



· 临床研究 ·

微小 RNA-155 和 CD4⁺ 调节性 T 细胞与冠状动脉不稳定斑块的关系

贾敏 刘震 罗义 雷晓明 杨阳 陈平安

510095 广州市胸科医院综合内科(贾敏);510180 广州市第一人民医院心内科(刘震、罗义、雷晓明、杨阳、陈平安)

通信作者:刘震,电子信箱:LZ71826@163.com

DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2019.03.002

【摘要】 **目的** 探讨循环微小 RNA-155 (miR-155) 和外周血 CD4⁺ 调节性 T 细胞 (Treg) 在冠心病 (CAD) 患者的表达水平及与冠状动脉不稳定斑块的关系。 **方法** 连续入选 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在广州市第一人民医院心内科住院的 CAD 患者 120 例,均接受冠状动脉造影和血管内超声检查,通过虚拟组织学技术判断患者冠状动脉内是否具有不稳定斑块,并将患者分为稳定斑块组 (SP 组) 50 例和不稳定斑块组 (UP 组) 70 例,另外选择同期在体检中心进行健康体检的 50 名健康者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应技术测定研究对象的静脉血浆 miR-155 的相对表达量,并用流式细胞仪采用直接免疫荧光法检测静脉血浆 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞占 CD4⁺ Treg 细胞的比例。 **结果** UP 组患者的血浆 miR-155 相对表达量显著低于 SP 组和对照组 (0.57 ± 0.10 比 0.71 ± 0.09 和 0.83 ± 0.11 , $P < 0.05$); UP 组患者的 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞占 CD4⁺ Treg 细胞的比例明显低于 SP 组和对照组 (5.92 ± 1.34 比 8.05 ± 1.39 和 12.68 ± 1.56 , $P < 0.01$)。UP 组 CAD 患者的 miR-155 相对表达量与 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞水平呈正相关 ($r = 0.476$, $P = 0.013$)。多因素 logistic 回归分析显示,血浆 miR-155 和 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg 细胞水平均是 CAD 患者斑块稳定的独立保护因子 ($OR = 0.662$, 95% $CI: 0.472 \sim 0.819$, $P = 0.011$; $OR = 0.502$, 95% $CI: 0.376 \sim 0.765$, $P = 0.019$)。 **结论** MiR-155 通过调节 CD4⁺ Treg 细胞表达和功能,可能是影响冠状动脉斑块稳定性的重要机制之一。

【关键词】 微小 RNA; 调节性 T 细胞; 动脉粥样硬化; 冠状动脉疾病

基金项目:广州市医药卫生科技项目(20171A011266)

Relationship between microRNA-155, CD4⁺ regulatory T cells and unstable coronary plaque in patients with coronary artery disease Jia Min, Liu Zhen, Luo Yi, Lei Xiaoming, Yang Yang, Chen Ping'an

General Medicine Ward, Guangzhou Chest Hospital, Guangzhou 510095, China (Jia M); Department of Cardiology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, China (Liu Z, Luo Y, Lei XM, Yang Y, Chen PA)

Corresponding author: Liu Zhen, Email: LZ71826@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between microRNA-155 (miR-155) and CD4⁺ regulatory T cells (Treg) and unstable coronary plaque in patients with coronary artery disease. **Methods** A total of 120 CAD patients with CAD who were hospitalized in the department of cardiology in Guangzhou First People's Hospital from January 2016 to January 2018 were enrolled. All patients underwent coronary angiography and intravascular ultrasound (IVUS) examination. IVUS-virtual histology technique was applied to detect the unstable plaque (UP) in patients and direct immunofluorescence method was used to measure the percentage of CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg cells in CD4⁺ Treg cells by flow cytometry. Plasma miR-155 of patients were measured by the methods of quantitative realtime fluorescent Polymerase Chain



Reaction (qRT-PCR). **Results** The levels of plasma miR-155 and CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg cells in patients of UP group were significantly lower than patients in stable plaque group and control group (0.57 ± 0.10 vs. 0.71 ± 0.09 and 0.83 ± 0.11 , $P < 0.05$; 5.92 ± 1.34 vs. 8.05 ± 1.39 and 12.68 ± 1.56 , $P < 0.01$). The levels of plasma miR-155 were positively correlated with CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg cells in patients of UP group ($r = 0.476$, $P = 0.013$). Multivariate logistic regression analysis showed that plasma miR-155 and CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ Treg cells both were strong protective factors for coronary plaque in CAD patients ($OR = 0.662$, 95% CI : $0.472-0.819$, $P = 0.011$; $OR = 0.502$, 95% CI : $0.376-0.765$, $P = 0.019$). **Conclusions** MiR-155 regulated the expression and function of the CD4⁺ Treg cells, which may be one important mechanisms in affecting the coronary plaque stability.

