

儿童哮喘患者外周血 ILC2 细胞和 Th2 型细胞相关因子水平变化及与临床相关性研究

李晓刚^{1a}, 邓巧妮^{1a}, 王军焕^{1a}, 葛君俐^{1b}, 康茹²

(1. 宝鸡高新人民医院 a. 儿科; b. 检验科, 陕西宝鸡 721000; 2. 西北妇女儿童医院检验科, 西安 710061)

摘要: **目的** 探讨支气管哮喘患儿外周血中 2 型固有免疫细胞 (type2 innate lymphoid cells ILC2) 和 Th2 型细胞相关因子水平变化及其临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月~2020 年 5 月在宝鸡高新人民医院确诊的 67 例急性发作期支气管哮喘患儿作为研究对象, 根据发病严重程度分为重度-危重组 23 例和轻-中度组 44 例; 并选取同期健康体检的 45 例儿童作为对照组。检测两组血清 ILC2 细胞比例和 IL-4, IL-5, IL-10 和 IL-13 水平, 记录两组肺功能指标: 第一秒用力呼气量 (FEV1)、用力肺活量 (FVC) 及最大呼气峰流速 (PEF); 并分析 ILC2 细胞比例和 IL-4, IL-5, IL-10 和 IL-13 水平与肺功能指标的相关性。**结果** 支气管哮喘组患儿外周血 ILC2 细胞比例及 IL-4, IL-5 和 IL-13 水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($F=24.419\sim 209.627$, 均 $P<0.001$); IL-10 水平及肺功能指标 FVC, FEV1 和 PEF 明显低于对照组, 差异均有统计学意义 ($F=80.826\sim 298.942$, 均 $P<0.001$)。重度-危重组支气管哮喘患儿外周血 ILC2 细胞比例和 IL-4, IL-5, IL-10 和 IL-13 水平及肺功能指标变化较轻-中度组更为显著, 差异均有统计学意义 ($t=1.990\sim 7.848$, P 均 <0.05)。支气管哮喘患儿外周血 ILC2 细胞比例及 IL-4, IL-5 和 IL-13 水平与 FVC, FEV1 和 PEF 值呈显著负相关, 差异均有统计学意义 ($r=0.564\sim 0.712$, 均 $P<0.01$); IL-10 水平与 FVC, FEV1 和 PEF 值呈显著正相关, 差异均有统计学意义 ($r=0.537\sim 0.603$, 均 $P<0.01$)。**结论** 急性发作期支气管哮喘患儿外周血 ILC2 细胞比例及 Th2 型细胞相关因子水平明显升高或降低, 与哮喘患儿肺功能及病情严重程度显著相关, 对其进行检测有助于评估支气管哮喘患儿病情程度, 为临床提供理论指导。

关键词: 儿童; 支气管哮喘; 2 型固有免疫细胞; Th2 型细胞因子

中图分类号: R725.6; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 06-072-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.018

Changes of ILC2 Cells and Th2 Cell Related Factors in Peripheral Blood of Children with Asthma and Their Clinical Relevance

LI Xiao-gang^{1a}, DENG Qiao-ni^{1a}, WANG Jun-huan^{1a}, GE Jun-li^{1b}, KANG Ru²

