

慢性丙型病毒性肝炎患者 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞与自身抗体的相关性研究

卞成蓉¹, 刘佳^{2#}, 陈霖¹, 刘爱霞¹, 宋英伟³, 戴亮¹, 张岚¹, 李伯安^{1△} (1. 中国人民解放军第三〇二医院临床检验医学中心, 北京 100039; 2. 中国人民解放军第三〇二医院输血科, 北京 100039; 3. 中国人民解放军总医院输血中心, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨慢性丙型病毒性肝炎患者 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞水平与自身抗体之间的关系及其临床意义。**方法** 选取 2013 年 10 月至 2015 年 2 月该院收治的 324 例新入院且未经治疗的慢性丙型病毒性肝炎患者, 利用间接免疫荧光和免疫印迹方法检测患者自身抗体谱的表达状况, 同时使用流式细胞术计数患者外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞数量。**结果** 324 例慢性丙型病毒性肝炎患者, 有 136 例患者至少有 1 项自身抗体阳性, 另有 188 例慢性丙型病毒性肝炎患者自身抗体谱表达均为阴性。自身抗体阳性组 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞百分比明显低于自身抗体阴性组 ($P < 0.05$); 同时慢性丙型肝炎患者 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞水平随着自身抗体表达数的增加而降低, 呈负相关。**结论** 对 HCV 感染患者进行 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞水平监测, 能有效预判患者发生免疫耐受的可能性。

【关键词】 慢性丙型肝炎; 自身抗体; CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.04.007 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)04-0451-03

The study on the correlation between CD4⁺CD25⁺Treg cells and serum autoantibodies in patients with Chronic Hepatitis C

BIAN Cheng-rong¹, LIU Jia^{2#}, CHEN Lin¹, LIU Ai-xia¹, SONG Ying-wei³, DAI Liang¹, ZHANG Lan¹, LI Bo-an^{2△} (1. Center of Clinical Laboratory, the No. 302 Hospital of the PLA, Beijing 100039, China; 2. Department of Blood Transfusion, the No. 302 Hospital of the PLA, Beijing 100039, China; 3. Department of Blood Transfusion, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】Objective To investigate the relationship and the clinical significance between CD4⁺CD25⁺ Treg cells and autoantibody in patients with Chronic Hepatitis C. **Methods** Newly hospitalized and untreated 324 patients with chronic hepatitis C in our hospital were selected from October in 2013 to February in 2015. Using the methods of indirect immunofluorescence and Western blot, we observed the expression of serum autoantibody profiles in hepatitis C patients. Meanwhile, the amount of CD4⁺CD25⁺ Treg cell in peripheral blood of patients with Chronic Hepatitis C were detected by flow cytometry. **Results** 136 patients with chronic hepatitis C in 324 cases had at least one positive autoantibody before treatment, none of other 188 patients had a positive autoantibody. The amount of CD4⁺CD25⁺ Treg cell in peripheral blood of patients with Chronic Hepatitis C prompted that the percentage of CD4⁺CD25⁺ Treg cells in the positive group was significantly lower than that in the negative group ($P < 0.05$). What's more, CD4⁺CD25⁺ Treg cells of patients decreased with the increase of the positive number of autoantibody, which was negatively correlated with each other. **Conclusion** Monitoring the level of CD4⁺CD25⁺ Treg cell in patients with HCV infection could effectively predict the possibility of immune tolerance.

【Key words】 Chronic Hepatitis C; autoantibody; CD4⁺CD25⁺ Treg cell

丙型肝炎病毒(HCV)可引起患者的免疫耐受机制失衡,常表现为丙型肝炎患者机体自身抗体的产生和自身免疫疾病的发生^[1-3]。自身免疫性肝病相关的自身抗体在 HCV 感染者中检出的频率较高,但其与肝脏损伤、预后、药物治疗反应性的相关性和临床意义尚未完全阐明^[2]。有效而持久的 T 淋巴细胞反应是患者 HCV 感染后,病毒得以清除的一项重要决定因素^[4]。CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞(Treg)是近年发现的一种具有免疫抑制功能的细胞亚群,以负调节方式来抑制 T 细胞的作用,其在维持机体内环境稳定和维持自身免疫耐受方面起重要作用^[5-6]。而 HCV 感染者机体自身抗体的产生正是这种免疫耐受被打破,机体不能维持内环境稳定的结果^[7]。近年来的相关自身免疫疾病的研究报道 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的功能缺陷很可能是导致自身免疫疾病发生和发展的重要原因

