

以树突状细胞为标靶的哮喘中西医认识及治疗手段

明溪^{1,2} 薛征² 王俊玉³ 虞坚尔²

(1 云南中医学院第一附属医院,昆明,650021; 2 上海中医药大学附属上海市中医医院,上海,200071; 3 昆明市延安医院,昆明,650031)

摘要 哮喘是以气道高反应及慢性气道炎症为特征的异质性疾病,最终可导致气道重塑等不可逆器质性损害。哮喘发病机制极为复杂,涉及多种炎性细胞、细胞因子、趋化因子和炎症反应递质等,并受环境因素和表观遗传因子调控。随着近年分子生物学和遗传学研究的不断深入,树突状细胞(DC)作为一类有众多表型及不同功能亚群的生物系统,被发现是参与哮喘发病的重要细胞,在启动哮喘免疫反应和维持免疫耐受方面发挥着关键作用。DC具有摄取、加工和提呈抗原,激活初始T淋巴细胞,介导免疫应答及免疫耐受等重要功能,直接影响着哮喘的发生发展。糖皮质激素至今仍被证实是预防哮喘发作的最有效药物,但其引发的不良反应备受关注;而中医药多靶点治疗哮喘的机制研究已引起越来越多国内外专家学者的重视,DC无疑是探索哮喘发病机制和探索安全有效的免疫疗法及研发天然中药产品的一个重要研究靶点。现从DC的研究概况、DC与哮喘发病的中西医认识及其相关性、主要研究工作等整理论述,以期为今后阐释中医药防治哮喘的作用机制及新药研发提供部分思路。

关键词 树突状细胞;哮喘;免疫反应;免疫耐受;发病机制;中西医认识;治疗靶点;综述

Discussion on the Pathogenesis and Treatment Progress of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on Asthma Targeting at Dendritic Cells

Ming Xi^{1,2}, Xue Zheng², Wang Junyu³, Yu Jianer²

(1 *The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650200, China*; 2 *Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China*; 3 *Yanan Hospital of Kunming, Kunming 650031, China*)

Abstract Asthma is a heterogeneous disease characterized by airway hyperreaction and chronic airway inflammation, which can eventually lead to airway remodeling and other irreversible organic damage. The pathogenesis of asthma is complex, involving a variety of inflammatory cells, cytokines, chemokines and inflammatory mediators, and is regulated by environmental factors and epigenetic factors. With the development of molecular biology and genetics in recent years, Dendritic cells (DC) are considered to be a biological system composed of a variety of phenotypic and functional subsets. It is an important cell involved in the pathogenesis of asthma, and plays a key role in initiating immune response and maintaining immune tolerance in asthma. Different phenotypes of DC have different functions such as uptake, processing and presentation antigens, activation of initial T lymphocytes, mediating immune response and immune tolerance, which directly affect the development of asthma. Glucocorticoids are still proven to be the most effective drugs for preventing asthma attacks, but their side effects attract much attention. Instead, more and more experts and scholars have paid more attention to the mechanism of multi target treatment of asthma by traditional Chinese medicine. DC is undoubtedly an important target for exploring the pathogenesis of asthma and exploring the safe and effective immunotherapy and the development of natural Chinese medicine products. In the paper, the general situation of DC, the understanding and correlation between DC and the pathogenesis of asthma between traditional Chinese medicine and Western medicine and the main research work are stated in order to provide some ideas for future interpretation of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of asthma mechanism and the research and development of new drugs.

Key Words Dendritic cells; Asthma; Immune response; Immune tolerance; Pathogenesis; Cognition of Chinese and Western Medicine; Therapeutic target; Review

中图分类号:R242;R562 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.052

支气管哮喘(Bronchial Asthma)属中医“哮病、哮证”范畴,是一种以慢性气道炎性反应和气道高反

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81574026);云南省科技厅应用基础研究计划面上项目(2017FB131);海派中医流派传承研究基地(徐氏儿科)(ZYSNXD-CC-HPGC-JD-005)

作者简介:明溪(1982.07—),女,博士研究生,主治医师,儿科副主任,研究方向:儿科肺系疾病,E-mail:863455756@qq.com

通信作者:虞坚尔(1952.08—),男,硕士研究生,教授,博士研究生导师,传承博士后导师,研究方向:中医儿科肺系、脾胃、肾系疾病临床及基础研究,E-mail:jianer_yu@163.com

