

李志操,黄波,向文碧,等. 红系祖细胞在造血缺陷斑马鱼体内的移植 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(5): 84–89.  
Li ZC, Huang B, Xiang WB, et al. Transplantation of erythroid progenitor cells into hematopoietic deficient zebrafish [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(5): 84–89.  
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.05.013

# 红系祖细胞在造血缺陷斑马鱼体内的移植

李志操<sup>1, 2</sup>, 黄波<sup>1</sup>, 向文碧<sup>1, 2</sup>, 孙琮杰<sup>1, 2</sup>, 吴西军<sup>1, 2</sup>, 周艳华<sup>1, 2</sup>,  
何志旭<sup>2, 3\*</sup>, 舒莉萍<sup>1, 2\*</sup>

(1. 贵州医科大学细胞工程生物医药技术国家地方联合工程实验室, 组织工程与干细胞实验中心, 临床医学院儿科学教研室, 贵州省再生医学重点实验室, 贵阳 550004; 2. 中国医学科学院成体干细胞转化研究重点实验室, 贵阳 550004; 3. 遵义医科大学附属医院儿科学教研室, 贵州 遵义 563003)

【摘要】 目的 评估红系祖细胞在先天原始造血缺陷 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼体内的移植效果。方法 收集绿色荧光标记红系祖细胞的转基因系 *zTg(gata1:EGFP)* 斑马鱼胚胎, 制备成单细胞悬液, 经流式细胞仪分选出携带绿色荧光的 *gata1*<sup>+</sup> 细胞, 利用显微注射技术将 *gata1*<sup>+</sup> 细胞移植到 42hpf 的 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼心脏中, 采用体视荧光显微镜追踪观察移植后的红系祖细胞在 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼中的表达情况。结果 成功分选出携带绿色荧光的 *gata1*<sup>+</sup> 细胞, 并在移植后 2 h 可观察到携带绿色荧光的 *gata1*<sup>+</sup> 细胞逐渐增殖扩散且 16 h 持续有绿色荧光表达。结论 红系祖细胞有重建造血的潜力, 为进一步研究红系祖细胞移植后的功能鉴定提供实验依据。

【关键词】 红系祖细胞; 斑马鱼; 移植; *cloche*<sup>-/-</sup> 突变

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856(2019) 05-0084-06

## Transplantation of erythroid progenitor cells into hematopoietic deficient zebrafish

LI Zhicao<sup>1, 2</sup>, HUANG Bo<sup>1</sup>, XIANG Wenbi<sup>1, 2</sup>, SUN Congjie<sup>1, 2</sup>, WU Xijun<sup>1, 2</sup>,  
ZHOU Yanhua<sup>1, 2</sup>, HE Zhixu<sup>2, 3\*</sup>, SHU Liping<sup>1, 2\*</sup>

(1. National & Guizhou Joint Engineering Laboratory for Cell Engineering and Biomedicine Technique; Center for Tissue Engineering and Stem Cell Research; Department of Pediatrics, Clinical Medical College; Guizhou Province Key Laboratory for Regenerative Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China. 2. Key Laboratory of Adult Stem Cell Translational Research, Chinese Academy of Medical Sciences, Guiyang 550004. 3. Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563003)

【Abstract】 **Objective** To evaluate the transplantation effect of erythroid progenitor cells in *cloche*<sup>-/-</sup> mutant zebrafish with congenital primary hematopoietic deficiency. **Methods** The embryos of zebrafish *zTg(gata1:EGFP)* were collected and prepared into a single cell suspension. The *gata1*<sup>+</sup> cells carrying green fluorescence were separated by flow cytometry and transplanted into the hearts of 42 hpf *cloche*<sup>-/-</sup> mutant zebrafish by microinjection. The expression of erythroid

---

[基金项目] 黔教研合 GZS[2016]02; 黔科合 J 重大字[2015]2003; 筑科合同[2017]5-18 号; 黔科合平台人才[2017]5611; 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(2017PT31042); 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助(2018PT31048)。

[作者简介] 李志操(1994—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 儿童血液系统疾病。E-mail: 610005374@qq.com

[通信作者] 何志旭(1967—), 男, 博士, 教授, 研究方向: 儿童血液系统和免疫系统疾病。E-mail: hzx@gmc.edu.cn

舒莉萍(1974—), 女, 博士, 教授, 研究方向: 儿童血液系统和免疫系统疾病。E-mail: gyslp456@163.com \* 共同通信作者

progenitor cells in *cloche*<sup>-/-</sup> mutant zebrafish was examined by stereo fluorescence microscopy. **Results** *gata1*<sup>+</sup> cells with green fluorescence were successfully selected. The proliferation of *gata1*<sup>+</sup> cells with green fluorescence was observed at 2 h after transplantation, and 16 h of continuous green fluorescence expression was observed. **Conclusions** Erythroid progenitor cells have a potential to reconstruct hematopoiesis and provide an experimental basis for the further study of the functional identification of erythroid progenitor cells after transplantation.

