

冠心病患者介入治疗前后血清 IL-18、sCD40L 和 hs-CRP 水平的变化及其意义

晋 群¹ 秦永文^{2△} 李晓燕¹ 许 琳¹ 张洪明¹

(1 济南军区总医院心内科 山东 济南 250031 2 第二军医大学长海医院心内科 上海 200433)

摘要 目的：探讨冠心病患者血清白介素 18 (Interleukin-18, IL-18)、白细胞分化抗原 40 配体 (CD40L)、及高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平在经皮冠状动脉介入术治疗前后的变化和意义。方法 选择经冠状动脉造影确诊的冠心病患者 85 例 根据病变程度分为单支病变组(n=32)、双支病变组(n=28)和多支病变组(n=25) ,采用双抗体夹心 ELISA 法测定 PCI 术前术后血清 IL-18、CD40L 和 hs-CRP 水平。结果 血清 IL-18 水平测定结果 :多支病变组高于双支病变组 ,双支病变组高于单支病变组 ,支架置入术后显著高于术前 ,差异均有统计学意义(P<0.01)。血清 CD40L 水平测定结果 :多支病变组高于双支病变组和单支病变组 ,差异均有统计学意义(P<0.01), 双支病变组与单支病变组间差异无统计学意义(P>0.05) ;支架置入术后较术前显著升高 ,差异有统计学意义(P<0.01)。血清 hs-CRP 水平测定结果 :多支病变组高于双支病变组 ,双支病变组高于单支病变组 ,支架置入术后显著高于术前 ,差异均有统计学意义(P<0.01)。结论 冠心病患者血清 IL-18、CD40L 和 hs-CRP 与冠脉病变程度密切相关 ,介入治疗可使冠心病患者血清 IL-18、CD40L 和 hs-CRP 水平升高 ,监测血清中 IL-18、CD40L 和 hs-CRP 水平变化可了解治疗效果和炎症程度。

关键词 冠心病 ;IL-18 ;CD40L ;hs-CRP 经皮冠状动脉介入治疗

中图分类号 :R541.4 文献标识码 :A 文章编号 :1673-6273(2011)09-1714-04

Serum IL-18,sCD40L and hs-CRP Levels in Patients with Coronary Artery Disease after Percutaneous Coronary Intervention

JIN Qun¹, QIN Yong-wen^{2△}, LI Xiao-yan¹, XU Lin¹, ZHANG Hong-ming¹

(1 Department of Cardiology, General Hospital of Jinan Military Region, 250031, Jinan, China;

2 Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, 200433, Shanghai, China)

ABSTRACT Objective: To evaluate the effects of PCI on serum IL-18, sCD40L and hs-CRP levels in patients with coronary artery disease. **Methods:** 85 hospitalized patients diagnosed with coronary heart disease through coronary arteriography were enrolled as study group. According to lesions, the patients were divided into single-vessel disease (n=32), double vessel disease (n=28) and multi-vessel group (n=25). 5ml blood sample were collected from peripheral vein before and after percutaneous coronary intervention in every patient. The serum IL-18, sCD40L and hs-CRP levels were measured by ELISA methods. **Results:** The results of serum IL-18 levels: multi-vessel group was higher than double vessel disease, and double vessel disease group than in single-vessel disease (both p<0.01). The levels of serum IL-18 in CHD patients after PCI were higher than that before PCI (p<0.01). The results of serum CD40L levels: multi-vessel lesions were higher than double vessel disease and single vessel disease group, the difference was statistically significant (P<0.01), double vessel disease and single vessel disease was no significant difference between the groups (P>0.05). The levels of serum IL-18 in CHD patients after PCI were higher than that before PCI (p<0.01). The results of serum hs-CRP levels: multi-vessel group was higher than double vessel disease, and double vessel disease group than in single-vessel disease (both p<0.01). The levels of serum IL-18 in CHD patients after PCI were higher than that before PCI (p<0.01). **Conclusions:** The serum IL-18, sCD40L and hs-CRP levels were significantly correlated with coronary artery disease; this suggested that there were high inflammatory response state in CHD patients. Inflammatory factors increased significantly in the patients with CHD after PCI, which indicate that detection and management of the levels of serum inflammatory factors may improve inflammatory state in patients with CHD.

