

创伤性深静脉血栓形成大鼠模型Wnt信号通路的作用*☆

莫建文¹, 胡海澜², 白波¹, 李颖¹, 张姝江¹, 陈艺¹

Influence of Wnt signaling pathway in a rat model of traumatic deep vein thrombosis

Mo Jian-wen¹, Hu Hai-lan², Bai Bo¹, Li Ying¹, Zhang Shu-jiang¹, Chen Yi¹

Abstract

BACKGROUND: The potential harmful of traumatic deep vein thrombosis is great. It can be complicated by pulmonary embolism or cerebral embolism. Wnt signaling pathway controls the course of many diseases, which may affect the formation of deep vein thrombosis.

OBJECTIVE: To study the role of Wnt signaling pathway in traumatic deep vein thrombosis.

METHODS: Totally 30 SD rats were divided into control and model groups. The model group was divided into 2 groups according to biological states: the crest-time of thrombosis and without thrombosis at the crest-time. Femoral vein tissues were incised at 5 days after model preparation, and total RNA was extracted. The RNA expression was determined by Genechip Rat genome 230 2.0 genechips and the changes of Wnt signaling pathway signaling pathway was analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: Compared with the control group, 1 906 genes were differential expressed in the thrombosis, and 1 568 genes were differential expressed in the non-thrombosis group; compared with the non-thrombosis group, 43 genes were differential expressed in the thrombosis group, including Wnt signaling pathway of frizzled-related protein, Axam, CK2, P53, PP2A, PKA, β -catenin, c-myc, fra-1, Rac, calcium/calmodulin dependent kinase II and calcineurin were up regulated, frizzled-related protein and phospholipase C were down regulated. Wnt signaling pathway may be one of the most important pathway to control the biological states of thrombosis.

Mo JW, Hu HL, Bai B, Li Y, Zhang SJ, Chen Y. Influence of Wnt signaling pathway in a rat model of traumatic deep vein thrombosis. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(11): 1957-1960.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 创伤后深静脉血栓形成具有潜在的临床危害性, 可并发肺栓塞、脑栓塞。Wnt 信号途径调节控制多种疾病过程, 可能影响深静脉血栓的形成。

目的: 探讨 Wnt 信号通路在创伤性深静脉血栓形成中的作用。

方法: 将 30 只 SD 大鼠随机分为正常对照组和模型组。模型组根据造模后的不同生物学状态再分为高峰期血栓形成组和高峰期血栓不形成组, 造模后 5d 无创切取股静脉血管组织, 随后抽取各组大鼠总 RNA, 用 Genechip Rat Genome 230 2.0 芯片测定股静脉 RNA 表达, 并分析 Wnt 信号通路基因表达变化情况。

结果与结论: 与正常对照组比较, 血栓形成组发现 1 906 个基因出现表达差异, 无血栓形成组差异表达基因数目合计 1 568 个; 与无血栓形成组比较, 血栓形成组有 43 个出现表达差异, 其中 Wnt 信号通路卷曲相关蛋白基因、膜结合蛋白基因、酪蛋白激酶 II 基因、p53 基因、蛋白磷酸酶 2A 基因、环腺苷酸依赖性激酶同工酶基因、连接素 β 基因、原癌基因、fos 相关抗原基因、Rac 基因、钙调素依赖性蛋白激酶 II 基因、钙调神经磷酸酶基因等均上调; 卷曲蛋白基因、磷脂酶 C 基因等下调。提示 Wnt 信号通路可能是调控血栓的生物学状态的重要信号通路之一。

关键词: 创伤; 并发症; 高危因素; 深静脉血栓形成; Wnt 信号通路; 基因芯片

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.11.014

莫建文, 胡海澜, 白波, 李颖, 张姝江, 陈艺. 创伤性深静脉血栓形成大鼠模型 Wnt 信号通路的作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(11):1957-1960. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

创伤或手术引起的深静脉血栓 (trauma deep vein thrombosis, TDVT) 易致肺栓塞、脑栓塞等致命性事件的发生^[1-4]。对患者采取积极有效的防治措施显得尤为紧迫。目前国内外对深静脉血栓、肺血栓栓塞症的诊断主要依靠患者临床症状、体征、影像学 and 实验室检测指标^[5-9]。但由于血栓病的临床表现多样化, 疾病的早期症状和体征较轻微, 往往易被患者和医师忽视。究其原因, 在于对深静脉血栓的发生

