

重度子痫前期患者外周血 Th17 和 Treg 细胞及相关细胞因子的表达及意义^{*}

汪 勤¹, 赵春辉^{2△}, 夏良萍³, 朱华英⁴ (1. 江苏大学第四附属医院 ICU, 江苏镇江 212001;
2. 江苏省镇江市精神卫生中心检验科, 江苏镇江 212001; 3. 江苏大学第四附属医院
检验科, 江苏镇江 212001; 4. 江苏大学第四附属医院产科, 江苏镇江 212001)

【摘要】 目的 探讨重度子痫前期(sPE)患者外周血 Th17 及 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞及相关细胞因子白细胞介素(IL)-17、IL-21、IL-10 和转化生长因子 β (TGF- β)的水平变化及意义。**方法** 选取 30 例 sPE 患者(sPE 组)及 30 例正常妊娠者(对照组)作为研究对象。采用流式细胞术检测外周血单个核细胞中 Th17 及 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞水平。采用 QRT-PCR 检测维甲酸相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)mRNA 和 Foxp3 mRNA 的表达水平。采用 ELISA 法检测血浆 IL-17、IL-21、IL-10 和 TGF- β 水平。**结果** sPE 组外周血 Th17 细胞水平为 $(1.16 \pm 0.78)\%$, 显著高于对照组的 $(0.68 \pm 0.35)\%$, 差异有统计学意义($t=3.447, P=0.002$)。sPE 组外周血 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞水平为 $(1.65 \pm 0.49)\%$, 显著低于对照组的 $(2.42 \pm 0.91)\%$, 差异有统计学意义($t=-4.25, P=0.000$)。sPE 组 ROR γ t mRNA 表达水平为 0.190 ± 0.063 , 高于对照组的 0.136 ± 0.037 , 差异有统计学意义($t=3.776, P=0.001$)。而 sPE 组 Foxp3 mRNA 表达水平为 0.069 ± 0.025 , 低于对照组的 0.127 ± 0.027 , 差异有统计学意义($t=-8.218, P=0.000$)。sPE 组 IL-17、IL-21、IL-10 水平分别为 (82.03 ± 37.61) 、 (63.29 ± 27.42) 、 (56.89 ± 17.28) ng/L, 高于对照组的 (30.81 ± 21.87) 、 (33.87 ± 13.73) 、 (33.24 ± 11.93) ng/L, 差异有统计学意义($P<0.01$)。TGF- β 水平为 (24.34 ± 6.51) ng/L, 低于对照组的 (46.97 ± 15.81) ng/L, 差异有统计学意义($t=-7.781, P=0.000$)。sPE 患者血浆 IL-17、IL-21 水平与 Th17 细胞水平呈正相关(r 分别为 0.695、0.586, $P<0.01$)。**结论** sPE 患者 Th17 细胞数量升高, CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞数量减少, 以及相关细胞因子的紊乱在 sPE 的发病机制中可能起到重要作用。

【关键词】 先兆子痫; T 淋巴细胞; 细胞因子类

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)20-3040-04

Expression and significance of peripheral blood Th17, Treg cells and related cytokines in patients with severe preeclampsia^{*} WANG Qin¹, ZHAO Chun-hui^{2△}, XIA Liang-ping³, ZHU Hua-ying⁴ (1. ICU, Fourth Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhenjiang Municipal Mental Health Center, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Fourth Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China; 4. Department of Obstetrics, Fourth Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212001, China)

