维普资讯 http://www.cqvip.com

论 著 文章编号:0253-3626(2007)12-1242-04

肺纤维化形成过程中肺泡Ⅱ型上皮细胞对肺成纤维细胞的影响及相关机制的探讨

施娟娟,徐启勇,叶燕青,黄 莺,马红艳

(武汉大学中南医院呼吸内科,武汉 430071)

【摘 要】目的:探讨肺间质纤维化形成过程中肺泡Ⅱ型上皮细胞对肺成纤维细胞 FSP1,TGF-β,HGFmRNA 表达的影响和调控作用机制。方法:28 只 SD 大鼠随机分为平阳霉素组和生理盐水组,平阳霉素组气管内给药复制大鼠肺纤维化动物模型,生理盐水组气管内注射等量生理盐水。分别于 7,28 天各处死平阳霉素组大鼠 10 只,生理盐水组大鼠 4 只,其中平阳霉素组 3 只及生理盐水组 3 只提取肺泡Ⅱ型上皮细胞,平阳霉素组 6 只提取肺成纤维细胞,分别进行培养。至 2 种细胞到亚汇合状态时,实验组即:用平阳霉素组肺泡Ⅱ型上皮细胞上清液培养平阳霉素组肺成纤维细胞 48h;对照组即:用生理盐水组肺泡Ⅱ型上皮细胞上清液培养平阳霉素组肺成纤维细胞 48h,然后用半定量 RT-PCR 法检测肺成纤维细胞 FSP1,TGF-β,HGFmRNA 表达量的变化。平阳霉素组及生理盐水组各余 1 只用作 HE 染色。结果:(1)实验组 7 天,28 天 FSP1mRNA,TGF-βmRNA,HGFmRNA 表达均高于对照组($P<0.01$),(2)第 7,28 天实验组 FSP1mRNA,TGF-βmRNA 表达无明显差别($P>0.05$),实验组 28 天 HGFmRNA 表达高于第 7 天 ($P<0.01$)。结论:平阳霉素诱导的肺纤维化大鼠的肺泡Ⅱ型上皮细胞能够促进肺成纤维细胞 FSP1mRNA、TGF-βmRNA 的表达,能够促进纤维化的进展。

【关键词】肺泡Ⅱ型上皮细胞;肺成纤维细胞;肺纤维化

【中国图书分类法分类号】R563 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-04-10

The effect of alveolar type Ⅱ cell to lung fibroblast in the rat model of pingyangmycin induced pulmonary fibrosis

SHI Juanjuan, et al

(*Department of Respirology, Zhongnan Hospital of Wuhan University*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the FSP1mRNA, TGF-βmRNA and HGFmRNA expression of lung fibroblasts being affected by alveolar type Ⅱ cells in pingyangmycin-induced pulmonary fibrosis in rats and its possible mechanism. *Methods*: Twenty-eight SD rats were randomly divided into two groups as the Pingyangmycin group and saline group . Pulmonary fibrosis was induced by intratracheal instillation with pingyangmycin in the Pingyangmycin group , and the saline group was treated with normal saline. Then ten rats in Pingyangmycin group and four rats in saline group were sacrificed respectively at the 7th, 28th day after intratracheal instillation. Three sacrificed rats in the Pingyangmycin group and three sacrificed rats in the saline group were abstracted alveolar type Ⅱ cells. The six sacrificed rats in the Pingyangmycin group were abstracted lung fibroblasts. When the two kinds of cells were at the good state, the experiment group: put the supernate fluid of alveolar type Ⅱ cells of Pingyangmycin group into the lung fibroblasts of Pingyangmycin group; the control group: put the supernate fluid of alveolar type Ⅱ cells of saline group into the lung fibroblasts of Pingyangmycin group, then coculture 48 hours, the levels of FSP1mRNA, TGF-βmRNA, HGFmRNA of lung fibroblasts were detected by demi-quantitate RT-PCR. The rest rats of Pingyangmycin group and the saline group were used HE stained. *Results*: (1)The expression of FSP1mRNA, TGF-βmRNA, HGFmRNA in experiment group were higher than the control group at the 7 th, 28th day ($P<0.01$). (2)The levels of FSP1mRNA, TGF-βmRNA in experiment group were not significantly difference between at the 7 th, 28th day ($P>0.05$), except the level of HGFmRNA in experiment group at the 28th was higher than at the 7th ($P<0.01$). *Conclusion*: Alveolar type Ⅱ cells in pingyangmycin-induced pulmonary fibrosis in rats can promote the FSP1mRNA, TGF-βmRNA expression of lung fibroblasts, and can enhance the procession of pulmonary fibrosis.

