

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.09.025

Tc1 和 Tc2 细胞及其相关因子的失衡在糖尿病患者外周血表达水平及其机制探讨*

张晓乐 李小毅 张红梅 刘春燕 毛春谱[△]

(江南大学附属医院 / 无锡市第四人民医院内分泌科 江苏 无锡 214062)

摘要 目的:探讨 Tc1 和 Tc2 细胞及其相关因子的失衡在糖尿病患者外周血表达水平及机制。**方法:**选取 2015 年 5 月-2017 年 5 月在我院就诊的 40 例糖尿病患者作为观察组,同期进行体检的 40 例健康志愿者作为对照组。采用流式细胞术检测观察组和对照组人群外周血中 Tc1 和 Tc2 细胞数目,酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中细胞因子白细胞介素-4(IL-4)与 γ -干扰素(IFN- γ)的水平,实时定量 PCR 检测外周血中 T-bet 和 GATA-3 的表达水平。**结果:**观察组外周血中 Tc1 细胞比例、Tc1/Tc2 比值显著高于对照组,而 Tc2 细胞比例显著低于对照组($P<0.05$)。相关性分析显示 Tc1 细胞比例及 Tc1/Tc2 比值与患者血糖成正相关,而 Tc2 细胞比例与患者血糖成负相关($P<0.05$)。观察组血清 IFN- γ 的表达水平显著高于对照组,而 IL-4 表达水平显著低于对照组($P<0.05$)。观察组 T-bet 相对表达量显著高于对照组,而 GATA-3 相对表达量显著低于对照组($P<0.05$)。**结论:**糖尿病患者外周血中 Tc1 和 Tc2 细胞失衡,细胞因子 IFN- γ 和 IL-4 表达异常,T-bet 和 GATA-3 参与糖尿病患者中 Tc1 和 Tc2 细胞失衡的调控。

关键词: Tc1; Tc2; IFN- γ ; IL-4; T-bet; GATA-3; 糖尿病

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2018)09-1717-04

Expression of Tc1 and Tc2 cells and Related Factors Imbalance in Peripheral Blood of Diabetes Mellitus Patients and Their Mechanism*

ZHANG Xiao-le, LI Xiao-yi, ZHANG Hong-mei, LIU Chun-yan, MAO Chun-pu[△]

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Jiangnan University/Wuxi Fourth People's Hospital, Wuxi, Jiangsu, 214062, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression levels and mechanism of Tc1 and Tc2 cells and related factors imbalance in peripheral blood of diabetes mellitus patients. **Methods:** A total of 40 diabetes mellitus patients, who were treated in Affiliated Hospital of Jiangnan University/Wuxi Fourth People's Hospital from May 2015 to May 2017, were chosen as observation group; 40 healthy volunteers, who had medical examinations in the same period, were chosen as control group. The cells number of Tc1 and Tc2 in the peripheral blood of the observation group and the control group were detected by flow cytometry. The levels of serum cytokines interleukin-4 (IL-4) and interferon- γ (IFN- γ) were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The expression levels of T-bet and GATA-3 in the peripheral blood were measured by quantitative real-time PCR. **Results:** The proportion of Tc1 cells and Tc1/Tc2 ratio in the peripheral blood of the observation group were significantly higher than those in the control group, while the proportion of Tc2 cells was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the proportion of Tc1 cells and Tc1/Tc2 ratio were positively correlated with the patients' blood glucose, while the proportion of Tc2 cells was negatively correlated with the patients' blood glucose ($P<0.05$). The expression level of IFN- γ in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the expression level of IL-4 was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The relative expression of T-bet in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the GATA-3 was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The Tc1 and Tc2 cells in the peripheral blood of patients with diabetes mellitus are out of balance, and cytokines IFN- γ and IL-4 express abnormally; T-bet and GATA-3 participate in the regulation of Tc1 and Tc2 cell imbalance of the patients with diabetes mellitus.

