

慢性 HIV 感染者外周血 T 细胞 CD28、CD160 表达水平的研究*

肖江峰¹, 陈永宏¹, 黄倩^{2△}, 邹燕琼¹, 邓建宁³

(1. 重庆三峡中心医院御安分院感染科, 重庆, 404000; 2. 重庆三峡医药高等专科学校附属医院康复科, 重庆, 404000; 3. 广西省南宁市第四人民医院艾滋病外科, 广西南宁 530023)

摘要:目的 探讨 CD28、CD160 在慢性人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者体内的表达及其临床意义。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 50 例 HIV 感染患者, 作为观察组, 并征集 50 例健康志愿者, 作为对照组。观察并记录所有研究参与者一般资料、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞上 CD160 及 CD28 的表达及初始 T 细胞(TN)、中央记忆 T 细胞(TCM)、效应记忆 T 细胞(TEM)、终末效应记忆 T 细胞(TEMRA)亚群上 CD160 表达的百分比及平均荧光强度(MFI)、两种细胞上病毒载量, 并分析 CD28 及 CD160 的表达水平与患者 CD4⁺ T 细胞计数和病毒载量的相关性。结果 随着 CD4⁺ CD160 的表达增加, CD4⁺ T 细胞呈下降趋势, 两者呈负相关($r = -0.561, P < 0.05$), CD8⁺ T 细胞数量呈上升趋势, 两者呈正相关($r = 0.619, P < 0.05$), 而 HIV-RNA 拷贝数量随着 CD4⁺ T 细胞上、CD8⁺ T 细胞上 CD160 表达的增加而增加, 两者呈正相关($r = 0.684, P < 0.05, r = 0.459, P < 0.05$); 随着 CD4⁺ T 细胞上 CD28 的表达增加, CD4⁺、CD8⁺ T 细胞计数呈上升趋势, 两者呈正相关($r = 0.621, P < 0.05, r = 0.527, P < 0.05$), 而 HIV-RNA 拷贝数量随着 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞上 CD28 表达的增加而降低, 两者呈负相关($r = -0.634, P < 0.05, r = -0.582, P < 0.05$); 两组患者 CD8⁺ T 细胞 CD160 在 TEMRA 亚群表达阳性率及 MFI 差异无统计学意义($P > 0.05$), 观察组患者 CD8⁺ T 细胞 CD160 在 TN、TCM、TEM 亚群表达阳性率及 MFI 均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 慢性 HIV 感染患者中 CD28 表达有所减少, 而 CD160 表达有所增加, 可能与 HIV 患者 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞减少有关, 其中 CD160 主要影响记忆性 CD8⁺ T 细胞。

关键词: 慢性 HIV 感染; CD28; CD160; 表达

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.03.009

中图法分类号: R446.6

文章编号: 1673-4130(2019)03-0290-05

文献标识码: A

Research on the expression of CD28 and CD160 in patients with chronic HIV infection*

XIAO Jiangfeng¹, CHEN Yonghong¹, HUANG Qian^{2△}, ZOU Yanqiong¹, DENG Jianning³

(1. Department of Infection, Yu'an Branch of Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China; 2. Department of Rehabilitation, Affiliated Hospital of Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404000, China; 3. Department of AIDS Surgery, the Fourth People's Hospital of Naning, Naning, Guangxi 530023, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of CD28 and CD160 in patients with chronic HIV infection. **Methods** 50 patients with HIV from January 2016 to January 2017 were selected as the observation group, and 50 healthy volunteers were recruited as control group. Observe and record general information of all participants, the expression of CD28, CD160 in CD4⁺ and CD8⁺ T cells, initial T cells (TN), the expression of CD160 in central memory T cells (TCM), effector memory T cells (TEM), end effector memory T cells (TEMRA), mean fluorescence intensity (MFI), viral load of two kinds of the cells, analyze the correlation between the expression level of CD28 and CD160 and CD4⁺ T cell count and viral load. **Results** With the increase of CD160 expression of CD4⁺ T cells, CD4⁺ T cells showed a downward trend, there is a negative correlation between them ($r = -0.561, P < 0.05$), CD8⁺ T cell number is on the rise, there is a positive correlation between them ($r = 0.619, P < 0.05$), and HIV-RNA copy number increased with the in-

