

· 临床研究 ·

新生儿缺氧缺血性脑病细胞免疫功能的变化及其临床意义

陆勤¹, 王健², 王薇¹, 孙素梅¹

(1. 淮南市妇幼保健院新生儿科, 安徽 淮南 232007; 2. 安徽理工大学医学院病原系及免疫学教研室, 安徽 淮南 232001)

〔摘要〕 目的 观察新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿外周血T细胞亚群和膜白介素-2受体(mIL-2R), 血清IL-1 β , IL-6, IL-10表达水平, 探讨免疫学变化在HIE发病中的意义。方法 用生物素-链霉亲和素(BSA)系统检测新生儿HIE及足月正常新生儿生后第1, 3, 7天CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺阳性百分率, 及植物血凝素(PHA)诱导前后mIL-2R表达水平。用ELISA法动态检测新生儿及足月正常新生儿出生第1, 3, 7天血清IL-1 β , IL-6, IL-10水平。结果 新生儿HIE患儿生后第1天CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺分别为(37.4 $\pm$ 6.7)%、(29.4 $\pm$ 6.9)%、(16.7 $\pm$ 3.3)%, CD4⁺/CD8⁺为1.8 $\pm$ 0.5, 静息期和诱导期mIL-2R表达水平分别为(3.6 $\pm$ 1.1)%、(20.9 $\pm$ 4.8)%, 与正常组相比, 差异有显著性($P < 0.01 \sim P < 0.05$)。生后第3天CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺分别为(41.0 $\pm$ 7.4)%, (35.8 $\pm$ 6.9)%, (22.6 $\pm$ 4.5)%, CD4⁺/CD8⁺为1.7 $\pm$ 0.5, 静息期mIL-2R表达水平(3.9 $\pm$ 1.2)%, 与正常组相比, 差异有显著性($P < 0.05$)。生后第7天CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺分别为(41.8 $\pm$ 6.1)%, (36.4 $\pm$ 5.1)%, (25.6 $\pm$ 4.3)%, 与正常组相比, 差异有显著性($P < 0.05$)。CD4⁺/CD8⁺比值为1.5 $\pm$ 0.3, 诱导期mIL-2R表达水平(23.8 $\pm$ 5.2)%, 与正常组相比, 差异无显著性($P > 0.05$)。HIE患儿血清IL-1 β , IL-6, IL-10水平均显著高于正常组($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。结论 HIE患儿存在一定程度的细胞免疫功能紊乱, 与疾病的严重程度密切相关, 其表达水平可作为HIE早期诊断、评价脑损伤程度及预后的参考指标。[中国当代儿科杂志, 2005, 7(6):499-502]

〔关键词〕 缺氧缺血性脑病; T细胞亚群; 膜白介素-2受体; IL-1 β ; IL-6; IL-10; 外周血单个核细胞; 生物素-链霉亲和素; 婴儿, 新生

[中图分类号] R722 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2005)06-0499-04

Detection of cellular immune function in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy

Qin LU, Jian WANG, Wei WANG, Su-Mei SUN. Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Institute of Huainan, Huainan, Anhui 232007, China (Email: rz20050311@163.com)

Abstract: Objective This study aimed to explore the relationship of the cellular immune function and the development of hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) by examining the levels of T subsets, membrane interleukin-2 receptor (mIL-2R), IL-1 β , IL-6 and IL-10 in the peripheral blood of neonates with HIE. **Methods** The subjects included 32 term neonates with HIE and 30 healthy term neonates. The levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺, the ratio of CD4⁺/CD8⁺ and the mIL-2R levels before and after phytohemagglutinin (PHA) inducement were detected by biotin-streptavidin (BSA) on days 1, 3, and 7 after birth. Meanwhile, the levels of IL-1 β , IL-6, and IL-10 in serum were detected using ELISA. **Results** On the 1st day after birth, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in neonates with HIE were significantly lower than those in the normal controls. The mIL-2R levels before or after PHA inducement in HIE neonates were also significantly lower than those of the normal controls. On the 3rd day after birth, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in neonates with HIE remained lower than those in the normal controls. The mIL-2R level increased after PHA inducement in HIE neonates, but was still lower than that in normal controls. On the 7th day after birth, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ in HIE neonates still remained lower than those in normal controls, but the ratio of CD4⁺/CD8⁺ and the mIL-2R level after PHA inducement were similar to those of the normal controls. The changes of T subsets and mIL-2R levels were most marked in neonates with severe HIE, followed by in those with moderate HIE. The serum levels of IL-1 β , IL-6 and IL-10 in neonates with HIE increased significantly compared with those in normal controls on the days 1, 3, and 7 after birth. The increase was associated with the severity of HIE. **Conclusions** Cellular immune function disturbance may exist in neonates with HIE. The expressive levels of cellular immune can be used as markers for early diagnosis of HIE and the evaluation of the severity of brain injury. [Chin J Contemp Pediatr, 2005, 7(6):499-502]

