

## 增生性瘢痕组织中TGF- $\beta_1$ 、PI3K的表达及其临床意义

江兰,张衍国,王小霞,王欢,刘涛

空军军医大学唐都医院皮肤科,陕西 西安 710038

**【摘要】** 目的 检测增生性瘢痕组织中转化生长因子- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ )、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的表达水平并探讨其临床意义。方法 选取空军军医大学唐都医院2017年4月至2019年5月40例确诊为增生性瘢痕患者的增生性瘢痕组织(增生性瘢痕组),同时选取20例其他手术患者切除的正常皮肤组织(正常皮肤组),增生性瘢痕患者术后随访6个月,按照术后复发情况分为复发组15例和未复发组25例。使用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)检测并比较所有受检者的TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达水平,分析增生性瘢痕组织中TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达的相关性。结果 增生性瘢痕组中TGF- $\beta_1$ 、PI3K阳性表达率分别为85.0%、80.0%,明显高于正常皮肤组的15.0%、25.0%,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );复发组TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达水平分别为 $0.83\pm 0.11$ 、 $0.33\pm 0.09$ ,明显高于未复发组的 $0.78\pm 0.09$ 、 $0.28\pm 0.06$ ,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );经Pearson相关性分析结果显示,增生性瘢痕组织中TGF- $\beta_1$ 表达水平与PI3K表达水平呈明显的正性相关( $r=0.745$ ,  $P<0.05$ )。结论 TGF- $\beta_1$ 、PI3K在增生性瘢痕组织中均为高表达,两者相关性显著,对增生性瘢痕术后复发有提示作用。

**【关键词】** 增生性瘢痕组织;转化生长因子- $\beta_1$ ;磷脂酰肌醇3-激酶;蛋白激酶B;复发;免疫组织化学

**【中图分类号】** R751.05 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)13-1659-04

**Expression of TGF- $\beta_1$  and PI3K in hypertrophic scar tissue and their clinical significance.** JIANG Lan, ZHANG Yan-gou, WANG Xiao-xia, WANG Huan, LIU Tao. Department of Dermatology, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, CHINA

**【Abstract】 Objective** To detect the expression levels of transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) and phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) in hypertrophic scar tissue (HTS) and to explore their clinical significance. **Methods** During the period of April 2017 to May 2019, HTS tissues (HTS group) from 40 patients who were confirmed with HTS in Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University were enrolled. And the excised normal skin tissues (normal skin group) from 20 surgical patients were enrolled. HTS patients were followed up for 6 months after surgery. According to postoperative recurrence situations, they were divided into the recurrence group ( $n=15$ ) and non-recurrence group ( $n=25$ ). The expression levels of TGF- $\beta_1$  and PI3K in all subjects were detected and compared by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). The correlation between TGF- $\beta_1$  and PI3K in HTS tissues was analyzed. **Results** The positive expression rates of TGF- $\beta_1$  and PI3K in HTS group were 85.0% and 80.0%, which were significantly higher than corresponding 15.0%, 25.0% in normal skin group ( $P<0.05$ ). The expression levels of TGF- $\beta_1$  and PI3K in the recurrence group were  $0.83 \pm 0.11$  and  $0.33 \pm 0.09$  respectively, which were significantly higher than corresponding  $0.78 \pm 0.09$  and  $0.28 \pm 0.06$  in non-recurrence group ( $P<0.05$ ). The results of Pearson correlation analysis showed that expression levels of TGF- $\beta_1$  and PI3K in HTS tissues were significantly positively correlated ( $r=0.745$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** TGF- $\beta_1$  and PI3K are highly expressed in HTS tissues. And their correlation is significant, which can indicate the postoperative recurrence of HTS.