应性为特征的异质性疾病^[1],具反复发作、难以根治的特点,对儿童健康构成严重威胁。哮喘发病机制非常复杂且尚无明确定论,随着分子免疫学的发展,人们认识到气道炎性细胞、结构细胞(如气道上皮细胞、树突状细胞等)、细胞组分都共同参与了哮喘的发生和发展。树突状细胞(DC)是哮喘发病的启动者,能促使 CD4⁺幼稚 T 细胞活化并干预其分化方向,在启动免疫反应和维持免疫耐受方面发挥着关键作用^[2],近年围绕 DC 与哮喘发病及治疗的机制研究备受关注,并被视为中西医防治哮喘的一个重要作用靶点,现将中西医在相关研究进展整理综述如下,以期为今后开展相关研究提供思路。

1 DC 概述

DC 是一群来自骨髓的异质细胞,于 1973 年首次被科学家发现,因其具有树突状突起而被命名。DC 作为体内功能最强的专职抗原提呈细胞(APC),能被 C 型凝集素^[3]、整合素^[4]、Toll 样受体、NOD 样受体^[5-6]等不同类别的识别受体摄取、加工和提呈抗原,并继而激活初始 T 淋巴细胞,介导免疫系统对异物进行强烈的识别和清除。DC 表面存在多种抗原提呈分子,如组织相容性复合物(MHC)I、II 抗原,能表达多种共刺激分子(如 CD80/B7-1、CD86/B7-2、CD40、CD40L)、粘附分子(如 ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、LFA-1、LFA-3)和整合素(Integrin)等^[7]。DC 受细胞因子调控时,自身能分泌 IL-1、IL-6、IL-10、IL-12、IL-23、IL-28、TGF- β 、胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)和巨噬细胞-集落刺激因子(GM-CSF)等细胞因子,对各型 CD4⁺T 细胞又具有不同的诱导分化和调节作用;目前认为,DC 主要生物学功能有抗原提呈、T 细胞激活、诱导 Th 细胞分化、诱导免疫耐受 4 个方面,在由吸入性抗原致敏、触发和维持的 T 细胞免疫反应中,DC 发挥着启动者和调控者的关键作用,DC 与 T 细胞通过众多交叉信号事件在多分子水平上发生交互作用,并以此决定免疫反应的走向^[8-9],故 DC 又被视为人体免疫系统的枢纽。表观遗传学研究发现,母亲体内 DC 经过 DNA 甲基化修饰的表现可以在其孩子脾脏 DC 内发现,提示 DC 对过敏原的易感性可以通过母亲传递给下一代^[10]。

2 DC 亚群的多样性

研究发现,DC 事实上是一个由多种表型及不同功能细胞亚群组成的生物系统,尽管 DC 具备一些共同的生物学特性,但其分布、来源、表面分子、细胞因子、对免疫应答的不同调节效应等因素决定了 DC 具有众多亚群。1)根据分布部位:分为脾脏(淋巴

结)DC、外周血 DC、表皮 DC、肺脏 DC、肠道 DC 以及淋巴样 DC^[11]。2)根据来源差异:分为髓系 DC(MDC)和淋巴系 DC(LDC)。MDC 来源于骨髓 CD34⁺造血干细胞,专职提呈自身抗原与 MHC 复合物,对 T 细胞有强烈刺激作用;LDC 与 T 细胞、B 细胞和 NK 细胞具有共同前体细胞,主要对 B 细胞有较强激活能力。3)根据在免疫反应中的作用:分为成熟 DC 和未成熟 DC。未成熟 DC 吞噬抗原能力很强,但抗原提呈能力较弱,无法诱导特异性免疫应答,主要参与免疫耐受形成。成熟 DC 主要由未成熟 DC 吞噬抗原后形成,其表面高表达 MHC-II 和共刺激分子如 CD80、CD86 等,抗原提呈功能很强,负责启动免疫反应^[12]。4)根据表面因子不同:分为高表达 CD11c 的传统 DC(cDC)和低表达 CD11c 的浆细胞 DC(pDC)^[13],二者可通过各自分泌的细胞因子调控 Th1/Th2、Treg/Th17 平衡,影响 T 细胞的分化和成熟。

