

## 系统性红斑狼疮合并冠状动脉性心脏病患者 Th1/Th2 失衡的研究

赵珊,俞娟,张虹<sup>△</sup>

(云南省第一人民医院风湿免疫科,昆明 650032)

**[摘要]** **目的** 探讨系统性红斑狼疮(SLE)合并冠状动脉性心脏病(简称冠心病)患者的 Th1/Th2 是否存在失衡状况。**方法** 收集 SLE 患者(SLE 组)、SLE 合并冠心病患者(合并组)及健康对照者(对照组)外周血,real-time PCR 法检测外周血 Th1/Th2 细胞转录因子 T-bet/GATA-3 的表达;流式细胞术检测 Th1/Th2 细胞内 IFN- $\gamma$  及 IL-4 水平;酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者外周血清中 IFN- $\gamma$  及 IL-4 水平并与对照组比较。**结果** SLE 组患者外周血 Th1 细胞转录因子 T-bet 表达水平、CD4<sup>+</sup> T 细胞内 IFN- $\gamma$  分泌水平及血清 IFN- $\gamma$  水平均明显低于对照组( $P<0.05$ )。合并组患者外周血 Th1 细胞转录因子 T-bet 表达水平、CD4<sup>+</sup> T 细胞内 IFN- $\gamma$  分泌水平及血清 IFN- $\gamma$  水平均明显高于 SLE 组患者及对照组( $P<0.05$ );合并组患者外周血 Th2 细胞转录因子 GATA-3 表达水平、CD4<sup>+</sup> T 细胞胞内 IL-4 分泌水平及血清 IL-4 水平均明显低于 SLE 组患者及对照组( $P<0.05$ )。**结论** SLE 合并冠心病患者存在 Th1 优势活化的 Th1/Th2 失衡状态,这种失衡状态可能与疾病的发生发展有关。

**[关键词]** 红斑狼疮,系统性;冠心病;T 淋巴细胞,辅助诱导;Th1;Th2

**[中图分类号]** R392

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)02-0216-03

## Imbalance of Th1/Th2 in patients with systemic lupus erythematosus combined with coronary heart disease

Zhao Shan, Yu Juan, Zhang Hong<sup>△</sup>

(Department of Rheumatology, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming, Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the imbalance of Th1/Th2 cell response in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) combined with coronary heart disease. **Methods** SLE patients, SLE patients with coronary heart disease and healthy controls were enrolled and blood samples were collected. T-bet/GATA-3, the transcription factors of Th1/Th2 cells, were detected by real-time PCR; the intracellular cytokines IFN- $\gamma$  and IL-4 in CD4<sup>+</sup> T cells were stained by fluorescent antibodies and detected by flow cytometry; the level of serum IFN- $\gamma$  and IL-4 were detected by ELISA. **Results** Comparing with healthy control group, the expression level of Th1 transcription factor T-bet, the intracellular secretion of IFN- $\gamma$  in CD4<sup>+</sup> T cells and the serum IFN- $\gamma$  were all decreased in non-coronary heart disease patients with SLE ( $P<0.05$ ). Comparing with non-coronary heart disease patients with SLE or healthy control group, the expression level of Th1 transcription factor T-bet, the intracellular secretion of IFN- $\gamma$  in CD4<sup>+</sup> T cells and the serum IFN- $\gamma$  were all increased in patients with SLE combined coronary heart disease ( $P<0.05$ ); while the expression level of Th2 transcription factor GATA-3, the intracellular secretion of IL-4 in CD4<sup>+</sup> T cells and the serum IL-4 were all decreased in patients with SLE combined coronary heart disease ( $P<0.05$ ). **Conclusion** There were imbalance towards Th1 cell response in patients with SLE combined coronary heart disease, which may related to the occurrence and development of disease.

