23 例 1 型糖尿病初发患儿免疫学改变与胰岛 β 细胞功能的关系

乔凌燕 陈志红 田 飞 刘 栋 李 堂△

(青岛大学医学院附属医院儿内科 山东 青岛 266003)

摘要 目的：观察 1 型糖尿病（T_1DM）初发患儿细胞免疫与胰岛 β 细胞功能之间的关系。**方法：**T_1DM 组 23 例初发患儿均测定淋巴细胞亚群（T 细胞、B 细胞及 NK 细胞）、HbA1c、INS、C-P，正常对照组 20 例，测定淋巴细胞亚群。**结果：**T_1DM 组 CD4、CD4/CD8 较正常对照组升高（$P<0.05$）；CD8、$CD3^-CD56^+$ 较对照组降低（$P<0.05$）；CD4/CD8 比值与 HbA1c 呈正相关（$r=0.9451$，$P<0.01$），而与 INS 呈负相关（$r=-0.1020$，$P<0.01$），与 C-P 呈负相关（$r=-0.6174$，$P<0.01$）；$CD3^-CD56^+$ 与 HbA1c 呈正相关（$r=0.1320$，$P<0.01$），而与 INS 呈正相关（$r=-0.0846$，$P<0.01$），与 C-P 呈负相关（$r=-0.3224$，$P<0.01$）。**结论：**T_1DM 初发患者 CD4、CD4/CD8 明显增高，CD8、$CD3^-CD56^+$ 明显降低，提示细胞免疫功能改变与胰岛 β 细胞功能损伤密切相关。

关键词：糖尿病，1 型；淋巴细胞亚群；糖化血红蛋白；胰岛素；C 肽

中图分类号：R725.8 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2011)05-922-04

Relationship between Immunological Change and Function of Islet Beta Cell in 23 Children with Type 1 Diabetes Newly Diagnosed

QIAO Ling-yan, CHEN Zhi-hong, TIAN Fei, LIU Dong, LI Tang△

(Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao, 266003, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between cellular immunity and function of islet beta cell in children with type 1 diabetes Newly Diagnosed. Methods:Lymphocyte subsets (T cells, B cells, NK cells), HbA1c, INS and C-P were detected in diabete group (23 children) with type 1 diabetes newly diagnosed. Lymphocyte subsets were measured in normal control group (20 children). Results:The CD4 and the CD4/CD8 ratio in diabetes group was higher than that in normal control group ($P<0.05$).The percentage of CD8 and $CD3^-CD56^+$ decreased compared with that of controls($P<0.05$). Both the CD4/CD8 ratio and CD3－CD56+ were positively correlated with HbA1c. The CD4/CD8 ratio was negatively correlated with INS or C-P. $CD3^-CD56^+$ was positively correlated with INS, but which was negatively correlated with C-P. Conclusions:The percentage of CD4 and the CD4/CD8 ratio in children with type 1 diabetes Newly Diagnosed incresed significantly, while the percentage of CD8 and $CD3^-CD56^+$ decreased significantly, which suggested that the change of cellular immunity was closely related with functional damages of islet beta cell.

Key words: Diabetes,type 1;Lymphocyte subsets;Glycated hemoglobin;Insulin;C peptide

Chinese Library Classification: R725.8 Document code: A

Article ID:1673-6273 (2011) 05-922-04

前言

1 型糖尿病（type 1 diabetes，T_1DM）是在遗传和环境因素共同作用下，主要由 T 淋巴细胞介导胰岛 β 细胞进行性损伤的器官特异性自身免疫疾病，临床以高血糖为共同标志，远期可引起多系统损害，尚无治愈方法。一般认为，β 细胞破坏过程涉及 T 细胞亚群、细胞因子、自由基等多个环节，Th1 细胞因子始动了胰岛的免疫 / 炎症过程的级联反应，导致 β 细胞损伤[1]。Th1 细胞因子一方面对 β 细胞有直接的毒害作用，一方面活化 CD_8^+T 和巨噬细胞，通过 Fas/FasL 相互作用、释放穿孔素 / 颗粒酶和产生大量炎症介质及氧、氮自由基等多种途径杀伤细胞，促进 β 细胞凋亡[2]。目前已普遍接受 T 淋巴细胞亚群的变化在 T1DM 发病过程中的重要作用，而 B 细胞、NK 细胞在其发病机制中的作用亦不容忽视，国内相关报道较少。本研究通过系统观察 23 例 T_1DM 初发患儿淋巴细胞亚群（T 细胞、B 细胞及 NK 细胞）的变化，并分析该变化与 HbA1c、INS、C-P 之间的关系，进一步了解患儿免疫功能的改变及淋巴细胞亚群与胰岛 β 细胞损害之间的关系。

