

原发性胆汁性肝硬化患者外周血Th9细胞表达水平及其与肝功能和Mayo评分的相关性

尹伟明, 孟伟伟, 卢小娟 (深圳市宝安区石岩人民医院 检验科, 广东 深圳, 518105)

摘要: 目的 探讨原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)患者外周血Th9细胞表达水平及其与肝功能指标和Mayo评分的相关性。方法 纳入2017年1月至2019年1月深圳市宝安区石岩人民医院收治的50例PBC患者为PBC组。另选取同期于本院接受诊治的50例免疫系统异常患者作为对照组。采用流式细胞术检测外周血Th9细胞表达水平。采用日立全自动生化检测仪检测两组患者生物化学指标, 包括碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、总胆红素(total bilirubin, TBil)、白蛋白(albumin, ALB)和凝血酶原时间(prothrombin time, PT)并计算Mayo评分。采用间接免疫荧光法检测抗线粒体抗体的表达。水肿积分由2~3名有经验的医师通过患者症状进行双盲评价。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测外周血单个核细胞中嘌呤盒-1(purine-rich box 1, PU-1)和转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) mRNA相对表达量。采用Pearson相关性分析PBC患者外周血Th9细胞表达水平与肝功能指标和Mayo评分的相关性。结果 PBC组患者PT [(13.42 \pm 1.34) s vs (7.05 \pm 1.01) s]、ALP [(391.42 \pm 182.39) U/L vs (63.29 \pm 20.71) U/L]、AST [(147.20 \pm 60.28) U/L vs (19.04 \pm 7.23) U/L]、ALT [(166.19 \pm 80.34) U/L vs (24.12 \pm 10.38) U/L]、 γ -GT [(442.08 \pm 124.47) U/L vs (28.10 \pm 13.82) U/L]、TBil [(140.58 \pm 20.75) μ mol/L vs (12.84 \pm 3.99) μ mol/L]、抗线粒体抗体阳性占比 [25/50 (50.00%) vs 14/50 (28.00%)]、水肿积分 [(0.54 \pm 0.04) 分 vs (0.15 \pm 0.01) 分]、肝脏形态缩小人数占比 [6/50 (12.00%) vs 0/50 (0.00%)]、肝实质回声中结节增生表现人数占比 [5/50 (10.00%) vs 0/50 (0.00%)]、肝内胆管壁增强人数占比 [26/50 (52.00%) vs 1/50 (2.00%)]及肝实质回声中颗粒表现人数占比 [34/50 (68.00%) vs 2/50 (4.00%)]均显著高于对照组, ALB水平 [(31.29 \pm 7.45) g/L vs (45.12 \pm 1.88) g/L]显著低于对照组 (P 均 < 0.05)。PBC组患者外周血Th9细胞亚群占比为(1.68 \pm 0.32)%, 显著高于对照组的(0.19 \pm 0.04)%, PBC组患者Mayo评分为(6.45 \pm 1.17)分, 显著高于对照组的(2.10 \pm 0.48)分, 差异均有统计学意义 ($t = 32.670, 24.323, P < 0.001$)。Pearson相关性分析表明, PBC患者外周血Th9细胞表达水平与AST、ALT、 γ -GT、TBil及Mayo评分均呈正相关 (r 均 $> 0, P$ 均 < 0.05)。PBC组PU-1和TGF- β mRNA表达量均显著高于对照组 (5.87 \pm 1.03 vs 1.34 \pm 0.47; 4.33 \pm 0.78 vs 1.38 \pm 0.51), 差异有统计学意义 (t 值分别为28.293、22.383, P 均 < 0.001)。结论 PBC患者外周血Th9细胞表达水平显著升高, 且与肝功能指标和Mayo评分呈正相关。Th9细胞表达水平可能反映了患者病情的严重程度。

关键词: 原发性胆汁性肝硬化; Th9细胞; 肝功能; Mayo评分; 相关性

Expression level of Th9 cells in peripheral blood of patients with primary biliary cirrhosis and its relationship with liver function indexes and Mayo score

Yin Weiming, Meng Weiwei, Lu Xiaojuan (Department of Laboratory, Shiyan People's Hospital, Baoan District, Shenzhen 518105, Guangdong Province, China)

