

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.014

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190815.1557.002.html(2019-08-16)

自体支气管基底层细胞治疗慢性阻塞性肺疾病的小样本探索性研究*

程林¹,袁谦¹,王瑜¹,冯伟¹,孙凤军^{1△},戴晓天²

(陆军军医大学第一附属医院:1.药学部;2.呼吸科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨自体支气管基底层细胞治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的疗效和安全性。**方法** 2017年10月至2018年10月,共入组4例COPD患者,从COPD患者的3~5级支气管中获取微量组织分离提取SOX9⁺支气管基底层细胞,体外扩增后进行自体移植。于细胞移植前和移植后4、12、24、48周,评估患者的肺功能相关指标,包括第1秒用力呼气容积(FEV₁)占预计值百分比、用力肺活量(FVC)占预计值百分比、FEV₁/FVC、肺总量(TLC)占预计值百分比、残气量(RV)占预计值百分比、RV/TLC、一氧化碳弥散量(DLCO)及DLCO与肺泡通气量(VA)比值(DLCO/VA),6 min步行距离及圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分。于基底层细胞移植前和移植后1、3、6个月,监测患者的血常规相关指标、肝肾功能指标和心肌酶谱指标。**结果** 与移植前比较,基底层细胞移植后4、12、24、48周,患者6 min步行距离均较移植前有所增加,SGRQ评分较移植前有所降低($P < 0.05$);FEV₁占预计值的百分比、TLC占预计值的百分比、RV占预计值的百分比、RV/TLC有所增高,FVC占预计值的百分比、FEV₁/FVC、DLCO占预计值百分比及DLCO/VA有所降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。细胞移植前和移植后1、3、6个月,患者血常规指标、肝肾功能指标和心肌酶谱指标均在正常值范围内。**结论** 自体支气管基底层细胞移植治疗COPD患者的初步结果是有效和安全的,尚需进一步大样本临床研究。

[关键词] 基膜;支气管;肺疾病,慢性阻塞性;细胞移植;治疗结果**[中图分类号]** R563**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)23-4012-05

A small sample exploratory study of autologous bronchial basal cells for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*

CHENG Lin¹, YUAN Qian¹, WANG Yu¹, FENG Wei¹, SUN Fengjun^{1△}, DAI Xiaotian²

(1. Department of Pharmacy; 2. Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical University of PLA, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of autologous bronchial basal cells in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** From October 2017 to October 2018, a total of 4 patients were enrolled. The SOX9⁺ bronchial basal cells were isolated from tissue of 3-5 grade bronchus and expanded in vitro indefinitely, and then cells were transplanted to treat patients with COPD. Before and 4, 12, 24, 48 weeks after cell transplantation, the lung function indexes of patients including the forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC, total lung capacity (TLC), residual volume (RV), RV/TLC, carbon monoxide (DLCO), and the ratio of DLCO and alveolar ventilation (DLCO/VA), the 6 minutes walk distance, and St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) score, were evaluated. Before and 1, 3, 6 months after cell transplantation, the indexes of blood routine parameters, liver and renal function indexes, and myocardial enzymogram were monitored. **Results** The 6 minutes walk distance of patients was increased and the SGRQ scores of patients were decreased at 4, 12, 24 and 48 weeks after cell transplantation when compared with those at the time before cell transplantation. The FEV₁ of predicted value, TLC of predicted value, RV of predicted value, and RV/TLC were increased, and FVC of predicted value, FEV₁/FVC, DLCO of predicted value, and DLCO/VA were decreased at 4, 12, 24 and 48 weeks after cell transplantation, but the difference was not statistically significant when compared with those at the time before cell transplantation ($P > 0.05$). Before and 1, 3 and 6 months after cell transplantation, the indexes of blood routine parameters, liver and renal function indexes, and myocardial enzymogram were all within

* 基金项目:第三军医大学第一附属医院军事医学科技创新计划(SWH2016LCYB-16)。 作者简介:程林(1983-),主管药师,硕士,主要从事感染疾病研究。 △ 通信作者, E-mail: fengj_sun@163.com。

the normal range. **Conclusion** The preliminary results of autologous bronchial basal cell transplantation in treatment of COPD patients are effective and safe, and it also needs further investigation with large clinical sample.

