

桃红四物汤对巨噬细胞 TGF- β_1 和 TNF- α mRNA 转录的影响

易浪¹, 方斌², 陈鹏³, 何伟^{2*}, 陈津岩⁴

(1. 广州中医药大学临床药理研究所免疫研究室, 广州 510405;

2. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405; 3. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405;

4. 广州中医药大学核医学教研室, 广州 510405)

[摘要] 目的: 观察桃红四物汤含药血清对体外模拟骨坏死环境下的巨噬细胞的转化生长因子(TGF- β_1)和肿瘤坏死因子(TNF- α)的 mRNA 转录水平的影响。进一步明确巨噬细胞在骨坏死修复中的机制。方法: 普通级新西兰兔, 雌雄各半, 随机分为 3 组, 每日 ig 1 g·mL⁻¹ 的桃红四物汤药液, 高剂量组 15 g·kg⁻¹、低剂量组 7.5 g·kg⁻¹, 对照组 15 mL·kg⁻¹ 的生理盐水, 每日 1 次, 连续 ig 2 周。U937 经佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯(PMA)诱导后的巨噬细胞以 5 × 10⁵ 接种于 6 孔板中, 以坏死骨微粒制备模型组, 并予以 30% 的含药血清干预 48 h 后收集细胞, RT-PCR 检测各组巨噬细胞 TGF- β_1 和 TNF- α mRNA 转录水平的变化。结果: 桃红四物汤低、高剂量含药血清组 TGF- β_1 mRNA 的转录水平较空白血清组均趋呈现增高的趋势, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中低剂量为 3.366 7, 高剂量为 4.186 7; TNF- α mRNA 的转录水平较空白血清组则呈现减弱的趋势, 组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中低剂量为 1.603 3, 高剂量为 1.356 7。结论: 桃红四物汤可以提高坏死骨微粒刺激下的巨噬细胞 TGF- β_1 mRNA 水平, 降低 TNF- α mRNA 水平, 影响巨噬细胞的功能是其促进坏死骨修复的作用机制之一。

[关键词] 桃红四物汤; 巨噬细胞; 转化生长因子- β_1 ; 肿瘤坏死因子- α ; mRNA

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0178-05

Effect of Taohong Siwu Decoction on Transcription of Transforming Growth Factor- β_1 and Tumor Necrosis Factor- α of Macrophages

YI Lang¹, FANG Bin², CHEN Peng³, HE Wei^{2*}, CHEN Jin-yan⁴

(1. Department of Immunology and Molecular Biology, Institute of Clinical Pharmacology,

Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

2. First Affiliated Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

3. First School of Clinic Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China;

4. Department of Nuclear Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of serum containing Taohong Siwu decoction (TS) on transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) and tumor necrosis factor α (TNF- α) secreted by macrophages and further explore the mechanism of macrophages in promoting necrotic repair. **Method:** Conventional New Zealand rabbits, half males and half females, were randomly divided into 3 groups: control group, TS high dose group, low dose group. Within 2 weeks, the high dose group was administrated with TS 15 g·kg⁻¹ per day, the low-dose group was administrated with TS 7.5 g·kg⁻¹ per day, the control group was administrated with normal saline 15 mL·kg⁻¹ per day. Macrophages (M) were harvested after U-937 cell lines induced by phobol myristate acetate (PMA), cells were seeded in flat-bottom 6 well plates at 5 × 10⁵ cells/well. Under the stimulation condition of necrotic bone

[收稿日期] 20120814(010)

[基金项目] 广东省自然科学基金(10151040701000006);教育部博士点基金(20104425110010)

[第一作者] 易浪, 硕士, 研究实习员, 从事中药免疫药理的研究, E-mail: yilang7397212@163.com

[通讯作者] * 何伟, 博士, 教授, 从事非创伤性股骨头坏死的研究, E-mail: heweill23@21cn.com

particles, M were exposed to 30% of TS medicated serum 48 h. Then cells were collected to detect TGF- β_1 mRNA, TNF- α mRNA by reverse transcription PCR. **Result:** The production of TGF- β_1 was high-regulated by different concentration of TS compared with control group ($P < 0.05$), the transcription quantity of low-dose group was 3.366 7, the high-dose group was 4.186 7; the production of TNF- α was down-regulated by different concentration of TS compared with control group ($P < 0.05$), the transcription quantity of low-dose group was 1.603 3, the high dose group was 1.356 7. **Conclusion:** The Taohong Siwu decoction can enhance the level of TGF- β_1 and suppress the TNF- α . The Taohong Siwu decoction promote necrotic repair by affecting on the macrophages.

