

急性中脑动脉梗死患者血清星形胶质蛋白 S100B 水平检测与梗死体积及预后评估的相关性研究

祝 茜, 马 倩, 邸师红, 代 超, 张永华, 李占君

(宁夏医科大学总医院心脑血管病医院医学检验科, 银川 750001)

摘要: **目的** 探讨血清星形胶质蛋白(S100B)水平在急性中脑动脉梗死患者的梗死体积和预后评估中的临床应用价值。**方法** 选取39例于2019年1月~2020年1月在宁夏医科大学总医院心脑血管病医院神经内科就诊的急性非腔隙中脑动脉梗死患者作为研究对象,并从正常人群中随机抽取40例健康体检者作为对照组。采用免疫荧光法检测患者入院时(0h)和症状发作后24, 48, 72, 96, 120和144h的血清S100B水平,采用改良的Rankin量表评估患者预后情况,使用磁共振成像或计算机断层扫描确定第7天的最终梗死体积。观察对照组、疾病组和疾病组内不同时间点的血清S100B水平与急性中脑动脉梗死疾病之间的关系。**结果** 与对照组相比,患者入院时的S100B血清浓度范围为 $0.12 \pm 0.07 \mu\text{g/L}$ 。S100B AUC的范围为 $196.5 \pm 267.5 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$ 。血清S100B浓度与mRS得分之间具有高度相关性,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。Spearman相关性分析表明48h和72h的S100B检测结果与预后评估($\rho = 0.68, \rho = 0.67$)以及梗死体积($\rho = 0.95, 0.94$)的相关性最高,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。当48h的血清S100B浓度 $\leq 0.37 \mu\text{g/L}$ 时,血清S100B的独立预测功能的灵敏度为0.87,特异度为0.78,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。在包括年龄、性别、病灶、NIHSS评分、血管危险因素和卒中病因的多元逐步逻辑回归模型中,S100B是一种独立的结果预测指标($P < 0.01$)。单变量线性回归分析表明S100B值与最终梗死体积具有显著相关性,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 血清S100B是预测急性中脑动脉梗死患者的功能结局和梗死体积的良好指标和实验室检测手段。

关键词: 血清星形胶质蛋白; 急性中脑动脉梗死; 预后评估; 梗死体积

中图分类号: R743.3; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2021)02-044-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.02.011

Correlation between the Detection of Serum Astrocyte S100B Level and the Infarct Volume and Prognosis in Patients with Acute Middle Cerebral Artery Infarction

ZHU Qian, MA Qian, DI Shi-hong, DAI Chao, ZHANG Yong-hua, LI Zhan-jun

(Department of Clinical Laboratory, Hospital of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750001, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical application value of serum astrocyte (S100B) level in the evaluation of infarct volume and prognosis of patients with acute middle cerebral artery infarction. **Methods** Thirty-nine patients with acute non-lacunar middle cerebral artery infarction who were treated in the Department of Neurology, Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Hospital of Ningxia Medical University General Hospital from January 2019 to January 2020 were selected as the research objects, and 40 cases were randomly selected from the normal population healthy subjects served as a control group. Immunofluorescence method was used to detect the serum S100B level at admission (0 h) and 24, 48, 72, 96, 120 and 144 h after the onset of symptoms, and the improved Rankin scale was used to assess the prognosis of patients, and magnetic resonance imaging or computed tomography to determine the final infarct volume on day 7. Observe the relationship between serum S100B levels and acute middle cerebral artery infarction disease at different time points in the control group, disease group and disease group. **Results** Compared with the control group, the S100B serum concentration range of patients upon admission was $0.12 \pm 0.07 \mu\text{g/L}$. The range of S100B AUC was $196.5 \pm 267.5 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$. There was a high correlation between serum S100B concentration and mRS score, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that the S100B test results at 48h and 72h had the highest correlation with prognostic evaluation ($\rho = 0.68, 0.67$) and

