

· 论 著 ·

CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞与抑制/细胞毒性T细胞预测宫颈癌放疗患者放射性肠炎的价值

胡格, 徐秀理, 王丹, 夏凡

中国科学院合肥肿瘤医院肿瘤综合四科, 安徽 合肥 230000

摘要: **目的** 探讨宫颈癌放疗患者放疗前 CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞联合预测放射性肠炎 (RE) 的价值。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 3 月在中国科学院合肥肿瘤医院接受放疗的 87 例宫颈癌患者的临床资料, 根据患者是否发生 RE 将患者分为 RE 组 ($n=27$) 和非 RE 组 ($n=60$), 并根据常见不良反应事件评价标准将 RE 组中 ≥ 2 级者归为高症状级别组 (HRE 组, $n=17$), 1 级者归为低症状级别组 (LRE 组, $n=10$)。比较患者放疗前血浆 CD4⁺/CD8⁺、B 淋巴细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析放疗前 CD4⁺/CD8⁺、B 淋巴细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞预测 RE 的价值。**结果** 放疗前 RE 组患者抑制/细胞毒性 T 细胞高于非 RE 组患者 (35.04 ± 2.39 vs 24.86 ± 1.05), CD4⁺/CD8⁺ (0.87 ± 0.10 vs 1.88 ± 0.13)、B 淋巴细胞 ($6.60\% \pm 1.11\%$ vs $10.45\% \pm 0.54\%$) 低于非 RE 组患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。HRE 组抑制/细胞毒性 T 细胞高于 LRE 组, CD4⁺/CD8⁺、B 淋巴细胞低于 LRE 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。CD4⁺/CD8⁺、B 淋巴细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞值预测 RE 的截断值分别为 1.15、4.95%、26.85。CD4⁺/CD8⁺ 预测 RE 的 AUC 为 0.798 (95% CI: 0.733~0.901); B 淋巴细胞预测 RE 的 AUC 为 0.74 (95% CI: 0.634~0.828); 抑制/细胞毒性 T 细胞预测 RE 的 AUC 为 0.762 (95% CI: 0.658~0.847); 三者联合预测 RE 的 AUC 为 0.901 (95% CI: 0.795~0.941); 联合检测时 AUC 分别明显高于三者单独检测, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 宫颈癌患者 CD4⁺/CD8⁺、B 淋巴细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞与 RE 发生率密切相关, CD4⁺/CD8⁺ 越低, B 淋巴细胞下降越明显, 抑制/细胞毒性 T 细胞增加越高预示着细胞免疫功能失衡越严重, RE 发生的概率越高。

关键词: 宫颈癌; 放射性肠炎; CD4⁺/CD8⁺; B 淋巴细胞; 抑制性 T 细胞; 细胞毒性 T 细胞

中图分类号: R737.33 R818.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)06-0779-05

Value of CD4⁺/CD8⁺, B lymphocytes and suppressor/cytotoxic T cells in predicting radiation enteritis in patients received radiotherapy for cervical cancer

HU Ge, XU Xiu-li, WANG Dan, XIA Fan

The Fourth Department of Comprehensive Oncology, Hefei Cancer Hospital, Chinese Academy of Sciences, Hefei, Anhui 230000, China

Corresponding author: XU Xiu-li, E-mail: 2394884805@qq.com

Abstract: Objective To investigate the value of CD4⁺/CD8⁺, B lymphocytes, suppressor/cytotoxic T cell in predicting radiation enteritis (RE) in patients with cervical cancer received radiotherapy. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 87 patients with cervical cancer undergoing radiotherapy in Hefei Cancer Hospital from January 2019 to March 2021. The patients were divided into RE group ($n=27$) and non-RE group ($n=60$) according to whether RE occurred during radiotherapy. By Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), the patients in RE group were subdivided into high RE group (HRE group, \geq grade 2, $n=17$) and low RE group (LRE group, grade 1, $n=10$). The levels of CD4⁺/CD8⁺, B lymphocytes and suppressor/cytotoxic T cells in plasma were detected and compared to analyze their value in predicting RE by drawing receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Before radiotherapy, the suppressor/cytotoxic T cells (35.4 ± 2.39 vs 24.86 ± 1.05) in RE group were significantly higher than those in non-RE group, and CD4⁺/CD8⁺ (0.87 ± 0.10 vs 1.88 ± 0.13) and B lymphocytes ($6.60\% \pm 1.11\%$ vs $10.45\% \pm 0.54\%$) were lower than those in non-RE group ($P < 0.01$). The suppressor/cytotoxic T

