

• 论 著 •

支气管哮喘患儿外周血 Th17 和 Th9 细胞及其细胞因子的表达及临床意义研究^{*}

李 志¹, 杨婷婷¹, 李文哲², 王 波¹, 薛邦禄¹

(1. 大连市中心医院检验科, 辽宁大连 116033; 2. 大连医科大学基础医学院, 辽宁大连 116044)

摘要:目的 检测儿童支气管哮喘患者 T 细胞 17(Th17)、外周血辅助性 T 细胞 9(Th9)的比例及血清中白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-9(IL-9)和总 IgE 的表达,探讨其在儿童支气管哮喘发病中的作用及临床意义。方法 选取 46 例哮喘患儿,分为哮喘发作组(26 例)、哮喘缓解组(20 例),并设健康对照组(20 例)。采用流式细胞术分别检测 3 组外周血中 Th17 细胞和 Th9 细胞的比例;应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 3 组儿童血清中 IL-17 和 IL-9 的水平;应用特定蛋白分析仪检测 3 组儿童血清中总 IgE 的水平。结果 与哮喘缓解组、健康对照组相比,哮喘发作组外周血 Th17 和 Th9 细胞比例较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与健康对照组相比,哮喘缓解组外周血 Th17 和 Th9 细胞比例较高,比较差异有统计学意义($P<0.05$)。与哮喘缓解组、健康对照组相比,哮喘发作组血清中 IL-17、IL-9 和总 IgE 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与健康对照组相比,哮喘缓解组血清中 IL-17、IL-9 和总 IgE 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果表明,支气管哮喘患儿血清中 IL-17、IL-9 与总 IgE 水平均呈正相关(r 值分别为 0.717、0.491、0.786, $P<0.05$)。结论 支气管哮喘患儿外周血 Th17 和 Th9 细胞及其细胞因子在儿童支气管哮喘发病中发挥重要作用,并与哮喘的严重程度呈正相关。

关键词:儿童支气管哮喘; 辅助性 T 细胞 17; 辅助性 T 细胞 9; 白细胞介素 17; 白细胞介素 9

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.23.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)23-3262-04

Study on the Th17, Th9 cells and the expression of the correlated cytokines in peripheral blood of patients with pediatric bronchial asthma and the clinical significance^{*}

LI Zhi¹, YANG Tingting¹, LI Wenzhe², WANG Bo¹, XUE Banglu¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China;

2. School of Basic Medical Sciences, Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116044, China)

Abstract: **Objective** To detect the levels of helper T cells (Th) 17 and Th9 cells in the peripheral blood of patients with pediatric bronchial asthma and the expression of interleukin 17 (IL-17), IL-9 and total IgE in serum, and to discuss their effect and clinical significance in pathogenesis of pediatric asthma. **Methods** A total of 46 children with bronchial asthma, including asthma attack group ($n=26$) and asthma remission group ($n=20$) were selected. Healthy children were selected as healthy control group ($n=20$). Flow cytometry was used to detect the percentages of Th17 and Th9 cells in the peripheral blood. The levels of IL-17 and IL-9 in serum were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Serum total IgE levels were measured by the specific protein analyzer. **Results** The percentages of Th17 and Th9 cells in the peripheral blood were significantly higher in asthmatic group compared with remission group and healthy control group ($P<0.05$). The percentages of Th17 and Th9 cells in the peripheral blood was significantly higher in remission group compared with healthy control group ($P<0.05$). The levels of IL-17, IL-9 and total IgE in serum were significantly higher in asthmatic group compared with remission group and healthy control group ($P<0.05$). The levels of IL-17, IL-9 and total IgE in serum were significantly higher in remission group compared with healthy control group ($P<0.05$). The levels of IL-17 and IL-9 in serum of asthmatic children were positively correlated with total IgE levels ($P<0.05$). The correlation analysis results showed that the levels of IL-17, IL-9 and total IgE in serum of patients with pediatric bronchial asthma have a positive correlation. ($r=0.717, 0.491, 0.786, P<0.05$). **Conclusion** Th17, Th9 cells and their cytokines in peripheral blood of patients with pediatric bronchial asthma play important roles in the pathogenesis of asthma and are positively correlated with the severity of asthma.

