

相同移植肾重复活检 37 例临床病理分析^①

黄晨¹, 孙煦勇¹, 聂峰^{1②}, 秦科¹, 杨建均², 刘运荣², 何昌桓², 董建辉¹, 周洁惠¹, 莫仁才¹

(1. 中国人民解放军第三〇三医院移植医学研究院, 广西移植医学重点实验室, 广西南宁 530021;

2. 中国人民解放军第三〇三医院病理科, 广西南宁 530021)

摘要: **目的** 总结中国人民解放军第三〇三医院移植中心移植肾重复活检病例的主要病理诊断、病变和预后, 为肾移植术后并发症的临床诊疗提供参考。 **方法** 对该院 2011 年 5 月—2017 年 5 月同一移植肾 3 年内进行了重复指征性活检的 37 例移植肾患者资料进行回顾性研究, 归纳病变数量较多的以及再次活检仍然存在病理改变患者进行临床病理学分析。 **结果** 32 例患者进行了 2 次、5 例患者进行了 3 次穿刺活检共 79 例次活检中, 诊断结果显示疾病出现频次最多的依次为神经钙蛋白抑制剂(CNI)中毒 37 例次(46.84%)、肾小管间质性肾炎(TIN)24 例次(30.38%)和急性排斥反应 18 例次(22.78%); 37 例患者中有 24 例前后 2 次或 3 次病理诊断完全或部分相同, 其中重复频次最多的依次为 CNI 中毒 12 例次、边缘供肾 8 例次、TIN 7 例次。 **结论** CNI 中毒、TIN 对移植肾的损害应受到重视, 来自公民逝世后捐献的边缘供肾应用值得进一步尝试和探索。

关键词: 肾移植; 活检; 病理

中图分类号: R699.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2018)01-0021-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2018.01.006

Repeated biopsies for the same kidney allograft: a clinicopathologic analysis of 37 cases

Huang Chen¹, Sun Xuyong¹, Nie Feng¹, Qin Ke¹, Yang Jianjun²,
Liu Yunrong², He Changhuan², Dong Jianhui¹, Zhou Jiehui¹, Mo Rencai¹

(1. *Institute of Transplantation Medicine, the 303th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Guangxi Key Laboratory for Transplantation Medicine, Nanning 530021, Guangxi, China;*

2. *Department of Pathology, the 303th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Nanning 530021, Guangxi, China*)

Abstract: **Objective** To summarize the main pathologic diagnoses, disease changes and prognosis of the kidney allograft of the recipients who received repeated biopsies in the Organ Transplantation Centre of the 303th Hospital of the Chinese People's Liberation Army so as to provide references for clinical diagnosis and treatment of complications after kidney transplantation. **Methods** A retrospective study was performed for 37 kidney transplant patients who received repeated biopsies within 3 years because the same kidney allograft carried indications for repeated biopsies from May 2011 to May 2017. Patients who had higher incidences of diagnosed diseases and who still carried pathologic changes by repeated biopsy were selected for clinicopathologic analysis. **Results** In all 79 times of biopsies, 32 recipients accepted biopsies twice and 5 recipients accepted it three times. Biopsy diagnosed results showed that the frequency of disease occurrence from high to low ranked as: calcineurin inhibitor (CNI) toxicity (37 case-times, 46.84%), followed by renal tubular interstitial nephritis (TIN) (24 case-times, 30.38%) and acute rejection (18 case-times, 22.78%). Twenty-four cases of 32 patients got the all or part of the same diagnosis at the second or the third times of biopsies. The diagnosed diseases repeated with the highest frequency was toxicity damage by CNI (12 case-times), followed by marginal grafts (8 case-times) and tubular interstitial nephritis (7 case-times). **Conclusion** More attention should be paid to the allograft damage induced by CNI toxicity and TIN. It's worth making further trial and study of using marginal graft from donation after citizen death.

