



(OSID码)

· 论著 ·

磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶信号传导通路在慢性阻塞性肺疾病发展“快”“慢”表型中的作用差异研究

马红霞, 王兵

【摘要】 背景 近年来磷脂酰肌醇 3- 激酶 (PI3K) / 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 信号传导通路在慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 炎症反应机制及抗炎治疗中的作用备受临床关注, 但其在 COPD “快” “慢” 表型中的作用差异尚不清楚。目的 探讨 PI3K/Akt 信号传导通路在 COPD 发展 “快” “慢” 表型中的作用差异。方法 选取 2017—2018 年新疆医科大学附属中医医院呼吸科门诊或住院的 COPD 患者 116 例, 其中发展 “快” 表型者 26 例 (A 组)、发展 “慢” 表型者 90 例 (B 组); 另选取同期新疆医科大学附属中医医院体检中心体检健康者 90 例作为对照组。比较三组受试者 PI3K、磷酸化磷脂酰肌醇 3- 激酶 (p-PI3K)、Akt、磷酸化丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (p-Akt) mRNA 及蛋白相对表达量, 血浆炎症细胞因子 [包括白介素 4 (IL-4)、白介素 6 (IL-6)、白介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)] 水平, 肺功能指标 [包括第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁%pred)、用力肺活量占预计值百分比 (FVC%pred)、第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)], 改良英国医学研究学会呼吸困难指数 (mMRC) 评分, 慢性阻塞性肺疾病评估测试量表 (CAT) 评分]。结果 (1) A 组和 B 组患者 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt mRNA 及蛋白相对表达量高于对照组, B 组患者 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt mRNA 及蛋白相对表达量低于 A 组 ($P < 0.05$)。 (2) A 组和 B 组患者血浆 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 水平高于对照组, B 组患者血浆 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 水平低于 A 组 ($P < 0.05$)。 (3) A 组和 B 组患者 FEV₁%pred、FVC%pred、FEV₁/FVC 低于对照组, mMRC 评分和 CAT 评分高于对照组 ($P < 0.05$); B 组患者 FEV₁%pred、FVC%pred、FEV₁/FVC 高于 A 组, mMRC 评分和 CAT 评分低于 A 组 ($P < 0.05$)。结论 COPD 发展 “快” 表型与 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 基因及蛋白表达上调有关; 与 COPD 发展 “慢” 表型相比, COPD 发展 “快” 表型患者肺功能更差, 可能与 PI3K/Akt 信号传导通路调控炎症细胞因子有关。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病; 磷脂酰肌醇 3- 激酶; 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶; 信号传导; 肺功能

【中图分类号】 R 563.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.07.010

马红霞, 王兵. 磷脂酰肌醇 3- 激酶 / 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶信号传导通路在慢性阻塞性肺疾病发展 “快” “慢” 表型中的作用差异研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (7): 51-55. [www.syxnf.net]

MA H X, WANG B. Difference of effect of PI3K/Akt signal transduction pathway between fast and slow phenotype in the process of COPD [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (7): 51-55.

Difference of Effect of PI3K/Akt Signal Transduction Pathway between Fast and Slow Phenotype in the Process of COPD MA Hongxia, WANG Bing

Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding author: WANG Bing, E-mail: alexanderwang2006@126.com

【Abstract】 **Background** In recent years, role of PI3K/Akt signal transduction pathway in the inflammatory mechanism and anti-inflammatory therapy of COPD has attracted clinical attention, but the difference of effect between fast and slow phenotype in the process of COPD is remain unknown. **Objective** To investigate the difference of effect of PI3K/Akt signal transduction pathway in fast and slow phenotype in the process of COPD. **Methods** From 2017 to 2018, 116 outpatients and inpatients with COPD were selected in the Department of Respiratory Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, thereinto 26 patients with fast phenotype in the process were served as A group, the other 90 patients with slow phenotype in the process were served as B group; another 90 healthy people were selected as control group in the Physical Examination Center at same time. The mRNA and protein relative expression quantity of PI3K, p-PI3K, Akt, and p-Akt, plasma inflammatory cytokines (including IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α) levels, index of pulmonary function (including FEV₁%pred, FVC%pred and FEV₁/FVC), mMRC score and CAT score were compared in the three

