

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.008

TH1/TH2/TH17 细胞因子与造血干细胞移植术后甲状腺功能的相关性研究^{*}

冯 秋¹, 夏 宁², 梁瑜祯^{2△}

(1. 四川省成都市第五人民医院内分泌科 610000; 2. 广西医科大学第二附属医院内分泌科, 南宁 530000)

[摘要] **目的** 通过检测造血干细胞移植术(HSCT)术后存活 1 年以上患者 TH1/TH2/TH17 细胞因子及甲状腺功能,探讨细胞因子与甲状腺功能的相关性。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2016 年 4 月在广西医科大学第一附属医院复诊的 51 例 HSCT 术后存活 1 年以上的患者为试验组,另选择该院同期健康体检者 51 例为对照组。试验组再分为甲状腺功能正常组(34 例)和甲状腺功能异常组(17 例)两个亚组。甲状腺功能异常组中有 8 例抗体阳性,进一步对抗体阳性和抗体阴性两组进行比较。最后分析细胞因子和甲状腺功能的相关性并进行 logistic 回归分析。**结果** (1)试验组游离甲状腺素(FT4)、白细胞介素(IL)-23 水平低于对照组,促甲状腺激素(TSH)、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、 γ 干扰素(IFN- γ)水平高于对照组($P < 0.05$);(2)甲状腺功能异常组 IL-2、IL-6、IL-17 水平高于甲状腺功能正常组($P < 0.05$);(3)抗体阳性组 TSH、IL-6 水平高于抗体阴性组($P < 0.05$);(4) 试验组 FT3 与 IL-6、IL-17 有相关性($r = 0.014$ 、 -0.011 , $P < 0.05$),FT4 与 IL-2、IL-6 有相关性($r = -0.127$ 、 0.047 , $P < 0.05$),TSH 与 IL-17、TNF- α 有相关性($r = -0.024$ 、 -1.391 , $P < 0.05$);(5)多元 logistic 回归分析显示,慢性移植物抗宿主疾病(cGVHD)、IL-2 是甲状腺功能异常的独立危险因素。**结论** HSCT 术后易发生甲状腺功能异常,IL-2、cGVHD 是患者发生甲状腺功能异常的独立危险因素。

[关键词] 造血干细胞移植术;甲状腺功能;细胞因子;慢性移植物抗宿主疾病

[中图法分类号] R581 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1834-05

Study on correlation between TH1/TH2/TH17 cytokines and thyroid function after hematopoietic stem cell transplantation^{*}

FENG Qiu¹, XIA Ning², LIANG Yuzhen^{2△}

(1. Department of Endocrinology, Chengdu Municipal Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China; 2. Department of Endocrinology, Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between Th1/Th2/Th17 cytokines and thyroid function in the patients with more than 1 year survival after hematopoietic stem cell transplantation(HSCT) by testing the Th1/Th2/Th17 cytokines levels and thyroid function. **Methods** Fifty-one patients with survival for at least 1 year after HSCT and subsequent visit in the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2015 to April 2016 were selected as the experimental group, and contemporaneous 51 individuals undergoing the healthy physical examination were selected as the control group. The experimental group was re-divided into the thyroid function normal subgroup (34 cases) and thyroid function abnormality subgroup (17 cases). The thyroid function abnormality subgroup had 8 cases of antibody positive, and the antibody positive group and antibody negative group were further compared. Finally the correlation between the cytokines and thyroid function was analyzed and the logistic regression analysis was performed. **Results** (1) The FT4 and IL-23 levels in the experimental group were lower than those in the control group, while the levels of TSH, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α and IFN- γ were higher than those in the control group ($P < 0.05$); (2) the IL-2, IL-6 and IL-17 levels in the thyroid function abnormality group were higher than those in the thyroid function normal group ($P < 0.05$); (3) the TSH and IL-6 levels in the antibody positive group were

^{*} 基金项目:广西壮族自治区自然科学基金重点项目(2017GXNSFDA198010)。作者简介:冯秋(1989—),住院医师,硕士,主要从事内分泌学研究。 [△] 通信作者, E-mail: 675065849@qq.com。

higher than those in the antibody negative group ($P < 0.05$); (4) in the experimental group, FT3 was correlated with IL-6 and IL-17 ($r = 0.014, -0.011, P < 0.05$), and FT4 was correlated with IL-2 and IL-6 ($r = -0.127, 0.047, P < 0.05$), and TSH was correlated with IL-17 and TNF- α ($r = -0.024, -1.391, P < 0.05$); (5) the multivariate logistic regression analysis showed that chronic graft versus host disease (cGVHD) and IL-2 were the independent risk factors of thyroid function abnormality. **Conclusion** The patients after HSCT are likely to suffer from thyroid function abnormality, and IL-2 and cGVHD are the independent risk factors of thyroid function abnormality occurrence.

