doi:10.11659/jjssx.10E022152

·基础研究·

小鼠肺功能测定及其在放射性肺损伤中的应用

李 杰,焦 露,张 静,陈用来,卢敬萱,舒 畅,柳随义,郝玉徽 (陆军军医大学军事预防医学系防原医学教研室,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 使用 FlexiVent 动物肺功能仪测量放射性肺损伤小鼠的各项肺功能参数,为评估放射性肺损伤模型小鼠肺功能变化情况提供数据支撑。**方法** 170 只 C57BL/6 小鼠随机分为对照组和辐照组,对照组再分为 C0W 组和 C24W 组,辐照组小鼠胸部经钴源一次性总剂量为 15 Gy 的 γ 射线照射后随机分为 F8W 组、F16W 组和 F24W 组,测量小鼠体质量和肺功能指标,并对肺组织进行 HE 染色,观察肺组织病理改变。**结果** 与 C0W 组相比,C24W 组小鼠体质量、深吸气量、呼吸系统阻力、呼吸系统顺应性、中央气道阻力和体积压力环面积明显增加($P<0.05$),呼吸系统弹性、组织弹性、静态顺应性显著降低($P<0.05$)。与 C0W 组相比,辐照组小鼠体质量无明显差异($P>0.05$),F16W 组小鼠深吸气量、呼吸系统阻力、静态顺应性和小气道阻力变化显著($P<0.05$)。HE 染色显示,辐照组小鼠肺泡间隔增厚和炎症细胞聚集。**结论** 通过 FlexiVent 动物肺功能仪测定 C57BL/6 小鼠肺功能指标的参考值,可为呼吸系统疾病研究提供参考依据;其中深吸气量、呼吸系统阻力和静态顺应性等可以作为放射性肺损伤的观察指标。

[关键词] FlexiVent;肺功能;静态顺应性;γ 射线;放射性肺损伤
[中图分类号] R818 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-10-29

Determination of pulmonary function in mice and its application in radiation-induced lung injury

LI Jie, QIAO Lu, ZHANG Jing, CHEN Yong-lai, LU Jing-xuan, SHU Chang, LIU Sui-yi, HAO Yu-hui (Teaching and Research Section of Preventive Medicine, Department of Military Preventive Medicine, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective The FlexiVent animal pulmonary function instrument was used to measure various parameters of pulmonary function in mice with radiation-induced lung injury, so as to provide data support for evaluating the changes of pulmonary function in mice model with radiation-induced lung injury. **Methods** A total of 170 C57BL/6 mice were randomly divided into the control group and the irradiation group. The mice in the control group were further divided into the C0W group and the C24W group. The mice in the irradiation group were

[基金项目] 国家重点实验室开放课题(SKLZZ201903);重庆市科技攻关计划(2022NSCQ-MSX4675)
[通信作者] 郝玉徽,E-mail:yuhui_hao@126.com

[11] Hao Y, Ren J, Liu C, et al. Zinc protects human kidney cells from depleted uranium-induced apoptosis[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2014,114(3):271-280. doi:10.1111/bcpt.12167.
[12] Mahmood T, Qureshi IZ, Iqbal MJ. Histopathological and biochemical changes in rat thyroid following acute exposure to hexavalent chromium [J]. Histol Histopathol, 2010,25(11):1355-1370. doi:10.14670/hh-25.1355.
[13] Zhang S, Zhao X, Hao J, et al. The role of ATF6 in Cr(VI)-induced apoptosis in DF-1 cells[J]. J Hazard Mater, 2021,410:124607. doi:10.1016/j.jhazmat.2020.124607.
[14] Xue F, Lu J, Buchl SC, et al. Coordinated signaling of activating transcription factor 6alpha and inositol-requiring enzyme 1alpha regulates hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis in mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2021, 320(5): G864-G879. doi:10.1152/ajpgi.00453.2020.
[15] Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elfiky AA. GRP78: a cell's response to stress[J]. Life Sci, 2019,226:156-163. doi:10.1016/j.lfs.2019.04.022.
[16] Zhou S, Zhong Z, Huang P, et al. IL-6/STAT3 induced neuron apoptosis in hypoxia by downregulating ATF6 expression[J]. Front Physiol, 2021,12:729925. doi:10.3389/fphys.2021.729925.
[17] Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology[J]. Annu Rev Pathol, 2015,10:173-194. doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104649.
[18] Pao HP, Liao WI, Tang SE, et al. Suppression of endoplasmic reticulum stress by 4-PBA protects against hyperoxia-induced acute lung injury via up-regulating Claudin-4 expression[J]. Front Immunol, 2021,12:674316. doi:10.3389/fimmu.2021.674316.
[19] Hu Q, Zheng J, Xu XN, et al. Uranium induces kidney cells apoptosis via reactive oxygen species generation, endoplasmic reticulum stress and inhibition of PI3K/AKT/mTOR signaling in culture[J]. Environ Toxicol, 2022,37(4):899-909. doi:10.1002/tox.23453.
[20] Yi J, Yuan Y, Zheng J, et al. Hydrogen sulfide alleviates uranium-induced kidney cell apoptosis mediated by ER stress via 20S proteasome involving in Akt/GSK-3beta/Fyn-Nrf2 signaling[J]. Free Radic Res, 2018, 52(9): 1020-1029. doi: 10.1080/10715762.2018.1514603.

