

生长因子与放射性肺损伤

姚 颐¹, 郑忠亮², 宋启斌¹

(1. 武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430060;

2. 武汉大学生命科学院生化与分子生物学系, 湖北 武汉 430070)

摘要:作为胸部放疗的主要剂量限制因素,放射性肺损伤一直是临床工作亟待克服的难题。全文主要就放射性肺损伤及其相关生长因子的研究作一综述,以期为进一步探索提供参考。

关键词:放射性肺损伤;生长因子;机制

中图分类号:R730.55 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2015)03-0211-07

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.03.A010

Growth Factors and Radiation Induced Lung Injury

YAO Yi¹, ZHENG Zhong-liang², SONG Qi-bin¹

(1. Cancer Center, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

2. Department of Biochemistry and molecular biology, Wuhan University School of Life Sciences, Wuhan 430070, China)

Abstract: As a major dose limiting factor of thoracic radiotherapy, radiation induced lung injury has been considered as a serious clinical problem for a long time. In recent years, much progress has been made in studies on the mechanism of this disease. We hereby review the literature on the studies of growth factors related to radiation induced lung injury, in order to provide a reference for future exploration.

Key words: radiation induced lung injury; growth factors; mechanism

放射性肺损伤(radiation induced lung injury, RILI)是胸部放疗常见的并发症,其发生率大约为10%~20%^[1]。放射性肺损伤严重者往往影响治疗的顺利进行,甚至导致治疗中断,所以放射性肺损伤被认为是胸部放疗的主要剂量限制因素^[2]。目前,临床治疗方法仍以皮质激素疗法为主,但总体疗效欠佳。近年来,人们对放射性肺损伤的发生机制做了大量研究,涉及各类细胞、生长因子、细胞因子、蛋白酶以及信号通路等,其中有关生长因子的研究尤为突出。本文就放射性肺损伤及其相关生长因子的研究进展作一综述。

1 放射性肺损伤概述

1.1 放射性肺损伤病理学特征

放射性肺损伤的本质是放射野内正常肺组织所

受照射剂量超过了其生物效应的阈值而产生的损伤,包括早期的放射性肺炎(radiation pneumonitis, RP)和随后发生的放射性肺纤维化(radiation pulmonary fibrosis, RPF)两个阶段。RP阶段,镜下可见肺组织被大量炎性细胞浸润、血管壁增厚、内皮细胞肿胀、纤维栓子形成、肺泡间隔水肿、胶原纤维肿胀,若病理反应强烈或合并有外源性感染,即出现严重RP。治疗后病理改变逐步消散,缓慢形成不同程度的进行性血管硬化及肺实质的纤维化病变^[3]。RPF阶段,由于肺组织中肌成纤维细胞(myofibroblasts, MyoF)大量激活、纤维细胞迅速增殖,胶原堆积而破坏正常结构,使肺泡膜增厚、肺组织失去血供,进而使肺泡Ⅱ型上皮细胞(alveolar epithelial cell type-Ⅱ, AEC-Ⅱ)及其表面活性物质减少,代之以广泛的纤维化病变和散在的炎性病灶^[4]。

1.2 放射性肺损伤临床表现

放射性肺纤维大多发生在放疗后1~3个月,发生率约为15%^[5],发生严重放射性肺纤维(RTOG分

收稿日期:2014-11-30

基金项目:湖北省自然科学基金资助(2011CDB488)

通讯作者:宋启斌, E-mail: qibinsong@163.com

级 ≥ 2 级)的概率约8%^[6]。病变轻微时,患者可无任何症状,肺部炎症常自行消散。急性放射性肺纤维患者,往往在放疗后1个月开始出现胸闷、活动后加重,伴低热、干咳、偶有白色泡沫样痰;症状严重者则有呼吸困难、心悸、烦躁和胸痛,部分患者可出现呼吸窘迫、高热(体温 $>40^{\circ}\text{C}$),甚至死亡。胸部CT可见与放射野相关的片絮状或条索状毛玻璃样阴影。

