

论著·基础研究

长链非编码 RNA FGF14-IT1 在人胃癌组织和细胞中的表达及临床意义*

姚林¹, 谭望¹, 向万平¹, 唐翎翰¹, 肖江卫^{2△}

(1. 川北医学院附属医院胃肠外科/川北医学院肝胆胰肠疾病研究所, 四川南充 637000;

2. 成都医学院第一附属医院胃肠外科, 四川成都 610500)

摘要:目的 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)成纤维细胞因子 14 内含子转录本 1(FGF14-IT1)在人胃癌组织和细胞中的表达及临床意义。方法 收集 83 例胃癌患者的肿瘤组织和配对的癌旁组织,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测组织、4 种胃癌细胞株及正常胃黏膜细胞中 FGF14-IT1 的表达水平;采用 χ^2 检验分析其表达水平与患者临床病理特征的相关性;同时采用单因素和多因素 logistic 回归分析 FGF14-IT1 的表达水平与胃癌转移的关系。结果 胃癌组织中 FGF14-IT1 的相对表达量为 1.630 ± 1.896 ,明显低于癌旁组织的表达量(2.257 ± 2.599),差异有统计学意义($t=2.108, P<0.05$)。与正常胃黏膜细胞 GES-1 表达量比较,胃癌细胞株 AGS、MGC-803、SGC-7901 中 FGF14-IT1 表达量明显降低($P<0.05$),但 BGC-823 胃癌细胞株中的表达量差异无统计学意义($P>0.05$)。FGF14-IT1 表达量与患者浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期相关(P 分别为 0.028、0.039、0.048)。单因素分析发现,胃癌转移与 FGF14-IT1、肿瘤大小、分化程度、浸润深度相关(P 分别为 0.001、0.041、0.041、 <0.001)。多因素分析发现胃癌转移与 FGF14-IT1、浸润深度相关(P 分别为 0.023、0.021)。结论 lncRNA FGF14-IT1 与胃癌变化转移相关,可能是潜在的胃癌治疗和预后评估分子标志物。

关键词:胃肿瘤; 长链非编码 RNA; 成纤维细胞因子 14 内含子转录本 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.002 **中图法分类号:**R735.2;R446.8

文章编号:1673-4130(2019)18-2181-05

文献标识码:A

Clinical significance and expression of long chain noncoding RNA FGF14-IT1 in human gastric cancer tissues and cells*

YAO Lin¹, TAN Wang¹, XIANG Wanping¹, TANG Linghan¹, XIAO Jiangwei^{2△}

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College/Institute of Hepatobiliary and Pancreatic Diseases, North Sichuan Medical

College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of long chain noncoding RNA (lncRNA) fibroblast factor 14 intronic transcript 1 (FGF14-IT1) in human gastric cancer tissues and cells. **Methods** A total of 83 pairs of human gastric cancer and matched paracancerous tissues were collected, and the expression level of FGF14-IT1 in tissues, four gastric cancer cell lines and normal gastric mucosal cells were detected by Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qPCR). The correlation between its expression level and clinical pathological features of patients was analyzed by chi-square test. Logistic regression analysis was used to analyze the relation between lncRNA FGF14-IT1 expression and tumor metastasis. **Results** The relative expression of FGF14-IT1 in gastric cancer tissues was 1.630 ± 1.896 , which was significantly lower than that in paracancerous tissues (2.257 ± 2.599). The difference was statistically significant ($t=2.108, P<0.05$). Compared with normal gastric mucosal cell line GES-1, the expression of FGF14-IT1 in the gastric cancer cell lines AGS, MGC-803, and SGC-7901 significantly decreased ($P<0.05$), but not in gastric cancer cell line BGC-823 ($P>0.05$). The expression of FGF14-IT1 was significantly correlated with

* 基金项目:四川省科技厅基金资助项目(2015JQ0060)。

作者简介:姚林,男,在读硕士研究生,主要从事长链非编码 RNA 在胃癌中的机制研究。△ 通信作者, E-mail: yl843503168@163.com。

本文引用格式:姚林,谭望,向万平,等.长链非编码 RNA FGF14-IT1 在人胃癌组织和细胞中的表达及临床意义[J].国际检验医学杂志, 2019,40(18):2181-2185.

the depth of invasion ($P=0.028$), lymph node metastasis ($P=0.039$) and TNM stage ($P=0.048$). In univariate analysis, gastric cancer metastasis was associated with FGF14-IT1 expression ($P=0.001$), tumor size ($P=0.041$), degree of differentiation ($P=0.041$), and depth of invasion ($P<0.001$). In multivariate analysis, gastric cancer metastasis was related to FGF14-IT1 expression ($P=0.023$) and depth of invasion ($P=0.021$).