[**Key words**] Taohong Siwu decoction; macrophage; TGF- β_1 ; TNF- α ; mRNA

活血祛瘀法被广泛应用于激素性股骨头缺血坏死(SONFH)的治疗,大量临床实践和实验研究表明活血化瘀药可有效防治激素性股骨头缺血坏死的发生与发展,促进坏死修复,明显降低 SONFH 其塌陷的风险^[1-4]。有研究者总结了文献报道的有关中药治疗股骨头缺血性坏死的 70 个药方,804 味药物,其中活血化瘀药占 36%,由此可见活血化瘀药物在治疗股骨头缺血性坏死中的重要作用^[5]。然而,目前对活血祛瘀疗法治疗 SONFH 的研究大多建立在动物模型的体内研究上,对于如何调节参与骨坏死修复的体外细胞学研究很少。骨巨噬细胞与成骨细胞、破骨细胞一起共同参与坏死骨的修复、重建过程,并在骨重建中起着关键的纽带桥梁作用。本实验通过体外模拟骨坏死环境,观察活血祛瘀法的经典代表方剂桃红四物汤含药血清对巨噬细胞转化生长因子(TGF- β_1)和肿瘤坏死因子(TNF- α) mRNA 转录水平的影响,从分子水平进一步明确中药在骨坏死修复中的作用机制。

1 材料

1.1 动物及细胞 健康普通级新西兰兔 12 只,雌雄各半,体重(2.5 ± 0.5) kg,由广东省实验动物中心提供,在广州中医药大学第一附属医院实验动物中心饲养实验,分为生理盐水组、低剂量组和高剂量组。许可证号 SCXK(粤)2008-0002。U937 经 PMA 诱导后的巨噬细胞由本实验室提供。

1.2 试剂及仪器 细胞培养相关试剂均购自 Invitrogen 公司;总 RNA 提取试剂及 Primer Script® RT reagent Kit With DNA Eraser 试剂盒和 PCR 所需试剂均购自 TaKaRa 公司;TGF- β_1 , TNF- α , 还原磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)引物由上海生工合成;其余试剂均为国产分析纯。超净工作台、CO₂ 培养箱(日本三洋公司);低速离心机(美国 Beckman 公司);Gene Amp PCR System 2400 型 PCR 仪(美国 ABI 公司);DYY-6C 型电泳仪(北京六一仪器厂);Tanon-1600 型 UVP 成像系统(上海天能科技有限公司)。

2 方法

2.1 桃红四物汤含药血清的制备 桃仁 10 g,红花 5 g,生地黄 12 g,当归 12 g,赤芍 10 g,川芎 10 g;均购于广州中医药大学第一附属医院中药房,上述药物水煎浓缩为 1 g·mL⁻¹ 的药液。分别按高剂量(15 g·kg⁻¹)和低剂量(7.5 g·kg⁻¹)每日 1 次,对照组予以生理盐水 15 mL·kg⁻¹,连续灌胃 2 周,在末次给药 1 h 后,无菌条件下心脏取血,将所取动脉血静置 1 h 后,以 1 500 r·min⁻¹ 离心 15 min 取血清,56 °C,30 min 灭活,以 0.22 μm 滤器过滤分装后,-80 °C 保存备用。

2.2 坏死骨微粒的制备 根据文献[6]介绍的方法改进,采用冷冻冻干技术制备坏死骨微粒。C 臂监视下对激素性股骨头坏死病人(ARCO II 期,正蛙位分型 C1 型)行打压支撑植骨术,术中环钻取坏死区的死骨。将死骨置入超纯水中超生振荡清洗至颜色变白,自然干燥后放入超低温冰箱冻存 48 h;置于真空风干干燥仪至完全干燥;高速颗粒粉碎机中粉碎 5 min,收集微粒至容器中,30 万拉德(rad)⁶⁰Co 消毒备用。倒置相差显微镜及 SEM 观察骨微粒形态。使用前,取 0.5 mg 骨微粒紫外照射 30 min,加入 5 mL RPMI 1640 培养基制成混悬液。

