

· 综 述 ·

肌肉生长抑制因子 Myostatin 引起骨质疏松症的机制研究

冬梅¹, 金淑霞¹, 林靖², 阿斯楞^{3*}

(1. 内蒙古医科大学第二附属医院 骨质疏松科, 内蒙古 呼和浩特 010013;

2. 内蒙古医科大学附属医院 临床营养科, 内蒙古 呼和浩特 010050;

3. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059)

【摘要】肌肉生长抑制因子 Myostatin 由肌细胞分泌, 是肌肉生长和再生的负调节因子。在本文中, 我们探讨了 Myostatin 在骨骼代谢、骨骼生物力学和肌肉发展过程中, 影响骨质疏松症的原因, 以及在骨骼代谢过程中的复杂变化。例如在体外实验中, Myostatin 抑制成骨细胞的分化并以剂量依赖的方式刺激破骨细胞的活性。缺少 Myostatin 的小鼠破骨细胞数量减少, 皮质厚度增加, 胫骨皮质组织矿物质密度增加。胫骨中的皮质骨密度增加, 而椎体骨密度增加。虽然肌肉骨骼系统是最常见的增龄性退化的主要原因, 但是骨质疏松症究其原因, 在于骨重建的基本过程如骨形成和骨吸收的精密程序化过程中, 成骨细胞与破骨细胞的分化或功能如何是骨代谢平衡的重要因素。另外, 需进一步研究阐明肌肉生长抑制因子在骨代谢中的调节作用。

【关键词】Myostatin; 成骨细胞; 骨代谢; 肌肉生长抑制因子; 基因敲除; 肌少症; 骨质疏松症

中图分类号: R589.5

文献标识码: A

文章编号: 2095-512X(2022)05-0548-05

STUDY ON THE MECHANISM OF OSTEOPOROSIS CAUSED BY MYOSTATIN, A MUSCLE GROWTH INHIBITORY FACTOR

DONG Mei¹, JIN Shuxia¹, LIN Jing², Asileng^{3*}

(1. Department of Osteoporosis, The Second Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010013, China; 2. Department of Clinical Nutrition, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 3. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, China)

【Abstract】 Myostatin is a myokine, secreted by myoblasts and is a negative regulator of muscle growth and regeneration. In this paper, we explore the role of Myostatin affects osteoporosis during skeletal metabolism, skeletal biomechanics and muscle development, as well as the complex changes during skeletal metabolism. In vitro, for example, Myostatin inhibits osteoblast differentiation and stimulates osteoclast activity in a dose-dependent manner. Myostatin-deficient mice showed reduced osteoclast numbers, increased cortical thickness, and increased mineral density of tibial cortical tissue. Cortical bone density was increased in the tibia, while vertebral bone density was increased. Although the musculoskeletal system is the most common major cause of ageing degeneration, osteoporosis is explained by how the differentiation or function of osteoblasts and osteoclasts is an important factor in the balance of bone metabolism during the sophisticated programming of basic processes of bone reconstruction such as bone formation and bone resorption. In addition, further studies are needed to elucidate the regulatory role of Myostatin in bone metabolism.

【Keywords】 Myostatin; Osteoblast; Bone metabolism; Muscle growth inhibitory factor; Gene knockout; Sarcopenia; Osteoporosis

收稿日期: 2021-09-24; 修回日期: 2022-11-25

基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目(2018MS08111)

第一作者: 冬梅(1981-), 女, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师。研究方向: 骨质疏松症的基础与临床。

E-mail: namiraa@gmail.com

*通信作者: 阿斯楞, 男, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师。研究方向: 肝胆胰脾外科基础与临床研究。E-mail: asirgood@sina.com