【Abstract】 Objective To investigate the changes and significance of peripheral blood Th17, CD4⁺CD25⁺ Treg cells and the related cytokines (IL-17, IL-21, IL-10) and TGF- β in the patients with severe preeclampsia (sPE). **Methods** 30 sPE patients (sPE group) and 30 cases of normal pregnancy (control group) were selected as the research subjects. The levels of Th17 and CD4⁺CD25⁺ Treg cells in peripheral blood were detected by flow cytometry. QRT-PCR was used to detect the mRNA expression level of ROR γ t and Foxp3. Plasma cytokines levels of IL-17, IL-21, IL-10 and TGF- β were measured by ELISA. **Results** The peripheral blood Th17 cells level in the sPE group was significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant [$(1.16 \pm 0.78)\%$ vs. $(0.68 \pm 0.35)\%$, $t=3.447, P=0.002$]. The level of peripheral blood CD4⁺CD25⁺ Treg cells in the sPE group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant [$(1.65 \pm 0.49)\%$ vs. $(2.42 \pm 0.91)\%$, $t=-4.25, P=0.000$]. The expressions level of ROR γ t mRNA in the sPE group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant [(0.190 ± 0.063) vs. (0.136 ± 0.037) , $t=3.776, P=0.001$], but the expression level of Foxp3 mRNA was decreased compared with the control group, the difference was statistically significant [(0.069 ± 0.025) vs. (0.127 ± 0.027) , $t=-8.218, P=0.000$]. Plasma levels of IL-17, IL-21 and IL-10 in the sPE group were (82.03 ± 37.61) , (63.29 ± 27.42) , (56.89 ± 17.28) ng/L respectively, which were higher than (30.81 ± 21.87) , (33.87 ± 13.73) , (33.24 ± 11.93) ng/L in the control group respectively, the differences were statistically significant ($P<0.01$). However, the TGF- β level in the sPE group was markedly decreased compared with the control group, the difference was statistically significant [(24.34 ± 6.51) ng/L vs. (46.97 ± 15.81) ng/L,

^{*} 基金项目:江苏省镇江市科技计划项目(SH2013061, SH2014063)。

作者简介:汪勤,女,本科,副主任医师,主要从事危重病急救工作。△ 通讯作者, E-mail: jyk252@sina.com。

$t=-7.781,P=0.000]$. Plasma IL-17 and IL-21 levels in the sPE patients were positively correlated with the Th17 cells level($r=0.695,0.586,P<0.01$). **Conclusion** Th17 cells increase,CD4⁺CD25⁺ Treg cells decrease and related cytokines disorder in the sPE patients could play an important role in the pathogenesis of sPE.

【Key words】 preeclampsia; T-lymphocytes; cytokines

重度子痫前期(sPE)是危害严重的妊娠期特有疾病,常伴有严重的母婴并发症,导致不良的妊娠结局。随着对 Th17 和调节性 T 细胞(Treg)的深入研究,对 sPE 的病因及发病机制有了更深入的认识。Th17 和 Treg 细胞是近年新发现的 2 个不同于 Th1 和 Th2 的 Th 细胞亚群。Th17 细胞可产生白细胞介素(IL)-17 等细胞因子,与促炎反应、自身免疫性疾病和移植排斥等密切相关。因此 Th17 细胞可能会由于这种促炎作用而在胚胎免疫排斥的发生中起一定作用^[1]。而 Treg 细胞是可诱导免疫耐受并且有独特免疫调节功能的 T 细胞亚群,有助于母体对胎儿耐受^[2]。本研究通过测定 sPE 患者外周血中 Th17、CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞水平及相关细胞因子表达,探讨其在 sPE 发病机制中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 10 月至 2013 年 12 月在镇江市妇幼保健院行剖宫产分娩的 30 例 sPE 患者为研究对象(sPE 组)。由于 sPE 的病因和临床表现有明显的异质性,为了减少这种异质性及孕周对检测结果的影响,本研究选择妊娠 32~40 周且符合 sPE 诊断标准的病例,未包括合并 HELLP 综合征、肾功能不良及胎儿生长受限的病例。另选择血压正常,无糖尿病、肾炎、肝炎、系统性红斑狼疮、孕周匹配的 30 例剖宫产产妇作为对照组。两组行均衡性检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组产妇的临床一般资料见表 1。sPE 诊断标准参照《妇产科学》第 8 版。

表 1 受试者的临床资料

组别	年龄(岁)	孕周(周)	体质量指数	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	随机尿尿蛋白
sPE 组	26.1±3.2	36.4±3.6	25.5±3.8	155.6±7.8*	108.3±10.4*	++~++++
对照组	25.9±2.6	37.8±2.9	26.4±3.6	123.3±6.6	81.2±3.7	阴性

组别	丙氨酸氨基转移酶(U/L)	尿素氮(mmol/L)	血小板计数(×10 ⁹ /L)	新生儿体质量(g)	胎盘质量(g)
sPE 组	23.4±8.5	3.7±1.3	150.4±43.8	2 951.8±235.2	487.3±58.4
对照组	24.2±7.8	3.5±0.8	161.8±35.2	3 368.2±232.5	542.5±65.9

