

# 基于 GEO 数据库严重肺气肿患者基因芯片数据的生物信息学分析

秦江月 贾慧卓 张英 李典典 申永春 陈磊 文富强

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

通信作者: 文富强, Email: wenfuqiang@scu.edu.cn

**【摘要】** 目的 通过生物信息学的方法分析无/轻度肺气肿与严重肺气肿患者的差异基因。**方法** 从基因表达数据库(GEO)下载无/轻度肺气肿与严重肺气肿患者的肺组织芯片数据GSE1650, 通过 *t* 检验获得差异基因。然后使用 DAVID 数据库对差异表达基因进行基因本体(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析。再利用 STRING 数据库对差异表达基因进行蛋白相互作用网络(PPI)分析, 并选出关键基因。**结果** 共获得 76 个差异基因, 其中在严重肺气肿组中表达上调的基因有 62 个, 表达下调的基因有 14 个。GO 富集分析表明差异基因主要参与了中性粒细胞趋化、细胞对白细胞介素-1 的反应、细胞外基质(ECM)组织、免疫反应。KEGG 信号通路富集分析主要包括了细胞因子-细胞因子受体相互作用、ECM 受体相互作用、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B (PI3K-AKT) 信号通路、血小板激活。PPI 分析筛选获得了 17 个关键基因, 分别为 CXCL8、RRAD、CLU、TIMP1、SEPP1、ISLR、BGN、COL1A1、COL1A2、ACTA2、ACTN1、FIGF、TPM1、TPM2、LUM、COL6A3、TAGLN。其中有 15 个上调基因(CLU、TIMP1、SEPP1、ISLR、BGN、COL1A2、COL1A1、ACTA2、ACTN1、FIGF、TPM1、TPM2、LUM、COL6A3、TAGLN), 2 个下调基因(CXCL8、RRAD)。**结论** 基于 GEO 数据库的生物信息学分析, 严重肺气肿与无/轻度肺气肿患者存在差异基因。

**【关键词】** 肺疾病, 慢性阻塞性; 肺气肿; 基因; 计算生物学

**基金项目:** 国家重点研发计划(2016YFC0903600, 2016YFC1304500); 国家自然科学基金(31871157)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.005

## Bioinformatics analysis of severe emphysema genome microarray based on GEO database

Qin Jiangyue, Jia Huizhuo, Zhang Ying, Li Diandian, Shen Yongchun, Chen Lei, Wen Fuqiang

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

Corresponding author: Wen Fuqiang, Email: wenfuqiang@scu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate differential genes (DEGs) between no/mild and severe emphysema by bioinformatics analysis. **Methods** The microarray dataset GSE1650, of lung tissue in no/mild and severe emphysema, was downloaded from the GEO database, and DEGs were obtained by *t* test. Analysis of DEGs based on DAVID database was used to obtain gene ontology (GO) and kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway. The protein-protein interaction network (PPI) was established using STRING database to identify hub genes. **Results** A total of 76 DEGs were obtained, of which 62 genes were up-regulated and 14 genes were down-regulated in severe emphysema group. Gene ontology showed that the DEGs were mainly involved in neutrophil chemotaxis, cellular response to interleukin-1, extracellular matrix organization, immune response, and KEGG pathway involved cytokine-cytokine receptor interaction, ECM-receptor interaction, PI3K-Akt signaling pathway, platelet activation. Seventeen hub genes were recognized by PPI analysis, including CXCL8, RRAD, CLU, TIMP1, SEPP1, ISLR, BGN, COL1A1, COL1A2, ACTA2, ACTN1, FIGF, TPM1, TPM2, LUM, COL6A3 and TAGLN. Among them, fifteen genes (CLU, TIMP1, SEPP1, ISLR, BGN, COL1A2, COL1A1, ACTA2, ACTN1, FIGF, TPM1, TPM2, LUM, COL6A3, TAGLN) were up-regulated and two genes (CXCL8, RRAD) were down-regulated. **Conclusion**

Bioinformatics analysis based on GEO database showed that there were DEGs between non/mild and severe emphysema patients.

