

TGF- β 1 调控肺泡上皮细胞 PI3K 亚基构成变化的研究

董年 宋晨剑 董莉 陈成水

【摘要】目的 探讨肺泡上皮细胞(AECs)中 PI3K 亚基的表达情况和 TGF- β 1 是否可以调控 PI3K 亚基的构成变化。**方法** 采用实时定量 PCR 法检测 AECs 中 PI3K 亚基 mRNA 的表达情况,予 5ng/ml TGF- β 1 刺激 A549 细胞 0、3、6、12、24 和 48h 不同时间点,实时定量 PCR 法检测 PI3K 亚基 mRNA 的表达变化,Western blot 法检测 PIK3CD 蛋白表达水平。**结果** AECs 中 I 型 PI3K 催化亚基以表达 PIK3CA、PIK3CB 和 PIK3CD 为主,I 型 PI3K 调节亚基以表达 PIK3R1、PIK3R2 和 PIK3R3 为主,II 型 PI3K 亚基和 III 型 PI3K 亚基以表达 PIK3R4、PIK3C3、PIK3C2A 和 PIK3C2B 为主。TGF- β 1 刺激可以调控 I 型 PI3K 催化亚基中的 PIK3CD mRNA 和蛋白的表达呈时间依赖性升高。**结论** AECs 中 I 型 PI3K 亚基、II 型 PI3K 亚基和 III 型 PI3K 亚基均有不同程度表达,TGF- β 1 经调控 PIK3CD 的表达导致 I 型 PI3K 催化亚基的构成变化。

【关键词】 转化生长因子 β 1 PI3K 肺泡上皮细胞 PIK3CD

Regulatory effect of TGF- β 1 on constituent changes of PI3K subunits in alveolar epithelial cells DONG Nian, Song Chenjian, DONG Li, et al. Department of Pulmonary Medicine, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China

【Abstract】Objective To investigate the expression of phosphoinositide 3-kinase(PI3K) subunits and the regulatory effect of transforming growth factor- β 1(TGF- β 1) on constituent changes of PI3K subunits in alveolar epithelial cells (AECs). **Methods** AECs A549 cells were cultured in vitro and stimulated by TGF- β 1. The expression of PI3K subunits and the dynamic expression change of PI3K subunits at mRNA and protein levels were measured with RT-PCR and Western blot, respectively. **Results** The A549 cells expressed class I PI3K catalytic subunits including PIK3CA, PIK3CB and PIK3CD; class I PI3K regulatory subunits including PIK3R1, PIK3R2 and PIK3R3; class II, III PI3K subunits including PIK3R4, PIK3C3, PIK3C2A and PIK3C2B. TGF- β 1-stimulated the expression of PIK3CD at mRNA and protein levels in a time-dependant manner. **Conclusion** Class I, II and III PI3K subunits are variously expressed in AECs. TGF- β 1 up-regulates the constituent changes in PIK3CD of class I PI3K catalytic subunits.

【Key words】 TGF- β 1 PI3K Alveolar epithelial cells PIK3CD

弥漫性肺泡损伤是肺损伤气血屏障破坏的重要病理特征,失控的炎症瀑布反应是肺泡损伤的关键环节^[1-2]。异常的信号转导介导了失控的炎症瀑布反应,包括调节基团的表达突变和蛋白激酶的持续活化,其中异常磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase,PI3K)信号转导介导了肺损伤炎症瀑布反应中的核心信号流^[3-4]。研究发现肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells,AECs)在肺损伤炎症瀑布反应中扮演启动细胞和继发受体的角色^[5],探究肺损伤时 AECs 中信号转导的异常改变可以深入揭示肺损伤的发病机制。转化生长因子 β 1(trans-

