

体外循环患者 T 淋巴细胞转录因子 T-bet 和 GATA3 的表达变化及意义

倪海峰 肖颖彬

471031 河南洛阳,解放军第 150 中心医院心胸外科(倪海峰);400037 重庆,第三军医大学新桥医院心外科(肖颖彬)

通讯作者:肖颖彬,Email:xiaoyb@vip.sina.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.011

【摘要】 目的 研究体外循环对 T 淋巴细胞功能亚群分化及特异性转录因子 T-bet、GATA 结合蛋白 3 (GATA3) 表达的影响。方法 采用前瞻性双盲研究方法,选择 2015 年 2 月至 2016 年 2 月解放军第 150 中心医院收治的拟行体外循环下室间隔缺损修补术(观察组)和非体外循环下动脉导管结扎术(对照组)患者各 20 例,分别于术前、停机前或手术结束时、术后 4 h、术后 24 h 取血,分离 T 淋巴细胞,采用 RNA 印迹法检测辅助性 T 细胞 1 (Th1)、细胞毒性 T 细胞 (Tc1) 特异性转录因子 T-bet, Th2、Tc2 特异性转录因子 GATA3 及细胞因子 γ -干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素-4 (IL-4) 的 mRNA 表达。结果 与术前相比,观察组体外循环停机前 T-bet mRNA [积分灰度值: $(1.39 \pm 0.52) \times 10^5$ 比 $(2.92 \pm 0.88) \times 10^5$], IFN- γ mRNA [积分灰度值: $(3.68 \pm 0.65) \times 10^5$ 比 $(6.10 \pm 0.93) \times 10^5$] 表达出现一过性下调(均 $P < 0.05$), 术后 24 h 基本恢复到术前水平[积分灰度值分别为: $(2.77 \pm 0.74) \times 10^5$ 、 $(6.22 \pm 1.25) \times 10^5$, 均 $P > 0.05$]; GATA3 mRNA [积分灰度值: $(4.96 \pm 0.88) \times 10^5$ 比 $(3.21 \pm 0.68) \times 10^5$], IL-4 mRNA [积分灰度值: $(3.52 \pm 1.13) \times 10^5$ 比 $(1.85 \pm 0.63) \times 10^5$] 表达出现一过性上调(均 $P < 0.05$), 术后 24 h 基本恢复到术前水平[积分灰度值分别为: $(3.11 \pm 0.51) \times 10^5$ 、 $(1.93 \pm 0.84) \times 10^5$, 均 $P > 0.05$]。对照组各时间点 T-bet、GATA3、IFN- γ 、IL-4 的 mRNA 表达变化差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 体外循环能够影响 Th1、Tc1/Th2、Tc2 细胞功能亚群分化及致炎、抗炎反应,可能参与了体外循环并发症的发生发展,而特异性转录因子 T-bet/GATA3 表达变化可能是其内在机制。

【关键词】 体外循环; T 淋巴细胞; T-bet; GATA 结合蛋白 3; γ -干扰素; 白细胞介素-4

基金项目: 国家重点研发计划项目子课题(2016YFC1301403); 国家“十二五”科技支撑计划项目(2011BAI11B19)

Expression and meaning of T-bet and GATA3 mRNA in T lymphocyte of patients during the operation with cardiopulmonary bypass Ni Haifeng, Xiao Yingbin

Department of Cardiac Surgery, the 150th Military Hospital, Luoyang 471031, Henan, China (Ni HF); Department of Cardiac Surgery, the Third Military Medical University Xinqiao Hospital, Chongqing 400037, China (Xiao YB)

