

## 儿童重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患者外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平状态的研究\*

黄映红, 林涛, 陈卓瑶 (广州市妇女儿童医疗中心检验科, 广州 510120)

**摘要:**目的 研究重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿外周血淋巴细胞各亚群、血清免疫球蛋白(Ig)水平的变化,并探讨其在重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿输血治疗过程中的意义。方法 采用流式细胞术(FCM)和免疫比浊法,对45例重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿和50例健康对照组儿童外周血T淋巴细胞亚群(包括 $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ )、B淋巴细胞亚群( $CD3^-CD19^+$ )、NK细胞( $CD16^+CD56^+$ )和血清Ig(IgG, IgA和IgM)水平进行检测,两组间进行比较。结果 与健康组相比较,重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿 $CD3^+$ T细胞比例 $[(60.49 \pm 9.23)\% \text{ vs } (68.41 \pm 6.31)\%, t=2.46, P=0.005]$ ,  $CD4^+$ T细胞比例 $[(31.19 \pm 5.02)\% \text{ vs } (43.23 \pm 4.52)\%, t=3.31, P=0.002]$ ,  $CD4^+/CD8^+$ 比值 $[(1.19 \pm 0.31)\% \text{ vs } (1.73 \pm 0.27)\%, t=3.78, P=0.001]$ , NK细胞 $[(9.27 \pm 2.24)\% \text{ vs } (18.04 \pm 5.07)\%, t=3.92, P=0.001]$ 比例明显减低,差异均具有统计学意义;而 $CD8^+$ T细胞比例 $[(29.11 \pm 4.03)\% \text{ vs } (24.49 \pm 5.13)\%, t=1.89, P=0.04]$ 和 $CD3^-CD19^+$ B细胞比例 $[(26.13 \pm 2.99)\% \text{ vs } (12.53 \pm 3.11)\%, t=4.45, P=0.001]$ 明显增高,差异均具有统计学意义。与此同时,与健康组相比较,重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿血清IgG( $13.27 \pm 2.31 \text{ g/L vs } 11.41 \pm 1.81 \text{ g/L}, t=2.93, P=0.011$ ), IgA( $1.99 \pm 0.43 \text{ g/L vs } 1.19 \pm 0.19 \text{ g/L}, t=2.69, P=0.043$ )和IgM( $1.91 \pm 0.45 \text{ g/L vs } 1.49 \pm 0.27 \text{ g/L}, t=2.81, P=0.02$ )水平明显增高,差异均具有统计学意义。结论 重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿体内存在着细胞和体液免疫功能紊乱。外周血淋巴细胞亚群和免疫球蛋白水平状态的测定,对监测患儿输血治疗过程中机体免疫功能状态的变化有重要意义。

**关键词:**儿童; $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血;淋巴细胞亚群;免疫球蛋白;免疫功能

中图分类号:R556.61;R392.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)02-023-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.007

### Clinical Signification of Peripheral Blood Lymphocyte Subsets and Serum Immunoglobulin Determination in Children with $\beta$ Thalassemia Major

HUANG Ying-hong, LIN Tao, CHEN Zhuo-yao (Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Municipal Women and Children's Medical Center, Guangzhou 510120, China)

**Abstract: Objective** To investigate the changes of peripheral blood lymphocyte subsets and serum immunoglobulin (Ig) in children with  $\beta$  thalassemia major, and to explore the clinical signification during their course of transfusion therapy. **Methods**