Key words: Pediatric bronchial asthma; T helper 17; T helper 9; interleukin(IL)-17; IL-9

支气管哮喘是一种儿童常见的变态反应性疾病,伴有经常性的咳嗽、喘息、呼吸困难及气道高反应性。由于小儿支气管哮喘的病理过程非常复杂,尚无十分明确的发病机制,最常见的是由 IgE 作为媒介刺激而产生的气道变态性反应。在传统的变态反应性支气管哮喘中,机体免疫调节功能异常为哮喘发作的主要因素, Th1/Th2 细胞之间的平衡失调导致 Th2 细胞

占据主要地位被认为是最为经典的哮喘病理机制理论^[1]。近年来,多种新型 CD4⁺ T 细胞亚群的发现进一步完善了 Th1/Th2 平衡失调理论。众多学者通过大量的研究发现外周血辅助性 T 细胞 17(Th17)、T 细胞 9(Th9)等细胞均参与儿童支气管哮喘的病理过程并在其中扮演着重要角色。Th17 细胞分泌的白介素(IL)-17 参与气道重塑,促进各种组织细胞活化,

^{*} 基金项目:大连市医药卫生科学研究项目(2012-04)。

作者简介:李志,男,主任技师,主要从事自身免疫及分子生物学研究。

产生很强的促炎作用。Th9 细胞主要分泌的 IL-9 在支气管哮喘的呼吸道炎症中能够提高 IgE 的分泌量,促进气道高反应性的发生,在细胞的分化、增殖、细胞间信息传达等方面都存在重要调节意义。本研究主要通过检测支气管哮喘患儿的外周血 Th17 和 Th9 细胞的比例以及血清中 IL-17、IL-9 和总 IgE 的表达,并分析这些细胞及其细胞因子与哮喘严重程度之间的关系,进一步的讨论 Th17 和 Th9 细胞在哮喘临床诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2016 年 7 月在大连市中心医院就医的哮喘患儿 46 例作为患者组,依据哮喘患儿发病的严重程度分为两组:哮喘发作组和哮喘缓解组。哮喘的诊断均符合 2016 年中华医学会儿科学分会呼吸学组修订的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》诊断标准^[2]。其中,哮喘发作组共 26 例,平均(6.62±2.53)岁;哮喘缓解组共 20 例,平均(5.47±2.16)岁。另选 20 例健康儿童作为健康对照组,平均(5.9±2.31)岁。所有儿童 1 个月内均未使用糖皮质激素及其他免疫抑制剂。3 组对象在一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 (1)主要试剂:FITC 标记-抗人 CD4 单克隆抗体(CD4-FITC)购自美国 Beckman 公司;PE 标记-抗人 IL-17 单克隆抗体(IL-17-PE)、PE 标记-抗人 IL-9 单克隆抗体(IL-9-PE)、同型对照 IgG1-PE,以上抗体均购自美国 Affymetrix e-Bioscience 公司;IntraPrepTM 固定剂和破膜剂购自美国 Beckman 公司;淋巴细胞分离液、RPMI-1640 培养基、佛波醇酯刺激剂(PMA)、离子霉素、莫能霉素,购自美国 Sigma-Aldrich 公司;人 IL-17 ELISA 定量试剂盒、人 IL-9 ELISA 定量试剂盒,购自美国 R&D 公司。(2)主要仪器设备:流式细胞仪,CytomicsTM FC 500,购自美国 Beckman 公司;特定蛋白分析仪,IM-MAGE 800,购自美国 Beckman 公司;Sunrise 酶标仪,购自奥地利 Tecan 公司。

