

高糖培养人晶状体上皮细胞创伤后 Cyclin D1 的表达

陈晨^{1*}, 赵楠楠^{2*}, 符丽君¹, 朱振华¹, 阎冲¹, 祝家昌¹, 修皓¹

引用:陈晨,赵楠楠,符丽君,等.高糖培养人晶状体上皮细胞创伤后 Cyclin D1 的表达.国际眼科杂志 2020;20(10):1699-1703

基金项目:海南省国家级大学生创新创业训练计划(No.201811810021);海南医学院校级大学生创新创业训练计划(No.HYCX2018021)

作者单位:¹(571199)中国海南省海口市,海南医学院热带医学与检验医学院;²(570102)中国海南省海口市,海南医学院第一附属医院眼科

*:陈晨和赵楠楠对本文贡献一致。

作者简介:陈晨,毕业于海南医学院,本科;赵楠楠,毕业于兰州大学,硕士研究生,主治医师,研究方向:眼表疾病、视光学、眼外肌与弱视。

通讯作者:修皓,毕业于中南大学,硕士研究生,助理研究员,研究方向:基因表达调控.362058500@qq.com

收稿日期:2019-09-25 修回日期:2020-09-04

摘要

目的:观察高糖培养的人晶状体上皮细胞在创伤刺激后 Cyclin D1 的表达情况。

方法:采用 MTT 法观察不同浓度葡萄糖对体外培养的人晶状体上皮细胞(HLEB3)作用 24h 后细胞增殖活性的影响,确定最适葡萄糖作用浓度。将 HLEB3 细胞分为高糖预处理组(高糖培养基预处理 24h 后再更换高糖培养基培养)和非高糖预处理组(正常培养基培养 24h 后再更换高糖培养基培养),根据更换高糖培养基时是否进行划伤处理将细胞分为对照组和划伤组,分别采用 qRT-PCR 和 Western blot 法检测各组细胞创伤后不同时间点 Cyclin D1 mRNA 和蛋白的表达情况。

结果:一定浓度范围的葡萄糖能够增强细胞增殖活性,25.5mmol/L 葡萄糖处理时细胞活性最强。高糖预处理细胞 Cyclin D1 表达在一定时间范围内呈时间依赖性表达下调;非高糖预处理细胞 Cyclin D1 表达呈不规律性,在 12h 和 48h 处表达上调;划伤处理可在一定程度上刺激细胞 Cyclin D1 表达上调。

结论:葡萄糖对人晶状体上皮细胞活性及 Cyclin D1 表达的影响呈现不规律性,创伤处理可在一定程度上上调细胞 Cyclin D1 的表达。

关键词:人晶状体上皮细胞;高糖;Cyclin D1;创伤;糖尿病性白内障

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.10.07

Expression pattern research of Cyclin D1 in scored human lens epithelial cells cultured with high glucose

Chen Chen^{1*}, Nan-Nan Zhao^{2*}, Li-Jun Fu¹, Zhen-Hua Zhu¹, Chong Yan¹, Jia-Chang Zhu¹, Hao Xiu¹

Foundation items:National Innovation Training Program for College

Students (No.201811810021); Innovation Training Program for College Students of Hainan Medical University (No.HYCX2018021)

¹School of Tropical Medicine and Laboratory Medicine of Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan Province, China; ²The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, Hainan Province, China

Co-first authors: Chen Chen and Nan-Nan Zhao

Correspondence to: Hao Xiu. School of Tropical Medicine and Laboratory Medicine of Hainan Medical University, Haikou 571199, Hainan Province, China. 362058500@qq.com

Received:2019-09-25 Accepted:2020-09-04

Abstract

• AIM: To observe the expression pattern of Cyclin D1 in human lens epithelial cells (HLECs) after traumatic stimulation in high-glucose culture

• METHODS: The activity of HLECs was detected by MTT method after incubate with different concentration glucose for 24h *in vitro* to determine the optimal glucose concentration. qRT-PCR and Western blot were used to detect the high glucose pretreatment group and the non-high glucose pretreatment group. The expression of Cyclin D1 in HLECs at different time points after traumatic stimulation was detected.

