

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.02.01

❖ 论著 ❖

# 诱导型 NOS 抑制可缓解烟草烟雾导致的大鼠肺气肿及肺动脉高压

许竞, 贾琦, 陈雁, 闫玉琴, 贾燕, 徐慧, 赵琳娜  
(北京市隆福医院呼吸内科, 北京 100010)

**【摘要】目的:** 探究诱导型一氧化氮合酶(iNOS)抑制剂在缓解烟草烟雾导致的小鼠肺气肿及肺动脉高压中的效果。**方法:** 选择 60 只健康 SD 大鼠, 将其随机分为对照组、损伤组和干预组, 每组各 20 只, 其中对照组大鼠常规饲养, 损伤组大鼠建立烟草烟雾损伤模型, 干预组大鼠在建立模型后为其注射 iNOS 抑制剂, 采集三组大鼠肺组织, 观察其外形差异, 对比三组大鼠肺组织匀浆中一氧化氮(NO)、iNOS、平均肺动脉压(mPAP)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平, 并采用免疫组化方法对比三组大鼠 BAX 及 Bcl-2 表达。**结果:** 大体观察显示, 损伤组及干预组大鼠肺组织充血肿胀, 呈现暗红色, 干预组情况优于损伤组。对比显示, 损伤组大鼠肺组织匀浆中 mPAP、NO 及 iNOS 水平明显高于干预组 ( $P < 0.05$ ), 干预组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 损伤组大鼠肺组织匀浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 MMP-9 水平明显高于干预组 ( $P < 0.05$ ), 干预组明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 损伤组大鼠 BAX 表达高于干预组, 干预组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); Bcl-2 表达损伤组低于干预组, 干预组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 烟草烟雾诱导能够使大鼠肺组织 NO 及 iNOS 水平上升, 应用 iNOS 抑制剂能够显著缓解烟草烟雾诱导的大鼠肺气肿及肺动脉高压症状, 降低其炎症因子水平, 其可能与上调凋亡蛋白 Bcl-2 表达、下调 Bax 蛋白表达有关。

**【关键词】** 一氧化氮合酶; 烟草烟雾; 大鼠; 肺气肿; 肺动脉高压

**【中图分类号】** R641 **【文献标志码】** A

## Induction NOS inhibition can alleviate rats emphysema and pulmonary hypertension caused by tobacco smoke

XU Jing, JIA Qi, CHEN Yan, YAN Yu-qin, JIA Yan, XU Hui, ZHAO Lin-na  
(Department of Respiratory Medicine, Beijing Longfu Hospital, Beijing 100010, China)

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitors in alleviating tobacco smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in rats. **Methods:** 60 healthy SD rats were randomly divided into three groups, the control group, the injury group and the intervention group, 20 cases in each group. The control group was routinely reared, and the rats in the injury group were established with tobacco smoke injury model. The rats in the intervention group were injected with iNOS inhibitor after the model was established. Rat lung tissue was observed for its shape difference. Nitric oxide (NO) levels, iNOS levels, mean pulmonary artery pressure (mPAP), tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) levels, interleukin-6 (IL-6) levels, and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) levels were compared in the lung tissue homogenates of the three groups. The immunohistochemical methods were used to compare BAX and Bcl-2 expression in three groups of mice. **Results:** Gross observation showed that the lung tissue of the rats was swollen and dark red in injury group and intervention group, and the intervention group was better than the injury group. The comparison showed that the levels of mPAP, NO and iNOS in the lung tissue homogenate of the injured group were significantly higher than those in the intervention group ( $P < 0.05$ ). The intervention group was significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The comparison showed that the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and MMP-9 in the lung tissue homogenate of the injured group were significantly higher than those in the intervention group ( $P < 0.05$ ). The intervention group was significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The BAX expression in the injured group was higher than that in the intervention group, the intervention group was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and the Bcl-2 expression injury group was lower than the intervention group, and the intervention group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Tobacco smoke induction can increase the levels of NO and iNOS in lung

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81473657)

作者简介: 许竞(1978-), 女, 主治医师。E-mail: ai\_hang@126.com

通讯作者: 赵琳娜。E-mail: wangwasng@sohu.com

tissue of rats. The application of iNOS inhibitor can significantly alleviate the symptoms of pulmonary emphysema and pulmonary hypertension induced by tobacco smoke, and reduce the level of inflammatory factors, which may be related to the up-regulation of apoptosis protein Bcl-2 expression and the down-regulation of Bax protein expression.

