

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103083

· 论著 ·

CD4⁺ Treg 细胞对变应性鼻炎患者外周血 单个核细胞的作用

蔺林,戴飞,魏瑾瑾,陈峥

(复旦大学附属华山医院北院耳鼻咽喉头颈外科,上海 200040)

摘要: **目的** 探讨 CD4⁺ Treg 细胞对变应性鼻炎(AR)患者外周血单个核细胞(PBMCs)的作用。**方法** 招募正常人(对照组)和 AR 患者(AR 组)各 15 例,分别从两组志愿者外周血中获取 PBMCs,接着从 PBMCs 中分离、提纯 CD4⁺ Treg 细胞,检测该细胞在总 CD4⁺ T 细胞中所占的百分比,并将其进行体外培养,然后检测 CD4⁺ Treg 细胞培养基中白介素(IL)-10 和转化生长因子(TGF)- β 及其 mRNA 的含量,最后,将体外培养的 CD4⁺ Treg 细胞加入到 AR 患者的 PBMCs 培养基中进行干预,并检测培养基中 IL-4 和 IL-5 的浓度。**结果** AR 患者 CD4⁺ Treg 细胞(2.523 \pm 0.260)在总 CD4⁺ T 细胞中所占的百分比比较对照组(4.716 \pm 0.390)减少,但 AR 组患者 CD4⁺ Treg 细胞培养基中 IL-10(96.19 \pm 6.96 vs 33.69 \pm 3.88)和 TGF- β (77.73 \pm 7.96 vs 31.39 \pm 3.15)及其 mRNA(3.30 \pm 0.27 vs 0.26 \pm 0.05; 3.29 \pm 0.26 vs 0.26 \pm 0.03)的含量却显著增多,AR 组 PBMCs 培养基中 IL-4(260.40 \pm 12.49)和 IL-5(287.10 \pm 18.52)的浓度较对照组(23.07 \pm 3.26; 19.62 \pm 2.46)为高,经 AR 患者的 CD4⁺ Treg 细胞干预后,AR 患者 PBMCs 培养基中 IL-4(120.60 \pm 9.58)和 IL-5(137.60 \pm 12.33)的浓度显著降低,但对照组 CD4⁺ Treg 细胞的干预没有改变培养基中这些细胞因子(241.70 \pm 12.44; 262.40 \pm 18.88)的含量。**结论** CD4⁺ Treg 细胞在变应性炎症状态下可以激活并起到抑制炎症的作用。

关键词: 变应性鼻炎; CD4⁺ Tregs; 炎症; 外周血单个核细胞; 培养基

中图分类号: R765.21

Influences of CD4⁺ Tregs on peripheral blood mononuclear cells from allergic rhinitis patients

LIN Lin, DAI Fei, WEI Jinjin, CHEN Zheng

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Huashan Hospital North of Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: **Objective** The present study was aimed to assess the influences of CD4⁺ Tregs on peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from AR patients. **Methods** Fifteen normal subjects (normal group) and 15 AR patients (AR group) were enrolled. Their PBMCs were obtained, and CD4⁺ Tregs were separated and purified from PBMCs with calculation of the percentage of CD4⁺ Tregs in total CD4⁺ T cells and then cultured in vitro. The levels of interleukin (IL)-10 and transforming growth factor (TGF)- β and their mRNAs in Tregs cultures were detected. Finally, the in vitro cultured CD4⁺ Tregs were administered into PBMCs cultures from AR patients and the concentrations of IL-4 and IL-5 in the cultures were measured. **Results** The percentage of CD4⁺ Tregs in the total CD4⁺ T cells from PBMCs of AR group (2.523 \pm 0.26) was lower than that of the normal group (4.716 \pm 0.39). However, the contents of IL-10 (96.19 \pm 6.96 vs 33.69 \pm 3.88) and TGF- β (77.73 \pm 7.96 vs 31.39 \pm 3.15) as well as their mRNAs (3.30 \pm 0.27 vs 0.26 \pm 0.05; 3.29 \pm 0.26 vs 0.26 \pm 0.03) in CD4⁺ Tregs cultures of the AR group were higher than those of the normal group. The concentrations of IL-4 and IL-5 in PBMCs cultures of the AR group (260.40 \pm 12.49; 287.10 \pm 18.52) were higher than those of the normal group (23.07 \pm 3.26; 19.62 \pm 2.46), and decreased after the administration of CD4⁺ Tregs from AR patients (120.60 \pm 9.58; 137.60 \pm 12.33). The treatment of CD4⁺ Tregs from normal subjects did not change

concentrations of IL-4 (241.70 ± 12.44) and IL-5 (262.40 ± 18.88) in PBMCs cultures of the AR patients. **Conclusion**

