

# CCR5 与支气管哮喘免疫学发病机制研究进展

梁蓉蓉 黄花荣

**【摘要】** 支气管哮喘(哮喘)是儿童最常见的慢性呼吸道炎症性疾病之一,多种细胞如淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞、气道上皮细胞等参与该炎症进程。研究表明,趋化因子及其受体通过对炎症细胞的募集与激活,在哮喘的发生、发展中发挥作用。CC 趋化因子受体 5 (CCR5) 具有调控 T 细胞和单核细胞/巨噬细胞系的迁移、增殖与免疫功能,成为哮喘发病机制的研究热点,该文对 CCR5 及其配体的功能和信号通路与哮喘相关的研究进展进行综述。

**【关键词】** 哮喘;趋化因子;CC 趋化因子受体 5

**Research progress of CC chemokine receptor 5 and pathogenetic mechanism of bronchial asthma** Liang Rongrong, Huang Huarong. Department of Pediatrics, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author, Huang Huarong, E-mail: hhrvivi@21cn.com

**【Abstract】** Bronchial asthma is one of the most common chronic airway inflammation diseases in children. Multiple cells, such as T lymphocytes, eosinophils, neutrophils, mastocyte cells and alternative cells airway epithelial cells participate in the progression of inflammation. Previous studies have indicated that chemokines and their receptors play a role in the incidence and development of bronchial asthma by recruiting and activating inflammatory cells. CC chemokine receptor 5 (CCR5) functions to regulate the migration, proliferation and immunity of T lymphocytes and monocytes/macrophages. CCR5 has become the focus of revealing the pathogenesis of bronchial asthma. This article reviewed the function and signaling pathway of CCR5 and their ligands, as well as their relevance with bronchial asthma.

**【Key words】** Bronchial asthma; Chemokine; CC chemokine receptor 5

支气管哮喘(哮喘)的本质是气道的慢性免疫性炎症,这种慢性炎症主要与气道的高反应性有关,通常出现广泛而多变的可逆性气流受限,导致反复发作的喘息、气促、胸闷和(或)咳嗽等症状,多种细胞(如淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞、气道上皮细胞)和细胞组分共同参与这种慢性炎症过程<sup>[1-2]</sup>。趋化因子作为免疫系统重要的调节因子,对这些炎症细胞的活化和迁移发挥着重要作用。CC 趋化因子受体 5 (CCR5) 可能在哮喘的发生与发展中起到重要的作用。

趋化因子是一类能趋化细胞定向迁移的小分子分泌蛋白,由 70~100 个氨基酸组成,分子量为 8~12 kD,至今已发现 50 多种趋化因子,根据其 N 末端半胱氨酸残基的空间位置可分为 4 个亚类: CXC 类( $\alpha$  类趋化因子)、CC 类( $\beta$  类趋化因

子)、CX3C 类与 C 类。趋化因子受体根据与其结合的趋化因子同样分为 4 个亚类: CXCR、CCR、CX3CR 和 CR,它们是由约 330 个氨基酸组成的七次跨膜转运(TM1-TM7) G 蛋白偶联受体,由 N 端、3 个胞外环、3 个胞内环及 C 端组成,其中 N 端序列是无糖基化保守序列,为趋化蛋白受体多样化区,在与受体结合及信号转导中发挥关键作用, C 端富含丝氨酸和苏氨酸残基,其磷酸化能够极大地增强 N 端肽段的信号转导功能<sup>[3]</sup>。绝大多数趋化因子受体有 1~4 个位于胞外的 N 端糖基化结构域,这使得趋化因子受体可以与多种配体结合。如 CCR3 可与嗜酸性粒细胞趋化因子(eotaxin),单核细胞趋化因子 2、3、4(MCP-2、3、4),受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)结合。趋化因子也可以与不同的受体结合,如 eotaxin

可与 CCR2、CCR5、CXCR3 结合，正是这种趋化因子及其受体相互作用的冗余才使趋化因子系统在体内的精细调控成为可能<sup>[4]</sup>。趋化因子受体与其配体结合后通过酪氨酸激酶信号转导，使 G 蛋白构象改变后活化，引起胞外钙离子内流、胞内钙离子释放，使细胞内钙离子浓度迅速升高，从而引起一系列病理生理反应。

