

测指标参考区间的建立[J]. 检验医学, 2016, 31(12): 1045-1049.

[29] YUN S, MIN S, WANG Z, et al. Association between calcaneus quantitative ultrasound (QUS) parameters and thyroid status in middle-aged and elderly Chinese men with euthyroidism; a population-based cross-sectional study[J]. *Endocrine*, 2014, 47(1): 227-233.

[30] 王昊, 卓广超. 杭州地区成人血清甲状腺相关激素正常参考范围调查[J]. *现代实用医学*, 2011, 23(3): 322-324.

[31] 林明, 靳平燕, 刘丽芳, 等. 云南玉溪地区成人甲状腺功能 5 项指标的参考区间调查[J]. *检验医学*, 2017, 32(2): 114-117.

[32] 陈桂平. 孕前筛查亚临床甲状腺功能减退的意义[J]. *山西医药杂志*, 2014(11): 1313-1315.

[33] 戴维, 江咏梅. 妊娠期甲状腺功能筛查指标的参考值建立及方法学研究现状[J]. *中华检验医学杂志*, 2013, 36(1): 10-13.

[34] BASNET P, AGRAWAL N, SURI V, et al. Comparison of Maternal and Perinatal Outcome in Pregnant Women with Hypothyroidism Diagnosed before Conception with Hypothyroidism Diagnosed during Pregnancy[J]. *Journal of Universal College of Medical Sciences*, 2014, 2(2): 116-117.

[35] 钟宁, 王海琴, 高雨红, 等. 华泾镇老年人亚临床甲减流行病学调查[J]. *上海医药*, 2014(6): 51-53.

[36] 李新, 屈婉莹, 于治国, 等. 健康高龄老年人甲状腺激素水平变化趋势分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(4): 269-271.

[37] 李京华, 王国镇, 王立伟, 等. 健康老年人血清甲状腺激素 5 项参考范围的建立[J]. *中日友好医院学报*, 2015, 29(5): 274-276.

[38] 杨慎华, 梅海, 钱思兰. 高龄老年人血清促甲状腺激素水平的变化及相关因素分析[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2013, 53(12): 84-86.

[39] 袁帅, 江璐, 朱力, 等. 上海地区 6112 例健康体检者血清甲状腺激素和甲状腺自身抗体检测结果分析[J]. *检验医学*, 2015, 30(3): 219-223.

[40] 刘春燕, 徐裔婷, 瞿卫. 体检人群甲状腺激素水平调查[J]. *标记免疫分析与临床*, 2014, 21(6): 642-644.

[41] 潘在兴, 李春芸, 陈夏明. 海口地区 18~60 岁健康人群血清甲状腺激素参考区间的调查[J]. *国际检验医学杂志*, 2014(19): 2646-2647.

[42] SHATYNSKA M I, RODRIGO L, CIOCCOCIO PPO R, et al. The impact of thyroid hormone replacement therapy on left ventricular diastolic function in patients with subclinical hypothyroidism[J]. *J Endo Invest*, 2016, 39(6): 709-713.

[43] ZHAN M, CHEN G, PAN C M, et al. Genome-wide association study identifies a novel susceptibility gene for serum TSH levels in Chinese populations. [J]. *Human Molecular Genetics*, 2014, 23(20): 5505-5517.

[44] RUIZ-LLORENTE S, PAU E C S D, SASTRE-PERONA A, et al. Genome-wide analysis of Pax8 binding provides new insights into thyroid functions[J]. *Bmc Genomics*, 2012, 13(1): 147.

[45] 马瑞婷, 黄慧, 严悦溶, 等. 正常成人甲状腺激素水平影响因素探讨[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(4): 611-614.

