

- 10 Matsunaga S, Sakou T, Taketomi E, *et al.* Effects of strain distribution in the intervertebral discs on the progression of ossification of the posterior longitudinal ligaments [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 1996, 21(2): 184 - 189
- 11 Tsukamoto N, Maeda T, Miura H, *et al.* Repetitive tensile stress to rat caudal vertebrae inducing cartilage formation in the spinal ligaments; a possible role of mechanical stress in the development of ossification of the spinal ligaments [J]. *J Neurosurg Spine*, 2006, 5(3): 234 - 242
- 12 Nakamura H. A radiographic study of the progression of ossification of the cervical posterior longitudinal ligament; the correlation between the ossification of the posterior longitudinal ligament and that of the anterior longitudinal ligament [J]. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi*, 1994, 68(9): 725 - 736
- 13 Kim YH, Khuyagbaatar B, Kim K. Biomechanical effects of spinal cord compression due to ossification of posterior longitudinal ligament and ligamentum flavum: a finite element analysis [J]. *Med Eng Phys*, 2013, 35(9): 1266 - 1271
- 14 Kato Y, Iwasaki M, Fuji T, *et al.* Long - term follow - up results of laminectomy for cervical myelopathy caused by ossification of the posterior longitudinal ligament [J]. *J Neurosurg*, 1998, 89(2): 217 - 223
- 15 Onari K, Akiyama N, Kondo S, *et al.* Long - term follow - up results of anterior interbody fusion applied for cervical myelopathy due to ossification of the posterior longitudinal ligament [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2001, 26(5): 488 - 493
- 16 Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, *et al.* Fasudil hydrochloride induces osteoblastic differentiation of stromal cell lines, C3H10T1/2 and ST2, via bone morphogenetic protein - 2 expression [J]. *Endocr J*, 2010, 57(5): 415 - 421
- 17 Huang HY, Hu LL, Song TJ, *et al.* Involvement of cytoskeleton - associated proteins in the commitment of C3H10T1/2 pluripotent stem cells to adipocyte lineage induced by BMP2/4 [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2011, 10(1): M110.002691

(收稿日期:2014 - 04 - 20)

(修回日期:2014 - 04 - 30)

龙丹生血颗粒对免疫性血小板减少性紫癜模型小鼠外周血象与骨髓巨核细胞以及血清 PAIgG 水平的影响

郎海燕 马 薇 张雅月 石凤芹 陈信义

摘 要 **目的** 观察龙丹生血颗粒对 ITP 模型小鼠骨髓巨核细胞和血清 PAIgG 的影响。**方法** 70 只 Balb/c 小鼠随机分为对照、模型、升血小板胶囊、泼尼松、龙丹生血颗粒大、中、小剂量 7 组,除正常组外,其余各组隔日 1 次腹腔注射豚鼠抗小鼠血小板血清 (GP - APS) 建立 ITP 小鼠模型,于造模第 8 天开始给药,各组均按 0.2ml/(10g · d) 体积灌胃。其中,正常组、模型组灌服生理盐水,升血小板胶囊组灌胃升血小板胶囊内容物混悬液 1.125g/kg,泼尼松按 0.0113mg/(10g · d) 灌胃,龙丹生血颗粒大、中、小剂量组分别按 13.75g 生药/千克、6.88g 生药/千克、3.44g 生药/千克灌胃。连续 8 天后眼球取血分离血清,进行血液学、血清 PAIgG 检测,并观察小鼠骨髓巨核细胞形态及分类。**结果** 与正常组相比,模型组小鼠 PLT、WBC、Hb 降低,血清 PAIgG 明显升高,骨髓产板巨核细胞数减低。与模型组相比,龙丹生血颗粒各剂量组小鼠外周血 PLT、WBC、Hb 数值均有所恢复。大剂量组产板巨核细胞明显增加,PAIgG 有所降低。**结论** 龙丹生血颗粒通过降低血清 PAIgG 水平、促进骨髓巨核细胞分化而提升 ITP 模型动物外周血小板数值。

