

DOI:10.16016/j.1000-5404.201612135

8例临床级脐带间充质干细胞治疗放射性肺纤维化的观察

谯智慧¹,张丹¹,熊玮² (400038 重庆,第三军医大学西南医院:呼吸内科¹,老年科²)

[摘要] **目的** 观察临床级脐带间充质干细胞(clinical grade umbilical cord mesenchymal stem cell, UC-MSC)治疗放射性肺纤维化(radiation-induced pulmonary fibrosis, RPF)的安全性和有效性。**方法** 从2014年1月至2016年6月共入组8例RPF患者,其中2例乳腺癌,6例肺癌。通过支气管镜对RPF病灶部位灌洗后单次注入脐带间充质干细胞($1 \times 10^6/\text{kg}$),观察治疗前及治疗后第3天、3个月、6个月的临床症状、血液指标和圣乔治呼吸问卷(St George's respiratory questionnaire, SGRQ)、6 min步行距离(six-minute walk distance, 6MWD)、肺功能指标、相关炎症因子、CT肺密度的变化情况。**结果** 8例患者均能耐受UC-MSC治疗,6例患者自觉气促、咳嗽等症状有所好转,圣乔治呼吸问卷评分有差异($P < 0.05$),血常规、C反应蛋白、肝肾功指标治疗前后无明显变化,转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)在治疗后有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$),CT肺密度自身治疗前后比较有下降。**结论** UC-MSC治疗RPF对患者的肝肾等主要脏器无损害,且能够减轻患者的临床症状和降低肺纤维化密度,但其确切的治疗效果及机制需更加严谨的研究进一步证实。

[关键词] 脐带间充质干细胞;放射性肺纤维化;细胞治疗

[中图法分类号] R329.24; R563.1; R818.7 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of clinical-grade umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for treatment of radiation-induced pulmonary fibrosis: analysis of 8 cases

Qiao Zhihui¹, Zhang Dan¹, Xiong Wei² (¹Department of Respiratory Diseases, ²Department of Geriatrics, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To assess the safety and efficacy of clinical-grade umbilical mesenchymal stem cell (UC-MSC) therapy in the treatment of radiation-induced pulmonary fibrosis (RPF). **Methods** From January 2014 to June 2016, 8 patients with RPF received UC-MSC treatment, including 2 female patients with breast cancer, 1 female patient with lung cancer and 5 male patients with lung cancer. After cleansing the pulmonary lesions by bronchoscopy lavage, clinical-grade UC-MSCs ($1 \times 10^6/\text{kg}$) were administered in the lesions via a single injection. At 3 d before, and 3 d, and 3 and 6 months after the cell transplantation, the patients were examined for clinical symptoms, blood biochemical parameters, St George's questionnaires (SGRQ) scores, 6-minute walk distance (6MWD), lung function, inflammatory factors, and lung density on CT images. **Results** All the 8 patients showed a good tolerance to UC-MSC treatment. Six patients reported improvement of shortness of breath, cough and other symptoms after the treatment. In all the 8 patients, the St George's questionnaires scores were decreased significantly after the treatment ($P < 0.05$), while routine blood test results, C-reactive protein, liver and kidney function indexes showed no obvious changes. The level of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) tended to decrease over time after the cell transplantation, but the

[基金项目] 中国科学院战略性先导专项项目(XDA 01030000)

[通信作者] 熊玮, E-mail: xiongwei64@126.com

[优先出版] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20170310.1243.010.html>

changes were not statistically significant ($P > 0.05$). The pulmonary density on the CT images decreased significantly in these patients after the treatment. **Conclusion** In the 8 patients with PRF, UC-MSC therapy alleviates the clinical symptoms and lowers the density of pulmonary lesions without affecting the functions of the liver, kidneys or other major organs, but the therapeutic effect of UC-MSC treatment still awaits further confirmation by studies with a larger sample size.

