

健脾益气摄血颗粒对斑马鱼肠道出血模型的止血作用评价

王 珺 王 博 张 蕴 周郁鸿 徐懿乔 张 勇 陈信义

摘 要 **目的** 建立斑马鱼血小板计数减少并发肠道出血模型,观察健脾益气摄血颗粒对斑马鱼肠道出血的止血效果,为临床推广应用提供依据。**方法** 在检测最大致死药物浓度后,用辛伐他汀诱导斑马鱼肠道出血模型,并以确定的健脾益气摄血颗粒 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 3 个不同剂量为干预药物,以斑马鱼肠道出血发生率、肠道出血减少率以及止血率为评定指标,观察健脾益气摄血颗粒对斑马鱼肠道出血的止血效果。**结果** 模型对照组斑马鱼肠道出血发生率为 70%,经健脾益气摄血颗粒 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 浓度干预后,斑马鱼肠道出血发生率分别为 37%、40% 和 80%。其中,健脾益气摄血颗粒 56 $\mu\text{g/ml}$ 、167 $\mu\text{g/ml}$ 两个剂量组与模型对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明健脾益气摄血颗粒中小剂量在浓度可明显减少斑马鱼肠道出血的发生率。模型对照组斑马鱼肠道内血小板计数为 16.60 个,经健脾益气摄血颗粒 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 浓度干预后,斑马鱼肠道内血小板计数分别为 7.60、8.00 和 15.50 个,与模型对照组比较,差异有统计学意义(P 分别为 < 0.01 、 0.01 、 0.05)。肠道止血作用分别为 54%、52% 和 7%。表明健脾益气摄血颗粒中小剂量对斑马鱼肠道出血具有明显的止血效果。**结论** 健脾益气摄血颗粒小剂量(56 $\mu\text{g/ml}$)与中剂量(167 $\mu\text{g/ml}$)不但能够明显减少斑马鱼肠道出血率,也有良好止血疗效。

关键词 免疫性血小板减少症 健脾益气摄血颗粒 斑马鱼肠道出血

中图分类号 R2 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.010

Hemostatic Effect of Jianpi yiqi Shexue Granules on Zebrafish Intestinal Hemorrhage Mode. Wang Jun, Wang Bo, Zhang Yun, et al.

The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University (Zhejiang Provincial Hospital of TCM), Zhejiang 310006, China

Abstract Objective To establish a model of thrombocytopenia in zebrafish complicated with intestinal bleeding, and to observe the hemostatic effect of jianpi yiqi granules on intestinal bleeding in zebrafish, so as to provide a basis for clinical promotion and application. **Methods** After measuring the maximum lethal drug concentration, simvastatin was used to induce a zebrafish intestinal hemorrhage model, and the three different doses of jianpi yiqi granules 56, 167 and 500 $\mu\text{g/ml}$ were determined as the intervention drugs. The hemostatic effect of jianpi yiqi granules on the intestinal hemorrhage of zebrafish was evaluated with the incidence of zebrafish intestinal hemorrhage, which also can reduce the intestinal bleeding and the hemostatic rate. **Results** The zebrafish intestinal hemorrhage rate in the model control group was 70%. After intervention with Jianpiyiqi blood-taking particles 56, 167 and 500 $\mu\text{g/ml}$, the zebrafish intestinal bleeding rates were 37%, 40% and 80%, respectively. Among them, the two dose groups of 56 $\mu\text{g/ml}$ and 167 $\mu\text{g/ml}$ were statistically significant compared with the model control group ($P < 0.05$). The results showed that the concentration of small dose of jianpi yiqi granules could significantly reduce the incidence of intestinal bleeding in zebrafish. The number of platelets in the intestinal tract of zebrafish in the model control group was 16.60, and the number of platelets in the intestinal tract of zebrafish was 7.60, 8.00 and 15.50 respectively, after the intervention with concentrations of 56, 167 and 500 $\mu\text{g/ml}$, which was statistically significant compared with the model control group ($P < 0.01$, 0.01 and 0.05). Intestinal hemostasis was 54%, 52% and 7%, respectively. The results showed that small dose of jianpi yiqi granules had obvious hemostatic effect on intestinal bleeding of zebrafish. **Conclusion** Small dose (56 $\mu\text{g/ml}$) and medium dose (167 $\mu\text{g/ml}$) of jianpi yiqi granules can not only significantly reduce the intestinal bleeding rate of zebrafish, but also have good hemostatic effect.