The CD4⁺ Tregs may be activated in allergic condition and alleviate inflammatory responses in AR.

Keywords: Allergic rhinitis; CD4⁺ Tregs; Inflammation; PBMCs; Culture medium

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是由 IgE 介导的针对吸入性特异性变应原的炎症反应,其主要临床症状包括鼻痒、打喷嚏、鼻塞和流鼻涕^[1]。这种慢性疾病影响了全世界 10% ~ 40% 的人口^[2],不仅影响人们的学习、工作,还降低了人们的生活质量,并且也是人们经常到医院就诊的直接原因^[2]。一项研究表明,我国 AR 患者的发病率从 2005 年的 11.1% 增加到 2011 年的 17.6%^[3]。

AR 是 Th2 型炎症反应,涉及到多种细胞(树突状细胞、B 细胞、T 细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞等)的参与^[4-5]和多种 II 型细胞因子的产生和释放,比如白介素(interleukin, IL)-4、IL-5、IL-9 和 IL-13 等^[6],其中, Th2 细胞起到了关键性作用,包括 AR 的诱导、发展和持续^[7]。但有关这种慢性炎症性疾病的调控机制目前还知之甚少^[8]。很多研究证实, CD4⁺ Treg 细胞在 AR 的发病过程中起着调节免疫平衡和免疫耐受的作用,但其详细机制并不十分清楚^[8]。本课题旨在探讨 CD4⁺ Treg 细胞在体外对 AR 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)的作用,以明确该细胞在正常和炎症环境下的状态,为开发临床上可能用于治疗 AR 的 CD4⁺ Treg 细胞疗法提供实验依据。

1 资料和方法

1.1 病例资料

选取 15 例健康志愿者为正常组,男 8 例,女 7 例,年龄 28 ~ 56 岁,中位年龄 39 岁;15 例 AR 患者为 AR 组,男 8 例,女 7 例,年龄 29 ~ 49 岁,中位年龄 39 岁。两组临床资料分别同期在复旦大学附属华山医院北院耳鼻喉科受到招募。AR 的诊断系按照 allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines-2016 revision^[1]和变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015 年,天津)^[9]的建议,具有临床症状和体征,并且变应原皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)阳性(其标准为皮肤表面风团面积大于 7 mm²或直径 > 3 mm)(德国 Allergopharma),血清特异性 IgE 检测阳性(≥ 0.35 kU/L,德国 EUROIM-MUN Medizinische Labordiagnostika AG)。本研究只选择对屋尘螨过敏的 AR 患者,其纳入标准包括:符

合上述诊断的上海地区 AR 患者,年龄在 18 ~ 75 岁,性别不限。排除标准包括:上海地区 AR 患者但对粉尘螨变应原检测阴性、同时伴有间歇性或持续性中-重度哮喘、同时长期使用口服抗组胺药治疗或近 1 个月之内使用过全身激素治疗、同时伴慢性阻塞性肺部疾病、严重心脏病、肝硬化或尿毒症、女性患者妊娠期间、伴恶性肿瘤以及近 3 个月内参加过其他临床试验者。本研究得到复旦大学附属华山医院伦理委员会的批准(编号:2016-312),所有患者均签署了知情同意书。

