

学校编码: 10384
学号: 21620141152545

分类号 _____ 密级 _____
UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

Jarid2 调节滤泡辅助型 T 细胞的功能及免疫应答

Jarid2 regulates the function of follicular helper T cells and immune responses

林达辉

指导教师姓名: 刘文贤教授

专业名称: 生物化学与分子生物学

论文提交日期: 2017 年 04 月

论文答辩时间: 2017 年 05 月

学位授予日期: 2017 年 06 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2017 年 05 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(刘文贤)课题(组)的研究成果,获得(刘文贤)课题(组)经费或实验室的资助,在(刘文贤)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名): 林达辉

2017 年 06 月 04 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：林达辉

2017年06月04日

摘要

免疫系统是人和动物体内帮助抵御入侵病原体和清除体内肿瘤细胞的防御系统，高等动物的免疫系统包括天然免疫系统和适应性免疫系统。适应性免疫可分为 T 细胞介导的细胞免疫应答和 B 细胞介导的体液免疫应答。生发中心

(Germinal Center,GC) 反应是体液免疫应答中最重要的生理过程，活化的 B 细胞只有通过生发中心选择，才能分化成为分泌高亲和力抗体的浆细胞及长期记忆性 B 细胞，而生发选择过程是受到滤泡辅助性 T 细胞(Follicular helper T cell, T_{FH}) 的控制。因此 T_{FH} 细胞分化及功能的机制研究为体液免疫应答和免疫记忆形成提供重要的理论基础。

越来越多的研究表明，表观遗传修饰在各种免疫细胞的分化、免疫应答及炎症反应中起到重要的调控作用，然而目前对表观遗传修饰在 T_{FH} 细胞的调节机制研究少之又少。本论文主要初步探究 Jarid2 是否调控 T_{FH} 细胞的分化和功能、生发中心 B 细胞的形成及免疫应答，并且进一步探究它是否是通过组蛋白甲基化修饰进行调控。我们研究发现，Jarid2 的缺失并不影响 T_{FH} 细胞的分化，但是生发中心 B 细胞 (GCB) 及浆细胞(PC)的比例和绝对数量减少，并且血清中特异性 IgG1 抗体也减少，这些结果表明 Jarid2 在 $CD4^+$ T 细胞的敲除可能导致 T_{FH} 细胞的功能异常，使其不能正常辅助活化的 B 细胞进行生发中心选择。同时我们也检测到当 $CD4^+$ T 细胞缺失 Jarid2 后，其组蛋白 H3K27me3 甲基化水平下降。

综上所述，我们可以初步得出结论，Jarid2 可能通过组蛋白 H3K27 甲基化修饰来调节相关基因的表达，从而调控滤泡辅助型 T 细胞功能和免疫应答。

关键词： T_{FH} 细胞； Jarid2； 组蛋白 H3K27me3 甲基化

Abstract

The immune system protects host from invading pathogens and clears tumor cells. The vertebrate immune system is comprised of innate and adaptive immune system. Adaptive immunity can be classified into T cell-mediated cellular immunity and B cell-mediated humoral immunity. The germinal center reaction is the most important physiological process in humoral immunity. Only through germinal center selection, antigen-activated B cells can differentiate into long-lived memory B cells and plasma cells secreting high affinity antibodies. This process is controlled by Follicular helper T cells (T_{FH}). Therefore, the mechanism research of T_{FH} cells differentiation and function are of critical importance for the formation of humoral immunity and immune memory.

An increasing number of research indicate that epigenetic modification regulated differentiation of immune cells, immune response and inflammatory diseases. However, there is few research about epigenetic modification in regulating T_{FH} cells differentiation and function. In this study, we firstly explored whether Jarid2 regulates T_{FH} cells differentiation and function and affects the formation of germinal center B cells. We also found Jarid2 regulated histone methylation in activated $CD4^+$ T cells. Here we report that mice with T cell-specific deletion of Jarid2 not affected T_{FH} cell differentiation, but germinal center B cell and plasma cell formation were reduced. In addition, the Jarid2-deficient mice produced less NP-specific IgG1. These results demonstrated that mice with T cell-specific deletion of Jarid2 may impaired function of T_{FH} cells and GC B cell formation through germinal center selection. Meanwhile, we also proved that the levels of H3K27me3 methylation were reduced in Jarid2 deficient $CD4^+$ T cells.