**【Key words】** Pulmonary disease, chronic obstructive; Pulmonary emphysema; Genes; Computational biology

**Fund program:** National Key Research and Development Program in China (2016YFC0903600, 2016YFC1304500); National Natural Science Foundation of China (31871157)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.02.005

慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)患者气流受限可能是由于气道狭窄、炎症反应和气道黏液高分泌(慢性支气管炎)引起,也可以是因为肺泡破坏(肺气肿)导致肺弹性丧失,或两种情况的结合<sup>[1-2]</sup>。肺气肿表型是慢阻肺重要的临床表型之一,其潜在的病理生理过程包括肺实质的破坏,随后终末细支气管远端的气道弹性减退,导致肺过度膨胀<sup>[3]</sup>。吸烟是引起肺气肿的主要危险因素,尽管戒烟,一些人病情仍继续恶化,并由于持续炎症和损害发展为严重的肺气肿<sup>[4]</sup>。大量研究表明 $\alpha$ -1 抗胰蛋白酶缺乏、炎症、氧化应激及异常免疫<sup>[5-6]</sup>参与肺气肿的发生发展过程。以肺气肿为主的慢阻肺患者对吸入性糖皮质激素和长效 $\beta$ 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<sup>[7]</sup>。深入探索肺气肿发病的分子机制,对于肺气肿患者的精准治疗具有重要的临床意义,然而目前肺气肿的发病机制尚未完全阐明。本研究通过分析肺气肿患者的基因芯片信息,探究其发病机制中可能的关键基因。

## 资料与方法

### 一、资料来源

基因表达数据库(GEO)(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)是当今最大最全面的公共基因表达数据的储存地址。从 GEO 数据库获得基因芯片数据 GSE1650,芯片数据是基于 GPL96 平台的 Affymetrix Human Genome U133A Array 所获得的全基因转录本生物信息。GSE1650 包含 30 个肺组织样本,对其中 12 例无/轻度肺气肿和 18 例严重肺气肿患者的数据进行分析处理,以获得突出的差异表达基因。

### 二、方法

1. 获取差异表达基因:利用  $t$  检验得到的差异显著性  $P$  值和标准化信号值的差异倍数进行筛选。

2. 差异表达基因的基因本体(GO)及京都基因

与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析:使用 DAVID 数据库(<http://david.abcc.ncifcrf.gov>)在线分析软件对筛选出的差异表达基因进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。

3. 差异表达基因的蛋白相互作用网络(PPI)图:STRING 数据库(<http://www.string-db.org/>)是一个关于已知或预测蛋白质间相互作用数据组成的数据库。使用 STRING 数据库对差异基因编码的蛋白进行 PPI 分析,并将结果导入 Cytoscape 软件中形成 PPI 图。

4. 差异表达基因的受试者工作特征(ROC)曲线:通过在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库手动选择以上差异表达基因<sup>[8]</sup>。计算这些基因诊断严重肺气肿的 ROC 曲线下面积(AUC),并使用这些基因的表达量作为预测变量。

### 三、统计学方法

差异基因利用  $t$  检验的  $P$  值和差异倍数值进行筛选,筛选的标准为上调或者下调差异倍数  $>1.5$  且  $P < 0.05$ 。对差异基因进行 GO 及 KEGG 分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 差异表达基因分析:对比非/轻度肺气肿组和严重肺气肿组,筛选得到 76 个差异表达基因,其中严重肺气肿组表达上调的基因 62 个,表达下调的基因 14 个(表 1)。用差异基因绘制热图(图 1),颜色深浅代表基因表达的高低,红色代表上调,蓝色代表下调。热图能够直观地反映出差异基因的表达情况,从图中可以看出严重肺气肿组的基因大多上调,这与上调的基因数的结果是一致的。

2. 差异表达基因的 GO 分析结果: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。其中上调的差异基因在生物学过程中主要涉及细胞外基质(ECM)的组成、胶原分解过程和血小板激活,分子功能主要涉及 ECM 结构成分和血小板源性生长因子结合,细胞组成主要包括胞外分泌体和

