

肺纤维化动物模型及研究进展

陈孟毅, 孟爱民

(中国医学科学院医学实验动物研究所, 北京 100021)

【摘要】 近年来,肺纤维化的发病率呈上升趋势,其病因和发病机制尚不清楚。肺纤维化动物模型在研究肺纤维化发病机制中起重要作用。本文对一些常用和新建立的肺纤维化模型的使用和特点进行了总结,为肺纤维化疾病的基础研究和药物筛选及有效性评价提供参考。

【关键词】 肺纤维化;动物模型;博来霉素;肺

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2016)06-0088-06

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2016.006.016

Introduction and research progress of animal models of pulmonary fibrosis

CHEN Meng-yi, MENG Ai-min

(Institute of Laboratory Animal Sciences, Chinese Academy of Medical Science & Peking
Union Medical College, Beijing 100021, China)

【Abstract】 Pulmonary fibrosis can severely disrupt lung functions, but its etiology and pathogenesis remain unclear. Animal models of lung fibrosis play an important role in investigation of the mechanism by which pulmonary fibrosis develops. This review summarizes the characteristics, advantages, and disadvantages of widely used and newly established animal models of lung fibrosis.

【Key words】 Pulmonary fibrosis; Animal models; Bleomycin; Lung

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是以炎症和细胞外基质沉积为特征,呈进展性和致死性的弥漫性肺间质疾病。在弥漫性间质性肺疾病中,特发性肺间质纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)发病率最高,且预后极差^[1]。特发性肺纤维化是一种原因不明、以弥漫性肺泡炎和肺泡结构紊乱最终导致肺间质纤维化为特征的疾病,病理组织学特点是普通型间质性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)^[2],表现为上皮细胞增生、基底膜裸露、肺泡实变、出现成纤维细胞灶等。

根据2013年美国胸科学会/欧洲呼吸学会的标

准^[3],将特发性间质性肺炎分为以下几类:(1)常见的间质性肺炎:特发性肺纤维化、特发性非特异性间质性肺炎、呼吸性支气管间质性肺炎、脱屑性间质性肺炎、隐源性机化性肺炎、急性间质性肺炎;(2)罕见的特发性间质性肺炎:特发性淋巴性间质性肺炎、特发性胸膜肺实质弹力纤维增生症;(3)无法分类的间质性肺炎。

肺纤维化发病机制尚不明确,缺乏有效的治疗手段。以往认为肺纤维化是由慢性炎症引起,试图通过抑制炎症反应阻止肺纤维化的发展进程,没有取得预期效果。近年来的研究发现上皮细胞及上

【基金项目】 国家自然科学基金(81372928, 81129020, 81573094)。

【作者简介】 陈孟毅(1992-),女,硕士生,专业:放射医学。E-mail: huchenmengyi@126.com。

【通讯作者】 孟爱民(1963-),女,研究员,研究方向:放疗损伤造血系统机制。E-mail: ai_min_meng@126.com。

皮-间质细胞的反应异常激活导致的肺泡上皮细胞慢性损伤在肺纤维化发生过程中起重要作用^[4]。也可能炎症反应和上皮细胞改变这两种机制共同作用导致肺纤维化产生。

由于临床上缺乏治疗肺纤维化疾病有效的药物,迫切需要探讨其发病机制,建立合适的实验型肺纤维化动物模型具有重要的作用。目前常用诱导肺纤维化的方法有博来霉素、二氧化硅、异硫氰酸荧光素、辐射或通过病毒载体或转基因系统表达特定的基因等等。本文总结了一些常用的及新建的肺纤维化模型,并分析这些动物模型的应用及优缺点,为肺纤维化疾病的基础研究和药物筛选及有效性评价提供参考。

