

Wnt/PCP 信号通路中 RhoA mRNA 与 AECOPD 中医证型的相关性

张军, 葛正行*, 周洵, 杨义

(贵阳中医学院第二附属医院, 贵阳 550003)

[摘要] **目的:**探讨平面细胞极性(Wnt/PCP)信号通路中 Ras homolog gene family member A(RhoA) mRNA 与慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)中医证型的相关性,尝试为 AECOPD 中医证型诊断提供客观标准。**方法:**收集 AECOPD 患者 100 例,分为痰浊壅肺证、痰热郁肺证、痰蒙神窍证、肺肾气虚证、阳虚水泛证 5 个组别,每组 20 例。正常组 15 例。所有入选患者空腹抽取静脉血,血液总 RNA 的提取采用试剂盒,按说明书进行操作,采用实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)检测 RhoA 基因在 AECOPD 中医证型患者血液中 mRNA 的表达量,并探讨其相关性。**结果:**痰热郁肺组和痰蒙神窍组比较无差异;与正常组比较,痰浊壅肺组、痰热郁肺组、痰蒙神窍组、肺肾气虚组和阳虚水泛组中 RhoA mRNA 表达量明显增高($P < 0.01$);5 组证型间 RhoA mRNA 表达量,痰浊壅肺组 < 痰热郁肺组/痰蒙神窍组 < 肺肾气虚组 < 阳虚水泛组。RhoA mRNA 相对表达量与 AECOPD 5 组中医证型之间存在直线线性相关关系,且呈正性相关。**结论:**Wnt/PCP 信号通路中 RhoA mRNA 的相对表达量在 5 组中医证型中存在显著差异,可能给 AECOPD 中医证型诊断提供一定的客观标准,并揭示其疾病严重程度。

[关键词] RhoA mRNA; 慢性阻塞性肺疾病急性加重期; 中医证型

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287; R735.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)16-0073-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20190726

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181218.1705.009.html>

[网络出版时间] 2018-12-20 13:59

Correlation Between RhoA Gene in Wnt/PCP Signaling Pathway and Traditional Chinese Medicine Syndrome of AECOPD

ZHANG Jun, GE Zheng-xing*, ZHOU Xun, YANG Yi

(The 2th Hospital Affiliated to Guiyang University of Chinese Medicine, Guiyang 550003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between Ras homolog gene family member A (RhoA) gene in Wnt/PCP signaling pathway and acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) traditional Chinese medicine (TCM) syndrome, attempting to provide an objective standard for the diagnosis of AECOPD TCM syndrome. **Method:** The 100 AECOPD patients were collected and divided into 5 groups: phlegm turbid obstructing lung syndrome, phlegm-heat obstructing lung syndrome, syndrome of orifices confused by phlegm, deficiency of pulmonary and renal Qi, and edema due to yang deficiency, with 20 people in each group. 15 normal people were selected as a normal control group. All patients received fasting hemospasia, using a kit to extract blood total RibonucleicA (RNA) according to instructions. Real-time quantitative polymerase chain reaction (Real-time PCR) was adopted to detect the mRNA expression of RhoA gene in blood of patients with AECOPD TCM syndrome, and to explore the correlation. **Result:** There was no difference between phlegm-heat obstructing lung syndrome group and syndrome of orifices confused by phlegm group. The mRNA expression of RhoA gene in phlegm turbid obstructing lung syndrome group, phlegm-heat obstructing lung syndrome group,

[收稿日期] 20180721(013)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81473533,81260599);贵州省优秀科技教育人才省长专项资金项目(黔省专合字[2011]62号)

[第一作者] 张军, 硕士, 住院医师, 从事呼吸系统疾病的研究与防治, E-mail: 1065882086@qq.com

[通信作者] * 葛正行, 主任医师, 教授, 从事呼吸系统疾病的临床与基础研究, E-mail: 2562900350@qq.com

syndrome of orifices confused by phlegm group, deficiency of pulmonary and renal Qi group, and edema due to Yang deficiency group were significantly higher than that in normal group ($P < 0.01$). The mRNA expression of RhoA gene in five TCM syndrome groups was as follows: phlegm turbid obstructing lung syndrome < phlegm-heat obstructing lung syndrome / syndrome of orifices confused by phlegm < deficiency of pulmonary renal Qi < edema due to Yang deficiency. There was a positive linear correlation between the relative expression of RhoA mRNA and above five AECOPD TCM syndrome groups. **Conclusion:** The significant difference in mRNA relative expression of RhoA gene in Wnt / PCP signaling pathway among the five AECOPD TCM syndrome groups may provide some objective diagnostic criteria for AECOPD TCM syndromes and reveal their disease severity.

