

胆碱能抗炎通路的信号机制研究

李 祺, 刘 霞 (第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

[摘要] 胆碱能抗炎通路是一种通过传出迷走神经来抑制炎症的神经-内分泌抗炎途径, 它将大脑与免疫系统相连, 在炎症的调节中起到至关重要的作用。它主要通过巨噬细胞尼古丁 $\alpha 7$ 受体 ($\alpha 7nAChR$) 发挥抗炎作用。本文主要综述了胆碱能抗炎通路在 $\alpha 7nAChR$ 活化后的信号通路机制, 如激活 JAK2-STAT3 抑制 NF- κ B 等, 从而抑制炎症因子的释放。胆碱能抗炎通路活化用于人类多种炎症性疾病的治疗, 其通路上的信号分子可作为新药设计的靶点, 具有广泛的应用前景。

[关键词] 胆碱能抗炎通路; 迷走神经; 乙酰胆碱; 尼古丁 $\alpha 7$ 受体

[中图分类号] R962 [文献标志码] A [文章编号] 1006-0111(2010)05-0325-04

炎症是一种对于生存至关重要的基本生理过程, 但同时它又是人类多种疾病与死亡的主要诱因。在发达国家人口死亡原因中, 脓毒症(败血病)位居第三, 与急性心肌梗死的致死率相同。休克, 肿瘤, 缺血和重伤都可引发重症脓血症, 致使大量促炎细胞因子(比如 TNF α , IL-1, HMGB1)的产生, 从而引起器官损伤和衰竭^[1]。由于重症脓毒症不仅仅是由感染引起的, 因此单纯运用抗生素并不能有效控制炎症。胆碱能抗炎通路是新近发现的神经-免疫调节通路, 它的激活可以有效减少多种促炎因子的释放, 对局部和全身炎症具有明显的抑制作用, 为调节细胞因子功能和炎症反应提供了新途径。

1 胆碱能抗炎通路的特点

21世纪初, Tracy等研究发现, 副交感神经主要递质乙酰胆碱(ACh)在体外能有效抑制 LPS刺激外周巨噬细胞释放致炎细胞因子 TNF α ; 刺激传出迷走神经可抑制大鼠内毒素血症时的全身炎症反应; 对颈部迷走神经切断后的内毒素血症 Lew is大鼠进行电刺激, 血清与肝脏中 TNF α 水平得到显著降低, 并能完全逆转致死性静脉内毒素输入所致的低血压, 缩短发生休克的时间^[2]。这些实验结果首次给人们展示了副交感神经的抗炎作用, 中枢神经通过迷走神经抗炎途径来调节全身性炎症反应。2000年, Borovkova提出“胆碱能抗炎通路”的概念^[2], 即: 迷走神经及其递质可抑制巨噬细胞的活化, 在抗炎反应过程中有重要作用。

胆碱能抗炎通路是一种内源性的神经反馈调节机制: 首先, 中枢收到免疫刺激的信息, 然后将信号

投射到各迷走神经核团, 传出迷走神经纤维被激活, 从而引起外周神经末梢释放 ACh, 各种免疫细胞膜上的尼古丁 $\alpha 7$ 受体 ($\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor; $\alpha 7nAChR$) 与 ACh 结合而被激活, 经过一系列细胞内信号转导途径而减少免疫细胞多种促炎细胞因子的释放, 达到抑制炎症反应、减少炎症造成的损伤和抗休克的作用。

与体液抗炎机制相比较, 这种神经反馈调节在某些方面更有优势。糖皮质激素等体液抗炎机制作用缓慢, 而神经反馈的速度很快, 在炎症反应初始的关键阶段起着重要作用。神经传导控制生物功能是短暂的, 没有进一步的信号输入, 免疫细胞就能快速恢复功能, 从而控制炎症反应的程度。因此, 与体液抗炎机制相比, 胆碱能抗炎通路具有更快速和更易控制的特点。