表 1 前 10 位上调及下调差异表达基因

基因	P 值	调节类型	差异倍数
ATF3	0.037	下调	1.9036273
CXCL8	0.045	下调	1.7351222
CCL20	0.019	下调	1.7342166
CSF3	0.003	下调	1.6776162
CCL18	0.047	下调	1.6601688
ICAM4	0.010	下调	1.6428398
NR4A1	0.030	下调	1.6307131
PPP1R15A	0.009	下调	1.6023858
PPP1R15A	0.019	下调	1.5766737
RRAD	0.011	下调	1.5729984
FGG	0.003	上调	-2.8267598
LUM	1.01E-05	上调	-2.5483563
ADH1B	5.13E-04	上调	-2.2144850
IGHD	0.037	上调	-2.1861706
HP	7.98E-05	上调	-2.0756423
COL1A2	0.002	上调	-2.0299556
ACTA2	1.38E-04	上调	-1.9364816
CDH11	1.12E-05	上调	-1.9149793
IGFBP7	0.001	上调	-1.9068470
COL1A1	0.014	上调	-1.8807447

血小板 α 颗粒。下调的差异基因在生物学过程中主要涉及中性粒细胞趋化、细胞对白细胞介素-1 的反应和免疫反应。分子功能主要涉及趋化因子活性和趋化因子受体(CCR)结合。细胞组成主要包括细胞外间隙和基底外侧质膜(表 2)。

3. 差异表达基因的 KEGG 分析结果: KEGG 分析结果显示,上调的差异表达基因主要涉及黏附斑、ECM 受体相互作用、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(PI3K-AKT)信号通路及血小板激活,而下调的差异表达基因主要涉及细胞因子-细胞因子受体相互作用、趋化因子信号通路(图 2)。

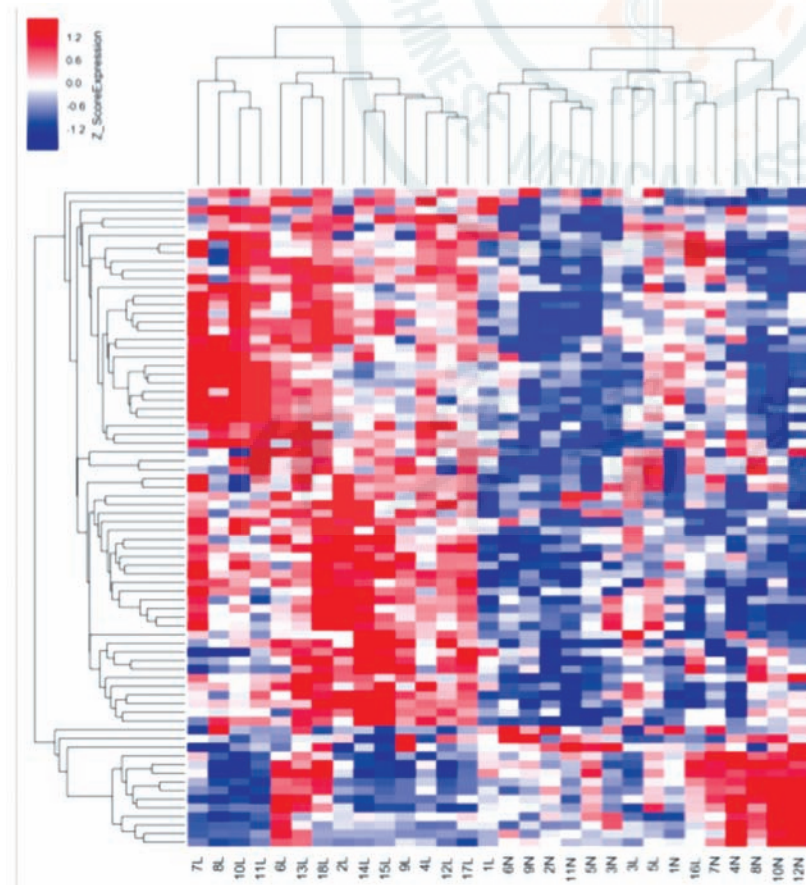
4. 差异表达基因的 PPI 结果:差异表达基因的 PPI 包含 38 个节点(图 3),红色代表上调基因,绿色代表下调基因。靶点的度值表示相互作用的靶点个数,靶点度值较大的靶点在 PPI 中发挥了关键作用,节点的大小与靶点度值呈正比关系。靶点度值 ≥ 5 作为筛选关键基因的标准,共筛选出 17 个关键基因: CXCL8、RRAD、CLU、TIMP1、SEPP1、ISLR、BGN、COL1A2、COL1A1、ACTA2、ACTN1、FIGF、TPM1、TPM2、LUM、COL6A3、TAGLN。

