

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.22.005

血根碱对宫颈癌细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移能力影响机制研究

李贞彩,姜平,王秋宇,杨丽,符鹏晓,张金茹

(河南省南阳市中心医院妇科 473003)

[摘要] 目的 探讨血根碱对宫颈癌细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移能力的影响机制。方法 分别用 MTT 法、流式细胞仪、细胞划痕实验、Transwell 小室检测血根碱作用后的宫颈癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭能力。Western blot 检测经血根碱作用后宫颈癌细胞中 E-Cadherin、PTEN、 β -catenin、MMP2 的蛋白表达水平。结果 0.6、0.8 $\mu\text{mol/L}$ 血根碱对宫颈癌细胞增殖具有抑制作用。0.8 $\mu\text{mol/L}$ 血根碱作用 48 h 后宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 凋亡率高达 $(45.68 \pm 2.26)\%$ 和 $(31.89 \pm 3.80)\%$ 。0.8 $\mu\text{mol/L}$ 血根碱作用 3 h 后宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 黏附率仅有 $(67.45 \pm 2.13)\%$ 和 $(73.59 \pm 2.61)\%$ 。0.8 $\mu\text{mol/L}$ 血根碱作用 16 h 后宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 侵袭数目仅有 (39.64 ± 1.98) 个和 (43.87 ± 2.83) 个。经血根碱作用后的宫颈癌细胞中 E-Cadherin 和 PTEN 的表达量增加, β -catenin 和 MMP2 的表达量减弱。结论 血根碱对宫颈癌细胞具有抑制增殖及促凋亡作用,其机制可能与黏附蛋白 E-Cadherin、 β -catenin 和 PTEN、MMP2 有关。

[关键词] 宫颈肿瘤;血根碱;侵袭;迁移;增殖**[中图分类号]** R737.33**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)22-3039-04

Study on effect mechanism of sanguinarine on proliferation, apoptosis, invasion and migration of cervical cancer cells

Li Zhencai, Jiang Ping, Wang Qiuyu, Yang Li, Fu Pengxiao, Zhang Jinru

(Department of Gynecology, Affiliated Nanyang Central Hospital of Zhengzhou University, Nanyang, Henan 473003, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect mechanism of sanguinarine on the proliferation, apoptosis, invasion and migration abilities of cervical cancer cells. **Methods** MTT, flow cytometer, cell scratch test and Transwell chamber assay were respectively used to detect the cellular proliferation, apoptosis, migration and invasion abilities after sanguinarine action. The expression levels of E-Cadherin, PTEN, β -catenin and MMP2 protein of cervical cancer cells after sanguinarine action were detected by Western blot. **Results** 0.6, 0.8 $\mu\text{mol/L}$ sanguinarine had the inhibitory effect on the proliferation of cervical cancer cells. After 0.8 $\mu\text{mol/L}$ sanguinarine action for 48 h, cervical cancer HeLa and Siha cells apoptosis rate were up to $(45.68 \pm 2.26)\%$ and $(31.89 \pm 3.80)\%$ respectively. 0.8 $\mu\text{mol/L}$ sanguinarine action for 3 h, cervical cancer cells HeLa and Siha adhesion rates were only $(67.45 \pm 2.13)\%$ and $(73.59 \pm 2.61)\%$. 0.8 mol/L sanguinarine action for 16 h, the invasion numbers of cervical cancer HeLa and Siha cell were (39.64 ± 1.98) and (43.87 ± 2.83) respectively. The expression amount of E-Cadherin and PTEN in cervical cancer cells after sanguinarine action was increased, while the expression amount of E-Cadherin and PTEN was weakened. **Conclusion** Sanguinarine has the proliferation inhibiting and apoptosis promoting effect on cervical cancer cells, its mechanism may be related to adhesion protein E-Cadherin, β -catenin and PTEN, MMP2.