[**Key words**] umbilical cord mesenchymal stem cells; radiation-induced pulmonary fibrosis; cell therapy

Supported by the Strategic Priority Research Project of the Chinese Academy of Sciences (XDA01030000). Correspondence author: Xiong Wei, E-mail: xiongwei64@126.com

放射性肺损伤是在对胸部恶性肿瘤(肺癌、乳腺癌、食管癌等)进行放射治疗时引起的肺组织损伤。根据放射性肺损伤发生在放疗后的时间不同分为:放疗后 90 d 内出现的急性放射性损伤(acute radiation-induced pneumonitis, ARP)和放疗 90 d 后出现的放射性肺纤维化(radiation-induced pulmonary fibrosis, RPF)^[1]。放射性肺损伤早期应用糖皮质激素有效^[2],但一旦出现后期的 RPF,则缺乏特效治疗,因此寻找一个确切有效的治疗手段势在必行。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)是一种具有自我更新和多向分化潜能的成体干细胞,广泛用于组织修复与再生研究。我们采用的 UC-MSC 较骨髓和脂肪来源的 MSC 有免疫源性更低、增殖克隆能力更强^[3]、分泌更多抗炎因子^[4-5]、定向趋化^[6]、直接分化为气道上皮细胞^[7]等优势。Chang 等^[8]证实经气管内给药治疗具有抗纤维化效果,而且是安全的;Antunes 等^[9]也进一步证实气管内给药治疗优于静脉给药治疗。基于以上临床前研究,我们观察了 UC-MSC 气管内给药治疗 RPF 前后临床症状和相关指标的变化,初步判定 UC-MSC 治疗 RPF 的安全性和有效性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2014 年 1 月至 2016 年 6 月在西南医院呼吸科、西

南医院和新桥医院放疗中心筛选放疗病人 1 829 例,根据纳入标准共入组 8 例 RPF 患者,患者具体筛选流程图见图 1,其中 2 例乳腺癌,6 例肺癌,年龄 44 ~ 70 (61.5 ± 5.13)岁,入组患者基本信息见表 1。本研究经医院伦理委员会评审通过[伦理批号:2014 年科研第(48)号],并在 ClinicalTrials.gov 上注册(NCT02277145)。

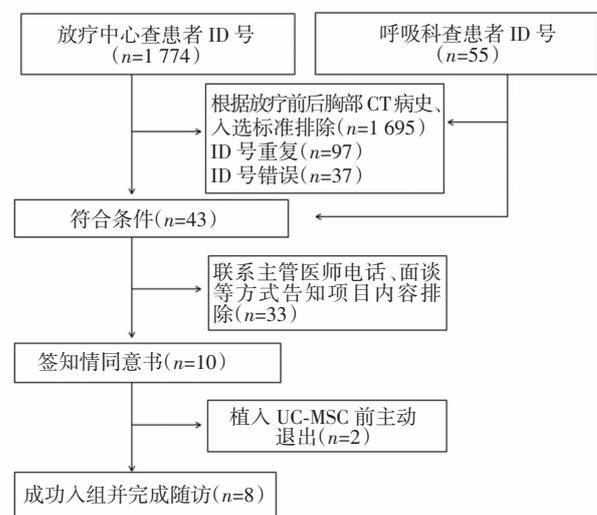


图 1 UC-MSC 治疗 RPF 患者筛选流程

1.1.1 纳入标准 ①年龄 18 ~ 70 岁;②有明确的恶性肿瘤病史;③至少 3 个月前有明确的胸部放射治

表 1 8 例放射性肺纤维化患者基本信息

编号	性别	年龄(岁)	肿瘤类型	放疗日期 (年-月)	UC-MSC 治疗日期 (年-月-日)	UC-MSC 植入部位
1	女	44	乳腺癌	2014-04	2015-04-21	右中叶外侧段
2	女	60	乳腺癌	2014-09	2015-04-23	左上叶前段
3	男	70	小细胞肺癌	2014-09	2015-05-12	右下叶后外基底段
4	男	64	肺黏液腺癌	2011-05	2015-06-08	左侧背段
5	男	64	肺腺癌	2015-06	2015-09-30	左舌叶下段和左下叶
6	男	65	肺鳞癌	2015-08	2015-12-15	左上肺
7	男	65	肺鳞癌	2014-12	2016-02-23	左下叶外侧
8	女	60	肺腺癌	2016-01	2016-04-26	左舌叶,左下叶背段

疗病史;④确诊 RPF;⑤签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①合并其他系统严重疾病者;②不愿参与本项研究者;③临床病历资料相关信息不全。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 治疗前采血送本院检验科查血常规、C 反应蛋白、肝肾功检查。

