

# CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞在 Graves 眼病患者外周血中的表达

辛 梦, 王 强, 张 磊, 韩兆东, 薛海波

作者单位: (256603) 中国山东省滨州市, 滨州医学院附属医院  
作者简介: 辛梦, 滨州医学院在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。  
通讯作者: 王强, 毕业于同济医科大学, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 滨州医学院附属医院(临床学院)院长, 研究方向: 青光眼. bywq001@126.com  
收稿日期: 2013-07-31 修回日期: 2013-10-08

## Detection of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cell in patients with Graves' ophthalmopathy

Meng Xin, Qiang Wang, Lei Zhang, Zhao - Dong Han, Hai-Bo Xue

the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China

**Correspondence to:** Qiang Wang, the Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Binzhou 256603, Shandong Province, China. bywq001@126.com

Received: 2013-07-31 Accepted: 2013-10-08

### Abstract

• **AIM:** To observe the change law of the ratio of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cell in the peripheral blood of the patients with Graves' ophthalmopathy by detecting the ratio of this cell.

• **METHODS:** This experimental study selected 53 GO patients without exophthalmos, 51 GO patients with exophthalmos, and 51 healthy people were collected. The ratio of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cell in peripheral blood was determined by flow cytometry.

• **RESULTS:** The ratio of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cell in GO patients without exophthalmos was lower than that in healthy group ( $P < 0.01$ ). The ratio of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cell in GO patients with exophthalmos was far lower than that in healthy group ( $P < 0.01$ ). Compared with the group of GO patients without exophthalmos, the ratio of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cell of GO patients with exophthalmos was also much lower ( $P < 0.01$ ).

• **CONCLUSION:** The ratio of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> T cell in the GO patients decreases and there is autoimmune disorder in patients of this disease. Perhaps this is an important mechanism causing immune suppression damage, which provides a new clue for immunological treatment.

• **KEYWORDS:** Graves' ophthalmopathy; thyroid associated ophthalmopathy; autoimmune; CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cell

**Citation:** Xin M, Wang Q, Zhang L, et al. Detection of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cell in patients with Graves' ophthalmopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(11):2188-2191

### 摘要

**目的:** 通过检测 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞在 Graves 眼病患者外周血中的表达, 以观察该病患者外周血中 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞的变化规律。

**方法:** 临床实验研究。采用流式细胞术检测对 Graves 病不伴有眼征患者组(53例), Graves 眼病患者组(51例), 正常对照组(51例)的外周静脉血 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 细胞比例进行检测。

**结果:** 与正常对照组比较, Graves 病不伴有眼征患者组 Treg 水平下降 ( $P < 0.01$ ); 与正常对照组比较, Graves 眼病患者组外周血 Treg 水平显著下降 ( $P < 0.01$ ); Graves 眼病患者组外周血 Treg 数量明显低于 Graves 病不伴有眼征患者组 ( $P < 0.01$ )。

**结论:** Graves 眼病患者外周血中 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Treg 在淋巴细胞中所占的比例降低, 存在自身免疫调节紊乱。可能是其机体细胞免疫抑制受损的重要机制, 为对该疾病进行免疫学治疗提供了新线索。

**关键词:** Graves 眼病; 甲状腺相关性眼病; 自身免疫; CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.11.07

**引用:** 辛梦, 王强, 张磊, 等. CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞在 Graves 眼病患者外周血中的表达. 国际眼科杂志 2013;13(11):2188-2191

