

DOI:10.3969/j.issn.1671-9638.2017.10.005

· 论 著 ·

肺炎链球菌疫苗抗原促进 CRTH2(CD4⁺CD294⁺Th2)细胞增殖的实验研究

唐玫琴, 田发青, 李举亨, 黄映彩, 李惠卿, 成小慧

(深圳市龙岗区人民医院, 广东 深圳 518172)

[摘要] **目的** 研究肺炎链球菌疫苗通过树突状细胞抗原递呈作用对 CRTH2(CD4⁺CD294⁺Th2)细胞促增殖作用,为扩增及分选 Th2 细胞提供新方法。**方法** 外周血单核细胞培养为树突状细胞,负载肺炎链球菌疫苗抗原后与 T 淋巴细胞共培养,CCK8 法测定混合淋巴细胞反应,流式细胞仪分析 DC 及 CRTH2 细胞。**结果** 肺炎链球菌疫苗可促进树突状细胞成熟,与 TNF- α 共同是 DC 成熟佐剂。DC 负载肺炎链球菌疫苗抗原能使第 5 天 CRTH2 细胞亚群比率 $[(0.93 \pm 0.10)\%]$ 较首日 $[(0.70 \pm 0.02)\%]$ 升高,其绝对数也升高(均 $P < 0.05$)。**结论** 树突状细胞负载肺炎链球菌疫苗抗原能够促进 CRTH2 细胞增殖,可能是扩增 Th2 细胞有效方法之一。

[关键词] 肺炎链球菌疫苗; 树突状细胞; CRTH2 细胞; 细胞增殖

[中图分类号] R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2017)10-0916-05

Pneumococcal vaccine promotes the proliferation of CRTH2 (CD4⁺CD294⁺Th2) cells

TANG Mei-qin, TIAN Fa-qing, LI Ju-heng, HUANG Ying-cai, LI Hui-qing, CHENG Xiao-hui (Longgang District People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518172, China)

[Abstract] **Objective** To study the proliferation of CRTH2 (CD4⁺CD294⁺Th2) cells promoted by pneumococcal vaccine through antigen presentation of dendritic cells (DCs), so as to provide a new approach for amplification and sorting of Th2 cells. **Methods** DCs induced from peripheral blood mononuclear cells were cocultured with T lymphocytes after loading pneumococcal vaccine antigen, mixed lymphocyte reaction (MLR) was detected by cell counting kit-8 (CCK8), DCs and CRTH2 cells were analyzed by flow cytometry. **Results** Pneumococcal vaccine could promote the maturation of DCs, together with TNF- α , it was adjuvant for maturation of DCs. Pneumococcal vaccine antigen-loaded DCs could increase the rate of subsets of CRTH2 cells on day 5 $[(0.93 \pm 0.10)\%]$ compared with day 1 $[(0.70 \pm 0.02)\%]$, and absolute number also increased (both $P < 0.05$). **Conclusion** Amplification of CRTH2 cells can be greatly promoted by pneumococcal vaccine antigen-loaded DCs, which might be one of the effective way to induce amplification of Th2 cells.

[Key words] pneumococcal vaccine; dendritic cell; CRTH2 cell; cell proliferation

[Chin J Infect Control, 2017, 16(10): 916-919, 930]

Th2 细胞是重要的辅助 T 淋巴细胞,辅助 B 细胞增殖及分化。本世纪初 Cosmi 等^[1]研究证实 CRTH2(CD294)可以用来鉴别 Th2 细胞,即 CD4⁺CD294⁺T 细胞,提供一种新的分离 Th2 细胞的方法。Tsuda 等^[2]的实验也表明 CRTH2 表达于 Th2 和 Tc2 表面,而不表达于 Th1 和 Tc1 表面,是检测人 Th2 和

Tc2 可靠的表面标志,已经作为商品化的试剂用磁珠分选 Th2 细胞。CRTH2 是一种新的 G 蛋白偶联受体,与 C5a 受体和 FMLP 受体高度同源,IL-4 能够上调其表达,而 IFN- γ 则下调其表达。CRTH2 同时也是前列腺素 D2 的一种受体,参与白细胞的迁移,可能与炎症反应有关^[3-5]。CRTH2 细胞包括 Th2 或

[收稿日期] 2016-12-20

[基金项目] 深圳市科技创新项目科技研发基金(JCYJ 20140414123738256); 深圳市龙岗区科技发展基金(YLWS 20150514150041453)

