论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.14.028

脱氧核苷酸钠片治疗成人病毒性心肌炎的免疫学观察*

池 东,潘胜平,周 文
(浙江省温州市中西医结合医院急诊科 325000)

[摘要] **目的** 观察脱氧核苷酸钠片对成人病毒性心肌炎(VMC)的免疫调节作用。**方法** 选取该院2015年1月至2018年1月收治的78例新发成人VMC患者,分为观察组(常规治疗+脱氧核苷酸钠片治疗)和对照组(常规治疗),各39例。另选取同时期做健康体检的健康成人20例作为健康对照组。两组患者均治疗3个疗程,分别在入组时、治疗第1、2、3个疗程后进行急性生理功能和慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分,检测患者外周血T淋巴细胞亚群[自然杀伤细胞(NK细胞),$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$细胞百分比,$CD4^+/CD8^+$比值]和细胞因子[白细胞介素(IL)-2、IL-6、肿瘤坏死因子α(TNF-α)]水平的变化,并与健康对照组进行比较。**结果** 经过3个疗程治疗后,两组患者APACHEⅡ评分降低,且观察组APACHEⅡ评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者免疫功能和细胞因子水平都有一定的恢复,且观察组患者NK细胞、$CD3^+$、$CD4^+$细胞百分比及$CD4^+/CD8^+$比值高于对照组患者,细胞因子水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者外周血淋巴细胞亚群$CD4^+/CD8^+$比值、IL-6水平与不同临床疾病类型有关($P<0.05$),患者IL-2、IL-6、TNF-α水平与不同病毒感染类型相关($P<0.05$)。**结论** 脱氧核苷酸钠片+常规治疗能更有效地治疗成人VMC,可能与其改善免疫调节功能及恢复细胞因子稳态有关。

[关键词] 心肌炎;感染;脱氧核苷酸钠;免疫调节;T淋巴细胞;细胞因子类
[中图法分类号] R542.2+1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2020)14-2368-05

Observation on the immunological changes of patients with adult viral myocarditis treated with sodium deoxynucleotide tablet*

CHI Dong, PAN Shengping, ZHOU Wen
(*Department of Emergency, Wenzhou Chinese and Western Medicine Association Hospital, Wenzhou, Zhejiang* 325000, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To observe the immunomodulatory effect of sodium deoxynucleotide tablet on adult viral myocarditis (VMC). **Methods** A total of 78 new-onset adult VMC patients admitted to this hospital from January 2015 to January 2018 were selected and divided into the observation group (received conventional treatment+sodium deoxynucleotide tablet) and the control group (received conventional treatment), 39 cases in each group. In addition, 20 healthy adults who took physical examinations during the same period were selected as the healthy control group. Both groups of patients were treated for 3 courses. At the time of enrollment and after the first, second, and third courses of treatment, the acute physiology and chronic health evaluation Ⅱ (APACHEⅡ) scoring system was used to evaluate clinical status; the peripheral blood T lymphocyte subsets, including natural killer cells (NK cells), percentage of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ cells and the ratio of CD4+/CD8+ cells, and levels of cytokines, including interleukin (IL)-2, IL-6, tumor necrosis factor α (TNF-α), were detected and compared wiht those in the healthy control group. **Results** After three courses of treatment, the APACHEⅡ scores of patients in the two groups decreased, and the APACHEⅡ score of the observation group was lower than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the immune function and cytokine levels of patients in the two groups had certain recovery, the percentage of NK cells, $CD3^+$, $CD4^+$ cells and ratio of $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than those in the control group, and the cytokine levels were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The peripheral blood lymphocyte subsets, including ratio of $CD4^+/CD8^+$ and IL-6 levels, were related to different types of clinical diseases ($P<0.05$). The levels of IL-2, IL-6 and TNF-α were

* **基金项目**:温州市科技计划项目(R20160835)。 **作者简介**:池东(1990—),住院医师,本科,主要从事急诊医学研究。

related to different types of virus infection ($P<0.05$). **Conclusion** The sodium deoxynucleotide tablet combined with conventional therapy can more effectively treat adult VMC, which may be related to improving immune regulation and restoring cytokine homeostasis.