[收稿日期] 2005-06-30; [修回日期] 2005-08-24

[作者简介] 陆勤(1956-), 女, 大学, 主任医师。主攻方向: 新生儿疾病。

Key words: Hypoxic-ischemic encephalopathy; T subsets; Membrane interleukin-2 receptor; IL-1 β ; IL-6; IL-10; Peripheral blood mononuclear cell; Biotin-streptavidin (BSA); Infant, newborn

新生儿缺氧缺血性脑病(hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE)是新生儿窒息的严重并发症,是足月儿围产期脑损伤的最常见病因^[1]。HIE发病机制十分复杂,是当前围产医学研究的重要课题之一。近年来免疫系统、免疫细胞在缺氧缺血性脑损伤发病中的作用日益受到重视,但其在HIE发病中的确切机制尚未完全阐明。为探讨HIE与细胞免疫功能的相互关系,本文以免疫组织化学方法动态检测HIE患儿T细胞亚群、膜白介素-2受体(membrane interleukin-2 receptor, mIL-2R)表达水平和IL-1 β , IL-6, IL-10水平,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

HIE组32例为我院新生儿科2002年5月至2003年10月间收治住院的患儿,其中男22例,女10例,胎龄37~42周,出生体重2 500~4 000 g,该组新生儿均有窒息史,根据意识障碍、肌张力改变、原始反射异常、惊厥等临床表现及CT检查结果分为轻度15例,中度9例,重度8例。HIE诊断符合2004年长沙会议制订的《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》^[2]。正常对照组30例为我院产科分娩的正常足月顺产新生儿,其中男19例,女11例,胎龄37~42周,出生体重2 500~4 000 g,无宫内发育迟缓,宫内及生后无窒息,并排除宫内感染,生后7 d内无合并症。母亲孕期体健,分娩前无明显感染史,无血制品及免疫抑制或增强剂使用史。

1.2 试剂与仪器

BSA法T细胞亚群mIL-2R检测试剂盒购自上海思创生化电子有限公司;淋巴细胞分离液购自上海生化试剂二厂,批号:010120;RPMI 1640培养粉为Gibco公司产品。ELISA法IL-1 β , IL-6, IL-10检测试剂盒购自法国DIACLONE公司,CO₂培养箱购自日本Sanyo公司,Spectra-M型酶分析仪(美国产)。

1.3 T细胞亚群检测

将新鲜肝素抗凝血用无Ca²⁺, Mg²⁺ Hank液等量稀释后,以Ficoll-Hypaque常规分离外周血单个核细胞PBMC,以Hank液洗涤2次,以RPMI 1640完全培养液配成 $1 \sim 3 \times 10^6$ /mL细胞悬液,取10 μ L涂布于印有防酸漆圈的玻片孔内,做CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺及mIL-2R检测。取自自然干燥的涂片,用新鲜

丙酮固定15~20 min,干后加入抗-Tac,抗-CD3⁺, 抗-CD4⁺, 抗-CD8⁺的McAb及生物素化羊抗鼠IgG, SA-HRP于各孔中,经37℃含5%的CO₂培养箱孵育30 min后,用Tris缓冲液(TBS)漂洗,最终加入当天新鲜配制的二氨基联苯胺(DAB)显色液,待显色明显时用TBS漂洗,终止显色,高倍镜下观察,计数200个细胞,细胞膜呈棕色者为阳性,分别计算阳性细胞百分率。

