

• 论 著 •

特发性间质性肺炎急性加重期患者血清核心蛋白多糖、血管生成素-2 的表达及临床意义*

姜 琪,邓丽娟[△],张 艳,刘春华,雷 霆,李 帆
四川绵阳四〇四医院呼吸内科,四川绵阳 621000

摘 要:**目的** 探讨特发性间质性肺炎(IIP)急性加重期患者血清核心蛋白多糖(DCN)、血管生成素-2(Ang-2)的表达及临床意义。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月该院诊治的 86 例 IIP 患者的临床资料,根据病情分为稳定期组(38 例)和急性加重期组(48 例),根据生存预后情况将急性加重期组分为生存组(28 例)和死亡组(20 例)。以 40 例体检健康者作为对照组。统计学分析各组血清 DCN、Ang-2、实验室指标的表达差异及不同预后的急性加重期 IIP 患者血清 DCN、Ang-2 水平的表达差异。采用 Pearson 相关分析 IIP 急性加重期患者血清 DCN、Ang-2 水平与实验室指标的相关性。多因素 Cox 回归分析影响 IIP 急性加重期患者生存预后的因素。**结果** 与对照组及稳定期组相比,急性加重期组患者血清 DCN 水平明显较低,而 Ang-2 水平明显较高($P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,IIP 急性加重期患者血清 DCN 水平与肺泡表面活性蛋白 A(SP-A)、肺泡表面活性蛋白 D(SP-D)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)水平呈负相关($P<0.05$);血清 Ang-2 水平与 SP-A、SP-D、CRP、ESR 水平呈正相关($P<0.05$)。与生存组相比,死亡组患者血清 DCN 水平较低,而 Ang-2 水平较高($P<0.05$)。Cox 回归分析结果显示,急性加重期 IIP 患者血清 DCN、Ang-2 水平是影响患者生存预后的因素($P<0.05$)。**结论** IIP 急性加重期患者血清 DCN 水平降低,而 Ang-2 水平升高,两者是影响患者的生存预后的因素,可作为判断 IIP 急性加重期患者预后的标志物。

关键词:特发性间质性肺炎; 核心蛋白多糖; 血管生成素-2; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.08.005 **中图法分类号:**R563.1+3
文章编号:1673-4130(2021)08-0916-05 **文献标志码:**A

Expression and clinical significance of serum core protein polysaccharide and angiopoietin-2 in patients with idiopathic interstitial pneumonia in acute exacerbation*

JIANG Qi, DENG Lijuan[△], ZHANG Yan, LIU Chunhua, LEI Ting, LI Fan
Department of Respiratory Medicine, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract:**Objective** To study the expression and clinical significance of serum core protein polysaccharide (DCN) and angiopoietin-2 (Ang-2) in patients with idiopathic interstitial pneumonia (IIP) in acute exacerbation. **Methods** The clinical data of 86 patients with IIP diagnosed and treated in the hospital from January 2017 to January 2018 were analyzed, and the patients were divided into stable stage group ($n=38$) and acute exacerbation stage group ($n=48$) according to the condition. The patients of the acute exacerbation were divided into survival group ($n=28$) and death group ($n=20$) according to survival prognosis. A total of 40 healthy people who were examined in the same period were selected as the control group. The differences in the expression of serum DCN, Ang-2 and laboratory indicators of each group and the difference in the expression of serum DCN and Ang-2 in IIP patients with different prognosis were analyzed statistically. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum DCN and Ang-2 expression and laboratory indexes in patients with IIP in acute exacerbation. Multivariate Cox regression analysis of the factors affecting the survival and prognosis of patients with IIP in acute exacerbation. **Results** Compared with the control group and the stable stage group, the level of serum DCN of patients with IIP in acute exacerbation stage group was significantly lower, while the level of Ang-2 was significantly higher ($P<0.05$). Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum DCN and Ang-2 expression and laboratory indexes in patients with IIP in acute exacerbation. Multivariate Cox regression analysis of the factors affecting the survival and prognosis of patients with IIP in acute exacerbation.