[Key words] uterine cervical neoplasms; sanguinarine; invasion; migration; proliferation

宫颈癌是一种常见的女性恶性肿瘤。据统计,每年宫颈癌的发病率在女性恶性肿瘤中仅次于乳腺癌^[1]。宫颈癌发病率高,世界范围内有 85% 的宫颈癌患者来自于发展中国家。在我国每年有 13 万的新增宫颈癌患者,占世界宫颈癌发病率的 25% 以上。20 岁以下女性很少患病,40~50 岁是宫颈癌的高发年龄段^[2]。宫颈癌传统的治疗方法有手术治疗和放疗。这些治疗方法疗效有限,而且不良反应大。寻找新的安全有效的治疗方法是目前研究的热点。血根碱(sanguinarine)是罂粟科植物博落回的提取物。血根碱具有多种药理活性,具有抗菌、消炎、杀虫、抗病毒、抗氧化、抗真菌等多种药理作用,可以改善肝功能,提高免疫力。近年来研究发现,血根碱具有抗肿瘤的作用^[3]。血根碱对胰腺癌、肝癌都具有治疗效果。血根碱对宫颈癌的作用机制尚少见相关报道。本研究以宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 为研究对象,探讨血根碱对宫颈癌细胞的增殖、凋

亡、侵袭、迁移能力的影响机制,以期为治疗宫颈癌提供新方法。

1 材料与方法

1.1 材料 宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 均由本科实验室保存;兔抗 E-Cadherin 多克隆抗体、兔抗 β -catenin 多克隆抗体、兔抗 PTEN 多克隆抗体、兔抗基质金属蛋白酶 2(MMP2)多克隆抗体、鼠抗人 β -actin 抗体购自美国 Cell Signaling。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 细胞培养用含 10% FBS, 100 U/mL 青霉素, 0.1 mg/mL 链霉素, 2 mmol/L 谷氨酰胺的 DMEM 细胞生长液。培养条件为 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 培养箱。细胞传代用 0.25% 的胰蛋白酶。

1.2.2 MTT 检测细胞增殖情况 宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 经血根碱终浓度为 0.6、0.8 $\mu\text{mol/L}$ 的含药培养基作用 0、6、

12、24、48、72 h。MTT 法检测细胞增殖情况,计算细胞抑制率^[4]。

1.2.3 流式细胞仪检测细胞凋亡情况 宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 经 0(对照组)、0.8 $\mu\text{mol/L}$ (药物作用组)的血根碱作用 48 h 后,取 1 mL 细胞悬液,收集细胞后,加入 5 μL PI 和 5 μL Annexin-V,避光反应 10 min,用流式细胞仪检测细胞的凋亡^[5]。

1.2.4 血根碱对宫颈癌细胞黏附力影响 宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 经 0、0.6、0.8 $\mu\text{mol/L}$ 的血根碱作用于宫颈癌细胞,经 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 h,观察细胞贴壁情况,显微镜下计数每个时间点的细胞贴壁数量,计算细胞黏附率^[6]。

1.2.5 血根碱对宫颈癌细胞迁徙能力影响 移液枪枪头在宫颈癌细胞单层细胞上轻轻划出一道细痕,经 0.6、0.8 $\mu\text{mol/L}$ 的血根碱作用 24、48 h 后,观察细胞划痕宽度,分析细胞迁徙能力^[7]。

1.2.6 血根碱对宫颈癌细胞迁移能力影响 0、0.6、0.8 $\mu\text{mol/L}$ 的血根碱作用宫颈癌细胞,Transwell 小室检测细胞 48 h 迁移能力^[8]。收集各组中下室的细胞,在显微镜下计数,计算细胞迁移数。

1.2.7 血根碱对宫颈癌细胞侵袭力影响 用培养基 DMEM 稀释 Matrigel 配置成基质胶,在 24 孔的 Transwell 小室中加入基质胶。宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 经 0.6、0.8 $\mu\text{mol/L}$ 的血根碱作用后 16 h,Transwell 检测细胞侵袭能力,显微镜下观察细胞侵袭细胞数量。

1.2.8 Western blot 检测相关蛋白表达 取经 0、0.6、0.8 $\mu\text{mol/L}$ 药物作用 48 h 后的宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha,按照常规方法^[9]提取细胞总蛋白。蛋白浓度测定按照 BCA 蛋白浓度测定试剂盒说明书操作。提取蛋白变性后,SDS-PAGE 凝胶电泳后,4 $^{\circ}\text{C}$ 转膜 90 min。经 5% 脱脂奶粉封闭后,依次与一抗(500 倍稀释)和二抗(1 000 倍稀释)孵育反应后,在暗室中显影定影。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件统计分析所得数据,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组以上数据用方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MTT 检测细胞增殖情况 血根碱对宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 增殖有明显的抑制作用,抑制作用随着作用时间的增加而增加,见图 1。

