

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.14.007

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210426.1820.015.html\(2021-04-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210426.1820.015.html(2021-04-27))

线粒体融合蛋白 2 对内毒素致急性呼吸窘迫综合征肺纤维化的影响^{*}

许美霞,周 贤,戴 仲,刘 涛,许 涛[△]

(华中科技大学同济医学院附属普爱医院重症医学科,武汉 430034)

[摘要] **目的** 从细胞水平观察线粒体融合蛋白 2(Mfn2)对内毒素(LPS)致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)肺纤维化形成的影响。**方法** LPS 以浓度梯度及时间梯度作用于人胚肺成纤维细胞(HEL F),检测细胞内胶原蛋白表达情况,建立 ARDS 细胞模型;以复制缺陷型腺病毒作为载体,将 Mfn2 蛋白转移到 HELF 中,通过 Western blot 检测 HELF 中 Mfn2 蛋白水平,并运用 MTT 观察 HELF 增殖情况,考马斯亮蓝法测定细胞内总蛋白、Sircol 胶原测定试剂盒测定胶原蛋白含量。**结果** LPS 浓度为 0.5、1、5、10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 刺激 HELF 24 h,细胞内胶原蛋白水平分别为 (70.97 ± 1.03) 、 (71.31 ± 0.82) 、 (76.50 ± 1.31) 、 $(76.84\pm1.44)\mu\text{g}/\text{mg}$,与对照组 $(69.08\pm2.48)\mu\text{g}/\text{mg}$ 相比较差异有统计学意义(P 值分别为 0.028、0.011、0.000、0.000),且在 LPS 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时作用显著;LPS(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)处理 HELF 6、12、24、48 h,细胞内胶原蛋白水平分别为 (70.67 ± 0.96) 、 (73.39 ± 0.80) 、 (76.01 ± 0.59) 、 $(76.91\pm0.79)\mu\text{g}/\text{mg}$,与对照组 $(69.66\pm0.99)\mu\text{g}/\text{mg}$ 比较差异有统计学意义(P 值分别为 0.031、0.000、0.000、0.000),并且在 24 h 时作用明显;LPS 以浓度及时间依赖性诱导 HELF 胶原蛋白的表达,建立 ARDS 细胞模型适宜的条件为 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LPS 刺激 HELF 24 h;同时发现 LPS 组较对照组 Mfn2 蛋白表达明显下调($P=0.000$),转染 Adv-Mfn2 后,LPS+Adv-Mfn2 组较 LPS 组 Mfn2 蛋白表达明显上调($P=0.000$);与 LPS 组相比较,LPS+Adv-Mfn2 组 HELF 12、24、48 h 细胞增殖率 $(0.93\pm0.06、1.48\pm0.03、1.76\pm0.01)$ 明显降低($P<0.05$),且胶原蛋白水平 (72.12 ± 0.30) 、 (73.21 ± 0.26) 、 $(73.46\pm0.25)\mu\text{g}/\text{mg}$ 明显下降($P<0.05$)。**结论** 过表达 Mfn2 能减轻内毒素诱导的肺成纤维细胞增殖并减少胶原产生。

[关键词] 内毒素;线粒体融合蛋白 2;人胚肺成纤维细胞;急性呼吸窘迫综合征;肺纤维化

[中图法分类号] R521.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)14-2371-04

Effects of Mfn2 on pulmonary fibrosis in LPS-induced ARDS^{*}

XU Meixia,ZHOU Xian,DAI Zong,LIU Tao,XU Tao[△]