5. 差异表达基因的 ROC 曲线结果: ROC 曲线分析显示,CHI3L1、LUM、CD24、SERP1、ITGBL1 预测严重肺气肿的 AUC 分别为 0.96、0.96、0.95、0.94、0.93,均高于 0.90,诊断价值较高(图 4)。

### 讨 论

研究表明,肺气肿可能是遗传易感性患者与环境因素相互作用的结果<sup>[9]</sup>,吸烟被认为是最重要的致病因素,但肺气肿的发病机制尚未完全阐明,其临床治疗进展较为缓慢。近年来,基因芯片技术被广泛应用于研究疾病的遗传信息改变,进而了解疾病发生的分子机制,通过深入分析肺气肿患者肺组织的基因芯片数据,有助于寻找肺气肿新的治疗方向。

本研究通过 *t* 检验对 GSE1650 基因芯片数据进行分析,获得无/轻度肺气肿和严重肺气肿患者肺组织



注: N 为无/轻度肺气肿; L 为严重肺气肿

图 1 差异基因的聚类图

表 2 差异表达基因的 GO 分析

GO 序号	调节类型	注释	基因数	P 值	基因
0030593	下调	中性粒细胞趋化	3	<0.001	CCL18, CCL20, CXCL8
0071347	下调	细胞对白细胞介素-1 的反应	3	<0.001	CCL18, CCL20, CXCL8
0006955	下调	免疫反应	4	<0.001	CSF3, CCL18, CCL20, CXCL8
0008009	下调	趋化因子活性	3	<0.001	CCL18, CCL20, CXCL8
0048020	下调	趋化因子受体结合	2	<0.001	CCL18, CCL20
0005615	下调	细胞外间隙	5	0.001	CSF3, ICAM4, CCL18, CCL20, CXCL8
0016323	下调	基底外侧质膜	2	0.008	HPGD, LDLR
0030198	上调	细胞外基质的组成	15	<0.001	ADAM9, TIMP1, COL3A1, COL14A1, COL1A2, PDGFRA, LUM, COL6A3, ACTN1, FBLN1, COL1A1, BGN, FGG, LOXL1, COMP
0030574	上调	胶原分解过程	6	<0.001	ADAM, COL3A1, COL14A1, COL1A2, COL6A3, COL1A1
0030168	上调	血小板激活	8	<0.001	TIMP1, COL3A1, COL1A2, FIGF, ACTN1, COL1A1, CLU, FGG
0005201	上调	细胞外基质结构成分	9	<0.001	COL3A1, COL14A1, COL1A2, LUM, COL1A1, FBLN1, CHI3L1, BGN, COMP
0048407	上调	血小板源性生长因子结合	4	<0.001	COL1A2, COL1A1, COL3A1, PDGFRA
0070062	上调	胞外分泌体	29	<0.001	TGM2, DPT, COL6A3, IGF1BP7, MXRA5, TIMP1, ADAM9, ISLR, FBLN1, CHI3L1, C1R, FGG, TNPO1, AEBP1, IGHD, COL14A1, COL1A2, LUM, ACTN1, CLU, MYLK, BGN, C7, COMP, ACTA2, SEPP1, HPR, HP, CDH11
0031093	上调	血小板 α 颗粒	5	<0.001	FIGF, TIMP1, CLU, ACTN1, FGG

