

# TGF- $\beta$ 3 拮抗 TGF- $\beta$ 1 诱导的 FMT 改善小鼠肺纤维化

覃林莽 林浩博 王婕颖 张光峰 徐婷 张晓

**摘要** **目的** 研究转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 3 是否能够抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的人肺成纤维细胞(human lung fibroblast, HLF)间质转化。**方法** 在体外培养原代 HLF 进行细胞实验,分为 3 组:对照组:给予等体积超纯水;TGF- $\beta$ 1 组:细胞给予 TGF- $\beta$ 1(4ng/ml)处理 HLF 24h;TGF- $\beta$ 3 组:细胞给予 20ng/ml 的 TGF- $\beta$ 3 预处理 24h 后加入 TGF- $\beta$ 1(4ng/ml)处理 24h。Transwell 实验检测细胞迁移和侵袭能力,Western blot 法检测  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)和纤连蛋白(Fibronectin)蛋白的表达水平。在体内构建小鼠肺纤维化模型,分为 3 组:对照组:给予等体积 0.9% 氯化钠溶液气管滴注;模型组:博来霉素溶于 0.9% 氯化钠溶液,按 2.0U/kg 的浓度给予小鼠气管内滴注;TGF- $\beta$ 3 干预组:于造模前 1 天,将 TGF- $\beta$ 3(100 $\mu$ g/kg)给予小鼠尾静脉注射。HE 和 Masson 染色法观察肺组织病理学变化,免疫荧光法检测  $\alpha$ -SMA 和 Fibronectin 蛋白的变化。**结果** 在体外,与 TGF- $\beta$ 1 组比较,TGF- $\beta$ 3 组细胞迁移和侵袭能力降低, $\alpha$ -SMA 和 Fibronectin 蛋白表达下调。在体内,与模型组比较,TGF- $\beta$ 3 组小鼠肺组织病理变化改善,胶原沉积减少, $\alpha$ -SMA 和 Fibronectin 蛋白荧光强度降低。**结论** TGF- $\beta$ 3 抑制 TGF- $\beta$ 1 引起的 HLF 间质转化,并改善博来霉素诱导的小鼠肺纤维化。

**关键词** 转化生长因子- $\beta$ 3 转化生长因子- $\beta$ 1 间质转化 肺纤维化

**中图分类号** R563

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.04.009

**TGF- $\beta$ 3 Antagonizes TGF- $\beta$ 1-induced FMT to Improve Pulmonary Fibrosis in Mice.** QIN Linmang, LIN Haobo, WANG Jieying, et al. School of Medicine, South China University of Technology, Guangdong 510006, China

**Abstract Objective** To investigate whether transforming growth factor(TGF)- $\beta$ 3 can inhibit TGF- $\beta$ 1-induced human lung fibroblasts (HLF) mesenchymal transformation. **Methods** In vitro, primary HLF were cultured for cell experiments and divided into 3 groups: control group: given equal volume of ultrapure water; TGF- $\beta$ 1 group: cells were given TGF- $\beta$ 1 (4ng/ml) to treat HLF for 24h; TGF- $\beta$ 3 group: cells were pretreated with 20ng/ml TGF- $\beta$ 3 for 24h, and then treated with TGF- $\beta$ 1 (4ng/ml) for 24h. Transwell assay was used to detect cell migration and invasion ability, and Western blot was used to detect the expression levels of  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) and Fibronectin proteins. In vivo, the pulmonary fibrosis model of mice was constructed and divided into three groups: control group: received an equal volume of 0.9% sodium chloride solution by intratracheal instillation; model group: bleomycin was dissolved in 0.9% sodium chloride solution and given intratracheal instillation at a concentration of 2.0U/kg; TGF- $\beta$ 3 intervention group: 1 day before modeling, TGF- $\beta$ 3 (100 $\mu$ g/kg) was injected into the tail vein of mice. The pathological changes in lung tissue were observed by HE and Masson staining, and the changes of  $\alpha$ -SMA and Fibronectin proteins were detected by immunofluorescence. **Results** In vitro, compared with the TGF- $\beta$ 1 group, the cell migration and invasion abilities of the TGF- $\beta$ 3 group were decreased, and the  $\alpha$ -SMA and Fibronectin protein expression was down-regulated. In vivo, compared with the model group, the TGF- $\beta$ 3 group showed improved pathological changes in lung tissue, decreased collagen deposition, and decreased the fluorescence intensity of  $\alpha$ -SMA and Fibronectin protein. **Conclusion** TGF- $\beta$ 3 inhibits TGF- $\beta$ 1-induced mesenchymal transformation of HLF and improves bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice.

