

# 成骨细胞特异性因子 2 及其相关因子在大鼠皮肤创面瘢痕重塑期中的表达变化及意义

李博仑 侯俊杰 聂芳菲 秦泽莲 赵霞 张哲 马勇光

**【摘要】 目的** 观察成骨细胞特异性因子 2(PN)、血管生成素-1(Ang-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及其受体 2(Flk-1)在创面及瘢痕中的表达情况,探究其对创伤愈合和瘢痕形成的意义。**方法** 雄性 SD 大鼠 82 只,按随机数字表法将大鼠按预定处死时间分组,每组 8~9 只,背中部脊柱旁左右各制备 1 个皮肤全层(正常皮肤)及皮下浅层组织的创面(2 cm × 2 cm),观察创面瘢痕并测量愈合面积;苏木素-伊红(HE)染色行组织病理学观察,免疫组化法检测 4~8 周创面瘢痕 PN、Ang-1、VEGF、Flk-1 的表达;各时间点用蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测 PN、Ang-1、VEGF 的表达。以正常皮肤作为对照。**结果** HE 染色显示,4~8 周创面组织已愈合、完成了上皮化。免疫组化结果显示,愈合创面组织中 Flk-1 表达量与正常皮肤无差异,PN 表达量(A 值/μm<sup>2</sup>)仅在伤后 5 周低于正常皮肤(2.43 ± 0.44 比 4.24 ± 0.50, P < 0.05),4、5、6、8 周 Ang-1 与 VEGF 的表达量(A 值/μm<sup>2</sup>)均低于正常皮肤(Ang-1: 3.51 ± 0.93、3.10 ± 0.57、2.77 ± 0.59、2.77 ± 1.26 比 4.89 ± 0.48, VEGF: 1.76 ± 0.68、1.75 ± 0.49、1.99 ± 0.42、1.94 ± 0.86 比 4.86 ± 1.63, 均 P < 0.05);在创面瘢痕中,PN、Flk-1 的阳性信号主要集中于细胞内,Ang-1、VEGF 的阳性信号主要存在于细胞外基质。Western blotting 结果显示,PN、Ang-1、VEGF 表达均在创面 10 d 时达到高峰,并高于正常皮肤表达量的 7.90~22.56 倍(PN: 2.45 ± 1.51 比 0.31 ± 0.19, Ang-1: 18.43 ± 15.20 比 1.53 ± 1.42, VEGF: 6.09 ± 4.66 比 0.27 ± 0.13, P < 0.05 或 P < 0.01), 随后迅速下降。**结论** PN、Ang-1、VEGF、Flk-1 在大鼠全层皮肤缺损创面愈合过程中存在一过性的表达升高,在创面瘢痕中的表达部位和局部表达量与创伤早期相比有一定区别;它们共同参与了大鼠全层皮肤缺损创面修复的过程,其作用可能在创伤修复过程的增生期,在瘢痕中的低表达可能与大鼠的无瘢痕愈合有关。

