

类风湿关节炎患者外周血 Th17 细胞的检测及其临床意义

于月红,孙海玲,钱 雷(江苏省滨海县人民医院检验科 224500)

【摘要】 目的 探讨 Th17 细胞与类风湿关节炎(RA)疾病的相关性。**方法** 采用 RT-PCR 检测外周血单个核细胞(PBMCs)中 Th17 细胞的特异性转录因子视磺胺酸相关的孤儿核受体(ROR γ t)mRNA;酶联免疫吸附法(ELISA)检测 20 例健康体检者和 22 例 RA 患者外周血单个核细胞(PBMCs)刺激培养后,上清液中白细胞介素-17(IL-17)的水平。**结果** 与健康对照组相比,RA 患者 PBMCs 刺激后产生 IL-17 的量明显增高($P<0.01$),ROR γ t mRNA 也高于健康对照组($P<0.01$)。**结论** Th17 细胞参与了 RA 发病及病情发展。

【关键词】 类风湿关节炎; Th17 细胞; 白细胞介素-17

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.13.023 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)13-1582-02

The clinical significance of increased expression of peripheral blood Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis YU Yue-hong, SUN Hai-ling, QIAN Lei (Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Binhai County, Binhai, Jiangsu 224500, China)

【Abstract】 Objective To study the relationship between increased expression of peripheral blood Th17 cells and the activity of rheumatoid arthritis(RA). **Methods** Concentration of IL-17 in the PBMCs culture supernatant (stimulated with anti-CD3 and anti-CD28 mAb) and expression of ROR γ t mRNA were determined by ELISA and RT-PCR respectively in 22 patients with RA and 20 health controls. **Results** The expressions of ROR γ t mRNA and concentration of IL-17 in the patients with RA stimulated by PBMCs were significantly higher than those of controls ($P<0.01$). **Conclusion** Th17 cells might play an important role in the activation of the disease in patients with RA.

【Key words】 rheumatoid arthritis; Th17 cell; interleukin 17

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病,它的基本病理改变为关节滑膜慢性炎症形成侵袭性血管翳,破坏软骨、骨与周围组织。大量的临床和基础研究表明 T 细胞参与了 RA 中免疫应答的诱导和发病。研究者在实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)和胶原蛋白诱导性关节炎(CIA)这些自身免疫病模型中,发现了一种能够分泌白细胞介素-17(IL-17)的新的细胞亚群,并将其命名为 Th17^[1]。

Th17 主要介导防御胞外病原微生物的感染,参与自身免疫和炎症反应。IL-17 是一种致炎因子,它可以通过诱导其他炎症细胞因子如 IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及趋化因子如单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-2 等的表达,介导炎症细胞局部浸润及组织损伤,通过不同机制发挥致炎作用^[2]。本文运用 RT-PCR 检测了外周血单个核细胞(PBMCs)中 Th17 细胞的特异性转录因子视磺胺酸相关的孤儿核受体(ROR γ t mRNA)、ELISA 分析了 RA 患者 PBMCs 培养上清液中 IL-17 的水平,探讨 Th17 细胞与疾病发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 9 月至 2011 年 1 月在本院门诊就诊的 RA 患者 22 例,其中男 4 例,女 18 例,年龄 26~67 岁,平均(47.72 $\pm$ 12.39)岁,均符合 2009 年美国风湿病协会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)修订的 RA 诊断标准,均未用药治疗。健康对照组 20 例为本院健康体检者,男 4 例,女 16 例,平均(41.8 $\pm$ 9.54)岁,年龄 26~65 岁,无相关自身免疫性疾病、肿瘤或近期感染史。各组间性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 主要仪器 PE2400 型 PCR 扩增仪、Corbett RG-3000 荧光定量 PCR 扩增仪,通用型酶标仪(美国 BIO-TEK 公司)、细

胞培养箱(Thermo 公司)。

1.3 主要试剂 抗人 IL-17 ELISA kit 购于美国 R&D 公司。佛波酯(PMA)、离子霉素(ionomycin)购自 Sigma 公司。RPMI 1640 培养液购自 GIBCO 公司。葡聚糖-泛影葡胺(Ficoll-hypaque)购自上海华精生物科技公司。鼠抗人 CD3 和抗人 CD28 mAb 购自美国 BD-PharMingen 公司。RNA 反转录试剂、PCR 试剂为 Fermentas 产品。PCR 引物均由上海生物工程有限公司合成。

