

Rho 通路 与肺高血压研究进展

程春燕 吴丹辰 荆志成

【摘要】 针对 RhoA 及 Rho 激酶的研究揭示了其通路激活与肺血管病理生理改变相关,包括肺血管重塑如内膜功能失调、中膜平滑肌细胞增生及收缩舒张调节等。本文旨在回顾 Rho 激酶结构、调控通路及其介导肺血管重塑的病理生理学机制,归纳 Rho 激酶抑制剂治疗肺高血压的作用机制及其在动物模型和临床研究中的初步结果。

【关键词】 Rho 激酶;肺高血压;病理生理;法舒地尔

Rho-pathway in pulmonary arterial hypertension CHENG Chun-yan*, WU Dan-chen, JING Zhi-cheng.* Department of Cardio-Pulmonary Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200433, China

Corresponding author: JING Zhi-cheng, Email: jingzhicheng@vip.163.com

【Abstract】 During the past few decades, studies have revealed the relationship between RhoA/Rho-kinase signaling pathway and the pathophysiological process in pulmonary vascular diseases. The pathway has an intensive involvement in pulmonary vascular remodeling, including endothelial dysfunction, smooth muscle cell hypertrophy and proliferation. So the aim of this review is to introduce the structure of Rho-kinase, how it regulates, and the pathophysiological mechanisms of Rho-kinase-mediated vascular remodeling. The underlying mechanisms of Rho-kinase inhibitor attenuating pulmonary hypertension (PH), as well as the therapeutic effect of Fasudil-a selective Rho-kinase inhibitor on PH animal model and patients are also discussed.

【Key words】 Rho-kinase; Pulmonary hypertension; Pathophysiology; Fasudil

Rho 激酶 (Rho-kinase, ROCK) 于 1996 年由 Ishizaki 等首次发现^[1], 是 Rho 家族的效应因子之一。ROCK 有两个不同亚型, ROCK-1 (ROCK- α) 和 ROCK-2 (ROCK- β), 均位于 GTPase-RhoA 下游。ROCK-C 末端可与 N 末端独立作用, 产生自身活性抑制作用, 若 C 末端缺失则该酶处于激活状态, 形成的激酶二聚体可调节 ATP 生成, ATP 可以反过来影响 ROCK 活性^[2]。Rho GTPases 与 ROCK 于 Rho 结合域结合引起后者结构改变, 致其自身抑制解除而激活^[3], 二者结合同时作用于 ROCK 的 C 端与 N 端结合蛋白, 致其磷酸化酶激活^[4], 从而使激酶处于活性状态。ROCK 及其通路的激活参与在肺高血压进展的病理生理机制,

ROCK 抑制剂对肺血管起保护作用。

1 ROCK 与肺动脉内膜

一氧化氮 (NO) 在血管内皮合成, 由氧气、NADPH 和底物通过一氧化氮合酶将 L-精氨酸转换为 L-瓜氨酸时生成^[5]。NO 通过弥散作用进入血管平滑肌细胞, 激活可溶性鸟苷酸环化酶, 催化鸟嘌呤核苷酸 (cGMP) 生成继而激活 cGMP 依赖的蛋白激酶 (cGK)。NO/cGK 的细胞内酶联反应取决于胞浆中钙离子 (Ca^{2+}) 浓度, 肌浆网上 Ca^{2+} -ATPase 激活后减少释放入胞浆中 Ca^{2+} 浓度, 可致血管平滑肌细胞松弛。另外, 内膜源性一氧化氮 (endothelial NO, eNO) 还被证实是在血管平滑肌细胞中有抗增殖作用^[6]。

数研究证实 Rho-kinase/ROCKs 可干扰 eNO 对于血管的正常生理功能, 包括 eNO 的生物活性、eNO mRNA 及蛋白表达、mRNA 半衰期等方面, 但对其基因表达并无下调趋势^[7-10]。ROCK 抑制剂能稳定 eNO mRNA 及上调 eNO 表达^[11]。他汀类药物可以上调 eNO, 因其可非选择性阻断 ROCK 通路^[12]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2013.019.017