* 基金项目:四川省医学科研课题计划项目(Q161063)。
作者简介:姜琪,女,主治医师,主要从事慢性呼吸道疾病方面的研究。 [△] 通信作者,E-mail:537999@qq.com。
本文引用格式:姜琪,邓丽娟,张艳,等.特发性间质性肺炎急性加重期患者血清核心蛋白多糖、血管生成素-2 的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(8):916-920.

tion analysis showed that the level of serum DCN of patients with IIP in acute exacerbation was significantly negatively correlated with surfactant protein A (SP-A), surfactant protein D (SP-D), C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($P < 0.05$). The levels of serum Ang-2 were significantly positively correlated with SP-A, SP-D, CRP and ESR ($P < 0.05$). Compared with the survival group, the level of serum DCN in the death group was significantly lower, while the level of Ang-2 was significantly higher ($P < 0.05$). Cox regression analysis showed that the levels of serum DCN and Ang-2 in patients with IIP in acute exacerbation were the factors affecting the survival prognosis of patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum DCN of patients with IIP in acute exacerbation is decreased, while the level of Ang-2 is increased. Both the indicators affect the survival prognosis of patients, which are expected to become the new markers for judging the prognosis of patients with IIP in acute exacerbation.

Key words: idiopathic interstitial pneumonia; core protein polysaccharide; angiopoietin-2; prognosis

特发性间质性肺炎(IIP)是病因不明的一组间质性肺疾病的总称,表现为肺实质的炎症及纤维化改变。临床上根据 IIP 的病情,可分为稳定期和急性加重期^[1]。IIP 急性加重期患者常伴有严重肺部感染、心力衰竭及肺栓塞等,患者预后较差,病死率高达 50%^[2]。目前 IIP 的诊断主要依赖患者临床表现、影像学检查、实验室及病理学检查等综合判断^[3]。由于 IIP 临床表现不一,部分患者不愿意接受有创性的病理学检查,为临床诊断及治疗带来困难^[4]。因此,寻找 IIP 急性加重期早期诊断及预后判断的血清指标,对于临床治疗具有重要的意义。核心蛋白多糖(DCN)编码基因位于 12q21.33,该基因编码蛋白属于富含亮氨酸蛋白多糖家族成员。DCN 能与多种细胞表面受体结合,在胶原纤维形成中起关键作用^[5]。近年来发现,DCN 通过与胶原蛋白结合,抑制转化生长因子(TGF)- β 信号的传导,抑制组织纤维化病变的发生发展^[6]。血管生成素-2(Ang-2)基因位于 8p23.1, Ang-2 是内皮酪氨酸激酶受体-2(Tie-2)的配体,具有调控血管重塑,诱导内皮细胞凋亡的功能^[7]。有研究发现,Ang-2 在 IIP 患者血清中存在表达上调的现象,并参与 IIP 疾病发展的过程^[8]。本研究通过检测 IIP 急性加重期患者血清 DCN 及 Ang-2 水平,探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月本院诊治的 86 例 IIP 患者为研究对象。IIP 病例纳入标准:(1)IIP 的诊断符合 2016 年中华医学会制定的《特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识》^[9]。(2)无明确导致间质性肺炎的病因,如间质性肺病、药物中毒等。(3)具有普通间质性肺炎影像特征的同时,经病理学检查确诊为 IIP。排除标准:(1)合并严重的心、肺等脏器功能衰竭。(2)合并恶性肿瘤。(3)合并自身免疫性疾病。患者年龄 38~73 岁,平均(57.32 $\pm$ 3.80)岁;男 50 例,女 36 例;临床稳定期 38 例(稳定期组),急性加重期 48 例(急性加重期组);根

据急性加重期组的 IIP 患者 3 个月后生存预后情况分为生存组 28 例,死亡组 20 例。以 40 例体检健康者作为对照组,年龄 35~75 岁,平均(55.98 $\pm$ 4.21)岁;男 22 例,女 18 例。本研究所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书,且本研究经本院伦理委员会审核批准通过。

