

肾综合征出血热患者多种免疫促炎因子及抗炎因子变化及其作用

刘瑜^{1,2} 朱丽影³ 于雷³ 钟丽华³ 樊建³ 姚红³

【摘要】目的 探讨肾综合征出血热(HFRS)患者急性期(包括发热期、低血压休克期、少尿期)与恢复期促炎因子和抗炎因子的变化及其作用。**方法** 检测2016年4月至2017年6月哈尔滨医科大学第四附属医院和黑龙江省农垦红兴隆管理局中心医院收治的30例确诊为HFRS急性期和恢复期患者血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素-6 (IL-6)和抗炎因子转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、白细胞介素-10 (IL-10)的水平,同期检测患者的胱抑素C (Cys-C)、肌酐 (Cr)、乳酸脱氢酶 (LDH)以及部分凝血活酶时间 (APTT)等指标。另选同期13名健康志愿者作对照组,检测TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、TGF- β 1和IL-10水平。应用SAS 9.3国际标准统计学编程软件对结果进行分析。**结果** HFRS患者急性期IFN- γ ($\chi^2 = 4.273$, $P = 0.0336$)、TNF- α ($\chi^2 = 16.3562$, $P < 0.0001$)、IL-6 ($\chi^2 = 9.752$, $P = 0.0018$)和IL-10 ($\chi^2 = 6.3352$, $P = 0.0118$)水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义。HFRS患者急性期TGF- β 1水平显著低于对照组,差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.822$, $P = 0.0056$)。HFRS患者恢复期TGF- β 1水平与对照组接近或略低,差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.000$, $P = 0.0833$)。HFRS患者发病不同时期Cys-C、Cr、LDH和APTT等指标均于急性期升高,于恢复期下降,与IFN- γ 、TNF- α 、IL-6和IL-10变化趋势一致。**结论** HFRS急性期时IFN- γ 、TNF- α 和IL-6等促炎因子分泌增加,主要因CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞(调节性T细胞)产生的抗炎因子TGF- β 1分泌不足,细胞因子失衡是导致机体免疫病理损伤的重要机制。

【关键词】 促炎因子; 抗炎因子; 肾综合征出血热

Changes and effects of multiple immuno-proinflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of patients with hemorrhagic fever and renal syndrome Liu Yu^{1,2}, Zhu Liying³, Yu Lei³, Zhong Lihua³, Fan Jian³, Yao Hong³. ¹Harbin Medical University, Harbin 150001, China; ²Department of Infectious Diseases, Center Hospital of Heilongjiang Province Agricultural Reclamation Hongxinglong Administration, Shuangyashan 155811, China; ³Department of Infectious Diseases, The Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhu Liying, Email: zlyhmu@163.com

【Abstract】Objective To investigate the changes and effects of proinflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines in acute phase (including febrile phase, hypotension shock phase, oliguria phase) and convalescent patients with hemorrhagic fever and renal syndrome (HFRS). **Methods** Levels of serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), transforming growth factor - β 1 (TGF- β 1), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10) in 30 patients with HFRS from the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University and Center Hospital of Heilongjiang Agricultural Reclamation Hongxinglong Administration from April 2016 to June 2017 were detected. And the levels of cystatin C, creatinine (Cr), lactate dehydrogenase (LDH), activated partial thromboplastin time (APTT) of these patients were also detected. Thirteen healthy volunteers were selected as the control group to detect the above indexes. The results were analyzed by SAS 9.3 International Standard Statistical Programming Software. **Results** The levels of IFN- γ ($\chi^2 = 4.273$, $P = 0.0336$), TNF- α ($\chi^2 = 16.3562$, $P < 0.0001$), IL-6 ($\chi^2 = 9.752$, $P = 0.0018$) and IL-10 ($\chi^2 = 6.3352$, $P = 0.0118$)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2018.04.009

基金项目: 黑龙江省自然科学基金重点项目 (No. ZD2015019)

作者单位: 150001 哈尔滨市, 哈尔滨医科大学¹; 155811 双鸭山市, 黑龙江省农垦红兴隆管理局中心医院感染科²; 150001 哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属第四医院感染科³

通信作者: 朱丽影, Email: zlyhmu@163.com

of patient with HFRS in acute stage were all significantly higher than those of the control group, all with significant differences (all $P < 0.05$). TGF- $\beta 1$ level of patients with HFRS in acute stage was significantly lower than that of the control group, with significant difference ($\chi^2 = 7.822$, $P = 0.0056$). The level of TGF- $\beta 1$ of patient with HFRS in recovery stage was close to or slightly lower than the control group, with no significant difference ($\chi^2 = 3.000$, $P = 0.0833$). The levels of Cystatin C, Cr, LDH and APTT of patients at different HFRS stages all showed increase in the acute stage and decrease in the recovery stage, which were consistent with the trend of TNF- α , IFN- γ , IL-6 and IL-10 levels. **Conclusions** At acute stage of HFRS, proinflammatory cytokines such as TNF- α , IFN- γ , IL-6 increased, and anti-inflammatory cytokines such as TGF- $\beta 1$ secreted by CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg cells (regulatory T cells) decreased. The imbalance of cytokines was an important mechanism that causes the body immunologic pathological injury.

