

妊娠期宫内感染对胎龄<37周早产儿免疫指标的影响及相关机制研究

叶黎离, 王军, 徐艳, 韩爱民, 刘文强, 孟令建, 杨倩倩 徐州医科大学附属医院儿科, 江苏 徐州 221006

摘要: 目的 探讨妊娠期宫内感染对胎龄<37周早产儿免疫指标的影响及相关机制, 为临床诊治提供参考依据。方法 收集2016年10月-2018年4月在徐州医科大学附属医院娩出的早产儿189例为研究对象, 其中宫内感染组86例, 未感染组103例。比较出生后24 h、7 d的外周血T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)、白细胞介素(IL-6、IL-8、IL-1 β)及肿瘤坏死因子(TNF- α)水平。收集脐带血, 分离脐带血单个核细胞(UBMC), RT-PCR检测细胞中Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA表达水平; 使用细菌脂多糖LPS刺激未感染组UBMC, 检测不同刺激时间(1 h、3 h、6 h、12 h)的Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA表达水平。结果 出生后24 h、7 d感染组早产儿血清CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平明显高于未感染组, IgG、IgM、IgA水平明显低于未感染组, IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于未感染组(均 $P < 0.05$)。感染组早产儿UBMC中Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA表达水平明显高于未感染组(均 $P < 0.05$)。LPS刺激各时间点Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA表达水平均明显高于空白对照组(均 $P < 0.05$); 其中Tlr2 mRNA表达在LPS刺激3 h时达到峰值, Tlr4 mRNA表达在LPS刺激1 h时达到峰值, Socs1和Socs3 mRNA表达在LPS刺激3 h时达到峰值。结论 宫内感染可引发早产儿体内免疫指标异常改变, 其机制可能通过Toll样受体和Socs信号通路调节体内免疫反应。

关键词: 早产儿; 宫内感染; 免疫指标; 免疫机制

中国图书分类号: R714 文献标识码: B 文章编号: 1001-4411(2018)24-5871-04; doi: 10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.24.69

Effect of intrauterine infection on immune parameters of premature infants with gestational age under 37 weeks and the related mechanism

YE Li-Li, WANG Jun, XU Yan, et al.

Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221006, China

Abstract: Objective To explore the effect of intrauterine infection on immune parameters of premature infants with gestational age under 37 weeks and the related mechanism, provide a reference basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 189 premature infants born in Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from October 2016 to April 2018 were collected and divided into intrauterine infection group (86 infants) and non-infection group (103 infants). The levels of T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), immunoglobulins (IgG, IgM, IgA), interleukins (IL-6, IL-8, IL-1 β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in peripheral blood at 24 hours and 7 days after birth were compared. Umbilical cord blood mononuclear cells (UBMCs) were collected and isolated. The expression levels of Tlr2, Tlr4, Socs1, and Socs3 mRNA were detected by RT-PCR. The expression levels of Tlr2, Tlr4, Socs1 and Socs3 mRNA were detected in UBMC stimulated by bacterial lipopolysaccharide LPS at different stimulation times (1, 3, 6, and 12 hours) in non-infection group. **Results** The levels of serum CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ at 24 hours and 7 days after birth in intrauterine infection group were statistically significantly higher than those in non-infection group ($P < 0.05$). The levels of serum IgG, IgM, and IgG+ at 24 hours and 7 days after birth in intrauterine infection group were statistically significantly lower than those in non-infection group ($P < 0.05$). The levels of serum IL-6, IL-8, IL-1 β , and TNF- α at 24 hours and 7 days after birth in intrauterine infection group were statistically significantly higher than those in non-infection group ($P < 0.05$). The expression levels of Tlr2, Tlr4, Socs1, and Socs3 mRNA in UBMC in intrauterine infection group were statistically significantly higher than those in non-infection group ($P < 0.05$). The expression levels of Tlr2, Tlr4, Socs1, and Socs3 mRNA in LPS stimulation group were statistically significantly higher than those in blank control group ($P < 0.05$). Tlr2 mRNA expression peaked at 3 hours after LPS stimulation, Tlr4 mRNA expression peaked at 1 hour after LPS stimulation, Socs1 and Socs3 mRNA expressions peaked at 3 hours after LPS stimulation. **Conclusion** Intrauterine infection can induce abnormal changes of immune indexes in premature infants, and the mechanism may be through Toll-like receptor and SOCS signaling pathways to regulate immune response *in vivo*.