**【关键词】** 瘢痕; 创伤愈合; 成骨细胞特异性因子 2; 血管生成素-1; 血管内皮生长因子

**Variations in expressions of periostin and related factors in early stage of wound healing and scar remodeling in rats** LI Bo-lun, HOU Jun-jie, NIE Fang-fei, QIN Ze-lian, ZHAO Xia, ZHANG Zhe, MA Yong-guang. Department of Plastic Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China  
Corresponding author: QIN Ze-lian, Email: qinzl@bjmu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the expressions of periostin (PN), angiopoietin-1 (Ang-1), vascular epithelial growth factor (VEGF) and fetal liver kinase-1 (Flk-1) during the processes of scar formation and modulation in rat cutaneous wounds and probe into their roles in wound healing and scarring. **Methods** Eighty-two male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into 10 groups with 8-9 rats in each group. Two 2 cm × 2 cm full-thickness excisional wounds in the back were created in each rat. The wound surface was observed, and the healing area was measured. The pathological change was observed after hematoxylin and eosin (HE) staining. The expressions of PN, Ang-1, VEGF and Flk-1 in wound surface scar at 4-8 weeks were determined with immunohistochemistry. The expressions of PN, Ang-1 and VEGF were determined by Western blotting. The normal skin was served as control. **Results** HE staining showed that the wound surface tissue had healed with epithelization at 4-8 weeks. Immunohistochemistry results showed that there was no significant difference in Flk-1 expression between wound surface tissue and normal skin. The PN expression (A value/μm<sup>2</sup>) in wound surface tissue was significantly lower than that in normal skin at 5 weeks (2.43 ± 0.44 vs. 4.24 ± 0.50, P < 0.05), and the expression of Ang-1 and VEGF (A value/μm<sup>2</sup>) at 4, 5, 6, 8 weeks was significantly lower than that in normal skin (Ang-1: 3.51 ± 0.93, 3.10 ± 0.57, 2.77 ± 0.59, 2.77 ± 1.26 vs. 4.89 ± 0.48; VEGF: 1.76 ± 0.68, 1.75 ± 0.49, 1.99 ± 0.42, 1.94 ± 0.86 vs. 4.86 ± 1.63, all P < 0.05). In wound surface scar, PN and Flk-1 positive signal was found in cell, and the Ang-1 and VEGF positive signal in extracellular matrix. Western blotting data demonstrated that the expressions of PN, Ang-1 and VEGF peaked at the 10th day after excision with increases to 7.90-22.56 folds compared with normal skin (PN: 2.45 ± 1.51 vs. 0.31 ± 0.19, Ang-1: 18.43 ± 15.20 vs. 1.53 ± 1.42, VEGF: 6.09 ± 4.66 vs. 0.27 ± 0.13, P < 0.05 or P < 0.01), and then followed with a decrease. **Conclusions** PN, Ang-1, VEGF and Flk-1 are transiently overexpressed in early stage of full-thickness cutaneous wound healing in rats. Their expressions vary in wounds and scars. They participate in the healing of full-thickness cutaneous wounds together and may be essential for the proliferation stage during wound healing.

**【Key words】** Scarring; Wound healing; Periostin; Angiopoietin-1; Vascular epithelial growth factor

皮肤创面愈合主要分为炎症期、增生期和重塑期,包括炎症反应、肉芽组织形成、伤口收缩、再上皮化、组织重塑等过程,受到多种细胞因子的调控<sup>[1]</sup>。血管形成是创伤愈合的重要环节。本课题组前期用免疫组化法对成骨细胞特异性因子 2(PN)、血管生成素-1(Ang-1)、血管内皮生长因子(VEGF)及其受体 2(Flk-1)等血管相关因子在大鼠全层皮肤缺损创面中的表达进行定位研究,并分析证明这些因子在伤后早期创面组织中高表达;直至创面表皮化后(伤后 3 周),除 Flk-1 外的各因子局部表达仍高于正常皮肤<sup>[2]</sup>。现有的其他类似研究观察时间多不超过伤后 4 周<sup>[3-4]</sup>,上述因子在表皮化后的创面瘢痕中的表达规律少有研究。因此,本实验观察了表皮化后更长时间大鼠创面瘢痕中各因子的定位表达情况,并对伤后 4~8 周创面中各因子的表达进行定量,以明确其在大鼠创面瘢痕中的表达规律。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物及模型制备:** 雄性 SD 大鼠 82 只,由北京大学医学部实验动物科学部提供,动物许可证号:SYXK(京)2011-0039,体质量 220~260 g。本实验经北京大学医学部伦理委员会批准并按照动物伦理学要求处置动物。术前 12 h 禁食,腹腔注射戊巴比妥 50 mg/kg,背部刮毛,背中部脊柱旁左右各制备 1 个皮肤全层及皮下浅层组织创面(2 cm × 2 cm),压迫止血。切下的皮肤组织即为正常皮肤标本。