[**Key words**] Ras homolog gene family member A (RhoA) gene; acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD); traditional Chinese medicine (TCM) syndrome type

慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD), 根据典型的“咳、痰、喘、满”临床症状, 当属中医学肺系病证之“肺胀”。该病是一种由肺系多种疾病久治缠绵不愈并发作反复, 不能敛降肺气导致的病证。针对肺胀病因病机研究, 分为急性期和缓解期^[1]。急性期主要因为感染外感六淫之邪, 缓解期主要乃与正气不足^[2-3], 加之痰饮瘀血等病理产物相互影响, 互阻于肺所致。尽管目前肺胀病因研究较为明确, 但在临床证型诊断上无法提供一个客观标准。在临床工作中发现 AECOPD 不同中医证型所代表证候群的分布有明显个体差异, 而证候群的出现与肺功能受损程度密切相关, AECOPD 患者肺功能状态又与气道重建密切相关, 并最终受基因的调控。研究表明 Wnt 信号通路在呼吸系统疾病的发生机制有重要联系^[4]。Wnt 信号通路有重要的 3 条途径, 经典 Wnt/ β 连环蛋白信号途径^[5]; 平面细胞的极性 (PCP) 途径^[5], 即 Wnt/PCP 途径^[6]。Wnt/ Ca^{2+} 信号途径^[5]。前期研究已证实 Wnt/ β 连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号途径中的 β -连环蛋白 mRNA 表达在 COPD 不同中医证型中的表达量有所差异, 能为 COPD 中医证型诊断提供一定依据。因此, 本研究拟从基因水平检测 Wnt/PCP 信号通路中 RhoA mRNA 在 AECOPD 中医证型组中的表达, 尝试为中医证型的诊断提供一个有说服力的客观标准。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集贵阳中医学院第二附属医院呼吸内科 2014 年 4 月至 2015 年 12 月 AECOPD 患者 100 例, 所有病例诊断均符合中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 修订版)》^[7] 诊断标准。正常组 15 例, 男性 9 例, 女性 6 例, 平均年龄 (60.13 ± 14.00) 岁。随机分为痰浊壅肺、痰热郁肺、痰蒙神窍、肺肾气虚、阳虚水泛 5 个类型, 每组 20 例, 因样本采集失败, 痰浊壅肺组

脱落 5 例, 痰热郁肺组脱落 6 例, 痰蒙神窍组脱落 11 例, 肺肾气虚组脱落 5 例, 阳虚水泛组脱落 9 例。最终痰浊壅肺组男性 10 例, 女性 5 例, 平均年龄 (68.60 ± 13.66) 岁, 痰热郁肺组男性 7 例, 女性 7 例, 平均年龄 (69.14 ± 11.09) 岁, 痰蒙神窍组男性 4 例, 女性 5 例, 平均年龄 (67.44 ± 5.15) 岁, 肺肾气虚组男性 10 例, 女性 5 例, 平均年龄 (68.80 ± 10.72) 岁, 阳虚水泛组男性 6 例, 女性 5 例, 平均年龄 (69.81 ± 9.28) 岁。各组年龄及性别构成比无差异, 具有可比性。肺功能严重程度分级标准^[4], 肺功能分级, GOLD1 男性 3 例, 女性 8 例, 平均年龄 (70.09 ± 13.81) 岁, GOLD2 男性 15 例, 女性 8 例, 平均年龄 (69.43 ± 9.28) 岁, GOLD3 男性 14 例, 女性 8 例, 平均年龄 (69.76 ± 9.75) 岁, GOLD4 男性 5 例, 女性 3 例, 平均年龄 (63.50 ± 7.86) 岁, 各组年龄及性别上无差异, 具有可比性。

