

## 平喘宁调节 PI3K/Akt 信号通路干预寒性哮喘大鼠气道重塑的机制<sup>\*</sup>

李明明<sup>1</sup>, 屈 彬<sup>1</sup>, 方向明<sup>1,2△</sup>

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230038; 2. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230038)

**摘要:** **目的** 观察平喘宁对 PI3K-Akt/PKB 信号通路中的相关蛋白的干预探讨哮喘气道重塑的机制。**方法** 将 105 只雄性 SD 大鼠按随机数法分成正常组、模型组、平喘宁高剂量组、平喘宁中剂量组、平喘宁低剂量组、桂龙咳喘宁组以及地塞米松组, 每组 15 只。采用 HE 染色法观察大鼠肺组织的病理改变; 采用 RT-qPCR 检测 ASK1、TSC1 的表达量。**结果** HE 染色后, 相比于正常组, 模型组大鼠支气管结构发生改变, 可见多种炎性细胞浸润、粘液栓及气管平滑肌增生, 而药物组均有不同程度的改善。RT-qPCR 检测: 相较于正常组, 模型组 ASK1 上调的幅度最为显著 ( $P < 0.01$ ); 对比于模型组, 平喘宁高剂量组对 ASK1 的表达量下调最为显著并且优于其余药物组 ( $P < 0.01$ )。相较于正常组, 模型组下调 TSC1 的幅度最为显著 ( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 平喘宁高剂量组对 TSC1 的表达量的上调最为显著, ( $P < 0.01$ ), 而此组对 TSC1 表达量上调又高于其余药物治疗组 ( $P < 0.01$ )。**结论** 平喘宁可以通过对寒哮大鼠 PI3K-Akt/PKB 信号传导通路中的 ASK1、TSC1 调节进而减缓寒哮大鼠的气道炎症反应, 减低气道的高反应性, 并能够缓解气道重塑达到哮喘治疗的效果。

**关键词:** 平喘宁; ASK1; TSC1; 哮喘; 气道重塑; 大鼠

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)02-00011-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.02.002

### Effect of Pingchuanning on PI3K/Akt Signaling Pathway in Airway Remodeling in Cold Asthmatic Rats

LI Mingming<sup>1</sup>, QU Bin<sup>1</sup>, FANG Xiangming<sup>1,2</sup>

(1. Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230038, China;

2. Anhui Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Compound, Hefei 230038, China)

**ABSTRACT:** **Objective** To observe the intervention of Pingchuanning on the related proteins in PI3K-Akt/PKB signaling pathway to explore the mechanism of airway remodeling in asthma. **Methods** A total of 105 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into normal group, model group, Pingchuanning high-dose group, Pingchuanning middle-dose group, Pingchuanning low-dose group, Guilong Kechuanning group and ground plug. Rice pine group, 15 in each group. The pathological changes of rat lung tissues were observed by HE staining. The expression levels of ASK1 and TSC1 were detected by RT-qPCR. **Results** After HE staining, the bronchial structure of the model group was changed compared with the normal group. A variety of inflammatory cell infiltration, mucus plug and tracheal smooth muscle hyperplasia were observed, and the drug group had different degrees of improvement. RT-qPCR detection: Compared with the normal group, the amplitude of ASK1 up-regulation was the most significant in the model group ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the expression of ASK1 was lower in the high-dose group of Pingchuanning than in the other groups ( $P < 0.01$ ). Compared with the normal group, the model group had the most significant down-regulation of TSC1 ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the high-dose group of Pingchuanning had the most significant up-regulation of TSC1 expression ( $P < 0.01$ ). The up-regulation of TSC1 expression was higher in the group than in the middle and low-dose groups ( $P < 0.01$ ).

收稿日期: 2019-04-03

<sup>\*</sup> 基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目(KJ2018A0281)

第一作者简介: 李明明(1991-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 方剂配伍规律与作用机制研究。

△通信作者: 方向明, E-mail: fxm.bsh@163.com

**Conclusion** Pingchuanning can alleviate airway inflammation in rats with cold asthma by regulating ASK1 and TSC1 in PI3K-Akt/PKB signaling pathway in rats with cold asthma, reduce airway hyperresponsiveness, and relieve gas. Road remodeling achieves the effect of asthma treatment.

