

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.10.008
文章编号: 1005-8982 (2019) 10-0043-05

IL-34 与临床疾病关系的研究进展

王月, 庄丽维

(哈尔滨医科大学附属第四医院 消化内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 白细胞介素-34 作为新型细胞因子近几年已受到广泛热议, 其作为促炎因子参与了多种疾病, 尤其是自身免疫性疾病的发生与发展。但白细胞介素-34 在疾病中的具体机制仍有待深入研究, 因此, 总结白细胞介素-34 与临床疾病的关系, 对白细胞介素-34 的机制研究和寻求相关临床疾病的潜在治疗靶点具有重要意义。

关键词: 白细胞介素 34; 结肠炎, 溃疡性; 肝炎; 肝硬化

中图分类号: R392

文献标识码: A

Research progress of correlation between interleukin 34 and clinical disease

Yue Wang, Li-wei Zhuang

(Department of Gastroenterology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Interleukin-34, as a novel cytokine, has been widely discussed in recent years. As a proinflammatory cytokine, interleukin-34 is involved in the occurrence and development of various diseases, especially autoimmune diseases. However, the specific mechanism of interleukin-34 in diseases remains to be further studied. Therefore, it is of great significance to summarize the relationship between interleukin-34 and clinical diseases, to study the mechanism of interleukin-34 and to seek potential therapeutic targets for related clinical diseases.

Keywords: interleukin-34, human; colitis, ulcerative; hepatitis; liver cirrhosis

白细胞介素-34 (Interleukin-34, IL-34) 是近几年发现的属于白细胞介素家族的新促炎因子, 其在人类脾脏、胸腺、肝、大肠、小肠、肺、心脏、前列腺、大脑、肾脏、睾丸、卵巢及皮肤中都有发现, 由角质细胞、脾窦上皮细胞、滑膜成纤维细胞及神经元分泌, 可刺激单核细胞和巨噬细胞的分化、增殖和存活, 也可促进集落巨噬细胞释放促炎细胞因子。笔者就 IL-34 与临床疾病的相关性研究进展作一综述。

1 IL-34 的分子结构及生物活性

IL-34 是一种由 241 个氨基酸组成的蛋白质, 分子质量为 39 kD。胚胎时期 IL-34 mRNA 的表达较低, 在 E8.5 时才可检测到, 且随胚胎发育而无变化。据报道, IL-34 存在两种不同的异构体 (异构体 1 和异

构体 2), 其由编码谷氨酰胺 81 (Glutamine81, q81) 的外显子选择性剪接而得, 在人类、小鼠、大鼠及黑猩猩都呈高度保守序列, 预计 q81 的丢失将破坏鼠 IL-34 (mouse IL-34, muIL-34) 四螺旋的第二大氨基酸末端, 实验证实 muIL-34 (-q81) 的活性低于 muIL-34 (q81)^[1]。两种 IL-34 亚型对巨噬细胞增殖有较高的半数有效浓度, 但对集落刺激因子-1 受体 (colony stimulating factor-1 receptor, CSF-1R) 的亲合力较低, 而 CSF-1R 与两种亚型较低的结合率相关。作为 CSF-1R 的第二配体, IL-34 与 CSF-1 没有明显的氨基酸序列同源性, 其生物活性是通过与 CSF-1R 的相互作用而介导的: IL-34 能够诱导 CSF-1R 更大效应的激活, 使其连接成为二聚体并磷酸化自身酪氨酸残基, 从而募集效应蛋白以及调控细胞活化。