Key words: Tc1; Tc2; IFN- γ ; IL-4; T-bet; GATA-3; Diabetes mellitus

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)09-1717-04

前言

糖尿病是我国主要的慢性非传染性疾病之一^[1]。糖尿病以高血糖为主要特征,持续的高血糖引发心脏、血管、眼、肾、神经

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(MF2012347)

作者简介:张晓乐(1986-),女,硕士,主治医师,主要从事糖尿病及其发病机制方面的研究,E-mail: twodang@126.com

[△] 通讯作者:毛春谱(1976-),男,硕士,副主任医师,主要从事糖尿病慢性并发症的防治,E-mail: mcp_wuxi@163.com

(收稿日期:2017-08-23 接受日期:2017-09-18)

等组织的慢性进行性病变,导致其功能缺陷及衰竭^[23]。糖尿病对人体健康的危害,已成为我国重大公共卫生问题。糖尿病发病原因尚未明确,目前认为炎症反应在糖尿病的发生中发挥重要作用^[45]。细胞毒性 T 细胞(Tc 细胞)即 CD8⁺T 细胞,是特异性细胞免疫的重要效应细胞。根据分泌细胞因子的类型,Tc 细胞主要可分为两个亚群:Tc1 和 Tc2。Tc1 亚群细胞分泌白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)与 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)而不产生白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)^[6]。Tc2 亚群细胞分泌 IL-4,而不分泌 IL-2 和 IFN- γ ^[7]。T-bet 和 GATA-3 是对 Tc 细胞分化起调控作用的转录因子,在 Tc1/Tc2 失衡中发挥一定的作用。研究表明 Tc1/Tc2 失衡与肝硬化、再生障碍性贫血、类风湿性关节炎等多种疾病的发生发展密切相关^[8]。然而,目前关于 Tc1 和 Tc2 细胞及其相关因子的失衡在糖尿病发病中的作用与机制却并不是很清楚。本研究分析了糖尿病患者外周血 Tc1 和 Tc2 细胞数目及其相关因子的表达水平,并对其在糖尿病中失衡的机制进行探讨,旨在为糖尿病在临床上提供评估。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 5 月-2017 年 5 月在我院就诊的 40 例糖尿病患者作为观察组,纳入标准:(1)所有患者符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准^[9];(2)随机血糖 >11.1 mmol/L,空腹血糖 >7 mmol/L;(3)所有患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)患有其他严重代谢性疾病者;(2)合并严重心肺功能障碍者、恶性肿瘤者;(3)精神疾患无法配合研究者。其中男 17 例,女 23 例,年龄范围 46-71 岁,平均(55.7 $\pm$ 8.6)岁。选取同期进行体检的 40 例健康志愿者作为对照组,其中男 19 例,女 21 例,年龄范围 41~69 岁,平均(52.3 $\pm$ 7.1)岁。两组患者在年龄、性别等一般资料方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 主要试剂

RMPI 1640 培养基和胎牛血清购于 Gibco 公司;PMA、离子霉素、莫能菌素购于 sigma 公司;PE 标记的鼠抗人 CD8 单克隆抗体和 IL-4 单克隆抗体,FITC 标记的鼠抗人 IFN- γ 单克隆抗体购于 eBioscience 公司;IL-4、IFN- γ 检测试剂盒(eBioscience 公司)购于联科生物技术公司;Trizol 购自 Thermo 公司;逆转录试剂盒及 PCR 试剂盒购自 Takara 公司。

1.3 外周血样本的收集与处理

测空腹血糖后,抽取静脉血 3 管,1 管用于流式细胞仪分析,1 管离心分离上层血浆,1 管离心分离血清,-80℃冰箱保存

待测。

1.4 流式细胞术检测 Tc1、Tc2 细胞数量

取 1 mL 外周血,与 RMPI640 培养基按 1:1 比例混合,然后分别加入 10 μ L 聚甲基丙烯酸(5 ng/mL)、离子霉素(1 μ mol/L)和莫能菌素(2 μ mol/L),混匀后置于 37℃,5% CO₂ 的培养箱中孵育 4 h。加入 CD8 荧光单抗,室温避光孵育 15 min。每管混合液加入 2 mL 红细胞裂解液,避光孵育 10 min,待红细胞溶解后离心弃上清液。缓冲液洗涤后加入破膜缓冲液,孵育 10 min 后离心,弃上清。加入鼠抗人 IL-4、鼠抗人 IFN- γ 单抗,室温避光孵育 30 min,缓冲液洗涤。每管加入 500 μ L 2%多聚甲醛悬浮细胞,4℃冰箱保存,24 h 内上机检测。

