

大气细颗粒物对动脉粥样硬化影响的研究进展

王菲菲¹, 赵永东^{1,2}, 聂静¹, 钱岩¹, 赵秀阁¹

(1. 中国环境科学研究院 环境基准与风险评估国家重点实验室, 北京市 100012;

2. 包头医学院公共卫生学院, 内蒙古包头市 014040)

[关键词] 细颗粒物; 动脉粥样硬化

[摘要] 介绍了近年来国内外大气细颗粒物(PM_{2.5})促进动脉粥样硬化发生发展的流行病学和毒理学研究进展。通过对关键指标的提炼汇总,为相关领域研究者全面掌握该领域现阶段研究全貌和未来研究趋势,并为选择下一步研究方向提供参考和依据。

[中图分类号] R122.7

[文献标识码] A

Research Progress on the Effect of Air Fine Particulate Matter on Atherosclerosis

WANG Fei-Fei¹, ZHAO Yong-Dong^{1,2}, NIE Jing¹, QIAN Yan¹, and ZHAO Xiu-Ge¹

(1. Chinese Research Academy of Environmental Sciences & State Key Laboratory of Environmental Criteria and Risk Assessment, Beijing 100012, China; 2. School of Public Health, Baotou Medical College, Baotou, Inner Mongolia 014040, China)

[KEY WORDS] Fine Particulate Matter; Atherosclerosis

[ABSTRACT] This review summarized the recent research progress on the effect of air fine particulate matter on atherosclerosis, including human epidemiological and experimental laboratory studies. Through extracting and analysing key indicators, the review can provide a perspective and comprehensive background reference for further research in the field.

细颗粒物(PM_{2.5})是指大气中直径 ≤ 2.5 μm 的颗粒物。PM_{2.5}不仅可以沉积在肺深部到达肺泡引起呼吸系统疾病^[1-2],还可以跨过肺上皮细胞进入体循环,影响其它各器官组织的功能,从而促进各种疾病的发生^[3]。动脉粥样硬化是大多数心血管疾病的病理基础,同时动脉粥样硬化的进展和脆弱性斑块破裂的增加是大气颗粒物污染致心血管疾病的重要病理进程^[4-5]。基于上述认识,颗粒物暴露与动脉粥样硬化发生发展的相关研究已成为大气颗粒物健康效应及机制研究的重要方面^[6]。本文通过对关键指标的提炼汇总,为相关领域研究者全面掌握该领域现阶段研究全貌和未来研究趋势,并为选择下一步研究方向提供参考和依据。

1 流行病学研究

2005年 Künzli 等^[7]在《环境健康展望》发表的

文章中,第一次表明 PM_{2.5} 与动脉粥样硬化发生发展具有一定相关性。目前 PM_{2.5} 暴露对动脉粥样硬化的健康效应的影响仍在探索中,相关研究多数采用横断面研究和队列研究的流行病学方法并结合动脉粥样硬化亚临床指标检测动脉粥样硬化,包括颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)、冠状动脉钙化积分(coronary artery calcium score, CAC)、踝臂指数(ankle brachial index, ABI)、动脉粥样硬化指数(atherosclerosis index, AI)、胸主动脉钙化(thoracic aortic calcification, TAC)、动脉僵硬、可溶性细胞间黏附分子1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)、可溶性血管细胞黏附分子1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)和可溶性 CD36(soluble CD36, sCD36)、血压(blood pressure, BP)等,结果均证实 PM_{2.5} 与动脉粥样硬化存在相关关系。

[收稿日期] 2015-09-17

[修回日期] 2016-02-06

[作者简介] 王菲菲,博士,副研究员,研究方向为环境污染对人体健康的损伤效应及机制研究,E-mail 为 wangff@craes.org.cn。赵永东,硕士研究生,研究方向为环境毒理学。

