

· 实验研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2014)22-08-0789-06

动脉粥样硬化大鼠 Chemerin 与炎症的相关性

彭清¹, 卢建刚¹, 范忠才¹, 王小洁², 查克岚¹

(1. 泸州医学院附属医院心内科, 2. 泸州医学院附属医院内分泌科, 四川省泸州市 646000)

[关键词] Chemerin; 动脉粥样硬化; 炎症

[摘要] 目的 探讨动脉粥样硬化大鼠血浆 Chemerin 及主动脉 Chemerin 基因和 Chemerin 受体基因表达与炎症的相关性。方法 健康雄性 Wistar 大鼠 82 只, 分为对照组、辛伐他汀治疗组及高脂组, 喂养 14 周处死, 行心脏采血、分离胸主动脉及腹主动脉备 HE 染色及 RT-PCR, ELISA 法检测三组大鼠血浆 Chemerin、hs-CRP、IL-6、TNF- β 水平, 半定量 RT-PCR 技术检测三组大鼠主动脉 Chemerin 及 Chemerin 受体 mRNA 水平。结果 高脂组大鼠动脉粥样硬化形成良好。三组大鼠间血浆 Chemerin、hs-CRP、IL-6、TNF- β 水平差异具有统计学意义, 呈高脂组 > 辛伐他汀治疗组 > 对照组 ($P < 0.05$); 对照组、高脂组及辛伐他汀治疗组大鼠血浆 Chemerin 均与 hs-CRP 呈正相关, r 值分别为 0.664、0.804 和 0.709 ($P < 0.05$); 三组大鼠间主动脉 Chemerin mRNA 及 Chemerin 受体 mRNA 表达水平差异具有统计学意义, 呈高脂组 > 辛伐他汀治疗组 > 对照组 ($P < 0.05$); 高脂组、辛伐他汀治疗组 Chemerin mRNA 及 Chemerin 受体 mRNA 表达水平与 hs-CRP、IL-6、TNF- β 呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 动脉粥样硬化大鼠血浆 Chemerin 水平、主动脉 Chemerin 及 Chemerin 受体 mRNA 表达水平与炎症密切相关, 这提示 Chemerin-Chemerin 受体通路在联系炎症与动脉粥样硬化之间发挥重要的作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Relationship Between Chemerin and Inflammation in Rats with Atherosclerosis

PENG Qing¹, LU Jian-Gang¹, FAN Zhong-Cai¹, WANG Xiao-Jie², and ZHA Ke-Lan¹

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[KEY WORDS] Chemerin; Atherosclerosis; Inflammation

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship of plasma chemerin level and the expression of chemerin and chemerin receptor mRNA with inflammation in rats with atherosclerosis. **Methods** 82 male Wistar rats were randomly divided into 3 groups: control group, high-fat group and simvastatin treatment group. The rats were fed for fourteen weeks. Cardiac blood samples and aorta samples were taken from the rats. The thoracic aorta and abdominal aorta were prepared for HE staining and RT-PCR. The plasma levels of chemerin, hs-CRP, IL-6 and TNF- β were measured by ELISA. Chemerin and chemerin receptor mRNA expression levels were determined by RT-PCR. **Results** There were significant differences among three rat groups on the plasma levels of chemerin, hs-CRP, IL-6 and TNF- β , which showed high-fat group > simvastatin treatment group > control group ($P < 0.05$); Plasma chemerin levels of control group, high-fat group and simvastatin treatment group were positively correlated with hs-CRP ($r = 0.664, 0.804$ and 0.709 , $P < 0.05$). There were significant difference among three rat groups on chemerin and chemerin receptor mRNA expression levels, which showed high-fat group > simvastatin treatment group > control group ($P < 0.05$). Chemerin and chemerin receptor mRNA expression levels of high-fat group and simvastatin treatment group were positively correlated with hs-CRP, IL-6 and TNF- β ($P < 0.05$). **Conclusion** The plasma chemerin level and expression of the chemerin and chemerin receptor mRNA in rats with atherosclerosis were significantly correlated with inflammation. It implies that the pathway of chemerin-chemerin receptor may play pivotal roles in the pathogenesis and development of atherosclerosis through systemic inflammation.

