

低频脉冲电磁场对糖尿病大鼠急性后肢缺血微循环血管再生的影响

潘云虎 李飞 陈江红 张申伟 郭文怡

【摘要】目的 观察低频脉冲电磁场对糖尿病大鼠急性后肢缺血微循环血管再生的影响。**方法** 选取雄性 SD 大鼠 60 只,用 60 mg/kg 体重链脲菌素腹腔注射建立糖尿病大鼠模型后,制备大鼠急性后肢缺血模型。造模成功后分成实验组和对照组,每组 30 只,实验组术后第 1 天即给予低频脉冲电磁场治疗,每天治疗 2 h;对照组除正常饮食外不予任何处理。于术后第 1 天及术后第 7,14,28 天,采用激光多普勒技术检测 2 组大鼠缺血右后肢肌肉血流,2 组分别于术后第 7,14,28 天时每次随机处死 10 只大鼠,分离缺血后肢膝关节至踝关节肌肉,分别采用免疫荧光方法检测大鼠内皮细胞抗原-1(RECA-1)表达,ELISA 方法检测血管内皮生长因子(VEGF)和成纤维细胞生长因子-2(FGF-2)的表达,并采用 Western blot 方法检测 VEGF、FGF-2 及各自受体 VEGFR2、FGFR1 的表达。**结果** 术后第 14,28 天,实验组缺血后肢血流量和 RECA-1 阳性数量均明显高于对照组($P < 0.05$)。FGF-2 及其受体在各个时间段实验组均高于对照组($P < 0.05$),而 VEGF 及其受体无明显差异($P > 0.05$)。**结论** 低频脉冲电磁场可以促进糖尿病大鼠急性后肢缺血的血管新生,机制可能为可以通过刺激血管内皮细胞释放 FGF-2。

【关键词】 低频脉冲电磁场; 后肢缺血; 血管再生; 鼠内皮细胞抗原-1; 成纤维细胞生长因子-2

The effects of low-frequency pulsed electromagnetic fields on microcirculation angiogenesis in acute hindlimb ischemia among diabetic rats PAN Yun-hu*, LI Fei, CHEN Jiang-hong, ZHANG Shen-wei, GUO Wen-yi. * PLA Number 92 Hospital, Nanping 353000, China

Corresponding author: GUO Wen-yi, Email: guowenyi@tom.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of low-frequency pulsed electromagnetic fields (LFPMEFs) on microcirculation angiogenesis in the hindlimbs of diabetic rats with acute ischemia. **Methods** Models of acute hindlimb ischemia were established in 60 male Sprague-Dawley diabetic rats. The diabetes model was established using 60 mg/kg intraperitoneal injections of streptozotocin (STZ). Fasting blood glucose levels were greater than 300 mg/dL. The rats were randomly divided into experimental and control groups. The rats in the experimental group were exposed to low-frequency pulsed electromagnetic fields for 2 hours each day, while the control group was not given any treatment. Laser-Doppler perfusion was used to measure blood flow in the ischemic hindlimb on days 0, 7, 14 and 28 after the operation. The immunofluorescence of rat endothelial cell antigen-1 (RECA-1) was used to evaluate the changes in angiogenesis. The levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2) were determined by both Western blotting and ELISA, and VEGFR2 and FGFR1 levels in the ischemic skeletal muscle were determined by Western blotting on days 7, 14 and 28 after the operation. **Results** The average perfusion ratio was significantly greater in the experimental group at days 14 and 28 compared with the control group. RECA-1 density in the tissues had increased significantly in the experimental group at the 14th and 28th day. The same was observed for FGF-2 and its receptor, but there was no significant difference for VEGF or its receptor in either group. **Conclusions** LFPMEFs can promote angiogenesis in acute hindlimb ischemia of diabetic rats by up-regulating FGF-2. This suggests that LFPMEFs may be useful for preventing and treating lower limb ischemia in diabetic humans.

