

肝移植组织中调节性T淋巴细胞的表达及分布

农村立, 龙腾河, 郭 玺

Expression and distribution of regulatory T lymphocytes in liver transplant tissues

Nong Cun-li, Long Teng-he, Guo Qian

Abstract

BACKGROUND: Regulatory T cells play an important role in the immune tolerance induction of liver transplantation in animals.

OBJECTIVE: To explore the expression and distribution of regulatory T cells in the liver transplantation tissues.

METHODS: An online search of Medline (1990-01/2010-12), Wanfang Med Online (1990-01/2010-12) and China Hospital Knowledge Database (1998-01/2010-12) was performed for the related articles with the key words of "liver transplantation, rejection immune tolerance, regulatory T cells" in English and in Chinese.

RESULTS AND CONCLUSION: Regulatory T lymphocytes are one of the major regulatory cells in the regulation of the immune response; they assist the humoral and cell-mediated immunity. Regulatory T lymphocytes and their cytokines play a very important role in the immunoreactions of liver transplantation: the balance of Th1/rh2 is closely related with the immunoreactions after liver transplantation; the increased secretion of Th1 cytokine causes liver transplant rejection. Immune tolerance reactions are more likely to occur when the Th1/rh2 balance shifts to Th2. Clinical evaluation of the immune status in liver transplantation patients should be combined with ImmuKnow, T lymphocytes, plasma concentration, liver function testing and other related inspection, therefore the individual use of immunosuppressive agents in liver transplant recipients can be effectively guided.

Nong CL, Long TH, Guo Q. Expression and distribution of regulatory T lymphocytes in liver transplant tissues. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(5): 903-906. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 调节性 T 细胞在动物肝脏移植免疫耐受诱导中起重要作用。

目的: 探讨调节性 T 细胞在肝移植组织中的表达与分布。

方法: 由第一作者检索 Medline 数据库 1990-01/2010-12, 万方医学网 1990-01/2010-12, 中国医院知识仓库 1998-01/2010-12 文献。英文检索词为 "liver transplantation, rejection, immune tolerance, regulatory T cells"; 中文检索词为 "肝移植, 排斥反应, 免疫耐受, 调节性 T 淋巴细胞"。

结果与结论: 调节性 T 淋巴细胞是调节机体免疫应答的一类重要调节性细胞, 具有辅助体液和细胞免疫的功能, 调节性 T 淋巴细胞及其细胞因子在肝移植免疫中起十分重要的作用: Th1/rh2 的平衡与肝移植后免疫反应密切相关, Th1 细胞因子分泌增加可致肝移植排斥反应, 当 Th1/rh2 向 Th2 偏移, 易发生免疫耐受反应。临床评价肝移植患者免疫状态需要联合 ImmuKnow、T 淋巴细胞、血药浓度、肝功能指标检测等相关检查, 来有效指导肝移植受体免疫抑制剂的个体化使用。

关键词: 调节性 T 淋巴细胞; 免疫耐受; 肝移植; 排斥反应; 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2012.05.033

农村立, 龙腾河, 郭玺. 肝移植组织中调节性 T 淋巴细胞的表达及分布[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(5): 903-906. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University (Liuzhou Worker's Hospital), Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Nong Cun-li, Attending physician, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University (Liuzhou Worker's Hospital), Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China non.cunli@yahoo.com.cn

Correspondence to: Guo Qian, Chief physician, Fourth Affiliated Hospital of Guangxi Medical University (Liuzhou Worker's Hospital), Liuzhou 545005, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China prof.guoqian@yahoo.com.cn

Received: 2011-09-03
Accepted: 2011-12-05

0 引言

肝脏移植是治疗肝脏终末期疾病的惟一有效手段, 1963 年 Starzl 成功施行第 1 例人肝移植以来, 肝脏移植技术日臻成熟, 但肝移植后最重要的并发症是免疫排斥反应, 限制了肝移植的广泛应用, 解决这一难题的方法是使机体形成免疫耐受。许多实验室研究显示调节性 T 细胞是一群具有免疫负调控功能的 T 细胞亚群, 其在维持外周免疫耐受中起着重要的作用^[1]。肝移植后排斥反应明显较其他器官移植轻, 容易逆转, 主要由于急性排斥反应所致肝功能完全失代偿的发生率很低, 移植后移植物抗宿主病的发生也较为罕见。有学者认为移植后减少免疫抑制剂的应用, 甚至完全撤销免疫抑制剂仍可诱导免