【Key words】 MicroRNAs; T-lymphocytes, regulatory; Atherosclerosis; Coronary artery disease

Fund program: Project of Guangzhou Municipal Medical and Health Technoloy Plan(20171A011266)

冠状动脉内不稳定斑块 (unstable plaque, UP) 的形成、破裂及继发血栓形成是导致急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 发生的最重要机制^[1]。研究显示,免疫炎症在动脉粥样硬化斑块的形成和进展中起重要的促进作用。调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 是体内一群免疫抑制功能强大的 T 细胞亚群,在机体免疫稳态维持中起重要作用^[2]。微小 RNA-155 (microRNA-155, miR-155) 是具有重要转录后调节作用的小分子 RNA,与免疫炎症反应的调节相关^[3]。本研究旨在探讨循环 miR-155 和外周血 CD4⁺ Treg 细胞与冠心病 (coronary artery disease, CAD) 患者 UP 的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究。连续入选 2016 年 1 月至 2018 年 1 月在广州市第一人民医院内科住院并诊断为 CAD 的患者 120 例,男性 68 例,女性 52 例,年龄 54 ~ 68 岁,平均 (61.8 ± 6.9) 岁。其中急性非 ST 段抬高型心肌梗死 16 例,不稳定性心绞痛 56 例,稳定性心绞痛 48 例。入选患者均接受冠状动脉造影和血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 检查。非 ST 段抬高型心肌梗死和不稳定性心绞痛诊断符合《2011 年美国不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死治疗指南》。排除标准:(1)需急诊再灌注治疗的急性 ST 段抬高型心肌梗死;(2)心源性休克;(3)严重肝肾功不全、重症感染、血液系统或自身免疫疾病、恶性肿瘤;(4)合并急性脑血管意外、消化道或泌尿系统等重要脏器活动性出血。

另外选取同期在体检中心进行健康体检的健康人群 50 名作为对照组,其中男性 23 名,女性 27 名,年龄 48 ~ 71 岁,平均 (60.5 ± 8.3) 岁。本研究通过

广州市第一人民医院伦理委员会审查,入选研究对象均对本研究知情并签署知情同意书。

1.2 方法与分组

1.2.1 血管内超声 - 虚拟组织学技术 (intravascular ultrasound-virtual histology, IVUS-VH)^[4] 经冠状动脉造影后,对明确存在管腔直径狭窄程度 $\geq 50\%$ 的冠状动脉注入硝酸甘油 200 U,之后使用 iLab 超声诊断仪 (Boston Scientific, 美国) 及 Atlantis SR Pro 冠状动脉超声成像导管 (Boston Scientific, 美国),直径 3.6 F,频率 40 MHz,超声探头导管在 X 线透视下沿 0.014 英寸导引钢丝进入冠状动脉。到达狭窄病变处远端后,自动回撤装置将导管以 0.50 mm/s 的速度回撤,同时采集影像数据,录盘分析。利用主机自带 iMap Basic Viewer 软件构建组织图像,测定病变血管外弹力膜横截面积、管腔横截面积、斑块负荷及每种成分在斑块中所占比例,以评价靶病变的斑块性质。IVUS-VH 检查血管内横截面积狭窄率超过 40%、坏死组织超过 10%、且靠近管腔的斑块定义为 UP^[4]。据此,将入选的 CAD 患者分为稳定斑块 (stable plaque, SP) 组 50 例和 UP 组 70 例。

1.2.2 循环 miR-155 水平的检测 所有研究对象均于清晨 8 时左右空腹状态下留取静脉血标本,置于乙二胺四乙酸 (EDTA-K2) 无菌抗凝试管中,2 h 内分离血浆,采用实时荧光定量聚合酶链式反应技术^[5] (Promega 公司,美国) 对血浆 miR-155 进行检测,以人 snRNA U6 (Human snRNA U6) 为内参,定义 $\Delta Ct = \text{目的基因 (miR-155) Ct} - \text{内参 (U6) Ct}$; $\Delta\Delta Ct = \text{待测样品中目的基因 (miR-155) } \Delta Ct - \text{参照样品中目的基因 (miR-155) } \Delta Ct$, 相对样品模板量 $RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Ct 值的含义: 每个反应管内的荧光信号到达设定的域值时所经历的循环数)。以相对样本模板量表示循环 miR-155 的相对表达量。