## 一、CCR5 及其配体的结构与生物学特征

### 1. CCR5 的结构

CCR5 为  $\beta$  趋化因子的受体，结构上可分为：胞外 N-末端、3 个胞外环 (EL1-3)、3 个胞内环 (IL1-3)、7 个跨膜  $\alpha$  螺旋和胞内 C-末端 (图 1)，相对分子质量为 40 600 U，由 352 个氨基酸残基组成。

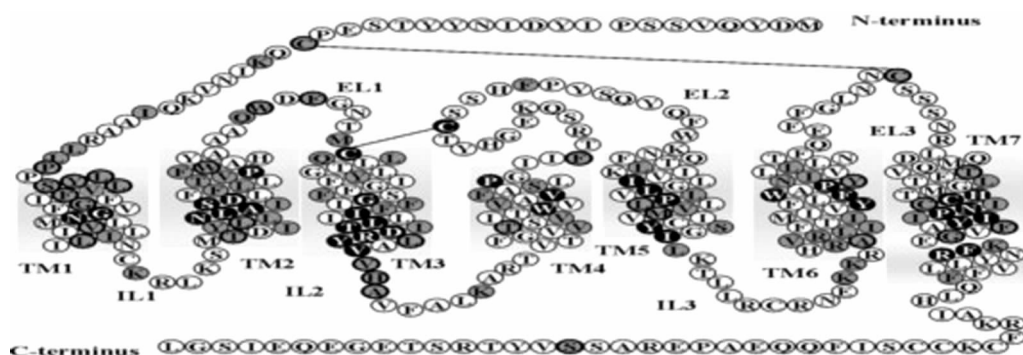


图 1 CCR5 的一级结构 (Paterlini MG, 2002 年)

### 2. CCR5 的天然配体

CCR5 的天然配体为 CCL3 (MIP-1a)、CCL4 (MIP-1b) 和 CCL5 (RANTES)。

巨噬细胞炎症蛋白-1 (MIP-1) 属于 CC 类趋化因子，1988 年 Davatelis 等从内毒素刺激的小鼠巨噬细胞的上清液中纯化到一种二聚体蛋白质，鉴于其炎症属性，将其命名为 MIP，MIP 由相对分子量约为 8 kD 的 2 个肽 (MIP-1a 和 MIP-1b) 组成，两者氨基酸序列同源性达 68%，之后他们以小鼠 RAW264.7 巨噬细胞构建了模板 DNA 文库，以上述 2 个肽 N 端氨基酸编码序列为探针，先后克隆了 mMIP-1a 模板 DNA 和 MIP-1b 模板 DNA，分别编码 mMIP-1a 模板 DNA 蛋白和 MIP-1b 模板 DNA 蛋白。小鼠每种蛋白各由 1 种基因编码，而人类至少含有 3 种 MIP-1a 基因 (LD78a、LD78b 与 LD78g) 及 2 种 MIP-1b 基因 (AT744.1 与 AT744.2)，除 LD78 $\gamma$  为伪基因外，余下基因均可转录。人 MIP-1a 基因定位于 17q11.2-12，由 3 个内含子和 2 个外显子组成。多种细胞 (如中性粒细胞、活化 T 细胞、单核细胞、成纤维细胞、肥大细胞及某些肿瘤细胞) 均有分泌 MIP-1a 的潜能，CCR1、CCR3

成，主要表达于静止期记忆性 T 细胞、单核细胞和未成熟的树突状细胞的细胞膜上，具有调控 T 细胞和单核细胞/巨噬细胞系的迁移、增殖与免疫功能。CCR5 基因定位于人染色体 3p21，含 4 个外显子和 2 个内含子<sup>[5]</sup>。CCR5 基因序列存在 2 个独立的启动子，按照其存在位点不同分别命名为 Pu 和 PD，Pu 和 PD 可被多种转录因子 (NF- $\kappa$ B1、NF- $\kappa$ B2、GATA-1、AP-1、GATA-2、GATA-3、STAT3、STAT1 $\alpha$ 、STAT1 $\beta$ ) 识别并结合，发挥其作为启动子激活 CCR5 转录的活性。基因的转录调节具有细胞特异性，有研究表明，NF- $\kappa$ B 和 (或) 环磷酸腺苷/反应元件结合蛋白 (cAMP/CREB) 通路是激活 CCR5 启动子转录活性的关键环节。

