

文章编号: 1000-7423(2009)-02-0115-05

【论著】

## 德国小蠊重组变应原(rBla g 2)治疗 过敏性哮喘小鼠的实验研究

沈小英<sup>1,2</sup>, 朱清仙<sup>2</sup>, 刘志刚<sup>1\*</sup>, 李湘辉<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的 探讨重组德国小蠊变应原(rBla g 2)治疗过敏性哮喘小鼠的效果及机制。方法 18只BALB/c小鼠随机均分为阴性对照组(A组)、哮喘模型组(B组)和重组蛋白rBla g 2治疗组(C组)。B、C两组分别腹腔注射经Al(OH)<sub>3</sub>佐剂乳化的重组蛋白rBla g 2, 剂量为50 mg/(只·次), 共3次, 每次间隔1周。A组以50 ml生理盐水代替变应原。末次致敏后2周, 进行免疫治疗, C组腹腔注射rBla g 2, 100 mg/(只·次), 每两天1次, 连续8次。A、B两组以PBS代替变应原。末次治疗后1周, 将小鼠麻醉, B、C两组每鼠每天滴鼻50 mg rBla g 2, 连续7 d。A组以PBS代替变应原滴鼻。于最后1次滴鼻后24 h检测各项指标: 各组小鼠气道高反应性, 支气管肺泡灌洗液(BALF)中细胞总数和细胞种类以及血清中rBla g 2抗原特异性IgE和IgG2a的变化; HE染色观察小鼠肺组织的改变, 免疫组化检测嗜酸性粒细胞(EOS) B淋巴细胞瘤/白血病-2(Bcl-2)的表达。结果 与B组相比, C组气道高反应检测中扩大间隙(Penh)值下降( $P<0.05$ ); 血清中rBla g 2特异性IgE降低, IgG2a增加( $P<0.01$ ); C组EOS细胞阳性数量明显减少, 且Bcl-2蛋白阳性表达较弱。B组BALF的细胞总数和EOS数分别为 $(24.60\pm 15.08)\times 10^5$ 个/ml和 $(22.20\pm 3.76)\times 10^5$ 个/ml, 而C组细胞总数 $[(14.30\pm 4.95)\times 10^5$ 个/ml]和EOS数 $[(5.20\pm 1.56)\times 10^5$ 个/ml]显著减少( $P<0.01$ )。B组肺部气管周围炎性细胞聚集, 肺组织上皮损伤, 组织水肿, 而C组肺部变应性炎症明显减轻。与A组相比, C组各项检测指标接近A组。结论 rBla g 2对小鼠过敏性哮喘有治疗作用, 可能是EOS细胞凋亡在其中起重要作用。

**【关键词】** 德国小蠊; 重组变应原; 哮喘; 嗜酸性粒细胞; B淋巴细胞瘤/白血病-2

中图分类号: R757.9 文献标识码: A

### Experimental Study on Recombinant Bla g 2(rBla g 2) in the Treatment of Allergic Asthma in Mice

SHEN Xiao-ying<sup>1,2</sup>, ZHU Qing-xian<sup>2</sup>, LIU Zhi-gang<sup>1\*</sup>, LI Xiang-hui<sup>1</sup>

(1 *Institute of Allergy and Immunology, School of Medicine, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;*  
2 *College of Basic Medicine, Nanchang University, Nanchang 330006, China*)