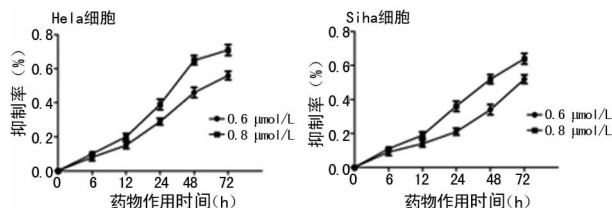


图 1 MTT 检测血根碱对宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 抑制情况

2.2 流式细胞仪检测细胞凋亡结果 0.8 $\mu\text{mol/L}$ 的血根碱作用后的 HeLa 细胞凋亡率与对照组相比显著升高($P < 0.01$),0.8 $\mu\text{mol/L}$ 的血根碱作用后的 Siha 细胞凋亡率与对照组相比显著升高($P < 0.01$),见图 2。

2.3 血根碱对宫颈癌细胞黏附率影响 宫颈癌细胞 HeLa 和 Siha 经血根碱作用后细胞黏附率与血根碱(0 $\mu\text{mol/L}$)相比有所降低。宫颈癌细胞的黏附率随着血根碱药物作用浓度的增加而降低,随着药物作用时间的延长而减弱,见表 1、2。

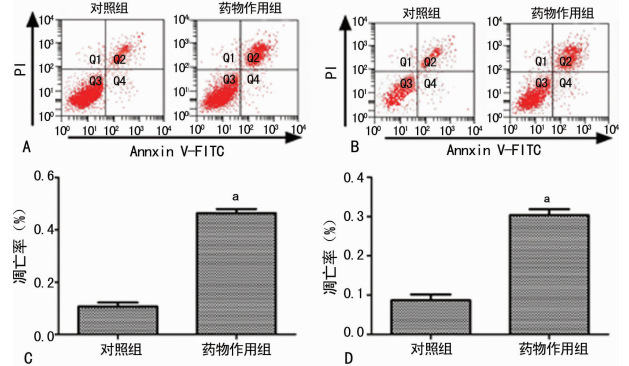


图 2 血根碱作用后的宫颈癌细胞凋亡情况;A:血根碱作用后的 HeLa 细胞凋亡情况;B:血根碱作用后的 Siha 细胞凋亡情况;C:HeLa 细胞凋亡率;D:Siha 细胞凋亡率;^a: $P < 0.01$,与对照组比较

表 1 宫颈癌 HeLa 细胞经血根碱作用后的黏附率($\bar{x} \pm s, \%$)

时间(h)	0 $\mu\text{mol/L}$	0.6 $\mu\text{mol/L}$	0.8 $\mu\text{mol/L}$
0.5	25.64 \pm 1.04	16.34 \pm 1.20 ^a	11.24 \pm 1.26 ^b
1.0	50.14 \pm 2.73	29.64 \pm 1.56 ^b	21.45 \pm 2.03 ^b
1.5	69.24 \pm 1.58	45.21 \pm 1.53 ^b	34.15 \pm 1.75 ^b
2.0	87.45 \pm 1.65	63.24 \pm 1.89 ^b	56.27 \pm 2.53 ^b
2.5	93.41 \pm 2.58	70.48 \pm 1.79 ^b	60.47 \pm 1.58 ^b
3.0	99.85 \pm 2.62	79.90 \pm 2.48 ^b	67.45 \pm 2.13 ^b

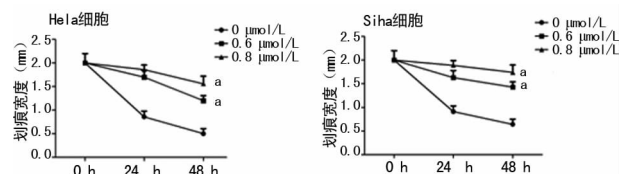
^a: $P < 0.05$,^b: $P < 0.01$,与 0 $\mu\text{mol/L}$ 比较

表 2 宫颈癌 Siha 细胞经血根碱作用后的黏附率($\bar{x} \pm s, \%$)

时间(h)	0 $\mu\text{mol/L}$	0.6 $\mu\text{mol/L}$	0.8 $\mu\text{mol/L}$
0.5	16.47 \pm 1.23	16.96 \pm 1.06	17.63 \pm 1.69
1.0	42.15 \pm 2.36	36.48 \pm 1.36 ^a	31.25 \pm 1.29 ^b
1.5	69.32 \pm 2.56	49.89 \pm 2.56 ^b	42.48 \pm 2.59 ^b
2.0	76.24 \pm 2.69	62.14 \pm 1.84 ^b	53.61 \pm 1.86 ^b
2.5	86.25 \pm 2.45	72.69 \pm 2.13 ^b	65.83 \pm 2.48 ^b
3.0	98.95 \pm 2.58	78.64 \pm 1.25 ^b	73.59 \pm 2.61 ^b