随着人类长寿和老龄社会的到来,骨质疏松症对人类造成的危害与负担主要来自骨质疏松性骨折与肌少症,其中肌肉质量和成骨能力降低引起的肌肉功能的降低是肌少症的条件^[1]。为了解骨质疏松症和肌少症,针对年龄相关的一些常见的病因、内分泌因素、遗传因素、机械因素,有必要通过基础研究阐明其分子机制^[2]。我们需要进一步探索骨骼肌肉系统发生、发展的病理机制,寻找潜在的靶点。肌肉和骨骼在机体相互作用并通过体液因素(内分泌因素)进行交互作用。其中,作为从肌肉产生的体液因素,这些肌肉和骨骼网络是一个新的研究领域。由于衰老引起的骨代谢平衡失衡、骨吸收增加、骨形成减少过程可受多种细胞因子的作用(见图1),其中Myostatin是骨基质中最丰富的生长因子,是调节肌肉的主要因子,同时对骨代谢有着调节作用,维持成年时的骨量。内分泌领域的维生素D, GH-I、GF-I系统,肌肉抑制因子Myostatin,性激素,糖尿病,糖皮质激素,如果明确了这些肌肉、骨骼网络的详细机制和重要因素^[3],可以预期它会促进血液/代谢标志物和治疗药物的发展,这些药物可用于诊断肌肉减少症和骨质疏松症。目前已有大量研究表明,成年Myostatin敲除的动物体质量、肌肉质量增加,肌纤维增粗^[4]。导致该表型的可能机制在于过表达Myostatin基因会导致生肌调节因子MyoD的表达下调以及肌萎缩相关基因ERK的表达上调,从而使肌纤维数量减少,体积减小^[5,6]。近年来,随着基础与临床研究的不断深入,有研究发现Myostatin除了影响骨骼肌的发育,还对骨代谢有着重要的作用^[7,8]。

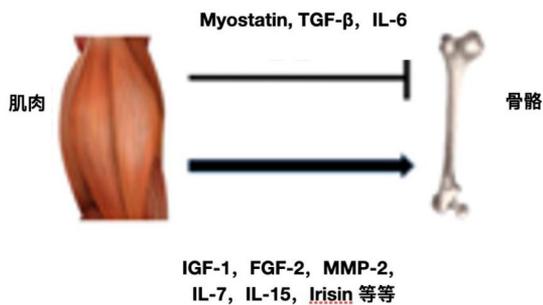


图1 肌肉与骨骼系统相互作用及其影响因子
Fig.1 Interaction between muscle and bone system and its influencing factors
(图片参考: Kaji H. Effects of myokines on bone. Bonekey Reports, 2016, 5:826)

1 肌肉抑制因子Myostatin对骨代谢的影响

1.1 Myostatin在骨骼肌中的作用

在哺乳动物中的研究显示,Myostatin在肌肉以

及骨骼代谢过程中均有调控作用。Myostatin是一种蛋白质,它主要由骨骼肌细胞和少量心肌细胞释放,它的一般功能是对肌肉生长的负面调节,可避免骨骼肌的无限生长,抑制骨骼肌的生长。1997年,由约翰霍普金斯大学的遗传学家McPherron和Lee首先发现一个抑制肌肉生长的基因Myostatin(肌肉生长抑制素)。研究发现敲除Myostatin基因或Myostatin自然突变会导致哺乳动物(鼠、兔、猪、牛等)骨骼肌纤维数量增多,肌细胞肥大,出现“双肌”表型。当他们把小鼠的Myostatin基因敲除以后,这些小鼠的肌肉变得非常强壮,体积比正常小鼠大一倍以上。Myostatin敲除的小鼠表现出敲除动物的体质量、肌肉质量增加,肌纤维增粗,Myostatin缺乏会引起肌肉纤维增生^[9]。前期实验发现在骨质疏松症小鼠模型中,Myostatin可能除了影响骨骼肌的发育,还对骨代谢有着重要的作用^[11]。有关人类血清Myostatin和衰老之间的关系是比较复杂的。