关键词 龙丹生血颗粒 免疫性血小板减少性紫癜 巨核细胞 PAIgG

[中图分类号] R593 [文献标识码] A

Effect of Long Dan Sheng Xue Granule on the Peripheral Hemogram, Bone Marrow Megakaryocytes and Serum PAIgG Level in Model Mice with Immune Thrombocytopenic Purpura. Lang Haiyan, Ma Wei, Zhang Yayue, *et al.* Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract Objective To observe the effect of Long Dan Sheng Xue granule on the peripheral hemogram, bone marrow megakaryocytes and serum PAIgG Level in model mice with immune thrombocytopenic purpura (ITP). **Methods** Seventy Balb/c mice were random-

基金项目:2013 年北京中医药大学自主选题项目 (2013 - JYBZZ - JS - 162)

作者单位:100078 北京中医药大学东方医院 (郎海燕);100700 北京中医药大学东直门医院 (马薇、张雅月、石凤芹、陈信义)

通讯作者:陈信义,教授,主任医师,电子信箱:chenxinyi0729@126.com

ly divided into seven groups as control, model, Sheng Xue Xiao Ban capsule(ascending platelet capsule), prednisone, Long Dan Sheng Xue granule large, middle, small doses group. Except the control group, mice in each group was intraperitoneal injected guinea pig anti-mouse platelet serum (GP-APS) once every other day to establish ITP mice model. From the eighth day of model making, mice in each group was administered 0.2ml/(10g·d) volume of drugs by intragastric administration. Among them, mice in the control group and model group were given normal saline; Sheng Xue Xiao Ban capsule(ascending platelet capsule) group were given Sheng Xue Xiao Ban capsule contents suspension by 1.125g/kg, Prednisone group was given prednisone by 0.0113mg/(10g·d), Long Dan Sheng Xue granule large, middle and small dose groups were administered by 13.75g crude drug/kg, 6.88g crude drug/kg and 3.44g crude drug/kg respectively. After eight days of continuous administration, the eyeball was taken for blood and the serum was separated, the hemogram and serum PAIgG level were detected and the bone marrow megakaryocyte morphology and classification were observed. **Results** Compared with the control group, the PLT, WBC and HGB of model group decreased, the level of serum PAIgG increased significantly, the number of platelet-forming megakaryocytes reduced. Compared with the model group, the PLT, WBC and HGB of each dose group of Long Dan Sheng Xue granule were all recovered to some extent, while for the large dose group, the number of platelet-forming megakaryocytes increased significantly and the PAIgG level was lowered somewhat. **Conclusion** Long Dan Sheng Xue granule can increase peripheral platelet counts of model animals with ITP by reducing serum PAIgG level and then promoting bone marrow megakaryocyte differentiation.

Key words Long dan sheng xue granule; Immune thrombocytopenic purpura (ITP); Megakaryocyte; PAIgG

免疫性血小板减少性紫癜(immune thrombocytopenic purpura, ITP)是以皮肤黏膜出血、外周血小板减少为特征的一种自身免疫性疾病^[1]。经过临床观察,ITP患者常见神疲乏力、气短懒言、头晕目眩、面色苍白等症状。龙丹生血颗粒由炙黄芪、穿山龙、丹参、风轮菜、生甘草组成,具有益气养血、活血止血之功,对免疫性血小板减少性紫癜、化疗后血小板减少有一定的治疗效果。为探讨龙丹生血颗粒治疗ITP效应机制,笔者采用免疫法对小鼠造模,建立ITP模型,通过对小鼠外周血象与骨髓巨核细胞的测定,探究龙丹生血颗粒对ITP的疗效。

材料与方法

1. 材料:(1)动物:Balb/c小鼠,SPF级,体重18~22g,8周龄,雌雄均用,实验动物质量合格证号080373,由第四军医大学实验动物中心提供,实验动物许可证号:SYXK(军)2007-007;动物饲养和实验均在陕西中医学院中药药理实验室进行,使用许可证号:SYXK(陕)2007-006。(2)药品与试剂:龙丹生血颗粒浸膏粉,棕褐色细粉,每克相当于4.34g生药,由西安华星医药研究所提供,批号20071220、20071221、20071222。实验时,将3个批号的浸膏粉充分混合,用饮用水配成适当浓度的龙丹生血颗粒浸膏粉混悬液,备用。醋酸泼尼松片,5毫克/片,浙江仙琚制药股份有限公司产品(国药准字H33021207,批号:080202);升血小板胶囊(0.45克/粒,青黛、连翘、仙鹤草、牡丹皮、甘草),陕西郝其军制药股份有限公司产品(0.45克/粒,批号:20080508);豚鼠抗小鼠血小板血清(GP-APS),由陕西中医学院中药药理实验室自制。(3)主要仪器:BC-3000Plus全自动血液细胞分析仪,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;SCW-CJ型超净工作台,苏州宏瑞净化科技有限公司;电子天平(Sartorius公司)。