[Key words] basement membrane; bronchi; pulmonary disease, chronic obstructive; cell transplantation; treatment outcome

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种具有气流阻塞特征的肺气肿和/或慢性支气管炎,严重影响患者的生活质量,且病死率较高。据 WHO 预测,到 2030 年,COPD 将成为全球第 3 位导致死亡的疾病^[1]。新近的一项研究结果显示,在 20 岁以上的中国人群中,通过肺功能检查确诊的 COPD 整体患病率为 8.6%,而 40 岁以上人群的患病率达 13.7%^[2]。目前 COPD 的治疗难以取得满意的疗效,多以缓解症状、提高运动耐量和生活质量、延缓疾病进展为目的。干细胞由于具有替代受损细胞的功能而被认为具有治愈肺部疾病的潜力^[3-6]。

支气管基底细胞是位于支气管上皮基底细胞的一类细胞,被认为是肺内的干细胞,这类细胞作为一个独立的生命体,具有很强的生命力。它的分裂和迁移都比较活跃,能够不断产生新的细胞以补充死亡的其他类型上皮细胞,功能上具有可塑性,可以直接修复支气管和肺泡结构。目前已证实支气管基底细胞移植可以直接修复实验动物的受损肺脏^[7-9]。作者团队前期研究显示,通过支气管镜刷检的方法,从人的 3~5 级支气管中获取微量组织分离提取的 SOX9⁺ 支气管基底细胞,体外扩增后进行自体移植,具有修复慢性支气管炎患者受损肺组织的功能^[10-11]。因此,作者团队开展了一项自体支气管基底细胞移植治疗 COPD 的小样本探索性研究,初步评价自体支气管基底细胞治疗 COPD 的安全性及有效性,为 COPD 患者的治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2017 年 10 月至 2018 年 10 月,共入组 4 例 COPD 患者,患者均为男性,年龄 45~70 岁,体质量指数 $(21.5 \pm 1.2) \text{ kg/m}^2$,细胞实际回输与标准剂量百分比为 $(99.4 \pm 17.4) \%$ 。纳入标准:(1)性别不限,年龄 18~75 岁;(2)临床诊断为 COPD^[12],且具有明确的支气管扩张病史;(3)病情稳定 2 周以上,即咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或几乎消失,无咯血及痰中带血,且血常规中白细胞及中性粒细胞、C 反应蛋白、降钙素原均在 2 周以上表现正常;(4)支气管扩张范围分布在 6 个肺段及以上,且能耐纤维支气管镜检查;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)怀孕、哺乳或未采取有效避孕措施的育龄妇女;(2)梅毒、HIV 抗体阳性;(3)患有各种恶性肿瘤;(4)患有以下任何

一种肺部疾病:活动性肺结核、肺栓塞、气胸、多发巨大肺大疱、哮喘未控制、慢性支气管炎急性发作、极重度 COPD 等;(5)患有严重的其他系统疾病,如糖尿病(血糖控制不佳)、心肌梗死、不稳定性心绞痛、肝硬化、急性肾小球肾炎等;(6)任何原因造成的白细胞减少症或粒细胞缺乏症;(7)患有严重的肝脏疾病或肾功能损害;(8)有精神病史或自杀危险,有癫痫病或其他中枢神经系统疾病病史;(9)12-导联心电图显示具有严重的心律失常(如室性心动过速、频发室上性心动过速、房颤、心房扑动等)或心脏 II 度及以上传导异常;(10)有酒精或违禁药物滥用史;(11)入选前 3 个月内已经接受任何其他临床试验;(12)依从性差,难以完成研究;(13)研究者认为可能存在增加受试者危险性或干扰临床试验的任何情况。本研究经第三军医大学第一附属医院伦理委员会批准(批号 NCT02722642)。

1.2 方法

1.2.1 支气管基底细胞治疗前的采集、分离和培养 通过支气管镜刷检的方法,从患者的 3~5 级支气管中获取微量组织分离提取支气管基底细胞。将获得的组织冲洗下来,酶解消化成单细胞悬液后进行细胞培养。细胞培养系统为苏州吉美瑞生医学科技有限公司的专利技术,能够选择性地扩增支气管基底细胞,而其他类型的成熟上皮细胞和成纤维细胞等则无法生长而自然凋亡。支气管基底细胞在经过一段时间扩增之后,保存在液氮细胞库内。在用于患者之前,进行微生物污染、细胞形态、细胞存活力、遗传特性、Krt5 标记基因等检测。