放射性肺纤维化大多发生在放疗后3~6个月,起初可能有肺炎症状,主要为持续性干咳、呼吸困难、喘息、胸痛,偶伴有低热、发绀等症状;肺功能检测提示肺顺应性下降、容积减小;胸部X线或CT可见与放射野形状相似的实变和/或条索影;心功能检测可发现右心或全心衰竭^[7];免疫力下降明显,极易发生呼吸道感染,且症状重、迁延难愈。

放射性肺损伤主要采用欧美协会共同制订的NCICTC 4.0评估标准^[2]分级,1级:无症状,仅有影像学改变;2级:有症状,不影响日常活动;3级:有症状,影响日常活动,需要吸氧;4级:威胁生命,需辅助通气;5级:死亡。

2 放射性肺损伤相关生长因子

生长因子是指具有刺激、调控细胞生长、增殖活性的多肽类物质,特异性地通过与胞膜上高亲和受体结合,发挥其他生物学功能。与放射性肺损伤相关的主要有转化生长因子(transforming growth factor, TGF- β)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等。

2.1 TGF- β

TGF- β 是公认的、最重要的致纤维化因子,属于TGF- β 超家族。目前已发现TGF- β 有6个亚型,哺乳动物体内仅有TGF- $\beta 1$ 、TGF- $\beta 2$ 、TGF- $\beta 3$ 三种,其中TGF- $\beta 1$ 与器官纤维化的关系最密切。TGF- $\beta 1$ 受体具有典型的具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性,经配体激活后形成异源二聚体行使功能^[8]。TGF- $\beta 1$ 能启动胶原蛋白等基质蛋白大量合成、抑制基质降解、促进损伤修复、诱导炎症反应、调节免疫,甚至诱导肿瘤

发生^[9]。由于TGF- β 的重要性,有人提出将其作为放射性肺损伤的独立预测指标^[8]。

早在20世纪末,人们就发现了TGF- β 在放射性肺损伤组织中的异常高表达。随后在动物模型中,探索了TGF- β 表达及其对应的组织学改变,随放射剂量增加而变化的规律。Mattos等研究进一步揭示了肺内巨噬细胞、ACE和支气管上皮细胞是产生TGF- β 的主要来源,从而证明了上述细胞在放射性肺损伤中的重要作用,为此后病理机制,如支气管上皮的间质转分化(epithelial-mesenchymal trans-differentiation, EMT)等的阐明奠定了基础^[10]。Hakenjos等^[11]将TGF- β 的中和抗体用于放射性肺损伤大鼠,观察了肺组织中成纤维细胞(fibroblast, FB)的增殖和分化情况,结果表明给药组动物肺内FB增殖活性降低,同时抑制了成纤维祖细胞向成熟FB的终末分化。

根据以上研究,抑制TGF- β 信号似乎成了治疗放射性肺损伤的关键,于是一批TGF- $\beta 1$ 信号抑制剂陆续涌现。李杨等^[12]使用小分子TGF- $\beta 1$ 受体抑制剂SB203580预处理了人肺FB。后续研究发现,经预处理后的细胞不论是经 γ 射线照射还是用TGF- $\beta 1$ 干预,都会出现 G_2 -M期阻滞、S期细胞减少,同时发现SB203580预处理可降低FB中p21^{WAF1/CIP1}及p-Smad3的表达。Anscher等^[13]在放疗前1周给予大鼠胃饲TGF- $\beta 1$ 受体小分子抑制剂SM16,然后给予右肺单次放疗(28Gy),26周后检测了呼吸频率、炎症反应、纤维化发生率、巨噬细胞活化、TGF- $\beta 1$ 表达和激活水平,结果显示SM16可有效拮抗TGF- $\beta 1$ 的生物活性,减轻RPF。LY2109761是另一种小分子的TGF- β 受体I丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂。Flechsigs等^[14]将其用于放射性肺损伤小鼠模型,结果发现给药组动物的RP和RPF明显轻于对照,肺功能受影响较小,生存时间延长。进一步研究发现,LY2109761能抑制TGF- $\beta 1$ 下游信号分子Smad2和Smad1的磷酸化,转录组学结果提示TGF- β 信号通路的经典与非经典基因表达均受到了不同程度的抑制。