[Key words] hematopoietic stem cell transplantation; thyroid function; cytokines; chronic graft versus host disease

造血干细胞移植术(HSCT)是目前治疗恶性血液病、非恶性难治性血液病、遗传性疾病、免疫系统疾病效果显著的治疗手段^[1]。HSCT 患者在术前接受大剂量的清髓性放化疗,术后免疫抑制剂的使用及手术应激常会导致细胞因子风暴的发生,在术后发生众多并发症。然而,目前国内外对 HSCT 术后并发症的研究都集中在移植物抗宿主疾病(GVHD)^[2-6]。HSCT 术后内分泌系统的并发症在近年也逐渐受到临床医师的重视,主要表现为甲状腺功能异常、性腺功能障碍、生长发育障碍、糖脂代谢紊乱^[7-9]。

机体内活化的 T 淋巴细胞分为 TH1、TH2、TH17、调节性 T 细胞 4 个大亚群^[10]:(1)TH1 细胞分泌白细胞介素(IL)-2、IL-12、 γ 干扰素(IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α),介导机体的炎性反应和组织损伤;(2)TH2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13,介导机体的免疫抑制;(3)TH17 细胞分泌 IL-17、IL-23,介导机体变应反应、抗感染、自身免疫;(4)调节性 T 细胞则抑制抗原特异性免疫应答。细胞因子是甲状腺的生物调节因素,在甲状腺的生长及功能分化过程中有重要作用。普遍认为,TH1 细胞因子介导免疫性甲状腺疾病的发生,导致甲状腺功能异常;但近年来报道,TH2、TH17 细胞因子对甲状腺的影响也逐渐增多。

目前很少有研究报道 HSCT 术后 TH1/TH2/TH17 细胞因子对甲状腺功能的影响。本研究通过对 HSCT 术后存活 1 年以上的 51 例患者进行横断面研究,探讨其甲状腺功能及 TH1/TH2/TH17 系细胞因子的变化,以及二者之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2015 年 1 月至 2016 年 4 月在广西医科大学第一附属医院复诊的 51 例 HSCT 术后存活 1 年以上的患者为试验组,其中男 29 例,女 22 例,平均年龄(35.88 ± 9.91)岁。术前相关疾病的诊断均经血常规、骨髓穿刺活检、基因学检查明确,且术后均恢复造血重建,术前无甲状腺相关疾病,甲状腺功能均在正常范围。根据相关诊断标准,术后有 24 例发生慢性

移植物抗宿主疾病(cGVHD)。另选择该院同期健康体检者 51 例为对照组,其中男 25 例,女 26 例,平均年龄(34.74 ± 6.74)岁。两组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

试验组排除标准:血液系统疾病二次复发,伴有急慢性感染,其他原发性自身免疫性疾病(如风湿性疾病、系统性红斑狼疮),既往有甲状腺疾病、妊娠及其他恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 检测指标

对所有研究对象进行甲状腺功能、甲状腺抗体及 TH1/TH2/TH17 细胞因子检测。

1.2.2 仪器与试剂

采集研究者的临床资料,如原发血液系统疾病种类、术前清髓治疗方案、存活时间、体格检查等。空腹抽取患者静脉血进行相关指标检测。其中甲状腺功能[游离甲状腺三碘原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)]及甲状腺抗体均由全自动免疫检测仪测定。IL-23 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂盒购自中国联科试剂公司。IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 采用流式液相多重蛋白定量技术测定(CBA),试剂盒购自美国 BD 公司(货号 560484)。

