

结核易感性的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(6): 903-905.

[37] 虎永兰. 几种细胞因子血清水平及其基因多态性与结核病相关性研究[D]. 青海: 青海大学, 2013.

[38] DU J, HAN J C, LI X D, et al. StIL-17 gene polymor-

phisms in the development of pulmonary tuberculosis[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 3225-3229.

(收稿日期: 2017-07-24 修回日期: 2017-09-17)

• 综 述 •

节律基因家族在恶性肿瘤中的研究进展

王 娜¹综述, 孙成铭^{2△}审校

(1. 青岛大学, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院检验科, 山东烟台 264000)

摘 要: 节律基因是一组以 24 h 为周期节律性表达的基因。它广泛存在于原核和真核细胞中, 使大多数细胞活动, 如激素分泌、细胞增殖和细胞内代谢等呈现周期性、有序性和协同性。近年来, 节律基因在恶性肿瘤的发生、发展中的关系成为研究热点, 节律基因表达异常与恶性肿瘤有着密切关系。

关键词: 节律基因; 昼夜节律; 肿瘤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.04.024

文章编号: 1673-4130(2018)04-0468-04

中图法分类号: R34/R446.9

文献标识码: A

生物钟调节着各种日常生理过程, 包括睡眠和活动、食欲、激素水平、新陈代谢和基因表达等节律性变化。哺乳动物生物钟基因位于下丘脑视交叉上核(SCN)的发现是医学领域中重要的里程碑^[1]。目前, 关于生物钟节律产生的机制已成为生命科学研究的一个热点问题。这种节律性在正常的组织细胞和肿瘤细胞中存在明显的差异。生物钟节律可通过调控原癌基因与抑癌基因表达在肿瘤中具有直接或间接的作用。

1 节律基因概述

生物钟节律机制主要是指中枢神经系统中的 SCN 是产生生物节律的中枢, 它是由该处神经元中一组与生物节律有关的基因(近日钟基因)在自身表达调控形成一个自激振荡的环路而不断地自激振荡下去。这种自激振荡过程完成一个周期大约需要 24 h, 形成了近日节律, 然后通过传出途径将这种自激振荡产生的近日节律传导出去, 形成机体的各种生物变量的近日节律。这种生物钟基因不仅在中枢神经系统产生振荡, 而且在外周组织中同样存在这样的生物钟基因, 自激振荡产生近日节律。外周的近日节律通常受中枢生物节律的调控, 而与中枢同步。生物钟基因系统不断有新的基因发现。到目前为止, 已经有 14 种节律基因被报道, 包括 CLOCK、Bmal1、NPAS2、Cry1、Cry2、Per1、Per2、Per3、CKIε、TIM、DEC1、DEC2、Rev-erba 和 RORα^[1], 这些节律基因与其编码的蛋白质通过一系列转录和翻译反馈环路周期性表达, 使复杂的生命活动呈现周期性、有序性和协同性。在哺乳动物细胞核中, CLOCK 与 Bmal1 形成异二聚体, 并且与 E-box 结构域结合, 然后驱动 3 种 Per 基

因和 2 种 Cry 基因的转录; 在细胞质中, 经过翻译的 Per 及 Cry 蛋白形成复合物, 并进入细胞核内抑制 CLOCK 与 Bmal1 介导的转录。因此, 昼夜系统的显著特征是昼夜节律基因 mRNA 表达的显著日循环, 以及下游生物钟控制的基因 mRNA 和蛋白的表达^[2]。

2 节律基因对细胞活动的调控

近年, 对小鼠的全基因组研究表明, 43% 的蛋白编码基因在器官特异性的转录表达中表现出昼夜节律^[3]。节律基因可能直接或间接参与某些分子进程, 如抑制细胞周期, 修复受损 DNA, 调节细胞增殖和凋亡, 维持基因组的稳定性, 参与炎症和氧化应激等, 从而在肿瘤的发生、发展中发挥重要作用^[2-3]。

