

应用cDNA微阵列分析脊髓损伤后基因表达的差异☆

强 华¹, 周 严², 刘 瑾², 陈雄生³, 黄晓伟², 张 斌², 阴 彬², 袁建刚², 贾连顺³

Analysis of gene expression difference following spinal cord injury in rats using complementary DNA microarray

Qiang Hua¹, Zhou Yan², Liu Jin², Chen Xiong-shen³, Huang Xiao-wei², Zhang Bin², Yin Bin², Yuan Jian-gang², Jia Lian-shun³

Abstract

BACKGROUND: Gene microarray can be used to parallel detect expression patterns of large amounts of genes, which overcome the limitation of traditional only single or multiple genes detection.**OBJECTIVE:** To dynamic observe the changes of gene expression in rat acute spinal cord injury (SCI) models using complementary DNA microarray consisting 1 176 genes.**METHODS:** Seventy female SD rats were randomly divided into the normal control, surgery control, 4-, 24-hour and 3-, 7-, 10-day injury groups. Rats in the injury groups subjected to T₇ and T₈ excision, and made SCI models by high falling. Sham animals received only a laminectomy. T₆₋₁₀ spinal cord was harvested at each time point, and autoradiographic gene expression profile was analyzed by AtlasImage™ 2.01 software (Clontech). Compared with the normal group, greater than 3-fold changes considered as differential expression.**RESULTS AND CONCLUSION:** We identified 81 genes that showed a greater than 3-fold change in SCI tissues, including 46 genes up regulated and 35 genes down regulated. In addition, changes of neurokinin B, neuropeptide Y and postlobin-v2 receptor gene were firstly found during SCI. The results demonstrated that, gene expression profile during acute SCI can be observed by using gene microarray combined with experimental animal models, which has significance for further pathogenesis study at gene levels.

Qiang H, Zhou Y, Liu J, Chen XS, Huang XW, Zhang B, Yin B, Yuan JG, Jia LS. Analysis of gene expression difference following spinal cord injury in rats using complementary DNA microarray. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(50): 9378-9381. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

¹Department of Orthopaedics, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China;
²Department of Biochemistry and Molecular Biology, Basic Research Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China;
³Institute of Spinal Surgery, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

Qiang Hua☆, Doctor, Associate chief physician, Department of Orthopaedics, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China
Qhxq_cn@sina.com

Received: 2010-07-24
Accepted: 2010-10-20

摘要

背景: 基因芯片可以大规模地平行检测分析上千个基因的表达模式, 克服了传统的一次实验仅能对单个或数个基因表达水平进行分析的局限。**目的:** 应用含有 1 176 条人类全长基因的 cDNA 表达谱芯片, 对大鼠急性脊髓损伤模型中基因表达水平的变化进行动态观察。**方法:** 雌性 SD 大鼠 70 只随机分成正常对照组、手术对照组、损伤 4 h, 24 h, 3 d, 7 d, 10 d 组 7 组。损伤组切除 T₇、T₈ 的椎板, 并用钢棒从高处自由落下致脊髓损伤。手术对照组仅进行 T₇、T₈ 椎板切除。正常组和各损伤组于伤后各时间段, 手术对照组于术后 3 d 取 T₆~T₁₀ 段脊髓, 提取总 RNA, 运用 AtlasImage™ 2.01 软件(Clontech)对放射自显影基因表达谱进行分析, 各个处理组与正常组相比, 灰度值差异超过 3 倍的基因定为有表达差异。**结果与结论:** 结果显示共有显著表达差异基因 81 条, 其中表达上调的基因有 46 条, 表达下调的基因有 35 条, 并在国内外首次观察到神经激肽 B、神经肽 Y、垂体后叶加压素 V2 受体等数个基因在脊髓损伤中的变化。结果表明利用基因芯片技术结合实验动物模型能大规模、高通量地观察急性脊髓损伤继发性损伤的基因表达谱, 筛选疾病相关基因, 对进一步阐明疾病在基因水平上的发病机制, 有重要的意义。**关键词:** 急性脊髓损伤; 基因表达谱; cDNA 微阵列; 基因芯片; 大鼠

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.50.017

强华, 周严, 刘瑾, 陈雄生, 黄晓伟, 张斌, 阴彬, 袁建刚, 贾连顺. 应用 cDNA 微阵列分析脊髓损伤后基因表达的差异[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(50):9378-9381. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

