

流式细胞术检测 T、B、NK 细胞儿科临床 ABC 手册

中国医师协会儿科医师分会风湿免疫专委会 中国医师协会儿科医师分会过敏专委会
中华医学会儿科分会免疫学组 中华医学会检验医学分会 中华检验医学杂志编辑委员会
临床儿科杂志编辑委员会

1 背景

流式细胞仪检测淋巴细胞亚群已较为广泛的应用于儿科临床。许多疾病涉及儿童相应免疫功能异常,但如何在临床工作中更有效的理解和应用流式细胞术以评估儿童的免疫状况,指导疾病的诊断、治疗还缺乏系统的学习材料,尤其是临床一线的儿科医务工作者对流式细胞术的临床应用更有待进一步加强认识和学习。

2 概述

流式细胞术(flow cytometry, FCM)是一种对单细胞或其他生物粒子进行定量分析和分选的手段,具有速度快、精度高、准确性好等优点,成为当代最先进的细胞定量分析技术。FCM已广泛应用于医学的基础与临床学科。

流式细胞仪主要由流动室及液流驱动系统,激光光源及光束形成系统,信号检测、存贮、光电转换系统,数据处理系统和细胞分选系统(选配)4、5部分组成。流式细胞术可以借助各种荧光染料测定各类淋巴细胞独特的细胞表面分化抗原(cluster of differentiation, CD)或细胞胞膜内的细胞因子,或细胞核的转录因子等,并可以对细胞进行分类收集和定量分析,流式细胞术能够快速测定单个细胞或细胞器的生物学性质,并把特定的细胞或细胞器从群体中加以分类收集,从而正确判断细胞的属性并对疾病作出鉴别诊断。

3 常规项目及报告形式和内容

FCM的常规项目包括:T细胞($CD3^+$)、B细胞($CD3^-CD19^+$)、NK细胞($CD3^-CD16^+CD56^+$)的绝对计数和百分比;T细胞又分为2个亚群, $CD3^+CD4^+$ 细胞和 $CD3^+CD8^+$ 细胞。实验室应该给出各个淋巴细胞

亚群的百分比,多数也会给出绝对计数。目前我国少数实验室不给绝对计数值,在这种情况下,临床医师可以根据同期(最好是相同样本)的血常规淋巴细胞绝对计数进行估算。

4 留取检测血液样本要求

FCM检测淋巴细胞亚群采用外周血标本。首选乙二胺四乙酸盐(EDTA-K2/EDTA-K3)抗凝管采集淋巴细胞亚群标本,肝素钠或柠檬酸钠抗凝血也可用于检测,但如标本同时进行白细胞计数分类,则应选择EDTA作为抗凝剂。连续检测的同一患者应固定标本采集时间,标本采集后可立即检测,不能立即检测的标本应置室温保存^[1],并在24 h内检测。

5 检测对象选择

5.1 免疫防御功能受损者

原则:免疫功能受损者均应常规评估淋巴细胞亚群。免疫防御功能受损者易发生感染,这种感染的特点是反复、严重、多种病原或特殊病原的感染,以及常规治疗效果不佳的感染。

5.1.1 反复感染 感染次数和频率过高,超出正常人群,因感染的部位不同,具体反复的次数或频率难以给出参考标准^[2]。

5.1.2 严重感染 严重感染包括必须进行住院静脉使用抗感染药物的患者,以及需进行重症监护和抢救的感染患者^[3]。

5.1.3 多种病原与特殊病原感染 包括细菌、真菌和(或)病毒等多种病原感染者;低毒病原如卡介菌、脊髓灰质炎疫苗株等的感染,对于新发现的病原种类或病原不清楚的感染病例尤其应该进行淋巴细胞亚群的检测^[4],有助于对疾病状况的评估。