### 0 引言

Graves 眼病 (Graves' ophthalmopathy, GO) 是 Graves 病最常见的甲状腺外表现<sup>[1]</sup>, 其具体发病机制尚不明确, 目前普遍认为是一种器官特异性自身免疫性疾病, 可发生于甲状腺功能亢进症状出现的同时、之前或之后。早期组织学变化为大量淋巴细胞浸润、氨基葡聚糖 (GAG) 沉积及水肿, 晚期出现眼球后组织纤维化<sup>[2]</sup>。临床表现主要为以下四个方面: (1) 眼睑的退缩与迟落; (2) 眼球突出与眶组织水肿; (3) 眼外肌肥大和运动障碍; (4) 眼眶组织水肿引起的神经病变。目前学术界对于 GO 的具体发病机制已达成一些共识, 遗传因素、吸烟、自身免疫引起的 T 和 B 淋巴细胞及其细胞因子、成纤维细胞和脂肪细胞等的改变在 GO 的发病机制中均起着重要作用。近年来对于 Graves 眼病治疗研究逐渐集中于免疫治疗如糖皮质激素的应用与免疫抑制剂的应用等。

调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 是一种具有免疫调节功能的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚群, 在维持机体免疫自稳和诱导免疫耐受中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。随着医学免疫学的

发展,CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞成为自身免疫研究中的热点。本研究采用 FOXP3 作为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞的标记,目前公认 FOXP3 为 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞所特有的细胞标志<sup>[3]</sup>。它是一种转录因子,属叉头翼螺旋家族成员,对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞发育和功能维持起关键作用<sup>[4]</sup>。

本研究检测 Graves 眼病患者外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的比例,以观察该病患者外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞的变化规律。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 本组样本为 2012-04/10 在我院健康查体门诊就诊者及我院眼科、内分泌门诊及病房和兄弟医院就诊者。选取我院健康查体门诊就诊者 51 例为正常对照组,其中男 23 例,女 28 例,年龄 24~50 岁;就诊于我院眼科、内分泌门诊及病房和兄弟医院的患者按 Graves 病是否伴有眼征分为两组:无眼征的 GD 患者组 53 例,男 21 例,女 32 例,年龄 20~54 岁;有眼征的 GD 患者组 51 例,男 18 例,女 33 例,年龄 18~50 岁。本研究患者和健康人均按伦理学要求,征得签署同意书。

**1.1.1 正常对照组** (1)无眼部手术史,屈光度-2.5~+2.5D,眼球突出度 12~14mm,两眼差值不超过 2mm,裂隙灯和直接检眼镜检查眼屈光间质透明,虹膜色泽正常,纹理清,眼底无病变;色觉正常;(2)全身情况良好,无肝、肾或心血管史;既往无眼底病或眼球运动疾病史,无脑、眼外伤或神经疾患史;(3)无心悸,焦虑,易疲劳,运动过度,腹泻,多汗,怕热,甲状腺肿大,手震颤,甲状腺相关眼病表现,胫前黏液性水肿或类杵状指等表现。实验室检查:血清游离甲状腺激素(FT4 和 FT3)水平正常,血清超敏促甲状腺素(sTSH)水平正常。

**1.1.2 无眼征的 GD 患者组** (1)存在心悸,焦虑,易疲劳,运动过度,腹泻,多汗,怕热,甲状腺肿大,手震颤,胫前黏液性水肿或类杵状指等一种或多种表现。(2)实验室检查:血清游离甲状腺激素(FT4 和 FT3)水平升高,血清超敏促甲状腺素(sTSH)水平降低,血清促甲状腺素受体抗体(TS-Ab)阳性,和/或摄<sup>131</sup>I 率升高。经内分泌科确诊为 GD 患者(未经药物等治疗);其余同 1.1.1 中(2)。

**1.1.3 有眼征的 GD 患者组** 首先眼球突出度或两眼突出差值超出正常范围为必要条件;根据 NOSPECS 分级标准存在以下情况之一即可:体征(上睑退缩;向下注视时上睑不能下移或下落缓慢向前注视上睑缘位于角膜缘及角膜缘以上);凝视征;眼裂开大;向前注视上睑缘位于角膜缘及角膜缘以上);软组织受累(症状及体征);眼球前突;眼外肌受累(CT 证实的眼外肌肥大和/或伴复视等症状、体征);角膜受累(溃疡等);视力下降、丧失(主诉视力较发病前降低)。屈光度-2.5~+2.5D;其余同 1.1.2(1)及 1.1.1 中(2)。

