

# 黄芪对变应性鼻炎患者外周血 Th17 的影响

张 成<sup>1</sup> 魏 萍<sup>1,2</sup> 寇 巍<sup>1,2</sup> 康厚墉<sup>2</sup> 姚红兵<sup>1</sup>

**摘要** **目的** 观察黄芪对变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)患者辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)-17 及其相关因子表达的影响,初步探讨黄芪对 AR 患者 Th17 细胞功能的作用。**方法** 提取 AR 患者(AR 组,31 例)及健康受试者(健康组,22 名)外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PB-MCs),经高、低剂量黄芪注射液(200、500  $\mu\text{g/mL}$ )体外干预 24 h 后,采用定时定量逆转录-聚合酶链反应(RT-qPCR)法检测相关孤儿核受体 C (related orphan receptor C, RORC) 的表达,ELISA 法检测 IL-17A、IL-22 的表达,流式细胞术检测 Th17 细胞的表达。**结果** AR 组 PBMCs 中 Th17、RORC、IL-17A、IL-22 的表达均较健康组升高(均  $P < 0.01$ )。在 AR 组及健康组中 PBMCs 经低剂量黄芪干预后 RORC、Th17 细胞及其细胞因子的表达水平较其未干预时差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );而经高剂量黄芪干预后,RORC 较其未干预时的表达水平降低差异有统计学意义(AR 组:  $P < 0.05$ ;健康组:  $P < 0.01$ ),同时 Th17 细胞及其细胞因子的表达水平较其未干预时降低,差异有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。**结论** Th17 的过度活化是导致 AR 的关键因素之一,黄芪可通过抑制 Th17 细胞的分化及其促炎细胞因子的释放,进而抑制 AR 炎症反应,达到控制 AR 炎症状态的目的。

**关键词** 变应性鼻炎;黄芪;辅助性 T 细胞 17;相关孤儿核受体 C;白介素 17A;白介素 22

Effect of *Astragalus membranaceus* on Peripheral Blood Th17 in Patients with Allergic Rhinitis  
ZHANG Cheng<sup>1</sup>, WEI Ping<sup>1,2</sup>, KOU Wei<sup>1,2</sup>, KANG Hou-yong<sup>2</sup>, and YAO Hong-bing<sup>1</sup> 1 Department of Otorhinolaryngology, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Children Development and Disorders; Key Laboratory of Pediatrics in Chongqing City; Chongqing International Science and Technology Cooperation Center for Children Development and Disorders, Sichuan (400014); 2 Department of Otorhinolaryngology, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Sichuan (400014)

**ABSTRACT** **Objective** To observe the effect of *Astragalus membranaceus* (AM) on expression levels of helper T cell 17 (Th17) and its related factors in patients with allergic rhinitis (AR). **Methods** Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were sampled from 31 AR patients (recruited in the AR group) and 22 healthy subjects (recruited in the control group). PBMCs were isolated and *in-vitro* intervened by high and low dose AM injection (2 000 and 500  $\mu\text{g/mL}$ ) respectively for 24 h. mRNA expression levels of related orphan receptor C (RORC) were detected by real time quantitative PCR (RT-qPCR). Expression levels of IL-17A and IL-22 in the supernatant were measured by ELISA. Expression levels of Th17 cells were measured by flow cytometry. **Results** Expression levels of Th17, RORC mRNA, IL-17A, and IL-22 were higher in the AR group than in the control group ( $P < 0.01$ ). mRNA expression levels of RORC, Th17 and its cytokines were not changed statistically in the AR group and the control group after PBMCs were intervened by low dose AM ( $P > 0.05$ ). After intervened by high dose AM, mRNA expression levels of RORC decreased statistically in the AR group and the control group ( $P < 0.05$  for the AR group,  $P < 0.01$  for the control group). Meanwhile, the expression levels of Th-17 and its cytokines decreased in the AR group and the control group with statistical difference ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Excessive activation of Th17 is one of key factors for AR. AM could further inhibit inflammation of AR and

作者单位:1.重庆医科大学附属儿童医院耳鼻喉科,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,重庆市儿童发育重大疾病诊治与预防国际科技合作基地(重庆 400014);2.重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科(重庆 400014)

通讯作者:姚红兵, Tel:023-63633519, E-mail: yao\_hongbing@sina.com

DOI: 10.7661/CJIM.2016.11.1364

control the inflammation state of AR possibly through inhibiting the differentiation of Th17 cells and promoting the release of its cytokines.