Key words: Coronary heart disease; IL-18; CD40L; hs-CRP; percutaneous coronary intervention

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)09-1714-04

前言

目前,冠心病(Coronary heart disease, CHD)已成为严重危

害人类健康的常见病。越来越多研究发现炎症在 CHD 的发生、发展、预后中扮演了十分重要的角色,多种炎症标志物也成了该研究领域的热点^[1],其中 IL-18 是近年来被发现的一个重要的多效能炎症细胞因子,在炎症反应中发挥中心作用,参与 CHD 患者粥样硬化斑块的发生、发展的整个病理过程^[2]。近期研究发现,白细胞分化抗原 40(CD40)及其配体(CD40L)参与了动脉粥样硬化斑块内主要细胞成分(血管内皮细胞、血管平滑肌细胞以及巨噬细胞)的炎症反应调节,并在 AS 的发生和进程

作者简介:晋群,男,(1975-),济南军区总医院心内科主治

医师,硕士研究生,从事心血管内科

△通讯作者:秦永文,男,主任医师,教授,从事心内科研究。

E-mail:qyjky@126.com

(收稿日期:2011-02-15 接受日期:2011-03-10)

中扮演着关键性的角色^[3]。近几年,随着 PCI 技术的不断改进,经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)和支架置入术在我国发展迅速。PCI 刺激了血管局部或全身的炎症反应,可能与术后主要心脏不良事件(Major adverse cardiac Events, MACE)发生有关,众多炎症介质或细胞因子显示出对 PCI 术后的 MACE 发生有一定的预测作用^[4-6],但关于冠心病病变程度及术前、术后血清 IL-18、sCD40L 及 hs-CRP 水平的变化临床研究较少,本文分析了冠心病患者不同病变程度血清 IL-18、sCD40L 及 hs-CRP 水平及支架置入术后的变化及意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2007 年 2 月至 2010 年 5 月在我院心内科经选择性冠状动脉造影检查确诊的冠心病患者 85 例,其中不稳定性心绞痛(UAP)44 例,稳定性心绞痛(SAP)41 例,男性 49 例,女性 36 例,年龄 39-72 岁,平均 52.34± 10.67 岁。根据造影检查结果分为单支病变组 32 例,双支病变组 28 例,多支病变组 25 例,除外合并心肌炎、严重心功能不全、严重肝肾疾病、自身免疫性疾病、血液病、炎症感染、肿瘤、严重的全身其他系统疾病等患者。CHD 患者无禁忌症的情况下均予以阿司匹林和/或氯吡格雷、β 受体阻断剂和/或血管紧张素转换酶抑制剂和/或血管紧张素 II 受体阻滞剂、硝酸酯类、他汀类药物等 CHD 基础治疗,UAP 和 AMI 患者均予以低分子肝素治疗,合并糖尿病、高血压的患者均予以相应的药物治疗。各组间性别、年龄比较差异无显著意义(P>0.05)。

1.2 诊断标准

冠状动脉造影结果显示左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉至少有一支管腔直径狭窄≥ 50%者即可诊断为 CAD。UA 诊断标准:近 48 h 内有静息或自发性心绞痛发作至少 1 次,同时伴有心电图上缺血性 ST 段压低或 T 波改变,但无明显

的心肌坏死酶学改变。SA 诊断标准:劳力性心绞痛持续 3 个月以上,其心绞痛发作的性质基本稳定不变,运动试验阳性。

1.3 手术方法及结果判断

所有患者均常规采用穿刺法穿刺右侧桡动脉行选择性冠状动脉造影,取常规个体位(正头位,正足位,头位,足位,头位,足位)。造影结果由两位以上富有经验的医师协商决定。病变按左主干、左前降支、左回旋支和右冠状动脉 4 支计算,三支以上为多支病变。所有患者均行支架置入治疗。

