

[文章编号] 1000-1182(2010)05-0551-05

地塞米松和维生素B₁₂对小鼠胚胎腭突发育早期成纤维生长因子10及其2b受体信号的影响

何苇^{1,2} 卢胜军^{1,3} 李承浩^{1,3} 周京琳¹ 蒙田¹ 郑谦^{1,3} 石冰^{1,3}

(1.口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学, 四川 成都 610041;

2.遵义医学院附属口腔医院 口腔颌面外科, 贵州 遵义 563000;

3.四川大学华西口腔医院 唇腭裂外科, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的 观察地塞米松和维生素B₁₂作用后小鼠胚胎腭突成纤维生长因子10(Fgf10)及成纤维生长因子2b受体(Fgfr2b)信号的变化。方法 将孕鼠分为致畸组、拮抗组和对照组, 各组孕鼠分别注射地塞米松、地塞米松和维生素B₁₂、生理盐水, 胚胎12.5和13.5 d处死孕鼠并获取胚胎腭突, 采用免疫印迹和BrdU染色的方法检测胚胎腭突Fgf10和Fgfr2b信号和间充质细胞增殖的变化。结果 地塞米松作用后, 小鼠胚胎腭突Fgf10和Fgfr2b表达显著下调, 间充质细胞增殖抑制; 维生素B₁₂拮抗后, 虽然Fgf10和Fgfr2b表达仍然下调, 但间充质细胞增殖恢复。结论 地塞米松和维生素B₁₂影响小鼠胚胎腭突Fgf10和Fgfr2b表达和间充质细胞增殖, 但二者的变化并不协调一致。

[关键词] 胚胎腭突; 地塞米松; 维生素B₁₂

[中图分类号] R 782.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1000-1182.2010.05.025

Effects of dexamethasone and vitamin B₁₂ on expression of fibroblast growth factor 10 and fibroblast growth factor receptor 2b during early palatogenesis HE Wei^{1,2}, LU Sheng-jun^{1,3}, LI Cheng-hao^{1,3}, ZHOU Jing-lin¹, MENG Tian¹, ZHENG Qian^{1,3}, SHI Bing^{1,3}. (1. State Key Laboratory of Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, The Affiliated Stomatological Hospital, Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China; 3. Dept. of Cleft Lip and Palate Repair, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective** To observe the alteration of fibroblast growth factor 10(Fgf10) and fibroblast growth factor receptor 2(Fgfr2b) signal in mouse embryonic palate after dexamethasone and vitamin B₁₂ exposure. **Methods** Dams were divided teratogenic group, antagonistic group and control group and were respectively injected dexamethasone, dexamethasone and vitamin B₁₂ and normal sodium. Dams were killed and fetus was collected at embryo 12.5 and 13.5 day. The expression of Fgf10 and Fgfr2b and mesenchymal cells proliferation of mouse embryonic by western blotting and BrdU assay were checked. **Results** Fgf10 and Fgfr2b expression was down-regulated and mesenchymal cells proliferation was inhibited significantly after dexamethasone exposure. After vitamin B₁₂ treatment, Fgf10 and Fgfr2b expression did not restore, but cells proliferation was recovered. **Conclusion** Dexamethasone and vitamin B₁₂ affected the expression of Fgf10 and Fgfr2b of mouse embryonic palate and mesenchyme cells proliferation, but the change was disaccord.

[Key words] embryonic palate; dexamethasone; vitamin B₁₂

成纤维生长因子10(fibroblast growth factor 10, Fgf10)及其受体(fibroblast growth factor receptor 2b, Fgfr2b)在哺乳动物继发腭发育早期有重要作用: 介导胚胎腭突上皮和间充质之间的相互作用, 调节细胞的迁移、增殖、分化和维持细胞生存。哺乳动物的腭发育是一个连续的、多步骤的过程, 在整个

胚胎发育中为晚期事件, 故发育过程易受到外界因素的干扰。本研究旨在探明外源性糖皮质激素地塞米松(dexamethasone, DEX)和维生素B₁₂(vitamin B₁₂, VitB₁₂)对哺乳动物腭发育早期Fgf10和Fgfr2b信号的影响。