5.1.4 常规治疗效果不佳的感染 病原种类明确,但按照常规或指南治疗效果不佳,除了考虑耐药等原因

之外还应考虑可能存在宿主免疫防御的受损,应及时进行淋巴细胞亚群的检测。

除了宿主免疫防御受损容易造成上述少见感染状况之外,感染本身也可造成继发性免疫防御受损,因此免疫评估应注意原发和继发两方面的问题。

5.2 免疫自稳和耐受功能受损者

免疫自稳和耐受功能受损者易发生自身免疫或自身免疫性疾病,及过敏或过敏性疾病。

5.2.1 过敏性疾病 过敏性疾病是常见多发疾病,并非所有这类患者都需要进行淋巴细胞亚群的检测。对于一些严重的过敏患儿应考虑淋巴细胞亚群的检测,包括:①婴幼儿时期全身严重湿疹样表现^[5];②嗜酸性粒细胞显著增多^[6];③血清IgE水平明显增高(IgE>1 000 IU/L)^[7];④伴有反复、严重感染的患儿。

5.2.2 自身免疫和自身炎症性疾病 自身免疫性疾病患儿检测淋巴细胞亚群有助于对疾病的免疫状况及药物治疗影响的评估。通过淋巴细胞亚群的检测,可以初步评估淋巴细胞各个亚群可能存在的原发性或继发性异常。有以下情况者都可酌情考虑进行淋巴细胞亚群检测:①存在难以控制的自身免疫反应情况及出现明显的自身免疫性淋巴增殖情况^[8,9];②合并反复感染的患儿;③存在自身炎症反应;④长期免疫抑制药物、生物制剂使用前后^[10]。

5.3 免疫监视功能受损者

免疫监视功能受损,主要引起机体发生肿瘤性改变。

5.3.1 血液系统肿瘤 儿童时期最为多见的是血液系统肿瘤^[11],这种情况应常规进行淋巴细胞亚群的评估。

5.3.2 其他肿瘤及实体瘤 其他系统肿瘤患儿也应酌情进行淋巴细胞亚群的检测。这些患儿既可能存在原发性淋巴细胞亚群的异常,也可能出现继发性改变,尤其是进行各种化疗时,淋巴细胞亚群大多会受到影响^[12]。

5.4 其他特殊情况

其他特殊情况时,也应考虑进行淋巴细胞亚群检测:①血常规中淋巴细胞明显异常^[13];②家族成员中有免疫缺陷病史;③长期使用免疫抑制剂者。

6 基本数据判断

应进行绝对计数和相对计数的判别。

6.1 相对计数的三个基本公式

流式细胞术检测淋巴细胞亚群结果应首先根据下述3个公式进行评估^[14]。

公式a: $CD3^{+}\%+CD19^{+}\%+CD16/56^{+}\%=100\%\pm 5\%$;

公式b: $CD4^{+}\%+CD8^{+}\%=CD3^{+}\%(+/-5\%)$;

公式c: $CD4^{+}/CD8^{+}$ 比值>1(1.5~2,新生儿期可达4)。

6.2 基本公式意义

$CD3^{+}\%+CD19^{+}\%+CD16/56^{+}\%$ 明显>或<100%±5%,提示检测系统异常或存在明显淋巴细胞亚群异常。 $CD4^{+}\%+CD8^{+}\%$ 明显>或< $CD3^{+}\%$,提示存在双阳性($CD4^{+}CD8^{+}$)或双阴性($CD4^{-}CD8^{-}$)T淋巴细胞。一般情况 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 比值>1,年龄越小 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 比值越大。 $CD4^{+}/CD8^{+}$ 比值<1,提示T淋巴细胞亚群存在异常。