(收稿日期: 2018-08-28 修回日期: 2018-12-12)

• 综 述 •

可溶性纤维蛋白原 2 的研究进展*

孟胜兰¹综述, 肖创清^{2△}审校

(1. 湖南师范大学第二附属医院检验科, 湖南长沙 410003; 2. 解放军第 163 医院检验科, 湖南长沙 410003)

摘 要: 可溶性纤维蛋白原 2(sFGL2) 是 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} Tregs 细胞的新型效应分子, 具有免疫调节作用, 对维持 Tregs 的活性及功能十分重要。sFGL2 可通过 FcγR II B 受体, 诱导 B 细胞的凋亡, 抑制树突状细胞成熟, 抑制 T 细胞活化增殖发挥免疫抑制作用。本文介绍了有关 sFGL2 的基因、结构、免疫调节机制, 并探讨了 sFGL2 在病毒性肝炎、自身免疫性疾病、移植排斥、肿瘤、动脉粥样硬化等疾病中的研究进展。

关键词: 可溶性纤维蛋白原 2; 调节性 T 细胞; 研究进展

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2019. 04. 022

中图法分类号: R446. 63

文章编号: 1673-4130(2019)04-0468-05

文献标识码: A

The research progress of soluble fibrinogen-like protein 2*

MENG Shenglan¹, XIAO Chuangqing^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Hunan Normal

* 基金项目: 国家科技支撑子课题(2015 BAI 32H00)。

△ 通信作者, E-mail: xcq163jyk@sina. com。

本文引用格式: 孟胜兰, 肖创清. 可溶性纤维蛋白原 2 的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(4): 468-471.

University, Changsha, Hunan 410003, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the 163th Hospital of PLA, Changsha, Hunan 410003, China)

Abstract: Soluble fibrinogen-like protein 2 (sFGL2), is a novel effector secreted by the CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} Tregs cells and plays an important role in immunoregulation. It is critical for the maintenance of the activity and function of Tregs. It can induce the apoptosis of B cells, suppress the maturation of dendritic cells and suppress the activation and proliferation of T cells through the FcγR II B receptor. This review concluded the recent progress of the genes, structure, immunoregulatory effects of sFGL2, and discussed the clinical implications of sFGL2 in hepatitis, autoimmunity, transplantation, tumors and atherosclerosis.

Key words: soluble fibrinogen-like protein 2; Tregs cells; research progress

可溶性纤维蛋白原 2 (sFGL2) 是由调节性 TCD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ 细胞 (Tregs) 分泌的效应分子, 并被 CD4⁺CD25⁺ Tregs 高表达^[1-2], 对维持 Tregs 的活性和功能有重要的作用^[3]。国内外多项研究已证实 sFGL2 参与了移植排斥、肿瘤、自身免疫疾病等疾病的发生及发展, 作为 Treg 的一种新的效应分子, sFGL2 可能为多种疾病的诊治提供新的思路^[3-5]。

1 FGL2 的基因编码、蛋白结构

FGL2 基因最初克隆自细胞毒性 T 淋巴细胞, 人的 FGL2 基因定位于染色体 7q11.23 的近端区域, 其编码的糖蛋白与纤维蛋白原的 β 和 γ 链具有一定的同源性, 因此被认为是纤维蛋白原超家族成员。FGL2 蛋白有两种结构形式, 除了 sFGL2 之外, 还有 mFGL2 (mFGL2)。mFGL2 是一种 II 型跨膜蛋白, 具有丝氨酸蛋白酶活性, 可直接激活凝血酶原酶启动凝血, 参与一些以微循环为病理特征的疾病, 如爆发性病毒性肝炎等。sFGL2 是由 4 条相同的单体通过二硫键组成的四聚体。已经证实, 靠近 sFGL2 梭基端的功能片段区域 FRED 段是 sFGL2 的特征片段, 对 sFGL2 免疫调节活性至关重要^[4]。

2 sFGL2 的免疫调节机制

2.1 sFGL2 与抗原提呈细胞 sFGL2 缺乏 mFGL2 的促凝血活性, 而是作为免疫抑制的多形态调控发挥作用。现发现 sFGL2 可与 FcγR II B 和 FcγR III 两种与低亲和力 FcγR 受体特异性结合。FcγR II B 的胞浆侧含有免疫受体酪氨酸抑制基序 (ITIM), 也是唯一具有抑制功能的 FcγR 受体, 广泛表达于抗原提呈细胞^[5]。sFGL2 与 FcγRs 结合后可对不同类型的细胞产生不同的生物学作用, 这可能是由于 FcγR II B 与 FcγR III 在细胞表面的表达比例不同或者 sFGL2 与两种 FcγRs 的亲和力不同所致^[6], 通过与 FcγR II B 和 FcγR III 的结合, sFGL2 可以调节抗原提呈细胞 (APC) 的抗原呈递能力。sFGL2 与 FcγR II B 结合可导致骨髓源性树突细胞表面 MHC-II 及 CD8 分子的表达减少, 从而抑制树突细胞成熟及降低其刺激 T 细胞增殖的能力。而 sFGL2 与 B 细胞的 FcγR II B 结合可以诱导其凋亡。单核细胞/巨噬细胞也表达 FcγR

