

黄根多糖对大鼠矽肺纤维化的作用

陆青兰¹, 黄世稳^{1*}, 韦雪平², 周海东³, 刘桂成³, 覃慧盈⁴, 姚鸿飞¹

1. 右江民族医学院基础医学院, 广西 百色 533000

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000

3. 右江民族医学院临床医学院, 广西 百色 533000

4. 右江民族医学院公共卫生与管理学院, 广西 百色 533000

摘要: **目的** 探讨黄根多糖对大鼠矽肺纤维化的作用。**方法** 采用口咽法建立大鼠矽肺模型, 将40只雄性成年Wistar大鼠随机分为对照组和造模组, 造模组大鼠滴注50.0 mg/mL SiO₂水混悬液1.00 mL制备矽肺纤维化模型。造模成功后将造模组随机分为模型组及黄根多糖低、中、高剂量(125、250、500 mg/g)组, 每组8只。黄根多糖低、中、高剂量组分别ig给予相应药物, 对照组和模型组ig给予等量生理盐水, 连续给药56 d后处死大鼠, 采集肺组织。HE、Masson染色检测大鼠肺组织病理学变化; 免疫荧光定量PCR(qRT-PCR)检测肺组织中上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin)、 α 平滑肌肌动蛋白(α -SMA) mRNA表达; Western blotting法检测肺组织中E-cadherin、 α -SMA、波形纤维蛋白(Vimentin)表达。**结果** 各组大鼠体质量差异不显著; 与对照组比较, 模型组大鼠肺泡炎症、肺纤维化程度加重, 肺脏指数增高, α -SMA mRNA和蛋白表达水平显著升高, E-cadherin mRNA和蛋白表达水平显著降低, Vimentin蛋白表达水平显著升高。与模型组比较, 黄根多糖各剂量组大鼠肺泡炎症、肺纤维化程度均下降, 肺脏指数均降低, E-cadherin mRNA和蛋白表达水平显著升高, α -SMA mRNA和蛋白表达水平显著降低, Vimentin表达水平显著降低。**结论** 黄根多糖能减轻矽肺大鼠的肺脏器损伤、减缓肺纤维化进程, 具有抗矽肺纤维化作用。

关键词: 黄根多糖; 矽肺; 纤维化; α 平滑肌肌动蛋白; 上皮性钙黏附蛋白; 波形纤维蛋白

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)04-1031-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.04.029

Anti-fibrosis effects of polysaccharide of *Prismatomeris tetrandra* on silicosis rats

LU Qing-lan¹, HUANG Shi-wen¹, WEI Xue-ping², ZHOU Hai-dong³, LIU Gui-cheng³, QIN Hui-ying⁴, YAO Hong-fei¹

1. School of Preclinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China

2. The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China

3. School of Clinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China

4. School of Public Health and Management, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, China

Abstract: Objective To investigate the anti-fibrosis effects of polysaccharide of *Prismatomeris tetrandra* on the silicosis rats and the underlying mechanism. **Methods** The experimental silicosis rat model was established by oropharyngeal aspiration method. Forty male adult Wistar rats were randomly divided into two groups: saline group and modeling group. The experimental fibrosis of silicosis was induced by dripping 1 mL of 50 mg/mL SiO₂ onto the oropharynx of rats of the modeling group. After modeling, the modeling group were randomly divided into one model group with SiO₂ and three polysaccharide groups with SiO₂ plus low, medium, and high dose of polysaccharide of *P. tetrandra*, eight rats per group. One day after modeling, rats in three polysaccharide groups were administered with the polysaccharide at a dose of 125, 250, and 500 mg/kg, respectively, daily for 56 d, meanwhile, the saline group and the model group were given the same amount of saline daily for 56 d. The rats were then sacrificed at the 56th day of the experiment and lung tissues were collected. The pathological changes and fibrosis of the lung tissues were observed by HE

收稿日期: 2019-10-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81660694); 广西自然科学基金资助项目(2015JJAA40399); 广西教育厅重点项目(ZD2014100)

