

## 肺间质纤维化并发肺气肿病人血清 TGF- $\beta$ , VEGF 和 IGF-I 作用、意义及与吸烟相关性研究\*

齐 冰, 孙 蔚 (中国医科大学附属盛京医院胸外科, 沈阳 110004)

**摘要:**目的 观察和分析肺间质纤维化并发肺气肿(CPFE)患者血清转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子 I (IGF-I)的表达水平及与患者吸烟情况的相关性。方法 选取 40 例 CPFE 患者作为 A 组, 选取 40 例特发性肺间质纤维化(IPF)患者作为 B 组, 选取 40 例肺气肿作为 C 组。对三组患者的病程、吸烟情况及动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)血气指标进行检测和比较;对三组患者的血清 TGF- $\beta$ 1, VEGF 和 IGF-I 水平进行检测和比较。结果 B 组患者的病程和吸烟比例均显著低于 A 组和 C 组, C 组患者的吸烟年限、平均每日吸烟量和 PaCO<sub>2</sub> 均显著高于 A 组和 B 组, A 组患者的 PaO<sub>2</sub> 显著高于 B 组和 C 组, 以上差异均有统计学意义( $q=4.056\sim7.638$ ,  $\chi^2=6.084, 15.221$ ,  $P<0.05$ ); C 组患者的血清 TGF- $\beta$ 1, VEGF 和 IGF-I 水平均显著低于 A 组和 B 组, 差异均有统计学意义( $q=3.548\sim6.392$ ,  $P<0.05$ ); A 组吸烟患者的血清 VEGF 水平显著低于不吸烟患者( $t=6.138$ ,  $P<0.05$ ), A 组患者的血清 VEGF 水平与吸烟年限( $r=-0.615$ )、平均每日吸烟量( $r=-0.536$ )呈负相关关系( $P<0.05$ ), B 组患者的血清 TGF- $\beta$ 1 水平与平均每日吸烟量( $r=6.375$ ,  $P<0.05$ )呈正相关关系, C 组患者的血清 VEGF 水平与吸烟年限( $r=-0.592$ )、平均每日吸烟量( $r=-0.556$ )呈负相关关系( $P<0.05$ )。结论 CPFE 患者的肺间质纤维化病变与血清 TGF- $\beta$ 1, VEGF 和 IGF-I 水平的上升有关, 而血清 VEGF 水平的降低则与患者的吸烟年限和吸烟量具有相关性, 可能参与了肺气肿的发病过程。

**关键词:**肺间质纤维化并发肺气肿; 转化生长因子- $\beta$ 1; 血管内皮生长因子; 胰岛素样生长因子 I; 吸烟; 血清学检测

中图分类号: R563; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2015)06-109-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.06.033

## Research on the Significance and Role of the Serum TGF- $\beta$ , VEGF, IGF- I and Its Correlation with Smoking of the Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema

QI Bing, SUN Wei (Department of Thoracic Surgery,

Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China)

**Abstract: Objective** To observe and analyze the expression levels of the serum transforming growth factors- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor I (IGF- I ) and its correlation with smoking of the patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE). **Methods** 40 cases of patients with CPFE were selected as group A, 40 cases of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) were selected as group B, and 40 cases of patients with emphysema were selected as group C. The smoking status, the course of disease and the blood gas indexes of arterial partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>), partial pressure of carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>) of the patients in the three groups were detected and compared. The serum TGF- $\beta$ 1, VEGF and IGF-I levels of the patients in the three groups were detected and compared. **Results** The course of disease, the smoking ratio of the patients in group B were significantly lower than those in group A or group C. The smoking duration, the daily average amount of smoking, PaCO<sub>2</sub> of the patients in group C were significantly higher than those in group A or group B. PaO<sub>2</sub> of the patients in group A was significantly higher than that of group B or group C. The above differences were statistically significant ( $q=4.056\sim7.638$ ,  $\chi^2=6.084, 15.221$ ,  $P<0.05$ ). The serum TGF- $\beta$ 1, VEGF and IGF-I levels of the patients in group C were significantly lower than those in group A or group B. The difference was statistically significant ( $q=3.548\sim6.392$ ,  $P<0.05$ ). The serum VEGF level of the smoking patients in group A was significantly lower than that of no-smoking patients ( $t=6.138$ ,  $P<0.05$ ). The serum VEGF level of patients in group A was negatively correlated with the smoking duration ( $r=-0.615$ ), the daily average amount of smoking ( $r=-0.536$ ,  $P<0.05$ ). The serum TGF- $\beta$ 1 level of the patients in group B was correlated positively with the daily average amount of smoking ( $r=6.375$ ,  $P<0.05$ ). The serum VEGF level of patients in group C was negatively correlated with the smoking duration ( $r=-0.592$ ), the daily average amount of smoking ( $r=-0.556$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The pulmonary interstitial fibrosis of the patients CPFE was related with the rises of the serum TGF- $\beta$ 1, VEGF and IGF-I levels.