2.1 节律基因对细胞周期进程的调控 哺乳动物基因组中, 2%~10% 的基因由节律基因调控, 这些被调控的基因被称为钟控基因(CCGs)^[4]。大约 7% 的 CCGs 能够调控细胞增殖和凋亡, 这些 CCGs 包括 Wee1、c-Myc 和 p53, 以及编码半胱氨酸、天冬氨酸蛋白酶基因、细胞周期蛋白和转录因子^[5]。其中 Wee1 和 c-Myc 是细胞周期相关的基因, 由生物钟蛋白调节而不影响生物钟蛋白或基因的转录活性。Wee1 是一种细胞周期激酶, 能够调节有丝分裂激酶 CDC2 活性, 并影响细胞周期向 G2-M 期过渡^[6]。DNA 复制受损后能够使 Wee1 基因活化, 通过磷酸化 CDC2, 导致 CDC2 活性丧失, 使有丝分裂进程受阻或将细胞周期阻滞在 G2-M 期^[7]。在 Cry 突变小鼠中, Wee1 表达上调, 磷酸化 CDC2, 减缓细胞周期从 G2-M 期过渡^[6]。c-Myc 是一个癌基因, 在细胞增殖中起关键作用, 并且能够调节细胞周期从 G1-S 期转换^[5]。c-Myc

△ 通信作者, E-mail: 18953569897@163.com。

本文引用格式: 王娜, 孙成铭. 节律基因家族在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 468-471.

基因启动子上含有 E-box 结构域, Bmal1/Npas2 异二聚体能与 E-box 结构域结合, 并抑制 c-Myc 基因的转录。p53 是一个肿瘤抑制因子, 在 DNA 损伤应答或致癌转化中被激活。p53 可以诱导细胞周期在 G1 期短暂停滞, 使 DNA 损伤得到修复。在许多肿瘤中, p53 蛋白缺失, 导致细胞周期调控受损、基因组不稳定和细胞凋亡阻滞^[8]。有研究表明, Per2 突变小鼠使 c-Myc 表达上调, 而使 p53 蛋白表达下调, 从而影响细胞的增殖与凋亡^[9]。

2.2 节律基因对 DNA 损伤修复的调控 DNA 修复与昼夜节律关系密切。DNA 修复机制有多种, 只有核苷酸切除修复由生物钟控制^[7]。在不同时间提取脑组织发现, 核苷酸切除修复活性表现出明显的昼夜节律, 在下午及前半夜 DNA 修复活性最强, 而在午夜及早晨活性最弱^[10]。曾有研究对这种现象的分子机制进行分析, 发现核苷酸切除修复由 6 个核心修复因子组成, 其中着色性干皮病(XPA)由节律基因控制, 并且其日常振荡节律与大脑核苷酸切除修复活动的振荡节律时相一致, 而与转录抑制因子 Cry1 蛋白的日常振荡节律时相相反^[10]。进一步分析表明, XPA 是 CCGs, 启动子上含有两个典型的 E-box 结构域。因此, 在 Cry1、Cry2 双敲除鼠中, XPA 基因转录和蛋白水平升高, 但表现无节律性^[11]。Per1 作为转录抑制子, 参与昼夜节律的负反馈调节环路。在 DNA 损伤核 checkpoints 中, Per1 通过直接与 ATM 和 Chk2 相互作用, 参与 ATM→Chk2 DNA 损伤信号通路。Per1 表达下调, 干扰 IR 治疗后 ATM 对 Chk2 的磷酸化, 并且减少 DNA 损伤诱导的细胞凋亡; 而 Per1 的过度表达通过促进细胞凋亡, 从而抑制肿瘤细胞的增殖^[12]。哺乳动物 TIM 蛋白是一种生物钟蛋白, 能够直接与 ATR 和 Chk1 结合, 参与 ATR→Chk1 DNA 损伤信号通路。因此, TIM 表达下调, 将导致生物钟节律和 ATR→Chk1 DNA 损伤信号通路紊乱, 从而在 DNA 损伤反应中发挥重要作用^[13]。