**[Key words]** iNOS; Tobacco smoke; Rats; Emphysema; Pulmonary hypertension

主动或被动吸烟是诱发肺癌的重要原因之一,烟草烟雾中含有大量的氧化剂和自由基,吸入后会对支气管和肺泡壁细胞产生损伤,诱发肺气肿和肺动脉高压症的发生,增加肺泡细胞突变几率<sup>[1-5]</sup>。NO 是一种广泛存在于人体器官中的气体自由基,在机体内呈不稳定态,脂溶性高,能够被血红蛋白、氧自由基等灭活,NO 在免疫调节、神经传递、血压调控等生理进程中均具有重要作用<sup>[6-7]</sup>。一氧化碳合酶(NOS)是 NO 合成过程中的关键酶,也是临床上用于研究 NO 的中介物,iNOS 是 NOS 的一种,主要分布于巨噬细胞、中性粒细胞、肿瘤细胞等各类细胞中。正常情况下 iNOS 表达量极少,但缺血缺氧或损伤刺激会诱导 iNOS 的合成分泌,使 NO 表达增加而致各类炎症因子释放量升高,进而对机体产生干预<sup>[8-9]</sup>。近年来有研究指出,iNOS 在烟雾诱导的肺损伤进程中起到重要作用,就 iNOS 的研究对肺癌患者的治疗及转归具有重要意义。本研究拟通过观察烟草烟雾对大鼠肺组织 NO、iNOS 水平的影响及 iNOS 抑制剂对烟草烟雾诱导的大鼠肺气肿及肺动脉高压症状的缓解作用,以分析 iNOS 抑制烟草烟雾对肺损伤的机制,为改善吸烟者肺功能提供理论基础。

## 1 材料及方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 60 只健康 SD 大鼠随机分为对照组、损伤组和干预组,每组各 20 只,雌雄各半;三组大鼠体重分别为(200.16 ± 2.16)g、(200.63 ± 1.98)g、(198.63 ± 3.65)g。一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。三组大鼠均分别饲养,给予充足的光照、食物和水。

1.1.2 主要仪器、药品及试剂 XS105DU/xs105 电子天平(瑞士 METTLER TOLEDO 有限公司),TD5B 型台式离心机(华城润华医疗器械有限公司),nanodrop 微量分光光度计(美林恒通医疗器械有限公司),SHKTYQ 电热恒温干燥箱(河北坤天医疗器械有限公司),视频体视显微镜 XTL-5500D(上海蔡康光学仪器厂),DW-86L400 - 80 °C 冰箱(浙江捷盛低温设备有限公司),外科手术器械(上海手术器械厂)。戊巴比妥钠(上海上药新亚药业有限公司,规格 0.25 g/支)一支溶于 100 mL 生理盐水中,置于阴凉避光处备用;100 mL 浓度为 40% 的甲醛溶液置于 900 mL 蒸馏水中制备 4% 中性甲醛溶液。NO 含量测定试剂盒、iNOS 含量测定试剂盒、蛋白定量测定

试剂盒(上海岚派生物科技有限公司);Bax 抗体、Bcl-2 抗体(美国 Santa-Cruz 公司)。

### 1.2 方法

1.2.1 动物模型制备 将损伤组和干预组大鼠置于吸烟箱中,暴露于 5 支香烟烟雾条件下,每日 4 次,每次间隔 30 min,5 d/周,共 5 周。注意将室温控制于 27 °C 左右,避免大鼠因热力出现机体损伤,同时合理控制吸烟箱中的 CO 浓度,避免大鼠窒息死亡<sup>[10]</sup>。

