

甲型流感易感基因单核苷酸多态性的研究进展

宋 玥¹, 杜国平², 颜文娟¹, 方 坤¹, 嵇 昱¹, 葛 尤¹, 李小杉¹, 李 伟¹, 卫平民^{1*}

¹东南大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 江苏 南京 210009; ²东南大学医院内科, 江苏 南京 210009

[摘要] 甲型流感病毒是造成季节性流感及历史上流感大流行的主要病毒类型, 受到国内外研究者的广泛关注, 中国也被公认为新型流感病毒的首发地、多发地, 是世界流感监测的前哨, 我国流感监测工作在全球起着举足轻重的作用。研究人员利用功能基因组学筛选及病例对照研究, 发现多种基因通过不同致病机制影响人类感染流感病毒或加重流感患者病情, 宿主基因变异会影响甲型流感的毒性及传播能力, 对流感易感性有很大影响。开展甲型流感相关易感基因的研究, 从宿主遗传水平探讨甲型流感的发病机制, 有助于进一步探索流感病毒入侵宿主的致病机制, 从而促进对流感的研究和防治工作的开展。

[关键词] 流行性感冒; 单核苷酸多态性; 致病机制

[中图分类号] R511.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)09-1326-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20180932

Advances in single nucleotide polymorphism of susceptibility genes in influenza A

Song Yue¹, Du Guoping², Yan Wenjuan¹, Fang Kun¹, Ji Yu¹, Ge You¹, Li Xiaoshan¹, Li Wei¹, Wei Pinming^{1*}

¹Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009;

²Department of Internal Medicine, Hospital of Southeast University, Nanjing 210009, China

[Abstract] Influenza A virus is the main type of seasonal influenza and influenza pandemics in history. It has been widely researched at home and abroad. China has also been recognized as a new and multiple influenza virus place, which is also the outpost of world influenza surveillance. Influenza surveillance in China plays an important role in the world. The researchers use functional genomics screening and case-control study to find some genes which can affect the human influenza virus infection or aggravate the condition of patients with influenza through a variety of pathogenic mechanisms. Mutation of the host gene can affect the toxicity and the spreading of influenza A virus, which also has great effects on susceptibility to influenza. The study on susceptibility gene of influenza A, at the level of host genetic to find the pathogenesis of influenza A, in order to further explore the pathogenesis of influenza virus invasion of the host, which contributes to carry out influenza prevention and control work.

[Key words] influenza; single nucleotide polymorphism; pathogenic mechanism

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(09): 1326-1330]

流行性感冒(流感)是一种由流感病毒引起的全球性传染病, 每年大约有20%的儿童和5%的成人感染流感病毒^[1]。甲型流感病毒常发生抗原性变异, 传染性大, 传播迅速, 引起高热、全身疼痛、乏力

及呼吸道感染等症状, 易发生大范围流行, 所引起的并发症和死亡现象非常严重。我国目前流行的甲型流感为季节性H3N2、季节性H1N1、甲型H1N1(09 pdm)以及每年散在的人感染H7N9禽流感。其中, 由于基因重配而发生变异形成的新型甲型H1N1(09 pdm)流感病毒(即2009年甲型H1N1流感病毒)在人群中引起较高的发病率, 这场流感大流行横跨200多个国家^[2], 对世界公共卫生构成了严重威胁。因此甲型流感成为造成季节性流感及历

[基金项目] 国家自然科学基金(81273143); 江苏省重点研发计划(社会发展)项目(BE2015679); 江苏省“六大人才高峰”第十一批高层次人才选拔培养资助项目(2014-WSN-40)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: mpw1963@126.com

