

化疗前不同抑郁程度对非M₃型急性髓系白血病患者调节性T细胞的影响

曹隽 袁斌 郭鹏翔 朱红倩 黄筑筠 贺远 丁倩 冯正直

【摘要】 目的 探讨抑郁障碍对非M₃型急性髓系白血病(AML)患者调节性T细胞(Treg细胞)的影响。方法 63例初诊非M₃型AML患者纳入研究,健康对照为25名健康体检者。于化疗前对患者的抑郁程度进行评估,并于每个疗程化疗后骨髓恢复期采用流式细胞术对外周血单个核细胞的Treg细胞量进行检测。结果 所有疗程结束后,AML患者Treg细胞比例为(6.48±1.81)%,明显高于对照组的(4.99±1.29)%($P=0.001$),但第1疗程不同程度抑郁组患者Treg细胞比例差异无统计学意义,第2、3疗程后,Treg细胞比例随抑郁程度的增高而呈同步增高的趋势。控制年龄因素的偏相关分析表明:HAMD积分与第1疗程后的Treg细胞比例无相关性(相关系数为0.120, $P=0.345$);HAMD积分与第2、3疗程后的Treg细胞比例呈正相关(相关系数分别为0.619、0.834, P 值均 <0.05)。结论 抑郁程度可影响AML患者骨髓单个核细胞的Treg细胞比例,且在至少化疗2个疗程后方显现。

【关键词】 白血病,髓样,急性; T淋巴细胞,调节性; 抑郁障碍; 相关性

The influence of depression degree on regulatory T cells in patients with non-M₃ acute myeloid leukemia Cao Jun*, Yuan Bin, Guo Pengxiang, Zhu Hongqian, Huang Zhuyun, He Yuan, Ding Qian, Feng Zhengzhi*. *Department of Psychology, Military Preventive Medicine Institution, Third Military Medical University, Chongqing 648800, China*

Corresponding author: Feng Zhengzhi, Email: fzz@tmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the influence of depression levels on regulatory T cells (Tregs) in patients with non-M₃ acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 63 patients with primarily diagnostic non-M₃ AML and 25 healthy controls were enrolled, and the levels of depression by using HADM score and the percentages of Tregs by flow cytometry were evaluated in pre-treatment and post-treatment, respectively. **Results** After every course of chemotherapy, the percentages of Tregs of PBMNC in AML showed the higher level of (6.48±1.81)% than those of (4.99±1.29)% in control ($P=0.001$). There was no difference among different levels of depression groups after the first cycle. However, the percentages of Tregs increased with the worse of depression after the second and third cycles. Partial correlation analysis after adjusting age indicated that the percentages of Tregs showed no correlation with the levels of depression after the first cycle (correlation coefficient, 0.120, $P=0.345$), and showed the positive correlation with depression levels after the second and third cycles (correlation coefficient, 0.619 and 0.614, all P values <0.05). **Conclusion** The depression levels showed an association with the percentages of Tregs in patients with non-M₃ AML, which could be observed only after the second cycles of chemotherapy.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Regulatory T cells; Depression disease; Correlation

尽管研究证实国内肿瘤患者合并抑郁障碍者达25%~70%(甚至高达90%),且此类肿瘤相关性抑

郁(tumor-associated depression, TAD)障碍可抑制机体的肿瘤免疫应答并影响预后^[1-3],但TAD对肿瘤免疫应答影响的机制仍未阐明。此外,由于肿瘤科医师相关心理知识的缺乏及疾病干扰,容易导致临床工作中对肿瘤相关性抑郁的忽视及认知率低^[3]。

作为负性免疫调节细胞的调节性T细胞(Treg细胞),其在肿瘤患者中表现为功能明显增强,并抑制机体免疫系统对肿瘤的反应性抑制(抑制肿瘤免疫),从而促进肿瘤发生、发展、转移等,并与预后密

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.004

作者单位:648800 重庆,第三军医大学军事预防医学院心理学教研室[曹隽(现在贵州省人民医院血液内科,550001)、袁斌、冯正直];贵州省人民医院血液内科(郭鹏翔、朱红倩、黄筑筠、贺远、丁倩)

