

脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉粥样硬化的相关性研究

章衍达,洪梅*,周海波,贾志强

南京医科大学第二附属医院心内科,江苏 南京 210011

[摘要] 目的:探讨血清脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PLA2)与冠状动脉粥样硬化之间的相关性。方法:选取南京医科大学第二附属医院心内科住院患者共 119 例纳入试验,其中冠脉造影显示有冠脉病变的 83 例纳入冠脉病变组,无冠脉病变的 36 例纳入冠脉造影阴性组。采用酶动力学方法检测 LP-PLA2,酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reaction protein, hs-CRP),免疫比浊法检测 D-二聚体水平。将患者根据冠脉病变支数分为 1 支病变、2 支或 2 支+左主干病变、3 支或 3 支+左主干病变 3 组,并使用 Gensini 评分对冠脉病变程度进行评分。结果:冠脉病变组血清 LP-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体水平较冠脉造影阴性组明显升高($P < 0.05$)。不同冠脉病变程度患者之间 LP-PLA2 和 hs-CRP 具有显著差异($P < 0.05$)。进一步的 Pearson 相关性分析显示 LP-PLA2 和 hs-CRP 与冠脉病变 Gensini 评分具有较低相关度的正相关关系($r=0.418, r=0.365, P < 0.05$)。结论:血清 LP-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体水平与冠状动脉粥样硬化具有相关性。对于冠脉病变患者,血清 LP-PLA2 和 hs-CRP 水平在评估冠脉病变程度上仅能提供有限的参考价值。

[关键词] 冠脉粥样硬化;炎症;LP-PLA2;hs-CRP;D-二聚体

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)03-338-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20180311

Study on the correlation of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 with coronary atherosclerosis

Zhang Yanda, Hong Mei*, Zhou Haibo, Jia Zhiqiang

Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210011, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) and coronary atherosclerosis. **Methods:** A total of 119 inpatients from the Second Affiliated Hospital of NMU were selected in this study. Eighty-three patients with coronary atherosclerosis were included in the coronary lesion group, and 36 people without coronary atherosclerosis were included in the negative group. LP-PLA2 was detected by enzyme kinetic method, high sensitive C-reaction protein (hs-CRP) was detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the level of D-Dimer was detected by immune turbidimetry. The patients in the case group were divided into three groups including 1 branches, 2 or 2 branches lesion + left main lesion, and 3 or 3 branches lesion according to the number of diseased coronary artery. The severity of coronary artery lesion was evaluated by the Gensini integrations. **Results:** The serum levels of LP-PLA2, hs-CRP and D-Dimer in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of LP-PLA2 and hs-CRP were significantly different between patients with different severity of coronary lesions ($P < 0.05$). Furthermore, Pearson correlation analysis showed that LP-PLA2 and hs-CRP had a low-level positive correlation with Gensini score ($r=0.418, r=0.365, P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of serum LP-PLA2, hs-CRP and D-Dimer were correlated with coronary atherosclerosis. For patients with coronary atherosclerosis, serum levels of LP-PLA2 and hs-CRP can only provide a limited reference value in assessing the extent of coronary artery lesions.

[Key words] coronary atherosclerosis; inflammation; LP-PLA2; hs-CRP; D-Dimer

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(03):338-342]

[基金项目] 江苏省自然科学基金(BK2009450)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: meihong@njmu.edu.cn

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary artery disease, CAD)是冠状动脉粥样硬化引起血管狭窄及阻塞,导致心肌缺血、缺氧和坏死的疾病。据统计,近年CAD死亡率占全世界总疾病死亡率的30%,是严重危害人类健康的常见病。越来越多研究表明,炎症是动脉粥样硬化的基础,在心血管疾病的发生发展中起到重要作用^[1-2]。而高敏C反应蛋白(high sensitive C-reaction protein, hs-CRP)作为公认的炎症标志物,不仅是CAD进展的敏感指标,而且与动脉粥样硬化发生发展相关^[3]。多个研究显示,新发现的血管特异性炎症标志物脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, LP-PLA2)参与CAD的血管粥样硬化病变^[4-6]。此外,D-二聚体作为交联纤维蛋白的降解产物,是体内高凝及纤溶亢进的标志物,亦被认为与冠状动脉粥样硬化相关^[7]。本研究主要采用病例对照研究的方法探讨冠状动脉粥样硬化与血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体水平的相关性及其临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象