**Key words** Transforming growth factor- $\beta$ 3; Transforming growth factor- $\beta$ 1; Mesenchymal transformation; Pulmonary fibrosis

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81771734);广东省基础与应用基础研究基金资助项目(2019A1515010047);广东省广州市科技计划项目(201804010343)

作者单位:510006 广州,华南理工大学医学院(覃林莽、张晓);510080 广州,南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)风湿免疫科(林浩博、王婕颖、张光峰、徐婷、张晓)

通信作者:张晓,电子信箱:13922255387@163.com

肺纤维化是一种病死率很高的肺部疾病,是众多间质性肺病终末期的共同结局,患者通常由于药物、遗传因素或暴露于射线等环境中导致肺组织反复损伤,最终发展为肺纤维化。尽管病因可能有所不同,但病理学机制相似,其特征在于炎症触发后引起肺组织中细胞外基质的分泌和胶原蛋白的显著积累<sup>[1]</sup>。

当肺成纤维细胞受到炎性细胞因子和趋化因子[如转化生长因子(transforming growth factor, TGF) -  $\beta$ 1]触发时,便产生间质转化,肺成纤维细胞转化为肌成纤维细胞(fibroblast - to - myofibroblast transformation, FMT),分泌大量细胞外基质沉积于肺部,并且表达大量收缩蛋白,如 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)和纤维连接蛋白(Fibronectin)<sup>[2]</sup>。这些蛋白帮助肌成纤维细胞在肺内弥漫并促进组织瘢痕形成,该过程被认为是不可逆的,因此抑制由TGF -  $\beta$ 1诱导FMT的过程可能是治疗肺纤维化一种较有前景的方法。哺乳动物中存在3种不同形式的TGF -  $\beta$ (TGF -  $\beta$ 1、 $\beta$ 2和 $\beta$ 3),每一种都在全身广泛表达<sup>[3]</sup>。尽管所有3种同工型TGF -  $\beta$ 都使用相同的高亲和力细胞表面受体,但它们的生物学功能大不相同<sup>[4]</sup>。其中TGF -  $\beta$ 3主要发挥免疫负调控的作用,如在小鼠系统性红斑狼疮中LAG3<sup>+</sup>调节性T细胞通过产生TGF -  $\beta$ 3来抑制体内B淋巴细胞活性从而发挥保护作用<sup>[5-7]</sup>。此外,在癌症患者中TGF -  $\beta$ 3的升高则会抑制免疫细胞导致癌细胞播散,TGF -  $\beta$ 3和血小板反应蛋白-1联合使用可抑制巨噬细胞极化<sup>[8,9]</sup>。

有研究还显示,不仅TGF -  $\beta$ 3没有促纤维化作用,而且外源性给予重组TGF -  $\beta$ 3还可以减少皮肤损伤<sup>[10,11]</sup>。研究表明,TGF -  $\beta$ 3具有调节细胞转化和抑制炎症的能力,可能在免疫性疾病中发挥治疗作用。由此,本研究设想TGF -  $\beta$ 3可能通过拮抗TGF -  $\beta$ 1介导的成纤维细胞间质转化,从而改善肺纤维化。因此,本研究旨在评估TGF -  $\beta$ 3是否能够抑制TGF -  $\beta$ 1诱导的人原代肺成纤维细胞间质转化并通过此机制抑制肺纤维化疾病的进展。

### 材料与方 法

1. 主要材料:TGF -  $\beta$ 1和TGF -  $\beta$ 3因子购自美国PeproTech公司;博来霉素购自德国Merck公司;抗 $\alpha$ -SMA抗体、抗Fibronectin抗体、Alexa Fluor 488羊抗鼠荧光二抗和Alexa Fluor 594羊抗兔荧光二抗购自英国Abcam公司;Transwell小室购自美国Corning公司;Invasion小室购自美国BD公司。

2. 原代人肺成纤维细胞培养:无菌条件下,选取年龄<60岁,无感染的肺癌患者,远离肿瘤组织的正常肺组织,将组织块剪碎成1mm<sup>3</sup>大小,均匀铺于60mm培养皿中,将培养皿倒置放于37℃、5%CO<sub>2</sub>细胞孵育箱中,使其组织块干燥且能黏附于培养皿底部,2h后加入含20%胎牛血清的高糖培养基4ml。之后3~4天内减少翻动,直至细胞缓慢游出