1.3 标本采集处理 采集受检者清晨空腹静脉血各 3 mL 于 EDTA 抗凝管和促凝管中,分离单个核细胞(PBMCs)用于细胞的流式检测;促凝管中血分离血清,取上层血清分为两份,一份送至免疫室检测血清总 IgE 的含量,另一份置于-70℃冰箱冷冻保存用于酶联免疫吸附试验(ELISA)检测细胞因子 IL-17 和 IL-9 的浓度。

1.4 方法 Th17 和 Th9 细胞的流式检测:(1)重悬细胞:在分离出的 PBMCs 洗涤两次后重悬于 RPMI-1640 培养液中;(2)胞外染色:在细胞悬液中加入 CD4-FITC 单抗,混匀后避光孵育 20 min。细胞培养:将染色后的 PBMCs 加入刺激培养液,将细胞浓度调整至 1×10^6 /mL,置入 37℃的 5%二氧化碳培养箱孵育 4 h 后,PBS 洗 2 次;(3)固定破膜:洗涤后的细胞悬液用试剂 IntraPrepTM 进行固定和破膜;(4)胞内染色:将破膜后的悬液经 PBS 洗涤 2 次后平均分成 4 管,分别加入 IL-17-PE、IL-9-PE 和同型对照 IgG1-PE 各 10 μL,避光孵育 30 min,PBS 洗涤 2 次。(5)流式检测:应用美国 Beckman Coulter 公司的流式细胞仪 CytomicsTM FC500 检测标记的各淋巴细胞胞膜及细胞因子的荧光强度,界定 CD4⁺ IL-17⁺ 为 Th17 细胞,CD4⁺ IL-9⁺ 为 Th9 细胞。特定蛋白分析仪检测血清中总 IgE 的浓度:分离出的血清采用美国 Beckman Coulter 公司的特定蛋白分析仪 IM-MAGE 800 以及相应的配套原装试剂进行上机检测总 IgE 浓度。ELISA 检测血清中 IL-17 和 IL-9 的浓度:

按照各 ELISA 试剂盒操作说明进行操作,在 450 nm 波长下,用酶标仪测定各组实验血清中细胞因子 IL-17、IL-9 及各标准的 OD 值,绘制各细胞因子的标准曲线,根据样本的 OD 值计算出血清中 IL-17、IL-9 浓度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 系统软件对实验数据进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间数据比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 检验进行直线相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血中 Th17 和 Th9 细胞的表达 哮喘发作组患儿外周血中 Th17 和 Th9 细胞表达比例与哮喘缓解组、健康对照组相比明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。哮喘缓解组患儿外周血中 Th17 和 Th9 细胞表达比例与健康对照组相比明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组儿童外周血中 Th17 和 Th9 细胞表达比例($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Th17(%)	Th9(%)
哮喘发作组	26	2.90±0.68*	1.96±0.55*
哮喘缓解组	20	2.23±0.74 [△]	1.35±0.65 [△]
健康对照组	20	1.42±0.60	0.64±0.20

注:与哮喘缓解组、健康对照组相比,* $P<0.05$;与健康对照组相比,[△] $P<0.05$ 。

2.2 血清中 IL-17、IL-9 和总 IgE 的水平 哮喘发作组患儿血清中 IL-17、IL-9 和总 IgE 的水平与哮喘缓解组、健康对照组相比明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。哮喘缓解组血清中 IL-17、IL-9 和总 IgE 的水平与健康对照组相比明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 3 组儿童血清中 IL-17、IL-9、IL-22 和总 IgE 的浓度($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IL-17(pg/mL)	IL-9(pg/mL)	总 IgE(IU/mL)
哮喘发作组	26	27.87±6.31*	33.14±8.65*	176.69±22.21*
哮喘缓解组	20	18.54±6.08 [△]	25.92±4.75 [△]	114.30±15.83 [△]
健康对照组	20	12.35±3.05	17.84±3.01	88.21±13.30

