

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.10.020

# 前 B 细胞克隆增强因子在急性呼吸窘迫综合征中作用的研究进展\*

王熙宇<sup>1</sup>, 田时静<sup>2</sup>综述, 周发春<sup>1△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆 400016)

**[摘要]** 急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是严重威胁重症患者生命的病因之一,主要变现为肺泡-毛细血管内皮屏障通透性增加所致的非心源性肺水肿。前 B 细胞克隆增强因子(PBEF)由激活的炎症细胞和脂肪组织分泌,在肺等器官表达较多,可能具有内毒素样作用,能结合细胞膜上受体,激活下游炎症通路,起到促炎效应,还能破坏肺泡上皮和肺微血管内皮细胞正常结构,促进炎症因子释放,延迟中性粒细胞凋亡。但其在 ARDS 中的具体作用机制还未完全明确。探究 PBEF 在 ARDS 中的具体作用对揭示 ARDS 的发病机制十分重要。本文对 PBEF 的生物学活性和其下游通路作一简要综述。

**[关键词]** 前 B 细胞克隆增强因子;急性呼吸窘迫综合征;发病机制

**[中图分类号]** R563.8

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2018)10-1369-04

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的本质是炎症因子过度释放引起的肺部“瀑布样”炎性改变,而肺泡上皮和肺血管内皮细胞损伤,肺水清除下降,肺表面透明膜形成是其主要发病过程。最近的一组数据显示,ARDS 的 60 d 院内病死率高达 22%<sup>[1]</sup>。随着医疗技术的不断进步,相关研究的广泛开展,ARDS 的发病机制、诊断、病情评估、治疗及预后判断相关的研究都取得了进展,但其病死率仍高居不下,仍需对 ARDS 的发病机制进行研究。近年来研究发现,前 B 细胞克隆增强因子(pre-B cell colony enhancing factor, PBEF)作为一种促炎症因子,与 ARDS 的发生、发展有着密切的关联,在炎症反应、氧化应激、细胞凋亡方面起着重要作用。但目前 PBEF 在 ARDS 中的具体作用机制尚不清楚,对其的研究可能为该病的诊疗提供更多基础依据。

## 1 PBEF 概述

PBEF 是由 1994 年 SAMAL 从激活的外周血淋巴细胞的 cDNA 文库中克隆所获得的一种分泌蛋白,是由脂肪组织和激活的炎性细胞合成并分泌的细胞因子,又名内脂素<sup>[2]</sup>。目前研究发现,PBEF 可损伤肺泡上皮细胞及肺微血管内皮细胞,参与胰岛素的合成<sup>[3]</sup>,可在妊娠过程中促进炎症介质的分泌及释放<sup>[4]</sup>,在急性肺损伤(acute lung injury, ALI)、糖尿病、急性心肌梗死<sup>[5]</sup>、自然分娩及感染性流产、类风湿性关节炎<sup>[6]</sup>、骨炎性相关疾病<sup>[7]</sup>中均有重要作用。因此,PBEF 作为一个具有多种生物学的蛋白,吸引了众多医学学科对其进行研究。

## 2 PBEF 与 ARDS

### 2.1 潜在的生物标志物 临床研究证实,ARDS 的

基因易感性与 PBEF 有关,血清高水平的 PBEF 提示 ARDS 患者有不良预后<sup>[8]</sup>。研究表明,PBEF 是潜在的肺损伤标志物,-1543C/-1001G 单体型与 ALI 和脓毒症的发生风险有关,而-1543T/-1001T 单体型具有保护作用;-1001G 单体型与增加的 ICU 病死率正相关,而-1543T 单体型与更少的机械通气时间和更低的 ICU 病死率相关<sup>[9]</sup>。