1.2.3 CBA 试验方法

依照 CBA 试剂盒说明书对已留样的血清进行稀释,加入 Assay Diluent 稀释液、混合细胞因子捕获微球,孵育,加入 50 μ L 藻红蛋白(PE)标记的细胞因子检测抗体,调节流式细胞仪质控,使用 BD FACS Calibur 流式仪检测。

1.2.4 ELISA 方法

依照人血 IL-23 ELISA 试剂盒说明书对血清标本进行洗液稀释,检测缓冲液,重溶,加入 IL-23 标准品,检测抗体,封板震荡、孵育,加入辣根过氧化物酶标记的链霉亲和素,再次封板孵育,加入显色底物 TMB,加入终止液,使用酶标仪 450 nm 波长下测定吸光度值(A 值),回归拟合生成标准曲线,确定浓度值。在最高浓度点 2 000 pg/mL 时 Recovery 为

110.3%。计算样品浓度时乘以稀释因子 2。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析;非正态分布数据比较采用 Mann-Whitney U 检验。使用 Pearson 或 Spearman 法进行相关性分析;多因素分析采用 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 试验组的甲状腺功能

试验组 51 例患者中有 17 例(33.3%)发生甲状腺功能异常,分别为甲状腺功能减低 2 例(11.8%),亚临床甲状腺功能减低 3 例(17.6%),低甲状腺素血症 10 例(58.8%),甲状腺功能亢进 2 例(11.8%)。17 例甲状腺功能异常者中有 8 例(47.0%)甲状腺抗体阳性。

2.2 试验组和对对照组检测指标比较

试验组 FT4、IL-23 水平低于对照组,TSH、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组 FT3 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 试验组和对对照组检测指标比较($n=51, \bar{x} \pm s$)			
项目	试验组	对照组	P
FT3(pmol/L)	4.66±1.03	4.81±0.56	0.334
FT4(pmol/L)	10.11±2.91	11.59±1.93	0.003
TSH(mIU/L)	3.26±4.29	1.79±0.79	0.019
IL-2(pg/mL)	23.69±8.28	5.39±6.56	<0.001
IL-4(pg/mL)	15.67±8.09	5.07±3.85	<0.001
IL-6(pg/mL)	25.69±46.88	9.82±10.10	0.008
IL-10(pg/mL)	7.75±3.17	2.98±4.09	<0.001
TNF- α (pg/mL)	6.62±2.96	2.34±1.45	<0.001
IFN- γ (pg/mL)	8.33±5.72	6.18±6.83	<0.001
IL-17(pg/mL)	27.91±46.88	9.82±10.10	0.008
IL-23(pg/mL)	17.88±13.05	25.04±16.31	0.021

2.3 甲状腺功能正常组和甲状腺功能异常组检测指标比较

试验组根据甲状腺功能检测结果分为甲状腺功能正常组和甲状腺功能异常组。甲状腺功能异常组 FT4 水平低于甲状腺功能正常组,而 TSH、IL-2、IL-6、IL-17 水平、cGVHD 发生率高于甲状腺功能正常组($P < 0.05$)。两组间 FT3、IL-4、IL-10、IL-23、IFN- γ 、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.4 甲状腺抗体阳性组和甲状腺抗体阴性组检测指标比较

将甲状腺功能异常组根据甲状腺抗体结果,再分

为抗体阳性组和抗体阴性组。由表 3 可见,抗体阳性组 TSH、IL-6 水平高于抗体阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而两组 FT3、FT4、IL-2、IL-4、IL-10、IL-17、IL-23、IFN- γ 、TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 甲状腺功能正常组和甲状腺功能异常组检测指标比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)			
项目	甲状腺功能异常组 ($n=17$)	甲状腺功能正常组 ($n=34$)	P
年龄(岁)	37.47±7.92	35.09±10.78	0.424
FT3(pmol/L)	4.63±0.81	4.73±1.39	0.723
FT4(pmol/L)	8.84±4.07	10.75±1.86	0.025
TSH(mIU/L)	5.22±6.90	2.27±1.36	0.019
IL-2(pg/mL)	28.72±8.63	21.49±7.21	0.005
IL-4(pg/mL)	18.42±10.24	14.48±6.79	0.129
IL-6(pg/mL)	36.83±28.94	20.82±13.76	0.014
IL-10(pg/mL)	8.76±2.92	7.31±3.22	0.155
IL-17(pg/mL)	48.48±53.48	18.91±41.43	0.048
IL-23(pg/mL)	16.04±12.83	18.72±13.28	0.531
IFN- γ (pg/mL)	6.54±2.44	6.64±3.20	0.917
TNF- α (pg/mL)	10.37±8.55	3.75±7.44	0.110
cGVHD 发生情况	12(70.6)	12(35.3)	0.017

