

毒热平注射液体外对小鼠 T 细胞功能及杀伤 FM1 感染靶细胞功能的影响

景 珊¹ 顾立刚² 周 芸² 李澎涛¹

摘要 **目的** 观察毒热平注射液体外对小鼠 T 细胞功能及杀伤流感病毒亚甲型鼠肺适应株 (FM1) 感染靶细胞的影响。**方法** 用 MTT 法及双抗体夹心 ELISA 法检测毒热平注射液低、中、高 (2.1、8.5、17.0 μg/mL) 剂量对正常小鼠、感染流感病毒亚甲型鼠肺适应株 (FM1) 的脾细胞数目、产生干扰素-γ (IFN-γ)、白介素-10 (IL-10)、及 T 细胞杀伤 FM1 感染巨噬细胞 Ana-1 功能的影响。**结果** 毒热平注射液体外能抑制刀豆蛋白 A (Con A) 诱导的正常小鼠脾细胞的增殖, 抑制 Th2 型细胞因子 IL-10 的产生, 促进 Th1 型细胞因子 IFN-γ 的产生; 能保护 FM1 感染的小鼠脾细胞, 并抑制其产生 Th2 型细胞因子 IL-10, 而使 Th1 型细胞因子 IFN-γ 水平保持在一定的范围内; 还能直接增强 T 细胞对 FM1 感染的靶细胞 (Ana-1) 的杀伤能力 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 毒热平注射液体外作用于小鼠 T 细胞, 可增强有利于抗 FM1 感染的免疫应答。

关键词 毒热平注射液; 流感病毒亚甲型鼠肺适应株 (FM1); T 细胞; 体外实验

Effect of Dureping Injection on T-cells Function and Their Function In Killing FM1 Infected Mφ *In Vitro*

JING Shan, GU Li-gang, ZHOU Yun, et al Key Laboratory of Antivirus of the Ministry of Education, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing (100029)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of Dureping Injection (DRP) on the T-cells function of mice and the function of T-cells in killing Mφ infected by influenza virus subtype A mice-lung adaptive strain FM1 *in vitro*. **Methods** Number of splenic normal and FM1 infected T-cells in mice were measured by MTT and double-antibody sandwich ELISA, after being treated with DRP at different concentrations (2.1, 8.5 and 17.0 μg/mL), and the effect of DRP on interferon-γ (IFN-γ) and interleukin-10 (IL-10) production as well as on splenic T-cell killing FM1 infected Mφ/Ana-1 function were detected. **Results** DRP inhibited the multiplication of normal spleen T cells induced by concanavalin A *in vitro*, suppressed Th2 cell factor IL-10 production, and maintained Th1 cell factor IFN-γ at a definite level, moreover, it directly enhanced the power of T-cells in killing FM1 infected Mφ ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion** DRP could act on mice T-cells to enhance the immune response for antiinfluenza viral FM1 *in vitro*.

KEYWORDS Dureping injection; influenza virus subtype A mice-lung adaptive strain FM1; T-cell; extracorporeal experiment

流行性感冒是由流感病毒引起的一种呼吸道传染性疾病, 给人们健康生活和社会经济带来严重危害。中医药在治疗流感方面具有独特的优势, 临床疗效肯定, 近年来的实验研究表明, 中药不仅能抗病毒, 还能发挥整体调节作用, 通过调节免疫系统来发挥治疗病毒感染性疾病的作用。因此, 对中药治疗流感的免疫调节作用有进一步研究的必要。毒热平注射液是由黄芩、栀子、猪胆粉、灯盏花 4 味药组成的中药复方制剂,

共奏清热解毒、凉血通络之功。本实验主要研究毒热平注射液体外对小鼠 T 细胞功能及其杀伤流感病毒亚甲型鼠肺适应株 (FM1) 感染靶细胞功能的影响, 以明确中医药抗病毒作用机制, 为中医药的临床应用和进一步实验研究提供理论依据。

材料与方 法

1 动物、病毒及细胞 BABL/C 小鼠 (SPF 级), 雄性, 体重 13 ~ 15 g; 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 动物合格证号: SLXKC 京 2005 ~ 2006。FM1, 中国中医科学院中药所提供, -76 °C 保存备用。与 9 日龄鸡胚尿囊腔连续传代 2 次后, 测血凝滴度为