**【Key words】** Hypertrophic scar tissue (HST); Transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ); Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K); Protein kinase B; Recurrence; Immunohistochemistry

增生性瘢痕是炎性反应及创伤后胶原纤维细胞的增殖失控、细胞外基质过度生成并有序沉积的病理性瘢痕,属于纤维增生性疾病<sup>[1]</sup>。增生性瘢痕会引发疼痛、瘙痒、功能障碍等并发症,严重降低患者生活质量<sup>[2]</sup>。现阶段增生性瘢痕的发病机制仍处于研究中。研究发现,转化生长因子- $\beta_1$  (transforming growth factor  $\beta_1$ , TGF- $\beta_1$ )能够调节细胞生长及分化,对细胞外基质形成、创伤愈合、免疫功能调节等过程均有影响作用<sup>[3]</sup>。磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)与蛋白激酶B (protein kinases B, PKB)组成的PI3K/PKB信号通路在增生性瘢痕的

形成中发挥着重要的作用<sup>[4]</sup>。因此,本研究探讨增生性瘢痕组织中TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达水平及其临床意义,现将结果报道如下:

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取空军军医大学唐都医院2017年4月至2019年5月40例确诊为增生性瘢痕患者的增生性瘢痕组织(增生性瘢痕组),同时选取20例其他手术患者切除的正常皮肤组织(正常皮肤组),所有检测均获得受试者知情同意,经医院伦理委员会批准。纳入标准:①经病理检查确诊为增生性瘢痕;②首次接受增生性瘢痕治疗;③近期末服用抑制瘢痕增

生的药物;④瘢痕未出现破溃、感染。排除标准:①合并免疫、皮肤、传染性疾病;②合并妊娠期、其他结缔组织疾病者;③临床资料不全者。两组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)等资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。

表1 两组患者的一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
增生性瘢痕组	40	28/12	35.86±7.94	23.15±2.81
正常皮肤组	20	12/8	37.12±7.48	23.38±2.95
$\chi^2/t$ 值		0.500	0.731	0.357
$P$ 值		0.478	0.467	0.722

1.2 试剂与仪器 鼠抗人TGF- $\beta_1$ 单克隆抗体、兔抗人PI3K多克隆抗体(武汉博士德生物工程有限公司);免疫组化SP试剂盒、DAB显色剂(北京中山金桥桥有限技术公司);实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)试剂盒(美国GeneCopocia公司);TGF- $\beta_1$ 、PI3K、GAPDH引物(上海吉玛生物公司);PCR仪(生产公司:美国ABI公司,型号:ABI 7900)。

### 1.3 检测方法

1.3.1 石蜡切片免疫组织化学法(SP法) 增生性瘢痕组患者接受手术治疗,术后取增生性瘢痕组织及其他手术患者切除的正常皮肤组织,将其分别置于10%甲醇中,固定12 h后,使用石蜡包埋制成切片,常规

组织切片脱蜡至水,将柠檬酸缓冲液加热至98℃进行热抗原修复,使用37℃ 3% $H_2O_2$ 去离子水孵育5 min,阻断内源性过氧化物酶的活性,分别使用鼠抗人TGF- $\beta_1$ 单克隆抗体、兔抗人PI3K多克隆抗体,室温孵育1 h,加入IgG抗体-HRP多聚体,室温孵育10 min,使用DAB显色10 min,每个步骤间使用缓冲液洗3次。苏木素复染后,使用乙酸乙醇进行分化。阴性对照使用PBS缓冲液代替。通过光学显微镜观察免疫组化结果,TGF- $\beta_1$ 、PI3K阳性判定标准参考Shimizu法<sup>[5]</sup>,按照切片阳性细胞的着色强度分为无着色、淡黄色、棕黄色、棕褐色4个等级,分别计分0、1、2、3分;按照阳性着色面积分为按无着色、着色面积 $<1/3$ 、 $1/3\leq$ 着色面积 $<2/3$ 、着色面积 $\geq$ 着色面积4个等级,分别计分0、1、2、3分。评分之和 $<3$ 分,即为阴性;评分之和 $\geq 3$ 分,即为阳性。