1.4 方法

1.4.1 RT-PCR 检测 PBMCs、ROR γ t mRNA 肝素抗凝静脉血 3 mL,常规密度梯度离心法分离 PBMCs, Hank's 液洗涤后,加入 1 mL RPMI 1640 培养液,然后加入终浓度为 50 ng/mL 佛波酯(PMA)和 750 ng/mL 离子霉素(ionomycin), 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养 6 h,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤后,按 RNA 提取试剂盒说明书提取细胞总 RNA,反转录酶(M-MLV)逆转录合成 cDNA 行 PCR 扩增,ROR γ t mRNA 引物序列,上游:5'-ACC TCA CCG AGG CCA TTC AG-3';下游:5'-TAG GCC CGG CAC ATC CTA AC-3'。内参照 GAPDH 引物序列,上游:5'-GCA CCG TCA AGG CTG AGA AC-3';下游:5'-ATG GTG GTG AAG ACG CCA GT-3, RT-PCR 采用 20 μ L 反应体系,于 65 $^{\circ}$ C 5 min 后,42 $^{\circ}$ C 60 min、70 $^{\circ}$ C 5 min;PCR 采用 25 μ L 反应体系,按 95 $^{\circ}$ C 7 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,55 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,循环 35 次,最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 5 min,结束 PCR 反应。

1.4.2 IL-17 ELISA 检测 肝素抗凝静脉血 2 mL,常规密度梯度离心法分离 PBMCs, Hank's 液洗涤后,取 5 $\times$ 10⁶ 单个核细胞用 1 mL RPMI 1640 培养液重悬,分别加入终浓度为 0.2 mg/L 抗 CD3 和 1 mg/L 抗 CD28 mAb,37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 培养箱中培养 3 d,IL-17 ELISA 检测上清液。

1.5 统计学方法 用 Stata 软件包进行数据统计和统计学分析,进行了正态性检验、方差分析、成组 *t* 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 则认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 RT-PCR 检测 PBMCs、ROR γ t mRNA,用相对定量 $2^{-\Delta\Delta CT}$ (表示实验组目的基因的表达相对于对照组变化的倍数)法计算 ROR γ t mRNA 含量,每次检测以一例健康对照设定为 1。RA 患者组与健康对照组相比,ROR γ t mRNA 差异有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 1。

2.2 ELISA 检测 PBMCs 经刺激培养 3 d 后上清液中 IL-17 的含量。结果表明,在未经任何刺激的情况下,健康者、RA 患者 PBMCs 均不产生或仅产生少量的 IL-17(数据未显示),加入多克隆刺激剂后产生大量的 IL-17,RA 患者组与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 RA 患者与健康对照组 ROR γ t mRNA 和 IL-17 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ROR γ t mRNA	IL-17(pg/mL)
健康对照组	3.12 $\pm$ 2.07	280.0 $\pm$ 200.4
RA 患者	13.68 $\pm$ 6.75*	1310.5 $\pm$ 441.6*

注:与对照组比较,* $P < 0.01$ 。

3 讨 论

Th17 细胞是不同于 Th1 和 Th2 的一种致炎细胞系,Th17 的发现弥补了 Th1/Th2 介导效应机制的不足。目前辅助性 T 细胞根据产生细胞因子种类的不同分为 4 个亚群:Th1、Th2、Th17 和 Treg。Th1 主要分泌 IL-2、干扰素(IFN)- γ 和 TNF- α ,防御细胞内病原微生物的感染;Th2 主要分泌 IL-4、IL-5、IL-13,防御寄生虫感染,并参与免疫反应。Th1 和 Th2 分别介导细胞免疫和体液免疫应答;Treg 主要抑制自身免疫;Th17 主要介导防御胞外病原微生物的感染,参与自身免疫和炎性反应。IL-17 是一种致炎因子,它可以通过诱导其他炎症细胞因子如 IL-6、TNF- α 以及趋化因子如 MCP-1、MIP-2 等的表达,介导炎症细胞局部浸润及组织损伤,通过不同机制发挥致炎作用^[2]。IL-17 刺激炎症局部产生 IL-6、NO 和前列腺素 E2(PGE2),它也能与其他炎症因子(如 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 和 CD40 配体)相互协同作用上调基因表达和促进局部炎症发展;IL-17 通过趋化介质 IL-8、MCP-1 和生长相关蛋白将中性粒细胞和单核细胞趋化到炎症局部;IL-17 还促进造血因子生成,如粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒细胞-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF),促进血管新生;IL-17 可刺激人滑膜细胞产生 GM-CSF 和 PGE2。此外,IL-17 通过其他细胞因子增强诱导共刺激分子(如 I 细胞黏附分子-1 等)的作用,在固有免疫和适应性免疫之间建立起桥梁^[3]。IL-17 除上述作用,还能诱导软骨产生一氧化氮合酶,刺激产生基质金属蛋白酶(MMP)和抑制基质修复成分如蛋白聚糖和胶原,从而促进细胞外基质的损伤。