形成集落时将组织块移除,每隔3~4天更换新鲜培养基,待细胞增殖至90%融合度后,用0.25%胰蛋白酶消化传代,传代采用差速贴壁法对HLF进行纯化,取第4~8代细胞进行后续实验。所有肺脏组织在取材前均取得患者的知情同意,且获得广东省人民医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:GDREC2016076A)。

3. 细胞迁移和侵袭实验:①对照组:给予等体积超纯水;②TGF -  $\beta$ 1组:细胞给予TGF -  $\beta$ 1(4ng/ml)处理HLF 24h;③TGF -  $\beta$ 3组:细胞给予20ng/ml的TGF -  $\beta$ 3预处理24h后加入TGF -  $\beta$ 1(4ng/ml)处理24h。用无血清杜式改良培养基重悬细胞,下室中加入600 $\mu$ l含10%胎牛血清的培养基,上室加入200 $\mu$ l细胞悬液,于细胞孵育箱培养24h。磷酸盐缓冲液清洗3次,滤膜上层细胞用棉签擦除,甲醇固定15min,0.1%结晶紫染色15min,显微镜下观察计数,随机挑选5个视野细胞数进行统计分析。若为侵袭实验,则用包被有基质胶的小室,下室加15%胎牛血清的培养基,培养24h。

4. Western blot法检测:将HLF均匀铺于6孔板中,分为对照组、TGF -  $\beta$ 1组及TGF -  $\beta$ 3组。24h后待细胞长至90%后吸去培养基,预冷磷酸盐缓冲液清洗,加入蛋白裂解液置于冰上裂解30min,用刮刀收集细胞裂解液,12000r/min,4℃离心15min。收集上清,加入十二烷基硫酸钠上样缓冲液后于100℃煮沸10min进行蛋白变性。取等量蛋白进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳使蛋白分离,电泳结束后转移到聚偏二氟乙烯膜上,5%脱脂奶粉室温封闭1h后加入一抗(稀释比例均为1:1000)4℃孵育过夜,次日加入二抗(1:5000)室温孵育1h,于化学发光成像仪拍照并分析结果,Image J软件对蛋白条带进行灰度值分析。

5. 动物模型构建与方法:8周龄无特定病原体级雄性C57BL/6小鼠购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司[合格证号:SCXK(苏)2018-0008],体质量为30~35g。将动物随机分为3组,每组6只,对照组:给予等体积0.9%氯化钠溶液气管滴注;模型组:博来霉素溶于0.9%氯化钠溶液,按2.0U/kg体质量的浓度给予小鼠气管内滴注<sup>[12]</sup>;TGF -  $\beta$ 3组:于造模前1天,将TGF -  $\beta$ 3(100 $\mu$ g/kg)给予小鼠尾静脉注射。于造模28天后,颈椎脱臼处死小鼠,取肺组织进行病理学研究及免疫荧光实验。本实验已获广东省人民医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:

GDREC2018212A)。

6. HE 和 Masson 染色:小鼠右肺组织经 4% 多聚甲醛溶液固定后,用石蜡包埋,使用切片机将其切成 4 $\mu$ m 厚度,采用 HE 和 Masson 染色方法,按照标准染色方案进行染色,光学显微镜下观察各组肺组织病理学变化并拍照保存。

7. 免疫荧光:肺组织切片经 4% 多聚甲醛固定后,加入 0.3% TritonX - 100 进行通透 20min,5% 牛血清蛋白室温封闭 1h 后加入一抗孵育过夜。洗涤 3 次后加入荧光二抗室温避光孵育 1h,加入 4',6 - 二脒基 - 2 - 苯基吲哚(4',6 - diamidino - 2 - phenylindole, DAPI)染细胞核,在激光共聚焦显微镜下拍照并

保存图片。

8. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析,实验结果以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 Graph Prism 8 软件做图,多组间比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 各组肺成纤维细胞迁移和侵袭结果显示,与对照组比较,HLF 经 TGF -  $\beta$ 1 刺激后,迁移和侵袭的细胞数明显增多,迁移和侵袭能力增强,而预先给予 TGF -  $\beta$ 3 处理可降低迁移和侵袭的细胞数,提示 TGF -  $\beta$ 3 可抑制 TGF -  $\beta$ 1 诱导的细胞迁移和侵袭能力,详见图 1。