\* 作者简介: 齐 冰(1979-), 女, 大专, 研究方向: 胸外科护理, 临床用药, E-mail: zhouxihn1973@163.com。

The decreased serum VEGF level was correlated with the smoking duration and the smoking amount of the patients, may be involved in the pathogenesis of emphysema.

**Keywords:** combined pulmonary fibrosis and emphysema; transforming growth factor  $\beta 1$ ; vascular endothelial growth factor; insulin-like growth factor I; smoke; serological detection

针对部分吸烟者的胸部高分辨率 CT(HRCT)检查结果显示,患者可同时出现以累及上肺野为主的肺气肿和以累及下肺野为主的纤维化,目前,学术界通常将其列为一类独立的疾病,称为肺纤维化并发肺气肿(CPFE)综合征。目前,CPFE的发病机制尚未完全阐明,患者一般以肺容积相对正常或者轻度异常但出现弥散能力显著下降为主要表现,因此,评价 CPFE 患者病情的指标有异于慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺气肿或特发性肺纤维化(IPF)等其它慢性肺损伤性疾病。与上述疾病相比,CPFE 患者的预后较差,在临床治疗中,常规支气管扩张剂及糖皮质激素对 CPFE 的治疗效果通常不理想,因此,CPFE 已成为呼吸科医生广泛关注的临床疾病<sup>[1]</sup>。近年来的研究已证实,虽然肺间质纤维化患者的病理进程均为通过引起各种慢性肺脏疾病进展至终末期呼吸衰竭,而且病理特征均为肺间质成纤维细胞活化增殖、细胞外基质大量沉积,但不同类型的肺间质纤维化的发病机制和病程存在着较大的差异,在此过程中,多种细胞因子构成一个复杂的细胞因子网络系统、相互作用,引起一系列链式反应,最终导致了肺间质纤维化疾病的发生和进展<sup>[2]</sup>,这也成为了近年来该领域的研究热点。本研究针对 CPFE 患者血清转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )、血管内皮生长因子(VEGF)、胰岛素样生长因子 I(IGF-I)的表达水平及与患者吸烟情况的相关性进行了观察和分析,现将研究的具体情况报告如下:

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 12 月~2014 年 12 月我院呼吸科收治的 120 例患者作为研究对象,其中,CPFE 患者 40 例作为 A 组,纳入患者均符合 CPFE 的诊断标准,具有 VelCro 罗音、杵状指(趾)、进行性呼吸困难等肺间质纤维化及肺气肿相关临床特征,X 线胸片及 HRCT 等影像学检查可见同时具有肺气肿和肺间质纤维化改变,肺容积未见缩小,肺功能损害类型为混合型通气功能障碍。其中,男性 25 例,女性 15 例,年龄 58~79 岁,平均年龄  $63.6 \pm 17.2$  岁;IPF 患者 40 例作为 B 组,纳入患者均符合中华医学会制订的《特发性肺间质纤维化指南》中的 IPF 诊断标准,患者的肺功能损害类型为限制性通气障碍和(或)气体交换弥散障碍,肺部 CT 检查可见双肺网格状、蜂窝样改变,并可伴有毛玻璃样改变,其中,男性患者 26 例,女性 14