1.3.2 RT-PCR检测 使用PCR仪,反应体系20  $\mu$ L: 7.1  $\mu$ L ddH<sub>2</sub>O, 0.4  $\mu$ L ROX燃料, 2  $\mu$ L cDNA, 10  $\mu$ L SYBR荧光燃料,上下游引物各0.25  $\mu$ L,引物序列见表2。反应条件:预变性温度为95℃,时间30 s,变性温度95℃,时间5 s,退火温度59℃,时间30 s,共40个循环。以GAPDH为内参照,结果使用 $\Delta$ 循环阈值(Ct)法处理, $\Delta$ Ct=目的基因Ct值-内参Ct值,TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达水平使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

表2 TGF- $\beta_1$ 、PI3K、GAPDH引物序列

基因	正向引物	反向引物
TGF- $\beta_1$	5'-CACCATCCATGACATGAACC-3'	5'-TCATGTTGGACAACCTGCTCC-3'
PI3K	5'-GGTGACTGTGTGGGACTTATTGA-3'	5'-CTGATGTAGTGTGTGGCTGTGA-3'
GAPDH	5'-ATCATCCCTGCCTCTACTG-3'	5'-AGTCAGAGGAGACCACCTG-3'

1.4 观察指标 (1)比较增生性瘢痕组和正常皮肤组组织中TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达情况及表达水平。(2)增生性瘢痕组术后随访6个月,按照复发与否分为复发组和未复发组,比较复发组和未复发组组织中TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达水平。(3)分析增生性瘢痕组织中TGF- $\beta_1$ 与PI3K表达的相关性。

1.5 统计学方法 应用SPSS21.0软件进行数据分析。计量资料服从正态分布,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 检验;两个因素间相关性分析采用Pearson相关性分析;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 增生性瘢痕组和正常皮肤组的TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达情况比较 增生性瘢痕组组织中的TGF- $\beta_1$ 、PI3K阳性表达率分别为85.0%、80.0%,明显高于正常皮肤组的15.0%、25.0%,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

2.2 增生性瘢痕组和正常皮肤组的TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达水平比较 增生性瘢痕组组织中的TGF- $\beta_1$ 、PI3K

表达水平明显高于正常皮肤组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表4。

表3 两组组织中的TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达情况比较[例(%)]

组别	例数	TGF- $\beta_1$		PI3K	
		阴性	阳性	阴性	阳性
增生性瘢痕组	40	6 (15.0)	34 (85.0)	8 (20.0)	32 (80.0)
正常皮肤组	20	17 (85.0)	3 (15.0)	15 (75.0)	5 (25.0)
$\chi^2$ 值		27.640		19.350	
$P$ 值		$<0.05$		$<0.05$	

表4 两组组织中的TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TGF- $\beta_1$	PI3K
增生性瘢痕组织	40	0.81±0.08	0.29±0.05
正常皮肤组织	20	0.32±0.07	0.15±0.02
$t$ 值		23.277	12.009
$P$ 值		$<0.05$	$<0.05$

2.3 增生性瘢痕术后未复发组和复发组TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达水平比较 增生性瘢痕组术后随访6个月,术后复发组的TGF- $\beta_1$ 、PI3K表达水平高于未复发组,差异均具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表5。

表 5 未复发组和复发组的 TGF- $\beta_1$ 、PI3K 表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TGF- $\beta_1$	PI3K
复发组	15	0.83±0.11	0.33±0.09
未复发组	25	0.78±0.09	0.28±0.06
t 值		2.225	2.924
P 值		<0.05	<0.05

2.4 增生性瘢痕组织中 TGF- $\beta_1$  与 PI3K 表达的相关性 经 Pearson 相关性分析结果显示,增生性瘢痕组织中 TGF- $\beta_1$  表达水平与 PI3K 表达水平呈明显的正相关( $r=0.745, P<0.05$ )。

