

“痛风康复方”对急性痛风性关节炎模型大鼠的治疗作用及其机制研究

王海波^{1,2} 冯心怡^{1,2} 罗园园^{1,2} 欧诗雅^{1,2} 刘延庆^{1,2}

(1.扬州大学医学院,江苏扬州225001;2.扬州大学医药研究所,江苏扬州225001)

摘要 目的:观察中药汤剂痛风康复方对急性痛风性关节炎模型大鼠的抗炎消肿作用及药物短期毒副作用,并探索其治疗机制。方法:取Wistar大鼠用定制高酵母饲料和腺嘌呤溶液适应性喂养1周后,于大鼠右后踝关节腔注射0.1 mL尿酸钠晶体悬浊液(100 g/L)进行造模。取造模成功的大鼠随机分为模型组、痛风康复方低剂量组、痛风康复方高剂量组和秋水仙碱组,每组10只,分别每日灌胃给予等体积蒸馏水或5 g/kg、10 g/kg、0.3 mg/kg相应药物溶液,另取10只正常大鼠作为正常组,灌胃等体积蒸馏水,各组均连续灌胃3 d。自灌胃开始每隔12 h用游标卡尺测量大鼠右后肢踝关节最大直径,连续3 d,观察各组大鼠踝关节相对肿胀度变化趋势,比较3 d后各组大鼠踝关节相对肿胀度。给药结束后抽取各组大鼠的外周血,用全自动生化分析仪检测血肌酐和尿素氮。血清制成芯片送检,使用热荧光检测技术检测急性痛风性关节炎相关的炎症因子水平,包括白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。抽取各组大鼠右后踝关节关节液进行中性粒细胞富集检测。分离各组大鼠完整的肝、肾脏,立即称重,计算肝、肾脏系数。取痛风康复方高剂量组大鼠肝、肾、心和睾丸组织,苏木素伊红(HE)染色,显微镜下观察组织一般情况。结果:造模后大鼠关节肿胀,各给药组关节消肿速度与程度均明显优于模型组;灌胃3 d后各给药组大鼠关节相对肿胀度均明显低于模型组($P<0.001$)。模型组大鼠血清IL-2、IL-1 β 、MCP-1和TNF- α 相对值均显著高于正常组($P<0.001$, $P<0.01$),各给药组上述指标均较模型组显著改善($P<0.001$, $P<0.05$),其中痛风康复方各剂量组IL-1 β 、IL-2和TNF- α 水平显著低于秋水仙碱组($P<0.001$, $P<0.01$, $P<0.05$)。与模型组比较,各给药组大鼠关节液中中性粒细胞富集程度均显著降低($P<0.001$),且痛风康复方各剂量组的中性粒细胞富集程度明显低于秋水仙碱组($P<0.001$)。治疗结束后各组大鼠血肌酐和尿素氮水平、肝肾脏器系数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),痛风康复方高剂量组大鼠心、肝、肾、睾丸组织病理图片显示未见明显损害。结论:痛风康复方对急性痛风性关节炎模型大鼠患足具有明显的消肿作用,其作用机制可能为抑制中性粒细胞富集和降低血清中IL-2、IL-1 β 、MCP-1、TNF- α 等炎症因子含量,且该复方在使用短期内未对主要脏器产生毒副作用。

关键词 痛风康复方;急性痛风性关节炎;炎症因子;中性粒细胞;单核细胞趋化蛋白-1

基金项目 国家自然科学基金资助项目(82104946,81773944);江苏省自然科学基金资助项目(BK20210817);江苏省中医药科技发展计划项目(QN202008)

痛风性关节炎是由于体内嘌呤代谢异常引起的一种常见且复杂的关节炎类型,一般男性发病率高于女性^[1-2]。该病多由于血液中尿酸含量增高,形成尿酸盐结晶,沉积在关节腔而引发。关节腔中沉积的尿酸盐结晶会刺激周围神经和免疫系统,导致关节出现剧烈疼痛和局部炎症反应^[3]。急性痛风性关节炎患者常见关节突然出现活动受限并伴有严重的红、肿、热、痛,且血尿酸水平较高^[4]。近年来,痛风性关节炎在我国的发病呈现低龄化,发病率呈上升趋势^[5-6]。目前,临床治疗痛风性关节炎仍以缓解症状为主,常用药物包括甾体类抗炎药、苯溴马隆和秋水仙碱等^[7-8]。这类药物可以在短期内抑制痛风性

