

本研究显示,性别是 DFFS($P=0.050$) 重要的独立预后因素。有研究表明,男性鼻咽癌患者预后较女性差,两者 5 年的 OS 和 DSS 比较,女性都明显高于男性(OS: 79% vs 69%, $P=0.000$; DSS: 81% vs 70%, $P=0.000$)^[10]。Xiao^[4] 将男女两组的 5 年 OS、DPFS (disease progression – free survival) 和 DMFS 进行比较,发现男性均明显低于女性(OS: 70.7% vs 94.1%, $P=0.000$; DPFS: 71.5% vs 87.3%, $P=0.029$; DMFS: 77.2% vs 89.7%, $P=0.036$)。

本研究证实,治疗失败以远处转移为主,而男性患者更容易出现远处转移。N 分期大是放疗的独立预后因素。如何降低远处转移率有待于进一步探讨。

参考文献

- 1 Chen C. Significance of primary tumor volume and T – stage on prognosis in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity – modulated radiation therapy[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(4): 537 – 542
- 2 Lai SZ. How does intensity – modulated radiotherapy versus conventional two – dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(3): 661 – 668
- 3 Ng WT. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity –

- modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(2): 420 – 428
- 4 Xiao G. Influence of gender and age on the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Cancer, 2013, 13(1): 226
- 5 肖光莉, 丘熹彬, 王卫华, 等. 鼻咽癌调强放疗长期疗效及预后分析[J]. 中华放射肿瘤杂志, 2012, 21(6): 488 – 491
- 6 Kuang WL, Zhou Q, Shen LF. Outcomes and prognostic factors of conformal radiotherapy versus intensity – modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(10): 783 – 790
- 7 Orlandi E. Critical analysis of locoregional failures following intensity – modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Future Oncol, 2013. 9(1): 103 – 114
- 8 高颖川. 339 例鼻咽癌调强放疗临床疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 24: 2029 – 2035
- 9 Lu X. Favorable prognosis of female patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(5): 283 – 288
- 10 Lee N. Intensity – modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22): 3684 – 3690

(收稿日期: 2014 – 12 – 18)

(修回日期: 2015 – 01 – 09)

HBeAg 对小鼠骨髓源性树突状细胞表型及功能的影响

蓝松松 吴乐灿 吴金明 王秀燕 林贤凡 吴文治 黄智铭 吴建胜

摘要 **目的** 研究 HBeAg 对小鼠骨髓源性树突状细胞(dendritic cell, DC)表型及功能的影响。**方法** 以 rmGM – CSF 和 rmIL – 4 定向体外诱导 C57BL/6 小鼠骨髓细胞分化成未成熟 DC, 随机分为空白对照组、HBeAg 刺激组、脂多糖(LPS)刺激组和 HBeAg + LPS 刺激组。以流式细胞术检测 DC 表型变化, 混合淋巴反应(MLR)检测 DC 促 T 淋巴细胞增殖能力, 酶联免疫法(ELISA)检测细胞上清液中 IL – 12 的分泌水平, CCK – 8 法检测 HBeAg 对骨髓源性树突状细胞活力影响。**结果** HBeAg 刺激后, CD11c 阳性细胞百分数下降。HBeAg 可抑制 DC 表面 MHC – II、CD86 的表达和 DC 促淋巴细胞增殖的能力, 且 HBeAg 可抑制 LPS 诱导的树突状细胞 IL – 12 的分泌, 细胞活力检测显示 HBeAg 对细胞没有明显毒性作用。**结论** HBeAg 对树突状细胞的成熟有一定的负性调节作用, 这可能是 HBV 的持续感染的机制之一。

关键词 乙型肝炎 e 抗原 树突状细胞 脂多糖 表面分子 白细胞介素 12

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.015

Effects of HBeAg on the Phenotype and Function of Murine Bone Marrow – derived Dendritic Cells. Lan Songsong, Wu Lecan, Wu Jin-ming, et al. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the effect of HBeAg on dendritic cell phenotype and function of murine bone marrow – derived DCs. **Methods** The murine bone marrow cells were cultured and induced in vitro into immature DCs. These cells were divided into the control group, HBeAg – stimulated group, LPS – stimulated group, LPS plus HBeAg – treated group. Then, immunophenotyping, T – cell

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(LY12H03003; Y2110768); 温州市科技计划项目(2014Y0136)

作者单位: 325000 温州医科大学附属第一医院消化内科

通讯作者: 吴金明, 博士, 教授, 主任医师, 电子信箱: wzfydw@163.com

activation and cytokine production were analyzed. In addition, the HBeAg cytotoxic effect was evaluated by detection of the cell viability.