Key words: kidney transplantation ; biopsy; pathology

① 基金项目: 国家自然科学基金(81670596); 广西科学技术开发与研究项目(14124003-8)

② 通信作者, E-mail: 80958492@qq.com

作为疾病诊断的“金标准”，穿刺活检有助于多数临床鉴别诊断困难的移植肾病变明确诊断并得到准确治疗，但仍有部分患者病情迁延反复，不得不进行再次甚至多次活检，而反复活检的结果可很大程度上反映疾病的发展规律或治疗干预的准确性。为了总结这类患者的诊治经验，现将我院同一移植肾2~3次穿刺活检的病例整理汇报如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2011年5月—2017年5月我院2~3次移植肾穿刺活检的肾移植受者。排除标准：①非同移植肾；②计划性活检；③相邻两次活检间隔大于3年；④切除移植肾的病理检查。共收集到37例患者资料，①一般情况：两次活检32例，三次5例；男29例，女8例；年龄23~70岁；首次移植33例，再次移植4例；群体反应性抗体阳性6例；公民逝世后捐献(DCD)供肾31例，尸肾5例，亲属活体供肾1例；人类白细胞抗原配型，2个错配2例，3个错配16例，4个错配13例，5个错配6例；淋巴细胞交叉毒试验均为阴性；所有病例均采用神经钙蛋白抑制剂(CNI)联合霉酚酸酯及醋酸泼尼松抗排斥方案，CNI采用他克莫司(FK506)35例，环孢素2例。②活检原因：移植肾功能下降(血肌酐明显上升)54例次，围手术期术后无尿或少尿10例次，围手术期术后尿量正常但血肌酐值不下降或反复波动在较高水平8例次，非围手术期尿沉渣定量检查蛋白阴性转为阳性7例次。③活检距手术时间5d~16年，中位数145d，两次活检间隔时间17d~2年220d，中位数123d。

1.2 方法

1.2.1 病理诊断 ①所有病例参照Banff国际移植肾活检诊断与分级体系^[1]，由两名副主任医师以上职称病理医师进行诊断。B超引导下以16G×10cm的PRECISA活检针经皮在供肾下极避开血管和肾盂进行穿刺获取肾组织1~2条，标本固定于4%中性甲醛溶液中，活检肾组织常规脱水，石蜡包埋，3μm厚切片，常规苏木精-伊红、PASM及Masson三色染色，光镜下观察。②免疫组织化学方法及结果判定：采用EnVision两步法人工制片，选用抗体主要包括IgA、IgG、IgM、C3c、C3d、C4d、CD2、CD3、CD4、CD8等(均购自福州迈新生物开发有限公司)。根据不同的抗体选择适当的抗原修复方法。以PBS代替一抗作为空白对照，并根据部分抗体组织内部阳性对照进行判断。DAB显色。依据文献^[2]进行结果判定。

1.2.2 临床处置 所有病例结合病理诊断和患者具体病情，根据《中国肾移植手册》^[3]及《肾脏移植手册》^[4]相应内容进行处置。

2 结果

2.1 37例患者79次活检诊断结果 32例次为单一病理诊断，其余均合并2种以上诊断，因此诊断数与活检次数不等。79次活检中诊断病变出现频次最多的依次为CNI中毒37例次(46.84%)、肾小管间质性肾炎(TIN)24例次(30.38%)和急性排斥反应(AR)18例次(22.78%)；37例患者中24例前后2次或3次病理诊断完全或部分相同，其中CNI中毒12例次、边缘供肾8例次、TIN7例次。见表1。

表1 37例移植肾79次重复活检病理诊断结果分布及相符情况

病理改变	首次活检		再次活检(n)		第三次活检(n)	
	活检(n)	诊断数	与首次相符	诊断	与前次相符	诊断
CNI中毒	21	15	11	1	1	1
急性缺血性损伤	10	3	3	1	1	1
TIN	9	12	4	3	3	3
AR	9	8	2	1	1	1
T细胞介导	8	7	2	1	1	1
抗体介导	1	0	0	0	0	0
T细胞与抗体混合介导	0	1	0	0	0	0
间质纤维化和肾小管萎缩	4	8	4	2	2	2
良性肾硬化(高血压肾病)	4	4	4	1	1	1
新/复发肾病	2	4	2	1	0	0
肾小球发育不良(幼儿供肾)	2	2	2	0	0	0
草酸盐沉积症	1	2	1	1	1	1
慢性排斥反应(CR)	1	4	1	1	1	1
T细胞介导	1	2	1	0	0	0
抗体介导	0	1	0	1	1	1
T细胞与抗体混合介导	0	1	0	0	0	0
糖尿病肾病	1	1	1	0	0	0
BK多瘤病毒肾病	0	1	0	0	0	0
合计	74	76	38	14	13	13