Therefore, our study reveals that Jarid2 control T_{FH} cells function and immune responses through regulating relevant gene expression by modulating H3K27 methylation.

Keywords: T_{FH} cell; Jarid2; H3K27 methylation.

目录

摘要.....	I
Abstract.....	II
目录.....	III
第一章前言	1
1.1 获得性免疫系统	1
1.1.1 获得性免疫系统概述.....	1
1.1.2 获得性免疫的特点.....	1
1.2 滤泡辅助型 T 细胞与生发中心反应	2
1.2.1 滤泡辅助型 T 细胞	2
1.2.2 生发中心.....	3
1.2.3 T _{FH} 细胞分化及参与生发中心反应	4
1.2.4 T _{FH} 细胞辅助 B 细胞分化的方式	5
1.3 Jarid2 概述	5
1.3.1 Jarid2 的结构.....	5
1.3.2 jarid2 的功能	6
1.3.3 表观遗传学---组蛋白甲基化修饰.....	9
1.3.4 Jarid2 在组蛋白甲基化修饰中的作用	10
1.3.5 组蛋白甲基化修饰在 T 细胞活化和分化中的作用	11
1.3.6 Jarid2 在 T 淋巴细胞中的作用	12
第二章材料与方法	14
2.1 实验小鼠	14
2.2 常用实验仪器	14
2.3 常用相关药品和试剂	15
2.4 PCR 引物和 Real-time qPCR 引物	17
2.5 动物及细胞相关实验方法	18
2.5.1 小鼠基因型鉴定.....	18

2.5.2 初始 CD4 ⁺ T 细胞的富集提取	20
2.5.3 CD4 ⁺ T 细胞体外活化实验	21
2.5.4 CD4 ⁺ T 细胞体外增值实验	22
2.5.5 OVA/Alum/LPS 免疫并流式分析	22
2.5.6 LCMV 病毒感染并流式分析	26
2.5.7 NP-OVA 免疫老鼠检测血清抗体滴度	27
2.6 蛋白相关实验方法	28
2.6.1 细胞蛋白的提取	28
2.6.2 BCA 法测蛋白浓度	28
2.6.3 蛋白免疫印迹 (Western blot)	29
2.6.4 酶联免疫吸附实验 (ELISA)	31
2.7 RNA 相关实验方法	32
2.7.1 细胞总 RNA 提取	32
2.7.2 mRNA 逆转录成 cDNA	33
2.7.3 实时荧光定量 PCR	33
2.8 数据分析	34
第三章结果与分析	35
3.1 Jarid2 ^{fl/fl} CD4Cre 小鼠基因型鉴定	35
3.2 Jarid2 在 TCR 信号的刺激下诱导表达	36
3.3 Jarid2 缺失对 T 细胞发育及外周淋巴细胞比例的影响	38
3.3.1 Jarid2 基因的缺失影响 T 细胞的发育	38
3.3.2 Jarid2 基因的缺失不影响外周 CD4 ⁺ T 细胞的比例和数量	39
3.4 Jarid2 的缺失可能影响 T _{FH} 细胞的功能	41
3.4.1 Jarid2 的敲除不影响 CD4 ⁺ T 细胞的活化	41
3.4.2 Jarid2 的敲除不影响 T _{FH} 细胞的分化	42
3.4.3 Jarid2 的敲除导致生发中心 B 细胞的形成减少	43
3.4.4 Jarid2 的敲除导致浆细胞的形成减少	44
3.4 Jarid2 的敲除影响抗原特异性抗体的产生	45
3.4.1 Jarid2 ^{fl/fl} CD4Cre 产生特异性的 NP-IgG1 减少	46