**1.2 创面标本取材及处理:** 按随机数字表法将大鼠按预定处死的时间点分组,术后 1、4、7、10 d 和 2、4、5、6 周每个时间点 8 只,术后 3 周、8 周每个时间点 9 只。4~8 周测量创面瘢痕面积。过量麻醉处死大鼠,切取双侧创面及周围组织(3 cm × 3 cm),左侧组织经多聚甲醛固定后用于组织病理学观察及免疫组化检测;右侧组织置于液氮中,-80 °C 冰箱保存,用于蛋白质免疫印迹试验(Western blotting)检测。

**1.3 组织病理学观察及免疫组化检测:** 按常规方法进行苏木素-伊红(HE)染色,进行组织病理学观察。进行 PN、Ang-1(均为英国 Abcam 公司)、VEGF、Flk-1(均为美国 Santa Cruz 公司)免疫组化染色,在 400 倍显微镜下紧邻表皮层下方区域随机选取 6 个视野,采用 Image-Pro Plus 6.0 软件进行图像分析,检测其积分吸光度(A)值。以 A 值除以视野面积(46 875 μm<sup>2</sup>)作为平均 A 值(单位:A 值/μm<sup>2</sup>)。计算每张切片 6 个视野的平均 A 值的均数。

**1.4 Western blotting 检测:** 按常规方法用提取的蛋白样品进行电泳,再用硝酸纤维素膜转膜,250 mA、

150 min。转膜后以 5% 牛血清白蛋白(BSA)室温封闭 1 h,加一抗(所有因子抗体同免疫组化法),4 °C 过夜。以含吐温 20 的三羟甲基氨基甲烷缓冲液(TBST)漂洗后加入荧光二抗,再次漂洗后以美国 ODYSSEY 公司的红外荧光双色激光成像系统进行分析。 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)作为内参基因。

**1.5 统计学分析:** 以 SAS 9.0 软件进行分析,检测数据用均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组数据的比较采用方差分析(ANOVA),不能使用参数检验时采用 Kruskal-Wallis 检验;两组数据的比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 大鼠创面瘢痕观察及面积测量:** 术后 4 周,创面表皮化已完成,瘢痕中心区域为暗红色,接近正常皮肤处为白色;瘢痕略挛缩,正常皮肤微凸向瘢痕区域;以后瘢痕颜色逐渐淡化。术后 8 周,绝大部分创面瘢痕颜色变浅、接近正常肤色,个别瘢痕中心区域仍为红色,但颜色浅、面积缩小。

4、5、6、8 周大鼠创面瘢痕面积(mm<sup>2</sup>)分别为:37.91 ± 14.35、39.75 ± 7.14、28.97 ± 7.43、30.03 ± 14.77,各时间点瘢痕面积之间比较差异无统计学意义( $F = 1.55, P = 0.2229$ )。

**2.2 HE 染色观察(图 1):** 显微镜下观察,4~8 周的愈合创面组织均已完成上皮化,组织平面与周围正常皮肤水平一致、无凸起。

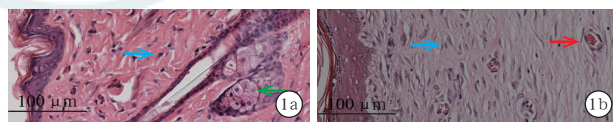


图 1 镜下观察大鼠皮肤创面组织病理学改变 正常皮肤(a);创面愈合 6 周时(b)创面中胶原纤维大体上平行于表皮排列,其间散在分布成纤维细胞和毛细血管;绿色箭头示皮脂腺,红色箭头示血管,蓝色箭头示成纤维细胞 HE 染色 高倍放大

**2.3 免疫组化染色观察(图 2):** 正常皮肤的表皮和毛囊中 PN、Ang-1、VEGF、Flk-1 表达较真皮中多;真皮中它们主要表达于成纤维细胞。创面上皮化后,愈合创面组织中的 PN、Flk-1 表达特征与其在正常皮肤中的表达相似,仍是表皮中表达高于真皮,真皮中主要表达于细胞内,细胞外基质中亦有表达;Ang-1、VEGF 在创面上皮化后的表达特征与其在正常皮肤中的表达不同,主要表达于细胞外基质,细胞成分无明显深染。

