

腹直肌-腹膜瓣转移修复舌缺损后的组织学变化研究*

李 军¹, 钟良军^{1△}, 木合塔尔·霍加², 多力坤², 闫广鹏²

1. 新疆医科大学第一附属医院 颌面外科(乌鲁木齐 830054);
2. 新疆维吾尔自治区人民医院 颌面外科(乌鲁木齐 830001)

【摘要】 目的 观察携带与不携带神经的腹直肌-腹膜瓣转移修复舌缺损后,腹直肌-腹膜瓣的细胞形态及组织学改变。**方法** 选用12只Beagle犬,随机分为2组,分别制备带肋间神经的腹直肌-腹膜瓣(A组)和不带肋间神经的腹直肌-腹膜瓣(B组)修复舌缺损。A组修复时行神经吻合,B组仅缝合修复舌缺损区,不行神经吻合。术后12周进行修复舌大体观察(腹直肌腹膜瓣长度、宽度、表面积),A、B两组腹直肌-腹膜瓣的细胞形态及肌细胞酶组织学染色,观察肌纤维类型。**结果** 术后12周A组腹直肌腹膜瓣长度、宽度、表面积均大于B组,差异有统计学意义(P 均 <0.01);显微镜下A组腹直肌腹膜瓣有部分肌纤维萎缩,肌束出现部分结缔组织、脂肪组织,肌纤维排列不紧密,肌细胞结构基本正常。B组腹直肌-腹膜瓣肌纤维萎缩,可见脂肪组织,肌细胞结构紊乱,几乎无正常结构的肌细胞。A组Ⅱ型酵解型肌纤维向Ⅰ型肌纤维转化,Ⅰ型纤维比例增加。B组肌纤维萎缩,被大量脂肪组织替代,肌细胞结构紊乱,染色趋于一致,分型变模糊。**结论** 带神经的腹直肌-腹膜瓣移植修复舌体缺损后,重获舌下神经支配的肌纤维类型发生转变,与舌肌接近,为舌体动力性恢复提供了基础。

【关键词】 腹直肌-腹膜瓣 失神经支配 舌下神经 组织化学

Histological Changes after the Reconstrution of Tongue Defect with Rectus Abdominis Musculoperitoneal Flap LI Jun¹, ZHONG Liang-jun^{1△}, MU Hetaer-huojia², DUO Li-kun², YAN Guang-peng². 1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 2. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China

△ Corresponding author, E-mail: zymdxx@163.com

【Abstract】 Objective To observe the cellular morphological and histological changes of the reconstructed tongue defect by rectus abdominis musculoperitoneal flap of dogs with or without nerve. **Methods** 12 Beagle dogs were randomly divided into two groups. Group A made rectus abdominis musculoperitoneal flap with the intercostal nerve while group B without the intercostal nerve. Nerve anastomosis was performed in Group A while not in Group B in the repairment. 12 weeks later, the length, width, surface area and cellular morphology and histological changes of the two transfer flaps were observed. **Results** The length, width, surface area of transplanted rectus abdominis musculoperitoneal flaps in group A were greater than those in Group B, and the differences were statistically significant at 12th week ($P<0.01$). The microscope study found that the transplanted rectus abdominis musculoperitoneal flaps of group A had part of muscle fiber atrophy with some connective and adipose tissue, loose muscle fiber arrangement, while the transplanted rectus abdominis musculoperitoneal flaps of Group B had muscle cells atrophy with some adipocyte. The structure of muscle cells in Group A was basically normal, but it was disorder in Group B. The type Ⅱ muscle fibers of Group B was atrophy and substituted by a lot of connective tissue. **Conclusion** After tongue defect reconstructed by rectus abdominis musculoperitoneal flap with nerve, the changes of muscle fibers could be similar to tongue muscles, providing a basis for the dynamic recovery of the tongue.

