

呼吸道合胞病毒感染促进哮喘小鼠气道分泌 TSLP 和 Th2 炎症反应

夏 虎¹, 蔡绍曦¹, 佟万成¹, 骆利敏², 于化鹏³ (¹ 南方医科大学南方医院呼吸内科, 广东 广州 510515; ² 解放军第 458 医院传染科, 广东 广州 510602; ³ 南方医科大学珠江医院呼吸内科, 广东 广州 510282)

摘要:目的 探讨呼吸道合胞病毒(RSV)对哮喘小鼠胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)分泌的影响,以探索 RSV 对哮喘小鼠 Th1/Th2 免疫反应的调节作用。方法 雌性 BALB/c 小鼠 32 只,随机分成 4 组,分别为磷酸盐缓冲液(PBS)对照组、鸡卵白蛋白(OVA)组、RSV 组、OVA/RSV 组;应用 OVA 腹腔注射致敏、OVA 气道雾化结合 RSV 滴鼻激发哮喘;无创肺功能检测小鼠气道反应性,ELISA 法检测小鼠血清 IL-4、IFN- γ 、IL-5、IL-13 水平;ELISA 法检测气管灌洗液(BALF)TSLP 含量并进行细胞分类计数;小鼠肺组织病理观察炎症反应,免疫组化观察小鼠气管上皮细胞 TSLP 表达水平。结果 RSV 感染促进哮喘小鼠呼吸道分泌 TSLP 增加,OVA/RSV 组小鼠 TSLP 浓度达(2.13 $\pm$ 0.05) ng/ml,高于其他组($P<0.01$);同时促进 IL-4、IL-5、IL-13 等 Th2 型细胞因子的分泌,并增加 IFN- γ 分泌;OVA/RSV 组 BALF 细胞总数、嗜酸性粒细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞数与其他各组比较均明显增加;无创肺功能检测显示 OVA/RSV 组小鼠气道反应性明显增高,乙酰甲胆碱浓度达 6.25 mg/ml 时,Penh 值(318.66 $\pm$ 50.87)明显增加,与其他各组比较具有统计学意义($P<0.01$);病理观察显示 RSV 感染明显加重哮喘小鼠气道炎症细胞浸润;免疫组化染色证实 RSV/OVA 组小鼠气管上皮细胞 TSLP 表达量较高。结论 RSV 感染可以增加小鼠气管上皮细胞表达 TSLP,促进 Th2 细胞因子的表达,加重哮喘小鼠肺部 Th2 炎症反应。

关键词:哮喘;胸腺基质淋巴细胞生成素;呼吸道合胞病毒;卵白蛋白;气管灌洗液;白细胞介素;干扰素- γ

中图分类号:R562 文献标识码:A 文章编号:1673-4254(2009)04-0724-05

Respiratory syncytial virus infection promotes the production of thymic stromal lymphopoietin and accelerates Th2 inflammation in mouse airway

XIA Hu¹, CAI Shao-xi¹, TONG Wan-cheng¹, LUO Li-min², YU Hua-peng³

¹Department of Respiratory Disease, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; ²Department of Infectious Disease, 458 Hospital of PLA, Guangzhou 510602, China; ³Department of Respiratory Disease, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China

