

患者由于甲状腺滤泡上皮显著增生,甲状腺组织质地较软,故其承受的应力较大,故弹性系数也较大,SWV 较小;反之,HT 患者由于腺体纤维组织大量增生,甲状腺组织质地坚实,其所承受的应力较小,则弹性系数较小,SWV 较大。由此看出,ARFI 技术可根据 SWV 的大小对甲状腺组织的质地进行量化,并根据 SWV 的大小对两种疾病做出鉴别。根据 ROC 曲线可知,当曲线下最大面积为 0.913 时,SWV 节点值 = 2.40m/s。分析数据可知,31 例 HT 患者中,30 例患者的甲状腺组织 SWV 均值 > 2.40m/s,仅 1 例患者 SWV 均值 < 2.40m/s;45 例 PHT 患者中,39 例患者的甲状腺组织 SWV 均值 < 2.40m/s,6 例患者 SWV 均值 > 2.40m/s。笔者分析认为,部分 PHT 患者若长期未接受治疗,或不均质型 PHT 甲状腺组织局部纤维化严重,甲状腺组织也可较硬,SWV 均值较大^[7];而部分 HT 患者早期甲状腺腺体组织破坏程度及纤维化程度较轻,甲状腺组织也可较软,SWV 均值较小。由此得出,用 SWV = 2.40m/s 作为节点值诊断 HT 的敏感性为 96.7%,特异性为 86.6%,阳性预测值为 83.3%,阴性预测值为 97.5%。

总之,与其他检测技术相比,ARFI 技术具有操作简单、价格低廉、且能较准确地判断甲状腺组织的质地等优点。尽管由于技术的限制,ARFI 的测量框大小无法调整,使其仍有一定的局限性,但相信随着超

声成像技术的不断发展,ARFI 技术有望成为 PHT 和 HT 的又一鉴别手段,为制定治疗策略和改善患者的生活质量提供一定的参考。

参考文献

- 1 Brown RS. Autoimmune thyroid disease:unlocking a complex puzzle [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2009, 21(4):523-528
- 2 Zhang Y, Gao Y, Li M, *et al*. Avidity of thyroglobulin antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status[J]. *Clin Exp Immunol*, 2010, 161(1):65-70
- 3 Brix TH, Hegedüs L, Gardas A, *et al*. Monozygotic twin pairs discordant for Hashimoto's thyroiditis share a high proportion of thyroid peroxidase autoantibodies to the immunodominant region A. Further evidence for genetic transmission of epitopic "fingerprints" [J]. *Autoimmunity*, 2011, 44(3):188-194
- 4 徐冬岩,于波,刘锐.甲状腺自身抗体联合检测在 Graves 病和桥本氏甲状腺炎中的诊断意义[J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14(9):1423-1425
- 5 Fierbinteanu - Braticevici C, Andronescu D, Usvat R, *et al*. Acoustic radiation force imaging sonoelastography for noninvasive staging of liver fibrosis[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(44):5525-5532
- 6 Osaki A, Kubota T, Suda T, *et al*. Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(23):2918-2925
- 7 许春梅,韦海明,梁中骁,等.原发性甲状腺功能亢进症的甲状腺超声表现与病理对照[J]. *中国超声医学杂志*, 2007, 23(9):658-660

(收稿:2011-11-10)

(修回:2011-11-18)

CD47 在急性髓细胞白血病干细胞中的表达及其临床意义探讨

李婉红 陈葆国 郑 瑞 李伯利

摘 要 目的 探讨 CD47 在急性髓细胞白血病干细胞(AML LSCs)中的表达及临床意义。**方法** 应用流式细胞仪检测 19 名健康对照者骨髓造血干细胞(HSC)及 147 例 AML 患者骨髓 LSCs 中 CD47 的表达。对其中 131 例 AML 患者进行跟踪随访,分析 LSCs CD47 阳性和阴性对 AML 预后的影响。**结果** 19 名健康对照骨髓 HSC CD47 阳性 4 例(21.05%),147 例 AML 患者 LSCs CD47 阳性 112 例(76.19%),明显高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 24.30, P < 0.01$)。CD47 在 LSCs 中表达百分率和平均荧光强度(MFI)均高于 CD34⁺CD38⁺亚群(U 值分别为 4.90/3.03, P 均 < 0.01)。对 131 例 AML 进行 1~31 个月随访:CD47 阳性的 AML 患者复发率为 46.46% (46/99),病死率为 43.43% (43/99),CD47 阴性的 AML 患者复发率为 25.00% (8/32),