Results In the presence of HBeAg, the ratio of CD11c positive DCs was decreased. LPS induced a high expression of activation markers (CD86, MHC - II) and an enhanced capacity to stimulate allogeneic T cell proliferation. HBeAg could suppress the expression of surface molecules. Also, HBeAg decreased the ability of DCs on stimulating leukomonocyte and secreting IL - 12. And HBeAg did not reveal any cytotoxicity on DCs.

Conclusion Our findings indicated that HBeAg may have a negative effect on the maturation of DCs.

Key words Hepatitis B e antigen; Dendritic cell; LPS; Surface molecule; Interleukin - 12

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB, 以下简称乙肝) 严重危害公众健康。全球 4 亿多慢性乙肝病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染者有极大风险将进展为肝硬化、肝衰竭和肝癌等疾病^[1]。目前认为机体对乙型肝炎病毒产生免疫耐受, 不能产生有效的特异性免疫反应是导致 HBV 慢性感染的主要原因。树突状细胞 (dendritic cells, DC) 作为已知功能最强的抗原递呈细胞, 在机体固有免疫和适应性免疫应答中均发挥重要作用。已有研究发现, 慢性乙型肝炎患者的树突状细胞存在功能缺陷, 其激活特异性抗病毒免疫反应, 特别是细胞免疫反应的能力明显低下^[2]。这一现象可能与乙肝病毒和 (或) 其抗原成分影响 DC 分化成熟有关。乙肝 e 抗原 (hepatitis B e antigen, HBeAg) 是乙型肝炎病毒复制期间产生的可溶性核衣壳抗原的分泌形式, 被认为是宿主对乙肝病毒形成免疫耐受的重要因素^[3]。同时, HBeAg 也是临床上预测慢性 HBV 感染者病情转归的重要指标之一。HBeAg 可能通过影响 DC, 下调特异性细胞免疫功能, 导致 HBV 感染慢性化, 但对此明确作用机制的认识仍十分有限。本研究以体外诱导培养的小鼠骨髓源性树突状细胞为研究对象, 用 HBeAg 进行干预, 探讨 HBeAg 对树突状细胞表型及功能的影响, 并分析其与乙肝免疫耐受的关系, 为进一步阐明乙型慢性化机制提供部分实验依据。

材料与方法

1. 主要材料: 健康 C57BL/6 小鼠, 6~8 周龄, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 为 SPF 级。LPS 购自 Sigma 公司; HBeAg 购自北京科卫试剂公司。RPMI - 1640、胎牛血清购自 Gibco 公司。rmGM - CSF、rmIL - 4 购自 PeproTech 公司。CD11c microbeads、磁柱购自 Miltenyi Biotec 公司。APC 标记的 CD11c 及同型对照购自 BioLegend 公司。FITC 标记的 MHC - II, PE - 标记的 CD86 及同型对照购自 eBioscience 公司。CCK - 8 购自碧云天生物技术有限公司。mouseIL - 12p70 酶联免疫吸附实验 (ELISA) 试剂盒购自 RD 公司。

2. C57BL/6 小鼠骨髓 DCs 的制备及分组: C57BL/6 小鼠断颈处死, 无菌条件下分离小鼠股骨和胫骨。剪除骨两端, 用 1ml 注射器吸取 RPMI1640 反复冲洗骨髓腔, 直至骨变白为止, 收集冲洗液, 经 100 目无菌尼龙滤网过滤后 1200r/min 离心 10min, 去上清

后加入适量 Tris - NH₄Cl 破解红细胞, 再用 PBS 洗 2 次。将骨髓细胞用含 10% 胎牛血清、1ng/ml rmIL - 4、10ng/ml rmGM - CSF 和 1% 青链双抗的完全培养基重悬, 调整细胞浓度为 1×10^6 /ml, 接种至 6 孔培养板中。在 37℃、5% CO₂ 条件下贴壁 3h 后, 去除非贴壁细胞, 补足完全培养液。隔日半量换液。待培养第 6 天, 收集细胞, 随机分为 4 组: 空白对照组, 未加任何刺激即 immatureDC (iDC); HBeAg 组, HBeAg (5μg/ml) 共培养 24h; LPS 刺激组, LPS (1μg/ml) 继续刺激 24h; HBeAg + LPS 刺激组, 先在培养液中加入 5μg/ml HBeAg 培养 24h 后, 再行 LPS (1μg/ml) 刺激 24h。

