

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.17.009

儿童过敏性哮喘患者中 Th17/Treg 比值与 IDO 相关性的研究*

胡影,陈志强,金玲,王梅,廖伟[△]

(陆军军医大学附属西南医院儿科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 证实儿童过敏性哮喘患者中吲哚胺-2,3-双加氧酶(IDO)可能通过影响 Th17/Treg 分化及其相关细胞因子参与儿童过敏性哮喘的发病。**方法** 选取该科室门诊 5 岁以上初次诊断为过敏性哮喘的患儿共 33 例,33 例健康儿童作为对照组;进行肺功能、皮肤点刺试验、嗜酸性粒细胞计数;留取静脉血检测 Th17 细胞及 Treg 数目,检测白细胞介素(IL)-10、IL-17、IL-6、转化生长因子- β (TGF- β)水平;静脉血和诱导痰液检测 IDO 代谢产物色氨酸及犬尿氨酸浓度。**结果** 与对照组比较,哮喘组存在显著的 Th17/Treg 失衡;IL-17、IL-6 水平显著升高,TGF- β 、IL-10 水平显著降低;IDO 水平明显降低,其水平与 Th17/Treg 比例呈显著负相关关系。**结论** IDO 可能是 Th17 细胞向 Treg 转换的分子“开关”,在哮喘发病中起潜在的保护作用。

[关键词] 吲哚胺 2,3 双加氧酶;Th17/Treg;IL-10;IL-6;哮喘**[中图分类号]** R725.6;R392.8**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)17-2290-04

Study on the correlation between Th17/Treg ratio and IDO in children with allergic asthma*

HU Ying, CHEN Zhiqiang, JIN Ling, WANG Mei, LIAO Wei[△]

(Department of Pediatrics, Southwest Hospital, Army Medical University, 400038)

[Abstract] **Objective** To demonstrate that IDO may be involved in the development of allergic asthma in children by affecting Th17/Treg differentiation and its related cytokines. **Methods** Thirty-three children over 5 years old who were diagnosed the first time with allergic asthma were selected from the pediatric outpatient department. Another 33 healthy children were selected as the controls. Pulmonary function test, skin prick test, eosinophil count were taken. Peripheral blood was collected to measure the number and percentage of Th17 and Treg cells and the levels of cytokines, including IL-10, IL-17, IL-6 and TGF- β . Venous blood and induced sputum were used to detect the concentration of tryptophan and kynurenine in IDO metabolites. **Results** Compared with the control group, there was a significant Th17/Treg imbalance in the asthma group, IL-17, IL-6 levels were significantly increased, TGF- β , IL-10 levels were significantly reduced, IDO levels were significantly reduced, and its levels were negatively associated with Th17/Treg ratio. **Conclusion** In children with allergic asthma, IDO may stimulate the production of IL-10, inhibit the expression of IL-6, upregulate the level of Treg, and lead to the imbalance of Th17/Treg; Therefore, IDO may be a molecular "switch" that leads to the conversion of Th17 cells to Treg cells, which plays a potentially protective role in the pathogenesis of asthma.

[Key words] indoleamine 2,3-dioxygenase; T-lymphocytes, regulatory; IL-10; IL-6; asthma

过敏性哮喘(哮喘)是一种以气道高反应性为特征的变态反应性炎症性疾病,近年来发现 Th17 细胞及调节性 T 细胞(Treg)在哮喘发病中占有重要地位。吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3 dioxygenase, IDO)是一种色氨酸分解代谢的限速酶,在外周免疫耐受中有重要作用,近年发现在过敏性疾病中有重要的作用^[1-2]。有研究显示气道内类浆细胞样 DC(plasmacytoid DC, pDC)可诱导 CD4⁺ T 细胞分化成 Treg 诱导免疫耐受^[3],有趣的是 Treg 致耐受性是通过其表达 IDO 来抑制 T 细胞分化实现的^[4]。因此笔者推