1.2 方法 取清晨空腹静脉血约 5 mL,室温静置 10 min 后 2 000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,取上层血清于-20℃冰箱中保存待测。采用 ELISA(双抗体夹心法)检测各组血清中的 DCN、Ang-2 水平,人 DCN ELISA 试剂盒购自上海双赢生物科技公司(货号 ZN2141),人 Ang-2 ELISA 试剂盒购自上海铭睿生物科技公司(货号 MR61028)。试验步骤严格按照试剂盒说明书进行。以标准品浓度为横坐标,以标准品 450 nm 处的吸光度值($A_{450\text{ nm}}$ 值)为纵坐标,绘制标准曲线,检测样品的 $A_{450\text{ nm}}$ 值,根据样品的 $A_{450\text{ nm}}$ 值,计算出样品浓度。应用 SYSMEX XS800i 血细胞分析仪检测外周血白细胞计数(WBC);应用贝克曼 AU5811 全自动生化分析仪检测外周血 C 反应蛋白(CRP)及血氧饱和度(SaO_2);采用魏氏法检测红细胞沉降率(ESR);ELISA 检测外周血 II 型肺泡细胞表面抗原(KL-6)、肺泡表面活性蛋白 A(SP-A)、肺泡表面活性蛋白 D(SP-D)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件包进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。采用 Pearson 相关分析血清 DCN、Ang-2 水平与其他指标的相关性。采用 Cox 回归分析影响 IIP 急性加重期患者生存预后的因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 DCN、Ang-2 及其他实验室检查指标比较 与对照组相比,稳定期组和急性加重期组患者血清 DCN、 SaO_2 水平明显较低,且急性加重期组低于稳定期组($P < 0.05$),而稳定期组和急性加重期组患者

Ang-2、WBC、CRP、ESR、KL-6、SP-A、SP-D 水平明显高于对照组,且急性加重期组高于稳定期组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 DCN、Ang-2 及其他实验室检查指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	DCN(ng/mL)	Ang-2(pg/mL)	WBC($\times 10^9$ /L)	CRP(mg/L)
对照组	40	16.61±1.26	2.12±0.31	3.91±2.33	8.20±3.22
稳定期组	38	9.54±1.72 [*]	2.41±0.30 [*]	7.98±2.02 [*]	32.21±3.04 [*]
急性加重期组	48	6.20±1.33 ^{*#}	4.32±0.26 ^{*#}	10.82±1.81 ^{*#}	85.43±4.10 ^{*#}
<i>F</i>		612.14	713.52	126.29	5 604.38
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

组别	<i>n</i>	ESR(mm/h)	SaO ₂ (%)	KL-6(U/mL)	SP-A(μg/L)	SP-D(μg/L)
对照组	40	16.00±3.15	99.02±1.03	440.40±151.72	18.77±2.50	19.52±3.54
稳定期组	38	26.45±5.32 [*]	98.72±1.20 [*]	940.43±251.74 [*]	84.84±14.41 [*]	230.92±65.55 [*]
急性加重期组	48	35.36±1.27 ^{*#}	92.14±1.34 ^{*#}	1 362.80±211.33 ^{*#}	140.43±27.12 ^{*#}	368.71±51.32 ^{*#}
<i>F</i>		337.32	486.08	213.79	468.35	580.80
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与稳定期组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 IIP 急性加重期患者血清 DCN、Ang-2 与其他检查指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示,血清 DCN 水平与 SP-A、SP-D、CRP、ESR 水平呈负相关($P<0.05$),与 WBC、SaO₂、KL-6 水平无相关性($P>0.05$);血清 Ang-2 水平与 SP-A、SP-D、CRP、ESR 水平呈正相关($P<0.05$),与 WBC、SaO₂、KL-6 水平无相关性($P>0.05$)。见表 2。

2.3 不同预后的 IIP 急性加重期患者血清 DCN、Ang-2 水平及其他实验室检查指标的比较 与 IIP 急性加重期患者生存组相比,死亡组患者血清 DCN 水平显著降低,而 Ang-2 水平显著升高($P<0.05$),而两组其他实验室检查指标 WBC、CRP、ESR、SaO₂、KL-6、SP-A、SP-D 之间差异无统计学意义($P>$

0.05)。见表 3。

表 2 IIP 急性加重期患者血清 DCN、Ang-2 水平与实验室检查指标的相关性

实验室指标	DCN		Ang-2	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
WBC	0.387	0.079	0.326	0.114
CRP	-0.654	<0.001	0.611	<0.001
ESR	-0.475	0.007	0.494	0.001
SaO ₂	-0.153	0.211	0.352	0.154
KL-6	0.125	0.232	0.227	0.204
SP-A	-0.567	<0.001	0.507	<0.001
SP-D	-0.598	<0.001	0.498	<0.001

表 3 不同预后的 IIP 急性加重期患者血清 DCN、Ang-2 水平及其他实验室检查指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	DCN(ng/mL)	Ang-2(pg/mL)	WBC($\times 10^9$ /L)	CRP(mg/L)	ESR(mm/h)
生存组	28	6.98±1.13	3.51±0.24	10.43±1.63	84.22±4.10	35.44±1.12
死亡组	20	5.11±1.78	5.45±0.32	11.36±2.11	87.13±6.17	35.25±1.94
<i>t</i>		4.452	18.201	1.723	1.965	0.429
<i>P</i>		<0.01	<0.01	0.092	0.055	0.670