Abstract: Objective To investigate the expression level of Th9 cells in peripheral blood of patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and its relationship with liver function indexes and Mayo score. **Methods** Total of 50 patients with PBC admitted to Shiyan People's Hospital of Baoan District from January 2017 to January 2019 were included as PBC group and 50 patients with abnormal immune system who received treatment in our hospital at the same time were selected as control group. Flow cytometry were used to detect

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2020.02.006

基金项目: 深圳市科技局项目 (201203295)

通讯作者: 尹伟明 Email: syrmyyrlk@163.com

the expression level of Th9 cells in peripheral blood. Automatic biochemical tester were used to detect the biochemical indicators of the patients, including alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamine transpeptidase (γ -GT), total bilirubin (TBil), albumin (ALB) and prothrombin time (PT). Mayo score was also calculated. Indirect immunofluorescence was used to detect the expression of anti-mitochondrial antibodies. Edema score was double-blind evaluated by 2~3 experienced physicians according to the symptoms of the patients. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the relative expression of purine-rich box 1 (PU-1) and transforming growth factor- β (TGF- β) mRNA in peripheral blood mononuclear cells. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship among blood Th9 cell expression level, liver function indexes and Mayo score of patients with PBC. **Results** PT [(13.42 \pm 1.34) s vs (7.05 \pm 1.01) s], ALP [(391.42 \pm 182.39) U/L vs (63.29 \pm 20.71) U/L], AST [(147.20 \pm 60.28) U/L vs (19.04 \pm 7.23) U/L], ALT [(166.19 \pm 80.34) U/L vs (24.12 \pm 10.38) U/L], γ -GT [(442.08 \pm 124.47) U/L vs (28.10 \pm 13.82) U/L], TBil [(140.58 \pm 20.75) μ mol/L vs (12.84 \pm 3.99) μ mol/L], ratio of positive anti-mtDNA antibody [25/50 (50.00%) vs 14/50 (28.00%)], edema score (0.54 \pm 0.04 vs 0.15 \pm 0.01), ratio of liver morphology reduction [6/50 (12.00%) vs 0/50 (0.00%)], ratio of proliferation of nodules in echo of liver parenchyma [5/50 (10.00%) vs 0/50 (0.00%)], ratio of intrahepatic bile duct wall enhancement [26/50 (52.00%) vs 1/50 (2.00%)] and ratio of proportion of granule in the echo of liver parenchyma [34/50 (68.00%) vs 2/50 (4.00%)] of patients in PBC group were significantly higher than those in control group, while ALB level [(31.29 \pm 7.45) g/L vs (45.12 \pm 1.88) g/L] was significantly lower than that in control group (all $P < 0.05$). The percentage of Th9 subgroup [(1.68 \pm 0.32)% vs (0.19 \pm 0.04)%] and Mayo score (6.45 \pm 1.17 vs 2.10 \pm 0.48) in peripheral blood of patients in PBC group were significantly higher than those in control group, the differences were statistically significant ($t = 32.670, 24.323; P < 0.001$). Pearson correlation analysis showed that the expression levels of Th9 cells in peripheral blood of patients with PBC were positively correlated with the levels of AST, ALT, γ -GT, TBil and Mayo score ($r > 0, P < 0.05$). The relative expression of PU-1 and TGF- β mRNA of patients in PBC group were significantly higher than those in control group (5.87 \pm 1.03 vs 1.34 \pm 0.47; 4.33 \pm 0.78 vs 1.38 \pm 0.51), the differences were statistically significant ($t = 28.293, 22.383; P < 0.001$). **Conclusions** The expression level of Th9 cells in peripheral blood of patients with PBC increased significantly, and was closely related to liver function indexes and Mayo score. The expression level of Th9 cells may be detected to effectively reflect the severity of the patient's disease.

