

青海玉树地区藏族与汉族健康儿童细胞因子和免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平对比分析

范亚莉, 洪军, 殷青宁, 周林平, 巨巧云, 马绍青, 王积川

青海省妇女儿童医院急诊科, 青海 西宁 810007

【摘要】 目的 比较藏族和汉族健康儿童不同年龄段血清细胞因子和免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平。方法 采用流式细胞仪微球芯片(CBA)技术和免疫比浊法检测并比较 2018 年 12 月至 2019 年 12 月在青海省妇女儿童医院进行健康体检的 600 例藏族健康儿童和 621 例汉族健康儿童的血清细胞因子[白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)]、免疫球蛋白(IgA、IgM、IgG)及补体 C3、C4 水平。结果 同民族不同年龄之间比较,除 IL-10 外,藏族儿童各细胞因子随年龄增长表达水平增高,汉族儿童 IL-2 和 IFN- γ 随年龄增长表达水平下降,其余增高,藏族儿童 IgA、IgM 随年龄增长表达水平增高,汉族儿童免疫球蛋白及补体 C3、C4 随年龄增长表达水平增高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);不同民族之间比较,藏族儿童细胞因子各指标数值均低于汉族,藏族儿童免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平整体高于汉族,差异均有统计学意义($P < 0.05$);同民族不同性别之间比较,藏族儿童仅 IFN- γ 男性略高于女性,藏族儿童 IgG 和 IgM 水平男性低于女性,汉族儿童 IgA 水平男性高于女性, IgM 水平男性低于女性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 细胞因子表达水平和免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平变化与年龄、民族相关,可为临床监测儿童疾病状态下细胞因子水平变化提供诊断依据。

【关键词】 青海;健康儿童;细胞因子;免疫球蛋白;补体

【中图分类号】 R725 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)02-0141-04

Comparative analysis of cytokines, immunoglobulin, and complement C3, C4 levels between healthy Tibetan and Han children in Yushu area of Qinghai province. FAN Ya-li, HONG Jun, YIN Qing-ning, ZHOU Lin-ping, JU Qiao-yun, MA Shao-qing, WANG Ji-chuan. Department of Emergency, Qinghai Women's and Children's Hospital, Xining 810007, Qinghai, CHINA

【Abstract】 Objective To compare the serum levels of cytokines, immunoglobulin, and complement C3 and C4 in healthy Tibetan and Han children of different ages. **Methods** Flow cytometry instrument (CBA) microspheres chip technology and immune turbidimetric method were used to detect and compare the serum cytokines (interleukin-2 [IL-2], interleukin-4 [IL-4], interleukin-6 [IL-6], interleukin-10 [IL-10], tumor necrosis factor- α [TNF- α], interferon- γ [IFN- γ]), immunoglobulin (IgA, IgM, and IgG), and C3 and C4 level of 600 healthy Tibetan children and 621 healthy Han children who admitted to Qinghai Women's and Children's Hospital between December 2018 and December 2019. **Results** For comparison among children with different ages in the same nationality, in addition to the IL-10, each cytokine expression levels in Tibetan children were increased along with the age growth; IL-2 and IFN- γ expression level in Han children decreased with age, and the others increased; IgA, IgM expression level in Tibetan children increased along with the age; immunoglobulin and complement C3 and C4 expression levels in Han children were increased with age growth; all above differences were statistically significant (all $P < 0.05$). For different ethnic groups, the cytokine values of Tibetan children were all significantly lower than those of Han nationality, while the immunoglobulin, complement C3 and C4 levels of Tibetan children were significantly higher than those of Han nationality as a whole (all $P < 0.05$). For comparison among children of difference genders in the same nationality, the IFN- γ level of Tibetan children was slightly higher in males than in females, the IgG and IgM levels of Tibetan children were significantly lower in males than in females; the IgA level of Han children was significantly higher in males than in females, and the IgM level of Han children was lower in males than in females ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of cytokines and the changes of immunoglobulin, C3 and C4 levels are related to age and nationality, which can provide diagnostic basis for the clinical monitoring of the changes of cytokines in children's disease state.