2 发挥胆碱能抗炎作用的器官和细胞

2.1 胆碱能抗炎通路在外周主要通过脾脏发挥作用 Lew is大鼠静脉 LPS 给药后 TNF 蛋白显著升高, 其中肝脏上调 2 倍, 肺部上调 6 倍, 而脾脏上调 30 倍。在 LPS 给药前和给药后 10 min 电刺激迷走神经, TNF 蛋白显著降低, 分别肝脏下调 40%, 肺部下调 20%, 而脾脏 TNF 下调达到 94%。TNF 基因的水平也有相似的变化: LPS 给药后肝脏 TNF 的 mRNA 水平上调 23 倍, 脾脏 TNF 的 mRNA 水平上调 70 倍^[3], 电刺激迷走神经后, 脾脏 TNF mRNA 水平显著下调, 而肝脏 TNF mRNA 的水平却没有显著下降。大鼠脾脏切除术后, 电刺激迷走神经不能降低其血清中 LPS 诱导的 TNF 水平。以上实验充分说明胆碱能抗炎通路在外周的作用主要通过迷走神经对脾脏的调控实现。

2.2 参与胆碱能抗炎通路的细胞 巨噬细胞是参与胆碱能抗炎通路的主要靶细胞。巨噬细胞是人体

[基金项目] 国家自然科学基金 (NO. 30973525)。

[作者简介] 李 祺 (1983-), 女, 博士研究生, Tel (021) 25071277-209, E-mail lizzy7@163.com。

[通讯作者] 刘 霞, Tel (021) 25071280-809, E-mail kflyng@yahoa.com.cn

内促炎细胞因子的主要来源之一,内毒素刺激巨噬细胞后使细胞致炎,从而释放 IL-6、TNF α 、IL-1 β 等多种促炎细胞因子,而胆碱能抗炎通路主要通过活化巨噬细胞表面的 $\alpha 7nAChR$ 发挥抗炎作用。目前,随着对胆碱能抗炎通路研究的深入,也发现了其他的靶细胞。

在关节炎病人体内分离出的滑膜成纤维细胞 (FLS) 培养基中加入 ACh 可以剂量依赖性降低由 L1 刺激而释放的 IL6。 $\alpha 7nAChR$ 选择性激动剂 PNU-282987 同样可以剂量依赖地抑制这种由 L1 导致的 IL6 释放。 $\alpha 7nAChR$ 选择性拮抗剂甲级牛扁碱 (MLA) 可消除 ACh 对 IL6 的抑制作用。将 $\alpha 7nAChR$ mRNA 特异的 siRNA 转染细胞后,也可逆转 ACh 对 IL6 的作用^[4],说明 FLS 也是胆碱能抗炎通路的靶细胞之一。

3 胆碱能抗炎通路的分子机制

胆碱能抗炎通路在细胞中的信号转导机制是科研工作者感兴趣的热点问题。胆碱能抗炎通路的信号转导机制仍未研究透彻,目前主要的研究发现有以下几个:

3.1 胆碱能抗炎通路通过激活 $\alpha 7nAChR$ 发挥作用

胆碱能激动剂 (如乙酰胆碱和卡巴胆碱) 可以浓度依赖地抑制巨噬细胞中 TNF α 的产生,而尼古丁能够比乙酰胆碱更有效的抑制巨噬细胞释放促炎细胞因子^[5]。将 M 受体拮抗剂 (阿托品) 和 N 受体拮抗剂 (α 芋螺毒素, α 银环蛇毒素或者美卡拉明) 运用于胆碱能抗炎通路的研究中,结果显示即使高达 1 mM 浓度的阿托品也不能逆转乙酰胆碱的抗炎效果,而 N 受体拮抗剂则能够剂量依赖性地降低巨噬细胞中促炎细胞因子的释放^[5]。

