·论著·

巨噬细胞集落刺激因子对口腔鳞状细胞癌细胞生长和迁移的影响

许译文[1,2],李晶莹[1,2],刘林鑫[1,2],徐英娇[1,2],聂敏海[1,2],刘旭倩[1,2]
(西南医科大学 1.附属口腔医院牙周黏膜病科;2.口颌面修复重建和再生泸州市重点实验室,四川 泸州 646000)

摘要 目的 研究巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)在口腔鳞状细胞癌(OSCC)中的表达情况及其对OSCC细胞增殖、凋亡和迁移能力的影响。**方法** 收集正常牙龈组织和OSCC组织,采用免疫组织化学法和Western blotting检测MCSF蛋白的表达情况。将HSC-4细胞分为空白对照组(未转染处理)、shNC组(转染无序列质粒载体病毒)和shMCSF组(转染沉默*MCSF*质粒载体慢病毒),实时定量PCR检测细胞中*MCSF* mRNA水平,Western blotting检测细胞中MCSF蛋白表达水平。采用细胞划痕实验和Transwell实验检测HSC-4细胞迁移能力,采用TUNEL细胞凋亡实验检测HSC-4细胞凋亡能力,采用细胞集落形成实验检测HSC-4细胞增殖能力。**结果** MCSF在OSCC组织和HSC-4细胞中高表达,在正常牙龈组织和人永生化角质形成细胞(Hacat)中低表达。shMCSF组HSC-4细胞迁移和增殖能力较shNC组减弱,shMCSF组HSC-4细胞凋亡能力较shNC组增强($P<0.05$)。**结论** MCSF在OSCC中表达升高,并可促进OSCC细胞迁移和增殖,减少凋亡。

关键词 巨噬细胞集落刺激因子;口腔鳞状细胞癌;迁移;凋亡;增殖
中图分类号 R739.86 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2025)06-0565-06
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250606.1518.014
DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2025.06.015

Effect of macrophage colony-stimulating factor on the growth and migration of oral squamous cell carcinoma cells

XU Yiwen[1,2], LI Jingying[1,2], LIU Linxin[1,2], XU Yingjiao[1,2], NIE Minhai[1,2], LIU Xuqian[1,2]
(1. Department of Periodontics & Oral Mucosal Diseases, The Affiliated Stomatological Hospital, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Luzhou Key Laboratory of Oral & Maxillofacial Reconstruction and Regeneration, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract Objective To explore the expression of macrophage colony-stimulating factor (MCSF) in oral squamous cell carcinoma (OSCC) and its effects on the proliferation, apoptosis, and migration of OSCC cells. **Methods** Normal gingival and OSCC tissues were collected, and MCSF protein expression was detected using immunohistochemistry and Western blotting. HSC-4 cells were divided into control (no transfection), shNC (transfection with sequence-free plasmid vector lentivirus), and shMCSF (transfection with silent MCSF plasmid vector lentivirus) groups. The expression of *MCSF* mRNA and protein in HSC-4 cells was detected using quantitative real-time PCR and Western blotting, respectively. Scratch and Transwell assays were used to detect the migration ability of HSC-4 cells. The TUNEL assay determined the apoptosis ability of HSC-4 cells, while a colony formation assay detected the proliferation ability of HSC-4 cells. **Results** MCSF was highly expressed in OSCC tissues and HSC-4 cells but weakly expressed in normal gingival tissues and Hacat cells. The migration and proliferation ability of HSC-4 cells in the shMCSF group was lower than that in the shNC group ($P<0.05$). The apoptosis ability of HSC-4 cells in the shMCSF group was higher than that in the shNC group ($P<0.05$). **Conclusion** MCSF is upregulated in OSCC tissues, promoting cell migration and proliferation, while also reducing the apoptosis of OSCC cells.