[**Key words**] myocarditis; infection; sodium deoxynucleotide; immunomodulation; T-Lymphocytes; cytokiness

病毒性心肌炎(viral myocarditis,VMC)是由嗜心肌病毒感染引起的心肌非特异性炎性病变,可引起心肌细胞溶解坏死等严重并发症[1]。约 12.5%急性 VMC 可进展为扩张型心肌病,其发病机制包括嗜心肌病毒的直接损伤和病毒介导的免疫损伤两个方面[2-3]。成人 VMC 的治疗是目前研究的难点。脱氧核苷酸钠是具有遗传特性的化学物质,有促进细胞生长、调节 T 淋巴细胞功能、增强单核细胞的趋化及吞噬作用,可有效纠正免疫抑制[4-8],在临床治疗其他疾病中已得到有效的证实[9],但其对成人 VMC 的临床免疫学研究,目前尚缺少相关报道。本研究观察脱氧核苷酸钠临床对成人 VMC 的免疫调节作用,旨在为临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2015 年 1 月至 2018 年 1 月急诊科新收治的 VMC 成人患者 78 例为研究对象,男 43 例,女 35 例;年龄 18～60 岁,>40 岁者 15 例,≤40 岁者 63 例;其中亚临床型 17 例,心脏增大型(心力衰竭型)25 例,爆发型 34 例,心律失常型 2 例,无猝死型;肠(道)病毒感染 42 例,呼吸道病毒感染 29 例,其他病毒感染 7 例。所有患者均符合 1999 年全国研讨会修订的成人急性 VMC 诊断参考标准[10]。排除标准:(1)怀孕及哺乳期妇女;(2)心、肝、肾功能不全者;(3)患有自身免疫性疾病者;(4)甲状腺功能亢进、受体功能亢进及影响心脏的其他疾病患者;(5)急性心肌损伤或心肌病患者;(6)外周血清检测中有心肌相关酶类升高者。所有患者分为观察组和对照组,各 39 例。观察组与对照组患者年龄、性别、疾病类型及感染病毒类型具有可比性($P>0.05$),见表 1。另选取同时期来院做健康体检的健康成人 20 例(健康对照组),男 11 例,女 9 例,年龄 18～60 岁,>40 岁者 3 例,≤40 岁者 17 例。本研究经本院伦理委员会审查批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

观察组与对照组患者均予以卧床、持续低流量吸氧、心电监护;同时给予抗病毒、抗菌和营养心肌治疗(三氮唑核苷 10～15 mg・kg^{-1}・d^{-1},静脉滴注;常规应用青霉素 1～2 周;服用维生素 C、三磷酸腺苷、辅酶 A、辅酶 Q10 胶囊等);对于重症患者加用免疫球蛋白和激素以缓解休克状态。观察组在常规治疗基础上加用脱氧核苷酸钠片(商品名:英乐,上海丽珠制药有限公司),每天 3 次,每次 2 片;治疗 1 个月为 1 个疗程,共 3 个疗程。

1.2.2 指标检测

两组患者分别于治疗前、后抽取晨起空腹外周静脉血 5 mL,1 500 r/min 离心 10 min,分离血清置于—80 ℃冰箱冻存。采用放射免疫法检测白细胞介素(IL)-2、IL-6;流式细胞仪检测自然杀伤细胞(NK 细胞)、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞和 $CD4^+/CD8^+$;双抗体夹心法检测肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平。试剂盒均由广州吉源生物科技有限公司提供。健康对照组人群同样进行免疫学指标 NK 细胞、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞、$CD4^+/CD8^+$、IL-2、IL-6、TNF-α 检测。

表 1 观察组与对照组患者一般资料比较($n=39$)