注:与哮喘缓解组、健康对照组相比,* $P<0.05$;与健康对照组相比,[△] $P<0.05$ 。

2.3 支气管哮喘患儿血清中 IL-17、IL-9 与总 IgE 水平相关性分析 在哮喘发作组中,支气管哮喘患儿血清中 IL-17、IL-9、IL-22 与总 IgE 水平均呈正相关($r=0.717,r=0.491,r=0.786,P<0.05$)。详见图 1、图 2。

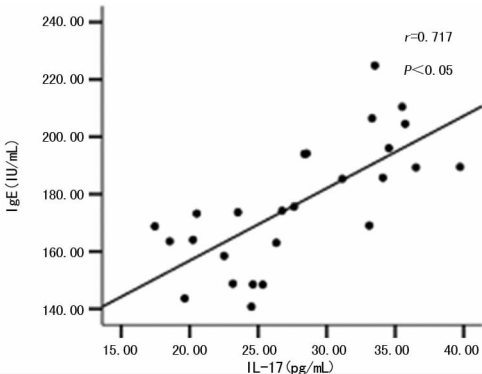


图 1 支气管哮喘患儿血清中 IL-17 与总 IgE 水平呈正相关

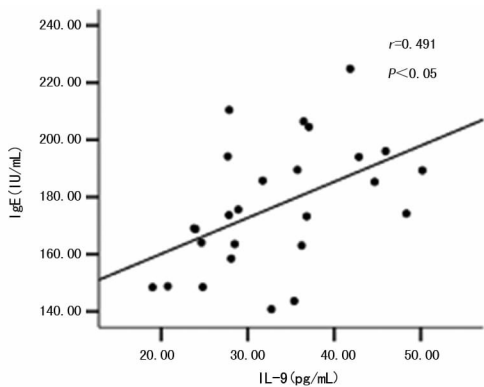


图 2 支气管哮喘患儿血清中 IL-9 与总 IgE 水平呈正相关

3 讨 论

儿童支气管哮喘是一种由于机体免疫调节功能紊乱导致的慢性气道炎症。儿童由于免疫系统发育受限,CD4⁺T 细胞各亚群的表达也和成年人有所不同。既往认为 Th1 细胞是支气管哮喘的保护因素,在众多哮喘病理机制中 Th1/Th2 细胞平衡失调导致的 Th2 细胞占主要地位被认为是最为经典的哮喘病理机制理论。但研究发现该失衡理论与实验结果有出入,阻断 Th2 类细胞因子并不能有效的缓解首次出现,因此不能完全解释支气管哮喘的病理机制。支气管哮喘主要是由 IgE 作为媒介引起的气道过敏反应,IgE 的水平变化与支气管哮喘的诱发以及轻重程度有很大的关系^[3]。

国外有研究调查表示,在支气管哮喘的发病过程中,59%左右的哮喘为中性粒细胞型,而仅有 41%的哮喘为嗜酸粒细胞型,儿童哮喘大多为中性粒细胞型^[4]。Th17 分泌的 IL-17 可以诱导增加 IL-8、CXCL-8 从而招募大量的中性粒细胞聚集在气道内。Th2 细胞能够作为媒介传导由于嗜酸粒细胞增多诱导的哮喘,IL-17 与其相关,Th17 细胞和 Th2 细胞可以一同作用于哮喘的加重进程^[5]。Th17 细胞主要分泌的 IL-17 参与气道重塑,促进各种组织细胞活化,产生很强的促炎作用,在 IL-17A 的信号通路作为媒介传导下,增加前炎症细胞因子和金属基质蛋白酶的水平,从而加重气道的过敏反应。