Keywords macrophage colony-stimulating factor; oral squamous cell carcinoma; migration; apoptosis; proliferation

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma,OSCC)为口腔颌面部最常见的恶性肿瘤,2020年全球口腔癌死亡近18万例(占全部癌症的1.8%),新增近38万例(占全部癌症的2%)[1]。近年来,OSCC的治疗策略和手术技术取得了进展[2],目前的治疗方法主要是手术切除、放化疗和免疫治疗。但由于术后复发和远处转移,OSCC患者的预后较差,5年总生存率为50%~64%[3-5]。巨噬细胞集落刺激因子(macrophage colony-stimulating factor,MCSF)在多种肿瘤(如肾癌、膀胱癌)中高表达。高MCSF表达水平与乳腺癌、子宫内膜样癌、卵巢上皮瘤、平滑肌肉瘤和乳头状肾细胞癌的病理分级更高、转移更频繁以及预

基金项目: 西南医科大学科研项目口腔专项(2024KQZX07);西南医科大学口腔医学院导师组能力提升资助项目(2024DS08);大学生创新创业训练计划(202410632012)
作者简介: 许译文(1996-),女,医师,硕士研究生.
通信作者: 刘旭倩,E-mail:liuxuqiankokky@126.com
收稿日期: 2024-06-05
网络出版时间: 2025-06-09 13:20:33

后更差相关[6-10]。降低血浆MCSF水平可促进人乳头瘤病毒阳性大鼠宫颈癌细胞凋亡，有效抑制细胞增殖[11]。本课题组前期研究[12]发现，MCSF在OSCC患者血清中表达水平升高，在OSCC细胞系和OSCC裸鼠模型中表达水平也明显升高。本研究通过免疫组织化学法和Western blotting证实了MCSF在OSCC中高表达，并通过体外实验探索了MCSF对OSCC细胞系HSC-4迁移、增殖和凋亡能力的影响。

1　材料与方法

1.1　标本和试剂

1.1.1　标本：收集西南医科大学附属口腔医院口腔颌面外科收治的5例病理确诊为OSCC的患者的口腔黏膜组织（OSCC组），同期收集5例拔除阻生第三磨牙患者的正常牙龈组织（正常对照组）。所有OSCC患者术前未接受化疗或放疗，且6个月内未服用激素药物或免疫抑制药物。排除患有其他恶性肿瘤、口腔黏膜病变或严重全身性疾病的患者。5例OSCC患者中，男3例，女2例；平均年龄（54.20 ± 9.52）岁。健康对照者的正常牙龈组织无炎症和异常增生。5例健康对照者中，男3例，女2例；平均年龄（44.20 ± 8.87）岁。OSCC患者与健康对照者比较，年龄和性别均无统计学差异（$P > 0.05$）。本研究经西南医科大学附属口腔医院医学伦理委员会批准，所有研究对象知情同意。

1.1.2　细胞和主要试剂：OSCC细胞系HSC-4、人永生化角质形成细胞系Hacat，购自中国科学院典型培养物保管委员会细胞库；通用SP试剂盒（小鼠/兔链霉素卵白素–生物素法检测系统）、DAB显色试剂盒，购自北京中杉金桥生物技术有限公司；MCSF抗体，购自上海埃必威生物技术有限公司；一管式反转录试剂盒、2 × Universal SYBR Green qPCR Premix试剂盒、TUNEL细胞凋亡检测试剂盒，购自上海圣尔生物科技有限公司；RIPA裂解液、BCA蛋白浓度测定试剂盒，购自上海碧云天生物技术有限公司；shRNA干扰MCSF（shMCSF）和 shNC（阴性对照），购自和元生物技术（上海）股份有限公司。

1.2　方法

1.2.1　免疫组织化学染色：将组织脱蜡并在柠檬酸中煮沸，3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶活性10 min，抗MCSF抗体4 ℃下孵育过夜。第2天用PBS洗涤载玻片，并与生物素标记的二抗在37 ℃下孵育15 min。洗涤后，切片与辣根过氧化物酶复合物在37 ℃下孵育15 min，使用DAB进行显色。苏木精染色，0.5%盐酸乙醇分化，将载玻片置于乙醇和二甲苯中梯度脱水，封片后在光学显微镜下观察染色结果。

1.2.2　免疫细胞化学染色：在无菌的盖玻片上培养HSC-4和Hacat细胞，进行免疫细胞化学染色。用4%多聚甲醛固定细胞10 min，PBS洗涤，再用去离子化过氧化氢抑制内源性过氧化物酶活性10 min，其余步骤与免疫组织化学染色相同。