**[Keywords]** erythroid progenitor cells; zebrafish; transplantation; *cloche*<sup>-/-</sup> mutant

红细胞数量减少是引起贫血的一个主要原因,目前最有效、最直接的治疗手段是输注红细胞,但每次输注的量且存在血污染、酸中毒和过敏反应等风险<sup>[1-2]</sup>。红细胞的生成除了需要造血原料外,调节因子的参与也是其中必要一环,而 *gata1* (globin transcription factor 1) 作为一个重要的红系转录因子<sup>[3]</sup>,主要参与红细胞的形成、增殖和成熟,对正常造血起着至关重要的作用,是红细胞生成的重要调控因子且在一定程度上参与造血发育过程<sup>[4-5]</sup>。

目前主要利用小鼠进行造血发育的研究,但是发育慢、成本高、且不利于观察,使其在研究过程中有一定的局限性。近年来,斑马鱼作为一个出色的探索造血发育疾病的模式生物越来越受广大科研工作者的喜爱<sup>[6]</sup>,利用斑马鱼模型具有体型小、体外受精、繁殖力强、且胚胎发育早期透明易于观察和操作、发育周期短、成本低、与人类基因组高度保守等特点<sup>[7-8]</sup>,使得斑马鱼在造血发育研究方面拥有其它实验动物所不具备的天然优势。

*cloche* 对斑马鱼成体成血管干细胞的产生和维持有很大的作用<sup>[9-10]</sup>,*cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼的特征体是在血液和内皮细胞的发育都有缺陷<sup>[11]</sup>,心脏因为缺乏内皮细胞层而被扩大,并呈钟形<sup>[12]</sup>,故本实验拟利用对先天性原始造血缺陷 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼进行心包腔内直接注射纯化的 *gata1*<sup>+</sup> 红系祖细胞,为进一步研究红系祖细胞移植后的功能鉴定提供实验依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验动物

品系: *cloche* 突变体斑马鱼系、*zTg* (*gata1:EGFP*) 原始红系造血的转基因斑马鱼系(原由中国科学院健康研究所[刘廷析]和邓敏研究员馈赠)以及 Tübingen 野生型斑马鱼,均本实验室繁殖;养殖于 (28±1)℃ 水循环系统中,每日光照/黑暗时间比为 12/12 h;胚胎收集后加入含有 0.003% 的 2-苯硫脲的胚胎培养液(eggwater)置于 28℃ 生化培养箱中培养。实验过程中遵循实验动物使用的 3R 原则。

### 1.2 主要试剂与仪器

斑马鱼循环养殖系统(中国北京爱生科技发展有限公司);体视显微镜(日本 Nikon 公司);生化培养箱(中国科迈公司);流式细胞分析仪(美国 Beckman FC500);显微注射仪(美国 Harvard 公司);拉针仪(日本 Narishige 公司);琼脂糖(西班牙 Biowest);2-苯硫脲(美国 Sigma 公司)。

### 1.3 实验方法

#### 1.3.1 收集胚胎及观察荧光

将雄鱼和雌鱼按 1:1 或 2:1 的比例放入交配缸内用隔板隔开,次日光照 10 min 后拔板,0.5 h 后收集胚胎并清洗掉杂质,加入胚胎培养液放置于 28℃ 生化培养箱中培养,每 8 h 更换一次新的胚胎培养液,用体视荧光显微镜观察各个时间点的荧光表达情况。

#### 1.3.2 流式细胞术分选 *gata1*<sup>+</sup> 细胞

取 500 枚 22 hpf 的 *zTg* (*gata1:EGFP*) 胚胎,去卵膜后用手术刀片将尾部血岛 (posterior blood island, PBI) 区切下置于 EP 管中,用 1× PBS 快洗三次,研磨棒搅碎,用 PBS 液冲入平皿,用胰酶消化 30~40 min,消化成单个细胞悬液,再加 1 mL FBS 终止消化,离心后去一半上清,将剩余液体用尼龙滤网过滤,细胞悬液离心,弃上清,加 PBS 清洗细胞悬液,离心,弃上清,加 PBS 重悬沉淀上机分选。收集 *gata1*<sup>+</sup> 细胞;以相同的方法处理 Tübingen 野生型斑马鱼作为对照组。

