

## 青蒿琥酯逆转人卵巢癌 3AO 细胞所致 T 淋巴细胞的免疫抑制研究

陈晓,高英芳,张志敏,张雪玲,王岩,郝红娟  
(河北省石家庄市第四医院妇产科 050011)

**[摘要]** **目的** 研究新型抗肿瘤中药制剂青蒿琥酯(ART)对 T 淋巴细胞表面免疫因子的影响。**方法** 噻唑蓝(MTT)法筛选对卵巢癌 3AO 细胞增殖无明显影响的最高 ART 浓度。收集经 ART 预处理后的 3AO 细胞培养上清液(ART-S 组)及连续两次再培养上清液(ART-S<sub>1</sub> 组和 ART-S<sub>2</sub> 组),以不经 ART 作用的相应同步培养的 3AO 细胞培养上清液作对照(Con-S 组、Con-S<sub>1</sub> 组、Con-S<sub>2</sub> 组),以完全培养基代替 3AO 细胞培养上清液组为正常对照组(Con 组),流式细胞计数法分析各组上清液对 T 细胞表面 CD3 $\epsilon^+$ 、CD3 $\epsilon^+\zeta^+$ 、IL-2R $\alpha^+$  免疫功能指标的影响。**结果** 对 3AO 细胞增殖无明显影响的最高 ART 浓度为 12.50 mg/L。Con 组的 CD3 $\epsilon^+$ 、CD3 $\epsilon^+\zeta^+$ 、IL-2R $\alpha^+$  细胞表达阳性率分别为(86.07 $\pm$ 10.05)%、(25.09 $\pm$ 5.84)%、(39.11 $\pm$ 5.83)%。Con-S 组 3 项免疫指标明显受抑制,抑制率分别为(50.17 $\pm$ 8.02)%、(87.51 $\pm$ 9.17)%、(64.84 $\pm$ 9.74)%。ART 直接作用后可明显下调单纯的 3AO 肿瘤细胞所致的 3 项 T 细胞免疫功能抑制。**结论** 青蒿琥酯对人卵巢癌 3AO 细胞所致 T 淋巴细胞免疫功能有一定的逆转作用。

**[关键词]** 青蒿琥酯;卵巢肿瘤;3AO 细胞;免疫抑制;逆转

**[中图分类号]** R73-36<sup>+</sup>2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)24-3142-04

### Artesunate for reversing human ovarian cancer 3AO cell caused T lymphocytes immunosuppression

CHEN Xiao, GAO Yingfang, ZHANG Zhimin, ZHANG Xueling, WANG Yan, HAO Hongjuan

(Department of Gynecology and Obstetrics, Shijiazhuang Municipal Fourth Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of new type anti-tumor Chinese medicine artesunate (ART) on T lymphocyte surface immune factors by in vitro experiment. **Methods** The MTT method was used to screen the maximum ART concentration without significant effect on human ovary cancer 3AO cells proliferation. The 3AO cell culture supernatant and successive two times re-culture supernatants after ART treatment were collected as the ART-S group, ART-S<sub>1</sub> group and ART-S<sub>2</sub> group, and corresponding synchronized 3AO cell culture supernatant without ART action served as the control groups (Con-S group, Con-S<sub>1</sub> group and Con-S<sub>2</sub> group), the complete medium instituting the 3AO cell culture supernatant served as the normal control group (Con group). The effects of supernatant in each group on T lymphocyte surface immune functional indexes of CD3 $\epsilon^+$ , CD3 $\epsilon^+\zeta^+$  and IL-2R $\alpha^+$  were analyzed by using flow-cytometry. **Results** The maximum ART concentration without significant effect on 3AO cell proliferation was 12.50 mg/L. The expression positive rates of CD3 $\epsilon^+$ , CD3 $\epsilon^+\zeta^+$  and IL-2R $\alpha^+$  cells in the Con group were (86.07 $\pm$ 10.05)%, (25.09 $\pm$ 5.84)% and (39.11 $\pm$ 5.83)% respectively. Those indexes in the Con-S group were significantly repressed ( $P < 0.05$ ), the suppression rates were (50.17 $\pm$ 8.02)%, (87.51 $\pm$ 9.17)% and (64.84 $\pm$ 9.74)% respectively. After ART direct action, the suppression of 3 T lymphocyte immune function caused by simply 3AO tumor cell was obviously down-regulated. **Conclusion** ART has a certain reversion effect on T lymphocyte immune function caused by human ovarian cancer 3AO cells.

