

# 支气管哮喘患者外周血 PD-1, IFN- $\gamma$ , IL-4 与 Th 细胞及 T 细胞亚群水平表达的临床意义研究

左俊丽, 白巨星 (西安国际医学中心医院呼吸与危重症医学科, 西安 710100)

**摘要:**目的 探讨支气管哮喘患者外周程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)、干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)与辅助性 T 细胞(helper-T cell, Th 细胞)及 T 细胞亚群水平表达的临床意义。方法 选取 2019 年 9 月~2020 年 9 月就诊于西安国际医学中心医院的 80 例哮喘患者为研究组,另以同期在该院体检的 80 例健康人为对照组,采用肺功能仪检测两组研究对象的肺功能指标;ELISA 法检测两组研究对象血清 PD-1, IFN- $\gamma$  和 IL-4 水平;单克隆抗体间接免疫荧光法检测两组研究对象外周血 Th 细胞和 T 淋巴细胞亚群占比,比较两组以上指标差异并分析其临床意义。结果 与对照组相比,研究组肺功能指标 FEV1 和 FEV1/ 预计值百分比(fev1%pred)、血清 PD-1 和 IFN- $\gamma$  水平、外周血 Th1 细胞占比、Th1/Th2 比值、CD8<sup>+</sup> 水平以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值均显著降低,血清 IL-4 表达水平和外周血 Th2 细胞及 CD4<sup>+</sup> 水平占比均显著升高,差异均有统计学意义( $t=3.221\sim19.847$ , 均  $P<0.01$ ),而两组 CD3<sup>+</sup> 水平无显著差异( $t=1.132$ ,  $P=0.259$ )。结论 支气管哮喘发作伴随着患者血清 PD-1 水平降低以及 IL-4 水平增高,从而抑制了 Th1 细胞产生 IFN- $\gamma$ , 并使得 Th1/Th2 和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 平衡状态破坏,各细胞及细胞因子相互制约、相互调节,构成复杂的调节网络,对哮喘的诊断治疗有重要意义。

**关键字:**哮喘;程序性死亡分子 1;干扰素- $\gamma$ ;白介素-4;Th 细胞

中图分类号:R562.25;R392.11 文献标识码:A 文章编号:1671-7414(2021)06-047-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.009

## Clinical Significance of the Expression of PD-1, IFN- $\gamma$ , IL-4, Th Cell and T Cell Subsets in Peripheral Blood of Patients with Bronchial Asthma

ZUO Jun-li, BAI Ju-xing (Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical significance of the expression of PD-1, IFN- $\gamma$ , IL-4, Th cell and T cell subsets in peripheral blood of patients with bronchial asthma. **Methods** From September 2019 to September 2020, 80 patients with asthma in Xi'an International Medical Center Hospital were selected as the study group, and 80 healthy adults who were in the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group, with 80 cases in each group. Pulmonary function tester was used to detect the pulmonary function indicators of the two groups of subjects, ELISA method was used to detect serum PD-1, IFN- $\gamma$  and IL-4 levels in the two groups of subjects. Monoclonal antibody indirect immunofluorescence method to detect the proportion of Th cells and T lymphocyte subsets in peripheral blood of two groups of subjects. The differences between the above two groups of indicators were compared and their clinical significance was analyzed. **Results** Compared with the control group, the pulmonary function indexes FEV1 and FEV1/predicted value percentage (fev1%pred), serum PD-1 and IFN- $\gamma$  levels, percentage of Th1 cells in peripheral blood, Th1/Th2 ratio, CD8<sup>+</sup> level and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio were all significantly reduced, and serum IL-4 expression levels and peripheral blood Th2 cells and CD4<sup>+</sup> levels accounted for significant ( $t=3.221\sim19.847$ , all  $P<0.01$ ), while there was no significant difference in CD3<sup>+</sup> levels between the two groups ( $t=1.132$ ,  $P=0.259$ ). **Conclusion** The bronchial asthma attack was accompanied by a decrease in the serum PD-1 level and an increase in the IL-4 level, thereby inhibiting the production of IFN- $\gamma$  by Th1 cells, and disrupting the balance of Th1/Th2 and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>. Cells and cytokines restrict and regulate each other, forming a complex regulatory network, which is of great significance for the diagnosis and treatment of asthma.