1.2.2 测定肺功能指标 使用德国耶格肺功能测定仪测定患者第 1 秒用力呼出量(forced expiratory volume in one second, FEV₁)、一氧化碳的弥散功能(carbon monoxide diffusion function, DLO)、每分钟最大通气量(minute ventilation volume, MVV)、残气量(residual volume, RV)等指标。

1.2.3 测定 6MWD 按照 6MWD 测试标准^[10]操作规程进行。

1.2.4 测定 SGRQ 按圣乔治呼吸问卷评分量表^[11]进行。

1.2.5 UC-MSc 治疗 患者平卧位,在局麻下经鼻纤支镜用温热生理盐水局部缓慢灌洗病灶附近叶或段支气管,共计 500~1 000 mL。回收支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)50 mL,将回收液体用双层无菌纱布过滤除去黏液,立即送实验室, -80℃超低温冰箱保存,避免反复冻融。灌洗结束后,经纤支镜以 1×10^6 /kg 注入 UC-MSc(北京中科院动物和遗传发育研究所提供,中国食品药品检定研究所检测报告编号:SH201401380)悬液至病灶部位。细胞在出库前需行细胞活性和细菌病原学检查满足出库标准后,使用当天由专人从北京中科院送至西南医院纤支镜室。

1.2.6 ELISA 采 10 mL 血样在室温下静置 30 min 后,4 000 r/min 离心 10 min 分离血清,将血清置于 Eppendorf 管中, -80℃超低温冰箱保存,避免反复冻融。

采用酶联免疫吸附法测定血清和 BALF 中上述细胞因子水平。酶标仪为德国拜耳仪器公司生产,各检测试剂盒均购自武汉优尔生科技有限公司,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。检测 IL-6、IL-8、IL-10、IL-12、TNF- α 、TGF- β_1 、基质金属蛋白酶-1(mysterious motorist progr-am-1, MMP-1)、基质金属蛋白酶-7(mysterious motorist program-7, MMP-7)等指标。

1.2.7 CT 肺密度直方图分析 每例患者在 4 个不同时间点(放射治疗前、UC-MSc 治疗前、治疗后第 3 个月、治疗后第 6 个月)截取 RPF 中心病灶肺部 CT 图片及中心病灶上下每间隔 0.2 cm 再各取三张图片,每个时间点共 7 张图片,每例患者共 28 张图片。将患者的肺部 CT 图片数据传至 Image-Pro Plus 软件上,用红色线条圈出测量范围,在选好的范围中进一步计算白色范围总面积(图 2)。计算每例患者每个时间点 7 张图片的白色范围面积值的均数和标准差,并做柱状图分析结果^[12-13]。

1.3 评价指标

UC-MSc 治疗前后的血常规、肝肾功指标的变化评估安全性,UC-MSc 治疗前后临床症状、CT 肺密度、肺功能指标、SGRQ、6MWD、血清和 BALF 炎症因子水平的变化评估有效性。

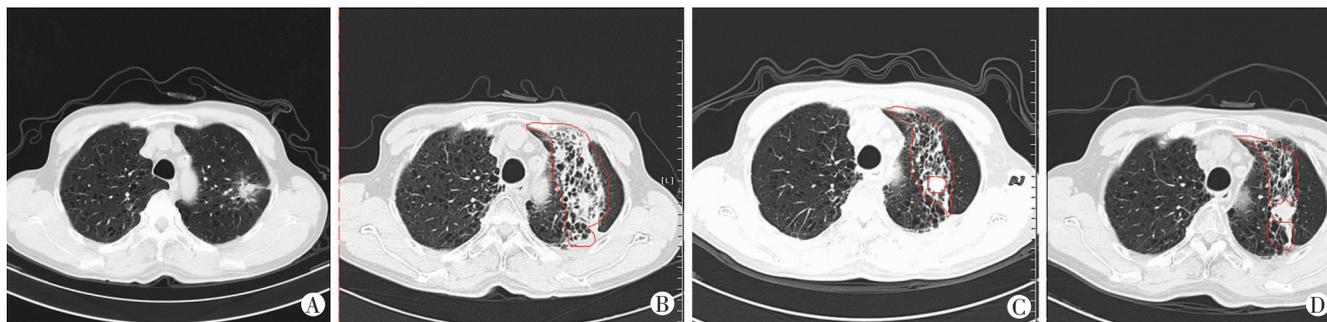
1.4 统计学分析

统计分析采用 R 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用重复测量方差分析。

2 结果

2.1 安全性观察

UC-MSc 治疗前和治疗后第 3 天、第 3 个月和第 6 个月主要血液指标变化不明显,各均值在正常范围内波动(表 2)。1 例患者在 UC-MSc 治疗前肝功轻微异常,UC-MSc 治疗后未见肝损害加重。



