

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.01.007

nuocytes 相关因子在规律血液透析治疗 2 型糖尿病肾病 患者中的免疫学意义*

路 萍^{1,2}, 徐芸芸², 许化溪², 苏兆亮²(1. 江苏大学附属人民医院, 江苏镇江 212001; 2. 江苏大学基础医学与医学技术学院免疫学与
免疫检验学系, 江苏镇江 212013)

摘 要:目的 以 nuocytes 相关因子为切入点, 探讨 2 型糖尿病肾病发展及并发症形成可能的免疫学机制。
方法 选取 2013 年 11 月至 2015 年 1 月在江苏大学附属人民医院人工肾规律血液透析治疗的糖尿病肾病患者 30 例(K₀组), 该院同期门诊健康体检人员 30 例作健康对照组(N₀组), Ficoll-泛影葡胺密度离心法分离外周血单个核细胞; 实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)检测 60 例受试对象外周血单个核细胞(PBMC)中 nuocytes 相关的视黄酸受体相关孤儿受体 α (ROR α)、白细胞介素-17 受体 B(IL-17RB)、IL-33 受体 T₁/ST₂、细胞因子白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-13(IL-13)的 mRNA 水平; 同时对 Th1/Th2 特征性细胞因子 γ 干扰素(IFN- γ)和白细胞介素-4(IL-4), 转录因子 T-bet 和 GATA-3 mRNA 表达水平进行检测。所有入选对象随访 6 个月。
结果 随访期间 K₀组中 9 例男性患者因呼吸道感染性疾病住院, 设为 K₁组, 未发现其他新出现的并发症, 其他未出现呼吸道感染性疾病的 21 例设为 K₂组, 在 N₀组中选择与其年龄、性别相比配的健康体检者作为 N₁组。与 N₀组比较, K₀组患者 PBMC 中 IL-5 mRNA 表达水平升高($P < 0.05$), 其余因子 mRNA 表达水平两组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。K₁组与 N₁组相比, 相关孤儿受体 α (ROR α)、IL-17RB、T₁/ST₂、IL-5、IL-13、IL-4 mRNA 表达水平较高, T-bet mRNA 表达水平较低; K₁组与 K₂组相比, ROR α 、IL-17RB、IL-13 及 GATA3 mRNA 表达水平升高。
结论 规律血液透析治疗的糖尿病肾病患者体内存在慢性致敏状态; nuocytes 极化状态的出现和进展可能参与了规律血液透析治疗的糖尿病肾病男性患者呼吸道感染性疾病的发生。

关键词: nuocytes; 糖尿病肾病; 血液透析; 感染

中图法分类号: R692.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0022-05

The value of nuocytes related factors in regular hemodialysis treatment in patients with type 2 diabetic nephropathy in immunology*

LU Ping^{1,2}, XU Yunyun², XU Huaxi², SU Zhaoliang²(1. Department of Nephrology, The Affiliated People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang,
Jiangsu 212001, China; 2. Department of Immunology, School of Medical Science
and Laboratory Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212013, China)

Abstract: Objective To explore the contributions of nuocytes in the process and occurrence of complications in maintenance hemodialysis patients with type 2 diabetic nephropathy(DN). **Methods** From November 2013 to January 2015, in Jiangsu University People's Hospital, 30 cases of patients of artificial kidney regular hemodialysis treatment with diabetic nephropathy were selected as research group; in the same time, the 30 cases of hospital outpatient health medical personnel were selected as control group. Peripheral blood mononuclear cells were separated by Ficoll-generic shadow meglumine density centrifugation; Quantitative real-time PCR(qRT-PCR) was used to detect the nuocytes related mRNA expression levels of retinoic acid receptor-related orphan receptor α (ROR α), interleukin-17 receptor B(IL-17RB), IL-33 receptor T₁/ST₂, interleukin-5(IL-5), white cell interleukin-13(IL-13) in peripheral blood mononuclear cell(PBMC); while the Th1/Th2 characteristic of the cytokines interferon gamma(IFN- γ) and interleukin-4(IL-4), transcription factors T-bet and GATA-3 were detected at same. All the patients were followed up for 6 months. **Results** During the 6 months follow-up period, 9 cases of male patients in group K₀ were in hospital because of disease of respiratory tract infection and they were divided into group K₁, the left 21 patients in group K₀ were divided into group K₂, at the same time 6 age matched healthy male subjects(group N₁) in group N₀ were selected as comparison. Com-