2.2 CTGF

CTGF是高度保守的即刻基因CCN家族成员,是一种富含半胱氨酸的多肽,基因位于6q23.1区域。CTGF是一种多功能的细胞行为调节蛋白,参与

调节多种生物过程,如血管生成、细胞黏附、迁移、增殖、分化和基质产生等,也参与一些病理生理过程如组织损伤、修复、发炎、纤维化疾病和癌的形成^[15]。20世纪末,Lasky 等在不同动物的肺纤维化模型中发现了 CTGF 基因的高表达,成为研究 CTGF 与肺纤维化关系的开端^[16]。随后 Allen 等和Pan 等各自在临床标本中证实了上述结论,并提出 CTGF 全程诱导了肺纤维化的病理过程,而中性粒细胞和淋巴细胞则是 CTGF 的主要来源^[16]。Holmes 等^[17]研究发现 TGF- β 刺激细胞产生 CTGF 的机制,他们在 CTGF 启动子碱基序列的 168~175 位发现了一个可被 TGF- β 下游因子 Smad3 和 Smad4 识别的反应元件。

最近,Yang 等^[18]的研究进一步证明了 TGF- β 、VEGF 和 CTGF 表达之间“正反馈环”的存在。Lee 等^[19]证明了在肺纤维化病变中,CTGF 高表达可诱导包括骨髓来源的纤维细胞和循环基质干细胞在内的多种细胞发生 EMT 而转化为 MyoF,而 MyoF 是参与组织纤维化形成的主要细胞成分。此外,Lipson 等^[15]报道 CTGF 还可通过抑制 BMP-7 (一种抗纤维化因子)促进纤维化的发生。

FG3019 是美国 FibroGen 公司生产的一种人 CTGF 单克隆抗体,能特异性结合 CTGF 分子的第二结构域。Huber 及其团队^[20]在前期已对该制剂进行了大量的研究,并在体内和体外实验中显示出了良好的抗纤维化效果,研究发现 CTGF 不仅可以抑制纤维化的发生和发展,还能促进已经发生 RPF 肺组织结构的修复。目前,FG3019 用于特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis,IPF) 的治疗已进入 II 期临床研究 (NCT01262001),初步结果显示有效率达 36%。

2.3 PDGF

PDGF 是一种低分子量碱性蛋白,目前已发现 4 个 PDGF 家族成员均以二聚体存在,即 PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-CC、PDGF-DD,基因分别位于 7p22、22q13、4q32 和 11q22 区域。生理状态下,PDGF 贮存于血小板的 α 颗粒中,当血液凝固时,由崩解的血小板释放并激活,趋化和促进特定细胞的生长。在组织损伤时,巨噬细胞、血管平滑肌细胞、FB、内皮细胞、胚胎干细胞等也可以合成并释放^[21,22]。PDGF 具有强烈的致有丝分裂活性,能在 1pg/ml 浓度级刺激停滞于 G₀/G₁ 期的 FB、神经胶质细胞、平滑

肌细胞等进入增殖周期。PDGF 还可以调节细胞外基质中胶原、纤维连接蛋白、蛋白多糖、透明质酸酶和胶原酶的含量,在结缔组织重塑中扮演重要角色^[22]。

放射性肺损伤过程中,PDGF 趋化中性粒细胞和巨噬细胞诱发炎症浸润,上述细胞和血管内皮细胞通过自分泌及旁分泌再次释放 PDGF、TGF- β 等因子,促进内皮素 (endothelin,ET) 的合成和释放,ET 不仅可强烈收缩血管,还可加快 FB 和平滑肌细胞的有丝分裂,加速细胞增殖并促进 I 型和 III 型胶原的合成^[22]。PDGF 还可以促进新生血管的形成及肺血管平滑肌细胞的肥大增生,并参与诱导 AEC 的增生和修复、间质细胞的增生和胶原沉着。以前曾认为放射诱导的 PDGF 仅来源于白细胞,但 Li 等^[23]的研究显示,经过放射线照射的 FB 和内皮细胞也可分泌 PDGF,后者在共培养系统中又能强烈刺激新的 FB 增殖。