作者单位: 200433 同济大学附属上海市肺科医院心肺循环中心 (程春燕、吴丹辰、荆志成); 100037 北京, 中国医学科学院阜外心血管病医院 心血管病国家重点实验室 血栓性疾病诊疗中心 (荆志成)

通信作者: 荆志成, Email: jingzhicheng@vip.163.com

另一方面, eNO 与 ROCK 相互作用除受 Ca^{2+} 浓度影响外, eNO 还可通过与 RhoA 作用间接抑制 ROCK 信号转导。RhoA 激活可使 ROCK 结构变化转入活性状态, 从而产生上述一系列血管内皮和平滑肌损伤反应, 而 RhoA 非活性状态维持则需要与蛋白激酶 G/蛋白激酶 A 的磷酸基团结合, NO 可以通过促进鸟嘌呤核苷酸的生成使蛋白激酶 G 产量增加, 从而维持 RhoA 非激活状态稳定^[13]。

2 ROCK 与肺动脉中膜平滑肌

2.1 ROCK 介导肺血管平滑肌细胞收缩 肺血管平滑肌收缩和舒张状态取决于胞浆内肌动蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)和肌动蛋白磷酸化酶(myosin light chain phosphatase, MLCph)的活性平衡, 前者参与 Ca^{2+} 浓度依赖的激活途径, 活化后介导肌动蛋白磷酸化使血管平滑肌细胞收缩; 后者参与非 Ca^{2+} 依赖激活途径, 活化后介导肌动蛋白去磷酸化使血管平滑肌细胞舒张^[14-15]。胞浆内 Ca^{2+} 浓度由肌浆网存储和释放调节, 细胞外 Ca^{2+} 进出则由位于细胞膜上的电压门控通道负责。胞浆内 Ca^{2+} 浓度升高, 与钙调蛋白的结合也相应升高后激活 MLCK, 启动由 Ca^{2+} 介导的 MLCph 引起血管平滑肌收缩^[16]。在胞浆内 Ca^{2+} 浓度相对稳定时, 血管平滑肌细胞收缩则通过肌动蛋白轻链 MLC20 磷酸化介导的肌纤维收缩引发。ROCK, GTPase-RhoA 下游的一些效应因子, 可将 MLCph 亚基靶向磷酸化而失活, 同时导致 MLC20 磷酸化升高^[17], 促进肌动蛋白与之结合, 释放 ATP 使后者 F 亚基与肌球蛋白结合, 血管平滑肌细胞收缩。

2.2 ROCK 介导血管平滑肌细胞增殖 血管平滑肌细胞增生与促有丝分裂信号激活有关, 该过程与细胞周期的调控一致^[18]。细胞周期中 G1 期改变通过磷酸、抑活视网膜母蛋白、细胞周期蛋白(细胞周期蛋白 A、D 和 E)、诱导细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK2、CDK4、CDK6)等的激活调节。此细胞周期依赖激酶/细胞周期蛋白可由 Cip/Kip 家族(p21Cip1、p27Kip1 和 p57Kip2)抑制, 它们属细胞周期蛋白依赖的激酶抑制因子^[19]。因此, 细胞周期蛋白依赖的激酶抑制因子 p27Kip1 在血管平滑肌细胞增生中起重要作用。ROCK 的效应因子可以下调 p21 的表达, 导致细胞周期进展加速和血管平滑肌细胞增生^[20]。Rho 激酶抑制剂可上调 p27 表达^[21]。此外, ROCK 还参与由血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)介导的血管平滑肌细胞增生^[22]。ROCK 抑制剂可以阻断

PDGF 诱导的细胞外调节激酶活化和血管平滑肌细胞增殖^[23]。另外, ROCK 抑制剂也可抑制 G 蛋白耦联受体如血栓素、尿素紧张素 II 和血管紧张素 II^[24]等刺激导致的细胞增殖。

