

## 基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003208

## Shh 信号通路变化对小鼠胚胎腭突间充质细胞自噬的影响

廉舒博<sup>1</sup>, 陈珏蓉<sup>1</sup>, 瞿功玲<sup>2</sup>, 何 荏<sup>1</sup>

(1. 遵义医科大学附属口腔医院口腔颌面外科, 遵义 563000; 2. 贵州医科大学第二附属医院口腔科, 凯里 556000)

**【摘要】目的:**探讨地塞米松(dexamethasone, DEX)及平滑激动剂(smoothened agonist, SAG)干预下小鼠胚胎腭突间充质细胞Shh信号通路改变后,小鼠胚胎腭突间充质细胞自噬状态的变化。**方法:**体外培养胚胎 14.5 d 的 C57BL/6J 小鼠胚胎腭突间充质细胞,根据干预方式分为 4 组:对照组、地塞米松组(DEX 组)、地塞米松+SAG 组(DEX+SAG 组)、单独 SAG 干预组(SAG 组)。通过透射电镜观察各组细胞自噬体或自噬溶酶体的数量,Western blot 检测各组 Shh、Ptch1、Smo、Gli3A/R、Cyclin D1 及自噬标志物 LC3 II / I 和 P62、Beclin-1 的表达情况。**结果:**电镜结果显示,对照组和 DEX 组中自噬体/自噬溶酶体的数量无明显差异,而 SAG 干预后可观察到大量自噬体/自噬溶酶体。Western blot 结果显示,与对照组相比,P62、Ptch1、Smo、Gli3A/R、Cyclin D1 在 DEX 组中明显降低( $P<0.05$ ),LC3 II / I 、Beclin1 表达无明显变化( $P>0.05$ );DEX+SAG 组及 SAG 组中 Ptch1、Smo、Gli3A/R 、CyclinD1 的表达与 DEX 组相比明显升高( $P<0.05$ ),Shh 表达无明显差异( $P>0.05$ ),Beclin1 表达明显升高( $P<0.05$ ),P62 表达明显降低( $P<0.05$ );与 SAG 组相比,DEX+SAG 组中 Smo、Gli3A/R、Ptch1、CyclinD1 表达明显降低( $P<0.05$ ),Shh 表达无明显差异( $P>0.05$ ),LC3 II / I 、Beclin1 明显升高( $P<0.05$ ),P62 表达明显降低( $P<0.05$ )。**结论:**DEX 可抑制小鼠胚胎腭突间充质细胞的 Shh 信号通路,激活 Shh 信号通路,诱发小鼠胚胎腭突间充质细胞产生自噬且 Shh 通路抑制后再激活,细胞自噬更加明显。

**【关键词】**地塞米松; 腭裂; 细胞自噬; Shh 信号通路

【中图分类号】R782.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-03-27

## The effect of Shh signaling pathway changes on autophagy in mouse embryonic palatal mesenchymal cells

Lian Shubo<sup>1</sup>, Chen Juerong<sup>1</sup>, Qu Gongling<sup>2</sup>, He Wei<sup>1</sup>

(1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital of Zunyi Medical University;

2. Department of Stomatology, Second Affiliated Hospital of Guizhou Medical University)

**【Abstract】Objective:** To explore the changes of autophagy of mouse embryonic palatal mesenchymal cells after the changes of Shh signaling pathway in mouse embryonic palatal mesenchymal cells treated with dexamethasone (DEX) and smoothed agonist (SAG). **Methods:** C57BL/6J mouse palatal mesenchymal cells were cultured *in vitro* for 14.5 days and divided into 4 groups according to the interventions: blank control group, DEX group, DEX + SAG group and SAG alone group. The number of autophagosomes or autophagy lysosomes in each group was observed by transmission electron microscope, and the expression of Shh, Ptch1, Smo, Gli3A/R, Cyclin D1 and autophagy markers LC3 II / I , P62 and Beclin-1 were detected by Western blot. **Results:** The results of electron microscopy showed that there was no significant difference in the number of autophagosomes/autophagy lysosomes between control group and DEX group, but a large number of autophagosomes/autophagy lysosomes could be observed after SAG intervention. The results of Western blot showed that compared with the control group, the expression of P62, Ptch1, Smo, Gli3A/R and Cyclin D1 in DEX group decreased significantly( $P<0.05$ ), while the expression of LC3 II / I and Beclin1 had no significant change in DEX + SAG group and SAG group ( $P>0.05$ ). The expression of Ptch1, Smo, Gli3A/R and Cyclin D1 in DEX+SAG group and SAG group was significantly higher than that in DEX group( $P<0.05$ ), but there was no significant difference in Shh expression( $P>0.05$ ). The Beclin1 expression increased significantly( $P<0.05$ ) and P62 expression significantly decreased( $P<0.05$ ). Compared with SAG group, the expression of Smo, Gli3A/R, Ptch1 and Cyclin D1 in DEX+SAG group was significantly lowered down( $P<0.05$ ), while the expression of Shh was not significantly different( $P>0.05$ ). And LC3 II / I , Beclin1 and P62 expression were significantly increased( $P<0.05$ ). **Conclusion:** DEX can inhibit the Shh signaling pathway of mouse embryonic palatal mesenchymal cells and activate Shh signaling pathway. It can induce autophagy of mouse embryonic palatal mesenchymal cells and reactivate the Shh pathway, and autophagy turns more obvious.