组别	<i>n</i>	SaO ₂ (%)	KL-6(U/mL)	SP-A(μg/L)	SP-D(μg/L)
生存组	28	92.38±1.32	1 353.75±209.47	137.75±26.75	363.85±47.33
死亡组	20	91.80±1.69	1 375.47±226.36	144.18±28.65	375.52±58.34
<i>t</i>		1.335	0.343	0.797	0.764
<i>P</i>		0.188	0.734	0.429	0.449

2.4 Cox 回归分析影响 IIP 急性加重期患者预后的因素 以 IIP 急性加重期患者的生存预后为因变量

(生存=0,死亡=1),以 IIP 急性加重期患者血清 DCN、Ang-2 水平为自变量(DCN>5.62 ng/mL=0,

DCN≤5.62 ng/mL=1; Ang-2≤2.14 pg/mL=0, >2.14 pg/mL=1) 进行 Cox 回归分析, 结果显示, IIP 急性加重期患者血清 DCN、Ang-2 水平是影响患者预后的因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 Cox 回归分析影响 IIP 急性加重期患者预后的因素					
变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
DCN	0.560	0.273	4.185	1.751(1.023~2.975)	0.035
Ang-2	1.115	0.455	7.136	3.451(1.355~8.426)	0.020

3 讨 论

IIP 是一类肺间质性疾病, 老年人多见, 病理上表现为支气管及肺泡壁、肺泡间结缔组织的炎症疾病, 多伴有坏死性病变。近年来, 我国 IIP 发病率有逐渐升高趋势, 并且由于 IIP 起病隐匿, 急性加重期时病死率极高, 严重威胁我国人民的健康^[10]。IIP 的发生与环境因素、生物因素及遗传因素等有关, 各种致病因素损伤肺组织, 造成组织破坏及瘢痕形成, 引起肺纤维化的发生^[11]。因此, 有必要深入研究 IIP 的发病机制, 寻找能够预测 IIP 急性加重期预后的血清标志物, 具有重要的临床价值。

DCN 是具有 12 个富含亮氨酸的重复序列的蛋白聚糖。DCN 能够与细胞外基质蛋白、细胞因子和生长因子等多种蛋白结合, 参与胶原纤维形成, 以及炎症、伤口修复、血管生成和自噬等病理生理过程^[12]。有学者报道, 在 IIP 肺组织中发现在胶原蛋白沉积密集的区域, 支气管上皮内成纤维细胞和增生性 II 型肺泡中 DCN 表达水平降低^[13]。本研究结果显示, IIP 急性加重期患者血清 DCN 水平显著降低, 表明 DCN 参与 IIP 急性加重期的疾病进展。其机制是 DCN 蛋白稳定性受干扰素- γ 的调控, 而炎症微环境中 CD8⁺ T 细胞分泌产生的干扰素- γ 表达水平降低, 干扰素- γ 下游的 STAT-1 信号通路受到抑制, 导致 DCN 蛋白稳定性下降^[13]。此外, 血清 DCN 水平与其他实验室指标 SP-A、SP-D、CRP、ESR 水平具有一定相关性, 表明检测 IIP 急性加重期患者血清 DCN 水平可能有助于反映 IIP 急性加重期病情严重程度。目前 IIP 急性加重发生机制尚不清楚, 虽然 SP-A、SP-D、CRP、ESR 等常规实验室检查指标能够反映机体炎症程度, 但尚无理想的血清学指标用于预测预后^[14]。本研究进一步分析血清 DCN 水平与 IIP 急性加重期患者预后的关系, 结果显示, 死亡组患者血清 DCN 水平明显低于生存组患者, 并且多因素 Cox 回归分析亦证实血清 DCN 水平是影响患者生存预后的因素。分析其机制, 可能因为 DCN 水平降低引起的基质金属蛋白酶的过度激活, 加重支气管肺泡壁损伤, 同时大量趋化因子诱导中性粒细胞及淋巴细胞浸润肺组织, 进一步加重肺组织损伤, 影响患者的生存预后^[15]。

