

树突状细胞、Treg 细胞在 SLE 伴血小板计数减少患者外周血中的表达

王向丽 沈育娟 吴艳群 李光文 邢 倩

摘要 目的 探讨树突状细胞(DC)及 CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺调节性 T 细胞(Treg)在系统性红斑狼疮(SLE)伴中重度血小板计数减少患者外周血中的表达及临床意义。**方法** 选取 SLE 伴中、重度血小板计数减少患者 32 例, SLE 伴血小板计数正常患者 28 例, 正常健康人 30 例, 应用流式细胞术检测各组外周血中髓系 DC(mDC)、浆细胞样 DC(pDC)治疗前后比率变化及与 Treg 细胞的相关性, 酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测外周血 IL-12、IFN- α 、TGF- β 水平。**结果** SLE 伴血小板计数减少组外周血 pDC 比率显著低于 SLE 伴血小板计数正常组患者($P < 0.05$)。SLE 伴血小板计数减少组激素治疗后 pDC 比率较治疗前减少, Treg 细胞比率较治疗前增加, pDC 与 Treg 细胞呈负相关($r = -0.537, P < 0.05$)。SLE 伴血小板计数减少组患者外周血 DC 表面协同刺激分子 CD86 表达的 MFI 明显高于 SLE 伴血小板计数正常组及健康对照组。SLE 患者外周血 IL-12、IFN- α 水平与健康对照组比较显著升高, TGF- β 水平显著降低($P < 0.05$)。**结论** pDC 可能参与了 SLE 伴中重度血小板计数减少的免疫发病机制, 并与 Treg 细胞有一定的相关性。

关键词 系统性红斑狼疮 血小板计数减少 树突状细胞 Treg 细胞

中图分类号 R593.24

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.029

Significance of Peripheral Dendritic Cells and Treg cells in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Associated with Thrombocytopenia.

Wang Xiangli, Shen Yujuan, Wu Yanqun, et al. Qingdao Municipal Hospital Affiliated to Qingdao University, Shandong 266071, China

Abstract Objective To explore the expression and significance of circulating dendritic cells (DC) and regulatory T cells (Treg) in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with moderate or severe thrombocytopenia. **Methods** Totally 60 patients with SLE were selected, including 32 patients with moderate or severe thrombocytopenia, 28 patients with normal platelets, and 30 healthy controls. Flow cytometry was used to analyze the proportion of peripheral blood myeloid DC (mDC), plasmacytoid DC (pDC) and correlation to CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg cells before and after the treatment. **Results** The proportion of pDC in peripheral blood of SLE with moderate or severe thrombocytopenia was significantly decreased than that in SLE patients with normal platelets ($P < 0.05$). After corticosteroid treatment, the proportion of pDC was decreased than that before treatment, while the proportion of Treg cells was increased, there was inverse correlation between pDC and Treg cells after treatment ($r = -0.537, P < 0.05$). The serum levels of IL-12 and IFN- α in SLE were significantly higher while the serum level of TGF- β was significantly decreased than that in healthy controls. **Conclusion** pDCs may play a role in the pathogenesis of SLE with thrombocytopenia, and have a certain correlation with Treg cells.

Key words Systemic lupus erythematosus; Thrombocytopenia; Dendritic cells; Treg cells

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种多系统损害的慢性自身免疫性疾病,表现为多种自身抗体的产生、免疫复合物沉积于靶器官激活补体,引起一系列炎性介质释放而造成组织的损伤。血小板计数减少是 SLE 常见的血液系统受累表现,发生率为 10%~40%,其中约 5% 发生中重度血小板计数减少,可致消化道出血、颅内出血危及

生命,血小板计数减少被认为是 SLE 预后不良的独立危险因素^[1]。

目前, SLE 合并血小板计数减少的发病机制尚不明确。研究表明, T 细胞亚群功能异常和比例失调是导致 SLE 发病的重要因素。近年来研究显示,在 SLE 患者体内 T 细胞异常引起的细胞免疫反应,与树突状细胞(dendritic cells, DC)功能异常有着密切的关系^[2]。本研究通过流式细胞术检测 SLE 患者外周血中 DC、CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺调节性 T(Treg)细胞的比率, ELISA 法检测相关细胞因子,并与患者临床指标的相关性进行分析,为探讨外周血 DC、Treg 细胞在