(1a. Department of Pediatrics; 1b. Department of Clinical Laboratory, Baoji Gaoxin People's Hospital, Shaanxi Baoji 721000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Northwest Women's and Children's Hospital, Xi'an 710061, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical significance of ILC2 cells and Th2 cell related factors in peripheral blood of children with bronchial asthma. **Methods** A total of 67 children with acute onset bronchial asthma diagnosed in Baoji Gaoxin People's Hospital from January 2019 to May 2020 were selected as the research objects. According to the severity of the disease, they were divided into the severe-critical group (23 cases) and the mild-moderate group (44 cases). A total of 45 children who underwent physical examination during the same period were selected as controls. Serum ILC2 cell ratio and IL-4, IL-5, IL-10 and IL-13 levels were detected in the two groups. Lung function indexes of the two groups were recorded: forced expiratory volume in the first second (FEV1), forced vital capacity (FVC) and maximum expiratory peak velocity (PEF). The correlation between ILC2 cell proportion and IL-4, IL-5, IL-10 and IL-13 levels and lung function was analyzed. **Results** The proportion of ILC2 cells and levels of IL-4, IL-5 and IL-13 in peripheral blood of children with bronchial asthma were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($F=24.419\sim 209.627$, all $P<0.001$). The levels of IL-10 and lung function indexes of FVC, FEV1, PEF were significantly lower than those of the control group, and the differences were statistically significant ($F=80.826\sim 298.942$, all $P<0.001$). The ILC2 cell proportion, IL-4, IL-5, IL-10 and IL-13 levels and pulmonary function indicators in the peripheral blood of children with bronchial asthma in the severe - critical group were more significant than those in the mild-moderate group, with statistically significant

作者简介: 李晓刚 (1977-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 呼吸、哮喘, E-mail: tuyingcuo2020@163.com。

通讯作者: 邓巧妮 (1983-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 儿童哮喘。

differences ($t=1.990\sim 7.848$, all $P<0.05$). The percentages of ILC2 cells and IL-4, IL-5 and IL-13 levels in peripheral blood of children with bronchial asthma were negatively correlated with the values of FVC, FEV1 and PEF, with statistically significant differences ($r=0.564\sim 0.712$, all $P<0.01$). IL-10 level was positively correlated with FVC, FEV1 and PEF values, and the difference was statistically significant ($r=0.537\sim 0.603$, all $P<0.01$). **Conclusion** The proportion of ILC2 cells and the level of Th2 cell related factors in peripheral blood of children with bronchial asthma during acute attack were significantly increased or decreased, which were significantly correlated with the pulmonary function and severity of the disease in children with asthma. The detection of ILC2 cells was helpful to assess the severity of the disease in children with bronchial asthma, and could provide theoretical guidance for clinical practice.

Keywords: children; bronchial asthma; type 2 innate lymphoid cells; Th2 cytokines

支气管哮喘是由多种炎性细胞及细胞因子参与的气道慢性炎症性疾病,伴有气道高反应性、黏液分泌增多及可逆性气流受限,晚期还可能出现气道重塑^[1]。目前,哮喘发病机制尚未完全明确,但既往众多研究表明哮喘的发生发展与免疫炎症反应形成相关^[2]。经典的免疫学说认为,哮喘是以Th2型免疫反应为主的气道炎症疾病,Th1/Th2免疫失衡是哮喘发病的重要免疫学机制,正常机体内Th0按一定比例向Th1和Th2分化,两者维持相对平衡^[3]。哮喘发生时,多因素作用使Th0趋向于Th2分化,并分泌大量2型细胞炎性因子(如IL-4, IL-5, IL-13),启动一系列炎症反应过程,诱发哮喘的发生^[4]。近年研究发现^[5],固有免疫细胞(innate lymphoid cells, ILCs)在机体炎症应答、抗感染免疫及组织重塑和修复中发挥重要作用,其不同分类中ILC2细胞能够分泌Th2型细胞因子,与嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞及自然杀伤细胞等共同参与哮喘的发生。并发现过敏性哮喘小鼠模型中,ILC2与嗜酸性粒细胞介导的炎症反应相关^[6]。过敏性哮喘患者外周血、痰及肺泡灌洗液中ILC2数量有所升高^[7]。ILC2细胞具有独立分泌Th2型细胞因子的能力,提示ILC2细胞可能通过产生Th2型细胞因子进而参与了哮喘的发生发展^[8]。为揭示ILC2与哮喘病情的关系,为临床诊疗提供理论参考,本研究对我院67例急性发作期支气管哮喘患儿外周血中ILC2细胞及Th2型细胞因子水平进行检测分析,探究了其哮喘患儿病情的相关性,现总结如下:

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年1月~2020年5月在宝鸡高新人民医院确诊的67例急性发作期支气管哮喘患儿作为研究对象,根据发病严重程度分为重度-危重组23例和轻-中度组44例;另选取同期健康体检的45例儿童作为对照组。哮喘组儿童年龄6~12岁,平均年龄 7.3 ± 4.3 岁,男性38例,女性29例;对照组儿童年龄6~14岁,平均年龄 8.6 ± 3.7 岁,男性25例,女性20例;两组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:支气管哮喘的诊断符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》中诊断标准^[9];年龄6~14岁;无呼吸道感染病史;无全身免疫缺陷性疾病及先天性严重疾病;对照组为我院接受体检的健康儿童;本研究经我院医学伦理委员会批准,家属均知情同意。

排除标准:存在严重肝肾功能障碍;并发血液系统疾病及恶性肿瘤;支气管发育畸形或支气管异物;肺部感染者;入组前近期内应用激素等药物史、既往有哮喘家族病史、肺功能异常等。

1.2 仪器及试剂 流式抗体: Lineage, Anti-human CD45 APC, Anti-human CD127 PE-Cyanine7, Anti-Human CRTH2 PE 购自美国 Thermo Fisher Scientific 公司; ELISA 试剂盒购自江苏科特生物科技有限公司; DG5033A 酶标仪购自北京普朗医用设备有限公司; Master Screen 肺功能仪购自德国 JAEGER 公司。

1.3 方法

1.3.1 血清样本采集:于入院后次日清晨采集两组儿童空腹外周静脉血5 ml,其中3 ml置入EDTA抗凝管,采用Ficoll密度梯度离心法分离外周血单核细胞PBMC,转移至EP管, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温保存;另外2 ml静脉血 $2\ 000\text{ r/min}$ 离心10 min,留取血清, $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待检。

1.3.2 外周血 ILC2 细胞检测:分离的外周血PBMC细胞, PBS洗涤, $2\ 000\text{ r/min}$ 离心5 min,弃上清,加入PBS调整细胞浓度至 1×10^3 个/ml,加入FCR阻断剂孵育20 min,加入流式抗体, $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育30 min, PBS洗涤,离心弃上清, PBS重悬细胞沉淀,采用流式细胞术检测ILC2,以外周血标本中出现Lin-CD45⁺CD127⁺CRTH2⁺淋巴细胞群定义为ILC2细胞。

1.3.3 外周血 Th2 型细胞因子水平检测:取静脉血离心后上层血清,采用ELISA法按检测试剂盒说明书行血清Th2型相关细胞因子IL-4, IL-5, IL-10, IL-13水平检测,使用DG5033A酶标仪于波长450 nm处检测A值,取其平均值作为相对含量。

1.3.4 肺功能指标检测:采用Master Screen肺功能仪检测入组支气管哮喘患儿及正常儿童第一秒用力

呼气量 (forced expiratory volume in 1s, FEV1)、用力肺活量 (forced vital capacity, FVC) 及最大呼气峰流速 (peak expiratory flow, PEF), 评估其肺功能。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析, 计数资料采用 $n(\%)$ 表示, 组间采用 χ^2 检验。计量资料符合正态分布的采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析和 LSD- t 检验; 不服从正态分布以中位数和四分位数表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。相关性分析采用 Pearson 线

性相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血 ILC2 细胞比例及 Th2 型细胞因子水平比较 见表 1。与对照组相比, 支气管哮喘组患儿外周血 ILC2 细胞比例及 IL-4, IL-5, IL-13 水平明显升高, IL-10 水平明显降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 重度 - 危重组支气管哮喘患儿以上指标变化较轻 - 中度组更为显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 外周血 ILC2 细胞比例及 Th2 型细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	支气管哮喘组 ($n=67$)				对照组 ($n=45$)	F	P
	重度 - 危重组 ($n=23$)	轻 - 中度组 ($n=44$)	t	P			
ILC2 (%)	0.08 \pm 0.06	0.04 \pm 0.03	3.650	0.000	0.02 \pm 0.01	24.419	<0.001
IL-4 (ng/L)	54.7 \pm 4.3	49.2 \pm 5.1	4.413	0.000	25.7 \pm 8.4	209.627	<0.001
IL-5 (ng/L)	76.6 \pm 9.4	68.3 \pm 8.5	3.659	0.000	42.8 \pm 11.6	112.640	<0.001
IL-10 (ng/L)	9.7 \pm 3.9	11.8 \pm 4.2	1.990	0.025	22.3 \pm 5.7	80.826	<0.001
IL-13 (ng/L)	42.4 \pm 5.8	38.6 \pm 4.5	3.076	0.002	24.6 \pm 5.4	122.855	<0.001

