

2.2 各组 TLR4 mRNA 的表达 模型组的 TLR4 mRNA 的表达明显高于对照组,治疗组又低于模型组,见图 2。

2.3 各组大鼠 ALT、AST、TNF- α 、TLR4 水平比较 对照组 ALT、AST、TNF- α 水平、TLR4 表达明显低于模型组和治疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

3 讨 论

TLR 是近年来发现的一种脂多糖受体,其家族成员目前已确认的有 10 个(TLR 1~10)。其中,TLR2 和 TLR4 为主要成员,TLR2 主要介导细菌外毒素所致的炎症反应,TLR4 主要介导细菌内毒素所致的炎症反应。当脂多糖经级联活化反应激活 TLR4 后,其胞内 Toll/IL-1R(TIR)结构域招募一系列信号分子,活化核因子(NF)- κ B,引起以 TNF- α 等为核心的促炎因子的炎症因子级联反应,形成第二次打击力量,导致机体损伤^[10-12]。在其信号传导通路中 TNF- α 起着极为重要的作用,TNF- α 可抑制脂蛋白的脂质活性,目前的研究表明高浓度的 TNF- α 可降低外周组织的脂肪分解,促进肝细胞对三酰甘油的合成与聚集,而富余脂质特别是三酰甘油在肝脏中的沉积是 NAFLD 形成和发展的前提条件。既往的研究表明,血清内毒素水平升高与 TNF- α 水平呈显著正相关^[13-15]。

本研究结果显示,经过持续 16 周的高脂饮食喂养,大鼠体重、肝脂数明显升高,病理形态形成 NASH。治疗组和模型组均有不同程度的肝细胞脂肪变性,治疗组肝细胞脂肪变性轻于模型组。模型组、治疗组 TLR4 mRNA 及蛋白表达、TNF- α 表达高于对照组,模型组又高于治疗组。对照组血清 ALT、AST 明显低于模型组及治疗组,治疗组又低于模型组。表明银杏叶提取物对非酒精性脂肪肝大鼠有较好的肝脏保护作用,其可能机制与降低 TLR4 的表达、抑制炎症反应有关。

综上所述,TRL4 介导的炎症反应可能是导致非酒精性脂肪肝大鼠肝脏炎症、肝功能损伤的原因之一。银杏叶提取物对肝脏的保护作用可能与其降低 TLR4 的表达、抑制炎症反应有关。

参考文献

- [1] 周汝霞,陈瑛,李莉. 脂肪肝治疗研究进展[J]. 医药导报, 2003,22(9):609.
- [2] 钟岚,范建高,王国良,等. 肥胖、高脂血症性脂肪性肝炎模型的建立[J]. 实验动物科学与管理,2000(2):16-20.
- [3] Vuppalanchi R,Chalasanani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis;selected practical is-

sues in their evaluation and management [J]. Hepatology, 2009,49(1):306-317.

- [4] 黄强. 银杏叶提取物对大鼠纤维化肝脏 NF-KB 活性的抑制作用[J]. 中国中医急症,2010,12(19):2102-2103.
- [5] 吕平,林明涛. 银杏内酯对活性氧自由基和过氧化氢清除作用的研究[J]. 华北农学报,2010,25(1):151-154.
- [6] 杨瑾. 银杏叶提取物对实验性肝纤维化大鼠 COX-2、TNF- α 等表达的影响[J]. 东莞理工学院学报,2010,17(1):76-79.
- [7] 魏香兰,方如塘,冀爱云,等. 高脂饲料中胆固醇含量对大鼠非酒精性脂肪肝动物模型建立的影响[J]. 西北药学杂志,2012(3):233-236.
- [8] 要鹏,齐安龙,张宇,等. 小鼠非酒精性脂肪肝实验模型建立的最佳饲料配比方案[J]. 中国医学创新,2011(18):11-14.
- [9] 苏琳,刘玉兰. 高糖饮食及高脂饮食建立非酒精性脂肪肝大鼠模型的比较[J]. 实验动物科学,2009,26(3):14-23.
- [10] Shen XD,Ke B,Zhai Y,et al. Toll-like receptor and heme oxygenase-1 signaling in hepatic ischemia/reperfusion injury[J]. Am J Transplant,2005,5(8):1793-1800.
- [11] 陈妍,邓存良. TLR4 在肝脏损伤中的作用研究进展[J]. 医学综述,2008,14(19):2897-2899.
- [12] 周丽红,赵彩彦. Toll 样受体与慢性肝脏疾病的研究进展[J]. 国际内科学杂志,2009(7):412-416.
- [13] Wigg AJ,Roberts Thomson IC,Dymock RB,et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis [J]. Gut,2001,48(2):206-211.
- [14] 孙惠,赵彩彦. 肿瘤坏死因子- α 在非酒精性脂肪性肝病中的作用机制及其综合治疗[J]. 河北医药,2009,31(15):1978-1981.
- [15] Jokelainen K,Reinke LA,Nanji AA. Nf-kappab activation is asso-ciated with free radicalgeneration and endotoxemia and precedes pathological liver injury in experimental alcoholic liver disease [J]. Cytokine,2008,16(1):36-39.