**【Abstract】 Objective** To study the therapeutic effect on murine allergic asthma with recombinant Bla g 2 (rBla g 2) allergen and its possible mechanism. **Methods** Eighteen BALB/C mice were randomly divided into three groups: normal control group (group A), asthma model group (group B), and recombinant protein rBla g 2 treatment group (group C). Mice in groups B and C were subcutaneously immunized weekly with rBla g 2 (50 mg) formulated in Al(OH)<sub>3</sub> adjuvant for three weeks. Group A received only adjuvant emulsified with normal saline. Two weeks after the last inoculation, mice in group C were administered each with rBla g 2 (100 mg) /dose, and groups A and B were given PBS. All the mice received eight doses at 2-day intervals. One week after the last immunotherapy, mice in groups B and C were intranasally challenged with 50 mg rBla g 2 daily for seven days, while mice in group A received PBS. Twenty-four hours after the challenge, the following items were examined: airway hyperresponsiveness of mice, total cellular score and cell classification in bronchoalveolar lavage fluid (BALF), level of rBla g 2-specific IgE and IgG2a in serum, lung inflammation by HE stain, and Bcl-2 expression of eosinophils of lung by immunohistochemistry. **Results** Compared with group B, group C showed a decreased Penh value of airway hyperresponsiveness ( $P<0.05$ ), reduced serum rBla g 2-specific IgE but increased IgG2a ( $P<0.01$ ), and reduced Bcl-2 expression of eosinophils. Total cells  $[(24.60\pm 15.08)\times 10^5$ /ml] and eosinophils  $[(22.20\pm 3.76)\times 10^5$ /ml] in BALF of group B significantly increased than those of group C  $[(14.30\pm 4.95)\times 10^5$ /ml and  $(5.20\pm 1.56)\times 10^5$ /ml, respectively] ( $P<0.01$ ). The interstitial space surrounding the airway lumen was character-

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 39860071, 30571625, 30613121); 广东省科技计划重点专项 (No. 2003A3080502)

作者单位: 1 深圳大学医学院过敏反应与免疫学研究所, 深圳 518060; 2 南昌大学基础医学院, 南昌 330006

\* 通讯作者, E-mail: lzg@szu.edu.cn

ized by a densely mixed cellular infiltrate, tissue edema and epithelium tissue damage in group B, while lung inflammation of group C reduced considerably. Each test value of group C was substantially similar to that of group A. **Conclusion** The experiment shows proper immunotherapeutic efficacy of rBla g 2 in murine allergic asthma, which may possibly related to the apoptosis of eosinophils.

**【Key words】** *Blatella germanica*; Recombinant Bla g 2(rBla g 2); Asthma; Eosinophil; Bcl-2

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 39860071, 30571625, 30613121), and the Key Project of Science and Technology of Guangdong Province (No. 2003A3080502)

\* Corresponding author, E-mail: lzg@szu.edu.cn

过敏性哮喘的发病率和死亡率逐年上升,近年来关于过敏性哮喘的治疗研究不断发展,流行病学表明蟑螂变应原高的家庭,哮喘发病率也高,对蟑螂变应原过敏的哮喘患者症状更为明显<sup>[1]</sup>。美洲大蠊和德国小蠊是主要的蟑螂变应原来源,而德国小蠊为我国的优势种群之一,含有 Bla g 1、Bla g 2、Bla g 4、Bla g 5、Bla g 6 和 Bla g 7 等多种变应原,其中 Bla g 2 能引起 60%~80% 蟑螂过敏性患者的 IgE 反应<sup>[2]</sup>。本研究用 rBla g 2 变应原制剂免疫 BALB/c 小鼠,探讨重组德国小蠊变应原 Bla g 2 (rBla g 2) 治疗过敏性哮喘小鼠的效果及可能机制。

## 材料与方法

### 1 材料

1.1 实验动物 18 只 6~8 周龄雌性 BALB/c 小鼠,体重 12.5~15.0 g,由广东省医学实验动物中心提供。

1.2 主要试剂和仪器 本实验室采用德国小蠊变应原 Bla g 2 克隆表达及免疫活性检测<sup>[3]</sup>制备重组 Bla g 2, B 淋巴瘤细胞瘤/白血病-2 (Bcl-2)免疫组化试剂购自武汉博士德生物公司,乙酰甲胆碱购自美国 Sigma 公司,其他试剂均为国产分析纯试剂。气道高反应仪购自美国 Buxco 公司。

1.3 动物分组与处理 18 只雌性 BALB/c 小鼠按随机数字表法均分为 3 组,即阴性对照组(A 组)、哮喘模型组(B 组)和重组蛋白 rBla g 2 治疗组(C 组)。B、C 两组用 Al (OH)<sub>3</sub> 佐剂乳化的重组蛋白 rBla g 2 腹腔注射免疫,50 mg/次,共 3 次,每次间隔 1 周。A 组以 50 ml 生理盐水代替变应原。末次致敏 2 周后,进行免疫治疗,C 组小鼠腹腔注射 rBla g 2,每次 100 mg,每 2 d 1 次,连续 8 次。A、B 两组以 PBS 代替变应原。末次治疗 1 周后,进行滴鼻激发,将小鼠麻醉,B、C 两组每鼠每天滴鼻 50 mg rBla g 2,连续 7 d。A 组以 PBS 代替变应原滴鼻。所有小鼠最后一次滴鼻 24 h 后进行下列检测<sup>[4]</sup>。

