文章编号:1000-5404(2012)09-0827-05

论著

猪源生物型人工骨进行胸壁重建的可行性及疗效分析

彭秀凡[1],乔贵宾[1],曾伟生[1],唐 勇[1],廖 明[1],蒋仁超[1],张 伟[2] (510010 广州,广州军区广州总医院胸外科[1];400038 重庆,第三军医大学西南医院胸心外科[2])

[摘要] **目的** 探讨用猪源生物材料骨进行骨性胸壁修复重建的方法及疗效。**方法** 对6只中国杂种犬进行右侧开胸,切除第5~7肋及肋间肌,胸壁缺损9 cm×8 cm,用人工骨替移植替代第5、6肋。术后1周及1、3、6、12个月分别行X线照片检查,观察人工骨有无发生移位、脱落、变形及植入骨溶解变薄。术后6、12个月各解剖2只动物,分别进行大体检查,观察人工骨与犬自体骨连接处有无骨痂形成,对位、对线是否良好,犬胸壁内外表面弧度与犬胸壁是否一致;进行组织学检查,观察植入骨与犬自身骨交界处组织结构及植入骨周围有无排异反应。余下2只进行长期观察,以预测人工骨长期置入体内的可能性及转归。**结果** 6例动物全部长期存活,X线检查人工骨无移位、脱落、变形及植入骨溶解变薄等。大体观察犬骨性胸壁内外表面塑形良好,人工骨与犬自体骨连接处有明显的骨组织及软骨组织和明显骨痂形成,移植骨对位、对线均良好;组织学观察植入骨与犬自身骨交界处由骨组织和软骨组织组成,外层为骨膜组织,有成骨细胞和破骨细胞存在,未见炎细胞浸润等排异反应,移植骨中段为纤维结缔组织包绕,内有新生血管形成。**结论** 猪源生物型人工肋骨是一种优质骨性胸壁重建材料,置入机体后具有逐渐溶解破坏并向自体骨转化倾向。

[关键词] 生物材料;人工肋骨;胸壁缺损;重建
[中图法分类号] R318.08; R617 [文献标志码] A

Feasibility and therapeutic effect of porcine-derived artificial bone in reconstruction of chest wall in dogs

Peng Xiufan[1], Qiao Guibin[1], Zeng Weisheng[1], Tang Yong[1], Liao Ming[1], Jiang Renchao[1], Zhang Wei[2] ([1]Department of Chest Surgery, General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou, Guangdong Province, 510010; [2]Department of Cardiothoracic Surgery, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[**Abstract**] Objective To explore the method and efficacy of chest wall reconstruction by using porcine-derived artificial bone. Methods Through a right extrapleural thoracotomy, a chest-wall defect of 9 cm×8 cm was created by the resection of 5 to 7 ribs and intercostal muscles in 6 Chinese mongrel dogs. Subsequently, neoplasty of chest wall was proceeded using biomaterial. The displaced, curvature, breakage and thickening of the artificial bone was evaluated by X-ray sonography at 5 postoperative time points (1 week, 1, 3 and 6 months, and 1 year after operation). Gross examination was performed at 6 months and 1 year after operation to observe the callus formation, ossification, osteolysis, moulding of rib cage and surface shaping of the skeleton of thorax to evaluate the biological property of implanted biomaterials. Histological examination was also performed at the same time to observe the construction of the junction and the surrounding tissue of the artificial bone and integrity of the skeleton of thorax. The last 2 animals were used to anticipate the ability of long lasting implanted ribs and the relationship between artificial ribs and post-treatment outcomes. Results All animals in our study survived through all the experiment and it had satisfactory efficacy. No displacement, curvature, breakage and thickening of the artificial bone was found by X-ray during the follow-up period. Gross observation showed osteotylus had come into been between the rib conjunctions and materials, and the remoulding of skeleton of thorax was also observed. Through histological observation, cartilaginous tissue and ossification at the rib junction was observed. In ossification process, osteoblasts, osteoclasts and periosteum were observed, fibrous connective tissue was observed around the artificial rib, and no inflammation cell infiltration was detcected. Conclusion Biomaterial is a satisfactory prothesis in application of chest reconstruction. It

[基金项目] 广东省科技厅科技发展项目(2006B35801009)
[通信作者] 张 伟,电话:(023)68754180,E-mail:Zhangw1966@126.com

can be used for its good plasticity, and then turn to autologous tissue.