Corresponding author: Xiao Yingbin, Email: xiaoyb@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of cardiopulmonary bypass (CPB) on the differentiation of T lymphocyte subsets and the expression of specific transcription regulator T-bet/GATA binding protein 3 (GATA3). **Methods** A prospective double-blind study was conducted. Patients with CPB pulmonary repair of ventricular septal defect (observation group) or off-pump ligation of ductus arteriosus (control group) with 20 cases each in the 150th Military Hospital from February 2015 to February 2016 were enrolled. The blood sampled was collected on the time of before operation, at the end of CPB or operation, 4 hours after operation, and 24 hours after operation. T lymphocytes were isolated, the helper T cell 1 (Th1) specific transcription factor T-bet mRNA, helper T cell 2 (Th2) specific transcription factor GATA3 mRNA expression and cytokine γ -interferon (IFN- γ) mRNA, interleukin-4 (IL-4) mRNA expression were measured by Northern Blot. **Results** Compared with before operation, expression levels of T-bet mRNA [integral gray values: $(1.39 \pm 0.52) \times 10^5$ vs. $(2.92 \pm 0.88) \times 10^5$], IFN- γ mRNA [integral gray values: $(3.68 \pm 0.65) \times 10^5$ vs. $(6.10 \pm 0.93) \times 10^5$] were decreased transiently at the end of CPB in the observation group (both $P < 0.05$), returned to preoperative levels at 24 hours after operation [integral gray values: $(2.77 \pm 0.74) \times 10^5$, $(6.22 \pm 1.25) \times 10^5$, respectively, both $P > 0.05$]; expression levels of GATA3 mRNA [integral gray values: $(4.96 \pm 0.88) \times 10^5$ vs. $(3.21 \pm 0.68) \times 10^5$], IL-4 mRNA [integral gray values: $(3.52 \pm 1.13) \times 10^5$ vs. $(1.85 \pm 0.63) \times 10^5$] were increased (both $P < 0.05$), recovered to the preoperative levels at 24 hours after operation [integral gray values: $(3.11 \pm 0.51) \times 10^5$, $(1.93 \pm 0.84) \times 10^5$, respectively, both $P > 0.05$]. There were no significant differences in the expressions of T-bet, GATA3, IFN- γ and IL-4 mRNA in the control group at each time points (all $P > 0.05$). **Conclusions** CPB causes the imbalance of Th1, Tc1/Th2, Tc2 and pro-inflammatory and anti-inflammatory reactions specially, which participate the complication occurrence after CPB. The changing of T-bet/GATA3 may be the

internal mechanism for these changes.

【Key words】 Cardiopulmonary bypass; T lymphocyte; T-bet; GATA binding protein 3; Interferon- γ ; Interleukin-4

Fund program: National Key Research and Development Project Sub-project (2016YFC1301403); "12th Five-year" Science and Technology Support Program of China (2011BAI11B19)

免疫功能失调是心脏疾病危重患者体外循环术后发生并发症的原因之一,对其致病机制、临床预防与救治的研究是心外科领域的重要课题。T淋巴细胞是机体重要的免疫调节、效应细胞,体外循环对辅助性T细胞1(Th1)、细胞毒性T细胞1(Tc1)/辅助性T细胞2(Th2)、细胞毒性T细胞2(Tc2)功能亚群分化状态的影响目前研究尚少。本研究旨在观察体外循环患者T淋巴细胞内细胞因子 γ -干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-4(IL-4),以及Th1、Tc1特异性转录因子T-bet和Th2、Tc2特异性转录因子GATA结合蛋白3(GATA3)的表达。

1 资料与方法

1.1 临床资料与分组:采用前瞻性双盲研究方法,选择2015年2月至2016年2月解放军第150中心医院诊断为先天性室间隔缺损拟行体外循环下室间隔缺损修补术者(观察组)及先天性动脉导管未闭拟行非体外循环下动脉导管结扎术者(对照组)。

1.1.1 纳入标准:①先天性室间隔缺损或先天性动脉导管未闭诊断明确,并具备手术指征;②拟行体外循环下室间隔缺损修补术或非体外循环下动脉导管结扎术;③患者家属知情同意接受本研究。

1.1.2 剔除标准:①有糖尿病及其他遗传病史,或患有梅毒、乙型肝炎、丙型肝炎;②有活动性感染、风湿活动、肝肾疾病、严重肺部疾病;③非首次心脏手术;④合并其他心脏畸形;⑤术前左室射血分数 <0.40 ,合并重度肺动脉高压、右心功能衰竭;⑥术前1周服用过影响免疫功能的药物。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准(审批号:20150011),受试对象或亲属签署知情同意书。

