

基于 NF-κB/Twist 1 通路二甲双胍对 GDM 大鼠子代胎鼠 II 型肺泡上皮细胞 EMT 的作用机制*

段艳芳 刘风伟 秦业强 赵金梅 何文慧 姚晓玲

(沧州市人民医院产科,河北 沧州 061000)

【摘要】 目的 探讨二甲双胍(Met)对妊娠糖尿病(GDM)大鼠子代胎鼠 II 型肺泡上皮细胞上皮间质转化(EMT)的作用及其机制。**方法** 将 SD 孕鼠随机分为正常组(Normal 组)和 GDM 组。GDM 组孕鼠采用高脂饮食联合小剂量链脲佐菌素(STZ)建立 GDM 模型,测定空腹血糖水平(FBG)。无菌条件下取胎鼠肺组织,分离肺泡上皮细胞,不同浓度 Met 处理细胞 48 h,MTT 法检测细胞存活率。将肺泡上皮细胞随机分为对照组(Control 组)、GDM 组和 Met 组, Met 组细胞用 80 μmol/L Met 处理 48 h, Control 组和 GDM 组细胞不做处理。Transwell 实验检测细胞侵袭能力, qRT-PCR 检测细胞中上皮钙粘蛋白(E-cad)、神经钙粘蛋白(N-cad)和波形蛋白(Vimentin)mRNA 相对表达量, 蛋白印迹法检测磷酸化核因子-κB(NF-κB)和 Twist1 蛋白相对表达量。**结果** GDM 组孕鼠的 FBG 水平明显高于 Normal 组($P<0.05$); 细胞存活率随 Met 浓度的增加而降低, 且具有剂量依赖性($P<0.05$); 与 Control 组比较, GDM 组侵袭细胞数、N-cad、Vimentin mRNA 相对表达量以及 p-NF-κB p65 和 Twist1 蛋白相对表达量升高, E-cad mRNA 相对表达量降低($P<0.05$); 与 GDM 组比较, Met 组侵袭细胞数、N-cad、Vimentin mRNA 相对表达量及 p-NF-κB p65 和 Twist1 蛋白相对表达量降低, E-cad mRNA 相对表达量升高($P<0.05$)。**结论** Met 可抑制 GDM 大鼠子代胎鼠 II 型肺泡上皮细胞 EMT 过程, 其可能是通过抑制 NF-κB/Twist1 信号通路发挥作用。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 肺泡上皮细胞; 上皮间质转化; 二甲双胍; NF-κB/Twist1 信号通路

【中图分类号】 R714.256 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.10.006

The effect of metformin on type II alveolar epithelial cell EMT in gestational diabetic mellitus rats based on NF-κB/Twist 1 pathway

DUAN Yanfang, LIU Fengwei, QIN Yeqiang, ZHAO Jinmei, HE Wenhui, YAO Xiaoling

(Department of Obstetrics, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou 061000, Hebei, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of metformin (Met) on the epithelial-interstitial transformation (EMT) of type II alveolar epithelial cells in gestational diabetes mellitus (GDM) rats and its mechanism. **Methods** SD pregnant rats were randomly divided into Normal group and GDM group. Pregnant rats in GDM group were given high-fat diet combined with low dose streptozotocin (STZ) to establish GDM model, and fasting blood glucose level (FBG) was measured. Lung tissues of fetal rats were collected under aseptic conditions, and alveolar epithelial cells were isolated. Cells were treated with different concentrations of Met for 48 h, and cell survival rate was detected by MTT method. Alveolar epithelial cells were randomly divided into Control group, GDM group and Met group. Met group was treated with 80 μmol/L Met for 48 h, and Control group and GDM group were not treated. Transwell assay were used to detect cell invasion. qRT-PCR was used to detect mRNA relative expression levels of epithelial cadherin (E-cad), neuro-cadherin (N-cad) and Vimentin. The relative expression levels of phosphorylated nuclear factor-κB (NF-κB) and Twist1 protein were detected by Western blot. **Results** The FBG level in GDM group was significantly higher than that in Normal group ($P<0.05$). The cell survival rate decreased with the increase of Met concentration in a dose-dependent