测在儿童过敏性哮喘患者中 Th17/Treg 失衡与 IDO 具有关联性。而目前 IDO、Th17/Treg 失衡与儿童过敏性哮喘关系的临床研究尚未见报道,本研究探讨儿童过敏性哮喘患者中 IDO 水平与 Th17/Treg 失衡的关联性及其可能的分子机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从本院儿科门诊患儿中产生,总计入组 5 岁以上过敏性哮喘患儿(根据病情严重程度进行回顾性分级)33 例(该例数为通过预期差异显著性推算出,观察组),并收入 33 例同期体检的年龄、性别

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(30500231);第三军医大学第一附属医院院管课题(SWH2015LC11;SWH2016LCYB-15)。作者简介:胡影(1982-),主治医师,硕士,主要从事儿童过敏性哮喘发病机制与防治、新生儿常见疾病发病机制等研究。△ 通信作者, E-mail: liaowei01@163.com。

表 1 观察组与对照组临床及实验室特征

| 项目 | 观察组(n=33) | 对照组(n=33) | P |
|-------------------------------|--------------------|-----------------|-------|
| 年龄[M(Q25,Q25),岁] | 7.4(5.0~9.1) | 7.0(5.8~11.0) | 0.76 |
| 男/女(n) | 18/15 | 15/18 | 0.606 |
| 过敏原(阳性/阴性,n) | 23/10 | 7/26 | <0.01 |
| EC[均值(95%CI),%] | 2.97(2.662~3.285) | 2.20(2.03~2.38) | <0.01 |
| FEV1.0/FVC%($\bar{x}\pm s$) | 75.3 \pm 12.03 | 91.2 \pm 8.76 | <0.01 |
| 痰 IDO[均值(95%CI),%] | 5.438(4.945~5.935) | 8.90(8.37~9.43) | <0.01 |
| 血 IDO[均值(95%CI),%] | 3.136(2.787~3.485) | 4.12(3.64~4.61) | 0.001 |

匹配的健康儿童作为对照组。选取患儿及对照组时已考虑患者年龄、性别等的代表性和普遍性,减少偏移,分布尽量呈正态,两组临床资料具有可比性。该实验已在中国临床试验注册中心注册通过,注册号为 ChiCTR-COC-15006080;并在本医院伦理委员会会议审查通过;所有入组对象均在患儿家属处签署知情同意书。观察组患者纳入标准:(1)年龄 5~12 岁;(2)初次诊断和既往虽然被诊断但尚未按哮喘规范治疗;(3)2 周内未接受吸入性糖皮质激素、白三烯受体拮抗剂等治疗。哮喘诊断标准:(1)反复发作喘息、咳嗽、气促、胸闷,多与接触变应原、冷空气、物理或化学性刺激、呼吸道感染及运动等有关,常在夜间和(或)清晨发作或加剧;(2)发作时在双肺可闻及散在或弥漫性,以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长;(3)上述症状和体征经抗哮喘治疗有效或自行缓解;(4)除外其他疾病所引起的喘息、咳嗽、气促和胸闷;(5)临床表现不典型者(如无明显喘息或哮鸣音),应至少具备以下 1 项:①支气管激发试验或运动激发试验阳性;②证实存在可逆性气流受限,即支气管舒张试验阳性:吸入速效 β_2 受体激动剂硫酸沙丁胺醇后 15 min 第一秒用力呼气量(FEV1)增加大于 12%;③最大呼气流量(PEF)每日变异率(连续监测 1~2 周)20%。符合第 1~4 条或第 4,5 条者,可以诊断为哮喘。对照组入选标准:同期募集儿科门诊体检的健康儿童 33 例(未罹患哮喘,近期无感染性疾病、免疫性疾病、无心肺疾病,近 2 周末使用糖皮质激素及免疫调节剂),年龄和性别等均有较好的分布和代表性。排除标准:(1)近 2 周内口服或静脉使用过糖皮质激素或免疫调节剂;(2)合并其他免疫性疾病如结核病、系统性红斑狼疮、幼年性特发性关节炎等;(3)发病 4 周内曾患感染性疾病,如上呼吸道感染、肺炎等;(4)心肺功能衰竭者。