脊髓损伤是一种严重的且极难恢复的创伤, 其损伤机制包括神经源性休克, 出血、缺血、Ca²⁺介导的继发性损伤、体液电解质紊乱、免疫性损伤, 神经元凋亡以及线粒体功能紊乱等众多复杂的病理生理过程, 是一系列分子变化的结果^[1-4]。作为近年来发展起来的一种新的基因分析技术, 基因芯片可以大规模地平行检测分析上千个基因的表达模式, 克服了传统的一次实验仅能对单个或数个基因表达水平进

行分析的局限。实验采用cDNA微阵列杂交技术, 观察了大鼠急性脊髓损伤模型中1 176个基因表达水平的动态变化, 旨在筛查参与脊髓损伤进程的分子, 从整体和分子水平深刻地认识脊髓损伤机制, 并为选择抑制和修复损伤的治疗靶分子提供新的思路。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。**材料:** 雌性SD大鼠70只, 280~340 g, 平均305 g。实验过程中对动物处置符合2006年

科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[5]。

实验方法:

脊髓损伤模型: 雌性SD大鼠70只, 随机分成以下7组: 正常对照组、手术对照组、损伤组(4 h, 24 h, 3 d, 7 d, 10 d), 每组10只。25 g/L戊巴比妥钠腹腔麻醉。损伤组切除T₇、T₈的椎板, 用直径3.5 mm、质量10 g的钢棒自5 cm高处自由落下致脊髓损伤。手术对照组仅进行T₇、T₈椎板切除。

标本的采集和总RNA的提取: 正常组和各损伤组按实验设计于伤后各时间段, 手术对照组于术后3 d, 在麻醉下取T₆~T₁₀段脊髓, 标本离体后迅速置于液氮中冷冻保存。

用TRIZOL reagent(GIBCO BRL)抽提脊髓组织总RNA, 用QuickPrep Micro mRNA 纯化试剂盒分离纯化总RNA中的mRNA。

探针的制备和杂交: 本实验采用美国Clontech公司产品: AtlasTM Rat 1.2 Array。按照试剂盒用户手册中提供的方法和试剂, 用

1 μg mRNA制备并分离³²P(北京亚辉生物工程公司)标记的cDNA探针, 然后进行杂交和洗膜, 在-70 °C环境中进行放射自显影曝光。运用AtlasImageTM 2.01软件(Clontech)对放射自显影基因表达谱进行分析, 各个处理组与正常组相比, 灰度值差异超过3倍的基因定为有表达差异。

主要观察指标: 脊髓损伤的过程中的基因表达。

设计、实施、评估者: 为本文作者, 均受过专业培训。

2 结果

据上述筛选标准处理后得出, 脊髓损伤的过程中共有81个基因表达水平发生改变, 其中表达上调的基因有46个, 表达下调的基因有35个。表1列出了这些基因的名称、序列号, 以及在各实验组中经AtlasImageTM 2.01软件处理的灰度比值, 其中个别的点的灰度值低于背景的标准灰度值, 无法计算灰度比值, 故用“—”表示。

¹首都医科大学附属北京同仁医院骨科, 北京市100730; ²中国科学院基础医学研究所生物化学及分子生物学系, 北京市100005; ³解放军第二军医大学长征医院全军脊柱外科研究所, 上海市200003

强华☆, 男, 1968年生, 上海市人, 汉族, 2002年解放军第二军医大学毕业, 博士, 副主任医师, 主要从事脊柱外科专业。Qhxq_cn@sina.com

中图分类号:R318
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)50-09378-04

收稿日期:2010-07-24
修回日期:2010-10-20
(20090724001/W·Z)