Abstract: **Objective** To investigate the effect of respiratory syncytial virus (RSV) infection on the production of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and Th1/Th2 balance in asthmatic mice. **Methods** Thirty-two female BALB/c mice were randomly divided into 4 groups, namely the PBS group, ovalbumin (OVA) group, RSV group and OVA/RSV group. The mice were sensitized by OVA and then stimulated with nebulized OVA, and RSV was inoculated into the nasal cavity of the mice. BUXCO noninvasive lung function detection was performed to examine the airway response to metacholine, and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum levels of IL-4, IL-5, IL-13, and IFN- γ in the mice. The cells in the bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were counted and classified, and the supernatants of the BALF were used for the detection of TSLP. Histopathological changes in the lung tissues of the mice were examined using HE staining, and immunohistochemistry using anti-mouse TSLP antibody was performed to examine TSLP expressions in the airway epithelial cells. **Results** RSV infection promoted the production of TSLP in the asthmatic mice, and the concentration of TSLP in OVA/RSV group (2.13 $\pm$ 0.05 ng/ml) was significantly higher than that in the other groups ($P<0.01$). RSV infection increased the serum levels of IL-4, IL-5, IL-13, and IFN- γ in the mice. The total BALF cells, eosinophils, lymphocytes and neutrophils in OVA/RSV group were significantly higher than those in the other groups; noninvasive lung function examination showed higher Penh value in OVA/RSV group (318.66 $\pm$ 50.87) than in the other groups when the inhaled metacholine increased to 6.25 mg/ml ($P<0.01$). More obvious and extensive airway inflammatory cell infiltration in OVA/RSV group were observed, and immunohistochemical staining also showed higher expression of TSLP in the airway epithelial cells of OVA/RSV group.

收稿日期:2008-11-18

基金项目:中华医学会慢性呼吸道疾病专项基金(07010130021)

作者简介:夏 虎(1974-),男,主治医师,讲师,博士研究生,E-mail: reptile212@sina.com

通讯作者:蔡绍曦,女,教授,博士生导师,研究方向:哮喘发病机制研究,电话:020-61641175,E-mail: hxkcai@126.com;佟万成,男,副教授,研究方向:哮喘发病机制研究,电话:020-61641175,E-mail:tongwch@fimmu.com

Conclusion RSV infection promotes the production of TSLP in the airway epithelial cells and increases the level of Th2 cytokines in asthmatic mice. Concurrent RSV infection can exacerbate Th2 inflammatory reaction in asthmatic mice.

Key words: asthma; thymic stromal lymphopoietin; respiratory syncytial virus; ovalbumin; bronchoalveolar lavage fluid; interleukin; interferon-gamma

呼吸道感染作为哮喘加重的最重要原因,已经被广泛认识。随着分子病毒学技术的发展和 RT-PCR 技术在临床研究中的应用,已经证实病毒诱导的哮喘加重在学龄儿童中的比例约为 80%~85%^[1],而在成人中约为 60%~75%^[2]。呼吸道合胞病毒(RSV)作为呼吸道病毒的一种,是引起小儿呼吸道感染的最常见病原体,也是诱发婴幼儿哮喘的主要原因,在哮喘的发展和加重中被认为是一个重要的危险因素。而且,针对 RSV 的免疫是不完全的和暂时的,所以已经感染过 RSV 的成人可以再次被同株的 RSV 感染。作为与呼吸道病毒直接接触的呼吸道上皮细胞,在启动和增强宿主的气道防御机制中起重要作用。近期研究发现,主要由呼吸道上皮细胞分泌的胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)是一个重要的细胞因子,能诱导树突状细胞(DC)调节初始 CD4⁺T 淋巴细胞向 Th2 细胞分化,产生 IL-4、IL-5、IL-13 等,但是并不产生 IL-10 和 IFN- γ ^[3]。而在各种固有免疫受体 Toll 样受体(TLR)中双链 RNA(dsRNA)可以显著刺激上皮细胞 TLR3 生成 TSLP^[4]。RSV 在上皮细胞中复制过程中产生大量 dsRNA 中间体,故而可以刺激上皮分泌 TSLP 参与炎症过程。本试验通过对 OVA 致敏激发哮喘并同时感染 RSV 的 BALB/c 小鼠的观察,探讨 RSV 对过敏性哮喘小鼠 Th1/Th2 免疫反应的调节作用,研究小鼠气道反应性的变化,并观察气道局部 TSLP 的分泌情况,为明确 RSV 感染在哮喘加重中的认识提供初步实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