基金项目: 宁夏医科大学校级课题(项目编号: XY2017193)。

作者简介: 祝茜(1986-), 女, 本科学历, 主管检验技师, 研究方向为免疫学检验, E-mail: 527504941@qq.com。

通讯作者: 李占君, E-mail: LZJ1124@163.com。

infarct volume ($\rho = 0.95, 0.94$), and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). When the 48-hour serum S100B concentration $\leq 0.37 \mu\text{g/L}$, the sensitivity and the independent predictive function of serum S100B were 0.87 and 0.78 respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). In a multiple stepwise logistic regression model including age, gender, lesions, NIHSS score, vascular risk factors and stroke etiology, S100B was an independent outcome predictor ($P < 0.01$). Univariate linear regression analysis showed that the S100B value was significantly correlated with the final infarct volume, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Serum S100B is a good index and laboratory test method to predict the functional outcome and infarct volume of patients with acute middle cerebral artery infarction.

Keywords: serum astroglial protein; acute non-lacunar middle cerebral artery infarction; Prognosis; Infarct Volume

急性脑卒中 (acute interventional stroke, AIS) 的发病率占脑血管疾病的 60%~70%, 主要原因是动脉粥样硬化导致的颈内动脉和椎动脉狭窄^[1-2]。脑卒中静脉溶栓治疗研究证明及时溶栓能够得到更好的临床预后, 因此, 缺血性脑卒中的早期诊断成为研究热点。目前缺血性脑卒中的主要诊断方法是 MRI 和 CT 等影像学技术, 但是, 对隐匿的轻度脑卒中和评估轻中度脑卒中的预后来说, 影像学检测具有一定局限性^[3-4]。已有研究证明, 在急性缺血性脑卒中后的最初几天, 外周血中的血清星形胶质蛋白 (serum astroglial protein, S100B) 水平升高^[5-7], 并且血清 S100B 水平与梗死体积和预后之间具有显著相关性^[7-8]。因此, 研究急性脑卒中中的血清 S100B 水平变化, 评估其在急性中脑动脉梗死患者的预后和梗死体积中的价值, 能够为急性脑卒中的实验室诊断提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 1 月 ~ 2020 年 1 月在宁夏医科大学总医院心脑血管病医院神经内科诊疗的 39 例急性非腔隙中脑动脉梗死 (acute non-lacunar middle cerebral artery infarction, ANMCAI) 患者作为研究对象。在发病后 6 h 内入院治疗的患者, 通过头颅 CT, MRI 等检查明确诊断结果。如果患者属磁共振成像禁忌症 ($n = 5$), 则根据计算机断层扫描结果纳入。在患者表现出临床症状后的 24 h, 通过断层扫描对非腔隙中脑动脉梗死体积进行确定。使用脑影像学检查排除双侧病变, 颅内巧合出血, 后循环伴随缺血或中风史的腔隙性脑梗死患者。采用美国国立卫生研究院卒中量表 (the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 对患者神经功能缺损进行量化。并从正常人群中随机抽取 40 例健康体检者作为对照组。其中男性 24 例, 女性 16 例, 平均年龄 58.1 ± 9.7 岁。表 1 列出了研究对象的基本特征。该研究得到医院伦理审查委员会的批准, 并得到所有研究对象的知情许可。

1.2 仪器与试剂 使用市售的单克隆 2 位免疫荧光检测试剂盒 (monoclonal 2-site immunoluminometric assay) 和全自动 LIA-mat 分析仪 (Byk-Sangtec Diagnostica, Dietzenbach, 德国) 测量血清 S100B 浓度。

1.3 方法

1.3.1 标本采集: 按照《全国临床检验操作规程》, 采集健康对照组和实验组患者入院时 (0h) 和症状发作后 24, 48, 72, 96, 120 和 144 h 的静脉血 3 ml。置于有促凝剂的无菌真空采血管中。在 2 h 内, 2 703g 离心 5min。保存于 -80°C 冰箱等待检测。在研究期间有 2 名患者死亡, 因此, 其最终血液收集分别在 96 h 和 120 h 停止。

1.3.2 S100B 蛋白水平测定: 采用免疫荧光法检测血清 S100B 蛋白, 严格按照试剂说明书进行操作。试剂盒的检出限为 $0.02 \mu\text{g/L}$ 。批内与批间变异性分别为 2.8%~6.4% 和 2.2%~8.7%。

