

本文引文格式:杜晓晨,戴进,陈建雷,等. sB7H3在盲肠结扎穿孔脓毒症小鼠模型的表达特征及其意义[J]. 右江民族医学院学报, 2024, 46(4): 503-507.

【论著与临床报道】

sB7H3在盲肠结扎穿孔脓毒症小鼠模型的表达特征及其意义

杜晓晨^{1,2}, 戴进³, 陈建雷³, 陈晨³, 华军^{1,2}

- 江苏省苏州市吴江区儿童医院急诊科, 江苏 苏州 215200;
- 苏州大学附属儿童医院急重症医学科, 江苏 苏州 215025;
- 江苏省苏州市吴江区儿童医院外科, 江苏 苏州 215200

摘要:目的 探索 sB7H3 在盲肠结扎穿孔(CLP)脓毒症小鼠血清表达特征及其意义。方法 CLP 法建立模型, 50 只健康昆明小鼠随机分为 CLP 组(术后 12 h、术后 24 h 和术后 48 h)、假手术组和对照组。CLP 组、假手术组和对照组每组 10 只小鼠。术后 12 h、24 h 和 48 h 分别选取不同组别小鼠; 先摘眼球取血, 再收集腹腔灌洗液送培养。ELISA 法检测血清 C 反应蛋白(CRP)、纤维蛋白原(FIB)和 sB7H3 水平。**结果** CLP 组 CRP 和 sB7H3 均高于相应的对照组和假手术组 ($P < 0.05$), CLP 组 FIB 均低于相应的对照组和假手术组 ($P < 0.05$)。CLP 组内, 术后 48 h CRP 均高于术后 12 h 和术后 24 h ($P < 0.05$), 但术后 12 h 和术后 24 h 间 CRP 差异无统计学意义。CLP 组内, 术后 48 h FIB 低于术后 12 h 和术后 24 h ($P < 0.05$), 但术后 12 h 和术后 24 h FIB 间差异无统计学意义。CLP 组内, 术后 48 h sB7H3 均高于术后 12 h 和术后 24 h ($P < 0.05$), 术后 24 h sB7H3 也显著高于术后 12 h ($P < 0.05$)。CLP 组腹腔灌洗液培养结果均为阳性, 对照组和假手术组腹腔灌洗液培养结果均为阴性。**结论** 盲肠结扎穿孔小鼠模型是研究脓毒症的可靠动物模型, sB7H3 可能参与脓毒症进展。

关键词:盲肠结扎穿孔模型; 脓毒症; 小鼠; sB7H3

中图分类号:R631 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-5817(2024)04-0503-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2024.04.008

Expression characteristics and significance of sB7H3 in mice with cecal ligation and puncture-induced sepsis

DU Xiaochen^{1,2}, DAI Jin³, CHEN Jianlei³, CHEN Chen³, HUA Jun^{1,2}

- Department of Emergency, Suzhou Wujiang District Children's Hospital, Suzhou 215200, Jiangsu, China;
- Department of Emergency and Intensive Care Unit, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025, Jiangsu, China;
- Department of Surgery, Suzhou Wujiang District Children's Hospital, Suzhou 215200, Jiangsu, China

Abstract: **Objective** To explore the expression characteristics and significance of sB7H3 in serum of mice with sepsis induced by cecal ligation and perforation(CLP). **Methods** A mouse model of sepsis was established by CLP. Fifty healthy Kunming mice were randomly divided into CLP group (12 h, 24 h and 48 h after operation), sham operation group and control group. Each group consisted of 10 mice. Mice from different groups were selected at 12 h, 24 h and 48 h after operation, blood was extracted from eyeballs firstly and then peritoneal lavage fluid was collected for culture. The levels of C reactive protein(CRP), fibrinogen(FIB) and sB7H3 in the serum were detected by ELISA. **Results** The levels of CRP and sB7H3 in the CLP group were higher than those in the corresponding control and sham operation groups ($P < 0.05$), and the FIB levels of

基金项目:江苏省苏州市吴江区“科教兴卫”项目(WWK202017)