表 3 抗体阳性组和抗体阴性组检测指标比较($\bar{x} \pm s$)			
项目	抗体阳性组($n=8$)	抗体阴性组($n=9$)	P
FT3(pmol/L)	4.8±1.9	4.7±0.3	0.876
FT4(pmol/L)	8.4±4.9	7.3±1.9	0.567
TSH(mIU/L)	7.9±8.6	3.4±3.0	0.016
IL-2(pg/mL)	27.8±4.9	30.4±13.7	0.605
IL-4(pg/mL)	18.5±11.3	18.3±9.1	0.975
IL-6(pg/mL)	45.6±32.9	21.0±8.7	0.016
IL-10(pg/mL)	8.6±3.3	9.1±2.4	0.762
IL-17(pg/mL)	47.3±42.1	50.7±75.8	0.916
IL-23(pg/mL)	16.5±15.0	15.3±9.3	0.878
IFN- γ (pg/mL)	6.0±2.6	7.6±2.0	0.240
TNF- α (pg/mL)	11.0±9.8	9.4±6.5	0.755

2.5 TH1/TH2/TH17 细胞因子与甲状腺功能的相关性

由以上结果得知,HSCT 术后甲状腺功能、细胞因子均有部分异常,应进一步使用 Pearson 法进行相关性分析。由于抗体阴性者其抗体含量极低,并没有具体数值,因此未对抗体进行相关性分析。由表 4 所示,FT3 与 IL-6、IL-17 有相关性($r=0.014$ 、 -0.011 , $P < 0.05$);FT4 与 IL-2、IL-6 有相关性($r=-0.127$ 、 0.047 , $P < 0.05$);TSH 与 IL-17、TNF- α 有相关性

($r = -0.024, -1.391, P < 0.05$)。

表 4 细胞因子与甲状腺功能的相关性						
项目	FT3		FT4		TSH	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
IL-2	0.027	0.697	-0.127	0.046	0.060	0.082
IL-6	0.014	0.035	0.047	0.017	-0.460	0.597
IL-17	-0.011	0.030	0.033	0.512	-0.024	0.037
IL-23	-0.137	0.168	-0.229	0.431	-0.921	0.061
TNF- α	0.181	0.232	0.331	0.465	-1.391	0.041

2.6 logistic 回归分析

将试验组患者是否发生甲状腺功能异常作为因变量,进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,术后发生 cGVHD、IL-2 是患者发生甲状腺功能异常的独立危险因素。见表 5。

表 5 logistic 回归分析					
项目	<i>B</i>	<i>Wald</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
有无 cGVHD	1.48	5.33	4.40	1.25~15.48	0.021
IL-2	0.12	4.71	1.12	1.01~1.25	0.030

3 讨 论

HSCT 术后容易发生甲状腺功能异常,本研究中 51 例研究对象中有 1/3 的患者发生甲状腺功能异常,这与众多的研究报告一致。甲状腺激素决定着机体的基础代谢情况,有研究表明,HSCT 患者体内甲状腺激素水平可以预测患者的预后,因此,及早发现甲状腺功能的变化对提高患者术后生存质量较为重要。

由于 HSCT 术前患者会接受大剂量的放化疗清髓,产生细胞因子风暴,不可避免地会导致患者术后免疫功能及内分泌紊乱。原因是:大剂量的放化疗会导致体内大量炎性细胞、趋化因子、促炎性细胞因子、粗纤维化细胞因子在局部器官的堆积,最终导致组织细胞的损伤。为避免手术导致的急性应激反应,如感染、骨髓抑制、术后造血功能再生等导致的免疫紊乱,本研究选取 HSCT 术后存活 1 年且近期无应激事件发生的患者作为研究对象,并设为试验组,结果显示,试验组 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17、TNF- α 、IFN- γ 水平均高于对照组,推测 HSCT 术后患者的 Th 系细胞功能与健康者不同。