史上流感大流行的主要型别,也受到国内外研究的广泛关注。

甲型流感病毒感染者病情进展迅速,严重者可以导致死亡,但同时甲型流感病程具有自限性,部分人群感染甲型流感病毒后不一定会发病,这提示甲型流感病毒感染与宿主遗传基因具有相关性。目前国内外对流感的研究主要针对流感病毒的毒性大小及病毒变异等方面,而对于人易感基因的相关研究较少。近年报告中^[3-4],单核苷酸多态性经常被用来判断传染性疾病的遗传易感性,宿主基因构成对流感易感性有很大影响^[5],基因多态性在流感病毒引起宿主免疫应答变化方面也有重要作用。研究人员利用功能基因组学筛选及病例对照研究发现干扰素诱导的跨膜蛋白3(interferon induced transmembrane protein 3, IFITM3)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及相关细胞因子、ST3 β -半乳糖 α 2,3唾液酸转移酶(ST3 beta-galactosidase alpha-2,3-sialyltransferase 1, ST3GAL1)、表面活性蛋白B基因(surfactant protein B, SFTPB)、免疫球蛋白IgG的Fc段低亲和力IIa受体基因(Fc region receptor II-a, FCGR2A)、人透明质酸结合蛋白(complement C1q binding protein, C1QBP)基因等可以影响流感病毒感染或加重流感病情。因此,开展甲型流感相关易感基因的研究,有助于进一步探索甲型流感病毒入侵宿主的致病机制,从而促进对疾病研究和防治工作的开展,并为实验室研究提供科学依据。

1 IFITM3基因多态性

干扰素家族(interferons, IFNs)具有生物功能多样性,人类IFNs仅表达IFITM1、IFITM2、IFITM3和IFITM5,均位于11号染色体上,具有免疫细胞信号转导、细胞黏附、肿瘤发生、生殖细胞归位和成熟、促进骨矿物化的生物学功能。自从Brass等^[6]研究干扰素诱导跨膜蛋白介导细胞抵御A型流感H1N1病毒以来,人们积极开展干扰素家族抗病毒作用研究。干扰素介导的反应是抗病毒感染的第1道天然免疫防线,其抗病毒机制主要是通过与细胞表面受体结合,激发信号转导通路,诱导干扰素刺激基因(IFN stimulated genes, ISGs)表达多种抗病毒蛋白,从而抑制病毒感染与复制^[7-8]。干扰素家族是最早被确定的干扰素诱导基因之一,Williams等^[9]发现IFITM1、2、3对甲型流感病毒的多个亚型(H1、H3、H5和H7)具有抑制作用,其中IFITM3的抑制效果最强。Zhang等^[10]研究证实,甲型流感患者临床表

现的严重程度与IFITM3蛋白rs12252-C等位基因突变有关,携带rs12252-C基因会导致IFITM3蛋白N段缺少21个氨基酸,形成 Δ 21 IFITM3蛋白,从而减弱了IFITM3蛋白的抗病毒能力,导致患者症状加重。2009年甲型H1N1流感暴发流行时,69%的重症患者携带有CC型易感基因,CC基因型患者与CT或TT型患者相比,血清单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)水平明显升高,甲型H1N1特异性抗体水平也较高,表明CC基因型与过度免疫反应(可能由高病毒载量所致)有关。此外进一步研究显示,CC基因型与CT/TT基因型相比,导致人体发生严重感染和器官功能衰竭的风险增加了6倍。由于中国汉族人群CC基因型频率较高,中国人发生严重流感症候群的人群归因危险度高达54.3%(北欧5.4%)。Wang等^[11]对H7N9患者研究发现,CC型患者与CT/TT型患者相比,CC型患者临床症状加重,肺内病毒高滴度持续时间长,并快速进展为急性呼吸窘迫综合征,导致高病死率。Xuan等^[12]meta分析也表明携带C等位基因的人群患流感的风险是携带T等位基因的1.68倍,进一步亚组分析,发现突变体C基因与流感重症显著相关(OR=2.70)。在动物实验中,Everitt等^[8]通过比较IFITM3^{+/+}基因型小鼠与IFITM3基因敲除小鼠,发现后者感染流感病毒后症状严重程度高于前者,如果蛋白N端缺少这21个氨基酸,IFITM3会丧失抵御H1N1流感病毒复制的能力^[13]。但亦有研究发现,蛋白N端21个氨基酸的缺失并不影响其抗病毒能力^[9]。目前针对 Δ 21 IFITM3蛋白是否影响机体抗病毒能力并导致较差预后存在较大争议,有待进一步研究。