**1.2 方法** 本研究在滨州医学院附属医院中心实验室进行,起止年限为 2012-04/10。

**1.2.1 试剂及主要仪器** 美国贝克曼库尔特公司生产 FC.500 大型流式细胞仪,德国 Eppendorf 移液器,北京白洋公司生产的 400C 离心机,国产旋涡混匀器。主要试剂:Rat 荧光单克隆抗体 CD4-PC5, CD25-FITC;同型对照 IgG2a-PC5, IgG2a-PE 购于美国 CALTAG Laboratories 公司;FOXP3-PE, Intraprep Reagent1 and 2、Flow Cytometry Staining Buffer、Permeabilization Buffer 等。FACSLysing Solution 购于美国 ebioscience(BD Pharmingen)公司;淋巴细胞分离液(Ficoll)购于上海华精公司。

**1.2.2 睑裂高度及眼球突出度的测量** 睑裂高度测量:受试者睡眠充足,在早 10:00 同一室内室光下采用美制钢尺(最小刻度毫米)测量向正前方注视时睑裂最宽处的高度,测 3 次取平均值。测量者为同一人;眼球突出度测量:条件同睑裂高度测量条件,采用 Hertel 突眼计测量眼球突出度,每位受试者测量 3 次,取平均值。测量者为同一人。

**1.2.3 研究方法** 标本采集和处理:所有受试者均于清晨空腹抽取肝素抗凝外周静脉血 5mL,混匀,用 Ficol1 分离外周血单个核细胞,用 PBS 洗涤、重悬。取上述细胞 100 $\mu$ L,加入体 CD4-PC5, CD25-FITC 各 5 $\mu$ L(同型对照加入 IgG2a-PC5 10 $\mu$ L)混匀,室温避光 20min。加入预冷的 Flow Cytometry Staining Buffer 1mL,离心(1000r/min,离心半径  $r=20$ cm)5min 弃上清。加入 100 $\mu$ L 的固定/破膜工作液(Intraprep Reagent 1),并再次旋涡混匀。避光 4 $^{\circ}$ C 孵育 30min。加入 100 $\mu$ L 的固定/破膜工作液(Intraprep Reagent 2)避光 4 $^{\circ}$ C 孵育 20min。Permeabilization Buffer 工作液离心洗涤细胞并弃去上清液。加入稀释好的 2%(2 $\mu$ L)的正常大鼠血清 100 $\mu$ L,在避光 4 $^{\circ}$ C 孵育 15min。加入 10 $\mu$ L 抗人 FOXP3-PE(同型对照加入 IgG2a-PE)4 $^{\circ}$ C,避光 30min。加入用适量体积的 Flow Cytometry Staining Buffer 重悬细胞,并上机检测并分析。首先用 Flow. check 进行光路和流路校准,使所有荧光信号 CV<2%。用同型对照管上机,以前向散射光(FSC)及侧向散射光(SSC)设门于淋巴细胞群,调节电压使同型对照细胞位于阴性区。测定管上机,调色补偿,分析三组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>细胞的百分率。

统计学分析:采用 SPSS 13.0 统计学软件,因本组数据为百分率资料,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验;若经 Kruskal-Wallis 秩和检验后,各组有差别,采用 Bonferroni 法两两比较各组的平均秩次,以  $P<0.01$  为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在淋巴细胞中所占比例** 正常对照组、无眼征的 GD 患者组、有眼征的 GD 患者组三组外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 比例中位数分别为 10.00%, 5.50%, 2.80%, 三组差异具有统计学意义(Kruskal-Wallis 秩和检验的  $\chi^2=133.03, P=0.000$ )。三组间采用 Bonferroni 法两两比较各组的平均秩次,行方差齐性 Levene 检验,方差齐( $F=0.346, P=0.708$ ),三组间行方差分析显示差异有统计学意义( $F=524.562, P=0.000$ ),任意两组比较均具有统计学意义(均  $P=0.000$ )。