(收稿日期:2015-03-08 修回日期:2015-05-16)

总体与样本

根据研究目的确定的同质研究对象的全体(集合)称为总体,包括有限总体和无限总体。从总体中随机抽取的部分观察单位称为样本,样本包含的观察单位数量称为样本含量或样本大小。如为了解某地区 10~15 岁儿童血钙水平,随机选取该地区 3 000 名 10~15 岁儿童并进行血钙检测,则总体为该地区所有 10~15 岁儿童的血钙检测值,样本为所选取 3 000 名儿童的血钙检测值,样本含量为 3 000 例。类似的研究需满足随机抽样原则,即需要采用随机的抽样方法,保证总体中每个个体被选取的机会相同。

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.30.006

外周血 CD4⁺T 细胞组蛋白乙酰化在狼疮性肾炎中的作用*刘抗寒,刘芳,梁玉梅[△],饶慧,陈莹,曾清华
(湖南省人民医院肾脏风湿免疫科,长沙 410005)

[摘要] 目的 研究狼疮性肾炎(LN)患者外周血 CD4⁺T 细胞组蛋白乙酰化水平,探究其在 LN 发病中的作用。方法 18 例 LN 患者均来自该科病房,全部患者都达到美国风湿学会 1997 年推荐的系统性红斑狼疮(SLE)的分类诊断标准。满足以下条件为活动性的 LN,蛋白尿大于 0.5 g/d,或活动性尿沉渣改变(血尿红细胞超过 5 个/Hp,或脓尿白细胞大于 5 个/Hp,或细胞管型大于 1 个/Hp),血肌酐升高大于 1.2 mg/L,排除感染、肾结石和其他原因引起的。非活动的 LN:蛋白尿小于 0.5 g/L,非活动性的尿沉渣。将 LN 患者分为两组:非活动性(I 组)8 例、活动性的 LN 组(A 组)10 例,对照组(N 组)8 例。分别采集 LN 患者和 N 组的外周血 50 mL,密度梯度离心法(Ficoll 法)分离出外周血中的单个核细胞,采用免疫磁珠技术分选出 CD4⁺T 细胞,并提取组蛋白,采用组蛋白 H3/H4 乙酰化检测试剂盒检测组蛋白 H3/H4 的乙酰化水平,分析组蛋白 H3/H4 乙酰化水平及与疾病的关系。结果 (1)与 N 组相比,A 和 I 组 LN 患者外周血 CD4⁺T 细胞的组蛋白 H3、H4 均呈低乙酰化状态($P < 0.01$);(2)A 组的组蛋白 H4 的乙酰化水平低于 I 组($P < 0.01$),而组蛋白 H3 乙酰化水平两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。 (3)组蛋白 H4 的乙酰化水平与 24 h 尿蛋白排泄量呈负相关($r = -0.661, P < 0.05$)。结论 在 LN 患者中的 CD4⁺T 细胞组蛋白 H3 和组蛋白 H4 均呈低乙酰化状态可能参与了 LN 的发病,CD4⁺T 细胞组蛋白 H4 的乙酰化水平可能与 LN 的活动性有关。

[关键词] 组蛋白类;乙酰化作用;狼疮肾炎;蛋白尿**[中图分类号]** R593.24+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)30-4193-03The histone acetylation of CD4⁺T cells of peripheral blood in the lupus nephritis*Liu Kanghan, Liu Fang, Liang Yumei[△], Rao Hui, Chen Ying, Zeng Qinghua

(Department of Nephrology and Rheumatology, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan 410005, China.)

