

## 支气管哮喘与 Th1/ Th2 失衡研究进展

李利清, 霍莉莉, 张新光, 虞坚尔

(上海市中医医院儿科, 上海 200071)

[关键词] 哮喘; T 淋巴细胞, 辅助诱导; 白细胞介素类

[中图分类号] R562.25 [文献标识码] A [文章编号] 1672-1977(2005)05-0403-05

### Progress in research on relationship between bronchial asthma and Th1/ Th2 imbalance

LI Li-Qing, HUO Li-Li, ZHANG Xin-Guang, YU Jian-Er

(Department of Pediatrics, Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

KEY WORDS asthma; T-lymphocytes, helper-inducer; interleukins

J Chin Integr Med, 2005, 3(5):403-407

许多研究表明,哮喘是一种免疫性疾病,其中 T 淋巴细胞控制着炎症反应<sup>[1]</sup>。近年来的研究认为辅助性 T 淋巴细胞(T helper cell, Th)两种亚型 Th1、Th2 的失衡是哮喘发病的重要机制<sup>[2]</sup>。Th1 和 Th2 之间存在着交互调节的关系<sup>[3]</sup>,即 Th1/ Th2 功能平衡。

#### 1 Th1/ Th2 平衡

1986 年, Mosmann 等<sup>[4]</sup>发现小鼠的 CD4<sup>+</sup> T 细胞株按产生细胞因子的类型和生物学功能,可分为 Th1 和 Th2 两种类型。之后, Maggi 等<sup>[5]</sup>发现,人类也有类似小鼠的 Th1 和 Th2 亚群。

1.1 Th 细胞的产生 Th1 和 Th2 是由同一 Th 前体细胞群分化而来,这种前体细胞可能属于尚未接受抗原刺激的静止 Th 细胞,被命名为 Th0,它们分泌细胞因子,既产生 IL-2,又产生 IL-4。正常机体中,Th0 按一定比例向 Th1 和 Th2 分化。Th2 主要介导体液免疫应答,辅助 B 细胞合成 IgE,主要负责非吞噬作用的宿主防御功能;Th1 主要介导细胞免疫应答和迟发性超敏反应(炎症反应),并辅助 B 细胞产生与吞噬作用有关的抗体(IgM、IgG、IgA),但不产生 IgE。两者以相互拮抗和自身促进的方式形成复杂有序的细胞因子网络,分别行使各自不同的生理功能,调节正常的免疫应答<sup>[6]</sup>。Th1 和 Th2 之间的动态平衡对维持机体的正常功能十分重要<sup>[7]</sup>。

在完成分泌细胞因子的功能后,部分 Th 细胞

逐渐凋亡,部分演变为记忆性 T 细胞。这些记忆性 T 细胞可长期存在,并维持 Th1 或 Th2 细胞形态和功能,再接受同种抗原刺激后,可分泌同种细胞因子。因此,一旦抗原特异性的 Th2 介导的免疫应答形成,可在肺等炎症部位长期存在<sup>[8]</sup>。

1.2 Th 细胞分化的基因调控 尽管对 Th1、Th2 细胞产生的分子机制仍未完全阐明,但近来的研究认为,对影响 Th1、Th2 分化的细胞因子微环境可以在转录水平进行调控,包括染色体重排、组织特异性转录因子及靶基因的激活<sup>[8]</sup>。Th1 和 Th2 的分化方向受其特异的基因序列调控,不同的细胞因子、抗原种类和浓度及协同刺激分子决定了不同调控序列的激活,这一过程严格地受特异的转录因子的调节。表达于 T 淋巴细胞上的 T 盒(T-box expressed in T cells, T-bet)、干扰素调节因子-1(interferon regulatory factor 1, IRF-1)、信号转导与转录激活因子-4(signal transducer and activators of transcription 4, STAT-4)等是控制 Th1 分化的转录因子,它们可能通过结合目的基因的特异位点,诱导 IL-2、干扰素- $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等 Th1 细胞因子的基因表达或抑制 IL-4、IL-10 等 Th2 细胞因子的基因表达,从而驱使其向 Th1 功能分化偏移。而 GATA-3、STAT-6 等是控制 Th2 分化的转录因子,调节 Th2 细胞因子的基因表达,驱使其向 Th2 功能分化<sup>[9]</sup>。