**2.2 三组散点图数据示例** 正常对照组散点图数据示例,外周血 CD4<sup>+</sup>细胞在白细胞中所占比例为 36.5%(图 1)。无眼征的 GD 患者组散点图数据示例,外周血 CD4<sup>+</sup>细胞在白细胞中所占比例为 23.3%(图 2)。有眼征的 GD 患者组散点图数据示例,外周血 CD4<sup>+</sup>细胞在白细胞中所占比例为 47.6%(图 3)。正常对照组散点图数据示例,外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞在外周血 CD4<sup>+</sup>细胞中所占比例为 9.6%(图 4)。无眼征的 GD 患者组散点图数据示例,外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞在外周血 CD4<sup>+</sup>细胞中所占比例为 4.6%(图 5)。有眼征的 GD 患者组散点图数据示例,外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞在外周血 CD4<sup>+</sup>细胞中所占比例为 2.5%(图 6)。

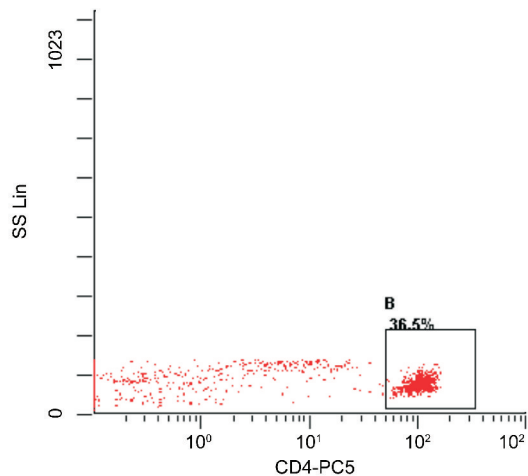


图1 正常对照组 CD4<sup>+</sup>淋巴细胞结果图。

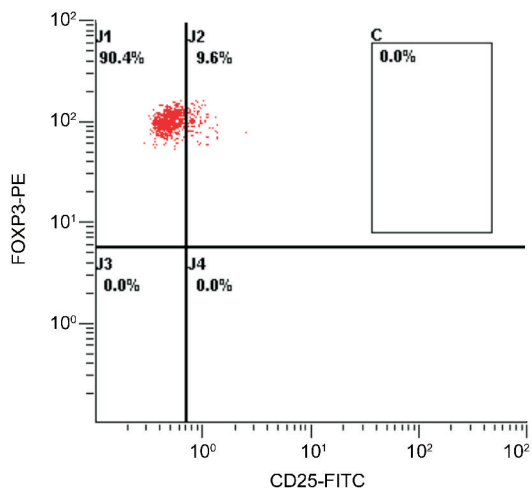


图4 正常对照组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg 细胞结果图。

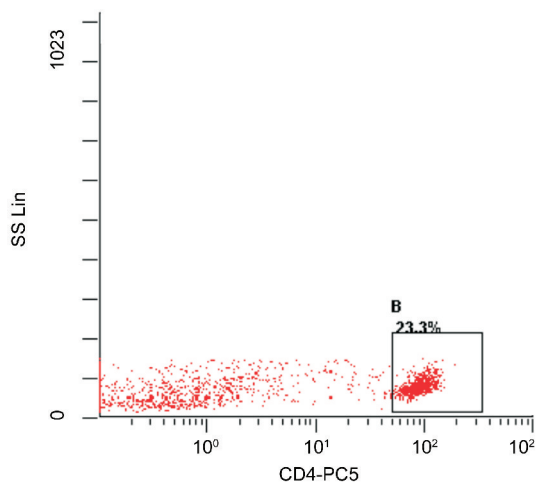


图2 无眼征的 GD 患者组 CD4<sup>+</sup>淋巴细胞结果图。

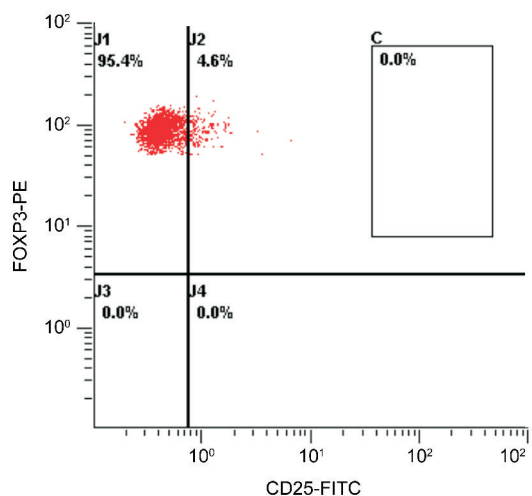