第一作者:杜晓晨, 主任医师, 研究方向: 儿科危重症, E-mail: dxcalp@126.com

通讯作者:华军, 主任医师, 研究方向: 儿科危重症, E-mail: hua1970_sz@163.com

CLP group were lower than those of the corresponding control group and sham operation group ($P < 0.05$). In the CLP group, CRP levels at 48 h after operation were higher than those at 12 h and 24 h after operation ($P < 0.05$), but there was no significant difference between CRP levels at 12 h and 24 h after operation. In the CLP group, FIB levels at 48 h after operation were lower than those at 12 h and 24 h after operation ($P < 0.05$), but there was no significant difference between 12 h and 24 h. Within the CLP group, sB7H3 levels at 48 h after operation were higher than those at 12 h and 24 h after operation ($P < 0.05$), and sB7H3 levels at 24 h after operation were significantly higher than those at 12 h after operation ($P < 0.05$). The culture results of peritoneal lavage fluid in the CLP group were all positive, while those in the control and sham operation groups were all negative. **Conclusion** CLP mouse model is a reliable animal model for the study of sepsis and sB7H3 may be involved in the progression of sepsis.

Key words: cecal ligation and perforation model; sepsis; mouse; sB7H3

脓毒症是由于宿主对感染反应失调而引起的危及生命的器官功能障碍。尽管学者们不断增进对脓毒症的发病机制的理解,持续创新血流动力学监测手段和推广标准化治疗策略;但它仍然是目前全球范围内重要的医疗保健问题。脓毒症的发病率和死亡率在新生儿、婴幼儿和老年人中最高^[1]。最新国内ICU的大规模调查结果显示,腹部是脓毒症第二位感染部位,达26.6%^[2]。共刺激及其调节网络在调节机体对感染的免疫应答中起着关键作用,广泛参与免疫应答有效启动、适度效应和适时中止。目前有大量共刺激信号通路,B7-CD28信号通路是最先发现和最经典的共刺激信号通路,也是其他共刺激信号通路的范例^[3]。B7H3是属于B7家族的免疫调节分子,已被证实定位于细胞内的细胞核、细胞质或细胞膜,细胞外也以具有功能活性的可溶性形式sB7H3存在^[4]。既往B7H3脓毒症相关研究结果^[5]表明:sB7H3显著增强脂多糖和细菌脂蛋白诱导的NF- κ B激活和炎症反应,脓症患者血浆中sB7H3显著升高且提示预后不良。盲肠结扎穿孔(cecal ligation and perforation,CLP)是脓毒症研究的金标准,也是目前用于脓毒症研究应用最广泛的动物模型^[6]。深入研究sB7H3在脓毒症中表达特征及其临床意义,对于脓毒症的临床诊治具有重要的指导意义。本研究旨在建立脓毒症模型的基础上,观察sB7H3在脓毒症不同阶段的表达特征和临床意义,以期进一步改善儿童脓毒症诊疗现状。

1 材料与方法

1.1 实验动物与材料 选用SPF级雄性昆明(KM)小鼠,体重30~35 g,购自辽宁长生生物技术股份有限公司[动物生产许可证号:SCXK(辽)2020-0001]。75%乙醇购自安徽安特食品有限公司,鼠CRP试剂盒、鼠FIB试剂盒和鼠sB7H3试剂盒均购自上海鑫乐生物科技有限公司。本研究通过本院伦理委员会审核(批准号2020006)。

1.2 实验分组与模型制作 50只小鼠按随机(随机

数字表法)分为CLP组($n = 30$)、假手术组($n = 10$)和对照组($n = 10$)。经典方法^[6]制作脓毒症小鼠模型,吸入性麻醉剂异氟烷麻醉后,无菌4号丝线紧紧结扎盲肠远端1/2处,并用7号针头在已结扎盲肠远端中央处贯通穿刺。挤出少许粪便,然后在不使盲肠粪便扩散到腹壁伤口边缘的情况下,将盲肠重新放到腹腔内,即为CLP脓毒症模型;假手术组仅仅开腹,分离盲肠取出再将其放回腹腔,缝合消毒;正常对照组不做手术处理,仅皮下注射预热的37℃生理盐水。

1.3 标本采集和处理 术后12 h、24 h和48 h分别选取不同组别小鼠(对照组、假手术组和手术组)。先摘眼球取血,然后收集腹腔灌洗液并送培养。血液标本经3 000 r/min,离心5 min,分离血清至1 mL EP管中,-80℃冻存。5 mL无菌生理盐水灌洗小鼠腹腔,收集腹腔灌洗液注入血培养瓶后置血培养箱(BD FX-200)培养。血培养报阳后再进行分离鉴定。