Agarwal 等<sup>[10]</sup>在研究 T 细胞亚群特殊细胞因

[作者简介] 李利清(1972-),男,主治医师,在读博士研究生。  
Correspondence to: LI Li-Qing . E-mail: ririqing@126.com

子基因表达时提出, Th1 或 Th2 细胞的分化主要通过两个步骤: 一是 T 细胞在抗原刺激下, 染色体结构发生重排, 使 Th2 特异性转录因子 GATA-3 接近转录的 DNA 序列; 二是这些组织特异性的转录因子协同其它转录因子, 如活化转录因子活化蛋白-1 (activator protein 1, AP-1) 和活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cell, NF-AT), 诱导 Th2 细胞基因转录。NF-AT 也被证明可激活 IL-4 的启动, 在 Th1 和 Th2 中都存在。AP-1 在许多类型的细胞中都有表达, 被证明在 Th2 源性细胞因子基因表达中起重要作用; 在接下来的过程中, 记忆性或效应 T 细胞在接触抗原激发后, 转录因子如 AP-1 快速诱导和协同已存在的转录因子如 GATA-3, 激活 Th2 细胞内的 IL-4、IL-5 及 IL-13 的基因转录。

GATA-3 是 Th2 细胞分化及 Th1 和 Th2 平衡的关键调节因子。GATA-3 作为转录因子, 属于 GATA 转录因子家族。可结合 WGATAR (W = A/T; R = A/G) DNA 序列, WGATAR 序列是进化上高度保守的锌指结构。GATA 家族共有六个成员(GATA-1 ~ GATA-6)。静止期 Th 细胞表达低水平的 GATA-3 mRNA, 但 GATA-3 在 Th2 细胞分化过程中, 表达迅速上调, 而在 Th1 细胞分化过程中下调<sup>[11]</sup>。Siegel 等<sup>[12]</sup> 首先阐述了 GATA-3 在 Th2 源性细胞因子表达中的作用, 认为 GATA-3 的结合位点可能是 IL-5 的启动子, 但除 IL-5 外, 其它 Th2 源性细胞因子的 GATA-3 结合位点尚未得到鉴定。

STAT-6 在 Th2 细胞分化的初始阶段起作用。STAT 对特定的细胞因子有选择作用<sup>[13]</sup>, 在细胞因子的作用下, Jak 激酶家族磷酸化 STAT, 使 STAT 蛋白发生二聚化和核定位, 从而诱导目的基因的转录。IL-4 和其受体结合可导致 Jak<sub>1</sub> 和 Jak<sub>3</sub> 磷酸化 STAT-6, 最终使 IL-4 调节基因, 如 IL-4R、FcR 和 MHC 类分子基因转录<sup>[13]</sup>。IL-13 也可通过 STAT-6 蛋白磷酸化启动靶基因的转录。

## 2 Th1/Th2 平衡与哮喘

自从 Mosmann 等<sup>[4]</sup> 首先描述了小鼠 T 细胞亚群有 Th1 及 Th2 之分以来, 许多学者聚焦于此来描述过敏。Th1/Th2 平衡消长是机体免疫反应调节的基本方式, 正常情况下, 两者处于一种平衡状态, 遗传变异及环境因素的变化可使两者的平衡优势改变, 从而导致与 Th1 或 Th2 型反应有关的一些变应性疾病的发生发展<sup>[9]</sup>。许多研究证明, Th1/Th2 平衡失调不仅在哮喘的发病, 而且在整个炎症过程, 乃