1.2 方法 对受试对象进行完整的病史采集、体格检查、肺功能检查、皮肤点刺过敏原检测、嗜酸性粒细胞计数(EC);外周静脉血检测,确定纳入为试验对象后立即对观察组及对照组儿童进行血液采集 1 次,处理步骤如下,(1)标本采集:采集受试者静脉血 4 mL(肝素抗凝)。全血离心后收集血浆于 -80°C 冻存。Ficoll 密度梯度离心法分离外周血单个核细胞(PBMC);(2)指标检测:流式细胞术(FACS)检测 Th17 细胞[$\text{CD4}^+\text{ROR}\gamma\text{t}^+$ 白细胞介素(IL)-17 $^+$ T 细胞]及

调节性 T 细胞($\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$ T 细胞);聚合酶链反应(ELISA)检测血浆及 PBMC 中的 IL-10、IL-17、IL-6、转化生长因子- β (TGF- β)细胞因子水平;高效色谱液相法(HPLC)检测色氨酸及犬尿氨酸浓度。用犬尿氨酸浓度($\mu\text{mol/L}$)/色氨酸浓度($\mu\text{mol/L}$)来反映 IDO 活性水平。诱导痰检测:确定纳入为试验对象后立即对观察组及对照组儿童进行诱导痰液采集 1 次,3%高渗盐水(1.5 mL 10% NaCl+2.5 mL 0.9% NaCl)雾化后吸痰;诱导痰上清液保存于 -70°C ,用 HPLC 检测色氨酸及犬尿氨酸浓度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件对所有数据进行统计学分析,多组比较前先进行正态分布检验(Kolmogorov-Smirnov 和 Shapiro-Wilk 检验)和方差齐性检验(Levene 检验),对于满足正态分布和方差齐性的组间计量资料采用独立样本 t 检验,实验结果用均值(95%CI)表示;对于不满足正态分布的资料采用非参数统计分析中的 Mann-Whitney U 检验,实验结果用中位数(四分位数间距)[$M(Q_{25}, Q_{25})$]表示;对于分析多组间的相关性采用多元线性回归分析;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组临床及实验室检查特征 两组对象临床特征见表 1,与预期的一致,两组患儿年龄、性别相匹配,差异无统计学意义($P > 0.05$);与对照组比较,观察组儿童皮肤点刺试验阳性率显著升高($P < 0.01$),EC 显著升高($P < 0.01$);观察组肺功能指标 FEV1.0/FVC%显著下降($P < 0.01$)。

2.2 过敏性哮喘组及对照组诱导痰及血中 IDO 活性表达 观察组诱导痰液中 IDO 活性水平较对照组显著降低($P < 0.01$),外周血中 IDO 活性水平较对照组相比亦显著降低($P < 0.01$),见表 1、图 1。

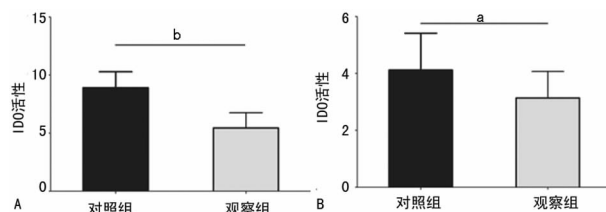
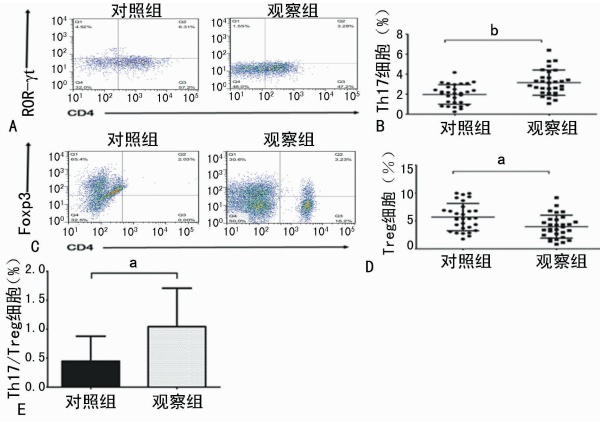
A: 诱导痰; B: 外周血; a: $P < 0.01$; b: $P < 0.01$

