

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00955

炎症诱导性早产小鼠血淋巴细胞 CD86 和 CD69 分析

李莉平*, 康佳丽, 冯淑瑜, 雷蔚华

广州市第一人民医院妇产科, 广州 510180

[摘要] **目的** 分析小鼠血共刺激分子 CD86 和各淋巴细胞亚群活化分子 CD69 的表达, 探讨 Toll 样受体 4 (TLR4) 在脂多糖 (LPS) 诱发的早产中的作用。 **方法** 在预先阻断 TLR4 或不阻断 TLR4 的条件下, 腹腔注射 LPS 建立小鼠炎症诱导性早产模型, 计算各组 (LPS 组、抗 TLR4 组和对照组) 的早产率和死胎率。应用流式细胞仪检测血 CD45⁺ CD86⁺、CD3⁺ CD69⁺、CD19⁺ CD69⁺ 和 CD49b⁺ CD69⁺ 细胞的百分率。 **结果** LPS 组的早产率 [50.0% (8/16)] 和死胎率 [11.0% (9/82)] 均高于对照组 [0 (0/16), 3.1% (5/163), $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$], 抗 TLR4 组的早产率 [6.3% (1/16)] 和死胎率 [3.9% (6/154)] 均低于 LPS 组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。预先阻断 TLR4 明显抑制 LPS 所致的血 CD45⁺ CD86⁺、CD3⁺ CD69⁺ 和 CD49b⁺ CD69⁺ 细胞水平的升高 (P 均 < 0.01)。 **结论** LPS 与其特异性受体 TLR4 作用, 触发 CD86⁺ 树突状细胞的活化和动员, 导致 T 细胞和 NK 细胞等淋巴细胞亚群的激活, 在早产的发生中具有重要作用。

[关键词] 早产; 脂多糖类; Toll 样受体 4; CD86; CD69; 淋巴细胞

[中图分类号] R 714.21 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)09-0955-04

Analysis of CD86 and CD69 expression on blood lymphocytes in inflammation-induced premature mice

LI Li-ping*, KANG Jia-li, FENG Shu-yu, LEI Wei-hua

Department of Obstetrics and Gynecology, First People's Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510180, Guangdong, China

[Abstract] **Objective** To investigate the role of Toll-like receptor 4 (TLR4) in lipopolysaccharide (LPS)-induced preterm delivery by analyzing the CD86 and CD69 expression in lymphocyte subgroups of mice. **Methods** LPS was administered intraperitoneally to establish a mouse model of preterm delivery, with or without TLR4 blockade. The incidences of preterm delivery and fetal death were calculated in each group (LPS group, TLR4 blockade group, and control group). The percentages of blood CD45⁺ CD86⁺, CD3⁺ CD69⁺, CD19⁺ CD69⁺ and CD49b⁺ CD69⁺ subsets were measured by flow cytometry. **Results** The incidences of preterm delivery and fetal death in LPS group were significantly higher than those in the control group (50.0% [8/16] vs 0 [0/16]; 11.0% [9/82] vs 3.1% [5/163], $P < 0.01$ or 0.05). The incidences of preterm delivery (6.3% [1/16]) and fetal death (3.9% [6/154]) in the TLR4 blockade group were significantly lower than those in the LPS group ($P < 0.01$ or 0.05). TLR4 blockade almost completely abrogated LPS-induced increase of CD45⁺ CD86⁺, CD3⁺ CD69⁺ and CD49b⁺ CD69⁺ cell proportions ($P < 0.01$). **Conclusion** Interaction between LPS and its receptor TLR4 triggers the mobilization of CD86⁺ dendritic cells, which subsequently activates blood T cells and NK cells and plays an important role in preterm delivery.