本研究中,哮喘发作组外周血 Th17 及相关细胞因子 IL-17 的水平与哮喘缓解组、健康对照组相比明显更高,与夏治等^[6]的研究结果相一致。另外,支气管哮喘患儿血清 IL-17 与总 IgE 水平之间呈正相关。提示 Th17 及其相关细胞因子 IL-17 不仅参与到了哮喘的发病过程中,还与小儿支气管哮喘严重程度之间呈正相关。但陈杰华等^[7]研究显示,哮喘患儿 PB-MCs 经过 72 h 的 PHA 长时间刺激活化与 4 h 的 PMA 短期活化后,表达 IL-17 的功能改变趋势并不一致,免疫反应的后期主要表现为 IL-17 产生水平不足。上述的一些研究表明,IL-17 在小儿支气管哮喘中可能扮演着双重角色。IgE 水平升高可能是由于机体致敏后,抗原可刺激 Th17 反应产生 IL-4、IL-17 和 IL-8,促进患儿机体内后续 Th2 反应和 IgE 合成,加强 EOS 聚集及粘附,进而导致机体免疫功能失调产生哮喘等免疫系统疾病^[8-9]。

一直以来,IL-9 一直被看做是 Th2 细胞分泌的相关因子,直至 2008 年 Th9 细胞以一种独立新型 CD4⁺T 细胞的身份被发现。虽然 Th2 细胞也可以分泌 IL-9 但分泌量远不及 Th9 细胞多。人类 Th9 细胞与鼠类不同,主要表达 IL-9,而并不表达 IL-10^[10]。IL-9 对淋巴 B 细胞有直接作用,能够共同与 IL-4 调控 IgE 合成;诱导中性粒细胞增殖,从而释放 IL-8 并通过正

反馈调节来招募更多中性粒细胞;促使肥大细胞增殖,产生炎症介质^[11]。有研究发现,IL-9 可增强骨髓祖细胞对 IL-5 受体 α 链的表达能力,同时调节一些趋化因子 Eotaxin 等来促进嗜酸粒细胞前体在肺部的分化、成熟和聚集,参与哮喘发病进程^[12]。

本研究结果显示,哮喘发作组及哮喘缓解组外周血 Th9 及相关细胞因子 IL-9 的水平与健康对照组相比均更高,支气管哮喘患儿血清中 IL-9 与总 IgE 水平之间呈正相关,这与黄璇^[13]等人的结果相一致。这提示了 Th9 及细胞因子 IL-9 与支气管哮喘患儿疾病严重程度之间呈正相关,这可以作为哮喘活动期的一种重要标志。国外学者通过评估阻断 IL-9 对慢性气道炎症的影响发现,抗 IL-9 抗体可以减少由于慢性气道炎症和气道重塑导致的细胞浸润^[14]。抗 IL-9 抗体可以减少 Th17 细胞、Th9 细胞、中性粒细胞、嗜酸粒细胞以及肥大细胞的数量并抑制细胞因子的合成和分泌,减少 IgE 在淋巴 B 细胞中的合成,这为今后儿童支气管哮喘的医治提供了新途径。

综上所述,支气管哮喘患儿外周血中 Th17 和 Th9 细胞及其相关细胞因子是小儿支气管哮喘的发病过程中的重要角色,并与支气管哮喘的严重程度之间呈正相关,为高级免疫干预治疗提供了新可能性,为哮喘患儿的初期诊断和初期治疗提供科学的手段。