Tada 等^[24]研究发现经过放射线照射后,大鼠肺组织中 PDGF 及其受体 PDGFR 表达均显著性升高。Abdollahi 等^[25]也有类似发现,而当给予 PDGF 受体酪氨酸激酶抑制剂 SU9518、SU11657 和 Imatinib 干预后,发现 PDGF 水平降低、受体及信号通路激活减弱,肺纤维化程度明显减轻,小鼠的生存时间延长。Dik 等^[21]的临床资料研究显示,使用皮质激素的抗炎治疗并不能减少 PDGF-BB 的释放和 FB 的趋化和浸润,提示我们对抗 PDGF 的治疗或许是将来努力的方向。

2.4 HGF

HGF 是间质来源细胞所分泌的,由一条 55~60kDa 的 α 链和一条 32~34kDa 的 β 链连接而成的杂合二聚体蛋白分子。其受体 c-Met 是一种由原癌基因 *c-Met* 编码的跨膜蛋白,胞外是配体识别结构域,胞内包含 4 个关键的酪氨酸残基。c-Met 主要分布于上皮和内皮细胞表面,在 FB、神经胶质细胞、神经细胞、造血细胞等表面也有表达^[26]。HGF 是目前已知生物活性最广泛的生长因子之一,能刺激多种上皮和内皮细胞分裂、运动以及细胞形态发生,在组织损伤、修复、正常结构形成和肿瘤转移中发挥重要作用^[27,28]。因为 HGF 突出的抗纤维化功能,所以在该领域倍受关注^[26,29-31]。

Marchand 等在 IPF 患者的 FB 中发现 HGF 的表达下降了 50%,给予外源性抗纤维化因子 PGE2

后能有效刺激 HGF 的生成,说明 HGF 可能在 PGE2 抗纤维化信号通路中发挥作用^[26,32]。Umeda 等^[33]使用转染 HGF 大鼠建立肺纤维化模型,结果发现转基因动物肺纤维化轻于对照。Long 等^[34]也有类似发现,并且提出这种抗纤维化作用与 TGF- β 表达受抑、AEC 与基质 FB 之间的“对话”受到调控有关。

关于 HGF 的抗纤维化机制也有较多探索。Mizuno 等^[35]发现 HGF 可通过上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMP)-2 和 MMP-9 的活性诱导 MyoF 的凋亡。Shukla 等^[36]则证明 HGF 通过上调 Smad7 抑制上皮细胞 EMT 而减少 MyoF 的产生。而 Lee 等^[37]和 Yoon 等^[38]却提出机体清除凋亡的上皮、内皮等细胞反过来可以诱导 HGF 的产生而抑制肺纤维化。Watanabe 等^[39]则发现 HGF 基因转染后的动物体内 BM-MSCs 显著性减少,后者是否在肺纤维化中扮演重要角色有待进一步研究。

Phin 等^[40]提出肺纤维化小鼠体内 HGF 分泌减少是 HGF 激活系统(HGFA)和 HGF 激活抑制因子 1 (HGF activation inhibitor 1)“博弈”失衡的结果。Marchand 等^[32]通过动物模型也证明了 FB 中促 HGF 因子的激活缺失是造成 HGF 表达减少的重要原因。Xu 等^[41,42]发现用抗体封闭 AEC-Ⅱ 表面抗原(krebs.von den lungen-6,KL-6)具有良好的抗纤维化作用,推测可能与 KL-6 上调 HGF、Ⅰ型和Ⅲ型胶原的表达有关。目前 HGF 制剂已经进入了治疗肝衰竭和溃疡病的Ⅰ/Ⅱ期临床研究^[43],相信不久也有望用于放射性肺损伤的治疗。

2.5 其他

FGF 是一大类与纤维化关系密切的多肽因子。生理状态下,参与肺组织的发育和正常结构的维持,在纤维化过程中受到 TGF- β 等调控而发挥促纤维化作用^[44]。Khalil 等^[45]发现 TGF- β 1 通过诱导 FGF-2 的释放以及 p38MAPK 和 JNK 的磷酸化而促进 FB 增殖。Ju 等^[46]则发现阻断 FGF-2 信号可下调 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)表达而抑制肺纤维化。他们还发现,FGF-2 受体抑制剂(msFGFR2)具有对抗 TGF- β 的促 FB 增殖作用,并进一步证明 msFGFR2 可通过阻止 MAPK 和 Smad3 的磷酸化,从而抑制 α -SMA 和胶原基质的产生^[47]。有趣的是,Ramos 等^[48]却发现在酸性成纤维细胞生长因子(acidic fibroblast growth factor,aFGF)可下调