1.4 血清 IL-18、sCD40L 及 hs-CRP 水平测定

所有对象于术前 5 min 及术后 24 h 抽静脉血留取外周静脉血 5 ml,所有血标本放置在 EDTA 抗凝管。标本经 3000 r/min 离心 15 min 后,留取上层血清于 EP 管,冻存在 -70℃ 超低温冰箱备用。

血清 IL-18、sCD40L 及 hs-CRP 水平测定采用酶联免疫吸附法测定,ELISA 检测试剂盒购于美国 R&D 公司,酶标仪为 Biocell HT。酶联免疫检测仪型,操作严格按试剂盒说明书进行。

1.5 统计分析

采用 SPSS13.0 统计软件包进行统计分析,计量资料用均数± 标准差(m± s)表示,组间比较用 t 检验,计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ² 检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病患者 PCI 治疗前后血清 IL-18 水平测定结果

冠心病患者多支病变组血清 IL-18 水平(2.03± 0.72 ng/L)高于双支病变组(1.65± 0.54 ng/L),双支病变组高于单支病变组(1.21± 0.43 ng/L),见表 1;支架置入术后(2.64± 0.83 ng/L)显著高于术前(2.64± 0.83 ng/L),见表 2,差异均有统计学意义(P<0.01)。

表 1 冠心病患者不同数量病变支组之间血清 IL-18、sCD40L 及hs-CRP 水平比较(m± s)
Table 1 The levels of serum IL-18, sCD40L and hs-CRP in three different groups of the patients with Coronary heart disease

	IL-18(ng/L)	sCD40L(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)
single-vessel disease group	1.21± 0.43	1.34± 0.45	2.23± 1.67
double vessel disease group	1.65± 0.54*	1.76± 0.57	3.78± 1.96*
multi-vessel disease group	2.03± 0.72#	2.59± 0.72#	5.34± 2.48#

Notes: vs. single-vessel disease group *P<0.01; vs. single-vessel disease group & double vessel disease group #P<0.01.

2.2 冠心病患者 PCI 治疗前后血清 sCD40L 水平测定结果

冠心病患者多支病变组血清 sCD40L 水平 (2.59± 0.72 ng/mL) 高于双支病变组 (1.76± 0.57 ng/mL) 和单支病变组 (1.34± 0.45 ng/mL),差异均有统计学意义(P<0.01),双支病变

组与单支病变组间无差异 (P>0.05),见表 1;支架置入术后 (2.75± 0.79 ng/mL)较术前(1.85± 0.61 ng/mL)显著升高,差异有统计学意义(P<0.01),见表 2。

表 2 冠心病患者在 PCI 治疗前后血清 IL-18、sCD40L 及hs-CRP 水平比较(m± s)
Table 2 The levels of serum IL-18, sCD40L and hs-CRP in the groups of patients with Coronary heart disease before and after PCI

	IL-18(ng/L)	sCD40L(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)
Before PCI	1.59± 0.49	1.85± 0.61	3.66± 1.83
After PCI	2.64± 0.83*	2.75± 0.79*	8.45± 4.21*

Note: vs. before PCI *P<0.01

2.3 冠心病患者 PCI 治疗前后血清 hs-CRP 水平测定结果

冠心病患者多支病变组血清 hs-CRP 水平 (5.34 ± 2.48 mg/L) 高于双支病变组 (3.78 ± 1.96 mg/L), 双支病变组高于单支病变组 (2.23 ± 1.67 mg/L), 见表 1; 支架置入术后 (8.45 ± 4.21 mg/L) 显著高于术前 (3.66 ± 1.83 mg/L), 见表 2。差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨论

