

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.20.031

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190916.1642.016.html>(2019-09-16)

肺纤维化机制的研究进展

何巧综述,熊简[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院呼吸与危重症医学科 400016)

[摘要] 肺纤维化为一种预后极差的慢性肺部疾病,是呼吸系统疑难疾病之一,其发病机制仍未完全明了。肺纤维化的发病率和病死率在最近几年来也逐渐升高,患者也更加年轻化。目前,还没有有效的药物来预防疾病的进程,这与其发病机制不明确有关。许多细胞及细胞因子已经在肺纤维化的病理过程中发现,且在肺纤维化过程中发挥了重要作用,现以此为切入点做一简要综述。

[关键词] 肺纤维化;发病机制;细胞;细胞因子

[中图分类号] R563 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)20-3553-05

Progress in research on pulmonary fibrosis mechanism

HE Qiao, XIONG Jian[△]

(Department of Respiratory Medicine and Critical Ill Medicine, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] Pulmonary fibrosis is a chronic pulmonary disease with poor prognosis. It is one of the difficult diseases of respiratory system. The pathogenesis of pulmonary fibrosis is still unclear. The incidence and mortality of pulmonary fibrosis have gradually increased in recent years, and the patients with pulmonary fibrosis have become younger. Currently, there are no effective drugs for preventing the disease process, which is closely related to the uncertainty of its pathogenesis. Many cells and cytokines have been found in the pathological process of pulmonary fibrosis, which play an important role in the process of pulmonary fibrosis. This article will give a brief overview of this as a starting point.

[Key words] pulmonary fibrosis; pathogenesis; cell; cytokine

特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是肺纤维化的最常见形式,许多研究表明 IPF 的发病率和患病率正在增加,IPF 与高龄密切相关。IPF 男性与女性患者比例通常接近 2:1。各种病例对照研究已经确定吸烟,暴露于烟草烟雾、金属粉尘、木屑、二氧化硅、灰尘、饲养牲口等职业/环境,病毒感染、病理性胃食管反流与 IPF 风险增加有关。然而,许多 IPF 患者似乎没有任何与疾病风险相关的风险因素,风险因素需要个体具有遗传易感性以响应诱导损伤,而发展成肺纤维化。呼吸衰竭是 IPF 患者常见的死亡原因,冠状动脉疾病并发症、肺栓塞或肺癌也是其死亡原因。

肺纤维化的病理学过程研究发现,早期致病因子对血管内皮细胞和肺泡上皮细胞的弥漫性损伤,引起肺泡炎症,因免疫介导的肺部炎症持续存在,以及一系列免疫相关因子通过各种信号转导途径扩大组织损伤,大量成纤维细胞聚集,驱动胶原和其他细胞外基质(ECM)异常沉积和组织收缩,正常的肺泡组织受损,异常修复导致结构异常和功能障碍^[1]。上述过程

同时存在,互相影响,导致肺的进行性瘢痕形成,最终发展成为广泛的纤维化变化。5 年生存率仅 20%^[2]。大量研究表明,目前抑制免疫炎症反应的治疗策略并非对所有肺纤维化疾病有效^[3-4]。甚至可能对 IPF 患者有害。近年来对 IPF 的病理学研究重点发生变化,以前定义为炎症性疾病,目前认为 IPF 是上皮驱动的疾病。尽管如此,免疫和自身免疫过程仍可能在 IPF 的发病机制中发挥重要作用。由于 IPF 与高龄密切相关,包括端粒缩短,基因组不稳定性 and 表观遗传突变^[5],细胞衰老和衰老细胞积累,异常的细胞通信,线粒体功能障碍,干细胞衰竭,氧化应激的累积效应和蛋白质组稳态的破坏。现将概括在 IPF 中起重要作用的细胞,其中细胞因子、遗传、衰老与肺纤维化的相关性有所提及,为肺纤维化发病机制的研究和治疗提供新思路。

1 肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells, AECs)

