

· 综 述 ·

矽肺肺纤维化治疗药物的研究进展

郭敬文^{1,2}, 张振玲², 邵华²

(1. 济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; 2. 山东省医学科学院 山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

摘要: 矽肺是一种长期暴露于二氧化硅粉尘导致的慢性间质性肺疾病, 其主要特征为肺部炎症和进行性肺纤维化。随着肺纤维化的发展, 矽肺病情进一步加重, 严重影响着人们的身体健康与生活质量。目前虽无有效的治疗药物, 但随着国内外科研人员对矽肺肺纤维化发病机制和病理生理变化的深入研究, 针对矽肺肺纤维化治疗药物的研究也取得了一定进展。本文主要从天然药物、合成药物和生物药物三个方面对近几年研究的抗矽肺肺纤维化的药物进行简要概述。

关键词: 矽肺; 肺纤维化; 治疗药物

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2018)02-0120-04 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2018.02.017

Research progress on therapeutic drugs for silicotic pulmonary fibrosis

GUO Jing-wen^{*}, ZHANG Zhen-ling, SHAO Hua

(*. School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan, Jinan 250062, China)

Abstract: Silicosis is a chronic interstitial lung disease caused by long-term exposure to silica dusts in occupational environment. Its main features are lung inflammation and progressive pulmonary fibrosis, and with the development of the fibrosis, the disease was further aggravated as well, which will seriously affect the health and life quality of the patient. There is still no efficient therapeutic drug yet, but with domestic and abroad research progress on pathogenesis and pathophysiology of pulmonary fibrosis in silicosis, the study on the drug for silicotic pulmonary fibrosis has also made some progress. This article will briefly summarize recent progress of the studies on three main kinds of anti-silicotic pulmonary fibrosis drugs, namely natural medicine, synthetic drugs and biological drugs.

Key words: silicosis; pulmonary fibrosis; therapeutic drugs

矽肺病的主要特征为肺部炎症和进行性肺纤维化。随着肺纤维化的进一步发展, 肺功能受损、气体交换区域减少而直接引起呼吸系统衰竭, 严重时甚至会引发肺癌。目前, 预防矽肺的主要方法是在生产源、输送过程和工人的防护措施上进行有效的控制, 避免二氧化硅的暴露。但在很多发展中国家以及工人缺乏专业保护的地区, 二氧化硅的职业暴露问题仍普遍存在^[1]。矽肺病不同于其他吸入性肺疾病, 即使在消除接触源后, 肺损伤也可能发展为肺纤维化, 不仅严重影响个人的身体健康、降低其生活质量, 也给社会造成沉重的负担。目前针对矽肺的主要治疗措施为肺灌洗、抗肺纤维化、提高机体的抵抗力等, 虽已采用各种药物和非药物干预, 但现有的治疗方法仍然不能有效地缓解病情的发展和使肺纤维化逆转, 迫切需要新的治疗药物减缓矽肺纤维化进展。本文主要结合天然药物、合成药物和生物药物三个方面对近几年

研究的矽肺肺纤维化治疗药物做一简要的概述。

1 天然药物的研究

1.1 大黄素

大黄素又称为 1,3,8-三羟基-6-甲基蒽醌, 是从虎杖或大黄等草本植物中提取的一种天然药物, 早有研究表明大黄素具有抗炎、抗癌和抗纤维化作用^[2,3], 对哮喘动物模型的气道炎症和纤维化也具有一定治疗作用^[4]。研究发现^[5], 采用大黄素治疗二氧化硅诱导的肺纤维化小鼠, 可缓解二氧化硅引起的肺组织中胶原 I、 α -平滑肌肌动蛋白的沉积及小鼠肺功能的损害; 上调肺组织中去乙酰化酶 1 (Sirt1) 和 Smads 蛋白受体 (receptor-activated small mothers against decapentaplegic, R-Smads) 脱乙酰化的表达, 但不影响肺组织和支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中转化生长因子- β (TGF- β) 的表达。该研究还发现^[5], 用 Sirt1 抑制剂烟酰胺处理矽肺纤维化小鼠可明显抑制大黄素引起的 R-Smads 脱乙酰化。该研究显示大黄素具有显著的抗纤维化活性, 可直接通过激活 Sirt 1 信号传导抑制细胞外基质的合成、沉积, 从而减轻肺纤维化, 改善肺功能。

