

TGF- β 1/ERK5 信号通路对大鼠矽肺纤维化的影响

郝雪洁¹, 陈赫², 周效宝³, 张步云⁴, 张安然¹, 王瑞¹, 张海东¹

1. 山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东第一医科大学 (山东省医学科学院), 山东 济南 250062
2. 青岛阜外心血管病医院, 山东 青岛 266034
3. 济宁市精神病防治院 (济宁市职业病医院), 山东 济宁 272051
4. 山东第一医科大学 (山东省医学科学院) 基础医学院 (基础医学研究所), 山东 济南 250062

摘要:

[背景] 矽肺发病机制尚不清楚, 探讨矽肺纤维化的机制可以为矽肺纤维化的治疗提供指标。

[目的] 探讨转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) / 细胞外信号调节激酶5 (ERK5) 信号通路在肺纤维化中的作用。

[方法] 选取 SPF 级 Wistar 健康雄性大鼠 21 只随机分为对照组、模型组和干预组, 每组 7 只。模型组和干预组采用一次性非暴露气管染尘法建造大鼠急性矽尘暴露模型, 造模完成 24 h 后, 干预组大鼠腹腔注射 Disitertide 溶液 0.8 mL (1 mg Disitertide 粉末溶解于 1 mL DMSO 和 9 mL 生理盐水混合液中), 模型组大鼠腹腔注射同比例溶剂 0.8 mL (1 mL DMSO 混合于 9 mL 生理盐水中), 每 3 d 注射一次。染尘 28 d 后麻醉处死大鼠, 取大鼠左上叶肺组织做石蜡包埋切片行 HE 染色、Masson 染色; 取右肺下叶经 Western blotting 法检测肺组织中有丝分裂原活化蛋白激酶激酶 2 (MEKK2)、丝分裂原活化蛋白激酶激酶 3 (MEKK3)、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶激酶 5 (P-MEK5)、磷酸化细胞外信号调节激酶 5 (P-ERK5) 蛋白水平; 采用 ELISA 法检测血清中 TGF- β 1 水平。

[结果] 与对照组相比, 模型组大鼠肺脏器病理变化明显加重; 与模型组相比, 干预组大鼠肺脏器变化病理变化减轻。Western blotting 法检测结果显示: 与对照组相比, 模型组和干预组大鼠 MEKK2、MEKK3、P-MEK5、P-ERK5 蛋白表达升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 干预组 MEKK2、MEKK3、P-MEK5、P-ERK5 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。ELISA 法检测结果显示: 与对照组相比, 模型组和干预组大鼠 TGF- β 1 含量升高 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 干预组大鼠 TGF- β 1 含量降低 ($P < 0.05$)。

[结论] 抑制 TGF- β 1/ERK5 信号通路可以降低 TGF- β 1 及其下游 MEKK2、MEKK3、P-MEK5、P-ERK5 蛋白的表达, 从而抑制大鼠矽肺纤维化。

关键词: 肺纤维化; 转化生长因子- β 1; 细胞外信号调节激酶 5; 抑制

Effect of TGF- β 1/ERK5 signaling pathway on silicosis fibrosis in rats HAO Xuejie¹, CHEN He², ZHOU Xiaobao³, ZHANG Buyun⁴, ZHANG Anran¹, WANG Rui¹, ZHANG Haidong¹ (1. Shandong Academy of Occupational Health and Occupational Medicine, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250062, China; 2. Qingdao Fuwai Cardiovascular Hospital, Qingdao, Shandong 266034, China; 3. Jining Psychiatric Hospital & Jining Occupational Disease Hospital, Jining, Shandong 272051, China; 4. College of Basic Medicine & Institute of Basic Medicine, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250062, China)

Abstract:

[Background] The pathogenesis of silicosis is not clarified. To explore its pathogenesis can provide indicators for the treatment of silicosis fibrosis.

[Objective] This experiment investigates the role of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/ extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5) signaling pathway in pulmonary fibrosis.