一般资料	观察组	对照组	χ^2	P
性别			0.46	0.49
男	20	23		
女	19	16		
年龄			0.08	0.77
>40 岁	8	7		
≤40 岁	31	32		
疾病类型			0.09	0.99
亚临床型	8	9		
心脏增大型	13	12		
爆发型	17	17		
心律失常型	1	1		
感染病毒类型			0.62	0.73
肠(道)病毒	20	22		
呼吸道病毒	11	8		
其他	8	9		

1.3 观察指标

所有患者在出院后均进行随访,随访时间为治疗第 1、2、3 疗程结束后。

1.3.1 临床疗效观察

分别于治疗前、后比较观察组与对照组患者的急性生理功能和慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHE Ⅱ)评分。该评分标准由急性生理学评分、年龄评分、慢性健康状况评分组成,以测得的最偏离正常值的数值进行统计。

1.3.2 实验室指标观察

分别在观察组与对照组患者治疗前,以及治疗第 1、2、3 个疗程后比较 NK 细胞、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$ T 淋巴细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$ 比值和细胞因子 IL-2、IL-6、TNF-α 水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行统计分析，计量资料采用$\bar{x}\pm s$表示，比较采用t检验、方差分析或重复测量方差分析；计数资料以例数或百分比表示，组间比较采用χ^2检验；检验水准$\alpha=0.05$，以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组治疗前后APACHEⅡ评分比较

全组患者均获得有效的随访数据。观察组患者治疗前APACHEⅡ评分与对照组患者比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；与治疗前比较，第1、2、3个疗程后观察组患者APACHEⅡ评分明显降低（$P<0.05$），第2、3个疗程后对照组患者APACHEⅡ评分明显降低（$P<0.05$）；且第3个疗程后，观察组APACHEⅡ评分低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表2。

2.2 治疗前后各组外周血淋巴细胞亚群比较

对照组患者治疗前、后NK细胞、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$细胞百分比及$CD4^+/CD8^+$比值与健康对照组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；观察组患者治疗前、第1个疗程后NK细胞、$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$细胞百分比及$CD4^+/CD8^+$比值，以及第2、3个疗程后NK细胞、$CD3^+$细胞百分比与健康对照组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。观察组与对照组患者3个疗程治疗后，免疫功能有一定的恢复，且观察组患者NK细胞、$CD3^+$、$CD4^+$细胞百分比及$CD4^+/CD8^+$比值高于对照组患者，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表3。

2.3 治疗前后各组外周血细胞因子水平比较

治疗前、后两组患者的细胞因子IL-2、IL-6、TNF-α与健康对照组相比，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。两组患者3个疗程治疗后，细胞因子水平有一定的恢复，与治疗前相比，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；观察组与对照组患者外周血细胞因子水平比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；观察组外周血细胞因子水平低于对照组，见表4。

2.4 临床病理参数与成人VMC患者淋巴细胞亚群的关系

比较不同性别、年龄段、病毒感染类型及临床疾病类型成人VMC患者的免疫状态，结果显示，患者外周血淋巴细胞亚群$CD4^+/CD8^+$比值与不同临床疾病类型有关（$P<0.05$），患者NK细胞及其他外周血淋巴细胞亚群百分比与临床病理特征无明显相关性（$P>0.05$），见表5。

2.5 临床病理参数与成人VMC患者细胞因子的关系

比较不同性别、年龄段、病毒感染类型及临床疾病类型成人VMC患者的外周血细胞因子水平，结果显示，患者IL-6水平与不同临床疾病类型相关（$P<0.05$），患者IL-2、IL-6、TNF-α水平与不同病毒感染类型相关（$P<0.05$），患者的外周血细胞因子水平与其他临床病理特征无明显相关性（$P>0.05$），见表6。

表2 观察组与对照组APACHEⅡ评分比较（$n=39$，$\bar{x}\pm s$，分）

组别	治疗前	第1个疗程后	第2个疗程后	第3个疗程后
观察组	16.65±4.52	13.32±4.02[a]	10.32±3.13[a]	6.45±2.56[ab]
对照组	17.21±5.01	15.83±5.02	13.25±4.56[a]	11.32±4.12[a]