【Key words】 Proinflammatory cytokine; Anti-inflammatory cytokine; Hemorrhagic fever with renal syndrome

肾综合征出血热是一种自然疫源性疾病,我国发病人数约占世界发病总数的80%以上^[1]。重症HFRS患者可出现多种并发症,甚至死亡。尽管我国已采取对高危人群实施疫苗接种等综合防控措施,但近年来发病率仍较高,具有典型临床经过的病例相对较少。HFRS发病机制尚未完全明确,目前认为病毒感染引发的免疫反应为其主要致病机制。调节性T细胞在HFRS疾病进程中的作用越来越受到关注,其免疫调控过程中有多种细胞因子参与^[2-6],这也是目前业界研究HFRS的主要热点之一。本研究拟观察HFRS患者外周血中免疫促炎因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)与抗炎因子转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor - $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)及Cys-C等的动态变化,以进一步了解HFRS发生、发展过程中各细胞因子的作用并探讨其与调节性T细胞功能变化的相关性,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

选取2016年4月至2017年6月哈尔滨医科大学第四附属医院和黑龙江省农垦红兴隆管理局中心医院感染科收治的HFRS患者30例为观察对象(HFRS组),其中男性26例,女性4例;年龄26~68岁,平均年龄为(45.5 \pm 18)岁。入组患者血清流行性出血热免疫球蛋白M (immune globulinM, IgM)抗体均为阳性,符合中华人民共和国卫生行业标准(WS: 278-2008)中HFRS诊断标准。入组患者均分别于急性期(包括发热期、低血压休克期和少尿

期)和恢复期采集外周血,另选同期13名健康志愿者为对照组,其中男性11例,女性2例,年龄24~56岁,平均年龄为(40 \pm 15)岁,肾功能均正常。每位待检者均空腹采血,4 ml/次,离心收集血清,置-20℃冰箱保存待检。

二、试剂和仪器

主要试剂和仪器有细胞因子试剂盒(深圳市达科为生物工程有限公司),酶标仪(北京普朗DNM-9602G型),全自动生化分析仪(日立7600),全自动凝血分析仪(STA Compact Max)。

三、检测方法

1. 应用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测标本中各细胞因子水平。

2. 应用全自动生化分析仪检测Cys-C、Cr和LDH水平。

3. 应用全自动凝血分析仪检测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)水平。

四、统计学处理

采用SAS 9.3国际标准统计学编程软件进行分析。因所测的细胞因子及胱抑素C、肌酐等计量资料结果均不服从正态分布,采用中位数(Medians, M)和上下四分位数(Quartile, Q₃~Q₁)描述。前后差异性检验采用配对秩和检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、急性期HFRS患者与对照组血清免疫促炎因子及抗炎因子水平

HFRS患者均在发病第2~6天入院,入院后急

表1 急性期和恢复期 HFRS 患者及对照组细胞因子水平 [M (Q₁ ~ Q₃), pg/ml]

细胞因子	急性期HFRS患者	恢复期HFRS患者	对照组	χ^2 值	P_1 值	χ^2 值	P_2 值
IFN- γ	4.182 (2.35~11.79)	2.076 (1.68~2.92)	1.800 (1.57~3.57)	4.273	0.033	3.752	0.053
TNF- α	16.607 (14.29~19.21)	14.581 (11.98~15.45)	8.500 (8.21~11.4)	16.356	< 0.001	13.814	< 0.001
TGF- β 1	1.470 (1.23~1.76)	2.430 (1.93~2.58)	2.500 (2.46~2.53)	7.822	0.006	3.000	0.083
IL-6	5.373 (2.39~20.42)	2.196 (1.181~5.91)	0.990 (0.84~1.05)	9.752	0.002	7.9823	0.005
IL-10	13.783 (11.00~43.87)	8.961 (6.24~15.9)	8.080 (6.38~11.1)	6.335	0.012	0.286	0.593