2.2 两组肺功能指标比较 见表 2。与对照组相比, 支气管哮喘组患儿肺功能指标 FVC, FEV1, PEF 明显降低, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。重度 -

危重组支气管哮喘患儿肺功能指标降低较轻 - 中度组更显著, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 2 肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	支气管哮喘组 ($n=67$)				对照组 ($n=45$)	F	P
	重度 - 危重组 ($n=23$)	轻 - 中度组 ($n=44$)	t	P			
FVC (%)	65.4 \pm 8.3	73.2 \pm 7.4	3.929	0.000	92.4 \pm 6.7	128.697	<0.001
FEV1 (%)	59.2 \pm 4.9	69.5 \pm 5.2	7.848	0.000	90.4 \pm 5.9	298.942	<0.001
PEF (%)	66.1 \pm 6.7	74.5 \pm 7.9	4.343	0.000	99.7 \pm 10.8	119.982	<0.001

2.3 支气管哮喘组患儿外周血 ILC2 及 Th2 型细胞因子水平与肺功能指标的相关性 见表 3。支气管哮喘组患儿外周血 ILC2 细胞比例及 IL-4, IL-5, IL-13 水平与 FVC, FEV1, PEF 呈显著负相关关系,

差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); IL-10 水平与 FVC, FEV1, PEF 呈显著正相关关系, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 相关性分析结果

指标	FVC		FEV1		PEF	
	r	P	r	P	r	P
ILC2	-0.712	<0.01	-0.684	<0.01	-0.669	<0.01
IL-4	-0.564	<0.01	-0.587	<0.01	-0.612	<0.01
IL-5	-0.573	<0.01	-0.611	<0.01	-0.597	<0.01
IL-10	0.537	<0.01	0.564	<0.01	0.603	<0.01
IL-13	-0.681	<0.01	-0.593	<0.01	-0.620	<0.01

3 讨论

支气管哮喘主要由 T 淋巴细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及上皮细胞等气道炎性细胞及结构细胞和细胞组分参与形成^[1-2]。Th2 型免疫学说认为, 免疫功能紊乱和抗原特异性 Th2 细胞过度分化介导的适应性免疫应答是哮喘发病的主要

因素^[3,10]。抗原进入机体被抗原提呈细胞识别并激活 T 细胞 (Th2 细胞), 使之活化分泌 IL-4, IL-5, IL-13 等细胞因子, 促使 B 细胞产生特异性 IgE 抗体; IgE 与肥大细胞、嗜酸性粒细胞表面受体结合将其激活, 促进组胺等多种活性炎性介质^[11]; Th2 细胞分泌的细胞炎性因子选择性作用于肥大细

胞、嗜酸性粒细胞/嗜碱性粒细胞,引起哮喘相应病理改变,共同参与了哮喘的气道炎症反应及发病。近年发现^[3,5], ILC2细胞与哮喘慢性炎症密切相关,其不仅在固有免疫应答中发挥重要作用,且可在IL-33、胸腺基质淋巴生成素(thymic stromal lymphopoietin, TSLP)、脂质递质半胱氨酰白三烯(cysteinyl leukotrienes, CYSLT)等因子的刺激下分泌Th2细胞因子,参与Th2型免疫炎症反应,为哮喘发病机制的研究提供了新的思路。