(Department of Intensive Care Medicine,Affiliated Puai Hospital,Tongji Medical College,
Huazhong University of Science and Technology,Wuhan,Hubei 430034,China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of Mfn2 protein on the formation of pulmonary fibrosis in ARDS induced by lipopolysaccharide (LPS) at the cellular level. **Methods** LPS acted on human embryonic lung fibroblasts (HEL F) with the concentration gradient and time gradient,the expression level of intracellular collagen was detected and the ARDS cell model was established. With replication-of deficient adenovirus as the carrier,the Mfn2 protein was tranfered to HELF,the level of Mfn2 protein in HELF was detected by Western blot,and the proliferation situation of HELF was observed by MTT,the Coomassie brilliant blue method was used to determine the total intracellular protein level and the Sircol collagen assay kit was used to determine the collagen content. **Results** The LPS concentrations of 0.5,1,5,10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ were used to stimulate HELF for 24 h,and the intracellular collagen levels were (70.97 ± 1.03) , (71.31 ± 0.82) , (76.50 ± 1.31) , $(76.84\pm1.44)\mu\text{g}/\text{mg}$ respectively,compared with $(69.08\pm2.48)\mu\text{g}/\text{mg}$ in the control group,and the differences were statistically significant ($P=0.028,0.011,0.000,0.000$),moreover the effect was significant when the LPS concentration was 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. When HELF was treated with 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LPS for 6,12,24,48 h,the intracellular collagen levels were (70.67 ± 0.96) , (73.39 ± 0.80) , (76.01 ± 0.59) , $(76.91\pm0.79)\mu\text{g}/\text{mg}$ respectively ,compared with $(69.66\pm0.99)\mu\text{g}/\text{mg}$ in the control group, and the differences were statistically

^{*} 基金项目:武汉市卫生健康委员会科研基金项目(wx17B07,wx19A09)。 作者简介:许美霞(1982—),副主任医师,硕士,主要从事急危重症研究。 [△] 通信作者,E-mail:5955098@qq.com。

significant ($P=0.031, 0.000, 0.000, 0.000$), moreover the effect was obvious at 24h. LPS induced the expression of HELF collagen in a concentration and time-dependent manner, the appropriate condition for establishing the ARDS cell model was $5\mu\text{g/mL}$ LPS to stimulate HELF for 24 h. Meanwhile it was also found that the expression of Mfn2 protein in the LPS group was significantly down-regulated compared with the control group ($P=0.000$); after transfection with Adv-Mfn2, the expression of Mfn2 protein in the LPS+Adv-Mfn2 group was significantly up-regulated compared with the LPS group ($P=0.000$); compared with the LPS group, the cell proliferation rates ($0.93\pm 0.06, 1.48\pm 0.03, 1.76\pm 0.01$) at 12, 24, 48 h in the LPS+Adv-Mfn2 group were significantly decreased ($P<0.05$), moreover the collagen levels were significantly reduced [$(72.12\pm 0.30), (73.21\pm 0.26), (73.46\pm 0.25)\mu\text{g/mg}$, $P<0.05$]. **Conclusion** The overexpression of Mfn2 can reduce the LPS-induced lung fibroblast proliferation and reduce the collagen production.

[Key words] lipopolysaccharide; Mfn2 protein; human embryonic lung fibroblasts; acute respiratory distress syndrome; pulmonary fibrosis

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)病死率与肺纤维化的程度密切相关,在 ARDS 的早期即有肺纤维化的发生,针对 ARDS 早期纤维增生的治疗是改善 ARDS 预后的重要措施^[1-5]。在细胞外基质金属蛋白酶、抗蛋白酶和炎症介质相互作用下,肺成纤维细胞异常增生,导致胶原合成增加,是 ARDS 患者发生肺纤维化的重要机制^[1-3]。本研究从 ARDS 肺纤维化的发病机制出发,研究细胞增殖抑制基因(HSG, 又称线粒体融合蛋白 2, Mfn2)是否可通过抑制成纤维细胞的增生成为防治 ARDS 肺纤维化的有效途径。

1 材料与方法

1.1 试剂与材料

人胚肺成纤维细胞(HELF)购自中国科学院细胞资源库。内毒素(LPS)购自美国 Sigma 公司(批号 14391); rMfn2 多克隆抗体(来源于鸡)和抗鸡二抗购自 GenWay Biotech Inc 公司; 考马斯亮蓝法蛋白试剂盒及 Sircol 胶原测定试剂盒购自英国 Biocolor 公司。

1.2 方法

1.2.1 人胚肺成纤维细胞(HELF)的培养

将冻存的 HELF 活化后,用含 10% 胎牛血清及双抗的 DMEM 培养基进行培养,12 h 后更换新培养基。待细胞生长贴壁率达 80% 以上后进行消化传代,在倒置显微镜下观察细胞形态,选取细胞状态良好的 HELF 进行实验。