1.2.2 支气管基底细胞治疗的具体措施 胸部 CT 定位后,患者平卧位,在局部麻醉下经鼻纤维支气管镜生理盐水局部缓慢灌洗病灶部位的叶或段支气管,每次 50 mL,根据病灶范围决定灌洗总量,病灶累及 5 个肺段及以下,每肺段灌洗 150~200 mL;若病灶累及 6 个肺段及以上,每个肺段灌洗不超过 150 mL(根据前期放射性肺纤维化局部灌洗经验,患者局部麻醉吸氧状态下局部叶或段的肺灌洗耐受量在 600 mL 为宜)。在灌洗结束后,尽量吸尽病灶肺叶或肺段支气管内的液体,期间可间断使用全身激素、支气管扩张剂。待患者经皮血氧饱和度为 92% 以上且生命体征平稳后,再次经纤维支气管镜将支气管基底细胞

胞悬液注入病灶部位的叶或段支气管。病灶在肺下野的各段支气管,一次性注入各段支气管 5 mL 自体支气管基底细胞悬液;病灶在肺上、中野的各段支气管,一次性注入各段支气管 7 mL 自体支气管基底细胞悬液,在完成移植后要求患者保持平卧状态 2 h 左右。自体支气管基底细胞的细胞量为每人 1×10^6 个/kg。同时,在注入自体支气管基底细胞后,通过球囊置放以保证自体支气管基底细胞准确而有效的定位及植入量,从而提高局部的移植率。治疗后禁止使用的药物:(1)全身用免疫抑制剂,包括吸入性激素(手术当天允许使用)。(2)N-乙酰半胱氨酸、秋水仙碱、大环内酯类抗菌药物、干扰素、抗细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)抑制剂。(3)吡非尼酮、转化生长因子- β (TGF- β)抑制剂等经动物试验证明对于基底细胞移植有促进作用的药物。

1.2.3 自体支气管基底细胞移植成功的判定标准 在注入各段自体支气管基底细胞悬液并球囊置放 2~3 min 后,观察相应各段支气管开口处是否有液体溢出,如果无明显液体溢出,则判定为成功;如果有明显液体溢出,则判定为失败,需采取再次注入自体支气管基底细胞的相应措施。自体支气管基底细胞移植成功后,先拔出给药管,后拔出纤维支气管镜。必要时可加用无创呼吸机双侧肺纯氧通气,以便自体支气管基底细胞和肺组织充分结合。术后禁食禁饮 2 h,嘱患者尽量减少咳嗽,必要时可给予可待因口服。

1.3 观察指标

1.3.1 肺功能指标 于自体支气管基底细胞移植前和移植后 4、12、24 和 48 周,评估患者的肺功能相关指标,包括第 1 秒用力呼气容积(FEV₁%)占预计值的百分比、用力肺活量(FVC)占预计值的百分比、FEV₁/FVC、肺总量(TLC)占预计值的百分比、残气量(RV)占预计值的百分比、RV/TLC、一氧化碳弥散

量(DLCO)占预计值百分比及 DLCO 与肺泡通气量(VA)比值(DLCO/VA),6 min 步行距离及圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分。

1.3.2 血常规 于自体支气管基底细胞移植前和移植后 1、3、6 个月,监测患者的血常规相关指标,包括白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血红蛋白、血小板(PLT)、C 反应蛋白(CRP)。

1.3.3 肝肾功能指标 于自体支气管基底细胞移植前和移植后 1、3、6 个月,监测患者的肝功能指标,包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和肾功能指标尿素氮、肌酐。

1.3.4 心肌酶谱指标 于自体支气管基底细胞移植前和移植后 1、3、6 个月,监测患者的心肌酶谱指标肌酸激酶(CK)和乳酸脱氢酶(LDH)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺功能指标 基底细胞移植后 12、24、48 周,患者 6 min 步行距离均较移植前有所增加,SGRQ 评分较移植前有所降低($P < 0.05$)。FEV₁ 占预计值的百分比、TLC 占预计值的百分比、RV 占预计值的百分比、RV/TLC 有所增高,FVC 占预计值的百分比、FEV₁/FVC、DLCO 占预计值百分比及 DLCO/VA 有所降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2.2 血常规 基底细胞移植前和移植后 1、3、6 个月,患者血常规指标 WBC、RBC、血红蛋白、PLT 和 CRP 均在正常值范围内,见表 2。