* 基金项目: 江苏省镇江市 2014 年度社会发展科技支撑项目(SH2014051); 江苏省检验医学重点实验室开放基金项目(JSKLM-2014-012)。

作者简介: 路萍, 女, 副主任医师, 主要从事血液净化化学基础及临床方面的研究。

pared with group N_0 , the expression level of IL-5 mRNA in K_0 group increased ($P < 0.05$), and the expression level of other factors mRNA was not significantly different between the two groups ($P > 0.05$); Compared with K_1 and N_1 group, IL-17RB, T_1/ST_2 , ROR α , IL-5, IL-13, IL-4 mRNA expression level in group K_1 increased significantly and T-bet mRNA expression level was low; Compared with K_1 and K_2 group, the mRNA expression levels of ROR α , IL-17RB, IL-13 and GATA3 in group K_1 were higher. **Conclusion** In regular hemodialysis patients with DN, there exists chronic sensitization status. The existence of nuocytes polarization may contribute to the occurrence and development of respiratory tract infection in hemodialysis male patients with DN, but the other possible theories need to be further studied.

Key words: nuocytes; diabetic nephropathy; hemodialysis; infection

糖尿病肾病患者体内存在非常复杂的代谢紊乱,即使配合规律血液透析治疗,该疾病仍是终末期肾脏病中治疗最棘手、预后最差类型之一,深入探索其发病机制意义重大。近年来,科学家们发现一类“跨界细胞”,是天然免疫细胞中的一部分,却表现出适应性免疫细胞才具有的功能,存在于这两种免疫反应的空窗期,虽然不会独立导致疾病,却起到放大免疫反应,加重机体损伤程度的作用,nuocytes 就是其中之一。以往对 nuocytes 相关因子的研究多集中在支气管哮喘、炎症性及过敏性疾病^[1-3]。近几年也发现该类细胞的极化状态参与了病毒性肝炎、胃癌、甲状腺功能亢进等疾病的发生、发展^[4-6]。相关研究表明糖尿病肾病是一种炎症状态,免疫细胞可能参与了糖尿病肾病的发展及恶化进程^[7]。Nuocytes 的这一跨界特性是否参与了糖尿病肾病的发展及并发症的出现和进展过程,国内外少见相关报道。

本课题对在江苏大学附属人民医院人工肾规律血液透析治疗的糖尿病肾病患者进行研究,所有入选患者随访 6 个月,对随访阶段所有患者出现的并发症情况进行监测,并进一步统计分析,以期更全面地评估 nuocytes 相关因子与糖尿病肾病的关系,为从上游领域进行临床预防、干预及治疗提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 11 月至 2015 年 1 月在江苏大学附属人民医院人工肾规律血液透析治疗超过 3 个月的稳定 2 型糖尿病肾病患者 30 例(K_0 组),其中男 25 例、女 5 例,平均年龄 (54.20 ± 6.63) 岁。排除风湿、结缔组织疾病、移植肾脏疾病、囊肿性肾脏疾病(多囊肾)、肿瘤及慢性消耗性疾病患者;伴有严重的原发性心血管疾病、肝脏疾病、肺脏疾病,或影响生存的其他严重疾病及不愿参加此研究者予排除。另选取同期与 K_0 组性别、年龄相仿的门诊健康体检人员 30 例作为健康对照(N_0 组),其中男 23 例、女 7 例,平均年龄 (51.17 ± 6.42) 岁。本研究经医院伦理委员会审议通过,所有受试对象自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 透析方法 所有患者每周透析 2~3 次,均使

