

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.13.028

外周血白细胞介素-13与干扰素- γ 在儿童特应性皮炎中的发病机制研究*

李晓静¹ 黄刚莉² 王露¹ 杜姿岑¹ 张霞¹

(1 四川省妇幼保健院皮肤科 四川 成都 610045; 2 四川省米诺娃妇女儿童医院皮肤科 四川 成都 610041)

摘要 目的:探讨外周血白细胞介素-13(IL-13)与干扰素- γ (IFN- γ)在儿童特应性皮炎(AD)发病机制中的作用。**方法:**选择2016年5月~2018年4月本院收治的AD患儿120例作为观察组,并根据欧洲特应性皮炎评分标准(SCORAD)将其分为轻度组($n=33$)、中度组($n=53$)、重度组($n=34$),采用分层抽样的方法抽取同期在本院进行健康体检的120例健康儿童为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测外周血IL-13和IFN- γ 水平,采用放射免疫法检测免疫球蛋白E(IgE)水平,比较各组IL-13、IFN- γ 与IgE水平,采用Spearman相关分析IL-13、IFN- γ 、IgE两两之间的相关性。**结果:**观察组儿童治疗前IL-13、IgE水平高于对照组体检时,IFN- γ 水平低于对照组体检时,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前IL-13与IgE呈正相关关系($r=0.762, P<0.05$),IFN- γ 与IgE呈负相关关系($r=-0.673, P<0.05$),IL-13与IFN- γ 呈负相关关系($r=-0.672, P<0.05$)。轻、中、重度组患儿治疗前的IL-13、IFN- γ 、IgE水平整体比较差异有统计学意义($P<0.05$),重度组、中度组治疗前IL-13、IgE水平高于轻度组,IFN- γ 低于轻度组,且重度组治疗前IL-13、IgE水平高于中度组,IFN- γ 低于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗3、6个月后,IL-13水平和IgE水平明显低于治疗前,IFN- γ 水平明显高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**AD患儿外周血IL-13水平升高,IFN- γ 水平降低,二者可能通过影响IgE水平,引起辅助性T细胞1/辅助性T细胞2(Th1/Th2)失衡,从而参与AD的发病过程。

关键词:特应性皮炎;儿童;白细胞介素-13;干扰素- γ ;免疫球蛋白E

中图分类号:R758.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)13-2533-04

Study of Pathogenesis of Peripheral Blood Interleukin-13 and Interferon- γ in Children with Atopic Dermatitis*

LI Xiao-jing¹, HUANG Gang-li², WANG Lu¹, DU Zi-cen¹, ZHANG Xia¹

(1 Department of Dermatological, Sichuan Provincial Hospital for Women and Children, Chengdu, Sichuan, 610045, China;

2 Department of Dermatological, Sichuan Minerva Hospital for Women and Children, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To explore the pathogenesis of peripheral blood interleukin-13(IL-13) and interferon- γ (IFN- γ) in children with atopic dermatitis(AD). **Methods:** 120 children with AD who were treated in our hospital from May 2016 to April 2018 were selected as observation group, which were divided into mild group($n=33$), moderate group($n=53$), severe group($n=34$) according to the European Scoring of Atopic Dermatitis(SCORAD), 120 healthy children for physical examination in our hospital during the same period were selected as control group by A stratified sampling method. The levels of peripheral blood IL-13 and IFN- γ were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), and the level of immunoglobulin E(IgE) was detected by the radioimmunoassay. The correlations between IL-13, IFN- γ and IgE were analyzed by Spearman correlation analysis. **Results:** The levels of IL-13 and IgE in the observation group before treatment were higher than those in the control group when physical examination, while the levels of IFN- γ in the observation group was lower than that in the control group when physical examination, the differences were statistically significant($P<0.05$). IL-13 was positively correlated with IgE before treatment ($r=0.763, P<0.05$), IFN- γ was negatively correlated with IgE before treatment ($r=-0.673, P<0.05$), and IL-13 was negatively correlated with IFN- γ before treatment ($r=-0.672, P<0.05$). The levels of IL-13, IFN- γ and IgE in mild, moderate and severe groups were significantly different before treatment($P<0.05$), the levels of IL-13 and IgE in severe group and moderate group were higher than those in mild group, while the levels of IFN- γ was lower than that in mild group before treatment, and the levels of IL-13 and IgE in severe group were higher than those in moderate group, and the levels of IFN- γ was lower than that in moderate group before treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-13 and IgE in observation group at 3 and 6 months after treatment were lower than those before treatment, while IFN- γ was higher than that before treatment, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of IL-13 in peripheral blood of children with AD increase, while the levels of IFN- γ decrease, which may cause imbalance of helper T cell 1/helper T cell 2 (Th1/Th2) by affecting IgE level, thus participating in the pathogenesis of AD.