2 TNF基因多态性

TNF- α 位于第6号染色体上,主要由活化的单核巨噬细胞产生,是重要的炎症因子,可以促进中性粒细胞吞噬,抗感染,诱导肝细胞急性期蛋白合成,促进髓样白血病细胞向巨噬细胞分化,促进细胞增殖和分化,并参与某些自身免疫病的病理损伤。TNF既可在细胞水平直接发挥作用,也可通过和其他细胞因子或效应细胞相互作用而间接地发挥作用。病毒进入宿主,感染者的天然免疫首先被激活,病毒颗粒被天然免疫细胞受体识别,血细胞和巨噬细胞释放促炎性细胞因子TNF- α 后,细胞因子不仅要抵抗病毒,还要防止继发的细菌感染,从而保护宿主。有研究表明^[14],从31例甲型H1N1感

染者外周血中分离出的单核细胞,经过灭活的肺炎链球菌激活后,释放出TNF- α 和干扰素。

目前报道TNF有3个位点的单核苷酸多态性会改变宿主易感性,分别是rs1800750(-376 TNF G/A)、rs1800629(-308 TNF G/A)、rs361525(-238 TNF G/A)位点^[15],结果显示流感患者中携带TNF-238A等位基因的比例远多于正常人,差异有统计学意义($P=0.016$),Logistic回归结果表明流感主要影响因素一方面是基础性疾病($P=0.021$,OR=3.08,95%CI:1.18~8.08),另一方面是携带TNF-238A等位基因($P=0.041$,OR=3.74,95%CI:1.06~13.25)。亦有研究显示携带TNF-238GA基因型会增加重症流感的风险(OR=16.06, $P=0.007$)^[16],TNF基因上仍有很多位点没有被证实,需进一步探索。

3 ST3GAL1 基因多态性

ST3GAL1基因位于第8号染色体上,编码Sia α 2-3Gal β 1受体。唾液酸(sialic acid,SA)是9碳糖神经氨酸酰化物的总称,在哺乳动物中,SA通常位于细胞膜最外层的糖类部分和分泌的糖复合物(糖脂、糖蛋白和脂多糖)的非还原端,是糖复合物结构和功能多样化的重要物质基础^[17]。流感病毒是识别宿主唾液酸表面受体最重要的病毒,并且唾液酸受体也会影响流感病毒的传播。已有研究表明,在病毒入侵宿主的过程中,ST3GAL1基因会影响病毒识别宿主细胞表面受体及宿主免疫应答^[18-19]。流感病毒变异会影响SA-2,6Gal和SA-2,3Gal受体在机体组织细胞中的表达,从而能够同时与SA-2,6Gal和SA-2,3Gal两种受体结合,将会严重影响流感病毒的致病力,为流感病毒跨种属传播创造条件。

ST3GAL1基因变异不仅与肺泡巨噬细胞表面受体的高或低表达有关,并且还会影响甲型H1N1流感病毒感染机体下呼吸道细胞的能力,导致严重并发症^[20]。ST3GAL1基因的GC和AT基因型变异会影响SA-2,3Gal受体在下呼吸道上皮细胞中的高表达,并且促使病毒进入组织,引起病毒血症;GC基因型可以增加流感病毒感染死亡的风险(OR=4.623,95%CI=1.21~2.10);而AT基因型分别与重症流感及死亡都有关联(OR=1.993,95%CI=1.09~3.61;OR=4.476,95%CI=2.37~8.44);证实ST3GAL1基因与甲型H1N1流感病毒的重症感染和死亡有关^[21]。

4 SFTP B 基因多态性

SFTP B基因位于2号染色体上,编码表面活化

蛋白B,通过直接干扰水分子之间的相互作用力,或者间接通过改变组织中的脂质成分来影响肺泡表面张力,在肺泡表面形成黏液层,即为表面活性物质,有降低肺泡表面张力、稳定肺泡大小的作用。呼气时肺泡缩小,表面活性物质密度增加,表面张力降低,防止肺泡过度塌陷;吸气时肺泡扩张,表面活性物质密度减小,肺泡回缩力加大,可防止肺泡过度膨胀。