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81772185)。

作者简介: 肖江峰, 男, 主治医师, 主要从事传染病临床工作。△ 通信作者, E-mail: 525975563@qq.com。

本文引用格式: 肖江峰, 陈永宏, 黄倩, 等. 慢性 HIV 感染者外周血 T 细胞 CD28、CD160 表达水平的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(3): 290-293.

crease of CD160 expression on CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells, both positive ($r=0.684, P<0.05, r=0.459, P<0.05$); with the increase of CD28 cells on the expression of CD4⁺ T, CD4⁺, CD8⁺ T cells showed a rising trend, there is a positive correlation between them ($r=0.621, P<0.05, r=0.527, P<0.05$, HIV-RNA) and the copy number decreased with the increase of the expression of CD28 and CD4⁺ T on CD8⁺ T cells, there is a negative correlation between them ($r=-0.634, P<0.05, r=-0.582, P<0.05$). There was no significant difference in the positive rate of expression in TEMRA subgroup and MFI of CD160 in CD8⁺ T cell in two groups ($P>0.05$). The positive rate and MFI of CD8⁺ T cell CD160 in TN, TCM and TEM subgroups in observation group were significantly higher than those in control group (Tcm), with statistical significance. **Conclusion** The expression of CD28 in patients with chronic HIV infection is decreased, and the expression of CD160 is increased, which may be related to the decrease of HIV CD4⁺ T and CD8⁺ T cells, in which CD160 mainly affects the memory CD8⁺ T.

Key words: chronic HIV infection; CD28; CD160; expression

人类免疫缺陷病毒(HIV),即艾滋病(获得性免疫缺陷综合征)病毒,是造成人类免疫系统缺陷的一种病毒^[1-2]。自 1981 年发现以来,关于 HIV 的研究不断增加,已知免疫缺陷是 HIV 入侵人体后造成的最大的威胁, HIV 感染患者存在不同程度的免疫紊乱。研究发现 HIV 感染的 T 细胞上抑制性共刺激分子表达有所升高,而 T 细胞功能存在不同程度的降低^[3-4],这可能与 HIV 引起的免疫缺陷有关^[5]。CD160 是常见的抑制性共刺激分子,主要表达于 T 细胞、天然杀伤性 T 细胞和天然杀伤细胞。CD160 是 HVEM 的配体,并考虑与抗 PD-1 抗体一起提供具有抗 HIV 的免疫检查点抑制剂。CD160 也被认为是人类 HIV 病毒作用的重要调控靶点。与 CD160 不同, T 细胞上 CD28 的表达主要在体内发挥免疫作用^[6]。CD28 分子不仅可以促进 T 淋巴细胞增殖,还可诱导多种免疫应答相关细胞因子分泌。研究发现, CD28 及 CD160 作为共刺激分子中的重要成员,在互相制约及调节 T 细胞功能中具有重要的作用^[6]。因此,笔者对 100 例受试者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 12 月至 2016 年 12 月收治的 50 例 HIV 患者,作为观察组,并征集 50 例本院体检的健康志愿者,作为对照组。以上观察组患者均确诊为慢性 HIV 感染者,并且各组性别、年龄等差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经伦理委员会批准,患者以及家属知情并同意本研究。

1.2 纳入以及排除标准

1.2.1 纳入标准 患者年龄在 20~60 岁之间;均未经抗病毒治疗,均无机会性感染或肿瘤,排除丙肝、乙肝等嗜肝病毒感染,无失代偿期肝病,无自身免疫性、遗传代谢性肝病;符合第八版内科学中 HIV 感染的诊断标准^[7]。