Ang-2 是胚胎发育及血管生成过程中关键的因

子之一。近年来研究表明, 炎症过程中, Ang-2/Tie-2 通路过度激活诱导中性粒细胞的炎性渗出、内皮细胞的活化等病理过程^[16]。本研究中, IIP 急性加重期患者血清 Ang-2 水平显著升高, 并且其表达水平与 CRP、ESR、SP-A、SP-D 水平呈正相关, 表明 Ang-2 参与促进 IIP 急性加重期的病情发展。分析其原因, IIP 急性加重期患者肺组织局部缺氧显著, 导致缺氧诱导因子-1A(HIF-1A) 过度活化, HIF-1A 能够诱导血管内皮细胞 Ang-2 及 Tie-2 的表达, 促进血管新生^[17]。Ang-1 与 Ang-2 均能够与 Tie-2 相结合, 两者存在竞争性抑制的关系。功能上, Ang-1 结合 Tie-2 能够促进新生血管的完整性, 降低血管的通透性, 抑制促炎因子相关基因的表达, 而 Ang-2 则促进血管的通透性, 促进促炎因子相关基因的表达^[18]。因此, Ang-2 表达水平升高能够与 Ang-1 竞争性结合 Tie-2, 增加血管通透性, 促进炎症细胞浸润渗出, 进而导致 IIP 急性加重期的进展。本研究中, 死亡组 IIP 急性加重期患者血清 Ang-2 水平明显高于生存组, 且血清 Ang-2 水平是影响 IIP 急性加重期患者生存预后的因素。有学者证实, Ang-2 能够激活并促进中性粒细胞及巨噬细胞与血管内皮细胞的黏附, 导致中性粒细胞及巨噬细胞聚集于肺泡腔及支气管黏膜下层, 加重肺部炎症发生时的肺损伤^[19]。因此, 检测 IIP 急性加重期患者血清 Ang-2 水平有助于对患者预后进行判断。

综上所述, IIP 急性加重期患者血清 DCN 水平降低, 而 Ang-2 水平升高, 血清 DCN、Ang-2 与实验室检查指标 CRP、ESR、SP-A、SP-D 具有一定相关性, 是影响急性加重期 IIP 患者生存预后的因素, 有望成为新的 IIP 急性加重期诊断及预后评估的血清标志物。

参考文献

[1] YILDIRIM F, TÜRK M, BITİK B, et al. Comparison of clinical courses and mortality of connective tissue disease-associated interstitial pneumonias and chronic fibrosing idiopathic interstitial pneumonias[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2019, 35(6):365-372.

[2] KATO M, YAMADA T, KATAOKA S, et al. Prognostic differences among patients with idiopathic interstitial pneumonias with acute exacerbation of varying pathogenesis: a retrospective study[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 287-291.

[3] 李昊元, 王铁, 杨敏福. 特发性间质性肺炎患者¹⁸F-FDG PET/CT 与肺功能及炎症指标的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(2):209-213.

[4] 李敏, 魏泽红, 闫欣, 等. 儿童间质性肺炎 70 例病理分型[J]. 临床儿科杂志, 2014, 32(8):727-731.

[5] NYMAN M C, JOKILAMMI A B, BOSTRÖM P C, et al. Decorin Expression in Human Vulva Carcinoma: Onco-suppressive Effect of Decorin cDNA Transduction on