通信作者:冯正直,Email: fzz@tmmu.edu.cn

切相关^[4]。既往研究已证实抑郁障碍可导致机体细胞免疫功能损害,且促进同为免疫负性调控细胞的骨髓来源的抑制性细胞(MDSC)增殖^[5]。我们拟探讨TAD对急性髓系白血病(AML)患者Treg细胞的影响。本研究有助于进一步阐明心理因素在肿瘤治疗中所起的作用并对其机制进行重要补充,增强临床医师对肿瘤患者心理因素的认知及重视。

病例与方法

1. 患者与分组:2014年1月至2015年10月贵州省人民医院血液内科收治的63例初诊AML患者纳入研究,以25名健康体检者为健康对照,AML的诊治参照成人AML(非M₃)中国诊疗指南(2011年版)^[6]。入组标准包括:①均为首次确诊AML;②此前未接受任何化疗药物治疗;③所有患者均接受1个疗程诱导治疗及至少2个疗程大剂量阿糖胞苷的巩固治疗。每个疗程结束后均接受骨髓检查,对其缓解情况进行评估。排除标准:①第1次诱导缓解治疗后未缓解而换用二线方案治疗者;②诱导缓解方案中使用去甲氧柔红霉素者;③接受自体或异基因造血干细胞移植者;④年龄>50岁者;⑤既往有自身免疫系统疾病病史者;⑥确诊为AML-M₃者;⑦观察过程中复发者;⑧既往有精神病史及抑郁发作史者;⑨对自杀评分项较高,有自杀倾向者,予以干预,并退出本研究。对照组为年龄近似匹配后的健康体检者。初治AML患者中,男33例,女30例,中位年龄31(16~48)岁。FAB分型:M₂33例,M₄13例,M₅15例,M₆2例。根据汉密尔顿抑郁量表(HAMD)将受试对象分为无抑郁组、疑似抑郁组、中轻度抑郁组、重度抑郁组。其中,健康体检者均无抑郁(HAMD评分4.83±1.47),AML患者中,无抑郁组0例,疑似抑郁组7例(HAMD评分11.50±5.54),中轻度抑郁组44例(HAMD评分21.00±2.35),重度抑郁组12例(HAMD评分28.55±3.23)。本研究获所有患者知情同意,符合赫尔辛基宣言中关于伦理学部分的规定。

2. 化疗及支持方案:诱导缓解方案均为含阿糖胞苷的“3+7方案”(阿糖胞苷200 mg/m²,第1~7天)。药物包括:柔红霉素(60 mg/m²,第1~3天)、高三尖杉酯碱(2 mg/m²,第1~3天)、吡柔比星(40 mg/m²,第1~3天)。巩固方案:阿糖胞苷3 g·m⁻²·12 h⁻¹静脉滴注,第1、3、5天。化疗过程中,辅之以水化、碳酸氢钠碱化、利尿、保肝治疗等。化疗结束后,隔

日复查血常规,根据血常规结果,予G-CSF(2.5 μg/kg)皮下注射,输注血小板、红细胞等对症支持治疗。对于感染者,予以降阶梯抗生素治疗及抗真菌治疗(必要时)。

3. 患者抑郁程度评估:于化疗前对患者的抑郁程度进行评估。评分方法为HAMD,包括抑郁情绪、有罪感、自杀、入睡困难、睡眠不深、早醒、工作和兴趣、迟缓、激越、精神焦虑、躯体性焦虑、胃肠道症状、全身症状、性症状、疑病、体重减轻及自知力等17项。每项分为无、轻、中、重、极重等5个等级(0~5分)。17项总分7分以下为无抑郁;7~17分为疑似抑郁障碍;>17~24分为轻、中度抑郁障碍;>24分为重度抑郁^[5]。其应用信度为0.88~0.99,效度评估国内外真实性系数为0.84~0.92。在本研究中,HAMD评分分别由2位医师完成。因此,通过组内相关系数对HAMD的可信度进行评估以排除人为因素对结果造成的影响,组内相关系数>0.75视为可靠性较高,人为因素影响在可接受范围内。

