

· 临床研究 ·

肾移植术后受体脑卒中危险因素分析

杜鹏 张蓬杰 段斌 陈瑞 丁通

【摘要】 目的 分析肾移植受体发生脑卒中的危险因素。方法 回顾性分析 376 例规律随访的肾移植受体的临床资料,按照是否发生脑卒中分为脑卒中组(39 例)和非脑卒中组(337 例)。采用单因素分析和 COX 比例风险回归模型分析脑卒中的危险因素。结果 376 例受体的中位随访时间 55 个月,共有 39 例发生脑卒中,其累积发生率为 10.4%。单因素分析发现,脑卒中组与非脑卒中组之间移植时年龄 ≥ 40 岁、移植前透析时间 ≥ 12 个月、估算肾小球滤过率 (eGFR) $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、高血压、糖尿病、脂代谢异常的发生率比较,差异均有统计学意义(均为 $P < 0.05$)。多因素分析发现,影响肾移植受体脑卒中发生的独立危险因素为年龄 ≥ 40 岁 [风险比 (HR) = 1.110, 95% 可信区间 (CI) 为 1.067 ~ 1.154, $P = 0.000$]、移植前透析时间 ≥ 12 个月 (HR = 1.044, 95% CI 为 1.021 ~ 1.067, $P = 0.000$)、eGFR $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ (HR = 2.448, 95% CI 为 1.197 ~ 5.005, $P = 0.014$)。结论 肾移植受体发生脑卒中的独立危险因素包括年龄 ≥ 40 岁、移植前透析时间长和肾功能减退。

【关键词】 肾移植; 脑卒中; 危险因素; 年龄; 透析; 估算肾小球滤过率; 脑血管疾病; 高血压; 糖尿病; 脂代谢异常; 移植肾功能延迟恢复 (DGF)

【中图分类号】R617, R743 【文献标志码】A 【文章编号】1674-7445(2018)02-0009-05

Analysis of risk factors for cerebral apoplexy in the recipients after renal transplantation Du Peng, Zhang Pengjie, Duan Bin, Chen Rui, Ding Tong. *Kidney Disease and Dialysis Center, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China*
Corresponding author: Du Peng, Email: seasonn@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors for cerebral apoplexy in the recipients after renal transplantation. **Methods** Clinical data of 376 renal transplant recipients who were followed up regularly were retrospectively analyzed. The recipients were divided into cerebral apoplexy group (39 cases) and non-cerebral apoplexy group (337 cases) according to the occurrence of cerebral apoplexy. The risk factors of cerebral apoplexy were analyzed using single factor analysis and COX proportional hazards regression model. **Results** The 376 recipients were followed up for a median duration of 55 months, among whom 39 recipients suffered from cerebral apoplexy, with a cumulative incidence of 10.4%. Single factor analysis indicated that there were significant differences in age ≥ 40 years old at transplantation, duration of dialysis ≥ 12 months before transplantation, estimated glomerular filtration rate (eGFR) $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, incidence of hypertension, diabetes and dyslipidemia between cerebral apoplexy group and non-cerebral apoplexy group (all $P < 0.05$). Multivariate analysis indicated that the independent risk factors for cerebral apoplexy occurred in the recipients after renal transplantation were age ≥ 40 years old [hazard ratio (HR) = 1.110, 95% confidence interval (CI) = 1.067-1.154, $P = 0.000$], duration of dialysis ≥ 12 months before transplantation (HR = 1.044, 95% CI = 1.021-1.067, $P = 0.000$) and eGFR $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ (HR = 2.448, 95% CI = 1.197-5.005, $P = 0.014$). **Conclusions** The independent risk factors for cerebral apoplexy in the recipients after renal transplantation include age ≥ 40 years old, long duration of dialysis before transplantation and renal insufficiency.

【Key words】 Renal transplantation; Cerebral apoplexy; Risk factors; Age; Dialysis; Estimated glomerular filtration rate; Cerebrovascular disease; Hypertension; Diabetes; Dyslipidemia; Delayed graft function(DGF)

目前,肾移植是治疗终末期肾病的最佳方式。随着肾移植受体的增多且存活时间延长,其远期并发症也逐渐凸显,严重影响了肾移植受体的生活质量。由于肾移植受体曾处于慢性肾脏病的状态,并术后长期服用免疫抑制剂,较易引起糖、脂等物质的代谢障碍,进而导致心、脑血管疾病发生^[1]。有报道发现肾移植受体脑血管疾病的发生率高达19.5%,而且术前有糖尿病或脑血管疾病、透析时间较长、术后肾功能受损等因素与术后脑血管疾病发生发展相关^[2]。