• RESULTS: The viability of HLECs were increased when treatment with low concentration glucose, but the concentration should not exceed 25.5mmol/L, or it will inhibit the activity of HLECs; The result of high glucose pretreatment group reveal that the expression of Cyclin D1 is down-regulated in a time-dependent manner within a certain time range. While the expression of Cyclin D1 was irregular in the non-pretreatment group, it was increased at the time point of 12h and 48h. The score treatment can up-regulate the expression of Cyclin D1 in HLECs in a certain degree.

• CONCLUSION: The effects of glucose on HLECs activity and Cyclin D1 expression are irregular. Trauma treatment can stimulate the expression of Cyclin D1 in HLECs to some extent.

• KEYWORDS: human lens epithelial cells; high concentration glucose; Cyclin D1; trauma; diabetic cataract

Citation: Chen C, Zhao NN, Fu LJ, *et al.* Expression pattern research of Cyclin D1 in scored human lens epithelial cells cultured with high glucose. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(10):1699-1703

0 引言

糖尿病性白内障(diabetic cataract)是糖尿病常见的并发症,可导致患者视力障碍。目前我国是全球糖尿病人

数最多的国家,2017年糖尿病人数为1.14亿,预计到2045年将达到约1.5亿^[1]。晶状体上皮细胞的凋亡是除先天性白内障以外的所有类型白内障发生的共同细胞学基础^[2]。晶状体上皮细胞是晶状体内代谢最活跃的部分,该细胞呈单层排列,为晶状体的生长、分化和损伤修复等提供基础物质及代谢能量。一旦正常生理功能被破坏,晶状体纤维排列紊乱,晶状体则出现混浊^[3]。糖尿病性白内障的发生与晶状体上皮细胞的凋亡密切相关,研究表明40mmol/L葡萄糖能够显著上调晶状体上皮细胞的凋亡^[4],其中细胞周期蛋白D1(Cyclin D1)的表达可影响细胞凋亡。目前认为,在细胞周期进程中,Cyclin D1是G1期细胞周期素,其含量受生长因子等因素的调控,呈周期性变化^[5]。本研究在体外不同浓度的高糖条件下培养人晶状体上皮细胞,探究其在创伤后Cyclin D1的表达,揭示Cyclin D1与糖尿病性白内障之间可能存在的关系,为今后研究奠定基础。

1 材料和方法

1.1 材料 实验细胞:人晶状体上皮细胞(HLEB3)购自北纳创联生物技术研究院。主要试剂:DMEM培养基购自Hyclone公司;胎牛血清、胰蛋白酶购自Gibco公司;二甲基亚砜(DMSO)购自Sigma公司;细胞总RNA及总蛋白提取试剂盒购自Magen公司;四甲基偶氮唑(MTT)、逆转录试剂盒、青霉素/链霉素、荧光定量PCR试剂盒、蛋白Marker购自Fermentas公司;特异性引物由天一辉远生物科技有限公司合成;兔源Cyclin D1一抗、山羊抗兔二抗购自Abcam公司;超敏ECL化学发光试剂盒、SDS-PAGE上样缓冲液购自于Biosharp公司;BCA法蛋白定量测定试剂盒购自上海碧云天生物科技有限公司。主要仪器设备:荧光定量PCR仪[(FQD-48A(A4),杭州博日科技有限公司];微量分光光度计(N50 Touch,德国Implen);凝胶成像仪(ChemiDoc XRS,BioRad);双稳时电泳仪(DYY-8C,北京六一仪器厂);A2生物安全柜(SG403A-HE,美国BAKER公司);连续波长酶标仪(Epoch,美国Biotek公司)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 HLEB3细胞复苏后培养于含10%胎牛血清的DMEM培养液中,放入37℃,5%CO₂的培养箱中培养,定时观察细胞的生长情况,48h换液1次,当细胞生长接近90%融合时,按1:3比例传代,取处于对数生长期的细胞用于实验。

1.2.2 MTT法检测细胞增殖活力 将处于对数生长期的HLEB3细胞按1×10³个/孔密度接种于96孔板,于37℃,5%CO₂培养箱中培养24h。待细胞长满后,更换为含有不同终浓度葡萄糖[5.5(对照组)、10.5、15.5、25.5、30.5mmol/L]的培养液,并设空白调零孔,每组设5个复孔,继续培养24h后,在各孔中加入MTT(5mg/mL)10μL,继续培养4~6h。弃去上清液,加入DMSO溶液150μL,低速振荡10min,于全自动酶标仪570nm处读取吸光度值,记录每组调零后的吸光度值,根据每组的平均吸光度值评估细胞在不同葡萄糖浓度下的增殖活力。