研究对象为2016年6—12月南京医科大学第二附属医院心内科入院需行冠脉造影检查的患者共119例。根据冠脉造影结果将研究对象分为冠脉病变组和冠脉造影阴性组。其中冠脉病变组83例,男47例,女36例,年龄40~88岁,平均年龄(68±12)岁。冠脉造影阴性组36例,男10例,女26例,年龄44~94岁,平均年龄(62±10)岁。冠脉病变组患者冠脉造影检查明确有冠脉粥样硬化病变,按照冠脉病变分支支数分组,定义为1支病变、2支或2支+左主干病变、3支或3支+左主干病变3组。并根据Gensini评分对冠脉病变程度进行评估,分为轻度病变、中度病变、高度病变3组。评分标准如下:冠脉血管腔狭窄程度<25%为1分,25%~<50%为2分,50%~<75%为4分,75%~<90%为8分,

90%~<99%为16分,≥99%为32分。将冠脉各分支狭窄得分分别乘以下列不同的系数:左主干为5分,左前降支近段为2.5分,左回旋支近段为2.5分,左前降支中段为1.5分,左前降支第二对角支为0.5分,左后外侧支为0.5分,其余血管为1分。各病变支得分总和即为患者的冠脉病变狭窄程度总积分。根据Gensini积分将患者分为0~10分、>10~<25分、≥25分3个组。冠脉造影阴性组均为冠脉造影检查未发现任何冠状动脉病变的患者。

所有患者均排除急慢性感染、肿瘤疾病、血液疾病、风湿免疫疾病、严重慢性肝肾功能不全等疾病。

1.2 方法

全部研究对象均空腹12h采取静脉血。LP-PLA2的测定使用上海信帆生物公司LP-PLA2试剂盒,采用酶动力学法。hs-CRP的测定使用日本SYS-MEX公司XE2100全自动血液分析仪,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法。D-二聚体的测定使用日本SYS-MEX公司CS5100全自动血凝仪,采用免疫比浊法。

1.3 统计学方法

应用SPSS22.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数比较采用 t 检验;多组间计量资料比较采用单因素方差分析,检测方差齐性,方差齐进行LSD多重比较,方差不齐进行Dunnett T3多重比较;采用Pearson相关性分析LP-PLA2、hs-CRP和D-二聚体与冠脉Gensini评分的相关性。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠脉病变组和冠脉造影阴性组血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体水平比较

与冠脉造影阴性组相比,冠脉病变组患者血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体水平较高,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

表1 冠脉病变组和冠脉造影阴性组血清LP-PA2、hs-CRP及D-二聚体水平比较

Table 1 Comparison of LP-PA2,hs-CRP and D-Dimer between the coronary lesion group and the negative group

组别	LP-PLA2(pg/mL)	hs-CRP(mg/L)	D-二聚体(mg/L)
冠脉病变组(n=83)	255.36 ± 133.01	4.45 ± 4.96	0.43 ± 0.55
冠脉造影阴性组(n=36)	177.31 ± 88.06	2.56 ± 2.34	0.27 ± 0.23
t 值	4.06	2.82	2.25
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 冠脉病变组不同冠脉病变支数患者血清 LP-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体水平比较

单因素方差分析显示不同冠脉病变支数患者血清中 LP-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体水平之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 2)。

2.3 冠脉病变组不同冠脉病变程度患者血清 LP-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体水平比较

不同冠脉病变程度患者血清中, LP-PLA2 和 hs-CRP 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), D-二聚体水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。进一步多重比较

分析发现冠脉重度病变组 LP-PLA2 水平较轻度病变组或中度病变组明显提高 ($P < 0.05$), 冠脉重度病变组 hs-CRP 水平较轻度病变组明显提高 ($P < 0.05$), 冠脉重度病变组 hs-CRP 水平与中度病变组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 冠脉中度病变组和轻度病变组 LP-PLA2 和 hs-CRP 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 3)。

2.4 血清 LP-PA2、hs-CRP 及 D-二聚体水平与冠脉 Gensini 评分的相关性

Pearson 相关性分析显示 LP-PA2 和 hs-CRP 水

表 2 不同冠脉病变支数患者血清 LP-PLA2、hs-CRP 及 D-二聚体水平比较

Table 2 Comparison of LP-PA2, hs-CRP and D-Dimer in patients with different numbers of diseased coronary branches ($\bar{x} \pm s$)