**[Key words]** erythematosus, systemic; coronary disease; T-lymphocytes, helper-inducer; Th1; Th2

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种自身免疫疾病,可累及心肌、心包及冠状动脉,是冠状动脉性心脏病(简称冠心病)的独立危险因素,可加速冠心病的进程,是影响冠心病患者预后的重要因素之一<sup>[1-3]</sup>。Th1、Th2 是辅助性 CD4<sup>+</sup> T 细胞重要的亚群,健康人 Th1、Th2 保持着一种平衡状态,Th1/Th2 失衡与多种疾病相关,如感染<sup>[4]</sup>、肿瘤<sup>[5]</sup>、自身免疫疾病<sup>[6]</sup>等。近年来有研究表明 Th1/Th2 失衡参与冠心病的发生发展<sup>[7]</sup>。本文通过多种方法测定 SLE 合并冠心病患者体内 Th1/Th2 相关细胞因子,以期明确 Th1/Th2 平衡紊乱在 SLE 合并冠心病发病中的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2010 年 10 月至 2014 年 12 月在本院住院的 SLE 合并冠心病患者 40 例(合并组),其中,男 16 例,女 24 例,平均年龄( $52.32 \pm 7.86$ )岁;未合并冠心病的 SLE 患者 40 例(SLE 组),其中,男 14 例,女 26 例,平均年龄( $51.18 \pm 6.91$ )岁;健康对照者 40 例(对照组),其中,男 16 例,女 24 例,

平均年龄( $53.27 \pm 7.74$ )岁。所有 SLE 患者均符合美国风湿病学会推荐的诊断标准<sup>[8]</sup>,所有 SLE 合并冠心病患者需满足以下条件:(1)心绞痛、心肌梗死典型的临床症状、心电图改变及心肌酶学的酶谱变化;(2)冠心病发作史;(3)冠状动脉造影或冠状动脉 CT 血管成像证实存在冠状动脉狭窄,并伴随心肌缺血症状。未合并冠心病的 SLE 患者排除以上冠心病症状或病史,健康对照者采用同期来医院体检的健康成人,排除肝、肾、心血管及神经系统疾病,各项体检指标正常。

**1.2 血样本采集及分离** 无菌采集抗凝静脉血 15 mL 及促凝血 3 mL,促凝血室温放置 30 min 后离心收集血清并于 -80℃ 冰箱冻存;抗凝血加等量磷酸盐缓冲液(PBS)稀释后,缓慢叠加至淋巴细胞分离液 Ficoll(Sigma 公司)上,2 000 r/min 离心 20 min,收集中间白色细胞层。PBS 液重复洗涤 3 次,离心收集单个核细胞,混悬于含 1% 双抗(Invitrogen 公司)和 10% FBS(Gibco 公司)的 RPMI-1640 培养液(Invitrogen 公司)中备用。

**作者简介:**赵珊(1972—),副主任医师,硕士,主要从事结缔组织病合并肺间质纤维化、肺动脉高压、感染、冠心病的临床诊断与治疗研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: 0428zhanghong@sina.com。

**1.3 real-time PCR 检测 Th1/Th2 细胞转录因子** 取  $1\times 10^6$  单个核细胞溶解于 1 mL Trizol(Invitrogen 公司)中,采用酚-氯仿法抽提 RNA,以 Oligo-dT 引物逆转录成 cDNA。定量 PCR 采用 SYBR Green PCR Mastermix 试剂盒(ABI 公司),参照参考说明书进行。其中,扩增 Th1 细胞转录因子 T-bet mRNA 的引物为,上游 5'-CAA GCA GGG ACG GCG GAT GT-3'和下游 5'-TTG GAC GCC CCC TTG TTG TTT G-3';扩增 Th2 细胞转录因子 GATA-3 mRNA 的引物为,上游 5'-GTG CCC GAG TAC AGC TCC GGA-3'和下游 5'-GAG CCC ACA GGC ATT GCA GAC A-3'。所以,PCR 反应在 ABI 7300 仪器上进行。转录因子 mRNA 的表达水平以 T-bet 或 GATA-3 与内参基因  $\beta$ -actin 的比值表示。

