

## 囊型包虫病患者 Th9 细胞相关因子 mRNA 表达特点研究\*

陈媛<sup>1,2</sup>, 庞楠楠<sup>1</sup>, 赵骁<sup>1</sup>, 赵慧<sup>1</sup>, 安梦婷<sup>1</sup>, 闫芳<sup>1</sup>, 张峰波<sup>1</sup>, 丁剑冰<sup>1△</sup>

(1. 新疆医科大学基础医学院, 新疆乌鲁木齐 830011; 2. 乌鲁木齐市中医医院检验科, 新疆乌鲁木齐 830000)

**摘要:**目的 通过检测囊型包虫病患者外周血中白细胞介素(IL)-9、嘌呤盒 1(PU.1)和干扰素调节因子-4(IRF-4)和 IL-4 mRNA 表达水平,初步探讨 Th9 细胞相关因子在细粒棘球蚴感染后机体免疫应答中所起的可能作用。**方法** 收集已确诊为囊型包虫病未接受治疗的患者 33 例作为 CE 组、经过外科手术和阿苯达唑药物治疗成功的 33 例 CE 患者作为治疗后组(PCE 组)、30 例年龄和性别与患者匹配的健康对照组作为 HC 组,应用实时荧光定量 PCR 技术检测各组外周血中 IL-9、PU.1、IRF-4 和 IL-4 mRNA 表达水平,并进行统计学分析。**结果** CE 组 PU.1、IL-9 的表达水平明显高于 HC 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。PU.1 在 CE 组的表达水平明显高于 PCE 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),IL-9 在 CE 组的表达水平稍高于 PCE 组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。同时,PU.1、IL-9 在 PCE 组和 HC 组的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ );IRF-4 在 CE 组和 PCE 组的表达较 HC 组稍高,而且 IRF-4 在 CE 组、HC 组、PCE 组的表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );IL-4 在 CE 组的表达水平明显高于 HC 组和 PCE 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。IL-9 与 PU.1、IL-4 之间存在明显的正相关( $P < 0.05$ ),与 IRF-4 之间无相关性( $P > 0.05$ )。**结论** Th9 细胞相关因子 IL-9、PU.1、IL-4 可能参与了细粒棘球蚴感染过程中的免疫应答和调控机制。

**关键词:**囊型包虫病; Th9 细胞; mRNA 表达; 感染免疫**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.004 **中图法分类号:**R392.9**文章编号:**1673-4130(2019)08-0908-05**文献标识码:**A**Detection of IL-9, PU.1, IRF-4 and IL-4 mRNA in patients with cystic echinococcosis\***CHEN Yuan<sup>1,2</sup>, PANG Nannan<sup>1</sup>, ZHAO Xiao<sup>1</sup>, ZHAO Hui<sup>1</sup>,  
AN Mengting<sup>1</sup>, YAN Fang<sup>1</sup>, ZHANG Fengbo<sup>1</sup>, DING Jianbing<sup>1△</sup>

(1. Basic Medicine College of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Traditional Chinese Medicine Hospital of  
Urumqi City, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the possible role of Th9 cell-related factors in immune response after echinococcosis granulosis infection by detecting the expression levels of interleukin (IL)-9, purine box 1 (PU.1), interferon regulatory factor-4 (IRF-4) and IL-4 mRNA in peripheral blood of patients with cystic echinococcosis. **Methods** 33 patients diagnosed as cystic echinococcosis who did not receive treatment were collected as CE group, 33 CE patients who were successfully treated with surgical operation and albendazole drugs as post-treatment group (PCE group), and 30 healthy control groups matched with patients in age and sex as HC group. The expression levels of IL-9, PU.1, IRF-4 and IL-4 mRNA in peripheral blood of each group were detected by real-time fluorescence quantitative PCR technology and statistically analyzed. **Results** The expression levels of PU.1 and IL-9 in CE group were significantly higher than those in HC group ( $P < 0.05$ ). The expression level of PU.1 in CE group was significantly higher than that in PCE group ( $P < 0.05$ ). The expression level of IL-9 in CE group was slightly higher than that in PCE group, the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). At the same time, there was no significant difference in the expression of PU.1 and IL-9 between PCE group and HC group ( $P > 0.05$ ). The expression of IRF-4 in CE group and PCE group was slightly higher than that of HC group, and IRF-4 There was no significant difference in the expression levels of