[收稿日期] 2013-11-04

[基金项目] 四川省卫生厅科研项目(100252)

[作者简介] 彭清, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管病, E-mail 为 pq9712118@163.com。范忠才, 博士, 主任医师, 研究方向为心血管病。卢建刚, 硕士, 主治医师, 研究方向为心血管病。

Chemerin 是 2007 年新确认的一种脂肪细胞因子,主要通过 Chemerin 样受体 1 (ChemR23) 实现其生物学功能,受体 ChemR23 主要表达于单核细胞、未成熟树突状细胞等^[1],而 Chemerin 基因定位于 17p13.3, cDNA 长度为 830 bp, Chemerin 基因及 Chemerin 受体基因分布广泛,在脂肪、心脏、肺脏、血管内皮及单核细胞等均有较高表达^[2]。最近相关研究表明 Chemerin 参与调节脂肪细胞分化和代谢,并与肥胖、代谢综合征及高血压等疾病有关^[3-4]。这提示 Chemerin 可能参与动脉粥样硬化形成的发病过程,但是相关研究很少。我们研究动脉粥样硬化大鼠血浆 Chemerin 及其基因表达水平的变化,并通过他汀的干预,分析 Chemerin 及其基因与炎症的相关性,探讨 Chemerin 与炎症及动脉粥样硬化形成的相互关系,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动脉粥样硬化大鼠模型的建立

82 只体重 90 ~ 120 g 的 6 周龄健康雄性 Wistar 大鼠(购自四川大学实验动物中心),基础饲料饲养 4 周。按随机数字表法分为以下 3 组:对照组($n = 20$);高脂组($n = 31$);辛伐他汀治疗组($n = 31$)。大鼠自由摄食和饮水,每天添食换水 1 次,再喂养大鼠 10 周。基础饲料配方(泸州医学院医学动物中心提供):面粉 20%,小麦 10.2%,玉米 25.6%,麦麸 4%,鱼粉 6%,草粉 8%,豆粕 22%,酵母 2%,氨基酸 2.2% 及盐、多种维生素。高脂饲料配方:胆固醇 3%,牛胆酸钠 0.5%,丙基硫氧嘧啶 0.2%,白糖 7%,猪油 10%,基础饲料 79.3%。对照组大鼠给予基础饲料喂养,高脂组给予高脂饲料喂养,辛伐他汀组给予高脂喂养,并每日给予辛伐他汀(10 mg/kg)灌胃治疗,高脂及辛伐他汀组大鼠每隔 3 周皮下注射维生素 D3 70 万 IU/kg,对照组同期皮下注射相等体积的生理盐水。

1.2 标本采集

末次喂养后禁食 12 h,大鼠称重后腹腔内注射 3% 戊巴比妥钠(40 mg/kg),麻醉后固定,用碘酒、酒精消毒皮肤,手术剪开胸腹腔。心脏采血注入促凝试管,离心后放入 -70°C 冰箱保存,从升主动脉起始部仔细分离截取主动脉至腹主动脉末端处。将主动脉弓部约 1 cm 放入 4% 的中性福尔马林溶液中固定 24 h,按病理切片要求制作石蜡块,石蜡块逐一按 3 ~ 5 μm 的厚度垂直动脉管壁方向切片,将切片于 40°C 水中展平,平铺于载玻片上,将载玻片

放入 60°C 烤箱中烤片,石蜡切片用于 HE 染色。

1.3 标本的测定

大鼠血浆 Chemerin、hs-CRP、IL-6、TNF- β 水平以酶联免疫法(ELISA)检测,试剂盒均购自美国 R&D 公司。Trizol 法提取大鼠血管组织总 RNA(Trizol 试剂购自 Invitrogen 公司)。运用 Primer5.0 和 Olig6.0 软件设计引物,并经 BLAST 检测其特异性,送上海生物工程有限公司合成,目的基因 Chemerin 上游引物:5'-ACAGCGGACATACACGG-3',下游引物:5'-CTGCCCAGGGAAGAAGT-3',扩增产物大小 420 bp; Chemerin 受体上游引物:5'-TACATCGTG-GACTTGGAG-3',下游引物:5'-CATAGCGGCATAG-GTG-3',扩增产物大小 234 bp;内参 GAPDH 上游引物:5'-CCTCCAGATTGTCAGCAAT-3',下游引物:5'-CCATCCACAGTCTTCTGAGT-3',扩增产物大小为 141 bp。1.5 μg 总 RNA 做模板,按照逆转录试剂盒说明书配制反应体系 20 μL ,反应条件 94°C 120 s, 94°C 30 s, 64°C 30 s, 72°C 30 s, 3 个循环; 94°C 30 s, 63°C 30 s, 72°C 30 s, 3 个循环; 94°C 30 s, 62°C 30 s, 72°C 30 s, 26 个循环。反应结束后将扩增产物,进行 1.0% 的琼脂糖凝胶电泳,以 DL500 DNA Marker 为分子量参照标准,凝胶成像系统下观察记录结果。用 Gel-Pro analyzer 4.0 软件检测 RT-PCR 扩增产物电泳条带的光密度值,分析计算基因相对表达值(目的基因相对表达量 = 目的基因条带光密度/内参基因条带光密度),实验重复 3 次。