【Key Words】 Alveolar type Ⅱ cell; Lung fibroblast; Pulmonary fibrosis

作者介绍:施娟娟(1981-),女,硕士生,
主要研究方向:间质性肺疾病。

基金项目:湖北省自然科学基金;湖北省基金编号:301130723。

维普资讯 http://www.cqvip.com

肺间质纤维化(Pulmonary fibrosis,PF)是一种病因不明、发病机制不清、缺乏治疗手段的致命性弥漫性肺间质疾病,病变主要累及肺间质,也可累及肺泡上皮细胞及肺血管。传统观点认为,肺间质纤维化是早期的肺泡Ⅱ型上皮细胞炎症损伤和晚期的肺成纤维细胞的异常增殖。目前有观点认为,细胞损害和成纤维细胞的活化都是早期病变,肺间质纤维化不是单纯的损伤修复过程[1],以往的研究重点在于,各种炎症介质对肺成纤维细胞的影响,肺泡Ⅱ型上皮细胞对肺成纤维细胞的影响如何还不是很清楚。本研究通过检测正常及纤维化大鼠肺泡Ⅱ型上皮细胞作用于纤维化大鼠肺成纤维细胞后,肺成纤维细胞 FSP1,TGF-β,HGFmRNA 表达量变化,进一步了解肺泡Ⅱ型上皮在肺间质纤维化的发生发展中的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 动物 28 只 SD 雌性大鼠购于武汉大学医学院动物实验中心,6~10 周龄,体重 130~180g。

1.1.2 试剂及药品 注射用平阳霉素(pingyangmycin)粉剂系天津市太河制药有限公司产品,使用时以生理盐水配制成 3mg/kg。Trizol 试剂(上海华舜生物工程有限公司),M-MLV 逆转录酶(Promega 公司产品),大鼠 TGF-β、HGF、FSP1 及 GAPDH(Primer 5.0 设计,由北京奥科生物科技公司合成,碱基序列见表 1)。

1.2 实验方法

1.2.1 实验分组及模型构造 大鼠随机分成平阳霉素组及生理盐水组,平阳霉素组 20 只,生理盐水组 8 只。水合氯醛麻醉后,平阳霉素组大鼠经气管内一次性灌注平阳霉素 3mg/kg,生理盐水组灌注等量无菌生理盐水。分别于灌注后第 7、28 天,各处死平阳霉素组大鼠 10 只,生理盐水组大鼠 4 只。其中,平阳霉素组 3 只及生理盐水组 3 只提取大鼠肺泡Ⅱ型上皮细胞,平阳霉素组 6 只提取肺成纤维细胞,分别进行原代细胞培养。至各原代细胞到达最佳生长点时,随机数字法进行以下分组实验:①实验组:用平阳霉素组肺泡Ⅱ型上皮细胞上清液培养平阳霉素组肺成纤维细胞 48h;②对照组:用生理盐水组肺泡Ⅱ型上皮细胞上清液培养平阳霉素组肺成纤维细胞 48h,然后用半定量 RT-PCR 法检测肺成纤维细胞 FSP1,TGF-β,HGFmRNA 的表达。各余 1 只做 HE 染色。