[**Key words**] biomaterial; chest wall defect; artifical rib; reconstruction

Supported by the Project of Sci & Tech Development of Guangdong Province (2006B35801009). Corresponding author: Zhang Wei, Tel: 86-23-68754180, E-mail: Zhangw1966@126.com

巨大胸壁缺损的修复重建是临床难题之一,由于临床上进行胸壁重建应用的人工假体材料存在与组织密合性不佳,容易感染、皱折及松动折断等缺点,胸壁重建效果尚不理想。哺乳动物源性异种骨组织是具有与人骨组织结构相似的天然生物材料,具有骨传导作用和骨诱导活性,经消除或降低抗原性后可作为骨移植替代材料[1-3]。本实验采用猪源生物材料肋骨进行犬骨性胸壁修复重建,观察其可行性及疗效,旨在探讨更理想的胸壁重建材料,为临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 生物材料骨板的制作

猪源生物材料人工肋骨板由广东冠昊生物科技有限公司(冠昊公司)提供,人工肋骨取自猪长骨(四肢骨),制作成与胸廓弧度相似长弧形骨板,规格为20 cm×1.5 cm。冠昊公司利用自有专利技术(已获美国专利U.S. P6106555;6231614)对人工骨进行环氧化物交联封闭多抗原决定簇,并对其表面进行修饰改性等处理,置于生理盐水中包装保存,采用放射线法消毒灭菌,该材料经中国药品生物制品检定所检测符合人体置入标准,胸膜修补所用材料是冠昊公司生产的胸普外科补片(规格8 cm×12 cm),该生物材料取自猪心包。

1.2 实验动物

18~22个月中国杂种犬6只,由广州军区广州总医院动物实验中心提供,其中雄性5只,雌性1只,体质量(16.5~23.5)kg,平均21.25 kg,术前常规检疫,左旋咪唑驱虫,肌注犬五联疫苗。

1.3 手术方法

动物全麻、气管插管,右侧第5肋间进胸探查,切除第5、6、7肋及肋间肌,切除长度8 cm,测量胸壁缺损大小,用冠昊公司产胸普外科补片重建缺损胸膜,用2条猪源生物材料骨分别与犬第5、6肋前后断端相连接,人工材料及手术方法如图1A,逐层关胸。

1.4 观察指标

1.4.1 一般观察 近期观察胸壁缺损修复重建外观是否满意,有无反常呼吸、血气胸及局部感染、坏死等围术期并发症,动物进食及活动情况,远期观察人工材料有无松动、变形、断裂。

1.4.2 胸部X线检查 术后1周及3、6、12个月分别行X线胸片随访观察,了解生物材料人工骨置入机体后有无松动、移位、变形、断裂及有无造成继发损伤。

1.4.3 大体解剖观察 观察移植骨与自体骨连接处有无骨痂形成,移植骨有无松动、变形、断裂及脱落。

1.4.4 组织学观察 观察移植骨与犬自体骨之间有无骨组织及软骨组织形成,有无炎症细胞及免疫细胞浸润等排异反应征象。

2 结果

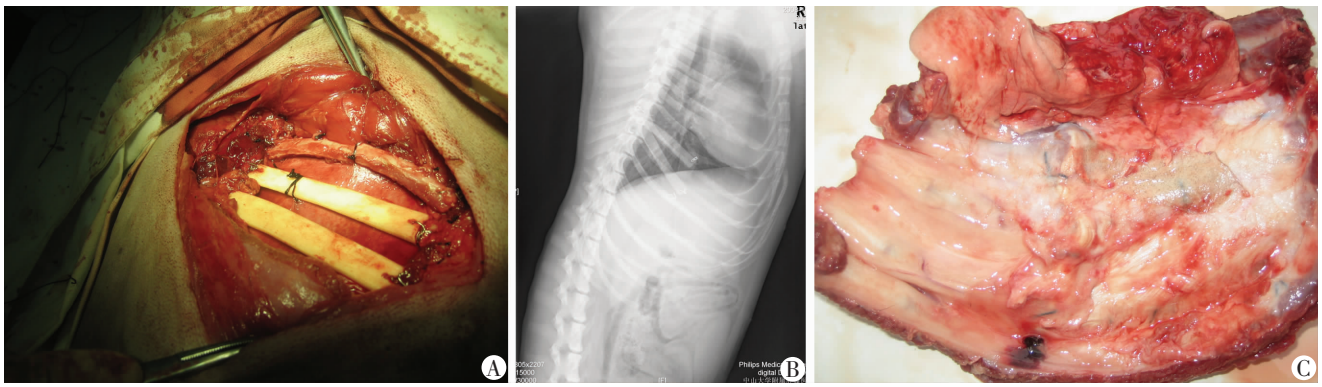
本组6例动物手术过程顺利,术后24 h内全部拔除胸腔引流管,全部胸廓重建外形满意(图1A),术后无反常呼吸运动、无呼吸系统及胸腔感染、无血气胸等并发症,饮食及活动正常。