1 利用物理化学手段诱导肺纤维化模型

1.1 博来霉素

在临床应用中发现博来霉素(bleomycin, BLM)可以诱导患者的肺纤维化。因此 BLM 是目前最常用的诱导特发性肺纤维化动物模型的药物。

BLM 是由轮枝链霉菌产生的碱性糖肽类物质的多组分复合抗生素^[5],具有抗肿瘤作用。多常用小鼠、大鼠、仓鼠、兔、豚鼠等啮齿类动物,也用于狗和灵长类动物等动物模型。BLM 可通过气管内、腹腔内、皮下、静脉内以及吸入等多种方式给药,最常用的是通过气管插管单次给药,剂量通常是 3~5 mg/kg。在 BLM 单次给药后,急性炎症反应会持续 8 d,第 9 天炎症会向肺纤维化转换,28 d 或 35 d 之后出现组织基质沉积,呈现纤维化的改变^[6]。

有关 BLM 诱导小鼠肺纤维化的机制,有学者认为是 BLM 诱导 DNA 的断裂,产生自由基诱导氧化应激反应^[6],引起细胞凋亡或坏死,诱导炎症反应和纤维化^[7]。而 K. Aoshiba 的研究^[8]认为 BLM 早起引起肺泡 I 型细胞死亡,具有干细胞特性的肺泡 II 型细胞试图增殖分化进行修复,但 BLM 造成的 II 型细胞损伤导致其增殖能力受到严重影响,致使上皮细胞不能修复,纤维母细胞激活后向上皮细胞间的缺陷处迁移,从而导致肺纤维化。肺泡 II 型细胞的损伤及过度增殖导致细胞衰老,可能是肺纤维化发生的一种新的机制。

BLM 肺纤维化模型易于操作、可重复性强,在阐明肺纤维化与细胞因子、生长因子和信号通路的关系上具有重要作用,还广泛应用于潜在抗纤维化药物的筛选。但该模型并没有复制出人 IPF 进展

慢、不可逆这两个特点^[9],利用此模型筛选出的 240 多种治疗手段,在临床转化后没有取得预期后果,该模型需要进一步优化。

1.2 石棉

石棉肺在暴露人群中是一种严重的肺纤维化疾病。利用石棉气管滴注和雾化吸入两种方式可以诱导小鼠肺纤维化。气管滴注模型在第 7 天出现纤维化,第 14 天纤维化成熟,吸入模型在 1 个月左右才出现纤维化^[10]。气管内单次滴注石棉纤维模型的特点是:石棉纤维在两肺叶间分布不均,纤维化常出现在肺中央而不是在胸膜下^[10],建模所需时间短;吸入模型需要专门的设备并且建模时间较长。该模型的机制是:石棉纤维的特异性沉积可以诱导氧化应激,损伤肺泡上皮细胞^[11],巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和嗜中性粒也参与肺损伤的过程。

小鼠石棉肺模型是少数能建立肺纤维化病灶的模型之一,因此有助于了解肺纤维化的病理发展。但石棉能够引起人罕见的间皮瘤发生,操作人员在应用时应该加强防护。

1.3 二氧化硅

二氧化硅滴注到小鼠肺部可以产生纤维结节,与一些职业暴露人群中的矽肺结节性纤维化疾病类似^[12]。

二氧化硅可以通过雾化吸入、气管滴注或者是口喉抽吸等方式诱导动物肺纤维化,雾化吸入模型常用 C3H/HeN、MRL/MpJ 和 NZB 小鼠^[13],气管滴注则常用 C57BL/6 小鼠。二氧化硅在肺中沉积,形成持续的毒性刺激炎症反应,使纤维化结节在二氧化硅周围形成。两种模型相比,气管滴注模型更易操作更高效,吸入模型与人类矽肺的病因更接近,但吸入模型建模需要 40~120 d^[14],而气管内给药建模需 14~28 d^[15],故常用气管滴注模型。