forming growth factor- β 1,TGF- β 1)是肺损伤时重要的炎症介质,结合之前研究发现 TGF- β 1 可以活化 AECs 中的 PI3K/Akt 信号转导参与肺损伤炎症的起始和转归^[6],本文拟探讨 TGF- β 1 是否可以调控 PI3K 亚基的构成变化,以进一步认识 TGF- β 1 调控 PI3K 信号转导的分子机制。根据蛋白结构和底物特性 PI3K 家族包括 Class I、II 和 III 3 类,具体包括 I 型催化亚基(PIK3CA、PIK3CB、PIK3CD 和 PIK3CG)、I 型调节亚基(PIK3R1、PIK3R2、PIK3R3、PIK3R5 和 PIK3R6)、II 型 PI3K 亚基(PIK3C2A、PIK3C2B 和 PIK3C2G)和 III 型 PI3K 亚基(PIK3R4 和 PIK3C3)^[7]。因此,明确 PI3K 家族在 AECs 中的表达情况和探究 TGF- β 1 调控 PI3K 亚基的构成变化,有助于寻找潜在的肺损伤预测分子标志物和诊治分子靶点。

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.3.2018-757

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科

通信作者:陈成水,E-mail:wzchencs@163.com

1 材料和方法

1.1 实验细胞 人 AECs A549 细胞株购于中科院上海细胞库。

1.2 主要试剂 RPMI 1640 培养基(规格:500ml,批号:8118021)、FBS(规格:500ml,批号:1739464)购自美国 Gibco 公司;人重组 TGF- β 1(规格:5 μ g,批号:0212209)购自美国 PeproTech 公司;兔抗人 PIK3CD 单抗(规格:100 μ l,批号:34050S)购自美国 CST 公司;

BCA 蛋白浓度测定试剂盒(规格:2 500 次,批号:RD231236)、预染蛋白 Marker(规格:250 μ l,批号:00557320)、ECL 发光液(规格:100ml,批号:QH220370A)购自美国 Thermo 公司;Trizol(规格:100ml,批号:162912)购自美国 Invitrogen 公司;cDNA 逆转录试剂盒(规格:200 次,批号:AK2601)购自日本 TAKARA 公司;其他生化试剂购自生工生物工程(上海)股份有限公司。实时定量 PCR 引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成,见表 1。

表 1 实时定量 PCR 引物序列

基因	正向引物序列(5'-3')	反向引物序列(5'-3')
PIK3CA	GGGATGATTTACGGCAAGATA	CCACACAGTCACCGATTGA
PIK3CB	TCCGACAGATGAGTGATGAA	TCCTCCGATTACCAAGTGCT
PIK3CD	GCCAACATCCAACCTCAACAA	CCACACAATAGCCAGCACAG
PIK3CG	TAGACCACCGTTTCCTCTCTG	CGTGACTTTGTCAGCATTGA
PIK3R1	GGACGGCGAAGTAAAGCAT	TGACATTGAGGGAGTCGTTG
PIK3R2	GATGGGCACTATGGCTTCTC	TGCTGGTATTGGACACAGG
PIK3R3	AGCACAACGACTCCCTCAAC	AAATGCCAGAGAACCACCTC
PIK3R4	TGGCATTGTGTCCCTTTGT	TGCTGGATGAGTTGCTGAAG
PIK3R5	TACACCACACTTCCCACCAG	CTCAGCCCTCACCAGTCTCT
PIK3R6	TTCCCACTTCTCCACTGTG	TGCTGTTCCTTGCTTCCAAT
PIK3C3	ATCCCGTTGCCCTTTAGAACC	TGCCTCCATCTTCCGTCTTA
PIK3C2A	GATTACCTGGGCCTTCCAC	AGTGGCATTCTTGGATTGA
PIK3C2B	TCCACCTTGAACCTCCTCGTC	AAGTCTCCATCAGCCAGCAG
PIK3C2G	CTCCTGGCATCAAGTTAGCA	TCTGGAATCATCAGCACCAT
GAPDH	CCACCCATGGCAAATCCATGGCA	TCTACACGGCAGGTCAGGTCCACC

1.3 实验方法

1.3.1 细胞培养 A549 细胞株使用包含 10%FBS 和 1%双抗的 RPMI 1640 培养基于 37 $^{\circ}$ C、5%CO₂ 恒温培养箱中培养。

