

# TP 患者治疗前后胸腔积液中巨噬细胞及炎性细胞因子的改变

孙 峰 王海月 燕存子

**摘要** 目的 探讨结核性胸膜炎 (TP) 患者胸腔积液中 M1、M2 型巨噬细胞比例及相关炎性细胞因子在抗结核治疗前后的变化及意义。方法 前瞻性纳入 2018 年 10 月 ~ 2019 年 9 月到笔者医院就诊的新发 TP 患者,采用流式细胞术检测抗结核治疗前后胸腔积液中 M1 型 (CD14<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>) 与 M2 型 (CD14<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup>) 巨噬细胞的变化,酶联免疫吸附法测定胸腔积液中 IL-10、IL-12、ADA 的含量。结果 共纳入 125 例 TP 患者,治疗后 M1、M2 型巨噬细胞均较治疗前增多,且 M2 型增高更明显,M2/M1 比例显著增高 ( $P < 0.05$ )。治疗后胸腔积液中 IL-10、IL-12 水平较治疗前下降,ADA 无明显变化。抗结核治疗前 IL-12 与 M1 型巨噬细胞呈正相关,但治疗后无明显相关性。治疗前后 IL-10 与 M2 型巨噬细胞均无显著相关性。结论 在 TP 患者胸腔积液中巨噬细胞向 M1 型极化,分泌大量 IL-12,抗结核治疗可使向 M2 型转化,降低炎性细胞因子水平。

**关键词** 结核性胸膜炎 巨噬细胞 极化 治疗 炎性细胞因子

中图分类号 R521.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.020

**Changes of Macrophage Polarization and Inflammatory Factors in Pleural Effusion in Patients with Tuberculous Pleurisy before and after Treatment.** Sun Feng, Wang Haiyue, Yan Cunzi. Department of Respiratory Diseases, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

**Abstract Objective** To investigate the changes of M1 and M2 macrophages in the tuberculous pleural effusion before and after anti-tuberculous treatment. **Methods** The tuberculous pleurisy (TP) patients who admitted to our hospital from October 2018 to September 2019 were enrolled prospectively. The proportion of M1 (CD14<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>) and m2-type (CD14<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup>) macrophages in pleural fluid were detected by flow cytometry before and after anti-tuberculosis treatment. The contents of interleukin-10 (IL-10), interleukin-12 (IL-12) and adenosine deaminase (ADA) in pleural effusion were determined by enzyme-linked immunoadsorption. **Results** A total of 125 TP patients were enrolled. After treatment, both M1 and M2 macrophages increased compared with those before treatment, and the M2 increased more significantly, and the M2/M1 ratio increased significantly ( $P < 0.05$ ). After treatment, IL-10 and IL-12 in pleural effusion decreased compared with before treatment, and there was no significant change in ADA. There was a positive correlation between IL-12 and M1 macrophages pre-treatment, but there was no significant correlation post-treatment. There was no significant correlation between IL-10 and M2 macrophages before and after treatment. **Conclusion** In the pleural effusion of TP patients, macrophages polarized to M1 type and secreted a large amount of IL-12. Antituberculosis therapy can transform macrophages into M2 and reduce the level of inflammatory factors.

**Key words** Tuberculous pleurisy; Macrophages; Polarization; Treatment; Inflammatory factors

结核性胸膜炎 (tuberculous pleurisy, TP) 是免疫相关的感染性疾病,是胸腔积液主要病因之一,近年来发生率呈逐年增加趋势,严重危害社会健康<sup>[1]</sup>。多数研究者认为,发病初期胸腔积液的产生与结核分枝杆菌 (mycobacterium tuberculosis, MTB) 直接感染