【Key words】 Qinghai; Healthy children; Cytokines; Immunoglobulin; Complement

细胞因子是由活化免疫细胞合成分泌的具有调节细胞功能作用的多肽分子,与免疫细胞表面受体结合,参与细胞及体液免疫^[1],主要包括淋巴因子、干扰素(IFN)、白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)、趋化因子和集落刺激因子等^[2]。细胞因子在疾病中发挥重要调节作用,它们不仅作用于免疫系统和造血系统,还作用于神经、内分泌系统,对细胞的增殖分化和效应功能有重要的调节作用^[3]。免疫球蛋白也是介导体液免疫的重要效应分子^[4]。C3、C4通过多个补体激活途径参与机体的免疫应答,参与抗感染的早期防御^[5]。目前针对我国高海拔地区(>3 000 m)藏族健康儿童的细胞因子及免疫球蛋白水平评估尚未见报道。因此,本研究以青海玉树地区藏族和汉族健康儿童为研究对象,应用流式细胞仪微球芯片(cytometric bead array, CBA)技术和免疫比浊法对其静脉血清中细胞因子水平和免疫球蛋白及补体水平进行检测和分析,探讨其水平变化并比较不同民族、不同性别和不同年龄之间的差异,以期制定适用于不同年龄段儿童细胞因子检测的正常参考值提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年12月至2019年12月在青海省妇女儿童医院体检中心进行健康体检且世居在海拔>3 000 m的青海玉树地区的藏族儿童600例和汉族621例。藏族儿童中男性367例,女性233例;平均年龄(8.0±3.4)岁,按照年龄分组分为学龄前组(3~6岁)440例和少年组(7~14岁)160例。汉族儿童中男性337例,女性284例;平均年龄(8.6±3.0)岁,按照年龄分组分为学龄前组(3~6岁)237例和少年组(7~14岁)384例,两组儿童的性别和年龄比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入人群必须符合以下条件:(1)外周血细胞计数、肝肾功能、X线检查无异常;(2)无心、脑血管疾病;(3)无先天性免疫缺陷性疾病和自身免疫性疾病;(4)无3周内发生感染性疾病及急性时相反应;(5)无HBV、HCV、HIV和梅毒等慢性感染性疾病;(6)近期末使用过影响免疫系统的药物者。本研究经青海省妇女儿童医院医学伦理学委员会审核通过(2017院伦审研第1号),本人及家属均知情同意。

1.2 检测方法

1.2.1 样本采集 于无菌条件下采集空腹12 h以上外周血3 mL,置入分离胶储血管中,每分钟3 000 r的速度进行离心10 min,分离血清,待测。

1.2.2 仪器与试剂 双激光四色多参数流式细胞仪(美国BD FACS-canto II型流式细胞仪)。Th1/Th2细胞因子分析试剂盒(杭州塞基生物)。SIEMENS ADVIA-2400全自动生化分析仪,诊断试剂盒(九强)。

1.2.3 流式细胞术检测细胞因子 (1)基质B的准备:将5 mL实验缓冲液加入到冻干粉基质B中,静置至少15 min待冻干粉溶解,涡旋使其充分混匀。(2)标准品的制备:向标准品冻干粉中加入250 μ L实验缓冲

液,室温下静置10 min,将其标记为C7;准备六只空管,分别标记为C6、C5、C4、C3、C2、C1,每管中加入25 μ L梯度稀释好的标准品,C0中只加入实验缓冲液。(3)加样步骤:标准曲线与样本同步进行,所有试剂在使用前应当稳定到室温。向标准品管中加入25 μ L基质B和25 μ L标准品;向样品管中加入25 μ L实验缓冲液和25 μ L样品,向所用管中加入25 μ L混合微球和25 μ L检测抗体,用锡箔纸包被管子,室温避光震荡孵育2 h后每管中加入25 μ L SA-PE,用锡箔纸包被管子,室温避光震荡30 min,250 \times g离心5 min,用移液枪将上清吸掉,再向每管中加入200 μ L 1 \times 洗涤缓冲液,250 \times g离心5 min,用移液枪将上清吸掉,最后向每管中加入150~300 μ L洗涤缓冲液,重悬上机检测。应用BD Cellquest软件获取,获取标准品曲线,将标准品浓度和对应的荧光强度做定量标准曲线,进而根据样本检测的荧光强度得到检测浓度。