\* 基金项目:新疆维吾尔自治区研究生创新基金项目(XJGR12017092);新疆医科大学研究生创新课题(CXCY2017001);国家自然科学基金资助项目(81660343)。

作者简介:陈媛,女,在读硕士,主要从事感染免疫研究。△ 通信作者, E-mail: djbing002@sina.com。

本文引用格式:陈媛,庞楠楠,赵骁,等.囊型包虫病患者 Th9 细胞相关因子 mRNA 表达特点研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(8):

CE group, HC group and PCE group ( $P > 0.05$ ). The expression level of IL-4 in CE group was significantly higher than that in HC group and PCE group. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was a significant positive correlation between IL-9 and PU. 1, IL-4 ( $P < 0.05$ ), and no correlation with IRF-4 ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Th9 cell-associated factors IL-9, PU. 1 and IL-4 may be involved in the immune response and regulation of Echinococcus granulosus infection.

**Key words:** cystic echinococcosis; Th9 cells; mRNA expression; infection immune

包虫病主要由两种绦虫可引发人包虫病:细粒棘球绦虫(Eg)引发人囊型包虫病(CE),多房棘球绦虫(Em)引发人泡型包虫病(AE)<sup>[1]</sup>。在中国,以上两种类型包虫病的患病率在全球属于最高水平,在国内主要分布于西北五省、西藏、四川等地,新疆是高发区之一。

2008 年 VELDHOEN 等<sup>[2]</sup>和 DARDALHON 等<sup>[3]</sup>同时报道了在白细胞介素(IL)-4 和转化生长因子(TGF)- $\beta$  同时存在的情况下可诱导初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞分泌 IL-9、IL-10,并将之命名为“Th9”细胞。Th9 细胞主要分泌 IL-9 和 IL-10 细胞因子,且有其特异的转录因子富含嘌呤盒 1(PU. 1)和干扰素调节因子-4(IRF-4)<sup>[4-6]</sup>。作为新型辅助性 T 细胞,Th9 在大量动物实验及在人体内作用的研究已成为近年热点,但 Th9 细胞相关因子在囊型包虫病患者的发生发展过程中的具体机制尚不清楚。本研究拟通过检测 CE 患者外周血中 IL-9、PU. 1、IRF-4 和 IL-4 mRNA 表达水平,初步探讨 Th9 细胞相关因子在细粒棘球绦虫感染后机体免疫应答中所起可能作用。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 采集 2015 年 8 月至 2017 年 8 月在新疆医科大学第一附属医院就医和入院的与纳入标准相符的 CE 患者 33 例作为 CE 组,且这 33 例 CE 患者就诊前未接受任何治疗,其中男性 19 例,女性 14 例,年龄 19~58 岁,中位年龄 30 岁;对这 33 例 CE 患者经过外科手术和阿苯达唑药物治疗,跟踪 6 个月,通过影像学检查未发现复发和转移,且没有明显感染症状的 33 例 CE 患者作为治疗后组(PCE 组);30 例性别、年龄与患者相匹配新疆医科大学第一附属医院的体检健康的员工作为健康对照组(HC 组)。纳入标准:按照包虫病诊断标准并通过患者病史、影像学检查以及体格检查确诊为囊型包虫病的患者,并经手术、病理检查证实。排除标准:使用抗炎药;合并其他疾病的患者,如急慢性病毒感染、自身免疫性疾病、肿瘤、风湿性疾病、脓毒血症、严重上呼吸道感染、高热、胆囊炎、肺炎、其他寄生虫疾病等。

**1.2 仪器与试剂** 总 RNA 提取试剂盒购自 Qaigen 公司,逆转录反应试剂盒购自 SYBER GREEN 公司,实时定量试剂盒购自 TaKaRa 公司;实时荧光定量 PCR 仪;电泳仪及凝胶自动成像系统、xMark 全波长酶标仪均购自美国 Bio-Rad 公司。

**1.3 方法**

**1.3.1 引物设计** 按照 Gen Bank 中人  $\beta$ -actin、IL-9、PU. 1、IRF-4 和 IL-4 mRNA 引物序列,以  $\beta$ -actin 作为参照基因,全部引物均由大连宝生物工程有限公司合成,引物基本信息详见表 1。