[a]：$P<0.05$，与同组治疗前比较；[b]：$P<0.05$，与对照组比较。

表3 治疗前后成人VMC患者及健康人群外周血淋巴细胞亚群比较（$\bar{x}\pm s$，%）

组别	时间	n	NK细胞	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/CD8^+$
观察组	治疗前	39	26.31±4.36[a]	56.29±10.34[a]	33.78±6.31[a]	29.46±4.63[a]	1.14±0.19[a]
	第1个疗程后	39	29.22±3.85[ab]	58.94±13.72[ab]	34.98±5.11[a]	27.70±4.01[a]	1.26±0.21[ab]
	第2个疗程后	39	33.45±3.62[ab]	60.23±8.04[ab]	35.29±6.66[b]	25.56±3.14[b]	1.38±0.22[b]
	第3个疗程后	39	36.08±4.53[abc]	61.94±12.38[abc]	36.03±7.35[bc]	25.50±3.14[b]	1.41±0.20[bc]
对照组	治疗前	39	25.33±4.02[a]	56.23±8.04[a]	33.63±5.37[a]	28.98±4.63[a]	1.16±0.17[a]
	第1个疗程后	39	27.22±3.73[ab]	56.94±13.33[a]	33.59±6.44[a]	28.71±4.01[a]	1.17±0.20[a]
	第2个疗程后	39	29.45±3.62[ab]	57.23±8.06[a]	34.08±6.46[a]	27.56±3.14[a]	1.23±0.21[ab]
	第3个疗程后	39	32.80±4.75[ab]	58.23±8.14[ab]	34.83±7.23[a]	27.60±4.05[a]	1.26±0.21[ab]
健康对照组		20	56.52±6.12	66.35±9.90	36.92±6.77	24.72±4.27	1.49±0.35

[a]：$P<0.05$，与健康对照组比较；[b]：$P<0.05$，与同组治疗前比较；[c]：$P<0.05$，与相同时间对照组比较。

表4 治疗前后成人VMC患者及健康人群外周血细胞因子的变化（$\bar{x}\pm s$，μg/L）

组别	时间	n	IL-2	IL-6	TNF-α
观察组	治疗前	39	92.45±8.46[ab]	169.44±20.67[ab]	119.56±13.72[ab]
	第1个疗程后	39	80.42±13.17[ab]	98.23±12.52[ab]	86.14±9.71[ab]

续表 4　治疗前后成人 VMC 患者及健康人群外周血细胞因子的变化($\bar{x}\pm s$,μg/L)

组别	时间	n	IL-2	IL-6	TNF-α
	第 2 个疗程后	39	73.47±9.17[ab]	76.14±12.21[ab]	52.24±3.42[ab]
	第 3 个疗程后	39	66.49±5.99[abc]	55.54±5.34[abc]	24.54±2.96[abc]
对照组	治疗前	39	90.45±7.46[ab]	172.21±18.58[ab]	125.76±12.66[ab]
	第 1 个疗程后	39	89.83±8.01a	125.37±20.12[ab]	80.89±9.16[ab]
	第 2 个疗程后	39	84.24±6.89[ab]	91.43±12.17[ab]	51.22±4.14[ab]
	第 3 个疗程后	39	82.63±7.32[ab]	72.63±6.98[ab]	46.77±3.94[ab]
健康对照组		20	46.87±4.09	37.98±3.87	17.89±2.14