参考文献

- [1] Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease[J]. Nat Rev Immunol, 2008,8(3):183-192.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组,编辑委员会中华儿科杂志. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)[J]. 中华儿科杂志,2016,54(3):167-181.
- [3] Le Buanec H, Paturance S, Couillin I, et al. Control of allergic reactions in mice by an active anti-murine IL-4 immunization[J]. Vaccine, 2007,25(41):7206-7216.
- [4] Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, et al. Non-eosinophilic asthma; importance and possible mechanisms[J]. Thorax, 2002,57(7):643-648.
- [5] 陈菲菲,黄茂. Th17 细胞及 IL-17 在支气管哮喘发病机制中的作用[J]. 国际呼吸杂志,2013,(21):1653-1656.
- [6] 夏治,汤文,黄成娇,等. 支气管哮喘患儿外周血 Th17 和 CD4⁺~CD25⁺~调节性 T 细胞变化及其活动状态相关性分析[J]. 贵州医药,2016,40(9):924-926.
- [7] 陈杰华,刘恩梅,陈坤华,等. 哮喘急性发作期患儿外周血 Th17 水平及其功能初步研究[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2009,25(4):359-363.
- [8] 牟界,王杰. Th17 细胞表达水平与儿童哮喘关系[J]. 中国公共卫生,2016,32(5):691-693.
- [9] 魏琦. Th17/IL-17 水平在儿童哮喘发病中的变化及临床意义[J]. 医学信息,2015,(35):64-65.
- [10] Ma CS, Tangye SG, Deenick EK. Human Th9 cells; inflammatory cytokines modulate IL-9 production through the induction of IL-21[J]. 2010,88(6):621-623.
- [11] 刘丹丹,张玲玲,魏伟. Th17 和 Th9 细胞参与自身免疫性疾病病理机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2011,(6):567-570.

含红花酚苷、丹参酚酸、丹参酮、儿茶酚、红花黄色素、丹参酸等。现代药理学证实,丹红注射液中的成分多具有促进纤维蛋白溶解,改善微循环及血液动力学,抗血栓及保护心肌损伤等作用^[5]。刘金虹等^[6]的研究还发现其具有抗动脉粥样硬化及血小板黏附的作用。本次研究中发现,治疗后两组患者外周血内皮祖细胞数量均有明显增高,但在治疗后 7、14、30 d 时研究组内皮祖细胞数量均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。该结果表明丹红注射液可改善急性脑梗死患者外周血内皮祖细胞数量。黄涛等^[7]的研究认为,丹红注射液可通过提高内皮祖细胞水平以保护心脑血管。但目前关于丹红注射液对内皮祖细胞的具体作用机制尚不明确,有待进一步研究。

内皮祖细胞存在于外周血,可分化成血管内皮细胞进而形成新生血管。随着研究的深入,内皮祖细胞被证实是缺血性疾病的发生和发展中均发挥着重要作用。还有研究发现,内皮祖细胞可用于判定缺血性疾病的治疗效果及预后^[8]。谢宸宸等^[9]的研究发现,内皮祖细胞数量是缺血性疾病发生的危险因素,数量越低时缺血性疾病发生风险越大。还有研究发现,急性脑梗死患者中内皮祖细胞数量先降低,后增高,表明其积极参与了血管的修复与新生^[10]。在一项针对缺血性大鼠的研究中发现,早期干预质量提升内皮祖细胞数量可促进心血管的生成,进而加速侧支循环的重建^[11],这有利于神经功能的维持和恢复。对于内皮祖细胞促进神经功能恢复的机制,一方面可能是新生血管保证了血供,另一方面可能是分泌神经营养因子促进神经元再生^[12]。本次研究中,治疗后 7、14、30 d 时研究组 NIHSS 评分均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明丹红注射液可促进急性脑梗死患者神经功能的改善,这也与文献^[13]报道相符。

有研究认为炎症因子是急性脑梗死发病的关键介质^[14]。炎症因子可分为抗炎细胞因子和促炎细胞因子两种。本次研究中选取 IL-6 和 IL-10 两种炎症因子进行研究,其中 IL-6 是促炎细胞因子,IL-10 是抗炎细胞因子。这两种因子间被认为存在正相关的动态平衡关系,且该关系与机体的免疫状态紧密相关。有研究指出,机体受到刺激时,抗炎及促炎系统同时启动,共同调节炎症反应^[15]。本次研究中发现,治疗后两组患者 IL-6 及 IL-10 水平均降低,在治疗后 7、14 d 时研究组 IL-6 及 IL-10 水平较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而在治疗后 30 d 时,两组患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。该结果表明丹红注射液在早期时对急性脑梗死患者的炎症反应控制效果更佳,但远期而言控制水平与常规治疗相当。但本次研究中,治疗后研究组 NIHSS 评分均低于对照组,这也可能与炎症因子的早期改善有关。炎症反应早期得到控制,减少了对脑组织的损伤,维持或促进了神经功能的改善。

