慢性阻塞性肺疾病病人慢性支气管炎和肺气肿表型转录组学数据的生物信息学分析

高丽娟[1]，秦江月[1]，徐　丹[1]，申永春[1]，陈　梅[2]，陈　磊[1]，文富强[1]
1.四川大学华西医院 呼吸与危重症医学科/生物治疗国家重点实验室呼吸病学研究室（成都 610041）；
2.成都市第五人民医院 呼吸与危重症医学科（成都 611130）

【摘　要】目的 通过生物信息学的方法分析慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）（chronic obstructive pulmonary disease，COPD）病人慢支炎表型和肺气肿表型的差异基因，从分子水平上探讨慢阻肺不同临床表型可能的发生发展机制。 **方法** 从GEO数据库下载慢阻肺病人慢支炎表型和肺气肿表型的肺组织转录组学数据GSE69818，通过Rank Prod获得差异基因。进一步对差异表达基因通过DAVID数据库进行功能及通路富集化分析。再对差异表达基因通过STRING进行蛋白相互作用网络图（PPI）分析，筛选关键基因。 **结果** 共获得3 734个差异基因，其中在肺气肿表型组中表达上调的基因有1 661个，表达下调的基因有2 073个。GO富集分析提示差异基因主要参与了免疫反应、内质网钙离子稳态、细胞外结构等。KEGG信号通路富集分析主要包含了细菌侵袭上皮细胞、细胞外基质（ECM）-受体相互作用、cGMP-PKG信号通路、原发性免疫缺陷等。PPI分析筛选排名前10的关键基因，分别为*ACTB*、*ITGB1*、*RHOA*、*FN1*、*SRSF1*、*CAV1*、*CTNNA1*、*VEGFA*、*HNRNPA1*、*APP*。其中有9个下调基因（*APP*、*ITGB1*、*FN1*、*RHOA*、*CAV1*、*CTNNA1*、*VEGFA*、*HNRNPA1*、*SRSF1*），1个上调基因（*ACTB*）。**结论** 通过生物信息学方法，筛选出了参与慢阻肺病人慢支炎表型和肺气肿表型发生发展过程的关键基因和信号通路，为慢阻肺精准治疗提供了潜在的靶点。

【关键词】慢性阻塞性肺疾病；肺气肿；慢支炎；差异表达基因；蛋白相互作用网络；靶点；生物信息学
【中图分类号】 R563.3　　**文献标志码** A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.007

Bioinformatics analysis of transcriptomic data of chronic bronchitis and emphysema phenotypes in patients with chronic obstructive pulmonary disease

GAO Lijuan[1]，*QIN Jiangyue*[1]，*XU Dan*[1]，*SHEN Yongchun*[1]，*CHEN Mei*[2]，*CHEN Lei*[1]，*WEN Fuqiang*[1]
1.*Department of Respiratory and Critical Care Medicine，West China Hospital of Sichuan University and Division of Pulmonary Diseases，State Key Laboratory of Biotherapy of China，Chengdu 610041，China;* 2.*Department of Respiratory and Critical Care Medicine，Chengdu Fifth People's Hospital，Chengdu 611130，China*

【Abstract】Objective To analyze the differential genes of chronic bronchitis phenotype and emphysema phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease（COPD）by bioinformatics method，and to explore the possible molecular pathogenesis of different clinical phenotypes of COPD. **Methods** The transcriptomic data GSE69818 of lung tissue of COPD patients with chronic bronchitis phenotype and emphysema phenotype were downloaded from GEO database，and the differential genes were obtained by Rank Prod. Further function and pathway enrichment analysis of differentially expressed genes were carried out by DAVID database. The protein-protein interaction（PPI）networks were established using STRING to identify key genes. **Results** A total of 3 734 DEGs were obtained，of which 1 661 genes were up- regulated and 2 073 genes were down-regulated in emphysema group. Geneontology indicated that the DEGs were mainly involved in immune response，endoplasmic reticulum calcium homeostasis and extracellular structure，and KEGG pathway involved bacterial invasion of epithelial cells，extracellular matrix（ECM）-receptor interaction，CGMP-PKG signaling pathway and primary immunodeficiency. Ten hub genes were recognized by PPI analysis，including *ACTB*，*ITGB1*，*RHOA*，*FN1*，*SRSF1*，*CAV1*，*CTNNA1*，*VEGFA*，*HNRNPA1* and *APP*. There were 9 down-regulated genes（*APP*，*ITGB1*，*FN1*，*RHOA*，*CAV1*，*CTNNA1*，*VEGFA*，*HNRNPA1*，*SRSF1*）and 1 up-regulated gene（*ACTB*）. **Conclusion** The key genes and signal pathways involved in the development of chronic bronchiolitis and emphysema in COPD patients could be obtained through bioinformatics analysis，which provided potential targets for precise treatment of COPD.

