

【文献综述】

金鑫 张红

1.2 目前治疗存在的问题

自 2000 年以来,结合维替泊芬的光动力学疗法 (photodynamic therapy, PDT) 应用于临床,它利用与 CNV 内皮细胞特异结合的光敏剂,受一定波长光照射激活光敏剂,产生氧化反应,杀伤内皮细胞,破坏 CNV 以达到治疗目的。但 PDT 治疗仍有复发的可能,尚有待临床长期随访、观察^[5]。

自2004年以来经瞳孔温热疗法(transpupillary thermotherapy, TTT)由于对组织特别是神经上皮组织损伤轻而被应用于AMD的治疗。但TTT是一种非特异性的治疗,它除了作用于病变组织本身,对病变周围的组织也可以造成一定的副损伤^[6]。

自从VEGF在血管新生中的重要作用被确定后,抗-VEGF药物治疗AMD已经取得了显著的效果。主要用于眼科的抗VEGF抗体有贝伐单抗和兰尼单抗,玻璃体内注射上述两种药物抑制了新生血管的继续形成及渗漏。然而,由于抗-VEGF药物半衰期短,需要反复经玻璃体内注射,容易引起眼内炎、伤口不愈合、出血、感染等并发症,且价格昂贵使其推广受到了阻碍。寻找AMD新的治疗靶点仍是目前研究的热点。

2 MicroRNA

2.1 MicroRNA的作用机制 MicroRNA是一组包含21~25个核苷酸单链的保守的、非编码小RNA,通过碱基配对与mRNA分子的3'端非翻译区相结合来抑制靶基因转录后表达。目前发现近700个microRNA在人类基因组中表达^[7]。MicroRNA的发现彻底改变了细胞生物学领域,并且改变了人们对基因和蛋白之间表达呈线性关系的普遍看法^[8]。1993年研究人员发现,microRNA被证明对许多疾病的发展过程有帮助,如病理性血管生成,氧化应激和炎症的发病机制,并且已经成为治疗研究的焦点^[9]。一种microRNA可以调控多种mRNA,而一种mRNA也可以受多种microRNA调控,这导致基因表达的多调控。越来越多的证据表明,microRNA是肿瘤和心血管疾病发生的重要调节器^[10]。

2.2 MicroRNA在眼部的表达及作用 MicroRNA的异常表达与眼部疾病发生、发展及预后也可能存在着密切的联系^[11]。同时,调节内皮细胞功能和血管生成的几个特定的microRNA已经被证实。其中,Let7-F、miR-27b和miR-130a中被确定为促血管生成的microRNA。相反,miR-221和miR-222通过靶向作用于干细胞因子受体c-kit和间接调节内皮的一氧化氮合酶表达抑制内皮细胞的迁移、增殖和体外新生血管的生成。此外,一些microRNA参与肿瘤血管发生,如miR-17-92基因簇和miR-378。早期的研究也表明特定microRNA(例如miR-155、miR-21和miR-126)参与血管的炎症疾病。识别microRNA与他们各自的目标基因可能提供治疗血管疾病如动脉粥样硬化的新的治疗策略,减轻或抑制局部缺血后新生血管形成和延缓肿瘤的进展^[12]。因此,microRNA对AMD的发生发展也可能有重要的调节作用。

3 MicroRNA和AMD

最新研究显示,microRNA参与氧化应激反应、

新生血管生成、免疫反应与炎症反应等病理过程的调控。以上病理过程在AMD发病机制中有重要作用,所以microRNA和AMD的发病机制之间可能存在密切关系。

3.1 MicroRNA与氧化应激 氧化应激反应与AMD的病理过程存在着一定程度的联系,流行病学调查表明吸烟与年龄是AMD发生的主要危险因素,并且抗氧化治疗如维生素C、氧化锌可以减少脂质沉着、地图样萎缩及CNV的发生^[13]。氧化应激通常指高活性分子氧自由基(oxygen radicals, ROS)及氮自由基产生增多,导致组织细胞损伤。视网膜是代谢旺盛的组织,耗氧量高,使其成为产生ROS的场所。视网膜对氧化损伤的易感性使ROS在视网膜堆积,随着ROS的增加,其对AMD的影响随年龄逐渐加深。随着年龄增长,氧化损伤逐渐增加。