表 1 引物序列及扩增长度

| 引物名称           | 核苷酸序列                             | 产物长度 (bp) |
|----------------|-----------------------------------|-----------|
| $\beta$ -actin | 上游:5'-GTCATTCCAAATATGAGATGCGT -3' | 121       |
|                | 下游:5'-GCTATCACCTCCCTGTGTG -3'     |           |
| IL-9           | 上游:5'-TCTGACAACTGCACCAGACC-3'     | 161       |
|                | 下游:5'-TAGTGCCAGTACCATCTC -3'      |           |
| PU. 1          | 上游:5'-GGAGCCCGGTGGATGTTAC -3'     | 79        |
|                | 下游:5'-CACCAGGTCTTCTGATGGCTGA-3'   |           |
| IRF-4          | 上游:GACCCGCAGATGTCCATGAG           | 82        |
|                | 下游:TGTAGTTGTGAACCTGCTGGG          |           |
| IL-4           | 上游:CCACGGACACAAGTGCATA            | 101       |
|                | 下游:TGTCTGTTACGGTCAACTCGG          |           |

**1.3.2 总 RNA 的提取和 cDNA 的合成** 于早晨用枸橼酸钠抗凝管采集每位研究对象空腹静脉血 5 mL。外周血总 RNA 的提取按照 Qaigen 公司提供的试剂盒说明书进行,从每个外周血标本中取 1  $\mu$ g 总 RNA 作为模板,然后在依据 SYBER GREEN 公司的反转录试剂盒说明书逆转录合成 cDNA。

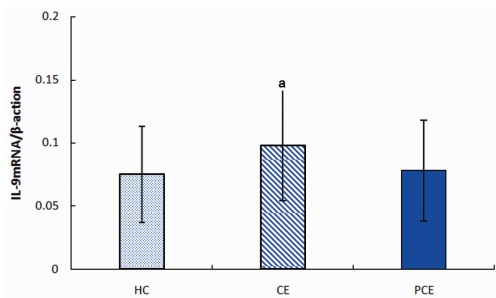
**1.3.3 实时荧光定量 PCR(QRT-PCR)检测 IL-9、PU. 1、IRF-4、IL-4 mRNA 表达** 依据 TaKaRa 公司的实时定量试剂盒说明书在冰上配制 PCR 反应液,每一个样本重复 3 次,待反应结束后得到一条荧光扩增曲线及溶解曲线。使用标准品已知起始拷贝数的对数值作为横坐标,以测得的循环阈值(Ct)作为纵坐标,做出标准曲线。将  $\beta$ -actin 作为参照基因,选用 2- $\Delta\Delta$ Ct 相对定量法来确定特定荧光域值对应循环数的 Ct 值,对目标基因定量,来分析对比各组中 IL-9、PU. 1、IRF-4、IL-4 mRNA 基因表达差异。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  差表示,CE 组、PCE 组及 HC 组三组间均数比较用独立样本 t 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。IL-9 和 PU. 1、IRF-4、IL-4 之间相关性分析采用 Spearman 线性相关性分析法。

**2 结果**

**2.1 IL-9 mRNA 在 HC 组、CE 组及 PCE 组外周血中的相对表达水平** CE 组 IL-9 mRNA 的表达水平

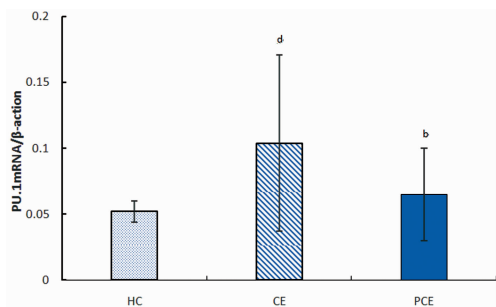
( $0.098 \pm 0.044$ )明显高于 HC 组( $0.075 \pm 0.038$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 稍高于 PCE 组( $0.078 \pm 0.044$ ), 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), IL-9 mRNA 在 PCE 组和 HC 组的表达比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ). 见图 1。



注:与 HC 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

图 1 IL-9 mRNA 在 HC 组、CE 组及 PCE 组中相对表达量

**2.2 PU.1 mRNA 在 HC 组、CE 组及 PCE 组外周血中的相对表达水平** CE 组 PU.1 mRNA 的表达水平( $0.104 \pm 0.067$ )明显高于 HC 组( $0.052 \pm 0.008$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且明显高于 PCE 组( $0.065 \pm 0.035$ ), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), PU.1 mRNA 在 PCE 组和 HC 组的表达没有明显差异( $P > 0.05$ ). 见图 2。