* 基金项目:四川省卫生和计划生育委员会科研项目(16PJ1302)

作者简介:李晓静(1988-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:儿童皮肤疾病,E-mail: lxjns2015@163.com

(收稿日期:2019-11-19 接受日期:2019-12-13)

Key words: Atopic dermatitis; Children; Interleukin-13; Interferon- γ ; Immunoglobulin E

Chinese Library Classification(CLC): R758.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)13-2533-04

前言

特应性皮炎(Atopic dermatitis, AD)又称异位性皮炎、特应性湿疹、Besnier 体质性痒疹等,是一种皮肤变态反应性疾病,以儿童及青年为多发群体,临床分为婴儿期、儿童期及青年期,婴儿期呈急性或亚急性湿疹状,儿童期及青年期呈亚急性或慢性湿疹状^[1]。目前一般认为 AD 发病原因可能与遗传、环境、皮肤屏障功能异常、Th1/Th2 失衡、神经免疫异常及感染等多种因素有关^[2-4],但具体发病机制尚不明确。干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)由辅助性 T 细胞 1(T-helper cell 1, Th1)分泌,是一种特征性细胞因子,能抑制辅助性 T 细胞 2(T-helper cell 2, Th2)细胞表型分化^[5];白细胞介素-13(Interleukin-13, IL-13)由 Th2 分泌^[6],可诱导 B 细胞免疫球蛋白亚型转化及诱导抗体免疫球蛋白 E(Immunoglobulin E, IgE)合成^[7],而血清中 IgE 水平过高是 AD 患者明显的特应性特征之一,这提示 IL-13 与 IFN- γ 可能参与了 AD 的发病过程^[8]。本文检测了本院收治的 AD 儿童的外周血 IL-13 与 IFN- γ 水平,并分析 IL-13 和 IFN- γ 与 IgE 的相关性,探讨外周血 IL-13 与 IFN- γ 在儿童 AD 发病机制中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 5 月~2018 年 4 月本院收治的 AD 患儿 120 例为观察组。纳入标准:(1)符合 AD 临床诊断标准^[9]:临床表现为特定的湿疹,同时具有以下几个特点:①对异种蛋白过敏;②有过过敏性鼻炎或者湿疹家族性倾向者;③血清 IgE 水平明显升高;④血液嗜酸粒细胞增多。(2)年龄 ≤ 15 岁。(3)一般资料完整。排除标准:(1)确诊前 1 个月内使用过糖皮质激素或免疫抑制剂治疗者。(2)伴严重心血管系统疾病、内分泌系统疾病者。(3)合并其他慢性疾病者。观察组男 73 例,女 47 例;年龄 0.5~15 岁,平均(5.36 $\pm$ 2.24)岁;病情严重程度根据欧洲特应性皮炎评分标准(Scoring Atopic Dermatitis Index, SCORAD)^[10]进行划分(<25 分为轻度,25~50 分为中度,>50 分为重度):轻度 33 例,中度 53 例,重度 34 例。另外采用分层抽样(以观察组儿童的年龄及性别构成分层标准)的方法,抽取同期来本院进行健康体检的 120 例健康儿童为对照组,男 71 例,女 49 例;年龄 1~15 岁,平均(5.18 $\pm$ 2.07)岁。两组研究对象的性别、年龄一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 观察组患儿均采用丁酸氢化可的松乳膏(天津金耀药业有限公司,国药准字 H10940095,批号 20150208、20170306,规格 20 g:20 mg)联合开瑞坦(上海先灵葆雅制药有限公司,国药准字 H10970410,批号 20150703、20170322,规格 10 mg $\times$ 12 片)治疗。丁酸氢化可的松乳膏用法:每天早晚取适量涂抹于皮肤瘙痒及干燥处,2 次/d,连续治疗 1~2 周,皮损控制后改为 1 周 2 次维持,维持时间 3 个月。开瑞坦用法:口服,