基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题(20200291)

通信作者:刘风伟, E-mail: inhtsu@163.com

引用本文:段艳芳,刘风伟,秦业强,等.基于 NF-κB/Twist 1 通路二甲双胍对 GDM 大鼠子代胎鼠 II 型肺泡上皮细胞 EMT 的作用机制[J].西部

医学,2022,34(10):1432-1436,1441. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.10.006

manner ($P < 0.05$). Compared with the Control group, the number of invasive cells, the mRNA relative expression levels of N-cad and Vimentin, the protein relative expression levels of p-NF- κ B p65 and Twist1 in GDM group were increased, while the mRNA relative expression levels of E-cad were decreased ($P < 0.05$). Compared with GDM group, invasive cell number, mRNA relative expression levels of N-cad and Vimentin, protein relative expression levels of p-NF- κ B p65 and Twist1 in Met group were decreased, while the mRNA relative expression levels of E-cad were increased ($P < 0.05$).

Conclusion Met can inhibit the EMT process of type II alveolar epithelial cells in GDM rats, possibly through inhibition of NF- κ B/Twist1 signaling pathway.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Alveolar epithelial cells; Epithelial mesenchymal transformation; Metformin; NF- κ B/Twist1 signaling pathway

妊娠期糖尿病 (Gestational diabetes mellitus, GDM) 是女性妊娠期常见的内科合并症之一, GDM 常造成子代肺发育障碍, 导致新生儿存活率降低^[1]。II 型肺泡上皮细胞通过启动上皮间质转化 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT) 过程使肺泡上皮细胞丧失上皮细胞表型, 转化为间质细胞表型, 从而发生肺纤维化, 出现慢性阻塞性肺疾病和哮喘等^[2-3]。二甲双胍 (Metformin, Met) 是常用的降糖药, 临床研究表明, Met 可安全有效的控制 GDM 患者血糖水平, 改善母婴结局^[4]。此外, Met 可降低新生儿窘迫、高胆红素血症和巨大儿等发生率, 有效改善 GDM 患者妊娠结局^[5]。研究表明, Met 可抑制 TGF- β 1 或博来霉素诱导的 II 型肺泡上皮细胞 EMT^[6]。核转录因子- κ B (Nuclear transcription factor kappa B, NF- κ B)/Twist1 信号通路与 EMT 过程密切相关, 研究发现, 白杨素通过阻断 NF- κ B/Twist1 信号通路逆转宫颈癌 EMT 过程, 发挥抗癌作用^[7]。白杨素通过调控 NF- κ B/Twist1 信号通路抑制博来霉素诱导的 II 型肺泡上皮细胞 EMT^[8]。本研究探讨 Met 对 GDM 大鼠子代胎鼠 II 型肺泡上皮细胞 EMT 的影响及其机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康清洁级雄性 SD 大鼠 15 只, 8 周龄, 体重 200~220 g; 雌鼠 30 只, 8 周龄, 体重 180~200 g; 购自北京天诚医药科技有限公司, 许可证号: SYXK(京)2016-0047。本研究经过我院伦理委员会审核通过。

1.2 试剂和仪器 Met 和链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 购自美国 Sigma 公司; 波形蛋白 (Vimentin)、上皮钙粘蛋白 (E-cadherin, E-cad) 和神经钙粘蛋白 (N-cadherin, N-cad) PCR 引物购自上海生工生物工程股份有限公司; RNA 提取试剂盒和逆转录试剂盒购自北京艾德莱生物科技有限公司; NF- κ B、p-NF- κ B 和 Twist1 蛋白抗体购自美国 Abcam 公司; 倒置显微镜购自日本 Olympus 公司; 电泳仪购自北京六一电子仪器公司; 多功能酶标仪购自 Bio-Rad 公司。

