

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01333

丹参多酚酸盐负性调节小鼠骨髓来源树突状细胞成熟及其部分免疫功能

宋少华^{1△}, 郭闻渊^{1△}, 傅志仁¹, 傅宏^{1*}, 沈筱芸², 刘芳¹, 王正昕¹, 丁国善¹

1. 第二军医大学长征医院器官移植中心, 上海 200003

2. 第二军医大学基础部免疫学研究所, 上海 200433

[摘要] **目的:** 观察丹参多酚酸盐对小鼠骨髓来源树突状细胞(bone marrow-derived dendritic cells, BMDC)成熟及其部分免疫功能的影响。**方法:** 小鼠 BMDC 体外培养时加入促成熟剂脂多糖(DC_{LPS})或同时加入脂多糖及丹参多酚酸盐(DC_{SV}), 其中丹参多酚酸盐设 3 个浓度: 低浓度 50 μg/ml(SV_L)、中浓度 100 μg/ml(SV_M)、高浓度 200 μg/ml(SV_H)。流式细胞仪分析各组细胞表面 MHC-II 分子及共刺激分子 CD40、CD80、CD86 的表达; FITC-Dextran 内吞实验分析各组 DC 抗原吞噬功能; 酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测各组 DC 培养液上清白细胞介素(interleukin, IL)-12 p40 水平。 [³H]-TdR 掺入法检测各组 DC 体外混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reactions, MLR)刺激同种反应性 T 细胞的增殖能力; ELISA 法测定 MLR 上清 IL-10、IL-2、干扰素(interferon, IFN)-γ 水平。**结果:** 与 DC_{LPS} 相比, SV_L、SV_M、SV_H 细胞表面 MHC-II 分子和共刺激分子表达明显降低, 分泌 IL-12 p40 明显减少, 抗原吞噬能力明显升高, 刺激同种反应性 T 细胞增殖的能力显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与 DC_{LPS} 相比, SV_L、SV_M、SV_H 组 MLR 上清中 IL-2、INF-γ 水平明显降低($P < 0.05$), 而 IL-10 水平差异无统计学意义。**结论:** 丹参多酚酸盐(50~200 μg/ml)能够抑制体外培养体系中小鼠 BMDC 的成熟, 并对其部分免疫功能具有一定的负性调节作用。

[关键词] 丹参多酚酸盐; 树突状细胞; 免疫功能

[中图分类号] R 967 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)12-1333-05

Salvianolate negatively regulates maturation and immunologic functions of mouse bone marrow-derived dendritic cells

SONG Shao-hua^{1△}, GUO Wen-yuan^{1△}, FU Zhi-ren¹, FU Hong^{1*}, SHEN Xiao-yun², LIU Fang¹, WANG Zheng-xin¹, DING Guo-shan¹

1. Organ Transplantation Center, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Institute of Immunology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433

[ABSTRACT] **Objective:** To observe the effect of salvianolate on the maturation and immunologic functions of mouse bone marrow-derived dendritic cells (BMDCs). **Methods:** Mouse BMDCs were cultured with GM-CSF and IL-4 for 5 days to obtain immature DCs (imDCs), then the imDCs were cultured in the presence of LPS (1 μg/ml) or LPS (1 μg/ml) plus salvianolate (50, 100 and 200 μg/ml) for 48 h to obtain DC_{LPS}, SV_L, SV_M and SV_H. The immunophenotypes and antigen phagocytosis capabilities of imDCs, DC_{LPS}, SV_L, SV_M and SV_H were analyzed by flow cytometry and FITC-Dextran intake. The IL-12 p40 contents in the supernatants were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The stimulatory activities of imDCs, DC_{LPS}, SV_L, SV_M and SV_H on allogeneic T cells in mixed lymphocyte reactions (MLR) were tested by incorporation of ³H-TdR; the contents of IL-10, IL-2 and IFN-γ in the supernatants of MLR were examined by ELISA. **Results:** Compared with DC_{LPS}, SV_L, SV_M and SV_H had lower expression of MHC-II, CD40, CD80 and CD86 molecules, secreted less IL-12 p40 in the supernatant, and exhibited stronger antigen phagocytosis capability; moreover, SV_L, SV_M and SV_H showed significantly weaker activity in stimulating proliferation of allogeneic T cells ($P < 0.05, 0.01$). Compared with DC_{LPS}, SV_L, SV_M and SV_H groups had significantly decreased IL-2 and INF-γ levels in MLR supernatants ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the secretion of IL-10. **Conclusion:** Salvianolate (50-200 μg/ml) can inhibit the maturation of mouse BMDCs *in vitro*, and thus has a negative effect on immunologic function of BMDCs.