1.2 人参皂苷 Rg 1

人参皂苷 Rg 1 是 30 多种人参皂苷中最活跃的成分之一, 可促进新生血管的形成, 改善微循环^[6]。Yu 等^[7]使用人参皂苷 Rg 1 干预大鼠矽肺模型, 研究显示人参皂苷 Rg 1 可显著提

收稿日期: 2017-09-04; 修回日期: 2017-11-09

基金项目: 山东省医学科学院医药卫生科技创新工程; 山东省自然科学基金 (ZR2015YL030)

作者简介: 郭敬文 (1994—), 女, 硕士研究生, 主要从事卫生毒理学研究。

通信作者: 张振玲, 研究员, 硕士研究生导师, E-mail: zhenling788@163.com; 邵华, 研究员, 博士研究生导师, E-mail: chinashaohua5888@163.com。

高气管支气管、淋巴结和血清中硅含量,降低肺间质硅含量;增加肺淋巴管密度,并上调血清、BALF 和肺组织中血管内皮生长因子 C (VEGF-C)、血管内皮生长因子受体 3 (VEGFR-3) 蛋白和 mRNA 的表达。同时,还发现使用 VEGFR-3 抑制剂 SAR131675 可阻断人参皂甙 Rg 1 对矽肺大鼠的上述作用。表明人参皂甙 Rg 1 对矽肺肺纤维化具有积极的调节作用,可通过促进肺淋巴管生成和改善肺内二氧化硅的淋巴转运,减轻矽肺模型中二氧化硅的肺负荷,该作用可能与 VEGF-C / VEGFR-3 信号通路的激活有关。

1.3 黄芩苷

黄芩苷属于黄酮类化合物,主要是从黄芩的干燥根中分离出来。研究表明,黄芩苷具有抗氧化、抗炎和抗过敏等多种药理活性^[8]。Liu 等^[9]采用黄芩苷治疗实验性矽肺小鼠,研究发现黄芩苷具有以下作用:(1)显著降低肺组织中维甲酸孤儿核受体 γ t 和 TGF- β 的 mRNA 水平;(2)早期炎症阶段,可减少辅助性 T 细胞 1 (Th1) 的含量,下调肺组织、脾脏中 γ -干扰素 (IFN- γ) mRNA 的表达,降低 BALF 中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的浓度;(3)肺纤维化阶段,黄芩苷通过降低肺中转录因子 GATA-3 mRNA 水平及 BALF 中白细胞介素 4 (IL-4) 的浓度减轻 Th2 反应。黄芩苷可减轻二氧化硅诱导小鼠的肺部炎症和纤维化。

1.4 槲皮素

槲皮素广泛存在于植物的花、叶和果实中,是一种天然黄酮类化合物,也是人类饮食中最主要的生物类黄酮,早有研究表明槲皮素具有抗氧化的生物活性^[10]。刘楠等^[11]研究发现槲皮素可显著降低实验性矽肺大鼠肺组织中羟脯氨酸的含量,增强肺组织过氧化氢酶及谷胱甘肽过氧化物酶的活性,通过调节氧化/抗氧化平衡发挥对矽肺大鼠肺损伤的保护作用。Peng 等^[12]发现槲皮素可在体外以剂量依赖性的方式抑制人胚肺成纤维细胞的增殖,并下调人胚肺成纤维细胞中 TGF- β 1 的表达,提示槲皮素可预防和治疗二氧化硅诱导的矽肺纤维化。

