

卵白蛋白介导白毛黑眼兔变应性鼻炎模型树突状细胞功能的改变

屠珏¹, 徐孝平¹, 谷焕鹏², 陈方明¹, 刘军平¹, 徐剑钦^{1*}

(1. 浙江中医药大学动物实验研究中心/比较医学研究所, 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学基础医学院, 杭州 310053)

【摘要】 目的 比较观察卵白蛋白(OVA)诱导的白毛黑眼兔(WHBE兔)和日本大耳白兔(JW兔)变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)模型外周血来源树突状细胞(dendritic cells, DC)的功能,揭示WHBE兔对AR敏感的可能机制。**方法** 以OVA诱导建立WHBE兔和JW兔AR模型,每次激发后观察动物一般体征,进行鼻黏膜HE染色,观察组织病理学改变。分离外周血DC,流式细胞仪检测外周血DC表面分子CD86的表达以及DC摄取抗原的能力,同时,采用荧光定量PCR检测外周血DC甘露糖受体(mannose receptor, MR)的mRNA表达水平。进一步以CFSE标记T细胞,流式细胞仪检测外周血DC诱导T细胞增殖能力。**结果** 一般体征和HE染色观察显示,WHBE兔和JW兔模型组动物均表现为典型的变应性鼻炎症状和组织病理学改变,提示模型构建成功。WHBE兔AR模型组外周血DC CD86的表达不仅极显著高于正常对照组,亦极显著高于JW兔AR模型组($P < 0.01, P < 0.01$)。正常稳态下,WHBE兔外周血DC MR的mRNA相对表达量极显著高于JW兔($P < 0.01$),经OVA诱发建立AR模型,WHBE兔外周血DC MR的mRNA表达水平显著升高($P < 0.05$),且显著高于JW兔模型组($P < 0.05$)。并且,WHBE兔模型组外周血DC摄取OVA₆₄₇的能力极显著高于正常对照组($P < 0.01$),亦极显著高于JW兔模型组($P < 0.01$)。**结论** WHBE兔DC对变应原更敏感,可能与其高表达抗原识别受体MR,具备更强的分化成熟、摄取抗原能力有关。

【关键词】 卵白蛋白;变应性鼻炎;WHBE兔;树突状细胞

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2017)03-0295-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2017.03.011

Functional changes of dendritic cells in the WHBE rabbits with allergic rhinitis induced by ovalbumin

TU Jue¹, XU Xiao-ping¹, GU Huan-peng², CHEN Fang-ming¹, LIU Jun-ping¹, XU Jian-qin^{1*}

(1. Laboratory Animal Research Center; 2. School of Basic Medicine, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

【Abstract】 Objective To observe and compare the function of peripheral blood derived dendritic cells (DC) in white hair black eyes (WHBE) rabbits and Japanese white (JW) rabbits with allergic rhinitis (AR) induced by ovalbumin (OVA), and to explore the mechanism of sensitivity to allergen in WHBE rabbits. **Methods** For the AR induction, rabbits were sensitized intraperitoneally everyday with OVA emulsified in Al(OH)₃ followed from day 17 onward by 5 times nasal challenges with OVA in each nostril. General symptoms and histopathological changes of the nasal mucosa were observed. Expressions of CD86 on cell surface and antigen uptake of peripheral blood-derived dendritic cells were detected by flow cytometry at 6 days of culture. The mannose receptor (MR) mRNA expression was tested by real-time PCR. Proliferation of CFSE [5-(and 6-) - carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester] - labelled T cells stimulated by DC were observed by flow cytometry. **Results** The rabbits sensitized by OVA showed typical AR symptoms and pathological chan-