关节炎的炎症反应和缓解临床症状,达不到彻底治愈的效果,且多具有明显的副作用,如恶心、呕吐和肝功能障碍等,不宜长期服用^[9-10]。越来越多的基础研究和临床研究证实,中医药治疗痛风性关节炎有明确的疗效^[11-13]。痛风康复方由刘延庆教授治疗痛风的经验方化裁精简而来,已在临床运用多年,取得了很好的临床疗效,其治疗痛风及相关疾病已获得国家发明专利(201610960451.9)。本研究拟制作急性痛风性关节炎模型大鼠,观察痛风康复方治疗急性痛风性关节炎的作用及安全性,并探索其治疗机制,为痛风康复方的临床应用和后期开发提供实验基础。

1 实验材料

1.1 实验动物 雄性Wistar大鼠,体质量200 g左右,购于扬州大学比较医学中心,动物使用许可证号:SYXK(苏)2012-0029。本研究方案经扬州大学医学院伦理委员会审查并批准。

1.2 药物与试剂 痛风康复方由土茯苓、徐长卿、生薏苡仁、鬼箭羽四味中药组成。中药饮片鬼箭羽、土茯苓、徐长卿购自安徽惠隆中药饮片有限责任公司,批号:20140326、20150321、20141224;生薏苡仁购自苏州市天灵中药饮片有限责任公司,批号:150319010。取等比例各味药物由扬州市中医院中药制剂室煎煮,药液浓缩后终浓度为以生药量计1 g/mL,4℃保存备用。

尿酸钠晶体(MSU, Sigma公司,货号:U2875),秋水仙碱(西双版纳版纳药业有限责任公司,批号:150208),苏木素伊红(HE)染色试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,货号:C0105S),腺嘌呤(Adenine, Sigma公司,货号:A8626),高酵母饲料(江苏省协同医药生物工程有限责任公司),热荧光蛋白芯片(广州瑞博奥生物科技股份有限公司,货号:QAR-INF-1)。

1.3 主要仪器 离心机(美国Thermo公司,型号: Sorvall ST 8),激光扫描仪(法国Innopsys公司,型号: InnoScan 300 Microarray Scanner),芯片洗板机(美国Thermo公司,型号: Wellwash Versa),恒温摇床(美国精骐,型号: IS-RDD3),全自动血液细胞分析仪(日本Horiba公司,型号: LC-170CRP)。

2 实验方法

2.1 造模 取Wistar雄性大鼠,用定制高酵母饲料和腺嘌呤溶液适应性喂养1周后麻醉,于大鼠右后踝关节腔注射0.1 mL尿酸钠晶体悬浊液(100 g/L)。注射后2 h进行模型评估,关节出现明显肿胀、皮肤焮红、疼痛拒按等炎症反应时表示造模成功。

2.2 分组与给药 取造模成功的大鼠随机分为模型组、痛风康复方低剂量组、痛风康复方高剂量组和秋水仙碱组,每组10只,另取10只正常大鼠为正常组。模型组、正常组大鼠每日灌服等体积蒸馏水,痛风康复方低、高剂量组分别每日灌胃5 g/kg、10 g/kg痛风康复方浓缩液,秋水仙碱组以每日0.3 mg/kg剂量的秋水仙碱溶液灌胃,各组大鼠均连续灌胃3 d。痛风康复方低剂量组给药剂量相当于人常用剂量。

2.3 样品采集及处理 各组大鼠于灌胃3 d后,异氟烷麻醉,剖杀。取血,保存部分全血以检测肾功能,部分血液分离血清并立刻放入-80℃冰箱保存以备检测炎症因子;抽取大鼠右后肢踝关节液以备检测

中性粒细胞;分离大鼠完整的肝脏与肾脏,另取痛风康复方高剂量组大鼠心脏与睾丸做组织形态学观察。

2.4 指标检测

2.4.1 关节肿胀程度 于造模前和给药开始后每隔12 h用电子游标卡尺测量各组大鼠右后踝关节下1 mm处的直径,计算相对肿胀度。相对肿胀度=(干预后各检测时间点大鼠右后踝关节直径-造模前大鼠右后踝关节直径)/造模前大鼠右后踝关节直径×100%。

2.4.2 炎症因子 使用热荧光检测技术检测各组大鼠血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)相对值。