[a]:$P<0.05$,与健康对照组比较;[b]:$P<0.05$,与同组治疗前比较;[c]:$P<0.05$,与相同时间对照组比较。

表 5　成人 VMC 患者外周血淋巴细胞亚群与病理临床特征的关系

项目	n	NK 细胞	$CD3^+$	$CD4^+$	$CD8^+$	$CD4^+/CD8^+$
性别						
男	43	25.34±3.12	56.43±6.32	33.73±4.23	29.61±3.22	1.14±0.12
女	35	26.41±2.54	56.051±6.66	33.68±3.98	28.74±3.11	1.17±0.12
年龄						
>40 岁	15	24.52±2.98	55.11±7.21	33.01±4.21	31.39±3.55	1.05±0.13
≤40 岁	63	26.13±2.78	56.53±6.02	33.87±4.02	28.70±3.04	1.18±0.14
疾病类型						
亚临床型	17	26.13±3,11	55.91±6.83	33.21±3.77	30.14±3.45	1.10±0.11
心脏增大型(心力衰竭型)	25	26.39±3.09	56.89±7.32	35.88±3.59	27.87±3.31	1.29±0.15
爆发型	25	25.24±2.82	55.87±6.38	32.25±3.67	29.73±3.51	1.08±0.13
心律失常型	2	25.93±3.45	57.91±6.07	35.41±4.03	29.93±3.14	1.18±0.14
感染病毒						
肠道病毒	42	26.39±3.34	55.83±7.30	33.42±3.78	30.01± 3.11	1.11±0.13
呼吸道病毒	29	25.11±3.23	56.82±6.83	34.15±3.89	28.24± 2.44	1.21±0.14
其他	7	25.35±3.71	56.54±6.61	33.56±3.99	28.52± 3.49	1.18±0.12

表 6　成人 VMC 患者外周血细胞因子水平与病理临床特征的关系

项目	n	IL-2	IL-6	TNF-α
性别				
男	43	91.62±10.23	170.39±19.33	122.91±14.23
女	35	91.24±11.31	171.36±18.32	122.35 ±14.58
年龄				
>40 岁	15	91.65±9.12	170.94±19.46	122.27 ±13.75
≤40 岁	63	91.40±8.33	170.80±17.23	122.75 ±14.20
疾病类型				
亚临床型	17	91.23±10.21	170.64±18.53	122.78±14.90
心脏增大型(心力衰竭型)	25	93.23±11.20	150.94±16.23	115.67±12.40
爆发型	25	89.73±9.03	185.96±19.38	128.37±13.48
心律失常型	2	100.23±11.93	163.64±15.31	112.70±12.74
感染病毒				
肠道病毒	42	91.92±10.34	90.21±12.41	93.75±11.41
呼吸道病毒	29	163.66±18.44	180.23±20.13	174.83±19.94
其他	7	122.27±13.03	123.22±14.22	122.66±14.53

3 讨　论

VMC 是临床上的常见病和多发病,儿童和青少年易发,但近年来发现成人发病率有逐渐升高的趋势。大多数患者对此病缺乏正确的认识,未能及时、正确地治疗及合理休息,容易产生后遗症,最常见的后遗症为扩张型心肌病。此外,成人 VMC 的诊断尚无统一标准,并且缺乏特效的治疗方法,因此,越来越多的研究者开始关注成人 VMC。脱氧核苷酸钠具有

调节外周淋巴细胞的功能，可促进淋巴细胞分泌IL-2，并促进内源性干扰素合成；此外，其具有调节T淋巴细胞的功能，提高自然杀伤细胞的细胞杀伤活性，增强机体的免疫应答。

T淋巴细胞亚群百分比的变化在一定程度上可以反映患者的免疫功能，NK细胞、$CD3^+$、$CD4^+$细胞百分比增加，$CD8^+$细胞百分比下降，$CD4^+/CD8^+$比值增加，都可一定程度上代表免疫功能增强。$CD4^+/CD8^+$比值在正常情况下维持动态平衡，保持机体免疫功能稳定，当比值下降时，提示免疫功能低下，比值升高时可导致自身免疫性疾病[11]。本研究结果显示，成人VMC患者存在明显的免疫功能紊乱，主要表现为T淋巴细胞亚群$CD3^+$细胞百分比、$CD4^+/CD8^+$比值下降，$CD8^+$细胞百分比明显升高，这与其他研究报道病毒感染早期机体免疫功能变化的结果一致[12-13]。两组患者经过3个疗程的治疗后，外周血T淋巴细胞亚群和细胞因子水平都有一定的恢复，观察组外周血T淋巴细胞亚群百分比变化较对照组大，提示脱氧核苷酸钠片有明显的免疫增强作用，这与曹含弘等[9]的研究结果一致。