(编辑:杨 颖)

randomly divided into the F8W group, the F16W group, and the F24W group after the chest was irradiated with gamma rays with a total dose of 15 Gy by cobalt source. The body weight and pulmonary function indexes of mice were measured, and the lung tissue was stained with HE staining to observe the pathological changes of lung tissues. **Results** Compared with the C0W group, the body weight, inspiratory capacity, respiratory resistance, respiratory compliance, central airway resistance, and pressure-volume loop area in the C24W group were significantly increased ($P < 0.05$), while the respiratory elasticity, tissue elasticity and static compliance were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the C0W group, there was no significant difference in the body weight of mice in the irradiation group ($P > 0.05$), but there were significant changes in the inspiratory capacity, respiratory resistance, static compliance and small airway resistance of mice in the F16W group ($P < 0.05$). HE staining showed that the alveolar septa of the irradiation group thickened and gathered the inflammatory cells. **Conclusion** The reference values of pulmonary function indexes of C57BL/6 mice measured by FlexiVent animal pulmonary function instrument can provide a reference basis for the study of respiratory diseases; among them, the inspiratory capacity, respiratory resistance and static compliance can be used as the observation indicators of radiation-induced lung injury.

Keywords: FlexiVent; pulmonary function; static compliance; gamma ray; radiation-induced lung injury

肺功能检查是临床上常见的检查,常用于健康人群体检和呼吸系统疾病检查,在呼吸系统疾病的早期筛查和诊断中具有重要作用[1-2]。临床上的肺功能检查是一种无创检查,主要包括通气功能、弥散功能、舒张试验和激发试验等,结合纤支镜检查可以很好地定量测定支气管气道收缩性、肺弹性和呼吸系统阻力等。在动物模型上开展纤支镜检查实验成本高,操作难度大,技术要求高,所以很少运用。目前小鼠呼吸系统疾病模型的肺功能检查主要有无创检查和有创检查。无创检查以整体体积描记法[3]为主,该法具有操作简便、适合大样本研究等优点,但其易受环境影响,参数波动范围大。随着传感器等精密仪器的发展,有创的振荡法[4-5]定量检测动物肺功能得到了广泛应用,该法操作简便,参数稳定。然而国内外鲜有研究报道小鼠肺功能检查的各项参数值,或仅选取个别参数进行研究,后续研究者不能全面掌握肺功能各项指标对模型的评估。因此,本研究利用 FlexiVent 动物肺功能仪对 C57BL/6 小鼠肺功能进行检测,确定各项参数值,为放射性肺损伤以及其他呼吸系统疾病模型提供数据支撑。

放射性肺损伤是胸部肺组织受到大剂量放射线照射所致的疾病,常见于肿瘤放射治疗患者与核辐射事故现场大剂量照射人员,临床上主要分为放射性肺炎和放射性肺纤维化两个阶段[6-7]。放射性肺炎可以通过脱离放射线和激素治疗好转,而放射性肺纤维化的致病机制尚未明确,临床上尚缺乏有效的治疗措施[8]。研究发现放射性肺损伤过程中一些因子表达异常增高,如 TGF-β1、SMAD3、nrf2 和 miR-21 等[9]。呼吸系统疾病动物模型中也发现了一些肺功能参数的改变[4-5]。但是这些指标都是某一个时间点的结果,缺乏动态演变的过程。因此,本研究通过测量小鼠肺功能基本参数,选取多个时间点观察辐照小鼠肺功能的变化情况,以期找到放射性肺损伤的早期功能损伤标志,为放射性肺损伤的预防和治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 主要实验材料