1.3 模型制备^[9-10] 将 30 只雌鼠随机分为正常组

(Normal 组, 10 只) 和 GDM (20 只) 组, 正常组雌鼠用普通饲料喂养, GDM 组雌鼠用高脂饲料喂养, 连续饲养 4 周后, 将雌雄鼠按 2:1 比例合笼, 次日清晨进行阴道涂片, 若发现精子则记为妊娠第 0 天, 所有大鼠均受孕成功。GDM 组受孕雌鼠腹腔注射 1% STZ 30 mg/kg (溶于 pH4.5 的柠檬酸钠缓冲液, 现配现用), 正常组受孕雌鼠腹腔注射柠檬酸钠缓冲液, 3 d 后, 尾静脉采血检测雌鼠空腹血糖 (FBG) 水平 (采血前禁食不禁水 12 h), $FBG \geq 16.67$ mmol/L 视为 GDM 模型制备成功, 其余鼠剔除, 共造模成功 18 只。孕期 GDM 组雌鼠仍用高脂饲料喂养, 17 d 后所有雌鼠禁食不禁水 12 h, 尾静脉采血测定雌鼠 FBG。将孕 19 d 的雌鼠腹腔注射戊巴比妥钠, 消毒后剖腹取出胎鼠, 超净工作台中迅速取出胎鼠肺组织, 预冷 PBS 进行清洗, 剪成体积为 1 mm³ 的组织块, 胰蛋白酶消化 20 min, 1200 r/min 离心 5 min, 弃掉上清, 0.1% IV 型胶原酶消化 15 min, 筛网过滤, 1200 r/min 离心 5 min 弃上清, 含胎牛血清的 DMEM 培养基将沉淀悬浮, 将悬浮液接种于包被大鼠 IgG 的培养瓶中, 置于培养箱中培养 40 min, 吸出未贴壁细胞, 接种于培养瓶中, 置于培养箱中培养 40 min, 重复上述操作 3 次。吸取未贴壁细胞, 1200 r/min 离心 5 min, 弃上清, 用含 20% 胎牛血清的培养基将细胞制成单细胞悬液, 接种于培养瓶中置于培养箱内培养, 用于后续实验。

1.4 MTT 法检测细胞存活率 取对数生长期的 GDM 组细胞, 制成浓度为 2×10^5 /mL 的单细胞悬液, 接种于 96 孔板, 每孔 100 μ L, 置于培养箱中培养 48 h, 分别加入浓度为 0、20、40、60、80 和 100 μ mol/L 的 Met 处理 48 h, 每个浓度设置 3 个复孔, 之后每孔加入 20 μ L (5 mg/mL) MTT 溶液, 继续培养 4 h。弃掉上清, 每孔加入 150 μ L DMSO, 充分振荡, 10 min 后置于 490 nm 波长处测定吸光度 (A) 值, 计算细胞存活率 (%) = (给药组 A 值 - 对照组 A 值) / 对照组 A 值 $\times 100\%$ 。后续实验选择细胞存活率接近 50% 的 Met 浓度 (80 μ mol/L)。

1.5 Transwell 实验检测侵袭细胞数 取对数生长期的细胞, 制成浓度为 2×10^5 /mL 的单细胞悬液, 接

种于 24 孔板,每孔 100 μL ,置于培养箱中培养 48 h,随机分为对照组(Control 组)、GDM 组和 Met 组,每组设置 3 个复孔。Met 组细胞根据细胞存活率选择用 80 $\mu\text{mol/L}$ Met 处理 48 h,GDM 组和 Control 组细胞不做处理。Matrigel 基质胶与无血清培养基按照 1:3 的比例稀释,Transwell 小室上室每个微孔表面铺以 40 μL 稀释后的 Matrigel 胶,置于培养箱中 4 h。每个上室中加入细胞悬液 200 μL ,下室中加入含 20% 胎牛血清的培养基 600 μL ,置于培养箱中培养 48 h 后,取出小室,清洗 3 次,湿棉签拭去上室中的细胞,4% 多聚甲醛固定 20 min,结晶紫染色 20 min,预冷 PBS 清洗 3 次,显微镜下观察并计算侵袭细胞数。

1.6 qRT-PCR 法检测细胞中各蛋白 mRNA 相对表达量 实验分组和处理方法同 1.5。收集对数生长期的细胞,加入 Trizol 试剂提取细胞中的总 RNA,测定 RNA 纯度和浓度,利用逆转录试剂盒将 RNA 逆转录成 cDNA,以 cDNA 为模板,进行荧光定量 PCR 反应,条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 30 s,共进行 40 个循环,2 $^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算目的基因的相对表达水平。引物序列,见表 1。