【Key words】 Low-frequency pulsed electromagnetic fields; Ischemia; Angiogenesis; Endothelial cell antigen-1; Fibroblast growth factor-2

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.07.005

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30672368)

作者单位:353000 南平,福建省南平市解放军第 92 医院二病区(潘云虎);第四军医大学西京医院心脏内科(李飞、陈江红、张申伟、郭文怡)

通信作者:郭文怡,Email:guowenyi@tom.com

随着现代社会中肥胖人群的逐渐增多以及生活方式、社会环境等的改变,糖尿病的发病率逐年增高,预计到 2025 年世界范围内糖尿病发病人数可达 3 亿^[1],糖尿病导致的下肢缺血性病变更是糖尿病的主要并发症之一,是引起非外伤性截肢最主要的原因^[2],且具有

发病率高、致残率高及病死率高等特点,严重威胁着人们的身体健康和生活质量,给患者及家属带来了极大的痛苦,成为社会发展的沉重经济负担^[3]。

传统治疗下肢缺血性疾病主要有药物治疗、外科治疗及介入治疗。以上 3 种治疗方法是目前常用的下肢缺血性疾病的处理方法,但是对于糖尿病患者而言,内科药物治疗有限,很难达到预期效果,而外科及介入治疗只适用于一部分人群,且创伤大,操作有一定风险,费用较高,并且对于机体纤溶系统处于异常状态的糖尿病患者,治疗有一定局限,很难根本上解决患者肢体缺血状态。目前,缺血性疾病的研究热点集中于治疗性血管新生,而对于治疗性血管新生主要包括干细胞移植、蛋白疗法和基因疗法这 3 种方法。临床上,这些方法虽然取得了一定的疗效,但是价格昂贵,技术要求标准高,且具有全身治疗的副作用,对于患者人群庞大但医疗资源相对十分缺乏的我国尚难以普遍推广。

近年来,脉冲电磁场被广泛应用于临床,在促进骨愈合、治疗肿瘤和一些神经损伤性疾病取得了较好的疗效。有研究表明,一定脉冲宽度、频率、磁感应强度的脉冲磁场可以促进内皮细胞增殖,加快血管化^[4,5]。根据以上发现,我们应用低频脉冲电磁场作用糖尿病急性下肢缺血大鼠模型,观察了脉冲电磁场对糖尿病缺血下肢血管再生的影响,以为糖尿病下肢缺血性病变的治疗提供新的疗法。

材料与方法

一、实验材料

1. 实验动物:成年雄性 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 60 只,由第四军医大学实验动物中心提供,体重(300 ± 25)g。

2. 主要仪器:低频脉冲磁场发生装置由计算机控制系统及二组线圈桶组成,线圈桶外径 Φ230 mm,内径 Φ170 mm,深 200 mm,波形为三角波,为西安世纪测控技术研究所提供。激光多普勒为瑞典百灵威医疗器械公司提供(PeriFlux5000)。

二、实验方法

1. 糖尿病大鼠模型的建立:正常大鼠于禁食 12 h 后,腹腔注射溶于 0.1 mol/L 柠檬酸缓冲液中的链脲菌素(60 mg/kg 体重)。1 周后鼠尾采血,检测空腹血糖 > 300 mg/dl 者为造模成功^[6]。

2. 急性下肢缺血动物模型的建立及分组:大鼠术前常规禁食 12 h,自由饮水,腹腔注射 3% 戊巴比妥进行麻醉。将大鼠仰卧固定于由体温控制系统维持的 37 °C 恒温操作台上,在其右侧腹股沟韧带致膝关节间切一纵行切口,分离肉膜层及肌层。在 4 倍手术放大镜下,暴露股动、静脉,分离股动脉,于近心端结扎并电

灼,切除下端及其分支^[7]。术后随机分为实验组和对照组,每组 60 只,实验组术后即给予低频脉冲电磁场治疗(脉冲间隔时间 4.5 ms,休止时间 60 ms,磁感应强度为 1.2 mT),治疗时间为每日 2 h^[8],连续治疗 28 d。对照组除给予正常饮食外不给予任何处理。

三、检测方法

2 组大鼠均于术后第 1 天及术后第 7,14,28 天采用激光多普勒技术检测 2 组大鼠缺血右下肢肌肉血流量,2 组分别于术后 7,14,28 天时每次随机处死 10 只大鼠,分离缺血后肢膝关节至踝关节肌肉,分别采用免疫荧光方法检测大鼠内皮细胞抗原-1(rat endothelial cell antigen-1, RECA-1)表达,ELISA 方法检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和成纤维细胞生长因子-2(fibroblast growth factor-2, FGF-2)的表达,并采用 Western blot 方法检测 VEGF、FGF-2 及各自受体 VEGFR2、FGFR1 的表达。

1. 激光多普勒检测血流:血流灌注量用 PU 表示,其代表导致多普勒频移的相关移动血细胞数量和细胞移动速度。检测前剔除大鼠的后肢鼠毛,将大鼠放置于 37 °C 金属板上,以尽可能减少温度的变化对血流的影响。