**KEY WORDS:** Pingchuanning; ASK1; TSC1; asthma; airway remodeling; rats

支气管哮喘(bronchial asthma),简称哮喘,是一种由多种炎性细胞介导的呼吸道慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>。目前我国哮喘患者约有 3 000 多万人<sup>[2-3]</sup>,患病率为 1%~4%,并且我国哮喘患病率呈上升态势。PI3K-Akt/PKB 信号通路在调节细胞存活、增殖和凋亡中占有重要地位,不仅参与细胞周期调节、凋亡、生长和细胞存活的广泛细胞反应,而且对细胞内高度复杂的信号网络的稳态有着重要作用<sup>[4-5]</sup>。平喘宁是我导师的经验方,近年来一直使用此方在临床上治疗寒哮,疗效明显,主要是由炙麻黄、细辛等 11 味中药组成,其具有温阳化痰,散寒平喘之功。本次实验通过观察平喘宁干预寒哮大鼠肺组织 PI3K-Akt/PKB 信号通路上的蛋白,检测其肺组织中 ASK1、TSC1 的表达量,进一步探讨平喘宁在气道重塑方面的作用机制。

## 1 材料与方法

**1.1 动物** 选用 105 只周龄在 6~8 周,体质量 180~230 g,平均体质量( $220.79 \pm 4.37$ )g 的 SPF 级健康的雄性 SD 大鼠。大鼠采购于安徽医科大学实验动物中心(许可证编号:scxk(皖)2017-001)。模拟昼夜,动物房温度控制在( $21 \pm 1$ )℃,湿度控制在 40%~70%,保持通风。大鼠饲料按照每只每日 10 g,水瓶每日保持清洁并放置充足干净饮用水,每隔 1 日更换垫料,清理鼠笼,同时打扫动物房并消毒。

**1.2 药物** 平喘宁:药物来源于安徽省中医院中草药房,由麻黄、细辛、杏仁、黄芪、苏子、陈皮等 11 味中药组成。桂龙咳喘宁胶囊:桂龙医药(安徽)有限公司(批号:180112)。地塞米松片:上海信谊药业有限公司(批号:015170401)

**1.3 试剂** 卵蛋白(OVA); Trizol(Life technologies 公司,批号 90803);逆转录试剂盒(批号 00519963): Thermo Scientific;ASK1 抗体(abcam 公司,批号:ab39402);TSC1 抗体(abcam 公司,批号:ab217328)二甲苯(批号 20180310)、氯仿(批号 20161013)。

**1.4 仪器** 超声雾化机,江苏鱼跃医疗设备股份有限公司;生物组织自动脱水机,湖北亚光医用电子技术有限公司;徕卡切片机,Leica;荧光定量 PCR 仪,

Thermo Scientific;微孔板迷你离心机,杭州奥盛仪器有限公司。

## 2 方法

**2.1 分组、造模及给药** 根据中医寒哮动物模型建立的方法<sup>[6-7]</sup>,在 1 周适应性饲养后,第 1 天及第 8 天对除正常组之外的 6 组大鼠腹腔注射 1 mL 的悬液(由 10%的卵蛋白与生理盐水配制而成),使其致敏;正常组由生理盐水代替此悬液进行腹腔注射。从第 15 至 21 天开始对除正常组之外的模型组、治疗组大鼠使用 1%的卵蛋白悬液进行超声雾化,每次 30 min,并且每天将大鼠置于寒冷箱中给予相同时间的寒冷刺激,以造出寒哮模型。正常组大鼠用生理盐水代替卵蛋白悬液进行雾化。

观察大鼠出现呼吸急促、腹部收缩明显、咳嗽、流涕、精神颓废、呆板、活动度下降、畏寒、鼠毛散乱无华、大便溏、食量减少明显等现象时,提示寒哮模型造模成功。

自第 22 天起参照人与动物之间的给药剂量换算得出平喘宁高、中、低剂量组每千克大鼠每日给药量分别为  $14.578 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $7.289 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,  $3.645 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。桂龙咳喘宁剂量组每千克大鼠每日给药量则为  $0.405 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。地塞米松剂量组每千克大鼠每日给药量为  $0.405 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,正常组、模型组灌胃等容积的 0.9%氯化钠溶液,连续灌胃 28 d。

**2.2 取材** 大鼠 4 周灌胃完成后禁食 24 h 然后进行末次激发,并在 2 h 内快速地对所有大鼠进行称重,对每 100 g 大鼠给予 20 mg 药物(浓度为 2%的巴比妥钠)进行腹腔注射麻醉取出大鼠肺组织,将左肺置于中性福尔马林中固定,右肺置于-80℃的冰箱中冻存。