3 DC 与哮喘发病的中西医认识

3.1 呼吸道内 DC 的双向作用 DC 呈连续网状分布于(包括鼻、鼻咽、大传导性气道、肺泡间质、呼吸道上皮细胞基底膜等)中,形成呼吸道树突状细胞(RTDC)网络系统^[14]。生理情况下,DC 能通过“潜望镜”作用持续识别气道腔内的免疫原,维持气道的持续免疫监视作用;另一方面,机体会通过肺泡巨噬细胞抑制 DC 活化及迁移等方式,维持气道内免疫稳态。

3.2 DC 与哮喘的发生

3.2.1 摄取抗原并引起迁移 吸入带有脂多糖(LSP)和肽聚糖等分子模式的过敏原,机体会识别结合 DC 表面的模式识别受体(PRR)并激活未成熟 DC。屋尘螨抗原 Der p2 就是髓样分化因子 My D2 同系物,能以结合 TLR4 的方式诱发气道炎性反应。DC 分泌的 CCL2(MCP-1)、CCL5(RANTES)、CCL20(MIP3A)、CXCL8(IL-8)and CXCL10(IP-10)能增加支气管上皮的易致敏性^[15]。CCL17 和 CCL22 则可选择吸引表达 CCR4 的记忆性 Th2 细胞到达肺部,完成迁移过程^[16-17],这也与 DC 表达的趋化因子受体 CCR7 与趋化因子 CCL19、CCL21 相互作用密切相关。采用 Runx3 基因敲除小鼠模型证实,来源于骨髓的 DC 高表达 CCR7 后能诱导更多的 CD11c⁺ DC 迁移到引流淋巴结,并形成哮喘相关症状如气道高反应性^[18]。此外,整合素相关蛋白 CD47 及其配体信号调节蛋白- α (Signal Regulatory Protein- α , SIRP- α)、半胱氨酸白三烯,以及新发现的受体

CCRL2 均参与了 DC 募集^[19]。完成迁移的 DC 抗原提呈后,引发强烈的 Th2 倾向免疫反应。

3.2.2 DC 诱导哮喘 Th2 免疫反应 募集至肺部淋巴结的成熟 DC,通过膜上的 OX40L 与初始 T 细胞膜上的共刺激分子 OX40 结合,启动信号诱导 IL-4 和主要 Th2 细胞转录因子 GATA-3 的生成,选择性诱导初始 CD4⁺ 极化分化为 Th2。近期有研究在哮喘小鼠模型中对比嗜碱性粒细胞与 DC 诱导 Th2 型免疫反应的作用,显示 MDC 中的亚群 CD103⁺ DC 在诱导 Th2 反应中作用最显著^[20-21]。CD11b⁺ DC 也是诱导 Th2 反应的重要 DC 亚群。缺乏 cDC 的 Flt3l^{-/-} 小鼠未能引起 Th2 型免疫反应,证明单核细胞来源的 DC (moDC) 在诱导哮喘 Th2 反应发病中也发挥作用。此外,过敏原能诱导上皮细胞活化,导致细胞因子或其他介导者粒细胞——GM-CSF、IL-33、TNF、CCL20 和 TSLP 等产生,促使 DC 诱导 Th2 型免疫反应^[22-23]。TSLP/DC/OX40L^[24] 被认为是诱导哮喘免疫应答占优势的重要通路,TSLP 能促进 DC 成熟、上调 STAT5 和 GATA3,其表达水平与哮喘气道炎症状态密切正相关;TSLP 与 OX40/OX40L 在 DC 介导的免疫应答中均发挥了关键作用,有学者认为阻断该通路对控制哮喘具有重要潜在意义。

