

· 综 述 ·

二氧化硅粉尘表面改性剂减轻矽肺纤维化的研究进展

贺今, 刘保岩

(山东省职业卫生与职业病防治研究院/山东第一医科大学/山东省职业病医院, 山东 济南 250062)

摘要: 二氧化硅 (SiO_2) 是致肺部纤维化最强的粉尘, 致纤维化作用与其物理-化学表面活性密切相关, SiO_2 粉尘表面改性剂可通过改变表面活性基团的特性、减少活性氧 (ROS) 的产生和抑制炎症反应减缓矽肺纤维化的发生。本文总结了 SiO_2 表面改性剂在减轻矽肺纤维化方面的研究进展, 为预防矽肺发生发展提供潜在的预防和治疗策略。

关键词: 二氧化硅 (SiO_2); 表面改性剂; 矽肺; 纤维化

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2023)02-0153-04 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2023.02.016

Research progress in effect of surface modifiers of silicon dioxide dusts on alleviating silicotic pulmonary fibrosis

HE Jin, LIU Baoyan

(Shandong Provincial Academy of Occupational Health and Occupational Medicine/Shandong First Medical University/Shandong Provincial Occupational Diseases Hospital, Jinan, Shandong 250062, China)

Abstract: Silica dusts (silicon dioxide, SiO_2) is the strongest dusts causing pulmonary fibrosis. Its fibrogenic effects are closely related to their physio-chemical surface activity, the surface modifiers of SiO_2 dusts could change the characteristics of their surface active groups, reduce the production of reactive oxygen species (ROS), and inhibit inflammation reactions, thereby slowing down the occurrence of silicotic pulmonary fibrosis. This review summarizes the research progress of SiO_2 surface modifiers in alleviating silicotic pulmonary fibrosis, thereby providing some potential prevention and treatment strategies for preventing the occurrence and development of silicosis.

Keywords: silicon dioxide (SiO_2); surface modifiers; silicosis; fibrosis

矽肺是由于长期吸入二氧化硅 (SiO_2) 粉尘在肺内滞留引起的进行性、不可逆、不可治愈的以肺组织纤维化为主的疾病, 是仅次于煤工尘肺的最常见、疾病负担最重的尘肺病病种^[1]。但至今吸入粉尘后诱导巨噬细胞性肺炎和尘细胞性肉芽肿初始阶段的致病机制尚不清楚^[2], 故缺乏对阻断矽肺纤维化进展的特效治疗手段^[3-4]。结晶 SiO_2 作为原材料广泛应用于玻璃、陶瓷、铸件磨具、耐火材料、水泥等行业, 是传统采矿和凿岩工人最严重的呼吸道职业暴露危害因素。近年来, 人造大理石台面、喷砂处理牛仔裤、珠宝抛光、假牙的制作等新兴行业作业时产生出高于一般职业暴露浓度的矽尘, 游离 SiO_2 含量高达 90%^[5], 导致工人短时间暴露于高浓度的 SiO_2 ; 破碎的石英新鲜表面产生大量氧自由基诱导快速促炎、促纤维化反应, 致矽肺发病率呈升高趋势, 且表现为潜伏期短和纤维化进展迅速的急进型矽肺^[6-7]。因此, 防治矽肺的发生发展仍是职业病控制的重点领域, 从工作环境中完全清除 SiO_2 是不可行的, 通过降低矽尘颗粒的致病性来减少暴露粉尘后对机体的影响是从根本上控制 SiO_2 粉尘致矽肺纤维化的重要措施。

