

Th17/Treg 细胞失衡在嗜酸粒细胞性慢性
鼻-鼻窦炎伴鼻息肉黏膜重塑中的作用*武大伟¹ 宋倩¹ 王建亭^{1△}

[关键词] 鼻窦炎;鼻息肉;嗜酸粒细胞;Th17/Treg 细胞;免疫调节

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.20.029

[中图分类号] R765.4 [文献标志码] A

Study on the function and mechanism of Th17/Treg imbalance
on mucosal remodeling of ECRSwNP

Summary Chronic rhinosinusitis (CRS) can be controlled by a combination of conservative treatment and surgical procedures. However, there is one group of CRS endotypes, refractory CRS, such as eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyp (ECRSwNP), for which the current treatment strategies of anti-inflammatory and/or antibiotic therapy or surgical removal of the lesion to improve sinus drainage are less effective. This lack of treatment efficacy highlights the need for further fundamental and clinical research to improve or restore nasal mucosal function of CRS. The role of the immune response in the pathogenesis of mucosal remodeling, which is a key problem in refractory CRS, is of particular current interest. ECRSwNP characterized by Th17/Treg imbalance induced by IL-6 has a different mucosal remodeling pattern. This review intends to illustrate the role of the imbalance between Th17 (T helper 17) and Treg (regulatory T) cells in the mucosal remodeling of ECRSwNP and to suggest a novel therapeutic target on treating ECRSwNP.

Key words sinusitis; nasal polyps; eosinophils; Th17/Treg cells; immunoregulation

慢性鼻-鼻窦炎(CRS)发病机制复杂,目前以鼻息肉联合嗜酸粒细胞(eosinophils, EOS)浸润为指标的分类有助于临床治疗策略的选择,非嗜酸粒细胞性 CRS 发病机制更倾向于鼻道窦口复合体阻塞,导致鼻窦内相对缺氧,继发鼻窦黏膜功能及结构改变;而嗜酸粒细胞性 CRS 多伴鼻息肉,称为嗜酸粒细胞性 CRS 伴鼻息肉(eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyp, ECRSwNP),其往往合并变应性鼻炎、哮喘等变应性疾病,此三者统称为变应性气道疾病^[1],相应的鼻窦炎称为变应性鼻窦炎,归于难治性鼻窦炎范畴^[2]。难治性鼻窦炎致病因素复杂,其中全身性因素多源于全身性炎症反应或全身性病变在鼻腔鼻窦黏膜的局部表现,如变态反应、哮喘、嗜酸粒细胞性鼻窦炎及鼻息肉,提示变应性因素为难治性鼻窦炎的重要病因;其他一些明确病因如原发性纤毛功能障碍、阿司匹林耐受不良、免疫缺陷(特别是 IgG 及其亚型缺陷)及反流性疾病也一定程度导致难治性鼻窦炎^[3]。新近一项研究表明,ECRSwNP 的窦口引流障碍与鼻道窦口复合体的阻塞无相关性^[4],且此类患者多伴有免疫紊乱。治疗有效性的缺乏使得我们进一步跟进

以恢复或改善鼻黏膜功能为中心的基础研究;实际上,鼻黏膜恢复到生理状态的能力一定程度上决定了患者的预后,其中鼻黏膜重塑的研究为目前研究的重点及难点。本综述通过对 ECRSwNP 发病机制的深入了解,期望以免疫调节干预黏膜重塑的进程,进而达到控制疾病的目的。

1 Th17/Treg 失衡与 ECRSwNP 黏膜重塑

新近研究表明,ECRSwNP 作为一类难治性鼻窦炎存在免疫紊乱,表现为以 Th17/Treg 失衡为特点,其中 CD4⁺ RORγt⁺ T 细胞(即 Th17)增多而 CD4⁺ Foxp3⁺ T 细胞(即 Treg)减少,继发以 Th2 为主的免疫反应,持续的鼻黏膜免疫紊乱导致功能障碍,并具有区别于其他亚型鼻窦炎的黏膜重塑特点^[5];而其他病因如原发性纤毛功能障碍、阿司匹林耐受不良、免疫缺陷及反流性疾病等导致的难治性鼻窦炎因致病机制相对明确,可与变应性因素共存而加剧鼻窦炎的难治性。免疫紊乱被认为是 ECRSwNP 发病的主要原因之一,对 Th17 细胞及 Treg 细胞的深入研究改进了以往评估免疫紊乱个体时以 Th1/Th2 细胞失衡的认识;新近研究表明,当前大部分疾病,包括变应性疾病、自身免疫性疾病、癌症等,其免疫紊乱多以 Th17-Tregs 失衡为源头,这为理解免疫与炎症、免疫耐受与免疫抑制提供了一个全新的免疫紊乱机制框架,而靶向促炎作用的 Th17 细胞或靶向免疫耐受作用的 Treg 细胞,在调节疾病个体免疫紊乱中赋予了很好的治疗前景^[6]。