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30772872)

作者单位: 1. 北京东直门医院消化内科 (北京 100700); 2. 北京中医药大学中药抗病毒教育部重点实验室

通讯作者: 顾立刚, Tel: 13120336172, E-mail: gulgang6@263.net

2~12, 病毒对细胞 TCID₅₀ 为: 10.0~3.5/100 μL。巨噬细胞株 Ana-1: 南京凯基生物科技发展有限公司, 编号 KG-097, 由本室传代后使用。

2 药物与试剂 毒热平注射液, 棕色液体, 由黄芩、栀子、灯盏花、猪胆粉组成, 含提取物 17.4 mg/mL, 10 mL/瓶, 由广东省康美药业有限公司开发提供, 尚未上市。RPMI-1640 培养基, 刀豆蛋白 A (ConA), 四甲基偶氮唑蓝 (MTT), 均为美国 Sigma 公司生产; 小牛血清, 民海生物公司生产; 磷酸盐缓冲液 (PBS), DMSO (二甲基亚砷), Amresco 公司生产; ELISA 试剂盒由达科为生物技术有限公司提供, 批号: 干扰素-γ (IFN-γ): 070627, 白介素-10 (IL-10): 070517。

3 方法

3.1 药物细胞毒性试验 常规无菌取材得到小鼠脾细胞, 计数细胞并调整浓度到 5×10^6 个/mL, 毒热平注射液用完全 RPMI 1640 培养基从原液对倍稀释 16 个浓度, 加入铺好的 96 孔脾细胞板中, 100 μL/孔; 设正常细胞对照组, 每组设 3 个复孔。置 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中孵育 44 h, 用 MTT 法检测 OD570 吸光度 A 值。根据公式: 细胞中毒率 = (正常对照组 OD 值 - 实验组 OD 值) / 正常对照组 OD 值 × 100%。以中毒率 < 20% 筛选出药物对脾细胞的最大无毒浓度。

3.2 观察毒热平注射液对正常小鼠脾脏 T 细胞增殖功能和产生 IFN-γ、IL-10 的影响 计数小鼠脾细胞并调整浓度到 1×10^7 个/mL, 加入 ConA, 使 ConA 终浓度为 10 μg/mL, 加脾细胞于 96 孔细胞培养板中, 每孔 100 μL; 再加入不同浓度的毒热平注射液 (终浓度分别为 17.0、8.5、2.1 μg/mL) 100 μL, 每组设 3 个复孔; 培养 44 h, 吸取上清, 用 MTT 法检测 OD570 吸光度 A 值。双抗体夹心 ELISA 法检测细胞上清中 IL-10 水平。同样方法培养小鼠脾细胞于 96 孔细胞培养板中, 加入不同浓度的毒热平注射液, 分别培养 44、68 h 后, 吸取预设孔中培养上清, 用双抗体夹心 ELISA 检测试剂盒测定所收细胞培养上清中 IFN-γ 水平。

3.3 观察 FM1 对 ConA 活化 T 细胞数目和产生 IFN-γ、IL-10 的影响及毒热平注射液的干预作用 计数小鼠脾细胞并调整浓度到 5×10^6 个/mL, 加入 ConA (终浓度为 5 μg/mL), 加脾细胞于 96 孔细胞培养板中, 每孔 100 μL; 培养 24 h 后离心脾细胞板, 弃上清, 并用 PBS 洗板。加入半数细胞培养感染剂量的 100 倍 (100TCID₅₀) 的 FM1, 每孔 50 μL; 置于培养箱中吸附 1.5 h。再次离心细胞板, 吸弃上清, 加入不同浓度的毒热平注射液 (17.0、8.5、2.1 μg/mL) 100 μL;

细胞对照组与病毒对照组加不完全 1640 培养液 100 μL, 每组设 3 个复孔。分别培养 12、24、36 h, 吸取各时段孔中的上清, 并补加不完全 RPMI 1640 培养基继续培养至 36 h, 用 MTT 法检测 OD570 吸光度 A 值。用双抗体夹心 ELISA 法检测 12、24、36 h 细胞培养上清中 IFN-γ 及 IL-10 水平。