Conclusion LncRNA FGF14-IT1 is associated with metastasis of gastric cancer, and may be a potential molecular marker for therapeutic and prognostic evaluation of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; long chain noncoding RNA; fibroblast factor 14 intronic transcript 1

胃癌是影响人类健康的一类重大疾病,是世界上第四大常见癌症和第二大癌症死因^[1]。据统计,中国每年大约有 679 100 例新增胃癌患者,胃癌是中国人癌症死亡的第二大原因,在中国由于超过 80% 的胃癌患者都是在晚期被确诊,所以胃癌的 5 年生存率很低^[2]。探明胃癌发生、发展及侵袭转移的分子机制,对提高胃癌疗效有着重要的意义,为胃癌患者个体化治疗方案的制订提供可能。在真核生物中,非编码 RNA 的数量非常多,远远超过了编码蛋白质的基因的数量。其中有很大比例的非编码 RNA 在 RNA 转录过程中长度超过 200 个核苷酸,这类 RNA 往往缺乏明显的开放阅读框,并且目前没有明显的证据证明他们具有编码蛋白质的功能,因此被定义为长链非编码 RNA (lncRNA)^[3-5]。研究发现,在胃癌的发生、发展过程中存在许多异常表达的 lncRNA,它们与肿瘤的增殖、凋亡、侵袭、转移和不良的预后有着紧密的联系^[6-9]。本研究探讨了课题组新发现的 lnc RNA FGF14-IT1 在胃癌组织和细胞中的表达差异,与临床病理特征的关系及临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月川北医学院附属医院胃肠外科 83 例胃癌患者胃癌组织及其配对的距离癌组织 5 cm 外的癌旁胃黏膜组织标本,术后都经病理检查证实。所有患者术前未进行放疗、化疗及其他抗肿瘤治疗。83 例患者中男 68 例、女 15 例,男女比例为 4.53 : 1.00;发病年龄 40~79 岁,中位年龄 63 岁;肿瘤直径 1~12 cm,平均直径(4.3±2.05)cm。术后病理 TNM 分期中 I 期患者 9 例,II 期患者 16 例,III 期患者 55 例,IV 期患者 3 例。采集标本前均经患者同意并签署知情同意书。组织标本取得后立即浸入液氮中迅速降温,随后放置于-80℃冰箱内保存。记录患者的临床及病理资料,包括性别、年龄、实验室检查、病史、临床分期和病理类型,并随访。

1.2 仪器与试剂 4 种胃癌细胞株 AGS、MGC-803、BGC-823、SGC-7901 及正常胃黏膜细胞(GES-1)均购自上海中科院细胞库。RNA 提取试剂 Trizol 购自美国 Invitrogen 公司、cDNA 合成试剂盒购自美国 Promega 公司、实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)试剂购自瑞士 Roche 公司。人 FGF14-IT1 引物及内参 β -

肌动蛋白(β -actin)引物均使用 Primer Premier 6.0 引物设计软件设计。FGF14-IT1 引物,上游:5'-TGG GAA TTG CAA AGG CTT AC-3',下游:5'-TGG ACA TCA GCT TGT TCT GG-3'。 β -actin 引物,上游:5'-GCA AGC AGG AGT ATG ACG AG-3',下游:5'-CAA ATA AAG CCA TGC CAA TC-3'。

1.3 方法

1.3.1 细胞培养 将 4 种胃癌细胞株和正常胃黏膜细胞复苏在含有 10% 胎牛血清的培养基中,放于 37℃、5%CO₂、饱和湿度孵箱中培养,取对数生长期的细胞用于 RNA 的提取。