2.3 细胞培养及分组 U937 经佛波醇肉豆蔻酸乙酸酯(PMA)诱导成为巨噬细胞后用含 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养基,置 37 °C,5% CO₂ 培养箱中培养,隔日更换 1 次培养基。待培养瓶中细胞覆盖瓶底约 80%~90%时,用 0.25% 胰酶将细胞消化下来,调整细胞密度为 5 × 10⁵ 个/mL 接种于 6 孔板中,实验分为 5 组。A:巨噬细胞组,B:巨噬细胞 + 坏死骨微粒组,C:巨噬细胞 + 坏死骨微粒 + 空白血清组(30%),D:巨噬细胞 + 坏死骨微粒 + 低剂量血清组(30%),E:巨噬细胞 + 坏死骨微粒 + 高剂量血清组(30%)。待细胞贴壁后 4 h,除 A 组外均加入上述坏死骨微粒混悬液 0.5 mL,培养过夜后待细胞生长至 80% 融合时,C,D,E 组分别加入 1 mL 空白

血清,低、高剂量桃红四物汤含药血清,每组设立 3 个复孔,继续培养 48 h。

2.4 反转录-聚合酶链反应检测巨噬细胞 TGF-β₁ 和 TNF-α mRNA 转录

①细胞总 RNA 的提取:细胞经含药血清作用 48 h 后,用 0.25% 胰酶消化,置离心管中,1 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,弃上清,加入预冷的 PBS 将细胞洗涤 3 次;每管加入 1 mL Trizol 裂解细胞,将液体转入 1.5 mL EP 管中,室温静置 5 min;每管加入 0.2 mL 氯仿,涡旋仪上剧烈振荡 15 s,室温静置 2 min,4 ℃,12 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,取上层水相至新的 EP 管中,加入 0.5 mL 预冷的异丙醇,颠倒数次,室温静置 10 min,4 ℃,12 000 r·min⁻¹ 离心 10 min;弃上清,加入 1 mL 75% 乙醇 (DEPC 水配制) 洗涤 RNA 沉淀;4 ℃,10 000 r·min⁻¹ 离心 5 min;弃去上清,将 EP 管倒置,室温干燥 10 min;每管加入 0.1% DEPC 水 20 μL 溶解 RNA 沉淀。酶标仪测定所提 RNA 的浓度和纯度,含量为 1.5 ~ 2.0 g·L⁻¹;A₂₆₀/A₂₈₀ 在 1.8 ~ 2.0 之间。

②逆转录及 PCR:以总 RNA 为模板,以 Oligo-dTPrimer 和 Random 6 mers 为引物按照 PrimerScript® RT reagent Kit With DNA Eraser 试剂盒说明书进行操作逆转录合成第一链 cDNA,用特异性引物分别扩增 TGF-β₁、TNF-α 和 GAPDH, TGF-β₁ 引物序列如下:上游 5'-A T CCCGCCACT TT CTAC-3',下游 5'-G CTCAAT CCGT TGTT CAGG-3';TNF-α 引物序列如下:上游 5'-CCTGCCCAA TCCCTTAT-3',下游 5'-CCCTAAGCCCCAATT CTCT-3';GAPDH 引物序列如下:上游 5'-GAAATCCCATCACCATCTTC-CAG-3',下游 5'-GAGCCCCAGCCTTCTCCATG-3';50 μL PCR 反应体系的组成:10 × LA PCR Buffer 5 μL (含镁离子),dNTP Mixture 8 μL,引物 1 μL,LA Taq 酶 0.5 μL,cDNA 2 μL,DEPC 处理水补至 50 μL,反应条件:94 ℃ 预变性 5 min,94 ℃ 变性 30 s,60 ℃ 退火 30 s,72 ℃ 延伸 15 s,35 个循环,72 ℃ 10 min,4 ℃ 保存产物。

③电泳与成像分析:PCR 产物用 1.5% 琼脂糖凝胶进行分离,恒压 90 V 电泳 60 min,使用 UVP 成像系统照相,仪器所带分析系统分析 TGF-β₁、TNF-α 和 GAPDH 扩增条带的灰度值,计算结果。每个样本的 TGF-β₁ mRNA 表达水平均以 TGF-β₁/GAPDH 比值表示;TNF-α mRNA 表达水平亦以 TNF-α/GAPDH 表示。