**作者介绍:**廉舒博,Email:15688981982@163.com,

**研究方向:**口腔颌面部畸形发生机制与矫治。

**通信作者:**何 荏,Email:heweichenhui@163.com。

**基金项目:**遵义市科技计划资助项目(编号:遵市科合 HZ 字[2019]234 号)。

**优先出版:**[\(2023-04-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230427.1722.022.html)

**【Key words】**dexamethasone; cleft palate; cell autophagy; Shh signaling pathway

唇腭裂是人类最常见的先天性面部发育畸形之一,其中非综合征型唇腭裂(non-syndromic cleft lip with/without cleft palate, NSCL/P)在全球的发病率约为 1/800<sup>[1]</sup>,而我国发病率高达(1.48~3.27)/1 000<sup>[2]</sup>。唇腭裂对患儿的身心发育造成了巨大的影响。

目前已有大量文献报道,地塞米松(dexamethasone, DEX)可导致腭裂<sup>[3~4]</sup>。DEX 可通过影响 Shh 信号通路表达从而抑制小鼠腭间充质细胞(mouse embryonic palatal mesenchymal cells, mEPMCS)增殖<sup>[3]</sup>,导致小鼠腭发育延迟而产生腭裂。文献报道激活 Shh 信号通路还可以抑制细胞自噬<sup>[5]</sup>。自噬是细胞程序性死亡的方式之一,是一种重要的细胞生理病理活动,起到细胞更新的作用<sup>[6~7]</sup>,但是 DEX 诱导 Shh 通路抑制时能否影响 mEPMCS 自噬尚不得而知。本实验拟通过细胞生物学方法对 Shh 通路关键因子及自噬标志物的蛋白表达水平检测,提出猜想并验证 DEX 是否能够引起细胞中 Shh 信号通路下调,且能否通过增加自噬来削减 DEX 对腭形成过程中的致畸作用。这将为研究 DEX 诱导腭裂发生的机制提供新的思路。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料

SPF 级 C57BL/6J 小鼠购于斯贝福北京生物技术有限公司。DEX 购自中国 Solarbio 公司,平滑激动剂(smoothened agonist, SAG)购自中国 MCE 公司,Smo 兔单克隆抗体购自加拿大 Novusbio 公司,Ptch1 兔单克隆抗体、Gli3 兔单克隆抗体均购美国 Abcom 公司,LC3 兔单克隆抗体、P62 兔单克隆抗体、Beclin1 兔单克隆抗体、Actin 兔单克隆抗体均购自中国武汉三鹰公司,CyclinD1 兔单克隆抗体购自中国华安生物公司,辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗购自美国 Erathox 公司;SABC 免疫组化试剂盒购自美国 Boster Bio 公司;ECL 发光显色液购自美国 Thermo 公司。

### 1.2 实验方法

1.2.1 原代小鼠胚胎腭突间充质细胞的分离、培养及鉴定 C57BL/6J 孕鼠妊娠第 14.5 天处死后取出胚胎,体式显微镜下提取间充质组织,中性蛋白酶 4 °C 过夜,次日离心,适量胰酶 37 °C 消化后完全培养基中止消化,离心弃上清,加入 1 mL 完全培养基,吹打混匀,制备细胞悬液团并转移至 T25 培养瓶中,于 5%CO<sub>2</sub>、37 °C 培养箱常规培养。利用免疫组化通过广谱细胞角蛋白(vimentin, Vim)和波形蛋白(pan-cytokeratin, P-CK)单克隆抗体对同一批次培养细胞进行鉴定,荧光显微镜下显示 Vim 阳性, P-CK 阴性,说明培养的细胞为间充质细胞,继续培养用于后续实验研究。

