DOI:10.16016/j.1000-5404.202103150

核转录共抑制因子、转化生长因子 β1、Smad4 在重度宫腔粘连内膜组织中表达及临床意义

杨博萍[1],郭建新[2],王 昊[1],袁艺萍[2],池余刚[1],李 力[2] 401147 重庆,重庆市妇幼保健院普通妇科[1];400042 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院妇产科[2]

[摘要] **目的** 探讨核转录共抑制因子(ski-related novel protein N,SnoN)在宫腔粘连(intrauterine adhesions,IUA)发病中的作用,及其与转化生长因子 β1 (transforming growth factor-β1,TGF-β1)、Smad4 关系。**方法** 收集重度宫腔粘连(sIUA 组)和宫腔无病变的子宫纵隔患者(对照组)宫内膜组织各 20 例,通过免疫组化、Western blot、RT-qPCR 检测子宫内膜组织中 SnoN、TGF-β1、Smad4 的表达水平,并应用 Spearman 等级相关分析 SnoN、TGF-β1、Smad4 之间的相关性,探讨其与宫腔粘连发病的关系。**结果** sIUA 组患者宫内膜组织中 TGF-β1、Smad4 表达水平明显高于对照组($P<0.01$),而 SnoN 表达水平明显低于对照组($P<0.01$)。在重度宫腔粘连宫内膜组织中,TGF-β1 与 Smad4 的蛋白表达水平呈正相关($r=0.468\ 9$,$P<0.05$),而 TGF-β1 与 SnoN 的蛋白水平呈负相关($r=-0.483\ 5$,$P<0.05$)。**结论** SnoN 可能通过 TGF-β1/Smad4 信号通路参与宫腔粘连的发病。

[关键词] 核转录共抑制因子;转化生长因子 β1/Smad4;重度宫腔粘连
[中图法分类号] R341; R446.6; R711.74 [文献标志码] A

Expression and clinical significance of SnoN, TGF-β1 and Smad4 in endometrium of patients with severe intrauterine adhesion

YANG Boping[1], GUO Jianxin[2], WANG Hao[1], YUAN Yiping[2], CHI Yugang[1], LI Li[2] [1]Department of Gynecology, Chongqing Health Center for Women and Children, Chongqing, 401147; [2]Department of Obstetrics and Gynecology, Daping Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the role of ski-related novel protein N (SnoN) in the pathogenesis of intrauterine adhesion (IUA) and its association with transforming growth factor-β1 (TGF-β1) and Smad4 in endometrial tissue in IUA patients. **Methods** Endometrial tissues of 20 severe IUA patients (sIUA group) and 20 healthy women with uterine septum (control group) were collected from our 2 departments during January 2019 and October 2020. Immunohistochemical assay, Western blotting and reverse transcription quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) were used to detect the expression of SnoN, TGF-β1 and Smad4 in the endometrial tissue of the control and sIUA groups. The correlations of their expression levels in the endometrial tissues were analyzed with Spearman rank correlation analysis to investigate the association of the levels and IUA. **Results** The expression levels of TGF-β1 and Smad4 were significantly higher, while that of SnoN was obviously lower in the sIUA group than the control group (all $P<0.01$). In the endometrial tissues from the sIUA group, the expression of Smad4 was positively correlated with that of TGF-β1 ($r=0.468\ 9$, $P<0.05$). However, the TGF-β1 expression was negatively correlated with that of SnoN ($r=-0.483\ 5$, $P<0.05$). **Conclusion** SnoN may be involved in the pathogenesis of IUA *via* the

[基金项目] 重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0403);重庆市妇幼保健院院内课题面上项目(2019YJMS03)
[通信作者] 池余刚,E-mail: chiyugang@163.com
李 力,E-mail: lilidaping@yahoo.cn

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

TGF-β1/Smad4 signal pathway.