6.3 绝对计数的判断

绝对数标准在不同仪器以及检测对象年龄和人群中存在差别,个体间的变化也比较大。各个实验室所采用的标准有所不同。应根据实验室的参考范围进行评估。

7 淋巴细胞亚群检测结果判断

7.1 基本知识

在淋巴细胞亚群结果判别中既要注意绝对计数的判别,也要判别相对数也就是百分比的变化。

淋巴细胞亚群发生变化可以是一种也可以是几种同时发生变化。这些变化可以是绝对计数的变化,也可以是相对数的变化,可以增多也可以减少。

根据基本公式a和b,一种淋巴细胞亚群绝对数的变化在检测结果中不会影响到其他亚群绝对数变化,但可能引起自身相对数和其他淋巴细胞亚群相对数的变化,应注意判别。

7.2 一种淋巴细胞亚群变化

7.2.1 根据绝对计数判断 依据绝对计数参考值范围进行判断,若一种淋巴细胞亚群明显高于或低于参考值下限,其他亚群绝对计数基本正常,则可明确此群细胞存在异常。

7.2.2 根据相对数(百分比)进行判断 若没有绝对计数报告,可根据相对百分比进行判断:①二一判别法^[14],用于判别T、B、NK三群淋巴细胞亚群中哪一种引起相对数改变的原因。根据百分比,在三种淋巴细胞中,找出二种变化趋势一致的,另一种则是异常的根源。②一二判别法^[14],用于判别T细胞两个亚群中哪一种引起相对数变化的原因。以 $CD3^{+}$ T细胞百分比变化为基准,二种T细胞亚群 $CD4^{+}$ 和 $CD8^{+}$ 哪种百分比变化趋势与 $CD3^{+}$ T一致,这种T细胞亚群则是异常的根源。可通过相同样本血常规淋巴细胞计数换算出淋巴细胞亚群的绝对计数进行验证。

7.3 二种或以上淋巴细胞亚群变化

此类情况不适合使用上述“二一判别法”和“一二判别法”。

二种或以上的淋巴细胞亚群发生变化,需要仔细甄别,这种情况也比较多见。一种情况是二种淋巴细胞亚群同时发生变化,如联合免疫缺陷病,T、B细胞都缺如;还有些是原发于一种淋巴细胞亚群的变化,其他淋巴细胞亚群因感染等因素,发生继发性改变。

7.4 数据判别流程(图1)

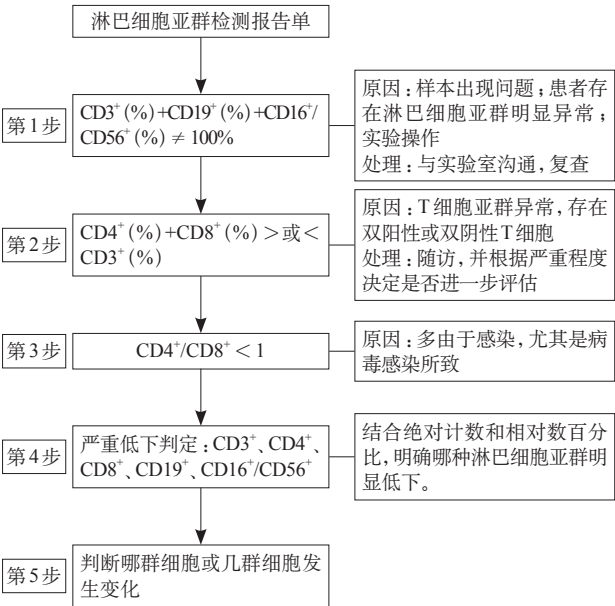


图1 淋巴细胞亚群结果判别流程

7.5 数据判断测试

7.5.1 初步能力

题目1: B细胞缺如 CD3⁺ 91.86% (3 500); CD4⁺ 52.49% (2 000); CD8⁺ 39.37% (1 500); CD19⁺ 0.26% (10); CD16/56⁺ 7.87% (300); CD4⁺/CD8⁺ 1.33。

题目2: T细胞缺如 CD3⁺ 0.61% (8); CD4⁺ 0.38% (5); CD8⁺ 0.23% (3); CD19⁺ 76.45% (1 000); CD16/56⁺ 22.94% (300); CD4⁺/CD8⁺ 1.67。

题目3: CD4⁺/CD8⁺比例倒置 CD3⁺ 43.48% (1 000); CD4⁺ 8.70% (200); CD8⁺ 34.78% (800); CD19⁺ 43.48% (1 000); CD16/56⁺ 13.04% (300); CD4⁺/CD8⁺ 0.25。