α 银环蛇毒素结合于巨噬细胞表面,尼古丁预处理后可以阻止这种相互作用,表明尼古丁和 α 银环蛇毒素竞争结合于同样的受体。已知 α 银环蛇毒素可以与尼古丁 $\alpha 1$ 、 $\alpha 7$ 和 $\alpha 9$ 受体结合,而人类巨噬细胞缺乏功能性 $\alpha 1$ 和 $\alpha 9$ 受体,这说明尼古丁调控人类巨噬细胞活化是由 $\alpha 7$ 受体介导的。用 $\alpha 7nAChR$ 的磷硫酰反义寡核苷酸特异性抑制巨噬细胞 $\alpha 7nAChR$ 的表达后,能够取消乙酰胆碱或尼古丁对 TNF α 的抑制作用。 $\alpha 7nAChR$ 基因敲除小鼠来源的巨噬细胞同样能够取消胆碱能激动剂的抗炎作用^[5]。 $\alpha 7nAChR$ 敲除小鼠显示出更高的内毒素血症易感性^[6],类似于外科迷走神经切断术,也说明由迷走神经引起的生理性抗炎机制与 $\alpha 7nAChR$ 有关。

3.2 尼古丁浓度依赖性抑制内毒素引起的 NF- κ B

途径活化 内毒素激活 TLR4 并且诱导一系列的细胞内信号转导途径的活化。这些途径中, NF- κ B 途径对于巨噬细胞的激活和促炎因子的产生具有重要作用。尼古丁抑制内毒素引起的 NF- κ B 途径活化,这种效果依赖于 $\alpha 7nAChR$: 特异性抑制巨噬细胞中 $\alpha 7nAChR$ 的表达可以消除尼古丁对 NF- κ B 途径的抑制^[7]。这些结果说明尼古丁通过激活 $\alpha 7nAChR$ 后抑制 NF- κ B 通路来调控巨噬细胞促炎因子的产生。

在人单核细胞 U937 和 人微血管内皮细胞为模型的研究中,上述实验结果也得到了证实^[8]。研究显示,尼古丁通过保持细胞浆内 NF- κ B 的抑制物 (κ B) 的水平而阻断 LPS 引起的 NF- κ B 复合物的核转运^[8]。但是,尼古丁是否特异性调节 κ B 抑制物的转录,是否可以阻止 κ B 泛素化,这些上游机制仍然不清楚。

许多刺激物和毒素集中作用于 NF- κ B 通路的激活,运用尼古丁可以阻止多种炎症状态下巨噬细胞活化和细胞因子的产生。尼古丁能够抑制金黄色葡萄球菌来源的肽聚糖诱导的 NF- κ B 通路,说明尼古丁可以干扰革兰阳性菌造成的巨噬细胞激活^[7]。革兰阳性与革兰阴性菌都可以造成败血症,因此这些结果具有重要的临床意义。

动物实验也证明:尼古丁样激动剂通过类似激活迷走神经激动,抑制 NF- κ B 的机制来抑制巨噬细胞中促炎细胞因子的产生^[7]。大鼠内毒素血症中,迷走神经通过激活 $\alpha 7nAChR$ 来抑制 NF- κ B 通路,减少 TNF α 产生^[5]。尼古丁样激动剂也通过相似的方式来降低 TNF α 的水平^[5]。而且,外周迷走神经能够通过保留肝脏中 κ B α 抑制物,减弱 NF- κ B 信号的活性。己基丙酮酸酯 (ethyl pynvate) 是一种稳定的亲脂丙酮酸酯衍生物,它对 κ B 抑制物无效,但是可以通过直接修饰 Cys38 上的 p65 (RelA) 阻止 NF- κ B 与 DNA 的结合^[9]。 Critical Therapeutics Inc 已经开始了己基丙酮酸酯 (也称为 CTI-01) 用于对抗进行心肺旁路的病人的系统性炎症和器官损伤的 II 期临床实验。因为 $\alpha 7nAChR$ 激活可以抑制下游的 NF- κ B 通路,尼古丁和选择性尼古丁激动剂的运用也为炎症的治疗提供了一种可行的方法。

3.3 胆碱能抗炎通路与 JAK2/STAT3 信号转导途径

内毒素诱导的一系列的细胞内信号转导途径中, JAK2/STAT3 通路也十分受人关注。 Wouter 等^[10] 提出:迷走神经的抗炎通路通过 $\alpha 7nAChR$ 介导的 Jak2/STAT3 激活而发挥作用。尼古丁可以剂量和时间依赖的活化静息或者 LPS 刺激的腹腔巨噬细胞中的 STAT3,用蛋白合成抑制剂放线菌素 D