用聚砜膜透析器,血流速度 200~250 mL/min,透析液流速 500 mL/min。

1.2.2 随访 患者入选后随访 6 个月,对随访阶段患者新出现的感染性并发症情况进行记录。

1.2.3 外周血单个核细胞分离 所有入选者清晨空腹抽血化验,取外周静脉血 2 mL,乙二胺四乙酸二钾(EDTA- K_2)抗凝,收集血浆,人淋巴细胞分离液(天津灏洋公司)密度离心法分离外周血单个核细胞(PBMC),加入 1 mL Trizol(Invitrogen 公司)裂解细胞,−70 ℃冰箱冻存待提取 RNA。

1.2.4 总 RNA 提取、引物设计及实时荧光定量聚合酶链反应(PCR) 异硫氰酸胍-酚-氯仿法提取总 RNA,反转录合成 cDNA,以 cDNA 为模板,应用 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒(TaKaRa 公司)进行 PCR 反应,总反应体系 20 μ L,严格按照试剂盒说明书操作。分别对 nuocytes 相关的转录因子视黄酸受体相关核受体 α (ROR α)、白细胞介素-17 受体 B(IL-17RB)、IL-33 受体 T_1/ST_2 、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-13(IL-13)的 mRNA 表达水平,以及 Th1/Th2 特征性细胞因子 γ 干扰素(IFN- γ)和白细胞介素-4(IL-4),转录因子 T-bet 和 GATA-3 mRNA 表达水平进行检测。引物序列参照文献设计,由上海生工检测合格后合成。ROR α 上游引物为 5'-CTG ACG AGG ACA GGA GTA GG-3',下游引物为 5'-GTG CGC AGA CAG AGC TATT C-3',产物大小为 204 bp; IL-17RB 上游引物为 5'-CTT GGT GGC CTT CAA CAA GC-3',下游引物为 5'-AGA GCC GAC CGT TCA ATG TG-3',产物大小为 200 bp; T_1/ST_2 上游引物为 5'-AGA TGA GTC ACT GGC ATA CG-3',产物大小为 216 bp; IL-5 上游引物为 5'-ACT CTC CAG TGT GCC TAT TC-3',下游引物为 5'-CTG CTG ATA GCC AAT GAG AC-3',产物大小为 101 bp; IL-13 上游引物为 5'-GGC TGA GGT CTA AGC TAA GG-3',下游引物为 5'-GAC AGC TGG CAT GTA CTG TG-3',产物大小 368 bp; IFN- γ 上游引物 5'-GCA GAG CCA AAT TGT CTC CT-3',下游引物为 5'-ATG CTC TTC GAC CTC GAA AC-3',产物大小为 290 bp; IL-4 上游引物为 5'-CTG CAA ATC GAC ACC TAT TA-3',下游引物为 5'-

GAT CGT CTT TAG CCT TTC-3',产物大小为 449 bp;T-bet 上游引物为 5'-AAT GCA GGC TTC ATG CTG AC-3',下游引物为 5'-GCC TAC CAG AAT GCC GAG AT-3',产物大小为 314 bp ;GATA3 上游引物为 5'-TTG TGG TGG TCT GAC AGT TC-3',下游引物为 5'-AGT ACA GCT CCG GAC TCT TC-3',产物大小为 341 bp ; β -actin 上游引物为 5'-TGG CAC CCA GCA CAA TGA A-3',下游引物为 5'-CTA AGT CAT AGT CCG CCT AGA AGC A-3',产物大小为 262 bp。以目的基因 mRNA 的表达水平与内参基因 β -actin mRNA 的表达水平相对变化作为判断指标并统计分析。目的基因表达水平通过 β -actin 进行校准。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件包进行统计学处理,计量数据均用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,相关性分析用 Pearson 法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 规律血液透析治疗的糖尿病肾病患者在随访阶段并发症发生情况 K₀ 组 30 例患者中 9 例出现呼吸道感染性疾病并住院,均为男性,设为 K₁ 组,未出现其他感染性疾病;其他未出现呼吸道感染性疾病的 21 例设为 K₂ 组。因 K₁ 组均为男性患者,平均年龄 (54.56 $\pm$ 7.21)岁,故在 N₀ 组 30 例中选取 6 例与其年龄、性别相匹配的健康体检者作为 N₁ 组进行比较,平均年龄 (52.33 $\pm$ 4.50)岁。