AECs 参与肺纤维化机制为:遗传易感性、年龄相关因素及触发因素相结合引发上皮损伤,重复的上皮细胞损伤/应激/凋亡和随后的异常修复反应和基质

积累,导致进行性纤维化和肺功能随时间逐渐丧失^[6-7]。

AEC1s 的损伤和 AEC 层的破坏被作为 IPF 发病机制的起始事件。早期 AEC1s 在博来霉素(BLM)诱导大鼠肺严重受损,基底膜暴露,激活和聚集血小板,引起血液凝固过程,产生一些物质以增加毛细血管渗透性,使炎性细胞和炎性介质进入肺间质^[8]。AEC1s 的损伤和 AEC 层的破坏之后是 AEC2s 的增殖和分化,以构建正常组织结构,AEC2s 功能障碍在肺异常修复损伤中起关键作用。反复上皮细胞损伤后的组织重塑不能重建正常上皮屏障,不能抑制肌成纤维细胞的异常行为与增殖及循环纤维细胞进入肺组织。

AECs 还可以通过上皮-间充质细胞的转化(EMT)分化为成纤维细胞,EMT 是 AEC2s 的分子重编程,其典型标记是 α 平滑肌肌动蛋白(α SMA),降低非编码小 RNA 分子 let-7d 的水平可促进 EMT 的转化^[9]。

AECs 参与肺纤维化的其他机制:线粒体 DNA 损伤与 AECs 凋亡和肺纤维化的发生密切相关,其与 BLM 诱导小鼠肺损伤中增加的活性氧物质(ROS)水平相关^[10]。肺纤维化疾病存在基因调控(AECs 周期的异常基因调控及细胞凋亡)与环境压力相结合的遗传倾向^[11]。有研究已经在 IPF 肺组织中发现,p53 途径的破坏可以促进细胞周期停滞和不适当的上皮细胞凋亡,但在其他肺纤维化疾病中没有发现^[12]。PTEN 是一个肿瘤抑制基因,一些研究表明,PTEN/NF- κ B 途径调控衰老的 AEC 可促进成纤维细胞中胶原的积累,导致肺纤维化。作为 IPF 的初始阶段,AEC 的衰老过程可能是潜在的治疗靶点。

2 血管内皮细胞(endothelial cells,EC)

在肺纤维化早期阶段肺微血管内皮细胞(PM-VECs)参与肺纤维化的发展变化过程^[13],随着基底膜的破坏,肺泡结构的损伤和 AEC 的丧失累及肺泡血管并导致 EC 增生及血管通透性增加。EC 增生促进新生毛细血管形成,从而聚集大量 AECs,大量纤维蛋白增生及胶原沉积。同时其分泌黏附分子让单核细胞和淋巴细胞易于附着在 EC 表面,有利于炎性细胞和免疫效应细胞的浸润。有研究显示,大多数肺纤维化期间 PMVECs 中的紧密连接(TJ)在 BLM 处理的组织中处于开放状态^[14]。这种细胞旁病变的功能障碍直接导致白细胞的浸润呈连续性,加重肺纤维化。内皮细胞-肌成纤维细胞转化(EndoMT)是在 BLM 诱导的大鼠肺纤维化过程中发现的,在维持炎症和胶原蛋白分泌中起着非常重要的作用。 α -SMA 可以用于 EndoMT 的蛋白质标记物。已经发现 BLM 诱导的大鼠 PMVECs 中上调 α -SMA、Notch1 和 Jagged1 的表达水平,而 Dll4 的表达下调。此外,PMVECs 中

Jagged1 和 α -SMA 蛋白的表达呈正相关,而 Jagged1 的表达下调导致 NF- κ B 下调,其具体机制尚需进一步研究。

3 肺泡巨噬细胞(alveolar macrophage,AM)