1.2 治疗方法:观察组患者于全麻体外循环下行室间隔缺损修补术;对照组患者于全麻非体外循环下行动脉导管结扎术。术后常规监护、治疗。

1.3 检测指标及方法:于术前、体外循环停机前或手术结束时(术后0h)、术后4h、术后24h抽取静脉血备检。

1.3.1 T淋巴细胞分离:用淋巴细胞分离液浓度梯度离心,分离、获得单个核细胞;尼龙柱过滤,滤除

B淋巴细胞,得到T淋巴细胞后常规计数。将10 μ L T淋巴细胞悬液与10 μ L 0.4%锥虫蓝溶液混合、滴片,活细胞百分比 $>95\%$;以人血清按1:1浓度对T淋巴细胞进行稀释后涂片,瑞氏染色检验纯度,结果显示T淋巴细胞百分比 $>98\%$ 。

1.3.2 RNA印迹法检测T淋巴细胞内IFN- γ 、IL-4、T-bet、GATA3的mRNA表达:提取各时间点T淋巴细胞RNA,-70 $^{\circ}$ C保存待用。制胶,RNA定量后进行RNA电泳;静置、转移后紫外交联仪交联,真空80 $^{\circ}$ C烘烤2h,4 $^{\circ}$ C恒温保存。分别将已标记、纯化、定量的IFN- γ 、IL-4、T-bet、GATA3 DNA探针与之杂交过夜、洗膜,化学发光法检测。引物由上海鼎按生物科技有限公司合成。采用GDS 8000图像分析系统,分别量化测定各时间点T淋巴细胞内各指标mRNA表达的积分灰度值用于统计。

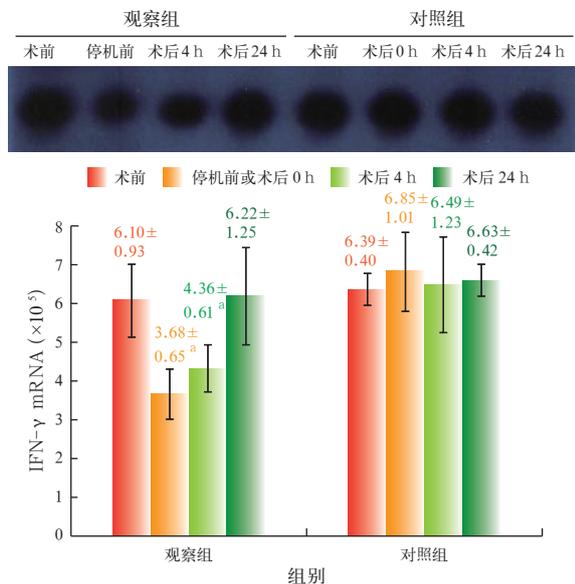
1.4 统计学处理:使用SPSS 16.0软件处理数据。采用Anderson-Darling法对数据进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间差异采用重复测量方差分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料:观察组20例中男性10例,女性10例;年龄8~12岁,平均(9.9 \pm 1.3)岁;体外循环下室间隔缺损修补术转流时间53~91min。对照组20例中男性10例,女性10例;年龄7~13岁,平均(10.2 \pm 2.0)岁;非体外循环下动脉导管结扎手术时间65~98min。两组患者性别、年龄差异无统计学意义(均 $P>0.05$),说明基线资料均衡有可比性。

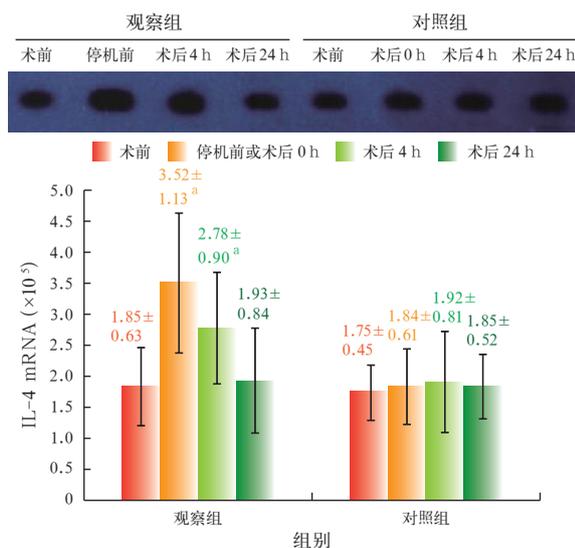
2.2 T淋巴细胞IFN- γ mRNA表达变化(图1):与术前相比,观察组体外循环停机前IFN- γ mRNA表达明显下调($P<0.05$),术后4h有所回升,至术后24h基本恢复到术前水平($P>0.05$);对照组各时间点IFN- γ mRNA表达差异无统计学意义。