2. 免疫荧光检测:肌肉标本置于 4% 多聚甲醛(pH = 7.4, 4 °C)固定 4 h,置于含 25% 蔗糖的 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)(pH = 7.4, 4 °C)中过夜,直至标本沉底。组织标本在冰冻切片机上进行连续冰冻切片,切片厚度为 10 μm。切片入 0.01 mol/L 的 PBS(pH 7.4)清洗 30 min,用含 1% 牛血清白蛋白和 0.3% Triton X-100 的 PBS 封闭 1 h,然后在小鼠抗大鼠 RECA-1 的抗体孵育液中室温下过夜。切片经 PBS 清洗 3 遍后,在二抗孵育液中室温下孵育 2 h,避光。PBS 清洗过后,用含有防淬灭剂的甘油/PB(1:1)封固。在奥林巴斯 BX-51 荧光显微镜下进行观察。

3. ELISA 检测:缺血下肢肌肉匀浆,实验前 20 min 取出 VEGF 及 FGF-2 试剂盒(均购自上海森林维科),严格按照 ELISA 试剂盒说明进行测定 VEGF、FGF-2 浓度。

4. Western blot 检测:缺血肌组织用预冷至 0 °C 的 PBS(pH = 7.4)清洗后移入预冷的裂解液中并剪碎。组织匀浆器匀浆后蛋白定量试剂盒进行蛋白定量。蛋白定量后,按 Laemmli(1970)方法,以每孔 50 ~ 100 μg 蛋白上样量加到 10% 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离胶上进行电泳,用半干电转的方法将蛋白转移到聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上。5% 的脱脂奶粉封闭 1 h。将 PVDF 膜和一抗 anti-VEGF、anti-VEGFR2、anti-FGF-2、anti-FGFR

一起孵育,4 ℃ 过夜;将膜与偶联二抗 37 ℃ 一起孵育 1 h 后,使用 ECL-plus 免疫检测试剂盒进行荧光检测^[9]。

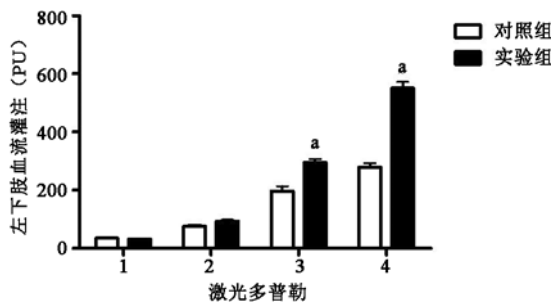
三、统计学分析

用 SPSS 11.5 版统计软件,实验数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、大鼠缺血下肢肌肉血流量

术后第 14,28 天时实验组缺血下肢血流量明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而术后第 1,7 天时 2 组间的下肢血流量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见图 1。

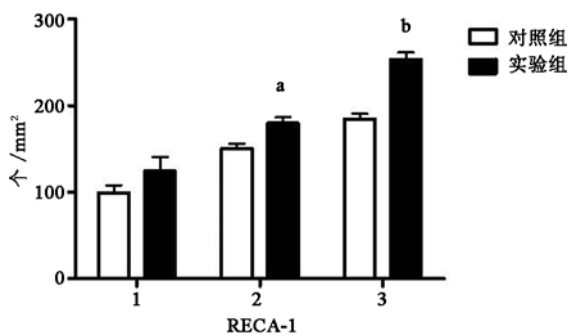


注:1 为术后第 1 天;2 为术后 7 天;3 为术后 14 天;4 为术后 28 天,与对照组比较,^a $P < 0.01$

图 1 实验组与对照组不同时间血流灌注恢复对比

二、大鼠下肢缺血肌肉组织毛细血管密度

术后第 14 天和第 28 天时,实验组 RECA-1 阳性细胞数量明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而术后第 7 天时,2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见图 2。



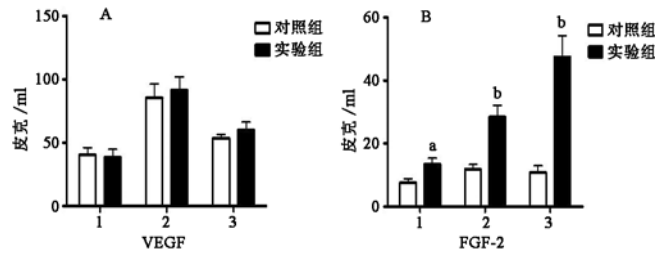
注:1 为术后第 7 天,2 为术后第 14 天,3 为术后第 28 天,与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