1.2.2 排除标准 本身有严重呼吸或者循环系统疾病(如先天性心力衰竭及肺功能障碍);药品滥用或依

赖者;对本研究所用药物过敏者;各种原因引起的急性呼吸道感染者。

1.3 方法 所有患者入院后抽取抗凝全血 10 mL,离心分离血浆放置于-80℃低温冰箱待测。采用 FACS 流式细胞仪(购自美国 BD 公司),进行外周血白细胞计数和 T 淋巴细胞亚群分类,包括 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD28 等,并计算百分比。采用 RT-PCR 荧光探针法进行外周血 HIV 病毒载量测定(试剂盒购自上海岚派生物技术有限公司)。取新鲜外周血,分离单个核细胞,分别加入 CD160-APC 抗体,室温避光孵育 20 min,加 1 mL 的 PBS(转速 1 500 r/min、离心半径 12.5 cm)离心 5 min,弃上清,然后加入 10 g/L 多聚甲醛固定后上流式细胞仪检测,Flowjo 软件分析检测结果。观察并记录所有研究参与者一般资料(包括性别、年龄、外周血 CD4⁺ T 计数、CD4⁺/CD8⁺ 等)、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞上 CD160 及 CD28 的表达及初始 T 细胞(TN)、中央记忆 T 细胞(TCM)、效应记忆 T 细胞(TEM)、终末效应记忆 T 细胞(TEMRA)亚群上 CD160 表达的百分比及平均荧光强度(MFI)、2 种细胞里病毒载量,并分析 CD28 及 CD160 的表达水平与患者 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞计数和病毒载量的相关性。

1.4 统计学处理 以 SPSS21.0 进行数据统计分析。经统计分析,所得数据均符合正态分布。因此,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示并进行重复方差分析以及 t 检验;并对 HIV 患者 T 淋巴细胞上 CD160、CD28 表达量与 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞计数进行线性回归分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较 两组患者性别、年龄等一般资料无明显差异($P>0.05$),观察组患者外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 明显低于对照组($P<0.05$),具有统计学意义。详见表 1。

2.2 CD160 的表达情况比较 随着 CD4⁺ T 细胞上 CD160 的表达增加,CD4⁺ T 细胞呈下降趋势,两者呈

负相关($r=-0.561, P<0.05$);随着 CD8⁺ T 细胞上 CD160 的表达增加,CD8⁺ T 细胞数量呈上升趋势,两者呈正相关($r=0.619, P<0.05$);而 HIV-RNA 拷贝数量随着 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞上 CD160 表达的增加而增加,两者呈正相关($r=0.684, P<0.05, r=0.459, P<0.05$),差异有统计学意义。见图 1。

表 1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 (岁)	外周血 CD4 ⁺ T 细胞计数(个/ μ L)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	50	27/23	45.6 $\pm$ 4.32	364.6 $\pm$ 34.5	0.34 $\pm$ 0.10
对照组	50	26/24	45.9 $\pm$ 4.51	761.4 $\pm$ 68.2	1.36 $\pm$ 0.35
χ^2/t		0.89	0.79	0.64	0.12
<i>P</i>		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

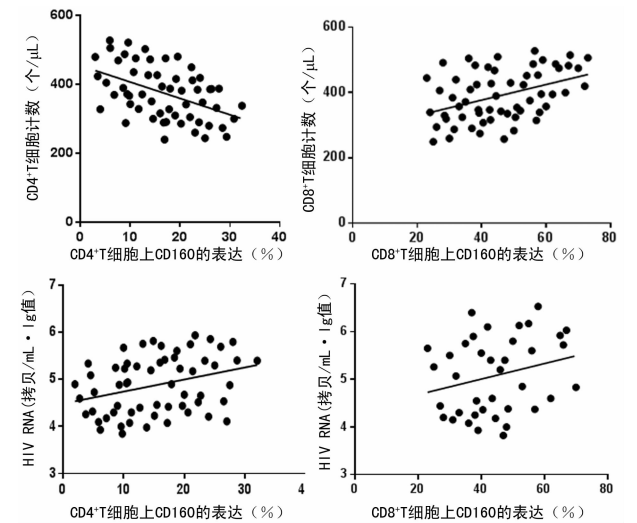


图 1 两组患者 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞上 CD160 的表达与 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞计数以及外周血 HIV RNA 载量的相关性比较