【Key words】Chronic obstructive pulmonary disease（COPD）；Emphysema；Chronic bronchiolitis；Differentially expressed genes；Protein-protein interaction network；Target；Bioinformatics

基金项目：国家自然科学基金（31871157，81830001，82170046）；四川省医学会专项科研课题（2019HR43）；成都市卫健委课题（2019083）
第一作者简介：高丽娟，博士。
通信作者：陈　梅，副主任医师，博士。 E-mail: alice_chenmei@163.com
引用本文：高丽娟，秦江月，徐 丹，等.慢性阻塞性肺疾病病人慢性支气管炎和肺气肿表型转录组学数据的生物信息学分析[J].西南医科大学学报.2022,45(5)：399-403.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.05.007

慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）是一种以持续存在的呼吸系统症状以及不完全可逆的气流受限为特征的常见慢性呼吸系统疾病，目前慢阻肺是全球排名前三位致死原因的疾病之一[1-2]。慢性支气管炎（简称慢支炎）和肺气肿是慢阻肺两个经典临床表型[3]。慢阻肺病人的慢支炎表型通常定义为每年慢性咳嗽、咳痰大于或等于3个月，至少连续两年。慢支炎病理特征包括持续气道炎症，气道粘液高分泌[4]，气道重塑及狭窄[5-6]。慢阻肺病人的肺气肿则是由于肺实质的破坏，随后终末细支气管远端的气道弹性下降，导致肺过度膨胀引起的[7-9]。慢支炎和肺气肿病人的临床症状和治疗反应存在明显差异。与慢支炎病人相比，肺气肿病人肺功能更差，呼吸困难症状更严重[10-11]。并且以肺气肿为主的慢阻肺病人对吸入性糖皮质激素和长效β受体激动剂的治疗反应欠佳，对于肺功能和呼吸困难的改善有限[12]。以上研究提示，慢支炎和肺气肿病人的发病机制可能并不完全相同。然而目前关于慢阻肺病人慢支炎表型和肺气肿表型的发生发展机制尚未完全阐明。而深入探索慢阻肺病人不同临床表型发病的分子机制，对于慢阻肺病人的精准治疗具有重要的临床意义。因此，本研究将通过分析数据库GSE69818中慢阻肺病人的肺组织转录组信息，探究慢支炎表型和肺气肿表型发生发展过程中可能的关键基因和信号通路。

1 资料与方法

1.1 资料来源

基因表达数据库（Gene Expression Omnibus，GEO）http://www.ncbi. nlm.nih.gov/geo是目前最完善的公共基因表达数据储存库，我们从中下载转录组数据GSE69818，数据是基于Affymetrix Human Genome U219 Array所获得的人转录组生物信息。GSE69818包含70个慢阻肺病人肺组织样本，其中包括38例肺气肿表型和32例慢支炎表型病人[13-16]。

1.2 获取差异表达基因

利用R语言的Rank Pord软件包分析慢支炎表型和肺气肿表型的差异表达基因，认为$P<0.05$为表达差异具有统计学意义。

1.3 差异表达基因的基因本体及通路富集分析

对筛选出的差异表达基因，利用DAVID（http://david.abcc，ncifcrf.gov）在线分析软件进行基因本体（gene oncology，GO）分析以及京都基因与基因组百科全书（kyoto encyclopedia of genes and genomes，KEGG）通路富集分析。P及错误发现率（false discovery rate，FDR）均小于0.05即视为具有统计学意义。