图 2 实验组与对照组不同时间 RECA 阳性表达数量对比

三、VEGF、FGF-2 及其受体检测结果

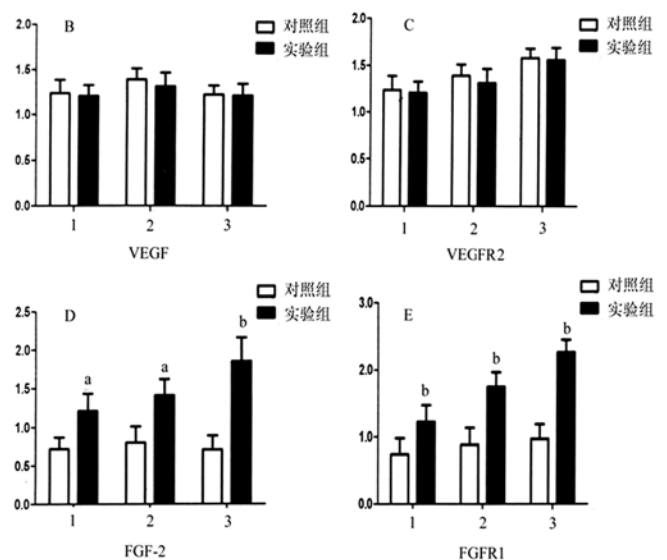
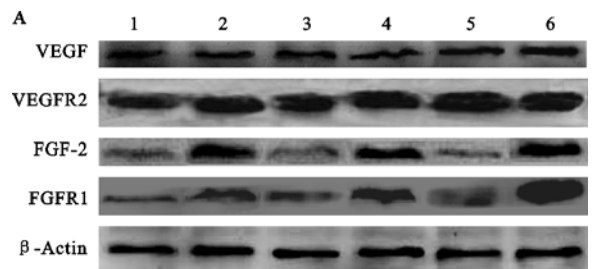
在术后第 7,14,28 天时,实验组与对照组间 VEGF 的 ELISA 以及 Western blot 的检测结果显示无

统计学意义($P > 0.05$),详见图 3A 和图 4B;而 2 组间 FGF-2 的 ELISA 检测结果差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见图 3B、图 4D。同时 2 组间 Western blot 对 VEGF 受体 VEGFR2 的检测结果显示,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见图 4C,而 Western blot 对 FGF-2 受体 FGFR1 的检测结果显示,实验组在各时间段均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见图 4E。



注:A 图为 2 组不同时间 VEGF 的对比。B 图为 2 组不同时间 FGF-2 的对比对比。1 为术后第 7 天,2 为术后第 14 天,3 为术后第 28 天,与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

图 3 2 组不同时间 VEGF、FGF-2 的 ELISA 检测结果对比



注:A 为 Western blot 结果,2,4,6 为实验组 7,14,28 天,1,3,5 为相对应的对照组。B、C、D、E 分别为两组 VEGF、VEGFR2、FGF-2 和 FGFR1 的在各个时间点的对比。1 为术后 7 天;2 为术后 14 天;3 为术后 28 天。与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

图 4 VEGF、FGF-2 及其受体表达的 Western blot 分析

讨 论

在过去的 20 年中,糖尿病的发病率较前空前增加,糖尿病已经成为威胁人类健康的主要疾病之一^[10-11],糖尿病引起的下肢缺血是糖尿病的主要并发症之一,是非创伤性截肢的主要原因,严重地影响了患者的生活质量。目前“治疗性血管新生”是治疗缺血性疾病的新方法,是该领域内的热点研究。世界上通常所采用包括直接注射重组血管因子的蛋白疗法和基于传递编码成血管因子基因的基因疗法及细胞移植等疗法等,这些方法虽然取得了较好的疗效,但价格昂贵,技术要求高,在临床上推广有一定难度。

本研究表明,低频脉冲电磁场可以明显促进糖尿病大鼠缺血肢体的血管新生,此项结果提示了低频脉冲电磁场是对糖尿病引起的下肢缺血性疾病的一种新的治疗方法。

激光多普勒血流检测是一种无创的快速组织血流测量方法,在一定距离内非接触性连续测量某一区域内组织血流灌注量。该技术对组织血流有非常直观评价,并且较为准确。但外界条件对其测量结果影响也较大,因此,在本研究中我们尽量排除可能存在的干扰因素,包括为保持安静状态,室内温度相同,在时间点上,本研究选择术后第 1, 7, 14, 28 天进行检测。检测中发现,术后第 7 天时,实验组与对照组的缺血下肢血流量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),术后第 14 天和术后第 28 天实验组缺血下肢血流量明显高于对照组($P < 0.05$),提示,在低频脉冲电磁场治疗一定时间后,实验组血流恢复情况明显好于对照组,说明脉冲电磁场有改善糖尿病大鼠急性缺血下肢血流的作用。