1.3.3 患者预后随访: 在脑卒中发生后六个月, 采用改良的 Rankin 量表 (mRS) 评估患者预后情况。6 个月内死亡的患者被评定为 mRS 得分 6 分。预后良好 (mRS 得分 0~2), 预后不良 (mRS 得分 3~5) 或死亡 (mRS 得分 6)。

1.3.4 梗死体积: 在患者脑卒中症状发作后的第 7 天进行的磁共振成像 ($n=25$) 或计算机断层扫描 ($n=12$) 测量梗死体积。在第 4 天和第 6 天死亡的 2 例患者, 未获得随访影像。由两位影像医师独立进行病灶体积的测量, 双盲法测得的平均梗死体积为 $133.2 \pm 157.0 \text{ ml}$, 而非盲法测得的为 $142.6 \pm 171.0 \text{ ml}$ 。

1.4 统计学分析 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。Spearman 相关分析 S100B 与 mRS 得分和梗死体积之间的相关性。采用 ROC 工作特性曲线分析 S100B 值的切点, 并从交叉表中预测脑卒中后 6 个月 (即预后良好 vs 预后不良或死亡) 的二分功能状态的准确性。采用多元逐步逻辑回归分析评估 S100B 是否能够独立预测患者预后状态。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 S100B 检测结果比较 对照组的血清 S100B 浓度水平为 $0.14 \pm 0.03 \mu\text{g/L}$ 。与对照组相比, 患者入院时 (0h) 的血清 S100B 浓度范围为 $0.12 \pm 0.07 \mu\text{g/L}$ 。其中 33 例检测出 S100B 峰值

为 $2.49 \pm 3.41 \mu\text{g/L}$ 。其中峰值出现在脑卒中发生后 24 h 的 8 例, 48 h 的 10 例, 72 h 的 9 例, 96 h 的 3 例和 120 h 的 3 例。S100B 的 AUC 范围为 $196.5 \pm 267.5 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$ 。

2.2 各组的 S100B 浓度与 mRS 得分比较 见表 2。血清 S100B 浓度与 mRS 得分之间具有高度相关性, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。在包括年龄、性别、病灶、NIHSS 评分、血管危险因素和卒中病因的多元逐步逻辑回归模型分析见表 3。S100B 是一个独立的结果预测指标, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3 各组 S100B 检测结果与最终梗死体积比较 见表 4, 图 1。所有脑卒中患者的最终梗死体积为 $150.5 \pm 172.3 \text{ ml}$ 。表中 S100B 值与最终梗死体积之间均呈正相关, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.01$)。图中表示第 48h 的 S100B 检测值, AUC 和峰值的散点图以及相应的回归曲线。

表 1 急性脑中动脉梗死患者的基本特征 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

类别	特征	结果
基本特征	年龄 (年)	69.1 ± 11.5
	女性	14 (35.9)
	左中脑动脉区	21 (53.8)
	入院时间 (h)	1.7 ± 1.1
	首次脑部扫描时间 (h)	2.5 ± 1.4
血管危险因素	美国国立卫生研究院卒中量表评分	14.8 ± 6.3
	动脉高压	28 (71.8)
	糖尿病	8 (20.5)
	心房纤颤	20 (51.3)
	高胆固醇血症	11 (28.2)
中风病因	心脏栓塞	24 (61.5)
	大血管疾病	11 (28.2)
	其他或未知	4 (10.3)
治疗	溶栓	20 (51.3)
	机械通气	22 (56.4)

表 2 各组 S100B 检测结果与预后结果的比较

变量	相关性		精确度				
	Spearman ρ	P 值	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	P 值
0h	0.53	0.001	0.93	0.61	0.61	0.93	0.001
4 h	0.61	<0.001	0.80	0.74	0.67	0.85	<0.001
48 h	0.68	<0.001	0.87	0.78	0.72	0.90	<0.001
72 h	0.67	<0.001	0.87	0.78	0.72	0.90	<0.001
96 h	0.61	<0.001	0.93	0.74	0.70	0.94	<0.001
120 h	0.60	<0.001	0.93	0.82	0.76	0.95	<0.001
144 h	0.53	<0.001	1.00	0.70	0.68	1.00	<0.001
ROC	0.67	<0.001	0.93	0.74	0.70	0.94	<0.001
峰值	0.67	<0.001	0.93	0.74	0.70	0.94	<0.001