题目4: 血样本异常或实验室操作异常 CD3⁺ 35%; CD4⁺ 25%; CD8⁺ 10%; CD19⁺ 10%; CD16/56⁺ 8%; CD4⁺/CD8⁺ 2.5。

题目5: T、B细胞均缺如 CD3⁺ 2.58% (8); CD4⁺ 1.61% (5); CD8⁺ 0.97% (3); CD19⁺ 0.65% (2); CD16/56⁺ 96.77% (300); CD4⁺/CD8⁺ 1.67。

7.5.2 进阶能力

题目1: T细胞减少 CD3⁺ 32% (600); CD4⁺ 21% (400); CD8⁺ 11% (200); CD19⁺ 53% (1 000); CD16/56⁺ 16% (300); CD4⁺/CD8⁺ 2.00。

题目2: T、B细胞减少, NK细胞增多 CD3⁺ 23% (600); CD4⁺ 15% (400); CD8⁺ 7.6% (200); CD19⁺ 1.89% (50); CD16/56⁺ 76% (2 000); CD4⁺/CD8⁺ 2.00。

题目3: T细胞减少, B细胞增多 CD3⁺ 10.42% (500); CD4⁺ 6.25% (300); CD8⁺ 4.17% (200); CD19⁺ 83.33% (4 000); CD16/56⁺ 6.25% (300); CD4⁺/CD8⁺ 1.50。

题目4: CD8⁺T细胞增多 CD3⁺ 82.19% (6 000); CD4⁺ 13.70% (1 000); CD8⁺ 68.49% (5 000); CD19⁺ 13.70% (1 000); CD16/56⁺ 4.11% (300); CD4⁺/CD8⁺ 0.20。

题目5: 存在双阴性T细胞 CD3⁺ 77.59% (4 500); CD4⁺ 30.72% (1 500); CD8⁺ 20.86% (1 000); CD19⁺ 17.24% (1 000); CD16/56⁺ 5.17% (300); CD4⁺/CD8⁺ 1.5。

8 淋巴细胞亚群变化的特点和临床价值

在本部分内容中,很多情况使用“可能”、“也可能”等不确定词汇,说明外周血T、B、NK细胞绝对计数和相对百分比变化程度较大。这种变化一方面来自于儿童随年龄变化的特征,另一方面还受到许多环境、发育和疾病因素的综合影响。因此评估淋巴细胞亚群的变化不应是孤立的,应同时结合临床与其他辅助检查结果,对临床价值作出判断。淋巴细胞亚群的变化也很少与临床疾病有一一对应的情况,这些变化与临床疾病往往是一对多或多对一的。在本部分内容中,“典型案例”是属于相对比较确定或常见的情况,其他可能出现的变化,临床实际中也可能并不出现。使用本手册时应将其作为重要的临床辅助手段对待。熟练的应用还需要结合临床疾病不断的训练和总结。

8.1 单一淋巴细胞亚群变化

8.1.1 仅CD3⁺T细胞增多 CD3⁺T%增高;根据基本公式a, CD19⁺%和CD16/56⁺%相对降低。例: CD3⁺T 5 000;其他淋巴细胞无变化; CD3⁺T 90%; CD19⁺ 8%; CD16/56⁺ 1%。CD3⁺T细胞增多又可分为: ① CD4⁺细胞增多为主, CD4⁺%增高;根据基本公式b, CD8⁺%相对降低; CD4⁺/CD8⁺比值增高。如生理现象,生命早期CD4⁺T细胞相对较多,比例较高;一些细菌感染可使CD4⁺T增多,比例增高; CD4⁺/CD8⁺比值也增高。锌制剂可能使CD4⁺增多^[15]。② CD8⁺细胞增多为主, CD8⁺%增高;根据基本公式b, CD4⁺%相对降低; CD4⁺/CD8⁺比值降低。如EBV感染引起的传染性单核细胞增多症^[16];其他许多病毒感染、真菌感