注:与 HC 组比较,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;与 CE 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

图 2 PU.1 mRNA 在 HC 组、CE 组及 PCE 组中相对表达量

**2.3 IRF-4 mRNA 在 HC 组、CE 组及 PCE 组外周血中的相对表达水平** IRF-4mRNA 在 CE 组( $0.070 \pm 0.020$ )和 PCE 组( $0.067 \pm 0.018$ )的表达较 HC 组( $0.060 \pm 0.013$ )增高不明显, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 且 IRF-4mRNA 在 CE、HC 组、PCE 组的表达水平没有明显的差异( $P > 0.05$ ). 见图 3。

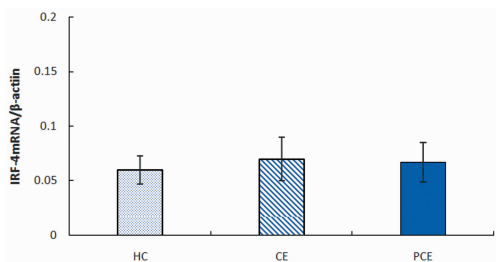
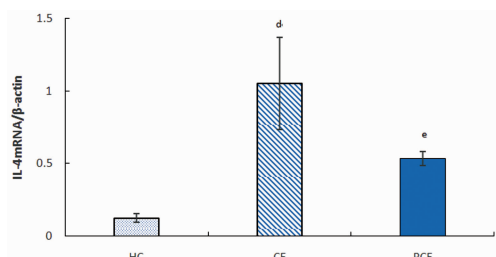


图 3 IRF-4mRNA 在 HC 组、CE 组及 PCE 组中相对表达量

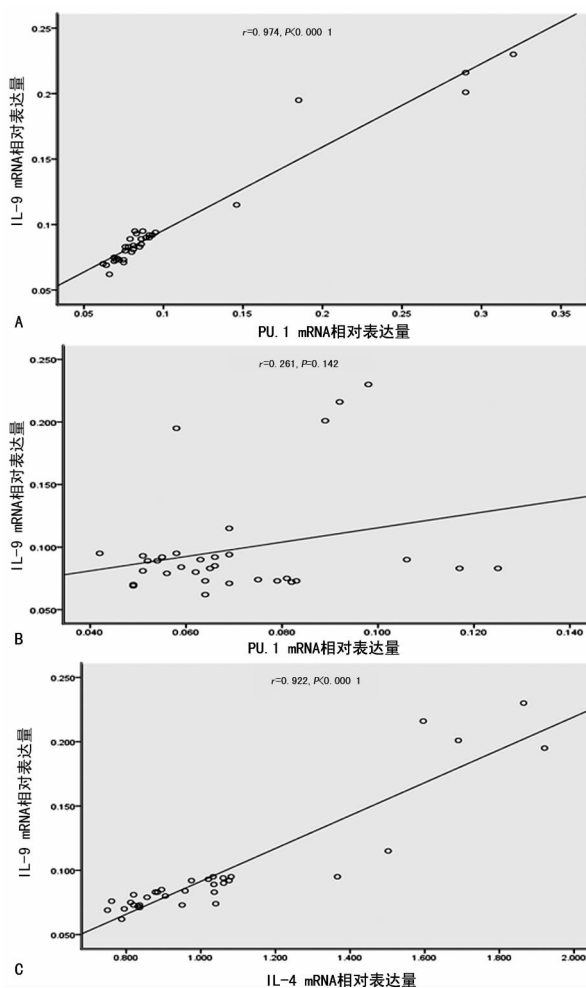
**2.4 IL-4 mRNA 在 HC 组、CE 组及 PCE 组外周血**

中的相对表达水平 IL-4 是 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群分化为 Th9 细胞亚群的重要的上游刺激因子, IL-4mRNA 在 CE 组的表达水平( $1.053 \pm 0.317$ )明显高于 HC 组( $0.125 \pm 0.03$ )和 PCE 组( $0.53 \pm 0.047$ ), 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ). 见图 4。