胸膜有关,而后期与 IV 型变态反应有关<sup>[2]</sup>。巨噬细胞是结核性胸腔积液中主要的细胞成分之一,成熟的巨噬细胞在不同刺激诱导下可极化为促炎型 M1 巨噬细胞与抑炎型 M2 巨噬细胞。介导病原体免疫逃逸,在某种程度上被认为导致了 MTB 的播散。持续感染 MTB 后可导致 M1/M2 的混合表达<sup>[3]</sup>。体外试验发现,结核特异性多肽可刺激从结核性胸腔积液中分离的巨噬细胞向 M1 极化,产生高水平的促炎性细胞因子,这可能促进结核性胸腔积液的产生<sup>[4]</sup>。抗结核治疗是 TP 的主要治疗措施,杀伤 MTB 同时可以抑制结核性胸腔积液的产生,但潜在机制尚不明确。

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金青年科学基金资助项目(2018D01C207)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院呼吸与呼吸危重症中心

通讯作者:燕存子,电子信箱:yanzi65859@163.com

本研究通过比较抗结核治疗前后 TP 患者胸腔积液中 M1 型、M2 型巨噬细胞比例及相关炎性细胞因子的变化,期望从免疫学角度阐明抗结核治疗在抑制胸腔积液产生中的作用。

### 对象与方法

1. 研究对象:前瞻性收集 2018 年 10 月 ~ 2019 年 9 月在笔者医院呼吸与呼吸危重症中心住院治疗的 TP 患者。诊断标准<sup>[5]</sup>:①胸腔积液中蛋白定量 > 30g/L;②胸腔积液中白细胞计数 > 500 × 10<sup>6</sup>/L;③胸腔积液中腺苷脱氨酶(adenosine deaminase, ADA) ≥ 40U/L;④外周血 γ 干扰素释放试验(IGRA)阳性;⑤胸腔积液中 MTB 培养阳性或抗酸杆菌染色阳性;⑥胸膜活检见干酪性肉芽肿;⑦除外结核组织病、肺炎、肿瘤等其他疾病。同时符合①、②、③、④、⑦条或者符合⑤和⑥任意 1 条标准可入组。排除标准:①合并其他感染者;②入院后未取得胸腔积液者;③不能耐受抗结核治疗者;④拒绝参加本研究的患者。本研究通过新疆医科大学第一附属医院医学伦理学委员会批准(审批号:20180913 - 08),全部受试者均签署知情同意书。

2. 研究方法:所有受试者均在抗结核治疗前行胸膜腔穿刺留取胸腔积液 20ml 置于枸橼酸钠抗凝管中。予以标准抗结核治疗方案:利福平 0.45g/d,异烟肼 0.3g/d,吡嗪酰胺 1.5g/d,乙胺丁醇 0.75g/d,以上药物均由沈阳红球制药有限公司生产。利福平、异烟肼及乙胺丁醇清晨空腹顿服,吡嗪酰胺分 3 次于三餐后 30min 服用。若治疗过程中出现不可耐受不良反应,需要调整抗结核治疗方案者,剔除本研究。抗结核治疗 5 天后再次行胸膜腔穿刺留取胸腔积液 20ml。

3. 标本处理:所有受试者胸腔积液 20ml 离心(1500r/min,4℃,5min),取上清液置于 -80℃ 冰箱冻存用于 ADA、IL - 10 与 IL - 12 检测。下层沉淀中再加入 15ml 0.9% NaCl 溶液混匀,加入装有 15ml Ficoll - Paque 淋巴细胞分离液(美国 GE healthcare 公司)的离心管中离心(2500r/min,25min)。小心抽取中间层的单核细胞,用 0.9% NaCl 溶液混匀并洗涤两遍,

即得到胸腔积液单核细胞(plural effusion mononuclear cell,PEMC),用于检测 M1、M2 型巨噬细胞比例。

4. 胸腔积液中 M1 与 M2 型比例的测定:将分离的 PEMC 用抗人 CD14 - FITC、CD86 - PE/cy7、CD163 - PE(美国 Biolegend 公司)标记,用 FC500 流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司)检测这些分子的表达,CD14<sup>+</sup> CD86<sup>+</sup> 为 M1 型巨噬细胞,CD14<sup>+</sup> CD163<sup>+</sup> 为 M2 型巨噬细胞,表达水平用阳性细胞比例表示。

5. 胸腔积液中炎性细胞因子检测:将冻存标本解冻后,采用酶联免疫吸附法(enzyme - linked immunosorbent assay, ELISA)测定 ADA、IL - 10、IL - 12 的含量。试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司,按照操作说明书进行检测。

6. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。用 KS 法进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,治疗前后各指标采用配对样本 *t* 检验进行比较,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料:共纳入 TP 患者 132 例,抗结核治疗 5 天后 7 例患者胸腔积液减少,不能留取胸腔积液,剔除本研究。最终入组 TP 的患者 125 例,其中男性 67 例,女性 58 例,患者中位年龄为 47.0 ± 29.5 岁。

2. FCM 检测胸腔积液 PFMC 中 M1、M2 型巨噬细胞的表达情况:TP 患者治疗前 PFMC 中 M1 型(CD14<sup>+</sup> CD86<sup>+</sup>)巨噬细胞较 M2 型(CD14<sup>+</sup> CD163<sup>+</sup>)巨噬细胞表达更高(*P* < 0.05)。抗结核治疗 5 天后,PFMC 中 M1、M2 型巨噬细胞均较前增多,M1 型巨噬细胞略有上升(*P* < 0.05),而 M2 型巨噬细胞显著上升(*P* = 0.000),M2 与 M1 型巨噬细胞比值 M2/M1 在抗结核治疗后明显上升(*P* = 0.000),详见表 1、图 1。

3. 抗结核治疗前后 TP 患者胸腔积液中炎性细胞因子的比较:ELISA 检测 TP 患者胸腔积液中 IL - 10、IL - 12、ADA 的水平与 TP 患者治疗前比较,胸腔积液中 IL - 10、IL - 12 浓度均较前下降(*P* < 0.05),但 ADA 较治疗前无明显变化(*P* > 0.05),详见表 2。

表 1 TP 患者胸腔积液中 M1、M2 型巨噬细胞表达在抗结核治疗前后的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
M1 型巨噬细胞(CD14 <sup>+</sup> CD86 <sup>+</sup> )	32.19 ± 17.66	43.95 ± 26.65	-24.203	0.000
M2 型巨噬细胞(CD14 <sup>+</sup> CD163 <sup>+</sup> )	28.39 ± 18.06	47.92 ± 10.41	-14.481	0.000
M2/M1 比值(%)	1.19 ± 1.07	1.55 ± 1.35	-2.511	0.013