1.4 统计学处理

实验结果在 SPSS 19.0 软件上进行统计分析,计量资料经正态分布检验后以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐性检验后多组比较采用方差分析,两两间的比较采用 SNK 法或 Dunnett 法,双侧 $P < 0.05$ 为有统计学意义;两变量间的相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

82 只大鼠基础饲料饲养 4 周(10 周龄),再分组喂养 10 周(20 周龄)后对照组大鼠毛色光泽,活动敏捷,饮食正常,体重逐渐增加,无大鼠死亡;高脂组大鼠,毛发色泽暗淡,反应迟钝,体重逐渐下降,自然死亡 10 只;辛伐他汀治疗组大鼠活动,精神状态、毛发色泽、反应尚可,体重下降,自然死亡 6 只(表 1)。

表 1. 不同实验时期 3 组大鼠体重比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. The body weight of 3 rat groups in different experiment periods

分 组	10 周龄体重(g)	20 周龄体重(g)
对照组	215.25 ± 16.31	352.75 ± 45.40
高脂组	208.24 ± 23.87	175.08 ± 33.10 ^a
辛伐他汀治疗组	212.17 ± 24.41	188.0 ± 38.22 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较。

2.2 HE 染色结果

HE 染色结果示对照组大鼠主动脉血管壁中膜正常, 细胞排列均匀, 细胞核蓝染, 呈梭形。高脂组大鼠主动脉中膜明显增厚, 内皮细胞排列不连续, 平滑肌纤维排列紊乱, 纤维断裂, 大量泡沫细胞堆积形成纤维斑块。辛伐他汀治疗组大鼠主动脉中膜近内膜处平滑肌细胞稍紊乱, 内膜欠光滑, 余与对照组差异无显著性(图 1)。