**2.2 抑制中性粒细胞凋亡** 中性粒细胞在急性炎症或感染性疾病中上升明显。PBEF 在许多炎症疾病中均可被上调,并能减缓中性粒细胞凋亡,使炎症反应更持久<sup>[10]</sup>。研究表明,人重组 PBEF(rPBEF)可抑制中性粒细胞的凋亡,干扰 RNA(siRNA)阻断 PBEF 转录后,中性粒细胞的凋亡效应增强;研究同时发现 PBEF 是通过降低半胱氨酸蛋白酶-8(Caspase-8)和半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)活性而减缓中性粒细胞的凋亡。最近一项实验发现,腹腔给予 C57/B6 小鼠 PBEF 选择性抑制剂 FK-866 之后将其暴露于较高浓度的通气机械应力和脂多糖(LPS)下,结果显示支气管肺泡灌洗液里中性粒细胞凋亡变多,这可能与激活中性粒细胞中 Caspase-3 密切相关<sup>[11]</sup>。

**2.3 破坏肺泡-毛细血管屏障** 人肺血管内皮细胞及肺泡上皮细胞构成了机体重要的血气屏障,二者通透性增加和炎性渗出增多参与了 ARDS 的发生过程<sup>[12-13]</sup>。MING 等<sup>[14]</sup>通过流式技术发现 PBEF 能促进人肺微血管内皮细胞凋亡,加重 ALI 的进程。PBEF 能够损伤肺微血管内皮细胞,促进炎症反应并增加细胞通透性,通过质粒转染过表达 PBEF 能够使 IL-1 $\beta$  诱导的肺泡上皮细胞 A549 和人肺动脉内皮细胞(HPAEC)的通透性分别增加 44% 和 65%,而抑制

\* 基金项目:重庆市卫生局重点资助项目(2013-1-007)。 作者简介:王熙宇(1992-),在读硕士,主要从事急性呼吸窘迫综合征方面研究。

△ 通信作者,E-mail:zfc88@126.com。

PBEF 的表达后,两者通透性分别下降 29% 和 24%<sup>[15]</sup>。

**2.4 促进炎症因子和趋化因子的表达** 炎症反应是一系列炎症细胞及炎症因子参与的“瀑布样”放大反应,广泛炎症反应的发生是 ARDS 的实质。研究发现,PBEF 因其在免疫细胞信号通路和代谢中的重要作用可作为炎症反应的潜在治疗靶点<sup>[16]</sup>。刘畅等<sup>[17]</sup>研究发现,PBEF 参与炎症和免疫激活并能调节肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素- $1\beta$ (IL- $1\beta$ )、核转录因子(NF- $\kappa$ B)的表达;在尾静脉注射油酸后的 SD 大鼠中发现,与对照组相比,模型组大鼠肺泡灌洗液中 PBEF、细胞间黏附因子、血管黏附因子明显增加,这提示 PBEF 可能通过增加趋化因子的表达促进 ARDS 过程中的炎症浸润。

**2.5 减少肺水通道蛋白的表达** 水通道蛋白(AQPs)与液体跨膜转运有关,能维持肺泡腔和血管腔之间正常的液体交换。当 ARDS 发生时,AQPs 表达下降,肺水清除障碍,加重了 ARDS 的进程<sup>[18]</sup>。MING 等<sup>[14]</sup>发现 PBEF 能够抑制水通道蛋白-1(AQP-1)的表达,使得肺水交换失衡,水清除能力下降,水肿液产生过多。研究证实了 PBEF 过表达可抑制 AQP-1 mRNA 及蛋白表达,从而削弱 AQP-1 对肺水运输的调节作用进而导致液体转运功能下降。同时,用 siRNA 沉默 PBEF 基因后能增加 AQP-1 的 mRNA 及蛋白水平,并降低白细胞介素(IL)- $1\beta$ 、IL-6、IL-8 浓度。进一步研究发现 AQP-1 的表达可通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、细胞外信号调节激酶(ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)的抑制剂显著上调,这提示 PBEF 对 AQP-1 的调节作用可能是通过促分裂素原活化蛋白激酶途径实现的。