1.5 酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清中细胞因子

IL-4、IFN- γ 检测采用双抗夹心法,实验操作严格按照试剂盒说明书进行,使用 BioRad 酶标仪(SM600)于 450nm 处检测各孔吸光值。

1.6 血浆标本总 RNA 提取、逆转录及实时定量 PCR 反应

取 200 μ L 血浆,加入 1 mL Trizol,按照说明书步骤抽提总 RNA,提取的总 RNA 经电泳及定量后,使用逆转录试剂盒进行逆转录,cDNA 产物 -20℃保存备用。PCR 反应条件:95℃变性 30s、60℃退火 30 s,然后 70℃延伸 30 s,共 40 个循环。以 β -actin 作为内参。T-bet 引物序列:正链 5'- GTT CCC ATT CCT GTC ATT TAC T-3',负链 5'- TCT CCG TCG TTC ACC TCAA-3';GATA-3 引物序列:正链 5'- GTA GCT GTAAGG CAT GAAGGA TG-3',负链 5'- ACT GGT GAA CGG TAA CAC TGATT-3'; β -actin 引物序列:正链 5'- AAAGACCTG-TACGCCAACAC-3',负链 5'-GTCATACTCCTGCTTGCT-GAT-3'^[10]。

1.7 统计学分析

所有数据采用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析。计数资料用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用均值 $\pm$ 标准差表示,均通过正态性检验,组间比较采用 t 检验,并以箱式图描述。此外,采用 Pearson 相关检验分析 Tc1、Tc2 细胞比例及 Tc1/Tc2 与血糖的相关性。 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者外周血中 Tc1 和 Tc2 细胞比例

观察组外周血中 Tc1 细胞比例、Tc1/Tc2 比值显著高于对照组,而 Tc2 细胞比例显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。该结果表明糖尿病患者外周血中存在 Tc1 和 Tc2 细胞失衡。

表 1 两组患者外周血中 Tc1 和 Tc2 细胞比例

Table 1 Proportion of Tc1 and Tc2 cells in peripheral blood of two groups

Groups	n	Proportion of Tc1(%)	Proportion of Tc2(%)	Tc1/Tc2
Control group	40	8.23 $\pm$ 1.61	2.33 $\pm$ 0.91	3.53 $\pm$ 1.14
Observation group	40	15.17 $\pm$ 4.93	1.88 $\pm$ 0.56	8.07 $\pm$ 1.42
t		8.515	2.664	15.768
P		0.000	0.010	0.000

2.2 两组患者外周血中 Tc1、Tc2 细胞比例与血糖的关系

观察组 Tc1 细胞比例与血糖呈正相关($r=0.327, P<0.05$), Tc2 细胞比例与血糖呈负相关($r=-0.117, P<0.05$), Tc1/Tc2 比值与血糖成正相关($r=0.751, P<0.05$)。该结果表明糖尿病患者血糖水平异常与中 Tc1、Tc2 细胞比例失衡相关。在对照组正常人中,并未发现 Tc1、Tc2 细胞比例及 Tc1/Tc2 比值与血糖水平

存在相关性。

2.3 两组患者外周血中细胞因子 IFN- γ 和 IL-4 的表达水平

观察组血清 IFN- γ 的表达水平显著高于对照组,而 IL-4 表达水平显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示细胞因子与糖尿病的进展有着密切的联系。见表 2。

表 2 两组患者血清中 IL-4 和 IFN- γ 的表达水平

Table 2 Expression levels of IL-4 and IFN- γ in two groups

Groups	n	IFN- γ (pg/mL)	IL-4(pg/mL)
Control group	40	12.75 $\pm$ 6.55	2.83 $\pm$ 1.18
Observation group	40	25.31 $\pm$ 7.68	2.15 $\pm$ 1.44
t		7.943	2.332
P		0.000	0.022

2.4 两组患者外周血中 T-bet 和 GATA-3 的相对表达水平

实时定量 PCR 结果显示,观察组 T-bet 的相对表达水平显著高于对照组,而 GATA-3 的相对表达水平显著低于对照组,

差异有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 3。两组数据分布的箱式图(中位数,数值范围,1/4、3/4 分位数及 IQR 等)见图 1。