[Key words] premature birth; lipopolysaccharides; Toll-like receptor 4; CD86; CD69; lymphocytes

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(9):955-958]

近年来, 尽管在提高早产儿生存率方面取得重大进展, 但早产依然会导致约 70% 的新生儿死亡及 75% 的新生儿患病^[1], 并且早产的发生率仍在进一步上升^[2]。早产最常见的原因是感染, 30% 的自发性早产与宫内感染或组织学证实的绒毛膜羊膜炎相关, 约

50% 的早产和胎膜早破存在羊膜腔内炎症^[3]。

广谱抗生素的应用能延长早产的潜伏期, 降低呼吸窘迫综合征、早期败血症、严重的心室内出血、严重的坏死性小肠结肠炎的发生, 但并不能降低早产的发生率^[4]。目前, 感染所致的早产发生机制尚

[收稿日期] 2010-02-12 **[接受日期]** 2010-07-19

[基金项目] 广东省自然科学基金博士启动项目 (7301628), 广东省医学科研基金 (A2008512), 广州市医药卫生科技项目 (2007-YB-025), Supported by Natural Science Foundation for Doctorate Candidate of Guangdong Province (7301628), Medical Science Research Foundation of Guangdong Province (A2008512), and Foundation for Medical Science and Technology of Guangzhou Municipality (2007-YB-025).

[作者简介] 李莉平, 博士, 副主任医师。

* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 020-81048229, E-mail: selinalee@tom.com

未阐明。脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是革兰阴性细菌细胞壁的主要成分,能够诱导早产的发生^[5]。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)可以介导LPS诱导的炎症反应^[6-7]。本研究通过对妊娠小鼠腹腔注射LPS建立小鼠早产模型,采用抗TLR4单克隆抗体作为抑制剂,分析小鼠血共刺激分子CD86和各淋巴细胞亚群活化分子CD69的表达,探讨TLR4在LPS诱发的早产发生中的作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂 PE/Cy5 抗小鼠 CD45、FITC 抗小鼠 CD3、APC/Cy7 抗小鼠 CD19、APC 抗小鼠 CD49b、PE/Cy7 抗小鼠 CD69、PE 抗小鼠 CD86 及抗小鼠 TLR4 单克隆抗体购自 BioLegend 公司, LPS、多聚甲醛购自 Sigma 公司,红细胞裂解液购自上海杰美基因医药有限公司。

1.2 动物分组及炎症诱导性早产模型的建立^[8]

10~12周龄健康雌性和雄性 BALB/c 小鼠购于中山大学实验动物中心[实验动物生产许可证:SCXK(粤)2009-0011,使用许可证:SYXK(粤)2007-0081],在无致病原条件下饲养。按雌雄 1:1 比例合笼,检测出阴道栓时定义为孕 0 d。实验小鼠随机分为 3 组($n=16$),即 LPS 组、抗 TLR4 组和对照组。LPS 组孕鼠孕 7、10、13 d 分别腹腔注射 PBS 200 μ l,孕 15 d 腹腔注射 LPS(50 μ g/kg) 200 μ l 建立早产模型;抗 TLR4 组孕鼠孕 7、10、13 d 分别腹腔注射抗 TLR4 单克隆抗体(6 μ g) 200 μ l,孕 15 d 腹腔注射 LPS(50 μ g/kg) 200 μ l;对照组孕鼠在相同时间点分别腹腔注射等体积的 PBS。观察早产的发生率(即早于孕 19 d 分娩)。将孕 19 d 仍未分娩的小鼠处死,计算死胎率。

1.3 小鼠血细胞的获得 处死孕鼠,注射器无菌抽取小鼠心脏血,2 mmol/L EDTA 抗凝,加入红细胞裂解液孵育以去除红细胞。用 PBS 300 \times g 离心 5