#### 1.3.3 *gata1*<sup>+</sup> 细胞移植及移植后细胞的存活、分布情况观察

将 100 枚 42 hpf 的 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼胚胎去卵膜后放置于含 0.1 mg/mL 三卡因(tricaine)麻醉剂的胚胎培养液中,在显微镜下按顺序将胚胎固定在显微注射板上,并用拨针拨动胚胎使心脏朝注射针方向上扬约 45°,有利于注射针的推进和抽出并注意保持胚胎湿润,以约 200 个/尾的细胞数量通过显微注射入 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼心脏内。将注射后的斑马鱼胚胎移入不含麻醉剂的胚胎培养液中并放入生化培养箱中,于移植后 0,

2, 4, 16 h 观察斑马鱼体内的绿色荧光细胞存活、分布情况。

2 结果

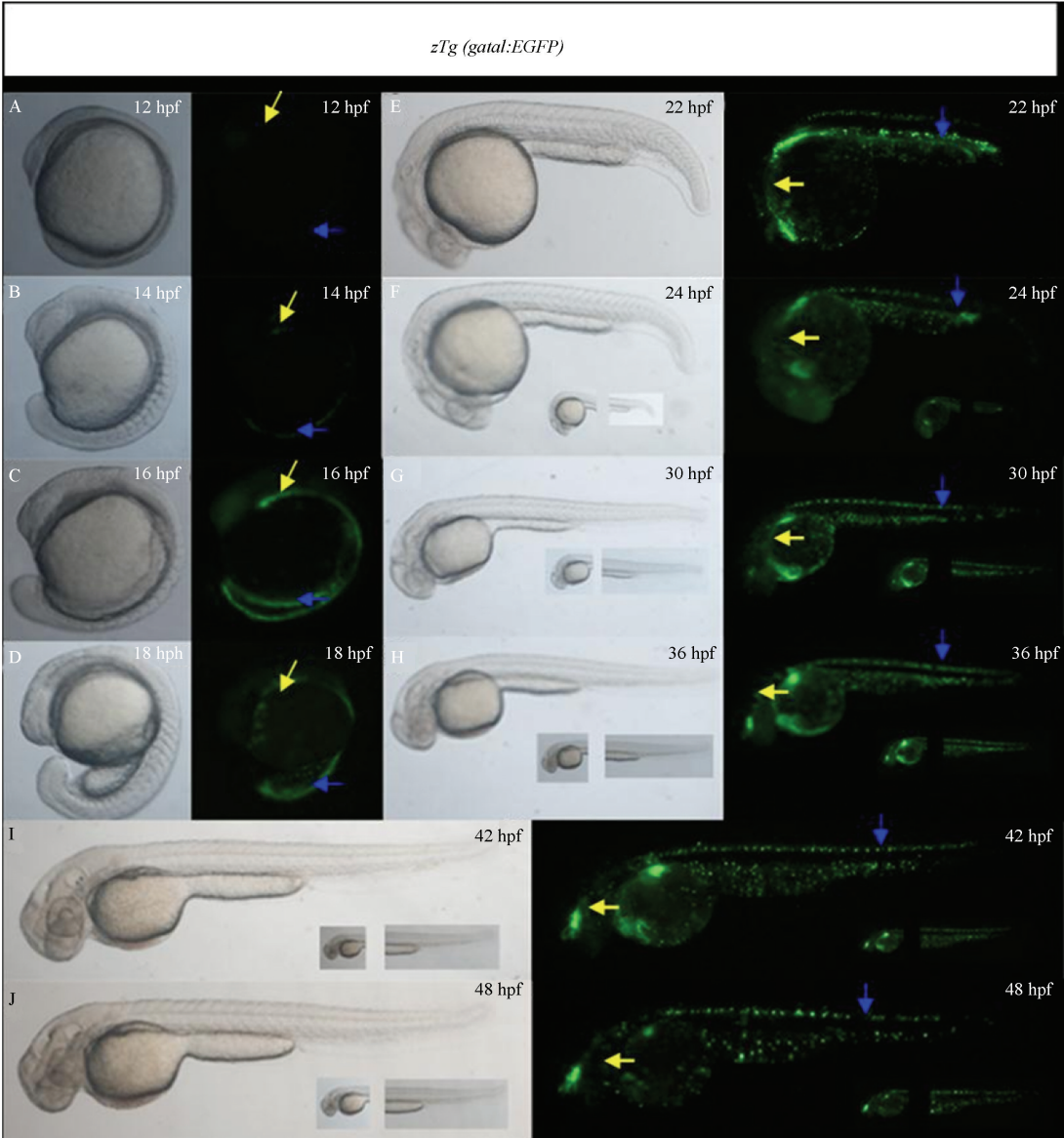
2.1 连续观察转基因斑马鱼系 *zTg(gata1:EGFP)* 的荧光表达情况

