文章编号：2095-9982(2017)07-0642-06　**中图分类号：**R563.1　**文献标志码：**A

【论著 | 实验研究】

褪黑素对矽肺大鼠肺纤维化的影响

李玉洁，贾晓民，赵杰

摘要：

［目的］　研究褪黑素（melatonin，MT）对矽肺大鼠肺纤维化的影响及其可能机制。

［方法］　将72只SPF级SD雄性大鼠，随机分为4组（对照组、MT组、染尘组及MT+染尘组），每组18只。对照组及MT组采用气管插管灌注法，一次性气管内注入1 mL生理盐水，其他两组采用同样方法注入50 mg/mL的二氧化硅悬液1 mL。每天给予MT组、MT+染尘组腹腔注射MT（10 mg/kg），而染尘组及对照组给予腹腔注射同体积生理盐水。每组分别于染毒后第7、14、28天随机处死6只大鼠。观察大鼠的肺脏器系数、肺组织形态，测定肺组织羟脯氨酸（Hyp）含量、超氧化物歧化酶（SOD）活性、丙二醛（MDA）含量、肺组织核转录因子-κB（NF-κB）的表达。

［结果］　MT+染尘组大鼠肺泡炎症细胞浸润、充血水肿、肺间质纤维化的程度较染尘组相比有明显改善；与同期染尘组大鼠相比，MT+染尘组大鼠肺脏器系数、Hyp含量、MDA含量，SOD活性增加，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。Western blot检测结果显示，MT+染尘组大鼠肺组织NF-κB蛋白表达量（0.36±0.02）低于染尘组（0.48±0.01），差异有统计学意义（$P<0.05$）。

［结论］　褪黑素对矽肺大鼠肺纤维化有保护作用，其作用机制可能是通过改善机体氧化/抗氧化系统的失衡、抗炎，从而减少纤维化的形成。

关键词：褪黑素；矽肺；大鼠；抗氧化；肺纤维化

引用：李玉洁，贾晓民，赵杰. 褪黑素对矽肺大鼠肺纤维化的影响［J］. 环境与职业医学，2017，34（7）：642-647. **DOI**: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17101

Effect of melatonin on silica induced lung fibrosis in rats

LI Yu-jie, JIA Xiao-min, ZHAO Jie (The Second Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China). Address correspondence to JIA Xiao-min, E-mail: 13805206090@163.com

· The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

［Objective］　To test the potential effect and mechanism of melatonin (MT) on silica induced pulmonary fibrosis in rats.

［Methods］　Totally 72 specific-pathogen-free SD male rats were randomly divided into four groups (n=18 for each group): control, MT, dust exposure, and MT+dust exposure groups. The rats in the control group and the MT group were injected with 1 mL saline by intratracheal instillation, and those in the other two groups were injected with 1 mL silica suspension (50 mg/mL) by intratracheal instillation. After administration of silica or saline, the MT group and the MT+dust exposure group were additionally intraperitoneally injected with MT (10 mg/kg), while the control group and the dust exposure group were intraperitoneally injected with saline (10 mL/kg) every day. Six rats of each group were sacrificed 7, 14, and 28 days after exposure. Pulmonary organ coefficient was calculated and lung histomorphology was observed for each group. Hydroxyproline (Hyp) content, superoxide dismutase (SOD) activity, malondialdehyde (MDA) content, and the expression of nuclear factor kappa B (NF-κB) protein in lung tissues were evaluated.

［Results］　The MT+ dust exposure group showed reduced lung inflammation, congestion, edema, and interstitial fibrosis compared with the dust exposure group. Compared with the dust exposure group at the same stage, the pulmonary organ coefficients, Hyp content, and MDA content were decreased, while the SOD activity was increased in the MT+dust exposure group ($Ps<0.05$). Western blot analysis results showed that the expression of NF-κB protein (0.36±0.02) in lung tissue of the MT+dust exposure group was lower than that of the dust exposure group (0.48±0.01) ($P<0.05$).