1.2 PBMCs 的获取及体外培养

分别获取正常组和 AR 组静脉血 40 mL,用葡聚糖-泛葡胺梯度离心法(瑞典 Pharmacia)得到 PBMCs,一部分用于分离和提纯 CD4⁺ Treg 细胞,一部分用于体外培养。以 96 孔板(每孔细胞数为 1×10^6)对 PBMCs 进行培养(含 RPMI 1640 和 10% FBS),加入 L-谷氨酰胺(2 mmol/L)、丙酮酸钠(91 mmol/L)、HEPES(20 mmol/L),青霉素(100 IU/mL),庆大霉素(50 ng/mL),并加入屋尘螨(10 mg/mL)(美国 MyBioSource)进行共培养 5 d;然后在 AR 组的 PBMCs 中加入体外培养的 CD4⁺ Treg 细胞,而正常组的 PBMCs 不予特殊处理,24 h 后用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测培养液上清中 IL-4 和 IL-5 的浓度。

1.3 流式细胞仪分析

所获 PBMCs 细胞悬液经过离心(200 × g)处理 10 min 后,将细胞浓度调成 5×10^5 /mL,细胞膜染色用抗 CD4 和 CD25 抗体,细胞内染色用 Foxp3 染色试剂盒(均购于美国 MyBioSource),严格按照厂家规定的步骤完成操作,对 CD4⁺ Treg 细胞(表面分子特征为 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺)进行分离并提纯,其提纯效率 > 95%,最后用流式细胞仪软件 FlowJo(美国 TreeStar)对该 Treg 细胞所占总 CD4⁺ T 细胞百分比进行分析,所得数据用 Becton Dickinson Cell Quest 软件进行分析。

1.4 CD4⁺ Treg 细胞培养

CD4⁺ Treg 细胞在 96 孔板(每孔细胞数为 1×10^5)中培养,每孔预先加入抗-CD3 抗体(美国 MyBioSource),随后加入 IL-2(1 000 IU/mL)(美国 Abcam),培养 3 d。一部分 CD4⁺ Treg 细胞培养基以

ELISA 法检测培养基上清中的 IL-10 和转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 浓度,细胞裂解物用实时定量 RT-PCR(reverse transcription-polymerase chain reaction)法对 IL-10 和 TGF- β 的 mRNA 进行检测。一部分 CD4⁺ Treg 细胞培养基中的细胞加入生理盐水制成细胞悬液(1×10^5 cells/mL),然后加到 PBMCs 培养基中进行体外干预实验。

1.5 ELISA 实验

收集 CD4⁺ Treg 和 PBMCs 细胞培养基上清液,以 IL-10、TGF- β 、IL-4 和 IL-5 ELISA 试剂盒(购自美国 MyBioSource)分别检测 CD4⁺ Treg 细胞培养基中 IL-10 和 TGF- β 以及 PBMCs 细胞培养基中 IL-4 和 IL-5 的浓度,实验操作均严格按照厂家规定的步骤进行。

1.6 实时定量 RT-PCR 实验

收集 CD4⁺ Treg 细胞培养基中细胞成分,采用实时定量 RT-PCR 法检测 IL-10 和 TGF- β mRNA 含量。IL-10 和 TGF- β 的引物由上海捷兰生物技术有限公司设计,IL-10 mRNA 上游引物:5'-CTTC-GAGATCTCCGAGATGCCTTC-3';下游引物:5'-AT-TCTTCACCTGCTCCACGGCCTT-3';TGF- β mRNA 上游引物:5'-GGACATCAACGGGTTCACTA-3',下游引物:5'-GCCATGAGAAGCAGAAAG-3',内参 GAPDH mRNA 上游引物:5'-CATGTTCCAATATGATTCCACC-3',下游引物:5'-CCTGGAAGATGGTGATGG-3',方法

是按照实时定量 RT-PCR 试剂盒(日本 Takara Bio 公司)所规定的实验步骤进行,实验所得数据用 Δ CT 法来表示。

1.7 统计学分析

运用 GraphPad Prism 6 统计软件,用非参数检验方法进行分析。如果组间 Kruskal-Wallis 检验为有统计学差异,则用 Mann-Whitney 检验对数据进一步分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CD4⁺ Treg 细胞所占总 CD4⁺ T 细胞百分比

用流式细胞仪对该细胞在 PBMCs 的总 CD4⁺ T 细胞中所占的百分比进行了检测(图 1A、B),发现 CD4⁺ Treg 细胞在正常组(4.72 ± 0.39)的比例显著高于 AR 组(2.52 ± 0.26),两组差异具有统计学意义($P < 0.0001$)。见图 1C。