1.2.3　Western blotting：使用RIPA裂解液提取肿瘤组织和细胞中的总蛋白，使用BCA蛋白测定试剂盒评估蛋白浓度。通过SDS-PAGE分离蛋白质，转移到PVDF膜上。用5%脱脂牛奶封闭膜1 h，在4 ℃下一抗孵育过夜。用TBST洗涤后，室温二抗孵育2 h。使用ECL显影液进行化学发光检测。

1.2.4　细胞培养以及*MCSF*基因干扰转染与筛选：将HSC-4和Hacat细胞于含10%胎牛血清和1%青霉素–链霉素溶液的DMEM高糖培养基中培养，条件为37 ℃、5%CO_2，细胞融合度为85%~90%时进行消化传代。将细胞分为空白对照组、shNC组、shMCSF组。空白对照组，未转染处理；shNC组，为阴性对照，转染无序列质粒载体病毒；shMCSF组，转染沉默*MCSF*质粒载体慢病毒。

将细胞按2×10^5/孔的密度于6孔板中铺板，细胞融合度达70%时，加入shNC和shMCSF转染序列慢病毒，同时加入5 μg/mL聚凝胺提高转染效率。16 h后更换培养基继续培养，48 h后荧光显微镜下观察荧光表达情况，确认感染成功后加入2 μg/mL嘌呤霉素处理3 d，筛选出稳定转染细胞株。转染序列均为正向，具体如下：shNC，5’-CCGGCCTAAGGTTAAGTCGCCCTCGCTCGAGCGAGGGCGACTTAACCTTAGGTTTTTTG-3’；shMCSF，5’-CCGGTTGACAAGGACTGGAATATTTCTCGAGAAATATTCCAGTCCTTGTCAATTTTTTG-3’。

1.2.5　实时定量PCR和Western blotting鉴定*MCSF*敲低效果：采用TRIzol法提取细胞RNA，使用一管式反转录试剂盒进行逆转录。使用2 × Universal SYBR Green qPCR Premix试剂盒进行实时定量PCR。实时定量PCR反应条件：95 ℃ 30 s，95 ℃ 5 s，60 ℃ 10 s，72 ℃ 30 s，40个循环；其中*GAPDH*为内参。采

用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算*MCSF* mRNA相对表达量。Western blotting步骤同1.2.3。

1.2.6　划痕实验：取对数生长期的HSC-4细胞铺板，细胞密度为5×10^5/孔，至细胞密度达到90%时，用移液器枪头垂直于6孔板底做划痕，PBS洗去划痕缝隙细胞，加入无血清培养基，于0、24、48 h拍照并记录细胞愈合情况。使用ImageJ软件记录划痕面积。

1.2.7　Transwell实验：使用无血清培养基重悬细胞，调整细胞密度至1×10^5/mL。在24孔板的底部加入含10%胎牛血清的完全培养基600 μL，向Transwell小室加入上述备好的细胞悬液200 μL。培养24 h，固定后DAPI染液染色，荧光显微镜下拍照、计数。

1.2.8　细胞集落形成实验：按500/孔的细胞密度向6孔板中加入细胞，培养7~10 d，直至肉眼可见白色细胞团块。当显微镜下克隆细胞数量>50个且细胞团未融合时，采用4%多聚甲醛固定，0.5%结晶紫染色，拍照。

1.2.9　细胞凋亡检测实验：使用TUNEL细胞凋亡检测试剂盒检测细胞凋亡能力。将细胞于无菌的盖玻片上培养24 h，PBS洗涤盖玻片后4%多聚甲醛固定，PBS洗涤后0.1% Triton X-100通透细胞，将末端脱氧核苷酸转移酶和2'-脱氧尿苷-5'-三磷酸按照试剂盒说明书推荐比例配置TUNEL反应混合液。向样本加入反应混合液，37 ℃避光孵育2 h，PBS洗涤后加入DAPI染液染色，荧光显微镜下观察阳性结果，并拍照、记录。