表 3 多元逐步 Logistic 回归分析模型

变量	指数 (β) (95% 置信区间)	P 值
模型 1 年龄	1.15 (1.02~1.30)	0.02
48 h/S100B	13.9 (1.35~144.17)	0.03
模型 2 年龄	1.29 (1.02~1.65)	0.04
S100B 曲线下面积	1.07 (1.00~1.13)	0.04

3 讨论

S100B 是一种酸性钙结合蛋白, 主要存在于成熟血管周围的星形胶质细胞中。在中枢神经系统的细胞中主要表达在少突胶质细胞和神经祖细胞^[9]。研究表明损伤发生后, 脑组织缺血、缺氧会严重破坏血脑屏障。星形胶质细胞分泌的 S100B 通过蛛网

膜绒毛直接从脑脊液释放到外周血液循环, 因此, 脑脊液与血清中的 S100B 水平呈现正相关性^[10]。前瞻性研究表明, 患有神经系统疾病 (包括缺血性脑卒中、颅内出血、蛛网膜下腔出血等) 的患者血清 S100B 水平与脑损伤程度之间存在正相关性^[11]。与梗死体积较小的患者相比, 脑梗死体积较大的患者的血清 S100B 水平明显增加, 其可能原因是大面积梗死伴随大量的神经胶质细胞死亡, 这使得释放入血的 S100B 总量增加^[12]。在严重脑损伤的患者中, 血清 S100B 水平在第 3 天至第 4 天达到峰值, 而中等程度脑损伤的患者, 血清 S100B 水平在第 2 天达到峰值, 这也表明 S100B 与脑损伤程度具有相关性。

表4 S100B 检测结果与最终梗死体积的比较

变量	相关性		精确度		
	Spearman ρ	P 值 [*]	回归系数 (95% 置信区间)	相关系数	P 值 [*]
0h	0.47	0.003	1.5 (0.5~2.5)	0.47	0.004
24 h	0.85	<0.001	1.0 (0.8~1.3)	0.84	<0.001
48 h	0.95	<0.001	1.0 (0.9~1.1)	0.95	<0.001
72 h	0.94	<0.001	1.0 (0.8~1.1)	0.93	<0.001
96 h	0.91	<0.001	0.9 (0.8~1.0)	0.3	<0.001
120 h	0.91	<0.001	0.9 (0.8~1.0)	0.93	<0.001
144 h	0.91	<0.001	1.0 (0.8~1.1)	0.92	<0.001
ROC	0.96	<0.001	1.0 (0.9~1.1)	0.95	<0.001
峰值	0.94	<0.001	1.0 (0.9~1.1)	0.95	<0.001