1.2.2 LPS 诱导 HELF 产生胶原

HELF 常规培养,取对数生长期的细胞,予以不同浓度 LPS(0.5、1、5、10 $\mu\text{g/mL}$ LPS)刺激 HELF,在各个时间点 Sircol 胶原测定试剂盒检测细胞内胶原蛋白水平。

1.2.3 实验分组

将 HELF 分为对照组, LPS 组, LPS+Adv-vector 组, LPS+Adv-Mfn2 组。(1)对照组:完全培养基培养。(2)LPS 组:给予 5 $\mu\text{g/mL}$ LPS+培养液培养 24 h。(3)LPS+Adv-vector 组:腺病毒载体 Adv-vector 及 LPS、DMEM 培养基培养。(4)LPS+Adv-Mfn2 组:腺病毒载体 Adv-Mfn2 及 LPS、DMEM 培

养基培养。

1.2.4 检测细胞内总蛋白及胶原蛋白水平

HELF 细胞经分组诱导处理后,用考马斯亮蓝法测定细胞内总蛋白、Sircol 胶原测定试剂盒测定胶原蛋白水平。细胞内胶原蛋白水平($\mu\text{g/mg Protein}$)=待测样本的胶原含量($\mu\text{g/mL}$) $\div$ 待测样本的总蛋白水平(mg/mL)。

1.2.5 Western blot 检测 Mfn2 蛋白表达情况

收集待测组织样品,BCA 试剂盒测定待测样品蛋白浓度。用 5% BSA 室温封闭 1 h。其中一抗用 5% BSA 封闭液按 1:200 稀释,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。二抗(辣根过氧化物酶标记的 IgG)用 5% BSA 封闭液按 1:2000 稀释,室温孵育 2 h。用 ECL 显影。

1.2.6 MTT 法检测 HELF 增殖情况

HELF 细胞经分组诱导处理后,弃去旧培养液,每孔加入 20 μL MTT 孵育 4 h 后去除培养基,加入 DMSO 100 mL,溶解结晶体后,多功能酶标仪在波长 570 nm 处测量吸光度(A)值,A 值的大小反映细胞的存活状况。细胞存活率%=(给药组 A 值-阴性对照组 A 值)/(阳性对照组 A 值-阴性对照组 A 值) $\times 100\%$ 。

1.3 统计学处理

采用完全随机设计(单因素设计),采用 SPSS 26.0 软件包行统计学分析,所有数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同浓度、不同作用时间 LPS 对 HELF 细胞内胶原蛋白的影响

不同浓度的 LPS 处理 HELF 24 h,用 Sircol 胶原测定试剂盒测定胶原蛋白水平,不同浓度的 LPS 组(0.5、1、5、10 $\mu\text{g/mL}$)胶原蛋白水平与对照组比较差异均有统计学意义(P 值分别为 0.028、0.011、0.000、0.000),且胶原蛋白水平随 LPS 浓度的增加呈增高趋势,LPS 以浓度依赖性诱导 HELF 产生胶原蛋白。组间比较,LPS 组(5 $\mu\text{g/mL}$)与 LPS 组(1 $\mu\text{g/mL}$)比较

差异有统计学意义($P=0.000$),而 LPS 组($10\text{ }\mu\text{g/mL}$)与 LPS 组($5\text{ }\mu\text{g/mL}$)比较差异无统计学意义($P=0.68$),见图 1。

用终浓度为 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的 LPS 刺激 HELF,检测 LPS 处理后不同时间(0、6、12、24、48 h)细胞内胶原蛋白水平,不同时间的 LPS 组(6、12、24、48 h)胶原蛋白水平与对照组比较差异均有统计学意义(P 值分别为 0.031、0.000、0.000、0.000),且胶原蛋白水平随 LPS 刺激时间的增加呈增高趋势,LPS 以时间依赖性诱导 HELF 产生胶原蛋白。组间比较,LPS 组(24 h)与 LPS 组(12 h)比较差异有统计学意义($P=0.000$),而 LPS 组(24 h)与 LPS 组(48 h)比较差异无统计学意义($P=0.054$),见图 1。