1.2.2 干预治疗 造模 5 周后,对照组和损伤组大鼠腹腔注射 0.9% 生理盐水 5 mL,1 次/d,连续 3 d;干预组大鼠腹腔注射 iNOS 抑制剂溶液(北京华夏远洋科技有限公司,规格 100 mg),200 μmol/次,1 次/d,连续 3 d。干预治疗结束后大鼠继续常规喂养 1 周。

1.2.3 观察指标 (1)标本采集:大鼠注射戊巴比妥钠溶液实施麻醉后取颈正中切口,经外静脉插管至肺动脉,采用动物多导生理记录仪(上海玉研科学仪器有限公司)检测其 mPAP,暴露胸腔,取出肺脏置于滤纸上,肉眼观察肺脏大体情况,并于右肺上叶内注射 4% 甲醛溶液,固定后制作病理切片,右肺下叶制作匀浆后置入 -80 °C 冰箱备用。(2)肺组织大体情况:肉眼观察三组大鼠取出的肺脏组织外观,判断是否存在充血、糜烂、红肿等改变。(3)大鼠肺组织匀浆中 NO 及 iNOS 水平检测:采用硝酸还原法检测 NO 及 iNOS 水平,操作严格按试剂盒说明书进行,每个指标检测 3 次,取平均值。(4)分别使用试剂盒检测大鼠肺组织匀浆中 TNF-α、IL-6、MMP-9 水平检测。(5)大鼠肺组织中 Bax 及 Bcl-2 表达检测:采用免疫组化法对大鼠肺组织匀浆中的 Bax 及 Bcl-2 表达,操作按试剂盒说明书进行,具体方式如下:首先组织石蜡切片使用 PBS 清洗,而后过氧化氢去离子水室温孵育,加入稀释的抗体并使用 DAB 进行显色处理,最后于显微镜下观察,Bcl-2、Bax 均为细胞胞浆呈棕黄色着色,使用 40 × 10 倍的光镜,将组织切片随机取 5 个视野,计数 100 个细胞中阳性细胞的个数,以 5 个视野中阳性细胞数均值作为该组织的 Bcl-2 表达个数。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件数据进行分析处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,行  $t$  检验;计数资料以率(%)的形式表示,行  $\chi^2$  检验,多组件比较采用 SNK 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组大鼠肺组织大体及肺组织切片病理学改变情况

经观测发现,对照组大鼠肺组织呈现健康粉红色,细小动脉壁未增厚,肺壁光滑,肺间质充血、扩张现象,肺泡组织正常;损伤组大鼠气管、支气管中含有泡沫样分泌物,粘膜充血严重,部分肺间质充血呈暗红色,毛细血管扩张,部分肺泡结构破坏,肺泡壁出现不同程度的变薄和断裂,肺小动脉管壁增厚;干预组大鼠相比损伤组肺组织损伤明显减轻,但仍存在部分脱落的肺泡上皮细胞和破坏的肺泡壁,但充血、渗出情况有明显缓解。见图 1。

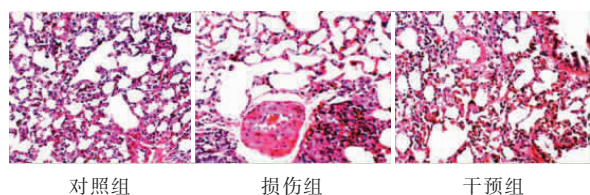


图 1 三组大鼠肺组织切片病理学改变情况

### 2.2 三组大鼠 mPAP 及肺组织匀浆中 NO 及 iNOS 水平比较

经检测对比发现,干预组及损伤组大鼠 mPAP 高于对照组,且损伤组高于干预组,差异比较均有统计学意义( $P < 0.05$ );干预组及损伤组肺组织匀浆中 NO 及 iNOS 水平高于对照组,且损伤组高于干预组,差异比较均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 三组大鼠肺 mPAP 及组织匀浆中 NO 及 iNOS 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	mPAP(mmHg)	NO( $\mu\text{mol/L}$ )	iNOS(U/mgprot)
对照组( $n=20$ )	13.62 $\pm$ 1.21	0.62 $\pm$ 0.15	0.51 $\pm$ 0.13
干预组( $n=20$ )	16.53 $\pm$ 1.55*	1.16 $\pm$ 0.21*	0.91 $\pm$ 0.15*
损伤组( $n=20$ )	22.62 $\pm$ 1.51*#	1.53 $\pm$ 0.21*#	1.21 $\pm$ 0.31#

