

[文章编号] 1000-1182(2008)04-0425-05

唾液腺黏液表皮样癌组织中 分化抑制因子-1和血小板反应蛋白-1的表达

杨森¹, 李安¹, 郭丽娟¹, 于涛¹, 龚仁国¹, 许瑞升¹, 高庆红², 宣鸣², 王昌美², 王晓毅²

(1.口腔疾病研究国家重点实验室, 四川大学; 2.四川大学华西口腔医院 头颈肿瘤外科, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的 探讨不同恶性程度的唾液腺黏液表皮样癌组织中分化抑制因子-1(Id-1)、血小板反应蛋白-1(TSP-1)的表达情况及相互关系。方法 以不同恶性程度的唾液腺黏液表皮样癌和正常唾液腺组织为材料, 采用免疫组化SP法检测正常唾液腺组织以及高分化、中分化和低分化黏液表皮样癌组织中Id-1、TSP-1基因的表达情况。结果 Id-1和TSP-1在正常唾液腺中的阳性表达率明显低于在黏液表皮样癌组织中的阳性表达率(P 值分别为0.000和0.013)。在中分化和低分化黏液表皮样癌组织中Id-1的蛋白表达率明显高于高分化黏液表皮样癌(P 值分别为0.001和0.002), 而Id-1在中分化和低分化黏液表皮样癌组织中的蛋白表达率差异无统计学意义($P>0.05$)。在低分化黏液表皮样癌组织中TSP-1的蛋白表达率明显低于高分化黏液表皮样癌($P=0.014$), 而TSP-1在中分化和低分化黏液表皮样癌组织中的蛋白表达率差异无统计学意义($P>0.05$), 在中分化和高分化黏液表皮样癌组织中的蛋白表达率差异无统计学意义($P>0.05$)。TSP-1的表达与Id-1呈负相关($r=-0.394$, $P=0.002$)。结论 TSP-1的表达可能抑制黏液表皮样癌的发生, 而Id-1的表达则可能促进黏液表皮样癌的发生, 二者之间呈负相关。

[关键词] 黏液表皮样癌; 血小板反应蛋白-1; 分化抑制因子-1

[中图分类号] R739.87 **[文献标识码]** A

The expression of inhibitor-1 of DNA binding/differentiation-1 and thrombospondin-1 in mucoepidermoid carcinoma of different malignant degree YANG Sen¹, LI An¹, GUO Li-juan¹, YU Tao¹, GONG Ren-guo¹, XU Rui-sheng¹, GAO Qing-hong², XUAN Ming², WANG Chang-mei², WANG Xiao-yi². (1. State Key Laboratory of Oral Diseases, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Head and Neck Tumor Surgery, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] Objective To study the expression of inhibitor-1 of DNA binding/differentiation-1(Id-1) and thrombospondin-1(TSP-1) genes in mucoepidermoid carcinoma of different malignant degree and analyze the relationship between them. Methods Using immunohistochemistry(IHC) staining technique, TSP-1 and Id-1 proteins in the mucoepidermoid carcinoma of different malignant degree, including well-differentiated, moderately differentiated and poorly differentiated mucoepidermoid carcinoma, and normal salivary gland tissues were detected. Results The positive rate of Id-1 and TSP-1 in normal salivary glands were apparently lower than that in malignant mucoepidermoid carcinoma($P=0.000$, $P=0.013$). The positive rate of Id-1 in moderately and poorly differentiated mucoepidermoid carcinoma was higher than that of the well-differentiated($P=0.001$, $P=0.002$). However, the positive expression of Id-1 showed no relationship between the moderately and poorly differentiated mucoepidermoid carcinoma($P>0.05$). The positive rate of TSP-1 in poorly differentiated mucoepidermoid carcinoma was less than that of the well-differentiated($P=0.014$). The positive expression of TSP-1 showed no relationship between the moderately and poorly differentiated mucoepidermoid carcinoma($P>0.05$), and the positive expression of it also showed no relationship between the moderately and well differentiated mucoepidermoid carcinoma($P>0.05$). The expression of Id-1 and TSP-1 showed negative correlation($r=-0.394$, $P=0.002$). Conclusion The expression of TSP-1 may inhibit the development of the mucoepidermoid carcinoma, contrarily, the expression of Id-1 may prompt the development of the mucoepidermoid carcinoma. The expression of Id-1 and TSP-1 has negative correlation.