[收稿日期] 2009-07-08 **[接受日期]** 2009-11-15

[基金项目] 上海市卫生局青年科研项目(2008Y085). Supported by Shanghai Health Bureau Youth Research Project(2008Y085).

[作者简介] 宋少华, 博士生. E-mail: 77472087@163.com; 郭闻渊, 硕士, 主治医师. E-mail: gwyuan7502@yahoo.com.cn

△共同第一作者(Co-first authors).

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81885745, E-mail: fuhong@medmail.com.cn

[KEY WORDS] salvianolate; dendritic cells; immunologic function

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(12): 1333-1337]

丹参多酚酸盐(salvianolate)是从传统中药丹参中提取的水溶性有效成分,具有抗氧化、清除氧自由基、抗血栓、抑制血小板聚集、扩张冠状动脉、改善心肌血流量,降低组织缺血再灌注损伤等作用^[1-3]。丹参多酚酸盐对机体的免疫系统包括免疫细胞具有重要的调节作用,其可通过细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)1/2、p38、c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)等信号途径抑制细胞内转录因子核因子(nuclear factor, NF)- κ B活化,调节单核-巨噬细胞功能;也可通过抑制肝脏 Kupffer 细胞产生转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β ,延缓自身免疫性肝纤维化进程^[4-5]。

树突状细胞(dendritic cells, DC)是体内专职抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC),能够刺激初始 T 细胞增殖,是体内最重要的免疫细胞之一。DC 的成熟状态及免疫功能对于调节机体免疫应答具有重要意义,是临床移植术后免疫抑制治疗的重要靶标^[6-7]。因此,本研究初步观察丹参多酚酸盐对体外培养小鼠骨髓来源树突状细胞(bone marrow-derived dendritic cells, BMDC)成熟及部分免疫功能的影响,为其应用于临床移植术后免疫抑制治疗等后续研究奠定基础。

1 材料和方法

1.1 主要试剂 丹参多酚酸盐购自上海绿谷制药有限公司, RPMI 1640 和胎牛血清(fetal calf serum, FCS) 购自 Gibco 公司(美国), 重组小鼠粒-巨噬细胞集落刺激因子(recombinant mouse granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, rmGM-CSF)、rmIL-4 购自 Biosource 公司(美国), 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、FITC 标记葡聚糖(FITC-Dextran) 购自 Sigma-Aldrich 公司(美国), PE 或 FITC 偶联抗小鼠 CD11c、CD40、CD80、CD86、I ab 以及同型对照抗体购自 Biolegend 公司(美国), 小鼠 IL-2、IL-10、IL-12 p40、干扰素(interferon, IFN)- γ 酶联免疫吸附测定(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒购自 Biosource 公司(美国), 氚-胸腺嘧啶核苷($[^3\text{H}]\text{-TdR}$) 购自北京原子能研究所。