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.06.008

通信作者: 徐秀理, E-mail: 2394884805@qq.com

出版日期: 2022-06-20

cells in HRE group were statistically higher than those in LRE group, and CD4⁺/CD8⁺ and B lymphocytes were significantly lower than those in LRE group ($P<0.05$, $P<0.01$). The cut-off values of CD4⁺/CD8⁺, B lymphocyte and suppressor/cytotoxic T cells ratio for predicting RE were 1.15, 4.95% and 26.85, respectively. The areas under the ROC curve (AUC) of RE predicted by CD4⁺/CD8⁺, B lymphocytes and suppressor/cytotoxic T cells were 0.798 (95% CI: 0.733-0.901), 0.740 (95% CI: 0.634-0.828) and 0.762 (95% CI: 0.658-0.847), respectively. The AUC of combined detection [0.901(95% CI: 0.795-0.941)] was significantly higher than those of detection alone, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of CD4⁺/CD8⁺, B lymphocytes and suppressor/cytotoxic T cells in cervical cancer patients are closely related to the incidence of RE. The lower CD4⁺/CD8⁺, the more obvious the decrease of B lymphocytes and the higher the increase of suppressor/cytotoxic T cells, which indicates that the more serious the imbalance of cellular immune function and the higher the probability of RE.

Keywords: Cervical cancer; Radiation enteritis; CD4⁺/CD8⁺; B lymphocytes; Suppressor T cell; Cytotoxic T cell

宫颈癌是全世界妇女中第四常见的癌症,年新增病例约 57 万例,中国是宫颈癌第一大国,每年新发病例约 14 万,死亡病例约 3 万^[1-2]。大部分宫颈癌诊断时已是局部晚期,放疗是局部晚期宫颈癌治疗的主要手段之一^[3]。放射性肠炎(radiation enteritis, RE)是宫颈癌患者放疗后常见的副反应之一,其临床表现主要为腹痛、腹泻及血便等,严重者可见直肠阴道瘘,严重影响患者生命质量^[4-5]。目前临床上缺少在保证不减少放射剂量的同时减轻或控制 RE 的有效方法^[6-7]。已有研究表明肠道微生物、血清调节性 T 细胞水平等能预测 RE 的发生^[5,8]。本研究通过对 87 例接受盆腔放疗的宫颈癌患者进行回顾性分析,观察放疗前 CD4⁺/CD8⁺、B 淋巴细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞与患者 RE 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 3 月在中国科学院合肥肿瘤医院行盆腔放疗的宫颈癌患者为研究对象。纳入标准:(1)确诊宫颈恶性肿瘤,且既往未接受过盆腔放疗;(2)临床病理资料完整;(3)无认知、交流障碍;(4)签署放疗知情同意书。排除标准:(1)长期使用激素或免疫抑制剂;(2)既往有慢性肠炎病史的患者;(3)既往有恶性肿瘤病史;(4)预计生存期<6 个月;(5)Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分<70 分。本研究经医院伦理委员会批准。根据纳入和排除标准,

共纳入 87 例宫颈癌患者。根据患者治疗期间及治疗后是否发生 RE 将患者分为 RE 组($n=27$)和非 RE 组($n=60$)。两组患者一般资料见表 1。

1.2 RE 评价标准及患者淋巴细胞亚群数据采集 根据常见不良反应事件评价标准(CTCAE)5.0 分级标准,每周记录肠道症状并对 RE 的严重程度进行分级:1 级,与基线相比大便次数增加不超过 4 次/d;2 级,与基线相比大便次数增加 4~6 次/d;3 级,与基线相比大便次数增加超过 6 次/d;4 级,危及生命,需要紧急治疗;5 级,死亡^[9]。RE 组中 17 例患者为 1 级 RE,7 例患者为 2 级 RE,3 例患者为 3 级 RE,无 4 级及以上放射性肠道不良反应发生。将出现 2 级及以上的 RE 患者归为高症状级别组(HRE),1 级 RE 患者归为低症状级别组(LRE)。17 例为 HRE 组,10 例为 LRE 组。