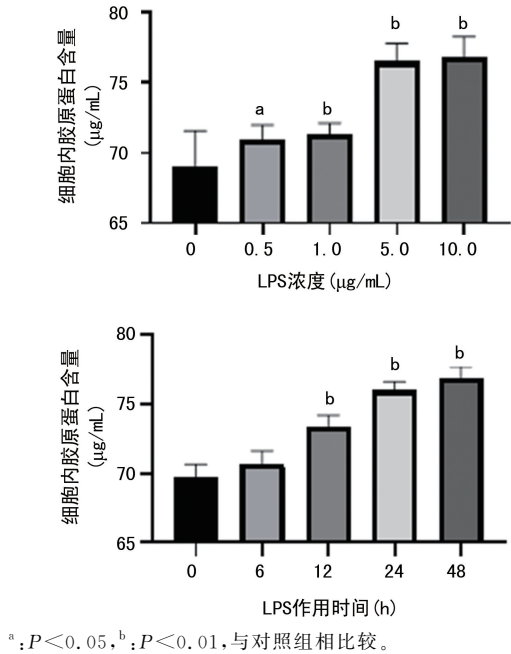


图 1 不同浓度、不同作用时间 LPS HELF 细胞内胶原蛋白表达情况

2.2 各组细胞 Mnf2 蛋白表达的情况

用终浓度为 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的 LPS 刺激 HELF 24 h, Western blot 检测 Mnf2 蛋白表达的情况,LPS 组较对照组 Kv1.5 蛋白表达明显下调($P=0.000$); LPS+Adv-Mfn2 组较 LPS+Adv-vector 组、LPS 组 Mnf2 蛋白表达上调($P=0.000$),见图 2。

2.3 上调 Mnf2 表达对 HELF 增殖率及细胞内胶原蛋白水平的影响

LPS 组采用终浓度 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 的 LPS 刺激 12、24、48 h 后, HELF 细胞增殖率分别为 1.01 ± 0.02 、 1.76 ± 0.01 、 2.04 ± 0.01 ,较对照组明显增加($P<0.05$),而过表达 Mnf2 后, LPS+Adv-Mfn2 组细胞增殖率分别为 0.93 ± 0.06 、 1.48 ± 0.03 、 1.76 ± 0.01 ,较 LPS 组明显降低($P<0.05$),见图 3。

LPS 组(终浓度 $5\text{ }\mu\text{g/mL}$,刺激时间 12、24、48 h)细胞内胶原蛋白水平分别为 73.39 ± 0.30 、 76.01 ± 0.22 、 76.90 ± 0.30 ,较对照组显著增加($P<0.05$);

LPS+Adv-Mfn2 组胶原蛋白水平分别为 72.12 ± 0.30 、 73.21 ± 0.26 、 73.46 ± 0.25 ,较 LPS 组显著减少($P<0.05$),见图 3。