2.2 致病因素 前后2次或3次活检存在相同病理诊断的原因：致病因素如CNI及其他药物作用、移植肾缺血、免疫源性因素未得到或难以得到完全消除23例次；诊断为间质纤维化和肾小管萎缩、新/复发肾病、草酸盐沉积症、CR等非可逆性病变18例次；幼儿、高血压或糖尿病DCD边缘供肾8例次；同一病变或损伤持续如急性缺血损伤所致小管坏死在较长时间内仍无明显好转3例次；肾前或肾后性因素如肾动脉狭窄、尿道不完全梗阻致移植肾功能下降在明确病因前进行的再次活检3例次。

2.3 活检处置预后 所有37例患者均在我院长期随访维护，临床资料收集至2017年5月，除以下患者外，其余病例移植肾功能稳定良好。

2.3.1 再次活检的32例患者中，边缘供肾6例，1例良性肾硬化供肾受者合并重度CNI中毒术后50d死于重症肺炎，3例合并TIN或CNI中毒，观察结束时

为术后3个月、16个月、34个月,SCr分别为161 $\mu\text{mol/L}$ 、333 $\mu\text{mol/L}$ 、371 $\mu\text{mol/L}$;2例幼儿供肾受者,1例并发肾动脉狭窄患者,经支架植入术后5个月SCr基本正常,另1例合并BK病毒感染、间质纤维化,术后1年SCr在280 $\mu\text{mol/L}$ 左右波动。1例反复发生AR予激素冲击治疗的患者及1例反复诊断为急性缺血性损伤并CNI中毒的患者并发肺部感染分别于术后314 d、91 d死亡。3例CR患者1例术后5年SCr稳定于350 $\mu\text{mol/L}$ 左右,另2例移植肾分别于术后7年、16年失功;3例新/复发肾炎患者1例于术后4年余恢复透析,另2例术后2年余、11年余SCr波动于220 $\mu\text{mol/L}$ 、560 $\mu\text{mol/L}$ 左右;CNI中毒者中1例首次诊断为轻度中毒,调整FK506用量后效果不佳,术后2年SCr升至306 $\mu\text{mol/L}$,再次活检示重度CNI中毒,其FK506谷值浓度仅2.5 ng/ml;另1例CNI中毒患者合并尿路梗阻、间质纤维化并小管萎缩,术后10个月移植肾失功。草酸盐沉积症1例术后4个月SCr已升至511 $\mu\text{mol/L}$ 。

2.3.2 三次活检的5例患者中,1例为边缘供肾(高血压供者),均因SCr上升分别于术后第19 d、174 d、445 d活检,首次活检诊断合并AR,再次活检合并TIN,第3次活检合并TIN及间质纤维化,术后17个月SCr维持在370 $\mu\text{mol/L}$ 左右。1例连续3次均符合CNI中毒诊断,后2次为术后405 d、640 d活检,诊断为CNI中毒合并抗体介导CR(C4d阳性),经减少FK506用量,同时予静脉用丙种球蛋白、兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白等治疗,术后3年余SCr维持在230 $\mu\text{mol/L}$;1例草酸盐沉积症术后无尿,第6 d首次活检显示AR合并急性缺血性损伤,第34 d、62 d进行2次活检,诊断为草酸盐沉积合并缺血损伤、肾小管坏死,术后3个月余移植肾失功;1例分别于术后59 d、326 d、525 d进行活检的患者连续3次诊断均为CNI中毒,经反复调整FK506用量并更换为西罗莫司仍未能有效控制病情,于术后2年移植肾失功;1例为丙型肝炎患者,首次诊断为CNI中毒,术后240 d、359 d两次因SCr上升活检,均为AR,第三次活检后予激素冲击治疗无效,因顾及丙肝病毒RNA定量较高,未予进一步抗排斥措施,恢复透析。

3 讨论

近年来DCD供肾及新型免疫抑制剂在肾移植临床得到更多应用,由于对这类供肾、药物应用的经验还不够深入和全面,移植后并发症的诊治仍存在不少疑难问题。在临床表现不典型、特异性鉴别手段不多的情况下,移植肾穿刺活检是最可信赖的诊断方法。但由于其有创性及可能导致的风险,且穿刺采样未必能代表移植肾的整体组织学状态,很大程度上限制了受

者对穿刺活检的依从性^[5]。在此背景下,同一移植肾反复进行的穿刺活检,尤其是短期内进行的重复活检,意味着前次活检时发生的病变的确是困扰病理诊断或临床治疗的难题,而相邻两次活检有延续性的病变也可以一定程度上反映疾病的发展规律。因此,这类病例的病理检查结果与临床资料结合起来进行分析,对于总结诊疗经验、提高处置水平有较强的借鉴意义。