2.3 CD28 的表达情况比较 随着 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞上 CD28 的表达增加,CD4⁺/CD8⁺ T 细胞计数呈上升趋势,两者呈正相关($r=0.621, P<0.05, r=0.527, P<0.05$),而 HIV-RNA 拷贝数量随着 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞上 CD28 表达的增加而降低,两者呈负相关($r=-0.634, P<0.05, r=-0.582, P<0.05$),具有统计学意义。详见图 2。

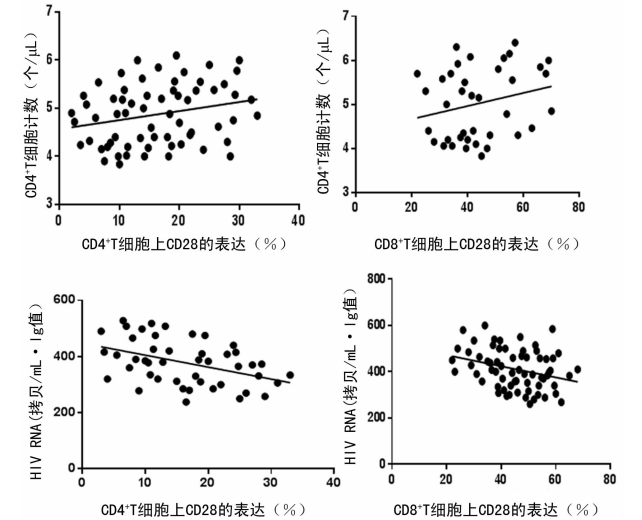


图 2 两组患者 CD28 的表达与 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞计数以及 HIV RNA 载量的相关性比较

2.4 两组患者各亚群 CD8⁺ T 细胞 CD160 表达情况 两组患者 CD8⁺ T 细胞 CD160 在 TEMRA 亚群表达阳性率及 MFI 差异无统计学意义($P>0.05$),观察组患者 CD8⁺ T 细胞 CD160 在 TN、TCM、TEM 亚群表达阳性率及 MFI 均明显高于对照组($P<0.05$),差异有统计学意义。详见表 2。

表 2 各组患者各亚群 CD8⁺ T 细胞 CD160 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TN		TCM		TEM		TEMRA	
		阳性率(%)	MFI	阳性率(%)	MFI	阳性率(%)	MFI	阳性率(%)	MFI
观察组	50	25.4 $\pm$ 7.5	36.1 $\pm$ 8.4	46.1 $\pm$ 12.9	54.7 $\pm$ 17.4	36.8 $\pm$ 12.6	44.7 $\pm$ 14.6	46.8 $\pm$ 14.5	56.7 $\pm$ 12.5
对照组	50	5.2 $\pm$ 1.5	8.7 $\pm$ 1.6	21.6 $\pm$ 3.4	21.7 $\pm$ 3.9	21.5 $\pm$ 11.4	26.8 $\pm$ 7.1	41.8 $\pm$ 15.7	51.6 $\pm$ 20.4
<i>t</i>		12.65	11.21	11.32	12.72	10.32	11.35	0.73	0.82
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

3 讨 论

艾滋病是一种危害性极大的传染病,由感染 HIV 引起。HIV 是一种能攻击人体免疫系统的病毒^[8]。它把人体免疫系统中最重要 CD4⁺ T 淋巴细胞作为主要攻击目标,大量破坏该细胞,使人体丧失免疫功能。随着病程进展艾滋病患者可合并各种机会性感染及恶性肿瘤,病死率较高。艾滋病危害较大,不仅严重影响患者生活质量,而且具有较高的传染性。艾滋病目前尚未有理想的根治方案,并且 HIV 导致机