染及肿瘤等也可出现此类变化。③ $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T细胞均增多, $CD4^+$ %, $CD8^+$ %无改变; $CD4^+/CD8^+$ 比值正常。

8.1.2 仅 $CD3^+$ T细胞减少 $CD3^+$ T%降低; 根据基本公式a, $CD19^+$ %和 $CD16/56^+$ %相对增高。例: $CD3^+$ T 500; 其他淋巴细胞无变化; $CD3^+$ T 10%; $CD19^+$ 80%; $CD16/56^+$ 10%。可分为: ① $CD4^+$ 细胞减少为主, $CD4^+$ %降低; 根据基本公式b, $CD8^+$ %相对增高; $CD4^+/CD8^+$ 比值降低。如HIV感染^[17]; 先天性 $CD4^+$ T细胞缺陷^[18], 特发性 $CD4^+$ T细胞减少症^[19]; 因原发性或继发性淋巴管扩张腹泻可丢失 $CD4^+$, $CD4^+$ 减少^[20]。② $CD8^+$ 细胞减少为主, $CD8^+$ %降低; 根据基本公式b, $CD4^+$ %相对增高; $CD4^+/CD8^+$ 比值增高。如先天性 $CD8^+$ T缺陷。③ $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T细胞均减少, $CD4^+$ %, $CD8^+$ %无改变; $CD4^+/CD8^+$ 比值正常, 也可因感染等因素改变。如先天性胸腺发育不良 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T均减少^[21]; 细菌感染或一些病毒感染也可以造成暂时性 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T细胞均减少; 皮炎炎时 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T细胞均减少^[22]。

8.1.3 仅 $CD19^+$ B细胞增多 $CD19^+$ B%增高; 根据基本公式a, $CD3^+$ %和 $CD16/56^+$ %相对降低; $CD4^+/CD8^+$ 比值正常。例: $CD19^+$ B 5 000; $CD3^+$ T 45%; $CD19^+$ 50%; $CD16/56^+$ 5%。如一些淋巴瘤患者 $CD19^+$ B细胞增高明显; 一些细菌、病毒感染等可以使 $CD19^+$ B暂时性增多, 比例增高, 程度相对较轻。

8.1.4 仅 $CD19^+$ B细胞减少 $CD19^+$ B%降低; 根据基本公式a, $CD3^+$ %和 $CD16/56^+$ %相对增高; $CD4^+/CD8^+$ 比值正常。例: $CD19^+$ B 50; $CD3^+$ T 85%; $CD19^+$ 1%; $CD16/56^+$ 14%。如原发性B细胞缺陷者^[23]; 部分EBV感染者, 使用利妥昔单抗治疗及部分白血病患者也可出现 $CD19^+$ B显著减少^[24]。

8.1.5 仅 $CD16/56^+$ NK细胞增多 $CD16/56^+$ NK%增高; 根据基本公式a, $CD3^+$ %和 $CD19^+$ %相对降低; $CD4^+/CD8^+$ 比值正常。例: $CD16/56^+$ NK 5 000; $CD3^+$ T 40%; $CD19^+$ 10%; $CD16/56^+$ 50%。如NK细胞淋巴瘤或白血病, 病毒感染, 化学毒物或药物中毒也可能引起。

8.1.6 仅 $CD16/56^+$ NK细胞减少 $CD16/56^+$ NK%降低; 根据基本公式a, $CD19^+$ %和 $CD16/56^+$ %相对增高; $CD4^+/CD8^+$ 比值正常。例: $CD16/56^+$ NK 10; $CD3^+$ T 80%; $CD19^+$ 19%; $CD16/56^+$ 1%。应注意, 由于 $CD16/56^+$ NK细胞正常绝对计数较少, 因此其减少对其他淋巴细胞亚群的相对数影响常常并不明显。可见于先天性NK细胞缺陷, 但十分罕见。