注:GO 为基因本体

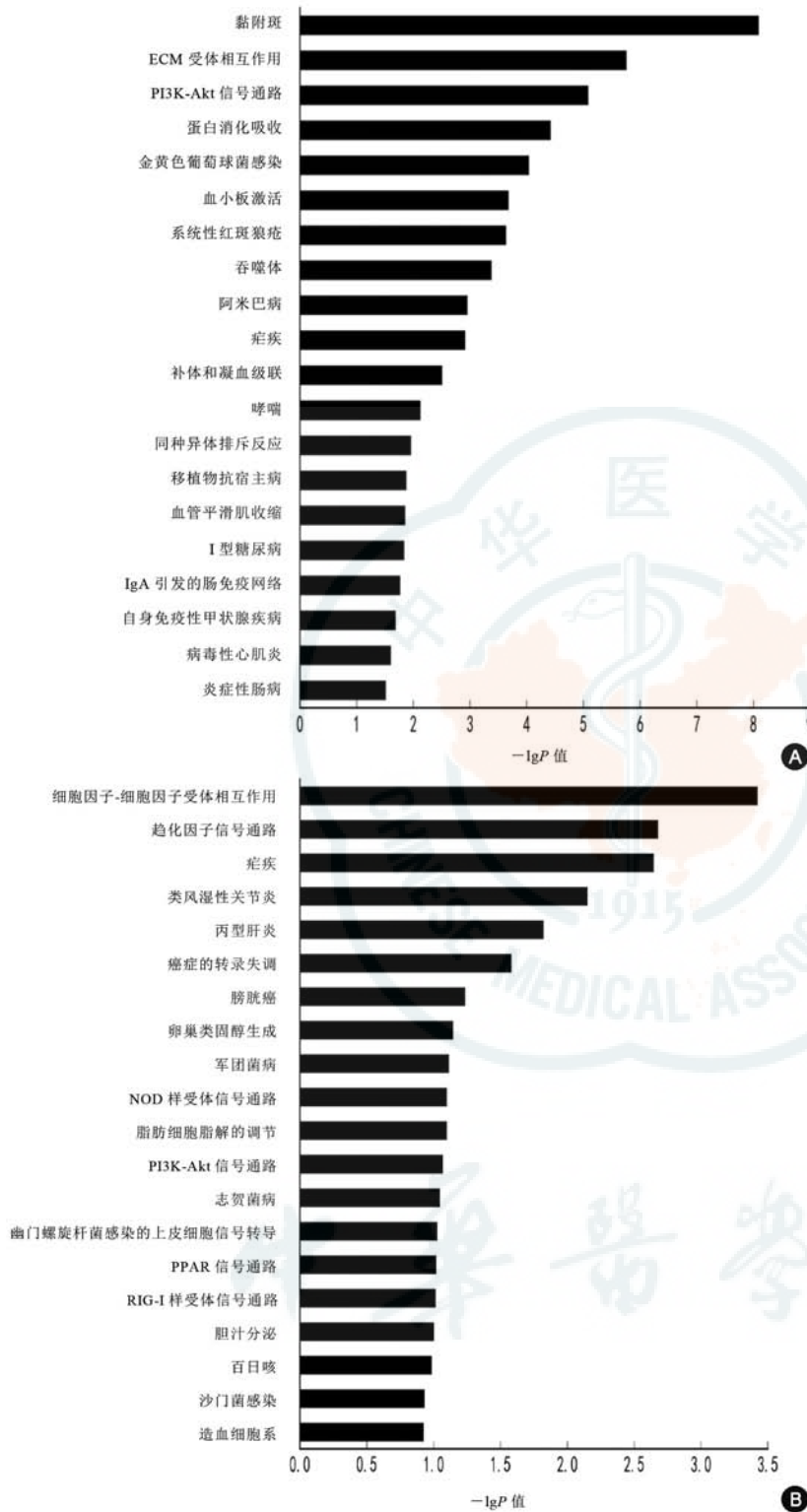
差异表达的 76 个基因,其中 62 个上调基因,14 个下调基因。通过 PPI,筛选出 17 个关键基因,包括 CXCL8、RRAD、CLU、TIMP1、SEPP1、ISLR、BGN、COL1A2、ACTA2、ACTN1、FIGF、TPM1、TPM2、COL1A1、LUM、COL6A3、TAGLN (图 3)。其中 CXCL8、RRAD 在严重肺气肿中下调,其余 15 个关键基因在严重肺气肿中上调。