2.3 T淋巴细胞IL-4 mRNA表达变化(图2):与术前相比,观察组体外循环停机前IL-4 mRNA表达明显上调($P<0.05$),术后4h有所下降,至术后24h基本恢复到术前水平($P>0.05$);对照组各时间点IL-4 mRNA表达差异无统计学意义。



注: IFN-γ 为 γ-干扰素;与本组术前比较, ^aP < 0.01

图1 RNA印迹法检测体外循环下室间隔缺损修补术(观察组)和非体外循环下动脉导管结扎术(对照组)患者不同时间点T淋巴细胞内IFN-γ mRNA表达

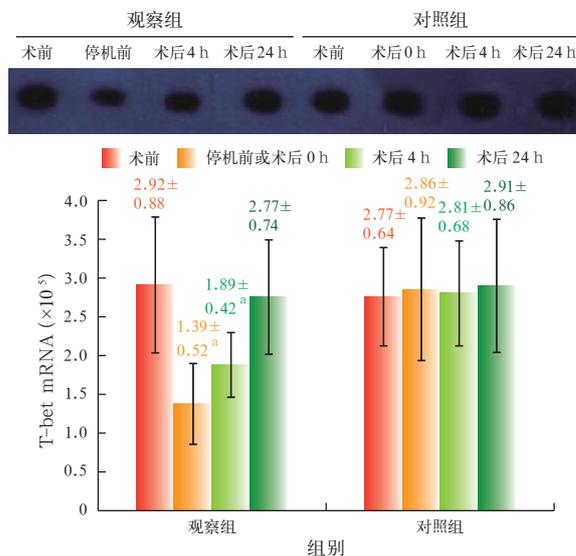


注: IL-4 为白细胞介素-4;与本组术前比较, ^aP < 0.01

图2 RNA印迹法检测体外循环下室间隔缺损修补术(观察组)和非体外循环下动脉导管结扎术(对照组)患者不同时间点T淋巴细胞内IL-4 mRNA表达

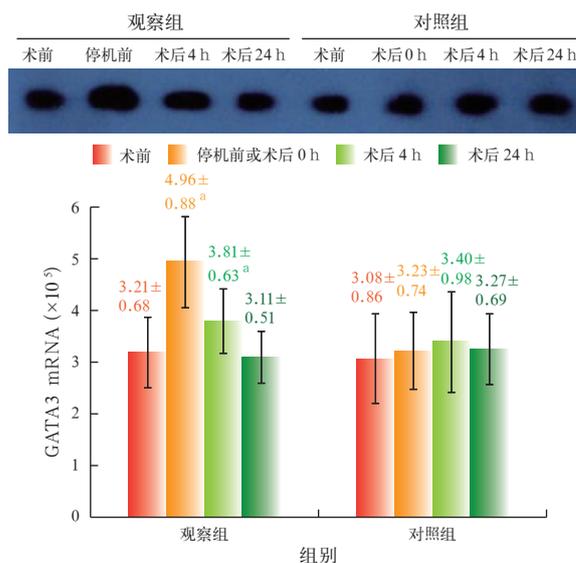
2.4 转录因子 T-bet mRNA 表达变化(图3):与术前相比,观察组体外循环停机前 T-bet mRNA 表达明显下调($P < 0.05$),术后 4 h 有所回升,至术后 24 h 基本恢复到术前水平($P > 0.05$);对照组各时间点 T-bet mRNA 表达差异无统计学意义。

2.5 转录因子 GATA3 mRNA 表达变化(图4):与术前相比,观察组体外循环停机前 GATA3 mRNA 表达明显上调($P < 0.05$),术后 4 h 有所下降,至术后 24 h 基本恢复到术前水平($P > 0.05$);对照组各时间点 GATA3 mRNA 表达差异无统计学意义。