[基金项目]浙江省科技计划项目(批准号:2014C37007);浙江中医药大学比较医学创新团队(XTD201301)。

[作者简介]屠珏(1982-),女,实验师,研究方向为实验动物与细胞生物学。E-mail: zheyu114@126.com

[通讯作者]徐剑钦(1980-),男,实验师,研究方向为实验动物与比较医学。E-mail: xujianqing1@zcmu.edu.cn

ges. Expressions of CD86 on the cell surface of dendritic cells in WHBE rabbits with AR were significantly upregulated not only compared with the normal control (NC) rabbits, but also with the JW rabbits with AR ($P < 0.01$). The result of real-time PCR assay showed that MR mRNA expression of DC in the NC group of WHBE rabbits were significantly higher than that of the JW rabbits ($P < 0.01$). Moreover, MR mRNA expression of DCs in the WHBE rabbits with AR were not only significantly higher than that in the NC rabbits ($P < 0.05$), but also higher than that in the JW rabbits with AR ($P < 0.05$). Meanwhile, OVA₆₄₇ internalization percentages of DCs in the WHBE rabbits with AR were not only significantly higher than that in the NC rabbits, but also obviously higher than that in the JW rabbits with AR ($P < 0.01$). **Conclusions** The sensitivity of WHBE rabbits to allergen may largely depend on the function of dendritic cells with high expression of mannose receptor and their strong ability of maturation and antigen uptake.

【Key words】 Ovalbumin; Allergic rhinitis; WHBE rabbits; Dendritic cells

Corresponding author: XU Jian-qin. E-mail: xujianqing1@zcmu.edu.cn

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR),是指特异性个体接触变应原后主要由免疫球蛋白 E(IgE)介导的介质(主要是组织胺)释放,并有多免疫活性细胞和细胞因子参与的鼻黏膜 I 型变态反应疾病。随着全球污染程度的加大,变应性鼻炎患病率逐年上升,尤其是最近的 30 年,发病率迅速增加,成为目前最主要的过敏性疾病之一,影响着全球 20% 的人群健康^[1]。实验性 AR 模型尤其是对致病因素敏感的天然实验动物模型的研究、开发和应用,对研究变应性鼻炎的发病机制、筛选治疗药物和治疗手段具有非常重要的意义。

白毛黑眼兔(WHBE 兔)是我中心自日本大耳白兔生产群中发现并培育而建立的一个新实验兔种群。前期培育和应用研究已显示,WHBE 兔对免疫反应敏感,属过敏体质^[2,3]。近期研究发现,WHBE 兔对卵白蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的 AR 模型比其突变背景品系日本大耳白兔(JW 兔)更敏感,很可能是变应性鼻炎易感的天然动物模型^[4],而 WHBE 兔对变应性鼻炎易感的机制有待阐明。大量研究表明,广泛分布于皮肤和黏膜系统的树突状细胞(dendritic cells, DC)在变应原诱发的免疫反应过程中扮演着重要角色^[5],DC 识别变应原后分化成熟,诱导 CD4⁺T 细胞向 Th2 细胞分化,是变应性鼻炎发病的必要条件^[6,7]。本实验用卵白蛋白作变应原,致敏诱发变应性鼻炎模型,比较观察变应性鼻炎 WHBE 兔和 JW 兔外周血 DC 功能,探讨 WHBE 兔外周血 DC 的功能特点,阐述 WHBE 兔对 AR 易感的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

普通级 WHBE 兔、JW 兔各 12 只,2.0~2.5 kg,

雄性,购于新昌县大市聚镇欣健兔场【SCXK(浙)2015-0004】,各品系均随机分为正常对照组和变应性鼻炎组,每组 6 只。饲养及实验操作均在浙江中医药大学动物实验研究中心普通环境内【SYXK(浙)2013-0184】进行。单笼饲养,自由饮水和采食,昼夜明暗交替时间 12 h/12 h,室温(20±1)℃,湿度(50±10)%。