1.3　统计学分析

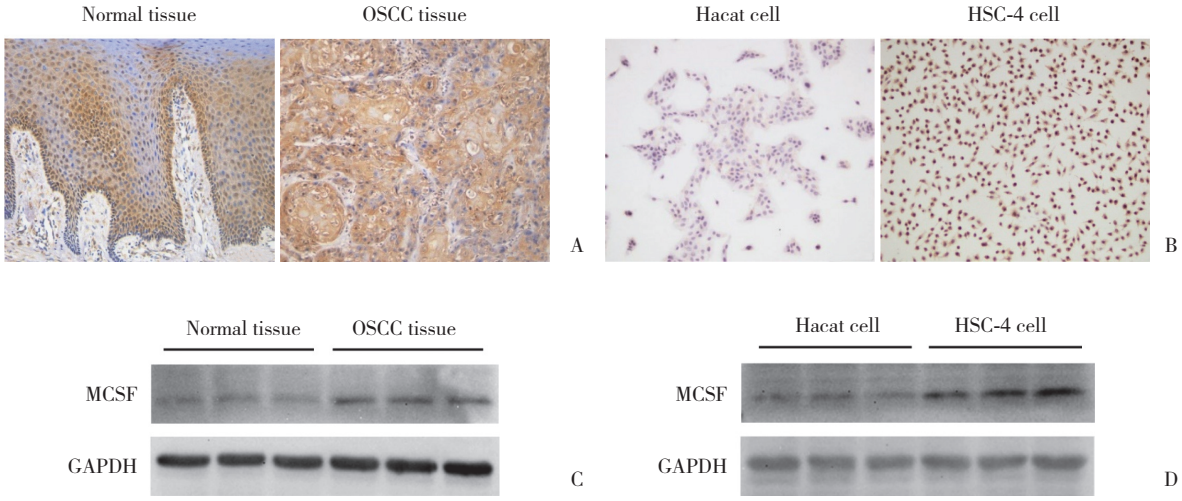
采用GraphaPad Prism 9.0进行绘图和统计学分析。计量资料用$\bar{x}\pm s$表示，2组间比较采用独立样本*t*检验，多组间比较采用单因素方差分析，进一步组间两两比较采用LSD检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　MCSF在OSCC中高表达

为验证MCSF在OSCC中的表达情况，对OSCC组织、正常牙龈组织、HSC-4细胞和Hacat细胞进行免疫组织化学染色和Western blotting检测。结果显示，MCSF在OSCC组织和HSC-4细胞中高表达。见图1。

2.2　shMCSF转染效率检测

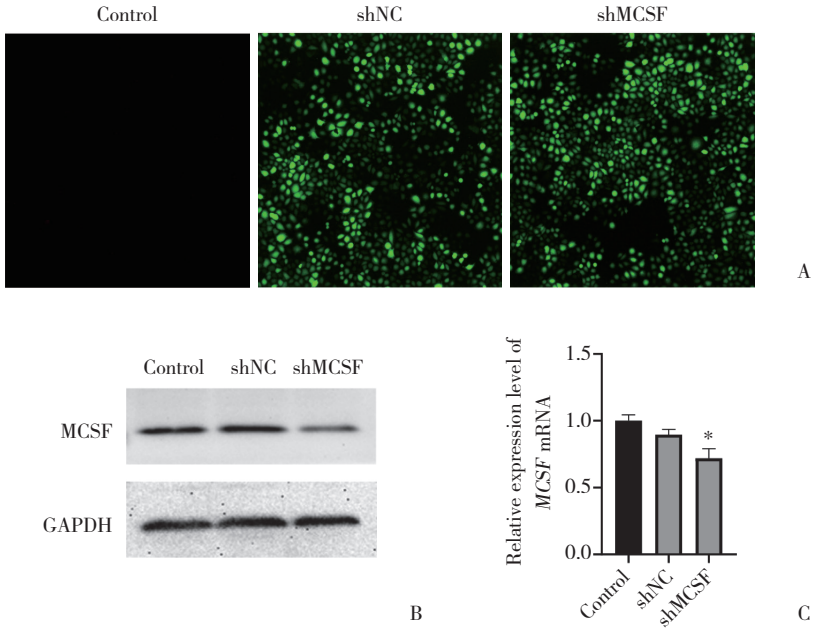


A，immunohistochemical staining of normal gingival and OSCC tissues (×100)；B，immunocytochemical staining of HSC-4 and Hacat cells (×100)；C，MCSF protein expression in normal gingival and OSCC tissues；D，MCSF protein expression in HSC-4 and Hacat cells.