### 3 讨论

增生性瘢痕是不具有正常皮肤功能及结构的病理性瘢痕,与细胞外基质和成纤维细胞的功能异常密切相关<sup>[6-7]</sup>。外科手术、烧伤、创伤后均可能出现不同程度的增生性瘢痕,常见于四肢、肩部、背部、颌面部、头颈处,对患者的外观造成影响。

增生性瘢痕的主要病理特征为成纤维蛋白增殖过度、细胞外基质沉积失控,最终引发创口愈合过度。TGF- $\beta_1$  是具有较强促纤维化作用的细胞转化生长因子,参与创口愈合过程,对炎症因子分泌、成纤维蛋白增殖及凋亡、胶原分解及合成、细胞外基质重建等过程均会产生影响<sup>[8-9]</sup>。LI 等<sup>[10]</sup>研究发现,TGF- $\beta_1$  对上皮细胞的增殖及分化有较强的促进作用,有利于产生纤维连接蛋白。TGF- $\beta_1$  是促细胞分裂剂,其表达水平与成纤维细胞增殖水平呈正相关,与成纤维细胞凋亡水平呈负相关。据 SERBAN 等<sup>[12]</sup>研究,TGF- $\beta_1$  通过调控细胞周期影响成纤维细胞的表达。TGF- $\beta_1$  能够调节成纤维细胞凋亡-增殖平衡,在创口修复过程中,创口处丰富的 TGF- $\beta_1$  会打破平衡,导致成纤维细胞增殖过度,形成增生性瘢痕<sup>[11]</sup>。本研究中增生性瘢痕组中的 TGF- $\beta_1$  阳性表达率、表达水平均高于正常皮肤组,提示 TGF- $\beta_1$  参与了增生性瘢痕的形成,增生性瘢痕的形成可能与 TGF- $\beta_1$  在创口愈合过程中表达水平过高有关。在增生性瘢痕中,基质黏多糖蛋白、胶原经 TGF- $\beta_1$  刺激后产生大量蛋白多糖、弹性蛋白、纤维连接蛋白、I 型及 III 型胶原蛋白等细胞外基质,导致胶原纤维出现纤维化。TGF- $\beta_1$  会抑制胶原蛋白的降解及胶原酶的产生,是细胞外基质沉积失控的调控因子,与细胞外基质沉积呈正相关,有利于创口愈合,形成增生性瘢痕。ZHOU 等<sup>[13]</sup>研究发现,TGF- $\beta_1$  在创口愈合的早期能够传递信号物质避免愈合过度,但 TGF- $\beta_1$  表达过高时信号物质可能导致增生性瘢痕形成。

PI3K 是一种异源二聚体,由调节亚基 p85 和催化亚基 p110 组成,活性与蛋白激酶、脂类激酶类似<sup>[14]</sup>。激活 PI3K 的方式有两种,一是催化亚基 p110 和 Ras 蛋白直接结合活化 PI3K,二是通过和 IGF、PDGF 等生长因子受体相互作用,改变异源二聚体的构象,最终被激活。活化后的 PI3K 发生磷酸化,生成 PIP2 和 PIP3,

在两者作用下,下游的蛋白激酶(如:PKA、PKB、PKC)被激活,进而激活 PI3K/PKB 通路,调节细胞的增殖、迁移、转运及凋亡。本研究中增生性瘢痕组中的 PI3K 阳性表达率、表达水平均高于正常皮肤组,表明增生性瘢痕的形成与 PI3K 有关,这可能是因为 PI3K 通过控制 PI3K/PKB 通路改变成纤维细胞的增殖与凋亡。PI3K/PKB 通路下游存在 mTOR 基因,当 PI3K/PKB 通路被激活后会促使 mTOR 发生磷酸化<sup>[15]</sup>。在创口愈合过程中,PI3K/PKB/mTOR 通路可以调节细胞外基质,控制蛋白质的合成,最终调控细胞的增殖及生长。此外,整合素连接激酶的 PH 结构域也可以与 PI3K 相结合,整合素连接激酶被激活后会对 PKB 的 Ser473 进行磷酸化,通过 PI3K/整合素连接激酶/PKB 信号通路调节成纤维细胞的分化及生长。本研究还发现,增生性瘢痕术后复发组的 TGF- $\beta_1$ 、PI3K 表达水平明显高于未复发组,Pearson 相关性分析结果显示在增生性瘢痕中 TGF- $\beta_1$ 、PI3K 表达呈正相关,表明两者在增生性瘢痕的形成中发挥着重要作用,并能够提示增生性瘢痕患者术后复发情况。