3.4.2 Jarid2 ^{fl/fl} CD4Cre 小鼠在二次免疫后也出现抗体应答的缺陷	46
3.5 在 LCMV 病毒感染过程中 Jarid2 的缺失导致 T_{FH} 细胞功能的缺陷....	47
3.5.1 在病毒感染过程中 Jarid2 的敲除不影响 T _{FH} 细胞的分化	47
3.5.2 在病毒感染过程中 Jarid2 的敲除影响 GC B 细胞和浆细胞分化...	48
3.6 在体外 TCR 信号的刺激下 Jarid2 在 T 细胞的活化及增值的作用.....	49
3.7 Jarid2 在 CD4⁺ T 细胞中可能通过组蛋白 H3K27 甲基化修饰调节基因的表达	53
第四章总结与讨论	56
附录 1 图表索引	59
附录 2 缩略语及中英文对照	61
参考文献	62
致谢.....	66

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	II
Table of Contents	III
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Adaptive immune system	1
1.1.1 The overview of adaptive immune system	1
1.1.2 The feature of adaptive immune system	1
1.2 Follicular helper T cell and germinal center reaction	2
1.2.1 Follicular helper T cell	2
1.2.2 Germinal center	3
1.2.3 The T _{FH} cell differentiation and the role of germinal center reaction	4
1.2.4 The ways of T _{FH} cell assisting B cell differentiation	5
1.3 The overview of Jarid2	5
1.3.1 The struction of Jarid2	5
1.3.2 The function of Jarid2	6
1.3.3 Epigenetics ---histone methylation	9
1.3.4 The role of Jarid2 in histone methylation	10
1.3.5 The role of histone methylation in T cell activation and differentiation	11
1.3.6 The role of Jarid2 in T lymphocytes	12
Chapter 2 Materials and methods	14
2.1 Thelaboratory mice	14
2.2 Common experimental equipments	14
2.3 Common drugs and reagents	15

2.4 The primers of PCR Real-time qPCR.....	17
2.5 Mice and cell-related protocol	18
2.5.1 Mice genotyping	18
2.5.2 Isolation of naïve CD4 ⁺ T cells.....	20
2.5.3 <i>In vitro</i> activation of CD4 ⁺ T cells.....	21
2.5.4 <i>In vitro</i> proliferation of CD4 ⁺ T cells.....	22
2.5.5 OVA/Alum/LPS immunization and flow cytometry.....	22
2.5.6 LCMV infection and flow cytometry	26
2.5.7 NP-OVA immunization and serum collection.....	27
2.6 Protein-related protocols	28
2.6.1 The preparation of cell lysates	28
2.6.2 Measurement of protein concentration by BCA assay.....	28
2.6.3 Western blot	29
2.6.4 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	31
2.7 RNA-related protocols.....	32
2.7.1 The preparation of total RNA	32
2.7.2 Reverse transcription of mRNA into cDNA	33
2.7.3 Real-Time PCR	33
2.8 Data exploitation	34
Chapter 3 Results and analysis.....	35
3.1 Genotyping of Jarid2^{fl/fl}CD4Cre mice	35
3.2 Jarid2 expression is induced upon TCR stimulation.....	36
3.3 Effects of Jarid2 deletion on T cell development and peripheral T cell percentage.....	38
3.3.1 Jarid2 deletion affected T cell development	38
3.3.2 Jarid2 deletion did not affect peripheral CD4 ⁺ T cell percentage and cell numbers.....	39
3.4 Jarid2 deletion may affect T_{FH} cell function.....	41
3.4.1 Jarid2 deletion did not affect CD4 ⁺ T cell activation.....	41

3.4.2 Jarid2 deletion did not affect T _{FH} cell differentiation	42
3.4.3 Jarid2 deficiency caused impaired GCB cells generation.....	43
3.3.4 Jarid2 deficiency caused impaired plasma cells generation	44
3.4 The antigen-specific antibody production were affected by the loss of Jarid2	45
3.4.1 Jarid2 ^{fl/fl} CD4Cre mice producted less NP-specific IgG1	46
3.4.2 Jarid2 ^{fl/fl} CD4Cre mice also had a defective secondary antibody response after reimmunization.....	46
3.5 Jarid2 deficiency caused impaired T_{FH} cell function during LCMV infection.....	47
3.5.1 Jarid2 deletion did not affect T _{FH} cell differentiation during LCMV infection	47
3.5.2 Jarid2 deficiency caused impaired GCB cells and plasma cells differentiation during LCMV infection.....	48
3.6 The role of Jarid2 in T cell activation and proliferation after TCR stimulation <i>in vitro</i>	49
3.7 Jarid2 acts as a player in CD4⁺T cells that regulates genes expression by modulating H3K27 methylation	53
Chapter 4 Conclusions and discussion.....	56
Appendix 1 Index of figures and tables	59
Appendix 2 Abbreviations.....	61
References	62
Acknowledgements.....	66