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目 (2016D01C148)

830000 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市, 新疆医科大学附属中医医院

通信作者: 王兵, E-mail: alexanderwang2006@126.com

groups. **Results** (1) The mRNA and protein relative expression quantity of PI3K, p-PI3K, Akt, and p-Akt in groups A and B were statistically significantly higher than those in control group, meanwhile mRNA and protein relative expression quantity of PI3K, p-PI3K, Akt, and p-Akt in B group were statistically significantly lower than those in A group ($P < 0.05$). (2) Plasma levels of IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α in groups A and B were statistically significantly higher than those in control group, while plasma levels of IL-4, IL-6, IL-10 and TNF- α in B group were statistically significantly lower than those in A group ($P < 0.05$). (3) FEV₁%pred, FVC%pred, FEV₁/FVC in groups A and B were statistically significantly lower than those in control group, while mMRC score and CAT score in groups A and B were statistically higher than those in control group ($P < 0.05$); FEV₁%pred, FVC% pred, FEV₁/FVC in B group were statistically significantly higher than those in A group, while mMRC score and CAT score in B group were statistically significantly lower than those in A group ($P < 0.05$). **Conclusion**

Fast process of COPD is significantly related to the up-regulation of gene and protein expression of PI3K, p-PI3K, Akt, and p-Akt, and compared with that in COPD patients with slow process, pulmonary function in COPD patients with fast process is significantly worse, which may be related to the regulation of inflammatory cytokines by PI3K/Akt signal transduction pathway.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Phosphatidylinositol 3-kinase; Akt; Signal transduction; Pulmonary function

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary diseases, COPD) 是一种可防可治的疾病, 主要临床特征为持续气流受限, 与肺部、气道对气体或有害微粒的慢性异常反应有关^[1]。COPD 患者肺功能呈进行性下降, 且其下降速度表现出两种极端表型, 一种是发展“快”, 即发病短时间内病情迅速进展, 全身状况和肺功能迅速恶化; 另外一种为发展“慢”, 即发病很长时间内病情、全身状况及肺功能相对稳定^[2]。既往研究表明, 磷脂酰肌醇 3- 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) / 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 信号传导通路通过调控炎性递质释放、炎性细胞活化及气道重构等在慢性气道炎症性疾病中发挥重要作用^[3]。本研究旨在探讨 PI3K/Akt 信号传导通路在 COPD 发展“快”“慢”表型中的作用差异, 以期对 COPD 防治工作提供一定参考价值。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1) 年龄 30~80 岁; (2) 未伴有严重 α 1- 抗胰蛋白酶缺乏者; (3) 近 1 个月内未服用激素及其他免疫抑制剂、未接受过脱敏治疗者。

1.1.2 排除标准 (1) 行人工机械通气治疗者; (2) 伴有重度呼吸衰竭者 [动脉血氧分压 (PaO₂) < 40 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 伴或不伴有动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂) > 90 mm Hg]; (3) 合并活动性结核、肺癌、肺纤维化等其他类型严重慢性呼吸系统疾病者; (4) 合并心力衰竭、糖尿病、高血压等可能影响试验结果的慢性疾病者; (5) 合并肺性脑病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、任何部位迁延不愈或急慢性感染性疾病者; (6) 无法准确提供病史及有精神疾病者。

1.2 一般资料 选取 2017—2018 年新疆医科大学附属中医医院呼吸科门诊或住院的 COPD 患者 116 例, 均符合 2015 年修订版慢性阻塞性肺疾病全球防治倡议 (GOLD) 中 COPD 的诊断标准^[4], 其中发展“快”表

