

纤克颗粒对肺纤维化大鼠 CTGF, ILK 表达的影响

杨光, 宫晓燕^{2*}, 李霞³, 苏鑫⁴, 王爽²

(1. 吉林大学第二医院, 长春 130041; 2. 长春中医药大学附属医院, 长春 130021;
3. 第二军医大学, 上海 200433; 4. 长春中医药大学, 长春 130117)

[摘要] 目的: 观察中药纤克颗粒对大鼠肺纤维化模型的病理形态学改变及肺组织中结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)和整合素连接激酶(intergrin-linked kinase, ILK)表达的影响, 探讨纤克颗粒干预肺纤维化的机制。方法: 将清洁级大鼠分为正常对照组, 模型组, 强的松组(5 mg·kg⁻¹), 纤克高、中、低剂量组(10, 5, 2.5 g·kg⁻¹), 分别于造模后连续给药的第 7, 14, 28 天, 取肺组织行 HE 染色, Masson 染色, 确定肺泡炎和肺纤维化程度; 采用免疫组化技术测定肺组织中 CTGF, ILK 的表达。结果: 与正常对照组比较, 各时间点模型组肺组织 CTGF, ILK 表达明显增加, 显著高于空白组, 肺间质及肺泡壁周围, 可见大量棕黄色颗粒, 病灶内血管、支气管周围渗出的部分炎症细胞、间质细胞病灶内、肺泡间隔中的间质细胞均有深黄色颗粒, 差异有显著的统计学意义($P < 0.01$); 与模型组相比, 纤克高、中、低剂量组、强的松组 7, 14, 28 d 组在肺间质及肺泡壁周围均有 CTGF, ILK 阳性表达降低, 有显著的统计学意义($P < 0.05$); 7 d 时纤克高、中剂量组与强的松组相比, 无统计学意义; 纤克低剂量组与强的松组相比, 有显著的统计学意义($P < 0.05$); 14, 28 d 时纤克高剂量组与强的松组相比, 无统计学意义; 纤克中、低剂量组与强的松组相比, 有显著的统计学意义($P < 0.05$)。结论: 纤克颗粒通过抑制肺纤维化模型大鼠肺组织中 CTGF, ILK 的表达, 改善细胞外基质的异常沉积, 从而发挥对肺纤维化的治疗作用, 这可能是纤克颗粒防治肺纤维化的机制之一。

[关键词] 纤克颗粒; 肺纤维化; 结缔组织生长因子; 整合素连接激酶

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0141-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfxj.2014140141

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20140528.1341.019.html>

[网络出版时间] 2014-05-28 13:41

Effect of Xianke Granules on Expression Levels of CTGF, ILK in Pulmonary Fibrosis Rats

YANG Guang¹, GONG Xiao-yan^{2*}, LI Xia³, SU Xin⁴, WANG Shuang²

(1. The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China;

2. Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Changchun University, Changchun 130021, China;

3. The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China;

4. Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

[Abstract] To make pulmonary fibrosis rat models by Bleomycin, observe pathomorphism changes in these models effects on connective tissue growth factor (CTGF), intergrin-linked kinase (ILK) in rat model's lungs, and discuss the prevention mechanism of Xianke granules on pulmonary fibrosis. **Method:** Divide rats into 6 groups at random, which are control group, model group, prednisone group, high dose Xianke group (HD

[收稿日期] 20131205(001)

[基金项目] 吉林省自然科学基金项目(201015206);吉林省中医药管理局课题(2012-047)

[第一作者] 杨光, 医学博士, 医师, 从事中医药治疗呼吸系统疾病工作, Tel: 13578660659

[通讯作者] * 宫晓燕, 硕士, 博士生导师, 教授, 从事中医药防治间质性肺疾病等疑难杂症的研究工作, Tel: 15948000703, E-mail: happyguang007@sina.com