**KEYWORDS** allergic rhinitis; *Astragalus membranaceus*; T helper cell 17; related orphan receptor C; interleukin 17A; interleukin 22

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是鼻黏膜的非感染性炎症性疾病, 其在世界范围内的发病率高达 10% ~ 20%<sup>[1]</sup>。目前该疾病的治疗药物主要是类固醇激素和抗组胺类药物, 然而许多患者因为这两类药物治疗效果并不理想, 或者担心这两类药物的不良反应而拒绝使用<sup>[2,3]</sup>。因此对于临床耳鼻喉科医生或者科研工作者而言, 去研究发现新的、不良反应更小的、效果更好的药物成为一种必然趋势, 当然中国传统的中药亦在研究的范围内。黄芪是一种具有益气固表、敛汗固脱、托疮生肌、利水消肿功效的药物, 能显著提高人体免疫力<sup>[4]</sup>。近年来研究表明, 黄芪能通过抑制一些促炎细胞因子和促进抗炎细胞因子的分泌而减轻特应性皮炎和哮喘的炎症反应状态<sup>[5,6]</sup>。辅助性 T 细胞 (helper t cell, Th) 17, 通过分泌 IL-17A、IL-22 等促炎性因子在 AR 的发生发展中发挥着重要的作用。本研究通过检测 AR 患者外周血单个核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMCs) 经黄芪干预后对 Th17 细胞分化及其产生的细胞因子的影响, 探讨黄芪可能用于治疗 AR 的相关分子机制。

## 材料与方法

**1 细胞采集及分组** 选择 31 例 2012 年 2—8 月就诊于重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科 AR 患者 (AR 组), 年龄 19 ~ 42 岁, 平均 (30 ± 6) 岁。患者均符合诊断标准、纳入及排除标准, AR 诊断参照《变应性鼻炎诊断和治疗指南 (2009 年, 武夷山)》<sup>[7]</sup> 和《Allergic rhinitis and its impact on asthma in Asia Pacific and the ARIA Update 2008》<sup>[2]</sup>。纳入标准: 符合诊断标准; 变应原皮肤点刺试验阳性和血清 IgE 高于正常水平; 不伴鼻/鼻窦炎、哮喘及阿司匹林耐受不良等疾病; 受试者对该研究知情, 并经过本院学术伦理委员会的批准。排除标准: 近 1 个月内接受全身和局部皮质内固醇激素治疗; 近 1 个月内接受抗生素、抗组胺及免疫治疗; 系统性疾病、免疫缺陷疾病及肿瘤史。另选择健康受试者 22 名作为对照组 (健康组), 年龄 21 ~ 40 岁, 平均 (31 ± 5) 岁, 两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。抽取受试者静脉血 8 mL, 密度梯度离心法分离得到 PBMCs, 经 PBS

洗涤 2 次后, 将 PBMCs 计数取  $3 \times 10^6$  个, 加入含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液 3 mL, 予以浓度  $1 \times 10^6$ /mL 接种于 24 孔培养板, 每孔 1 mL (即每个血液标本分为 3 个孔, 对应未干预组、低剂量干预组、高剂量干预组), 置于 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱培养, 培养 24 h。