体内的 Th 系细胞因子主要参与调节机体的免疫应答、免疫细胞分化发育和介导炎性反应等功能,同时也是重要的甲状腺生物调解素,介导甲状腺组织细胞的分化、发育、激素分泌^[11-12]。根据甲状腺功能进行亚组分析发现,甲状腺功能异常者的 IL-2、IL-6、IL-17 水平高于甲状腺功能正常者,同时发现 FT3 与 IL-6、IL-17 有相关性($r = 0.014, -0.011, P < 0.05$), FT4 与 IL-2、IL-6 有相关性($r = -0.127, 0.047, P <$

0.05),TSH 与 IL-17、TNF- α 有相关性($r = -0.024, -1.391, P < 0.05$)。虽然 TSH 与 IL-23 的相关性无统计学意义,但是其 *P* 值为 0.061,处于临界值,可能与研究对象较少有关,扩大样本量后该相关性可能会有统计学意义。

本研究发现,IL-2 是 HSCT 术后甲状腺功能异常的一个独立危险因素($OR = 1.12, 95\%CI: 1.01 \sim 1.25, P < 0.05$)。IL-2 介导甲状腺疾病的机制可能为:IL-2 可以激活甲状腺组织内巨噬细胞,上调甲状腺滤泡细胞上主要组织相容性复合体的杀伤作用,加剧自身甲状腺上皮细胞(TEC)的抗原提呈作用,最终导致甲状腺组织损伤。增多的 IL-2 还可以通过刺激产生更多的 TNF- α 、IFN- γ 来影响甲状腺的生长分化,降低腺体对 TSH 的反应,最终使甲状腺功能发生异常^[13-14]。IL-6、IFN- γ 能够抑制 TSH 对 TEC 的刺激,抑制大鼠甲状腺细胞钠-碘转运体基因表达及减少碘的摄取^[15]。

本研究中 cGVHD 的发生率较高。而 cGVHD 可以通过诱导体内细胞因子异常分泌,以及治疗过程中糖皮质激素的使用直接或间接影响甲状腺功能^[16-18]。

本研究中 HSCT 术后已有患者发生甲状腺异常,主要为甲状腺功能低下,也易发生 TH1/TH2/TH17 细胞因子紊乱。体内紊乱的细胞因子直接或间接导致 cGVHD 的发生,最终也可影响患者的甲状腺功能。

综上所述,临床医生应重视 HSCT 术后检测患者甲状腺功能,在术后 1 周、1 个月、3 个月、6 个月、12 个月进行甲状腺功能测定,尽早发现甲状腺疾病,必要时进行临床干预。有条件者可进一步检测 Th 系细胞因子,从根本上解决可能导致甲状腺功能异常的原因,从而提高患者术后的生存率及生存质量。

参考文献

[1] 景甜甜,吴学东.造血干细胞移植治疗遗传代谢性疾病的研究进展[J].医学综述,2018,24(2):254-260.

[2] 刘娇,王大明,安泰学,等.异基因造血干细胞移植后发生移植物抗宿主病患者血清外泌体 miRNAs 敏感生物标志物的表达分析[J].中国组织工程研究,2019,23(21):3418-3425.

[3] 王炳晨,江明,李麟,等.异基因造血干细胞移植后移植物抗白血病病效应与移植物抗宿主病分离方法的研究现状[J].中国组织工程研究,2017,21(17):2783-2788.

[4] 林嘉衍,王凯,高超,等. IL-10 基因-592(C→A)