脑卒中是由脑血管病变导致的脑血管循环障碍引起的疾病,是构成脑血管疾病的一部分。美国肾脏病数据统计系统的研究表明,肾移植受体术后3年脑卒中的累积发生率为6.8%^[3],英格兰住院统计系统的研究表明,肾移植受体脑卒中的累积发生率为4.7% (中位随访时间4.4年)^[4],均远高于普通人群。普通人群发生脑卒中的危险因素主要包括高龄、高血压、脂代谢异常、糖尿病等。由于肾移植受体人群的特殊性,发生脑卒中的危险因素与普通人群的危险因素是否一致,是否有独立的、特有的危险因素,目前研究较少。本研究回顾性分析肾移植受体脑卒中的临床资料,旨在寻找该人群特有的脑卒中危险因素,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2004年8月至2017年8月在陕西省人民医院规律随访的376例肾移植受体的临床资料,其中男199例,女177例,移植时年龄17~61岁,中位年龄30岁。所有受体均采用以钙神经蛋白抑制剂(CNI)为基础的免疫抑制剂方案。采用门诊、住院等形式进行随访,随访内容包括病史、体格检查、实验室检查。实验室检查包括血常规、尿常规、血脂、肾功能、血糖、糖化血红蛋白、肝功能及免疫抑制剂血药浓度。

1.2 脑卒中的诊断

包括出血性卒中和缺血性卒中,临床症状体征符合脑卒中表现,持续超过24h,与影像学检查结果相

符,由神经专科医师做出诊断。

1.3 分组及观察指标

1.3.1 分组 所有肾移植受体,按照是否发生脑卒中分为脑卒中组(39例)和非脑卒中组(337例)。

1.3.2 观察指标 包括性别、年龄、移植前透析时间、移植肾功能延迟恢复(DGF)、估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),有否糖尿病、高血压、高尿酸血症、脂代谢异常,以及服用他克莫司(FK506)或环孢素(CsA)。

1.3.3 并发症的诊断标准 (1) DGF,肾移植后1周血清肌酐未下降至400 μmol/L以下^[5]。(2) 高血压,随访期间表现为高血压,包括术前出现和术后新发的高血压,至少2次测量,收缩压≥140 mmHg (10 mmHg=1.33 kPa)或舒张压≥90 mmHg^[6]。

(3) 脂代谢异常,随访期间表现为血脂异常,包括术前出现的和术后新发的高脂血症,至少2次测量,空腹血清总胆固醇≥6.22 mmol/L,甘油三酯≥2.26 mmol/L或低密度脂蛋白胆固醇≥4.14 mmol/L^[7]。

(4) 糖尿病,随访期间表现为糖尿病,包括移植前出现的糖尿病和移植后新发的糖尿病,至少2次测量空腹血糖≥7 mmol/L,或餐后2h血糖≥11.1 mmol/L,或随机血糖≥11.1 mmol/L,或糖化血红蛋白≥6.5%^[8]。

(5) 高尿酸血症,随访期间表现为高尿酸血症,包括术前出现和术后新发的高尿酸血症。至少2次测量,空腹血清尿酸男性≥420 μmol/L,女性≥360 μmol/L^[9]。(6) eGFR<30 mL/(min·1.73 m²),测量空腹血清肌酐,以EPI公式计算eGFR^[10]。(7) 服用FK506或CsA,指服用FK506或CsA至少1个月。

1.4 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。计量资料以中位数(全距)表示。两组单因素分析方法:计数资料以率表示,两组间比较采用 χ^2 检验,将单因素分析中有统计学意义的变量作为自变量($P \leq 0.2$),以发生脑卒中为终点事件,采用COX比例风险回归模型进行多因素分析,计算各危险因素的风险比(hazard ratio, HR)值,并以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑卒中发生情况

376 例肾移植受体随访时间为 55 (1~197) 个月, 共 39 例发生脑卒中, 脑卒中累积发生率 10.4%, 脑卒中发生于移植后 70 (5~183) 个月。52 例失访, 70 例死于其他非脑卒中病因。