第一章 前言

1.1 获得性免疫系统

1.1.1 获得性免疫系统概述

免疫系统是人和动物体内帮助抵御入侵病原体和清除体内肿瘤细胞的防御系统。高等动物的免疫系统分为天然免疫系统和适应性免疫系统。顾名思义，天然免疫系统是与生俱来的，它主要担负对外源性病原入侵的识别和早期防御。而适应性免疫系统则是在出生后才完成发育并开始发挥功能的，它主要在抗感染免疫反应的后期发挥效应。适应性免疫系统的建立是高等动物特有的宿主防御机制，其中的免疫记忆机制是疫苗接种物质基础^[1, 2]。

适应性免疫可分为体液免疫和细胞免疫。体液免疫是以特异性抗体为主要作用的免疫应答反应。当机体受到病原菌的入侵之后，B 淋巴细胞受到抗原的刺激，并且在抗原递呈细胞和辅助性 T 细胞的辅助下进行分化、增殖为浆细胞，浆细胞是一种能合成和分泌具有不同理化特性和生物学功能的免疫球蛋白抗体的终极分化细胞。抗体的主要功能是调理病原体，增强吞噬细胞的吞噬作用以及中和细菌外毒素或病毒等。

细胞免疫是以淋巴细胞中的 T 细胞为核心的免疫应答反应。当 T 细胞与某些病原体接触后，并在 APC 的参与下，T 细胞进行活化分化、增殖，其中主要是细胞毒性 T 细胞(cytotoxic T cell , CTL)和辅助性 T 细胞(Helper T cells , Th)。Th 细胞能产生多种细胞因子，引发迟发型超敏反应和激活 CTL 细胞等，将入侵的病原体，尤其是胞内寄居的病原体杀灭^[3]。

1.1.2 获得性免疫的特点

获得性免疫具有以下三个主要特点：1、特异性：获得性免疫的特异性是指当机体受到某一特定的抗原刺激后，机体免疫系统能快速克隆出相应的 T 细胞和 B 细胞，从而快速对病原菌进行清除。2、记忆性：机体在初次免疫应答后都会产生由抗原刺激活化、增殖，分化而来的记忆淋巴细胞，这种记忆细胞与初次免疫的淋巴细胞不同，它们是在骨髓里循环流动的，当机体再次遇到相同抗原时，

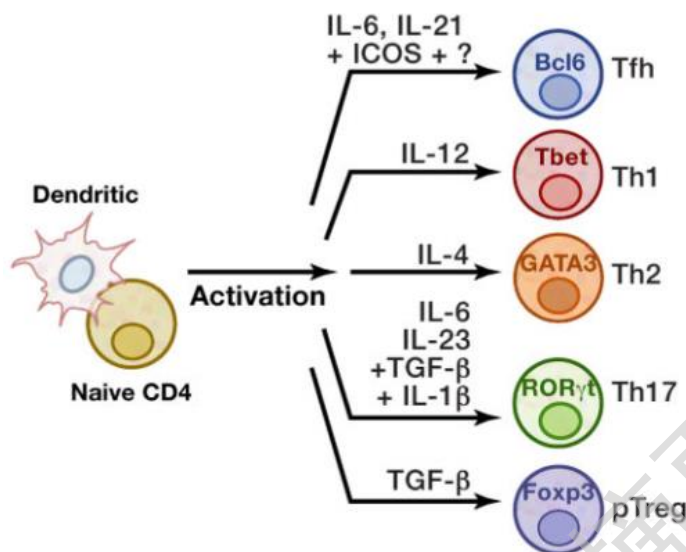
这群记忆细胞能快速活化、增殖、分化形成大量的淋巴细胞来清除抗原，其特点是潜伏期短、强度大、持续时间长等特点。3、耐受性：在胚胎期，自身组织与相应的淋巴细胞克隆接触后，这些淋巴细胞克隆被删除或者失能，出生后这些克隆失去了针对自身组织成分的反应性，即为免疫耐受，其免疫系统能对“非己”的抗原进行识别及免疫反应。免疫耐受机制是免疫系统区分“自身”和“非己”的关键^[4]。