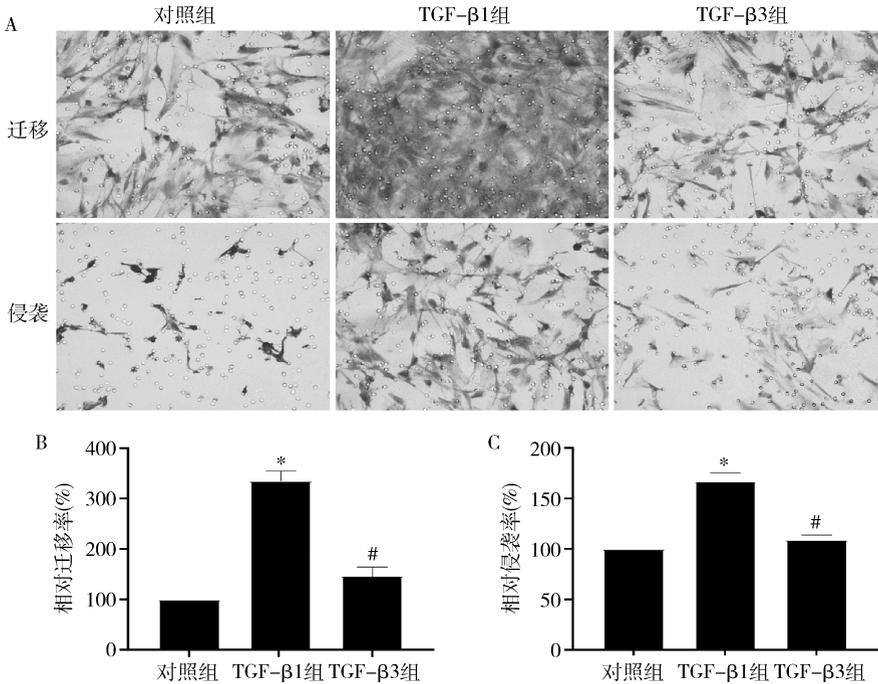


图 1 各组肺成纤维细胞迁移和侵袭实验结果

A. 显微镜下细胞迁移和侵袭结果图像;B. 相对迁移率统计图;C. 相对侵袭率统计图。

与对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与 TGF -  $\beta$ 1 组比较,# $P < 0.01$

2. 各组肺成纤维细胞 Western blot 法检测结果显示,与对照组比较,TGF -  $\beta$ 1 组  $\alpha$  - SMA 和 Fibronectin 蛋白表达量明显增加;而与 TGF -  $\beta$ 1 组比较,

TGF -  $\beta$ 3 组中  $\alpha$  - SMA 和 Fibronectin 蛋白表达量明显降低,提示 TGF -  $\beta$ 3 可显著抑制 TGF -  $\beta$ 1 刺激的 HLF 间质转化相关蛋白的表达,详见图 2。

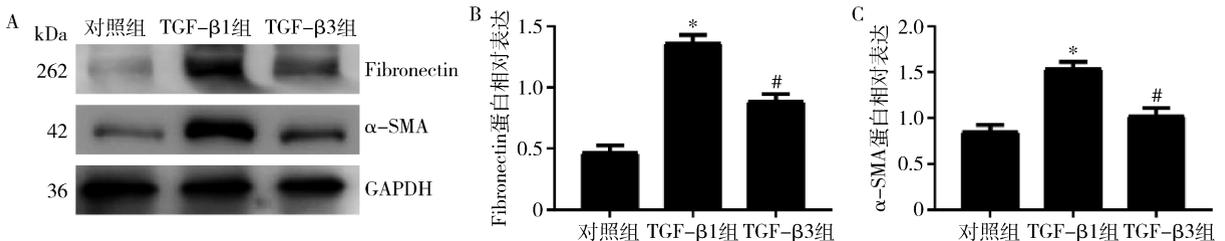


图 2 各组肺成纤维细胞  $\alpha$  - SMA 和 Fibronectin 蛋白的表达

A. Western blot 法检测结果;B. Fibronectin 相对表达量;C.  $\alpha$  - SMA 相对表达量。与对照组比较,\* $P < 0.01$ ;与 TGF -  $\beta$ 1 组比较,# $P < 0.05$