Peripheral blood lymphocyte subsets including  $CD3^+$ ,  $CD4^+CD8^+$ ,  $CD19^+$  and  $CD16^+CD56^+$  were determined by flow cytometry and serum immunoglobulin levels including IgG, IgA and IgM were determined by nephelometry assay in a total of 45 children with  $\beta$  thalassemia major and 50 healthy controls were enrolled. The differences between the  $\beta$  thalassemia major group and healthy control group were analyzed statistically. **Results** Compared with control group, the peripheral blood lymphocyte subsets  $CD3^+$ ,  $CD3^+CD4^+$ ,  $CD3^+CD8^+$  and NK cell were significantly decreased in  $\beta$  thalassemia major group  $[(60.49 \pm 9.23)\% \text{ vs } (68.41 \pm 6.31)\%, t=2.46, P=0.005]$ ,  $[(31.19 \pm 5.02)\% \text{ vs } (43.23 \pm 4.52)\%, t=3.31, P=0.002]$ ,  $[(1.19 \pm 0.31)\% \text{ vs } (1.73 \pm 0.27)\%, t=3.78, P=0.001]$  and  $[(9.27 \pm 2.24)\% \text{ vs } (18.04 \pm 5.07)\%, t=3.92, P=0.001]$ , but  $CD8^+$  and  $CD19^+$  were significantly increased in  $\beta$  thalassemia major group  $[(29.11 \pm 4.03)\% \text{ vs } (24.49 \pm 5.13)\%, t=1.89, P=0.04]$  and  $[(26.13 \pm 2.99)\% \text{ vs } (12.53 \pm 3.11)\%, t=4.45, P=0.001]$ . Meanwhile, the levels of serum IgG, IgA and IgM in  $\beta$  thalassemia major group ( $13.27 \pm 2.31 \text{ g/L vs } 11.41 \pm 1.81 \text{ g/L}, t=2.93, P=0.011$ ), ( $1.99 \pm 0.43 \text{ g/L vs } 1.19 \pm 0.19 \text{ g/L}, t=2.69, P=0.043$ ), ( $1.91 \pm 0.45 \text{ g/L vs } 1.49 \pm 0.27 \text{ g/L}, t=2.81, P=0.020$ ) were significantly increased. **Conclusion** The cellular and humoral immune function in children with  $\beta$  thalassemia major were abnormal. The determination of peripheral lymphocyte subsets and immunoglobulin should be used to monitor the changes of immune function during their course of transfusion therapy.

**Keywords:** children;  $\beta$ -thalassemia; lymphocyte subset; immunoglobulin; immune function

$\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血( $\beta$ -thalassemia)是广东地区常见的遗传性疾病,临床上根据患者贫血的严重程度分为轻型、中间型及重型 $\beta$ 珠蛋白生成障

碍性贫血,其中重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿( $\beta$ -thalassemia major, TM)需要靠定期输血维持患儿生命<sup>[1]</sup>。而长期输血导致患儿体内铁超负荷,

\* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金(A2017585)。

作者简介:黄映红(1980—),女,本科,学士学位,主管技师,主要从事临床检验医学, E-mail:ying8037@sina.com。

会对患儿的免疫系统造成损害,如减低中性粒细胞的吞噬作用<sup>[2]</sup>、减低补体系统的活性等<sup>[3]</sup>。淋巴细胞是机体免疫系统的重要组成部分,参与机体的细胞免疫反应及体液免疫反应。为了了解重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿细胞免疫与体液免疫功能是否也会因长期输血与铁超负荷受到影响,本研究对45例重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿外周血淋巴细胞及其各亚群的数量比例、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)进行了检测,并对其变化特点以及相互关系进行了研究。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

1.1.1 疾病组:45例珠蛋白生成障碍性贫血患儿,男性35例,女性10例,年龄3~14岁,全部患儿经临床、 $\alpha$ 及 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血基因分析确定为重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血。接受1次/2~4周的输血及规范的除铁治疗、血清铁蛋白(serum ferritin, SF)含量 $>1\,000\text{ ng/ml}$ 、未接受过脾切除手术、排除免疫系统疾病、未接受过免疫抑制治疗、研究期间无活动性感染、采血前未接受过输血治疗。

1.1.2 对照组:50例正常对照儿童选自体检的正常健康儿童,其中男性39例,女性11例。

1.1.3 临床资料及标本采集:观察重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿的临床症状、体征及各组织器官的并发症;发生呼吸道、消化道等感染的频率。采集患儿、健康体检者空腹静脉血。血细胞检测和外周血淋巴细胞亚群检测用EDTA- $K_2$ 抗凝血各2 ml;血清免疫球蛋白和血清铁蛋白检测用非抗凝血各3 ml。

1.2 试剂与仪器 血细胞检测分析采用日本SYSMEX公司的XN-1000血细胞计数仪及其配套试剂,血清铁蛋白检测采用天津德普公司IMMULITE 1000化学发光免疫分析仪及其配套试

剂盒,外周血淋巴细胞亚群测定采用美国BD Canto II流式细胞仪,使用的鼠抗人单克隆抗体及相关试剂购自BD公司,血清Ig测定:所用仪器为IMMAGE 800,试剂来源于美国BECKMAN公司。

### 1.3 方法

1.3.1 使用血细胞计数仪检测各项红细胞参数,包括红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb)、平均红细胞体积(MCV)、平均血红蛋白量(MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度(MCHC)、网织红细胞(reticulocyte, Ret)比例、白细胞计数(WBC)、淋巴细胞(lymphocyte)计数和比例。