2.5 统计学处理 实验数据运用 SPSS 13.0 for windows 统计软件包处理分析,使用单因素方差分析及 LSD 检验,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 有统计

学意义。

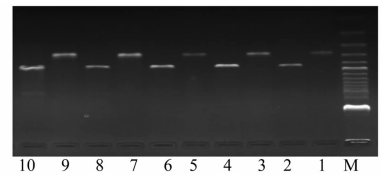
3 结果

桃红四物汤含药血清对巨噬细胞 TGF-β₁ mRNA 转录的影响 模型组与细胞对照相比,TGF-β₁ mRNA 表达水平降低,差异具有统计学意义;低、高剂量含药血清组相对于模型组而言,TGF-β₁ mRNA 表达水平升高,差异具有统计学意义,且高剂量含药血清组 TGF-β₁ mRNA 表达水平的升高较低剂量组明显 (见表 1,图 1)。

表 1 桃红四物汤对巨噬细胞 TGF-β₁ mRNA, TNF-α mRNA 相对表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	TNF-α mRNA	TGF-β ₁ mRNA
细胞对照	1.117 ± 0.121	3.973 ± 0.170
模型	2.647 ± 0.104 ¹⁾	1.943 ± 0.097 ¹⁾
空白血清	2.753 ± 0.081	2.053 ± 0.095
桃红四物汤 7.5 g·kg ⁻¹ 血清	1.603 ± 0.092 ²⁾	3.367 ± 0.152 ²⁾
桃红四物汤 15 g·kg ⁻¹ 血清	1.357 ± 0.088 ³⁾	4.187 ± 0.096 ³⁾

注:与细胞对照组相比¹⁾ $P < 0.05$;与空白血清组相比²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。



M. DNA Marker;1,2. 空白细胞组;3,4. 模型组;
5,6. 空白血清组;7,8. 桃红四物汤 7.5 g·kg⁻¹ 血清组;
9,10. 桃红四物汤 15 g·kg⁻¹ 血清组;
奇数为 GAPDH,偶数为检测基因 (图 2 同)

图 1 桃红四物汤干预下巨噬细胞 TGF-β₁ mRNA 表达

模型组与空白对照组相比,TNF-α mRNA 表达水平升高,差异具有统计学意义;低、高剂量含药血清组相对于模型组而言,TNF-α mRNA 表达水平降低,差异具有统计学意义,且高剂量含药血清组 TNF-α mRNA 表达水平的降低较低剂量组明显 (见表 1,图 2)。

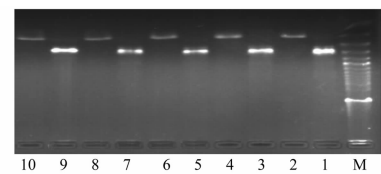


图 2 桃红四物汤干预下巨噬细胞 TNF-α mRNA 表达

4 讨论

骨骼系统与免疫系统之间的关系十分密切,Arren 等学者最早提出“骨免疫系统”的概念^[7-9]。正常情况下,骨和免疫系统是双向共荣的模式;病理

状态下,免疫系统出现异常可引起成骨细胞介导的骨形成和破骨细胞介导的骨破坏之间的动态失衡,从而对骨代谢及骨基质产生影响^[10]。巨噬细胞是免疫系统家族中的重要成员,广泛存在于机体各组织中,骨组织中的巨噬细胞与骨吸收的破骨细胞关系密切,通常被认为是体外破骨细胞的前体,在病理情况下常可直接或间接的引起破骨作用。体外实验中已表明,巨噬细胞能明显地促进成骨细胞的矿化作用^[11],它可能直接引起基质沉积,并在骨的碱性多细胞单位结束阶段终止成骨细胞矿化。由于对成骨、破骨作用的双向调节,可以认为骨巨噬细胞在骨免疫系统中发挥重要作用,是骨重建循环中的偶联细胞。巨噬细胞是一种分泌型细胞,病理状态下可识别不同的刺激物,释放出一系列不同浓度的细胞因子以达到对抗炎症反应、限制组织损伤。促进损伤修复的目的^[12-14]。

