

软坚消癭颗粒对肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠甲状腺细胞凋亡的影响

李叙颖¹, 张兰^{2*}, 王琳¹, 武佳琦¹, 范思有¹, 刘佳¹

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁沈阳 110847; 2. 辽宁中医药大学附属医院, 辽宁沈阳 110032)

摘要: **目的** 考察软坚消癭颗粒对肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠甲状腺细胞凋亡的影响。**方法** 高碘饮水联合皮下注射甲状腺球蛋白建立桥本甲状腺炎大鼠模型, 慢性束缚应激、过度疲劳、饮食失节等复合方法建立肝郁脾虚大鼠模型。36只造模大鼠随机分为模型组、雷公藤多苷片组、软坚消癭颗粒组, 另取12只正常大鼠作为正常组, 给药8周后采集大鼠腹主动脉血和甲状腺组织, ELISA法检测血清TGAb、TPOAb水平, TUNEL法检测甲状腺细胞凋亡数, Western blot法检测甲状腺组织TLR2、TLR4、MyD88、NF- κ B p65蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 软坚消癭颗粒组TGAb、TPOAb水平, TLR2、TLR4、MyD88、NF- κ B p65蛋白表达显著降低 ($P < 0.01$), 细胞凋亡数显著减少 ($P < 0.01$)。**结论** 软坚消癭颗粒可抑制肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠甲状腺细胞凋亡, 其机制可能与抑制TLRs/MyD88/NF- κ B信号通路有关。

关键词: 软坚消癭颗粒; 桥本甲状腺炎; 肝郁脾虚; 甲状腺细胞; 凋亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2019)04-0774-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.04.012

Effects of Ruanjian Xiaoying Granules on thyroid cell apoptosis in Hashimoto thyroiditis rats due to Liver Depression and Spleen Deficiency Pattern

LI Xu-ying¹, ZHANG Lan^{2*}, WANG Lin¹, WU Jia-qi¹, FAN Si-you¹, LIU Jia¹

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, China; 2. The Hospital Affiliated to Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the effects of Ruanjian Xiaoying Granules on thyroid cell apoptosis in Hashimoto thyroiditis rats due to Liver Depression and Spleen Deficiency Pattern. **METHODS** The rat models for Hashimoto thyroiditis and Liver Depression and Spleen Deficiency were established by high iodine drinking water combined with hypodermic injection of thyroglobulin and composite methods (chronic restraint stress, excessive fatigue, dietetic dissection, etc.), respectively. Thirty-six modeled rats were randomly divided into model group, Tripterygium Glycosides Tablets group and Ruanjian Xiaoying Granules group, and another 12 normal rats were recruited into normal group. After 8-week administration, rat abdominal aorta blood and thyroid tissue were collected, TGAb, TPOAb levels in serum were detected by ELISA, thyroid cell apoptosis count was detected by TUNEL, TLR2, TLR4, MyD88, NF- κ B p65 protein expressions in thyroid tissue were detected by Western blot. **RESULTS** Compared with the model group, the Ruanjian Xiaoying Granules group demonstrated significantly decreased TGAb, TPOAb levels and TLR2, TLR4, MyD88, NF- κ B p65 protein expressions ($P < 0.01$), markedly reduced cell apoptosis count ($P < 0.01$). **CONCLUSION** Ruanjian Xiaoying Granules can inhibit thyroid cell apoptosis in Hashimoto thyroiditis rats due to Liver Depression and Spleen Deficiency Pattern, whose mechanism may contribute to the inhibition of TLRs/MyD88/NF- κ B signaling pathway.