### 2 方法

2.1 小鼠气道高反应的检测 使用全身性体积描记

法(WBP)<sup>[5]</sup>观察最后 1 次滴鼻 24 h 后各组小鼠雾化吸入 PBS 缓冲液和 1、3、10、30 和 100 mg/ml 乙酰甲胆碱后扩大间隙(Penh)值的变化,绘制呼吸曲线。

2.2 小鼠支气管肺泡灌洗液的细胞计数及分类 参照文献<sup>[6]</sup>的方法取小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF),在显微镜下进行细胞计数及分类。

2.3 血清中 rBla g 2 抗原特异性 IgE 与 IgG2a 的检测 小鼠乙醚麻醉后眼窝取血,500×g 离心 10 min,取上清,-80 °C 保存。用 ELISA 试剂盒测定血清中 rBla g 2 抗原特异性 IgE(1:1 000)、IgG2a 抗体(1:2 000)含量<sup>[7]</sup>。

2.4 组织学观察 剖解小鼠后,分离肺组织,常规 HE 染色后显微镜观察肺组织炎性细胞的浸润情况。参考 Unerwood 等<sup>[8]</sup>对肺组织炎症病变情况进行评分,包括血管和气管周围嗜酸粒细胞(EOS)浸润情况(分为 0~5 分)以及肺组织中上皮损伤、组织水肿情况(分为 0~5 分)。

2.5 免疫组化分析 常规免疫组织化学法检测小鼠肺嗜酸粒细胞 Bcl-2 表达情况<sup>[9]</sup>,以细胞膜或细胞质出现棕黄色颗粒为阳性细胞。阳性对照为乳腺癌病变组织,阴性对照为以 PBS(pH 7.2~7.4)代替一抗。

### 3 统计学方法

用 SPSS10.0 进行单因素方差分析,各组数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 结 果

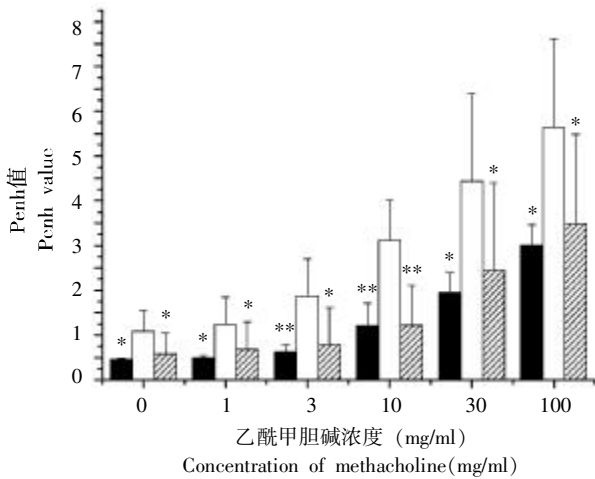
### 1 气道高反应 Penh 值曲线变化

与 B 组相比,C 组小鼠治疗后的 Penh 值下降,两组间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明重组蛋白 rBla g 2 能降低哮喘小鼠的气道高反应性(图 1)。

### 2 肺泡灌洗液细胞学检查

A 组 BALF 中的细胞总数  $[(3.20 \pm 4.06) \times 10^5$  个/ml] 较少,以单核细胞和淋巴细胞为主 (>90%)。而 B 组 BALF 中的细胞总数  $[(24.60 \pm 15.08) \times 10^5$  个/ml] 明显增多,以中性粒细胞和嗜酸粒细胞  $[(22.20 \pm 3.76) \times 10^5$  个/ml] 为主,超过 50%; C 组细胞总数  $[(14.30 \pm 4.95) \times 10^5$  个/ml]