2. 方法:(1)实验分组:取Balb/c小鼠,采用数字表法将

小鼠随机分为对照、模型、升血小板胶囊、泼尼松、龙丹生血颗粒大、中、小剂量7组,每组10只。除正常组外,其余各组于第1、3、5、7、9、11、13天腹腔注射1:4稀释的GP-APS100μL/20g,造模后第8天开始给药。龙丹生血颗粒大、中、小剂量组分别按13.75g生药/千克(临床用药25倍)、6.88g生药/千克(临床用药12.5倍)、3.44g生药/千克(临床用药6.3倍)灌胃龙丹生血颗粒浸膏粉混悬液,泼尼松组灌胃泼尼松0.0113mg/10g,升血小板胶囊组灌胃升血小板胶囊内容物混悬液1.125g/kg,正常组、模型组灌胃生理盐水。灌胃容积0.2ml/10g,每日1次,连续8天。(2)观察指标:主要观察指标与方法:①末次给药后1h由小鼠眼眶血管丛采血,用血液细胞分析仪检测外周血血小板(PLT)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb),并将剩余血液分离血清,按照血小板相关抗体(PAIgG)试剂盒说明书的操作方法处理血清,采用ELISA法检测血清PAIgG;②处死动物,取一侧股骨骨髓,用25μL小牛血清混匀,迅速涂片,风干后做瑞氏染色,用光镜顺序计数100个巨核细胞,并观察巨核细胞形态及分类(原幼巨、颗粒巨、产板巨、裸巨)。再以每片以直径6mm的圆内细胞数目为基准,计数光镜下的巨核细胞数。

3. 统计学方法:采用SPSS 18.0进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,两样本比较正态分布采用 t 检验,非正态分布采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 外周血象:实验各组小鼠外周血的PLT、WBC、Hb检查结果见表1。给药前,各组动物均为10只;给药8天后,因取样血标本污染,对照组、泼尼松组、升血小板胶囊组数目为9只。从表1可以看出,与正常组比较,模型组PLT、WBC、Hb有显著降低($P < 0.01$),说明模型复制成功;与模型组比较,龙丹生血颗粒各剂量组PLT、WBC、Hb均显著升高($P < 0.01$ 或 $<$

0.05);与模型组比较,泼尼松组、升血小板胶囊组 PLT、WBC、Hb 无显著改变,差异无统计学意义($P>0.05$);与泼尼松组、升血小板胶囊组比较,龙丹生血

颗粒大、中剂量组 PLT、WBC、Hb 均显著升高($P<0.01$ 或 <0.05)。结果表明龙丹生血颗粒对 ITP 小鼠有治疗作用,可使外周血象得到提升,以大剂量效果较好。