基金项目:山东省青岛市科技局基金资助项目(13-1-3-19-nsh);山东省青岛市医疗卫生重点学科建设项目

作者单位:266071 青岛大学医学院附属青岛市市立医院

通讯作者:邢倩,电子信箱:gdz696@163.com

SLE 伴中重度血小板计数减少发生、发展中的免疫作用机制提供新的证据。

对象与方法

1. 研究对象：收集 2016 年 1 月 ~ 2017 年 6 月于青岛市市立医院免疫风湿科就诊的住院和门诊 SLE 患者 60 例，所有患者均符合 1997 年美国风湿病学院 (ACR) 修订的 SLE 诊断标准。以血小板计数减少程度分为轻度 ($> 50 \times 10^9/L$)，中度 ($> (20 \sim 50) \times 10^9/L$) 和重度 ($\leq 20 \times 10^9/L$)。选取 SLE 并血小板计数减少中、重度患者 32 例为 SLE 伴血小板计数减少组，其中男性 2 例，女性 30 例；选取 SLE 伴血小板计数正常患者 28 例为 SLE 伴血小板计数正常组，其中男性 2 例，女性 26 例；健康对照组 30 例，男性 2 例，女性 28 例，平均年龄 32 ± 5 岁。各组在性别和年龄构成比较，差异无统计学意义。全部患者和对照组均排除抗磷脂综合征、药物性血小板计数减少、心血管疾病、糖尿病、肝脏疾病、代谢性疾病、器官移植、肿瘤及其他急慢性感染性疾病。SLE 伴血小板计数减少组患者确诊后即予中大剂量激素 (泼尼松 $0.5 \sim 1.0\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 治疗，连续 7 天。在初始治疗开始 7 天后复查血小板计数结果进行评估。疗效评定参照 2009 年免疫性血小板计数减少症国际工作组修改的疗效标准^[3]：治疗后血小板计数 $\geq 30 \times 10^9/L$ 并至少增加至基础值的 2 倍以上，且没有出血作为有治疗反应标准。研究遵循的程序符合青岛市市立医院医学

伦理委员会所制定的伦理学标准，并获得该委员会的批准。标本的采集均获得受试者知情同意后完成。

2. 方法：经确诊的 SLE 患者及健康对照者，均晨起空腹采集肘静脉血 8ml，其中各 3ml 静脉血以肝素钠抗凝，外周血 PBMC 分离，6h 内进行免疫荧光染色处理；2ml 静脉血用普通采血管采集，标本采集后静置， $3000\text{r}/\text{min}$ 离心 10min，分离出血清分装于 EP 管内， -80°C 冰箱保存备用。每位研究对象均设立 mDC 管、pDC 管、Treg 管及同型对照管，进行免疫荧光染色处理，应用流式细胞仪进行结果表型分析。ELISA 法检测外周血 IL-12、IFN- α 、TGF- β 水平，检测采用双抗体夹心法，严格按说明书操作。流式细胞仪数据应用 FlowJo 7.6.1 版本软件分析：(1) 区分细胞和碎片：应用前向散射光 (FSC) / 侧向散射光 (SSC)，圈出 R1，排除碎片和死细胞 (图 1A)。(2) 找到 Lin1 - FITC 阴性细胞群：使用 Anti - HLA - DR / Lin 1 圈定 Lin1 阴性的细胞圈出 R2 (图 1B)。(3) 区分外周血 pDC 和嗜碱性粒细胞：使用 Anti - HLA - DR / CD123 点图根据 Anti - HLA - DR⁺ / CD123⁺ 圈出 R3，圈出的 CD123⁺ DC 细胞即 pDC (图 1C)。(4) 同法根据 Anti - HLA - DR⁺ / CD11c⁺ 定义 CD11c⁺ DC 细胞即 mDC。(5) 根据 FSC 和 SSC 特性初步圈取淋巴细胞群门，分析淋巴细胞群门内 CD4⁺ CD25⁺ FoxP3⁺ 的阳性细胞定义为 Treg 细胞。