和放线菌酮不能影响 STAT3的磷酸化,这说明尼古丁可以直接活化 STAT3。在巨噬细胞中过表达失活的 STAT3(不能与 DNA 反应元件结合而无法激活靶基因的转录)可以反转尼古丁的抗炎作用。非选择性拮抗剂六羟己胺和 D筒箭毒碱抑制尼古丁引起的 STAT3磷酸化, $\alpha 7nAChR$ 选择性拮抗剂 α 银环蛇毒素和甲基牛扁碱能够阻断尼古丁引起的 STAT3活化,选择性非 $\alpha 7nAChR$ 拮抗剂不能改变尼古丁引起的 STAT3活化,说明尼古丁引起的 STAT3的活化依赖于 $\alpha 7nAChR$ ^[10]。

3.4 胆碱能抗炎通路与 ERK 信号转导途径 LPS 能够诱导巨噬细胞 ERK 磷酸化,说明 ERK 的活化与炎症有关。而在 09年发表的文献中证实 $\alpha 7$ 受体特异激动剂 PNU-282987可以上调 PC12 细胞中 ERK 磷酸化水平, $\alpha 7$ 受体拮抗剂甲基牛扁碱的运用可以抑制 ERK 的磷酸化,提示 MAPK 通路可能参与了胆碱能抗炎通路^[11]。

3.5 胆碱能抗炎通路抑制炎症因子的特点 胆碱能抗炎通路被激活后,可以同时抑制多种炎症因子的释放(比如 TNF α , IL-1 β , IL-6和 HMGB1),但并不影响抑炎因子 IL-10的水平^[5]。早期研究发现乙酰胆碱和尼古丁虽然能够降低这些促炎细胞因子的蛋白表达,但是却不影响它们 mRNA 的水平^[12]。而在 08年以滑膜成纤维细胞 FLS 为对象的研究结果进一步说明乙酰胆碱通过降低 IL-6 mRNA 的半衰期减少 IL-6的 mRNA,从而降低致炎 FLS中 IL-6的释放^[5]。我们以 RAW 264.7发现, TNF 基因水平没有影响,但 IL-6的基因水平剂量依赖的下降。这些研究提示我们,在不同的细胞中,胆碱能抗炎通路的信号转导途径可能是各不相同的。

4 激活胆碱能抗炎通路的药物和分子

4.1 药物 山莨菪碱是中国科学家 1965年从茄科植物唐古特莨菪中提取出的生物碱。它的抗休克作用,特别是抗感染性休克作用已经得到公认,早先认为它通过阻断 M 胆碱受体而实现的解除小血管平滑肌痉挛、扩张血管、增加血流而达到的改善微循环作用。研究发现, $\alpha 7nAChR$ 基因敲除的小鼠与其野生型对照相比,山莨菪碱降低内毒素休克小鼠血清中 TNF α 和 IL-1 β 的作用显著下降。受体结合实验结果说明,山莨菪碱在 RAW 264.7细胞中能够阻断 M 受体,增加乙酰胆碱与 $\alpha 7nAChR$ 结合的数量。因此推测:山莨菪碱抗休克的主要机制是通过阻断 M 受体,使更多的迷走神经分泌的乙酰胆碱与巨噬细胞上的 $\alpha 7nAChR$ 结合,从而激活了胆碱能抗炎通路,发挥了抗休克作用^[13]。

其他的激动药物有尼古丁,是非选择性的 $\alpha 7nAChR$ 激动剂,尼古丁透皮给药作为常规疗法的辅助治疗,可以显著改善溃疡性结肠炎病人的症状,减少病人的腹痛频率^[12]。卡巴胆碱能直接激动 M 和 N 受体,也能促进胆碱能神经末梢释放乙酰胆碱而发挥间接拟胆碱作用^[14],由于卡巴胆碱对血压、呼吸及心率有一定的抑制作用,现已较少全身应用而采用肠道局部用药的方式,肠内注射卡巴胆碱治疗肠缺血再灌注取得较好的疗效。