Key words Immune thrombocytopenia; Jianpi yiqi granules; Zebrafish intestinal bleeding

基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2013CB531705);浙江省中医药优秀青年人才基金资助项目(2018ZQ019);浙江中医药大学校级科研基金资助项目(2018ZG02)

作者单位:310006 杭州,浙江中医药大学附属第一医院(王珺、王博、张蕴、周郁鸿);310051 杭州环特生物科技股份有限公司(徐懿乔、张勇);100700 北京中医药大学东直门医院(陈信义)

通讯作者:王博,电子信箱:13588853157@163.com

ITP 是临床最常见的出血性疾病,多数病例可见多部位出血,如皮肤瘀斑、瘀点或黏膜出血,严重者可内见内脏出血,如尿血、便血等^[1]。基于审证求因与辨证施治理论,急性 ITP 多见热邪导致的“热迫血行”证候,宜“清热解毒凉血止血”治疗^[2];慢性 ITP 多由脾气虚弱导致“气不摄血”证候,宜“健脾益气摄血”治疗^[3]。课题组在前期临床研究发现,具有“健脾益气摄血”功效的健脾益气摄血颗粒能够明显改善 ITP 患者临床症状,提升外周血小板计数,并有较好的止血效果^[4]。基础研究也证实,健脾益气摄血颗粒可以明显降低出血模型斑马鱼脑、肝脏、心脏出血发生率^[5,6]。本研究采用辛伐他汀诱导斑马鱼肠道出血模型,并对健脾益气摄血颗粒止血效果进行了评价。

材料与方法

1. 实验动物:野生型 AB 品系斑马鱼以自然成对交配繁殖方式进行,年龄为受精后 2 天(2dpf)和 4 天(4dpf),用于肠道出血模型建立与肠道出血效果评价。血小板荧光斑马鱼 Tg(-6.0itga2b:EGFP)购自国家斑马鱼资源中心,以自然成对交配繁殖方式进行,年龄为 4dpf,主要用于肠道止血作用评价。实验完成后用三卡因甲磺酸对各个发育阶段的斑马鱼进行过度暴露处理,从而将斑马鱼麻醉处死。斑马鱼设备和实验符合 AAALAC 要求(IACUC 许可证号:001458)。

2. 药物:辛伐他汀:斑马鱼肠道出血模型诱导剂,白色粉末,批号为 404-520-2,购自日本 TCI 公司,用 100% DMSO 配制实验用储备液,-20℃ 保存备用。健脾益气摄血颗粒:健脾益气摄血方配方颗粒(黄芪、党参、茯苓、白术、阿胶、茜草、炙甘草),由北京康仁堂药物有限公司制备并提供。制备方法为单味中药水提,喷雾干燥后,混合。临用前用斑马鱼饲养水配制成 100mg/ml 母液,现配现用。

3. 试剂与仪器:甲基纤维素(美国 Sigma 公司),白色粉末。邻联茴香胺[批号 MKBX3619V,西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司]。Trizol 购自美国 Invitrogen 公司;DEPC 处理水购自上海生工公司。氯化钠、异丙醇(分析纯)、氯仿、无水乙醇等购自杭州双天生物技术有限公司。精密电子天平(CP214,美国 OHAUS 公司);解剖显微镜(SZX7,日本 Olympus 公司);CCD 相机(VertA1,上海土森视觉科技有限公司);电动聚焦连续变倍荧光显微镜(AZ100,日本 Nikon 公司);显微注射仪(IM-300,日本 Narishige 公司)。

4. 药物最大非致死浓度测定:随机选取 180 尾 2dpf 野生型 AB 品系斑马鱼,设正常饲养对照组、健脾益气摄血颗粒不同浓度组,每组 30 尾斑马鱼。在实验过程中,每天观察并记录斑马鱼死亡情况,并移除死亡的斑马鱼。最后统计各组的斑马鱼死亡数量,得到各实验药物的最大非致死浓度(maximum non-lethal concentration, MNLC)。