Lin等^[14]证明miR-23a是miR-23~27~24簇的成员,在AMD患者的RPE细胞中表达下调。miR-23a在氧化应激诱导的RPE细胞凋亡的过程中具有保护作用;miR-23a在低浓度的H₂O₂刺激下表达上调,而在较高H₂O₂浓度时表达下调。过表达的miR-23a抑制了H₂O₂诱导的RPE细胞的凋亡,但在生理条件下对细胞的活力没有影响。其他与氧化应激反应有关的microRNA还有miR-144和miR-210。Sangokoya等^[15]研究表明,miR-144可以调节氧化应激反应的耐受性。Mutharasan等^[16]表明缺氧诱导的miR-210在不同类型的细胞和氧条件下可增强或抑制ROS的产生。在缺氧后氧损伤的心肌细胞中,miR-210过表达抑制了活性氧的产生和细胞凋亡。但这些microRNA与AMD的关系仍有待证实。

3.2 MicroRNA与新生血管 湿性AMD的发病机制为脉络膜病理性血管的生成,调控新生血管形成的诱生物与调控新生血管形成的抑制物的平衡失调。这些因素可诱发CNV的生成^[17]。现研究清楚的调控新生血管形成的诱生物有VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、白细胞介素-8等。调控新生血管形成的抑制物有肝素、透明质酸、 β -转化生长因子、肿瘤坏死因子等。VEGF是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,具有促进内皮细胞增殖、提高血管通透性等生物学作用。抗新生血管治疗已经成为公认的治疗湿性AMD的有效的手段,抗-VEGF的药物如贝伐单抗、雷珠单抗已经被美国FDA批准用于减缓CNV的进展及在一定程度上改善AMD患者视力^[18]。其他如RPE细胞凋亡、缺氧和炎性反应也是促血管生成的因素。

越来越多的研究发现,microRNA在血管生成中起着重要的作用。许多microRNA参与了肿瘤的新生血管生成过程,例如miR-21、miR-132、miR-296、miR-378和miR-519c等^[19-21]。这些microRNA对AMD的形成发展也可能有重要作用。miR-126在内

皮细胞中高度表达,它可以调控内皮细胞对 VEGF 的反应。miR-126 可负向调控 SPRED1 基因和磷酸肌醇-3 激酶调控亚单位 2 (PIK3R2) 的表达。已确定 VEGF 可以通过细胞外调节蛋白激酶及蛋白激酶 B 信号通路传递信号,SPRED1 和 PIK3R2 是此通路的负向调控因子,miR-126 有可能是通过 SPRED1 和 PIK3R2 对 VEGF 信号转导的负向作用来促进内皮细胞的血管生成。此外,miR-126 还可以通过调节在血管炎症反应中起重要作用的黏附分子 VCAM-1 来调节炎症反应^[22]。Wang 等^[23]研究证明,miR-126 可以通过促进 MAPK 和 PI3K 信号通路而使新生血管的生成增加,抑制 miR-126 表达的新生小鼠视网膜血管的生成受到了抑制^[24]。

Zhou 等^[25]发现肌动蛋白细胞骨架参与细胞运动和分裂过程,对血管的生成具有重要的作用。内皮细胞中 miR-24 的过表达抑制了压力纤维和片状伪足的形成,从而抑制了肌动蛋白细胞骨架的形成,抑制了血管内皮细胞的迁移、增殖及新生血管的形成。由于 AMD 脉络膜血管新生过程中也涉及内皮细胞的增殖、迁移等病理过程,miR-24 也可能在湿性 AMD 中发挥重要作用。Grundmann 等^[26]研究证明 miR-100 调节血管平滑肌细胞的增殖、管腔形成及内皮细胞的迁移。近期研究表明,在激光诱导的 CNV 小鼠模型中视网膜/脉络膜 miR-23 ~ 27 ~ 24 簇上调,更重要的是,抑制 miR-23 ~ 27 ~ 24 簇成员中 miR-23 和 miR-27 的表达可以使激光诱导的 CNV 减少一半,这表明这些 microRNA 可能具有治疗新生血管性 AMD 的潜力^[27]。过表达 miR-21、miR-31 和 miR-150 也可以抑制激光诱导的 CNV 的形成^[28]。