[Methods] Healthy male Wistar rats of SPF grade ($n=21$) were randomly divided into a control group, a model group, and an intervention group, 7 rats per group. The model group and the

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20426

基金项目

山东省重点研发计划项目 (2017GSF18143, 2017GSF218042); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (2015WS0169)

作者简介

郝雪洁 (1994—), 女, 硕士生;
E-mail: 457779289@qq.com

通信作者

王瑞, E-mail: 13075308745@163.com
张海东, E-mail: 13589033609@163.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-09-13

录用日期 2021-03-04

文章编号 2095-9982(2021)04-0414-05

中图分类号 R114

文献标志码 A

►引用

郝雪洁, 陈赫, 周效宝, 等. TGF- β 1/ERK5 信号通路对大鼠矽肺纤维化的影响[J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (4): 414-418.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20426

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WANG Rui, E-mail: 13075308745@163.com
ZHANG Haidong, E-mail: 13589033609@163.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-09-13

Accepted 2021-03-04

►To cite

HAO Xuejie, CHEN He, ZHOU Xiaobao, et al. Effect of TGF- β 1/ERK5 signaling pathway on silicosis fibrosis in rats[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(4): 414-418.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20426

intervention group were treated with one-time non-exposure method to establish an acute silica exposure model. After 24 h, the rats in the intervention group were intraperitoneally injected with 0.8 mL of Disitertide solution (1 mg Disitertide powder dissolved in 1 mL DMSO and 9 mL normal saline), and the rats in the model group were intraperitoneally injected with 0.8 mL of solvent (1 mL DMSO and 9 mL normal saline), once every 3 d. After the rats were anesthetized, the left upper lobe tissue samples were paraffin-embedded, sliced, and stained with HE and Masson; the right lower lobe tissues were sampled to detect the protein levels of mitogen-activated protein kinase kinase 2 (MEKK2), mitogen-activated protein kinase kinase 3 (MEKK3), phospho-mitogen activated protein kinase kinase 5 (P-MEK5), and phospho-excellular signal-regulated kinase 5 (P-ERK5) by Western blotting; the level of TGF- β 1 in serum was detected by ELISA.

[Results] Compared with the control group, the pathological changes of lungs in the model group and the intervention group were significantly aggravated, and the pathological changes in the intervention group were reduced compared with the model group. The results of Western blotting showed that compared with the control group, the expression levels of MEKK2, MEKK3, P-MEK5, and P-ERK5 in the model group and the intervention group were significantly increased ($P < 0.05$); but compared with the model group, the expression levels of the four indicators in the intervention group were significantly decreased ($P < 0.05$). The results of ELISA showed that compared with the control group, the contents of TGF- β 1 in the model group and the intervention group were significantly increased ($P < 0.05$); compared with the model group, the content of TGF- β 1 in the intervention group was significantly decreased ($P < 0.05$).

[Conclusion] Inhibition of TGF- β 1/ERK5 signaling pathway can reduce the expression of TGF- β 1 and its downstream signaling proteins MEKK2, MEKK3, P-MEK5, and P-ERK5, thus inhibiting rat silicosis fibrosis.

Keywords: silicosis fibrosis; transforming growth factor- β 1; excellent signal-regulated kinase 5; inhibition

矽肺是尘肺中最为常见的一种类型,是由于长期吸入大量游离二氧化硅(SiO_2)粉尘所引起,以肺部广泛的结节性纤维化为主的疾病。对于矽肺的发病机制,细胞因子学说认为, SiO_2 进入肺部后被肺泡巨噬细胞吞噬,巨噬细胞受到刺激,从而产生大量细胞因子,如白细胞介素-1、肿瘤坏死因子- α 、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)等,其中TGF- β 1被认为是最重要的致纤维化因子,可与下游多种蛋白形成信号通路诱导尘肺病的发生^[1]。因此,阻断TGF- β 1与下游蛋白的联系成为研究矽肺临床治疗的一个重要途径。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族是TGF- β 1的重要下游激酶,可刺激肺纤维化的形成,细胞外信号调节激酶5(excellent signal-regulated kinase 5, ERK5)是MAPK家族最后一个被发现的亚族,其对肺纤维化的作用少有研究,国内尚未有明确研究证明TGF- β 1/ERK5信号通路在肺纤维化中的作用,国外也仅有少量报道证明体外实验中TGF- β 1/ERK5信号通路对肺纤维化有影响^[2]。本研究拟通过Disitertide抑制大鼠体内TGF- β 1与其受体的结合,观察TGF- β 1/ERK5信号通路在肺纤维化中的作用。

1 对象与方法

1.1 实验动物

选取SPF级Wistar健康雄性大鼠21只(购自济南朋悦实验动物繁育有限公司),年龄为6~7周,体重为240~260g,实验动物质量合格证号为37009200019540号。实验动物饲养于山东省职业卫生与职业病防