体免疫缺陷的途径尚未研究清楚。为此,探究 HIV 引起免疫缺陷的作用方式显得尤为重要。研究发现, HIV 感染者细胞免疫及体液免疫均受到明显影响,但以 T 细胞免疫受损为主^[9]。CD4⁺、CD8⁺ 是 T 细胞中最主要的免疫细胞,正常情况下,CD4⁺ 细胞在整个 T 淋巴细胞中占 65%,CD8⁺ 占 35%,其比值为 1.75~2.10 之间。慢性 HIV 感染者由于免疫系统受到损伤,表现为 CD4⁺ 数量减少,CD8⁺ 数量相对增多,出现比例失调。表明免疫力已经损伤到非常严重程

度。研究发现, HIV 感染者正负性共刺激分子表达受到影响, 可能与 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 功能紊乱有关^[10]。CD28 及 CD160 分别作为共刺激分子中的正性和负性共刺激分子, 在调节 T 细胞功能中具有重要的作用。HIV 感染患者病毒难以清除的重要原因就是正负性共刺激分子的表达紊乱, 而 CD160 的增殖可以抑制 HIV 患者 $CD4^+$ T 细胞的增殖以及细胞因子的分泌。郑海清等^[11]和 DUVERGER 等^[12]在对 HIV 患者 T 细胞进行基因检测后发现 CD28 在基因水平上就存在表达降低的现象。

本研究中, 两组患者性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$), 观察组患者外周血 $CD4^+$ / $CD8^+$ 明显低于对照组($P<0.05$), 差异有统计学意义。随着 $CD4^+$ T 细胞上 CD160 的表达增加, $CD4^+$ T 细胞呈下降趋势, 两者呈负相关($r=-0.561$, $P<0.05$), 而 HIV-RNA 拷贝数量随着 $CD4^+$ T 细胞上 CD160 表达的增加而增加, 两者呈正相关($r=0.684$, $P<0.05$); 随着 $CD8^+$ T 细胞上 CD160 的表达增加, $CD8^+$ T 细胞数量呈上升趋势, 两者呈正相关($r=0.619$, $P<0.05$), HIV-RNA 拷贝数量随着 $CD8^+$ T 细胞上 CD160 数量的增加而增加, 两者呈正相关($r=0.459$, $P<0.05$)。此结果表明, HIV 对 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞上 CD160 表达的影响不同, 随着 HIV-RNA 拷贝数量增加, CD160 表达增加, 而此时 $CD4^+$ T 细胞计数有所下降, 导致 $CD4^+$ / $CD8^+$ T 比值失调。考虑抑制性共刺激分子 CD160 过度表达引起 $CD4^+$ T 细胞的功能紊乱。肖晗等^[13]也在研究中发现, CD160 的过度表达对 HIV 感染者免疫功能有一定的抑制作用。随着 $CD4^+$ T 细胞上 CD28 的表达增加, $CD4^+$ T 细胞计数呈上升趋势, 两者呈正相关($r=0.621$, $P<0.05$), 而 HIV RNA 拷贝数量随着 $CD4^+$ T 细胞上 CD28 表达的增加而降低, 两者呈负相关($r=-0.634$, $P<0.05$); 随着 $CD8^+$ T 细胞上 CD28 的表达增加, $CD8^+$ T 细胞数量呈上升趋势, 两者呈正相关($r=0.527$, $P<0.05$), HIV-RNA 拷贝数量随着 $CD8^+$ T 细胞上 CD28 数量的增加而增加, 两者呈正相关($r=-0.582$, $P<0.05$)。此结果表明, 与 CD160 不同, CD28 在 HIV 感染患者体内可以发挥一定的免疫作用, 其与 HIV-RNA 拷贝数呈负相关, 而与 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞计数呈正相关。王利伟等^[14]也在研究中发现, CD28 与 HIV 患者免疫功能有关, 随着 HIV 的进一步感染, CD28 逐渐受到破坏。两组患者 $CD8^+$ T 细胞 CD160 在 TEMRA 亚群表达阳性率及 MFI 差异无统计学意义($P>0.05$), 观察组患者 $CD8^+$ T 细胞 CD160 在 TN、TCM、TEM 亚群表达阳