二氧化硅模型的一个重要特征就是巨噬细胞的炎症复合体(NALP3)被激活^[16],在研究肺纤维化的先天免疫调节方面具有重要作用。

二氧化硅模型的优点是肺部的二氧化硅粒子难以清除,能形成一个持久性刺激。该模型也有一定的局限性:1、该模型建模时间长,并且缺乏 UIP 的一些特征:纤维化无纤维细胞灶、时间异质性不明显、无上皮细胞增生;2、雾化吸入二氧化硅需要专门的雾化吸入设备;3、具有种属依赖性。

1.4 异硫氰酸荧光素

异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC) 也可用于诱导肺纤维化。FITC 可以直接作用与气道,作为半抗原与其他的肺组织蛋白结合,通过趋化因子受体 2 (CCR2) 与 CCL12 配体的相互作用使纤维细胞进入肺,成为一个长时间的刺激因素,诱导肺纤维化^[17]。FITC 经气管内给药至肺部,约 14~21 d 可以形成肺纤维化^[18]。FITC 的发病机制:FITC 引起急性肺损伤,引发肺水肿和炎症反应,随后发生纤维化^[17]。常用 BALB/c 和 C57BL/6 小鼠。

该模型独特的优势:FITC 是带荧光的荧光素荧光分子,能确定周围纤维化的沉积区域,可以用免疫荧光的方法来定位肺受损伤部位^[19]。FITC 模型仍然存在一些缺点:每次给药时 FITC 都必须使用新鲜溶液,由于超声处理的 FITC 颗粒的大小不同,其每次作用效果不同,使纤维化的标准化和重复性有很大的困难。并且,若超声处理的时间较长, FITC 的颗粒较小,会增加急性毒性,引起早期肺损伤^[7]。

1.5 辐射

目前,肿瘤的发病率持续上升,临床上常用的治疗方法有手术治疗、化学治疗(化疗)、放射治疗(放疗)和靶向治疗。放射性肺损伤成为胸部肿瘤放疗后常见的严重并发症之一。因此建立放射性诱导肺纤维化模型具有重要的意义。

放射性肺纤维化模型的作用机制是辐射通过使 DNA 损伤直接诱导 I 和 II 型肺泡上皮细胞死亡,肺泡巨噬细胞涌入到这些受损的区域,随后激活单核细胞,产生炎症因子、促纤维化细胞因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和生长转化因子- β (TGF- β) 等,参与肺纤维化的发展过程^[4]。放射性纤维化模型具有剂量依赖性,当辐射小于 5 Gy 时,几乎不会发生纤维化;小鼠全身照射 12~15 Gy 在第 20 周出现肺纤维化^[20]。若辐射剂量较大,纤维化将会持续 6 个月。

小鼠在照射后,晚期作为放射性肺纤维化模型,早期可作为放射性肺炎的模型^[7]。放射性肺纤维化模型是验证骨髓间充质干细胞修复作用的模型之一^[21]。

2 利用基因工程手段诱导肺纤维化模型

2.1 转基因小鼠

过去的研究发现,家族间质性肺炎 (FIP) 与表面活性蛋白 C (SFTPC)、表面活性蛋白-A2 (SFTPA2)、

端粒酶逆转录酶 (TERT) 和端粒酶 RNA (TERC) 这四个基因位点突变有关。有调查发现这四个基因突变大概占到 FIP 病例的 15~20%^[22]。SFTPC 突变与儿童和成人间质性肺疾病均有关,SFTPC 在肺泡上皮细胞中表达,引起肺泡 II 型细胞的内质网应激反应,从而容易引起肺纤维化^[23];SFTPA2 突变在体外模型中也能引起内质网应激反应^[24];TERT 和 TERC 突变与成人的间质性肺炎和肺纤维化有关^[25],

常用 SFTPC、SFTPA2、TERT 和 TERC 等几个基因来构建转基因小鼠,利用四环素或多西环素操纵子诱导系统打开或关闭这些特定细胞类型的特定基因的表达,观察该基因与肺纤维化的关系。