注: χ^2_1 、 P_1 : 急性期患者 vs. 对照组, χ^2_2 、 P_2 : 恢复期患者组 vs. 对照组

表2 急性期和恢复期 HFRS 患者及对照组部分生化指标 [M (Q₁ ~ Q₃)]

检测指标	HFRS急性期 [M (Q ₁ ~Q ₃)]	HFRS恢复期 [M (Q ₁ ~Q ₃)]	对照组 [M (Q ₁ ~Q ₃)]	参考值	χ^2 值	P 值
LDH (U/L)	464.5 (353~615)	200.1 (182~221)	199.5 (161~233)	140~271	52.5	< 0.001
Cr (μ mol/L)	213.8 (118.3~306.6)	82.2 (65~90.9)	81.3 (62~91.7)	59~104	162.5	< 0.001
Cys-C (mg/L)	1.48 (1.28~2.36)	1.02 (0.86~1.16)	0.97 (0.63~1.01)	0.40~1.03	162.5	< 0.001
APTT (S)	45.2 (39~48.2)	30.3 (26.9~32.1)	29.4 (23.2~33.0)	21.1~36.5	60.0	< 0.001

急性期肌酐中位数为213.8 μ mol/L, 上下四分位数为118.3~306.6 μ mol/L。IFN- γ 、TNF- α 、IL-6、IL-10在HFRS患者急性期显著高于对照组, 差异有统计学意义 (P 均< 0.05)。HFRS患者急性期TGF- β 1水平显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 7.822$ 、 $P = 0.006$), 详见表1。

二、恢复期HFRS患者与对照组血清免疫促炎因子及抗炎因子水平

HFRS患者恢复期IFN- γ 、IL-10水平与对照组接近, 差异无统计学意义 (P 均> 0.05)。而TNF- α 、IL-6恢复期虽然较急性期下降, 但仍高出对照组水平, 差异有统计学意义 (P 均< 0.05)。恢复期TGF- β 1与对照组水平接近或略低, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.000$ 、 $P = 0.083$), 详见表1。

三、急性期和恢复期HFRS患者及对照组血清LDH、Cr、Cys-C以及APTT水平

同期检测HFRS患者在急性期和恢复期LDH、Cr、Cys-C以及APTT等指标均呈急性期升高, 恢复期下降至正常的变化趋势。急性期与对照组差异均具有统计学意义 (P 均< 0.001), 见表2。

讨 论

HFRS的基本病理变化为全身广泛的毛细血管损伤, 其发病机制复杂, 尚未明确阐明; 目前研究认为汉坦病毒感染, 诱发免疫反应、释放多种细胞因子导致免疫紊乱是引起机体组织损伤的主

要原因^[7-8]。在免疫应答方面, I、II、III和IV型变态反应均参与致病过程。机体的免疫应答分促炎和抗炎两方面。免疫活性细胞和致炎细胞因子起到促炎作用, 调节性T细胞及各种抑制性细胞因子起抗炎作用。上述两方面维持相对平衡时, 有利于清除病原, 而当失衡时则可引起全身炎症反应^[9-10]。HFRS病程中促炎因子TNF- α 可诱导IL-10, IL-10负调节TNF- α ^[11]。当汉坦病毒入侵机体时, 大量TNF- α 释放^[12-13], 刺激自然杀伤细胞和细胞毒性T细胞, 导致内皮细胞损伤。同时, 促炎因子IL-6于HFRS急性期显著升高, 也参与炎症反应^[14]。另外, 有较强抗病毒活性的促炎因子IFN- γ , 能增强细胞毒性T细胞和自然杀伤细胞活性^[15], 亦起到促炎作用。IFN- γ 本身亦可导致肾功能异常的独立相关因素^[16]。IL-10为抗炎因子, 由Th1、辅助性T细胞2(helper T cell 2, Th2)、B细胞、中性粒细胞和CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞等多种细胞分泌, 故即使HFRS急性期CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞功能低下, 但上述其他免疫活性细胞功能增强, IL-10仍表现为分泌增加。IL-10能抑制IFN- γ 、TNF- α 以及IL-6的分泌^[17], IL-10适量增加有助于控制炎症。TGF- β 1是一种主要由CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞分泌的抗炎细胞因子, 对全身炎症反应有拮抗作用。HFRS急性期TGF- β 1降低, 导致了促炎系统与抗炎系统失衡, 引起失控性全身炎症反应综合征^[18-20]。CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞是一种有免疫抑制活性的CD4⁺T细胞亚群, 其主要作用是保持机体自身耐受