3.1 CNI中毒 从表1中可以看出,CNI中毒是数量最多也是重复活检反复出现最多的诊断。CNI类药物中FK506的应用越来越广泛,其治疗窗狭窄且个体差异较大因而需强调个体化用药已成为共识。但随着受者数量增加,个体适宜浓度在治疗窗外的受者数量也越来越多。即使比环孢素肾毒性小,但其对移植肾的损害也不可忽视,损害程度突出的病例也屡有出现(见图1),给临床诊疗带来极大困惑。如本组病例中1例患者连续3次活检均诊断为CNI中毒,因此术后2年移植肾失功能;1例患者FK506谷值浓度低至2.5 ng/ml,活检穿刺仍表现为动脉平滑肌空泡变性、小管上皮细小均匀空泡样变性等CNI中毒改变。我们的另一项研究发现,儿童DCD供肾对FK506肾损害的耐受性更差^[6]。

另外,FK506可使肾小管上皮细胞变性及凋亡,不利于围手术期多发的急性缺血性损伤的恢复(见图2),且FK506能明显促进转化生长因子- β 的生成,从而促进细胞外基质合成,使肾间质纤维化,在病理诊断上也容易造成干扰。本组中还有7例患者前后两次活检的诊断分别为CNI中毒和AR,说明CNI类药物调整用量时有失精细则很可能由于其狭窄的治疗窗使免疫抑制过度转变为免疫抑制不足。综合以上,CNI中毒成为了困惑临床诊疗出现频率最高的问题。

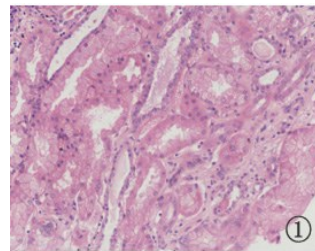


图1 重度CNI中毒,多数肾小管细密均匀空泡变性,可见微钙化(HE \times 200)

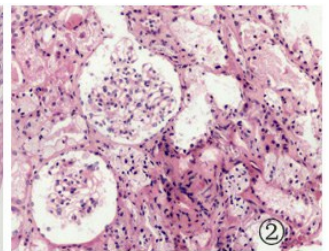


图2 CNI中毒合并急性缺血性损伤,肾小管可见细密均匀空泡变性,右上角小管上皮脱落坏死,基膜裸露(HE \times 200)

3.2 TIN病因及诊治 本组病例中TIN数量较多,其镜下可见肾组织中弥漫或灶性炎症细胞浸润(见图3),浸润细胞因病因不同而稍有不同。细菌感染时浸润细胞以中性粒细胞为主,病毒感染则则以单核细胞

为主,药物引起的 TIN 则以淋巴细胞和嗜酸性粒细胞为主。与 AR 不同的是,TIN 中的淋巴细胞浸润通常不累及肾小球、血管及肾小管。TIN 早期可见肾小管上皮细胞增生、小管扩张、管型形成等,后期可出现肾小管萎缩和肾间质纤维化(见图 4)。由于其临床表现常为非特异性,且不少移植外科医生对该病认识不足,故常易漏诊及延误诊治,可能导致缩短移植肾生存时间。研究显示急性间质性肾炎 75% 以上是由药物所致,感染所致者占 10%~15%^[7]。结合本组病例临床资料来看,病因也多与临床用药、细菌或病毒感染、尿路梗阻有关。目前已发现多种药物可引起 TIN,包括抗生素类、非甾体类抗炎药、利尿剂、H₂ 受体阻滞剂、抗凝血药等^[8]这些肾移植术后常用药物。但肾移植术后并发症复杂多样,上述药物的使用很难避免,且随着 DCD 成为移植器官来源的主流,供者源性感染也层出不穷,患者自身携带的 BK 病毒、乙肝病毒等病原在免疫抑制状态下致病以及尿路梗阻等原因造成的逆行感染也不少见,使用药物种类有增多趋势。因此,使用药物如何删繁就简又切中疾病是值得深入探讨的问题。

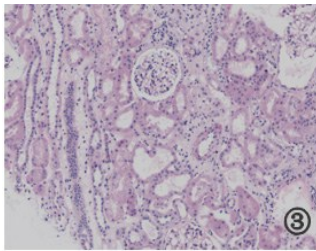


图 3 小管间质炎,间质中散在淋巴细胞浸润(HE×200)