A: 放射治疗前;B:UC-MSc 治疗前;C:UC-MSc 治疗后第 3 个月;D:UC-MSc 治疗后第 6 个月

图 2 放射性肺纤维化肺部病灶 CT 诊断结果 (5 号患者,男性,64 岁,左肺腺癌放射治疗 3 个月后出现放射性肺纤维化。经 UC-MSc 治疗前后病灶变化情况,红色区域示病灶区)

表2 UC-MSc 治疗放射性肺纤维化前后血常规、肝肾功能指标变化 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

观察时间	白细胞($\times 10^9/L$)	红细胞($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白(g/L)	血小板(g/L)	C反应蛋白(mg/L)
治疗前	5.16 ± 0.65	4.02 ± 0.46	129.25 ± 14.09	159.62 ± 63.59	3.57 ± 2.58
治疗后第3天	5.45 ± 1.04	3.79 ± 0.34	120.12 ± 14.34	165.00 ± 41.46	12.89 ± 3.06
治疗后第3个月	6.84 ± 3.38	4.16 ± 0.59	132.66 ± 17.90	175.16 ± 27.25	3.78 ± 2.12
治疗后第6个月	6.31 ± 2.16	3.90 ± 0.65	123.12 ± 24.42	209.00 ± 90.90	13.66 ± 19.74

观察时间	谷丙转氨酶(U/L)	谷草转氨酶(U/L)	尿素氮($\mu\text{mol/L}$)	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	尿酸($\mu\text{mol/L}$)
治疗前	26.32 ± 12.08	27.91 ± 7.08	5.43 ± 1.49	66.12 ± 9.09	358.00 ± 47.06
治疗后第3天	21.25 ± 6.80	26.01 ± 5.31	6.33 ± 3.04	65.46 ± 8.65	334.87 ± 66.33
治疗后第3个月	34.16 ± 35.16	32.80 ± 19.93	4.71 ± 1.21	64.83 ± 9.66	346.83 ± 52.04
治疗后第6个月	23.78 ± 8.04	26.77 ± 7.13	5.01 ± 1.66	62.52 ± 14.55	339.48 ± 79.13

表3 UC-MSc 治疗放射性肺纤维化前后肺功能指标变化 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

观察时间	FEV1	MVV	DLCO	RV
治疗前	90.35 ± 16.91	90.47 ± 23.07	67.70 ± 9.65	106.23 ± 18.39
治疗后第3个月	87.41 ± 18.07	92.16 ± 11.57	77.46 ± 21.43	112.97 ± 10.22
治疗后第6个月	91.06 ± 14.11	91.70 ± 16.63	67.38 ± 20.38	92.81 ± 23.38

2.2 有效性观察

2.2.1 临床症状 8例患者均能够耐受 UC-MSc 治疗,随访观察期间无严重不良反应。1例患者在 UC-MSc 治疗后第1天出现咽喉部不适,经口服含片处理后很快缓解;1例多处骨转移、左前胸壁皮肤转移的肺癌患者出现胸背痛症状加重和左上肢活动受限;6例患者自觉气促、咳嗽等症状有所好转。

2.2.2 CT肺密度变化 因每例患者病灶大小不一,故不能对8例患者进行整体统计学分析,仅能比较每例患者自身前后病灶区域肺CT密度值的变化情况。CT肺密度值越大,表示肺纤维化程度越重。放疗前各患者CT肺密度低,经放疗照射形成RPF,CT肺密度上升,经 UC-MSc 治疗后第3个月和第6个月CT肺密度较治疗前下降(图3)。