1.2.3 高糖预处理条件下细胞创伤刺激后Cyclin D1表达情况 根据细胞增殖活力的测定结果,本研究最终选用25.5mmol/L葡萄糖浓度作为高糖模型的处理浓度。将处于对数生长期的HLEB3细胞接种于10个培养皿中培养24h,第2d换用含25.5mmol/L葡萄糖的培养基预处理细

胞至细胞长满(1~3d)(高糖预处理组),预处理后的细胞分为划伤组(进行划伤处理)和对照组(不进行划伤处理),分别于划伤后0、12、24、48、72h收集细胞并提取细胞总RNA和总蛋白。

1.2.4 非高糖预处理条件下细胞创伤刺激后Cyclin D1表达情况 将处于对数生长期的HLEB3细胞接种于10个培养皿中培养24h,第2d继续用DMEM培养基培养至细胞长满(1~3d)(非高糖预处理组),换用含25.5mmol/L葡萄糖的培养基,同时将细胞分为划伤组(进行划伤处理)和对照组(不进行划伤处理),分别于划伤后0、12、24、48、72h收集细胞并提取细胞总RNA和总蛋白。

1.2.5 qRT-PCR法检测Cyclin D1 mRNA的表达 胰蛋白酶消化细胞后按照试剂说明书提取总RNA,进行cDNA逆转录。将所得cDNA浓度稀释至250ng/μL后进行荧光定量PCR。引物序列:Cyclin D1引物F:CTCGGTGCTACTTCAAATGT,R:TCCTCGCACTTCTGTTCT,该引物来自于NCBI比对结果(NM_053056.2);β-actin引物F:ACCCTGAAGTACCCCATCGAG,R:ACATGATCTGGGTCATCTTCTCG,该引物来自于参考文献^[6]。反应体系为25μL:2×SYBGreen Master Mix 12.5μL,正反向引物各1μL,cDNA 1μL,ddH₂O补齐至25μL。反应程序采用三步法进行扩增:50℃ 2min,95℃ 15s,58℃ 15s,72℃ 15s,40个循环,每次实验均设3个重复,每个时间点均设3次实验重复以避免偶然因素影响,采用2^{-ΔΔCt}方法计算相对表达量。

1.2.6 Western blot法分析Cyclin D1蛋白表达情况 胰蛋白酶消化细胞后按照试剂说明书逐步操作提取总蛋白,采用BCA法测定总蛋白浓度,于-80℃保存。将提取总蛋白进行SDS-PAGE凝胶电泳,转膜至PVDF膜上,5%脱脂奶粉室温封闭1~2h,加入兔抗人Cyclin D1一抗(1:10000),4℃孵育过夜,PBST冲洗3次后加入山羊抗兔二抗(1:10000),室温轻微震荡孵育2h,PBST冲洗3次,黑暗条件下加入ECL反应5~15min,在BioRad化学发光凝胶成像系统曝光1~15min,以β-actin为内参。

统计学分析:本研究采用SPSS 25.0统计分析软件进行数据分析。计量资料均采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同时间两组之间的差异性采用重复测量数据的方差分析,各时间点两组间比较采用独立样本t检验,组内不同时间点的比较采用LSD-t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度葡萄糖对细胞增殖活力的影响 MTT检测结果显示,一定浓度的葡萄糖会使HLEB3细胞增殖活力增强,其中25.5mmol/L葡萄糖处理HLEB3细胞24h时细胞的增殖活力出现最大值,浓度超过25.5mmol/L葡萄糖处理HLEB3细胞24h细胞的增殖活力下降,故后续实验选择25.5mmol/L葡萄糖培养细胞(图1)。

2.2 高糖预处理细胞创伤刺激后形态变化 倒置显微镜下观察高糖预处理组和非高糖预处理组细胞在划伤刺激条件下不同时间点的形态变化(图2),结果显示,划伤后0h,划伤处两组细胞形态无明显差别,均呈均匀单层贴壁生长,形态规则,划伤处边缘细胞有少量细胞呈漂浮状,划痕中间无细胞生长。划伤后12、24h,两组细胞形态并无多大差别,划伤处边缘的细胞已经重新贴壁,并开始向外