Key words: Preterm infant; Intrauterine infection; Immune index; Immune mechanism

早产儿因机体生理结构发育不成熟, 导致娩出后早期患病的风险明显高于足月儿^[1]。导致孕妇早产的机制目前尚未阐明, 宫内感染是其中最主要的高危因素之一^[2]。流行病学研究显示, 我国有5%~15%的早产儿受母源性病毒、细菌、病原虫感染^[3]; 每

年约200万新生儿受宫内感染危害, 其中以乙型肝炎性肝炎最为常见^[4]。宫内感染是早产儿患先天性疾病的主要危险因素, 其中脑蛋白质损伤可直接引发脑瘫^[5]。T淋巴细胞亚群是反映机体免疫功能的重要指标, CD3⁺是成熟T淋巴细胞表面标志, CD4⁺是辅助性T淋巴细胞, 可增强体液免疫应答和吞噬细胞抗感染作用, CD8⁺是抑制杀伤性T淋巴细胞, 能够直接杀伤靶细胞。当体内病原菌感染等原因引发免疫异常时会导致免疫球蛋白含量下降。相关研究显示, 常

基金项目: 江苏省卫计委医药卫生科技平台重大项目(2018ZD005)

通讯作者: 王军, E-mail: 76775811@qq.com

规炎症指标反映机体感染的专属性和特异性在逐渐下降,而部分存在于机体组织中的细胞因子,属于特殊的免疫物质,在胎儿发育过程中免疫调节中发挥重要作用^[6]。Toll样受体(Tlr)是目前公认的炎症启动的调控因子,其中Tlr2、Tlr4的活性最为明显^[7]。信号传导抑制因子(Socs)是近年来新发现的细胞信号传导的负反馈调节分子^[8]。本研究旨在探讨妊娠期宫内感染对胎龄<37周早产儿免疫指标的影响及相关机制,为临床诊治提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2016年10月-2018年4月在徐州医科大学附属医院娩出的早产儿189例为研究对象。纳入标准:①单胎妊娠,孕28~37周娩出的新生儿;②出生体质量在1.00~2.50 kg;③分娩前1个月产妇未使用抗生素;④排除7d内死亡的新生儿。其中产妇宫内感染(感染组)86例,宫内未感染(未感染组)103例。感染组胎儿中男47例,女39例;胎龄28~36周,平均(32.30±2.51)周;出生体质量1.00~2.50 kg,平均(1.75±0.35) kg;分娩方式:自然分娩47例,剖宫产39例。未感染组胎儿中男54例、女49例,胎龄28~36周,平均(31.95±2.38)周;出生体质量1.00~2.50 kg,平均(1.81±0.64) kg;娩出方式:自然分娩57例,剖宫产46例。两组早产儿性别、胎龄、出生体质量、娩出方式之间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准,新生儿父母签署知情同意书。

1.2 宫内感染诊断标准 根据杜楚颖等^[9]研究报道并结合临床实践,制定宫内感染诊断标准如下:①孕妇体温 $>38^{\circ}\text{C}$;②孕妇脉搏检测 >100 次/min;③白细胞计数 $>1.5\times 10^9/\text{L}$;④CRP >100 mg/L;⑤胎心监护 >160 次/min或 <120 次/min;⑥子宫压痛或羊水异味;⑦TORCH检查呈阳性。上述7项指标中符合任意3项即可确诊为宫内感染。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 分娩时收集未感染组早产儿脐带血2 ml,肝素抗凝处理后用于脐带血单个核细胞(UBMC)分离。分别于出生后24 h、7 d,采集两组早产儿头皮静脉血2 ml,置于抗凝管中,用于细胞因子和免疫功能指标的检测。

1.3.2 免疫指标检测 取两组早产儿静脉血,5 000 r/min离心10 min,分离上层血清,单克隆抗体酶联免疫吸附试验检测T淋巴细胞亚群:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺表达水平,试剂盒购于武汉赛培生物科技有限公司。免疫比浊法检测免疫球蛋白:IgG、IgM、IgA含量,试剂盒购于上海恒远生物技术有限公司。双抗体夹心法检测白细胞介素:IL-6、

IL-8、IL-1 β ,以及肿瘤坏死因子(TNF- α)水平,试剂盒购于上海仁捷生物科技有限公司。

1.3.3 UBMC分离与培养 取两组早产儿脐带血,与等量生理盐水混合稀释,加在淋巴细胞分离液上层,3 000 r/min离心20 min,中间层为UBMC层,转移至新离心管中,DMEM培养液重悬细胞,计数活细胞比例,需大于90%用于后续试验。调整未感染组早产儿UBMC浓度为 $1\times 10^6/\text{ml}$,将细胞悬液加入24孔板中,加入浓度为1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的细菌脂多糖LPS刺激不同时间(1 h、3 h、6 h、12 h),同时设置不受LPS刺激的空白对照孔,收集各孔中的沉淀细胞,4 $^{\circ}\text{C}$ 保存待测。