3. 骨髓源性树突状细胞的流式鉴定: 收集各组悬浮和半贴壁细胞, 调细胞数 1×10^7 /ml, 取 0.5ml 加入 APC 标记的小鼠 CD11c 抗体孵育后, 通过流式细胞术 (FCM) 检测 CD11c 阳性细胞百分比。

4. 细胞纯化后表型鉴定: 收集悬浮和半贴壁细胞, 加入 CD11c Microbeads, 应用 MiniMACS 免疫磁珠分选系统分离纯化树突状细胞, 流程严格按试剂说明书操作。收集分选后的细胞, PBS 洗 2 次, 分别加入 PE - CD86 和 FITC - MHC - II 及相应同型对照抗体各 2μl, 4℃ 孵育 30min 后, 流式检测仪观察 DCs 表面分子变化。

5. 同种异体混合淋巴反应 (MLR): 25μg/ml 丝裂霉素 C 处理各组 DC, 37℃ 孵育 30min 后, PBS 洗 2 次, 再用完全 RPMI - 1640 培养液重悬成 5×10^5 /ml, 作为刺激细胞。将 BALB/c 小鼠脾 T 淋巴细胞和各组 DC 加入 96 孔板共培养, 每孔加入淋巴细胞 100μl, 然后分别加入 40、20、10μl 的 DC 细胞, 每组各设 3 个副孔, 加培养液至总体积 200μl, 于 37℃、5% CO₂ 培养箱孵育 96h。另设只含淋巴细胞的孔为对照组, 含 RPMI - 1640 的孔为本底组。培养结束前 4h, 每孔各加入 CCK - 8 试剂 20μl, 继续孵育 4h, 振荡混匀后, 于参比波长 650nm、检测波长 450nm 处测定其吸光度 (A 值)。刺激结果用刺激指数 (stimulating index, SI) 表示。SI = (实验组 - 本底)/(对照组 - 本底)。

6. 不同浓度 HBeAg 共培养后细胞上清液炎症因子变化: 收集细胞上清液, 采用 IL - 12 ELISA 试剂盒检测细胞上清中 IL - 12p70 浓度。操作步骤按试剂盒说明进行。反应终止后用酶标仪检测各样本 450nm 吸光度, 再根据标准曲线确定相应浓度。

7. HBeAg 对骨髓源性树突状细胞活力影响的检测: 制备小鼠骨髓源性 DC, 待体外诱导分化第 6 天收集悬浮及半贴壁细胞, 经 CD11c 磁珠分选纯化, 具体步骤如上述。将分选后细胞重悬成 10^6 /ml 后, 在 96 孔板中接种细胞悬液 (100 微升/孔), 分别加入 1、2、5μg/ml HBeAg, 加培养液至总体积 200μl,

于 37℃、5% CO₂ 培养箱孵育 96h。另设只含 DC 的孔为对照孔。培养结束前 4h, 每孔各加入 CCK-8 试剂 20μl, 继续孵育 4h, 振荡混匀后, 于检测波长 450nm 处测定其吸光度 (A 值)。
细胞活力 (%) = HBeAg 干预孔 A / 对照孔 A × 100%。

8. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 数据以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。数据采用 *t* 检验或单因素方差分析 (One - Way ANOVA), Levene 法检验方差齐性, 组间多重比较用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. HBeAg 对小鼠骨髓源性 CD11c 阳性细胞百分率: 统计结果显示空白对照组和 LPS 刺激组 CD11c 阳性的 DCs 百分率均 > 70%, 明显高于 HBeAg 组和 HBeAg + LPS 刺激组, 差异有统计学意义。说明 HBeAg 具有一定抑制骨髓前体细胞诱导分化为树突状细胞的作用 (图 1)。