1.2.2 透射电镜观察 将 mEPMCS 培养至第 3 代时,根据干

预方式不同随机分为对照组、DEX 组及 DEX+SAG 组,胰酶消化,低温离心,弃上清,电镜固定液固定,PBS 漂洗,1% 铬酸固定;梯度脱水,包埋,超薄切片,铀铅双染色,透射电镜下观察。

1.2.3 Western blot 第 3 代 mEPMCS 分别经常规培养、DEX 干预、DEX+SAG 干预及单独 SAG 干预后提取总蛋白,BCA 法测各组蛋白浓度,并调整各组蛋白浓度为 1 g/L 加入适量 5×SDS 上样缓冲液后,100 °C 水浴 10 min,使蛋白变性,分装,标记,放置于-20 °C 冰箱中保存。配置电泳凝胶,加入各组样品和 Marker 后电泳、转膜,加入适宜浓度的一抗 4 °C 摆育过夜后,用 TBST 洗涤 3 遍,室温孵育辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(1:5 000)1 h,TBST 洗涤后用 ECL 显色系统检测各组目的蛋白的表达。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。所有数据以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。单因素方差分析进行多组间比较, LSD 进行两两相比。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 透射电镜观察各组自噬体/自噬溶酶体表达情况

透射电镜下发现正常的小鼠胚胎腭突间充质细胞中存在少量双层膜样的自噬囊泡结构或单层膜样的自噬溶酶体结构。在 DEX 作用下,细胞内自噬体/自噬溶酶体的表达与对照组无明显差异( $P>0.05$ );而在 SAG 干预下,细胞内可观察到大量自噬体/自噬溶酶体表达,且与对照组及 DEX 组相比,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1、图 1。

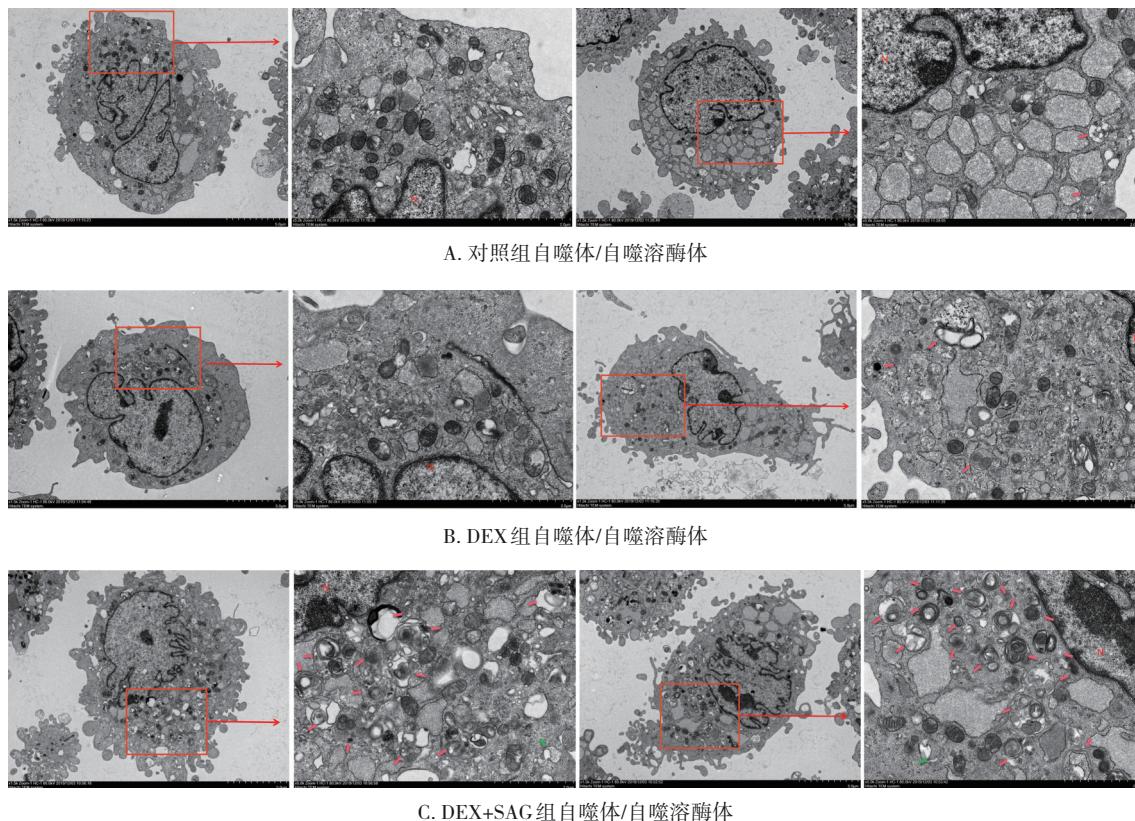
表 1 3 组中自噬体/自噬溶酶体数量( $\bar{x} \pm s, n=7$ )