2.1 X线检查

人工骨无骨板松动、脱落、变形、移位及断裂,无植入骨溶解变薄等情况发生(图1B),连接处未见明显骨痂形成。

2.2 大体观察

重建后骨性胸壁内侧面平整、光滑,弧度与正常犬胸壁弧度相适应,移植骨与犬自体骨连接处有明显骨性隆起即骨痂形成(图1C);纵剖面观察见人工骨板与犬自身肋骨连接处明显软骨组织和骨组织形成。术后6个月人工骨板与犬自身肋骨连接处骨组织与软骨组织有明确分界,处于骨化过程中;术后12个月人工骨板与犬自身肋骨连接处明显骨组织和软骨组织形成,骨组织形成明显,已包绕交界处部分人工骨。大体组织结构:内层为人工骨组织、骨组织及软骨组织,外层有骨膜形成,结构稳定。与术后6个月时比较,12个月时骨化更明显,其交界处隆起基本为骨质,而6个月则由骨组织和软骨组织共同构成(图2)。



A:猪源生物材料骨重建胸壁缺损术;B:术后12个月X线检查;C:术后12个月骨性胸壁内侧面整体观察

图1 人工肋骨进行犬胸壁重建术中及术后12个月X线表现



A:术后 6 个月人工骨板与犬自身肋骨连接处骨化情况;B:术后 12 个月人工骨板与犬自身肋骨连接处骨组织形成情况

图 2 胸壁重建术后 6、12 个月纵剖面大体观察

2.3 镜下观察

术后 6 个月镜下观察到的组织学变化与 12 个月基本相似(图 3)。术后 12 个月可见:①软骨组织、骨组织及骨髓造血组织,有明显软骨成骨,周边见较薄骨膜形成,有成骨细胞,周围见明显增厚胶原化纤维结缔组织,有新生毛细血管形成(图 4A);②有明显增厚骨膜形成,有成细胞和破骨细胞存在,可见骨膜成骨(图 4B);③见到坏死骨骨小梁组织及被挤压变形造血组织,有造血细胞存在(图 4C)。

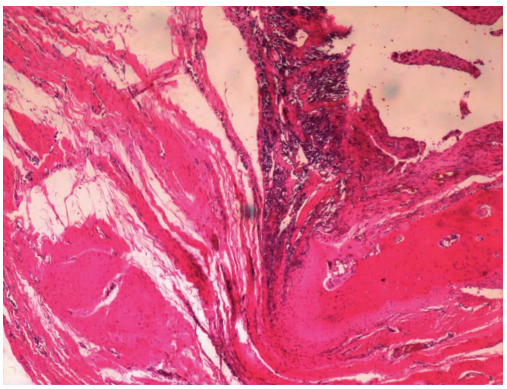


图 3 胸壁重建术后 6 个月组织学观察 (HE ×100)