我们在前期调查中发现,血清Myostatin水平与体质量(包括肌肉与内脏成分)相关,可能提示循环Myostatin的浓度取决于其肌肉含量。针对骨密度结果来分析时发现高骨密度人群Myostatin的相对浓度较低,表明循环血清Myostatin水平与骨密度之间负相关^[10,11]。日本一项研究显示,男性和女性之间的硬骨素和骨钙素存在性别差异,但血清Myostatin没有明显差异^[13]。针对骨折愈合过程的研究发现,Myostatin直接调节骨细胞的代谢和分化,并在骨折愈合过程中表达,对骨痂大小起负向调节作用,并可能影响骨折愈合。Myostatin^{-/-}和Myostatin^{-/+}小鼠的腓骨截骨模型显示,相对于野生小鼠,骨折4周后的骨折骨痂更大,生物力学上更强^[15]。因此,Myostatin可能通过抑制前体细胞的增殖和分化来调节骨折愈合和骨痂的形成^[15,16]。

1.2 肌肉抑制因子Myostatin对成骨细胞的影响

骨骼稳态过程中有各种耦联因子介入骨形成和骨吸收的不同阶段。例如成骨细胞、成纤维细胞、骨髓基质细胞、软骨细胞和骨髓间充质干细胞表达膜受体ActRIIB这个靶点经常受到影响。Myostatin通过促进与抑制肌肉与骨细胞作用来保持自身的调节。小鼠小腿骨细胞对Myostatin表现出剂量依赖性的反应。其表现在随着Myostatin的增加,分化和矿化程度降低^[17]。Myostatin调控的下游信号通路的研究发现,其调控通过Smad途径和非Smad途径来实现。Myostatin与其特异受体ACVRIIB结合,通过TGF-β特异Smad信号通路促进Smad 2/3磷酸化作用于细胞,进而促进成骨细胞碱性磷酸酶活性和

矿化结节的形成,发挥正性调控骨量作用。另外,骨形态发生蛋白2(BMP2)、Smad-1和-9以及胰岛素生长因子1(IGF-1)的表达也可升高。非依赖Smad途径中,Myostatin会通过生长激素和胰岛素生长因子1(IGF-1)抑制促成肌细胞合成的AKT蛋白。

另外,Wnt/ β -catenin信号通路在介导骨髓间充质干细胞向成骨细胞增殖和分化过程中发挥重要作用。在骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的过程中,Myostatin可同时抑制 β -catenin的表达。这两条途径给老年人增龄性肌肉消耗以及因肌肉废用所致骨质疏松的发病机制有力的提示:老年人、长期卧床或肌肉废用患者,体内Myostatin表达增加,可能通过同时抑制上述两条信号通路,使成骨细胞、破骨细胞生理功能发生变化,最终影响骨重建,是导致这些患者发生骨质疏松的重要机制之一。然而,两条信号通路的主导作用以及是否存在协同效应,均需进一步研究。

1.3 肌肉抑制因子Myostatin对破骨细胞的影响

破骨细胞是独特的骨重吸收细胞,是体内唯一具有骨吸收功能的细胞。破骨细胞分化或功能的缺失是诱发骨代谢失衡的重要因素。破骨细胞骨重建的基本过程包括骨形成和骨吸收的精密程序化过程,骨吸收和骨形成在时间和空间上紧密偶联,骨骼稳态过程中各种耦联因子介入骨形成和骨吸收的不同阶段。最近有研究表明Myostatin对破骨细胞的分化也发挥着负调节因子的作用,但是具体机制不明确。Myostatin前体蛋白经蛋白酶水解生成C端成熟区和N端前肽,通过二硫键与成熟肽二聚体结合形成无生物活性的复合物。当该复合物解体,Myostatin成熟肽二聚体可与其受体AcvRI-IB (the activin type IIB receptor)结合,触发TGF- β 家族的信号转导途径。研究发现Myostatin受体type IIB activin在破骨细胞表面无表达,应用Myostatin干预破骨细胞,可促进破骨细胞的形成和分化^[18]。进一步的实验发现,在成骨诱导过程中,加入Myostatin可抑制矿化结节的形成。在动物研究中也证实,Myostatin可抑制基因敲除小鼠成骨细胞的增殖。这些研究结果提示:Myostatin可能通过抑制骨形成,发挥负性调控骨量的作用。