3 ROCK 在肺高血压动物模型中的探索

3.1 低氧诱导的肺高血压模型 不同疾病或者环境改变造成肺部慢性低氧环境可致肺高血压。将实验动物置于低氧仓内可引起肺血管床结构和功能改变, 如: 内皮功能失调、肺动脉持续收缩等。目前诸多实验证实, 在低氧诱导的动物模型中肺血管内皮 eNO 下调^[6], 血管平滑肌细胞肥厚^[25], 远端小动脉肌化, 而致血管重塑^[26]。另外, 血管收缩和舒张的张力也受血管收缩因子如 ET-1、5-HT 和 Ang II 等调节, 这类物质不仅参与 RhoA/ROCK 通路的激活和转导, 还通过促有丝分裂因子(ET-1 和 5-HT)促进平滑肌细胞生长和增殖^[27]。

3.2 野百合碱(monocrotaline, MCT)诱导肺高血压模型 通过皮下或者腹腔内注射 MCT 可模拟肺高血压, 虽其机制未明, 但已有证据表明 MCT 可对内皮细胞产生直接毒性作用, 引起单核细胞, 尤其是位于腺泡内小动脉周围的巨噬细胞聚集^[27]。ROCK 在 MCT 致大鼠肺高血压模型中的作用首次被 Khan 等研究证实^[26], ROCK 抑制剂可缓解由去甲肾上腺素诱导的肺动脉收缩, 机制是使 ROCK 与 G 蛋白耦联受体的结合下降。在肺叶切除导致肺高血压的大鼠模型中还发现羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶和 caspase-3 可提高 ROCK 活性^[28]。

3.3 其他肺高血压动物模型 Li 等通过颈动脉-颈外静脉交通模拟体-肺分流制作肺高血压模型, 8 周后可观察到重度肺血管重塑^[29], 证实 ROCK 通路和平滑肌细胞增生、凋亡抑制有关。在博莱霉素诱导的肺高血压模型中, 活性氧介导 ROCK 活性, 导致 NO 解耦联和肺纤维化^[27]。

4 ROCK 通路在人类肺高血压疾病中的探索

Guillury 等首次研究证实在特发性肺动脉高压患者中 ROCK 活性上调, 5-HT 介导的 Rho 蛋白羟化可致 RhoA/ROCK 激酶上调。在进行肺移植手术的肺高血压患者中, Do e 等^[30]则明确了 ROCK 活性同肺高血压严重程度呈正相关。

5 法舒地尔对肺动脉高压的缓解作用

5.1 法舒地尔(Fasudil)与肺动脉高压动物模型 法舒地尔是一种 ROCK 抑制剂, 起初用来治疗缺血性脑损伤^[31], 选择性同 ATP 竞争结合位点。法舒地尔在肝脏中代谢生成羟基法舒地尔, 具有更强的活性和选择性抑制作用^[32]。首次用法舒地尔治疗

MCT 造模肺高血压大鼠的研究来自 Abe 等^[33], 结果表明长期法舒地尔治疗有助于缓解血流动力学指标(肺动脉压力, 右室收缩压力, 右室肥大), 缓解肺血管重塑, 抑制血管平滑肌细胞增殖并加速凋亡。此结论另在其他一些研究中也得以证实^[34-37]。

法舒地尔对其他肺高血压动物模型也有缓解作用, 在高血流量诱导 Wistar 大鼠肺高血压模型中^[38], 法舒地尔特异性抑制 ROCK 活性, 降低肺动脉压力, 缓解肺血管与右心室重塑。此结论与慢性低氧诱导肺高血压、左心室相关肺高血压一致^[39-40]。

5.2 法舒地尔与肺高血压病患者 Fukumoto 等^[38]首次将法舒地尔用于 9 例重度肺高血压患者, 平均年龄 53 岁, 静脉注射法舒地尔 ($30 \text{ mg} \cdot 30 \text{ min}^{-1}$) 后右心导管证实肺动脉压力显著下降, 心脏指数升高, 并且未引起体循环血压显著下降。此结论与法舒地尔用于治疗特发性肺动脉高压和结缔组织疾病相关肺动脉高压效果一致^[39]。Fujita 等使用法舒地尔吸入制剂治疗肺高血压(特发性肺动脉高压, 结缔组织疾病相关肺动脉高压, 左心疾病相关肺高血压), 显著降低了平均肺动脉压力和肺循环阻力与体循环阻力的比值^[40]。然而目前还未有长期法舒地尔单药或联合其他靶向药物治疗肺高血压的相关研究。