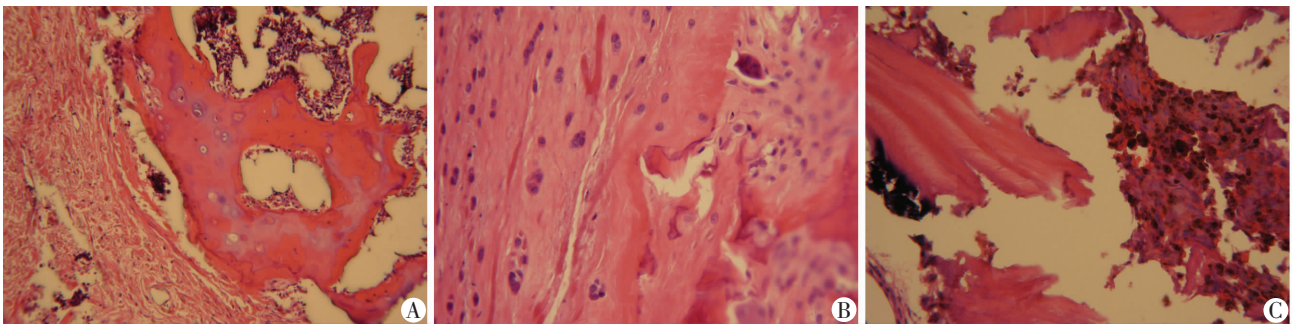
3 讨论

骨性胸壁重建的目的是恢复胸廓的稳定性和密闭性[4-6],保护内脏不受损伤,消除反常呼吸,维护胸壁正常功能。当前外侧胸壁缺损达 6 cm ×6 cm 或有 3 根以上相连肋骨缺如时,可引起浮动胸壁及呼吸、循环功能紊乱,须进行骨性胸壁重建,后外侧胸壁由于肌肉组织较发达并有肩胛骨的保护,缺损小于 10 cm ×10 cm 时,一般不会发生反常呼吸,不需进行重建[7]。

3.1 胸壁重建材料的选择

临床上进行胸壁重建以自体组织最理想,但取材有限,修复巨大缺损时会对机体造成较大的新损伤而少用;普通金属材料因组织相容性差,术后易松动,不易塑形、剪裁,较大的金属材料还存在影响术后 X 线检查及放射治疗[8]等缺陷,临床已基本放弃使用,钛合金具有组织相容好、硬度适中、不易折断、可塑性强等优点,目前仍有选用[9],但存在组织密合性不佳、易发生松动甚至损伤局部组织等不足;人工合成材料如 Marlex 网、Prolene 网及 Gore-Tex 补片等是目前临床上使用最多的材料,用 Marlex 网 + 骨水泥 + Marlex 网这种三明治式复合材料对巨大胸壁缺损进行修复重建被认为是最理想的方式[10],但仍存在柔韧性差,与组织密合性不佳,抗张强度不够及大块移植时易发生松动等不足,目前,这些材料临床仍广泛使用[11-13]。

本实验根据胸壁大块缺损对骨性胸壁重建材料的要求,结合哺乳动物源性异种骨组织结构和生物学特性与人骨组织具有天然相似的特点,采用生物化学方法,对猪源生物材料骨板进行环氧化物交联封闭多抗原决定簇和表面修饰改性等处理,成功制作了生物型人工肋骨并构建了犬模型。用生物型人工肋骨进行胸壁重建方法(图 1A),早期满意地修复了胸壁外形,无反常呼吸、感染及胸壁塌陷,恢复了胸壁胸壁的坚韧性和密闭性,保护了胸内重要脏器如心脏、肺等的功能。随访观察期内,X 线检查未发现有材料松动、移位、变形及裂断现象(图 1B),实验犬活动正常,体质量无下降。后期则发现本材料具有促进骨愈合作用,连接部有明显的骨痂形成,为大量的骨组织和软骨组包绕人工骨形成稳定结构,人工骨与犬骨性胸壁成为一体(图 1C)。与其他胸壁重建材料相比,本实验中猪源生物材料骨板展现了以下优点:①该材料保留了良好的生物活性,具有诱导成骨作用,在移植骨连接处见到明



A:软骨成骨现象及骨膜、成骨细胞、周围胶原化纤维结缔组织形成情况;B:骨膜形成及骨膜成骨情况;C:溶骨及造血组织

图 4 胸壁重建术后 12 个月组织学观察 (HE ×200)

显的骨组织和软骨组织形成，移植骨与自体骨之间形成了骨性连接(图2)，病理检查见到软骨成骨、骨膜下成骨和骨质溶解(图4)。用高分子生物材料[10,14-15]进行胸壁重建是热点，该材料具有良好的组织相溶性，但其演变过程中，早期为纤维结缔组织包绕、渗入，后期则形成具有一定支撑作用为纤维组织板块，替代缺损胸壁。②移植骨具有向自体骨转化倾向，自体化倾向是生物材料才具有的生物学特性，在图3C中见到移植骨有骨溶解、破坏，有坏死的骨小梁，通过纵剖面的观察发现，术后1年连接部骨化组织已包绕部分人工骨，较6个月时骨化量多，提示移植骨的溶解和新生骨的形成在不断地进行，移植骨可能最终为宿主骨替代。作者用猪源生物材料进行犬心包重建时，也观察到生物材料具有自体化倾向[16]，孙磊等[17]应用表面粗化处理的钛板人工肋骨重建家兔胸壁骨性缺损，观察到人工材料与自体肋骨达到较为理想的骨整合，但金属材料与自体组织不可能达到生物愈合。用猪源生物材料骨进行胸壁重建其他作者也有报道，Zhang等[18]在动物实验中通过对比研究认为用猪源生物材料进行胸壁重建优于人工合成材料，张兰军等[19]还进行了初步临床观察，认为该材料具有推广运用价值。