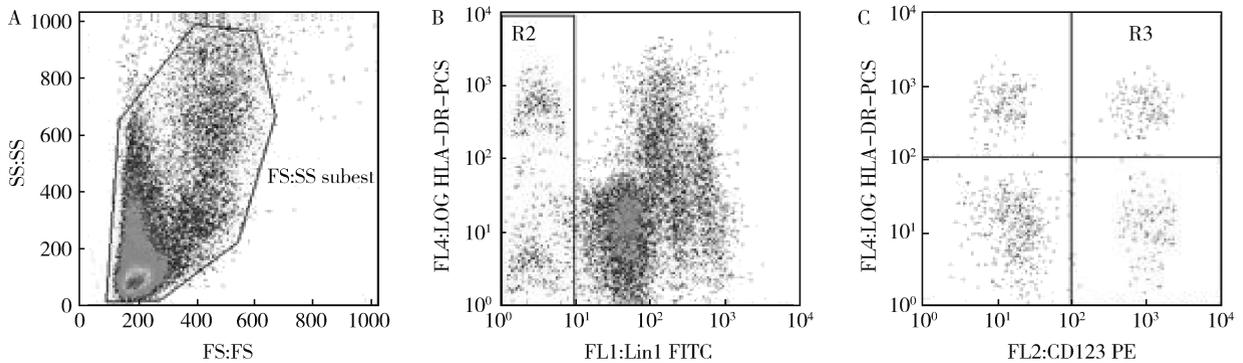


图 1 流式细胞仪数据分析

A. 区分细胞和碎片；B. 找到 Lin1 - FITC 阴性细胞群体；C. 区分外周血 pDC 和嗜碱性粒细胞

3. 统计学方法：所有数据采用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计分析，计量资料使用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，两组间的比较采用 *t* 检验，所有数据均进行正态分布检验。3 组间的比较采用 One - way ANOVA 分析法，并进行方差齐性检验。相关分析采用 Spearman 等级相关分析法，以 *P* <

0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. SLE 各组与健康对照组外周血 mDC、pDC、Treg 细胞比率的比较：SLE 伴血小板计数减少组患者外周血 mDC 比率与 SLE 伴血小板计数组患者比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。SLE 伴血小板计数

减少组患者外周血 pDC 比率显著低于 SLE 正常血小板计数正常组患者及健康对照组 ($P < 0.05$)。SLE 伴血小板计数减少组患者外周血 Treg 细胞比率与

SLE 伴血小板计数正常组患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 SLE 各组与对照组外周血 mDC、pDC 和 Treg 细胞的比率结果比较 ($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	n	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	mDC 相对计数	pDC 相关计数	CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ T 细胞
健康对照组	30	126.2 ± 43.6	0.18 ± 0.062	0.248 ± 0.042	2.58 ± 1.52
SLE 伴血小板计数减少组	32	21.8 ± 8.33	0.14 ± 0.048	0.042 ± 0.016*	1.24 ± 0.63
SLE 伴血小板计数正常组	28	131.4 ± 34.5	0.16 ± 0.053	0.125 ± 0.034	1.40 ± 0.72

与 SLE 伴血小板计数正常组、健康对照组比较, * $P < 0.05$

2. SLE 伴血小板计数减少组激素治疗后外周血 pDC 与 Treg 细胞的相关性分析:激素治疗 1 周后,治疗初始反应率为 89.2%。患者在治疗后 1 周血小板计数达 $(78.9 \pm 18.4) \times 10^9/L$, 范围 $(30 \sim 120) \times 10^9/L$ 。外周血 pDC 比率较治疗前显著减少 ($P < 0.05$), 而 mDC 比率较治疗前显著增加 ($P < 0.05$), Treg 细胞比率较治疗前显著增加 ($P < 0.05$); 治疗后 pDC 与 Treg 细胞呈负相关 ($r = -0.572, P < 0.05$), 而 mDC 与 Treg 细胞间无相关性 ($r = 0.285, P > 0.05$)。

协同刺激分子 CD86 表达的 MFI 明显高于 SLE 伴血小板计数正常组及健康对照组 ($P < 0.05$)。

3. SLE 各组外周血 DC 细胞表面协同刺激分子表达:SLE 伴血小板计数减少组患者外周血 DC 表面

4. SLE 患者外周血 pDC 细胞与临床指标的相关性:对 60 例 SLE 患者外周血 pDC 比率与患者的抗体、CRP、ESR、补体、免疫球蛋白等水平的相关性进行统计学分析。结果表明, pDC 的表达与患者的抗 dsDNA 抗体水平呈负相关 ($P < 0.05$), 与 ESR、CRP、免疫球蛋白、补体 C3、C4 无相关性 (P 均 > 0.05), 抗核抗体、抗 SSA、SSB 抗体阳性组与阴性组之间 pDC 的表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