冠心病是严重危害人类健康的常见病和多发病, 是死亡率最高的心血管疾病, 而且发病率逐年增高。越来越多的证据表明, 冠心病的本质是一种免疫系统参与的慢性炎症性疾病, 炎症反应贯穿于动脉粥样硬化病变的发生、发展和恶化的全过程, 并在一定程度上决定着 AS 斑块的稳定性和自然进程。目前, 经 PCI 已经成为治疗冠心病的重要手段和冠状动脉血运重建的主要措施, 但 PCI 术后靶血管的再狭窄形成和各种心脏不良事件的发生仍然是临床上亟待解决的棘手问题和研究焦点。研究发现, PCI 本身不可避免地会对冠状动脉局部造成一定的损伤, 导管嵌入、导丝通过、球囊扩张及支架释放都可导致血管内皮损伤甚或内膜撕裂, 造成内膜下胶原暴露, 从而导致一系列的炎症反应以及血小板的激活, 并可能与术后主要不良心脏事件 (Major adverse cardiac events, MACE) 的发生及术后支架内再狭窄有密切关系。因此, 寻找并早期检测有关特异细胞因子, 对于早期识别 PCI 后 MACE 高危患者和防治 PCI 后 MACE 及术后支架内再狭窄发生具有重要的临床意义。

IL-18 是新近发现的在炎症反应中起重要作用的促炎症因子, 文献报道它可能加速 AS 的进展, 促使 AS 斑块变得不稳定, 斑块容易破裂, 与 CHD 尤其 ACS 的发生密切相关^[7]。此外, 研究还发现不稳定粥样硬化斑块及从不稳定型心绞痛患者的冠脉内膜旋切术中获得的标本 IL-18 大量表达^[8,9]。Blankenberg 等^[2]研究也发现, 无论是稳定型心绞痛还是不稳定型心绞痛, 血清基础 IL-18 水平的测定均为未来致死性心血管事件发生的强力的独立预测因子^[10]。不同类型 CHD 患者外周及冠状静脉窦血中也明显升高, 且与 CHD 患者预后及 PCI 后再狭窄的发生有关。

近期研究发现, 白细胞分化抗原 40 (CD40) 及其配体 (CD40L) 参与了 AS 斑块内主要细胞成分 (血管内皮细胞、血管平滑肌细胞以及巨噬细胞) 的炎症反应调节, 并在 AS 的发生和进程中扮演着关键性的角色^[3]。CD40L 可激活 AS 斑块中关键性细胞成分如黏附分子、细胞因子、基质金属蛋白酶 (MMPs) 和组织因子等的产生, 导致斑块的不稳定和破裂, CD40L 在血小板激活后迅速表达于血小板表面, 在几分钟或几小时内被水解生成可溶性片段 - 即 sCD40L, 循环血中的 sCD40L 主要来源于激活的血小板, 同时 sCD40L 反馈性促进血小板激活, 刺激更多的炎症介质释放, 加剧炎症级联反应^[11,12]。可见 CD40L 可能是联系凝血、炎症与 AS 的桥梁, 而 sCD40L 则是目前 CAD 研究中一个较新的特异性炎症标记物。

高敏 CRP (hs-CRP) 目前被认为是与 AS 关系最密切的炎症标志物之一, 它不是一个旁观者, 而是直接参与 AS 的病理过程, 它不仅在粥样硬化的早期病变中被发现, 而且贯穿粥样硬化的整个过程 - 从白细胞的招募至动脉壁至斑块的破裂, 它

可能是通过增加局部黏附分子的表达、增加内皮素和内皮凝血酶原激活物抑制物的表达、减少内皮一氧化氮生物生成、增加单核细胞中组织因子的产生以及增加 LDL 被 MO 摄取等作用而参与 AS 的发生和发展^[13-15]。动物实验也证实, 人类 CRP 在转 CRP 基因的老鼠的表达直接增加动脉损伤中的血管内血栓形成, 增加光化学损伤模型的内皮内斑块的破裂^[16]。Calabro 等证实, 在冠状动脉的 SMCs 中也能产生 CRP 作为局部炎症反应参与粥样硬化的病理过程。