性。通过抑制效应T细胞增殖,减少促炎细胞因子的产生等机制而发挥免疫调节作用^[21-22]。有学者研究显示,HFRS急性期CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞显著减少,尤以少尿期为著,与肾组织损害指数显著相关^[23]。通过监测TGF- β 1等细胞因子的变化可间接反映CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞的功能状态^[24-25]。本研究结果显示,在HFRS急性期,TNF- α 、IL-6以及IFN- γ 等促炎因子释放增多,抗炎因子IL-10也有所增加,但增加程度不及TNF- α ,可能不足以对抗IFN- γ 、TNF- α 及IL-6升高引起的免疫应答亢进。而抗炎因子TGF- β 1于急性期减少,呈现了促炎因子所致的免疫损伤于HFRS急性期占优势,促炎因子和抗炎因子失衡的态势,此结果与薛江洲等^[1]和王锁荣等^[26]研究结果相近。目前针对HFRS发病过程中抗炎因子IL-10和TGF- β 1的变化,虽然普遍认为HFRS急性期IL-10升高,但升高程度各有差异,本研究与薛江洲等^[1]研究均显示IL-10升高幅度不大,不足以对抗促炎因子,呈现相对不足的状态。而孙水林等^[27]则认为HFRS急性期IL-10分泌显著过度,可能存在由于IL-10升高导致代偿性抗炎症反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)而最终引发的机体损伤。本研究通过对HFRS发病过程中相关细胞因子变化的观察,进一步明确了各细胞因子尤其是抗炎因子IL-10、TGF- β 1在HFRS发病中的作用和地位。但本研究例数相对较少,有待于大样本病例进一步观察探讨。为探索通过提升CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞的数量及功能,抑制HFRS急性期过度的免疫损伤,同时促进IL-10、TGF- β 1的分泌,有利于发挥其在HFRS病程中的免疫调控作用,为减轻机体的免疫损伤提供了依据。

Cys-C、Cr、LDH、APTT等指标均可用以评估患者病情轻重及走势。Cr检测结果易受患者年龄、肌肉容积、饮食等因素干扰,Cys-C不易受上述因素影响^[28-29],可与Cr同作为评估肾损伤的重要指标。LDH主要存在于肝、肾、心肌、骨骼肌等脏器中,有研究报道,HFRS患者病程中几乎均伴有LDH升高^[30]。APTT是内源性凝血系统较为敏感和最常用的指标^[31],其变化与HFRS病情的严重程度呈正相关,与促炎细胞因子变化趋势一致,故认为细胞因子与凝血功能紊乱相关^[32]。

综上,促炎因子与抗炎因子分泌失衡是导致HFRS机体免疫病理损伤的重要机制。监测相关

细胞因子有助于判断病情及评估预后。应用糖皮质激素等免疫调节剂或血液滤过清除部分细胞因子等方法可能有利于病情恢复,但尚不确切。因此,探索通过提高CD4⁺CD25⁺FoxP3 Treg细胞数量及功能从而提升IL-10、TGF- β 1等抗炎因子水平可能为HFRS患者,尤其是重症患者减轻免疫损伤、控制病情提供新思路。

参 考 文 献

- [1] 薛江洲,张小凡,孙志坚,等.肾综合征出血热肿瘤坏死因子 α 、干扰素 γ 、白细胞介素10、转化生长因子 β 1的变化[J].临床荟萃,2007,22(10):692-695.
- [2] Maes P, Clement J, Gavrilovskaya I, et al. Hantaviruses: immunology, treatment, and prevention[J]. *Viral Immunol*,2004,7(4):481-497.
- [3] Terajima M, Vapalahti O, Van Epps HL, et al. Immune responses to Puumala virus infection and the pathogenesis of nephropathia epidemica[J]. *Microbes Infect*,2004,6(2):238-245.
- [4] Khaiboullina SF, Martynova EV, Khamidullina ZL, et al. Upregulation of IFN- γ and IL-12 is associated with a milder form of hantavirus hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2014,33(12):2149-2156.
- [5] Kyriakidis I, Papa A. Serum TNF- α , sTNFR1, IL-6, IL-8 and IL-10 levels in hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. *Virus Res*,2013,175(1):91-94.
- [6] Zhu LY, Chi LJ, Wang X, et al. Reduced circulating CD4⁺CD25⁺ cell populations in haemorrhagic fever with renal syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*,2009,156(1):88-96.
- [7] Markotic A. Immunopathogenesis of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome[J]. *Acta Med Croatica*,2003,57(5):407-414.
- [8] Raftery MJ, Kraus AA, Ulrich R, et al. Hantavirus infection of dendritic cells[J]. *J Viral*,2002,76(21):10724-10733.
- [9] 李兰娟,任红主编.传染病学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013.
- [10] 张小凡,孙志坚,薛江洲,等.肾综合征出血热血清TNF- α 、E-选择素、L-选择素、ICAM-1、TGF- β 1的变化及其意义[J].南京医科大学学报,2006,26(8):676-679.
- [11] Klingstrom J, Plyusnin A, Vaheri A, et al. Wild-type puumala hantavirus infection induces cytokines, C-Reactive protein, creatinine, and nitric oxide in cynomolgus macaques[J]. *J Virol*,2002,76(1):444-449.
- [12] 江振友,史毓杰,刘小澄,等.肾综合征出血热病毒对人外周血单个核细胞产生细胞因子的影响[J].免疫学杂志,2005,21(5):374-381.
- [13] Tang K, Zhang C, Zhang Y, et al. Elevated plasma soluble CD14 levels correlate with the monocyte response status during hantaan virus infection in humans[J]. *Viral Immunol*,2015,28(8):442-447.
- [14] Baigildina AA, Khaiboullina SF, Martynova EV, et al. Inflammatory cytokines kinetics define the severity and phase of nephropathia epidemica[J]. *Biomark Med*,2015,9(2):99-107.
- [15] 周文俊,马韞佳,袁虹萍.肾综合征出血热患者血清IL-12p70, IFN- γ , IL-4, 血浆D-二聚体和血管炎友病细胞因子水平及临床意