1.4 ELISA法检测血清C反应蛋白(C reactive protein,CRP)、纤维蛋白原(fibrinogen,FIB)和sB7H3水平 采用ELISA试剂盒检测该因子水平,严格按照试剂盒操作说明书操作。建立标准曲线,酶标仪测定450 nm处吸光度,根据标准曲线读取样品中CRP、FIB和sB7H3浓度。

1.5 统计学方法 所有数据采用SPSS 26.0进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示。组间和组内总体均数比较均采用方差分析,随后进行两两比较均采用Turkey检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。数据可视化所用软件GraphPad Prism 9.0。

2 结果

2.1 各组小鼠的一般状态观察 对照组:反应敏捷,精神、食欲、大小便均正常,毛发均匀光泽。假手术组:术后1.5 h左右苏醒,苏醒后精神较好,小鼠大多舔舐伤口,能自由进行取食、饮水等活动。CLP组:苏醒时间较假手术组相差不大,术后6 h出现身体蜷缩、活动和进食明显减少、进水频率较高、对外界反应较迟钝和

呼吸频率加快。大部分小鼠扎堆取暖,排便部分呈现黏着状态。

2.2 不同组别小鼠 12 h、24 h 和 48 h CRP 比较
CLP 组 CRP 均高于对应各时点的对照组和假手术组

($P < 0.05$)。CLP 组内,术后 48 h CRP 高于术后 12 h 和术后 24 h($P < 0.05$),但术后 12 h 和术后 24 h 的 CRP 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 不同组别小鼠 12 h、24 h 和 48 h CRP 比较

单位: $\mu\text{g/mL}$

组别	12 h	24 h	48 h	F	P
对照组	132.27 \pm 0.59	129.55 \pm 1.19	128.17 \pm 3.21	2.964	0.117
假手术组	130.39 \pm 1.76	129.39 \pm 3.08	131.74 \pm 1.15	1.155	0.368
CLP 组	139.51 \pm 4.36 ^{ab}	140.03 \pm 3.41 ^{ab}	145.53 \pm 3.01 ^{abcd}	8.381	0.001
F	9.371	21.458	70.896		
P	0.003	<0.001	<0.001		

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。②与对照组比较,a: $P < 0.05$;与假手术组比较,b: $P < 0.05$;CLP 组内与 12 h 组比较,c: $P < 0.05$;与 24 h 组比较,d: $P < 0.05$ 。

2.3 不同组别小鼠 12 h、24 h 和 48 h FIB 比较
CLP 组 FIB 均低于对应各时点的对照组和假手术组($P < 0.05$)。CLP 组内,术后 48 h FIB 低于术后 12 h

和术后 24 h($P < 0.05$),但术后 12 h 和术后 24 h 的 FIB 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 不同组别小鼠 12 h、24 h 和 48 h FIB 比较

单位: mg/mL

组别	12 h	24 h	48 h	F	P
对照组	10.58 \pm 0.46	11.67 \pm 0.75	11.50 \pm 1.45	0.950	0.431
假手术组	12.27 \pm 0.62	11.07 \pm 0.91	12.24 \pm 2.29	0.563	0.593
CLP 组	6.09 \pm 2.03 ^{ab}	5.05 \pm 0.89 ^{ab}	3.17 \pm 0.91 ^{abcd}	11.424	<0.001
F	18.815	98.265	86.122		
P	<0.001	<0.001	<0.001		

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。②与对照组比较,a: $P < 0.05$;与假手术组比较,b: $P < 0.05$;手术组内与 12 h 组比较,c: $P < 0.05$;与 24 h 组比较,d: $P < 0.05$ 。

2.4 不同组别小鼠 12 h、24 h 和 48 h sB7H3 比较
CLP 组 sB7H3 均高于相应各时点对照组和假手术组($P < 0.05$)。CLP 组内,术后 48 h sB7H3 高于术后

12 h 和术后 24 h($P < 0.05$),术后 24 h sB7H3 也高于术后 12 h($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同组别小鼠 12 h、24 h 和 48 h sB7H3 比较

单位: ng/mL

组别	12 h	24 h	48 h	F	P
对照组	37.70 \pm 2.33	31.06 \pm 6.17	33.49 \pm 4.30	1.670	0.255
假手术组	34.60 \pm 4.42	35.04 \pm 1.67	31.00 \pm 7.63	0.562	0.594
CLP 组	53.20 \pm 4.96 ^{abd}	64.68 \pm 4.20 ^{abc}	70.35 \pm 3.66 ^{abcd}	41.255	<0.001
F	26.505	102.201	138.215		
P	<0.001	<0.001	<0.001		