表 1 引物序列

Table 1 The primer sequence

基因	引物序列
E-cad	F:5'-CTCAGGCTCATTTCGGATT-3' R:5'-ATCGCTACTTTCCAAGCA-3'
Vimentin	F:5'-TCAGGTCTTCAGCGTCCA-3' R:5'-ACACTAAGCGATGCTAGT-3'
N-cad	F:5'-AGCGGATACACGGAATC-3' R:5'-CTCCAGACGGTCTAAAGA-3'
GAPDH	F:5'-ACCTGGATTACACGAAC-3' R:5'-CGCAAGACAATCGTGACA-3'

1.7 蛋白印迹法检测细胞中蛋白表达情况 实验分组和处理方法同 1.5。收集对数生长期细胞,裂解、离心、取上清,BCA 法测定蛋白浓度,煮沸变性。上样,120 V 电泳至溴酚蓝到凝胶底部,0.3 A 湿转 2 h,将蛋白转至 PVDF 膜上,TBST 洗膜 3 次,室温封闭 1 h,4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下 p-NF- κB 、NF- κB 、Twist1 和 GAPDH 抗体(1:1000)孵育过夜,TBST 洗膜 3 次,二抗(1:5000)室温孵育 2 h,TBST 洗膜 3 次,ECL 法显色,Image J 分析条带灰度值,目的蛋白相对表达量=目的蛋白条带灰度值/GAPDH 条带灰度值。

1.8 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件处理数据,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 雌鼠 FBG 检测结果 Normal 组雌鼠 FBG (5.24 \pm 1.06) mmol/L,GDM 组雌鼠 FBG (22.47 \pm 2.80) mmol/L,两组比较,差异有统计学意义($t = 18.602, P < 0.001$)。

2.2 不同浓度 Met 对细胞存活率的影响 细胞存活率组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。细胞存活率随 Met 浓度的增加而降低,且具有剂量依赖性。见表 2。

表 2 不同浓度 Met 对细胞存活率的影响($n=3, \bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of different concentrations of Met on cell viability

Met 浓度($\mu\text{mol/L}$)	细胞存活率($\times 10^{-2}$)
0	100.00 \pm 0.00
20	92.40 \pm 3.62 ^①
40	80.38 \pm 3.50 ^{①②}
60	69.28 \pm 2.75 ^{①②③}
80	52.75 \pm 2.06 ^{①②③④}
100	44.52 \pm 2.33 ^{①②③④⑤}
F	141.884
P	<0.001

注:与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比,① $P < 0.05$;与 20 $\mu\text{mol/L}$ 组比,② $P < 0.05$;与 40 $\mu\text{mol/L}$ 组比,③ $P < 0.05$;与 60 $\mu\text{mol/L}$ 组比,④ $P < 0.05$;与 80 $\mu\text{mol/L}$ 组比,⑤ $P < 0.05$

2.3 Transwell 实验检测结果 侵袭细胞数组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 Control 组比较,GDM 组侵袭细胞数增多($P < 0.05$);与 GDM 组比较,Met 组侵袭细胞数减少($P < 0.05$)。见图 1、表 3。

表 3 各组侵袭细胞数比较($n=3, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the number of invasive cells in each group

组别	侵袭细胞数(个)
Control 组	10.46 \pm 2.05
GDM 组	38.62 \pm 2.44 ^①
Met 组	23.17 \pm 2.64 ^{①②}
F	104.512
P	<0.001

注:与 Control 组比,① $P < 0.05$;与 GDM 组比,② $P < 0.05$

2.4 各蛋白 mRNA 相对表达量检测结果 E-cad、Vimentin 和 N-cad mRNA 相对表达量组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 Control 组比较,GDM 组 Vimentin 和 N-cad mRNA 相对表达量升高,E-cad mRNA 相对表达量降低($P < 0.05$);与 GDM 组比较,Met 组 Vimentin 和 N-cad mRNA 相对表达量降低,E-cad mRNA 相对表达量升高($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 蛋白印迹法检测结果 p-NF- κB p65 和 Twist1 蛋白相对表达量组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与 Control 组比较,GDM 组 p-NF- κB p65 和