和 CCR5 均为其受体<sup>[6]</sup>。MIP-1a 与其靶细胞表面的受体结合后，通过引发钙离子的变化诱导信号转导，参与介导趋化免疫细胞、抑制造血干细胞生长及抑制 HIV 感染等进程<sup>[7]</sup>。

人 MIP-1 $\beta$  基因定位于 17 号染色体，与 LD78a 基因相近，同样由 3 个内含子和 2 个外显子组成，编码 92 个氨基酸的前蛋白。业已证实，单核细胞、活化的 T/B 细胞、NK 细胞、中性粒细胞在抗原或细胞因子的刺激下均可分泌 MIP-1b，发挥增强 T 细胞迁移过程的黏附作用，活化参与阻止修复的巨噬细胞，是机体清除有害微生物的重要因子<sup>[8]</sup>。其既有助于缓解有害的慢性炎症，又可对急性炎症反应作出有利的应答。

RANTES/CCL5 是由 T 细胞分泌的小分子蛋白，相对分子量 8 kD，染色体定位于 17q11.2-q12 区域，基因序列长度为 276 bp，其与 MIP-1a、MIP-1b 有较高的同源性。除 T 细胞外，上皮细胞、血小板、内皮细胞、一些肿瘤细胞和类风湿性关节炎滑膜的成纤维细胞也产生 RANTES，通过 4 种趋化因子受体传导信号 (其中 CCR1 和 CCR5 是高亲和力受体，CCR3 为中亲和力受体，而 CCR4 是低

亲和力受体), 并以 2 种不同的信号转导途径激活 T 细胞: 低浓度 (以 nmol/L 为单位) 时, RANTES 通过经典的 GPCR 途径, 引起 T 细胞瞬时钙离子内流、受体极化和细胞迁移; 高浓度 (以 mmol/L 为单位) 时, RANTES 可通过蛋白酪氨酸激酶介导的途径, 引起持续性钙离子内流、过度磷酸化和细胞活化。RANTES 不仅具有趋化效应, 还参与调节机体的免疫应答, 调节单核细胞和淋巴细胞的生物学活性。能协同抗原信号共刺激 T 细胞, 促进 T 细胞克隆的增殖和 IL-2 的产生, 并能通过特异性地趋化记忆 T 细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞参与介导免疫炎症反应。

3. CCR5 信号通路

CCR5 与相应配体结合后激活 G 蛋白异源三聚体解离为  $\alpha$  与  $\beta\gamma$  亚单位, 其中  $\alpha$  亚单位对腺苷酸环化酶 (AC) 有抑制作用,  $\beta\gamma$  亚单位激活磷脂酶 C $\beta$  (PLC $\beta$ ) 和磷酸酰肌醇三激酶 (PI-3K)。PLC $\beta$  激活导致 4, 5-二磷酸脂酰肌醇水解, 产生第二信使 1, 4, 5-三磷酸肌醇 (IP $_3$ ) 和二酰甘油, 最终促使细胞内钙离子释放, 级联进而激活蛋白激酶 C (PKC)。PKC 激活 CCR5 的 C-末端磷酸化, 活化下游的转录相关信号传导和内化通路。细胞内钙离

子的释放刺激富含脯氨酸的酪氨酸激酶 2 (PYK2), 该酶主要涉及细胞运动及迁移, 同时它能活化丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK), 细胞外信号调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2)、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK), 这些信号通路在 T 细胞增殖和细胞因子的表达中有至关重要的作用<sup>[9]</sup>。PI-3K 激活参与调控细胞生存、增殖及凋亡的蛋白激酶 B (PKB)。同样, Rho GTP 酶在该路径也被激活, 参与调节肌动蛋白细胞骨架的结构、细胞黏附、细胞极性及运动。