170 只雄性 C57BL/6 小鼠,5 周龄,体质量 18 ~ 20 g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,生产许可证号:SCXK(湘)2019-0004。基础饲料由陆军军医大学实验动物中心提供,小鼠饲养于清洁级动物房,日光灯模拟昼夜变化。本实验经陆军军医大学实验动物福利伦理委员会批准(AMUWEC20210489)。FlexiVent 动物肺功能检测仪[10]由加拿大生产,带有 FX2(4.2 mL气缸)模块和 FX4(28.4 mL 气缸)模块,配备大鼠和小鼠 Y 型适配器和接头,本实验使用 FX2 小鼠模块。HE 染色试剂盒(批号:20200911)购自北京索莱宝生物有限公司。

1.2 构建放射性肺损伤动物模型

170 只 C57BL/6 小鼠适应性饲养 1 周后,随机分为对照组(80 只)和辐照组(90 只),对照组再分为 C0W 组(6 周龄,50 只)和 C24W 组(30 周龄,30 只);辐照组再分为 F8W 组、F16W 组和 F24W 组,每组 30 只,F8W、F16W 和 F24W 分别表示辐照后 8 周、16 周和 24 周。所有小鼠用 1% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,医用胶带标出小鼠肺上下界并固定在硬纸板上。辐照组小鼠胸部(医用胶带标出的肺上下界之间的部位)单次接受钴源 γ 射线照射,照射剂量为 15 Gy[11],剂量率为 0.65 Gy/min,总照射时间为 23 min,小鼠胸部以外区域使用 8 cm厚的铅块遮挡保护以防止辐射。对照组小鼠接受模拟照射(0 Gy)。照射后小鼠继续饲养于动物房,自由进食和饮水,对照组分别于模拟照射后 0 周和 24 周检测肺功能;辐照组分别于照射后 8 周、16 周和 24 周检测肺功能。

1.3 气管插管

各组小鼠称重编号后使用 1% 戊巴比妥钠腹腔注

射深度麻醉,解剖台上固定四肢,手术刀切开颈部皮肤,长度1cm左右,镊子钝性分离皮下组织,充分暴露气管,眼科镊从气管下穿过绷紧气管,剪刀斜向鼠尾部45°剪一"V"形缺口,气管插管从缺口处缓慢插入,眼科镊带1号线穿过气管,打结固定气管插管,与肺功能仪接口连接后,开始检测肺功能。

1.4 肺功能检测

小鼠编号录入FlexiVent软件操作系统,选择FX2小鼠模块,进行仪器气密性检测,选择测量指标:深吸气量、呼吸系统阻力、呼吸系统弹性、呼吸系统顺应性、中央气道阻力、组织能量衰减、组织弹性、静态顺应性、体积压力环面积和形态常数。将插管好的小鼠连接Y型适配器后开始检测,每只小鼠重复测量3次,取平均值。计算小气道阻力,小气道阻力=呼吸系统阻力-中央气道阻力。

深吸气量:从呼气末扩张至肺充盈状态时的气体体积,可用于估算深吸气量;肺充盈状态是指肺部压力达到30 cmH_2O时肺的体积。呼吸系统阻力:包含了气道、组织、胸壁的阻力,表示气道收缩程度。呼吸系统弹性:胸腔闭合情况下,肺的扩张性,表示组织的僵硬程度。呼吸系统顺应性:表示组织的伸展能力。中央气道阻力:表示大的传导气管的气道阻力,不包括参与气体交换的小气道。组织能量衰减:检测信号的总能量在组织中转化为热量的部分,代表肺泡组织收缩程度。组织弹性:振荡检测使其改变形态时组织回缩到其原始形态的能力,表示肺泡组织僵硬程度。静态顺应性:于胸腔闭合状态下检测,表示呼吸系统内在的弹性特性。体积压力环面积:吸入的气体总量,可用于估算深吸气量。形态常数:描述压力体积曲线的曲率,可用于区分动物年龄。