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

［作者简介］李玉洁（1990—），女，硕士生；研究方向：肺间质性疾病；E-mail：1064616775@qq.com

［通信作者］贾晓民，E-mail：13805206090@163.com

［作者单位］徐州医科大学第二附属医院，江苏 徐州 221000

［Conclusion］ MT has a protective effect on silica induced lung fibrosis in rats. Its mechanism may be related to the improvement of oxidant/antioxidant system imbalance and anti-inflammatory, thus reducing fibrosis.

Keywords: melatonin; dust exposure; rat; antioxidation; pulmonary fibrosis

Citation: LI Yu-jie, JIA Xiao-min, ZHAO Jie. Effect of melatonin on silica induced lung fibrosis in rats[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(7): 642-647. **DOI**: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17101

矽肺（silicosis）是全球最常见的职业相关性尘肺，是由于长期反复吸入微小的游离二氧化硅（silica，SiO_2）晶体颗粒导致的以肺部弥漫性纤维化为主要特征的全身性疾病。矽肺一旦发生，即使脱离暴露因素，仍呈进行性发展，严重威胁着患者的健康，且近年来发病率仍有不断上升趋势。据国家卫计委2015年发布的全国职业病报告显示，2014年全国共报告职业病29 972例，尘肺发病数为26 837例，约占职业病发病总数的90%，而尘肺病例中95%是煤工尘肺和矽肺[1]。目前，矽肺病不仅危害患者身体健康和生活质量，而且影响社会的和谐稳定。寻找矽肺病有效的治疗药物及治疗方法，已成为当前矽肺病研究中迫切需要解决的问题。

研究表明，矽肺的发生发展与机体氧化和抗氧化系统的失衡有关，游离SiO_2粉尘可诱发肺组织和巨噬细胞膜的脂质过氧化反应，导致氧化与抗氧化平衡严重失调，诱发矽肺的形成[2]。褪黑素（melatonin，MT）是脊椎动物松果体产生和释放的一种吲哚胺类神经激素，是一种强大的内源性自由基清除剂及广谱的抗氧化剂，可有效清除化学反应中的氧自由基，亦可通过对氧化、抗氧化有关酶类的影响而发挥强大的抗氧化损伤作用[3-5]。同时，研究表明，MT可通过其抗氧化和抗炎活性减少组织、器官中过度表达的纤维化，从而起到抗纤维化的作用[6]。目前未见关于MT在矽肺治疗中应用的研究报道。本研究观察MT对矽肺大鼠肺纤维化的影响及其可能机制，以期为矽肺患者的临床预防和治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级SD大鼠72只，鼠龄6~8周，体重为180~220 g，由徐州医学院动物中心提供，生产许可证号：SYXK［苏］2015-0030。

1.2 药品和试剂

SiO_2粉尘和MT（分析纯，Sigma，美国）；SiO_2粉尘用生理盐水配置成50 mg/mL混悬液，高压灭菌后加青霉素8 000 μ/mL，制成SiO_2悬液。MT临用前以无水乙醇溶解，使用时用生理盐水稀释至所需水平（无水乙醇含量≤1%）。羟脯氨酸（hydroxyproline，Hyp）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）测试盒（南京建成生物工程研究所，中国）；Masson三色染色液（北京雷根生物技术有限公司，中国）；超敏二步法免疫组化检测试剂盒、浓缩型DAB试剂盒（北京中杉金桥生物科技有限公司，中国）；肺组织核转录因子-κB（NF-κB）p65抗体、β-actin单克隆抗体（Bioworld，中国）；BCA蛋白浓度测定试剂盒（碧云天，中国）。