1 材料和方法

1.1 实验动物和分组给药

SPF级C57BL/6J小鼠购自四川大学华西动物实验中心, 8~10周龄, 体重均在20 g以上。C57BL/6J

[收稿日期] 2010-02-18; [修回日期] 2010-05-12

[基金项目] 国家自然科学基金重点资助项目(30530730)

[作者简介] 何苇(1977—), 女, 贵州人, 住院医师, 博士

[通讯作者] 石冰, Tel: 028-61153005

雌雄小鼠以2:1比例合笼过夜,次日晨检查雌鼠有阴道栓者,记为胚胎0 d(embryo, E0),并称重标记。实验动物分为对照组、致畸组和拮抗组,每组3只孕鼠,分别在E10~E12每天腹膜下注射生理盐水(normal sodium, NS),每只0.1 mL, $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ DEX、 $6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ DEX和 VitB_{12} $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。3只孕鼠于E12.5和E13.5处死并收集胚胎腭突,处死前2 h腹腔注射BrdU $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,检测胚胎腭突细胞增殖。

1.2 主要实验试剂及器材

生理盐水(湖南科伦制药有限公司), DEX(Sigma公司, 美国), VitB_{12} (Sigma公司, 美国), Trizol(Invitrogen公司, 美国), BCA蛋白定量试剂盒(Millipore公司, 美国), 兔抗鼠多克隆抗体Fgf10/Fgfr2b/GAPDH(Santa Cruz公司, 美国)。

电泳仪和半干转膜仪(Bio-RAD公司, 美国), 聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PVDF)膜(Millipore公司, 美国), 凝胶成像分析系统(Bio-RAD公司, 美国)。

1.3 免疫印迹检测

分别于E12.5和E13.5断颈处死孕鼠,取出胚胎后在体式显微镜剪取小鼠胚胎腭突, Trizol法提取总蛋白质后,用BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白含量。配制10%/12%分离胶和5%浓缩胶,取含30 μg 小鼠胚胎腭突蛋白的细胞裂解上清液,加入5 \times SDS上样缓冲液至终浓度为1倍,沸水中煮5 min使蛋白变性,然后加入电泳胶电泳槽,浓缩胶80 V,电泳时间30 min,分离胶100 V,电泳时间根据目的蛋白相对分子质量大小以及蛋白标志物指示调整。纯甲醇活化孔径为0.45 μm PVDF膜1 min,水洗30 s,取出电泳后的凝胶,然后将胶、滤纸和PVDF膜放入转膜缓冲液中浸泡30 min。在半干转膜仪器中按滤纸-膜-凝胶-滤纸顺序叠放,电压25 V,转膜时间根据目的蛋白相对分子质量大小调整。转膜完毕后取出PVDF膜,标记后含5%脱脂奶粉TBST缓冲液封闭PVDF膜,37 $^{\circ}\text{C}$ 摇2 h后,加入适量适当浓度的一抗,室温孵育1 h后,4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱过夜,次日室温下TBST洗3次;同方法准备二抗稀释液并与膜接触,室温下孵育1~2 h后,室温下TBST洗3次,将膜滴干后放在Bio-Rad凝胶成像系统的检测仪板上,将等量混匀的A和B两种试剂滴加于膜上,曝光并拍照。凝胶图像分析:用凝胶图像处理系统分析目标带的净光密度值。

1.4 BrdU染色

将标本玻片放入68 $^{\circ}\text{C}$ 烤箱中烤片,然后常规二甲苯脱蜡和梯度乙醇依次脱水,3% H_2O_2 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育以阻断灭活内源性过氧化物酶,2 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HCl变性

DNA,37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育30 min,0.125%胰蛋白酶室温消化10 min,正常羊血清工作液37 $^{\circ}\text{C}$ 封闭后滴加一抗(1:400),37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育2 h,室温30 min,然后4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜,次日滴加二抗37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育30 min,然后DAB显色1~2 min,自来水充分冲洗后,苏木素复染30 s,常规脱水、透明、干燥和封片,光学显微镜下观察拍照,并计数BrdU阳性细胞。