之一^[8-10]。

本研究利用间接免疫荧光和免疫印迹方法检测慢性丙型肝炎病毒(HCV)患者的自身抗体表达情况,同时使用流式细胞术检测慢性丙型肝炎患者外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞数量,根据两者的变化情况探讨其相关性及变化趋势,以此辅助临床医师监测丙型肝炎患者可能发生的免疫耐受情况,为丙型肝炎患者的治疗提供更多的依据。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 10 月至 2015 年 2 月该院收治的 324 例新入院且未经治疗的慢性丙型肝炎患者,男 182 例,女 142 例,年龄 14~75 岁。丙型肝炎的诊断符合《全国病毒性肝炎防治方案》丙型肝炎诊断标准防治方案^[11]。且甲、乙、丁、戊型肝炎病毒感染血清标志物阴性,排除人类免疫缺陷病毒(HIV)

感染及乙醇性肝病。患者丙型肝炎感染前,未发现自身免疫性疾病、甲状腺疾病、糖尿病、肾病等。

1.2 实验分组 根据自身抗体谱的表达情况,分为自身抗体阳性组和自身抗体阴性组,自身抗体阳性组至少有 1 项自身抗体表达为阳性。

1.3 检测方法

1.3.1 丙型肝炎抗体检测 采用增强化学发光法(ECL),仪器为强生 VITROS 3600 全自动化学发光免疫分析仪,同时使用强生原装配套试剂、校准物和质控物,具体操作均按照说明书进行。丙型肝炎抗体 S/CO 值大于或等于 1 判为阳性。

1.3.2 HCV RNA 检测 采用实时荧光定量 PCR(RT-PCR)方法定量检测患者血清丙型肝炎病毒核酸(HCV RNA),试剂购自上海科华生物工程股份有限公司;仪器为 SLAN-96P 实时荧光定量 PCR 扩增仪,购自上海宏石医疗科技有限公司。HCV RNA 检测下限为 250 U/mL,操作严格按照试剂盒和仪器说明书进行。

1.3.3 间接免疫荧光法自身抗体检测 采用间接免疫荧光法(IIF),检测项目包括抗核抗体(ANA)、抗线粒体抗体(ANTI-AMA)、抗平滑肌抗体(ANTI-ASMA)、胃壁细胞抗体(ANTI-PCA)、抗肝/肾微粒体抗体(ANTI-LKM),使用仪器有 Sprinter XL 全自动荧光操作系统和 Axioskop40 蔡司荧光显微镜,试剂为德国欧蒙(EUROIMMUN)原装配套试剂,操作严格按照试剂盒和仪器说明书进行,抗体滴度大于 1:101 为阳性。

1.3.4 免疫印迹法自身抗体检测 采用免疫印迹法(WB),检测项目包括线粒体 M2 抗体(anti-AMA-M2)、抗重组 M2 融合蛋白抗体(anti-M2-3E/BPO)、核点型靶抗原蛋白 100×10^3 (Sp100)、抗早幼粒细胞白血病蛋白抗体(PML)、抗核孔复合物糖蛋白 210 抗体(gp210)、抗肝/肾微粒体 1 型抗体(LKM-1)、抗肝细胞溶质抗原 1 型抗体(LC-1)、抗可溶性肝抗原/肝胰抗原抗体(SLA/LP)、抗 52×10^3 核颗粒蛋白抗体(Ro-52),仪器为 EURO Blot Master 全自动免疫印迹分析仪,试剂为德国欧蒙原装配套试剂,操作严格按照试剂盒和仪器说明书进行,样本稀释度为 1:101。

1.3.5 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的检测 采用流式细胞术检测慢性丙型肝炎患者外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞数量,检测试剂盒购自美国 BD 公司,仪器为流式细胞仪 BD FACS。受试者于早晨空腹时采用肝素钠抗凝管抽取外周静脉血 5 mL,轻轻混匀。分别取 2 组抗人 CD4-FITC/CD25-PE 单克隆抗体及其同型对照 IgG2b-FITC/IgG1-PE 各 10 μ L,分别加入 100 μ L 抗凝全血,混匀后避光放置;室温储存 20 min 后,加入 100 μ L 固定剂,孵育 10 min;分别加入免洗溶血素 2 mL,室温下放置 10 min,待溶血完全后,使用 BD FACS 流式细胞仪检测。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞百分数多组间比较采用单因素方差分析,2 组间比较使用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。慢性丙型肝炎患者外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞分布与自身抗体相关性采用 Spearman 秩相关的统计方法分析。