至气道重建过程中, 都起着非常重要的作用。

2.1 哮喘形成于生命早期 很多研究证实哮喘形成于生命早期, 由于在子宫内暴露于某种因素, 反应性引起 Th1/Th2 比例关系趋向于 Th2 占优势<sup>[14]</sup>。一项在公立学校的学生中进行的调查显示: 儿童中哮喘及喘病的高罹患率源于母亲怀孕期间的吸烟习惯<sup>[15]</sup>。对挪威奥斯陆出生的 2 531 名儿童进行的一次长达 4 年的队列人群调查结果显示: 怀孕期间的子宫合并症(如产前出血、宫缩提前、胎盘机能不全及子宫生长受限)加大了儿童期患哮喘及过敏性鼻炎的危险性, 而妊娠相关的合并症(如剧吐、妊高征及先兆子痫)却无此作用<sup>[16]</sup>。

2.2 气道炎症过程 哮喘是一种下呼吸道的慢性炎症性疾病, 它代表着炎症细胞与常驻细胞间错综复杂的相互作用。嗜酸性粒细胞 (eosinophilic granulocyte, Eos)、肥大细胞 (mast cell, MC) 及淋巴细胞是哮喘时气道的主要炎症细胞。由 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞介导的免疫应答在气道炎症进展中起到至关重要的作用。虽然机制复杂, 但简而言之, 哮喘的表现型实际上取决于 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的两个亚群——Th1 及 Th2 细胞之间的平衡变化关系。不同类型的外界刺激引发机体不同类型的免疫防御, 并且引起 Th0 细胞向 Th1 或 Th2 细胞分化。Th1 细胞主要负责吞噬外来物及防御普通细菌感染; 而当感染中遇到较大的病原体(如蠕虫)而不能被吞噬时, Th2 细胞被激活。

人们观察到 Th2 优势是特应性哮喘形成及进展的关键性机制, 但哮喘的表现型并非由 Th2 细胞数量的单独性升高决定, 而是由于 Th1/Th2 比例关系趋向于 Th2 占优势。来源于 Th1 的细胞因子可抵消 Th2 细胞产生的细胞因子之作用, 并可减弱过敏性炎症<sup>[14]</sup>。有研究发现, 患儿发作期 Th1/Th2 比值升高明显, 当哮喘呈恢复期时 Th1/Th2 比值下降, 但高于正常儿童, 并且 Th2 亚群数目越多, Th1 亚群数目越少, 哮喘的发病程度越重<sup>[17]</sup>。

Th1/Th2 细胞之间处于相互抑制状态, 正常情况下, Th1/Th2 细胞处于恒定状态, 哮喘患者 Th1 细胞功能下降, Th2 细胞功能异常增高, 导致大量炎症因子生成, 包括细胞因子分泌紊乱, 如 IFN- $\gamma$  生成不足, IL-4、IL-5 分泌增多, IgE、IgG4 重链同种型转换, 促进 MC、Eos 生长和分化。最终形成以 IgE 依赖为特征的速发型变态反应及以嗜酸细胞浸润为主的慢性气道炎症, 即迟发型哮喘反应 (late asthma reaction, LAR)<sup>[18]</sup>。

哮喘动物模型的研究进一步阐明了 Th2 细胞和哮喘的关系。有研究证实, Th2 细胞可以在接触

过敏原后激活炎症过程,引起 Eos 浸润和黏液的高分泌,并导致气道高反应性 (airway hyperresponsiveness, AHR)<sup>[19]</sup>。

2.3 气道重建 气道重建 (remodeling) 又称气道重塑,是一个集合性术语,特指哮喘患者气道壁结构的改变不同于正常气道组织学改变,在哮喘患者气道中除有炎性细胞浸润外主要表现为上皮脱落、气道平滑肌层的增生和肥大及基底的增厚及其玻璃样变<sup>[20]</sup>。