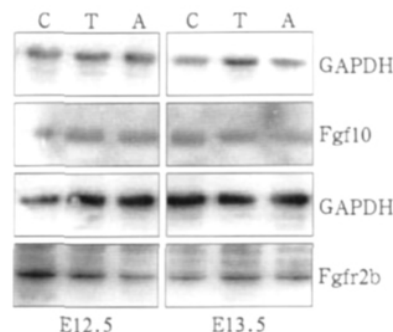
1.5 统计分析

数据统计分析用SPSS 13.0统计软件包。所有结果用平均数 \pm 标准差表示,作 t 检验和 χ^2 分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 免疫印迹分析

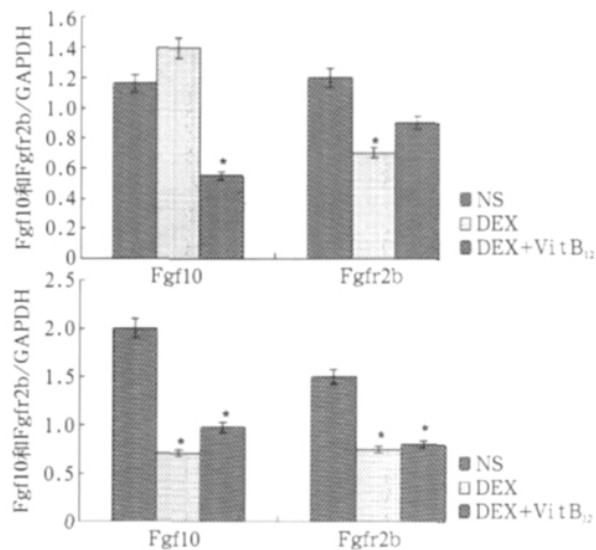
免疫印迹分析结果见图1和图2。



C: 对照组; T: 致畸组; A: 拮抗组。

图1 E12.5和E13.5鼠胚胎腭突Fgf10和Fgfr2b免疫印迹

Fig 1 Western blotting assay of Fgf10 and Fgfr2b of mouse embryonic palate at E12.5 and E13.5



上: E12.5; 下: E13.5。

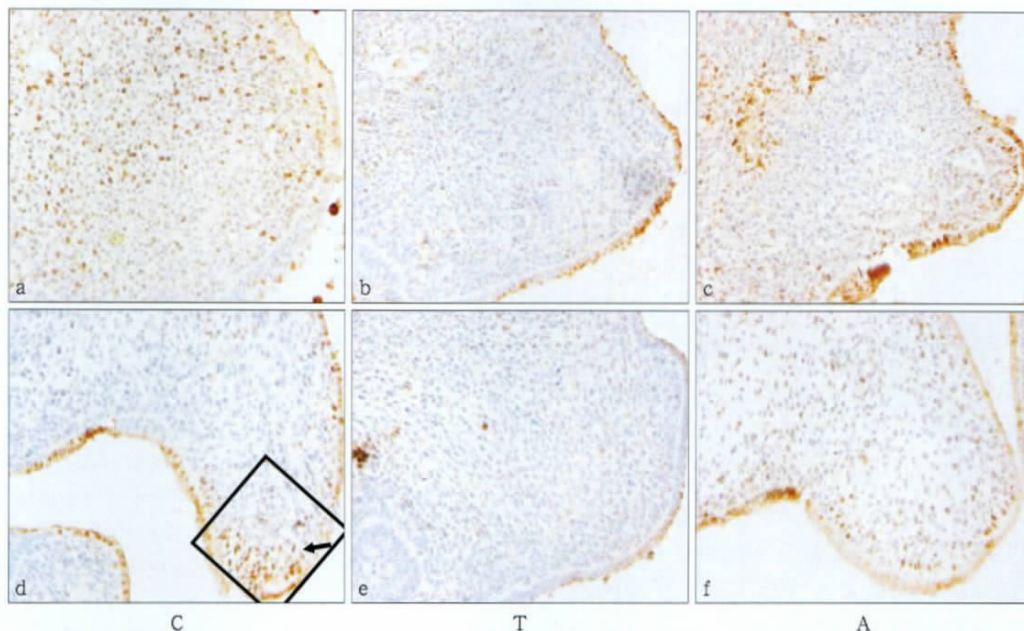
图2 对照组、致畸组和拮抗组小鼠胚胎腭突Fgf10和Fgfr2b的表达差异(*表示 $P < 0.05$)