KEY WORDS: Ruanjian Xiaoying Granules; Hashimoto thyroiditis; Liver Depression and Spleen Deficiency;

收稿日期: 2018-07-09

基金项目: 2016辽宁省科学技术基金项目(201602505)

作者简介: 李叙颖(1981—), 女, 博士生, 从事中西医结合治疗甲状腺疾病及糖尿病慢性并发症研究。E-mail: lixuying511@163.com

* 通信作者: 张兰(1962—), 女, 教授, 博士生导师, 从事中西医结合治疗甲状腺疾病及糖尿病慢性并发症研究。E-mail: zhanglanzhu@163.com

thyroid cells; apoptosis

桥本甲状腺炎常以甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TGAb)升高为主要特征,最终大多数患者发展为甲状腺功能减退症,是由多种致病因素相互作用而造成的。研究表明,细胞凋亡与桥本甲状腺炎发生发展密切相关,凋亡大多发生于浸润淋巴滤泡附近,是患者甲状腺滤泡细胞和腺体破坏的重要机制之一^[1-3]。软坚消癭颗粒是辽宁中医药大学附属医院张兰教授以《太平惠民和剂局方》中逍遥散为基础方化裁,具有疏肝健脾、软坚消癭功效的中药复方,本实验拟考察该制剂对肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠甲状腺细胞凋亡的影响,以期探讨相关治疗机制。

1 材料

1.1 动物 SPF级雌性SD大鼠,体质量160~180 g,由辽宁长生生物技术有限公司提供,动物生产许可证号SCXK(辽)2015-0001,适应环境7 d后开始实验。

1.2 药品 软坚消癭颗粒由柴胡、白芍、茯苓、白术、当归、海藻、昆布等药材组成,经江阴天江药业有限公司制成颗粒剂;雷公藤多苷片(江苏美通制药有限公司,国药准字Z32021007)。无水碘化钠、甲状腺球蛋白(安徽酷尔生物工程有限公司,货号AQ032244、QA052105);弗氏不完全佐剂、弗氏完全佐剂(美国Sigma公司,货号F5506、F5881)。

1.3 试剂 TPO-Ab、TGAb酶联免疫分析试剂盒(上海酶联生物科技有限公司,货号m1048720、m1003044);BCA蛋白浓度测定试剂盒(碧云天生物技术有限公司,货号P0010S);兔抗TLR2、TLR4、My D88、NF- κ B p65抗体(武汉博士德生物技术有限公司);HRP标记山羊抗兔IgG(北京中杉金桥生物技术有限公司);ECL发光试剂盒(北京索莱宝生物科技有限公司,货号PE0010);TUNEL细胞凋亡原位检测试剂盒(南京凯基生物科技有限公司)。

1.4 仪器 酶标仪[赛默飞世尔(上海)仪器有限公司, Multiskan MK3型];低温高速离心机(德国 Heraeus公司, D-37520型);数显电子恒温水浴锅(常州国华电器有限公司, SHA-B型);石蜡切片机(RM2235型)、组织石蜡包埋机(EG1150型)、全自动脱水机(ASP300型)(德国徠卡公司);电热恒温培养箱(上海跃进医疗器械

厂, HHB11500型);荧光显微镜(日本 Olympus公司, BX51型);电泳仪(EP300型)、凝胶成像分析系统(Tanon-4200SF型)、垂直板电泳装置(VE-180型)(上海天能科技有限公司);转印电泳槽(北京六一仪器厂, DYY-40B型)。

2 方法

2.1 模型建立

2.1.1 药物制备

2.1.1.1 高碘水 将0.64 g碘化钠晶体与1 L蒸馏水混合,即得(0.64 g/L)。

2.1.1.2 抗原溶液 1 mg/mL甲状腺球蛋白溶于PBS缓冲液中,即得。

2.1.1.3 初次免疫乳化剂 取等量弗氏完全佐剂、抗原溶液(体积比1:1),通过2个细胶管相连的注射器交替推动制得黏稠乳剂(100 μ g/0.2 mL),现配现用。