1.2 诊断标准 参照中华医学会呼吸病学分会制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 修订版)》^[7] 诊断标准。症状, 慢性和进行性加重的呼吸困难, 咳嗽和咳痰; 体征, 肺气肿相关体征 (早期体征可不明显); 辅查, 吸入支气管舒张剂后 1 s 用力呼气容积 (FEV₁)/用力肺活量 (FVC) < 70% (必备), 影像学提示慢支炎, 肺气肿 (早期可不典型)。中医肺胀按照全国高等中医药院校规划教材《中医内科学》肺胀的证治进行分类^[3]。痰浊壅肺证, 主证为胸膈满闷, 短气, 喘息, 咳嗽痰多, 色白黏腻或呈泡沫; 次证为倦怠乏力, 稍劳即甚, 畏风易汗, 脘痞纳少; 舌诊, 暗, 苔薄腻或浊腻。脉诊, 小滑。痰热郁肺证, 主证为胸满, 喘息气粗, 咳逆, 痰黄或白, 黏稠难咯; 次证为烦躁, 目胀睛突, 或伴身热, 微恶寒, 有汗不多, 口渴欲饮, 溲赤, 便干; 舌诊, 尖红, 苔黄腻。脉诊, 滑、数。痰蒙神窍证, 主证为表情淡漠, 神志恍惚, 咳逆喘促, 咳痰不爽, 谵妄, 撮空理线, 嗜睡, 甚至

昏迷;次证为烦躁不安,或伴肢体瞤动,抽搐;苔诊,白或黄腻,舌质暗红或淡紫;脉诊,细而滑数。肺肾气虚证,主证为呼吸浅短难续,声低气怯,甚至张口抬肩,依息不能卧,咳嗽,痰白如沫,咳吐不利;次证为形寒汗出,胸闷心慌,或腰膝酸软,小便清长,或尿有余沥;舌诊,淡或暗紫,脉诊,沉细无力或有结代。阳虚水泛证,主证为心悸,喘咳,咳痰清稀,面浮,甚至一身悉肿;次证为面唇青紫,怕冷,腹部胀满有水,纳差,脘痞,小便少;舌诊,舌苔白滑,舌胖质暗。脉诊,沉细。

1.3 纳入标准 符合临床诊断诊断者;男女不限,年龄 45 ~ 90 岁;依从性好;获得本单位伦理委员会批准(编号 2014020),研究对象签署知情同意书;意识清楚能够配合检查及抽血者;无其他系统严重疾病者。

1.4 排除标准 不符合上述纳入标准者;合并内分泌、心脑血管、消化等系统疾病者;近一周全身使用糖皮质激素治疗者;合并呼吸系统其他疾病如支气管扩张、支气管哮喘、肺间质疾病、肺结核、弥漫性支气管炎、肺癌等者;合并精神疾病不能配合者。

1.5 试剂 TRIGene LS 液相总 RNA 提取试剂, ROX Reference Dye II (北京康润诚业生物科技有限公司,批号分别为 P119-01, hz100931-1001), 反转录试剂盒 (GenStar-Biosolutions 公司,批号 AORT-020), 异丙醇 (天津市瑞科特化学品有限公司,批号 20141220)。

1.6 仪器 TDL-80-2C 型高速离心机(上海安亭科学仪器有限公司), NanoDrop2000 型超微量分光光度计 (Thermo 公司), 9700 型 PCR 仪 (ABI 公司)。

1.7 检测指标

1.7.1 肺功能测定 符合入选患者,入院后对其进行综合评估后均进行肺功能检测。

1.7.2 血液采取 所有入选病例患者入院后均空腹抽取全血,采用 5 mL 的抗凝管抽取静脉血 2 mL,用试剂盒法提取血液总 RNA,用实时荧光定量聚合酶链式反应 (Real-time PCR) 检测 RhoA mRNA 在 AECOPD 不同中医证型血液中 mRNA 的表达量。

1.7.3 PCR 检测血液中 RhoA mRNA 表达 采用 trizol 原理并按照试剂盒操作步骤提取血液总 RNA,并采用 NanoDrop2000 型超微量分光光度计进行总 RNA 浓度及纯度,电泳检测总 RNA 的完整性,将总 RNA 进行逆转录,反应体系按试剂盒说明进行配置,置于 42 °C 条件 50 min,70 °C 条件 15 min,一个循环后,终产物 cDNA 作为模板用于 PCR,反应条件