表1 大鼠脊髓损伤过程中81个基因表达的变化
Table 1 Changes of 81 genes during spinal cord injury

ID	Description	Genebank#	sham	4 h	24 h	3 d	7 d	10 d
1	Cadherin 6 precursor	D25290	1.23	1.28	3.00	1.95	2.75	-1.25
2	Tumor necrosis factor receptor 1	M63122	1.15	2.16	2.31	2.22	1.37	-4.35
3	Advanced glycosylation and product specific receptor precursor	L33413	-1.76	1.46	2.22	3.00	2.71	1.12
4	Prohibitin	M61219	-1.11	1.00	3.00	1.33	2.64	-1.18
5	c-fos proto-oncogene	X06769	-1.03	1.47	3.00	3.64	3.42	1.77
5	c-jun proto-oncogene	X17163	1.64	2.32	2.70	3.00	3.44	1.45
7	Heat shock protein 27	M86389	4.39	3.74	8.01	6.60	1.11	-1.54
3	Heat shock protein 70	Z27118	1.14	2.05	2.10	1.76	1.62	-1.32
9	Neuronal acetylcholine receptor protein alpha 5 subunit precursor	J05231	-1.25	-1.19	3.43	2.90	3.39	2.86
10	Inward rectifier potassium channel subfamily J member 5	L35771	-1.25	1.08	3.47	4.20	6.34	2.25
11	Mink potassium channel 1	M22412	-1.02	1.63	9.04	5.36	11.6	4.76
12	Sodium channel 2	X03639	2.33	2.30	1.44	-1.47	-2.86	-7.14
13	Sodium/hydrogen exchange protein 1	M85299	-1.23	-1.06	3.02	2.91	2.98	2.90
14	ATPase, α-2a subunit, hydrogen-potassium	M90398	1.37	1.46	4.80	4.90	5.32	4.31
15	Neurodegeneration associated protein 1	D32249	1.60	2.37	2.34	-1.52	-2.56	-1.43
16	Cytochrome c oxidase Va	X15030	1.59	1.43	2.22	1.42	1.55	-2.44
17	Colipase precursor	P17084	-1.02	-1.01	1.94	2.44	1.80	1.37
18	Perilipin A/B	L26034	-1.28	1.06	3.35	2.89	3.39	1.37
19	Lecithin: cholesterol acyltransferase	U62803	-1.72	-1.09	1.27	1.88	2.19	1.34
20	Annexin III	M20559	1.64	-1.89	1.35	2.36	2.62	1.08
21	Cytosolic thymidine kinase	M22642	-1.89	-1.11	2.23	2.23	2.27	2.20
22	Ribosomal protein L13	X78327	1.18	1.15	2.14	1.97	2.02	1.51
23	Ribosomal protein L10	X87106	1.20	1.39	1.61	1.84	2.26	-1.05
24	Ribosomal protein S11	K03205	1.31	1.36	2.36	1.77	-1.11	-1.30
25	Interleukin 8 receptor	X77797	-1.06	1.34	3.38	2.81	3.41	1.31
26	Galanin precursor	J03624	1.18	1.11	2.04	1.42	1.80	-1.43
27	Serotonin receptor 5B	L10073	1.07	1.39	2.21	2.28	2.36	-1.20
28	Gastric inhibitory polypeptide receptor precursor	L19660	1.06	1.22	2.30	1.63	2.26	1.36
29	Tumor necrosis factor-α	X66539	1.02	2.38	2.55	-2.17	1.12	0.64
30	Beta-nerve growth factor precursor	M36589	1.07	-1.16	2.76	1.73	3.12	1.71
31	Fibroblast growth factor 10 precursor	D79215	1.09	1.21	1.50	1.44	1.51	1.41
32	Transforming growth factor -β1	X52498	—	2.94	1.61	1.59	-1.47	1.37
33	Somatostatin	M25890	-1.10	1.03	1.59	1.64	1.37	-1.22
34	Interleukin 1β	M98820	1.00	12.3	6.69	2.59	3.35	3.05
35	Interleukin 6	M26744	1.00	8.72	2.33	1.01	1.56	1.47