图1　MCSF在OSCC组织和 HSC-4细胞中高表达

Fig.1　MCSF is highly expressed in oral squamous cell carcinoma tissues and HSC-4 cells

荧光显微镜下观察，空白对照组细胞无荧光，shNC组和shMCSF组有大量荧光。见图2A。为了检测转染效果，采用实时定量PCR检测*MCSF* mRNA表达，采用Western blotting检测MCSF蛋白表达。结果显示，与空白对照组比较，shNC组*MCSF* mRNA和蛋白表达水平无明显改变，shMCSF组*MCSF* mRNA和蛋白表达水平明显降低。见图2B、2C。因此，后续实验只设shNC组作为对照。



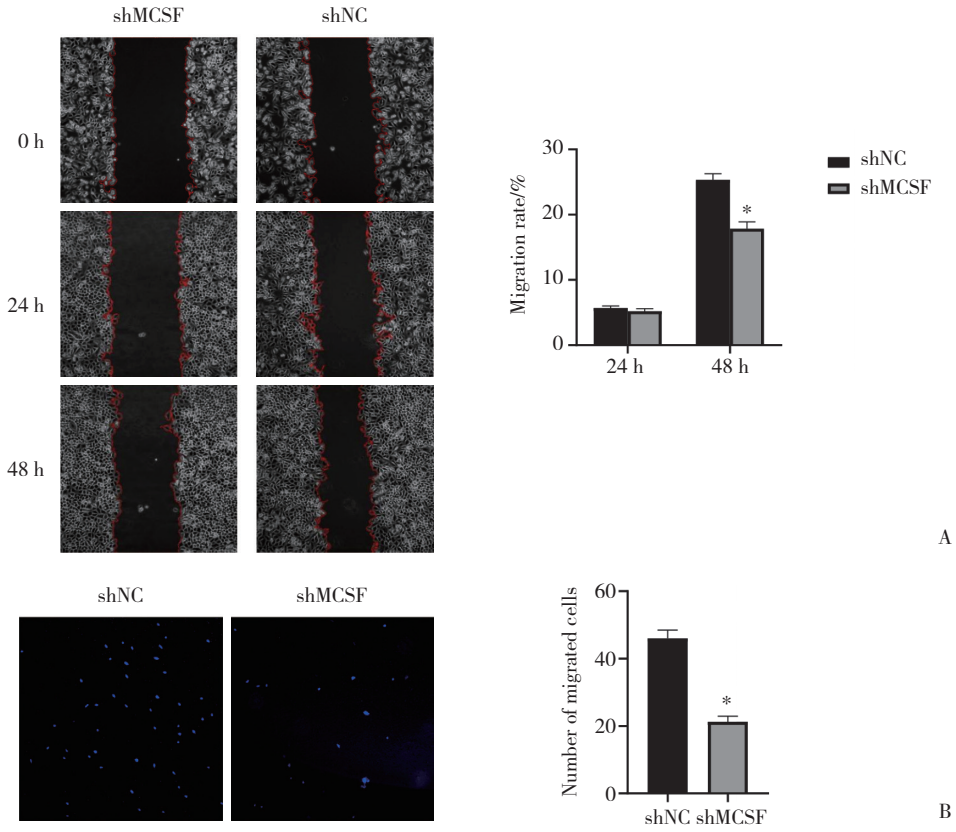
A, fluorescent image (× 100); B, MCSF protein expression; C, *MCSF* mRNA expression. *$P < 0.05$ vs. control group.