例,年龄 46~73 岁,平均年龄为  $54.2 \pm 15.8$  岁;肺气肿患者 40 例作为 C 组,纳入患者均符合美国国立心、胸、血液学会于 1985 年制订的肺气肿诊断标准,患者主要表现为终末细支气管远端的持久性异常所腔扩大和肺泡壁破坏,影像学检查未见明显纤维化改变。其中,男性 27 例,女性 13 例,年龄 44~80 岁,平均年龄  $48.3 \pm 25.8$  岁;三组患者性别构成的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 试剂和仪器 MK3 型酶联免疫检测仪(芬兰雷勃公司生产);FJ-2021 $\gamma$ -放射免疫计数器(安徽中科中佳科学仪器有限公司);TGF- $\beta 1$  试剂盒,VEGF 试剂盒,IGF-I 试剂盒(上海彩佑实业有限公司生产)。

1.3 方法 对三组患者的病程、吸烟情况及动脉血氧分压( $\text{PaO}_2$ )、二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )血气指标进行检测和比较;于入院次日采集三组患者的清晨空腹外周静脉血标本,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min 后分离血清,置于一 80℃ 冰箱内保存待测,应用酶联免疫检测仪采用双抗体夹心 ELISA 法对血清标本中的 TGF- $\beta 1$ ,VEGF 和 IGF-I 水平进行检测和比较。

1.4 统计学分析 本研究数据均应用 SPSS13.0 统计软件包建立数据库并进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )的形式表示,多组之间比较应用单因素方差分析进行处理,两两比较应用 SNK 法( $q$  法)进行处理,两组之间比较应用独立样本  $t$  检验进行处理,计数指标的比较应用卡方检验进行处理,各计量指标之间的相关性应用直线相关分析进行处理,以上统计学检验均以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者病程、吸烟情况及血氧情况的比较

见表 1。三组患者的病程、吸烟比例、吸烟年限、平均每日吸烟量, $\text{PaO}_2$ , $\text{PaCO}_2$  的差异均有统计学意义( $F = 6.038 \sim 9.152$ ,  $\chi^2 = 16.005$ ,  $P < 0.05$ ),其中,B 组患者的病程和吸烟比例均显著低于 A 组和 C 组,C 组患者的吸烟年限、平均每日吸烟量和  $\text{PaCO}_2$  均显著高于 A 组或 B 组,A 组患者的  $\text{PaO}_2$  显著高于 B 组和 C 组,以上差异均有统计学意义( $q = 4.056 \sim 7.638$ ,  $\chi^2 = 6.084, 15.221$ ,  $P < 0.05$ )。

2.2 三组患者血清 TGF- $\beta 1$ ,VEGF,IGF-I 水平的比较 见表 2。经检测,三组患者的血清 TGF- $\beta 1$ ,

VEGF 和 IGF-I 水平的差异均有统计学意义 ( $F=8.763, 6.051, 7.224, P<0.05$ ), 其中, C 组患者的血清 TGF- $\beta 1$ , VEGF 和 IGF-I 水平均显著低于 A 组和 B 组, 差异均有统计学意义 ( $q=3.548 \sim 6.392, P<0.05$ )。

表 1 三组患者病程、吸烟情况及血氧情况的比较 ( $n=40, \bar{x} \pm s$ )

指标	A 组	B 组	C 组
病程(年)	17.62 $\pm$ 7.63 <sup>b</sup>	6.48 $\pm$ 3.87 <sup>ac</sup>	18.27 $\pm$ 6.87 <sup>b</sup>
吸烟比例[n(%)]	27(67.5) <sup>b</sup>	16(40.0) <sup>ac</sup>	33(82.5) <sup>b</sup>
吸烟年限(年)	19.13 $\pm$ 7.45 <sup>c</sup>	21.12 $\pm$ 8.31 <sup>c</sup>	28.35 $\pm$ 12.56 <sup>ab</sup>
平均每日吸烟量(支)	21.05 $\pm$ 7.38 <sup>c</sup>	22.21 $\pm$ 7.51 <sup>c</sup>	31.06 $\pm$ 6.36 <sup>ab</sup>
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	58.24 $\pm$ 14.01 <sup>bc</sup>	50.33 $\pm$ 13.75 <sup>a</sup>	50.06 $\pm$ 12.77 <sup>a</sup>
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	42.38 $\pm$ 16.82 <sup>c</sup>	39.92 $\pm$ 15.58 <sup>c</sup>	57.67 $\pm$ 14.18 <sup>ab</sup>