本研究通过生物信息学方法,分析无/轻度肺气肿和严重肺气肿肺组织潜在的差异基因及信号通路,找到 17 个关键基因。TIMP1 和 CXCL8 在肺气肿中已多有研究,但有些基因在肺气肿中的作用还有待进一步探索。TIMP 是一种天然的 MMP 抑制剂,基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 通过降解基底膜 IV 型胶原来进行组织的重塑和修复<sup>[10]</sup>,而 MMP9 增加会使肺泡壁基底膜异常降解。一项荟萃分析结果显示慢阻肺患者血清中的 MMP9 和 TIMP1 蛋白表达明显高于健康对照组<sup>[11]</sup>,并且慢阻肺患者的诱导痰中 MMP9/TIMP1 的表达失衡,在肺气肿组中尤为明显<sup>[12]</sup>。因此,在肺气肿的发病过程中,可能 MMPs 和 TIMPs 之间的不平衡比绝对浓度的高低更加重要。筛选出的关键基因 CXCL8 是一种有效的中性粒细胞趋化因子,肺气肿患者的血清中 CXCL8 浓度升高,并与 HRCT 的 LAA 评分呈正相

关<sup>[13]</sup>。然而本研究发现在严重肺气肿患者的肺组织中 CXCL8 表达下调,可能是由于严重肺气肿患者组织破坏增加,CXCL8 浓度反而降低。

本研究通过 GO 富集分析,发现差异基因主要富集于中性粒细胞趋化、细胞对白细胞介素-1 的反应、ECM 的组成、免疫反应等生物过程。CCL20 (趋化因子配体 20) 通过唯一受体 CCR6 参与炎症细胞的募集<sup>[14]</sup>。已有研究证实 CCL20 水平与肺气肿严重程度呈显著负相关<sup>[15]</sup>,这与本研究筛选出 CCL20 在严重肺气肿中下调的结果一致。并且本研究还发现,除了 CCL20 基因,IGHD、HLA-DQA2、CCL18、CXCL8、HLA-DQA1 等差异表达基因也富集于免疫反应,然而其具体的致病机制尚不明确。中性粒细胞趋化、细胞对白细胞介素-1 的反应、ECM 的组成、免疫反应等生物学过程已被证实在肺气肿中起到了重要作用。本研究筛选到的基因为今后更进一步研究以上生物学过程在肺气肿发病机制中的作用提供了新的可能和方向。

通过 KEGG 路径富集分析,本研究发现在严重肺气肿中上调的 COL1A1、COL1A2 和 COL6A3 基因主要参与 ECM 受体相互作用和 PI3K-Akt 信号通路。气道和肺部的 ECM 是由一组不同的蛋白质、糖蛋白和脂质组成的,它们对组织提供结构支持,



注:图 A 为上调的差异基因富集的信号通路;图 B 为下调的差异基因富集的信号通路; ECM:细胞外基质;PI3K-AKT:磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B;IgA:免疫球蛋白 A;NOD:核苷酸结合寡聚化结构域;PPAR:过氧化物酶体增殖物激活受体;RIG-I:维甲酸诱导基因 I