^a: $P < 0.05$,^b: $P < 0.01$,与 0 $\mu\text{mol/L}$ 比较

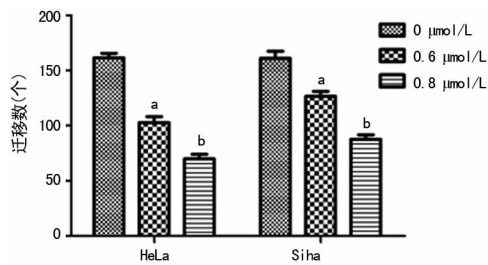
2.4 血根碱对宫颈癌细胞迁徙能力影响 0.6、0.8 $\mu\text{mol/L}$ 的血根碱作用 24、48 h 后细胞划痕与 0 $\mu\text{mol/L}$ 血根碱相比差异有统计学意义($P < 0.01$),见图 3。



^a: $P < 0.01$,与 0 $\mu\text{mol/L}$ 比较

图 3 血根碱对细胞迁徙能力影响

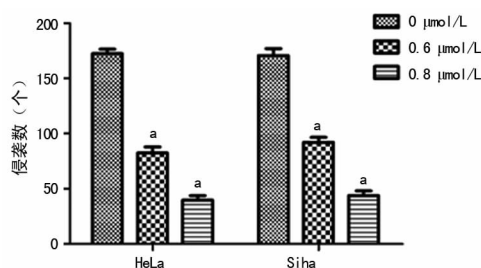
2.5 血根碱对宫颈癌细胞迁移能力影响 0.6 $\mu\text{mol/L}$ 和 0.8 $\mu\text{mol/L}$ 的血根碱作用后的宫颈癌细胞与 0 $\mu\text{mol/L}$ 血根碱相比迁移数明显下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 4。



a: $P < 0.05$; b: $P < 0.01$, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 比较

图 4 血根碱对宫颈癌细胞迁移能力影响

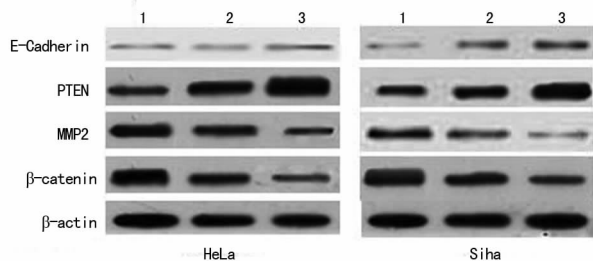
2.6 血根碱对宫颈癌细胞侵袭力影响 血根碱作用后宫颈癌细胞的侵袭能力减弱。随着血根碱作用浓度的增加, 侵袭力减弱越明显, 见图 5。



a: $P < 0.01$, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 比较

图 5 血根碱对宫颈癌细胞侵袭力影响

2.7 Western blot 检测细胞中相关蛋白表达 经血根碱作用后的宫颈癌细胞中 E-Cadherin 和 PTEN 的表达量与 0 $\mu\text{mol/L}$ 相比明显增加, 随着药物浓度的增加表达量也增加。经血根碱作用后的宫颈癌细胞中 β -catenin 和 MMP2 的表达量与 0 $\mu\text{mol/L}$ 相比明显减弱, 随着药物浓度的增加表达量也减弱, 见图 6。



1: 0 $\mu\text{mol/L}$; 2: 0.6 $\mu\text{mol/L}$; 3: 0.8 $\mu\text{mol/L}$

图 6 Western blot 检测血根碱作用后宫颈癌细胞中相关蛋白表达水平

3 讨 论

宫颈癌发病率在发展中国家高于发达国家, 农村高于城市。目前宫颈癌的治疗方法主要有手术治疗、放疗等。随着治疗方法的不断改进, 宫颈癌的治疗也越来越规范, 但这些治疗方法仍然存在很大的局限性。癌细胞的迁徙和侵袭是宫颈癌治疗失败和复发的重要原因^[10]。研究宫颈癌细胞的迁徙和侵袭能力对于治疗宫颈癌具有重要意义。血根碱具有消炎、抗菌、增强免疫力等多种作用, 在细胞凋亡和增殖中具有重要作