机制认识不足所致。进一步深入研究深静脉血栓分子机制, 是更好防治血栓性疾病的必要基础。Wnt 信号通路是近年来新发现的信号通路, 参与调控许多疾病的过程, 参与细胞的增殖、分化、凋亡、癌变等^[10-12]。本次实验旨在探讨 Wnt 在 TDVT 形成过程中的作用机制, 以期今后为 TDVT 的临床防治提供有益提示。

1 材料和方法

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 发于 2008-10/2009-10 在广

¹Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China;
²Department of Orthopaedics, the Second Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China

Mo Jian-wen ☆,
Doctor, Attending physician,
Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China
mjw1997@126.com

Correspondence to:
Bai Bo, Doctor, Professor, Chief physician,
Department of Orthopaedics, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510120, Guangdong Province, China
drbobai@yahoo.com

Supported by: the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 9151018201000035*

Received: 2010-09-30
Accepted: 2010-12-29

¹ 广州医学院第一附属医院骨科, 广东省广州市 510120; ² 广州医学院第二附属医院骨科, 广东省广州市 510260

莫建文☆, 男, 1978年生, 广东省肇庆市人, 汉族, 博士, 主治医师, 主要从事创伤后深静脉血栓形成的基础与临床研究。
mjw1997@126.com

通讯作者: 白波, 博士, 教授, 主任医师, 广州医学院第一附属医院骨科, 广东省广州市 510120
drbobai@yahoo.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2011)11-01957-04

收稿日期: 2010-09-30
修回日期: 2010-12-29
(20100930013/YJ·Z)

州呼吸疾病研究所实验室完成。

材料:

动物: SPF级SD大鼠30只, 体质量(250±20)g, 雌雄不限, 购自广东省医学实验动物实验中心, 许可证号: SCXK(粤)2003-0002。实验动物饲养于广州呼吸疾病研究所动物实验中心, 室温20~25℃, 光线、通风良好, 自由饮水、进食。适应性喂养2周。

方法:

动物模型的建立及分组: 30只SD大鼠被随机分为正常对照组(n=10)和模型组(n=20)。实验大鼠不麻醉, 采用定量打击装置进行定点打击, 瞬间打击能量为5J。大鼠俯卧位, 击打大鼠双侧大腿近端外侧各1次(大转子至大转子下1.0cm)造成股骨骨折后, 均行髓人字石膏固定^[13]。根据观察时间和血栓形成情况将模型组大鼠再分为2个亚组: 造模后5d观察可见血栓形成组和造模后5d观察仍无血栓形成组。第5天取材观察, 有10只大鼠形成血栓, 另外10只大鼠无血栓形成。

取材: 麻醉后, 无菌条件下沿双侧大腿股静脉走行切开皮肤约3cm, 暴露双侧股静脉及主要属支, 无创分离动静脉, 切取长约3cm的股静脉及主要属支, 有血栓形成的血管去除血管内的血栓, 并用生理盐水冲洗干净管壁及管腔内的血液, 迅速放入冻存管, 置入液氮罐保存。

基因表达谱芯片检测: Trizol一步法提取股静脉标本总RNA, 并进行纯化和质检。以各组总RNA为模板合成双链cDNA; 体外转录生成生物素标记的cRNA; 纯化和片段化处理, 取10μg cRNA与Genechip Rat Genome 430 2.0芯片(Affymetrix, West Sacramento, Calif., USA)进行杂交、洗脱、染色扫描检测信号。

芯片图像的采集与数据分析: 采用GeneChip Scanner 3000 System扫描仪(Affymetrix)进行扫描, 采用芯片分析软件(5.0版)(Affymetrix)进行分析。

差异表达基因的判断标准为: change为I, Ratio≥1, 实验组Detection为P的为上调基因; change为D, Ratio≤-1, 对照组Detection为P的为下调基因。

主要观察指标: 本研究主要通过kegg pathway database (www.genome.jp/kegg/)对Wnt信号通路差异基因参与的pathway信号传导通路进行观察。

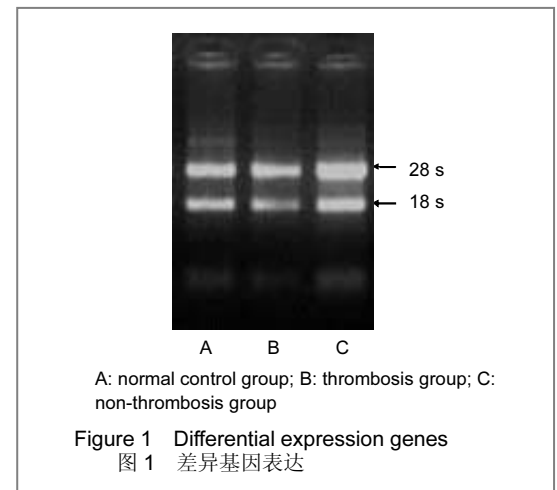
设计、实施、评估者: 实验设计、实施、评估均为本文作者, 均经过正规培训, 采用盲