本研究结果显示, 冠心病患者随着病变支数的增加其血清中 IL-18、CD40L 和 hs-CRP 水平逐步增加。该结果提示炎症在冠心病发病过程中的重要作用, 检测冠心病患者血清 IL-18、CD40L 和 hs-CRP 水平可以预测冠心病患者疾病的严重性。在本研究中, 冠心病患者在 PCI 术后血清中 IL-18、CD40L 和 hs-CRP 水平较术前显著升高。提示 PCI 术可能在短期内触发并加重了冠状动脉炎症反应。原因可能是: ① PCI 对血管内皮细胞的损伤, 吸引了中性粒细胞、单核 - 巨噬细胞等炎症细胞的聚集, 从而使这些免疫活性细胞激活, 导致 IL-18、hs-CRP 等炎症细胞因子的释放。② 血液中的致栓性物质, 尤其是从粥样斑块处脱落的碎片、坏死的脂质并形成的附加血栓被冲入微循环。可引起血小板激活、聚集, 从而启动一系列炎症反应, 引起炎症因子的分泌。③ 在进行 PCI 时球囊充盈可暂时阻断冠状动脉血流, 导致心肌短暂缺血, 当球囊抽瘪后可恢复灌注, 因此球囊成形术本身可以看作缺血 / 再灌注损伤的临床模型。细胞因子在缺血 / 再灌注损伤炎症反应中起重要的调解作用。

总之, 炎症反应是 PCI 产生并发症的一个重要机制, 通过抑制炎症反应可以减少术后并发症。因此, 对高危病变患者在术前、术后采取一些特殊的措施如抑制炎症反应就具有重要的临床指导意义。

参 考 文 献 (References)

- [1] Zaman AG, Helfl G, Worthley SG, et al. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2000, 149(2):251-266
- [2] Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in Europeanmen: the prospective epidemiological study of myocardial Infarction (PRIME)[J]. *Circulation*, 2003, 108(20):2453-2459
- [3] Mach F, Schonbeck U, Sukhova GK, et al. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1997, 94 (5): 1931-1936
- [4] 柴睿, 杨志家, 张望强, 等. MCP-1 和 VEGF 与冠心病患者冠脉病变程度的关系及介入前后的变化和意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(14):2656-2658
Chai Rui, Yang Zhi-jia, Zhang Wang-qiang, et al. The relationship between MCP-1, VEGF and the degree of the patients with coronary heart disease and their change and significance before and after PCI [J]. *progress in Modern Biomedicine*, 2010, 10 (14):2656-2658 (In Chinese)
- [5] 谭强, 张小勇, 张戈, 等. 稳定型心绞痛介入治疗前后 C-反应蛋白的变化 [J]. *心脏杂志*, 2003, 15(3):283-283