1.2 动物来源及处理 BALB/c 小鼠(H-2^d)及 C57/BL(H-2^b)小鼠, 6~8 周龄, 体质量 18~22 g, 雌

雄不拘, 购自第二军医大学实验动物中心, 无特异性病原体(specific pathogen free, SPF)环境饲养, 自由进食、饮水, 普通光照。

1.3 小鼠 BMDC 的获取及培养 参考文献^[8]方法, 无菌取 BALB/c 小鼠股骨和胫骨, 2.5 ml 注射器吸取 RPMI 1640 液冲洗髓腔; 收集液体, 200 目尼龙网过滤, Tris-NH₄Cl 溶解红细胞, 无菌 PBS 洗 2~3 遍, 按 $2 \times 10^6/\text{ml}$ 密度悬于含 10% FCS 的 RPMI 1640 完全培养液中, 接种于 75 cm² 培养瓶; 加入终浓度均为 10 ng/ml 的 rmGM-CSF 和 rmIL-4, 于 37°C、5% CO₂、饱和湿度培养; 隔天半量换液; 此方法培养 5 d 后经流式细胞仪检测可以得到纯度高于 93% 的未成熟 DC(immature DC, imDC)。培养 5 d 得到的 imDC 加入 LPS 至终浓度 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 继续培养 48 h 后得到成熟 DC(DC_{LPS}); imDC 同时加入 LPS(终浓度 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$)和丹参多酚酸盐, 丹参多酚酸盐设 3 个浓度: 低浓度 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (SV_L)、中浓度 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (SV_M)、高浓度 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (SV_H), 继续共培养 48 h。收集上述 5 组 DC 以及培养液上清用于后续实验。

1.4 DC 表面分子的检测 将收集到的上述 5 组 DC 分别重悬于 100 μl PBS 溶液内, 密度均为 $1 \times 10^6/\text{ml}$, 分别加入 PE 或 FITC 标记的抗小鼠 I ab、CD40、CD80、CD86 单抗, 4°C 孵育 30 min, 流式细胞仪进行相关分子的检测。每个样本至少检测 1×10^4 个细胞, 并应用 CellQuest 软件对各组标本相关分子的表达进行分析。

1.5 DC 吞噬能力的检测 将收集到的 DC 重悬于 250 μl 含 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ FITC-Dextran 的 PBS 溶液内, 细胞密度均为 $1 \times 10^6/\text{ml}$, 分别在 4°C 或 37°C 培养 2 h, 含 1% FCS 的 PBS 清洗 3 次后上流式细胞仪进行分析。

1.6 混合淋巴细胞反应(mixed lymphocyte reactions, MLR) 收集各组 DC, 用 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 丝裂霉素 C 于 37°C 作用 30 min 灭活后作为刺激细胞。分离 C57/BL 小鼠脾脏 T 细胞作为反应细胞。取 96 孔培养板, 每孔加入 1×10^6 反应细胞(T 细胞), 按 DC 与 T 细胞比例分别为 1:5、1:10、1:20 分别加入相应数量的 DC, 每个样本设 3 个复孔。37°C、5% CO₂、饱和湿度培养 72 h, 取上清液于 -70°C 保存, 用于检测细胞因子。每孔加 100 μl 含有 37 kBq (1 μCi) $[^3\text{H}]\text{-TdR}$ 的完全培养液, 培养 18 h 后, β 液

相闪烁仪检测放射性脉冲数 (cpm), 换算成 Bq 数, 代表^[3H]-TdR 掺入量。

1.7 ELISA 法检测细胞因子 取刺激细胞: 反应细胞为 1:10 时混合淋巴细胞反应体系上清, 采用 ELISA 试剂盒并按说明书操作检测细胞因子 IL-10、IL-2、IFN- γ 水平。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组样本均数之间比较采用单因素方差分析, 各组间的两两比较采用最小显著性差

异法 (LSD 检验), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 丹参多酚酸盐抑制 LPS 诱导的 DC 成熟及共刺激分子表达 结果 (表 1) 表明: 与 imDC 相比, DC_{LPS} 细胞表面 MHC-II 分子和共刺激分子 CD40、CD80、CD86 表达水平明显升高 ($P < 0.01$); 与 DC_{LPS} 相比, 各丹参多酚酸盐处理组 DC 细胞表面上述分子的表达显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 各组 DC 表面 MHC 分子及共刺激分子的表达水平

Tab 1 Expression levels of MHC and costimulatory molecules in DCs of different groups

($n=6, \bar{x} \pm s, \%$)