注:与本组术前比较, ^aP < 0.01

图3 RNA印迹法检测体外循环下室间隔缺损修补术(观察组)和非体外循环下动脉导管结扎术(对照组)患者不同时间点T淋巴细胞内T-bet mRNA表达



注: GATA3 为 GATA 结合蛋白 3;与本组术前比较, ^aP < 0.01

图4 RNA印迹法检测体外循环下室间隔缺损修补术(观察组)和非体外循环下动脉导管结扎术(对照组)患者不同时间点T淋巴细胞内GATA3 mRNA表达

3 讨论

体外循环创伤及术后并发症是危重症心血管外科手术患者面临的危险因素之一^[1]。1999年德国一项对6万例体外循环手术患者的分析结果显示,术后各种感染性、非感染性并发症等是导致危重症患者术后死亡的重要原因^[2]。

以往研究结果显示,体外循环手术诱导机体发生复杂的细胞及体液免疫反应。一方面,由于粒细胞与补体功能活化、内毒素释放、黏附分子表达、致炎介质释放等因素,引起全身非特异性炎症反应;

另一方面,诱导 IL-4 等抗炎介质表达上调,下调机体细胞免疫功能,引起机体免疫系统短暂抑制,反向抑制炎症反应^[3-7]。前者是机体非特异性免疫系统(单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等)对手术创伤产生的一种急性、非特异性应激反应;后者是低温、非生理性灌注等因素导致机体内环境变化,免疫细胞与体外循环管道等各种变应原充分接触,诱导机体特异性免疫系统产生反应,引起抗炎反应。由于体外循环可对机体免疫功能造成影响,因此我们推测体外循环术后创伤反应及并发症与免疫功能失调有关。T 淋巴细胞作为机体重要的免疫调节、效应细胞^[8-9],可能参与其发生和演变过程。

目前认为,CD4⁺ Th 细胞、CD8⁺ Tc 细胞分别由 Th1、Th2 和 Tc1、Tc2 两个细胞亚群组成,它们具有完全相同的生物学特征,如诱导因素、分化调节机制、产生的细胞因子种类、参与的免疫应答类型等,因而可以从功能分类角度将其分为 Th1、Tc1 和 Th2、Tc2 两个功能亚群。Th1、Tc1 诱导细胞免疫,分泌 IFN- γ 等致炎因子;Th2、Tc2 诱导体液免疫,分泌 IL-4 等抗炎因子。研究显示,T 淋巴细胞功能亚群失衡与肝炎^[10]、肺纤维化^[11]、肿瘤^[12-13]、各种炎症^[14-17]等多种疾病的发生有关。在器官特异性的自身免疫性疾病、不明原因的慢性炎症性疾病中可观察到持续的 Th1、Tc1 应答水平过高;在发生过敏性特应性的遗传易感宿主中可观察到过度的 Th2、Tc2 应答,且其应答水平过高可能会削弱机体对感染因子的保护性防御机制,易继发各种病原微生物感染。近年对脓毒症的研究也观察到明显的 Th2、Tc2 偏移^[9]。

本研究显示,体外循环中 T 淋巴细胞 IFN- γ mRNA 表达下调,IL-4 mRNA 表达上调,而对照组未观察到类似变化。表明体外循环过程可使分泌致炎因子、诱导细胞免疫的 Th1、Tc1 细胞减少,分泌抗炎因子、诱导体液免疫的 Th2、Tc2 细胞增加,分化向 Th2、Tc2 方向偏移。说明体外循环过程可能通过影响 T 淋巴细胞的 Th1、Tc1/Th2、Tc2 功能亚群分化以调节机体免疫功能及致炎、抗炎反应水平。

研究表明,特异性转录因子 T-bet 和 GATA3 是决定 Th1、Tc1/Th2、Tc2 细胞亚群分化方向的决定因素,两者之间存在相互抑制的作用。T-bet 是人类免疫细胞中首次发现的 T 盒转录因子家族成员,是 Th1、Tc1 淋巴细胞特异性转录因子,特异性表达于 Th1、Tc1 淋巴细胞,在未致敏 CD8⁺、CD4⁺ T 淋巴细