1.3.2 AECs 中 PI3K 亚基 mRNA 表达水平检测 获取生长状态良好的 A549 细胞铺板,选取 5ng/ml TGF- β 1 刺激 A549 细胞,根据不同刺激时间(0、3、6、12、24 和 48h)分组,收集各组细胞,按照 Trizol 说明书提取细胞总 RNA,分光光度计法测定总 RNA 水平。取总 RNA 2 μ g 反转录为 cDNA,再以适量 cDNA 为模板进行实时定量 PCR 法。实时定量 PCR 反应条件为 95 $^{\circ}$ C 30s、95 $^{\circ}$ C 5s、60 $^{\circ}$ C 30s,共 40 个循环。结果以 GAPDH 为内参,对目的基因进行相对定量。

1.3.3 PIK3CD 蛋白表达水平检测 采用 Western blot 法。提取各组细胞总蛋白,BCA 法测定总蛋白水平。每组取 30 μ g 蛋白进行凝胶电泳,湿转至 PVDF 膜,5%脱脂牛奶室温下封闭 2h,抗 PIK3CD 抗体(1:1 000)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,TBST 缓冲液洗膜 10min 3 次,抗兔抗体(1:

5 000)室温孵育 1.5h,再用 TBST 缓冲液洗膜 10min 3 次,ECL 化学发光法显影。以 β -actin 为内参,结果以各蛋白与 β -actin 灰度值比值表示。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 Bonferroni 校正的 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AECs 中 PI3K 亚基 mRNA 表达水平 AECs 中 I 型 PI3K 催化亚基以表达 PIK3CA、PIK3CB 和 PIK3CD 为主,见图 1。I 型 PI3K 调节亚基以表达 PIK3R1、PIK3R2 和 PIK3R3 为主,见图 2。II 型 PI3K 亚基和 III 型 PI3K 亚基以表达 PIK3R4、PIK3C3、PIK3C2A 和 PIK3C2B 为主,见图 3。

2.2 TGF- β 1 诱导 PI3K 亚基 mRNA 表达水平的变化 TGF- β 1 可以诱导 PIK3CD 亚基 mRNA 的表达水平呈时间依赖性升高,与 0h 比较,12、24 和 48h 的 PIK3CD mRNA 表达水平均升高,差异均有统计学意义(均

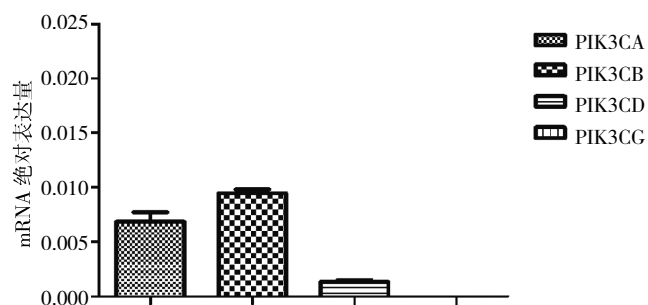


图 1 I 型 PI3K 催化亚基在 AECs 中的表达(PIK3CG mRNA 绝对表达量较低,图中未显示)

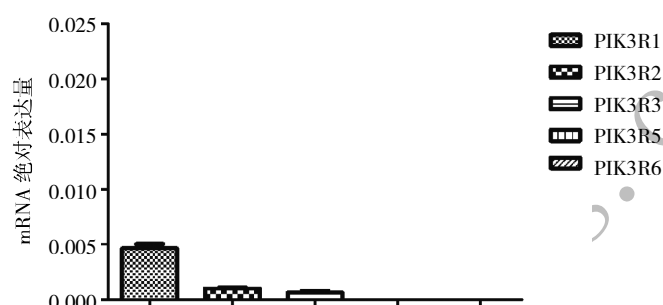


图 2 I 型 PI3K 调节亚基在 AECs 中的表达(PIK3R5 和 PIK3R6 mRNA 绝对表达量较低,图中未显示)