**Keywords:** asthma; PD-1; IFN- $\gamma$ ; IL-4; Th cells

哮喘为一种气道慢性炎症性疾病,由嗜酸性粒细胞、T 细胞等多种细胞和细胞组分参与,导致反

复的气道高反应性和气道重塑,常表现为气短、胸闷、气促和咳嗽的反复发作,接触外界刺激时易发

基金项目:陕西省自然科学基金项目(编号:2015JM8465)。

作者简介:左俊丽(1977-),女,本科,副主任医师,研究方向:肺癌、哮喘呼吸内镜介入治疗, E-mail: zuojunli1912@163.com。

通讯作者:白巨星(1979-),女,本科,主治医师,研究方向:肺癌、哮喘呼吸内镜介入治疗, E-mail: 381102872@qq.com。

作,常于夜间和清晨发作或加剧<sup>[1-2]</sup>。近年来,哮喘的发病率和死亡率呈持续增加趋势,目前难以彻底治愈,主要以防治为主,早期诊断早期干预对哮喘的控制和治疗有重要的意义<sup>[3]</sup>。辅助性T细胞(helper T cell),简称为Th细胞,在机体的免疫系统中发挥重要作用,能分泌多种细胞因子,产生多种白细胞介素,参与激活被感染细胞溶酶体酶<sup>[4-5]</sup>。白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)和干扰素- $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )是Th1和Th2细胞的特征性细胞因子,在哮喘发病的多个环节中均有参与<sup>[6]</sup>。程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)为一种55 kDa的跨膜蛋白,在细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4胞膜外区和氨基酸有24%的同源性,PD-1为负性协同刺激受体之一,能表达于活化的T细胞表面<sup>[7-8]</sup>。Th细胞、PD-1、IL-4和IFN- $\gamma$ 在气道炎症反应中均发挥了重要作用。因此本研究通过测定并比较支气管哮喘患者与正常成人肺功能以及血清Th细胞、PD-1、IL-4、IFN- $\gamma$ 水平以及T细胞亚群的差异,研究以上指标在支气管哮喘发病中的作用及意义,具体如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年9月~2020年9月就诊于我院的80例哮喘患者为研究组,男性37例,女性43例,平均年龄 $49.2 \pm 7.3$ 岁,病程1~9年,FEV1( $70.94 \pm 8.43$ )%,FEV1/预计值百分比( $72.98 \pm 10.42$ )%。另以同期在本院体检的80例健康成人作为对照组,其中男性38例,女性42例,平均年龄 $48.9 \pm 7.5$ 岁,FEV1( $103.78 \pm 11.56$ )%,FEV1/预计值百分比( $89.23 \pm 7.32$ )%,两组基本信息性别构成、年龄等经分析无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

研究组纳入标准:①符合诊断标准《支气管哮喘防治指南》<sup>[9]</sup>;②年龄 $\geq 20$ 岁;③在入组前一个月内未使用糖皮质激素类药物;④检测前未使用 $\beta_2$ 受体激动剂。

排除标准:①患有脓毒血症、败血症等疾病者;②易过敏体质者;③并发心肺疾病、寄生虫疾病等;④近期有手术、创伤和感染者。

本研究已获得医院伦理委员会的准许,患者及

家属均充分了解研究内容并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 瑞士 ndd EasyOne 便携式肺功能仪;贝克曼库尔特 Optima XPN 超速离心机(型号: XPN-100/90/80);人PD-1, IFN- $\gamma$ 和IL-4酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);克隆抗体间接免疫荧光抗体(赛默飞世尔科技);荧光单细胞内染色试剂盒(美国BIO-SOURCE公司);单克隆抗体间接免疫荧光试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)等。

## 1.3 方法

1.3.1 肺功能测定:对研究组和对照组的肺功能进行肺功能检测,采用肺功能仪检测两组第1秒钟用力呼气容积(FEV1)和FEV1占预计值%并进行比较。

1.3.2 PD-1, IFN- $\gamma$ 和IL-4的检测:清晨采集两组研究对象的空腹静脉血3 ml,室温下放置30min后,于4℃下3 000r/min离心15 min,取上层血清于-80℃下保存待检。采用ELISA法检测PD-1, IFN- $\gamma$ 和IL-4表达水平,严格按试剂盒说明书操作。

