

· 论 著 ·

肺结核合并支气管扩张患者外周血中 IL-35 的检测及临床意义*

孔 彬^{1,3}, 刘淦斌², 向文玉¹, 卢远彬³, 高宇驰¹,
林东子², 张俊爱^{1,3}, 曾今诚^{1,3}, 易来龙², 徐军发^{1,3△}

(1. 广东省医学分子诊断重点实验室, 广东东莞 523828; 2. 东莞市第六人民医院, 广东东莞 523008;
3. 广东医学院检验医学研究所, 广东东莞 523808)

摘 要:目的 检测单纯活动性肺结核(ATB)患者、ATB 合并支气管扩张患者及健康志愿者外周血血浆白细胞介素-35(IL-35)水平,并分析其临床意义。方法 收集东莞市第六人民医院呼吸科确诊的 ATB 患者外周血,分为 ATB 合并支气管扩张组和单纯 ATB 组,以健康志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆 IL-35 水平,全自动血球分析仪检测外周血中性粒细胞、淋巴细胞百分比及绝对值。结果 ATB 合并支气管扩张患者和单纯 ATB 患者血浆 IL-35 水平显著高于健康志愿者,且 ATB 合并支气管扩张患者血浆 IL-35 水平亦显著高于单纯 ATB 患者。ATB 合并支气管扩张患者外周血中性粒细胞绝对值及百分比健康志愿者显著增高,但淋巴细胞百分比显著低于健康志愿者。相关性分析显示 ATB 患者外周血中性粒细胞绝对值与患者血浆 IL-35 水平呈显著正相关。结论 IL-35 在肺结核合并支气管扩张的发病中可能起一定作用,检测 IL-35 对肺结核合并支气管扩张的辅助诊断有重要参考价值。

关键词:肺结核合并支气管扩张; 白细胞介素-35; 中性粒细胞; 淋巴细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.16.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)16-2289-04

Detection of IL-35 in plasma in the patients with active tuberculosis complicated with bronchiectasis and its clinical significance*

Kong Bin^{1,3}, Liu Ganbin², Xiang Wenyu¹, Lu Yuanbin³, Gao Yuchi¹, Lin Dongzi²,
Zhang Junai^{1,3}, Zeng Jincheng^{1,3}, Yi Lailong², Xu Junfa^{1,3}

(1. Guangdong Provincial Key Laboratory of Medical Molecular Diagnosis, Dongguan, Guangdong 523808, China;
2. The Sixth People's Hospital of Dongguan, Dongguan, Guangdong 523008, China;
3. Institute of Laboratory Medicine, Guangdong Medical College, Dongguan, Guangdong 523828, China)

Abstract:Objective To detect plasma interleukins-35(IL-35) level in the patients with active tuberculosis complicated with bronchiectasis and to analyze its clinical significance. **Methods** Peripheral blood of patients with active tuberculosis from department of Dongguan 6th People's hospital were collected, assigned to the active tuberculosis complicated with bronchiectasis group and active tuberculosis group. The healthy volunteers served as the control group. The plasma IL-35 level was measured by ELISA, and peripheral blood neutrophils and lymphocytes were detected by hematology analyzer. **Results** The levels of plasma IL-35 significantly increased in both patients with active tuberculosis complicated with bronchiectasis and patients with active tuberculosis. The level of plasma IL-35 of patients with active tuberculosis complicated with bronchiectasis was significantly higher than that of the patients with active tuberculosis. The absolute value and percentage of peripheral blood neutrophils of patients with active tuberculosis complicated with bronchiectasis were significantly higher than those of healthy volunteers. However, the percentage of peripheral blood lymphocytes of patients with active tuberculosis complicated with bronchiectasis was significantly lower than that of healthy volunteers. Pearson correlation analysis showed that the absolute value of peripheral blood neutrophils of patients with active tuberculosis was positively correlated to the level of plasma IL-35. **Conclusion** IL-35 may play an important role in the progression of active tuberculosis complicated with bronchiectasis. The determination of IL-35 may be helpful to the diagnosis of patients with active tuberculosis complicated with bronchiectasis.