3.2 生物材料肋骨诱导骨质再生机制探讨

本实验所用猪源生物材料骨在制作过程中主要进行抗原封闭并去除部分骨基质，保留了一定的有机成分，具有较好的生物学特性，在机体内有促进骨愈合作用。探讨其原因有：①该人工材料组织相容性好，具有骨传导作用，产生爬行取代成骨，即移植骨周围组织床的血管、骨祖细胞沿植入物的机械引导侵入其表面及微孔结构内部，宿主骨床与移植物连接实现骨掺入连接。骨传导成骨是一种机械引导成骨，只要移植骨组织相容性好并保留合适的骨架结构，就能产生传导成骨作用，如高温煅烧骨和Bio-Oss骨，经研究证明均具有骨传导成骨能作用[20-21]，刘天礽等[22]认为传导成骨是骨修复连接的重要方式。②人工骨植入后可能发挥了骨诱导作用，即诱导骨髓间充质干细胞、骨髓基质干细胞及骨膜中骨原细胞等转化为成骨细胞或软骨细胞进行骨裂断、缺损部位的修复，其成骨的形式有骨膜下直接成骨、软骨转化成骨及可能由原始干细胞转化成骨细胞或软骨细胞。研究[23-25]认为骨髓间充质干细胞、骨髓基质干细胞具骨缺损修复能力，在该过程中出现了从未分化的细胞向成熟细胞发育的过程。本实验中观察到明显的软骨成骨(图4A)和骨膜成骨(图4B)，考虑为猪源生物材料骨诱导产生；猪源生物材料骨的骨诱导作用其他作者已有报道，杨林林等[26]将经脱抗原处理的猪源异种骨植入兔皮下发现具有异位成骨趋势，材料周围见到排列整齐的成骨细胞，并认为是由周围间充质干细胞分化而来；陈学英等[27]用酶处理法去除猪源骨组织的主要异种抗原，异位植入大鼠股部肌袋，见到软骨组织与类骨质形成，表现出良好的骨诱导活性。

用猪源生物材料骨进行骨性胸壁重建，满意地恢复了胸壁的坚韧性和密闭性，保证了胸壁正常功能，保护了胸内重要脏器如心脏、肺等的功能，观察1年胸壁无变形，所置入的材料无松动、脱落及裂断现象，植入骨具有溶解、破坏并向自体骨转化倾向，展现良好前景，值得深入研究。

参考文献：

[1] Zunino J H, Bengochea M, Johnston J, *et al*. Immunologic and osteogeneic properties of xenogeneic and allogeneic demineralized bone transplants [J]. Cell Tissue Bank, 2004, 5(3): 141-148.

[2] 陈学英，原林，李靖，等. 异种骨移植材料的制备与生物学评价[J]. 解剖学杂志，2009，32(2)：226-229.

[3] 闵理，刘雷. 异种骨移植修复大段骨缺损的研究进展[J]. 中国骨与关节外科，2011，4(2)：169-173.

[4] Deschamps C, Tirnaksiz B M, Darbandi R, *et al*. Early and long-term results of prosthetic chest wall reconstruction[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999, 117(3): 588-592.

[5] Weyant M J, Bains M S, Venkatraman E, *et al*. Results of chest wall resection and reconstruction with and without rigid prosthesis[J]. Ann Thorac Surg, 2006, 81(1): 279-285.

[6] Mansour K A, Thourani V H, Losken A, *et al*. Chest wall resections and reconstruction: a 25-year experience[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(6): 1720-1725.

[7] Chang R R, Mehrara B J, Hu Q Y, *et al*. Reconstruction of complex oncologic chest wall defects: a 10-year experience [J]. Ann Plast Surg, 2004, 52(5): 471-479.