ILCs是新发现的一类具有淋巴细胞特征,但缺乏特异性抗原识别受体的非T、非B细胞,主要存在于黏膜组织,其通过释放相关细胞因子或介质进而调节免疫反应,在多种过敏性与非过敏性炎症疾病中发挥重要作用^[12]。ILCs根据其产生的效应细胞因子不同分为ILC1, ILC2, ILC3三类^[3]。研究表明,上皮细胞源性细胞因子IL-25和IL-33可激活ILC2使其快速分泌IL-5, IL-9, IL-13等Th2型细胞因子,参与过敏性炎症、抗蠕虫感染及组织修复^[13]。ILC2与Th2细胞在表型及功能上相似,被认为是Th2型细胞的主要来源^[6]。研究表明^[14],不同致敏原刺激下, ILC2可产生大量Th2型细胞因子,引起嗜酸性粒细胞聚集、浸润及气道高反应性和气道炎症。过敏源刺激下气道壁细胞分泌IL-33引起ILC2激活分泌IL-5, IL-13,参与哮喘免疫应答过程^[15]。哮喘患者外周血中ILC2比例及数量与嗜酸性粒细胞计数及IgE呈正相关;过敏性哮喘患者外周血中ILC2比例及数量高于非过敏性哮喘患者^[16]。且发现给予IL-33刺激时人外周血中ILC2可生成IL-13,同时在成人肺组织中也发现ILC2,证实IL-33可激活ILC2引起肺组织Th2型免疫应答^[17]。大量研究已证实, ILC2在以嗜酸性粒细胞浸润为特征的过敏性哮喘发病中具有重要作用。

本研究检测显示,支气管哮喘患儿外周血中ILC2细胞比例及Th2型细胞因子水平较正常儿童表达异常,与哮喘严重程度密切相关($P<0.05$)。这是由于损伤的气道上皮细胞分泌的IL-33等内源性炎性介质,诱导ILC2细胞大量增殖,引起IL-4, IL-5, IL-13等大量分泌。此外,嗜酸性粒细胞在气道壁聚集分泌大量炎性因子是支气管哮喘的重要标准,其介导的Th2细胞活化及炎症浸润是支气管哮喘气道高反应性及气道炎症的病理基础^[18]。IL-4与其受体表达可促进抗原激发造成嗜酸性粒细胞聚集,形成气道高反应性,引起气道黏液过度分泌;IL-5通过调节嗜酸性粒细胞的生长、分化及活性,趋化其向气道转移,参与哮喘气道炎症反应;IL-13则通过诱导多种细胞因子表达促进肺部大量嗜酸性粒细胞浸润,且能与炎性因子协同作用,引

起哮喘气道炎症的发生及肺气肿和肺上皮细胞的黏液化生,加重支气管哮喘病理过程^[19-20]。同时IL-10作为多功能抑制性细胞因子,其表达下降,导致T淋巴细胞应答水平显著上升,促使呼吸道高气道反应性发生改变^[21]。经对比两组肺功能发现,支气管哮喘患儿肺功能指标较正常儿童显著降低,重度-危重组患儿肺功能指标降低更显著($P<0.05$)。相关分析显示,支气管哮喘患儿外周血ILC2细胞比例及Th2型细胞因子水平与其肺功能指标具有显著相关性($P<0.01$),进一步提示ILC2细胞及Th2型细胞因子表达与哮喘患儿病情严重程度及肺功能显著相关,可能由于ILC2细胞分泌的Th2型细胞因子的异常改变影响了炎症反应、呼吸道重塑及平滑肌的增殖,进而影响肺功能发生变化,提示外周血ILC2细胞及Th2型细胞因子参与哮喘发病过程且扮演重要角色。目前针对ILC2的研究提示其参与哮喘气道炎症调控,有望成为哮喘治疗的新靶点,而靶向ILC2活化前后进行的一系列新的治疗方法的尝试为哮喘治疗提供了新的希望^[22]。然而ILC2调控哮喘的具体作用机制尚未完全明了,其在不同表型哮喘中的作用差异也尚不明确,还需更深入的研究以完善其在哮喘中的作用机制。此外,国内外开展的有关ILCs的一系列相关研究使人们更好更全面地认识了免疫反应在哮喘发病中的重要作用,为研究哮喘发病机制及临床治疗提供了新的方向及路径^[23]。但目前基于ILCs在哮喘发病中的机制研究有限,其各种亚型在哮喘发病中是否存在相互抑制或协同活化作用,其在机体内具体发挥怎样的作用还有待进一步探索。因此,深入探究ILC2在哮喘中的作用机制,进一步探究其与适应性免疫细胞间的相互关系,明确ILCs的作用,开发更多ILCs通路相关分子抑制药物或拮抗剂,阻断ILCs的活化作用,可为哮喘临床治疗提供新的策略。