2.3 节律基因对细胞凋亡的调控 Bcl-2 家族蛋白是细胞凋亡信号通路中的关键调节因子。Bcl-2 家族成员可分为两类: 一类是促进细胞凋亡, 如 Bcl-XS、Bad、Bax、Bik、Bid、Bak、Bim 和 Hrk 等; 另一类是通过阻断细胞色素 C 的释放抑制细胞凋亡, 成员包括 Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-W、Mcl-1 等。有研究表明, CLOCK 表达升高, 导致 Bax、Bid 表达显著下降, 而 Bax、Bid 蛋白具有促细胞凋亡的作用, 因此, CLOCK 可以通过 Bax、Bid 调控结直肠肿瘤细胞的凋亡^[14]。还有研究发现, 在肿瘤细胞中, Per2 过表达导致 Bax 表达升高, Bcl-2、Bcl-XL 表达降低。因此, Per2 能够通过 Bax、Bcl-2、Bcl-XL 调控肿瘤细胞的增殖和凋亡^[9]。

3 节律基因在相关肿瘤中的表达及作用机制

昼夜节律调节人体的各种生理功能。昼夜节律的紊乱是促使哺乳动物癌症发展的一个重要的内源性因素^[15]。由于生物钟控制着许多参与细胞增殖的

基因, 维持生物钟的节律性成为肿瘤发生和进展的重要控制点。流行病学研究发现, 节律基因表达异常与多种肿瘤的发生、发展有密切关系, 如白血病^[16]、卵巢癌^[17]、尿路上皮癌^[18]、肝癌^[19]、大肠癌^[20]、乳腺癌^[21]等, 但节律基因的异常表达与肿瘤之间的直接关系仍然不清楚^[22]。

3.1 节律基因在血液系统肿瘤中的表达及作用机制 节律基因异常表达与血液系统肿瘤的发生、发展关系密切。YANG 等^[16]在对慢性髓细胞白血病(CML)的研究中发现, 与健康人相比, CML 外周血中 CLOCK、Bmal1、Per1、Per2、Per3、Cry1、Cry2、TIM、CKI ϵ 等 9 个基因的表达水平异常, 除 CLOCK 和 TIM 基因外, 其余 7 个基因在 CML 患者和健康人中表现出明显时间依赖的差异性表达。还有研究发现, CML 患者中 Cry1、Cry2、Bmal1、Per1、Per2、Per3 等节律基因表达下调, 且 Per1、Cry1、Cry2、Bmal1 节律基因表达下调与启动子区域的 CPG 位点甲基化无关, 而 Per2、Per3 的表达下调与启动子区域的 CPG 位点甲基化有关, 并且甲基化的频率与 CML 患者临床分期相关^[23]。SUN 等^[24]前期的研究也发现, Per2 是一个重要的抗肿瘤基因, Per2 表达升高使 CylinB1 和 c-Myc 表达下调, P53 表达上调, 从而使 CML 细胞周期阻滞于 G2/M 期, 进而抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡。

急性早幼粒细胞白血病发病中, 早幼粒白血病基因(PML)发挥着重要作用。PML 是肿瘤抑制因子, 能够调节 Per2 的核定位, 并且在 DNA 损伤反应、细胞分裂的调控和染色体不稳定性方面发挥重要作用。生物钟控制着 PML 的表达, PML 能够使 CLOCK/Bmal1 和 Bmal1/NPAS2 介导的转录增强, 这个过程需要 Per2 的参与。MIKI 等^[25]研究发现, Bmal1 能够调节 CLOCK 进入细胞核, 与 PML 相互作用, 而 PML 介导 Per2 基因进入细胞核, 与 CLOCK/Bmal1 复合物结合, 从而增强 CLOCK/Bmal1 的转录。PML 缺失将导致 Per2 不能与 CLOCK/Bmal1 结合, 可能会导致昼夜节律紊乱, 促使肿瘤发生。