3.4 MTT 法检测毒热平注射液对小鼠 T 细胞杀伤 FM1 感染巨噬细胞 Ana-1 的影响 计数小鼠脾细胞并用完全 RPMI 1640 培养基调整浓度为 1×10^7 个/mL, 加入 ConA, 使 ConA 终浓度为 5 μg/mL, 激活 3~5 天后使用。复苏巨噬细胞 Ana-1, 传代细胞培养稳定后, 用完全 RPMI 1640 培养基调节细胞浓度为 1×10^5 个/mL, 加入 96 孔细胞板预设定的孔中, 100 μL/孔, 隔夜培养后加入 FM1 半数细胞培养感染剂量的 100 倍 (100TCID₅₀) 50 μL 攻击 1.5 h。用不完全 RPMI 1640 培养基调节 ConA 激活的 T 细胞浓度为 1×10^7 个/mL, 按照实验设计加入 96 孔 Ana-1 细胞板, 每孔 100 μL, 然后加入 3 个浓度的毒热平注射液, 细胞对照和病毒对照加不完全 RPMI 1640 培养基, 各 100 μL/孔, 每组设 3 个复孔; 分别培养 12、24 h 后用 MTT 法检测 OD570 吸光度 A 值。根据公式: 杀伤率 = [靶细胞对照组 - (杀伤实验组 - 效应细胞对照组)] / 靶细胞对照组 × 100%, 计算各组的杀伤率。

4 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件, 对计算结果进行方差分析和 *q* 检验。

结 果

1 毒热平注射液体外对正常小鼠脾细胞无毒性作用浓度的筛选 毒热平注射液高剂量时, 对小鼠脾细胞具有毒性作用。以中毒率 < 20% 筛选出毒热平对脾细胞的最大无毒性作用的浓度为 34 μg/mL。

2 毒热平注射液对正常小鼠脾脏 T 细胞增殖功能和产生 IFN-γ、IL-10 的影响 (表 1, 2) 毒热平注射液作用于经 ConA 诱导的正常小鼠脾脏 T 细胞 44 h 后, 毒热平注射液对 T 细胞的增殖具有抑制作用, 与正常组比较, 毒热平高、中剂量组的抑制作用明显 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。毒热平注射液作用于加入 ConA 的正常小鼠脾脏 T 细胞 44 h 后, 可抑制 T 细胞产生 IL-10, 毒热平高、中剂量组对脾脏 T 细胞产生 IL-10 的抑制作用明显 ($P < 0.01$)。

毒热平注射液作用于加入 ConA 的正常小鼠脾脏 T 细胞 44 h 后, 可促进 T 细胞产生 IFN-γ, 与正常组比较, 毒热平高剂量组 IFN-γ 显著升高 ($P < 0.05$), 毒热平低剂量组 IFN-γ 显著降低 ($P < 0.05$); 68 h 后, 毒热平高剂量组 IFN-γ 显著升高 ($P < 0.01$)。

表 1 毒热平注射液 44 h 对正常小鼠脏 T 淋巴细胞增殖和产生 IL-10 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	OD570 A 值	IL-10 (ng/L)
正常	3	—	1.724 \pm 0.075	234.718 \pm 4.600
毒热平高	3	17.0	1.333 \pm 0.065**	218.593 \pm 2.699**
毒热平中	3	8.5	1.619 \pm 0.086*	199.489 \pm 6.797**
毒热平低	3	2.1	1.652 \pm 0.095	—

注:与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 2 毒热平注射液对正常小鼠脏 T 细胞产生 IFN- γ 水平的影响 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	IFN- γ	
			44 h	68 h
正常	3	—	654.509 \pm 13.679	596.136 \pm 13.617
毒热平高	3	17.0	719.768 \pm 37.949*	879.472 \pm 74.562**
毒热平中	3	8.5	636.636 \pm 22.708	674.841 \pm 106.914
毒热平低	3	2.1	583.511 \pm 19.522*	632.209 \pm 56.163