1.2 主要仪器与试剂

Axiovert 200 荧光倒置显微镜(ZEISS,德国), Forma 3111 型细胞培养箱(Thermo,美国),1300 生物安全柜(Thermo,美国),Varioskan Flash 多功能酶标仪(Bio-Rad,美国),Fc500 流式细胞仪(Beckman,美国),NanoZoomer 2.0RS 数字病理切片扫描仪(滨松,日本),卵白蛋白(OVA, A5503)(Sigma,美国),2% 氢氧化铝凝胶(vac-alu-250)(InvivoGen,美国),RPMI 1640(Gibco,美国),青-链霉素(Gibco,美国),胎牛血清(FBS)(Gibco,美国),兔外周血淋巴细胞分离液(中国医学科学院生物医学工程研究所,中国),CFDA SE 细胞增殖与示踪检测试剂盒(南京碧云天生物技术有限公司,中国),Alexa Fluor 647 标记的 OVA(OVA₆₄₇)(Molecular Probes,美国),重组人 GM-CSF 和 IL-4(Peprotech,美国),CD86(B7-2)-PE 抗体(Beckman,美国),尼龙毛(Poly-sciences,美国),SYBRTM Premix EXTaq II 试剂盒(Takara,日本),MiniBEST Universal RNA 提取试剂盒(Takara,日本)。

1.3 方法

1.3.1 模型建立

参考文献^[4]方法,1.5 mg OVA 溶于 0.5 mL 生理盐水中,加入 0.5 mL 2% 氢氧化铝凝胶作为佐剂,1:1 体积充分混匀形成 OVA 致敏液,变应性鼻炎模型组腹腔注射,隔日一次,共 8 次,为基础致敏;于第 17 天

起用 1% OVA 溶液每侧滴鼻 0.1 mL 激发过敏症状, 每日一次共 5 次, 空白对照组用生理盐水代替。

1.3.2 一般体征观察

试验期间每日观察每组兔的采食、饮水、排便和精神活动状态, 并密切观察各组兔激发后的过敏反应情况。

1.3.3 鼻黏膜组织病理学检查

最后一次激发 30 min 后, 每只兔耳静脉注入 5 mL 空气处死, 即刻取鼻中隔黏膜组织, 放入 10% 中性甲醛固定, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 光镜观察组织病理学变化。

1.3.4 外周血树突状细胞分离培养

兔耳中动脉取血, 肝素钠抗凝, 以等体积 Hank's 液稀释, 轻轻添加到外周血淋巴细胞分离液上层, 水平离心 2000 r/min × 20 min, 收集中间云雾状单个核细胞, 以 PBS 洗涤 3 次, 去上清, 以 RPMI 1640 完全培养液重悬细胞, 在 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养 2 h, 吸出未贴壁细胞。加入含 20 ng/mL GM-CSF 和 20 ng/mL IL-4 的 RPMI 1640 完全培养液, 在 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养 6 d。

1.3.5 流式细胞仪检测 DC 表面共刺激分子的表达

培养第 6 天的 DC 以 10 μg/mL OVA 刺激过夜, 以 PBS 洗涤, 以 PE 标记的一抗室温避光孵育 30 min, PBS 洗涤, 流式细胞仪检测 CD86 的表达。

1.3.6 荧光定量 PCR 检测 DC 甘露糖受体的表达

收集培养 6 d 的外周血 DC, 参照试剂盒说明书, 用离心柱法抽提细胞总 RNA, 反转录 cDNA, -20℃ 储存备用。甘露糖受体 (mannose receptor, MR) 引物由生工生物设计合成 (NCBI Reference Sequence: XM_002717356.3)。引物序列 (5'-3') : F-GCCCACCACAACTCCTGAAC; R-AGCCAACTCTC-CACCCACA, 长度 154 bp。Real-time PCR 检测目的基因 mRNA 的表达水平, 以 β-actin 作内参, 2^{-ΔΔCt} 法计算目的基因 mRNA 的相对表达量。

1.3.7 DC 摄取抗原能力的检测

外周血 DC 调整浓度为每毫升 5 × 10⁵ 个, 接种于 24 孔细胞培养板, 每孔加入 OVA₆₄₇ (终浓度 20 μg/mL), 于 37℃、5% CO₂ 培养箱孵育 1 h, 流式细胞仪检测 DC 对 OVA₆₄₇ 的摄取百分比。