2.3 肝肾功能指标 基底细胞移植前和移植后 1、3、6 个月,患者肝功能指标 ALT、AST 和肾功能指标尿素氮、肌酐均在正常值范围内,见表 3。

表 1 COPD 患者细胞移植前、后肺功能相关性指标($\bar{x} \pm s$)

项目	移植前	移植后 4 周	移植后 12 周	移植后 24 周	移植后 48 周
6 min 步行距离(m)	456±166	419±67	507±139	525±113	499±111
SGRQ 评分(分)	35.8±5.6	30.9±7.3	19.3±8.8	27.6±22.9	30.9±8.7
FEV ₁ 占预计值百分比(%)	47.3±19.8	47.0±19.7	48.8±17.3	51.5±17.8	50.4±17.2
FVC 占预计值百分比(%)	68.4±14.0	69.7±13.4	69.9±8.2	69.0±4.3	64.6±5.6
FEV ₁ /FVC(%)	60.2±14.2	60.2±13.7	59.7±15.8	50.2±3.9	—
TLC 占预计值百分比(%)	81.5±9.0	90.4±19.7	96.0±21.1	84.3±14.9	85.0±18.1
RV 占预计值百分比(%)	111.6±38.7	136.1±69.9	138.1±73.7	110.6±38.5	133.6±57.3
RV/TLC(%)	141.9±48.5	149.1±51.3	142.5±53.3	131.4±28.3	157.1±41.5
DLCO/VA(%)	58.6±25.2	—	—	—	55.4±27.1
DLCO 占预计值百分比(%)	48±26	—	—	—	47±27

—:该项缺失

表 2 COPD 患者细胞移植前、后血常规指标($\bar{x} \pm s$)

项目	移植前	移植后 1 个月	移植后 3 个月	移植后 6 个月
WBC($\times 10^9/L$)	6.5 \pm 2.3	7.8 \pm 2.6	7.2 \pm 2.1	9.4 \pm 4.9
RBC($\times 10^{12}/L$)	4.6 \pm 0.4	4.7 \pm 0.4	4.8 \pm 0.5	4.5 \pm 0.3
血红蛋白(g/L)	138.3 \pm 13.4	141.0 \pm 12.7	142.6 \pm 16.3	132.7 \pm 15.1
PLT($\times 10^9/L$)	235.4 \pm 134.9	245.1 \pm 130.5	230.9 \pm 130.9	232.4 \pm 120.0
CRP(mg/L)	8.1 \pm 11.3	8.1 \pm 12.3	12.9 \pm 19.6	12.4 \pm 20.3

表 3 COPD 患者细胞移植前、后肝肾功能指标($\bar{x} \pm s$)

项目	移植前	移植后 1 个月	移植后 3 个月	移植后 6 个月
ALT(U/L)	25.3 \pm 32.8	23.2 \pm 20.5	26.6 \pm 30.2	26.4 \pm 29.3
AST(U/L)	28.4 \pm 22.5	27.0 \pm 17.9	27.4 \pm 17.4	34.7 \pm 22.1
尿素氮(mmol/L)	5.0 \pm 1.5	4.8 \pm 2.1	5.7 \pm 2.1	7.0 \pm 4.9
肌酐(μ mol/L)	56.8 \pm 14.3	54.2 \pm 14.5	56.3 \pm 18.9	59.6 \pm 22.3

2.4 心肌酶谱指标 基底层细胞移植前和移植后 1、3、6 个月,患者心肌酶谱指标 CK 和 LDH 均在正常范围内,见表 4。

表 4 COPD 患者细胞移植前、后心肌酶谱指标($\bar{x} \pm s, U/L$)

项目	移植前	移植后 1 个月	移植后 3 个月	移植后 6 个月
CK	118.1 \pm 105.1	89.3 \pm 67.0	91.3 \pm 61.2	124.3 \pm 132.9
LDH	182.7 \pm 22.6	178.0 \pm 20.6	197.2 \pm 32.2	60.9 \pm 142.8

3 讨 论

COPD 的发病机制目前尚不完全清楚,可能的原因为氧化-抗氧化失衡导致气道上皮细胞受损、蛋白酶-抗蛋白酶失衡、炎性细胞增多、感染、肺内细胞凋亡等。有研究显示,COPD 患者肺组织内肺泡上皮细胞、结构细胞和内皮细胞等发生凋亡,细胞再生及繁殖能力相对不足,维持肺正常结构及功能的能力下降,导致肺气肿形成^[13],且在 COPD 患者早期,患者存在肺内上皮祖细胞的衰竭^[14]。而支气管基底层细胞能够不断分化为各种类型的细胞,从而取代凋亡的细胞,维持肺的正常结构和功能。在动物模型中,SOX9⁺支气管基底层细胞、p63⁺Krt5⁺支气管基底层细胞、成熟的气管支气管组织干细胞/祖细胞等被证实具有修复支气管管道的功能^[7,15-17]。