[作者简介] 唐玫琴(1981-),女(汉族),湖南省常德市人,主治医师,主要从事血栓与止血相关研究。

[通信作者] 田发青 E-mail: trumantfq@163.com

Tc2 细胞,不包括 Th0 或 Tc0 细胞,亦不包括 Th1 或 Tc1 细胞,所以通过 CD4⁺ 联合 CD294⁺ 磁珠分选可以分选出 Th2 细胞(CD4⁺ CD294⁺ Th2 细胞)。目前 CRTH2 细胞研究较少,主要集中在过敏性疾病和炎症性疾病中,其促进 B 细胞分泌 IgE,导致免疫损伤^[6]。本课题组前期研究中发现树突状细胞(dendritic cells, DC)递呈卡介苗抗原激活 CD4⁺ CD294⁺ Th2 细胞,该 Th2 细胞可促进骨髓瘤细胞增殖及克隆形成,因此,CD4⁺ CD294⁺ Th2 细胞不仅在过敏性疾病中发挥作用,在某些肿瘤的发病机制中亦有重要作用,有必要对其进一步研究^[7]。本实验拟研究肺炎链球菌疫苗是否亦能通过 DC 递呈抗原促进 CRTH2 细胞增殖和分化。

1 材料与方法

1.1 主要试剂 CCK8 试剂盒为 Dojindo、Kumamoto、Japan 产品, rhIL-2 为 PeproTech、USA 产品, rhGM-CSF、rhIL-4、rhTNF- α 、rhIFN- γ 来自于 Shanghai Prime Gene Bio-Tech Co,肺炎链球菌疫苗为辉瑞公司产品,抗人 CD1a-PE、CD4-FITC、CD11c-PE、CD80-FITC、CD83-FITC、CD86-PE、HLA-DR-FITC 单抗为 Burlingame 公司产品,CD4⁺ 细胞和 TH2 细胞磁珠分选试剂盒(CD294-PE)为美天旎(Miltenyi Biotec GmbH, Germany)。

1.2 单个核细胞的分离 实验通过医院伦理委员会批准,所采集标本得到健康志愿者本人自愿同意并签署同意书。采集健康供者外周血 10 mL (40 U/mL 肝素抗凝)加等体积的 PBS 溶液稀释,沿管壁徐徐叠加于盛有 2 倍体积的淋巴细胞分离液的离心管行单个核细胞分离(注意要保证液界面清晰,勿与淋巴细胞分离液混合),离心后由上至下分为四层:血清、单个核细胞(BMMNC)、淋巴细胞分离液、红细胞。收集单个核细胞层于 10 mL 离心管中,用 PBS 溶液稀释洗涤 3 次、分别离心 10 min,收集细胞,用含 10% 胎牛血清,100 U/mL 的青霉素、100 U/mL 链霉素和 2 mmol/L L-谷氨酰胺的 RPMI-1640 作为完全培养基悬浮沉淀细胞,贴壁培养 2~4 h,收集贴壁细胞,调整浓度为 10⁶/mL,作为单核细胞培养 DC。非贴壁细胞作为 T 淋巴细胞。

1.3 细胞培养 单核细胞培养板中加入 rhGM-CSF(终浓度为 1 000 U/mL)、rhIL-4(终浓度为 500 U/mL),第 5 天,加入 TNF- α (终浓度为 100 ng/mL)和稀释百倍的肺炎链球菌疫苗,再培养

48 h。培养成熟 DC 用丝裂霉素(25 μ g/L)处理 1 h 去增殖后作为刺激细胞与外周血分离的 T 淋巴细胞混合培养。调整细胞浓度为 10⁶/mL 后,以不同比例(DC:T 细胞分别为 1:100、1:50、1:10、1:1)与 T 细胞(2 \times 10⁵ 个/mL)在 96 孔平底培养板中作用 5 d。终体积为每孔 200 μ L,对每个浓度均作 4 个平行孔。以同样抗原处理后的单核细胞(Mo)与 T 细胞共培养孔作为 DC 与 T 淋巴细胞作用的对照孔。培养第五天以 CCK8 法测定混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reaction MLR),CCK8(20 μ L/孔),每孔加入 CCK8 试剂后在 37 $^{\circ}$ C 饱和湿度、5%CO₂ 孵箱中培养 4 h,用酶标仪检测波长 450 nm 时的吸光度(A)值,参比波长为 630 nm,结果取均值。算增殖指数(PI)。PI = $(A_{DC} + A_{T_{cell}} - A_{DC} - A_{T_{cell}}) / (A_{DC} - A_{blank} - A_{T_{cell}} - A_{blank})$ 。