1.2.4 血清免疫球蛋白检测 仪器采用SIEMENS ADVIA-2400全自动生化分析仪,试剂盒由九强诊断产品公司提供,采用免疫比浊法检测血清中的免疫球蛋白IgG、IgM、IgA水平。

1.3 统计学方法 采用SPSS21.0软件进行数据处理。正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布计量资料以中位数(四分位数间距)[M(P25, P75)]表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数及百分比(%)表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同民族和年龄儿童间的细胞因子水平比较 藏族儿童学龄前组和少年组之间比较,除IL-10以外,其余细胞因子比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。汉族学龄前与少年组之间IL-2、IL-6和IFN- γ 水平比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。藏族学龄前组与汉族学龄前组的IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 水平比较差异均有统计学意义(Z 分别为-7.526、-10.969、-7.698、-1.840、-11.028和-16.325, P 均 <0.05)。藏族少年组与汉族少年组的IL-4、IL-6、TNF- α 、IFN- γ 水平比较差异均有统计学意义(Z 分别为-2.165、-1.966、-3.074和-2.549, P 均 <0.05),见表1。

2.2 不同民族和性别儿童间的细胞因子水平比较 藏族男性与女性之间比较,只有IFN- γ 差异具有统计学意义($P<0.05$)。汉族男性与女性之间比较,各检测项目比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。藏族男性和汉族男性之间比较,藏族女性和汉族女性之间比较,除IL-10以外,其余细胞因子比较差异均有统计学意义(Z 分别为-4.558、-7.412、-7.698、-9.367、-14.109和-4.726、-6.791、-4.679、-7.800、-13.085; P 均 <0.05),且藏族细胞因子水平明显低于汉族,见表2。

表 1 藏族与汉族健康儿童细胞因子水平比较[pg/mL, M(P2.5, P97.5)]

指标	藏族				汉族			
	学龄前	少年组	Z 值	P 值	学龄前	少年组	Z 值	P 值
IL-2	2.56 (0.10, 6.37)	2.66 (0.01, 10.89)	-3.621	0.000	3.70 (0.32, 10.58) ^a	3.60 (0.10, 10.48)	-1.986	0.047
IL-4	2.16 (0.10, 5.91)	7.25 (0.54, 12.40)	-7.406	0.000	4.62 (0.10, 11.66) ^a	4.33 (0.12, 11.97) ^b	-0.518	0.604
IL-6	4.25 (0.39, 18.65)	13.78 (1.82, 19.71)	-8.205	0.000	7.14 (1.72, 19.56) ^a	9.68 (1.64, 19.71) ^b	-3.724	0.000
IL-10	4.02 (0.27, 5.75)	3.95 (1.36, 5.70)	-0.383	0.702	3.89 (1.27, 5.64) ^a	3.86 (1.09, 5.42)	-1.028	0.304
TNF- α	1.83 (0.10, 5.11)	2.17 (0.11, 5.31)	-4.477	0.000	3.65 (0.19, 5.29) ^a	3.58 (0.10, 5.19) ^b	-0.861	0.389
IFN- γ	0.84 (0.00, 4.33)	3.53 (0.62, 17.21)	-14.09	0.000	11.28 (0.21, 16.87) ^a	7.54 (0.77, 16.60) ^b	-3.103	0.002

注:藏族学龄前组与汉族学龄前组比较,^a $P < 0.05$;藏族少年组与汉族少年组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 藏族与汉族不同性别健康儿童的细胞因子水平比较 [pg/mL, M(P2.5, P97.5)]

指标	藏族				汉族			
	男性	女性	Z 值	P 值	男性	女性	Z 值	P 值
IL-2	2.58 (0.16, 10.10)	2.73 (0.44, 9.86)	-0.106	0.916	3.54 (0.10, 10.83) ^a	3.69 (0.10, 10.33) ^b	-0.645	0.519
IL-4	2.06 (0.10, 11.76)	2.45 (0.10, 11.20)	-0.817	0.414	4.52 (0.10, 11.97) ^a	4.56 (0.20, 11.79) ^b	-0.025	0.980
IL-6	4.70 (0.70, 19.44)	5.03 (0.38, 19.63)	-1.566	0.117	9.22 (1.59, 19.55) ^a	7.86 (1.77, 19.71) ^b	-0.554	0.579
IL-10	3.94 (0.51, 5.70)	4.13 (0.25, 5.78)	-1.150	0.250	3.79 (1.19, 5.64)	4.01 (1.11, 5.41)	-0.514	0.607
TNF- α	1.78 (0.10, 5.28)	2.08 (0.97, 5.24)	-1.030	0.303	3.59 (0.10, 5.19) ^a	3.58 (0.39, 5.39) ^b	-0.557	0.577
IFN- γ	1.25 (0.02, 17.03)	0.98 (0.00, 16.32)	-2.323	0.020	8.55 (0.34, 16.73) ^a	10.10 (0.52, 16.52) ^b	-0.914	0.361

