

桥本甲状腺炎 T 细胞的免疫分型及其临床意义

叶廷军^{1*}, 王佳谊², 郭斌³

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院检验系, 上海 200025; 3. 江西省宜春地区万载县妇幼保健院检验科, 万载 336100)

[摘要] **目的:**对 3 型桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)进行 T 细胞免疫分型,并分析其与滤泡损害程度的相关性,为临床诊治提供依据。**方法:**对 136 例细针穿刺(fine needle aspiration biopsy, FNAB)HT 标本进行组织学观察并分型(L、P、O 型),检测各型患者血清学指标(TPOAb、TGAb、TSH),以 20 例非毒性甲状腺肿作对照。对其中 60 例、23 例 FNAB HT 标本分别进行免疫组织化学染色及流式细胞术检查,比较各型 HT 组织 T 淋巴细胞浸润程度及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞分布情况。分析 HT 组织滤泡萎缩程度与 T 淋巴细胞浸润程度及分型的相关性。**结果:**FNAB 组织学观察发现 L 型($n=58$)、P 型($n=28$)滤泡萎缩程度比 O 型($n=20$)严重($P<0.05$)。免疫组化结果显示:L、P、O 型 HT 组织 T 细胞表达率分别为 45%~60%、30%~50%、18%~35%。流式细胞术检测 HT 组织 L 型 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞表达率分别为 47%~67%、22%~38%、17%~27%;P 型分别为 34%~36%、16%~18%、11%~13%;O 型分别为 33%~45%、16%~24%、12%~18%。L 型滤泡萎缩程度与淋巴细胞浸润呈正相关($r=0.067$),而 O 型($r=-0.29$)、P 型($r=-0.29$)均与淋巴浸润呈负相关。**结论:**对 FNAB 标本进行 T 淋巴细胞免疫分型能直观反映 HT 变化程度,有助于临床诊治。

[关键词] 甲状腺;甲状腺炎;自身免疫性;T 淋巴细胞;免疫;细针穿刺活检**[中图分类号]** R 581.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)04-0372-05

T cell immune phenotyping in patients with Hashimoto thyroiditis and its significance

YE Ting-jun^{1*}, WANG Jia-yi², GUO Bin³ (1. Department of Clinical Laboratory, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of Medical Laboratory, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025; 3. Department of Laboratory Medicine, Wanzai Hospital for Women and Children, Wanzai 336100, Jiangxi Province)

[ABSTRACT] **Objective:** To study the phenotypes of T cell in patients with Hashimoto thyroiditis (HT) and to analyze its relationship with the impairment of follicles, so as to provide evidence for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** Totally 136 HT specimens were obtained by fine needle aspiration biopsy (FNAB) and were divided morphologically (L, P, O type). The serum parameters (TPOAb, TGAb, TSH) were tested, and 20 cases with nontoxic goiter were taken as control. Immunohistochemical assay was performed with 60 specimens and FCM (Flow cytometry) was used to study 23 specimens. The T cell infiltration and the distribution of CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ T cells were compared between all types of HT tissues. The correlation between the atrophic degree of follicle with T lymphocytes infiltration and phenotype was analyzed. **Results:** It was found that L type ($n=58$) and P type ($n=28$) had more serious follicle atrophy than that of O type ($n=20$) ($P<0.05$). Immunohistochemical assay showed that the average expression rate of T cells were 45%-60% for L type, 30%-50% for P type, and 18%-35% for O type. FCM results showed that the T cell marker ratio were: for L type, CD3⁺ 47%-67%, CD4⁺ 22%-38%, CD8⁺ 17%-27%; for P type, CD3⁺ 34%-36%, CD4⁺ 16%-18%, CD8⁺ 11%-13%; for O type, CD3⁺ 33%-45%, CD4⁺ 16%-24%, CD8⁺ 12%-18%. In L type, the follicle atrophic degree was positively correlated to lymphocyte infiltration level ($r=0.067$); however, O type ($r=-0.29$) and P type ($r=-0.29$) were both negative correlated to it. **Conclusion:** Phenotyping of T cells in FNAB specimens can directly reflect the changing degree of HT, which is helpful for clinical diagnosis and treatment.