雌性清洁级 6 周龄 BALB/c 小鼠 32 只,购自中山大学实验动物中心,小鼠体质量(25 ± 3) g,随机分成 4 组,每组 8 只。

1.2 主要仪器和试剂

卵清白蛋白(OVA V 级, Sigma); RSV A 亚型原型株 Long 株(广州华银医药科技公司惠赠);乙酰甲胆碱(Sigma, 美国); IL-4 和 IFN- γ 的 ELISA 检测试剂盒(达科为生物公司, 北京); IL-5、IL-13 和 TSLP 的 ELISA 检测试剂盒(ADL 公司, 美国); 小鼠 TSLP 单克隆抗体(Santa Cruz); ELISA 检测酶标仪为 BioTek 公司产品, 分析软件为 gene5 软件; 小鼠无创肺功能检测仪为 BUXCO 无创肺功能检测仪。

1.3 动物分组、模型制作

32 只小鼠随机分成 4 组: A 组(对照组); 磷酸盐缓冲液(PBS)代替卵清白蛋白致敏、激发; B 组(OVA 组); 分别于第 1、7、14 天腹腔注射 OVA 致敏液 200 μ l (200 μ l PBS 溶解 1.5 mg 氢氧化铝凝胶 +50 μ g

OVA), 第 21 天起小鼠以 1% OVA 10 ml 雾化吸入激发, 每次 30 min, 1 次/d, 连续 5 d; C 组(RSV 组): 致敏、激发同 A 组, 于第 21 天以滴度为 1.0×10^6 空斑形成单位(PFU)的 RSV 50 μ l 小鼠鼻腔滴入; D 组(OVA/RSV 模型组): 致敏、激发同 B 组, 并于第 21 天以滴度为 1.0×10^6 PFU 的 RSV 50 μ l 小鼠鼻腔滴入。A、B 组小鼠分别于第 21 天小鼠鼻腔滴入等体积 PBS 50 μ l。

1.4 小鼠无创肺功能检测气道反应性

于实验第 26 天进行小鼠气道反应性检测, 乙酰甲胆碱依次由低浓度开始激发(浓度分别为 0、3.125、6.25、12.5、25、50 mg/ml), 每个浓度雾化后检测 3 min, 观察小鼠反应, BUXCO 无创肺功能检测仪记录小鼠气道反应性监测指标 Penh(enhanced pause), 结果表达为%基线 Penh 值, 计算公式: $100\times(\text{检测 Penh 值}-\text{基线 Penh 值})/\text{基线 Penh 值}$, 各组小鼠进行比较。

1.5 细胞因子检测

于实验第 26 天气道激发检测小鼠气道反应性后, 按 30 mg/kg 戊巴比妥钠腹腔麻醉小鼠, 摘除小鼠右侧眼球取血, 静置凝血后取血清用于 IL-4、IFN- γ 、IL-5、IL-13 细胞因子检测; 分离暴露小鼠气管, 聚乙烯导管行小鼠气管插管, 固定导管, PBS 1 ml 灌洗 3 次, 回收约 0.8 ml 灌洗液, 1200 r/min、4 $^{\circ}$ C 离心 5 min, 上清保存在 -20 $^{\circ}$ C 冰箱中用于 TSLP 细胞因子检测。

1.6 支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞分类计数

支气管灌洗液离心沉淀细胞用 0.5 ml PBS 液重悬, 取 0.1 ml 在血细胞计数器下计算细胞总数, 其余沉渣细胞涂片瑞氏-吉姆萨染色, 按细胞形态进行分类计数(计数 300 个细胞)。

1.7 肺脏组织常规病理观察

行气管灌洗后, 自小鼠胸腔内取出左侧肺脏, 用 10% 中性缓冲福尔马林液灌入, 并置于相同的溶液中固定过夜。石蜡包埋肺组织, 切片, 常规 HE 染色。

1.8 TSLP 免疫组织化学染色

小鼠肺组织切片用山羊抗小鼠 TSLP 单克隆抗体在室温下 PBS 液中孵育 1 h, 生物素标记兔抗羊 IgG 二抗共孵育 30 min, 抗生物素蛋白-过氧化物酶孵育 30 min, 加入底物 DAB 孵育 1 h, 阳性显示棕色。