注:藏族男性组与汉族男性组比较,^a $P < 0.05$;藏族女性组与汉族女性组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同民族和年龄儿童的免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平比较 藏族儿童学龄前组和少年组之间比较,只有 IgA、IgM 差异均有统计学意义($P < 0.05$);汉族健康儿童学龄前组和少年组之间的 IgG、IgA、IgM 和 C3、C4 水平比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。藏族学龄前组与汉族学龄前组儿童间的 IgG、IgA、IgM 和 C3、C4 水平比较差异均无统计学意义(Z 分别为 -1.133、-0.705、-0.467、-0.229、-1.276, P 均 > 0.05)。藏族少年组与汉族少年组儿童间的 IgG、IgA、IgM 和 C3、C4 水平比较差异均具有统计学意义(Z 分别

为 -8.988、-6.892、-9.229、-11.380 和 -7.432, P 均 < 0.05),见表 3。

2.4 不同民族和性别儿童间的免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平比较 藏族男性与女性之间的 IgG 和 IgM 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。汉族男性与女性间的 IgA 和 IgM 水平比较差异有统计学意义($P > 0.05$)。藏族儿童男性与汉族男性之间以及藏族儿童女性与汉族女性之间的 IgG、IgA、IgM 和 C3、C4 水平比较,差异均有统计学意义(Z 分别为 -4.769、-5.440、-5.272、-3.219、-2.789 和 -7.726、-6.957、-5.430、-4.510、-3.841, P 均 < 0.05),见表 4。

表 3 藏族与汉族不同年龄儿童的免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平比较 [g/L, M(P2.5, P97.5)]

指标	藏族				汉族			
	学龄前	少年组	Z 值	P 值	学龄前	少年组	Z 值	P 值
IgG	9.05 (6.16, 13.18)	9.99 (7.01, 14.16)	-1.768	0.077	8.24 (4.40, 12.77)	8.46 (5.13, 12.81) ^a	-2.185	0.029
IgA	1.20 (0.47, 3.66)	1.67 (0.64, 3.40)	-2.414	0.016	1.07 (0.38, 2.50)	1.24 (0.47, 2.99) ^a	-4.555	< 0.05
IgM	1.20 (0.67, 2.53)	1.48 (0.77, 2.92)	-2.034	0.042	1.09 (0.56, 1.92)	1.18 (0.57, 2.23) ^a	-3.637	< 0.05
C3	1.12 (0.75, 1.69)	1.12 (0.87, 1.50)	-0.069	0.945	0.90 (0.55, 1.45)	1.14 (0.69, 1.62) ^a	-14.20	< 0.05
C4	0.22 (0.10, 0.49)	0.21 (0.11, 0.40)	-1.052	0.293	0.17 (0.07, 0.32)	0.21 (0.10, 0.38) ^a	-8.663	< 0.05

注:藏族少年组与汉族少年组比较,^a $P < 0.05$ 。

表 4 藏族与汉族不同性别儿童免疫球蛋白及补体 C3、C4 水平比较 [g/L, M(P2.5, P97.5)]

指标	藏族				汉族			
	男性	女性	Z 值	P 值	男性	女性	Z 值	P 值
IgG	9.70 (6.58, 13.00)	10.13 (6.66, 15.12)	-2.568	0.010	8.37 (4.77, 13.07) ^a	8.35 (4.53, 11.94) ^b	-0.013	0.990
IgA	1.64 (0.67, 3.05)	1.65 (0.82, 3.06)	-0.130	0.896	1.20 (0.43, 2.82) ^a	1.09 (0.46, 2.50) ^b	-4.323	< 0.05
IgM	1.39 (0.61, 2.59)	1.60 (0.82, 3.06)	-2.997	0.003	1.07 (0.55, 2.00) ^a	1.23 (0.71, 2.22) ^b	-7.529	< 0.05
C3	1.11 (0.801, 44)	1.13 (0.84, 1.60)	-1.164	0.244	1.02 (0.57, 1.52) ^a	0.97 (0.55, 1.49) ^b	-0.149	0.882
C4	0.20 (0.11, 0.41)	0.21 (0.11, 0.42)	-0.757	0.449	0.19 (0.08, 0.38) ^a	0.18 (0.05, 0.34) ^b	-0.474	0.636

