

高氯酸盐对大鼠免疫功能的影响

唐玄乐¹, 韩丹², 于佳¹, 史力田¹, 刘晓秋³, 刘家仁⁴

摘要:

[目的] 研究高氯酸盐对大鼠免疫功能的影响,了解高氯酸盐的免疫毒性。

[方法] 将36只健康Wistar雌性大鼠(体重180~200g)随机分成6组。高氯酸盐灌胃染毒,染毒剂量分别为4.50、22.00、110.00、560.00 mg/kg(以体重计,后同),以蒸馏水为阴性对照,环磷酰胺为阳性对照(腹腔注射)。每天1次,连续染毒5d,染毒结束2d后采集大鼠尾静脉血,称取动物体重、各脏器质量,计算脏器系数;采用试管法进行白细胞计数、白细胞分类计数;ELISA法测定T淋巴细胞亚群指标CD₄⁺、CD₈⁺分子浓度和细胞因子IFN- γ 、IL-4和IL-10质量浓度,并计算CD₄⁺/CD₈⁺值。

[结果] 与阴性对照组相比,高氯酸盐染毒组(除4.50 mg/kg组外)大鼠的胸腺系数、脾脏系数降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),其中560.00 mg/kg染毒组降低最明显;阳性对照组也出现降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。与阴性对照组相比,高氯酸盐染毒组的中性粒细胞比例在22.00 mg/kg染毒组开始增加,差异具有统计学意义($P < 0.01$);T淋巴细胞亚群指标CD₄⁺分子浓度在110.00、560.00 mg/kg染毒组明显降低;细胞因子IL-4和IL-10从22.00 mg/kg高氯酸盐染毒组开始降低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

[结论] 高氯酸盐可对大鼠的免疫功能产生抑制作用。

关键词: 高氯酸盐; 免疫毒性; IFN- γ ; CD₄⁺; CD₈⁺

引用: 唐玄乐,韩丹,于佳,等.高氯酸盐对大鼠免疫功能的影响[J].环境与职业医学,2017,34(10):918-922. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17184

Effects of perchlorate on immune function of rats TANG Xuan-yue¹, HAN Dan², YU Jia¹, SHI Li-tian¹, LIU Xiao-qiu³, LIU Jia-ren⁴ (1. Department of Environmental Health, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150081, China; 2. Department of Health Inspection and Quarantine, School of Medical Technology, Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China; 3. Department of Public Health Surveillance, Heilongjiang Province Center for Disease Control and Prevention, Harbin, Heilongjiang 150036, China; 4. Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China). Address correspondence to TANG Xuan-yue, E-mail: tangxuanyue@sina.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

[Objective] To study the effects of perchlorate on immune function of rats, and understand the immune toxicity of perchlorate.

[Methods] Thirty-six healthy Wistar rats (180-200 g) were randomly divided into six groups. Perchlorate was administered by gavage at 4.50, 22.00, 110.00, and 560.00 mg/kg (in terms of body weight), respectively. Distilled water was used as negative control, and cyclophosphamide was used as positive control (intraperitoneal injection). After exposure to perchlorate for continuous 5 d (once a day) and observation for 2 d, rat tail vein blood was collected on the 7th day, and body weight and organ weights were measured to calculate organ coefficients. White blood cell counts and differential counts were calculated by test-tube method. Concentrations of T lymphocyte subset indices (CD₄⁺ and CD₈⁺) and cytokines (IFN- γ , IL-4, and IL-10) were detected by ELISA, and CD₄⁺/CD₈⁺ was also

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(编号:12541388)

[作者简介] 共同第一作者。唐玄乐(1962—),女,硕士,教授;研究方向:环境污染物生长发育及免疫毒性的研究;E-mail: tangxuanyue@sina.com, 韩丹(1985—),女,博士,讲师;研究方向:环境污染物与职业性有害因素的毒性研究;E-mail: 3368143614@qq.com

[通信作者] 唐玄乐, E-mail: tangxuanyue@sina.com

[作者单位] 1. 哈尔滨医科大学公共卫生学院环境卫生教研室,黑龙江 哈尔滨 150081; 2. 上海健康医学院医学技术学院卫生检疫教研室,上海 201318; 3. 黑龙江省疾病预防控制中心公共卫生检测所,黑龙江 哈尔滨 150036; 4. 哈尔滨医科大学第四附属医院,黑龙江 哈尔滨 150001

calculated.