1.2 滤泡辅助型 T 细胞与生发中心反应

1.2.1 滤泡辅助型 T 细胞

哺乳动物的获得性免疫系统是机体抵御外界病原菌入侵的一道重要防线，而辅助型 CD4⁺T 细胞在获得性免疫系统里起到了重要作用，当初始 CD4⁺T 细胞接受到树突状细胞(DC)细胞传递的抗原信息后开始活化增值，形成不同的辅助型 T 细胞亚群，包括 Th1、Th2、Th17、Treg 及 T_{FH} 细胞。这些辅助 T 细胞的形成需要相应的细胞因子诱导，例如 Treg 需要 TGF- β 的诱导；Th1 需要 IL-12 的诱导等等。同时，不同的细胞亚群可以通过分泌相应的细胞因子发挥细胞免疫作用，例如 Th1 分泌 IFN- γ ；Th17 分泌 IL-17A、IL-22 等等。这些辅助 T 细胞亚群的分化由一些重要的转录因子所调控（如图 1.1）^[5]。

五十年前 Miller 等人研究发现 B 细胞分泌抗体需要 T 细胞的帮助^[6]，近年的研究发现这群为 B 细胞提供帮助的 T 细胞定位在滤泡和生发中心，并且高表达趋化因子受体 CXCR5 的 CD4⁺T 细胞^[7, 8]。后来陆续发现这群细胞高表达转录因子 Bcl6 和 Ascl2,表达共刺激因子受体 ICOS、共抑制因子受体 PD1、CD40 配体 (CD40L)、SLAM 家族成员 CD84 以及接头蛋白 SAP 等^[9, 10]。因为这群细胞帮助 B 细胞的特点及在滤泡的定位，所以这类细胞被定义为滤泡辅助性 T 细胞 (Follicular helper T cells, T_{FH} cell)。2009 年, Shane Crotty, Carola Vinuesa, 董晨等三个实验室同时独立证明了转录抑制因子 Bcl6 是 T_{FH} 细胞分化的关键转录因子，并由此确定 T_{FH} 细胞是独立于其他辅助性 T 细胞外的另一类细胞亚群^[11-13]。越来越多的研究表明，一些细胞因子包括 IL-6 和 IL-21 通过转录因子 STAT3 和 STAT1 促进 T_{FH} 细胞的分化^[14, 15]。

图 1.1 CD4⁺T 细胞分化简图^[5]Fig.1.1A simplified diagram of CD4⁺T cell differentiation^[5]

1.2.2 生发中心

免疫应答是指机体免疫系统针对外来抗原而产生专一性的抗体，用以清除入侵机体的病原体或是中和其产生的有害物质，最后建立免疫记忆。根据参与免疫应答的细胞类型及效应机制不同，适应性免疫可分为 B 细胞介导的体液免疫应答和 T 细胞介导的细胞免疫应答。生发中心(germinal center, GC) 是外周淋巴组织的特异结构，被发现于 125 年前，作为外周淋巴器官的一个独立的隔室，包含有丝分裂的细胞，经过数十年的研究，揭示了 GC 的形成过程以及亲和力依赖的选择过程。最近活体成像技术应用到 GC 领域，开启了直接研究显微组织动力学的大门，引起了在细胞运动与亲和力成熟之间的极大的兴趣。生发中心是体液免疫应答中最重要的生理过程，活化的 B 细胞只有通过生发中心反应后形成 GC B 细胞，而后进行抗体类别转换(immunoglobulin class-switching) 和体细胞高突变(somatic hypermutation)，分化发育为长寿命的浆细胞(plasma cells)，负责分泌大量的高亲和力抗体(high affinity antibodies)或分化为记忆(memory) B 细胞。这一生发中心选择过程是受到滤泡辅助性 T 细胞的控制^[16, 17]。