5. 建立斑马鱼肠道出血模型:基于野生型 AB 品系斑马鱼第 1 次肠道收缩发生在 4dpf,进食从 5dpf 开始的生长规律。因此,肠道出血模型造模选择 4dpf 阶段。因首次在国内建立斑马鱼肠道出血模型,探索性选定辛伐他汀诱导浓度为 1、2、4、6 和 8 μmol/L,诱导时间设置为 24h,用邻联茴香胺染色(含 0.6mg/ml 邻联茴香胺、0.01mol/L 醋酸钠、0.65% H₂O₂、40% 乙醇,染色 15min),并在解剖显微镜下观察和记录每组斑马鱼肠道出血数量(n),以出血发生率评价模型是否成功。斑马鱼肠道出血发生率计算公式:出血发生率(%)=(肠道出血斑马鱼数/斑马鱼总数)×100%。

6. 肠道出血发生率计算:取 4dpf 野生型 AB 品系斑马鱼置于 6 孔板中,分别给予健脾益气摄血颗粒不同浓度水溶液。同时,设置正常饲养对照组和模型对照组。每孔斑马鱼尾数为 30 尾,以不同浓度辛伐他汀为诱导剂,每孔容量为 3ml,给药 24h 后,在解剖显微镜下观察和记录每个实验组肠道出血的斑马鱼数量(n),以出血发生率为统计值,按照斑马鱼肠道出血发生率计算公式,评价健脾益气摄血颗粒减少斑马鱼肠道出血发生率疗效。

7. 肠道出血止血率计算:随机选取 4dpf 血小板荧光斑马鱼 Tg(-6.0itga2b:EGFP)置于 6 孔板中,分别给予健脾益气摄血颗粒不同浓度水溶液。同时,设置正常饲养对照组和模型对照组,每孔斑马鱼尾数为 30 尾,每孔容量为 3ml,给药 24h 后,实验各组随机选择 10 尾斑马鱼在荧光显微镜下,观察肠道内血小板聚集情况,拍照并保存图片;利用尼康 NIS-ElementsD 3.10 高级图像处理软件进行图像分析,对每尾斑马鱼逐一计数肠道内血小板个数(n),以肠道内血小板计数统计结果评价健脾益气摄血颗粒的肠道止血效果。肠道止血效果计算公式:斑马鱼肠道止血率(%)=[(模型对照组肠道内血小板计数-实验组肠道内血小板计数)/模型对照组肠道内血小板计数]×100%。

8. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数

据进行统计分析,肠道出血发生率用 *Fisher's* 确切检验进行统计学分析,肠道止血效果用方差分析和 *Dunnett's T* 检验分析结果,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 药物最大非致死浓度测定:参照既往实验结果的药物最大致死浓度,并经过反复实验探索,最后确定健脾益气摄血颗粒实验浓度设为 125、250、500、1000 和 2000 $\mu\text{g/ml}$,在实验过程中观察斑马鱼死亡尾数,根据死亡尾数确定药物最大非致死浓度,详见表 1。健脾益气摄血颗粒 2000 $\mu\text{g/ml}$ 和 1000 $\mu\text{g/ml}$ 两个浓度组均导致 30/30 尾斑马鱼死亡,死亡率为 100%。其余各组 and 正常饲养对照组比较,无明显毒性表型。因此,确定健脾益气摄血颗粒对斑马鱼的 MNLC 为 500 $\mu\text{g/ml}$ 。在随后的实验中按照最大非致死药物浓度作为递减实验剂量,即 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 。

表 1 健脾益气摄血颗粒不同浓度下斑马鱼死亡数量				
组别	浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	斑马鱼 (尾)	死亡数 (尾)	死亡率 (%)
正常饲养对照组	—	30	0	0
	125	30	0	0
	250	30	0	0
健脾益气摄血颗粒	500	30	0	0
不同浓度组	1000	30	30	100
	2000	30	30	100

2. 斑马鱼出血模型探索:随机选取 4dpf 野生型 AB 品系斑马鱼 180 尾置于 6 孔板中,分别给予辛伐他汀 1、2、4、6 和 8 $\mu\text{mol/L}$ 浓度的水溶液。同时,设置正常饲养对照组,每孔斑马鱼尾数为 30 尾,每孔容量为 3ml,给药 24h 后,用邻联茴香胺染色后,在解剖显微镜下观察和记录每个实验组肠道出血的斑马鱼数量(n),并依据公式计算出血发生率,评价建模是否成功,详见表 2、图 1。根据造模结果,以出血量最大