疫耐受的形成, 使得受体稳定生存。其形成机制可能与肝脏特有的组织解剖学特点、巨质量学说, 具有免疫抑制功能的特殊蛋白产生、可溶性主要组织相容性复合体(MHC)I 类抗原、过客淋巴细胞中树突状细胞及枯否细胞的游走, 微嵌合现象以及 T 淋巴细胞的调节和凋亡相关同^[2]。本文主要讨论调节性 T 细胞在肝移植组织中的表达与分布。

1 资料和方法

1.1 资料来源 由第一作者进行检索。检索时限及数据库: Medline 数据库 1990-01/2010-12, 万方医学网 1990-01/2010-12, 中国医院知识仓库 1998-01/2010-12。英文检索词为 "liver transplantation, rejection, immune tolerance,

广西医科大学第四附属医院(广西柳州市工人医院), 广西壮族自治区柳州市 545005

农村立, 男, 1976年生, 广西壮族自治区象州县人, 2000年中山医科大学毕业, 主治医师, 主要从事肝病研究。
non.cunli@yahoo.com.cn

通讯作者: 郭堃, 主任医师, 广西医科大学第四附属医院(广西柳州市工人医院), 广西壮族自治区柳州市 545005
prof.guoqian@yahoo.com.cn

中图分类号: R617
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225
(2012)05-00903-04

收稿日期: 2011-09-03
修回日期: 2011-12-05
(20111202010/
GW · LX)

regulatory T cells”; 中文检索词为“肝移植, 排斥反应, 免疫耐受, 调节性 T 淋巴细胞”。检索文献量总计 34 篇。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 纳入描述肝移植后免疫状态及辅助性 T 细胞及其细胞因子作用的文献。

排除标准: 重复性研究。

1.3 数据的提取 计算机初检得到 34 篇文章, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本文无内容及内容重复的研究 20 篇, 共保留其中的 14 篇归纳总结。

1.4 质量评估 符合纳入标准的 14 篇文献中, 文献[1-2]为综述了调节性 T 细胞在肝移植组织中的表达与分布概况, 文献[3-7]探讨了调节性 T 细胞在动物肝移植组织中的表达与分布, 文献[8-14]探讨了调节性 T 细胞在临床肝移植组织中的表达与分布。

2 结果

2.1 调节性 T 细胞在动物肝移植组织中的表达与分布^[3-7] 调节性 T 细胞在动物肝脏移植免疫耐受诱导中起重要作用: 促进了免疫抑制作用的发挥, 抑制急性排斥反应的发生; 参与免疫耐受诱导, 参与介导细胞和体液免疫耐受。

姜晓峰等^[3]向受体和供体注射抗 CD25 抗体(PC61)后进行小鼠原位肝脏移植, 观测其生存时间。术后 20~30 d 切取移植肝脏行苏木精-伊红染色, 同时观察 CD4⁺CD25⁺T 细胞对 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞功能的影响。结果显示, 去除受体而不是供体小鼠的 CD4⁺CD25⁺T 细胞可以导致肝移植排斥反应。而且去除 CD4⁺CD25⁺T 细胞使移植物的白细胞浸润明显增多, 组织损伤加重。同时, 去除 CD4⁺CD25⁺T 细胞导致 CD4⁺T 细胞的增殖活性和 CD8⁺T 细胞的细胞毒活性明显增强。说明受体来源的 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞在小鼠肝脏移植免疫耐受诱导中起重要作用。

丁隆等^[4]法以 DA 大鼠为供体, LEW 大鼠为受体, 采用改良的 Kamada 二袖套法建立肝移植模型。术后随机分为 3 组, G1 组术后 3 d 腹腔生理盐水注射; G2 组术后 3 d 给予腹腔大肠杆菌注射; G3 组术后常规给予免疫抑制药物环孢素 A 3 mg/(kg · d)。感染后 7 d 处死动物, 每组 6 个样本, 检测血清丙氨酸氨基转移酶、胆红素, 并采用流式细胞术检测脾脏 Treg 的水平, RT-PCR 方法检测脾脏 Foxp3 和肝脏白细