Fig 2 The expression difference of Fgf10 and Fgfr2b of mouse embryonic palate among control group, teratogenic group and antagonistic group(* $P < 0.05$)

从图1和图2可以看出：E12.5致畸组Fgf10在小鼠胚胎腭突的表达较对照组升高，但两组间差异没有统计学意义($P>0.05$)，而在拮抗组显著降低($P<0.05$)；与对照组比较，致畸组Fgfr2b在小鼠胚胎腭突的表达显著降低($P<0.05$)，在对照组和拮抗组间比较没有显著差异($P>0.05$)；E13.5时，与对照组比较，Fgf10的表达在致畸组和拮抗组降低，致畸组及拮抗组与对照组比较均有显著性差异($P<0.05$)；Fgfr2b表达在致畸组和拮抗组均较对照组降低($P<0.05$)，而致畸组和拮抗组间比较没有显著差异($P>0.05$)。

2.2 细胞增殖分析

图3表示小鼠胚胎腭突冠状位切片BrdU染色计数细胞增殖，图4表示E12.5和E13.5时，对照组、致畸组和拮抗组小鼠胚胎腭突间充质增殖细胞比较。图3显示E12.5对照组小鼠胚胎腭突检测到较多BrdU(+)细胞，DEX干预后小鼠胚胎腭突的BrdU(+)细胞显著下降($P<0.01$ ，图4)，VitB₁₂拮抗后BrdU(+)细胞没有明显增加。E13.5对照组、DEX和VitB₁₂共干预组相比，DEX干预后小鼠胚胎腭突的BrdU(+)细胞显著下降($P<0.01$ ，图4)。



C: 对照组; T: 致畸组; A: 拮抗组; a~c: E12.5; d~f: E13.5; d方框: 以单位面积内100 $\mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ BrdU(+)细胞数(箭头示)/细胞总数表示细胞增殖^[1]。

图3 小鼠胚胎腭突冠状位切片BrdU染色计数细胞增殖

Fig 3 Coronal section of palatal shelves stained by the BrdU method for quantitative assessment of cell proliferation in mice

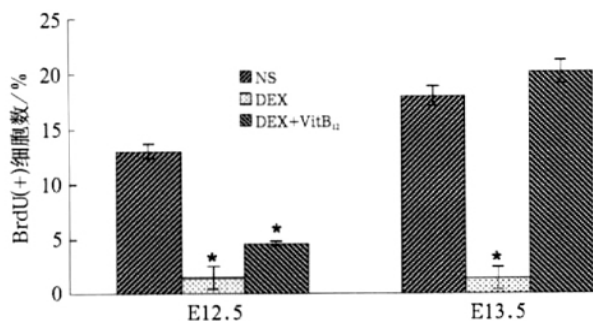


图4 E12.5和E13.5，对照组、致畸组和拮抗组小鼠胚胎腭突间充质增殖细胞比较(*表示 $P<0.05$)

Fig 4 The difference of proliferation cells of mouse embryonic palatal mesenchyma among control group, teratogenic group and antagonistic group at E12.5 and E13.5 (* $P<0.05$)

3 讨论

哺乳动物继发腭的发育在整个胚胎发育过程中属晚期事件，是一个多步骤连续的过程：胚胎腭突

从两侧上颌突延伸，在舌两侧垂直生长，上抬于舌上方，在中线位置接触、黏附和融合。这些因素导致腭发育非常易受外界环境和内在遗传因素的影响，如果其中任何一步受到干扰，都有可能使腭发育延迟导致腭裂的发生。在鼠，继发腭在E12.5从两侧上颌突延伸出来，E13.5在舌两侧垂直位生长，接着E14.0上抬于舌之上，于E14.5在中线位置接触，最后融合^[2]。