2.2 K₀ 组与 N₀ 组研究对象 PMBC 中 nuocytes 及 Th1/Th2 相关因子 mRNA 表达水平比较 K₀ 组 nuocytes 相关因子 IL-5 mRNA 表达水平较 N₀ 组有升高,两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$);nuocytes 转录因子 ROR α ,膜受体 IL-17RB,T₁/ST₂ 及细胞因子 IL-13 mRNA 表达水平与 N₀ 组相比,有上升趋势,但差异无统计学意义 ($P>0.05$);Th1/Th2 相关因子比较,K₀ 组 GATA-3、INF- γ 、IL-4 mRNA 表达水平与 N₀ 组比较有升高趋势,T-bet mRNA 水平有下降趋势,但差异亦无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

2.3 K₁ 组及 K₂ 组患者 nuocytes 及 Th1/Th2 相关因子 mRNA 表达水平比较 与 K₂ 组患者比较,K₁ 组患者 nuocytes 转录因子 ROR α ,膜受体 IL-17RB,细胞因子 IL-13 mRNA 及 Th2 细胞转录因子 GATA-3 mRNA 表达水平均升高,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

2.4 K₁ 组与 N₁ 组研究对象 PBMC 中 nuocytes 相关因子 mRNA 表达水平比较 K₁ 组患者入选时 PBMC 的 nuocytes 相关转录因子 ROR α ,2 种膜受体 IL-17RB,T₁/ST₂,细胞因子 IL-5 mRNA 表达水平较 N₁ 组升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$);K₁ 组 INF- γ 、GATA-3 mRNA 表达水平与 N₁ 组比较有升高趋势但差异无统计学意义 ($P>0.05$);K₁ 组 IL-4 mRNA 水平较 N₁ 组升高,差异有统计学意义 ($P<0.05$);K₁ 组 T-bet mRNA 水平较 N₁ 组降低,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 1 K₀ 组与 N₀ 组研究对象 PMBC 中 nuocytes 及 Th1/Th2 相关因子 mRNA 表达水平比较结果 ($\bar{x}\pm s,n=30$)

项目	ROR α	IL-17RB	T ₁ /ST ₂	IL-5	IL-13	INF- γ	IL-4	T-bet	GATA-3
N ₀ 组	1.29E-4 $\pm$ 0.53E-4	1.65E-4 $\pm$ 0.42E-4	1.13E-3 $\pm$ 0.37E-3	7.2E-5 $\pm$ 1.2E-5	4.49E-4 $\pm$ 1.38E-4	8.4E-4 $\pm$ 1.74E-4	2.41E-5 $\pm$ 1.18E-5	2.66E-3 $\pm$ 0.37E-3	2.61E-3 $\pm$ 0.24E-3
K ₀ 组	2.54E-4 $\pm$ 0.32E-4	2.43E-4 $\pm$ 0.61E-4	2.81E-3 $\pm$ 0.89E-3	2.86E-4 $\pm$ 0.84E-4	5.13E-4 $\pm$ 0.86E-4	1.50E-3 $\pm$ 0.28E-3	4.25E-5 $\pm$ 0.75E-5	2.30E-3 $\pm$ 0.37E-3	2.78E-3 $\pm$ 0.30E-3
t	0.468	6.16	4.551	6.154	0.963	7.372	0.001	0.157	2.085
P	0.054	0.302	0.096	0.020	0.686	0.056	0.181	0.493	0.670