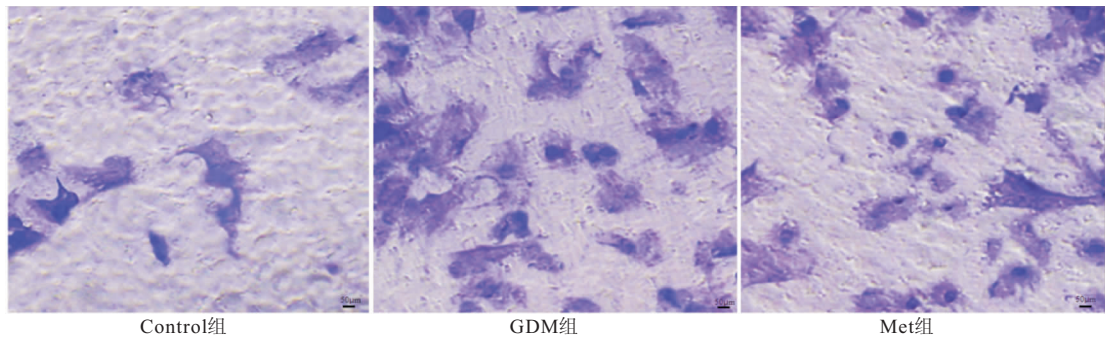


图 1 Transwell 实验检测侵袭细胞数(200×)

Figure 1 Transwell assay detected the number of invasive cells

表 4 各组细胞中 E-cad、Vimentin 和 N-cad mRNA 相对表达量比较 (n=3, $\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of the E-cad, Vimentin and N-cad mRNA expression levels in each group

组别	E-cad	Vimentin	N-cad
Control 组	0.95±0.08	0.36±0.05	0.30±0.04
GDM 组	0.47±0.05 ^①	0.79±0.06 ^①	0.84±0.06 ^①
Met 组	0.68±0.06 ^{①②}	0.52±0.05 ^{①②}	0.49±0.05 ^{①②}
F	41.688	49.430	87.701
P	<0.001	<0.001	<0.001

注:与 Control 组比,①P<0.05;与 GDM 组比,②P<0.05

Twist1 蛋白相对表达量升高(P<0.05);与 GDM 组比较, Met 组 p-NF-κB p65 和 Twist1 蛋白相对表达量降低(P<0.05)。各组间 NF-κB p65 蛋白相对表达量比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 5、图 2。

表 5 各组细胞中 p-NF-κB p65 和 Twist1 蛋白相对表达量比较(n=3, $\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of the relative expression levels of p-NF-κB p65 and Twist1 protein in each group

组别	p-NF-κB p65	NF-κB p65	Twist1
Control 组	0.14±0.04	0.89±0.05	0.11±0.04
GDM 组	0.51±0.05 ^①	0.84±0.06 ^①	0.38±0.05 ^①
Met 组	0.26±0.05 ^{①②}	0.86±0.05 ^{①②}	0.24±0.05 ^{①②}
F	48.591	0.663	24.864
P	<0.001	0.549	<0.001