1.4 静息期mIL-2R检测

取上述分离提纯的细胞悬液10 μ L,分别涂布于印有防酸漆圈的玻片孔内,自然干燥后用新鲜丙酮固定15~20 min,干后于每一标本印圈内加抗-Tac的单克隆抗体10 μ L,放入湿盒37℃,5% CO₂环境孵育30 min,然后用TBS漂洗,稍干后加生物素化羊抗鼠IgG 10 μ L于各孔中,同法孵育、漂洗,最终加新鲜配制的显色液,待显色明显时用TBS漂洗,终止显色,高倍镜下镜检观察,细胞膜呈棕色者为阳性,不着色者为阴性,共计数200个细胞,分别计算阳性细胞百分率。

1.5 诱导期mIL-2R检测

取上述分离提纯的细胞悬液0.5 mL,加入最终浓度为200 μ g/mL PHA的1640完全培养液0.5 mL,置37℃,5% CO₂环境孵育72 h。取沉淀细胞用1640完全培养液稀释至 $1 \sim 3 \times 10^6$ 个/mL,同法涂片、孵育、漂洗、镜检,行诱导期mIL-2R检测。

1.6 细胞因子检测

以固相夹心ELISA法检测患者外周血IL-1 β , IL-6, IL-10水平。以试剂盒所给标准稀释液按1:2稀释标准品,绘制标准曲线。分批采集患者晨起静脉血,常规分离血清,每次检测设空白及标准各2孔,做双孔检测。于450 nm处读取样品吸光度值,每孔测定2次,取均值,根据样品OD值从标准曲线确定样品不同细胞因子含量,以 $\bar{x} \pm s$ 代表其最终含量。

1.7 数据分析

两组T细胞亚群资料及mIL-2R水平以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验和方差分析, $P < 0.05$ 为显著性检验水准。

2 结果

新生儿总体免疫功能不足,主要表现为CD3⁺,

CD4⁺, CD8⁺水平降低, mIL-2R 对 PHA 诱导反应性减弱, 低于产妇外周血表达水平^[3]。HIE 患儿生后第 1 天 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 含量及 mIL-2R 水平均较正常对照组低($t = 2.92, 2.43, 7.42, P < 0.01 \sim P < 0.05$), 差异有显著性。患儿通过综合治疗, 缺氧缺血症状逐步纠正, 生后第 3 天 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 含量偏低, 与正常对照组相比 $t = 2.05, 2.35, 2.48, P < 0.05$, 差异有显著性; 以 PHA 与 HIE 患儿 PBMC 共同孵育, 发现 PHA 对 HIE 患儿 PBMC 具有较强的诱导反应性, 诱导后 mIL-2R 水平升高($P < 0.01$), 但与正常对照组相比($t = 1.53, P > 0.05$), 差异无显著性。生后第 7 天, CD3⁺, CD4⁺ 与正常对照组相比($t = 2.66, 2.61, P < 0.05$), 差异有显著性; 诱导

后 mIL-2R 水平均与正常对照组类似($t = 1.07, P > 0.05$), 差异无显著性。HIE 程度不同, 其 T 细胞亚群和 mIL-2R 表达水平亦不同, 以重度 HIE 患儿异常更明显, 结果见表 1, 2。

对 32 例轻、中、重度新生儿 HIE 血清 IL-1 β , IL-6, IL-10 进行检测, 发现 HIE 组血清 IL-1 β , IL-6, IL-10 水平显著高于正常对照组($P < 0.05, P < 0.01$), 且与 HIE 严重程度有关, 随着治疗时间的延长, 患儿缺氧缺血症状逐渐改善, 生后第 7 天, IL-1 β , IL-6, IL-10 表达水平与生后第 1 天相比均有明显降低, 但与正常对照组相比仍较高($t = 3.03, 2.42, 3.59, P < 0.01 \sim 0.001$), 差异仍有显著性, 见表 3。