[Results] Compared with the negative control group, the rat thymus coefficient and spleen coefficient in the perchlorate groups (except the 4.50 mg/kg group) decreased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) and especially in the 560.00 mg/kg group, as well as in the positive control group ($P < 0.01$). Compared with the negative control group, neutrophils increased significantly in the groups administered with 22.00 mg/kg perchlorate and above ($P < 0.01$); the concentrations of CD_4^+ decreased significantly in the 110.00 mg/kg group and 560.00 mg/kg group; IL-4 and IL-10 were significantly decreased in the groups administered with 22.00 mg/kg perchlorate and above ($P < 0.05$ or $P < 0.01$).

[Conclusion] Perchlorate may suppress immune function of rats.

Keywords: perchlorate; immune toxicity; IFN- γ ; CD_4^+ ; CD_8^+

Citation: TANG Xuan-yue, HAN Dan, YU Jia, et al. Effects of perchlorate on immune function of rats[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(10): 918-922. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17184

高氯酸盐是一种稳定性高、扩散快的持久性环境污染物质。高氯酸盐可以来自天然环境,也可以源于人工合成。自然来源主要由大气(光)化学反应形成 ClO_4^- ; 人工合成来源有火箭固体推进剂、烟火制造和军火工业等,以及含氯消毒剂、润滑油、涂料等产品^[1]。高氯酸盐由于水溶性高,易造成饮用水大范围污染,并通过水和食物经消化道进入人体。研究表明,高氯酸盐中的 ClO_4^- 能够竞争性地利用钠/碘转运体(sodium iodide symporter, NIS),抑制甲状腺吸收碘离子,影响甲状腺和脑垂体的激素水平,进而对机体生长发育、生殖行为及神经系统等方面产生危害^[2-4]。高氯酸盐在环境中降解需要几十年甚至更长时间,因此被普遍认为是一种新型的持久性内分泌干扰物^[5-6],受到很多国家的重视。美国环境保护署(Environmental Protection Agency, EPA)将高氯酸盐列入环境污染物候选名单^[7],规定饮用水中高氯酸盐的最大浓度为 $1 \mu\text{g/L}$ ^[8]。日本将其列为第一类危险物以及东京的公害物质^[9],而且对城市区域饮用水源中的高氯酸盐进行监测。

研究显示,高氯酸盐既可干扰甲状腺功能,还可对哺乳类、两栖类及鱼类等动物的生长发育、生殖行为、神经系统发育等造成一定的影响^[10-11]。免疫系统与神经系统、内分泌系统之间具有双向调节性。目前环境污染物质中一些持久性有机污染物的免疫毒性研究已受到关注,但这方面的报道还很少。因此,本研究将探讨高氯酸盐的免疫毒性。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

高氯酸钠(天津市科密欧化学试剂有限公司,中国),RPMI1640培养液、小牛血清、红细胞裂解液

(Sigma,美国),IFN- γ 、IL-4、IL-10、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 试剂盒(南京科佰生物科技有限公司,中国),环磷酰胺(上海华联制药有限公司,中国)。

1.2 动物与分组

36只健康Wistar雌性大鼠(北京维通利华实验动物技术有限公司,中国),体重180~220g。将大鼠随机分为6组(蒸馏水为阴性对照组,环磷酰胺为阳性对照组),每组6只。根据预实验,将染毒剂量设置为4.50、22.00、110.00、560.00 mg/kg。受试样品高氯酸盐溶液经灌胃染毒,连续5d。阳性对照组:采用已知的免疫抑制剂环磷酰胺40.00 mg/kg,用0.9%氯化钠注射液配制,腹腔注射每天1次,连续5d。第7天进行相关指标检测。

1.3 免疫指标检测

1.3.1 脏器系数 将Wistar大鼠于第7天用乙醚麻醉后处死,立即称量。按常规方法解剖,取出所需脏器。剥离各脏器外面的脂肪和结缔组织,用吸水纸吸取表面的血液和体液后立即称量。脏器系数(%)=[脏器重量(湿重)/体重]×100%。