综上所述,在增生性瘢痕组织中 TGF- $\beta_1$ 、PI3K 均存在高表达,两者呈正相关,对增生性瘢痕术后复发有提示作用。

### 参考文献

- 王建章,陈琳,苏映军,等.巨噬细胞极化在增生性瘢痕形成中的作用[J].中华整形外科杂志,2017,33(6):473-476.
- 周游,王婷,于尔特.增生性瘢痕形成的病理机制和当代治疗现状[J].解剖科学进展,2016,22(4):432-435.
- XIAO L, LIU ZM, WANG M, et al. MiR-564 promotes hypertrophic scar formation through TGF- $\beta_1$  upregulation [J]. G Ital Dermatol Venereol, 2019, 154(2): 186-191.
- ZHOU W, GUO ZLMWDCCLZL. Taxifolin inhibits the scar cell carcinoma growth by inducing apoptosis, cell cycle arrest and suppression of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. J BUON, 2019, 24(2): 853-858.
- 雷蕾,邓伊玲,陈俊杰,等.过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 在瘢痕疙瘩组织中的表达及意义[J].中国修复重建外科杂志,2016,30(9):1143-1145.
- 况芳,张志,陈宾,等.人增生性瘢痕成纤维细胞中 SnoN 的表达及其参与增生性瘢痕形成的机制[J].中华烧伤杂志,2017,33(10):634-638.
- 刘昌玲,张志,刘志河,等. Smurf2 对增生性瘢痕 TGF- $\beta_1$  信号通路负向调节因子 Smad7 的影响及调控机制[J].中华整形外科杂志,2018,34(12):1059-1069.
- 黄克华,周国富,陈朗,等.转化生长因子- $\beta_1$  与表皮生长因子在人增生性瘢痕中的表达及意义[J].川北医学院学报,2016,31(4):548-552.
- 熊瑛,柴宝,陈婷,等.点阵激光联合 2-甲氧基雌二醇对瘢痕疙瘩患者瘢痕 VSS 评分及 TGF- $\beta_1$  的影响[J].中国美容医学,2019,28(8):49-52.
- LI D, LIU Q, QI L, et al. Low levels of TGF- $\beta_1$  enhance human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell fibronectin production and extend survival time in a rat model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury [J]. Mol Med Rep, 2016, 14(2): 1681-1692.
- 黄显翔,张伟,叶光荣,等. CO<sub>2</sub> 点阵激光治疗增生性瘢痕的临床疗效