注:①表内计量资料数据以($\bar{x}\pm s$)表示。②与对照组比较,a: $P < 0.05$;与假手术组比较,b: $P < 0.05$;CLP 组内与 12 h 组比较,c: $P < 0.05$;与 24 h 组比较,d: $P < 0.05$ 。

2.5 脓毒症小鼠腹腔培养结果 CLP 术后组小鼠腹腔培养均为阳性,培养结果分别为大肠杆菌、变形杆菌和链球菌;对照组和假手术组腹腔培养均为阴性。

3 讨论

共刺激信号及共刺激分子是由 Brestcher 和 Cohn 在 T-B 细胞作用的双信号活化模式以及 CD28/B7 分子功能研究的基础上提出并证实。基因组学和系统生

物学分析结果显示,CD28/B7 信号途径广泛存在于脊椎动物体内,而且还在不断进化^[7]。共刺激信号对于决定 T 细胞对抗原反应的程度至关重要,已知这些信号决定了随后的适应性免疫反应的调节,共刺激信号的这种调节作用在感染性疾病中同样重要而且值得进一步探索^[8]。

脓毒症是一种炎症和免疫反应失调的动态紊乱。脓症患者存在异质性,目前临床上还没有有效的脓毒症治疗方案。基于脓症患者个体免疫学特征的个体化免疫治疗是一种合理且有前途的治疗选择^[9],已有同步进行的动物研究和前瞻性病例对照研究结果显示,共刺激分子 B7 家族成员参与脓毒症淋巴细胞凋亡和免疫抑制。这也表明共刺激分子不仅有可能是诊断脓毒症诱导免疫抑制的潜在生物标志物,而且有可能成为脓毒症免疫抑制的治疗靶点^[10]。既往研究^[5]仅提示 sB7H3 在脓毒症中升高,但其在脓毒症不同阶段的表达特征和临床意义并不清楚。

动物模型是理解人类健康和研发人类疾病治疗手段的基础。现有的脓毒症动物模型根据建立方法不同,可分为:①细菌/真菌注射模型;②细菌凝块植入模型;③内毒素模型;④腹腔内脓毒症模型;⑤二次打击模型;⑥特定遗传背景模型;⑦人源化小鼠模型。相对于其他方法,腹腔内脓毒症模型被认为是最接近人类的脓毒症模型。腹腔内脓毒症模型根据具体操作方法不同又分为 CLP、盲肠浆液腹腔注射模型和升结肠支架置入腹膜炎模型。相比较而言,CLP 既简单又能反映多微生物脓毒症,而升结肠支架置入腹膜炎模型操作更为复杂^[11]。CLP 通过破坏肠道屏障诱导小鼠脓毒症,导致肠道菌群在腹腔内持续扩散并进入血流,引发全身炎症反应综合征和多器官功能障碍。另有学者将白介素 6、白介素 10 和肿瘤坏死因子等脓毒症相关炎症生物标记物用于评价 CLP 造模的脓毒症小鼠,结果显示:CLP 模型与人类脓毒症具有高度的临床相关性,表现出超敏反应和免疫相关的多重组织损伤;并且该模型可以看到脓毒症免疫反应从早期全身炎症反应综合征向代偿性抗炎反应综合征的转变。因此,脓毒症 CLP 小鼠模型具有操作简单、稳定性高、重现性高的特点,是研究人类脓毒症和检测抗炎药物的理想工具^[12]。

CRP 是一种急性期炎症蛋白,当机体受到炎症刺激(如微生物入侵或组织损伤)时由肝脏合成。CRP 的变化可以反映炎症水平的程度;不仅可作为判断感染、炎症和损伤的重要指标,而且有利于脓毒症患者的疗效检测^[13]。另有研究结果表明,CRP 不仅是炎症或感染的标志物,而且是炎症过程的重要调节因子。CRP 通过激活补体系统、诱导细胞凋亡、调控巨噬细