1 材料与方法

1.1 对象

初诊 T_1DM 组患儿 23 例，其中男 13 例，女 10 例，年龄 1～12 岁，平均年龄（5.5± 3.4）岁，病程 0.2～0.5 月，均为 2007 年 8 月至 2010 年 8 月于我院儿科门诊就诊或以酮症酸中毒起病住院患者，无原发性心、肝、肾等疾病或其他自身免疫性疾病，未使用胰岛素治疗。全部病例符合 WHO（1999 年）糖尿病最新诊断标准：糖尿病症状加任意时间血浆葡萄糖≥ 11.1mmol/l (200mg/dl)或空腹血浆葡萄糖（FPG）≥ 7.0mmol/l (126mg/dl)或 OGTT 2hPG≥ 11.1mmol/l (200mg/dl)，需再测一

作者简介：乔凌燕（1984），女，硕士研究生，研究方向为小儿内分泌与遗传病，E-mail：qiao.ling.yan@163.com

△通讯作者：李堂，男，主任医师，教授，博士生导师，研究方向为小儿内分泌与遗传病

E-mail：litang@qd-public.sd.cninfo.net 电话：13506481556

（收稿日期：2010-11-23 接受日期：2010-12-18）

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

次，予以证实。确诊 T1DM 后立即抽血备检，伴酮症酸中毒者于酸中毒纠正后抽血。正常对照组 20 例，性别、年龄与 T_1DM 组匹配。

1.2 方法

T1DM 组测定淋巴细胞亚群（CD4、CD8、CD4/CD8、CD19、$CD3^-CD56$）、糖化血红蛋白（HbA1c）、胰岛素（INS）、C 肽（C-P）及三种自身抗体（GAD-Ab、ICA、INS-Ab），正常对照组测定淋巴细胞亚群。淋巴细胞亚群采用 COULTER 公司 EPICS XL 流式细胞仪检测；INS、C-P 及 HbA1c 及三种抗体采用罗氏电化学发光仪 Elecsys2010 检测。

1.3 统计学处理

计量资料采用均值± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组均数比较采用 t 检验，指标间相互关系采用直线相关分析。

2 结果

2.1 T1DM 组患者临床资料

23 例初发患儿中具有“多饮、多尿、多食、体重减轻”症状者 19 例（占 82.6%），以酮症酸中毒为首发症状者 4 例（占 17.4%），其中 2 例合并感染(占 8.7%)，均为呼吸道感染(其中 1 例胸片示肺炎)。酮症酸中毒患儿空腹血糖 22.3～32 mmol/L，尿糖 ++～++++，酮体 +++～++++，pH7.25～7.29，HCO3-6.60～13.00 mmol/L，血钾 3.0～4.2 mmol/L，血钠 131.31～143.00 mmol/L。无酮症酸中毒患儿血糖 11.6～26.3 mmol/L，尿糖 ++～+++，酮体 ++～+++。GAD-Ab 阳性者 2 例，ICA 阳性者 1 例，三种抗体均阴性者 20 例。HbA1c（12.71± 2.58%）较正常参考值（3.6-6.0%）明显升高，INS（1.89± 1.69 uIU/ml）及 C-P（0.39± 0.25 ng/ml）较正常参考值（2.6-24.9 uIU/ml）、（1.1-4.4 ng/ml）分别明显减低。

2.2 淋巴细胞亚群

T_1DM 组 CD4、CD4/CD8 较正常对照组升高，差别有统计学意义（P<0.05）；CD8、$CD3^-CD56^+$ 较对照组降低，差别有统计学意义（P<0.05）；CD19 较对照组升高，差别无统计学意义（P>0.05）（见表 1）。

表 1 T1DM 组与对照组淋巴细胞亚群比较

Table 1 Comparison of lymphocyte subsets between diabete group and control group

Group	n	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	CD19	$CD3^-CD56^+$
diabete group	23	37.51± 6.05*	24.91± 6.14*	1.61± 0.51*	22.31± 8.86△	8.28± 5.54*
control group	20	29.21± 5.80	29.21± 5.80	1.08± 0.30	20.37± 5.80	14.05± 10.89

Note : compared with control group,*P<0.05,statistically significant difference;△P>0.05,no significant difference.