[KEY WORDS] thyroid gland; thyroiditis; autoimmune; T-lymphocytes; immunity; fine needle aspiration biopsy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(4): 372-376]

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)是自身免疫性甲状腺疾病(auto-immunity thyroid disease, AITD),依据其病变损害程度和组织学变化的不同可分为 L、P、O 3 型。不同类型 HT 患者在发

病过程中 T 淋巴细胞的活化程度及细胞类型的增

[作者简介] 叶廷军,副主任医师。

* Corresponding author. E-mail: yezhuanghui_1984@hotmail.com

减趋势均不相同, 临床诊治及预后也不尽相同^[1-3]。

本研究对细针穿刺(fine needle aspiration biopsy, FNAB)HT 甲状腺组织进行组织学观察, 并与血清学检测指标进行对照; 应用免疫组织化学、流式细胞术对组织浸润 T 淋巴细胞进行免疫分型, 观察 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞分布情况; 并分析各型 HT 组织 T 淋巴浸润程度与病理损害程度的相关性; 探讨 T 淋巴细胞免疫损害与桥本甲状腺炎病理变化的关联, 为临床治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 病例资料 收集本院 2004 年 1 月至 2006 年 2 月入院治疗及门诊就诊的 136 例患者, 均接受甲状腺 FNAB 细针穿刺检查并确诊为桥本甲状腺炎; 其中男性 3 例, 女性 133 例; 年龄 9~83 岁, 平均 40.8 岁。病史 6~180 个月。患者均行血清学检测和 B 超检查, 血清学指标包括甲状腺髓过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)、促甲状腺素(TSH), 采用美国雅培公司 AXSYM 化学发光酶免疫分析仪(原装进口配套试剂定标及质量控制)。取 60 例 FNAB 标本用于 T 细胞免疫组化检测, 23 例用于 T 细胞流式细胞术检测。另选择 20 例非毒性甲状腺肿作对照。

1.2 试剂 免疫组化试剂: CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 单克隆抗体和生物素化酶联二抗试剂盒(EnVison™)均为 DAKO 公司产品。流式细胞术检测试剂: FITC 标记 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 抗体, 为美国 Beckman Coulter 公司产品。

1.3 FNAB 的组织学观察 对 FNAB 组织进行 H-E 染色观察。桥本甲状腺炎按照 Woolner 病理学分类法分为 3 型: 淋巴细胞型(L 型), 间质大量淋巴细胞浸润伴淋巴滤泡形成; 嗜酸性上皮型(O 型),

成巢成片残留的滤泡增大, 胞质丰富, 嗜酸性变, 颗粒状; 明显上皮破坏型(P 型), 甲状腺滤泡普遍萎缩, 结构消失, 上皮细胞变性, 基底膜断开。甲状腺滤泡上皮萎缩程度的观察计分按 WHO 分类标准: 甲状腺滤泡完整无缺 0 分, 甲状腺滤泡基底膜 1/3 塌陷及缺损无细胞变形 1 分, 甲状腺滤泡基底膜 2/3 塌陷及缺损有细胞变形 2 分, 甲状腺滤泡基底膜完全塌陷及缺损细胞完全变形 3 分。

1.4 免疫组化染色 60 例 FNAB 细针穿刺涂片经固定后取出在室温条件下晾干, 酶染色采用 EnVison™ 二步法, 正常的淋巴结作阳性对照, PBS 代替第一抗体作为阴性对照。随机观察 10 个视野, 每个视野分别计数 100 个淋巴细胞得出阳性百分比。对甲状腺滤泡周围浸润的淋巴细胞进行计数; 依据 Pandit 的计分方法: <10/HPF 为 1 分, 11~20/HPF 为 2 分, 21~30/HPF 为 3 分, 依此类推进行积分, HPF 为 40 高倍镜视野。以上各项均对 10 个视野分别积分后取平均值。

1.5 流式细胞术检测 将 23 例穿刺获取的新鲜甲状腺组织液立即均匀混入备有 RPMI 1640 细胞培养液的试管中, 标本置于 4℃ 冰箱中待测, 穿刺细胞的 T 细胞亚群 CD 系列检测采用美国 Beckman Coulter 公司生产的 EPICS XL, Cell Quest 软件分析每管样品中 5 000 个细胞, 得出 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺ 细胞百分率。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 11.5 统计学软件进行方差分析, 相关分析采用 t 检验。