体重在 30kg 及以上的患儿 1 片/次,1 次/d;体重在 30kg 以下的患儿 0.5 片/次,1 次/d,直至治愈或持续服用 6 个月。

1.2.2 检测方法 观察组于治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后以及对对照组体检时,清晨空腹采集外周静脉血 3 mL,静置 0.5 h 后,在 1000 r/min 的条件下离心 10 min 后取上清液,离心半径 12 cm,置于 PE 管中保存于 -30℃的冰箱,采用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测两组儿童的 IL-13 和 IFN- γ 水平,IL-13 试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司,IFN- γ 试剂盒购于上海万疆生物科技有限公司。IL-13 和 IFN- γ 检测的具体操作方法概述为:根据试剂盒说明,用蒸馏水将浓缩洗涤液稀释为标准稀释液,配比为 1:20,然后取标准稀释液 1 mL 将标准品溶解,取 40 孔酶标板,加入标准品或样品,每孔 100 μ L,胶纸封住后置入 37℃的培养箱中孵育 1.5 h,常规洗涤 3~4 次,取生物化抗体 50 μ L 加入反应孔,再加入 100 μ L 标准品或待测品,置于 37℃的培养箱中孵育 1 h,常规洗涤 3~4 次,各反应孔加入辣根过氧化物酶结合物 100 μ L,置于 37℃的培养箱中孵育 0.5 h 后加入底物溶液,置于 37℃的培养箱中孵育 15 min,然后各反应孔中加入 100 μ L 终止液终止反应;采用酶标仪在 450 nm 处测定吸光度,根据吸光度计算含量。采用放射免疫法检测 IgE 水平,IgE 试剂盒购于上海基免实业有限公司,具体操作严格按照试剂盒说明及附带的技术资料进行操作。

1.3 观察指标

(1)观察组患儿治疗前 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平与对照组比较,并分析观察组患儿治疗前的 IL-13 和 IFN- γ 水平与 IgE 水平的相关性。(2)观察组患儿根据病情严重程度分为轻度组、中度组和重度组 3 个亚组,比较 3 个亚组患儿治疗前 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平的差异。(3)分析观察组患儿治疗前、治疗 3 个月后、治疗 6 个月后的 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平变化情况。

1.4 统计学处理

统计分析均采用统计学软件 SPSS18.0 进行处理,以[n(%)]表示计数资料,实施 χ^2 检验,计量资料经正态性检验符合正态分布,采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组计量资料比较采用方差分析 F 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,两独立样本比较采用成组 t 检验,采用 Spearman 相关分析 IL-13、IFN- γ 、IgE 两两之间的相关性,检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平比较

观察组儿童治疗前 IL-13 水平和 IgE 水平高于对照组体检时,IFN- γ 水平低于对照组体检时,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 IL-13、IFN- γ 、IgE 两两之间的相关性

Spearman 相关分析显示,治疗前 IL-13 与 IgE 呈正相关关系($r=0.762, P=0.017$),IFN- γ 与 IgE 呈负相关关系($r=-0.673, P=0.012$),IL-13 与 IFN- γ 呈负相关关系($r=-0.672, P=0.021$)。