巨噬细胞可分泌 TNF- α , IL-1, IL-6 等炎症细胞因子以及组织塑形及血管生成的调节因子包括转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等^[15]。在坏死骨微粒的刺激下,巨噬细胞被激活从而释放出上述诸多因子。TNF 是介导多向性炎症反应和免疫调节反应的重要细胞因子之一,具有广泛的生物学活性。其中,TNF- α 可激活多型核细胞,刺激滑膜细胞的 PEG₂ 产生,增加骨、软骨的破坏;此外 TNF- α 能诱导其他细胞炎症因子,包括 IL-1、单核粒细胞刺激因子的产生 (M-CSF),而 IL-1 亦能提高 TNF- α 的活性,进一步加速组织的损伤。通过研究我们发现,坏死骨微粒刺激下的巨噬细胞的 TNF- α mRNA 水平升高,说明有炎症反应的发生。桃红四物汤含药血清干预下的巨噬细胞的 TNF- α mRNA 转录较空白血清组均降低,说明桃红四物汤对炎症反应有一定的抑制作用。

TGF- β_1 是肌肉骨骼与免疫系统中一组功能广泛的多肽生长因子,在骨的发生、发展和修复过程中有重要作用。TGF- β_1 具有多重生物学效应,不仅是调控间充质干细胞增殖和定向分化为成骨细胞的首选生长因子之一,而且可抑制多种炎症介质的生物学活性,是修复骨缺损的首选因子^[16-18]。骨缺血坏死后随着机体对坏死区修复的激活,修复细胞产生 TGF- β_1 的量逐渐增多。本研究对坏死骨微粒刺激下的巨噬细胞用桃红四物汤含药血清干预后发现,低剂量和高剂量含药血清与空白血清组相比均能增高 TGF- β_1 的转录水平,促进巨噬细胞 TGF- β_1 的

表达。

总之,TNF- α 等炎症因子能引起巨噬细胞介导的组织损伤,同时 TGF- β_1 等能拮抗炎性因子的反应,激发组织修复,对组织重塑起到重要作用^[19]。本研究通过对坏死骨微粒刺激下的巨噬细胞用桃红四物汤含药血清干预后发现,低剂量和高剂量含药血清均能增高 TGF- β_1 的转录水平,降低 TNF- α 的转录水平,本研究通过桃红四物汤对坏死骨微粒刺激下的巨噬细胞的影响揭示桃红四物汤促进坏死骨修复的作用机制。

[参考文献]

- [1] 徐传毅,黄涛. 从血瘀论治激素性股骨头坏死的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2000,8(4):10.
- [2] 齐振熙,康靖东,李树强. 桃红四物汤对激素性股骨头缺血坏死模型鼠 TGF- β_1 mRNA 转录的影响[J]. 福建中医学院学报,2009,19(1):40.
- [3] 杨东霞,曲凡,马文光,等. 活血化瘀法对子宫内膜异位症模型鼠 E₂、P、VEGF 的影响[J]. 成都中医药大学学报,2006,29(2):28.
- [4] 史风雷,任丽霞,孙升云,等. 复方丹参注射液预防激素性股骨头坏死的初步研究[J]. 中医正骨,2000,14(4):3.
- [5] 孙文山. 股骨头缺血性坏死治疗常用药及组方规律探析[J]. 中医正骨,2003,15(4):59.
- [6] Yao Jun, Lu shibi, Peng Jiang. Preparation of articular cartilage extracellular matrix derived oriented scaffold for cartilage tissue engineering[J]. J Tissue Eng,2009, 13(3):68.
- [7] Joseph R, Yongwon Choi. Bone versus immune system [J]. Nature, 2000, 408(6812):535.
- [8] Lars E Theill, William J Boyle, Josef M Peuninger. RANK-L and RANK: T cells, bone loss and mammalian evolution[J]. Annu Rev Immunol,2002,20:795.
- [9] Grcevic Danka, Katavic Vedran, Ivan Kresimir Lukic, et al. Cellular and molecular interactions between immune system and bone [J]. Croat Med J,2001,42(4):384.
- [10] Goldring S R. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis [J]. Rheumatology (Oxford Journals), 2003, 42(Suppl 2):ii11.
- [11] Chang M K, Raggatt L J, Alexander K A, et al. Osteal tissue macrophages are intercalated throughout human and mouse bone lining tissues and regulate osteoblast function *in vitro* and *in vivo*[J]. J Immunol, 2008, 181(2):1232.