2 结 果

2.1 2 组患者外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞数量结果比较 慢性丙型肝炎患者自身抗体阳性组 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞水平为 $(3.94 \pm 2.04)\%$,阴性组为 $(9.20 \pm 2.86)\%$,自身抗体阳性组 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞水平明显低于阴性组,差异有统计学意义($t = 2.783, P < 0.05$)。见图 1。

2.2 自身抗体的阳性表达量与外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的相关性 自身抗体阳性患者至少 1 项自身抗体表达阳性,

最多表达的患者有 5 项自身抗体为阳性。其中,1 项抗体阳性者 86 例,2 项 36 例,3 项 10 例,4 项和 5 项阳性者各 2 例。对自身抗体阳性表达数分别检测其对应的慢性丙型肝炎患者外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞百分数。CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞百分数随着自身抗体阳性数的增加而降低,两者呈负相关关系($r = 0.653, P < 0.05$)。见图 2。

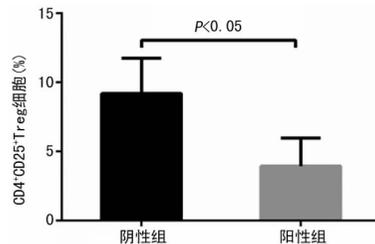


图 1 2 组患者外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞数量结果比较

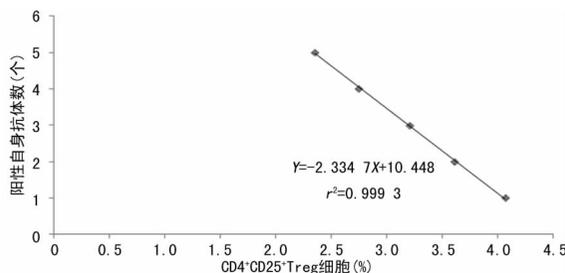


图 2 自身抗体阳性数与 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞百分数的相关性

3 讨 论

HCV 除了造成肝组织局部的坏死性炎性外,与自身抗体发生、发展紧密联系^[12]。目前研究认为 HCV 可直接干扰患者机体的自身免疫耐受机制,主要表现为 HCV 活化作为 B 细胞辅助受体的 CD19-CD21 复合物,使有自身抗原反应性的 B 细胞数量增多、感染淋巴细胞并在其中复制,以及与宿主细胞存在共同的 B 细胞受体表位引起交叉反应等^[13-15]。慢性丙型肝炎患者病程较长,治疗周期也相对较长,患者机体的一系列免疫改变均较大增加了患者自身抗体产生的概率,而慢性丙型肝炎患者自身免疫耐受状况的出现也是影响其临床治疗效果、加重患者病情的重要影响因素。

持续而有效的 T 淋巴细胞免疫反应是 HCV 病毒得以清除和控制的重要因素^[16]。作为一种新近发现的免疫抑制性调节细胞,CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞在维持机体内环境稳定和维持自身免疫耐受方面起重要作用^[6]。而 HCV 感染引起慢性丙型肝炎患者自身抗体的产生,是免疫耐受被打破使患者机体不能维持内环境稳定的结果。高表达转录因子 Foxp3 是目前公认的 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的特征标志,其表达情况与 Treg 细胞的功能密切相关^[17-18]。有学者发现去除 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞会引起小鼠自发产生多种自身免疫性疾病,而回输该细胞则阻止疾病发生^[19-20]。Fujio 等^[21]也认为特定亚群的 B 细胞和 T 细胞可以控制自身抗体产生。Zare 等^[22]研究表明活动性类风湿关节炎患者外周血中 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞水平虽无明显低于健康对照组,但 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞功能显著降低。Ohi 等^[23]研究报道系统性红斑狼疮的狼疮鼠模型中,CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞能够介导免疫控制自身抗体的产生。众多研究表明 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞可控制自身抗体的产生和发展,HCV 感染患者 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞在调节免疫耐受控制自身抗体的产生也发挥了重