表 1 观察组治疗前 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平与对照组体检时的比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of IL-13, IFN- γ and IgE levels before treatment in observation group and control group when physical examination($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-13(pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IgE(KU/mL)
Observation group	120	40.54 $\pm$ 5.83	42.87 $\pm$ 6.54	72.85 $\pm$ 7.51
Control group	120	15.28 $\pm$ 5.16	70.57 $\pm$ 7.46	20.61 $\pm$ 6.82
t	-	35.542	-30.591	56.419
P	-	0.000	0.000	0.000

2.3 不同严重程度 AD 患儿治疗前 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平比较

三组患儿治疗前的 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平整体比较差异有统计学意义($P<0.05$),重度组、中度组治疗前 IL-13、IgE 水平高

于轻度组,IFN- γ 低于轻度组,且重度组治疗前 IL-13、IgE 水平高于中度组,IFN- γ 低于中度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同严重程度 AD 患儿治疗前 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of IL-13, IFN- γ and IgE levels in children with AD of different severity before treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	IL-13(pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IgE(KU/mL)
Mild group	33	33.48 $\pm$ 4.42	52.08 $\pm$ 7.85	63.59 $\pm$ 6.22
Moderate group	53	39.85 $\pm$ 5.08 [▲]	41.92 $\pm$ 6.48 [▲]	70.94 $\pm$ 7.13 [▲]
Severe group	34	48.46 $\pm$ 6.38 ^{▲*}	35.41 $\pm$ 5.29 ^{▲*}	84.82 $\pm$ 7.78 ^{▲*}
F	-	12.086	10.334	12.195
P	-	0.000	0.001	0.000

Notes: Compared with mild group, [▲] $P<0.05$; compared with moderate group, ^{*} $P<0.05$.

2.4 观察组治疗前后 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平变化

观察组治疗 3 个月后、治疗 6 个月后,IL-13 水平和 IgE 水平明显低于治疗前,IFN- γ 水平明显高于治疗前,差异有统计学

意义($P<0.05$);治疗 6 个月后与治疗 3 个月后比较,IL-13 和 IgE 水平有所降低,IFN- γ 水平有所升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前后 IL-13、IFN- γ 、IgE 水平比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of IL-13, IFN- γ and IgE levels before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Check time	n	IL-13(pg/mL)	IFN- γ (pg/mL)	IgE(KU/mL)
Before treatment	120	40.54 $\pm$ 5.83	42.87 $\pm$ 6.54	72.85 $\pm$ 7.51
3 months after treatment	120	22.57 $\pm$ 3.84 [▲]	67.39 $\pm$ 5.43 [▲]	27.86 $\pm$ 5.84 [▲]
6 months after treatment	120	21.75 $\pm$ 3.17 [▲]	68.06 $\pm$ 4.29 [▲]	26.76 $\pm$ 4.38 [▲]
F	-	6.748	6.187	8.279
P	-	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with before treatment, [▲] $P<0.05$.

3 讨论

AD 是一种皮肤变应反应性疾病,可发病于任何年龄段,以儿童为高发群体。流行病学调查显示^[11]:儿童 AD 的发病率约为 10%~20%,且发病率呈增长趋势。AD 的发病机制尚不清楚,则无法有效实施对症治疗,易造成疾病迁延不愈,严重影响患者的日常生活及生存质量^[12-14]。因此,探讨其发病机制,对如何预防及治疗具有重要意义。梁颖红等^[15]、Heeringa JJ 等^[16]的研究提示,AD 患者发病部位发现活化的嗜酸性粒细胞、肥大细胞及 T 淋巴细胞,并推断 AD 的发病可能与免疫系统异常有关。T 细胞是人体最重要的免疫细胞,主要包括 Th1 和 Th2 两种类型,Th1/Th2 比例失衡可能是 AD 发病的重要原因^[17]。AD