- Carcinoma Cells[J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67(7):511-522.
- [6] GUBBIOTTI M A, VALLET S D, RICARD-BLUM S, et al. Decorin interacting network: A comprehensive analysis of decorin-binding partners and their versatile functions[J]. *Matrix Biol*, 2016, 55(3):7-21.
- [7] 徐竞, 李涛, 杨光明, 等. 血管生成素-2 经肌内皮缝隙连接调节血管低反应性[J]. *中华实验外科杂志*, 2018, 35(5):832-834.
- [8] ANDO M, MIYAZAKI E, ABE T, et al. Angiopoietin-2 expression in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias[J]. *Respir Med*, 2016, 117(4):27-32.
- [9] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组. 特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39(6):427-432.
- [10] 李莉红, 白璐, 王鹏. 急性加重期特发性间质性肺炎患者血清多配体蛋白聚糖 4 水平变化及其与近期预后的关系研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(12):57-61.
- [11] ENOMOTO N, NAOI H, AONO Y, et al. Acute exacerbation of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Thorax*, 2020, 75(4):165-174.
- [12] ÖZGEN G, ADANAS AYDIN G. Decorin levels in early- and late-onset preeclampsia[J]. *Ginekol Pol*, 2020, 91(5):262-268.
- [13] BOCIAN C, URBANOWITZ A K, OWENS R T, et al. Decorin potentiates interferon- γ activity in a model of allergic inflammation[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(18):12699-12711.
- [14] 丁彦, 袁小亮, 范海伟, 等. TGF- β 1 在不同类型特发性间质性肺炎患者肺组织中的表达及其意义[J]. *现代生物医学进展*, 2014, 14(28):5491-5494.
- [15] BAGHY K, DEZSO K, LÁSZLÓ V, et al. Ablation of the decorin gene enhances experimental hepatic fibrosis and impairs hepatic healing in mice[J]. *Lab Invest*, 2011, 91(3):439-451.
- [16] 马战军, 王天堂, 毛丰刚. 负压通过 Ang/Tie-2 信号通路促进糖尿病大鼠创面微血管成熟的实验研究[J]. *中国骨与关节损伤杂志*, 2018, 33(9):940-944.
- [17] ZHAO L, MA R, ZHANG L, et al. Inhibition of HIF-1 α -mediated TLR4 activation decreases apoptosis and promotes angiogenesis of placental microvascular endothelial cells during severe pre-eclampsia pathogenesis[J]. *Placenta*, 2019, 83(4):8-16.
- [18] 李媛, 王安才. ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴与肺动脉高压的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(2):210-213.
- [19] LI S, ZHONG M, YUAN Y, et al. Differential roles of p38 MAPK and ERK1/2 in angiopoietin-2-mediated rat pulmonary microvascular endothelial cell apoptosis induced by lipopolysaccharide[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6):4729-4736.
- (收稿日期:2020-08-30 修回日期:2020-12-18)
- (上接第 915 页)
- [8] SHI D, YANG J L, JIANG Y E, et al. The antioxidant activity and neuroprotective mechanism of isoliquiritigenin[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152:207-215.
- [9] JIN H, SEO G S, LEE S H. Isoliquiritigenin-mediated p62/SQSTM1 induction regulates apoptotic potential through attenuation of caspase-8 activation in colorectal cancer cells[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 841(841):90-97.
- [10] PENG F, DU Q H, PENG C, et al. A review: the pharmacology of isoliquiritigenin[J]. *Phyto Res*, 2015, 29(7):969-977.
- [11] 石玉花, 李瑞萍, 陈小芸, 等. 异甘草素抗肿瘤作用及其机制研究进展[J]. *实用药物与临床*, 2020, 23(4):371-375.
- [12] WU M, WU Y Q, DENG B G, et al. Isoliquiritigenin decreases the incidence of colitis-associated colorectal cancer by modulating the intestinal microbiota[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(51):85318-85331.
- [13] YUAN X, ZHANG B, GAN L, et al. Involvement of the mitochondrion-dependent and the endoplasmic reticulum stress-signaling pathways in isoliquiritigenin-induced apoptosis of HeLa cell[J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(4):268-276.
- [14] HIRCHAUD F, HERMETET F, ABLISE M, et al. Isoliquiritigenin induces caspase-dependent apoptosis via downregulation of HPV16 E6 expression in cervical cancer Ca Ski cells[J]. *Planta Med*, 2013, 79(17):1628-1635.
- [15] WANG Z, WANG N, HAN S, et al. Dietary compound isoliquiritigenin inhibits breast cancer neoangiogenesis via VEGF/VEGFR-2 signaling pathway[J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):e68566.
- [16] ZHANG X, YEUNG E D, WANG J, et al. Isoliquiritigenin, a natural anti-oxidant, selectively inhibits the proliferation of prostate cancer cells[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010, 37(8):841-847.
- [17] JUNG J I, LIM S S, CHOI H J, et al. Isoliquiritigenin induces apoptosis by depolarizing mitochondrial membranes in prostate cancer cells[J]. *J Nutr Biochem*, 2006, 17(10):689-696.
- [18] KWON G T, CHO H J, CHUNG W Y, et al. Isoliquiritigenin inhibits migration and invasion of prostate cancer cells: possible mediation by decreased JNK/AP-1 signaling[J]. *J Nutr Biochem*, 2009, 20(9):663-676.
- [19] 王志国, 黄贤明, 赵雁, 等. 异甘草素对结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. *中成药*, 2019, 41(8):1800-1805.
- (收稿日期:2020-09-12 修回日期:2020-11-17)