要的作用。

本研究根据患者是否产生自身抗体分为自身抗体阳性组和自身抗体阴性组,通过比较 2 组患者 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量,发现自身抗体阳性组 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞百分比显著低于自身抗体阴性组。Fields 等^[24]和 Brian 等^[25]研究表明,标记跟踪 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞能够抑制自身抗体的成熟,从而可利用 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞控制自身免疫性疾病的早期发病。提示分泌 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞较多的慢性丙型肝炎患者抑制 HCV 感染诱导的自身抗体的成熟能力较强,可更好地控制并避免慢性丙型肝炎患者免疫耐受的发生和发展,因此 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞分泌较多的慢性丙型肝炎患者产生自身抗体的概率相对较低。

本研究基于慢性丙型肝炎患者自身抗体阴阳性的基础上,又比较了自身抗体阳性的表达数与患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量的相关性,结果显示自身抗体阳性表达数与外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量呈负相关。一项 41 例儿童自身免疫性肝炎(AIH)的研究显示,CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量与疾病严重程度的标志性抗体,如抗可溶性肝抗原(抗-SLA)、抗肝肾微粒体(抗-LKM)滴度呈负相关^[26]。Piotr 等^[27]和 Piotr 等^[28]利用体外扩增的 CD4⁺CD25⁺CD127 细胞来治疗经造血干细胞移植的患者发生的移植体抗宿主病(GVHD),成功地治愈了 1 例免疫抑制剂不能控制的慢性 GVHD 患者,创下了首次使用 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞成功治疗免疫性疾病的记录。由此可见,通过提前检测慢性丙型肝炎患者 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量,能够有效预判患者发生免疫耐受的可能性。对于 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞数量较低的患者,可选择更改治疗方案,降低免疫耐受产生的可能性。同时,对于具有免疫性疾病和免疫缺陷的患者,以及早期发现 CD4⁺CD25⁺Treg 数量一直较低有发展为免疫耐受倾向的病毒性肝炎患者,采用体外输注 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞也可能是很好的治疗手段,为预防免疫耐受和提高治疗效果提供新的方向。

参考文献

[1] Acay A, Demir K, Asik G, et al. Assessment of the frequency of autoantibodies in chronic viral hepatitis [J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(1):150-154.

[2] Calise SJ, Keppeke GD, Andrade LE, et al. Anti-rods/rings: a human model of drug-induced autoantibody generation [J]. Front Immunol, 2015, 6(41):1-4.

[3] 李松. 慢性丙型肝炎患者血清中自身抗体的检测与临床意义[J]. 北方药学, 2011, 8(12):50-51.

[4] Gehrau RC, Archer KJ, Mas VR, et al. Molecular profiles of HCV cirrhotic tissues derived in a panel of markers with clinical utility for hepatocellular carcinoma surveillance [J]. PLoS One, 2012, 7(7):e40275.

[5] Nicole J, Ester L, Patrick R, et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit pro-inflammatory Th1 and Th17 cell responses [J]. Immunity, 2014, 40(4):569-581.

[6] Joseph B, Drew M, Pardoll F. Treg functional stability and its responsiveness to the microenvironment [J]. Immunol Rev, 2014, 259(1):115-139.

[7] 李艳丽, 赵艳, 闫惠平. CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞在自身免疫性肝炎发病机制中的作用 [J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(5):332-334.

[8] Kate S, Srivastava J, Michael S, et al. Regulatory T cell homeostasis: steady-state maintenance and modulation during inflammation [J]. Immunol Rev, 2014, 259(1):40-59.

[9] Oo YH, Hubscher SG, Adams DH. Autoimmune hepatitis: new paradigms in the pathogenesis, diagnosis, and management [J]. Hepatol Int, 2010, 4(2):475-493.

[10] Keishi F, Tomohisa O, Shuji S, et al. Regulatory T cell-mediated control of autoantibody-induced inflammation [J]. Immunol, 2012, 3(28):1-8.

[11] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案 [J]. 中华内科杂志, 2001, 40(1):62-68.

[12] Takashi H, Tsutomu M. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection [J]. Clin Dev Immunol, 2012, 20(12):871-879.

[13] Chen ZH, Zhu YZ, Ren YL, et al. Hepatitis C virus protects human B lymphocytes from fas-mediated apoptosis via E2-CD81 engagement [J]. PLoS One, 2011, 6(4):e18933.

[14] Mohammed A, Sarhan-Tram NQ, Pham-Annie Y, et al. Hepatitis C virus infection of human T lymphocytes is mediated by CD5 [J]. J Virol, 2012, 86(7):3723-3735.

[15] Giuseppe S, Nicasio M, Laura S, et al. HCV proteins and immunoglobulin variable gene (IgV) subfamilies in HCV-induced type II mixed cryoglobulinemia: a concurrent pathogenetic role [J]. Clin Dev Immunol, 2012, 12(20):705-713.