3.2.3 DC 参与哮喘免疫耐受 DC 的致免疫耐受效应主要通过诱导 T 细胞无反应、免疫偏离、活化 Treg 细胞、促进已活化的 T 细胞凋亡 4 个途径实现。一般认为,未成熟 DC 或部分成熟 DC 具有典型免疫耐受作用^[25]。DC 亚群中的 pDC 则在抑制哮喘有积极作用,缺乏 pDC 可导致机体在低度抗原环境中就可导致 IgE 敏感性增加,气道嗜酸性粒细胞增生和 Th2 细胞因子产生,而诱发哮喘。细菌、病毒可经 TLR9 通路刺激 pDC 高表达达吡啶胺 2,3 二氧化酶 (IDO),IDO 一方面直接控制微环境中色氨酸含量,抑制 T 细胞增殖,诱导 Foxp3⁺ Treg 产生并致其快速活化^[26],调节肺部免疫耐受形成;另一方面刺激 pDC 分泌转化生长因子-β₁ (TGF-β₁)、刺激 Treg 启动程序性死亡受体及其配体 (PD/PDL) 的相互作用,抑制 T 细胞活性,最终促使维持长期免疫耐受状态^[27-28]。报道显示,IDO 在哮喘患者体内呈弱表达状态^[29];轻、中度哮喘患者在接受糖皮质激素治疗后,其痰液中 IDO 的活性较治疗前有显著性增高^[30]。可见,哮喘状态下,DC 介导的免疫应答亢进而免疫耐受低下。

3.3 DC 参与哮喘发病与中医病机认识的关联性 清·《证治汇补》中“内有雍塞之气,外有非时之感,

膈有胶固之痰,三者相合,闭拒气道、搏击有声,发为哮喘”被公认是哮喘发病机制的经典论述,因此哮喘是一种由“外因诱发,触动伏痰,痰气瘀阻,气道受限”造成的机体阴阳失衡的病理状态,这与 DC 在哮喘发病中的关键作用有契合之处。

现代医学发现,呼吸道合胞病毒、屋尘螨抗原等外因致使 DC 释放抗原特异性信号的过程,与哮喘发作的必备因素——“非时之感”相互呼应,这些特定的“非时之感”启动了 DC 介导的免疫反应并使之完成迁徙。“伏痰”则与哮喘的异质性和慢性气道炎症反应相呼应,具有“伏痰”特质的机体,会更为明显的表现出 DC 调控下的 Th1/Th2、Treg/Th17 比例失衡及 Th2、Th17 优势分化倾向;DC 抗原提呈功能启动后释放的共刺激信号、分化信号等可视为触动“伏痰”的中间环节,进而使机体出现 Th2 占优,Th2 类细胞因子显著增多及 IgE、嗜酸性粒细胞大量释放、聚集的状态;气道慢性炎症反应的形成亦是“伏痰”的物化表现,而 DC 释放共刺激信号的强弱及程度又能间接影响“伏痰”的形成。“壅塞之气”与哮喘存在的气道高反应性 (AHR) 相呼应,由于气道炎症反应是导致 AHR 的重要机制,DC 介导的免疫反应及免疫耐受失衡可视为机体阴阳失衡的免疫学表现,各 DC 亚群在肺部会通过各自分泌的细胞因子调控 Th1/Th2、Treg/Th17 平衡,直接影响“壅塞之气”的程度与状态。鉴于以上,由于 DC 在哮喘发病机制中的关键作用与其中医病因病机认识存在契合点,才促使中西医都将 DC 作为哮喘防治手段研究的靶点及热点。

4 以 DC 为标靶的哮喘西医治疗手段

目前,吸入性糖皮质激素 (ICS) 仍然是哮喘治疗的一线药物,已证实 ICS 能有效减少哮喘患者肺部 DC 数量但其在干扰 DC 活性上无相关证据。鉴于 DC 在哮喘发病中的枢纽作用,找到能够干扰 DC 免疫活性和减低 DC 迁移数量的药物将是未来治疗哮喘的一个重要方向。

基于 DC 研制的免疫药物目前主要有:1) 神经鞘氨醇 1-磷酸盐受体 (S1P1) 激动剂 FTY720。其能通过抑制 DC 和 T 细胞的稳定性来降低 DC 活化效应 T 细胞的能力,并影响 DC 的迁移,间接抑制 Th2 型免疫反应,最终降低气道炎症反应和气道高反应性。2) 前列腺素 I₂ (PGI₂) 类似物。PGI₂ 类似物可抑制人体单核细胞来源的 DC 表面共刺激分子 CD80、CD86 和 CD40,并通过 IP 受体-环磷酸腺苷受体路径抑制 TNF-α 的表达来抑制炎症反应^[26]。前