1.4 差异表达基因的蛋白相互作用网络图

STRING数据库（http://http://www.string-db.org/）是一个包含多种蛋白质互作关系的数据库。对差异基因编码的蛋白利用STRING进行蛋白-蛋白相互作用网络分析。并将结果导入Cytoscape软件导出编码蛋白互作用网络图（PPI）。

2 结果

2.1 差异表达基因分析

比较肺气肿组和慢支炎组，筛选得到3 734个差异表达基因，其中肺气肿组表达下调的基因2 073个，表达上调的基因1 661个（见表1）。用差异基因绘制热图（见图1），与慢支炎组相比，红色表示上调基因，绿色表示下调基因。火山图则直接反映出差异基因的表达情况，如图1所示，肺气肿组的基因大部分下调，这与下调的基因数的结果相符。

表1 前10名上调及下调差异表达基因

Table1 The top 10 up-regulated and down-regulated mRNAs

Gene	*P*_value	Regulation	FC
FGA	0.041399	down	1.893427
IGHG3	0.013085	down	1.682959
PCSK2	0.000187	down	1.675974
MCTP1	0.000917	down	1.662092
IGHG1	0.017327	down	1.654047
IGKC	0.008393	down	1.651755
NTN3	0.018180	down	1.649467
IGHG2	0.012872	down	1.644900
PLA2G7	0.022312	down	1.630145
IGHM	0.015164	down	1.609932
NLRP14	0.047547	up	0.962128
LOC646627	0.046167	up	0.962128
VIM	0.023130	up	0.960528
GFAP	0.032015	up	0.957404
MBNL1	0.044618	up	0.956873
TAF1L	0.038922	up	0.956674
SHISA6	0.039441	up	0.956608
DEFB116	0.048728	up	0.956542
SUMO1	0.029981	up	0.956409
CACNA1S	0.042055	up	0.955614

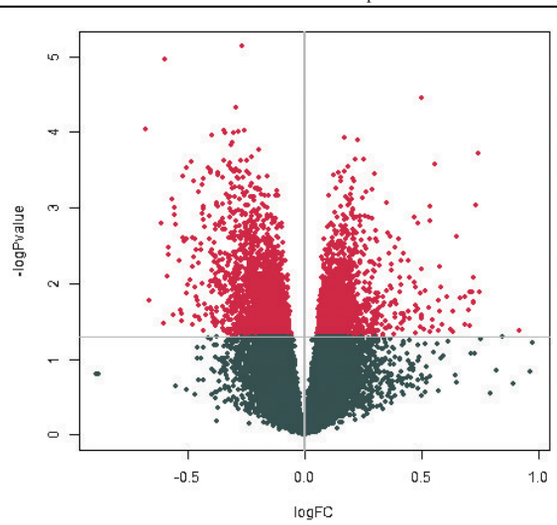


图1 差异基因的火山图

Figure 1 The volcanic map of DEGs

2.2 差异表达基因的GO分析

将筛选出的差异表达基因利用DAVID进行GO分析。GO分析获得了生物过程、分子功能、细胞组成3个部分的结果。其中在生物学过程中，差异基因主要涉及生物行为、生物黏附和生物相，分子功能中主要富集到抗氧化活性和催化活性，细胞组成主要包括细胞连接、细胞外区域和大分子络合物（见图2）。其中在生物学过程中，上调基因主要涉及表皮的发育、运动节律和嘌呤碱基转运，分子功能主要涉及抗原结合、B细胞分化、和碱性磷酸酶活性，细胞组成主要包括T细胞受体复合体、高密度脂蛋白粒子和ABC转运体复合物。而对于下调的差异基因，在生物学过程中主要富集于无损侧枝发芽、轴突中线选择点识别和平滑内质网钙离子稳态。分子功能主要涉及肽酶激活活动、胶原蛋白绑定和细胞骨架蛋白绑定。细胞组成主要包括基底膜、血小板α颗粒腔和顶体内膜。