Key words: tuberculosis complicated with bronchiectasis; interleukins-35; neutrophils; lymphocytes

白细胞介素-35(IL-35)是白细胞介素-12(IL-12)家族的成员之一,其由 P35 和 EB13 两个亚基组成,于 1990 年被发现^[1],并于 2007 被命名为 IL-35^[2]。研究表明,IL-35 表达于非经刺激的小鼠调节性 T 细胞(Treg)及刺激后的人 Treg^[2-4],其功能是抑制效应性 T 细胞,包括 Th1 辅助细胞(Th1)和 Th17 辅助细胞(Th17)。另外,也发现在炎症刺激下,IL-35 可对 Treg 进

行正反馈调节,使 Treg 分泌更多的 IL-35 参与炎症过程中的免疫应答^[5]。人或鼠的初始 T 细胞经 IL-35 刺激后可产生 IL-35 诱导性 Treg 亚群(iTr35)。iTr35 能分泌白细胞介素-10(IL-10)、转化生长因子-β(TGF-β)和 IL-35,从而抑制 T 细胞增殖效应,有效地阻止炎症的发生、发展^[6]。目前发现 IL-35 在肿瘤、自身免疫病、胞内感染性疾病及炎症过程中起着重要的

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273237);广东省科技计划项目(2011B061300098);广东医学院科研项目(B2012078)。

作者简介:孔彬,女,硕士研究生,主要从事临床检验工作。△ 通讯作者,E-mail:xujunfa@gdmc.edu.cn。

调节作用。

支气管扩张是肺结核病的重要并发症之一。肺结核病程较长,存在肺组织的反复慢性感染,容易导致支气管阻塞引流不畅,久之就造成支气管壁的损坏、扩张,失去正常的支气管壁结构,从而继发支气管扩张,其治疗效果往往较单纯活动性肺结核(ATB)患者差,甚至需要进行外科手术治疗。目前,对于肺结核合并支气管扩张的诊断主要以 X 射线及 CT 为主,这些检查费用高,且早期患者诊断影像改变不明显。本研究以 ATB 合并支气管扩张的患者及单纯 ATB 患者为研究对象,通过检测患者血液中 IL-35 表达水平,并结合患者血常规相关指标,评价 IL-35 在 ATB 合并支气管扩张患者辅助诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 8 月至 2014 年 4 月于东莞市第六人民医院(东莞市结核病定点医院)经《WS 288-2008 肺结核诊断标准》确诊的 36 例 ATB 患者,其中包括 7 例 ATB 合并支气管扩张的患者。另选取体检科 14 例健康志愿者为研究对象。7 例 ATB 合并支气管扩张的患者平均年龄为 43.4 岁,其中 4 例女性,29 例单纯 ATB 患者平均年龄为 37.1 岁,其中 10 例女性。14 例健康志愿者平均年龄为 40.7 岁,其中 5 例女性。所选病例自身均无免疫或免疫相关性疾病,且 5 个月内未使用过激素及免疫抑制剂。所选健康志愿者均排除心、肝、肾等疾病。所有研究对象取血前均获得患者及家属的知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本收集和处理 患者和健康志愿者于早晨空腹抽取静脉血 3 mL,用肝素抗凝,2 500 r/min 离心 10 min 后,收集血浆分装并存储在-80℃低温冰箱中直到使用。

1.2.2 血浆 IL-35 水平检测 采用上海蓝基生物人 IL-35 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒,检测血浆 IL-35 水平,操作步骤严格按照使用说明书进行,每份样本做 2 个复孔检测。采用美国 Bio Tek 多功能酶标仪检测吸光度值。