图5 无眼征的 GD 患者组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg 细胞结果图。

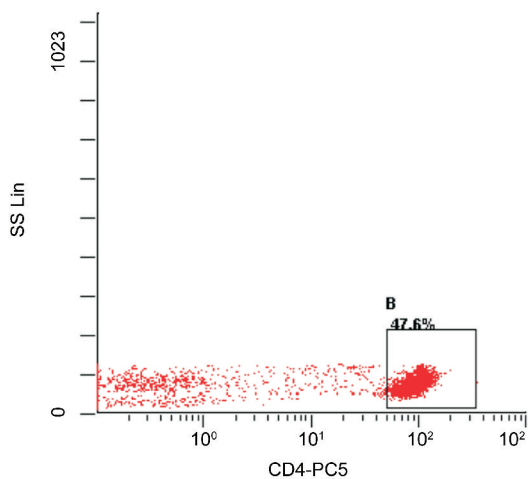


图3 有眼征的 GD 患者组 CD4<sup>+</sup>淋巴细胞结果图。

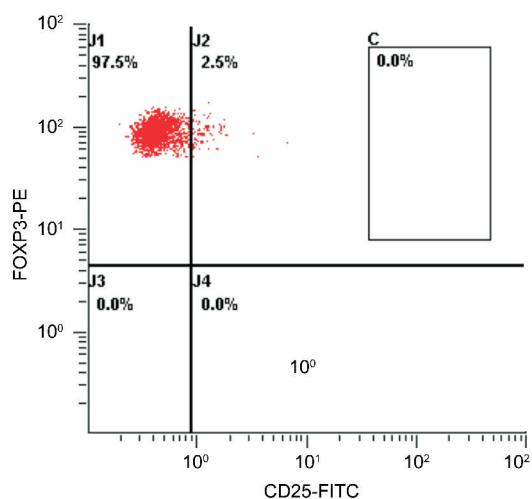


图6 有眼征的 GD 患者组 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup>Treg 细胞结果图。

### 3 讨论

引起甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)最常见的甲状腺疾病为甲状腺功能亢进(hyperthyroidism),简称甲亢,在甲状腺功能亢进病因中,以Graves病最为常见,约占全部甲状腺功能亢进的80%~85%<sup>[6]</sup>。临床研究发现几乎所有Graves病患者均伴有不同程度的TAO,一般与甲状腺功能亢进同时出现,但有25%的患者的眼病可发生在甲状腺功能亢进出现之前或之后<sup>[7]</sup>,即发生GO。随着目前人们各种竞争压力的增加,生活节奏的加快,生存的外部空间环境和自身免疫功能改

变,该疾病有日益增多的趋势。多年来,从基础到临床,从流行病学到病因学,国内外学者进行了广泛深入的研究,虽然有一些发现和进展,但其发病机制未明,尚无统一、成熟的治疗方案,以致严重影响患者的生活,故一直是研究的热点之一<sup>[8]</sup>。目前对该病引起的只限于控制免疫反应的某些环节和对症治疗,效果尚不能令人满意。所以,对于GO的研究,还需要从各个层面继续深入进行,以期早日发现根源,为患者彻底解除病痛。目前众多学者认为,