SFTP B基因多态性与流感患者呼吸道重症感染有关,并且表面活化蛋白受体会影响流感病毒在体外的复制^[22]。To等^[23]在汉族人中进行调查发现,rs1130866位点是SFTP B基因上唯一与流感病毒有关的位点,在重症和轻症患者中差异有统计学意义(OR=3.37,95%CI:1.404~8.097, $P<0.01$)。通过进一步研究,选取111个重症患者和185个轻症患者进行基因序列研究,单变量分析和多变量分析都显示rs1130866位点上的C/C基因型与重症疾病有关(OR=1.928,95%CI:1.152~3.227, $P=0.012$;OR=2.087,95%CI:1.107~3.934, $P=0.023$)。除了该基因的多态性,还有许多影响因素与重症流感相关,如年老、男性、慢性肺部疾病、慢性心血管疾病、新陈代谢紊乱、慢性肾脏疾病、肥胖等,需相关研究排除混杂因素。目前SFTP B基因被认为具有一定抗炎作用,有待进一步研究。

5 FCGR2A 基因多态性

FCGR2A基因(编码Fc γ R II A的基因),定位于人类1号染色体上,编码的蛋白是吞噬细胞表面(如巨噬细胞和中性粒细胞)受体,起到清除免疫复合物,活化宿主免疫细胞的作用。基因多态性表现为:编码氨基酸131位置上碱基A替换碱基G会导致组氨酸和精氨酸的改变。该多态性位点被命名为rs1801274,刚好坐落于1号染色体的拷贝数变异区外,该位点的改变已经被证实对基因功能有重要影响^[24]。Fc γ R II A是人类唯一有效结合IgG2的受体,碱基A与碱基G的替换极大影响了机体免疫复合物的亲和力,在IgG2介导的吞噬作用中,基因型为AA个体的吞噬细胞作用较基因型为GG的个体更有效。而Fc γ R II A等位基因的改变对免疫复合物的影响是复杂双向的,在某种程度上可以增强清除免疫复合物的功能,同时也会导致免疫复合物清除不足,复合物在血管壁或呼吸道中沉积,甚至引起血管病变。

研究结果显示,在1号染色体FCGR2A受体

rs1801274位点(OR=2.68,95%CI:1.69~4.25)被证实与流感重症肺炎有关^[24]。FCGR2A基因的rs1801274位点在第131号位置编码发生改变,流感重症肺炎患者中FCGR2A基因第131号位置纯合子基因频率显著高于对照组正常人(OR=3.79,95%CI:1.74~8.34),并且由实时荧光定量PCR证实。

6 C1QBP基因多态性

C1QBP基因位于17号染色体上,即补体C1q结合蛋白,可以通过活化表面血小板从而激活经典途径中的补体成分,是一种多功能伴侣蛋白,广泛分布于线粒体、细胞核、细胞质、高尔基体及细胞膜上,并能够被分泌到细胞外基质中,可能参与细胞内分子运输,连接不同细胞器,以及细胞器和细胞膜之间的信号转导^[25],促使呼吸道上皮细胞释放趋化因子,诱导炎性细胞浸润,在抵御病原体感染过程中发挥着关键作用。C1QBP的风险等位基因通过激活补体使流感患者症状加重,制约血浆配体成分(包括高分子激肽原、凝血因子XII、血管舒张素的接触活化)。曾有报道17号染色体上C1QBP基因rs3786054位点(OR=3.31,95%CI:1.89~5.17)被证实与流感重症肺炎有关。C1QBP基因、RPAIN基因和DHX33基因在17号染色体上的位置相近,存在连锁不平衡,相比较下C1QBP基因与流感重症肺炎之间的关系更紧密,另外两个基因可能由于位置相近而受到影响。