细胞因子是由机体各种细胞产生的生物活性蛋白，调节机体的各种生理和病理状态；一些细胞因子还可以通过直接或间接途径参与机体的免疫应答。检测体内细胞因子水平，可以较直观地反映出机体的病理生理变化[14]。本研究提示，在成人VMC患者外周血中IL-2、IL-6、TNF-α水平较健康人群明显下降，提示IL-2、IL-6、TNF-α都可能直接参与了VMC心肌细胞炎性损伤的病理生理过程。

此外，本研究还分析了临床病理特征与成人VMC患者外周血T淋巴细胞亚群和细胞因子水平的关系，结果显示，患者外周血淋巴细胞亚群$CD4^+/CD8^+$比值与不同临床疾病类型有关，爆发型VMC患者$CD4^+/CD8^+$比值最小，免疫功能相比其他疾病类型低。患者IL-6水平与不同临床疾病类型有关，IL-2、IL-6、TNF-α水平与不同病毒感染类型有关。

综上所述，3个疗程的脱氧核苷酸治疗，可降低VMC患者的APACHEⅡ评分，有效提高机体免疫功能，可能与其改善免疫调节功能及恢复细胞因子稳态的作用有关。

参考文献

[1] LINTHOUT S V，TSCHÖPE C. Viral myocarditis：a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy[J]. Cur opin cardiol，2018，33(3)：325-333.

[2] VERDONACHOT J，HAZEBROEK M，MERKEN J，et al. Relevance of cardiac parvovirus B19 in myocarditis and dilated cardiomyopathy：review of the literature[J]. Eur J Heart Fail，2016，18(12)：1430-1441.

[3] LINTHOUT S V，TSCHÖPE C. Lost in markers? Time for phenomics and phenomapping in dilated cardiomyopathy[J]. Eur J Heart Fail，2017，19(4)：499-501.

[4] 曾智桓，雷达，周万兴. DNA单核苷酸钠注射液治疗急性病毒性心肌炎的临床研究[J]. 南方医科大学学报，2006，26(10)：1498-1499.

[5] 刘祖秋，陈震云. 脱氧核苷酸钠注射液治疗儿童心肌炎的临床疗效观察[J]. 中国医药，2007，2(3)：187-188.

[6] 杨燕华. 脱氧核苷酸钠注射液治疗56例儿童心肌炎的疗效分析[J]. 海峡药学，2013，25(4)：113-114.

[7] 张小月，接艳秀. 脱氧核苷酸钠临床研究综述[J]. 黑龙江科技信息，2010(8)：188.

[8] 姜波，黄晶. α-干扰素联合脱氧核苷酸钠注射液治疗慢性乙型肝炎20例疗效观察[J]. 实用肝脏病杂志，2004，7(4)：233-234.

[9] 曹含弘，凌雁，陆志强. 脱氧核苷酸钠片治疗新发Graves病的免疫学观察[J]. 上海医药，2015，36(7)：27-29.

[10] 中华心血管病杂志编辑委员会心肌炎心肌病对策专题组. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学会联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见[J]. 中国循环杂志，2001，27(4)：307-308.

[11] ZHOU D P，GE L S，CHEN G Y，et al. The cholinergic anti-inflammatory pathway ameliorates acute viral myocarditis in mice by regulating $CD4^+$ T cell differentiation[J]. Virulence，2018，9(1)：1364-1376.

[12] GE L S，CHE X X，WU L P，et al. Right cervical vagotomy aggravates viral myocarditis in mice via the cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. Front Pharmacol，2017，8：25.

[13] 侯相山，王洪水. 干扰素研究进展[J]. 安徽农业科学，2007，35(6)：1700-1702.

[14] 夏成兴，李学东. 血清细胞因子对术后患者状态评估中的应用研究进展[J]. 标记免疫分析与临床，2016，23(8)：945-948，953.

（收稿日期：2020-02-05 修回日期：2020-04-20）