

论著·临床研究

TLR4/MyD88 非依赖信号通路在强直性脊柱炎患者中的表达及临床意义*

杨大伟¹, 臧欢欢², 杨慧敏¹, 孙旭¹, 李莹¹, 袁伶俐³

(1. 蚌埠医学院第二附属医院风湿免疫科, 安徽蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院第一附属医院儿科, 安徽蚌埠 233004; 3. 蚌埠医学院第二附属医院骨科, 安徽蚌埠 233000)

[摘要] 目的 检测细胞 Toll 样受体 4(TLR4)/髓样分化因子 88(MyD88)非依赖信号通路在强直性脊柱炎(AS)患者血清及滑膜组织的表达情况,探讨 TLR4/MyD88 非依赖信号通路在 AS 起病及病情活动中的作用,为治疗 AS 提供新思路。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在蚌埠医学院第二附属医院风湿免疫科就诊的 AS 患者 46 例作为 AS 组,选取同期健康体检者 30 例作为健康对照组;选取 13 例行髋关节置换术 AS 患者滑膜组织作为 AS 手术组,选取 10 例同期髋关节创伤性骨折患者滑膜组织作为对照组。检测 2 组研究对象血清 γ -干扰素(IFN- γ)水平,分析 IFN- γ 与 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率和 AS 病情活动度评分(ASDAS)-CRP 的相关性;采用实时荧光定量聚合酶链反应法测定 2 组患者滑膜组织 TLR4/MyD88 非依赖信号通路相关分子——TLR4、Toll 样受体相关分子、TIR 域含适配器诱导 β -干扰素、核因子- κ B-p65 及末端炎症因子——IFN- γ mRNA 表达情况。**结果** AS 组患者血清 IFN- γ 水平明显高于健康对照组,血清 IFN- γ 水平与红细胞沉降率、CRP、ASDAS-CRP 水平均呈正相关,AS 手术组患者滑膜组织 TLR4/MyD88 非依赖信号通路重要节点分子——TLR4、Toll 样受体相关分子、TIR 域含适配器诱导 β -干扰素、核因子- κ B-p65、IFN- γ mRNA 表达水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** TLR4/MyD88 非依赖信号通路可能在 AS 起病及病情活动中起到重要作用,为治疗 AS 提供了新思路。

[关键词] 强直性脊柱炎; 滑膜; 信号通路; 细胞 Toll 样受体 4; γ -干扰素

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.012 **中图法分类号:**R593.2

文章编号:1009-5519(2023)10-1670-05 **文献标识码:**A

Expression and clinical significance of TLR4/MyD88 independent signaling pathway in patients with ankylosing spondylitis*

YANG Dawei¹, ZANG Huanhuan², YANG Huimin¹, SUN Xu¹, LI Ying¹, YUAN Lingli³

(1. Department of Rheumatism and Immunology, Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China; 2. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China; 3. Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of TLR4/MyD88 independent signal pathway in serum and synovial tissue of the patients with ankylosing spondylitis(AS), and to explore the role of TLR4/MyD88 independent signal pathway in the onset and activity of AS to provide the new ideas for the treatment of AS. **Methods** Forty-six patients with AS treated in the Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2019 to December 2021 were selected as the AS group, and the healthy subjects undergoing physical examination at the same time were selected as the healthy control group. The synovial tissue in 13 AS cases of hip replacement was selected as the AS operation group and the synovial tissue of 10 patients with hip joint traumatic fracture was selected as the control group. The serum IFN- γ level in the two groups was detected, and the correlation between IFN- γ with CRP, ESR and ASDAS-CRP was analyzed. The mRNA expression levels of TLR4/MyD88 non-dependent signaling pathway related molecules TLR4, TRAM, TRIF, NF- κ B-p65 and IFN- γ in the patients with AS were determined by real-time fluorescence quantitative PCR. **Results** (1)

* 基金项目:蚌埠医学院自然科学类项目/重点项目(2020byzd194)。

作者简介:杨大伟(1987-),硕士研究生,主治医师,主要从事风湿免疫的研究和治疗工作。

The serum IFN- γ level in the patients with AS was significantly higher than that in the healthy control group. The serum IFN- γ level in AS patients was positively correlated with ESR, CRP and ASDAS-CRP ($P < 0.001$). The mRNA expression levels of TLR4, TRAM, TRIF, NF- κ B-p65 and IFN- γ in synovium tissues of the AS group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). **Conclusion** TLR4/MyD88 independent signaling pathway may play an important role in the onset and activity of AS, which may provide the new ideas for the treatment of AS.