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31170879);台州市“211 人才工程”基金资助项目[台人专(2009)236 号]

作者单位:318000 浙江省台州市中心医院输血科(李婉红);317000 临海,温州医学院附属浙江省台州医院中心实验室(陈葆国、郑瑞、李伯利)

通讯作者:陈葆国,电子信箱:baoguochen@126.com

病死率为 18.75% (6/32), 两者差异有统计学意义 (χ^2 值分别为 4.60、6.29, P 均 < 0.05)。生存分析显示, CD47 阳性的 AML 患者平均生存时间 18.99 ± 1.15 个月, CD47 阴性的 AML 患者平均生存时间 24.90 ± 1.87 个月, 两者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 LSCs CD47 阳性的 AML 患者易复发、病死率高、生存时间短、预后差。

关键词 急性髓系白血病 白血病干细胞 CD47

CD47 Receptor Expression in AML LSCs and Its Clinical Signification. Li Wanhong, Chen Baoguo, Zheng Rui, Li Boli. Department of Blood Transfusion, Taizhou Central Hospital, Zhejiang 31800, China

Abstract Objective To investigate CD47 receptor expression in acute myelogenous leukemia stem cells (AML LSCs) and its clinical signification. **Methods** Totally 19 normal human bone marrow controls and 147 AML patients were tested. CD47 receptor expression in hematopoietic stem cells (HSCs) and leukemia stem cells were analyzed using flowcytometry. **Results** CD47 was more highly expressed in AML LSCs (76.19%) than in normal bone marrow HSCs (21.05%) ($P < 0.01$). The percentage and mean fluorescent intensity (MFI) of CD47 expression in LSCs were significantly higher than CD34⁺CD38⁺ subset ($P < 0.01$). After 1–31 months follow up, the recurrence rate and death rate were analyzed between CD47 positive and CD47 negative AML patients, and they all had statistically significant differences. Kaplan–Meier analysis demonstrated that patients in CD47 positive expression group had a overall survival of (198.99 ± 1.15) months compared to (24.90 ± 1.87) months in the CD47 negative expression group, and they had statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion** CD47 positive expression in AML LSCs was significantly associated with higher recurrence and death rate, worse overall survival and prognosis.

Key words Acute myelogenous leukemia; Leukemia stem cells; CD47

研究表明, 白血病干细胞 (leukemia stem cells, LSCs) 是白血病发生、发展的起始细胞, 少量的 LSCs 具有无限增殖和自我更新能力, 能逃逸化学药物治疗作用, 从而导致白血病复发^[1–3]。近年来, 随着对 LSCs 细胞生物学特性的深入研究, CD123、CD96、CD44 等一些在急性髓细胞白血病 (AML) LSCs 过表达的分子陆续被发现, 为临床上靶向治疗白血病提供了重要依据。新近, 又有文献报道, AML LSCs 高表达 CD47, 提示其是潜在的单克隆抗体治疗靶点, 而目前国内罕见相关报道^[1,3–5]。为系统地了解 CD47 在 AML 中的生物学特性, 我们应用多参数流式细胞术分析其在 AML LSCs 中的表达规律, 结合临床探讨其意义。

对象与方法

1. 对象: (1) AML 患者: 自 2009 年 3 月 ~ 2011 年 10 月笔者医院确诊的 147 例 (除外急性早幼粒细胞白血病) AML 患者, 患者年龄 12 ~ 78 岁, 中位年龄 43 岁, 其中男性 80 例, 女性 67 例。按 FAB 标准分别为: M0 8 例、M1 21 例、M2 43 例、M4 30 例、M5 35 例、M6 10 例。初诊骨髓原始细胞 32% ~ 99%。化疗方案: DA、HA 等。所有患者均签署知情同意书。(2) 健康对照组: 19 名健康对照者包括 9 名骨髓移植供者, 10 名体检者, 其中男性 13 名, 女性 6 名, 年龄 22 ~ 47 岁, 中位年龄 32 岁。