2.2 IL-10 和 TGF- β 在 CD4⁺ Treg 细胞培养基中的表达

IL-10 和 TGF- β 是抑制性细胞因子,由 CD4⁺ Treg 细胞产生和分泌,为了探讨 CD4⁺ Treg 细胞的特点,我们对该细胞培养基上清液中 IL-10 (96.19 ± 6.96 vs 33.69 ± 3.88)和 TGF- β (77.73 ± 7.96 vs 31.39 ± 3.15)的浓度进行了检测,发现这两种细胞

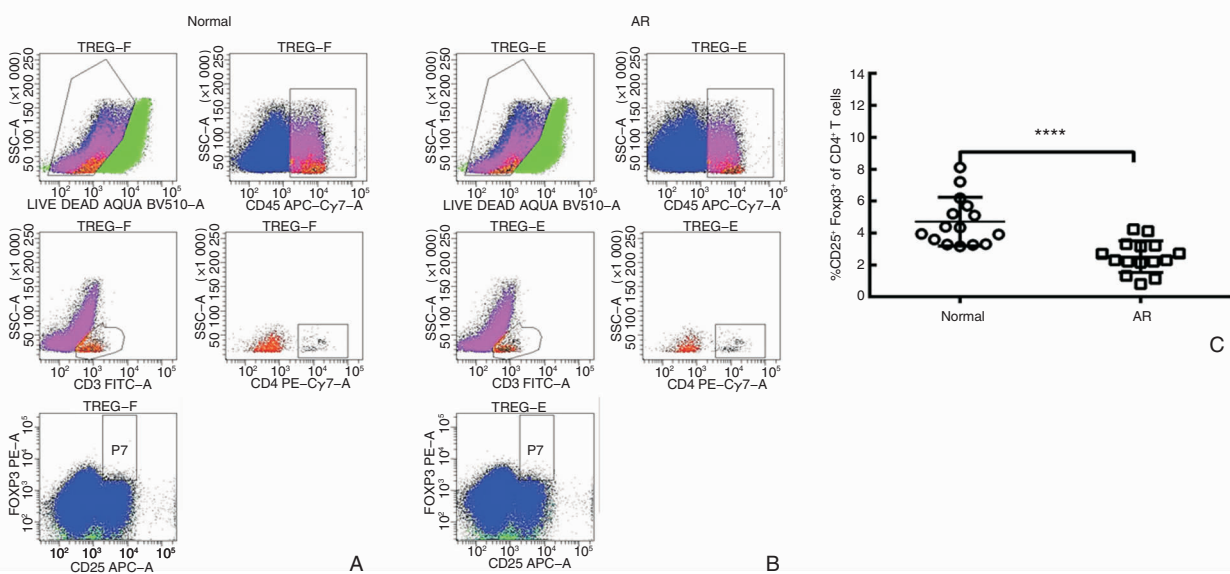


图 1 CD4⁺ Treg 细胞的流式细胞仪检测 A:正常组;B:AR 组;C:CD4⁺ Treg 细胞所占总 CD4⁺ T 细胞百分比的比较。**** $P < 0.0001$

因子的浓度在正常组较 AR 组有所降低,差异具有统计学意义($P < 0.0001$)。见图 2A、B。

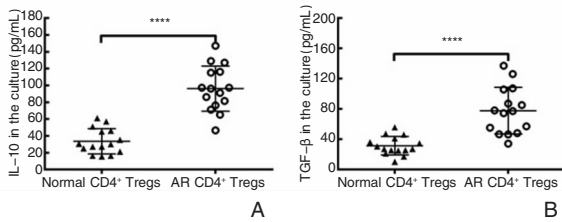


图 2 CD4⁺ Treg 细胞培养基中 IL-10 和 TGF-β 浓度的比较

A: IL-10 蛋白的比较; B: TGF-β 蛋白的比较。**** $P < 0.0001$

2.3 IL-10 和 TGF-β mRNA 在 CD4⁺ Treg 细胞培养基中的表达

为了进一步探讨 CD4⁺ Treg 细胞的活动状态,我们对该细胞培养基中两种细胞因子的 mRNA 进行了检测,以确定该 Treg 细胞合成抑制性细胞因子的情况。结果发现 AR 组 IL-10 和 TGF-β mRNA 含量(3.30 ± 0.27 vs 0.26 ± 0.05 ; 3.29 ± 0.26 vs 0.26 ± 0.03)显著升高($P < 0.0001$)。见图 3A、B。