α -SMA 并诱导 FB 凋亡,他们还发现 FGF-1 也可通过抑制 MAPK/ERK 信号逆转 TGF- β 1 所诱导的 EMT^[49]。最近,Coffey 等^[50]在临床肺纤维化样本中发现 FGF 的表达和分布规律,并提出 FGF-9 在 IPF 中的重要作用。

IGF-1 也是一种功能广泛的多肽因子,具有诱导核酸和蛋白合成,促进 FB 生长和分化等作用。IGF-1 与其受体(IGFR)结合而发挥作用,其有效性受 IGF 结合蛋白(IGF binding protein,IGFBP)的调控。最近,Honeyman 等^[51]使用 microRNA 表达谱技术证明了 IGF 信号在纤维化病变中的重要作用。Léger 等^[52]发现使用腺病毒向小鼠肺组织转染 hIGF-1B 基因后可导致肺部炎症反应时间延长,但未观察到纤维化病变的迹象,推测 IGF-1B 不能单独诱导肺纤维化的发生。Andonegui 等^[53]通过体内实验发现 IGF-1B 在 TGF- β 1 之后的时相表达,提出两者间存在某种协同诱导肺纤维化的机制。Choi 等^[54]用 IGF-1R 单克隆抗体处理肺纤维化小鼠后发现,早期(7d、14d)给药组动物的肺纤维化情况与对照组无统计学差异,但后期(28d)给药组肺组织中 FB 凋亡增加、迁移减弱,纤维化程度明显减轻。他们进一步研究提出 IGF-1 主要通过 IGFR 底物 2/PI3K/Akt 信号轴调控 FB 的促纤维化行为。

IGFBP 似乎比 IGF 本身更具吸引力。Ruan 等^[55]提出 IGFBP 异常表达是肺纤维化发生和发展的关键,可能作为未来治疗的靶标。Pilewski 等^[56]在临床标本中也发现了 IGFBP-3 和 IGFBP-5 的高表达,他们还发现,IGFBP 可诱导 FB 中基质胶原蛋白的合成,而 TGF- β 1 则可上调 IGFBP-3 而发挥促纤维化作用。Yasuoka 等^[57]在体内外均证实了 IGFBP-5 可诱导肺 FB 和单核细胞的迁移。他们发现使用外源性 IGFBP-5 可激活 MAPK(而非 PI3K)而诱使细胞迁移;使用 MEK1/2 抑制剂(U026)则可阻止这种细胞迁移。因此提出了细胞迁移机制与 MAPK 激活有关,而与 IGF 无关的理论。该小组还发现了 IGFBP-5 具有诱导 FB 表型的作用,该作用同时受 MAPK 信号通路和细胞核 Egr-1 转录因子的调控^[58]。

3 小结与展望

鉴于放疗在胸部肿瘤治疗中极其重要的地位,

如何更有效地治疗放射性肺损伤仍是一个需要长期思考的问题。诚然,过去的十年中,对于放射性肺损伤的研究已取得了一些进展,个别制剂的出现让人看到了希望的曙光。但我们不可否认,该领域中仍有很多问题悬而未决。放射性肺损伤的相关机制当然不仅限于生长因子,除了分子生物学之外,它还涉及遗传学、免疫学、放射物理学、组织细胞学等学科,还需要更多的核酸、蛋白、细胞乃至组织器官层面研究数据的汇集。相信在全球同道的共同努力下,放射性肺损伤的发病机制将最终得以阐明,随之将会有更优的治疗方案问世。

参考文献:

- [1] Tsoutsou PG,Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis:mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2006,66(5):1281-1293.
- [2] Graves PR,Siddiqui F,Anscher MS,et al. Radiation pulmonary toxicity:from mechanisms to management [J]. Semin Radiat Oncol,2010,20(3):201-207.
- [3] Sasaki R,Soejima T,Matsumoto A,et al. Clinical significance of serum pulmonary surfactant proteins a and d for the early detection of radiation pneumonitis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2001,50(2):301-307.
- [4] Karpathiou G,Giatromanolaki A,Koukourakis MI,et al. Histological changes after radiation therapy in patients with lung cancer:a prospective study [J]. Anticancer Res,2014,34(6):3119-3124.
- [5] Fay M,Tan A,Fisher R,et al. Dose-volume histogram analysis as predictor of radiation pneumonitis in primary lung cancer patients treated with radiotherapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2005,61(5):1355-1363.
- [6] Robnett TJ,Machtay M,Vines EF,et al. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2000,48(1):89-94.
- [7] Chargari C,Riet F,Mazevet M,et al. Complications of thoracic radiotherapy[J]. Presse Med,2013,42(9 Pt 2):e342-e351.
- [8] Biernacka A,Dobaczewski M,Frangogiannis NG. TGF-beta signaling in fibrosis [J]. Growth Factors,2011,29(5):196-202.
- [9] Yang ZH,Gan H. Transforming growth factor- β and organ fibrosis[J]. Chinese General Practice,2004,7(14):1102-1103,1105.[杨朝晖,甘华. 转化生长因子- β 与器官纤维化[J]. 中国全科医学,2004,7(14):1102-1103,1105.]
- [10] Hou RR,Li SG,Lin ZA. Research progress of radiation-induced lung injury [J]. The Practical Journal of Cancer,2011,26(5):531-532.[侯如蓉,酆守国,林志安. 放射性肺损伤的研究进展[J]. 实用癌症杂志,2011,26(5):531-532.]
- [11] Hakenjos L,Bamberg M,Rodemann HP. TGF-beta1-mediated alterations of rat lung fibroblast differentiation resulting in the radiation-induced fibrotic phenotype [J]. Int J Radiat Biol,2000,76(4):503-509.
- [12] Li Y,Song LW,Peng RY,et al. Effects of SB203580 and WP631 on smad signal transduction pathway in lung fibroblasts after irradiation [J]. Chinese Journal of Cancer,2008,27(7):698-702.[李杨,宋良文,彭瑞云,等. SB203580和WP631对照射后肺成纤维细胞内Smad通路信号转导的影响[J]. 癌症,2008,27(7):698-702.]
- [13] Anscher MS,Thrasher B,Zgonjanin L,et al. Small molecular inhibitor of transforming growth factor-beta protects against development of radiation-induced lung injury[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2008,71(3):829-837.
- [14] Flechsig P,Dadrich M,Bickelhaupt S,et al. LY2109761 attenuates radiation-induced pulmonary murine fibrosis via reversal of TGF-beta and BMP-associated proinflammatory and proangiogenic signals [J]. Clin Cancer Res,2012,18(13):3616-3627.
- [15] Lipson KE,Wong C,Teng Y,et al. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis [J]. Fibrogenesis Tissue Repair,2012,5(Suppl 1):S24.
- [16] He FQ. Research on mechanism of connective tissue growth factor in pulmonary fibrosis [J]. Chongqing Medical Journal,2012,41(20):2092-2094.[贺凤群. 结缔组织生长因子在致肺纤维化过程作用机制的进展研究[J]. 重庆医学,2012,41(20):2092-2094.]
- [17] Holmes A,Abraham DJ,Sa S,et al. CTGF and SMADs, maintenance of scleroderma phenotype is independent of SMAD signaling[J]. J Biol Chem,2001,276(14):10594-10601.
- [18] Yang H,Huang Y,Chen X,et al. The role of CTGF in the diabetic rat retina and its relationship with VEGF and TGF-beta(2), elucidated by treatment with CTGFsiRNA[J]. Acta Ophthalmol,2010,88(6):652-659.
- [19] Lee CH,Shah B,Moioli EK,et al. CTGF directs fibroblast differentiation from human mesenchymal stem/stromal cells and defines connective tissue healing in a rodent injury model[J]. J Clin Invest,2010,120(9):3340-3349.
- [20] Bickelhaupt PP,Erbel AT,Timke UW,et al. Attenuation