2. 方法: (1) 仪器与试剂: 流式细胞仪 FACS Calibur™ 为美国 BD 公司产品。小鼠 IgG1 – (PE、FITC、Percp 或 APC)、CD34 – APC、CD38 – Percp、CD123 – PE、CD90 – FITC、CD33 – FITC、P170 – FITC、CD117 – FITC、CD13 – FITC、CD15 – FITC、

CD11b – FITC、CD64 – FITC、CD14 – FITC、CD20 – FITC、CD22 – FITC、CD3 – FITC、CD7 – FITC、CD5 – FITC、CD2 – FITC 购自美国 BD 公司。CD47 – FITC 购自美国 eBioscience 公司。(2) 标本采集: 化疗前采骨髓 2 ~ 5ml 肝素钠抗凝, 常规分离单个核细胞 (MNC), 用磷酸盐缓冲液制成细胞浓度为 1×10^7 /ml 的单细胞悬液备用。(3) 单克隆抗体标记及流式分析: 正常对照和病例样本用 CD34 – APC/CD38 – Percp 散点图设 CD34⁺CD38⁺ 细胞门, 然后再分析 CD47、CD123、CD117、CD90、P170、CD33、CD13、CD11b、CD15、CD64、CD14、CD20、CD22、CD7、CD3、CD5、CD2 等抗原表达。用流式细胞仪和 Cell Quest 软件获取并分析 30000 ~ 400000 个骨髓单个核细胞。结果: CD47 用平均荧光强度 (MFI) 和百分率表示, 以 $\geq 20.00\%$ 为阳性。P170 用百分率表示, 以 $\geq 10.00\%$ 为阳性。其余抗原用百分率表示, 以 $\geq 20.00\%$ 为阳性。(4) 随访: 对 131 例 AML 患者进行跟踪随访, 统计复发、死亡病例, 记录生存时间。

3. 统计学方法: 应用 SPSS 13.0 软件包进行分析。计数资料用 χ^2 检验分析, 计量资料呈偏态分布, 用 [中位数 $M(P_{2.5} \sim P_{97.5})$] 表示, 进行秩和检验。用直线相关进行相关性分析。AML 患者总生存率比较采用 Kaplan–Meier 生存分析和 Log–rank 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. CD47 在健康对照者骨髓造血干细胞中的表达: 19 名健康对照者骨髓原始细胞 Lin⁺CD34⁺CD38⁺ (HSC) 亚群中 CD47 的表达百分率为 15.42% (6.63% ~ 20.23%), 其中 CD47 阳性仅 4 例 (21.05%), 结果显示 HSC CD47 表达阳性率很低。

2. CD47 在 AML 患者原始细胞中的表达: 147 例

AML 患者骨髓原始细胞 Lin⁻CD34⁺CD38⁻ (LSCs) 亚群中 CD47 阳性 112 例, 占 76. 19%, 与健康对照组 HSC 细胞比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 24. 30, P < 0. 01$)。根据 FAB 分型, 8 例 M0 中 7 例阳性 (87. 50%), 21 例 M1 中 16 例阳性 (76. 19%), 43 例 M2 中 33 例阳性 (76. 74%), 30 例 M4 中 21 例阳性 (70. 00%), 35 例 M5 中 27 例阳性 (77. 14%), 10 例 M6 中 9 例阳性 (90. 00%)。CD47 在 AML 各亚型 LSCs 的阳性率差异无统计学意义 ($\chi^2 = 2. 08, P > 0. 05$) (表 1)。CD47 在 LSCs 表达百分率和 MFI 均高于 CD34⁺CD38⁺ 亚群 (U 值分别为 4. 90、3. 03, P 均 $< 0. 01$), 也远高于正常造血干细胞中的表达水平 (U 值分别为 4. 76、6. 24, P 均 $< 0. 01$) (表 2、图 1)。表明 CD47 在 LSCs 的表达量明显增多。