[Abstract] **Objective** To study the histone acetylation level of CD4⁺T cells in peripheral blood of lupus nephritis, to explore the role of histone acetylation in pathogenesis of lupus nephritis. **Methods** According to Feng X, Bernstein, Wagner S J and other scholars' classification criteria for LN, those who met the following conditions considered for the activity of LN: proteinuria > 0.5 g/d, change or activity of urinary sediment (hematuria > 5 red blood cell / Hp, or pyuria > 5 Hp white blood cells, or 1 cell type / Hp), serum creatinine increased > 1.2 mg/L, and the exclusion of infection, kidney stones and other causes. Lupus nephritis patients were divided into inactive group (group I) 8 people, active group (group A) 10 people. 18 patients with LN and 8 normal controls were collected peripheral blood 50 mL, density gradient centrifugation method (Ficoll method) for separation of mononuclear cells in peripheral blood; CD4⁺T cell was analyzed by immunomagnetic beads, extracted histone acetylation level and detected H3/H4 protein by the acetylation of histone H3/H4 kits and the relationship of histone H3/H4 acetylation with diseases was analyzed. **Results** First, compared with group N, the histone H3 and H4 of CD4⁺T cells in peripheral blood both in A and I of group LN patients showed low acetylation status ($P < 0.01$); Second, the acetylation level of histone H4 in group A was lower than that in group I ($P < 0.01$), histone H3 acetyl the level of the group of two groups had no statistical significant ($P > 0.05$). Third, it was negatively related to the acetylation level of histone H4 and 24 h urinary protein excretion ($r = -0.661, P < 0.05$). **Conclusion** Histone H3 and histone H4 of the CD4⁺T cells showed low acetylation may be involved in the pathogenesis of lupus nephritis. The acetylation level of histone H4 in CD4⁺T cells may be related to the activity of the LN.

[Key words] histones; acetylation; lupus nephritis; proteinuria

狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)是系统性红斑狼疮(SLE)常见并发症,也是导致 SLE 患者死亡的主要原因^[1]。CD4⁺T 细胞具有调控、辅助免疫应答作用,对 CD8⁺T 细胞的激活和增殖发挥辅助作用,在 SLE 发病中发挥了重要作用^[2]。近年来,表观遗传学是 SLE 发病机制研究热点,组蛋白乙酰化修饰参与了 SLE 的发病。本研究旨在研究 LN 患者中外周血

CD4⁺T 细胞组蛋白乙酰化水平,探究其在 LN 发病中可能的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 18 例 LN 患者均来自本科病房,全部患者都达到美国风湿学会(American college of rheumatology, ACR) 1997 年推荐的 SLE 的分类诊断标准。参照文献对 LN 的分类

* 基金项目:湖南省人民医院仁术青年基金资助(2011-7)。 作者简介:刘抗寒(1979-),博士,主治医师,主要从事慢性肾功能不全的防治。 [△] 通讯作者, Tel:13574895959; E-mail:liangyumei@aliyun.com。

标准^[3-5],满足以下条件为活动性的 LN,蛋白尿大于 0.5 g/d,或活动性尿沉渣改变(血红红细胞大于 5 个/Hp,或尿蛋白细胞大于 5 个/Hp,或细胞管型大于 1 个/Hp),血肌酐升高大于 1.2 mg/L,并排除感染、肾结石和其他原因引起的。非活动的 LN:蛋白尿小于 0.5 g/L,非活动性的尿沉渣。将 LN 患者分为两组,非活动性的 LN 组(inactive group, I 组),患者 10 例,活动性的 LN 组(active group, A 组),患者 8 例。对照组(normal group, N 组)8 例,均来自本院的健康医务人员。组间的性别、年龄均差异无统计学意义。LN 患者和 N 组的一般资料见表 1。

表 1 LN 患者和 N 组的一般资料比较

组别	I 组(n=10)	A 组(n=8)	N 组(n=8)
年龄($\bar{x}\pm s$,年)	36.10±10.40	39.50±9.40	39.40±4.60
性别(n/n,男/女)	2/8	1/7	1/7
蛋白尿($\bar{x}\pm s$,g/L)	1.89±0.61	0.32±0.19	0.02±0.01
血肌酐($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	93.00±52.70	80.00±40.70	73.00±33.70
SLEDAI($\bar{x}\pm s$)	8.20±2.30	2.25±1.00	0