**1.4 流式细胞法检测  $CD4^+$  T 细胞内 IFN- $\gamma$  及 IL-4 的分泌水平** 取  $1\times 10^6$  单个核细胞悬于 1 mL 细胞培养液中,加入 PMA(终浓度 0.1 mg/mL, Sigma 公司)、Ionomycin(终浓度 1 mg/mL, Sigma 公司)及 Golgistop(2  $\mu$ L, BD 公司),混匀后于 37  $^{\circ}$ C、5%  $CO_2$  培养箱中孵育 4~6 h。收集细胞,PBS 液洗涤 1 遍,加抗 CD3-Percp、抗 CD4-APC 各 1  $\mu$ L,常温孵育 30 min; PBS 液洗涤 2 遍后加破膜液(BD 公司)常温孵育 20 min; PBS 液洗涤 2 遍后加抗 IFN- $\gamma$ -FITC、抗 IL-4-PE 各 1  $\mu$ L,常孵育 40 min;洗涤 2 遍后加 PBS 液 200  $\mu$ L 上流式细胞仪(BD 公司)检测。

**1.5 ELISA 法检测血清中 IFN- $\gamma$  及 IL-4 的水平** 人 IFN- $\gamma$  及 IL-4 ELISA 检测试剂盒购自 eBioscience 公司,操作均严格按照试剂盒说明书进行,每个样本做 2 个复孔。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS15.0 进行统计分析,统计结果计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用非配对  $t$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 各组患者外周血 Th1/Th2 细胞转录因子比较** real-time PCR 检测 Th1/Th2 细胞转录因子的结果见图 1,SLE 组患者 Th1 细胞转录因子 T-bet 的表达水平明显低于对照组( $P<0.05$ ),Th2 细胞转录因子 GATA-3 表达水平与对照组比较差异无统计学意义( $P=0.36$ );合并组患者 T-bet 表达水平明显高于 SLE 组患者及对照组( $P<0.01$ ),而 GATA-3 的表达水平明显低于 SLE 组患者及对照组( $P<0.01$ )。

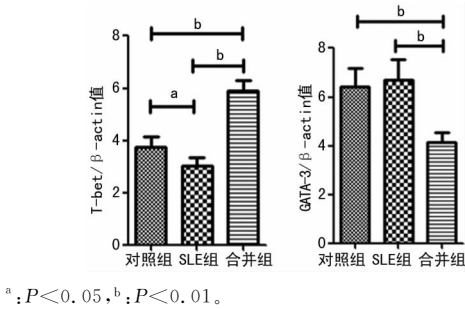


图 1 real-time PCR 检测各组患者 Th1/Th2 细胞转录因子 T-bet、GATA-3 的表达

**2.2 各组患者外周血 Th1/Th2 细胞因子分泌能力比较** 流式细胞仪检测  $CD4^+$  T 细胞胞内 IFN- $\gamma$  及 IL-4 分泌水平,见图 2~3。SLE 组患者 Th1 细胞因子 IFN- $\gamma$  的分泌水平明显低于对照组( $P<0.05$ ),Th2 细胞因子 IL-4 分泌水平与对照组比较差异无统计学意义( $P=0.54$ );合并组患者 IFN- $\gamma$  分泌水平明显高于 SLE 组患者及对照组( $P<0.05$ ),而 IL-4 的分泌水平明显低于 SLE 组患者及对照组( $P<0.01$ )。