[**Key words**] ski-related novel protein N; TGF-β1/Smad4; severe intrauterine adhesion

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of Chongqing (cstc2020jcyj-msxmX0403) and the General Program of Chongqing Health Center for Women and Children (2019YJMS03). Corresponding author: CHI Yugang, E-mail: chiyugang@163.com; LI Li, E-mail: lilidaping@yahoo.cn

宫腔粘连(intrauterine adhesions,IUA)是引起不孕的主要原因。宫腔镜宫腔粘连电切术(transcervical resection of adhesions,TCRA)是目前治疗宫腔粘连的金标准,但术后再粘率高达62.5%[1],妊娠率仅22.5%~33.3%[2],由于宫腔粘连的病因和发病机制尚不明确,因此长期以来临床治疗以"手术治疗"为主,通过手术恢复宫腔形态,术后放置宫内节育器、球囊、羊膜移植或者透明质酸等辅助手段,降低粘连复发率,但重度宫腔粘连(severe intrauterine adhesions,sIUA)临床治疗效果仍不理想。新的治疗策略和治疗手段的发展有赖于对该病病因和发病机制的了解,但宫腔粘连的确切发病机制尚不清楚。

转化生长因子β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)/Smad4信号通路参与宫腔粘连的发病过程,核转录共抑制因子(ski-related novel protein N,SnoN)是TGF-β1/Smad信号通路的核转录共抑制因子及负性调节因子[3],但其在子宫内膜纤维化疾病——宫腔粘连领域的研究,目前国内外文献少见报道。本实验拟通过检测正常和重度宫腔粘连宫内膜组织中SnoN、TGF-β1、Smad4的表达情况,初步探讨SnoN、TGF-β1、Smad4蛋白之间的关系,及其与宫腔粘连疾病的关系。

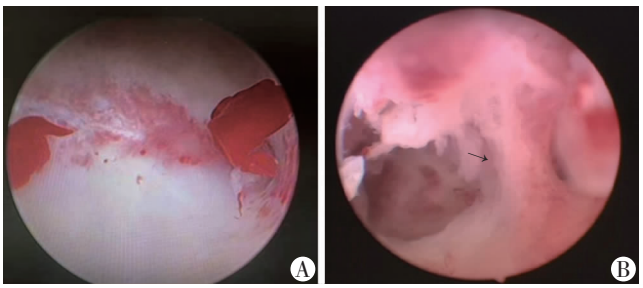
1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取2019年1月至2020年10月在重庆市妇幼保健院和陆军军医大学(第三军医大学)大坪医院妇科门诊宫腔镜检查诊断为重度宫腔粘连的患者20例。入选标准:根据1988年美国生育协会(American Fertility Society, AFS)宫腔镜宫腔粘连评分标准[1],宫腔镜确诊为重度宫腔粘连(AFS评分9~12分)的初治者;年龄18~40岁,参与研究者近6个月内未使用过性激素类药物;手术实施为月经干净第3~7天。排除标准:既往有宫腔粘连分粘手术病史;合并心、肝、肾、脑、肺等重要脏器或血液系统疾病;乳腺肿瘤、乳腺增生等乳腺疾病;不明原因的阴道出血;有血栓性疾病史、家族史或血栓形成高危因素者。选取同期宫腔无病变的子宫纵隔妇女20例作为对照组。所有患者签署知情同意书。本研究经重庆市妇幼保健院伦理委员会批准[2021伦审(科)006号]。

1.2 标本收集及处理

所有研究对象在月经干净后3~7 d内在静脉麻醉下行宫腔镜手术,确诊为重度宫腔粘连者,先用宫腔镜微型钳钳取粘连组织内膜后,再行宫腔粘连分离术,恢复宫腔形态(对照组采集宫腔内正常子宫内膜组织),见图1。以上获取的标本经用PBS漂洗去残留血液、黏液后,置于无菌纱布上沾干,部分标本置入液氮冻存,部分以10%福尔马林固定。