4. Treg细胞检测:于每个疗程化疗后骨髓恢复期采用流式细胞术对外周血单个核细胞(PBMNC)的Treg细胞百分比进行检测。由北京海斯特公司检测。抽取患者外周静脉血10 ml,EDTA抗凝,加入淋巴细胞分离液,通过密度梯度离心法分离PBMNC,洗涤后调整细胞密度为1×10³/ml,取1 ml悬液离心、去上清,100 μl PBS重悬,加入FITC标记抗CD4、PE标记抗CD25抗体、PerCP标记抗CD3抗体、PE标记抗FOXP3抗体。以CD4⁺进行圈门,分析CD3⁺CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺细胞(Treg细胞)比例(Treg细胞数/10 000 CD4⁺T细胞数×100%)。

5. 统计学处理:采用SPSS13.0软件进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差的形式表示。计量资料的比较采用独立样本t检验(2组)或单因素方差分析(≥3组)进行评估。单因素方差分析组内比较根据方差齐性采用LSD法或Game-Howell法进行比较。计数资料(率)的比较采用Chi-Square检验(2组)或Kruskal-Whallis H检验。采用偏相关分析,对HAMD积分与Treg细胞百分比的相关性进行分析。P<0.05为差异具有统计学意义。

结 果

1. 患者临床基线资料比较:对三组患者临床资料进行分析,结果显示疑似抑郁组患者的年龄明显低于中轻度抑郁组及重度抑郁组,其排列从低到高

依次为疑似抑郁组、中轻度抑郁组、重度抑郁组。三组患者性别、FAB分型、化疗方案分布及G-CSF用量差异均无统计学意义(表1)。

2. 化疗不同时期Treg细胞比例:第1疗程(诱导缓解)治疗后,5例患者未缓解从而退出研究(疑似抑郁组1例,中轻度抑郁组3例,重度抑郁组1例)。第2疗程(巩固化疗)后,剩余的58例患者1例因严重感染死亡(中轻度抑郁组),1例死于自发性颅内出血(重度抑郁组),其余患者均完全缓解。第3疗程(巩固化疗)后,2例患者接受异基因造血干细胞移植(均为中轻度抑郁组),1例患者放弃治疗(重度抑郁组),3例患者复发(2例中轻度抑郁组,1例重度抑郁组)。第1、2、3疗程治疗后,AML组PBMNC Treg细胞比例均较对照组明显升高(P 值均 <0.01) (表2)。将AML患者按抑郁程度进行分组后,第1、2、3疗程疑似抑郁组、中轻度抑郁组及重度抑郁组的Treg细胞比例均较对照组明显升高(P 值均 <0.01)。然而,第1疗程各抑郁组间两两比较差异均

无统计学意义(P 值均 >0.05)。第2疗程后,疑似抑郁组与中轻度抑郁组差异无统计学意义($P>0.05$),重度抑郁组则明显高于疑似抑郁组与中轻度抑郁组(P 值均 <0.05)。第3疗程后,疑似抑郁组Treg细胞比例 $<$ 中轻度抑郁组 $<$ 重度抑郁组,两两比较,差异均有统计学意义(P 值均 <0.05) (表2)。

3. HAMD可信度评估:通过SPSS的SCALE模块下的可信度检查模块,对HAMD的组内相关系数进行检测。结果表明,组内相关系数为0.818,该结果提示HAMD可信度较高,受不同测量者的人为因素影响控制在可接受范围内(组内相关系数 >0.750)。

4. HAMD评分与Treg细胞比例相关性分析:临床资料中仅年龄在三组间存在差异,因此,采用偏相关分析,在固定年龄因素的基础上,对HAMD评分与3个疗程后骨髓恢复期的Treg细胞比例进行相关分析。在控制年龄因素的基础上,HAMD与第1疗程后的Treg细胞比例无相关性(相关系数为

表1 急性髓系白血病不同程度抑郁组患者临床基线资料比较

临床特征	疑似抑郁组 (7例)	中轻度抑郁组 (44例)	重度抑郁组 (12例)	P 值
年龄[岁, M (范围)]	19(16~33)	28(20~48)	35(33~48)	0.000
性别(例,男/女)	5/2	20/24	8/4	0.569
FAB亚型(例)				0.821
M ₂	2	24	7	
M ₄	4	8	1	
M ₅	1	12	2	
M ₆	0	0	2	
诱导缓解方案(例)				0.719
DA	2	16	3	
HA	1	7	2	
TA	4	21	7	
“3+7”方案基础上加Vp16(例)	0	5	4	0.084
G-CSF总用量(μg , $\bar{x}\pm s$)				
第1疗程(诱导缓解)	514.29 \pm 209.59	538.64 \pm 202.85	500.00 \pm 173.21	0.820
第2疗程(巩固)	526.19 \pm 197.74	531.82 \pm 205.76	512.50 \pm 174.68	0.944
第3疗程(巩固)	497.62 \pm 182.37	504.55 \pm 194.34	533.41 \pm 201.69	0.768