2 结果

2.1 各型间淋巴细胞浸润、血清学指标以及滤泡上皮萎缩程度的比较 具体结果见表 1。

表 1 桥本甲状腺炎 3 组间 T 细胞浸润、滤泡萎缩程度及血清学指标比较

Tab 1 Comparison of levels of T cell diffuse, follicle atrophy and serum testing among three different types (L, O, P) of HT tissues

Type	N	Lymphocytes count	Follicle atrophy	Serum testing		
				TPOAb (U · ml ⁻¹)	TGAb (IU · L ⁻¹)	TSH (μIU · ml ⁻¹)
Control	20	0.75±0.55	0.48±0.47	<40.00	<30.00	0.35-4.94
Type L	58	19.31±1.14*	2.90±0.18*	541.92±211.25	236.77±195.42	11.37±4.07
Type P	28	3.68±2.26*△	2.95±0.20*	326.80±130.30△	98.24±35.98△	2.47±1.44△
Type O	50	5.38±4.02*△	2.59±0.28*△▲	160.75±77.65△▲	82.70±21.12△	10.04±3.06▲

* P<0.05 vs control; △ P<0.05 vs type L; ▲ P<0.05 vs type P

($\bar{x} \pm s$)

3 种类型的甲状腺滤泡破坏程度不完全相同,L 型比 O 型滤泡萎缩程度要严重($P < 0.05$),P 型比 O 型滤泡萎缩程度严重($P < 0.05$),而 L 型与 P 型之间没有显著差异。

3 种类型淋巴细胞计数相比较,L 型淋巴细胞比 O 型和 P 型的浸润程度都要严重($P < 0.05$),而 O 型和 P 型间无明显差别。L 型滤泡萎缩程度与淋巴细胞浸润呈正相关($r = 0.067$),而 O 型($r = -0.29$)与 P 型($r = -0.29$)两者均与淋巴浸润呈负相关。

3 种类型血清学分析结果相比较,L 型的 TPO-Ab 和 TGAb 的水平均大于 P 型和 O 型的水平($P < 0.05$);P 型的 TPOAb 水平大于 O 型的水平($P < 0.05$);而血清 TSH 水平,L 型大于 P 型($P < 0.05$),P 型小于 O 型($P < 0.05$),而 L 型与 O 型水平相比较,无统计学意义。

2.2 FNAB 组织形态学观察结果 甲状腺滤泡萎缩,腔内含少量胶质或不含胶质,上皮细胞变性和破坏,基底膜塌陷,崩解,上皮细胞出现嗜酸性变,细颗粒状等变化(图 1)。

T 细胞在形态上为小淋巴细胞,细胞呈圆形或椭圆形,细胞核占细胞体积的绝大部分,胞质极少,核染色致密,着色深。淋巴细胞浸润分布于小叶内外、甲状腺滤泡间,小叶周围多于小叶间。滤泡间的淋巴细胞常形成类似于生发中心的淋巴滤泡分布或散在分布。淋巴滤泡主要由小淋巴细胞和生发中心各级转化的淋巴细胞组成,弥漫分布的淋巴细胞围绕着退变的滤泡上皮,上皮与基底膜间均可见淋巴细胞,侵入到滤泡内或镶嵌在上皮细胞间(图 2)。



图 1 FNAB 组织 H-E 染色结果

Fig 1 H-E staining of FNAB specimens (H-E, $\times 20$)

Basilar membrane was collapsed and disintegrated; epithelial cells were acidophilic