【Key word】 Rectus abdominis musculoperitoneal flap Denervation Hypoglossal nerve Histochemical

由于舌体的独特生理功能和口腔环境的特殊性,各种组织瓣应用于舌体缺损修复都大多存在转

移组织瓣萎缩、舌动力性恢复欠佳等问题。腹直肌腹膜瓣修复舌缺损由于具有皮下组织少、携带腹膜、无毛发、可塑性好等优势,引起临床工作者的广泛重视。本研究中我们将携带与不携带肋间神经的腹直肌-腹膜瓣修复犬舌缺损,观察失神经骨骼肌及失神

* 新疆自然科学基金课题(No. 2010211A54)资助

△ 通讯作者, E-mail: zymdxx@163.com

经骨骼肌神经异位再获支配后,两组肌瓣在口腔特殊环境中的差异及改变,探索舌缺损动力性恢复的有利条件。

1 材料和方法

1.1 实验动物及舌缺损修复模型制作

健康成年比格犬 12 只(限雄性),由新疆医科大学动物实验中心提供,体质量 8.5~14.5 kg,平均 10.3 kg。随机分为 2 组,每组 6 只,分别制备带肋间神经的腹直肌-腹膜瓣(A 组),不带肋间神经的腹直肌-腹膜瓣(B 组),两组左侧均为实验侧,右侧为正常对照侧。带蒂腹直肌-腹膜瓣的制取:麻醉后备皮,消毒及铺巾。于左侧下腹部(脐下)腹中线外侧做 10 cm 的纵行切口。显露腹直肌前鞘,将前鞘与腹直肌分离。在腹直肌后外方、腹内斜肌与腹横肌之间显露第 10~12 肋间神经,带神经组游离其中第 11 肋间神经约 5~6 cm,游离腹直肌上缘,切开腹直肌后鞘与腹膜,使后鞘与腹膜连于腹直肌之上,腹直肌 4 cm×3 cm 大小,再断离腹直肌、后鞘与腹膜的内外侧缘。将腹直肌-腹瓣自上往下掀起,解剖腹壁下动静脉,游离至髂外动静脉处断蒂。不带神经组不游离肋间神经,仅按上述步骤取下带腹外动静脉蒂的腹直肌-腹膜瓣。与此同时,进行受区制备:切除左侧颌下腺及二腹肌,依次解剖出颌外静脉、舌下神经、舌动脉,然后左侧舌根部切除 4 cm×3 cm 的舌黏膜及黏膜下组织,做隧道连通至颌下术区。两组腹直肌-腹膜瓣的处理:A 组行左侧颌下切口,显露并解剖舌下神经,向上分离至入舌处离断,行肋间神经与舌下神经吻合,B 组仅将腹直肌-腹膜瓣缝合修复舌缺损区,不做神经吻合。两组腹壁下动静脉分别与舌动脉、颌外静脉吻合。修整腹直肌-腹膜瓣大小,使之与制备的舌缺损区吻合,将腹直肌-腹膜瓣缝合于舌左侧预先制备的缺损区,使腹直肌肌纤维方向顺舌肌走行一致,腹膜朝向口内与舌黏膜对位,将腹直肌-腹膜瓣肌层沿缺损周围肌纤维走形方向与舌肌缝合,腹膜与舌黏膜缝合。术后给予青霉素静脉注射治疗及低分子右旋糖酐扩血管对症治疗 3 d。术后 6 h 给予流质饮食,观察颈部术区肿胀情况,有无活动性出血,观察引流条是否固定,观察腹部有无腹疝形成,有无粪便排出。

1.2 修复舌大体及显微镜解剖观察

修复后即刻及术后 12 周分别测量两组腹直肌腹膜瓣长度、宽度,并计算修复表面积。手术显微镜下观察肋间神经与舌下神经吻合口周围粘连程度、

神经瘤及瘢痕形成情况。

1.3 肌细胞形态学标本制备

术后 12 周处死动物后,分别取材移植腹直肌腹膜瓣、正常舌肌、腹直肌,20 g/L 多聚甲醛固定 24 h,石蜡包埋标本后以 5 μm 厚度切片,行 HE 染色。