胞介素 10、转化生长因子 β mRNA 的表达。结果显示, G3、G2 组 Treg 表达水平显著升高, 分别为(16.72±0.95)%, (27.4±1.09)%, 与 G1 组(9.88±0.98)%比较差异均有非常显著性意义(P<0.01); 脾脏 Foxp3 和肝脏白细胞介素 10、转化生长因子 β mRNA 表达水平均增加; 感染组肝功能虽然较差, 与排斥组相比无统计学意义, 但从病理切片观察该组肝脏急性免疫排斥反应减轻, Banff 评分有统计学意义。说明大鼠肝移植后腹腔细菌感染增加了脾脏 Treg 的表达, 促进了免疫抑制作用的发挥, 部分减轻了急性排斥反应。

尤鹏等^[6]建立雄性 Brown Norway 近交系大鼠(简称 BN)到 Lewis 近交系大鼠(简称 LEW)原位肝移植免疫耐受模型(存活>120 d), 取同周龄 LEW 大鼠作为对照组, 应用梯度离心法分离外周血及脾单个核细胞, 应用流式细胞仪检测 CD8⁺CD28⁻, CD4⁺CD25⁺T 细胞亚群比例; 应用免疫磁珠分离方法, 通过间接法阴性分选和直接法阳性分选两步分离纯化 CD8⁺CD28⁻, CD4⁺CD25⁺T 细胞, 并对其亚型表型进行检测, 比较它们在移植耐受前后的差别。结果显示, 耐受组大鼠外周血及脾单个核细胞中 CD8⁺CD28⁻, CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的比例同对照组比较: CD8⁺CD28⁻T 细胞增高[外周血: (30.2±5.8)%, (16.4±6.1)%; 脾: (23.7±7.2)%, (13.4±5.5)%, P<0.01]; CD4⁺CD25⁺T 细胞无明显差别[外周血: (9.9±3.5)%, (10.4±4.2)%; 脾: (15.1±3.7)%, (14.7±4.6)%, P>0.05]。CD8⁺CD28⁻, CD4⁺CD25⁺T 细胞的亚型表型检测: ① CD8⁺CD28⁻T 细胞: 耐受组为 CD152(CTL-4)⁻, CD11b⁺, CD25⁻, CD45RO⁺; 对照组为 CD152(CTL-4), CD11b⁺, CD25⁻, CD45RO 部分表达(76%)。② CD4⁺CD25⁺T 细胞: 耐受组为 CD152(CTL-4)⁺, CD11b⁺, CD28⁺, CD45RO⁺; 对照组为 CD152(CTL-4)⁺, CD11b⁺, CD28⁺, CD45RO⁺。说明 CD8⁺CD28⁻Treg 细胞在耐受组大鼠外周血及脾单个核细胞中的比例明显增高, 而 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞则无明显改变, 提示 CD8⁺CD28⁻Treg 细胞在大鼠肝移植自发耐受形成中的作用可能更为重要; CD152(CTL4)在两种 Treg 细胞的表达差别可能是引起它们作用及表现不同的重要原因; 黏附分子 CD11b 可能同两种 Treg 细胞的功能均密切相关; CD8⁺CD28⁻Treg 细胞包含着不同亚群, 而 CD45RO 表达的增加可能同 CD8⁺CD28⁻Treg 细胞发挥抑制功能密切相关。

张业伟等^[7]将受者猕猴随机分为 A、B、C 组, A 组为阴性对照组($n=6$); B 组为实验对照组($n=28$), 在接受预处理之后, 再接受供体贵州香猪的异种异基因骨髓静脉输注; C 组为实验组($n=36$), 在接受预处理之后, 再接受供体贵州香猪的骨髓和凋亡细胞同时静脉输注。观察各组受体的生存期, 检测受体术后外周血中谷丙转氨酶、胆红素含量、Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞和 T 细胞亚群上 GITR 的表达, 检测受体术后第 14 天移植肝的病理变化和术后第 14 天受体脾脏细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤活性。结果显示, C 组肝移植后经历短暂排斥反应, 最终可获免疫耐受并长期存活, 其外周血中 Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞表达比例在术后第 14 天渐恢复正常, 受体外周血中 CD3⁺CD4⁺T 细胞上 GITR 表达降低, CD3⁺CD8⁺T 细胞上 GITR 表达增加, 提高细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤活性; B 组受体在术后第 17~21 天死亡, 与 A、C 组相比, 外周血血清中谷丙转氨酶、胆红素含量明显升高。而 Foxp3⁺CD4⁺CD4⁺CD5⁺调节性 T 细胞比例明显降低。说明了通过诱导受体外周血中 CD3⁺CD4⁺T 细胞上 GITR 表达降低, CD3⁺CD8⁺T 细胞上 GITR 表达增加, 提高细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤活性来实现的, 可能是灵长类动物凋亡细胞静脉输注在异种肝移植中所产生体液免疫耐受的机制。