- and reversal of radiation-induced pulmonary fibrosis in a murine model by an anti-CTGF monoclonal antibody [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(3):S40.
- [21] Dik WA, Versnel MA, Naber BA, et al. Dexamethasone treatment does not inhibit fibroproliferation in chronic lung disease of prematurity [J]. *Eur Respir J*, 2003, 21(5): 842–847.
- [22] Li M, Jendrossek V, Belka C. The role of PDGF in radiation oncology[J]. *Radiat Oncol*, 2007, 2:5.
- [23] Li M, Ping G, Plathow C, et al. Small molecule receptor tyrosine kinase inhibitor of platelet-derived growth factor signaling (SU9518) modifies radiation response in fibroblasts and endothelial cells[J]. *BMC Cancer*, 2006, 6:79.
- [24] Tada H, Ogushi F, Tani K, et al. Increased binding and chemotactic capacities of PDGF-BB on fibroblasts in radiation pneumonitis[J]. *Radiat Res*, 2003, 159(6):805–811.
- [25] Abdollahi A, Li M, Ping G, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor signaling attenuates pulmonary fibrosis [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(6):925–935.
- [26] Crestani B, Marchand-Adam S, Quesnel C, et al. Hepatocyte growth factor and lung fibrosis [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, 9(3):158–163.
- [27] Wang HL, Xie M. Hepatocyte growth factor and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *International Journal of Respiration*, 2007, 27(8):602–604.[王浩凌, 谢敏. 肝细胞生长因子与特发性肺纤维化[J]. *国际呼吸杂志*, 2007, 27(8):602–604.]
- [28] Leuenberger A, Gazdhar A, Herrmann G, et al. Cell-specific expression of human HGF by alveolar type II cells induces remodeling of septal wall tissue in the lung: a morphometric study[J]. *J Appl Physiol*, 2012, 113(5):799–807.
- [29] Su HL, Liu FL, He T, et al. The research status of hepatocyte growth factor, hepatocyte growth factor/receptor pathway in cancer [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2013, 35(5):321–324.[苏会玲, 刘凤玲, 郝彤, 等. 肝细胞生长因子/肝细胞生长因子受体通路在肿瘤中的研究现状[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(5):321–324.]
- [30] Willems S, Verleden SE, Vanaudenaerde BM, et al. Multiplex protein profiling of bronchoalveolar lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and hypersensitivity pneumonitis [J]. *Ann Thorac Med*, 2013, 8(1):38–45.
- [31] Gazdhar A, Temuri A, Knudsen L, et al. Targeted gene transfer of hepatocyte growth factor to alveolar type II Epithelial cells reduces lung fibrosis in rats[J]. *Hum Gene Ther*, 2013, 24(1):105–116.
- [32] Marchand-Adam S, Fabre A, Mailleux AA, et al. Defect of pro-hepatocyte growth factor activation by fibroblasts in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 174(1):58–66.
- [33] Umeda Y, Marui T, Matsuno Y, et al. Skeletal muscle targeting in vivo electroporation-mediated HGF gene therapy of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. *Lab Invest*, 2004, 84(7):836–844.
- [34] Long X, Xiong SD, Xiong WN, et al. Effect of intramuscular injection of hepatocyte growth factor plasmid DNA with electroporation on bleomycin-induced lung fibrosis in rats [J]. *Chin Med J*, 2007, 120(16):1432–1437.
- [35] Mizuno S, Matsumoto K, Li MY, et al. HGF reduces advancing lung fibrosis in mice: a potential role for MMP-dependent myofibroblast apoptosis [J]. *FASEB J*, 2005, 19(6):580–582.
- [36] Shukla MN, Rose JL, Ray R, et al. Hepatocyte growth factor inhibits epithelial to myofibroblast transition in lung cells via Smad7 [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 40(6):643–653.
- [37] Lee YJ, Moon C, Lee SH, et al. Apoptotic cell instillation after bleomycin attenuates lung injury through hepatocyte growth factor induction[J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(2):424–435.
- [38] Yoon YS, Lee YJ, Choi JY, et al. Coordinated induction of cyclooxygenase-2/prostaglandin E2 and hepatocyte growth factor by apoptotic cells prevents lung fibrosis[J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(5):1037–1049.
- [39] Watanabe M, Ebina M, Orson FM, et al. Hepatocyte growth factor gene transfer to alveolar septa for effective suppression of lung fibrosis[J]. *Mol Ther*, 2005, 12(1):58–67.
- [40] Phin S, Marchand-Adam S, Fabre A, et al. Imbalance in the pro-hepatocyte growth factor activation system in bleomycin-induced lung fibrosis in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42(3):286–293.
- [41] Xu L, Yang D, Zhu S, et al. Bleomycin-induced pulmonary fibrosis is attenuated by an antibody against KL-6 [J]. *Exp Lung Res*, 2013, 39(6):241–248.
- [42] Xu L, Yan DR, Zhu SL, et al. KL-6 regulated the expression of HGF, collagen and myofibroblast differentiation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(22):3073–3077.
- [43] de Andrade JA, Thannickal VJ. Innovative approaches to the therapy of fibrosis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2009, 21(6):649–655.
- [44] Dosanjh A. The fibroblast growth factor pathway and its role in the pathogenesis of lung disease [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2012, 32(3):111–114.
- [45] Khalil N, Xu YD, O'Connor R, et al. Proliferation of pulmonary interstitial fibroblasts is mediated by transforming