**2.3 病理检测** 取出放置于中性福尔马林固定完成的大鼠左肺,进行脱水、包埋、切片、贴片、烘片及 HE 染色等步骤,最后在 400 倍光镜下观察大鼠肺组织的形态学改变。

**2.4 RT-qPCR 检测** 1)RNA 提取。取 60~70 mg 的大鼠肺组织放入 EP 管中剪碎,然后在液氮中研磨,

再加入 1 mL TRIzol 匀浆;将 EP 管在冰上放置 2 min 后,使用离心机在 4 ℃及 1 2000 rpm 地条件下将 EP 管中混合液离心 10 min;向离心后的液体中加入 0.2 mL 的氯仿,剧烈摇晃 15 s,然后在室温下安静放置 3 min;将上述步骤结束的液体接着放入 4 ℃、12 000 rpm 的离心机中离心 15 min,然后取 500 μL 上清液加入另一 EP 管中以备用;然后在 EP 管滴加异丙醇 0.5 mL,轻轻地摇晃是液体混匀,然后在室温下静置 10 min,再次放入 4℃、12 000 rpm 的离心机中离心 10 min,将管内上清液吸取丢弃;在 EP 管中加入 1 mL 的 75%乙醇(DEPC 水配制)进行洗涤。然后在 4℃、12 000 rpm 的离心机中离心 5 min,然后将管内上清液吸取丢弃。然后将其敞口在室温条件下放置 30 min,使沉淀的 RNA 自然干燥;再次在 EP 管中加入 50 μL 的 DEPC 水,放入 55 ℃环境中 10 min 加快 RNA 的溶解,然后将 RNA 溶液放置于-80 ℃冰箱中保存备用。2)RT 反应:1 μg RNA、10 μmol/L Oligo (dT)1 μL、DEPC 水补足至 12 μL,点动离心;在 PCR 仪上 65 ℃加热 5 min,冰浴 3 min;加 5×反应缓冲液 4.0 μL、10 mmol/L dNTP Mix 2 μL、Revert AidTM M-MuLV 反转录酶 1 μL、RibolockTM RNA 酶抑制剂 1μL,PCR 仪上 42 ℃加热 60 min,70 ℃ 5 min;上述反应液即为 cDNA,-80 ℃保存。3)PCR 反应:cDNA 作为荧光定量模板,反应体系 2×SYBR Green mixture 5 μL、10 μmol/L 正向引物(见表 1)1μL、10μmol/L 反向引物(见表 1)1 μL、cDNA 1 μL、去 RNA 酶水 2 μL,反应条件为 95 ℃ 2 min,95 ℃ 5 s、60 ℃ 10 s,共 40 个循环。引物合成由生工生物工程(上海)股份有限公司设计(见表 1),计算方法为 2<sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup>。

表 1 实时荧光定量 PCR 引物

| 名称      | 引物序列                       | 长度/bp |
|---------|----------------------------|-------|
| β-actin | 正向引物: CACTACACTGTCCAGGCTCA | 150   |
|         | 反向引物: GCATCCTGGAAGCCAAAGAG |       |
| ASK1    | 正向引物:CACTACACTGTCCAGGCTCA  | 90    |
|         | 反向引物:GCATCCTGGAAGCCAAAGAG  |       |
| TSC1    | 正向引物:GCAGAAAGAACAAGCCCGAT  | 92    |
|         | 反向引物:CATGCTGCAGCTGTCTGATT  |       |

2.5 统计学方法 实验过程中各组均有大鼠死亡的情况发生,但存活数均在 10 只以上,为方便统计每组均取 10 只大鼠的实验数据进行统计学分析。采用 SPSS 23.0 统计软件进行统计学分析,采用“均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )”描述连续型变量,多组均数比较使用单因素方差分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义, $P < 0.01$  表示差异有显著统计学意义。

3 结果

3.1 寒哮大鼠治疗后症状的变化 灌胃给药后,药物组大鼠症状较模型组有明显好转,其中平喘宁高剂量组大鼠症状改善最为明显,其呼吸急促状况缓解,腹部节律收缩不明显,咳嗽、流清涕较前改善,精神好转,活动度提高,畏寒、大便溏症状消失,食欲正常。