1.3.3 Th细胞和T淋巴细胞亚群检测:两组研究对象均采集肝素抗凝血2 ml,采用荧光单细胞内染色法检测Th1/Th2,采用单克隆抗体间接免疫荧光法检测T淋巴细胞亚群,均采用对应试剂盒并按照试剂盒说明书进行检测。

1.4 统计学分析 以SPSS 19.0软件对数据进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,使用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血清PD-1, IFN- $\gamma$ 和IL-4的水平及肺功能指标FEV和FEV1/预计值百分比比较 见表1。对两组对象的血清PD-1, IFN- $\gamma$ 和IL-4的表达水平进行检测并比较,研究组的PD-1和IFN- $\gamma$ 水平均显著低于对照组,研究组的IL-4表达水平显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。研究组肺功能指标FEV1和FEV1/预计值百分比(FEV1%pred)均显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 两组血清PD-1, IFN- $\gamma$ 和IL-4的水平及肺功能指标FEV和FEV1/预计值百分比比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组(n=80)	研究组(n=80)	$t$	$P$
PD-1 (%)	$18.93 \pm 8.45$	$0.18 \pm 0.04$	19.847	$< 0.001$
IFN- $\gamma$ (pg/ml)	$803.54 \pm 521.98$	$587.75 \pm 294.37$	3.221	0.002
IL-4 (pg/ml)	$768.36 \pm 573.65$	$1216.87 \pm 822.84$	3.999	$< 0.001$
FEV1(%)	$103.78 \pm 11.56$	$70.94 \pm 8.43$	20.530	$< 0.001$
FEV1/%Pred(%)	$89.23 \pm 7.32$	$72.98 \pm 10.42$	11.414	$< 0.001$

2.2 两组外周血 Th 细胞占比情况比较 见表2。对两组的 Th 细胞表达进行检测分析, 研究组 Th1 细胞占比以及 Th1/Th2 比值显著低于对照组, Th2 细胞占比显著高于对照组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

2.3 两组外周血 T 细胞亚群占比情况比较 见表3。对两组的 T 细胞亚群进行检测分析, 两组  $CD3^+$  水平无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 研究组  $CD4^+$  水平显著高于对照组,  $CD8^+$  水平和  $CD4^+/CD8^+$  比值显著低于对照组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

表2 两组外周血 Th 细胞占比情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 (n=80)	研究组 (n=80)	t	P
Th1 (%)	16.43 ± 2.49	11.32 ± 2.19	13.783	< 0.001
Th2 (%)	16.02 ± 5.43	19.79 ± 4.32	4.860	< 0.001
Th1/Th2	1.02 ± 0.23	0.57 ± 0.19	13.492	< 0.001

表3 两组外周血 T 细胞亚群占比情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 (n=80)	研究组 (n=80)	t	P
$CD3^+$ (%)	61.13 ± 3.46	60.45 ± 4.11	1.132	0.259
$CD4^+$ (%)	33.01 ± 1.55	36.51 ± 2.19	11.668	< 0.001
$CD8^+$ (%)	29.97 ± 1.28	27.13 ± 2.37	9.431	< 0.001
$CD4^+/CD8^+$	1.17 ± 0.23	1.45 ± 0.14	9.301	< 0.001

### 3 讨论

哮喘的发病过程涉及了 T 淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞以及肥大细胞等, 其中 T 淋巴细胞发挥了重要的免疫调节作用。Th 细胞平衡失调学说为一个发病机制研究热点, Th 细胞对 B 淋巴细胞合成 IgE 有促进作用, 而抑制性 T 细胞可抑制 IgE 合成, 有研究发现哮喘患者血液中 Th 细胞增多, 功能增强<sup>[10-11]</sup>。

Th 细胞根据其表面标志、转录因子和所分泌细胞因子可分为 Th1, Th2, Treg 和 Th17 等亚群, 其中 Th1 和 Th2 细胞数目和功能的失衡在哮喘发病过程中影响较大<sup>[12]</sup>。Th1 可以产生 IFN- $\gamma$  和 IL-2 等, 主要作用是抵御细胞内感染以及细胞免疫应答, 与多种器官的特异性自身免疫病有关; Th2 可以产生 IL-4, IL-5 和 IL-6 等, 主要用于防御细胞外感染, 其表达异常与超敏反应有关<sup>[13]</sup>。T 淋巴细胞主要通过 IL-4 促进 IgE 的合成, Th1 分泌的 IFN- $\gamma$  可抑制 Th2 的功能从而抑制 IgE 的合成, 由此说明 Th1/Th2 细胞的失衡是哮喘发病的重要因素之一<sup>[14]</sup>。