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

1.2 仪器与试剂 Biolegend 公司人 Th17 流式检测试剂盒:包括 FITC 标记的抗人 CD3,PE 标记的抗人 CD4,AlexaFluor647 标记的抗人 IL-17 及相匹配的鼠 IgG1 同型对照,固定液和破膜洗液。Biolegend 公司 CD4⁺CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 一步法流式检测试剂盒:包括 PerCP 标记的抗人 CD4,PE 标记的抗人 CD25,AlexaFluor488 标记的 FOXP3 及相匹配的鼠 IgG1 同型对照,FOXP3 固定/破膜液和破膜缓冲液;佛波酯、离子霉素均购自 Sigma 公司;莫能霉素购自 Biolegend 公司;流式细胞仪(FACSCalibur 型号及 FACSDiva 软件,美国 BD 公司)。mRNA 检测:Trizol 试剂为美国 Invitrogen 公司产品,qRT-PCR 试剂盒为日本 Takara 公司产品;日立 U00800 型紫外分光光度计(日立,日本);Bio-RadMyIQ PCR 仪(Bio-Rad,美国);凝胶成像系统(Alpha,美国);电泳仪(Bio-Rad,美国)。细胞因子检测:ELISA 试剂盒为美国 R&D 公司产品;Bio-Rad imark 酶标仪(Bio-Rad,美国)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 采集两组产妇外周血 6 mL,肝素抗凝。其中 2 mL 用于流式细胞术检测分析,2 mL 用于检测维甲酸相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)和 Foxp3 的 mRNA 表达水平,2 mL 用于细胞因子检测。

1.3.2 Th17 细胞的检测 用 Ficoll 密度梯度法分离出外周血单个核细胞(PBMC),用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 重悬提取的 PBMC;取 20 μ L 细胞悬液加 20 μ L 锥虫蓝,调节细胞浓度为 2×10^6 /mL;加入丙二醇甲醚醋酸酯(PMA,终浓度为 100 ng/mL)和离子霉素(终浓度为 1 μ g/mL)并充分混匀,

于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 细胞培养箱中培养 1 h 后加入莫能霉素(终浓度 1 μ L/mL)混匀后继续培养 5 h。取刺激培养后细胞悬液 100 μ L 于流式管中,每管加 0.5 mL 固定液,振荡摇匀后室温孵育 20 min;加 2 mL 破膜洗液,振荡摇匀后室温孵育 20 min,离心后弃上清液;破膜洗液洗涤和重悬细胞,加入 10 μ L 抗人 IL-17Alexa Fluor647/CD3 FITC/CD4 PE 抗体混匀后室温暗处孵育 30 min;阴性对照管则加入抗人 IL-7 同型对照鼠 IgG1/CD3 FITC/CD4 PE;0.5 h 内上流式细胞仪检测。

1.3.3 CD4⁺CD25⁺ Treg 细胞的检测 用 PBS 重悬提取的 PBMC;取 20 μ L 细胞悬液加 20 μ L 锥虫蓝,调节细胞浓度为 1×10^7 /mL;加入 1 mL FOXP3 固定/透膜液,充分混匀后室温孵育 20 min;洗涤液及 1 mL FOXP3 透膜缓冲液重悬细胞,暗处孵育 15 min;加入 10 μ L 抗人 FOXP3 Alexa Fluor488/CD25PE/CD4 PerCP 抗体混匀后暗处孵育 30 min;0.5 h 内上流式细胞仪检测。

1.3.4 ROR γ t 和 Foxp3 mRNA 的检测 用 Trizol 试剂一步法提取总 RNA,紫外分光光度计检测 RNA 浓度。按逆转录试剂盒说明书合成 cDNA,于 -20 $^{\circ}$ C 保存。引物序列设计参考文献[3]。引物由上海英骏生物技术有限公司合成(表 2)。反应体系(总体积 25 μ L):SYBRGreen MIX 0.5 μ L、ddH₂O 9.5 μ L,dNTP 1.6 μ L;分别加入上、下游引物各 0.5 μ L,cDNA 模板 2 μ L,Taq DNA 聚合酶(5 U/ μ L)0.5 μ L;MgCl₂ (25 mmol/L)0.8 μ L。ROR γ t PCR 条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 15 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,35 个循环。Foxp3 PCR 条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 15 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,56 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 30 s,35 个循环。用

β -actin 作为内参照,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 ROR γ t 和 Foxp3 mRNA 的相对表达量。