所有患者均在接受盆腔放疗前采集空腹静脉血 4 ml,用流式细胞仪检测血浆 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞。出现 2 级以上 RE 及时治疗,0~1 级 RE 患者常规放疗结束 3 周后入院行后续抗肿瘤治疗。对非 RE 患者持续随访至放疗结束后 6 个月,以确定是否发生 RE。

1.3 盆腔放疗 所有患者均接受体外容积调强放疗,患者放疗定位前一晚服用缓泻剂清洁肠道,在仰卧位条件下体膜固定体位,CT 模拟定位,扫描范围为 T10 椎体上端至坐骨结节下端 2 cm,扫描层厚 5 mm。将所得 CT 图像使用局域网传到放射治疗计划系统(TPS)。将患者盆腔 MRI 检查图像传至计划系统,CT/MRI 图像融合后按照美国肿瘤放射治疗协作组

表 1 两组宫颈癌放疗患者一般临床资料比较 (例)

Tab. 1 Comparison of patients' clinical data with cervical cancer between two groups (case)

项目	例数	年龄		病理类型		分期		后装治疗	同步化疗	宫颈癌手术
		≥60 岁	<60 岁	鳞状细胞癌	非鳞状细胞癌	I ~ II	III ~ IV			
RE 组	27	10	17	26	1	12	15	17	11	3
非 RE 组	60	22	38	53	7	24	36	35	36	15
χ^2 值		0.001		0.621		0.152		0.166	2.781	2.189
P 值		0.974		0.431		0.697		0.684	0.095	0.139

织(RTOG)规定勾画靶区及相关危及器官(organ at risk, OAR),并由同一位副主任级别以上医师审核靶区及计划。处方剂量:根治性盆腔外照射患者盆腔淋巴引流区(CTV1)为50 Gy/25次,阳性淋巴结(GTVnd)为56 Gy/28次,若存在腹主动脉旁或腹股沟淋巴引流区进展,腹主动脉旁淋巴引流区(CTV2)为40 Gy/20次。对术后辅助盆腔外照射中危患者CTV1为45 Gy/25次,高危患者CTV1:50.4 Gy/28次,余靶区处方剂量按根治性外照射方案执行,阴道残端阳性者需在外照射结束后行后装放疗补量治疗。根据剂量-体积直方图(dose-volume histogram, DVH)评价计划:95%PTV 体积接受处方剂量,大于110%处方剂量 PTV 体积不超过10%。OAR 受照剂量限制:小肠 V40<30%,直肠 V30<50%,V40<45%,膀胱 V40<50%、V50<10%,股骨头 V45<5%。

需接受宫颈癌后装治疗的患者在外照射至20 f 时于CT引导下采用铱-192(¹⁹²Ir)后装机完成三维腔内后装放疗,2次/周,单次处方剂量为6 Gy,共接受5~6次放疗。操作前排空直肠,留置导尿管,真空垫固定体位,排空膀胱后导入100 ml 生理盐水+1.5 g 泛影葡胺保证每次膀胱充盈程度一致,取膀胱截石位,常规消毒、铺巾,上导尿管并放置固定施源器后进行CT采集图像。扫描范围从L3至耻骨联合下2 cm,扫描层厚2 mm,传至TPS。根据放疗前和后装治疗前MR图像勾画高危临床靶区(HRCTV)及OAR,靶区的处方剂量90% 600 cGy,膀胱、乙状结肠、直肠D2cc<500 cGy。计划完成后再次向膀胱内注入100 ml 同等量生理盐水,保持膀胱充盈程度和定位扫描时一致。

1.4 统计学方法 采用SPSS 17.0软件对数据进行分析。定量资料符合正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用成组t检验。定性资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据最大约登指数确定预测RE的临界值,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞、抑制/细胞毒性T细胞对宫颈癌放疗患者RE的诊断效能,并计算ROC曲线下面积(AUC)。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者放疗前CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞、抑制/细胞毒性T细胞比较 RE组患者放疗前抑制/细胞毒性T细胞高于非RE组患者,CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞总数低于非RE组患者,差异有统计学意义(P<0.01)。见表2。