2.1.1.4 加强免疫乳化剂 取等量弗氏不完全佐剂、抗原溶液(体积比1:1),按“2.1.1.3”项下方法制得油包水乳状液(100 μ g/0.2 mL)。

2.1.2 桥本甲状腺炎模型 48只大鼠适应性喂养1周后,随机取12只作为正常组,剩余为造模组,分笼饲养,每笼6只。从第2周起,造模组大鼠饮用高碘水,正常组大鼠给予蒸馏水;第4周第1、4天,造模组大鼠于双后足皮下多点注射初次免疫乳化剂,0.2 mL/只,第5~8周后背皮下多点注射加强免疫乳化剂,0.2 mL/只,每周1次。

2.1.3 肝郁脾虚证模型 从第5周起,造模大鼠采用慢性束缚应激、过度疲劳、饮食失节等复合方法进行造模,首先用自制束缚筒限制大鼠活动,每天1 h;单日令其游泳至耐力极限,同时喂饲甘蓝;双日喂饲正常颗粒饲料,同时灌胃给予猪油脂(1 mL/100 g体质量),连续4周。

2.1.4 模型评价 造模后(即第9周)第1天,各组大鼠球后静脉丛穿刺采集全血2 mL,分离血清,检测TGAb、TPOAb水平,比较正常组、造模组两者水平以判断模型是否建立成功。

2.2 分组及给药 将造模大鼠随机分为模型组、雷公藤多苷片组、软坚消癭颗粒组,每天灌胃2次(9:00、15:00点各1次),给药周期为8周,给药剂量参考《药理实验方法学》^[4],并根据人与大鼠体表面积等效剂量进行换算。正常组、模型组大鼠每次给予2 mL蒸馏水;雷公藤多苷片作为阳性

对照药，研磨后溶于蒸馏水中配成混悬液，每天给药剂量为 9.45 mg/kg 生药量，分 2 次灌胃；软坚消瘿颗粒置于量杯中，煮沸蒸馏水稀释，溶液充分搅拌均匀，每天给药剂量为 16.17 g/kg 生药量，分 2 次灌胃。

2.3 标本采集 治疗后大鼠禁食不禁水 24 h，腹腔注射 10% 水合氯醛 (3.5 mL/kg) 麻醉，沿腹白线剪开腹腔，腹主动脉采血，分离血清，-80 °C 下冻存备用，从大鼠头颈部气管处迅速取出甲状腺，分为 2 份，1 份置于冻存管中，液氮中速冻，-80 °C 低温冰箱中保存；另 1 份置于 10% 福尔马林溶液中固定，常温保存，用于石蜡切片。

2.4 指标检测

2.4.1 血清甲状腺抗体 ELISA 法检测血清 TGA b、TPOAb 水平，具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

2.4.2 甲状腺细胞凋亡数 每只大鼠观察 3 张切片，按照 TUNEL 细胞凋亡原位检测试剂盒说明书进行染色，荧光显微镜采集图像，镜下可见黄绿色的阳性细胞。每张切片在显微镜下 (×200) 选取 5 个互不重叠视野，计数阳性细胞，取平均值，作为甲状腺细胞凋亡水平。

2.4.3 甲状腺组织 TLR2、TLR4、MyD88、NF-κB p65 蛋白表达 采用 Western blot 法。取甲状腺组织 100 mg，加入含蛋白酶抑制剂的 RIPA 裂解液 1 mL，冰上研磨匀浆，4 °C 离心取上清，BCA 法检测各样品中蛋白含量，确定上样量，将配置好的分离胶和浓缩胶加到胶板中聚合，煮沸后样品加入电泳凝胶上，电泳分离蛋白，电转移蛋白至 PVDF 膜上，5% 脱脂奶粉封闭，加入一抗 (TLR2、TLR4、MyD88、NF-κB p65 抗体均稀释 1 : 300，β-actin 1 : 1 000)，4 °C 下孵育过夜，TBST 洗膜 3 次，加入羊抗兔二抗 (稀释 1 : 2 000)，37 °C 下孵育 1 h，TBST 洗膜 3 次，ECL 发光试剂盒显影，图像分析软件分析结果，将 TLR2、TLR4、MyD88、NF-κB p65 条带与对应 β-actin 条带灰度值的比值作为蛋白相对表达量。