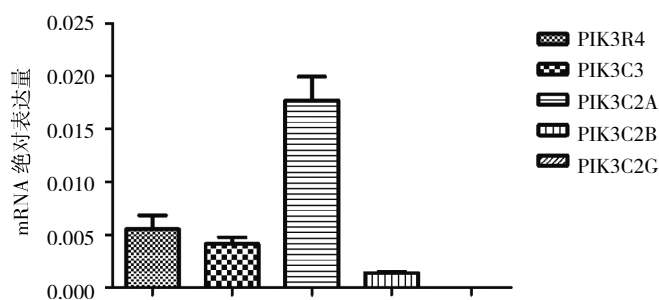


图 3 II 型 PI3K 亚基和 III 型 PI3K 亚基在 AECs 中的表达(PIK3C2G mRNA 绝对表达量较低,图中未显示)

$P < 0.05$), 其余 PI3K 亚基 mRNA 表达水平均无明显变化, 见表 2。根据 PI3K 亚基表达水平分析其在 PI3K 家族中的构成比, 发现 TGF- β 1 诱导的 PIK3CD 在 I 型 PI3K 催化亚基的构成比呈时间依赖性升高, 且在 48h 构成比最高。

2.3 TGF- β 1 诱导 PIK3CD 蛋白表达水平的变化
TGF- β 1 可以诱导 PIK3CD 蛋白表达呈时间依赖性升高, 48h 最高, 见图 4。

表 2 TGF- β 1 诱导 PI3K 亚基 mRNA 动态变化

PI3K 亚基	亚基名称	5ng/ml TGF- β 1 刺激时间(h)					
		0	3	6	12	24	48
I 型催化亚基	PIK3CA	1.00 ± 0.12	1.05 ± 0.04	1.15 ± 0.02	1.13 ± 0.07	1.27 ± 0.10	1.48 ± 0.10
	PIK3CB	1.00 ± 0.04	0.94 ± 0.03	1.05 ± 0.01	0.92 ± 0.04	1.24 ± 0.16	1.28 ± 0.16
	PIK3CD	1.00 ± 0.13	2.00 ± 0.07	3.08 ± 0.08	3.21 ± 0.03*	4.52 ± 0.65**	5.04 ± 0.41**
	PIK3CG	1.00 ± 0.16	0.92 ± 0.04	1.05 ± 0.04	1.12 ± 0.04	1.05 ± 0.01	1.13 ± 0.07
I 型调节亚基	PIK3R1	1.00 ± 0.08	0.85 ± 0.01	1.03 ± 0.07	1.02 ± 0.11	1.36 ± 0.46	1.54 ± 0.04
	PIK3R2	1.00 ± 0.09	1.13 ± 0.10	1.33 ± 0.06	1.29 ± 0.02	1.67 ± 0.40	1.79 ± 0.27
	PIK3R3	1.00 ± 0.25	0.92 ± 0.12	1.18 ± 0.12	1.10 ± 0.28	1.60 ± 0.69	1.54 ± 0.26
	PIK3R5	1.00 ± 0.26	1.05 ± 0.04	1.25 ± 0.02	1.13 ± 0.07	1.27 ± 0.10	1.48 ± 0.10
	PIK3R6	1.00 ± 0.18	1.13 ± 0.07	1.27 ± 0.10	1.48 ± 0.10	1.60 ± 0.69	1.54 ± 0.26
II 型亚基	PIK3C2A	1.00 ± 0.13	0.97 ± 0.13	1.11 ± 0.07	0.95 ± 0.07	1.31 ± 0.02	1.31 ± 0.04
	PIK3C2B	1.00 ± 0.06	0.65 ± 0.05	0.75 ± 0.09	0.65 ± 0.03	0.82 ± 0.07	0.81 ± 0.05
	PIK3C2G	1.00 ± 0.21	1.04 ± 0.12	0.95 ± 0.07	1.34 ± 0.12	1.11 ± 0.07	0.95 ± 0.07
III 型亚基	PIK3R4	1.00 ± 0.23	1.35 ± 0.09	1.45 ± 0.10	1.40 ± 0.13	1.96 ± 0.61	2.27 ± 0.49
	PIK3C3	1.00 ± 0.15	1.34 ± 0.12	1.56 ± 0.03	1.66 ± 0.05	1.96 ± 0.48	2.40 ± 0.34