1.4 肌细胞酶组织学标本制备

预成大小为 2.0 cm×1.0 cm 的小木块若干枚,另取材移植腹直肌腹膜瓣、正常舌肌、腹直肌,将肌肉标本切割成约 0.5 cm×1.0 cm×0.5 cm 的组织块,检查肌纤维方向,以黄耆胶将肌肉组织标本纵向垂直固定在制备好的木块上,并做好相应标记。将盛有异戊烷的烧杯预先放入液氮中,使异戊烷温度降至-160℃,长镊夹住带有标本的木片放入异戊烷中快速冷冻,并轻搅拌 20 s,冷冻后的标本放入冰冻切片仪,箱体温度-20℃,OCT 冷冻包埋剂包埋,10 μm 厚度切片后行改良还原型辅酶 I 四唑蓝还原酶(NADH-TR)氧化酶组织化学染色、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase,SDH)染色,观察肌纤维类型。

1.5 统计学方法

定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组组间比较采用独立样本 *t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 修复舌大体及显微镜解剖观察

修复后即刻 A、B 两组腹直肌腹膜瓣长度、宽度、表面积比较差异无统计学意义。术后 12 周 A、B 组腹直肌腹膜瓣长度、宽度、表面积与自身修复后即刻比较差异均有统计学意义(*P* 均<0.01),A 组腹直肌腹膜瓣长度、宽度、表面积均大于 B 组(*P* 均<0.01)。B 组较 A 组腹直肌-腹膜瓣萎缩严重,见附表。A 组 6 只 Beagle 犬,术后 12 周神经吻合处和周围肌肉之间有不同程度的粘连,吻合口处有明显的瘢痕增生,个别呈结节样改变,质地韧。吻

附表 两组修复后即刻及 12 周腹直肌腹膜瓣长度、宽度、面积比较
Table Comparison of the transplanted rectus abdominis musculoperitoneal flaps between A and B group

Group	Length (mm)	Width (mm)	Area (mm ²)
A'	40	30	1200
A ₁₂	37.58±0.91*	25.83±1.62*	972.02±83.51*
B'	40	30	1200
B ₁₂	32.72±1.17#、△	22.43±1.55#、△	735.32±75.92#、△

A',B': A, B groups at the time after the repairment immediately. A₁₂, B₁₂: A, B groups at 12th week. * *P*<0.01, vs. A' group; # *P*<0.01, vs. B' group; △ *P*<0.01, vs. A₁₂ group

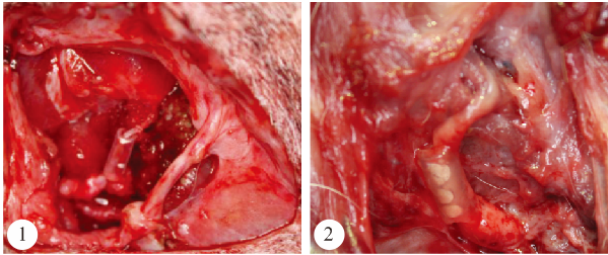


图 1 A 组神经吻合后即刻 图 2 A 组神经吻合口瘢痕改变
Fig 1 Nerve anastomosis at the time after surgery immediately in A group Fig 2 Nerve anastomotic scar changes at 12th week in A group

合段肋间神经与吻合即刻比较有明显增粗改变，外观与正常神经接近(图 1)，两组腹膜均黏膜化。A

组 5 只 I 期愈合，1 只 II 期愈合；B 组 4 只 I 期愈合，2 只 II 期愈合。

2.2 肌细胞形态观察

正常舌肌、腹直肌肌纤维排列整齐、肌束间结缔组织少(图 3、图 4)。A 组腹直肌腹膜瓣有部分肌纤维萎缩，肌束出现部分结缔组织、脂肪组织，肌纤维排列不紧密，肌细胞结构基本正常，腹膜呈黏膜化表现(图 5)。B 组腹直肌-腹膜瓣肌纤维萎缩，可见脂肪组织，肌细胞结构紊乱，几乎无正常结构的肌细胞，但腹膜呈现黏膜化改变，与 A 组类似(图 6)。