胞、Th2、Tc2 淋巴细胞中无表达。T-bet 具体调节机制目前尚不明确,研究显示,T-bet 并不直接作用于 IL-4 基因,可能通过抑制 GATA3 基因转录表达来抑制 Th2、Tc2 淋巴细胞分化;还可通过调节凋亡基因 Bim,抑制 Th1、Tc1 淋巴细胞凋亡,促进 Th1、Tc1 淋巴细胞存活而发挥作用^[18-22]。GATA3 为 GATA 转录因子的家族成员,是 Th2、Tc2 淋巴细胞功能亚群分化的关键调控因子^[23],在 Th2、Tc2 细胞内特异性表达,是目前唯一能够确定、可调控包括 IL-4、IL-13、IL-5 等所有 Th2、Tc2 类型细胞因子合成的特异性转录因子。研究证实,GATA3 在成熟 Th1、Tc1 淋巴细胞中无表达,在幼稚 CD4⁺ T 淋巴细胞中仅有低水平表达,当向 Th1、Tc1 淋巴细胞分化时表达下调,向 Th2、Tc2 淋巴细胞分化时表达上调。

本研究观察到,体外循环过程中 T 淋巴细胞内 T-bet mRNA 表达下调,GATA3 mRNA 表达上调。结合 IFN- γ 、IL-4 mRNA 表达变化可以看出:体外循环通过影响 T-bet、GATA3 表达水平,对 Th1、Tc1/Th2、Tc2 淋巴细胞功能亚群分化造成一定程度的影响,进而引起机体免疫功能及致炎、抗炎反应水平发生变化,这可能是体外循环对机体特异性免疫系统的影响机制之一。造成体外循环中 T 淋巴细胞 T-bet、GATA3 表达变化的因素尚不明确,可能与抗原刺激、细胞因子种类变化、体内微环境改变等多种复杂因素有关。这些改变最终通过 GATA3 表达上调,负向调节机体致炎反应、细胞免疫功能;同时,T-bet 表达下调可减轻对 GATA3 表达的抑制作用,正向调节机体抑炎反应、体液免疫功能。

由此能够看出,体外循环手术通过不同途径、不同机制对机体非特异性、特异性免疫系统及免疫功能产生一定程度的影响。这种影响也是免疫系统为保护机体而对体外循环手术中各种复杂刺激因素的积极防御反应,在一定范围内,这种免疫反应是积极有益的。如果在某些因素作用下对 Th1、Tc1/Th2、Tc2 细胞亚群的影响超出机体防御反应范围,则可能演变为致病因素:Th2、Tc2 淋巴细胞介导的过度免疫应答,可能引起细胞免疫功能抑制,削弱机体对一些致病因素的防御能力,易继发病原微生物感染,甚至引发脓毒症、多器官功能障碍或衰竭等严重并发症;而 Th1、Tc1 淋巴细胞介导的过度免疫应答,则有可能引发全身炎症反应综合征(SIRS),引起各种非感染性并发症,造成器官功能损害,亦可导致多器官功能障碍或衰竭等严重并发症。因此推测,

Th1、Tc1/Th2、Tc2 细胞亚群的失衡演变可能与体外循环术后多种并发症的发生有关。

综上,体外循环手术中 Th1、Tc1/Th2、Tc2 淋巴细胞功能亚群的变化可反映体外循环围手术期机体免疫功能、致炎/抗炎反应的变化状况,转录因子 T-bet/GATA3 可能是 Th1、Tc1/Th2、Tc2 淋巴细胞亚群极性分化的内在决定性因素。对于非畸形矫正不完善等手术技术原因,发生体外循环术后各种感染性、非感染性并发症的危重症病例,其 Th1、Tc1/Th2、Tc2 淋巴细胞亚群分化及分子机制尚需要更多的前瞻性研究证实。