注: * $P < 0.001$ 表示差异具有统计学意义。

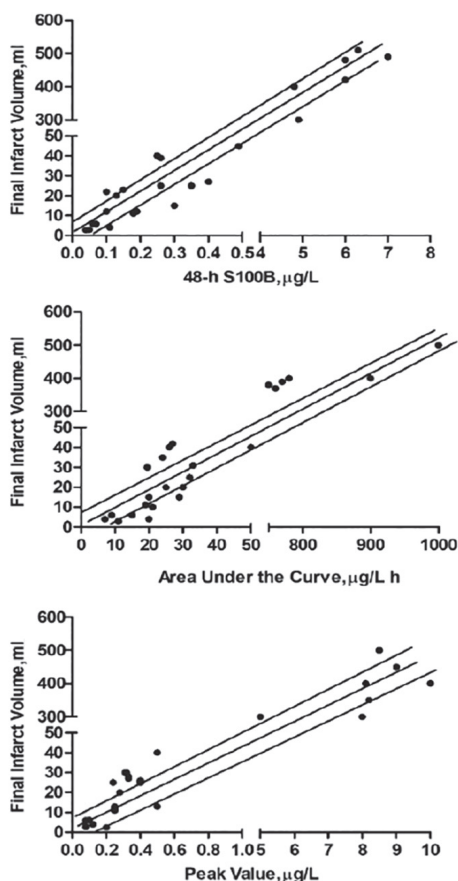


图1 脑卒中后第48h的梗死体积与S100B含量的散点图

S100B 是S100B 蛋白家族成员中的一类小分子EF 手型钙离子结合蛋白^[13-14]。ASTRAND^[15] 等认为S100B 是最能反映脑损伤程度的特异性蛋白。本研究通过对39 例急性中脑动脉梗死患者的S100B 蛋白水平分析,与对照组相比,在损伤初期的脑卒中患者的血清S100B 水平没有明显升高,无统计学差异($P > 0.05$)。随着病情的发展,S100B 水平逐渐升高,其中峰值出现时间接近48 h 到72 h,这表

明外周血S100B 水平的变化与脑损伤程度和病情发展呈正相关,S100B 水平升高表示病情进展加重。此外,我们进一步对患者的预后状态进行随访分析,其中9 例患者死亡,14 例患者中度或重度残疾,其余15 例患者轻度残疾或无症状,并且血清S100B 浓度与mRS 得分之间高度相关($P < 0.01$),结果表明S100B 水平与患者的预后具有显著相关性,由此可以预测S100B 浓度越高,预后越差。

进一步来说,对于一些急性中脑动脉梗死患者来说,虽然影像学检查无法发现明显的梗死区域,但是患者的血清S100B 水平显著升高,这表明S100B 的检测可能成为急性中脑动脉梗死的一种辅助的实验室诊断手段,并且具有较高的灵敏度与特异度。朱娜等^[16] 也发现轻型颅脑损伤中的S100B 水平明显升高,这与我们研究相一致。此外,我们发现血清S100B 水平与最终梗死体积显著相关($P < 0.01$),这表明通过血清的S100B 水平能够侧面反映急性中脑动脉梗死的患者的脑梗死体积大小,并且可以对患者预后情况进行评估。

综上所述,血清S100B 水平在急性中脑动脉梗死中升高且与梗死体积大小和预后状态相关。因此,检测血清S100B 水平对预测急性中脑动脉梗死的预后发展和梗死体积有一定的临床价值,有望将血清水平建立为易于检测,廉价且有效的实验室指标。

参考文献:

- ABE A, OTA T, UEDA M, et al. Tokyo metropolitan stroke emergency medical services for interventional stroke treatment: the Tama-REgistry of acute thrombectomy (TREAT) study[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2020, 29(6): 104752.
- 樊春荔,何燕娟.缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作患者血清miR-23b-3p 水平变化的比较研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020, 35(5):51-54, 123.