[16] Gehrau RC, Archer KJ, Mas VR, et al. Molecular profiles of HCV cirrhotic tissues derived in a panel of markers with clinical utility for hepatocellular carcinoma surveillance [J]. PLoS One, 2012, 7(7):e40275.

[17] Yong QF, Aaron A, Takatoshi C, et al. Control of the inheritance of regulatory T cell identity by a cis element in the Foxp3 locus [J]. Cell, 2014, 158(4):749-763.

[18] van Loosdregt J, Veerle F, Juan F, et al. Stabilization of the transcription factor foxp3 by the deubiquitinase USP7 increases Treg-cell-suppressive capacity [J]. Immunity, 2013, 39(2):259-271.

[19] Wing JB, Ise W, Kurosaki T, et al. Regulatory T cells control antigen-specific expansion of Tfh cell number and humoral immune responses via the coreceptor CTLA-4 [J]. Immunity, 2014, 41(6):1013-1025.

[20] Kitagawa Y, Ohkura N, Sakaguchi S. Epigenetic control of thymic Treg-cell development [J]. Eur J Immunol, 2015, 45(1):11-16.

[21] Fujio K, Okamura T, Sumitomo S, et al. Regulatory cell subsets in the control of autoantibody production related to systemic autoimmunity [J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(2):85-89.

[22] Zare HR, Habibagahi M, Vahdati A, et al. Patients with active rheumatoid arthritis have lower frequency of nTregs in peripheral blood [J]. Iran J Immunol, 2015, 12(3):166-175.

[23] Ohl K, Tenbrock K. Regulatory T cells in systemic lupus erythematosus [J]. Eur J Immunol, 2015, (下转第 456 页)

梗死均为心肌损伤的一种表现,是急性冠状动脉综合征的不同类型,主要原因是患者存在冠状动脉粥样硬化病变,这种病变斑块一般都不稳定,继而发生斑块破裂、出血、血栓形成等现象,引发冠状动脉不完全或完全堵塞,导致冠状动脉内血流量减少,从而引发心肌缺血^[5]。患者一般表现为突发的胸痛或胸部不适,若不能及时就医和诊断,可能造成更加严重的后果。H-FABP 是一种重要的小分子细胞内脂肪酸结合蛋白质,是可溶性蛋白质,相对分子质量仅为 $(12\sim 16)\times 10^3$,是心肌细胞中最丰富的蛋白质之一,骨骼肌中含量仅为心肌细胞含量的1/10左右,在大脑中含量更少,因此 H-FABP 具有很强的心肌特异性^[6]。H-FABP 在血浆中的含量较少,当心肌细胞受到损伤时,H-FABP 能够快速释放至血液,其升高速度甚至比 MYO 还快,在心肌缺血发作后 30 min 即可检测出来,并能保持非常稳定水平,其不仅能迅速发现心肌损害状况,反映心肌梗死含量,并推测心肌梗死范围,可作为判定冠状动脉再通与否及心外科手术中心肌保护指标^[7]。有研究报道在超早期诊断急性冠状动脉综合征灵敏度高,特异性强,诊断正确率高,成为近年来受到关注的心肌损伤的早期指标^[8]。IMA 也是一种小分子蛋白,目前已有相关研究报道其在心肌损伤早期的辅助诊断具有较好的临床应用价值^[9-10]。MYO、CK、CK-MB 都是临床常见的心脏功能评价指标,对心肌损伤的辅助诊断具有一定的临床价值。

本研究结果显示,与健康对照组比较,患者组患者在入院早期(3~6 h)和中晚期(>6~12 h)2 次检测血清 H-FABP、IMA、MYO、CK、CK-MB 浓度均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),但 H-FABP 指标在 A、B、C 3 组间差异并无统计学意义($P>0.05$),说明血清 H-FABP 与 IMA、MYO、CK、CK-MB 一样都能在患者出现心肌损伤时反映明显的浓度变化,对临床疾病的辅助诊断具有一定的临床意义。本组 H-FABP 早期和中晚期检测结果对比表明,其浓度能够在升高后保持稳定水平,但 H-FABP 在早期和中晚期对不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死、ST 段抬高心肌梗死 3 种疾病均无鉴别诊断的价值;阳性检出率结果提示,患者组 3 个组在入院早期检测血清 H-FABP、IMA、MYO 阳性率均超过 80.00%,明显高于 CK 和 CK-MB 的阳性率,差异均有统计学意义($P<0.05$),但血清 H-FABP、IMA、MYO 3 组间的阳性率差异无统计学意义($P>0.05$);患者组 3 个组患者在入院中晚期检测 5 项指标,阳性率均超过 80.00%,5 项指标阳性率分别两两比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),说明在患者入院早期进行疾病筛查时,检测 H-FABP、IMA、MYO 临床价值更高,能够有效降低