表 2 引物序列及目的基因扩增范围

引物名称	引物序列(5'~3')	目的片段长度(bp)
Foxp3	F:CCT GGG CTC CTC GCC TCA CC	184
	R:TCT CTC TGC CCT CAG CCT TGC C	
ROR γ t	F:CCT GGG CTC CTC GCC TCA CC	169
	R:TCT CTC TGC CCT CAG CCT TGC C	
β -actin	F:GGG ACT ATC CAC CTG CAA GA	262
	R:CCT CCT TGG CGT AGT AGT CG	

注:F 为上游引物,R 为下游引物。

1.3.5 血浆 IL-17、IL-21、IL-10、转化生长因子 β (TGF- β) 检测
采用 ELISA 法检测血浆 IL-17、IL-21、IL-10、TGF- β 水平,严格按照试剂盒说明操作。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行统计学分析。各组检测结果均呈正态分布,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用两独立样本 t 检验,相关性采用 Pearson 相关分析法,相关系数用 r 表示。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Th17 细胞和 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平 sPE 患者外周血 Th17 细胞水平为 $(1.16\pm0.78)\%$,高于健康对照组的 $(0.68\pm0.53)\%$,差异有统计学意义($t=3.45, P=0.002$);sPE 患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平为 $(1.65\pm0.49)\%$,低于健康对照组的 $(2.42\pm0.91)\%$,差异有统计学意义($t=-4.25, P=0.000$)。

2.2 ROR γ t 和 Foxp3 mRNA 的表达水平 sPE 患者外周血 ROR γ t mRNA 表达水平为 0.19 ± 0.06 ,高于健康对照组的 0.14 ± 0.04 ,差异有统计学意义($t=3.78, P=0.001$);sPE 患者外周血 Foxp3 mRNA 表达水平为 0.07 ± 0.03 ,低于健康对照组的 0.13 ± 0.03 ,差异有统计学意义($t=-8.22, P=0.000$)。

2.3 细胞因子检测结果 sPE 患者外周血 IL-17、IL-21、IL-10 明显高于健康对照组,TGF- β 水平明显低于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 重度子痫患者血浆中相关细胞因子的表达水平 (ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	IL-17	IL-21	IL-10	TGF- β
sPE 组	82.03 $\pm$ 37.61	63.29 $\pm$ 17.55	56.89 $\pm$ 17.28	24.34 $\pm$ 6.51
对照组	30.81 $\pm$ 21.87	33.87 $\pm$ 13.73	33.24 $\pm$ 11.93	46.91 $\pm$ 18.81
t	11.87	4.92	6.06	-7.78
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 相关性分析 sPE 患者血浆 IL-17、IL-21 水平与 Th17 细胞水平呈正相关(r 分别为 0.695、0.586, $P<0.01$);ROR γ t mRNA 表达水平与 Th17 细胞水平呈正相关($r=0.739, P<0.01$);Foxp3 mRNA 的表达水平与 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞水平呈正相关($r=0.689, P<0.01$);IL-10、TGF- β 与 Th17 和 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞无相关性。

3 讨 论

3.1 sPE 患者外周血 Th17 细胞及其相关细胞因子变化及意

义 Th17 细胞分泌高水平的 IL-17、IL-21、IL-23,并高表达转录因子 ROR γ t^[4]。Th17 细胞在自身免疫性疾病中的研究证实其参与人体内免疫及炎症反应的生物学过程,但其在妊娠及其并发症中的研究较少。有学者发现,IL-17 等 Th17 细胞系列细胞因子与造成胎膜早破、宫内感染有密切关系^[5]。Bewster 等^[6]研究表明,sPE 患者血浆中 IL-17 水平与对照组相比显著增高。本研究发现,sPE 患者外周血 Th17 细胞高于对照组,同时发现 sPE 患者外周血 Th17 细胞产生炎症因子 IL-17、IL-21 及 Th17 细胞表达的转录因子 ROR γ t 也显著增高。进一步证明 Th17 细胞在 sPE 发病机制中发挥一定的作用。在胎盘形成的过程中,滋养层细胞侵蚀子宫内膜蜕膜和浅肌层,螺旋动脉发生重铸,从而维持胎盘有足够的血流量。正常妊娠时,母体免疫系统低水平激活,类似于轻度的炎症反应。高水平 IL-17 可与多种因子协同发挥作用以放大胎盘小血管炎症反应,同时 IL-17 有强大的募集中性粒细胞的能力,通过释放活性物质后损害内皮细胞,产生氧自由基是构成了 sPE 血管痉挛、血压升高、水肿、蛋白尿等临床表现的病理基础^[7]。从而发生胎盘组织凋亡、着床变浅、螺旋小动脉管腔狭窄等形态学改变,导致子痫前期的发生。