* 基金项目:北京市教育委员会科技计划面上项目(No: KM201210025027)

¹首都医科大学附属北京朝阳医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100020)

△ 审校者

通信作者:王建亭, E-mail:tingjw@126.com

1.1 Treg 细胞与 EOS 浸润

诱导性 $CD4^+Foxp3^+$ T 细胞定义为 iTreg 细胞,在外周淋巴组织中接触特异性抗原或免疫抑制因子如 IL-10、转化生长因子- β (TGF- β)时诱导产生,作为一类具有免疫调节功能的成熟 T 细胞亚群而存在,在自身免疫性疾病预防、免疫内环境的稳定、感染时免疫反应调节等方面发挥关键作用;Treg 具有抑制其他免疫细胞如 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 效应细胞的激活、增殖及功能的潜在效应,主要通过叉头翼状螺旋转录因子 P3(Foxp3)表达进而发挥以细胞接触和细胞因子分泌机制为主的免疫抑制^[7];iTreg 抑制机制的发挥涉及多个膜表面分子、细胞因子及信号传导途径,目前发现的有 CD25(IL-2R α)、T 淋巴细胞毒性相关抗原-4(CTLA-4)、TGF- β 、IL-10、Foxp3、GATA3、STAT6、TRAF6、ICOS、GARP 等,其中 CTLA-4 为 iTreg 细胞构成性表达,联同 Foxp3、HECT-类型 E3 泛素连接酶、TRAF6 及 ICOS 在 iTreg 细胞发挥免疫抑制、介导效应细胞的凋亡中发挥关键作用,尤其在抑制 Th2 型变态反应中起决定性作用。Treg 细胞数量减少或功能减退可直接导致 Th1-Th2 失衡,表现为 Th2 细胞免疫反应亢进,而 Th2 型免疫反应为变应性免疫反应的特点,可继发 IgE 介导的 EOS 浸润,使得 ECRSwNP 鼻黏膜以 EOS 浸润为主,而数量增多的 EOS 直接或间接地促进黏膜重塑。

1.2 Th17 细胞与中性粒细胞浸润

$CD4^+ROR\gamma t^+$ T 细胞定义为 Th17,抗原识别过程中主要由 TGF- β 、IL6 及 IL23 诱导分化,在抵抗细胞外病原菌及介导多种自身免疫性疾病中发挥关键的作用,本身具有很强的促炎作用^[8]。TGF- β 为 Th17 细胞分化所必须,联合 IL-6 维持 Th17 细胞的分化,主要是通过 STAT3 途径上调和激活关键转录因子 ROR γt ,继发 TH17 细胞相关细胞因子的分泌,如 IL-17、IL-21、IL-22^[9-10];其中 IL-17A 在自身免疫性疾病、炎症及肿瘤中发挥主要作用,在宿主抗细菌及真菌反应中也发挥重要作用^[11];需要指出的是,IL-17A 能够诱导中性粒细胞直接或间接汇聚到炎症部位,且 IL-17A 表达水平与 CXCL8 和中性粒细胞气道炎症成正相关^[12];新近的一些研究表明,亚洲人群尤其中国,46% 存在嗜中性粒细胞浸润性鼻息肉,这类患者对口服激素效果差^[13],此外高表达的 IL-17 受体 D 与嗜中性粒细胞浸润性鼻息肉中性粒细胞浸润程度具有相关性,IL-17 在鼻息肉的形成中具有一定的作用^[14],另有研究表明 IL-17A 在嗜酸性鼻息肉发病及黏膜重塑中发挥重要作用^[15]。总的来说,Th17 细胞增多可导致血清 IL-17 水平升高,继发鼻黏膜中性粒细胞浸润,并促进鼻黏膜重塑,进而影响鼻窦炎的发展及结局。