为 95 °C 10 min,95 °C 15 s,60 °C 30 s ~ 1 min,72 °C 30 s。40 个循环后溶解曲线分析,4 °C 条件下终止反应,根据扩增曲线得到数据,用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法进行结果分析。引物序列由上海捷瑞生物工程有限公司合成, RhoA (160 bp): 上游 5'-GTCCGGTCTCTCGTTAGTCCAC-3', 下游 5'-ATCACCAACAACAATCACCAGTTTCTTC-3'; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, 101 bp): 上游 5'-CTGGGCTACACTGAGCACC-3', 下游 5'-AAGTGTCGTTGAGGGCAATG-3'。采用 ABI 7500 PCR SoftWare 软件进行数据分析。

1.8 统计学分析 采用统计软件 SPSS 16.0 进行数据统计学分析,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组 AECOPD 中医证型之间符合 One-Way ANOVA 分析,两两组间比较采用 LSD 检验。不符合正态分布采用非参数检验, χ^2 检验比较性别在组间的差异,等级资料采用 Spearman 和 Kendall 相关系数进行相关性分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者基本情况比较 与正常组比较,6 组患者在年龄方面比较无差异具有可比性;与正常组比较,6 组患者在性别方面比较差异无统计学意义,组间比较,各组患者肺功能严重程度分级在年龄、性别方面比较差异无统计学意义,具有可比性。见表 1 ~ 4。

表 1 6 组患者在年龄上的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Age comparison of six groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄/岁
正常	15	60.13 ± 14.00
痰浊壅肺	15	68.60 ± 13.66
痰热郁肺	14	69.14 ± 11.09
痰蒙神窍	9	67.44 ± 5.15
肺肾气虚	15	68.80 ± 10.72
阳虚水泛	11	69.81 ± 9.28

表 2 各组患者在性别上的比较

Table 2 Gender comparison of six groups of patients

组别	男性	女性	合计
正常	9	6	15
痰浊壅肺	10	5	15
痰热郁肺	7	7	14
痰蒙神窍	4	5	9
肺肾气虚	10	5	15
阳虚水泛	6	5	11

表 3 肺功能严重程度分级在年龄上的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Age comparison in pulmonary function severity ratings

($\bar{x} \pm s$)

肺功能 GOLD 分级	例数	年龄/岁
GOLD1	11	70.09 ± 13.81
GOLD2	23	69.43 ± 9.28
GOLD3	22	69.76 ± 9.75
GOLD4	8	63.50 ± 7.86

表 4 肺功能严重程度分级在性别上的比较

Table 4 Gender comparison in pulmonary function severity ratings

例

肺功能 GOLD 分级	男性	女性	合计
GOLD1	3	8	11
GOLD2	15	8	23
GOLD3	14	8	22
GOLD4	5	3	8

2.2 各组患者肺功能严重程度分级比较 组间比较, RhoA mRNA 在肺功能严重程度分级中因样本不符合正态分布, 采用非参数秩和检验, 平均秩次从高为到低为 GOLD4, GOLD3, GOLD2, GOLD1 ($P < 0.01$)。说明了 RhoA mRNA 在肺功能严重程度分级中存在显著差异。见表 5。

表 5 RhoA mRNA 在肺功能严重程度分级中表达比较

Table 5 Comparison of RhoA gene expression in pulmonary function severity ratings($\bar{x} \pm s$)

肺功能 GOLD 分级	例数	RhoA
GOLD1	11	1.96 ± 0.36
GOLD2	23	2.24 ± 0.36
GOLD3	22	2.55 ± 0.84
GOLD4	8	3.80 ± 0.70

注: 组间比较 $P < 0.01$ 。

2.3 各组患者 RhoA mRNA 比较 与正常组比较, 痰浊壅肺组、痰热郁肺组、痰蒙神窍组、阳虚水泛组、肺肾气虚组的 RhoA mRNA 表达均显著升高 ($P < 0.01$)。与痰浊壅肺组、阳虚水泛组、肺肾气虚组比较, 痰热郁肺组、痰蒙神窍组 RhoA mRNA 表达量有显著差异 ($P < 0.01$); 组间比较, 痰热郁肺组、痰蒙神窍组的 RhoA mRNA 表达差异无统计学意义。见表 6。

2.4 RhoA mRNA 相对表达量与 COPD 五组中医证型相关性研究, 具有统计学意义 (Kendall 相关系数 $r = 0.749$ 和 Spearman 相关系数 $r = 0.886$, $P < 0.01$), 表明 RhoA mRNA 相对表达量与 COPD 5 组