注:DA:柔红霉素+阿糖胞苷;HA:高三尖杉酯碱+阿糖胞苷;TA:吡柔比星+阿糖胞苷;Vp16:依托泊苷

表2 化疗不同时期对照组、急性髓系白血病(AML)组调节性T细胞(Treg细胞)比例(% , $\bar{x}\pm s$)

组别	第1疗程		第2疗程		第3疗程	
	例数	Treg细胞比例	例数	Treg细胞比例	例数	Treg细胞比例
对照组	25	4.99 \pm 1.29	25	4.99 \pm 1.29	25	4.99 \pm 1.29
AML组	58	6.24 \pm 1.80 ^a	56	6.43 \pm 1.90 ^a	50	6.48 \pm 1.81 ^a
疑似抑郁组	6	5.94 \pm 0.96 ^a	6	6.09 \pm 1.43 ^a	6	5.55 \pm 1.83 ^a
中轻度抑郁组	41	6.28 \pm 1.89 ^a	40	6.20 \pm 1.90 ^a	36	6.52 \pm 1.59 ^{ab}
重度抑郁组	11	6.25 \pm 1.89 ^a	10	7.58 \pm 1.91 ^{abc}	8	7.24 \pm 2.58 ^{abc}

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与疑似抑郁组比较,^b $P<0.05$;与中度抑郁组比较,^c $P<0.05$

0.120, $P=0.345$);在控制年龄因素的基础上, HAMD与第2、3疗程后的Treg细胞比例呈正相关(相关系数分别为0.619、0.834, P 值均 <0.05)。

讨 论

抑郁障碍是肿瘤患者的常见伴随情绪障碍,并严重影响患者生存质量、导致肿瘤进展、缩短生存期^[7]。以往研究发现抑郁可降低机体循环自然杀伤细胞数量,扰乱TH1/TH2平衡等机体抗肿瘤的关键细胞^[8-10]。此外,慢性炎症及恶性肿瘤可促进MDSC大量增殖并抑制T细胞免疫应答,并通过促进炎症反应推动MDSC的增殖,进一步加大免疫逃逸作用,促进肿瘤进展^[11]。但此类研究中并未提及Treg细胞。

Treg细胞在自身免疫性疾病中可同时出现数量降低及功能下降,导致对自身抗体生成抑制减弱^[12]。但在肿瘤负荷下,Treg细胞却表现为数量及功能明显增加,从而抑制机体抗肿瘤免疫,并加速肿瘤发生、发展、转移并影响患者预后^[13-15]。本研究中,我们发现AML患者即使在骨髓恢复期,其Treg细胞比例依然明显高于对照组,这与在其他肿瘤中所观察到的一致。

TAD的发生率在国外为3.7%~58%,国内为25%~75%^[2],甚至认为几乎90%的癌症患者都遭受抑郁的长期折磨^[3],且常成为肿瘤的直接死亡原因^[7]。但即使在国外,内科医生对TAD的识别率也仅为55.6%^[16]。上海的一项数据表明TAD的认知率仅21%^[16]。本研究中,几乎所有的患者在诊断AML后均有抑郁倾向,其中7例(11.11%)患者疑似抑郁障碍,44例(69.84%)为轻中度抑郁障碍,而12例(19.05%)为重度抑郁障碍。同时,我们还发现抑郁障碍的程度与患者的年龄相关。年龄较低者的抑郁程度低于年龄较长者。这种年龄依赖性的抑郁程度变化可能与患者在不同年龄段对身患绝症这一事实的认知及应答有关。