法舒地尔在中国用于治疗肺高血压病还未被批准, 但一些探索性研究已证实急性静脉滴注法舒地尔 ($30 \text{ mg} \cdot 30 \text{ min}^{-1}$) 可显著缓解因肺高血压引起的急性右心衰竭。上海市肺科医院心肺循环中心统计了 2009 年 4 月至 2010 年 10 月住院的 74 例患者, 平均肺动脉压力为 59 mm Hg, WHO 肺高血压心功能分级均为 III ~ IV 级, 急性右心衰竭发作时传统心源性休克抢救药物治疗无效或见效甚微, 予法舒地尔急性静脉注射, 与对照组相比住院病死率和再入院率显著降低, 且耐受性好。伊洛前列素在欧美已被批准用来治疗肺动脉高压, 吸入后可迅速扩张肺血管, 继而降低肺动脉压力。来自我中心的另一研究表明急性静脉注射法舒地尔效果与伊洛前列素相似, 对各种亚型的肺动脉高压患者具有选择性降低肺动脉压力和肺血管阻力的作用, 升高心排出量, 且未造成体循环血压显著下降, 副反应发生率 2%, 低于后者(4%)。另一项来自山东齐鲁医院针对儿童先天性单纯左向右分流心脏病相关肺动脉高压的患者的研究发现, 急性静脉给药后右心导管术测得平均肺动脉压力从基线 38.5 mm Hg 下降到 32 mm Hg, 平均肺血管阻力则从 7.3 wood units 下降至 4.9 wood units, 差异均具有统计学意义, 平均

肺体循环血流量比值升高 0.25, 且体循环血压未见显著下降^[41]。

6 总结

自第一次世界卫生组织日内瓦全球肺高血压会议召开以来, 该疾病发病机制以及治疗探索达 40 余年, 其中对 ROCK 途径的研究, ROCK 抑制剂的发明和使用是非常有前景的新型阻断疾病进展的途径, 尤其是法舒地尔, 作为选择性 ROCK 抑制剂不仅在动物和患者人群中的研究揭示了其对肺血管重塑的保护作用, 亦可对抗肺血管痉挛。尽管其长期给药的结局尚需有力的临床试验验证, 我们有充分的理由相信, 法舒地尔必将成为攻克肺动脉高压的利器之一。

参 考 文 献

- [1] Ishizaki T, Maekawa M, Fujisawa K, et al. The small GTP-binding protein Rho binds to and activates a 160 kDa Ser/Thr protein kinase homologous to myotonic dystrophy kinase. *EMBO J*, 1996, 15: 1885-1893.
- [2] Doran JD, Liu X, Taslimi P, et al. New insights into the structure-function relationships of Rho-associated kinase: a thermodynamic and hydrodynamic study of the dimer-to-monomer transition and its kinetic implications. *Biochem J*, 2004, 384(Pt 2): 255-262.
- [3] Fujisawa K, Madaule P, Ishizaki T, et al. Different regions of Rho determine Rho-selective binding of different classes of Rho target molecules. *J Biol Chem*, 1998, 273: 18943-18949.
- [4] Loirand G, Guérin P, Pacaud P. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology. *Circ Res*, 2006, 98: 322-334.
- [5] Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol*, 1989, 38: 1709-1715.
- [6] Keil A, Blom IE, Goldschmeding R, et al. Nitric oxide down-regulates connective tissue growth factor in rat mesangial cells. *Kidney Int*, 2002, 62: 401-411.
- [7] Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem*, 1998, 273: 24266-24271. *Circulation*, 2002, 106: 57-62.
- [8] Rikitake Y, Liao JK. Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res*, 2005, 97: 1232-1235.
- [9] Rikitake Y, Kim HH, Huang Z, et al. Inhibition of Rho kinase (ROCK) leads to increased cerebral blood flow and stroke protection. *Stroke*, 2005, 36: 2251-2257.
- [10] Ni W, Egashira K, Kataoka C, et al. Antiinflammatory and antiarteriosclerotic actions of HMG-CoA reductase inhibitors in a rat model of chronic inhibition of nitric oxide synthesis.