2.4.3 中性粒细胞富集程度 取各组大鼠关节液涂片,晾干后先用瑞氏染液将涂膜面充分覆盖,2 min后滴加吉姆萨染液2~3滴,用洗耳球吹均匀,再加入磷酸盐缓冲液,使膜表面形成表面张力,持续染色约30 min,流水冲洗,晾干镜检。显微镜下随机选取5个视野进行中性粒细胞计数,取平均值。以模型组中性粒细胞数量为标准,计算各组大鼠关节液中中性粒细胞富集程度。中性粒细胞富集程度=该组中性粒细胞镜下平均数量/模型组中性粒细胞镜下平均数量×100%。

2.4.4 肾功能 取各组大鼠全血于全自动血液细胞分析仪上检测肌酐和尿素氮水平。

2.4.5 肝肾脏器系数 取各组大鼠完整的肝脏和肾脏,及时称重,计算脏器系数。脏器系数又称脏体比,是实验动物某脏器的重量与其体重之比值。脏器系数=脏器重量/体重×100。

2.4.6 主要脏器组织形态学 取痛风康复方高剂量组大鼠肝、肾、心和睾丸,福尔马林浸泡固定,1周后取出,脱水透明,石蜡包埋并切片,HE染色,晾干切片,于正置高倍光学显微镜下观察并拍照。

2.5 统计学方法 所有数据用SPSS 19.0软件进行分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示(本研究所有数据均符合正态分布),多组间比较采用ANOVA单因素方差分析,2组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 各组大鼠关节肿胀度比较 造模后大鼠肿胀的关节会自行消肿,但如图1A所示,与模型组比较,治疗期间各给药组大鼠关节的消肿速度明显加快。灌胃3 d后,各给药组大鼠的关节相对肿胀度明显低于模型组($P < 0.001$),而各给药组组间关节相对肿胀度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见图1B。

3.2 各组大鼠痛风相关炎症因子比较 模型组大鼠血清IL-1 β 、IL-2、TNF- α 、MCP-1水平均明显高于正常组 ($P < 0.001$, $P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组大鼠上述指标均明显降低 ($P < 0.001$, $P < 0.05$),其中痛风康复方各剂量组IL-1 β 、IL-2和TNF- α 水平显著低于秋水仙碱组 ($P < 0.001$, $P < 0.01$, $P < 0.05$),而上述指标痛风康复方高、低剂量组组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表1。

3.3 各组大鼠关节液中中性粒细胞富集程度比较 正常组大鼠关节液中几乎没有发现中性粒细胞,而模型组关节液中发现大量中性粒细胞。与模型组比较,各给药组大鼠关节液中中性粒细胞富集程度均显著降低 ($P < 0.001$),其中痛风康复方各剂量组中性粒细胞富集程度均显著低于秋水仙碱组 ($P < 0.001$),痛风康复方高剂量组中性粒细胞富集程度显著低于低剂量组 ($P < 0.001$)。详见表2。

表2 各组大鼠关节液中中性粒细胞富集程度比较 ($\bar{x} \pm s$)

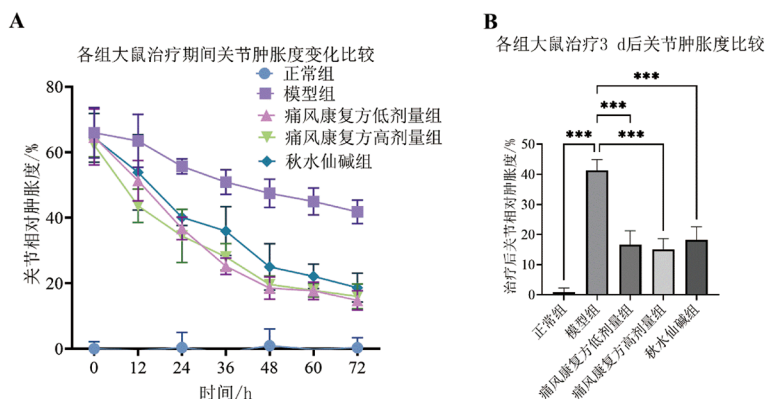
组别	动物数/只	中性粒细胞数量/模型组数量 $\times 100$
正常组	10	0
模型组	10	100
痛风康复方低剂量组	10	34.29 ± 5.01 ****
痛风康复方高剂量组	10	14.93 ± 4.51 **** $\triangle\triangle$
秋水仙碱组	10	42.86 ± 3.31 ***

注:与模型组比较,*** $P < 0.001$;与秋水仙碱组比较,#### $P < 0.001$;与痛风康复方低剂量组比较, $\triangle\triangle\triangle P < 0.001$ 。