胞吞噬,释放一氧化氮和生成细胞因子等多途径调控炎症和宿主对感染的反应^[14]。FIB 同样也是一种急性期反应物,在感染早期升高。脓毒症诱导的凝血功能障碍是脓毒症的一个标志,它导致微血管广泛血栓形成,FIB 也随着凝血功能障碍的进展而进行性下降。2020 年儿童脓毒症临床研究结果显示,死亡组入院时的 FIB 水平明显低于存活组,而且其死亡率随着 FIB 水平的降低而逐渐增加,这就说明了 FIB 是有价值的脓毒症预后生物标记物^[15]。本研究中 CLP 组小鼠出现纳差、呼吸增快、反应迟钝、CRP 升高和 FIB 降低,说明 CLP 小鼠模型能够较好地体现脓毒症不同的发展过程。

本研究结果显示,术后 48 h CRP/FIB 显著高于/低于 12 h 和 24 h,但术后 12 h 和 24 h 间的 CRP/FIB 差异无统计学意义。然而 CLP 组的 sB7H3 呈现随着时间逐渐升高的趋势,而且不同时间节点之间的差异均有显著性。既往成人脓毒症研究^[5]结果显示,脂多糖、肿瘤坏死因子或干扰素- γ 能够刺激人单核细胞导致 sB7H3 释放显著增加,而肿瘤坏死因子的刺激效应最为强烈。肿瘤坏死因子刺激人单核细胞释放 sB7H3 的时间-响应曲线显示:8 h 后可检测到培养基中释放的 sB7H3,48 h 后达到峰值。sB7H3 不能单独诱导肿瘤坏死因子等促炎细胞因子释放;然而 sB7H3 能以剂量依赖的方式显著增强脂多糖和细菌脂蛋白刺激的肿瘤坏死因子等促炎因子的释放。这就表明,sB7H3 通过增加脂多糖和细菌脂蛋白刺激促炎细胞因子释放,参与单核/巨噬细胞介导的炎症反应,从而促进脓毒症的发展。另外,本课题组前期进行了 sB7H3 在儿童急性阑尾炎的表达特征和临床意义研究^[16],结果表明 sB7H3 是儿童急性阑尾炎患儿中唯一与阑尾组织病理学程度显著相关的生物标记物;而且儿童急性阑尾炎患儿血浆 sB7H3 水平与肿瘤坏死因子水平呈正相关。这就说明 sB7H3 同样参与儿童急性阑尾炎的疾病进展,而 CLP 脓毒症模型正好与儿童急性阑尾炎临床过程相似,均是通过腹膜炎导致脓毒症。

综上,本研究发现 CLP 小鼠模型能够模拟类似临床的脓毒症发展过程,是研究脓毒症的可靠动物模型。sB7H3 参与脓毒症进展,而且有可能成为有价值的脓毒症生物标记物。

参考文献:

- [1] JIA W Y,ZHANG X,SUN R Y, et al. Value of modified qSOFA, glucose and lactate in predicting prognosis in children with sepsis in the PICU[J]. *Ann Med*, 2024, 56(1): 2337714.
- [2] XIE J F,WANG H L,KANG Y, et al. The epidemiology