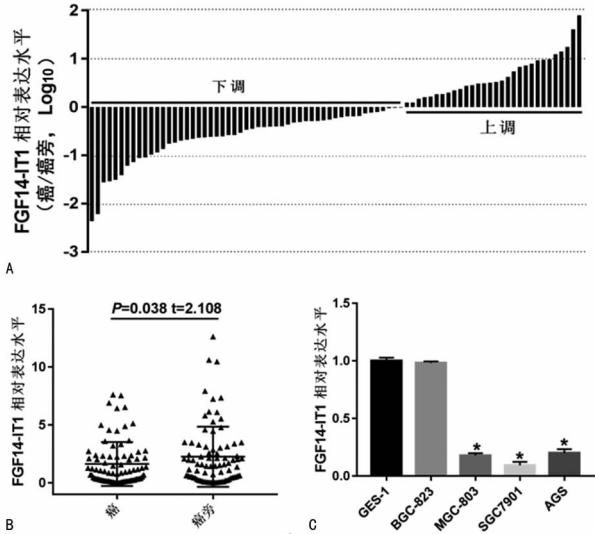
1.3.2 RNA 提取及 qPCR 按 Trizol 说明书采用苯酚-氯仿抽提法,分别提取胃癌组织和细胞中总 RNA,经紫外分光光度计检测, A_{260}/A_{280} 在 1.9~2.1 视为提取的 RNA 的纯度很高。cDNA 第一链合成:核糖核酸酶抑制剂 1 μ L,5 \times 反应缓冲液 5 μ L,四种脱氧核苷酸单体(dNTPs) 1.25 μ L,反转录酶 1 μ L, MgCl₂ 4 μ L, Oligo(dT) 15 Primer 1 μ L, Random Primer 1 μ L,无核酸酶的双蒸水至总体积 25 μ L。其余步骤按照说明书进行。定量 PCR 实验及结果分析:qPCR 采用 2 \times SYBR Green Master Mix,采用 20 μ L 体系,其中 cDNA 1.5 μ L,正向引物 0.4 μ L,反向引物 0.4 μ L,2 \times SYBR Green Master Mix 10 μ L,无核酸酶的双蒸水 7.7 μ L。PCR 反应条件:95℃ 30 s,60℃ 30 s,70℃ 30 s 扩增 45 个循环。以 β -actin 为内参照。结果分析采用经典的 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法进行基因表达的相对定量^[10]。目的基因 Ct 值用内参基因来进行统一标准化(Δ Ct=Ct_{目的}-Ct_{内参})。

1.4 统计学处理 使用 SPSS20.0 和 Graphpad Prism 7.0 对本实验所有数据进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组计量资料之间的比较采用 t 检验。三组及以上的计量资料之间的比较采用单因素方差分析。lncRNA 表达水平与患者临床指标之间的关系采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率率算法(双侧)。logistic 回归用以分析 lncRNA FGF14-IT1 与胃癌转移相关的因素。若 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA FGF14-IT1 在胃癌组织和细胞中的表达水平 36.14%(30/83)的胃癌组织 FGF14-IT1 表达水平高于癌旁组织,63.86%(53/83)的胃癌组织

FGF14-IT1 表达水平低于癌旁组织。在整体水平上, FGF14-IT1 在癌组织中的相对表达量为 1.630 ± 1.896 , 明显低于癌旁组织的 2.257 ± 2.599 , 差异有统计学意义 ($t=2.108, P=0.038$)。胃癌细胞株 AGS、MGC-803、SGC-7901 中 FGF14-IT1 的相对表达量较正常胃黏膜细胞 GES-1 明显降低 ($P < 0.001$), 见图 1。



注:A为83例胃癌组织中lncRNA FGF14-IT1高表达与低表达情况;B为lncRNA FGF14-IT1在胃癌组织及癌旁组织中的表达水平;C为各细胞株中 FGF14-IT1 的相对表达水平,此结果来自3次独立实验结果,*表示与GES-1比较, $P < 0.05$

图1 lncRNA FGF14-IT1 在组织和细胞中的表达水平

2.2 lncRNA FGF14-IT1 与临床病理特征的关系

根据胃癌组织与其对应的癌旁组织中 lncRNA FGF14-IT1 的表达水平的高低,将癌组织中表达量高于对应癌旁组织的病例纳入高表达组(30例),在癌组织中表达量低于对应癌旁组织的病例纳入低表达组(53例)。用 χ^2 检验分析发现,表达水平的高低与患者浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期显著相关,而与性别、年龄、吸烟、饮酒、肿瘤直径、分化程度、远处转移、脉管浸润、神经浸润、肝脏转移、腹水、脂肪结节转移无明显相关性,见表 1。