1.5 新藤黄酸

新藤黄酸是一种衍生自藤黄树的传统药物。Zhang 等^[13]使用新藤黄酸处理二氧化硅染毒的小鼠巨噬细胞,结果显示新藤黄酸可通过抑制高迁移率族蛋白 1 的表达减少二氧化硅诱导的巨噬细胞凋亡和成纤维细胞的活化,通过下调单核细胞趋化诱导蛋白 1 的表达发挥抗矽肺肺纤维化作用。

1.6 其他

参紫灵胶囊和复方霜桑叶均可以使矽肺患者的病情好转,显著改善患者的临床症状及肺功能,且与以往抗矽治疗药物相比,具有毒副作用小的特点^[14,15]。黄芪及其提取物可下调矽肺大鼠 BALF 中基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、MMP-9 的表达,以减轻肺泡炎症和肺纤维化程度^[16]。高剂量的黄芩黄酮可通过降低矽肺小鼠血清中乳酸脱氢酶的活性阻碍矽肺纤维化进程,减轻肺损伤^[17]。

2 合成药物的研究

2.1 他达拉非

他达拉非是磷酸二酯酶-5 的抑制剂。早有研究表明,他

达拉非可促进组织缺血后血管的生成,并具有抗纤维化的肝保护作用^[18]。此外,他达拉非还具有舒张血管、抗炎和抗氧化作用^[19]。Abdelaziz 等^[20]采用他达拉非干预大鼠矽肺纤维化模型,发现其可显著改善二氧化硅诱导的肺损伤:一方面,他达拉非可显著降低 BALF 中炎症细胞、TNF- α 、TGF- β 1 和胶原蛋白的含量,减轻二氧化硅诱导的炎症反应和矽肺肺纤维化程度;另一方面,他达拉非可降低 BALF 中丙二醛、亚硝酸盐/硝酸盐的含量,增强肺组织超氧化物歧化酶活性,增加肺谷胱甘肽的含量,进而发挥抗氧化作用。该研究表明,他达拉非通过下调促炎和促纤维化因子的表达,减少细胞外基质的沉积,最终改善肺部和呼吸道功能障碍,发挥对矽肺患者的保护作用。

2.2 达沙替尼

达沙替尼是第二代多种酪氨酸激酶的口服多靶抑制剂,具有降低嗜中性粒细胞活化、趋化性及抑制人成熟嗜中性粒细胞的促炎功能^[21]。Cruz 等^[22]发现达沙替尼作用于实验性矽肺小鼠,可明显地减少肺组织中嗜中性粒细胞、M1 巨噬细胞和胶原纤维含量;下调肺组织 IL-1 β 、TNF- α 和 TGF- β 蛋白的表达;增加肺实质和肉芽肿中 M2 巨噬细胞含量。此外,达沙替尼可下调矽肺巨噬细胞中诱导型一氧化氮合酶的表达,上调精氨酸酶和 MMP-9 的表达,有效诱导巨噬细胞偏向 M2 表型。该研究表明,达沙替尼可有效减轻肺部炎症及矽肺肺纤维化,为矽肺治疗提供一种可能的手段。

2.3 他莫昔芬

已有体外实验研究表明^[23],他莫昔芬可抑制肝纤维化大鼠瘢痕组织成纤维细胞的增殖,降低胶原蛋白合成速率及血浆中 TGF- β 的产生。Karaca 等^[24]使用他莫昔芬处理实验性矽肺大鼠,结果发现高剂量他莫昔芬以剂量依赖性的方式降低模型组大鼠血清 TGF- β 1 的含量,有效抑制矽肺纤维化进程。此外,他莫昔芬可增加大鼠血清中丙氨酸转氨酶水平,显示出一定的肝毒性作用,需进一步研究探讨他莫昔芬对矽肺的疗效。Yoldas 等^[25]研究发现他莫昔芬能明显降低矽肺大鼠肺纤维化评分及血浆中 TGF- β 的含量,具有预防或治疗矽肺纤维化的作用。