1.3.2 化学发光免疫分析法检测血清铁蛋白含量。

1.3.3 三色标记鼠抗人单克隆抗体(McAb),检测外周血T淋巴细胞( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ )、B淋巴细胞( $CD3^-$   $CD19^+$ )及NK细胞( $CD16^+$   $CD56^+$ )等淋巴细胞亚群。

1.3.4 免疫比浊法检测血清IgG, IgA和IgM的含量。

1.4 统计学分析 应用SPSS13.0 for windows统计学软件包对研究数据进行统计分析。感染的发生率采用Mann-Whitney检验,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用成组设计资料的 $t$ 检验,取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿临床表现

出生3~4月出现贫血症状,贫血进行性加重;患儿生长发育不良,有黄疸和明显的珠蛋白生成障碍性贫血面容;大多有肝、脾肿大和珠蛋白生成障碍性贫血骨骼改变;需依靠规则输血维持生命。重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿感染频率为每年 $8.1 \pm 2.3$ 次,高于正常儿童的每年 $3.1 \pm 1.0$ 次,二者间差异有统计学意义( $t = 6.71$ ,  $P = 0.001$ )。

2.2 血细胞检测与SF含量检测结果 见表1。

表1 重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿血常规与SF水平( $\bar{x} \pm s$ )

项 目	TM组( $n=45$ )	对照组( $n=50$ )	$t$ 值	$P$ 值
RBC( $\times 10^{12}/L$ )	$3.41 \pm 0.43$	$4.31 \pm 0.29$	8.19	0.001
Hb(g/L)	$78.0 \pm 7.0$	$139.0 \pm 14.0$	18.27	0.001
MCV(fl)	$73.9 \pm 6.3$	$87.3 \pm 2.3$	6.13	0.001
MCH(pg)	$24.1 \pm 2.1$	$28.9 \pm 1.4$	2.71	0.013
MCHC(g/L)	$310.0 \pm 14.0$	$330.0 \pm 9.0$	4.63	0.875
Reti(%)	$5.4 \pm 1.3$	$0.73 \pm 0.21$	9.27	0.001
WBC( $\times 10^9/L$ )	$9.8 \pm 5.4$	$7.0 \pm 2.9$	9.39	0.018
Lymphocyte( $\times 10^9/L$ )	$4.7 \pm 2.3$	$2.9 \pm 1.1$	10.93	0.001
Lymphocyte(%)	$49.5 \pm 8.1$	$39.2 \pm 4.1$	4.91	0.001
SF(ng/ml)	$2\,990.0 \pm 1\,880.0$	$137.0 \pm 39.0$	3.78	0.001

重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿 RBC, Hb, MCV 和 MCH 均低于正常对照组, 而 WBC, 淋巴细胞计数和比例及 SF 水平则高于正常对照组, 差异均有统计学意义。

2.3 外周血淋巴细胞亚群的变化 见表 2。重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿外周血 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值和 NK 细胞均低于正常对照组; 而 CD8<sup>+</sup> 和 CD19<sup>+</sup> 则高于正常对照组, 差异均有统计学意义。

表 2 重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿外周血淋巴细胞亚群检测结果( $\bar{x} \pm s$ , %)

项 目	TM 组(n=45)	对照组(n=50)	t 值	P 值
CD3 <sup>+</sup>	60.49 $\pm$ 9.23	68.41 $\pm$ 6.31	2.46	0.005
CD4 <sup>+</sup>	31.19 $\pm$ 5.02	43.23 $\pm$ 4.52	3.31	0.002
CD8 <sup>+</sup>	29.11 $\pm$ 4.03	24.49 $\pm$ 5.13	1.89	0.04
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1.19 $\pm$ 0.31	1.73 $\pm$ 0.27	3.78	0.001
CD19 <sup>+</sup>	26.13 $\pm$ 2.99	12.53 $\pm$ 3.11	4.45	0.001
NK19 <sup>+</sup>	9.27 $\pm$ 2.24	18.04 $\pm$ 5.07	3.92	0.001

2.4 血清 Ig 的变化 见表 3。重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿血清中 IgG, IgA 和 IgM 的含量均高于正常对照儿童, 差异均有统计学意义。

表 3 重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿 Ig 的变化( $\bar{x} \pm s$ , g/L)