表1 FGF14-IT1 表达水平与胃癌患者临床资料的相关性分析(n)

临床资料	n	FGF14-IT1 表达水平的高低		P
		高表达(n=30)	低表达(n=53)	
年龄				0.396
<60岁	31	13	18	
≥60岁	52	17	35	
性别				0.802
男性	68	25	43	
女性	15	5	10	
吸烟				0.368

续表1 FGF14-IT1 表达水平与胃癌患者临床资料的相关性分析(n)

临床资料	n	FGF14-IT1 表达水平的高低		P
		高表达(n=30)	低表达(n=53)	
是	33	10	23	
否	50	20	30	
饮酒				0.238
是	26	7	19	
否	57	23	34	
肿瘤直径				0.220
<5 cm	48	20	28	
≥5 cm	35	10	25	
分化程度				0.872
低分化	49	17	31	
中高分化	35	13	22	
浸润深度				0.028
T1	4	4	0	
T2~T4	79	26	53	
淋巴结转移				0.039
N0	27	14	13	
N1~N3	56	16	40	
远处转移				0.474
M0	80	30	50	
M1	3	0	3	
TNM 分期				0.048
I~II期	25	13	12	
III~IV期	58	17	41	
脉管浸润				1.000
阳性	10	4	6	
阴性	73	26	47	
神经浸润				1.000
阳性	9	3	6	
阴性	74	27	47	
肝转移				1.000
阴性	81	29	52	
阳性	2	1	1	
腹水				0.650
无	67	25	42	
有	16	5	11	
脂肪结节				0.281
阳性	8	1	7	
阴性	75	29	46	

2.3 lncRNA FGF14-IT1 与胃癌转移的关系 将淋巴结转移阳性患者定义为胃癌转移阳性,没有淋巴结转移者定义为胃癌转移阴性。单因素 logistic 回归分

析发现,FGF14-IT1、肿瘤大小、分化程度、浸润深度与胃癌转移有关联;多因素分析发现,胃癌转移与 FGF14-IT1、浸润深度有关联,见表 2。

表 2 单因素和多因素分析影响胃癌患者肿瘤转移的因素

因素	单因素		多因素	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
性别	0.711(0.204~2.483)	0.593	—	—
年龄	1.237(0.482~3.176)	0.658	—	—
肿瘤大小	2.857(1.043~7.826)	0.041	1.779(0.562~5.628)	0.327
吸烟	0.941(0.369~2.401)	0.899	—	—
饮酒	1.467(0.527~4.082)	0.463	—	—
大体分型	1.563(0.763~3.203)	0.222	—	—
分化程度	1.822(1.025~3.239)	0.041	1.679(0.851~3.313)	0.135
浸润深度	2.829(1.590~5.035)	<0.001	2.193(1.128~4.263)	0.021
腹水	1.252(0.447~3.504)	0.669	—	—
脉管浸润	4.333(0.513~36.527)	0.178	—	—
脂肪结节阳性	3.714(0.433~31.841)	0.231	—	—
FGF14-IT1	5.623(2.074~15.246)	0.001	3.752(1.204~11.696)	0.023