通过图 1 可以看到在 12 hpf 携带绿色荧光蛋白的 *gata1*<sup>+</sup> 细胞在头部 (黄色箭头所示) 和中间细胞群 (intermediate cell mass, ICM) (蓝色箭头所示) 开始表达, 随后 14~18 hpf 在头部和 ICM 区逐渐增多

(如图 1ABCD 所示), 在 22 hpf 时头部和后部 ICM 区的 *gata1*<sup>+</sup> 细胞达到高峰 (图 1E 所示), 随后在 24~48 hpf 头部和 ICM 区的细胞逐渐减少 (图 FGHIJ) 所示, 追踪观察结果如图 1 所示。

2.2 *gata1*<sup>+</sup> 细胞的流式分选结果

如上所述, 根据 *zTg(gata1:EGFP)* 在斑马鱼中的荧光表达情况, 显示在 22 hpf 的时候 *gata1*<sup>+</sup> 细胞的表达是最强的, 本课题采用了 WT 进行对照 (图 2A、2B 所示), 确定 R2 区域的细胞为 *gata1*<sup>+</sup> 细胞 (图 2D 所示), 结果如图 2 所示。

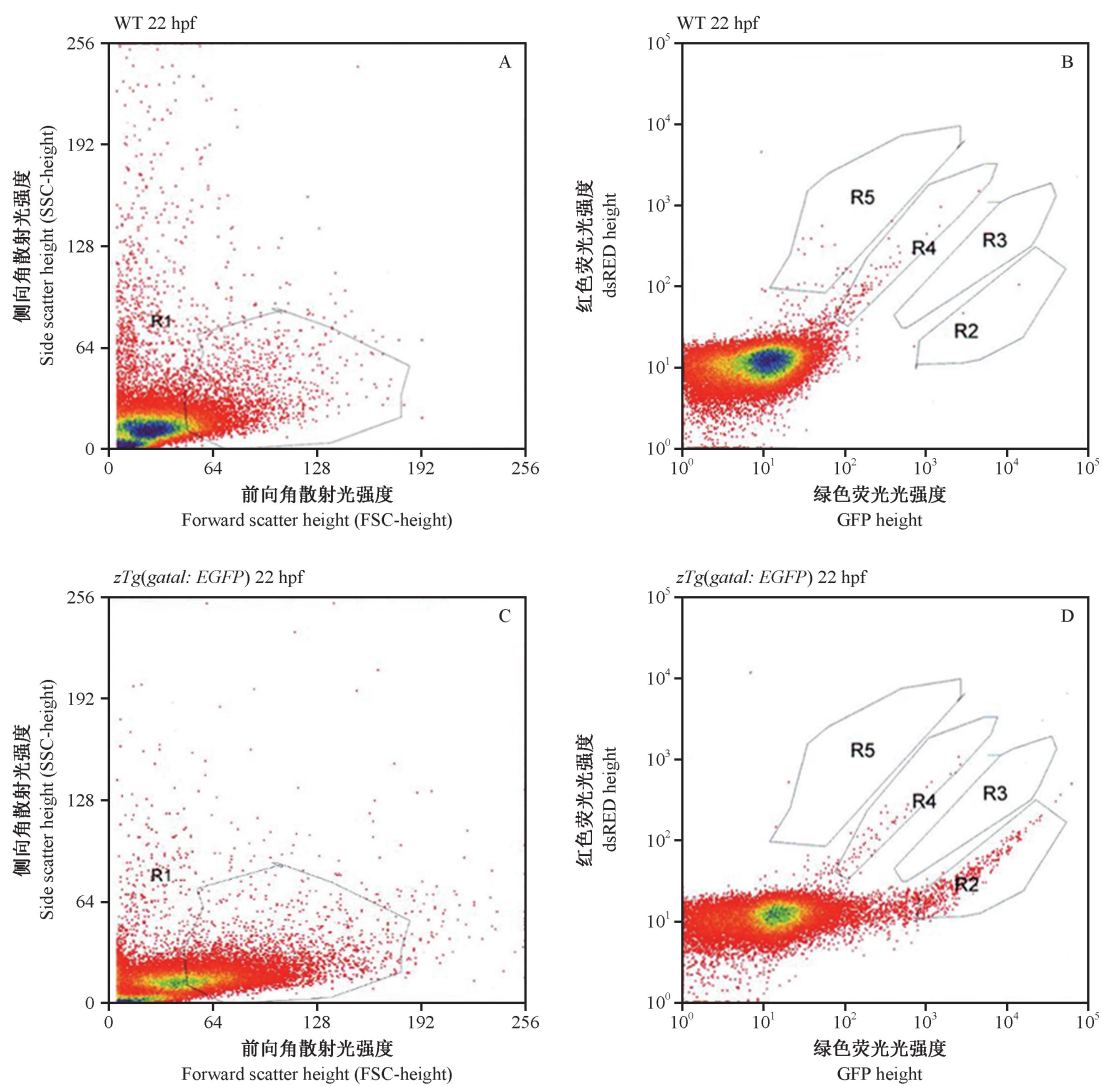


注: A~J: 分别为各个不同时期胚胎的明场和荧光。蓝色箭头: ICM 区; 黄色箭头: 头部。

图 1 转基因斑马鱼系 *zTg(gata1:EGFP)* 的荧光表达情况

Note. A-J, the bright field and fluorescence photos of different phase embryos. Blue arrows indicate the ICM region; Yellow arrows indicate the head of zebrafish embryos.

Figure 1 Fluorescence expression of transgene zebrafish *zTg(gata1:EGFP)*



注：A:野生型斑马鱼细胞基本信号分布；B:野生型斑马鱼细胞荧光信号分布；C:*zTg(gata1:EGFP)*转基因斑马鱼细胞基本信号分布；D:*zTg(gata1:EGFP)*转基因斑马鱼细胞荧光信号分布。R1:细胞信号；R2:绿色荧光单阳性细胞；R3:间隔区；R4:绿色和红色荧光双阳性细胞；R5:红色荧光单阳性细胞。

图 2 *gata1*<sup>+</sup>细胞经流式分选结果

Note. A, Distribution of cellular basic signals in wild-type zebrafish. B, Distribution of cellular fluorescence signals in wild-type zebrafish. C, Distribution of cellular basic signals in *zTg(gata1:EGFP)* zebrafish. D, Distribution of cellular fluorescence signals in *zTg(gata1:EGFP)* zebrafish. R1, cellular signal; R2, green fluorescent single positive cells; R3, interval area; R4, green and red fluorescent double positive cells; R5, red fluorescent single positive cells.