group), medium dose Xianke group (MD group) and low dose Xianke group (LD group), with 30 rats in each group. They were fed with common forage and were made into the models of pulmonary fibrosis. the 7th day, 14th day, and 28th day respectively, measure Pulmonary fibrosis degrees in the lung dyed with HE and Masson; measure the expression of CTGF, ILK in the lung by immunol histochemistry. **Result:** There is increased CTGF, ILK expression of lung tissue in model group at all time points, which is significantly higher than that in blank group. There are large number of yellow particles around lung tissue and alveolar wall, and there are dark yellow particles in focal vessels, part of inflammatory cell exuded from bronchus, focus and alveolar septum in interstitial cell, and there is remarkable statistical significance, $P < 0.01$. Compared between Xianke granules HD, MD and LD groups and prednisone group and model group, there is CTGF positive expression in pulmonary interstice and around alveolar wall on day 7, 14 and 28, and there is remarkable statistical significance, $P < 0.05$. Compared between Xianke granules HD, MD groups and prednisone group on day 7, there is no remarkable statistical significance; compared between Xianke granules LD groups and prednisone group, and there is remarkable statistical significance, $P < 0.05$. **Conclusion:** Xianke granules improve the abnormal deposition of cell epimatrix by restraining the CTGF, ILK expression of pulmonary fibrosis rats' lung tissue, which might be one of the mechanism of preventing pulmonary fibrosis with Xianke granules.

[**Key words**] Xianke granules; pulmonary fibrosis; connective tissue growth factor; intergrin-linked kinase

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是间质性肺疾病(interstitial lung disease, ILD)的最终病理结局,为呼吸内科难治性疾病之一^[1]。本病的药物治疗主要以糖皮质激素、免疫抑制剂为主,但疗效未令人满意。目前对中药复方治疗本病药物的数据挖掘显示:以补益药、活血药和滋阴润肺药^[2-3]为主,其中益气活血通络法是治疗本病的共识,笔者提出治疗本病以补气为要,活血化瘀法贯彻始终,佐以清热解毒,将王清任的古方补阳还五汤加减而研制出临床有效验方纤克颗粒。笔者通过观察纤克颗粒对肺纤维化模型大鼠肺组织中结缔组织生长因子(CTGF),整合素连接激酶(ILK)的表达,进一步探讨纤克颗粒防治肺纤维化的机制。

1 材料

1.1 动物 Wistar大鼠180只,6~8周龄,雄性,体重(220±20)g,健康、清洁级,许可证号SCXK-(吉)2012-0006。购于吉林大学实验动物中心。

1.2 药物 注射用盐酸博莱霉素(日本化药株式会社,生产批号301590)。纤克颗粒[黄芪1200g,地龙400g,当归400g,丹参90g,鱼腥草90g,金银花400g,连翘250g,虎杖500g,以上诸药,地龙粉碎成细粉备用。丹参,金银花,连翘,虎杖,鱼腥草乙醇回流提取。当归、川芎水蒸气蒸馏,提取挥发油及蒸馏后水液备用,药渣备用。上述药渣与黄芪水煎3次,与地龙粉末混合均匀,加入糊精160g,糖粉340g,以75%乙醇制颗粒,40~50℃干燥,整粒,包

装,即得。依据《中国药典》2000年版一部附录IC颗粒剂规定,每袋含黄芪甲苷(C₄₁H₆₈O₁₄)计,不得少于1.0mg,虎杖,当归薄层鉴别,长春中医药大学附属医院制剂室提供,1g含生药量3.33g]。醋酸泼尼松片(天津太平洋制药有限公司,生产批号090203),注射青霉素钠(华北制药股份有限公司,生产批号X1002516)。

1.3 试剂 兔抗CTGF,ILK多克隆抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号分别为941246,091106),DAB显色试剂盒(福州迈新生物技术开发有限公司,批号111123031)。

1.4 仪器 Tissne-Tek VIP4893型全自动脱水机(日本樱花公司),Histocentne-2型自动石蜡包埋机(德国Leica),Finesse型自动石蜡切片机(德国Leica),全自动显微镜数码摄像系统(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 造模方法 无菌逐层剥离麻醉大鼠颈部皮肤^[4],暴露气管,气管内注入盐酸博莱霉素生理盐水溶液0.2~0.3mL(按5mg·kg⁻¹给药)后,左右来回旋转3~4min,使药液尽可能到达两侧肺部,局部青霉素粉剂涂洒伤口防止感染。

2.2 给药剂量 纤克高、中、低剂量组分别为10,5,2.5g·kg⁻¹ig,分别相当于60kg人每日用量的5,10,20倍;强的松组ig给予醋酸泼尼松片5mg·kg⁻¹[5-6]。