3. 各组小鼠肺组织 HE 染色结果显示,与对照组比较,模型组肺泡结构紊乱,肺间质增厚,而预先给予 TGF-β3 处理改善了博来霉素引起的肺组织病理学改变;Masson 染色结果显示,与对照组比较,模型组

肺组织胶原沉积明显增加,而 TGF-β3 组胶原沉积明显减少,提示 TGF-β3 可改善博来霉素引起的病理形态的改变,减少胶原累积,详见图 3。

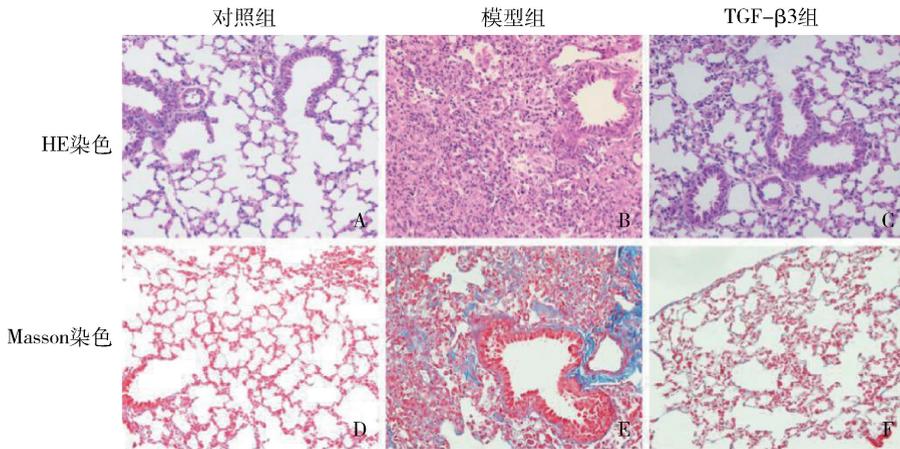


图 3 各组小鼠肺组织切片 HE 和 Masson 染色 (×200)

A. 正常肺组织,肺泡结构清晰可认;B. 肺泡结构紊乱,肺间质增厚;C. 肺组织病理形态改善;  
D. 正常肺组织,极少胶原累积;E. 胶原沉积明显增多;F. 胶原沉积减少

4. 各组小鼠肺组织免疫荧光结果显示,与对照组比较,模型组小鼠肺组织 α-SMA 和 Fibronectin 蛋白荧光强度明显增加;而与模型组比较,TGF-β3 组

α-SMA 和 Fibronectin 蛋白荧光强度明显减弱。提示 TGF-β3 明显降低了博来霉素引起的 α-SMA 和 Fibronectin 蛋白的表达,详见图 4。

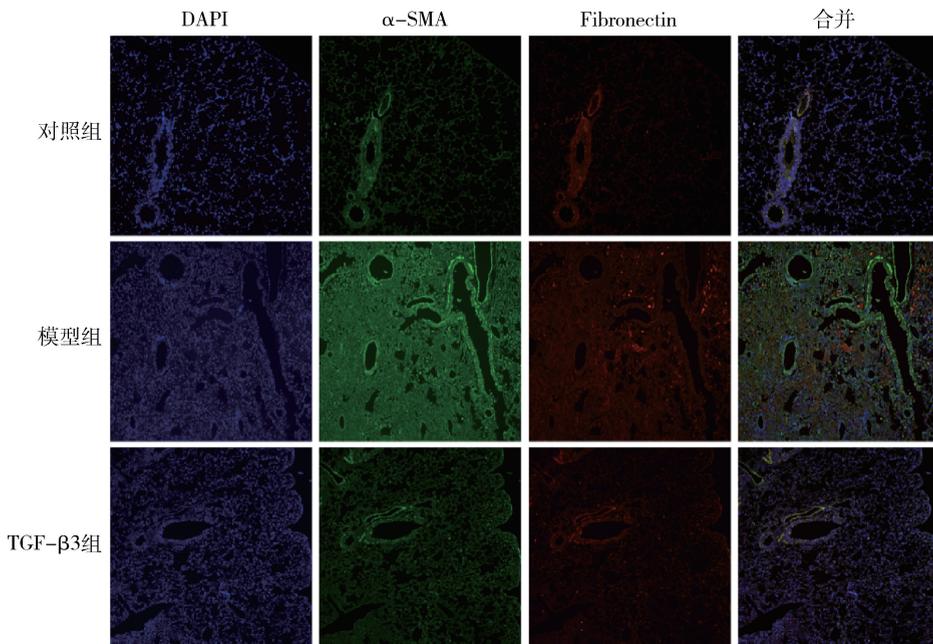


图 4 各组小鼠肺组织 α-SMA、Fibronectin 表达(免疫荧光,×200)