1.3 实验方法

1.3.1 分组及染尘方法[7-8] 将72只大鼠适应性饲养1周后，称重、编号，随机分为4组（对照组、MT组、染尘组及MT+染尘组），每组18只。其中染尘组和MT+染尘组大鼠采用气管插管灌注法，一次性气管内注入SiO_2悬液（50 mg/mL）：用水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠，等大鼠轻度麻醉后，将其固定在染尘架上，呈仰卧位，染尘架抬高成45°角；用细线套住大鼠门牙向外下拉，同时将大鼠舌头用纱布条轻轻拉出，将大鼠灌肺针伸入大鼠口腔至大鼠声门处，声门随呼吸一张一合，当声门张开时将灌肺针迅速插入气管，将灌肺针回撤，可感觉到环状软骨，说明灌肺针已在气管内，一次性注入1 mL SiO_2悬液；接着迅速竖起染尘架，左右旋转使大鼠气管内的SiO_2悬液均匀分布到肺部组织；然后将染尘之后的大鼠放于保温通风的环境中。另对照组、MT组大鼠气管内注入1 mL生理盐水。同时，MT组及MT+染尘组每日予腹腔注射MT（10 mg/kg），对照组及染尘组每日腹腔注射生理盐水（10 mL/kg）；连续处理4周。

1.3.2 病理学检查及Hyp、MDA、SOD检测 染尘后分别于3个时间点（第7、14、28天），每个时间点每组随机取6只大鼠麻醉后腹主动脉放血处死，打开胸腔，完整取出大鼠肺部组织，修剪去除周围组织及气管，用纱布吸净肺表面液体，称取肺组织湿重，计算肺脏器系数［全肺湿重（mg）/体重（g）］。留取右肺下

叶组织固定，进行HE、Masson染色及免疫组化检测；其余肺组织分装冻存在-80℃冰箱，用于Hyp、SOD、MDA、NF-κB蛋白表达等相关指标的检测。取适量肺组织，按重量（g）：体积（mL）=1∶9加入预冷生理盐水，冰浴条件下机械匀浆，4℃，2 500 r/min（离心半径：4 cm），离心10 min，制成10%肺组织匀浆，取上清液测Hyp、SOD和MDA。Hyp、SOD、MDA的测定操作步骤按照试剂盒说明书进行，利用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。

1.3.3　免疫组织化学法检测肺组织NF-κB的表达　应用免疫组化链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶连结法，检测各组处理第28天时肺组织切片内NF-κB蛋白表达。DAB显色，苏木精复染，待透明后，封固。方法步骤严格按试剂盒说明书进行。NF-κB抗体以PBS缓冲液稀释100倍后作为一抗工作液。

1.3.4　Western blot法检测肺组织NF-κB蛋白表达　分别取各组处理第28天时的肺组织，取适量的裂解液（RIPA），在使用前数分钟内加入蛋白酶抑制剂（PMSF），使PMSF的最终浓度为1 mmol/L，即RIPA：PMSF=100∶1。用电动匀浆器匀浆化，直至充分裂解，离心得到上清总蛋白液；BCA蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白质浓度。取100 μg/孔上样，进行聚丙烯酰胺电泳（SDS-PAGE）约2 h，电转至硝酸纤维素（NC）膜，室温封闭，漂洗，孵育一抗NF-κB（1∶500），4℃过夜，辣根过氧化物酶标记的二抗（1∶500），37℃孵育1 h，电化学发光（ECL）显色。同时以内参β-actin进行对照。