型者 26 例 (A 组)、发展“慢”表型者 90 例 (B 组)。A 组患者中男 14 例, 女 12 例; 年龄 38~68 岁, 平均年龄 (52.1 ± 9.3) 岁。B 组患者中男 46 例, 女 44 例; 年龄 37~69 岁, 平均年龄 (52.8 ± 9.4) 岁。另选取同期新疆医科大学附属中医医院体检中心体检健康者 90 例作为对照组, 其中男 47 例, 女 43 例; 年龄 39~68 岁, 平均年龄 (53.0 ± 9.1) 岁。三组患者性别 ($\chi^2=0.07$)、年龄 ($F=0.10$) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经新疆医科大学附属中医医院医学伦理委员会审核批准, 所有受试者对本研究知情并签署知情同意书。

1.3 诊断标准 (1) COPD 发展“快”表型诊断标准: ① 体质指数 < 21 kg/m², ② 慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分 > 20 分, ③ 改良英国医学研究学会呼吸困难指数 (mMRC) ≥ 3 级, ④ 年住院次数 ≥ 2 次, ⑤ 年急性加重次数 ≥ 3 次, ⑥ 病程 ≤ 5 年但肺功能分级 ≥ III 级; 满足⑥及①~⑤中任意两个条件者为发展“快”表型。(2) COPD 发展“慢”表型诊断标准: ① 体质指数 ≥ 21 kg/m², ② CAT 评分 ≤ 20 分, ③ mMRC ≤ 2 级, ④ 年住院次数 ≤ 1 次, ⑤ 年急性加重次数 ≤ 2 次, ⑥ 病程 ≥ 15 年但肺功能分级 ≤ II 级; 满足⑥及①~⑤中任意两个条件者为发展“慢”表型^[5]。

1.4 观察指标

1.4.1 PI3K、磷酸化磷脂酰肌醇 3- 激酶 (p-PI3K)、Akt 及磷酸化丝氨酸苏氨酸蛋白激酶 (p-Akt) mRNA 相对表达量 自 NCBI 中 GEO 数据库获取 PI3K 和 Akt 基因信息, 设计实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 引物, 以 cDNA 为模板, 采用 qRT-PCR 分析三组受试者 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt mRNA 相对表达量。

1.4.2 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt 蛋白相对表达量 采用 Western blot 法检测 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt 蛋白相对表达量^[6], 具体方法如下: 采集三组受试者

外周静脉血 2 ml, 与 15 μ l PMSF 和 200 μ l 细胞裂解液进行匀浆, 之后于冰上裂解 30 min, 4 $^{\circ}$ C 环境下 12 000 r/min 离心 5 min(离心半径 60 cm), 去上清液; 将 1/4 倍量 5 \times SDS 上样缓冲液与蛋白质样品混合均匀, 热水煮沸 7 min, 用 10%SDS-PAGE 115 V 电泳, 200 mA 恒流 2 h, 湿转至硝酸纤维膜上, 再以 5% 脱脂奶粉 TBST 缓冲液室温封闭 3 h, 加一抗(即鼠抗人 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt, 以 1:500 稀释)。TBST 洗膜 3 次, 10 min/次, 然后与结合有辣根过氧化物酶标记的山羊抗小鼠免疫球蛋白 G (IgG) (1:4 000 稀释) 室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次, 10 min/次, 与化学发光试剂 (ECL) 反应, X 线胶片曝光显影。PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 蛋白含量测定采用灰度值扫描, 并将 β -actin 作为内参, 灰度值之比为蛋白相对表达量。

1.4.3 炎性细胞因子 抽取三组受试者外周静脉血 3 ml, 离心, 分离血浆并置于 -80 $^{\circ}$ C 环境下保存备用。采用 CBA 流式液相多重蛋白定量技术检测血浆白介素 4 (IL-4)、白介素 6 (IL-6)、白介素 10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平。