续表1

36	Insulin-like growth factor binding protein 3 precursor	M31837	-1.03	2.40	2.50	1.12	-1.06	-1.61
37	Serum/glucocorticoid-regulated Serine/threonine protein kinase	L01624	1.76	1.65	2.53	3.27	3.34	1.96
38	Purkinje cells-specific protein tyrosine phosphatase	D64050	1.05	-1.10	2.21	1.96	1.88	1.10
39	Rab-3b ras-related pro.	Y14019	-1.13	-1.15	5.34	5.48	5.29	3.68
40	Rab14 ras-rel GTPase	M83680	1.38	1.41	2.95	2.46	1.14	-
41	Phospholipase C beta 1	M20637	-1.12	1.11	1.82	2.41	2.36	1.26
42	Interferon inducible protein 10	U17035	-1.10	3.70	2.11	1.45	-1.10	-2.38
43	Phosphatidylinositol 4-kinase	D83538	1.09	1.12	2.41	2.30	2.42	2.18
44	14-3-3 protein θ	D17614	1.36	1.00	3.63	3.40	2.86	-1.82
45	Proteasome i subunit	D10755	1.14	1.60	3.40	1.86	-1.18	-2.00
46	Proteasome RC7-I	D21799	1.13	1.37	2.91	-1.33	-1.16	-1.89
47	Heat shock protein 20	X54793	1.18	-1.01	1.63	-2.78	-2.56	-7.69
48	Tissue carboxypeptidase inhibitor	U40260	-1.01	-1.22	-1.33	-1.15	-2.94	-3.70
49	Glutathione S-transferase P subunit	X02904	-1.18	-1.08	-2.00	-2.44	-1.92	-7.14
50	Voltage-gated potassium channel protein KV1.1	M26161	1.18	1.31	-1.69	-7.14	-8.33	-5.88
51	Sodium channel β 2	U37026	-1.09	-1.03	-1.52	-2.13	-2.08	-5.89
52	Glu/Asp transporter	S59158	-1.05	-1.27	-2.22	-2.38	-2.70	-3.70
53	Na,K-ATPase β 3	D84450	1.07	1.04	-1.37	-1.43	-3.03	-5.26
54	Synapsin 2A	M27925	1.08	1.03	-1.14	-1.92	-5.00	-2.50
55	Gastric intrinsic factor	U03577	-1.02	1.91	-3.23	-2.94	-3.70	-5.00
56	Syntaxin binding pro. 1	U06069	-1.02	1.21	-4.35	-5.56	-	-
57	ATPase, subunit F	U43175	-1.05	1.22	1.20	-2.94	-3.57	-9.09
58	Mitochondrial ATP synthase B subunit precursor	M35052	-1.11	-1.14	-1.39	-4.55	-6.25	-6.25
59	Cerebroside synthase	U07683	1.03	1.02	-2.56	-2.44	-1.45	-1.89
60	Acetylcholinesterase, T	S50879	-1.01	-1.12	-1.02	-2.38	-3.57	-4.17
61	Vasopressin V2 R	Z11932	1.07	-1.02	-1.01	1.13	-2.04	-4.17
62	Neuropeptide Y5 R	U66274	1.41	-1.03	-1.69	-1.27	-2.63	-2.86
63	Insulin-like growth factor-II	M13969	-1.28	1.41	-2.13	-5.26	-3.70	-2.94
64	C-type natriuretic peptide precursor	D90219	1.02	1.08	-1.25	-2.00	1.04	-1.16
65	Insulin-like growth factor binding protein 5 precursor	M62781	1.38	-1.23	-2.33	-1.72	-2.08	-1.67
66	Secretogranin 3	U02983	-1.08	-1.14	-4.17	-5.88	-6.67	-
67	Extracellular signal-regulated kinase 2	M64300	1.06	-1.22	-1.39	-2.00	-1.37	-4.76
68	Protein kinase C-β, II	M19007	1.13	1.02	-1.49	-3.23	-3.57	-6.25
69	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase brain type II-β	M16112	1.24	-1.04	-1.19	-2.50	-3.33	3.63
70	Casein kinase I-β	L07578	-1.05	-1.28	1.20	-3.03	-2.17	-4.76
71	NuclearTyr phosphatase	L27843	1.15	1.34	-1.23	-1.89	-2.50	-3.33
72	Protein phosphatase 2C	S90449	1.06	1.12	1.15	1.00	-2.50	-2.56
73	Ral A;GTP-binding pro	L19698	-1.12	-1.45	-1.10	-2.56	-4.17	-4.76
74	Neural visinin-like Ca ²⁺ -binding protein	D13126	1.00	-1.05	1.66	-1.45	-2.27	-3.23
75	Protein kinase C inhibitor protein-1	M84416	1.01	-1.01	-1.27	-1.41	-1.49	-2.27
76	Platelet-derived growth factor-associated protein	U41744	1.31	1.10	1.49	-3.23	-2.63	-4.55
77	ADP-ribosylation factor 5	L12384	1.12	-1.11	1.04	-1.56	-2.50	-3.85
78	Dipeptidyl aminopeptidase related protein	M76426	1.05	-1.08	-1.49	-3.03	-4.35	-9.09
79	Carboxypeptidase E&H	M31602	-1.06	1.07	-1.54	-4.35	-5.26	-5.88
80	Cathepsin L	Y00697	1.29	1.10	-1.12	1.02	-3.23	-4.17
81	Proteasome C3	J02897	-1.11	-1.23	1.03	-1.75	-2.44	-6.67