2.2 细胞因子的过量表达模型

肺纤维化发生过程中,不仅肺组织病变部位细胞成分发生改变,生长转化因子- β (TGF- β)、结缔组织生长因子、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等多种细胞活性因子也参与纤维化形成过程。

在 IPF 的患者体内发现 TGF- β 、TNF- α 、白细胞介素-13 (IL-13) 和白细胞介素-1b (IL-1b) 等细胞因子过量表达。TGF- β 是最重要的致纤维化因子^[26],能诱导细胞外基质产生和成纤维细胞生成,过量表达时会导致胶原纤维沉积而产生瘢痕组织及纤维化。TGF- β 在肺纤维化中的主要作用是^[27]:促进成纤维细胞分裂增殖及成熟分化并合成大量胶原蛋白;趋化炎症细胞及单核巨噬细胞,合成释放 IL-1、IL-6 等细胞因子,提高其生物活性。TNF- α 是一种炎症细胞因子,在肺纤维化发生机制中的作用有:聚集炎症细胞;与 IL-1 协同激活嗜中性粒细胞,介导肺炎炎症反应;刺激肺成纤维细胞增殖,对胶原合成有一定促进作用;通过细胞外信号调节激酶 (ERK) 信号通路诱导 TGF- β_1 的生成^[28]。

在基础研究中,常利用转基因方法,通过腺病毒作为载体,在肺上皮细胞调节某种基因的表达,调节下游的细胞信号传导通路,产生过量的细胞因子,从而来观察该细胞因子在纤维化过程中的作用。这些模型的缺点是小鼠的免疫系统会识别并攻击这些载体,使遗传转化不太成功。其中 TGF- β 过量表达模型的特点:(1) 具有种属依赖性,常用 C57BL/6 小鼠;(2) 能模拟人类疾病的上皮细胞凋亡和介质变化的特点^[29]。

3 肺纤维化模型的研究进展

3.1 BLM 多次给药模型

之前利用 BLM 诱导肺纤维化时常采用单次给药的方法,虽然单次给药模型有助于理解肺纤维化的重构,但也有一定的局限:(1)该疾病模型在时间和空间发展和人类疾病的发展是不同的。人类疾病可能随着时间的发展反复对肺泡上皮细胞产生周期性的损伤,使肺不能完全修复,最终导致 IPF。BLM 单次给药不能对肺造成反复性损伤,并且在 BLM 给药 6 周之后,小鼠肺损伤部位有可逆性修复^[30]; (2)两者的显微病理学不同:人类发生肺纤维化的肺部损伤区细胞外基质的沉积增多,成纤维细胞灶周围的肺泡上皮细胞增生^[31],中性粒细胞的炎症反应不明显;而 BLM 单次给药诱导的小鼠肺纤维化中常有明显的嗜中性粒细胞细胞的炎症反应,极少出现 II 型上皮细胞增生。

与单剂量博莱霉素模型和本文描述的其他模型相比,通过 BLM 多次给药的模型可以造成小鼠肺重复性损伤,这种重复剂量模型在肺泡上皮细胞(AEC)增生、减轻肺部炎症反应方面有重要的优势,且更类似于人类肺纤维化疾病的发展过程。这是肺纤维化模型一个重要进展。但是该模型也有一些缺点:(1)虽然建模时间长,但与临床 IPF 的病理过程相比,时间仍是较短;(2)该模型有肺泡上皮细胞增生、出现成纤维细胞灶等 UIP 的特点,但仍不能完全复制 UIP 的病理表现^[32]。

该模型可用于研究支气管肺泡干细胞的作用和上皮-间质转化肺重塑和修复 2 个领域的评估^[32]。

3.2 老年鼠纤维化模型

调查发现肺纤维化的发病率随着年龄增加而增加^[33]。

一些研究表明,老年小鼠比年轻小鼠更容易受到 BLM 的损伤,并且早衰的小鼠比具有衰老抵抗力的小鼠在 BLM 诱导肺损伤后能发生更严重的纤维化。原因是在 BLM 诱导的肺损伤后,老年鼠比年轻鼠能聚集和保留更多的成纤维细胞^[33]。