组别	自噬囊泡数量/个
对照组	2.000 ± 1.000
DEX 组	1.429 ± 0.976 <sup>a</sup>
DEX+SAG 组	13.429 ± 2.370 <sup>ab</sup>
<i>F</i> 值	127.094
<i>P</i> 值	0.000

注:a,与对照组比较,  $P=0.510$ ;b:与 DEX 组比较,  $P=0.000$

### 2.2 Western blot 检测相关因子表达含量

Western blot 结果显示,DEX 组中 Ptch1、Smo、Gli3A/R、CyclinD1 的表达均较正常组、SAG 组明显减少( $P<0.05$ ),Shh 表达无明显差异( $P>0.05$ );LC3 II / I 、Beclin1 表达与正常组无明显差异( $P>0.05$ ),而与 SAG 组相比 Beclin1 明显减少( $P<0.05$ ),LC3 II / I 、P62 表达明显上调( $P<0.05$ );SAG 拮抗 DEX 后, Ptch1、Smo、Gli3A/R、CyclinD1 及自噬相关蛋白 LC3 II / I 、Beclin1 的表达量较 DEX 组明显上调( $P<0.05$ ),Shh 表达无明显差异( $P>0.05$ ),P62 表达明显减少( $P<0.05$ );SAG 组及 DEX+SAG 组中, Ptch1、CyclinD1 的表达及自噬相关蛋白 Beclin1 的表达量较正常组明显上调( $P<0.05$ ),P62 表达下调( $P<0.05$ );而 DEX+SAG 组与 SAG 组相比, Ptch1、Smo、Gli3A/R、CyclinD1 及 P62 的表达下调( $P<0.05$ ),LC3 II / I 、Beclin1 的表达上调( $P>0.05$ )。见表 2、图 2;表 3、图 3。



注:红色箭头表示自噬溶酶体,绿色箭头表示自噬体

图1 透射电镜观察3组自噬体/自噬溶酶体 (1 500 $\times$ 、5 000 $\times$ )

表2 4组中LC3 II / I、P62、Beclin1的相对表达量( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

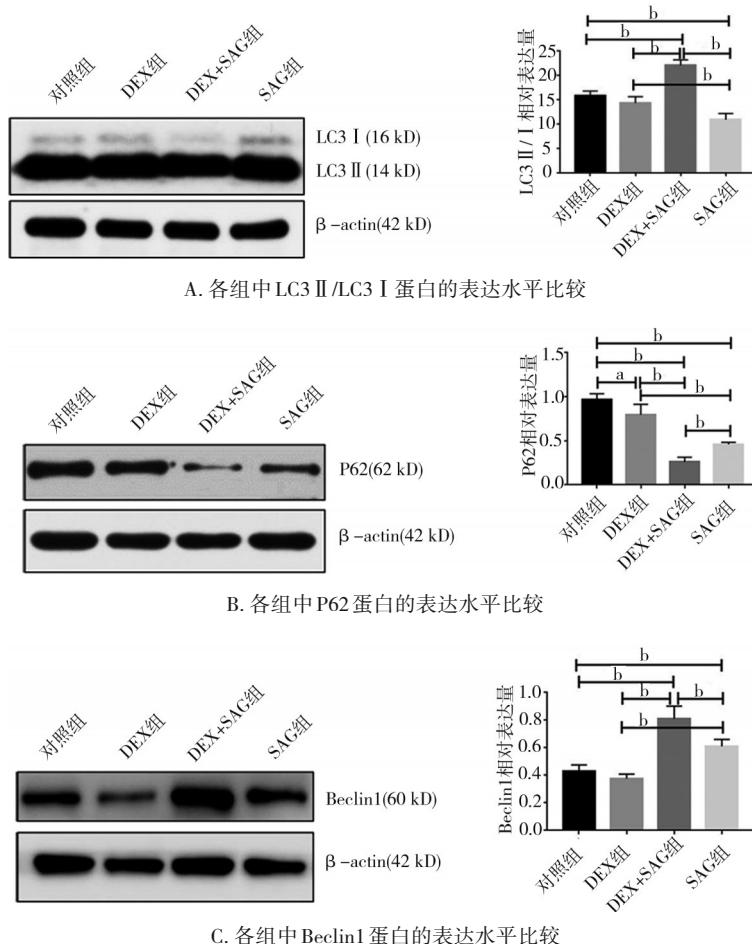
组别	LC3 II / I	P62	Beclin1
对照组	15.897 $\pm$ 0.921	0.970 $\pm$ 0.063	0.431 $\pm$ 0.044
DEX 组	14.387 $\pm$ 1.284 <sup>a</sup>	0.796 $\pm$ 0.117 <sup>d</sup>	0.377 $\pm$ 0.032 <sup>g</sup>
DEX+SAG 组	22.087 $\pm$ 1.129 <sup>ab</sup>	0.259 $\pm$ 0.054 <sup>de</sup>	0.810 $\pm$ 0.092 <sup>gh</sup>
SAG 组	10.939 $\pm$ 4.332 <sup>abc</sup>	0.460 $\pm$ 0.023 <sup>def</sup>	0.610 $\pm$ 0.050 <sup>ghi</sup>
F 值	47.682	58.344	33.282
P 值	0.000	0.000	0.000