1.9 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件处理, 实验数据用均数 $\pm$ 标准差表示, 多样本均数比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 试验小鼠状态

B 组和 D 组小鼠在 OVA 雾化时先出现躁动不

安,后出现口唇微紫,聚集喘息症状;无创肺功能检测时随着乙酰甲胆碱浓度增加小鼠出现口唇明显青紫,呼吸困难,口鼻流涎。

2.2 各组小鼠气道反应性测定结果

经无创肺功能测定小鼠气道反应性,发现 4 组小鼠随着乙酰甲胆碱浓度上升,气道反应性检测指标 Penh 值均出现上升趋势,OVA/RSV 组小鼠的气道反应性最高,依次为 OVA 组、RSV 组、对照组。当乙酰甲胆碱激发浓度为 3.125 mg/ml 时,OVA/RSV 组小鼠气道反应性 Penh 值 (128.42 ± 18.05) 和 OVA 组 (114.73 ± 17.67) 与对照组 (11.59 ± 3.13) 比较即出现明显升高,当浓度达到 6.25 mg/ml 时,OVA/RSV 组 Penh 值 (318.66 ± 50.87) 与 OVA 组 (187.95 ± 38.73) 比较明显升高 ($P < 0.01$) (图 1)。

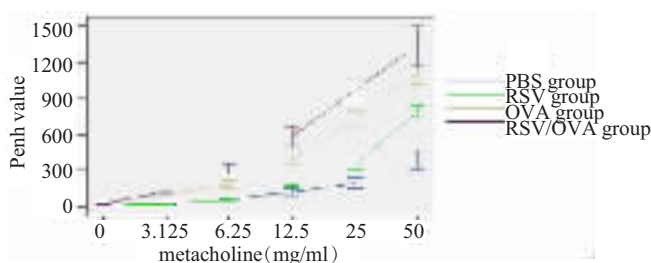


图 1 各组小鼠乙酰甲胆碱气道激发后 Penh 值

Fig.1 The Penh values of the airway response to metacholine in different groups

2.3 各组小鼠细胞因子检测结果

2.3.1 血清检测 IL-4 结果 与对照组小鼠血清 IL-4 (13.46 ± 0.43 pg/ml) 相比,发现 RSV 组小鼠血清 IL-4 (16.94 ± 1.27 pg/ml) 无明显升高,而 OVA 组小鼠血清 IL-4 (94.18 ± 26.4 pg/ml) 和 OVA/RSV 组小鼠血清 IL-4 (274.24 ± 103.67 pg/ml) 均明显增高,后者升高更加显著,大于其余各组 ($P < 0.01$)。

2.3.2 血清检测 IL-5 结果 与对照组小鼠血清 IL-5 (110.97 ± 20.15 pg/ml) 相比,发现 RSV 组小鼠血清 IL-5 (166.03 ± 27.75 pg/ml)、OVA 组小鼠血清 IL-5 (239.57 ± 33.84 pg/ml) 和 OVA/RSV 组小鼠血清 IL-5 (293.25 ± 46.13 pg/ml) 均明显增高,后两者升高更加显著 ($P < 0.01$)。

2.3.3 血清检测 IL-13 结果 与对照组小鼠血清 IL-13 (89.87 ± 49.32 pg/ml) 相比,发现 RSV 组小鼠血清 IL-13 (161.36 ± 37.6 pg/ml)、OVA 组小鼠血清 IL-13 (187.04 ± 62.66 pg/ml) 和 OVA/RSV 组小鼠血清 IL-13 (330 ± 93.5 pg/ml) 明显增高,后者升高更加显著,大于其余各组 ($P < 0.01$)。