1.4 Myostatin介导的信号通路

基于Myostatin能抑制肌肉的增加这个功能,阐明Myostatin调节的信号通路与效应分子较为重要。观察其在软骨细胞和骨细胞是否表达以及是否抑制破骨细胞在体外的活化作用。研究发现其发生有效的肌肉蛋白合成需要有效的信号传导途径,它不能穿过细胞膜,必须通过信号转导来激活

细胞的内部^[19]。其中,KT的磷酸化,mTOR的蛋白质激活mTOR磷酸化,Fox转录因子磷酸化,进入细胞核,促进更多的基因表达,导致蛋白质的破坏,停留在细胞质中,并阻止它进入细胞核。Myostatin触发激活mTOR的过程中,除了磷酸化FOXO,还将磷酸化mTOR,导致mTOR被激活。另外,mTOR是肌肉的主要调节器蛋白质的合成或只是蛋白质合成的主要调节器。从pi3k的这个行为开始,如果Myostatin以某种方式抑制pi3k可能是通过信号转导途径来实现的。

Myostatin与受体结合后,受体将激活一个称为SMAT 2和SMAT 3的蛋白质。这是一个细胞内第二信使系统。因此,SMAT 2和SMAT 3将通过受体磷酸化而发挥作用。所以Myostatin的功能实际上有两个方面:第一,它抑制肌肉蛋白的合成;第二,它激活了蛋白质降解。Myostatin基因敲除后,就不能抑制这肌肉蛋白合成的过程,并且不能触发足够的蛋白质泛素化和蛋白质分解。

2 Myostatin与骨质疏松症和肌少症的关系

2.1 Myostatin与骨质疏松症关系

绝经后妇女随着组织与器官衰老的发生,卵巢分泌的雌激素逐渐下降,在绝经前后的骨量开始快速丢失,骨代谢过程中骨吸收量明显高于骨形成量,骨量丢失,骨微结构发生改变,骨折风险增加^[20]。Myostatin作为肌肉内分泌因子其功能绝不是简单作为肌肉生长发育的调控因子,Myostatin可分泌入血,可通过循环系统到达全身各个组织器官。另外,Myostatin的受体表达于全身各个器官,表明该因子有可能在其他器官中发挥作用,为明确Myostatin对骨代谢调节的影响,探讨Myostatin的作用机制,为肌少症与骨质疏松的治疗提供新的依据^[21,22]。

2.2 Myostatin与肌少症关系

肌少症是较为常见的老年病,肌少症和骨质疏松常常同时发生,足够的肌肉含量和肌肉强度是维持体内环境稳态和健康的重要条件^[23,24]。随着增龄引起的肌肉减少症可导致老年人肌肉力量下降,增加跌倒风险,增加骨折风险。既往研究表明,与年轻人相比,老年人不仅骨骼肌卫星细胞的数量明显减少^[25],成肌细胞的分化能力也显著下降,以致老年人的骨骼肌再生能力下降,从而容易发生肌少症。老年人群肌少症、骨量减少或骨质疏松和骨质疏松性骨折发生率均明显增高,肌少症、骨量减少或骨质疏松老年人群骨质疏松性骨折的发生密切相关。Myostatin是骨骼肌的抑制因子,有促进骨骼肌

的分化作用,但其作用机制尚不明确。Myostatin 敲除小鼠的骨骼肌含量全面增加,明显大于野生小鼠。诱导成年小鼠骨骼肌中的 Myostatin 敲除会增加肌肉质量,表明发育后的骨骼质量累积会发生变化。在小鼠中,股骨骨密度的增加与 Myostatin 的缺失有关。因此探讨 Myostatin 对骨骼肌分化的作用机制,为肌少症的治疗靶点研究可提供一些科学依据。