注: <sup>a</sup> 与 A 组比较,  $P<0.05$ ; <sup>b</sup> 与 B 组比较,  $P<0.05$ ; <sup>c</sup> 与 C 组比较,  $P<0.05$ 。

表 2 三组患者血清 TGF- $\beta 1$ , VEGF 和 IGF-I 水平的比较 ( $n=40, \text{pg/ml}$ )

指标	A 组	B 组	C 组
VEGF	481.25 $\pm$ 71.24 <sup>c</sup>	493.86 $\pm$ 80.46 <sup>c</sup>	426.75 $\pm$ 66.31 <sup>ab</sup>
TGF- $\beta 1$	162.74 $\pm$ 42.73 <sup>c</sup>	165.42 $\pm$ 40.64 <sup>c</sup>	122.38 $\pm$ 31.44 <sup>ab</sup>
IGF-I	181.25 $\pm$ 59.82 <sup>c</sup>	190.48 $\pm$ 57.32 <sup>c</sup>	144.63 $\pm$ 47.51 <sup>ab</sup>

注: <sup>a</sup> 与 A 组比较,  $P<0.05$ ; <sup>b</sup> 与 B 组比较,  $P<0.05$ ; <sup>c</sup> 与 C 组比较,  $P<0.05$ 。

2.3 不同吸烟情况的肺间质纤维化并发肺气肿患者血清 TGF- $\beta 1$ , IGF-I 和 VEGF 水平的关系 见表 3。根据患者是否吸烟, 将 A 组患者分为吸烟患者(27 例)和不吸烟患者(13 例)两个类别, 经检测, 吸烟患者的血清 VEGF 水平显著低于不吸烟患者, 差异有统计学意义 ( $t=6.138, P<0.05$ )。

表 3 不同吸烟情况的肺间质纤维化并发肺气肿患者血清 TGF- $\beta 1$ , IGF-I 和 VEGF 水平的关系 ( $\bar{x} \pm s, \text{pg/ml}$ )

指标	吸烟患者( $n=27$ )	不吸烟患者( $n=13$ )
VEGF	418.06 $\pm$ 64.08	496.92 $\pm$ 75.16
TGF- $\beta 1$	164.92 $\pm$ 39.96	160.91 $\pm$ 43.69
IGF-I	183.06 $\pm$ 59.03	179.69 $\pm$ 54.01

2.4 三组患者血清 TGF- $\beta 1$ , VEGF 和 IGF-I 水平与吸烟情况的相关性分析 直线相关分析结果显示, 在 A 组中, 患者的血清 VEGF 水平与吸烟年限 ( $r=-0.615$ )、平均每日吸烟量 ( $r=-0.536$ ) 呈负相关关系 ( $P<0.05$ ); 在 B 组中, 患者的血清 TGF- $\beta 1$  水平与平均每日吸烟量 ( $r=6.375, P<0.05$ ) 呈正相关关系; 在 C 组中, 患者的血清 VEGF 水平与

吸烟年限 ( $r=-0.592$ )、平均每日吸烟量 ( $r=-0.556$ ) 呈负相关关系 ( $P<0.05$ )。

3 讨论 肺间质纤维化是较为多见的呼吸系统慢性疾病, 可由包括药物因素作用等明确的原因引发, 目前的文献已报道了烷化剂(白消安、卡莫司汀、环磷酰胺)、抗肿瘤抗菌药物(博来霉素、丝裂霉素)、抗代谢类药物(甲氨蝶呤)等细胞毒类药物和抗心律失常药物(胺碘酮)及抗菌药物(呋喃妥因)等非细胞毒类药物均可引起肺损伤, 最终引发肺间质纤维化, 而且近年来的研究显示, 吉非替尼、利妥西单抗等新型靶向抗肿瘤药物也可导致患者出现肺纤维化。另一方面, 无明确发病原因的 IPF 也是临床上的多发疾病, 而且 IPF 具有早期诊断困难、病情不可逆进展、易并发其他疾病的特点, 临床上尚无有效治疗措施, 故患者的预后情况通常极差。因此, 不同类型的肺间质纤维化患者的临床表现、病情进展和预后情况存在着较大的差异, 这也给临床诊治工作带来了较高的难度。