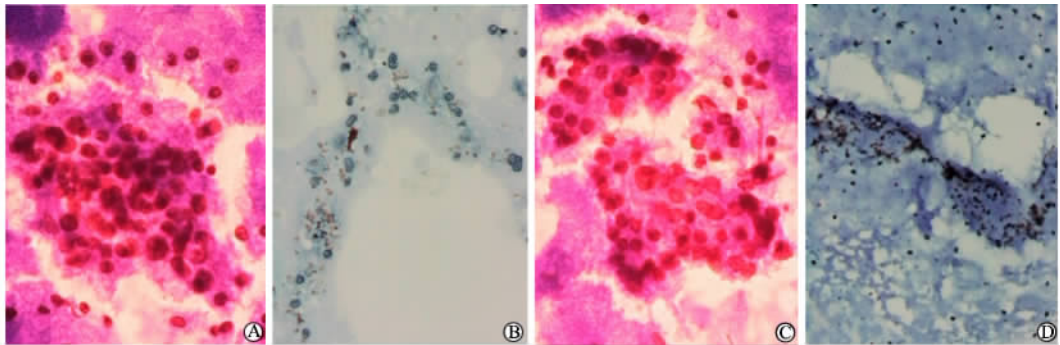


图 2 FNAB 组织 T 淋巴细胞浸润的 H-E 及免疫组化染色结果

Fig 2 H-E staining and EnVison staining of T lymphocytes in FNAB specimens

A: Lymph-follicle like germinal center was comprised by T lymphocytes in transformed and survival thyroid epithelial cells(H-E, $\times 20$); B: $CD8^+$ expression in germinal center of lymph-follicle; T cells were positive(EnVison, $\times 20$); C: Diffused lymphocytes forming circles like follicle epithelium(H-E, $\times 20$); D: $CD4^+$ expression in diffused lymphocytes forming follicle epithelium(EnVison, $\times 10$)

2.3 免疫组化分型结果 小淋巴细胞转化的生发中心中 T 细胞的阳性平均表达率: $CD3^+$ 为 35%~50%, $CD4^+$ 为 25%~45%, $CD8^+$ 为 21%~35%。25 例 L 型的 T 细胞平均阳性表达率为 45%~60%,19 例 P 型为 30%~50%,16 例 O 型为 8%~35%。

2.4 流式细胞术检测结果 T 细胞表面标志表达分别为:9 例 L 型 $CD3^+$ 47%~67%, $CD4^+$ 22%~38%, $CD8^+$ 17%~27%;8 例 P 型 $CD3^+$ 34%~

36%, $CD4^+$ 16%~18%, $CD8^+$ 11%~13%;6 例 O 型 $CD3^+$ 33%~45%, $CD4^+$ 16%~24%, $CD8^+$ 12%~18%。

2.5 T 细胞 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 免疫组化表达与滤泡萎缩程度相关分析 3 种类型 HT 间 T 细胞 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 免疫表达结果见图 3。3 种类型 HT 组织淋巴细胞表面 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 的表达程度呈现明显差异。以 $CD3^+$ 的表达在 L 型与 O 型

和 P 型间相比较, L 型明显强于后两者($P < 0.05$); 而 O 型与 P 型之间则无明显差别。CD4⁺ 与 CD8⁺ 两者的表达结果与 CD3⁺ 类似, L 型的表达程度强于后两者, O 型与 P 型之间则无明显差别。

对 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 与甲状腺滤泡上皮的萎缩程度间作相关性分析, 结果表明 CD3⁺ 表达与甲状腺滤泡上皮的萎缩程度有直接关系($r = 0.334$, $P < 0.01$), 呈线性正相关; CD4⁺、CD8⁺ 表达与甲状腺滤泡上皮萎缩程度呈正相关, 但不呈线性关系。

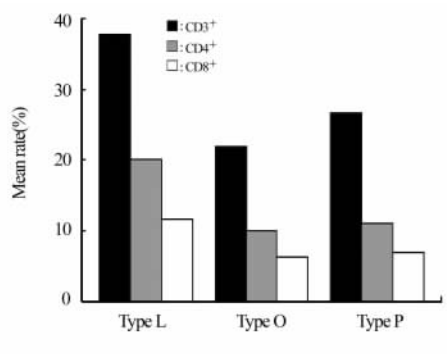


图3 各型 HT 组织中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 的免疫表达

Fig 3 CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ expression in 3 different types of HT tissues