Myostatin 是 TGF- β 家族成员之一。研究表明 Myostatin 能抑制骨骼肌细胞的生长。在生长过程中,肌肉质量的增加会刺激骨质的形成,从而增加骨强度,而废用和卧床休息会导致肌肉萎缩,对骨强度产生负面影响。关于重力对肌肉和骨骼影响的最新研究表明,将小鼠置于太空空间站后发现,可溶性 ACVR2B/Fc 诱饵受体能够改善太空中小鼠的肌肉和骨骼质量。将小鼠带入太空的微重力环境 33 d 后,相对于地球上的野生小鼠,野生小鼠的肌肉、体质量、骨量和微结构都明显减少^[26,27]。值得注意的是,太空站的 Myostatin 基因敲除小鼠与野生小鼠相比肌肉减少不明显,但骨量减少更明显,表明即使在太空的微重力环境下,Myostatin 缺乏具有保护作用。在另一项研究中,Myostatin 抗体可以防止肌肉质量和握力的损失,但未能防止微重力引起的骨质流失。此外,间充质干细胞成骨分化的研究与 Myostatin 相关研究较少,目前已知 Myostatin 可以部分调节间充质干细胞分化,并且可能调节体外的骨细胞代谢。所以,探讨 Myostatin 在骨代谢、骨质疏松发展中所扮演的角色有着重要的作用。

Myostatin 可增加骨形成刺激成骨细胞的数量和活性,在骨重建及骨质疏松发生过程中起着极其重要的作用,它与绝经后骨质疏松症以及其引起的骨折存在较为密切的相关性,对于未来骨质疏松症的检测以及治疗可能有着非常重要的作用。Myostatin 在人体内有重要的生物学功能,主要可以概括为以下几个方面:(1)Myostatin 可分泌入血,极有可能通过循环系统到达全身各个组织器官发挥功能。(2)Myostatin 的受体表达于全身各个器官,表明该因子有可能在其他器官中发挥作用。(3)Myostatin 作为一种骨骼肌的负调控因子,对骨代谢有重要影响,但 Myostatin 对骨组织的具体作用及信号途径尚不明确。(4)Myostatin 受体 ACVR1IB 在 BMSCs 有高度表达,Myostatin 对小鼠 BMSCs 向成骨细胞分化的过程中,抑制 Smad3 磷酸化和 β -catenin 在细胞核内的聚集,抑制成骨细胞矿化结节形成。(5)Myostatin 在骨代谢中起负向作用,可能通过 Smad2/3 和 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制成骨细胞,同时下调成骨细胞内骨保护素的表达,间接促进破骨细胞的活化和功能,影响骨代谢。

3 小结

尽管外源性 Myostatin 限制了成骨细胞的分化,但却刺激了体内破骨细胞的成熟,尽管抑制 Myostatin 能改善包括骨质疏松症、骨质疏松症和糖尿病在内的小鼠疾病模型中的肌肉和骨骼特性,Myostatin 的作用机制为肌少症与骨质疏松的治疗提供新的依据,但 Myostatin 进入到治疗领域对人类肌肉骨骼疾病的益处仍需验证。针对骨质疏松症患者人群确定血循环 Myostatin 的表达情况,并了解与相关治疗药物相互作用机制可能也有必要。