表 1 实验各组小鼠外周血 PLT、WBC、Hb 检查结果、

组别	n	PLT($\times 10^9$ /L)	WBC($\times 10^9$ /L)	Hb(g/L)
对照组	9	552 $\pm$ 114 **▲◆◇	13.89 $\pm$ 7.96 **▲◆◇	156 $\pm$ 21 **▲◆◇
模型组	10	314 $\pm$ 78 $\triangle\triangle$	6.02 $\pm$ 0.67 $\triangle\triangle$	118 $\pm$ 12 $\triangle\triangle$
泼尼松组	9	338 $\pm$ 83 $\triangle\triangle$	5.97 $\pm$ 1.27 $\triangle\triangle$	129 $\pm$ 10 * $\triangle\triangle$
升血小板胶囊组	9	358 $\pm$ 90 $\triangle\triangle$	6.88 $\pm$ 1.52 $\triangle\triangle$	123 $\pm$ 21 $\triangle\triangle$
龙丹大剂量组	10	688 $\pm$ 178 **▲▲◆◇	8.00 $\pm$ 1.32 ** $\triangle\triangle$ ▲▲	165 $\pm$ 18 **▲▲◆◇
龙丹中剂量组	10	523 $\pm$ 186 **▲▲◆◇	8.90 $\pm$ 2.76 **▲▲◆◇	145 $\pm$ 10 ** $\triangle\triangle$ ◆◇
龙丹小剂量组	10	428 $\pm$ 82 ** $\triangle\triangle$ ◆◇	8.28 $\pm$ 2.47 * $\triangle\triangle$ ▲▲◆◇	139 $\pm$ 20 * $\triangle\triangle$ ▲▲

与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较, $\triangle P<0.05$, $\triangle\triangle P<0.01$;与泼尼松组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与升血小板胶囊组比较,◆ $P<0.05$,◇ $P<0.01$

2.骨髓巨核细胞及其分类:实验各组小鼠骨髓巨核细胞及其分类检测结果见表 2。给药前,各组动物均为 10 只。给药 8 天后,升血小板胶囊组 1 只骨髓涂片失败,故升血小板胶囊组数目为 9 只。从表 2 可以看出,与正常组比较,模型组小鼠骨髓巨核细胞显

著增多,产板巨核细胞显著减少($P<0.01$);各治疗组巨核细胞总数均较模型组显著减少($P<0.01$),泼尼松组、龙丹生血颗粒大剂量组产板巨核细胞数较模型组显著增加($P<0.05$)。说明龙丹生血颗粒与泼尼松均具有促进 ITP 小鼠骨髓巨核细胞分化作用。

表 2 模型小鼠骨髓巨核细胞及其分类($\bar{x}\pm s$)

组别	n	巨核细胞计数	原幼巨	颗粒巨	产板巨	裸核巨
对照组	10	48.40 $\pm$ 5.54 **◆◇	28.90 $\pm$ 5.22	56.80 $\pm$ 5.77 ◆◇	8.10 $\pm$ 1.85 **▲▲◆◇	6.30 $\pm$ 2.45 **▲◆◇
模型组	10	69.70 $\pm$ 6.07 $\triangle\triangle$ ▲▲	32.20 $\pm$ 5.90 ▲▲◆◇	58.90 $\pm$ 5.49 ▲	5.20 $\pm$ 1.48 $\triangle\triangle$	3.70 $\pm$ 1.42 $\triangle\triangle$ ▲▲
泼尼松组	10	52.20 $\pm$ 6.34 **	25.10 $\pm$ 4.46 **	62.90 $\pm$ 3.96 $\triangle$	6.80 $\pm$ 1.69 * $\triangle$ ◆◇	5.20 $\pm$ 1.93 ◆◇
升血小板胶囊组	9	61.00 $\pm$ 5.20 ** $\triangle\triangle$ ▲▲	28.44 $\pm$ 5.22	61.44 $\pm$ 4.67 $\triangle$	5.78 $\pm$ 1.30 $\triangle\triangle$	4.33 $\pm$ 2.29 $\triangle\triangle$
龙丹大剂量组	10	51.30 $\pm$ 6.31 **◆◇	24.90 $\pm$ 5.92 ** $\triangle$ ◆◇	62.50 $\pm$ 7.04 $\triangle$	7.20 $\pm$ 1.93 * ◆◇	5.40 $\pm$ 1.96 * ◆◇
龙丹中剂量组	10	57.60 $\pm$ 4.81 ** $\triangle$	27.20 $\pm$ 4.42 *	61.00 $\pm$ 5.21 $\triangle$	6.20 $\pm$ 1.23 $\triangle\triangle$	6.60 $\pm$ 1.43 **▲▲◆◇
龙丹小剂量组	10	60.30 $\pm$ 5.44 ** $\triangle\triangle$ ▲▲	29.40 $\pm$ 4.60	61.10 $\pm$ 4.33 $\triangle$	5.40 $\pm$ 1.84 $\triangle\triangle$ ▲▲	4.10 $\pm$ 1.20 $\triangle\triangle$ ▲▲