**[Key words]** artesunate; ovarian neoplasms; 3AO cells; immunosuppression; reversion

卵巢癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,确诊时多数已至晚期,预后较差。目前,临床多采用手术切除及术后化疗方法治疗,但 80% 患者会出现复发和病灶转移<sup>[1]</sup>。医学界对卵巢癌的发病机制进行了深入的研究,发现卵巢癌细胞分泌的多种免疫因子异常超表达,从而使机体处于免疫抑制状态,并导致肿瘤细胞

的“免疫逃逸”<sup>[1]</sup>。随着肿瘤免疫学的广泛研究,肿瘤免疫生物学治疗已经成为肿瘤治疗的新型辅助治疗模式,具体包括抗体免疫导向疗法、接种肿瘤疫苗的特异性主动免疫疗法、癌基因表达封闭及抑癌基因恢复的基因疗法、肿瘤血管生成拮抗方法、表观遗传修饰等<sup>[2]</sup>。然而,上述几种肿瘤免疫疗法多处于试验研

究阶段, 缺点为作用靶点单一, 且毒副反应较明显。抗癌中药制剂具有多靶点的优点, 不仅可明显干扰肿瘤细胞的增殖, 上调机体免疫功能, 还可增强放化疗敏感性、降低毒副反应<sup>[3]</sup>。本课题组前期的试验结果显示, 砷剂、黄芪、川芎嗪、猪苓多糖、苦参碱和青蒿素衍生物等可有效逆转结直肠癌所致免疫抑制, 弥补放化疗和肿瘤生物制剂在临床使用中的不足<sup>[4]</sup>。其中, 青蒿琥酯(ART)可抑制自然杀伤细胞(NK)杀伤抑制及结直肠癌细胞株 Colon26 所致的 CD3 $\epsilon$ - $\zeta$ <sup>+</sup> 表达抑制, 但其在卵巢癌免疫抑制中的作用鲜见相关报道。本研究旨在原有报道的基础上, 体外试验研究 ART 对卵巢癌所致 T 细胞免疫抑制的影响, 以进一步验证 ART 具有逆转肿瘤免疫抑制的作用, 为解决卵巢癌治疗中的瓶颈难题提供新思路和新依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 试验材料** 人卵巢癌 3AO 细胞为河北医科大学基础医学院免疫教研室宋淑霞教授惠赠。外周血取自健康的女性志愿者(共 20 名), 年龄 17~22 岁, 平均(19.33 $\pm$ 1.45)岁, 所有志愿者均已知情同意, 本研究操作均遵循石家庄市第四医院科学规范。

**1.1.2 主要试剂** DMEM 购自北京海克隆生物化学制品有限公司; 标准胎牛血清购自天津市灏洋生物制品科技责任有限公司; 植物血凝素(PHA)、噻唑蓝(MTT)购自美国 Sigma 公司; 二甲亚砜(DMSO)购自天津市永大化学试剂开发中心; 淋巴细胞分离液购自上海恒信化学试剂有限公司; 青蒿琥酯粉剂购自桂林南药股份有限公司; 异硫氰酸荧光素(FITC)标记的小鼠抗人 CD3 $\epsilon$  单抗(CD3-FITC)及 CD4 单抗(CD4-PE)、藻红蛋白(PE)标记的小鼠抗人 CD25(IL-2R $\alpha$ ) 单抗(CD25-PE)及 CD247(CD3 $\zeta$  链)单抗(CD247-PE)购自美国 eBioscience 公司。