2.3 分组 ①空白组:30只,造模方法同前,除气管内注入等量生理盐水代替盐酸博莱霉素外,余处

理同模型组。②模型组:30只,造模方法同前,即气管内注入盐酸博莱霉素。建模后第2日起每日予生理盐水灌胃,共饲养4周,取材分别于建模后的第7,14,28天,3个时间点进行,每次随机选取10只动物。③强的松组:30只,造模方法同前,建模后第2日起每日给予强的松(盐酸泼尼松)灌胃,5 mg·kg⁻¹体重。共饲养4周,取材分别于建模后的第7,14,28天,3个时间点进行,每次随机选取10只动物。④纤克(高、中、低)剂量组:各30只,造模方法同前,建模后第2日起每日给予纤克颗粒灌胃,分别为10,5,2.5 g·kg⁻¹。共饲养4周,取材分别于建模后的第7,14,28天,3个时间点进行,每次随机选取10只动物。

2.4 肺组织 CTGF,ILK 蛋白表达测定 腹主动脉取血,开胸分离肺,4℃生理盐水漂洗干净,左肺置10%中性缓冲福尔马林溶液中(pH 7.4)固定,常规脱水,石蜡包埋。经热修复抗原、DAB显色等免疫组化方法光镜检查。光镜检查,肺组织CTGF,ILK蛋白阳性表达为棕黄色颗粒,主要表达于肺实质细胞胞质及浸润的炎细胞胞质内。免疫组化染色强度半定量评分标准是:每只动物观察8个不重复的200倍视野。各组CTGF,ILK的表达情况CTGF,ILK阳性表达为棕黄色颗粒,弥散性表达于肺实质细胞胞质及浸润的炎细胞胞质内,在纤维化的边缘区表达的细胞尤为多而浓重。

2.5 病理组织学观察 依据Szapiel^[7]方法将肺炎与肺纤维化分为4级。肺炎程度半定量,0:无肺炎;1+:轻度肺炎,表现为单核细胞浸润,肺泡间隔增宽,病变范围局限于全肺的20%以下;2+:中度肺炎,病变范围占全肺21%~50%;3+:重度肺炎,呈弥漫性肺炎,病变范围>51%。肺纤维化程度半定量,0:表示无肺纤维化;1+:表示轻度肺纤维化,病变范围占全肺20%以下;2+:中度肺纤维化,病变范围占全肺21%~50%,肺泡结构紊乱;3+:重度肺纤维化,病变范围>51%,肺泡融合,肺实质结构明显紊乱。

2.6 统计学方法 实验结果采用SPSS 14.0统计软件分析,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间采用单因素方差分析,两两比较采用Bonferroni检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 肺组织病变

3.1.1 肺泡炎积分 HE染色:各时间点模型组大鼠肺泡炎积分均显著高于空白组,有显著的统计学

意义($P < 0.01$);7d时纤克高、中、低剂量组、强的松组与模型组相比,有显著的统计学意义($P < 0.05$);14,28d时纤克高、中、低剂量组、强的松组与模型组相比差异无统计学意义;14d低剂量组肺泡炎积分高于强的松组($P < 0.05$)。见表1。

3.1.2 肺纤维化积分 Masson染色:各时间点模型组大鼠肺纤维化积分均显著高于空白组,有显著的统计学意义($P < 0.01$);7,14,28d时纤克高、中、低剂量组、强的松组与模型组相比,肺纤维化积分降低有显著的统计学意义($P < 0.05$);纤克颗粒与强的松组相比,除低剂量组28d肺纤维化积分高于强的松组($P < 0.05$)外,其它的均无明显差异。见表2。

表1 纤克颗粒对肺纤维化大鼠肺泡炎的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$) 分

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	肺泡炎积分		
		7 d	14 d	28 d
空白	-	0.0 ²⁾	0.0 ²⁾	0.0 ²⁾
模型	-	2.8 ± 0.4	1.4 ± 0.4	1.2 ± 0.41
强的松	5 × 10 ⁻³	2.0 ± 0.4 ¹⁾	1.2 ± 0.4	0.9 ± 0.4
纤克颗粒	10	1.8 ± 0.4 ¹⁾	1.4 ± 0.4	1.0 ± 0.40
	5	2.2 ± 0.5 ¹⁾	1.4 ± 0.5	1.0 ± 0.51
	2.5	2.3 ± 0.6 ¹⁾	1.8 ± 0.5 ³⁾	1.0 ± 0.45