细胞治疗早在 20 世纪 70 年代就开始在血液相关疾病治疗中被广泛应用(输血和骨髓移植)。但是近年来逐渐兴起,运用到其他组织器官疾病的治疗中,如皮肤细胞移植治疗烧伤、肝实质细胞移植治疗肝衰竭和其他肝代谢类疾病、角膜缘细胞移植治疗角膜损伤等。自体细胞治疗存在以下优点:(1)细胞来源于自身,不存在免疫排斥问题。(2)细胞来源于成

体组织器官,本身即是身体的一部分,故不存在成瘤的风险。(3)细胞具有可塑性,其分裂和迁移能力活跃,在适当的环境中可以补充凋亡或坏死的同组织或同类型细胞。(4)操作简单,移植是通过各种输注途径来实现的。(5)多种治疗机制,包括通过迁移到组织受损部位并分化为正常组织细胞发挥修复作用,或者通过旁分泌机制,分泌各种抗炎因子,抑制促炎因子分泌发挥作用。

关于支气管扩张的细胞治疗在 ClinicalTrial.gov 注册的仅有 1 项,是美国 2015 年 12 月 4 日注册的 NCT02625246 观察骨髓来源细胞对非囊性纤维化支气管扩张的安全性、耐受性和潜在有效性研究。应用自体支气管基底层细胞移植治疗 COPD 在国内外尚鲜见报道。

根据 COPD 诊治指南,COPD 的管理目标为减轻当前症状,包括缓解症状、改善运动耐量和改善健康状况;降低未来风险,包括防止疾病进展、防止和治疗急性加重和降低病死率^[18]。本研究中,患者移植自体基底层细胞 12、24、48 周后,6 min 步行距离均较移植前有所增加,SGRQ 评分较移植前有所降低,说明患者的肺功能有所好转,生活质量有所提高。虽然患者的 FEV₁ 占预计值百分比、TLC 占预计值百分比、RV 占预计值百分比、RV/TLC 有所增高,FVC 占预计值百分比、FEV₁/FVC、DLCO 占预计值百分比及 DLCO/VA 有所降低,但变化都不明显,提示自体基底层细胞移植防止了 COPD 的进一步加重。另外,移植自体基底层细胞后 1、3、6 个月,患者的血常规指标、肝肾功能指标、心肌酶谱指标都在正常范围内,说明该细胞移植方法安全。

综上所述,自体 SOX9⁺支气管基底层细胞移植治疗 COPD 患者是有效和安全的,但本研究属于探索性研究,样本量较小,具体该细胞移植的有效性和安全性尚需进一步多中心、大样本的随机临床对照研究进行验证。

参考文献

[1] LEE J H, RAWLINS E L. Developmental mechanisms and adult stem cells for therapeutic lung regeneration [J]. Dev Biol, 2018, 433(2):166-176.

[2] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): a national cross-sectional study [J]. Lancet, 2018, 391 (10131): 1706-1717.

[3] SCHILDERS K A, EENJES E, VAN RIET S, et al. Regeneration of the lung: Lung stem cells and the development of lung mimicking devices [J]. Respir Res, 2016, 17