4.2 分子 CNF1493通过完整的胆碱能抗炎通路抑制局部或全身的炎症反应^[15],全身性注射 CNF1493对治疗实验动物模型的肿瘤、胰腺炎、风湿性关节炎和内毒素血症是有效的。而且,它现在已进入了 Crohn病的二期临床试验阶段。

特异性 $\alpha 7nAChR$ 激动剂 GTS-21可被用于阿尔茨海默病的治疗, Taiho Pharmaceutical Co 已经进行了临床 I 期的研究。阿尔茨海默病的发病机制包括有炎症的参与, GTS-21在细胞水平能够保护神经元对抗由淀粉状蛋白肽引起的损伤,从而起到神经保护作用^[16]。在小鼠急性胰腺炎模型中, GTS-21能够显著改善症状,降低血浆 IL-6水平^[17]。而在小鼠 LPS所致腹膜炎模型中, GTS-21不但能够降低血浆 TNF α 的水平,还能够阻止中性粒细胞的募集^[18]。

4.3 其他 电刺激迷走神经是对抗病理性炎症的新途径。直接刺激缺血再灌注动物的迷走神经,可抑制肝脏和心肌组织炎症细胞因子的合成,预防低血压,并抑制血浆中 TNF α 增加,并且这些保护效应与电刺激强度有关^[19]。但是,直接刺激迷走神经所引起的副作用限制了这种治疗方法在临床中的运用^[20]。

5 未来的展望

胆碱能神经和“尼古丁抗炎通路”预示着一个神经学和免疫疾病的生理性“神经免疫”联系。 $\alpha 7nAChR$ 激动剂,如 nicotine 卡巴胆碱,虽然可以降低炎症,但是对血压、呼吸、心率有一定的抑制作用,其副作用限制了的临床应用。而直接刺激迷走神经极易造成损伤,还可能会出现呼吸和循环系统的不稳定,这些问题仍有待解决。胆碱能抗炎通路信号机制的进一步阐明,对寻找一种新的能增强内源性胆碱能抗炎通路的治疗靶点无疑有着重要的意义。

【参考文献】

- [1] Ullrich L, Doody J, Massagué J. Inhibition of transforming growth factor beta/SMAD signalling by the interferon-gamma/STAT pathway[J]. Nature, 1999, 397(6721): 710