II B 和 FcγR III, 但是它们的 sFGL2 调节机制尚不清楚。此外, sFGL2 与肾小球系膜细胞, 肝窦内皮细胞结合, 促进靶细胞的凋亡, 加重小鼠肝脏及肾脏的损伤。

2.2 sFGL2 与调节性 B 细胞 调节性 B 细胞 (Bregs) 是新的 B 细胞亚群, 其充当针对病原体 and 自身抗原的免疫应答的调节剂。Bregs 通过产生白细胞介素 10 (IL-10) 等抑制性细胞因子, 诱导效应 T 细胞凋亡以及促进 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Tregs 分化, 发挥调控作用。最近, BEZIE 等^[7] 证明, 将 FGL2 过表达老鼠的脾细胞过继到同种异体心脏移植的动物中, 有利于脾脏中 CD45 RA⁺ Bregs 的增殖, 可以防止急性和慢性排斥反应, 但因为 Bregs 和 DC 均表达 FcγR II B 受体, 因此 sFGL2 是否直接作用于 Bregs 介导免疫耐受还有待进一步研究。

2.3 sFGL2 与 T 细胞 sFGL2 是 CD4⁺CD25⁺ Tregs 的重要效应分子。SHALEV 等^[8] 发现在 FGL2 基因敲除 (FGL2^{-/-}) 小鼠中, CD4⁺CD25⁺ Tregs 增加, 而抑制 CD4⁺T 细胞增殖的能力受损, 同时, Th1 细胞因子 IFN-γ 增加而 Th2 细胞因子 IL-4, IL-10 水平降低, 推测 sFGL2 可通过调控 Th0 细胞向 Th2 细胞极化, 从而抑制 T 淋巴细胞的增殖和分化。但最近国内学者通过建立病毒急性感染小鼠模型, 发现 FGL2 缺失对 CD4⁺T 细胞及 CD8⁺T 细胞增殖分化没有影响^[9], 因此, FGL2 对 T 细胞功能的影响仍然有待研究。另外, sFGL2 对 TIGIT⁺CD4⁺CD25⁺ Tregs 细胞亚群抑制 Th1 和 Th17 细胞应答的能力是不可或缺的^[10]。除了 CD4⁺CD25⁺ Tregs 外, 致耐受性 CD8⁺CD45RC^{low} Tregs 也可表达 FGL2, 并已发现 FGL2 mRNA 在肠道 TCRαβ⁺CD8αα 上皮间淋巴细胞中高度表达。总的来说, sFGL2 可能是许多 Tregs 亚型的常见免疫抑制剂, 对维持 T 细胞免疫至关重要。

3 sFGL2 在相关疾病中的研究进展

3.1 sFGL2 与病毒性肝炎 FGL2 有助于许多实验性感染性疾病的发病。研究者发现在由小鼠 3 型肝炎病毒 (MHV-3) 引起的暴发性肝炎的实验模型中,

MHV-3 感染小鼠的外周血及肝脏中 Tregs 数量增加,血浆 sFGL2 水平升高程度与 Treg 呈正相关,表明 Treg 和 sFGL2 在抗病毒免疫反应中发挥了积极的作用^[2]。NING^[11]等也发现 MHV-3 的核衣壳蛋白能够在体外激活小鼠 FGL2 基因的转录,并且 sFGL2 的血清水平与 MHV-3 小鼠中的肝细胞病理学相关。在慢性 HCV 感染者及经活体证实的丙肝肝炎患者中,也检测到 sFGL2 水平的显著升高,且升高程度与 HCV 滴度和肝脏炎症程度呈正相关^[12]。HAN 等^[13]发现 HBV 核心蛋白能够直接与 FGL2 基因的启动子结合并激活其在肝癌细胞系中的转录。另一方面,sFGL2 可抑制 HBV 或 HCV 患者中树突细胞的成熟,减少 IFN- γ 的产生并抑制 T 淋巴细胞的增殖。有关 sFGL2 对病毒性肝炎的致病机制尚不明确,目前的共识是肝炎病毒可能会诱导并激活巨噬细胞中的 Fgl2,从而导致纤维蛋白沉积和肝组织坏死,而升高的 sFGL2 又会损伤宿主的免疫功能,有利于病毒复制和扩增。