图 1 观察组及对照组诱导痰及外周血 IDO 活性水平

2.3 观察组及对照组外周血中 Th17 细胞、Treg 的表达 采用流式细胞术检测 Th17 细胞($\text{CD4}^+\text{ROR}$

$\gamma\text{T}^+\text{IL-17}^+$)及 Treg 细胞($\text{CD4}^+\text{CD25}^+\text{Foxp3}^+$)(图 2A,C)。观察组 Th17 细胞较对照组明显升高(图 2B), $P<0.05$;而 Treg 较对照组明显降低(图 2D), $P<0.05$ 。与对照组对比,观察组中 Th17/Treg 比例明显升高(图 2E), $P<0.05$ 。



A:外周血 Th17 细胞流式图像;B:外周血中 Th17 细胞表达散点图;C:外周血 Treg 流式图像;D:外周血中 Treg 表达散点图;E:外周血中 Th17/Treg 比例分析图;^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$

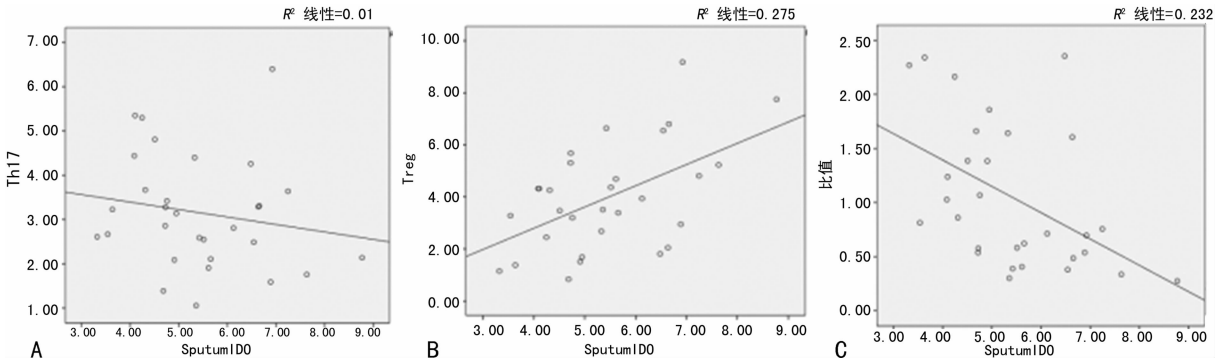
图 2 流式细胞术检测对照组及观察组外周血中 Th17 细胞、Treg、Th17/Treg 比例

2.4 外周血中 Th17 细胞和 Treg 相关细胞效应因子的表达水平 观察组外周血 PBMC 中 IL-17、IL-6 表达水平较对照组明显升高($P<0.01$, $P<0.01$); TGF- β 、IL-10 表达水平较对照组明显降低($P<0.01$),见表 2。

表 2 对照组及哮喘组外周血中 Th17 和 Treg 细胞相关细胞效应因子的表达水平($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | 观察组(n=30) | 对照组(n=30) | P |
|--------------|-----------|------------|-------|
| IL-17 | 5.18±0.68 | 4.19±0.58 | <0.01 |
| IL-6 | 4.86±1.80 | 3.03±1.13 | <0.01 |
| IL-10 | 3.88±0.89 | 4.32±0.45 | 0.042 |
| TGF- β | 8.77±1.62 | 12.38±3.66 | <0.01 |