A:对照组(子宫纵隔患者的一侧宫腔形态); B: sIUA组
↑:示粘连带

图1 宫腔镜观察对照组与sIUA组子宫内膜组织

1.3 仪器及试剂

鼠抗人单克隆SnoN抗体购自美国Thermo Fisher公司,兔抗人多克隆TGF-β1抗体购自北京博奥森公司;兔抗人多克隆Smad4抗体购自美国Cell Signaling公司,宫腔镜及光学显微镜BX40购自日本奥林巴斯公司;CMIAS系列多功能真彩病理图像分析系统购自北京麦克奥迪图像技术有限公司;TRIzol®试剂及生物系统7300plus PCR仪器购自美国Thermo Fisher公司;分光光度计购自美国Hercules公司;ReverTra Ace®试剂盒及PCR Master Mix试剂盒购自中国上海丰田生物科技公司;PCR引物由上海基因科技公司设计;PBS、TBS、封闭蛋白干粉均购自博士德公司;辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG均购自北京中杉金桥生物公司;鼠兔通用型免疫组化试剂盒(Envision法,鼠/兔)购自丹麦DAKO公司。

1.4 方法

1.4.1 免疫组化检测 部分组织标本经石蜡包埋,4 μm连续切片,用苏木精-伊红(HE)染色观察细胞学变化,用Envision免疫组化二步法检测SnoN、TGF-β1、Smad4蛋白(稀释比均为1∶100)表达情况。严格按照

试剂盒说明书进行操作,阳性对照切片由试剂公司提供,染色结果阳性。阴性对照用 PBS 缓冲液代替一抗,染色结果阴性。光镜下观察到组织中出现棕黄色颗粒为阳性。CMIAS 2000 型多功能真彩病理图像分析系统计算平均光密度(averageoptical density,AOD)和积分光密度(integral opticaldensity,IOD)。并使用以下公式计算:AOD=IOD/面积。

1.4.2 Western blot 检测 按常规方法从宫内膜组织中提取蛋白,SDS-PAGE 步骤按常规操作,电泳(100 mV,1.5 h)、封闭(5%的脱脂牛奶,1 h)。分别应用不同的抗体(SnoN 稀释比 1∶1 000;TGF-β1 稀释比 1∶100;Smad4 稀释比 1∶1 000)孵育,然后再与过氧化物酶标记的二抗山羊抗兔 IgG-HRP(稀释比 1∶1 000)孵育,应用化学增强发光方法显示条带,使用凝胶成像分析系统进行扫膜,并分析出实验结果,计算蛋白的相对表达量。

1.4.3 RT-qPCR 检测 使用 TRIzol® 试剂从子宫内膜组织中提取总 RNA。用琼脂糖凝胶电泳评估 RNA 的质量和数量,并用分光光度计确定光密度 $D(260)/D(280)$ 比值。所有 RNA 制剂的 $D(260)/D(280)$ 比值为 1.83~2.03。使用 ReverTra Ace® 试剂盒合成该 cDNA。然后,使用实时 PCR Master Mix 试剂盒和应用生物系统 7300plus PCR 仪器,通过 SYBR-Green 反应扩增 mRNA。采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 方法计算相对基因表达量。设计并合成 PCR 引物(表 1)。

表 1 逆转录定量聚合酶链反应引物序列

基因	序列(5′→3′)	产物长度/bp
TGF-β1	上游 CCGCGTGCTAATGGTGGAAAC 下游 GCCGGTTGCTGAGGTATCGC	230
Smad4	上游 GGGGCAGCCATAGTGAAGGAC 下游 CGGCATAGGCGGGTGGTG	197
SnoN	上游 TGCCCCAAATGTGTCACTTACTTC 下游 GCGGAGATGAAGCGGCAGC	320
β-actin	上游 ACCCCGTGCTGCTGACCGAG 下游 TCCCGGCCAGCCAGGTCCA	250

1.5 统计学分析

采用 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;序数变量以均数(范围)表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Spearman 相关性检验,检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 重度宫腔粘连和正常对照患者临床参数比较

两组患者的年龄、体质量指数比较差异无统计学意义,但两组患者的妊娠次数、分娩次数、妊娠相关的宫腔手术次数、术前子宫内膜厚度、AFS 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。再次证明妊娠次数及妊娠相关的宫腔手术次数是宫腔粘连发病的主要因素。