在相当长的一段时间中, 学术界普遍认为, 肺气肿和肺纤维化在病情进展、肺功能改变、病理表现等方面均具有各自独特的特点, 并将这两种疾病视为互相独立的疾病类型。直到 2005 年, CPFE 综合征的概念才被指出, 目前学术界将 CPFE 定义为两上肺肺气肿伴两下肺间质纤维化且伴有肺容量基本正常、一氧化碳弥散量明显降低<sup>[3]</sup>。在 CPFE 患者中, 约有三分之一并发有肺动脉高压, 男性吸烟人群是 CPFE 的高发人群, 特别是在老年患者中的发病率要高于低年龄段人群, 患者的吸烟史通常较长, 患者的临床表现也兼有肺间质纤维化和肺气肿的特征<sup>[5]</sup>, 患者的血气状况多表现为低氧血症, 其 HRCT 检查结果多为双上肺肺气肿、多发肺大泡及双下肺靠近胸膜下区肺间质纤维化性改变, 肺功能损害类型多为混合型通气功能障碍, 具有明显的弥散功能下降, 有一部分患者可并发有肺部恶性肿瘤<sup>[5]</sup>。虽然有研究显示, IPF 并发 CPFE 患者的生存时间与单纯 IPF 患者无显著的差异, 但并发 CPFE 的 IPF 患者的肺功能、血气分析、HRCT 表现却与单纯 IPF 具有不同的特点<sup>[6]</sup>, 因此, 针对 CPFE 发病机制、临床诊治、预后评价的相关研究视角也要有异于单纯的肺间质纤维化。

VEGF 家族是一类具有多种功能的细胞因子, 可对机体组织中新生血管及淋巴管的生成发挥直接和间接的调控作用, 能够促进新生血管生成和内皮细胞增殖、增加血管通透性、促进细胞迁移、抑制细胞凋亡, 因此, VEGF 在多种纤维化疾病及恶性肿瘤的发生和进展过程中均扮演着重要的角色, VEGF 及其受体也成为了目前癌症药物治疗的重

要靶点<sup>[7]</sup>。目前的研究已证实,在 CPFE 患者体内,血清 VEGF 的表达水平变化具有一定的规律性,可作为患者诊治过程中的重要血清学标志物。TGF 最早于 1978 年在小鼠肉瘤病毒转化的细胞株条件培养基中被分离出,因具有转化细胞的特性而得名,TGF 包括  $\alpha$  和  $\beta$  两类,两者在分子结构和生物学效应方面具有很大差异,也属不同的蛋白家族,其中,发挥细胞转化作用的是 TGF- $\alpha$ ,而 TGF- $\beta$  则是一个规模庞大、成员众多的蛋白家族,目前已发现了 9 个亚族。近年来的研究已证实,TGF- $\beta$  与肝、肾、肺等重要器官的纤维化病变均具有密切的关系<sup>[8]</sup>,在肺间质纤维化向终末期呼吸衰竭的进展过程中,TGF- $\beta$  发挥了促进肺间质纤维化细胞活化增殖、细胞外基质沉积的作用,而且慢性肺脏病变有许多组织结构的变化可以理解为由 TGF- $\beta$  诱导所致,TGF- $\beta$  是肺部纤维化产生和发展过程中的关键性细胞因子。胰岛素样生长因子(IGFs)家族是一类具有促进细胞增殖、分化等多种生物学功能的多肽生长因子,其中,以 IGF- I 最为重要。IGF- I 是一种糖蛋白跨膜受体,属于酪氨酸蛋白激酶家族成员,IGF- I 及其受体与多种纤维化疾病、多房棘球绦虫、线虫、血吸虫等致病因素有关,并在多种肿瘤中上调表达或增加激酶活性从而介导肿瘤发展、浸润以及抑制细胞凋亡,特别是在泌尿系肿瘤中的变化具有临床应用价值,可用于泌尿系肿瘤的早期诊断、免疫治疗或基因治疗。本研究结果显示,在三类慢性肺疾病中,CPFE 患者和单纯肺气肿患者的一般表现为病程较长、吸烟量较大、吸烟年限较长,但 CPFE 患者的血氧状况要好于 IPF 或单纯肺气肿患者,与单纯肺气肿患者比较,CPFE 或 IPF 患者均表现为血清 TGF- $\beta$ 1,VEGF 和 IGF-I 水平的显著升高,这些细胞因子的高表达可能与 CPFE 和 IPF 等肺间质纤维化病变的发生具有相关性,参与了其病理过程,随着 CPFE 及单纯肺气肿患者的吸烟量和吸烟年限的增加,其血清 VEGF 表达水平呈现下降的趋势,而在 IPF 等单纯肺间质纤维化疾病中则未观察到此种改变,这提示了血清 VEGF 水平的降低可能与肺气肿的发生具有相关性。