2.2 不同严重程度RE患者CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞、抑制/细胞毒性T细胞水平比较 HRE组血浆抑制/细

胞毒性T细胞高于LRE组,CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞低于LRE组,差异有统计学意义(P<0.05, P<0.01)。见表3。

表2 RE组与非RE组患者淋巴细胞亚群数据比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of lymphocyte subsets between RE group and non-RE group ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	抑制/细胞毒性T细胞	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	B淋巴细胞(%)
非RE组	60	24.86±1.05	1.88±0.13	10.45±1.54
RE组	27	35.04±2.39	0.87±0.10	6.60±1.11
t值		21.230	35.838	17.133
P值		<0.001	<0.001	<0.001

表3 不同分级RE患者淋巴细胞亚群数据比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of lymphocyte subsets in patients with different grades of RE ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	抑制/细胞毒性T细胞	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	B淋巴细胞(%)
LRE组	10	32.16±2.07	1.12±0.18	7.12±1.27
HRE组	17	39.94±5.22	0.44±0.08	5.19±2.15
t值		5.459	11.304	2.574
P值		<0.001	<0.001	0.016

2.3 ROC曲线分析CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞、抑制/细胞毒性T细胞对RE的诊断效能 CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞、抑制/细胞毒性T细胞预测RE的截断值分别为1.15、4.95%、26.85。CD4⁺/CD8⁺预测RE的AUC为0.798(95%CI:0.733~0.901),敏感性为81.5%,特异性为75.0%;B淋巴细胞预测RE的AUC为0.740(95%CI:0.634~0.828),敏感性为59.3%,特异性为90.0%;抑制/细胞毒性T细胞预测RE的AUC为0.762(95%CI:0.658~0.847),敏感性为81.5%,特异性为65.0%。

三者联合预测RE的AUC为0.901(95%CI:0.795~0.941),敏感性为77.8%,特异性为90.0%;三者联合检测时AUC分别明显高于单独检测,差异有统计学意义(Z=2.086, P=0.037; Z=2.549, P=0.012; Z=1.890, P=0.049)。见图1。

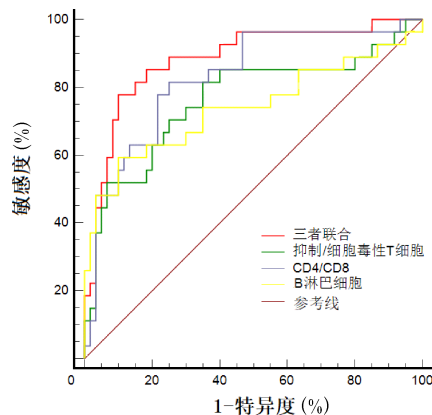


图1 CD4⁺/CD8⁺、B淋巴细胞、抑制/细胞毒性T细胞预测RE的ROC曲线图

Fig. 1 ROC curve of CD4⁺/CD8⁺, B lymphocyte, suppressor/cytotoxic T cell for predicting RE

3 讨论

盆腔放射治疗是泌尿生殖系统肿瘤和肠道肿瘤的重要治疗方法,尽管放射治疗技术已经取得非常快的发展,如调强放射治疗和三维放射治疗,急性 RE 仍然是接受盆腔照射患者的主要不良反应,约 20%~70%患者可能出现 RE^[10-11]。可能机制为辐射导致肠道隐窝上皮细胞死亡,进而引发急性炎症反应,临床常见症状为腹泻、腹痛、出血等,严重影响患者的生活质量并影响患者治疗依从性,甚至可能改变治疗结果^[12-13]。目前针对 RE 的治疗大部分是支持性的、非特异性的,因此预测 RE、提前调整盆腔放射治疗剂量具有临床意义。