1.2 方法

1.2.1 分离外周血中的单个核细胞 抽取 18 例 LN 患者和 8 例对照组外周血 50 mL,使用密度梯度离心法来分离 50 mL 外周血中的单个核细胞。

1.2.2 免疫磁珠技术纯化分离单个核细胞中的 CD4⁺T 淋巴细胞 (1)接着上面分离单个核细胞的步骤弃上清液之后,用移液枪吸取 PBS 1 000 μL 打匀细胞,将混匀后的液体移入一个干净的新的 50 mL 离心管中,再用相同的方法继续用 PBS 洗细胞,清洗 3 次之后,全部都收集到 50 mL 的离心管中,之后再加满 PBS;(2)在 4 $^{\circ}\text{C}$ 、2 000 r/min 离心 10 min,弃上清液后,在避光条件下加入新鲜的 buffer 溶液 320 μL (10 mL 血液加入 80 μL buffer 溶液),充分混匀后,加入 CD4⁺T 细胞磁珠(Miltenyi 公司,德国)80 μL (10 mL 血液加入 20 μL buffer 溶液),充分混匀,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中避光条件下孵育 15 min;(3)孵育之后取出离心管后,加入 buffer 溶液至总容量达 15~20 mL;(4)在 4 $^{\circ}\text{C}$ 、320 \times g 离心 10 min,弃上清液,将分选 CD4⁺T 细胞的磁柱放在磁力架上,同时用移液枪吸取 3 mL 的 buffer 溶液润湿磁柱,下接干净的新的 50 mL 的离心管;(5)在弃上清的离心管中加入 600 μL 的 buffer 溶液,吹打混匀后转入柱中过磁;(6)待滴尽后将 3 mL 的 buffer 溶液加入离心管中,充分洗净混匀后再次转入柱中过磁,并反复重复 2 次,为了尽量减少丢失离心管中的单个核细胞;(7)全部滴尽后取下磁珠置于一支新的 15 mL 的离心管,加入 5 mL 的 buffer 溶液于磁珠中,快速加压打尽,新的 15 mL 离心管中的溶液即为 CD4⁺T 细胞,原来离心管中的事杂细胞;(8)将收集的 5 mL 的 CD4⁺T 细胞均匀分装到 3 个新的 Ep 管中,在离心机中 2 500 r/min 中离心 3 min,弃上清液后再次离心 2 500 r/min 1 min,以便完全弃掉 buffer 溶液,用移液枪吸取多余的水分,防止细胞降解;(9)将离心后的 Ep 管放入 -80 $^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中保存,为下一步的提取组蛋白做准备。

1.2.3 提取组蛋白 按照 EpiQuikTM total histone extraction

kit 试剂盒的说明书提取 CD4⁺T 细胞组蛋白。

1.2.4 检测组蛋白 H3 和组蛋白 H4 乙酰化 采用 EpiQuikTM total histone H3 Acetylation Detection Fast Kit (Colorimetric)试剂盒检测组蛋白 H3 的乙酰化,EpiQuikTM total histone H4 Acetylation Detection Fast Kit (Colorimetric)检测组蛋白 H4 乙酰化,采用酶标仪在 450 nm 处读取吸光值(OD 值);计算组蛋白 H3、H4 乙酰化:组蛋白 H3(H4)乙酰化% = OD(样本组 - 空白对照组) / OD(标准对照组 - 空白对照组) \times 100%。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 对数据进行分析,计数资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;多个样本均数之间差异分析应用方差分析,成组设计的多个样本均数比较采用方差分析(One-Way ANOVA)。相关性分析采用 Pearson 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LN 患者外周血 CD4⁺T 细胞组蛋白 H3 和组蛋白 H4 乙酰化水平的比较 与 N 组相比,I 组和 A 组 LN 患者外周血 CD4⁺T 细胞组蛋白 H3 均呈低乙酰化状态($P < 0.01$);与 I 组比较,A 组 LN 患者外周血 CD4⁺T 细胞组蛋白 H3 乙酰化程度降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2,图 1。与 N 组相比,I 组和 A 组 LN 患者外周血 CD4⁺T 细胞组蛋白 H4 均呈低乙酰化状态($P < 0.01$);A 组 LN 患者组蛋白 H4 的乙酰化水平比 I 组患者的明显降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