1.5 肺功能仪的检测原理

FlexiVent肺功能检测仪采用强迫振荡技术(forced oscillation technique,FOT)向动物发送一个可控的体积或压力信号,检测动物气道的压力和流速信号[12]。FOT利用外置的正弦波发生器产生振动压力传入气管,将压力传导至整个呼吸系统,在受试动物平静呼吸的同时振动波叠加在受试动物呼吸的压力和流量曲线上,通过对其气道压力和流速的连续记录和分析,可求出呼吸总阻抗。不同振荡频率所反映的呼吸阻抗特性有所不同。

1.6 HE染色

肺组织用4%多聚甲醛固定72 h,脱水,石蜡包埋,切片(3.5 μm),梯度酒精水化脱蜡。伊红染色:伊红染液处理5 min,水洗;苏木素染色:苏木素染液处理30 s,自来水背面冲洗,盐酸酒精分化;二甲苯透明后中性树胶封片。显微镜下观察肺组织改变情况并拍照。

1.7 统计学分析

使用GraphPad Prism 9.0软件进行数据整理和统计学分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用t检验;多组间比较采用单因素方差分析。$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠体质量比较

C24W组小鼠体质量为(30.19±3.23)g,C0W组小鼠体质量为(22.36±2.66)g,组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。F8W组小鼠体质量为(24.21±3.86)g,F16W组体质量为(23.63±1.90)g,F24W组体质量为(22.22±3.07)g。与C24W组相比,各辐照组体质量明显减轻,差异有统计学意义($P<0.05$);C0W组与各辐照组体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组小鼠肺功能指标比较

与C0W组相比,C24W组小鼠的深吸气量、呼吸系统阻力、呼吸系统顺应性、中央气道阻力和体积压力环面积明显增加($P<0.05$),而呼吸系统弹性、组织弹性和静态顺应性显著降低($P<0.05$);C0W组和C24W组小鼠组织能量衰减、形态常数和小气道阻力比较差异无统计学意义($P>0.05$)。与C0W组相比,F8W组仅呼吸系统顺应性增加($P<0.05$),F16W组呼吸系统阻力、呼吸系统顺应性、组织能量衰减和小气道阻力等反映气道阻力的指标显著增加($P<0.05$),F24W组小鼠呼吸系统阻力、呼吸系统顺应性、组织能量衰减和中央气道阻力明显增大($P<0.05$)。与F8W组相比,F16W组和F24W组深吸气量减少($P<0.05$),呼吸系统阻力显著增加($P<0.05$),同时,F16W组组织能量衰减、小气道阻力明显增大($P<0.05$)。与F16W组相比,F24W组仅中央气道阻力明显增加($P<0.05$),见表1。