3.3 MicroRNA 与免疫炎症反应 在干性和湿性 AMD 中,都有免疫系统的参与。RPE 细胞属于非分裂系的细胞,对视网膜和视功能的维护起着重要的作用。RPE 细胞功能发生障碍时,其代谢产物由于排除障碍而沉积在 RPE 细胞基底膜下,形成玻璃膜疣。这些代谢产物成为局部的炎症刺激,使 RPE 细胞发生变性;还可以刺激分泌细胞因子吸引巨噬细胞、免疫相关因子启动新生血管生成过程^[29]。RPE 与基底膜完整性破坏可能导致补体系统的活化,随后进入慢性炎症阶段。而补体系统的激活也会引起膜攻击复合物的产生,导致细胞裂解和炎症应答。趋化因子的释放和产生^[30]。Yates 等^[31]证实补体旁路调节器(H 因子)及补体途径蛋白(补体成分 C₂、C₃ 和 B 因子)在基因编码中的突变和多态性也与 AMD 的发生相关。

在 AMD 中直接调控免疫系统和炎症反应的 microRNA 还没有被证实,然而越来越多的 microRNA 被证实参与免疫和炎症反应。miR-146a 可以调控脂多糖和炎性细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α ,从而引起 IL-6 和 IL-8 的表达下降^[32]。miR-155 在巨噬细胞中也可以调控 LPS 或氧化低密度脂蛋白;抑制巨噬细胞中

miR-155 后可以促进细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 的释放^[33-34]。miR-146a 和 miR-155 在 AMD 中的表达及具体作用机制还不明了。

4 展望

AMD 是重要的致盲眼病,目前的治疗方法仍存在一定程度的缺点,寻找新的治疗靶点将有可能改善对此类疾病的治疗。虽然 microRNA 在 AMD 发病中作用的研究仍然处在起步阶段,但是许多 microRNA 已经表现出了其在 AMD 治疗中潜在的可能性。但 microRNA 在 AMD 中的具体作用机制及治疗措施仍需大量的研究加以验证。

参考文献

- 1 Friedman DS, O' Colmain BJ, Munoz B, Tomanov SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States [J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122 (4): 564-572.
- 2 Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog [J]. Retin Eye Res*, 2009, 28 (1): 1-18.
- 3 Parmeggiani F, Romano MR, Costagliola C, Semeraro F, Incorvicia C, D' Angelo S, et al. Mechanism of inflammation in age-related macular degeneration [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 546786.
- 4 Newman AM, Gallo NB, Hancox LS, Miller NJ, Radeke CM, Maloney MA, et al. Systems-level analysis of age-related macular degeneration reveals global biomarkers and phenotype-specific functional networks [J]. *Genome Med*, 2012, 4 (2): 16.
- 5 Blumenkranz MS, Woodburn K, Miller JW, Slakter JS, Gragoudas ES, Miller JW, et al. Photodynamic therapy of ocular diseases [M]. Philadelphia: Lippincott, Williams Wilkins, 2004: 239-248.
- 6 Odergren A, Alvgren PV, Seregard S, Kvant A. A prospective randomised study on low-dose transpupillary thermotherapy versus photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration [J]. *Br J Ophthalmol*, 2008, 92 (7): 757-761.
- 7 Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. *Cell*, 2005, 120 (1): 15-20.
- 8 Ceman S, Saugstad J. MicroRNAs: Meta-controllers of gene expression in synaptic activity emerge as genetic and diagnostic markers of human disease Published in final edited form as [J]. *Pharmacol Ther*, 2011, 130 (1): 26-37.
- 9 Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A, Persson R, Lindow M, Munk ME, et al. Therapeutic silencing of microRNA-122 in primates with chronic hepatitis C virus infection [J]. *Science*, 2010, 327 (5962): 198-201.
- 10 van Rooij E, Marshall WS, Eric N. Olson toward microRNA-based therapeutics for heart disease-the sense in antisense [J]. *Circ Res*, 2008, 103 (9): 919-928.
- 11 Shen JK, Yang XR, Xie B, Chen YJ, Swaim M. MicroRNAs regulate ocular neovascularization [J]. *Mol Ther*, 2008, 16 (7): 1208-1216.
- 12 Urbich C, Kuehnbacher A, Dimmeler S. Role of microRNAs in vascular diseases, inflammation, and angiogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79 (6): 581-588.
- 13 van de Ven JP, Smailhodzic D, Boon CJ, Fauser S, Groenewoud JM, Chong NV, et al. Association analysis genetic and environmental risk factors in the cuticular drusen subtype age-related macular degeneration [J]. *Mol Vis*, 2012, 18 (17): 2271-2278.
- 14 Lin H, Qian J, Castillo AC, Long B, Keyes KT, Chen G et al. Effect of miR-23 on oxidant-induced injury in human retinal pigment epithelial cells. *Invest [J]. Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52 (9): 6308-6314.
- 15 Sangokoya C, Telen MJ, Chi JT. microRNA miR-144 modulates oxidative stress tolerance and associates with anemia severity in sickle cell disease [J]. *Blood*, 2010, 116 (20): 4338-4348.