[收稿日期] 2007-12-31; [修回日期] 2008-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(0040305401042)

[作者简介] 杨森(1980-), 男, 黑龙江人, 硕士

[通讯作者] 王晓毅, Tel: 028-85501428

[Key words] mucoepidermoid carcinoma; thrombospondin-1; inhibitor-1 of DNA binding/differentiation-1

黏液表皮样癌由黏液细胞、表皮样细胞和中间细胞所组成，是儿童和成人最常见的口腔颌面部原发性唾液腺恶性肿瘤^[1-3]。温玉明等^[4]在6 539例口腔颌面部恶性肿瘤临床病理分析中指出其发病构成比在唾液腺恶性肿瘤中占第一位。由于黏液表皮样癌各型侵袭特点的差异，治疗方案及预后各不相同。本研究参照WHO(2005)最新分类^[5]，按其细胞分化程度、生物学特点和黏液细胞所占的比例，将黏液表皮样癌分为高分化(低度恶性)、中分化(中度恶性)和低分化(高度恶性)型。本研究旨在通过比较高分化、中分化和低分化黏液表皮样癌组织中分化抑制因子-1(inhibitor-1 of DNA binding/differentiation-1, Id-1)和血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)的表达程度，探讨它们在不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中的作用及相互关系。

1 材料和方法

1.1 病例资料

本研究所选的60例黏液表皮样癌组织均取自四川大学华西口腔医院1997—2006年手术切除标本，纳入条件为：1)术前检查未发现远处转移；2)术前未行抗肿瘤治疗；3)行唾液腺及肿瘤手术切除，且手术成功；4)术后包埋蜡块的HE染色切片分别由2名中级以上病理医师独立阅片，证实为黏液表皮样癌，并按WHO(2005)最新肿瘤分类标准^[5]，区分高、中、低分化3型；5)术后未行抗肿瘤辅助治疗；6)肿瘤原发灶蜡块保存完好。符合入选条件的60例患者中，男35例，女25例，年龄为27~73岁，平均年龄为45岁；其中高分化组22例(30~60岁)，中分化组20例(27~61岁)，低分化组18例(46~73岁)。取20例正常唾液腺作为对照组，均来自经组织病理学证实无颈部淋巴转移的颈清扫腮腺下极，并经病理证实为正常的腮腺组织。

1.2 方法

采用免疫组化SP法对浓缩型兔抗多克隆抗人Id-1

抗体(C-20, Santa Cruz公司, 美国)和浓缩型鼠抗人TSP-1单克隆抗体(Neomarkers公司, 美国)进行检测，依照试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)说明书进行，Id-1和TSP-1工作浓度分别为1 80和1 100。切片厚度为3~4 μm，Id-1和TSP-1抗原均采用高压抗原修复。以PBS代替一抗作空白对照，以公司提供阳性切片作阳性对照。

1.3 结果判断

以细胞浆有棕黄色颗粒沉着，偶尔可在细胞核中有棕黄色颗粒沉着为Id-1阳性细胞。选择无折叠，无边缘效应的典型部位，在高倍镜下(×400)随机选取5个视野，每个视野计数200个细胞，并记录阳性细胞数，计算其平均百分率。未见阳性细胞为阴性(-)；阳性细胞数占肿瘤细胞数的10%以下为弱阳性(+)；阳性细胞数占肿瘤细胞数的10%~50%为阳性(++)；阳性细胞数占肿瘤细胞数的50%以上为强阳性(+++)。