1.2.3 外周血 CD4⁺Treg 细胞水平的检测 所有研究对象均于清晨 8 时左右空腹状态下留取静脉血标本 2 ml,置于 EDTA 抗凝的真空采血管(去热源与内毒素),轻轻混匀,标本于 4 h 内测试完毕。采用直接免疫荧光法,用肝素钠抗凝全血 50 μl 后加入 10 μl FITC-CD4/APC-CD25 二联抗体,4℃ 下避光孵育 30 min,用于标记 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞,溶血洗涤后弃上清,洗涤后加入 10 μl 抗人 Foxp3 单克隆抗体于 4℃ 下避光孵育 30 min,再次洗涤后用 500 μl 染色缓冲液重悬,上流式细胞仪(Beckman,美国)分析,结果以 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞占 CD4⁺Treg 细胞的比率表示。

1.3 统计学方法

数据使用 SPSS 22.0 统计软件处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,三组间比较采用 *One-Way ANOVA* 方差分析;计数资料以百分构成比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。各指标间相关性分析采用 *Spearman* 相关性分析,采用多因素 *logistic* 回归分析评价循环 miR-155 相对表达量和 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平与 CAD 患者 UP 的关系。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

SP 组、UP 组和对照组的临床基线资料比较,差异均无统计学意义(均为 *P* > 0.05),见表 1。

2.2 血浆 miR-155 和 CD4⁺Treg 水平

对照组、SP 组和 UP 组患者的血浆 miR-155 和

CD4⁺Treg 水平比较,见表 2。

2.3 UP 组 CAD 患者血浆 miR-155 与 CD4⁺Treg 水平的相关性

Spearman 相关分析显示,UP 组 CAD 患者的血浆 miR-155 相对表达量与 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞水平呈正相关(*r* = 0.476, *P* = 0.013)。

2.4 血浆 miR-155 水平和外周血 CD4⁺Treg 水平与 CAD 患者冠状动脉斑块稳定性的关系

采用多因素 *logistic* 回归方法分析包括年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、肾功能不全、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、高敏 C 反应蛋白、同型半胱氨酸、N 末端 B 型利钠肽原、血浆 miR-155 相对表达量、外周血 CD4⁺Treg 水平等多个因变量与应变量 UP(有 UP 为 1;无 UP 为 0)之间的关系。结果显示,血浆 miR-155 相对表达量、外周血 CD4⁺Treg 水平均是 CAD 患者冠状动脉斑块稳定的独立保护因子(*OR* = 0.662, 95% *CI*: 0.472 ~ 0.819, *P* = 0.011; *OR* = 0.502, 95% *CI*: 0.376 ~ 0.765, *P* = 0.019),见表 3。

3 讨论

动脉粥样硬化所致的心脑血管疾病是目前危害人类健康的首要疾病,而 UP 是导致心脑血管事件发生的关键。目前,CAD 患者冠状动脉内是否存在 UP 主要通过侵入性检查冠状动脉造影或 IVUS 等手段来判断^[6],缺乏对其早期预测和诊断的无创性检查指标。动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,炎症反应贯穿其起始、进展及至斑块不稳定的各个