7 结语及展望

我国多地人、禽、畜密切接触的环境,为新型流感的出现提供了便利条件,1957年亚洲流感、1968年香港流感、1977年重现的H1N1及2013年暴发的人感染禽流感H7N9均首发于中国,我国已被公认为新型流感病毒的首发地、多发地,是世界流感监测的前哨,我国流感监测工作在全球起着举足轻重的作用。

易感基因单核苷酸多态性在机体抗流感病毒免疫调节过程中发挥着重要作用。随着高通量SNPs分型技术日趋完善,在今后实验及研究中,研究者可找到更多的甲型流感易感基因,进一步了解甲型流感病毒的致病原理,探索流感病毒如何致宿主严重呼吸道感染,揭示重症患者呼吸道感染的发病机制,从而为预防甲型流感提供一定科学依据。目前已发现多种基因的多态性与易感性相关,然而这方面的研究仍存在很大局限性,如宿主遗传变异与流感患者疾病易感性和严重性方面的信息较少;

流感病程较短;很多研究样本量不足;遗传背景、环境、行为方式的不同,导致各地区或种族甲型流感的易感基因谱存在差异等。尚有很多易感基因导致重症流感的致病机制不明确,还需要动物实验及大量人群研究来进一步阐述,部分易感基因相关性已在其他种族人群中证实,亦可用候选基因法在中国人群中进一步开展多中心大样本反复实验,深入研究基因多态性与疾病易感性。

[参考文献]

- [1] Feng L, Shay DK, Jiang Y, et al. Influenza-associated mortality in temperate and subtropical Chinese cities, 2003-2008 [J]. Bull World Health Organ, 2012, 90(4): 279-288B
- [2] US Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2009H1N1 flu. Situation update [R]. Atlanta, GA: CDC, 2010. [2018-13-20]. <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>
- [3] Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease [J]. N Engl J Med, 2010, 363(2):166-176
- [4] Khor CC, Vannberg FO, Chapman SJ, et al. CISH and susceptibility to infectious diseases [J]. N Engl J Med, 2010, 362(22):2092-2101
- [5] Srivastava B, Blazejewska P, Hessmann M, et al. Host genetic background strongly influences the response to influenza A virus infections [J]. PLoS One, 2009, 4(3):e4857
- [6] Brass AL, Huang IC, Benita Y, et al. The IFITM proteins mediate cellular resistance to influenza A H1N1 virus, West Nile virus, and dengue virus [J]. Cell, 2009, 139(7):1243-1254
- [7] 刘颖,侯利华,陈薇.干扰素的信号传导和抗病毒效应机制[J].生物技术通讯,2012,23(1):123-126
- [8] Everitt AR, Clare S, Pertel T, et al. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza [J]. Nature, 2012, 484(7395):519-523
- [9] Williams DE, Wu WL, Grotfend CR, et al. IFITM3 polymorphism rs12252 - C restricts influenza A viruses [J]. PLoS One, 2014, 9(10):e110096
- [10] Zhang YH, Zhao Y, Li N, et al. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with severe influenza in Chinese individuals [J]. Nat Commun, 2013, 4:1418
- [11] Wang Z, Zhang A, Wan Y, et al. Early hypercytokinemia is associated with interferon-induced transmembrane protein-3 dysfunction and predictive of fatal H7N9 infection [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(2):769-774
- [12] Xuan Y, Wang LN, Li W, et al. IFITM3 rs12252 T>C polymorphism is associated with the risk of severe influenza: a