表 1 HIE 患儿外周血单个核细胞 CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 检测结果 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	例数	CD4 ⁺			CD8 ⁺			CD4 ⁺ /CD8 ⁺		
		1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
对照组	30	33.3 $\pm$ 5.6	39.7 $\pm$ 6.1	40.3 $\pm$ 6.6	24.1 $\pm$ 4.5	25.5 $\pm$ 4.7	26.1 $\pm$ 4.6	1.6 $\pm$ 0.4	1.8 $\pm$ 0.4	1.6 $\pm$ 0.4
HIE 组	32	29.4 $\pm$ 6.9	35.8 $\pm$ 6.9	36.4 $\pm$ 5.1	16.7 $\pm$ 3.3	22.6 $\pm$ 4.5	25.6 $\pm$ 4.3	1.8 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.3
轻度	15	33.5 $\pm$ 7.2	37.8 $\pm$ 7.1	38.0 $\pm$ 5.2	18.8 $\pm$ 3.6	25.6 $\pm$ 4.7	26.4 $\pm$ 4.3	1.8 $\pm$ 0.6	1.6 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.3
中度	9	28.2 $\pm$ 6.8	35.4 $\pm$ 6.9	36.5 $\pm$ 5.0	15.5 $\pm$ 3.2 ^a	21.5 $\pm$ 4.4 ^a	25.4 $\pm$ 4.3	1.9 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.5	1.5 $\pm$ 0.3
重度	8	23.1 $\pm$ 6.3 ^b	32.4 $\pm$ 6.5 ^a	33.3 $\pm$ 5.1 ^a	14.0 $\pm$ 3.0 ^b	18.2 $\pm$ 4.1 ^b	24.4 $\pm$ 4.5	1.5 $\pm$ 0.3	1.7 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.4
F		6.151 ^c	1.614 ^d	2.196 ^d	5.764 ^c	7.497 ^c	1.0 ^d	1.633 ^d	1.0 ^d	1.0 ^d

与轻度 HIE 相比, a $P < 0.05$, b $P < 0.01$; HIE 轻、中、重度比较 c $P < 0.01$, d $P < 0.05$

表 2 HIE 患儿 CD3⁺ 及 mIL-2R 检测结果 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	CD3 ⁺			mIL-2R					
					1 d		3 d		7 d	
		1 d	3 d	7 d	静息期	诱导期	静息期	诱导期	静息期	诱导期
对照组	30	42.6 $\pm$ 7.3	44.9 $\pm$ 7.6	45.8 $\pm$ 5.7	4.3 $\pm$ 1.3	24.1 $\pm$ 5.5	4.6 $\pm$ 1.2	24.9 $\pm$ 5.7	47.1 $\pm$ 1.0	25.3 $\pm$ 5.8
HIE 组	32	37.4 $\pm$ 6.7	41.0 $\pm$ 7.4	41.8 $\pm$ 6.1	3.6 $\pm$ 1.1	20.9 $\pm$ 4.8	3.9 $\pm$ 1.2	22.8 $\pm$ 5.1	4.1 $\pm$ 1.2	23.8 $\pm$ 5.2
轻度	15	42.6 $\pm$ 7.0	43.6 $\pm$ 7.3	43.5 $\pm$ 6.1	3.9 $\pm$ 1.2	23.2 $\pm$ 5.0	4.1 $\pm$ 1.3	23.8 $\pm$ 5.2	4.4 $\pm$ 1.3	24.7 $\pm$ 5.3
中度	9	35.2 $\pm$ 6.6 ^a	40.8 $\pm$ 7.6	41.7 $\pm$ 6.2	3.4 $\pm$ 1.2	20.0 $\pm$ 4.8	3.8 $\pm$ 1.2	22.5 $\pm$ 5.1	4.0 $\pm$ 1.2	23.5 $\pm$ 5.2
重度	8	30.3 $\pm$ 6.2 ^b	36.4 $\pm$ 7.2 ^a	38.9 $\pm$ 6.0 ^b	3.1 $\pm$ 0.9	17.6 $\pm$ 4.5 ^a	3.5 $\pm$ 1.0	21.1 $\pm$ 4.9	3.8 $\pm$ 1.0	22.4 $\pm$ 5.0
F		9.492 ^c	2.367 ^d	1.486 ^d	1.434 ^d	3.727 ^d	1.0 ^d	1.0 ^d	1.0 ^d	1.0 ^d

与轻度 HIE 相比, a $P < 0.05$, b $P < 0.01$ 。HIE 轻、中、重度比较 c $P < 0.01$, d $P < 0.05$

表 3 不同程度新生儿 HIE 血清 IL-1 β , IL-6, IL-10 水平 (pg/mL)