[8] 孙战文，黄杰，朱汉训，等. 胸壁大块缺损外科重建71例报告[J]. 临床外科杂志，2007，15(5)：345-346.

[9] 翁鸢，蔡铭. 巨大胸壁缺损外科修复方法的改良[J]. 江苏医药，2010，36(23)：2827-2828.

[10] 段亮，徐志飞. 人工材料胸壁重建研究进展[J]. 中华胸心血管外科杂志，2005，21(3)：190-192.

[11] 孙立阳，张刚，王国新，等. 胸壁肿瘤切除与胸壁重建[J]. 中国肿瘤临床与康复，2011，18(4)：346-349.

[12] 黄国金，张王山，谢鹏，等. 人工补片胸壁重建治疗胸壁巨大缺损[J]. 中国修复重建外科杂志，2011，25(7)：895-896.

[13] 沈祯云，刘丹丹，梁正，等. 胸壁肿瘤切除与重建方法探讨[J]. 中国现代手术学杂志，2010，14(2)：121-124.

[14] 段亮，徐志飞，龚志云，等. 壳聚糖短纤维增强聚己内酯复合材料重建犬缺损胸壁[J]. 第二军医大学学报，2007，28(1)：23-26.

[15] 龚志云，徐志飞，段亮，等. 生物材料人工胸壁结构设计及其评价[J]. 解放军医学杂志，2007，32(6)：568-570，584.

[16] 彭秀凡，曾伟生，乔贵宾，等. 猪源生物型人工心包可行性及疗效的实验研究[J]. 第三军医大学学报，2011，33(14)：1502-1505.

[17] 孙磊, 费月海, 陆远, 等. 钛板人工肋骨重建兔胸壁缺损的实验研究[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(8): 1195 - 1197.
[18] Zhang L J, Wang W P, Li W Y, *et al*. A new alternative for bony chest wall reconstruction using biomaterial artificial rib and pleura: animal experiment and clinical application[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 40(4): 939 - 947.
[19] 张兰军, 李伟阳, 苏晓东, 等. 生物材料人工胸壁重建巨大胸壁缺损: 附 5 例报告[J]. 第四军医大学学报, 2007, 28(24): 2259 - 2262.
[20] 张永刚, 刘维钢. 异种骨移植研究现状及进展[J]. 农垦医学, 2005, 27(4): 311 - 313.
[21] Charalambides C, Beer M, Cobb A G. Poor results after augmenting autograft with xenograft (Surgibone) in hip revision surgery: a report of 27 cases [J]. Acta Orthop, 2005, 76(4): 544 - 549.
[22] 刘天礽, 曾元临, 钟招明. 同种异体骨移植的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2003, 19(8): 507 - 509.
[23] Groger A, Klaring S, Merten H A, *et al*. Tissue engineering of bone for mandibular augmentation in immunocompetent minipigs: preliminary study[J]. Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg, 2003, 37(3): 129 - 133.
[24] Stangenberg L, Schaefer D J, Buettner O, *et al*. Differentiation of osteoblasts in three-dimensional culture in processed cancellous bone matrix: quantitative analysis of gene expression based on real-time reverse transcription-polymerase chain reaction[J]. Tissue Eng, 2005, 11(5/6): 855 - 864.
[25] Vacanti C A, Bonassar L J, Vacanti M P, *et al*. Replacement of an avulsed phalanx with tissue-engineered bone[J]. N Engl J Med, 2001, 344(20): 1511 - 1514.
[26] 杨林林, 戴景兴, 崔甜甜, 等. 猪源性异种骨支架材料的生物相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(44): 8821 - 8825.
[27] 陈学英, 李宝兴, 李靖, 等. 异种骨移植材料制备及其骨诱导活性实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2009, 23(3): 362 - 365.