1.3.8 同种异体的混合淋巴细胞反应

培养第 6 天的 DC 以 10 μg/mL OVA 刺激过夜, 以 PBS 洗涤, 收集。分别取正常对照 WHBE 兔和 JP

兔外周血, 以淋巴细胞分离液分离得到单个核细胞, 经 T 细胞尼龙毛柱分离纯化后得到 T 细胞。按试剂盒方法, 以 CFSE 37℃ 染色 10 min, 以含 10% FBS 的培养基洗涤 2 遍。外周血 DC 与同种异体 T 细胞以 1:5 的比例于 37℃、5% CO₂ 培养箱共同培养 5 d, 流式细胞仪检测 T 细胞增殖。

1.3.9 统计学处理

用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 所有数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 LSD-t 检验。P < 0.05 表示有统计学意义, P < 0.01 表示有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 症状和体征观察

OVA 激发后, 模型组动物均出现了不同程度的躁动不安, 鼻分泌物增加, 鼻部发黄, 抓痒次数增加, 打喷嚏, 下鼻甲肿胀, 通气受阻等典型的变应性鼻炎症状和体征。正常组实验兔的一般体征均无明显异常表现。

2.2 组织病理学改变

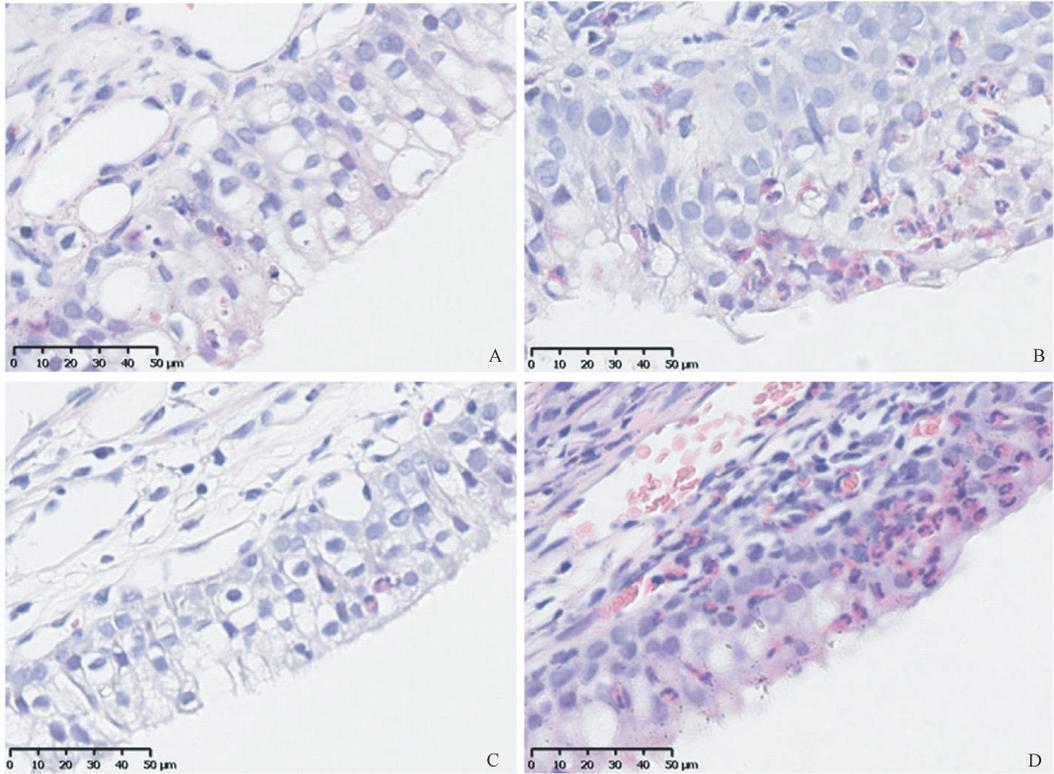
鼻黏膜组织光学显微镜下观察, 两个品系模型组动物鼻黏膜组织结构疏松, 可见黏膜坏死脱落, 黏膜下层可见大量嗜酸性粒细胞浸润, 腺体增生, 毛细血管充血。正常对照兔鼻黏膜结构完好, 未见血管充血, 黏膜下层未有嗜酸性粒细胞浸润。见图 1。