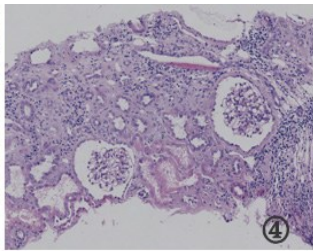


图 4 肾小管间质炎,后期除间质多灶淋巴细胞浸润外,出现肾小管萎缩及间质纤维化(HE×100)

经验的积累,减少肾损害的其他危险因素,达到人肾长期存活是很有可能的。此外,病理活检无论在移植前或移植后仍是最有效的评估手段,英国一项研究搜集各个移植中心丢弃的供肾进行重新评估,发现其中近 20% 供肾是可用于移植的^[16]。本组 7 例边缘供肾的术后活检结果,没有充分证据表明其移植效果与供肾质量之间存在必然联系。因此,有必要摒弃面对边缘供肾时的畏缩心理,但是应重视病理活检在边缘供肾的取舍和术后功能维护中的作用和意义。

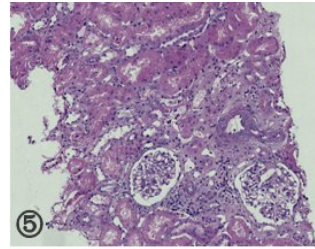


图 5 良性肾硬化并 CNI 中毒,可见小动脉明显增厚,小球轻度硬化,肾小管弥漫肿胀,小灶细密空泡变性(HE×100)

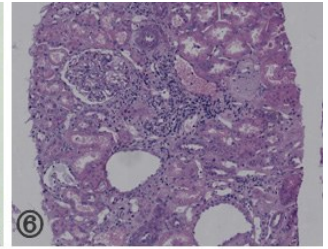


图 6 良性肾硬化伴间质炎,小动脉明显增厚,间质淋巴细胞浸润(HE×100)

综上所述,肾移植术后部分并发症临床表现特异性不强,随访治疗容易误诊,影响了移植肾长期存活或生存质量。通过病理穿刺活检甚至反复活检,可有效明确诊断并指导临床治疗,也有利于积累边缘供肾的应用经验,充分利用器官捐献供体,从而总体上提高临床医生诊治水平和移植肾长期存活率。

(致谢:本文部分病例系在南京军区福州总医院病理科余英豪教授、郑智勇教授会诊指导下明确诊断,特此致谢!)

参考文献:

- [1] Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions[J]. Am J Transplant, 2008, 8(4): 753-760.
- [2] 余英豪,郑智勇.肾穿刺活检病理诊断彩色图谱[M].福州:福建科学技术出版社,2008:259.
- [3] 黎磊石.中国肾移植手册[M].2版.香港:华夏科学出版社,2009.
- [4] 朱有华,石炳毅.肾脏移植手册[M].北京:人民卫生出版社,2010:5-12,459-800.
- [5] 石炳毅.应进一步提高肾脏移植排斥反应的无创诊断水平[J].中华医学杂志,2011,91(48):3385-3387.
- [6] 聂峰,杨建均,孙煦勇,等.中国三类心死亡儿童捐献供肾移植 20 例临床病理分析[J].中华病理学杂志,2016,45(2):91-96.
- [7] Praga M, González E. Acute interstitial nephritis[J]. Kidney Int, 2010, 77(11):956-961.

3.3 DCD 供肾缺血、缺氧情况 多数文献报道术后原发性移植物无功能和移植肾功能延迟恢复发生率较高^[9-11],但不影响受者和移植物生存率^[12-13]。然而边缘供者,特别是高龄或伴高血压、糖尿病、高脂血症等基础疾病供者的供器官,移植后并发症更明显^[9],且远期效果不明确。因此,术前评估不合格丢弃的供肾在增加^[13-14]。本组病例 7 例边缘供肾均来自 DCD,包括 4 例原发性高血压供者、2 例幼儿及 1 例糖尿病供者。捐献器官前肾功能检查 52~264 $\mu\text{mol/L}$,B 超检查均未见异常,其中 3 例行零点穿刺,镜下见小动脉管壁增厚、玻璃样变性、个别肾小球缺血性硬化等,提示不存在绝对禁忌^[15]。从应用效果看,7 例受者中仅 2 例移植肾功能维持在正常或接近正常水平,另外 5 例术后 1 年到 3 年余,SCr 在 300 $\mu\text{mol/L}$ 左右,看似不理想,但 5 例均伴其他合并症(见图 5、图 6),并非由供肾质量直接导致。说明边缘供肾的应用迫切需要术后维护