3.4 各组大鼠肾功能指标及肝肾脏器系数比较 各组大鼠血肌酐和尿素氮水平、肝脏系数、肾脏系数比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表3、表4。

表3 各组大鼠血肌酐和尿素氮水平比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位:mmol/L

组别	动物数/只	肌酐	尿素氮
正常组	10	14.28 ± 2.89	8.81 ± 0.82
模型组	10	13.38 ± 2.63	9.13 ± 0.65
痛风康复方低剂量组	10	14.36 ± 2.91	9.45 ± 1.39
痛风康复方高剂量组	10	14.93 ± 4.50	9.00 ± 0.96
秋水仙碱组	10	14.73 ± 2.31	8.89 ± 1.06



注:与模型组比较,*** $P < 0.001$ 。

图1 各组大鼠关节肿胀度比较 ($n=10$)表1 各组大鼠痛风相关炎症因子相对值比较 ($\bar{x} \pm s$)

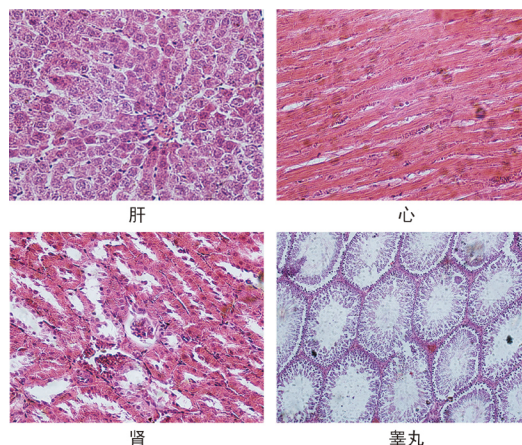
组别	动物数/只	IL-1 β	IL-2	TNF- α	MCP-1
正常组	10	1.00 ± 0.13 ***	1.00 ± 0.09 ***	1.00 ± 0.05 **	1.00 ± 0.27 ***
模型组	10	1.24 ± 0.16	1.41 ± 0.31	1.21 ± 0.21	1.76 ± 0.85
痛风康复方低剂量组	10	0.70 ± 0.15 ****	0.87 ± 0.12 ****	0.74 ± 0.05 ****	0.55 ± 0.21 ***
痛风康复方高剂量组	10	0.70 ± 0.14 ****	0.84 ± 0.12 ****	0.72 ± 0.05 ****	0.63 ± 0.20 ***
秋水仙碱组	10	0.89 ± 0.15 ***	1.12 ± 0.09 *	0.91 ± 0.11 ***	0.58 ± 0.29 ***

注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$;与秋水仙碱组比较,## $P < 0.05$,### $P < 0.01$,#### $P < 0.001$ 。

表4 各组大鼠肝肾脏器系数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数/只	肝脏系数	肾脏系数
正常组	10	4.16 ± 0.27	0.38 ± 0.03
模型组	10	4.19 ± 0.44	0.37 ± 0.04
痛风康复方低剂量组	10	4.02 ± 0.17	0.37 ± 0.02
痛风康复方高剂量组	10	4.05 ± 0.32	0.38 ± 0.04
秋水仙碱组	10	3.87 ± 0.23	0.36 ± 0.03

3.5 各组大鼠主要脏器组织形态学比较 结果显示,经过连续3 d的给药,痛风康复方高剂量组大鼠的肝脏、心脏、肾脏和睾丸组织结构正常,均未见明显的组织损伤,见图2。

图2 痛风康复方高剂量组大鼠肝脏、心脏、肾脏和睾丸组织病理图片(HE染色, $\times 400$)

4 讨论

随着我国痛风发病率的不断增加,痛风患者群体亟需效果好、副作用少的治疗方案以缓解症状,提高生活质量。痛风康复方已在临床运用多年,可显著改善高尿酸血症和痛风性关节炎患者的临床症状。本研究结果亦表明,痛风康复方可以明显加快急性痛风性关节炎模型大鼠患侧关节肿胀的消退,且高、低剂量作用相当,说明常规剂量即可获得很好的消肿疗效。