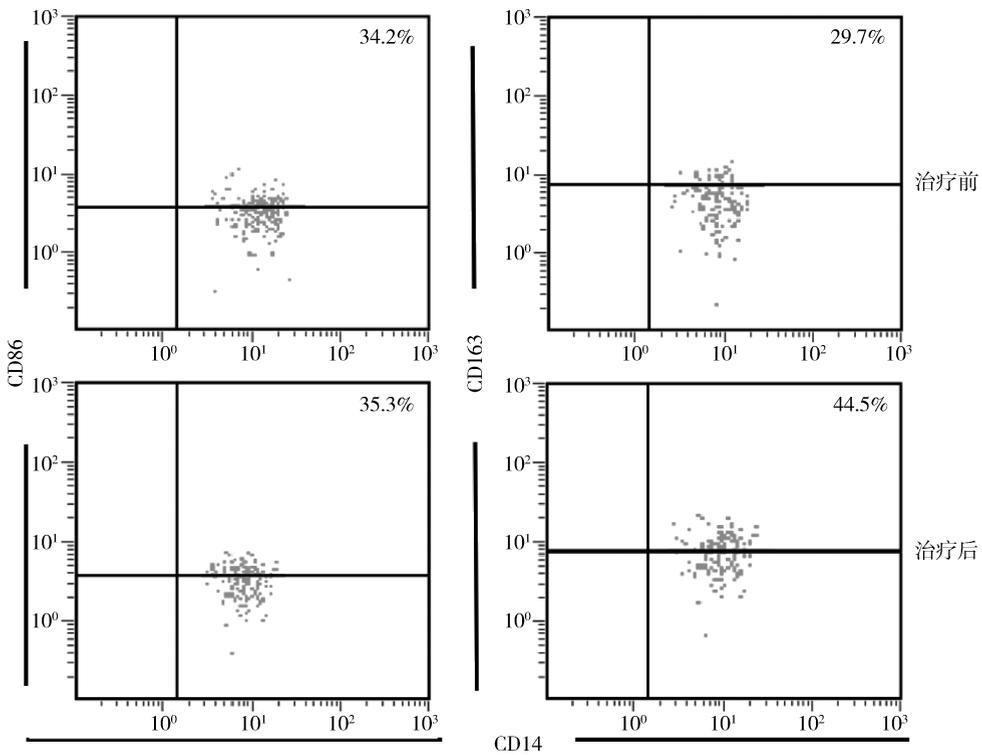


图 1 流式细胞术检测抗结核治疗前后 TP 患者胸腔积液中 M1 型 (CD14<sup>+</sup> CD86<sup>+</sup>)、M2 型 (CD14<sup>+</sup> CD163<sup>+</sup>) 巨噬细胞的比例

表 2 胸腔积液中炎症细胞因子在抗结核治疗前后的比较

项目	治疗前	治疗后	t	P
IL-10 (ng/L)	73.79 ± 40.55	61.99 ± 39.98	2.851	0.005
IL-12 (ng/L)	55.81 ± 20.87	48.21 ± 13.32	3.605	0.000
ADA (U/L)	46.48 ± 8.30	48.43 ± 13.34	-1.914	0.058

析:治疗前,胸腔积液中 M1 型巨噬细胞与 IL-12 呈正相关( $r=0.463, P=0.000$ );治疗后 M1 型巨噬细胞与 IL-12 无明显相关( $P>0.05$ )。治疗前后, M2 型巨噬细胞与 IL-10 均无明显相关( $P>0.05$ ),详见表 3。

#### 4. M1、M2 型巨噬细胞与炎症细胞因子相关性分

表 3 胸腔积液中 M1、M2 型巨噬细胞与各项检测指标的相关性

相关因素	M1 型巨噬细胞				M2 型巨噬细胞			
	治疗前		治疗后		治疗前		治疗后	
	r	P	r	P	r	P	r	P
IL-10	-0.020	0.826	0.129	0.153	-0.062	0.493	-0.092	0.306
IL-12	0.463	0.000	-0.041	0.649	0.113	0.210	0.081	0.369
ADA	0.085	0.346	-0.046	0.609	0.063	0.482	0.061	0.503

### 讨 论

胸腔积液是 TP 最主要的临床表现,中量以上胸腔积液可引起呼吸困难、胸痛等临床症状,若病情迁延恶化,还可引起脓胸、支气管胸膜瘘、败血症等严重并发症,威胁患者生命安全,严重影响患者的生活质量及预后<sup>[6]</sup>。因此在抗结核治疗中,抑制胸腔积液的产生至关重要。目前认为结核性胸腔积液并非单纯由于胸膜感染结核杆菌引起,结核杆菌特异性蛋白

诱导的 IV 型变态反应对胸腔积液的产生起了重要作用。抗结核治疗除了杀灭结核杆菌外,是否能影响 TP 患者的机体免疫功能,目前尚不明确。

巨噬细胞是机体重要的免疫细胞,具有抗原递呈、吞噬及分泌多种细胞因子等功能,巨噬细胞有两种极化方式,即经典活化的 M1 型和选择活动的 M2 型<sup>[7]</sup>。巨噬细胞作为结核感染的第一道防线,结核分支杆菌可促进巨噬细胞本身抗原递呈功能的上调

和 T 细胞的激活,而激活的 T 细胞能够分泌 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子进一步诱导巨噬细胞的活化<sup>[8,9]</sup>。成熟活化的巨噬细胞可极化为 M1、M2 型两种形式,前者主要促进炎症反应,分泌多种促炎性细胞因子,如 IL-1、IL-12、TNF- $\alpha$  等,CD86 高表达;而 M2 型巨噬细胞主要抑制炎症反应,合成及分泌抗炎性细胞因子 IL-10、TNF- $\beta$  等以促进组织修复与重塑,CD163、CD206 高表达<sup>[10]</sup>。本研究比较抗结核治疗前后 TP 患者胸腔积液中 M1 型(CD14<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>)、M2 型(CD14<sup>+</sup>CD163<sup>+</sup>)巨噬细胞比例,探讨抗结核治疗对 TP 患者胸腔积液中巨噬细胞极化方向的影响,阐述抗结核治疗在抑制胸腔积液产生中的免疫调节作用。