治研究院SPF屏障动物房,许可证号:SYXK(鲁)20140012,温度21~25℃,相对湿度45%~65%,昼夜交替时间为12h/12h,饲养期间动物自由摄食、饮水。饲养条件符合GB 14925—2010《实验动物环境及设施》有关要求。本研究经山东省职业卫生与职业病防治研究院动物伦理委员会批准(审批号:2019-16)。

1.2 主要仪器和试剂

偏振光显微镜(日本尼康有限公司),灰度分析软件(美国Alpha Innotech公司), SiO_2 粉尘(美国Sigma公司),ELISA检测试剂盒(中国武汉华美生物工程有限公司),TGF- β 1抑制剂Disitertide(美国MCE公司),兔抗鼠丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MEKK) 2、MEKK3、磷酸化丝裂原活化蛋白激酶激酶5(phospho-mitogen activated protein kinase kinase 5, P-MEK5)(英国Abcam公司),兔抗鼠磷酸化细胞外信号调节激酶5(phospho-excellent signal-regulated kinase 5, P-ERK5)(德国CST公司),IRDye680RD羊抗兔抗体(美国Li-COR公司),BCA蛋白定量检测试剂盒(中国武汉塞维生物科技公司)。

1.3 动物分组与染毒方法

大鼠适应性饲养7d后,随机分为对照组(7只)、模型组(7只)和干预组(7只)。用质量分数为0.9%的NaCl溶液配制100mg·mL⁻¹的 SiO_2 粉尘(质量分数80%,粉尘粒径为1~5 μm)悬浮液,采用一次性暴露气管染尘法建造大鼠急性矽尘暴露模型,对照组大鼠经同样的方法气管灌注1mL灭菌生理盐水。造模完

成 24 h 后, 干预组大鼠腹腔注射 Disitertide 溶液 0.8 mL (1 mg Disitertide 粉末溶解于 1 mL DMSO 和 9 mL 生理盐水混合液中), 模型组大鼠腹腔注射同比例溶剂 0.8 mL (1 mL DMSO 混合 9 mL 生理盐水), 每 3 d 注射一次, 共注射 9 次。此染毒剂量和染毒频率的成本较低且能较好地抑制 TGF- β 1 表达^[3]。每天观察大鼠一般情况, 记录大鼠体重变化。

1.4 肺湿重称重及肺组织病理学检查

造模后 28 d, 各组大鼠腹腔注射体积分数为 10.0% 的水合氯醛溶液麻醉, 以心脏取血法处死, 取肺组织称重。称重后取大鼠左肺上叶同一部位制备石蜡标本, 用 4℃、质量分数为 0.9% 的氯化钠溶液冲洗后, 立即置于体积分数为 4.0% 的多聚甲醛溶液中固定 24 h 以上, 常规取材脱水、石蜡包埋, 左肺行 HE 染色、Masson 染色, 以 3D Histech 扫描仪扫描病理切片, 观察大鼠肺组织病理学改变情况。

1.5 Western blotting 法检测肺组织中 MEKK2、MEKK3、P-MEK5、P-ERK5 蛋白表达

剪取大鼠右肺下叶组织 100 mg 放在离心管中置于碎冰上, 研磨成浆, 用 RIPA 蛋白裂解液抽提总蛋白, 通过蛋白定量试剂盒, 采用 Brandford 法进行蛋白定量。每个样取 20 μ g 在十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶中电泳、转膜。用质量分数为 5% 的脱脂奶粉封闭 2 h 后与一抗抗体孵育过夜, 第二天与二抗抗体孵育 1 h 后成像。

1.6 ELISA 法检测血清中 TGF- β 1

将血浆用离心机以 3 000~3 500 r·min⁻¹ 离心 5 min (离心半径 10 cm), 取上清液, 按照 ELISA 试剂盒说明书操作, 检测细胞因子 TGF- β 1 水平。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料经正态性检验服从正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 多组间均数比较采用完全随机设计资料的方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 方法。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结果

2.1 大鼠一般情况

造模后第 3 天时, 对照组、模型组和干预组体重差异无统计学意义 ($P>0.05$); 第 14 天时, 与对照组大鼠相比, 模型组和干预组大鼠体重降低 ($P<0.05$), 与模型组相比, 干预组大鼠体重升高 ($P<0.05$); 第 28 天时, 与对照组相比, 模型组和干预组大鼠体重均