作者简介: 陆青兰(1986—), 女, 主管技师, 主要从事中药防治矽肺纤维化研究。

*通信作者 黄世稳 E-mail: shi.wen.huang@163.com

staining and Masson staining. Real-time quantitative PCR method was used to detect the mRNA expression of epithelial calcium adhesion protein (E-cadherin) and alpha smooth muscle actin (α -SMA) in lung tissue; Western blotting method was used to measure the levels of E-cadherin, α -SMA, and Vimentin in lung tissue. **Results** There were no significant differences in body weight between groups. Compared with the saline group, the alveolar inflammation and the pulmonary fibrosis were aggravated, the lung/body coefficient was increased, the levels of α -SMA mRNA and α -SMA protein were significantly increased, the mRNA and protein expression level of E-cadherin was decreased markedly, and the level of Vimentin was increased significantly in the model group. Compared with the model group, the alveolar inflammation and the pulmonary fibrosis were alleviated, the lung/body coefficient was decreased, the levels of E-cadherin mRNA and protein were increased markedly, the levels of α -SMA mRNA and protein expression were decreased sharply, and the levels of Vimentin were decreased significantly in the polysaccharide groups. **Conclusion** The polysaccharide of *P. tetrandra* exhibited the anti-fibrosis effects on silicosis by reducing silicosis-induced lung injury and slowing down the process of pulmonary fibrosis.

Key words: polysaccharide of *Prismatomeris tetrandra*; silicosis; fibrosis; α -SMA; E-cadherin; Vimentin

矽肺是一种进行性、不可逆性的纤维性肺病，通常是由于矽尘（ SiO_2 ）吸入引起的，大规模的炎症和明显的肺纤维化是矽肺的典型特征^[1]。在中医领域中，矽肺被归为“肺痿”“喘证”“肺痹”等范畴。近年来，中药及天然药物在矽肺病的治疗方面有着独特的优势，疗效确切、副作用小，如黄芪、桔梗、盐藻提取物、黄根片、苦参素等^[2-3]。壮药黄根为茜草科植物三角瓣花 *Prismatomeris tetrandra* (Roxb.) K. Schum 的根，分布于广西、云南、广东、海南、湖南等地，具有祛瘀生新、强壮筋骨、利湿退黄等功效，临床用于治疗矽肺效果确切^[4]。研究发现部分中药如白芨中的多糖成分具有抗矽肺纤维化的作用^[5]。本课题组前期研究发现黄根多糖是黄根中的一种重要成分^[6]，但其是否具有抗矽肺纤维化的作用鲜有报道，本研究通过制备大鼠矽肺模型，观察黄根多糖对肺泡炎症和肺纤维化的影响，并初步探讨黄根多糖干预矽肺纤维化的作用机制。

1 材料与仪器

1.1 实验动物

雄性成年 Wistar 大鼠 40 只，体质量（ 180 ± 20 ）g，购自长沙市天勤生物技术有限公司。实验动物生产许可证号 SCXK（湘）2014-0011，饲养于右江民族医学院（SPF 级）实验动物中心。适应环境饲养 1 周，大鼠在温度 $20 \sim 24$ °C、相对湿度 50%~60%、自然光照的无病原菌动物房中饲养，大鼠自由摄食、饮水。

1.2 药物与试剂

黄根饮片购自芷江侗族自治县药材公司中药饮片厂，经广西百色市食品药品检验所黄必奎主任药师鉴定为茜草科植物三角瓣花 *Prismatomeris tetrandra* (Roxb.) K. Schum 的根，粉碎后备用； SiO_2

（质量分数 99.9%，粒径 1 μm ），购自 Alfa Aesar 公司；上皮性钙黏附蛋白（E-cadherin）、 α 平滑肌肌动蛋白（ α -SMA）、GAPDH mRNA 引物购自上海英潍捷基贸易有限公司；超纯 RNA 提取试剂盒购自天根生化科技有限公司； α -SMA、E-cadherin、波形纤维蛋白（Vimentin）、GAPDH 抗体及山羊抗兔 IgG-HRP 二抗购自美国 Proteintech Group Inc. 公司；BCA 蛋白测定试剂盒购自上海碧云天生物技术公司；乙醇、苯酚、硫酸等试剂均为分析纯试剂。

1.3 仪器

Light Cycler 96 qRT-PCR 仪，罗氏公司；TriStar LB941 酶标仪，世联博研（北京）科技有限公司；Powerpac Hc 电泳系统电源，伯乐公司；WiX-miniPRO4 迷你垂直电泳槽、WiX 迷你垂直转印槽，韦克斯科技有限公司；Tanon-5200 multi 全自动化学发光图像分析仪，上海天能科技有限公司；荧光显微镜，日本 Olympus 公司。