性率及 MFI 均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。此结果表明, CD160 升高对记忆性 T 细胞和初始 T 细胞可能都有影响, 但其主要通过影响记忆性 T 细胞表达发挥作用。王陆军等^[15]也在研究中得出相似的结论。

4 结 论

慢性 HIV 感染患者中 CD28 表达有所减少, 而 CD160 表达有所增加, 可能与 HIV 患者 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞减少有关, 其中 CD160 主要影响记忆性 $CD8^+$ T 细胞。

参考文献

- [1] 钱峰, 田美娟, 王海燕, 等. 正常人群, HIV 感染者及获得性免疫缺陷综合征患者外周血 CD28 分子表达变化及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(12): 65-68.
- [2] 杨国强. HIV/HCV 共感染者 T 淋巴细胞亚群 CD28, CD38 分子表达特征的分析[J]. 中国医药指南, 2016, 14(7): 5-6.
- [3] 谢静, 邱志峰, 韩扬, 等. 未经抗病毒治疗的 HIV/AIDS 患者 $CD8^+$ T 细胞 HLA-DR, CD38 表达水平与 $CD4^+$ T 细胞计数的相关性研究[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(1): 36-39.
- [4] LI N, JI P, SONG L G, et al. The expression of molecule CD28 and CD38 on $CD4^+$ / $CD8^+$ T lymphocytes in thymus and spleen elicited by Schistosoma japonicum infection in mice model[J]. Parasitol Res, 2015, 114(8): 3047-3058.
- [5] 吴敏娟. $CD4^+$ $CD25^+$ Treg 和 $CD4^+$ PD-1⁺ T 细胞亚群在 HIV 感染者/艾滋病患者外周血的分布及其临床意义[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.
- [6] 崔小健. HIV 感染者 NK 细胞介导的 ADCC 功能变化研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2013.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 212-214.
- [8] FIGUEIREDO S, CHARMETEAU B, SURENAUD M, et al. Memory $CD8^+$ T cells elicited by HIV-1 lipopeptide vaccines display similar phenotypic profiles but differences in term of magnitude and multifunctionality compared with FLU- or EBV-specific memory T cells in humans[J]. Vaccine, 2014, 32(4): 492-501.
- [9] ECHEVERRÍA A, MORO-GARCÍA M A, ASENSI V, et al. $CD4^+$ $CD28^{\text{null}}$ T lymphocytes resemble $CD8^+$ $CD28^{\text{null}}$ T lymphocytes in their responses to IL-15 and IL-21 in HIV-infected patients[J]. J Leukoc Biol, 2015, 98(3): 373-384.
- [10] CILLO A R, SOBOLEWSKI M D, BOSCH R J, et al. Quantification of HIV-1 latency reversal in resting $CD4^+$ T cells from patients on suppressive (下转第 297 页)

GRP 水平变化都与肿块大小水平变化都具有有一致性。KORSE 等^[13]的多中心研究发现肿瘤大小(根据 UICC 分期)与 ProGRP 浓度之间存在相关性,与本研究相符。但连续多次治疗并进行 CT 检查的患者不多,需要更多的病例研究才能确实监测 ProGRP 值是否能够替代 CT 检查,如果能够替代将从价格优惠性和监测方便性带给病人福音。

STIEBER^[14]报道,ProGRP 对于 SCLC 复发的检出灵敏度高达 74%,ProGRP 的变化与肿瘤大小变化具有良好的相关性,且缓解后再发时,ProGRP 的升高多提前于影像学结果,所以可用于 SCLC 复发的预测,但是病例较少。还有研究表明 ProGRP 是影响 SCLC 患者总生存率的独立因素^[15],这些都说明 ProGRP 值得学者更深入的研究。

4 结 论

ProGRP 在血液中的水平较稳定,不受饮食、运动、标本溶血的影响^[2],在临床使用中具有明显的优势。在排除肾功能衰竭的干扰下,ProGRP 是 SCLC 的特异性肿瘤标志物,可用于肺癌的鉴别诊断;ProGRP 水平可作为 SCLC 分期的辅助依据,监测预后,评估临床疗效,有望取代影像学检查。

参考文献

[1] RECK M, HEIGENER D, REINMUTH N. Immunotherapy for small-cell lung cancer; emerging evidence[J]. Future Oncol, 2016, 12(7): 931-943.