与健康人的骨髓和扁桃体单个核细胞相比, 急性髓细胞白血病(AML)患者中 Per2 基因表达水平明显下调。有研究表明, 在小鼠和人 AML 细胞中, Per2 的表达升高, 能够抑制细胞增长和繁殖, 阻滞细胞周期, 加速细胞凋亡^[26]。

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是淋巴细胞克隆性增殖性疾病。Cry1 的表达紊乱可能与 CLL 的发病机制有关^[18]。在慢性 B 淋巴细胞白血病(B-CLL)研究中发现, Cry1 表达升高, 并且其表达的高低与患者的预后有关, Cry1 表达越高, 患者预后越差。因此, Cry1 可以作为 B-CLL 的预后标志^[27]。

3.2 节律基因在非血液系统肿瘤中的表达及作用机制 在过去的 20 年中, 流行病学已经证实, 生物钟节律改变和乳腺癌有密切联系。从事轮班工作的女性,

如护士,患激素相关乳腺癌的概率较高,在初次怀孕前开始夜班的女性患癌率更高^[28],夜间暴露于高水平环境光的女性患乳腺癌的风险也较高^[29]。研究发现,Cry2 作为一个抑癌基因,其甲基化可能与乳腺癌的风险率增加有关^[22],而且 Per3 的功能性遗传突变与乳腺癌的发病风险也显著相关。

其他被发现与节律基因异常有关的肿瘤还包括大肠癌、肝癌、口腔鳞癌、卵巢癌。在大肠癌肿瘤组织中,节律基因 Per1、Per2、Per3 和 Cry2 的表达水平明显下降,而 TIM 的表达升高,并且肿瘤组织中 Per1 和 Per3 的低表达水平与患者生存率较低相关^[21]。在小鼠肝组织中,Per2 发生突变,使细胞增殖相关基因的表达发生改变,如 c-Myc 基因活化,Wee1 相位超前和 CCNB1、K-ras mRNA 的表达无节律性,使小鼠患肝癌的风险率升高^[20]。Per1 是一个重要的肿瘤抑制基因,在人类口腔鳞状细胞癌(鳞癌)中,Per1 基因低表达,并与临床分期及淋巴结转移密切相关。Per1 可以调节许多重要的下游蛋白,并通过调节 cyclin-CDK-CKI 通路导致细胞周期和增殖能力改变,与癌症的发生和发展密切相关。Bmal1 是一个肿瘤抑制基因,通过启动子甲基化和组蛋白修饰而在卵巢癌细胞中沉默表达,而 Bmal1 过表达,能抑制肿瘤生长,以及恢复对化疗药物的敏感性和促进 c-Myc 节律性表达^[17]。

4 展 望

节律基因广泛存在于原核和真核细胞中,它可能直接或间接参与抑制细胞周期,修复受损 DNA,调节细胞增殖和凋亡,维持基因组的稳定性、参与炎症和氧化应激等分子进程,从而在肿瘤的发生、发展中起着重要的作用。节律基因的表达异常不仅与血液系统肿瘤的发生、发展关系密切,而且在非血液系统肿瘤如乳腺癌、卵巢癌、尿路上皮癌、口腔鳞癌、肝癌、大肠癌中也发挥着关键作用。因此,探讨节律基因在肿瘤发生、发展中的作用机制,有助于为肿瘤的治疗寻找新靶点。

参考文献

- [1] MOORE R Y, EICHLER V B. Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat[J]. *Brain Res*, 1972, 42(1): 201-206.
- [2] REPPERT S M, WEAVER D R. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms[J]. *Annu Rev Physiol*, 2001, 63: 647-676.
- [3] ZHANG R, LAHENS N F, BALLANCE H I, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: Implications for biology and medicine[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45): 16219-16224.
- [4] STORCH K F, LIPAN O, LEYKIN I, et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart[J]. *Nature*, 2002, 417(6884): 78-83.
- [5] FU L, PELICANO H, LIU J, et al. The circadian gene Pe-