### 1.2 方法

**1.2.1 试验分组** 按照细胞培养上清液进行分组。完全培养基组为正常对照(Con)组, 不含及含 ART 的完全培养基组分别为 Con-S 组和 ART-S 组, 连续两次 ART 再培养组为 ART-S<sub>1</sub> 组及 ART-S<sub>2</sub> 组, 不经 ART 作用的同步两次再培养组为 Con-S<sub>1</sub> 组及 Con-S<sub>2</sub> 组。

**1.2.2 人外周血单个核细胞(PBMC)的制备** 抽取健康女性志愿者外周血 15~20 mL 入抗凝管, Hank's 液 1.5 倍稀释, 淋巴细胞分离液沿管壁缓慢加入(淋巴细胞分离液与稀释前血液等体积), 保持清晰的分层状态。2 000 r/min 离心 20 min 后吸取液体界 PBMC 层入新离心管, Hank's 液轻柔清洗, 加完全培养液制备细胞悬液。

**1.2.3 MTT 法检测** 0.25% 胰蛋白酶消化处于对数增长期的 3AO 细胞, 完全培养基重悬至 2 $\times$ 10<sup>8</sup>/L,

接种于 96 孔板 48 h。细胞培养结束前 4 h, 每孔加入 MTT(5 g/L) 20  $\mu$ L。细胞培养结束后离心弃上清液, 每孔加入 150  $\mu$ L DMSO, 酶联免疫检测仪检测 A<sub>492 nm</sub> 值。

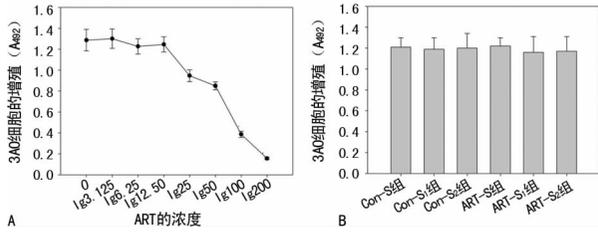
**1.2.4 ART 作用及作用后再培养的 3AO 细胞培养上清液的制备** 0.25% 胰蛋白酶消化对数生长期 3AO 细胞, 分别用不含和含 ART 的完全培养基重悬至 2 $\times$ 10<sup>8</sup>/L, 使 ART 的终浓度为 12.50 mg/L。预试验已证明 12.50 mg/L 的 ART 对 3AO 细胞增殖无明显影响。培养 48 h 后收集不含及含 ART 作用的细胞培养上清液(Con-S 组和 ART-S 组)。彻底清洗掉残余药物, 重悬细胞至初始接种浓度, 收集连续两次 ART 再培养上清液(ART-S<sub>1</sub> 及 ART-S<sub>2</sub>), 以不经 ART 作用的同步再培养上清液(Con-S<sub>1</sub> 组及 Con-S<sub>2</sub> 组)作对照。台盼蓝染色法进行活细胞计数, MTT 法进行细胞增殖率检测(A<sub>492 nm</sub> 值), 细胞培养上清液 -70  $^{\circ}$ C 冻存。