### 讨 论

肺纤维化是一种危害性极大的不可逆疾病,肺移植往往是患者的最终选择,临床上亟须更多强有力的

靶向治疗措施。体内各种来源的细胞,如上皮细胞、肺部常驻成纤维细胞和循环中的纤维细胞,间质转化或增殖分化为成纤维细胞和肌成纤维细胞,产生过量

胶原沉积是肺纤维化发生、发展的特征,其中肺部常驻成纤维细胞是肺纤维化疾病进展过程中主要的靶细胞<sup>[13]</sup>。在过去的20年里,大量证据表明,FMT是肺纤维化发病机制中的主要促纤维化机制,而TGF- $\beta$ 1是FMT过程中的关键性细胞因子,它介导成纤维细胞间质转化为肌成纤维细胞,分泌细胞外基质和胶原沉积,高表达 $\alpha$ -SMA和Fibronectin表现出类似平滑肌细胞的收缩性和纤维细胞的特性,细胞由此获得异常增强的迁移和侵袭能力<sup>[14-16]</sup>。同属同一家族中的TGF- $\beta$ 3化学结构与TGF- $\beta$ 1相似,但发挥的作用不同。

在国内外的研究中,TGF- $\beta$ 3已被证实在多种疾病中发挥治疗作用,但在肺纤维化中的作用研究仅见少数报道,其发挥的治疗作用和安全性仍有待于考究<sup>[7-11,17,18]</sup>。本研究尝试将TGF- $\beta$ 3作用于TGF- $\beta$ 1刺激的肺成纤维细胞,观察其产生的细胞功能的变化,并且采用原代人肺成纤维细胞进行研究,在消除种属差异带来影响的同时可以更真实地反映TGF- $\beta$ 3抑制成纤维细胞间质转化在细胞层面的作用机制,结果显示TGF- $\beta$ 3抑制了TGF- $\beta$ 1诱导的HLF迁移和侵袭能力,和下调了间质转化相关蛋白表达的设想在体外实验中得到了证实,笔者提供了TGF- $\beta$ 3抑制TGF- $\beta$ 1的新证据,表明TGF- $\beta$ 3发挥拮抗TGF- $\beta$ 1介导的FMT作用。

为了进一步证实TGF- $\beta$ 3在体内同样也具有治疗作用,笔者尝试通过尾静脉给药的方式将TGF- $\beta$ 3注射到肺纤维化小鼠体内,评估TGF- $\beta$ 3是否也能在体内抑制FMT,进而改善肺纤维化病情。构建肺纤维化模型方法众多,笔者选择了其中易于操作、重复性高、造模效果稳定的博来霉素气管滴注法<sup>[19]</sup>。博来霉素诱导小鼠肺纤维化主要分为3个时期,第1~7天为组织损伤期、第8~14天为炎症反应期,第15~28天为组织异常修复期,即纤维化形成期。28天后取小鼠肺组织进行组织学染色,模型组小鼠肺组织明显发生改变,可见胶原沉积增多、肺泡结构紊乱、肺间质明显增厚,提示肺纤维化模型构建成功。其病理过程为成纤维细胞和炎症细胞分泌的TGF- $\beta$ 1等促炎性细胞因子导致原本常驻在肺部的成纤维细胞转化为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞异常活化表达大量间质转化相关蛋白标志如 $\alpha$ -SMA和Fibronectin,高表达 $\alpha$ -SMA细胞获得类似平滑肌细胞的收缩性质,拉扯正常肺泡组织导致结构的紊乱。高表达Fibronectin细胞分泌过量胶原纤维沉积于细胞外和肺

泡间隔,导致胶原累积和肺间质的增厚,最终形成瘢痕导致肺纤维化,而以上病理形态的变化均可被预先给予TGF- $\beta$ 3处理过的肺纤维模型所抑制,表现为肺组织病理形态的改善,以及 $\alpha$ -SMA和Fibronectin蛋白荧光强度明显降低,说明了TGF- $\beta$ 3在体内具有治疗肺纤维化的作用。