CD8⁺T 细胞根据 CD28 的表达情况分为两类,CD8⁺CD28⁻表型为抑制性 T 细胞,能通过抑制 Th 细胞从而负调节机体的免疫功能;CD8⁺CD28⁺为细胞毒性 T 细胞,具有特异性识别抗原的能力,能正性调节机体免疫功能,抑制/细胞毒性 T 细胞升高提示机体免疫功能减低^[14]。戴世学等^[15]认为外周血抑制/细胞毒性 T 细胞升高能预测炎症性肠病患者并发消化道出血;梁永圣^[16]发现胃癌患者 CD8⁺CD28⁻T 细胞含量越高,则其存活期越短,生存率越低,提示 CD8⁺CD28⁻T 细胞能负向调节机体免疫。本研究回顾性分析 87 例宫颈癌患者发现接受盆腔放疗前抑制/细胞毒性 T 细胞高的患者在盆腔放疗后更容易发生 RE。

B 淋巴细胞主要通过分泌细胞因子、免疫球蛋白等参与机体免疫反应。B 细胞在体内存活的时间较短,仅数天至数周,但其记忆细胞在体内可长期存在。成熟 B 细胞接受抗原刺激后转化为活化 B 细胞,进而分化为浆细胞,合成和分泌各类免疫球蛋白^[17]。本研究发现 RE 组患者放疗前 B 淋巴细胞较非 RE 组低。

外周血 T 淋巴细胞亚群可分为 CD4⁺辅助 T 细胞及 CD8⁺抑制 T 细胞,CD4⁺T 细胞具有协助 B 细胞分泌抗体及调节其他 T 细胞的免疫应答作用,而 CD8⁺则表现出细胞毒活性,属细胞毒效应细胞。CD4⁺/CD8⁺水平均较低说明肿瘤患者细胞免疫功能处于免疫抑制状态,其机体在识别及杀伤突变细胞时能力较弱^[18-20]。本研究发现 RE 组患者 CD4⁺/CD8⁺明显低于非 RE 组患者,且放疗前 CD4⁺/CD8⁺下降程度可以预测 RE 的严重程度。说明细胞免疫和体液免疫均影响 RE 的发生。进一步发现三者联合预测 RE 的特异性为 90.0%,属于理想的诊断指标,具有重要临床意义。

本研究提示,宫颈癌患者 CD4⁺/CD8⁺、B 淋巴细胞、抑制/细胞毒性 T 细胞与 RE 发生率密切相关,

CD4⁺/CD8⁺越低,B 淋巴细胞下降越明显,抑制/细胞毒性 T 细胞增加越高预示着细胞免疫功能失衡越严重,RE 发生的概率增加,临床可通过该检查结果提高对 RE 的警惕,及时对症处理。本研究存在研究例数较少、未进行长周期的观察随访等不足,将在后续的研究中加以改进。

参考文献

- [1] 付玉,齐亮,严丽梅.阿帕替尼联合放疗治疗复发伴转移宫颈癌的近期疗效及预后影响因素[J].中国临床研究,2020,33(10):1396-1399.
Fu Y, Qi L, Yan LM. Short-term efficacy and prognostic factors of apatinib combined with chemo-radiotherapy in the treatment of recurrent cervical cancer with metastasis[J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(10): 1396-1399.
- [2] Lu HX, He HY, He XJ, et al. Prevalence and spatial heterogeneity of Trichomonas vaginalis infection among the female population and association with climate in Guangxi Zhuang autonomous region, Southern China[J]. Acta Trop, 2022, 225: 106204.
- [3] le Guyader M, Lam Cham Kee D, Thamphya B, et al. High-dose-rate brachytherapy boost for locally advanced cervical cancer; oncological outcome and toxicity analysis of 4 fractionation schemes [J]. Clin Transl Radiat Oncol, 2021, 32: 15-23.
- [4] Gong XF, Yu GH, Song ZC, et al. Patients with radiation enteritis present regulatory T cell impairment associated with CTLA-4[J]. Immunol Res, 2020, 68(4): 179-188.
- [5] Wang ZQ, Wang QX, Wang X, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with development and progression of radiation enteritis during pelvic radiotherapy[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5): 3747-3756.
- [6] 王伟,陈翰翰,曹志群,等.放射性肠炎的中医药治疗研究进展[J].中国临床研究,2020,33(1):118-119,123.
Wang W, Chen HH, Cao ZQ, et al. Research progress in the treatment of radiation enteritis with Chinese Medicine [J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(1): 118-119, 123.
- [7] Wang YN, Kong WM, Lv NN, et al. Incidence of radiation enteritis in cervical cancer patients treated with definitive radiotherapy versus adjuvant radiotherapy[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(Supplement): S120-S124.
- [8] 姜海红,李小凡,尤静,等.肠道微生物预测宫颈癌及子宫内膜癌患者放疗后放射性肠炎的初步研究[J].中华放射医学与防护杂志,2021,41(8):571-578.
Jiang HH, Li XF, You J, et al. Preliminary study on gut microbiota prediction of radiation enteritis in patients with cervical and endometrial cancers[J]. Chin J Radiol Med Prot, 2021, 41(8): 571-578.
- [9] Basch E, Becker C, Rogak LJ, et al. Composite grading algorithm for the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) [J]. Clin Trials, 2021, 18(1): 104-114.
- [10] Hymel R, Jones GC, Simone CB II. Whole pelvic intensity-modulated radiotherapy for gynecological malignancies; a review of the literature