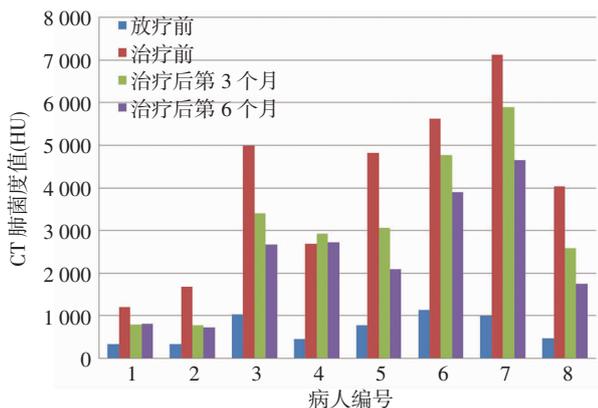


图3 8例放射性肺纤维患者各病灶区域CT肺密度值

2.2.3 肺功能变化 肺功能指标 FEV1 和 MVV 在 UC-MSc 治疗后第6个月有一定程度的改善,DLCO 在 UC-MSc 治疗后第3个月增加,RV 在 UC-MSc 治疗后第6个月下降,但整体分析 FEV1、MVV、DLCO、RV 在治疗前后各时间点比较差异无统计学意义($P > 0.05$,表3)。

2.2.4 SGRQ 和 6MWD 8例患者 UC-MSc 治疗 RPF 前后比较 SGRQ 有差异($P < 0.05$),但 6MWD 差异无统计学意义($P > 0.05$,表4)。

表4 UC-MSc 治疗放射性肺纤维化前后圣乔治呼吸问卷和 6 min 步行距离比较 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

观察时间	SGRQ	6MWD(m)
治疗前	28.50 ± 6.88	460.12 ± 34.35
治疗后第3个月	20.50 ± 8.66 ^a	450.50 ± 56.90
治疗后第6个月	17.57 ± 7.78 ^a	467.57 ± 41.47

a: $P < 0.05$,与治疗前比较

2.2.5 细胞因子变化 血清中 IL-6、TNF- α 、MMP1、MMP7 在 UC-MSc 治疗后第3天降低,在治疗后第3月恢复,抗炎因子 IL-10 在 UC-MSc 治疗后增加,在治疗后第3月增加最明显,TGF- β_1 在 UC-MSc 治疗后下降,UC-MSc 治疗后第3天下降最明显,但整体分析无差异($P > 0.05$,表5)。BALF 中上述细胞因子在 UC-MSc 治疗前和治疗后第6月比较无差异($P > 0.05$)。

表5 UC-MSc 治疗 RPF 前后血清细胞因子变化 ($n=8, \bar{x} \pm s$)

观察时间	IL-6	IL-8	IL-10	IL-12	TNF- α	TGF- β_1	MMP1	MMP7
治疗前	2.93 \pm 0.49	40.07 \pm 19.37	5.26 \pm 3.00	12.12 \pm 6.03	4.18 \pm 5.06	16.79 \pm 10.14	1.61 \pm 1.10	0.77 \pm 0.53
治疗后第3天	3.25 \pm 1.14	30.85 \pm 16.98	5.37 \pm 1.74	9.31 \pm 5.26	3.76 \pm 7.84	6.53 \pm 3.59	1.28 \pm 1.39	0.42 \pm 0.32
治疗后第3个月	4.89 \pm 3.48	43.95 \pm 5.51	8.42 \pm 2.68	8.56 \pm 3.86	3.36 \pm 2.00	11.77 \pm 8.47	1.03 \pm 0.80	0.60 \pm 0.42
治疗后第6个月	2.96 \pm 1.87	23.73 \pm 19.52	5.28 \pm 2.59	11.44 \pm 4.63	4.00 \pm 2.53	9.21 \pm 6.98	1.63 \pm 1.24	4.57 \pm 9.79

3 讨论

RPF 是胸部恶性肿瘤行放射治疗导致的后期不可逆肺组织损伤,严重的 RPF 常因弥漫性病灶导致限制性通气功能障碍增加患者的死亡风险,现有医疗技术缺乏对 RPF 有效的治疗手段。近年来,MSC 临床应用的发展为治疗放射性肺纤维化提供了新的思路。目前国内外已陆续开展了一些 MSC 治疗肺部疾病(特发性肺纤维化^[14]、慢性阻塞性肺疾病^[15]、肺泡支气管发育不良^[16]等)的初步临床研究,但尚无 UC-MSc 治疗 RPF 的相关报道。