颈动脉 IMT 是判定亚临床动脉粥样硬化行之有效的定量措施^[8], 目前已经被作为评价长期空气污染对不同年龄段的动脉粥样硬化亚临床分期影响的指标^[9-11], 并且大量研究表明 PM2.5 可以导致颈动脉 IMT 发生变化。Künzli 等^[7]对洛杉矶 798 名人群进行横断面研究, 分析了长期暴露于 PM2.5 对动脉粥样硬化的影响, 结果显示 PM2.5 浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 就会导致人群颈动脉 IMT 增加 5.9% (95%CI 为 0.01~0.11); 同时还发现这一影响与年龄及性别具有交互作用, 当 PM2.5 浓度每增加 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 妇女和大于 60 岁的妇女颈动脉 IMT 则分别增加 6%~9%、19.2% (95%CI 为 0.09~0.31)。Roux 等^[12]利用动脉粥样硬化的多种族研究 (MESA) 数据, 通过对颈动脉 IMT 的测量分析, 也表明 PM2.5 对动脉粥样硬化的形成有影响。Adar 等^[13]也以动脉粥样硬化多种族研究为研究资料, 进行了短期随访, 发现 PM2.5 与 IMT 增加有关, 并表示如果随访可以达到 10 年以上, 将更有助于大气 PM2.5 对动脉粥样硬化影响的研究。其他指标也显示 PM2.5 可以促进动脉粥样硬化的发生。Hoffmann 等^[14]通过检测 ABI 发现长期暴露于交通 PM2.5 与动脉粥样硬化有关联性, 并且这种关联在女性中体现得更为紧密。Meta 分析也验证了以上结果。Akintoye 等^[15]对 PM2.5 与颈动脉 IMT、ABI 之间的关系进行了 Meta 分析, 研究表明 PM2.5 浓度每升高 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 颈动脉 IMT 就会增加 22.52 μm ($P=0.06$)。在 Provost 等^[16]的 Meta 分析中再次验证了颈动脉 IMT 与长期暴露于 PM2.5 存在正相关关系, 并且发现在横断面队列研究中, PM2.5 每增加 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 就会引起颈动脉 IMT 增厚 1.66% (95%CI 为 0.86~2.46, $P<0.0001$); 在纵向队列研究中, PM2.5 每增加 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 就会引起颈动脉 IMT 增厚 1.04 $\mu\text{m}/\text{年}$ (95%CI 为 0.01~2.07, $P=0.048$)。CAC 虽然也是检测冠状动脉粥样硬化的一个常用指标, 然而除个别研究显示 CAC 与 PM2.5 有关系外, 大多流行病学研究并未发现 CAC 与 PM2.5 之间的相关性^[12,17-20]。

因 PM2.5 来源及组分不同, 其对人体引起的健康效应也不同。目前交通、煤及生物燃料的使用是 PM2.5 的主要来源。不同来源的 PM2.5 对健康的影响虽有差异, 但都会促进动脉粥样硬化的发生发展。2010 年 Künzli 等^[21]对 5 个双盲随机实验数据进行分析, 发现 PM2.5 环境的暴露与动脉粥样硬化的形成有正相关性, 并且生活在高速公路 100 m 以内的居民, 每年颈动脉 IMT 会增加 5.5 μm (95%CI

为 0.13~10.79, $P=0.04$)。Su 等^[11]对 689 名中老年人进行队列研究发现, 来源交通相关污染物的 PM2.5 最大可以引起左颈动脉 IMT 增加 4.23% (95%CI 为 0.32~8.13), 而对右颈动脉 IMT 则未发现有影响。Kälsch 等^[22]将 TAC 作为研究指标, 再次发现长期暴露于交通 PM2.5 与动脉粥样硬化的发生具有关联性。此外也有研究发现来自农户家的生物燃料所产生的 PM2.5 可以对动脉粥样硬化的发生起到促进作用, 不仅对颈动脉 IMT 造成影响 (95%CI 为 0.01~0.06, $P=0.02$), 同时还可导致颈动脉斑块发生率增高 (OR=2.6, 95%CI 为 1.1~6.0, $P=0.03$) 及收缩压增高 (95%CI 为 5.4~13.0, $P<0.001$)^[23]。颈动脉斑块发生率的增高及收缩压的增高这些都是动脉粥样硬化的危险因素。Fuks 等^[24]研究显示 PM2.5 的四分位数增加 2.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 可以使收缩压及舒张压分别增高 1.4 mmHg (95%CI 为 0.5~2.3) 和 0.9 mmHg (95%CI 为 0.4~1.4), 并且认为血压可能是长期暴露于 PM2.5 引起动脉粥样硬化的一个生物学通路。在颗粒物的主要组分中, 炭黑及金属成分是目前研究的关注点。有研究表明长期暴露于 PM2.5 中的有机碳 (organic carbon, OC) 可以导致颈动脉 IMT 的四分位数间距增加 0.026 mm (95%CI 为 0.019~0.034)^[18]。Fan 等^[25]对研究数据进行 Pearson 分析后发现, 总碳 (total carbon, TC)、有机碳、元素碳 (elemental carbon, EC) 都与 AI 具有线性关系, 相关系数分别为 0.307、0.287 和 0.252, 并且认为 PM2.5 中的碳成分应该是导致动脉粥样硬化形成的危险因素; Wu 等^[26]认为 PM2.5 中的金属成分是促成动脉粥样硬化相关的氧化应激增高的主要因素, 并发现当 PM2.5 中的铁升高 0.51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 镍铁升高 2.5 ng/m^3 , 分别会导致 ox-LDL 升高 1.9% 和 1.8%; PM2.5 中钙的四分位数每升高 0.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 可以引起 sCD36 增高 4.8%。PM2.5 对 sICAM-1 及 sVCAM-1 的影响可能是促进动脉粥样硬化发生发展的重要始动原因之一, 并且虽然颗粒物是目前大气污染健康效应研究所关注的主要危险因素, 但氮氧化物、二氧化硫及一氧化碳单独或与 PM2.5 联合作用均可增加人群动脉粥样硬化风险^[27]。