有研究表明, Th1、Th2 的失衡是肺部紊乱和肺纤维化的基本原因<sup>[21]</sup>。气道重塑是气道受到慢性炎症反复刺激的结果<sup>[22]</sup>,细胞因子、可溶性生长因子等在其中发挥重要作用。转基因大鼠高表达 IL-4、IL-5、IL-13 和 IL-9 等 Th2 源性的细胞因子,表现为同样的上皮炎症,主要是 Eos 浸润、黏液分泌增加、AHR 和气道平滑肌细胞增生及胶原的沉积,提示 Th2 源性的细胞因子既可以引起气道炎症,也可以导致气道重塑的发生<sup>[23]</sup>。

### 3 Th 类细胞因子简介

Th 细胞的两个亚群在形态上难以区分,主要以所分泌的细胞因子不同而分类<sup>[6]</sup>。Th1 细胞能合成 IL-2、IFN- $\gamma$ , Th2 细胞能合成 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13<sup>[4,24]</sup>,二者都能合成分泌 IL-3、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )、粒细胞-单核细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 等,它们通过所分泌的细胞因子相互调节,以维持机体免疫功能的平衡。

3.1 Th1 类细胞因子 IFN- $\gamma$  是一种调节细胞功能的小分子多肽,IFN- $\gamma$  主要由活化的 T 细胞产生,人和小鼠 IFN- $\gamma$  在 DNA 水平上有 65% 左右的同源性,在氨基酸水平上的同源性只有 40% 左右<sup>[25]</sup>。IFN- $\gamma$  可通过上调 MHC 抗原、B7 免疫共刺激分子、细胞间黏附分子 (intercellular adhesion molecule, ICAM) 和凋亡结构 (Fas 和 TNF- $\alpha$ ) 等重要的细胞表面蛋白,并激活 M $\phi$  (macrophage),直接抑制 Th2 细胞的发展或改变树突状细胞的活化和抗原提呈等机制来抑制 Th2 反应。

### 3.2 Th2 类细胞因子

3.2.1 IL-4 IL-4 可以由 T 细胞、MC、Eos、嗜碱性粒细胞产生,但主要以 Th2 细胞为主<sup>[6]</sup>。人与小鼠 IL-4 在 DNA 水平上有 70% 的同源性,在氨基酸水平上,IL-4 前体蛋白从 N 端到第 91 位氨基酸以及从 C 端到第 128 位氨基酸,人与小鼠之间有 70% 的同源性,第 91 到 128 位氨基酸之间很少有同源

性,这可能与 IL-4 种属特异性有关<sup>[25]</sup>。

IL-4 在过敏性哮喘发生的各个环节均起重要作用<sup>[6]</sup>。(1)IL-4 促进 Th0 细胞发育、分化为 Th2 细胞,被认为是 Th2 转化的必需因子,并抑制 Th1 细胞的效应功能。(2)IL-4 又名 B 细胞生长因子、B 细胞分化因子、B 细胞刺激因子 1。IL-4 在 IgE 的合成中至关重要。IL-4 诱导 B 细胞分化为浆细胞,进而产生 IgE,参与哮喘变应性炎症的发生和发展。(3)IL-4 参与白细胞的浸润和募集,从而加重气道阻塞及炎症反应。(4)IL-4 又称肥大细胞生长因子。与干细胞因子 (stem cell factor, SCF) 共同促进前 MC 分裂、生长。促进成熟的 MC 表达 FcR 及 IgE 依赖的组胺释放和 IL-13 的产生。

3.2.2 IL-13 IL-13 主要由活化的 Th2 细胞分泌,活化的单核细胞、CD8<sup>+</sup> 细胞、B 细胞等也可分泌。IL-13 基因位于 IL-4 基因上游 12 kb 处,两者有 25% 的同源性,结构上有许多相似之处,并且 IL-13 与 IL-4 有部分共同体,功能上也有类似之处。在 IL-4 处于低水平或缺失的情况下,IL-13 是诱导 IgE 合成的主要因子<sup>[26]</sup>。