8.2 两种淋巴细胞亚群变化

8.2.1 $CD3^+$ T和 $CD19^+$ B细胞增多 $CD3^+$ T和 $CD19^+$ B%增高; 根据基本公式a, $CD16/56^+$ %相对降低。例: $CD3^+$ T 5 000; $CD19^+$ B 3 000; $CD3^+$ T 70%; $CD19^+$ 29%; $CD16/56^+$ 1%。注意: $CD3^+$ T增多也要参照上述“仅 $CD3^+$ T细胞增多”时判断 $CD4^+$ 和/或 $CD8^+$ 增多的情况进行进一步判断。如部分EBV感染病例 $CD8^+$ 反应性增高, $CD19^+$ 可因感染增高; 化脓性细菌感染可使 $CD19^+$ B, $CD4^+$ T增多, 因此 $CD3^+$ T也增多; $CD4^+/CD8^+$ 比值增高。其他化学品(如苯)也可能引起类似改变^[25]。

8.2.2 $CD3^+$ T和 $CD19^+$ B细胞减少 $CD3^+$ T和 $CD19^+$ B%降低; 根据基本公式a, $CD16/56^+$ %相对增高。例: $CD3^+$ T 100; $CD19^+$ B 10; $CD3^+$ T 10%; $CD19^+$ 1%; $CD16/56^+$ 89%。注意: $CD3^+$ T减少也要参照上述“仅 $CD3^+$ T细胞减少”时判断 $CD4^+$ 和/或 $CD8^+$ 减少的情况进行进一步判断。如许多重症联合免疫缺陷病时 $CD3^+$ T和 $CD19^+$ B明显减少甚至可为0^[26]; 一些严重感染或炎症可能使T、B细胞减少。身体耗竭时(如重症感染等)也会出现类似现象, 但一般不会完全缺如^[27, 28]。

8.2.3 $CD3^+$ T和 $CD16/56^+$ NK细胞增多 $CD3^+$ T和 $CD16/56^+$ NK增高; 根据基本公式a, $CD19^+$ %相对降低。注意: $CD3^+$ T增多也要参照上述“仅 $CD3^+$ T细胞增多”时判断 $CD4^+$ 和/或 $CD8^+$ 增多的情况进行进一步判断。如部分病毒感染可致 $CD8^+$ T和 $CD16/56^+$ 增多; 一些肿瘤性疾病, 自身免疫性疾病、其他病原感染也可能出现类似情况。

8.2.4 $CD3^+$ T和 $CD16/56^+$ NK细胞减少 $CD3^+$ T%和 $CD16/56^+$ %降低; 根据基本公式a, $CD19^+$ B%相对增高。注意: $CD3^+$ T减少也要参照上述“仅 $CD3^+$ T细胞减少”时判断 $CD4^+$ 和/或 $CD8^+$ 减少的情况进行进一步判断。如部分重症联合免疫缺陷病 $CD3^+$ T和 $CD16/56^+$ 可明显低下^[28]。

8.2.5 $CD19^+$ B和 $CD16/56^+$ NK细胞增多 $CD19^+$ B%和 $CD16/56^+$ %增高; 根据基本公式a, $CD3^+$ T%相对降低少见, 长期暴露于甲醛的工作者可能出现^[29]; 一些病毒感染, 如人乳头瘤病毒感染可能引起这种改变。

8.2.6 $CD19^+$ B和 $CD16/56^+$ NK细胞减少 $CD19^+$ T和 $CD16/56^+$ NK%降低; 根据基本公式a, $CD3^+$ T%相对增高。临床这种情况罕见。

8.3 三种淋巴细胞亚群变化

8.3.1 $CD3^+$ T、 $CD19^+$ B和 $CD16/56^+$ NK细胞增多 $CD3^+$ T、 $CD19^+$ B%和 $CD16/56^+$ NK%可能都正常, $CD4^+/CD8^+$ 比值可增高、正常或降低。注意: 这种情