2.3 肌细胞酶组织学观察

标本行改良 NADH-TR 氧化酶组织化学染色、SDH 染色后，正常腹直肌以 II 型酵解型肌纤维(浅

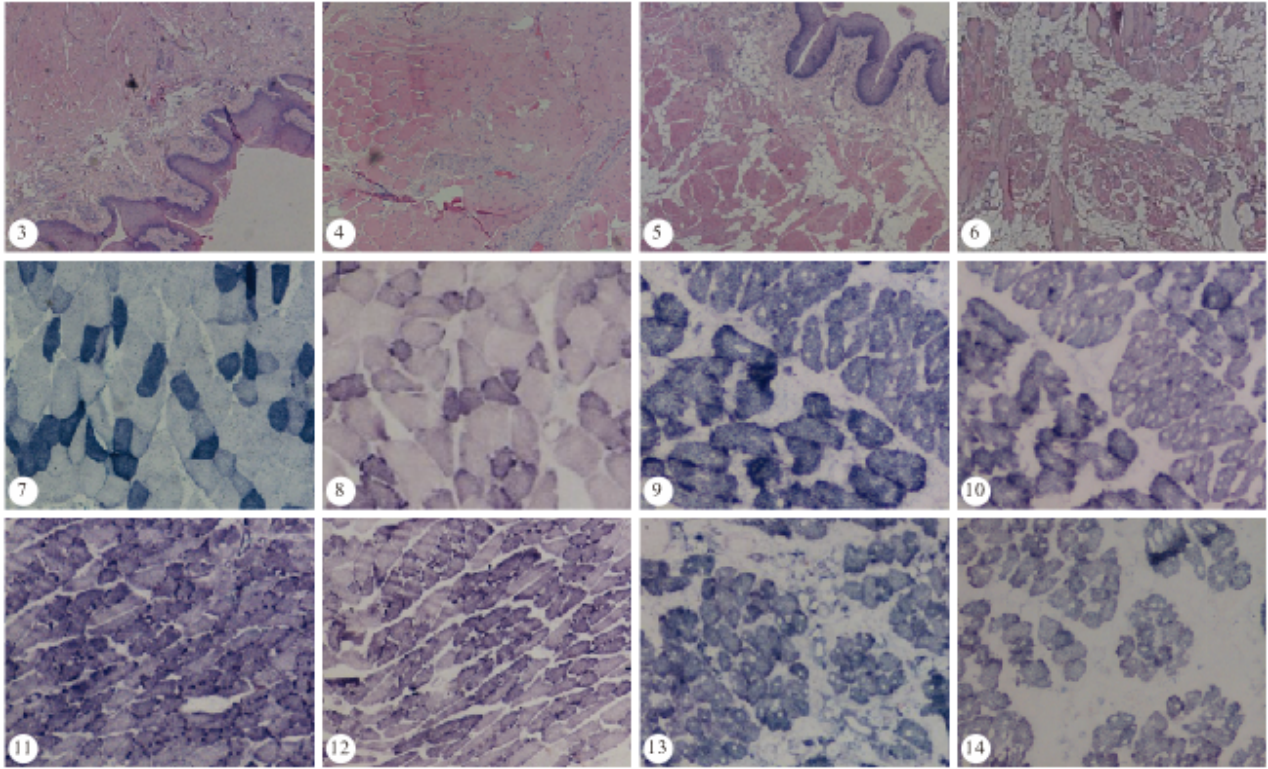


图 3 正常舌肌 HE 染色。×40 图 4 正常腹直肌 HE 染色。×40 图 5 术后 12 周 A 组腹直肌腹膜瓣 HE 染色。×40 图 6 术后 12 周 B 组腹直肌腹膜瓣 HE 染色。×40 图 7 正常腹直肌 NADH-TR 染色。×100 图 8 正常腹直肌 SDH 染色。×100
图 9 正常舌肌 NADH-TR 染色。×100 图 10 正常舌肌 SDH 染色。×100 图 11 A 组腹直肌-腹膜瓣 NADH-TR 染色。×100
图 12 A 组腹直肌-腹膜瓣 SDH 染色。×100 图 13 B 组腹直肌-腹膜瓣 NADH-TR 染色。×100 图 14 B 组腹直肌-腹膜瓣 SDH 染色。×100