Figure 2 Sorting results of *gata1*<sup>+</sup> cells by FACS analyses

### 2.3 移植 *gata1*<sup>+</sup>细胞到 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼心脏后的效果评估

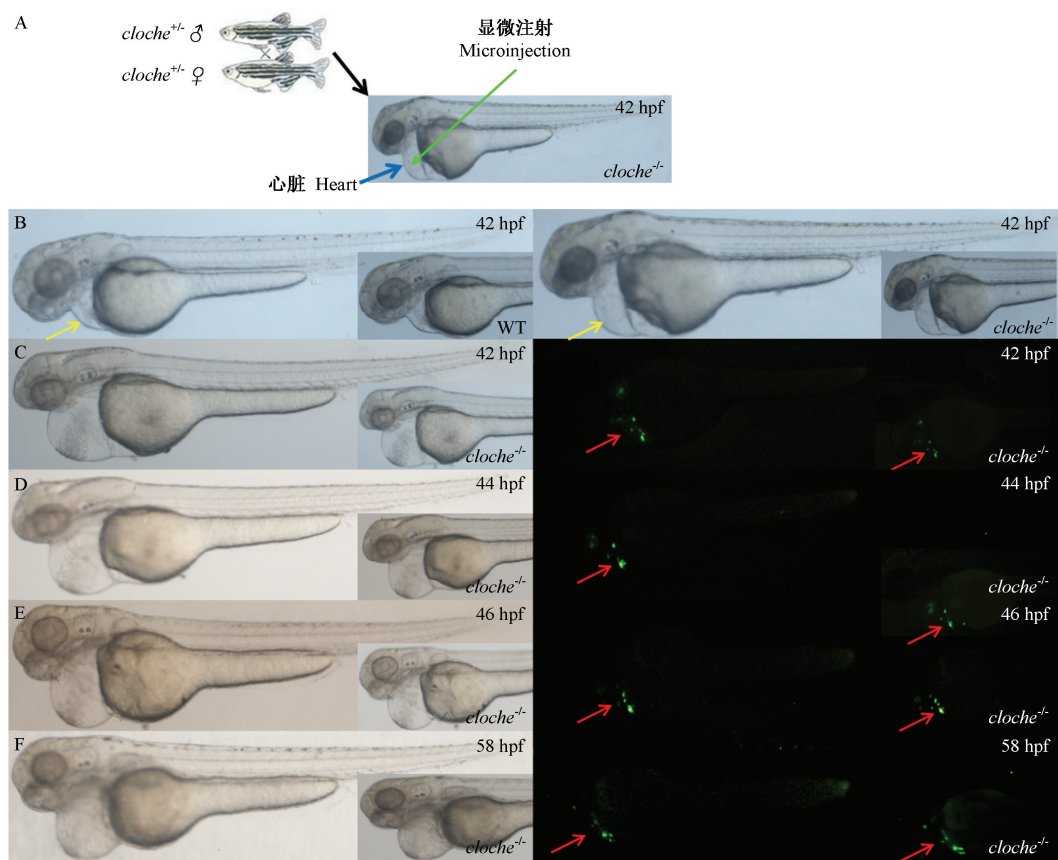
如图 3 所示,观察到 *gata1*<sup>+</sup>细胞在 *cloche*<sup>-/-</sup>突变体心脏内增殖,图 A 是一个胚胎注射的示意图,绿色箭头指的是注射时的进针角度,蓝色箭头指的是注射的部位,图 B 左边图示指的是 WT 野生型斑马鱼,右图指的是 *cloche*<sup>-/-</sup>突变体的斑马鱼,通过右图的黄色箭头可以明显的发现 *cloche*<sup>-/-</sup>突变体的心脏是增大的,C、D、E、F 分别是移植后通过显微镜追踪观察移植后红系祖细胞在 *cloche*<sup>-/-</sup>突变体心脏增殖

的结果(红色箭头)。

### 3 讨论

贫血是临床上比较常见的一种疾病,由外周血红细胞容量低于正常下限所导致,主要表现为头晕、心跳加快和面色苍白等症状,其病因主要包括红细胞生成减少、破坏过多以及大量失血<sup>[13-14]</sup>。输血是目前最有效地治疗方法之一,但输血存在诸多不利于患者的并发症且输血治疗是个长期过程对红细胞的需求量大<sup>[15]</sup>。因此本课题从此角度出发,





注: A: 显微注射示意图; B: 42 hpf 野生型斑马鱼和 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼; C: 注射 *gata1*<sup>+</sup> 细胞 0 h 后 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼 (42 hpf) 的明场及其荧光表达情况; D: 注射 *gata1*<sup>+</sup> 细胞 2 h 后 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼 (44 hpf) 的明场及其荧光表达情况; E: 注射 *gata1*<sup>+</sup> 细胞 4 h 后 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼 (46 hpf) 的明场及其荧光表达情况; F: 注射 *gata1*<sup>+</sup> 细胞 16 h 后 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼 (58 hpf) 的明场及其荧光表达情况。蓝色箭头: 显微注射部位; 绿色箭头: 显微注射角度; 黄色箭头: *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体斑马鱼心包变化情况; 红色箭头: 红系祖细胞增殖情况。

图 3 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变体中 *gata1*<sup>+</sup> 细胞移植后表达情况

Note. A, Schematic illustration of the microinjection. B, Wild-type zebrafish and *cloche*<sup>-/-</sup> mutant zebrafish at 42 hpf. C, Expression of *gata1*<sup>+</sup> cells in *cloche*<sup>-/-</sup> mutant zebrafish after 0 hour of *gata1*<sup>+</sup> cells injection (42 hpf) under bright and fluorescent fields. D, Expression of *gata1*<sup>+</sup> cells in *cloche*<sup>-/-</sup> mutant zebrafish after 2 hours of *gata1*<sup>+</sup> cells injection (44 hpf) under bright and fluorescent fields. E, Expression of *gata1*<sup>+</sup> cells in *cloche*<sup>-/-</sup> mutant zebrafish after 4 hours of *gata1*<sup>+</sup> cells injection (46 hpf) under bright and fluorescent fields. F, Expression of *gata1*<sup>+</sup> cells in *cloche*<sup>-/-</sup> mutant zebrafish after 16 hours of *gata1*<sup>+</sup> cells injection (58 hpf) under bright and fluorescent fields. Blue arrow indicates the site of microinjection; Green arrow indicates the angle of microinjection; Yellow arrows indicate the change in pericardium of *cloche*<sup>-/-</sup> mutant zebrafish; Red arrows indicate the proliferation of erythroid progenitor cells.