目前 Th17/IL-17 在 RA 中的作用主要来自动物实验数据。实验证明正常鼠关节内注射 IL-17 引起了类似 RA 的病理改变,局部过多的 IL-17 明显加重了 CIA。IL-17 阻断剂拮抗缺乏 IL-1R 鼠能完全中断炎症性关节炎的自然病程,而缺乏 IL-17 的鼠不患 CIA。RA 患者的血清、关节腔滑液以及关节滑膜活检过程中,均发现存在 IL-17,而在骨性关节炎中则较少发现^[4]。RA 患者的滑膜液中 IL-17 水平明显提高,RA 滑膜

培养后能自身分泌 IL-17。IL-17 可以上调软骨细胞及滑膜成纤维细胞基质金属蛋白酶(MMP-1/3/13)的表达,增强聚合力素酶和胶原酶活性,IL-17 增加关节软骨细胞 iNOS 表达和 NO 产量,与 TNF- α 有协同作用。IL-17 联合 TNF- α 或 IL-1 β 协同增加软骨细胞和成骨细胞 PGE2 的合成,上调环氧合酶(COX)-2 的表达。IL-17 刺激、活化滑膜细胞及巨噬细胞,增加破骨细胞分化因子基因表达,诱导破骨细胞祖细胞向成熟破骨细胞分化,促进软骨蛋白多糖及胶原降解,抑制软骨细胞蛋白多糖的合成^[5]。IL-17 还可以通过 NF- κ B 和 PI3 K/Akt 依赖的途径诱导 RA 患者关节滑液中的成纤维细胞分泌 IL-6、IL-8 和血管内皮生长因子^[6]在 RA 滑膜成纤维细胞中上调 IL-23 的表达^[7],而成纤维细胞可以使 T 细胞分泌更多的 IL-17^[8]。此外,还发现 IL-17 在关节腔滑膜中的 mRNA 表达水平可以预示损伤的程度^[9]。

本次实验分析了 RA 患者和健康对照组 PBMCs 产生 IL-17 的水平,结果显示,在无体外刺激的情况下,培养上清液中几乎检测不到 IL-17 的表达,加入多克隆刺激剂刺激后可产生大量的 IL-17,RA 患者产生 IL-17 的量明显高于健康对照组,提示 RA 患者 PBMCs 中存在大量记忆性的产生 IL-17 的细胞。外周血单个核细胞中 Th17 特异性转录因子 ROR γ t mRNA 也明确了 PBMCs 中 Th17 细胞转录活性增加或细胞增多,提示 Th17 与 RA 的疾病有关。

Th17 细胞作为一群新发现的 CD4⁺ 效应 T 细胞,其生物学特性愈来愈被重视。Th17 细胞在免疫调控中的作用规律和与 Th1 效应细胞的关系等仍有待进一步明确。目前倾向于认为 Th17 细胞及 Th1 细胞在发挥效应的过程中存在合作或协同关系。Th17 细胞产生迅速,可能在炎症的急性期发挥作用,而 Th1 细胞则在延长或促进后期组织炎性反应方面发挥主导作用。Th17 细胞与 RA 发病关系密切,以 Th17/IL-17 为靶点的药物治疗将为 RA 的防治提供新的思路。

参考文献

[1] Aggarwal S, Ghilardi N, Xiem H, et al. Interleukin-23 Promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17[J]. Biol Chem, 2003,278(3):1901-1914.

[2] Krakowski M,Owens T. Interferon- γ confers resistance to experimental allergic encephalomyelitis[J]. Eur J Immunol,1996,26(7):1641-1646.

[3] Romagnani S. Regulation of the T cell response[J]. Clin Exp Allergy,2006,36(11):1357-1366.