2.5 儿童过敏性哮喘患者诱导痰液及外周血中 IDO 活性与 Th17/Treg 失衡间相关性分析 在儿童过敏性哮喘患者中,诱导痰液中 IDO 活性均与外周血 Treg 细胞浓度呈正相关性,与 Th17 细胞浓度无明显相关性,与 Th17/Treg 比例呈负相关性,见表 3、图 3。外周血中 IDO 活性与 Th17、Treg、Th17/Treg 之间的关系亦呈现相同规律,见表 4、图 4。



A:IOD 与 Th17 相关性;B:IDO 与 Treg 相关性;C:IDO 与 Th17/Treg 比例相关性

图 3 观察组诱导痰中 IDO 活性与 Th17 细胞、Treg、Th17/Treg 比例间的相关性

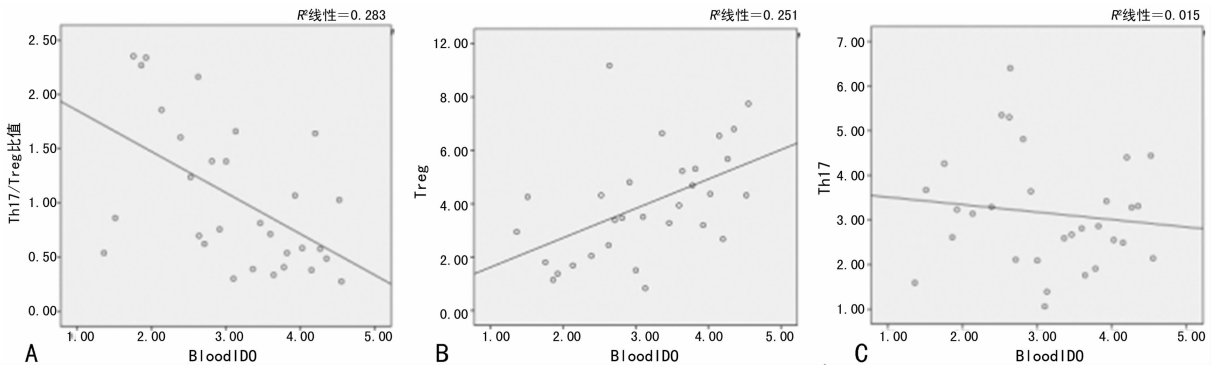


图 4 观察组外周血中 IDO 活性与 Th17 细胞、Treg、Th17/Treg 比例间的相关性

表 3 哮喘组诱导痰中 IDO 水平与 Th17 细胞、Treg、Th17/Treg 比例间的相关性

| IDO(诱导痰) | Th17 | Treg | Th17/Treg |
|-------------|--------|-------|-----------|
| Pearson 相关性 | -0.176 | 0.524 | -0.418 |
| P(双侧) | 0.352 | 0.003 | 0.007 |

表 4 哮喘组外周血中 IDO 水平与 Th17 细胞、Treg、Th17/Treg 比例间的相关性

| IDO(外周血) | Th17 | Treg | Th17/Treg |
|-------------|--------|-------|-----------|
| Pearson 相关性 | -0.124 | 0.501 | -0.532 |
| 显著性(双侧) | 0.514 | 0.005 | 0.002 |