注:与 HC 组比较,<sup>d</sup> $P < 0.01$ ;与 PCE 组比较,<sup>e</sup> $P < 0.01$

图 4 IL-4mRNA 在 HC 组、CE 组及 PCE 组中相对表达量



注:A 为 IL-9 mRNA 和 PU.1 mRNA 相对表达量之间的相关性; B 为 IL-9 mRNA 和 IRF-4 mRNA 相对表达量之间的相关性; C 为 IL-9 mRNA 和 IL-4 mRNA 相对表达量之间的相关性

图 5 IL-9 mRNA 和 PU.1、IRF-4、IL-4 mRNA 相关性分析

**2.5 IL-9 mRNA 和 PU.1、IRF-4、IL-4 mRNA 相关性分析** 为了探讨 IL-9 和 PU.1、IRF-4、IL-4 之间的关系, 本研究用 Spearman 线性相关性分析法进行上述因子的相关性分析, 结果显示, IL-9 与转录因子 PU.1、上游诱导因子 IL-4mRNA 均呈正相关(PU.1:

$r=0.974, P<0.0001$ ; IL-4:  $r=0.922, P<0.0001$ ); IL-9 与另一转录因子 IRF-4 mRNA 没有相关性( $r=0.261, P=0.142$ ), 见图 5。

### 3 讨论

细粒棘球蚴在宿主体内生长发育缓慢, 可使机体出现炎症反应和免疫反应, 感染初期的临床症状并不明显, 感染数月乃至数年后才出现突出的临床症状<sup>[7]</sup>。人感染细粒棘球蚴后, 宿主体内会发生一系列细胞免疫和体液免疫的变化, 当前认为这些变化中最重要的是 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群对机体感染免疫应答的调节过程。在大多数感染免疫中, 许多研究都认为 Th1/Th2 起着重要的作用。有研究证实, 感染细粒棘球蚴初期机体的免疫反应以 Th1 型细胞免疫为主, Th1 细胞及其分泌的细胞因子有利于机体清除寄生虫, 因此在包虫病感染免疫中对机体起到保护性作用; 但在感染中晚期随着绦虫的寄生和其对宿主免疫的主动调节, 宿主逐渐向 Th2 体液免疫反应类型转变。由于 Th2 细胞分泌的细胞因子对 Th1 细胞有抑制作用, 可削弱宿主体保护性免疫应答, 从而使病原体逃避宿主免疫系统的攻击, 有利于寄生虫在宿主体内继续寄生<sup>[8-9]</sup>。之前认为 Th1/Th2 和 Th17/Treg 平衡学说是包虫病的免疫学机制中的主要部分<sup>[10-12]</sup>, 以前的研究中将 IL-9 归于 Th2 类细胞, 其可作用于多种靶细胞, 参与发病机制完全不同的疾病, 如过敏性疾病、自身免疫性疾病、寄生虫感染等<sup>[13-15]</sup>。现有研究发现, IL-9 是 Th9 细胞产生的, 作为新型辅助性 CD4<sup>+</sup> 效应性 T 细胞, Th9 细胞在许多疾病中发挥着重要的作用<sup>[4, 16-17]</sup>, 本课题组前期工作研究证实 Th9/IL-9 可能参与了细粒棘球蚴感染的免疫应答反应过程<sup>[18-20]</sup>。但在囊型包虫病中, Th9 细胞因子 mRNA 水平上的表达特点研究尚处于空白, 本研究显示 IL-9 mRNA 在囊型包虫病患者中的表达明显高于健康人群, 但经过外科手术和药物治疗成功的患者 IL-9 mRNA 表达水平并没有显著减少。其结果提示在细粒棘球蚴感染机体后, 寄生虫可能刺激宿主发生免疫应答反应并上调 Th9 细胞功能性细胞因子 IL-9 mRNA 表达, PCE 组 IL-9 mRNA 表达水平变化特点的可能原因是其他 IL-9 转录因子开始生效或者在转录水平延迟表达, 但其具体机制尚需进一步研究。

目前有研究证实, Th9 细胞主要由两种途径产生: 一是初始 CD4<sup>+</sup> T 细胞在体外 IL-4 和 TGF- $\beta$  联合刺激诱导下直接分化而来; 另一个是在 TGF- $\beta$  单独作用下由 Th2 细胞转化产生<sup>[21]</sup>。在研究中, IL-4 mRNA 在囊型包虫病患者外周血中的表达明显高于健康人群, 而且治疗成功后其表达水平明显减少, 与 HC 组没有统计学差异。此结果提示 IL-4 作为 Th9 细胞分化的上游因子可能参与 CE 患者的感染免疫途径并起到一定的作用并且可能是 CE 预后相关因子, IL-4 可能会削弱 Th1 细胞在 CE 患者体内的保护性免疫