综上所述,急性发作期支气管哮喘患儿外周血清中ILC2细胞比例及其相关的Th2型细胞因子水平明显增高或降低,且与哮喘患儿肺功能具有显著线性相关性,对其进行检测有助于评估支气管哮喘患儿病情程度,可为临床治疗提供理论参考。

参考文献:

- [1] 李昌崇,朱丽丽. 儿童支气管哮喘急性发作期治疗进展: 各国支气管哮喘防治指南比较[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(16): 1209-1214.
LI Changchong, ZHU Lili. Progress in the treatment of childhood bronchial asthma exacerbations: comparison of guidelines for bronchial asthma in different countries[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2017, 32(16): 1209-1214.

- [2] GRAYSON M H, FELDMAN S, PRINCE B T, et al. 2017年哮喘研究进展:发病机制、生物制剂和遗传学[J]. 杨玲, 刘婷, 译. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12(6): 75-87.
GRAYSON M H, FELDMAN S, PRINCE B T, et al. Progress in asthma research in 2017: pathogenesis, biologics and genetics [J]. YANG Ling, LIU Ting, Translation. Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2018, 12 (6) : 673-685.
- [3] CAMINATI M, PHAM D L, BAGNASCO D, et al. Type 2 immunity in asthma [J]. The World Allergy Organization Journal, 2018, 11(1): 13.
- [4] 高阳, 杨帆. 支气管哮喘患者外周血 Th1, Th2 与 Th17 细胞表达水平及临床意义 [J]. 解放军医药杂志, 2017, 29 (1) : 76-79.
GAO Yang, YANG Fan. Expression levels and clinical significances of Th1, Th2 and Th17 in peripheral blood of patients with bronchial asthma [J]. Medical & Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army, 2017, 29 (1) : 76-79.
- [5] 渠源, 王硕, 范祖森. ILC 细胞的生物学功能与免疫调节作用 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2018, 45 (9) : 897-914.
QU Yuan, WANG Shuo, FAN Zusen. Research progress on the biological functions and immunoregulatory effects of innate lymphoid cells [J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2018, 45(9): 897-914
- [6] 刁渔汉, 李艳, 杨义然, 等. Th2 与 ILC2 细胞在哮喘模型中的数量及产生细胞因子的比较研究 [J]. 微生物学免疫学进展, 2019, 47 (1) : 26-35.
DIAO Yuhan, LI Yan, YANG Yiran, et al. Comparison of quantity and cytokine production of Th2 and ILC2 cells in murine models for asthma [J]. Progress in Microbiology and Immunology, 2019, 47 (1) : 26-35.
- [7] 蒋芹, 张建华. ILC2 参与哮喘发病机制的研究进展 [J]. 临床儿科杂志, 2017, 35 (2) : 148-152.
JIANG Qin, ZHANG Jianhua. Progress on roles of type 2 innate lymphoid cells in the pathogenesis of asthma [J]. Journal of Clinical Pediatrics, 2017, 35(2): 148-152.
- [8] 杨丹, 刘碧翠, 刘春涛. II 型固有淋巴细胞及其在支气管哮喘中的作用 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2018, 12 (1) : 74-80.
YANG Dan, LIU Bicui, LIU Chuntao. Type II innate lymphoid cells and its role in the pathogenesis of asthma [J]. Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology, 2018, 12 (1) : 74-80.
- [9] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 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.
The Subspecialty Group of Respiratory Diseases, The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Chinese Journal of Pediatrics Editorial Board. Guidelines for the diagnosis and prevention of bronchial asthma in children (2016 edition) [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2016, 54 (3) : 167-181.