(收稿:2012-03-05;修回:2012-04-06)
(编辑 王 红)

(上接 826 页)

性间质炎、肾小管萎缩等。而尿 NAG、β2-MG、α1-MG 浓度增高可作为汞作业者肾脏损害的早期监测指标。

至今为止,肾汞中毒具体机制尚未明确。路文芳等[4]运用基因芯片技术分析亚慢性汞中毒大鼠肾脏基因表达语的变化,发现亚慢性汞中毒肾脏差异表达基因有 385 个,其中上调 139 个,下调 246 个。上调基因主要涉及毒物异物应答、炎症应答、神经递质代谢、溶质体转运等功能;下调基因主要涉及基础物质代谢、细胞信号传导、免疫调节、细胞增殖、转录调节等功能基因,认为汞中毒肾脏损伤可能是这些多基因作为敏感基因或靶基因参与肾脏损伤。汞中毒模型大鼠血清 Scr、BUN 含量增高,肾组织 GSH 含量、GSH-Px 活力明显降低,MDA 含量升高,肾组织呈现典型的间质纤维化,炎性细胞浸润,肾间质胶原沉积增多,间质增宽,肾小管萎缩,金属硫蛋白(MT)表达逐渐减少,P-IκB、TNF-α、α-SMA 表达均明显增加,提示汞中毒引起肾组织发生脂质过氧化损伤,诱导 NF-κB 信号途径活化从而使肾间质纤维化[5]。研究发现,维生素 E 通过抗脂质过氧化损伤抑制 NF-κB 信号通路发挥抗氯化汞诱导大鼠肾间质纤维化作用[6]。免疫病理研究发现:低剂量汞不但不会引起细胞凋亡、坏死;反而有抗凋亡、促增殖,诱导 T、B 细胞活化,产生抗 DNA、肾小球基底膜、层连粘蛋白以及甲状腺球蛋白的抗体,血 IgG、IgE 水平升高[7-9]。但也有研究发现低剂量汞有促进细胞凋亡作用[10]。在汞中毒相关的膜性肾病的研究中发现,是以 IgG1 为主的免疫球蛋白沉积于肾小球上皮细胞下,不同于以 IgG4 沉积为主的原发性膜性肾病,提示与 Th1 途径的免疫反应活化参与有关[1]。T 细胞亚型之间的不平衡和细胞介导免疫失调也是汞中毒微小病变肾病发病的重要机制[11]。

血汞、尿汞测定虽不是职业性汞中毒诊断唯一标准,但它能代表体内汞的吸收量,是指导驱汞治疗的参考指标。本病例提示,对疑有汞接触史而临床上汞中毒肾外表现不突出,被误诊为"原发性肾病或慢性肾炎"的患者,需要监测血汞、尿汞水平,排除汞中毒相关性肾病,以免误诊或漏诊。

参考文献:

[1] Li S J, Zhang S H, Chen H P, *et al*. Mercury-induced membranous nephropathy: clinical and pathological features[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(3): 439 - 444.
[2] 苏涛, 刘晓玲, 张宜苗, 等. 汞中毒相关肾小球疾病的临床病理分析[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(5): 333 - 336.
[3] Tang H L, Chu K H, Mak Y F, *et al*. Minimal change disease following exposure to mercury-containing skin lightening cream[J]. Hong Kong Med J, 2006, 12(4): 316 - 318.
[4] 路文芳, 王秀琴, 姜霞, 等. 运用基因芯片技术筛选亚慢性汞中毒大鼠肾脏差异表达基因[J]. 中国职业医学, 2011, 38(2): 91 - 94, 98.
[5] 袁继丽, 刘成海, 张悦, 等. 氯化汞诱导大鼠肾间质纤维化的脂质过氧化损伤机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(5): 403 - 407.
[6] 陶艳艳, 王清兰, 袁继丽, 等. 维生素 E 抑制氯化汞诱导大鼠肾间质纤维化的抗氧化作用机制[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(2): 201 - 208.
[7] Vas J, Monestier M. Immunology of mercury[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1143: 240 - 267.
[8] Hu H, Moller G, Abedi-Valugerdi M. Mechanism of mercury-induced autoimmunity: both T helper 1- and T helper 2-type responses are involved[J]. Immunology, 1999, 96(3): 348 - 357.
[9] Rowley B, Monestier M. Mechanisms of heavy metal-induced autoimmunity[J]. Mol Immunol, 2005, 42(7): 833 - 838.
[10] 林雪梅, 张海英, 姜蓉, 等. 低剂量甲基汞促进鼠胚肠上皮细胞凋亡及相关机制的体内实验[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(5): 410 - 412.
[11] 赵金垣. 环境与职业因素引起的肾损伤[M]//王海燕. 肾脏病学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1184 - 1119.

(收稿:2012-02-29;修回:2012-04-17)
(编辑 龙 亮)