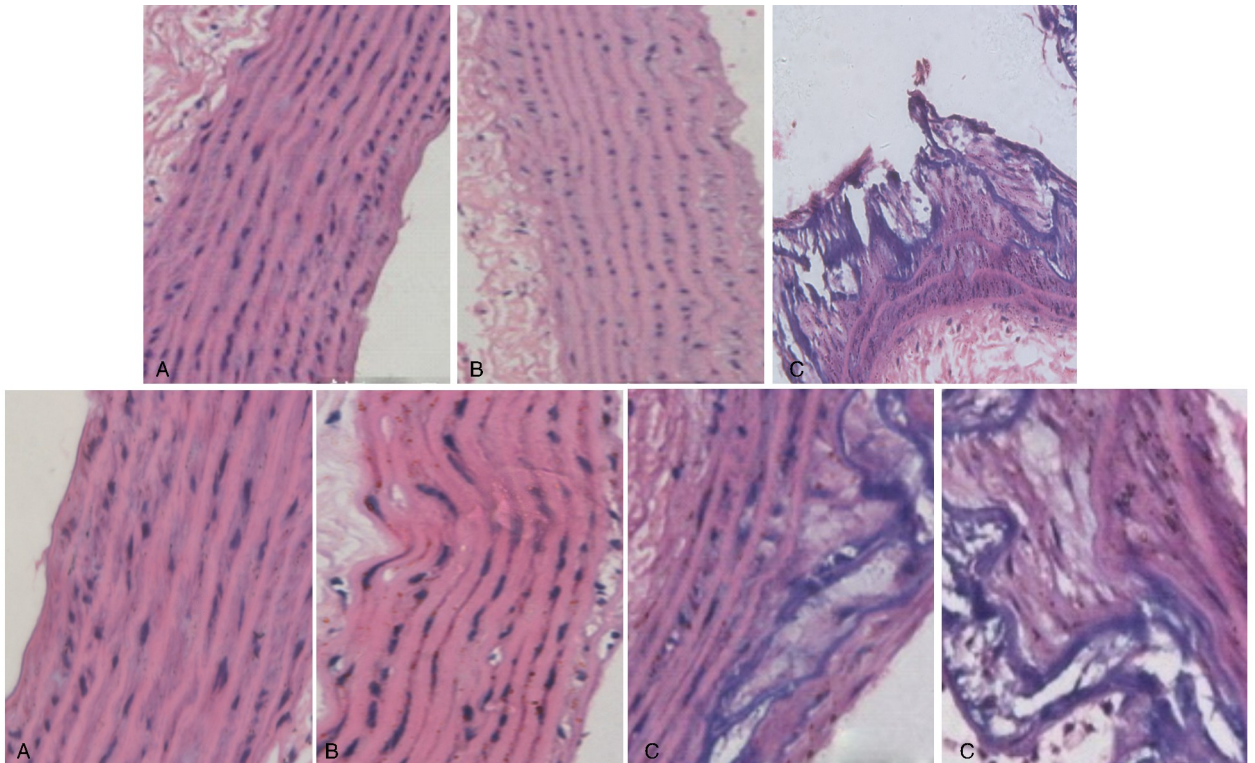


图 1. 大鼠主动脉弓 HE 染色 上图 $\times 200$, 下图 $\times 400$ 。A 为对照组, B 为辛伐他汀治疗组, C 为高脂组。

Figure 1. The HE staining of aortic arch of rats

2.3 血浆 Chemerin、hs-CRP、IL-6、TNF- β 水平

三组大鼠血浆 Chemerin、hs-CRP、IL-6、TNF- β

水平的比较差异有统计学意义, 高脂组 > 辛伐他汀治疗组 > 对照组 ($P < 0.01$; 表 2)。

表 2. 三组大鼠 Chemerin、hs-CRP、IL-6、TNF- β 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of the values of Chemerin, hs-CRP, IL-6, TNF- β among 3 groups

分 组	Chemerin (ng/L)	hs-CRP (ng/L)	IL-6 (ng/L)	TNF- β (ng/L)
对照组	31.12 ± 5.18	22.79 ± 4.41	25.95 ± 6.29	38.48 ± 16.47
高脂组	135.71 ± 16.03 ^a	72.88 ± 14.00 ^a	92.57 ± 16.57 ^a	94.92 ± 14.05 ^a
辛伐他汀治疗组	77.99 ± 17.37 ^{ab}	51.17 ± 8.22 ^{ab}	61.16 ± 16.25 ^{ab}	68.60 ± 16.59 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与高脂组比较。

2.4 三组大鼠 Chemerin 与炎症指标的相关性分析

Pearson 相关性分析发现, 高脂组 Chemerin 与 hs-CRP、TNF- β 密切相关; 辛伐他汀治疗组及对照

组 Chemerin 与 hs-CRP 密切相关 ($P < 0.01$; 表 3 和图 2 ~ 5)。

表 3. 三组大鼠 Chemerin 与 hs-CRP、IL-6、TNF- β 相关性分析

Table 3. The correlation analysis between Chemerin and hs-CRP, IL-6, TNF- β in three groups

分 组	指标	hs-CRP	IL-6	TNF- β
对照组	<i>r</i>	0.664	0.211	0.304
	<i>P</i>	0.000	0.760	0.710
高脂组	<i>r</i>	0.804	0.614	0.821
	<i>P</i>	0.000	0.114	0.000
辛伐他汀组	<i>r</i>	0.709	0.401	0.790
	<i>P</i>	0.000	0.110	0.223

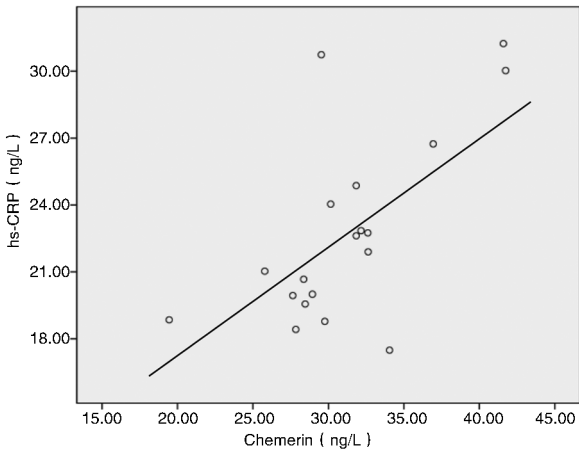


图 2. 对照组 Chemerin 与 hs-CRP 的相关性分析
Figure 2. The correlation analysis between chemerin and hs-CRP from control group