图2　敲低*MCSF*后HSC-4细胞中荧光蛋白和*MCSF*表达情况

Fig.2　Expression of fluorescent proteins and *MCSF* in HSC-4 cells after *MCSF* knockdown

2.3　敲低*MCSF*抑制HSC-4细胞的迁移能力

细胞划痕实验和Transwell细胞迁移实验结果显示，与shNC组比较，shMCSF组细胞迁移能力明显降低（$P < 0.05$），见图3。



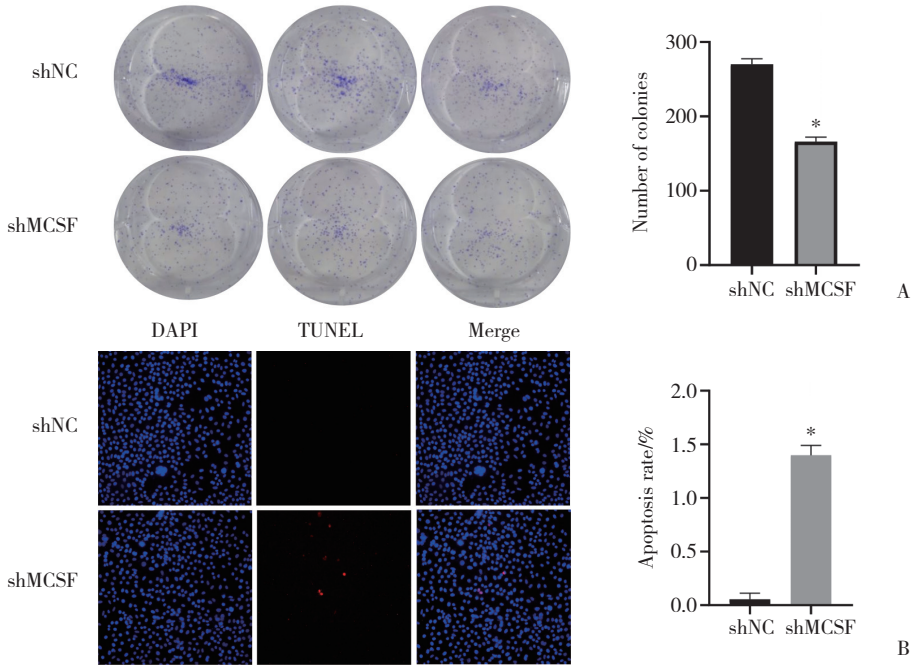
A, cell scratch assay (× 200); B, Transwell assay (× 100). *$P < 0.05$ vs. shNC group.

图3　敲低*MCSF*对HSC-4细胞迁移能力的影响

Fig.3　Effect of *MCSF* knockdown on the migration ability of HSC-4 cells

2.4　敲低*MCSF*抑制HSC-4细胞增殖、促进HSC-4细胞凋亡

细胞集落形成实验结果显示，与shNC组比较，shMCSF组细胞增殖能力降低（$P < 0.05$），见图4A。细胞凋亡实验结果显示，与shNC组比较，shMCSF组细胞凋亡率升高（$P < 0.05$），见图4B。



A，colony formation assay；B，TUNEL assay（× 100）. *$P < 0.05$ vs. shNC group.

图4　敲低*MCSF*对HSC-4细胞增殖能力和凋亡能力的影响

Fig.4　Effect of *MCSF* knockdown on the proliferation and apoptosis ability of HSC-4 cells

3　讨论

OSCC的发病机制复杂，一般认为与吸烟、过量饮酒等有关，手术是OSCC的首选治疗方法[13]，但传统的手术治疗和放化疗等治疗方法不能有效提高治愈率、延长生存期、改善生活质量。目前，新型分子靶向治疗因其治疗特异性强、效果显著、基本不损伤正常组织的优点，成为新的研究热点。发现可能的治疗靶点，为提高OSCC的治疗效果提供了新的可能。

MCSF在多种肿瘤中表达，且与癌症进展密切相关。研究[14]表明，MCSF可以作为糖蛋白或含硫酸软骨素的蛋白聚糖分泌到血液中，也可以作为跨膜糖蛋白在合成细胞表面表达。集落刺激因子1受体（colony stimulating factor 1 receptor，CSF-1R）为MCSF受体，在乳腺癌中，MCSF不仅在旁分泌途径与巨噬细胞上的CSF-1R结合起作用，还通过肿瘤细胞自分泌与肿瘤细胞上的CSF-1R结合起作用，二者共同促进癌症侵袭。还有研究[15]表明，MCSF在OSCC中表达率较高（52%），其表达上调与淋巴结转移及临床分期密切相关。高MCSF水平与肿瘤相关巨噬细胞浸润水平升高呈正相关。异种移植模型研究显示，MCSF信号阻断抑制肿瘤生长，MCSF表达与肿瘤相关巨噬细胞浸润同步显著降低。但MCSF对OSCC细胞生长、增殖和迁移能力的影响尚无研究报道。因此，对MCSF在OSCC中进行细胞水平的研究，为寻找治疗OSCC的靶点提供了新的可能。