降低 ($P<0.05$)。第 28 天时, 与对照组相比, 模型组和干预组肺湿重、肺脏比升高 ($P<0.05$), 与模型组相比, 干预组肺湿重、肺脏比降低 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠体重、肺湿重及肺脏比 ($n=7, \bar{x} \pm s$)

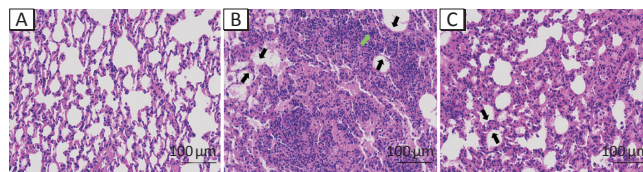
Table 1 Body weight, lung wet weight, and lung coefficient of rats ($n=7, \bar{x} \pm s$)

组别	体重/g			肺湿重/g	肺脏比
	第 3 天	第 14 天	第 28 天		
对照组	282.29 $\pm$ 5.71	367.86 $\pm$ 9.56	389.29 $\pm$ 15.78	1.65 $\pm$ 0.10	0.42 $\pm$ 0.03
模型组	288.29 $\pm$ 13.38	331.00 $\pm$ 16.21 ^a	356.29 $\pm$ 25.23 ^a	3.12 $\pm$ 0.36 ^a	0.88 $\pm$ 0.09 ^a
干预组	281.14 $\pm$ 9.81	350.86 $\pm$ 15.81 ^{ab}	361.14 $\pm$ 11.78 ^a	2.73 $\pm$ 0.30 ^{ab}	0.75 $\pm$ 0.09 ^{ab}
F	1.01	11.83	6.51	52.94	71.7
P	0.386	0.001	0.007	<0.001	<0.001

[注] a : 与同时时间对照组比, $P<0.05$; b : 与同时时间模型组比, $P<0.05$ 。

2.2 大鼠肺组织 HE 染色结果

第 28 天时, 对照组大鼠肺泡结构清晰, 肺泡壁薄, 组织结构正常 (图 1A); 模型组大鼠肺组织呈肺气肿样改变, 肺泡壁增厚, 肺泡腔大小不一, 局部可见单核细胞聚集成团 (图 1B); 干预组大鼠组织肺泡壁略增厚, 肺泡数较模型组增多, 有轻微肺气肿样改变 (图 1C)。见图 1。



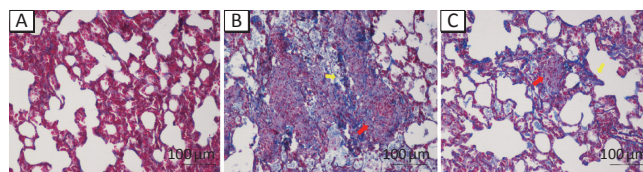
[注] A : 对照组; B : 模型组; C : 干预组。黑色箭头: 肺泡壁增厚; 绿色箭头: 单核细胞聚集。

图 1 大鼠肺组织 HE 染色结果

Figure 1 HE staining results of rat lung tissues

2.3 大鼠肺组织 Masson 染色结果

第 28 天时, 对照组大鼠未见明显的蓝色胶原产生 (图 2A); 模型组可见蓝色胶原分布, 且有明显纤维性结节产生 (图 2B); 干预组大鼠肺组织内有少量蓝色胶原分布, 有少量且小的结节产生 (图 2C)。见图 2。



[注] A : 对照组; B : 模型组; C : 干预组。红色箭头: 结节; 黄色箭头: 胶原。

图 2 大鼠肺组织 Masson 染色结果

Figure 2 Masson staining results of rat lung tissues

2.4 大鼠肺组织 MEKK2、MEKK3、MEK5、P-ERK5 蛋白表达变化

Western blotting 检测结果显示, 各组大鼠肺组织中 MEKK2、MEKK3、P-MEK5、P-ERK5 蛋白表达水平均发生改变。与对照组相比, 模型组和干预组大鼠肺组织各蛋白表达水平均升高 ($P<0.05$) ; 与模型组相比, 干预组大鼠 MEKK2、MEKK3、P-MEK5、P-ERK5 蛋白表达水平均降低 ($P<0.05$)。见图 3、表 2。