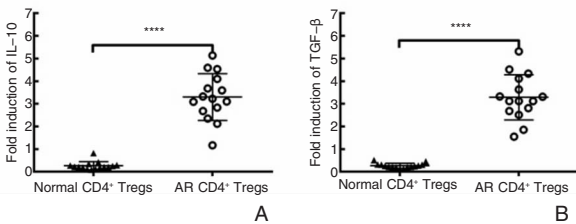


图 3 CD4⁺ Treg 细胞培养基中 IL-10 和 TGF-β mRNA 的比较 A: IL-10 mRNA 的比较; B: TGF-β mRNA 的比较。**** $P < 0.0001$

2.4 II 型细胞因子在 PBMCs 培养基中的表达

为了研究 CD4⁺ Treg 细胞的功能,我们将体外培养的该细胞加入到 AR 患者来源的 PBMCs 培养基,并对其中的 II 型细胞因子 IL-4 和 IL-5 进行了检测。结果表明,AR 组的 IL-4 (260.40 ± 12.49) 和 IL-5 (287.10 ± 18.52) 浓度较正常组 (23.07 ± 3.26 ; 19.62 ± 2.46) 均显著升高($P < 0.0001$),当加入从正常组 PBMCs 中获取的 CD4⁺ Treg 细胞时,两种细胞因子 (241.70 ± 12.44 ; 262.40 ± 18.88) 的浓度均无明显下降,当加入从 AR 患者 PBMCs 中获取的 CD4⁺ Treg 细胞时,两种细胞因子的浓度均显著下降 (120.60 ± 9.58 ; 137.60 ± 12.33) ($P < 0.0001$),而且两组间进行比较,IL-4 和 IL-5 浓度差异具有统

计学意义,AR 组 CD4⁺ Treg 细胞降低它们浓度的程度更大($P < 0.0001$)。见图 4A、B。

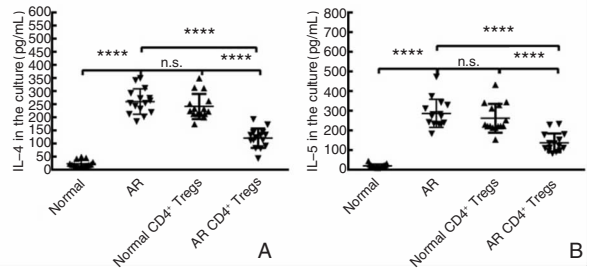


图 4 PBMCs 培养基中 IL-4 和 IL-5 的比较 A: IL-4 的比较; B: IL-5 的比较。**** $P < 0.0001$

3 讨论

CD4⁺ Treg 细胞可以调节 Th1/Th2 免疫平衡,并将 Th2 偏向的变应性炎症向 Th1 型炎症转化^[10]。AR 是 Th2 型炎症占主导地位的慢性疾病,其发病机制到目前并未确切阐明。以前的研究认为,AR 发病的根本原因是由于 Th1 和 Th2 细胞之间的免疫平衡被打乱所致^[11-12]。直到最近才发现,这种疾病的产生可能是由于 Treg 细胞和 Th2 细胞之间的平衡制约出现失调而导致^[13]。

AR 的治疗主要方法包括口服和局部用抗组胺药、糖皮质激素、减充血剂、肥大细胞稳定剂、白三烯受体拮抗剂、抗胆碱能药等,其主要目的是减少炎症介质和细胞因子的浓度,以缓解局部临床症状^[14]。虽然上述药物可以减轻变应性炎症,但仍有一些不良反应存在,比如鼻内干燥、鼻出血、鼻中隔损伤,严重的还有肾上腺皮质功能不全^[14]。而变应原免疫治疗(包括皮下注射和舌下含服)是到目前为止发现的、可能是唯一的一种针对病因的治疗方法,其机制主要包括降低炎症因子的浓度,上调封闭型抗体 IgG4 的含量,产生和释放抑制性细胞因子 IL-10 和 TGF-β 的 CD4⁺ Treg 细胞的增多^[15-16]。但对 CD4⁺ Treg 细胞在 AR 发病过程中的作用的研究至今还比较疏浅。