本研究的目的是探究MCSF在OSCC组织和人正常牙龈组织、OSCC细胞系HSC-4和人永生化角质形成细胞系Hacat中的表达差异，并探讨MCSF对HSC-4细胞迁移、增殖、凋亡能力的影响。本研究结果显示，MCSF在OSCC组织和细胞中高表达；此外，本研究通过敲低HSC-4细胞中*MSCF*，利用细胞划痕实验和Transwell细胞迁移实验检测HSC-4细胞迁移能力，发现敲低*MCSF*的HSC-4细胞迁移能力降低；细胞集落形成实验结果显示，敲低*MCSF*的HCS-4细胞

增殖能力减弱；并且敲低*MCSF*可以促进HSC-4细胞凋亡。但MCSF影响HSC-4细胞迁移、增殖和凋亡能力的具体机制尚不清楚。

综上所述，本研究阐明了MCSF在OSCC组织和细胞中的表达情况，并通过体外实验验证了MCSF对OSCC细胞生物学行为的影响，为临床分子靶向治疗OSCC提供了可能的新靶点。

参考文献：

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL RL，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin，2021，71 (3)：209-249. DOI：10.3322/caac.21660.

[2] CHEN Q，DAN H，TANG F，et al. Photodynamic therapy guidelines for the management of oral leucoplakia [J]. Int J Oral Sci，2019，11 (2)：14. DOI：10.1038/s41368-019-0047-0.

[3] ZANONI DK，MONTERO PH，MIGLIACCI JC，et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015) [J]. Oral Oncol，2019，90：115-121. DOI：10.1016/j.oraloncology.2019.02.001.

[4] ROGERS SN，BROWN JS，WOOLGAR JA，et al. Survival following primary surgery for oral cancer [J]. Oral Oncol，2009，45 (3)：201-211. DOI：10.1016/j.oraloncology.2008.05.008.

[5] SOUSA AA，CALDEIRA PC，DA SILVA KD，et al. Survival analysis of recurrent squamous cell carcinoma of the lower oral cavity treated by surgery [J]. Int J Clin Exp Pathol，2021，14 (6)：713-719.

[6] SCHOLL SM，PALLUD C，BEUVON F，et al. Anti-colony-stimulating factor-1 antibody staining in primary breast adenocarcinomas correlates with marked inflammatory cell infiltrates and prognosis [J]. J Natl Cancer Inst，1994，86 (2)：120-126. DOI：10.1093/jnci/86.2.120.

[7] ESPINOSA I，CATASUS L，D' ANGELO E，et al. Stromal signatures in endometrioid endometrial carcinomas [J]. Mod Pathol，2014，27 (4)：631-639. DOI：10.1038/modpathol.2013.131.

[8] KAWAMURA K，KOMOHARA Y，TAKAISHI K，et al. Detection of M2 macrophages and colony-stimulating factor 1 expression in serous and mucinous ovarian epithelial tumors [J]. Pathol Int，2009，59 (5)：300-305. DOI：10.1111/j.1440-1827.2009.02369.x.

[9] ESPINOSA I，BECK AH，LEE CH，et al. Coordinate expression of colony-stimulating factor-1 and colony-stimulating factor-1-related proteins is associated with poor prognosis in gynecological and non-gynecological leiomyosarcoma [J]. Am J Pathol，2009，174 (6)：2347-2356. DOI：10.2353/ajpath.2009.081037.

[10] BEHNES CL，BREMMER F，HEMMERLEIN B，et al. Tumor-associated macrophages are involved in tumor progression in papillary renal cell carcinoma [J]. Virchows Arch，2014，464 (2)：191-196. DOI：10.1007/s00428-013-1523-0.