注: a: 与对照组比较,  $P=0.152$ 、 $0.000$ 、 $0.001$ ; b: 与 DEX 组比较,  $P=0.000$ 、 $0.007$ ; c: 与 DEX+SAG 组比较,  $P=0.000$ ; d: 与对照组比较,  $P=0.019$ 、 $0.000$ 、 $0.000$ ; e: 与 DEX 组比较,  $P=0.000$ 、 $0.000$ ; f: 与 DEX+SAG 组比较,  $P=0.010$ ; g: 与对照组比较,  $P=0.293$ 、 $0.000$ 、 $0.006$ ; h: 与 DEX 组比较,  $P=0.000$ 、 $0.001$ ; i: 与 DEX+SAG 组比较,  $P=0.003$

表3 4组中Shh通路相关蛋白的相对表达量( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	Shh	Ptch1	Smo	Gli3A/R	CyclinD1
对照组	0.271 $\pm$ 0.011	0.658 $\pm$ 0.057	0.567 $\pm$ 0.033	2.342 $\pm$ 0.122	0.795 $\pm$ 0.057
DEX 组	0.278 $\pm$ 0.016	0.518 $\pm$ 0.044 <sup>a</sup>	0.389 $\pm$ 0.025 <sup>d</sup>	0.693 $\pm$ 0.037 <sup>g</sup>	0.390 $\pm$ 0.060 <sup>j</sup>
DEX+SAG 组	0.284 $\pm$ 0.022	0.670 $\pm$ 0.029 <sup>ab</sup>	0.539 $\pm$ 0.074 <sup>e</sup>	2.079 $\pm$ 0.077 <sup>gh</sup>	0.928 $\pm$ 0.038 <sup>jk</sup>
SAG 组	0.261 $\pm$ 0.009	0.872 $\pm$ 0.033 <sup>abc</sup>	0.733 $\pm$ 0.077 <sup>def</sup>	2.746 $\pm$ 0.163 <sup>ghi</sup>	1.068 $\pm$ 0.089 <sup>kl</sup>
F 值	1.275	37.862	18.227	195.865	63.098
P 值	0.347	0.000	0.001	0.000	0.000

注: a: 与对照组比较,  $P=0.004$ 、 $0.019$ 、 $0.000$ ; b: 与 DEX 组比较,  $P=0.000$ 、 $0.000$ ; c: 与 DEX+SAG 组比较,  $P=0.012$ ; d: 与对照组比较,  $P=0.005$ 、 $0.008$ ; e: 与 DEX 组比较,  $P=0.012$ 、 $0.000$ ; f: 与 DEX+SAG 组比较,  $P=0.003$ ; g: 与对照组比较,  $P=0.000$ 、 $0.020$ 、 $0.002$ ; h: 与 DEX 组比较,  $P=0.000$ 、 $0.000$ ; i: 与 DEX+SAG 组比较,  $P=0.000$ ; j: 与对照组比较,  $P=0.000$ 、 $0.033$ 、 $0.001$ ; k: 与 DEX 组比较,  $P=0.000$ 、 $0.000$ ; l: 与 DEX+SAG 组比较,  $P=0.027$