列环素激动剂 ONO-1301 在小鼠哮喘模型中也能抑制髓源 DC 共刺激分子 CD80、CD86 而降低气道炎性反应^[31]。3) 嘌呤拮抗剂。广谱吸入性嘌呤拮抗剂可中断 ATP 结合 DC 上嘌呤受体,阻止 DC 活化及 Th2 反应,从而达到治疗哮喘的效果^[32]。4) CRTH2 受体拮抗剂:可通过上调哮喘患儿外周血 DC 表面 CD80、CD86、CD40 表达,促进 DC 刺激 T 淋巴细胞分泌 IFN- γ 、降低 IL-4 水平而改善气道炎性反应^[33]。此外,吸入 TLR4 受体拮抗剂干预上皮细胞活化 DC 的路径,可能是未临床治疗哮喘的有效手段。通过阻断 OX40L,抑制 TSLP 诱导哮喘发生的 OX40L 中和抗体已进入一期临床试验。发挥IDO 在免疫耐受方面的作用,也可能在未来治疗哮喘上发挥作用。近年发现树突状细胞免疫受体(Dcir)被认为是向细胞内部传达抑制信号的负调节受体。有学者提出假说,通过激活 Dcir 可抑制 DC 细胞过度增殖,Dcir 配体今后也可以作为一种值得期待的治疗药物,为哮喘患者带来福音^[34]。

5 以 DC 为标靶的哮喘中医药研究

治疗哮喘的中药复方研究中,虞念成和花奕^[35]将止咳平喘颗粒用于 36 例住院哮喘患儿,并以传统西药治疗为对照,发现止咳平喘颗粒可使哮喘患儿 DC 表面 CD80、CD86、CD40 和 HLA-DR 分子表达降低,并可扭转 Th1/Th2 比例失衡,且 DC 细胞上的表面分子和辅助 T 淋巴细胞功能密切相关。温阳补肾方可通过下调哮喘小鼠脾脏 DC 表面 CD80、CD86 表达,降低血清 IL-4、嗜酸粒细胞阳离子蛋白(ECP)并上调血清 INF- γ 水平抑制气道的炎性反应,调节 Th1 及 Th2 免疫失衡,并与地塞米松有协同效应^[36]。射干麻黄汤及其加减方可降低哮喘小鼠肺组织 DC 数量^[37],抑制 EOS 渗出、杯状细胞的增殖而减少 Th2 细胞因子的合成,减轻哮喘症状。将六味地黄汤与耐受性 DC 疫苗联合应用^[38],可抑制哮喘小鼠 BALF 内白细胞浸润,使 EOS 比例亦下降,气道杯状细胞数量及黏液分泌减少,且这些变化可能与六味地黄汤配合耐受性 DC 疫苗治疗能明显抑制气道局部 Th2 型细胞因子 IL-4 和 IL-13 的产生有关。黄婷等^[39]观察了五虎汤对婴幼儿哮喘患儿外周血 DC 共刺激分子 CD80、CD83 和 CD86 表达的影响,发现五虎汤及西药对照组均可降低 CD80 和 CD86 的表达,提示其可能是通过干预 CD80 和 CD86 的高表达,保持共刺激信号的稳态,避免 T 细胞过度激活而防治哮喘。

哮喘的单味中药或单体研究中,黄芪作为肺脾

气虚哮喘患儿的常用药,将黄芪注射液与经 IL-4 和 GM-CSF 刺激的 DC 在体外共培养,发现其通过上调 TLR4 信号通路加速 DC 的成熟^[40]。研究发现,在由屋尘螨 I 类变应原(Der p1)引发的气道炎性反应中,橙皮素能通过显著抑制 DC 成熟及表面共刺激分子 HLA-DR、CD86 和 CD83 的水平,抑制 Th2 极化,减轻过敏性哮喘患者症状的作用^[41]。李红岩等^[42]发现芹菜素其能通过降低 OVA 致敏小鼠肺组织 OX40 和 BALF 中 IL-4、IL-13 的表达,而抑制气道炎性反应和气道高反应性,该作用可能与抑制 DC 的 OX40/OX40L 协同刺激通路有关。具有清热燥湿等的黄连素^[43],可以选择性的诱导 DC 凋亡从而发挥免疫抑制功能,且成熟 DC 比未成熟 DC 对黄连素更加敏感,而 moDC 与 pDC 之间无差别。氧化苦参碱是常用的清热燥湿中药^[44]。研究发现,其能与地塞米松一样,明显减轻肺组织局部炎性浸润和气道壁增生、肥厚,并抵抗哮喘病理状态下 DC 过度激活并募集的免疫失衡状态,这一结论的依据在于氧化苦参碱能降低哮喘小鼠肺组织 DC 中参与哮喘发生的 33D1 表达及数量、分布,且存在量效关系,说明该成分在哮喘免疫治疗中有良好疗效。蛇床子是治疗湿疹的常用天然药物,蛇床子素能使 DC 在抗原刺激下表现为不成熟 DC 占优势,从而抑制初始 T 细胞过度增殖及向 Th2 亚群分化,并能显著减轻 Th2 介导的气道炎性反应及小鼠哮喘症状^[45]。