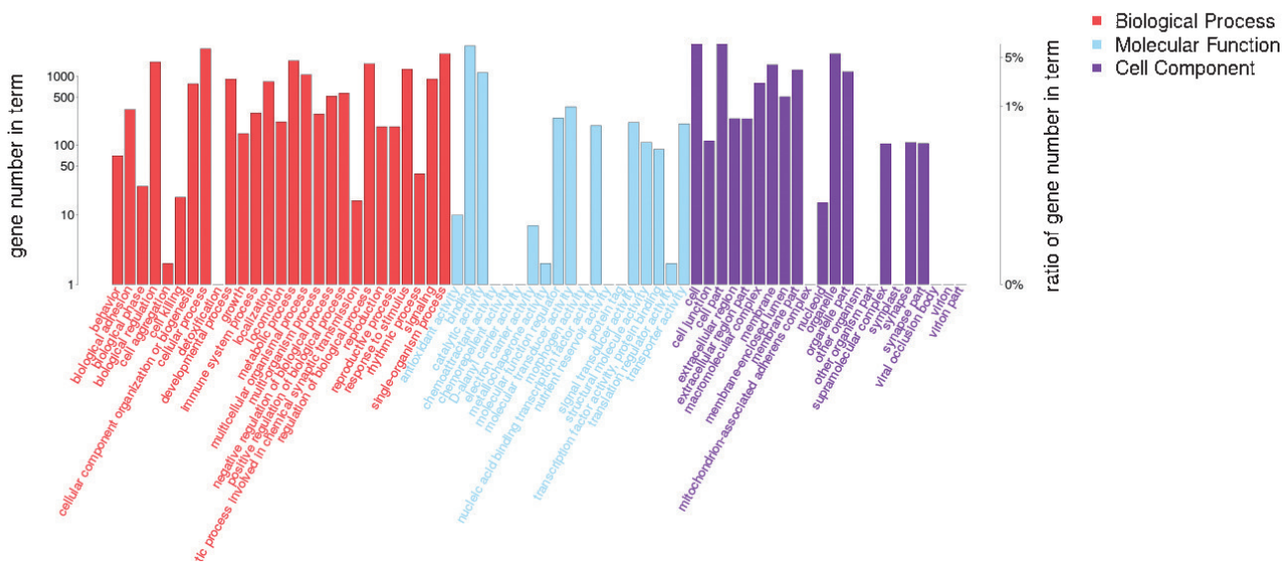


图2 差异基因本体分析
Figure 2 GO analysis

2.3 差异表达基因的KEGG分析

根据KEGG分析结果，差异基因主要富集到流体剪切应力，动脉粥样硬化，小细胞肺癌和ECM受体连接（见图3）。差异表达基因中上调部分主要富集于甘油磷脂代谢、原发性免疫缺陷、甘油酸代谢，而下调部分主要涉及细菌侵袭上皮细胞、细胞外基质（ECM）-受体相互作用和cGMP-PKG信号通路。