急性期以 Th2 细胞为主,AD 慢性期以 Th1 细胞为主,Th1 细胞功能亢进常导致免疫性疾病^[18],而 Th2 细胞可促进 B 细胞的分化、增殖,从而使 IgE 及免疫球蛋白 G 抗体增加,介导体液免疫,如果机体 Th2 细胞功能亢进则会引发嗜酸性粒细胞增多症及速发型变应性反应等疾病^[19]。Th2 分泌的 IL-13 可促进 B 细胞分化,并诱导 B 细胞与同型之间的转化,使 IgE 水平升高^[20];Th1 分泌的 IFN- γ 具有很强的免疫调节作用,能加速 Th 细胞分化为 Th1 细胞^[21,22]。因此,IL-13 和 IFN- γ 可能参与了 AD 的发病过程。

本研究结果显示,观察组患儿治疗前 IL-13、IgE 水平高于对照组体检时,而 IFN- γ 水平低于对照组体检时,并且 IL-13 与 IgE 呈正相关,IFN- γ 与 IgE 呈负相关,IL-13 与 IFN- γ 呈负相

关,说明 IL-13、IFN- γ 在 AD 患儿体内表达异常,且 Th1/Th2 水平失衡,提示 IL-13、IFN- γ 可能参与了 AD 的发生过程。IgE 通过与效应细胞表面的受体结合而释放炎性细胞介质,进而引起 IL-13 水平的升高^[23],而 IL-13 水平升高促进了 B 细胞的生长和活化,进而诱导 B 细胞的同型转化而促进 B 细胞合成并分泌过多的 IgE^[24,25],IFN- γ 降低则机体免疫调节能力减弱,无法促进 Th 细胞向 Th1 转化,导致 Th1/Th2 水平失衡^[26],最终引发 AD。有不少研究显示,AD 患者清晨空腹外周血 IL-13 水平明显高于健康人群,IFN- γ 水平明显低于健康人群^[27-29]。此外结果显示,重度组、中度组 IL-13、IgE 水平高于轻度组,IFN- γ 低于轻度组,且重度组 IL-13、IgE 水平高于中度组,IFN- γ 低于中度组,即随着病情的加重,IL-13、IgE 水平明显升高,IFN- γ 水平明显降低,提示 IL-13 和 IFN- γ 参与了 AD 病情的进程,与李妍等^[30]的研究结果一致。观察组治疗 3、6 个月后,IL-13 水平和 IgE 水平明显降低,IFN- γ 水平明显升高,提示通过药物治疗,能有效缓解 AD 患儿的病情,可能通过检测 IL-13 和 IFN- γ 来评估 AD 患儿治疗效果。

综上所述,AD 患儿外周血 IL-13 升高,IFN- γ 降低,IFN- γ 和 IL-13 通过影响 IgE 水平而导致 Th1/Th2 失衡,进而参与 AD 的发生及进展过程,AD 患儿 IL-13、IFN- γ 水平与患儿病情严重程度有关,检测 IL-13 和 IFN- γ 水平有助于判断 AD 临床治疗效果。

参考文献(References)