【参考文献】

- [1] 青海省藏医药研究所. 扎塘版四部医典 [M]. 北京: 民族出版社, 2005: 79.
- [2] 中华本草编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999, 17卷, 6913.
- [3] Huo Y, Shi HM, Wang MY, *et al*. Chemical Constituents and Pharmacological Research of *Radix Imulae* [J]. *Pharmazie*, 2008, 63: 699.
- [4] 肖远灿, 胡凤祖. RP-HPLC测定藏木香中土木香内酯和异土木香内酯含量 [J]. 中国药学杂志, 2007, 42(07): 491.
- [5] 陈晓红. GC法测定不同产地藏木香药材中异土木香内酯含量 [J]. 青海医学院学报, 2009, 30(01): 51.
- [6] 热增才旦, 王英锋, 郭雪清, 等. 气相色谱法测定藏木香药材中土木香内酯的含量 [J]. 首都师范大学学报 (自然科学版), 2008, 29(05): 34.
- [7] 王英锋, 谭湘湘, 郭雪清, 等. 气相色谱法测定藏木香中异土木香内酯的含量 [J]. 首都师范大学学报 (自然科学版), 2008, 29(01): 43.
- [8] Wang KT, Liu HT, Zhao YK, *et al*. Separation and determination of alantolactone and isoalantolactone in traditional Chinese herbs by capillary electrophoresis [J]. *Talanta*, 2000, 52 (6): 1001.
- [9] Kolchikov SG, Afanas'eva SV, Pushin AN. Acidic isomerization of alantolactone derivatives [J]. *Chemistry of Natural Compounds*, 2006, 42(4): 400.
- [10] Herz W, Kunthauvel P, Goedken VL. Structures of the ratioidanolides, sesquiterpene lactones with a new carbon skeleton and unusual xanthanolides from *Ratibida columbifera* [J]. *J Org Chem*, 1985, 50: 610.
- [11] Zoretic PA, Fenari JL, Bhakta G, *et al*. Sesquiterpene synthesis: Studies relating to the synthesis of (±)-Dugesialactone [J]. *J Org Chem*, 1982, 47: 1327.
- [12] Tanaka N, Yazawa T, Aoyama K, *et al*. Chemische untersuchungen der inhaltsstoffe von *Xanthium anadense* Mill [J]. *Chem Pharm Bull*, 1976, 24(6): 1419.
- [收稿日期] 2010-03-12
[修回日期] 2010-04-07
-
- (上接第 327 页)
- [2] Borovkova LV, Ivanova S, Zhang M, *et al*. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin [J]. *Nature*, 2000, 405(6785): 458.
- [3] Huston JM, Ochanim, Rosas-Ballina M, *et al*. Splenectomy ir activates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1623.
- [4] Waldburger JM, Boyle DL, Pavlov VA, *et al*. A cholinergic regulation of synovial cytokine expression by the alpha7 nicotinic receptor [J]. *Arthritis Rheum*, 2008, 58(11): 3439.
- [5] Wang H, Yu M, Ochanim, *et al*. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation [J]. *Nature*, 2003, 421(6921): 384.
- [6] Orr-Urtreger A, Gödlner EM, Saeki M, *et al*. Mice deficient in the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor lack alpha-bungarotoxin binding sites and hippocampal fast nicotinic currents [J]. *J Neurosci*, 1997, 17(23): 9165.
- [7] Villiger Y, Szabo J, Jacobi S, *et al*. Expression of an alpha7 duplicate nicotinic acetylcholine receptor related protein in human leukocytes [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 126(1-2): 86.
- [8] Saeed RW, Vama S, Peng-Nemeroff T, *et al*. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(7): 1113.
- [9] Han Y, Englert JA, Yang R, *et al*. Ethyl pyruvate inhibits nuclear factor kappaB-dependent signaling by directly targeting p65 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 312(3): 1097.
- [10] de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, *et al*. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(8): 844.
- [11] Elkouhen R, Hu M, Anderson DJ, *et al*. Pharmacology of alpha7 nicotinic acetylcholine receptor mediated extracellular signal-regulated kinase signalling in PC12 cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(4): 638.
- [12] Ulloa L. The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(8): 673.
- [13] Liu C, Shen FM, Le YY, *et al*. Antishock effect of an isodamine involves a novel pathway for activating alpha7 nicotinic acetylcholine receptor [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 634.
- [14] 姜小国, 胡森, 石德光, 等. 卡巴胆碱对肠缺血-再灌注大鼠血浆肿瘤坏死因子- α 和白介素-10含量的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(3): 167.
- [15] Borovkova LV, Ivanova S, Nardi D, *et al*. Role of vagus nerve signaling in CNF1493-mediated suppression of acute inflammation [J]. *Auton Neurosci*, 2000, 85(1-3): 141.
- [16] Nanri M, Kasahara N, Yamamoto J, *et al*. A comparative study on the effects of nicotine and GTS-21, a new nicotinic agonist, on the locomotor activity and brain monoamine levels [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1998, 78(3): 385.
- [17] van Westerbo DJ, Giebelen IA, Fibrquin S, *et al*. The vagus nerve and nicotinic receptors modulate experimental pancreatitis severity in mice [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(6): 1822.
- [18] Giebelen IA, van Westerbo DJ, LaRosa GJ, *et al*. Stimulation of alpha7 cholinergic receptors inhibits lipopolysaccharide-induced neutrophil recruitment by a tumor necrosis factor alpha-independent mechanism [J]. *SHOCK*, 2007, 27(4): 443.
- [19] Bemk TR, Friedman SG, Ochanim, *et al*. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway [J]. *J Exp Med*, 2002, 195(6): 781.
- [20] 叶有国, 黄映善. 胆碱能抗炎通路的研究进展 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2007, 10(12): 1350.
- [收稿日期] 2010-04-07
[修回日期] 2010-06-09