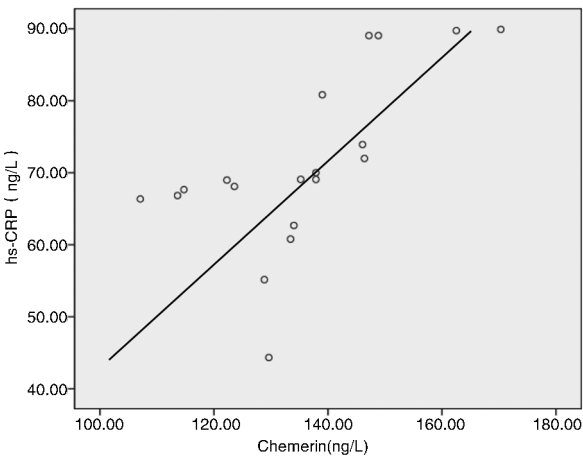


图 3. 高脂组 Chemerin 与 hs-CRP 的相关性分析
Figure 3. The correlation analysis between chemerin and hs-CRP from high-fat group

2.5 三组大鼠 Chemerin 及 Chemerin 受体 mRNA 表达

三组大鼠血管组织 Chemerin 及 Chemerin 受体

基因表达差异有统计学意义, 高脂组 > 辛伐他汀治疗组 > 对照组 ($P < 0.05$; 图 6 和表 4)。

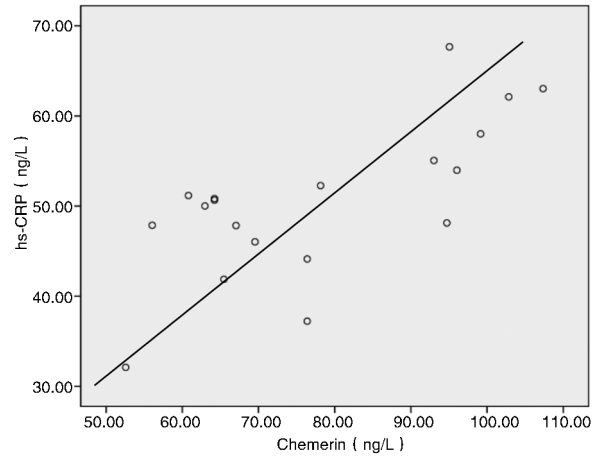


图 4. 辛伐他汀治疗组 Chemerin 与 hs-CRP 的相关性分析
Figure 4. The correlation analysis between chemerin and hs-CRP from simvastatin treatment group

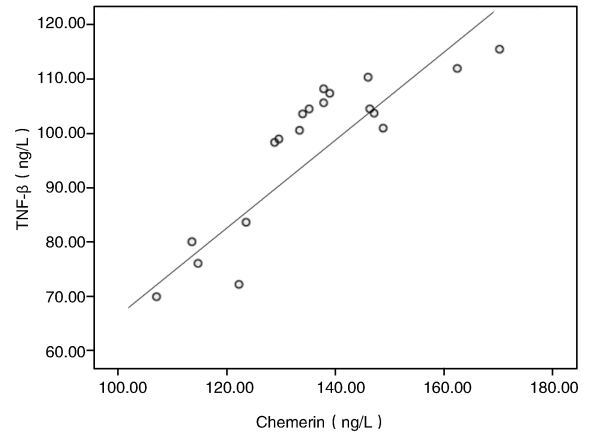


图 5. 高脂组 Chemerin 与 TNF- β 的相关性分析
Figure 5. The correlation analysis between chemerin and TNF- β from high-fat group

表 4. 三组大鼠主动脉中 Chemerin 及 Chemerin 受体基因表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of the mRNA expression of chemerin and chemerin receptor among 3 groups

分 组	IOD _{Chemerin} /IOD _{GAPDH}	IOD _{ChemerinR} /IOD _{GAPDH}
对照组	0.27 ± 0.02	0.40 ± 0.05
高脂组	0.86 ± 0.15 ^b	1.20 ± 0.21 ^b
辛伐他汀治疗组	0.39 ± 0.09 ^{ac}	0.66 ± 0.09 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.01$, 与高脂组比较。