- of sepsis in Chinese ICUs: a national cross-sectional survey[J]. Crit Care Med, 2020, 48(3): e209-e218.
- [3] SCHILDBERG F A, LLEIN S R, FREEMAN G J, et al. Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family[J]. Immunity, 2016, 44(5): 955-972.
- [4] KOUMPRENTZIOTIS I A, THEOCHAROPOULOS C, FOTEINOU D, et al. New emerging targets in cancer immunotherapy: the role of B7-H3 [J]. Vaccines (Basel), 2024, 12(1): 54-81.
- [5] ZHANG G B, WANG J, KELLY J, et al. B7-H3 augments the inflammatory response and is associated with human sepsis[J]. J Immunol, 2010, 185(6): 3677-3684.
- [6] RITTIRCH D, HUBERLANG M S, FLIERL M A, et al. Immunodesign of experimental sepsis by cecal ligation and puncture[J]. Nat Protoc, 2009, 4(1): 31-36.
- [7] HANSEN J D, DU PASQUIER L, LEFRANC M P, et al. The B7 family of immunoregulatory receptors: a comparative and evolutionary perspective[J]. Mol Immunol, 2009, 46(3): 457-472.
- [8] PINTO B F, MEDEIROS N I, FONTES-CAL T C M, et al. The role of co-stimulatory molecules in chagas disease [J]. Cells, 2018, 7(11): 200-220.
- [9] CAO M, WANG G Z, XIE J F. Immune dysregulation in sepsis: experiences, lessons and perspectives [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 465-476.
- [10] WANG J F, LI J B, ZHAO Y J, et al. Up-regulation of programmed cell death 1 ligand 1 on neutrophils may be involved in sepsis-induced immunosuppression: an animal study and a prospective case-control study[J]. Anesthesiology, 2015, 122(4): 852-863.
- [11] CAI L, RODGERS E, SCHOENMANN N, et al. Advances in rodent experimental models of sepsis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(11): 9578.
- [12] LI J L, LI G, JING X Z, et al. Assessment of clinical sepsis-associated biomarkers in a septic mouse model[J]. J Int Med Res, 2018, 46(6): 2410-2422.
- [13] 巴正, 卓栋. 降钙素原、血清淀粉样蛋白 A 和超敏 C 反应蛋白在泌尿系结石术后脓毒症的诊断价值[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(1): 66-70.
- [14] SPROSTON N R, ASHWORTH J J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection[J]. Front Immunol, 2018, 9: 754-765.
- [15] TANG X M, SHAO L J, DOU J Y, et al. Fibrinogen as a prognostic predictor in pediatric patients with sepsis: a database study [J]. Mediators Inflamm, 2020, 2020: 9153620.
- [16] DU X C, CHEN Y, ZHU J, et al. sB7H3 in children with acute appendicitis: its diagnostic value and association with histological findings [J]. J Immunol Res, 2020, 2020: 2670527.

收稿日期: 2024-04-03; 修回日期: 2024-05-13

(上接第 485 页)

- [11] 刘思峰. 灰色系统理论及其应用[M]. 9 版. 北京: 科学出版社, 2021: 1-387.
- [12] 刘思峰, 曾波, 刘解放, 等. GM(1,1)模型的几种基本形式及其适用范围研究[J]. 系统工程与电子技术, 2014, 36(3): 501-508.
- [13] 秦利娟, 王婷, 宋育玲. 2003—2020 年郑州市二七区 HIV/AIDS 病例流行特征及灰色 GM(1,1)模型预测 [J]. 现代疾病预防控制, 2023, 34(8): 591-595.
- [14] 叶璟, 李炳军, 刘芳. 弱化缓冲算子对 GM(1,1)模型的预测效应及适用性列[J]. 系统工程理论与实践, 2014, 34(9): 2364-2371.
- [15] 袁苑, 谭唯, 张燕, 等. 新型冠状病毒感染流行对深圳市 HIV/AIDS 病例报告及检测工作的影响[J]. 中国艾滋病性病, 2023, 29(3): 268-272.
- [16] 孙静, 冯金保, 张小鹏, 等. 1997—2022 年合肥市 HIV/AIDS 流行特征分析[J]. 热带病与寄生虫学, 2023, 21(4): 216-219, 237.
- [17] 周晓林, 陈盼盼, 张勇, 等. 2013—2022 年上海市浦东新区男性人群艾滋病流行特征分析[J]. 中国初级卫生保健, 2023, 37(10): 84-87.
- [18] 李晓霞, 刘渠, 谢澄清, 等. 深圳市龙岗区男男性行为者 HIV 感染状况及其高危行为特征分析[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(3): 246-249.
- [19] 李晓霞, 蔡文德, 龙清平, 等. 龙岗区 MSM 人群异性性行为及安全套 MSM 使用频率影响因素[J]. 公共卫生与预防医学, 2016, 27(4): 113-115.
- [20] MU X Q. UNAIDS calls on countries to remove discriminatory laws against LGBTI [EB/OL]. [2019-05-17] http://www.xinhuanet.com/english/2019-05/17/c_138064537.htm
- [21] 杨永平, 李晓霞, 刘渠, 等. 2010 年深圳市龙岗区新确认 HIV/AIDS 流行病学分析[J]. 中国热带医学, 2012, 12(9): 1127-1128.
- [22] 王开亮, 黄振豪, 邹幸. 深圳市龙岗区暗娼艾滋病相关知识与预防艾滋病服务调查[J]. 江苏预防医学, 2015, 26(3): 50-52.
- [23] 张颜, 苏天照. 灰色系统 GM(1,1)模型在我国艾滋病发病率预测研究中的应用[J]. 社区医学杂志 2016, 14(7): 30-32.

收稿日期: 2024-03-06; 修回日期: 2024-03-30