3.2 sFGL2 与自身免疫性疾病 免疫调节异常在自身免疫性疾病(AID)的发生和发展过程中起着重要的作用。溃疡性结肠炎患者的 sFGL2 水平以及外周血单个核细胞中 FGL2 mRNA 和蛋白表达水平与健康对照相比均有明显上升,并且,sFGL2 水平与疾病活动指数、c 反应蛋白(CRP)呈正相关。在活动性溃疡性结肠炎患者中,sFGL2 的上调可能是因为 Tregs 分泌不足,无法控制慢性炎症而导致的^[14]。随后的研究表明 FGL2 可以通过调控巨噬细胞的极化从而抑制炎症性肠病和结肠炎相关性结直肠癌发展,是其发病机制中的一种新型保护分子^[15]。而在实验性自身免疫性肝炎(EAH)小鼠的肝脏内,CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Tregs 数量因炎症募集增加,同时也检测到 sFGL2 的升高。同样在自身免疫性肝炎(AIH)患者急性期也发现 sFGL2 水平显著高于缓解期,认为 sFGL2 可能通过抑制 CD8⁺ T 细胞和 Tc17 细胞功能延缓 AIH 的进展^[16]。其他自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、自身免疫性肾炎、自身免疫性心肌炎,sFGL2 的作用也有相应的报道^[14,17]。

3.3 sFGL2 与肿瘤 肿瘤的发生通常与高度免疫抑制的微环境相关,其中 Tregs 受抑制和效应 T 细胞功能受损并存。作为 Tregs 效应分子,sFGL2 已被证明在抑制肿瘤免疫应答中的作用。研究者发现与低级别胶质瘤相比,多形性胶质母细胞瘤(GBM)的 FGL2 mRNA 和蛋白水平显著增高^[18]。GBM 中的 FGL2 基因与其他免疫调节基因(包括 PD-1、PD-L2、IL-10 和 TGF- β 1 等)的表达之间也呈正相关。此外,在肝细胞癌(HCC)患者中,LX2 肝星状细胞分泌的 sFGL2 水平也显著增加,并以剂量依赖性方式抑制 HCC 患

者的 CD8⁺ T 细胞增殖^[19]。而在肾透明细胞癌(CCRCC)组织中也发现 FGL2 上调,并且 FGL2 表达与 CCRCC 中的肿瘤促进因子如 IL-17 和 IL-10 的表达密切相关^[20]。这些数据表明,sFGL2 是肿瘤中关键的免疫抑制剂,可作为肿瘤免疫治疗的新靶点。

3.4 sFGL2 与移植 CD4⁺ CD25⁺ Tregs 在移植耐受性的诱导和维持中发挥了关键作用^[21-23]。而作为 CD4⁺ CD25⁺ Tregs 的效应分子,sFGL2 在移植中的应用越来越受到重视。在 FGL2 转基因小鼠移植模型中,CD4⁺ Tregs 的数量和免疫抑制活性显著升高,而效应 T 细胞对同种异体抗原刺激的增殖能力降低^[24]。BARTCZAK 等^[25]发现 FGL2Tg 小鼠的血浆 sFGL2 水平与野生型小鼠相比也显著增加,其 Tregs 免疫抑制活性较对照组高,抑制 T 细胞增殖的能力也增强。与 FGL2^{-/-}小鼠相比,FGL2Tg 小鼠的 T 细胞对同种异体抗原、抗 CD3/CD28 单克隆抗体刺激增殖能力降低,髓源性树突细胞扩增能力降低。在小鼠皮肤移植模型中,重组 FGL2 可以增加皮肤移植的存活率。然而,在停止治疗后的 3-9 天内则产生了细胞介导的移植排斥反应。同样,在心脏移植的小鼠中使用重组 FGL2 治疗也发生了类似的情况^[26]。而在肝移植耐受模型小鼠中,sFGL2 通过诱导 M2 型库普弗细胞极化进而介导免疫耐受,并延缓肝急性排斥的进展^[27]。除了动物实验之外,国内研究者也发现在同种异体肾移植患者中,移植肾急性排斥患者外周血 sFGL2 水平及 Treg 比例、IFN- γ 等促炎因子升高,升高的程度与移植排斥严重程度及类型相关,其机制可能是 sFGL2 通过上调 Caspase, TNF, Bcl-2, NFkB 等凋亡信号通路中的促凋亡基因诱导肾小管上皮细胞凋亡^[28]。综上所述,国内外研究证实了 FGL2 在诱导移植耐受中所发挥的重要作用,但目前研究大多局限于动物模型实验,过渡到临床仍然需要较长一段时间。