表 2 SLE 患者外周血 pDC 细胞比率与临床及实验室指标的相关性

项目	ANA	抗 ds-DNA	IgG	C3	C4	ESR	CRP	抗 SSA	S 抗 SSB
r	0.22	-0.59	0.27	-0.32	-0.13	0.31	0.14	0.26	0.32
P	0.08	0.01	0.08	0.06	0.76	0.07	0.92	0.68	0.74

5. SLE 各组与健康对照组血清中细胞因子 IL-12、IFN- α 、TGF- β 表达水平比较:SLE 伴血小板计数减少组患者血清中细胞因子 IL-12、IFN- α 水平较健康对照组显著升高 ($P < 0.05$), TGF- β 水平较

对照组显著降低 ($P < 0.05$)。SLE 伴血小板计数减少组患者外周血与 SLE 组血小板计数正常组患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

表 3 SLE 各组与对照组血清 IL-12、IFN- α 、TGF- β 水平比较 ($\bar{x} \pm s, pg/ml$)

组别	n	IL-12	IFN- α	TGF- β
健康对照组	30	164.9 ± 68.2	62.9 ± 21.4	628.2 ± 63.5
SLE 伴血小板计数减少组	32	760.3 ± 56.5*	134.6 ± 53.2*	342.5 ± 41.8*
SLE 伴血小板计数正常组	28	684.8 ± 78.7	100.1 ± 48.5	357.1 ± 33.6

与健康对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论

近一半的 SLE 患者血液系统受累,且常以血小板计数减少为首发症状。研究表明 SLE 伴血小板计数减少的发生有多种因素参与,如细胞免疫、抗磷脂抗体、抗血小板抗体、巨核祖细胞分化障碍、药物及感

染、血栓性微血管病等。其中,细胞免疫异常、T 细胞异常活化、自身抗原免疫耐受性缺失是导致组织损伤发生的重要因素。DC 是迄今为止发现的最强大的抗原递呈细胞 (antigen presenting cell, APC), 在激发获得性免疫反应中起着关键作用。DC 和 Treg 细胞在 T

细胞活化和免疫耐受中发挥重要作用。DC 依据其功能可分化为髓系起源的 DC (myeloid DC, mDC) 和浆细胞起源的 DC (plasmacytoid DC, pDC) 细胞。mDC 表面具有 CD11c 分子, 是人体主要的抗原递呈细胞, 通过分泌 IL-12 可以活化初始 T 淋巴细胞并促使其分化为 Th1 细胞, 参与机体免疫应答。pDC 表达 CD123 分子, 有较弱的 APC 功能, 当人体受到病毒攻击时能产生大量 IFN- α , 增强人体免疫功能^[4]。Treg 细胞是具有免疫调节功能的 T 细胞亚群, 在维持机体免疫自稳和诱导免疫耐受中发挥重要作用。转录因子 FoxP3 是表达于 Treg 细胞内的标记分子, 对 Treg 细胞在抑制功能的维持具有重要作用。

Robak 等^[5]研究发现, SLE 活动期患者外周血中 DC 的数量明显低于正常对照组和 SLE 稳定期, 且以 pDC 降低为主。本研究显示 SLE 伴血小板计数减少组与 SLE 伴血小板计数正常组相比外周血 pDC 比率显著降低, 可能与以下原因有关: (1) DC 在成熟的过程中发生迁移: 稳态条件下, 人体内绝大多数 DC 处于未成熟状态, 主要分布于外周组织, 当受到外来刺激时, 未成熟 DC 在摄取抗原后可能通过上调趋化因子的表达获取迁移能力, 向炎症部位或靶器官迁移, 从而导致外周组织中 DC 数量减少。Tucci 等^[6]发现 SLE 患者外周血中的 pDC 在 IL-18 的作用下迁移到肾脏组织中, 导致肾脏中 pDC 高表达, 而外周血中的 pDC 数量减少。(2) 细胞凋亡: SLE 体内免疫异常, 中性粒细胞、单核细胞及淋巴细胞等多种细胞的凋亡增加。