- [J]. Crit Rev Oncol, 2015, 94(3): 371-379.
- [11] Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, et al. Gastrointestinal radiation injury: prevention and treatment [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(2): 199-208.
- [12] Stacey R, Green JT. Radiation-induced small bowel disease: latest developments and clinical guidance [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2014, 5(1): 15-29.
- [13] Murai T, Matsuo M, Tanaka H, et al. Efficacy of herbal medicine TJ-14 for acute radiation-induced enteritis: a multi-institutional prospective Phase II trial [J]. J Radiat Res, 2020, 61(1): 140-145.
- [14] Ceeraz S, Thompson CR, Beatson R, et al. Harnessing CD8⁺ CD28⁻ regulatory T cells as a tool to treat autoimmune disease [J]. Cells, 2021, 10(11): 2973.
- [15] 戴世学, 顾红祥, 武钢, 等. CD8⁺ CD28⁺/CD8⁺ CD28⁻ T 细胞平衡预测炎症性肠病患者并发消化道出血的价值 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(12): 1609-1615.
- Dai SX, Gu HX, Wu G, et al. Immunological balance of CD8⁺ CD28⁺/CD8⁺ CD28⁻ T lymphocytes can predict gastrointestinal hemorrhage in patients with inflammatory bowel disease [J]. J South Med Univ, 2016, 36(12): 1609-1615.
- [16] 梁永圣. CD8⁺ CD28⁻ T 细胞在胃癌并转移患者的表达及手术切除对其影响探讨 [J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(3): 321-323.
- Liang YS. Expression of CD8⁺ CD28⁻ T cell in patients with gastric cancer and the influence of resection on the cell [J]. J Math Med, 2016, 29(3): 321-323.
- [17] 杨金伟, 田朝晖, 韩呈武, 等. 急性脑梗死患者外周血 T、B 淋巴细胞亚群和 NK 细胞的变化 [J]. 中日友好医院学报, 2014, 28(6): 331-333.
- Yang JW, Tian ZH, Han CW, et al. Changes of blood lymphocyte subgroup in patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of China-Japan Friendship Hospital, 2014, 28(6): 331-333.
- [18] Niwińska A, Olszewski WP. The role of stromal immune microenvironment in the progression of ductal carcinoma in situ (DCIS) to invasive breast cancer [J]. Breast Cancer Res, 2021, 23(1): 118.
- [19] Ma RF, Yu RX, Yuan YC, et al. Effects of traditional Chinese medicine for vaginal lavage combined with psychological intervention in postoperative patients with cervical cancer [J]. Evid Based Complementary Altern Med, 2021, 2021: 5751795.
- [20] 杨国臣, 经莉, 陆晓媛. 宫颈癌患者外周血记忆 T 细胞的分布特征及临床意义 [J]. 中国临床研究, 2021, 34(7): 895-899.
- Yang GC, Jing L, Lu XY. Distribution and clinical significance of memory T cells in peripheral blood of patients with cervical cancer [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(7): 895-899.