2 毒理学研究

在动物实验中, 载脂蛋白 E 基因敲除 (apolipoprotein E gene knockout, ApoE^{-/-}) 小鼠因缺乏脂蛋白受体高亲和和配套载脂蛋白 E, 动脉粥样硬化斑块

的发生模式与人类相似而被广泛选择^[28]。细胞实验多选用人脐静脉内皮细胞株(EA.hy926),它是人脐静脉内皮细胞和 A549 融合的细胞株,是目前内皮功能体外研究中最为认可的细胞株。无论是动物实验还是细胞实验均表明 PM2.5 与动脉粥样硬化存在密切的相关性。

斑块特征是动脉粥样硬化最直接的临床体征。Sun 等^[29]的动物实验研究表明在高脂肪喂养组,PM2.5 和过滤空气(filtered air,FA)对照组的斑块面积分别是 41.5% (SD = 9.8%) 和 26.2% (SD = 8.6%),在正常饮食喂养组相应的斑块面积分别是 19.2% (SD = 13.1%) 和 13.2% (SD = 8.1%)。Chen 等^[30]的动物实验也再次表明浓缩环境颗粒物(concentrated ambient particle,CAP)易于诱发动脉粥样硬化病变。作为重要炎症介质的细胞因子在动脉粥样硬化中可由多种活化细胞分泌,同时这些细胞因子又可激活不同类型细胞,在动脉粥样硬化中发挥关键作用^[31]。血管内皮细胞(vascular endothelial cell,VEC)可分泌多种因子来控制血管状态,调节血小板活性,影响血栓形成和血管炎症^[32]。EA.hy926 细胞暴露于北京市大气 PM2.5 悬浮液、水溶成分、非水溶成分,分别导致活性氧(reactive oxygen species,ROS)增加、线粒体跨膜电位紊乱和核因子 κ B(nuclear factor- κ B,NF- κ B)活化^[33]。Chen 等^[34]的动物实验又发现暴露于颗粒物组的 ApoE^{-/-}小鼠支气管肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)和白细胞介素 6(interleukin-6,IL-6)明显高于 FA 对照组。

目前动物实验研究结果认为脂质代谢紊乱在 PM2.5 促进动脉粥样硬化发生发展中起到重要的作用。Rao 等^[35]将 ApoE^{-/-}小鼠和 LDLR^{-/-}小鼠暴露于 PM2.5 环境 7 个月后,发现 CD36 表达增高,并且这一改变可以引起氧化脂质(如 7-酮基胆固醇)异常累积,从而诱发动脉粥样硬化发生。有研究表明内脂素可以通过潜在影响脂质代谢和炎症,从而影响动脉粥样硬化形成^[36-38]。Wan 等^[39]将 ApoE^{-/-}小鼠暴露于大气颗粒物中 2 个月后,发现大气颗粒物可以引起内脂素的表达上调并且激活炎症和氧化应激作用从而促进动脉粥样硬化的形成。

此外,基因的表达也会受到 PM2.5 的影响,并且对不同的组织具有特异性,从而导致炎症、氧化损伤、代谢紊乱等的发生并促进动脉粥样硬化的形成。将 BALB/c 小鼠暴露于 PM2.5 环境下,发现心脏组织中有 181 个基因上调,178 个基因下调;肺组