1.3.2 白细胞计数(试管法) 第7天大鼠尾静脉取血,用稀乙酸将血液稀释20倍,待红细胞全部溶解后,滴入白细胞计数池中,在显微镜下计数。

1.3.3 白细胞分类计数 将血液制成血涂片,用瑞氏染液染色,在显微镜下计数100个白细胞,根据白细胞形态特征进行分类,求出各种白细胞的百分比。

1.3.4 血清IFN- γ 检测 血样在室温下放置2h,然后1000×g离心,离心后将血清置于离心管中分装,置于-20℃冰箱中备用。采用ELISA法检测血清样品中IFN- γ 质量浓度,具体的操作步骤详见试剂盒操作说明书。

1.3.5 脾脏IL-4、IL-10、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 检测 在无菌环境

中提取大鼠脾脏,称重、研磨、离心,取上清,冷藏备用。采用ELISA法检测脾脏样品中IL-4、IL-10、CD₄⁺、CD₈⁺的水平。

1.4 统计学分析

数据采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,用SPSS 11.5软件进行数据分析,多组间指标的比较采用方差分析,两两比较运用LSD检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 脏器系数

与阴性对照组相比,22.00、110.00、560.00 mg/kg高氯酸盐染毒组的大鼠胸腺系数和脾脏系数降低,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而肾脏系数和肝脏系数的差异无统计学意义($P > 0.05$);阳性对照组各脏器系数均明显降低($P < 0.01$)。见表1。

2.2 外周血白细胞计数及分类

22.00 mg/kg高氯酸盐染毒组的白细胞计数高于阴性对照组($P < 0.05$),但随着染毒浓度的增加,白细

胞数开始下降,560.00 mg/kg高氯酸盐染毒组低于阴性对照组($P < 0.01$)。白细胞分类中,与阴性对照组相比,高氯酸盐染毒组中性粒细胞比例随着染毒浓度的增加而增加;淋巴细胞比例随着染毒浓度的增加而降低,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞比例均无明显改变。见表2。

表1 高氯酸盐染毒5d后各组大鼠脏器系数(% , $\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	胸腺系数	脾脏系数	肾脏系数	肝脏系数
阴性对照组	0.17 ± 0.06	0.29 ± 0.09	0.75 ± 0.17	3.96 ± 0.44
高氯酸盐组(4.50 mg/kg)	0.18 ± 0.05	0.27 ± 0.02	0.74 ± 0.13	3.70 ± 0.19
高氯酸盐组(22.00 mg/kg)	0.15 ± 0.08*	0.25 ± 0.03*	0.71 ± 0.05	3.58 ± 0.33
高氯酸盐组(110.00 mg/kg)	0.15 ± 0.04*	0.26 ± 0.04*	0.73 ± 0.10	3.64 ± 0.40
高氯酸盐组(560.00 mg/kg)	0.14 ± 0.06**	0.25 ± 0.07**	0.72 ± 0.26	3.65 ± 0.14
阳性对照组	0.07 ± 0.02**	0.19 ± 0.18**	0.74 ± 0.08**	3.79 ± 0.51**

[注]与阴性对照组比较,* : $P < 0.05$; ** : $P < 0.01$ 。

表2 高氯酸盐染毒5d后各组大鼠外周血白细胞计数及分类($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

分组	白细胞计数($10^9/L$)	白细胞分类比例(%)				
		嗜酸性粒细胞	嗜碱性粒细胞	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞
阴性对照组	11.0 ± 2.6	2.05 ± 0.61	2.10 ± 0.88	31.42 ± 4.50	56.27 ± 8.67	13.08 ± 1.28
高氯酸盐组(4.50 mg/kg)	10.9 ± 1.6	2.70 ± 0.56	2.20 ± 1.72	29.73 ± 5.88	59.87 ± 9.43*	13.50 ± 0.80
高氯酸盐组(22.00 mg/kg)	14.7 ± 3.5*	2.46 ± 2.70	2.18 ± 8.90	39.87 ± 6.18**	42.49 ± 8.65**	13.80 ± 1.15
高氯酸盐组(110.00 mg/kg)	9.2 ± 4.2	3.00 ± 2.48	2.40 ± 0.42	41.62 ± 5.63**	38.89 ± 7.46**	14.09 ± 1.08
高氯酸盐组(560.00 mg/kg)	7.6 ± 1.5**	3.10 ± 0.84	1.32 ± 0.48	45.23 ± 1.83**	35.30 ± 5.94**	15.05 ± 2.59
阳性对照组	5.2 ± 1.2**	2.25 ± 0.61	1.13 ± 0.88	49.11 ± 4.23**	32.18 ± 6.67**	15.36 ± 1.28