1.4 流式细胞仪(FCM)检测 DC 培养第 5、7 天,FCM 测定其膜 CD 分子表达调节。取细胞悬液 100 μ L/管(细胞浓度为 1 \times 10⁶/mL),分别加入相应单克隆抗体各 15 μ L,混匀后置室温下暗室反应 30 min,加 PBS 缓冲液,离心洗涤,以 1% 多聚甲醛固定备作 FCM 测定。DC 以 1:10 在培养瓶中与外周血分离的 T 淋巴细胞混合培养,FCM 测定首日及第 5 天 CD4⁺ CD294⁺ Th2 细胞。Cell Quest 软件进行分析。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 the Students' T test 检验方法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DC 分析 DC 培养第 4~5 天即可见典型树突状突起,见图 1。第 5、7 天 FCM 检测其表型,第 7 天 DC 成熟标志 CD83 升高,而 CD1a 表达下调,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

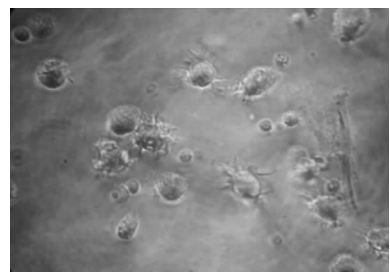


图 1 树突状细胞(倒置显微镜:100 \times 10)

Figure 1 Dendritic cells (inverted microscope;100 \times 10)

表 1 DC 免疫表型分型(%, $\bar{x} \pm s$)
Table 1 Immunophenotyping of DCs(%, $\bar{x} \pm s$)

时间	HLA-DR	CD1a	CD83	CD80	CD86	CD11c
第 5 天	98.33 ± 1.32	78.42 ± 5.22	17.83 ± 3.15	93.12 ± 4.76	94.81 ± 2.34	92.60 ± 3.35
第 7 天	98.56 ± 1.08	43.61 ± 4.16	51.92 ± 2.52	92.60 ± 5.24	95.16 ± 3.57	94.85 ± 3.88
<i>t</i>	0.24	10.43	16.91	0.141	0.16	0.86
<i>P</i>	0.41	<0.01	<0.01	0.45	0.44	0.21

2.2 混合淋巴细胞反应(MLR) DC 与 T 淋巴细胞混合培养,第 2 天即见淋巴细胞集落样抱团样生长,见图 2。CCK8 法测定 MLR,结果显示 DC 刺激淋巴细胞 PI 能力呈数量依赖性,并较 Mo 明显,提示 T 淋巴细胞在 DC 作用下明显扩增。DC 以 1:10 与淋巴细胞混合培养时 PI 约(8.02 ± 1.12),即较混合培养第 1 天细胞数增加约 8 倍,见图 3。

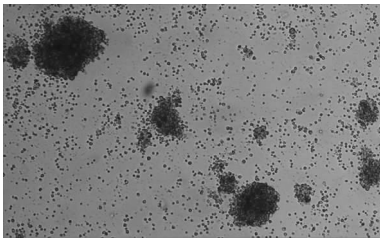
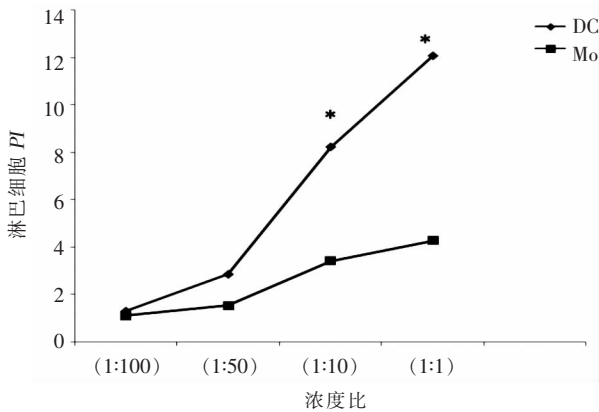


图 2 淋巴细胞(倒置显微镜:5×10)

Figure 2 Lymphocytes (inverted microscope:5×10)



*:表示 DC 刺激淋巴细胞增殖呈数量依赖性,与 Mo 比较增强,差异有统计学意义($P < 0.05$)