表 1 3 组的临床基线资料比较

| 项目 | 稳定斑块组(50 例) | 不稳定斑块组(70 例) | 对照组(50 名) | <i>t</i> / <i>F</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--|----------------|----------------|--------------|-----------------------|------------|
| 年龄($\bar{x} \pm s$, 岁) | 62.5 ± 6.9 | 61.6 ± 7.5 | 60.5 ± 8.3 | 0.384 | 0.577 |
| 男性[例(%)] | 31(62.0) | 37(52.9) | 23(46.0) | 0.993 | 0.319 |
| 吸烟[例(%)] | 3(6.0) | 6(8.6) | 4(8.0) | 0.278 | 0.438 |
| 冠心病家族史[例(%)] | 1(2.0) | 2(2.9) | 1(2.0) | 0.088 | 0.995 |
| 高血压[例(%)] | 14(28.0) | 18(25.7) | 13(26.0) | 0.078 | 0.836 |
| 糖尿病[例(%)] | 9(18.0) | 15(21.4) | 8(16.0) | 0.214 | 0.817 |
| 体质指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²) | 25.72 ± 3.46 | 25.25 ± 3.61 | 25.56 ± 3.72 | 1.435 | 0.218 |
| 白细胞($\bar{x} \pm s$, × 10 ⁹ /L) | 5.65 ± 1.46 | 6.02 ± 2.78 | 5.12 ± 1.24 | 1.256 | 0.165 |
| 血肌酐($\bar{x} \pm s$, μmol/L) | 78.89 ± 9.12 | 79.93 ± 8.69 | 77.75 ± 9.22 | 1.840 | 0.243 |
| 总胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 5.49 ± 0.86 | 5.38 ± 1.01 | 5.78 ± 0.97 | 0.522 | 0.478 |
| 低密度脂蛋白胆固醇($\bar{x} \pm s$, mmol/L) | 3.63 ± 1.09 | 3.52 ± 1.24 | 3.72 ± 1.19 | 0.379 | 0.669 |
| N 末端 B 型利钠肽原($\bar{x} \pm s$, pg/ml) | 128.52 ± 49.30 | 130.08 ± 46.98 | — | -0.445 | 0.526 |
| 纽约心脏病协会心功能 II 级以上[例(%)] | 5(10.0) | 9(12.9) | — | 0.231 | 0.776 |
| 多支血管病变[例(%)] | 17(34.0) | 25(35.7) | — | 0.101 | 0.904 |
| B ₂ /C 型病变[例(%)] | 12(24.0) | 15(21.4) | — | 0.111 | 0.826 |
| Gensini 积分($\bar{x} \pm s$) | 34.35 ± 7.98 | 35.23 ± 8.16 | — | -0.822 | 0.487 |

注: B₂/C 型病变:符合美国心脏病学院基金会(ACCF)和美国心脏病协会(AHA)冠状动脉病变分型标准 B₂型和 C 型



表 2 3 组血浆微小 RNA-155 和 CD4⁺ 调节性 T 细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 微小 RNA-155 | CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ 调节性 T 细胞/CD4 ⁺ 调节性 T 细胞(%) |
|--------|----|---------------------------|---|
| 对照组 | 50 | 0.83 ± 0.11 | 12.68 ± 1.56 |
| 稳定斑块组 | 50 | 0.71 ± 0.09 ^a | 8.05 ± 1.39 ^b |
| 不稳定斑块组 | 70 | 0.57 ± 0.10 ^{bc} | 5.92 ± 1.34 ^{bc} |

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与稳定斑块组比较,^c $P < 0.01$

阶段。CD4⁺Treg 细胞是体内一群免疫抑制功能强大的 T 细胞亚群,在机体全身及局部免疫稳态维持中起重要作用,其特异性标志为细胞高表达 CD25⁺ 和 Foxp3⁺。本研究结果发现,UP 组患者的 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺Treg 细胞占 CD4⁺Treg 细胞的比例明显低于 SP 组和对照组,多因素回归分析显示,外周血 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺Treg 细胞水平是冠状动脉内斑块稳定的独立保护因子。近期研究报道,小鼠动脉粥样硬化模型外周血和斑块中 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺Treg 数量减少、免疫抑制功能降低,而输注 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺Treg 能使斑块明显变小^[7],提示动脉粥样硬化形成涉及 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺Treg 的免疫调控机制,其变化是动脉粥样硬化和 ACS 发生和发展的重要原因之一。国内胡英锋等^[8]发现,ACS 患者外周血中 Treg 细胞表达百分比水平和功能显著低于对照组,并且 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子 α 等炎症因子水平显著升高,而炎症抑制因子白细胞介素 10、转化生长因子 β 水平则明显降低。本研究结果亦显示,Treg 细胞数量和功能活化是影响动脉粥样硬化斑块稳定性的重要因素。