1.2.2 SD 大鼠原代肺成纤维细胞和肺泡Ⅱ型上皮细胞培养和鉴定 原代肺成纤维细胞:大鼠腹腔内注射肝素钠 400U/kg 和乌拉坦(1g/kg)麻醉后,无菌条件下打开胸腹腔,经右心室用无 Ca^{2+}、Mg^{2+}PBS 溶液灌流肺循环,同时剪开腹主动脉放液,气管插管人工缓慢通气,待肺苍白后,从气管插管处,用无 Ca^{2+}、Mg^{2+}PBS 溶液灌洗肺泡腔(50ml);无菌条件下整体取出肺,细切成小块,用双抗漂洗组织(青霉素 1:1000;链霉素 1:400),后用 DMEM 培养液洗 3 次,用含胰蛋白酶(3mg/ml)和 DNase Ⅰ(2.5mg/ml)的 DMEM 培养液消化液消化,置于 5% CO_2 培养箱 37℃,每次 30min,共消化 3 次(每次均用新配置的消化液)。将每次消化后所得的液体与等体积含 10%新生小牛血清的 DMEM 培养液混合,过无菌纱网后,离心(1000 转,25℃,8min),再悬浮于含 10%新生小牛血清的 DMEM 培养液中,将所得细胞接种于培养瓶内,37℃,5% CO_2 孵育箱内孵育,24h 内贴壁细胞即为肺成纤维细胞。原代肺泡Ⅱ型细胞:参照 Dobbs 等介绍的方法。腹腔注射肝素钠 400U/kg 和乌拉坦 1g/kg 麻醉大鼠,无菌条件下打开胸腹腔,经右心室灌流肺循环,同时剪开腹主动脉,待肺苍白后灌洗肺泡腔。将上述经支气管肺泡灌洗后大鼠的心肺完整取下,经气管注入 800μg/ml 胰蛋白酶和 100μg DNA 酶 10ml,于 37℃水浴消化 20min,其间每 3~5min 补充消化液适量。然后用 5ml 未灭活新生小牛血清终止消化。将肺组织充分剪碎,震荡 5~10min,用 200 目不锈钢网过滤,将滤液 4℃,1000 r/min,离心 10min。以 3ml DMEM(含 0.25% DNA 酶Ⅰ 1ml)重新悬浮细胞,经过大鼠 IgG 免疫黏附 2h 后重新收集上清液离心,离心后所得细胞重悬于 DMEM,加

表 1 各引物的碱基序列

Gene	Oligo	Sequence	Prodece Size(bp)
HGF	Forward primer	5' CGAGGAGAAACGCAAACAG 3'	417
	Reverse primer	5' CCACGACCAGGAACAATGAC 3'	
FSP1	Forward primer	5' GTCCACCTTCCACAAATACTCA 3'	292
	Reverse primer	5' GCACTATGCTCACAGCCAAC 3'	
TGF-β	Forward primer	5' GAGCCCTGGATACCAACTACTG 3'	288
	Reverse primer	5' GCTTGCGACCCACGTAGTAGA 3'	
GAPDH	Forward primer	5' CATCACTGCCACTCAGAAGACT 3'	484
	Reverse primer	5' GTGGTCCAGGGTTTCTTACTC 3'	

维普资讯 http://www.cqvip.com

20%新生小牛血清培养,24h 贴壁细胞就是肺泡Ⅱ型上皮细胞。原代肺成纤维细胞的鉴定,采用免疫细胞化学 SP 法检测 Vimentin 表达及光学显微镜镜下观察。用 BCIP/NBT 试剂盒染色,肺泡Ⅱ型上皮细胞因为能分泌 AKP,所以细胞内能见蓝染颗粒。

1.2.3 肺泡Ⅱ型上皮细胞上清液对肺成纤维细胞的干预及肺成纤维细胞的 FSP1,TGF-β,HGFm RNA 的半定量 RT-PCR 的检测 两种原代细胞生长至亚汇合状态时,倒掉肺成纤维细胞上清液,完全提取肺泡Ⅱ型上皮细胞上清液,加入平阳霉素组肺成纤维细胞培养瓶内,再加入等量 DMEM 培养液,共培养 48h。按 Trizol 试剂一步法提取肺成纤维细胞总 RNA。经紫外分光光度法定量后,取 2μg RNA 用 M-MLV 逆转录酶进行逆转录反应合成 cDNA。以 GAPDH 为内参照,分别取 1μl 模板进行 PCR 反应。FSP1、TGF-β、HGFmRNA 的反应条件均为预变性 95℃ 5min,94℃ 30s,60℃ 30s,72℃ 30s,28 个循环后 72℃延伸 5min。结果检测:2%琼脂糖检测,100V 电压,EB 染色。结果分析:利用 Syn-Gene 公司开发的随凝胶成像系统的 GeneTools 图像软件进行半定量分析,比较目标基因与内参基因的相对表达量变化,并将数据转换到 Excel 表格中,利用 Excel 做出相对表达趋势图。

1.3 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Excel 进行均值,标准差分析、t 检验和相关分析。

2 结 果

2.1 病理组织形态学改变

生理盐水组肺泡结构正常,极少炎性细胞浸润。平阳霉素组 7 天时,见大量多形核白细胞、单核/巨噬细胞等浸润,肺泡间隔增宽,结构受损,部分肺泡腔消失,肺泡与肺泡融合,呈现为弥漫性肺泡炎;28 天肺泡结构破坏,肺间质纤维化。

2.2 细胞鉴定

光镜下两种细胞的形态:

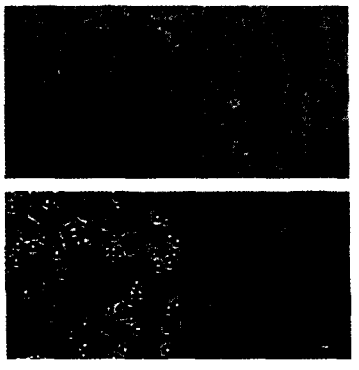


图 1 上图肺成纤维细胞(100×)
下图肺泡Ⅱ型上皮细胞(左 100×,右 400×)

2.3 实验组及对照组肺成纤维细胞 FSP1,TGF-β,HGFmRNA 表达的比较

2.3.1 实验组及对照组肺成纤维细胞 FSP1mRNA 表达的比较 实验组肺成纤维细胞的 FSP1mRNA 表达显著高于对照组($P<0.01$)。但是实验组 7 天和 28 天,没有显著性差别($P>0.05$)。见表 2。

表 2 实验组和对照组肺成纤维细胞 FSP1mRNA 表达的变化

	均值	标准差	P
实验组 7 天	1.142347	0.116685	0.059234*
对照组 7 天	0.058993	0.006922	8.81E-05**
实验组 28 天	0.93188	0.076471	3.67E-05***
对照组 28 天	0.044963	0.006217	

* 实验组 7 天与实验组 28 天的 P 值

** 实验组 7 天与对照组 7 天的 P 值

*** 实验组 28 天与对照组 28 天的 P 值(以下标志符所代表的含义相同)

2.3.2 实验组及对照组肺成纤维细胞 TGF-β mRNA 表达的比较 实验组肺成纤维细胞的 TGF-β mRNA 表达显著高于对照组($P<0.01$)。实验组 7 天和 28 天,没有显著性差别($P>0.05$)。见表 3。

表 3 实验组和对照组肺成纤维细胞 TGF-βmRNA 表达的变化

	均值	标准差	P
实验组 7 天	0.642063	0.033687	0.178247*
对照组 7 天	0.23864	0.022108	6.49E-05**
实验组 28 天	0.522846	0.122047	0.010645***
对照组 28 天	0.203733	0.006844	

2.3.3 实验组及对照组肺成纤维细胞 HGFmRNA 表达的比较 实验组肺成纤维细胞的 HGFmRNA 表达显著高于对照组($P<0.01$)。且实验组 28 天明显高于 7 天($P<0.01$)。见表 4。

表 3 实验组和对照组肺成纤维细胞 HGFmRNA 表达的变化

	均值	标准差	P
实验组 7 天	0.903308	0.031001	0.007034*
对照组 7 天	0.4284	0.029997	4.46E-05**
实验组 28 天	1.086945	0.054265	0.000503***
对照组 28 天	0.547343	0.030539	

3 讨 论

维普资讯 http://www.cqvip.com

肺部受感染或损伤后，首先肺泡上皮细胞和(或) 血管内皮细胞受损。肺上皮损伤[2]是引起肺纤维化的重要因素之一。增生的肺泡Ⅱ型上皮细胞和受损的血管内皮细胞产生大量的细胞因子，刺激炎症细胞的聚集、活化和一系列的连锁反应。包括血小板衍生生长因子 (PDGF)、转化生长因子 (TGF-α、TGF-β)、内皮素 -1(ET-1)、前列腺素 $F_{2\alpha}$($PGF_{2\alpha}$)等参与肺损伤过程。

正常生理情况下，肺成纤维细胞生长存在精确的调控，肺内胶原的合成与降解处于平衡状态。在各种因素所造成的慢性肺间质纤维化的形成过程中，肺成纤维细胞发挥着重要的作用，肺成纤维细胞也能产生和释放大量的细胞因子[3]。无论肺间质纤维化的病因如何，其结局均为肺内肺成纤维细胞 (lung fibroblast LF) 的聚积和胶原细胞外基质 (ECM) 的过多沉积，而 LF 又是 ECM 合成的主要细胞[4]。由此可见，LF 的活化，增殖以及通过释放介质及产生 ECM 在肺间质纤维化的发病机制中起决定性的作用[5~7]。