3.2 各组大鼠肺组织病理变化比较 病理结果见图 1,正常组大鼠支气管周围炎性细胞浸润不显,支气管管壁及肺泡保持完整,未见平滑肌增生,未见支气管增厚,管腔内未见粘液栓及脱落的肺泡上皮,而光镜下观察到模型组大鼠支气管结构发生改变,周围黏膜组织发生水肿,多种炎性细胞浸润明显,可见粘液栓及脱落的支气管上皮细胞,支气管周围平滑肌增生明显,黏膜褶皱增多,管腔出现狭窄。除正常组外的其余

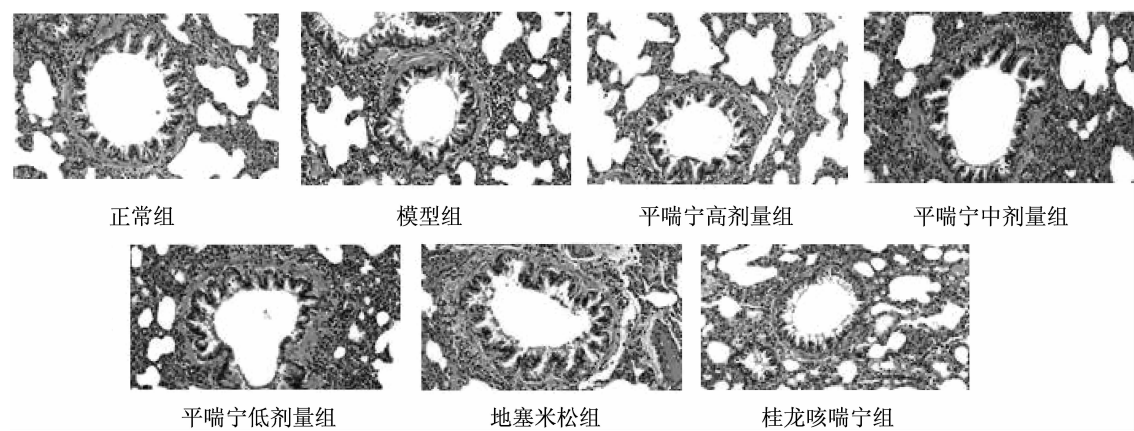


图 1 各组大鼠肺组织 HE 染色(10×40 倍)

5 个药物组大鼠通过灌胃给药后,对比模型组大鼠可以观察到,药物组大鼠病理改变都有不同程度的好转,并且平喘宁高剂量组对气道改善程度优于其余个药物组。

3.3 各组大鼠肺组织 ASK1、TSC1 表达水平比较 相较于正常组,其余 6 组 ASK1 的表达量均上升,并且 P 值均有统计学意义见表 2,并且模型组中的 ASK1 表达量上升最为显著( $P<0.01$ )。除正常组外,其余五个药物组相对比于模型组,ASK1 的表达量均有所下调( $P<0.01$ );平喘宁高、中剂量组中 ASK1 的表达量较地塞米松组与桂龙咳喘宁组下降明显( $P<0.01$ ),其中以平喘宁高剂量组最为显著( $P<0.01$ );而在平喘宁高中低三个剂量组内相比较而言,平喘宁高剂量组对 ASK1 表达量的下调优于中剂量组( $P<0.01$ ),中剂量组又优于低剂量组( $P<0.01$ )。

并且通过表 2 可以看出,TSC1 的表达量,相较于正常组,其余 6 组 TSC1 的表达量均有所下降,并且 P 值均有统计学意义,尤其是模型组中的 TSC1 表达量下调最为明显( $P<0.01$ )。除正常组外,其余五个药物治疗组相与模型组相比,TSC1 的表达量均有所上升( $P<0.01$ );平喘宁高剂量组对 TSC1 的表达量的上调优于地塞米松组与桂龙咳喘宁组( $P<0.01$ ),而此二组对 TSC1 表达量上调又高于平喘宁中、低剂量组( $P<0.01$ );而在平喘宁高中低 3 个剂量组内相比较而言,平喘宁高剂量组对 TSC1 表达量的上调明显大于中、低剂量组( $P<0.01$ ),而中剂量组对 TSC1 的影响又高于低剂量组( $P<0.01$ )。