1.3.4 RT-PCR检测细胞Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA表达情况 按Trizol试剂盒说明书抽提细胞总RNA,紫外分光光度法定量浓度和纯度;以Oligod(T)为引物将总RNA反转录得到cDNA,行RT-PCR反应。引物设计由上海启因生物科技有限公司完成,Tlr2上游引物:5'-CATATCCTACGCTCCGAGT-3',下游引物:5'-TCC TGACACTTCTACGCCAA-3';Tlr4上游引物:5'-AAGT AGAGAAAGTTAGCCCC-3';下游引物:5'-GACAAACTTACCTCCCCTCA-3';Socs1上游引物:5'-GGGATGTGGGTAGGCCA-3';下游引物:5'-ACTTGAGCGTG GAGGATGG-3';Socs3上游引物:5'-ACTTTCTACAGGGCAGAGG-3';下游引物:5'-CGTATCCTTTTCGGTGTATGAG-3'; β -actin上游引物:5'-AATTACAGTG CGTGCTAAA-3';下游引物:5'-GTTTCGTCTCATACTGCTC-3'。采用30 μl 反应体系,反应条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 10 min,94 $^{\circ}\text{C}$ 5 min,56 $^{\circ}\text{C}$ 50 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 1 min,共40个循环。扩增产物行1.5%琼脂糖凝胶电泳,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 溴乙锭紫外灯下拍照,以 β -actin为内参计算Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA相对表达量。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0处理,研究数据以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较进行 t 检验,多组比较采用方差分析 F 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组早产儿T淋巴细胞亚群水平比较 出生后24 h、7 d感染组早产儿血清CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平明显高于未感染组(均 $P<0.05$)。见表1。

2.2 两组早产儿免疫球蛋白含量比较 出生后24 h、7 d感染组早产儿血清IgG、IgM、IgA水平明显低于未感染组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表2。

2.3 两组早产儿细胞因子水平比较 出生后24 h、7 d感染组早产儿血清IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 水平明显高于未感染组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表1 感染组与未感染组早产儿 T 淋巴细胞亚群水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺	
		24 h	7 d	24 h	7 d	24 h	7 d
感染组	86	45.84±5.70	42.37±4.83	30.85±4.73	26.46±4.98	28.45±3.47	22.78±2.50
未感染组	103	38.51±4.25	40.41±5.13	23.28±3.29	22.83±3.86	16.53±3.19	19.92±2.75
<i>t</i> 值		8.429	5.302	7.219	5.821	14.392	6.772
<i>P</i> 值		0.012	0.039	0.018	0.032	0.001	0.026

表2 感染组与未感染组早产儿免疫球蛋白含量 (g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IgG		IgM		IgA	
		24 h	7 d	24 h	7 d	24 h	7 d
感染组	86	3.37±1.25	2.30±0.85	0.45±0.09	0.37±0.13	0.23±0.07	0.19±0.05
未感染组	103	4.64±1.37	3.97±1.15	0.68±0.49	0.55±0.37	0.35±0.08	0.27±0.06
<i>t</i> 值		-9.281	-12.472	-8.148	-10.305	-6.239	-7.982
<i>P</i> 值		0.009	0.004	0.014	0.006	0.029	0.015

表3 感染组与未感染组早产儿细胞因子水平 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IL-6		IL-8		IL-1 β		TNF- α	
		24 h	7 d	24 h	7 d	24 h	7 d	24 h	7 d
感染组	86	5.75±1.80	6.38±1.73	2.96±0.63	3.34±0.58	4.69±1.12	5.83±1.97	4.85±1.42	6.04±1.39
未感染组	103	1.82±0.85	1.96±1.37	0.50±0.06	0.76±0.21	1.84±0.51	2.06±0.74	2.23±0.51	3.42±0.73
<i>t</i> 值		18.429	15.386	13.281	19.028	11.904	8.298	6.439	7.992
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.003	0.000	0.005	0.013	0.028	0.012

2.4 两组早产儿 UBMC 中 Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA 表达水平比较 感染组早产儿 UBMC 中 Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA 表达水平明显高于未感染组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。见表 4。