用。近年来研究发现, 血根碱对胰腺癌、肝癌都具有很好的治疗效果, 对癌细胞的增殖、凋亡、转移、侵袭都具有一定作用^[11]。本研究中 MTT 检测血根碱药物作用后的宫颈癌细胞增殖能力明显降低, 且随着药物作用时间的增加而增加。流式细胞仪检测结果表明, 血根碱可以显著促进宫颈癌细胞的凋亡。

肿瘤细胞的侵袭和转移是肿瘤发生和发展中关键的阶段。肿瘤细胞从发病部位扩散到远处的正常器官需要癌细胞黏附于正常组织, 穿过血管内皮下基底膜进入血液中, 随着血液扩散到周围组织中, 黏附于靶器官内皮细胞中, 在靶器官中克隆生长, 促进转移灶的发生。细胞黏附有两种, 一种是细胞与细胞之间的黏附, 另一种是细胞与基质之间的黏附^[12]。黏附蛋白 (E-cadherin) 在细胞间的黏附中起重要作用, 是一种钙依赖型的跨膜糖蛋白。有研究表明, E-cadherin 在结肠癌、胰腺癌、卵巢癌、胃癌中表达下调, E-cadherin 表达量越高, 癌症的预后越好^[13]。本研究通过检测宫颈癌细胞经血根碱作用后的细胞黏附力证明, 血根碱可以抑制宫颈癌细胞的黏附力。Western blot 检测结果表明, 药物作用后的宫颈癌细胞中 E-cadherin 的表达量明显上升, 说明血根碱抑制宫颈癌细胞黏附力作用机制与 E-cadherin 蛋白有关。

E-cadherin 在细胞侵袭和转移过程中与 Catenins 有密切关系, E-cadherin 传递细胞信号时需要与 Catenins 蛋白结合诱导肌动蛋白发挥作用。Catenins 水平降低可以阻断 Wnt 信号通路, 抑制癌细胞的发展。MMP2 是一种基质蛋白, 在恶性肿瘤的侵袭和转移中具有重要作用, MMP2 在癌细胞中表达上调^[14]。PTEN 是一种抑癌基因, 在癌细胞中表达下调。PTEN 的缺失和突变是癌症发生的一个标志性事件^[15]。本研究中通过细胞划痕实验检测血根碱对宫颈癌细胞迁徙能力的影响, 血根碱作用后的宫颈癌细胞的迁徙能力与对照组相比明显下降。经过 Transwell 小室检测到血根碱可以抑制宫颈癌细胞的迁徙能力和侵袭能力, 药物浓度越大, 抑制能力越强。Western blot 检测药物作用后的宫颈癌细胞中 E-cadherin、 β -Catenin、PTEN、MMP2 的表达水平的变化, 血根碱可以抑制 β -Catenin、MMP2 的表达, 促进 E-cadherin 和 PTEN 的表达, 说明 E-cadherin、 β -Catenin、MMP2、PTEN 参与了血根碱抑制宫颈癌细胞的侵袭转移机制。

综上所述, 血根碱可以抑制宫颈癌细胞增殖、黏附、迁徙、转移、侵袭能力, 抑制能力随着血根碱药物浓度的增加而增加。血根碱可以促进宫颈癌细胞的凋亡。作用抑制机制与 E-cadherin、 β -Catenin、MMP2、PTEN 蛋白有关, 为进一步研究血根碱对癌细胞的作用机制奠定了基础, 为治疗宫颈癌提供了新的思路和方法。

参考文献

[1] 李朔. 宫颈癌术后并发症及术后放射治疗对卵巢功能的影响[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(7): 96-97.
 [2] 吴晓梅, 袁涛. Survivin、Livin、CD44v6 在宫颈癌以及癌前病变中的表达及其临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(3): 660-662.
 [3] Park H, Bergeron E, Senta H, et al. Sanguinarine induces