2.2 单因素分析结果

脑卒中组和非脑卒中组间的单因素分析结果见表 1。单因素分析结果显示, 两组间移植时年龄 ≥ 40 岁、移植前透析时间 ≥ 12 个月、eGFR $< 30 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、糖尿病、高血压、脂代谢异常的发生率比较, 差异均有统计学意义 (均为 $P < 0.05$), 而性别、高尿酸血症、DGF、服用 FK506 或 CsA 比较, 差异无统计学意义 (均为 $P > 0.05$)。

2.3 多因素分析结果

将单因素分析中, $P \leq 0.2$ 的因素 [年龄 ≥ 40 岁、移植前透析时间 ≥ 12 个月、DGF、eGFR $< 30 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、高血压、糖尿病、高尿酸血症、脂代谢异常] 作为入选因素, 以发生脑卒

中为终点事件, 进行 COX 比例风险回归模型分析, 各因素同时进入 (表 2)。结果显示, 年龄 ≥ 40 岁 [$HR=1.110$, 95% 可信区间 (CI) 为 $1.067 \sim 1.154$, $P=0.000$]、移植前透析时间 ≥ 12 个月 ($HR=1.044$, 95% CI 为 $1.021 \sim 1.067$, $P=0.000$)、eGFR $< 30 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ($HR=2.448$, 95% CI 为 $1.197 \sim 5.005$, $P=0.014$) 是肾移植术后发生脑卒中的独立危险因素。

表 2 肾移植术后发生脑卒中危险因素的多因素分析结果

Table 2 The results of multivariate analysis of risk factors for cerebral apoplexy after renal transplantation

危险因素	HR	95%CI	P 值
年龄 ≥ 40 岁	1.110	1.067 ~ 1.154	0.000
移植前透析时间 ≥ 12 个月	1.044	1.021 ~ 1.067	0.000
eGFR $< 30 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$	2.448	1.197 ~ 5.005	0.014
脂代谢异常	1.583	0.762 ~ 3.291	0.218
糖尿病	1.701	0.843 ~ 3.434	0.138
高血压	1.622	0.370 ~ 3.703	0.251
高尿酸血症	1.254	0.644 ~ 2.441	0.505
DGF	1.432	0.694 ~ 2.954	0.331

表 1 两组危险因素的单因素分析结果

Table 1 The results of univariate analysis of risk factors for two groups [n(%)]

变量	脑卒中组 (n=39)	非脑卒中组 (n=337)	χ^2 值	P 值
性别				
男	23(59)	176(52)	0.639	0.499
女	16(41)	161(48)		
年龄				
< 40 岁	12(31)	265(79)	41.287	0.000
≥ 40 岁	27(69)	72(21)		
移植前透析时间				
< 12 个月	5(13)	198(59)	29.689	0.000
≥ 12 个月	34(87)	139(41)		
DGF	14(36)	85(25)	2.053	0.152
eGFR $< 30 \text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73 \text{ m}^2)$	25(64)	98(29)	19.478	0.000
糖尿病	24(62)	106(31)	13.986	0.000
高血压	31(79)	197(58)	6.477	0.011
高尿酸血症	21(54)	138(41)	2.382	0.123
脂代谢异常	23(59)	131(39)	5.841	0.024
服用 FK506	27(69)	258(77)	1.023	0.312
服用 CsA	26(67)	210(62)	0.283	0.595

3 讨论

脑卒中作为严重影响生活质量甚至危及生命的疾病, 其在肾移植受体中的发生率逐年升高^[11]。正常人群中脑卒中的发病率为每年 115~250/10 万^[11-12], 而在慢性肾脏病患者中, 由于肾功能异常导致的代谢紊乱, 特别是肾性骨矿物质代谢紊乱对全身血管系统的影响, 极大地增加了心、脑血管疾病的风险^[13-14]。有文献报道, 在慢性肾脏病患者中, 脑卒中的发生率随着肾功能减退程度加重逐渐升高^[15], 对血液透析和腹膜透析患者的研究发现, 其脑卒中的发生率远远高于普通人群^[16]。在肾移植等待人群中, 3 年脑卒中累积发生率高达 11.8%^[3]。虽然成功的肾移植手术使肾功能得以恢复, 但肾移植受体的脑卒中发生率仍高于普通人群^[3-4]。本研究也发现, 在肾移植受体人群中, 中位随访时间 55 个月的情况下, 脑卒中的发生率为 10.4%, 也远高于普通人群, 说明肾移植受体人群即使肾功能恢复, 仍是脑卒中的高发人群。其原因可能是曾经的终末期肾病对血管系统的影响往往是不可逆