Group	MHC-II	CD40 ⁺	CD80 ⁺	CD86 ⁺
imDC	33.5 ± 4.8	27.8 ± 3.7	24.9 ± 3.6	16.8 ± 5.3
DC _{LPS}	85.4 ± 6.7**	66.7 ± 8.4**	75.4 ± 4.5**	67.8 ± 7.3**
SV _L	65.2 ± 8.1 Δ	56.3 ± 6.2 Δ	60.7 ± 7.1 Δ	54.3 ± 7.7 Δ
SV _M	61.2 ± 7.8 $\Delta\Delta$	54.5 ± 5.3 Δ	51.2 ± 6.4 Δ	53.1 ± 9.4 Δ
SV _H	50.3 ± 4.9 $\Delta\Delta$	40.7 ± 4.4 $\Delta\Delta$	44.7 ± 5.0 $\Delta\Delta$	48.2 ± 5.2 Δ

imDC: Immature DCs; DC_{LPS}: DCs cultured in the presence of LPS (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$); SV_L, SV_M, SV_H: LPS plus salvianolate 50, 100 and 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ respectively. ** $P < 0.01$ vs imDC; Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$ vs DC_{LPS}

2.2 丹参多酚酸盐抑制 DC 抗原吞噬功能 FACS 检测各组细胞 FITC 平均荧光强度 (mean fluorescence intensity, MFI) 作为分析 DC 抗原吞噬能力的指标。结果表明: imDC 具有较强的吞噬 FITC-Dextran 能力 (MFI = 315.4 ± 30.6), DC_{LPS} 吞噬 FITC-Dextran 能力明显下降 (100.5 ± 11.3, $P < 0.01$); 与 DC_{LPS} 相比, 低、中、高浓度丹参多酚酸盐处理组 DC 抗原吞噬能力明显降低 (184.7 ± 21.3、217.6 ± 25.8、248.3 ± 31.6, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 丹参多酚酸盐抑制 DC 分泌 IL-12 p40 结果 (图 1) 表明: 与 imDC 相比, LPS 明显促进 DC 分泌 IL-12 p40 ($P < 0.01$); 与 DC_{LPS} 相比, 各浓度丹参多酚酸盐处理后 IL-12 p40 分泌明显降低 ($P < 0.05$)。

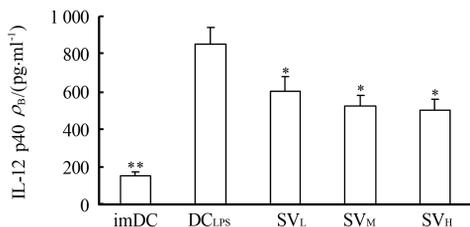


图 1 丹参多酚酸盐对 DC 分泌 IL-12 p40 的影响

Fig 1 Effect of salvianolate on secretion of IL-12 p40 by DCs

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs DC_{LPS} group; $n=4, \bar{x} \pm s$

2.4 丹参多酚酸盐抑制 DC 诱导的 T 细胞增殖

MLR 结果 (表 2) 表明: 与 imDC 相比, DC_{LPS} 明显促进同种异体 T 淋巴细胞增殖 ($P < 0.01$); 与 DC_{LPS} 相比, 各浓度丹参多酚酸盐处理组 DC 刺激同种异体 T 淋巴细胞增殖的能力明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 各组 DC 刺激同种 T 细胞增殖的^[3H]-TdR 掺入量

Tab 2 Incorporation of ^[3H]-TdR in allogeneic T cells stimulated by DCs of each group

($n=6, \bar{x} \pm s, A/\text{MBq}$)

Group	Stimulatory cells : Responsive cells		
	1 : 5	1 : 10	1 : 20
imDC	3.315 ± 0.435	2.276 ± 0.389	1.096 ± 0.205
DC _{LPS}	5.786 ± 0.661**	4.012 ± 0.536**	2.574 ± 0.352**
SV _L	4.738 ± 0.577 Δ	3.691 ± 0.409 Δ	2.172 ± 0.291 Δ
SV _M	4.433 ± 0.547 $\Delta\Delta$	3.373 ± 0.531 Δ	2.091 ± 0.312 Δ
SV _H	4.058 ± 0.399 $\Delta\Delta$	3.117 ± 0.482 $\Delta\Delta$	1.877 ± 0.291 Δ