表 2 不同浓度辛伐他汀处理 24h 后斑马鱼肠道出血发生率				
组别	浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	斑马鱼 (尾)	出血数 (尾)	出血发生率 (%)
正常饲养对照组	—	30	0	0
	1	30	0	0
	2	30	0	0
辛伐他汀不同浓度组	4	30	12/24	50 *
	6	30	21/29	72 *
	8	30	24/30	80 *

与正常饲养对照组比较, * $P = 0.000$; 每组斑马鱼为 30 尾,因在实验中有观察到斑马鱼未出血的死亡尾数,故表中 24 与 29 均为去除死亡的斑马鱼数



图 1 辛伐他汀不同浓度斑马鱼出血表型图

的辛伐他汀诱导斑马鱼出血剂量,取中间数值,确定辛伐他汀 6 $\mu\text{mol/L}$ 浓度为造模剂量浓度。

3. 肠道出血减少率统计:随机选取 4dpf 野生型 AB 品系斑马鱼 150 尾于 6 孔板中,分别给予健脾益气摄血颗粒 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 浓度。同时,设置正常饲养对照组和模型对照组。每孔斑马鱼尾数为 30 尾,每孔容量为 3ml,辛伐他汀浓度为 6 $\mu\text{mol/L}$,给药 24h 后,在解剖显微镜下观察和记录每个实验组肠道出血的斑马鱼数量(n),以出血发生率评价健脾益气摄血颗粒减少出血发生效果,详见表 3、图 2。模型对照组斑马鱼肠道出血发生率为 70%,表明模型建立成功。经健脾益气摄血颗粒 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 浓度干预后,斑马鱼肠道出血发生率分别为 37%、40% 和 80%。其中,健脾益气摄血颗粒 56、167 $\mu\text{g/ml}$ 两个剂量组与模型对照组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 健脾益气摄血颗粒处理后斑马鱼肠道出血发生率				
组别	浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	斑马鱼 (尾)	出血数 (尾)	出血发生率 (%)
正常饲养对照组	—	30	0	—
模型对照组	—	30	21	70
	56	30	11	37 *
健脾益气摄血颗粒	167	30	12	40 *
不同浓度组	500	30	24	80

与模型对照组比较, * $P < 0.05$

4. 健脾益气摄血颗粒止血疗效统计:随机选取 4dpf 血小板荧光斑马鱼 150 尾于 6 孔板中,分别给予健脾益气摄血颗粒 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 剂量浓度水

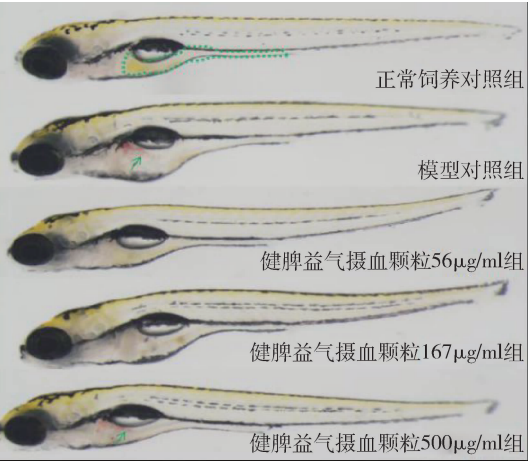


图 2 健脾益气摄血颗粒处理后斑马鱼肠道出血表型图
绿色虚线区域为斑马鱼肠道;绿色箭头指向肠道出血部位

溶液。同时,设置正常饲养对照组和模型对照组,每孔斑马鱼尾数为 30 尾,每孔容量为 3ml,给药 24h 后,实验各组随机选择 10 尾斑马鱼在荧光显微镜下,观察肠道内血小板聚集情况、拍照并保存图片;利用尼康 NIS - Elements D 3.10 高级图像处理软件进行图像分析,对每尾斑马鱼逐一计数肠道内血小板计数(n),以肠道内血小板计数的统计结果,评价健脾益气摄血颗粒的肠道止血效果,详见表 4、图 3。各实验组斑马鱼均未出现死亡。模型对照组斑马鱼肠道内血小板计数为 16.60 个,与正常饲养对照组(2.20 个)比较,差异有统计学意义($P=0.000$)。模型建立成功。以健脾益气摄血颗粒 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 浓度干预后,斑马鱼肠道内血小板计数与模型对照组比较,差异有统计学意义(P 分别为 <0.01 、 0.01 、 0.05)。肠道止血率分别为 54%、52% 和 7% (表 4)。