1.2.3 外周血中性粒细胞及淋巴细胞检测 采用 Sysmex XT-1800i 全自动血球分析仪检测外周血中性粒细胞及淋巴细胞的百分比及绝对值。

1.3 统计学处理 采用 Graphpad prism 5.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血浆 IL-35 水平 ATB 合并支气管扩张患者血浆 IL-35 水平显著高于单纯 ATB 患者及健康志愿者,差异有统计学意义($t = 5.419, P < 0.05; t = 12.290, P < 0.05$)。此外,单纯 ATB 患者外周血浆 IL-35 水平也显著高于健康志愿者,差异有统计学意义($t = 2.110, P = 0.0410$)。结果见图 1。

2.2 外周血中性粒细胞检测结果 由于中性粒细胞在 ATB 合并支气管扩张的炎性反应中起重要作用,本研究对患者和健康志愿者外周血的中性粒细胞进行了检测,结果见图 2。图 2A 中显示 ATB 合并支气管扩张患者外周血中性粒细胞绝对值 $[(5.01 \pm 0.46) \times 10^9/L]$ 显著高于健康志愿者 $[(3.74 \pm 0.31) \times 10^9/L]$,差异有统计学意义($t = 2.328, P = 0.0311$),同时,ATB 合并支气管扩张患者外周血中性粒细胞百分比 $[(68.$

$51 \pm 3.11)\%$]也显著高于健康志愿者 $[(57.98 \pm 2.01)\%]$,差异有统计学意义($t = 2.939, P = 0.0084$)。ATB 合并支气管扩张患者外周血中性粒细胞绝对值和百分比比较单纯 ATB 患者绝对值 $[(4.62 \pm 0.45) \times 10^9/L]$ 和百分比 $[(64.55 \pm 2.85)\%]$ 均有所升高,且单纯 ATB 患者外周血中性粒细胞绝对值和百分比比较健康志愿者也有所升高,但差异均无统计学意义($P < 0.05$)。结果见图 2。

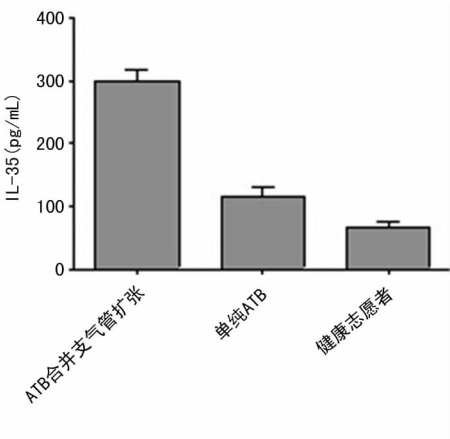
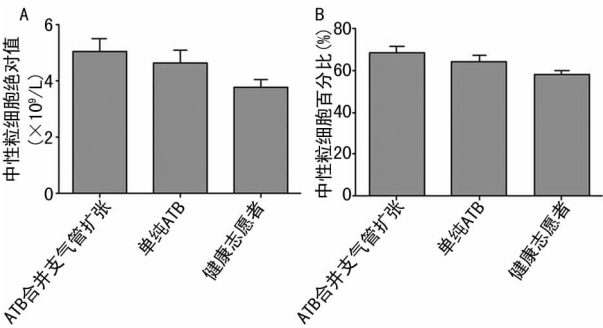