法评估。

2 结果

2.1 实验动物数量分析 SD大鼠30只, 其中10只纳入正常对照组, 模型组20只SD大鼠在造模后无死亡, 在第5天时观察, 其中10只SD大鼠股静脉形成血栓, 另外10只无静脉血栓形成。

2.2 股静脉组织的总RNA提取及电泳图 用紫外分光光度法测定各组股静脉组织总RNA在260nm和280nm紫外线吸收值的比值, A₂₆₀/A₂₈₀介于1.8~2.0之间, 2%琼脂糖凝胶电泳, 28S RNA(4.5kb)和18S RNA(2.1kb)条带整齐, 28S与18S的吸光值之比约为2, 制备的总RNA样品完整性好、质量高、无降解, 见图1。



2.3 差异基因表达

概况: 与正常对照组相比, 血栓形成组1906个基因表达出现差异, 其中表达上调基因数目为1688个, 表达下调基因数目为316个; 无血栓形成组出现表达差异的基因有1568个, 其中表达上调基因数目为1103个, 表达下调基因数目为465个; 与无血栓形成组相比, 血栓形成组出现表达差异的基因437个, 其中表达上调基因数目为312个, 表达下调基因数目为125个, 见表1。

| Group | Up-regulation | Down-regulation | Total |
|-------------------------------|---------------|-----------------|-------|
| Thrombosis | 1 688 | 316 | 1 906 |
| Non-thrombosis | 1 103 | 465 | 1 568 |
| Thrombosis/ non-thrombosis | 312 | 125 | 437 |

pathway查询结果: 在TDVT形成过程中, 涉及到的信号通路有Wnt, Toll-like, MAPK, Focal adhesion等。图中是血栓形成组/无血栓形成组对比的差异表达基因映射入Wnt信号通路的结果, 红色代表基因表达上调, 蓝色代表基因表达下调, 见图2。

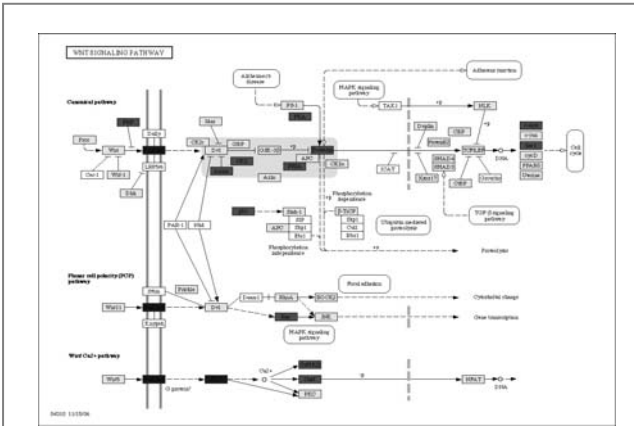


Figure 2 Wnt signaling pathway in the thrombosis/non-thrombosis group
图2 血栓形成组/无血栓形成组 Wnt 信号通路差异

3 讨论

血栓形成和血栓栓塞是创伤和骨科大手术后的主要并发症之一, 研究报道: 严重创伤及骨科大手术后的患者, 深静脉血栓的形成高达40%~80%^[14-16]。既往的研究表明深静脉血栓是一个涉及多基因, 多系统的疾病^[17-20]。这些基因构建起庞大的信号转导系统, 影响着血栓的生物学状态。