本研究表明在体外实验中,TGF- $\beta$ 3可抑制TGF- $\beta$ 1诱导的肺成纤维细胞间质转化,且在体内实验中,TGF- $\beta$ 3改善肺纤维化同样存在着肺间质转化相关蛋白的下调,因此,笔者推测TGF- $\beta$ 3改善肺纤维化的机制,可能便是通过拮抗TGF- $\beta$ 1发挥的FMT作用,减弱成纤维细胞的迁移和侵袭能力,下调间质转化相关蛋白标志而实现。综上所述,本研究结果初步揭示了TGF- $\beta$ 3有望作为临床生物学标志物,在肺纤维化中发挥治疗作用。今后的研究将深入探讨TGF- $\beta$ 3抑制TGF- $\beta$ 1的FMT作用所参与信号转导通路,为未来开发抗纤维化药物提供更多的理论依据。

#### 参考文献

- Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, *et al.* Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD) - associated interstitial lung diseases (ILDs) [J]. *Ann Rheum Dis*, 2021, 80(2): 143 - 150
- Ji H, Tang H, Lin H, *et al.* Rho/Rock cross-talks with transforming growth factor - beta/Smad pathway participates in lung fibroblast - myofibroblast differentiation [J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(6): 787 - 792
- Tomohisa O, Kaoru M, Yukiko I, *et al.* Role of TGF -  $\beta$ 3 in the regulation of immune responses [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2015, 33(92): S63 - S69
- Nickel J, Ten Dijke P, Mueller TD. TGF - beta family co - receptor function and signaling [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(1): 12 - 36
- Lichtman MK, Otero - Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF - beta) isoforms in wound healing and fibrosis [J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(2): 215 - 222
- Ask K, Bonniaud P, Maass K, *et al.* Progressive pulmonary fibrosis is mediated by TGF - beta isoform 1 but not TGF - beta3 [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(3): 484 - 495
- Okamura T, Sumitomo S, Morita K, *et al.* TGF - beta3 - expressing CD4 + CD25(-)LAG3 + regulatory T cells control humoral immune responses [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6329
- Laverty HG, Wakefield LM, Occleston NL, *et al.* TGF - beta3 and cancer: a review [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20(4): 305 - 317
- Chen X, Yang B, Tian J, *et al.* Dental follicle stem cells ameliorate lipopolysaccharide - induced inflammation by secreting TGF - beta3 and TSP - 1 to elicit macrophage M2 polarization [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(5): 2290 - 2308 (下转第72页)

本研究还发现,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶与 SPTB 存在相关性。 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶是一种通过肝脏和胆管产生和释放的,参与氧化应激反应的酶,其能通过拮抗谷胱甘肽的抗氧化作用,从而对血管内皮产生损伤,已被用于预测心血管事件的发生<sup>[18]</sup>。Wu 等<sup>[19]</sup>在对确诊为子痫前期孕妇的研究中发现,血清  $\gamma$ -谷氨酰胺转肽酶异常的孕妇更易发生不良的围生结局。本研究认为  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶可能参与了 SPTB 的发生、发展。

本研究也存在一定的局限性:①本研究作为一项回顾性研究,无法验证 LDH 升高的患者 SPTB 的发生及进展情况;②本研究纳入标准较为严格,排除了既往存在急性或慢性疾病以及妊娠过程中出现并发症或合并症的患者,未能证实一般情况下 LDH 与 SPTB 的相关性是否仍存在;③本研究在两组之间发现的 LDH 的差异较少,是否具有临床意义尚需进一步研究证实。因此,未来尚需进一步开展大样本量、多中心、前瞻性研究以证实 LDH 在 SPTB 发生过程中的作用。

综上所述,LDH 在 SPTB 组和 FTB 组之间比较,差异有统计学意义,LDH 与 SPTB 的发生存在独立相关性,说明 LDH 可能在 SPTB 发生过程中具有重要意义,临床上可对 LDH 较高的孕妇重点关注,及时进行有效的预防等干预手段,从而减少不良妊娠结局的发生。

#### 参考文献

- 中华医学会妇产科学分会产科学组. 早产临床诊断与治疗指南(2014)[J]. 中华围产医学杂志, 2015(4): 241-245
- Chen C, Zhang JW, Xia HW, et al. Preterm birth in China between 2015 and 2016[J]. Am J Public Health, 2019, 109(11): 1597-1604
- 洪秀, 盛晓园. 早产发生率及高危因素及对围产结局的影响[J]. 中国医院统计, 2019, 26(3): 218-221
- 叶长期, 陈生宝, 王婷婷, 等. 早产危险因素的前瞻性队列研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(12): 1242-1249

