儿气道功能发生异常。因气道阻塞导致通气、换气功能发生障碍,并且因分泌物增多,炎性改变降低气道顺应性,增加阻力,各指标均可作为观察病情变化的敏感指标。对 IL-35、Th2 细胞因子进行检测,结果显示观察组 IL-35 水平显著低于对照组,而 IL-4、IL-5、IL-13 水平显著高于对照组,表明 RSV 感染可使 Th2 细胞因子释放及表达明显增多。因 IL-35 不仅可影响多个 T 细胞亚群分化,还可通过巨噬细胞有效抑制促炎症细胞因子产物,也是机体中一种重要保护性因子,因此,在临床中可作为评估 RSV 毛支控制水平的参考指标之一。但患儿 IL-35 水平明显下降,IL-4、IL-5、IL-13 等因子大量释放,从而使 Th2 细胞因子呈升高状态,其中 IL-4 作为 Th2 细胞产生的特征性细胞因子,促进体液免疫应答,并致使 IgE 产生,最终引发患儿反复喘息。IL-5 能够使嗜酸性粒细胞水平增加。此外,IL-13 水平增高可导致该疾病反复发作,对 Th2 细胞因子进行检测,便于为患儿提供有效治疗,预防喘息反复发作。本研究结果显示,CD4⁺ 与 IL-4、IL-5、IL-13 水平呈正相关,因 T 细胞是机体与抗原唯一直接发生反应的细胞,结果表明患儿体内 T 抑制细胞功能不足,尤其是 CD4⁺ 水平明显升高,其在一定程度上也反映 Th2 细胞因子水平发生相应变化,临床治疗需兼顾抗病毒与

调节机体免疫功能,从而积极预防哮喘发生。本研究还显示,IL-35 水平与 IL-4、IL-5、IL-13 水平呈负相关,进一步表明 IL-35 是 Treg 发挥免疫负调控的主要细胞因子之一,两者之间存在一定的联系,但其具体机制仍需深入探究。此外,IL-35、IL-4、IL-5、IL-13 水平均为影响 RSV 毛支发生的独立危险因素,因此,临床对 IL-35、Th2 细胞因子进一步研究,可望成为治疗 RSV 毛支的靶点。但本研究所选取的样本数量偏少,后期研究可在扩大样本数量基础上对 IL-35 的作用机制进一步研究,提高临床研究准确性。

4 结 论

RSV 毛支患儿 IL-35 水平下降,Th2 细胞受病毒感染后,可明显增加 IL-4、IL-5、IL-13 等分泌,且 IL-35 水平与 IL-4、IL-5、IL-13 水平呈负相关,从而为临床治疗 RSV 毛支提供了新思路,可通过应用 Th1/Th2 平衡调节剂治疗以改善患儿气道炎症,并预防向哮喘方向转变。

参考文献

- [1] 沈杨,罗菲菲,王亚亭,等. 孟鲁司特钠联合维生素 D 辅助治疗呼吸道合胞病毒毛细支气管炎的疗效观察[J]. 安徽医科大学学报,2018,53(2):297-300.
- [2] RODRIGUEZ-GONZALEZ M, BENAVENTE-FERNANDEZ I, CASTELLANO-MARTINEZ A, et al. NT-proBNP plasma levels as biomarkers for pulmonary hypertension in healthy infants with respiratory syncytial virus infection[J]. Biomark Med, 2019, 13(8):605-618.
- [3] 刘良宵,吴福玲,张雪静,等. γ 分泌酶抑制剂 MW167 致呼吸道合胞病毒毛细支气管炎患儿外周血单个核细胞中 GATA3 降低[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2017,33(8):1035-1039.
- [4] 何潇,吴福玲. Th17/Treg 失衡与毛细支气管炎发病关系的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(37):88-90.
- [5] 吴田田,童亚林,姚咏明. 白介素-35 在炎症及自身免疫性疾病中的免疫学效应及临床意义[J/CD]. 中华重症医学电子杂志(网络版),2018,4(4):314-319.
- [6] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1197-1201.
- [7] RODRIGUEZ-FERNANDEZ R, TAPIA L I, YANG C F, et al. Respiratory syncytial virus genotypes, host immune profiles and disease severity in young children hospitalized with bronchiolitis[J]. J Infect Dis, 2017, 217(1):24-34.
- [8] YOSHIDA S, NOGUCHI A, KIKUCHI W, et al. Elevation of serum acid sphingomyelinase activity in children with acute respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 243(4):275-281.
- [9] FEROLLA F M, SOFFE J, MISTCHENKO A, et al. Clinical and epidemiological impact of respiratory syncytial virus and identification of risk factors for severe disease in children hospitalized due to acute respiratory tract infection[J]. Arch Argent Pediatr, 2019, 117(4):216-223.