图 1 不同组间血浆 IL-35 水平比较

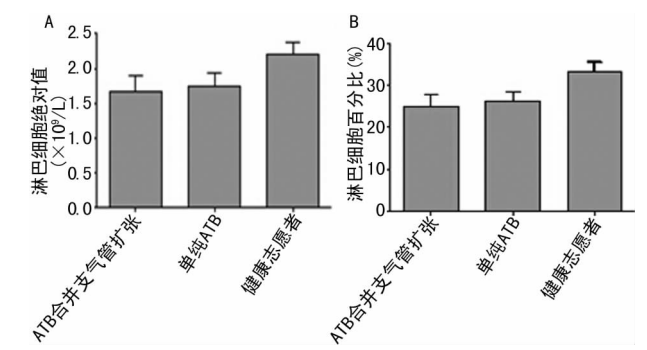


A:不同组间中性粒细胞绝对值比较;B:不同组间中性粒细胞百分比比较。

图 2 不同组间中性粒细胞绝对值和百分比比较

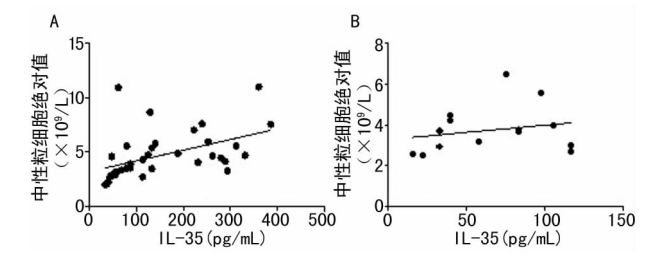
2.3 外周血淋巴细胞检测结果 本研究对患者和健康志愿者外周血淋巴细胞也进行了检测,结果见图 3。图 3A 中显示 ATB 合并支气管扩张患者外周血淋巴细胞绝对值 $[(1.67 \pm 0.23) \times 10^9/L]$ 较单纯 ATB 患者 $[(1.74 \pm 0.20) \times 10^9/L]$ 和健康志愿者 $[(2.21 \pm 0.16) \times 10^9/L]$ 均有所下降,且单纯 ATB 患者外周血淋巴细胞绝对值较健康志愿者也有所下降,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。ATB 合并支气管扩张患者外周血淋巴细胞百分比 $[(24.84 \pm 2.82)\%]$ 显著低于健康志愿者 $[(33.33 \pm 1.96)\%]$,差异有统计学意义($t = 2.484, P = 0.0225$)。然而,ATB 合并支气管扩张患者外周血淋巴细胞百分比比较单纯 ATB 患者 $[(26.19 \pm 2.3)\%]$ 有所下降,但差异无统计学意义($t = 0.2748, P = 0.7851$)。此外,单纯 ATB 患者外周血淋巴细胞百分比比较健康志愿者也有所下降,差异也无统计学意义($t = 1.9860, P = 0.0537$)。结果如图 3B 所示。

2.4 相关性分析结果 采用 Pearson 相关性分析对 ATB 患者和健康体检者血浆 IL-35 水平与中性粒细胞和淋巴细胞绝对值及百分比分别进行单因素相关分析,结果发现 ATB 合并支气管扩张与单纯 ATB 患者 IL-35 的水平仅与中性粒细胞绝对值呈显著正相关,与其他组别不相关。



A: 不同组间中性粒细胞绝对值比较; B: 不同组间中性粒细胞百分比比较。

图 3 不同组间淋巴细胞绝对值和百分比比较



A: ATB合并支气管扩张和单纯ATB患者外周血中性粒细胞绝对值与患者血浆IL-35水平相关性分析; B: 健康人外周血中性粒细胞绝对值与血浆IL-35水平相关性分析。

图 4 相关性分析

3 讨 论

近年来,随着 AIDS 的出现,人口流动性的增强,耐药性(尤其是耐多药)结核菌株的盛行,结核病再次成为严重威胁人类健康的公共卫生问题^[6]。中国是结核病高负担国家之一,结核病患者数居世界第 2 位。由于肺结核病程较长,存在肺组织的反复慢性感染,容易导致支气管阻塞引流不畅,久之就造成支气管壁的损坏、扩张,失去正常的支气管壁结构,继发支气管扩张^[7]。