表 2 K₁ 组及 K₂ 组患者 nuocytes 及 Th1/Th2 相关因子 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	ROR α	IL-17RB	T ₁ /ST ₂	IL-5	IL-13	INF- γ	IL-4	T-bet	GATA-3
K ₁ 组	3.58E-4 $\pm$ 0.26E-4	6.86E-4 $\pm$ 0.97E-4	4.53E-3 $\pm$ 1.35E-3	2.78E-4 $\pm$ 0.76E-4	8.09E-4 $\pm$ 1.09E-4	1.26E-3 $\pm$ 0.44E-3	5.55E-5 $\pm$ 1.29E-5	1.62E-3 $\pm$ 0.15E-3	3.93E-3 $\pm$ 0.41E-3
K ₂ 组	2.28E-4 $\pm$ 0.34E-4	5.27E-5 $\pm$ 1.11E-5	2.42E-3 $\pm$ 0.94E-3	2.78E-4 $\pm$ 0.94E-4	4.63E-4 $\pm$ 0.92E-4	1.60E-3 $\pm$ 0.36E-3	4.44E-5 $\pm$ 0.85E-5	2.59E-3 $\pm$ 0.52E-3	2.29E-3 $\pm$ 0.34E-3
t	2.243	31.674	0.121	0.525	0.384	0.509	0.001	6.784	0.451
P	0.014	0.000	0.204	0.999	0.035	0.601	0.478	0.085	0.006

表 3 K₁ 组及 N₁ 组研究对象 nuocytes 及 Th1/Th2 相关因子 mRNA 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	ROR α	IL-17RB	T ₁ /ST ₂	IL-5	IL-13	INF- γ	IL-4	T-bet	GATA-3
K ₁ 组	3.59E-4 $\pm$ 0.26E-4	16.86E-4 $\pm$ 0.97E-4	4.53E-3 $\pm$ 1.35E-3	2.78E-4 $\pm$ 0.76E-4	8.09E-4 $\pm$ 1.09E-4	1.26E-3 $\pm$ 0.44E-3	5.55E-5 $\pm$ 1.29E-5	1.62E-3 $\pm$ 0.15E-3	3.93E-3 $\pm$ 0.41E-3
N ₁ 组	1.31E-4 $\pm$ 0.63E-4	2.26E-5 $\pm$ 1.20E-5	1.03E-3 $\pm$ 0.42E-3	7.9E-5 $\pm$ 0.15E-5	3.44E-4 $\pm$ 2.25E-4	3.84E-4 $\pm$ 0.82E-4	1.77E-5 $\pm$ 0.72E-5	4.58E-3 $\pm$ 0.81E-3	2.65E-3 $\pm$ 0.42E-3
t	1.163	0.074	4.928	9.962	0.584	6.274	3.841	3.596	0.314
P	0.002	0.011	0.034	0.031	0.060	0.083	0.046	0.001	0.057

2.5 K₁ 组患者入选时检测的 PBMC 中 nuocytes 相关因子 IL-17RB、IL-5、IL-13 mRNA 与 ROR α mRNA

表达水平相关性分析 因呼吸道感染性疾病住院的糖尿病肾病男性患者 nuocytes 受体 IL-17RB($r=0.824, P=0.006$, 图 1A)及细胞因子 IL-13($r=0.822, P=0.007$, 图 1B)、IL-5($r=0.668, P=0.049$, 图 1C)与转录因子 ROR α mRNA 表达水平呈正相关。