本组病例显示 UC-MSc 治疗前后血常规、肝肾功指标均在正常范围波动,且未发生过敏、心血管疾病等严重不良事件。仅 1 例患者在治疗前肝功轻微异常,分析可能与其服用辅助抗肿瘤药物他莫昔芬导致药物性肝损害有关,在 UC-MSc 治疗后未见肝损害加重;该患者在治疗后第 2 天出现咽喉部不适,考虑纤支镜检查导致局部黏膜受损所致,经对症处理后很快缓解。另 1 例出现胸背痛症状加重和左上肢活动受限,考虑可能与左上肺原发肺癌多处骨转移、左前胸壁皮肤转移密切相关。

CT 肺密度在影像学上可以定量、客观、可重复地评价 RPF 的组织破坏区域,为 RPF 的治疗效果评估提供了直接依据^[12]。本组 8 例患者病变范围的肺 CT 密度值在放射治疗前为 330 ~ 1 135 HU,放疗 3 个月后形成 RPF,导致 CT 肺密度值增加至 818 ~ 6 125 HU。本研究发现,在放射后 3 ~ 6 个月内接受 UC-MSc 治疗的 5、6、8 号 3 例患者 CT 肺密度值变化显著,但在放射治疗 6 个月后接受 UC-MSc 治疗的 3、4、7 号患者变化不明显,这与急性期或肺损伤早期进行 UC-MSc 治疗更能有效抑制纤维化^[17]的基础研究吻合,是否提示 RPF 患者需要早期 UC-MSc 干预治疗?另外 2 例乳腺癌患者治疗前后变化亦不明显,我们推测可能与自身纤维化病灶偏小有关。

8 例患者 UC-MSc 治疗前后肺功能各指标变化不明显,反应心肺功能的 6MWD 无改变,而评价呼吸困

难的 SGRQ 治疗前后有差异,分析原因可能是因为 RPF 病灶局限,其余正常肺组织足够大,能够完全代偿所致。Chambers 等^[14]在 UC-MSc 治疗特发性肺纤维化的研究中发现,肺功能指标(FEV1、DLCO)在治疗前后也无明显改变,或许 UC-MSc 治疗肺部疾病也可能是通过提高肺耐量,并非增加通气和换气功能而发挥作用。

目前研究表明 MSC 通过分泌 IL-10 等抗炎因子和减少 IL-6、IL-8、TNF- α 促炎因子等发挥组织修复功能,且多种细胞因子在 RPF 的形成中有重要作用,包括: TGF- β 、TNF- α 、IL-1、IL-6、MMP、SDF-1 等^[18-20]。其中 TGF- β_1 在纤维化发生、发展过程中起十分重要的作用。在体外实验中, TGF- β_1 作为促纤维化因子直接抑制 MSC 向上皮分化,并刺激 MSC 大量增殖,活化为肌成纤维细胞。TGF- β_1 在放射损伤的第 1 天即开始表达,在放射损伤的第 6 ~ 8 周显著增加^[1],且随放射时间的推移 TGF- β_1 继续缓慢增加^[21]。本组结果显示 TGF- β_1 在 UC-MSc 治疗后下降,推测 UC-MSc 可能是通过减少 TGF- β_1 抑制纤维化的发生。

综上所述,UC-MSc 治疗 RPF 无严重的不良反应,且能够降低 CT 肺密度和改善临床症状。我们首次观察到 UC-MSc 治疗 RPF 是相对安全和有效的,并推测 UC-MSc 是通过减少 TGF- β_1 抑制纤维化的形成。但因本研究入组病例偏少,同时可能存在原发肿瘤的影响,需要扩大样本以进一步证实 UC-MSc 治疗 RPF 的确切效果。

志谢:感谢中国科学院戴建武教授团队对本课题提供的干细胞培养、储存、运输等技术指导。

参考文献:

- [1] Giridhar P, Mallick S, Rath G K, *et al.* Radiation Induced Lung Injury: Prediction, Assessment and Management [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(7): 2613 - 2617. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.7.2613.
- [2] Medhora M, Gao F, Jacobs E R, *et al.* Radiation damage to the lung: Mitigation by angiotensin-converting enzyme (ACE)