早期, Mak 等^[8]通过检测支气管扩张患者外周血中 TGF- β 1 水平发现,支气管扩张患者外周血 TGF- β 1 水平较健康对照明显增多,提示 TGF- β 1 可能参与支气管扩张的病理过程。Hirsch 等^[9]研究表明, ATB 患者外周血 TGF- β 水平较对照组明显增多并在抗结核治疗后 3 个月明显下降,表明 TGF- β 可能参与 ATB 的病理过程。Ribeiro-Rodrigues 等^[10]通过检测 ATB 患者外周 CD4⁺CD25⁺Tregs 比例发现, ATB 患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 比例明显高于对照组。以上研究结果表明, ATB 患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 参与抗结核免疫,其主要的机制可能通过分泌 TGF- β 等抑炎因子发挥作用,从而调节机体的免疫应答。IL-35 与 TGF- β 来源有着相似之处,均可由 Treg 分泌,本课题组研究发现 ATB 患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 表达 EBI3 和 P35 均明显升高,且两者存在正相关。本研究结果显示 ATB 患者外周血 IL-35 明显高于健康体检者,尤其在 ATB 合并支气管扩张患者中明显升高,提示 IL-35 可能在 ATB 发病中起重要作用,尤其与 ATB 合并支气管扩张关系密切,而且 IL-35 可能由 CD4⁺CD25⁺Treg 分泌并参与抗结核免疫应答,并发挥着抗炎效应。

ATB 合并支气管扩张发展过程中,往往合并其他细菌感染,如铜绿假单胞菌,导致局部炎症反应,高水平的促炎细胞因

子在呼吸道分泌物中可以招募炎性细胞,其中以中性粒细胞占主导地位,中性粒细胞首先集结于病原菌处并将其吞噬,然后中性粒细胞发生凋亡或坏死,被巨噬细胞识别和清除,发挥天然免疫效应^[11-12]。但强烈的炎症反应往往导致局部组织损伤, ATB 合并支气管扩张患者其支气管发生损伤主要是由于针对病原菌的感染所释放的中性粒细胞炎性分子引起^[13]。而且铜绿假单胞菌等细菌长期定居气道与广泛的肺部疾病和严重的气流阻塞相关^[14]。因此结核菌感染引起支气管扩张主要受局部炎症反应的动态平衡影响。本研究显示, ATB 合并支气管扩张患者外周血 IL-35 水平较单纯 ATB 及对照组均明显增高,此外单纯 ATB 患者外周血 IL-35 水平较对照组也明显增高,提示 IL-35 可能参与 ATB 合并支气管扩张及单纯 ATB 患者病理变化过程,考虑其可能机制与 ATB 合并支气管扩张及单纯 ATB 患者 CD4⁺CD25⁺Treg 有关,机体在结核菌的刺激下导致四型超敏反应,致使机体免疫应答过强,而为了控制住机体的免疫应答, CD4⁺CD25⁺Treg 数量上调,其可分泌 IL-35 等细胞因子抑制机体过强的免疫反应。同时发现 ATB 合并支气管扩张患者外周血中性粒细胞绝对值和百分比比较对照组均明显增高,提示 ATB 合并支气管扩张患者症状较为严重,针对病原菌产生的炎症反应过强,致使机体无法有效控制炎症反应。此外,本研究显示, ATB 合并支气管扩张及单纯 ATB 患者外周血中性粒细胞绝对值与其血浆 IL-35 水平呈正相关,但健康体检者中性粒细胞绝对值与 IL-35 水平没有相关性,提示患者体内 IL-35 的产生可能是一种抗炎反应的负反馈机制,即中性粒细胞可能通过分泌某些因子导致 Treg 分泌 IL-35 以调控炎症反应,但由于 ATB 患者局部炎症反应过于强烈, IL-35 的分泌不能完全控制炎症反应。本研究还发现 ATB 合并支气管扩张患者外周血淋巴细胞百分比比较对照组显著下降,而单纯 ATB 患者外周血淋巴细胞绝对值较对照组差异无统计学意义($P>0.05$),提示 ATB 合并支气管扩张患者体内淋巴细胞为了应对病原菌的入侵消耗过多。因此,本研究结果说明 ATB 合并支气管扩张的发病过程中局部的炎性因子和炎性细胞,尤其是中性粒细胞增高,负反馈刺激 IL-35 增高,但 IL-35 的负向免疫调节作用不能完全抑制局部炎症反应,结果导致局部炎症损伤难以控制。