- [1] 刘林峰. 马齿苋水煎液对降低异位性皮炎患者血清总 IgE 水平的研究[J]. 四川医学, 2016, 37(7): 807-808
- [2] 付曼妮, 解翠林, 石嫻, 等. 他克莫司软膏联合氯雷他定片治疗特应性皮炎的临床疗效及机制研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(11): 2127-2130
- [3] Tham EH, Dyjack N, Kim BE, et al. Expression and function of the ectopic olfactory receptor OR10G7 in patients with atopic dermatitis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(5): 1838-1848
- [4] 叶丽霞, 王宏军, 郑佳宁. 儿童特应性皮炎临床特征分析及发病危险因素探讨[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(12): 1809-1812
- [5] Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, et al. IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade [J]. J Clin Invest, 2017, 127(8): 2930-2940
- [6] Lee SY, Bae CS, Choi YH, et al. Opuntia humifusa modulates morphological changes characteristic of asthma via IL-4 and IL-13 in an asthma murine model[J]. Food Nutr Res, 2017, 61(1): 1393307
- [7] Rosińska-Więckowicz A, Czarnecka-Operacz M, Adamski Z. Selected immunological parameters in clinical evaluation of patients with atopic dermatitis[J]. Postępy Dermatol Alergol, 2016, 33(3): 211-218
- [8] Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, et al. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA) (+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA (+) TH22/TC22 cell subsets [J]. J Allergy Clin Immunol, 2015, 136(4): 941-951
- [9] 中华医学会皮肤性病学分会免疫学组, 特应性皮炎协作研究中心. 中国特应性皮炎诊疗指南(2014 版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(7): 511-514
- [10] Chopra R, Vakharia PP, Sacotte R, et al. Severity strata for Eczema Area and Severity Index (EASI), modified EASI, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD), objective SCORAD, Atopic Dermatitis Severity Index and body surface area in adolescents and adults with atopic dermatitis[J]. Br J Dermatol, 2017, 177(5): 1316-1321
- [11] Sybilski AJ, Raciborski F, Lipiec A, et al. Epidemiology of atopic dermatitis in Poland according to the Epidemiology of Allergic Disorders in Poland (ECAP) study[J]. J Dermatol, 2015, 42(2): 140-147
- [12] Nakatsuji T, Chen TH, Narala S, et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis [J]. Sci Transl Med, 2017, 9(378): eaah4680
- [13] Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M, et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. Lancet, 2017, 389(10086): 2287-2303
- [14] Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE)[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(5): 863-871
- [15] 梁颖红, 魏明, 涂玲, 等. 特应性皮炎患者外周血 T 淋巴细胞 Rho 激酶活性变化及其意义[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(4): 256-260
- [16] Heeringa JJ, Fieten KB, Bruins FM, et al. Treatment for moderate to severe atopic dermatitis at alpine and moderate maritime climates differentially affect helper T cells and memory B cells in children [J]. Clin Exp Allergy, 2018, 48(6): 679-690
- [17] Nomura T, Kabashima K. Advances in atopic dermatitis in 2015[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(6): 1548-1555
- [18] 杨莉, 翁巍, 孙寒晓, 等. 慢性免疫性血小板减少症患者外周血淋巴细胞亚群及相关细胞因子的研究[J]. 血栓与止血学, 2017, 23(1): 6-9
- [19] Kaminuma O, Nishimura T, Kitamura N, et al. T-Helper Type 2 Cells Direct Antigen-Induced Eosinophilic Skin Inflammation in Mice[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2018, 10(1): 77-82
- [20] 刘秀兴, 黄萍, 熊俊平, 等. IL-13 在过敏反应性疾病中的作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(7): 996-1000
- [21] Xu X, Huang H, Wang Q, et al. IFN- γ -producing Th1-like regulatory T cells may limit acute cellular renal allograft rejection: Paradoxical post-transplantation effects of IFN- γ [J]. Immunobiology, 2017, 222(2): 280-290
- [22] 蒋有让, 刁庆春, 史丙俊, 等. 特应性皮炎 Th1 / Th2 / Th17 平衡的研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(18): 2482-2483
- [23] 张蕴颖, 齐晓怡, 王傲雪, 等. 中重度特应性皮炎患者外周血 IL-31 水平及 IgE 表达与临床相关性 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2017, 16(6): 514-516
- [24] Li MY, Zhu M, Linghu EQ, et al. Interleukin-13 suppresses interleukin-10 via inhibiting A20 in peripheral B cells of patients with food allergy[J]. Oncotarget, 2016, 7(48): 79914-79924
- [25] Czarnowicki T, Esaki H, Gonzalez J, et al. Alterations in B-cell subsets in pediatric patients with early atopic dermatitis [J]. Retour Au Numéro, 2017, 140(1): 134-144