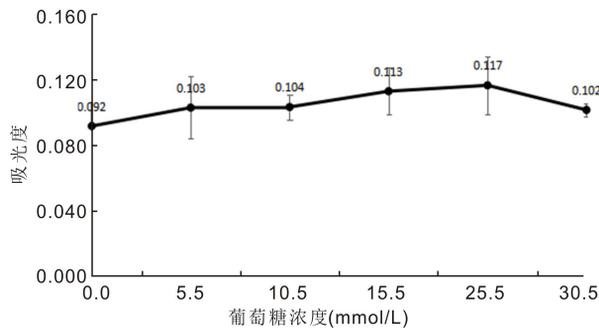


图1 不同浓度葡萄糖对晶状体上皮细胞增殖活力的影响。

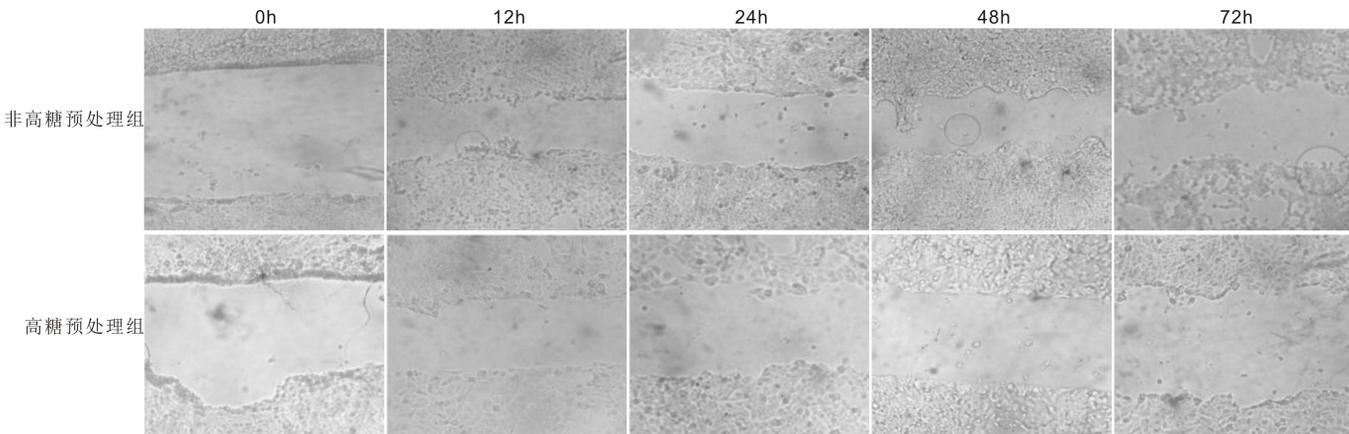


图2 倒置显微镜下观察划伤处理不同时间细胞形态变化(×100)。

表1 高糖预处理组细胞 Cyclin D1 mRNA 表达情况

组别	0h	12h	24h	48h	72h
对照组	1.00±0.269	0.54±0.191 ^a	0.44±0.065 ^b	0.22±0.025 ^b	0.66±0.068
划伤组	1.00±0.101	0.89±0.194	1.11±0.084	0.30±0.085 ^b	1.49±0.009 ^b

注:^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 同组 0h。

生长,划伤处由不平整逐渐趋于平滑,但高糖预处理组细胞数量明显少于非高糖预处理组。随着时间延长,划伤处产生细胞凸起,划痕间距明显缩小。划伤后 48h,两组细胞形态有明显差异,非高糖预处理组细胞生长速度明显快于高糖预处理组,细胞数量和细胞凸起明显较多,且划痕间距明显小。划伤后 72h,两组细胞形态差异没有划伤 48h 时明显,但较其他观察时间点划伤边缘处不再平整,细胞凸起要多。总体而言,高糖预处理对 HLEB3 细胞的生长具有抑制性,特别是在划伤刺激后 48h。