收稿日期: 2018-11-25

[通信作者] 庄丽维, E-mail: zhuangliweiyd@126.com; Tel: 0451-82576753

2 IL-34 与相关疾病的关系

2.1 IL-34 与溃疡性结肠炎的关系

ZWICKER 等^[2]在右旋葡聚糖苷钠诱导的溃疡性结肠炎小鼠模型中发现 IL-34 表达于肠上皮细胞, 并和炎症程度成正比, 提示 IL-34 为炎症性肠病的新型调制器。IL-34 和 CSF-1 在肠上皮细胞中的表达受肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的影响, TNF- α 被证实通过降解紧密连接从而破坏肠上皮屏障^[3-4]。TNF- α 通过核因子 κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 通路调控肠道上皮细胞 IL-34 的表达, 阻断 NF- κ B 途径会导致结肠上皮细胞 TNF- α 刺激 IL-34 表达量的减少^[5-7]。在试验性结肠炎中, IL-34 在左侧肠段表达量最高, 而左侧肠段中又以直肠中表达量最高, 其次为乙状结肠^[8]。此外, FRANZÈ 等^[9]认为巨噬细胞和树突状细胞的损耗加剧了隐窝及上皮组织病理学的恶化, IL-34 可以通过招募组织巨噬细胞来起到保护作用, 与来源于单核细胞的促炎巨噬细胞相比, 其对炎症没有应答反应, 但可独立于淋巴细胞和中性粒细胞, 促进结肠上皮细胞的增殖以及存活。然而, IL-34 在溃疡性结肠炎的参与机制仍然未知。

2.2 IL-34 与肝炎、肝硬化的关系

CHENG 等^[10]证实 IL-34 的降低可能与乙型肝炎病毒 (the hepatitis B virus, HBV) 的复制有关, 是 HBV 治疗的潜在靶点。慢性丙型肝炎病毒感染高纤维化阶段的患者血清中巨噬细胞集落刺激因子 (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) 和 IL-34 的水平高于低纤维化阶段患者及健康受试者^[11]。IL-34 可诱导单核细胞分化为促纤维化的巨噬细胞 (以下简称 M ϕ), 通过激活 M ϕ 的 FAK 和 ERK1/2 信号, 促进细胞增殖和趋化迁移, 从而触发 I 型胶原的合成。人 IL-13 极化的 M-CSF/IL-34-M ϕ 和 GM-CSF-M ϕ 有着明显的区别, 每种细胞都有部分小鼠 M2a 细胞 (即 IL-13 极化的巨噬细胞) 的特征, 只有 M-CSF/IL-34-M ϕ 表现出促纤维化的表型, IL-34 是否也参与其他病因的肝纤维化和其他器官的纤维化仍有待探索。通过基因表达谱和生物信息学分析, 已证实 miR-28-5p 的表达与肝癌细胞的转移潜能呈负相关, IL-34 作为 miR-28-5p 的直接靶点, 由 miR-28-5p 介导的调节肿瘤微环境的信号通路通过 IL-34 调控巨噬细胞在肿瘤床上的顺序再吸收和浸润^[12]。体内外研究表明, IL-34

对肝癌生长和转移的影响是通过肿瘤相关巨噬细胞的募集和浸润来实现的, 肿瘤相关巨噬细胞的促肿瘤作用包括促进血管生成和增强肿瘤细胞及巨噬细胞的增殖、迁移和侵袭, 从而形成 miR-28-5p-IL-34-巨噬细胞正反馈环, 其在肝癌转移中发挥重要作用^[13-14]。miR-28-5p 联合 IL-34 及肿瘤相关巨噬细胞可作为肝癌根治性切除患者的一项新预后指标。

2.3 IL-34 与类风湿关节炎的关系

相关研究表明, 类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者滑膜、血清及滑液中 IL-34 的表达增加^[7, 15-17]。血清 IL-34 表达水平与急性时相反应物或 IL-6 水平有关, 滑膜 IL-34 表达与 RA 滑膜炎的病理严重程度有关^[15-17]。YANG 等^[18]将 RA 患者按 28-节点疾病活动评分 (28-joint disease activity score, DAS28) 分为 2 组: 中、高疾病活动组 (DAS28 $\geq$ 3.2) 和低疾病活动组 (DAS28 < 3.2 分), 结果如下: 中、高疾病活动组患者的平均滑液 IL-34 和 microRNA 21 (miR-21) 的表达水平显著高于低疾病活动组患者, 且 miR-21 与平均滑液 IL-34 在中、高疾病活动组中的表达水平呈正相关, 即上调的 IL-34 以剂量依赖性方式增强信号传导及转录激活因子 3 的活化, 通过与 CSF-1R 的结合增加 miR-21 的表达, 从而调节 Bcl-2/Bax 比率的变化, 有利于 RA 中滑膜成纤维细胞的抗凋亡作用。CHEMEL 等^[19]证实骨形成蛋白-2 (bone morphogenetic protein-2, BMP-2) 和转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 两种细胞因子能够分别通过活化素受体样激酶 1 和活化素受体样激酶 5 通路抑制 IL-34 基因的表达。多元回归分析发现 RA 患者血清 IL-34 浓度与类风湿因子及抗环瓜氨酸抗体滴度有相关性, 但与 X 线损害程度和全身骨质疏松无相关性^[16]。