IL-1 β 、IL-2、TNF- α 和MCP-1均为痛风性关节炎发生发展中重要的调节和参与因子。IL-1 β 是经典的免疫调节因子IL-1的一种,调节着炎症反应发生和进展的各个过程。中性粒细胞可被IL-1因子召集,在组织局部诱导多种间质细胞释放不同的蛋白分解酶,促进局部炎症介质的释放,使组织产生炎症级联效应,使局部组织间质细胞分泌大量的前列腺素和胶原酶,加速软骨及滑膜的退化,对关节损伤很大^[14]。IL-2属于趋化因子家族,其与IL-1 β 一起可以通过诱导基质金属蛋白酶的产生,加速软骨的溶解退化,IL-2对B细胞的生长及分化均有一定的促进作用^[15]。因此,抑制IL-1 β 和IL-2对于保护痛风引起的关节损伤十分重要。本研究结果表明,痛风康复方能抑制急性痛风性关节炎模型大鼠血清IL-1 β 和IL-2因子水平,推测其可能通过此作用减少炎症局部基质金属蛋白酶的产生,减缓软骨的溶解退化,从而缓解关节肿胀。TNF- α 对机体免疫功能的调节作用主要表现在炎症反应的起始阶段,是炎症发生的启动因子^[16]。MCP-1是趋化性细胞因子 β 亚家族的典型因子,可以趋化各种炎症相关因子向炎症部位聚集,同时其既可以激活单核细胞也可以同时趋化诱导单核细胞,与炎性疾病的关系非常密切^[17]。痛风康复方对TNF- α 和MCP-1均具有明显的抑制作用,推测其可能通过抑制TNF- α 在早期抑制炎症反应的启动,通过抑制MCP-1减少单核细胞的活化和趋化,抑制炎症反应的发生。痛风康复方对上述炎症因子的抑制作用可能是该方缓解尿酸盐沉积引起的病理性炎症反应,改善痛风性关节炎临床症状的潜在机制。痛风康复方低剂量组和高剂量组对炎症因子的抑制水平相当,提示常规剂量即可较好地抑制炎症因子,且后续的研究可以选用低剂量。

中性粒细胞是痛风性关节炎早期炎症最重要的细胞,本研究结果表明,痛风康复方可以显著减少炎症环境中中性粒细胞的数量,且表现出一定的剂量依赖性,推测其可能通过抑制中性粒细胞的富集,抑制炎症的进程。

为了进一步验证痛风康复方的安全性,我们还检测了短期服用该复方后,大鼠的肾功能及脏器情况,结果表明连续服用中药3 d后,大鼠肾功能、肝肾脏器系数均正常,肝、肾、心脏和睾丸等脏器组织结构完好,均未见明显的损伤,说明痛风康复方有较高的安全性。

综上,痛风康复方可以明显加速急性痛风性关节炎模型大鼠患肢肿胀的消退,降低炎症因子,且在短期内服用无明显毒副反应。痛风康复方抑制痛风相关炎症因子的具体作用机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] CHEN J W, WU M, YANG J H, et al. The immunological basis in the pathogenesis of gout[J]. Iran J Immunol, 2017, 14 (2): 90.
- [2] DALBETH N, MERRIMAN T R, STAMP L K. Gout[J]. Lancet, 2016, 388 (10055): 2039.
- [3] DALBETH N, GOSLING A L, GAFFO A, et al. Gout[J]. Lancet, 2021, 397 (10287): 1843.
- [4] HAINER B L, MATHESON E, WILKES R T. Diagnosis, treatment, and prevention of gout[J]. Am Fam Physician, 2014, 90 (12): 831.
- [5] TANG Y M, ZHANG L, ZHU S Z, et al. Gout in China, 1990–2017: the global burden of disease study 2017[J]. Public Health, 2021, 191: 33.
- [6] LIU R, HAN C, WU D, et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland China from 2000 to 2014: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 762820.
- [7] STAMP L K, DALBETH N. Prevention and treatment of gout[J]. Nat Rev Rheumatol, 2019, 15 (2): 68.
- [8] ABHISHEK A, RODDY E, DOHERTY M. Gout—a guide for the general and acute physicians[J]. Clin Med (Lond), 2017, 17 (1): 54.
- [9] KHANNA P P, GLADUE H S, SINGH M K, et al. Treatment of acute gout: a systematic review[J]. Semin Arthritis Rheum, 2014, 44 (1): 31.
- [10] RODDY E, CLARKSON K, BLAGOJEVIC-BUCKNALL M, et al. Open-label randomised pragmatic trial (CONTACT) comparing naproxen and low-dose colchicine for the treatment of gout flares in primary care[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79 (2): 276.
- [11] 王海波, 史有阳, 冯俊, 等. 中药复方对高尿酸血症大鼠相关免疫炎症因子的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35 (24): 2953.
- [12] 武豪杰, 张明辉, 洪成智, 等. 桂皮醛对关节炎大鼠JAK/STAT信号通路的作用机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37 (11): 1325.