本研究将 PBMCs 作为干预对象,是因为 PBMCs 是由多种类型的免疫细胞组成的,包括固有类免疫细胞(比如单核细胞和树突状细胞)和获得性免疫细胞(包括 T 细胞和 B 细胞),换句话说,就是 PBMCs 可以在一定程度上代表免疫系统的状态,正因为如此,该细胞群常用作对系统性免疫反应的研究^[17]。因此我们将 PBMCs 作为干预研究的目标,

对它的抑制也就是对免疫系统的抑制。

本研究旨在评估来自正常组和 AR 患者的 CD4⁺ Treg 细胞的不同特点,并探讨该细胞对 AR 患者的抑制功能。CD4⁺ Treg 细胞从正常组和 AR 组志愿者的 PBMCs 中分离和提纯,结果发现,AR 患者的总 CD4⁺ T 细胞中 CD4⁺ Treg 细胞所占百分比相比于正常人显著减少,这说明该调节性细胞可能通过细胞接触机制或其他方式对免疫平衡和耐受有调节能力。为了探讨 CD4⁺ Treg 细胞的活动状态,我们对体外培养的该细胞培养基中细胞因子 IL-10 和 TGF- β 的浓度进行了检测,发现它们在变应性炎症状态下(即 AR 组患者)释放量显著升高,而在正常组反而减少。对蛋白的检测只能说明释放增加,对是否合成量上调,还需要对其 mRNA 进行评估,经过检测我们发现,也是来自 AR 患者的 CD4⁺ Treg 细胞培养基中 IL-10 和 TGF- β mRNA 的含量显著增多,而正常人细胞培养基中其 mRNA 相对减少。这表明 CD4⁺ Treg 细胞在炎症存在时处于激活状态,而在机体处于免疫平衡和耐受时并未激活。上述研究仅能从理论上说明 CD4⁺ Treg 细胞可能有抑制炎症反应的可能性,还需要进行相关的干预实验,因此我们课题组又进行了干预研究。我们将从正常组和 AR 患者 PBMCs 中分离和提纯的 CD4⁺ Treg 细胞加到 AR 患者来源的 PBMCs 的培养基中,意在评估调节性细胞的抑制功能。研究结果显示,AR 组 PBMCs 培养基上清中 IL-4 和 IL-5 的浓度较正常组显著增高,说明符合变应性炎症的特点。当加入从正常组获得的 Treg 细胞后,这两种 II 型细胞因子的浓度未出现有统计学意义的改变,而当加入从 AR 组获取的 CD4⁺ Treg 细胞后,IL-4 和 IL-5 在 PBMCs 培养基中的浓度显著下降。这证实了 CD4⁺ Treg 细胞对免疫系统细胞的负向调节功能,也证实了在变应性炎症环境下,该类型细胞处于活跃状态,也只有在其处于此种激活状态时才能充分履行抑制炎症反应的功能。当然 AR 组和正常组干预结果之间的差异具有统计学意义,即前者的降低 II 型细胞因子 IL-4 和 IL-5 浓度较后者更显著。这也从侧面说明,CD4⁺ Treg 细胞在人体处于正常的免疫平衡时可能不是通过分泌抑制性细胞因子来调节和制约免疫系统的,可能通过细胞-细胞接触的方式,至于其机制,还有进一步研究和探讨。

本课题的主要局限性在于样本数比较少,没有对鼻黏膜局部的 CD4⁺ Treg 细胞的特点进行研究,而且我们只着眼于分子层面,没有涉及到相关的基

因改变,我们将在以后的研究中进一步探讨。

总之,本研究证明,CD4⁺ Treg 细胞在变应性炎症状态时,其占 CD4⁺ T 细胞的比例相对于正常状态下减少,但其在炎症刺激下可以发挥抑制炎症反应的功能。因此,当我们对 CD4⁺ Treg 细胞疗法进行开发,并考虑将来临床上对 AR 进行治疗时,需要用适当的手段先对该细胞进行刺激,使其进入激活状态,才能达到有效治疗 AR 的目的。