注: 与 0h 比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

PI3K 是一类机体内广泛存在的特异性磷酸化磷脂酰肌醇激酶, 其介导的 PI3K/Akt 信号转导与免疫炎症、损伤修复和恶性转化病理生理过程密切相关^[8]。PI3K 家族中 14 种 PI3K 亚基任一的基因位点突变或蛋白异常表达皆可以导致异常活化的 PI3K/Akt 参与不同疾病的

发生、发展。既往关于 PI3K 在肺部疾病中的研究多集中在肿瘤方面, 突变的 PIK3CA 是肺癌驱动基因之一^[9], PIK3CA 的突变导致 PI3K/Akt 信号转导的持续活化参与调控肿瘤的无限增殖和侵袭转移。近年来研究发现在肺损伤修复中同样存在持续活化的 PI3K/Akt 信号转导, 其中肺泡上皮中持续活化的 PI3K/Akt 信号转导与炎性介质分泌、上皮间质转换和胞外基质分泌等密切相

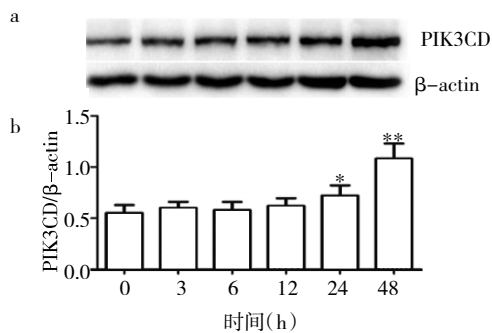


图4 TGF-β1对PIK3CD蛋白表达的影响(a:TGF-β1诱导PIK3CD蛋白表达的电泳图;b:TGF-β1诱导PIK3CD蛋白表达水平升高;与0h比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$)

关^[10-11]。考虑到PI3K亚基在肺损伤炎症起始转归中的重要角色,因此本文拟探讨AECs中PI3K亚基的表达情况和TGF-β1是否可以调控PI3K亚基的构成变化,期望以PI3K作为突破点为肺损伤发生、发展揭示新分子机制。

针对AECs中PI3K亚基mRNA表达检测,本研究发现AECs中I型PI3K催化亚基以表达PIK3CA、PIK3CB和PIK3CD为主,I型PI3K调节亚基以表达PIK3R1、PIK3R2和PIK3R3为主,II型PI3K亚基和III型PI3K亚基以表达PIK3R4、PIK3C3、PIK3C2A和PIK3C2B为主。PI3K亚基包括催化和调节两个功能,协同发挥作用,参与PI3K信号转导的活化。已知TGF-β1是参与肺损伤修复重要的炎症介质,AECs的上皮间质转换、胞外基质分泌与TGF-β1活化的PI3K信号转导相关^[12-13],本研究深入探讨了TGF-β1是否可以调控PI3K亚基的构成变化。针对TGF-β1是否调控AECs中PI3K亚基构成变化,本研究发现TGF-β1可以调控AECs中PIK3CD催化亚基的表达,呈时间依赖性扩大PIK3CD在Class I型调节亚基中的比例。生理情况下PIK3CD在淋巴细胞中表达较为丰富,PIK3CD的突变或异常表达与B淋巴细胞非霍奇金淋巴瘤的发生密切相关^[14]。Ge等^[15]报道相较于正常对照,慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者气道平滑肌细胞(ASMs)存在PIK3CD的过高表达,过高表达PIK3CD与ASMs收缩蛋白的合成和炎症机制的释放相关。与此同时Mercado等^[16]报道COPD患者血液单个核细胞中过高表达的PIK3CD与其糖皮质激素治疗的不敏感性密切相关。目前PIK3CD在肺部疾病发病中的作用处于起始阶段,PIK3CD经调控氧化应激、内质网应激和2型组蛋白去乙酰化酶等途径参与免疫调节、气道炎症和激素耐受等^[11,17],与肺部疾病的发生、发展密切相关。本研究发现TGF-β1可以诱导AECs