- [10] 魏勇. 小儿支气管哮喘细胞免疫失衡的研究进展 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (14) : 3375-3378.
WEI Yong. Research progress of cellular immune imbalance in children with bronchial asthma [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2019, 34 (14) : 3375-3378.
- [11] 苗青, 王燕, 任亦欣, 等. 支气管哮喘患儿外周血不同 T 淋巴细胞亚群的表达及其临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32 (18) : 4438-4441.
MIAO Qing, WANG Yan, REN Yixin, et al. Expressions of different T-cell subsets in peripheral blood of children with bronchial asthma and the clinical significance [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2017, 32 (18) : 4438-4441.
- [12] MEUNIER I, MAROIS I, RICHTER M, et al. SAT0002 innate lymphoid cells (ILCS) are differentially distributed in inflammatory and non-inflammatory joint diseases [J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2017, 76(2): 769.
- [13] SMITH S G, CHEN Ruchong, KJARSGAARD M, et al. Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia [J]. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2016, 137(1): 75.
- [14] GALLE-TREGER L, SUZUKI Y, PATEL N, et al. Nicotinic acetylcholine receptor agonist attenuates ILC2-dependent airway hyperreactivity [J]. Nature Communications, 2016, 7: 13202.
- [15] 王忠平, 胡翠萍, 陆鸣, 等. 血清 IL-35, IL-17 表达水平及 25-羟维生素 D3 水平与哮喘相互关系的临床研究 [J]. 中国妇幼保健, 2020, 35 (12) : 2231-2234.
WANG Zhongping, HU Cuiping, LU Ming, et al. Clinical study on the relationship between serum IL-35 and IL-17 expression levels and 25-hydroxyvitamin D3 levels and asthma [J]. Maternal & Child Health Care of China, 2020, 35 (12) : 2231-2234.
- [16] 曾智敏, 谭卫平, 黄鑫炎, 等. 2 型固有免疫细胞在过敏性及非过敏性哮喘中的临床意义 [J]. 中山大学学报 (医学版), 2018, 39 (4) : 532-539.
ZENG Zhimin, TAN Weiping, HUANG Xinyan, et al. Clinical significance of type 2 innate lymphoid cells in allergic and non-allergic asthma [J]. Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences), 2018, 39 (4) : 532-539.
- [17] 张鑫, 王伟, 孙英. 上皮源性细胞因子 IL-33, IL-25 和 TSLP 在哮喘发病机制中的作用 [J]. 微生物学免疫学进展, 2017, 45 (5) : 53-58.
ZHANG Xin, WANG Wei, SUN Ying. Roles of epithelial-derived cytokines IL-33, IL-25 and TSLP in the pathogenesis of asthma [J]. Progress in Microbiology and Immunology, 2017, 45 (5) : 53-58.
- [18] LEE E, LEE S H, KIM Y H, et al. Association of atopy phenotypes with new development of asthma and bronchial hyperresponsiveness in school-aged children [J]. Annals of Allergy, Asthma & Immunology, 2017, 118(5): 542-550, e1.
- [19] 范广来, 徐妍, 马希贵, 等. 哮喘患儿血清 IFN- γ , IL-4, IL-10 水平及与肺功能的关系 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30 (7) : 48-52.
FAN Guanglai, XU Yan, MA Xigui, et al. Significance