2.3 高糖预处理组细胞 Cyclin D1 表达情况 对高糖预处理组 qRT-PCR 数据进行分析,结果显示,对照组和划伤组细胞 Cyclin D1 mRNA 表达水平差异具有统计学意义 ($F_{组间} = 59.073, P_{组间} < 0.001; F_{时间} = 35.349, P_{时间} < 0.001; F_{交互} = 11.162, P_{交互} < 0.001$)。划伤 24、72h 时,两组细胞 Cyclin D1 mRNA 表达水平差异均有统计学意义 ($t = -10.775, -21.266$, 均 $P < 0.01$)。与划伤 0h 时比较,对照组划伤后 12、24、48h 时细胞 Cyclin D1 mRNA 表达水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);划伤组划伤后 48、72h 时细胞 Cyclin D1 mRNA 表达水平差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 1,图 3。综上,高糖预处理 HLEB3 细胞后,随着时间的延长,细胞 Cyclin D1 mRNA 的表达水平总体呈下降趋势,而划伤处理后 24、72h 其表达水平明显上调。Western blot 检测结果显示,高糖预处理能够明显抑制 Cyclin D1 蛋白的表达,而划伤刺激在一定程度上可上调

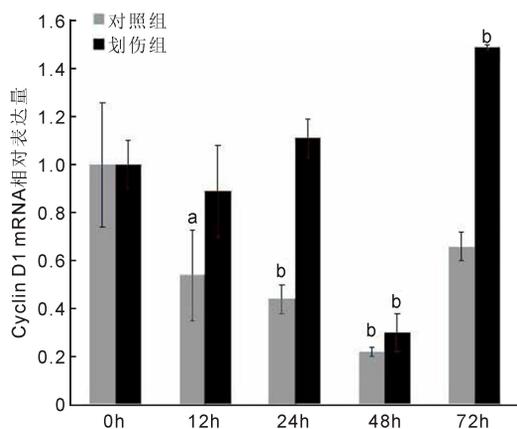


图3 高糖预处理组细胞 Cyclin D1 mRNA 表达情况 ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 同组 0h。

Cyclin D1 蛋白的表达水平(图 4),与 qRT-PCR 检测结果基本一致,表明高浓度葡萄糖长时间作用能够抑制人晶状体上皮细胞 Cyclin D1 的表达水平,而划伤处理能够上调 Cyclin D1 的表达。

2.4 非高糖预处理组细胞 Cyclin D1 表达情况 对非高糖预处理组 qRT-PCR 数据进行分析,结果显示,对照组和划伤组细胞 Cyclin D1 mRNA 表达水平差异具有统计学意义 ($F_{组间} = 18.707, P_{组间} < 0.012; F_{时间} = 108.193, P_{时间} < 0.001; F_{交互} = 16.097, P_{交互} < 0.001$)。划伤 48h 时,两组细

表2 非高糖预处理组细胞 Cyclin D1 mRNA 表达情况

组别	0h	12h	24h	48h	72h
对照组	1.00±0.211	2.76±0.384 ^b	1.13±0.329	3.34±0.536 ^b	1.20±0.109
划伤组	1.00±0.219	3.71±0.899 ^b	1.18±0.285	6.34±0.358 ^b	1.08±0.344