**2.4 免疫组化检测结果(表 1):** 5 周时创面瘢痕 PN 表达量明显低于正常皮肤( $P < 0.05$ ),而 4、6、8 周

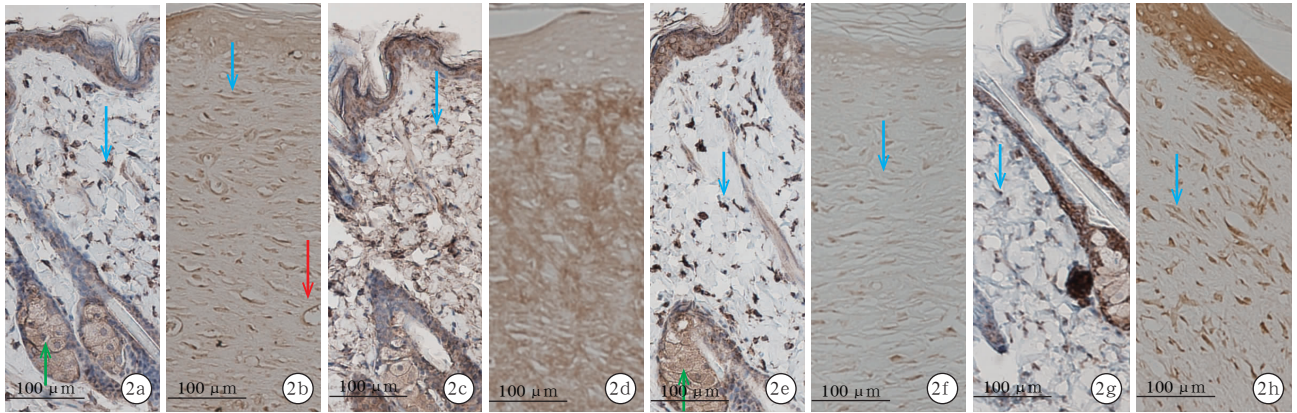


图2 显微镜下观察大鼠正常皮肤和全层皮肤缺损愈合6周时创面中相关因子的表达 正常皮肤中成骨细胞特异性因子2(PN)在真皮主要表达于成纤维细胞,在细胞外基质表达极少(a);创面PN表达于细胞和细胞外基质,细胞中表达较多(b);正常皮肤和创面真皮中血管生成素-1(Ang-1)在细胞和细胞外基质均有表达(c,d);正常皮肤和创面真皮中血管内皮生长因子(VEGF,e,f)及其受体2(Flk-1,g,h)均主要表达于成纤维细胞,在细胞外基质表达较少;绿色箭头示皮脂腺,红色箭头示血管,蓝色箭头示成纤维细胞 免疫组化 高倍放大

时PN表达量与正常皮肤比较差异无统计学意义。

表1 免疫组化法检测大鼠全层皮肤缺损愈合创面中PN、Ang-1、VEGF、Flk-1的表达结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	PN (A值/ $\mu\text{m}^2$ )	Ang-1 (A值/ $\mu\text{m}^2$ )	VEGF (A值/ $\mu\text{m}^2$ )	Flk-1 (A值/ $\mu\text{m}^2$ )
正常皮肤组	8	4.24 ± 0.50	4.89 ± 0.48	4.86 ± 1.63	4.11 ± 1.28
创面4周组	8	3.55 ± 1.19	3.51 ± 0.93 <sup>a</sup>	1.76 ± 0.68 <sup>a</sup>	4.96 ± 0.64
创面5周组	8	2.43 ± 0.44 <sup>a</sup>	3.10 ± 0.57 <sup>a</sup>	1.75 ± 0.49 <sup>a</sup>	4.81 ± 0.98
创面6周组	8	4.48 ± 1.26	2.77 ± 0.59 <sup>a</sup>	1.99 ± 0.42 <sup>a</sup>	4.71 ± 0.76
创面8周组	9	3.75 ± 1.28	2.77 ± 1.26 <sup>a</sup>	1.94 ± 0.86 <sup>a</sup>	4.62 ± 0.96