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3 FM1 对 ConA 活化 T 细胞的影响及毒热平注射液的干预作用

3.1 FM1 对 ConA 活化 T 细胞数目的影响及毒热平注射液的干预作用(表 3) 与正常组比较,模型组 3 个时间点淋巴细胞数目显著减少($P < 0.05, P < 0.01$)。与模型组比较,毒热平各剂量组 12 h 脾细胞数目增加($P < 0.05, P < 0.01$)。毒热平高、中剂量组 24 h 脾细胞数目增加($P < 0.05$)。

表 3 FM1 对 Con A 活化 T 细胞数目的影响及毒热平注射液的干预作用 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	OD570 A 值		
			12 h	24 h	36 h
正常	3	—	0.357 \pm 0.004	0.381 \pm 0.064	0.317 \pm 0.032
模型	3	—	0.213 \pm 0.034**	0.239 \pm 0.036**	0.266 \pm 0.019*
毒热平高	3	17.0	0.389 \pm 0.063 $\Delta\Delta$	0.342 \pm 0.053 Δ	0.261 \pm 0.057
毒热平中	3	8.5	0.338 \pm 0.034 Δ	0.296 \pm 0.009 Δ	0.254 \pm 0.035
毒热平低	3	2.1	0.307 \pm 0.050 Δ	0.260 \pm 0.053	0.262 \pm 0.043

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组同期比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

3.2 FM1 对 ConA 活化 T 细胞产生 IFN- γ 的影响及毒热平注射液的干预作用(表 4) FM1 感染脾细胞 12 h,模型组细胞上清中的 IFN- γ 显著高于正常组($P < 0.01$);毒热平中、低剂量组此时 IFN- γ 值显著低于模型组($P < 0.05, P < 0.01$)。24 h 后正常组产生的 IFN- γ 却在 ConA 刺激下增长到最高,模型组细胞上清中产生的 IFN- γ 减少,显著低于正常组($P < 0.05$);毒热平各剂量组此时仍然能维持 IFN- γ 量在较高水平,浓度显著大于模型组($P < 0.01$)。

3.3 FM1 对 ConA 活化 T 细胞产生 IL-10 的影响及毒热平注射液的干预作用(表 5) 流感病毒 FM1 攻击脾细胞 12 h 后,模型组细胞上清中的 IL-10 高于正常组($P < 0.01$)。毒热平各剂量组 IL-10 值显著低

表 4 FM1 对 Con A 活化 T 细胞产生 IFN- γ 的影响及毒热平注射液的干预作用 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	IFN- γ		
			12 h	24 h	36 h
正常	3	—	52.421 \pm 10.240	102.595 \pm 21.735	44.511 \pm 11.436
模型	3	—	113.581 \pm 12.370**	59.471 \pm 4.650*	54.464 \pm 13.195
毒热平高	3	17.0	91.855 \pm 4.522	78.492 \pm 6.150 $\Delta\Delta$	88.865 \pm 15.834
毒热平中	3	8.5	87.346 \pm 14.503 Δ	75.869 \pm 2.556 $\Delta\Delta$	52.598 \pm 24.631
毒热平低	3	2.1	64.040 \pm 10.240 $\Delta\Delta$	80.787 \pm 5.587 $\Delta\Delta$	52.598 \pm 26.390

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组同期比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

于模型组($P < 0.05, P < 0.01$)。24 h 后,正常组细胞上清中产生的 IL-10 显著增长到最高,而模型组产生的 IL-10 显著减少,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。毒热平高、中剂量组均抑制 IL-10 的释放,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01, P < 0.05$)。

表 5 FM1 对 Con A 活化 T 细胞产生 IL-10 的影响及毒热平注射液的干预作用 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	IL-10		
			12 h	24 h	36 h
正常	3	—	22.276 \pm 3.704	39.273 \pm 4.027	22.888 \pm 3.311
模型	3	—	34.457 \pm 2.625**	17.726 \pm 1.806**	21.468 \pm 0.567
毒热平高	3	17.0	26.028 \pm 1.375 Δ	8.162 \pm 2.677 $\Delta\Delta$	17.844 \pm 3.290
毒热平中	3	8.5	14.644 \pm 2.614 $\Delta\Delta$	13.030 \pm 3.174 Δ	19.823 \pm 2.720
毒热平低	3	2.1	25.701 \pm 2.250 $\Delta\Delta$	20.895 \pm 1.043	19.510 \pm 2.553