FSP1 即成纤维细胞特异性蛋白 1，是钙调蛋白 S100 肌钙蛋白 C 超家族成员，在原代肺细胞培养中，只有肺成纤维细胞分泌表达 FSP1，肺泡巨噬细胞以及肺泡Ⅱ型上皮细胞均不表达 FSP1[8]。FSP1 是肺成纤维细胞分泌的特异性因子，对了解肺纤维化中肺成纤维细胞的增殖及肺纤维化的发病机制具有重要的意义。本实验中，采用半定量 RT-PCR 法检测 FSP1mRNA 含量的变化，旨在反映实验组和对照组的肺成纤维细胞生长状态的变化。实验的结果是，实验组较对照组肺成纤维细胞分泌 FSP1 高，与以往的研究结论相符[8]。炎症阶段和纤维化阶段肺成纤维细胞 FSP1mRNA 均高表达。

TGF-β 是一种重要的致纤维化因子，主要是由肺泡巨噬细胞，肺泡Ⅱ型上皮细胞，内皮细胞和肺成纤维细胞分泌。它能作用于多个环节，刺激各种细胞外基质的合成和沉积以及抑制细胞外基质蛋白的降解两个方面最终促使肺间质胶原的沉积。本实验结果是，实验组肺成纤维细胞的 TGF-β mRNA 表达显著增高，这可能与Ⅱ型上皮细胞损伤、炎症后，高表达 IL-4，诱导成纤维细胞增殖并增加细胞外胶原生成，且通过抗凋亡作用促进纤维化[9]有关。与此同时，损伤的Ⅱ型上皮细胞亦可表达 TGF-β，TGF-β 与成纤维细胞上的受体结合，促进成纤维细胞的不断增生，增生的成纤维细胞高表达 TGF-β，从而形成了恶性循环，纤维化不可逆的进行。

HGF 是一种保护性的因子，是少数能阻止纤维化的生长因子之一。HGF 能促进肺的发育，预防和治疗肺纤维化，促进肺炎后肺上皮细胞的修复，诱导肺血管发生。HGF 在 BLM 诱导的大鼠肺纤维化中能促进肺泡Ⅱ型细胞的增殖并且减少胶原的沉积。Vivekananda 等[10]发现，在正常人肺成纤维细胞中仅有少量的 HGFmRNA 表达，而在慢性肺损伤时 HGFmRNA 升高，提示在慢性肺损伤早期，炎性因子可促进 HGFmRNA 的表达。在本实验中，实验组与对照组比较，实验组肺成纤维细胞表达的 HGFmRNA 增高，这可能是损伤的Ⅱ型上皮细胞作用后，肺成纤维细胞通过表达保护性的因子引起的反馈效应，有利于损伤后的重建，HGF 需经纤溶酶原活化后与肺泡Ⅱ型上皮细胞 HGF 受体结合才能发挥生物学效应[11]，本文实验组肺成纤维细胞 HGFmRNA 表达增高，且实验组 28 天高于实验组 7 天，高 HGFmRNA 表达并未影响肺纤维化的进展，分析可能与 HGF 从 mRNA 到蛋白质合成及发挥作用的多个环节有关。在纤维化阶段后，肺成纤维细胞表达的保护性因子增加，有利于Ⅱ型上皮细胞的损伤恢复。但是纤维化的趋势已经形成，纤维化进展的机制也相当复杂，仅有一种保护性因子的增加，如果不能有效的活化，不能与受体有效结合，逆转纤维化的过程是相当的困难。

综上所述，平阳霉素诱导纤维化大鼠的肺泡Ⅱ型上皮细胞能够促进大鼠肺成纤维细胞 FSP1mRNA、TGF-β mRNA 的表达，能够促进纤维化的进展。但是该疾病目前的发病率越来越高，治疗上仍未有突破性的进展，因此对发病机制的探讨仍是一项艰苦的工作，需要继续探寻。

(通讯作者：叶燕青，女，1964~，副教授，硕士生导师，主要从事肝细胞生长因子在间质性肺疾病中的研究。)

参 考 文 献

[1] 王 丽，邱海波. 急性呼吸窘迫综合征早期肺纤维化的研究进展[J].国外医学呼吸系统分册，2003；23(1)：50-54.

[2] 陈兴无，徐军，钟南山. 上皮损伤和肺纤维化[J]. 国外医学呼吸系统分册，2002；22 (2)：57-59.