与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较, $\triangle P<0.05$, $\triangle\triangle P<0.01$;与泼尼松组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$;与升血小板胶囊组比较,◆ $P<0.05$,◇ $P<0.01$

3.血小板抗体 PAIgG:实验各组 PAIgG 检测结果见表 3。从表 3 可以看出,模型组小鼠血清 PAIgG 较正常组显著升高($P<0.01$),泼尼松组、升血小板胶

囊组和龙丹生血颗粒大剂量组 PAIgG 均较模型组显著降低($P<0.01$)。

讨 论

免疫性血小板减少性紫癜(ITP)是以皮肤黏膜出血和血小板减少为特征的自身免疫性疾病,是一种常见的出血性疾病。病因方面,中医认为 ITP 多与感受外邪、饮食不节、劳倦内伤、情志过极、久病或热病之后有关,病机方面多归结为气不摄血、热迫血行及瘀血阻络三方面^[2]。针对 ITP 的病因病机及证候特征,以益气摄血为止血之纲,活血化瘀为宁血之要,拟定“益气养血、活血止血”为治疗 ITP 之法。龙丹生血颗粒由炙黄芪、穿山龙、丹参、风轮菜、生甘草组成。方中黄芪为补气之圣药,善疗诸气虚,为君药,本草论述黄芪“功用甚多,而其独效者,又在补血”“盖气无

表 3 血清 PAIgG($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PAIgG(pg/ml)
对照组	10	5.73 $\pm$ 0.40 **◆◇
模型组	10	7.11 $\pm$ 0.42 $\triangle\triangle$ ▲
泼尼松组	10	6.05 $\pm$ 0.48 **◆◇
升血小板胶囊组	10	6.64 $\pm$ 0.33 * $\triangle$
龙丹大剂量组	10	6.21 $\pm$ 0.00 **
龙丹中剂量组	10	7.09 $\pm$ 0.00 $\triangle\triangle$ ▲
龙丹小剂量组	10	7.19 $\pm$ 0.00 $\triangle\triangle$ ▲◆◇

与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组比较, $\triangle P<0.05$, $\triangle\triangle P<0.01$;与泼尼松组比较,▲ $P<0.01$;与升血小板胶囊组比较,◆ $P<0.05$,◇ $P<0.01$

形,血则有形。有形不能速生,必得无形之气以生之”。臣以穿山龙、丹参活血祛瘀、凉血养血,古有“一味丹参功同四物”之说,丹参配黄芪益气养血、祛瘀生新。风轮菜清热解毒,凉血止血,炙甘草调和诸药,为方中佐使。诸药合用,共奏益气养血、活血止血之功。通过临床观察,对于免疫性血小板减少性紫癜、肿瘤化疗后血小板减少,中医辨证属“气虚血瘀”证型者有较好疗效。

笔者采用被动性免疫造模法复制的 ITP 小鼠动物模型具有外周血血小板减少、骨髓巨核细胞增多、分类中产板巨核细胞减少特点,与人类 ITP 发病的临床特点相符^[3]。该模型具有复制简便、重复性好等特点,是研究药物治疗血小板减少的常用动物模型之一。笔者成功复制的 ITP 小鼠动物模型,与文献报道基本一致^[4,5]。本实验选择治疗 ITP 首选药物泼尼松及已上市中成药升血小板胶囊作为对照。结果证实,龙丹生血颗粒对 ITP 小鼠具有良好的治疗作用,主要体现在:(1)可使 ITP 小鼠外周血小板数升高,PAIgG 水平降低。已有研究表明,ITP 发病的机制主要为自身抗体介导的血小板破坏增多,血小板表面膜糖蛋白(GP)成为自身抗原,通过刺激机体产生了特异性抗体。抗原与自身抗体相结合,使得血小板被机体的网状内皮系统清除,导致血小板减少。进一步的研究证实,自身抗体还影响骨髓中巨核细胞的生成和发育成熟,抑制血小板的产生且血小板膜抗原特异性自身抗体检测有助于 ITP 的诊断^[6]。因此,血小板数及 PAIgG 可作为 ITP 的一个重要诊断及疗效评定指标。本