1.4.4 肺功能指标 采用德国耶格 MasterScreen PFT System 肺功能仪检测三组受试者第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比 (FEV₁%pred)、用力肺活量占预计值百分比 (FVC%pred) 及第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值 (FEV₁/FVC)。记录三组受试者 mMRC 评分、CAT 评分, mMRC 评分越高提示患者呼吸困难越严重, CAT 评分越高提示患者肺功能越差^[7]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据处理, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 q 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验。以 (双侧) $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt mRNA 相对表达量 三组患者 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组和 B 组患者 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt mRNA 相对表达量高于对照组, B 组患者 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt mRNA 相对表达量低于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 1)。

2.2 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt 蛋白相对表达量 三组患者 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt 蛋白相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组和 B 组患者 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt 蛋白相对表达量高于对照组, B 组患者 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt 蛋白相对表达量低于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 1 三组患者 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of relative expression quantity of PI3K, p-PI3K, Akt and p-Akt mRNA in the three groups

组别	例数	PI3K mRNA ($\times 10^{-2}$)	p-PI3K mRNA	Akt mRNA ($\times 10^{-2}$)	p-Akt mRNA ($\times 10^{-2}$)
对照组	90	0.71 \pm 0.16	0.79 \pm 0.12	0.69 \pm 0.11	0.68 \pm 0.14
A 组	26	1.21 \pm 0.31 ^a	0.87 \pm 0.21 ^a	0.93 \pm 0.21 ^a	0.94 \pm 0.27 ^a
B 组	90	0.84 \pm 0.22 ^{ab}	0.81 \pm 0.15 ^{ab}	0.74 \pm 0.12 ^{ab}	0.73 \pm 0.21 ^{ab}
F 值		57.13	3.53	34.10	18.52
P 值		<0.01	0.03	<0.01	<0.01

注: A 组为慢性阻塞性肺疾病发展“快”患者, B 组为慢性阻塞性肺疾病发展“慢”患者; PI3K= 磷脂酰肌醇 3- 激酶, p-PI3K= 磷酸化磷脂酰肌醇 3- 激酶, Akt= 丝氨酸苏氨酸蛋白激酶, p-Akt= 磷酸化丝氨酸苏氨酸蛋白激酶; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 A 组比较, ^b $P < 0.05$

表 2 三组患者 PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt 蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of relative expression quantity of PI3K, p-PI3K, Akt and p-Akt protein in the three groups

组别	例数	PI3K 蛋白	p-PI3K 蛋白	Akt 蛋白	p-Akt 蛋白
对照组	90	0.39 \pm 0.07	0.62 \pm 0.10	0.58 \pm 0.09	0.19 \pm 0.02
A 组	26	0.95 \pm 0.18 ^a	0.91 \pm 0.22 ^a	0.68 \pm 0.16 ^a	0.46 \pm 0.07 ^a
B 组	90	0.78 \pm 0.13 ^{ab}	0.71 \pm 0.19 ^{ab}	0.63 \pm 0.13 ^{ab}	0.30 \pm 0.04 ^{ab}
F 值		364.31	33.02	8.51	340.14
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 A 组比较, ^b $P < 0.05$

2.3 炎性细胞因子 三组患者血浆 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组和 B 组患者血浆 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 水平高于对照组, B 组患者血浆 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 水平低于 A 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 三组患者炎性细胞因子比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 3 Comparison of inflammatory cytokines in the three groups

组别	例数	IL-4	IL-6	IL-10	TNF- α
对照组	90	47.46 \pm 5.63	39.53 \pm 9.32	10.39 \pm 2.42	14.23 \pm 3.53
A 组	26	92.84 \pm 19.46 ^a	165.83 \pm 24.54 ^a	36.65 \pm 8.37 ^a	37.24 \pm 7.32 ^a
B 组	90	63.24 \pm 12.45 ^{ab}	149.53 \pm 20.42 ^{ab}	32.45 \pm 7.47 ^{ab}	20.14 \pm 6.43 ^{ab}
F 值		167.86	1 118.41	380.94	207.50
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: IL-4= 白介素 4, IL-6= 白介素 6, IL-10= 白介素 10, TNF- α = 肿瘤坏死因子 α ; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 A 组比较, ^b $P < 0.05$