注:PN:成骨细胞特异性因子2,Ang-1:血管生成素-1,VEGF:血管内皮生长因子,Flk-1:血管内皮生长因子受体2;与正常皮肤组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

4~8周创面瘢痕中Ang-1、VEGF表达量明显低于正常皮肤( $\chi^2$ 值分别为19.3501和17.3671, $P$ 值分别为0.0007和0.0016);而各时间点间创面瘢痕Ang-1、VEGF表达量差异均无统计学意义( $\chi^2$ 值分别为3.3899和1.7386, $P$ 值分别为0.3353和0.6284)。

4~8周创面瘢痕中Flk-1表达量与正常皮肤比较差异无统计学意义( $F=0.90, P=0.4779$ )。

**2.5 Western blotting 检测结果(表2;图3):**各因子在各时间点间的表达量有所不同。10d时创面PN、Ang-1、VEGF表达达到峰值,高于正常皮肤7.90~22.56倍( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

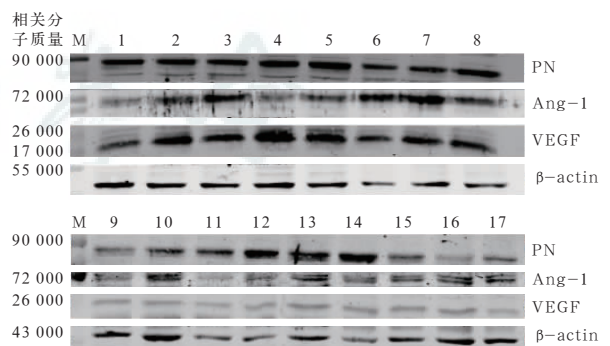
### 3 讨论

PN是一种细胞外基质蛋白,通过细胞膜表面整合素影响细胞黏附,促进创伤愈合<sup>[5-6]</sup>。本课题组前期的研究发现,PN可以促进人皮肤成纤维细胞的增殖、迁移和黏附,并可以在酸性条件下增强血管内皮细胞功能<sup>[7]</sup>。本课题组前期的研究还发现,用免疫组

表2 Western blotting 检测大鼠全层皮肤缺损愈合创面中PN、Ang-1、VEGF的表达结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	PN	Ang-1	VEGF
正常皮肤组	8	0.31 ± 0.19	1.53 ± 1.42	0.27 ± 0.13
创面1d组	8	0.36 ± 0.23	2.84 ± 2.00	1.18 ± 1.56
创面4d组	8	1.01 ± 0.86	3.30 ± 2.51	1.89 ± 1.34 <sup>b</sup>
创面7d组	8	0.32 ± 0.14	1.64 ± 0.66	0.39 ± 0.12
创面10d组	8	2.45 ± 1.51 <sup>a</sup>	18.43 ± 15.20 <sup>b</sup>	6.09 ± 4.66 <sup>a</sup>
创面2周组	8	0.07 ± 0.08 <sup>a</sup>	0.15 ± 0.15 <sup>b</sup>	0.17 ± 0.09
创面3周组	9	0.08 ± 0.04 <sup>b</sup>	0.24 ± 0.15 <sup>b</sup>	0.21 ± 0.33
创面4周组	8	0.54 ± 0.78	1.83 ± 3.18	0.51 ± 0.66
创面5周组	8	0.26 ± 0.14	2.30 ± 1.66	0.29 ± 0.24
创面6周组	8	1.02 ± 0.71 <sup>a</sup>	0.68 ± 0.64	1.06 ± 0.83
创面8周组	9	0.23 ± 0.21	0.08 ± 0.04 <sup>b</sup>	0.33 ± 0.20