3 讨 论

Th1/Th2 失衡是过敏性哮喘发病机制中的关键环节。然而近年来发现 Th17 细胞及 Treg 细胞在哮喘发病中也占有重要地位。Treg 细胞不同于 Th1 和 Th2 细胞,它具有免疫抑制功能,Treg 细胞的形成在气道对过敏原的免疫耐受中占有重要地位^[5]。气道 Treg 细胞诱导的免疫耐受可能与其表达细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4(CTLA-4),分泌 IL-10、TGF- β 等细胞因子有关^[6]。本研究亦发现在儿童过敏性哮喘患者中 Treg 表达受抑制,IL-10、TGF- β 等细胞因子表达亦明显减少。Th17 细胞是 2005 年新发现的 CD4⁺T 细胞亚群,以分泌 IL-17 为特征,ROR- γ t 是其重要转录因子,IL-17 不仅介导中性粒细胞性气道炎症,也调节嗜酸性粒细胞和巨噬细胞性炎症等,与哮喘发病密切相关^[7]。Th17 细胞和 Treg 细胞来源于共同的初始 T 细胞,在不同的细胞因子环境下分化而成,在分化功能上相互抑制对维持体内免疫稳态起重要作用。因此哮喘发生时 CD4⁺T 细胞除了向 Th2 细胞偏移外,还在某些因子影响下向 Th17 细胞偏移,而抑制了 Treg 细胞的生成。本研究证实大于 5 岁的过敏性哮喘儿童患者中仍然存在 Th17/Treg 的失衡;且与正常儿童比较,IL-17、IL-6 水平显著升高,TGF- β 、IL-10 水平显著降低。

IDO 是一种色氨酸分解代谢的限速酶,其在感染、妊娠、自身免疫及瘤样病变中的免疫调节及免疫诱导作用已经得到广泛认可;IDO 在嗜酸性粒细胞、内皮细胞及肺上皮细胞中也被检测到,显示出其在过敏反应中的作用^[8-9]。但国内外在儿童过敏性哮喘患者气道诱导痰液中 IDO 的活性情况尚无相关研究报告。本试验研究发现 IDO 在过敏性哮喘儿童患者外周血及诱导痰液中的表达均较健康儿童显著降低。提示 IDO 活性可抑制气道过敏反应,在儿童过敏性哮喘发病机制中可能起到保护性作用。

有研究证实 IDO 活性在过敏症患者中低于正常健康个体^[10];没有临床症状的过敏患者血浆 IDO 活性及 IL-10 水平平均比有症状的过敏患者及健康个体高^[11]。MANEECHOTESUWAN 等^[12-13]研究发现轻度持续成年哮喘患者诱导痰中 IDO 的低活性可通过吸入糖皮质激素后增强,其可能是通过刺激 IL-10 的产生来介导的;且辛伐他汀增强糖皮质激素对 Th17/Treg 失衡的调节作用也是通过上调 IDO 及 IL-10,下调 IL-6、IL-23 的表达来实现的。因此本研究推测 IDO 在 Th17/Treg 分化失衡机制中可能扮演了非常重要的角色,且可能与 IL-6、IL-10 等细胞效应因子有关。另外,BETTELLI 等^[14]研究发现,小鼠体内 Th17 和 iTreg 产生于同一前体细胞 CD4⁺Foxp3⁻T 细胞,当加入 TGF- β 时,此细胞转化为 Foxp3⁺Treg 细胞;但当加入 TGF- β 和 IL-6 时,此 CD4⁺Foxp3⁻的 T 细胞转化为 Th17 细胞^[14],表明 IL-6 做为关键细胞因子决定 CD4⁺Foxp3⁻T 细胞是转化为

Treg 还是 Th17 细胞。有趣的是 BABAN 等^[15]报道在 IL-6 基因敲出的大鼠静脉注射 IDO 诱导剂 ISS-ODN 后,在脾脏发现 Treg 增多,而皮下注射 IDO 抑制剂 1-MT 后可使脾脏 pDC 表达 IL-6,从而使 Treg 向 Th17 细胞转化^[15]。因此更加证实了 IDO 在 Th17/Treg 分化失衡中的作用:即在一定条件下 IDO 可作为 Th17 细胞向 Treg 转换的分子“开关”。与这些试验研究结果一致,本临床研究显示正常健康儿童 IDO 水平及 Treg 表达均较过敏性哮喘儿童高,且两者呈显著的正相关关系,而 IDO 水平与 Th17/Treg 比例呈负相关关系,且 IL-6 水平明显降低,而 IL-10 水平显著升高。因此本研究推测 IDO 参与了 Th17/Treg 分化过程,根据实验结果结合国外文献分析,笔者推测 IDO 可能是通过抑制 IL-6 表达、促进 IL-10 产生而使 Th17 细胞向 Treg 转化来发挥其保护作用的。当然,这仍需进一步体外实验给予论证。