### 3 PBEF 与其下游通路

**3.1 PBEF 与 Toll 样受体 4(TLR4)** TLR4 是 Toll 样受体家族中的成员之一,广泛分布于各种组织,可通过识别相关配体,活化后触发细胞内多条信号传导通路,最终激活 NF- $\kappa$ B、活化蛋白 1(AP1)、转录激活因子(STAT1)和干扰素调节因子(IRF's)促进炎症反应<sup>[19]</sup>。TLR4 与其结合蛋白 MD-2 形成异质二聚体后可识别 LPS<sup>[20]</sup>,其中 MD-2 在 LPS 结合 TLR4 时至关重要。有学者发现,PBEF 与 MD-2 具有序列一致性,当没有 MD-2 及其他 LPS 分子伴侣或辅因子参与时,PBEF 能直接诱导 TLR4 介导的 NF- $\kappa$ B 的激活。研究同时揭示 PBEF 突出区域和 MD-2 的回路区域具有结构相似性,提示其可能参与了 PBEF 与 TLR4 的结合及 TLR4 的活化。PBEF 的 R434 残基与 MD-2 的 R90 残基在结构上极度相似,而 MD-2 上的 R90 残基直接参与了 MD-2 与 TLR4 的结合。同时,PBEF 和 MD-2 都包含完全保守的 K109、G110、E111 残基,已证实这些残基对 PBEF 与 TLR4 的结合十分关键。研究发现,给予野生型小鼠 rPBEF 灌

注后,肺部炎症指标显著上升,而这些炎症指标的表达可被 TLR4 的抑制剂 RS-LPS 降低,验证了 PBEF 与 TLR4 的可能结合,研究同时发现,rPBEF 诱导敲除 TLR4 基因的小鼠后肺部炎症反应减轻。因此,PBEF 可能通过结合 TLR4 激活下游数条炎症途径,促进 ARDS 的发生。

**3.2 PBEF 与 P38/促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)通路** p38 作为 MAPK 家族中调控炎症反应的一员,可由多种刺激因子激活。p38MAPK 通路能介导多种急慢性疾病,p38MAPK 经活化后可进一步诱导下游炎症细胞激活,促进炎症介质的合成。SONG 等<sup>[21]</sup>研究发现支气管炎疾病中黏蛋白(MUC8、MUC5B)表达增加,而 PBEF 作为一种促炎因子能显著诱导 MUC8 及 MUC5B 的表达,而用 p38MAPK 抑制剂(SB203580)抑制或 siRNA 敲低 p38MAPK 能显著降低 PBEF 诱导的 MUC8 及 MUC5B 表达,这提示 PBEF 在人气道上皮细胞中可能是通过 p38MAPK 诱导黏蛋白产生。p38MAPK 也参与诱导 ARDS 的炎症反应。有研究证实,p38MAPK 能介导 LPS 对人支气管上皮细胞中水通道蛋白 1 和 5 表达的下调<sup>[22]</sup>,研究同时发现 p38MAPK 的磷酸化水平于第 30 分钟达峰,而这种改变能被 MAPK 的特异性阻断剂阻断,上述结果提示 p38MAPK 或许参与 AQPs 表达的调控。然而,PBEF 是否也是通过 p38MAPK 诱导下游其他炎症反应并促进 ARDS 发病还需更多研究证实。

**3.3 PBEF 与转录激活因子 3(STAT3)通路** STAT3 在许多感染和自身免疫过程中被异常激活,在巨噬细胞和中性粒细胞的瀑布式炎症调节中介导关键过程。ZHAO 等<sup>[23]</sup>发现不管是在体外巨噬细胞还是动物肺泡灌洗液中的 CD45<sup>+</sup>CD11b<sup>+</sup>细胞,LPS 都可诱导其 STAT3 的激活。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测显示,STAT3 抑制剂 LLL12 可下调肺泡灌洗液和血清中 IL- $1\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的表达,而这一过程可能是 LLL12 通过减少 ARDS 患者单核细胞的 STAT3 磷酸化实现。