3.2 sPE 患者外周血 Treg 细胞及其相关细胞因子变化及意义 Treg 细胞以表达转录抑制基因 Foxp3 为特征并分泌 IL-10、TGF- β ,是一个可诱导免疫耐受并具有独特免疫调节功能的 T 细胞亚群^[8]。近年来有研究证实,sPE 患者外周血中 Treg 细胞数量与对照组相比明显减少^[9]。本研究将 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞和 Foxp3 mRNA 结合起来研究其在 sPE 中的作用机制,发现 sPE 患者外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞和 Foxp3 mRNA 的表达量显著低于对照组。提示 sPE 发生与 Treg 细胞的免疫抑制功能减弱有关。Treg 细胞是维持肌体自身免疫耐受的重要组成部分,Treg 细胞活化后能抑制自身反应性活化、增殖、分化,参与正常妊娠的免疫平衡。Treg 细胞在胚胎着床及妊娠维持过程中起着至关重要的作用^[10]。Treg 细胞数量的减少伴随母体对胎儿排斥反应的发生。而 Foxp3 是 Treg 细胞生长发育和发挥功能的主要调节基因^[11],Foxp3 表达下降可能是影响 Treg 细胞增殖分化、细胞减少的因素之一,直接导致 Treg 细胞和效应性 T、B 淋巴细胞之间的不平衡,引发病理妊娠。本研究结果表明,PE 组外周血中 Foxp3 的表达明显减低,提示子痫前期的发生与 Treg 细胞的免疫抑制功能减弱有关。Th17 细胞和 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞的分化是密切相关的,细胞因子 TGF- β 在 T 淋巴细胞中起双向调节作用,低浓度的 TGF- β 在促炎细胞因子的环境中诱导 Foxp3 表达水平下降,而 ROR γ t 表达水平升高,从而促进 Th17 细胞分化;而高浓度 TGF- β 能抑制 IL-17 的表达,增加 Foxp3 表达^[12]。本研究发现 sPE 患者 TGF- β 水平明显降低,推测 TGF- β 的降低导致 Treg 细胞减少,Th17 细胞增加,使 sPE 患者免疫抑制作用减弱,导致疾病的发生。虽然 CD4⁺CD25⁺Treg 能分泌 IL-10,但是本研究中,sPE 患者 IL-10 水平明显高于对照组,这与 Treg 细胞减少不相符,提示 IL-10 可能源于其他 T 细胞。

综上所述,CD4⁺T 细胞及其相关细胞因子在母胎免疫识别和耐受过程中发挥重要的作用。随着新的 CD4⁺T 细胞的发现,现将传统的妊娠免疫理论 Th1/Th2 模式发展为 Th1/Th2/Treg/Th17 模式^[13]。妊娠可看做是一种成功的同种异体移植过程,妊娠是否成功有赖于胎儿与母体间的免疫平衡。

Th17、Treg 细胞通过与其分泌的细胞因子间复杂的网络系统,精细调节母胎的免疫平衡。这种平衡一旦失调,即可引发排斥反应,导致妊娠失败或病理妊娠。研究 Th17、Treg 细胞在 sPE 发病机制中的作用为临床预测和治疗该疾病提供了一个新的思路,可能通过阻断或增强其关键调节因子来调节 Th17、Treg 细胞的表达,寻找到治疗 sPE 等妊娠合并症的新靶点。