表 2 各组外周血 CD4⁺T 细胞组蛋白 H3、H4 乙酰化的程度

组别	n	组蛋白 H3 乙酰化	组蛋白 H4 乙酰化
N 组	8	0.197±0.021	0.161±0.014
I 组	8	0.051±0.025 ^a	0.058±0.017 ^a
A 组	10	0.068±0.030 ^a	0.031±0.008 ^{ab}

^a: $P < 0.05$,与 N 组比较;^b: $P < 0.05$,与 I 组比较。

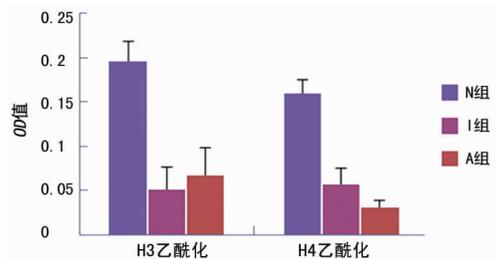


图 1 3 组蛋白乙酰化水平比较

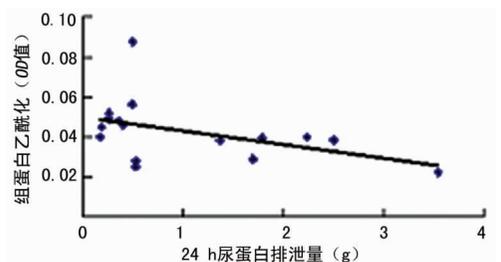


图 2 CD4⁺T 细胞组蛋白 H4 乙酰化水平与 24 h 尿蛋白排泄的相关性分析

2.2 LN 患者外周血 CD4⁺T 细胞组蛋白 H3、H4 乙酰化的水平与 24 h 尿蛋白排泄量的相关性分析 LN 患者外周血 CD4⁺T 细胞组蛋白 H4 乙酰化水平与 24 h 尿蛋白排泄量呈负相关($r = -0.661, P < 0.01$), 见图 2。

3 讨论

LN 是 SLE 的最常见和严重的并发症, 是 SLE 患者死亡的常见病因^[1]。SLE 是患者体内内源性的 B 淋巴细胞过度活化, 导致产生大量的抗体, 尤其是针对自身机体的 DNA、RNA 及与他们结合的蛋白产生抗体, 而这个过程是在 T 细胞介导下产生的适应性的免疫应答过程。目前研究发现, CD4⁺T 细胞在 SLE 的发病过程中起主导作用^[2,6-7]。

组蛋白的修饰方式在 SLE 疾病的发生、发展过程中起很重要的作用^[8-10]。Mishra 等^[11]给 MRL-lpr/lpr 小鼠注射组蛋白去乙酰化酶抑制剂(如 TSA 和 SAHA), 导致细胞中的组蛋白 H3 和组蛋白 H4 的乙酰化的累积增加, 从而下调脾细胞中的 IL-12、IFN- γ 、IL-6 和 IL-10 的 mRNA 和蛋白质的水平, 进而影响了基因转录, 而 MRL-lpr/lpr 小鼠的临床表现明显减轻, 如蛋白尿的量减少、肾小球肾炎症状缓解和脾脏的体积减轻等方面。Garcia 等^[12]给狼疮小鼠注射 HDI(组蛋白去乙酰化酶抑制剂, TSA), 发现可以控制狼疮的活动性, 蛋白尿和免疫复合物在肾小球中的沉积减少, 脾脏的重量减轻。Reilly 等^[13]的实验也证实了在狼疮小鼠体内注射 HDI(ITF2357, 10 mg/kg)注射可以减轻肾脏疾病症状和减少炎症因子, 这主要是通过改变 T 细胞的亚型和 T 细胞的乙酰化来减轻疾病的临床症状。Zhou 等^[14]在研究 SLE 患者中也发现, 患者 CD4⁺细胞存在组蛋白低乙酰化状态。