- Circ Res, 2001, 89: 415-421.
- [11] Krepinsky JC, Ingram AJ, Tang D, et al. Nitric oxide inhibits stretch-induced MAPK activation in mesangial cells through RhoA inactivation. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 2790-2800.
- [12] VanBavel E, Sorop O, Andreasen D, et al. Role of T-type calcium channels in myogenic tone of skeletal muscle resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283: H2239-H2243.
- [13] Somlyo AP, Somlyo AV. Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. *Physiol Rev*, 2003, 83: 1325-1358.
- [14] Wilson DP, Sutherland C, Walsh MP. Ca^{2+} activation of smooth muscle contraction: evidence for the involvement of calmodulin that is bound to the triton insoluble fraction even in the absence of Ca^{2+} . *J Biol Chem*, 2002, 277: 2186-2192.
- [15] Feng J, Ito M, Ichikawa K, et al. Inhibitory phosphorylation site for Rho-associated kinase on smooth muscle myosin phosphatase. *J Biol Chem*, 1999, 274: 37385-37390.
- [16] Assoian RK, Marcantonio EE. The extracellular matrix as a cell cycle control element in atherosclerosis and restenosis. *J Clin Invest*, 1996, 98: 2436-2439.
- [17] Morgan DO. Principles of CDK regulation. *Nature*, 1995, 374: 131-134.
- [18] Laufs U, Marra D, Node K, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27 (Kip1). *J Biol Chem*, 1999, 274: 21926-21931.
- [19] Sawada N, Itoh H, Ueyama K, et al. Inhibition of rho-associated kinase results in suppression of neointimal formation of balloon-injured arteries. *Circulation*, 2000, 101: 2030-2033.
- [20] Kamiyama M, Utsunomiya K, Taniguchi K, et al. Contribution of Rho A and Rho kinase to platelet-derived growth factor-BB-induced proliferation of vascular smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb*, 2003, 10: 117-123.
- [21] Seasholtz TM, Majumdar M, Kaplan DD, et al. Rho and Rho kinase mediate thrombin-stimulated vascular smooth muscle cell DNA synthesis and migration. *Circ Res*, 1999, 84: 1186-1193.
- [22] Sauzeau V, Le Mellionec E, Bertoglio J, et al. Human urotensin II-induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase. *Circ Res*, 2001, 88: 1102-1104.
- [23] Batchelor TJ, Sadaba JR, Ishola A, et al. Rho-kinase inhibitors prevent agonist-induced vasospasm in human internal mammary artery. *Br J Pharmacol*, 2001, 132: 302-308.
- [24] Desbouds N, Antier D, Rochefort GY, et al. Dexfenfluramine discontinuous treatment does not worsen hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling but activates RhoA/ROCK pathway: consequences on pulmonary hypertension. *Eur J Pharmacol*, 2009, 602: 355-363.
- [25] Jasmin JF, Lucas M, Cernacek P, et al. Effectiveness of a nonselective ET(A/B) and a selective ET(A) antagonist in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *Circulation*, 2001, 103: 314-318.
- [26] Khan I, Oriowo MA, Chandrasekhar B, et al. Attenuated noradrenaline-induced contraction of pulmonary arteries from rats treated with monocrotaline: role of rho kinase. *J Vasc Res*, 2005, 42: 433-440.
- [27] Emerson M, Momi S, Paul W, et al. Endogenous nitric oxide acts as a natural antithrombotic agent in vivo by inhibiting platelet aggregation in the pulmonary vasculature. *Thromb Haemost*, 1999, 81: 961-966.
- [28] Homma N, Nagaoka T, Karoor V, et al. Involvement of RhoA/Rho kinase signaling in protection against monocrotaline-induced pulmonary hypertension in pneumonectomized rats by dehydroepiandrosterone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295: L71-L78.
- [29] Li F, Xia W, Li A, et al. Long-term inhibition of Rho kinase with fasudil attenuates high flow induced pulmonary artery remodeling in rats. *Pharmacol Res*, 2007, 55: 64-71.
- [30] Do e Z, Fukumoto Y, Takaki A, et al. Evidence for Rho-kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*, 2009, 73: 1731-1739.
- [31] Toshima Y, Satoh S, Ikegaki I, et al. A new model of cerebral microthrombosis in rats and the neuroprotective effect of a Rho-kinase inhibitor. *Stroke*, 2000, 31: 2245-2250.
- [32] Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, et al. Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm. *Cardiovasc Res*, 1999, 43: 1029-1039.
- [33] Abe K, Shimokawa H, Morikawa K, et al. Long-term treatment with a Rho-kinase inhibitor improves monocrotaline-induced fatal pulmonary hypertension in rats. *Circ Res*, 2004, 94: 385-393.
- [34] Jiang BH, Tawara S, Abe K, et al. Acute vasodilator effect of fasudil, a Rho-kinase inhibitor, in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2007, 49: 85-89.
- [35] Mouchaers KT, Schlij I, de Boer MA, et al. Fasudil reduces monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil. *Eur Respir J*, 2010, 36: 800-807.
- [36] Yamakawa T, Tanaka S, Numaguchi K, et al. Involvement of Rho-kinase in angiotensin II-induced hypertrophy of rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 2000, 35(1 Pt 2): 313-318.
- [37] Dai ZK, Wu BN, Chen IC, et al. Attenuation of pulmonary hypertension secondary to left ventricular dysfunction in the rat by Rho-kinase inhibitor fasudil. *Pediatr Pulmonol*, 2011,