注:藏族男性组与汉族男性组比较,^a $P < 0.05$;藏族女性组与汉族女性组比较,^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

近年来细胞因子成为免疫学研究领域的热点^[6],检测细胞因子可监测重症患者是否发生“细胞因子风

暴”,“细胞因子风暴”是流感后肺炎发生的重要因素,在此次新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情中,患者病情急剧恶化与体内爆发的“细胞因子风暴”密切相关,

主要表现为IL-2、IL-6、IL-10和TNF- α 的升高^[7];还可分清机体炎症及免疫状态,利于精准治疗,比如促炎因子IL-6、TNF- α 和IFN- γ 的升高提示炎症反应强烈,应当以抗炎为主,抗炎因子IL-4和IL-10升高提示免疫抑制状态,应当以提升免疫为主^[8];还可指导临床激素及抗炎药的应用以及急性感染的早期诊断^[9];IL-6水平与肝炎严重程度存在正相关,提示细胞因子水平对病毒感染的进展起到关键作用^[10];脓毒血症患儿出现炎症时,血清IL-6和IL-10同时显著升高^[11]。细胞因子还与肿瘤的恶性程度呈正相关,监测细胞因子谱变化有助于肿瘤患者疗效观察^[12];CAR-T治疗中细胞因子可作为CRS(细胞因子释放综合征)的伴随诊断^[13];IL-6和IL-10可由肿瘤细胞自身分泌,使淋巴瘤、骨髓瘤及前列腺癌等肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性,高表达IL-6和IL-10的弥漫性大B细胞淋巴瘤患者容易复发耐药,预后不良^[14-15]。细胞因子作为调节免疫应答的重要介质在免疫排斥反应的起始阶段即可出现明显变化,研究表明,在排斥反应过程中常伴有Th1型细胞因子表达增高和Th2型细胞因子不表达或低表达,而在免疫耐受时则相反^[16]。此外,在不同的自身免疫性疾病中,Th1/Th2平衡失调的表现也各不相同。

高原低氧环境可引起机体免疫功能下降,导致免疫功能紊乱,诱导炎症介质产生,增加机体的炎症反应易感性,比如带状疱疹病毒、免疫异常性皮肤病及脑损伤局部炎症反应等^[17],因此,了解高原低氧环境下机体各细胞因子的表达水平有非常重要的意义。本研究结果表明:民族和年龄是造成细胞因子指标差异的关键因素,除IL-10外,藏族儿童各细胞因子随年龄增长表达水平均增高,差异具有统计学意义($P<0.05$);而汉族有具有不同的年龄变化趋势,汉族儿童IL-2和IFN- γ 随着年龄增长表达水平下降,其余增高,差异具有统计学意义($P<0.05$),这与刘怡等^[18]研究结果一致。兰萱等^[19]分析了100名郑州地区健康汉族成年人的细胞因子,表明低海拔正常人群中血清细胞因子水平不受性别及年龄影响,结论与本研究不同,这可能与研究对象的年龄、人数、生活环境、饮食习惯和海拔高度不同有关。本研究结果还显示,除IL-10外,不论整体比较还是男性和女性分别比较,藏族各细胞因子表达水平均低于汉族,说明民族也是造成细胞因子指标差异的重要因素。藏族健康儿童仅有IFN- γ 男性略高于女性,其余指标均无性别差异,汉族所有指标均没有性别差异,这表明性别可能不是细胞因子影响因素,这还需要进一步研究。