2.3.4 血清检测 IFN- γ 结果 与对照组小鼠血清

IFN- γ (11.75 ± 2.99 pg/ml) 相比,发现 RSV 组小鼠血清 IFN- γ (54.76 ± 9.36 pg/ml) 为 4 组中表达最高,OVA 组小鼠血清 IFN- γ (8.46 ± 2.86 pg/ml) 表达量低于对照组,而 OVA/RSV 组小鼠血清 IFN- γ (30.08 ± 5.73 pg/ml) 较之 OVA 组明显增高 ($P < 0.01$),但与 RSV 组比较相对表达量较少 ($P < 0.01$)。

2.3.5 气管灌洗液检测 TSLP 结果 与对照组小鼠气管灌洗液 TSLP (1.48 ± 0.02 ng/ml) 相比,发现 RSV 组小鼠气管灌洗液 TSLP (1.58 ± 0.07 ng/ml)、OVA 组小鼠气管灌洗液 TSLP (1.99 ± 0.05 ng/ml) 和 OVA/RSV 组小鼠气管灌洗液 TSLP (2.13 ± 0.05 ng/ml) 明显增高,后者升高更加显著,大于其余各组 ($P < 0.01$)。

2.4 BALF 中细胞分类计数

与对照组细胞总数 (5.33 ± 0.24) $\times 10^5$ /ml 比较,OVA 组 (11.74 ± 0.42) $\times 10^5$ /ml、RSV 组 (8.94 ± 0.43) $\times 10^5$ /ml 和 OVA/RSV 组 (21.23 ± 0.54) $\times 10^5$ /ml 均有不同程度升高,各组间比较有统计学意义 ($P < 0.001$);与对照组嗜酸性粒细胞数 (0.05 ± 0.02) $\times 10^5$ /ml 比较,OVA 组 (3.07 ± 0.11) $\times 10^5$ /ml、RSV 组 (0.08 ± 0.02) $\times 10^5$ /ml 和 OVA/RSV 组 (4.87 ± 0.37) $\times 10^5$ /ml 均有不同程度升高,比较有统计学意义 ($P < 0.001$),各组中 OVA/RSV 组升高最为明显,与其他各组比较有统计学意义 ($P < 0.001$);与对照组淋巴细胞数 (0.7 ± 0.11) $\times 10^5$ /ml 比较,OVA 组 (2.89 ± 0.05) $\times 10^5$ /ml、RSV 组 (3.2 ± 0.12) $\times 10^5$ /ml 和 OVA/RSV 组 (5.45 ± 0.16) $\times 10^5$ /ml 均有不同程度升高,有统计学意义 ($P < 0.001$),各组中 OVA/RSV 组升高最为明显,与其他各组比较有统计学意义 ($P < 0.01$);与对照组中性粒细胞数 (0.43 ± 0.06) $\times 10^5$ /ml 比较,OVA 组 (1.45 ± 0.06) $\times 10^5$ /ml 无明显升高 ($P = 0.973$),RSV 组 (1.78 ± 0.3) $\times 10^5$ /ml 和 OVA/RSV 组 (2.46 ± 0.25) $\times 10^5$ /ml 均有较大程度升高 ($P < 0.001$),各组中 OVA/RSV 组升高最为明显,与其他各组比较有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.5 各组小鼠肺脏病理改变

常规 HE 染色:OVA 组气道上皮增厚,管腔狭窄,管壁及其周围炎症细胞浸润较 OVA/RSV 组减轻;RSV 组肺泡充血、增厚、断裂;细支气管血管周围较多炎症细胞浸润,主要是淋巴细胞;OVA/RSV 组气道上皮增厚,管腔明显狭窄,管壁及其周围大量淋巴细胞浸润(图 2)。