3.5 sFGL2 与动脉粥样硬化 sFGL2 与动脉粥样硬化疾病的研究较少,在冠心病患者中,研究者发现其外周血 sFGL2 及 CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} Tregs 的数量与慢性稳定心绞痛和胸痛综合征患者相比有所下降^[29],而经影像学确证的冠心病患者的血清中 sFGL2 水平也降低,且与改良 Gensini 评分及病变血管数量之间存在显著相关性,证实 sFGL2 参与了动脉粥样硬化的病程,但相关机制尚不清楚,研究者认为 sFGL2 可通过阻止 NF- κ B 核易位抑制 DC 细胞的成熟从而加强其抗炎作用,同时,sFGL2 可抑制体液及细胞免疫发挥抗炎作用,从而使斑块的稳定性增加^[30]。因此,sFGL2 可能作为 Tregs 细胞分泌的一种效应分子,与 Tregs 传统的抗炎因子一样,参与到动脉粥样硬化性疾病的发病及斑块的破裂中。但目前仅有少量临床报道,缺乏动物性实验,且样本

量少,不具有代表性,因此,需要更进一步研究才能弄清楚机制。

4 结 论

在过去几年中,一系列研究证实了 sFGL2 作为 Tregs 的新型效应分子的免疫调节作用,并在基因、分子结构等方面取得了很大的进展。尽管如此,关于介导 sFGL2 作用的上游信号和精准的下游途径,仍有许多未被阐明。进一步探索 sFGL2 的相关生物学过程及免疫抑制机制有利于为免疫耐受相关疾病寻找一个新的突破口。