2 方法

2.1 黄根多糖的制备

黄根饮片 10 kg 粉碎后，经超声波加热水提取，减压浓缩，80%乙醇沉淀，得黄根粗多糖 905 g。粗多糖复溶于蒸馏水后，用 Savage 法除去蛋白质，高压通过滤膜 U，再通过超滤膜 A 浓缩并除去低相对分子质量组分，浓缩物干燥得 560 g 黄根多糖。用 HPLC-ELSD 检测（Shodex NH2p-50 4E 柱，流动相乙腈-水 3:1，体积流量 2.50 mL/min，柱温 30 °C，柱压 <18 MPa；ELSD 检测器温度 40 °C，载气体积流量 3.98 L/min，载气压力 4.68 Pa，信号强度 29.5 mV），在 25.35 min 处有一主峰，峰面积占比 64.0%（即黄根多糖质量分数为 64.0%）。置于干燥器中备

用, 使用时用蒸馏水配制成 50.0 mg/mL 溶液给药。

2.2 模型制备、分组及给药

大鼠适应性饲养 1 周后开始实验。将大鼠按随机数字表法分为对照组 (8 只) 和造模组 (32 只), 按文献报道采用口咽法造模^[7], 对照组大鼠每只口咽滴注生理盐水 1.00 mL, 造模组大鼠滴注 50.0 mg/mL SiO₂ 水混悬液 1.00 mL, 滴注过程可听到大鼠粗大湿啰音, 提示滴注液体进入气管。造模成功后, 将造模组大鼠随机分为模型组和黄根多糖低、中、高剂量组, 每组 8 只。造模成功后第 2 天, 参照《保健食品检验与评价技术规范 (2003)》抗氧化功能检验方法, 根据人体推荐用量 25 mg/kg 设立相当于人体推荐用量的 5、10、20 倍 3 个剂量, 黄根多糖低、中、高剂量组大鼠分别按 125、250、500 mg/kg (即 2.5、5.0、10.0 mL/kg) ig 给予黄根多糖, 每日给药 1 次。对照组和模型组大鼠分别按体质量 ig 给予相应体积的生理盐水。给药第 56 天时, 大鼠 ip 戊巴比妥钠 2 mL/kg 麻醉, 腹主动脉取血, 开胸取肺组织待检, 将右肺组织分成 6 份后贮存于 -80 °C 备用, 左上肺组织中性甲醛固定后制成蜡块备用。

2.3 大鼠行为学观察及体质量测量

观察大鼠呼吸、活动及饮食情况, 毛发颜色变化。在给药第 1 天及第 56 天称量体质量, 记录数据。

2.4 肺脏指数测定

大鼠腹主动脉取血后处死, 分离肺组织, 称量肺脏质量。根据大鼠体质量和肺脏质量计算各组大鼠肺脏指数。

肺脏指数 = 肺脏质量 / 体质量

2.5 肺组织病理学检查

大鼠左上肺常规石蜡切片, 65 °C 烤片 2 h, 二甲苯脱蜡, 酒精梯度脱水, 进行 HE、Masson 染色, 并于倒置显微镜下观察各组大鼠肺组织的病理学及胶原沉积变化。

2.6 E-cadherin、 α -SMA mRNA 表达检测

取大鼠右上肺组织 30 mg, 剪碎匀浆, 严格按照超纯 RNA 提取试剂盒提取总 RNA, 测定总 RNA 量, 逆转录成 cDNA, 配制 qRT-PCR 反应体系, 引物序列见表 1。以逆转录的 cDNA 为模板, 置于 Light Cycler 96 RT-PCR 仪上进行 qRT-PCR 反应, 反应程序为预变性 95 °C、5 min; 变性 95 °C、10 s, 退火/延伸 60 °C、30 s, 循环数为 40; 熔解曲线阶段 95 °C、10 s, 65 °C、60 s, 97 °C、1 s; 冷却 37 °C、30 s; 采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 mRNA 表达量。

表 1 qRT-PCR 引物序列

Table 1 Primers of qRT-PCR

引物名称	序列 (5'→3')
GAPDH	正向: TCCTGCACCACCAACTGCTT 反向: GTCTTCTGGGTGGCAGTGAT
E-cadherin	正向: AACAACTGCATGAAGGCGATCTCC 反向: TTGACCACCGTTCTCTCCGTAG
α -SMA	正向: GCGTGGCTATTCTTCGTGACTAC 反向: CCATCAGGCAGTTCGTAGCTCTTC