组别	LP-PLA2 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)	D-二聚体 (mg/L)
1 支病变组 (n=30)	252.13 ± 132.62	4.48 ± 5.91	0.40 ± 0.62
2 支或 2 支+左主干病变组 (n=27)	224.52 ± 136.83	4.17 ± 4.36	0.48 ± 0.60
3 支或 3 支+左主干病变组 (n=26)	291.12 ± 125.65	4.69 ± 4.51	0.44 ± 0.41
F 值	1.70	0.07	0.15
P 值	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 3 不同冠脉病变程度患者血清 LP-PA2、hs-CRP 及 D-二聚体水平比较

Table 3 Comparison of LP-PA2, hs-CRP and D-Dimer in patients with different severity of coronary artery disease ($\bar{x} \pm s$)

组别	LP-PLA2 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)	D-二聚体 (mg/L)
轻度病变 (n=33)	202.21 ± 111.13	2.80 ± 2.22	0.44 ± 0.66
中度病变 (n=29)	253.14 ± 129.12	4.04 ± 5.14	0.39 ± 0.45
重度病变 (n=21)	341.95 ± 129.99 [#]	7.59 ± 6.40 [*]	0.48 ± 0.49
F 值	8.36	7.04	0.15
P 值	< 0.05	< 0.05	> 0.05

与轻度病变组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与中度病变组比较, [#] $P < 0.05$ 。

平与冠脉 Gensini 评分具有显著相关性 ($r=0.418, r=0.365, P < 0.05$), 而 D-二聚体水平与 Gensini 评分无明显相关性 ($r=0.100, P > 0.05$)。

3 讨论

动脉粥样硬化是 CAD 等缺血性心脑血管疾病的病理基础, 目前具体发病机制尚未清楚。Ross^[8] 于 1999 年全面地提出了“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”的观点, 引起了广泛关注。近年来不断有研究结果支持这一观点^[1,9]。目前认为, 炎症从局部和全身系统等不同水平影响动脉粥样斑块的形成、不稳定化甚至破裂。内皮细胞功能失调导致脂质堆积, 进而泡沫细胞释放炎症因子是其关键环节^[10]。最新研究显示针对炎症的治疗可以有效控制动脉粥样硬化的进展^[11]。血管炎症是冠状动脉硬化发生发展

的重要基础, 而在这种慢性炎症过程中, 炎症因子密切参与其中。LP-PLA2 也被称为血小板活化因子乙酰水解酶 (platelet-activating factor acetylhydrolase, PAF-AH), 能将 PAF 水解为无活性的溶血血小板活化因子 (lyso-PAF) 从而减少炎症及血栓形成, 具有一定的抗动脉粥样硬化作用。同时 LP-PLA2 还可以通过水解氧化低密度脂蛋白中的氧化磷脂, 生成溶血卵磷脂 (lysophosphatidylcholine, lyso-PC) 和氧化游离脂肪酸 (oxidized fatty acid, ox-FA), 这两种脂类促炎物质通过损伤内皮细胞, 造成内皮功能异常, 刺激细胞因子及黏附因子生成等途径产生促动脉粥样硬化作用^[12-13]。大量试验研究显示机体内, LP-PLA2 的促动脉粥样硬化作用大于抗动脉粥样硬化作用^[14]。此外, 炎症反应过程中 hs-CRP 大量释放, 继而通过调节单核细胞聚集、激活补体系统、促

进组织因子及黏附因子等释放的方式促进炎症反应,并且释放的组织因子还能激活纤溶系统而引起血液高凝状态。这一系列过程在加重炎症的同时促进了动脉粥样硬化的进展^[15-16]。而D-二聚体是体内交联纤维蛋白的特异性降解产物,是体内纤溶功能亢进的体现,表示机体存在高凝状态或血栓形成。D-二聚体可以轻微提高凝血酶含量从而刺激内皮细胞产生更多炎症介质。同时有研究表明D-二聚体能刺激单核细胞释放IL-6,并促进动脉粥样硬化发展^[17]。