**1.2.5 ART 对 T 淋巴细胞表面活化信号分子表达的影响** 参考文献[5]报道, 培养瓶中分别加入 0.25 mL 的 PBMC(1 $\times$ 10<sup>7</sup>/mL)和 PHA(20 mg/L)及 0.5 mL 的待测上清液, 以完全培养基为正常对照(Con 组)。培养 48 h 后消化、重悬细胞, 并取 1 $\times$ 10<sup>6</sup> 个细胞分别加入 CD4-FITC 及 CD25-PE 或 CD3-FITC 及 CD247-PE 单抗各 20  $\mu$ L, 室温避光孵育 20 min。离心弃上清液后悬浮细胞, 流式细胞仪检测 CD3 $\epsilon$ <sup>+</sup>、CD3 $\epsilon$ <sup>+</sup> $\zeta$ <sup>+</sup>、IL-2R $\alpha$ <sup>+</sup> 阳性细胞表达百分率, 表达抑制率(%)=[(Con 组阳性细胞表达百分率 - Con-S 和 ART-S 各组阳性细胞表达百分率)/Con 组阳性细胞表达百分率] $\times$ 100%。相同荧光素标记的人 Isotype IgG 作为阴性对照。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行方差齐性分析, 计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示, *F* 检验进行单因素方差分析(One-Way ANOVA), *q* 检验进一步对多个样本间进行两两比较, 检验水准  $\alpha=0.05$ , 以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 试验用 ART 浓度的确定** 添加不同浓度的 ART 作用于 3AO 细胞, MTT 检测结果显示, 最高浓度为 12.50 mg/L 的 ART 对 3AO 细胞增殖与 Con 组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 见图 1A。ART-S 和 Con-S 组的培养基作用 3AO 细胞 48 h 及作用后连续两次再培养 3AO 细胞, MTT 法结果显示, 与未经 ART 作用同步培养的 3AO 细胞相比, 12.50 mg/L 的 ART 未明显影响细胞增殖( $P>0.05$ ), 见图 1B。本课题组考察了 Con 组、Con-S 组和 Con-S<sub>1</sub> 组、Con-S<sub>2</sub> 组对 PMBC 增殖的影响, MTT 检测结果显示, 各组的 A<sub>492 nm</sub> 值分别为 0.28 $\pm$ 0.03、0.29 $\pm$ 0.06、0.29 $\pm$ 0.05 和 0.28 $\pm$ 0.04, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。



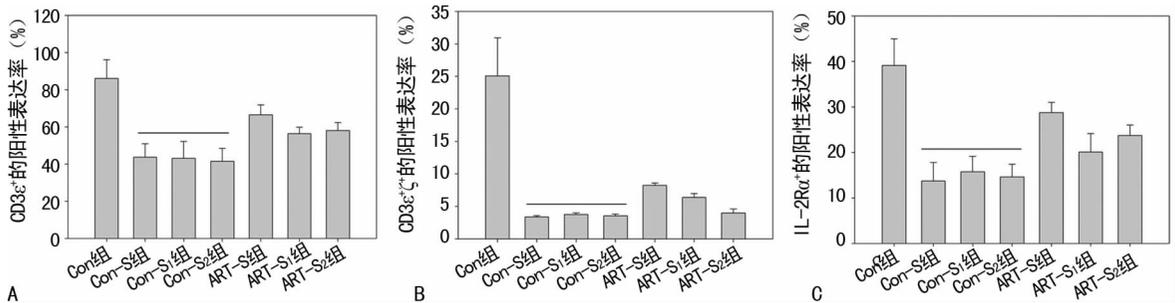
A:不同浓度的 ART 细胞的 A<sub>492 nm</sub> 值;B:各组细胞的 A<sub>492 nm</sub> 值

图 1 MTT 法检测结果

**2.2 ART 对 3AO 细胞所致 T 淋巴细胞表面活化信号分子表达抑制的影响** 在 Con 组,淋巴细胞 CD3 $\epsilon^+$ 、CD3 $\epsilon^+$   $\zeta^+$ 、IL-2R $\alpha^+$  阳性细胞百分率分别为 (86.07  $\pm$  10.05)%、(25.09  $\pm$  5.84)%、(39.11  $\pm$  5.83)%。Con-S 组、Con-S<sub>1</sub> 组和 Con-S<sub>2</sub> 组中 3 项免疫功能指标均明显受抑 ( $P < 0.05$ )。与 Con-S 组相比,ART-S 组中 T 淋巴细胞表面 CD3 $\epsilon^+$ 、CD3 $\epsilon^+$   $\zeta^+$ 、IL-2R $\alpha^+$  的表达抑制明显下降 ( $P < 0.05$ )。ART-S<sub>1</sub>