2.4 IL-34 与糖尿病、肥胖的关系

肥胖妇女血清 IL-34 浓度约为正常人的 2 倍。胃旁路手术诱导的体重减轻后, 血清 IL-34 水平显著降低。CHANG 等人^[20]发现 IL-34 mRNA 在皮下脂肪组织和内脏脂肪组织中都有表达, 后者的表达水平是正常值的 2 倍。在脂肪组织中, IL-34 mRNA 在基质/血管细胞中的表达略高于脂肪细胞, 差异无统计学意义。此外, 血清 IL-34 不仅与肥胖参数 (如 BMI 和腹部脂肪面积) 呈正相关, 且还与胰岛素抵抗和慢性炎症密切相关^[20]。数据显示血清 IL-34 与胰岛素抵抗的参数稳态模型评估呈正相关^[20]; 在脂肪形成过程中, 补充

IL-34 可增加脂肪的积累, 这也可能导致脂肪细胞肥大, 最终导致胰岛素抵抗。此外 IL-34 还在人脂肪细胞中显著抑制胰岛素刺激的葡萄糖转运, 然而也必须考虑到糖尿病患者的临床状况。ZORENA 等^[21]认为与 IL-34 对糖尿病并发症发生发展风险的预测相比 C-反应蛋白具有更大的辨识能力, 但目前没有研究可以确定 IL-34 在 2 型糖尿病患者发生长期并发症的危险因素中的截断值。此外, 巨噬细胞 -CM、TNF- α 、IL-1 β 释放的典型促炎细胞因子, 可显著诱导脂肪细胞 IL-34 的表达和分泌。虽然 IL-34 是巨噬细胞增殖和分化的重要调节因子, 但在巨噬细胞向脂肪组织的浸润中还没有发现 IL-34 作用的证据。因此, 仍需要获得较大样本的 2 型糖尿病患者和高危人群的进一步调查研究, 来深入了解 IL-34 的炎症潜能。

2.5 IL-34 与肺癌的关系

BAGHDADI 等^[22]报道认为肺癌细胞产生的 IL-34 是化疗耐药的驱动因子。肺癌细胞长期暴露于细胞毒剂后导致 NF- κ B 活化增强, 从而诱导耐药细胞中 IL-34 的表达, 进而促进单核细胞分化为 M2 极化的巨噬细胞, 这在肿瘤化疗耐药的发生发展中起到了至关重要的作用^[6, 22-24]。受化学耐药细胞上清液刺激的巨噬细胞表现出 C/EBP β 磷酸化水平的增强, 其由 IL-34 诱导的 CSF1R/AKT 信号通路激活介导, 以保护肿瘤在化疗条件下免受免疫攻击、维持肿瘤微环境的稳态, 由此提示 IL-34 是未来治疗策略中克服化疗耐药的有效靶点。

2.6 IL-34 与肾脏疾病的关系

BAEK 等^[25]检测到 IL-34 可促进肾脏缺血 - 再灌注损伤后巨噬细胞介导的管状上皮细胞的破坏; IL-34 在急性期管状上皮细胞中表达上调, 在慢性期持续升高, 在对缺血 - 再灌注损伤最敏感的髓质中表达最高。IL-34 并不直接募集单核细胞, 而是增加肾内炎症, 从而趋化循环髓样细胞到发炎的肾脏。最近在大脑神经祖细胞和胶质细胞中发现了第 2 个白细胞介素 -34 受体蛋白质酪氨酸磷酸酶 - ζ (protein-tyrosine phosphatase- ζ , PTP- ζ), 这可以解释 IL-34 和 CSF-1 的某些功能不同。肾内 PTP- ζ 主要由管型上皮细胞表达并与 IL-34 结合, 并在肾缺血 - 再灌注损伤慢性期相比急性期表达更强。剖析 ptp- ζ 在肾脏疾病中的作用可能是复杂的, 因为这种受体通过多种配体的作用结合并发出信号, 包括肝素结合生长因子、肝素结合细胞因子、细胞表面接触蛋白及细胞外