[Key words] Ankylosing spondylitis; Synovial; Signal pathway; TLR4; IFN- γ

强直性脊柱炎(AS)是一种慢性自身炎症性疾病,以中轴关节受累为主,主要累及骶髂关节、脊柱骨样突、脊柱旁软组织等,也可伴有关节外表现(如葡萄膜炎或虹膜炎),严重时可发生脊柱畸形和关节强直^[1-2],对患者生活质量造成很大影响。但 AS 的病因和发病机制目前仍不十分明确。有研究表明, γ -干扰素(IFN- γ)与多种自身炎症和免疫疾病相关,如免疫球蛋白 A 肾病、多发性硬化症等^[3-4]。也有研究表明,在中国汉族人群中 IFN- γ rs2069727 基因多态性与 AS 起病显著相关^[5]。袁跃兴等^[6]发现,AS 患者血清 IFN- γ 表达水平显著升高,且与 C 反应蛋白(CRP)呈正相关。提示 IFN- γ 可能作为致炎因子参与了 AS 的起病及病情活动。而 IFN- γ 为细胞 Toll 样受体 4 (TLR4)/髓样分化因子 88(MyD88)非依赖信号通路重要的末端炎症因子^[7],提示 TLR4/MyD88 非依赖信号通路也可能参与了 AS 的发生。本研究通过检测 AS 患者血清及滑膜组织 TLR4/MyD88 非依赖信号通路中重要上游节点分子——TLR4、Toll 样受体相关分子(TRAM)、TIR 域含适配器诱导 β -干扰素(TRIF)、核因子- κ B(NF- κ B)及末端炎症因子——IFN- γ 的表达,探讨了 TLR4/MyD88 非依赖信号通路在 AS 起病及病情活动中所起的作用,旨在为治疗 AS 提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)试验 1:选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在蚌埠医学院第二附属医院风湿免疫科就诊的 AS 患者 46 例作为 AS 组,其中男 31 例,女 15 例;年龄 15~61 岁,平均(37.50 \pm 11.19)岁;平均身高(169.76 \pm 5.59)cm;平均体重指数(23.06 \pm 2.35)kg/m²。选取同期健康体检者 30 例为健康对照组,其中男 25 例,女 5 例;年龄 27~57 岁,平均(38.90 \pm 7.70)岁;平均身高(171.43 \pm 5.37)cm;平均体重指数(23.85 \pm 1.57)kg/m²。2 组研究对象性别、年龄、身高、体重指数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。(2)试验 2:选取 13 例行髋关节置换术 AS 患者滑膜组织作为 AS 手术组,其中男 9 例,女 4 例;年龄 36~56 岁,平均(47.53 \pm 7.16)岁;平均身高(169.15 \pm 5.79)cm,平均体重指数(23.85 \pm 1.83)kg/m²。选取