3 讨论

调节性 T 细胞是由不同的淋巴细胞组成, 包括 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和其他一些小淋巴细胞亚群, 其主要功能是抑制 CD4⁺ 或 CD8⁺ T 细胞的活化和增殖, 在免疫应答中发挥负调节作用。当调节性 T 淋巴细胞功能紊乱时, 则可引发甲状腺炎发生^[4-6]。Watanabe 等^[7] 在研究人类 HT 的动物模型时, 发现有严重甲状腺损害的动物中, CD4⁺、CD8⁺ 淋巴细胞不同程度增高, 同时伴随抗甲状腺抗体的增高。HT 的各型病变中均有不同程度的淋巴细胞浸润, 而又以小淋巴细胞为主。本实验的免疫组化检测结果表明, 生发中心淋巴细胞 CD3⁺ 最高表达率为 35%~50%, CD4⁺ 最高表达率为 25%~45%, CD8⁺ 最高表达率为 21%~35%。L 型的最高表达率为 45%~60%, P 型最高表达率为 30%~50%, O 型最高表达率为 18%~35%。流式细胞仪检测的 T 细胞比例, L 型为 CD3⁺ 47%~67%, CD4⁺ 22%~38%, CD8⁺ 17%~27%; P 型为 CD3⁺ 34%~36%, CD4⁺ 16%~18%, CD8⁺ 11%~13%; O 型为 CD3⁺ 33%~45%, CD4⁺ 16%~24%, CD8⁺ 12%~

18%。结果证实 HT 的发生与发展变化均与 T 淋巴细胞增殖有密切关系。

许多研究证实 HT 患者在各种因素的作用下, 调节性 T 细胞功能异常导致 CD4⁺ 或 CD8⁺ T 细胞功能相对活跃, 可导致 Th1/Th2 细胞失衡, 以倾向 Th1 为主, 患者出现以细胞免疫为主的自身免疫紊乱^[7-9], 本实验结果证明, HT 患者中 L 型淋巴细胞浸润程度最多, 且伴有淋巴滤泡形成, 滤泡萎缩严重, 萎缩程度与淋巴细胞浸润呈正相关; P 型滤泡萎缩程度同样严重, 但淋巴细胞浸润程度远低于 L 型, 萎缩程度与淋巴细胞计数呈负相关。O 型是三者中滤泡萎缩程度最轻的, 淋巴细胞计数与滤泡萎缩程度呈负相关。L、P、O 3 型病程发展有着内在联系。病理学观点认为, 自身免疫性甲状腺炎归属于哪一特定范畴由夹杂于其间的滤泡形态决定, 滤泡上皮形态与甲状腺功能之间存在良好的对应关系^[10-11]。HT 的共同特点是腺体广泛的淋巴细胞浸润伴有生发中心形成。而免疫学观点则认为, HT 的免疫介导损伤首先导致腺体弥漫性或结节性功能亢进, 最终腺体耗竭萎缩, 表现为滤泡上皮弥漫嗜酸性变^[1-2]。

本实验对患者血清学的变化进行了观察发现, L 型 TPOAb、TGAb 与 TSH 显著高于其他两型, 这可能由于处于发病急性阶段的 L 型甲状腺组织损害严重伴滤泡萎缩, 甲状腺功能下降导致 TSH 显著升高。TPOAb 水平在 P 型中虽低于 L 型却显著高于 O 型, 但 TGAb 在 P 型与 O 型间区别不大而都小于 L 型。有研究^[6] 表明在疾病早期阶段, TPOAb、TGAb 均可增高, 随后 TGAb 可以消失, TPOAb 可存在多年, 与本研究相符。另一方面, 由于细胞免疫和体液免疫的共同作用造成甲状腺组织不断受到破坏, 甲状腺自身抗体产生, L 型的血清学指标 TPOAb、TGAb 与 TSH 也显著高于后两者。P 型和 O 型在很多方面还是很接近的, 究其原因可能是 T 细胞表面标志物 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 表达水平没有显著性差别而导致的。P 型和 O 型作为 HT 的慢性阶段, T 细胞在功能上可能有所恢复, CD4⁺、CD8⁺ T 细胞均较 L 型显著减少, O 型患者 T 细胞的功能可能恢复得更好一些。HT 患者的病理分类如果是 O 型, 临床治疗效果较好。HT 的病变过程初期为 L 型→P 型→O 型的过渡阶段, 但后期则为 O 型→P 型→L 型。一旦形成后期, HT 病变则是一

个不可逆,此类患者必须终身服药。因此,对 HT 患者行 FNAB 检查分型和淋巴细胞分类是非常必要的。

本研究结果表明,HT 病变的发生与发展是多因素的,其中调节性 T 淋巴细胞功能紊乱是引发本病的重要原因,病变损害程度和范围取决于 T 淋巴细胞的增殖数量、浸润程度及 T 细胞亚型。HT 病变中 L 型损害程度广泛,病变较难治愈;P 型为中期,一般可治愈;O 型病变较轻,均可治愈。因此,采用 FNAB 观察形态学变化,检测 T 淋巴细胞的类型,能直观地反映 HT 的组织损害程度,为临床诊断及用药治疗提供实质性的帮助。

[参考文献]

[1] Mazziotti G, Sorvillo F, Naclerio C, et al. Type-1 response in peripheral CD4⁺ and CD8⁺ T cells from patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148: 383-388.