- 位点单核苷酸多态性与儿童异基因造血干细胞移植后移植物抗宿主病的相关性研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(2): 573-579.
- [5] 石玉铸, 郝新民. 血液病异基因造血干细胞移植后中枢神经系统慢性移植物抗宿主病的 MRI 表现[J]. 放射学实践, 2019, 34(12): 1295-1298.
- [6] 章忠明, 赖永榕. 急性移植物抗宿主病防治进展[J]. 临床血液学杂志, 2017, 30(5): 665-668.
- [7] GOKCEBAY D G, AZIK F, BAYRAM C, et al. Evaluation of endocrine and metabolic dysfunctions after hematopoietic stem cell transplantation in children: a study from Turkey[J]. J Pediatric Endocrinol Metabol(JPEM), 2017, 30(6): 683-691.
- [8] LAWITSCHKA A, SCHWARZE P, ROVELLI A, et al. Management of growth failure and growth hormone deficiency after pediatric allogeneic HSCT: endocrinologists are of importance for further guidelines and studies[J]. Pediatric Hematol Oncol (PHO), 2019, 36(8): 494-503.
- [9] SHALITIN S, PERTMAN L, YACKOBOVITCH G, et al. Endocrine and metabolic disturbances in survivors of hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence[J]. Hormone Res Paediatr(HRP), 2018, 89(2): 108-121.
- [10] 单采霞, 杜军, 高丽. Th 细胞因子在变应性鼻炎中的研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2018, 47(1): 97-99.
- [11] 许敏, 惠灿灿, 王佑民, 等. IL-2、IL-17 和 TNF- α 水平与合并原发性甲状腺功能减退症的不孕症患者相关性研究[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(12): 1880-1882.
- [12] 吴菲, 许钺钺, 郑婷婷, 等. IFN- γ 通过激活 STAT 3 促进甲状腺上皮细胞分泌 CXCL10 趋化因子配体 10(CXCL10)[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2017, 33(6): 811-814, 819.
- [13] 刘锐, 姜凤伟, 任卓, 等. 桥本甲状腺炎患者血清中白细胞介素-12、-17、-23 和单核细胞趋化蛋白-1 的表达[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(15): 3754-3756.
- [14] 高海波, 张雅微, 胡建康, 等. IL-2 和 IL-6 水平对 Graves 病患者-(131)碘治疗预后的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2016, 45(6): 716-718.
- [15] 张晓序, 朱莉, 孙莉, 等. IFN- γ 上调桥本甲状腺炎 Fas 表达介导甲状腺破坏[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(6): 806-809.
- [16] 周桂池, 刘四喜, 马廉. 移植物抗宿主病的炎症反应机制及预防和治疗[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24(2): 109-114.
- [17] 王昭, 李卉慧, 冯翠翠, 等. 小鼠异基因骨髓移植继发急性移植物抗宿主疾病细胞因子的表达[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(29): 5699-5703.
- [18] 向金峰. 异基因骨髓移植后调节 T 细胞及相关细胞因子水平: 粒细胞集落刺激因子的作用[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(1): 89-94.

(收稿日期: 2020-08-30 修回日期: 2021-02-18)

(上接第 1833 页)

- [12] 宋勇波, 刘玉, 祝存海, 等. 不同口径经皮肾通道的经皮肾镜碎石术治疗复杂肾结石的疗效评价[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(5): 17-18.
- [13] SAMOTYJEK J, JURKIEWICZ B, KRUPA A. Surgical treatment methods of urolithiasis in the pediatric population[J]. Dev Period Med, 2018, 22(1): 88-93.
- [14] 邱建国, 王留成. MPCNL 和 F-URL 治疗直径 <2cm 肾结石的疗效及安全性对比分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(19): 2973-2974, 2990.
- [15] PAUL S, D'SOUZA N. Mini percutaneous nephrolithotomy for renal calculi in paediatric patients: a review of twenty cases[J]. Urol Ann, 2015, 8(1): 16-19.
- [16] 潘东山, 杨水法, 杨恩明, 等. 三种微创方式治疗嵌顿性输尿管上段结石的疗效[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(14): 62-65.
- [17] MARTINELLI S, MAFFEI R, FIORCARI S, et al. The expression of endothelin-1 in chronic lymphocytic leukemia is controlled by epigenetic mechanisms and extracellular stimuli[J]. Leuk Res, 2017, 6(54): 17-24.
- [18] OHNISHI M, URASAKI T, EGUSA K, et al. Curcuma sp.-derived dehydrocurdione induces heme oxygenase-1 through a Michael reaction between its α , β -unsaturated carbonyl and Keap1[J]. Phytother Res, 2018, 32(5): 892-897.
- [19] 黄朝友, 赖飞, 钱友良, 等. MPCNL 和 FURS 治疗输尿管上段结石的效果比较[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(2): 174-177.

(收稿日期: 2020-09-11 修回日期: 2021-02-22)