2.3 外周血 DC 表面共刺激分子的表达

流式细胞仪检测 DC 表面共刺激分子 CD86 的表达, 结果见图 2。CD86 是 DC 的标记性抗原, 它的表达水平代表着 DC 分化成熟的能力。结果显示, 与正常对照组比较, 经 OVA 诱发建立 AR 模型, 两种品系兔外周血 DC CD86 的表达均有所升高。其中, WHBE 兔 AR 模型组外周血 DC CD86 的表达不仅极显著高于正常对照组 (P < 0.01), 亦极显著高于 JW 兔 AR 模型组 (P < 0.01)。

2.4 外周血 DC MR 的 mRNA 表达水平

荧光定量 PCR 检测培养第 7 天的外周血 DC MR 的 mRNA 表达水平, 结果见图 3。在正常稳态下, WHBE 兔外周血 DC MR 的 mRNA 相对表达量极显著高于 JW 兔 (P < 0.01)。经 OVA 诱发建立 AR 模型, WHBE 兔外周血 DC MR 的 mRNA 表达水平显著升高 (P < 0.05), 且显著高于 JW 兔模型组 (P < 0.05)。



注: A-D 分别为 WHBE 兔正常对照组、WHBE 兔 AR 模型组、JW 兔正常对照组、JW 兔 AR 模型组。

图 1 兔鼻黏膜的组织病理学改变(HE 染色, $\times 400$)

Note. A: Normal control group of WHBE rabbits, B: AR model group of WHBE rabbits, C: normal control group of JW rabbits, D: AR model group of JW rabbits.

Fig. 1 Histopathological changes of the nasal mucosa of rabbits with AR

2.5 外周血 DC 摄取抗原的能力

分别收集诱导培养 7 d 的两个品系兔外周血 DC, 流式细胞仪检测 DC 的抗原摄取率, 结果见图 4。在正常稳态下, 两个品系兔外周血 DC 摄取 OVA₆₄₇ 的能力差不多, 抗原摄取能力较弱, 经 OVA 诱导建立 AR 模型, 外周血 DC 摄取 OVA₆₄₇ 的能力均有所升高。其中, WHBE 兔 AR 模型组外周血 DC 摄取 OVA₆₄₇ 的能力极显著高于正常对照组 ($P < 0.01$), 亦极显著高于 JW 兔 AR 模型组 ($P < 0.01$)。

2.6 外周血 DC 诱导 T 细胞增殖的能力

以 CFSE [5 - (and 6 -) - carboxyfluorescein succinimidyl ester] 标记 T 细胞, 流式细胞仪分别检测 WHBE 兔和 JW 兔外周血 DC 刺激同种异体 T 细胞增殖的能力, 结果如表 1。变应性鼻炎动物的 T 细胞经混合淋巴细胞反应 (MLR) 后, 有丝分裂的细胞数均显著高于正常对照 (NC) 动物 ($P < 0.05$), 其中进行二次有丝分裂的细胞数极显著高于 NC 组 ($P < 0.01$)。

表 1 外周血 DC 诱导 T 细胞增殖的能力 (% 细胞数, $n = 3$)

Tab. 1 Proliferation ability of T cells induced by dendritic cells

组别 Groups	分裂次数 Mitosis					Total
	1	2	3	4	5	
WHBE AR	6.33 ± 0.31	6.83 ± 0.29**	8.40 ± 1.31	9.30 ± 0.85	11.00 ± 0.36	41.87 ± 1.94*
WHBE NC	5.27 ± 1.05	2.50 ± 0.50	8.07 ± 1.27	9.83 ± 0.67	12.33 ± 2.03	38.00 ± 0.26
JW AR	5.80 ± 0.96	8.13 ± 0.81##	9.37 ± 1.35	11.50 ± 2.72	13.00 ± 3.90	47.80 ± 6.20#
JW NC	5.43 ± 0.64	3.07 ± 1.01	7.80 ± 1.13	9.27 ± 0.25	11.83 ± 1.31	37.40 ± 1.21

注: 与 WHBE 兔正常对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 JW 兔正常对照组比, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。

Note. Compared with the WHBE NC group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with the JW NC group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$.