注:与模型组相比¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与强的松组相比³⁾ $P < 0.05$ (表2~4同)。

表2 纤克颗粒对肺纤维化大鼠肺纤维化的影响($\bar{x} \pm s$) 分

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	肺纤维化积分		
		7 d	14 d	28 d
空白	-	0.0 ²⁾	0.0 ²⁾	0.0 ²⁾
模型	-	1.2 ± 0.5	2.0 ± 0.5	2.8 ± 0.47
强的松	5 × 10 ⁻³	0.8 ± 0.5	1.0 ± 0.5 ¹⁾	1.0 ± 0.4 ¹⁾
纤克颗粒	10	0.8 ± 0.6	1.0 ± 0.5 ¹⁾	0.8 ± 0.6 ¹⁾
	5	1.0 ± 0.5	0.8 ± 0.3 ¹⁾	1.0 ± 0.4 ¹⁾
	2.5	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.4 ¹⁾	1.6 ± 0.5 ^{1,3)}

3.2 肺组织 CTGF,ILK 表达 各时间点模型组肺组织CTGF,ILK表达明显增加,显著高于空白组,肺间质及肺泡壁周围,可见大量棕黄色颗粒,病灶内血管、支气管周围渗出的部分炎症细胞、间质细胞病灶内、肺泡间隔中的间质细胞均有深黄色颗粒($P < 0.01$);纤克高、中、低剂量组、强的松组与模型组相比,7,14,28d组在肺间质及肺泡壁周围CTGF,ILK阳性表达降低($P < 0.05$);7,14,28d时纤克高剂量

组与强的松组相比,差异无统计学意义;纤克中剂量组(14,28 d)、低剂量组(7,14,28 d)与强的松组相比,CTGF,ILK 阳性表达增强 ($P < 0.05$)。见表 3,表 4,图 1。

表 3 纤克颗粒对肺纤维化大鼠 CTGF 的影响 ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	TGF 表达		
		7 d	14 d	28 d
空白	-	1.1 ± 0.2 ²⁾	0.8 ± 0.2 ²⁾	1.1 ± 0.3 ²⁾
模型	-	2.8 ± 0.7	3.0 ± 0.8	3.2 ± 1.0
强的松	5 × 10 ⁻³	1.8 ± 0.5 ¹⁾	1.0 ± 0.3 ¹⁾	1.3 ± 0.3 ¹⁾
纤克颗粒	10	1.8 ± 0.4 ¹⁾	1.2 ± 0.4 ¹⁾	1.2 ± 0.3 ¹⁾
	5	2.0 ± 0.4 ¹⁾	1.8 ± 0.3 ^{1,3)}	1.7 ± 0.3 ^{1,3)}
	2.5	2.3 ± 0.6 ^{1,3)}	2.3 ± 0.6 ^{1,3)}	2.4 ± 0.5 ^{1,3)}