Key words: Primary biliary cirrhosis; Th9 cells; Liver function; Mayo score; Correlation

原发性胆汁性肝硬化 (primary biliary cirrhosis, PBC) 是临床常见的慢性、进行性、肝内胆汁淤积性、自身免疫性肝病, 多见于中年女性, 主要表现为血清出现抗线粒体抗体、小胆管特异性破坏及肝门静脉周围淋巴细胞浸润等^[1,2]。PBC的发病机制目前尚未完全明确, 遗传、病毒感染、环境及自身免疫等多种因素均可能在PBC的发生发展过程中发挥作用^[3]。越来越多的研究表明, PBC患者体内免疫稳态被打破, 胆管周围存在大量炎症细胞, 导致机体出现适应性免疫应答, 产生自反应性T细胞、B细胞及单核细胞等^[4]。Th9细胞是近年来发现的新型T细胞亚群之一, 可在白细胞介素 (interleukin, IL) -4、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 及胸腺基质淋巴生长素存在下经由T细胞抗原受体刺激分化形成, 且以大量产生、释放IL-9为主要特征。Th9细胞过去一直被认为属于Th2亚群, 但其功能和Th2细胞存在显著差异。目前临床已有研究证实, Th9细胞数

量及功能的紊乱在多种自身免疫性疾病的发生发展中具有重要作用^[5]。本研究通过探讨PBC患者外周血Th9细胞表达水平及其与肝功能和Mayo评分的相关性, 旨在为临床PBC的防治提供新的靶点与思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象 以2017年1月至2019年1月深圳市宝安区石岩人民医院收治的50例PBC患者为研究对象, 记为PBC组。纳入标准: ①PBC的诊断符合美国肝病协会 (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) 2009年制定的相关标准^[6]; ②年龄 ≥ 18 岁; ③无临床病历资料缺失; ④入院前均未接受相关治疗。排除标准: ①心、肾、肺等重要脏器发生病变者; ②交流沟通能力障碍或伴有精神疾病者; ③正参与其他研究者。另选取50例同期于本院接受诊治的免疫系统异常者为对照组。所有患者均知情同意, 并经医院伦理委员会批准 (批件文号: 20160814)。

1.2 研究方法

1.2.1 Th9细胞的检测 采用流式细胞术检测Th9细

胞,取100 μ l外周血加入流式管,滴加经FITC标记的抗CD4 5 μ l,同时设置同型对照管及空白对照管。于避光条件下孵育30 min后加入红细胞裂解液,PBS洗涤后,离心去除上清液,最后滴加100 μ l PBS混匀后上机检测,将CD4⁺IL-9⁺细胞作为Th9细胞亚群。

1.2.2 生物化学指标的检测 采用日立全自动生化检测仪检测两组患者生物化学指标,包括免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG)、白细胞计数、红细胞计数、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamine transpeptidase, γ -GT)、总胆红素 (total bilirubin, TBil)、白蛋白 (albumin, ALB) 和凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)。采用间接免疫荧光法检测抗线粒体抗体的表达,有关试剂盒购自德国欧蒙实验诊断试剂公司。计算Mayo评分,公式如下: Mayo评分= $0.871 \times \ln \text{TBil} - 2.53 \times \ln \text{ALB} + 0.039 \times \text{年龄} + 2.38 \times \ln \text{PT} + 0.859 \times \text{水肿积分}$ (其中水肿积分由2~3名有经验的医师通过患者症状进行双盲评价,无水肿为0分,水肿可控制为0.5分,水肿难以控制为1分)。

1.2.3 嘌呤盒-1 (purine-rich box 1, PU-1)、TGF- β 表达水平的检测 通过实时荧光定量聚合酶链式反应检测两组外周血单个核细胞中PU-1和TGF- β 的表达水平,通过Ficoll密度梯度离心法对外周血单个核细胞进行分离,提取总RNA并完成cDNA的制备。以SYBR Green法实施扩增反应。以GAPDH为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算PU-1、TGF- β mRNA相对表达量。

1.3 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行数据处理,ALT、AST等生物化学指标、Mayo评分、外周血Th9细胞表达水平、PU-1和TGF- β mRNA相对表达