[注]与阴性对照组比较,* : $P < 0.05$; ** : $P < 0.01$ 。

2.3 T淋巴细胞亚群指标测定

与阴性对照组相比,110.00、560.00 mg/kg高氯酸盐染毒组的CD₄⁺分子浓度降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。各染毒组的CD₈⁺分子浓度与阴性对照组相比,差异没有统计学意义($P > 0.05$)。110.00、560.00 mg/kg高氯酸盐染毒组的CD₄⁺/CD₈⁺值低于阴性对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与阴性对照组相比,阳性对照组的CD₄⁺、CD₈⁺分子浓度及CD₄⁺/CD₈⁺值的差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。见表3。

2.4 细胞因子质量浓度

与阴性对照组相比,22.00、110.00、560.00 mg/kg高氯酸盐染毒组的IFN- γ 、IL-4和IL-10质量浓度降低,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。其中,IL-4

和IL-10的质量浓度随着染毒水平的增加而降低。各染毒组IFN- γ 质量浓度低于阴性对照组($P < 0.01$),甚至低于阳性对照组。见表4。

表3 高氯酸盐染毒5d后各组大鼠T淋巴细胞亚群指标($\bar{x} \pm s$)

组别	数量(只)	CD ₄ ⁺ (ng/L)	CD ₈ ⁺ (ng/L)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
阴性对照组	6	16.05 ± 1.06	56.34 ± 2.08	0.29 ± 0.05
高氯酸盐组(4.50 mg/kg)	6	16.19 ± 2.17	61.02 ± 3.46	0.27 ± 0.07
高氯酸盐组(22.00 mg/kg)	6	14.49 ± 2.26	56.59 ± 3.61	0.26 ± 0.06
高氯酸盐组(110.00 mg/kg)	6	13.61 ± 1.37*	57.92 ± 2.73	0.24 ± 0.04*
高氯酸盐组(560.00 mg/kg)	6	12.74 ± 1.24**	55.33 ± 3.56	0.23 ± 0.05**
阳性对照组	5	11.22 ± 0.93**	50.10 ± 1.87**	0.22 ± 0.02**

[注]与阴性对照组比较,* : $P < 0.05$; ** : $P < 0.01$ 。

表4 高氯酸盐染毒5d后各组大鼠血清细胞因子浓度
($\bar{x} \pm s$, ng/L, $n=6$)

组别	IFN- γ	IL-4	IL-10
阴性对照组	216.00 \pm 36.57	62.62 \pm 0.14	71.99 \pm 5.51
高氯酸盐组(4.50 mg/kg)	124.20 \pm 34.44**	61.89 \pm 0.34	72.17 \pm 6.82
高氯酸盐组(22.00 mg/kg)	116.20 \pm 24.44**	56.27 \pm 0.42*	67.14 \pm 3.49*
高氯酸盐组(110.00 mg/kg)	118.11 \pm 15.02**	55.60 \pm 0.38*	64.93 \pm 3.43*
高氯酸盐组(560.00 mg/kg)	120.25 \pm 18.37**	52.54 \pm 0.43*	61.26 \pm 3.56**
阳性对照组	148.33 \pm 23.02**	42.38 \pm 0.21**	53.23 \pm 8.80**

[注]与阴性对照组比较,*: $P<0.05$;**: $P<0.01$ 。

3 讨论

本次研究选择环磷酰胺作为阳性对照,环磷酰胺是目前国内外在免疫低下模型中应用最多的物质,它可以抑制体液免疫和细胞免疫,从而造成机体免疫低下状态^[12-13]。脏器系数属于非功能性的检测指标,其变化能够说明受试动物染毒或接触有毒化学物质后免疫系统的损伤情况,最常用的指标是脾脏指数、胸腺指数。本次研究结果显示,与阴性对照组相比,大鼠胸腺系数和脾脏系数在22.00、110.00、560.00 mg/kg染毒组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示一定剂量的高氯酸盐可能对胸腺、脾脏产生抑制作用。