以细胞浆染成棕黄色的肿瘤细胞为TSP-1阳性细胞。阳性与阴性的划分标准同Id-1。为了便于判断不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中TSP-1、Id-1的表达情况，将TSP-1、Id-1阴性和弱阳性者定义为阴性组，将阳性和强阳性者定义为阳性组。

1.4 统计学处理

采用SPSS 11.5统计学软件包进行统计。计数资料比较采用秩和检验，相关性分析用Spearman等级相关分析。P<0.05为有统计学意义的判断标准。

2 结果

2.1 正常唾液腺中Id-1和TSP-1的表达情况

Id-1与TSP-1在正常唾液腺和黏液表皮样癌中的表达情况见表1。Id-1和TSP-1在正常唾液腺组织的腺泡细胞中都基本不着色，但在部分导管细胞中有弱阳性染色，Id-1和TSP-1在正常唾液腺中的阳性表达率均为5.00%，明显低于在黏液表皮样癌组织中的阳性表达率(P值分别为0.000和0.013)。

表 1 Id-1与TSP-1在正常唾液腺和黏液表皮样癌中的表达情况

Tab 1 Expression of Id-1 and TSP-1 in normal salivary gland tissues and mucoepidermoid carcinoma

组织类型	例数	Id-1的表达水平				TSP-1的表达水平				阳性细胞表达率(%)	
		-	+	++	+++	-	+	++	+++	Id-1	TSP-1
正常涎腺	20	10	9	1	0	8	11	1	0	5.00	5.00
黏液表皮样癌	60	16	11	20	13	21	19	15	5	55.00	33.33

2.2 不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中Id-1的表达情况

高、中、低分化的黏液表皮样癌组织中Id-1的表达情况见表2和图1。在中分化(15/20)和低分化

(13/18)黏液表皮样癌组织中Id-1的蛋白表达率明显高于高分化(5/22)黏液表皮样癌(P值分别为0.001和0.002)，而Id-1在中分化和低分化黏液表皮样癌组织中的蛋白表达率差异无统计学意义(P>0.05)。

表 2 不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中Id- 1的表达情况

Tab 2 Expression of Id- 1 in mucoepidermoid carcinoma in different grades of differentiation

分型	例数	Id- 1				阳性细胞表达率(%)
		-	+	++	+++	
高分化	22	10	7	3	2	22.73
中分化	20	1	4	7	8	75.00
低分化	18	5	0	10	3	72.22
合计	60	16	11	20	13	55.00

2.3 不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中TSP- 1的表达情况

高、中、低分化的黏液表皮样癌组织中TSP- 1的表达情况见表3和图2。低分化(3/18)黏液表皮样癌组织中TSP- 1的蛋白表达率明显低于高分化(12/22)黏液表皮样癌($P=0.014$), 而TSP- 1在中分化(5/20)和低分化(3/18)黏液表皮样癌组织中的蛋白表达率差异无统计学意义($P>0.05$); 其中在中分化(5/20)和

高分化(12/22)黏液表皮样癌组织中的蛋白表达率差异也无统计学意义($P>0.05$)。

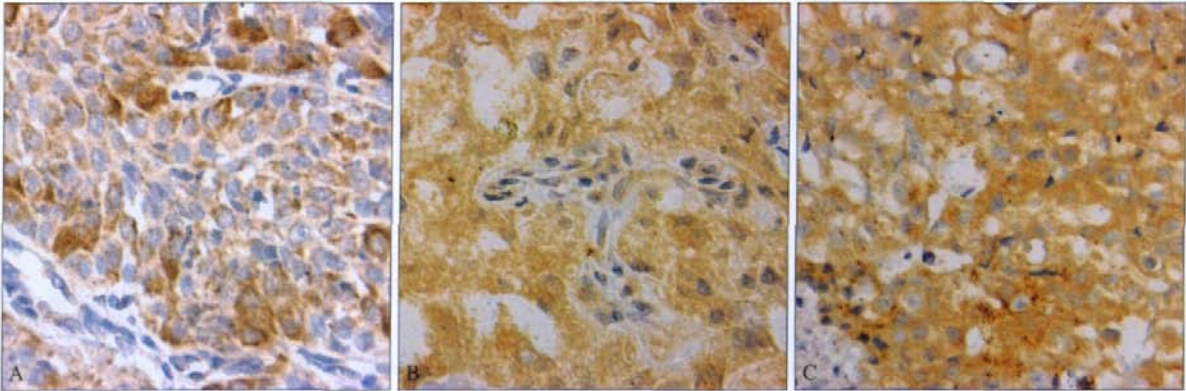
表 3 不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中TSP- 1的表达情况