经筋排刺法的临床研究进展

李星萍^{1,2} 王文青^{1,2} 柯梓^{1,2} 朱洪航^{1,2} 刘洋^{1,2} 韩江秦^{1,2} 陈付艳¹

(1.天津中医药大学第一附属医院,国家中医针灸临床医学研究中心,天津300192;

2.天津中医药大学研究生院,天津301617)

摘要 经筋理论最早见于《灵枢·经筋》,经筋排刺法将经筋理论与排刺针法相结合,是临床上常用的一种特色针刺法。此针刺法具有行气活血、疏通经络、解痉止痛等功效,在临床上广泛用于各种疾病的治疗,除中风后遗症、面瘫、颈椎疾病、腰椎疾病等本针刺法的优势病种外,对痛证及内、妇、儿科疾病也有一定疗效。经筋排刺法可能通过恢复病损的神经和血管周围微循环等发挥治疗作用,其具体作用机制尚未明确,且对刺法操作规范及方法指导方面的研究也较为欠缺,可作为进一步的研究方向。

关键词 经筋理论;排刺法;临床研究;综述

基金项目 国家自然科学基金青年科学基金项目(81603684)

经筋理论是经络理论的重要组成部分,张介宾^[1]提出:“十二经脉之外而复有所谓经筋者何也?盖经脉营行表里,故出入脏腑,以次相传,经筋联缀百骸,故维络周身,各有定位”,认为十二经筋是十二经脉之气贯通、濡养四肢百骸的重要通道。排刺法是在人体某一局部较为密集而排列成行的多针刺法,常用于治疗与经筋有关的疾病^[2]。经筋排刺法是将经筋理论与排刺法相结合,在疾病周围或经络附近进行较为密集的针刺之法,符合古代医家倡导的“宁失其穴,勿失其经”之理念,具有“协调阴阳,活血通络”之功^[3],也在一定程度上增强了针刺手法的刺激量,对于治疗顽固性疾病有较好的疗效^[4]。为更好地把经筋排刺法应用于临床,现将该刺法的临床研究进展综述如下。

1 中风后遗症

经筋排刺法可以促进神经细胞再生及修复,对肌肉筋膜有一定的刺激作用,可使肌张力降低,肌肉痉挛解除,在临床上广泛用于中风后遗症的治疗。

赵海霞等^[5]将68例中风后眩晕患者随机分为观察组和对照组各34例,对照组使用醒脑开窍针法,观察组加用枕三经排刺法。枕三经排刺取风府和双侧风池、完骨、天柱,以此7穴为起点,循行胆经、膀胱经、督脉,向上至双侧耳尖连线为止,将此7条线三等分取针刺点,风府、风池、完骨、天柱向鼻尖方向针刺,余穴向下沿皮刺入。结果观察组总有效率为91.20%,明显高于对照组的79.40% ($P < 0.05$)。刘海飞等^[6]将120例中风后肩手综合征I期患者随机分为观察组与对照组各60例,对照组予康复训练联

- [13] 郑颖,唐红珍.中医药治疗痛风性关节炎临床研究进展[J].国际中医中药杂志,2021,43(9):941.
- [14] ZHANG Y, HE F, CHEN Z, et al. Melatonin modulates IL-1 β -induced extracellular matrix remodeling in human nucleus pulposus cells and attenuates rat intervertebral disc degeneration and inflammation[J]. Aging, 2019, 11(22): 10499.
- [15] MITRA S, LEONARD W J. Biology of IL-2 and its therapeutic modulation: mechanisms and strategies[J]. J Leukoc Biol, 2018, 103(4): 643.
- [16] IDRIS H T, NAISMITH J H. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s)[J].

Microsc Res Tech, 2000, 50(3): 184.

- [17] DESHMANE S L, KREMLEV S, AMINI S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview[J]. J Interferon Cytokine Res, 2009, 29(6): 313.

第一作者:王海波(1989—),男,医学博士,讲师,硕士研究生导师,从事中西医结合肿瘤学和风湿免疫学的临床与基础研究。

通讯作者:刘延庆,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师。yzumpi@163.com

修回日期:2022-06-28

编辑:吴宁