3.2.3 IL-5 IL-5 作用于小鼠 B 淋巴细胞和 Eos,在人类似乎仅作用于 Eos。IL-5 是促进嗜酸性粒细胞分化和成熟的重要因子<sup>[27]</sup>。

## 4 与 Th1/Th2 平衡有关的细胞因子

IFN- $\gamma$ 、IL-4 分别是 Th1 和 Th2 细胞的特征性细胞因子<sup>[28]</sup>。有学者提出,可反映 Th1/Th2 细胞免疫应答模式的具代表性的细胞因子为 IL-4/IFN- $\gamma$ <sup>[29]</sup>。IL-4 和 IFN- $\gamma$  分别为 IgE 的正负调节因子, Th2 分泌 IL-4 对 IgE 合成有正调节作用,而 Th1 分泌 IFN- $\gamma$  则起负调节作用,少量 IFN- $\gamma$  能完全阻断 IL-4 对 IgE 合成的促进作用。IL-4 和 IFN- $\gamma$  比例的失衡,是哮喘患者体内 IgE 合成过多的主要原因<sup>[30]</sup>。过多的 IL-4 或 IFN- $\gamma$  的缺乏可以引发 IgE 反应,相反增加 IFN- $\gamma$  的浓度或降低 IL-4 水平可抑制上述过程<sup>[31]</sup>。

有学者<sup>[26]</sup>提出,IL-12/IL-13 产生失衡是哮喘 Th2 优势免疫反应的基础,IL-12 和 IL-13 对支气管哮喘的异常免疫起了关键作用。如何调整两者的平衡也是哮喘治疗的一个方向。

## 5 哮喘的治疗

哮喘是一种多基因遗传疾病,其表现型与遗传型的联系、相关基因位置的确定等研究正在进行中。虽然哮喘的发病机制复杂,但最终引起临床疾病过程的关键是免疫反应异常。作为临床医生,目前尚

不能改变遗传背景来对哮喘个体患者进行有效治疗。

近年来,哮喘治疗的目标更趋于哮喘发病的起始阶段,调节 Th 细胞亚群的分化和 Th1/ Th2 细胞因子和比例失衡,给治疗哮喘开辟了新的途径。有研究提出,通过增加 IFN- $\gamma$  的浓度,降低 IL-4 水平,来调节 Th1/ Th2 之间的平衡是治疗哮喘的一个新途径<sup>[32]</sup>。Th2 细胞的激活在哮喘的发病机制中起主要作用,因此降低 Th2 细胞所引起的气道炎症成为治疗哮喘的新策略。有学者<sup>[8]</sup>提出,对 Th2 细胞的干预措施可采取以下三个环节:一是阻断 Th2 细胞的产生;二是抑制 Th2 细胞的活化,从而减少 Th2 源性细胞因子的分泌;三是阻断 Th2 源性细胞因子的作用。

但是,只注重 Th2 细胞是不够的,在哮喘患者中 Th2 的免疫能力明显高于 Th1,因此 Th1/ Th2 较低。而有学者提出 Th1、Th2 细胞分泌细胞因子的功能是可以改变的,有时甚至可以调换:分泌 IFN- $\gamma$  的细胞有时可以分泌 IL-4,反过来也一样。在特定的条件下,这种变化可以发生在体内也可以发生在体外<sup>[33]</sup>。普遍认为在哮喘中 Th1 细胞是 Th2 细胞的拮抗物。然而某些动物研究发现,Th1 细胞也可能辅助 Th2 细胞在肺部引起炎症过程<sup>[32]</sup>;哮喘中抗原特异性 Th1 细胞并不具有保护作用,而相反可能增强炎症反应并对肺组织造成进一步损伤<sup>[34]</sup>。此发现对当今哮喘及变应性疾病的治疗意义深远,同时表明由 Th2 主导向 Th1 主导型的变应性炎症反应的转变可能导致更多的问题出现<sup>[10]</sup>。