- 7 Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, *et al.* High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome[J]. *Ophthalmology*, 1999, 106(5): 1009-1012.
- 8 Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Wilson M, Lin MC. Normal tension glaucoma in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome[J]. *Glaucoma*, 2011, 20(9): 553-558.
- 9 Muniesa M, Sanchez-de-la-Torre M, Huerva V, Lumbierres M, Barbe F. Floppy eyelid syndrome as an indicator of the presence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnea[J]. *Glaucoma*, 2014, 23(1): e81-85.
- 10 Lin CC, Hu CC, Ho JD, Chiu HW, Lin HC. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma: a population-based matched-cohort study[J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(8): 1559-1564.
- 11 Moqimi S, Ahmadrabi A, Sotoodeh H, Sadeqnia K, Maqhsoudipour M, Fakhraie G, *et al.* Retinal nerve fiber thickness is reduced in sleep apnea syndrome[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(1): 53-57.
- 12 Faridi O, Park SC, Liebmann JM, Ritch R. Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome[J]. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2012, 40(4): 408-419.
- 13 Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte JC, Kulik JF, Rouland JF, *et al.* High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma[J]. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000, 78(6): 638-641.
- 14 Geyer O, Cohen N, Segev E, Rath EZ, Melamud L, Peled R, *et al.* The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population[J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 136(6): 1093-1096.
- 15 Girkin CA, McGwin G Jr, McNeal SF, Owsley C. Is there an association between pre-existing sleep apnoea and the development of glaucoma[J]? *Br J Ophthalmol*, 2006, 90(6): 679-681.
- 16 Tsang CS, Chong SL, Ho CK, Li MF. Moderate to severe obstructive sleep apnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect[J]. *Eye*, 2006, 20(1): 38-42.
- 17 Mojon DS, Mathis J, Zulauf M, Koerner F, Hess CW. Optic neuropathy associated with sleep apnea syndrome[J]. *Ophthalmology*, 1998, 105(5): 874-877.
- 18 Kargi SH, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH, *et al.* Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome[J]. *Eye*, 2005, 19(5): 575-579.
- 19 Lin PW, Friedman M, Lin HC, Chang HW, Pulver TM, Chin CH. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2011, 249(4): 585-593.
- 20 Robert TV, Hodge C, Graham SL, Burlutsky G. Prevalences of nocturnal oxygen desaturation and self-reported sleep-disordered breathing in glaucoma[J]. *Glaucoma*, 2009, 18(2): 114-118.
- 21 Stein JD, Kim DS, Mundy KM, Talwar N, Nan B, Chervin RD, *et al.* The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 152(6): 989-998.
- 22 Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders[J]. *Am J Ophthalmol*, 1994, 117(5): 603-624.
- 23 Shiba T, Takahashi M, Hori Y, Saishin Y, Sato Y, Maeno T. Relationship between sleep-disordered breathing and iris and/or angle neovascularization in proliferative diabetic retinopathy cases[J]. *Am J Ophthalmol*, 2011, 151(4): 604-609.
- 24 Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenteld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep in the systemic circulation[J]. *Hbora*, 2006, 61(6): 491-495.
- 25 Flammer J, Orgul S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, *et al.* The impact of ocular blood flow in glaucoma[J]. *Prof Retin Eye Res*, 2002, 21(4): 359-393.
- 26 Baguet JP, Pepin JL, Hammer L, Levy P, Mallion JM. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Rev Med Interne*, 2003, 24(8): 530-537.
- 27 张兰兰, 宋璐, 范艳峰, 王蓓. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的眼血流变化[J]. 中华眼科杂志, 2012, 48(7): 631-636.
- 28 Yamazaki Y, Drance SM. The relationship between progression of visual field defects and retrobulbar circulation in patients with glaucoma[J]. *Am J Ophthalmol*, 1997, 124(3): 287-295.
- 29 赵春梅, 喻昌利, 张云玲, 刘湘云, 刘立杰. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者眼压的变化观察[J]. 中国综合临床, 2013, 29(1): 48-53.
- 30 Kiekens S, Veva De Groot, Coeckelberg T, Tassignon MJ, van de Heyning P, Wilfried De Backer, *et al.* Continuous positive airway pressure therapy is associated with an increase in intraocular pressure in obstructive sleep apnea[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008, 49(3): 934-940.