另一项研究发现,反应性氧化应激族(ROS)能促使 ARDS 发病时肺泡上皮细胞死亡。人尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1(NOX1)来源的 ROS 可在小鼠体内致高氧诱导的肺泡细胞死亡。CAR-NESECCHI 等<sup>[24]</sup>对暴露在高氧状态下的肺泡上皮细胞株和小鼠进行研究并证实 STAT3 的激活在 NOX1 依赖的上皮细胞死亡中具有重要意义。这说明 NOX1 依赖的 STAT3 激活参与了肺泡上皮细胞的死亡进程。综上研究结果提示,STAT3 通路可能在引起 ARDS 的众多环节中占有重要地位。

STAT3 同时也参与了血管生成的调控。研究表明,PBEF 通过增加酪氨酸磷酸化、核转位及 DNA 绑定从而诱导 STAT3 信号通路的激活,促进血管再生,

改变内皮细胞通透性<sup>[25]</sup>。IL-6 作为一种多功能细胞因子能刺激内皮细胞的增殖,增加血管通透性,而 PBEF 能促进 IL-6 的 mRNA 和蛋白的表达,这一过程能被 STAT3 特异性抑制剂或 STAT3 特异性 siRNA 阻断,然而 PBEF 是否也是通过 STAT3 信号通路激活下游炎症因子并促进肺微血管通透性增高,增加肺泡上皮细胞死亡继而促进 ARDS 的发病仍不清楚,还需进一步探索及证实。

**3.4 PBEF 与 NF- $\kappa$ B** NF- $\kappa$ B 能介导许多炎症性疾病。MOITRA 等<sup>[26]</sup>发现 rPBEF 刺激人肺微血管内皮细胞 30 min 内 NF- $\kappa$ B 入核,并在 1 h 内活性上升,并伴随着 NF- $\kappa$ B 和 I $\kappa$ B $\alpha$  的显著磷酸化。这表明 NF- $\kappa$ B 可介导 PBEF 对人肺微血管炎症因子的自分泌。

单核细胞趋化蛋白(MCP-1)存在于脉粥样硬化斑块中,它作为趋化因子的一种可通过 G 蛋白偶联受体介导下游通路,MCP-1 在启动及促进血管形成的过程中非常重要。ADYA 等<sup>[27]</sup>发现,PBEF 和 MCP-1 在胰岛素抵抗及心血管疾病中升高明显。在促动脉粥样硬化状态下,抗炎症效应减少,PBEF 分泌增加。进一步研究发现,NF- $\kappa$ B 通路和 PI3K 激酶在 PBEF 诱导的 MCP-1 的产生和自分泌/旁分泌中占有重要地位。相关数据显示,PBEF 可通过 NF- $\kappa$ B 和 PI3K 激酶途径调节 MCP-1 对血管再生的效应。而另一项临床研究指出,2009 年爆发的 H1N1 禽流感病毒导致的 ARDS 患者中,血清 MCP-1 水平显著升高,且 MCP-1>150 pg/mL 与 ARDS 患者发生急性肾损伤的风险显著相关,而 NF- $\kappa$ B 可介导 MCP-1 促进血管通透性增加<sup>[28]</sup>。上述研究提示 NF- $\kappa$ B 信号通路可能在 PBEF 增加 MCP-1 表达并加快 ARDS 发病进程中扮演着关键角色。

#### 4 结 语

ARDS 发病率高,预后极差,是致 ICU 患者死亡的病因之一。随着医学研究的不断进步,ARDS 发生率有所下降,但其仍是 ICU 中难以攻克的医学问题。PBEF 是具有多种生物学活性的细胞因子,在糖尿病、感染性流产、急性心肌梗死、动脉粥样硬化等疾病中的作用受到广泛重视。近年来 PBEF 在 ARDS 领域中的研究日益增多,但其在 ARDS 中的具体作用机制仍不十分明朗。PBEF 能损伤肺泡上皮和肺血管内皮、抑制中性粒细胞凋亡、促进炎症因子释放、抑制水通道蛋白等,与 ARDS 密切相关;PBEF 可能通过 TLR4、p38MAPK、STAT3、NF- $\kappa$ B 或联合其他通路介导 ARDS 的发生,随着研究的不断深入,其可能为降低 ARDS 发病率及病死率,挽救 ARDS 患者提供更多基础依据。

#### 参考文献

[1] SPRAGG R G, BERNARD G R, CHECKLEY W, et al. Beyond mortality: future clinical research in acute lung in-

jury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(10): 1121-1127.