1.2.3 T_{FH} 细胞分化及参与生发中心反应

与其他辅助性 T 细胞的相对简单的分化过程相比，T_{FH} 细胞的分化是一个

多阶段、多定位、多因子的^[5, 16]。如图 1.2 所示,当宿主受到病原菌的入侵之后,树突状细胞呈递抗原和共刺激信号给初始 $CD4^+$ T 细胞使之活化,并随之往不同的细胞亚群进行分化。初始 $CD4^+$ T 细胞在被树突状细胞活化的头几个次细胞分裂后就展现出不同的细胞分化命运。除了 TCR 信号强度能决定 T 细胞的分化方向外,早期 T_{FH} 细胞的分化还取决于诸多外界信号^[5, 18]。在这一阶段的 T_{FH} 细胞的分化依赖于 ICOS, 需要 IL-6 的参与, 并且受到 IL-2 的抑制^[15, 19]。这群细胞的 CCR7 表达降低, 同时 CXCR5 表达增加,重要的转录因子 Bcl6 也开始表达。高表达 CXCR5 的早期 T_{FH} 细胞在滤泡区趋化因子 CXCL13 的招募下迁移到滤泡区, 在 T-B 区边界与抗原特异性 B 细胞相互作用, 这个阶段的细胞也叫 pre- T_{FH} 细胞。此后, B 细胞取代树突状细胞, 不仅做作为抗原提呈细胞提供 TCR 信号, 而且作为 ICOSL 的来源提供 ICOS 信号, 从而维持 T_{FH} 细胞的分化, 并且帮助 T_{FH} 细胞继续迁移到生发中心, 在生发中心里两者稳定而持续的交互作用使 T_{FH} 细胞完全分化成 $CXCR5^{hi}PD1^{hi}Bcl6^{hi}SAP^{hi}$ 的 GC- T_{FH} 细胞。GC- T_{FH} 细胞辅助 GC B 细胞分化成能分泌高亲和力抗体的浆细胞及记忆 B 细胞。尽管 T_{FH} 细胞可以分化成 GC- T_{FH} 细胞, 并且能给 B 细胞提供帮助, 但他们并不会固定在生发中心, 他们可能迁出生发中心形成记忆性 T_{FH} 细胞, 或者再回到之前的生发中心, 亦或迁移到另一个生发中心。所以 T_{FH} 细胞的主要功能是通过参与生发中心帮助产生 T 细胞依赖性抗原体液免疫应答反应, 对体液免疫应答的产生是及其重要的^[17]。

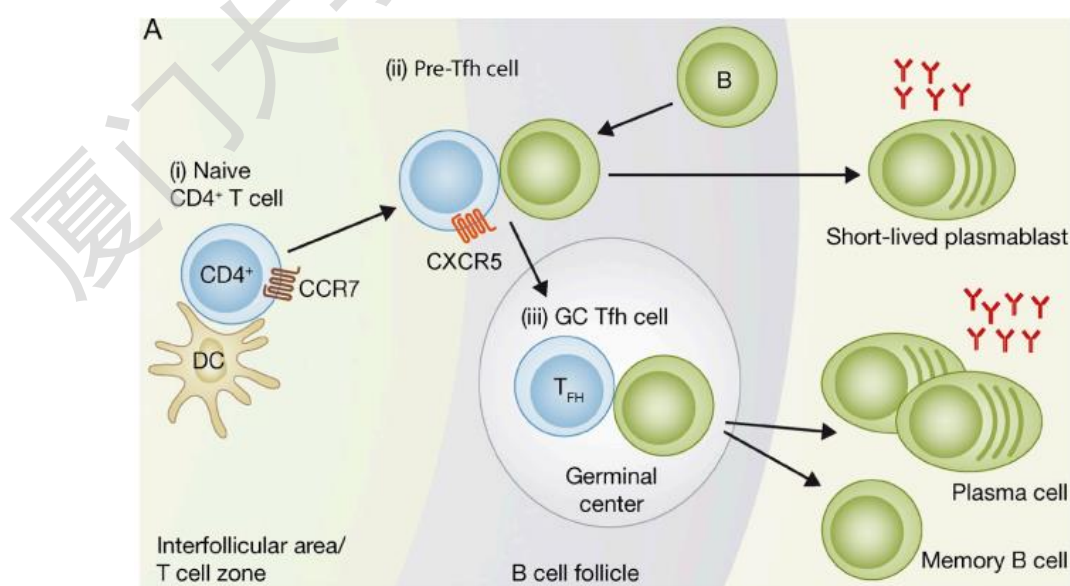


图 1.2 T_{FH} 细胞的分化和功能示意图^[17]