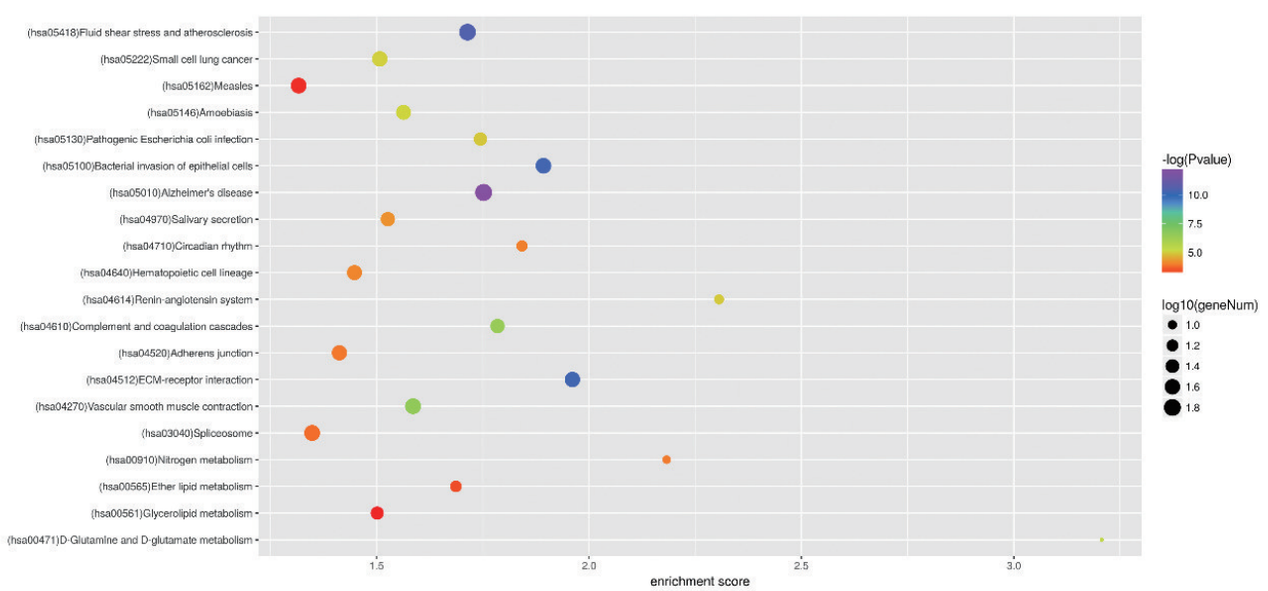


图3 差异基因KEGG信号通路富集分析
Figure 3 KEGG analysis

2.4 差异表达基因的蛋白相互作用网络图

选择*P*小于0.01差异表达基因构建蛋白互作用网络图，其中包含738个节点，通过Cyoscape软件筛选出排名前10的关键基因，包括*ACTB*、*ITGB1*、*RHOA*、*FN1*、*SRSF1*、*CAV1*、*CTNNA1*、*VEGFA*、*HNRNPA1*、*APP*（见图4），其中有9个下调基因（*APP*、*ITGB1*、*FN1*、*RHOA*、*CAV1*、*CTNNA1*、*VEGFA*、*HNRNPA1*、*SRSF1*），1个上调基因（*ACTB*）。

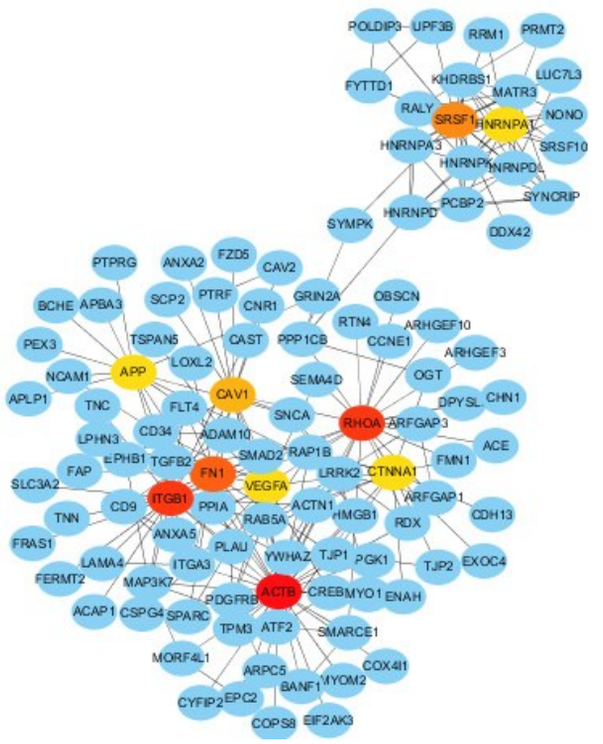


图4　差异表达基因的蛋白互作网络图

Figure 4　PPI analysis

3　讨论

慢阻肺是一种慢性进行性疾病，而慢支炎和肺气肿是其重要临床表型，不同临床表型的慢阻肺病人对治疗反应以及临床结局存在明显差异。近年来，转录组学技术被广泛应用于研究疾病的遗传信息改变[17-18]，进而了解疾病发生的分子机制。本研究表明，肺气肿和慢支炎表型病人的肺组织在转录组水平上存在显著差异。通过深入分析慢支炎和肺气肿表型病人肺组织的转录组学数据，有助于探索不同表型慢阻肺的分子机制的异质性，为其精准治疗提供新思路。