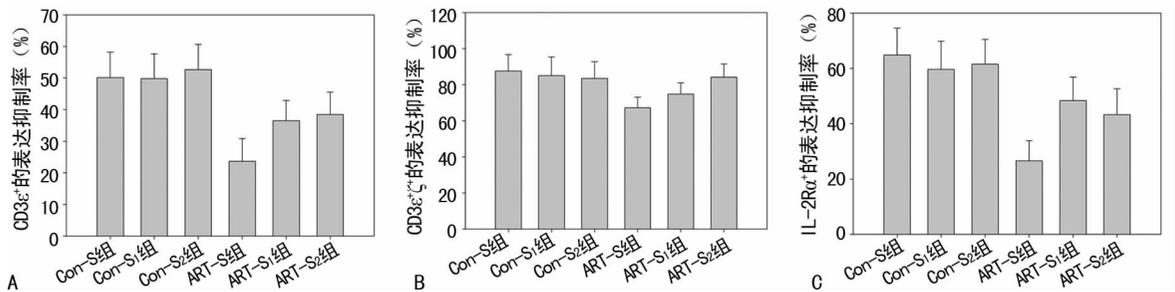
组对免疫功能抑制作用与 Con-S<sub>1</sub> 组相比均明显降低 ( $P < 0.05$ ); ART-S<sub>2</sub> 组对 CD3 $\epsilon^+$  及 IL-2R $\alpha$  表达抑制的逆转作用与 Con-S<sub>2</sub> 组相比明显增加 ( $P < 0.05$ ),但是对 CD3 $\epsilon^+$   $\zeta^+$  的表达抑制无明显逆转作用 ( $P > 0.05$ ),见图 2。

**2.3 ART 对 T 淋巴细胞表面活化信号分子表达抑制率的影响** 在 Con-S 组中,CD3 $\epsilon^+$ 、CD3 $\epsilon^+$   $\zeta^+$ 、IL-2R $\alpha^+$  阳性细胞表达抑制率分别为 (50.17  $\pm$  8.02)%、(87.51  $\pm$  9.17)%、(64.84  $\pm$  9.74)%。与 Con-S 组相比,ART-S 组中 CD3 $\epsilon^+$ 、CD3 $\epsilon^+$   $\zeta^+$ 、IL-2R $\alpha^+$  表达抑制率明显降低 ( $P < 0.05$ )。与 Con-S<sub>1</sub> 组和 Con-S<sub>2</sub> 组相比,ART-S<sub>1</sub> 组和 ART-S<sub>2</sub> 组对 CD3 $\epsilon^+$ 、IL-2R $\alpha^+$  的表达抑制率有明显下调 ( $P < 0.05$ ),Con-S<sub>2</sub> 组与 ART-S<sub>2</sub> 组中 CD3 $\epsilon^+$   $\zeta^+$  的表达抑制率比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见图 3。



A:各组 CD3 $\epsilon^+$  的阳性表达;B:各组 CD3 $\epsilon^+$   $\zeta^+$  的阳性表达;C:各组 IL-2R $\alpha^+$  的阳性表达

图 2 ART 对 T 淋巴细胞表面 3 种免疫功能指标表达的影响



A:各组 CD3 $\epsilon^+$  的表达抑制率;B:各组 CD3 $\epsilon^+$   $\zeta^+$  的表达抑制率;C:各组 IL-2R $\alpha^+$  的表达抑制率

图 3 ART 对 T 淋巴细胞表面 3 种免疫功能指标的抑制效率

### 3 讨论

卵巢癌是严重危害女性身心健康的恶性肿瘤之一<sup>[6]</sup>。常规采用的手术切除和放疗化疗治疗后患者 5 年生存率不足 30%<sup>[7]</sup>,手术及术后放疗化疗多加重卵巢癌所致的免疫抑制。

患者被诊断为卵巢癌时多数已至癌症晚期,此时肿瘤细胞已经跨过“免疫消除”和“免疫均衡”阶段,进入到“免疫逃逸”阶段<sup>[8]</sup>。经典的手术及术后化疗会进一步加重免疫抑制。因此,寻找具有肿瘤免疫抑制作用的逆转类药物成为肿瘤治疗的关键所在,但此类药物目前尚处于试验阶段,初步研究结果与目标疗效尚有一定差距。