图 2 差异基因 KEGG 信号通路富集分析

并参与其中的生物过程,ECM 结构的异常与肺气肿的发病关系密切。COL1A1、COL1A2 和 COL6A3

是 ECM 的重要组成部分, COL1A1 和 COL1A2 在细胞黏附和分化中起着重要作用<sup>[16]</sup>, 而 COL6A3 参与细胞锚定和 ECM 重塑<sup>[17]</sup>。本研究筛选出的关键基因 LUM 和 BGN 是富含亮氨酸低分子蛋白聚糖(SLRP) 基因家族的成员, 它们与 ECM 组装有着密切的关系。Zhao 等<sup>[18]</sup>发现 LUM 的上调抑制了 ECM 的过度产生和沉积, 以及成纤维细胞的过度增殖。BGN 是胶原纤维组装中的关键分子, 能够与 I、II、III 和 VI 型胶原或弹性蛋白等各种 ECM 组分相互作用, 有助于基质的组织和稳定<sup>[19]</sup>。以上参与调控 ECM 重塑的基因在严重肺气肿中上调, 表明严重肺气肿似乎与气道和肺实质中 ECM 异常沉积有关, 但具体的致病过程尚不清楚, 需要更多的研究来了解肺气肿病理组织转化的具体机制。PI3K-Akt 和血小板激活信号通路是肺气肿的重要致病信号通路, 亦多有研究, 但在肺气肿中细胞因子受体相互作用和 ECM 受体相互作用的作用还有待进一步探索。  
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories[J]. Lancet, 2018, 392 (10159): 2052-2090. DOI: 10.1016 / S0140-6736(18)31694-5.

[2] Sanders KA, Delker DA, Huecksteadt T, et al. RAGE is a Critical Mediator of Pulmonary Oxidative Stress, Alveolar Macrophage Activation and Emphysema in Response to Cigarette Smoke[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 231. DOI: 10.1038 / s41598-018-36163-z.

[3] Noujeim C, Bou-Khalil P. COPD updates: what's new in pathophysiology and management?[J]. Expert Rev Respir Med, 2013, 7(4): 429-437. DOI: 10.1586 / 17476348.2013.814392.

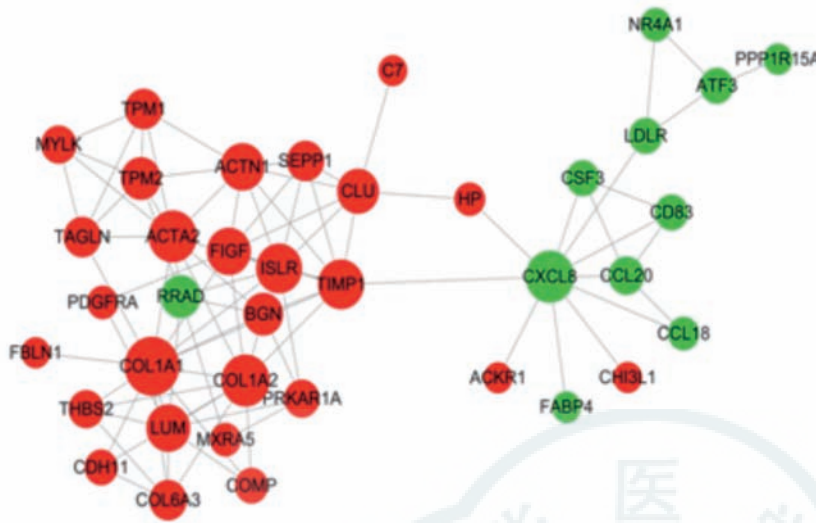
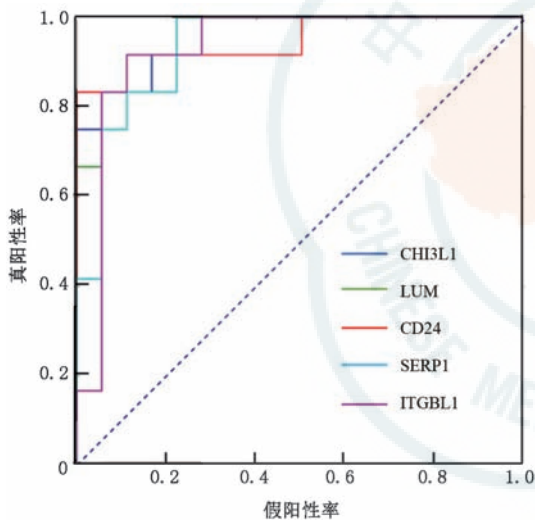