织中有 14 个基因上调,43 个基因下调^[40]。徐贞贞等^[41]在实验研究中发现 PM2.5 对支气管上皮细胞 16HBE 染毒 24 h 后,50 mg/L PM2.5 组和 100 mg/L PM2.5 组 16HBE 细胞内 ROS 水平和 JAK2、STAT3 基因表达均高于生理盐水对照组,PM2.5 暴露+NAC 保护组 ROS 水平和 JAK2、STAT3 的基因表达均低于各自 PM2.5 暴露组。100 mg/L PM2.5 组上清液中 IL-6 含量高于生理盐水对照组,6 μ mol/L AG490 +100 mg/L PM2.5 组细胞上清液中 IL-6 含量低于 100 mg/L PM2.5 暴露组,并认为 PM2.5 能对支气管上皮细胞造成氧化损伤,并可能通过氧化应激调节上皮细胞 JAK/STAT 信号通路和相关细胞因子的产生。

3 展 望

综上所述,流行病学和实验研究都表明大气颗粒物可以促进动脉粥样硬化的形成与发展,并与颗粒物来源及其组分相关。毒理学实验研究已表明大气颗粒物可以导致炎症及脂质代谢紊乱,但大气颗粒物致动脉粥样硬化的机制仍不明确,仍有待于深入探索。由于人群流行病学数据研究十分有限,未来需要结合更多的参数及复合指标,才能揭示大气颗粒物与动脉粥样硬化之间的因果关系。在今后的研究中,应将流行病学方法、毒理学方法及临床研究相结合,进一步开展大气 PM2.5 诱发动脉粥样硬化的病因、机制及危险因素研究,为进一步降低人群 PM2.5 暴露及保护心血管健康提供科学依据。

[参考文献]

- [1] Loftus C, Yost M, Sampson P, et al. Regional PM2.5 and asthma morbidity in an agricultural community: A panel study[J]. *Environ Res*, 2015, 136: 505-512.
- [2] Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14 (9): 813-822.
- [3] Brook RD, Franklin B, Cascio W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2004, 109 (21): 2 655-671.
- [4] Yatera K, Hsieh J, Hogg JC, et al. Particulate matter air pollution exposure promotes recruitment of monocytes into

- atherosclerotic plaques[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008, 294 (2): H 944-953.
- [5] Sun Q, Hong X, Wold LE. Cardiovascular effects of ambient particulate air pollution exposure[J]. *Circulation*, 2010, 121 (25): 2 755-765.
- [6] Araujo JA, Nel AE. Particulate matter and atherosclerosis: role of particle size, composition and oxidative stress[J]. *Part Fibre Toxicol*, 2009, 6 (1): 24-42.
- [7] Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles[J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113 (2): 201-206.
- [8] Mack WJ, LaBree L, Liu CR, et al. Correlations between measures of atherosclerosis change using carotid ultrasonography and coronary angiography [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 150 (2): 371-379.
- [9] Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. *JAMA*, 1998, 279 (2): 119-124.
- [10] Perez L, Wolf K, Hennig F, et al. Air pollution and atherosclerosis: a cross-sectional analysis of four European cohort studies in the ESCAPE study[J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123 (6): 597-605.
- [11] Su TC, Hwang JJ, Shen YC, et al. Carotid intima-media thickness and long-term exposure to traffic-related air pollution in middle-aged residents of Taiwan: a cross-sectional study[J]. *Environ Health Perspect*, 2015, 123 (8): 773-778.
- [12] Roux AVD, Auchincloss AH, Franklin TG, et al. Long-term exposure to ambient particulate matter and prevalence of subclinical atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis[J]. *Am J Epidemiol*, 2008, 167 (6): 667-675.
- [13] Adar SD, Sheppard L, Vedal S, et al. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution[J]. *PLoS Med*, 2013, 10 (4): e1001430.
- [14] Hoffmann B, Moebus S, Kröger K, et al. Residential exposure to urban air pollution, ankle-brachial index, and peripheral arterial disease [J]. *Epidemiology*, 2009, 20 (2): 280-288.
- [15] Akintoye E, Shi L, Obaitan I, et al. Association between fine particulate matter exposure and subclinical atherosclerosis: A meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 23 (6): 602-612.
- [16] Provost EB, Madhloum N, Panis LI, et al. Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the meta-analytical evidence[J]. *PLoS One*, 2015, 10 (5): e0127014.
- [17] Sun M, Kaufman JD, Kim SY, et al. Particulate matter components and subclinical atherosclerosis: common approaches to estimating exposure in a Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis cross-sectional study[J]. *Environ Health*, 2013, 12: 39-41.
- [18] Kim SY, Sheppard L, Kaufman JD, et al. Individual-level concentrations of fine particulate matter chemical components and subclinical atherosclerosis: a cross-sectional analysis based on 2 advanced exposure prediction models in the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. *Am J Epidemiol*, 2014, 180 (7): 718-728.
- [19] Allen RW, Criqui MH, Roux AVD, et al. Fine particulate matter air pollution, proximity to traffic, and aortic atherosclerosis[J]. *Epidemiology*, 2009, 20 (2): 254-264.
- [20] Hoffmann B, Moebus S, Möhlenkamp S, et al. Residential exposure to traffic is associated with coronary atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2007, 116(5): 489-496.
- [21] Künzli N, Jerrett M, Garcia-Esteban R, et al. Ambient air pollution and the progression of atherosclerosis in adults[J]. *PLoS One*, 2010, 5 (2): e9096.
- [22] Kälisch H, Hennig F, Moebus S, et al. Are air pollution and traffic noise independently associated with atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall Study[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35 (13): 853-860.
- [23] Painschab MS, Davila-Roman VG, Gilman RH, et al. Chronic exposure to biomass fuel is associated with increased carotid artery intima-media thickness and a higher prevalence of atherosclerotic plaque[J]. *Heart*, 2013, 99 (14): 984-991.
- [24] Fuks K, Moebus S, Hertel S, et al. Long-term urban particulate air pollution, traffic noise, and arterial blood pressure[J]. *Environ Health Perspect*, 2011, 119 (12): 1 706-711.
- [25] Fan J, Qin X, Xue X, et al. Effects of carbon components of fine particulate matter (PM_{2.5}) on atherogenic index of plasma[J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2014, 48 (1): 33-37.
- [26] Wu S, Yang D, Wei H, et al. Association of chemical constituents and pollution sources of ambient fine particulate air pollution and biomarkers of oxidative stress associated with atherosclerosis: A panel study among young adults in Beijing, China[J]. *Chemosphere*, 2015, 135: 347-353.
- [27] Wilker EH, Alexeeff SE, Suh H, et al. Ambient pollutants, polymorphisms associated with microRNA processing and adhesion molecules: the Normative Aging Study[J]. *Environ Health*, 2011, 10: 45-50.
- [28] Reddick R L, Zhang S H, Maeda N. Atherosclerosis in