表 3 两组患者外周血中 T-bet 和 GATA-3 相对表达水平

Table 3 Expression levels of T-bet and GATA-3 in peripheral blood of two groups

Groups	n	Relative expression level of T-bet	Relative expression level of GATA-3
Control group	40	1.12 $\pm$ 0.37	1.67 $\pm$ 0.42
Observation group	40	1.62 $\pm$ 0.42	1.08 $\pm$ 0.41
t		5.650	6.358
P		0.000	0.000

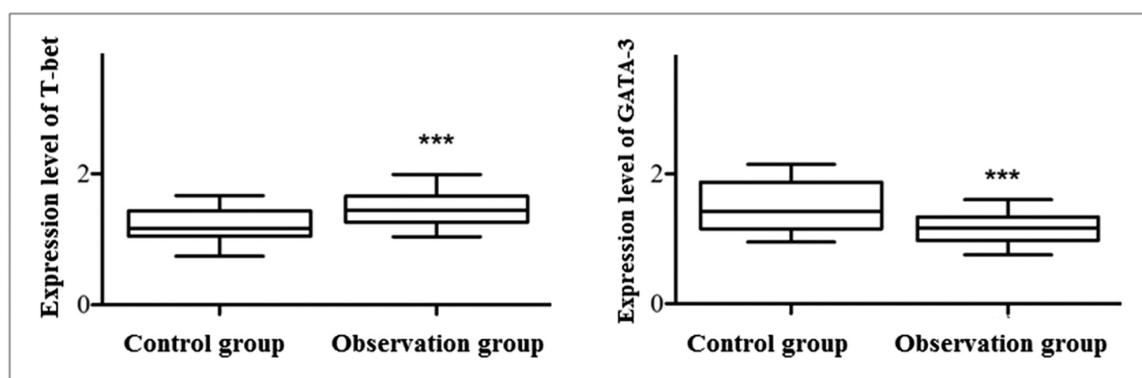


图 1 两组 T-bet 和 GATA-3 表达水平的箱式图

Fig. 1 Box type diagram of T-bet and GATA-3 expression levels in two groups

Note: Median (range) of T-bet=1.05 (0.83-1.82), median (range) of GATA-3=1.38 (0.95-2.22) in control group; Median (range) of T-bet=1.73 (0.98-2.11), median (range) of GATA-3=1.03 (0.74-1.76) in observation group; Compared with the control group,*** $P=0.000$.

3 讨论

随着生活水平的提高,我国糖尿病患者的人数与日俱增,糖尿病对人体健康的危害问题已成为人们日益关注的问题^[11,12]。研究表明糖尿病患者体内多存在自身免疫异常,因此对糖尿病患者体内异常免疫机制的研究可为糖尿病的治疗提供重要依据^[13-15]。Tc1 和 Tc2 细胞是 CD8⁺T 细胞的两个重要亚群,是免疫反应中的重要成员^[16]。Tc1 和 Tc2 细胞通过介导免疫调节以及分泌相应细胞因子,参与调节体内各种生理及病理反应,

如抵抗感染、移植排斥、过敏反应、肿瘤发生等。Tc1 和 Tc2 细胞稳态失衡参与多种免疫性疾病的发生发展^[17,18]。

糖尿病发病的炎症学说表明免疫炎症反应细胞与糖尿病密切相关,既往研究表明 CD8⁺T 细胞可促进引起 β 细胞损伤的细胞炎症反应和自身免疫应答,同时还可释放相应细胞因子参与糖尿病进展^[19,20]。本研究通过检测糖尿病患者和正常人群外周血中 Tc1、Tc2 细胞比例和 IFN- γ 、IL-4 因子水平,探讨 Tc1 和 Tc2 细胞及其相关因子的失衡在糖尿病患者发病中的意义。结果显示糖尿病患者外周血中 Tc1 细胞比例及 Tc1/Tc2