量等计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;性别、抗线粒体抗体阳性人数占比、不同超声征象占比等计数资料以例数和百分数表示,两组间比较采用 χ^2 检验。PBC患者外周血Th9细胞表达水平与肝功能指标和Mayo评分的相关性采用Pearson相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 两组患者性别、年龄、治疗时间、IgG、白细胞计数及红细胞计数差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。PBC组患者PT、ALP、AST、ALT、 γ -GT、TBil、抗线粒体抗体阳性占比、水肿积分、肝脏形态缩小人数占比、肝实质回声中结节增生表现人数占比、肝内胆管壁增强人数占比及肝实质回声中颗粒表现人数占比均显著高于对照组,ALB水平显著低于对照组 (P 均 < 0.05)。见表1。

2.2 两组外周血Th9细胞表达水平与Mayo评分 PBC组外周血Th9细胞亚群占比为(1.68 ± 0.32)%,显著高于对照组的(0.19 ± 0.04)%,PBC组Mayo评分为(6.45 ± 1.17)分,显著高于对照组的(2.10 ± 0.48)分,差异均有统计学意义 ($t = 32.670$ 、 24.323 , $P < 0.001$)。见图1。

2.3 PBC患者外周血Th9细胞表达水平与肝功能指标和Mayo评分的相关性 Pearson相关性分析表明,PBC患者外周血Th9细胞表达水平与AST、ALT、 γ -GT、TBil水平以及Mayo评分均呈正相关 (P 均 < 0.05)。见表2、图2。

2.4 两组患者PU-1、TGF- β mRNA相对表达量 PBC组PU-1和TGF- β mRNA表达量均显著高于对照组,差异有统计学意义 (t 值分别为28.293、22.383, P 均 < 0.001),见表3。

表1 PBC组和对照组患者基本资料

组别	男/女(例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	治疗时间 ($\bar{x} \pm s$, 月)	IgG ($\bar{x} \pm s$, g/L)	白细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)
PBC组($n = 50$)	39/11	50.32 ± 10.62	1.35 ± 0.33	15.32 ± 5.23	5.91 ± 2.81
对照组($n = 50$)	40/10	50.27 ± 10.57	1.41 ± 0.40	14.46 ± 5.10	5.78 ± 2.80
统计量值	$\chi^2 = 0.060$	$t = 0.024$	$t = 0.818$	$t = 0.832$	$t = 0.232$
P 值	0.806	0.981	0.415	0.407	0.817
组别	红细胞计数 ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^{12}/L$)	PT ($\bar{x} \pm s$, s)	ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST ($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)
PBC组($n = 50$)	3.25 ± 0.78	13.42 ± 1.34	391.42 ± 182.39	147.20 ± 60.28	166.19 ± 80.34
对照组($n = 50$)	3.17 ± 0.78	7.05 ± 1.01	63.29 ± 20.71	19.04 ± 7.23	24.12 ± 10.38
统计量值	$t = 0.543$	$t = 26.843$	$t = 12.640$	$t = 14.927$	$t = 12.401$
P 值	0.588	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

续表

组别	γ -GT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	TBil ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	抗线粒体抗体阳性 [例 (%)]	水肿积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
PBC 组 ($n=50$)	442.08 ± 124.47	140.58 ± 20.75	31.29 ± 7.45	25 (50.00)	0.54 ± 0.04
对照组 ($n=50$)	28.10 ± 13.82	12.84 ± 3.99	45.12 ± 1.88	14 (28.00)	0.15 ± 0.01
统计量值	$t=23.374$	$t=42.747$	$t=12.728$	$\chi^2=5.086$	$t=66.884$
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	0.024	<0.001

组别	超声征象 [例 (%)]			
	肝脏形态缩小	肝实质回声中结节 增生表现	肝内胆管壁增强	肝实质回声中颗粒表现
PBC 组 ($n=50$)	6 (12.00)	5 (10.00)	26 (52.00)	34 (68.00)
对照组 ($n=50$)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	2 (4.00)
统计量值	$\chi^2=6.383$	$\chi^2=11.111$	$\chi^2=31.710$	$\chi^2=44.444$
P 值	0.012	0.001	<0.001	<0.001