参考文献

- [1] LIU H, YANG P S, ZHU T, et al. Characterization of fibrinogen-like protein 2 (FGL2): monomeric FGL2 has enhanced immunosuppressive activity in comparison to oligomeric FGL2[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(2): 408-418.
- [2] SHALEV I, WONG K M, FOERSTER K, et al. The novel CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cell effector molecule fibrinogen-like protein 2 contributes to the outcome of murine fulminant viral hepatitis [J]. *Hepatology*, 2009, 49(2): 387-397.
- [3] HU J, YAN J, RAO G, et al. The duality of Fgl2 - secreted immune checkpoint regulator versus Membrane-Associated procoagulant; therapeutic potential and implications [J]. *Int Rev Immunol*, 2016, 35(4): 325-339.
- [4] CHAN C W, KAY L S, KHADAROO R G, et al. Soluble fibrinogen-like protein 2/fibroleukin exhibits immunosuppressive properties; suppressing T cell proliferation and inhibiting maturation of bone marrow-derived dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2003, 170(8): 4036-4044.
- [5] 张鹏举, 李晶晶, 鲍志野, 等. 分泌型类纤维蛋白原蛋白 2 在调节性 T 细胞中表达诱导移植免疫耐受的作用[J/CD]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2016, 6(5): 316-320.
- [6] WANG L, YANG C, XU M, et al. The role of soluble fibrinogen-like protein 2 in transplantation: protection or damage[J]. *Transplantation*, 2014, 97(12): 1201-1206.
- [7] BÉZIE S, PICARDA E, TESSON L, et al. Fibrinogen-like protein 2/fibroleukin induces long-term allograft survival in a rat model through regulatory B cells[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): 686.
- [8] SHALEV I, LIU HAO, KOSCIK C, et al. Targeted deletion of fgl2 leads to impaired regulatory T cell activity and development of autoimmune glomerulonephritis[J]. *J Immunol*, 2008, 180(1): 249-260.
- [9] 谢东京, 黄煌, 周新元. FGL2 在急性病毒感染过程中对 T 细胞免疫应答的影响研究[J]. *免疫学杂志*, 2017(3): 197-202.
- [10] JOLLER N, LOZANO E, BURKETT P R, et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses[J]. *Immunity*, 2014, 40(4): 569-581.
- [11] NING Q, LAKATOO S, LIU M, et al. Induction of prothrombinase fgl2 by the nucleocapsid protein of virulent mouse hepatitis virus is dependent on host hepatic nuclear factor-4 alpha[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(18): 15541-15549.
- [12] EL-MESERY M, EL-MOWAFY M, ELGAML A, et al. Correlation of serum soluble Fibrinogen-Like protein 2 with soluble FAS ligand and interferon gamma in Egyptian hepatitis C Virus-Infected patients and hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2017, 37(8): 342-347.
- [13] HAN M, YAN W, GUO W, et al. Hepatitis B virus-induced hFGL2 transcription is dependent on c-Ets-2 and MAPK signal pathway[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(47): 32715-32729.
- [14] DONG X, YE X, CHEN X, et al. Intestinal and peripheral fibrinogen-like protein 2 expression in inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(4): 769-777.
- [15] ZHU Y, ZHOU J, FENG Y, et al. Control of intestinal inflammation, Colitis-Associated tumorigenesis, and macrophage polarization by Fibrinogen-Like protein 2[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(17): 87-96.
- [16] AI G, YAN W, YU H, et al. Soluble Fgl2 restricts autoimmune hepatitis progression via suppressing Tc17 and conventional CD8⁺ T cells function [J]. *J Gene Med*, 2018, 59(23): 3023.
- [17] 郑振中, 黄火明, 梁静. Fgl2 基因过表达对自身免疫性心肌炎大鼠心功能的影响[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2016, 51(2): 187-189.
- [18] YAN J, KONG L Y, HU J, et al. FGL2 as a multimodality regulator of Tumor-Mediated immune suppression and therapeutic target in gliomas [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(8): 234.
- [19] SUN Y, XI D, DING W, et al. Soluble FGL2, a novel effector molecule of activated hepatic stellate cells, regulates T-cell function in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Int*, 2014, 8(4): 567-575.
- [20] TANG M, CAO X, LI P, et al. Increased expression of Fibrinogen-Like Protein 2 is associated with poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12676.
- [21] EDOZIE F C, NOVA-LAMPERTI E A, POVOLERI G A, et al. Regulatory T-cell therapy in the induction of transplant tolerance: the issue of subpopulations [J]. *Transplantation*, 2014, 98(4): 370-379.
- [22] FRASER H, SAFINIA N, GRAGEDA N, et al. A Rapamycin-Based GMP-Compatible process for the isolation and expansion of regulatory T cells for clinical trials[J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 8(34): 198-209.
- [23] JAISWAL S R, BHAKUNI P, ZAMAN S, et al. T cell costimulation blockade promotes transplantation tolerance in combination with sirolimus and (下转第 507 页)

养目的^[10]。本科培养目的是让学生清楚科研到底需要哪些方面的知识,并教给他们获取知识的方法,为他们研究生阶段的强化训练打下基础。其次,对学生科研能力的培养方式是多样的,可以在临床工作中进行,也可以开展专门的科研活动。例如在临床工作中,可以为回答临床对检验结果的质疑,带领学生分析导致结果异常的原因,最终将原因分析归纳整理并撰写论文。又比如,为学生开设科研相关专题讲座,组织学生进行文献读书会。此外,带教老师指导学生完成毕业课题也是一个较为完整的科研能力培养过程^[11]。通过这个过程可以锻炼实习同学的文献阅读和检索能力,开发创新思维能力,训练逻辑思维,掌握诸如随机对照试验,队列研究等科研实验的具体方法,将学习过的统计学,循证医学,论文撰写知识等运用到科研实践中。

临床是医学科研的方向,医学科研是临床的基石。从医学发展的历史进程来看,医学科研的内容来源于临床诊疗活动,并最终服务于临床,脱离临床的科研没有意义,没有生命力,没有科研支撑的临床技术是低水平,没有发展后劲的。检验医学发展的进程中所需的是科研和临床能力兼具的全能型人才^[12]。转变教育思想,更新教育观念,引导老师对学生由单向灌输到双向互动,从被动学习到主动学习,促进科研素质和临床思维能力训练贯穿在各个教学阶段,二者融会贯通指导带教会使本科生在短暂的实习过程中受益更多。

参考文献

[1] 杨娜,杨娟. 构建高素质检验医学队伍新思路[J]. 国际检

验医学,2013,34(16):2196-2197.