比值高于正常人群,而 Tc2 细胞比例则低于正常人群,表明糖尿病患者免疫平衡偏向于 Tc1。相关性分析显示糖尿病患者 Tc1 细胞比例、Tc1/Tc2 比值与血糖呈正相关,Tc2 细胞比例与血糖呈负相关,提示糖尿病患者长期处于高血糖状态可能是导致机体免疫功能紊乱的原因之一^[21-23]。此外 Tc1 和 Tc2 细胞稳态失衡导致 IFN- γ 在糖尿病患者中的表达水平显著更高,而 IL-4 在糖尿病患者中表达显著更低,以上结果提示了 Tc1 和 Tc2 细胞及相关因子的失衡与糖尿病的发生发展有着密切的联系。前期研究报道 Tc2 细胞可抑制 Th0 向 Th1 细胞分化而导致 Th1/Th2 免疫失衡^[25,26],提示 Tc1、Tc2 细胞数目紊乱可能通过影响 Th1/Th2 比例而参与糖尿病的发展,但该结果还需要进一步证实。为进一步探讨 Tc1 和 Tc2 细胞及相关因子的在糖尿病患者外周血中失衡的机制,我们检测了转录因子 T-bet 和 GATA-3 的表达水平。T-bet 是 IFN- γ 基因的反式激活剂,可促进 IFN- γ 的表达,维持 Tc1 细胞极化^[27];GATA-3 则可通过加速 IL-4 的表达,促进 Tc2 分化并抑制 Tc1 分化^[28,29]。本研究发现 T-bet 在糖尿病患者的相对表达量显著高于正常人群,GATA-3 在糖尿病患者的相对表达量低于正常人群。该结果表明 T-bet 和 GATA-3 表达异常对糖尿病患者中 Tc1、Tc2 平衡紊乱中起着重要调控作用^[30]。

综上所述,Tc1 和 Tc2 细胞及其相关因子的失衡在糖尿病患者发病过程中发挥着重要的作用,T-bet 和 GATA-3 在一定程度上参与糖尿病患者中 Tc1 和 Tc2 细胞失衡的调控。

参考文献(References)