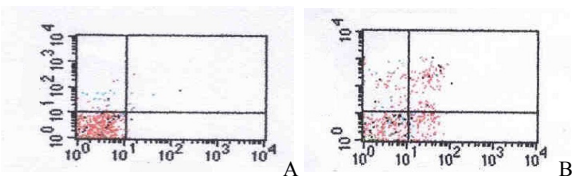


图 1 PBC 组和对照组患者外周血 Th9 细胞表达水平流式细胞图

注：A 为 PBC 组，B 为对照组

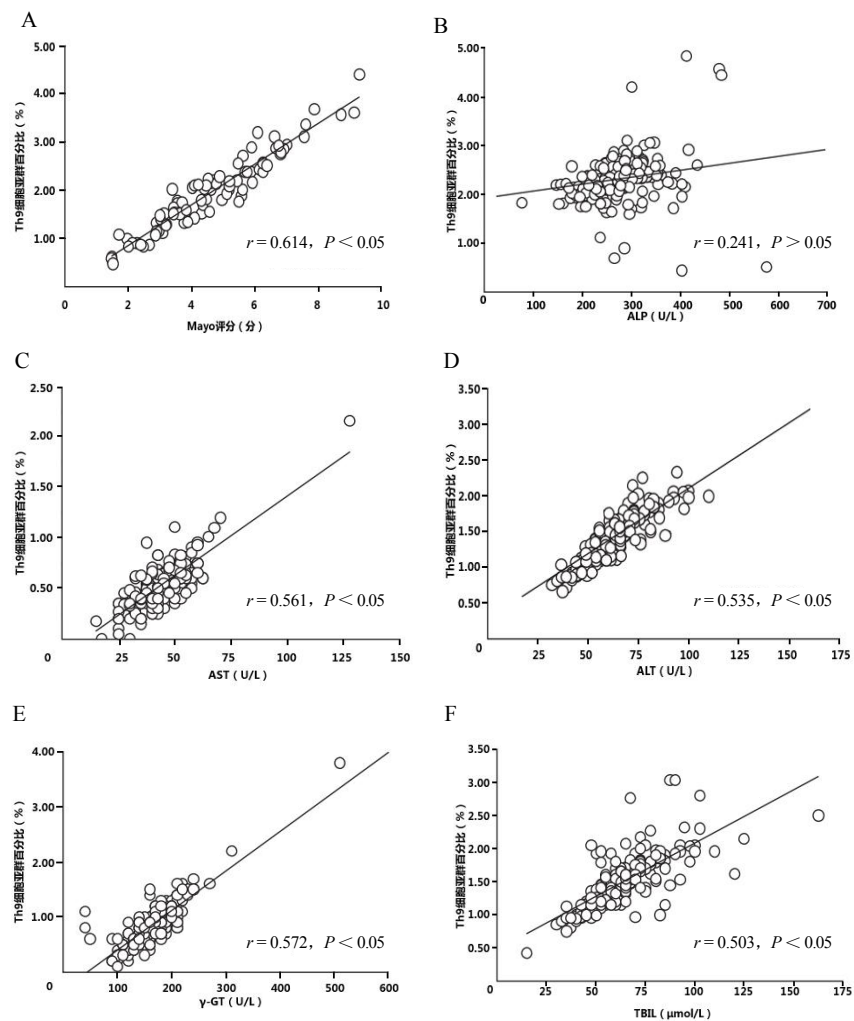


图 2 PBC 患者外周血 Th9 细胞表达水平与肝功能指标和 Mayo 评分相关性分析散点图

表2 PBC患者外周血Th9细胞亚群百分比与Mayo评分和肝功能指标的相关性分析

指标	r值	P值
Mayo评分	0.614	< 0.001
ALP	0.241	0.133
AST	0.561	0.004
ALT	0.535	0.012
γ-GT	0.572	0.001
TBil	0.503	0.018

表3 PBC组和对照组患者PU-1、TGF-β mRNA相对表达量($\bar{x} \pm s$)

组别	PU-1 mRNA	TGF-β mRNA
PBC组(n=50)	5.87 ± 1.03	4.33 ± 0.78
对照组(n=50)	1.34 ± 0.47	1.38 ± 0.51
t值	28.293	22.383
P值	< 0.001	< 0.001