参考文献:

- [1] Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 140(4): 950-958.
- [2] Mims JW. Epidemiology of allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2014, 4(Suppl 2): S18-S20.
- [3] Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese Society of Allergy guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2018, 10(4): 300-353.
- [4] Wheatley LM, Togias A. Clinical practice. Allergic rhinitis[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(5): 456-463.
- [5] Khan DA. Allergic rhinitis and asthma; epidemiology and common pathophysiology[J]. *Allergy Asthma Proc*, 2014, 35(5): 357-361.
- [6] Bernstein DI, Schwartz G, Bernstein JA. Allergic rhinitis; mechanisms and treatment[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2016, 36(2): 261-278.
- [7] Verschoor D, von Gunten S. Allergy and atopic diseases; an update on experimental evidence[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2019, 180(4): 235-243.
- [8] Clement RL, Daccache J, Mohammed MT, et al. Follicular regulatory T cells control humoral and allergic immunity by restraining early B cell responses[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(10): 1360-1371.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015年,天津)[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 51(1): 6-24.
- [10] Winkler B, Hufnagl K, Spittler A, et al. The role of Foxp3⁺ T cells in long-term efficacy of prophylactic and therapeutic mucosal tolerance induction in mice[J]. *Allergy*, 2006, 61(2): 173-180.
- [11] Bernstein JA, Moellman JJ. Progress in the emergency management of hereditary angioedema; focus on new treatment options in the United States[J]. *Postgrad Med*, 2012, 124(3): 91-100.
- [12] Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation[J]. *Immunol Rev*, 2011, 242(1): 31-50.
- [13] Akididis M, Verhagen J, Taylor A, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergic-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells[J]. *J*

Exp Med, 2004, 199(11): 1567 – 1575.

(收稿日期:2020 – 06 – 02)

- [14] Sur DK, Plesa ML. Treatment of allergic rhinitis [J]. Am Fam Physician, 2015, 92(11): 985 – 992.
- [15] Mannan S. Allergen immunotherapy [J]. Immunotherapy, 2017, 9(15): 1199 – 1200.
- [16] Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis [J]. Allergy, 2018, 73(4): 765 – 798.
- [17] Pacholewska A, Jagannathan V, Drögemüller M, et al. Impaired cell cycle regulation in a natural equine model of asthma [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136103.

本文引用格式:蔺林,戴飞,魏瑾瑾,等. CD4⁺Treg 细胞对变应性鼻炎患者外周血单个核细胞的作用 [J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(2): 164 – 169. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202103083

Cite this article as: LIN Lin, DAI Fei, WEI Jinjin, et al. Influences of CD4⁺Tregs on peripheral blood mononuclear cells from allergic rhinitis patients [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021, 27(2): 164 – 169. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202103083

· 消息 ·

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》2021 年征订启事

《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》是中华人民共和国教育部主管、中南大学及中南大学湘雅医院主办、国内外公开发行的医学学术性期刊,是中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊)。本刊以耳鼻咽喉颅底外科工作者为主要读者对象,重点报道耳鼻咽喉颅底外科领域内领先的科研成果、基础理论研究及先进的临床诊疗经验。本刊设有述评、专家论坛、专家笔谈、论著、临床报道、病案报道、技术与方法、教学园地、综述等栏目。本刊为双月刊,定价20.00元,全年120.00元,全国各地邮局均可订阅,邮发代号42-171。本刊编辑部可免费为读者代办邮购。通讯地址:湖南省长沙市湘雅路87号中南大学湘雅医院《中国耳鼻咽喉颅底外科杂志》编辑部(湘雅医院内),邮编:410008,投稿网址: <http://www.xyosbs.com>, Email: xyent@126.com, 电话:0731-84327469;0731-84327210。欢迎踊跃投稿、积极订阅。