中PIK3CD的表达,然而过高表达PIK3CD与TGF-β1活化PI3K/Akt信号转导过程之间的联系亟待阐明。考虑到催化亚基是PI3K的效应器,其表达水平与PI3K信号转导的持续活化密切相关^[18],肺泡上皮中过高表达的PIK3CD可能是一个潜在的肺损伤和纤维修复的药物干预靶点。

本研究在体外实验中探讨了TGF-β1调控AECs中PI3K亚基的构成变化,但存在些许不足:首先,选取的AECs是永生化的肿瘤细胞,虽然细胞模型具备认可度,但在原代细胞上验证结果可能更为可信;其次,尚未在体内实验中证实肺损伤修复中AECs PI3K亚基的构成变化,从而可以验证体外实验的结果。总之,本研究初步揭示TGF-β1调控AECs中PI3K亚基的构成变化,提示PIK3CD可能是未来肺损伤防治的潜在靶点,为今后PIK3CD在肺损伤中的作用研究打下了一定的基础。

4 参考文献

- [1] Maron-Gutierrez T, Laffey JG, Pelosi P, et al. Cell-based therapies for the acute respiratory distress syndrome[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(1):122-131. DOI: 10.1097/MCC.000000000000061.
- [2] 张晓洁, 邓旻. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征治疗进展[J]. *浙江医学*, 2009,31(10):1469-1471.
- [3] Chen C, Fang X, Wang Y, et al. Preventive and therapeutic effects of phosphoinositide 3-kinase inhibitors on acute lung injury[J]. *Chest*, 2011, 140(2):391-400. DOI:10.1378/chest.10-3060.
- [4] Fang X, Li K, Tao X, et al. Effects of phosphoinositide 3-kinase on protease-induced acute and chronic lung inflammation, remodeling, and emphysema in rats[J]. *Chest*, 2013, 143(4):1025-1035. DOI:10.1378/chest.12-1040.
- [5] Wang X, Adler KB, Erjefalt J, et al. Airway epithelial dysfunction in the development of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome[J]. *Expert Rev Resp Med*, 2007, 1(1):149-155. DOI: 10.1586/17476348.1.1.149.
- [6] Kasai H, Allen JT, Mason RM, et al. TGF-beta1 induces human alveolar epithelial to mesenchymal cell transition (EMT)[J]. *Respir Res*, 2005, 9:56. DOI:10.1186/1465-9921-6-56.
- [7] Jean S, Kiger AA. Classes of phosphoinositide 3-kinases at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(Pt 5):923-928. DOI:10.1242/jcs.093773.
- [8] Pons-Tostivint E, Thibault B, Guillermet-Guibert J. Targeting PI-3K signaling in combination cancer therapy[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(6):454-469. DOI:10.1016/j.trecan.2017.04.002.
- [9] Rothschild SI. Targeted therapies in non-small cell lung cancer-beyond EGFR and ALK[J]. *Cancers*, 2015, 7(2):930-949. DOI:10.3390/cancers7020816.
- [10] Willis BC, Borok Z. TGF-beta-induced EMT: mechanisms and

(下转第250页)

- [17] Miki A, Shirakashi M, Yaoeda K, et al. Optic disc measurements using the Heidelberg Retina Tomograph in amblyopia[J]. Clin Ophthalmol, 2010,2010:1025-1028.DOI:10.2147/OPHT.S13143.
- [18] Wolf-Schnurrbusch UE, Ceklic L, Brinkmann CK, et al. Macular thickness measurements in healthy eyes using six different op-

tical coherence tomography instruments[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(7): 3432-3437.DOI:10.1167/iovs.08-2970.

(收稿日期:2018-03-28)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 219 页)

- cinoma:more than two types[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(7):e268-e278.DOI:10.1016/S1470-2045(13)70591-6.
- [2] Yanoh K, Hirai Y, Sakamoto A, et al. New terminology for intra-uterine endometrial samples:a group study by the Japanese Society of Clinical Cytology[J]. Acta Cytol, 2012, 56(3):233-241. DOI:10.1159/000336258.
- [3] 赵健. 子宫内膜细胞学诊断系统[J]. 中国生殖健康杂志, 2006, 17(1):6-8. DOI:10.3969/j.issn.1671-878X.2006.01.002.
- [4] McCluggage WG. My approach to the interpretation of endometrial biopsies and curettings[J]. J Clin Pathol, 2006, 59(8):801-812. DOI:10.1136/jcp.2005.029702.
- [5] Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs[M]. Lyon: World Health Organization, 2014:124.
- [6] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1):1-7.DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2017.01.A001.
- [7] 陈万青, 孙可欣, 郑荣寿, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1):1-14.DOI:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.01.A001.
- [8] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer:a meta-analysis[J]. Endocrine, 2014, 45

(1):28-36. DOI: 10.1007/s12020-013-9973-3.