表 4 健脾益气摄血颗粒处理后斑马鱼肠道止血作用

组别	浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	肠内血小板 计数(个)	肠道止血 率(%)
正常饲养对照组	-	2.20 $\pm$ 0.94	-
模型对照组	-	16.60 $\pm$ 2.12	-
健脾益气摄血 颗粒不同浓度组	56	7.60 $\pm$ 1.55 *	54
	167	8.00 $\pm$ 1.84 *	52
	500	15.50 $\pm$ 1.68	7

与模型对照组比较, * $P < 0.01$

讨 论

中医认为脾具有“统血”功能,且有“脾为后天之本,气血生化之源”之称^[7]。通过临床观察与文献分析,免疫性血小板减少症,尤其是慢性患者“脾不统

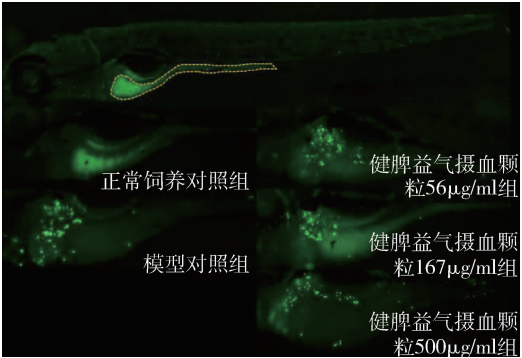


图 3 健脾益气摄血颗粒处理后肠道血小板聚集表型图
黄色虚线区域为定量分析部位

血证”是临床最常见的证候类型,而“健脾益气摄血法”能够针对慢性免疫性血小板减少症病机与证候治疗^[8]。

免疫性血小板减少症主要临床表现除外周血血小板计数减少外,多部位不同程度出血是临床最常见症状。前期基础研究证实,“健脾益气摄血颗粒”对不同浓度的辛伐他汀在不同时间诱导的斑马鱼脑、肝脏、心脏出血具有良好的止血效果^[9]。基于这些研究结果,笔者试图探索辛伐他汀诱导斑马鱼肠道出血模型,并以健脾益气摄血颗粒为干预药物,观察其对斑马鱼肠道出血的止血疗效。研究结果表明,模型对照组斑马鱼肠道出血发生率为 70%,经健脾益气摄血颗粒 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 浓度干预后,斑马鱼肠道出血发生率分别为 37%、40% 和 80%。其中,健脾益气摄血颗粒 56、167 $\mu\text{g/ml}$ 两个剂量组与模型对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明健脾益气摄血颗粒中小剂量在浓度可明显减少斑马鱼肠道出血的发生率。模型对照组斑马鱼肠道内血小板计数为 16.60 个,经健脾益气摄血颗粒 56、167 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 浓度干预后,斑马鱼肠道内血小板计数分别为 7.60、8.00 和 15.50 个,与模型对照组比较,差异有统计学意义(P 分别为 <0.01 、 0.01 、 0.05)。肠道止血作用分别为 54%、52% 和 7%。表明健脾益气摄血颗粒中小剂量对斑马鱼肠道出血具有明显的止血效果。

对于上述研究结果,有两个问题需要解释。首先,由于观察辛伐他汀诱导斑马鱼肠道出血情况较为困难。邻联茴香胺主要对血红蛋白进行着色,因此是反映红细胞分布的指标,因此选择邻联茴香胺来观察肠道出血情况。笔者基于血小板止血的生理特点,选用转基因血小板荧光斑马鱼 Tg(-6.0itga2b:EGFP) 为模式动物,以肠道出血部位血小板聚集现象判断止

血效果(血小板在出血部位聚集,有利于出血部位止血)。这一方法在国内尚属首次,可能存在着一定的局限性,有待于进一步探究。其次,在模型对照组和药物组中观察到斑马鱼肝脏也有明显的出血,而且肝脏中有大量的血小板聚集。这一现象表明健脾益气摄血颗粒并未引起血小板生成减少,而是对肠道出血有止血疗效。健脾益气摄血颗粒小剂量($56\mu\text{g/ml}$)与中剂量($167\mu\text{g/ml}$)不但能够明显减少斑马鱼肠道出血率,也有良好的止血疗效。但大剂量($500\mu\text{g/ml}$)没有明显的止血效果,其可能的解释是适当剂量(中小剂量)的健脾益气摄血颗粒具有止血效果,而大剂量可能是由于中药多成分、多靶点而出现的脱靶效应,但这一解释并没有得到临床研究数据的证实,需要进行不同剂量的临床疗效探索性研究,进而为临床合理用药提供依据。