** $P < 0.01$ vs imDC group; Δ $P < 0.05$, $\Delta\Delta$ $P < 0.01$ vs DC_{LPS}

2.5 丹参多酚酸盐抑制 DC 诱导的 T 细胞分泌细胞因子 结果 (图 2) 表明: 与 imDC 相比, DC_{LPS} 能够明显促进共培养的同种异体 T 淋巴细胞分泌 IL-2、IFN- γ ($P < 0.01$); 与 DC_{LPS} 相比, 丹参多酚酸盐处理组 DC 诱导共培养 T 淋巴细胞分泌细胞因子 IL-2、IFN- γ 的能力明显降低 ($P < 0.05$)。各组 DC 刺激 MLR 中 T 淋巴细胞分泌 IL-10 的能力无统计学差异。

3 讨论

本研究主要观察丹参多酚酸盐对树突状细胞成熟及功能的影响。研究结果表明:与 imDC 相比,成熟 DC 会高表达 MHC-II 分子以及共刺激分子 CD40、CD80、CD86,表明上述细胞表面分子的表达

可作为识别 DC 成熟程度的重要标志^[9];而丹参多酚酸盐(50~200 μg/ml)能够明显抑制 LPS 诱导的 DC 表面成熟相关分子 MHC-II、CD40、CD80 和 CD86 的表达,提示丹参多酚酸盐能够抑制 LPS 对 DC 的成熟诱导作用。

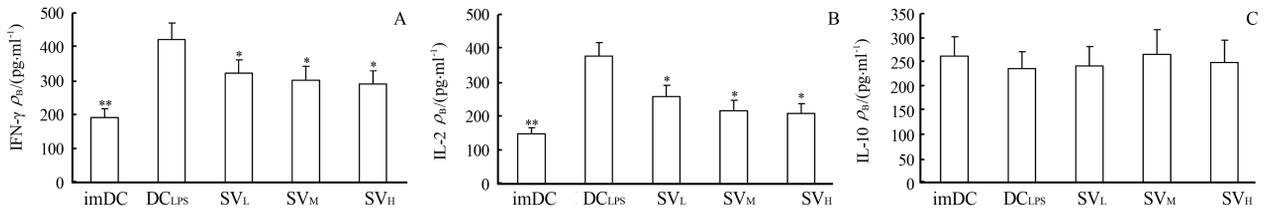


图 2 各组 MLR 反应上清细胞因子的检测结果

Fig 2 Cytokine levels in supernatants of MLR in each group (DC : T cells is 1 : 10)

* P<0.05, ** P<0.01 vs DC_{LPS} group; n=4, $\bar{x} \pm s$

随着 DC 的成熟,其抗原吞噬能力会逐步下降^[10]。本研究通过 FITC-Dextran 内吞实验检测丹参多酚酸盐对 DC 吞噬能力的影响,结果显示:imDC 经 LPS 处理后吞噬 FITC-Dextran 的能力明显下降;当培养体系中加入丹参多酚酸盐时,由 LPS 导致的 DC 吞噬能力的降低则被明显逆转。IL-12 主要由 DC 等在活化过程中产生、分泌,具有激活 NK 细胞、促进 T 细胞增殖、促进辅助性 T 细胞(T helper, Th)分化为 Th1 型细胞的作用;IL-12 同时可上调 DC 表达 CD80、CD86 等多种共刺激分子,从而增强 DC 递呈抗原能力,诱导细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)产生特异性免疫应答^[11-13]。本研究结果显示丹参多酚酸盐能够抑制体外培养的 DC 分泌 IL-12。

免疫反应有一定的抑制作用,可能会对移植排斥反应及自身免疫性疾病等有一定作用,值得深入研究。

多种信号途径参与了 LPS 诱导 DC 成熟和活化的过程,包括有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)-3 激酶、p38 激酶和 NK-κB 途径^[10]。不同的信号途径可能对 DC 的成熟具有不同的调节作用。丹参能够抑制 LPS 刺激的巨噬细胞(RAW264.7)内 NK-κB 的活化^[5],而 NK-κB 的活化是 DC 成熟的关键信号途径。因此抑制 NK-κB 活化可能是丹参多酚酸盐抑制 DC 成熟的重要机制之一,但具体机制仍有待进一步探讨。