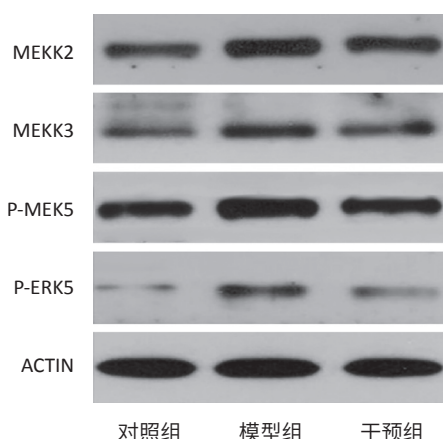


图 3 各组大鼠肺组织中相关蛋白的表达

Figure 3 Relative expression levels of target proteins in lung tissues of rats

表 2 各组大鼠肺组织 MEKK2、MEKK3、MEK5、P-ERK5 蛋白的相对表达变化

Table 2 Relative expression levels of MEKK2, MEKK3, MEK5, and P-ERK5 in lung tissues of rats

组别	MEKK2	MEKK3	P-MEK5	P-ERK5
对照组	0.52±0.02	0.41±0.03	0.72±0.05	0.09±0.00
模型组	0.82±0.03 ^a	0.61±0.04 ^a	1.01±0.08 ^a	0.44±0.03 ^a
干预组	0.70±0.04 ^{ab}	0.57±0.03 ^{ab}	0.80±0.04 ^{ab}	0.25±0.01 ^{ab}
F	143.22	59.24	44.43	643.27
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

[注] a : 与同蛋白对照组比较, $P<0.05$; b : 与同蛋白模型组比较, $P<0.05$ 。

2.5 大鼠血清 TGF-β1 质量浓度

第 28 天时, 对照组大鼠血清中 TGF-β1 表达量为 (211.98±25.37) pg·mL⁻¹, 模型组为 (577.02±35.43) pg·mL⁻¹, 干预组为 (274.84±39.42) pg·mL⁻¹。与对照组相比较, 模型组、干预组大鼠血清 TGF-β1 质量浓度升高 ($P<0.05$) , 与模型组相比较, 干预组大鼠血清 TGF-β1 质量浓度降低 ($P<0.05$)。

3 讨论

本实验采用一次性非暴露式气管灌注法建立大

鼠矽肺模型, 通过 Disitertide 抑制 TGF-β1 的表达, 模型组大鼠肺湿重和肺脏比较对照组升高, 干预组较模型组降低, HE、Masson 染色后, 模型组可见纤维性结节形成, 干预组较模型组结节小且少, 这与高芳瑜等^[4]研究结果类似, 表明矽肺模型造模成功。

研究表明, SiO₂ 进入机体后与效应因子相互作用, 活化细胞因子 TGF-β1, TGF-β1 作为重要的促肺纤维化调控因子, 可以促进肺成纤维细胞过度增殖及细胞外基质的聚集, 导致组织结构破坏, 当纤维化程度加重时, TGF-β1 表达增多^[5-6]。ERK5 是 TGF-β1 的下游信号分子, 几乎在所有细胞中都有表达, 能够被一些有丝分裂原和细胞应激等刺激因素激活。例如, 当生长因子、氧化或高渗透压发生变化时, 细胞外信号首先刺激 MEKK2/MEKK3, 然后磷酸化 MEK5, P-MEK5 再激活 ERK5, P-ERK5 从细胞质转运到细胞核, 从而将信号从细胞外传递到细胞内, 以活化底物^[7]。Kadoya 等^[2]通过体外实验研究发现 TGF-β1/ERK5 信号通路对肺纤维化有促进作用, 为探讨体内实验中 TGF-β1/ERK5 信号通路对矽肺纤维化的影响, 本实验通过 Disitertide 展开研究。

Disitertide 是一种肽型 TGF-β1 抑制剂, 用于阻断与其受体的相互作用。Yang 等^[8]采用 Disitertide 研究发现, miR-590 可以通过 TGF-β1/ 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) / 丝氨酸苏氨酸激酶 (silk threonine protein kinase, Akt) 信号通路的传导介导骨关节炎并调节骨细胞凋亡 ; He 等^[9]采用 Disitertide 研究发现, 间充质干细胞在晚期胃癌耐药性的形成中起着重要作用, 而作用于 TGF-β1 信号通路可能是抑制这种化学耐药性的潜在策略。这些实验结果表明 Disitertide 可以有效抑制 TGF-β1 的表达, 为本实验研究提供依据。