迄今为止, Wnt信号通路可分为经典通路、planer细胞极性通路和Wnt/Ca²⁺通路3条主要分支^[21]。其中经典通路从Wnt结合细胞表面的Frizzled开始, 活化的Frizzled通过抑制GSK-3β的活性, 继而拮抗GSK-3β对β-联蛋白的磷酸化、降解作用, 使胞质内β-联蛋白结构稳定、含量积聚并进入核内。β-联蛋白在核内识别淋巴样增强因子/白细胞增强因子, 或与Tsh, Xsox17及组蛋白乙酰转移酶糖结合蛋白互相作用, 激活Wnt信号的有关靶基因^[22]。相对经典通路而言, 人们对另2条通路的了解要少些, 它们分别是planer细胞极性通路和Wnt/Ca²⁺通路^[23-25]。planer细胞极性途径主要通过小G蛋白Rho激活c-jun激酶而发挥作用, 调节细胞骨架的重排^[26]。Wnt/Ca²⁺途径目前发现有信号分子Wnt5a和Wnt1等参与, 与Frizzled受体结合后激活磷酸酯酶C引起胞质中Ca²⁺浓度升高, 继而激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶和蛋白激酶C, 该途径能扰乱细胞迁移^[27-28]。Wnt蛋白既可与自产细胞的膜受体结合发挥自身分泌调节作用, 也可与邻近细胞的膜受体结合发挥旁分泌调节作用^[29-30]。Wnt信号通路通过上述3个途径影响着细胞

的增殖、分化、凋亡等。

本文发现差异表达之基因呈上调趋势的有卷曲相关蛋基因、膜结合蛋白基因、酪蛋白激酶II基因、p53基因、蛋白磷酸酶2A基因、环腺苷酸依赖性激酶同功酶基因、连接素β基因、原癌基因、fos相关抗原基因、Rac基因、钙调素依赖型蛋白激酶II基因、钙调神经磷酸酶基因等均上调; 下调的有卷曲蛋白基因、磷脂酶C基因等, 这些基因通过网络传递信息, 相互协调、相互调控。卷曲相关蛋基因, 卷曲蛋白基因为Wnt信号通路的上游基因, 在机体受到外界的刺激后, 呈现差异表达状态, 调控影响着下游基因, 如膜结合蛋白基因、酪蛋白激酶II基因、p53基因、蛋白磷酸酶2A基因、环腺苷酸依赖性激酶同功酶基因、连接素β基因、原癌基因、fos相关抗原基因、Rac基因、钙调素依赖型蛋白激酶II基因、钙调神经磷酸酶基因, 磷脂酶C基因等, 而这些基因将不同信号传导通路介导的信号加以整合, 起着多种信号的交汇点或共同通路的作用。末端效应基因如原癌基因、fos相关抗原基因、Rac基因、钙调素依赖型蛋白激酶II基因、钙调神经磷酸酶基因等基因异常表达, 调控细胞的细胞周期和基因转录等, 进而影响股静脉内皮细胞功能。股静脉血管内皮细胞生理状态下最基本的功能是抗血栓的形成, 保证血液流动性与循环管道通畅性, 因此, 内皮细胞的功能影响着机体是否会形成血栓。

综上所述, 本实验提示Wnt信号通路能通过上述途径调控血管内皮细胞的功能, 进而影响着血栓的生物学状态。对其信号传导途径预先进行干预, 就有可能中止血栓的形成或者减轻血栓的严重程度, 上述差异表达基因有可能为防治深静脉血栓形成潜在的关键治疗靶点。当然, Wnt信号通路相关基因在创伤性深静脉血栓形成中的具体作用仍有待深入研究, 需进行基因功能验证才能进一步明了其作用机制。

4 参考文献

- [1] Carlile M, Nicewander D, Yablon SA, et al. Prophylaxis for venous thromboembolism during rehabilitation for traumatic brain injury: a multicenter observational study. *J Trauma*. 2010;68(4):916-923.
- [2] Koopman K, Uyttenboogaart M, Vroomen PC, et al. Risk factors for cerebral venous thrombosis and deep venous thrombosis in patients aged between 15 and 50 years. *Thromb Haemost*. 2009;102(4):620-622.
- [3] Johnson MS, Nemcek AA Jr, Benenati JF, et al. The safety and effectiveness of the retrievable option inferior vena cava filter: a United States prospective multicenter clinical study. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21(8):1173-1184.
- [4] Ardal H, Yilmaz O, Arbatli H, et al. Deep venous thromboembolism and pulmonary embolization as a rare complication of diagnostic femoral catheterization and prevention of recurrence with inferior vena cava filter prior to cardiac surgery. *Phlebology*. 2010;25(4):207-209.
- [5] Severinsen MT, Johnsen SP, Tjønneland A, et al. Body height and sex-related differences in incidence of venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Eur J Intern Med*. 2010;21(4):268-272.
- [6] Aduful H, Darko R. Deep venous thrombosis of the lower limb in young ambulant ghanaians. *Ghana Med J*. 2007;41(1):17-20.
- [7] Glotzbecker MP, Bono CM, Harris MB, et al. Surgeon practices regarding postoperative thromboembolic prophylaxis after high-risk spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(26):2915-2921.