Tab 3 Expression of TSP- 1 in mucoepidermoid carcinoma in different grades of differentiation

分型	例数	TSP- 1				阳性细胞表达率(%)
		-	+	++	+++	
高分化	22	6	4	7	5	54.55
中分化	20	9	6	5	0	25.00
低分化	18	6	9	3	0	16.67
合计	60	21	19	15	5	33.33

2.4 相关性分析

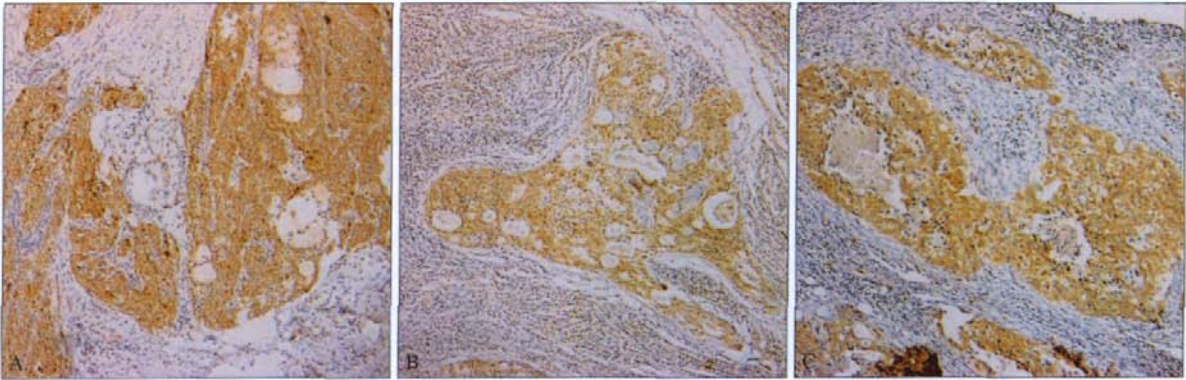
用Spearman等级相关分析法对不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中Id- 1、TSP- 1表达进行相关性分析, 结果发现不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中Id- 1、TSP- 1的表达呈负相关($r=-0.394$, $P=0.002$)。



A: 高分化; B: 中分化; C: 低分化

图 1 不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中Id-1的表达情况 SP ×400

Fig 1 Expression of Id-1 in mucoepidermoid carcinoma in different grades of differentiation SP ×400



A: 高分化; B: 中分化; C: 低分化

图 2 不同恶性程度的黏液表皮样癌组织中TSP-1的表达情况 SP ×100

Fig 2 Expression of TSP-1 in mucoepidermoid carcinoma in different grades of differentiation SP ×100

3 讨论

Id蛋白即分化抑制因子或DNA连接抑制因子,

属于螺旋-环-螺旋(helix-loop-helix protein, HLH)蛋白质超家族, 相对分子质量为13 000~20 000, 它是一组缺乏碱性DNA连接结构域的HLH因子。bHLH