3 讨论

本实验运用cDNA微阵列技术, 动态观察了大鼠急性脊髓损伤模型中受损脊髓的基因表达变化。由于该大鼠模型所导致的脊髓损伤与人急性脊髓损伤高度相似并有很好的重复性, 成为研究急性脊髓损伤的国际通用模型^[6], 研究此模型下的脊髓损伤后基因表达差异对认识人体急性脊髓损伤过程中的复杂机制具有很好的指导意义。

本实验采用的cDNA微阵列试剂盒是美国Clontech公司的产品, 包含1 176个已知的大鼠基因, 它们所编码的蛋白涉及应激、炎症反应、离子通道、细胞外基质、信号传导、免疫、凋亡等23类结构或功能, 能从较为广泛的角度研究急性脊髓损伤相关机制。研究结果显示, 脊髓损伤前后表达发生变化的基因共有81个, 包括细胞表面抗原、免疫系统蛋白、转录因子、应激蛋白、离子通道运输蛋白、细胞内外信号传导、生长因子和细胞因

子及其受体等多个种类。以下将其中几种基因在脊髓损伤中可能的意义进行讨论。

差异表达的基因中值得注意的是一类与神经营养相关的营养因子或其前体(β-神经生长因子、纤维母细胞生长因子10前体)、神经肽/前体或其受体(神经激肽B、神经肽Y、垂体后叶加压素V2受体)的表达上调。其中后3种神经肽/受体在脊髓损伤后的增加未见国内外文献报道。损伤后递送适当的营养因子到损伤的部位能避免严重的神经元的变性, 并且通过刺激备用神经元的出芽, 有助于损坏的神经网络的重新建立。有文献报道神经生长因子、脑源性神经营养因子、神经营养因子能阻止激动毒性因子引起的损伤^[7]。本实验筛选到的上述神经营养相关分子有可能作为新的治疗剂, 阻止创伤后继发性损伤、促进神经组织再生, 从而改善脊髓损伤预后。

本次实验还观察到多种与信号传导相关的蛋白质表达上调。①即刻早期基因转录因子*c-fos*、*c-jun*。它们的诱导表达已被广泛作为示踪神经功能通路的标志物^[8]。②受体酪氨酸激酶或其相关配体, 该类分子对细

胞的生长、增殖、分化以及转化具有极重要的调控作用。本次实验观察到几种受体酪氨酸激酶靶分子的上调, 包括磷脂酶C、结构蛋白Ezrin。受体酪氨酸激酶最主要的下游信号传导蛋白ras家族中亦观察到有两种基因上调。ras家族是具有GTP酶活性的蛋白, 参与多种细胞功能, 如有丝分裂、基因表达、细胞骨架的构成、囊泡的运输、离子通道的调节等^[9-10]。③蛋白质磷酸化系统。蛋白质磷酸化作用是活性调节重要的调控方式之一, 在神经系统, 蛋白激酶的活化是细胞外信号调节蛋白质磷酸化的主要机制, 而蛋白磷酸化酶催化的脱磷酸反应则修饰了第二信使的调节作用^[11-12]。本次实验观察到多种蛋白激酶和蛋白磷酸酶不同程度的增加, 值得注意的是蒲肯野氏细胞特异性酪氨酸磷酸酶及镁离子依赖的蛋白磷酸酶β异构体延迟性超高水平的表达上调, 提示它们可能是脊髓损伤病理生理进程中重要的信号转导分子。另外, 值得注意的是, 糖皮质激素调节的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶在24 h点显示高水平表达上调, 而后随着时间的延长, 上调水平逐渐下降, 作者推测这可能与早期甲基强的松龙治疗脊髓损伤, 阻止继发性脊髓损伤的机制有关。

本实验还显示多种核糖体蛋白表达增加。由核糖体蛋白与rRNA组成的核糖体, 负责蛋白质的生物合成。Twiss等^[13]发现, 针对核糖体蛋白L4mRNA的反义寡核苷酸片段抑制神经轴突再生。本实验观察到的几种核糖体蛋白高表达, 除了可能代表脊髓损伤后, 损伤部位的高蛋白质翻译水平外, 可能还提示这些核糖体蛋白在脊髓损伤后再生修复中的特殊作用。