2.3 T1DM 组淋巴细胞亚群与胰岛功能的相关性

CD4/CD8 比值与 HbA1c 呈正相关（r=0.9451，P<0.01），而与 INS 呈负相关（r=-0.1020，P<0.01），与 C-P 呈负相关（r=-0.6174，P<0. 01）；$CD3^-CD56^+$ 与 HbA1c 呈正相关（r=0.1320，P<0.01），而与 INS 呈正相关（r=-0.0846，P<0.01），与 C-P 呈负相关（r=-0.3224，P<0.01）。

3 讨论

T_1DM 是 T 淋巴细胞介导的胰岛 β 细胞特异性损伤和胰岛素分泌不足的自身免疫性疾病，许多免疫细胞参与其发生发展过程。T 细胞对胰岛的浸润和破坏是 T_1DM 发病的中心环节。正常情况 T 细胞经过克隆排除，仅小部分自身反应性 T 细胞克隆存在体内但受抑制不能活化，形成自身免疫耐受。因此，体内存在针对胰岛 β 细胞抗原（即自身抗原）的特异性 T 细胞，这些细胞受到免疫调节机制的限制，当免疫调节机制失控时，自身反应性 T 细胞被激活并增殖，引起胰岛内一系列免疫炎性反应过程，胰岛 β 细胞选择性破坏，使 T_1DM 发生[1]。

胰岛炎早期浸润细胞主要是巨噬细胞（MΦ）和树突状细胞（DC），继之为 T 细胞、自然杀伤细胞（NK）和 B 细胞。CD19、CD56 分别是用于检测人 B 细胞、NK 细胞的表面标志。本研究观察了 23 例 T_1DM 初发患儿外周淋巴细胞亚群的变化，发现 T_1DM 组患儿外周血 CD4 及 CD4/CD8 明显增加（P<0.05），CD8、$CD3^-CD56^+$ 明显减少（P<0.05），CD19 较对照组升高，差别无统计学意义（P>0.05）。说明 T_1DM 患儿体内存在明显 T 淋巴细胞亚群失衡和免疫功能的紊乱。

T 细胞亚群可通过细胞因子、Fas/FasL 两种主要途径造成胰岛 β 细胞损伤。Fas/FasL 的相互作用、NO 合成和细胞内 Ca^{2+} 超载是细胞因子致 T_1DM 胰岛 β 细胞损伤的主要途径[2]。T 细胞具有高度异质性，可分为两种明显不同功能亚群（CD_4^+ 和 CD_8^+）。其中 CD_4^+T 细胞在其发病中起中心作用[3]，是胰岛 β 细胞早期主要的浸润细胞。CD_4^+T 细胞分为 Th1 和 Th2 两个细胞亚群。Th1 细胞分泌白细胞介素(interleutin，IL)-1、IL-2、IL-12、干扰素 γ（IFN-γ）和肿瘤坏死因子 β（TNF-β）；Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等细胞因子。Th1 细胞主要介导细胞免疫，通过其细胞因子破坏 β 细胞，促进胰岛炎和 T_1DM 的发病，而 Th2 细胞介导体液免疫，通过细胞因子对胰岛细胞起保护性作用。正常生理情况下，Thl/Th2 型细胞因子处于相对平衡状态，但在 T_1DM 的个体中，内源性的 Th1 型细胞因子占主导地位[4]。从而导致大量自身反应性 T 淋巴细胞浸润胰岛，Th1 细胞因子可直接促进胰岛 β 细胞凋亡，上调黏附分子的表达使胰岛 β 细胞遭受进一步破坏。Th2 型细胞因子目前存在争议。IL-10 基因给药可以降低 NOD 鼠 1 型糖尿病发病率及胰岛炎严重程度[5,6]，而 Mi QS 等[7]通过 IL-4、10 基因缺陷鼠研究，证实 IL-4 通过逆转录非变异性 NKT 细胞功能和数量起到 T_1DM 保护，而 IL-10 无保护作用；IL-10 还可消除胰岛局部 T 细胞表面的 CTLA-4，使 T 细胞激活增强，而削弱免疫耐受致 T_1DM 发生[8]。FalconeM 等[9]则发现，胰腺表达的 IL-4 可增加胰岛自身抗原提呈给巨噬细胞和树突状细胞的能力，刺激 BDC 2.5 鼠 T 细