漏诊率,由于 CK 和 CK-MB 灵敏度与这 3 项指标无明显差别,在中晚期检测 5 项指标均有临床意义。以临床患者确诊结果作为金标准,早期和中晚期 H-FABP 检测结果与临床患者确诊结果的 Kappa 一致性分析,结果分别为 0.80 和 0.95,证实 H-FABP 的检测方法与临床确诊结果不论是早期还是中晚期都具有较好的一致性,能够有效降低误诊率。

综上所述,H-FABP 对心肌损伤患者的早期诊断具有一定的临床价值,较高的灵敏度和特异度适用于心肌损伤筛查,能有效降低漏诊率和误诊率。本研究样本例数有限,仅对 H-FABP 在辅助诊断心肌损伤方面进行初步研究,有待更深入的探讨。

参考文献

- [1] 张明娇,李珉珉.急性冠状动脉综合征易损斑块生物学标志物的研究进展[J].临床检验杂志,2015,9(1):49-51.
- [2] 杨士伟,周玉杰.2011 年美国不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死治疗指南——解读与实践[J/CD].中国医学前沿杂志:电子版,2011,3(5):100-107.
- [3] ACCF/AHA.2013 年美国 ST 段抬高心肌梗死指南[S].JACC 官方网站,2012-12-20.
- [4] 杨有业,张秀明.临床检验方法学评价[M].北京:人民卫生出版社,2008:48-51.
- [5] 李建芳.生物化学标志物检测心肌损伤的诊断价值探讨[J].中国现代药物应用,2015,11(8):34-35.
- [6] 张亮,柳克晔,刘福林,等.H-FABP 和 IMA 在急性心肌梗死早期诊断中的敏感性[J].河北职工医学院学报,2013,10(2):34-36.
- [7] 谢明水,刘杨,刘国政,等.心肌脂肪酸结合蛋白在早期急性心肌梗死诊断中的临床价值[J].中国实验诊断学,2013,17(6):1019-1021.
- [8] 吴飞燕,梁赋,龙静,等.H-FABP 检测对急性心肌梗死快速诊断的价值[J].中国热带医学,2014,14(6):731-732.
- [9] 张茉莉,韩贵俊,韦小民,等.缺血修饰清蛋白与心肌损伤标志物在急性冠状动脉综合征中的诊断价值[J].中国实验诊断学,2012,18(10):1819-1821.
- [10] 李新春,刘志琴,李小红.缺血修饰清蛋白对急性冠状动脉综合征诊断价值的研究[J].医学综述,2012,18(9):1410-1411.

(收稿日期:2015-06-25 修回日期:2015-10-15)

(上接第 453 页)

45(2):344-355.

- [24] Fields ML, Hondowicz BD, Metzgar MH, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells inhibit the maturation but not the initiation of an autoantibody response[J]. Cell, 2005, 117(7):4255-4264.
- [25] Brian D, Hondowicz-Michele L, Fields-Simone A, et al. Autoantibody production in lpr/lpr gld/gld mice reflects accumulation of CD4⁺ effector cells that are resistant to regulatory T cell activity [J]. J Autoimmun, 2008, 21(2):98-109.
- [26] Longhi MS, Ma Y, Boqdanos DP, et al. Impairment of

CD4 (+) CD25 (+) regulatory T-cells in autoimmune liver disease [J]. J Hepatol, 2004, 41(1):31-37.

- [27] Piotr T, Marek-Trzonkowska N, Malgorzata M, et al. Administration of CD4 + CD25 high CD127 regulatory T cells preserves β -cell function in type 1 diabetes in children [J]. Diabetes Care, 2012, 35(9):1817-1820.
- [28] Piotr T, Dukat-Mazurek A, Maria B, et al. Treatment of graft-versus-host disease with naturally occurring T regulatory cells [J]. Bio Drugs, 2013, 27(6):605-614.

(收稿日期:2015-06-25 修回日期:2015-09-15)