3 讨论

既往研究表明,西方国家PBC发病率较高,而我国发病率较低^[7-9]。近年来,随着对PBC认识的不断加深及检测技术的逐渐提升,我国确诊例数日益增多,已成为临床较常见的自身免疫性疾病之一^[10-12]。由于PBC的具体病因和发病机制尚未完全明确,在一定程度上增加了临床诊断和治疗的难度,因此,针对PBC病理机制的深入研究将有利于疾病的个体化治疗^[13-15]。有研究表明,遗传和感染等多种因素引起的机体免疫耐受可能与PBC的发生发展密切相关^[16-19]。Th9是免疫细胞因子之一,与类风湿关节炎和系统性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病有关,然而关于Th9与PBC相关性的研究较少。

李虎等^[20]研究表明,与健康对照组相比,PBC患者Th9细胞百分比升高,且随病情的加重,Th9细胞百分比上升。本研究表明,PBC组患者外周血Th9细胞亚群百分比和Mayo评分均显著高于对照组。提示外周血Th9细胞的异常高表达可能在PBC的发生发展过程中具有重要作用。分析可能原因,Th9细胞与多种自身免疫性疾病相关,其通过分泌IL-9参与T细胞依赖的B细胞分化增殖与自身抗体的产生,且可通过与IL-9受体相结合,经由JAK-STAT等多个信号转导通路对多种靶细胞产生生物学效应,进一步促进PBC的发生发展。

Mayo评分是目前临床用于评估PBC患者病情和预后的新型有效指标,Mayo评分升高提示患者病情严重,预后较差。本研究中PBC组ALP、AST、ALT、γ-GT及TBil水平均显著高于对照组,与既往

研究结果一致^[21-23],分析原因可能在于:上述各项指标均是反映肝功能以及肝脏炎症的敏感指标,随肝功能受损及肝脏炎症的加重而升高。Pearson相关性分析表明:PBC患者外周血Th9细胞表达水平与AST、ALT、γ-GT、TBil及Mayo评分呈正相关。提示随外周血Th9细胞表达水平的升高,PBC患者的肝功能与预后越差。因此,在临床工作中对外周血Th9细胞表达水平的检测可能有助于PBC的诊断及对病情严重程度的评估,同时还可作为预后评估提供参考。

Th9细胞的生长发育受多种转录因子及细胞因子的影响,其中PU-1、TGF-β在调控Th9细胞生长过程中发挥重要作用^[24,25]。本研究中PBC组患者PU-1、TGF-β mRNA表达量均高于对照组。提示PU-1和TGF-β在PBC患者中显著高表达,可推测PU-1和TGF-β水平的升高对Th9细胞的生长发育产生了调控作用,继而引起Th9细胞数目及功能发生异常改变,进一步引起机体免疫功能紊乱,介导PBC发生发展。

综上,Th9细胞在PBC患者外周血中显著高表达,与肝功能指标及Mayo评分存在相关性。临床工作中可考虑通过检测Th9细胞表达水平来评估PBC患者的病情。

参考文献

- [1] GOET J C, HIRSCHFELD G M. Guideline review: British society of gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines[J]. Frontline Gastroenterol,2019,10(3):316-319.
- [2] CORRIGAN M, HIRSCHFELD G, GREENFIELD S, et al. Barriers to implementation of stratified care in primary biliary cholangitis: a scoping exercise[J]. BMJ Open Gastroenterol,2019,6(1):e000226.
- [3] 钱琤,谷明莉,陈燕,等.原发性胆汁性肝硬化患者外周血单个核细胞IL-23p19表达增高及意义[J].现代检验医学杂志,2016,31(2):20-21.
- [4] 何显,苏新爱,王丽华,等.乙型肝炎肝硬化患者中微小RNA-21、Th9的表达及其对肠道屏障功能调控机制的影响[J].实用医学杂志,2019,35(8):1204-1207.
- [5] 赵彩红,田志颖,张丽贤,等. Th9细胞在不同肝脏储备功能乙型肝炎肝硬化患者的表达[J].广东医学,2018,38(7):1051-1054.
- [6] MAZZI V. Mig chemokine in primary biliary cirrhosis[J]. Clin Ter,2019,170(3):e211-e215.
- [7] 王晓明,郭平,殷剑,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值在原发性胆汁性肝硬化中的诊断意义分析[J].安徽医药,2018,22(9):1729-1732.
- [8] EFE C, TAŞÇILAR K, HENRIKSSON I, et al. Validation of risk scoring systems in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cholangitis[J]. Am J Gastroenterol,2019,114(7):1101-1108.
- [9] HAO L R, LI X F, GAO C, et al. Th17/Treg cell level and clinical characteristics of peripheral blood of patients with Sjogren's syndrome complicated with primary biliary cirrhosis[J]. Medicine(Baltimore),20