表 2 两组研究对象一般临床参数的比较

临床参数	对照组($n=20$)	sIUA 组($n=20$)	P 值
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	30.40±4.95	32.25±2.65	>0.05[a]
体质量指数($\bar{x}\pm s$)/kg·m^{-2}	22.90 ±2.36	22.57±3.14	>0.05[a]
妊娠次数[例(%)]			<0.05[b]
0	9(45.0)	3(15.0)	
1	4(20.0)	3(15.0)	
2	4(20.0)	6(30.0)	
≥3	3(15.5)	8(40.0)	
分娩次数[例(%)]			<0.05[b]
0	15(75.5)	10(50.5)	
1	5(25.0)	7(35.0)	
≥2	0(0.0)	3(7.5)	
与妊娠有关的宫腔手术[例(%)]			<0.05[b]
0	9(45.0)	0(0.0)	
1	6(30.0)	4(20.0)	
2	3(15.0)	6(30.0)	
≥3	2(10.0)	10(50.0)	
子宫内膜厚度[均数(范围)]/mm	0.50(0.40~0.60)	0.39(0.29~0.49)	<0.01[c]
AFS 评分[均数(范围)]	0	10.0(9.0~12.0)	-

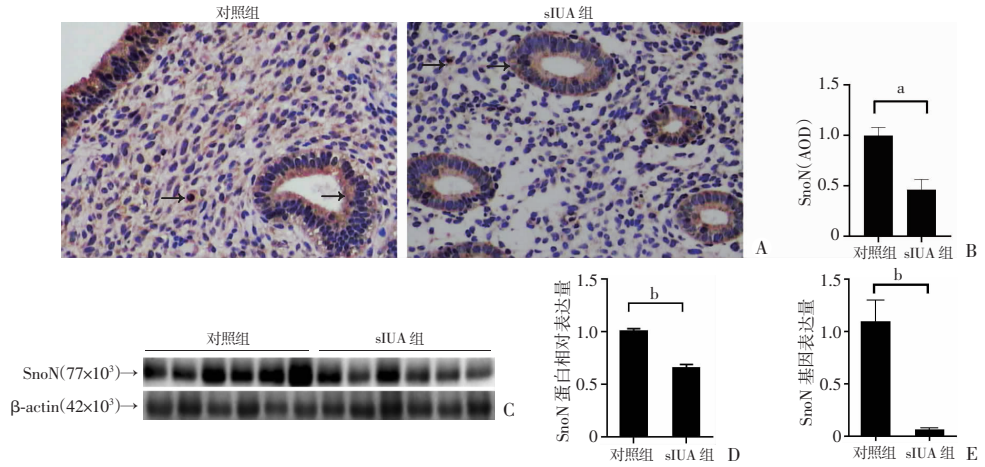
a:t 检验;b:χ^2 检验;c:Mann-Whitney U 检验

2.2 SnoN 在宫内膜组织中的定位和表达

SnoN 蛋白在对照组和 sIUA 组中均有阳性表达(棕黄色颗粒为阳性表达),主要表达在子宫内膜腺上皮细胞,两者在各组中的表达定位情况见图 2A。免疫组化分析结果显示,sIUA 组 SnoN 蛋白表达较对照组显著下降($P<0.05$,图 2B)。Western blot 和 RT-qPCR 分析结果均显示:sIUA 组 SnoN 表达较对照组亦显著下降($P<0.01$,图 2C~E)。重度宫腔粘连子宫内膜组织中 SnoN 表达下调,提示 SnoN 可能参与宫腔粘连发病。