2.7 E-cadherin、 α -SMA、Vimentin 蛋白表达检测

取大鼠肺组织 100 mg, 剪碎匀浆, 加入蛋白裂解液裂解, 收集上清液, 采用 BCA 定量蛋白试剂盒进行蛋白定量检测。取 50 μ g 蛋白经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离蛋白组分后, 转印蛋白于醋酸纤维素膜上。E-cadherin (1:2 000)、 α -SMA (1:800)、Vimentin (1:2 000) 和 GAPDH (1:20 000) 一抗摇床孵育过夜, TBST 漂洗。加入山羊抗兔 IgG-HRP 二抗 (1:5 000) 室温下孵育 30 min, TBST 漂洗。ECL 液显影, X 光胶片曝光后进行显影、定影。以 GAPDH 为内参蛋白, 以目的蛋白与内参蛋白的灰度值之比定量分析蛋白相对表达水平。

2.8 统计学处理

实验数据均采用 SPSS 23.0 统计分析软件进行统计学处理, 所得结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。各组间比较采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 大鼠行为学观察

对照组大鼠饮食状况良好、毛发光泽发亮、活动正常、呼吸平稳。模型组大鼠饮水量少并厌食、安静少动、精神萎靡、毛发粗糙无光泽, 部分大鼠出现口唇紫绀和弓背等症状, 并伴有呼吸湿啰音。黄根多糖各剂量组大鼠饮食、饮水正常, 无口唇紫绀和弓背等症状, 未出现呼吸湿啰音, 精神状态良好。

3.2 黄根多糖对矽肺大鼠肺组织形态的影响

对照组大鼠肺组织表面光滑, 未见瘀点瘀斑。模型组大鼠肺组织表面凹凸不平, 可见灰白色结节, 并分布点状出血。黄根多糖各剂量组大鼠肺组织表面结节及点状出血不明显。

3.3 黄根多糖对矽肺大鼠体质量及肺脏指数的影响

结果如表 2 所示, 各组大鼠第 56 天体质量及体质量差之间无显著差异。与对照组比较, 模型组大

鼠肺脏指数显著升高 ($P < 0.001$), 与模型组比较, 黄根多糖各剂量组大鼠的肺脏指数均降低 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

3.4 黄根多糖对矽肺大鼠肺组织病理学的影响

肺组织 HE 染色结果如图 1 所示, 对照组大鼠肺泡由单层细胞构成, 整体肺组织结构清晰, 无炎性细胞浸润, 无纤维化结节形成。模型组大鼠肺泡间隔增厚, 炎性细胞浸润及肺纤维化严重, 肺组织

结构几乎完全消失, 病变已达 VI 级。黄根多糖各剂量均可降低大鼠肺纤维化程度, 仍可见正常肺泡结构, 但相比对照组大鼠肺泡间隔稍有增厚, 炎性细胞浸润明显, 病变程度为 II 级。肺组织 Masson 染色结果如图 1 所示, 对照组大鼠肺间质内未见明显的蓝色胶原分布, 而模型组大鼠肺间质内出现大量蓝色胶原沉积, 黄根多糖各剂量组大鼠肺组织肺泡结构尚存, 间质内可见少量蓝色胶原纤维。

表 2 黄根多糖对矽肺大鼠体重及肺脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of polysaccharide of *P. tetrandra* on body weight and lung coefficient of silicosis rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	第 56 天体重/g	体重差/g	肺脏指数/(mg·g ⁻¹)
对照	—	419.75 ± 44.95	181.62 ± 39.40	3.36 ± 0.55
模型	—	403.00 ± 39.56	141.14 ± 48.11	5.09 ± 0.71 ^{***}
黄根多糖	125	431.75 ± 44.14	185.37 ± 30.82	4.22 ± 0.75 [#]
	250	411.85 ± 51.36	164.71 ± 38.32	4.29 ± 0.67 ^{##}
	500	411.85 ± 50.09	160.28 ± 36.02	4.10 ± 0.32 [#]

与对照组比较: ^{***} $P < 0.001$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$

^{***} $P < 0.001$ vs control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs model group