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

胞的自体反应，从而引发 T_1DM。在 T_1DM 发病过程中，细胞毒素颗粒和 Fas/FasL 途径均起作用[10]。有报道表明，穿孔素缺陷鼠的糖尿病发病率明显降低，阻断 Fas/FasL 途径可保护胰岛 β 细胞，阻止糖尿病的发生和发展[11]。Fas/FasL 凋亡途径是 β 细胞死亡的主要方式[12]。细胞因子处理的 NOD 小鼠可迅速发病，而细胞因子处理的 NOD lpr/lpr 小鼠却未发病的结果，表明 Fas 的重要性及细胞因子对 Fas/FasL 的促进作用。包括 CD_4^+T 细胞在内的某些因素通过 Fas/FasL 通路诱导了β 细胞凋亡的起始过程，随后才是 CD_8^+T 细胞诱导的由穿孔素介导的 β 细胞凋亡过程。许多学者认为，CD_8^+T 淋巴细胞是杀伤胰岛 β 细胞的效应子，而且一旦缺如则无法引起糖尿病的发生[13]。Graser RT 等[14]通过研究携带 CD_8^+T 细胞的 AI4TCR 基因的 NOD 鼠（NOD.AI4abTg）模型表明，CD_8^+T 淋巴细胞不仅在糖尿病临床前期发挥作用，而且在 CD_4^+T 淋巴细胞缺乏时同样可以加速发展为临床性糖尿病，这说明 CD_8^+T 淋巴细胞在胰岛 β 细胞损伤过程中发挥重要作用。本研究结果显示，CD8 明显减少（$P<0.05$），表明 CD_8^+T 淋巴细胞减少，其原因可能是自身免疫性胰岛炎病变发展过程中，CD8 毒性 T 淋巴细胞因介导胰岛 β 细胞的破坏而大量消耗，或免疫功能调节不平衡所致。

Th1 细胞因子 IL-12 又名 NK 细胞刺激因子（NKSF），已证明是 T_1DM 发病的关键因子，在使用环磷酰胺加速的 NOD 鼠 T_1DM 发生过程中，首先有 IL-12 在胰腺及脾的表达，而且组织学检查发现胰腺和脾由原来的 Th2 细胞浸润转为 Th1 细胞浸润为主，在不影响全身循环系统中 IL-12 的水平下，通过转基因的方式，在局部注入 IL-12 的拮抗剂，可明显降低转基因鼠 T_1DM 的发生[15]，Alba A 等[16]也发现，糖尿病鼠胰岛 β 细胞周围 NK 细胞显著增多，而对照组无此现象，他们还发现，体内 NK 细胞一旦缺如可完全阻断 T_1DM 发展。以上研究充分证明了 IL-12 及 NK 细胞浸润在 T_1DM 发病中的重要作用。

有研究表明，在 T_1DM 发病早期，胰腺 NK 细胞浸润要早于 T 细胞，且无需 T 细胞的辅助[17]，基于实验结果，推测 NK 细胞在炎症早期发挥间接的促炎症效应，导致器官特异性自身免疫反应，但后来由于耗竭或免疫调节反应性降低。本研究中，$CD3^-CD56^+$ 明显减少（$P<0.05$），表明 NK 细胞明显减少，考虑系大量消耗所致，支持以上推断。Rodacki M 等[18]也有类似报道，认为 T_1DM 患者 NK 细胞减少可能是疾病发生的结果，而非原因。

B 细胞作为 APC 及自身抗体参与 T_1DM 的发病[19]。B 细胞缺乏的 NOD 鼠不会自发糖尿病，说明 B 细胞作为 APC 在 T_1DM 发病过程中起关键作用；从糖尿病 NOD 鼠中提取 T 细胞，可将疾病过继转移给缺乏 B 细胞的受体鼠，提示在糖尿病致病性效应 T 细胞产生后，B 细胞对 β 细胞的损伤并非必须的。