表 4 纤克颗粒对肺纤维化大鼠 ILK 的影响 ($\bar{x} \pm s$) 分

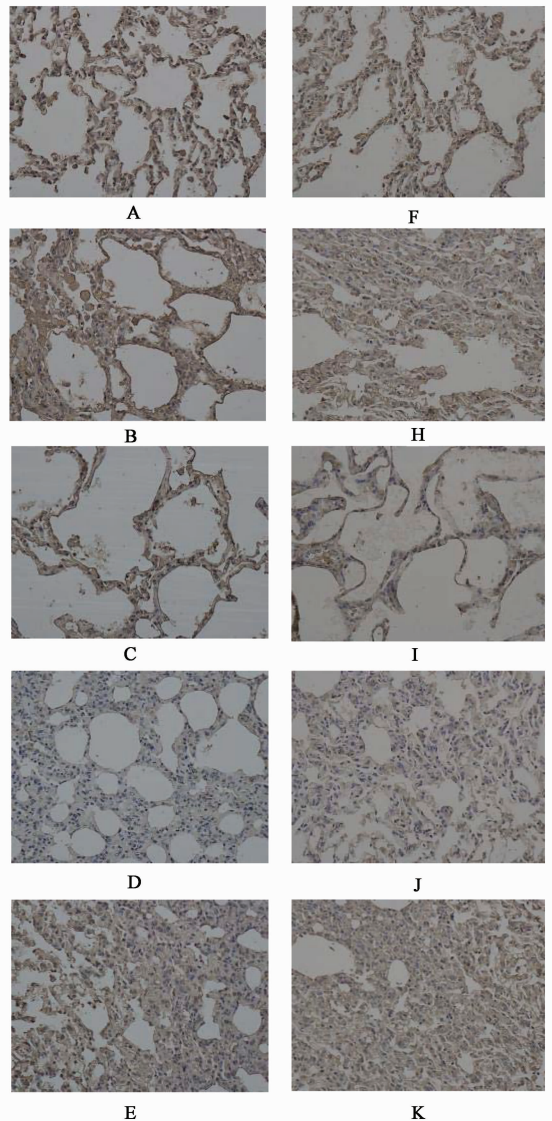
组别	剂量 /g·kg ⁻¹	ILK 表达		
		7 d	14 d	28 d
空白	-	1.0 ± 0.2 ²⁾	1.0 ± 0.3 ²⁾	1.0 ± 0.2 ²⁾
模型	-	2.8 ± 0.7	2.8 ± 0.3	3.1 ± 0.8
强的松	5 × 10 ⁻³	0.8 ± 0.2 ¹⁾	1.1 ± 0.2 ¹⁾	1.2 ± 0.4 ¹⁾
纤克颗粒	10	0.8 ± 0.3 ¹⁾	1.2 ± 0.3 ¹⁾	1.1 ± 0.3 ¹⁾
	5	1.2 ± 0.3 ¹⁾	1.8 ± 0.3 ^{1,3)}	1.8 ± 0.4 ^{1,3)}
	2.5	2.1 ± 0.7 ^{1,3)}	2.0 ± 0.5 ^{1,3)}	2.1 ± 0.6 ^{1,3)}

4 讨论

中医经典文献中没有和肺纤维化相等同的病名,有关肺纤维化的描述可在“肺痹”、“肺痿”、“喘证”、“络病”等疾病中发现。其中“肺络”为本病病位所在之处,气血运行不畅,津凝为痰,血滞为瘀,痰瘀客于肺络是本病发病病机,故其病机关键为“肺络痹阻”。王清任开创补气通络之法,独创补阳还五汤,方中将补气与活血通络法相结合,创益气活血通络法,结合本病的病机关键,将补阳还五汤加减成纤克颗粒。

CTGF 在纤维化中的主要机制包括:促进肺泡活性细胞增殖,加速胶原 DNA 合成;刺激成纤维细胞快速增殖、增强细胞外基质的合成与沉积等。ILK 参与激活磷酸化蛋白激酶、激活不依赖于 Ras 的丝裂原活化蛋白激酶、参与上皮细胞间质转化从而表现出在组织纤维化过程中有重要作用。

CTGF^[8] 是转化生长因子 β₁ (TGF-β₁) 下游效应介质, TGF-β₁ 通过 Smad 通路介导 CTGF 的表达,促进 TGF-β₁ 纤维化的生物效应;同时 Lasky^[9] 等证明



A, F. 空白组; B, H. 模型组; C, I. 强的松 5 mg·kg⁻¹ 组;
D, J. 纤克颗粒 10 g·kg⁻¹ 组; E, K. 纤克颗粒 5 g·kg⁻¹ 组

图 1 纤克颗粒对肺纤维化大鼠 CTGF (A-E),
ILK (F-K) 的影响 (免疫组化, ×200)

原代分离的小鼠和人肺成纤维细胞体外表达 CTGF mRNA, 添加 TGF-β₁ 后不同时点 CTGF 表达均有升高, 进一步说明 TGF-β₁ 是 CTGF 的上游激动因子。TGF-β₁ 可通过完整的 Smad 信号诱导内源性 ILK 的表达增加, 过度表达的 ILK^[10] 导致上皮细胞 E-钙黏蛋白的丢失, 导致纤维连接蛋白的表达和在细胞外积聚, 加重纤维化程度。可见 TGF-β₁, CTGF 和 ILK 三者之间在肺纤维化的发生中具有重要作用。

综上, 纤克颗粒通过抑制肺纤维化模型大鼠肺组织中 CTGF、ILK 的表达, 改善细胞外基质的异常沉积, 从而发挥对肺纤维化的治疗作用, 这可能是纤克颗粒防治肺纤维化的机制之一。