[11] 许林波，梁丽斯，王蓓，等. 血浆M-CSF、MMP9、TIMP-1水平及HPV阳性大鼠宫颈癌增殖能力的关系研究 [J]. 现代生物医学进展，2022，22 (8)：1439-1443. DOI：10.13241/j.cnki.pmb.2022.08.008.

[12] ZHANG M CHEN X，CHEN H，et al. Identification and validation of potential novel biomarkers for oral squamous cell carcinoma [J]. Bioengineered，2021，12 (1)：8845-8862. DOI：10.1080/21655979.2021.1987089.

[13] 侯承素，殷玉兰，张于涵，等. 复发性舌鳞状细胞癌复发时间及预后相关影响因素研究 [J]. 中国实用口腔科杂志，2023，16 (6)：676-681. DOI：10.19538/j.kq.2023.06.007.

[14] DA SILVA SD，MARCHI FA，SU J，et al. Co-overexpression of TWIST1-CSF1 is a common event in metastatic oral cancer and drives biologically aggressive phenotype [J]. Cancers (Basel)，2021，13 (1)：153. DOI：10.3390/cancers13010153.

[15] GUO XY，ZHANG JY，SHI XZ，et al. Upregulation of CSF-1 is correlated with elevated TAM infiltration and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma [J]. Am J Transl Res，2020，12 (10)：6235-6249.

（编辑　陈　姜）

（上接第546页）

[6] MICARELLI A，VIZIANO A，ALESSANDRINI M. Reciprocal influences between cognitive decline and vestibular processing：commentary to "Dizziness in patients with cognitive impairment" [J]. J Vestib Res，2023，33 (5)：363-364. DOI：10.3233/VES-200724.

[7] PATEL EJ，HUM M，GARDI A，et al. VM-PATHI correlates with cognitive function improvement after successful treatment in patients with vestibular migraine [J]. Otol Neurotol，2023，44 (8)：813-816. DOI：10.1097/MAO.0000000000003976.

[8] CHARI DA，LIU YH，CHUNG JJ，et al. Subjective cognitive symptoms and dizziness handicap inventory (DHI) performance in patients with vestibular migraine and Menière's disease [J]. Otol Neurotol，2021，42 (6)：883-889. DOI：10.1097/MAO.0000000000003081.

[9] 张燕平，罗瑞琦，严美茹，等. 不同中医证型偏头痛患者脑白质异常与认知功能损害的关系 [J]. 中国中西医结合杂志，2022，42 (1)：29-33. DOI：10.7661/j.cjim.20210126.159.

[10] 刘小彦，许力新，尚保华，等. 老年人睡眠障碍与认知损害的关系及相关影响因素分析 [J]. 安徽医药，2021，25 (4)：722-725. DOI：10.3969/j.issn.1009-6469.2021.04.021.

[11] KONG JT，ZHOU L，LI XL，et al. Sleep disorders affect cognitive function in adults：an overview of systematic reviews and meta-analyses [J]. Sleep Biol Rhythms，2023，21 (2)：133-142. DOI：10.1007/s41105-022-00439-9.

[12] KRIESCHE D，WOLL CFJ，TSCHENTSCHER N，et al. Neurocognitive deficits in depression：a systematic review of cognitive impairment in the acute and remitted state [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci，2023，273 (5)：1105-1128. DOI：10.1007/s00406-022-01479-5.

[13] 闫爱国，刘鑫子，尹冬青，等. 双相情感障碍复发相关的社会心理特征因素研究 [J]. 首都医科大学学报，2023，44 (4)：602-608. DOI：10.3969 / j.issn.1006-7795.2023.04.016.

[14] 刘汉臣，姚涛. 先兆症状对偏头痛患者脑白质病变及认知水平的影响 [J]. 检验医学与临床，2018，15 (9)：1361-1362，1373. DOI：10.3969/j.issn.1672-9455.2018.09.050.

[15] 李林，谢海洋，秦延昆. 丁苯酞软胶囊对中重度脑白质疏松患者血浆尿酸表达及脑白质病变的影响 [J]. 中国药师，2023，26 (11)：286-292. DOI：10.12173/j.issn.1008-049X.202310070.

（编辑　于　溪）