注:Western blotting:蛋白质免疫印迹试验,PN:成骨细胞特异性因子2,Ang-1:血管生成素-1,VEGF:血管内皮生长因子;与正常皮肤组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01, ^b P < 0.05$



PN:成骨细胞特异性因子2,Ang-1:血管生成素-1,VEGF:血管内皮生长因子, $\beta$ -actin: $\beta$ -肌动蛋白,M:Marker,1~8:正常皮肤,9~17:伤后8周创面瘢痕

图3 蛋白质免疫印迹试验检测大鼠全层皮肤缺损愈合创面中相关因子的表达

化法观察大鼠全层皮肤缺损创面伤后3周内PN等因子的表达发现,PN蛋白在伤后7d表达达到高峰,创面在伤后10~14d完成上皮化<sup>[2]</sup>。本次实验

Western blotting 结果发现,PN 蛋白在伤后 10 d 时表达达到高峰;伤后 7~10 d 创面上上皮化尚未完成,仍处于创伤修复增生期。我们前期的研究还发现,PN 在瘢痕疙瘩、增生性瘢痕、难愈合创面中也呈高表达,这些组织也均处于增生状态,故推测 PN 的高表达与组织的增生状态密切相关,PN 高表达增强了成纤维细胞、血管内皮细胞、角质形成细胞等细胞的功能,促进了创伤修复和愈合;在瘢痕组织中,PN 过表达促进了瘢痕组织持续增生。

我们前期研究发现,在伤后 3 周创面 PN 的表达仍高于正常皮肤<sup>[2]</sup>。因此,本实验观察了 PN 在大鼠表皮化之后创面瘢痕中的表达情况。免疫组化结果发现,PN 表达在伤后 4 周降至正常皮肤水平,5 周明显低于正常皮肤水平,在 6 周恢复到正常皮肤表达水平。PN 在大鼠创面瘢痕中的表达分布与正常皮肤的表达特点相似。Western blotting 结果显示,PN 表达水平于伤后 10 d 达高峰,随后下降,至 8 周时在创面瘢痕中其表达量与正常皮肤相当。本课题组前期发现,在人正常皮肤、增生性瘢痕和瘢痕疙瘩组织及其成纤维细胞中,PN 基因和蛋白表达梯度增高;PN 蛋白促进人正常皮肤成纤维细胞增殖等功能<sup>[8]</sup>;病理性瘢痕的治疗药物氢化可的松可抑制增生性瘢痕和瘢痕疙瘩成纤维细胞中 PN 的表达<sup>[9-10]</sup>。PN 可通过增加转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )的表达刺激胶原形成和组织纤维化<sup>[11]</sup>,而 TGF- $\beta$  与组织纤维化具有明确的关系<sup>[12]</sup>,并可调控 PN 的表达<sup>[13]</sup>。故推测,PN 对皮肤过度增生性瘢痕的形成可能有重要作用,大鼠瘢痕中 PN 表达下降至正常水平与无瘢痕愈合可能有一定关系。

本实验发现,Ang-1 和 VEGF 在大鼠全层皮肤缺损创伤后表达升高。Ang-1 可促进血管的形成和稳定,抑制血管通透性<sup>[14]</sup>。Ang-1 在创面中的作用可能是促进新生血管的稳定、抑制炎症细胞的渗出。在创面中,VEGF 由血管内皮细胞产生,可促进白细胞黏附,增加血管通透性,促进内皮细胞增生和迁移,促进血管新生。Zhou 等<sup>[15]</sup>研究发现,联合使用两种分子对缺血性疾病动物模型的治疗效果优于单独使用一种分子,其原因可能在于 VEGF 与 Ang-1 的作用相互补充,共同促进缺血组织的血管形成。这可能就是 Ang-1 与 VEGF 在大鼠皮肤全层缺损创伤愈合过程中的作用所在。