该病是一种极其复杂的自身免疫性疾病,即 T 淋巴细胞亚群比例失调,致使 B 淋巴细胞增多,免疫球蛋白水平升高,淋巴因子增多,纤维母细胞激活,产生过多细胞外物质和胶原纤维。Treg 细胞是近年来免疫学研究的热点,由于其具有免疫抑制的特点,在多种免疫疾病的发生发展中发挥免疫调节作用<sup>[9]</sup>。尽管存在不同表型的 Treg 细胞,包括 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD1d 限制性的自然杀伤性 T 细胞(natural killer T cells, NKT),但研究最多的仍是 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞<sup>[10-13]</sup>。在正常人的胸腺、淋巴结和外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞数量保持动态平衡,约占外周 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞总数的 5%~10%。Foxp3 特异性表达于 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg,在 B 细胞、NK 细胞、NKT 细胞等淋巴细胞几乎没有表达<sup>[14]</sup>。Foxp3 的表达决定了 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 的抑制功能,依靠其叉头样结构和 DNA 结合,停留在细胞核内,由于 Foxp3 的 DNA 结合域非常靠近蛋白 c 端,使基因转录被抑制,使得辅助性 T 细胞(Th)对外来刺激呈低反应性,表现为 IL-4、IFN- $\gamma$  等细胞因子分泌低下,相应膜分子上调表达受到影响,而这些细胞因子和表面分子对 B 细胞分泌抗体及免疫球蛋白的类别转换都起着至关重要的作用<sup>[15]</sup>。因此 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞具有低反应性和免疫抑制性两大特点,即在抗原刺激下不仅自身很难扩增和繁殖,而且能够抑制 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的活化与增殖。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 不但可以通过抑制效应 T 细胞产生细胞因子,而且可以通过诱导应答细胞无反应性来发挥免疫抑制效应<sup>[16]</sup>。对于 Treg 细胞这些特点,近年来掀起了 Treg 细胞与自身免疫病研究的热潮,大量结果表明它能有效地抑制自身免疫性疾病的发生发展,其数量或功能的失调会导致许多自身免疫性疾病的发生<sup>[9-11]</sup>。本研究采用 Foxp3 特异性标记目标细胞,测定了健康人和有眼征的 GD 患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞比例,目的为明确 Treg 细胞与 GD 眼病的发生是否也存在着一定的关系。

在本研究结果中,无眼征的 GD 患者组及有眼征的 GD 患者组外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在淋巴细胞中所占的比例均低于正常对照组,相互比较差别有显著统计学意义,说明在 Graves 病确实存在 Treg 细胞异常造成自身免疫因素的影响,然而这种免疫因素是否只是对甲状腺疾病本身存在影响,对患者眼部疾病的发生是否存在影响呢?有眼征的 GD 患者组外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在淋巴细胞中所占的比例低于无眼征的 GD 患者组,并且存在统计学意义。这说明 Treg 细胞比例的降低带来免疫因素的改变引起甲状腺疾病的同时,进一步降低与 GO 的发生也存在着一定的关系。本实验结果较好的验证了 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 能有效地抑制自身免疫性疾病的发生发展,其数量的失调会导致 GO 等自身免疫性疾病的发生。但本组并没有对 GO 患者病情程度做以评分,是否存在依病情轻重患者外周血中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在淋巴细胞中所占的比例逐渐降低的规律,尚需做进一步的研究,这是本实验的不足之处。在 Pan 等<sup>[17]</sup>对 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 在 Graves 病的研究中发现病例组与健康对照组目标细胞的比例并没有显著差异,而 Marazuela 等<sup>[18]</sup>对于甲状腺炎研究中发现病例组目标细胞的比例高于健康对照组,对于结果的解释作者们提出了可能是目标细胞数量上虽无明显改变但功能上的衰退与疾病的发生存在着一定的关联,但这些都需进一步的研究。Nakano 等<sup>[19]</sup>对甲状腺炎研究中得到的结果及钱伟等<sup>[20]</sup>对 Graves 病研究结果又与前者相反,即目标细胞的比例低于健康对照组,基本与本实验结论相似。产生这样结果的差异,可能与实验研究的具体疾病,研究方