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组同期比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

3.4 毒热平注射液对小鼠脾脏 T 细胞杀伤小鼠 FM1 感染巨噬细胞 Ana-1 的影响(表 6) T 细胞作用于 FM1 感染后的 Ana-1 细胞 12 h 后,模型组的杀伤率明显低于正常组($P < 0.05$),毒热平高剂量组杀伤效率明显高于模型组($P < 0.01$);24 h 后,模型组与正常组比较,杀伤率差异无统计学意义,毒热平高、中剂量组杀伤率均明显高于模型组($P < 0.05$)。

表 6 毒热平注射液对小鼠脾脏 T 细胞杀伤 FM1 感染 Ana-1 功能的影响 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	杀伤率	
			12 h	24 h
正常	3	—	97.841 \pm 13.503	59.253 \pm 17.618
模型	3	—	54.089 \pm 11.606*	39.011 \pm 3.840
毒热平高	3	17.0	140.428 \pm 3.262 $\Delta\Delta$	133.519 \pm 24.903 Δ
毒热平中	3	8.5	80.214 \pm 10.588	98.488 \pm 20.700 Δ
毒热平低	3	2.1	77.497 \pm 10.693	35.130 \pm 12.346

注:与正常组同期比较,* $P < 0.05$;与模型组同期比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$

讨 论

病毒侵袭机体能否致病,与机体自身的免疫力密切相关,即中医所讲“邪之所凑,其气必虚”;病毒感染后的机体病理反应与机体免疫系统的关系亦密切。流

感病毒不仅会感染靶细胞,亦可感染 T 细胞,导致 T 细胞活性丧失,且对 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞的感染率无显著差异,临床上引起的继发感染可能与免疫细胞的受损直接相关^[1]。Nichols 等^[2]用甲型流感病毒感染外周血单核白细胞,发现淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、和 CD19⁺ 细胞都会出现凋亡,只是在这些被甲型流感病毒感染的细胞中,并不是全部都发生了凋亡。然而 T 细胞是机体抗流感病毒主要的免疫细胞,抗原刺激后可定向分化成不同的类型,其中 Th2 型 CD4⁺T 细胞,可分泌 IL-4, IL-10 等细胞因子,可抑制 Th1 型 CD4⁺T 细胞的产生,主要是辅助 B 细胞发挥体液免疫的功能;Th1 型 CD4⁺T 细胞是细胞免疫应答的主要细胞,偏向分泌 IL-2、IFN- γ , IFN- γ 可激活巨噬细胞并促进其功能,促进多种细胞表达 MHC I 类和 MHC II 类分子,促进 Th0 分化为 Th1 细胞,并抑制 Th2 细胞增殖;促进 CTL 成熟及活性;促进 B 细胞分化,产生抗体及 Ig 抗体类型转换^[3]。病毒感染时 IFN- γ 可直接抑制病毒复制,提高病毒特异性抗体 IgG-2 α 水平,激活中性粒细胞功能和 NK 细胞杀伤活性。Nicole B^[4] 推测 IFN- γ 可以通过促进效应细胞迁移,或募集到感染组织来发挥抗病毒效应。