导痰汤对人脐静脉内皮细胞 细胞间黏附分子 1 和 p53 表达的影响

陈文强, 王玉来*

(北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

[摘要] 目的:通过研究导痰汤干预细胞间黏附分子 1(ICAM-1)与 p53 的表达,分析导痰汤治疗动脉粥样硬化的机制。
方法:人脐静脉内皮细胞(HUVEC),传代培养 1~3 代用于实验。含药血清的制备为将导痰汤按照 $0.9 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量给 SD 大鼠 ig 10 d 后,经腹主动脉采血,分离血清。实验共分 7 组:正常 HUVEC 为空白对照组,不含药血清处理 HUVEC 为空白血清对照组,肿瘤坏死因子 α (TNF- α , $200 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$) 预处理 HUVEC 为 TNF- α 诱导组,先采用 5% ($0.015 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 10% ($0.03 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$), 20% ($0.06 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 含药血清预处理 HUVEC,再与 TNF- α 共培养为 5%, 10%, 20% 导痰汤组,使用 p53 特异性阻滞剂 PFT- α ($0.009 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 处理 HUVEC 为 PFT- α 阻滞组。通过 PCR 和 Western blot 等方法,观察导痰汤对 TNF- α 刺激脐静脉内皮细胞培养内皮细胞 ICAM-1 mRNA 的表达和 p53 表达的影响。**结果:**①TNF- α 诱导组 ICAM-1 mRNA 和 p53 mRNA 的表达显著高于正常对照组和导痰汤对照组 ($P < 0.01$);使用导痰汤含药血清或 PFT- α 处理后,ICAM-1 和 p53 mRNA 的表达显著下降 ($P < 0.05$);②TNF- α 诱导组 ICAM-1 与 p53 蛋白显著高于正常对照组和导痰汤对照组 ($P < 0.01$)。使用导痰汤含药血清或 PFT- α 处理后,ICAM-1 与 p53 表达显著下降 ($P < 0.05$);③p53 mRNA 与 ICAM-1 mRNA 表达水平呈显著正相关 ($r = 0.981$, $P < 0.01$);p53 活性与 ICAM-1 水平呈显著正相关 ($r = 0.854$, $P < 0.01$)。**结论:**导痰汤可以通过调节 p53 表达而抑制 TNF- α 刺激所致的脐静脉内皮细胞 ICAM-1 mRNA 的表达,故能起到治疗动脉粥样硬化的作用。

[关键词] 脐静脉内皮细胞; 细胞间黏附分子 1; p53; 导痰汤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)02-0182-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20121107.1147.001.html>

[网络出版时间] 2012-11-7 11:47

[收稿日期] 20120716(015)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30801481);北京市中医药科技项目(JJ 2009-037)

[第一作者] 陈文强,北京中医药大学 2010 级在读博士研究生, Tel:010-83198327, E-mail:chenwenqiang@xwh.ccmu.edu.cn

[通讯作者] * 王玉来,教授,从事中医脑病学研究, Tel:010-67689749, E-mail:wangyulai99@sina.com

- [12] Chris A Mares, Jyotika Sharma, Qun Li, et al. Defect in efferocytosis leads to alternative activation of macrophages in Francisella infections[J]. Immunol Cell Biol, 2011, 89: 167.
- [13] Martinez F O, Sica A, Mantovani A, et al. Macrophage activation and polarization [J]. Front Biosci, 2008, 13:453.
- [14] Mosser D M, Edwards J P. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. Nat Rev Immunol, 2008, 8: 958.
- [15] Debra L, Vasanthi R, Carol R, et al. Gardner macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction[J]. Pharmacol Toxicol, 2011, 51:267.
- [16] Takezawa T. A strategy for the development of tissue engineering scaffolds that regulate cell behavior [J]. Biomaterials, 2003, 24(13):2267.
- [17] Julie A Jadowiec, Ayse B Celil, Jeffrey O Hollinger. Bone tissue engineering: recent advances and promising therapeutic agents [J]. Expert Opin Biol Ther, 2003, 3(3): 409.
- [18] Larry L, Hench, Julia M, et al. Third-generation biomedical material [J]. Science, 2002, 295(6): 1014.
- [19] Debra L Laskin, Vasanthi R Sunil, Carol R Gardner, et al. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2011, 51:267.

[责任编辑 聂淑琴]