[4] Cho ML,Yoon CH,Hwang SY,et al. Effector function of type II collagen-stimulated T cells from rheumatoid arthritis patients: Cross-talk between T cells and synovial fibroblasts[J]. Arthritis Rheum,2004,50(3):776-784.

[5] Lubberts E,Joosten LA, Van de loo FA, et al. Reduction of interleukin 17- induced inhibition of chondrocyte proteoglycan synthesis in intact murine articular cartilage by interleukin-4 [J]. Arthritis Rheum,2000,43(6):1300-1306.

[6] Hwang SY, Kim JY, Park MK, et al. IL-17 induces production of IL-6 and IL-8 in rheumatoid arthritis synovial fibro-blasts via NF-KappaB-and PI3-kinase/Akt-dependent pathways[J]. Arthritis Res Ther, 2004, 6 (2): 120-128.

(下转第 1585 页)

血清同型半胱氨酸和血浆 D-二聚体水平与脑梗死相关性分析

宫春勇(河北保定第二五二医院检验科 071000)

【摘要】 目的 研究血清同型半胱氨酸(Hcy)和血浆 D-二聚体与脑梗死的相关性以及探讨二者本身相互关系。**方法** 检测 110 例脑梗死患者(脑梗死组)与 100 例健康体检者(对照组)的血清 Hcy 和血浆 D-二聚体水平,并分析患者组两种指标的相关性。**结果** 患者组血清 Hcy 和血浆 D-二聚体明显高于对照组($P<0.05$),且在一定范围内血清 Hcy 与血浆 D-二聚体呈正相关性。**结论** 血清 Hcy 和血浆 D-二聚体在一定范围内的高表达与脑梗死有相关性,且一定范围内二者本身也是趋势一致。

【关键词】 脑梗死; 同型半胱氨酸; D-二聚体
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.13.024 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)13-1584-02

Correlation between the levels of serum homocysteine and plasma D-dimer in patients with cerebral infarction GONG Chun-yong (Department of Clinical Laboratory, NO. 252 Hospital of Baoding, Hebei 071000, China)

【Abstract】 Objective To observe the level changes of serum homocysteine(Hcy) and plasma D-dimer in patients with cerebral infarction, and investigate the correlation between the levels of serum Hcy and plasma D-dimer. **Methods** The levels of Hcy and D-dimer from 110 patients with cerebral infarction and 100 healthy controls were measured, and the correlation between the levels of Hcy and D-dimer were analyzed. **Results** The levels of serum Hcy and plasma D-dimer in patients with cerebral infarction were significantly higher than those of healthy controls ($P<0.05$). The Hcy level of patients with cerebral infarction moderately increased, and the level of serum Hcy had positive correlation with the level of plasma D-dimer. **Conclusion** The high levels of serum Hcy and plasma D-dimer are highly associated with the occurrence of cerebral infarction, and in a certain range, the increase of D-dimer level is related with the increase of the Hcy level. **【Key words】** cerebral infarction; homocysteine; D-dimer

近年来,随着人们对脑梗死病因不断深入研究发现,血清同型半胱氨酸(Hcy)与脑梗死的发生、发展有密切关系,可能是导致脑梗死发病的独立危险因素之一^[1]。血浆 D-二聚体是纤维蛋白(原)的特异性降解产物,体内 D-二聚体增高,提示有纤维蛋白形成和溶解,是血管内血液高凝状态和继发性纤溶亢进的标志之一。本文探讨了血清 Hcy 和血浆 D-二聚体水平和脑梗死关系及二者本身是否存在相关性,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 10 月至 2009 年 4 月本院神经内科收治脑梗死患者 110 例为脑梗死组,其中男 65 例,女 45 例,均符合脑梗死诊断标准,经脑颅 CT 或核磁共振检查证实。所有病例发病前均未服用抗血小板抗血凝和溶栓类药物,未服用 B 族维生素及其他影响 Hcy 代谢的药物。对照组为本院 100 例健康体检者,男女各 50 例,年龄与脑梗死组相当。

1.2 标本采集 入院第 2 天清晨空腹静脉抽血,3 mL 注入真空促凝管内均匀颠倒后,3 200 r/min 离心 6 min,分离血清进行血清 Hcy 测定。2 mL 注入枸橼酸钠抗凝真空管,均匀颠倒离心后进行 D-二聚体测定。