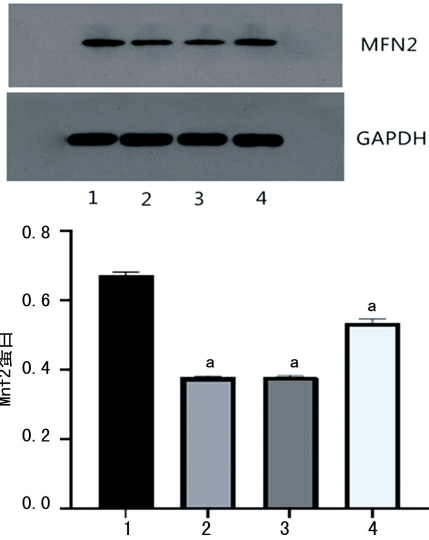


图 2 各组 HELF 细胞 Mnf2 蛋白表达的情况

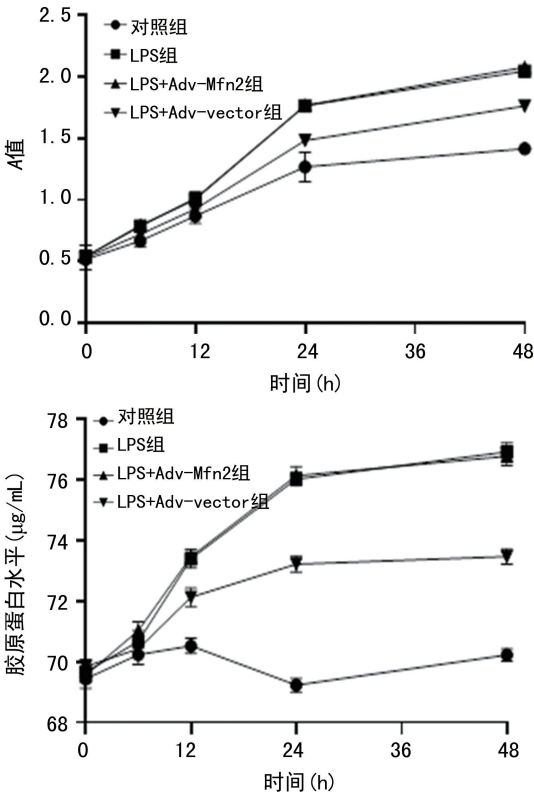


图 3 各组 HELF 细胞增殖情况及细胞内胶原蛋白水平变化

3 讨论

肺成纤维细胞增生、胶原蛋白合成增加是 ARDS 肺纤维化的关键因素^[2]。肺内胶原蛋白 85% 由肺成纤维细胞产生,胶原蛋白水平是肺纤维化程度的重要指标^[6]。LPS 是革兰阴性杆菌(G^-)细胞壁的特征性成分,其可以促进多种固有细胞及炎性细胞分泌细胞因子。研究发现,通过 LPS 作用于体外培养的炎性细

胞,将产生的细胞因子或活化的炎性细胞碎片与肺成纤维细胞共同培养,可诱导成纤维细胞产生胶原蛋白增加^[7-8]。本研究以不同浓度及时间 LPS 作用于 HELF,与对照组比较胶原蛋白水平明显增加,证实 LPS 以浓度及时间依赖性诱导 HELF 产生胶原蛋白,作为 ARDS 肺纤维化细胞模型,成功地诱导了肺成纤维细胞胶原蛋白产生的增加。

Mfn2 是我国学者陈光慧利用差异显示技术发现的一个新基因。研究发现,Mfn2 能够通过抑制 Ras-Raf-ERK/MAPK 信号通路的激活,增加细胞周期蛋白(CDK)抑制因子 p21 或 p27 的表达,降低视网膜母细胞瘤蛋白(Rb)的磷酸化,使低磷酸化、抑制增殖的 Rb 蓄积,从而阻止 G₁/S 期转换,使细胞周期阻滞在 G₁/G₀ 期,从而抑制细胞增殖^[9-10]。在肿瘤和血管狭窄性疾病研究中,Mfn2 在抑制肿瘤细胞和血管平滑肌细胞生长、诱导细胞凋亡发挥重要作用,阻止其异常增生,是近年来调控肿瘤生长转移和血管狭窄性病理生理过程的重要靶点^[11-14]。除此之外,WANG 等^[15]发现在盆腔器官脱垂患者子宫骶韧带中提取的成纤维细胞中 Mfn2 表达水平升高,Mfn2 可通过 Ras-Raf-ERK 信号通路抑制成纤维细胞的增殖和前胶原蛋白水平。ARDS 肺纤维化涉及成纤维细胞异常增殖。因此,本研究推测 Mfn2 功能状态可能与 ARDS 肺纤维化密切相关。本研究发现 Mfn2 蛋白在人胚肺成纤维细胞中存在表达,且 LPS 刺激后 Mfn2 蛋白表达下调,肺成纤维细胞增生,胶原蛋白产生增加,提示 Mfn2 蛋白可能与 LPS 诱导的 ARDS 肺纤维化有关。