图 3 混合淋巴细胞反应

Figure 3 Mixed lymphocyte reaction

2.3 FCM 检测 CD4⁺ CD294⁺ 细胞亚群 DC 与外周血淋巴细胞培养首日及第 5 天,FCM 检测 CD4⁺ CD294⁺ Th2 细胞比率分别为(0.70 ± 0.02)%、(0.93 ± 0.10)%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 4。

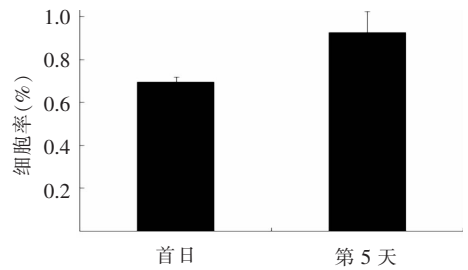


图 4 CD4⁺ CD294⁺ Th2 细胞 FCM 测定

Figure 4 Flow cytometry detection of CD4⁺ CD294⁺ Th2 cells

2.4 CD4⁺ CD294⁺ 细胞绝对值计算 肺炎链球菌疫苗处理的 DC(treated-DC 组)与未用肺炎链球菌疫苗处理的 DC(untreated-DC 组)分别与 T 淋巴细胞混合培养(DC:T=1:10),第 5 天,流式细胞仪测定 CD4⁺ CD294⁺ Th2 亚群,计算 CD4⁺ CD294⁺ Th2 细胞绝对值。结果显示 treated-DC 组较 untreated-DC 组 CD4⁺ CD294⁺ Th2 绝对值增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 5。

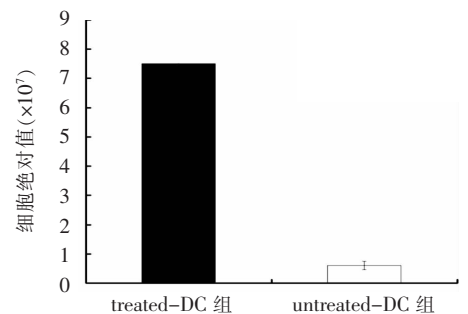


图 5 CD4⁺ CD294⁺ Th2 细胞绝对值

Figure 5 Absolute value of CD4⁺ CD294⁺ Th2 cells

3 讨论

DC 是目前已知的功能最强大的抗原递呈细胞(antigen-presenting cell, APC)^[8-9]。不成熟 DC 能高效地摄取、加工处理抗原,但抗原递呈能力弱;成熟 DC 有强大的抗原递呈能力,其抗原递呈能力是

单核细胞的 10~100 倍,能有效激活 Naive T 细胞。DC 有较强的迁移能力,处于启动、调控、并维持免疫应答的中心环节。DC 尽管数量少,不足外周血单核细胞的 1%,但表面具有丰富的抗原递呈分子(MHC-I 和 MHC-II)、共刺激因子(CD80/B7-1、CD86/B7-2、CD40、CD40L 等)和黏附因子(ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3、LFA-1、LFA-3 等),所以有强大的刺激 Naive T 细胞向 CTL、Th1 及 Th2 细胞分化及增殖^[10-12]。通过 APC 递呈抗原激活 Naive T 细胞,一般递呈外源性抗原例如微生物抗原通过 MHC-II 类分子,使 Naive T 细胞向 CD4⁺ T 细胞方向发展。其中, Th1 细胞分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- β 等细胞因子,辅助细胞毒性 T 细胞(CTL)或者作用于单核细胞发挥细胞免疫功能,而 Th2 细胞则分泌 IL-4、IL-5、IL-6 等细胞因子,辅助 B 细胞增殖、分化,介导体液免疫应答^[13-14]。本研究通过 TNF- α 和肺炎链球菌疫苗作为成熟佐剂,促进 DC 成熟。实验结果提示,在 TNF- α 和肺炎链球菌疫苗作用下,出现 DC 典型形态学变化,其成熟标志 CD83 分子表达明显升高,与本课题组前期研究 DC 时使用卡介苗做成熟佐剂的结果相似^[7],提示肺炎链球菌疫苗也是良好的 DC 成熟的佐剂。成熟的 DC 有明显促进 T 淋巴细胞增殖的效应,提示 DC 递呈肺炎链球菌疫苗某些抗原促进了 Naive T 细胞分化。MLR 实验提示 DC 使 T 淋巴细胞增殖后, T 细胞数量增高可达 8 倍之上,并且 FCM 结果提示 CD4⁺ CD294⁺ Th2(CRTH2)细胞亚群比例亦较前增加。因此, CD4⁺ CD294⁺ Th2(CRTH2)细胞绝对值较 DC 作用前增加,提示 DC 递呈肺炎链球菌疫苗促进了 CRTH2 细胞的增殖。