## 三阴固本方结合呼吸功能训练 对COPD稳定期患者肺功能及预后的影响

李艳嫦,黎永富

佛山市中医院禅城高新区医院中医科,广东 佛山 528400

**【摘要】** **目的** 探讨三阴固本方结合呼吸功能训练对慢性阻塞性肺疾病(COPD)稳定期患者肺功能及预后的影响。**方法** 选择2016年10月至2018年10月于佛山市中医院禅城高新区医院中医科治疗的COPD稳定期患者60例作为研究对象,以随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组30例。对照组采用噻托溴铵吸入治疗加呼吸功能训练,观察组在对照组的基础上加用三阴固本方。治疗3个月后,比较两组患者的疗效、肺功能、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)水平、中医症状积分、6 min行走距离(6MWT)及生活质量。**结果** 观察组患者的治疗总有效率为93.33%,明显高于对照组的73.33%,差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组患者的肺功能指标均明显提高,且观察组患者的第1秒用力呼气容积(FEV<sub>1</sub>)、用力肺活量(FVC)、1秒用力肺活量容积与用力肺活量的比值(FEV<sub>1</sub>%)[(1.75±0.17) L、(2.87±0.17) L、(59.44±3.73)%]水平明显高于对照组[(1.66±0.16) L、(2.75±0.17) L、(57.20±2.42)%],差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组患者的IL-6、CRP水平均明显降低,且观察组患者的IL-6、CRP水平分别为(88.18±12.38) ng/L、(5.77±0.48) mg/L,明显低于对照组的(97.19±15.64) ng/L、(6.15±0.64) mg/L,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的中医症状积分为(9.85±3.69)分,明显低于对照组的(13.27±3.74)分,6 min步行距离(6MWT)为(400.57±15.64) m,明显高于对照组的(389.52±15.73) m,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者的呼吸症状、活动受限、疾病影响评分分别为(17.26±5.69)分、(15.96±3.78)分、(7.88±4.79)分,明显优于对照组的(21.84±5.88)分、(18.35±2.14)分、(11.50±5.74)分,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** COPD稳定期患者采用三阴固本方结合呼吸功能训练治疗能改善患者的肺功能和生活质量,治疗效果显著,值得临床推广。

**【关键词】** 慢性阻塞性肺疾病;三阴固本;呼吸功能训练;肺功能;生活质量;疗效

**【中图分类号】** R563 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)13-1662-04

**Effect of Sanyin Guben formula combined with respiratory function training on pulmonary function and prognosis of COPD patients in stable stage.** LI Yan-chang, LI Yong-fu. Department of Traditional Chinese Medicine, Chancheng High Tech Zone Hospital, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528400, Guangdong, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of Sanyin Guben formula combined with respiratory function training on pulmonary function and prognosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in stable stage. **Methods** Sixty patients with COPD in stable stage who were treated in Department of Traditional Chinese Medicine, Chancheng High Tech Zone Hospital, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from October 2016 to October 2018 were selected as the study objects. According to random number table, the patients were divided into the observation group and control group, with 30 patients in each group. The control group was treated with tiotropium bromide inhalation therapy and respiratory function training, and the observation group was treated with Sanyin Guben formula on the basis of the control group. After 3 months of treatment, the efficacy, lung function, interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP) levels, TCM symptom score, 6-minute walking distance (6MWT), and quality of life were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 93.33%, which was significantly higher than 73.33% of the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, the lung function indexes in both groups

通讯作者:李艳嫦,E-mail:5505lyanc@126.com

\*\*\*\*\*

- 及对TGF- $\beta$ 表达的影响[J]. 中国美容医学, 2018, 27(8): 108-111.
- [12] SERBAN AI, STANCA L, GEICU OI, et al. RAGE and TGF- $\beta$  cross-talk regulate extracellular matrix turnover and cytokine synthesis in AGEs exposed fibroblast cells [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e152376.
- [13] ZHOU J, ZHAO YX, SIMONENKO V, et al. Simultaneous silencing of TGF- $\beta$  and COX-2 reduces human skin hypertrophic scar through activation of fibroblast apoptosis [J]. Oncotarget, 2017, 8(46): 80651-80665.
- [14] THORPE LM, SPANGLE JM, OHLSON CE, et al. PI3K-p110 $\alpha$  mediates the oncogenic activity induced by loss of the novel tumor suppressor PI3K-p85  $\alpha$  [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2017, 114(27): 7095-7100.
- [15] BUTLER DE, MARLEIN C, WALKER HF, et al. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway activates autophagy and compensatory Ras/Raf/MEK/ERK signalling in prostate cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 56698-56713.

(收稿日期:2019-12-25)