- of IFN- γ , IL-4 and IL-10 in serum of children with asthma[J]. China Journal of Modern Medicine, 2020,30(7):48-52.
- [20] 曹华, 屠强. 支气管哮喘患者血清 IL-4, IL-10, IL-17 和 IFN- γ 水平测定及其临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2018,39(12):1506-1508.
- CAO Hua, TU Qiang. Determination of serum IL-4, IL-10, IL-17 and IFN- levels in patients with bronchial asthma and its clinical significance [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2018,39(12):1506-1508.
- [21] 战海涛, 范志强, 陈新卫, 等. 血清 IL-6, IL-10 及 TNF- α 的水平变化在支气管哮喘患者中的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2019,23(10):1741-1743.
- ZHAN Haitao, FAN Zhiqiang, CHEN Xinwei, et al. Clinical significance of serum IL-6, IL-10 and TNF- levels in patients with bronchial asthma [J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2019,23(10):1741-1743.
- [22] 王丹丹, 柴若楠, 戚菲菲, 等. II 型固有淋巴细胞在支气管哮喘发病机制中作用的研究进展 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2016,36(8):634-638.
- WANG Dandan, CHAI Ruonan, QI Feifei, et al. Roles of type 2 innate lymphoid cells in the pathogenesis of bronchial asthma[J]. Chinese Journal of Microbiology and Immunology, 2016,36(08):634-638.
- [23] 郭旭雪, 聂汉祥, 陈千慧, 等. 固有免疫细胞在支气管哮喘发病中的作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018,34(9):850-855.
- GUO Xuxue, NIE Hanxiang, CHEN Qianhui, et al. Role of innate immune cells in the pathogenesis of bronchial asthma [J]. Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology, 2018, 34(9):850-855.
- 收稿日期: 2020-08-05
修回日期: 2020-08-23

(上接第 11 页) 菌感染治疗后、结核性脑膜炎、真菌感染和颅脑术后等, 需结合病史、患者临床症状及体征和实验室相关检查结果综合考虑。

9.2.7 混合细胞反应型: 有核细胞数中度至显著升高, 镜下可见中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞等多种细胞同时存在, 以中性粒细胞和淋巴细胞为主, 也可伴少量浆细胞、嗜酸性粒细胞的出现。临床意义: 提示炎症反应, 与淋巴-中性粒细胞反应型临床意义基本一致。多见于中枢神经系统细菌感染治疗后、结核性脑膜炎、真菌感染和颅脑术后等, 需结合病史、患者临床症状及体征和实验室相关检查结果综合考虑。部分结核性脑膜炎患者抗结核治疗后, 在相当长一段时间内细胞学可表现为混合细胞反应型, 这一特点对诊断结核性脑膜炎具有一定的参考价值。

参考文献:

- [1] 栗秀初, 孔繁元. 神经系统临床脑脊液细胞学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001.
- SU Xiuchu, KONG Fanyuan. Neurologic clinical CSF cytology[M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2001.
- [2] 何俊瑛, 孔繁元, 郭力. 临床脑脊液细胞学 [S]. 石家庄: 河北科学技术出版社, 2007.
- HE Junying, KONG Fanyuan, GUO Li. Clinical cerebrospinal fluid cytology[M]. Shijiazhuang: Hebei Science and Technology Publishing House, 2007.
- [3] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [S]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- SHANG Hong, WANG Yusan, SHEN Ziyu. National guide to clinical laboratory procedures[S]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015.
- [4] 张国军. 脑脊液临床实验室检查策略 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- ZHANG Guojun. Strategies for clinical laboratory examination of cerebrospinal fluid[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 662-2020: 临床体液检验技术要求 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2020.
- National Health Commission of the People's Republic of China. WS/T 662-2020: Technical requirements for clinical fluid examination[S]. Beijing: China Standards Press, 2020.
- [6] 龚道元, 张时民, 黄道连. 临床基础检验形态学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- GONG Daoyuan, ZHANG Shimin, HUANG Daolian. Morphology of basic clinical laboratory[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [7] 吴茅. 浆膜积液细胞图谱新解及病例分析 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
- WU Mao. New interpretation for atlas of serous effusion and case analysis[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018.
- [8] 张纪云, 龚道元. 临床检验基础 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- ZHANG Jiyun, GONG Daoyuan. Fundamentals of clinical laboratory [M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2019.
- [9] 王建中, 张时民, 刘贵建. 临床检验诊断学图谱 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- WANG Jianzhong, ZHANG Shimin, LIU Guijian. Atlas of clinical laboratory diagnostics[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- [10] 彭明婷. 临床血液与体液检验 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- PENG Mingting. Clinical laboratory hematology and body fluid analysis[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017.
- 收稿日期: 2020-09-20
修回日期: 2020-10-14