综上所述,CPFE 患者的肺间质纤维化病变与血清 TGF- $\beta$ 1,VEGF 和 IGF-I 水平的上升有关,而血清 VEGF 水平的降低则与患者的吸烟年限和吸烟量具有相关性,可能参与了肺气肿的发病过程。

#### 参考文献:

[1] 彭 敏,施举红,蔡柏蔷.肺纤维化合并肺气肿综合征:呼吸内科临床的“新问题”[J].中国实用内科杂

志,2014,34(8):744-747.

Peng M, Shi JH, Cai BQ. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: the clinical “new problem” in respiratory department of internal medicine [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2014, 34(8): 744-747.

[2] 张 旭,杨朝晖.细胞因子与肺间质纤维化的关系[J].临床合理用药杂志,2014,7(7B):174-176.

Zhang X, Yang ZH. Relationship between cytokines and pulmonary interstitial fibrosis [J]. China Journal of Clinical Rational Drug Use, 2014, 7(7B): 174-176.

[3] 陆 芳,葛斌俊,滑炎卿.肺纤维化合并肺气肿的临床和影像学进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(14):188-190.

Lu F, Ge XJ, Hua YQ. Progress of the clinical and imaging research on combined pulmonary fibrosis and emphysema [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2013, 7(14): 188-190.

[4] 侯玉涛,李 娟,薛小花,等.探讨肺间质纤维化合并肺气肿综合征患者的临床特点[J].中国卫生标准管理,2014,5(24):145-146.

Hou YT, Li J, Xue XH, et al. Discussion on pulmonary interstitial fibrosis with emphysema comprehensive clinical characteristics of syndrome patients [J]. China Health Standard Management, 2014, 5(24): 145-146.

[5] 郭健杏,吕晓红,丁 会,等.老年肺间质纤维化合并肺气肿 35 例临床特点[J].中国老年学杂志,2013,33(2):290-291.

Guo JX, Lü XH, Ding H, et al. Clinical features of 35 cases of elderly patients with combined pulmonary interstitial fibrosis with emphysema [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(2): 290-291.

[6] 陈恒屹,康 军,崔社怀,等.特发性肺间质纤维化合并肺气肿的临床特征分析[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2014,7(1):7-11.

Chen HY, Kang J, Cui SH, et al. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis combined with emphysema [J]. Chin J Lung Dis (Electronic Edition), 2014, 7(1): 7-11.

[7] 顾金花,陈 玲,周丽娜,等.血清 VEGF, SCC-Ag 和 CYFRA21-1 对中晚期肺鳞癌化疗疗效评估的价值[J].现代检验医学杂志,2014,29(5):123-126.

Gu JH, Chen L, Zhou LN, et al. Value of serum VEGF, SCC-Ag and CYFRA21-1 for predicting response to chemotherapy in advanced lung Squamous cell carcinoma [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 123-126.

[8] 武贵群,高 翔,梅长林. TGF- $\beta$ /Smads 通路及肾脏纤维化研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(5):459-461.

Wu GQ, Gao X, Mei CL. Progress of research on TGF- $\beta$ /Smads pathway and renal fibrosis [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2012, 13(5): 459-461.

收稿日期:2015-03-11

修回日期:2015-07-01