- [9] Kondo E, Tabata T, Koduka Y, et al. What is the best method of detecting endometrial cancer in outpatients?-endometrial sampling, suction curettage, endometrial cytology [J]. Cytopathology, 2008, 19(11):28-33.DOI:10.1111/j.1365-2303.2007.00509.x.
- [10] Williams AR, Brechin S, Porter AJ, et al. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling[J]. BJOG, 2008, 115(8):1028-1036. DOI:10.1111/j.1471-0528.2008.01773.x.
- [11] Fambrini M, Sorbi F, Sisti G. Endometrial carcinoma in high-risk populations:is it time to consider a screening policy?[J]. Cytopathology, 2014, 25(2):71-77.DOI:10.1111/cyt.12131.
- [12] 刘从容, 林洁. 子宫内膜取样器与子宫内膜分段诊刮结果的对照研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2009, 10(5):353-355.DOI:10.3969/j.issn.1672-1861.2009.05.010.
- [13] 刘从容. 子宫内膜癌早期诊断中细胞学和组织学的比较[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(7):488-490.
- [14] Fujiwara H, Takahashi Y, Takano M, et al. Evaluation of Endometrial cytology:cytohistological correlations in 1 441 cancer patients[J]. Oncology, 2015, 88(2):86-94. DOI:10.1159/000368162.

(收稿日期:2018-04-10)

(本文编辑:陈丽)

(上接第 245 页)

- implications for fibrotic lung disease[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(3):L525-534. DOI:10.1152/ajplung.00163.2007.
- [11] Stokes CA, Condliffe AM. Phosphoinositide 3-kinase delta (PI3Kdelta) in respiratory disease[J]. Biochem Soc Trans, 2018, 46(2):361-369. DOI:10.1042/bst20170467.
- [12] Chapman HA. Epithelial responses to lung injury: role of the extracellular matrix[J]. Proc Am Thorac Soc, 2012, 9(3):89-95. DOI:10.1513/pats.201112-053AW.
- [13] 王瑞丽, 戴威, 李凤琴, 等. 微囊蛋白 1 及细胞内钙离子在 TGF- β 1 诱导哮喘大鼠气道平滑肌增殖中的作用[J]. 浙江医学, 2016, 38(20):1634-1636,1642.
- [14] Michalovich D, Nejentsev S. Activated PI3 kinase delta syndrome: from genetics to therapy[J]. Front Immunol, 2018, 9:369. DOI:10.3389/fimmu.2018.00369.
- [15] Ge Q, Moir LM, Trian T, et al. The phosphoinositide 3'-kinase

p110delta modulates contractile protein production and IL-6 release in human airway smooth muscle[J]. J Cell Physiol, 2012, 227:3044-3052. DOI:10.1002/jcp.23046.

- [16] Mercado N, To Y, Ito K, et al. Nortriptyline reverses corticosteroid insensitivity by inhibition of phosphoinositide-3-kinase-delta[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(2):465-470. DOI:10.1124/jpet.110.175950.
- [17] Low PC, Manzanero S, Mohannak N, et al. PI3Kdelta inhibition reduces TNF secretion and neuroinflammation in a mouse cerebral stroke model[J]. Nat Commun, 2014, 5:3450. DOI:10.1038/ncomms4450.
- [18] Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, et al. The PI3K Pathway in Human Disease[J]. Cell, 2017, 170(4):605-635. DOI:10.1016/j.cell.2017.07.029.

(收稿日期:2018-03-22)

(本文编辑:陈丽)