鉴于许多因素都可能对Treg细胞比例造成影响,本研究对入组患者进行控制及相关匹配。基线资料的比较中除了年龄因素外,其余基线资料在不同抑郁程度组患者中的分布差异均无统计学意义。此外,本研究亦考虑到了时间因素的影响。第1疗程后,尽管Treg细胞比例明显高于对照组,但不同程度的抑郁组Treg细胞比例并无明显差异,且控制年龄因素后,抑郁程度亦与Treg细胞比例不相

关。而第2、3疗程后,Treg细胞比例则随抑郁程度的增高而呈同步增高的趋势,且Treg细胞比例与抑郁积分均呈正相关。该结果表明AML患者抑郁障碍对Treg细胞比例的影响具有滞后效应。

本研究的临床意义在于发现抑郁程度对患者Treg细胞比例的影响。AML化疗后微小残留病变与机体抗肿瘤免疫间的博弈及后果是影响临床疗效、复发及患者预后的关键因素。而增强对AML患者情绪异常的认知及针对性治疗可有助于改善AML患者的治疗现状及预后。本研究存在下列不足:①病例数相对较少;②未能阐明患者的预后与情绪异常的相关性;③未能进行情绪干预后的Treg细胞比例变化观察;④仅在基线时对HAMD评分进行评估,未能在治疗过程中进行持续监测以获得更为详实的数据以支撑本研究。因此,研究者拟在后续研究中对上述不足进行针对性的改进。

参 考 文 献

- [1] Brown JH, Paraskevas F. Cancer and depression: cancer presenting with depressive illness: an autoimmune disease? [J]. Br J Psychiatry, 1982, 141: 227-232.
- [2] 昂秋青,王祖承. 肿瘤与抑郁症[J]. 国外医学(精神病学分册), 2000, 27(3): 136-137.
- [3] 曹力,李黎,毕娜. 与癌症相关的抑郁症及其护理对策[J]. 国外医学(护理学分册), 2001, 20(5): 201-203. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2001.05.010.
- [4] Liu C, Workman CJ, Vignali DA. Targeting regulatory T cells in tumors [J]. FEBS J, 2016, 283 (14): 2731-2748. doi: 10.1111/febs.13656.
- [5] Wei J, Zhang M, Zhou J. Myeloid-derived suppressor cells in major depression patients suppress T-cell responses through the production of reactive oxygen species [J]. Psychiatry Res, 2015, 228(3): 695-701. doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.002.
- [6] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32 (11): 804-807. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.11.021.
- [7] Todd BL, Moskowitz MC, Ottati A, et al. Stressors, stress response, and cancer recurrence: a systematic review [J]. Cancer Nurs, 2014, 37 (2): 114-125. doi: 10.1097/NCC.0b013e318289a6e2.
- [8] Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment (Review) [J]. Oncol Lett, 2015, 9(4): 1509-1514. doi: 10.3892/ol.2015.2944.
- [9] 茅伟,邱慧敏,余根培,等. 焦虑和抑郁情绪对妇科肿瘤患者细胞免疫功能的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2010, 31(4): 98-101. doi: 10.3969/j.issn.1008-0392.2010.04.024.
- [10] 韩亚光,付华斌,陈峰,等. 抑郁对荷瘤鼠细胞免疫功能影响的

- 初步研究[J]. 华北国防医药, 2008, 20(4):14-16. doi: 10.3969/j.issn.2095-140X.2008.04.006.
- [11] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(3):162-174. doi: 10.1038/nri2506.
- [12] Stasi R, Cooper N, Del PG, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab [J]. Blood, 2008, 112(4):1147-1150. doi: 10.1182/blood-2007-12-129262.
- [13] Wolf D, Sopper S, Pircher A, et al. Treg(s) in Cancer: Friends or Foe? [J]. J Cell Physiol, 2015, 230(11):2598-2605. doi: 10.1002/jcp.25016.
- [14] Vinay DS, Ryan EP, Pawelec G, et al. Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies [J]. Semin Cancer Biol, 2015, 35 Suppl:S185-198. doi: 10.1016/j.semcancer.2015.03.004.
- [15] Protti MP, De Monte L, Monte LD, et al. Tumor antigen-specific CD4+ T cells in cancer immunity: from antigen identification to tumor prognosis and development of therapeutic strategies [J]. Tissue Antigens, 2014, 83(4):237-246. doi: 10.1111/tan.12329.
- [16] 常红, 马洪兵, 向兵, 等. 血液系统恶性疾病患者伴发抑郁障碍的调查及分析[J]. 华西医学, 2005, 20(2):342-343. doi: 10.3969/j.issn.1002-0179.2005.02.085.