为进一步证实 Mfn2 蛋白与 ARDS 肺纤维化的关系,通过转染腺病毒 Adv-Mfn2,过表达 Mfn2 蛋白,观察成纤维细胞增殖情况及胶原蛋白产生情况,发现予以过表达 Mfn2 蛋白后,成纤维细胞增殖明显减少,细胞内蛋白总量及胶原蛋白水平明显降低。因此可推断过表达 Mfn2 蛋白,可减轻成纤维细胞增生,减少胶原蛋白的产生。

综上所述,LPS 作用于成纤维细胞后,Mfn2 蛋白表达下调,胶原蛋白产生增加,而上调 Mfn2 蛋白表达可减轻 LPS 导致的成纤维细胞增生,减少胶原蛋白的产生。证实 Mfn2 蛋白可能在 ARDS 肺纤维化中发挥重要作用。

参考文献

- [1] SILASI-MANSAT R,ZHU H,GEORGESCU C,et al. Complement inhibition decreases early fibrogenic events in the lung of septic baboons [J]. J Cell Mol Med,2015,19(11):2549-2563.
- [2] BURNHAM E L,JANSSEN W J,RICHES D W,et al. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome:mechanisms and clinical significance[J]. Eur Respir J,2014,43(1):276-285.
- [3] PARZIBUT G,CANIVET J L,GUIOT J,et al. Acute respiratory distress syndrome [J]. Rev Med Liege,2019,74(10):514-520.
- [4] ZHU M,AN Y,ZHANG X,et al. Experimental pulmonary fibrosis was suppressed by microRNA-506 through NF-kappa-mediated apoptosis and inflammation[J]. Cell Tissue Res,2019,378(2):255-265.
- [5] CAO Y,LIU Y,PING F,et al. miR-200b/c attenuates lipopolysaccharide-induced early pulmonary fibrosis by targeting ZEB1/2 via p38 MAPK and TGF-β/smad3 signaling pathways [J]. Lab Invest,2018,98(3):339-359.
- [6] FOREL J M,GUERVILLY C,HRAIECH S,et al. Type III procollagen is a reliable marker of ARDS-associated lung fibroproliferation[J]. Intensive Care Med,2015,41(1):1-11.
- [7] ZHANG L,WANG Y,WU G,et al. Macrophages:friend or foe in idiopathic pulmonary fibrosis? [J]. Respir Res,2018,19(1):170.
- [8] XIE Y,QIAN Y,WANG Y,et al. Mechanical stretch and LPS affect the proliferation,extracellular matrix remodeling and viscoelasticity of lung fibroblasts[J]. Exp Ther Med,2020,20(5):5.
- [9] LIU X,SUN J,YUAN P,et al. Mfn2 inhibits proliferation and cell-cycle in Hela cells via Ras-NF-κB signal pathway[J]. Cancer Cell Int,2019,19:197.
- [10] CHEN H,DU Y,LI Y,et al. Jixuecao (herba centellae asiaticae) alleviates mesangial cell proliferation in IgA nephropathy by inducing mitofusin 2 expression[J]. J Tradit Chin Med,2019,39(3):346-355.
- [11] FENG S,GAO L,ZHANG D,et al. MiR-93 regulates vascular smooth muscle cell proliferation,and neointimal formation through targeting Mfn2 [J]. Int J Biol Sci,2019,15(12):2615-2626.
- [12] XU L,HAO H,HAO Y,et al. Aberrant MFN2 transcription facilitates homocysteine-induced VSMCs proliferation via the increased binding of c-Myc to DNMT1 in atherosclerosis[J]. J Cell Mol Med,2019,23(7):4611-4626. (下转第 2379 页)