基质蛋白 tenascin-R^[26-29]。介于 IL-34 和 IL-34 受体在小鼠和人肾脏中的表达均被上调, 可初步推测 IL-34 介导移植肾排斥反应和其他形式的肾损伤。大量实验数据表明, 靶向 IL-34 在肾脏和循环中可能是一项抑制急性肾损伤和慢性肾脏疾病潜在的治疗策略。

2.7 IL-34 与骨髓细胞的关系

WEI 和 SELANDER 等^[30-31]通过将 IL-34 置于 CSF 1 启动子下, 制备转基因小鼠模型来比较 CSF-1 和 IL-34 对髓系细胞的调节作用; 其同 BAUD'HUIN 等^[5]的体外培养均提示 IL-34 由成骨细胞高表达, 并在调节破骨发生中起着重要作用。IL-34 不能单独诱导破骨细胞形成, 需与 RANKL 联合才可以形成具有骨吸收活性的破骨细胞^[32]。然而, 由于缺乏有关小鼠和人类 IL-34 蛋白相对组织丰度和循环水平的信息, 很难推测其在这些方面的作用是否仅局限于小鼠。在癌症中, IL-34 被发现通过促进血管生成和巨噬细胞的吸收从而促进骨肉瘤的肿瘤进展和转移过程^[33]。大量的实验研究结果和数据将 IL-34 的作用直接与骨生理学联系起来, 为潜在的临床应用开辟了新的可能性。

2.8 IL-34 与其他疾病的关系

在干燥综合征患者的唾液腺和冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的循环中, IL-34 的表达上调^[34-35]。强直性脊柱炎患者血清 IL-34 与其炎症性背痛有关, 其基线水平可作为 X 线检查的预后因素^[36]。YU 等^[37]报告称 IL-34 在甲型流感病毒感染患者中升高, 并可在炎症级联中由 IL-22 诱导。耳部 IL-34 的表达受深皮巨噬细胞和表皮朗格汉斯细胞 CSF-1 介导的信号通路的控制, 这些细胞直接合成 IL-34 或诱导其他细胞以旁分泌的方式合成 IL-34^[38-40]。

3 展望

作为重要的促炎因子, IL-34 广泛参与抗体分泌、 γ -干扰素的产生、细胞增殖及分化等多种生物学过程。随着 IL-34 在常见疾病研究中不断展开, 使得 IL-34 日益成为人们研究的热点, 因此更加深入的探究 IL-34 在疾病中的功能和作用机制, 将为多种疾病尤其是炎症疾病的治疗提供扎实的理论基础和新的靶点。

参考文献:

- [1] LIN H, LEE E, HESTIR K, et al. Discovery of a cytokine and its receptor by functional screening of the extracellular proteome[J].