本研究结果显示抗结核治疗前,胸腔积液中巨噬细胞 M1 型(CD14<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>)表达更高,且与 IL-12 呈正相关。说明结核性胸腔积液中巨噬细胞向 M1 型极化,分泌更多的 IL-12。这与申东梅等<sup>[4]</sup>研究结果相似,结核特异性蛋白在体外可刺激巨噬细胞表达更多的 CD86,更倾向于向 M1 型极化。M1 型巨噬细胞的杀菌系统被激活,可增强杀灭胞内寄生的 MTB 的能力,分泌 IL-12、TNF- $\alpha$  等促炎性细胞因子及趋化因子,从而导致胸腔积液中 IL-12 浓度增高。IL-12 可以促进 NK 细胞、LAK 细胞的杀伤作用,可促进 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞向 Th1 分化,分泌大量 IFN- $\gamma$ ,招募大量 T 细胞和单核-吞噬细胞,形成肉芽肿,局限病灶范围<sup>[11]</sup>。IL-12 还可以协同 TGF- $\beta$ 1 促进 Treg 细胞的分化,通过 Treg 细胞对 T 细胞进行双向调节<sup>[12]</sup>。另一方面,M1 型巨噬细胞具有更强的抗原递呈功能,可诱发胸膜的变态反应,促进胸腔积液的形成<sup>[13]</sup>。

抗结核治疗后,M1、M2 型巨噬细胞比例均增高,且 M2 型增高更明显,M2/M1 比例较治疗前明显提高。说明抗结核治疗虽然可降低体内 MTB 菌量负荷,但不会因此而降低机体免疫反应。动物研究证实异烟肼可抑制巨噬细胞释放 TNF- $\alpha$ ,这可能是由于抗结核治疗药物促使巨噬细胞从 M1 型向 M2 型转化,M2 型巨噬细胞可分泌大量抑炎性细胞因子,使炎症反应趋于平衡,有助于组织修复、重塑<sup>[14]</sup>。TP 后期结核杆菌特异性蛋白导致胸膜发生迟发型超敏反应,加速胸腔积液形成,M2 型巨噬细胞的增高可抑制胸膜的免疫反应,从而减少胸腔积液的形成。抗结核治疗前后巨噬细胞极化方向的变化,揭示了抗结核治疗有可能通过影响巨噬细胞的免疫功能抑制胸腔积液的产生。

在 MTB 感染从急性向慢性转变的过程中,促炎性细胞因子和抗炎性细胞因子之间被认为存在一个转换的“开关”。二者之间的平衡作为一种保护机制可以起到阻止过度炎症反应的作用<sup>[15]</sup>。本研究发现,胸腔积液 M2 细胞与 IL-10 无明显相关性,提示胸腔积液中的 IL-10 可能并非来源于 M2 型巨噬细胞。据相关文献报道,Treg 细胞也是 IL-10 的主要来源之一。Treg 细胞是 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞分化而来,对机体的免疫系统稳态发挥重要作用,可与 CD86<sup>+</sup>的巨噬细胞相互作用,通过分泌 IL-10 等抑制性细胞因子来抑制免疫反应<sup>[16]</sup>。结核性胸腔积液中的 IL-10 可能与 Treg 细胞活性增高有关,抗结核治疗药物对 Treg 细胞有调节作用<sup>[17,18]</sup>。

腺苷脱氢酶(ADA)是一种腺苷分解酶,在淋巴细胞中活性最高,T 淋巴细胞中活性是 B 淋巴细胞中的 10~20 倍。胸腔积液中 ADA 含量增高可用来诊断 TP,反映 T 淋巴细胞的活性<sup>[19]</sup>。本研究结果显示治疗前后 ADA 无明显变化,推测抗结核治疗主要影响巨噬细胞的功能,而对淋巴细胞没有明显的影响。