本研究观察了 16 例 LN 患者, 采用免疫磁珠分选高纯度的 CD4⁺T 细胞, 提取组蛋白后, 检测组蛋白的乙酰化程度。结果发现, LN 患者的 CD4⁺T 细胞中的组蛋白 H3 和组蛋白 H4 呈低乙酰化状态, 提示 LN 患者 CD4⁺T 细胞中同样存在组蛋白的低乙酰化状态。活动性 LN 患者的组蛋白 H4 乙酰化明显低于非活动性的 LN 患者; 同时, 组蛋白 H4 乙酰化程度与 24 h 尿蛋白排泄量成负相关, 提示 CD4⁺T 细胞乙酰化状态可能与 LN 活动性、尿蛋白排泄量有关。结合既往动物实验研究结果, 干预 CD4⁺T 细胞组蛋白 H4 乙酰化水平可能可以诱导 LN 患者缓解。然而与既往研究不同的是, 本研究中发现 CD4⁺T 细胞中的组蛋白 H3 的乙酰化水平有所降低, 但与 LN 的活动性无关, 推测可能存在以下几种可能: (1) 本研究中 LN 的活动性标准与其他研究中采用的 SLEDAI 评分不一致, 导致结果有区别; (2) LN 患者 CD4⁺T 细胞中的组蛋白 H3 的乙酰化水平与 SLE 无肾脏受累的患者本身存在区别; (3) 样本量较小, 存在研究偏倚。

本研究存在的不足: 仅观察了 LN 患者 CD4⁺T 细胞乙酰化的水平, 未检测血浆中 HAT 和 HDAC 等活性, 由于目前研究处于初步阶段, 不能进行体内干预实验。CD4⁺T 细胞乙酰化与 LN 的关系有待进一步的实验研究。

参考文献

[1] Zubair A, Frieri M. Lupus nephritis: review of the litera-

ture[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2013, 13(6):580-586.

- [2] Ooi JD, Kitching AR. CD4⁺ Th1 cells are effectors in lupus nephritis—but what are their targets? [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(9):947-949.
- [3] Bernstein KA, Kahl LE, Balow JE, et al. Serologic markers of lupus nephritis in patients: use of a tissue-based ELISA and evidence for immunopathogenic heterogeneity [J]. *Clin Exp Immunol*, 1994, 98(1):60-65.
- [4] Feng X, Wu H, Grossman JM, et al. Association of increased interferon-inducible gene expression with disease activity and lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9):2951-2962.
- [5] Wagner SJ, Craici I, Reed D, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis [J]. *Lupus*, 2009, 18(4):342-347.
- [6] Zhang YQ, Zhao M, Sawalha AH, et al. Impaired DNA methylation and its mechanisms in CD4(+) T cells of systemic lupus erythematosus [J]. *J Autoimmun*, 2013(41):92-99.
- [7] Suen JL, Chiang BL. CD4(+) FoxP3(+) regulatory T-cells in human systemic lupus erythematosus [J]. *J Form Med Assoc*, 2012, 111(9):465-470.
- [8] Gay S, Wilson AG. The emerging role of epigenetics in rheumatic diseases [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(3):406-414.
- [9] Javierre BM, Richardson B. A new epigenetic challenge: systemic lupus erythematosus [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011(711):117-136.
- [10] Patel DR, Richardson BC. Epigenetic mechanisms in lupus [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2010, 22(5):478-482.
- [11] Mishra N, Reilly CM, Brown DR, et al. Histone deacetylase inhibitors modulate renal disease in the MRL-lpr/lpr mouse [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111(4):539-552.
- [12] Garcia BA, Busby SA, Shabanowitz J, et al. Resetting the epigenetic histone code in the MRL-lpr/lpr mouse model of lupus by histone deacetylase inhibition [J]. *J Proteome Res*, 2005, 4(6):2032-2042.
- [13] Reilly CM, Regna N, Mishra N. HDAC inhibition in lupus models [J]. *Mol Med*, 2011, 17(5/6):417-425.
- [14] Zhou Y, Qiu X, Luo Y, et al. Histone modifications and methyl-CpG-binding domain protein levels at the TNFSF7 (CD70) promoter in SLE CD4⁺ T cells [J]. *Lupus*, 2011, 20(13):1365-1371.

(收稿日期:2015-04-23 修回日期:2015-06-30)