2.4 博舒替尼

博舒替尼是酪氨酸激酶的第三代口服多靶标抑制剂,与第一代和第二代抑制剂相比具有较少的副作用。Carneiro 等^[26]使用该抑制剂干预实验性矽肺小鼠,结果发现,博舒替尼可降低:(1)肉芽肿的大小和数量及单核细胞肉芽肿浸润,(2)肺匀浆中 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 和 TGF- β 的含量,(3)肺实质中胶原纤维含量,(4)肺组织 M1 巨噬细胞计数;同时增加肺实质和肉芽肿中 M2 巨噬细胞群体。此外,博舒替尼处理二氧化硅染毒的 RAW264.7 巨噬细胞,可下调 IL-12 和一氧化氮的表达,上调 IL-10、精氨酸酶-1、MMP-9 和基质金属蛋白酶抑制因子-1 的表达。表明博舒替尼可减轻矽肺模型中肺部炎症和纤维化程度,但其确切机制仍然未知,需要进一步探索。

2.5 松弛素

松弛素早先被认为是一种可以在雌性生殖道中重建细胞

外基质的激素,以促进分娩。外源性松弛素在非生殖组织包括心脏、肾脏和肺中都表现出抗纤维化作用。Li等^[27]用松弛素处理DQ12石英染毒THP-1细胞培养的MRC-5细胞,结果显示松弛素可抑制MRC-5细胞的增殖,降低I型胶原蛋白的分泌及其mRNA的表达水平,增强MRC-5细胞中MMP-2的mRNA表达及蛋白活性。松弛素可能在矽肺过程中抑制TGF- β 1介导的肺纤维化。在体内外实验中通过抑制石英尘诱导的肺成纤维细胞胶原合成,阻止矽肺纤维化的形成^[28]。

3 生物药物的研究

3.1 细胞治疗

鉴于目前缺乏对矽肺的有效治疗措施,细胞治疗成为了潜在的治疗方法。这种治疗的关键在于促炎和促纤维化过程的减少、细胞凋亡的减轻及肺损伤后修复的增强^[29]。基于细胞治疗选择的广泛性和治疗方案的优化,细胞治疗或许可以成为治疗矽肺的显著突破。

间充质干细胞是以其分化能力强和免疫调节功能为特征的成体干细胞。越来越多的报告表明^[30,31],输入间充质干细胞对治疗肺纤维化具有显著的作用,其可分泌各种生物反应物质以抑制TGF- β 的产生、减轻炎症反应和胶原沉积,也可采用上皮样表型直接参与受损肺组织的修复。Liu等^[32]采用肝细胞生长因子修饰的自体骨髓间充质干细胞治疗矽肺纤维化,可明显增加患者外周血中CD4⁺和CD8⁺细胞的比例,改善患者咳嗽、胸闷等临床症状及肺功能,但是不能修复永久残留的二氧化硅粉尘引起的肺部结构损伤,纤维化引起的限制性通气功能障碍也未见改善。

3.2 蛋白治疗

近年来国内外学者注重研究骨形态发生蛋白7(BMP-7)对矽肺的治疗效果。BMP-7属于TGF- β 超家族,是EMT的负调节因子,可抑制实验性肾、肝和腹膜纤维化。Yang等^[33]研究发现BMP-7可以在体外和体内抑制二氧化硅诱导的上皮-间充质转变,具有潜在的抗纤维化作用。这种抑制作用可能与p38 MAPK/Snail信号通路有关^[34]。Liang等^[35]体外实验发现BMP-7可通过Smad信号通路上调P-Smad1/5的表达,下调P-Smad2/3、胶原I、胶原III和纤连蛋白的表达;抑制RLE-6TN细胞中纤维化标志物的表达和羟脯氨酸的分泌。该研究表明,BMP-7可通过调节TGF- β /Smad和BMP-7/Smad信号通路之间的平衡减弱二氧化硅诱导的矽肺纤维化,而且使用BMP-7预防肺纤维化的效果可能比治疗肺纤维化更好。