参考文献

- [1] GOSTNER J M, BECKER K, KOFLER H, et al. Tryptophan metabolism in allergic disorders[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2016, 169(4): 203-215.
- [2] VON BUBNOFF D, BIEBER T. The indoleamine 2, 3-dioxygenase (IDO) pathway controls allergy[J]. *Allergy*, 2012, 67(6): 718-725.
- [3] BURCHELL J T, STRICKLAND D H, STUMBLES P A. the role of dendritic cells and regulatory T cells in the regulation of allergic asthma[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 125(1): 1-10.
- [4] HAYASHI T, BECK L, ROSSETTO C, et al. Inhibition of experimental asthma by indoleamine 2, 3-dioxygenase [J]. *J Clin Invest*, 2004, 114: 270-279.
- [5] SAKAGUCHI S, YAMAGUCHI T, NOMURA T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance[J]. *Cell*, 2008, 133(5): 775-787.
- [6] PALOMARES O, YAMAN G, AZKUR AK, et al. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(5): 1232-1240.
- [7] DURRANT D M, METZGER D W. Emerging roles of T helper subsets in the pathogenesis of asthma[J]. *Immunol Invest*, 2010, 39(4/5): 526-549.
- [8] JALILI R B, FOROUZANDEH F, BAHAR M A, et al. The immunoregulatory function of indoleamine 2, 3-dioxygenase and its application in allotransplantation[J]. *Iran J Allergy Asthma Immuno*, 2007, 6(4): 167-79.
- [9] CURTI A, TRABANELLI S, SALVESTRINI V, et al. The role of indoleamine 2, 3-dioxygenase in the induction of immune tolerance; focus on hematology. [J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2394-2401.
- [10] RAITALA A, KARJALAINEN J, OJA S S, 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.