2.6 各组小鼠肺脏 TSLP 免疫组化结果

各组小鼠免疫组化观察呼吸道上皮细胞 TSLP 表达情况显示:正常支气管上皮 TSLP 表达量很低,OVA 组和 RSV 组小鼠气道上皮 TSLP 表达上升,但以 OVA/RSV 表达最为明显(图 3)。结果与气管灌洗液检测 TSLP 浓度基本相符合。

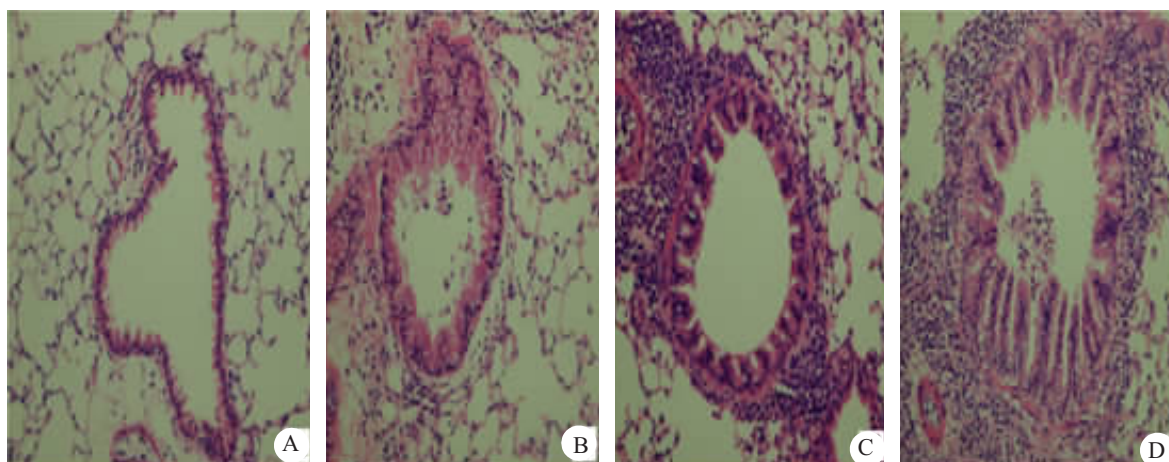


图2 各组小鼠肺组织病理变化

Fig.2 Lung pathological changes of the mice in different groups (HE staining, original magnification: $\times 400$)

A: PBS group; B: OVA group; C: RSV group; D: OVA/RSV group

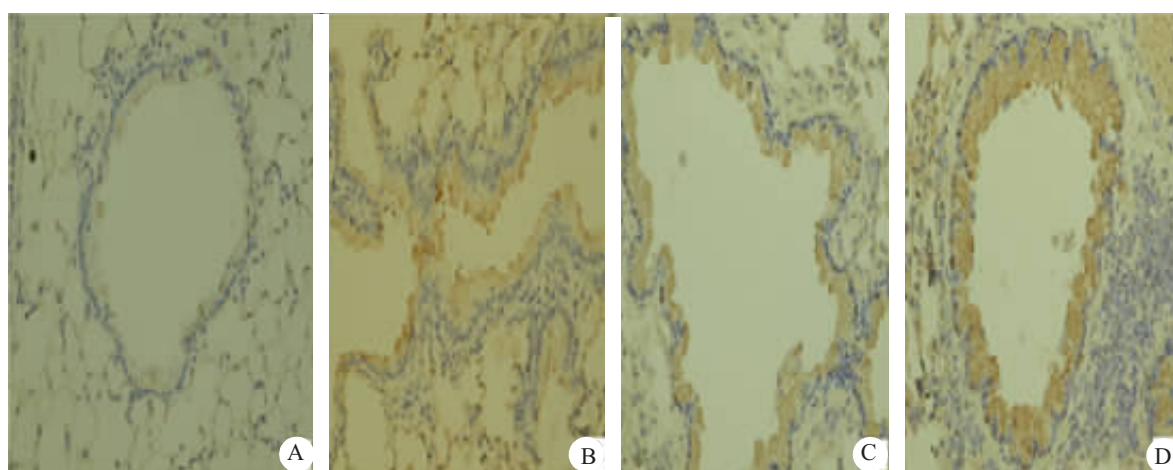


图3 各组小鼠肺组织 TSLP 免疫组织化学染色

Fig.3 TSLP immunohistochemical staining of the lung specimens in different groups (Original magnification: $\times 400$)