本实验结果显示,流感病毒感染 ConA 诱导过的小鼠脾细胞,模型组的脾脏 T 细胞增值状况明显下降,细胞数目明显减少,加入毒热平注射液可保护脾细胞,使 T 细胞对流感病毒 FM1 的耐受性增强,抑制 T 细胞的死亡或凋亡,但作用时间不同,对细胞的保护作用不同,在早期吸掉含药和病毒的上清并换液,毒热平能明显保护脾细胞,随着作用时间延长,其保护作用逐渐较少至无显著作用。原因可能与病毒诱导细胞凋亡和毒热平刺激细胞产生诱导凋亡的细胞因子 IFN- γ 等有关。同时流感病毒感染后,可刺激脾脏 T 细胞过早释放 IFN- γ 、IL-10,毒热平注射液能减弱这种刺激,但毒热平注射液本身又能促进 IFN- γ 的产生,而抑制 IL-10 的产生,所以在病毒感染后 12 h 内使 IFN- γ 值维持在正常组与模型组之间,高浓度 IFN- γ 值较高,低浓度的 IFN- γ 值较低,而此时毒热平注射液组的 IL-10 水平均低于模型组,其中浓度(8.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)组 IL-10 水平最低,产生这种梯度的原因可能是不同浓度发挥最高效应的时段不同,此种作用可抑制 Th2 细胞的免疫反应,抑制早期过强的炎症反应;随着作用时间延长,24 h 时模型组的 IFN- γ 值迅速下降,由于毒热平注射液对细胞保护作用,本身又促进 IFN- γ 产生,抑制 IL-10 的产生,使 IFN- γ 量维持在一定的水平,而使 IL-10 维持在较低的水平,并成剂量依赖性,从而增强 Th1 型细胞的抗病毒免疫应答,同时抑制 Th2 型细胞的免疫

反应,毒热平注射液的作用也发挥到最优;36 h 时段各组差异不其明显,原因可能是随着时间延长,细胞本身的状态变差,也与病毒诱导细胞凋亡和前期产生诱导凋亡的细胞因子 IFN- γ 作用于细胞有关,而细胞已释放出来的 IFN- γ 、IL-10 已耗竭并降解。

毒热平注射液 12、24 h 可促进 TCL 杀伤流感病毒 FM1 感染的靶细胞(Ana-1),使病毒感染的靶细胞凋亡,发挥有效的抗病毒免疫应答反应。当效靶比例为 100:1 时,杀伤效果与浓度成明显的量效关系,毒热平浓度越高,杀伤效果越明显。同时可以看出,杀伤靶细胞的同时,T 活化后又诱导自身凋亡。说明毒热平注射液对杀伤细胞的产生以及功能的发挥具有一定的上调作用,原因可能与其促进 ConA 激活的脾细胞产生诱导凋亡的细胞因子 IFN- γ 、TNF 等有关,也与其选择性地促进 Th1 型细胞的分化,促进杀伤性 T 细胞的产生有关,其作用具体靶点与通路需要进一步研究。

毒热平注射液是由黄芩、栀子、猪胆粉、灯盏花 4 味药组成的中药复方制剂,具有清热凉血、解毒通络之功。方中清热解毒与散寒通络并举,清热解毒以祛除病邪;散寒通络,防止寒凝络脉,使络脉通,病邪易祛,两者相辅相成,相得益彰,可对流感病毒引起的肺部感染起到良好的治疗作用。本实验研究结果表明,毒热平注射液可通过多种途径调节 T 细胞免疫功能,改善病毒感染时的免疫系统紊乱,增强有利于抗病毒的免疫应答,抑制病理性炎症反应,与毒热平注射液在中药药理学上的清热解毒作用相对应,也是中药复方平衡调节之效的体现。

参 考 文 献

- [1] 郑剑玲,杨秀珍,鲍蕾,等.流式细胞仪分析甲型流感病毒感染 T 淋巴细胞[J].中国公共卫生,2003,19(5):622.
Zheng JL, Yang XZ, Bao L, et al. Investigate influenza virus A infected T lymphocyte by flow cytometry. Chin J Public Health, 2003, 19(5):622.
- [2] Nichols JE, Niles JA, Roberts NJ Jr. Human lymphocyte apoptosis after exposure to influenza A virus [J]. J Virol, 2001, 73(13):5921-5929.
- [3] 张晖,马丽,韩焕兴.T 淋巴细胞在病毒免疫中作用的研究进展[J].医学综述,2006,12(2):70-72.
Zhang H, Ma L, Han HX. Role of T lymphocytes in antiviral immunity[J]. Med Recapit, 2006, 12(2):70-72.
- [4] Baumgarth N, Kelso A. In vivo blockade of gamma interferon affects the influenza virus-induced humoral and the local cellular immune responses in lung tissue [J]. J Virol, 1996, 70(7):4411-4418.

(收稿:2009-09-26 修回:2010-03-16)