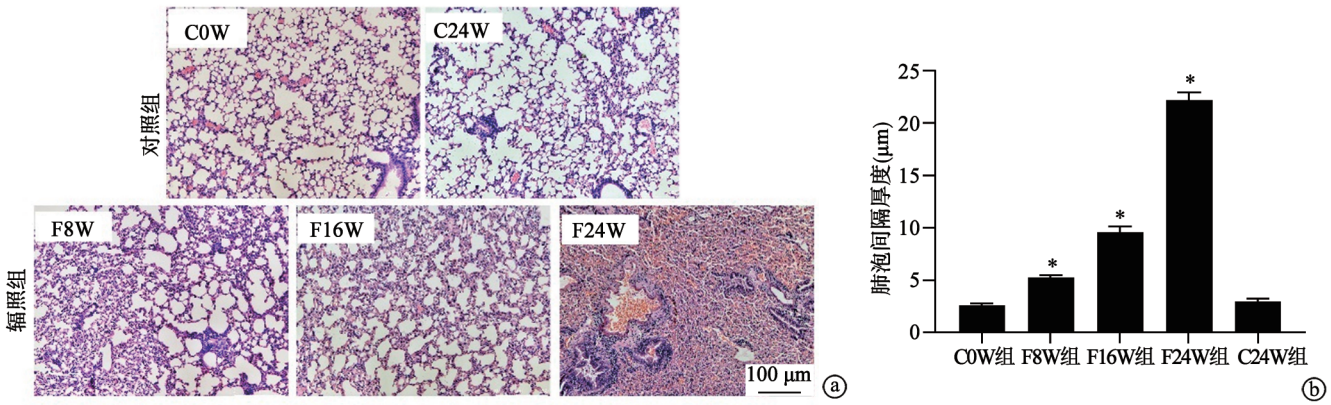
2.3 辐照加重小鼠肺组织损伤

C24W组小鼠肺泡出现少许塌陷,炎症细胞浸润,肺泡间隔稍增厚,与C0W相比无显著变化。随着饲养周期的延长,辐照组小鼠肺泡出现大量的炎症细胞浸润和血细胞渗出,肺泡大量塌陷变形,F16W组小鼠肺组织蜂窝状改变,肺泡间隔出现致密的胶原纤维;F24W组小鼠出现肺泡闭锁改变。各辐照组肺泡间隔厚度较C0W组增加($P<0.05$),见图1。

表1 小鼠肺功能参数变化($\bar{x}\pm s$)

检测指标	C0W 组($n=50$)	C24W 组($n=30$)	F8W 组($n=30$)	F16W 组($n=30$)	F24W 组($n=30$)
深吸气量(mL)	0.72±0.19	1.10±0.69*	0.85±0.20	0.63±0.22*#	0.63±0.14*#
呼吸系统阻力($cmH_2O\cdot s\cdot mL^{-1}$)	0.78±0.33	1.07±0.50*	0.75±0.33	1.04±0.41*#	1.06±0.32*#
呼吸系统弹性(cmH_2O/mL)	29.66±5.36	26.18±6.57*	26.12±6.09	28.37±3.78	26.33±3.74*
呼吸系统顺应性(mL/cmH_2O)	0.03±0.01	0.04±0.01*	0.04±0.01*	0.04±0.01*	0.04±0.01*
中央气道阻力($cmH_2O\cdot s\cdot mL^{-1}$)	0.30±0.26	0.51±0.17*	0.33±0.22	0.26±0.20	0.46±0.28*▲
组织能量衰减(cmH_2O/mL)	4.70±0.69	4.79±1.09	4.65±1.31*	6.02±1.77*#	5.72±1.78*
组织弹性(cmH_2O/mL)	27.67±5.45	21.91±5.85*	23.44±6.27	28.91±6.75	27.98±5.88
静态顺应性(mL/cmH_2O)	0.07±0.01	0.06±0.01*	0.07±0.02	0.05±0.02*#	0.06±0.02*
体积压力环面积($mL\cdot cmH_2O$)	1.77±0.42	2.23±0.44*	2.02±0.52	1.43±0.48*#	1.64±0.36
形态常数	0.11±0.01	0.11±0.01	0.11±0.01	0.09±0.02*#	0.10±0.02
小气道阻力($cmH_2O\cdot s\cdot mL^{-1}$)	0.45±0.08	0.43±0.11	0.42±0.15	0.71±0.42*#	0.61±0.21

*:与 C0W 组相比,$P<0.05$;#:与 F8W 组相比,$P<0.05$;▲:与 F16W 组相比,$P<0.05$



a:小鼠肺组织切片 HE 染色结果;b:肺泡间隔厚度半定量结果 *:与 C0W 组相比,$P<0.05$

图1 小鼠肺组织 HE 染色结果

3 讨论

多频振荡技术检测肺功能已经广泛用于急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病和哮喘等呼吸系统疾病中,对肺组织损伤的评估起到了很好的辅助作用[13-15]。呼吸系统阻力包含了各级支气管和周围肺组织的阻力,也包括胸壁回缩对呼吸产生的阻力,其广泛运用于气道管腔狭窄、扭曲变形和痰痂形成等疾病检测中。本研究发现,辐照后 8 周的小鼠呼吸系统阻力与 C0W 组小鼠相比变化不明显,辐照后 16 周和 24 周的小鼠呼吸系统阻力较 C0W 组小鼠显著增加。有研究表明,小鼠胸部局部辐照后 2 周,肺泡间隔中性粒细胞、巨噬细胞和淋巴细胞等炎症细胞浸润,肺泡结构变化不大[9]。本研究中小鼠辐照后 8 周的呼吸系统阻力、中央气道阻力和静态顺应性与 C0W 组相比无明显变化,也验证了这一结果。进一步分析发现 F8W 组呼吸系统顺应性较 C0W 组小鼠增大,呼吸系统顺应性越大,表示呼吸运动时需要更大的压力来扩张肺组织,一定程度反映肺组织的损伤情况,可以作为放射性肺损伤的早期检测指标。