蛋白二聚体的形成是DNA与“E盒”(CANNTG)或“N盒”(CACNAG)识别序列结合的必要条件^[6], Id蛋白通过与bHLH转录因子形成异型二聚体, 干扰其与DNA的结合, 阻断其对下游分子的转录激活作用, 抑制基因的表达^[7-8], 从而抑制细胞的正常分化, 促进细胞增殖。Id蛋白由Benezra等^[9]发现, Id-1是人类迄今为止发现的4个Id蛋白家族成员(即Id-1、Id-2、Id-3和Id-4)之一。以往的研究发现Id-1在上皮来源的肿瘤中呈高表达, 它通过抑制细胞分化、推进细胞周期进程、诱导细胞增殖、抑制衰老、诱导侵袭、参与肿瘤性血管新生而介导肿瘤的发生和发展^[10-15]。在乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、宫颈癌的发生发展过程中都发挥着重要的作用。Langlands等^[16]报道分化较好的鳞状细胞癌切片缺乏Id免疫反应性, 而分化较差的恶性肿瘤中Id-1和Id-3都呈高表达, Id蛋白水平也直接与肿瘤转移及较差的预后有关。本研究显示了Id-1在不同病理分级的黏液表皮样癌中的表达情况, 中分化(15/20, 75.00%)和低分化(13/18, 72.22%)黏液表皮样癌组织中Id-1的蛋白表达率明显高于高分化(5/22, 22.73%)黏液表皮样癌, 提示中分化和低分化黏液表皮样癌可能具有更强的细胞增殖能力, 这与其具有更高的恶性程度和更差的预后相符合, 同时说明Id-1表达水平的升高可能打破了正常细胞内癌基因与抑癌基因相互制约的平衡关系, 进而激活某条信号传导通路推进细胞周期进程、抑制细胞分化、促进细胞增殖, 从而诱导正常细胞向肿瘤细胞转化; 随着Id-1表达水平不断升高, 癌基因表达活性不断增强, 促使癌变肿瘤细胞的增殖、黏附、迁移能力不断提高, 导致肿瘤细胞向周围组织侵袭, 增加通过淋巴管道和血道向周围淋巴结和远处器官转移的机会。

TSP-1又称凝血酶应答蛋白, 是最强的肿瘤血管生成负性调节分子^[17]。TSP-1大量存在于血小板颗粒及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中。目前已发现有许多种类的正常细胞可合成、分泌TSP-1, 其中包括成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞等, TSP-1与细胞表面的受体相互作用而发挥其多种生理功能^[18]。应用免疫组化技术的研究发现一些培养的人肿瘤细胞系(如鳞状细胞癌、黑色素瘤、骨肉瘤、乳腺癌等)也可合成TSP-1^[19-21], 近年来, 研究发现TSP-1在抑制肿瘤细胞的黏附、迁移等生物学行为和抑制肿瘤的新生血管形成中发挥重要作用^[22-23]。本研究发现TSP-1在低分化(3/18, 16.67%)和中分化(5/20, 25.00%)黏液表皮样癌组织中的表达比较接近, 表达阳性率差异无统计学意义($P>0.05$); 在中分化(5/20, 25.00%)

黏液表皮样癌组织中的阳性表达率低于高分化(12/22, 54.55%)中的表达, 但阳性表达率差异无统计学意义($P>0.05$); 而TSP-1在低分化(3/18, 16.67%)黏液表皮样癌组织中的阳性表达率明显低于高分化(12/22, 54.55%)黏液表皮样癌, 其差异具有统计学意义($P=0.014$)。这提示随着黏液表皮样癌分化程度的降低, TSP-1的表达有减低的趋势, 在低分化和中分化、中分化和高分化黏液表皮样癌组织中的表达有差别, 但差异无统计学意义, 这可能与样本量较小有关。

经秩和检验及相关性分析, Id-1在黏液表皮样癌中的表达与TSP-1呈负相关($r=-0.394$, $P=0.002$)。Lyden等^[19]研究发现Id-1通过对TSP-1的转录抑制而促进肿瘤血管的生成, 从而证明了TSP-1与Id-1在黏液表皮样癌中的表达呈负相关的可能性。可见二者在完成各自复杂功能的信号传导通路上有相互交叉的地方, 这种交叉使它们在复杂微妙的细胞增殖调控网络中相互影响, 共同完成某些细胞的生命活动。Id-1在黏液表皮样癌中的高表达率使人们可以考虑将其作为黏液表皮样癌恶性程度的一种鉴别抗体的可能性, 与其他鉴别抗体的检测结合使用, 从而进一步提高低分化黏液表皮样癌诊断的正确率。而明确TSP-1和Id-1在细胞调控网络中的各自位置, 也是下一步有价值的研究方向。