1.3 方法 D-二聚体采用免疫比浊法,由 Sysmex 公司提供的 CA7000 全自动血凝仪检测,试剂质控均由德国 Date Behring Marburg GmbH 公司提供。Hcy 采用循环酶法,由日立 7200 全自动生化分析仪检测,质控试剂由宁波美康提供。

1.4 统计学方法 数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,SPSS11.5 统计软件进行正态性、方差齐性检验,两组采用 t 检验比较,二者本身采用直线相关性分析法。

2 结果

2.1 脑梗死组血清 Hcy 与血浆 D-二聚体水平分别为 $(36.64\pm27.23)\mu\text{mol/L}$ 及 $(0.35\pm0.21)\text{mg/L}$,健康体检组 Hcy 与 D-二聚体分别为 $(8.98\pm3.1)\mu\text{mol/L}$ 和 $(0.16\pm0.08)\text{mg/L}$ 。两组数据水平差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 脑梗死组 Hcy 不同水平组间 Hcy 和 D-二聚体水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	D-二聚体(mg/L)
Hcy 正常	15	11.32 ± 2.20	0.17 ± 0.13
Hcy 轻度增高	45	21.67 ± 3.87	0.25 ± 0.17
Hcy 中度增高	40	47.54 ± 14.32	0.40 ± 0.18
Hcy 重度增高	9	102.36 ± 7.93	0.69 ± 0.31

2.2 按国际标准把脑梗死组按 Hcy 分成正常 $(5.0\sim15.0)\mu\text{mol/L}$ 、轻度增高 $(15.1\sim30.0)\mu\text{mol/L}$ 、中度增高 $(30.1\sim100.0)\mu\text{mol/L}$ 和重度增高组 (>100.0) ^[2],通过对比不难看出 Hcy 增高的同时 D-二聚体也随之增高,两者趋势一致,即脑梗死患者血清 Hcy 与 D-二聚体呈正相关。见表 1。

3 讨论

脑梗死是多因素致病的结果,动脉粥样硬化是其中主要原因之一。脂质代谢紊乱、炎症疾病、免疫反应、凝血纤溶机制失衡等都是脑梗死发病的重要病理基础^[3]。Hcy 是一种反应性血管损伤性氨基酸,是体内营养必需氨基酸甲硫氨酸的中间代谢产物,是一种非必需含硫氨基酸。Hcy 的代谢包括再甲基化

和转硫化两条途径。Hcy 在体内转化需特定的酶与辅因子(如叶酸、维生素 B₆、维生素 B₁₂)参与,由于酶的先天缺乏和后天营养缺乏致辅因子摄入不足,导致体内 Hcy 代谢障碍而异常升高。初期研究发现高 Hcy 尿症和胱硫醚尿症患者早期即可发生全身动脉硬化和血栓形成,推断血浆中高含量的 Hcy 可能与动脉硬化有关^[4]。研究发现 Hcy 致动脉粥样硬化的发病机制有:(1)Hcy 氧化时生成羧胱氨酸释放自由基导致血管内皮损伤和功能障碍,同时自由基还促进低密度脂蛋白(LDL)氧化后被巨噬细胞吞噬形成泡沫细胞,启动粥样硬化进程^[5];(2)Hcy 诱导血管平滑肌细胞中新的 mRNA 合成,促进血管平滑肌增殖,动脉内皮脱落沉积,形成斑块^[6];(3)Hcy 可以通过促进血栓素和前列腺素形成来影响血小板聚集和凝血因子的活性,导致血小板存活周期缩短,黏附性和聚集性加强;(4)Hcy 还可以增加凝血因子活性,干扰内皮细胞硫酸乙酰肝素合成,从而减弱抗凝血酶 3 的抗凝作用,促进内皮血栓形成;(5)通过破坏体内凝血和纤溶平衡,刺激纤溶酶原激活物抑制剂 1 基因表达,干扰内皮细胞表面纤维蛋白溶解特性^[7];(6)降低血管内皮细胞一氧化氮合酶活性,使一氧化氮合成减少,引起血管痉挛,缺血缺氧,加速细胞变性坏死^[8]。本研究亦发现,随着动脉粥样硬化程度加重,血清 Hcy 水平升高($P<0.05$),这与国外文献报道 Hcy 升高,其动脉粥样硬化及脑梗死危险性上升一致^[9]。