表 6 6 组血液中 RhoA mRNA 相对表达比较

Table 6 Comparison of mRNA relative expression of RhoA in six groups of blood

组别	例数	RhoA
正常	15	1
痰浊壅肺	15	1.72 ± 0.16 ¹⁾
痰热郁肺	14	2.22 ± 0.22 ^{1,2)}
痰蒙神窍	9	2.32 ± 0.20 ^{1,2)}
肺肾气虚	15	2.93 ± 0.73 ¹⁾
阳虚水泛	11	3.77 ± 0.61 ¹⁾

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$; 与痰浊壅肺组、肺肾气虚组、阳虚水泛组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

中医证型之间存在直线线性相关关系, 且呈正性相关。

3 讨论

中医证型的区别需要与现代技术思想结合, 用新的知识与理论来诠释中医学, 探索其内在规律, 从而使中医辨证进一步客观化。目前, 越来越多的学者认识到中医证型与现代科学的相关性。有研究对 240 例 COPD 患者进行临床证型分型, 文中分为风寒束表、痰热壅肺、痰浊阻肺、阳虚水停 4 个证型^[8]。观察 COPD 不同中医证型分类与肺功能变化、白细胞计数、血气分析指标的关系, 并分析其相关性。研究结果显示, 风寒束肺型患者 FEV₁ 和 FEV₁/FVC, PaO₂ 指标显著高于其他类型, 痰热壅肺型患者白细胞计数和中性粒细胞百分比均显著高于其他类型; 阳虚水停型患者 PaCO₂ 显著高于其他类型^[8], 这显示了 COPD 患者不同中医证型在白细胞计数、肺功能以及血气分析指标方面存在一定的差异, 能够为证型诊断提供一定依据。余朝骏等^[9]通过 X 射线征象改变对痰浊阻肺证、痰热郁肺证、肺肾气虚、阳虚水泛证进行研究, 结果提示了 4 个证型是一个由轻到重的过程, 可为 COPD 中医证型诊断提供一定依据。

RhoA 是一种蛋白, 在信号通路中, 以结合的形式存在于细胞内, 作用相应的效应因子^[10]。RhoA 具有促进细胞增殖作用^[11], 通过 2 条途径, 细胞增殖需要磷酸化的肌球蛋白产生收缩力, 而肌球蛋白磷酸化需要 RhoA 效应物 ROCK 来实现。而在细胞增殖过程, 这种张力相当重要^[12-14]; 细胞张力作用的产生需要靠调节器来实现, 而 RhoA 和其下游的效应器 Rho-相关激酶 ROCK 是其主要调节器, 通过 RhoA 效应物 mDia, 对 SKP2 进行活化来抑制 p27kip 实现^[15]。因此, RhoA 能通过细胞张力调节细胞增殖^[16]。RhoA 作为 Wnt/PCP 信号通路上的关键蛋白, 通过对 RhoA mRNA 在 5 组证型中的相对表达