10 例同期髋关节创伤性骨折患者滑膜组织作为对照组,其中男 7 例,女 3 例;年龄 28~56 岁,平均(42.0 \pm 8.79);平均身高(168.8 \pm 4.59)cm;平均体重指数(24.22 \pm 1.85)kg/m²。2 组患者性别、年龄、身高、体重指数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。AS 手术组及对照组滑膜组织均为患者手术时取得。本研究经医院伦理委员会审批(伦理编号:蚌埠医学院伦科批字[2021]第 247 号)。样本收集均取得研究对象知情同意,均签署本研究知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清红细胞沉降率(ESR)、CRP、IFN- γ 检测 ESR、CRP 均于蚌埠医学院第二附属医院检验科完成检测。IFN- γ 酶联免疫吸附试验检测试剂盒购自深圳子科生物科技有限公司(货号:ZK-H1171),严格按试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 AS 病情活动度评分(ASDAS)-CRP 采取 ASDAS-CRP 评价 AS 疾病活动度。ASDAS-CRP = 0.12 \times 腰背痛 + 0.06 \times 晨僵持续时间 + 0.1 \times 患者总体评价 + 0.07 \times 外周关节疼痛/肿胀 + 0.58 \times Ln(CRP+1)。腰背痛、晨僵持续时间、患者总体评价、外周关节疼痛/肿胀均采用疼痛视觉模拟疼痛量表进行评价,0 分为不存在不适感,10 分为严重不适。ASDAS 作为新型 AS 疾病活动度指标由国际脊柱关节炎评价工作组于 2009 年首先提出^[8]。

1.2.3 TLR4 /MyD88 非依赖信号通路相关分子 mRNA 表达水平测定 采用实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)法测定 TLR4/MyD88 非依赖信号通路相关分子 mRNA 表达水平。严格按 RNA 抽提试剂盒说明书提取总 RNA,逆转录合成 cDNA,用 TP800 PCR 扩增仪按实时荧光定量 PCR 说明书采用探针法对 cDNA 进行 PCR 检测、扩增,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参,以 95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s,然后进行循环扩增,95 $^{\circ}$ C 变性 5 s,60 $^{\circ}$ C 退火加延伸 30 s,共 40 个循环,反应结束后进行溶解曲线分析。RNA 抽提试剂盒(Code No. 9767)、反转录试剂盒(Code No. RR036A)、实时荧光定量 PCR 检测试剂盒(Code No. RR391A)、荧光定量 PCR 扩增仪(TP800)均购自日本 TaKaRa 公司,TLR4、TRAM、TRIF、NF- κ B-p65、

IFN- γ 、内参 GAPDH 引物均由上海生物工程技术服务有限公司设计合成。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析目的基因

的相对表达水平。各信号分子引物见表 1。

表 1 各信号分子引物

信号分子	上游引物(5'-3')	下游引物(5'-3')
GAPDH	GTATGACTCTACCCACGGCAAGT	TTCCCGTTGATGACCAGCTT
TLR4	AAGGCATGGCATGGCTTACAC	GGCCAATTTTGTCTCCACAGC
TRAM	AGCCAGAAAGCAATAAGC	CAAACCCAAAGAACCAAG
TRIF	GGCCATCACTTCTAGCG	GGGGTCGTCACAGAGCTTG
NF- κ B-p65	TCTGCTTCCAGGTGACAGTG	GAGAGATCCTGGCCTCAGTTT
IFN- γ	GGCATTGGAAGAATTGGAAAG	TTTGATGCTCTGGTCATCTT

1.3 统计学处理 应用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布计量资料以中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验等;相关分析采用 Spearman 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组研究对象血清 ESR、CRP、IFN- γ 水平比较 AS 组患者血清 ESR、CRP、IFN- γ 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

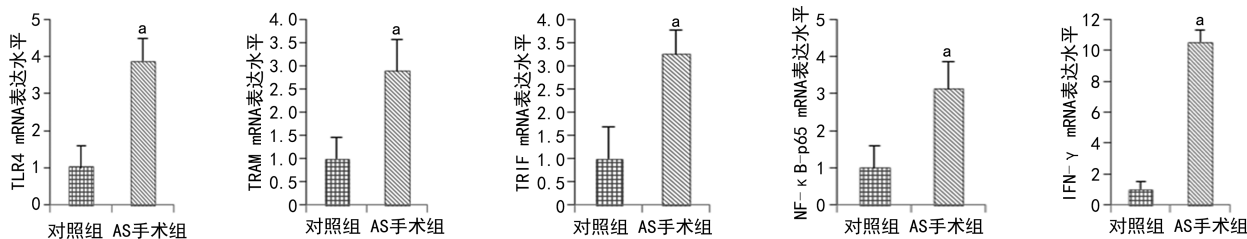
2.2 AS 患者血清 IFN- γ 水平与 CRP、ESR、AS-DAS-CRP 的相关性 AS 患者血清 IFN- γ 水平与 ESR、CRP、ASDAS-CRP 水平均呈正相关($r = 0.762$ 、 0.776 、 0.405 , $P < 0.001$ 、 < 0.001 、 0.005)。