- [8] Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2008, 23(1): 2159-2173.
- [9] 邱涛, 张璐, 周江桥, 等. 心脏死亡器官捐献供肾移植与司法途径标准供者供肾移植术后早期效果分析比较[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2015, 9(4): 155-159.
- [10] Seo CH, Ju JI, Kim MH, et al. Risk factors and long-term outcomes of delayed graft function in deceased donor renal transplantation[J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 89(4): 208-214.
- [11] 刘斌, 曾凡军, 陈知水, 等. 心脏死亡器官捐献供者肾移植的近期效果评价[J]. *第三军医大学学报*, 2015, 37(1): 64-68.
- [12] Ledinh H, Weekers L, Bonvoisin C, et al. Results of kidney transplantation from controlled donors after cardiocirculatory death: a single center experience[J]. *Transpl Int*, 2012, 25(2): 201-209.
- [13] Xiaoming P, Xiang H, LinJuan L, et al. Preliminary results of transplantation with kidneys donated after cardiac death: a path of hope for organ transplantation in China[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(9): 1590-1596.
- [14] Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2011 Annual Data Report: kidney[J]. *Am J Transplant*, 2013, 13(Suppl 1): 11-46.
- [15] 中华医学会器官移植学分会, 中华医学会外科学分会移植学组, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国心脏死亡捐献器官评估与应用专家共识[J]. *中华移植杂志(电子版)*, 2014, 8(3): 117-122.
- [16] Callaghan CJ, Harper SJ, Saeb-Parsy K, et al. The discard of deceased donor kidneys in the UK [J]. *Clin Transplant*, 2014, 28(3): 345-353.

收稿日期: 2018-01-03

(上接第7页)

参与了结肠癌肺转移患者免疫耐受的抑制作用。本研究还发现, 结肠癌肺转移患者外周血中 IL-10 的含量 (2.09 ± 0.36) pg/ml 明显高于健康对照组 (0.91 ± 0.17) pg/ml, 说明 IL-10 同样是结肠癌肺转移患者的免疫抑制因子, 影响着结肠癌肺转移患者的预后。

本研究表明, CD4⁺ CD25⁺ T 细胞在结肠癌肺转移免疫耐受中发挥重要作用, 可能是结肠癌发生肺转移的重要推手。其作用机制可能是通过其重要的关键转录因子 Foxp3 mRNA 的主导, 产生大量抑制性细胞因子如 TGF- β 1、IL-10 等, 影响结肠癌组织周围效应细胞的杀伤能力; 或是通过 TGF- β 1、IL-10 等抑制性细胞因子竞争性抑制 Th1 类细胞免疫反应的功能, 影响着结肠癌肺转移的病情转归与预后。

参考文献:

- [1] Matsuo Y, Chen F, Hamaji M, et al. Comparison of long-term survival outcomes between stereotactic body radiotherapy and sublobar resection for stage I non-small-cell lung cancer in patients at high risk for lobectomy: A propensity score matching analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(17): 2932-2938.
- [2] Navarrate AM, Delignat S, Teillaud JL, et al. CD4⁺

CD25⁺ regulatory T cell-mediated changes in the expression of endocytic receptors and endocytosis process of human dendritic cells[J]. *Vaccine*, 2011, 29(15): 2649-2652.

- [3] 徐华, 王丹波. 宫颈癌患者外周血 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞及其 Foxp3 表达的临床意义[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(1): 8-10, 14.
- [4] 雷宏伟, 高岩, 李杰. 胰腺癌患者外周血 CD4⁺ CD25^{high} T 细胞比率变化特点及其临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(9): 1319-1322.
- [5] 张海东, 孟玮, 龚单春, 等. CD4⁺ CD25⁺ Tregs 与 Foxp3 在头颈部鳞状细胞癌患者外周血中表达的初步研究[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(13): 1009-1012.
- [6] 陆威, 李永翔, 张尚鑫, 等. 胃癌患者外周血及癌组织中 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞、转录因子 Foxp3 的表达及临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(7): 790-793.
- [7] 沈玮, 田庚. CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞、TGF- β 1 和 IL-10 在上皮性卵巢癌中的变化[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(24): 4776-4778.
- [8] 王武琴, 吴梦, 陈猷, 等. 卵巢癌患者外周血 CD4⁺ 调节 T 细胞与 TGF- β 1 水平的相关性研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(1): 69-72.

收稿日期: 2018-01-24