[参考文献]

- [1] Lopes MA, Kowalski LP, da Cunha Santos G, et al. A clinico-pathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours[J]. J Oral Pathol Med, 1999, 28(6): 264-267.
- [2] Vargas PA, Gerhard R, Araújo Filho VJ, et al. Salivary gland tumors in a Brazilian population: A retrospective study of 124 cases[J]. Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo, 2002, 57(6): 271-276.
- [3] Waldron CA, el-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: A demographic and histologic study of 426 cases[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1988, 66(3): 323-333.
- [4] 温玉明, 代晓明, 王昌美, 等. 口腔颌面部恶性肿瘤6 539例临床病理分析[J]. 华西口腔医学杂志, 2001, 19(5): 296-299.
WEN Yu-ming, DAI Xiao-ming, WANG Chang-mei, et al. A retrospective clinical study of 6 539 cases of malignant oral-maxillofacial tumors[J]. West China J Stomatol, 2001, 19(5): 296-299.
- [5] Barnes L, Eveson JW, Reichart P, et al. Pathology and genetics of head and neck tumors[M]. Lyon: IARC Press, 2005: 219-220.
- [6] Norton JD. ID helix-loop-helix proteins in cell growth, differentiation and tumorigenesis[J]. J Cell Sci, 2000, 113(Pt 22): 3897-3905.
- [7] Perk J, Iavarone A, Benezra R. Id family of helix-loop-helix proteins in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(8): 603-614.
- [8] Schindl M, Schoppmann SF, Strübel T, et al. Level of Id 1 pro

- tein expression correlates with poor differentiation, enhanced malignant potential, and more aggressive clinical behavior of epithelial ovarian tumors[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(2):779-785.
- [9] Beneza R, Davis RL, Lockshon D, et al. The protein Id-1: A negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins[J]. Cell, 1990, 61(1):49-59.
- [10] Ouyang XS, Wang X, Lee DT, et al. Over expression of Id-1 in prostate cancer[J]. J Urol, 2002, 167(6):2598-2602.
- [11] Coppe JP, Itahana Y, Moore DH, et al. Id-1 and Id-2 proteins as molecular markers for human prostate cancer progression[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(6):2044-2051.
- [12] Desprez PY, Hara E, Bissell MJ, et al. Suppression of mammary epithelial cell differentiation by the helix-loop-helix protein Id-1[J]. Mol Cell Biol, 1995, 15(6):3398-3404.
- [13] Desprez PY, Lin CQ, Thomasset N, et al. A novel pathway for mammary epithelial cell invasion induced by the helix-loop-helix protein Id-1[J]. Mol Cell Biol, 1998, 18(8):4577-4588.
- [14] Fong S, Itahana Y, Sumida T, et al. Id1 as a molecular target in therapy for breast cancer cell invasion and metastasis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(23):13543-13548.
- [15] Lyden D, Young AZ, Zagzag D, et al. Id1 and Id3 are required for neurogenesis, angiogenesis and vascularization of tumour xenografts[J]. Nature, 1999, 401(6754):670-677.
- [16] Langlands K, Down GA, Kealey T. Id proteins are dynamically expressed in normal epidermis and dysregulated in squamous cell carcinoma[J]. Cancer Res, 2000, 60(21):5929-5933.
- [17] 郑丰平, 袁世珍, 冯智英, 等. TSP、VEGF与大肠癌血管生成、转移关系的研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2000, 15(6):394-397.
- ZHENG Feng-ping, YUAN Shi-zhen, FENG Zhi-ying, et al. Study on relationship between TSP, VEGF and neovascularization and metastasis of carcinoma of large intestine[J]. J Pract Oncology, 2000, 15(6):394-397.
- [18] Sargiannidou I, Qiu C, Tuszynski GP. Mechanisms of thrombospondin-1-mediated metastasis and angiogenesis[J]. Semin Thromb Hemost, 2004, 30(1):127-136.
- [19] Bornstein P. Thrombospondins: Structure and regulation of expression[J]. FASEB J, 1992, 6(14):3290-3299.
- [20] Qian X, Tuszynski GP. Expression of thrombospondin-1 in cancer: A role in tumor progression[J]. Proceedings Society Experimental Biology Medicine, 1996, 212(3):199-207.
- [21] Sargiannidou I, Zhou J, Tuszynski GP. The role of thrombospondin-1 in tumor progression[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2001, 226(8):726-733.
- [22] 黄生福, 杨竹林, 苗雄鹰, 等. 胰腺癌组织中IL-8 mRNA、TSP-1 mRNA表达及与微血管计数的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2004, 14(12):83-85.
- HUANG Sheng-fu, YANG Zhu-lin, MIAO Xiong-ying, et al. Study on expressions of IL-8 mRNA, TSP-1 mRNA and their relationship with microvessel counts in pancreatic carcinoma tissues[J]. Chin J Modern Med, 2004, 14(12):83-85.
- [23] Albo D, Shinohara T, Tuszynski GP. Up-regulation of matrix metalloproteinase 9 by thrombospondin 1 in gastric cancer[J]. J Surg Res, 2002, 108(1):51-60.
- (本文编辑 王 晴)