1.4　统计学分析

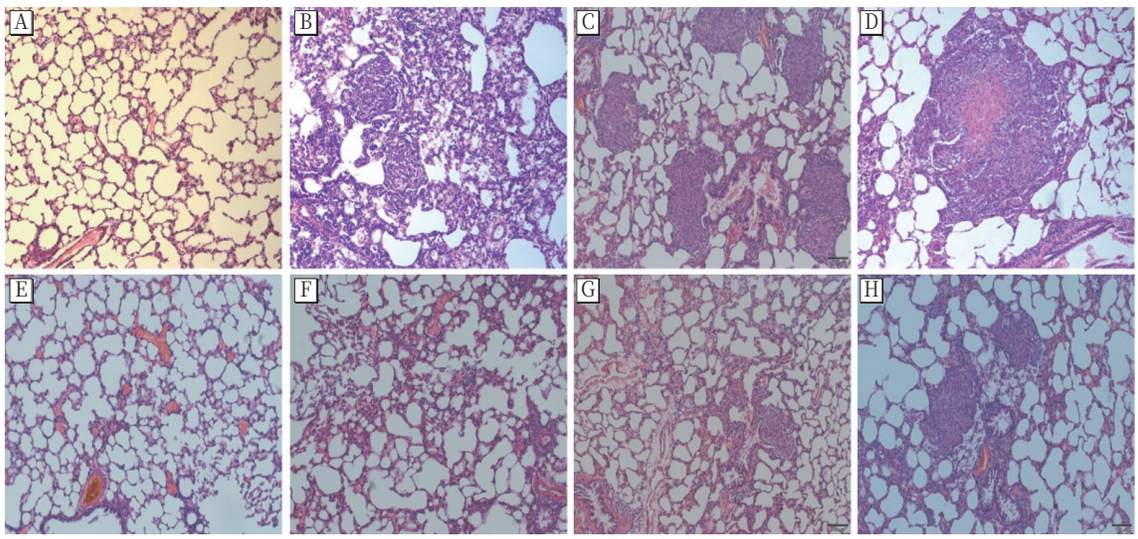
采用SPSS 20.0软件进行分析。计数资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间差异采用单因素方差分析，方差齐者采用LSD法进行两两比较，方差不齐者采用Welch法校正后，采用Dunnett's T3进行多重比较。检验水准α=0.05。

2　结果

2.1　各组大鼠肺组织病理学检查结果

大体解剖：对照组及MT组大鼠在各个时间点的肺组织表面光滑，呈淡粉红色，有轻微的灶性出血点。染尘组大鼠肺组织早期可见双肺表面粗糙，肿胀，包膜紧张，多处点状、片状出血和白色点状结节；处理第28天时染尘组双肺略呈苍白色，质韧，体积缩小，肺表面及切面可见大量粟粒大小的灰白结节。MT+染尘组在相应时间点的肺组织大体变化与染尘组相似，但出血点和表面结节少，大鼠肺呈淡粉色，少量点状出血，可见散在粟粒大小结节病灶。

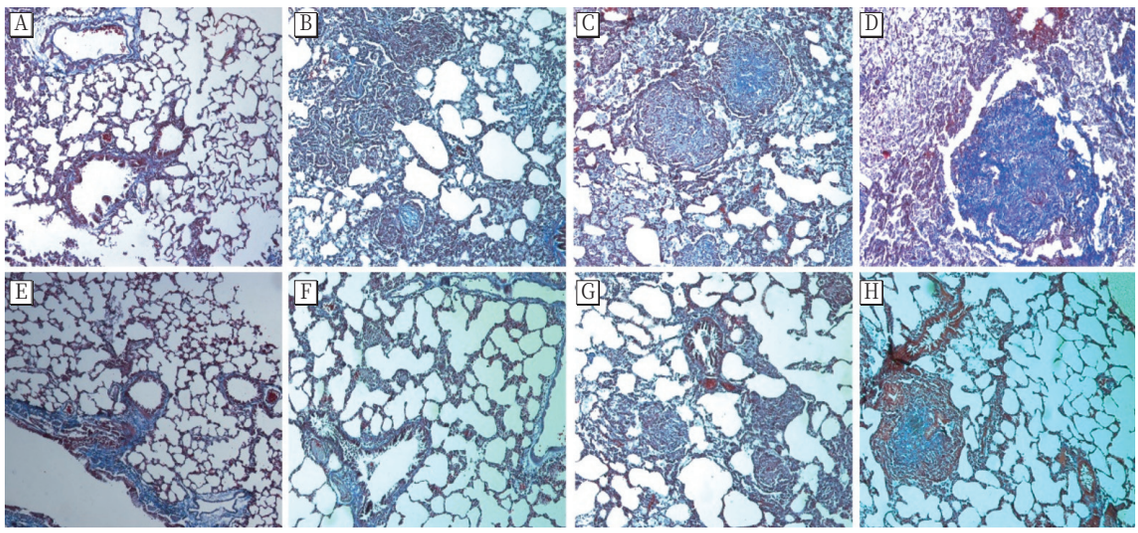
HE染色（见图1）：对照组及MT组大鼠肺泡结构清晰，肺泡壁薄，间质有少量炎症细胞浸润，各个时间点前后对比无明显改变。染尘组第7天时大鼠肺组织肺泡间隔水肿增厚，肉芽肿内上皮样细胞数量增加，伴成纤维细胞增生，肺泡腔和肺间质中大量炎症细胞浸润、巨噬细胞增多；第14天时肺泡结构明显破坏，出现斑片状纤维化和细胞结节；第28天时纤维化损害进一步加重，可见明显的矽结节形成。MT+染尘组与染尘组相比，肺泡炎症细胞浸润程度明显减轻，结节少且小。