小气道损伤是一个能够较好地反映放射性肺损伤的指标,通过计算呼吸系统阻力和中央气道阻力的差值可以得到小气道阻力的具体数值,从而分析细支气管痉挛和肺泡分泌物变化情况。静态顺应性降低可见于肺水肿、肺实质变性、肺纤维化和肺不张等疾病[16-17],也见于一些肺外组织的生理性或病理性改变,如气胸、胸腔积液、脊柱侧弯和腹型肥胖等[18-20]。本研究中 C24W 组小鼠体质量较 C0W 组明显增加,肺组织生理性增大致深吸气量和体积压力环面积增加,呼吸系统阻力的增加和组织弹性降低等可能与组织的衰老退行性变有关。我们通过对模拟辐照小鼠的肺功能检测结果进行分析发现,形态常数保持稳定,说明其与小鼠体质量的关系不大;给予小鼠同样的气体体积压力,与 C0W 组相比,F16W 组小鼠的形态常数减小,肺组织的收缩能力减弱,病理染色结果证实 F16W 组小鼠肺组织蜂窝状改变,肺泡间隔致密的胶原纤维形成,肺组织僵硬,所以肺功能形态常数变小。同理,衰老是肺功能降低的一个重要生理因素,可以通过测定模拟辐照小鼠不同年龄段的肺功能建立小鼠年龄与形态常数的关系函数,然后通过小鼠的形态常数推算其年龄大小。

本研究中各辐照组小鼠的体质量与 C0W 组小鼠

无明显差异,且较 C24W 组小鼠轻,所以辐照组小鼠选择 C0W 组小鼠的肺功能指标作为基线参考。F16W 组小鼠呼吸系统阻力和小气道阻力明显增加,深吸气量、静态顺应性、体积压力环面积和形态常数显著降低;结合肺组织病理染色结果,F16W 组小鼠肺组织纤维化已经形成。因此深吸气量、静态顺应性和小气道阻力等肺功能指标可作为小鼠辐照后 16 周左右的观察指标。F24W 组小鼠的肺功能出现了新的特征,中央气道阻力显著增大,表明小鼠的肺损伤已经从周围肺泡组织蔓延到气管,而这一结果在病理染色中得到了证实。因此,对辐照后 24 周左右的小鼠进行肺损伤评估,中央气道阻力是可参考的指标。

小鼠胸部放射线照射会导致肺组织损伤,持续发展会导致肺泡间隔增厚,肺泡闭锁,进而导致吸气性呼吸困难。本研究对 C57BL/6 小鼠的肺功能参数进行了基本的测定,并在放射性肺损伤小鼠模型中进行了初步应用,得到了令人满意的效果。然而针对哮喘等呼气性呼吸困难疾病的指标参数还有待后续检测。总之,本研究通过选取多个时间点观察辐照小鼠肺功能的变化情况,找到了一些肺功能损伤标志,为放射性肺损伤的预防和治疗提供了新的思路。

[参考文献]

[1] 朱能洋,韩志海,陈旭昕,等. 慢性阻塞性肺疾病患者肺功能 MMEF/FVC 与 FeNO、血清标志物的相关性及意义[J]. 解放军医学院学报,2022,43(4):371 - 376. doi:10.3969/j.issn.2095 - 5227.2022.04.001.

[2] 叶艳平,赵 航,张 萍. 无症状健康体检者肺通气功能异常检出率及其小气道功能障碍相关危险因素分析[J]. 中华健康管理学杂志,2022,16(6):389 - 394. doi:10.3760/cma.j.cn115624 - 20220119 - 00050.

[3] 李树民,张 敏,王 朋,等. 小鼠无创性肺功能的测定及其意义[J]. 中国实验动物学报,2018,26(5):548 - 553. doi:10.3969/j.issn.1005 - 4847.2018.05.002.

[4] 陈剑波,张丽娟,邱念念,等. 吉祥草水提物对小鼠慢性阻塞性肺疾病的作用和机制[J]. 贵州医科大学学报,2020,45(12):1412 - 1416. doi:10.19367/j.cnki.2096 - 8388.2020.12.009.