- Science, 2008, 320(5877): 807-811.
- [2] ZWICKER S, MARTINEZ G, BOSMA M, et al. Interleukin 34: a new modulator of human and experimental inflammatory bowel disease[J]. Clin Sci, 2015, 129(3): 281-290.
- [3] VIVINUS-NÉBOT M, FRIN-MATHY G, BZIOUECHE H, et al. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation[J]. Gut, 2014, 63(5): 744-752.
- [4] HE F, PENG J, DENG X, et al. Mechanisms of tumor necrosis factor- α -induced leaks in intestine epithelial barrier[J]. Cytokine, 2012, 59(2): 264-272.
- [5] BAUD'HUIN M, RENAULT R, CHARRIER C, et al. Interleukin-34 is expressed by giant cell tumours of bone and plays a key role in RANKL-induced osteoclastogenesis[J]. Pathol, 2010, 221(1): 77-86.
- [6] EDA H, SHIMADA H, BEIDLER D, et al. Proinflammatory cytokines, IL-1 β and TNF- α , induce expression of interleukin-34 mRNA via JNK-and p44/42 MAPK-NF- κ B pathway but not p38 pathway in osteoblasts[J]. Rheumatol Int, 2011, 31(11): 1525-1530.
- [7] HWANG S, CHOI B, KANG S, et al. Interleukin-34 produced by human fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis supports osteoclastogenesis[J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(1): R14.
- [8] DENNING T, NORRIS B, MEDINA-CONTRERAS O, et al. Functional specializations of intestinal dendritic cell and macrophage subsets that control Th17 and regulatory T cell responses are dependent on the T cell/APC ratio, source of mouse strain, and regional localization[J]. Immunol, 2011, 187(2): 733-747.
- [9] FRANZÈ E, MONTELEONE I, CUPI M, et al. Interleukin-34 sustains inflammatory pathways in the gut[J]. Clin Sci, 2015, 129(3): 271-280.
- [10] CHENG S, TANG H, REN J, et al. Interleukin-34 inhibits hepatitis B virus replication in vitro and in vivo[J]. PLoS ONE, 2017, 12(6): DOI: 10.1371/journal.pone.0179605.
- [11] PREISSER L, MIOT C, LE GUILLOU-GUILLEMETTE H, et al. IL-34 and macrophage colony-stimulating factor are overexpressed in hepatitis C virus fibrosis and induce profibrotic macrophages that promote collagen synthesis by hepatic stellate cells[J]. Hepatology, 2014, 60(6): 1879-1890.
- [12] ZHOU S, HU Z, ZHOU Z, et al. miR-28-5p-IL-34-macrophage feedback loop modulates hepatocellular carcinoma metastasis[J]. Hepatology, 2016, 63(5): 1560-1575.
- [13] NOY R, POLLARD J. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy[J]. Immunity, 2014, 41(1): 49-61.
- [14] QIAN B, POLLARD J. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis[J]. Cell, 2010, 141(1): 39-51.
- [15] CHEMEL M, LE GOFF B, BRION R, et al. Interleukin 34 expression is associated with synovitis severity in rheumatoid arthritis patients[J]. Ann Rheum Dis, 2012, 71(1): 150-154.
- [16] MOON S, HONG Y, JU J, et al. Increased levels of interleukin 34 in serum and synovial fluid are associated with rheumatoid factor and anticyclic citrullinated peptide antibody titers in patients with rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol, 2013, 40(11): 1842-1849.
- [17] TIAN Y, SHEN H, XIA L, et al. Elevated serum and synovial fluid levels of interleukin-34 in rheumatoid arthritis: possible association with disease progression via interleukin-17 production[J]. Interferon Cytokine Res, 2013, 33(7): 398-401.
- [18] YANG S, JIANG S, WANG Y, et al. Interleukin 34 upregulation contributes to the increment of MicroRNA 21 expression through STAT3 activation associated with disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Rheumatol, 2016, 43(7): 1312-1319.
- [19] CHEMEL M, BRION R, SEGALIN A, et al. Bone morphogenetic protein 2 and transforming growth factor β 1 inhibit the expression of the proinflammatory cytokine IL-34 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. Pathol, 2017, 187(1): 156-162.
- [20] CHANG E, LEE S, SONG Y, et al. IL-34 is associated with obesity, chronic inflammation, and insulin resistance[J]. Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(7): E1263-E1271.
- [21] ZORENA K, JACHIMOWICZ-DUDA O, WĄŻ P. The cut-off value for interleukin 34 as an additional potential inflammatory biomarker for the prediction of the risk of diabetic complications[J]. Biomarkers, 2016, 21(3): 276-282.
- [22] BAGHDADI M, WADA H, NAKANISHI S, et al. Chemotherapy-Induced IL-34 enhances immunosuppression by tumor-associated macrophages and mediates survival of chemoresistant lung cancer cells[J]. Cancer Res, 2016, 76(20): 6030-6042.
- [23] CASTELLS M, THIBAUT B, DELORD J, et al. Implication of tumor microenvironment in chemoresistance: tumor-associated stromal cells protect tumor cells from cell death[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(8): 9545-9571.
- [24] KARIN M, CAO Y, GRETEN F, et al. NF- κ B in cancer: from innocent bystander to major culprit[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(4): 301-310.
- [25] BAEK J, ZENG R, WEINMANN-MENKE J, et al. IL-34 mediates acute kidney injury and worsens subsequent chronic kidney disease[J]. Clin Invest, 2015, 125(8): 3198-3214.
- [26] PELES E, SCHLESSINGER J, GRUMET M. Multi-ligand interactions with receptor-like protein tyrosine phosphatase beta: implications for intercellular signaling[J]. Trends Biochem Sci, 1998, 23(4): 121-124.
- [27] LI Y, MILNER P, CHAUHAN A, et al. Cloning and expression of a developmentally regulated protein that induces mitogenic and neurite outgrowth activity[J]. Science, 1990, 250(4988): 1690-1694.
- [28] PELES E, NATIV M, CAMPBELL P, et al. The carbonic anhydrase domain of receptor tyrosine phosphatase beta is a functional ligand for the axonal cell recognition molecule contactin[J]. Cell, 1995, 82(2): 251-260.
- [29] MILEV P, CHIBA A, HÄRING M, et al. High affinity binding and overlapping localization of neurocan and phosphacan/protein-