哮喘的中医药外治法研究中,王丽新等^[46]将咳嗽散敷于大鼠颈部大椎穴(G14),观察了穴位敷贴对 OVA 致哮喘大鼠肺组织中树突状细胞表达水平的影响。在给药 2 周后,取大鼠肺组织,用免疫组化方法观察 DC 的表达,结果发现穴位敷贴疗法可下调哮喘大鼠 DC 表达,从而抑制肺内·炎性反应。邵氏“五针法”对哮喘模型大鼠 DC 调控的实验显示,针刺哮喘模型大鼠“肺俞”“大椎”“风门”3 个穴位可以有效缓解哮喘症状,降低哮喘模型大鼠肺组织中 DC 的表达,抑制哮喘的免疫反应^[47]。杨昆等^[48]发现“冬病夏治中药敷贴疗法”能下调 OVA 致敏大鼠体内 sIgE、BALF 中炎性反应递质及脾脏 DC 表面分子 CD11c CD80、CD11cCD86 的表达,提出穴位敷贴能通过抑制 DC 表达,减轻哮喘大鼠的炎性反应的作用。

6 小结

哮喘作为儿科常见慢性气道炎性疾病,发病机制复杂,与遗传、环境、病毒感染等诸多因素有关,严重威胁着儿童健康。DC 在哮喘发病中发挥着关键

的枢纽作用,决定着体内免疫应答和免疫耐受的平衡,因此,近年以 DC 为靶点的中西药治疗研究工作受到众多学者关注。

7 讨论

随着生物科学技术的发展,现代医学从调控 DC 的数量、迁移、调节作用等角度,努力研发众多免疫调节剂用于哮喘治疗,对哮喘的防治具有重要意义。各种基因修饰的 DC 疫苗研发工作,也给广大哮喘患者带来新的希望,但众多西药研究都还处于实验阶段,多数临床观察研究样本量也显得不足,故离临床运用、造福患者还有较长一段距离。

中医药作为治疗哮喘的常用措施,在长期临床实验中积累了丰富的经验,其疗效确切,安全性较高,已获得中西医呼吸科专家的认可。随着研究的不断深入,中医药在临床能替代或部分替代激素防治哮喘的优势愈加明显,因此,中医药多靶点治疗哮喘的机制研究已引起越来越多国内外专家学者的重视。从系统生物医学的角度研究中医药对哮喘患者 DC 的调节作用,可能为哮喘的防治研究提供一条新思路。

目前以 DC 为靶点的中医药哮喘治疗研究多围绕 DC 表面共刺激因子及 DC 对 T 细胞的调节作用展开,但多数研究并不深入,未真正揭示中医药以 DC 为切入点防治哮喘的作用机制。另外,由于未成熟 DC 具有很强的吞噬功能,在免疫耐受中发挥重要作用,因此对 DC 分化所处阶段的调控也应是 DC 研究领域的重要部分。现有中医药研究对 DC 免疫耐受的调控作用研究较少,干预 DC 的迁移和 DC 亚群免疫平衡的研究也鲜见,相信这些思路将有助于不断阐释中医药双向调节气道免疫、防治哮喘的作用机制,为今后进一步优化哮喘的中西医治疗路径提供理论依据。

参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [2] Vroman H, Hendriks RW, Kool M. Dendritic Cell Subsets in Asthma: Impaired Tolerance or Exaggerated Inflammation? [J]. Front Immunol, 2017, 8: 941.
- [3] Manicassamy S, Pulendran B. Dendritic cell control of tolerogenic responses[J]. Immunol Rev, 2011, 241(1): 206-227.
- [4] Huang HJ, Lin YL, Liu CF, et al. Mite allergen decreases DC-SIGN expression and modulates human dendritic cell differentiation and function in allergic asthma[J]. Mucosal Immunol, 2011, 4(5): 519-527.
- [5] Eisenbarth SC, Williams A, Colegio OR, et al. NLRP10 is a NOD-like