2.4 肺功能指标 三组患者 FEV₁%pred、FVC%pred、FEV₁/FVC、mMRC 评分、CAT 评分比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); A 组和 B 组患者 FEV₁%pred、FVC%pred、FEV₁/FVC 低于对照组, mMRC 评分和 CAT 评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); B 组患者 FEV₁%pred、FVC%pred、FEV₁/FVC 高于 A 组, mMRC 评分和 CAT 评分低于 A 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$, 见表 4)。

表 4 三组患者肺功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of pulmonary function indexes in the three groups

组别	例数	FEV ₁ %pred (%)	FVC%pred (%)	FEV ₁ /FVC (%)	mMRC 评分 (分)	CAT 评分 (分)
对照组	90	77.12 ± 15.66	81.14 ± 17.65	69.35 ± 18.73	0.38 ± 0.12	3.57 ± 0.35
A 组	26	36.63 ± 9.21 ^a	55.83 ± 8.23 ^a	47.23 ± 11.24 ^a	2.43 ± 0.61 ^a	27.35 ± 4.21 ^a
B 组	90	65.36 ± 11.37 ^{ab}	69.84 ± 10.27 ^{ab}	58.74 ± 14.27 ^{ab}	1.16 ± 0.31 ^{ab}	15.36 ± 3.64 ^{ab}
F 值		95.73	38.00	22.21	477.25	840.37
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: FEV₁%pred= 第 1 秒用力呼气容积占预计值百分比, FVC%pred= 用力肺活量占预计值百分比, FEV₁/FVC= 第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量比值, mMRC= 改良英国医学研究学会呼吸困难指数, CAT= 慢性阻塞性肺疾病评估测试; 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 A 组比较, ^b $P<0.05$

3 讨论

COPD 是一种常见的呼吸系统疾病, 也是全球范围内发病率和病死率升高的重要原因之一^[8]。临床实践中发现, COPD 虽然呈进行性发展, 但病情发展速度不同, 主要表现为发展“快”“慢”两种表型, 而研究 COPD 发展“快”“慢”表型的发生机制对 COPD 防治工作具有重要参考价值。

PI3K/Akt 信号传导通路是细胞内的经典信号通路, 其可参与细胞炎症、细胞凋亡及自噬等环节^[9]。PI3K 是一个异源性二聚体, 作为联系细胞应答效应和外信号的中介分子, 属于催化磷酸肌醇 3-OH 端磷酸化的一类蛋白质家族, 具有重要生物学特征^[10-11]。Akt 被称为蛋白激酶 B, 是 PI3K 信号通路中的关键信号传导分子, 对细胞凋亡、增殖等具有重要调控作用^[12]。近年来, PI3K/Akt 信号传导通路在 COPD 炎症反应机制及抗炎治疗中的作用受到临床关注^[13]。本研究结果显示, A 组和 B 组患者 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt mRNA 及蛋白相对表达量高于对照组, B 组患者 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt mRNA 及蛋白相对表达量低于 A 组, 提示 COPD 发展“快”表型与 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 基因及蛋白表达上调有关。