近年研究显示,循环 miRs 作为一类单链内源性非编码小分子 RNA,在患者生理或病理状态下的变

化早于其他生物标记物,并且具有良好的抗 RNA 酶降解能力和较高的稳定性,有可能成为某些疾病的特异血清学生物标记物^[9]。已有研究证实,miR-155 可在 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、单核/巨噬细胞表达,并对炎症免疫细胞的激活及免疫炎症的调节起关键作用。本研究结果发现,UP 组 CAD 患者的血浆 miR-155 相对表达量明显低于稳定斑块组,多因素 logistic 回归分析显示,血浆 miR-155 水平与 CD4⁺Treg 细胞表达水平均是冠状动脉内斑块稳定的保护因子,而 UP 组 CAD 患者的血浆 miR-155 与外周血 CD4⁺Treg 细胞水平呈正相关。Seddiki 等^[10]研究发现,在胸腺细胞的分化过程中,miR-155 的表达升高可使 CD4⁺Treg 细胞 Foxp3 的表达上调,miR-155 的缺失会导致 Treg 细胞数量的减少。Yao 等^[11]通过转染 pre-miR-155 和抗 miR-155 到纯化的 CD4⁺Treg 细胞中,进行 miR-155 的过表达与抑制,结果发现转染 pre-miR-155 的 CD4⁺Treg 细胞中 Treg 细胞的数量比转染抗 miR-155 的 CD4⁺Treg 细胞中的多,同时 Treg 细胞的特异性标志叉头转录因子 Foxp3 表达也明显上调,上述研究显示 miR-155 具有调控 Treg 细胞上特异标记物的表达进而影响 Treg 细胞的功能及数量的效应。从本研究结果来看,miR-155 可能正性调节 Treg 细胞表达,进而通过 Treg 细胞的免疫抑制功能抑制冠状动脉内斑块炎症反应,减缓斑块进展至不稳定状态。

综上所述,CAD 患者血浆 miR-155 的水平可作为判断和预测冠状动脉内斑块稳定性的一种重要血液学生物标记物。其通过正性调节外周血 CD4⁺Treg 细胞表达水平,抑制冠状动脉内及斑块内局部炎症反应,可能是维持冠状动脉斑块稳定性的重要

表 3 血浆微小 RNA -155 水平和外周血 CD4⁺ 调节性 T 细胞水平与不稳定斑块的关系

| 因素 | B | SE | Wald χ^2 | P 值 | OR 值 | 95% CI |
|---------------------------|--------|-------|---------------|-------|-------|---------------|
| 年龄 | 0.274 | 0.399 | 0.042 | 0.682 | 0.779 | 0.668 ~ 1.921 |
| 性别 | -0.246 | 0.412 | 0.102 | 0.798 | 0.814 | 0.513 ~ 1.785 |
| 高血压 | 0.776 | 0.810 | 0.502 | 0.753 | 1.298 | 0.576 ~ 2.441 |
| 糖尿病 | 1.763 | 0.297 | 0.882 | 0.109 | 1.575 | 0.663 ~ 3.001 |
| 吸烟 | 1.552 | 0.348 | 2.492 | 0.206 | 1.474 | 0.715 ~ 2.946 |
| 估算肾小球滤过率 | 1.217 | 0.553 | 1.745 | 0.298 | 1.272 | 0.568 ~ 1.932 |
| 低密度脂蛋白胆固醇 | 0.889 | 0.397 | 1.449 | 0.112 | 2.179 | 0.796 ~ 2.774 |
| 高密度脂蛋白胆固醇 | -0.772 | 0.692 | 1.063 | 0.151 | 1.449 | 0.698 ~ 3.548 |
| N 末端 B 型利钠肽原 | 0.917 | 0.559 | 0.842 | 0.339 | 1.226 | 0.512 ~ 1.779 |
| 高敏 C 反应蛋白 | 1.458 | 0.443 | 2.997 | 0.027 | 2.884 | 1.455 ~ 4.662 |
| 同型半胱氨酸 | 0.776 | 0.599 | 1.542 | 0.091 | 1.889 | 0.779 ~ 3.221 |
| CD4 ⁺ 调节性 T 细胞 | -1.308 | 0.442 | 4.020 | 0.019 | 0.502 | 0.376 ~ 0.765 |
| 微小 RNA-155 | -0.992 | 0.679 | 3.557 | 0.011 | 0.662 | 0.472 ~ 0.819 |