的,加之长期服用免疫抑制剂对体内糖、脂代谢的影响,对血管损伤始终存在。

在普通人群中,脑卒中的危险因素包括高龄、高血压、脂代谢异常、糖尿病等^[11]。而在特殊人群中,脑卒中的危险因素可能发生变化。在慢性肾脏病患者中,肾功能减退的程度和蛋白尿的程度与脑卒中的发生相关^[15]。在透析患者中,年龄、糖尿病、脂代谢异常、透析方式是脑卒中发生的相关因素^[17]。本研究发现,与普通人群不同,肾移植受体人群发生脑卒中的独立危险因素包括移植前透析时间长、移植肾功能减退和年龄 ≥ 40 岁,而普通人群中的高血压、脂代谢异常、糖尿病却不是独立危险因素。

移植前透析时间反映了患者处于终末期肾病状态的时间。由于终末期肾病状态下患者肾功能减退、体内水电解质紊乱和肾脏内分泌功能丧失,可能引起高血压、贫血、脂代谢异常、糖尿病、钙磷代谢紊乱等并发症,这些并发症尤其是钙磷代谢紊乱,会严重影响血管系统^[13-14]。虽然肾移植术后受体肾功能恢复,但这种血管的损伤和病变并不能完全恢复,而且这种影响随着透析时间的延长而逐渐加重,移植前透析时间越长,移植后各种不良事件的发生率越高,移植前没有透析的患者移植后的不良事件发生率最低^[18]。本研究发现,肾移植受体,特别是移植前透析时间较长的患者在术后发生脑卒中的风险仍较高,其HR为1.044,即透析时间每延长1个月,发生脑卒中的风险增加1.044倍。因此,一旦诊断为终末期肾病,尽早进行肾移植手术是避免术后发生长期并发症的最佳选择。

若肾移植术后因排斥反应、免疫抑制剂不良反应等原因出现肾功能减退,则随着eGFR的下降,慢性肾脏病所导致的代谢紊乱将再次出现,慢性肾脏病对全身的影响将逐渐加重,出现钙磷代谢紊乱、贫血、高血压等症状,因此,相应的脑卒中的风险也随之增加。本研究表明,eGFR <30 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)时,脑卒中发生的风险明显升高,其HR为2.448。

无论在普通人群还是慢性肾脏病人群,年龄、脂代谢异常、糖尿病等均是脑卒中的危险因素,本研究提示,在肾移植受体这一人群中有所不同。单因素分析中,发生脑卒中和未发生脑卒中两组间脂代谢异常、糖尿病、高血压的发生率差异有统计学意义,但COX比例风险回归模型中,脂代谢异常、糖尿病、高血压并非独立危险因素,可能由于这三者均与年龄、

移植前透析时间、肾功能减退等因素相关,随着这些因素变化而变化,并不具有独立的风险预测能力。但结合单因素分析的结果,我们认为脂代谢异常、糖尿病、高血压等普通人群中脑卒中危险因素对于肾移植术后脑卒中的发生仍有促进作用。

肾移植受体长期服用免疫抑制剂,目前广泛应用的CNI类药物,包括FK506和CsA,对体内糖、脂、尿酸代谢均有影响,对血压也有明显影响。因此,肾移植术后的代谢紊乱,如脂代谢异常、糖尿病、高血压、高尿酸血症等的发生率远高于正常人群^[19],肾移植受体脑卒中的发生率升高可能与此也有一定关系。FK506和CsA本身对代谢的影响是不同的,如FK506更易于引起糖尿病,而CsA更易于导致高脂血症和高尿酸血症。但本研究发现,FK506和CsA对脑卒中发生的影响并没有区别,说明脑卒中的发生是多种代谢紊乱的共同作用,而非某一单纯因素所致。所以,对于肾移植受体,在不能停用免疫抑制剂的情况下,通过调整免疫抑制剂和使用适当的药物将血脂、血压、血糖水平控制在合理的范围,将可能减少肾移植受体脑卒中的发生。

总之,脑卒中是肾移植受体常见的远期并发症,其发生与年龄 ≥ 40 岁、移植前透析时间长、移植肾功能减退相关。终末期肾病患者一经诊断,应尽早进行肾移植手术,肾移植术后应使用个体化的免疫抑制剂方案,减少危险因素,降低脑卒中的发生率。

参考文献:

- [1] FARRUGIA D, CHESHIRE J, BEGAJ I, et al. Death within the first year after kidney transplantation--an observational cohort study[J]. *Transpl Int*, 2014, 27(3): 262-270. DOI: 10.1111/tri.12218.
- [2] 陈莉萍, 蔡明, 钱叶勇, 等. 肾移植术后患者心血管病危险因素分析[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(9): 746-750. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.09.14. CHEN LP, CAI M, QIAN YY, et al. Analysis of the risk factors of cardiovascular diseases after renal transplantation[J]. *Med J Chin PLA*, 2014, 39(9): 746-750. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2014.09.14.
- [3] LENTINE KL, ROCCA REY LA, KOLLI S, et al. Variations in the risk for cerebrovascular events after kidney transplant compared with experience on the waiting list and after graft failure[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(4): 1090-1101. DOI: 10.2215/CJN.03080707.
- [4] FERRO CJ, KARIM A, FARRUGIA D, et al.

- Stroke-related hospitalization and mortality after a kidney allograft: a population-cohort study[J]. *Exp Clin Transplant*, 2016, 14(1): 50-57. DOI: 10.6002/ect.2015.0071.
- [5] 黎磊石. 中国肾移植手册 [M]. 2 版. 香港: 华夏科学出版社. 2009:155.
- [6] 中华医学会器官移植分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国器官移植受者的高血压诊疗指南 (2016 版) [J]. *器官移植*, 2016, 7(4): 255-262. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.04.002.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Guideline on hypertension management of recipients with organ transplantation in China (2016 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(4): 255-262. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.04.002.
- [7] 中华医学会器官移植分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国器官移植受者血脂管理指南 (2016 版) [J]. *器官移植*, 2016, 7(4): 243-254. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.04.001.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Guideline on lipid management of recipients with organ transplantation in China (2016 edition)[J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(4): 243-254. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.04.001.
- [8] 中华医学会器官移植分会, 中国医师协会器官移植医师分会. 中国器官移植术后糖尿病诊疗指南 (2016 版) [J]. *器官移植*, 2016, 7(6): 407-416. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.06.001.
- Branch of Organ Transplantation of Chinese Medical Association, Branch of Transplant Physician of Chinese Medical Doctor Association. Guideline on diagnosis and treatment of recipients with diabetes after organ transplantation in China (2016 edition) [J]. *Organ Transplant*, 2016, 7(6): 407-416. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2016.06.001.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(11): 913-920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.11.001.
- Branch of Endocrinology of Chinese Medical Association. Chinese experts consensus on the treatment of hyperuricemia and gout[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2013, 29(11): 913-920. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2013.11.001.
- [10] LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
- [11] BENJAMIN EJ, BLAHA MJ, CHIUVE SE, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000485.
- [12] 赵冬. 我国人群脑卒中发病率、死亡率的流行病学研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2003, 24(3): 236-239.
- ZHAO D. Epidemiological study on incidence and mortality of stroke in Chinese population[J]. *Chin J Epidemiol*, 2003, 24(3): 236-239.
- [13] FUJII H, JOKI N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(Suppl 1): 53-63. DOI: 10.1007/s10157-016-1363-8.
- [14] ZHOU C, WANG F, WANG JW, et al. Mineral and bone disorder and its association with cardiovascular parameters in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(19): 2275-2280. DOI: 10.4103/0366-6999.190678.
- [15] MUNTNER P, JUDD SE, MCCLELLAN W, et al. Incidence of stroke symptoms among adults with chronic kidney disease: results from the REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(1): 166-173. DOI: 10.1093/ndt/gfr218.
- [16] FU J, HUANG J, LEI M, et al. Prevalence and impact on stroke in patients receiving maintenance hemodialysis versus peritoneal dialysis: a prospective observational study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140887. DOI: 10.1371/journal.pone.0140887.
- [17] 罗正茂, 刘曼仪, 何凤, 等. 维持性透析患者发生脑卒中的危险因素 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(1): 76-79. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.01.020.
- LUO ZM, LIU MY, HE F, et al. A study on the risk factors for stroke among dialysis patients[J]. *J Pract Med*, 2017, 33(1): 76-79. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2017.01.020.
- [18] GOTO N, OKADA M, YAMAMOTO T, et al. Association of dialysis duration with outcomes after transplantation in a Japanese cohort[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 11(3): 497-504. DOI: 10.2215/CJN.08670815.
- [19] AZZI JR, SAYEGH MH, MALLAT SG. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without...[J]. *J Immunol*, 2013, 191(12): 5785-5791. DOI: 10.4049/jimmunol.1390055.

(收稿日期: 2017-11-23)

(本文编辑: 邬加佳 朱佩玲)