Fig.1.2The schematic diagram of follicular helper T cells differentiation and function^[17]

1.2.4 T_{FH} 细胞辅助 B 细胞分化的方式

T_{FH} 细胞主要通过以下方式协助 B 细胞进行生发中心反应:(1) T_{FH} 细胞表达的接头蛋白 SAP、共刺激受体 CD40L 和 ICOS, 分别和 GC B 细胞上的 SLAM、CD40 和 ICOSL 受体作用。CD40L 刺激 CD40 促进 GC B 细胞的增殖和避免其死亡, CD40 受体讯号可增加 ICOSL 受体表达,通过正反馈的方式,使得 T_{FH} 细胞和 GC B 细胞的交互作用和 ICOSL 受体信号转导通路加强,促进骨髓浆细胞 (bone-marrow plasma cells) 的产生^[20], ICOS 和 ICOSL 及 SAP 和 SLAM 之间的相互作用,可提供 T_{FH} 细胞和 GC B 细胞之间稳定的交互作用^[21]。(2) T_{FH} 细胞能产生 IL-21, 而 IL-21 可协同 CD40 信号转导促进 B 细胞增殖和浆细胞分化, 对于生发中心的形成和维持都具有关键作用 (图 1.3) ^[17]。

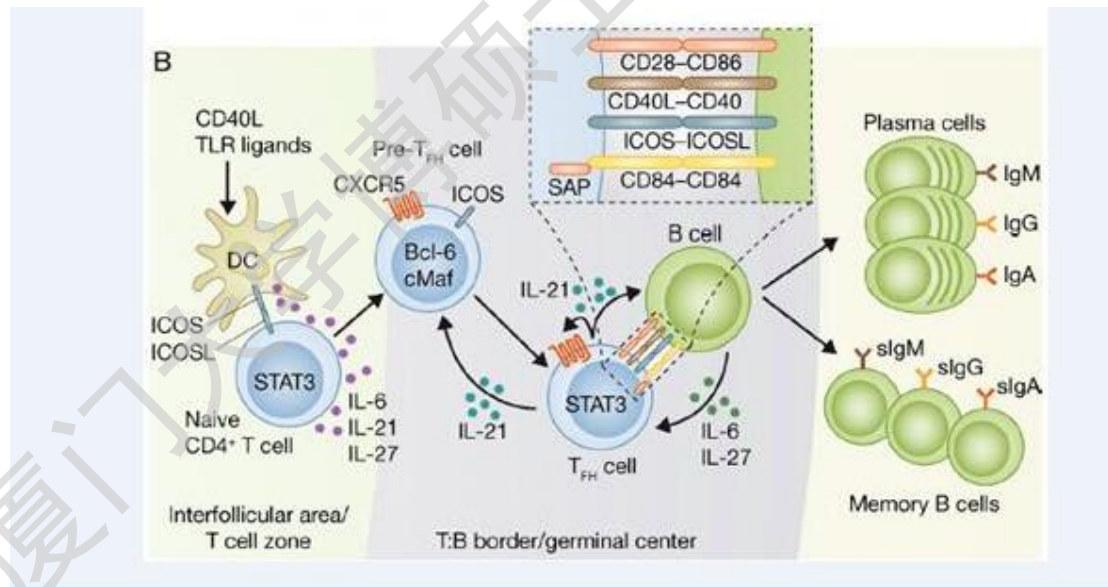
图 1.3 T_{FH} 细胞辅助 B 细胞分化的多种信号^[17]

Fig.1.3Several signals of T_{FH} cell help to B cell differentiation^[17]

1.3 Jarid2 概述

1.3.1 Jarid2 的结构

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库