炎症状态在各种原因引起的肺损伤的早期阶段明显,而肺纤维化发展的晚期相反^[15],这可能是传统的抗炎疗法治疗肺纤维化失败的重要原因。虽然现在 IPF 侧重于上皮损伤机制,但在肺纤维化病理学研究中仍能发现炎症反应及免疫介导。在 BLM 诱导肺损伤动物模型早期阶段,炎性细胞浸润主要以 AM 为主。炎症期间 AM 分化为替代活化状态(M2 表型)可导致成纤维细胞的过度增殖并促进纤维化形成。在 BLM 诱导肺损伤动物模型中观察到:Wnt 共受体 Lrp5 促进 Wnt/ β -连环蛋白信号传导,进一步促进 AM 分化为拮抗肺纤维化分解的亚型;Lrp 基因敲除小鼠可促进纤维化的分解,减轻纤维化进展^[16]。

4 中性粒细胞

支气管肺泡灌注液(BALF)中增多的中性粒细胞与肺纤维化的早期死亡率增加有关。若损伤持续存在,继 AM 后,中性粒细胞被招募致损伤部位。来自环境的不同刺激可以在炎症部位对中性粒细胞产生趋化活性。系统外渗到组织中的白细胞是被炎症趋化因子诱导的,与中性粒细胞最相关的趋化因子受体是 CXCR1、CXCR2。粒细胞趋化蛋白-2(GCP-2/CXCL6)作用于 CXCR1、CXCR2 两种趋化因子受体,在趋化中性粒细胞、促进血管生成中有着重要作用。BLM 致肺损伤中,使用 CXCR2 受体拮抗剂、抗 GCP-2^[17]、抗 CXCL-8^[18] 治疗可减少肺实质中的中性粒细胞,减少胶原沉积。

中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)通过破坏肺的通透屏障功能,刺激促炎细胞因子和生长因子血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)的释放,参与肺纤维化的炎症期。在肺纤维化小鼠中,NE 抑制剂可减少中性粒细胞堆积和胶原沉积,降低转化生成因子- β 1(TGF- β 1)的活化,已在临床上有效治疗急性肺损伤及肺部炎症^[19]。其在肺纤维化中的治疗作用尚需进一步研究。中性粒细胞如何与其他免疫成分合作,对中性粒细胞关键途径的治疗策略需进一步探索。

5 淋巴细胞

IPF 患者在 BALF 和肺实质中均发现免疫球蛋白水平升高和存在免疫复合物。因此,IPF 被认为具有在肺组织中的异常免疫应答。某些淋巴细胞因子被认为是促纤维化的,对成纤维细胞和肌成纤维细胞活性有直接影响。CD4⁺ T 辅助细胞在受抗原刺激后,分化成 Th1/Th2 效应细胞亚群,Th2 亚群典型的白细胞介素(IL)是 IL-4,可诱导 IL-5,IL-13 和 TGF-

$\beta 1$ 水平增加,募集巨噬细胞,肥大细胞,嗜酸性粒细胞和间充质细胞,并直接诱导成纤维细胞活化,Th2 细胞型细胞因子占主导地位可导致纤维化^[20]。转录因子 GATA3 在肺纤维化中显著升高,其主要在淋巴细胞中表达,可能的机制是 GATA3 仅在 Th2 中表达,体现 Th2 类细胞因子的主导地位^[21]。

淋巴细胞的作用仍有争议。例如以下两种 T 细胞:一方面有学者发现 Th17 细胞(以产生 IL-17 为特征的 T 细胞)对纤维化没有直接影响。另一方面,有研究发现 IL-17 在肺纤维化中表达增加,且与病情的严重程度呈正相关^[22],阻断、中和 IL-17A 可以延缓肺纤维化的进展并促进其缓解^[23]。调节性 T 细胞(Tregs)是一类新的对炎症反应起拮抗作用的 CD4⁺ T 细胞亚群,在肺纤维化早期通过增加 TGF- $\beta 1$ 释放和胶原沉积达到促纤维化作用,而在晚期,Tregs 可通过抑制成纤维细胞生长因子(FGF)-9 和 CXCL 趋化因子配体(CXCL)12 减弱纤维细胞募集和肺纤维化^[24]。可见 Treg 可能同时具有抗纤维化和促纤维化的作用,取决于肺纤维化的阶段及与其他 T 细胞亚型的相互作用。另有学者发现肺纤维化具有自身免疫紊乱特征,存在 Th17/Treg 细胞失衡现象^[25]。与健康人和患有其他肺病的患者相比,在 IPF 患者的 BALF 和外周血中,CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ Tregs 的数量减少,可用于 IPF 患者诊断的生物学标志细胞,有待进行前瞻性研究明确其临床意义。