图3 差异表达基因的蛋白相互作用网络图



注:CHI3L1、LUM、CD24、SERP1 及 ITGBL1 基因的 ROC 曲线下面积分别为 0.96、0.96、0.95、0.94、0.93

图4 CHI3L1、LUM、CD24、SERP1、ITGBL1 基因诊断 COPD 重肺气肿的受试者工作特征(ROC)曲线

[4] Willemse BW, ten Hacken NH, Rutgers B, et al. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers[J]. *Eur Respir J*, 2005, 26(5): 835-845. DOI: 10.1183/09031936.05.00108904.

[5] 王琴, 邓婷婷, 邝良鉴, 等. CD40 对烟草烟雾暴露肺气肿小鼠肺部 CD8 + T 细胞毒性功能的影响[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(20): 1597-1601. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.20.012.

[6] Craig JM, Scott AL, Mitzner W, et al. Immune-mediated inflammation in the pathogenesis of emphysema: insights from mouse models[J]. *Cell Tissue Res*, 2017, 367(3): 591-605. DOI: 10.1007/s00441-016-2567-7.

[7] 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. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.10.024.

[8] Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, et al. Online Mendelian

Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(Database issue): D514-D517. DOI: 10.1093/nar/gki033.

[9] Sakornsakolpat P, Morrow JD, Castaldi PJ, et al. Integrative genomics identifies new genes associated with severe COPD and emphysema[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 46. DOI: 10.1186/s12931-018-0744-9.

[10] Brajer B, Batura-Gabryel H, Nowicka A, et al. Concentration of matrix metalloproteinase-9 in serum of patients with chronic obstructive pulmonary disease and a degree of airway obstruction and disease progression[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59 Suppl 6: 145-152.

[11] Li Y, Lu Y, Zhao Z, et al. Relationships of MMP-9 and TIMP-1 proteins with chronic obstructive pulmonary disease risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Res Med Sci*, 2016, 21:12. eCollection 2016. DOI: 10.4103/1735-1995.178737

[12] Zhou XM, Hou G, Gu DX, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in induced sputum is correlated with MMP-9/TIMP-1 imbalance and formation of emphysema in COPD patients[J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(10): 3703-3710. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.10.

[13] Tasaka S, Mizoguchi K, Funatsu Y, et al. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage fluid in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema[J]. *Respirology*, 2012, 17(5):814-820. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2012.02182.x.

[14] Dieu-Nosjean MC, Massacrier C, Homey B, et al. Macrophage inflammatory protein 3alpha is expressed at inflamed epithelial surfaces and is the most potent chemokine known in attracting Langerhans cell precursors[J]. *J Exp Med*, 2000, 192(5):705-718.

[15] Carolan BJ, Hughes G, Morrow J, et al. The association of plasma biomarkers with computed tomography-assessed emphysema phenotypes[J]. *Respir Res*, 2014, 15: 127. DOI: 10.1186/s12931-014-0127-9.

[16] Sun S, Wang Y, Wu Y, et al. Identification of COL1A1 as an invasion-related gene in malignant astrocytoma[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(6):2542-2554. DOI: 10.3892/ijo.2018.4568.

[17] Huang Y, Li G, Wang K, et al. Collagen Type IV Alpha 3 Chain Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition in Bladder Cancer Cells via Transforming Growth Factor beta (TGF-beta)/Smad Pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 5346-5354. DOI: 10.12659/MSM.909811.

[18] Zhao Y, Li X, Xu X, et al. Lumican alleviates hypertrophic scarring by suppressing integrin-FAK signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 480(2):153-159. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.09.159.

[19] Douglas T, Heinemann S, Bierbaum S, et al. Fibrillogenesis of collagen types I, II and III with small leucine-rich proteoglycans decorin and biglycan[J]. *Biomacromolecules*, 2006, 7(8):2388-2393. DOI: 10.1021/bm0603746.

(收稿日期:2019-10-15)

(本文编辑:宋国营)