况若无绝对计数会造成误判。如仅有相对计数时,可根据流式细胞术检测时的血常规中淋巴细胞绝对计数判断淋巴细胞是否增多。一些感染性疾病可能引起一过性类似的改变。

8.3.2 CD3⁺T、CD19⁺B和CD16/56⁺NK细胞减少 CD3⁺T、CD19⁺B%和CD16/56⁺NK%可能都正常,CD4⁺/CD8⁺比值可增高、正常或降低。注意:这种情况若无绝对计数会造成误判。如仅有相对计数时,可根据流式细胞术检测时的血常规中淋巴细胞绝对计数判断淋巴细胞是否减少。如噬血细胞综合征三系下降,各个淋巴细胞亚群也可能都减少;一些化学品如三氯乙烯可使T、B、NK细胞均减少^[30]。

临床上除上述较为常见的淋巴细胞亚群变化特点外,还有其他更为复杂的变化情况,如也可存在一种细胞亚群绝对计数增多或减少,同时另两种减少或增多的情况。

参考文献:

- [1] 中华医学会检验医学分会,卫生部临床检验中心,中华检验医学杂志编辑委员会. 流式细胞术临床应用的建议 [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(12): 1064-1073.
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 反复呼吸道感染临床概念和处理原则 [J]. 中华儿科杂志, 2008, 46(2): 108-110.
- [3] Bermejo-Martin JF, Andaluz-Ojeda D, Almansa R, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: a requisite tool for precision medicine [J]. *J Infect*, 2016. doi: 10. 1016/j. jinf. 2016. 01. 010.
- [4] Ying W, Sun J, Liu D, et al. Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94485.
- [5] Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The multi-modal immune pathogenesis of atopic eczema [J]. *Trends Immunol*, 2015, 36(12): 788-801.
- [6] Williams KW, Milner JD, Freeman AF. Eosinophilia associated with disorders of immune deficiency or immune dysregulation [J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2015, 35(3): 523-544.
- [7] Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care [J]. *Curr Opin Hematol*, 2015, 22(1): 12-22.
- [8] Shah S, Wu E, Rao VK, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(9): 462.
- [9] Lenardo M, 王晓川. 非恶性淋巴增殖性损害的研究与临床问题 [J]. 中国循证儿科杂志, 2007, 2 (2): 81-87.
- [10] Nakayama S, Iwata S, Tanaka Y. Relevance of lymphocyte subsets to B cell-targeted therapy in systemic lupus erythematosus [J]. *Int J Rheum Dis*, 2015, 18(2):208-218.
- [11] 岳保红, 孙晓莉. 正确认识流式细胞术在血液肿瘤诊断中的价值与作用 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2013, 7(12): 5201-5205.
- [12] 王玉亮, 张珩, 李光, 等. 肝癌患者外周血淋巴细胞亚群、白细胞介素2和自然杀伤细胞活性的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2004, 27(12): 844-845.
- [13] 王晓川. 血常规白细胞及其组份判读的一知半解 [J]. 中国循证儿科杂志, 2011, 6(5): 324-326.
- [14] 王晓川. 儿童临床免疫功能评价 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(21): 1635-1638.
- [15] Sazawal S, Jalla S, Mazumder S, et al. Effect of zinc supplementation on cell-mediated immunity and lymphocyte subsets in preschool children [J]. *Indian Pediatr*, 1997, 34(7):589-597.
- [16] McCall CM, Mudali S, Arceci RJ, et al. Flow cytometric findings in hemophagocytic lymphohistiocytosis [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 137(5):786-794.
- [17] Muenchhoff M, Prendergast AJ, Goulder PJ. Immunity to HIV in early life [J]. *Front Immunol*, 2014, 5:391.
- [18] Yilmaz-Demirdag Y, Wilson B, Lowery-Nordberg M, et al. Interleukin-2 treatment for persistent cryptococcal meningitis in a child with idiopathic CD4(+) T lymphocytopenia [J]. *Allergy Asthma Proc*, 2008, 29(4): 421-424.
- [19] Walker UA, Warnatz K. Idiopathic CD4 lymphocytopenia [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2006, 18(4):389-395.
- [20] Heresbach D, Raoul JL, Genetet N, et al. Immunological study in primary intestinal lymphangiectasia [J]. *Digestion*, 1994, 55(1):59-64.
- [21] 孙金嶠, 王来栓, 齐春华, 等. 部分性 DiGeorge 异常三例临床特征及分子诊断 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(12): 944-947.
- [22] Viguier M, Fouéré S, De La Salmonière P, et al. Peripheral blood lymphocyte subset counts in patients with dermatomyositis: clinical correlations and changes following therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82(2): 82-86.
- [23] Wang Y, Kanegane H, Wang X, et al. Mutation of the BTK gene and clinical feature of X-linked agammaglobulinemia in mainland China [J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(3):352-356.
- [24] Sakkas LI, Bogdanos DP. Systemic sclerosis: new evidence re-enforces the role of B cells [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(2):155-161.
- [25] Horváthová M1, Jahnová E, Palkovičová L, et al. Dynamics of lymphocyte subsets in children living in an area polluted by polychlorinated biphenyls [J]. *J Immunotoxicol*, 2011, 8(4):333-345.
- [26] 贺建新, 赵顺英, 江载芳. 重症联合免疫缺陷病 15 例 [J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23(21):1666-1668.
- [27] Chen X, Ye J, Ye J. Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets and prognosis in patients with septic shock [J].