法等差别有关系,今后还需要大样本实验与相关的研究进一步的探索与验证。

基于本研究的结果考虑,该病患者外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞比例的表现异常减低结果明确,提示 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞计数可作为疾病发生发展的检测指标,并可作为该病现有免疫调节治疗的靶点和疗效的观察指标之一。然而外周血 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Treg 细胞比例减低是否为导致该病发生的病因之一以及减低幅度与病情严重程度是否存在对应关系等问题,仍需通过今后体外细胞实验、动物实验及相关临床试验深入研究与探索。

#### 参考文献

- 1 Prabhakar BS, Bahn RS, Smith TJ. Current perspective on the pathogenesis of Graves' disease and ophthalmopathy. *Endocr Rev* 2003;24(6):802-835
- 2 Bahn RS, Heufelder AE. Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1993;329(20):1468-1475
- 3 Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005;6(5):345-352
- 4 Williams LM, Rudensky AY. Maintenance of the Foxp3-dependent developmental program in mature regulatory T cells requires continued expression of Foxp3. *Nat Immunol* 2007;8(6):277-284
- 5 Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol* 2005;6(4):331-337
- 6 陆再英,钟南山,谢毅,等.内科学.第七版.北京:人民卫生出版社 2008;1712
- 7 刘福平.甲状腺相关性眼病的病情评判与治疗策略.中华临床医师杂志 2010;4(1):32-34
- 8 Garrity JA, Bahn RS. Pathogenesis of Graves ophthalmopathy: implications for prediction, prevention, and treatment. *Am J Ophthalmol* 2006;142(1):147-153
- 9 马越娥,范华骅. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞免疫抑制作用机制的研究进展.国际输血及血液学杂志 2009;32(6):530
- 10 Maul J, Loddenkemper C. Peripheral and intestinal regulatory CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>(high) T cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005;128(7):1868-1878
- 11 熊荣,宋建新.特发性血小板减少性紫癜患者外周血调节性 T 细胞表达的研究.检验医学与临床 2011;8(13):1573-1574
- 12 何双军,叶丽静,魏珏,等.自身免疫性肝炎患者肝内调节性 T 细胞的数量变化及其意义.中国肝脏学 2011;16(4):298-300
- 13 郭郁郁,陆颖丽,翟华玲,等.桥本甲状腺炎患者外周血调节性 T 细胞计数及临床意义分析.临床荟萃 2011;26(1):62-64
- 14 Walker MR, Kasprowicz DJ, Gersuk VH. Induction of FOXP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T Cells. *Clin Invest* 2003;112(9):1437-1443
- 15 Kasprowicz DJ, Smallwood PS. Senfin(Foxp3)coi- trois T-dependent immune responses *in vivo* through regulation of CD4<sup>+</sup>T cell effector function. *Immunology* 2003;17(3):1216-1223
- 16 Qiao M, Thornton AM. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>regulatory T cell suppressive CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>T cells anergic and suppressive. *Immunology* 2007;120(4):447-455
- 17 Pan D, Shin YH, Gopalakrishnan G, et al. Regulatory T cells in Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(8):587-593
- 18 Marazuela M, Garcia-Lopez MA, Figueroa-Vega N. Regulatory T cells in human autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3639-3646
- 19 Nakano A, Watanabe M. Apoptosis-induced decrease of intra-thyroidal CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>regulatory T cells in autoimmune thyroid diseases. *Thyroid* 2007;17(11):25-31
- 20 钱伟,张强,吴汉妮. Foxp3 在 Graves 病患者外周血单个核细胞中的表达及临床意义.中国免疫学杂志 2011;27(1):76-78