SLE 伴血小板计数减少组患者外周血 DC 表面协同刺激分子 CD86 表达的 MFI 明显高于 SLE 伴血小板计数正常组及健康对照组。T 细胞在活化中需要第二信号即 APC 和 T 细胞之间的协同刺激, 主要协同刺激途径是 APC 表面的 B7 家族成员 CD86, 与 T 细胞表面 CD28 或 Treg 细胞表达共抑制分子 CTLA-4 高亲和结合, 从而启动抑制信号, 导致 T 细胞凋亡^[7]。CD86 是通过 CD28 调节并维持 T 细胞活化必需的第二信号, 成熟 DC 高水平表达协同刺激分子, 参与机体免疫应答。在 SLE 伴血小板计数减少患者中, 成熟 DC 高水平表达协同刺激分子 CD86, 提示 DC 在迁移过程中逐渐分化成熟, 提呈抗原并刺激初始 T 细胞活化的能力增强, 其表面共刺激分子及趋化因子等表达上调, 同时分泌多种细胞因子, 机体免疫应答过度可能致血小板计数减少。

Treg 细胞能有效抑制 T 细胞活化从而维持自身

免疫耐受防止自身免疫性疾病的发生, 其途径主要通过分泌抑制性细胞因子、抑制 DC 抗原递呈功能, 影响 DC 分化和成熟等。各种关于 Treg 细胞在 SLE 中的研究结果并不一致。有的研究提示 Treg 细胞的数量降低, 不能对凋亡细胞有效清除可能与 SLE 发病有关^[8]。而有研究表明外周血中 Treg 细胞的数量升高^[9]。还有研究报道 SLE 患者体内 Treg 细胞的抑制功能有缺陷, 提示 SLE 患者体内 Treg 细胞不仅生成障碍, 且对效应 T 细胞的免疫抑制功能不足^[10]。本研究显示, SLE 伴血小板计数减少组患者中 Treg 细胞比率在激素治疗后显著增加, SLE 伴血小板计数减少组的 pDC 比率低于 SLE 伴血小板计数正常组, 经治疗后血小板计数有所上升, 而 pDC 比率较治疗前还减少, 且外周血 pDC 比率与 Treg 细胞比率呈负相关, 可能与 Treg 细胞抑制 DC 的抗原呈递功能和成熟发挥免疫抑制效应有关。不同亚群 DCs 在不同微环境下可诱导 Treg 细胞生成, Treg 也能通过负反馈来影响 DCs 的分化成熟^[11,12]。DCs 与 Treg 细胞互为调节, Treg 通过下调 APC 细胞的功能或者竞争 APC 细胞上的共刺激分子抑制效应性 T 细胞, 可能参与了 SLE 合并血小板计数减少发病的环节。但本研究入组例数较少, 在以后临床研究中进一步扩大病例数目以观察证实。

近年来 mDC 分泌的 IL-12 与 pDC 分泌的 IFN- α 的异常升高在 SLE 患者体内表达升高引起了关注, 其与疾病的活动度、病情的轻重等密切相关^[13]。本研究结果也显示 SLE 患者外周血中 IL-12、IFN- α 的表达水平显著高于健康对照组。SLE 患者外周血 DC 数量虽然减少, 但是 DC 表达的产物 IL-12、IFN- α 的表达持续上升, 可能是由于 SLE 患者外周血 DC 转移至组织内所致。由 35000 (p35) 和 40000 (p40) 两个亚单位组成的异二聚体 IL-12 是促炎性反应因子, 对于 Th1 的细胞分化具有至关重要的作用^[14]。IFN- α 可以诱导 DC 的成熟, 呈递来自于凋亡细胞核成分的自身抗原, 促进活化的自身反应性 T 细胞^[15]。成熟的 DC 可以使活化细胞毒性 T 细胞破坏组织产生凋亡小体, 细胞凋亡坏死后产生的相关蛋白与自身抗体形成免疫复合物可作为内源性 IFN 诱导物, 促进 pDC 进一步产生更多的 IFN- α , 又进一步促进抗体产生及 pDC 活化^[16,17]。有研究表明, SLE 患者的血小板可以被循环免疫复合物激活, 与 pDC 通过 CD154-CD40 结合, 增强免疫复合物诱导的 IFN- α 分泌, 从而进一步促进炎症反应^[18]。

血小板计数减少是 SLE 常见的血液系统损害, SLE 伴血小板计数减少患者比单纯 SLE 患者更易出现肾脏、肺及血液系统疾病, 预后较差。本研究结果表明 pDC 可能参与了 SLE 伴血小板计数减少患者的免疫发病机制, 并与 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞有一定的相关性。