表 2 7 组大鼠肺组织中 ASK1、TSC1 表达丰度( $\bar{x}\pm s, n=10$ )

| 组别      | ASK1                        | TSC1                        |
|---------|-----------------------------|-----------------------------|
| 正常组     | 0.968±0.137                 | 9.603±0.305                 |
| 模型组     | 8.466±0.248 <sup>##</sup>   | 3.480±0.221 <sup>##</sup>   |
| 平喘宁高剂量组 | 1.954±0.154 <sup>##△△</sup> | 8.203±0.226 <sup>##△△</sup> |
| 平喘宁中剂量组 | 2.742±0.187 <sup>##△△</sup> | 6.108±0.265 <sup>##△△</sup> |
| 平喘宁低剂量组 | 5.938±0.389 <sup>##△△</sup> | 4.715±0.291 <sup>##△△</sup> |
| 地塞米松组   | 3.260±0.242 <sup>##△△</sup> | 7.338±0.239 <sup>##△△</sup> |
| 桂龙咳喘宁组  | 3.803±0.327 <sup>##△△</sup> | 7.103±0.035 <sup>##△△</sup> |

注:同正常组比较, <sup>##</sup> $P<0.01$ ;同模型组比较, <sup>△△</sup> $P<0.01$

#### 4 讨论

哮喘是最常见的慢性病之一,是由细胞组分和多

种细胞(如嗜酸粒细胞、中性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、平滑肌细胞、气道上皮细胞)参与的气道慢性炎症性疾病,其以气道高反应性 (airway hyperresponsiveness, AHR)、气道重塑 (airway remodeling)、支气管炎症、气道阻塞以及不稳定的支气管舒缩状态为主要特征<sup>[8-9]</sup>。中医认为哮喘病的病理因素以“痰”伏藏于肺中为基础,其中的伏痰是发为哮喘病的“夙根”。

平喘宁方主要由解表药联合止咳平喘药,外加补虚等药构成,以达到温肺化痰降气、止咳平喘补虚之功效,主治素体虚弱伏痰内蕴,加之外感风寒,内外合邪,痰气相搏,肺失宣降的寒哮。方中共有 11 味中药:麻黄、细辛、半夏、苏子、苦杏仁、陈皮、浙贝母、防风、地龙、黄芪、太子参。方中麻黄宣肺散寒平喘,细辛温肺化饮,两者合用为君药;苦杏仁、苏子降气止咳平喘,与麻黄合用可以恢复肺气之宣降,半夏化痰与苦杏仁相伍,可以加强化痰止咳之效,地龙的使用可以舒缓支气管痉挛状态,以上 4 味共为臣药;陈皮与半夏配伍,达到顺理肺气,气顺痰消的目的,浙贝母<sup>[9-10]</sup>现代药理学发现其可以抗炎、舒张气道平滑肌以及抑制细胞增殖,而黄芪、防风两药合用取自玉屏风散的益气固表之意、太子参补脾土,3 药合用能培土生金扶助正气,加快肺功能的恢复,协助提升君药臣药的效果,以上 5 味为佐药;且地龙性善走窜经络亦可平喘,能够协助诸药对寒哮的治疗,发挥使药的作用。

PI3K/Akt 信号通道是人体内十分重要的信号转导通道,其在调控细胞存活、代谢、增殖及凋亡中发挥着重要作用<sup>[11-12]</sup>。研究显示 PI3K/Akt 信号通路与哮喘的关系十分密切,其通过影响气道平滑肌细胞 (ASMC) 的增殖、干预炎症细胞及影响气道黏液的分泌,在支气管哮喘发病机制中起着重要作用<sup>[13-14]</sup>。有报道表明 ASK1 (Apoptosis signal regulating kinase 1) 是细胞丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAP3Ks) 家族成员之一,当受到外界刺激时可以选择性的激活 c-Jun 氨基末端激酶 (C-Jun N-terminal kinase, p-JNK),诱导细胞的凋亡<sup>[15-16]</sup>;同时它也是 Akt 激酶底物,研究显示, Akt 激酶可以磷酸化 ASK1 的 Ser83,从而抑制 ASK1 的活化,进而抑制细胞的凋亡<sup>[17]</sup>,并且 ASK1 的活化,可以刺激炎性细胞反应,分泌炎性介质,损伤肺组织<sup>[18]</sup>。