- (1):44.
- [4] BERTONCELLO I. Properties of adult lung stem and progenitor cells [J]. *J Cell Physiol*, 2016, 231 (12): 2582-2589.
- [5] AKRAM K M, PATEL N, SPITERI M A, et al. Lung regeneration; endogenous and exogenous stem cell mediated therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (1): E128.
- [6] GUHA A, DESHPANDE A, JAIN A, et al. Uroplakin 3a (+) cells are a distinctive population of epithelial progenitors that contribute to airway maintenance and post-injury repair [J]. *Cell Rep*, 2017, 19 (2): 246-254.
- [7] ZUO W, ZHANG T, WU D Z, et al. p63 (+) Krt5 (+) distal airway stem cells are essential for lung regeneration [J]. *Nature*, 2015, 517 (7536): 616-620.
- [8] YANG C, JIANG J, YANG X, et al. Stem/progenitor cells in endogenous repairing responses; new toolbox for the treatment of acute lung injury [J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 47.
- [9] MA Q, WANG Y, ZHANG T, et al. Notch-mediated Sox9⁺ cell activation contributes to kidney repair after partial nephrectomy [J]. *Life Sci*, 2018, 193: 104-109.
- [10] MA Q, MA Y, DAI X, et al. Regeneration of functional alveoli by adult human SOX9 (+) airway basal cell transplantation [J]. *Protein Cell*, 2018, 9 (3): 267-282.
- [11] NICHANE M, JAVED A, SIVAKAMASUNDARI V, et al. Isolation and 3D expansion of multipotent Sox9 (+) mouse lung progenitors [J]. *Nat Methods*, 2017, 14 (12): 1205-1212.
- [12] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2013, 36 (4): 255-264.
- [13] TSAI M J, CHANG W A, JIAN S F, et al. Possible mechanisms mediating apoptosis of bronchial epithelial cells in chronic obstructive pulmonary disease - A next-generation sequencing approach [J]. *Pathol Res Pract*, 2018, 214 (9): 1489-1496.
- [14] GHOSH M, MILLER Y E, NAKACHI I, et al. Exhaustion of airway basal progenitor cells in early and established chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197 (7): 885-896.
- [15] GILPIN S E, CHAREST J M, REN X, et al. Regenerative potential of human airway stem cells in lung epithelial engineering [J]. *Biomaterials*, 2016, 108: 111-119.
- [16] GHOSH M, AHMAD S, WHITE C W, et al. Transplantation of airway epithelial stem/progenitor cells; a future for cell-based therapy [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 56 (1): 1-10.
- [17] QUANTIUS J, SCHMOLDT C, VAZQUEZ-ARMENDARIZ A I, et al. Influenza virus infects epithelial stem/progenitor cells of the distal lung; impact on Fgfr2b-driven epithelial repair [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12 (6): e1005544.
- [18] 孙沛, 丁毅鹏. 慢性阻塞性肺疾病危险因素及发病机理研究进展 [J]. *海南医学*, 2015, 26 (9): 1324-1327.

(收稿日期: 2019-04-08 修回日期: 2019-07-12)

(上接第 4011 页)

- [10] YU X Y, XU J L, LI D, et al. Late complications of totally implantable venous access ports in patients with cancer: risk factors and related nursing strategies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (38): e12427.
- [11] ZAGHAL A, KHALIFE M, MUKHERJI D, et al. Update on totally implantable venous access devices [J]. *Surg Oncol*, 2012, 21 (3): 207-215.
- [12] PIRAN S, NGO V, MCDIARMID S, et al. Incidence and risk factors of symptomatic venous thromboembolism related to implanted ports in cancer patients [J]. *Thromb Res*, 2014, 133 (1): 30-33.
- [13] KLÖSGES L, MEYER C, BOSCHEWITZ J, et al. Long-term outcome of peripherally implanted venous access ports in the forearm in female cancer patients [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2015, 38 (3): 657-664.
- [14] ALLEN A W, MEGARGELL J L, BROWN D B, et al. Venous thrombosis associated with the placement of peripherally inserted central catheters [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2001, 11 (10): 1309-1314.
- [15] EL HAMMOUMI M, EL OUAZNI M, ARSALANE A, et al. Incidents and complications of permanent venous central access systems: a series of 1,460 cases [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 47 (2): 117-123.
- [16] WANG T Y, LEE K D, CHEN P T, et al. Incidence and risk factors for central venous access port-related infection in Chinese cancer patients [J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114 (11): 1055-1060.
- [17] BIACCHI D, SAMMARTINO P, SIBIO S, et al. Does the implantation technique for totally implantable venous access ports (TIVAPs) influence Long-Term outcome? [J]. *World J Surg*, 2016, 40 (2): 284-290.
- [18] VOOG E, CAMPION L, DU RUSQUEC P, et al. Totally implantable venous access ports: a prospective long-term study of early and late complications in adult patients with cancer [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26 (1): 81-89.
- [19] TIPPIT D, SIEGEL E, OCHOA D, et al. Upper-extremity deep vein thrombosis in patients with breast cancer with chest versus arm central venous port catheters [J]. *Breast Cancer (Auckl)*, 2018, 12: 1178223418771909.

(收稿日期: 2019-03-16 修回日期: 2019-07-21)