本研究结果还显示,藏族儿童IgA、IgM随年龄增长表达水平增高,其余差异无统计学意义;而汉族汉族儿童免疫球蛋白及补体C3、C4随着年龄增长表达水平均增高,说明高原汉族儿童随着年龄增长,对暴露的抗原刺激变得更敏感,免疫系统逐渐发育成熟而导致分布不同,而高原藏族儿童仅有IgA、IgM水平符合这一规律,具体原因还有待继续研究;不同民族之间比较,

藏族和汉族学龄前组差异无统计学意义,而少年组差异有统计学意义,说明随着年龄增长,不同民族造成免疫系统发育的差异才开始显示出来,且藏族健康儿童免疫球蛋白及补体C3、C4水平整体高于汉族,这点与细胞因子检测结果相反,表明藏族儿童免疫反应能力较汉族儿童更强,可能与藏族居住青藏高原历史较长,对高原低氧环境有较强的耐受力和有不同于汉族的低氧适应机制。本研究通过分析不同年龄段藏族和汉族健康儿童细胞因子、免疫球蛋白及补体C3、C4的表达水平,以求将此技术应用于临床来探讨细胞因子在各种儿童疾病中所发生的改变,更有效地为临床提供诊断依据。

参考文献

- [1] 郝艳萍, 萨仁娜, 王雅菲, 等. 强直性脊柱炎呼吸道感染患者细胞因子水平及其与疾病活动度的相关性[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(17): 2679-2682.
- [2] 张竞文, 胡欣, 金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(5): 333-336.
- [3] 张炳森. 自身免疫性疾病患者免疫学指标和血清细胞因子的检测及临床意义[J]. 中国医药指南, 2020, 18(19): 145-146.
- [4] 卢宣霖, 胡燃. 滤泡辅助性T淋巴细胞、免疫球蛋白水平与慢性乙型肝炎患者疾病严重程度的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1725-1728.
- [5] 琚绍坦. 肾病综合征患者血清免疫球蛋白及C3水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(6): 854-855.
- [6] 张林丽, 王艳, 刘莉. 细胞因子与炎症免疫疾病的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(3): 202-205.
- [7] 刘智霖, 马建岭, 董尚娟, 等. 基于Th17/Treg免疫失衡探讨新型冠状病毒肺炎的发病及防治[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(10): 1913-1920.
- [8] 占邹麟, 向瑜, 李秋锦. 细胞因子IL-6、TNF- α 和循环肿瘤细胞在乳腺癌预后监测中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(11): 346-349.
- [9] MATSUMOTO H, OGURA H, SHIMIZU K, et al. The clinical importance of a cytokine network in the acute phase of sepsis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 13995.
- [10] 沈轶骊, 喻霞云, 丰斌, 等. 血清Th1/Th2型细胞因子在乙肝感染不同时期的表达及其临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(3): 325-328.
- [11] 杨旭凯, 谭乐明, 杨成, 等. 不同严重程度尿源性脓毒血症患者炎症指标变化及其临床意义[J]. 中华创伤杂志, 2020, 36(06): 544-549.
- [12] 魏智民, 孙玉发, 李刚, 等. 癌症相关性炎症与肿瘤微环境相关研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(21): 1117-1121.
- [13] 孙耀, 张斌, 陈虎. CAR-T治疗后细胞因子释放综合征的发生机制与临床治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2019, 26(4): 365-373.
- [14] 郑文帅, 管立勋, 程龙灿, 等. 复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(5): 1551-1557.
- [15] 徐溪悦, 刘丹, 施明. IL-1 β 与肿瘤恶性演进关系的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(11): 1387-1391.
- [16] 周润叶, 夏永祥. 固有淋巴细胞在移植免疫中的作用研究进展[J]. 中华移植杂志(电子版), 2019, 13(1): 63-66.
- [17] HENNØ LT, STORJORD E, CHRISTIANSEN D, et al. Effect of the anticoagulant, storage time and temperature of blood samples on the concentrations of 27 multiplex assayed cytokines-Consequences for defining reference values in healthy humans [J]. Cytokine, 2017, 97: 86-95.
- [18] 刘怡, 梁静, 刘曙光, 等. Th1、Th2及Th17细胞因子谱在269例健康儿童中的表达分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(23): 3275-3277.
- [19] 兰萱, 李兆明, 张明智. 郑州地区正常人群血清炎症细胞因子参考值范围测定[J]. 郑州大学学报(医学版), 2018, 53(3): 341-343.

(收稿日期:2020-08-17)