综上所述,在 TP 中巨噬细胞向 M1 型极化,分泌大量 IL-12,参与胸腔积液产生,抗结核治疗可使向 M2 型转化。因此抗结核治疗在清除 MTB 以外,还发挥免疫调节作用,有可能通过影响巨噬细胞的免疫功能抑制胸腔积液的产生。巨噬细胞极化对直接抑制胸腔积液产生的作用机制还需进一步探讨。

#### 参考文献

- Ahmed MF, Islam MN, Ferdous S, *et al.* Tuberculosis in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Mymensingh Med J*, 2019, 28(4): 797-807
- Shaw JA, Diacon AH, Koegelenberg C. Tuberculous pleural effusion [J]. *Respirology*, 2019, 24(10): 962-971
- Pineros AR, Campos LW, Fonseca DM, *et al.* M2 macrophages or IL-33 treatment attenuate ongoing mycobacterium tuberculosis infection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41240
- 申东梅,方毅敏,申雁鸣,等.结核特异性多肽 E6、E7 和 C14 对单核-巨噬细胞亚型极化的影响[J]. *中国医药生物技术*, 2016, 11(3): 216-223
- Jeon D. Tuberculous pleurisy: an update[J]. *Tuberc Respir Dis: Seoul*, 2014, 76(4): 153-159
- Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, *et al.* Tuberculous pleural effusions: advances and controversies[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(6): 981-991
- Marino S, Cilfone NA, Mattila JT, *et al.* Macrophage polarization Drives granuloma outcome during Mycobacterium tuberculosis infection [J]. *Infect Immun*, 2015, 83(1): 324-338

(下转第 152 页)

仍有复发转移的可能,故需要对 LCA 患者进行长期的随访。截至目前已报道的 LCA 病例数较少,临床医生对该疾病的认识仍然非常欠缺,但随着病例的积累和研究的不断深入,该疾病的发病机制、病理学特征、肿瘤特性将逐步被揭示。

#### 参考文献

- Falk S, Stutte HJ, Frizzera G. Littoral cell angioma – a novel splenic vascular lesion demonstrating histiocytic differentiation[J]. *Am J Surg-Pathol*, 1991, 15(11): 1023 – 1033
- Gakenheimer – Smith L, Mohlman J, VandenHeuvel K, et al. A novel presentation of littoral cell angioma and lymphatic malformations in a neonate[J]. *Pediatrics*, 2018, 141: S520 – S525
- Peckova K, Michal M, Hadravsky L, et al. Littoral cell angioma of the spleen: a study of 25 cases with confirmation of frequent association with visceral malignancies[J]. *Histopathology*, 2016, 69(5): 762 – 774
- Marzetti A, Messina F, Prando D, et al. Laparoscopic splenectomy for a littoral cell angioma of the spleen: case report[J]. *World J Clin Cases*, 2015, 3(11): 951 – 955
- 毕成峰, 蒋莉莉, 李征, 等. 脾脏窦岸细胞血管瘤临床病理观察[J]. *中华病理学杂志*, 2007, 36(4): 239 – 243
- Truong V, Finch R, Martin B, et al. Littoral cell angioma of spleen[J]. *ANZ J Surg*, 2019, 89(4): E158 – E159
- Fotis K, Christina L, Ioannis P, et al. The sequence of the evil: a case report of idiopathic noncirrhotic portal hyper-tension associated with littoral cell angioma of the spleen, 4 years after the successful treatment of a colon cancer[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2019, 9(2): 273 – 276
- 曹钟, 魏建国, 岑红兵, 等. 脾窦岸细胞血管瘤 13 例[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2017, 49(3): 495 – 500
- Selove W, Picarsic J, Swerdlow SH, et al. Langerin staining identifies most littoral cell angiomatous lesions but not most other splenic angiomatous lesions[J]. *Hum Pathol*, 2019, 83: 43 – 49