IL-4 是由 Th2 细胞产生的可以促进体液免疫并抑制细胞免疫的细胞因子, 可以通过促进 IgE 而引起肥大细胞和嗜碱性粒细胞的增多, 嗜酸性粒细胞

的生长分化以及富集, 使 Th2 免疫反应过强; 又可抑制 Th1 分泌, 减少 IFN- $\gamma$  的产生, 使 Th1 反应低下<sup>[15]</sup>。IFN- $\gamma$  是由 Th1 产生的细胞因子, 在机体一氧化氮途径中能舒张气管, 并抑制平滑肌细胞 DNA 的合成<sup>[16]</sup>。PD-1 为一种 55 kDa 的跨膜蛋白, 在 CTLA-4 胞膜外区和氨基酸有 24% 的同源性, PD-1 为负性协同刺激受体之一, 能表达于活化的 T 细胞表面。PD-1 有 PD-L1 和 PD-L2 两个配体, 其中 PD-L1 表达于单核细胞, 活化后 PD-L1 表达量下调, 而 PD-L2 在激活后被诱导<sup>[17]</sup>。PD-L1 能抑制 Th1, 使 IL-4 生成增多, 增强气道高反应性, 而 PD-L2 能抑制 Th2 增加 IFN- $\gamma$  的表达, 降低气道高反应性。PD-1/PD-L1 通路可通过抑制 Th17 细胞的免疫应答反应限制哮喘的严重程度, 因此哮喘的发生可能与 PD-1/PD-L1 调节轴缺陷有关<sup>[12]</sup>。PD-1/PD-L1 可以维持 T 细胞的稳态, PD-1 缺乏时外周免疫耐受状态被破坏, 引起多种免疫疾病的发生, PD-1 是免疫应答负性调节的重要因子。本研究中, 研究组的 PD-1 和 IFN- $\gamma$  水平均显著低于对照组, IL-4 表达水平显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 表明 PD-1 的低表达可能与哮喘患者体内 T 细胞的异常活化、呼吸道特异性炎症反应有关, 与文献<sup>[12]</sup>结论一致。另外, 本研究两组外周血 Th 细胞和 T 细胞亚群占比情况比较结果表明: 哮喘的发生伴随着淋巴细胞亚群比例的失衡, 因此  $CD4^+/CD8^+$  比值的稳定在维持细胞免疫水平中有重要作用, 与相关研究结论一致<sup>[18]</sup>。

综上所述, 哮喘患者血清 PD-1 水平降低, IL-4 水平增高, 抑制了 Th1 细胞产生 IFN- $\gamma$ , 并使 Th1/Th2 和  $CD4^+/CD8^+$  平衡状态破坏, 各细胞及细胞因子相互制约、相互调节, 构成复杂的调节网络, 对哮喘的诊断治疗有重要意义。

### 参考文献:

- [1] 李晓刚, 邓巧妮, 王军焕, 等. 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 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(6): 72-77.
- [2] LI Xiaogang, DENG Qiaoni, WANG Junhuan, et al. Changes of ILC2 cells and Th2 cell related factors in peripheral blood of children with asthma and their clinical relevance [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(6): 72-77.
- [3] HSAIO H P, LIN M C, WU C C, et al. Gender-specific asthma phenotypes, inflammatory patterns and asthma control in a cluster analysis [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice, 2019, 7(2): 556-567.e15.
- [4] 刘华, 欧阳学认, 张雪丽, 等. 异功散早期干预对支气管哮喘幼年小鼠气道炎症的影响 [J]. 环球中医药, 2017, 10(10): 1067-1069.