综上所述,丹红注射液可明显改善急性脑梗死患者内皮祖

细胞及炎症因子水平,促进神经功能恢复。

参考文献

[1] 王硕,何俗非,翟静波,等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(3):128-131.

[2] 孙艺玮,姜维良. 内皮祖细胞与肢体缺血疾病的研究现状[J]. 基础医学与临床,2014,34(2):266-269.

[3] 曹红元,刘雨辉,李惠允,等. 急性脑梗死后炎症因子的动态变化及其与神经功能的相关性研究[J]. 解放军医药杂志,2014,26(3):51-54.

[4] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,2008,29(16):379-380.

[5] 邵明辉,刘兰梅,马仁强,等. 丹红注射液一般药理学实验研究[J]. 第一军医大学学报,2005,25(3):335-338.

[6] 刘金虹. 丹红注射液的临床应用进展[J]. 中国药房,2014,12(23):2189-2191.

[7] 黄涛,杨小虎. 丹红注射液对心脑血管疾病的药理作用研究进展[J]. 天津中医药,2014,12(9):573-576.

[8] 龚如. 内皮祖细胞在缺血性脑血管疾病治疗中的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(2):130-133.

[9] 谢宸宸,罗勇. 内皮祖细胞在缺血性卒中后血管再生中的作用[J]. 中国卒中杂志,2014,9(10):869-873.

[10] 张贺敏,陈晓虹,何秋,等. 内皮祖细胞在缺血性卒中治疗中的应用[J]. 国际脑血管病杂志,2015,13(2):134-138.

[11] 朱艳含,罗勇,胥虹贝,等. 大鼠局灶缺血/再灌注后骨髓内皮祖细胞动员轨迹的追踪[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2015,24(3):229-235.

[12] 张释双,孔晓冬,夏颖华,等. 循环内皮祖细胞在老年人缺血性脑血管病不良事件中的影响[J]. 中华老年医学杂志,2016,35(7):697-701.

[13] 傅江,杨越,赵轲,等. 丹红注射液对急性脑梗死患者神经功能及血清白细胞介素-6-10 水平的影响[J]. 中国药物与临床,2014,14(2):157-159.

[14] 张瑛,戴启荷,陈立. 急性脑梗死患者神经功能恢复情况与炎症因子水平的相关性分析[J]. 安徽医学,2016,37(5):578-581.

[15] 孙立光,欧阳慧,蔡海敏,等. 疏血通注射液对急性脑梗死患者神经功能及血清炎症因子水平的影响[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(19):13-15.

(收稿日期:2017-06-25 修回日期:2017-09-14)

(上接第 3264 页)

[12] 郑定容,周伟,杨庆珣. 儿童支气管哮喘患者血清 IL-8、IL-4 和 IL-9 检测的临床分析[J]. 热带医学杂志,2012(12):1490-1492.

[13] 黄璇,姜东林,潘宇红,等. 支气管哮喘患者外周血循环 Tfh 及 Th9 细胞的变化及临床意义[J]. 现代免疫学,2015,35(1):21-25.

[14] Kim M S,Cho K,Cho Y J,et al. Effects of Interleukin-9 Blockade on Chronic Airway Inflammation in Murine Asthma Models[J]. Allergy Asthma Immunol Res,2013,5(4):197-206.

(收稿日期:2017-07-03 修回日期:2017-08-28)