[2] 康淑霞, 朱安友. 胃泌素释放肽前体实验室检测及临床应用进展[J]. 中华全科医学, 2012, 10(01): 88-90.

[3] YAMAGUCHI K, KATAGIRI H, TAKAHASHI M, et al. ProGRP is a possible tumor marker for patients with Ewing sarcoma[J]. Biomed Res, 2015, 36(4): 273-277.

[4] 陈一超, 鞏伟奇, 冉静, 等. 肿瘤标志物联合检测对肺癌诊断、病理分型和临床分期的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(1): 32-37.

[5] 梁健伟, 张颖, 李万莎, 等. 胃泌素释放肽前体对小细胞肺癌诊断的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(2): 174-176.

[6] 何华, 胡蓉, 黄俊云, 等. 肾功能对血清 ProGRP 的影响分析[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(06): 845-846.

[7] NISMAN B, NECHUSHTAN H, BIRAN H, et al. New ARCHITECT plasma pro-gastrin-releasing peptide assay for diagnosing and monitoring small-cell lung cancer[J]. Br J Cancer, 2016, 114(4): 469-476.

[8] 李德经, 宁国兰, 柳兆飞, 等. ProGRP 和 NSE 对小细胞肺癌的诊断及疗效评估的价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5): 754-758.

[9] 张志平, 陈名声, 任丽芬, 等. 联合检测血清胃泌素释放肽前体和特异性组织多肽抗原在小细胞肺癌诊断中的临床价值[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(9): 1678-1681.

[10] 梁子坤, 陈燕, 荣长利, 等. 小细胞肺癌患者血清胃泌素释放肽前体检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(13): 1765-1766.

[11] 王莉, 贾志凌, 于忠和, 等. 血清 Pro-GRP 和 NSE 检测在小细胞肺癌中的意义[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(9): 1235-1236.

[12] 鲁文育, 周新民, 徐海平. 小细胞肺癌患者化疗前后 NSE、ProGRP 含量与化疗所致癌细胞凋亡的相关性[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(7): 983-986.

[13] KORSE C M, HOLDENRIEDER S, ZHI X, et al. Multi-center evaluation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China[J]. Clinica Chimica Acta, 2015, 438: 388-395.

[14] STIEBER P. Pro-Gastrin-Releasing peptide (ProGRP)-A diagnostic biomarker for Small-Cell lung cancer [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2009, 12(3): 183-186.

[15] 荆结线, 杜丽莉, 徐晓琴, 等. ProGRP 对小细胞肺癌的疗效与预后评价的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(8): 708-712.

(收稿日期: 2018-08-30 修回日期: 2018-11-16)

(上接第 293 页)

antiretroviral therapy[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(19): 7078-7083.

[11] 郑海清, 陈壮桂, 刘秋莉, 等. CD8⁺CD28⁻T 淋巴细胞在骨髓间充质干细胞治疗实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠中的免疫调节作用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(9): 641-646.

[12] DUVERGER A, WOLSCHEHNDORF F, ANDERSON J C, et al. Kinase control of latent HIV-1 infection; PIM-1 kinase as a major contributor to HIV-1 reactivation[J]. J Virol, 2014, 88(1): 364-376.

[13] 肖晗, 孙红, 刘秀珍, 等. CD160 的表达与荷瘤小鼠 CD8⁺T 细胞免疫活性的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(7): 1653-1656.

[14] 王利伟, 任伟宏. HIV/AIDS 患者 CD8⁺T 淋巴细胞 CD28、CD38 分子表达及其与疾病的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2016(3): 404-406.

[15] 王陆军, 徐向升, 冯国华, 等. 共抑制分子 CD160 在慢性 HIV-1 感染患者中的表达及临床意义[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(20): 1559-1562.

(收稿日期: 2018-08-22 修回日期: 2018-11-11)