2.3 2 组患者滑膜组织 TLR4、TRAM、TRIF、NF- κ B-p65、IFN- γ mRNA 表达水平比较 与对照组滑膜组织比较,AS 手术组患者滑膜组织 TLR4/MyD88 非依赖信号通路重要节点分子——TLR4、TRAM、TRIF、NF- κ B-p65、IFN- γ mRNA 表达水平均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1。

表 2 2 组研究对象血清 ESR、CRP、IFN- γ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ESR	CRP	IFN- γ
AS 组	46	42.04 \pm 12.79	14.15 \pm 6.39	63.72 \pm 10.59
健康对照组	30	14.17 \pm 3.06	5.21 \pm 1.59	48.89 \pm 4.31
t	—	11.698	7.496	7.272
P	—	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:—表示无此项。



注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

图 1 2 组患者滑膜组织 TLR4、TRAM、TRIF、NF- κ B-p65、IFN- γ mRNA 表达水平比较

3 讨 论

TLR4 是膜蛋白家族中的一员,可识别不同病原体的病原相关分子模式(包括格兰阴性菌脂多糖、热休克蛋白、磷酸酸等),激活体内胞内信号通路,并诱发免疫相关基因和促炎基因的表达,引起炎症反应。根据是否需要 MyD88 分子介导分为 MyD88 依赖和 MyD88 非依赖两种信号通路。TLR4 经 MyD88 依赖通路诱发肿瘤坏死因子- α 的释放,引起早期炎症反应,而经 Myd88 非依赖通路则激活晚期 NF- κ B 和干

扰素调节因子 3(IRF-3)的转录。有研究表明,TRAM 特异性介导了 TLR4/MyD88 非依赖信号通路,是激活 TRIF,活化 IRF3、NF- κ B 信号蛋白必不可少的重要衔接分子,而对 TLRs 中的其他受体无作用^[9]。NF- κ B 是调控细胞增殖、凋亡、恶性转化及浸润的重要的核转录因子,当细胞受到炎症细胞因子刺激后激活 κ B 抑制因子激酶(IKK)复合体等特定的蛋白激酶, κ B 抑制因子磷酸化、泛素化后立即被蛋白酶体降解,导致 NF- κ B 释放,核易位进入细胞核,启动相关基

因的转录^[10]。在 TLR4/MyD88 非依赖信号通路中 TLR4 通过 TRAM 激活 TRIF, TRIF 与接头蛋白募集肿瘤坏死因子受体相关因子 6 绑定,使下游 TRNK 结合激酶 1 分子磷酸化,TRNK 结合激酶 1 紧接着激活丝裂原激活的蛋白激酶和 NF- κ B,而 NF- κ B 可激活 IRF3^[7,9,11],释放大量的 IFN- γ ,而 IFN- γ 作为 TLR4/MyD88 非依赖信号通路重要的末端炎症因子具有多种生物学作用:(1)可激活巨噬细胞、内皮细胞、淋巴细胞等一系列具有免疫活性的细胞,并促进其功能。(2)也可促进包括抗原呈递细胞在内的多种细胞表达主要组织相容性复合体 I 类分子和 II 类分子^[12]。(3)促进辅助性 T 淋巴细胞 0 分化为辅助性 T 淋巴细胞 1,并抑止辅助性 T 淋巴细胞 2 增殖。(4)促进细胞毒性 T 淋巴细胞成熟及活化。(5)促进 B 淋巴细胞分化,产生抗体及免疫球蛋白类型转化;此外,其还可通过上调某些趋化因子和自身受体的表达,降低上皮细胞屏障功能,促进中性粒细胞迁移,引发炎症反应^[13]。