白细胞是人体血液中的免疫细胞,帮助身体抵抗传染病,是血液中重要的血细胞^[14]。白细胞计数结果显示,随着染毒浓度增加,白细胞数量明显下降,呈现机体免疫抑制趋势。其中4.50 mg/kg染毒组白细胞计算与阴性对照组接近,而22.00 mg/kg染毒组明显高于阴性对照组,但随着高氯酸盐浓度的增加,又出现下降的趋势。这种现象符合毒物兴奋效应(hormesis),即在低剂量条件下表现为适当的刺激(兴奋)作用,而在高剂量条件下表现为抑制作用^[15]。因此,可以推测高氯酸盐的毒性可能存在毒物兴奋效应。高氯酸盐染毒组白细胞分类的变化表现为中性粒细胞较阴性对照组高,而淋巴细胞较阴性对照组低。

T细胞亚群之间的相互作用维持着正常的免疫功能,T细胞具有多种生物学功能,如直接杀伤靶细胞,辅助或抑制B细胞产生抗体等^[16]。CD₄⁺和CD₈⁺T淋巴细胞是按其表面标志和功能所区分的不同亚群,其数值的改变是许多疾病的主要表现。CD₄⁺/CD₈⁺值是反映免疫功能紊乱的敏感性指标,也可反映机体内环境的稳定性,两者之间的平衡决定了总的免疫效应^[17]。当CD₄⁺/CD₈⁺值增大说明免疫功能处于过度活跃状态,容易出现自身免疫反应,而比值下降说明处于抑制状

态,常见于免疫缺陷病或者病毒感染^[18]。另外,本研究发现,阳性对照组CD₄⁺/CD₈⁺值明显降低($P<0.01$),说明该组大鼠的免疫系统和造血功能受到抑制,与有关报道一致^[19]。高氯酸盐染毒组CD₄⁺/CD₈⁺值低于阴性对照组,CD₄⁺分子浓度随着染毒浓度的增高而下降。由此可以推测,高氯酸盐能够对大鼠机体产生免疫抑制作用,并且随着染毒浓度的增加,抑制作用加强。

Th1介导细胞免疫功能,以IL-2、IFN- γ 、TNF- α 为代表,Th2介导体液免疫,分泌IL-4、IL-5、IL-10等,Th0为具有向Th1、Th2分化的潜能细胞^[20]。研究表明,可以将IFN- γ 和IL-4分别作为Th1和Th2细胞的特征性细胞因子^[21],如在肿瘤宿主中,这种平衡会逐渐遭到破坏,Th2细胞占优势时将保护肿瘤,发生免疫逃逸^[3],对Th1和Th2细胞均具有下调的作用^[22]。本研究中环磷酰胺致大鼠机体免疫低下,与阴性对照组相比,IFN- γ 、IL-4和IL-10水平明显下降($P<0.01$)。与阴性对照组相比,高氯酸盐22.00、110.00、560.00 mg/kg剂量组IFN- γ 、IL-4和IL-10细胞因子指标均明显下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。这提示,一定剂量的高氯酸盐可减少细胞因子的释放,从而降低免疫功能。

此次研究仅针对高氯酸盐的免疫毒性,研究结果显示,高氯酸盐对机体免疫系统表现为潜在的毒作用,可导致免疫系统自稳功能破坏,进而发生免疫活性变化。免疫活性的降低则表现为免疫抑制,是各种健康问题的根源。为更好地了解高氯酸盐的免疫毒性,尚需进一步研究其可能的机制。

参考文献

- [1] Urbansky ET, Schock MR. Issues in managing the risks associated with perchlorate in drinking water[J]. J Environ Manage, 1999, 56(2): 79-95.
- [2] Sanchez CA, Krieger RI, Khandaker N, et al. Accumulation and perchlorate exposure potential of lettuce produced in the lower Colorado River region[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(13): 5479-5486.
- [3] York RG, Lewis E, Brown WR, et al. Refining the effects observed in a developmental neurobehavioral study of ammonium perchlorate administered orally in drinking water rats. I. Thyroid and reproductive effects[J]. Int J Toxicol, 2005, 24(6): 403-418.
- [4] Ting D, Steinmaus C. Perchlorate: Human toxicity[M]//