［注］A：对照组；B：染尘组（第7天）；C：染尘组（第14天）；D：染尘组（第28天）；E：MT组；F：MT+染尘组（第7天）；G：MT+染尘组（第14天）；H：MT+染尘组（第28天）。对照组及MT组病理切片在各个时间点无明显差异，因此仅展示了对照组及MT组第28天时HE染色结果。

图1　各组各时期大鼠肺组织HE染色（×100）

Masson染色（见图2）：胶原纤维呈蓝色，肌纤维、胞质、红细胞呈红色，细胞核呈蓝褐色。对照组大鼠支气管周围肺泡间隔区有少量胶原纤维分布。染尘组大鼠第7天时肺泡间隔增厚，大量的炎症细胞、巨噬细胞聚集，其间可见少量散在分布的胶原纤维；第14天时胶原纤维明显增加，肺泡间隔增厚，结节内胶原纤维不规则排列；第28天时可见胶原沉积更加致密，且结节内数量不等的胶原纤维呈同心圆排列，纤维化程度加重。MT+染尘组与同时间段的染尘组相比，胶原沉积明显减少。



［注］A：对照组；B：染尘组（第7天）；C：染尘组（第14天）；D：染尘组（第28天）；E：MT组；F：MT+染尘组（第7天）；G：MT+染尘组（第14天）；H：MT+染尘组（第28天）。对照组及MT组病理切片在各个时间点无明显差异，因此仅展示了对照组及MT组第28天时Masson染色结果。

图2 各组各时期大鼠肺组织Masson染色（×100）

2.2 褪黑素对大鼠肺脏器系数、Hyp、SOD、MDA的影响

与对照组比较，染尘组各时间点大鼠肺脏器系数均较高（$P<0.05$）；MT+染尘组大鼠肺脏器系数虽然高于对照组（$P<0.05$），但与同期染尘组相比，MT+染尘组大鼠肺脏器系数降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；MT组与对照组无差异（$P>0.05$）。见表1。

不同处理时间点染尘组大鼠肺组织Hyp含量均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与同期染尘组相比，MT+染尘组大鼠肺组织Hyp含量均较低，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表1。

不同处理时间点染尘组大鼠肺组织SOD活性均低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；而MT+染尘组大鼠肺组织SOD活性均高于同期染尘组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；MT组与对照组无差异（$P>0.05$）。见表1。

各个时间点染尘组大鼠肺组织MDA含量均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；与同期染尘组相比，MT+染尘组大鼠肺组织MDA含量均降低，差异有统计学意义（$P<0.05$）；MT组与对照组无差异（$P>0.05$）。见表1。