2. DC 表面分子表达的检测: 流式检测结果显示, 免疫磁珠纯化后, CD11c 阳性细胞百分率达到 95% 以上, 该纯度可满足后续实验需要。未刺激组 DC 表

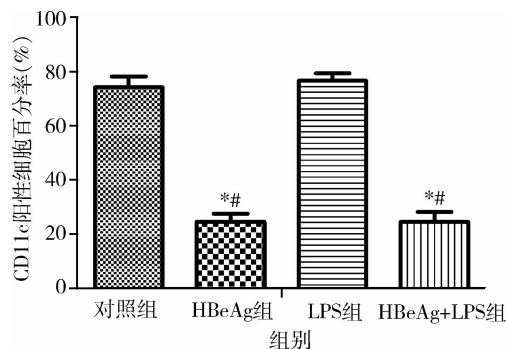


图 1 不同培养条件下 CD11c 阳性细胞百分数

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与 LPS 组比较, # $P < 0.01$

面 MHC - II 和 CD86 的表达较低。LPS 刺激后细胞表面 MHC - II 和 CD86 表达显著升高。HBeAg 组 CD86 与 MHC - II 与未刺激组相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。HBeAg + LPS 共刺激组 DC 表面 CD86 与 MHC - II 均明显低于 LPS 组 ($P < 0.01$), 提示 HBeAg 可明显抑制 LPS 刺激 DC 表面重要免疫因子的表达 (图 2)。

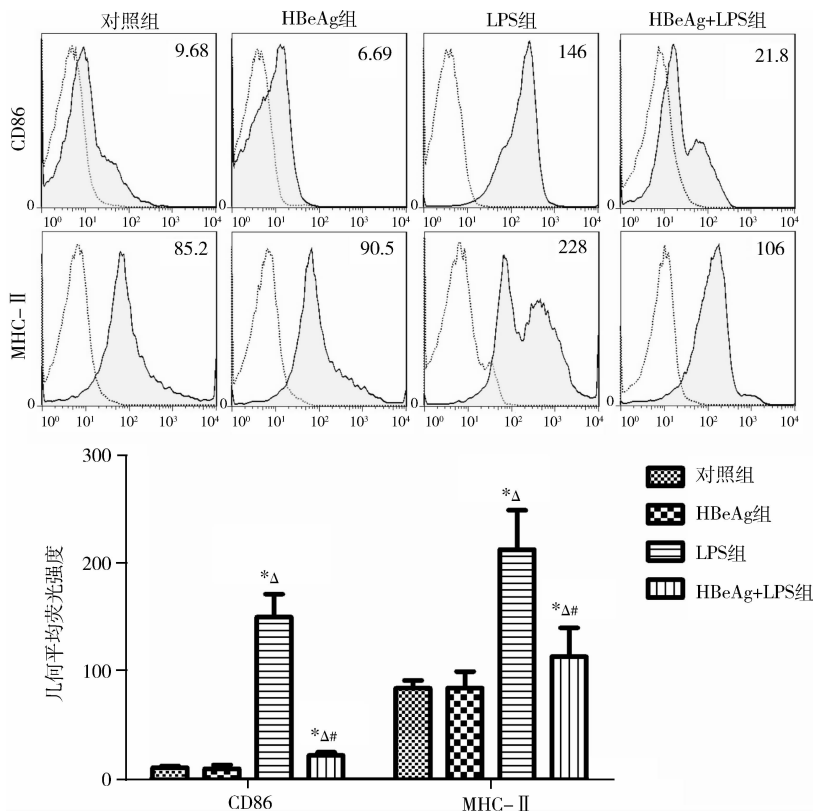


图 2 不同培养条件下树突状细胞表面 MHC - II 和 CD86 表达的变化

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与 HBeAg 组比较, Δ $P < 0.05$; 与 LPS 组比较, # $P < 0.01$

3. 树突状细胞刺激淋巴细胞增殖能力的检测: MLR 结果显示 LPS 刺激成熟的 DC 促进淋巴细胞增殖的能力明显高于其他 3 组。未刺激组 (对照组) 与 HBeAg 组促淋巴细胞增殖能力均较低, 且差异无统

计学意义 ($P > 0.05$)。HBeAg 处理过的 DC 再经 LPS 刺激, 其促异体淋巴细胞增殖能力提高有限, 提示 HBeAg 可能通过抑制 DC 刺激淋巴细胞增殖的能力发挥免疫调节功能 (图 3)。