注: a,  $P < 0.05$ ; b,  $P < 0.01$

图2 自噬相关蛋白表达水平

### 3 讨 论

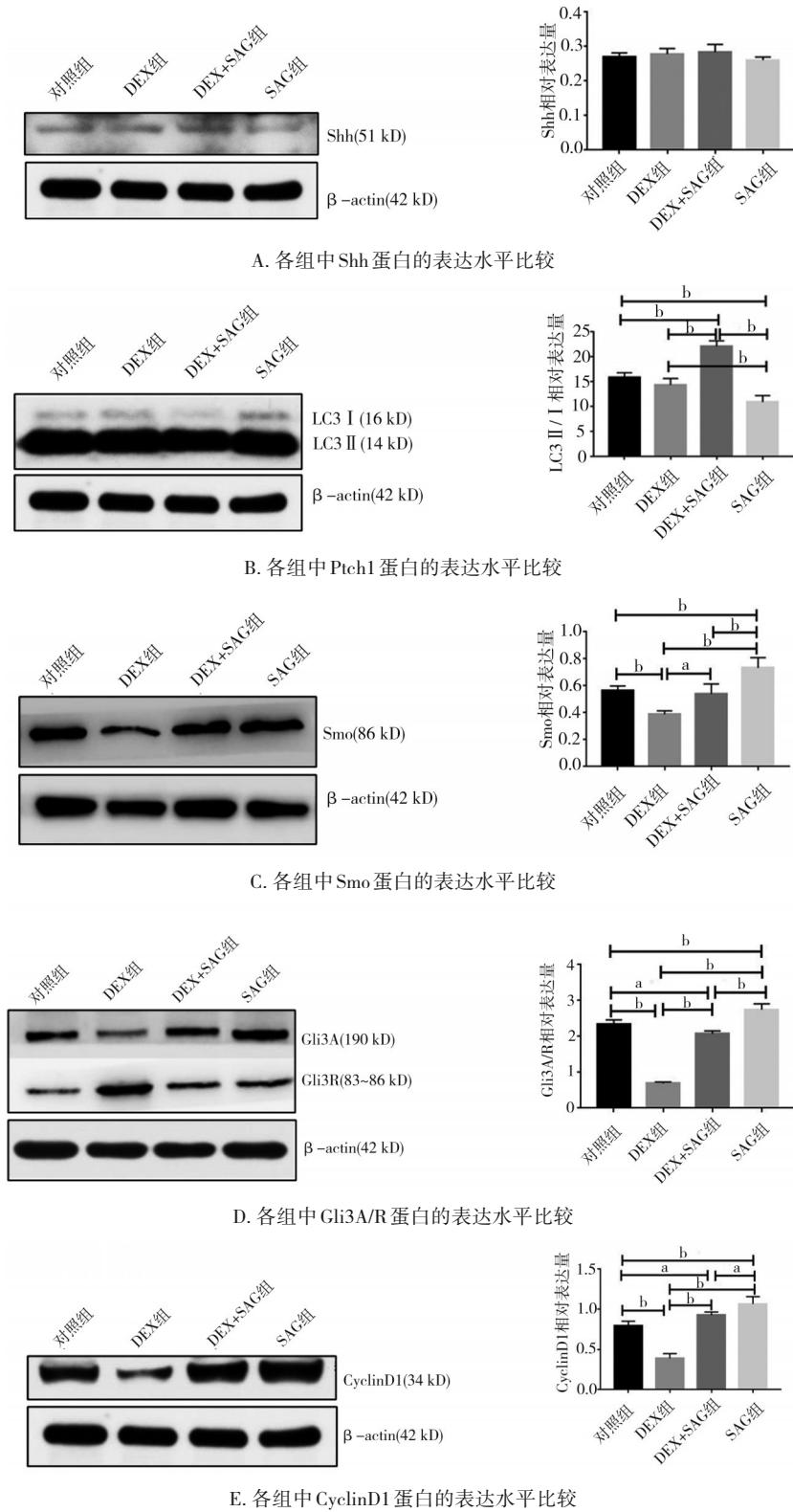
环境因素与遗传因素的交互作用被认为是NSCL/P发生的主要病因。有研究发现,糖皮质激素(glucocorticoid, GC)具有抗炎消肿、抗过敏等免疫调节作用,但如果长期大剂量使用GC,可能会导致骨质疏松、骨骼肌萎缩等的发生,这些多与GC诱导的细胞凋亡有关。但是,在某些特殊情况下,孕妇不可避免地使用GC,而过量使用GC会诱导胎儿腭裂的发生。因此,深入解析GC诱导腭裂的作用机制,对于降低NSCL/P的发病率具有重大的研究意义和临床价值。

目前,有研究已成功建立DEX致小鼠及新西兰兔的腭裂模型<sup>[8-9]</sup>。本课题组前期也通过DEX干预小鼠胚胎腭突发育,利用Western blot检测小鼠胚胎腭突组织,发现Shh通路下游因子CyclinD1蛋白表达下降,从体内实验证明了DEX可以抑制Shh信号通路,并通过下调细胞周期因子CyclinD1,使细胞无