D-二聚体是纤维蛋白单体活化后交联纤维蛋白经纤溶酶水解产生的特异性降解产物,是反映体内凝血纤溶功能的理想指标。通过检测血浆 D-二聚体水平,对判定血栓形成及溶栓治疗均有重要意义。心脑血管疾病中,血液的高凝状态以及凝血纤溶系统的失衡在疾病的发生、发展、转归中起重要作用^[10]。D-二聚体在体内高表达提示体内血液有高凝状态存在而引发继发性纤溶亢进。本研究分析还提示,D-二聚体水平随着 Hcy 的增高而升高,二者水平呈正相关。由于 Hcy 导致动脉硬化的机制涉及血管壁、血小板和凝血因子等几方面,激发了机体的凝血及纤溶系统的失衡,使得体内血液高凝且纤溶功能低下,导致 D-二聚体水平的升高。金庆和任艳^[11]发现在粥样硬化的动脉腔内存在持续的交联纤维蛋白形成和降解,D-二聚体肽片段具有致动脉粥样硬化作用,而且动脉粥样硬化的程度与血浆 D-二聚体水平呈显著正相关,局部交联纤维蛋白的形成和降解则会加速动脉粥样硬化的进程。可见 D-二聚体和血管粥样硬化互为因果,相互促进。

由此可见,大家在观察和治疗脑梗死患者时,可以将血清 Hcy 与血浆 D-二聚体联合检测,动态观察二者水平变化,在降低血清 Hcy 的同时关注患者凝血纤溶系统功能,并给予适时、适当的对症治疗,对脑梗死的诊断、鉴别诊断、病情判断、疗效

观察及预后的预测均有十分重要的意义。

参考文献

- [1] Aronow WS, Ahn C, Gutstein H. Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new atherothrombotic brain infarction in older persons[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(5): 585-586.
- [2] 肖佩荣, 钟建国, 仕海存, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死的关系及危险因素的研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(2): 63-65.
- [3] 于戈水, 周珂, 姜振威, 等. 血浆同型半胱氨酸与动脉粥样硬化及脑梗死的相关性分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2009, 16(1): 41-43.
- [4] Woo KS, Sanderson JE, Sun YY, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is a risk factor for arterial endothelial dysfunction in humans [J]. *Circulation*, 2000, 101(12): E116-E120.
- [5] Blom HJ, Kleinveld HA, Boers GH, et al. Lipid peroxidation and susceptibility of low-density lipoprotein to in vitro oxidation in hyperhomocysteinaemia[J]. *Eur J Clin Invest*, 1995, 25(3): 149-154.
- [6] Zhou XR, Hu AH, Hui RT, et al. The relationship of polymorphisms of MTHFR gene and plasma homocysteine levels with stroke[J]. *Chin J Cardiol*, 1999, 27(2): 121-123.
- [7] 肖佩荣, 钟建国, 仕海存, 等. 血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死的关系及危险因素的研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(2): 63-65.
- [8] 周炯, 张松照, 章昀, 等. 脑卒中与血同型半胱氨酸水平的关系[J]. *中国康复理论与实践*, 2004, 10(3): 183-184.
- [9] Guillard JC, Favier A, Potier de Courey G, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease[J]. *Pathol Biol*, 2003, 51(2): 101-110.
- [10] Lowe GD. How to search for the role and prevalence of defective fibrinolytic states as triggers of myocardial infarction: the haemostasis epidemiologists view [J]. *Ital Heart J*, 2001, 9: 656-657.
- [11] 金庆, 任艳. 脑梗死患者血浆 D-二聚体变化的临床研究[J]. *沈阳医学院学报*, 2006, 8(3): 201-202.

(收稿日期: 2011-02-06)

(上接第 1583 页)

- [7] Lubberts E, Joosten LA, Van de loo FA, et al. Reduction of interleukin 17-induced inhibition of chondrocyte proteoglycan synthesis in intact murine articular cartilage by interleukin-4[J]. *Arthritis Rheum*, 2000, 43(6): 1300-1306.
- [8] Cho ML, Yoon CH, Hwang SY, et al. Effector function of type II collagen-stimulated T cells from rheumatoid arthritis patients: Cross-talk between T cells and synovial

fibroblasts[J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3): 776-784.

- [9] Kirkham BW, Lassere MN, Edmonds JP, et al. Synovial membrane cytokine expression is predictive of joint damage progression in rheumatoid arthritis: A two-year prospective study (the damage study cohort) [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(4): 1122-1131.

(收稿日期: 2011-02-24)