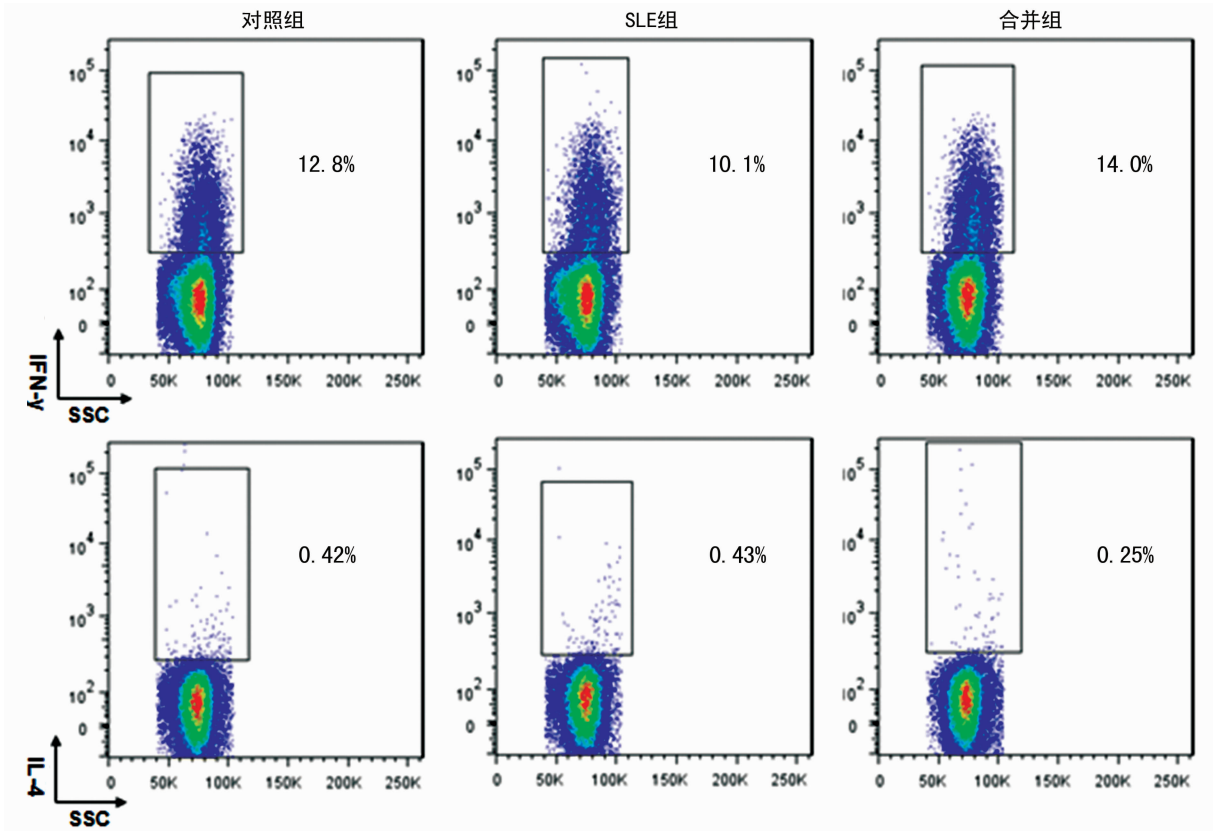
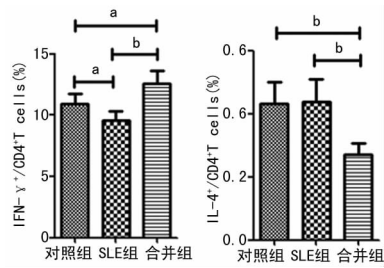


图 2 流式细胞仪检测各组患者  $CD4^+$  T 细胞内 IFN- $\gamma$  及 IL-4 水平



<sup>a</sup>:  $P<0.05$ , <sup>b</sup>:  $P<0.01$ 。

图 3 流式细胞仪检测各组患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞内 IFN-γ 及 IL-4 水平

**2.3 各组患者外周血 IFN-γ 及 IL-4 水平比较** ELISA 法检测外周血 IFN-γ 及 IL-4 水平,结果见表 1。SLE 组患者血清 IFN-γ 的水平明显低于对照组( $P<0.01$ ),IL-4 的水平与健康对照组比较差异无统计学意义( $P=0.214$ );合并组患者血清 IFN-γ 的水平明显高于 SLE 组患者及对照组( $P<0.01$ ),而 IL-4 的水平明显低于 SLE 组患者及对照组( $P<0.01$ )。

表 1 ELISA 法检测各组患者外周血 IFN-γ 及 IL-4 水平( $\bar{x}\pm s$ ,pg/mL)