表 1 CD47 在 AML 亚型 LSCs 中的表达情况

FAB 分型	<i>n</i>	CD47 阳性	阳性率 (%)
M0	8	7	87. 50
M1	21	16	76. 19
M2	43	33	76. 74
M4	30	21	70. 00
M5	35	27	77. 14
M6	10	9	90. 00
χ^2	-	-	2. 08
<i>P</i>	-	-	0. 81

表 2 CD47 在健康对照和 AML 患者中不同细胞亚群上的表达情况

组别	<i>n</i>	CD47	
		表达百分率 (%)	平均荧光强度 (MFI)
		<i>M</i> (<i>P</i> _{2.5} ~ <i>P</i> _{97.5})	<i>M</i> (<i>P</i> _{2.5} ~ <i>P</i> _{97.5})
AML			
LSCs	147	78. 14 (8. 61 ~ 98. 79) **	78. 01 (9. 00 ~ 141. 02) **
CD34 ⁺ CD38 ⁺	147	59. 00 (10. 82 ~ 90. 53) #	56. 00 (9. 60 ~ 116. 40) #
健康对照			
HSC	19	15. 42 (6. 63 ~ 20. 23)	9. 00 (3. 45 ~ 17. 55)

与健康对照组比较, # $P < 0. 01$, 与 AMLCD34⁺CD38⁺ 组比较, * $P < 0. 01$

3. CD47 和 P170 在 AML LSCs 中表达的相关性: 147 例 AML 患者骨髓 LSCs CD47 的表达率与多药耐药蛋白 P170 的表达率呈显著正相关 ($r = 0. 83, P < 0. 01$)。

4. CD47 在 AML LSCs 中的表达与临床特征的关系: CD47 与 AML 患者性别、年龄、原始细胞数量无关 (P 均 $> 0. 05$)。AML 患者有肝、脾、淋巴结大者 CD47 阳性率高于无肝、脾、淋巴结大者, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 15. 77, P < 0. 01$)。外周血白细胞 $\geq 20. 0 \times 10^9/L$ AML 患者 CD47 的阳性率 $< 20. 0 \times 10^9/L$ AML 患者, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5. 07, P < 0. 05$) (表 3)。提示, CD47 过表达的 AML 患者易髓外浸润。