CRTH2(CD4⁺ CD294⁺ Th2)细胞属于 Th2 细胞,膜分子 CD294 是前列腺素 D2 (prostaglandin D2, PGD2)的 G 蛋白偶联受体,通过与配体 PGD2 结合而活化,调节细胞功能^[15]。肥大细胞可分泌 PGD2,通过募集 Th2 细胞而促进分泌 IgE,同时也作用于嗜酸粒细胞、嗜碱粒细胞膜上 CD294 受体^[6]。动物实验证实抑制 CRTH2 细胞可恢复中性粒细胞的迁移能力,延长中性粒细胞生存,恢复中性粒细胞对败血症的敏感性,提示其可能是调节中性粒细胞迁移、恢复对败血症敏感性的关键调节机制之一^[16]。有资料显示 CRTH2 亦与 IgG4 分泌有关^[17]。本课题组在前期研究中,以卡介苗诱导 CRTH2 细胞增殖,该 Th2 细胞可促进递呈同类抗原的骨髓瘤细胞增殖及集落形成^[14],并且该 Th2 细

胞可辅助 B 细胞分泌免疫球蛋白。本研究进一步说明微生物抗原可通过 DC 递呈促进 CRTH2 细胞增殖和分化。总之,本课题研究为获得足够数量 CRTH2 细胞及 Th2 细胞,提供一个新方法,可保证分选足够数量的 Th2 细胞。

[参 考 文 献]

- [1] Cosmi L, Annunziato F, Galli MIG, et al. CRTH2 is the most reliable marker for the detection of circulating human type 2 Th and type 2 T cytotoxic cells in health and disease[J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30(10): 2972-2979.
- [2] Tsuda H, Michimata T, Sakai M, et al. A novel surface molecule of TH2- and Tc2-type cells. CRTH2 expression on human peripheral and decidual CD4⁺ and CD8⁺ T cells during the early stage of pregnancy[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 123(1): 105-111.
- [3] Gervais FG, Cruz RP, Chateauneuf A, et al. Selective modulation of chemokinesis, degranulation, and apoptosis in eosinophils through the PGD2 receptors CRTH2 and DP[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 108(6): 982-988.
- [4] Hirai H, Tanaka K, Takano S, et al. Cutting edge: agonistic effect of indomethacin on a prostaglandin D2 receptor, CRTH2 [J]. *J Immunol*, 2002, 168(3): 981-985.
- [5] Nagata K, Hirai H. The second PGD2 receptor CRTH2: structure propenies, and functions in leukocytes[J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2003, 69(2-3): 169-177.
- [6] Gyles SL, Xue L, Townsend ER, et al. A dominant role for chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 (Th2) cells (CRTH2) in mediating chemotaxis of CRTH2⁺ CD4⁺ Th2 lymphocytes in response to mast cell supernatants[J]. *Immunology*, 2006, 119(3): 362-368.
- [7] Tian F, Li J, Li Y, et al. Enhancement of myeloma development mediated through myeloma cell-Th2 cell interactions after microbial antigen presentation by myeloma cells and DCs[J]. *Blood Cancer J*, 2012, 2(6): e74.
- [8] Martin K, Schreiner J, Zippelius A. Modulation of APC function and anti-tumor immunity by anti-cancer drugs[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 501.
- [9] 刘美义, 李文倩, 李建平, 等. 抗原呈递细胞与 T 及 B 淋巴细胞异常在特发性血小板减少性紫癜发病机制中的作用[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2015, 38(3): 262-265.
- [10] Banchereau J, Briere FJ, Caux C, et al. Immunobiology of dendritic cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2000, 18: 767-811.
- [11] Andrews DM, Andoniou CE, Scalzo AA, et al. Cross talk between dendritic cells and natural killers cells in vitral infection [J]. *Mol Immunol*, 2005, 42(4): 547-555.
- [12] Giumont-Desrochers F, Boucher G, Dong Z, et al. Redefining interferon- producing killer dendritic cells as a novel intermediate in NK-cell differentiation[J]. *Blood*, 2012, 119(19): 4349-4357.

强健康咨询与宣教结合,以促进患者保持较好的服药依从性,不断提高抗病毒治疗工作质量。

致谢:感谢贵州省所有从事艾滋病随访管理和治疗的医务人员!