- LIU Hua, OUYANG Xueren, ZHANG Xueli, et al. Effect of early intervention with Yi Gong powder on airway inflammation in young mice with bronchial asthma [J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2017, 10(10): 1067-1069.
- [4] GADDIS D E, PADGETT L E, WU Runpei, et al. Apolipoprotein AI prevents regulatory to follicular helper T cell switching during atherosclerosis[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 1095.
- [5] HOU Tianfang, LIAO Jiping, ZHANG Cheng, et al. Elevated expression of miR-146, miR-139 and miR-340 involved in regulating Th1/Th2 balance with acute exposure of fine particulate matter in mice[J]. International Immunopharmacology, 2018, 54: 68-77.
- [6] 刘钢, 李萍萍, 李然然, 等. 幽门螺杆菌感染与儿童哮喘发病的关系及对免疫功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(15): 2961-2964.
- LIU Gang, LI Pingping, LI Ranran, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and asthma in children and its effect on immune function [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(15): 2961-2964.
- [7] 陈旭东, 程开, 吕开绩, 等. 程序性死亡受体配体-1B 细胞表位预测与分析 [J]. 温州医科大学学报, 2018, 48(1):7-12, 19.
- CHEN Xudong, CHENG Kai, LV Kaiji, et al. Analysis and predication of B cell epitopes of programmed cell death ligand 1 [J]. Journal of Wenzhou Medical University, 2018, 48(1):7-12,19.
- [8] NESS N, ANDERSEN S, KHANEHKENARI M R, et al. The prognostic role of immune checkpoint markers programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in a large, multicenter prostate cancer cohort[J]. Oncotarget, 2017, 8(16): 26789-26801.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 (2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- Asthma Group of Chinese Throacic Society. Guidelines for bronchial asthma prevent and management(2016 edition) [J]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2016, 39(9): 675-697.
- [10] 孟珊珊, 于金燕, 闫冰迪, 等. 过敏性哮喘患者调节性 T 细胞对 Th17 细胞和 Th9 细胞的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 29(5): 93-96, 102.
- MENG Shanshan, YU Jinyan, YAN Bingdi, et al. Abnormal suppressive capacity of regulatory T cells to Th17 and Th9 cells in asthmatic patients [J]. Chinese Journal of Immunology, 2015, 29(5): 93-96, 102.
- [11] WORTH L, MICHEL S, GAERTNER V D, et al. Asthma- and IgE-associated polymorphisms affect expression of TH 17 genes[J]. Allergy, 2018, 73(6): 1342-1347.
- [12] 夏清, 薛珉, 张亚娟, 等. 哮喘 - 慢阻肺重叠综合征患者外周血 Th17 和 Treg 细胞水平表达与肺功能的关系研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(2): 104-107.
- XIA Qing, XUE Min, ZHANG Yajuan, et al. Study on the relationship between the expression of Th17 and Treg cells in peripheral blood and lung function in patients with Asthma-COPD overlap syndrome [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(2): 104-107.
- [13] 任志红, 赵璇. 呼吸道病毒感染对哮喘患儿 Th1/Th2 细胞因子的影响 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(3): 234-236.
- REN Zhihong, ZHAO Xuan. Impacts of respiratory virus infection on Th1/Th2 cytokines in children with bronchial asthma [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2018, 28(3): 234-236.
- [14] 王学亮, 周传麟, 卞明菊. 金水宝胶囊对支气管哮喘患者几种免疫细胞因子的影响 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2015, 8(2): 59-60.
- WANG Xueliang, ZHOU Chuanlin, BIAN Mingju. Effects of Jinshuibao capsule on several immune cytokines in patients with bronchial asthma[J]. Chinese Journal of lung Disease (Electronic Edition), 2015, 8(2): 59-60.
- [15] 孟祥珍, 韩月肖, 张方琪, 等. 联合应用白介素-4 突变体及白介素-5 可溶性受体对哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液及血清中转化生长因子- $\beta$  1, 活化素-A 水平的影响 [J]. 中华肺部疾病杂志 (电子版), 2015, 8(3): 1-4.
- MENG Xiangzhen, HAN Yuexiao, ZHANG Fangqi, et al. Effects of interleukin-4 mutant combined with soluble interleukin-5 receptor  $\alpha$  on transforming growth factor- $\beta$  1 and activin-A levels in bronchial alveolar lavage fluid and serum of asthmatic mice [J]. Chinese Journal of lung Disease (Electronic Edition), 2015, 8(3): 1-4.
- [16] 任志红, 赵璇, 曾玲, 等. 哮喘及肺炎患儿血浆白介素-18, 白介素-16, 白介素-4 及  $\gamma$ -干扰素水平的相关性及临床意义 [J]. 安徽医药, 2018, 22(1):85-87.
- REN Zhihong, ZHAO Xuan, ZENG Ling, et al. Correlation and clinical significance of plasma interleukin-18, -16, -4 and IFN- $\gamma$  level in children with asthma and pneumonia [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2018, 22(1):85-87.
- [17] 温思露, 李芬, 赵凡, 等. 程序性死亡受体 1 及其配体调控变应性鼻炎免疫偏移的实验研究 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(4):384-390.
- WEN Silu, LI Fen, ZHAO Fan, et al. Programmed cell death protein 1 and its ligands regulate immune balance in allergic rhinitis [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2020, 55(4): 384-390.
- [18] 陈秀芳, 罗群燕, 管敏昌, 等. 儿童支气管哮喘血液 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞亚群水平变化 [J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(5):562-564.
- CHEN Xiufang, LUO Qunyan, GUAN Minchang, et al. Changes of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T lymphocyte subsets in blood of children with bronchial asthma[J]. Chinses Journal of Health Laboratory Technology, 2019, 29(5):562-564.

收稿日期: 2020-01-20

修回日期: 2021-05-17