白薇煎对糖尿病神经病变大鼠脊神经致痛通道蛋白的影响

郑全喜, 王昆, 刘超*

(南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028)

[摘要] 目的: 观察中药复方白薇煎对糖尿病大鼠脊神经传导速度和脊神经致痛通道蛋白的影响。方法: 大鼠随机选取10只作为正常组, 其余为模型组, 采用链尿佐菌素(STZ)造模, 按 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量一次性给大鼠左下腹腔内注射。72 h后测尾尖血血糖, 血糖水平 $\geq 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 以上且稳定3 d者为造模成功, 造模成功后随机分为模型组、甲钴胺组($1.97 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、白薇煎低、高剂量组($5.3, 21.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)ig给药, 共给药4周, 给药结束后, 观察白薇煎对糖尿病大鼠脊神经传导速度和脊神经致痛通道蛋白的影响。结果: 治疗4周后, 糖尿病大鼠体质量、尾尖热敏感度和神经传导速度明显改善, 脊神经致痛通道蛋白表达亦明显改变; 与正常组(21.12 ± 1.07) $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ 比较, 模型组在4周时的神经传导速度(14.23 ± 1.13) $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ 均有明显减慢($P < 0.05$), 致痛通道蛋白表达高于正常组; 与模型组比较, 甲钴胺组在4周可明显改善神经传导速度(17.55 ± 1.43) $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ ($P < 0.05$), 致痛通道蛋白表达弱于模型组, 白薇煎低、高剂量组均能明显改善神经传导速度(15.49 ± 1.36), (18.9 ± 1.25) $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$ ($P < 0.05$), 低剂量组的致痛通道蛋白表达略低于模型组, 高剂量组的致痛通道蛋白表达弱于模型组。结论: 白薇煎能改善糖尿病大鼠脊神经传导速度, 降低脊神经致痛通道蛋白的表达, 对糖尿病周围神经病变具有较好的防治作用。这可能是其对糖尿病周围神经病变防治作用的机制之一。

[关键词] 糖尿病; 白薇煎; 周围神经病变

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)14-0145-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014140145

[收稿日期] 20140217(006)

[基金项目] 南京中医药大学中医学优势学科开放课题(012062003009C)

[第一作者] 郑全喜, 研究实习员, 从事内分泌代谢病及并发症发病机制研究, E-mail: zqx.cumt@163.com

[通讯作者] * 刘超, 教授, 从事中西医结合治疗内分泌及代谢疾病的临床研究, E-mail: liuchao@nfmcn.com

[参考文献]

- [1] 李才. 器官纤维化-基础与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 188.
- [2] 李瑞琴, 肖红, 张瑞, 等. 瓜蒌薤白汤对平阳霉素所致大鼠肺纤维化肺组织中细胞因子PDGFBB表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22): 2666.
- [3] 曾媪, 谭亚夏, 孙红, 等. 灯盏生脉胶囊对博来霉素诱导的小鼠肺纤维化的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11): 199.
- [4] Taooka Y, Maeda A, Hiyama K, et al. Effects of neutrophil elastase inhibitor on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. Am J Respi Crit Care Med, 1997, 156(1): 260.
- [5] 刘成海, 刘平, 刘成, 等. 抗肝纤维化有效中药复方血清药理学方法探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(2): 16.
- [6] 李霞, 宫晓燕, 杨光, 等. 纤克颗粒对肺纤维化大鼠模型病理形态学的影响研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(10): 2449.
- [7] Szapiel S V, Elson N A, Fulmer J D, et al. Bleomycin-induced interstitial pulmonary disease in the nude athymic mouse[J]. Am Rev Respir Dis, 1979, 120(4): 893.
- [8] Wunderlich K, Senn B C, Reiser P, et al. Connective tissue growth factor in retrocorneal membranes and corneal scars[J]. Ophthalmological, 2000, 214(5): 341.
- [9] Kavvadas P, Kypreou K P, Protopapadakis E, et al. Intergrin-linked kinase (ILK) in pulmonary fibrosis[J]. Virchows Arch, 2010, 457(5): 563.
- [10] Lasky J A, Ortiz L A, Tonthat B, et al. Connectivetissue growth factor mRNA expression is upregulated in bleomycin-induced lung fibrosis[J]. Am J Physiology, 1998, 275(2Pt1): 365.

[责任编辑] 聂淑琴