[参 考 文 献]

- [1] 阮煜琳. 全球艾滋病病毒感染者 3 690 万 潘基文吁消灭艾滋病 [EB/OL]. (2015 - 12 - 02) [2016 - 09 - 01]. http://www.chinaaids.cn/fzdt/zxdd/201512/t20151202_122624.htm.
- [2] Zhang F, Dou Z, Ma Y, et al. Effect of earlier initiation of antiretroviral treatment and increased treatment coverage on HIV-related mortality in China: a national observational cohort study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(7): 516 - 524.
- [3] 吴尊友. 中国防治艾滋病 30 年主要成就与挑战[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(12):1329 - 1331.
- [4] 张广, 龚煜汉, 王启兴, 等. 四川省凉山州 2004—2012 年接受抗病毒治疗的艾滋病患者生存状况分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(12):1329 - 1332.
- [5] 楼金成, 李惠琴, 劳云飞, 等. 云南省成人 AIDS 病人抗病毒治疗的疗效分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2013, 19(8):557 - 559.
- [6] Huang P, Tan J, Ma W, et al. Outcomes of antiretroviral treatment in HIV-infected adults; a dynamic and observational cohort study in Shenzhen, China, 2003 - 2014 [J]. *BMJ Open*, 2015, 5(5): e007508.
- [7] Carriquiry G, Fink V, Koethe JR, et al. Mortality and loss to follow-up among HIV-infected persons on long-term antiretroviral therapy in Latin America and the Caribbean[J]. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18: 20016.

- [8] 姚仕堂, 段松, 项丽芬, 等. 云南省德宏州 3103 例艾滋病患者抗病毒治疗后生存分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2010, 31(11):1215 - 1218.
- [9] 郑锦雷, 徐云, 何林, 等. 浙江省 2009—2014 年艾滋病抗病毒治疗效果分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(5):673 - 677.
- [10] 豆智慧, 张福杰, 赵燕, 等. 2002—2014 年中国免费艾滋病抗病毒治疗进展[J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(12):1345 - 1350.
- [11] Velen K, Lewis JJ, Charalambous S, et al. Comparison of tenofovir, zidovudine, or stavudine as part of first-line antiretroviral therapy in a resource-limited-setting: a cohort study [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64459.
- [12] Labhardt ND, Bader J, Lejone TI, et al. Is zidovudine first-line therapy virologically comparable to tenofovir in resource-limited settings? [J]. *Trop Med Int Health*, 2015, 20(7): 914 - 918.
- [13] Jones CY, Hogan JW, Snyder B, et al. Overweight and human immunodeficiency virus(HIV) progression in women: associations HIV disease progression and changes in body mass index in women in the HIV epidemiology research study cohort [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 37(Suppl 2): S69 - S80.
- [14] Yuh B, Tate J, Butt AA, et al. Weight change after antiretroviral therapy and mortality[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(12): 1852 - 1859.
- [15] Olsen MF, Abdissa A, Kæstel P, et al. Effects of nutritional supplementation for HIV patients starting antiretroviral treatment: randomised controlled trial in Ethiopia[J]. *BMJ*, 2014, 348: g3187.

(本文编辑:陈玉华)

(上接第 919 页)

- [13] Ghadimi D, Fölster-Holst R, de Vrese M, et al. Effects of probiotic bacteria and their genomic DNA on TH1/TH2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (PB-MCs) of healthy and allergic subjects[J]. *Immunobiology*, 2008, 231(8): 677 - 692.
- [14] 田发青, 李娟, 李举亨, 等. 树突状细胞促进外周血 CRTH2 (CD4⁺ CD294⁺ Th2) 细胞增殖和辅助 B 细胞分泌免疫球蛋白 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(4):1163 - 1167.
- [15] Vinall SL, Townsend ER, Pettipher R. A paracrine role for chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 cells (CRTH2) in mediating chemotactic activation of CRTH2⁺ CD4⁺ T helper type 2 lymphocytes[J]. *Im-*

munology, 2007, 121(4): 577 - 584.

- [16] Ishii M, Asano K, Namkoong H, et al. CRTH2 is a critical regulator of neutrophil migration and resistance to polymicrobial sepsis[J]. *J Immunol*, 2012, 188(11): 5655 - 5664.
- [17] Saito Y, Kagami S, Kawashima S, et al. Roles of CRTH2⁺ CD4⁺ T cells in immunoglobulin G4-related lacrimal gland enlargement[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2012, 158(Suppl 1): 42 - 46.

(本文编辑:陈玉华)