机制之一。但本研究仍存在样本量偏小,研究的冠心病人群及观察的炎症指标较单一等缺陷,因此,本研究结果和结论有待将来大规模的临床试验进一步验证。

利益冲突:无

参 考 文 献

- [1] 钟远伦, 罗昭琴. 不稳定性心绞痛冠状动脉介入治疗对患者血浆氨基末端脑钠肽前体水平和心功能的影响[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(3): 55-58. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2016.03.011.
Zhong YL, Luo ZQ. Effect of N-terminal pro-BNP level and heart function in unstable angina pectoris treating with coronary intervention [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2016, 21(3): 55-58. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2016.03.011.
- [2] Chen Z, Yan W, Mao Y, et al. Effect of Aerobic Exercise on Treg and Th17 of Rats with Ischemic Cardiomyopathy [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2018, 11(3): 230-235. DOI:10.1007/s12265-018-9794-0.
- [3] Mashima R. Physiological roles of miR-155 [J]. Immunology, 2015, 145(3): 323-333. DOI:10.1111/imm.12468.
- [4] 杨青苗, 吕树铮, 宋现涛, 等. 传统心血管病危险因素与血管内超声检测的冠状动脉粥样硬化斑块负荷的关系[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(3): 14-20. DOI:10.3969/j.issn.1007-5410.2016.03.004.
Yang QM, Lyu SZ, Song XT, et al. Association between coronary risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound [J]. Chin J Cardiovasc Med, 2016, 21(3): 14-20. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2016.03.004.
- [5] Zampetaki A, Willeit P, Drozdov I, et al. Profiling of circulating microRNAs: from single biomarkers to re-wired networks [J]. Cardiovasc Res, 2012, 93(4): 555-562. DOI: 10.1093/cvr/cvr266.
- [6] Chen F; Ma R, Liu J, et al. Lumen and media-adventitia border detection in IVUS images using texture enhanced deformable model [J]. Comput Med Imaging Graph, 2018, 66: 1-13. DOI:10.1016/j.compmedimag.2018.02.003.
- [7] Xue-Mei L, Jie C, Xuan D, et al. Changes in CD4 + CD25 + Tregs in the pathogenesis of atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. Exp Boil Med (Maywood), 2017, 242(9): 918-925. DOI: 10.1177/1535370216689826.
- [8] 胡英锋, 李大主, 杨克平, 等. 急性冠脉综合征患者外周血中 CD4 + CD25 + 调节性 T 细胞的检测及意义[J]. 免疫学杂志, 2007, 23(4): 433-435, 439. DOI:10.3969/j.issn.1000-8861.2007.04.022.
Hu YF, Li DZ, Yang KP, et al. Detection of regulatory CD4 + CD25 + T cells in peripheral blood of patients with acute coronary syndrome and its significance [J]. Immunological Journal, 2007, 23(4): 433-435, 439. DOI:10.3969/j.issn.1000-8861.2007.04.022.
- [9] Fichtlscherer S, De Rosa S, Fox H, et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease [J]. Circ Res, 2010, 107(5): 677-684. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.109.215566.
- [10] Seddiki N, Swaminathan S, Phetsouphanh C, et al. miR-155 is differentially expressed in Treg subsets, which may explain expression level differences of miR-155 in HIV-1 infected patients [J]. Blood, 2012, 119(26): 6396-6397. DOI: 10.1182/blood-2012-02-412874.
- [11] Yao R, Ma YL, Liang W, et al. MicroRNA-155 modulates Treg and Th17 cells differentiation and Th17 cells function by targeting SOCS1 [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46082. DOI: 10.1371/journal.pone.0046082.

(收稿日期:2018-08-24)
(本文编辑:谭潇)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

涉及人的生物医学研究应遵循的伦理原则

我国最新版的《涉及人的生物医学研究伦理审查办法》自 2016 年 12 月 1 日起施行。第十八条规定,涉及人的生物医学研究应当符合以下伦理原则:

1 知情同意原则

尊重和保障受试者是否参加研究的自主决定权,严格履行知情同意程序,防止使用欺骗、利诱、胁迫等手段使受试者同意参加研究,允许受试者在任何阶段无条件退出研究;

2 控制风险原则

首先将受试者人身安全、健康权益放在优先地位,其次才是科学和社会利益,研究风险与受益比例应当合理,力求使受试者尽可能避免伤害;

3 免费补偿原则

应当公平、合理地选择受试者,对受试者参加研究不得

收取任何费用,对于受试者在受试过程中支出的合理费用还应当给予适当补偿;

4 保护隐私原则

切实保护受试者的隐私,如实将受试者个人信息的储存、使用及保密措施情况告知受试者,未经授权不得将受试者个人信息向第三方透露;

5 依法赔偿原则

受试者参加研究受到损害时,应当得到及时、免费治疗,并依据法律法规及双方约定得到赔偿;

6 特殊保护原则

对儿童、孕妇、智力低下者、精神障碍患者等特殊人群的受试者,应当予以特别保护。