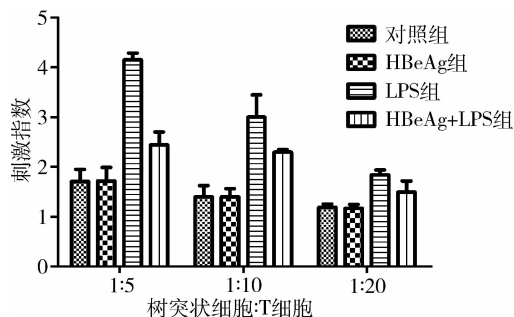


图3 树突状细胞促 T 细胞增殖能力检测

4. 细胞培养上清液中 IL-12p70 分泌水平:空白对照组、HBeAg 刺激组、LPS 刺激组和 HBeAg + LPS 组 IL-12p70 分泌水平分别为 $28.01 \pm 10.21 \text{ pg/ml}$ 、 $38.92 \pm 12.18 \text{ pg/ml}$ 、 $1545.55 \pm 263.98 \text{ pg/ml}$ 和 $513.53 \pm 66.77 \text{ pg/ml}$, 方差齐性检验结果显示方差不齐 (Levene 法, $P < 0.05$), 用 Dunnett T3 检验行组间多重比较。LPS 刺激后 DC 分泌 IL-12p70 明显升高, 与余 3 组差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。经 HBeAg 预处理再以同等剂量 LPS 刺激后 IL-12p70 分泌高于空白组 ($P < 0.01$), 但仍明显低于 LPS 组 ($P < 0.01$)。HBeAg 组的 IL-12p70 分泌量与对照组的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与另两组比较差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01 , 图 4)。

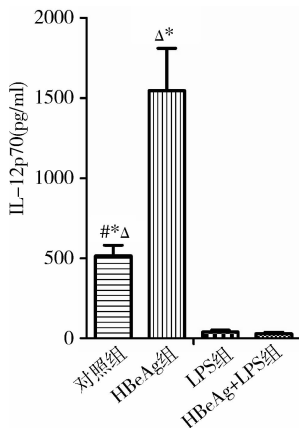


图4 各组 DCs 上清液白介素 12 分泌水平

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与 HBeAg 组比较, $\Delta P < 0.01$;
与 LPS 组比较, # $P < 0.01$

5. HBeAg 对细胞活力的影响:1、2、5 $\mu\text{g/ml}$ HBeAg 组细胞活力分别为 $85.20\% \pm 4.38\%$ 、 $84.80\% \pm 3.19\%$ 和 $83.80\% \pm 4.66\%$, 4 组间两两比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 说明不同浓度 HBeAg 作用下, DC 的细胞活力无明显变化, 提示 HBeAg 并不会明显降低细胞活力, 对细胞无显著毒性 (图 5)。