DEX可使多个器官的重量减轻，如胸腺、脾、肾上腺、肝和肺等^[3]，并且能诱导包括唇腭裂和神经管畸形在内的多种实验室动物畸形^[4-5]。DEX干预孕期啮齿动物后，胚胎的腭板间充质细胞增殖下降，腭板变小，上抬延迟，相对腭突无法在中线接触，进而影响其融合，形成腭裂^[5]。

B族维生素，如叶酸、VitB₆、VitB₁₂等可降低实验动物和人群唇腭裂的发生^[6-7]。同时有研究^[8-11]提示，B族维生素能降低药物(可的松、苯妥英钠、环

磷酸盐等)诱导的实验动物腭裂发生的风险。动物实验^[12]显示,孕期大鼠血液和羊水中VitB₁₂水平均降低,羊水中含量更低,孕期对维生素的需求较平时更大,说明胎儿有可能因没有充足的维生素而产生疾病,如神经管畸形、面裂畸形等。而孕鼠注射DEX的同时给予不同质量浓度的VitB₁₂,胎鼠的腭裂发生率显著降低^[9]。笔者^[13]先前的实验结果显示,孕鼠6 mg·kg⁻¹ DEX后,胚胎腭裂发生率从3.1%升高至42.1%,而用VitB₁₂拮抗后,胚胎腭裂发生率又显著降低(42.1%~18.4%)。

DEX诱导的小鼠腭裂表型与Fgf10和Fgfr2b^{-/-}小鼠腭裂表型相似^[14-15]。Fgf10和Fgfr2b在继发腭早期发育中有重要作用:表达于腭间充质的Fgf10与表达于腭上皮的Fgfr2b结合,激活下游信号Shh和Bmp₂表达,进而诱导间充质细胞的增殖。扰乱Fgf10和Fgfr2b信号通路将影响上皮-间充质间的相互作用,导致细胞增殖降低并影响上皮间充质细胞的存活情况^[14-15]。

本研究通过免疫印迹检测DEX和VitB₁₂干预后,E12.5和E13.5 Fgf10和Fgfr2b信号的变化,结果显示Fgf10和Fgfr2b信号的变化并不完全一致。Fgf10和Fgfr2b主要调控间充质细胞生存和增殖,Fgf10^{-/-}小鼠胚胎腭突间充质增殖细胞数与野生型小鼠的无显著差异,但凋亡细胞显著增加,Fgfr2b表达无变化,说明Fgf10对细胞的增殖没有直接影响,仅维持细胞的生存且不直接调控Fgfr2b的表达^[15]。Spry2^{-/-}小鼠胚胎腭突间充质Fgfr2b表达增高,增殖细胞数增加^[16],说明Fgfr2b与细胞增殖密切相关,并与Spry2的表达呈负相关关系。除此之外,胚胎腭突间充质细胞增殖还受Msx1信号通路调控^[17]。

E12.5 DEX作用后,对小鼠胚胎腭突Fgf10表达无显著影响,DEX通过激活Spry2表达或抑制Msx1表达来降低Fgfr2b表达,没有足够的Fgfr2b诱导下游信号因子Shh表达,故细胞增殖受抑制。VitB₁₂作用后Fgf10表达抑制,Fgfr2b表达无显著变化,VitB₁₂通过抑制Spry2的表达,从而使Fgfr2b表达受抑制程度减轻,但Shh的表达除受Fgfr2b调控外还受Msx1调控,VitB₁₂可能对Msx1信号无影响,且Fgfr2b的表达恢复不足以补偿Msx1的表达抑制,故细胞增殖抑制并未缓解。

E13.5 DEX干预母鼠后,胚胎腭突间充质细胞Fgf10和Fgfr2b表达显著降低,E11.5~E13.5 Fgf10表达在小鼠胚胎腭突^[15],其表达降低可能是生理性的变化,而Fgfr2b表达贯穿于腭融合的全过程^[1],此时仍受到DEX作用的影响,故表达仍受抑制,细胞增殖降低。VitB₁₂作用后,小鼠胚胎腭突细胞增殖显著

恢复,由于Spry2的表达由腭前部间充质逐渐转移到口腔面上皮,所以,VitB₁₂虽然作用于Spry2,但对Fgfr2b的调控减弱,表达仍显著降低。说明Fgfr2b并不直接调控间充质细胞增殖,而是通过Shh促进增殖,而此时Shh上游除被调控外,尚受Msx1影响,其下游信号表达增强,恢复细胞增殖。Fgf10表达同E12.5。