组别	例数	IL-1 β			IL-6			IL-10		
		1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d	1 d	3 d	7 d
对照组	30	11.2 $\pm$ 5.3	12.7 $\pm$ 4.4	12.0 $\pm$ 4.0	15.6 $\pm$ 9.9	16.3 $\pm$ 8.5	16.6 $\pm$ 6.3	15.5 $\pm$ 5.4	16.1 $\pm$ 4.5	16.4 $\pm$ 4.1
HIE 组	22	17.7 $\pm$ 8.2	15.9 $\pm$ 4.9	15.0 $\pm$ 3.8	24.1 $\pm$ 10.2	22.5 $\pm$ 7.5	20.2 $\pm$ 5.4	23.2 $\pm$ 7.7	21.3 $\pm$ 5.4	20.1 $\pm$ 4.0
轻度	15	12.0 $\pm$ 5.7	12.1 $\pm$ 4.0	12.4 $\pm$ 3.3	17.6 $\pm$ 8.2	17.3 $\pm$ 6.5	16.0 $\pm$ 5.0	17.5 $\pm$ 6.7	16.6 $\pm$ 5.1	16.3 $\pm$ 3.8
中度	9	18.4 $\pm$ 8.1 ^a	16.5 $\pm$ 5.4 ^a	15.8 $\pm$ 4.0 ^a	25.8 $\pm$ 10.6 ^a	23.8 $\pm$ 7.6 ^a	21.0 $\pm$ 5.3 ^a	24.2 $\pm$ 7.8 ^a	22.1 $\pm$ 5.2 ^a	20.4 $\pm$ 4.1 ^a
重度	8	27.5 $\pm$ 9.7 ^b	22.3 $\pm$ 6.2 ^b	19.0 $\pm$ 4.5 ^b	34.3 $\pm$ 13.6 ^b	30.8 $\pm$ 9.4 ^b	27.2 $\pm$ 6.1 ^b	32.6 $\pm$ 9.1 ^b	29.4 $\pm$ 6.3 ^b	26.8 $\pm$ 4.3 ^b
F		11.152 ^c	10.929 ^c	8.076 ^c	6.901 ^c	8.428 ^c	11.499 ^c	10.293 ^c	14.56 ^c	17.904 ^c

轻度 HIE 相比, a $P < 0.05$, b $P < 0.01$; HIE 轻、中、重度比较 c $P < 0.01$

3 讨论

HIE 对脑组织的损伤机制十分复杂,近年来发现与患儿细胞免疫功能有关。外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)富含各种免疫活性细胞,主要为 T 细胞,可分泌多种细胞因子,参与宿主的免疫调节和抗炎反应^[4]。本研究结果显示,HIE 患儿外周血成熟的 T 细胞(CD3⁺)、辅助的 T 细胞(CD4⁺)、抑制性或细胞毒性 T 细胞(CD8⁺)均明显较低,病情缓解或好转后明显上升,说明患儿细胞免疫参与 HIE 的病理生理过程。窒息缺氧与 HIE 可引起免疫功能紊乱,使新生儿 T 细胞亚群紊乱、免疫球蛋白与补体水平低下^[5],而免疫功能异常又进一步导致和加重新生儿缺氧缺血性脑损伤。^[6]

T 淋巴细胞是一个极为复杂的多功能细胞群体,共同维持机体的免疫平衡。生物素-链霉亲和素是一种较新的免疫组织化学染色方法,具有较好的特异性和灵敏性^[7,8],可较准确地反映患儿细胞免疫功能。

本文研究结果显示,新生儿总体免疫功能不足,主要表现为 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平降低,这种免疫功能状态主要表现于 HIE 患儿生后第 1 天,与正常对照组相比,差异有显著性($P < 0.01 \sim P < 0.05$)。随着综合性治疗时间的延长,缺氧缺血症状逐步改善,生后第 3 天 HIE 患儿 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平明显升高,但与正常对照组相比,差异有显著性($P < 0.05$)。生后第 7 天 HIE 患儿随着缺氧缺血症状改善或解除,CD3⁺, CD4⁺ 水平与正常对照组相比,差异有显著性($P < 0.05$),此与刘敬等^[9]报道不一致。HIE 的严重程度也与患儿的免疫状态有关,重症患儿 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 水平降低更为明显,与轻症患儿相比,差异有显著性($P < 0.05$),导致这一现象可能的原因是:①新生儿窒息及脑损伤后体内多种神经内分泌肽类激素的合成及分泌减少,而导致机体免疫抑制状态;②缺氧缺血后淋巴细胞凋亡机制异常启动,致淋巴细胞凋亡加速;③新生儿窒息后 CD4⁺ 细胞减少,使 mIL-2R 水平降低, sIL-2R 水平升高。虽然新生儿总体细胞免疫功能不足,但已具有一定的免疫调节能力,主要表现为 CD4⁺/CD8⁺ 比值、诱导期 mIL-2R 无异常,提示 HIE 患儿通过 Th1、Th2 细胞分泌 IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-6 等参与 HIE 的发病过程。