这就需要我们从整体的角度来看问题,如《内经》所说“谨查阴阳所在而调之,以平为期”(《素问·至真要大论》)。有余者泻之,不足者补之,使 Th1、Th2 细胞功能各归正途,各司己职,达到阴平阳秘,精神乃治。

#### [参考文献]

- 1 邓伟吾,郭雪君.肺部变应性疾病[M].上海:上海科学技术出版社,2000.58.
- 2 中华医学会第六次全国呼吸系学术会议纪要[J].中华结核和呼吸杂志,2001,24(1):8-11.
- 3 Lucey DR, Clerici M, Shearer GM. Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infectious, neoplastic, and inflammatory diseases [J]. Clin Microbiol Rev, 1996, 9(4): 532-562.
- 4 Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. J Immunol, 1986, 136(7): 2348-2357.
- 5 Maggi E, Biswas P, Del-prefe G, et al. Accumulation of Th2-like helper T cells in the conjunctiva of patients with vernal conjunctivitis [J]. J Immunol, 1991, 146(4): 1169-1174.
- 6 卢巍,梁标.白介素-4与支气管哮喘[J].国外医学·呼吸系统分册,2001,21(3):125-126,129.
- 7 陈欣,林江涛.白介素-12与支气管哮喘[J].国外医学·呼吸系统分册,2002,22(6):286-288.
- 8 孔祥永,贾天明.Th2细胞和哮喘气道炎症[J].河南医学研究,2000,9(3):286-288.
- 9 吴健,徐军,钟南山.BCG与变应性哮喘 Th1/Th2平衡[J].国外医学·呼吸系统分册,2001,21(3):151-153,156.
- 10 Agarwal S, Rao A. Modulation of chromatin structure regulates cytokine gene expression during T cell differentiation[J]. Immunity, 1998, 9(6): 765-775.
- 11 Zhang DH, Cohn L, Ray P, et al. Transcription factor GATA-3 is differentially expressed in murine Th1 and Th2 cells and controls Th2-specific expression of the interleukin-5 gene [J]. J Biol Chem, 1997, 272(34): 21597-21603.
- 12 Siegel MD, Zhang DH, Ray P, et al. Activation of the interleukin-5 promoter by cAMP in murine EL-4 cells requires the GATA-3 and CLEO elements [J]. J Biol Chem, 1995, 270(41): 24548-24555.
- 13 Kaplan MH, Grusby MJ. Regulation of T helper cell differentiation by STAT molecules [J]. J Leukoc Biol, 1998, 64(1): 2-5.
- 14 拉杰.哮喘发病机理及 Th1/Th2 比例的关系 [J].天津医科大学学报,2002,8(3):403-406.
- 15 Hu FB, Persky V, Flay BR, et al. Prevalence of asthma and wheezing in public schoolchildren: association with maternal smoking during pregnancy [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997, 79(1): 80-84.
- 16 Nafstad P, Magnus P, Jaakkola JJ. Risk of childhood asthma and allergic rhinitis in relation to pregnancy complications [J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106(5): 867-873.
- 17 王国良,赵国华,王永平等.哮喘患儿 Th 细胞亚群及相关因子的分析 [J].中国儿童保健杂志,2001,9(6):426-427.
- 18 杨锡强.小儿哮喘的免疫学发病机制及其对策 [J].中国当代儿科杂志,2001,3(5):487-490.
- 19 Cohn L, Tepper JS, Bottomly K. IL-4-independent induction of airway hyperresponsiveness by Th2, but not Th1 cells [J]. J Immunol, 1998, 161(8): 3813-3816.
- 20 戚好文.哮喘气道重建——支气管哮喘研究中所面临的挑战 [J].第四军医大学学报,2002,23(13):1153-1154.
- 21 Keane MP, Strieter RM. The importance of balanced

- pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease[J]. *Respir Res*, 2002, 3(1): 5.
- 22 Vignola AM, Bonanno A, Mirabella A, *et al*. Increased levels of elastase and alphas-1-antitrypsin in sputum of asthmatic patients[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157(2): 505-511.
- 23 Elias JA, Zhu Z, Chupp G, *et al*. Airway remodeling in asthma[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(8): 1001-1006.
- 24 Killar L, MacDonald G, West J, *et al*. Cloned Ia-restricted T cells that do not produce interleukin 4 (IL-4)/ B cell stimulatory factor 1 (BSF-1) fail to help antigen-specific B cells[J]. *J Immunol*, 1987, 138(16): 1674-1679.
- 25 金伯泉. 细胞和分子免疫学[M]. 西安:世界图书出版公司, 1995. 106, 134-135.
- 26 张霞. IL-12/ IL-13 失衡与支气管哮喘[J]. 国外医学·内科学分册, 2003, 30(3): 110-114.
- 27 Coffman RL, Seymour BW, Hudak S, *et al*. Antibody to interleukin-5 inhibits helminth-induced eosinophilia in mice[J]. *Science*, 1989, 245(4915): 308-310.
- 28 杨晖, 刘伟, 贺芹. 支气管哮喘患者 Th 亚群及血清中免疫球蛋白的变化[J]. 山东医药·内科(上半月), 2003, 43(2): 44-45.
- 29 李超乾, 徐永健, 钟小宁, 等. 不同 Th1/ Th2 细胞免疫应答支气管肺泡灌洗液中细胞学的变化[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2002, 18(6): 575-577, 585.
- 30 李明华, 殷凯生, 朱栓立. 哮喘病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1998. 45.
- 31 Horwitz RJ, Busse WW. Inflammation and asthma [J]. *Clin Chest Med*, 1995, 16(4): 583-602.
- 32 Randolph DA, Stephens R, Carruthers CJ, *et al*. Cooperation between Th1 and Th2 cells in a murine model of eosinophilic airway inflammation [J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(8): 1021-1029.
- 33 Coffman RL, Mocchi S, O'Garra A. The stability and reversibility of Th1 and Th2 populations[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 1999, 238: 1-12.
- 34 Hansen G, Berry G, DeKruyff RH, *et al*. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation[J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(2): 175-183.
- [收稿日期] 2004-07-05 [本文编辑] 周庆辉

## 《中国骨伤》2006 年征订启事

《中国骨伤》杂志是中国中西医结合学会和中国中医研究院主办的国家级专业性学术期刊,是中国期刊方阵双奖期刊。本刊坚持中西医并重原则,突出中西医结合特色,执行理论与实践、普及与提高相结合的方针。主要报道中医、西医和中西医结合在骨伤科领域的科研成果、理论探讨和临床诊疗经验,反映我国骨伤科在医疗、科研工作中的新进展,以促进国内外骨伤科的学术交流。

本刊主要设有专家述评、临床研究、实验研究、骨伤论坛、学术探讨、影像分析、诊治失误、经验交流、文献综述、手法介绍、学习园地、科研思路与方法、临床病例报告、国内外骨伤科医学动态以及医学书刊评价等栏目。

本刊在 2006 年新增继续教育园地栏目,凡订阅本刊并参加答题者可获继续医学教育 类学分。

本刊为月刊,每月 25 日出版,期刊内页采用 80 g 亚光铜版纸,国际通用 16 开大版本,64 页,单价 9.80 元,全年价 117.60 元。国内外公开发行,全国各地邮局订阅,邮发代号:82-393。如错过征订机会,本刊编辑部亦可代办补订(请直接汇款至编辑部),国内订户我们将负责免费邮寄。

编辑部地址:北京东直门内南小街甲 16 号《中国骨伤》杂志编辑部。邮政编码:100700。电话:(010) 64014411-2693。传真:(010)84036581。http://www.corthotrauma.com。E-mail:zggszz@sina.com。