46:45-59.

[38] Fukumoto Y, Matoba T, Ito A, et al. Acute vasodilator effects of a Rho-kinase inhibitor, fasudil, in patients with severe pulmonary hypertension. *Heart*, 2005, 91:391-392.

[39] Ishikura K, Yamada N, Ito M, et al. Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*, 2006, 70:174-178.

[40] Fujita H, Fukumoto Y, Saji K, et al. Acute vasodilator

effects of inhaled fasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart Vessels*, 2010, 25:144-149.

[41] Li F, Xia W, Yuan S, et al. Acute inhibition of Rho-kinase attenuates pulmonary hypertension in patients with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 2009, 30:363-366.

(收稿日期:2013-04-26)

· 简讯 ·

肿瘤介入诊疗专业委员会呼吸内镜分会青年学组名单

- | | | |
|------|---------------------|-----------------------|
| 组 长: | 田 庆(解放军总医院) | 孙 昕(天津市海河医院) |
| 副组长: | 王 娟(天坛医院) | 唐 飞(安徽省胸科医院) |
| | 陈延伟(西安唐都医院) | 王 华(安徽省胸科医院) |
| | 李冬妹(煤炭总医院) | 王 可(四川大学华西医院) |
| 秘 书: | 张洁莉(煤炭总医院) | 徐礼裕(福建省福州市第一医院) |
| | 王韧韬(解放军总医院) | 杨 震(解放军总医院) |
| 组 员: | 陈杰勇(河北省衡水市第三人民医院) | 姚 伟(重庆市新桥医院) |
| | 陈力舟(福建省福州肺科医院) | 叶贤伟(贵州省人民医院呼吸与危重症医学科) |
| | 陈闽江(北京协和医院) | 袁印盛(安徽泗县人民医院肺科) |
| | 陈晓红(福州市肺科医院) | 张 雷(南京军区福州总医院) |
| | 代文森(福建省莆田市莆田学院附属医院) | 张华平(福建医科大学附属第二医院) |
| | 黄 禹(广东省人民医院) | 张 倩(常州市第二人民医院阳湖院区) |
| | 雷 伟(苏州大学附属第一医院) | 张正国(安徽省黄山市医院) |
| | 李 春(上海中山医院呼吸科) | 郑溢声(南京军区福州总医院呼吸内科) |
| | 李 洋(吉林大学第一医院) | 邹 珩(煤炭总医院) |
| | 李永怀(安徽医科大学第一附属医院) | 杨栋勇(福建医科大学附属第二医院呼吸科) |
| | 廖江荣(遵义市贵州航天医院) | 裴迎华(天坛医院) |
| | 刘庆华(山东省立医院) | 邱小建(天坛医院) |
| | 孟 婕(中南大学湘雅医院呼吸科) | 王玉玲(天坛医院气管镜室) |