2.5 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，2 组间比较采用独立样本 *t* 检验，多组间比较采用单因素方差分析。以 *P* < 0.05 为有显著性差异。

3 结果

3.1 模型评价 表 1 显示，与正常组比较，造模组 TGA b、TPOAb 水平显著升高 (*P* < 0.01)。

表 1 2 组 TGA b、TPOAb 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of TGA b and TPOAb levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	TGA b/(IU·mL ⁻¹)	TPOAb/(IU·mL ⁻¹)
正常组	12	3.75±0.38	3.65±0.31
造模组	36	11.16±2.69**	10.82±2.64**

注：与正常组比较，** *P* < 0.01

3.2 软坚消瘿颗粒对 TGA b、TPOAb 水平的影响 表 2 显示，与正常组比较，模型组 TGA b、TPOAb 水平显著升高 (*P* < 0.01)；与模型组比较，软坚消瘿颗粒组两者水平显著降低 (*P* < 0.01)。

表 2 软坚消瘿颗粒对 TGA b、TPOAb 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 10)

Tab. 2 Effects of Ruanjian Xiaoying Granules on TGA b and TPOAb levels ($\bar{x} \pm s$, *n* = 10)

组别	TGA b/(IU·mL ⁻¹)	TPOAb/(IU·mL ⁻¹)
正常组	3.69±0.45	3.50±0.41
模型组	10.91±2.13**	10.23±2.64**
雷公藤多苷片组	6.26±0.90 ^{##}	7.40±1.16 ^{##}
软坚消瘿颗粒组	4.74±0.55 ^{##}	4.33±0.59 ^{##}

注：与正常组比较，** *P* < 0.01；与模型组比较，^{##} *P* < 0.01

3.3 软坚消瘿颗粒对甲状腺细胞凋亡数的影响 表 3、图 1 显示，与正常组比较，模型组细胞凋亡数显著升高 (*P* < 0.01)；与模型组比较，软坚消瘿颗粒组其凋亡数显著降低 (*P* < 0.01)。

表 3 软坚消瘿颗粒对甲状腺细胞凋亡数的影响 ($\bar{x} \pm s$, *n* = 6)

Tab. 3 Effect of Ruanjian Xiaoying Granules on thyroid cell apoptosis count ($\bar{x} \pm s$, *n* = 6)

组别	细胞凋亡数/个
正常组	13.50±3.39
模型组	254.67±37.96**
雷公藤多苷片组	63.33±7.50 ^{##}
软坚消瘿颗粒组	71.33±16.18 ^{##}

注：与正常组比较，** *P* < 0.01；与模型组比较，^{##} *P* < 0.01。由于作图需要，每组只选 6 只大鼠

3.4 软坚消瘿颗粒对 TLR2、TLR4、MyD88、NF-κB p65 蛋白表达的影响 表 4、图 2 显示，与正常组比较，模型组 TLR2、TLR4、MyD88、NF-κB p65 蛋白表达显著升高 (*P* < 0.01)；与模型组比较，软坚消瘿颗粒组 4 种蛋白表达显著降低 (*P* < 0.01)。

4 讨论

桥本甲状腺炎属于中医“瘿病”范畴，其发病主要与情志内伤、饮食失调等因素有密切关系，从而导致肝郁脾虚，机体脏腑功能失调，气滞、痰凝、血瘀等搏结于颈前而发病。前期研究已证实，基于疏肝健脾法组方的软坚消瘿颗粒具有明显降低