Elizabeth F 等^[34]用 52 ~ 54 周龄的 C57BL/6J 作为老年鼠,Viranuj Sueblinvong 等^[35]用 24 月龄的小鼠作为老年鼠,BLM 给药后诱导小鼠肺纤维化。老年鼠肺纤维化模型主要有两个缺点:(1)老年小鼠饲养花费巨大且使用困难;(2)诱导肺纤维化合适的年龄尚不清楚,需要进一步的研究。

3.3 人源化小鼠肺纤维化模型

由于目前尚没有一个肺纤维化动物模型能完全复制肺纤维化的病理特征,因此最近在尝试人源化

小鼠肺纤维化模型。人源化小鼠肺纤维化模型是将人成纤维细胞注射到非肥胖型糖尿病/重症联合免疫缺陷小鼠(NOD/SCID)体内^[36]。这些小鼠缺乏先天免疫和适应性免疫反应,允许人成纤维细胞在小鼠肺中的生长。由于小鼠在人成纤维细胞灌注之前的肺部没有出现纤维化,可以证明人成纤维细胞在肺纤维化发病中的作用。

在人源化肺纤维化模型中,人成纤维细胞不但直接参与小鼠肺的病理性重塑,同时也激活小鼠上皮细胞和成纤维细胞进行病理性重塑和增生。在人成纤维细胞注射后的 30 ~ 35 d 发生纤维化,并可以持续数月^[10]。

该模型的优势是被注射的成纤维细胞可以被具有细胞渗透性的染料标记。但同时它也有一定的缺陷:(1)该模型是在小鼠没有免疫细胞的情况下发生纤维化的,这种情况不可能在人类发生;(2)免疫缺陷小鼠价格昂贵,并需要专门的饲养环境。

4 总结

临床上肺纤维化的主要致病因素有:吸入无机或有机粉尘、放射型损伤、家族性肺纤维化等,动物模型常用的诱发因素与之类似,但目前尚没有一个单一的肺纤维化模型能在时间、空间动态发展上复制人类肺纤维化的发病过程,主要有以下几方面的限制:(1)时间持续性,人类疾病的发生需要 10 ~ 20 年的时间,BLM 动物模型成模只需 21 ~ 28 d,动物模型缺乏人类发病持续性的特点;(2)肺纤维化确诊标准不同,啮齿类动物肺纤维化模型主要是通过基质沉积的病理特点确认为纤维化,而临床上是通过肺功能评估、CT 扫描、病理观察这三个方面才能确诊为肺纤维化;(3)动物模型不能完全复制出临床上肺纤维化的病理特点。

动物模型是研究肺纤维化的一个重要工具,它为探索特发性肺纤维化和其他肺纤维化疾病发病机制及寻找治疗这些破坏性疾病方法提供重要线索。虽然目前肺纤维化模型都有一定的局限性,动物肺纤维化模型仍具有重要作用。一方面我们可以利用现有不同类型的肺纤维化模型其各自的优点来了解肺纤维化的不同特点。例如 BLM 重复给药模型与其他模型相比,最重要的特点是出现肺泡 II 型细胞增生。由于之前的模型中没有 II 型细胞增生这个特征,我们不清楚它对 IPF 有怎样的影响,

对促纤维信号是有益的还是有害的,重复给药模型成为研究肺泡 II 型细胞作用的重要模型。又比如 FITC 模型用免疫荧光的方法确定肺损伤部位、利用二氧化硅模型研究人矽肺的结节性肺纤维化等。另一方面我们需要筛选出对肺纤维化更敏感的小鼠品系、寻找新的与临床类似的肺纤维化动物模型的确诊方法如显微成像技术和动物特异性肺功能的评估等,建立更符合人类肺纤维化病理过程的肺纤维化模型,用此模型研究肺纤维化的致病机制和发展过程,根据实验和临床研究中的新发现不断反馈和修正模型的制备方法,并筛选出更多的抗纤维化药物,为临床上治疗肺纤维化提供更多的参考。总之,我们有必要并十分迫切的需要对肺纤维化动物模型进行更深入的研究。