2.6 K₁ 组患者入选时检测的 PBMC 中 Th1/Th2 相关因子 mRNA 表达水平与 nuocytes 相关因子 mRNA 表达水平的相关性分析 结果显示除 GATA-3 与 ROR α mRNA 表达水平正相关($r=0.708, P=0.033$)外,暂未发现其他因子有明显相关性。见图 2。

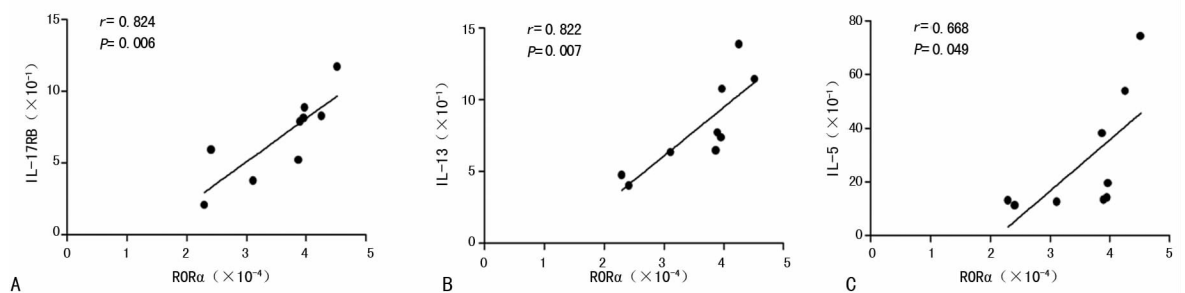


图 1 K₁ 组患者入选时 PBMC 中 L-17RB、T₁/ST₂、IL-5、IL-13 与 ROR α mRNA 表达水平相关性分析

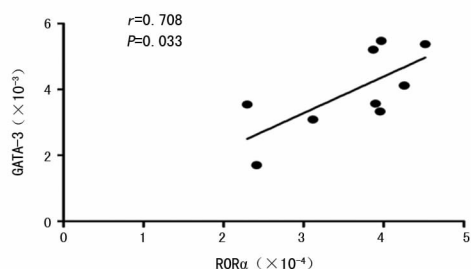


图 2 K₁ 组患者 GATA-3、ROR α mRNA 表达水平相关性分析

3 讨 论

nuocytes 在 2010 年由 NEILL 等^[8]首先报道,是外周血中的 II 型固有免疫细胞,被认为是激活 Th2 型免疫反应的第一个细胞。nuocytes 细胞来源于淋巴细胞,分化成熟取决于转录因子 ROR α 以及 Notch 信号转导途径^[9],IL-25 和 IL-33 被定义为 Th2 型免疫反应所必需,存在于 nuocytes 细胞表面的 IL-17RB、T₁/ST₂ 是针对 IL-25 和 IL-33 的天然受体,可接受此两种细胞刺激,诱生和分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 等细胞因子,促进 Th2 细胞适应性免疫应答^[10-11]。

2 型糖尿病、终末期肾衰竭、血液透析患者体内均存在微炎症状态^[12-14];规律血液透析的糖尿病肾病患者可谓是上述几类疾病极端化表现的个体,对该类人群的研究更容易发现 nuocytes 相关因子蕴藏在这类人群中的免疫学意义。

本研究显示:与 N₀ 组比较,K₀ 组患者中仅 IL-5 mRNA 表达水平升高差异有统计学意义($P<0.05$);但 K₁ 组与 N₁ 组比较,nuocytes 转录因子 ROR α 、膜受体 IL-17RB 与 T₁/ST₂ 以及细胞因子 IL-5 的 mRNA 表达水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),进一步对该组患者的 Pearson 相关性分析发现,nuocytes 膜受体 IL-17RB 及细胞因子 IL-13、IL-5 与转录因子 ROR α 的 mRNA 表达水平正相关。