和嗜酸粒细胞数  $[(5.20 \pm 1.56) \times 10^5/\text{ml}]$  与 B 组相比明显减少 ( $P < 0.01$ ), 说明重组蛋白 rBla g 2 能降低哮喘小鼠肺泡灌洗液中细胞总数和嗜酸粒细胞数量。



■ 阴性对照组 Normal control group □ 哮喘模型组 Asthma model group ■ 重组蛋白 rBla g 2 治疗组 Recombinant protein rBla g 2 treatment group  
与哮喘模型组相比, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。  
Compared with asthma model group, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

图 1 小鼠的气道高反应变化  
Fig.1 Airway hyperresponsiveness assay in mice

### 3 重组蛋白 rBla g 2 对致敏小鼠肺部炎症的影响

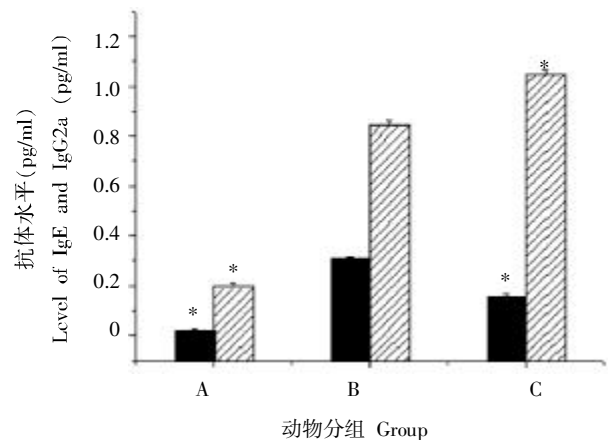
重组蛋白 rBla g 2 激发后 24 h, 与 A 组 (图 2 A) 相比, B 组小鼠的气管上皮和血管周围有明显的炎性细胞浸润, 以嗜酸粒细胞为主, 气道上皮结构紊乱, 部分脱落, 部分可见粘液栓, 上皮充血水肿明显, 肺泡间质增厚, 可见大量炎性细胞浸润 (图 2 B)。而与 A 组 (图 2 A) 相比, C 组小鼠肺组织炎症反应明显减轻, 炎性细胞浸润比 B 组显著减少, 气道上皮结构基本恢复正常 (图 2 C)。各组小鼠肺部炎症病理评分情况见表 1。

表 1 小鼠肺组织炎症病理评分  
Table 1 Lung pathological scores in mice

组别 Group	肺组织病理改变 Pathological change in the lungs		
	炎症细胞浸润 Perivascular and peribronchiolar eosinophilia	上皮水肿 Epithelial edema	上皮损伤 Epithelial damage
阴性对照组 Normal control	0	0	0
哮喘模型组 Asthma model	4(3~5)	3(2~4)	3(2~5)
rBla g 2 治疗组 rBla g 2 treatment	2(1~3)	2(1~3)	2(2~3)

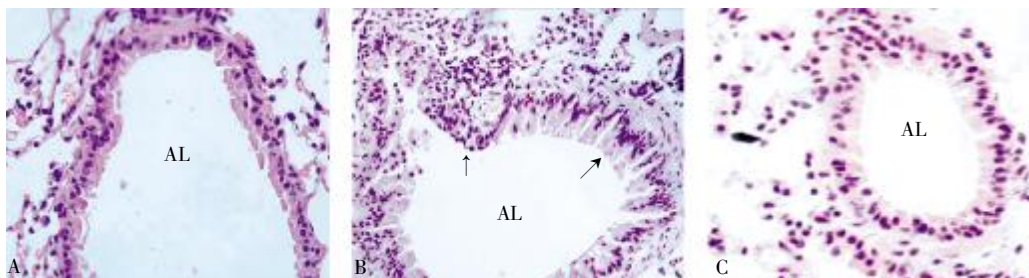
### 4 重组蛋白 rBla g 2 治疗对血清特异性抗体的影响

激发 24 h 后, C 组小鼠的血清中 rBla g 2 特异性 IgE (0.1569 pg/ml) 明显减少, 而 IgG2a 抗体 (1.0463 pg/ml) 明显增加, 与 B 组 [IgE (0.3315 pg/ml), IgG2a (0.8419 pg/ml)] 间的差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (图 3)。