机制并使寄生虫在体内继续存活。

PU. 1、IRF-4 是 Th9 细胞的特异性转录因子, 其中 PU. 1 作为 ETS 转录因子家族成员之一, 可与 IL-9 基因的启动子直接结合, 诱导 IL-9 的表达, 此过程在其他 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群中未见, 仅见于 Th9 细胞。体外培养实验证实, 若小鼠 PU. 1 缺乏, 其 IL-9 表达也极少, 如果 Th9 细胞中 PU. 1 的表达上调, 相应的 IL-9 表达也会增加。在本研究中也发现 CE 患者外周血中 PU. 1 mRNA 的表达明显增加, 同时在 PCE 组明显降低。而另一转录因子 IRF-4 mRNA 在 CE 患者外周血中的表达增加不明显, 且治疗后 PCE 组变化也不明显, 和 HC 组比较均没有明显差异。此结果提示转录因子 PU. 1 在 CE 患者感染免疫过程中对 Th9 细胞分化增殖的调节起到一定的作用, 而 IRF-4 可能在过程中没有明显的作用。

本研究中 IL-9 和 PU. 1、IRF-4、IL-4 mRNA 相关性分析结果显示, IL-9 与转录因子 PU. 1、IL-4 之间存在明显的正相关关系, 与另一转录因子 IRF-4 之间没有相关性。因此, 随着 Th2 细胞发挥其在囊型包虫病中晚期主导作用, Th9/IL-9 也可能在 CE 患者感染免疫的发生和发展过程中起一定的作用, PU. 1、IL-4 mRNA 在治疗后下降提示在寄生虫对机体的免疫刺激清除后, CE 患者体内的感染免疫反应机制也可能发生改变。

### 4 结论

本研究显示 Th9 细胞的相关因子 IL-9、PU. 1、IL-4 mRNA 在 CE 患者外周血中的表达显著上调, 在治疗后 PU. 1、IL-4 mRNA 表达水平基本恢复正常, 提示 Th9 细胞可能参与了细粒棘球蚴感染过程中的免疫应答和调控机制。但是 Th9 细胞在囊型包虫病中的感染免疫的具体机制有待进一步明确。

### 参考文献

- [1] CUCHER M, MOURGLIA-ETTLIN G, PRADA L, et al. Echinococcus granulosuspig strain ( G7 genotype ) proto-scolecies did not develop secondaryhydatid cysts in mice [J]. Vet Parasitol, 2013, 193(1/3): 185-192.
- [2] VELDHONEN M, UYTENHOVE C, SNICK VJ, et al. Transforming growth factorbeta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9producing subset[J]. Nat immunol, 2008, 9(12): 1341-1346.
- [3] DARDALHON V, AWASTHI A, KWON H, et al. IL-4 inhibits TGFbeta-induced Foxp3+ T cells and, together with TGFbeta, generates IL-9+ IL-10+ Foxp3(-) effector T cells[J]. Nat Immunol, 2008, 9(12): 1347-1355.
- [4] CICCIA F, GUGGINO G, FERRANTE A, et al. Interleukin-9 and T helper type 9 cells in rheumatic diseases[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 3(30): 125-132.
- [5] STAUDT V, BOTHUR E, KLEIN M, et al. Interferon-