Figure 3 Expression of *gata1*<sup>+</sup> cells in *cloche*<sup>-/-</sup> mutants after transplantation

设想通过移植红系祖细胞的方式来促进自身红细胞的生成以减少外源性红细胞的输注和并发症的风险。*gata1* 是具有两个锌指结构域的关键红系转录因子, 通过与多种转录因子结合协同发挥作用, 是红细胞发育过程中的必不可少调控因子<sup>[16-18]</sup>, 它的缺失可引起严重贫血, 胚胎干细胞也只能发育至原始红细胞阶段均不能发育成熟且发生凋亡, 当 *gata1* 功能恢复后贫血情况可以得到改善且造血发育系统也得以恢复正常<sup>[19-21]</sup>。

斑马鱼中与红系造血相关的转基因系 *zTg* (*gata1*; *EGFP*) 斑马鱼系已经建立, 由 *gata1* 驱动绿

色荧光蛋白, 表达于在 5 体节期后部侧板中胚层 (posterior paraxial mesoderm, PLM) 区, 到 12 体节期 *gata1*<sup>+</sup> 细胞向内侧迁移, 随后细胞逐渐增多, 形成 ICM 区。

近年来, 斑马鱼逐渐成为造血发育研究实验动物模型中的新宠, 在其体内的移植研究也成为各研究领域的热点, 如原肾注射, 腹侧缘注射, 但这些移植方法很难准确定位且易导致大量出血和胚胎存活率低。研究显示 *cloche* 基因在斑马鱼早期血细胞的形成和血管内皮分化的过程当中是很重要的一个调控转录因子, 当发生 *cloche*<sup>-/-</sup> 突变的时候,

*cloche*<sup>-/-</sup>突变体斑马鱼可以表现为先天性原始造血的缺陷,由于内皮细胞的分化受影响所以心脏内膜缺损导致心房增大,24 hpf 可以看到心脏搏动,但是体内未见血液循环。由于 *cloche*<sup>-/-</sup>突变体斑马鱼心脏明显增大且能在无血液循环的条件下存活,是一个很好的造血移植研究模型。故本实验将纯化后的 *gata1*<sup>+</sup>细胞通过显微注射的方法移植入 *cloche*<sup>-/-</sup>突变体斑马鱼的心腔中,看是否能重建造血。*cloche*<sup>-/-</sup>突变体由于先天性原始造血缺陷,在图 3A 中可以看到 *cloche*<sup>-/-</sup>突变体斑马鱼其体内没有血液循环,心内膜的缺损可以看到心房异常扩大。通过移植后 20 min 使用荧光显微镜观察并间隔拍摄,在心脏处可以看到 *gata1*<sup>+</sup>细胞表达(图 3C 所示),随后每隔两小时观察一次,图 3D、3E 可看到心脏处的 *gata1*<sup>+</sup>细胞逐渐增多并且逐渐在心脏内循环(如图 3E 所示),在注射 16 h 后可能由于细胞迁移导致解聚以致视野中观察到绿色荧光减弱(如图 3F 所示),但是仍然可以看到心脏内增殖的 *gata1*<sup>+</sup>细胞,对红系祖细胞移植后功能的进一步研究具有重大意义。

在斑马鱼体内细胞移植实验的建立,由于斑马鱼体外受精、胚体发育早期透明易于观察,发育迅速等特点能够在显微镜下观察并了解所涉及的生物学机制,为细胞移植后疾病的研究提供可能解决这些问题的实验基础。