mIL-2R 是 T 细胞活化的重要标志,在 IL-2 发挥生物学效应上起关键作用,其表达水平可反映 T 细胞的激活过程和机体的免疫状态^[10,11],当 T 细胞功能受损时, mIL-2R 表达率明显降低。本文研究结果显示,各组新生儿 mIL-2R 水平均较低,低于健康成人水平^[12],生后第 7 天 mIL-2R 水平趋于正常,与正常对照组相比差异无显著性($P > 0.05$),提示 HIE 患儿对因缺氧缺血产生的各种炎症反应具有较强的免疫反应性,一方面通过释放 IL-1 β , IL-6, IL-8 等细胞因子参与局部的炎症反应,另一方面通过释放 IL-10 等细胞因子,抑制炎症递质的产生,降低免疫损伤。

综上所述,HIE 患儿存在一定程度的细胞免疫功能紊乱,与疾病的严重程度密切相关。免疫机制参与了 HIE 的发病过程,其表达水平可作为 HIE 早期诊断、评价脑损伤程度及预后的参考指标。

[参 考 文 献]

- [1] Bona E, Andersson AL, Blomgren K, Gilland E, Puka-Sundvall M, Gustafson K, Hagberg H. Chemokine and inflammatory cell response to hypoxia-ischemia in immature rats[J]. *Pediatr Res*, 1999, 45(4 Pt 1):500-509.
- [2] 中华医学会儿科学会新生儿学组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2):97-98.
- [3] 王健, 李朝品, 许礼发. 脐血多种细胞因子表达水平及其临床意义[J]. *现代预防医学*, 2003, 30(5):629-631.
- [4] 刘敬, 吴广琴, 郭秀霞, 张霞, 李雪梅. 新生儿 HIE 血清 IL-6、IL-8 与 TNF- α 动态变化及临床意义探讨[J]. *新生儿科杂志*, 2001, 16(4):145-146.
- [5] 毛萌, 罗蓉, 张尚福, 肖侠明. 钳夹子宫血管致宫内生长迟缓幼鼠肝及脑组织变化的研究[J]. *实用儿科临床杂志*, 1999, 14(6):311-313.
- [6] 郭秀霞, 吴广琴, 张霞, 曹海英, 李雪梅, 邱英芬, 等. 正常新生儿免疫学状态围产期窒息缺氧对其影响的研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2001, 9(4):253-256.
- [7] 朱晴晖, 陆俊茜, 吴海辉, 郑茉莉, 李灼亮, 涂英国, 等. BSA 系统免疫细胞化学法检测人外周血 T 和 B 淋巴细胞亚群[J]. *上海医学检验杂志*, 1993, 8(4):210-211.
- [8] 程振球, 章谷生. 生物素-链霉亲和素系统在医学检验中的应用[J]. *中华医学检验杂志*, 1992, 15(4):239.
- [9] 刘敬, 孙绍, 申鲁生. 窒息缺氧对脐血免疫功能影响的研究[J]. *中华全科医师杂志*, 2003, 2(3):153-156.
- [10] Li CP, Wang KX, Wang J, Pan BR. mIL-2R, T cell subsets & hepatitis C[J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(2):298-300.
- [11] Wang J, Xiang GJ, Liu BX. Effect of alpha 2b interferon on induction of mIL-2R and treatment of HCV in PBMC from patients with chronic viral hepatitis C[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(4):751-754.
- [12] 王健, 李朝品, 钱中清. 医学生外周血 T 细胞 mIL-2R 的表达[J]. *蚌埠医学院学报*, 2001, 26(5):382-384.

(本文编辑:吉耕中)