[2] Bossowski A, Urban M, Stasiak-Barmuta A. Analysis of changes in the percentage of B (CD19) and T (CD3) lymphocytes, subsets CD4, CD8 and their memory (CD45RO), and naive (CD45RA) T cells in children with immune and non-immune thyroid diseases[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2003, 16: 63-70.

[3] 崔巍,施秉银. 自身免疫性甲状腺疾病患者甲状腺内 Th1/Th2 细胞失衡研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20: 96-99.

[4] 刘越素. 调节性 T 淋巴细胞与桥本甲状腺炎[J]. 国外医学·内分泌学分册, 2005, 25:50-52.

[5] Karanikas G, John P, Wahl K, et al. T-lymphocyte cytokine production patterns in nonimmune severe hypothyroid state and after thyroid hormone replacement therapy[J]. Thyroid, 2004, 14: 488-492.

[6] Karanikas G, Schuetz M, Wahl K, et al. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 63: 191-196.

[7] Watanabe M, Yamamoto N, Maruoka H, et al. Independent involvement of CD8⁺ CD25⁺ cells and thyroid autoantibodies in disease severity of Hashimoto's disease[J]. Thyroid, 2002, 12: 801-808.

[8] Maloy K J, Salaun L, Cahill R, et al. CD4⁺ CD25⁺ T(R) cells suppress innate immune pathology through cytokine-dependent mechanisms[J]. J Exp Med, 2003, 197: 111-119.

[9] Vasu C, Dogan R N, Holterman M J, et al. Selective induction of dendritic cells using granulocyte macrophage-colony stimulating factor, but not fms-like tyrosine kinase receptor 3-ligand, activates thyroglobulin-specific CD4⁺/CD25⁺ T cells and suppresses experimental autoimmune thyroiditis[J]. J Immunol, 2003, 170: 5511-5522.

[10] Mizukami Y, Michigishi T, Kawato M, et al. Chronic thyroiditis: thyroid function and histologic correlations in 601 cases [J]. Hum Pathol, 1992, 23: 980-988.

[11] Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. Pathology of chronic thyroiditis: a new clinically relevant classification[J]. Pathol Annu, 1994, 29 (Pt 1): 135-158.

[12] Volpe R. Etiology, pathogenesis, and clinical aspects of thyroiditis[J]. Pathol Annu, 1978, 13 (Pt 2): 399-413.

[收稿日期] 2006-08-09 [修回日期] 2007-03-22

[本文编辑] 贾泽军,邓晓群

· 消 息 ·

我校王红阳院士获 2006 年度国家自然科学奖二等奖

我校东方肝胆外科医院生物信号转导研究室主任王红阳院士长期从事肿瘤学和分子生物学的基础与临床研究,在肿瘤信号转导方面有重要贡献。由她带领的课题组对“恶性肿瘤磷酸化调控的信号转导”进行研究,发现和鉴定了一组具有恶性肿瘤磷酸化调控功能的重要基因,包括抑制性受体 SIRP α 1、肝癌癌蛋白 p28、新的受体酪氨酸磷酸酶 PCP-2、可结合 SH3 结构域的新基因 HCCA1 和 HCCA2、具有磷酸酯酶活性的抑癌基因 PTEN 等,阐明了其作用机制,确定了其在恶性肿瘤,特别是肝癌发生进展进程的变化特征、功能意义和应用前景。这组新基因的发现和功能研究丰富了人类对肿瘤分子发病机制的认识,为研发新的肿瘤诊疗策略提供了新靶点,为推动和提高临床肿瘤诊疗手段提供了新的途径。该项目申报了 8 项国家发明专利,其中 3 项已获授权。研究结果发表在有较大影响的国际期刊上,被 SCI 引用 332 次。此次,该项目获 2006 年度国家自然科学奖二等奖。