#### 参考文献:

- [ 1 ] Hannedouche T, Fouque D, Joly D. Metabolic complications in chronic kidney disease: hyperphosphatemia, hyperkalemia and anemia [J]. Nephrol Ther, 2018, 14(6): 17–25.
- [ 2 ] Bilong Y, Dubert M, Koki G, et al. Sick cell retinopathy and other chronic complications of sickle cell anemia: A clinical study of 84 Sub-Saharan African cases (Cameroon) [J]. J Fr Ophtalmol, 2018, 41(1): 50–56.
- [ 3 ] Dalby A, Ballester-Beltran J, Lincetto C, et al. Transcription factor levels after forward programming of human pluripotent stem cells with GATA1, FLI1, and TAL1 determine megakaryocyte versus erythroid cell fate decision [J]. Stem Cell Reports, 2018, 11(6): 1462–1478.
- [ 4 ] Ling T, Crispino JD, Zingariello M, et al. GATA1 insufficiencies in primary myelofibrosis and other hematopoietic disorders: consequences for therapy [J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(3): 169–184.
- [ 5 ] Tanimura N, Miller E, Igarashi K, et al. Mechanism governing heme synthesis reveals a GATA factor/heme circuit that controls differentiation [J]. EMBO Rep, 2016, 17(2): 249–265.
- [ 6 ] Kafina MD, Paw BH. Using the zebrafish as an approach to examine the mechanisms of vertebrate erythropoiesis [J].

Methods Mol Biol, 2018, 1698: 11–36.

- [ 7 ] Shu LP, Zhou ZW, Zhou T, et al. Ectopic expression of Hoxb4a in hemangioblasts promotes hematopoietic development in early embryogenesis of zebrafish [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42(12): 1275–1286.
- [ 8 ] 刘丰,黄慧敏,王志华,等. 利用吗啉代寡核苷酸技术下调早期斑马鱼胚胎 *lmna* 基因的初步研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(8): 85–90.
- [ 9 ] Rossmann MP, Zhou Y, Zon LI. Development: For *cloche* the Bell Tolls [J]. Curr Biol, 2016, 26(19): 890–892.
- [ 10 ] Ma N, Huang Z, Chen X, et al. Characterization of a weak allele of zebrafish *cloche* mutant [J]. PLoS One, 2011, 6(11): e27540.
- [ 11 ] Ulrich F, Grove C, Torres-Vazquez J, et al. Development of functional hindbrain oculomotor circuitry independent of both vascularization and neuronal activity in larval zebrafish [J]. Curr Neurobiol, 2016, 7(2): 62–73.
- [ 12 ] Reischauer S, Stone OA, Villasenor A, et al. Corrigendum: *Cloche* is a bHLH-PAS transcription factor that drives haemato-vascular specification [J]. Nature, 2018, 555(7697): 543.
- [ 13 ] Li B, Liang MY, Zhang Y, et al. Aplastic anemia associated with pregnancy: maternal and fetal complications [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(7): 1120–1124.
- [ 14 ] Babushok DV, Duke JL, Xie HM, et al. Somatic HLA mutations expose the role of class I-mediated autoimmunity in aplastic anemia and its clonal complications [J]. Blood Adv, 2017, 1(22): 1900–1910.
- [ 15 ] Tan WS, Lamb BW, Khetrpal P, et al. Blood transfusion requirement and not preoperative anemia are associated with perioperative complications following intracorporeal robot-assisted radical cystectomy [J]. J Endourol, 2017, 31(2): 141–148.
- [ 16 ] Chennupati V, Veiga DF, Maslowski KM, et al. Ribonuclease inhibitor 1 regulates erythropoiesis by controlling GATA1 translation [J]. J Clin Invest, 2018, 128(4): 1597–1614.
- [ 17 ] Garcia-Carpizo V, Ruiz-Llorente S, Sarmentero J, et al. CREBBP/EP300 bromodomains are critical to sustain the GATA1/MYC regulatory axis in proliferation [J]. Epigenetics Chromatin, 2018, 11(1): 30.
- [ 18 ] Liang R, Ghaffari S. Advances in understanding the mechanisms of erythropoiesis in homeostasis and disease [J]. Br J Haematol, 2016, 174(5): 661–673.
- [ 19 ] Scheenstra MR, Salunkhe V, De Cuyper IM, et al. Characterization of hematopoietic GATA transcription factor expression in mouse and human dendritic cells [J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 55(4): 293–303.
- [ 20 ] Johnson NB, Posluszny JA, He LK, et al. Perturbed MafB/GATA1 axis after burn trauma bares the potential mechanism for immune suppression and anemia of critical illness [J]. J Leukoc Biol, 2016, 100(4): 725–736.
- [ 21 ] Du C, Xu Y, Yang K, et al. Estrogen promotes megakaryocyte polyploidization via estrogen receptor beta-mediated transcription of GATA1 [J]. Leukemia, 2017, 31(4): 945–956.

[ 收稿日期 ] 2019-01-08