- [5] AGUILERA-PICKENS G, ABUD-MENDOZA C. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: pleural involvement, acute pneumonitis, chronic interstitial lung disease and diffuse alveolar hemorrhage[J]. *Rheumatol Clin*, 2018, 14(5): 294-300.
- [6] ARTIM-ESEN B, ÇENE E, SAHINKAYA Y, et al. Autoimmune haemolytic anaemia and thrombocytopaenia in a single-centre cohort of patients with systemic lupus erythematosus from Turkey: clinical associations and effect on disease damage and survival[J]. *Lupus*, 2019, 28(12): 1480-1487.
- [7] 邱茜, 李昊, 詹钟平, 等. 系统性红斑狼疮血液系统受累的骨髓表现[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(22): 3719-3721.
- [8] VELO-GARCÍA A, CASTRO S G, ISENBERG D A. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus [J]. *J Autoimmun*, 2016, 74: 139-160.
- [9] ADAM Z, SOKWALA A, SHAH J. A delay in diagnosis: thrombotic thrombocytopenia purpura occurring in systemic lupus erythematosus[J]. *Pan Afr Med J*, 2019, 34: 103.
- [10] EI-SHEREEF R R, LOTFI A, ABDEL-NAEAM E A, et al. Serum and urinary interleukin-6 in assessment of renal activity in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord*, 2016, 9: 29-36.
- [11] ALAINI A, MALHOTRA D, RONDON-BERRIOS H, et al. Establishing the presence or absence of chronic kidney disease: uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate[J]. *World J Methodol*, 2017, 7(3): 73-92.
- [12] 乔静, 王蓉, 邵霞, 等. 胱抑素 C、尿微量清蛋白、 β_2 -微球蛋白联合检测在诊断糖尿病早期肾损伤中的应用意义[J]. *中国实验诊断学*, 2016, 20(3): 439-441.
- [13] NORRIS K C, SMOYER K E, ROLLAND C, et al. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: A systematic literature review[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 36.
- [14] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(44): 3441-3455.
- [15] 吴雨曦, 朱帅, 刘毅. 系统性红斑狼疮合并肝损害危险因素 Meta 分析[J]. *西部医学*, 2018, 30(10): 1509-1512.
- [16] KUNDUR A R, SINGH I, BULMER A C. Bilirubin, platelet activation and heart disease: a missing link to cardiovascular protection in Gilbert's syndrome? [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 239(1): 73-84.
- [17] GUPTA N, SINGH T, CHAUDHARY R, et al. Bilirubin in coronary artery disease: cytotoxic or protective? [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7(4): 469-476.

(收稿日期: 2020-03-15 修回日期: 2020-07-10)

(上接第 2861 页)

- [10] DAMBUZA I M, HE C, CHOI J K, et al. IL-12p35 induces expansion of IL-10 and IL-35-expressing regulatory B cells and ameliorates autoimmune disease[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 719.
- [11] MANSOUR A I, ABD ALMONAEM E R, BEHAIRY O G, et al. Predictive value of IL-35 and IL-17 in diagnosis of childhood asthma[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2017, 77(5): 373-378.
- [12] 阎敏娜, 项保利, 张素贞, 等. 支气管哮喘患儿 IL-17 及 IL-35 水平变化及意义[J]. *临床儿科杂志*, 2018, 36(4): 268-271.
- [13] WEI X D, ZHANG J H, GU Q C, et al. Reciprocal expression of IL-35 and IL-10 defines two distinct effector Treg subsets that are required for maintenance of immune tolerance[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(7): 1853-1869.
- [14] KINNEAR E, LAMBERT L, MCDONALD J U, et al. Airway T cells protect against RSV infection in the absence of antibody[J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(1): 249-256.
- [15] 冯净净, 陈家君, 王盛美, 等. 白细胞介素 23 在呼吸道合胞病毒感染致 Th1、Th2 及 Th17 细胞分化中的作用及机制[J]. *微生物与感染*, 2017, 12(5): 279-286.
- [16] 孙平平, 马少春. Th1/Th2 失衡及毛细支气管炎特异性免疫治疗的研究进展[J]. *国际免疫学杂志*, 2017, 40(1): 113-116.
- [17] PENG H, NING H, WANG Q H, et al. MCP1 controls allergic airway inflammation by suppressing IL-5-producing Th2 cells through Notch/Gata3 pathway[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(2): 582-594.
- [18] 毛国其, 蒋文良. 小儿呼吸道合胞病毒毛细支气管炎血 Th17/Treg 失衡机制及意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(12): 1734-1735.
- [19] 曲百娜, 黄燕, 崔振泽, 等. RSV 感染幼龄大鼠肺组织 TSLP 与 Th2 反应的相关性分析[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(9): 1366-1370.
- [20] 朱富华, 王生婷, 成秋, 等. 敏咳汤对实验性哮喘豚鼠炎性细胞、炎性介质和细胞因子影响实验研究[J]. *陕西中医*, 2018, 39(7): 823-826.

(收稿日期: 2020-02-02 修回日期: 2020-06-20)