总的来说，经处理的 β 细胞自身抗原与 MHC II 类分子结合，递呈给抗原提呈细胞（APC），引起自身免疫信号释放，激活 Th1 细胞，产生 IL-1β、TNF-α、IFN-γ、IL-12 等促炎症性细胞因子，抑制 Th2 细胞及其细胞因子的释放。Th1 细胞因子激活 CD_8^+T 细胞和自然杀伤（NK）细胞，通过 Fas / FasL 相互作用、释放穿孔素 / 颗粒酶、合成 NO 及诱导细胞内 Ca^{2+} 超载等多种途径导致 β 细胞凋亡，使胰岛素分泌绝对减少。

HbA1c 和 C-P 均是反映胰岛 β 细胞功能的指标，其中 C-P 更准确可靠[20]。本研究结果显示 T1DM 组 CD4/CD8 比值与 HbA1c 呈正相关（$P<0.01$），而与 INS、C-P 呈负相关（$P<0.01$），CD19 与 HbA1c、INS 及 C-P 均呈负相关（$P<0.01$）；$CD3^-CD56^+$ 与 HbA1c、INS 呈正相关（$P<0.01$），而与 C-P 呈负相关（$P<0.01$），表明免疫抑制细胞功能不足，导致免疫效应细胞过度活化，充分说明了免疫损伤与 T_1DM 的发生与发展密切相关。

淋巴细胞亚群的改变介导了对胰岛 β 细胞的破坏作用，这提示如果能应用免疫治疗等方法来抑制或逆转 T_1DM 发生发展中的免疫反应过程，目前正在开展的通过免疫干预防治 T_1DM 的主要临床研究，如口服胰岛素、GAD 疫苗、Anti-CD3、Anti-CD20 等[21]均取得了一定成果，可能为临床上对于 T_1DM 的防治找到新途径。

参考文献(References)

[1] 陈志红.1 型糖尿病免疫学发病机制与免疫干预的研究现状[J]儿科临床杂志,2007,23(20):1523-1525
CHEN Zhi-hong. Research on Immune Mechanism and Immune Intervention of Type 1 Diabetes Mellitus in Children[J]. Clin Pediatr, 2007,22(20):1523-1525

[2] 寇敏,刘倩琦.细胞因子诱导胰岛 β 细胞凋亡的研究进展[J].实用糖尿病杂志, 2006,3(5):61-62
KOU Min, LIU Qian-qi. Progress in islet beta cell apoptosis induced by cytokine[J].Journal of Practical Diabetology[J].2006,3(5):61-62

[3] Roland T. Insulin dependent diabetes mellitus [J].Cell,1996,85: 291-297

[4] Oarada S, Wu Y, Olshansky G, et al. Increased non obese diabetic Th1:Th2 (IFN-gamma:IL-4) ratio is CD4+T cell intrinsic and independent of APC genetic background[J].J Immunol,2002,169(11): 6580-6587

[5] 卢斌,卢大儒,邹大进.白细胞介素 10 基因对非肥胖糖尿病鼠 1 型糖尿病发病率的影响[J].中国临床康复, 2005, 9(3):98-99
LU Bin, LU Da-ru, ZOU Da-jin. Effects of Interleukin-10 gene on the incidence of type 1 diabetes in nonobese diabetic mice[J]. J of clinical Rehabilitative,2005,9(3):98-99

[6] Xu AJ, Zhu W, Tian F, et al. Recombinant adenoviral expression of IL-10 protects beta cell from impairment induced by pro-inflammatory cytokine [J].Mol Cell Biochem.2010,344 (1-2): 163-171

[7] Mi QS, Dalam L, Peter Z, et al.Interleukin-4 but not interleukin-10 protects against spontaneous and recurrent type 1 diabetes by activated CD1drestricted invariant natural killer T-cells [J]. Diabetes, 2004,53(5):1303-1310

[8] Gregg RK, Bell JJ, Lee HH, et al. IL-10 diminishes CTLA-4 expression on islet-resident T cells and sustains their activation rather than tolerance[J].J Immunol, 2005,174(2):662-670

[9] Falcone M,Yeung B,Tucker L,et al.IL-4 triggers autoimmune diabetes by increasing self-antigen presentation within the pancreatic Islets[J]. Clin Immunol, 2001,98(2):190-199