本实验利用基因芯片观察到脊髓损伤进程中多种

基因mRNA水平的显著变化, 并且首次观察到多种编码基因表达水平的改变。为深入研究急性脊髓损伤后继发性损伤机制提供了有价值的线索, 并为寻找阻断脊髓损伤后继发性损伤的靶分子提供了一些新的思路。

4 参考文献

- [1] Bravo G, Rojas MR, Larios F, et al. Mechanisms involved in the cardiovascular alterations immediately after spinal cord injury. *Life Sci.* 2001;68(13):1527-1534.
- [2] Earnhardt JN, Streit WJ, Anderson DK, et al. Induction of manganese superoxide dismutase in acute spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2002;19(9):1065-1079.
- [3] Nakahara S, Yone K, Setoguchi T, et al. Changes in nitric oxide and expression of nitric oxide synthase in spinal cord after acute traumatic injury in rats. *J Neurotrauma.* 2002;19(11):1467-1474.
- [4] Fairbanks CA, Schreiber KL, Brewer KL, et al. Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(19):10584-10589.
- [5] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30. 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见 2006-09-30.
- [6] Bao F, Liu D. Peroxynitrite generated in the rat spinal cord induces apoptotic cell death and activates caspase-3. *Neuroscience.* 2003;116(1):59-70.
- [7] Winkler T, Sharma HS, Stalberg E. Neurotrophic factors attenuate alterations in spinal cord evoked potentials and edema formation following trauma to the rat spinal cord. *Acta Neurochir Suppl.* 2000; 76:291-296.
- [8] Mito H, Takashi U, Kitomitsu N. Sequential mRNA expression for immediate early genes, cytokines, and neurotrophins in spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2000; 17:203-218.
- [9] Andresen BT, Rizzo MA, Shome K, et al. The role of phosphatidic acid in the regulation of the Ras/MEK/Erk signaling cascade. *FEBS Lett.* 2002; 30:531(1):65-68.
- [10] Boettner B, Van Aelst L. The role of Rho GTPases in disease development. *Gene.* 2002;286(2):155-174.
- [11] Giuditta A, Kaplan BB, van Minnen J, et al. Axonal and presynaptic protein synthesis: new insights into the biology of the neuron. *Trends Neurosci.* 2002;25(8):400-444.
- [12] Klumpp S, Kriegelstein J. Serine/threonine protein phosphatases in apoptosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2002;2(4):458-462.
- [13] Twiss JL, Smith DS, Chang B, et al. Translational control of ribosomal protein L4 mRNA is required for rapid neurite regeneration. *Neurobiol Dis.* 2000;7(4):416-428.



CRTER 杂志组织构建栏目关于“骨损伤动物模型”研究的组稿内容

- 普伐他汀修复激素性股骨头坏死兔模型的超微结构评价
- 模拟人后外侧入路髓核摘除构建的椎间盘退行性变动物模型
- 改良激素性股骨头坏死动物模型的建立与评价
- 猪骨蛋白对骨质疏松模型大鼠血清磷水平与骨密度的影响
- 普伐他汀干预激素性股骨头坏死兔模型的组织学变化: 大体和光镜下比较和印证
- 骨关节炎动物模型: 人工诱导与动物自发
- 早期激素性股骨头缺血性坏死模型的建立及半胱天冬酶3活性测定
- 鼠类膝关节关节炎模型的评价
- 纤维环穿刺法与纤维环切开法建立兔椎间盘退变模型
- 兔骨性关节炎模型构建及早中晚期的特点
- 椎间盘退变与修复动物的体内模型和体外模型
- 液氮冷冻法制作兔股骨头坏死模型: 可行, 理想与可信
- bFGF 真核表达质粒的构建及骨髓基质细胞转染
- 重组人HIF-1α真核表达质粒的构建和鉴定
- 重组HIF-1α真核表达质粒转染成骨细胞的条件优
- BMP2、VEGF₁₆₅双基因共表达质粒在小鼠骨髓基质干细胞的表达
- uPAR反义RNA质粒对胶原型大鼠滑膜细胞外基质影响的初步研究
- 含核受体真核表达载体的构建及其转染真皮多能干细胞
- 人骨形态发生蛋白-7重组腺病毒载体的构建
- 沉默c-myc重组腺病毒载体的构建