6 肥大细胞

肥大细胞被认为参与各种组织、器官的纤维化过程。将分离和纯化的大鼠腹膜肥大细胞(PMC)与同源胚胎肺成纤维细胞(LFb)一起培养,结果显示 PMC 可促进 LFb 增殖和活跃。IPF 患者的肺组织肥大细胞数量增加,其细支气管灌洗含有比对照组更高浓度的组胺,与纤维化的严重程度相关。肥大细胞可以由趋化因子和生长因子募集,通过分泌各种细胞因子和生物活性物质诱导成纤维细胞增殖,合成和分泌胶原蛋白,参与肺纤维化进程^[26]。肥大细胞和成纤维细胞之间的 CADM1 依赖性相互作用促进肥大细胞活化和存活。

碱性成纤维细胞生长因子作为 IPF 患者肺纤维化的关键介质,主要来源于肥大细胞。结缔组织生成因子(CTGF)在肺肥大细胞中具有免疫阳性信号,表明肺中的肥大细胞也是肺纤维化期间肺中 CTGF 增加的机制^[27]。

7 间充质细胞

间充质细胞,特别是成纤维细胞和肌成纤维细胞的作用对 IPF 发病机制至关重要。AEC 损伤和细胞凋亡、凝血途径的激活及异常的伤口修复机制,可直接募集成纤维细胞,通过转分化和增殖而逐渐破坏肺

基质,进一步导致肌成纤维细胞的激活和积聚。成纤维细胞是肺中 I 型胶原蛋白的主要来源,而 I 型和 III 型胶原的比例不平衡,导致胶原沉积和肺纤维化。AEC 经过 EMT 是否可以被认为是肌成纤维细胞,仍然存在争议。肌成纤维细胞比成纤维细胞合成更多的 ECM。

通过全基因组关联研究(GWAS)和 IPF 患者中 mRNA 表达模式的各种分析显示,与肺发育相关的胚胎学途径(例如 Wnt、PTEN/PI3 激酶/Akt、hedgehog 和 TGF- β 信号通路)和表观遗传因素在修复应答和肌成纤维细胞激活中起重要作用^[28]。DNA 甲基化为表观遗传学现象之一,Thy-1 启动子中 DNA 的高甲基化导致 IPF 肺成纤维细胞中 Thy-1 的表达降低,随之可造成肌成纤维细胞的不受控制的生成和疤痕形成^[29]。组蛋白乙酰化的改变可影响与纤维化和(或)凋亡相关的基因(例如 Fas-配体,环加氧酶 2 和 CXCL-10)的表达,导致 IPF 成纤维细胞变得对凋亡具有抗性^[30]。

8 肺纤维化中关键因子

许多专家认为 IPF 发病机制以 I 型肺泡上皮细胞的损伤和 AEC 层的破坏作为起始事件,其后促纤维化细胞因子释放激活上皮细胞和成纤维细胞,产生过量胶原蛋白,造成肺组织不可逆损伤。

有假设提出,由于呼吸引起的细胞外细胞基质拉伸可能通过 TGF- β 激活促进肺纤维化疾病进展^[31]。TGF- $\beta 1$ 基因沉默内皮祖细胞移植可能通过降低 Smad-2 表达及增强 Smad-7 的表达从而抑制肺纤维化。TGF- $\beta 1$ 可抑制基质金属蛋白酶(MMP)活性,加强金属蛋白酶组织抑制剂的作用,刺激成纤维细胞和巨噬细胞合成促炎和致纤维化细胞因子(TNF- α 、PDGF、IL-13 和 IL-1 β),参与肺纤维化形成,减少胶原分解^[32],还能够诱导 AECs 发生 EMT 和促进其凋亡,引发氧化应激反应^[33]。