3.3 N-乙酰基-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸

N-乙酰基-丝氨酸-天冬氨酸-赖氨酸-脯氨酸(N-acetylseryl-aspartyl-lysyl-proline, Ac-SDKP)是一种可被血管紧张素转换酶特异性水解的短肽,使用血管紧张素转换酶抑制剂能上调血浆中Ac-SDKP的表达。实验证实Ac-SDKP可通过抑制慢性炎症、TGF- β 1诱导的肺成纤维细胞增殖、胶原合成和肌成纤维细胞的活化发挥抗矽肺大鼠肺纤维化的作用^[36,37]。Deng等^[38]发现Ac-SDKP作用于大鼠矽肺模型可明显下调肺组织中波形蛋白、TGF- β 1、ROCK1、胶原I和III的表达,上调肺表面活性蛋白A的表达。Ac-SDKP可通过激活TGF- β 1/

ROCK1信号通路抑制矽肺中上皮细胞到间充质细胞的转换,进而减缓矽肺纤维化进程。

3.4 二丁酰环磷腺苷

已有研究报道,环磷酸腺苷(cAMP)在心、肺、肝纤维化模型中显示出抗纤维化作用,细胞内cAMP表达水平的提高能明显减轻炎症反应,抑制促纤维细胞因子的生成,从而减轻肺纤维化。二丁酰环磷腺苷(Db-cAMP)是细胞通透性cAMP类似物,可直接增加细胞内cAMP的含量^[39],减少大鼠矽肺模型中矽肺结节的数量,抑制肌成纤维细胞的分化,并在体内外实验中抑制细胞外基质的沉积。此外,Db-cAMP可下调大鼠肺组织或成纤维细胞中G蛋白抑制性 α 亚基的表达,增加内源性cAMP的含量,还可通过蛋白激酶A(PKA)信号传导增加磷酸化的cAMP反应元件结合蛋白(p-CREB),减少核p-Smad2/3与CREB结合蛋白(CBP)的结合,从而降低了血管紧张素II诱导的成纤维细胞中p-Smads的活化。该研究表明,Db-cAMP可通过PKA/p-CREB/CBP信号传导发挥抗矽肺纤维化作用^[40]。

4 小结

矽肺纤维化的治疗一直以来都是一项较难攻克的课题,目前尚无有效的治疗方法。近年来,国内外学者在天然、合成及生物药物对矽肺纤维化的治疗研究均取得了一定进展,这为进一步探讨药物的治疗作用及矽肺的临床治疗带来了希望,但对于某些药物治疗矽肺纤维化的作用机制以及产生的副作用没有得到确切的认识,仍需进一步探索。今后的研究可以从联合给药或多靶点治疗结合先进的生物科学技术方向探索治疗矽肺的新途径,不断进行新的尝试,以获得有效治疗矽肺纤维化的方法。

参考文献:

- [1] Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis [J]. Lancet, 2012, 379 (9830): 2008-2018.
- [2] Liu C. Inhibition of mechanical stress-induced hypertrophic scar inflammation by emodin [J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 11 (6): 4087-4092.
- [3] Pooja T, Karunakaran D. Emodin suppresses Wnt signaling in human colorectal cancer cells SW480 and SW620 [J]. European Journal of Pharmacology, 2014, 742: 55-64.
- [4] Wang T, Zhong XG, Li YH, et al. Protective effect of emodin against airway inflammation in the ovalbumin-induced mouse model [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2015, 21 (6): 431-437.
- [5] Yang T, Wang J, Pang Y, et al. Emodin suppresses silica-induced lung fibrosis by promoting Sirt1 signaling via direct contact [J]. Molecular Medicine Reports, 2016, 14 (5): 4643-4649.
- [6] Zhang YJ, Zhang XL, Li MH, et al. The ginsenoside Rg1 prevents transverse aortic constriction-induced left ventricular hypertrophy and cardiac dysfunction by inhibiting fibrosis and enhancing angiogenesis [J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2013, 62 (1): 50-57.
- [7] Yu J, Mao L, Guan L, et al. Ginsenoside Rg1 enhances lymphatic transport of intrapulmonary silica via VEGF-C/VEGFR-3 signaling in silicotic rats [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2016, 472 (1): 182.