**2 药物** 黄芪注射液为成都地奥九泓制药厂生产 (10 mL/支, 每 mL 含生药 2 g, 批号: Z51021776)。

**3 试剂及仪器** TRIzol 试剂: 江苏 Beyotime, 批号: R0016; SYBR Premix Ex Taq II (TaKaRa) 试剂盒: 大连宝生物, DRR820A; 细胞固定/破膜液: 美国, eBioscience, 批号: 00 - 8222; anti-human CD8 FITC: 美国, eBioscience, 批号: 11 - 0089; anti-human CD3 PE: 美国, eBioscience, 批号: 12 - 0037; PE-cy5.5-anti-human IL-17A PE-cy5.5: 美国, eBioscience, 批号: 45 - 7179; 人 IL-17 ELISA 试剂盒: 美国, Biosource, MR61180; 人 IL-22 ELISA 试剂盒: 美国, peprotech, 批号: 900K257。实时定量逆转录 - 聚合酶链反应 (RT-qPCR) 仪器: 美国, Biosystems 公司; 酶标仪: 芬兰, Thermo 公司; 流式细胞检测仪: 美国, BD 公司。

**4 干预方法** 分别给予不同剂量黄芪注射液 (0.250、500、1 000、2 000、4 000、8 000 μg/mL) 进行干预, 每孔均给予浓度为 5 μg/mL 的 PHA 进行激活, 培养 24 h 后收集标本备用。

## 5 检测指标及方法

**5.1 黄芪细胞毒性试验** 为分析黄芪对 PBMCs 活性的影响, 按照试剂公司的说明书用 CCK-8 试剂盒予以检测。将分离的 PBMCs ( $1 \times 10^5$  细胞/孔) 培养于 96 孔板, 培养 48 h 后给予不同浓度的黄芪 (0.250、500、1 000、2 000、4 000、8 000 μg/mL) 干预 24 h。为了检测细胞毒性, 将 10 μL 的 CCK-8 加入每个培养孔, 然后设置酶标仪检测波长为 450 nm, 予以检测后得出数据。此实验的对照组为没有加入黄芪干预的 PBMCs。

**5.2 相关孤儿核受体 C (related orphan receptor C, RORC) mRNA 检测** 采用 RT-qPCR。采用 TRIzol 试剂提取总 RNA, 逆转录为 cDNA。RT-qPCR 采用 SYBR Premix EX Taq II 试剂盒在 7500

ABI RT-qPCR 仪器上按 20  $\mu\text{L}$  体系进行,包括 10  $\mu\text{L}$  SYBR Premix EX Taq II, 0.8  $\mu\text{L}$  上游引物, 0.8  $\mu\text{L}$  下游引物, 2.0  $\mu\text{L}$  cDNA, 0.4  $\mu\text{L}$  ROX reference dye, 6  $\mu\text{L}$  dH<sub>2</sub>O。目的基因引物序列: RORC (PCR 产物为 250 bp) 上游: 5'-AGTGGT-GCTGGTTAGGATGTG-3', 下游: 5'-AGGGAGTGG GAGAAGTCAAAG-3';  $\beta$ -actin (PCR 产物为 201 bp) 上游: 5'-TGACGTGGA CATCCGCAAAG-3', 下游: 5'-CTGGAAGGTGGACAGCGAGG-3'。反应步骤分两步进行,第一步:95  $^{\circ}\text{C}$  孵育 30 s;第二步:95  $^{\circ}\text{C}$  孵育 5 s 后 60  $^{\circ}\text{C}$  孵育 30 s,循环 40 次;得到的 CT 值按  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  的方法予以计算后进行统计学分析。

5.3 IL-17A 和 IL-22 含量检测 采用双抗体夹心 ELISA 法。分别采用抗人 IL-17A、IL-22,单抗包被于酶标板上,标准品和样品中的 IL-17A 和 IL-22 与单抗结合,加入生物素化的抗人 IL-17A 和 IL-22 抗体,形成免疫复合物连接在酶标板上,辣根过氧化酶标记的抗生物素蛋白链菌素与生物素结合,加入酶底物工作液,出现蓝色,加入终止液,在酶标仪上测量吸光度值,通过标准曲线换算出标本中 IL-17A 和 IL-22 含量。