- mice lacking ApoE. Evaluation of lesional development and progression[J]. *Arterioscler Thromb*, 1994, 14 (1): 141-147.
- [29] Sun Q, Wang A, Jin X, et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model [J]. *JAMA*, 2005, 294 (23): 3 003-010.
- [30] Chen LC, Nadziejko C. Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice; V. CAPs exacerbate aortic plaque development in hyperlipidemic mice[J]. *Inhal Toxicol*, 2005, 17(4-5): 217-224.
- [31] 彭毅, 邵紫韞, 丁世芳. 动脉粥样硬化中的细胞因子及细胞因子相关信号通路[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (2): 161-164.
- [32] 陈临溪, 秦旭平, 黄秋临. 血管内皮细胞药理与临床 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2012; 64-69.
- [33] Wei H, Wei D, Yi S, et al. Oxidative stress induced by urban fine particles in cultured EA. hy926 cells[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2011, 30 (7): 579-590.
- [34] Chen T, Jia G, Wei Y, et al. Beijing ambient particle exposure accelerates atherosclerosis in ApoE knockout mice [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 223 (2): 146-153.
- [35] Rao X, Zhong J, Maiseyeu A, et al. CD36-dependent 7-ketocholesterol accumulation in macrophages mediates progression of atherosclerosis in response to chronic air pollution exposure [J]. *Circ Res*, 2014, 115 (9): 770-780.
- [36] Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, et al. Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71 (2): 202-207.
- [37] Yan JJ, Tang NP, Tang JJ, et al. Genetic variant in visfatin gene promoter is associated with decreased risk of coronary artery disease in a Chinese population[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411 (1): 26-30.
- [38] Romacho T, Azcutia V, Vazquez-Bella M, et al. Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity[J]. *Diabetologia*, 2009, 52 (11): 2 455-463.
- [39] Wan Q, Cui X, Shao J, et al. Beijing ambient particle exposure accelerates atherosclerosis in ApoE knockout mice by upregulating visfatin expression[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2014, 19 (5): 715-724.
- [40] Sancini G, Farina F, Battaglia C, et al. Health risk assessment for air pollutants: alterations in lung and cardiac gene expression in mice exposed to milano winter fine particulate matter (PM2.5) [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (10): e109685.
- [41] 徐贞贞, 张志红, 马晓燕, 等. PM2.5 通过氧化应激对人支气管上皮细胞 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. *卫生研究*, 2015, 44 (3): 451-455.
- (此文编辑 文玉珊)