参考文献

- [1]Goodman CA, Hornberger TA, Robling AG. Bone and skeletal muscle: key players in mechanotransduction and potential overlapping mechanisms[J]. *Bone*, 2015, **80**: 24-36
- [2]Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism[J]. *J Cell Biochem*, 2015, **116**(5):687-695
- [3]Omosule CL, Phillips CL. Deciphering myostatin's regulatory, metabolic, and developmental influence in skeletal diseases [J]. *Front Genet*, 2021, **12**: 662908
- [4]Gu H, Cao Y, Qiu B, et al. Establishment and phenotypic analysis of an MSTN knockout rat[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, **477**(1):115-122
- [5]Jeong Y, Daghlas SA, Xie Y, et al. Skeletal response to soluble activin receptor type IIB in mouse models of osteogenesis imperfecta[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, **33** (10) : 1760-1772
- [6]Lessard SJ, MacDonald TL, Pathak P, et al. JNK regulates muscle remodeling via myostatin/SMAD inhibition[J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1):3030
- [7]Argiles JM, Orpi M, Busquets S, et al. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass[J]. *Drug Discov Today*, 2012, **17**(13-14):702-709
- [8]韩杏梅, 金淑霞, 冬梅. 社区老年人群生活质量与骨折风险性的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, **25**(6) : 817-820
- [9]Mouisel E, Relizani K, Mille HL, et al. Myostatin is a key mediator between energy metabolism and endurance capacity of skeletal muscle[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014, **307**:444-454
- [10]冬梅, 韩杏梅, 金淑霞. 绝经后骨质疏松症患者胰岛素样生长因子 1 与相关骨代谢指标的关系[J]. *中国组织工程研究*, 2017, **21**(36):5862-5867
- [11]Tay L, Ding YY, Leung BP, et al. Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults[J]. *Age (Dordr)*, 2015, **37**(6):121
- [12]金淑霞, 韩杏梅, 冬梅. 呼和浩特市社区居住中老年人身体成分分析与骨折风险性的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, **25**(8):1150-1153
- [13]Moriwaki K, Matsumoto H, Tanishima S, et al. Association

- of serum bone and muscle-derived factors with age, sex, body composition, and physical function in community-dwelling middle-aged and elderly adults: a cross-sectional study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1):276
- [14]Suh J, Kim NK, Lee SH, et al. GDF11 promotes osteogenesis as opposed to MSTN, and follistatin, a MSTN/ GDF11 inhibitor, increases muscle mass but weakens bone[J]. Proc Nat Acad Sci, 2020, 117(9):4910-4920
- [15]Cui Y, Yi Q, Sun W, et al. Molecular basis and therapeutic potential of myostatin on bone formation and metabolism in orthopedic disease[J]. Bio Factors, 2020, 9:1-11
- [16]Latres E, Mastaitis J, Fury W, et al. Activin a more prominently regulates muscle mass in primates than does GDF8[J]. Nat Commun, 2017, 8:e15153
- [17]Goh BC, Singhal V, Herrera AJ, et al. Activin receptor type 2A (ACVR2A) functions directly in osteoblasts as a negative regulator of bone mass[J]. J Biol Chem, 2017, 292(33):13809-13822
- [18]Plotkin LI, Essex AL, Davis HM. RAGE signaling in skeletal biology[J]. Curr Osteoporos Rep, 2019, 17(1):16-25
- [19]Kwon JH, Moon KM, Min KW. Exercise-induced myokines can explain the importance of physical activity in the elderly: an overview[J]. Healthcare (Basel), 2020, 8(4):378
- [20]李婉君,徐胜前.肌肉细胞因子在骨骼肌肉中的作用及骨质疏松发生机制中的研究进展[J].中华风湿病学杂志, 2020, 24(5):352-356
- [21]王继,周越,张荷,等. Myostatin 信号通路在4周离心耐力运动改善2型糖尿病大鼠骨骼肌萎缩中的作用[J].中国应用生理学杂志, 2018, 34(3):223-228
- [22]陈锦成,朱国涛,刘洪文,等.“肌少-骨质疏松症”的共同发病机制[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(1):95-102
- [23]黄宏兴,吴青,李跃华,等.肌肉、骨骼与骨质疏松专家共识[J].中国骨质疏松杂志, 2016, (10):1221-1229
- [24]覃丽英,曾丹丹,马育林,等.绝经后妇女血肌肉生长抑制素与骨密度的关系[J].中国骨质疏松杂志, 2017, 23(8):1041-1044
- [25]Lee SJ, Lehar A, Meir JU, et al. Targeting myostatin/activin a protects against skeletal muscle and bone loss during space-flight[J]. Proc Natl Acad Sci, 2020, 117(38):23942-23951
- [26]Ronca AE, Moyer EL, Talyansky Y, et al. Behavior of mice aboard the international space station[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):4717
- [27]Maupin KA, Childress P, Brinker A, et al. Skeletal adaptations in young male mice after 4 weeks aboard the International Space Station[J]. NPJ Microgravity, 2019, 5:21