游离 SiO_2 颗粒大小、浓度以及累计接尘量、颗粒表面的物理-化学特性是致肺纤维化进展的决定因素, 其中粉尘颗粒表面的物理-化学特性即表面活性在矽肺纤维化的发生发展中具有重要意义^[8-10]。改变 SiO_2 颗粒的表面化学特性 (如硅醇和硅氧烷基团) 及结构等物理特性, 从而影响 SiO_2 表面的吸水性和沉降性的物质被称为改性剂^[9,11]。实验研究表明, 改性剂可以通过改变 SiO_2 的物理-化学特性抑制石英诱导的细胞毒性、致炎性和致纤维化^[12-13], 其中, 聚乙烯吡啶-*N*-氧化物 (polymer polyvinylpyridine-*N*-oxide, PVNO, 商品名克矽平) 是较早应用于临床的 SiO_2 改性剂, PVNO 与矽尘间形成氢键吸附, 使矽尘致纤维化作用降低。国外有研究也表明^[13], 经 PVNO 处理后的石英在体内外均能通过抑制巨噬细胞积聚、炎症细胞浸润和炎症因子的释放, 保护机体免受 SiO_2 粉尘的毒性作用。本文现对 SiO_2 改性剂在抑制矽肺纤维化发生发展中的研究进展进行综述, 以期对矽肺病的一级预防提供有效的科学手段和研究方向。

1 SiO_2 粉尘的表面活性与矽肺纤维化的关系

自然界中可吸入的游离 SiO_2 晶体颗粒分为石英、方石英、磷石英三种, 其他含 SiO_2 的矿物粉尘 (石棉、云母等) 多以结合 SiO_2 即硅酸盐形式存在, 也就是除硅、氧元素之外, 还含有其他金属 (铁、镁、铝、钙、钾和钠) 阳离子。游离

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2021MH178); 山东省中医药科技项目 (2021Q082); 济南市科技计划后补助项目 (202019203); 山东医药卫生科技发展计划项目 (202014050602)

作者简介: 贺今 (1975—), 女, 博士, 副主任医师, 研究方向: 职业病防治。

SiO₂ 含量是接尘作业工人罹患尘肺的最重要因素。目前研究认为, 石英粉碎后断裂的表面形成活泼的硅氧自由基 ($\cdot\text{SiO}_2$) 和羟自由基 ($\cdot\text{OH}$)^[14], 游离硅烷醇自由基决定尘粒表面活性并引发 SiO₂ 的毒性^[9,13], 而人体无清除该自由基的特征酶系, 因此其表面活性在矽结节和间质纤维化形成中的作用尚不清楚。目前大多数研究局限于阻断矽肺组织学的进展, 石英颗粒表面活性在致病过程中的重要性以及通过改变石英表面活性来调节细胞对石英反应的研究尚较少^[15]。研究认为, 矽肺纤维化的进展主要分为四个阶段: (1) 早期矽结节的形成, 矽尘颗粒损伤肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophages, AM) 并刺激炎症因子及趋化因子和其他生物活性物质的释放, 促进吞噬大量石英颗粒 AM 的局灶性聚集; (2) 细胞性及纤维结节伴随胶原增生, 成纤维细胞和组织细胞以及混杂的胶原蛋白和网状蛋白包绕着充满石英颗粒的 AM; (3) 中心无细胞和无血管的更成熟结节, 结节中央呈明显胶原纤维增生和玻璃样变; (4) 晚期成熟的结节, 形成“洋葱皮样”改变的纤维性结节, 中央可伴有钙化。尽管人们已知这些纤维化的组织学过程, 但对第一阶段 SiO₂ 颗粒吸入后的启动机制尚不清楚。结晶 SiO₂ 在终端气道和肺泡被 AM 吞噬从而启动炎症级联反应, 是导致矽肺纤维化发展的始动机制^[13]。一方面, 新 SiO₂ 颗粒的断裂面有一层游离的硅醇基与空气中的水分子结合形成硅烷醇基团, SiO₂ 致纤维化能力与其表面的硅烷醇基团的分布、排列和能量改变密切相关, 当广泛沉积的矽尘颗粒表面的硅烷醇基团与 AM 以氢键的形式与细胞膜的磷脂分子结合, 使 AM 细胞膜通透性增高, 崩解后的巨噬细胞释放的游离粉尘会再被 AM 吞噬, 吸引 AM 进行性聚集, 这些吞噬颗粒的 AM 会在肺泡内较长时间存留, 刺激胶原的形成。另一方面, 进入机体的 SiO₂ 粉尘颗粒表面活性决定肺内氧化应激的程度, 新鲜粉碎的石英表面产生活性氧 (ROS) 的能力比“老化”石英强, 过度和持续的氧化应激是致纤维化的重要因素^[6]。SiO₂ 粉尘能激发中性粒细胞浸润和 AM 的氧化爆发, 生成的 ROS 可诱导持续的肺部炎症级联反应^[16]。近期有研究证实硅氧烷桥基 (Si—O—Si) 和硅烷醇家族 (Si—OH) 等表面活性的异质性是 SiO₂ 颗粒毒性的主要决定因素^[8,11], 石英晶体在粉碎过程中其表面硅醇基结构发生空间排序的紊乱; 此外, SiO₂ 颗粒在体内吸附过程中颗粒表面的硅氧键极易水解, 产生的硅羟基增多, 从而释放更多的 $\cdot\text{OH}$ ^[14], 刺激过度和持续的氧化应激, 导致 AM 细胞膜损伤及 NLRP3 炎症小体的激活和白细胞介素-1 β (interleukin, IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 等促炎介质的释放^[17-19]。