其余重要因子还包括:VEGF 可参与血管生成和增加血管通透性,作为内皮细胞和单核细胞的趋化因子,参与内皮细胞修复,促进成纤维细胞增殖^[34],PDGF 同样具有该作用。CTGF 是成纤维细胞基质产生和肌成纤维细胞分化的强烈刺激因子,可诱导成纤维细胞增殖、迁移和分化,促进肺纤维化形成。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)不仅诱导单核细胞参与肺纤维化弥漫性肺泡炎的发生,其还在诱导肺纤维化中起关键作用,凝血酶可诱导其分泌增加,敲去 MCP-1 或其受体 CCR2 可保护 BLM 诱导的肺纤维化^[35]。肺纤维中高表达的巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)可以促进 ROS 的生成,通过诱导细胞发生有氧糖酵解,增加胶原的生成^[36]。Ang II 可能通过上调 Hippo 信号通路中 Yap1 的表达和 TGF- $\beta 1$ /smad 信

号通路中 smad2/3 的表达,从而促进 I 型胶原的合成,最终诱导大鼠肺纤维化。

已有研究表明,Krebs von den lungen-6 抗原(KL-6)、表面活性蛋白 A(SP-A)和表面活性蛋白 D(SP-D)、MMP-1 和 MMP-7、CC 趋化因子配体 18(CCL18)、IL-8、热休克蛋白 70(HSP70)、CXCL-13 等生物标志物可作为 IPF 预后指标,胰岛素样生长因子结合蛋白-2(IGFBP-2)可作为 IPF 诊断生物学标志物^[37]。

9 展 望

肺纤维化的形成是一个极其复杂的过程,是致病因素与人体不断相互作用的结果。本文通过对肺纤维化过程中的细胞及介质进行简要阐述,以提供治疗方向及寻找早期诊断和评估疾病预后的指标。目前在理解 IPF 发病机制和可以提供给患者的治疗方面已经取得了一定进展。然而,关于诊断和管理的主要问题仍然存在,目前,只有来自 HRCT 或 SLB 的形态学数据可供诊断依据。对肺纤维化机制的研究已经提出了几种不同的遗传和生物标志物用于辅助诊断和预后,但是到目前为止其临床效用仍然难以明确。新鉴定的基因组学、表观基因组学和蛋白质组学生物标志物可能会彻底改变该领域,与胸部影像学和组织病理学相结合提供更好的诊断精确度。若能早期诊断肺纤维化,就能及早干预,阻止疾病进展和预防疾病发生,进而改善患者预后。

参考文献

[1] WUYTS W A, AGOSTINI C, ANTONIOU K M, et al. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target [J]. *Eur Respir J*, 2013, 41(12): 1207-1218.

[2] PSPAGNOLO T M, SPAGNOLO P, MAHER T M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: recent advances on pharmacological therapy [J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 152(1): 18-27.

[3] RAGHU G, ROCHWERG B, ZHANG Y, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update of the 2011 clinical practice guideline [J]. *Am J Res Crit Care Med*, 2015, 192(5): e3.

[4] RAGHU G, ANSTROM K J, KING T E, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(21): 1968-1977.

[5] MATHAI S K, YANG I V, SCHWARZ M I, et al. Incorporating genetics into the identification and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *BMC Med*, 2015, 13(1): 191.

[6] SELMAN M, ROJAS M, MORA A L, et al. Aging and interstitial lung diseases: unraveling an old forgotten player in the pathogenesis of lung fibrosis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31(5): 607-617.

[7] SELMAN M, PARDO A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. An integral model [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(10): 1161-1172.

[8] 茹永新, 张华梅, 刘津华, 等. 博莱霉素肺损伤和纤维化超微病理分析 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2005, 22(5): 512-514.

[9] PANDIT K V, CORCORAN D, YOUSEF H, et al. Inhibition and role of let-7d in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182(2): 220-229.

[10] GAZDHAR A, LEBRECHT D, ROTH M, et al. Time-dependent and somatically acquired mitochondrial DNA mutagenesis and respiratory chain dysfunction in a scleroderma model of lung fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5336.