- receptor essential to initiate adaptive immunity by dendritic cells[J]. Nature, 2012, 484(7395): 510-513.
- [6] De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation[J]. Cytokine, 2015, 74(2): 181-189.
- [7] 邵惠训. 树突状细胞疫苗的现状与未来[J]. 中国医药生物技术, 2012, 7(1): 62-65, 77.
- [8] Gaurav R, Agrawal DK. Clinical view on the importance of dendritic cells in asthma [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2013, 9(10): 899-919.
- [9] 徐灵芝, 杨平常. 树突状细胞活化或耐受诱导物的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(5): 703-706.
- [10] Fedulov AV, Kobzik L. Allergy risk is mediated by dendritic cells with congenital epigenetic changes[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2011, 44(3): 285-292.
- [11] 白易, 钱程, 曹雪涛. 树突状细胞亚群的不同迁移模式及相关研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(9): 845-849.
- [12] Vroman H, Hendriks RW, Kool M. Dendritic Cell Subsets in Asthma: Impaired Tolerance or Exaggerated Inflammation? [J]. Front Immunol, 2017, 8: 941.
- [13] 宋佳, 尹月, 王丹, 等. 树突状细胞在自身免疫性疾病中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(5): 708-712.
- [14] 刘美璇, 陈小东, 等. 树突状细胞在支气管哮喘中的作用研究进展[J]. 国际呼吸杂志, 2010, 30(15): 179-182.
- [15] Pichavant M, Charbonnier AS, Taront S, et al. Asthmatic bronchial epithelium activated by the proteolytic allergen Der p 1 increases selective dendritic cell recruitment[J]. J Allergy Clin Immunol, 2005, 115(4): 771-778.
- [16] Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8(3): 183-192.
- [17] Lin R, Choi YH, Zidar DA, et al. β -Arrestin-2-Dependent Signaling Promotes CCR4-mediated Chemotaxis of Murine T-Helper Type 2 Cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(6): 745-755.
- [18] Fainaru O, Shseyov D, Hantisteanu S, et al. Accelerated chemokine receptor 7-mediated dendritic cell migration in Runx3 knockout mice and the spontaneous development of asthma-like disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(30): 10598-10603.
- [19] Otero K, Vecchi A, Hirsch E, et al. Nonredundant role of CCRL2 in lung dendritic cell trafficking [J]. Blood, 2010, 116(16): 2942-2949.
- [20] Nakano H, Free ME, Whitehead GS, et al. Pulmonary CD103(+) dendritic cells prime Th2 responses to inhaled allergens[J]. Mucosal Immunol, 2012, 5(1): 53-65.
- [21] 李俊奇, 罗征秀. CD103+树突状细胞与慢性免疫性炎症疾病研究进展[J]. 儿科药理学杂志, 2016, 22(2): 49-52.
- [22] 万梦智, 许飞. 树突状细胞在支气管哮喘中的研究进展[J]. 中华肺部疾病杂志(连续型电子期刊), 2013, 6(4): 46-49.
- [23] Hirose K, Iwata A, Tamachi T, et al. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway[J]. Immunol Rev, 2017, 278(1): 145-161.
- [24] Feng S, Zhang L, Bian XH, et al. Role of the TSLP-DC-OX40L pathway in asthma pathogenesis and airway inflammation in mice[J]. Biochem Cell Biol, 2018, 96(3): 306-316.