■ IgE ■ IgG2a A: 阴性对照组, B: 哮喘模型组, C: 重组蛋白 rBla g 2 治疗组。A: Normal control group, B: Asthma model group, C: Recombinant protein rBla g 2 treatment group。  
\* 与哮喘模型组相比,  $P < 0.05$ 。  
\* Compared with asthma model group,  $P < 0.05$ 。

图 3 小鼠血清中 rBla g 2 特异性抗体 IgE 和 IgG2a 水平  
Fig.3 rBla g 2-specific antibody level in serum of mice



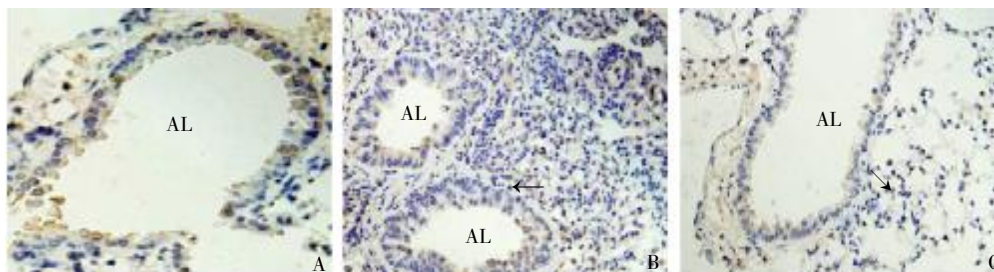
A: 阴性对照组, B: 哮喘模型组, C: 重组蛋白 rBla g 2 治疗组; 图 B 中气管 (AL) 周围有大量炎性细胞 (↑) 聚集, 与图 A 相比, 图 C 中气管周围基本正常。  
A: Normal control group, B: Asthma model group, C: Recombinant protein rBla g 2 treatment group; Interstitial space surrounding the airway lumen (AL) characterized by a densely mixed cellular infiltrate (↑) in B, AL showing normal appearance in C。

图 2 小鼠的肺组织 (HE 染色,  $\times 400$ )  
Fig.2 Histological examination of lungs (HE staining,  $\times 400$ )

## 5 重组蛋白 rBla g 2 治疗对小鼠肺组织的影响

B 组肺组织内 EOS Bcl-2 蛋白阳性细胞的数量较多, EOS 的 Bcl-2 蛋白强阳性表达 (图 4 B)。而 C 组

EOS 阳性数量明显较少, EOS 的 Bcl-2 蛋白弱阳性表达(图 4 C)。



A: 阴性对照组, B: 哮喘模型组, C: 重组蛋白 rBla g 2 治疗组; 与 A 和 C 相比, B 中气管 (AL) 周围有较多 EOS 阳性细胞 (↑)。

A: Normal control group, B: Asthma model group, C: Recombinant protein rBla g 2 treatment group; Interstitial space surrounding the airway lumen (AL) with more eosinophils (↑) in group B.

图 4 免疫组化法检测小鼠肺组织的细胞 Bcl-2 蛋白表达 (×400)

Fig.4 Bcl-2 expression in lung by immunohistochemistry (×400)

## 讨 论

哮喘是一种以气道炎症、气道重塑和气道高反应为主要特征的疾病<sup>[10]</sup>, 如气道、肺泡和血管周围出现大量嗜酸粒细胞等炎性细胞的浸润, 上皮结构破坏, 杯状细胞增生、黏液分泌增加, 气道平滑肌增生和肥大等。Fernandez-Rodriguez 等<sup>[7]</sup>的研究证实, 理想的哮喘动物模型应具备以上主要特征。本研究以 rBla g 2 变应原建立的哮喘动物模型具有以上的主要特征, 以及有哮喘患者的主要症状 (如呼吸频率加快、气喘、咳嗽等), 从而证实建模成功, 是研究哮喘的理想动物模型。

气道高反应是指气道对非特异性刺激反应亢进的一种状态, 与气道炎症、气道重塑相并列, 是支气管哮喘的重要病理变化之一。本研究小鼠气道高反应检测结果中, 哮喘模型组的 Penh 值较阴性对照组增高, 重组蛋白 rBla g 2 治疗后 Penh 值比哮喘模型组明显降低, 接近阴性对照组。从而证实重组蛋白 rBla g 2 能降低哮喘小鼠的气道高反应, 说明其对过敏性哮喘有治疗作用。