IL-5 主要来源于活化的 Th2 细胞,IL-5 在黏膜免疫,维持嗜酸性粒细胞的成熟和生存、促进嗜酸性粒细胞向肺部炎症区域迁移中意义重大,引起局部或全身性的过敏性炎症反应^[15]。由此推断规律透析的糖尿病肾病患者体内存在类似于支气管哮喘及过敏性疾病的慢性致敏状态,致敏的程度决定以后出现感染性疾病发生的风险。

IFN- γ 和 IL-4 分别是 Th1 和 Th2 细胞的特征性细胞因子,其转录因子分别为 T-bet 和 GATA-3,对 Th1 和 Th2 细胞特征性细胞因子及转录因子表达水平的研究可以反映 Th1/Th2 的平衡状态。本研究并未发现 K₀ 组患者与 N₀ 组 Th1/Th2 细胞相关因子表达水平有差异,但 K₁ 组患者与 N₁ 组比较 IL-4 mRNA 表达水平升高($P<0.05$),T-bet mRNA 表达水平降低($P<0.05$)。与 nuocytes 相关因子 Pearson 相关性分析提示 GATA-3 mRNA 与 ROR α mRNA 表达水平呈正相关($r=0.708, P=0.033$)。上述结果提示因呼吸道感染性疾病住院的糖尿病肾病血液透析男性患者在感染发生的数月前体内即存在 Th1/Th2 的失衡,表现为 Th2 细胞优势化,nuocytes 相关因子的极化状态参与了这一过程。

对糖尿病肾病的研究任重道远,其中涉及免疫学机制的研究因可从上游领域干预疾病的发生、发展及并发症的形成,意义尤为重大。本文涉及的患者是一类极端化表现的个体,且样本量有限,应进一步扩大样本量,并在患者并发症出现时及治疗后重复初始试验,将更有利于全面地评估 nuocytes 相关因子在该类患者中的免疫学意义,也将为糖尿病肾病的临床治疗、并发症的预测及早期干预提供理论依据。

参考文献

[1] BARLOW J L, BELLOSI A, HARDMAN C S, et al. Innate IL-13-producing nuocytes arise during allergic lung

- inflammation and contribute to airways hyperreactivity [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(1): 191-198.
- [2] ROSTAN O, ARSHAD M I, PIQUET-PELLORCE C, et al. Crucial and diverse role of the interleukin-33/ST2 axis in infectious disease[J]. *Infect Immun*, 2015, 83(5): 1738-1748.
 - [3] SALIMI M, BARLOW J L, SAUNDERS S P, et al. A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis[J]. *J Exp Med*, 2013, 210(13): 2939-2950.
 - [4] LIANG Y, JIE Z, HOU L, et al. IL-33 induces nuocytes and modulates liver injury in viral hepatitis[J]. *J Immunol*, 2013, 190(11): 5666-5675.
 - [5] JI X, BIE Q, LIU Y, et al. Increased frequencies of nuocytes in peripheral blood from patients with Graves hyperthyroidism[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7554-7562.
 - [6] BIE Q, ZHANG P, SU Z, et al. Polarization of ILC2s in peripheral blood might contribute to immunosuppressive microenvironment in patients with gastric cancer[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014(1): 923135-923140.
 - [7] NAVARRO-GONZALEZ J F, MORA-FERNANDEZ C, DE FUENTES M M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(6): 327-340.
 - [8] NEILL D R, WONG S H, BELLOSI A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity [J]. *Nature*, 2010, 464(7293): 1367-1370.
 - [9] WONG S H, WALKER J A, JOLIN H E, et al. Transcription factor ROR α is critical for nuocyte development [J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(3): 229-236.
 - [10] CAMELO A, BARLOW J L, DRYNAN L F, et al. Blocking IL-25 signalling protects against gut inflammation in type-2 model of colitis by suppressing nuocyte and NKT derived IL-13[J]. *J Gastroenterol*, 2012, 47(11): 1198-1211.
 - [11] YASUDA K, MUTO T, KAWAGOE T, et al. Contribution of IL-33 activated type II innate lymphoid cells to pulmonary eosinophilia in intestinal nematode-infected mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(9): 3451-3456.
 - [12] 汪艳芳, 马书平, 苏永, 等. C 反应蛋白与糖尿病大血管并发症的关系[J]. *山东医药*, 2004, 44(28): 56.
 - [13] WEI X, LI Z, CHEN W, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease in first-degree relatives of chronic kidney disease patients in Southern China[J]. *Nephrology(Carlton)*, 2012, 17(2): 123-130.
 - [14] 刘尧斌, 王凉, 刘斌. 高通量血液透析对糖尿病肾病维持性血液透析患者胰岛素抵抗的影响[J]. *中国血液净化杂志*, 2011, 10(1): 22-23.
 - [15] IKUTANI M, YANAGIBASHI T, OGASAWARA M, et al. Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity [J]. *J Immunol*, 2012, 188(2): 703-713.