注:与 Control 组比,①P<0.05;与 GDM 组比,②P<0.05

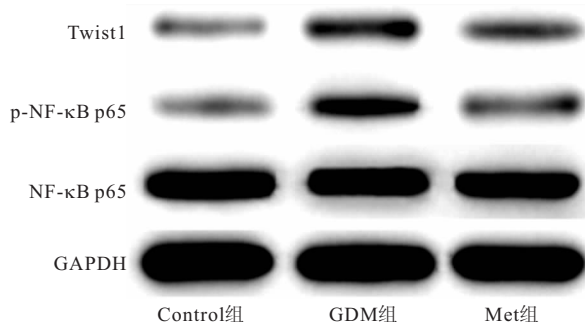


图 2 细胞中蛋白表达 Western blot 图

Figure 2 Western blot of protein expression in cells

3 讨论

GDM 被定义为妊娠期发生或首次发现不同程度的糖耐量异常,常导致早产、流产或胎儿生长发育不全等严重后果,例如子代糖脂代谢紊乱和胰岛功能障碍,或子代易发生心肌缺血再灌注损伤^[11-12]。GDM 对子代有多种不良影响,如糖脂代谢异常、记忆和情绪障碍等^[13-14],此外,还导致胎鼠肺脏发育迟缓^[15], EMT 发生于糖尿病多种并发症中, LncRNA SNHG11 抑制高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞 EMT 过程,可降低细胞增殖和迁移能力^[16]。高糖诱导肾小管上皮细胞发生 EMT,促进糖尿病肾脏纤维化。Met 是临床上常用的降糖药,此外, Met 通过逆转 EMT 过程发挥抗癌作用已被广泛报道,例如肺癌和黑色素瘤等^[17-18]。此外,二甲双胍通过提高糖尿病肾病早期自噬水平可降低肾小管间质纤维化^[19]。基于以上研究,本实验通过建立 GDM 大鼠模型,分离胎鼠 II 型肺泡上皮细胞,探讨 Met 对 II 型肺泡上皮细胞 EMT 过程的影响及其机制。

本研究通过测定 GDM 大鼠 FBG 水平,确定模型制备成功。不同浓度 Met 处理肺泡上皮细胞,细胞存活率降低,且具有浓度依赖性。E-cad、N-cad 以及 Vimentin 是发生 EMT 的标志性蛋白, E-cad 属于细胞黏附分子钙粘蛋白家族中的主要成员,在维持细胞间黏附性、细胞极性以及细胞间信息传递等方面发挥重要作用,它可通过促进细胞间连接,维持细胞骨架和连接支架稳定,是重要的上皮细胞标志物, E-cad 表达下调标志着 EMT 的发生^[20]。Vimentin 是中间丝蛋白家族的重要成员,在正常上皮细胞中不表达,主要表达于间质细胞,对维持间质细胞结构完整性、抵御外界损伤具有重要作用^[21]。N-cad 在胚胎发育过程中高度表达,而在成熟哺乳动物中表达非常局限, N-cad 和 E-cad 的表达往往成反向关系,因此, N-cad 的表达与 EMT 的发生同样存在密切联系^[22]。本研究

结果显示:GDM 组胎鼠 II 型肺泡上皮细胞中 E-cad mRNA 表达降低,而 N-cad 和 Vimentin mRNA 表达升高,Met 发挥相反的调节作用。结果提示:Met 可逆转 GDM 胎鼠肺泡上皮细胞发生 EMT。

Twist1 是一种高度保守的碱性螺旋-环-螺旋结构的转录因子超家族中的一员,在胚胎发育以及 EMT 过程中发挥重要调控作用,激活 Twist1 可降低 E-cad,同时升高 N-cad 和 Vimentin^[25]。Twist1 激活受多种细胞因子的调节作用,其中由炎症因子诱导活化的 NF-κB 即是其中之一^[26]。Wu 等^[27]研究发现 COL11A1 通过激活 NF-κB/Twist1 信号轴增强卵巢癌细胞化疗耐药性,抑制细胞凋亡。Tu 等^[28]研究发现,NF-κB/Twist1 信号通路参与人乳头状甲状腺癌 EMT 过程。因此,本研究采用蛋白印迹法检测 NF-κB/Twist1 信号通路在 II 型肺泡上皮细胞中的表达情况。结果显示:GDM 组细胞中 p-NF-κB p65 和 Twist1 蛋白相对表达量升高,而 Met 组二者表达降低,结果表明 Met 可抑制 NF-κB/Twist1 信号通路。

4 结论

Met 可抑制 GDM 大鼠子代胎鼠 II 型肺泡上皮细胞 EMT 过程,其可能是通过抑制 NF-κB/Twist1 信号通路发挥作用,为临床治疗 GDM 子代肺损伤提供理论依据。

【参考文献】

[1] DE SOUSA R A L. Animal models of gestational diabetes: characteristics and consequences to the brain and behavior of the offspring[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, 36(2):199-204.

[2] 连宁芳,张舒怡,高少勇,等. MicroRNA-133b 对烟草提取物诱导的人小气道上皮细胞间充质转化的影响[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(3):336-340.