1.3 Th17/Treg 失衡与 ECRSwNP 黏膜重塑

新近研究显示:鼻息肉患者存在 Th17、Treg 失衡(表现为 Th17 细胞增加、Treg 细胞数量下降),尤其在变应性患者中,Th17/Treg 失衡可能在鼻息肉的发生发展中起重要作用,且变应性因素加剧两者失衡,加重鼻息肉炎症状态^[16]。同样为气道高反应的变应性哮喘,也存在 Th17/Treg 失衡,被认为在哮喘恶化中发挥关键作用^[17]。

ECRSwNP 患者鼻黏膜以嗜酸粒细胞浸润及显著水肿为特点,具有典型的区别于非嗜酸粒细胞性 CRS 的黏膜重塑模式,表现为 TGF β 1 及其受体表达(TGF- β R1、TGF- β R2 及 TGF- β R3)均下降,TGF- β 2 高表达^[18],而 MMP-7 及 MMP-9 表达上调,与其功能拮抗的 TIMP-1 及 TIMP-4 表达下降^[19],值得注意的是 Foxp3 mRNA 值也下降^[20];组织学上表现为以白蛋白沉积、上皮炎症细胞浸润、胶原沉积下降、基膜增厚为特征;细胞外基质蛋白(extracellular matrix protein,ECM)的沉积和清除循环因免疫紊乱而发生障碍;目前认为 ECRSwNP 鼻黏膜重塑机制大多倾向于 MMPs/TIMPs 比例失衡导致 ECM 的合成及降解失衡,其失衡可能主要由 TGF- β 1 介导(TGF- β 1 可以抑制 MMPs 产量,同时促进 TIMPs 的产生);需要指出的是,TGF- β 1 作为黏膜重塑主要调节因子,还表现为诱导纤维母细胞增殖并向肌成纤维细胞分化,此两类细胞可造成胶原及其他 ECM 沉积,而 TGF- β 1 需从不活跃的状态中释放成为具有活性的激活态,并作用于 TGF- β Rs 上,后者激活 SMAD2/3,引发相关效应,而 TGF- β 各亚型(尤其 TGF- β 1)的激活及表达调节机制尚未得到明确阐释^[21]。

ECRSwNP 患者免疫紊乱以 Th17/Treg 失衡为特点,表现为 Th17 细胞数量增加、Treg 细胞数量下降,Th17 细胞增加导致中性粒细胞浸润,而 Treg 细胞数量减少导致 EOS 增多,实际上 ECRSwNP 的炎症细胞以 EOS 浸润为主,伴中性粒细胞增多。EOS 及中性粒细胞炎症环境对于黏膜重塑相关因子的产生非常关键。TGF- β 主要来源于炎症细胞,尤其 EOS 细胞^[22],EOS 为哮喘及 ECRSwNP 的主要效应细胞;IL-5 在嗜酸性细胞分化、成熟、动员、激活、存活中发挥主导作用,EOS 在黏膜重塑中的中心作用已被 IL-5 缺陷及 EOS 缺陷小鼠模型验证^[23-24],美泊利单抗(mepolizumab)为完全人源化的抗 IL-5 单克隆 IgG 抗体,阻断 IL-5 通路,其能够显著减少气道及血液中嗜酸性细胞数量^[25];此外,IL-17A 介导的中性粒细胞增多在嗜酸性鼻息肉黏膜重塑中也发挥重要作用^[26];ECRSwNP 鼻黏膜以 EOS 浸润为主,同时中性粒细胞计数也增多,在这种混合炎症细胞浸润的情况下,通过免疫调节下调 Th17 细胞进而减弱中性粒

细胞浸润、上调 Treg 细胞减弱 EOS 浸润,使黏膜炎症向利于黏膜重塑预防或延缓的状态发展。

临床上, ECRS_{NP}、变应性鼻炎及哮喘合并率很高, 且相应鼻窦炎在临床上易反复发作、治疗反应性差, 三种疾病亚型的免疫紊乱以 Th17/Treg 失衡为特点。通过系统性地干预免疫进程, 下调促炎效应的 Th17 细胞及上调抑炎效应的 Treg 细胞, 矫正失衡, 有望从根源上解决鼻息肉治疗反应差的问题, 尤其合并变应性鼻炎、哮喘时。