- Encyclopedia of Environmental Health. Burlington : Elsevier Science ,2011 : 364-370.
- [5] Urbansky E T , Magnuson M L , Kelty C A , et al. Perchlorate uptake by salt cedar(*Tamarix ramosissima*) in the Las Vegas Wash riparian ecosystem[J]. *Sci Total Environ* ,2000 , 256 (2/3): 227-232.
- [6] Stetson S J , Wanty R B , Helsel D R , et al. Stability of flow levels of perchlorate in drinking water and natural water samples[J]. *Anal Chim Acta* ,2006 , 567(1): 108-113.
- [7] Koester C J , Moulik A. Trends in environmental analysis[J]. *Anal Chem* ,2005 , 77(12): 3737-3754.
- [8] 高乃云, 李富生, 汤浅晶, 等. 去除饮用水中高氯酸盐的研究进展[J]. *中国给水排水* ,2003 , 19(7): 47-49.
- [9] Kosaka K , Asami M , Matsuoka Y , et al. Occurrence of perchlorate in drinking water sources of metropolitan area in Japan[J]. *Water Res* ,2007 , 41(15): 3474-3482.
- [10] 李玄, 尹大强, 于振洋, 等. 环境污染免疫毒性及其研究技术[J]. *生态毒理学报* ,2013 , 8(6): 857-863.
- [11] 吴春笃, 李顺, 许小红, 等. 高氯酸盐的环境毒理学效应及其机制的研究进展[J]. *环境与健康杂志* ,2013 , 30(1): 85-89.
- [12] Artym J , Zimecki M , Kruzel M L. Reconstitution of the cellular immune response by lactoferrin in cyclophosphamide-treated mice is correlated with renewal of T cell compartment[J]. *Immunobiology* ,2003 , 207(3): 197-205.
- [13] Artym J , Zimecki M , Paprocka M , et al. Orally administered lactoferrin restores humoral immune response in immunocompromised mice[J]. *Immunol Lett* ,2003 , 89(1): 9-15.
- [14] 范世忠. 人体里的卫士 - 白血球[J]. *生命与灾祸* ,1997 (6): 24.
- [15] 龚春梅, 庄志雄. 浅议毒物兴奋效应[J]. *中山大学研究生学刊: 自然科学与医学版* ,2007(4): 24-34.
- [16] 汤鲁明, 卢中秋, 姚咏明. 丝裂原活化蛋白激酶 p38 在调节 T 淋巴细胞增生和分化中的作用[J]. *医学研究杂志* ,2010 , 39(2): 9-13.
- [17] Hung K , Hayashi R , Lafond-Walker A , et al. The central role of CD4⁺ T cells in the antitumor immune response[J]. *J Exp Med* ,1998 , 188(12): 2357-2368.
- [18] Yu N , Li X , Song W , et al. CD4⁺CD25⁺CD127^{low} T cells : A more specific Treg population in human peripheral blood[J]. *Inflammation* ,2012 , 35(6): 1773-1780.
- [19] 张琰, 程建峰, 贺建荣, 等. 黄芪多糖对环磷酰胺致小鼠骨髓抑制及毒性的保护作用[J]. *第四军医大学学报* ,2003 , 24(5): 447-448.
- [20] Raghupathy R , Kalinka J. Cytokine imbalance in pregnancy complications and its modulation[J]. *Front Biosci* ,2008 , 13 : 985-994.
- [21] Akdis M , Verhagen J , Taylor T , et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells[J]. *J Exp Med* ,2004 , 199(11): 1567-1575.
- [22] Kosaka S , Tamauchi H , Terashima M , et al. IL-10 controls Th2-type cytokine production and eosinophil infiltration in a mouse model of allergic airway inflammation[J]. *Immunobiology* ,2011 , 216(7): 811-820.

(收稿日期 : 2017-03-01 ; 录用日期 : 2017-08-30)

(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 陈姣 ; 校对 : 汪源)