- meta - analysis [J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143 (14) : 2975-2984
- [13] Varga ZT, Grant A, Manicassamy B, et al. Influenza virus protein PB1-F2 inhibits the induction of type I interferon by binding to MAVS and decreasing mitochondrial membrane potential[J]. *J Virol*, 2012, 86(16) :8359-8366
- [14] Belisle SE, Hamer DH, Leka LS, et al. IL-2 and IL-10 gene polymorphisms are associated with respiratory tract infection and may modulate the effect of vitamin E on lower respiratory tract infections in elderly nursing home residents[J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(1) :106-114
- [15] Antonopoulou A, Baziaka F, Tsaganos T, et al. Role of tumor necrosis factor gene single nucleotide polymorphisms in the natural course of 2009 influenza A H1N1 virus infection[J]. *Int J Infect Dis*, 2012, 16(3) :e204-e208
- [16] García-Ramírez RA, Ramírez-Venegas A, Quintana-Carrillo R, et al. TNF, IL6, and IL1B polymorphisms are associated with severe influenza a (H1N1) virus infection in the Mexican population [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (12) : e0144832
- [17] Cabral MG, Piteira AR, Silva Z, et al. Human dendritic cells contain cell surface sialyltransferase activity [J]. *Immunol Lett*, 2010, 131(1) :89-96
- [18] Mitzner D, Dudek SE, Studtrucker N, et al. Phosphorylation of the influenza A virus protein PB1-F2 by PKC is crucial for apoptosis promoting functions in monocytes [J]. *Cell Microbiol*, 2009, 11(10) :1502-1516
- [19] Childs RA, Palma AS, Wharton S, et al. Receptor-binding specificity of pandemic influenza A (H1N1)2009 virus determined by carbohydrate microarray [J]. *Nat Biotechnol*, 2009, 27(9) :797-799
- [20] Maestri A, Sortica VA, Tovo-Rodrigues L, et al. Sia α 2-3Gal β 1- receptor genetic variants are associated with influenza a(H1N1)pdm09 severity [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (10) :e0139681
- [21] Dahmer MK, O'cain P, Patwari PP, et al. The influence of genetic variation in surfactant protein B on severe lung injury in African American children [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(5) :1138-1144
- [22] Karlas A, Machuy N, Shin Y, et al. Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication [J]. *Nature*, 2010, 463(7282) :818-822
- [23] To KKW, Zhou J, Song YQ, et al. Surfactant protein B gene polymorphism is associated with severe influenza [J]. *Chest*, 2014, 145(6) :1237-1243
- [24] Zúñiga J, Buendía-Roldán I, Zhao Y, et al. Genetic variants associated with severe pneumonia in A/H1N1 influenza infection [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(3) :604-610
- [25] Trammell RA, Toth LA. Genetic susceptibility and resistance to influenza infection and disease in humans and mice [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2008, 8(4) :515-529
- [收稿日期] 2017-07-09

(上接第1321页)

- 学报(自然科学版), 2016, 36(12) :1567-1572
- [5] Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution and antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, (M07 - A9) [S]. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012
- [6] 李 佳, 刘国焯, 胡露露, 等. 2011—2015年临床分离粪肠球菌和屎肠球菌分布情况及耐药性分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(10) :1353-1356
- [7] 葛 琨, 武 运, 杨保伟, 等. 乌鲁木齐牛羊肉源沙门氏菌对喹诺酮类药物的耐药状况及相关基因分析[J]. *生物工程*, 2017, 38(4) :107-112
- [8] 任 真, 文 怡, 梅亚宁, 等. 2012年3812株革兰阴性菌分布及耐药性监测[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(12) :1780-1783
- [9] 吕素玲, 韦程媛, 姚雪婷, 等. 2010年广西食品中沙门氏菌污染状况和血清型分布及耐药谱的研究[J]. *应用预防医学*, 2012, 18(3) :137-141, 170
- [10] 沈玄艺, 宋启发, 高 红, 等. 宁波市河水环境中沙门菌分布特征和耐药性[J]. *中国食品卫生杂志*, 2016, 128 (6) :709-713
- [11] Leangapichart T, Rolain JM, Memish ZA, et al. Emergence of drug resistant bacteria at the Hajj: A systematic review [J]. *Travel Med Infect Dis*, 2017, 18(17) :3-17
- [12] Behl P, Gupta V, Sachdev A, et al. Patterns in antimicrobial susceptibility of *Salmonellae* isolated at a tertiary care hospital in northern India [J]. *Indian J Med Res*, 2017, 145(1) :124-128
- [13] Kwambana-Adams B, Darboe S, Nabwera H, et al. *Salmonella* infections in the Gambia, 2005-2015 [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(Suppl 4) :S354-S362
- [收稿日期] 2017-07-28