2 IL-6 介导 Th17/Treg 失衡信号通路及负反馈调节

深入了解 ECRS_WNP 患者 Th17/Treg 细胞失衡的介导机制为干预失衡的关键。Th17 及 Treg 细胞均从 CD4⁺ T 分化而来,目前关于影响原始 CD4⁺ T 细胞分化因素的探究已经在分子生物学各个层次上进行,通过高通量基因表达分析、细胞因子检测及信号通路研究,来发现异常,找出分化节点,继而调控。相关研究表明,原始 CD4⁺ T 分别向 Th17 及 Treg 细胞分化的调节途径密切相关,首先 TGF- β 的刺激为两种亚型细胞的分化所必须,而在 TGF- β 的作用下,两种亚型细胞的分化彼此相互调节,表现为此起彼伏,这主要归因于 ROR γ t 和 Foxp3 之间的相互抵抗;此外,存在一些促使极化的细胞因子,如 IL-6、全反式维甲酸,能够在 TGF- β 作用的基础上同时分别抑制和促进两种不同亚型的分化,表现为 IL-6 使 Th17 细胞数量相对增多而

Treg 细胞数量减少,维甲酸则起相反作用^[27]。

2.1 IL-6 信号途径在介导 Th17/Treg 失衡中的作用

新近研究表明, IL-6 及低氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 对两 T 细胞亚型生成起关键作用, 相关的研究已经在类风湿关节炎等中得到深入研究并证实, 研究表明通过阻断 IL-6 信号途径可显著增加 Treg 细胞数量, 减少 Th17 细胞数量, 使 Th17/Treg 向更有利于机体保护状态发展, 具体表现为 IL-6 促进 TGF- β 介导的 Th17 细胞的分化及发展, 而 IL-6 抑制 TGF- β 介导的 Treg 分化^[28-30]; 相关疾病模型研究表明, 过表达 IL-6 将导致自身免疫性疾病, 比如多发性硬化、类风湿关节炎, 而 Th17 被认为主要致病细胞; 另一个调节因子 HIF-1 在 Treg 及 Th17 细胞分化中也起关键作用, 主要促进 Th17 细胞增生同时抑制 Treg 细胞增生^[31-32]; 实际上 IL-6 主要通过 IL-6 信号通路上调 HIF-1 表达进而发挥主导 Treg 及 Th17 细胞分化的效应。

IL-6 在 CRS 伴鼻息肉中高表达^[33-34], 且增加的 IL-6 及 sIL-6R 将导致 IL-6 途径过分激活, 导致 Treg 细胞数量减少和功能下降, 同时 Th17 细胞免疫反应增强, 此免疫失衡有助于 ECRSwNP 炎症的维持。具体的信号途径(图 1)为: IL-6 结合到特异性 80 kD 受体 (IL-6R, CD 126), 此复合体与 130 kD 信号转导分子即 gp130 (CD130) 发生联系,