以上结果说明DEX和VitB₁₂可影响Fgf10和Fgfr2b的表达及小鼠胚胎腭突间充质细胞的增殖,但是Fgf10和Fgfr2b并不直接调控细胞增殖,而是通过对下游信号因子如Shh的表达调控从而影响细胞增殖,但是DEX和VitB₁₂作用广泛,且腭发育过程受众多信号调控,信号网络间关系复杂,细胞增殖还受其信号因子调控,如Msx1、Bmp₄和Bmp₂,因此DEX和VitB₁₂作用后的Fgfr2b和Fgf10表达变化与细胞增殖并不完全协调一致。因此,以后还需进一步深入研究DEX和VitB₁₂对小鼠胚胎腭突发育期间其他信号因子的影响。

【参考文献】

- [1] Zhang Z, Song Y, Zhao X, et al. Rescue of cleft palate in Msx1-deficient mice by transgenic Bmp4 reveals a network of BMP and Shh signaling in the regulation of mammalian palatogenesis[J]. Development, 2002, 129(17): 4135-4146.
- [2] Ferguson MW. Palate development[J]. Development, 1988, 103 (Suppl): 41-60.
- [3] Hansen DK, LaBorde JB, Wall KS, et al. Pharmacokinetic considerations of dexamethasone-induced developmental toxicity in rats[J]. Toxicol Sci, 1999, 48(2): 230-239.
- [4] LaBorde JB, Hansen DK, Young JF, et al. Prenatal dexamethasone exposure in rats: Effects of dose, age at exposure, and drug-induced hypophagia on malformations and fetal organ weights[J]. Fundam Appl Toxicol, 1992, 19(4): 545-554.
- [5] Furukawa S, Usuda K, Abe M, et al. Histopathological findings of cleft palate in rat embryos induced by triamcinolone acetonide[J]. J Vet Med Sci, 2004, 66(4): 397-402.
- [6] Vujkovic M, Ocke MC, van der Spek PJ, et al. Maternal Western dietary patterns and the risk of developing a cleft lip with or without a cleft palate[J]. Obstet Gynecol, 2007, 110(2 Pt 1): 378-384.
- [7] Eichholzer M. Is periconceptional use of folic acid associated with a reduced risk of cleft lip with or without cleft palate[J]. Praxis(Bern 1994), 2007, 96(40): 1531-1537.
- [8] Yoneda T, Pratt RM. Vitamin B6 reduces cortisone-induced cleft palate in the mouse[J]. Teratology, 1982, 26(3): 255-258.
- [9] Natsume N, Narukawa T, Kawai T. Teratogenesis of dexamethasone and preventive effect of vitamin B12[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 1986, 15(6): 752-755.
- [10] Dostal M, Schubert J. Further studies on protective effects of vitamins in cyclophosphamide-induced cleft palate[J]. Int J Oral

- Maxillofac Surg, 1990, 19(5) 308-311.
- [11] Mitala JJ, Mann DE Jr, Gautieri RF. Influence of cobalt (dietary), cobalamins, and inorganic cobalt salts on phenytoin- and cortisone-induced teratogenesis in mice[J]. J Pharm Sci, 1978, 67(3) 377-380.
- [12] Weingärtner J, Maile S, Proff P, et al. Secondary palatal closure in rats in association with relative maternofetal levels of folic acid, vitamin B12, and homocysteine[J]. Ann Anat, 2007, 189(3) 229-233.
- [13] 何苇, 李承浩, 蒙田, 等. 地塞米松和维生素B₁₂交互作用对小鼠腭胚突超微结构影响的观察[J]. 口腔医学研究, 2009, 25(1): 8-11.
- HE Wei, LI Cheng-hao, MENG Tian, et al. Effects of dexamethasone and vitamin B₁₂ on the ultrastructure of murine embryonic palate[J]. J Oral Sci Res, 2009, 25(1) 8-11.
- [14] Rice R, Spencer-Dene B, Connor EC, et al. Disruption of Fgf10/Fgfr2b-coordinated epithelial-mesenchymal interactions causes cleft palate[J]. J Clin Invest, 2004, 113(12) :1692-1700.
- [15] Alappat SR, Zhang Z, Suzuki K, et al. The cellular and molecular etiology of the cleft secondary palate in Fgf10 mutant mice[J]. Dev Biol, 2005, 277(1) :102-113.
- [16] Welsh IC, Hagge-Greenberg A, O'Brien TP. A dosage-dependent role for Spry2 in growth and patterning during palate development[J]. Mech Dev, 2007, 124(9/10) :746-761.
- [17] Lee S, Crisera CA, Erfani S, et al. Immunolocalization of fibroblast growth factor receptors 1 and 2 in mouse palate development[J]. Plast Reconstr Surg, 2001, 107(7) :1776-1784; discussion 1785-1786.
- (本文编辑 汤亚玲)