项 目	TM 组(n=45)	对照组(n=50)	t 值	P 值
IgG	13.27 $\pm$ 2.31	11.41 $\pm$ 1.81	2.93	0.011
IgA	1.99 $\pm$ 0.43	1.19 $\pm$ 0.19	2.69	0.043
IgM	1.91 $\pm$ 0.45	1.49 $\pm$ 0.27	2.81	0.020

3 讨论 重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿因 $\beta$ 链合成明显减少或者缺如, 正常合成的 $\alpha$ 链无足够 $\beta$ 链与之结合成 $\alpha_2\beta_2$ 四聚体, 而于红细胞内形成 $\alpha_4$ 四聚体, 进一步形成 $\alpha$ 包涵体, 沉着于红细胞膜上, 可损害红细胞膜、导致红细胞的破坏及在骨髓中的无效生成、骨髓红细胞系统明显增生<sup>[4]</sup>。因人体 80% 以上吸收的铁被骨髓红细胞系统用于合成血红蛋白, 所以骨髓红细胞系统明显增生会使机体增加对铁的吸收, 而红细胞的无效生成导致机体对铁的利用率降低<sup>[5]</sup>。同时, 尽管目前可应用外周血造血干细胞移植的先进手段治疗重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿, 但因其技术含量高、治疗过程长且较复杂、费用昂贵、移植后易发生各种并发症等原因, 尚不能在基层医院广泛开展, 输血仍然是各临床医院治疗重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿的主要方法。长期输血、红细胞无效生成、铁吸收增加而利用率降低会打破机体铁代谢的动态平衡, 造成重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿体内铁超

负荷。

铁是人体最重要的元素之一, 对免疫系统具有调节功能。机体铁超负荷可对人体的免疫系统造成负面影响, 导致机体对病原菌的易感性增加, 使发生各种感染成为重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿最常见的临床表现<sup>[6]</sup>。在本次研究中, 45 例重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿的临床表现、血细胞检测和 SF 含量检查结果均说明: 依赖于定期输血的重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿体内存在着慢性溶血、红细胞无效生成和铁超负荷的状况。与此同时, 与正常对照组儿童相比, 本组重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿每年患各种感染的次数增多, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

外周血淋巴细胞包括 T 淋巴细胞(T 细胞)、B 淋巴细胞(B 细胞)和自然杀伤细胞(NK 细胞)等亚群, 是机体免疫系统重要的组成部分<sup>[7]</sup>。正常情况下各亚群的数量比例在周围组织中相对稳定。但如果机体的免疫状态发生变化, 淋巴细胞各亚群的数量比例也会随之发生相应的变化。因此, 通过检测淋巴细胞各亚群的数量比例, 可对机体的免疫状态进行评估。那重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿由于长期输血和铁超负荷, 是否会改变淋巴细胞各亚群的数量比例呢, 这正是我们本次研究要探讨的问题。

T 细胞(CD3<sup>+</sup>)在机体细胞免疫反应中起重要调节作用。依据其 CD3 分子以外其他表面标记物, 又可分为 CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞(辅助性 T 细胞)和 CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T 细胞(抑制性 T 细胞)等亚群, 各有着不同的生物学功能<sup>[8]</sup>。有文献报道指出, 机体内铁超负荷会促使机体产生氧自由基, 造成免疫系统的过氧化损害, 加速免疫系统的老化, 影响 T 细胞增殖、分化等进程, 诱导 T 细胞的凋亡, 造成 T 细胞及其各亚群的数量比例发生改变<sup>[9]</sup>。本次研究结果与文献报道一致。不仅如此, 机体内铁超负荷还会通过破坏 T 细胞的 DNA 影响 T 细胞的正常功能<sup>[10]</sup>。以上结果表明重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿体内存在着 T 细胞亚群比例及功能紊乱, 机体细胞免疫功能受到影响。

CD19 是 B 细胞特有的表面分化蛋白, 可作为 B 细胞的特异性标志, B 细胞通过分泌血清 Ig 参与机体体液免疫反应<sup>[11]</sup>。本研究组重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿外周血白细胞数、淋巴细胞数、淋巴细胞比例以及 B 细胞比例明显增高, 与对照组相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。这可能是由于重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿长期接受输血, 大大增加了各种外来病原体如病毒等侵入的风险<sup>[12]</sup>; 加之患儿易发生各种感染, 患儿的免疫