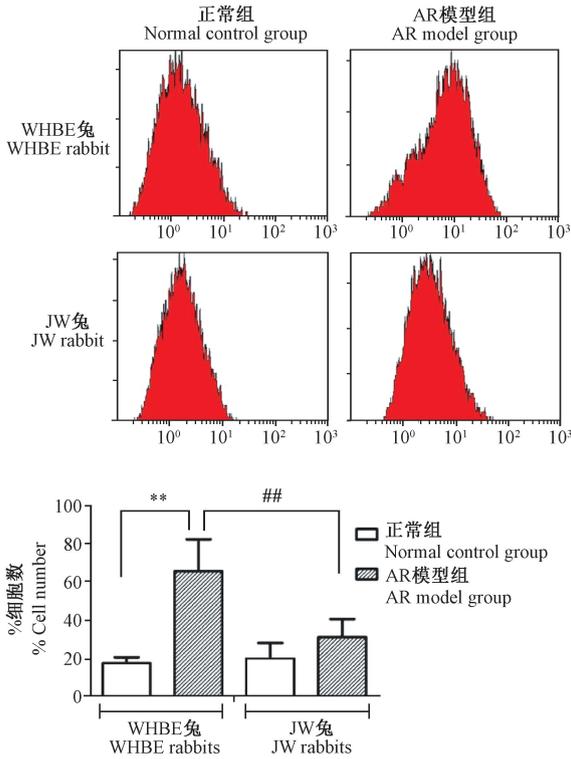
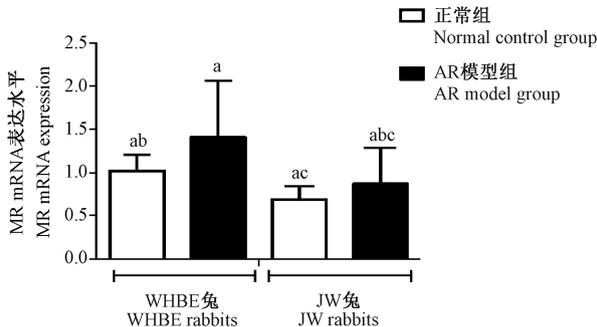


图 2 流式细胞仪检测 DC 表面共刺激分子 CD86 的表达

Note. LSD-t test was used in the comparison between groups. Compared with the normal control group, ** $P < 0.01$; Compared with the AR model group of JW rabbits, ## $P < 0.01$.

Fig. 2 Expression of CD86 of DCs detected by flow cytometry

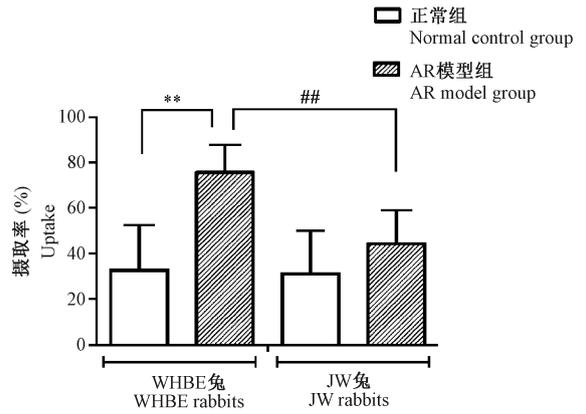


注:组间比较采用 LSD-t 检验。不同小写字母表示组间差异有显著性 ($P < 0.05$)。

图 3 外周血 DC MR 的 mRNA 表达水平

Note. LSD-t test was used in the comparison between groups. Significances were designated as different lower-case letters ($P < 0.05$).