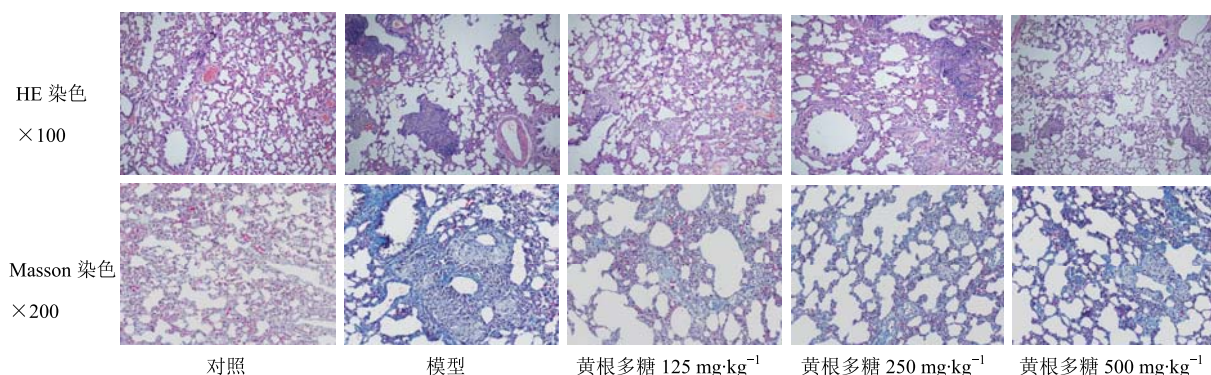


图 1 黄根多糖对矽肺大鼠肺组织病理学的影响

Fig. 1 Effect of polysaccharide of *P. tetrandra* on pulmonary histopathology of silicosis rats

3.5 黄根多糖对矽肺大鼠肺组织 E-cadherin、 α -SMA mRNA 表达的影响

结果见图 2, 与对照组比较, 模型组大鼠肺组织 E-cadherin mRNA 表达水平显著降低, α -SMA mRNA 表达水平显著升高 ($P < 0.001$); 与模型组比较, 黄根多糖各剂量组大鼠肺组织 E-cadherin mRNA 表达水平均显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), α -SMA mRNA 表达水平均显著降低 ($P < 0.001$)。

3.6 黄根多糖对矽肺大鼠肺组织 E-cadherin、 α -SMA、Vimentin 蛋白表达的影响

结果见图 3, 与对照组比较, 模型组大鼠肺组织 E-cadherin 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$), α -SMA、Vimentin 蛋白表达水平升高。与模型组比

较, 黄根粗多糖各剂量组大鼠肺组织 E-cadherin 蛋白水平均升高 ($P < 0.001$), 低剂量组大鼠肺组织 α -SMA 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.01$), 高剂量组大鼠肺组织 Vimentin 蛋白表达水平显著降低 ($P < 0.001$)。

4 讨论

肺纤维化主要由职业暴露、环境和自身免疫性疾病等因素引起^[8]。吸入的二氧化硅颗粒会使肺组织重塑和肺功能受损, 从而导致矽肺病^[9]。矽肺是呼吸道职业病最主要的病种之一, 截至 2017 年底, 我国累计报告职业病 95 万余例, 其中累计报告尘肺病 85 万余例, 占职业病总人数的 89.8%^[10], 矽肺的防治仍然任重道远^[11]。传统治疗矽肺主要以糖皮质

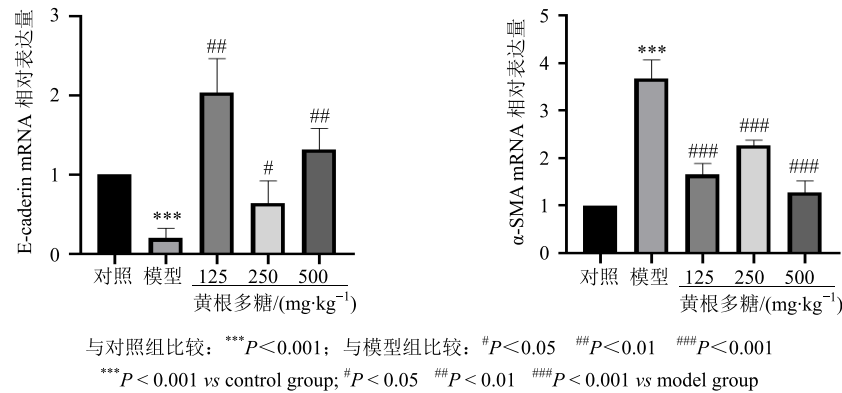


图 2 黄根多糖对矽肺大鼠肺组织 E-cadherin、 α -SMA mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 2 Effect of polysaccharide of *P. tetrandra* on mRNA expression of E-cadherin and α -SMA in pulmonary tissue of silicosis rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