- [8] Yang G, Li JQ, Bo JP, *et al.* Baicalin inhibits PDGF-induced proliferation and migration of airway smooth muscle cells [J]. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 2015, 8 (11): 20532-20539.
- [9] Liu T, Dai W, Li C, *et al.* Baicalin alleviates silica-induced lung inflammation and fibrosis by inhibiting the Th17 response in C57BL/6 Mice [J]. *Journal of Natural Products*, 2015, 78 (12): 3049.
- [10] Li G, Ma A, Shi W, *et al.* Quercetin protects hamster spermatogenic cells from oxidative damage induced by diethylstilboestrol [J]. *Andrologia*, 2010, 42 (5): 285-290.
- [11] 刘楠, 曹福源, 李清钊, 等. 槲皮素干预二氧化硅粉尘致肺纤维化大鼠的实验研究 [J]. *卫生研究*, 2014, 43 (5): 814-818.
- [12] Peng H, Liu Y, Wang J, *et al.* Effect of quercetin on the expression of TGF-beta1 in human embryonic lung fibroblasts activated by the silicotic alveolar macrophages [J]. *Journal of Hygiene Research*, 2013, 42 (1): 99-102.
- [13] Zhang W, Zhang M, Wang Z, *et al.* Neogambogic acid prevents silica-induced fibrosis via inhibition of high-mobility group box 1 and MCP-1-induced protein 1 [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2016, 309 (4): 129.
- [14] 肖雄斌, 邓晓彬, 戴伟荣, 等. 参灵胶囊治疗尘肺 80 例临床观察 [J]. *中医药导报*, 2010, 16 (3): 21-22.
- [15] 崔萍, 侯强, 刘光峰, 等. 复方霜桑叶治疗尘肺病的疗效观察 [J]. *中国工业医学杂志*, 2007, 20 (4): 225-227.
- [16] 颜春鲁, 陈丽, 胡继宏, 等. 黄芪及其提取物对矽肺模型大鼠支气管肺灌洗液 MMP-2、MMP-9 表达的影响 [J]. *西部中医药*, 2015, 28 (10): 22-24.
- [17] 谷江叶, 马文女, 李巧莲, 等. 黄芩黄酮对 SiO₂ 染尘小鼠肺损伤及乳酸脱氢酶的影响 [J]. *承德医学院学报*, 2014 (3): 264-265.
- [18] Said E, Said SA, Gameil NM, *et al.* Modulation of thioacetamide-induced liver fibrosis/cirrhosis by sildenafil treatment [J]. *Canadian Journal of Physiology & Pharmacology*, 2013, 91 (12): 1055-1063.
- [19] Rashid M, Fahim M, Kotwani A. Efficacy of tadalafil in chronic hypobaric hypoxia-induced pulmonary hypertension: possible mechanisms [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012, 27 (3): 271-278.
- [20] Abdelaziz RR, Elkashef WF, Said E. Tadalafil reduces airway hyperactivity and protects against lung and respiratory airways dysfunction in a rat model of silicosis [J]. *International Immunopharmacology*, 2016, 17 (40): 530-541.
- [21] Futosi K, Németh T, Pick R, *et al.* Dasatinib inhibits proinflammatory functions of mature human neutrophils [J]. *Blood*, 2012, 119 (21): 4981-4991.
- [22] Cruz FF, Horta LFB, Maia LDA, *et al.* Dasatinib reduces lung inflammation and fibrosis in acute experimental silicosis [J]. *PLOS One*, 2016, 11 (1): e0147005.
- [23] Ryu SH, Chung YH, Lee JK, *et al.* Antifibrogenic effects of tamoxifen in a rat model of periportal hepatic fibrosis [J]. *Liver International*, 2009, 29 (2): 308-314.
- [24] Karaca T, Yoldas O, Bilgin BC, *et al.* Does tamoxifen citrate prevent pulmonary fibrosis due to silica inhalation? [J]. *Bratislavské Lekárske Listy*, 2015, 116 (7): 440.