免疫组化结果显示,4 周后各因子的表达与早期创面相比阳性信号明显减弱。近年亦有 Ang-1、

VEGF 与纤维化有关的报道<sup>[1]</sup>。PN、Ang-1 和 VEGF 在伤后 4~8 周的表达下降至正常或更低水平,这一时期是创面瘢痕形成和重塑的时期。上述因子在人的过度增生性瘢痕中高表达,而在大鼠创面瘢痕中表达不高。我们推测 PN、Ang-1、VEGF、Flk-1 表达水平的降低和分布特点的改变可能与大鼠的瘢痕重塑,最终达到无瘢痕愈合有一定关系。然而这一猜测和具体机制有待进一步的研究证实。

本实验结果表明,PN、Ang-1、VEGF 共同参与了大鼠全层皮肤缺损创面的修复过程,其重要作用可能在创伤修复过程的增生期;推测创面瘢痕中各因子表达水平下降可能与皮肤创面无瘢痕愈合有关。

### 参考文献

- [1] 鲍卫汉. 实用瘢痕学. 北京:北京医科大学出版社,2000:30-38.
- [2] 侯俊杰, 裴芳菲, 李博仑, 等. 成骨细胞特异性因子 2 periostin 及相关因子在大鼠全层缺损皮肤创面愈合过程中的表达. 中华危重病急救医学,2012,24:334-337.
- [3] Nishiyama T, Kii I, Kashima TG, et al. Delayed re-epithelialization in periostin-deficient mice during cutaneous wound healing. PLoS One, 2011, 6:e18410.
- [4] Zhou HM, Wang J, Elliott C, et al. Spatiotemporal expression of periostin during skin development and incisional wound healing: lessons for human fibrotic scar formation. J Cell Commun Signal, 2010, 4:99-107.
- [5] Kii I, Nishiyama T, Li M, et al. Incorporation of tenascin-C into the extracellular matrix by periostin underlies an extracellular meshwork architecture. J Biol Chem, 2010, 285:2028-2039.
- [6] Jun JI, Lau LF. Cellular senescence controls fibrosis in wound healing. Aging (Albany NY), 2010, 2:627-631.
- [7] 陈鑫磊, 边曦, 秦泽莲. Periostin 酸性环境下对人脐静脉内皮细胞功能的影响. 北京大学学报(医学版), 2011, 43:855-860.
- [8] 边曦. 瘢痕疙瘩相关基因的生物信息学分析及 Periostin 蛋白对人皮肤成纤维细胞功能的影响. 北京大学, 2012.
- [9] 王齐, 裴芳菲, 赵霞, 等. Periostin 在过度增生性瘢痕的表达及其与 TGF- $\beta$  1 和受体的相关性. 中华整形外科杂志, 2007, 23:229-232.
- [10] 宋振华, 秦泽莲. Periostin 在人瘢痕成纤维细胞中的表达及氢化可的松对其表达的影响. 北京大学学报(医学版), 2008, 40:301-305.
- [11] Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF- $\beta$  activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107:14170-14175.
- [12] Wu L, Derynck R. Essential role of TGF- $\beta$  signaling in glucose-induced cell hypertrophy. Dev Cell, 2009, 17:35-48.
- [13] Cutroneo KR. TGF- $\beta$ -induced fibrosis and SMAD signaling: oligo decoys as natural therapeutics for inhibition of tissue fibrosis and scarring. Wound Repair Regen, 2007, 15 Suppl 1:S54-60.
- [14] Liu X, Zeng B, Zhang C. Osteogenic and angiogenic effects of mesenchymal stromal cells with co-transfected human Ang-1 gene and BMP2 gene. Biotechnol Lett, 2011, 33:1933-1938.
- [15] Zhou L, Ma W, Yang Z, et al. VEGF165 and angiotensin-1 decreased myocardium infarct size through phosphatidylinositol-3 kinase and Bcl-2 pathways. Gene Ther, 2005, 12:196-202.

(收稿日期:2013-05-03)

(本文编辑:李银平)