注:^b $P < 0.01$ vs 同组 0h。

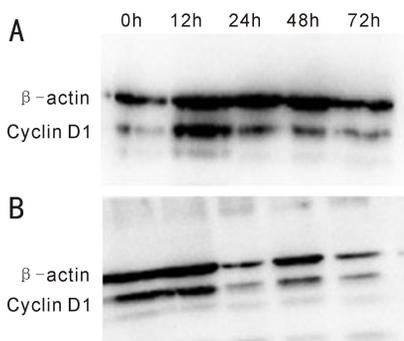


图4 Western blot 检测高糖预处理组细胞 Cyclin D1 蛋白表达 A: 对照组; B: 划伤组。

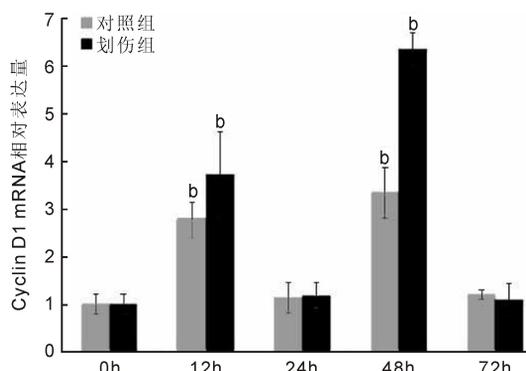


图5 非高糖预处理组细胞 Cyclin D1 mRNA 表达情况 ^b $P < 0.01$ vs 同组 0h。

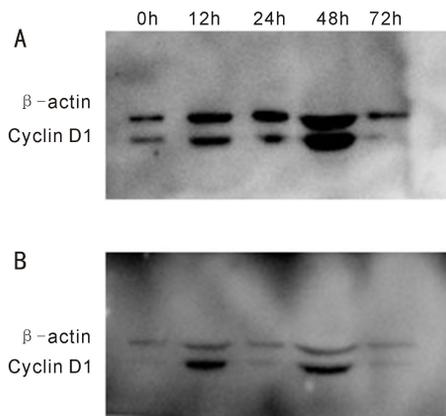


图6 Western blot 检测非高糖预处理组细胞 Cyclin D1 蛋白表达 A: 对照组; B: 划伤组。

胞 Cyclin D1 mRNA 表达水平差异有统计学意义 ($t = -8.097, P < 0.001$)。两组划伤后 12、48h 时细胞 Cyclin D1 mRNA 表达水平分别与划伤 0h 时比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2, 图 5。综上, 未经高糖预处理的 HLEB3 细胞在进行高糖处理后, 随着时间的延长, 细胞 Cyclin D1 mRNA 表达水平呈现出规律性, 在高糖处理 12、48h 时其表达水平明显上调, 而划伤处理后, 细胞 Cyclin D1 的表达总体无明显变化, 但划伤 48h 时其表达水平明显上调。Western blot 检测结果 (图 6) 与 qRT-PCR 检测结果基本一致, 表明人晶状体上皮细胞处于高糖环境

下的最初一段时间, 细胞对 Cyclin D1 的表达具有一定的自我调控能力, 能够通过调控 Cyclin D1 的表达从而弥补由于高糖环境导致的细胞数量减少, 而划伤处理能够上调 Cyclin D1 的表达。

3 讨论

糖尿病性白内障已成为众多糖尿病眼病并发症中位居第二的并发症^[7]。糖尿病性白内障的发病机制有很多, 如渗透压改变、晶状体蛋白氧化^[8]、晶状体上皮细胞线粒体自噬^[9-11]、晶状体细胞周期变化等。有研究表明, 高浓度葡萄糖处理晶状体上皮细胞, 可以诱导细胞进入细胞分裂, 但随着处理时间的延长高浓度葡萄糖对细胞分裂可产生负面影响, 从而阻止细胞继续进行有丝分裂^[12]。本研究中, MTT 检测结果显示, 一定浓度的葡萄糖会使晶状体上皮细胞增殖活力增强, 且葡萄糖浓度为 25.5mmol/L 时细胞增殖活力最大, 超过该浓度细胞增殖活力下降, 本研究结果与赵婷婷等^[13]研究结果相符。糖尿病患者往往是在患糖尿病多年后才出现糖尿病性白内障, 而以往研究在研究高糖对晶状体上皮细胞影响时并未采用高浓度葡萄糖预处理晶状体上皮细胞来模拟糖尿病患者长期患病导致白内障这一情况。故本研究设置 25.5mmol/L 葡萄糖预处理组和未用 25.5mmol/L 葡萄糖预处理组, 采用倒置显微镜观察细胞形态发现, 高糖预处理组细胞生长速度明显慢于非高糖预处理组, 且在划伤刺激后 48h 特别明显。陈文静等^[14]研究表明低浓度的葡萄糖 (5mmol/L) 即可诱导人晶状体上皮细胞凋亡, 本研究结果提示, 短暂的高浓度葡萄糖作用会增加晶状体上皮细胞活性, 但长期的高糖环境会抑制人晶状体上皮细胞活性, 这就解释了为什么糖尿病性白内障往往会出现于糖尿病中后期, 而不是前期。

细胞周期受细胞周期蛋白 (Cyclin) 的调控, 其中主要起作用的是 Cyclin D1 和 Cyclin E1。Cyclin D1 主要调控节点是 G1/S 期, Cyclin D1 能够激活细胞周期蛋白依赖性激酶, 从而使细胞由 G1 期进入到 S 期, 促进细胞有丝分裂的进行^[15]。本研究中, qRT-PCR 和 Western blot 检测结果显示, 高糖预处理组人晶状体上皮细胞中 Cyclin D1 的表达随着处理时间延长总体呈现下调趋势, 结果与 Chang 等^[12]报道的高糖处理晶状体上皮细胞对细胞分裂的影响结果基本一致。我们发现, 划伤处理能够显著刺激高糖预处理组人晶状体上皮细胞 Cyclin D1 的表达。同样, 我们还发现, 划伤处理也能够一定程度上刺激非高糖预处理组细胞 Cyclin D1 的表达, 但表现出不规律性, 其最高表达时间点出现在划伤后 48h, 这与任洁等^[16]研究发现高糖处理晶状体上皮细胞后 48h 细胞活性最强结果存在一定的相似性。