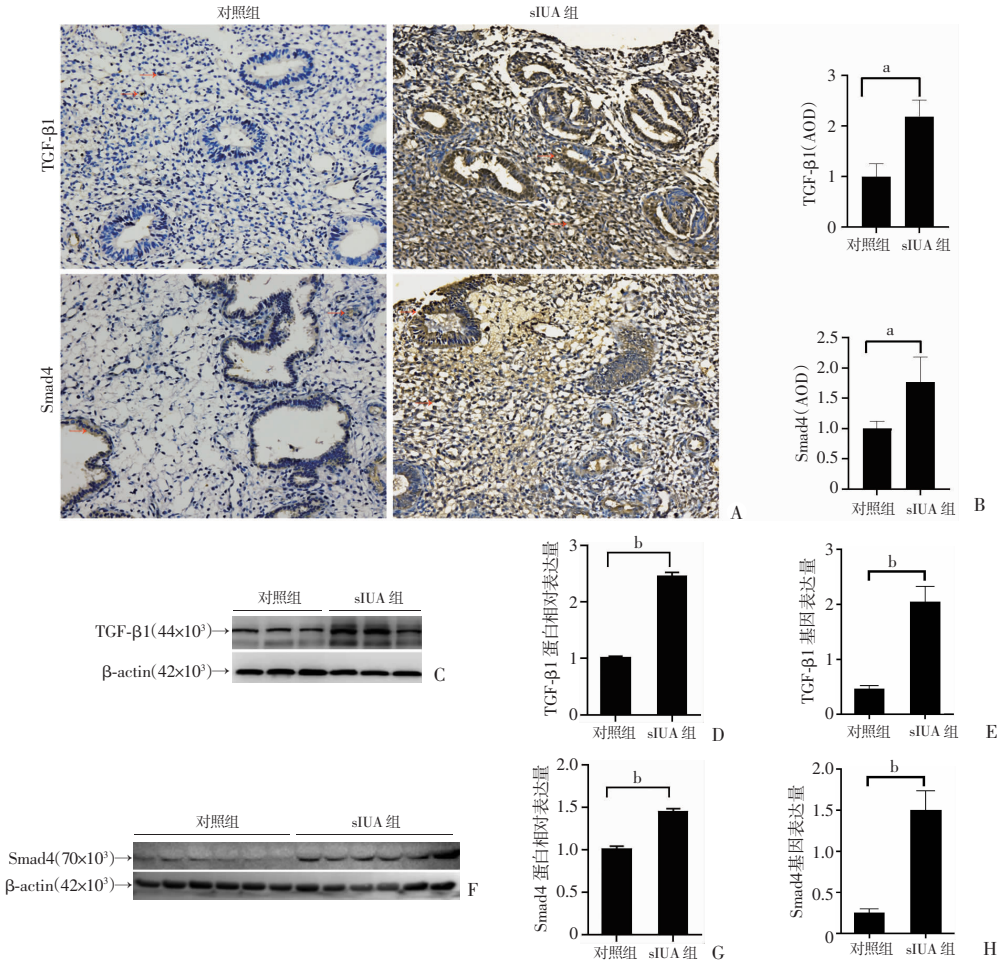
2.3 TGF-β1、Smad4 在宫内膜组织中的定位和表达

TGF-β1、Smad4 蛋白在对照组和 sIUA 组中均有阳性表达(棕黄色颗粒为阳性表达),主要在子宫内膜腺上皮细胞和间质细胞的细胞质中表达(图 3A)。免疫组化检测显示,sIUA 组 TGF-β1、Smad4 表达明显增加($P<0.05$,图 3B)。Western blot 和 RT-qPCR 分析结果均显示:sIUA 组 TGF-β1、Smad4 蛋白表达明显增加($P<0.01$,图 3C~H)。TGF-β1 是宫腔粘连发病的主要促纤维化因子,而 Smad4 是 TGF-β1 信号通路的下游分子,提示宫腔粘连发病与 TGF-β1/Smad4 信号通路有关。



A:免疫组化检测 SnoN 在子宫内膜的表达(×200) ↑:示阳性表达;B:sIUA 组中 SnoN 蛋白的表达水平较对照组降低(AOD);C、D:Western blot 检测 SnoN 蛋白在子宫内膜中的表达及半定量分析;E:RT-qPCR 检测 SnoN 基因在子宫内膜的表达 a:$P<0.05$,b:$P<0.01$