组别	IFN-γ	IL-4
对照组	413.51±163.88	465.62±212.45
SLE 组	231.43±56.47 <sup>a</sup>	413.94±151.76
合并组	645.65±236.82 <sup>ab</sup>	224.53±94.62 <sup>ab</sup>

<sup>a</sup>:  $P<0.01$ ,与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P<0.01$ ,SLE 组比较。

3 讨 论

Th1、Th2 细胞是辅助性 CD4<sup>+</sup> T 细胞(Th 细胞)的两个重要亚群,Th1 细胞分泌 IFN-γ、IL-12、TNF-α 等,辅助细胞免疫反应;Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-10 等,辅助体液免疫反应。SLE 的发病与 Th1/Th2 失衡有密切关系,尽管没有统一的结论,大多学者认为 SLE 患者 Th1/Th2 失衡表现为 Th1 细胞受抑制而 Th2 细胞功能亢进的状态<sup>[9]</sup>,进而过度激活 B 细胞,产生大量自身抗体造成免疫损伤。本研究中未合并冠心病的 SLE 患者与对照组比较,Th1 细胞转录因子表达下调,且 Th1 细胞分泌细胞因子 IFN-γ 的能力及血清中 IFN-γ 的水平均明显降低,说明 SLE 患者的 Th1 反应受到抑制,与文献结果<sup>[8]</sup>一致。

SLE 常累及心血管系统,冠心病是 SLE 较常见的一种并发症。动脉粥样硬化及粥样斑块的形成和破裂是冠心病的病理基础<sup>[10]</sup>。近年来研究发现 Th1 细胞因子 IFN-γ 参与动脉粥样硬化的形成和发展<sup>[11]</sup>:IFN-γ 一方面通过招募巨噬细胞、树突状细胞、中性粒细胞等炎症细胞,介导病变处血管的炎症反应;另一方面粥样斑块处的巨噬细胞及平滑肌细胞中均发现 IFN-γ 受体的大量表达,说明 IFN-γ 可直接作用于粥样斑块的形成细胞。本研究发现 SLE 合并冠心病患者的 Th1 细胞转录因子明显上调,而 Th2 细胞转录因子明显下调,且患者 CD4<sup>+</sup> T 细胞分泌 IFN-γ 的能力及外周血 IFN-γ 水平均呈现上升状态,而 Th2 细胞转录因子及 Th2 细胞因子 IL-4 均被下调,说明 SLE 合并冠心病患者存在偏向 Th1 细胞反应的失衡,Th1 细胞的增多及 Th1 细胞因子 IFN-γ 的过多分泌是 SLE 合并冠心病的重要发病机制之一。

本研究的一个有趣发现是未合并冠心病的 SLE 患者 Th1 细胞反应受抑制,而 SLE 合并冠心病患者的 Th1 反应亢进。

这种看似矛盾的结果恰恰说明了 SLE 及其并发症在发病机制上的复杂性<sup>[12-14]</sup>。韩锋等<sup>[15]</sup>发现狼疮性肾炎患者外周血 Th1 细胞上调,且与疾病活动度呈正相关。这些研究说明尽管未合并冠心病的 SLE 呈现 Th1 抑制的失衡反应,但随着患者发生各种各样的并发症,其 Th1/Th2 平衡会随之发生变化,呈现出与未合并冠心病的 SLE 不同,而与并发症相一致的 Th1/Th2 失衡状态。这一方面解释了诸多 SLE 患者 Th1/Th2 失衡研究中的不一致现象,可能是选取的患者发生的并发症不一致导致的;另外也提示广大研究人员,SLE 患者的 Th1/Th2 失衡现象是一个动态过程,处于疾病不同阶段或伴随着不同并发症的 SLE 患者,其免疫紊乱机制可能不同,需仔细分类后再作分析。

综上所述,本研究通过综合研究 Th1/Th2 细胞转录因子,Th1/Th2 细胞分泌因子及血清细胞因子水平探讨未合并冠心病的 SLE 及 SLE 合并冠心病患者的 Th1/Th2 失衡状态,发现 SLE 合并冠心病患者呈现 Th1 反应亢进,Th2 受抑制的现象,提示亢进的 Th1 反应可能是 SLE 患者并发冠心病的重要机制之一。

参考文献

[1] Giraldo SP,Naranjo LAG,Duque GMV,et al. Heart disease characteristics in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Latreia,2013,26(4):447-456.