A: PBS group; B: OVA group; C: RSV group; D: OVA/RSV group

3 讨论

哮喘免疫学研究证实, 在哮喘患者的气道内 $CD4^+$ T 淋巴细胞增高, 尤其是 Th2 淋巴细胞; 而在正常气道内却是 Th1 细胞为主^[5]。Th2 淋巴细胞通过分泌 IL-4 和 IL-13 驱使 B 细胞分泌 IgE, IL-5 影响骨髓内嗜酸粒细胞的分化, IL-9 吸引和驱使肥大细胞的分化。Th2 细胞在变态反应性炎症中起到关键性作用, 因此对他们的调节成为广泛研究的领域。呼吸道上皮细胞不仅调节和激活固有免疫反应, 而且能通过 DC, T 细胞和 B 细胞的相互作用来调节继发性免疫反应。在针对吸入性外来变应原和病原微生物的继发性免疫反应的起始中, 局部浸润的 DC 起到关键性作用。而气道上皮细胞影响 DC 可以通过 DC 激活因子 TSLP 的产生来控制 Th 细胞的局部分化^[6-9]。

TSLP 是一种类似 IL-7 的细胞因子, 首先从小鼠

胸腺间质细胞培养中分离出来的, 并被证明能支持 B 细胞的发育^[10]。TSLP 主要在上皮细胞表达, 如呼吸道上皮细胞和皮肤角质化细胞。最新研究发现, TSLP 能诱导 DC 调节初始 $CD4^+$ T 淋巴细胞向 Th2 细胞分化, 产生 IL-4、IL-5、IL-13 和 TNF- α , 但是并不产生 IL-10 和 IFN- γ 。有证据显示 TSLP 参与到炎症性气道疾病的发病机制中^[9]。TSLP 也被发现在哮喘患者的气道中增加^[11]。在小鼠哮喘模型的气道灌洗液中和肺特异性表达 TSLP 的转基因小鼠中, 都发现了高剂量的 TSLP, 并诱导出明显的气道炎症、杯状细胞增生和气道高反应性的发生。而缺乏 TSLP 受体的小鼠表现出强的 Th1 反应, 不能产生变应原引起的肺部炎症性反应^[12-13]。

在对气道上皮细胞生成 TSLP 的刺激因子的研究中发现, TLRs 的配体中只有 TLR3 的配体双链

RNA (dsRNA) 与 TLR3 受体结合才产生大量的 TSLP mRNA (升高 66.8 倍)^[5]。近期国内涂海燕等^[14]通过构建 RSV 病毒 F 蛋白真核表达载体 pcDNA3-F, 转染体外培养的人气管上皮细胞株 CRL-9483, 证明可以促进其 TSLP 的分泌, 但是并没有从病毒核酸的复制角度阐明病毒感染对气道上皮细胞分泌 TSLP 的影响。另外, IL-4 能协同增加 dsRNA 刺激气道上皮细胞 TSLP 的生成。这提示在已有激活的 Th2 细胞因子生成细胞存在的情况下, 通过 TSLP 的诱导, 可以加重 Th2 炎症反应, 从而进一步加重哮喘患者气道粘膜炎症。这个发现可以解释为什么呼吸道感染加重变态反应性炎症, 而从免疫学理论上讲, 病毒诱导的 Th1 免疫反应能拮抗 Th2 调节的炎症反应。