Fig 3 HE staining of normal tongue. ×40 Fig 4 HE staining of normal rectus. ×40 Fig 5 Rectus abdominis musculoperitoneal flap of Group A at 12th week after operation, HE ×40 Fig 6 Rectus abdominis musculoperitoneal flap of Group B at 12th week after operation, HE ×40 Fig 7 Normal rectus stained with NADH-TR. ×100 Fig 8 Normal rectus stained with SDH. ×100
Fig 9 Normal tongue stained with NADH-TR. ×100 Fig 10 Normal tongue stained with SDH. ×100 Fig 11 Rectus abdominis musculoperitoneal flap of Group A at 12th week after operation, NADH-TR ×100 Fig 12 Rectus abdominis musculoperitoneal flap of Group A at 12th week after operation, SDH ×100 Fig 13 Rectus abdominis musculoperitoneal flap of Group B at 12th week after operation, NADH-TR ×100 Fig 14 Rectus abdominis musculoperitoneal flap of Group B at 12th week after operation, SDH ×100

蓝色)为主,其内镶嵌有颜色略深的 I 型肌细胞(图 7、图 8)。正常舌肌以上两种酶染色后以颜色较深的 I 型肌纤维为主(图 9、图 10)。

A 组腹直肌-腹膜瓣肌纤维分布发生改变,II 型酵解型肌纤维向 I 型肌纤维转化,I 型纤维比例增加(图 11、图 12)。B 组分布模式改变,I 型肌纤维减少和 II 型肌纤维增加。II 型肌纤维比 I 型萎缩更严重,尤其在萎缩的肌细胞中,染色趋于一致,分型变模糊,肌纤维间可见脂肪细胞(图 13、图 14)。

3 讨论

3.1 失神经骨骼肌的组织学改变

神经释放营养因子调节肌细胞的新陈代谢、生理变化,维持肌细胞的形态结构,神经的营养为肌肉功能提供结构基础。骨骼肌失神经支配后主要表现为新陈代谢降低,肌细胞形态结构改变或受损,生理功能亦受到影响。失神经骨骼肌萎缩机制研究表明,骨骼肌失神经支配后肌细胞萎缩变细,细胞核变性,线粒体退变,肌质网扩张、肌丝肌节的排列紊乱等^[1,2];糖原磷酸化酶及氧化酶含量下降;蛋白水解酶升高;胶原代谢中 I 型、IV 型胶原增加;肌糖原含量下降;细胞增殖状态:难以完成分裂过程,不能产生新的肌细胞;失神经骨骼肌萎缩时凋亡相关基因表达增加等。本实验结果发现,不带神经的 B 组移植腹直肌腹膜瓣术后 12 周肌瓣较 A 组萎缩严重,肌细胞变小、萎缩,被大量脂肪组织替代,占据了部分肌纤维间隙。肌细胞结构紊乱,部分肌细胞形态结构不完整。I 型和 II 型肌纤维不能明确分辨,提示肌细胞有氧代谢能力下降,骨骼肌细胞在失神经支配后线粒体退变。失神经腹直肌移植修复舌体后,肌肉萎缩是必然趋势,无神经支配的组织瓣修复舌体后无法满足舌体器官的特殊要求,与功能性舌再造修复条件相差甚远。

3.2 骨骼肌异位移植重获神经支配后其纤维组化型的改变及意义

神经对肌肉的调控机制,已有大量实验研究证实神经对肌肉的类型起着决定性作用^[3]。从国外学者 Buller 的经典交叉实验到国内冯德培等^[4]的早期实验研究都是较有说服力的证据。Wang 等^[5,6]在对神经再支配对骨骼肌纤维类型区域化影响的研究中,也证实了神经支配对骨骼肌纤维类型所起的决定性作用。不同种类的运动神经元的支配可导致肌纤维发生类别转变,即同种类型纤维聚集现象。