- tyrosine phosphatase-zeta/beta with tenascin-R, amphoterin, and the heparin-binding growth-associated molecule[J]. *Biol Chem*, 1998, 273(12): 6998-7005.
- [30] WEI S, NANDI S, CHITU V, et al. Functional overlap but differential expression of CSF-1 and IL-34 in their CSF-1 receptor-mediated regulation of myeloid cells[J]. *Leukoc Biol*, 2010, 88(3): 495-505.
- [31] SELANDER K, LEHENKARI P, VÄÄNÄNEN H. The effects of bisphosphonates on the resorption cycle of isolated osteoclasts[J]. *Calcif Tissue Int*, 1994, 55(5): 368-375.
- [32] CHEN Z, BUKI K, VÄÄRÄNIEMI J, et al. The critical role of IL-34 in osteoclastogenesis[J]. *PLoS ONE*, 2011, 6(4): DOI: 10.1371/journal.pone.0018689.
- [33] SÉGALIN A, MOHAMADI A, DIZIER B, et al. Interleukin-34 promotes tumor progression and metastatic process in osteosarcoma through induction of angiogenesis and macrophage recruitment[J]. *Cancer*, 2015, 137(1): 73-85.
- [34] CICCIA F, ALESSANDRO R, RODOLICO V, et al. IL-34 is overexpressed in the inflamed salivary glands of patients with sjogren's syndrome and is associated with the local expansion of pro-inflammatory CD14 (bright) CD16⁺ monocytes[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2013, 52(6): 1009-1017.
- [35] LI Z, JIN D, WU Y, et al. Increased serum interleukin-34 in patients with coronary artery disease[J]. *Int Med Res*, 2012, 40(5): 1866-1870.
- [36] CHANG S, CHOI B, CHOI J, et al. Baseline serum interleukin-34 levels independently predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(1): 71-79.
- [37] YU G, BING Y, ZHU S, et al. Activation of the interleukin-34 inflammatory pathway in response to influenza a virus infection[J]. *Med Sci*, 2015, 349(2): 145-150.
- [38] CECCHINI M, DOMINGUEZ M, MOCCI S, et al. Role of colony stimulating factor-1 in the establishment and regulation of tissue macrophages during postnatal development of the mouse[J]. *Development*, 1994, 120(6): 1357-1372.
- [39] GINHOUX F, TACKE F, ANGELI V, et al. Langerhans cells arise from monocytes in vivo[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(3): 265-273.
- [40] DAI X, RYAN G, HAPPEL A, et al. Targeted disruption of the mouse colony-stimulating factor 1 receptor gene results in osteopetrosis, mononuclear phagocyte deficiency, increased primitive progenitor cell frequencies, and reproductive defects[J]. *Blood*, 2002, 99(1): 111-120.

(李科 编辑)