- inhibitors[J]. *Respirology*, 2012, 17(1): 66 – 71. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2011.02092.x.
- [3] Jin H J, Bae Y K, Kim M, *et al.* Comparative Analysis of Human Mesenchymal Stem Cells from Bone Marrow, Adipose Tissue, and Umbilical Cord Blood as Sources of Cell Therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(9): 17986 – 18001. DOI: 10.3390/ijms140917986.
- [4] Ahn S Y, Chang Y S, Sung D K, *et al.* Cell type-dependent variation in paracrine potency determines therapeutic efficacy against neonatal hyperoxic lung injury [J]. *Cytotherapy*, 2015, 17(8): 1025 – 1035. DOI: 10.1016/j.jcyt.2015.03.008.
- [5] Zhao Y F, Luo Y M, Xiong W, *et al.* Mesenchymal stem cell-based FGF2 gene therapy for acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(5): 857 – 865.
- [6] Dong L H, Jiang Y Y, Liu Y J, *et al.* The anti-fibrotic effects of mesenchymal stem cells on irradiated lungs via stimulating endogenous secretion of HGF and PGE2[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8713. DOI: 10.1038/srep08713.
- [7] Chang Y S, Choi S J, Sung D K, *et al.* Intratracheal transplantation of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells dose-dependently attenuates hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats [J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(11–12): 1843 – 1854. DOI: 10.3727/096368911X565038.
- [8] Chang Y S, Ahn S Y, Yoo H S, *et al.* Mesenchymal Stem Cells for Bronchopulmonary Dysplasia: Phase 1 Dose-Escalation Clinical Trial[J]. *J Pediatr*, 2014, 164(5): 966 – 972. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.011.
- [9] Antunes M A, Abreu S C, Cruz F F, *et al.* Effects of different mesenchymal stromal cell sources and delivery routes in experimental emphysema [J]. *Respir Res*, 2014, 15: 118. DOI: 10.1186/s12931-014-0118-x.
- [10] Enright P L, Sherrill D L. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults [J]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, 158(5 Pt 1): 1384 – 1387. DOI: 10.1164/ajrccm.158.5.9710086.
- [11] Jones P W, Quirk F H, Baveystock C M, *et al.* A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992, 145(6): 1321 – 1327. DOI: 10.1164/ajrccm/145.6.1321.
- [12] Duman I E, Cimsit C, Yildizeli S O, *et al.* Parenchymal density changes in acute pulmonary embolism: Can quantitative CT be a diagnostic tool A preliminary study [J]. *Clinical Imaging*, 2017, 41: 157 – 163. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.11.005.
- [13] Schroeder J D, McKenzie A S, Zach J A, *et al.* Relationships Between Airflow Obstruction and Quantitative CT Measurements of Emphysema, Air Trapping, and Airways in Subjects With and Without Chronic Obstructive Pulmonary Disease [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2013, 201(3): W460 – W470. DOI: 10.2214/AJR.12.10102.
- [14] Chambers D C, Enever D, Ilic N, *et al.* A phase 1b study of placenta-derived mesenchymal stromal cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2014, 19(7): 1013 – 1018. DOI: 10.1111/resp.12343.
- [15] Weiss D J, Casaburi R, Flannery R, *et al.* A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD [J]. *Chest*, 2013, 143(6): 1590 – 1598. DOI: 10.1378/chest.12-2094.
- [16] Chang Y S, Ahn S Y, Yoo H S, *et al.* Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr*, 2014, 164(5): 966 – 972. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.12.011.
- [17] Chang Y S, Choi S J, Ahn S Y, *et al.* Timing of umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells transplantation determines therapeutic efficacy in the neonatal hyperoxic lung injury [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e52419. DOI: 10.1371/journal.pone.0052419.
- [18] Nadire D, Benjamin W, Qun Z. Mechanisms of the alternative activation of macrophages and non-coding RNAs in the development of radiation-induced lung fibrosis [J]. *World J Biol Chem*, 2016, 7(4): 231 – 239. DOI: 10.4331/wjbc.v7.i4.231.
- [19] Shu H K, Yoon Y, Hong S, *et al.* Inhibition of the CX-CL12/CXCR4-axis as preventive therapy for radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79768. DOI: 10.1371/journal.pone.0079768. eCollection 2013.
- [20] Sun Z, Wang C, Shi C, *et al.* Activated Wnt signaling induces myofibroblast differentiation of mesenchymal stem cells, contributing to pulmonary fibrosis [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(5): 1097 – 1109. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1672.
- [21] Wei J, Xu H, Liu Y, *et al.* Effect of captopril on radiation-induced TGF- β_1 secretion in EA. Hy926 human umbilical vein endothelial cells [J]. *Oncotarget*, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.15356.

(收稿:2016-12-08;修回:2017-02-27)

(编辑 栾 嘉)