在激光多普勒检测的基础上,我们还采用免疫荧光方法检测了能够表达血管新生的重要因子 RECA-1 (血管内皮标志物之一,具有较好的敏感性)。检测时间点均为术后第 7, 14, 28 天,术后第 7 天 2 组间阳性细胞数量差异无统计学意义($P > 0.05$),在术后第 14 天及术后第 28 天,实验组阳性细胞数量明显高于对照组($P < 0.05$),这与激光多普勒检测的结果完全一致。可以说,根据 RECA-1 检测结果,我们可以进一步地证实脉冲电磁场对血管新生的促进作用。

在证实低频脉冲电磁场具有促血管新生功能后,我们进一步研究其可能促血管新生的机制,在新血管形成过程中,有多种血管生长调节因子参与,促血管新生的因子有 VEGF、FGF-2、基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1)、肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF)、血小板衍生生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、一氧化氮 (nitrogen monoxidum, NO) 等,抑制血管新生的细胞因子

包括:内皮抑素、血管生成抑素、凝血酶敏感蛋白 (thrombin-sensitive protein, TSPs)、色素上皮源性因子 (pigment epithelium derived factor, PEDF)、干扰素- α 、干扰素- β 等。在众多因子中,VEGF、FGF-2 是目前研究较多的两种促血管因子,同时也是已发现最强有力的两种血管生成因子。VEGF 是目前发现的对血管内皮细胞最具特异性的有丝分裂原,VEGF 的生物学效应由三个受体 VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 介导表达,VEGFR2 是其起促血管新生作用最为重要的受体,VEGF 与受体结合后能特异性地促血管内皮细胞分裂增殖,增加血管通透性,使血管内成份渗漏,为血管内皮的迁移及血管形成提供基质^[12-13]。FGF-2 对平滑肌细胞有丝分裂有强力的作用,FGF-2 有五个高亲和力受体:FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FGFR5, 在其中对于 FGFR2 研究较多,FGFR2 受体介导的信号转导途径包括 Ras 途径、酪氨酸激酶和磷酸肌醇-3 激酶 (PI3K) 等。FGF-2 与受体结合后,可通过刺激内皮细胞分泌多种蛋白酶和蛋白酶原活化因子,从而导致血管基底膜的降解,细胞周围基质,迁移、增殖,最终分化而形成一个新的、含有一个空腔的血管^[14-15],根据此两种因子的促血管新生特点,我们设想其中可能有一种或两种在低频脉冲电磁场促血管新生作用中起重要作用,所以本研究通过 ELISA、Western blot 等方法对这两组因子在糖尿病大鼠缺血下肢肌肉进行了检测,并对其在血管新生作用中最为重要的受体 VEGFR2、FGFR1 进行同步检测。在对 VEGF 浓度的检测中我们发现,无论是采用 ELISA 方法,还是采用 Western blot 检测,实验组与对照组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),而 Western blot 对其受体 VEGFR2 的检测结果也进一步地证实了这一点,说明在脉冲电磁场促血管新生过程中,并没有 VEGF 的参与。而对 FGF-2 的浓度检测时,我们发现,ELISA 检测及 Western blot 检测均提示在各个时间点实验组的 FGF-2 浓度明显高于对照组($P < 0.05$),同时对 FGF-2 受体 FGFR1 的 Western blot 检测亦得到相同的结果,根据以上的结果,我们认为,FGF-2 在脉冲电磁场改善糖尿病大鼠下肢缺血过程中起了非常重要的作用,可以说,FGF-2 是脉冲电磁场起促血管新生作用的关键因子。因此加强动脉生成对缺血肢体的血流灌注更有意义。之前的激光多普勒及免疫组化检测均已证实脉冲电磁场在缺血肢体血管新生中的这方面作用。而 FGF-2 的主要作用是促微小动脉生成,这和前面的实验结果是一致的,可以说 FGF-2 是该模型中低频脉冲电磁场促进血管增生的主角,本研究得出的结论与 Callaghan 等^[16] 的研究基本相同。