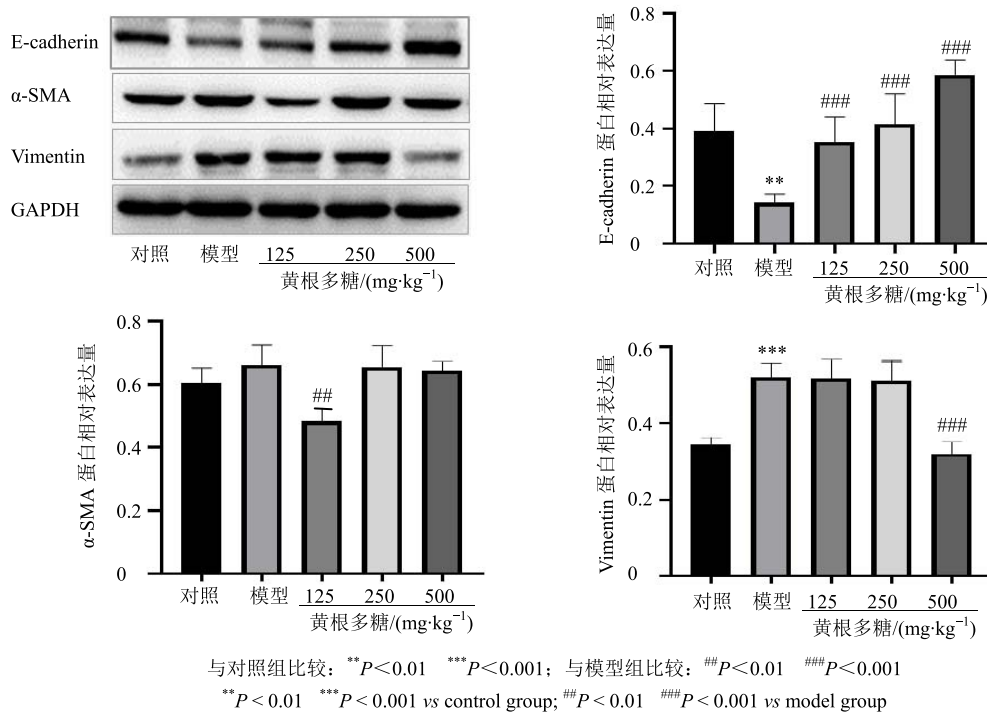


图 3 黄根多糖对矽肺大鼠肺组织 E-cadherin、 α -SMA、Vimentin 蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Fig. 3 Effect of polysaccharide of *P. tetrandra* on protein expression of E-cadherin, α -SMA, and Vimentin in pulmonary tissue of silicosis rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

激素和免疫抑制剂为主,但这些药物的抗纤维化效果不明显,并引起较多的不良反应^[12],为此,寻找高效、低毒的抗矽肺药物仍是当前矽肺防治的迫切任务。近年来在实验研究和临床中发现多种中药对预防和治疗肺纤维化有较好的效果。壮药黄根常用于肝、肺疾病及白血病等的治疗,其祛瘀生新、强壮筋骨、利湿退黄等药效已有较多研究^[13-14]。黄根多糖用于抗肺纤维化的研究鲜有报道。

本研究结果表明,黄根多糖具有抗肺纤维化的

作用。矽肺纤维化的发展进程包括 2 个阶段:肺泡炎症反应和纤维化^[15]。矽肺的早期病变是以肺泡炎症为主,肺泡炎症的评分程度反映了肺组织肺泡炎症的严重程度。肺纤维化的评分反映了肺组织间质纤维化的水平。模型组大鼠肺泡炎症评分、肺纤维化评分高达 VI 级,而黄根多糖各剂量组大鼠肺泡炎症评分、肺纤维化评分均下降至 II 级。但黄根多糖低、中、高各剂量组之间无显著差异,说明设计的各组剂量级差太小,在进一步研究中应加以改进。