CCR5 除了通过经典的 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 信号通路介导胞内信号转导外, Ganju 等 (2000 年) 发现其也可通过其配体 CCL5/RANTES 与受体结合, 促使 CCR5 中的酪氨酸残基快速磷酸化, 激活不依赖 GPCR 的信号通路; CCR5 与 CCL4/巨噬细胞炎症蛋白-1 $\beta$  (MIP-1 $\beta$ ) 结合后介导相关黏附聚焦酪氨酸激酶 (RAFTK, 又称 Pyk2 或 CAK- $\beta$ ) 磷酸化及 RAFTK、Syk、Grb2 和 SHP1 多聚信号复合体的形成, 参与信号转导进程。

因此, CCR5 在免疫反应中免疫细胞的浸润与活化起着关键性作用, 见图 2<sup>[10]</sup>。

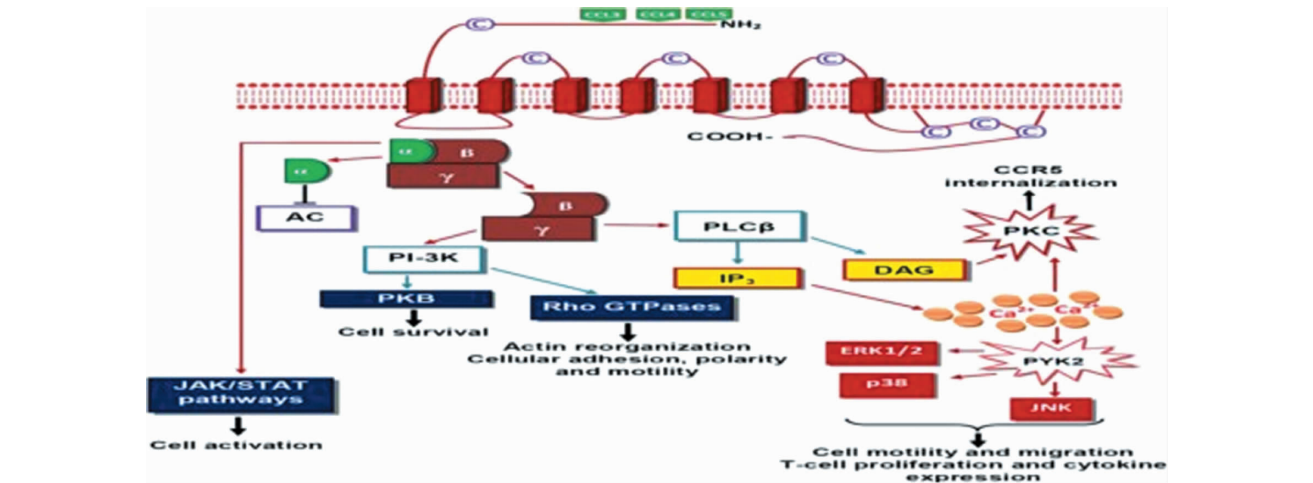


图2 CCR5 信号通路

二、CCR5 与哮喘

1. CCR5 与哮喘免疫学发病机制

关于哮喘的免疫学发病机制, 经典学说认为 Th1/Th2 细胞平衡失调, 是哮喘发病的重要基础, T 细胞失衡损伤了机体正常的免疫耐受功能, 从而导致免疫细胞及其成分对自身组织结构和功能的破坏。研究表明 Th1 细胞表达 CCR5 和 CXCR3, 而 Th2 细胞表达 CCR3、CCR4 和 CCR8<sup>[11]</sup>。哮喘中 Th2 细胞表达数量增加、功能活化, 伴随大量 Th2