本研究通过Rank Pord软件包对GSE69818转录组数据进行分析，获得慢支炎表型和肺气肿表型慢阻肺病人肺组织差异表达的3 734个基因，其中1 661个上调基因，2 073个下调基因。根据PPI结果，筛选出10个关键基因，包括*ACTB*、*ITGB1*、*RHOA*、*FN1*、*SRSF1*、*CAV1*、*CTNNA1*、*VEGFA*、*HNRNPA1*、*APP*（图4）。大量研究表明FN1编码的纤连蛋白作为肺基质结构的重要组成成分，在慢阻肺小气道重塑中发挥着重要作用[19-20]。同时，筛选出的关键基因*ITGB1*可以编码蛋白质整合素β1，而整合素β1在肺发育过程中参与调节分支形态形成和肺泡形成[21]。并且有研究报道*ITGB1*基因突变小鼠肺组织在老年阶段表现出慢阻肺样改变，包括肺气肿改变、淋巴结增生和巨噬细胞浸润增加[22]，提示*ITGB1*可能与慢阻肺肺气肿的发生发展密切相关，但具体机制尚不完全清楚。同时，本研究筛选出的关键基因*CAV1*的编码蛋白是细胞质膜结构成分之一，有报道发现*CAV1*敲低后，香烟烟雾刺激诱导的肺上皮细胞的细胞凋亡明显增加，此外，慢性香烟烟雾暴露后，*CAV1*基因敲除小鼠肺组织的细胞自噬和凋亡水平显著增加，肺气肿改变更明显[23]，提示*CAV1*可能参与调控香烟诱导的肺气肿发生发展。但是，这些基因参与慢阻肺病人肺气肿表型的具体致病机制仍需进一步研究。

通过GO富集分析，我们发现差异基因富集于B细胞分化等免疫反应、内质网钙离子稳态等生物过程。有报道提出吸烟慢阻肺病人肺组织中记忆B细胞水平显著增加，并可能与抗原特异性免疫反应相关[24]。同时ROCA等[14]报道指出在慢阻肺合并肺气肿病人肺组织中存在B细胞相关基因的富集，而在慢支炎病人中却并没有相关基因富集。因此，B细胞相关免疫反应可能与慢阻肺肺气肿表型的发展密切相关，但是其相关的分子机制仍需进一步研究。同时，有研究证实病毒刺激可以诱导支气管细胞中内质网内钙离子减少，从而扰乱细胞内钙稳态，而细胞内钙离子流量变化可以触发NLRP3等炎症小体激活以及炎症因子IL-1β的分泌[25]，IL-1β则在慢阻肺的气道炎症发展过程中起着重要作用，这提示本研究内质网钙离子稳态可能参与慢阻肺慢支炎表型的发生发展，但暂无相关研究报道其中具体机制。因此，本研究筛选到的相关生物学过程可以为今后更进一步研究慢阻肺不同临床表型的发病机制提供了新的可能和方向。

通过KEGG路径富集分析，本研究发现在慢支炎表型中上调的基因富集到了细胞外基质（ECM）-受体相互作用和cGMP-PKG信号通路。以往的研究表明，异常的ECM沉积可以驱动气道炎症、修复、细胞迁移和增殖，也是慢阻肺小气道重塑的关键结构改变[26-28]。本研究发现*FN1*、*COL4A1*、*COL4A2*、*COL6A3*等基因均富集在了ECM信号通路。其中*COL4A1*、*COL4A2*和*FN1*编码蛋白都是ECM的重要组成部分[29-30]。同时FRANCIS等[31]研究发现COL6A3参与细胞外基质（ECM）的锚定和重塑。而本研究筛选出的关键基因*SRSF1*则是富含精氨酸/丝氨酸的剪接因子蛋白家族的成员，它们与ECM组装有着密切的关系[32]。SUN等[33]发现沉默*SRSF1*可以抑制TGF-β1诱导的人胎肺成纤