研究显示,TSC1/2 复合体位于 PI3K-Akt 的下游,但处于 mTOR 的上游,Akt 的磷酸化可以通过抑制 TSC1/TSC2 的活性来激活 mTOR,进而对细胞增殖产生影响,并且单独的 TSC1 对细胞的增殖依然具有调节作用<sup>[19-20]</sup>,并且有报道称 TSC1 表达量的升高有助于抑制人胚肺成纤维细胞的增殖与分化,对肺纤维化起到抑制作用<sup>[21]</sup>。

本实验结果显示,平喘宁能够通过调节 PI3K-Akt 信号转导通路中的 ASK1、TSC1 的表达,进而降低气道炎症及气道高反应性,对平滑肌增殖起到抑制作用,从而实现改善气道重塑达到治疗哮喘的目的。

#### 参考文献:

- [1] TREVOR J L, DESHANE J S. Refractory asthma: mechanisms, targets, and therapy [J]. Allergy, 2014, 69 (7): 817-827.
- [2] 林江涛. 我国哮喘管理取得的进步和面临的挑战[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2019, 33(1): 4-8.
- [3] 弓少康, 高丹, 方泓. 支气管哮喘中西医临床治疗进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(5): 130-134.
- [4] TOKER A, CANTLEY L C. Signalling through the lipid products of phosphoinositide-3-OH kinase [J]. Nature, 1997, 387 (6634): 673-676.
- [5] 邓旺, 王导新, 邓嘉, 等. PI3K/Akt 信号通路上调急性肺损伤大鼠肺泡上皮钠通道表达[J]. 基础医学与临床, 2012, 32(9): 1004-1008.
- [6] 蓝凰齐, 唐汉庆, 黄岑汉, 等. 支气管哮喘病证结合动物模型建立方法的研究进展 [J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(6), 98-102.
- [7] 卢文丽, 方肇勤. 阳虚证动物模型诊断指标与评析[J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(4): 42-46.
- [8] 朱晓洁, 王珺, 张予阳. 多机制多通路参与哮喘新说[J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(4): 325-330.
- [9] 赵金凯, 杜伟锋, 应泽茜, 等. 浙贝母的现代研究进展[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(1): 177-180.
- [10] 朱晓琳, 陈渊, 赵伟. 贝母素甲药理作用的研究进展[J]. 药物生物技术, 2018, 25(6): 561-564.
- [11] 华雯, 黄华琼, 沈华浩. 《支气管哮喘防治指南(2016年版)》解读 [J]. 浙江大学学报(医学版), 2016, 45(5): 446-451.
- [12] 兰绍阳, 陈其奎, 于涛. 抑制 PI3K 信号通道促进小鼠胚胎干细胞向肠上皮细胞分化 [J]. 新医学, 2013, 44 (6): 405-409.
- [13] YANG N, ZHANG H, CAI X, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits inflammation and epithelial-mesenchymal transition through the PI3K/AKT pathway via upregulation of PTEN in asthma [J]. Int J Mol Med, 2018, 41(2): 818-828.
- [14] YAMG Y, TOMKOVICH S, JOBIN C. Could a swimming creature inform us on intestinal diseases? Lessons from zebrafish[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(5): 956-966.
- [15] 张翠, 张思琪, 王丹枫, 等. 刺芒柄花素对单侧输尿管梗阻大鼠 ASK1、JNK 蛋白表达的影响[J]. 中草药, 2018, 49(19): 4607-4613.
- [16] 马骏, 王中明, 王述, 等. 菊电针对帕金森病模型大鼠内质网应激 IRE1 $\alpha$ -ASK1-JNK 通路的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(6): 658-662.
- [17] 王艳, 姬怀雪, 邵珠民, 等. 金纳多注射液对肾缺血再灌注损伤诱导的 PI3K/AKT 及 ASK1/p38 信号通路的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2011, 22(3): 263-267.
- [18] 潘敬菊. Akt 信号通路在镍诱导的细胞凋亡和细胞转化中的作用[D]. 武汉: 武汉大学, 2010.
- [19] 武前枝, 张志红. 机械通气肺损伤与 ASK1、TLR2/4 的关系[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(8): 1243-1245.
- [20] 梅道启, 符娜, 秦炯. 结节性硬化症 TSC1 和 TSC2 基因型与临床表型相关性研究 [J]. 临床儿科杂志, 2018, 36(9): 678-682.
- [21] 陈晨. TSC1/TSC2 调控人胚肺成纤维细胞 HELF 增殖及分化的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.