\* $P < 0.05$ ,与对照组相比;# $P < 0.05$ ,与干预组相比。

### 2.3 三组大鼠肺组织匀浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MMP-9 水平比较

经检测对比发现,干预组及损伤组大鼠肺组织匀浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 MMP-9 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),且损伤组明显高于干预组,差异比较均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 三组大鼠肺组织匀浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MMP-9 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	IL-6( $\mu\text{mol/L}$ )	MMP-9(ng/L)
对照组( $n=20$ )	3.26 $\pm$ 0.21	2.01 $\pm$ 0.62	1.63 $\pm$ 0.62
干预组( $n=20$ )	10.59 $\pm$ 2.15*	5.13 $\pm$ 1.01*	4.19 $\pm$ 0.61*
损伤组( $n=20$ )	16.98 $\pm$ 2.35*#	8.62 $\pm$ 0.98*#	8.13 $\pm$ 0.21*#

\* $P < 0.05$ ,与对照组相比;# $P < 0.05$ ,与干预组相比。

### 2.4 三组大鼠肺组织匀浆中 Bax 及 Bcl-2 表达比较

经检测对比发现,干预组及损伤组大鼠 BAX 表达高于对照组,且损伤组高于干预组,差异比较均有统计学意义( $P < 0.05$ );干预组及损伤组大鼠 Bcl-2 表达低于对照组,且损伤组低于干预组,差异比较均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 三组大鼠肺组织匀浆中 Bax 及 Bcl-2 表达比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Bax 表达	Bcl-2 表达
对照组( $n=20$ )	10.23 $\pm$ 1.65	26.32 $\pm$ 1.62
干预组( $n=20$ )	16.52 $\pm$ 1.51*	20.13 $\pm$ 1.65*
损伤组( $n=20$ )	22.06 $\pm$ 1.21*#	16.32 $\pm$ 2.01*#

\* $P < 0.05$ ,与对照组相比;# $P < 0.05$ ,与干预组相比。

## 3 讨论

随着我国居民生活水平的提高和工作压力的增加,吸烟成为居民缓解压力的常用方式之一,烟草危害也是世界最严重的公共卫生问题之一。数据显示,我国居民吸烟率高达 27.7%,吸烟人数达 3.16 亿<sup>[11]</sup>。临床实践指出,吸烟是慢性阻塞性肺病和肺癌的独立危险因素,烟草烟雾中含有的高浓度氧化剂和自由基进入人体后会对支气管上皮和肺泡壁造成损伤,导致其出现过氧化、炎性浸润等病变,从而诱发气道和肺实质的急慢性损伤<sup>[12-14]</sup>。秦艳艳等<sup>[11]</sup>通过分组动物实验发现,烟雾暴露会增加大鼠支气管上皮细胞及肺血管内皮细胞中过氧化物表达,同时使大鼠肺动脉压力升高,分析认为烟雾暴露会使大鼠气道黏膜上皮细胞出现脱落坏死,造成气道壁炎性浸润,使大鼠发生肺泡腔扩大、肺泡间隔断裂等病理改变,同时还会使大鼠右心室收缩压升高,诱发肺动脉高压的出现。宋好<sup>[15]</sup>研究也指出,长期烟雾暴露会导致肺血管出现重塑,分析其原因与烟雾暴露导致的气道炎症有关,该学者的进一步研究指出,PPAR- $\gamma$  低表达可能参与了肺血管重塑过程,诱发了肺动脉高压症的出现。