min 洗涤 2 次,计数并调整细胞密度为 1×10^6 /ml。

1.4 荧光抗体标记及流式细胞术检测 每 10^6 个血细胞中加入 PE/Cy5-CD45 0.25 μ g、FITC-CD3 0.5 μ g、APC/Cy7-CD19 0.5 μ g、APC-CD49b 0.5 μ g、PE/Cy7-CD69 0.25 μ g、PE-CD86 0.25 μ g,总体积约 50 μ l。混匀后 4 $^{\circ}$ C 避光作用 30 min。PBS 离心洗涤 2 次,10 g/L 多聚甲醛溶液固定 10 min 后流式细胞仪检测。全部样品均经 FACSCalibur 流式细胞仪(Becton-Dickinson 公司)检测,用 CellQuest 软件获取细胞并进行 6 色荧光参数分析。每份样品检测 10^4 个细胞。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,早产率和死胎率的比较采用 χ^2 检验,各淋巴细胞亚群中 CD86 和 CD69 的比较采用 t 检验,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 小鼠早产率及死胎率的比较 对照组小鼠均未发生早产;LPS 组小鼠早产的发生率为 50.0%(8/16),高于对照组($P < 0.01$);抗 TLR4 组小鼠早产发生率为 6.3%(1/16),低于 LPS 组($P < 0.01$),而与对照组相比差异无统计学意义。对照组小鼠死胎率为 3.1%(5/163);LPS 组小鼠死胎率为 11.0%(9/82),高于对照组($P < 0.05$);抗 TLR4 组小鼠死胎发生率为 3.9%(6/154),低于 LPS 组($P < 0.05$),而与对照组相比差异无统计学意义。

2.2 小鼠血 CD45⁺CD86⁺、CD3⁺CD69⁺、CD19⁺CD69⁺ 和 CD49b⁺CD69⁺ 细胞百分率的比较 与对照组相比,LPS 组小鼠血 CD45⁺CD86⁺、CD3⁺CD69⁺ 和 CD49b⁺CD69⁺ 细胞百分率均增加(P 均 < 0.01)。预先阻断 TLR4 与单用 LPS 相比,小鼠血 CD45⁺CD86⁺、CD3⁺CD69⁺ 和 CD49b⁺CD69⁺ 细胞百分率均下降(P 均 < 0.01)。见表 1。

表 1 小鼠血 CD45⁺CD86⁺、CD3⁺CD69⁺、CD19⁺CD69⁺ 和 CD49b⁺CD69⁺ 细胞百分率的比较

Tab 1 Percentages of mouse blood CD45⁺CD86⁺, CD3⁺CD69⁺, CD19⁺CD69⁺ and CD49b⁺CD69⁺ cell populations in different groups

($n=16, \bar{x} \pm s, \%$)

Group	CD45 ⁺ CD86 ⁺	CD3 ⁺ CD69 ⁺	CD19 ⁺ CD69 ⁺	CD49b ⁺ CD69 ⁺
Control	9.6 \pm 0.5	7.6 \pm 0.4	6.0 \pm 0.3	10.0 \pm 0.5
LPS	24.7 \pm 2.0**	25.4 \pm 2.0**	6.3 \pm 0.4	22.0 \pm 1.4**
Anti-TLR4	10.0 \pm 0.6 $\Delta\Delta$	8.0 \pm 0.5 $\Delta\Delta$	6.1 \pm 0.4	10.1 \pm 0.6 $\Delta\Delta$

LPS: Lipopolysaccharide; TLR4: Toll-like receptor 4. ** $P < 0.01$ vs control group; $\Delta\Delta P < 0.01$ vs LPS group

3 讨论

大量研究表明,分娩发动实际上是一个炎症反应

过程^[9-10]。妊娠晚期若细菌、病毒打破了母胎界面细胞因子之间的平衡,或是其他因素增加了母胎界面炎症样因子的产生,都会提前激活分娩机制,导致早产。

免疫系统消除入侵病原微生物的第一步是可靠的识别。TLR 是模式识别受体的重要组成部分,能识别各种病原微生物包括细菌、病毒、真菌、原虫等表面的致病原相关分子模式,介导感染性免疫细胞信号转导、免疫识别和应答瀑布的上游事件。TLR4 是 LPS 特异性受体,可能在介导炎症性早产的过程中具有重要作用。本研究发现,LPS 刺激前预先多次注射中和抗体阻断 TLR4 能明显抑制 LPS 所致的早产率和死胎率的增加,提示 LPS 诱发的早产是通过 TLR4 发生作用的。Adams 等^[11]也报道预先应用 TLR4 阻滞剂能显著降低 LPS 所致的恒河猴子宫收缩、细胞因子和前列腺素的分泌。在早孕和足月胎盘中发现 TLR4,说明胎盘通过 TLR4 识别病原菌,诱导免疫反应^[12]。此外,宫内炎症反应能明显提高子宫、宫颈、胎盘 TLR4 的 mRNA 水平,LPS 介导的子宫 TLR4 水平的升高提示炎症反应的增强,从而促进分娩的发生^[13]。