嗜酸粒细胞是支气管哮喘发生的主要效应细胞<sup>[11]</sup>, 参与哮喘的气道炎症反应和气道高反应性等。它还可以刺激 T 淋巴细胞增殖, 并将抗原呈递给 Th2 细胞, 从而增强 Th2 型免疫反应<sup>[12-13]</sup>。因而嗜酸粒细胞对炎症的控制起着关键作用, 是炎症控制与否的一个重要指标。在变应原诱导的过敏反应应答过程中, 过敏反应与气道炎症和气道痉挛密切相关<sup>[14-15]</sup>。肺泡灌洗液细胞学检查结果显示, 与阴性对照组相比, 哮喘模型

组 BLAF 中的嗜酸粒细胞数量明显增多, 占细胞总数的 50% 以上, 从而使细胞总数增加。而重组蛋白 rBla g 2 治疗组 BLAF 中的细胞总数和嗜酸粒细胞数量均明显少于哮喘模型组。说明重组蛋白 rBla g 2 可诱导小鼠肺组织产生炎症反应, 导致炎性细胞 (主要为中性粒细胞和嗜酸粒细胞) 向肺组织的浸润, 细胞总数显著增多, 而重组蛋白 rBla g 2 能降低哮喘小鼠肺泡灌洗液中细胞总数和嗜酸粒细胞数量, 证实重组蛋白 rBla g 2 对过敏性哮喘有治疗作用。

IgE 是介导 I 型变态反应的重要抗体, 在过敏性哮喘、鼻炎等特应性疾病的发病过程中发挥着关键作用, 哮喘的急性炎症和气道重塑在很大程度上取决于 IgE 水平。rBla g 2 能够引起 60%~80% 蟑螂过敏性患者的 IgE 反应<sup>[2]</sup>。目前大多研究认为, IgG2a 是一种保护性抗体, 能抑制哮喘的发生<sup>[16]</sup>。本研究结果证明, 重组蛋白 rBla g 2 治疗能诱导血清中 rBla g 2 特异性 IgG2a 抗体产生, 同时明显抑制 IgE 抗体产生从而改善过敏性哮喘的症状。

Bcl-2 蛋白家族是调节线粒体通透性的主要成分, 通过形成同源 (BCL-2/BCL-2, Bax/Bax) 和异源 (BCL-2/Bax) 二聚体对细胞凋亡进行调控, BCL-2 同源二聚体抑制细胞凋亡。Chung<sup>[17]</sup>和 Ho<sup>[18]</sup>等实验也证实, 在对哮喘患者的实验研究中 Bcl-2 蛋白可通过调节嗜酸粒细胞的凋亡来控制炎症反应变化。本研究肺组织 Bcl-2 免疫组化结果表明, 经 rBla g 2 治疗后, 肺部嗜酸粒细胞的 Bcl-2 阳性细胞数量较模型组明显减少, 提示重组蛋白 rBla g 2 治疗能促进嗜酸粒细胞的凋亡, 从而通过调节嗜酸粒细胞的凋亡改善肺组织的炎症反应。

在变应原诱导的过敏反应应答过程中, 过敏反应与气道炎症和气道痉挛密切相关。综上所述, 重组蛋白 rBla g 2 对过敏性哮喘小鼠有治疗作用, 能调节过敏反应中的免疫应答, 抑制抗原特异性 IgE 抗体生成而诱导 IgG2a 抗体产生, 并有效抑制变应原诱导的肺部组织变应性炎症反应。此作用可能是通过促进肺部组织嗜酸粒细胞的凋亡来实现的。因此, 新型、安全的重组蛋白 rBla g 2 是治疗变态反应性疾病的一种新途径, 为临床治疗提供了新靶点。