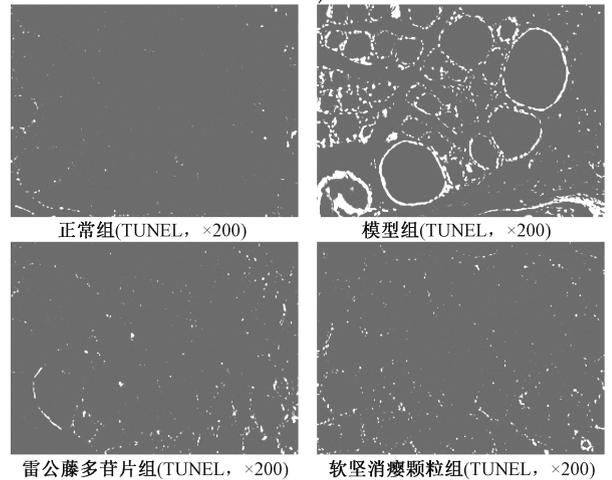
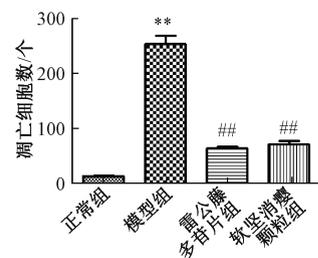
表4 软坚消瘿颗粒对TLR2、TLR4、MyD88、NF-κB p65蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab. 4 Effects of Ruanjian Xiaoying Granules on TLR2, TLR4, MyD88 and NF-κB p65 protein expressions ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	TLR2	TLR4	MyD88	NF-κB p65
正常组	0.258±0.060	0.262±0.055	0.243±0.036	0.242±0.023
模型组	0.610±0.077**	0.633±0.111**	0.639±0.115**	0.666±0.069**
雷公藤多苷片组	0.438±0.078###	0.443±0.071###	0.432±0.090###	0.422±0.070###
软坚消瘿颗粒组	0.456±0.066###	0.466±0.051###	0.443±0.059###	0.450±0.065###

注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,### $P<0.01$ 。由于作图需要,每组只选6只大鼠

桥本甲状腺炎动物模型甲状腺自身抗体水平、减轻甲状腺组织淋巴细胞浸润、抑制甲状腺细胞凋亡等多靶点作用^[5],方中柴胡主要成分柴胡皂苷具有抗炎作用,其机制是通过刺激肾上腺来促进肾上腺皮质系统功能,而且该成分对致炎因子释放、白细胞游走和渗出、毛细血管通透性、结缔组织增生等均有影响;白芍总苷通过影响白三烯B4生成起到抗炎和免疫调节作用;当归可促进非特异性免疫功能,其水煎液能显著抑制多种致炎剂引起的急、慢性炎症,显著增强动物腹腔巨噬细胞的吞噬功能,并且其中性油总酸有增强巨噬细胞的吞噬功能、促进淋巴细胞转化的作用;白术有健脾胃、提高机体抗病能力作用,能增强网状内皮系统吞噬功能,提高淋巴细胞转化率,促进细胞免疫功能,并可增加IgG含有量;茯苓多糖能增强小鼠巨噬细胞吞噬功能,而羧甲基茯苓多糖还有免疫调节作用;海藻、昆布中碘和碘化物成分可使甲状腺机能恢复正常,



注:与正常组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,### $P<0.01$

图1 软坚消瘿颗粒对甲状腺细胞凋亡数的影响

Fig. 1 Effect of Ruanjian Xiaoying Granules on thyroid cell apoptosis count

腺肿缩小^[6]。

细胞凋亡又称程序性细胞死亡,是由细胞内特定基因操纵、调控的细胞自杀行为,在多细胞生物的生长、发育、死亡等过程中都存在^[7]。研究表明,桥本甲状腺炎中T淋巴细胞及其细胞因子介