2.2 调节性 T 细胞在临床肝移植组织中的表达与分布^[8-14]
调节性 T 细胞在临床肝脏移植免疫耐受诱导中起重要作用: 促进了人体免疫抑制作用的发挥, 抑制急性排斥反应的发生; 参与人体免疫耐受诱导, 参与介导人体细胞和体液免疫耐受; 调节性 T 细胞水平可作为肝癌肝移植后肿瘤复发的预测指标之一。

钟嘉明^[8]选择 37 例行原位肝移植受者作为研究对象, 所有受者接受他克莫司维持免疫治疗且肝功能长期稳定(> 1 年), 根据采血时的他克莫司血药浓度分为低浓度组(< 6.0 $\mu\text{g/L}$)30 例和高浓度组($\geq 6.0 \mu\text{g/L}$)7 例; 以 30 例同龄健康人群作为正常对照组。清晨空腹采静脉血 2 mL, 肝素抗凝, Ficoll 淋巴细胞分离液进行密度梯度离心, 分离出外周血单个核细胞, 荧光免疫抗体标记后流式细胞术检测外周血单个核细胞中 CD4、CD25 和 Foxp3 的表达水平, 应用 Cell quest 软件分析流式检测结果。各群细胞占淋巴细胞比率从流式分析结果图中直接读取, 细胞绝对数通过采血当天的血常规结果进行计算。比较各组之间 CD4⁺CD25⁺和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs 绝对数和比率差异, 同时对肝移植受者 Tregs 水平与他克莫司血药浓度进行 Spearman 秩相关分析。结果显示, 低浓度组受者外周血 CD4⁺CD25⁺和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs 绝对数和占淋巴细胞比率较正常对照组减少, 但无明显差异($P > 0.05$), 高浓度组则显著低于正常对照组($P < 0.01$)和低浓度组($P < 0.05$)。两组肝移植受者 CD4⁺CD25⁺和

CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞与 CD4⁺T 细胞的比率均与正常对照组无明显差异($P > 0.05$)。肝移植受者 CD4⁺CD25⁺和 CD4⁺Foxp3⁺占淋巴细胞比率与他克莫司血药浓度呈显著负相关($r=-0.479$, $P=0.003$ 和 $r=-0.648$, $P < 0.001$)。在原发病为肝癌与非肝癌受者间 Tregs 水平无明显差异($P > 0.05$), 他克莫司单用或他克莫司+霉酚酸酯免疫抑制治疗方案间 Tregs 亦无明显差异($P > 0.05$)。说明: ①肝移植受者在 FK506 维持免疫治疗下肝功能长期稳定时, 外周血 CD4⁺CD25⁺和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞绝对数量和占淋巴细胞比率较正常正常人群降低。②肝移植受者肝功能长期稳定时, 外周血 CD4⁺CD25⁺和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 水平与他克莫司血药浓度有关, 高血药浓度受者 Treg 细胞数量和占淋巴细胞比率均显著降低, 低血药浓度受者 Treg 水平虽有降低但无统计学差异。Treg 细胞水平随血药浓度升高逐渐降低, 两者呈显著负相关。③肝移植受者肝功能长期稳定时, 外周血 CD4⁺CD25⁺和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺/CD4⁺比率与正常人群无差别。

樊华等^[9]选择 2004-12/2008-01 符合入选条件的良性终末期肝病者共 55 例, 按照术后是否发生急性排斥反应分为排斥组(14 例)和无排斥组(41 例)。肝移植前用流式细胞仪检测患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 淋巴细胞占 CD4⁺T 淋巴细胞的百分率(简称 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞百分率), 出院后 1 年内每隔 3~6 个月复查; 发生急性排斥反应时, 于治疗前和治疗缓解后(3~6 个月)复查。比较两组患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞百分率的变化, 对排斥组发生急性排斥反应时外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞百分率与排斥反应活动指数 RAI 的相关性进行统计学分析。结果显示, 肝移植前排斥组与无排斥组外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞百分率差异无显著性意义($P > 0.05$)。排斥组患者发生急性排斥反应时外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞百分率为(2.23 \pm 0.54)%, 低于无排斥组的(2.99 \pm 0.86)%($P < 0.01$); 排斥组中患者发生急性排斥反应时外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞百分率低于未发生急性排斥反应时的(3.67 \pm 0.70)%($P < 0.01$)。排斥组患者发生急性排斥反应时外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺T 细胞百分率与 RAI 呈负相关($r=-0.80$, $P < 0.01$)。说明经过监测肝移植受者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 淋巴细胞的变化表达, 可辅助诊断急性排斥反应及判断其严重程度。