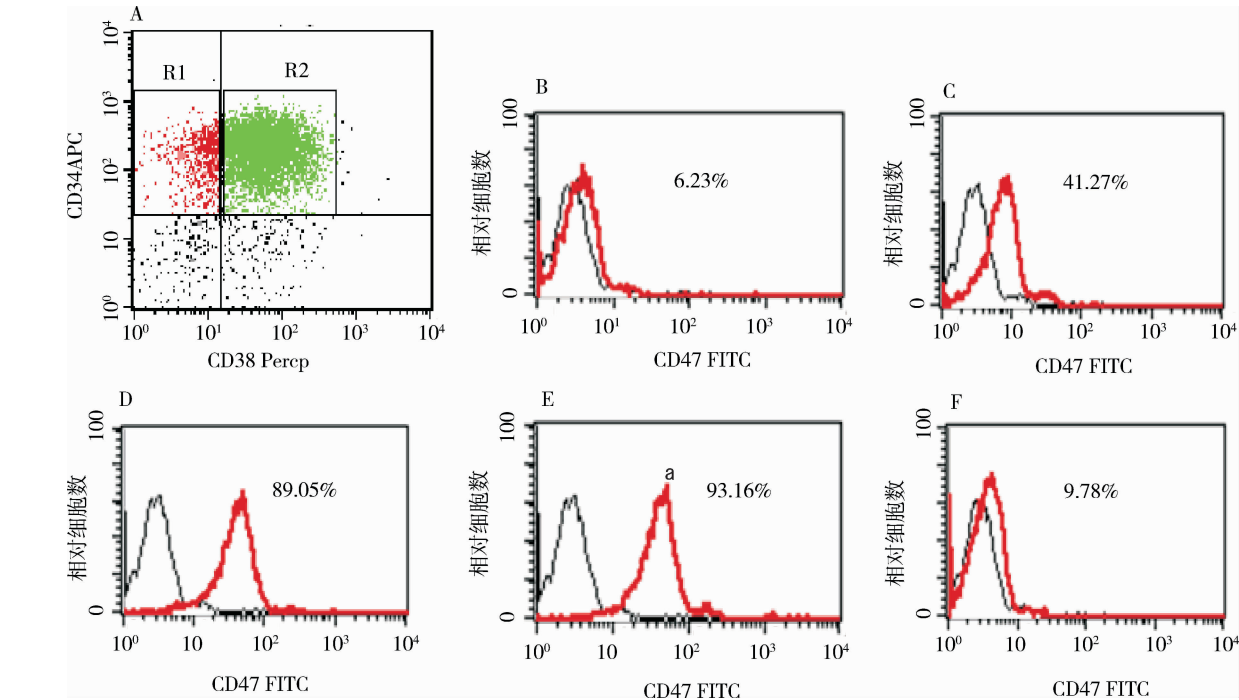


图 1 CD47 在 AML LSCs 中的表达

A. CD38/CD34 散点图设门: R1 = AML LSCs, R2 = CD34⁺CD38⁺ 细胞亚群; B. 健康对照 HSC CD47 阴性; C ~ E. AML LSCs CD47 阳性; F. AML LSCs CD47 阴性 (B ~ F. 直方图中黑色峰表示同型对照, 红色峰表示 CD47 表达峰)

表3 CD47 在 AML LSCs 中的表达与临床特征的关系

临床特征	n	CD47 阳性	阳性率 (%)	χ^2	P
性别					
男性	80	62	77.50	0.17	0.680
女性	67	50	74.63		
年龄(岁)					
≥ 19	105	83	79.05	1.65	0.190
< 19	42	29	69.05		
肝、脾、淋巴结大					
无	98	65	66.33	15.77	0.000
有	49	47	95.92		
WBC($\times 10^9/L$)					
≥ 20	87	72	82.76	5.07	0.024
< 20	60	40	66.67		
原始细胞(%)					
≥ 50	83	62	74.70	0.23	0.630
< 50	64	50	78.13		

5. CD47 在 AML LSCs 中的表达与预后的关系:

147 例 AML 患者中,除外 16 例因放弃治疗或转外院治疗失访,共计 131 例入组进行为期 1 ~ 31 个月的随访。根据 CD47 在 AML LSCs 中表达的阳性和阴性分为两组:CD47 阳性的 AML 患者 99 例,CD47 阴性的 AML 患者 32 例。99 例 CD47 阳性的 AML 患者中有 46 例复发占 46.46%,32 例 CD47 阴性的 AML 患者中有 8 例复发占 25.00%,两者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.60, P < 0.05$)。随访 31 个月后,99 例 CD47 阳性的 AML 患者中共 43 例死亡,占 43.43%,32 例 CD47 阴性的 AML 患者中共 6 例死亡,占 18.75%,两者比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.29, P < 0.05$);生存分析显示,CD47 阳性的 AML 患者平均生存时间 18.99 ± 1.15 个月,低于 CD47 阴性的 AML 患者平均生存时间 24.90 ± 1.87 个月 差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明 CD47 过表达的 AML 预后差,生存时间短。