参考文献

- 1 黄炜祺,周咏明. 原发免疫性血小板减少症的免疫机制研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(4): 1321-1324
- 2 于斌. 升血小板胶囊联合醋酸泼尼松治疗原发性免疫性血小板减少症临床疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(8): 1319-1320

- 3 谢英丽,王小路,葛仁英. 健脾益气摄血方联合重组人血小板生成素治疗脾气虚型免疫性血小板减少症疗效及对患者疲劳状况的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3696-3699
- 4 王珺,张蕴,张玲,等. 健脾益气摄血颗粒治疗免疫性血小板减少症临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5700-5704
- 5 李潇,朱长乐,赵宁,等. 健脾益气摄血方及其拆方对辛伐他汀诱导斑马鱼脑出血的防治作用研究[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(12): 1004-1010
- 6 张雅月,田劭丹,祁烁,等. 健脾益气摄血方及其拆方对辛伐他汀诱导斑马鱼心脏出血模型血流量影响研究[J]. 中国医药导报, 2017, 14(36): 9-12, 24
- 7 刘雅峰,王佳,高宽,等. “脾裹血”功能与实质的现代释义[J]. 北京中医药, 2018, 37(3): 240-242
- 8 吴玉霞,黄志惠,袁忠,等. 健脾益气摄血颗粒对脾气虚型慢性免疫性血小板减少症淋巴细胞亚群的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(9): 65-68
- 9 褚雨霆,朱晓宇,张雅月,等. 健脾益气摄血方对辛伐他汀诱导斑马鱼出血模型的止血效果研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3): 853-859

(收稿日期: 2020-04-05)

(修回日期: 2020-04-22)

Smoothened 沉默胚胎成纤维细胞 NIH/3T3 的 mRNA 表达谱分析

刘董剑 梁亚冰 崔宏伟 张 岩 杨 凌

摘 要 **目的** 探讨通过沉默 Smoothened(Smo)基因抑制 Hedgehog 通路后,小鼠胚胎成纤维细胞 NIH/3T3 中 mRNA 表达谱的变化。**方法** 提取 Smo 沉默和对照 NIH/3T3 细胞的总 RNA,并进行测序。与对照组比较,分析差异表达的 mRNA,通过 BLAST2GO 和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes,KEGG)分析和预测这些差异表达 mRNA 的相关功能。选取差异表达 mRNA 进行实时定量 PCR 验证。**结果** 通过测序在 Smo 沉默的 NIH/3T3 细胞中发现有 2289 个 mRNA 差异表达,其中 1646 个 mRNA 在 Smo 沉默后表达下调,而 643 个 mRNA 表达上调。荧光实时定量 PCR 结果与测序结果一致。生物信息学分析显示,差异表达 mRNA 参与细胞过程、单有机体过程、生物学调节。差异表达 mRNA 富集在轴突导向(ko04360)、癌症通路(ko05200)、癌症中的 microRNA(ko05206)等通路。利用 GEPIA 数据库分析 CXCL12、IL-33、TGF- β 2 和 FGF10 及其受体在食管癌和正常食管组织中的表达情况,和预后的预测分析。**结论** 在 NIH/3T3 细胞中沉默 Smo 抑制 Hedgehog 通路可能会通过细胞因子 CXCL12、IL-33、TGF- β 2 和 FGF10 影响肿瘤细胞的增殖。

关键词 小鼠胚胎成纤维细胞 Hedgehog 通路 Smoothened mRNA 表达谱分析

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31960153);内蒙古自治区自然科学基金资助项目(2018MS08076);内蒙古自治区第七批草原英才工程项目(02036010)

作者单位:010110 呼和浩特,内蒙古医科大学(刘董剑);010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院临床医学研究中心、内蒙古自治区医学细胞生物学重点实验室(梁亚冰、崔宏伟、杨凌);010110 呼和浩特,内蒙古医科大学基础医学院遗传学教研室(张岩)

通讯作者:杨凌,电子信箱:yanglingshmily@126.com