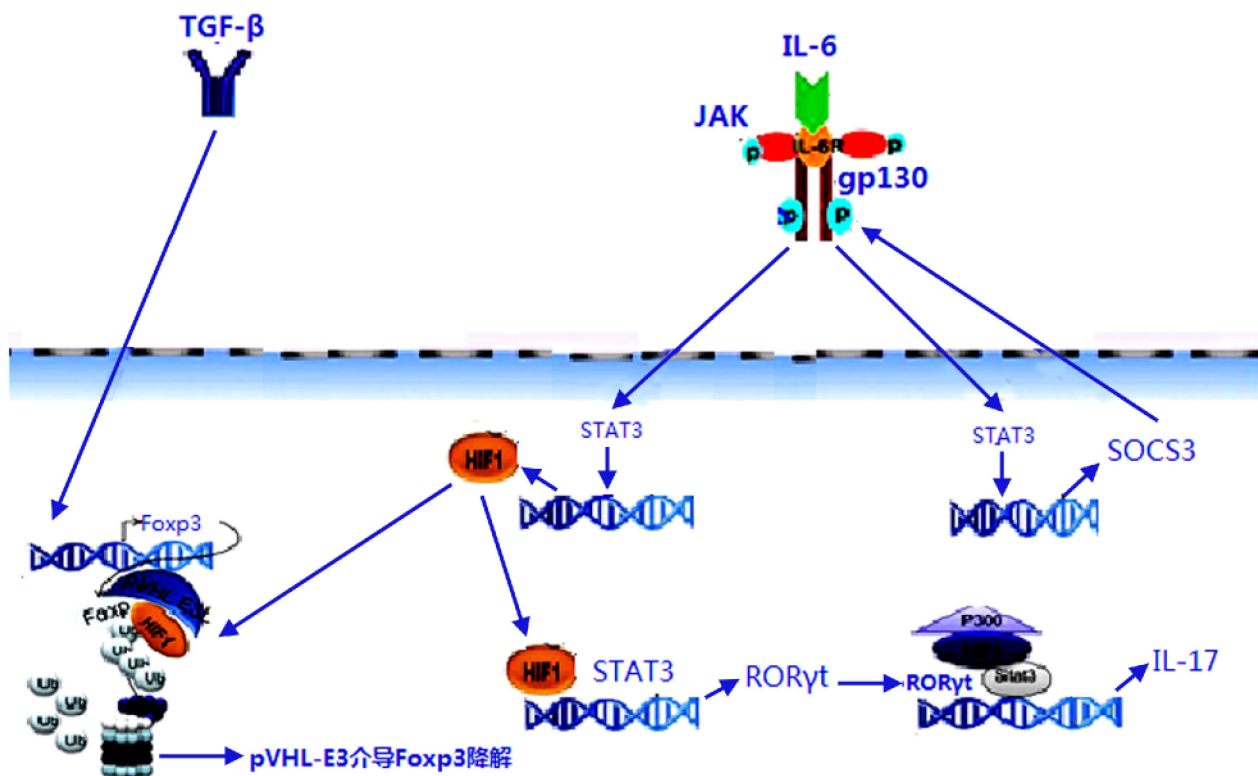


图 1 IL-6 介导的 Th17/Treg 细胞失衡及 IL-6 受体信号途径负反馈机制示意图

激活的 STAT3 结合到 HIF-1 基因启动子,并导致 HIF-1 高表达;HIF-1 为一种异质二聚体转录因子,包含具有氧气感受调节能力的 HIF-1 α 亚基以及构成性表达的 HIF-1 β 亚基。T 细胞在含氧量高低时均可诱导生成 HIF-1 α ,包括 STAT3 途径、TCR 触发以及 PI3K 介导的途径。HIF-1 对于促进 Th17 及抑制 Treg 生成的具体机制已经得到深入的研究;HIF-1 α 激活 ROR γ t 转录并协作 ROR γ t 及 p300 形成复合体,靶向激活趋化到 IL17 基因启动子上,从而调节 Th17 相关基因的表达;同时 HIF-1 通过结合到 Foxp3,有助于蛋白酶体的降解,从而减弱 Treg 活性及功能^[35];此外 IL-6 基因多态性证明与鼻息肉、鼻窦炎及哮喘易感性相关^[36-37]。

2.2 IL-6 信号途径的负反馈途径

细胞因子在固有免疫及适应性免疫中起主要作用,然而过量的细胞因子及细胞因子信号途径失调可引起各种疾病,包括变应性疾病、自身免疫性疾病、炎症、癌症等。大部分的细胞因子利用 JAKs-STATs 途径发挥作用,抑制信号因子(suppressor of cytokine signaling,SOCS)在此途径发挥负性调节机制^[38],并维持机体的免疫反应平衡。SOCS 结合到 JAK 或受体上发挥抑制作用,SOCS 具有多个家族成员,其中 SOCS1、SOCS3 为 JAKs 强的抑制因子,二者肽链氮端均包含激酶结合抑制区域,且对于效应 T 细胞分化非常重要。

IL-6 介导的 Th17/Treg 分化失衡的信号途径中,存在一些负反馈调节,目前鉴定出来的为 IL-6-gp130-JAK-SOCS3 途径,生成的 SOCS3 通过 IL-6 受体抑制 STAT3 激活,而 STAT3 为介导 HIF-1 生成的关键因子^[39],从而产生负反馈效应。