(上接第547页)

干扰素 α -1b喷雾剂的喷雾质地具有镇静舒缓的作用,可缓解冷冻治疗后伤口的瘙痒、疼痛、红肿,减轻不良反应症状,增强疗效^[15]。

综上所述,冷冻疗法联合重组人干扰素 α -1b喷雾剂治疗尖锐湿疣疗效优于单独使用液氮冷冻,此联合疗法具有经济便捷、有效提高人体免疫力、降低尖锐湿疣的复发率、改善患者的生活质量的作用,值得在临床上应用和推广。

参考文献

- [1]杨芸,张峰.复发性尖锐湿疣的研究进展[J].临床与病理杂志, 2021, 41(10):2432-2440
- [2]中华医学会皮肤性病学分会,中国医师协会皮肤科医师分会,中国康复医学会皮肤性病委员会.中国尖锐湿疣临床诊疗指南(2021完整版)[J].中国皮肤性病杂志, 2021, 35(4):359-374
- [3]郭欣颖,郭爱敏.尖锐湿疣患者生活质量及其影响因素的调查研究[J].中国护理管理, 2016, 16(4):477-480
- [4]李志瑜,范卫新.尖锐湿疣治疗方案和复发因素及其对策[J].临床皮肤科杂志, 2021, 50(2):110-117
- [5]吴涛,张兵,饶佳,等.中西医结合治疗肛周尖锐湿疣疗效观察[J].山西中医, 2022, 38(3):29-31
- [6]杨雨蒙,詹丹丹,潘林信,等.二氧化碳激光与冷冻治疗尖锐湿疣的疗效观察[J].西南军医, 2021, 23(Z1):374-377
- [7]郭晓光,芦洁,马建华.液氮冷冻联合重组人 α -2b干扰素凝胶治疗肛周尖锐湿疣患者的效果及其对免疫功能、炎性因子水平的影响[J].内科, 2021, 16(4):507-509
- [8]崔羽立.光动力疗法联合冷冻治疗尖锐湿疣的临床效果[J].首都医科大学学报, 2021, 42(5):857-861
- [9]杜娟,徐金华.干扰素与尖锐湿疣的复发与防治[J].皮肤科学通报, 2021, 38(6):504-509+503
- [10]刘全忠.干扰素在治疗病毒性皮肤病中的应用[J].皮肤科学通报, 2021, 38(6):492-496
- [11]傅仰参,林菁虹,黄小兵,等.重组人干扰素 α 2b凝胶治疗尖锐湿疣的临床效果及对免疫功能及炎性指标的影响[J].临床合理用药杂志, 2022, 15(11):123-125
- [12]崔琳,谢冰欣,张士发.局部注射干扰素 α -1b联合肌注卡介苗多糖核酸治疗阴道内尖锐湿疣1例[J].皮肤科学通报, 2021, 38(6):577-579
- [13]李海燕,徐玉萍,赵丹霓,等.斑蝥素联合干扰素 α -2b凝胶治疗外阴尖锐湿疣的效果研究[J].河北医药, 2020, 42(15):2346-2348+2352
- [14]张莹.CO₂激光结合不同剂量重组人干扰素 α -1b治疗尖锐湿疣疗效对比[J].中国烧伤创疡杂志, 2020, 32(2):135-138
- [15]张晓慧.重组人干扰素 α 2b凝胶联合微波治疗女性尖锐湿疣的近期随访研究[J].实用中西医结合临床, 2021, 21(14):106-107