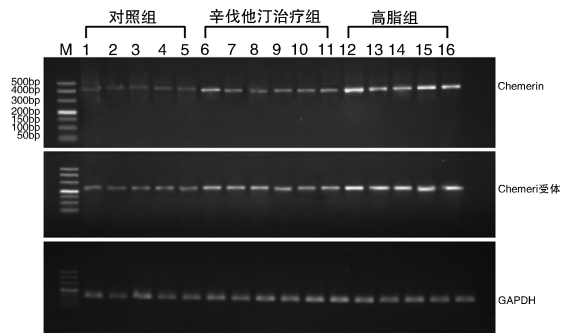


图 6. 目的基因在各组中的 RT-PCR 扩增结果

Figure 6. The amplification results of target gene in each group by RT-PCR

2.6 三组大鼠 Chemerin 及 Chemerin 受体基因表达与炎症指标相关性分析

Pearson 相关性分析发现,高脂组及辛伐他汀治疗组 Chemerin 和 Chemerin 受体基因与 hs-CRP、IL-6、TNF- β 均密切相关($P < 0.05$;表 5 和表 6)。

表 5. 三组大鼠 Chemerin 基因表达与 hs-CRP、IL-6、TNF- β 相关性分析

Table 5. The correlation analysis between expression of chemerin mRNA and hs-CRP, IL-6, TNF- β

分 组	指标	hs-CRP	IL-6	TNF- β
对照组	<i>r</i>	0.664	0.211	0.304
	<i>P</i>	0.000	0.76	0.71
高脂组	<i>r</i>	0.804	0.614	0.821
	<i>P</i>	0.000	0.114	0.000
辛伐他汀 治疗组	<i>r</i>	0.709	0.401	0.79
	<i>P</i>	0.000	0.11	0.223

表 6. 三组大鼠 Chemerin 受体表达与 hs-CRP、IL-6、TNF- β 相关性分析

Table 6. The correlation analysis between expression of Chemerin receptor mRNA and hs-CRP, IL-6, TNF- β

分 组	指标	hs-CRP	IL-6	TNF- β
对照组	<i>r</i>	0.081	0.089	0.035
	<i>P</i>	0.749	0.725	0.893
高脂组	<i>r</i>	0.607	0.673	0.926
	<i>P</i>	0.006	0.002	0.000
辛伐他汀 治疗组	<i>r</i>	0.816	0.773	0.678
	<i>P</i>	0.000	0.000	0.001

3 讨 论

动脉粥样硬化性心脑血管疾病是世界范围内的主要死亡原因,严重危害人类健康,但其确切病因及机理至今尚未完全阐明。目前认为,动脉粥样硬化是个慢性炎症过程,炎症和免疫反应是动脉粥样硬化的中心环节,组成斑块的各种细胞,主要是单核-巨噬细胞,产生大量细胞因子和炎性介质,这些因子和介质反过来又刺激单核-巨噬细胞的黏附、分泌等过程,两者之间相互作用,形成恶性循环,泡沫细胞大量堆积,形成动脉粥样硬化斑块^[5-7]。Chemerin 被认为是一种参与早期炎症反应的趋化蛋白,Chemerin 通过其受体发挥对专职抗原提呈细胞(树突状细胞和巨噬细胞)的募集和迁移作用,参与组织免疫和炎症应答,Chemerin 在天然性免疫与适应性免疫之间起纽带作用^[8]。因此 Chemerin 可能与炎症及动脉粥样硬化之间存在密切联系。

本研究发现高脂组、辛伐他汀治疗组及对照组大鼠血浆 Chemerin 水平及主动脉 Chemerin 和 Chemerin 受体基因表达存在差异,呈高脂组 > 辛伐他汀治疗组 > 对照组,且三组大鼠 Chemerin 及 Chemerin 受体基因表达与炎症指标呈正相关,通过辛伐他汀干预,降低血浆 Chemerin 水平及主动脉 Chemerin 和 Chemerin 受体基因表达,研究证实动脉粥样硬化大鼠血浆 Chemerin 水平、Chemerin 和 Chemerin 受体基因表达与炎症密切相关,这提示 Chemerin 通过其受体在联系炎症与动脉粥样硬化之间发挥重要的作用。