(上接第 789 页)

- 16 Mutharasan RK, Nagpal V, Ichikawa Y, Ardehali H. MicroRNA-210 is upregulated in hypoxic cardiomyocytes through Akt-and p53-dependent pathways and exerts cytoprotective effects[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): H1519-H1530.
- 17 Wang SS, Koster KM, He YG, Zhou QB. miRNAs as potential therapeutic targets for age-related macular degeneration. Published in final edited form as [J]. *Future Med Chem*, 2012, 4(3): 277-287.
- 18 Brown DM, Kaiser PK, Michels M. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(14): 1432-1444.
- 19 Anand S, Majeti BK, Acevedo LM, Murphy EA, Mukthavaram R, Schepke L, *et al.* MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis[J]. *Nat Med*, 2010, 16(8): 909-914.
- 20 Würdinger T, Tannous BA, Saydam O, Skog J, Grau S, Soutschek J, *et al.* miR-296 regulates growth factor receptor overexpression in angiogenic endothelial cells[J]. *Cancer Cell*, 2008, 14(5): 382-393.
- 21 Cha ST, Chen PS, Johansson G, Chu CY, Wang MY, Jeng YM, *et al.* MicroRNA-519c suppresses hypoxia-inducible factor-1 α expression and tumor angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(7): 2675-2685.
- 22 Fish JE, Santoro MM, Morton SU, Yu S, Yeh RF, Wythe JD, *et al.* miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity[J]. *Dev Cell*, 2008, 15: 272-284.
- 23 Wang S, Aurora AB, Johnson BA, Qi X, McAnally J, Hill JA, *et al.* The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis[J]. *Dev Cell*, 2008, 15(2): 261-271.
- 24 Kuhnert F, Mancuso MR, Hampton J, Stankunas K, Asano T, Chen CZ, *et al.* Attribution of vascular phenotypes of the murine Egr1 locus to the microRNA miR-126[J]. *Development*, 2010, 135(24): 3989-3993.
- 25 Zhou Q, Anderson C, Zhang H, Li X, Inglis F, Jayagopal A, *et al.* Repression of choroidal neovascularization through actin cytoskeleton pathways by microRNA-24[J]. *Mol Ther*, 2014, 22(2): 378-379.
- 26 Grundmann S, Hans FP, Kinniry S, Heinke J, Helbing T, Bluhm F, *et al.* MicroRNA-100 regulates neovascularization by suppression of mammalian target of rapamycin in endothelial and vascular smooth muscle cells[J]. *Circulation*, 2011, 123(9): 999-1009.
- 27 Zhou Q, Gallagher R, Ufret-Vincenty R, Li X, Olson EN, Wang S, *et al.* Regulation of angiogenesis and choroidal neovascularization by members of microRNA-23 ~ 27 ~ 24 clusters[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(20): 8287-8292.
- 28 Sabatell C, Malvaux L, Bovy N, Deroanne C, Lambert V, Gonzalez ML, *et al.* MicroRNA-21 exhibits antiangiogenic function by targeting RhoB expression in endothelial cells[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(2): e16979.
- 29 Murinello S, Mullins RF, Lotery JA, Perry VH, Teeling JL. Fc γ receptor upregulation is associated with immune-complex inflammation in the mouse retina and early age-related macular degeneration[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(1): 247-258.
- 30 段东印. 炎症因子和自由基在诱导缺氧缺血性脑损伤新生大鼠神经细胞凋亡中的作用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(23): 1825-1827.
- 31 Yates JR, Sepp T, Matharu BK. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration[J]. *N Engl J Med*, 2009, 357(6): 553-561.
- 32 Bhaumik D, Scott GK, Schokrpur S, Patil CK, Orjalo AV, Rodier F, *et al.* MicroRNAs miR-146a/b negatively modulate the senescence-associated inflammatory mediators IL-6 and IL-8[J]. *Ageing*, 2009, 1(4): 402-411.
- 33 Huang RS, Hu GQ, Lin B, Lin ZY, Sun CC. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages[J]. *J Investing Med*, 2010, 58(8): 961-967.
- 34 李明瑛, 王和林, 席秀娥, 王霞, 崔俊伟. 肿瘤坏死因子- α 、腺苷脱氨酶同工酶、干扰素- γ 及白介素-10 对结核性胸腔积液的诊断意义[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(2): 107-110.