既往研究表明, COPD 患者气道内存在炎症细胞活化及大量化学因子、细胞因子及炎症递质, 它们参与

调节气道炎症反应, 其中 TNF- α 是 COPD 的主要细胞因子之一^[14]。既往研究表明, TNF- α 过度表达导致肺组织损伤加重及炎症反应慢性化, 在 COPD 患者肺组织损伤过程中起重要作用^[15]。近年来随着临床对炎症因子研究深入发现, IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子与 COPD 发生、发展密切相关^[16]。本研究结果显示, A 组和 B 组患者血浆 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 水平高于对照组, B 组患者血浆 IL-4、IL-6、IL-10、TNF- α 水平低于 A 组, 提示与 COPD 发展“慢”表型相比, COPD 发展“快”表型患者气道炎症反应更严重。本研究结果还显示, A 组和 B 组患者 FEV₁%pred、FVC%pred、FEV₁/FVC 低于对照组, mMRC 评分和 CAT 评分高于对照组; B 组患者 FEV₁%pred、FVC%pred、FEV₁/FVC 高于 A 组, mMRC 评分和 CAT 评分低于 A 组, 提示与 COPD 发展“慢”表型相比, COPD 发展“快”表型患者肺功能更差。分析 COPD 发展“快”表型患者气道炎症反应更严重、肺功能更差的机制可能与 PI3K/Akt 信号传导通路有关: PI3K/Akt 信号传导通路能调控炎症递质释放、炎症细胞活化, 其磷酸化使炎症递质过度释放, 进而导致气道重塑及气管收缩, 同时其产生的基质金属蛋白酶 (MMPs)、弹性蛋白酶等可破坏肺实质, 导致肺功能迅速降低^[17-21]。

综上所述, COPD 发展“快”表型与 PI3K、p-PI3K、Akt、p-Akt 基因及蛋白表达上调有关; 与 COPD 发展“慢”表型相比, COPD 发展“快”表型患者肺功能更差, 可能与 PI3K/Akt 信号传导通路调控炎症细胞因子有关, 但具体作用机制仍有待进一步研究。此外, COPD 和哮喘均是气流受限疾病且存在明显易感交互作用, 故本研究未排除哮喘患者, 可能在一定程度上影响研究结果。

作者贡献: 马红霞进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 进行结果分析与解释, 负责撰写论文, 负责文章的质量控制及审校; 马红霞、王兵进行数据收集、整理、分析, 对文章整体负责, 监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 张朋云, 陈森. PI3K/AKT 信号传导通路在急性肺损伤发生发展中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2016, 56 (45): 99-101. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2016.45.034.
- [2] 张明华, 税明明, 姚俊, 等. 血清硒水平对老年慢性阻塞性肺病患者临床诊断价值及其与 PI3K/AKT/mTOR 通路蛋白水平的关系分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16 (18): 1841-1844. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.18.023.
- [3] LU D, QU J, SUN L, et al. Ca²⁺/Mg²⁺ homeostasis-related TRPM7 channel mediates chondrocyte hypertrophy via regulation of the PI3K-Akt signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2017, 16 (4): 5699-5705. DOI: 10.3892/mmr.2017.7300.