(上接第 35 页)

- 杨长爽, 徐龙, 杨陟华, 等. TGF- $\beta$ 3 通过调控 MMP/TIMP-1 比例和 VEGF 表达延缓小鼠放射性肺纤维化[J]. 军事医学, 2017, 41(2): 81-85
- Li M, Qiu L, Hu W, et al. Genetically-modified bone mesenchymal stem cells with TGF- $\beta$ 3 improve wound healing and reduce scar tissue formation in a rabbit model[J]. Exp Cell Res, 2018, 367(1): 24-29
- Gong GC, Song SR, Xu X, et al. Serpina3n is closely associated with fibrotic procession and knockdown ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 532(4): 598-604
- Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease - mechanisms and management[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(12): 728-739
- Zhang JX, Huang PJ, Wang DP, et al. m(6)A modification regulates lung fibroblast-to-myofibroblast transition through modulating

- Deng K, Liang J, Mu Y, et al. Preterm births in China between 2012 and 2018: an observational study of more than 9million women[J]. Lancet Glob Health, 2021, 9(9): e1226-e1241
- 曲晓力, 王子莲. 早产的影响因素及预测方法[J]. 医学综述, 2016, 22(21): 4249-4253
- 王晶, 陈维, 王子莲. 早产的预测[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(11): 1095-1101
- Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2020, 150(1): 17-23
- Delnord MZeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - an international perspective[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2019, 24(1): 3-10
- Glover AVManuck TA. Screening for spontaneous preterm birth and resultant therapies to reduce neonatal morbidity and mortality: a review[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018, 23(2): 126-132
- American College of OGYnecologists' Committee on Practice B - O. Prediction and prevention of spontaneous preterm birth: ACOG practice bulletin, number 234[J]. Obstet Gynecol, 2021, 138(2): e65-e90
- 许肖娜, 程蔚蔚. 早产预测方法研究进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(12): 1416-1419
- 尹玲凤, 丁虹娟. 早产相关因素的研究进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2016, 27(6): 781-783
- Khidri FF, Shaikh F, Khowaja IURiaz H. Role of lactate dehydrogenase in the prediction of severity in pre-eclampsia[J]. Curr Hypertens Rev, 2020, 16(3): 223-228
- Kulkarni VVShaikh B. To study levels of ldh in normal pregnancy, pre-eclampsia & eclampsia[J]. J Evolut Med Dent Sci, 2019, 8(35): 2768-2772
- 鞠捷, 李济宇, 顾建娟, 等. 血清乳酸脱氢酶检测对子痫前期诊断价值的 Meta 分析[J]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2021, 17(5): 612-620
- Burwick RM, Rincon M, Beeraka SS, et al. Evaluation of hemolysis as a severe feature of preeclampsia[J]. Hypertension, 2018, 72(2): 460-465
- 鞠捷, 赵一燕, 刘琳, 等. 血清  $\gamma$ -谷氨酰转氨酶 乳酸脱氢酶及尿酸诊断子痫前期的价值[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(5): 780-783
- Wu J, Zhou W, Li Q, et al. Combined use of serum gamma glutamyl transferase level and ultrasonography improves prediction of perinatal outcomes associated with preeclamptic pregnancy[J]. Clin Chim Acta, 2017, 475: 97-101

(收稿日期: 2022-05-04)

(修回日期: 2022-05-09)

KCNH6mRNA translation[J]. Mol Ther, 2021, 29(12): 3436-3448

- Wang Q, Liu J, Hu Y, et al. Local administration of liposomal-based Srxp2gene therapy reverses pulmonary fibrosis by blocking fibroblast-to-myofibroblast transition[J]. Theranostics, 2021, 11(14): 7110-7125
- Lodyga M, Hinz B. TGF- $\beta$ 1 - A truly transforming growth factor in fibrosis and immunity[J]. Semin Cell Dev Biol, 2020, 101: 123-139
- 胡蝶, 王杨. TGF- $\beta$ 3 通过抑制上皮间质转化拮抗放射性肺纤维化[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2018, 42(2): 129-134
- 汪倩君, 龙徐, 熊珊珊, 等. TGF- $\beta$ 3 在小鼠放射性肺纤维化中的作用研究[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(10): 1396-1399
- Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2008, 294(2): L152-L160

(收稿日期: 2022-03-28)

(修回日期: 2022-05-11)