参考文献:

- [1] Molina-Molina M, Pereda J, Xaubet A. [Experimental models for the study of pulmonary fibrosis: current usefulness and future promise] [J]. Arch Bronconeumol, 2007, 43(9): 501 - 507.
- [2] Demedts M, Costabel U. ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. Eur Resp J, 2002, 19(5): 794 - 796.
- [3] Travis W D, Costabel U, Hansell D M, *et al.* An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. Am J Resp Crit Care Med, 2013, 188(6): 733 - 748.
- [4] Morgan G W, Breit S N. Radiation and the lung: a reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury [J]. Int J of radiation Oncol, Biol, phys, 1995, 31(2): 361 - 369.
- [5] Adamson IY. Pulmonary toxicity of bleomycin [J]. Environ health persp, 1976, 16:119 - 126.
- [6] Moeller A, Ask K, Warburton D, *et al.* The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? [M]. Int J Biochem cell biol. 2008: 362 - 382.
- [7] Moore BB, Hogaboam CM. Murine models of pulmonary fibrosis [J]. Am J physiol Lung Cell Mol Physio, 2008, 294(2): L152 - 160.
- [8] Aoshiha K, Tsuji T, Nagai A. Bleomycin induces cellular senescence in alveolar epithelial cells [J]. Eur Resp J, 2003, 22(3): 436 - 443.
- [9] Chua F, Gauldie J, Laurent GJ. Pulmonary fibrosis: searching for model answers [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2005, 33(1): 9 - 13.
- [10] B. Moore B, Lawson WE, Oury TD, *et al.* Animal models of fibrotic lung disease [J]. Am J Resp Cell Mol, 2013, 49(2): 167 - 179.
- [11] Sanchez VC, Pietruska JR, Miselis NR, *et al.* Biopersistence and potential adverse health impacts of fibrous nanomaterials: what have we learned from asbestos? [J]. Wiley Interdiscipl Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2009, 1(5): 511 - 529.
- [12] Oberdorster G. Significance of particle parameters in the evaluation of exposure - dose - response relationships of inhaled particles [J]. Inhalation Toxicology, 1996, 8 Suppl:73 - 89.
- [13] Davis GS, Leslie KO, Hemenway DR. Silicosis in mice: effects of dose, time, and genetic strain [J]. J Environ Pathol, Toxicol Oncol, 1998, 17(2): 81 - 97.
- [14] Barbarin V, Nihoul A, Misson P, *et al.* The role of pro - and anti - inflammatory responses in silica - induced lung fibrosis [J]. Resp Res, 2005, 6:112.
- [15] Lakatos HF, Burgess HA, Thatcher TH, *et al.* Oropharyngeal aspiration of a silica suspension produces a superior model of silicosis in the mouse when compared to intratracheal instillation [J]. Exp Lung Res, 2006, 32(5): 181 - 199.
- [16] Cassel SL, Eisenbarth SC, Iyer SS, *et al.* The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(26): 9035 - 9040.
- [17] Moore BB, Murray L, Das A, *et al.* The role of CCL12 in the recruitment of fibrocytes and lung fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2006, 35(2): 175 - 181.
- [18] Moore BB, Paine R, 3rd, Christensen PJ, *et al.* Protection from pulmonary fibrosis in the absence of CCR2 signaling [J]. J Immunol, 2001, 167(8): 4368 - 4377.
- [19] Christensen PJ, Goodman RE, Pastoriza L, *et al.* Induction of lung fibrosis in the mouse by intratracheal instillation of fluorescein isothiocyanate is not T - cell - dependent [J]. Am J Pathol, 1999, 155(5): 1773 - 1779.
- [20] McDonald S, Rubin P, Chang AY, *et al.* Pulmonary changes induced by combined mouse beta - interferon (rMuIFN - beta) and irradiation in normal mice - - toxic versus protective effects [J]. Radiother Oncol, 1993, 26(3): 212 - 218.
- [21] Epperly MW, Guo H, Gretton JE, *et al.* Bone marrow origin of myofibroblasts in irradiation pulmonary fibrosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 29(2): 213 - 224.
- [22] Lawson WE, Loyd JE, Degryse AL. Genetics in pulmonary fibrosis - - familial cases provide clues to the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Med Sci, 2011, 341(6): 439 - 443.
- [23] Lawson WE, Cheng DS, Degryse AL, *et al.* Endoplasmic reticulum stress enhances fibrotic remodeling in the lungs [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(26): 10562 - 10567.
- [24] Wang Y, Kuan PJ, Xing C, *et al.* Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer [J]. Am J human Genet, 2009, 84(1): 52 - 59.
- [25] Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, *et al.* Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. New Engl J of Med, 2007, 356(13): 1317 - 1326.
- [26] Fernandez IE, Eickelberg O. The impact of TGF - beta on lung fibrosis: from targeting to biomarkers [J]. Proc Am Thorac Soc,