考虑到抗癌中医制剂具有清热解毒、以毒攻毒、活血化瘀、化痰祛湿、软坚散结、扶正祛邪的作用特点<sup>[5]</sup>,本课题组前期选取苦参碱和青蒿素衍生物(清热解毒类)、砷剂(以毒攻毒类)、川芎嗪(活血化瘀类)、猪苓多糖(软坚散结类)、黄芪(扶正祛邪类)6 味中药,研究其在直肠癌所致免疫抑制中的逆转作用,结果显示我国科学工作者自主研发的抗癌药 ART 对结直肠癌免疫抑制的下调效应强而持久<sup>[9]</sup>。另有文献报道,ART 抑制人 Tenon 囊成纤维细胞和人肺腺癌细胞系 A549 的增殖<sup>[10-11]</sup>,并将乳腺癌细胞阻滞在 G<sub>2</sub>/M 期<sup>[12]</sup>,提示 ART 具有抑制肿瘤细胞增殖作用。与现有的抑癌药物相比,ART 注射液制剂具有

起效较快、作用较强,促进肿瘤细胞的分化和凋亡、调控肿瘤新生血管形成的作用<sup>[13]</sup>,但其对卵巢癌免疫抑制的影响尚未见报道。

CD3 $\zeta$  链是一种受体激活的蛋白酪氨酸激酶底物,受体与配体的结合导致  $\zeta$  链发生酪氨酸磷酸化,参与淋巴细胞胞内活化信号的转导。CD3 $\epsilon$  链基因缺陷可致 T 细胞信号传导缺陷<sup>[14]</sup>。IL-2R 分布于活化的 T 细胞、NK 细胞和 B 细胞表面,其  $\alpha$  链对形成高亲和力受体有重要意义。考虑到上述 3 种免疫因子在免疫细胞信号转导中的重要作用,本研究考察 ART 对其表达的调控作用。

肿瘤细胞自身分泌的免疫抑制物质可以引起肿瘤免疫抑制,且肿瘤细胞的分泌功能取决于自身的增殖活性。ART 超过一定浓度范围后可影响免疫细胞的增殖,在本研究中,12.50 mg/L ART 用 3AO 细胞 48 h,及连续两次 48 h 传代培养的细胞,其  $A_{492\text{nm}}$  值与未经药物作用同步对照培养的 3AO 之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。单纯的 3AO 细胞培养上清液对 PBMC 的增殖率的影响与完全培养基代替 3AO 细胞培养上清液的 Con 组相比也无明显差异,说明单纯的 3AO 细胞培养上清液对免疫细胞的增殖无影响。

本研究收集添加或不添加 ART(12.50 mg/L)的 3AO 细胞培养上清液,各种培养上清液处理 PBMC 后检测 ART 对 3AO 所致 T 淋巴细胞表面免疫因子的表达抑制是否具有逆转作用。流式细胞术结果显示,ART 可明显下调卵巢癌 3AO 细胞所致 CD3 $\epsilon^+$ 、CD3 $\epsilon^+\zeta^+$  和 IL-2R $\alpha^+$  的表达抑制,但是不可以完全消除表达抑制,提示 ART 可以与其他抗癌药物组方以调整癌症患者的免疫抑制。崔激等<sup>[5]</sup>报道了 ART 明显下调小鼠结肠癌细胞 Colon26 所致 NK 细胞的杀伤抑制和脾细胞表面 CD3 $\epsilon^+\zeta^+$  的表达抑制。本研究与崔激的研究结果一致,提示 ART 可能通过降低癌细胞所致靶细胞表面免疫因子的表达抑制,进而激活免疫应答反应。卵巢癌细胞可以分泌多种免疫抑制因子,使机体处于免疫抑制状态,是卵巢癌免疫抑制的机制之一<sup>[1]</sup>,本研究将在未来的工作中考察 ART 对卵巢癌细胞分泌免疫因子的影响,结合 ART 与其他抗癌药物联合用药对免疫抑制的逆转作用,以期获得逆转卵巢癌免疫抑制的最佳方剂。