炎症、凝血异常等可以激活血小板脱颗粒,释放活性形式的 Chemerin,从而参与局部血管炎症反应和组织重塑^[9]。Chemerin 通过上调单核巨噬细胞表面 VLA-4/VLA-5 的表达,与血管内皮表达的黏附因子 VCAM-1 及纤连蛋白结合,增强单核巨噬细胞对血管内皮黏附及在细胞间质的迁移能力促进炎症反应^[10]。另有研究发现^[11] Chemerin 抑制 CD36 和 ABCA1 的表达,促进 THP-1 源性巨噬细胞胆固醇蓄积和巨噬细胞向泡沫细胞转化,而巨噬细胞过度积聚胆固醇是动脉粥样硬化斑块形成的一个早期事件。而在基因方面,有研究提示^[12] 冠心病患者心外膜脂肪组织及冠状动脉斑块的泡沫细胞存在 Chemerin 基因高表达,且与冠状动脉病变呈正相关。在心脏猝死的患者,冠状动脉不稳定的斑块中泡沫细胞和内皮细胞存在 Chemerin 高表达^[13]。炎症因子 TNF- β 、IL-1 β 和 IL-6 等可上调血管内皮

细胞 ChemR23 表达^[14]。这些研究都表明血 Chemerin, Chemerin 基因及受体基因与炎症及动脉粥样硬化的密切联系。他汀已被明确证实通过抗炎可以抑制冠状动脉粥样硬化^[15,16], 本研究也发现辛伐他汀通过抗炎, 抑制大鼠动脉粥样硬化, 大鼠血浆 Chemerin 及主动脉 Chemerin 和 Chemerin 受体 mRNA 表达水平下降, 进一步证实 Chemerin 及 Chemerin 基因与炎症及动脉粥样硬化的内在联系。

因此, 本研究发现动脉粥样硬化大鼠血浆 Chemerin 水平、主动脉 Chemerin 和 Chemerin 受体基因表达水平与炎症密切相关, 这提示 Chemerin-Chemerin 受体通路在联系炎症与动脉粥样硬化之间发挥重要的作用。但其具体作用机制并不明确, 需要作进一步的研究。

[参考文献]

- [1] Luangsay S, Wittamer V, Bondue B, et al. Mouse ChemR23 Is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model[J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6 489-499.
- [2] Zabel BA, Silverio AM, Butcher EC, et al. Chemokine-like receptor 1 expression and chemerin-directed chemotaxis distinguish plasmacytoid from myeloid dendritic cells in human blood[J]. *J Immunol*, 2005, 174(1): 244-251.
- [3] Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2012, 42(2): 243-251.
- [4] Rhee EJ. Chemerin: A novel link between inflammation and atherosclerosis[J]. *Diabetes Metab J*, 2011, 35(3): 216-218.
- [5] Gleissner CA, Leitinger N, Ley K. Effects of native and modified low-density lipoproteins on monocyte recruitment in atherosclerosis[J]. *Hypertension*, 2007, 50(2): 276-283.
- [6] 渠胜英, 施晓红. 免疫炎症反应与 2 型糖尿病大血管病变的相关性分析[J]. *中国医师杂志*, 2012, 14(1): 20-22, 26.
- [7] 刘俊, 李建军. 动脉粥样硬化中的免疫调节[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(11): 957-962.
- [8] Wittamer V, Bondue B, Guillabert A, et al. Neutrophil-mediated maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity[J]. *J Immunol*, 2005, 175(1): 487-493.
- [9] Du XY, Zabel BA, Myles T, et al. Regulation of chemerin bioactivity by plasma carboxypeptidase N, carboxypeptidase B (activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor), and platelets[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(2): 751-758.
- [10] Hart R, and Greaves DR, Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5[J]. *J Immunol*, 2010, 185(6): 3 728-739.
- [11] 谢霆, 刘成珪, 陈新忠, 等. 脂肪因子 Chemerin 促进巨噬泡沫细胞形成[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2012, 41(1): 27-31.
- [12] Gao X, Mi S, Zhang F, et al. Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 87.
- [13] Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(2): 115-130.
- [14] Kaur J, Adya R, Tan BK, et al. Identification of chemerin receptor (ChemR23) in human endothelial cells: chemerin-induced endothelial angiogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(4): 1 762-768.
- [15] 仲英洁, 张子为, 徐郁, 等. 阿托伐他汀对 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化和钙化的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(4): 305-310.
- [16] 宋海彬, 张羽, 关坤萍, 等. 瑞舒伐他汀对人单核巨噬细胞组织因子表达的影响[J]. *中国医师杂志*, 2012, 14(2): 173-176.

(此文编辑 李小玲)