- Microbiol Immunol, 2011, 55(10): 736-742.
- [28] Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015 [J]. J Clin Immunol, 2015, 35(8):696-726.
- [29] Jia X, Jia Q, Zhang Z, et al. Effects of formaldehyde on lymphocyte subsets and cytokines in the peripheral blood of exposed workers [J]. PLoS One, 2014, 9(8):e104069.
- [30] Lan Q, Zhang L, Tang X, et al. Occupational exposure to trichloroethylene is associated with a decline in lymphocyte subsets and soluble CD27 and CD30 markers. [J] Carcinogenesis, 2010, 31(9):1592-1596.

执笔: 王晓川 复旦大学附属儿科医院临床免疫科(上海 201102); 沈立松 上海交大医学院附属新华医院检验科(上海 200092)

参与人员: 复旦大学附属儿科医院临床免疫科 王晓川; 首都儿科研究所风湿免疫科 吴凤歧; 重庆医科大学附属儿童医院免疫科 赵晓东; 首都儿科研究所 刘哲伟; 广西医科大学附属医院儿科 农光民; 北京儿童医院感染科 刘钢; 上海交通大学附属儿童医院肾脏风湿科 黄文彦; 复旦大学附属儿科医院临床免疫科 孙金娇; 上海交大医学院附属新华医院儿科与青少年保健科 盛晓阳; 上海交大医学院附属新华医院检验科 沈立松; 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院检验科 崔巍; 成都军区总医院转化医学科 吴丽娟; 上海交通大学附属胸科医院检验科 姜加陶

(收稿日期: 2016-03-16)

第二届中国新生儿保健论坛征文及会议通知

中国妇幼保健协会新生儿保健专业委员会定于2016年7月8-10日在广州市珠江宾馆召开“第二届中国新生儿保健论坛”, 本次会议主题为: 新生儿安全管理。届时将邀请国内外知名专家就新生儿学保健各领域研究热点和前沿问题作专题报告, 并授予国家级继续教育I类学分。现在全国范围内征集会议论文, 选取优秀论文进行大会发言。

征文要求: ①内容包括新生儿安全管理的相关基础、临床、护理研究等; ②未公开发表过的学术性论文, 要具有科学性、创新性和实用性; ③来稿附800字以内的摘要, 请务必在word文档内注明作者、联系人及电话; ④以邮件形式投稿。

联系人及邮箱: 李恺 35670369@qq.com; 许芳 975463496@163.com。务必注明“新生儿会议投稿”。

截稿日期: 2016年6月22日。

会议报名请用手机扫二维码, 登录后按步骤进行, 或发邮件至上述邮箱进行报名。



中国妇幼保健协会