- [2] SUN Z, LEI H, ZHANG Z. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF), a cytokine with multiple physiological functions[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2013, 24(5): 433-442.
- [3] PISANI D F, DUMORTIER O, BERANGER G E, et al. Visfatin expression analysis in association with recruitment and activation of human and rodent brown and brite adipocytes[J]. *Adipocyte*, 2015, 5(2): 186-195.
- [4] PAVLOVA T, NOVAK J, BIENERTOVA-VASKU J. The role of visfatin (PBEF/Nampt) in pregnancy complications [J]. *J Reprod Immunol*, 2015(112): 102-110.
- [5] MAZAHERIOUN M, HOSSEINZADEH-ATTAR M J, JANANI L, et al. Elevated serum visfatin levels in patients with acute myocardial infarction [J]. *Arch Iran Med*, 2012, 15(11): 688-692.
- [6] MEIER F M P, FROMMER K W, PETERS M A, et al. Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF), a proinflammatory and cell motility-changing factor in rheumatoid arthritis[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(34): 28378-28385.
- [7] LIAO L, CHEN Y, WANG W. The current progress in understanding the molecular functions and mechanisms of visfatin in osteoarthritis[J]. *J Bone Miner Metab*, 2016, 34(5): 485-490.
- [8] LEE K, HUH J W, LIM C M, et al. Clinical role of serum pre-B cell colony-enhancing factor in ventilated patients with sepsis and acute respiratory distress syndrome[J]. *Scand J Infect Dis*, 2013, 45(10): 760-765.
- [9] BAJWA E K, YU C L, GONG M N, et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor gene polymorphisms and risk of acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(5): 1290-1295.
- [10] ROBERTS K J, CROSS A, VASIEVA O, et al. Inhibition of pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF/NAMPT/visfatin) decreases the ability of human neutrophils to generate reactive oxidants but does not impair bacterial killing[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(3): 481-492.
- [11] MORENO-VINASCO L, QUIJADA H, SAMMANI S, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase inhibitor is a novel therapeutic candidate in murine models of inflammatory lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2014, 51(2): 223-228.
- [12] MILLAR F R, SUMMERS C, GRIFFITHS M J, et al. The pulmonary endothelium in acute respiratory distress syndrome: insights and therapeutic opportunities [J]. *Thorax*, 2016, 71(5): 462-473.
- [13] WITTEKINDT O H. Tight junctions in pulmonary epithelia during lung inflammation[J]. *Pflugers Arch*, 2017, 469(1): 135-147.
- [14] MING G F, MA X H, XU D M, et al. PBEF promotes the apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells and regulates the expression of inflammatory factors and