2.5 未感染组早产儿 UBMC 中经 LPS 刺激后 Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA 表达水平比较 以未感染组为空白对照组, 使用细菌脂多糖 LPS 刺激各时间点 Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA 表达水平均明显高于空白对照组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$); 其中 Tlr2 mRNA 表达在 LPS 刺激 3 h 时达到峰值, Tlr4 mRNA 表达在 LPS 刺激 1 h 时达到峰值, Socs1

和 Socs3 mRNA 表达在 LPS 刺激 3 h 时达到峰值。见表 5。

表4 两组早产儿 UBMC 中 Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA 表达水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Tlr2	Tlr4	Socs1	Socs3
感染组	103	95.36±7.29	139.47±6.15	115.74±7.75	128.69±6.38
未感染组	86	53.81±5.80	43.35±3.42	71.15±4.36	72.03±6.17
<i>t</i> 值		18.382	43.128	23.391	25.964
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: a. 与未感染组相比, $P<0.05$ 。

表5 LPS 刺激后 UBMC 中 Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA 表达水平 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Tlr2	Tlr4	Socs1	Socs3
空白对照	103	53.81±5.80	43.35±3.42	71.15±4.36	72.03±6.17
LPS 刺激 1 h	103	83.15±4.34 ^a	154.68±5.69 ^a	125.31±6.23 ^a	135.17±4.90 ^a
LPS 刺激 3 h	103	109.25±3.21 ^a	136.30±4.68 ^a	140.94±3.69 ^a	145.82±5.91 ^a
LPS 刺激 6 h	103	97.43±4.25 ^a	121.81±5.30 ^a	115.28±4.56 ^a	97.59±5.67 ^a
LPS 刺激 12 h	103	72.26±4.25 ^a	122.30±5.68 ^a	108.84±5.92 ^a	168.23±2.62 ^a
<i>F</i> 值		16.219	7.424	10.392	15.281
<i>P</i> 值		0.000	0.020	0.006	0.000

注: a. 与空白对照组相比, $P<0.05$ 。

3 讨论

报道显示, 孕期宫内感染可引发早产, 且对新生儿的免疫系统和细胞因子有明显影响^[10]。目前, 宫内感染引发早产的机制尚未完全明确, 认可度较高的观点为: 宫内感染诱发孕妇体内前列腺素大量合成, 导致多种细胞因子分泌异常, 引发胎儿体内免疫功能缺陷; 同时子宫局部前列腺素及其受体持续高表达, 导致宫颈扩张、胎膜早破, 上述因素共同作用下导致胎儿早产^[11]。临床观察发现, 宫内感染孕妇娩出的早产儿出生后早期易出现发绀、病理性黄疸、持续呻吟等多种病症, 均较非宫内感染早产儿发生率明显升高^[12]。严重不良症状与孕期宫内感染和早产儿免疫功能密切相关^[13]; 因此, 探讨宫内感染对早产儿免疫指标的影响及可能机制对改善治疗预后具有重要意义。

本研究显示, 两组早产儿 T 淋巴细胞亚群水平和免疫球蛋白含量均低于正常值范围, 而细胞因子 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 水平高于正常值范围, 提示早产儿体内各项免疫指标均处于异常状态, 机体免疫功能尚未稳定; 其中感染组早产儿上述指标异常改变较未感染组早产儿更明显, 且随时间的延长, 感染组早产儿各项指标异常改变更明显, 可能原因为, 宫内感染状态下, 病原微生物及其产物可诱发子宫基层和胎盘大量释放细胞因子, 减弱早产儿机体防御能力, 对免疫系统造成不良影响^[14]。

Tlr2、Tlr4 是 Toll 样受体中活性最强的两个因子, Tlr2 主要在革兰阳性菌激活细胞、巨噬细胞中发挥调控作用, 而 Tlr2 mRNA 的激活受转录因子 NF- κ B 的调控^[15]; 细菌内毒素与免疫细胞膜上的 Tlr4 结合后, Tlr4 中的胞内结构域激活因子 NF- κ B 通过跨膜信号促进 IL-6、IL-1 β 等炎症因子的“瀑链式”释放, 进而启动免疫炎症反应, 清除病原菌^[16]。Socs1、Socs3 是信号传导抑制因子家族成员中活性最强的两个因子。动物试验显示, Socs1 缺陷大鼠体内 IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子分泌水平明显增加^[17]; Socs1 可抑制巨噬细胞中 NF- κ B 信号通路的激活^[18]。上述研究结果提示, Socs 可能为调节 Toll 样受体及其信号传导通路的因子之一。本研究显示, 感染组早产儿 UBMC 中 Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA 表达水平较未感染组明显提升, 提示宫内感染可激活胎儿体内的 Toll 样受体及其信号传导通路, 产生炎症因子, 发挥抗感染免疫作用; 同时也调动胎儿体内的负反馈调节机制, Socs 表达水平提升, 发挥抑制炎症因子分泌的效应, 避免过度的炎症损伤。