[2] 叶豆丹,张天柱,黄晓巍,等. 转变教育教学思想促进高校教育教学改革[J]. 长春中医药大学学报,2017,33(3):490-492.

[3] 顾可梁. 加强医学检验与临床的沟通[J]. 临床检验杂志,2003,21(4):246-246.

[4] 周美玲,刘盼,吴羽旻,等. 医学本科生科研创新教育改革实践情况的调查分析[J]. 医学新知杂志,2018,28(1):102-104.

[5] 李湘玲. 转变教育观念实施创新教育[J]. 辽宁中医药大学学报,2007,9(3):229-230.

[6] 张利军,王云英,瞿渝佳等. 致感染性心内膜炎长奈瑟菌的鉴定和临床分析[J]. 重庆医科大学学报,2015,40(1):144-146.

[7] 谢睿,周姝,杨媛,等. 如何在临床带教中培养医学本科生的科研思维能力[J]. 现代医药卫生,2016,32(8):1256-1257.

[8] 张慧. 论 PBL 教学模式在医学检验教育应用中的探索[J]. 中国卫生产业,2017,14(33):87-88.

[9] 孙佳欢,李爱英,李仁玲等. 检验医学教学中的辩证思维[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(6):760-762.

[10] 姚群峰,宁勇,谢圣高,等. 对新形势下医学检验教育教学改革的思考[J]. 中国高等医学教育,2013,34(7):10-11.

[11] 张美芬,尤黎明,刘可,等. “导师制”在护理本科生科研实践中的实施和成效[J]. 中国实用护理杂志,2006,22(4):71-72.

[12] 王昭. 临床技能与科研能力相结合的培养模式在医学研究生教育中的作用[J]. 临床和试验医学杂志,2009,8(10):152-153.

(收稿日期:2018-08-22 修回日期:2018-12-21)

(上接第 471 页)

post-transplantation cyclophosphamide for haploidentical transplantation in children with severe aplastic anemia [J]. Transpl Immunol,2017,43(44):54-59.

[24] URBANELIS P, SHYU W, KHATTAR R, et al. The regulatory T cell effector molecule fibrinogen-like protein 2 is necessary for the development of rapamycin-induced tolerance to fully MHC-mismatched murine cardiac allografts[J]. Immunology,2015,144(1):91-106.

[25] BARTCZAK A, CHRUSCINSKI A, MENDICINO M, et al. Overexpression of Fibrinogen-Like protein 2 promotes tolerance in a fully mismatched murine model of heart transplantation[J]. Am J Transplant,2016,16(6):1739-1750.

[26] CHRUSCINSKI A, SADOZAI H, ROJAS-LUENGAS V, et al. Role of regulatory T cells (Treg) and the Treg effector molecule fibrinogen-like protein 2 in alloimmunity and autoimmunity[J]. Rambam Maimonides Med J,

2015,6(3):24.

[27] PAN G, ZHAO Z, TANG C, et al. Soluble fibrinogen-like protein 2 ameliorates acute rejection of liver transplantation in rat via inducing Kupffer cells M2 polarization[J]. Cancer Med. 2018,7(7):3168-3177.

[28] 赵梓彤. 可溶性纤维介素在移植肾急性排斥中的作用及机制研究 [D]:复旦大学,2013.

[29] LIU M, XU L J, WU J X. Changes of circulating CD4⁺ CD25⁺ CD127^{low} regulatory T cells in patients with acute coronary syndrome and its significance [J]. Genet Mol Res,2015,14(4):15930-15936.

[30] CHENG J, CHEN Y Y, XU B L, et al. Association of soluble fibrinogen-like protein 2 with the severity of coronary artery disease [J]. Int Med, 2016, 55 (17): 2343-2350.

(收稿日期:2018-08-24 修回日期:2018-12-08)