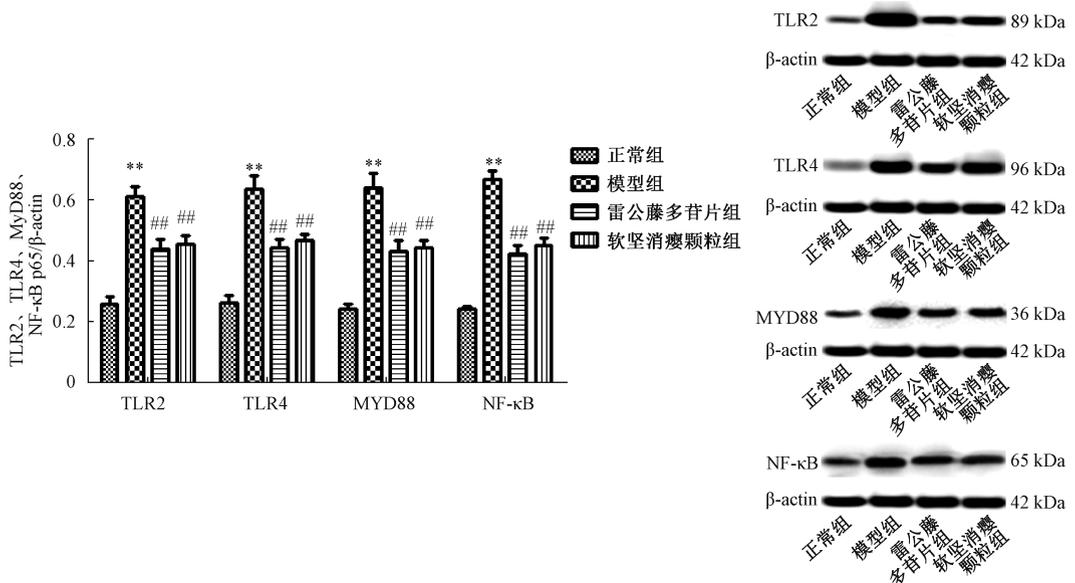


图2 软坚消瘿颗粒对TLR2、TLR4、MyD88、NF-κB p65蛋白表达的影响

Fig. 2 Effects of Ruanjian Xiaoying Granules on TLR2, TLR4, MyD88 and NF-κB p65 protein expressions

导的炎症反应可在甲状腺滤泡细胞中诱导凋亡，最终导致腺体破坏，并且参与了免疫应答和炎症的诱导和效应阶段^[2,8]，前期动物实验发现，软坚消瘿颗粒可通过调节桥本甲状腺炎大鼠细胞因子 Th1/Th2 平衡，降低 Fas、Fas-L、Bax 等促凋亡蛋白表达、升高抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达，抑制甲状腺细胞凋亡，从而起到治疗自身免疫性甲状腺炎的作用^[9]；本实验发现，该制剂治疗后肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠血清甲状腺特异性自身抗体水平明显降低，甲状腺细胞凋亡数明显减少，印证了它具有抑制桥本甲状腺炎大鼠甲状腺细胞凋亡的作用。