讨 论

虽然 HBeAg 与病毒的组装和复制均无关, 但其

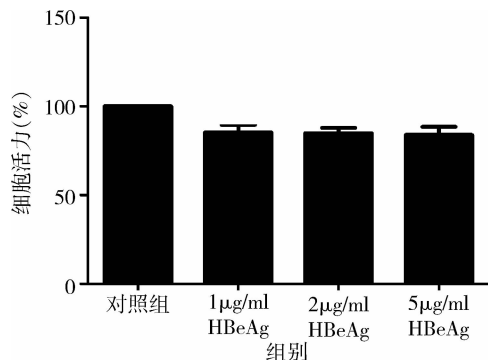


图5 不同剂量 HBeAg 对 DC 细胞活力的影响

4 组间两两比较, P 均 > 0.05

在体内乙肝病毒持续感染中发挥巨大作用, 现已成为研究的热点。已有的研究表明 HBeAg 可导致慢性乙型肝炎患者外周血 Th1/Th2 型细胞因子失衡, 明显抑制 Th1 型细胞因子 IFN- γ 的产生, 促进 Th2 型细胞因子 IL-10 和 IL-6 的分泌, 从而有利于形成对 HBV 感染的免疫耐受^[4, 5]。近年来国内外的研究发现树突状细胞在 HBV 感染慢性化过程中也发挥重要作用。DC 作为机体重要的抗原递呈细胞, 广泛分布于全身各器官。未成熟的 DC 受到抗原刺激后, 在摄取抗原并加工处理抗原过程中逐渐活化, 高表达 MHC-I 类/MHC-II 类分子和共刺激分子 (CD80、CD86), 将处理后抗原递呈给 T 细胞使其活化增殖, 产生效应细胞诱导免疫激活^[6, 7]。而慢性乙型肝炎患者外周血 DC 表面共刺激分子的表达和炎性因子的分泌功能均下降, 表现为成熟功能障碍, 提示 DC 功能障碍与慢性乙肝免疫耐受有关。因此, 本研究体外模拟树突状细胞生成和活化状态, 探讨 HBeAg 对树突状细胞表型、功能及细胞活力的影响, 为进一步明确慢性肝炎形成机制提供部分实验基础。

CD11c 是小鼠骨髓源性 DC 的特异性标记。本研究发现, HBeAg 共培养情况下, CD11c 阳性细胞比例明显下降, 说明 HBeAg 降低了小鼠骨髓细胞体外诱导分化为树突状细胞的效率。而 DC 产率的降低可能与 NF- κB 信号通路的抑制有关。NF- κB 信号通路的活化在 DC 的生成过程中发挥重要作用^[8, 9]。有研究发现 HBeAg 可通过特异性地抑制含 TIR 结构域的接头蛋白 Mal 和 TRAM 参与的 TLR 信号通道, 进而抑制 TLR 通道介导的 NF- κB 转录激活和随后的生物学效应^[10]。

为了减少培养体系中其他细胞对实验结果的干扰, 后续实验采用经过 CD11c 免疫磁珠分选纯化后的 DC 为研究对象。研究结果显示单纯 HBeAg 作用

下, DC 表面免疫分子的表达, 促进同种异体细胞增殖的能力及自发 IL-12 分泌水平与空白对照组并无明显差异。然而, HBeAg 却可抑制 LPS 引起的 DC 表面 MHC-II 和 CD86 的表达, 降低 LPS 诱导增强的促同种异体淋巴细胞增殖能力, 说明 HBeAg 有一定抑制树突状细胞成熟并影响其功能的作用。

在治疗 HBeAg 阳性的 CHB 患者时, 实现 HBeAg 血清学转换是重要的目标。临床数据显示, IL-12 的峰值出现在 HBeAg 血清学转换前及转换过程中, 且较高的 IL-12 水平与早期自发 HBeAg 血清学转换有关。DC 是机体内 IL-12 的重要来源, IL-12 是一种重要的 Th1 型免疫应答诱导因子。本研究发现 HBeAg 对 LPS 诱导的 DC 的 IL-12 分泌有明显下调作用, 推断 HBeAg 可通过影响 DC IL-12 的分泌, 导致 T 淋巴细胞免疫应答无法有效激活, 这可能也是导致 HBV 感染慢性化的机制之一。

病毒和机体的相互作用是多方面的。以往关于 CHB 的研究多着眼于效应 T 淋巴细胞, 对抗原递呈细胞的研究相对较少, 而仅仅针对一种免疫细胞的功能研究无法确切地揭示免疫状态与 CHB 的关系。本研究结果提示 HBeAg 对树突状细胞并无明显细胞毒性作用, 可能通过抑制树突状细胞的生成和活化, 使其无法发挥正常功能, 进而影响机体对抗原的识别及递呈功能, 最终导致机体特异性免疫应答无法正常启动, 这极可能与 HBV 持续感染有关。但是有关