5.4 Th17 细胞表达检测 运用流式细胞术 (FCM) 检测受试者外周血中 Th17 细胞的表达情况。将 PBMCs 的终浓度调整为  $1 \times 10^6/\text{mL}$ ,接种于 24 孔细胞培养板中,每孔加入 PMA、离子霉素及高尔基体阻断剂,37  $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO<sub>2</sub> 培养 5 h,收集细胞后分别加入各 10  $\mu\text{L}$  的单抗,包括:FITC-antiCD8 抗体与 PE-antiCD3 抗体,室温避光孵育 30 min,然后固定再破膜,滴加 PE-cy5.5-anti IL-17A 抗体,室温避光孵育 30 min,PBS 洗涤后 PBMCs 重悬并上机检测,Cell Quest 进行数据分析。

6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间数据用进行  $t$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1 细胞毒性检测(图 1) 予以 2 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及以下浓度的黄芪干预 PBMCs 对细胞活性的影响较不加黄芪干预组无明显下降,而予以 4 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及以上浓度的黄芪干预后对细胞活性的影响很大,有明显的细胞毒性。因而本研究后续试验均选择无细胞毒性的黄芪浓度予以干预,分别以 0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (未干预组), 500  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (低剂量干预组), 2 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (高剂量干预组)黄芪干预 PBMCs。

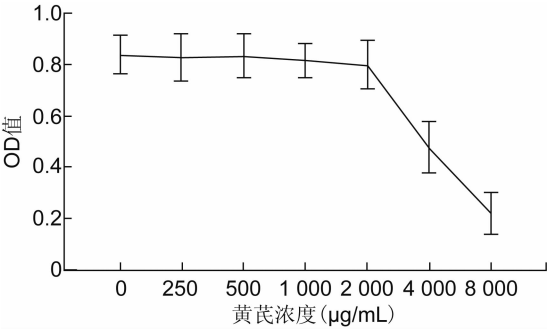


图 1 不同浓度黄芪对 PBMCs 活性的影响

2 各组 RORC mRNA 比较(表 1、2) 与健康组干预前比较,AR 组 RORC mRNA 表达量升高 ( $P < 0.01$ );与本组未干预分组比较,高剂量干预组 RORC mRNA 表达降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。

表 1 干预前 AR 组和健康组 RORC mRNA 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别 | n  | RORC mRNA     |
|----|----|---------------|
| 健康 | 22 | 1.02 ± 0.25   |
| AR | 31 | 2.74 ± 0.87 * |

注:与健康组比较,\* $P < 0.01$

表 2 干预后各组 RORC mRNA 含量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

|    | 组别    | <i>n</i> | RORC mRNA      |
|----|-------|----------|----------------|
| 健康 | 未干预   | 22       | 1.05 ± 0.40    |
|    | 低剂量干预 | 22       | 0.92 ± 0.22    |
|    | 高剂量干预 | 22       | 0.74 ± 0.16 ** |
| AR | 未干预   | 31       | 1.03 ± 0.29    |
|    | 低剂量干预 | 31       | 0.93 ± 0.20    |
|    | 高剂量干预 | 31       | 0.62 ± 0.22 *  |

注:与本组未干预分组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

3 各组 IL-17A 及 IL-22 含量比较(表 3) 与本组未干预分组比较,高剂量干预组 IL-17A、IL-22 含量降低 ( $P < 0.01$ )。与健康组同分组比较,AR 未干预组 IL-17A、IL-22 含量升高 ( $P < 0.01$ )。