犬的舌肌与腹直肌均为骨骼肌,腹直肌主要受

第 7~12 肋间神经支配,舌肌的运动神经为舌下神经。正常犬腹直肌肌纤维排列整齐,大小一致,肌束间、肌束内无脂肪及结缔组织,以酵解型(II 型)纤维为主(NADH-TR、SDH)染色后颜色表现为浅蓝色),含有部分氧化性纤维(I 型深蓝色),两种纤维呈镶嵌模式分布。正常犬舌肌肌纤维大小较腹直肌小,以氧化型纤维为主,NADH-TR、SDH 染色表现为深色。我们实验结果发现 A 组腹直肌腹膜瓣 HE 染色见少量肌纤维萎缩,肌束见出现部分结缔组织,肌纤维排列不紧密,肌细胞结构基本正常,腹膜黏膜化表现。酶染色发现 A 组肌纤维类型发生改变,II 型酵解型肌纤维向 I 型肌纤维转化,I 型纤维比例增加,与正常舌肌纤维接近。当移植肌瓣肌纤维类型转向以 I 型纤维为主后,说明腹直肌-腹膜瓣重获舌下神经支配,肌肉重获异种神经元支配后,肌纤维类型开始发生改变,Hakelius 及 Das 等^[7,8]认为这是移植肌再神经化的重要指征,与国内外学者早期研究结果一致^[4,9]。其次本次实验中肌肉型组的改变不排除与肌肉的生理功能发生改变有关,李江华等^[10]在骨骼肌纤维类型在不同的条件下的转化研究中阐述了神经肌肉活动,肌肉负荷或去负荷,激素以及衰老等各种因素均对骨骼肌纤维的特异蛋白质表达产生影响,乃至改变肌纤维的种类和肌肉的肌纤维组成^[3]。Schantz 等^[11,12]及 Green 等^[13]证实运动训练可引起 II 型肌纤维向 I 型肌纤维的转化。腹直肌移植至舌体后除神经支配发生改变外,肌肉活动亦发生改变,在行使简单的收缩活动的同时,参与舌体在发音、表情、进食等过程中的精细活动,考虑亦是促使腹直肌瓣肌纤维发生改变的因素。带神经腹直肌瓣修复舌体,肌纤维类型发生改变,为舌体动力性恢复提供了前提条件,体现了带神经支配肌瓣修复组织缺损的优势。

多种因素可影响失神经骨骼肌的功能,McCullagh 等^[14]认为给予失神经骨骼肌适当电刺激能改变肌纤维类型,此外一些神经营养因子例如 SR57746A(一种非肽类神经营养物质)、酸性成纤维细胞生长因子(ABGF)、纤维蛋白凝胶载体等亦能影响失神经骨骼肌的功能^[15-17]。Wang 等^[18]的实验结果表明特异性转录因子(*Runx-1*)基因有阻止肌纤维退变和肌萎缩的功能。本实验研究了神经再支配后对骨骼肌的营养作用,骨骼肌在口腔特殊环境中所出现的改变。通过对失神经骨骼肌神经再支配的更多研究,将帮助我们更好的利用失神经肌肉组织瓣,完成不同缺损部位的功能性修复。