- [1] 田德兴,唐微,肖贞良,等.糖尿病合并侵袭性肺真菌感染的危险因素及预后分析[J].现代生物医学进展,2017,17(12): 2252-2255
Tian De-xing, Tan Wei, Xiao Zhen-liang, et al. Risk Factors and Prognosis of Invasive Pulmonary Fungal Infection in Patients with Diabetes Mellitus [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2017, 17(12): 2252-2255
- [2] Ducat L, Rubenstein A, Philipson LH, et al. A review of the mental health issues of diabetes conference [J]. Diabetes care, 2015, 38(2): 333-338
- [3] Rinaldo L, McCutcheon BA, Gilder H, et al. Diabetes and Back Pain: Markers of Diabetes Disease Progression Are Associated With Chronic Back Pain[J]. Clin Diabetes, 2017, 35(3): 126-131
- [4] Zarei-Shargh P, Mehdizadeh-Hakkak A, Bagherniya M, et al. Adherence to Hypoglycemic Medication among Insulin-Treated Patients with Type 2 Diabetes[J]. Iran J Med Sci, 2017, 42(4): 420-421
- [5] Tang XN, Liebeskind DS, Towfighi A. The Role of Diabetes, Obesity, and Metabolic Syndrome in Stroke [J]. Semin Neurol, 2017, 37(3): 267-273
- [6] 李培育,高宏伟,董天威,等.2型糖尿病伴抑郁症患者外周血 Th1/Th2/Th17 相关细胞因子水平变化[J].中国老年学杂志,2015, 35(16): 4559-4560, 4561
Li Pei-yu, Gao Hong-wei, Dong Tian-wei, et al. Changes of Th1/Th2/Th17 related cytokines in peripheral blood of patients with type 2 diabetes mellitus complicated with depression [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2015, 35(16): 4559-4560, 4561
- [7] Planas R, Metz I, Ortiz Y, et al. Central role of Th2/Tc2 lymphocytes in pattern II multiple sclerosis lesions [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2015, 2(9): 875-893
- [8] Haghsheenas MR, Khademi B, Ashraf MJ, et al. Helper and cytotoxic T-cell subsets (Th1, Th2, Tc1 and Tc2) in benign and malignant salivary gland tumors[J]. Oral Dis, 2016, 22(6): 566-572
- [9] 方超,秦芬,白杨,等.小剂量阿司匹林联合复方丹参滴丸对 2 型糖尿病患者血液高凝状态的影响[J].重庆医学,2017, 46(4): 486-488
Fang Chao, Qin Fen, Bai Yang, et al. The effect of combinatory use of small dosage of aspirin with compound danshen dropping pills on type 2 diabetes patients' hypercoagulation blood [J]. Chongqing Medicine, 2017, 46(4): 486-488
- [10] 边可,熊琦,雷微,等.梅毒血清固定患者外周血单个核细胞中转录因子 T-bet/GATA-3 的表达[J].中国皮肤性病学杂志,2017, 31(3): 258-262
Bian Ke, Xiong Qi, Lei Wei, et al. Expression of transcription factor T-bet/GATA-3 in peripheral blood mononuclear cells of patients with syphilis sero immobilization [J]. The Chinese Journal of Dermatovenereology, 2017, 31(3): 258-262
- [11] Mortada I. Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension: an Emerging Association [J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(9): 69
- [12] Grotz AK, Gloyn AL, Thomsen SK. Prioritising Causal Genes at Type 2 Diabetes Risk Loci[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(9): 76
- [13] Yi SS, Chamany S, Thorpe L. Academic and Government Partnerships to Address Diabetes in the USA: a Narrative Review [J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(9): 75
- [14] Mantovani A, Targher G. Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease[J]. Ann Transl Med, 2017, 5(13): 270
- [15] 李丽.结核病合并糖尿病免疫特征研究进展[J].中华微生物学和免疫学杂志,2016, 36(7): 549-554
Li Li. Advances in immune characteristics of tuberculosis patients complicated with diabetes mellitus[J]. Chinese Journal Microbiol Immunol, 2016, 36(7): 549-554
- [16] Wada J, Makino H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(1): 13-26
- [17] Xu X, Zheng S, Yang F, et al. Increased Th22 cells are independently associated with Th17 cells in type 1 diabetes [J]. Endocrine, 2014, 46(1): 90-98
- [18] Wang W, Li P, Yang J. Decreased Circulating Interleukin-35 Levels Are Related to Interleukin-4-Producing CD8⁺T Cells in Patients with Allergic Asthma [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2015, 14(4): 379-385
- [19] Crunkhorn S. Type 2 diabetes: Broccoli extract lowers glucose levels [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(8): 530
- [20] Kracht MJ, Van Lummel M, Nikolic T, et al. Autoimmunity against a defective ribosomal insulin gene product in type 1 diabetes [J]. Nat Med, 2017, 23(4): 501-507
- [21] Sokolova RN, Yankova RK, Abadjieva TI, et al. Association between Type 2 Diabetes, Obesity and Key Immunological Components of IgE-mediated Inflammation [J]. Folia Med (Plovdiv), 2017, 59(2): 159-164
- [22] Lee YH, Martin-Orozco N, Zheng P, et al. Inhibition of the B7-H3 immune checkpoint limits tumor growth by enhancing cytotoxic lymphocyte function[J]. Cell Res, 2017, 27(8): 1034-1045