Toll 样受体 (TLR) 是近年来发现的先天性免疫系统中细胞跨膜受体及病原模式识别受体之一，通过向胞内传导信号从而引起细胞免疫应答，能识别病毒、支原体、细菌等多种病原微生物，通过对固有免疫反应的激活作用，影响促炎症因子和共刺激分子产生，诱导适应性免疫发生^[10]。髓样分化因子 88 (MyD88) 是含有 TLR 结构域的接头蛋白，也是其信号通路中重要因子，能激活下游多种信号，其中 TLR2、TLR4 能先激活 MyD88 依赖性通路，再激活下游因子，即核因子 κ B (NF- κ B)，然后将信息从胞浆传至胞核，与相应顺式作用原件相结合，调控一些炎性细胞因子的转录^[11-14]。近年来研究发现，桥本甲状腺炎甲状腺组织中 NF- κ B p65 阳性信号位于淋巴滤泡间甲状腺上皮细胞胞浆和胞核内，少数表达于浸润在甲状腺组织中的淋巴细胞，NF- κ B 一方面可调控与炎症和免疫反应有关的许多炎症介质基因的表达^[15]；另一方面对细胞凋亡的作用是双向性调节，既能抑制凋亡的发生，也能促进一些细胞凋亡的发生^[16]，在自身免疫性甲状腺疾病的病理发展过程中，它通过促进甲状腺的炎症介质、黏附分子、趋化因子过度或持续表达，可杀死携带特异抗原的细胞^[17]。由此可知，TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路可直接转导凋亡信号，介导甲状腺细胞凋亡；也可先转导炎症信号，再介导甲状腺细胞凋亡。本实验发现，软坚消瘿颗粒治疗后肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠甲状腺组织中细胞凋亡数明显减少，同时 TLR2、TLR4、MyD88、NF- κ B p65 等蛋白表达均明显下降。

综上所述，软坚消瘿颗粒通过抑制 TLRs/MyD88/NF- κ B 信号通路来减少肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠甲状腺细胞凋亡，并减轻甲状腺组织滤泡细胞的破坏。

参考文献:

- [1] 张晓序, 朱莉, 孙莉, 等. IFN- γ 上调桥本甲状腺炎 Fas 表达介导甲状腺破坏[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(6): 806-809.
- [2] 杨成, 金剑虹, 唐成坤, 等. 自身免疫性甲状腺炎中西医结合研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(4): 335-338.
- [3] Khan F A, Al-Jameil N, Khan M F, et al. Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5): 6677-6681.
- [4] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 1535.
- [5] 杨彬婕. 软坚消瘿颗粒治疗自身免疫性甲状腺炎大鼠的实验研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2013.
- [6] 马清钧, 王淑玲. 临床实用中药学[M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 2002.
- [7] 李帅, 张炳东. 细胞凋亡途径的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(37): 103-106.
- [8] Mikos H, Mikos M, Obara-Moszyńska M, et al. The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD) [J]. *Endokrynol Pol*, 2014, 65(2): 150-155.
- [9] 张兰, 方振伟. 软坚消瘿汤对自身免疫性甲状腺炎凋亡蛋白 Fas/FasL、Bcl-2/Bax 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2224-2226.
- [10] 张月华. TLR7, 9 和人细小病毒 B19 在桥本甲状腺炎病变甲状腺组织中的相互关系[D]. 西安: 第四军医大学, 2013.
- [11] 高绍莹, 罗军敏, 秦欢. Toll 样受体信号介导细胞凋亡的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(4): 440-443.
- [12] Zhang J, Zhang J, Yu P, et al. Remote ischaemic preconditioning and sevoflurane postconditioning synergistically protect rats from myocardial injury induced by ischemia and reperfusion partly via inhibition TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(1): 22-32.
- [13] 殷玉婷, 刘丽丽, 刘利艳. 苜蓿素对哮喘小鼠肺泡巨噬细胞 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路的抑制作用[J]. 中成药, 2017, 39(3): 450-454.
- [14] 李丹丹, 裴丽霞, 耿昊, 等. 基于 TLR2/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨针灸治疗肠易激综合症的机制[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(2): 366-369.
- [15] 李建英, 王娟红, 鱼军, 等. 核转录因子 NF- κ B、RET/PTC 在桥本甲状腺炎合并甲状腺乳头状癌中的表达及其意义[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(10): 1326-1328, 1334.
- [16] 任改艳, 孙阿宁, 张晶晶, 等. NF- κ B 在细胞凋亡中调节作用的研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2015, 29(2): 323-327.
- [17] 祁岗, 魏兰, 朱艳娟. 实验性自身免疫性甲状腺疾病大鼠血液 NF- κ B 及其相关因子表达研究[J]. 高原医学杂志, 2016, 26(3): 8-11.