[10] Dudek NL, Thomas HE, Mariana L, et a1. Cytotoxic T-cells from T-cell receptor transgenic NOD8.3 mice destroy beta-cells via the perforin and Fas pathways[J]. Diabetes,2006,55(9):2412-2418

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[11] Allison J, Thomas HE, Catterall T, et a1. Transgenic expression of dominant-negative fas-associated death domain protein in B cells protects against fas ligand-induced apoptosis and reduces spontaneous diabetes in Nonbese diabetes mice [J].J Immunol. 2005,175 (1): 293-301

[12] Su X, Hu Q, Kristan JM, et al. Significant role for Fas in the pathogenesis of autoimmune diabetes [J]. J Immunol, 2000, 164(5): 2523-2532

[13] Tsai S, Shameli A, Santamaria P. CD_8^+T cells in type 1 diabetes[J]. Adv Immunol,2008,100: 79-124

[14] Graser RT, DiLorenzo TP, Wang F, et al. Identification of a CD8+T cell that can independently mediate autoimmune diabetes development in the complete absence of CD4+T cell helper functions [J].J Immunol, 2000, 164(7):3913-3918

[15] Nitta Y, Kawanoto S, Tashiro F, et al. IL-12 plays a pathologic role at the inflammatory loci in the development of diabetes in NOD mice[J]. J Autoimmune,2001,16(2):97-104

[16] Alba A, Planas R, Clemente X, et al. Natural killer cells are required for accelerated type 1 diabetes driven by interferon-beta[J].2008,151 (3):467-475

[17] Brauner H, Elemans M, Lemos S, et al. Distinct phenotype and function of NK cells in the pancreas of nonobese diabetic mice [J]. J Immunol,2010,184(5):2272-2280

[18] Rodacki M, Svoren B, Butty V, et al. Altered natural killer cells in type 1 diabetic patients[J]. Diabetes, 2007, 56(1):177-185

[19] Bour JH, Bluestone JA. B cell deleption: a novel therapy for autoimmune diabetes [J]. J Clin Invest, 2007, 117(12):3642-3645

[20] 王卫民，张清贵，温孝刚等.谷氨酸脱羧酶抗体和血、尿 C 肽在糖尿病中的临床应用[J].中国医药导报. 2008, 5(5) :61-62
WANG Wei-min, ZHANG Qing-gui, WEN Xiao-gang, et al. Clinical Application of Glutamic acid decarboxylase antibody and C peptide in the blood or urine[J].China Medical Herald[J].2008,5(5):61-62

[21] 周智广.1 型糖尿病发病机制与预防研究的新进展[J].中国糖尿病杂志.2009,17(9) :641-642
ZHOU Zhi-guang. New Developments about Pathogenesis and Prevention Research in Type 1 Diabetes [J].Chin J Diabetes,2009,17 (9):641-642

（上接第 917 页）

[11] Victor J,Witcher DR.Becker GW, et a1. Decoy receptor3 (DcR3) is proteolytically processed to a metabolic fragment having differential activities against Fas ligand and LIGHT [J]. Biochem Pharmacol. 2003,65:657-667

[12] Wang Luping,Sunghee Kim,Jinguo Chen,et al.Decoy TR6 protects tumors cells from apoptosis [J].Proc Annu Meet Am Assoc.Cancer Res,2003,44:149

[13] Bai J,Sui J,Demirjian A,et al.Predominant Bcl-XL knockdown disables antiapoptotic mechanisms:tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-based triple chemotherapy overcomes chemoresistance in pancreatic cancer cells in vitro [J].Cancer Res, 2005;65(6):2344

[14] Shi G,Mao J,Yu G,et al.Tumor vaccine based on cell surface expression of DcR3/TR6[J].J Immunol,2005;174(8):472

[15] 段伟宏,苏忠学,吴泰璜.DcR3 反义 RNA 与顺铂对肝癌细胞凋亡影响的比较[J].中国现代普通外科进展 2005,8(2) :90-93
Duan Wei-hong,SU Zhong-xue,WU Tai-huan，Comparison of cellular apoptosis processed by DcR3 anti-sense RNA and cisplatin in hepatocellular carcinoma [J] Chin J Curr Adv Gen Surg.2005.8(2): 90-93(In Chinese)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net