SiO₂ 颗粒除对 AM 产生损伤外, 对肺泡上皮细胞的损伤是导致 TNF- α 、IL-1 β 等早期促炎介质及促纤维化因子释放的关键, 趋化和激活间质巨噬细胞、成纤维细胞, 促进其聚集^[7], 并引起间质水肿。间质水肿可导致肺血管通透性增强, 释放组胺、白三烯等炎症介质, 刺激间质内淋巴细胞、AM、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞等炎症细胞的增加, 这些细胞释放的颗粒蛋白、转化生长因子- β (transforming growth factor, TGF- β) 等生物活性物质可形成纤维细胞合成胶原蛋

白。此外, SiO₂ 吸入能刺激 AM 分泌某些因子, 诱导 II 型肺泡上皮细胞增加 α -平滑肌肌动蛋白、I 型胶原过度表达, 诱导肺成纤维细胞的聚集^[20]; 肥大细胞和成纤维细胞在功能上相互依赖, 促进肺成纤维细胞的增殖及胶原合成。间质水肿伴间质内炎症细胞, 成纤维细胞的聚集和胶原、纤维粘连蛋白的合成, 成为间质纤维化发展的重要因素。吞噬 SiO₂ 颗粒的 AM 在肺间质和肺泡腔内增加, 释放的中性粒细胞和嗜酸性粒细胞趋化因子以及 IL-1 α 、IL-1 β 等细胞因子, 吸引成纤维细胞、淋巴细胞参与形成矽肺结节性肉芽肿^[20] (图 1)。因此, 吸入 SiO₂ 颗粒最初引起的慢性炎症刺激与肺纤维化的发生发展密切相关, 即 SiO₂ 颗粒被 AM 吞噬后无法被 AM 消化, 成为慢性炎症的刺激, 肺泡上皮细胞损伤修复的过程会进一步刺激胶原的形成; 活化的 AM 释放大量 ROS, 诱导各类炎症介质释放及上皮细胞氧化损伤, 从而刺激肺成纤维细胞增殖和肺组织胶原沉积^[21-22]。

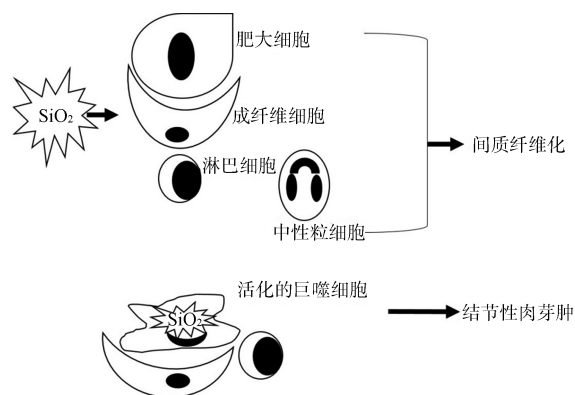


图 1 SiO₂ 致肺间质纤维化和结节性肉芽肿的机制

总之, SiO₂ 的表面活性在矽肺的发病过程中起重要作用, 阻断早期肺泡炎和 ROS 的生成可抑制巨噬细胞性肉芽肿和间质纤维化的形成和进展。改变结晶 SiO₂ 的表面活性使其降低致纤维化的特性, 是早期干预矽肺发生的有效措施, 尤其对短时间暴露于高浓度矽尘的人造大理石等新兴行业工人的矽肺防护十分重要。