型细胞因子的分泌, 是气道炎症启动和维持的关键性因素, 因此大多学者认为 Th2 细胞的优势或过度分化参与了哮喘的发病机制<sup>[12]</sup>。

以往对趋化因子受体及其配体与哮喘的研究主要集中于 CCR3、CCR8、RANTES 等。近年的研究中, CCR5 在哮喘中的作用已引起了关注。Schuh 等 (2002 年) 用烟曲霉孢子激发慢性真菌诱导的哮喘小鼠模型后发现: 缺乏 CCR5 (CCR5 $^{-/-}$ ) 的烟曲霉致敏小鼠的气道高反应性明显低于野生型

(CCR5 +/+), 表现出较轻的支气管周围 T 细胞、嗜酸性粒细胞浸润及气道重塑。研究结果提示, CCR5 及其配体 RANTES 对气道高反应性和过敏性炎症有增强作用。但 Walker 等 (2007 年) 的研究表明, CCR5 在过敏性哮喘中作为上调基因参与了气道高反应性发生、发展, 但其与嗜酸性粒细胞炎症严重程度无关。上述结果可能与小鼠种类、选用的致敏原不同及造模时间等因素有关。岳欢等<sup>[13]</sup>利用 SABioscience 基因芯片技术检测小鼠哮喘模型中 84 个趋化因子及其受体基因, 有效地筛选出哮喘小鼠差异表达的趋化因子及其受体, 发现 CCR5 及其相应配体 CCL3 与 CCL5 表达均增加 2 倍以上。Kraszula 等<sup>[14]</sup>认为 CCR5 发挥着双刃剑的作用。一方面, 活化的 Th1 细胞、细胞毒性 Tc1 细胞表达 CCR5, 介导效应淋巴细胞向炎症部位迁移, 发挥着促炎作用, 另一方面, CCR5 也表达于调节性 T 细胞, 发挥着抗炎作用。

## 2. CCR5 $\Delta$ 32 (基因多态性) 与哮喘的关系

CCR5  $\Delta$ 32 是指 CCR5 基因编码区第 185 位氨基酸密码子以后的 32 个碱基缺失, 导致读码框架错位, 缺失了与 G 蛋白信号通路相关的胞外第三环结构, 从而使 CCR5 蛋白无法正常跨膜表达于细胞膜上, 该基因型编码的 CCR5 含 215 个氨基酸残基极易被降解, 故含有 CCR5  $\Delta$ 32 等位基因的纯合子个体细胞表面无 CCR5 表达<sup>[15]</sup>。多项研究显示, 由于 CCR5  $\Delta$ 32 纯和突变的个体编码蛋白质严重缺陷, 造成 CCR5 低表达或不表达, 能有效抵抗 HIV-1 对人的感染<sup>[16]</sup>。

不同人种和地区 CCR5  $\Delta$ 32 与哮喘的关系研究结果各不相同。Hall 等 (1999 年) 发现在苏格兰儿童中 CCR5  $\Delta$ 32 基因多态性能降低哮喘发生的可能性, CCR5  $\Delta$ 32 与哮喘的发展呈负相关, 其提示由于 CCR5 表达减少导致其对配体 CCL3、CCL4 和 CCL5 反应性降低, 对哮喘的发生有保护作用。Mitchell 等 (2000 年) 对来自西澳 313 个家庭 1 284 人研究发现两者并无相关性。但 Batra 等 (2005 年) 研究发现印度人群中 CCR5  $\Delta$ 32 等位基因携带者发生哮喘的风险更高。随后的研究中, Berce (2008 年) 对斯洛维尼亚非变应性哮喘儿童的研究也证实了 Hall 等的结论。Ghorban 等<sup>[17]</sup>发现在伊朗东南部哮喘患者中, CCR5  $\Delta$ 32 极为罕见。我国学者孙元亮等 (2008 年) 研究发现在沈阳市城市汉族人群中 CCR5  $\Delta$ 32 基因突变与哮喘没有关联。究竟 CCR5  $\Delta$ 32 基因突变与哮喘有无关系, 或许与