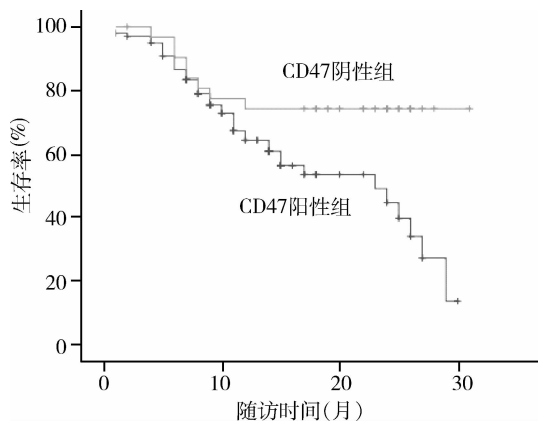


图2 AML 患者 LSCs CD47 表达的生存分析

讨 论

CD47 又称整联蛋白相关蛋白,是一种广泛表达的细胞膜表面的免疫球蛋白样蛋白质,是由特定的整联蛋白、G 蛋白及胆固醇组成的超分子复合物^[6]。与其配体信号调节蛋白(SIRPα)结合可产生抑制性信号,下调巨噬细胞的吞噬活性,进而对免疫系统产生抑制作用^[7,8]。正常造血干细胞表面 CD47 的少量表达有助于维护机体内免疫系统的相对稳定,而 AML 患者的 LSCs 表面由于 CD47 的过量表达能够抵御自身被巨噬细胞吞噬,从而极大地降低了机体固有免疫系统对 LSCs 的清除^[9]。

Jaiswal 等^[5]报道,AML 及 CML 急变期 LSCs 的 CD47 表达水平较正常的 HSC 明显增加,而其他的骨髓增殖性疾病的骨髓干/祖细胞的 CD47 表达都未见增加。我们的结果显示,147 例 AML 患者 LSCs 亚群中 CD47 阳性 112 例,占 76.19%,明显高于健康对照组 HSC CD47 的阳性率。进一步分析 AML 患者原始细胞,发现 CD47 在 LSCs 的表达量显著高于 CD34⁺CD38⁺亚群,与文献报道相符。本组 AML 患者 LSCs CD47 的阳性率与 FAB 分型亚型无关,与耐药蛋白 P170 则显著相关。Majeti 等^[10]研究也显示 LSCs 表面的 CD47 表达水平通常与 AML 患者的 FAB 或 M ICM 分型无关,有 t(8;21)(q22;q22)等临床预后较好的核型异常的患者 CD47 低表达,而有 FLT3-ITD 突变及 1/3 正常核型的 AML 患者中 CD47 却高表达。上述结果提示 CD47 的高表达可能与耐药、预后相关。此外,通过临床特征分析,我们还发现,CD47 与 AML 患者性别、年龄、原始细胞数量无关,与肝、脾、淋巴结大及外周血高白细胞有关。提示,LSCs CD47 过表达的 AML 患者易髓外浸润。

Majeti 等^[10]报道,成人 AML 患者经 8 年随访后发现,LSCs 表面高表达 CD47 的患者无事件中位生存时间是 6.8 个月,总中位生存时间 9.1 个月,CD47 低表达的患者无事件中位生存时间是 17.1 个月,总中位生存时间 22.1 个月,显示 CD47 低表达患者的生存时间比高表达的患者明显延长。本研究组 131 例 AML 患者随访 31 个月,结果显示,99 例 LSCs CD47 阳性的 AML 患者复发率(46.46%)和病死率(43.43%)高于 32 例 CD47 阴性患者的复发率(25.00%)和病死率(18.75%)。总生存时间分析显示,CD47 阳性的 AML 患者平均生存时间 18.99 ± 1.15 个月,低于 CD47 阴性的 AML 患者平均生存时间 24.90 ± 1.87 个月 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

进一步证实 LSCs CD47 阳性的 AML 患者易复发,生存时间缩短、预后差。

总之,AML 患者 LSCs 表面 CD47 普遍过表达,造成临床上治疗反应差,易复发、耐药、生存时间短、预后差。然而,CD47 在 LSCs 细胞中的高表达也为单克隆抗体靶向治疗 AML 提供了依据,目前相关体外研究及动物实验已取得重要进展。