FAN Chunli, HE Yanjuan. Altered levels of serum

- miR-23b-3p in patients with ischemic stroke and transient ischemic attack [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(5): 51-54, 123.
- [3] 郭凯. MR弥散加权成像与CT灌注在急性缺血性脑卒中诊断中的应用价值 [J]. 现代医药卫生, 2020, 36(9): 1377-1379.
- GUO Kai. The value of MR diffusion weighted imaging and CT perfusion in the diagnosis of acute ischemic stroke [J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2020, 36(9): 1377-1379.
- [4] 高宏娥, 李荫桂, 黄海云, 等. 缺血性脑卒中患者血浆脂蛋白相关磷脂酶A2测定的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 58-60, 64.
- GAO Honge, LI Yingui, HUANG Haiyun, et al. Clinical significance of plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 detecting in patients with ischemic cerebral stroke [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(2): 58-60, 64.
- [5] KIM J S, YOON S S, KIM Y H, et al. Serial Measurement of interleukin-6, transforming growth factor-beta, and S-100 protein in patients with acute stroke [J]. Stroke, 1996, 27(9): 1553-1557.
- [6] 邓凯, 许薇, 李燕. 缺血性脑卒中患者血浆vWF:Ag和S100B检测的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 52-54, 58.
- DENG Kai, XU Wei, LI Yan. Clinical application of detection of plasma vWF:Ag and S100B in ischemic cerebral apoplexy disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 52-54, 58.
- [7] LIU Yidong, MYRVANG H K, DEKKER L V. Annexin A2 complexes with S100 proteins: structure, function and pharmacological manipulation [J]. British Journal of Pharmacology, 2015, 172(7): 1664-1676.
- [8] WANG Jiaan, WU Xicai, TIAN Yufeng, et al. Dynamic changes and diagnostic and prognostic significance of serum PCT, hs-CRP and S-100 protein in central nervous system infection [J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2018, 16(6): 5156-5160.
- [9] MAKOVEC M, KERIN K, SKITEK M, et al. Association of biomarker S100B and cerebral oximetry with neurological changes during carotid endarterectomy performed in awake patients [J]. VASA - Zeitschrift für Gefässkrankheiten. Journal for Vascular Diseases, 2020, 49(1): 1-9.
- [10] MOSS B P, PATEL D C, TAVEE J O, et al. Evaluating S100B as a serum biomarker for central neurosarcoidosis [J]. Respiratory Medicine, 2020, 162: 105855.
- [11] JONES C, HARMON C, MCCANN M, et al. S100B outperforms clinical decision rules for the identification of intracranial injury on head CT scan after mild traumatic brain injury [J]. Brain Injury, 2020, 34(3): 407-414.
- [12] LU Yulan, WANG Rong, HUANG Huatuo, et al. Association of S100B polymorphisms and serum S100B with risk of ischemic stroke in a Chinese population [J]. Scientific Reports, 2018, 8(1): 495-506.
- [13] ZHANG Jinhua, LI Jiangkun, MA Lili, et al. RNA interference-mediated silencing of S100B improves nerve function recovery and inhibits hippocampal cell apoptosis in rat models of ischemic stroke [J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2018, 119(10): 8095-8111.
- [14] BEAUDEUX J L, LARIBI S. S100B protein serum level as a biomarker of minor head injury [J]. Annales de Biologie Clinique, 2013, 71(1): 71-78.
- [15] ASTRAND R, UNDÉN J. Clinical use of the Calcium-Binding S100B protein, a biomarker for head injury [J]. Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.), 2019, 1929: 679-690.
- [16] 朱娜, 陈博, 张小艳, 等. 血清S100-β蛋白对闭合性颅脑损伤患者诊断及预后临床价值的研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 59-61.
- ZHU Na, CHEN Bo, ZHANG Xiaoyan, et al. Clinical value of serum S100-beta protein in the diagnosis and prognosis of patients with closed craniocerebral injury [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 59-61.

收稿日期: 2020-05-22

修回日期: 2020-12-29

(上接第5页)

- [42] BELLO-MONROY O, MATA-ESPINOSA D, ENRÍQUEZ-CORTINA C, et al. Hepatocyte growth factor enhances the clearance of a multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strain by high doses of conventional chemotherapy, preserving liver function [J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(2): 1637-1648.
- [43] CHILUKOTI N, KUMAR C M, MANDE S C. GroEL2 of *Mycobacterium tuberculosis* reveals the importance of structural pliability in chaperonin function [J]. Journal of Bacteriology, 2016, 198(3): 486-497.
- [44] SAHU N U, SINGH V, FERRARIS D M, et al. Hit discovery of *Mycobacterium tuberculosis* inosine 5'-monophosphate dehydrogenase, GuaB2, inhibitors [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2018, 28(10): 1714-1718.
- [45] WASHBURN A, ABDEEN S, OVECHKINA Y, et al. Dual-targeting GroEL/ES chaperonin and protein tyrosine phosphatase B (PtpB) inhibitors: A polypharmacology strategy for treating *Mycobacterium tuberculosis* infections [J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019, 29(13): 1665-1672.
- [46] SUAREZ G V, MELUCCI GANZARAIN C D, VECCHIONE M B, et al. PD-1/PD-L1 pathway modulates macrophage susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis* specific CD8(+) T cell induced death [J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 187.

收稿日期: 2020-08-03

修回日期: 2020-09-10