人群、地域等因素有关, 仍需进一步研究。

## 3. CCR5 与哮喘的治疗

目前国内外研究人员以 CCR5 为突破点, 为哮喘的治疗寻求新方法。我国的李燕等<sup>[18]</sup>将 HSP70 和 CD80 拼接后, 以 pVAX1 (+) 质粒为载体构建 HSP70/CD80 DNA 疫苗治疗卵清白蛋白 (OVA) 诱发建立的急性哮喘小鼠模型, 发现其对 OVA 致敏激发的急性哮喘小鼠模型的气道高反应性、黏液分泌和气道炎症反应均有明显抑制作用, 可能通过上调 CCR5 及 CCL5 的表达, 下调 CCR4 及 CCL17 的表达促进免疫应答向 Th1 偏移, 恢复 Th1/Th2 平衡, 减轻哮喘小鼠模型气道高反应性和气道炎症反应, 起到治疗哮喘的作用。研究表明, 哮喘作为一种 Th2 占优势的慢性炎症, Th1 细胞同时也起着促炎的作用<sup>[19]</sup>。因此, 日本学者 Suzaki 等 (2008 年) 猜想通过阻断 CCR5 及 CXCR3 (Th1 型) 抑制 T 细胞向肺部募集, 从而防止哮喘的发生, 利用 TAK-779, 一种新型 CCR5 和 CXCR3 拮抗剂, 同时也是一种抗 HIV 药物, 通过干预 OVA 诱导的小鼠哮喘模型, 结果发现 TAK-779 可以下调 CCR5、CXCR3 及 Th1 型细胞因子的表达、改善肺功能、减轻气道炎症, 起到防止哮喘发生、发展的作用。CCR5 拮抗剂与炎症细胞表面的 CCR5 特异性结合, 从分子水平靶向性地阻断趋化因子对 CCR5 的作用, 抑制了趋化因子对炎症细胞的活化募集。不同于传统的抗炎药, CCR5 拮抗剂并非在炎症细胞进入组织后才发挥作用的, 而是通过抑制炎症细胞进入组织而达到治疗哮喘的作用。这些都为哮喘的抗炎治疗提供了新策略与新靶点。

## 三、结语与展望

近年来, 人们发现 CCR5 及其配体在类风湿关节炎、COPD、炎症性肠病、肿瘤、哮喘等疾病中发挥了一定的作用。其中哮喘的本质是气道的慢性炎症, 趋化因子及其受体通过与炎症细胞上的 G 蛋白偶联受体结合影响着特定的炎症细胞亚群的迁移, 从而引起一系列病理生理反应。因此, 通过对 CCR5 及其配体相互作用与哮喘关联的深入研究, 了解哮喘的发病机制, 将对哮喘治疗提供新思路。

以 CCR5 及其配体为靶点设计新的治疗哮喘药物还存在一些问题。目前尚未确定哪种趋化因子和 (或) 受体在哮喘发生中发挥主要作用, 已知多种趋化因子都可以上调气道反应性, 并且趋化因子与受体结合存在专一性及冗余性, 因此它们的相互作用是非常复杂的; 其次, 目前已知 CCR5 拮抗剂有

肽类化合物、非肽类小分子化合物、趋化因子衍生物、单克隆抗体等，不同类型的 CCR5 拮抗剂具有不同的阻断机制。近年来，利用噬菌体展示技术通过亲和筛选的方法筛选 CCR5 膜外环特异性结合的模拟肽在炎症性疾病的治疗中崭露头角<sup>[20]</sup>。因此，选择何种拮抗剂也是今后研究的重点。随着趋化因子及其受体在哮喘发病机制中作用逐渐被阐明，以其为靶点的治疗必将应运而生。