[3] 袁星星,师留杰,李竹英. 平喘颗粒对支气管哮喘小鼠肺泡灌洗液外泌体中 TGF-β1 表达及其介导的上皮间质转化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(5):2644-2648.

[4] 邹惠琼,张丹丹,杨键. 二甲双胍治疗妊娠期糖尿病的效果及对 TBIL、UA、mAlb 和血糖水平的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(8):1715-1718.

[5] 张书梅,王云飞,李学全,等. 二甲双胍对妊娠期糖尿病患者妊娠结局及新生儿的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(17):2592-2595.

[6] 郝伟,左东泽,张俊秀,等. 二甲双胍对 TGF-β1 诱导的大鼠肺泡上皮 II 型细胞间质转分化的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(7):744-752.

[7] 董巍樞. NF-κB/Twist 信号通路介导白杨素逆转宫颈癌 HeLa 细胞 EMT 和 CSCLC 的作用研究[D]. 广东:南方医科大学, 2017.

[8] 卢林明,付裕,李秋阳,等. 白杨素调控 NF-κB/Twist 1 信号通路抑制 II 型肺泡上皮细胞间质转分化的机制研究[J]. *中国中药杂志*, 2021, 46(1):146-154.

[9] 李金艳,杨根岭. C/EBP α 在妊娠期糖尿病大鼠胎肺成熟过程中的作用[J]. *现代妇产科进展*, 2018(3):165-169.

[10] 张梦颖,郭瑞敏,孙燕妮. 新生鼠原代肺泡 II 型上皮细胞的分离、纯化与鉴定[J]. *海南医学*, 2020, 31(2):137-140.

[11] DOLINSKY V W. Maternal resveratrol administration protects against gestational diabetes-induced glucose intolerance and islet dysfunction in the rat offspring[J]. *J Physiol*, 2019, 597(16):4175-4192.

[12] LUO X, ZOU H, XU P, *et al.* Blunted cardiac AMPK response is associated with susceptibility to ischemia/reperfusion in male offspring of gestational diabetic rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 52(5):1103-1116.

[13] BENSALAH M, BOUANANE S, BENYAGOUB O, *et al.* Effects of Highly-pure-enriched-cellulose Diet on Digestibility, Lipid Metabolism and redox status in obese offspring of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(2):102-112.

[14] SOUSA R A L, TORRES Y S, FIGUEIREDO C P, *et al.* Consequences of gestational diabetes to the brain and behavior of the offspring[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2018, 90(2 suppl 1):2279-2291.

[15] 韩隸,张荣,徐杨,等. 妊娠糖尿病对仔鼠肺成熟的影响及吡格列酮的干预作用[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(7):1228-1233.

[16] 杨静,杨堃,孟旭霞,等. LncRNA SNHG11 对高糖诱导的人视网膜色素上皮细胞上皮间质转化及增殖、迁移的影响[J]. *精准医学杂志*, 2021, 36(1):68-72,76.

[17] 潘祉谕,俞佳丽,孙翼,等. 高糖诱导肾小管上皮细胞发生上皮-间质转化过程中 Snail 1 对 IGF-1 表达的影响[J]. *广东医学*, 2017, 38(15):2265-2270.

[18] 梁美琪,梁官钊,郭健,等. 二甲双胍对转化生长因子 β1 诱导黑色素瘤 1205Lu 细胞上皮-间质转化及侵袭的影响[J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(6):426-430.

[19] WANG F, SUN H, ZUO B, *et al.* Metformin attenuates renal tubulointerstitial fibrosis via upgrading autophagy in the early stage of diabetic nephropathy[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):16362.

[20] LU L, ZHU H, WANG H, *et al.* sinensis mycelium inhibits epithelial-mesenchymal transition by inactivating the midkine pathway in pulmonary fibrosis[J]. *Front Med*, 2021, 15(2):313-329.

[21] SHAIKH S B, PRABHU A, BHANDARY Y P. Curcumin Targets p53-Fibrinolytic System in TGF-β1 Mediated Alveolar Epithelial Mesenchymal Transition in Alveolar Epithelial Cells [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2021, 21(8):1441-1452.