参考文献

- 1 Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: significant in the clinical implication and prognosis[J]. *Platelets*, 2010, 21(5): 380 - 385
 - 2 Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1183: 89 - 103
 - 3 Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, *et al.* Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group[J]. *Blood*, 2009, 113(11): 2386 - 2393
 - 4 Okamoto A, Fujio K, Okamura T, *et al.* Regulatory T - cell - associated cytokines in systemic lupus erythematosus[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2011; 463412
 - 5 Robak E, Smolewski P, Wozniacka A, *et al.* Clinical significance of circulating dendritic cells in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Mediators Inflamm*, 2004, 13(3): 171 - 180
 - 6 Tucci M, Quattraro C, Lombardi L, *et al.* Glomerular accumulation of plasmacytoid dendritic cells in active lupus nephritis: role of interleukin - 18[J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(1): 251 - 262
 - 7 丁洁, 游晶, 刘怀鄂. Foxp3⁺Treg 和 IL - 17⁺Foxp3⁺T 细胞在自身免疫性疾病中的作用[J]. *现代免疫学*, 2016, 36(6): 496 - 499
 - 8 Lee HY, Hong YK, Yun HJ, *et al.* Altered frequency and migration capacity of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Rheumatology: Oxford*, 2008, 47(6): 789 - 794
 - 9 Schmidt A, Rieger CC, Venigalla RK, *et al.* Analysis of FOXP3 (+) regulatory T cell subpopulations in peripheral blood and tissue of patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Immunol Res*, 65(2): 551 - 563
 - 10 Nagler - Anderson C, Bhan AK, Podolsky DK, *et al.* Control freaks: immune regulatory cells[J]. *Nat Immunol*, 2004, 5(2): 119 - 122
 - 11 Ouabed A, Hubert FX, Chabannes D, *et al.* Differential control of T regulatory cell proliferation and suppressive activity by mature plasmacytoid versus conventional spleen dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2008, 180(9): 5862 - 5870
 - 12 Onishi Y, Fehervari Z, Yamaguchi T, *et al.* Foxp3⁺ natural regulatory T cells preferentially form aggregates on dendritic cells in vitro and actively inhibit their maturation[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2008, 105(29): 10113 - 10118
 - 13 Willis R, Seif AM, McGwin J, *et al.* Effect of hydroxychloroquine treatment on pro - inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort[J]. *Lupus*, 2012, 21(8): 830 - 835
 - 14 Trinchieri G. Interleukin - 12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(2): 133 - 146
 - 15 Qi H, Egen JG, Huang AY, *et al.* Extrafollicular activation of lymph node B cells by antigen - bearing dendritic cells[J]. *Science*, 2006, 312(5780): 1672 - 1676
 - 16 Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells[J]. *Cell*, 2001, 106(3): 263 - 266
 - 17 Sullivan KE, Suriano A, Dietzmann K, *et al.* The TNFalpha locus is altered in monocytes from patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Immunol*, 2007, 123(1): 74 - 81
 - 18 Duffau P, Seneschal J, Nicco C, *et al.* Platelet CD154 potentiates interferon - alpha secretion by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus[J]. *Sci Transl Med*, 2010, 2(47): 47 - 63
(收稿日期: 2018 - 01 - 21)
(修回日期: 2018 - 03 - 28)
-
- (上接第 125 页)
- 20 Feezor RJ, Oberholzer C, Baker HV, *et al.* Molecular characterization of the acute inflammatory response to infections with gram - negative versus gram - positive bacteria[J]. *Infect Immune*, 2003, 7: 5803 - 5813
 - 21 Bjere A, Brusletto B, Holby EA, *et al.* Plasma Interferon gamma and interleukin 10 concentration insystemic meningococcal disease compared with severe systemic Gram - positive septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 433 - 438
 - 22 Mohamed MA, Cunningham - Rundles S, Dean CR, *et al.* Levels of proinflammatory cytokines produced from cord blood in vitro are pathogen dependent and increased in comparison to adult controls[J]. *Cytokine*, 2007, 39: 171 - 177
 - 23 Charles PE, Ladoire S, Aho S, *et al.* Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either gram negative or gram positive bacteria[J]. *BMC Infect Dis*, 2008, 8: 38
 - 24 Kumar S, Ingle H, Prasad DV, *et al.* Recognition of bacterial infection by innate immune sensors[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2013, 39: 229 - 246
 - 25 Usama MA, Nermin AA, Ayman AA, *et al.* Serum procalcitonin in viral and bacterial meningitis[J]. *J Glob Infect Dis*, 2011, 3(1): 14 - 18
(收稿日期: 2017 - 12 - 11)
(修回日期: 2018 - 01 - 21)