近些年有较多研究指出,NO 与烟雾诱导肺损伤机制存在密切相关性,NO 是一种普遍存在于机体中的气体自由基,是一种参与过重生理病理过程的信号分子,在巨噬细胞、肝细胞、肌细胞等中均有表达,低水平的 NO 有助于维持免疫功能、血流量、神经传递和内环境稳定,而过表达的 NO 则与疼痛、神经疾病、免疫紊乱、恶性肿瘤等病变相关。NOS 是一类能够催化 NO 合成的关键酶,其水平与机体内 NO 水平呈正相关性,iNOS 属于 NOS 分型的一种,正常情况下呈现低表达态,但可被多种细胞因子诸如 TNF- $\alpha$ 、IL- $\beta$  等激活,从而在机体内产生高浓度的 NO,参与生理病理过程。关于 iNOS 与烟雾诱导肺损伤的研究也较多,杨荣强<sup>[16]</sup>研究指出,发生烟雾吸入性损伤后机体内大量的炎性细胞会聚集于

呼吸道内并释放炎性介质和各类细胞因子,刺激机体发生一系列的应激反应,同时烟雾还会诱导机体内 iNOS 刺激 NO 的生成,通过多种信号传导途径导致细胞凋亡,致使肺组织出现损伤,同时该学者的研究还指出,烟雾还会通过介导氧化应激反应来加重机体肺组织的损伤。姜毅<sup>[17]</sup>的动物实验研究也表明,延迟吸入后大鼠肺组织 IL-8、IL-1 $\beta$ 、MDA、MPO 等指标均会出现上升,提示烟雾吸入会加重大鼠肺组织的炎性反应及氧化应激反应,而通过降低 iNOS mRNA 转录能够显著减轻大鼠肺损伤,缓解其氧化应激反应。

本研究通过设立不同分组动物实验的方式,就 iNOS 抑制剂缓解烟草烟雾导致的大鼠肺气肿及肺动脉高压效果进行了探究。结果显示,一方面烟草烟雾刺激确实对大鼠肺组织产生了损伤,损伤组及干预组大鼠肺组织匀浆中 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 MMP-9 水平明显高于对照组大鼠;另一方面烟雾刺激也诱导了肺血管高压的发生,这一点从损伤组及干预组大鼠 mPAP 明显高于对照组大鼠即可得知。熊雪<sup>[18]</sup>研究也指出,烟雾暴露会增加大鼠肺血管壁中 MMP-12 及碱性成纤维细胞生长因子的表达,该机制与大鼠肺血管重塑具有密切联系。本研究通过建立烟草烟雾损伤模型并分组干预的方式,就 iNOS 抑制剂对大鼠肺组织病理改变的影响进行了分析,结果显示,相比于损伤组,应用 iNOS 抑制剂干预的干预组大鼠其 mPAP、NO、iNOS 表达明显降低,提示抑制剂的加入扭转了肺动脉高压症状,同时降低了 NO 及 iNOS 的表达,iNOS 的高表达会使机体大量分泌 NO,对肺组织炎性病变及氧化应激反应产生影响。Bcl-2 是目前被研究较多的一类细胞凋亡基因家族,包括 Bax 和 Bak, Bcl-2 属于细胞凋亡一项重要的负性调节蛋白, Bax 属于 Bcl-2 蛋白的一类,上述两种蛋白能够通过干预内质网和线粒体影响细胞凋亡进程<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,损伤组 Bax 表达高于干预组, Bcl-2 表达低于干预组,提示 iNOS 抑制剂是通过该机制对大鼠体内 NO 表达产生了影响。

综上,烟草烟雾诱导能够使大鼠肺组织 NO 及 iNOS 水平上升,应用 iNOS 抑制剂能够显著缓解烟草烟雾诱导的大鼠肺气肿及肺动脉高压症状,降低其炎症因子水平,且可能与上调凋亡蛋白 Bcl-2 表达,下调 Bax 蛋白表达有关。但是,本研究中样本量较少,研究时间较短,并未在分子或者基因水平上进行相关研究,有必要加大样本量、延长时间以及明确其可能的作用机制,将在下一步研究中继续进行探讨。

#### 参考文献

[1] 陈龔,胡秀英.老年慢性阻塞性肺疾病患者自我感受负担及其

影响因素研究[J].中华护理杂志,2014,49(11):1307-1313.