本研究 TGF-β1 含量测定结果显示, 干预组较模型组 TGF-β1 表达大量减少, 表明 Disitertide 效果较好, 可达到抑制 TGF-β1 表达的目的。与对照组相比, 模型组和干预组 MEKK2、MEKK3、P-MEK5、P-ERK5 的表达量均出现明显升高, 提示 ERK5 及其相关蛋白可能与肺纤维化的进展密切相关 ; 与模型组相比, 干预组各蛋白表达均有下降, 提示与 Disitertide 阻断了 TGF-β1/ERK5 信号通路中 MEKK2、MEKK3、P-MEK5、P-ERK5 的表达有关, 结合大鼠肺部病理学观察, 证明 TGF-β1/ERK5 信号通路对大鼠矽肺纤维化有影响, 抑制 TGF-β1/ERK5 信号通路, 可能对急性矽尘暴露导致的肺部损伤起一

定的保护作用。

本实验研究发现,在大鼠矽肺纤维化进程中,抑制TGF- β 1能够抑制ERK5等相关蛋白表达,这与Badshah等^[10]的研究结果类似;Disitertide在抑制肺泡炎、肺纤维化、胶原纤维方面和调控TGF- β 1/ERK5信号通路中各蛋白表达方面都起着显著作用,证明了抑制TGF- β 1/ERK5信号通路能够抑制矽肺纤维化,这为矽肺的临床防治提供了新的指标。在生产生活中,矽肺纤维化患者多为反复吸入游离SiO₂粉尘,因而抑制TGF- β 1/ERK5信号通路对矽肺纤维化患者能发挥多少作用尚未可知,且本实验为通过抑制TGF- β 1来抑制ERK5,关于直接抑制ERK5能否减缓矽肺纤维化尚缺乏有效实验。此研究为初步研究,若想证明临床上长期应用TGF- β 1抑制药物或ERK5抑制药物能否延缓或减轻矽肺纤维化以及是否会引起副作用,有待进一步研究。

参考文献

- [1] BORGES VM, FALCÃO H, LEITE-JÚNIOR JH, et al. FAS ligand triggers pulmonary silicosis [J]. J Exp Med, 2001, 194 (2): 155-164.
- [2] KADOYA K, TOGO S, TULAFU M, et al. Specific features of fibrotic lung fibroblasts highly sensitive to fibrotic processes mediated via TGF- β -ERK5 interaction [J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 52 (4): 822-837.
- [3] EZQUERRO IJ. A synthetic peptide from transforming growth factor β type III receptor inhibits liver fibrogenesis in rats with carbon tetrachloride liver injury [J]. Cytokine, 2003, 22 (1/2): 12-20.
- [4] 高芳瑜,周倩文,田娣,等. TGF- β 受体阻断剂SB431542对SiO₂粉尘诱导矽肺纤维化大鼠相关转录因子表达的影响 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (7): 706-711.
GAO FY, ZHOU QW, TIAN D, et al. Effect of TGF- β receptor blocker SB431542 on expression of related transcription factors in rats with silicosis induced by SiO₂ dust [J]. J Environ Occup Med, 2020, 37 (7): 706-711.
- [5] WANG Y, LIN C, HAN R. Metformin attenuates TGF β 1-Induced pulmonary fibrosis through inhibition of transglutaminase 2 and subsequent TGF β pathways [J]. 3 Biotech, 2020, 10 (6): 287.
- [6] WYNN T A. Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis [J]. J Exp Med, 2011, 208 (7): 1339-1350.
- [7] NITHIANANDARAJAH-JONES GN, WILM B, GOLDRING CE, et al. ERK5: structure, regulation and function [J]. Cell Signal, 2012, 24 (11): 2187-2196.
- [8] YANG J, ZHUANG Y, LIU J. Upregulation of microRNA 590 in rheumatoid arthritis promotes apoptosis of bone cells through transforming growth factor β 1/phosphoinositide 3 kinase/Akt signaling [J]. Int J Mol Med, 2019, 43 (5): 2212-2220.
- [9] HE W, LIANG B, WANG C, et al. MSC-regulated lncRNA MACC1-AS1 promotes stemness and chemoresistance through fatty acid oxidation in gastric cancer [J]. Oncogene, 2019, 38 (23): 4637-4654.
- [10] BADSHAH II, BAINES DL, DOCKRELL ME. Erk5 is a mediator to TGF β 1-induced loss of phenotype and function in human podocytes [J]. Front Pharmacol, 2014, 5: 71.

(英文编辑:汪源;责任编辑:汪源)