维细胞增殖、分化和ECM沉积。以上参与调控ECM重塑的基因在慢支炎表型病人肺组织中上调，表明气道和肺实质中ECM异常沉积可能参与影响慢支炎表型病人的气道重塑，但具体机制目前尚未完全阐述清楚。此外，有研究指出在肺部炎症病人的支气管上皮细胞中，cGMP-PKG通路显著下调[35]，提示cGMP-PKG通路可能影响肺部炎症的发生，但其是否参与慢阻肺病人慢支炎的调控目前尚不清楚。因此，需要更多的研究探索慢阻肺病人慢支炎和肺气肿表型的具体分子机制。

4 结论与启示

本研究通过对GEO数据库中慢阻肺病人慢支炎和肺气肿表型肺组织的基因芯片数据进行深入挖掘与生物信息学分析，初步明确了调控慢阻肺病人慢支炎表型和肺气肿表型的可能关键基因及相关通路，为慢阻肺的精准诊治提供了潜在靶点，但后续还需要开展进一步的基础与临床研究，以探索慢阻肺病人的发病机制与临床治疗靶点。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] HALPIN DMG, CELLI BR, CRINER GJ, *et al*. The gold summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2019, 23(11): 1131-1141.
[2] 申永春，文富强. 2017年慢性阻塞性肺疾病全球创议更新解读[J]. 中国实用内科杂志，2017，37(2): 132-135.
[3] PAGE C, O'SHAUGHNESSY B, BARNES P. Pathogenesis of COPD and asthma[J]. Handb Exp Pharmacol, 2017, 237: 1-21.
[4] BARBU C, IORDACHE M, MAN MG. Inflammation in COPD: pathogenesis, local and systemic effects[J]. Rom J Morphol Embryol, 2011, 52(1): 21-27.
[5] JEFFERY PK. Differences and similarities between chronic obstructive pulmonary disease and asthma[J]. Clin Exp Allergy, 1999, 29 Suppl 2: 14-26.
[6] 汤亚庆. 慢性阻塞性肺疾病慢支炎表型临床特征研究[D]. 芜湖: 皖南医学院，2020.
[7] NOUJEIM C, BOU-KHALIL P. COPD updates: what's new in pathophysiology and management? [J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(4): 429-437.
[8] HOLLOWAY RA, DONNELLY LE. Immunopathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Curr Opin Pulm Med, 2013, 19(2): 95-102.
[9] MCLEAN S, HOOGENDOORN M, HOOGENVEEN RT, *et al*. Projecting the COPD population and costs in England and Scotland: 2011 to 2030[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31893.
[10] IZQUIERDO-ALONSO JL, RODRIGUEZ-GONZÁLEZMORO JM, DE LUCAS-RAMOS P, *et al*. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)[J]. Respir Med, 2013, 107(5): 724-731.
[11] 陆帅. 慢性阻塞性肺疾病不同发作频率、表型病人临床特征及与全身炎症介质的相关性[D]. 芜湖: 皖南医学院，2019.
[12] LEE JH, LEE YK, KIM EK, *et al*. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype[J]. Respir Med, 2010, 104(4): 542-549.
[13] FANER R, CRUZ T, CASSERRAS T, *et al*. Network analysis of lung transcriptomics reveals a distinct B-cell signature in emphysema[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(11): 1242-1253.
[14] ROCA J, SANCHIS J, AGUSTI-VIDAL A, *et al*. Spirometric reference values from a Mediterranean population[J]. Bull Eur Physiopathol Respir, 1986, 22(3): 217-224.
[15] ROCA J, RODRIGUEZ-ROISIN R, COBO E, *et al*. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population[J]. Am Rev Respir Dis, 1990, 141(4 Pt 1): 1026-1032.
[16] 唐婉仪. 定量CT在慢性阻塞性肺疾病中的特征分析及其分型、评估和预测价值[D]. 广州: 广州医科大学，2021.
[17] 郭慧，郝小燕，刘学军. 基于GEO肺纤维化合并肺气肿综合征芯片数据的生物信息学分析[J]. 国际呼吸杂志，2018，38(11): 831-836.
[18] 周冬梅，孔灵菲. 哮喘病人气道上皮细胞关键基因的生物信息学分析[J]. 中国医科大学学报，2018，47(3): 251-255.
[19] GOHY ST, HUPIN C, FREGIMILICKA C, *et al*. Imprinting of the COPD airway epithelium for dedifferentiation and mesenchymal transition[J]. Eur Respir J, 2015, 45(5): 1258-1272.