收稿日期: 2021-12-30 修回日期: 2022-03-01 编辑: 王宇

(上接第 778 页)

- [9] 虞梅, 徐华, 陆玉洁, 等. 低出生体质量儿坏死性小肠结肠炎的影响因素及手术疗效分析 [J]. 安徽医药, 2018, 22(10): 1949-1952.
- Yu M, Xu H, Lu YJ, et al. Determinants and surgery effects of low birth weight neonates with necrotizing enterocolitis [J]. Anhui Med Pharm J, 2018, 22(10): 1949-1952.
- [10] 陈智勇, 李娜荷. 地衣芽孢杆菌活菌胶囊治疗小儿支气管肺炎继发性腹泻效果观察 [J]. 福建医药杂志, 2020, 42(4): 98-101.
- Chen ZY, Li NH. Effect of *Bacillus licheniformis* on secondary diarrhea of children with bronchopneumonia [J]. Fujian Med J, 2020, 42(4): 98-101.
- [11] 严开斌, 石巍. 肥胖糖尿病酮症酸中毒患者血清 IL-6、CRP 和 Hcy 变化及意义 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(11): 1533-1536.
- Yan KB, Shi W. Changes and significance of serum IL-6, CRP and Hcy in obese patients with diabetic ketoacidosis [J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(11): 1533-1536.
- [12] 王杰民, 庄剑波, 凌成军, 等. CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 表达水平对 ERCP 术后胰腺炎的诊断及与病情程度的相关性 [J]. 热带医学杂志, 2021, 21(6): 757-761.
- Wang JM, Zhuang JB, Ling CJ, et al. CRP, IL-6, IL-8, TNF- α in the diagnosis of post-ERCP pancreatitis and the correlation study of disease severity [J]. J Trop Med, 2021, 21(6): 757-761.
- [13] Li LJ, Yan QQ, Ma N, et al. Analysis of intestinal flora and inflammatory cytokine levels in children with non-infectious diarrhea [J]. Transl Pediatr, 2021, 10(5): 1340-1345.
- [14] CarvajalAlegriaG, CornechD, SarauxA, et al. Abatacept promotes regulatory B cell functions, enhancing their ability to reduce the Th1 response in rheumatoid arthritis patients through the production of IL-10 and TGF-B [J]. J Immunol, 2021, 207(2): 470-482.
- [15] 廖伟荣, 李海娇, 黄剑. 地衣芽孢杆菌对儿童诺如病毒性肠炎患者血清 PCT、IL-6、IL-8 水平的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(5): 559-562.
- Liao WR, Li HJ, Huang J. Effect of *Bacillus licheniformis* on levels of serum PCT, IL-6 and IL-8 in children with *Norovirus* enteritis [J]. Chin J Microecol, 2020, 32(5): 559-562.
- [16] Zhang WD, Zhu B, Xu JH, et al. *Bacteroides fragilis* protects against antibiotic-associated diarrhea in rats by modulating intestinal defenses [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1040.
- [17] 窦寅茵. 重症肺炎支原体肺炎患儿的免疫功能变化研究进展 [J]. 国际儿科学杂志, 2020, 47(7): 457-459.
- Dou YH. Changes of immune function in children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia [J]. Int J Pediatr, 2020, 47(7): 457-459.
- [18] 孙建娟, 曾秋蓉, 熊娜, 等. 地衣芽孢杆菌对 2 型糖尿病患者肠道微生态影响 [J]. 临床军医杂志, 2020, 48(9): 1076-1078.
- Sun JJ, Zeng QR, Xiong N, et al. Effect of *Bacillus licheniformis* on intestinal microecology in patients with type 2 diabetes mellitu [J]. Clin J Med Off, 2020, 48(9): 1076-1078.
- [19] 徐雯, 谢永武, 段丽. 双歧杆菌四联活菌片治疗儿童抗生素相关性腹泻的疗效及对患儿免疫功能的影响 [J]. 海南医学, 2019, 30(6): 753-755.
- Xu W, Xie YW, Duan L. Efficacy of *Bifidobacterium tetragenous* viable bacteria tablets in the treatment of children with antibiotic associated diarrhea and its influence on immune function [J]. Hainan Med J, 2019, 30(6): 753-755.

收稿日期: 2022-01-19 修回日期: 2022-01-29 编辑: 石嘉莹