参 考 文 献

- 1 Lu DX, Huang SK, Carlson BM. Electron microscopic study of long term denervated rat skeletal muscle. *Anat Rec*, 1997; 248 (3): 355-365.
 - 2 Stonnington HH, Engel AG. Normal and denervated muscle. A morphometric study of fine structure. *Neurology*, 1973; 23 (7): 714-724.
 - 3 Pette D, Vrbová G. Neural control of phenotypic expression in mammalian muscle fibers. *Muscle Nerve*, 1985; 8(8): 676-689.
 - 4 冯德培. 冲动活动不是决定骨骼肌纤维类型的唯一神经因素. *生理科学进展*, 1985; 16(1): 9-12.
 - 5 Wang LC, Kernell D. Recovery of type I fiber regionalization in gastrocnemius medialis of the rat after reinnervation along original and foreign paths, with and without muscle rotation. *Neuroscience*, 2002; 114(3): 629-640.
 - 6 Wang L, Copray S, Brouwer N, *et al.*, Regional distribution of slow-twitch muscle fibers after reinnervation in adult rat hind limb muscles. *Muscle Nerve*, 2002; 25(6): 805-815.
 - 7 Hakelius L, Nyström B, Stölberg E. Histochemical and neurophysiological studies of autotransplanted cat muscle. *Scand J Plast Reconstr Surg*, 1975; 9(1): 15-24.
 - 8 Das SK, Spector SA, Miller TA, *et al.* Model for microneurovascular muscle transplantation in the dog. *Plast Reconstr Surg*, 1986; 77(5): 804-813.
 - 9 Buller AJ, Eccles JC, Eccles RM. Eccles, Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses. *J Physiol*, 1960; 150: 417-439.
 - 10 李江华, 刘承宜. 骨骼肌纤维类型在不同的条件下的转化研究. *首都体育学院学报*, 2008; 20(2): 50-54.
 - 11 Schantz P, Henriksson J. Increases in myofibrillar ATPase intermediate human skeletal muscle fibers in response to endurance training. *Muscle Nerve*, 1983; 6(8): 553-556.
 - 12 Schantz PG, Dhoot GK. Coexistence of slow and fast isoforms of contractile and regulatory proteins in human skeletal muscle fibres induced by endurance training. *Acta Physiol Scand*, 1987; 131(1): 147-154.
 - 13 Green HJ, Klug GA, Reichmann H, *et al.*, Exercise-induced fibre type transitions with regard to myosin, parvalbumin, and sarcoplasmic reticulum muscles of the rat. *Pflugers Arch*, 1984; 400(4): 432-438.
 - 14 McCullagh KJ, Calabria E, Pallafacchina G, *et al.* NFAT is a nerve activity sensor in skeletal muscle and controls activity-dependent myosin switching. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004; 101(29): 10590-10595.
 - 15 Talon S, Giroux-Metges MA, Pennec JP, *et al.* Rapid protein kinase C-dependent reduction of rat skeletal muscle voltage-gated sodium channels by ciliary neurotrophic factor. *J Physiol*, 2005; 565(3): 827-841.
 - 16 Duong FH, Warter JM, Poindron P, *et al.* Effect of the nonpeptide neurotrophic compound SR 57746A on the phenotypic survival of purified mouse motoneurons. *Br J Pharmacol*, 1999; 128(7): 1385-1392.
 - 17 Margaret A, Walter MD, Dean M, *et al.* Fibroblast growth factor-induced motor end plate regeneration in atrophic muscle. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996; 122(4): 425-430.
 - 18 Wang X, Blagden C, Fan J, *et al.* Runx1 prevents wasting, myofibrillar disorganization, and autophagy of skeletal muscle. *Genes Dev*, 2005; 19(14): 1715-1722.
(2013-05-06 收稿, 2013-07-23 修回)
编辑 沈 进
-
- (上接第 890 页)
- 4 Henquin JC, Rahier J. Pancreatic alpha cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2011; 54(7): 1720-1725.
 - 5 Yoon KH, Ko SH, Cho JH, *et al.* Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88(5): 2300-2308.
 - 6 Kilimnik G, Zhao B, Jo J, *et al.* Altered islet composition and disproportionate loss of large islets in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*, 2011; 6(11): e27445.
 - 7 Li Z, Karlsson FA, Sandler S. Islet loss and alpha cell expansion in type 1 diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin administration in mice. *J Endocrinol*, 2000; 165 (1): 93-99.
 - 8 Meier JJ, Ueberberg S, Korbas S, *et al.* Diminished glucagon suppression after β -cell reduction is due to impaired α -cell function rather than an expansion of α -cell mass. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011; 300(4): E717-E723.
 - 9 Habener JF, Stanojevic V. A-cell role in β -cell generation and regeneration Islets, 2012; 4(3): 188-198.
 - 10 Desgraz R, Herrera PL. Pancreatic neurogenin 3-expressing cells are unipotent islet precursors. *Development*, 2009; 136 (21): 3567-3574.
 - 11 Szabat M, Lynn FC, Hoffman BG, *et al.* Maintenance of β -cell maturity and plasticity in the adult pancreas: developmental biology concepts in adult physiology. *Diabetes*, 2012; 61(6): 1365-1371.
 - 12 Weinberg N, Ouziel-Yahalom L, Knoller S, *et al.* Lineage tracing evidence for in vitro dedifferentiation but rare proliferation of mouse pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 2007; 56 (5): 1299-1304.
 - 13 Li RJ, Qiu SD, Chen HS, *et al.* The immunotherapeutic effects of astragalus polysaccharide in type 1 diabetic mice. *Biol Pharm Bull*, 2007; 30(3): 470-476.
(2013-04-15 收稿, 2013-07-22 修回)
编辑 余 琳