Fig. 3 MR mRNA expression of the peripheral blood dendritic cells



注:组间比较采用 LSD-t 检验。与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与 JW 兔 AR 模型组比较, ## $P < 0.01$ 。

图 4 外周血 DC 抗原摄取能力

Note. LSD-t test was used in the comparison between groups. Compared with the normal control group, ** $P < 0.01$; Compared with the AR model group of JW rabbits, ## $P < 0.01$.

Fig. 4 Ability of allergen uptake of the peripheral blood dendritic cells

3 讨论

树突状细胞是目前已知的功能最强的抗原递呈细胞 (antigen-presenting cells, APC), 广泛分布于皮肤和黏膜系统。它是唯一能刺激初始型 T 淋巴细胞增殖的专职 APC, 在调节 Th 细胞分化、T 淋巴细胞免疫耐受和免疫记忆方面起着关键的作用。已有研究表明, DC 在兔的动脉粥样硬化斑块形成^[8,9]、类风湿关节炎^[10]、骨关节炎^[11]等发病机制中均扮演着重要角色。临床研究和小鼠实验发现^[6,12], 局部和体循环中的 DC 功能异常从而调控 Th2 细胞极化是变应性鼻炎的主要发病机制。研究 DC 在 WHBE 兔变应性鼻炎发生发展中的功能特点, 有利于阐明 WHBE 兔对变应性鼻炎易感的机制。

卵白蛋白加氢氧化铝诱导变应性鼻炎是目前国际上最常用的 AR 造模方法。本文以 OVA 基础致敏 16 d, 滴鼻激发 5 d, 每次激发 30 min 内, 动物均表现鼻分泌物增加, 抓痒次数增加, 打喷嚏等典型的变应性鼻炎症状。鼻黏膜 HE 染色组织观察显示, 模型组动物鼻黏膜组织结构疏松, 可见黏膜坏死脱落, 黏膜下层可见大量嗜酸性粒细胞浸润, 腺体增生, 毛细血管充血, 表现为典型的 AR 鼻黏膜组织病理学改变 (图 1)。以上结果提示变应性鼻炎模型构建成功。

研究表明^[13], DC 经变应原刺激后, 能通过高表达 CD86 等表面分子, 为 T 细胞活化提供共刺激信号, 诱导 Th0 细胞向 Th2 细胞分化。因此, CD86 是调节 Th2 细胞极化的协同刺激分子, 它的表达水平代表着 DC 分化成熟的能力。本文研究发现, 在正常稳态下, 两个品系兔外周血 DC CD86 的表达均处于较低水平, 且未见差异。以 OVA 诱发建立 AR 模型, 两个品系兔外周血 DC CD86 的表达均升高, 其中, WHBE 兔组间呈现极显著差异 ($P < 0.01$)。并且, WHBE 兔 AR 模型组 DC CD86 的表达极显著高于 JW 兔 ($P < 0.01$)。说明 WHBE 兔 DC 经变应原激发后具有更强的分化成熟的能力, 能为 T 细胞活化提供更强的第二信号。

DC 对变应原的识别和摄取是诱发变应性鼻炎的关键步骤。甘露糖受体 (mannose receptor, MR) 是 DC 内吞环境中糖蛋白变应原的最初受体^[14], 直接影响 DC 对变应原的敏感性和摄取抗原的能力, 被认为是治疗变应性鼻炎的关键靶点之一^[15]。本文研究发现, 在正常稳态下, WHBE 兔外周血 DC MR 的 mRNA 相对表达量极显著高于 JW 兔 ($P < 0.01$)。经 OVA 诱发建立 AR 模型, WHBE 兔外周血 DC MR 的 mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.05$), 且显著高于 JW 兔模型组 ($P < 0.05$)。进一步观察其抗原摄取能力, 结果显示, WHBE 兔 AR 模型组外周血 DC 抗原摄取能力极显著高于 JW 兔 ($P < 0.01$)。提示, WHBE 兔 DC 对变应原更敏感, 可能与其高表达抗原识别受体 MR, 具备更强的抗原摄取能力有关。