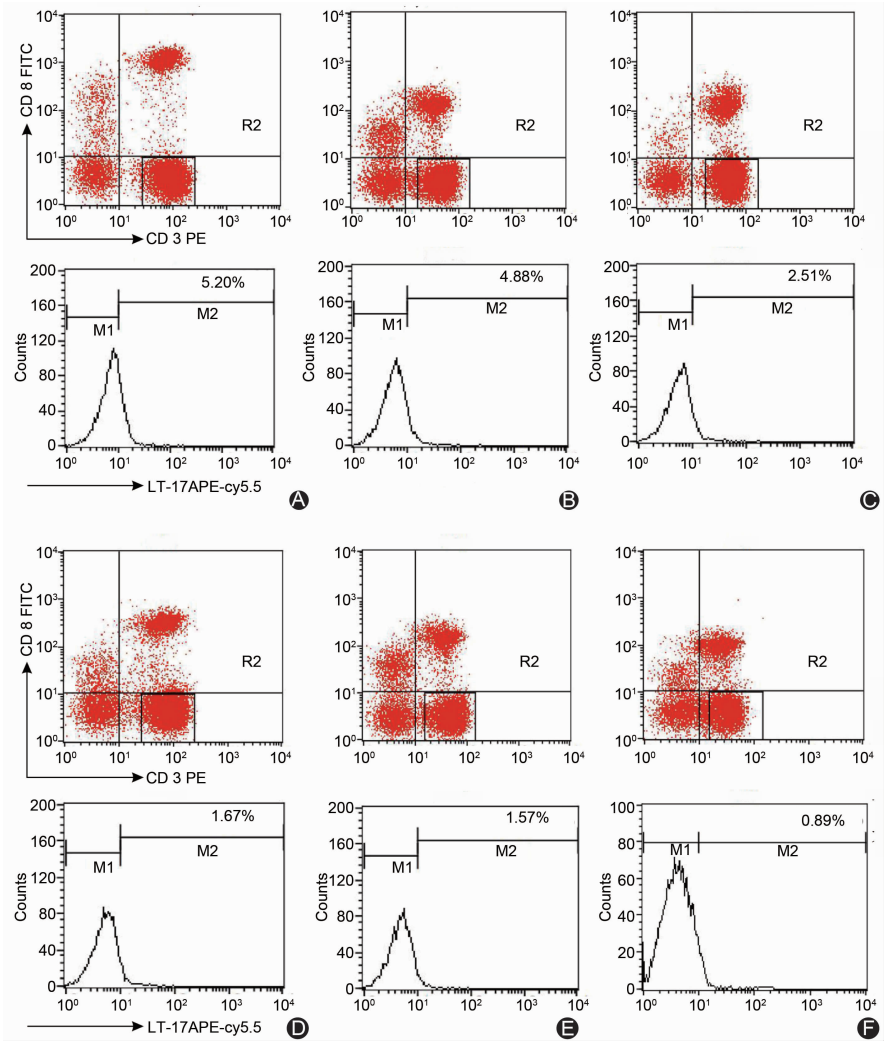
表 3 各组 IL-17A 及 IL-22 含量比较 ( $\text{pg}/\text{mL}, \bar{x} \pm s$ )

| 组别 |       | <i>n</i> | IL-17A              | IL-22                   |
|----|-------|----------|---------------------|-------------------------|
| 健康 | 未干预   | 22       | 55 ± 6              | 30.2 ± 2.7              |
|    | 低剂量干预 | 22       | 52 ± 3              | 28.8 ± 2.6              |
|    | 高剂量干预 | 22       | 45 ± 7 *            | 19.3 ± 2.1 *            |
| AR | 未干预   | 31       | 87 ± 7 <sup>Δ</sup> | 75.0 ± 4.5 <sup>Δ</sup> |
|    | 低剂量干预 | 31       | 83 ± 6              | 72.8 ± 3.7              |
|    | 高剂量干预 | 31       | 65 ± 11 *           | 52.5 ± 12.4 *           |