- regulatory factor 4 is essential for The development program of T helper 9 cells[J]. *Immunity*, 2010, 33(2): 192-202.
- [6] STASSEN M, SCHMITTE B, BOPPT P. From interleukin-9 to T helper 9 cells[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 47(1): 56-58.
- [7] WONG M T, YE J J, ALONSO M N, et al. Regulation of human Th9 differentiation by type I interferons and IL-21[J]. *Immunol Cell Biol*, 2010, 88(6): 624-631.
- [8] 辛燕, 张峰波, 李艳华, 等. 棘球蚴病患者血清中可溶性 TIM-3/Galactin9 的变化[J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(10): 910-913.
- [9] TUXUN T, APAER S, MA H Z, et al. The potential role of th9 cell related cytokine and transcription factors in patients with hepatic alveolar echinococcosis[J]. *J Immunol Res*, 2015, 10(5): 895416.
- [10] 赵慧, 庞楠楠, 马海梅, 等. 泡球蚴感染小鼠 Tregs 与 Th17 细胞相关细胞因子的平衡变化[J]. *中国病原微生物学杂志*, 2012, 2(7): 129-131.
- [11] Pang N, Zhang F, Ma X, et al. TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway regulates Th17/Treg balance during *Echinococcus multilocularis* infection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 20(3): 248-267.
- [12] 赵慧, 张峰波, 庞楠楠, 等. Tim-3/Galectin-9 与 Th1/Th2 相关因子在人细粒棘球蚴感染中的表达研究[J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(3): 312-315.
- [13] SHIK D, TOMAR S, LEE J B, et al. IL-9-producing cells in the development of IgE-mediated food allergy[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(1): 69-77.
- [14] 徐庆雷, 朱宝林, 王洪建, 等. 支气管哮喘患者外周血单个核细胞中 IL-9 mRNA 检测及临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(12): 1345-1346.
- [15] NEURATH M F, FINOTTO S. IL-9 signaling as key driver of chronic inflammation in mucosal immunity[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016(29): 93-99.
- [16] 李志, 杨婷婷, 李文哲, 等. 支气管哮喘患儿外周血 Th17 和 Th9 细胞及其细胞因子的表达及临床意义研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(23): 3262-3264.
- [17] NEURATH M F, KAPLAN M H. Th9 cells in immunity and immunopathological diseases [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(1): 1-4.
- [18] 李艳华, 马秀敏, 魏琴, 等. 棘球蚴病患者血清中 sPD-1 与 sPD-L1 与相关细胞因子的水平变化[J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(4): 421-424.
- [19] PANG N, ZHANG F, MA X, et al. Th9/IL-9 profile in human echinococcosis: their involvement in immune response during infection by *Echinococcus granulosus* [J]. *Immunological*, 2014, 60(1): 49-52.
- [20] 庞楠楠, 刘朝华, 张峰波, 等. Th9 细胞和白介素-9 在细粒棘球蚴感染患者中的变化特点及意义[J]. *免疫学杂志*, 2014, 30(1): 49-52.
- [21] SCHMITT E, KLEIN M, BOPP T. Th9 cells, new players in adaptive immunity[J]. *Trends Immunol*, 2014, 35(2): 61-68.

(收稿日期: 2018-10-10 修回日期: 2018-12-28)

(上接第 907 页)

- [5] NEOGI T, JANSEN T L, DALBETH N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(10): 1789-1798.
- [6] 王靖宇, 常宝成. HUA/痛风流行病学特点及危险因素[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2016, 36(2): 81-87.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10): 447-498.
- [8] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 16(10): 15-35.
- [9] 黄晖明, 王人卫, 李森, 等. 体重指数与体脂率指标评价肥胖: 基于诊断试验的比较研究[J]. *中国运动医学杂志*, 2017, 36(3): 218-225.
- [10] YIN J, LIU C X, YU H P, et al. The prevalence of hyperuricemia in China: a meta-analysis [J]. *Bmc Public Health*, 2011, 11(1): 832-838.
- [11] 孙玉萍, 陆影, 高新, 等. 汉族、维吾尔族和哈萨克族人群内脏脂肪素水平与尿酸、脂代谢指标的相关性[J]. *临床检验杂志*, 2015, 33(4): 258-261.
- [12] 青玉凤, 刘晶, 周京国, 等. 原发性痛风患者 326 例尿酸、胱抑素 C 和脂代谢特点分析及其临床意义[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(7): 29-32.
- [13] 李敏, 周京国, 杨其彬, 等. 痛风患者血脂水平分析[J]. *中国临床医学*, 2011, 18(1): 117-119.
- [14] 李慧, 刘振, 李长贵, 等. 痛风伴发糖尿病的危险因素探讨[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015(9): 547-552.
- [15] AUNE D, NORAT T, VATTEN L J. Body mass index and the risk of gout: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies[J]. *Eur J Nutr*, 2014, 53(8): 1591-1598.
- [16] 余家会, 张蓓, 古丽尼扎, 哈力阿克帕尔, 等. HUA 与脂代谢紊乱的关系及其民族异质性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(2): 145-147.
- [17] 蒲梦君, 周京国, 青玉凤, 等. 痛风合并糖尿病患者的临床指标分析[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(13): 6118-6120.

(收稿日期: 2018-10-05 修回日期: 2019-01-28)