[20] CROSBY LM, WATERS CM. Epithelial repair mechanisms in the lung[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2010, 298(6): L715-L731.
[21] PLOSA EJ, YOUNG LR, GULLEMAN PM, *et al*. Epithelial β1 integrin is required for lung branching morphogenesis and alveolarization[J]. Development, 2014, 141(24): 4751-4762.
[22] PLOSA EJ, BENJAMIN JT, SUCRE JM, *et al*. β1 integrin regulates adult lung alveolar epithelial cell inflammation[J]. JCI insight, 2020, 5(2): 129259.
[23] CHEN ZH, LAM HC, JIN Y, *et al*. Autophagy protein microtubule-associated protein 1 light chain-3B (LC3B) activates extrinsic apoptosis during cigarette smoke-induced emphysema[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(44): 18880-18885.
[24] BRANDSMA CA, KERSTJENS HAM, VAN GEFFEN WH, *et al*. Differential switching to IgG and IgA in active smoking COPD patients and healthy controls[J]. Eur Respir J, 2012, 40(2): 313-321.
[25] TRIANTAFILOU K, KAR S, VAN KUPPEVELD FJM, *et al*. Rhinovirus-induced calcium flux triggers NLRP3 and NLRC5 activation in bronchial cells[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2013, 49(6): 923-934.
[26] HOGG JC, PARÉ PD, HACKETT TL. The contribution of small airway obstruction to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Physiol Rev, 2017, 97(2): 529-552.
[27] LAI TW, TIAN BP, CAO C, *et al*. HDAC2 suppresses IL17A-mediated airway remodeling in human and experimental modeling of COPD[J]. Chest, 2018, 153(4): 863-875.
[28] 陈玲. 香烟提取物与转化生长因子-β1对慢阻肺气道平滑肌细胞的影响研究[D]. 重庆: 重庆大学，2014.
[29] HALFTER W, OERTLE P, MONNIER CA, *et al*. New concepts in basement membrane biology[J]. FEBS J, 2015, 282(23): 4466-4479.
[30] FAFFE DS, ZIN WA. Lung parenchymal mechanics in health and disease[J]. Physiol Rev, 2009, 89(3): 759-775.
[31] HUANG Y, LI G, WANG K, *et al*. Collagen type VI alpha 3 chain promotes epithelial-mesenchymal transition in bladder cancer cells via transforming growth factor β (TGF-β)/Smad pathway[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 5346-5354.
[32] APPUNNI S, ANAND V, KHANDELWAL M, *et al*. Altered expression of small leucine-rich proteoglycans (Decorin, Biglycan and Lumican): plausible diagnostic marker in urothelial carcinoma of bladder[J]. Tumour Biol, 2017, 39 (5): 1010428317699112.
[33] SUN J, JIN TZ, SU W, *et al*. The long non-coding RNA PFI protects against pulmonary fibrosis by interacting with splicing regulator SRSF1[J]. Cell Death Differ, 2021, 28(10): 2916-2930.
[34] ZHAO YQ, LI XY, XU XL, *et al*. Lumican alleviates hypertrophic scarring by suppressing integrin-FAK signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 480(2): 153-159.
[35] BAYARRI MA, MILARA J, ESTORNUT C, *et al*. Nitric oxide system and bronchial epithelium: more than a barrier[J]. Front Physiol, 2021, 12: 687381.

（2022-06-27 收稿，2022-07-22 修回）