注:与本组未干预分组比较,\* $P < 0.01$ ;与健康组同分组比较, $\Delta P < 0.01$

4 各组 Th17 (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>IL-17<sup>+</sup>) 细胞表达比较(图 2、表 4) 与本组未干预分组比较,高剂量干预组 Th17% 含量降低 ( $P < 0.01$ )。与健康组同分组比较,AR 未干预组 Th17% 升高 ( $P < 0.01$ )。





注:A 为 AR 未干预组;B 为 AR 低剂量干预组;C 为 AR 高剂量干预组;D 为健康未干预组;E 为健康低剂量干预组;F 为健康高剂量干预组

图 2 各组 Th17 (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>IL-17<sup>+</sup>) 细胞表达

| 表 4 各组 Th17% 含量比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$ ) |       |    |                          |
|---------------------------------------------|-------|----|--------------------------|
| 组别                                          |       | n  | Th17%                    |
| 健康                                          | 未干预   | 22 | 1.56 ± 0.05              |
|                                             | 低剂量干预 | 22 | 1.53 ± 0.08              |
|                                             | 高剂量干预 | 22 | 1.17 ± 0.20 *            |
| AR                                          | 未干预   | 31 | 4.60 ± 0.50 <sup>Δ</sup> |
|                                             | 低剂量干预 | 31 | 4.40 ± 0.40              |
|                                             | 高剂量干预 | 31 | 3.20 ± 0.50 *            |

注:与本组未干预分组比较, \**P* < 0.01;与健康组同分组比较, <sup>Δ</sup>*P* < 0.01

讨 论

在本研究中,观察到 AR 患者外周血中的 Th17 细胞数目、转录因子 RORC,以及下游的 IL-17A、IL-22 较健康组均显著上升。在 AR 患者和健康组的 PBMCs 予以低剂量黄芪干预后,对 Th17 细胞、RORC 的表达以及炎症因子 IL-17A 和 IL-22 水平无

明显抑制作用;而予以高剂量黄芪干预后,对 Th17 细胞、RORC 的表达以及炎症因子 IL-17A 和 IL-22 水平都有显著抑制作用。这些结果也表明了黄芪能够对人体全身免疫状态产生积极影响,上述研究成果一方面可能表明了黄芪与鼻用激素 (intranasal corticosteroids, INS) 不同的抗炎机制。另一方面也显示黄芪可能成为 INS 治疗 AR 的辅助用药,为治疗 AR 提供了新的选择。

目前研究表明, Th17 细胞能表达特异性转录因子 RORC,并通过分泌 IL-17A、IL-22 等促炎细胞因子促进大量炎症细胞浸润、活化,在气道炎症、组织重塑以及气道高反应性中扮演了关键角色;同时,也有学者发现 AR 患者血清中 IL-17A 增加,而且与患者症状严重程度密切相关<sup>[8,9]</sup>。

黄芪具有补中益气固表、脱毒排脓、利尿生肌功效。

其水提取剂的主要成分——黄芪多糖亦具有调节免疫应答、抑制炎症反应等生物学效应,已有研究表明黄芪多糖能够改善 AR 患者 Th1/Th2 细胞失衡状态,提高变应性疾病的特异性免疫治疗疗效<sup>[11]</sup>。大鼠哮喘模型中黄芪可以增强下丘脑——垂体——肾上腺皮质轴的功能,改善 Th1 和 Th2 细胞因子的平衡,从而调节了神经内分泌免疫网络的紊乱<sup>[12]</sup>。哮喘小鼠模型中,黄芪提取物能够通过抑制 NF- $\kappa$ B 介导的 Th2 细胞因子达到减轻气道炎症<sup>[13]</sup>。本研究显示黄芪能对 Th17 反应产生抑制作用从而在一定程度上控制 AR 的炎症反应,提出了一个全新的关于黄芪抗炎作用的分子机制。