钦丹萍等^[14]研究表明,在三硝基苯磺酸/乙醇联合灌肠的方法建立三硝基苯磺酸/乙醇溃疡性结肠炎大鼠模型的肠黏膜中 TLR4/MyD88 非依赖信号通路相关分子——TLR4、TRAM、TRIF、NF- κ B、IFN- γ 无论在 mRNA 还是蛋白表达水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示 MyD88 非依赖信号通路参与了溃疡性结肠炎大鼠炎症活动的调控。同时,也有研究表明,IFN- γ 在炎症性肠病患者肠黏膜上的表达也明显增加^[15]。DOLHAIN 等^[16]发现,类风湿关节炎(RA)患者血清及滑膜组织 IFN- γ 水平明显高于骨性关节炎患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。MANOURY-SCHWARTZ 等^[17]对 RA 小鼠模型研究发现,IFN- γ 可损伤关节,引起关节炎,RA 小鼠注射 IFN- γ 单抗后不仅能减轻关节炎程度,还能降低关节炎发生率。付晓敏等^[18]应用免疫组织化学方法对 AS 患者滑膜组织 TLR4 及其信号通路中主要分子,如 MyD88、NF- κ B-p65 进行检测发现,AS 患者滑膜组织 TLR4、NF- κ B-p65 表达阳性,MyD88 表达阴性,提示经由 TLR4/MyD88 非依赖信号通路引起免疫炎症反应,从而参与了 AS 发病及病情活动。

本研究结果显示,AS 患者血清 IFN- γ 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 IFN- γ 与 CRP、ASDAS-CRP 均呈正相关,提示 IFN- γ 可能作为促炎性细胞因子参与了 AS 发病及病情活动。本研究进一步对 AS 患者滑膜组织 TLR4/MyD88 非依赖信号通路中的重要上游节点分子——TLR4、TRAM、TRIF、NF- κ B-p65 及末端炎症因子——IFN- γ 检测结果显示,与对照组比较,AS 手术

组患者滑膜组织 TLR4、TRAM、TRIF、NF- κ B-p65、IFN- γ mRNA 表达水平均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,TLR4/MyD88 非依赖信号通路可能在 AS 起病及病情活动中起到重要作用。后期将进一步通过免疫组织化学及 Western blot 等方法检测 AS 患者治疗前后 TLR4/MyD88 非依赖信号通路相关分子表达情况,为 TLR4/MyD88 非依赖信号通路参与 AS 起病及病情活动提供更充分的证据,从而为治疗 AS 提供新思路。

参考文献

- [1] HWANG M C, RIDLEY L, REVEILLE J D. Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review [J]. Clin Rheumatol, 2021, 40(8): 3079-3093.
- [2] MAURO D, THOMAS R, GUGGINO G, et al. Ankylosing spondylitis: an autoimmune or autoinflammatory disease? [J]. Nat Rev Rheumatol, 2021, 17(7): 387-404.
- [3] CHEN X, LIU H, PENG Y M, et al. Expression and correlation analysis of IL-4, IFN- γ and Fc α RI in tonsillar mononuclear cells in patients with IgA nephropathy [J]. Cell Immunol, 2014, 289(1/2): 70-75.
- [4] KHAIBULLIN T, IVANOVA V, MARTYNOVA E, et al. Elevated Levels of Proinflammatory Cytokines in Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients [J]. Front Immunol, 2017, 8: 531.
- [5] LIU Y H, ZHANG G H, GUAN Y L, et al. Association of IFN- γ polymorphisms with ankylosing spondylitis risk [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18): 10615-10620.
- [6] 袁跃兴, 黄玲玲, 王晓娟, 等. 强直性脊柱炎患者血清 IL-23、IFN- γ 的表达水平及临床意义 [J]. 风湿病与关节炎, 2018, 7(9): 14-17.
- [7] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. Nat Immunol, 2010, 11(5): 373-384.
- [8] 冀肖健, 杜君, 朱剑, 等. 基于 C 反应蛋白计算强直性脊柱炎疾病活动度评分的研究 [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(3): 206-210.
- [9] PALSSON-MCDERMOTT E M, DOYLE S L, MCGETTRICK A F, et al. TAG, a splice variant of the adaptor TRAM, negatively regulates