褚志强等^[10]排除肝移植远期移植肝功能异常的受者, 将移植肝功能长期(超过 2 年)稳定受者 47 例纳入研究, 其中免疫抑制方案使用西罗莫司者 15 例(SRL 组), 使用 CNI(均为他克莫司)者 32 例(CNI 组)。以同期 38 名健康成人志愿者作为正常对照。使用流式细胞仪检测各组受试者外周血中单个核细胞 CD4、CD25 及 Foxp3

表达水平, 比较各组间外周血中 CD4⁺CD25^{high} 调节性 T 淋巴细胞的差异。结果显示, 与正常对照组相比, CNI 组外周血淋巴细胞中 CD4⁺CD25^{high}T 淋巴细胞的比例显著减少($P < 0.05$), SRL 组 CD4⁺CD25^{high}T 淋巴细胞的比例显著升高($P < 0.05$)。SRL 组、正常对照组和 CNI 组受试者外周血中 CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 淋巴细胞的比例依次降低, 分别为 1.88% (1.56%~2.60%)、1.15%(0.57%~1.48%) 和 0.84% (0.46%~1.45%), 3 组间两两比较, 差异均有显著性意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。CD4⁺CD25^{high}T 淋巴细胞表达 Foxp3 的阳性率超过 95%, CD4⁺CD25^{low}T 淋巴细胞表达 Foxp3 的阳性率低于 20%, CD4⁺CD25 T 淋巴细胞不表达 Foxp3。说明西罗莫司可促进肝移植受者外周血中 Treg 细胞水平的升高, 而他克莫司可降低 Treg 细胞的水平。

白杨娟等^[11]采用荧光标记单克隆抗体(mAb)结合流式细胞技术, 测定移植后使用他克莫司或环孢素 A 治疗 2 个月末的肝移植受者外周血 T 细胞亚群及其表面共刺激分子 CD28、CD152 和 ICOS 的表达情况。以健康志愿者(健康对照组)和患终末期肝脏疾病拟进行肝移植者(疾病对照组)为对照。结果显示, 疾病对照组 T 细胞亚群平衡紊乱, 共刺激分子表达异常($P < 0.05$)。治疗组肝移植受者 T 淋巴细胞亚群表达恢复至健康对照水平, T 细胞表面 CD28 和 ICOS 分子表达显著降低($P < 0.05$), 而 CD152 分子表达明显升高($P < 0.05$)。比较不同药物治疗组: 环孢素 A 治疗组 CD4⁺T 细胞表达和 CD8⁺T 细胞表面 CD28、CD152 分子表达均明显高于他克莫司治疗组($P < 0.05$); 其他指标无统计学意义($P > 0.05$)。说明在常规血药浓度条件下他克莫司和环孢素 A 的对 CD4/CD8T 细胞亚群及共刺激分子的免疫调节作用存在差异。他克莫司对 T 细胞亚群的调节作用强于环孢素 A。他克莫司可同时抑制正性共刺激分子 CD28 和 ICOS 表达并促进负性共刺激分子 CD152 表达, 而环孢素 A 对 T 细胞免疫抑制作用主要是通过促进 CD152 分子的高表达介导。

刘静等^[13]结果显示, 肝移植后(22±15)个月肝功能稳定患者 Immuknow 值为(203±114) (38.47~524.06) ATP μg/L。回归分析显示 Immuknow 值与白细胞计数、CD3⁺淋巴细胞绝对计数以及 CD3⁺CD4⁺T 淋巴细胞绝对计数有相关性($P < 0.05$)。Immuknow 值与他克莫司谷值浓度、他克莫司日用量以及患者性别、年龄及其他肝功能指标无相关性($P > 0.05$)。5 例合并活动性丙型肝炎病毒感染者有较低的 Immuknow 值(< 61ATPμg/L)。说明 Cylex Immuknow 检测可以用于稳定肝移植患者免疫抑制的监测, 具有潜在的临床应用价值。综合评价