2 表面改性剂抑制 SiO₂ 致肺纤维化的作用及机制

研究表明, SiO₂ 的表面改性剂在清除或减少石英粉尘诱导的表面羟基释放、硅醇基团分布和抑制巨噬细胞积聚、炎症细胞浸润、间质纤维化等石英颗粒的毒性反应中发挥关键作用^[23-25]。这些改性剂包括 PVNO、乳酸铝 (aluminium lactate, AL)、三甲基一氯硅烷、二甲基二氯硅烷、5,5-二甲基-1-吡咯啉-*N*-氧化物 (5,5-dimethyl-1-pyrroline-*N*-oxide, DMPO) 等, 其中对 PVNO、AL 抑制石英粉尘诱导的肺纤维化以及改善石英肺清除率的研究较为深入^[22,24]。

2.1 PVNO 晶体 SiO₂ 表面的硅氧烷、硅烷醇等表面活性基团在诱导肺部炎症损伤和纤维化发病过程中具有重要作用, 尤其在新鲜断裂的石英表面, SiO₂ 表面硅醇基团等活性位点能够产生大量 ROS, 诱导炎症和纤维化毒性反应^[26]。应用 PVNO 对石英粉尘进行表面改性后可减轻 SiO₂ 致纤维化作

用^[18,23]。其机制主要为 (1) PVNO 比 SiO_2 颗粒更易以氢键的形式与 AM 细胞膜的磷脂分子结合, 通过减少新鲜断裂的石英表面上丰富的高活性 $\text{Si}-\text{OH}$ 基团及减少 $\cdot\text{OH}$ 等自由基的生成^[24,26], 抑制成纤维细胞的增生。(2) 经 PVNO 改性后的石英颗粒能明显减少 ROS、超氧离子 ($\text{O}_2\cdot$) 自由基的生成, 减少 SiO_2 诱导的 NLRP3 炎症小体活化及炎症因子释放^[27-28], 从而发挥抑制 AM 积聚、炎症细胞浸润、间质纤维化的作用。(3) PVNO 能抑制 SiO_2 刺激人肺上皮细胞氧自由基的生成, 减少大鼠肺泡灌洗液巨噬细胞和中性粒细胞的数量, 通过抗氧化和对支气管上皮细胞的修复, 抑制纤维化的进展; 还可减少未被 AM 吞噬的 SiO_2 颗粒对中性粒细胞和巨噬细胞的募集和活化, 发挥抗炎、抗氧化和减轻细胞毒性的作用^[18,29]。 SiO_2 粉尘表面改性剂可以通过减轻肺泡上皮细胞损伤诱导的内源性氧化应激和抑制炎症细胞活化发挥阻断矽肺纤维化的作用。(4) 吸入 PVNO 能增强肺部对 SiO_2 粉尘的清除作用, 减轻或去除致纤维化的病因^[27]。

PVNO 清除 SiO_2 粉尘的分子机制包括 (1) PVNO 通过抑制 NLRP3 炎症小体发挥作用, Peeters 等^[28,30] 实验研究发现, PVNO 对晶体 SiO_2 颗粒表面修饰后, 通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 抑制成纤维细胞的增殖, 减弱 SiO_2 粉尘致炎和致纤维化的能力。(2) 增加 AM 的凋亡, PVNO 抑制炎症反应和中性粒细胞的聚集伴随 $\text{TNF-}\alpha$ 水平的增加, 表明 PVNO 可能通过促进肺泡 AM 的凋亡刺激 $\text{TNF-}\alpha$ 的释放, 从而抑制 AM 持续活化引起的巨噬细胞肉芽肿肺炎和肺纤维化^[18,23]。(3) PVNO 可减轻 DNA 损伤, 国外学者研究表明^[29], 给大鼠气管注入 PVNO 改性后的晶体 SiO_2 , 可减轻粉尘诱导的慢性炎症、氧化应激损伤, 且 PVNO 通过改变晶体 SiO_2 颗粒的表面活性减轻肺泡上皮细胞的 DNA 损伤, 抑制 DNA 损伤诱导的内源性 ROS 生成增加。尤其在新破碎石英表面加入 DMPO 溶液后直接在水相捕捉 $\cdot\text{OH}$ 形成 $\text{DMPO}\cdot\text{OH}$ 加合物, 减轻 ROS 介导过度释放 $\cdot\text{OH}$ 引起的细胞 DNA 损伤^[31], 表明改变 SiO_2 表面活性可抑制外源性 ROS 介导的 $\cdot\text{OH}$ 释放, 减轻氧化应激诱导的 DNA 损伤 (图 2)。