成熟 DC 吞噬抗原的能力逐渐降低,而刺激 T 细胞增殖和活化能力得到加强。体内 Th1 细胞通过合成、分泌 IL-2、IFN-γ 和白三烯等促进 CTL、NK 细胞及巨噬细胞活化和增殖,介导细胞毒效应,多种 Th1 型细胞因子还可以募集活化炎症细胞,故以 Th1 为主的免疫反应常与炎症反应及组织损伤有关,包括再灌注损伤、移植排斥反应及自身免疫性疾病等^[14-16]。本研究通过 MLR 检测各组 DC 刺激共培养 T 细胞增殖和活化能力,结果显示丹参多酚酸盐处理的 DC 促进 T 细胞增殖的能力较成熟 DC 明显降低。此外,丹参多酚酸盐处理的 DC 刺激 T 细胞分泌 Th1 型细胞因子 IL-2、IFN-γ 也较成熟 DC 明显降低,而对 Th2 型细胞因子 IL-10 的分泌无明显影响。结果提示丹参多酚酸盐可能对 Th1 型

综上所述,本研究结果表明丹参多酚酸盐能够抑制 LPS 诱导的 DC 成熟及细胞表面共刺激分子的表达;丹参多酚酸盐处理的 DC 能够负性调节 T 细胞的增殖、活化及 Th1 细胞因子的分泌,值得深入研究。

[参考文献]

- [1] Guan X, Dei-Anane G, Bruns H, Chen J, Nickkholgh A, Liang R, et al. Danshen protects kidney grafts from ischemia/reperfusion injury after experimental transplantation[J]. *Transpl Int*, 2009, 22: 232-241.
- [2] Wu Y P, Zhao X M, Pan S D, Guo de A, Wei R, Han J J, et al. Salvianolic acid B inhibits platelet adhesion under conditions of flow by a mechanism involving the collagen receptor alpha2beta1[J]. *Thromb Res*, 2008, 123: 298-305.
- [3] Zhao G R, Zhang H M, Ye T X, Xiang Z J, Yuan Y J, Guo Z X, et al. Characterization of the radical scavenging and antioxidant activities of danshensu and salvianolic acid B[J]. *Food Chem*