肝移植患者免疫状态需要联合 Immuknow、T 淋巴细胞亚群、血药浓度、肝功能指标检测等相关检查, 才能有效指导肝移植受体免疫抑制剂的个体化使用。

何凡等^[14]结果显示, 肝癌含着外周血及肝脏中 Treg 的水平较正常人高; 术前外周血 Treg 水平与肝移植后肿瘤复发时间呈负相关($\gamma = -0.87$); 术前 Treg 水平是影响术后肿瘤复发时间的独立危险因素($P < 0.01$); 高 Treg 组患者肝移植后 1 年肿瘤复发率高于低 Treg 组者($P < 0.05$)。说明术前调节性 T 细胞水平可作为肝癌肝移植后肿瘤复发的预测指标之一。

3 讨论

肝脏有着十分特殊的移植免疫特性, 调节性 T 细胞表达在参与移植排斥反应和诱导免疫耐受方面发挥着重要的作用。目前, 通过大量的动物和临床试验人们认清了调节性 T 细胞如一些淋巴细胞、细胞因子在移植免疫中的作用机制和作用特性, 在临床实践中, 应用调节性 T 细胞表达形成了许多特色化的治疗方案。但目前这方面许多的新技术还仅限于动物实验水平, 即使已经应用于临床的诸多方案, 也无法从根本上消除肝移植术后的排斥反应, 无法诱导“完全”的免疫耐受。因此要继续努力, 早日突破这一难题, 使器官移植事业发扬光大, 为肝移植及其他器官移植患者带来佳音。

4 参考文献

- [1] 张洪善, 杨定华, 符兆胤. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞及其在肝移植耐受中的作用[J]. 中国厂矿医学, 2008, 21(2): 227-229.
- [2] 高银杰, 李捍卫, 董宁. CD4⁺辅助性T细胞及其细胞因子与肝移植后的免疫[J]. 中国组织工程研究与临床康, 2009, 13(53): 10521-10524.
- [3] 姜晓峰, 朱磊, 崔哲铭, 等. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞对小鼠肝脏移植自发性免疫耐受的影响[J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(6): 497-450.
- [4] 丁隆, 杨宇, 董家鸿. CD4⁺CD25⁺调节性T细胞在肝移植术后腹腔感染中的表达及其作用[J]. 中华消化外科杂志, 2007, 6(3): 194-197.
- [5] 史留斌, 张弘伟, 彭承宏. 调节性T细胞和共刺激通路阻断剂抑制大鼠肝移植急性排斥反应的研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(14): 942-946.
- [6] 尤鹏, 刘玉兰, 陈国栋. 大鼠肝移植自发免疫耐受模型CD4⁺CD25⁺和CD8⁺CD28⁺调节性T细胞的变化[J]. 北京大学学报: 医学版, 2006, 38(3): 266-270.
- [7] 张业伟, 孙磊, 严栋梁, 等. 供者凋亡细胞静脉输注在异种肝移植中所产生体液免疫机理[J]. 实用临床医药杂志, 2010, 14(1): 23-28.
- [8] 钟嘉明. 肝移植受者外周血调节性T细胞变化及其临床意义[D]. 中国医科大学硕士学位论文, 2009: 1-43.
- [9] 樊华, 贺强, 李立新, 等. 肝移植急性排斥反应者外周血CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性T淋巴细胞的变化[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(2): 95-98.
- [10] 褚志强, 张佳林, 李晓航, 等. 不同免疫抑制剂对肝移植受者外周血中调节性T淋巴细胞比例的影响[J]. 中华器官移植杂志, 2011, 32(7): 407-410.
- [11] 白杨娟, 王兰兰, 蔡蓓, 等. 他克莫司与环孢素A对肝移植受者CD4/CD8 T淋巴细胞亚群及共刺激分子的调节作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2008, 24(10): 989-992.
- [12] 樊华, 陈大志, 贺强, 等. 外周血T淋巴细胞亚群变化能预测肝移植急性排斥反应吗?[J]. 肝胆外科杂志, 2010, 18(3): 177-179.
- [13] 刘静, 卢实春, 王孟龙, 等. Cylex Immuknow测定稳定肝移植患者CD4⁺T淋巴细胞活性临床分析[J]. 中华肝胆外科杂志, 2011, 17(5): 383-385.
- [14] 何凡, 陈知水, 陈孝平, 等. 术前调节性T细胞水平与肝癌肝移植术后肿瘤复发的关系[J]. 外科理论与实践, 2008, 13(4): 341-344.