有研究表明,INS 对于症状明显缓解的 AR 患者外周 Th17 细胞及其相关转录因子和细胞因子的调控作用并不明显,说明 INS 对局部鼻黏膜的 Th17 细胞和相关转录因子和细胞因子产生影响而发挥其局部免疫调节作用,而对于全身的免疫系统影响有限<sup>[14,15]</sup>。本实验发现,高剂量的黄芪多糖对 AR 患者外周血中的 Th17 细胞数量,转录因子 RORC 的表达以及炎症因子 IL-17A 和 IL-22 水平都有显著抑制,可能表明黄芪能够对人体全身免疫状态产生积极影响,上述研究成果一方面可能也表明了黄芪与 INS 不同的抗炎机制。

综上所述,本研究显示,在 AR 患者中 Th17 细胞过度活化及其相关促炎性细胞因子的分泌增加是 AR 发病的重要的分子机制之一,高剂量黄芪可以显著抑制 Th17 细胞分化及其相关因子的表达,说明黄芪可能成为治疗 AR 的潜在药物。但黄芪在治疗 AR 中的具体作用信号通道等尚待进一步阐明,还需继续深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125(Suppl 2): S103-S115.
- [2] Pawankar R, Bunnag C, Khaltsev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma in Asia Pacific and the ARIA Update 2008 [J]. World Allergy Organ J, 2012, 5(Suppl 3): S212-S217.
- [3] Savage NW, McCullough MJ. Using topical corticosteroids in general practice [J]. MeReC Bull, 1999, 10(6): 21-24.

- [4] 吴芳,陈昕. 黄芪多糖药理学研究[J]. 中药材, 2004, 27(3): 232-234.
- [5] Lin CC, Liou CJ, Chiang CY, et al. Danggui Buxue Tang attenuates eosinophil infiltration and airway hyperresponsiveness in asthmatic mice [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2011, 107(6): 501-509.
- [6] Kim JH, Kim MH, Yang G, et al. Effects of topical application of *Astragalus membranaceus* on allergic dermatitis [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2013, 35(1): 151-156.
- [7] 中华耳鼻咽喉头颈外科学杂志编委会,中华医学会耳鼻咽喉科学分会. 变应性鼻炎诊断和治疗指南(2009 年,武夷山) [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 40(3): 947-948.
- [8] Ciprandi G, De Amici M, Murdaca G, et al. Serum interleukin-17 levels are related to clinical severity in allergic rhinitis [J]. Allergy, 2009, 64(9): 1375-1378.
- [9] 黄雪琨,陈玉莲,张革化,等. IL-17 和 IL-23 在变应性鼻炎患者血清中的表达及意义 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2011, 32(2): 253-255.
- [10] Wei P, Hu GH, Kang HY, et al. Increased aryl hydrocarbon receptor expression in patients with allergic rhinitis [J]. QJM, 2014, 107(2): 107-113.
- [11] 宋泽庆,林璘,朱艳芬. 黄芪多糖对哮喘小鼠特异性免疫治疗的增强作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(2): 132-135.
- [12] 董竞成,赵福东,谢瑾玉,等. 黄芪对哮喘大鼠神经内分泌免疫网络相关指标的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 619-622.
- [13] Yang ZC, Qu ZH, Yi MJ, et al. Astragalus extract attenuates allergic airway inflammation and inhibits nuclear factor  $\kappa$ B expression in asthmatic mice [J]. Am J Med Sci, 2012, 21(4): 553-556.
- [14] Segundo GR, Gomes FA, Fernandes KP, et al. Local cytokines and clinical symptoms in children with allergic rhinitis after different treatments [J]. Biologics, 2009, 3(12): 469-474.
- [15] 瞿申红,李敏,黄永坚,等. 变应原和糖皮质激素对变应性鼻炎患者外周血 Th17 细胞及其转录因子 ROR $\gamma$ t 的作用 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 44(12): 1202-1204.

(收稿:2014-2-18 修回:2016-06-01)