图 2 SnoN 在对照组及 sIUA 组患者子宫内膜的定位和表达

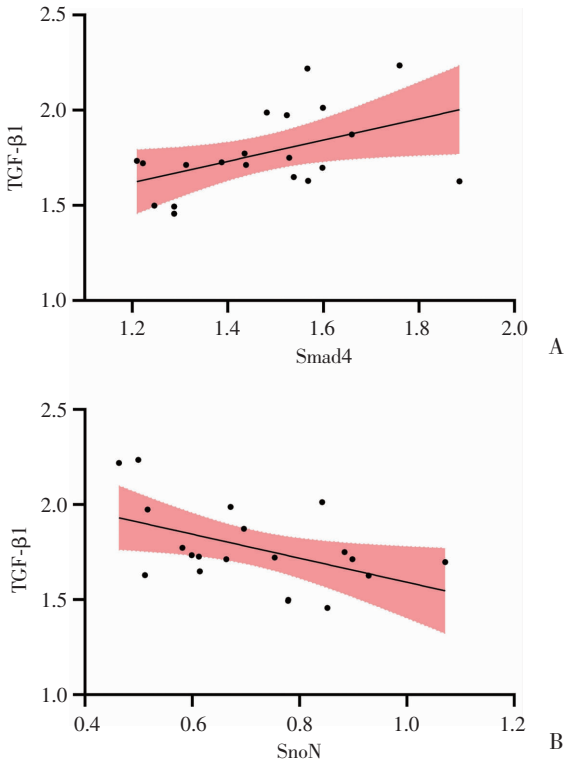


A:免疫组化检测 TGF-β1、Smad4 在子宫内膜的表达(×200) ↑:示阳性表达;B:各组 TGF-β1、Smad4 蛋白的表达;C、D、F、G:Western blot 检测 TGF-β1、Smad4 在子宫内膜的表达及半定量分析;E、H:RT-qPCR 检测 TGF-β1、Smad4 在子宫内膜的表达 a:$P<0.05$,b:$P<0.01$

图 3 TGF-β1、Smad4 在对照组及 sIUA 组患者子宫内膜的定位和表达

2.4 SnoN、TGF-β1、Smad4 蛋白表达的相关性

应用 Spearman 相关性分析对照组和 sIUA 组中 SnoN、TGF-β1、Smad4 表达的相关性,结果显示:在 sIUA 组患者宫内膜组织中,TGF-β1 与 Smad4 的蛋白表达水平呈正相关($r=0.468\ 9$, $P<0.05$),TGF-β1 与 SnoN 的蛋白水平呈负相关($r=-0.483\ 5$, $P<0.05$,图 4),而 SnoN、TGF-β1、Smad4 的基因表达水平无相关关系。在对照组患者宫内膜组织中 SnoN、TGF-β1、Smad4 的基因及蛋白表达水平差异均无统计学意义。



A:TGF-β1 与 Smad4 的相关性;B:TGF-β1 与 SnoN 的相关性

图 4 TGF-β1 与 SnoN、Smad4 蛋白表达的相关性分析

3 讨论

宫腔粘连是指创伤、感染、炎症等因素致子宫内膜损伤,引起纤维化增生过度,导致宫壁相互粘连的一种纤维化性疾病,严重影响女性生殖生理健康,我国的发病率高达 25%~30%[4-5]。宫腔粘连的发病原因主要为人工流产、清宫术等宫腔操作手术。本研究也证明,宫腔粘连的发病与孕产次数、妊娠相关的刮宫术密切相关。近年来,随着我国二胎政策的开放,因不良妊娠行宫腔手术的患者明显增多,使宫腔粘连的发病率呈上升趋势。研究表明宫腔粘连的发生可能与细胞因子、雌激素、微小 RNA 等作用有关,但其发病机制目前仍不明确[5]。