- 2012, 9(3): 111 – 116.
- [27] Morimoto Y, Kim H, Oyabu T, *et al.* Effect of long – term inhalation of toner on extracellular matrix in the lungs of rats in vivo [J]. *Inhalation Toxicol*, 2005, 17(3): 153 – 159.
- [28] Sullivan DE, Ferris M, Pociask D, *et al.* Tumor necrosis factor – alpha induces transforming growth factor-beta1 expression in lung fibroblasts through the extracellular signal – regulated kinase pathway [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2005, 32(4): 342 – 349.
- [29] Lee CG, Cho SJ, Kang MJ, *et al.* Early growth response gene 1 – mediated apoptosis is essential for transforming growth factor beta1 – induced pulmonary fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2004, 200(3): 377 – 389.
- [30] Chung MP, Monick MM, Hamzeh NY, *et al.* Role of repeated lung injury and genetic background in bleomycin – induced fibrosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 29(3 Pt 1): 375 – 380.
- [31] Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases [J]. *Human pathol*, 2008, 39(9): 1275 – 1294.
- [32] Degryse AL, Tanjore H, Xu XC, *et al.* Repetitive intratracheal bleomycin models several features of idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol physiol*, 2010, 299(4): L442 – 452.
- [33] Sueblinvong V, Neveu WA, Neujahr DC, *et al.* Aging promotes pro – fibrotic matrix production and increases fibrocyte recruitment during acute lung injury [J]. *Adv Biosci Biotechnol*, 2014, 5(1): 19 – 30.
- [34] Redente EF, Jacobsen KM, Solomon JJ, *et al.* Age and sex dimorphisms contribute to the severity of bleomycin – induced lung injury and fibrosis [J]. *Am J physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 301(4): L510 – 518.
- [35] Sueblinvong V, Neujahr DC, Mills ST, *et al.* Predisposition for disrepair in the aged lung [J]. *Am J Med Sci*, 2012, 344(1): 41 – 51.
- [36] Pierce EM, Carpenter K, Jakubzick C, *et al.* Therapeutic targeting of CC ligand 21 or CC chemokine receptor 7 abrogates pulmonary fibrosis induced by the adoptive transfer of human pulmonary fibroblasts to immunodeficient mice [J]. *Am J pathol*, 2007, 170(4): 1152 – 1164.

[修回日期] 2015 – 12 – 10

更 正

本刊第 26 卷第 4 期第 62 页【基金项目】应为【国家自然科学基金(编号:31300946,31260250),泸州市人民政府 – 泸州医学院科技战略合作科技项目(2013LZLY – J22)】。特此更正。