- 2018, 55(23): 50-54
- [21] Zhao L, Cheng XQ, Zhong CJ. Implications of Successful Symptomatic Treatment in Parkinson's Disease for Therapeutic Strategies of Alzheimer's Disease[J]. ACS Chemical Neuroscience, 2018, 10(2): e1021
- [22] Dhaval R. Kalaria, Mayank Singhal, Vandana Patravale, et al. Simultaneous controlled iontophoretic delivery of pramipexole and rasagiline in vitro and in vivo : Transdermal polypharmacy to treat Parkinson's Disease[J]. European J Pharm Bio, 2018, 127: 204-212
- [23] Pieter G, Evelien N, Alice N, et al. Cueing for people with Parkinson's disease with freezing of gait: a narrative review of the state-of-the-art and novel perspectives [J]. Annals of Physical Rehabilitation Medicine, 2017, 61(6): 407-413
- [24] 赵玉燕, 山媛. 美多巴联合普拉克索治疗对帕金森患者运动功能的影响及安全性分析[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(6): 1002-1005
- [25] Kashezhev AG, Sinkin MV, Skripkina NA. Use of Transcranial Magnetic Stimulation in the Correction of Affective Disorders in Parkinson's Disease[J]. Neur Behavior Phy, 2019, 49(5): 441-443
- [26] Blaylock R. Parkinson's disease: Microglial/macrophage-induced immunoexcitotoxicity as a central mechanism of neurodegeneration[J]. Surgical Neurol International, 2017, 8(1): e65
- [27] Thakur P, Breger LS, Lundblad M, et al. Modeling Parkinson's disease pathology by combination of fibril seeds and α -synuclein overexpression in the rat brain [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(39): E8284- E8293
- [28] Shams M, Noori-Zadeh A, Darabi S, et al. Low Level of Autophagy-Related Gene 10 (ATG10) Expression in the 6-Hydroxydopamine Rat Model of Parkinson's Disease [J]. Iranian biomedical J, 2017, 1(22): 1-5
- [29] Michal Wegrzynowicz, Dana Bar-On, Laura Calo', et al. Depopulation of dense α -synuclein aggregates is associated with rescue of dopamine neuron dysfunction and death in a new Parkinson's disease model[J]. Acta Neuropathologica, 2019, 138(4): 575-595
- [30] Videnovic A, Klerman EB, Wang W, et al. Timed Light Therapy for Sleep and Daytime Sleepiness Associated With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Neurol, 2017, 74(4): 411-418
- [31] Chelsea Caspell-Garcia, Tanya Simuni, Duygu Tosun-Turgu. Multiple modality biomarker prediction of cognitive impairment in prospectively followed de novo Parkinson disease[J]. Plos One, 2017, 12(5): e0175674
- [32] Amin Karimi-Moghadam, Saeid Charsouei, Benjamin Bell. Parkinson Disease from Mendelian Forms to Genetic Susceptibility: New Molecular Insights into the Neurodegeneration Process [J]. Cellular Molecul Neurobiol, 2018, 38(3): 1-26
- [33] Dong Seok Kim, Ho-Il Choi, Yun Wang. A New Treatment Strategy for Parkinson's Disease through the Gut-Brain Axis: The Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Pathway [J]. Cell Transplantation, 2017, 26(9): 1560-1571

(上接第 2536 页)

- [26] Neal LM, Qiu Y, Chung J, et al. T Cell-Restricted Notch Signaling Contributes to Pulmonary Th1 and Th2 Immunity during Cryptococcus neoformans Infection[J]. J Immunol, 2017, 199(2): 643-655
- [27] Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE)[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 78(5): 863-871
- [28] Lee KS, Chun SY, Lee MG, et al. The prevention of TNF- α /IFN- γ mixture-induced inflammation in human keratinocyte and atopic dermatitis-like skin lesions in Nc/Nga mice by mineral-balanced deep sea water[J]. Biomed pharmacother, 2017, 97: 1331-1340
- [29] Hamann CR, Thyssen JP. Monoclonal Antibodies Against IL-13 and IL-31RA in Development for Atopic Dermatitis [J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 78(3 Suppl 1): S37-S42
- [30] 李妍, 徐薇, 程海艳, 等. 白介素 4、10、12、13、IFN- γ 、TGF- β 在不同时期特应性皮炎病人血清中的变化[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(5): 635-639