- [4] 黄静铭, 王卫红. 中西医结合调护模式在肺脾肾虚夹痰湿型 COPD 稳定期病人中的应用 [J]. 护理研究, 2016, 30 (29): 3666-3669. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6493.2016.29.024.
- [5] PENG X, CHEN R, WU Y, et al. PPAR γ -PI3K/AKT-NO signal pathway is involved in cardiomyocyte hypertrophy induced by high glucose and insulin [J]. J Diabetes Complicat, 2015, 29 (6): 755-760. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.04.012.
- [6] 胡淑婷, 夏强, 曾晓丽, 等. 磷脂酰肌醇 3- 激酶 δ -Ras 同源基因家族成员 A 通路在慢性阻塞性肺疾病小鼠肺巨噬细胞吞噬功能障碍中的作用 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2017, 40 (7): 520-526. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1001-0939.2017.07.009.
- [7] PARK S, LIM W, BAZER F W, et al. Naringenin Induces Mitochondria-Mediated Apoptosis and Endoplasmic Reticulum Stress by Regulating MAPK and AKT Signal Transduction Pathways in Endometriosis Cells [J]. Mol Hum Reprod, 2017, 23 (12): 842-854. DOI: 10.1093/molehr/gax057.
- [8] AN G, LIANG S, SHENG C, et al. Upregulation of microRNA-205 suppresses vascular endothelial growth factor expression-mediated PI3K/Akt signaling transduction in human keloid fibroblasts [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2017, 242 (3): 275-285. DOI: 10.1177/15353702166669839.
- [9] CHUNG W, KIM M, DE LA MONTE S, et al. Activation of signal transduction pathways during hepatic oncogenesis [J]. Cancer Lett, 2016, 370 (1): 1-9. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.09.016.
- [10] 傅相均, 虞芳旭, 唐寅, 等. PI3K/Akt 信号通路在环境内分泌干扰物影响哮喘发作中的作用 [J]. 实用医学杂志, 2018, 34 (6): 1030-1032. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.06.039.
- [11] LOPEZ-SANCHEZ I, KALOGRIPOULOS N, LO I, et al. Focal adhesions are foci for tyrosine-based signal transduction via GIV/Girdin and G proteins [J]. Mol Biol Cell, 2015, 26 (24): 4313-4324. DOI: 10.1091/mbc.E15-07-0496.
- [12] 傅文垚, 罗建平, 刘长虹. PI3K/AKT 信号通路在常见神经退行性疾病中的机制研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2017, 28 (6): 853-859. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0002.2017.06.028.
- [13] UNSÖLD B, BREMEN E, DIDIE M, et al. Differential PI3K signal transduction in obesity-associated cardiac hypertrophy and response to ischemia [J]. Obesity (Silver Spring), 2015, 23 (1): 90-99. DOI: 10.1002/oby.20888.
- [14] LIANG F, YUE J, WANG J, et al. GPCR48/LGR4 promotes tumorigenesis of prostate cancer via PI3K/Akt signaling pathway [J]. Med Oncol, 2015, 32 (3): 49. DOI: 10.1007/s12032-015-0486-1.
- [15] 瞿波, 周维, 毛兵. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证型与肺功能的关系探讨 [J]. 华西医学, 2015, 30 (10): 1853-1856. DOI: 10.7507/1002-0179.20150533.
- [16] 阮越勇, 王蓓蕾, 李想, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证候与理化检测指标的相关性研究 [J]. 环球中医药, 2017, 10 (4): 401-405. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1749.2017.04.005.
- [17] TSENG P C, CHEN C L, SHAN Y S, et al. An increase in galectin-3 causes cellular unresponsiveness to IFN- γ -induced signal transduction and growth inhibition in gastric cancer cells [J]. Oncotarget, 2016, 7 (12): 15150-15160. DOI: 10.18632/oncotarget.7750.
- [18] 潘钦石, 胡丽娟, 林晓梅, 等. 盐酸埃克替尼对肺癌 A549 细胞 PI3K/AKT、HIF-1 α 信号通路的影响 [J]. 中华全科医学, 2016, 14 (5): 705-708. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.05.003.
- [19] 徐立群, 张荣华, 邹莹, 等. 参慈胶囊联合顺铂通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路逆转人肺腺癌顺铂耐药的机制研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33 (3): 500-504. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.03.019.
- [20] 高洋洋, 赵志英. PI3K/Akt 信号通路及神经损伤的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23 (16): 3121-3125. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.16.001.
- [21] FRITSCHKE-GUENTHER R, WITZEL F, KEMPA S, et al. Effects of RAF inhibitors on PI3K/AKT signalling depend on mutational status of the RAS/RAF signalling axis [J]. Oncotarget, 2016, 7 (7): 7960-7969. DOI: 10.18632/oncotarget.6959.

(收稿日期: 2019-03-15; 修回日期: 2019-07-16)

(本文编辑: 谢武英)

更正

2019 年第 27 卷第 5 期第 12~15 页,《血管内皮生长因子生物学功能及中医药治疗研究进展》一文的基金项目为山东省自然科学基金资助项目, 编号: ZR2014HM043。

2019 年第 27 卷第 6 期第 53~57 页,《超敏心肌钙蛋白 I 联合 D-二聚体对急性主动脉夹层与急性心肌梗死的鉴别诊断价值》一文表 1 中 AAD 组患者糖尿病病史为 2 (5.41)。