- [25] Yoldas O, Karaca T, Bilgin BC, *et al.* Tamoxifen citrate: a glimmer of hope for silicosis [J]. *Journal of Surgical Research*, 2015, 193 (1): 429-434.
- [26] Carneiro PJ, Clevelario AL, Padilha GA, *et al.* Bosutinib therapy ameliorates lung inflammation and fibrosis in experimental silicosis [J]. *Frontiers in Physiology*, 2017 (8): 159-173.
- [27] Li XF, Liao J, Xin ZQ, *et al.* Relaxin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis by regulating collagen type I and MMP-2 [J]. *International Immunopharmacology*, 2013, 17 (3): 537-542.
- [28] 李小峰, 廖静, 鲁文清, 等. 松弛素在大鼠矽肺形成过程中肺组织的表达及作用 [J]. *环境与职业医学*, 2012, 29 (3): 132-135.
- [29] Miquéias LP, Elga B, Morales MM. Cell-based therapy for silicosis [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016 (5): 1-9.
- [30] Kotton DN, Ma BY, Cardoso WV, *et al.* Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium [J]. *Development*, 2001, 128 (24): 5181-5188.
- [31] Krause DS, Theise ND, Collector MI, *et al.* Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell [J]. *Cell*, 2001, 105 (3): 369-377.
- [32] Liu WW, Wang HX, Yu W, *et al.* Treatment of silicosis with hepatocyte growth factor-modified autologous bone marrow stromal cells: a non-randomized study with follow-up [J]. *Genetics & Molecular Research Gmr*, 2015, 14 (3): 10672.
- [33] Yang G, Zhu Z, Wang Y, *et al.* Bone morphogenetic protein 7 attenuates epithelial-mesenchymal transition induced by silica [J]. *Human & Experimental Toxicology*, 2016, 35 (1): 69.
- [34] Wang Y, Yang G, Zhu Z, *et al.* Effect of bone morphogenetic protein-7 on the expression of epithelial-mesenchymal transition markers in silicosis model [C]. *首都医科大学公共卫生学院研究生学术论坛*, 2015.
- [35] Liang D, Wang Y, Zhu Z, *et al.* BMP-7 attenuated silica-induced pulmonary fibrosis through modulation of the balance between TGF-β/Smad and BMP-7/Smad signaling pathway [J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2016, 243 (6): 72-81.
- [36] Sun Y, Yang F, Yan J, *et al.* New anti-fibrotic mechanisms of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in silicon dioxide-induced silicosis [J]. *Life Sciences*, 2010, 87 (7): 232-239.
- [37] Xu H, Yang F, Sun Y, *et al.* A new antifibrotic target of Ac-SDKP: Inhibition of myofibroblast differentiation in rat lung with silicosis [J]. *PLOS One*, 2012, 7 (7): e40301.
- [38] Deng H, Hong X, Zhang X, *et al.* Protective effect of Ac-SDKP on alveolar epithelial cells through inhibition of EMT via TGF-β1/ROCK1 pathway in silicosis in rat [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2016, 294 (2): 1-10.
- [39] 耿玉聪, 刘燕, 徐洪, 等. 二丁酰环磷腺苷对大鼠矽肺纤维化的保护作用 [J]. *广东医学*, 2016, 37 (23): 3490-3493.
- [40] Liu Y, Xu H, Geng Y, *et al.* Dibutyl-cAMP attenuates pulmonary fibrosis by blocking myofibroblast differentiation via PKA/CREB/CBP signaling in rats with silicosis [J]. *Respiratory Research*, 2017, 18 (1): 38.