[2] Goudis CA. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: An unknown relationship [J]. Journal of Cardiology, 2017, 69(5):699-705.

[3] 付忻,冯铁男,吴敏方,等.中国非吸烟人群环境烟草烟雾暴露与肺癌发生关联的 Meta 分析[J].中华预防医学杂志,2015, 49(7):644-648.

[4] 张倩,黄萍,李艳,等.腹腔注射烟草烟雾提取物制备小鼠慢性阻塞性肺疾病模型的评价[J].中华结核和呼吸杂志,2015,38(4):279-285.

[5] 周晋萌,刘虎,韩婷姣,等.不同饲养方式和烟草烟雾暴露所致大鼠肺气肿对动脉粥样硬化形成的影响[J].中华老年医学杂志,2018,37(9):1031-1035.

[6] 赵海谦,高继慧,周伟,等. Fe<sub>2</sub>+/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 体系内各种自由基在氧化 NO 中的作用[J].化学学报,2015,66(1):449-454.

[7] 谢军,韩造木,尹琬凌.丹参多酚酸盐对刀豆蛋白 A 诱导小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J].中药材,2017,405(11):203-205.

[8] 汪海涛,凌敏.热应激预处理对创伤性休克大鼠早期肺组织中 NO、iNOS 的表达与肺损伤的影响[J].安徽医科大学学报,2014,49(9):1246-1249.

[9] 杨莎莎,周利.藻蓝蛋白对家兔心肌缺血-再灌注损伤的影响[J].长春中医药大学学报,2017,33(6):868-870.

[10] 万海英,姚懿雯,吴军录,等.香烟烟雾激活肺癌细胞 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号途径的机制研[J].中国癌症杂志,2014,24(12):881-888.

[11] 秦艳艳,杜永成,胡晓芸.烟雾暴露对大鼠肺动脉压力与支气管及肺血管 PPAR- $\gamma$  表达的影响[J].国际呼吸杂志,2015,35(20):1521-1525.

[12] 吴洁,姚兆敏,方伟,等.烟雾所致轻度稳定期 COPD 小鼠肺组织中 MRP1 表达增加与 Nrf2 信号通路有关[J].中国药理学通报,2019,35(2):129-134.

[13] Dianat M, Radan M, Badavi M, et al. Crocin attenuates cigarette smoke-induced lung injury and cardiac dysfunction by anti-oxidative effects: the role of Nrf2 antioxidant system in preventing oxidative stress[J]. Respiratory Research, 2018, 19(1):58.

[14] Tung JC, Huang WC, Yang JC, et al. Auramine O, an incense smoke ingredient, promotes lung cancer malignancy[J]. Environmental toxicology, 2017, 32(11):2379.

[15] 宋好.烟雾暴露对大鼠肺血管、支气管胰岛素样生长因子 1 及骨桥蛋白表达的影响[D].太原:山西医科大学,2014.

[16] 杨荣强.辛伐他汀对烟雾吸入性肺损伤中 iNOS、Caspase-3 及氧化应激反应作用的研究[D].郑州:郑州大学,2018.

[17] 姜毅.吸入硫化氢对大鼠棉花烟雾吸入性肺损伤的干预作用[D].上海:第二军医大学,2014.

[18] 熊雪.烟雾暴露对大鼠肺血管碱性成纤维细胞生长因子及基质金属蛋白酶 12 表达的影响[D].太原:山西医科大学,2014.

[19] 李娅,张睿智,杨华林,等.高压氧预处理对急性减压所致的大鼠肺组织细胞凋亡及 Bcl-2/Bax 表达的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(3):10-13.

[20] Yuan JM, Nelson HH, Carmella SG, et al. CYP2A6 genetic polymorphisms and biomarkers of tobacco smoke constituents in relation to risk of lung cancer in the Singapore Chinese Health Study [J]. Carcinogenesis, 2017, 38(4):411-418.

(收稿日期:2019-11-14)

学术编辑:张龙举)