TGF-β1 被认为是最有效的促纤维化途径之一,Smad(1~10)是 TGF-β1 信号下游信号分子,TGF-β1/Smad 信号传导通路中,TGF-β 与 TGF-β 受体Ⅰ、Ⅱ结合形成聚体复合物,激活 Smad2/3,磷酸化后的 Smad2/3 蛋白与 Smad4 结合转移至细胞核参与调节靶基因[6-7]。TGF-β1/Smad 信号通路是调控纤维化疾病的主要经典信号通路之一,通过诱导细胞分化、迁移、侵袭或增生性改变参与心、肾、肺、肝等纤维化疾病的发病,TGF-β1、Smad 在心肌梗死、肾、肺、肝硬化组织中的表达明显上调[8]。近年来,研究表明 TGF-β1/Smad 信号通路参与子宫内膜纤维化过程[9],TGF-β1、Smad4 在重度宫腔粘连宫内膜组织表达高于正常宫内膜[10-11]。

SnoN 蛋白是原癌蛋白 Ski 家族成员之一,SnoN 是 TGF-β1/Smad 通路的核转录共抑制因子及负性调节因子,通过与 Smad 蛋白复合体相互作用调节 TGF-β1 靶基因的转录[3]。研究表明[12-16]:SnoN 可负向调控 TGF-β1/Smad 参与器官组织纤维化过程,SnoN 过表达的模型可抑制组织细胞纤维化,而 SnoN 表达减少有促进组织纤维化功能,在肺纤维化中,核转录共抑制因子 SnoN 可特异地与 TGF-β1/Smad 通路中的 Smad2、Smad3 以及 Smad4 C 端 MAD 同源结构域结合,形成复合物,从而阻止 Smad 与 TGF-β1 反应启动子结合,发挥负性调控作用,阻止肺纤维化的发生、发展。LIU 等[17]发现上调 SnoN 可抑制 TGF-β1/Smad 信号通路,抑制高糖诱导的肾小管纤维化过程,SnoN 上调负向调控 TGF-β1/Smad 信号通路,可逆转肾脏组织的 EMT 过程,减轻纤维化,但其在子宫内膜纤维化研究方面国内外文献少见报道。本研究结果提示:SnoN 蛋白及基因表达水平在正常宫内膜组织中较高,而在重度宫腔粘连组织中明显下调,SnoN 与 TGF-β1 的蛋白表达水平呈负相关,而 TGF-β1 与 Smad4 的蛋白表达水平呈正相关。提示:SnoN 可能通过参与调控 TGF-β1 信号通路参与宫腔粘连的发病过程。

本研究不足之处在于仅探讨 SnoN、TGF-β1、Smad4 的表达及关系,缺乏细胞及动物实验干预深入机制的研究。今后可进一步利用基因敲除和过表达等手段研究宫腔粘连中 SnoN 表达的变化,明确 SnoN、TGF-β1、Smad4 之间的相互作用,以及对宫腔粘连发病的影响。此外,这项研究为小样本实验,且子宫内膜组织量较少,尤其是重度宫腔粘连宫内膜组织,RT-qPCR 结果差异较大,故还需要大样本的实验进一步验证。

综上,SnoN 可能通过参与调控 TGF-β1 信号通路参与宫腔粘连的发病过程,SnoN 表达下调可能是宫腔

粘连发病的关键。然而,SnoN 与宫腔粘连发病的具体分子机制还需要实验进一步研究,对这些机制的深入理解有助于阐明宫腔粘连的发病机制,为宫腔粘连的治疗提供新思路。

参考文献:

[1] The American Fertility Society. Classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions[J]. Fertil Steril, 1988, 49(6): 944-955. DOI:10.1016/s0015-0282(16)59942-7.

[2] ZHANG L, XU W H, FU X H, *et al*. Therapeutic role of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for infertile women under in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) treatment: a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(5): 861-871. DOI:10.1007/s00404-018-4892-4.

[3] PAN D, ZHU Q, LUO K. SnoN functions as a tumour suppressor by inducing premature senescence[J]. EMBO J, 2009, 28(22): 3500-3513. DOI:10.1038/emboj.2009.250.

[4] 罗丽兰. 不孕与不育[M]. 北京:人民卫生出版社, 2009: 262-263.
LUO L L. Infertility and infertility[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009:262-263.