2.3 IL-6 信号途径过分激活

目前国内外的研究中,有关 IL-6 信号途径过分激活机制的研究相对较少。已证明鼻息肉患者 IL-6 信号途径活性亢进,尤其在合并变应性因素情况下更为显著^[40];此外金黄色葡萄球菌能在体外促进鼻息肉黏膜上皮 IL-6 合成,可能导致 Th2 型免疫反应^[41];IL-6 基因多态性研究表明,IL-6 基因-572 位点基因多态性与 CRS 的发病有关,CC 基因型可能是其发病的一个独立危险因素^[42],但此研究的对象为 CRS 与正常人,没有进一步区分鼻窦炎亚型,因此结论有一定局限性。综合以上分析,我们推测 IL-6 信号途径成分在基因水平可能存在改变,而感染等外界环境因素有可能促进 IL-6 基因的表达,但有待进一步深入研究证实。

3 展望

结合以上分析,推测 IL-6 受体信号途径在原始 CD4⁺T 细胞分化过程中起关键调控作用,激活的下游调节因子 STAT3、HIF-1、SOCS3 在 Th17/

Treg 失衡过程中起决定性作用,继发引起 IL-17A 介导的中性粒细胞浸润和 Th2 免疫反应亢进引起的 EOS 浸润为主的炎症,两种炎性细胞共同促进黏膜重塑,并导致 ECRSwNP 难治。考虑到 IL-6 在改变 Th17/Treg 平衡中的显著作用,控制 IL-6 活性被认为是控制各种变应性疾病、自身免疫性疾病及炎症疾病的有效方式。此综述提供了新的角度认识 ECRSwNP 的发病机制及其黏膜重塑机制,为临床免疫调节鼻息肉、制定预防或逆转黏膜重塑相关治疗方案提供了新思路,为难治性鼻窦炎提供了新的治疗策略。

参考文献

- [1] JARVIS D, NEWSON R, LOTVALL J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe[J]. *Allergy*, 2012, 67: 91-98.
- [2] FOKKENS W J, LUND V J, MULLOL J, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012[J]. *Rhinol Suppl*, 2012, 23: 1-298.
- [3] 韩德民. 正确理解难治性鼻-鼻窦炎[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 48(2): 113-114.
- [4] SNIDVONGS K, CHIN D, SACKS R, et al. Eosinophilic rhinosinusitis is not a disease of ostiomeatal occlusion[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123: 1070-1074.
- [5] SHI L L, XIONG P, ZHANG L, et al. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns[J]. *Allergy*, 2013, 68: 101-109.
- [6] CHEN X, OPPENHEIM J J. Th17 cells and Tregs: unlikely allies[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, [Epub ahead of print]
- [7] MARTIN H, TAUBE C. Regulatory T cells and regulation of allergic airway disease[J]. *Am J Clin Exp Immunol*, 2012, 1: 166-178.
- [8] BETTELLI E, OUKKA M, KUCHROO V K. T (H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8: 345-350.
- [9] IVANOV I I, MCKENZIE B S, ZHOU L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17 + Thelper cells[J]. *Cell*, 2006, 126: 1121-1133.
- [10] ZHOU L, IVANOV I I, SPOLSKI R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8: 967-974.
- [11] KORN T, BETTELLI E, OUKKA M, et al. IL-17 and Th17 Cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 485-517.
- [12] BETTELLI E, OUKKA M, KUCHROO V K. T (H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity[J]. *Nat Immunol*, 2007, 8: 345-350.
- [13] WEN W, LIU W, ZHANG L, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129: 1522-1528.
- [14] JIANG X D, LI G Y, LI L, et al. The characterization