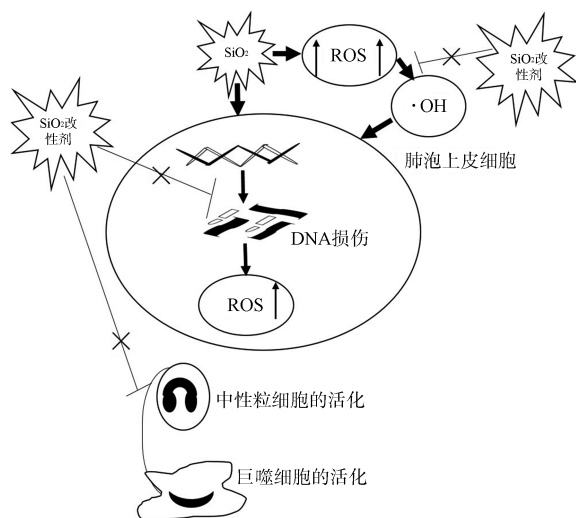


图2 SiO_2 改性剂减轻肺泡上皮细胞损伤和抑制炎症的机制

2.2 AL 晶体 SiO_2 表面经 AL 或柠檬酸铝等铝制剂处理后, 能有效减轻或抑制 SiO_2 粉尘致肺纤维化作用, 其中拮抗 SiO_2 对 AM 生物膜的损伤、抑制 ROS 生成, 以及结合粉尘表面解离的 $\text{Si}-\text{OH}$ 基团而改变粉尘的表面活性, 是其防止和延缓矽肺的关键机制^[25,27,29]。新断裂的 SiO_2 晶体表面富含 $\text{Si}-\text{OH}$ 基团, 易触发 ROS 生成。应用 AL 表面改性剂处理后, 可减少 $\text{Si}-\text{OH}$ 基团自由基的增加, 抑制巨噬细胞的活化^[16], 从而起到阻断 SiO_2 粉尘诱导的炎症反应和致纤维化作用。其他作用机制还包括增加 SiO_2 表面的 pH 值可使其表面吸附的水快速结合 $\text{Si}-\text{OH}$ 基团, 通过减少 $\text{Si}-\text{OH}$ 降低粉尘表面的负电荷量, 抑制 SiO_2 粉尘与 AM 正电基团的结合, 防止 SiO_2 表面活性基团对 AM 膜的损伤, 保护 AM 细胞膜的完整性, 减弱晶体 SiO_2 的致纤维化作用^[25]。此外, AL 改性后可去除石英颗粒表面微量铁, 抑制羟基、过氧羟基等自由基的释放, 这些自由基可直接与脂类氧化引发脂质过氧化链反应, 通过阻碍脂质过氧化物的释放, 减缓矽肺的形成和进展^[26]。

3 问题与展望

矽肺病理为吸入含 SiO_2 粉尘颗粒后诱导的肺部慢性炎症和间质纤维化, 目前的防护措施尚无法完全阻断粉尘的吸入, 尤其对矿石开采等高浓度粉尘暴露且相对密闭的环境, 如果能通过改变 SiO_2 粉尘颗粒表面活性抑制肺纤维化, 将成为降低矽肺发病率的有效手段。