目前,肿瘤免疫抑制作用是制约手术、放化疗及肿瘤生物治疗的瓶颈性难题,其中关键的是肿瘤细胞所致 T 淋巴细胞免疫抑制<sup>[15]</sup>。因此,研发具有 T 淋巴细胞免疫抑制逆转效应的新型多靶点抗癌药物已经成为医学热点。本研究通过体外卵巢癌细胞的免疫抑制试验证明了 ART 对卵巢癌所致 T 淋巴细胞免疫抑制的下调有一定的逆转作用,初步证明了 ART 具有抗癌潜力,为考察 ART 的抗癌机制提供了理论依据。

## 参考文献

[1] 张红梅,徐娟,娄鉴芳,等. 卵巢癌患者外周血单个核细胞

Toll 样受体 2 的表达及其诱导的 IL-10 表达[J]. 南京医科大学学报,2014,34(4):490-494.

- [2] 周游,孔祥银,蒋敬庭. 表观遗传修饰在肿瘤免疫治疗中的意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2016,23(5):727-731.
- [3] TIN M M,CHO C H,CHAN K, et al. Astragalus saponins induce growth inhibition and apoptosis in human colon cancer cells and tumor xenograft[J]. Carcinogenesis, 2007,28(6):1347-1355.
- [4] LI G,ZENG Y,CHEN X, et al. Human ovarian tumour-derived chaperone-rich cell lysate (CRCL) elicits T cell responses in vitro[J]. Clin Exp Immunol,2007,148(1):136-145.
- [5] 崔激,王润田,胡建军,等. 抗肿瘤中药制剂逆转结肠癌 NK 细胞免疫抑制的靶分子探讨[J]. 江苏医药,2011,37(5):509-512.
- [6] KUBECEK O,LACO J,SPACEK J, et al. The pathogenesis, diagnosis, and management of metastatic tumors to the ovary;a comprehensive review[J]. Clin Exp Metastasis,2017,34(5):295-307.
- [7] LE T,WILLIAMS K,SETERMAN M, et al. Histopathologic assessment of chemotherapy effects in epithelial ovarian cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy and delayed primary surgical debulking[J]. Gynecol Oncol,2007,106(1):160-163.
- [8] 崔激,王雅卓,郝淑维. 卵巢癌免疫生物学治疗策略研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(9):1282-1290.
- [9] HENDRIKSEN I C,MTOVE G,KENT A, et al. Population pharmacokinetics of intramuscular artesunate in African children with severe malaria; implications for a practical dosing regimen[J]. Clin Pharmacol Ther,2013,93(5):443-450.
- [10] 陈静,陈艺,邹秀兰,等. 青蒿琥酯对人 Tenon 囊成纤维细胞增殖和凋亡的影响[J]. 眼科新进展,2017,37(6):523-526.
- [11] 马宏境,曾妮,黄少祥. 青蒿琥酯对人肺腺癌细胞系 A549 增殖的抑制作用及机制[J]. 山东医药,2017,57(25):42-44.
- [12] 寿柳梅,陈凯,林芳,等. 青蒿琥酯通过自噬通路诱导乳腺癌细胞 G<sub>2</sub>/M 周期阻滞[J]. 中华实验外科杂志,2017,34(4):555-558.
- [13] ZENG Q P,ZHANG P Z. Artesunate mitigates proliferation of tumor cells by alkylating heme-harboring nitric oxide synthase[J]. Nitric Oxide,2011,24(2):110-112.
- [14] 张素倩,唐文静,吴俊峰,等. 1 例 CD3 $\epsilon$  缺陷致重症联合免疫缺陷病的临床和免疫学特征分析[J]. 免疫学杂志,2016,32(5):421-425.
- [15] LIN R,CHEN L,CHEN G, et al. Targeting miR-23a in CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes prevents tumor-dependent immunosuppression[J]. J Clin Invest, 2014, 124(12): 5352-5367.

(收稿日期:2018-02-22 修回日期:2018-05-10)