次实验结果证明,龙丹生血颗粒能够提升 ITP 小鼠外周血小板数,降低 PAIgG 水平,与模型组比较,差异有统计学意义($P < 0.001$),推测其可能具有清除体内抗体及对抗外源性抗体的作用,使体内抗原抗体免疫复合物减少,从而减轻血小板清除循环免疫复合物的负担,减少血小板被吞噬破坏的作用,达到保护和提升血小板的作用。(2)可促进骨髓巨核细胞分化。ITP 骨髓象的特征为巨核细胞正常或增高,伴有成熟障碍(产板巨核细胞减少)。本次研究结果显示,龙丹生血颗粒大剂量组可增加 ITP 小鼠骨髓产板巨核细胞数量,疗效优于升血小板胶囊组,与泼尼松组疗效相当,提示龙丹生血颗粒具有促进 ITP 小鼠骨髓巨核细胞向成熟方向分化效应。

参考文献

- Lozano ML, Vicente V. Current treatment of primary immune thrombocytopenia[J]. Med Clin(Barc), 2014, 142(9): 399-405
- 郎海燕. 益气养血活血方治疗激素无效特发性血小板减少性紫癜初步临床探索[D]. 北京:北京中医药大学,2012:44-45
- Tejinder SB, Sonam S, Mridu M, *et al.* Changes in megakaryocytes in case of thrombocytopenia: bone marrow aspiration and biopsy analysis[J]. J Clin Diagn Res,2013, 7(3): 473-479
- 冯晓燕,顾鸿,杨长福,等. 加味四物汤对特发性血小板减少性紫癜模型小鼠血小板相关抗体的影响[J]. 河南中医,2014,34(2):231-233
- 王潇. Th17 细胞在特发性血小板减少性紫癜发病中的作用及关节风湿对其影响的研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2013:35-36
- 李艳秋,牛挺. 原发免疫性血小板减少症研究进展[J]. 华西医学,2012,27(10):1570-1574 (收稿日期:2014-04-20)
(修回日期:2014-05-20)
- (上接第 13 页)
- Doggrell SA. Lemur tyrosine kinase-3 (LMTK3) as a target in oestrogen positive breast cancer[J]. Expert Opin Ther Targets,2011,15(12):1419-1422
- Johnson AB, O'Malley BW. ERasing breast cancer resistance through the kinome[J]. Nat Med, 2011,17(6):660-671
- Karim S, Mirza Z, Naseer MI, *et al.* Clinicopathological characteristics and chronology of p53 expression in the development of gastric cancer[J]. Hepatogastroenterology,2013,60(128):2113-2118
- Niv Y, Banifi M. Gastric barrier function and toxic damage[J]. Dig Dis,2014,32(3):235-242
- Wakatsuki T, LaBonte MJ, Bohanes PO. Prognostic role of lemur tyrosine kinase-3 germline polymorphisms in adjuvant gastric cancer in Japan and the United States[J]. Mol Cancer Ther,2013,12(10):2261-2272
- Lorhan S, Wright M. The development and implementation of a volunteer lay navigation competency framework at an outpatient cancer center[J]. Support Care Cancer,2014, 4(18):345-349
- Su Y, Pan L. Identification of logic relationships between genes and subtypes of non-small cell lung cancer[J]. PLoS One,2014, 9(4):644-650
- Xu Z, Qi X, Zhang X, *et al.* Preoperative serum LMTK3 as a novel biomarker in non-small cell lung cancer[J]. Tumour Biol,2014, 9:456-450
- Sali L, Falchini M, Taddei A, *et al.* Role of preoperative CTcolonography in patients with colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014,20(14):3795-3803
- Walsh JM, Potter MB, Arora M, *et al.* A workplace colorectal cancer screening program in firefighters[J]. Occup Med(Lond),2014,17:679-683
- Shi HB, Li Q, Ji M. Lemur tyrosine kinase-3 is a significant prognostic marker for patients with colorectal cancer[J]. Clin Exp Pathol, 2014, 7(3):1101-1107 (收稿日期:2014-04-21)
(修回日期:2014-04-29)