为了进一步阐明 TLR4 在炎症性早产中的信号转导机制,本研究采用流式细胞术分析了系统淋巴细胞共刺激分子 CD86 及活化分子 CD69 的表达。结果表明,LPS 刺激能增加小鼠血 CD45⁺ 细胞中 CD86 的表达。母体树突状细胞整个孕期均分布在蜕膜化的子宫内膜,在介导免疫和耐受平衡中具有重要作用^[14]。受到病原菌或炎症信号的驱使后,树突状细胞进行复杂的成熟化过程,不仅导致共刺激分子的表达和稳定的 MHC-肽复合物的形成,而且促进细胞因子分泌、化学因子和化学因子受体的合成、介导 T 细胞活化和扩张^[15]。CD86 与 T 细胞表面的 CD28 结合是活化 T 细胞,排斥半同种转基因胚胎的共刺激信号。本研究发现,LPS 刺激后,小鼠血 CD3⁺ 细胞活化分子 CD69 的表达增加。此外,本研究还发现小鼠血 CD49b⁺ CD69⁺ 细胞百分率也增加。NK 细胞不需要预先促敏,也不受 HLA 的限制,而具有高度的溶细胞活性,从而在先天性免疫中具有重要作用^[16]。NK 细胞的活化导致细胞因子的释放和靶细胞的溶解^[17]。NK 细胞的渗透增加及活化与胚胎吸收^[18-19] 以及反复妊娠丢失^[16] 相关。

阻断 TLR4 能逆转 LPS 刺激所致的 T 细胞和 NK 细胞的活化,并能减少共刺激分子 CD86 的表达,这些结果提示,LPS 与其特异性受体 TLR4 作用,触发 CD86⁺ 树突状细胞的活化和动员,导致 T 细胞和 NK 细胞等细胞亚群的激活,炎性细胞因子的合成和分泌增多,最终启动分娩机制,导致早产。

迄今为止,尚没有广泛有效的措施防治早产,大部分治疗着重于抑制子宫收缩和改善新生儿结局。

阐明 TLR4 介导的信号通路有助于从妊娠免疫耐受和分娩发动机制等层面揭示早产的发病机制,并为临床上防治早产提供新思路。

[参考文献]