参考文献

- [1] 杨艳丽,卿恩明,马骏,等.轻度急性肾损伤对体外循环心脏手术患者预后的影响:来自 5 823 例病例分析的结果[J].中华危重病急救医学,2016,28(7):581-585. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.002.
Yang YL, Qing EM, Ma J, et al. Effect of stage 1 acute kidney injury on the prognosis of patients underwent cardiopulmonary bypass cardiac operation: an analysis results from 5 823 patients [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (7): 581-585. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.002.
- [2] Kalmár P, Irrgang E. Cardiac surgery in Germany during 1999 [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2000, 48 (4): XXVII - XXX. DOI: 10.1055/s-2007-1013157.
- [3] 石佳,张喆,李军,等.体外循环心脏手术中蛋白酶抑制剂对围术期 IL-8、SIRS 评分及白细胞的影响[J].实用临床医药杂志,2012,16(7):1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2012.07.001.
Shi J, Zhang Z, Li J, et al. Effect of protease inhibitor on interleukin-8, SIRS score and leucocytes during perioperative period in patients receiving cardiac surgery with extracorporeal circulation [J]. J Clin Med Pract, 2012, 16 (7): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2353.2012.07.001.
- [4] 孟保英,王元祥,沈定荣,等.升主动脉注射鱼精蛋白对婴儿体外循环心脏直视手术肺泡灌洗液中炎症因子的影响[J].中国综合临床,2013,29(5):477-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2013.05.010.
Meng BY, Wang YX, Shen DR, et al. Effects of intraaortic protamine injection on bronchoalveolar lavage fluid inflammatory cytokine levels in infants undertaking opening heart operation by cardiopulmonary bypass [J]. Clin Med Chin, 2013, 29 (5): 477-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2013.05.010.
- [5] 马燕,于湘友.体外循环术后发生全身性炎症反应综合征的相关危险因素分析[J].中国医师杂志,2011,13(5):618-620. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2011.05.012.
Ma Y, Yu XY. Risk factors for the development of SIRS in patients after cardiopulmonary bypass [J]. J Chin Physician, 2011, 13 (5): 618-620. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2011.05.012.
- [6] 韦杰,邹泓麟,孙小林,等.血必净注射液治疗体外循环术后全身毛细血管渗漏综合征的疗效观察[J].中国医师进修杂志,2010,33(17):36-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2010.17.016.
Wei J, Zou HL, Sun XL, et al. The results of the treatment of Xuebijing injection were observed in the treatment of systemic capillary leakage after cardiopulmonary bypass [J]. Chin J Postgrad Med, 2010, 33 (17): 36-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2010.17.016.
- [7] Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, et al. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10 [J]. Ann Thorac Surg, 2003, 76 (1): 117-123. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)00194-2.
- [8] 孙宏,刘显东,吕迪宇,等.转化生长因子-β/Smad 信号通路对急性肺损伤小鼠免疫平衡的影响[J].中华危重病急救医学,2016,28(11):967-972. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.004.
Sun H, Liu XD, Lyu DY, et al. Regulatory role of transforming growth factor-β/Smad pathway on immune imbalance in a mouse model of acute lung injury [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (11): 967-972. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.11.004.
- [9] 汪勤,赵春辉,蔡琴,等.脓毒症患者外周血微小 RNA-155 和调节性 T 细胞表达的关系[J].中华危重病急救医学,2014,26(3):179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.011.
Wang Q, Zhao CH, Cai Q, et al. Expression of microRNA-155 and regulative T cell in sepsis patients and their relationship [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (3): 179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.03.011.
- [10] 苗静,袁晨翼,李秋伟,等.慢性乙型肝炎病毒感染患者外周血 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞的表达与 HBsAg 定量的相关性分析[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(4):399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.015.
Miao J, Yuan CY, Li QW, et al. An analysis on correlations between expressions of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes in peripheral blood and quantitative level of HBsAg in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (4): 399-403. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.015.