法从G<sub>1</sub>期进入S期,进而抑制腭突间充质细胞的分裂、增殖<sup>[10]</sup>。本次体外研究观察到DEX可使mEPMCS细胞中Shh通路相关因子表达下调,表明DEX作用后mEPMCS中Shh表达变化在体内和体外研究结果一致。

本课题组前期研究发现mEPMCS上存在初级纤毛<sup>[11]</sup>,并且mEPMCS的Shh信号传递依赖于初级纤毛<sup>[12]</sup>,DEX作用后可影响mEPMCS中初级纤毛解聚相关蛋白AuroraA表达和细胞增殖<sup>[10]</sup>,表明DEX可影响mEPMCS初级纤毛解聚和Shh信号通路,从而抑制细胞增殖。有研究表明,初级纤毛与自噬之间也存在紧密联系<sup>[13]</sup>。结合本课题组前期研究结果,推测DEX诱导小鼠腭裂过程中除了与Shh通路信号表达、细胞凋亡、增殖等机制相关外,可能与细胞自噬存在紧密联系<sup>[3,13-14]</sup>。

本实验利用透射电镜观察不同干扰条件下mEPMCS自噬体/自噬溶酶体的数量,并通过Western blot检测Shh通路在被抑制和激活状态下,下游信号通路及自噬相关蛋白的表达情况。研究发现,



注: a,  $P < 0.05$ ; b,  $P < 0.01$

图 3 Shh 通路相关蛋白表达水平

DEX 单独作用于 mEPMCS 后, 自噬体/自噬溶酶体数量与对照组并无差异, 自噬相关蛋白 LC3 II / I 、Beclin1 的表达也没有明显改变, 说明 DEX 作用后

并不会对 mEPMCS 的自噬产生影响。这可能是由于检测自噬时 DEX 组中 P62 已被降解, 而 LC3 未被完全降解, 才会出现 LC3 II / I 表达无改变、P62 表达

下降的情况。因此,推测 DEX 可能降低 mEPMCS 的 Shh 信号表达和影响细胞增殖,但不抑制细胞原有的 AMPK 活性,而且在该细胞中 DEX 不直接作用于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,故无法改变细胞自噬。本研究中 DEX 作用于 mEPMCS 48 h 后才进行自噬相关因子检测,而在 DEX 干预其他细胞的研究中,DEX 的作用时间与细胞自噬变化有密切关系<sup>[15-16]</sup>,故本研究结果只能表明 DEX 作用于 mEPMCS 48 h 后的细胞自噬表型变化。

为了进一步了解 Shh 信号通路与 mEPMCS 自噬的关系,本研究利用 Western blot 来检测 Shh 通路抑制和激活状态下其下游信号通路及自噬相关蛋白表达情况。结果显示,加入 SAG 后,Shh 通路下游信号因子 Smo、Gli3A、细胞周期因子 CyclinD1 表达大幅升高。在 DEX 诱导后加入 SAG,可以看到 Gli3A、CyclinD1 表达升高,说明 SAG 可部分回复 DEX 对 Shh 信号通路的抑制作用,并可上调 mEPMCS 的自噬水平。当 Shh 单独作用时,Shh 信号通路相关蛋白表达较 DEX+SAG 组上调,而自噬相关蛋白表达下调,但较对照组而言,其 Beclin1 表达上调,LC3 II / I 表达下调,其中 LC3 II / I 表达下调可能是检测时间有偏差,此时 SAG 组中自噬溶酶体被完全降解,LC3 II 也被降解,而在对照组中自噬溶酶体未被降解。这说明单纯激活 Shh 信号通路可以诱导 mEPMCS 发生自噬;由于 DEX+SAG 干预后,Shh 相关的信号因子表达没能达到未干预时的水平,而自噬水平却比直接单独激活 Shh 通路时的程度更高。该研究表明,DEX 并不直接作用或单纯通过 Shh 通路来影响细胞自噬,而是通过抑制 Shh 通路再被激活后,影响了其他信号通路来进一步调控自噬。猜测很可能是通过 AMPK 抑制 mTOR 激活 mEPMCS 自噬;再者,DEX 对 mEPMCS 自噬可能同时存在抑制和激活 2 种机制,通过影响 Shh 信号通路回复,从抑制自噬转为激活自噬,再与另外的激活机制产生协同作用,从而表现出更高程度的自噬。