- 肌肥大的疗效观察 [J]. 中国美容整形外科杂志, 2016, 27(9): 520-523
- Xue Zi-han, Chen Zhao-yang, Li Nan, et al. Curative effect of botulinum toxin A on treatment of masseter hypertrophy by ultrasonic measurement [J]. Chinese Journal of Aesthetic and Plastic Surgery, 2016, 27(9): 520-523
- [21] 陈刚, 黄金龙, 张骏, 等. 射频消融与 A 型肉毒毒素治疗咬肌良性肥大的临床效果比较 [J]. 中华医学美容杂志, 2015, 21(6): 357-360
- Chen Gang, Huang Jin-long, Zhang Jun, et al. Comparison of clinical efficacy between radiofrequency ablation and botulinum toxin type A in treatment of benign masseter [J]. Chinese Journal of Medical Aesthetics and Cosmetology, 2015, 21(6): 357-360
- [22] Park YW, Kim SG, Jo YY. S100 and p65 expression are increased in the masseter muscle after botulinum toxin-A injection [J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2016, 38(1): 33
- [23] Quezada-Gaon N, Wortsman X, Peñaloza O, et al. Comparison of clinical marking and ultrasound-guided injection of Botulinum type A toxin into the masseter muscles for treating bruxism and its cosmetic effects[J]. J Cosmet Dermatol, 2016, 15(3): 238-244
- [24] 薛紫涵, 陶然, 韩岩, 等. A 型肉毒毒素注射治疗良性咬肌肥大的主观疗效评价[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(12): 1270-1272
- Xue Zi-han, Tao Ran, Han Yan, et al. Subjective evaluation of curative effect of botulinum toxin type A on masseter hypertrophy[J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2016, 37(12): 1270-1272
- [25] No YA, Ahn BH, Kim BJ, et al. Three-dimensional CT might be a potential evaluation modality in correction of asymmetrical masseter muscle hypertrophy by botulinum toxin injection [J]. J Cosmet Laser Ther, 2016, 18(2): 113-115
- [26] Bae JH, Choi DY, Lee JG, et al. The risorius muscle: anatomic considerations with reference to botulinum neurotoxin injection for masseteric hypertrophy[J]. Dermatol Surg, 2014, 40(12): 1334-1339
- [27] Klein FH, Brenner FM, Sato MS, et al. Lower facial remodeling with botulinum toxin type A for the treatment of masseter hypertrophy[J]. An Bras Dermatol, 2014, 89(6): 878-884
- [28] 郭好, 刁雪红, 夏文, 等. A 型肉毒毒素注射后咬肌形态与肌力改变的非侵入性监测[J]. 中华整形外科杂志, 2016, 32(6): 437-440
- Guo Yu, Diao Xue-hong, Xia Wen, et al. Noninvasive monitoring of changes in the structure and function of masseter muscles after the injection of botulinum toxin type A [J]. Chinese Journal of Plastic Surgery, 2016, 32(6): 437-440
- [29] Song JH, Cho ES, Kim ST, et al. Change of distribution and timing of bite force after botulinum toxin type A injection evaluated by a computerized occlusion analysis system [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(4): 1123-1129
- [30] Bhattacharjee K, Singh M, Bhattacharjee H. Extended effect after a single dose of type A botulinum toxin for asymmetric masseter muscle hypertrophy[J]. Indian J Plast Surg, 2015, 48(2): 196-199

(上接第 1720 页)

- [23] Lavoie S, Garrett WS. Fighting Fire with Fiber: Preventing T Cell Infiltration in Diabetes[J]. Cell Metab, 2017, 26(1): 8-10
- [24] Pugliese A. Autoreactive T cells in type 1 diabetes [J]. J Clin Invest, 2017, 127(8): 2881-2891
- [25] Fan Y. Bait and Trap: Enriching Autoreactive T Cells With β -Cell Antigen-Loading Biomaterial Scaffolds for Early Detection of Type 1 Diabetes[J]. Diabetes, 2017, 66(8): 2066-2068
- [26] 李大伟, 陈金妮, 曹晓琳, 等. 糖尿病患者外周血 Th17/Treg 细胞及相关细胞因子的表达变化 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(30): 5987-5989, 5960
- Li Da-wei, Chen Jin-ni, Cao Xiao-lin, et al. Expression of Th17/Treg cells and related cytokines in peripheral blood of patients with diabetes mellitus [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(30): 5987-5989, 5960
- [27] 江万航, 刘国标, 卫安娜, 等. 免疫调节剂对肺结核合并 2 型糖尿病 T 细胞亚群及痰菌阴转的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(3): 505-507
- Jiang Wan-hang, Liu Guo-biao, Wei An-na, et al. Effect of immune modulators on T Cell subsets and sputum conversion in tuberculosis patients complicated with type II diabetes[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine, 2016, 21(3): 505-507
- [28] O'Garra A, Gabryšová L. Correction: Transcription Factors Directing Th2 Differentiation: Gata-3 Plays a Dominant Role [J]. J Immunol, 2016, 197(11): 4504
- [29] Ukah TK, Cattin-Roy AN, Chen W, et al. On the Role IL-4/IL-13 Heteroreceptor Plays in Regulation of Type 1 Diabetes[J]. J Immunol, 2017, 199(3): 894-902
- [30] Vaseghi H, Sanati MH, Jadali Z. T-helper Cell Type-1 Transcription Factor T-Bet Is Down-regulated in Type 1 Diabetes [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2016, 15(5): 386-393