- riod2 plays an important role in tumor suppression and DNA damage response in vivo[J]. *Cell*, 2002, 111(1): 41-50.
- [6] MATSUO T, YAMAGUCHI S, MITSUI S, et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo[J]. *Science*, 2003, 302(5643): 255-259.
- [7] SANCAR A, LINDSEY-BOLTZ L A, UNSAL-KACMAZ K, et al. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints[J]. *Annu Rev Biochem*, 2004, 73: 39-85.
- [8] BENCHIMOL S. P53-dependent pathways of apoptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2001, 8: 1049-1051.
- [9] HUA H, WANG Y, WAN C, et al. Circadian gene mPer2 overexpression induces cancer cell apoptosis[J]. *Cancer Sci*, 2006, 97(7): 589-596.
- [10] KANG T H, REARDON J T, KEMP M, et al. Circadian oscillation of nucleotide excision repair in mammalian brain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(8): 2864-2867.
- [11] KANG T H, LINDSEY-BOLTZ L A, REARDON J T, et al. Circadian control of XPA and excision repair of cisplatin-DNA damage by cryptochrome and HERC2 ubiquitin ligase[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(11): 4890-4895.
- [12] GERY S, KOMATSU N, BALDJYAN L, et al. The circadian gene per1 plays an important role in cell growth and DNA damage control in human cancer cells[J]. *Mol Cell*, 2006, 22(3): 375-382.
- [13] UNSAL-KACMAZ K, MULLEN T E, KAUFMANN W K, et al. Coupling of human circadian and cell cycles by the timeless protein[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(8): 3109-3116.
- [14] WANG Y, QIAN R, SUN N, et al. Circadian gene hClock enhances proliferation and inhibits apoptosis of human colorectal carcinoma cells in vitro and in vivo[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(6): 4204-4210.
- [15] EVANS J A, DAVIDSON A J. Health consequences of circadian disruption in humans and animal models[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013, 119: 283-323.
- [16] YANG M Y, YANG W C, LIN P M, et al. Altered expression of circadian clock genes in human chronic myeloid leukemia[J]. *J Biol Rhythms*, 2011, 26(2): 136-148.
- [17] YE H C M, SHAY J, ZENG T C, et al. Epigenetic silencing of ARNTL, a circadian gene and potential tumor suppressor in ovarian cancer[J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(5): 2101-2107.
- [18] LITLEKALSOY J, ROSTAD K, KALLAND K H, et al. Expression of circadian clock genes and proteins in urothelial cancer is related to cancer-associated genes[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 549.
- [19] MTEYREK A, FILIPSKI E, GUETTIER C, et al. Clock gene Per2 as a controller of liver carcinogenesis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 85832-85847.
- [20] HU M L, YE H K T, LIN P M, et al. Deregulated expression of circadian clock genes in gastric cancer[J]. *BMC*

- Gastroenterol, 2014, 14(1): 67.
- [21] CADENAS C, VAN DE SANDT L, EDLUND K, et al. Loss of circadian clock gene expression is associated with tumor progression in breast cancer[J]. Cell Cycle, 2014, 13(20): 3282-3291.
- [22] WANG Y, CHENG Y, YU G, et al. Expression of PER, CRY, and TIM genes for the pathological features of colorectal cancer patients[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 1997-2005.
- [23] YANG M Y, CHANG J G, LIN P M, et al. Downregulation of circadian clock genes in chronic myeloid leukemia: alternative methylation pattern of hPER3[J]. Cancer Sci, 2006, 97(12): 1298-1307.
- [24] SUN C M, HUANG S F, ZENG J M, et al. Per2 inhibits k562 leukemia cell growth in vitro and in vivo through cell cycle arrest and apoptosis induction[J]. Pathol Oncol Res, 2010, 16(3): 403-411.
- [25] MIKI T, ZHAO Z, LEE C C. Interactive organization of the circadian core regulators PER2, BMAL1, CLOCK and PML[J]. Sci Rep, 2016, 6: 29174.
- [26] GERY S, GOMBART A F, YI W S, et al. Transcription profiling of C/EBP targets identifies Per2 as a gene implicated in myeloid leukemia[J]. Blood, 2005, 106(8): 2827-2836.
- [27] LEWINTRE E J, MARTIN C R, BALLESTEROS C G, et al. Cryptochrome-1 expression; a new prognostic marker in B-cell chronic lymphocytic leukemia[J]. Haematologica, 2009, 94(2): 280-284.
- [28] MENEGAUX F, TRUONG T, ANGER A, et al. Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study)[J]. Int J Cancer, 2013, 132(4): 924-931.
- [29] HURLEY S, GOLDBERG D, NELSON D, et al. Light at night and breast cancer risk among California teachers[J]. Epidemiology, 2014, 25(5): 697-706.
- (收稿日期: 2017-07-24 修回日期: 2017-09-17)