# 参 考 文 献

- [1] Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*, 2013, 382 (9901): 1360-1372.
- [2] 李雯静, 黄花荣. ADAM33 基因调控哮喘患儿气道重塑的机制进展. *新医学*, 2014, 45 (10): 635-639.
- [3] Finzi A, Pacheco B, Xiang SH, Pancera M, Herschhorn A, Wang L, Zeng X, Desormeaux A, Kwong PD, Sodroski J. Lineage-specific differences between human and simian immunodeficiency virus regulation of gp120 trimer association and CD40 binding. *J Virol*, 2012, 86 (17): 8974-8986.
- [4] Sokol CL, Luster AD. The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7 (5): a016303.
- [5] Al-Abdulhadi SA, Al-Rabia MW. Linkage and haplotype analysis for chemokine receptors clustered on chromosome 3p21.3 and transmitted in family pedigrees with asthma and atopy. *Ann Saudi Med*, 2010, 30 (2): 115-122.
- [6] Baba T, Naka K, Morishita S, Komatsu N, Hirao A, Mukaida N. MIP-1 $\alpha$ /CCL3-mediated maintenance of leukemia-initiating cells in the initiation process of chronic myeloid leukemia. *J Exp Med*, 2013, 210 (12): 2661-2673.
- [7] 孙鑫波, 刘朝东. MIP-1 $\alpha$  与 MMP-9 在免疫炎症反应中作用及其关系研究进展. *中国免疫学杂志*, 2012, 28 (5): 474-477.
- [8] Sanchooli J, Sanadgol N, Kazemi AM, Kennedy D. CCR5 plays important roles in hepatitis B infection. *Viral Immunol*, 2014, 27 (1): 2-6.
- [9] Parandhaman DK, Hanna LE, Narayanan S. PknE, a serine/threonine protein kinase of *Mycobacterium tuberculosis* initiates survival crosstalk that also impacts HIV coinfection. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e83541.

- [10] Sorce S, Myburgh R, Krause KH. The chemokine receptor CCR5 in the central nervous system. *Prog Neurobiol*, 2011, 93 (2): 297-311.
- [11] Saxena A, Panigrahi A, Gupta S, Dinda AK, Guleria S, Thakur B, Mitra DK. Frequency of T cell expressing Th1 and Th2 associated chemokine receptor in patients with renal allograft dysfunction. *Transplant Proc*, 2012, 44 (1): 290-295.
- [12] Jiang H, Wu X, Zhu H, Xie Y, Tang S, Jiang Y. FOXP3 (+) Treg/Th17 cell imbalance in lung tissues of mice with asthma. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8 (3): 4158-4163.
- [13] 岳欢, 李燕, 高婧, 江涛, 黄俊琼. 基因芯片对哮喘小鼠趋化因子及其受体差异表达的筛选与分析. *遵义医学院学报*, 2014, 37 (3): 286-289.
- [14] Kraszula L, Eusebio M, Kupczyk M, Kuna P, Pietruczuk M. The use of multi-color flow cytometry for identification of functional markers of nTregs in patients with severe asthma. *Pneumonol Alergol Pol*, 2012, 80 (5): 389-401.
- [15] Gomulska M, Rusin G, Gwiazdzak P. Prevalence of CCR5-delta32 mutation in asthmatic and non-asthmatic subjects from department of medicine, JUCM, Cracow. *Folia Med Cracov*, 2014, 54 (4): 5-13.
- [16] 朱文昌. CCR5 基因多态性与 HIV 感染及疾病进展的关系: 系统评价. 南方医科大学, 2012.
- [17] Ghorban K, Dadmanesh M, Hassanshahi G, Momeni M, Zare-Bidaki M, Arababadi MK, Kennedy D. Is the CCR5 $\Delta$ 32 mutation associated with immune system-related diseases? *Inflammation*, 2013, 36 (3): 633-642.
- [18] 李燕, 郭宇, 史小玲, 王晓燕, 唐利, 陈枫, 钟森, 陈庄. HSP70/CD80 DNA 疫苗通过调节趋化因子及受体对哮喘小鼠气道炎症的影响. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2013, 33 (2): 123-128.
- [19] Jutel M, Akdis CA. T-cell subset regulation in atopy. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2011, 11 (2): 139-145.
- [20] 刘思雪, 胡梅, 叶小研, 黄花荣, 钟英强. 应用噬菌体展示肽库技术淘选大鼠 CCR5 膜外第一、二胞外环特异性结合的活性拮抗肽与初步鉴定. *中国病理生理杂志*, 2015, 31 (7): 1225-1230.

(收稿日期: 2015-09-20)

(本文编辑: 林燕薇)