- [1] Hervé R, Schmitz T, Evain-Brion D, Cabrol D, Leroy M J, Méhats C. The PDE4 inhibitor rolipram prevents NF- κ B binding activity and proinflammatory cytokine release in human chorionic cells[J]. *J Immunol*, 2008, 181: 2196-2202.
- [2] Ananth C V. Epidemiologic approaches for studying recurrent pregnancy outcomes: challenges and implications for research [J]. *Semin Perinatol*, 2007, 31: 196-201.
- [3] Wang X, Hagberg H, Mallard C, Zhu C, Hedtjárn M, Tiger C F, et al. Disruption of interleukin-18, but not interleukin-1, increases vulnerability to preterm delivery and fetal mortality after intrauterine inflammation[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169: 967-976.
- [4] Li W, Unluggedik E, Bocking A D, Challis J R. The role of prostaglandins in the mechanism of lipopolysaccharide-induced proMMP9 secretion from human placenta and fetal membrane cells[J]. *Biol Reprod*, 2007, 76: 654-659.
- [5] Garcia-Verdugo I, Leiber D, Robin P, Billon-Denis E, Chaby R, Tanfin Z. Direct interaction of surfactant protein A with myometrial binding sites: signaling and modulation by bacterial lipopolysaccharide[J]. *Biol Reprod*, 2007, 76: 681-691.
- [6] Komai-Koma M, Gilchrist D S, Xu D. Direct recognition of LPS by human but not murine CD8⁺ T cells via TLR4 complex[J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39: 1564-1572.
- [7] Levy E, Xanthou G, Petrakou E, Zacharioudaki V, Tsatsanis C, Fotopoulos S, et al. Distinct roles of TLR4 and CD14 in LPS-induced inflammatory responses of neonates [J]. *Pediatr Res*, 2009, 66: 179-184.
- [8] Lin Y, Xie M, Chen Y, Di J, Zeng Y. Preterm delivery induced by LPS in syngeneically impregnated BALB/c and NOD/SCID mice[J]. *J Reprod Immunol*, 2006, 71: 87-101.
- [9] Shynlova O, Tsui P, Jaffer S, Lye S J. Integration of endocrine and mechanical signals in the regulation of myometrial functions during pregnancy and labour[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 144(Suppl 1): S2-S10.
- [10] Dubicke A, Akerud A, Sennstrom M, Hamad R R, Bystrom B, Malmstrom A, et al. Different secretion patterns of matrix metalloproteinases and IL-8 and effect of corticotropin-releasing hormone in preterm and term cervical fibroblasts[J]. *Mol Hum Reprod*, 2008, 14: 641-647.
- [11] Adams Waldorf K M, Persing D, Novy M J, Sadowsky D W, Gravett M G. Pre-treatment with Toll-like receptor 4 antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced preterm uterine contractility, cytokines, and prostaglandins in rhesus monkeys[J]. *Reprod Sci*, 2008, 15: 121-127.
- [12] Beijar E C, Mallard C, Powell T L. Expression and subcellular localization of TLR-4 in term and first trimester human placenta[J]. *Placenta*, 2006, 27: 322-326.
- [13] Elovitz M A, Mrinalini C. Can medroxyprogesterone acetate alter Toll-like receptor expression in a mouse model of intrauterine inflammation[J]? *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 193(3 Pt 2): 1149-1155.
- [14] Bachy V, Williams D J, Ibrahim M A. Altered dendritic cell function in normal pregnancy[J]. *J Reprod Immunol*, 2008, 78: 11-21.
- [15] Kopcow H D, Karumanchi S A. Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia[J]. *J Reprod Immunol*, 2007, 76: 23-29.
- [16] Dosiou C, Giudice L C. Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives [J]. *Endocr Rev*, 2005, 26: 44-62.
- [17] Riley J K, Yokoyama W M. NK cell tolerance and the maternal-fetal interface[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2008, 59: 371-387.

[18] Lin Y, Zhong Y, Saito S, Chen Y, Shen W, Di J, et al. Characterization of natural killer cells in nonobese diabetic/severely compromised immunodeficient mice during pregnancy[J]. Fertil Steril, 2009, 91: 2676-2686.

[19] Lin Y, Zeng Y, Zeng S, Wang T. Potential role of Toll-like receptor 3

in a murine model of polyinosinic-polycytidylic acid-induced embryo re-sorption[J]. Fertil Steril, 2006, 85(Suppl 1): 1125-1129.

[本文编辑] 尹 荼

• 病例报告 •

风湿性心脏瓣膜病合并活动期真菌性心内膜炎的手术治疗 1 例报告

Surgical treatment of rheumatic heart disease complicated with active fungal endocarditis: a case report