综上所述, ATB 合并支气管扩张与单纯 ATB 在临床上症状相似,都表现为咳嗽、咳(脓)痰及咯血等,而 ATB 合并支气管扩张所引起的咯血,多是由于支气管扩张所致,而非 ATB 活跃所致,故容易被忽视,出现漏诊^[15]。对于 ATB 合并支气管扩张的诊断需要详细询问病史,并结合胸部 X 射线或 CT 影像检查结果做出诊断,然而, ATB 合并支气管扩张患者早期由于病变不明显,影像改变不明显,往往导致漏诊;另外,影像检查且费用较为昂贵。本研究尽管只有 7 例 ATB 合并支气管扩张患者,但从检测结果来看已经显著高于单纯 ATB 患者,因此,认为检测患者血液中 IL-35 表达水平可以作为 ATB 合并支气管扩张的辅助诊断指标。

参考文献

[1] Stern AS, Podlaski FJ, Hulmes JD, et al. Purification to homogeneity and partial characterization of cytotoxic lymphocyte maturation factor from human B-lymphoblastoid cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(17): 6808-6812.

[2] Collison LW, Workman CJ, Kuo TT, et al. The (下转第 2294 页)

利用 Akt 抑制剂处理下丘脑神经元后,能抑制其在电场中的定向运动。Meng 等^[6]近年在 ex vivo 模型发现,生理强度的微电场对胚胎和成年大鼠神经元前体细胞具有介导其定向运动的效应,其机制与 PI3K/Akt 信号通路的活化及需要表皮生长因子(EGF)和成纤维细胞生长因子(FGF)的存在有关。本研究发现,150 mV/mm 的直流微电场能激活滋养细胞 Akt 磷酸化活性,Akt 抑制剂可显著抑制滋养细胞对电场的应答反应性,提示 PI3K/Akt 信号通路的活化在 EF 刺激滋养细胞定向迁移中也可能发挥重要作用。笔者前期的研究发现,滋养细胞在电场中的定向运动需血清成分的存在,提示生长因子、微电场和 PI3K/Akt 活化这些因素可能构成滋养细胞定向迁移的重要机制中的几个方面^[2-3]。

STAT3 最初作为转录因子被发现,在静息状态的细胞中,STAT3 存在于胞质,在细胞内、外因子的刺激下,STAT3 被激活,从胞质转入核内,参与调控相关的靶基因表达。在滋养细胞中,STAT3 参与调控滋养细胞肿瘤的增殖、凋亡和转移等。STAT3 作为一种重要的细胞质转录因子,具有信号转导和转录调控的双重功能。有报道显示,当 STAT3 第 705 位酪氨酸(Tyr)发生磷酸化时,滋养细胞的侵袭活性增强^[7];绒癌细胞株中 STAT3 第 727 位丝氨酸(Ser)磷酸化水平高于正常细胞株^[8],提示 STAT3 Ser727 磷酸化能增加滋养细胞的侵袭性。本研究未发现微电场刺激滋养细胞 STAT3 分子发生磷酸化活性的增加,提示微电场对滋养细胞的迁移/侵袭活性的影响,可能与 STAT3 信号通路关系不明显。

此外,研究还发现,微电场刺激能激活 Ras-MAPK 通路中关键的调控点黏着斑激酶(FAK)的 Tyr397 位点,活化其下游 Paxillin 分子,并对这一通路的效应产生重要的影响^[9]。

已有的研究表明,有多条信号通路参与调控滋养细胞的迁移。本研究结果发现微电场刺激能激活 MAPK/ERK、PI3K/Akt 信号通路,对 JAK/STAT3 信号通路影响不大。此外,还有很多较详细的信号调控点及其相关功能尚未阐明。微电场调控滋养细胞迁移功能的信号传导机制尚待进一步研究。