- 义[J]. 中国实验诊断学,2013,17(10):1830-1833.
- [16] 唐利群, 周国平. 慢性肾脏病患者干扰素 γ 的表达及其临床意义[J]. 临床医学研究与实践,2016,1(9):1-2, 6.
- [17] 杨帆, 吴忠道. 白介素-10产生的相关机制研究进展[J]. 国际医学寄生虫病杂志,2012,39(4):230-235.
- [18] Gorehk L, Constant S, Flavell RA. Mechanism of transforming growth factor beta-induced inhibition of T helper type 1 differentiation[J]. J Exp Med,2002,195(11):1499-1505.
- [19] 张东军, 孙志坚, 赵宏, 等. 肾综合征出血热血清细胞因子的变化及其意义[J]. 江苏医药,2004,30(12):901-902.
- [20] Saksida A, Wraber B, Avsic-Zupanc T. Serum levels of inflammatory and regulatory cytokines in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome[J]. BMC Infect Dis,2011,23(11):142.
- [21] 史国星, 曾强, 窦剑, 等. CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 免疫学杂志,2016,32(12):1092-1095.
- [22] 周畅, 青玉凤, 周京国. 调节性T细胞及其在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 山东医药,2015,55(24):96-98.
- [23] 聂树涛, 李庆, 王海燕. 肾综合征出血热患者CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T细胞检测及其意义[J]. 中华医学杂志,2009,89(12):817-819.
- [24] 赵淑云. 输卵管癌患者治疗前后及健康女性CD4⁺CD25⁺调节性T细胞数量与功能和免疫抑制因子表达水平比较[J]. 中国妇幼保健,2017,32(10):2099-2101.
- [25] 姚晓翠, 王静. 炎症性肠病患者体内Treg细胞及TGF- β , IL-10的检测及临床意义[J]. 山东医学高等专科学校学报,2017,39(1):107-110.
- [26] 王锁荣, 孙志坚, 卢建平, 等. 肾综合征出血热患者血清MCP-1, IFN- γ , IL-10, E-选择素和ICAM-1的变化[J]. 江苏医药,2007,33(12):1192-1195.
- [27] 孙水林, 车达平, 郑晓君, 等. 肾综合征出血热10种细胞因子的动态变化及作用机制[J]. 中国人兽共患病学报,2008,24(12):1129-1132.
- [28] 高海峰, 乔芬, 王静. 血清视黄醇结合蛋白, 胱抑素C和高半胱氨酸联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(16):2089-2090.
- [29] Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with chronic kidney disease[J]. Renal failure,2008,30(2):181-186.
- [30] 宗萍. 肾病综合征出血热早期血清酶变化的临床意义[J]. 中国医药指南,2015,13(28):52-53.
- [31] 曾祥文. 肾综合征出血热早期的凝血功能检测及其临床意义[J]. 中国实用医药,2011,6(11):26-27.
- [32] 俞建家, 张东军, 赵宏, 等. 肾综合征出血热血浆P-选择素和组织因子的变化及其与凝血功能紊乱的关系[J]. 河北医药,2014,36(4):488-491.
- (收稿日期: 2017-11-28)
(本文编辑: 孙荣华)

刘瑜, 朱丽影, 于雷, 等. 肾综合征出血热患者多种免疫促炎因子及抗炎因子变化及其作用[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2018,12(4):360-364.