[11] BOUCHER R C. Idiopathic pulmonary fibrosis—a sticky business [J]. *New Eng J Med*, 2011, 364(16): 1560-1571.

[12] CHILOSI M, POLETTI V, MURER B, et al. Abnormal re-epithelialization and lung remodeling in idiopathic pulmonary fibrosis: the role of deltaN-p63 [J]. *Lab Invest*, 2002, 82(10): 1335-1345.

[13] 崔光彬, 王玮, 杜滂, 等. 博莱霉素肺纤维化影像学表现与血管内皮细胞相关性研究 [J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(1): 20-22.

[14] YIN Q, NAN H, YAN L, et al. Alteration of tight junctions in pulmonary microvascular endothelial cells in bleomycin-treated rats [J]. *Exp Tox Pathol*, 2012, 64(1): 81-91.

[15] 赵文飏, 万晟霞, 顾德芳, 等. 糖皮质激素雾化吸入对呼吸窘迫综合征患者肺纤维化的疗效观察 [J]. *解放军医学杂志*, 2014, 39(9): 741-745.

[16] SENNELLO J A, MISHARIN A V, FLOZAK A S, et al. Lrp5/ β -catenin signaling controls lung macrophage differentiation and inhibits resolution of fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56(2): 191-201.

[17] BESNARD A G, STRUYF S, GUABIRABA R, et al. CXCL6 antibody neutralization prevents lung inflammation and fibrosis in mice in the bleomycin model [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(6): 1317-1323.

[18] GSCHWANDTNER M, STRUTZMANN E, TEIXEIRA M M, et al. Glycosaminoglycans are important mediators of neutrophilic inflammation in vivo [J]. *Cytokine*, 2017, 91: 65-73.

[19] AIKAWA N, ISHIZAKA A, HIRASAWA H, et al. Re-evaluation of the efficacy and safety of the neutrophil elastase inhibitor, Sivelestat, for the treatment of acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome: a phase IV study [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2011, 24(5): 549-554.

[20] LUZINA I G, TODD N W, IACONO A T, et al. Roles of T lymphocytes in pulmonary fibrosis [J]. *J Leukocyte Biol*, 2008, 83(2): 237-244.

[21] 涂军伟, 赵建平, 朱景倩, 等. 干扰素 γ 对大鼠肺纤维化转

- 录因子 GATA3 的影响[J]. 温州医科大学学报, 2013, 43(3):175-177.
- [22] ZHU S, QIAN Y. IL-17/IL-17 receptor system in autoimmune disease: mechanisms and therapeutic potential [J]. Clin Sci, 2012, 122(11):487.
- [23] CHEN Y, LI C, WENG D, et al. Neutralization of interleukin-17A delays progression of silica-induced lung inflammation and fibrosis in C57BL/6 mice[J]. Toxi Appl Pharmacol, 2014, 275(1):62-72.
- [24] GARIBALDI B T, FRANCO R, MOCK J R, et al. Regulatory T cells reduce acute lung injury fibroproliferation by decreasing fibrocyte recruitment [J]. Am J Res Cell Molecular Biol, 2013, 48(1):35-43.
- [25] 万勇, 张念, 李剑平, 等. 调节性 T 细胞与 Th17 细胞的失衡及其对大鼠肺纤维化的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2013, 42(2):161-166.
- [26] TURGUT N H, KARA H, ELAGOZ S, et al. The protective effect of naringin against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in wistar rats[J]. Pulm Med, 2016(1):1-12.
- [27] 韩晓静, 陈晓玲, 康林, 等. 大鼠肺纤维化形成中肺内肥大细胞结缔组织生长因子的表达[J]. 中国应用生理学杂志, 2011, 27(3):325-328.
- [28] SELMAN M, PARDO A. Revealing the pathogenic and aging-related mechanisms of the enigmatic idiopathic pulmonary fibrosis. An integral model[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2014, 189(10):1161-1172.
- [29] NUOVO G, SANDERS Y Y, SELMAN M, et al. Thy-1 promoter hypermethylation: a novel epigenetic pathogenic mechanism in pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2008, 39(5):610-618.
- [30] COWARD W R, WATTS K, FEGHALI-BOSTWICK C A, et al. Repression of IP-10 by interactions between histone deacetylation and hypermethylation in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(12):2874-2886.
- [31] FROESE A R, SHIMBORI C, BELLAYE P S, et al. Stretch-induced activation of transforming growth factor- β 1 in pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(1):84-96.
- [32] WARBURTON D, SHI W, XU B. TGF-beta-Smad3 signaling in emphysema and pulmonary fibrosis: an epigenetic aberration of normal development? [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2013(304):83-85.
- [33] 杨丽, 吕晓东, 刘勇明, 等. 中医药防治肺纤维化氧化应激作用机制研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(3):297-300.
- [34] LEUN G D W, CAEHIANES G, KUANG W J, et al. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen[J]. Science, 1989(246):1306-1309.
- [35] BARAN C. Important roles for macrophage colony-stimulating factor, CC chemokine ligand 2, and mononuclear phagocytes in the pathogenesis of pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 176(1):78-89.
- [36] ZHANG Y, GU R, JIA J, et al. Inhibition of macrophage migration inhibitory factor (MIF) tautomerase activity suppresses microglia-mediated inflammatory responses [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(11):1134-1144.
- [37] GUIOT J, MOERMANS C, HENKET M, et al. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Lung, 2017, 195(3):273-280.