参考文献

[1] McCaig CD,Zhao M. Physiological electrical fields modify cell behaviour[J]. Bio Essays,1997,19:819-826.
[2] 罗薛峰,黄斌,白怀,等. 体外培养滋养细胞受电场作用后迁移行为及形态的变化[J]. 四川大学学报:医学版,2010,41(5):771-774.
[3] Bai H,Forrester JV,Zhao M. DC electric stimulation upregulates angiogenic factors in endothelial cells through activation of VEGF receptors[J]. Cytokine,2011,55(1):110-115.
[4] Zhao M,Song B,Pu J,et al. Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN[J]. Nature,2006,442(2):457-460.
[5] Yao L,Shanley L,McCaig C,et al. Small applied electric fields guide migration of hippocampal neurons[J]. J Cell Physiol,2008,216:527-535.
[6] Meng X,Arocena M,Penninger J,et al. PI3K mediated electrotaxis of embryonic and adult neural progenitor cells in the presence of growth factors[J]. Exp Neurol,2011,227(1):210-217.
[7] Wright EG. Manifestations and mechanisms of non-targeted effects of ionizing radiation[J]. Mutat Res,2010,687(1/2):28-33.
[8] Adfaiens I,Smitz J,Jacquet P. The current knowledge on radiosensitivity of ovarian follicle development stages[J]. Hum Reprod Update,2009,15(3):359-377.
[9] Zhang J,Ren RM,Luo XF,et al. A Small Physiological Electric Field Mediated Responses of Extravillous Trophoblasts Derived from HTR8/SVneo Cells:Involvement of Activation of Focal Adhesion Kinase Signaling[J]. PLoS One,2014,3(9):92252.

(收稿日期:2015-03-16)



(上接第 2291 页)

inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function[J]. Nature,2007,450(7169):566-569.
[3] Niedbala W,Wei XQ,Cai B,et al. IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells[J]. Eur J Immunol,2007,37(11):3021-3029.
[4] Collison LW,Delgoffe GM,Guy CS,et al. The composition and signaling of the IL-35 receptor are unconventional[J]. Nat Immunol,2012,13(3):290-295.
[5] Castellani ML,Anogeianaki A,Felaco P,et al. IL-35, AN ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINE WHICH EXPANDS CD4⁺ CD25⁺ Treg CELLS[J]. J Biol Regul Homeost Agents,2010,24(2):131-135.
[6] World Health Organization. Global tuberculosis control 2011[Z], 2011.
[7] 马珂,朱莉贞,潘毓萱. 结核病[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:347-359.
[8] Mak JC,Ho SP,Leung RY,et al. Elevated levels of transforming growth factor-beta(1) in serum of patients with stable bronchiectasis[J]. Respir Med,2005,99(10):1223-1228.
[9] Hirsch CS,Hussain R,Tooosi Z,et al. Cross-modulation by trans-

forming growth factor beta in human tuberculosis:suppression of antigen-driven blastogenesis and interferon gamma production[J]. Proc Natl Acad Sci USA,1996,93(8):3193-3198.
[10] Ribeiro-Rodrigues R,Resende T,Rojas R,et al. A role for CD4⁺ CD25⁺ T cells in regulation of the immune response during human tuberculosis[J]. Clin Exp Immunol,2006,144(1):25-34.
[11] Schwander SK,Sada E,Torres M,et al. T lymphocytic and immature macrophage alveolitis in active pulmonary tuberculosis[J]. J Infect Dis,1996,173(5):1267-1272.
[12] Pedrosa J,Saunders BM,Appelberg R,et al. Neutrophils play a protective nonphagocytic role in systemic Mycobacterium tuberculosis infection of mice[J]. Infect Immun,2000,68(2):577-583.
[13] Barker AF,Bardana EJ. Bronchiectasis:update of an orphan disease[J]. Am Rev Respir Dis,1988,137(4):969-978.
[14] Evans SA,Turner SM,Bosch BJ,et al. Lung function in bronchiectasis:the influence of Pseudomonas aeruginosa[J]. Eur Respir J,1996,9(8):1601-1604.
[15] 张聪. 肺结核伴支气管扩张 11 例临床分析[J]. 中国基层医药,2002,9(1):24-25.

(收稿日期:2015-05-28)