SiO_2 颗粒表面的物理-化学特性与肺纤维化形成密切相关, 本文介绍了以 PVNO、AL 为代表的粉尘表面改性剂的作用机制, 通过及时阻断 SiO_2 颗粒释放的硅醇基团、ROS 自由基引起的早期肺泡炎症反应, 阻止肺纤维化的发生发展。近年国内外研究均证实^[32-34], 以胞嘧啶和鸟嘌呤二核苷酸基序 (CpG) 的寡脱氧核苷酸 (oligodeoxynucleotides, ODN) 作为免疫刺激剂 (immunostimulator), 可通过调节 Th1/Th2 相关细胞因子的分泌和抑制 ROS 水平降低 AM 的聚集活性, 减轻小鼠肺组织的损伤和纤维化程度。有人群研究表明^[35], CpG-ODN 能抑制 Th2、促进 Th1 免疫应答, 减轻气道炎症反应; CpG-ODN 还可减少中性粒细胞在肺部的积聚以及 $\text{TNF-}\alpha$ 及 IL-6 等炎症因子的产生, 但目前尚无在矽肺临床治疗应用的报道^[36]。

改变粉尘的表面活性, 减轻及阻止肺部纤维化是否与免疫调节有关, 尚需要进一步研究。今后的临床实践应更深入聚焦于 SiO_2 粉尘表面活性与致肺纤维化的探讨, 使表面改性剂有望成为防治矽肺的重要手段。

参考文献

- [1] 《中国职业医学》编辑部. 2019 年全国职业病报告情况 [J]. 中国职业医学, 2020, 47 (3): 378.
- [2] 吴洁, 王海兰, 宋向荣, 等. 骨髓间充质干细胞减轻染矽尘小鼠肺肺炎机制研究 [J]. 中国职业医学, 2016, 43 (4): 393-399.
- [3] 刘浪, 贺瑶瑶, 田青, 等. 基于间充质干细胞的矽肺治疗研究现状 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (1): 99-103.
- [4] Wang MY, Zhang Z, Liu JF, et al. Gefitinib and fostamatinib target EGFR and SYK to attenuate silicosis: A multi-omics study with drug