- apoptosis of human osteosarcoma cells through the extrinsic and intrinsic pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 399(3):446-451.
- [4] Deroo S, Thiollou S, Desmet J, et al. First-in-class cell-penetrating proteins targeting Mcl-1 induce tumor cell apoptosis and inhibition of tumor growth in vivo[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14 Suppl):3850.
- [5] Kumar S, Yadav N, Marlowe T, et al. Oxidative phosphorylation-dependent regulation of cancer cell apoptosis in response to anticancer agents[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15 Suppl):3058.
- [6] Schlüter DK, Ramis-Conde I, Chaplain MA. Multi-scale modelling of the dynamics of cell colonies: insights into cell adhesion forces and cancer invasion from in silico simulations[J]. *J R Soc Interface*, 2015, 12(103):20141080.
- [7] Kim M, You HJ, Kim DJ. APE1/Ref-1 promotes cell adhesion and migration in cervical cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(15 Suppl):5097.
- [8] Kashyap VK, Khan S, Sikander M, et al. Comorbidity factors associated with human papillomavirus infectivity: Implications in cervical cancer health disparity[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(14 Suppl):1745.
- [9] Tanaka T, Imamura T, Yoneda M, et al. Enhancement of active MMP release and invasive activity of lymph node metastatic tongue cancer cells by elevated signaling via the TNF- α -TNFR1-NF- κ B pathway and a possible involvement of angiopoietin-like 4 in lung metastasis[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(4):1377-1384.
- [10] Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, et al. Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab; NRG Oncology/GOG Study[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24):5480-5487.
- [11] Singh CK, Kaur S, George J, et al. Mechanism of anti-proliferative effects of sanguinarine in pancreatic cancer cells: A label-free quantitative proteomics approach[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19 Suppl):4533.
- [12] 周西广, 杨毅, 路捷. IKK ϵ 通过 E-cadherin 调控人脑胶质瘤迁移和侵袭能力的实验研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(2):190-196.
- [13] 张平平, 徐秀英, 高振南. 低糖基化 E-cadherins 对舌鳞癌细胞增殖和侵袭的影响[J]. *上海口腔医学*, 2014, 23(1):1-6.
- [14] Luo S, Huang G, Wang Z, et al. Niflumic acid exhibits anti-tumor activity in nasopharyngeal carcinoma cells through affecting the expression of ERK1/2 and the activity of MMP2 and MMP9[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):9990-10001.
- [15] 齐崇, 晋强, 王永恒. 胶质母细胞瘤 PTEN 基因特异性表达的脑区分布研究[J]. *中华神经外科杂志*, 2016, 32(2):158-161.

(收稿日期:2016-12-19 修回日期:2017-03-07)

(上接第 3038 页)

- 信号通路在小鼠支气管哮喘发病中的作用及其机制[J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(4):291-298.
- [5] Bice JB, Leechawengwongs E, Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2014, 112(2):108-115.
- [6] Hwang YJ, Yun MO, Jeong KT, et al. Uremic toxin indoxyl 3-sulfate regulates the differentiation of Th2 but not of Th1 cells to lessen allergic asthma [J]. *Toxicol Lett*, 2014, 225(1):130-138.
- [7] 何冰, 杨秀云. 济南地区过敏性哮喘及鼻炎患者常见吸入性过敏原皮肤点刺试验结果分析[J]. *山东医药*, 2015, 55(18):46-47.
- [8] 马颖, 张玉兰. 护理心理干预对哮喘患儿情绪及嗜酸性粒细胞的影响[J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(11):1670-1672.
- [9] 幸鹏, 刘志刚, 喻海琼, 等. 表观遗传机制和哮喘的发生[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(5):757-759, 763.
- [10] 周庆华. 心房利钠肽与心血管疾病的临床研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2014, 22(6):5-6.
- [11] 洪兰, 洪英姬, 金红花. 糖原合成酶激酶 3 β 介导心房钠尿肽对 H9c2 心肌细胞线粒体保护作用的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(13):7-11.
- [12] 赵狄, 练桂丽, Stott JB, 等. Kv7 通道在正常及高血压大鼠钠尿肽介导的血管舒张中的作用[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(1):66-68.
- [13] Kumar M, Behera AK, Lockey RF, et al. Atrial natriuretic peptide gene transfer by means of intranasal administration attenuates airway reactivity in a mouse model of allergic sensitization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 110(6):879-882.
- [14] Ma LB, Xiang XD. Atrial natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor A (ANP/NPRA) signaling pathway: A potential therapeutic target for allergic asthma[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(5):832-833.
- [15] 邵莉, 曹兰芳, 李晓丽, 等. 支气管哮喘小鼠支原体感染模型肺组织中 T-bet, GATA-3 和 NF- κ B 转录因子的变化[J]. *诊断学理论与实践*, 2016, 15(2):137-141.

(收稿日期:2017-01-10 修回日期:2017-03-20)