- Toxicol, 2008, 46: 73-81.
- [4] Jeon S J, Son K H, Kim Y S, Choi Y H, Kim H P. Inhibition of prostaglandin and nitric oxide production in lipopolysaccharide-treated RAW 264. 7 cells by tanshinones from the roots of *Salvia miltiorrhiza bunge*[J]. Arch Pharm Res, 2008, 31: 758-763.
- [5] Yin H Q, Kim Y S, Choi Y J, Kim Y C, Sohn D H, Ryu S Y, et al. Effects of tanshinone II A on the hepatotoxicity and gene expression involved in alcoholic liver disease[J]. Arch Pharm Res, 2008, 31: 659-665.
- [6] Steinman R M, Hawiger D, Nussenzweig M C. Tolerogenic dendritic cells[J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21: 685-711.
- [7] Vigouroux S, Yvon E, Biagi E, Brenner M K. Antigen-induced regulatory T cells[J]. Blood, 2004, 104: 26-33.
- [8] Fu H, Song S, Liu F, Ni Z, Tang Y, Shen X, et al. Dendritic cells transduced with SOCS1 gene exhibit regulatory DC properties and prolong allograft survival[J]. Cell Mol Immunol, 2009, 6: 87-95.
- [9] Granucci F, Ferrero E, Foti M, Aggujaro D, Vettoretto K, Ricciardi-Castagnoli P. Early events in dendritic cell maturation induced by LPS[J]. Microbes Infect, 1999, 1: 1079-1084.
- [10] Ardeshtna K M, Pizzey A R, Devereux S, Khwaja A. The PI3 kinase, p38 SAP kinase, and NF-kappaB signal transduction pathways are involved in the survival and maturation of lipopolysaccharide-stimulated human monocyte-derived dendritic cells[J]. Blood, 2000, 96: 1039-1046.
- [11] Daniel V, Naujokat C, Sadeghi M, Zimmermann R, Huth-Kühne A, Opelz G. Association of IL-12⁺ DC with High CD3⁺ CD4⁺ DR⁺ lymphocyte counts in long-term HIV-infected hemophilia patients with clinically stable disease[J]. J Clin Immunol, 2008, 28: 58-72.
- [12] Gómez-Laguna J, Salguero F J, De Marco M F, Pallarés F J, Bernab A, Carrasco L. Changes in lymphocyte subsets and cytokines during European porcine reproductive and respiratory syndrome; increased expression of IL-12 and IL-10 and proliferation of CD4(-)CD8(high)[J]. Viral Immunol, 2009, 22: 261-271.
- [13] Takei M, Umeyama A, Arihara S. Diterpenes inhibit IL-12 production by DC and enhance Th2 cells polarization[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 355: 603-610.
- [14] de Paiva V N, Monteiro R M, Marques V de P, Cenedeze M A, Teixeira V de P, dos Reis M A, et al. Critical involvement of Th1-related cytokines in renal injuries induced by ischemia and reperfusion[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9: 668-672.
- [15] Illigen B M, Yamada A, Anosova N, Dong V M, Sayegh M H, Benichou G. Dual effects of the alloresponse by Th1 and Th2 cells on acute and chronic rejection of allotransplants[J]. Eur J Immunol, 2009, 39: 3000-3009.
- [16] Stummvoll G H, DiPaolo R J, Huter E N, Davidson T S, Glass D, Ward J M, et al. Th1, Th2, and Th17 effector T cell-induced autoimmune gastritis differs in pathological pattern and in susceptibility to suppression by regulatory T cells[J]. J Immunol, 2008, 181: 1908-1916.

[本文编辑] 贾泽军

• 书 讯 •

《现代临床骨科学》丛书已出版

《现代临床骨科学》丛书由刘尚礼教授任总主编,第二军医大学出版社出版、发行,该丛书共 6 个分册:

- 1.《骨科学总论》(刘尚礼、勘武生等主编,ISBN 978-7-81060-892-3,16 开本,定价:80.00 元);
- 2.《创伤骨科学》(张铁良、马金柱等主编,ISBN 978-7-81060-893-0,16 开本,定价:85.00 元);
- 3.《关节外科学》(刘尚礼、马少方等主编,ISBN 978-7-81060-897-8,16 开本,定价:55.00 元);
- 4.《骨病与骨肿瘤》(林建华、杨迪生等主编,ISBN 978-7-81060-894-7,16 开本,定价:118.00 元);
- 5.《脊柱外科学》(贾连顺、李健等主编,ISBN 978-7-81060-895-4,16 开本,定价:98.00 元);
- 6.《小儿骨科学》(贾卫斗、程开明等主编,ISBN 978-7-81060-896-1,16 开本,定价:65.00 元)。

全书系统地介绍了骨科发展的概况,骨科疾病的分类、流行病学、解剖学、临床表现、影像学诊断与鉴别诊断、病理学检查、临床分期、各种治疗方法与进展、骨科康复等。该套丛书是将骨科学基础理论与临床实践相结合的专业性学术著作,详细地阐述了近年来骨科基础和临床研究方面的新进展、新理论、新方法和新技术,在某种程度上填补了我国骨科基础紧密结合临床著述的空白。

丛书内容紧紧围绕临床诊断与治疗编写,使之贴近临床而更具实用价值。资料来源于长期从事骨科基础研究与临床工作者,理论紧密结合临床实际是本书的特点,尤其是书中提供了大量临床病例及图片资料,对骨科医师的临床实践更具指导意义。该套丛书内容新颖、翔实,条理清晰,图文并茂,为各级骨科医师提供了实用性和综合性都很强的参考书。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>