本研究显示冠状动脉粥样硬化患者血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体水平明显高于非冠脉粥样硬化患者($P<0.05$),这表明血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体与冠状动脉粥样硬化相关,可以提示冠脉粥样病变的发生。但是进一步试验未能发现血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体水平与冠脉粥样硬化病变支数或病变程度呈正相关。研究仅显示出不同冠状动脉粥样硬化病变程度患者中的血清LP-PLA2和hs-CRP水平具有差异性($P<0.05$)。事实上,研究数据显示1支病变组与2支或2支+左主干病变组相比,血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体水平相差不大($P>0.05$),甚至有前者均数高于后者;而在冠脉轻度病变组与冠脉中度病变组的对比中亦显示出类似结果。只有冠脉重度病变组血清LP-PLA2、hs-CRP水平显著提高($P<0.05$)。这与李明及Ge等^[18-19]的试验结果不同,考虑这可能是因为试验对象和分组标准的不同。上述研究的冠脉病变组试验对象皆是CAD诊断明确患者,冠状动脉造影检查结果显示各主要分支存在 $\geq 50\%$ 狭窄。此类患者的动脉粥样硬化已有一定程度,在此基础上显示出血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体水平与冠脉病变程度呈正相关。而本研究中,尤其是轻度病变组主要是冠脉具有较轻程度病变的粥样硬化患者。而且本试验样本量较小,这亦可能是导致这一差异的原因。此外,进一步的Pearson相关性分析显示血清LP-PLA2和hs-CRP与冠脉Gensini评分具有一定正相关性($r=0.418$, $r=0.365$, $P<0.05$),但相关度低,而D-二聚体与冠脉Gensini评分未显示出相关($P>0.05$)。最新有研究显示LP-PLA2基因多态性与冠脉病变程度相关,其中仅部分基因型如R92H显示出显著相关性,这或许解释了导致上述试验差异的原因^[10,20-21]。综上所述,血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体水平与冠状动脉粥样硬化具有相关性,但是并未发现其与冠脉粥

样硬化具有显著正相关性。临床检查血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体水平可为冠脉粥样硬化的预测及发现提供一定价值。但血清LP-PLA2、hs-CRP及D-二聚体等指标是否可以作为评估冠脉病变程度的参考指标,仍有待于进一步研究探讨。

[参考文献]

- [1] 徐也鲁. 动脉粥样硬化——一种慢性炎症过程[J]. 中国动脉硬化杂志,2001,9(2):93-95
- [2] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版),2015(2):141-152
- [3] Tayefi M, Tajfard M, Saffar S, et al. hs-CRP is strongly associated with coronary heart disease (CHD): A data mining approach using decision tree algorithm [J]. Comput Methods Programs Biomed, 2017, 141: 105-109
- [4] Yang L, Liu Y, Wang S, et al. Association between LP-PLA2 and coronary heart disease in Chinese patients [J]. J Int Med Res, 2017, 45(1): 159-169
- [5] Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort: The multi ethnic study of atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 2015, 241(1):176-182
- [6] Chung H, Kwon HM, Kim JY, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A is related to plaque stability and is a potential biomarker for acute coronary syndrome [J]. Yonsei Med J, 2014, 55(6): 1507-1515
- [7] Folsom AR, Gottesman RF, Appiah D, et al. Plasma D-Dimer and incident ischemic stroke and coronary heart disease the atherosclerosis risk in communities study [J]. Stroke, 2016, 47(1):18-23
- [8] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2):115-126
- [9] Lowe GD, Sweetnam PM, Yarnell JW, et al. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and risk of ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell studies [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(10):1957-1962
- [10] Hong M, Zhang M, Lu X. Nonsynonymous polymorphisms in PLA2G7 gene are associated with the risk of coronary heart disease in a southern Chinese population [J]. Mamm Genome, 2015, 26(3/4): 191-199
- [11] Joseph P, Ishai A, Mani V, et al. Short-term changes in arterial inflammation predict long-term changes in atherosclerosis progression [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(1): 141-150
- [12] Charniot JC, Khani-Bittar R, Albertini JP, et al. Interpretation of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels is influenced by cardiac disease, comorbidities, extension