- Lyu S, He Q. Huge littoral cell angioma of the spleen; a case report[J]. *J Nippon Med School*, 2019, 86(3): 179 – 182
- O'Malley DP, Kim YS, Weiss LM. Distinctive immunohistochemical staining in littoral cell angioma using ERG and WT-1[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2015, 19(3): 143 – 145
- 薛红红, 沈娟, 白宝艳, 等. 脾脏窦岸细胞血管瘤的超声造影表现与病理对照分析[J]. *医学影像学杂志*, 2017, 27(3): 489 – 491
- 李瑞曦, 曹明波, 徐见亮, 等. 脾窦岸细胞瘤一例[J]. *中华普通外科杂志*, 2018, 33(11): 974 – 975
- 张枢书, 张松, 颜小杭, 等. 脾脏窦岸细胞血管瘤 CT 及 MR 影像表现与病理结果的关系[J]. *疑难病杂志*, 2018, 17(12): 1380 – 1383
- Du J, Shen Q, Yin H, et al. Littoral cell angioma of the spleen: Report of three cases and literature review[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(7): 8516 – 8520
- Cai YQ, Wang X, Ran X, et al. Laparoscopic splenectomy for splenic littoral cell angioma[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(21): 6660 – 6664
- 闫治波, 吴晓娟, 展翰翔, 等. 腹腔镜脾脏切除术治疗脾窦岸细胞血管瘤 3 例报道及文献复习[J]. *腹腔镜外科杂志*, 2017, 22(8): 588 – 591
- Liu D, Chen Z, Wang T, et al. Littoral-cell angioma of the spleen: a case report[J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(2): 194 – 195
- Takayoshi K, Doi G, Tsuruta N, et al. Successful chemotherapeutic treatment for metastatic littoral cell angioma: a case report[J]. *Medicine*, 2018, 97(15): e0378
- de Ridder GG, Galeotti J, Carney J, et al. Persistent thrombocytopaenia in a young man with splenomegaly, rebound thrombocytosis after splenectomy and subsequent pulmonary embolism; splenic littoral cell angioma and associated events[J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015: bcr2015212882

(收稿日期: 2020-07-29)

(修回日期: 2020-08-07)

(上接第 89 页)

- 王雅, 李传友, 王伟, 等. 巨噬细胞在抗结核感染中的作用[J]. *中国防痨杂志*, 2018, 40(2): 218 – 221
- 于佳佳, 唐神结. 巨噬细胞极化在结核病中的作用研究进展[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(3): 229 – 235
- Yin Z, Ma T, Lin Y, et al. IL-6/STAT3 pathway intermediates M1/M2 macrophage polarization during the development of hepatocellular carcinoma[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9419 – 9432
- Martínez-Barricarte R, Markle JG, Ma CS, et al. Human IFN- $\gamma$  immunity to mycobacteria is governed by both IL-12 and IL-23[J]. *Sci Immunol*, 2018, 3(30): eaau6759
- 张晓玲, 官俏兵, 杨毅, 等. 白介素 12A 对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg 增殖分化的促进作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 24(5): 496 – 502
- Shapouri – Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9): 6425 – 6440

- 武丽, 张艳丽, 李福建, 等. 微小 RNA-223 对肺结核大鼠的巨噬细胞凋亡的抑制作用及其机制[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35(17): 1865 – 1867
- Caccamo N, Dieli F. Inflammation and the coagulation system in tuberculosis; tissue factor leads the dance[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(2): 303 – 306
- Holt MP, Punksody GA, Glass DD, et al. TCR signaling and CD28/CTLA-4 signaling cooperatively modulate T regulatory cell homeostasis[J]. *J Immunol*, 2017, 198(4): 1503 – 1511
- 陈松林, 罗军敏, 汤贤英, 等. 结核性胸膜炎患者胸腔积液和外周血 Treg 细胞及 DC 细胞亚群的检测[J]. *中国免疫学杂志*, 2013, 29(9): 965 – 968
- 武忠长. 抗结核治疗对结核患者 Th17/Treg 的影响[J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(11): 2101 – 2104
- Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis[J]. *Tuberc Respir Dis*, 2015, 78: 47 – 55

(收稿日期: 2020-08-20)

(修回日期: 2020-10-13)