#### 参 考 文 献

- [1] Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RF, *et al.* Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(11): 1068-1080.
- [2] Pomes A, Chapman MD, Vailes LD, *et al.* Cockroach allergen Bla g 2: structure, function, and implications for allergic sensitization[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165(3): 391-397.
- [3] Liu ZG, He YH, Gao B, *et al.* Cloning, expression of the Bla g 2 gene encoding the major cockroach (*Blattella germanica*) allergen and the immunological characteristics of its gene products [J]. *Chin J Zoonoses*, 2007, 23(3): 248-251. (in Chinese) (刘志刚, 何毅华, 高波. 德国小蠊变应原 Bla g 2 的克隆、表达及其免疫学特性鉴定[J]. *中国人兽共患病学报*, 2007, 23(3): 248-251.)
- [4] Guo H, Zhu QX, Liu ZG, *et al.* Experimental study of *Dermaphagoides farinae*-chitosan particles as a novel nasal delivery system for anti-antigen vaccine[J]. *Current Immunol*, 2008, 28(1): 21-25. (in Chinese) (国华, 朱清仙, 刘志刚. 粉尘螨-壳聚糖疫苗经鼻免疫治疗小鼠过敏性哮喘的实验研究[J]. *现代免疫学*, 2008, 28(1): 21-25.)
- [5] Okamoto N, Murata T, Tamai H, *et al.* Effects of alpha tocopherol and probucol supplements on allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in a mouse model of allergic asthma[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2006, 141(2): 172-180.
- [6] Mo HM, Lei JH, Jiang ZW, *et al.* *Schistosoma japonicum* infection modulates the development of allergen-induced airway inflammation in mice[J]. *Parasitol Res*, 2008, 103(5): 1183-1189.
- [7] Fernandez-Rodriguez S, Ford WR, Broadley KJ, *et al.* Establishing the phenotype in novel acute and chronic murine models of allergic asthma[J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(5): 756-763.
- [8] Unerwood S, Fostere M, Raeburn D, *et al.* Time-course of antigen-induced airway inflammation in the guinea pig and its relationship to airway hyperresponsiveness[J]. *Eur Respir J*, 1995, 8(12): 2104-2113.
- [9] Gao XY, Kuang HY, Zou W, *et al.* The timing of re-institution of good blood glucose control affects apoptosis and expression of Bax and Bcl-2 in the retina of diabetic rats[J]. *Mol Biol Rep*, 2008, [Epub ahead of print].
- [10] Collins RA, Sly PD, Turner DJ, *et al.* Site of inflammation influences site of hyperresponsiveness in experimental asthma[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2003, 139(1): 51-61.
- [11] Hemelaers L, Louis R. Eotaxin: an important chemokine in asthma[J]. *Rev Med Liege*, 2006, 61(4): 223-226.
- [12] Shi HZ. Eosinophils function as antigen-presenting cells[J]. *J Leukoc Biol*, 2004, 76(3): 520-527.
- [13] Shi HZ, Xiao CQ, Li CQ, *et al.* Endobronchial eosinophils preferentially stimulate T helper cell type 2 responses[J]. *Allergy*, 2004, 59(4): 428-435.
- [14] Fan YM, Cheng XJ. HDM asthma vaccine research progress[J]. *Current Immunol*, 2004, 24(5): 437-439. (in Chinese) (范怡敏, 程训佳. HDM 性哮喘疫苗研究进展[J]. *现代免疫学*, 2004, 24(5): 437-439.)
- [15] Martin JG, Suzuki M, Ramos-Barbon D, *et al.* T cell cytokines: animal models[J]. *Paediatr Respir Rev*, 2004, 5(Suppl A): 47-51.
- [16] Mancardi DA, Iannascoli B, Hoos S, *et al.* FcγRIV is a mouse IgE receptor that resembles macrophage FcεRI in humans and promotes IgE-induced lung inflammation[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(11): 3738-3750.
- [17] Chung IY, Nam-Kung EK, Lee NM, *et al.* The downregulation of bcl-2 expression is necessary for theophylline-induced apoptosis of eosinophil[J]. *Cell Immunol*, 2000, 203(2): 95-102.
- [18] Ho CY, Wong CK, Ko WS. Apoptosis and B-cell lymphoma-2 of peripheral blood T lymphocytes and soluble fas in patients with allergic asthma[J]. *Am Coll Chest Phys*, 2002, 122(5): 1751-1758.

(收稿日期: 2008-09-08 编辑: 杨频)