- of IL-17A expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2011, 25: 171–175.
- [15] ONO N, KUSUNOKI T, IKEDA K. Relationships between IL-17A and macrophages or MUC5AC in eosinophilic chronic rhinosinusitis and proposed pathological significance[J]. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2012, 3: 50–54.
- [16] SHEN Y, TANG X Y, YANG Y C, et al. Impaired balance of Th17/Treg in patients with nasal polyposis [J]. *Scand J Immunol*, 2011, 74: 176–185.
- [17] SHI Y H, SHI G C, WAN H Y, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2011, 124: 1951–1956.
- [18] VAN BRUAENE N, DERYCKE L, PEREZ-NOVO C A, et al. TGF- β signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124: 253–259, e1–2.
- [19] MALINSKY R R, VALERA F C, CAVALLARI F E, et al. Matrix metalloproteinases and their impact on sinus extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013, 270: 1345–1348.
- [20] ROONGROTWATTANASIRI K, PAWANKAR R, KIMURA S, et al. Decreased Expression of FOXP3 in Nasal Polyposis[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2012, 4: 24–30.
- [21] KOU W, HU G H, YAO H B, et al. Regulation of transforming growth factor- β 1 activation and expression in the tissue remodeling involved in chronic rhinosinusitis[J]. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 2012, 74: 172–178.
- [22] OHNO I, LEA R G, FLANDERS K C, et al. Eosinophils in chronically inflamed human upper airway tissues express transforming growth factor beta 1 gene (TGF β 1)[J]. *J Clin Invest*, 1992, 89: 1662–1668.
- [23] CHO J Y, MILLER M, BAEK K J, et al. Inhibition of airway remodeling in IL-5-deficient mice[J]. *J Clin Invest*, 2004, 113: 551–560.
- [24] TANAKA H, KOMAI M, NAGAO K, et al. Role of interleukin-5 and eosinophils in allergen-induced airway remodeling in mice[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2004, 31: 62–68.
- [25] BUSSE W W, RING J, HUSS-MARP J, et al. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125: 803–813.
- [26] ONO N, KUSUNOKI T, IKEDA K. Relationships between IL-17A and macrophages or MUC5AC in Eosinophilic chronic rhinosinusitis and proposed pathological significance[J]. *Allergy Rhinol (Providence)*, 2012, 3: e50–54.
- [27] HONG T, XING J, LI L, et al. A mathematical model for the reciprocal differentiation of T helper 17 cells and induced regulatory T cells[J]. *PLoS computational biology*, 2011, 7: e1002122.
- [28] TANAKA T. Can IL-6 blockade rectify imbalance between Tregs and Th17 cells [J]? *Immunotherapy*, 2013, 5: 695–697.
- [29] PESCE B, SOTO L, SABUGO F, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on the balance between regulatory T cells and T helper type 17 cells in rheumatoid arthritis patients [J]. *Clin Exp Immunol*, 2013, 171: 237–242.
- [30] KIMURA A, KISHIMOTO T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40: 1830–1835.
- [31] DANG E V, BARBI J, YANG H Y, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cell*, 2011, 146: 772–784.
- [32] BARBI J, PARDOLL D, PAN F. Metabolic control of the Treg/Th17 axis[J]. *Immunol Rev*, 2013, 252: 52–77.
- [33] PETERS A T, KATO A, ZHANG N. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125: 397–403.
- [34] DANIELSEN A, TYNNING T, BROKSTAD K A. Interleukin 5, IL6, IL12, IFN- γ , RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006, 263: 282–289.
- [35] PETERS A T, KATO A, ZHANG N, et al. Evidence for altered activity of the IL-6 pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125: 397–403.
- [36] KOSUGI E M, DE CAMARGO-KOSUGI C M, HIRAI E R, et al. Interleukin-6-174 G/C promoter gene polymorphism in nasal polyposis and asthma[J]. *Rhinology*, 2013, 51: 70–76.
- [37] CAROW B, ROTTENBERG M E. SOCS3, a Major Regulator of Infection and Inflammation[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 58–58.
- [38] BABON J J, KERSHAW N J, MURPHY J M, et al. Suppression of cytokine signaling by SOCS3: characterization of the mode of inhibition and the basis of its specificity[J]. *Immunity*, 2012, 36: 239–250.
- [39] BABON J J, VARGHESE L N, NICOLA N A. Inhibition of IL-6 family cytokines by SOCS3[J]. *Semin Immunol*, 2014, 2: 13–19.
- [40] WANG X Q, HU G H, KANG H Y, et al. Significance of the IL-6 pathway in nasal polyposis in Chinese patients [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2013, 31: 11–19.
- [41] SACHSE F, BECKER K, VON EIFF C, et al. Staphylococcus aureus invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 in nasal epithelial cells in vitro[J]. *Allergy*, 2010, 65: 1430–1437.
- [42] 张美丽, 倪培华, 蔡昌枰, 等. IL-6 基因多态性与慢性鼻-鼻窦炎易感性的相关性研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 26(5): 197–200, 204.

(收稿日期: 2014-06-17)