参考文献

- 1 Jordan CT, Upchurch D, Szilvassy SJ, *et al.* The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells[J]. *Leukemia*, 2000, 14(10):1777-1784
- 2 Van Rhenen A, Moshaver B, Kelder A, *et al.* Aberrant marker expression patterns on the CD34⁺ CD38⁻ stem cell compartment in acute myeloid leukemia allows to distinguish the malignant from the normal stem cell compartment both at diagnosis and in remission[J]. *Leukemia*, 2007, 21(8):1700-1707
- 3 Hosen N, Park CY, Tatsumi N, *et al.* CD96 is a leukemic stem cell specific marker in human acute myeloid leukemia[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2007, 104(26):11008-11013

- 4 Jin L, Hope KJ, Zhai Q, *et al.* Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells[J]. *Nat Med*, 2006, 12(10):1167-1174
- 5 Jaiswal S, Jaiswal CH, Pang WW, *et al.* CD47 is up regulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis[J]. *Cell*, 2009, 138(2):271-285
- 6 Brown EJ, Frazier WA. Integrin associated protein (CD47) and its ligands[J]. *Trends Cell Biol*, 2001, 11(3):130-135
- 7 Matozaki T, Murata Y, Okazawa H, *et al.* Functions and molecular mechanisms of the CD47/2S IRPalpha signalling pathway[J]. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(2):72-80
- 8 Barclay AN, Brown MH. The SIRP family of receptors and immune regulation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(6):457-464
- 9 Cumano A, Godin I. Ontogeny of the hematopoietic system[J]. *Annu Rev Immunol*, 2007, 25:745-785
- 10 Majeti R, Chao M P, Azizadeh AA, *et al.* CD47 is an adverse prognostic factor and therapeutic antibody target on human acute myeloid leukemia stem cells[J]. *Cell*, 2009, 138(2):286-299

(收稿:2011-10-31)

(修回:2011-11-11)

基因工程丁肝抗原的获取和鉴定

丁军颖 邱 丰 苏秋东 卢学新 伊 瑶 毕胜利

摘 要 **目的** 获取有生物活性的基因工程丁肝抗原蛋白,探讨其作为诊断试剂的应用价值。**方法** 合成人工编码的丁肝小抗原基因;以 M48 为载体,构建重组表达质粒;进行原核表达;以亲和层析纯化并以 Western blotting 和 ELISA 鉴定该蛋白。**结果** 酶切鉴定构建的表达质粒正确;SDS-PAGE 电泳结果显示该蛋白与预期分子质量大小一致;Western blotting 和 ELISA 结果显示该蛋白能与丁肝抗体特异性结合。**结论** 成功获取了有生物活性的基因工程丁肝抗原蛋白,可以 1:1000 稀释度作为包被抗原替代丁肝抗体诊断试剂成分,用于 ELISA 检测。

关键词 基因工程 丁肝抗原 蛋白表达 亲和层析

Obtain and Characterization of HDV Antigen by Gene Engineering Ding Junying, Qiu Feng, Su Qiudong, *et al.* National Institute for Viral Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China

Abstract **Objective** To obtain genetic engineering HDV Ag with biological activities and to study whether it can be used as the potential candidate for diagnosis reagent. **Methods** The objective small HDV Ag gene was synthesized. The recombinant expression plasmid of M48 vector was constructed with this gene. The corresponding protein was expressed in *E. coli*, purified by affinity chromatography and was identified by Western blotting and ELISA. **Results** Restriction enzyme digestion showed the expression plasmid was constructed successfully. SDS-PAGE indicated that the molecular weight of this protein was consistent with that of expected one. Western blotting and ELISA proved its specific affinity to HDV antibody. **Conclusion** The gene engineering HDV Ag with biological activities was obtained successfully, which provided a basis for research of HDV ELISA diagnosis reagent.

Key words Gene engineering; HDV Ag; Protein expression; Affinity chromatography

基金项目:国家科技重大专项基金资助项目(2008ZX10201)

作者单位:102206 北京,中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所(注:丁军颖和邱丰为共同第一作者)

通讯作者:毕胜利,高级研究员,电子信箱:jyd0311@126.com

随着人们对丁型肝炎病毒(HDV)研究的深入,采用基因工程技术获取具有生物活性的重组丁肝抗原(HDAg)成为解决丁肝诊断研究中 HDAg 来源困