经变应原诱导成熟的 DC 能通过高表达表面共刺激分子, 为 T 细胞增殖、分化, 启动免疫应答提供第二信号。本文混合淋巴细胞反应结果显示, AR 模型组进行有丝分裂的 T 细胞数显著高于正常对照组 ($P < 0.05$), 但两个品系兔之间未呈现差异, 说明变应性鼻炎 WHBE 兔外周血 DC 刺激 T 细胞增殖的能力与 JW 兔相当。那么, WHBE 兔 AR 模型中, 外周血 DC 是否具有更强的诱导 Th2 型细胞分化以及向 Th2 细胞进行抗原提呈的能力, 有待于进一步实验研究和验证。

参 考 文 献

[1] Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma [J]. J Allergy Clin Immunol, 2001, 108(suppl): S147 - S334.

[2] 潘永明, 张利棕, 陈民利, 等. WHBE 兔脾虚型肠易激综合征模型的建立 [J]. 实验动物与比较医学, 2008, 28(5): 313 - 316.

[3] 应华忠, 寿旗扬, 陈民利, 等. WHBE 兔的血液学指标测定与比较 [J]. 实验动物与比较医学, 2010, 30(1): 44 - 47.

[4] 徐孝平, 徐剑钦, 张利棕, 等. WHBE 兔对卵白蛋白诱发变应性鼻炎的敏感性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(12): 881 - 882.

[5] EI - Gammal A, Oliveria JP, Howie K, et al. Allergen-induced changes in bone marrow and airway dendritic cells in asthmatic subjects [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(2): 169 - 177.

[6] KleinJan A, Willart M, van Rijt LS, et al. An essential role for dendritic cells in human and experimental allergic rhinitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2006, 118: 1117 - 1125.

[7] Pilette C, Jacobson MR, Ratajczak C, et al. Aberrant dendritic cell function conditions Th2 - cell polarization in allergic rhinitis [J]. Allergy, 2013, 68: 312 - 321.

[8] Van Vre, EA, Bosmans JM, Van Brussel I, et al. Immunohistochemical characterisation of dendritic cells in human atherosclerotic lesions: possible pitfalls [J]. Pathology, 2011, 43: 239 - 247.

[9] Zhou J, Yang FY, Zhou Q, et al. Magnetic resonance imaging tracking of ultra-small superparamagnetic iron oxide labeled rabbit dendritic cells [J]. Exp Biol Med, 2014, 239: 13 - 23.

[10] 李新田, 邱财荣, 杨喜民, 等. 乌藤镇痛胶囊对类风湿关节炎兔树突状细胞免疫活性的影响 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(5): 115 - 116.

[11] E XQ, Cao Yang, Meng HX, et al. Dendritic cells of synovium in experimental model of osteoarthritis of rabbits [J]. Cell Physiol Biochem, 2012, 30: 23 - 32.

[12] Pilette C, Jacobson MR, Ratajczak C, et al. Aberrant dendritic cell function conditions Th2 - cell polarization in allergic rhinitis [J]. Allergy, 2013, 68: 312 - 321.

[13] Cody V, Shen H, Shlyankevich M, et al. Generation of dendritic cells from rabbit bone marrow mononuclear cell cultures supplemented with hGM-CSF and IL - 4 [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2005, 103(3 - 4): 163 - 172.

[14] Li J, Jiang H, Wen W, et al. The dendritic cell mannose receptor mediates allergen internalization and maturation involving notch 1 signalling [J]. Clin Exp Immunol, 2010, 162: 251 - 261.

[15] Royer PJ, Emara M, Yang C, et al. The mannose receptor mediates the uptake of diverse native allergens by dendritic cells and determines allergen-induced T cell polarization through modulation of IDO activity [J]. J Immunol, 2010, 185(3): 1522 - 1531.