- the adaptor MyD88-independent TLR4 pathway [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(6):579-586.
- [10] SUH H S, ZHAO M L, CHOI N, et al. TLR3 and TLR4 are innate antiviral immune receptors in human microglia; role of IRF3 in modulating antiviral and inflammatory response in the CNS[J]. *Virology*, 2009, 392(2):246-259.
- [11] KAGAN J C, SU T, HORNG T, et al. TRAM couples endocytosis of Toll-like receptor 4 to the induction of interferon-beta[J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(4):361-368.
- [12] ALSPACH E, LUSSIER D M, SCHREIBER R D. Interferon γ and its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2019, 11(3):a028480.
- [13] KAK G, RAZA M, TIWARI B K. Interferon-gamma (IFN- γ): Exploring its implications in infectious diseases[J]. *Biomolecular Concepts*, 2018, 9(1):64-79.
- [14] 钦丹萍, 周毅骏, 孙佩娜, 等. 雷公藤多苷对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/MyD88 非依赖信号通路的作用研究[J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(6):1093-1099.
- [15] DONGARRÀ M L, BELVEDERE A, FERLAZZO G, et al. Clinical drug response to thiopurines is associated to a lower interferon- γ production by IBD patient's T lymphocytes [J]. *J Crohns Colitis*, 2013, 7(10):e497-498.
- [16] DOLHAIN R J, TER HAAR N T, HOEFAKKER S, et al. Increased expression of interferon (IFN)-gamma together with IFN-gamma receptor in the rheumatoid synovial membrane compared with synovium of patients with osteoarthritis [J]. *Br J Rheumatol*, 1996, 35(1):24-32.
- [17] MANOURY-SCHWARTZ B, CHIOCCHIA G, BESSIS N, et al. High susceptibility to collagen-induced arthritis in mice lacking IFN-gamma receptors[J]. *J Immunol*, 1997, 158(11):5501-5506.
- [18] 付晓敏, 徐向进, 曾华, 等. 强直性脊柱炎骶髂关节病变中 Toll 样受体 4 表达的初步研究[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(5):2214-2216.
- (收稿日期:2022-07-20 修回日期:2023-01-12)
- (上接第 1669 页)
- of the ABO blood group in human diseases[J]. *Blood Transfus*, 2013, 11(4):491-499.
- [18] COOLING L. Blood groups in infection and host susceptibility [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(3):801-870.
- [19] KUMAR N C, NADIMPALLI M, VARDHAN V R, et al. Association of ABO blood groups with Chikungunya virus[J]. *Virol J*, 2010, 7:140.
- [20] 唐博, 武建英, 朱吉海, 等. ABO 血型与心血管疾病的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(15):3382-3385.
- [21] GU J J, ROUSE C, XU X, et al. Inactivation of ABL kinases suppresses non-small cell lung cancer metastasis[J]. *JCI Insight*, 2016, 1(21):e89647.
- [22] ZHANG W J, XU Q, ZHUANG Y L, et al. Novel association of soluble intercellular adhesion molecule 1 and soluble P-selectin with the ABO blood group in a Chinese population [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(2):909-914.
- [23] REGAL-MCDONALD K, XU B, BARNES J W, et al. High-mannose intercellular adhesion molecule-1 enhances CD16+ monocyte adhesion to the endothelium [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5):H1028-1038.
- [24] 段宣旺. 双层补片在滑疝腹膜前修补手术中的应用体会[C/OL]//2013 年北京第七届疝和腹壁外科国际学术研讨会论文集, 北京. (2013-03-21)[2022-08-12]. https://doc.taixueshu.com/conference/20130061zho_52946.html.
- (收稿日期:2022-09-09 修回日期:2023-01-29)