注:OR 为比值比;CI 为置信区间;—表示该项无数据

3 讨 论

胃癌早期症状不明显,多数人在确诊时已经处于进展期,所以预后不良^[11]。因此早期检测胃癌,有效地预测治疗前后的效果,开发新的治疗方案是改善胃癌预后的有效策略,找到一个理想的特异性肿瘤标志物对于提高胃癌的早期诊断率至关重要。lncRNA 具有丰富的生物学功能,它主要从表观遗传水平、转录水平、转录后水平这三个层面对基因表达进行调控,其中转录前水平主要通过 DNA 甲基化与去甲基化、组蛋白修饰等进行调控;转录水平的调控主要通过启动子、增强子的调节来影响基因的表达;转录后水平的调控主要是对 mRNA 剪接、编辑及降解等转录后加工修饰过程的调节^[12-14]。近年来,随着对 lncRNA 研究的深入,已经发现一些在胃癌中异常表达的 lncRNA 可以作为胃癌的肿瘤生物标志物,并且有助于胃癌预后的判断。例如,ZHOU 等^[15]发现血浆中的 H19 可以作为生物标记物用于早期胃癌患者的筛查,并且可以作为胃癌患者术后的一个动态监测指标。SUN 等^[16]发现在胃癌组织中低表达的母系印记基因(MEG3)与肿瘤大小有关,下调 MEG3 的表达水平会促进胃癌细胞增殖,并能作为胃癌不良预后的生物标志物。SHAO 等^[17]发现 lncRNA-RMRP 可以吸附 miR-206,调控细胞周期蛋白 D2 的表达,并且可以作为一个肿瘤标志物预示着不良的预后。

本研究前期通过基因芯片首次发现 FGF14-IT1 在胃癌组织中低表达,通过检测 83 例胃癌及相应癌旁组织中 FGF14-IT1 的表达发现,与配对的癌旁组织比较,FGF14-IT1 在 53 例胃癌组织中低表达,而在

30 例胃癌组织中高表达,在整体水平上,FGF14-IT1 在胃癌组织中呈明显低表达。笔者推测由于肿瘤的异质性,不同的胃癌细胞株具有不同的生物学特性及不同表型,所以在不同的胃癌患者及胃癌细胞株中,FGF14-IT1 的调控机制可能存在差异,导致了一部分患者高表达,一部分患者低表达,但具体原因仍需进一步的探索。分析 FGF14-IT1 的表达与临床病理特征之间的关系,发现 FGF14-IT1 与患者浸润深度、淋巴结转移、TNM 分期显著相关。因此推测 FGF14-IT1 可能参与了胃癌的发生发展过程,尤其是在侵袭转移方面,为下一步的分子机制的探索提供了一个方向。此外通过回归分析也发现异常表达的 FGF14-IT1 与胃癌转移有关联。虽然 FGF14-IT1 在胃癌中的调控机制目前尚不明确,但进一步的探索其机制,FGF14-IT1 有望成为胃癌基因诊断和治疗的重要靶点及用于评估胃癌患者预后的生物标志物。

4 结 论

胃癌患者组织和细胞中 FGF14-IT1 的表达水平明显降低,并且与患者发生淋巴结转移、肿瘤浸润、TNM 高分期相关,可能是影响胃癌患者肿瘤转移的独立风险因素。本研究胃癌组织标本数量有限,组织中 FGF14-IT1 水平对胃癌是否具有诊断价值仍有很多工作需要完成,但随着对 FGF14-IT1 在胃癌中的调控机制的进一步研究,FGF14-IT1 在胃癌诊断方面可能展现出广阔的应用前景。