[2] Leonard D,Svenungsson E,Sandling JK,et al. Coronary heart disease in systemic lupus erythematosus is associated with interferon regulatory factor-8 gene variants[J]. Circ Cardiovasc Genet,2013,6(3):255-263.

[3] Nikpour M,Gladman DD,Urowitz MB. Premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus; what risk factors do we understand? [J]. Lupus, 2013, 22 (12):1243-1250.

[4] 何强, 么远, 胡艳. Th1/Th2 细胞因子在儿童巨细胞病毒感染中的变化[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(3):280-282.

[5] 周卫江. 胃癌患者外周血 Th1/Th2 检测及其临床意义[J]. 全科医学临床与教育, 2013, 11(3):275-277.

[6] 谢晓雁,郭婷. Graves' 病和桥本氏甲减患者外周血 Th1, Th2,Th17,Treg 细胞的变化[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(3):290-294.

[7] 李春仙,王鑫,李玉军,等. 急性冠脉综合征患者血中 Th1、Th2 细胞的变化及其意义[J]. 中国卫生产业, 2013, 8(8):159-160.

[8] Hochberg MC. Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus [J]. Arthritis Rheum, 1997, 40 (9): 1725.

[9] 黎莉,王晓栋,陈顺乐,等. 系统性红斑狼疮患者 Th1/Th2 细胞及白细胞介素 12、18 及其受体 mRNA 的表达[J]. 中华皮肤科杂志, 2002, 35(4):263-265.

[10] 宋月霞,王建华. 颈动脉粥样硬化与冠心病[J]. 临床荟萃, 2003, 18(15):885-887.

[11] Whitman SC,Ravisankar P,Elam H,et al. Exogenous interferon-gamma enhances atherosclerosis in apolipoprotein E-/-mice[J]. Am J Pathol,2000,157(6):1819-1824.

[12] 刘相东,李丽. 系统性红斑狼疮发病机制(下转第 222 页)

素抵抗可能会起到改善作用。在妊娠期糖尿病患者中,霍琰等<sup>[14]</sup>发现 visfatin 可能与妊娠期糖尿病的发病和胰岛素抵抗存在相关性;而且,visfatin 水平的升高还会增加糖尿病并发症(糖尿病视网膜病变)的严重程度<sup>[15]</sup>。对于肥胖人群,Chen 等<sup>[16]</sup>发现 visfatin 能够影响内皮祖细胞的流动性,内皮祖细胞流动性的降低伴随着 visfatin 水平的升高。由此可见,visfatin 水平的升高与高胰岛素血症、高血糖症、高 TG、中心性肥胖等关系密切,是胰岛素抵抗的独立相关因素。但是,Wanecq 等<sup>[17]</sup>通过体外培养人脂肪细胞的方式分泌获得的 visfatin 则并不具备类胰岛素作用。关菲菲等<sup>[18]</sup>研究发现 visfatin 对小鼠糖耐受和胰岛素耐受的作用效果随小鼠的年龄变化而不同,在早期可代偿性地起缓解作用,后期则表现为失代偿性,加重了小鼠的糖耐受和胰岛素耐受,同时小鼠病死率也有所增加。visfatin 生物学作用多样,许多具体的生理作用尚不清楚,其与 HbA1c 等的相关性具体通过何种途径实现还需要进一步的探索。