HBeAg 干扰 DC 的确切机制仍有待于进一步研究, 并且课题组也将在今后的临床研究中探讨慢性乙肝患者 HBeAg 水平与机体 DC 数量和功能的关系。

参考文献

- EASL - EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2012, 56(4): 908 - 943
- Zheng BJ, Zhou J, Qu D, *et al.* Selective functional deficit in dendritic cell - T cell interaction is a crucial mechanism in chronic hepatitis B virus infection [J]. J Viral Hepat, 2004, 11(3): 217 - 224
- Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection [J]. Hepatology, 2003, 38(5): 1075 - 1086
- van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, *et al.* Functional impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells of patients with chronic hepatitis B [J]. Hepatology, 2004, 40(3): 738 - 746
- 韩亚萍, 李军, 蒋龙凤, 等. HBeAg 导致慢性乙型肝炎患者外周血 Th1/Th2 型细胞因子失衡 [J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(8): 584 - 589
- Adema GJ. Dendritic cells from bench to bedside and back [J]. Immunol Lett, 2009, 122(2): 128 - 130
- Banchereau J, Briere F, Caux C, *et al.* Immunobiology of dendritic cells [J]. Annu Rev Immunol, 2000, 18: 767 - 811
- Ouaaz F, Arron J, Zheng Y, *et al.* Dendritic cell development and survival require distinct NF - kappaB subunits [J]. Immunity, 2002, 16(2): 257 - 270
- van de Laar L, van den Bosch A, van der Kooij SW, *et al.* A nonredundant role for canonical NF - kappaB in human myeloid dendritic cell development and function [J]. J Immunol, 2010, 185(12): 7252 - 7261
- Lang T, Lo C, Skinner N, *et al.* The hepatitis B e antigen (HBeAg) targets and suppresses activation of the toll - like receptor signaling pathway [J]. Journal of Hepatology, 2011, 55(4): 762 - 769
(收稿日期: 2014 - 11 - 21)
(修回日期: 2014 - 12 - 29)
- Breslow DK, Collins SR, Bodenmiller B, *et al.* Orm family proteins mediate sphingolipid homeostasis [J]. Nature, 2010 463(7284): 1048 - 1053
- Tavendale R, Macgregor DF, Mukhopadhyay S, *et al.* A polymorphism controlling ORMDL3 expression is associated with asthma that is poorly controlled by current medications [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(4): 860 - 863
- Bisgard H, Bonnelykke K, Sleiman PM, *et al.* Chromosome17q21 gene variants are associated with asthma and exacerbations but not atopy in early childhood [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179(3): 179 - 185
- Wu H, Romieu I, Sienna - Monge JJ, *et al.* Genetic variation in ORM1 - like3 (ORMDL3) and gasdermin - like (GSDML) and childhood asthma [J]. Allergy, 2009 64(4): 629 - 635
- 孙婧, 李乔俊, 徐飞, 等. 儿童哮喘与 ORMDL3 基因多态性关系的研究 [J]. 中国康复理论实践, 2010, 16(4): 361 - 363
- Binia A, Khorasani N, Bhavsar PK, *et al.* Chromosome 17q21 SNP and Severe Asthma [J]. J Hum Genet, 2011, 56(1): 97 - 98
- 崔云霞, 张慧妹, 师岩, 等. ORMDL3 基因 SNP 位点 rs7216389 多态性与儿童哮喘易感性关系的荟萃分析 [J]. 哈尔滨医科大学学报, 2012, 46(6): 530 - 533
(收稿日期: 2014 - 10 - 19)
(修回日期: 2014 - 11 - 13)

(上接第 40 页)

- 池颖静, 庄建伟, 江柳. ORMDL3 基因多态性与南方成人哮喘发生的相关研究 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(30): 1 - 3
- 邱榕芳, 高贵敏, 郭辰虹, 等. ORMDL3 基因与汉族人群哮喘的相关性研究 [J]. 国际遗传学杂志, 2009, 32(4): 13 - 16
- 丁毅鹏, 何海武, 石慧芳, 等. 海南黎族哮喘 ORMDL3 基因多态性研究 [J]. 海南医学, 2012, 23(11): 1 - 2
- 黄汉琼, 曾林祥. ORMDL3 基因多态性与支气管哮喘发病及肺功能的相关性研究 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(10): 780 - 781
- 卢爱萍, 林岳华, 张苏皖等. ORMDL3 基因多态性在哮喘高危患儿中的研究 [J]. 医学综述, 2012, 18(13): 2111 - 2113
- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177 - 185
- Hjelmqvist L, Tuson M, Marfany G, *et al.* ORMDL proteins are a conserved new family of endoplasmic reticulum membrane proteins [J]. Genome Biol, 2002, 3(6): 1 - 16
- Gerard CR, Fandos C, Fanny RM, *et al.* The asthma - associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum - mediated calcium signaling and cellular stress [J]. Human Molecular Genetics, 2010, 19(1): 111 - 121
- Hsu KJ, Turvey SE. Functional analysis of the impact of ORMDL3 expression on inflammation and activation of the unfolded protein response in human airway epithelial cells [J]. Allergy Asthma Clin Immunol, 2013, 9(1): 4