唐杨烽, 徐激斌, 徐志云, 韩 林, 张冠鑫

第二军医大学长海医院胸心外科, 上海 200433

[关键词] 心脏瓣膜疾病; 真菌性心内膜炎; 外科手术

[中图分类号] R 654.2

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2010)09-0958-01

1 临床资料 患者, 男性, 42岁, 于2009年6月5日因“活动后乏力、气急20余年, 反复发热2个月”入我院。查体: 体温37.5℃, 血压110/76 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)。营养状况差, 急性面容; 双肺呼吸音清; 房颤心律, 心尖部可闻及舒张期隆隆样杂音; 外周血管征阴性。入院后心脏彩超提示: 风湿性心脏瓣膜病、感染性心内膜炎, 二尖瓣重度狭窄(瓣口面积0.9 cm²)伴中度关闭不全(瞬时反流量8.8 ml), 二尖瓣后叶可见赘生物形成(约1.1 cm×0.5 cm), 三尖瓣中度关闭不全(瞬时反流量12 ml), 主动脉瓣轻度关闭不全(瞬时反流量1 ml), 双房增大(左房容积183 ml, 右房容积90 ml), 左心室收缩功能正常, 心包腔少量积液。腹部B超提示: 脾肿大。心电图检查: 房颤心律, 不完全性右束支传导阻滞。入院后仍有发热, 体温37.5~39℃, 血培养提示: 光滑假丝酵母菌。结核菌检查阴性。血常规: 白细胞6.22×10⁹/L, 中性粒细胞0.758。给予氟康唑200 mg 静滴(1次/d)抗真菌治疗, 体温控制不佳。1周后复查血培养提示: 奥默柯达菌感染。调整抗真菌药物, 改以伊曲康唑250 mg 静滴(1次/12 h)继续治疗2周, 感染仍难控制, 故在全麻体外循环下施行手术。术中见左心耳处有新鲜血栓, 约6 cm×5 cm; 二尖瓣叶纤维化、增厚, 后叶可见1.3 cm×1.0 cm赘生物附着, 瓣叶受侵蚀, 瓣下腱索处可见1.0 cm×0.9 cm赘生物, 探查主动脉瓣无明显异常, 遂行二尖瓣置换(27 mm ATS进口双叶瓣)、三尖瓣成形(Devega法)、左房血栓清除及左心耳结扎术。术后赘生物培养亦证实为真菌感染。术后给予规律抗真菌治疗(伏立康唑400 mg 1次/12 h 静滴, 1周后改为伏立康唑200 mg 1次/12 h 口服, 持续治疗6周), 期间严密监测肝功能状况。患者恢复良好, 痊愈出院。随访半年, 无瓣周漏及心内膜炎复发。

2 讨论 心内膜损伤是感染性心内膜炎发生的重要诱因,

因风湿性病变或先天性心内分流引起的血流紊乱对心内膜的冲击, 或心导管的机械性损伤等引起, 在此基础上纤维蛋白沉积和血小板聚集, 为细菌的黏附创造了条件^[1]。本病例的基础病变为风湿性心脏瓣膜病, 长期的心脏瓣膜慢性病变, 致使患者全身衰竭、免疫功能低下, 最后导致真菌感染。所以对于慢性风湿性心脏瓣膜病患者, 若无诱因发热, 需警惕真菌性心内膜炎的可能。该患者诊治过程中, 致病菌由光滑假丝酵母菌演变为奥默柯达菌, 故对于感染性心内膜炎患者, 如治疗效果不佳, 需积极再次行血培养检查, 及时调整抗感染治疗方案。对于真菌性心内膜炎活动期患者, 药物联合手术治疗仍是治疗的主要策略。术前明确致病菌, 采用敏感抗感染药物; 注意心功能保护, 预防心衰发作; 监测肝肾等全身脏器功能; 尽量减少患者活动(真菌性心内膜炎患者, 其赘生物一般大而脆, 易脱落), 积极预防栓塞等; 当内科治疗3周效果不佳, 病情加重、心功能恶化, 应积极采取手术治疗。据报道, 内科治疗无效的心内膜炎活动期患者, 瓣膜置换手术的并发症(如瓣周漏、多脏器功能衰竭等)及病死率较高, 然而手术却是挽救生命的唯一办法^[2]。本例患者通过采取缩短手术操作时间、严格规律执行手术前后抗真菌治疗等措施, 手术顺利, 患者痊愈出院。目前对于真菌性心内膜炎患者术后抗真菌治疗的剂量、疗程及用法等意见尚不一致。本例患者在围手术期均使用静脉抗真菌药物, 术后1周改为口服治疗, 持续治疗6周, 效果良好。随访半年无瓣周漏及心内膜炎复发。

[参考文献]

- [1] 张 理, 祁秉文, 祁国荣, 路 霖, 咎文明. 先天性心脏病合并感染性心内膜炎的外科治疗[J]. 中国临床医学, 2006, 13: 547-548.
- [2] Gulbins H, Kilian E, Roth S, Uhlig A, Kreuzer E, Reichart B. Is there an advantage in using homografts in patients with acute infective endocarditis of the aortic valve[J]? J Heart Valve Dis, 2002, 11: 492-497.

[本文编辑] 周燕娟, 孙 岩

[收稿日期] 2010-01-03 [接受日期] 2010-07-01

[作者简介] 唐杨烽, 硕士, 住院医师. E-mail: tangyfch265@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81873431, E-mail: zhiyunx@hotmail.com