口腔外科新利器——赛特力公司超声骨刀

超声领域领先制造商法国赛特力公司于2005年推出了用于口腔外科的超声设备: Piezotome™超声骨刀。注册证号: 国食药监械(进)字2007第2230109号。超声骨刀主要用于骨切开术、骨整形术、骨嵴扩张、韧带切开术、上颌窦提升等棘手的精细手术。使用Piezotome™超声骨刀, 可以毫不费力地进行精细的切割手术并且不会损伤软组织。术后创口疼痛轻微, 愈合迅速。而且, 切割不用十分费力, 即可获得清晰的切割刀口。

由于选定的频率在28~36 kHz之间, 所以Piezotome™超声骨刀只对硬组织有效, 从而降低了软组织受损的危险。发生器间歇产生低幅值超声振动, 这种经调谐的超声切割可使组织放松并使其微结构得到最佳的修复, 因而切割创面清晰整齐, 有利于创口更好地愈合。

超声骨刀的工作尖坚固耐用, 且振幅受到控制, 因而切割精度非常高。另外, 手柄操纵非常灵活, 工作尖的设计符合解剖形态, 易于进行非常棘手的手术。

Piezotome™超声骨刀还对切割表面有止血作用。超声空化作用可以限制血液渗出且利于从工作区清除骨屑, 使医师能非常清楚地看到手术区, 并可避免可能导致组织退化的术区温度升高及骨灼伤。

得益于最尖端的双向动力超声发生器SP Newtron®技术的推动, Piezotome™超声骨刀有如下出众的特性: 1)实时自动频率调节, 可有效地感知手术操作; 2)推拉电路, 功率强大并可准确连续控制工作尖振幅以保护脆弱的组织; 3)反馈机制, 让使用和操作更轻松、精确。这3个特点构成了巡航控制系统™, 使临床医师可轻松控制局面, 确保手术绝对安全。

赛特力公司研发部门与口腔专家合作, 独家推出专利产品——Intralift上颌窦内提升套装, 利用水动力提升斯奈德膜, 可实现上颌窦提升和植入种植体同期进行, 大大缩短了治疗时间, 令患者更加安全、舒适。

在原有LC拔牙尖基础上, 又研制出了Extraction拔牙套装。拔牙尖可以用于拔除阻生齿, 还可以完成根尖剥离、牙半切及截根术等。纤细的拔牙尖结合超声技术, 能够轻松通过牙周膜间隙, 剥离牙周膜。工作尖规则线性运动, 避免了惯性碰撞, 降低了邻牙损伤的危险, 实现了快速微创治疗。

Piezotome™超声骨刀是进行预种植手术(骨切开术、上颌窦提升、拔牙)时的首选工具, 此外还可用于传统的超声治疗。只要接上超声手柄, 就可以使用超声领域的近80多个赛特力专业超声工作尖进行牙周病、牙髓病、洁牙及修复等治疗。Piezotome™超声骨刀——口腔外科手术成功和安全的保证。

更详尽的产品信息请咨询法国艾龙集团北京办事处(原法国赛特力-碧兰公司)。电话: 010-64657011/2/3/4; 电子邮件: beijing@cn.acteongroup.com; 网站: www.cn.acteongroup.com。

法国艾龙集团北京办事处