- [25] Zhou LF, Zhang MS, Hu AH, et al. Selective blockade of NF-kappaB by novel mutated IkappaBalpha suppresses CD3/CD28-induced activation of memory CD4⁺ T cells in asthma [J]. *Allergy*, 2010, 63(5):509-517.
- [26] Fallarino F, Grohmann U, You S, et al. The combined effects of tryptophan starvation and tryptophan catabolites down-regulate T cell receptor zeta-chain and induce a regulatory phenotype in naive T cells [J]. *J Immunol*, 2006, 176(11):6752-6761.
- [27] Chen W. IDO: more than an enzyme [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(9):809-811.
- [28] Sharma MD, Baban B, Chandler P, et al. Plasmacytoid dendritic cells from mouse tumor-draining lymph nodes directly activate mature Tregs via indoleamine 2,3-dioxygenase [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(9):2570-2582.
- [29] Raitala A, Karjalainen J, Oja SS, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) activity is lower in atopic than in non-atopic individuals and is enhanced by environmental factors protecting from atopy [J]. *Mol Immunol*, 2006, 43(7):1054-1056.
- [30] Maneechotesuwan K, Supawita S, Kasetsinsombat K, et al. Sputum indoleamine-2,3-dioxygenase activity is increased in asthmatic airways by using inhaled corticosteroids [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, 121(1):43-50.
- [31] Yeh CH, Kuo CH, Yang SN, et al. Prostaglandin I2 analogs suppress tumor necrosis factor α production and the maturation of human monocyte-derived dendritic cells [J]. *J Investig Med*, 2011, 59(7):1109-1115.
- [32] Hayashi M, Koya T, Kawakami H, et al. A prostacyclin agonist with thromboxane inhibitory activity for airway allergic inflammation in mice [J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(2):317-326.
- [33] 陈娜, 张双, 高春燕. CRTH2 受体拮抗剂对支气管哮喘树突状细胞功能的影响 [J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(1):63-67.
- [34] 马光宇, 吴雅琼, 高玉环. 树突状细胞免疫受体是治疗哮喘的新靶点 [J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(4):282-287.
- [35] 虞念成, 花奕. 止咳平喘颗粒对婴幼儿哮喘患儿外周血树突状细胞共刺激分子的影响分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(19):3984-3986.
- [36] 王丽新, 赵霞, 宋英. 温阳补肾方对哮喘小鼠脾脏树突状细胞的免疫调控机制研究 [J]. *上海中医药杂志*, 2013, 47(7):83-86.
- [37] 张丽, 赵辉, 孙义田, 等. 射干麻黄汤加味对哮喘小鼠气道炎症及树突状细胞的影响 [J]. *成都中医药大学学报*, 2014, 37(2):42-43.
- [38] 李家伦, 雷世庸. 六味地黄汤对免疫功能低下小鼠的药理作用 [J]. *中国医药指南*, 2008, 6(16):13-14.
- [39] 黄婷, 王孟清, 罗银河, 等. 五虎汤对婴幼儿哮喘患儿外周血树突状细胞表面共刺激分子表达的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(10):889-891.
- [40] Tian Y, Li X, Li H, et al. Astragalus mongholicus regulate the Toll-like-receptor 4 mediated signal transduction of dendritic cells to restrain stomach cancer cells [J]. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 2014, 11(3):92-96.
- [41] Gu X, Zhou L, Du Q, et al. Hesperetin inhibits the maturation and function of monocyte-derived dendritic cells from patients with asthma [J]. *Mol Med Rep*, 2009, 2(3):509-513.
- [42] 李红岩, 张业清, 肖庆龄, 等. 芹菜素对哮喘小鼠肺组织 OX40 表达、气道炎症和气道高反应性的影响 [J]. *江苏医药*, 2016, 42(6):621-624, 封 2.
- [43] Hu Z, Jiao Q, Ding J, et al. Berberine induces dendritic cell apoptosis and has therapeutic potential for rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(4):949-959.
- [44] 侯伟, 刘海燕, 杨旭东, 等. 氧化苦参碱对哮喘小鼠肺及脾脏组织中树突状细胞分布变化影响的研究 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(1):40-43.
- [45] Chiang CY, Lee CC, Fan CK, et al. Osthole treatment ameliorates Th2-mediated allergic asthma and exerts immunomodulatory effects on dendritic cell maturation and function [J]. *Cell Mol Immunol*, 2017, 14(1):1-13.
- [46] 王丽新, 喻晓, 石克华, 等. 穴位敷贴对哮喘大鼠脾脏树突状细胞表达的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2010, 44(8):74-76.
- [47] 许婉茹. 邵氏“五针法”对哮喘模型大鼠 DC 及 NF- κ B 表达影响的实验研究 [D]. 郑州:河南中医学院, 2012.
- [48] 杨昆, 黄春红, 王飞, 等. 冬病夏治中药敷贴对哮喘大鼠树突状细胞免疫功能的影响 [J]. *四川中医*, 2016, 34(6):49-52.

(2018-03-01 收稿 责任编辑:杨觉雄)