系统经常性的受到外来抗原刺激,导致患儿体内淋巴细胞增生。同时,B细胞增殖分化增强、活性增高,Ig的分泌增多。机体体液免疫功能也受到影响。

最后,本研究结果还显示,重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿NK细胞比例明显低于正常对照组,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。NK细胞是非特异性免疫细胞,能直接杀伤靶细胞如受病毒感染的细胞,既不需抗原预先致敏,也不需抗体参与;而且具有免疫调节功能。NK细胞可以通过膜上CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>与辅助性T细胞细胞膜上的CD4<sup>+</sup>发生免疫黏附,影响CD4<sup>+</sup>T细胞分化、增殖与功能,从而调节T细胞的免疫效应<sup>[13]</sup>。其数量比例的减少,势必会影响机体的细胞免疫功能。

由此可见,重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿因长期输血和体内铁超负荷,存在着细胞免疫、体液免疫等免疫功能紊乱。这提示临床医生在对重型 $\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血患儿进行输血治疗的过程中,应密切监测患儿体内铁负荷的状况、外周血淋巴细胞及其各亚群的数量比例变化。以便及时准确掌握患儿体内的免疫功能状态,必要时进行免疫干预治疗以纠正患儿体内的免疫功能紊乱,减低患儿患各种感染的风险,提高患儿的生活质量。

#### 参考文献:

- [1] YOUSSEY I, SOLIMAN N, GHAMRAWY M, et al. Circulating microparticles and the risk of thromboembolic events in Egyptian beta thalassemia patients [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(4): 597-603.
- [2] WAPONANAN P, SIEGERS J K, GHAZALI R, et al. Reduced PU. 1 expression underlies aberrant neutrophil maturation and function in beta-thalassemia mice and patients [J]. *Blood*, 2017, 129(23): 3087-3099.
- [3] GHAFOURIAN M, ESMAEILI M, DASHTI-GERDABI N, et al. Evaluation of serum C3 and C4 complement factors in patients with beta thalassemia major in Khuzestan province, Southwest Iran [J]. *J Immunoassay Immunochem*, 2017, 38(6): 629-638.
- [4] MIRLOHI M S, YAGHOOTI H, SHIRALI S, et al. Increased levels of advanced glycation end products positively correlate with Iron overload and oxidative stress markers in patients with beta-thalassemia major [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(4): 679-684.
- [5] LI Huihui, CHOESANG T, BAO Weili, et al. Decreasing TfR1 expression reverses anemia and hepcitin suppression in beta-thalassemia mice [J]. *Blood*, 2017, 129(11): 1514-1526.
- [6] GANZ T. Iron and infection [J]. *Int J Hematol*, 2018, 107(suppl 1): 7-15.
- [7] AL MUSAWI M S, JAAFAR M S, AL-GAILANI B, et al. Effects of low-level laser irradiation on human blood lymphocytes in vitro [J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(2): 405-411.
- [8] LIU Hong, LI Jiangx, TIAN Jingl, et al. Selective effects of fenitrothion on murine splenic T-lymphocyte populations and cytokine/granzyme production [J]. *J Environ Sci Health*, 2018, 53(5): 319-326.
- [9] CHEN Jie, LU Wenyi, ZHAO Mingfeng, et al. Reactive oxygen species mediated T lymphocyte abnormalities in an iron-overloaded mouse model and iron-overloaded patients with myelodysplastic syndromes [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(7): 1085-1095.
- [10] SHAW J, CHAKRABORTY A, NAG A, et al. Intracellular iron overload leading to DNA damage of lymphocytes and immune dysfunction in thalassemia major patients [J]. *Eur J Haematol*, 2017, 99(5): 399-408.
- [11] 付笑迎, 秦慧, 郎家庆, 等. 腺病毒与呼吸道合胞病毒肺炎患儿外周血淋巴细胞亚群差异分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(4): 87-89, 94.
- [12] FU Xiaoying, QIN Hui, LANG Jiaqing, et al. Study on lymphocyte subpopulations differences in children with ADV pneumonia and RSV pneumonia [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(4): 87-89, 94.
- [13] ATWA Z T, ABDEL WAHEL W Y. Transfusion transmitted infections in frequently transfused thalassimic children living in Fayoum Governorate, Egypt: Current prevalence and risk factors [J]. *J Infect Public Health*, 2017, 10(6): 870-874.
- [14] TROJAN K, ZHU L, ALY M, et al. Association of peripheral NK cell counts with Helios(+) IFN-gamma(-) T-regs in patients with good long-term renal allograft function [J]. *Clin Exp Immunol*, 2017, 188(3, SD): 467-479.

收稿日期: 2018-12-25

修回日期: 2019-03-05