- growth factor-beta1-induced release of extracellular fibroblast growth factor-2 and phosphorylation of p38 MAPK and JNK[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(52):43000–43009.
- [46] Ju W, Zhihong Y, Zhiyou Z, et al. Inhibition of alpha-SMA by the ectodomain of FGFR2c attenuates lung fibrosis[J]. *Mol Med*, 2012, 18:992–1002.
- [47] Yu ZH, Wang DD, Zhou ZY, et al. Mutant soluble ectodomain of fibroblast growth factor receptor-2 III c attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(5):731–736.
- [48] Ramos C, Montano M, Becerril C, et al. Acidic fibroblast growth factor decreases alpha-smooth muscle actin expression and induces apoptosis in human normal lung fibroblasts[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(5):871–879.
- [49] Ramos C, Becerril C, Montano M, et al. FGF-1 reverts epithelial-mesenchymal transition induced by TGF- β 1 through MAPK/ERK kinase pathway [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 299(2):222–231.
- [50] Coffey E, Newman DR, Sannes PL. Expression of fibroblast growth factor 9 in normal human lung and idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *J Histochem Cytochem*, 2013, 61(9):671–679.
- [51] Honeyman L, Bazett M, Tomko TG, et al. MicroRNA profiling implicates the insulin-like growth factor pathway in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice[J]. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2013, 6(1):16.
- [52] Leger C, Ni A, Andonegui G, et al. Adenovirus-mediated gene transfer of hIGF-IB in mouse lungs induced prolonged inflammation but no fibroproliferation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2010, 298(4):492–500.
- [53] Andonegui G, Ni A, Leger C, et al. Sequential expression of IGF-IB followed by active TGF-beta1 induces synergistic pulmonary fibroproliferation in vivo [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2012, 303(9):788–798.
- [54] Choi JE, Lee SS, Sunde DA, et al. Insulin-like growth factor-I receptor blockade improves outcome in mouse model of lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(3):212–219.
- [55] Ruan W, Ying K. Abnormal expression of IGF-binding proteins, an initiating event in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(8):537–543.
- [56] Pilewski JM, Liu L, Henry AC, et al. Insulin-like growth factor binding proteins 3 and 5 are overexpressed in idiopathic pulmonary fibrosis and contribute to extracellular matrix deposition[J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(2):399–407.
- [57] Yasuoka H, Yamaguchi Y, Feghali-Bostwick CA. The profibrotic factor IGFBP-5 induces lung fibroblast and mononuclear cell migration[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41(2):179–188.
- [58] Yasuoka H, Hsu E, Ruiz XD, et al. The fibrotic phenotype induced by IGFBP-5 is regulated by MAPK activation and egr-1-dependent and -independent mechanisms [J]. *Am J Pathol*, 2009, 175(2):605–615.