综上所述,visfatin、HbA1c 都与冠心病的发生发展密切相关,是影响冠状动脉粥样硬化的重要因素,且两者相互关联,共同作用于冠心病发展过程中的糖脂代谢紊乱、炎症反应、胰岛素抵抗等环节。尽管其具体的病理生理机制尚需更深入的探索,但毋庸置疑的是,作为冠心病的重要影响因素,联合检测 visfatin、HbA1c 将有助于冠心病患者的早期发现,及时治疗和预后的评估,对 visfatin、HbA1c 的深入研究也必将进一步揭示冠心病的发生机制。

## 参考文献

- [1] Hammarstedt A, Pihlajamäki J, Rotter Sopasakis V, et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(3): 1181-1184.
- [2] Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2009, 71(2): 202-207.
- [3] Kong Q, Xia M, Liang R, et al. Increased serum visfatin as a risk factor for atherosclerosis in patients with ischaemic cerebrovascular disease[J]. Singapore Med J, 2014, 55(7): 383-387.
- [4] Fu H, Zhu Y, You GY, et al. Detection of visfatin level of plasma in patients with coronary artery diseases[J]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009, 40(2): 322-324.
- [5] Kadoglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, et al. Visfatin (nampt) and ghrelin as novel markers of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118(2): 75-80.
- [6] Adya R, Tan BK, Pun A, et al. Visfatin induces human

endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis[J]. Cardiovasc Res, 2008, 78(2): 356-365.

- [7] Wong ND, Nelson JC, Granston T, et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary Calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(4): 358-366.
- [8] Van Der Heijden AA, Ortegon MM, Niessen LW, et al. Prediction of coronary heart disease risk in a general, pre-diabetic, and diabetic population during 10 years of follow-up: accuracy of the Framingham, SCORE, and UKPDS risk functions: the Hoorn Study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(11): 2094-2098.
- [9] 屈琪, 马静. 晚期糖基化终末产物与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 国外医学: 卫生学分册, 2008, 35(5): 300-303.
- [10] Zhang Y, Hu G, Yuan Z, et al. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42551.
- [11] Xie H, Tang SY, Luo XH, et al. Insulin-like effects of visfatin on human osteoblasts[J]. Calcif Tissue Int, 2007, 80(3): 201-210.
- [12] Skop V, Kontrová K, Zidek V, et al. Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action[J]. Physiol Res, 2010, 59(4): 615-618.
- [13] 梁小波, 张莹. 代谢综合征患者血浆内脂素水平的变化[J]. 临床医学工程, 2009, 16(8): 35-37.
- [14] 霍琰, 刘素新, 冯静, 等. 内脂素在妊娠期糖尿病发病中的作用及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(8): 584-587.
- [15] Wang Y, Yuan Y, Jiang H. Serum and vitreous levels of visfatin in patients with diabetic retinopathy[J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 2729-2732.
- [16] Chen S, Sun L, Gao H, et al. Visfatin and oxidative stress influence endothelial progenitor cells in obese populations[J]. Endocr Res, 2015, 40(2): 83-87.
- [17] Wanecq E, Prévot D, Carpéné C. Lack of direct insulin-like action of visfatin/Nampt/PBEF1 in human adipocytes[J]. J Physiol Biochem, 2009, 65(4): 351-359.
- [18] 关菲菲, 全雄志, 高珊, 等. Tg-visfatin×ob/ob 小鼠表型特征与内脂素表达[J]. 中国实验动物学报, 2013, 21(3): 31-35.

(收稿日期: 2015-08-15 修回日期: 2015-09-28)

(上接第 218 页)

- 的研究进展[J]. 滨州医学院学报, 2007, 30(3): 210-212.
- [13] 刘菁晶, 张兴华. 系统性红斑狼疮合并冠心病的发病机制及治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(2): 306-308.
- [14] 石大环, 李济福. 系统性红斑狼疮合并冠心病与单纯冠心病患者危险因素的对比较研究[J]. 中华全科医学, 2013, 11

(5): 716-718.

- [15] 韩锋, 齐文成, 唐志琴, 等. 系统性红斑狼疮与外周血 Th1/Th2 细胞平衡的相关性研究[J]. 天津医药, 2004, 32(7): 392-394.

(收稿日期: 2015-08-24 修回日期: 2015-09-22)