为进一步验证宫内感染引发早产儿体内 Toll 样受体和 Socs 高表达这一结论, 本研究取未感染组早产儿 UBMC, 使用 LPS 刺激模拟宫内感染, 分析不同刺激时间 UBMC 中 Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 表达水平。

结果显示, LPS 刺激各时间点 Tlr2、Tlr4、Socs1、Socs3 mRNA 表达水平均明显高于空白对照组, 其中 Tlr2 mRNA 表达在 LPS 刺激 3 h 时达到峰值, Tlr4 mRNA 表达在 LPS 刺激 1 h 时达到峰值, Socs1 和 Socs3 mRNA 表达在 LPS 刺激 3 h 时达到峰值, 证实了宫内感染通过 Toll 样受体和 Socs 信号通路调节早产儿的体内免疫反应; 同时也发现 Toll 样受体和 Socs mRNA 表达水平的峰值出现时间不一致, 提示二者间可能存在交叉作用。

参考文献

- [1] 段顺艳, 孔祥永, 徐凤丹, 等. 胎膜早破对胎龄<37周早产儿并发症的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(7): 887-891.
- [2] 尚丽新. 早产在全球及我国的流行现状[J]. 武警医学, 2015, 26(3): 217-220.
- [3] 贾系群, 刘翠青, 夏耀方, 等. 早产儿并发症临床分析[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36(1): 24-26.
- [4] 王敬. 乙肝高价免疫球蛋白联合乙肝疫苗在 HBsAg 阳性孕妇母婴传播阻断中的应用研究[J]. 中国卫生工程学, 2017, 16(6): 827-829.
- [5] 武莹, 刘志伟, 李娟, 等. 宫内炎症暴露对早产儿固有免疫应答的影响[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(2): 131-135.
- [6] Grzegorz J, Maria W, Malgorzata B, et al. Late preterm infants—impact of perinatal factors on neonatal results. A clinical study[J]. Ann Agric Environ Med, 2015, 22(3): 536-541.
- [7] 程荣琴, 余蓓萌, 赵萍萍, 等. 产妇产内感染对早产儿免疫功能及细胞因子水平的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(3): 448-451.
- [8] Roescher AM, Timmer A, van der Laan ME, et al. In preterm infants, ascending intrauterine infection is associated with lower cerebral tissue oxygen saturation and higher oxygen extraction[J]. Pediatric Research, 2015, 77(5): 688-695.
- [9] 杜楚颖, 张建平. 宫内感染早期诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(6): 418-421.
- [10] 伍剑, 张智睿, 胡敏, 等. 389例晚期早产儿并发症及住院情况的临床研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(22): 3060-3062.
- [11] 樊珏(综述), 顾琴(审校). 晚期早产儿相关病因及并发症的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(21): 3930-3932.
- [12] 彭凤梅. Hs-CRP、CRP 预测胎膜早破早产儿宫内感染的价值及菌群分布情况研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(24): 4149-4152.
- [13] 张晓慧, 丁艳洁, 刘运祥, 等. 483例早产儿并发症及院内感染病原菌分析[J]. 中国小儿急救医学, 2015(2): 119-122.
- [14] 夏世文, 周茜茜, 胡玉莲, 等. 宫内感染早产儿血清及脑脊液炎症因子与脑损伤的关系[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(18): 1425-1427.
- [15] 刘蓓蓓, 张勇, 廖志, 等. 216例早期早产儿相关并发症分析[J]. 四川医学, 2015, 36(8): 1165-1168.
- [16] 李丽(综述), 王少华(审校). 宫内感染致早产儿多器官功能损伤机制研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(7): 1232-1234.
- [17] 刘复娜, 王素格, 沈毅慧, 等. 替米沙坦抑制 SOCS-3/SREBP-1c 通路改善非酒精性脂肪性肝炎模型大鼠的胰岛素抵抗[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(3): 281-288.
- [18] 黄元兰, 闫伟, 付兆强, 等. 细胞因子信号传导抑制因子(SOCS)与免疫调节[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2015, 7(3): 205-210.

修回日期: 2018-11-10 责任编辑: 崔建华