有研究表明粉尘能与肺泡上皮细胞发生作用,引起上皮间质转化(EMT),使大量的成纤维细胞和肌层纤维细胞等间质细胞累积,从而导致细胞外基质增多,加重肺组织的纤维化^[16]。Wang 等^[17]研究表明,在矽肺早期阶段即有 EMT 发生。本研究结果表明,与模型组比较,黄根多糖各剂量组大鼠肺组织 E-cadherin 蛋白和 mRNA 表达水平均升高, α -SMA、Vimentin 蛋白和 mRNA 表达水平均降低,以上结论提示,黄根多糖对肺 EMT 有很好的调节作用,从而改善矽肺纤维化的进程。

综上所述,黄根多糖可以通过抑制炎症细胞浸润降低炎症水平,下调肺组织中的 α -SMA、Vimentin 表达水平,上调 E-cadherin 表达水平,提示黄根多糖能够有效的改善免疫平衡,抑制炎症反应和 EMT 的发展,从而改善矽肺组织纤维化程度,对矽肺纤维化有较好的治疗作用。

参考文献

- [1] Jr R F H, Thakur S A, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages [J]. *Free Rad Biol Med*, 2008, 44(7): 1246-1258.
- [2] Yang T, Wang J, Pang Y, *et al.* Emodin suppresses silica-induced lung fibrosis by promoting Sirt1 signaling via direct contact [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(5): 4643-4649.
- [3] 王慧娟, 陈 新, 王永杰, 等. 尘肺中医药治疗的研究进展及困惑 [J]. *职业与健康*, 2013, 28(4): 501-502.
- [4] 黄平权. 黄根的化学成分、药理和临床研究进展 [J]. *中国民族民间医药*, 2012, 21(7): 32-33.
- [5] 李浩宇, 史珍珍, 舒立峰, 等. 白及多糖抗矽肺大鼠肺纤维化活性研究 [J]. *中药材*, 2016, 39(7): 1638-1642.
- [6] 陆青兰, 陆海峰, 黄世稳, 等. 壮药黄根中多糖含量的测定 [J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(5): 405-408.
- [7] Hf L, Ha B, Th T, *et al.* Oropharyngeal aspiration of a silica suspension produces a superior model of silicosis in the mouse when compared to intratracheal instillation [J]. *Exper Lung Res*, 2006, 32(5): 181-199.
- [8] Travis W D, Costabel U, Hansell D M, *et al.* An official American thoracic society/European respiratory society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 188(6): 733-748.
- [9] Liu Y, Li Y, Xu Q, *et al.* Long non-coding RNA-ATB promotes EMT during silica-induced pulmonary fibrosis by competitively binding miR-200c [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2): 420-431.
- [10] 毛 翎, 彭莉君, 王焕强. 尘肺病治疗中国专家共识 (2018 年版) [J]. *环境与职业医学*, 2018, 35(8): 677-689.
- [11] Moitra S, Puri R, Paul D, *et al.* Global perspectives of emerging occupational and environmental lung diseases [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2015, 21(2): 114-120.
- [12] Perri D, Cole D E, Friedman O, *et al.* Azathioprine and diffuse alveolar haemorrhage: The pharmacogenetics of thiopurine methyltransferase [J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(5): 1014-1017.
- [13] 曾 婷. 中药黄根联合 N-乙酰半胱氨酸治疗尘肺的疗效及临床分析 [J]. *工业卫生与职业病*, 2016, 42(5): 374-375.
- [14] 周程艳, 邓家刚. 黄根化学成分与药理作用的研究进展 [J]. *广西中医学院学报*, 2006, 9(4): 90-93.
- [15] Guo J, Gu N, Chen J, *et al.* Neutralization of interleukin-1 beta attenuates silica-induced lung inflammation and fibrosis in C57BL/6 mice [J]. *Arch Toxicol*, 2013, 87(11): 1963-1973.
- [16] 杨 萌. EMT 在 MARCO 介导大鼠矽肺纤维化中的作用及机制研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2017.
- [17] Wang Y, Yang G, Zhu Z, *et al.* Effect of bone morphogenic protein-7 on the expression of epithelial-mesenchymal transition markers in silicosis model [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 98(3): 393-402.