(收稿日期:2019-03-28 修回日期:2019-06-28)

(上接第 3552 页)

- materials[J]. Opt Express, 2010, 18(26):27238-27250.
- [13] 姚宝岱, 王高. 基于小波变换的爆炸物太赫兹光谱降噪分析[J]. 光电技术应用, 2011, 26(1):63-65.
- [14] FOLTYNOWICZ R J, ALLMAN R E, ZUCKERMAN E. Terahertz absorption measurement for gas-phase 2,4-dinitrotoluene from 0.05 THz to 2.7 THz[J]. Chem Phys Lett, 2006, 431(1):34-38.
- [15] RAO K S, GANESH D, CHAUDHARY A K. Generation of terahertz from ZnGeP2 crystal and its application to record the time-resolved photoacoustic spectra of nitromethane[J]. Opt Laser Technol, 2018, 103(103):126-134.
- [16] LEAHY-HOPPA M R, FITCH M J, ZHENG X, et al. Wideband terahertz spectroscopy of explosives[J]. Chem Phys Lett, 2006(434):227-230.
- [17] 郭澜涛, 牧凯军, 邓朝, 等. 太赫兹波谱与成像技术[J]. 红外与激光工程, 2013, 42(1):51-56.
- [18] 张立红, 余文华, 刘宏. 太赫兹光谱探测隐蔽携带陶瓷刀具的仿真研究[J]. 计算机仿真, 2015, 32(11):27-31.
- [19] MAY T, ZIEGER G, ANDERS S, et al. Infrared, and terahertz object recognition for security screening application [J]. Proc SPIE, 2009(7309):1-8.
- [20] KIARASH A. A method and system for enhancing the resolution of terahertz imaging[J]. Manuscript submitted for Measurement.
- [21] 赵晶晶. 基于 THz 光谱数据库的爆炸物分类识别研究[D]. 北京:首都师范大学, 2009.
- [22] 陈涛, 李智, 莫玮. 基于模糊模式识别的爆炸物 THz 光谱识别[J]. 仪器仪表学报, 2012, 33(11):2480-2486.
- [23] 冯艳平, 赵元黎, 宋燕燕, 等. 基于阈值分割的 THz 图像刀具识别[J]. 微计算机信息, 2009, 25(21):270-271.
- [24] ZHANG J S, XING W J, XING M D, et al. Terahertz image detection with the improved faster region-based convolutional neural network [J]. Sensors (Basel), 2018, 7(18):1-19.

(收稿日期:2019-02-24 修回日期:2019-06-16)