低频脉冲电磁场促进血管增生的关键因素可能是

内皮 FGF-2 表达的上调。而脉冲电磁场是如何引起内皮 FGF-2 分泌增加的,关于这方面的研究仍未明了,目前,关于其促进增生的机制通常认为是可能是因为磁场诱导膜电位的变化,在膜电位变化时,离子流产生了内流钙的聚集,从而导致蛋白激酶 C 活化^[17-18],但是脉冲电磁场机制可能是非常复杂的,不仅仅是简单的一种途径,关于这方面有待于进一步研究。

糖尿病可引起机体血流量改变、神经细胞活动受损、炎症、功能失调,同时引起如 FGF-2 和 VEGF 等多种促血管新生因子的缺陷。促进血管新生可以显著减少糖尿病患者的截肢率,提高患者生活质量。低频脉冲电磁场的应用是一种非损伤性的新的促血管生成方法,更有意义的是它可以有针对性地治疗,这将避免基因治疗、药物治疗具有全身副作用。可以设想,低频脉冲电磁场作为一种新的费用低廉、无创伤的方法,必将在缺血性疾病中广泛应用。

参 考 文 献

- [1] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998, 21:1414-1431.
- [2] Tentolouris N, Al-Sabbagh S, Walker MG, et al. Mortality in diabetic and nondiabetic patients after amputations performed from 1990 to 1995: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care*, 2004, 27:1598-1604.
- [3] Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*, 2005, 366:1719-1724.
- [4] Ameia GP, Patton WF, Beer DM, et al. Endothelial cell response to pulsed electromagnetic fields: stimulation of growth rate and angiogenesis in vitro. *J cell physiol*, 1988, 134:37-46.
- [5] Tepper OM, Callaghan MJ, Chang EI, et al. Electromagnetic fields increase in vitro and in vivo angiogenesis through endothelial release of FGF-2. *FASEB J*, 2004, 18:1231-1233.
- [6] Nakae M, Kamiya H, Naruse K, et al. Effects of basic fibroblast growth factor on experimental diabetic neuropathy in rats. *Diabetes*, 2006, 55:1470-1477.
- [7] Kawasaki K, Smith RS Jr, Hsieh CM, et al. Activation of the Phosphatidylinositol 3-Kinase/protein Kinase Akt pathway mediates nitric oxide-induced endothelial cell migration and angiogenesis. *Mol Cell Biol*, 2003, 23:5726-5737.
- [8] Schaper W, Pasyk S. Influence of collateral flow on the ischemic tolerance of the heart following acute and subacute coronary occlusion. *Circulation*, 1976, 53:57-62.
- [9] Gao F, Gao E, Yue TL, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation*, 2002, 105:1497-1502.
- [10] Wild s, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes; estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27:1047-1053.
- [11] Colagiuri S, Borch-Johnsen K, Glümer C, et al. There really is an epidemic of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2005, 48:1459-1463.
- [12] Kaio E, Tanaka S, Kitadai Y, et al. Clinical significance of angiogenic factor expression at the deepest invasive site of advanced colorectal carcinoma. *Oncology*, 2003, 64:61-73.
- [13] Furudoi A, Tanaka S, Haruma K, et al. Clinical significance of vascular endothelial growth factor C expression and angiogenesis at the deepest invasive site of advanced colorectal carcinoma. *Oncology*, 2002, 62: 157-166.
- [14] Lang I, Hoffmann C, Olip H, et al. Differential mitogenic responses of human microvascular and microvascular endothelial cells to cytokines underline their phenotypic heterogeneity. *Cell Proliferation*, 2001, 34:143-155.
- [15] Trivier E, Kurz DJ, Hong Y, et al. Differential regulation of telomerase in endothelial cells by fibroblast growth factor-2 and vascular endothelial growth factor-a: association with replicative life span. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1019:111-115.
- [16] Callaghan MJ, Chang EI, Seiser N, et al. Pulsed electromagnetic fields accelerate normal and diabetic wound healing by increasing endogenous FGF-2 release. *Plast Reconstr Surg*, 2008, 121:130-141.
- [17] Brighton CT, Wang W, Seldes R, et al. Signal transduction in electrically stimulated bone cells. *J Bone Joint Surg Am*, 2001, 83:1514-1523.
- [18] Nie K, Henderson A. MAP kinase activation in cells exposed to a 60 Hz electromagnetic field. *J Cell Biochem*, 2003, 90:1197-1206.

(修回日期:2010-05-18)

(本文编辑:阮仕衡)

本刊办刊方向:

立足现实; ;关注前沿; ;贴近读者; ;追求卓越