本实验证明 DEX 作用 48 h 后能够抑制 mEPMCS 的 Shh 信号通路,但不能单独诱发 mEPMCS 自噬,而在 DEX 下调 Shh 信号通路后又再次激活的过程中可大幅激发自噬。同时,单独激活 Shh 信号通路可以诱发 mEPMCS 产生自噬,说明 DEX 可能和 Shh 信号通路与其他信号交互作用后进一步激发细胞自噬。但是,DEX 作用下 mTOR 信号通路是否参与调控 Shh 信号通路与自噬的关系来影响腭部发育仍需进一步研究。

## 参 考 文 献

[1] Rahimov F, Jugessur A, Murray JC. Genetics of nonsyndromic oro-

- facial clefts[J]. Cleft Palate Craniofac J, 2012, 49(1):73-91.
- [2] Zhang BH, Shi JY, Lin YS, et al. VAX1 gene associated non-syndromic cleft lip with or without palate in Western Han Chinese[J]. Arch Oral Biol, 2018, 95:40-43.
- [3] He W, Meng T, Wu M, et al. Perturbation of Fgf10 signal pathway in mouse embryonic palate by dexamethasone and vitamin B<sub>12</sub> *in vivo*[J]. J Pediatr Surg, 2010, 45(10):2030-2035.
- [4] Zhao SF, Chai MZ, Wu M, et al. Effect of vitamin B<sub>12</sub> on cleft palate induced by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and dexamethasone in mice[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(3):289-294.
- [5] Hu ZY, Chen B, Zhao Q. Hedgehog signaling regulates osteoblast differentiation in zebrafish larvae through modulation of autophagy[J]. Biol Open, 2019, 8(5):bio040840.
- [6] Bialik S, Dasari SK, Kimchi A. Autophagy-dependent cell death: where, how and why a cell eats itself to death[J]. J Cell Sci, 2018, 131(18):jcs215152.
- [7] Yang Q, Wang RL, Zhu L. Chaperone-mediated autophagy[J]. Adv Exp Med Biol, 2019, 1206:435-452.
- [8] 何 菲, 卢胜军, 李承浩, 等. 不同剂量地塞米松对小鼠胚胎腭裂发生的影响[J]. 国际口腔医学杂志, 2009, 36(3):270-272.
- He W, Lu SJ, Li CH, et al. Effect on incidence of cleft palate interfered by different dose dexamethasone in mice embryo[J]. Int J Stomatol, 2009, 36(3):270-272.
- [9] Liu HY, Pu LL, Wang XM, et al. Establishment of a dexamethasone-induced congenital cleft palate model in New Zealand rabbits[J]. Chin J Stomatol, 2020, 55(12):976-982.
- [10] 陈珏蓉, 陈菁菁, 刘 觅, 等. 地塞米松和维生素 B<sub>12</sub> 干预下小鼠胚胎腭突 Shh 相关信号因子的研究[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(12):1454-1459.
- Chen JR, Chen JJ, Liu M, et al. Study on the Shh related signal factors in mouse embryonic palatal process interfered by dexamethasone and vitamin B<sub>12</sub>[J]. J Chongqing Med Univ, 2021, 46(12):1454-1459.
- [11] 陈珏蓉, 王 新, 陈 尚, 等. 小鼠胚胎腭突上皮细胞初级纤毛生长规律的研究[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(9):914-918.
- Chen JR, Wang X, Chen S, et al. Study on the growth of primary cilia of mouse embryonic palatal epithelial cells[J]. J Med Postgrad, 2020, 33(9):914-918.
- [12] 郭佳男. IFT122 通过初级纤毛介导的 Shh 信号通路调控 mEPMCs 增殖的机制研究[D]. 遵义:遵义医科大学, 2020.
- Guo JN. Study on the mechanism of IFT122 regulating the cell proliferation of mouse embryo palatal mesenchymal through the primary Cilia-mediated shh signaling pathway[D]. Zunyi: Zunyi Medical University, 2020.
- [13] Maharjan Y, Lee JN, Kwak S, et al. Autophagy alteration prevents primary cilium disassembly in RPE1 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(2):242-248.
- [14] Li HJ, Li JJ, Li YN, et al. Sonic hedgehog promotes autophagy of vascular smooth muscle cells[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2012, 303(11):H1319-H1331.
- [15] Gao JJ, Cheng TS, Qin A, et al. Glucocorticoid impairs cell-cell communication by autophagy-mediated degradation of connexin 43 in osteocytes[J]. Oncotarget, 2016, 7(19):26966-26978.
- [16] Han YD, Zhang LH, Xing YL, et al. Autophagy relieves the function inhibition and apoptosis-promoting effects on osteoblast induced by glucocorticoid[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2):800-808.

(责任编辑:唐秋姗)