[3] Sheppard MN，Harrison NK. New perspectives on basic mechanisms in lung disease. 1. Lung injury，inflammatory mediators，and fibroblast activation in fibrosing alveolitis [J]. Thorax，1992；47

(下转第 1264 页)

维普资讯 http://www.cqvip.com

子宫内膜蜕膜化有重要的调节作用,参与了滋养层细胞的增殖和分化过程。

总之,HOXA-10 作为调节细胞发育的转录因子可能参与调节子宫内膜间质细胞及腺上皮周期性的增殖与分化。最终使子宫内膜进入容受状态,并可能参与子宫内膜的蜕膜化从而维持妊娠状态。但其诱导子宫内膜进入容受状态和在子宫内膜的蜕膜化过程的具体作用机制、通过何种途径还不明了,尚需进一步的研究。

(通讯作者:魏莎莉,重庆医科大学生殖生理教研室,E-mail:zwz007cn@yahoo.com.cn)

参 考 文 献

[1] Lim H,Ma L,Ma W,et al. Hoxa-10 regulates uterine stromal cell responsiveness to progesterone during implantation and decidualization in the mouse[J]. Molec. Endocr,1999;13:1005-1017.

[2] Taylor H.S,Arici A,Olive D,et al. HOXA-10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium[J]. Clin. Invest,1998;101:1379-1384.

[3] Yong W,Pei Jun Z. On structure and function of homeodomain [J]. Devel Reprod Biol,1997;6(1):81-89.

[4] Shen WF,Rozenfeld S,Lawrrence HJ,et al The Abd-B-like homeod omain proteins can be subdivided by the ability to from complexes with Pbxla on a novel DNA target[J]. Biol chem,1997;272(13):8198-8206.

[5] Lawrence H J,Saurageau G,Abmad W,et al. Stage and lineage specific expression of the HOXA-10 homeobox gene in nomal and leukemic hematopoietic cells[J]. Experimental Hematology,1995;23:1160-1166.

[6] Cheng W,Liu J,Yoshida H,et al. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract[J]. Nat Med,2005;11(5):531-537.

[7] Yoshida H,Broaddus R,Cheng W,et al. Deregulation of the HOXA-10 homeobox gene in endometrial carcinoma:role in epithelial-mesenchymal transition[J]. Cancer Res,2006;66(2):889-897.

[8] Lamy V,Roussi S,Chaabi M,et al. Chemopreventive effects of lupulone, a hop{beta}-acid,on human colon cancer-derived metastatic SW620 cells and in a rat model of colon carcinogenesis[J]. Carcinogenesi,2007;4(17):191-203.

[9] Biwas S. The role of nitric oxide in the process of implantation[J]. Reprod Fertil,1998;114(1):157.

[10] Correia-da-Silva G,Bell SC,Pringle JH. Patterns of uterine cellular proliferation and apoptosis in the implantation site of the rat during pregnancy[J]. Placenta,2004;25(6):538-547.

[11] Yaoting G,Jenning ZH,Lingwen Y. Regulation of HOXA10 and its expression in normal and a bnormal endometrim[J]. Mol Hum Reprod,1999;5(9):866-867.

(上接第 1245 页)

(12):1064-1074.

[4] Jordana M,Sarnstrand B,Sime PJ,et al. Immune-inflammatory functions of fibroblasts[J]. Eur Respir J,1994;7(12):2212-2222.

[5] Tremblay GM,Jordana M,Gauldie J,et al. Fibroblasts as effector cells in fibrosis[M]. In:Phan SH,Thrall RS,editors. Pulmonary fibrosis. New York:Marcel Dekker;1995.541-577.

[6] Powell DW,Mifflin RC,Valentich JD,et al. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease[J]. Am J Physiol,1999;277(1 Pt 1):C1-C9.

[7] Phan SH. The myofibroblast in pulmonary fibrosis[J]. Chest,2002;122(6Suppl):286S-289S.

[8] William E,Lawson,Vasiliy V,et al. Characterization of Fibroblast-specific Protein 1 in Pulmonary Fibrosis[J]. Am Respir J,2005;171(8):899-907.

[9] Spinozzi F,Agea E,Russano A,et al. Th2-type cytokines and the Fas way to pulmonary fibrosis:comment on the article by Atamas[J]. Arthritis Rheum,2000;43(1):236-238.

[10] Crestani B,Dehoux M,Hayem G,et al. Differential role of neutrophils and alveolar macrophages in hepatocyte growth factor production in pulmonary fibrosis:Laboratory investigation[J]. American Journal of Technical Methods and Pathology,2002;82(8):1015-1022.

[11] Matsuoka H,Sisson TH,Nishiuma T,et al. Plasminogen-mediated activation and release of hepatocyte growth factor from extracellular matrix[J]. Am J Respir Cell Mol Biol,2006;35(6):705-713.