研究,发现存在显著差异,阳虚水泛组 > 肺肾气虚组 > 痰蒙神窍证/痰热郁肺组 > 痰浊壅肺组,5 组证型中 RhoA mRNA 表达量明显高于正常组,通过相关性分析,RhoA mRNA 表达量与 5 组中医证型之间存在线性正相关。揭示 Wnt/PCP 信号通路上 RhoA 在中医证型中的差异性表达,与 AECOPD 气道重建的严重程度存在密切的关系。本研究发现 RhoA mRNA 在肺功能严重程度分级当中,发现 RhoA mRNA 存在显著差异,而肺功能严重程度分级与 AECOPD 气流受限严重程度紧密联系,当肺功能指标越高,提示患者气道气流的受限程度越严重,其气流受限的实质为气道重建之后,管腔狭窄所致,而 AECOPD 气道重建的发生机制与信号通路异常激活后,通路上相应的关键蛋白出现累积引起下游靶基因表达所致。因此,Wnt/PCP 信号通路中 RhoA mRNA 在中医证型中的不同表达,在一定程度上提示了 AECOPD 气道重建的严重程度。通过对 RhoA mRNA 在中医不同证型中的 mRNA 表达量研究,数据结果表明在 AECOPD 中医证型中,实证中 RhoA mRNA 相对表达量较虚证明显降低,而且在实证和虚证之中的证型表达各有差异,这也揭示了中医肺胀早期以实证较多,晚期以虚证居多的证候特点。以此推断,在早期,其患者的肺功能相对较轻,患者气道重建不严重,气道管腔狭窄程度较轻,气流受限不显著,Wnt/PCP 信号通路在 AECOPD 气道重建被激活后,通路上 RhoA 蛋白呈轻度表达。中医方面,肺胀早期多因外感之邪所致,影响脏腑功能后出现痰浊、水饮、瘀血等病理产物,而痰浊日久易于化热而出现痰热的病机演变,因此,在实证证型中,RhoA 表达痰浊壅肺证 < 痰热郁肺证/痰蒙神窍证;而晚期,免疫力下降,疾病的反复加之其他因素的综合影响,气道重建后管腔明显出现狭窄,致使气流受限严重,患者肺功能日趋严重,参与气道重建的 Wnt/PCP 信号通路中 RhoA 呈现过度表达所致。中医层面,晚期患者多为脏腑虚损,气虚及阳,甚至阴阳两虚,加之外感因素,疾病缠绵反复,致使病情严重,在虚证中出现 RhoA mRNA 的显著表达,且阳虚水泛组 > 肺肾气虚组。揭示 RhoA 与 AECOPD 中医证型可能存在着内在的关联,其参与了 AECOPD 不同中医证候群的形成,且结合其相关表达,揭示了严重程度,因此推断可能为 AECOPD 中医证型诊断提供一定的客观标准。

本课题研究从基因水平探索对中医证型的客观评价,希望能够找到中医证型诊断的客观标准,为后

续的通过基因检测手段建立中医中药疗效评价提供依据。本研究尚存在一些不足,只做到了 mRNA 的检测,未进行蛋白方面表达的检测等,仍需进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 何权瀛,谭星宇.慢性阻塞性肺疾病的诊治进展[J].中国厂矿医学,2008,21(2):129-132.
- [2] 姜良铎.中医肺系病证研究进展[J].环球中医药,2009,2(3):164-172.
- [3] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:112-119.
- [4] 于晓敏,王辰,王军.Wnt 信号通路的生物学效应及其与肺部疾病的关系[J].首都医科大学学报,2009,30(2):182-184.
- [5] Sasaki M, Kashima M, Ito T, et al. Effect of heparin and related glyco-saminoglycan on PDGF-induced lung fibroblast proliferation, chemotactic response and matrix metalloproteinases activity[J]. Mediat Inflamm, 2000, 9(2):85-91.
- [6] Araujo B B, Dolhnikoff M, Silva L F, et al. Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma[J]. Eur Respir J, 2008, 32(1):61-69.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-264.
- [8] 焉石,刘振.慢性阻塞性肺疾病中医辨证分型与白细胞计数、肺功能、血气分析的相关性研究[J].中医药信息,2015,32(3):70-72.
- [9] 余朝骏,侯键,陈楠,等.肺胀各证胸部平片 X 线征象及与血气分析关系的研究[J].中国中西医结合急救杂志,1999,6(11):493-498.
- [10] Kikuchi A, Yamamoto H, Kishida S. Multiplicity of the interactions of Wnt proteins and their receptors[J]. CellSignal, 2006, 19(4):659-671.
- [11] VanScoyck M, Randall J, Sergew A, et al. Wnt signaling pathway and lung disease[J]. Transl Res, 2008, 151(4):175-180.
- [12] 侯成千,梁卫红,王军.Rho 蛋白和细胞骨架的关系[J].生命的化学,2007,27(2):130-133.
- [13] Pirone D M. An inhibitory role for FAK in regulating proliferation;a link between limited adhesion and RhoA-ROCK signaling[J]. J Cell Biol, 2006, 174(2):277-288.
- [14] TAN J L. Cells lying on a bed of microneedles: an approach to isolate mechanical force[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100:1484-1489.
- [15] Michele A, Christopher W S. Mechanotransduction in development;a growing role for contractility[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2009, 10(1):34-43.
- [16] Wodnicka M C, Burridge K. Rho-stimulated contractility drives the formation of stress fibers and focal adhesions[J]. J Cell Biol, 1996(133):1403-1415.

[责任编辑 张丰丰]