- [8] Rose SS, Ali Y, Kumar A, et al. Deep venous thrombosis caused by inferior vena cava atresia and hereditary thrombophilia. *Am J Med Sci.* 2009;337(1):67-70.
- [9] Turpie AG, Bauer KA, Davidson BL, et al. A randomized evaluation of bexiroxaban, an oral factor Xa inhibitor, for prevention of thromboembolic events after total knee replacement (EXPERT). *Thromb Haemost.* 2009;101(1):68-76.
- [10] Oshima H, Oshima M. Mouse models of gastric tumors: Wnt activation and PGE2 induction. *Pathol Int.* 2010;60(9):599-607.
- [11] Wei S, Xu G, Bridges LC, et al. ADAM13 induces cranial neural crest by cleaving class B Ephrins and regulating Wnt signaling. *Dev Cell.* 2010;19(2):345-352.
- [12] Kiefer SM, Robbins L, Stumpff KM, et al. Sall1-dependent signals affect Wnt signaling and ureter tip fate to initiate kidney development. *Development.* 2010;137(18):3099-3106.
- [13] MO JW, Huang H, Zhang CQ, et al. *Zhongguo Jijiu Yixue.* 2008;28(3):244-246.
莫建文, 黄河, 张春强, 等. 创伤性深静脉血栓形成中补体相关基因表达变化的实验研究[J]. *中国急救医学*, 2008,28(3):244-246.
- [14] Sokolowska B, Piecuch W, Walter-Croneck A, et al. Evaluation of selected parameters of blood coagulation and the fibrinolysis system in patients undergoing total hip replacement. *Przegł Lek.* 2002;59(7):502-508.
- [15] Yamaguchi T, Hasegawa M, Niimi R, et al. Incidence and time course of asymptomatic deep vein thrombosis with fondaparinux in patients undergoing total joint arthroplasty. *Thromb Res.* 2010;126(4):e323-326.
- [16] Colwell CW Jr. Rationale for thromboprophylaxis in lower joint arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2007;36(9 Suppl):11-13.
- [17] Ikejiri M, Tsuji A, Wada H, et al. Analysis three abnormal Protein S genes in a patient with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125(6):529-532.
- [18] Galanaud JP, Cochery-Nouvellon E, Alonso S, et al. Paternal endothelial protein C receptor 219Gly variant as a mild and limited risk factor for deep vein thrombosis during pregnancy. *J Thromb Haemost.* 2010;8(4):707-713.
- [19] Donati F, Misuraca L, Grigoratos C, et al. An uncommon clinical condition: chronic thrombosis of the inferior vena cava. A case report and review of literature. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2010;74(1):36-39.
- [20] Akhter MS, Biswas A, Ranjan R, et al. The nitric oxide synthase 3 gene polymorphisms and their association with deep vein thrombosis in Asian Indian patients. *Clin Chim Acta.* 2010;411(9-10):649-652.
- [21] James RG, Conrad WH, Moon RT. Beta-catenin-independent Wnt pathways: signals, core proteins, and effectors. *Methods Mol Biol.* 2008;468:131-144.
- [22] Major MB, Camp ND, Berndt JD, et al. Wilms tumor suppressor WT1 negatively regulates WNT/beta-catenin signaling. *Science.* 2007;316(5827):1043-1046.
- [23] Roszko I, Sawada A, Solnica-Krezel L. Regulation of convergence and extension movements during vertebrate gastrulation by the Wnt/PCP pathway. *Semin Cell Dev Biol.* 2009;20(8):986-997.
- [24] Gregory MA, Phang TL, Neviani P, et al. Wnt/Ca2+/NFAT signaling maintains survival of Ph+ leukemia cells upon inhibition of Bcr-Abl. *Cancer Cell.* 2010;18(1):74-87.
- [25] Adamska M, Larroux C, Adamski M, et al. Structure and expression of conserved Wnt pathway components in the demosponge *Amphimedon queenslandica*. *Evol Dev.* 2010;12(5):494-518.
- [26] Schiavone D, Dewilde S, Vallania F, et al. The RhoU/Wrch1 Rho GTPase gene is a common transcriptional target of both the gp130/STAT3 and Wnt-1 pathways. *Biochem J.* 2009;421(2):283-292.
- [27] Prieve MG, Moon RT. Stromelysin-1 and mesothelin are differentially regulated by Wnt-5a and Wnt-1 in C57mg mouse mammary epithelial cells. *BMC Dev Biol.* 2003;3:2.
- [28] Wang Q, Symes AJ, Kane CA, et al. A novel role for Wnt/Ca2+ signaling in actin cytoskeleton remodeling and cell motility in prostate cancer. *PLoS One.* 2010;5(5):e10456.
- [29] Nteliopoulos G, Marley SB, Gordon MY. Influence of PI-3K/Akt pathway on Wnt signalling in regulating myeloid progenitor cell proliferation. Evidence for a role of autocrine/paracrine Wnt regulation. *Br J Haematol.* 2009;146(6):637-651.
- [30] Klein D, Demory A, Peyre F, et al. Wnt2 acts as an angiogenic growth factor for non-sinusoidal endothelial cells and inhibits expression of stanniocalcin-1. *Angiogenesis.* 2009;12(3):251-265.