- al. Use of 3-D navigation to target the site of autologous blood installation for lung volume reduction in bullous emphysema[J]. *Chron Respir Dis*, 2020,17;1479973120903556.
- [22] CAVIEZEL C, FRANZEN D, WEDER W. Chirurgische Lungenvolumenreduktion [Lung Volume Reduction Surgery] [J]. *Pneumologie*, 2018,72(1):64-78.
- [23] FISHMAN A, MARTINEZ F, NAUNHEIM K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema[J]. *N Engl J Med*, 2003,348(21):2059-2073.
- [24] SEADLER B, THUPPAL S, RIZVI N, et al. Clinical and quality of life outcomes after lung volume reduction surgery [J]. *Ann Thorac Surg*, 2019,108(3):866-872.
- [25] CRINER R N, YU D, JACOBS M R, et al. Effect of lung volume reduction surgery on respiratory muscle strength in advanced emphysema[J]. *Chronic Obstr Pulm Dis*, 2018,6(1):40-50.
- [26] LIM E, SOUSA I, SHAH P L, et al. Lung volume reduction surgery: reinterpreted with longitudinal data analyses methodology [J]. *Ann Thorac Surg*, 2020,109(5):1496-1501.
- [27] RAMSEY S D, BERRY K, ETZIONI R, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema [J]. *N Engl J Med*, 2003,348(21):2092-2102.
- [28] ROEMERS R, PATBERG K, VAN D C, et al. Robot-assisted thoracoscopic lobectomy as treatment of a giant bulla [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2017,12(1):31.
- [29] KIKUCHI Y, ORIHARA M, MIEDA R, et al. Nonintubated video-assisted thoracoscopic surgery using adaptive servo ventilation in a patient with severe respiratory dysfunction: a case report[J]. *JA Clin Rep*, 2019,5(1):57.
- [30] 赖习华, 吴稚晖, 陈广, 等. 无管化与常规双腔气管插管单孔胸腔镜肺大疱切除术的比较[J]. *中国微创外科杂志*, 2019,19(11):993-995,1003.
- [31] 秦智刚, 李锟. 单腔气管插管全身麻醉用于胸腔镜下肺大疱手术患者中的系统评价[J]. *当代医学*, 2020,26(18):1-3.
- [32] THEODARE B, NISSY V V, SAHAJANAN-DAN R, et al. Anesthetic challenges of a patient with the communicating bulla coming for nonthoracic surgery [J]. *Ann Card Anaesth*, 2018,21(2):200-202.
- [33] 崔宏伟, 王艳梅, 马红梅, 等. 中心静脉导管在青年患者单孔胸腔镜肺大疱切除术后快速康复的临床应用研究[J/CD]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020,8(2):83,93.
- [34] 周兆波. 电视胸腔镜下慕丝线与腔镜切割缝合器处理肺大疱的临床比较研究[J]. *医学食疗与健康*, 2020,18(13):59-60.
- [35] 乔峰, 邹志田, 朱晓峰, 等. 电视胸腔镜辅助小切口肺减容术治疗严重胸膜粘连的重度非均质肺气肿的临床价值[J]. *继续医学教育*, 2016,30(7):111-113.
- [36] 万来忆, 王强, 吴勇, 等. 全胸腔镜非切割闭合器手术治疗巨型肺大疱临床研究[J]. *临床外科杂志*, 2015,23(3):215-217.
- [37] 沈明敬, 徐中华, 陈勇兵, 等. 胸腔镜手术治疗消失肺综合征[J]. *中国微创外科杂志*, 2017,17(5):411-414.
- [38] 王凯歌, 朱召丽, 张楠楠, 等. 循证护理在胸腔镜肺减容术患者中的应用[J]. *护理实践与研究*, 2019,16(8):5-8.
- [39] 胡洪伟. 音乐放松疗法联合缩唇-腹式呼吸训练对肺大疱患者术后负面情绪及生活质量的影响[J]. *河南医学研究*, 2020,29(7):1337-1338.

(收稿日期:2020-10-15 修回日期:2021-04-09)

(上接第 2374 页)

- [13] PANG G, XIE Q, YAO J. Mitofusin 2 inhibits bladder cancer cell proliferation and invasion via the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Oncol Lett*, 2019,18(3):2434-2442.
- [14] WANG W, LIU X, GUO X, et al. Mitofusin-2 triggers cervical carcinoma cell Hela apoptosis via mitochondrial pathway in mouse model[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,46(1):69-81.
- [15] WANG X, WANG X, ZHOU Y, et al. Mitofusin2 regulates the proliferation and function of fibroblasts: the possible mechanisms underlying pelvic organ prolapse development [J]. *Mol Med Rep*, 2019,20(3):2859-2866.

(收稿日期:2020-10-20 修回日期:2021-03-06)