[5] 陈坤菊, 史小荣, 代晓琴. 宫腔粘连的预防方法研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(5): 576-580. DOI:10.3969/j.issn.1674-1870.2017.05.022.
CHEN K J, SHI X R, DAI X Q. Research progress in the prevention method of intrauterine adhesion[J]. J Int Obstet Gynecol, 2017, 44(5): 576-580. DOI:10.3969/j.issn.1674-1870.2017.05.022.

[6] HILL C S. Transcriptional control by the SMADs[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(10): a022079. DOI:10.1101/cshperspect.a022079.

[7] WALLDÉN K, NYMAN T, HÄLLBERG B M. SnoN stabilizes the SMAD3/SMAD4 protein complex[J]. Sci Rep, 2017, 7: 46370. DOI:10.1038/srep46370.

[8] WALTON K L, JOHNSON K E, HARRISON C A. Targeting TGF-β mediated SMAD signaling for the prevention of fibrosis[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 461. DOI:10.3389/fphar.2017.00461.

[9] LI J X, CEN B H, CHEN S P, *et al*. MicroRNA-29b inhibits TGF-β1-induced fibrosis *via* regulation of the TGF-β1/Smad pathway in primary human endometrial stromal cells[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(5): 4229-4237. DOI:10.3892/mmr.2016.5062.

[10] 李灿宇, 党秋红, 刘欢欢, 等. TGF-β1 和 smad4 在中重度宫腔粘连组织中的表达及临床意义[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(4): 347-349. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2018.04.016.
LI C Y, DANG Q H, LIU H H, *et al*. Expressions of TGF-β1, Smad4 in endometrium of patients with moderate and severe uterine adhesion[J]. Chin J Clin Obstet Gynecol, 2018, 19(4): 347-349. DOI:10.13390/j.issn.1672-1861.2018.04.016.

[11] 付青, 卢秀琴, 王延明, 等. 宫腔粘连分子机制的研究进展[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(9): 1079-1081. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2019.09.015.
FU Q, LU X Q, WANG Y M, *et al*. Research progress on molecular mechanism of uterine adhesion[J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2019, 35(9): 1079-1081. DOI:10.13315/j.cnki.cjcep.2019.09.015.

[12] LIU L R, SHI M J, WANG Y Y, *et al*. SnoN upregulation ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy[J]. PLoS ONE, 2017, 12(3): e0174471. DOI:10.1371/journal.pone.0174471.

[13] ZEGLINSKI M R, HNATOWICH M, JASSAL D S, *et al*. SnoN as a novel negative regulator of TGF-β/Smad signaling: a target for tailoring organ fibrosis[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(2): H75-H82. DOI:10.1152/ajpheart.00453.2014.

[14] TECALCO-CRUZ A C, RÍOS-LÓPEZ D G, VÁZQUEZ-VICTORIO G, *et al*. Transcriptional cofactors Ski and SnoN are major regulators of the TGF-β/Smad signaling pathway in health and disease[J]. Signal Transduct Target Ther, 2018, 3: 15. DOI:10.1038/s41392-018-0015-8.

[15] AI K, ZHU X, KANG Y, *et al*. miR-130a-3p inhibition protects against renal fibrosis *in vitro via* the TGF-β1/Smad pathway by targeting SnoN[J]. Exp Mol Pathol, 2020, 112: 104358. DOI:10.1016/j.yexmp.2019.104358.

[16] 张秀莉, 李万成. SnoN 在肺纤维化 TGF-β1/smad 通路中的作用[J]. 生命的化学, 2018, 38(2): 236-240. DOI:10.13488/j.smhx.20180209.
ZHANG X L, LI W C. The effect of SnoN in pulmonary fibrosis TGF-β1/Smad pathway[J]. Chem Life, 2018, 38(2): 236-240. DOI:10.13488/j.smhx.20180209.

[17] LIU L, WANG Y, YAN R, *et al*. Oxymatrine inhibits renal tubular EMT induced by high glucose *via* upregulation of SnoN and inhibition of TGF-β1/smad signaling pathway[J]. PLoS ONE, 2016, 11(3): e0151986. DOI:10.1371/journal.pone.0151986.

(**收稿**:2021-03-18;**修回**:2021-06-04)

(编辑 王 红)