来自本文课题的更多信息一

基金资助: 广东省自然科学基金面上项目资助(9151018201000035), 蛋白质组学研究对创伤性深静脉血栓形成早期诊断的价值。

作者贡献: 莫建文进行实验设计; 实验实施为莫建文, 胡海澜; 实验评估为李颖; 资料收集为张珠江; 莫建文, 陈艺成文; 白波审核; 莫建文对文章负责。

利益冲突: 本课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准: 实验过程中对动物的处置符合中华人民共和国科学技术部颁布的《关于善待实验动物的指导性意见》要求。

本文创新性: 作者以“创伤; 并发症; 高危因素; 深静脉血栓形成; Wnt 信号通路; 基因芯片”为关键词, 检索 CNKI(2007/2010); 以“Trauma, Complication, High risk factor, Deep vein thrombosis, Wnt signaling pathway, Genechip”为关键词, 检索 Pubmed(2002/2010), 检索结果表明: wnt 信号通路在创伤后深静脉血栓形成过程中的作用尚未见有报道。

本刊组织构建栏目已出版“组织工程与生物反应器”研究的相关文章: 本刊学术部

●利用人骨髓间充质干细胞在生物反应器中构建小口径血管
李宏, 安琦, 吴堂琛, 等.
2009, 13(11): 2178-2182
[基金]973计划资助项目(2005CB522703)
[关键词]组织工程; 血管生物反应器; 骨髓间充质干细胞; 流体力学

●体内生物反应器与体内骨组织工程
李运峰, 包崇云
2008, 12(46): 9117-9120
[基金]国家自然科学基金资助(30672337)
[关键词]组织工程; 体内骨组织工程; 生物反应器; 骨诱导性

●生物人工肝系统的生物反应器
许东, 付文君
2010, 14(3): 545-548
[关键词]生物人工肝; 生物反应器; 膜材料; 纤维素半透膜; 肝衰竭

●聚酰胺生物反应器实验系统构建及对重型肝炎患者血浆的影响
陈志, 王英杰, 张世昌, 等.
2008, 12(6): 1175-1178
[关键词]聚酰胺; 生物反应器; 重型肝炎患者血浆; 生物人工肝; 猪肝细胞

●骨组织工程用三维灌注生物反应器系统的设计
耿涛, 罗凤山, 孙海英, 等.
2007, 11(18): 3476-3479
[关键词]生物反应器; 骨组织工程; 三维; 灌注

●人脂肪干细胞复合脱细胞软骨基质支架在生物反应器中构建组织工程软骨
康红军, 卢世璧, 张莉, 等.
2007, 11(10): 1801-1804, 1811
[关键词]脂肪干细胞; 生物反应器; 支架; 软骨

●人皮肤成纤维细胞在二维和三维培养系统中的生长代谢特性
吴国平, 周燕, 谭文松
2007, 11(1): 74-77
[关键词]生物医学工程; 二维培养; 三维培养; 代谢

●体外动态环境培育组织工程心血管补片的特点
杨超, 杜静, 周钧, 等.
2008, 12(23): 4414-4417
[关键词]组织工程; 心血管补片; 动态培育; 脐带血管细胞; 细胞冷冻; 生物材料

●构建与人肝细胞系L02相容的聚丙烯生物杂化界面
韩宝三, 沈柏用, 张瑞, 等.
2008, 12(27): 5343-5347
[关键词]肝细胞; 人; 聚丙烯类; 球形聚集体; 表面改性; 生物材料