- [11] 徐芳,黄莺,万勇.雷帕霉素对肺间质纤维化大鼠辅助性 T 细胞亚群平衡变化的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(2):207-211. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.38.
Xu F, Huang Y, Wan Y. Effect of rapamycin on the balance of T helper cell subsets in rats with pulmonary fibrosis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (2): 207-211. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.02.38.
- [12] 段瑞,张建中.基于基因芯片的比较基因组杂交方法在分析非特指型外周 T 细胞淋巴瘤染色体改变中的价值评估[J].实用检验医师杂志,2013,5(1):5-9. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.01.002.
Duan R, Zhang JZ. Assessment for the use of array-based comparative genomic hybridization in the genomic analysis of peripheral T-cell lymphoma [J]. Chin J Clin Pathol, 2013, 5 (1): 5-9. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2013.01.002.
- [13] Haghshenas MR, Khademi B, Ashraf MJ, et al. Helper and cytotoxic T-cell subsets (Th1, Th2, Tc1, and Tc2) in benign and malignant salivary gland tumors [J]. Oral Dis, 2016, 22 (6): 566-572. DOI: 10.1111/odi.12496.
- [14] 刘尧娟,王贯乔,王树森.T 细胞免疫干预治疗 1 型糖尿病[J].实用器官移植电子杂志,2016,4(6):383-387. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.06.016.
Liu YJ, Wang GQ, Wang SS. T cell immunotherapy for type 1 diabetes [J]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2016, 4 (6): 383-387. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.06.016.
- [15] 王润超,万哲,李若瑜.21 例侵袭性肺曲霉病患者 Th 以及 Treg 细胞的检测[J].中国真菌学杂志,2014,9(5):287-292. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2014.05.009.
Wang RC, Wan Z, Li RY. Detection of helper T cells and regulatory T cells of 21 cases with invasive pulmonary aspergillosis patients [J]. Chin J Mycol, 2014, 9 (5): 287-292. DOI: 10.3969/j.issn.1673-3827.2014.05.009.
- [16] Feucht J, Opher K, Lang P, et al. Adoptive T-cell therapy with hexon-specific Th1 cells as a treatment of refractory adenovirus infection after HSCT [J]. Blood, 2015, 125 (12): 1986-1994. DOI: 10.1182/blood-2014-06-573725.
- [17] Saadoun D, Garrido M, Comarmond C, et al. Th1 and Th17 cytokines drive inflammation in Takayasu arteritis [J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67 (5): 1353-1360. DOI: 10.1002/art.39037.
- [18] Diaz YR, Rojas R, Valderrama L, et al. T-bet, GATA-3, and Foxp3 expression and Th1/Th2 cytokine production in the clinical outcome of human infection with Leishmania (Viannia) species [J]. J Infect Dis, 2010, 202 (3): 406-415. DOI: 10.1086/653829.
- [19] Chakir H, Wang H, Lefebvre DE, et al. T-bet/GATA-3 ratio as a measure of the Th1/Th2 cytokine profile in mixed cell populations: predominant role of GATA-3 [J]. J Immunol Methods, 2003, 278 (1-2): 157-169. DOI: 10.1016/S0022-1759(03)00200-X.
- [20] Gowdy KM, Nugent JL, Martinu T, et al. Protective role of T-bet and Th1 cytokines in pulmonary graft-versus-host disease and peribronchiolar fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2012, 46 (2): 249-256. DOI: 10.1165/ajrmb.2011-01310C.
- [21] Dorfman DM, van den Elzen P, Weng AP, et al. Differential expression of T-bet, a T-box transcription factor required for Th1 T-cell development, in peripheral T-cell lymphomas [J]. Am J Clin Pathol, 2003, 120 (6): 866-873. DOI: 10.1309/MLUF-XOHR-5B96-GVAX.
- [22] Haftmann C, Stittrich AB, Zimmermann J, et al. miR-148a is upregulated by Twist1 and T-bet and promotes Th1-cell survival by regulating the proapoptotic gene Bim [J]. Eur J Immunol, 2015, 45 (4): 1192-1205. DOI: 10.1002/eji.201444633.
- [23] 顾伟,李春盛,殷文朋,等.参附注射液对心肺复苏后心肌功能障碍猪转录因子 T-bet 和 GATA-3 表达的影响[J].中华危重病急救医学,2015,27(3):190-196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.007.
Gu W, Li CS, Yin WP, et al. Effects of Shenfu injection on the expression of transcription factors T-bet/GATA-3 in pigs with post-resuscitation myocardial dysfunction [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (3): 190-196. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.007.

(收稿日期:2017-03-31)