综上所述, 本研究将体外培养的人晶状体上皮细胞分为高糖预处理组与非高糖预处理组, 同时每组内又设置划伤组和对照组, 观察高糖培养的人晶状体上皮细胞在创伤后 Cyclin D1 的表达情况, 结果证实短暂的高浓度葡萄糖

处理人晶状体上皮细胞能够增强细胞活性,上调 Cyclin D1 的表达,长时间的高糖环境则能够抑制细胞活性,下调 Cyclin D1 的表达,而划伤处理能够刺激 Cyclin D1 的表达。但高糖具体如何影响 Cyclin D1 表达,划伤又是以何种机制调控 Cyclin D1 表达,尚不清楚,故 Cyclin D1 能否作为治疗糖尿病性白内障的药物靶点还有待进一步的探究。

参考文献

- 1 2018-2024 年中国糖尿病药物行业发展现状分析及市场前景预测报告. <https://www.chyxx.com/research/201803/623898.html>
- 2 李伟华,亢泽峰,李凌.晶状体上皮细胞凋亡调控基因与白内障的研究.国际眼科杂志 2010; 10(1):88-89
- 3 孙红,惠延年,王琳.晶状体上皮细胞凋亡与白内障发生的分子生物学机制.中国临床康复 2003; 7(3):398-401
- 4 Li D, Liu GQ, Lu PR. High glucose: activating autophagy and affecting the biological behavior of human lens epithelial cells. *Int J Ophthalmol* 2019;12(7):1061-1066
- 5 王前,邓晶,蒋永新.CyclinD1 的研究进展.现代肿瘤医学 2009; 2(17): 351-352
- 6 陈瑾歆,陈建业,李云祥.内参基因在实时荧光定量 RT-PCR 检测中的应用.中国老年学杂志 2011; 31(14):2687-2688
- 7 李文珊,牛阳.中医药治疗糖尿病性白内障的优势与思考.中国老年学杂志 2016; 36(17):4367-4369

- 8 Żurawska - Płaksej E, Kratz EM, Ferens - Sieczkowska M, *et al.* Changes in glycosylation of human blood plasma chitotriosidase in patients with type 2 diabetes. *Glycoconj J* 2016;33(1):29-39
- 9 Costello MJ, Brennan LA, Basu S, *et al.* Autophagy and mitophagy participate in ocular lens organelle degradation. *Exp Eye Res* 2013; 116: 141-150
- 10 Brennan LA, Kantorow WL, Chauss D, *et al.* Spatial expression patterns of autophagy genes in the eye lens and induction of autophagy in lens cells. *Mol Vis* 2012; 18: 1773-1786
- 11 Morishita H, Eguchi S, Kimura H, *et al.* Deletion of autophagy-related 5 (Atg5) and Pik3c3 genes in the lens causes cataract independent of pro-programmed organelle degradation. *J Biol Chem* 2013; 288 (16):11436-11447
- 12 Chang ML, Chiu CJ, Shang F, *et al.* High glucose activates ChR EBP-me-diated HIF-1 α and VEGF expression in human RPE cells under nor-moxia. *Adv Exp Med Biol* 2014; 801:609-621
- 13 赵婷婷,张璐,王文飞.高糖对人晶状体上皮细胞凋亡相关基因表达的影响.眼科新进展 2010; 30(4):341-345
- 14 陈文静,刘平.高糖诱导的人晶状体上皮细胞葡萄糖关键代谢酶的表达.国际眼科杂志 2019; 19(9):1462-1465
- 15 余卫,张涇.细胞周期与细胞凋亡共同的调控分子——Survivin 蛋白.暨南大学学报(自然科学与医学版) 2003; 6:41-45
- 16 任洁,牛阳,袁玲,等.高浓度葡萄糖对人晶状体上皮细胞增殖、周期及迁移的影响.宁夏医科大学学报 2015; 37(6):669-672, 730