• 综 述 •

白细胞介素-17 与乙型肝炎病毒感染的相关性^{*}

程婉秋 综述, 管世鹤 审校

(安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230032)

摘 要: 白细胞介素(IL)-17 在炎症的发展中具有重要作用, 其表达的增加会趋化炎性细胞浸润炎症发生部位, 上调凋亡分子表达, 延长病毒感染细胞时间, 使机体呈现持续感染状态, 促进肝脏损伤发展, 加重肝脏炎症反应。外周血血清中 IL-17 和单个核细胞 IL-17 mRNA 水平与慢性乙型肝炎、肝硬化、原发性肝癌及乙型肝炎相关性慢加急性肝衰竭等疾病均密切相关。IL-17 为慢性乙型肝炎、肝硬化、肝癌的免疫治疗提供了新方向。

关键词: 白细胞介素-17; 病毒肝炎; 乙型

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2018. 04. 025

文章编号: 1673-4130(2018)04-0471-03

中图法分类号: R575. 1

文献标识码: A

慢性乙型肝炎(CHB)是一种由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的, 且对人类健康造成严重威胁的世界性传染病。我国 HBV 感染者超过 1 亿, CHB 患者约有 3 000 万。HBV 是双链环状的 DNA 病毒^[1], 其感染后引起的 CHB、肝硬化、原发性肝癌等可造成每年近百万人死亡^[2]。学者认为, HBV 对肝细胞的损伤主要是由其刺激机体免疫系统产生的特异性和非特异性免疫反应所造成的^[3]。白细胞介素(IL)-17 主要是由 Th17 细胞分泌的一种炎性细胞因子, 可以促进机体炎症细胞因子如 IL-6、IL-8、IL-10、IL-22 等的表达, 也可以参与机体的免疫反应, 加速中性粒细胞和单核细胞的浸润与趋化, 并加重组织损伤^[4-5]。目前, IL-17 已成为感染性免疫疾病的研究热点。

1 IL-17 概况及生物学活性

1.1 IL-17 来源与分子结构 1993 年, 有研究发现了一种新的 T 细胞产物, 并将其命名为细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 8(CTLA8)^[6]。后有研究发现, CTLA8 有类似细胞因子的作用, 并将其更名为 IL-17^[7]。IL-17 除了由 Th17 细胞分泌, 亦可以由机体的固有免疫细胞产生, 如 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤细胞、淋巴组织诱导细胞、肥大细胞、中性粒细胞等^[8]。因此, IL-17 可以是联系固有免疫反应和适应性免疫反应的一个媒介^[9]。IL-17 家族有 6 个家族成员, 包括 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E、IL-17F。IL-17 的结构主要由 150~180 个氨基酸组成, 在 C 末端上有约 70 个氨基酸。IL-17A 与 IL-17F 具有较高的同源性, 在

^{*} **基金项目:** 安徽省教育厅省级教学质量工程“临床检验诊断学”教学团队项目(2016jxtd059); 安徽省卫生和计划生育委员会全科医学临床科研课题(2016QK014); 安徽医科学第二附属医院“火花计划”科研项目(2015hhjh06)。

[△] **通信作者,** E-mail: shihéguan@126. com。

本文引用格式: 程婉秋, 管世鹤. 白细胞介素-17 与乙型肝炎病毒感染的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 471-473.