(上接第424页)

- [4] Auricchio A, Hildinger M, O'Connor E, et al. Isolation of highly infectious and pure adeno-associated virus type 2 vectors with a single-step gravity-flow column[J]. Hum Gene Ther, 2001, 12(1):71-76.
- [5] Proussaefs P, Lozada J. Use of titanium mesh for staged localized alveolar ridge augmentation: Clinical and histologic-histomorphometric evaluation[J]. J Oral Implantol, 2006, 32(5):237-247.
- [6] Fang J, Zhu YY, Smiley E, et al. Stimulation of new bone formation by direct transfer of osteogenic plasmid genes[J]. Proc Natl Acad Sci, 1996, 93(11):5753-5758.
- [7] 曹颖光, 王 戎, 宋 珂, 等. 转化生长因子-1基因治疗对种植体周围骨质疏松的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2007, 25(4):335-338.
- CAO Ying-guang, WANG Rong, SONG Ke, et al. Effects of transforming growth factor-1 gene therapy on bone rarefaction around endosseous implant[J]. West China J Stomatol, 2007, 25(4):335-338.
- [8] 王 戎, 曹颖光, 王华均, 等. TGF-1基因真核表达载体的构建及在BMCs中的表达[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2005, 14(2):217-221.
- WANG Rong, CAO Ying-guang, WANG Hua-jun, et al. Construction of eukaryotic vector carrying TGF-1 gene and its expression in bone mesenchymal stem cells[J]. Chinese J Histochemistry Cytochemistry, 2005, 14(2):217-221.
- [9] Dunn CA, Jin Q, Taba MJ, et al. BMP gene delivery for alveolar bone engineering at dental implant defects[J]. Mol Ther, 2005, 11(2):294-299.
- [10] Seisenberger G, Ried MU, Endress T, et al. Real-time single-molecule imaging of the infection pathway of an adeno-associated virus[J]. Science, 2001, 294(5548):1929-1932.
- [11] Schek RM, Hollister ST, Krebsbach PH. Delivery and protection of adenoviruses using biocompatible hydrogels for localized gene therapy[J]. Mol Ther, 2004, 9(1):130-138.
- [12] Ulrich-Vinther M. Gene therapy methods in bone and joint disorders. Evaluation of the adeno-associated virus vector in experimental models of articular cartilage disorders, periprosthetic osteolysis and bone healing[J]. Acta Orthop Suppl, 2007, 78(325):1-64.
- (本文编辑 汤亚玲)