- exploration [J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2022, 7 (1): 157.
- [5] Hoy RF. Artificial stone silicosis [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2021, 21 (2): 114-120.
- [6] Barnes H, Goh NSL, Leong TL, *et al.* Silica-associated lung disease: An old-world exposure in modern industries [J]. *Respirology*, 2019, 24 (12): 1165-1175.
- [7] Vanka KS, Shukla S, Gomez HM, *et al.* Understanding the pathogenesis of occupational coal and silica dust-associated lung disease [J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31 (165): 210250.
- [8] Turci F, Pavan C, Leinardi R, *et al.* Revisiting the paradigm of silica pathogenicity with synthetic quartz crystals: The role of crystallinity and surface disorder [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2016, 13 (1): 1-12.
- [9] Pavan C, Santalucia R, Leinardi R, *et al.* Nearly free surface silanols are the critical molecular moieties that initiate the toxicity of silica particles [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117 (45): 27836-27846.
- [10] Brodny J, Tutak M. Exposure to harmful dusts on fully powered long-wall coal mines in Poland [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2018, 15 (9): 1846.
- [11] Pavan C, Delle Piane M, Gullo M, *et al.* The puzzling issue of silica toxicity: Are silanols bridging the gaps between surface states and pathogenicity? [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2019, 16 (1): 32.
- [12] 孟筠青, 王丽娟, 王顾儒, 等. 表面活性剂对硅尘润湿性影响的分子模拟研究 [J/OL]. *安全与环境学报*, http://doi.org/10.13637/j.issn.1009_6094.2022.0127.
- [13] Adamcakova J, Mokra D. New insights into pathomechanisms and treatment possibilities for lung silicosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (8): 4162.
- [14] 王明翠, 董发勤, 王彬, 等. 可吸入石英粉尘中的羟自由基在磷酸盐缓冲溶液中的释放规律 [J]. *中南大学学报 (自然科学版)*, 2015, 46 (5): 1967-1972.
- [15] Maciejewska A. Health effects of occupational exposure to crystalline silica in the light of current research results [J]. *Med Pr*, 2014, 65 (6): 799-818.
- [16] Borm PJA, Fowler P, Kirkland D. An updated review of the genotoxicity of respirable crystalline silica [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2018, 15 (1): 23.
- [17] Leinardi R, Pavan C, Yedavally H, *et al.* Cytotoxicity of fractured quartz on THP-1 human macrophages: Role of the membranolytic activity of quartz and phagolysosome destabilization [J]. *Arch Toxicol*, 2020, 94 (9): 2981-2995.
- [18] Knaapen AM, Albrecht C, Becker A, *et al.* DNA damage in lung epithelial cells isolated from rats exposed to quartz: Role of surface reactivity and neutrophilic inflammation [J]. *Carcinogenesis*, 2002, 23 (7): 1111-1120.
- [19] Pollard KM. Silica, silicosis, and autoimmunity [J]. *Front Immunol*, 2016 (7): 97.
- [20] Li J, Yao W, Hou JY, *et al.* The role of fibrocyte in the pathogenesis of silicosis [J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2018, 31 (4): 311-316.
- [21] 吕达, 杨慧楠, 刘春城, 等. 二氧化硅染尘小鼠肺纤维化相关炎症和氧化应激因子的响应及关键基因表达 [J]. *环境与职业医学*, 2021, 38 (10): 1150-1155.
- [22] 郭玉娟, 李瑞, 颜天华. 肺纤维化的相关机制及研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 2020, 35 (4): 624-629.
- [23] Ernst H, Rittinghausen S, Bartsch W, *et al.* Pulmonary inflammation in rats after intratracheal instillation of quartz, amorphous SiO₂, carbon black, and coal dust and the influence of poly-2-vinylpyridine-*N*-oxide (PVNO) [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2002, 54 (2): 109-126.
- [24] Duffin R, Gilmour PS, Schins RP, *et al.* Aluminium lactate treatment of DQ12 quartz inhibits its ability to cause inflammation, chemokine expression, and nuclear factor-kappa B activation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2001, 176 (1): 10-17.
- [25] Kamiya H, Iijima M. Surface modification and characterization for dispersion stability of inorganic nanometer-scaled particles in liquid media [J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2010, 11 (4): 044304.
- [26] Elias Z, Poirot O, Danière MC, *et al.* Cytotoxic and transforming effects of silica particles with different surface properties in Syrian hamster embryo (SHE) cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2000, 14 (5): 409-422.
- [27] Ziemann C, Escrig A, Bonvicini G, *et al.* Organosilane-based coating of quartz species from the traditional ceramics industry: Evidence of hazard reduction using in vitro and in vivo tests [J]. *Ann Work Expo Health*, 2017, 61 (4): 468-480.
- [28] Peeters PM, Perkins TN, Wouters EF, *et al.* Silica induces NLRP3 inflammasome activation in human lung epithelial cells [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10 (3): 1-11.
- [29] Albrecht C, Knaapen AM, Becker A, *et al.* The crucial role of particle surface reactivity in respirable quartz-induced reactive oxygen/nitrogen species formation and APE/Ref-1 induction in rat lung [J]. *Respir Res*, 2005, 6 (1): 129.
- [30] Peeters PM, Eurlings IM, Perkins TN, *et al.* Silica-induced NLRP3 inflammasome activation in vitro and in rat lungs [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2014, 11 (58): 1-15.
- [31] Laajimi H, Michela M, Stein RS, *et al.* Electron paramagnetic resonance of sonicated powder suspensions in organic solvents [J]. *Ultrason Sonochem*, 2021 (73): 105544.
- [32] 张超, 高福, 蔡建明. CpG-ODN 减轻放射性肺纤维化的作用及机理 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2018, 36 (2): 11-17.
- [33] 牛冰冰, 张超, 蔡建明, 等. CpG-ODN 调节 Th1/Th2 型细胞因子表达抑制放射性肺纤维化 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2019, 37 (1): 27-35.
- [34] Park K, Dhupal M, Kim CS, *et al.* Ameliorating effect of CpG-ODN (oligodeoxynucleotide) against radiation-induced lung injury in mice [J]. *Radiat Environ Biophys*, 2020, 59 (4): 733-741.
- [35] Givens BE, Geary SM, Salem AK. Nanoparticle-based CpG-oligonucleotide therapy for treating allergic asthma [J]. *Immunotherapy*, 2018, 10 (7): 595-604.
- [36] Bayik D, Gursel I, Klinman DM. Structure, mechanism and therapeutic utility of immunosuppressive oligonucleotides [J]. *Pharmacol Res*, 2016 (105): 216-225.