本试验研究结果证实 RSV 在哮喘发作的过程中起到加重病情的作用, 这主要体现在小鼠肺组织病理显示气道周围大量淋巴细胞浸润, 粘液分泌明显增加, 同时 ELISA 检测发现 RSV 在引起 IFN- γ 生成增加的同时, 可以促进 IL-4、IL-5、IL-13 等大量 Th2 炎症细胞因子的分泌, RSV/OVA 组明显高于其他组。气道反应性检测亦发现 RSV/OVA 组小鼠 Penh 值与 OVA 组和 RSV 组小鼠相比有明显升高。为进一步证实 RSV 感染对 TSLP 分泌的影响, 我们应用 ELISA 定量检测小鼠气管灌洗液中 TSLP 表达的方法, 发现同时合并有 RSV 感染可以增加 TSLP 分泌。小鼠肺组织免疫组化染色观察显示 RSV/OVA 组小鼠肺内气管上皮细胞表达 TSLP 明显增加。

鉴于呼吸道感染是支气管哮喘急性发作甚至加重的重要原因, 由此推测, 在由病毒引起的支气管哮喘急性发作及急性加重中 TSLP 的生成增加可能发挥较重要的作用。由于 TSLP 能经 DC 使初始 CD4⁺ 淋巴细胞向 Th2 转化, 加重哮喘患者的肺部 Th2 炎症反应。由此进一步推测, 病毒相关性哮喘与花粉、尘螨等单纯过敏原引起的哮喘急性发作的发病机制可能存在一定的差异。由于临床上病毒诱导哮喘发作十分频繁, 进一步研究 Th1/Th2 失衡与病毒诱发哮喘加重的关系, 可能有助于为哮喘的临床治疗提供一种新思路。

参考文献:

- [1] Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children[J]. BMJ, 1995, 310(6989): 1225-9.
- [2] Wark PA, Johnston SL, Moric I, et al. Neutrophil degranulation and cell lysis is associated with clinical severity in virus-induced asthma [J]. Eur Respir J, 2002, 19(1): 68-75.
- [3] Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation[J]. J Exp Med, 2006, 203(2): 269-73.
- [4] Kato A, Favoreto S, Avila PC, et al. TLR3- and Th2 cytokine-dependent production of thymic stromal lymphopoietin in human airway epithelial cells[J]. J Immunol, 2007, 179(2): 1080-7.
- [5] Meyer EH, DeKruyff RH, Umetsu TS, et al. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma[J]. Annu Rev Med, 2008, 59: 281-92.
- [6] Soumelis V, Reche PA, Kanzler H, et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP[J]. Nat Immunol, 2002, 3(7): 673-80.
- [7] Ito T, Wang YH, Duramad O, et al. TSLP-activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40 ligand[J]. J Exp Med, 2005, 202(9): 1213-23.
- [8] Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin: master switch for allergic inflammation[J]. J Exp Med, 2006, 203(2): 269-73.
- [9] Liu YJ, Soumelis V, Watanabe N, et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation [J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25: 193-219.
- [10] Friend SL, Hosier S, Nelson A, et al. A thymic stromal cell line supports *in vitro* development of surface IgM+ B cells and produces a novel growth factor affecting B and T lineage cells [J]. Exp Hematol, 1994, 22(3): 321-8.
- [11] Ying S, O'Connor B, Ratoff J, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in asthmatic airways and correlates with expression of Th2-attracting chemokines and disease severity[J]. J Immunol, 2005, 174(12): 8183-90.
- [12] Al-Shami A, Spolski R, Kelly J, et al. A role for TSLP in the development of inflammation in an asthma model [J]. J Exp Med, 2005, 202(6): 829-39.
- [13] Zhou B, Comeau MR, De Smedt T, et al. Thymic stromal lymphopoietin as a key initiator of allergic airway inflammation in mice[J]. Nat Immunol, 2005, 6(10): 1047-53.
- [14] 涂海燕, 陈新, 李静, 等. 呼吸道合胞病毒感染诱导人支气管上皮细胞表达胸腺基质淋巴生成素的信号转导机制探讨[J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(10): 1581-3.