- of atherosclerosis and treatments[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(1):132-138
- [13] Rubinstein A, Izkhakov E. Lipoprotein associated phospholipase A2[J]. *Harefuah*, 2011, 150(2):136-140
- [14] Jabor B, Choi H, Ruel I, et al. Lipoprotein - associated phospholipase A(2)(Lp-PLA(2)) in acute coronary syndrome; relationship with low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(12):1679-1686
- [15] Morrison M, Van Der Heijden R, Heeringa P, et al. Epicatechin attenuates atherosclerosis and exerts anti-inflammatory effects on diet-induced human-CRP and NFκB *in vivo*[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(1):149-156
- [16] Nazerian P, Morello F, Vanni S, et al. Combined use of aortic dissection detection risk score and D-dimer in the diagnostic workup of suspected acute aortic dissection [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 175(1):78-82
- [17] Lowe GD, Rumley A, McMahon AD, et al. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIIa in prediction of coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(8):1529-1534
- [18] 李明. 血清 Lp-PLA2, hs-hs-CRP 和 D-二聚体在冠心病患者冠脉病变程度中的评估价值[J]. *重庆医学*, 2015(9):1215-1217
- [19] Ge PC, Chen ZH, Pan RY, et al. Synergistic effect of lipoprotein - associated phospholipase a2 with classical risk factors on coronary heart disease: a multi-ethnic study in China[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(5):953-968
- [20] 赵娜娜, 洪梅, 鲁翔, 等. 脂蛋白磷脂酶 A2 基因 I198T 和 R92H 多态性与中国汉族人群冠心病的相关性[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2013, 33(1):73-77
- [21] 张梦遥, 洪梅, 鲁翔. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 基因 I198T 和 V279F 多态性与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(3):380-384

[收稿日期] 2017-03-22

(上接第 298 页)

- Cell Biol*, 2000, 114(4):311-321
- [6] Spanos WC, Geiger J, Anderson ME, et al. Deletion of the PDZ motif of HPV16 E6 preventing immortalization and anchorage-independent growth in human tonsil epithelial cells[J]. *Head Neck*, 2008, 30(2):139-147
- [7] Vacharaksa A, Asrani AC, Gebhard KH, et al. Oral keratinocytes support non-replicative infection and transfer of harbored HIV - 1 to permissive cells [J]. *Retrovirology*, 2008, 5(1):66
- [8] Newman CM, Dudley DM, Aliota MT, et al. Oropharyngeal mucosal transmission of Zika virus in rhesus macaques[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):169
- [9] Assadian F, Sandström K, Bondeson K, et al. Distribution and molecular characterization of human adenovirus and Epstein-Barr virus infections in tonsillar lymphocytes isolated from patients diagnosed with tonsillar diseases [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5):e0154814
- [10] He Y, Ong KC, Gao Z, et al. Tonsillar crypt epithelium is an important extra-central nervous system site for viral replication in EV71 encephalomyelitis [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(3):714-720
- [11] Xie GC, Guo NJ, Grénman R, et al. Susceptibility of human tonsillar epithelial cells to enterovirus 71 with normal cytokine response[J]. *Virology*, 2016, 494(4):108-118
- [12] 鄢慧民. 黏膜上皮细胞:病毒侵染与机体免疫的初始交汇点[J]. *生命科学*, 2016(2):248-257
- [13] Jarti T, Palomares O, Waris M, et al. Distinct regulation of tonsillar immune response in virus infection [J]. *Allergy*, 2014, 69(5):658-667
- [14] 王林林, 杜为, 张健, 等. 优化贴壁法人皮肤成纤维细胞的原代培养[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(1):124-126
- [15] Fan T, Li X, Li Y, et al. An improved method for primary culture of normal cervical epithelial cells and establishment of cell model *in vitro* with HPV-16 E6 gene by lentivirus[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 4:1-8
- [16] Schlaermann P, Toelle B, Berger H, et al. A novel human gastric primary cell culture system for modelling *Helicobacter pylori* infection *in vitro*[J]. *Gut*, 2016, 65(2):202
- [17] Kaiser A, Willer T, Steinberg P, et al. Establishment of an *in vitro* intestinal epithelial cell culture model of avian origin[J]. *Avian Dis*, 2017, 61(2):229-236
- [18] Gottipamula S, Saraswat SK, Sridhar KN. Comparative study of isolation, expansion and characterization of epithelial cells[J]. *Cytotherapy*, 2017, 19(2):263-271
- [19] 胡秀娟, 刘海兵, 贺广湘. 人鼻黏膜上皮细胞的原代培养及传代[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2017(1):28-32

[收稿日期] 2017-09-01