参考文献

[1] VAN C E, SAGAERT X, TOPAL B, et al. Gastric cancer

- [J]. *Lancet*, 2016, 388(10060): 2654-2664.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADA P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] RINN J L, CHANG H Y. Genome Regulation by Long Noncoding RNAs [J]. *Annu Rev Biochem*, 2012, 81(1): 145-166.
- [4] GUTTMAN M, RINN J L. Modular regulatory principles of large non-coding RNAs [J]. *Nature*, 2012, 482(7385): 339.
- [5] BATISTA P J, CHANG H Y. Long noncoding RNAs: cellular address codes in development and disease [J]. *Cell*, 2013, 152(6): 1298-1307.
- [6] LIU Y, JING Z, ZHANG W, et al. lncRNA GAS5 enhances G1 cell cycle arrest via binding to YBX1 to regulate p21 expression in stomach cancer [J]. *Scientific Reports*, 2015, 5: 10159.
- [7] KONG R, ZHANG E B, YIN D D, et al. Long noncoding RNA PVT1 indicates a poor prognosis of gastric cancer and promotes cell proliferation through epigenetically regulating p15 and p16 [J]. *Molecular Cancer*, 2015, 14(1): 82.
- [8] ZHAO R, ZHANG Y, ZHANG X, et al. Exosomal long noncoding RNA HOTTIP as potential novel diagnostic and prognostic biomarker test for gastric cancer [J]. *Molecular Cancer*, 2018, 17(1): 68.
- [9] ZHANG J X, CHEN Z H, CHEN D L, et al. LINC01410-miR-532-NCF2-NF- κ B feedback loop promotes gastric cancer angiogenesis and metastasis [J]. *Oncogene*, 2018, 20(1): 2660-2675.
- [10] LIVAK K J, SCHMITTGEN T D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-Delta Delta C(T)} Method [J]. *Methods*, 2001, 25(4): 402-408.
- [11] HARTGRINK H H, JANSEN E P, VAN GRIEKEN N C, et al. Gastric cancer [J]. *Lancet*, 2016, 374(9688): 477-490.
- [12] HUARTE M. The emerging role of lncRNAs in cancer [J]. *Nat Med*, 2015, 21(11): 1253.
- [13] LI M, IZPISUA BELMONTE J C. Roles for noncoding RNAs in cell-fate determination and regeneration [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2015, 22(1): 2-4.
- [14] PONTING C P, OLIVER P L, REIK W. Evolution and functions of long noncoding RNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4): 629.
- [15] ZHOU X, YIN C, DANG Y, et al. Identification of the long non-coding RNA H19 in plasma as a novel biomarker for diagnosis of gastric cancer [J]. *Sci Rep*, 2015, 5(1): 11516.
- [16] SUN M, XIA R, JIN F, et al. Downregulated long noncoding RNA MEG3 is associated with poor prognosis and promotes cell proliferation in gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 1065-1073.
- [17] SHAO Y, YE M, LI Q, et al. lncRNA-RMRP promotes carcinogenesis by acting as a miR-206 sponge and is used as a novel biomarker for gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(25): 37812-37824.

(收稿日期: 2019-01-12 修回日期: 2019-03-04)

(上接第 2180 页)

- [7] KHAN U, GHAZANFAR H. T lymphocytes and autoimmunity [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2018, 341(5): 125-168.
- [8] HUENECKE S, FRYNS E, WITTEKINDT B, et al. Percentiles of lymphocyte subsets in preterm infants according to gestational age compared to children and adolescents [J]. *Scand J Immunol*, 2016, 84(5): 291-298.
- [9] 张艳芳, 武艳丽, 施红梅. 手足口病患儿 T 淋巴细胞亚群与 NK 细胞和血清白介素、TNF- α 变化的研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 32(20): 2308-2309.
- [10] 杭敏, 侯安存, 卢炎. 病毒性肺炎淋巴细胞亚群、T 淋巴细胞亚群状况研究 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2004, 23(12): 37-38.
- [11] 周付祥, 徐杨丹. 婴幼儿常见下呼吸道感染性疾病与淋巴细胞亚群变化的关系 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1): 121-124.
- [12] 胡莉娜, 吴丽娟, 古宇. 急性呼吸系统感染性疾病流式淋巴细胞亚群检测诊断效率的回顾性调查 [J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(20): 2308-2309.
- [13] HASHIMOTO H, KITAGAWA K, HOVGAKU H, et al. Relationship between C reactive protein and progression early carotid attherosclerosis in hypertensive subjects [J]. *Stroke*, 2004, 35(12): 1625-1630.
- [14] 杨德平. SAA, CRP, WBC 指标联合检测对儿童早期病毒感染性疾病的诊断价值. 2016, 37(4): 546-548.
- [15] 张跃栋, 赵杰, 李晓燕, 等. 儿童肺炎链球菌感染对患儿 T 细胞亚群和血清免疫球蛋白水平的影响 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2018, 29(4): 87-90.
- [16] 付笑迎, 秦慧, 郎家庆, 等. 腺病毒与呼吸道合胞病毒肺炎患儿外周血淋巴细胞亚群差异分析 [J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(4): 87-89.
- [17] 冯伊利, 罗会萍, 李成军, 等. 婴幼儿支原体肺炎免疫球蛋白及 T 淋巴细胞亚群表达水平变化 [J]. *健康研究*, 2019, 39(2): 174-177.
- [18] 杨翠珍, 任宪辉, 杨洪亮, 等. 病毒性肺炎患儿外周血自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞亚群的变化规律探索 [J]. *微量元素与健康研究*, 2016, 33(3): 31-32.

(收稿日期: 2019-01-16 修回日期: 2019-03-08)