- AQP1 through the MAPK pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(3):890-896.
- [15] LIU P, LI H, CEPEDA J, et al. Critical role of PBEF expression in pulmonary cell inflammation and permeability[J]. *Cell Biol Int*, 2009, 33(1):19-30.
- [16] MONTECUCCO F, CEA M, CAGNETTA A, et al. Nicotinamide phosphoribosyltransferase as a target in inflammation-related disorders[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(23):2930-2938.
- [17] 刘畅, 张虹, 程鹏雁, 等. 前 B 细胞克隆增强因子对急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征大鼠肺组织细胞黏附分子的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(3):159-163.
- [18] ABLIMIT A, HASAN B, LU W, et al. Changes in water channel aquaporin 1 and aquaporin 5 in the small airways and the alveoli in a rat asthma model[J]. *Micron*, 2013(45):68-73.
- [19] ROY A, SRIVASTAVA M, SAQIB U, et al. Potential therapeutic targets for inflammation in toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated signaling pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016(40):79-89.
- [20] CAMP S M, CECO E, EVENOSKI C L, et al. Unique Toll-Like Receptor 4 Activation by NAMPT/PBEF Induces NF- $\kappa$ B signaling and inflammatory lung injury[J]. *Sci Rep*, 2015(5):13135.
- [21] SONG S Y, JUNG E C, BAE C H, et al. Visfatin induces MUC8 and MUC5B expression via p38 MAPK/ROS/NF- $\kappa$ B in human airway epithelial cells[J]. *J Biomed Sci*, 2014, 21(1):49.
- [22] 丁伟伟, 童佳兵, 杨程, 等. LPS 对 16HBE 细胞 AQP1, AQP5 表达的影响及作用机制[J]. *免疫学杂志*, 2015, 31(2):111-115.
- [23] ZHAO J, YU H, LIU Y, et al. Protective effect of suppressing STAT3 activity in LPS-induced acute lung injury[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(5):868-880.
- [24] CARNESECCHI S, DUNAND-SAUTHIER I, ZANETTI F, et al. NOX1 is responsible for cell death through STAT3 activation in hyperoxia and is associated with the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(2):537-551.
- [25] KIM J Y, BAE Y H, BAE M K, et al. Visfatin through STAT3 activation enhances IL-6 expression that promotes endothelial angiogenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(11):1759-1767.
- [26] MOITRA J, CHIANG E, BROWN M, et al. Extracellular PBEF induces endothelial cell proinflammatory gene expression via NF- $\kappa$ B activation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(1):A4179.
- [27] ADYA R, TAN B K, CHEN J, et al. Pre-B cell colony enhancing factor(PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells; role in visfatin-induced angiogenesis[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(1):113-119.
- [28] BAUTISTA E, ARCOS M, JIMENEZ-ALVAREZ L, et al. Angiogenic and inflammatory markers in acute respiratory distress syndrome and renal injury associated to A/H1N1 virus infection[J]. *Exp Mol Pathol*, 2013, 94(3):486-492.

(收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-12-17)

(上接第 1368 页)

- [9] 吴尊友. 我国学校 AIDS 防控形势及策略[J]. *中国学校卫生*, 2015, 36(11):1604-1605.
- [10] 黄晓光, 何继绥, 田春辉. 大学生 AIDS 防治知识态度行为调查[J]. *中国公共卫生*, 2015, 31(2):249-251.
- [11] 贺素磊, 韩玲, 汪宗芳, 等. 我国高校大学生预防 AIDS 健康教育内容及模式探讨[J]. *中国健康教育*, 2013, 29(11):1021-1023.
- [12] 卢小飞, 蒋芝月, 杨梨丽, 等. 医学院校与普通高校学生对 AIDS 相关知识及态度比较[J]. *贵阳医学院学报*, 2011, 36(5):474-476.
- [13] SABONE M, NTSAYAGAE E, BROWN M S, et al. Perceptions of undergraduate students not participating in HIV/AIDS prevention activities in Botswana[J]. *Int Nurs Rev*, 2011, 54(4):332-338.
- [14] 朱莲, 杜大军, 李传菊. 临沂市大学生 AIDS 知识态度行为调查[J]. *中国校医*, 2016, 30(10):729-730.
- [15] 王芳, 宋兴怡, 岳跌, 等. 山西省大学生 AIDS 知识、态度及行为现状分析[J]. *中国社会医学杂志*, 2011, 28(5):338-340.
- [16] FLISHER A J, KLEPP K L. School-based HIV/AIDS prevention in Sub-Saharan Africa[J]. *Scand J Public Health*, 2009, 37(2):4-6.
- [17] RAVERT R D, ZIMET G D. College student invulnerability beliefs and HIV vaccine acceptability[J]. *Am J Health Behav*, 2009, 33(4):391-399.
- [18] QUEK J T, LI S C. A study of the effectiveness of AIDS health education interventions among the adolescent population of Singapore[J]. *Singapore Med J*, 2012, 43(7):359-364.
- [19] BUSKIN S E, LI L, YIN H, et al. HIV/AIDS knowledge and attitudes in Chinese medical professionals and students before and after an informational lecture On HIV/AIDS[J]. *J Public Health Manag Pract*, 2012, 8(6):38-43.

(收稿日期:2017-09-16 修回日期:2017-12-15)