- 2011,19(3):179-180.
- [2] 贾建平,陈生弟. 神经病学[M]. 北京:北京大学医学出版社,2004:175.
- [3] BAKAS T,CLARK P C,KELLY-HAYES M, et al. Evidence for stroke family caregiver and dyad interventions: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and American Stroke Association[J]. *Stroke*,2014,45(9):2836-2852.
- [4] MEDINA-MIRAPÉIX F, OLIVEIRA-SOUSA S, SOBRAL-FERREIRA M, et al. Continuity of rehabilitation services in post-acute care from the ambulatory outpatients' perspective: a qualitative study[J]. *J Rehabil Med*,2011,43(1):58-64.
- [5] WATKINS L. An evidence-based strategy for transitioning patients from the hospital to the community[J]. *N C Med J*,2012,73(1):48-50.
- [6] KARGES J, SMALLFIELD S. A description of the outcomes, frequency, duration, and intensity of occupational, physical, and speech therapy in inpatient stroke rehabilitation[J]. *J Allied Health*,2009,38(1):E1-10.
- [7] 陈以华,陶月仙. 我国脑卒中患者康复护理服务模式研究现状[J]. *中国医疗管理科学*,2016,6(6):49-54.
- [8] 单岩,刘晓辉,张振香. 互动达标理论在脑卒中病人早期康复中的应用[J]. *护士进修杂志*,2011,26(17):1572-1574.
- [9] 中华医学会神经病学分会神经康复学组,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室,等. 中国脑卒中康复治疗指南(2011 完全版)[J]. *中国康复理论与实践*,2012,18(4):301-318.
- [10] VAN WIJK R,CUMMING T,CHURILOV L, et al. An early mobilization protocol successfully delivers more and earlier therapy to acute stroke patients: further results from phase II of AVERT[J]. *Neurorehabil Neural Repair*,2012,26(1):20-26.
- [11] 孟庆莲,赫军. 良肢位摆放在早期脑卒中偏瘫患者中的应用[J]. *解放军护理杂志*,2015,32(3):36-38.
- [12] BERNHARDT J,DEWEY H,THRIFT A, et al. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): phase II safety and feasibility[J]. *Stroke*,2008,39(2):390-396.
- [13] GHANDEHARI K. Challenging comparison of stroke scales[J]. *J Res Med Sci*,2013,18(10):906-910.
- [14] 沈家萍,徐雯. 脑梗死患者 NIHSS 评分与预后的相关性研究[J]. *中国社区医师*,2017,33(10):33-34,36.
- [15] 牛静,刘小娟,顾思愉. Barthel 指数 45~95 分老年患者跌倒相关因素分析及预防措施[J]. *实用临床医药杂志*,2016,20(18):166-168.
- [16] BRUNO A, AKINWUNTAN A E, CHEN L, et al. Simplified modified rankin scale questionnaire: reproducibility over the telephone and validation with quality of Life[J]. *Stroke*,2011,42(8):2276-2279.
- [17] 张宁. 预测缺血性卒中短期和长期死亡率的危险评分在中国病人中的外部验证[D]. 石家庄:河北医科大学,2013.
- [18] 徐蓉. 综合护理干预对脑卒中偏瘫患者康复的影响[J]. *中国全科医学*,2011,14(29):3318-3319,3324.
- [19] 张敬伟,杨巧华,杨海英,等. 早期康复护理方案对脑卒中偏瘫患者生活质量的影响[J]. *河北医药*,2017,39(2):306-308,311.
- [20] 张颖冬,李雪萍,林强,等. 脑卒中急性期规范化康复方案对患者认知功能和运动功能的影响[J]. *中国康复医学杂志*,2014,29(10):941-943.
- [21] 郭静,李冉冉. 康复阶梯图在脑卒中患者康复护理中的应用[J]. *护理学杂志*,2016,31(11):11-14.
- [22] SIDDIQUI F J, VENKETASUBRAMANIAN N, CHAN E S, et al. Efficacy and safety of MLC601 (Neuro AiD?), A traditional Chinese Medicine, in poststroke recovery: a systematic review[J]. *Cerebrovasc Dis*,2013,35 (Suppl 1):8-17.
- [23] 孙耀霞,周艳伟,常田田. 早期康复护理对脑卒中偏瘫肢体功能恢复的临床效果观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*,2016,19(9):132-133.

(收稿日期:2017-12-18 修回日期:2018-03-21)

(上接第 2293 页)

- [11] VON BUBNOFF D, FIMMERS R, BOGDANOW M, et al. Asymptomatic atopy is associated with increased indoleamine 2, 3-dioxygenase activity and interleukin-10 production during seasonal allergen exposure [J]. *Clin Exp Allergy*,2004,34(7):1056-1063.
- [12] 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.
- [13] MANEECHOTESUWAN K, KASETSINSOMBAT K, WAMANUTTAJINDA V, et al. Statins enhance the effects of corticosteroids on the balance between regulatory T cells and Th17 cells[J]. *Clin Exp Allergy*,2013,43(2):212-222.
- [14] BETTELLI E, CARRIER Y, GAO W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells[J]. *Nature*,2006,441(7090):235-238.
- [15] BABAN B, CHANDLER P R, SHARMA M D, et al. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into Th17-like T cells[J]. *J Immunol*,2009,183(4):2475-2483.

(收稿日期:2017-12-10 修回日期:2018-02-25)