参考文献

- [1] Darmochwal-Kolarz D, Kludka-Sternik M, Tabarkiewicz J, et al. The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in preeclampsia[J]. J Reprod Immunol, 2012, 93(2): 75-81.
- [2] Martínez FF, Knubel CP, Sánchez MC, et al. Pregnancy-specific glycoprotein 1a activates dendritic cells to provide signals for Th17-, Th2-, and Treg-cell polarization[J]. Eur J Immunol, 2012, 42(6): 1573-1584.
- [3] 陈凤英, 刘晓丽, 蔡军. 系统性红斑狼疮患者外周血 Th17 和 CD4⁺ CDhigh25 Treg 细胞及相关细胞因子的检测及意义[J]. 中华检验医学杂志, 2011, 34(10): 910-914.
- [4] Galand C, Donnou S, Crozet L, et al. Th17 cells are involved in the local control of tumor progression in primary intraocular lymphoma[J]. PLoS One, 2011, 6(9): e24622.
- [5] Gargano JW, Holzman C, Senagore P, et al. Mid-pregnancy circulating cytokine levels, histologic chorio amnionitis and spontaneous preterm birth[J]. Reprod Immunol, 2008, 79(1): 100-110.
- [6] Bewster JA, Orsi NM, Gopichandran N, et al. Host inflammatory response profiling in preeclampsia using all in vitro whole blood stimulation model[J]. Hypertens Preg-

nancy, 2008, 27(1): 1-16.

- [7] 赵春辉, 夏良萍, 张晓凤, 等. 重度子痫前期患者外周血及胎盘组织 Th17 和 Treg 细胞的表达[J]. 中国妇幼保健杂志, 2013, 28(31): 5189-5192.
- [8] Lan Q, Zhou X, Fan H, et al. Polyclonal CD4⁺ Foxp3⁺ Treg cells induce TGFβ-dependent tolerogenic dendritic cells that suppress the murine lupus-like syndrome[J]. J Mol Cell Biol, 2012, 4(6): 409-419.
- [9] Toldi G, Saito S, Shima T, et al. The frequency of peripheral blood CD4⁺ CD25high FoxP3⁺ and CD4⁺ CD25⁻ FoxP3⁺ regulatory T cells in normal pregnancy and preeclampsia[J]. Am J Reprod Immunol, 2012, 68(2): 175-180.
- [10] Schumacher A, Wafula PO, Teles A, et al. Blockage of heme oxygenase-1 abrogates the protective effect of regulatory T cells on murine pregnancy and promotes the maturation of dendritic cells[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42301.
- [11] Saito S, Shima T, Inada K, et al. Which types of regulatory T cells play important roles in implantation and pregnancy maintenance[J]. Am J Reprod Immunol, 2013, 69(4): 340-345.
- [12] Regateiro FS, Howie D, Cobbold SP, et al. TGF-β in transplantation tolerance[J]. Curr Opin Immunol, 2011, 23(5): 660-669.
- [13] Peck A, Mellins ED. Plasticity of T-cell phenotype and function: the T helper type17 example[J]. Immunology, 2009, 129(2): 147-153.

(收稿日期: 2015-03-20 修回日期: 2015-07-10)

(上接第 3039 页)
儿 AHF 的早期诊断、病情评估、治疗指导和预后有着重要意义。

参考文献

- [1] Parenica J, Spinar J, Vitovec J, et al. Long-term survival following acute heart failure: the acute heart failure database main registry(AHEAD Main)[J]. Eur J Intern Med, 2013, 24(2): 151-160.
- [2] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 38(3): 195-208.
- [3] 邓明红, 林春旺, 江少虎, 等. 氨基末端 B 型利钠肽前体和改良 Ross 标准对急性心力衰竭诊断界值的探讨[J]. 广东医学, 2013, 34(11): 1698-1700.
- [4] 耿圆圆, 张雪娥. 血清和肽素水平与心力衰竭程度及左室重构的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(7): 792-793.
- [5] Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting

outcome in patients with stable chronic heart failure[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(7): 726-733.

- [6] Iconomidou VA, Pheida D, Hamodraka ES, et al. An amyloidogenic determinant in N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP): implications for cardiac amyloidoses[J]. Biopolymers, 2012, 98(1): 67-75.
- [7] 毛懿, 杨跃进, 张健, 等. 急性心肌梗死患者血 B 型利钠肽水平与心功能的相关性和诊断心力衰竭的价值[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(3): 218-222.
- [8] 闫玲, 桑圣刚, 侯金霞, 等. 和肽素的测定在急性心肌梗死诊断中的价值[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(10): 1840-1841.
- [9] 闫小菊, 刘松, 黄玉晓, 等. 血浆和肽素与急性心肌梗死患者近期预后的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2011, 27(9): 680-682.
- [10] 刘桂华, 杨希晨, 潘伟, 等. B 型脑钠肽在婴幼儿毛细支气管炎合并心力衰竭诊断中的价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(19): 1541-1542.

(收稿日期: 2015-01-22 修回日期: 2015-04-15)