(收稿日期:2016-02-26)

(本文编辑:王叶青)

·病例报告·

乙型肝炎干扰素治疗期间合并血栓性血小板减少性紫癜一例

丁磊 钱琤 张宇浩 吴天勤

Hepatitis B complicated with thrombotic thrombocytopenic purpura after interferon treatment: a case report

Ding Lei, Qian Cheng, Zhang Yuhao, Wu Tianqin

Corresponding author: Qian Cheng, Department of Laboratory, 100th Hospital of PLA, Suzhou 215007, China. Email: qiancheng824@126.com

患者,男,37岁。既往有乙型肝炎病史,HBsAg(-),于2015年9月开始应用聚乙二醇干扰素 α -2a治疗(180 μ g/周),2015年12月19日出现PLT轻微下降,精神状态逐渐变差,嗜睡,尿色偏黄,低热,2015年12月23日就诊于当地县医院。检查血常规:WBC $3.69 \times 10^9/L$, HGB 76 g/L, PLT $14 \times 10^9/L$;生化:总胆红素(TBIL)26.7 μ mol/L, ALT 78.6 U/L, AST 58.9 U/L, LDH 732.5 U/L, D-二聚体 1.36 mg/L, 抗核抗体(-)。1周后转入我院,血常规:WBC $7.4 \times 10^9/L$, HGB 62

g/L, PLT $23 \times 10^9/L$;网织红细胞0.066;外周血涂片破碎红细胞21%;尿红细胞(\pm);大便隐血(+);D-二聚体7.5 mg/L(正常参考值0~0.5 mg/L),其余凝血指标基本正常;总胆红素29 μ mol/L(正常参考值5~22 μ mol/L), ALT 60.6 U/L(正常参考值5~40 U/L), AST 56.9 U/L(正常参考值8~40 U/L), LDH 900 U/L(正常参考值100~240 U/L),空腹血糖12.7 mmol/L(正常参考值3.9~6.1 mmol/L);HbsAg(-),乙型肝炎病毒DNA定量<500 IU/ml;血管性血友病因子裂解蛋白酶(ADAMTS13)活性为0,抑制物(+);骨髓检查:有核细胞增生明显活跃,红系比例增高,巨核细胞成熟障碍;流式细胞术:CD19⁺CD20⁺B淋巴细胞占42.8%。诊断:血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。患者入院当天即予以血浆置换(新鲜冰冻血浆置换量2 000 ml,每日1次,连续6 d),第7天复查血常规:WBC $11.67 \times 10^9/L$, HGB 70 g/L, PLT $59 \times 10^9/L$;外周血涂片破碎红细胞7%;LDH 408 U/L。随后每隔2 d血浆置换治疗1次(2 000 ml/次),并逐步减停地塞米松(起始剂量10 mg/d),第12天开始利妥昔单抗治疗(375 mg/m²每周1次,持续4次),同时给予恩替卡韦抗病毒治疗。患者PLT逐步上升,实验室指标基本恢复正常。

讨论:近年来干扰素导致TTP的病例偶有报道,但大多是排除其他诱发因素或经过推理得出的结论。本例患者TTP发生于聚乙二醇干扰素 α -2a治疗乙型肝炎期间,由乙型肝炎病毒诱发还是与聚乙二醇干扰素 α -2a相关尚需探讨。

(收稿日期:2016-05-17)

(本文编辑:徐茂强)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.005

基金项目:国家自然科学基金(81471605、81401358、81501398、81273282);全军医药卫生科研课题重点项目(15ZD009);上海申康基金(SHDC22014014);军队科研基金(BWS14J023、12MA056)

作者单位:215007 苏州,解放军第100医院检验科[丁磊(苏州市吴江区中西医结合医院,215128)、钱琤];血液科、南京军区血液肿瘤治疗中心(张宇浩、吴天勤)

通信作者:钱琤,Email: qiancheng824@126.com