(收稿日期: 2017-06-10 修回日期: 2017-07-21)

(上接第 21 页)

- [4] 黎环. 地佐辛、吗啡、纳布啡对于门诊患者术后镇痛效果的比较[J]. *中国医院药学杂志*, 2013, 33(12): 978-981.
- [5] JYOTHI B, SHAIKH S, GOWDA S. A comparison of analgesic effect of different doses of intrathecal nalbuphine hydrochloride with bupivacaine and bupivacaine alone for lower abdominal and orthopedic surgeries[J]. *Indian J Pain*, 2014, 28(1): 18-24.
- [6] 鲍业忠, 张力, 祁德安, 等. 经尿道前列腺电切术后出血的原因分析及预防[J]. *实用临床医药杂志*, 2010, 14(23): 133-134.
- [7] 张鹤鹏, 俞斌, 虞峰波, 等. 高龄患者前列腺汽化电切术后围手术期并发症的防治[J]. *中国男科学杂志*, 2011, 25(11): 60-61.
- [8] 薛萍玉, 谭春娣, 许华群, 等. 经尿道等离子双极汽化前列腺电切术后膀胱痉挛的护理干预[J]. *实用临床医学*, 2013, 14(5): 86-89.
- [9] 王玥, 刘洁, 侯丽娜, 等. 患者静脉自控镇痛与患者硬膜外自控镇痛的比较[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(10): 1979-1983.
- [10] TIWARIAK, TOMAR G S, AGRAWAL J. Intrathecal bupivacaine in comparison with a combination of nalbuphine and bupivacaine for subarachnoid block: a randomized prospective double-blind clinical study[J]. *Am J Ther*, 2011, 20(6): 592-595.
- [11] CHEN M K, CHAU S W, SHEN Y C, et al. Dose-dependent attenuation of intravenous nalbuphine on epidural morphine-induced pruritus and analgesia after cesarean delivery[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014, 30(30): 248-253.
- [12] 詹玲, 陈涛, 王晶, 等. 外周阿片受体研究进展[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2013, 19(5): 289-292.
- [13] 张珣, 李志文, 赵壮, 等. 纳布啡用于剖宫产术后硬膜外自控镇痛的临床观察[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(3): 625-626.
- [14] BRESSOLLE F, KHIER S, ROCHETTE A, et al. Population pharmacokinetics of nalbuphine after surgery in children[J]. *Br J Anaesth*, 2011, 106(4): 558-565.
- [15] KUBICA-CIELINSKA A, ZIELINSKA M. The use of nalbuphine in paediatric anaesthesia[J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(3): 252-256.
- [16] 陈小波, 简道林. 椎管内应用阿片类等镇痛药长期镇痛的并发症和副作用[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(19): 3339-3341.
- [17] 谢沙, 栾永. 应用非阿片类药物防止阿片类药物引起的呼吸抑制的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(11): 1735-1737.

(收稿日期: 2017-07-25 修回日期: 2017-09-19)