- Tan Qiang, Zhang Xiao-yong, Zhang Ge, et al. The change of C-reactive protein in stable angina before and after interventional treatment [J]. Chinese Heart Journal, 2003,15(3):283-283(In Chinese)
- [6] 许官学, 石蓓, 赵然尊, 等. 急性冠脉综合征介入治疗前后 C-反应蛋白的变化及临床意义[J]. 医师进修杂志, 2005, 28(1): 40-44.
- Xu Guan-xue, Shi Bei, Zhao Ran-zun, et al. The change and clinical significance of C-reactive protein in acute coronary syndrome before and after interventional treatment [J]. Chinese Journal of Postgraduates of Medicine, 2005, 28(1): 40-44(In Chinese)
- [7] Hulthe J, McPheat W, Samnegard A, et al. Plasma interleukin(IL)-18 concentrations is elevated in patients with previous myocardial infarction and related to severity of coronary atherosclerosis independently of C-reactive protein and IL-6 [J]. Atherosclerosis, 2006, 188 (2): 450-454
- [8] 谢江娇, 程翔, 廖玉华, 等. 兔动脉粥样硬化斑块内 IL-18 表达的动态变化[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2005, 5(6): 773-776
- Xie Jiang-jiao, Cheng Xiang, Liao Yu-hua, et al. The dynamic changes of IL-18 expression in the Rabbit atherosclerotic plaque[J]. Molecular Cardiology of China, 2005, 5(6): 773-776
- [9] Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability [J]. Circulation, 2001, 104(14): 1598-1603
- [10] Sahar S, Dwarakanath R S, Reddy M A, et al. Angiotensin II enhances interleukin-18 mediated inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells a novel cross-talk in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. CircRes, 2005, 96(4): 1064-1071
- [11] Hermann A, Rauch BH, Braun M, et al. Platelet CD40 ligand-subcellular localization, regulation of expression, and inhibition by clopidogrel[J]. Platelets, 2001, 12(2): 74-82
- [12] Laman JD, de Smet BJ, Schoneveld A, et al. CD40-CD40L interactions in atherosclerosis[J]. Immunol Today, 1997, 18(6): 272-277
- [13] 杨徐杭, 仪医宁, 魏敏慧, 等. 冠心病的危险因子 -C 反应蛋白释义[J]. 中医药学刊, 2003, 21(3): 2109-2110
- Yang xuhang, Yi yi-ning, wei min-hui, et al. The interpretation of risk factors for coronary heart disease---C-reactive protein [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2003, 21(3): 2109-2110(In Chinese)
- [14] 刘海波, 高润霖, 陈纪林, 等. C-反应蛋白与冠心病患者冠状动脉斑块形态的关系[J]. 中华循环杂志, 2002, 2(2): 130-132
- Liu Hai-bo, Gao Run-lin, Chen Ji-lin, et al. The relationship between C-reactive protein and the morphology of coronary artery plaque in the patients with coronary heart disease.[J]. Chinese Circulation Journal, 2002, 2(2): 130-132(In Chinese)
- [15] 王丽, 尹燕平, 刘云宝. C-反应蛋白与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关分析[J]. 山西医科大学学报, 2005, 10(36): 598-599
- Wang Li, Yin Yan-ping, Liu Yun-bao. The correlation analysis between C-reactive protein and the degree of coronary atherosclerosis, 2005, 10(36): 598-599(In Chinese)
- [16] Venugopa L, Kumar S, Devara J, et al. Effect of C-reactive protein on vascular cell: evidence for a pro-inflammatory, proatherogenic role [J]. Nephrol Hypertens, 2005, 14(1): 33-37
-
- (上接第 1687 页)
- [18] 邱丹. 甘蓝型油菜 DH 作图群体的构建和重要农艺性状及品质性状的 QTL 分析[D]. 武汉: 华中农业大学博士学位论文, 2007
- Qiu dan. The Construction of a DH Mapping Population and QTL Analysis of Important Agronomic and Quality Traits in Brassica Napus [D]. Wuhan: Dissertation for Ph.D., Huazhong Agriculture University, 2007
- [19] 张书芬, 傅廷栋, 朱家成等. 甘蓝型油菜芥酸含量的基因分析[J]. 中国农业科学, 2008, 41(10): 3343-3349
- Zhang Shu-Fen, Fu Ting-Dong, Zhu Jia-cheng, et al. Genetic Analysis of Erucic acid in Brassica napus L. Using Mixed Major Gene and Polygene Inheritance Model [J]. Scientia Agricultura Sinica, 2008, 41(10): 3343-3349
- [20] 张洁夫, 戚存扣, 浦惠明等. 甘蓝型油菜芥酸含量的遗传与 QTL 定位[J]. 江苏农业学报, 2008, 24(1): 22-28
- Zhang Jie-Fu, Qi Cun-Kou, Pu Hui-ming, et al. Inheritance and QTL Identification of Erucic Acid Content in Rapeseed(Brassica napus L.) [J]. Jiangsu Journal of Agricultural Sciences, 2008, 24(1): 22-28
- [21] Wilmer J A, G Helsper, L H W Vanderplas. Effects of abscisic acid and temperature on erucic acid accumulation in oilseed rape (B. napus L.) [J]. J Plant Physiol, 1997, 5: 414-419
- [22] 周万平, 郎春秀, 熊鲜艳等. 油菜籽芥酸含量遗传调控研究进展[J]. 核农学报, 2010, 24(3): 537-541
- Zhou Wan-Ping, Lang Chun-Xiu, Xiong Xian-yan, et al. Advances In Genetic Regulation Of Erucic Acid Content In Rapeseed [J]. Journal of Nuclear Agricultural Sciences, 2010, 24(3): 537-541
- [23] Snowden R J, Friedt W. Molecular markers in Brassica oilseed breeding: current status and future possibilities [J]. Plant Breed, 2004, 123: 1-8