[22] ÖZEL M, BASKOL M, AKALIN H, *et al.* Suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) reduces fibrosis markers and deactivates human stellate cells via the epithelial-mesenchymal transition (EMT) [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2021, 79(2):349-357.

[23] WANG T, HUANG Y. Downregulation of hsa_circ_0001681 suppresses epithelial-mesenchymal transition in thyroid carcinoma via targeting to miR-942-5p/TWIST1 signaling pathway[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2021, 53(5):609-620.

- [J]. 无机材料学报, 2016(2):207-212.
- [15] 杜继实, 唐兵华, 雷杨俊, 等. 95%氧化铝陶瓷烧结过程中的表面晶粒织构生长及相场法仿真[J]. 人工晶体学报, 2019, 48(2): 240-247.
- [16] ARAB A, SKTANI ZDI, ZHOU Q, *et al.* Effect of MgO Addition on the Mechanical and Dynamic Properties of Zirconia Toughened Alumina (ZTA) Ceramics[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(15):2440.
- [17] BENALCÁZAR JALKH E B, BERGAMO ETP, MONTEIRO K N, *et al.* Aging resistance of an experimental zirconia-toughened alumina composite for large span dental prostheses; Optical and mechanical characterization[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2020, 104(1):103659.
- [18] 王家梁, 马德军, 白盟亮, 等. 三种裂纹形式对陶瓷材料维氏硬度测试结果的影响[J]. 黑龙江大学自然科学学报, 2015, 32(4): 545-549.
- [19] 郭亚威, 柴建龙, 朱亚滨, 等. $Al_2O_3/ZrO_2/MgAl_2O_4$ 复相陶瓷的 SPS 烧结及性能表征[J]. 陶瓷学报, 2019, 40(3):289-294.
- [20] 陈欢欢, 朱莉, 宋逸婷, 等. 光固化成型 ZTA 全瓷冠的机械性能及精度研究[J]. 口腔医学研究, 2021, 37(6):554-558.
- [21] AKHTAR S S, WAQAR T, HAKEEM A S, *et al.* Design and Development of Hybrid Al_2O_3 Based Composites with Toughening and Self-Lubricating Second-Phase Inclusions[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(15):2378.
- [22] 赵海涛, 褚亮. 基于声发射的陶瓷材料损伤和增韧特性研究[J]. 中国陶瓷, 2017, 53(12):39-45.
- [23] 杨征宇, 麻健丰, 童亦萍, 等. 凝胶注模固化及真空干燥优化 ZTA 牙科陶瓷的性能[J]. 温州医学院学报, 2012, 42(4): 307-312.
- (收稿日期:2021-05-18;修回日期:2022-06-10;编辑:王小菊)

(上接第 1436 页)

- [24] LI H, CHEN A, YUAN Q, *et al.* NF- κ B/ Twist axis is involved in chysin inhibition of ovarian cancer stem cell features induced by co-treatment of TNF- α and TGF- β [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(1):101-112.
- [25] WU Y H, HUANG Y F, CHANG T H, *et al.* Activation of TWIST1 by COL11A1 promotes chemoresistance and inhibits apoptosis in ovarian cancer cells by modulating NF- κ B-mediated IKK β expression[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(11):2305-2317.
- [26] TU S H, CHIOU Y S, KALYANAM N, *et al.* Garcinol sensitizes breast cancer cells to taxol through the suppression of caspase-3/iPLA2 and NF- κ B/ Twist1 signaling pathways in a mouse 4T1 breast tumor model[J]. *Food Funct*, 2017, 8(3): 1067-1079.
- (投稿日期:2021-10-13;修回日期:2022-01-14;编辑:王小菊)

《西部医学》2023 年各期重点内容安排

期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容	期次	重点内容
1	呼吸 感染	4	影像 介入	7	消化 普外	10	内分泌 血液
2	肾内 泌尿	5	妇产 儿科	8	骨科 创伤	11	风湿免疫 全科
3	心内 心外	6	神内 神外	9	肿瘤 血管外	12	急诊 重症

注:请广大作者按各期重点内容提前 6 个月投送符合本刊要求的学术论文

(本刊编辑部)