- 19,98(24):e15952.
- [10] BURNEVICH E S, POPOVA E N, PONOMAREV A B, et al. Autoimmune liver disease (primary biliary cholangitis/autoimmune hepatitis-overlap) associated with sarcoidosis (clinical cases and literature review)[J]. *Ter Arkh*, 2019, 91(1): 89-94.
- [11] 刘扬河, 龙登毅, 陈建军, 等. 清营活血汤治疗原发性胆汁性肝硬化肝胆湿热型的疗效及对外周血Th17/Treg平衡的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(2): 2356-2359.
- [12] 赵彩红, 田志颖, 张丽贤, 等. 枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊对乙型肝炎肝硬化患者血清中Th9、IL-9表达影响及与肠道屏障功能的相关性研究[J]. *广东医学*, 2018, 39(23): 3538-3542.
- [13] 吴炜霖, 林德伟, 陈曲波, 等. TGF- β 1在原发性胆汁性肝硬化患者血清中的表达及与肝脏功能的关系[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(8): 1334-1336.
- [14] SUN Q, WANG Q, FENG N, et al. The expression and clinical significance of serum IL-17 in patients with primary biliary cirrhosis[J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(16): 389.
- [15] QIN Y, YIN G, XIE Q B. Severe anemia caused by hereditary hemorrhagic telangiectasia in a patient with Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(19): 2382-2383.
- [16] 刘蒲芳, 马砚博. 当归芍药汤联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效及对血清CA125、GP73、AFP-L3水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(24): 2666-2669.
- [17] JIANG Z J, LIU X, YUAN Z L, et al. Discovery of a novel selective dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist for the treatment of primary biliary cirrhosis[J]. *ACS Med Chem Lett*, 2019, 10(7): 1068-1073.
- [18] 陈丽萍, 赵红, 吕蓓, 等. 环境与原发性胆汁性肝硬化[J]. *中华肝脏病杂志*, 2016, 24(7): 541-544.
- [19] 张博, 曾帮智, 杨才勇, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者免疫功能及血清炎症因子水平的变化[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(6): 704-706.
- [20] 李虎, 陈燕, 张蕾, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者外周血Th9细胞表达增高及其临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, 31(3): 16-18.
- [21] 秦维, 陈宇萍, 杨昭, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者肝组织转化生长因子 β -1表达水平变化[J]. *实用肝脏病杂志*, 2018, 21(2): 237-240.
- [22] 杨璐萍, 朱宗国, 张然, 等. 原发性胆汁性肝硬化患者免疫功能及肝功能损伤情况研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(18): 2543-2545.
- [23] 李冰君, 朱磊, 王英德, 等. 原发性胆汁性肝硬化-自身免疫性肝炎重叠综合征合并IgG4相关性淋巴结病一例[J]. *中华消化杂志*, 2016, 36(9): 639-640.
- [24] 周正菊, 张友山, 梁彩霞, 等. ITP患者外周血Th9、Th17和Treg细胞水平及IL-9、IL-17和TGF- β 表达在ITP发病中的作用[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1): 180-184.
- [25] 庞楠楠, 安梦婷, 张峰波, 等. 细粒棘球蚴感染中TGF- β /Smad信号通路对IL-9调控作用的研究[J]. *中国寄生虫学与寄生虫病杂志*, 2018, 36(5): 460-463.

收稿日期: 2019-09-03

尹伟明, 孟伟伟, 卢小娟. 原发性胆汁性肝硬化患者外周血Th9细胞表达水平及其与肝功能和Mayo评分的相关性[J/CD]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2020, 12(2): 31-36.