[5] Ayaub EA,Kolb PS,Mohammed-Ali Z,et al. GRP78 and CHOP modulate macrophage apoptosis and the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. J Pathol,2016,239(4):411 - 425. doi:10.1002/path.4738.

[6] Li Y,Shen Z,Jiang X,et al. Mouse mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-466f-3p reverses EMT process through inhibiting AKT/GSK3β pathway via c-MET in radiation-induced lung injury[J]. J Exp Clin Cancer Res,2022,41(1):128. doi:10.1186/s13046 - 022 - 02351 - z.

[7] Kamiya K,Ozasa K,Akiba S,et al. Long-term effects of radiation exposure on health[J]. Lancet,2015,386(9992):469 - 478. doi:10.1016/S0140 - 6736(15)61167 - 9.

[8] Chen Z,Wu Z,Ning W. Advancesin molecular mechanisms and treatment of radiation-induced pulmonary fibrosis[J]. Transl Oncol,2019,12(1):162 - 169. doi:10.1016/j.tranon.2018.09.009.

[9] Wang S,Li J,He Y,et al. Protective effect of melatonin entrapped PLGA nanoparticles on radiation-induced lung injury through the miR-21/TGF-β1/Smad3 pathway[J]. Int J Pharm,2021,602:120584. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120584.

[10] Kim H,Park S,Han SY,et al. LXA_4-FPR2 signaling regulates radiation-induced pulmonary fibrosis via crosstalk with TGF-β/Smad signaling[J]. Cell Death Dis,2020,11(8):653. doi:10.1038/s41419 - 020 - 02846 - 7.

[11] Hao Y,Ran Y,Lu B,et al. Therapeutic effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on canine radiation-induced lung injury[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2018,102(2):407 - 416. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.05.068.

[12] Goorsenberg AWM,d'Hooghe JNS,Slats AM,et al. Resistance of the respiratory system measured with forced oscillation technique (FOT) correlates with bronchial thermoplasty response[J]. Respir Res,2020,21(1):52. doi:10.1186/s12931 - 020 - 1313 - 6.

[13] Knudsen L,Brandenberger C,Ochs M. Stereology as the 3D tool to quantitate lung architecture[J]. Histochem Cell Biol,2021,155(2):163 - 181. doi:10.1007/s00418 - 020 - 01927 - 0.

[14] Yasuo M,Kitaguchi Y,Tokoro Y,et al. Differences between central airway obstruction and chronic obstructive pulmonary disease detected with the forced oscillation technique[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2020,15:1425 - 1434. doi:10.2147/COPD.S246126.

[15] Cottee AM,Seccombe LM,Thamrin C,et al. Bronchodilator response assessed by the forced oscillation technique identifies poor asthma control with greater sensitivity than spirometry[J]. Chest,2020,157(6):1435 - 1441. doi:10.1016/j.chest.2019.12.035.

[16] 张金权,许才明,张桂信,等. 丝氨酸蛋白酶抑制剂是急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发病过程中的重要保护因子[J]. 中华危重病急救医学,2021,33(3):368 - 372. doi:10.3760/cma.j.cn121430 - 20200922 - 00644.

[17] 李 晗,高云航,宋 玲,等. 复方苦参注射液抗博来霉素致大鼠肺纤维化药效学研究[J]. 药物评价研究,2022,45(2):241 - 250. doi:10.7501/j.issn.1674 - 6376.2022.02.006.

[18] 姜 源,夏 雨,李海冰,等. 脊髓性肌萎缩症患者肺功能分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2022,37(12):914 - 919. doi:10.3760/cma.j.cn101070 - 20210610 - 00662.

[19] Hegewald MJ. Impact of obesity on pulmonary function:current understanding and knowledge gaps[J]. Curr Opin Pulm Med,2021,27(2):132 - 140. doi:10.1097/MCP.0000000000000754.

[20] Chopra A,Al-Tarbsheh AH,Shah NJ,et al. Pneumothorax in critically ill patients with COVID-19 infection:incidence,clinical characteristics and outcomes in a case control multicenter study[J]. Respir Med,2021,184:106464. doi:10.1016/j.rmed.2021.106464.

(编辑:贺绍梅)