表1 褪黑素对大鼠肺脏器系数、Hyp、SOD、MDA的影响

（$\bar{x}\pm s$，n=6）

指标	时间	对照组	MT组	染尘组	MT+染尘组
肺脏器系数（mg/g）	第7天	4.39±0.10	4.35±0.10	7.46±0.20△	5.78±0.20*△
	第14天	4.53±0.16	4.46±0.10	9.40±0.40△	6.71±0.20*△
	第28天	4.43±0.08	4.41±0.09	13.04±1.29△	8.29±0.43*△
Hyp含量（μg/mg）	第7天	0.51±0.04	0.50±0.03	1.11±0.10△	0.87±0.03*△
	第14天	0.50±0.04	0.49±0.03	1.44±0.06△	0.99±0.08*△
	第28天	0.50±0.06	0.52±0.03	1.81±0.10△	1.22±0.07*△
SOD活性（U/mg）	第7天	132.84±3.22	134.76±4.38	94.10±4.96△	113.00±4.30*△
	第14天	133.11±3.50	132.37±3.96	83.20±4.79△	109.83±5.64*△
	第28天	129.20±5.84	129.84±3.29	91.04±4.68△	110.73±6.23*△
MDA含量（nmol/mg）	第7天	2.27±0.09	2.24±0.08	4.10±0.20△	3.10±0.13*△
	第14天	2.24±0.08	2.26±0.06	4.33±0.12△	2.99±0.12*△
	第28天	2.22±0.06	2.22±0.04	4.21±0.18△	3.07±0.13*△

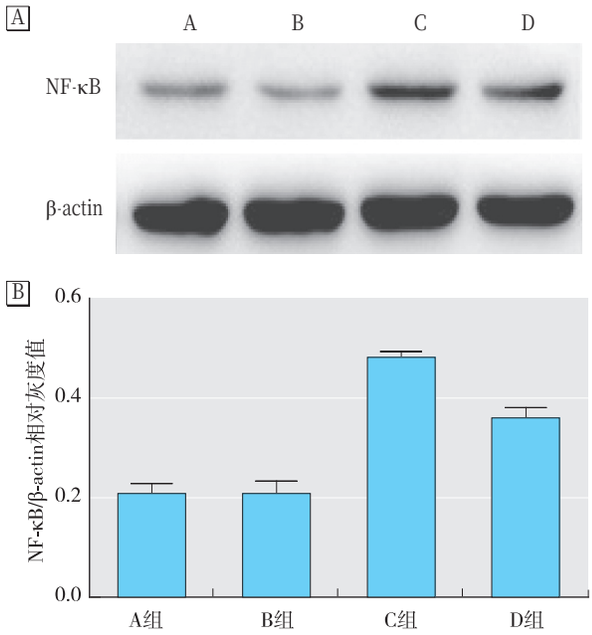
［注］△：与对照组相比，$P<0.05$；*：与染尘组相比，$P<0.05$。

2.3 大鼠肺组织中NF-κB的表达

免疫组织化学法检测发现，NF-κB在对照组及MT组肺组织中表达很弱或不表达，在染尘组肺组织内广泛表达，且核表达明显，在肺巨噬细胞、支气管上皮细胞及肺泡上皮细胞均有表达。染尘组大鼠肺组织中NF-κB表达呈强阳性，MT+染尘组NF-κB阳性表达情况较染尘组明显减少。

Western blot法检测并经内参校正后，定量分析

相对灰度值结果显示，染尘组肺组织中NF-κB蛋白的表达量均高于对照组、MT组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。MT+染尘组与染尘组相比，肺组织中NF-κB蛋白表达量降低［相对灰度值分别为（0.36±0.02）和（0.48±0.01）］，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见图3。



［注］A：对照组；B：MT组；C：染尘组；D：MT+染尘组。

图3　Western blot检测各组第28天NF-κB的表达

3　讨论

本实验采用非气管切开气管暴露法注入SiO_2混悬液法染毒，肉眼观察大鼠肺大体标本，大鼠染尘早期肺表面可见散在的灰白色斑点，随着时间进展，双肺可见弥漫的针尖大小的灰白结节，部分融合成斑块状；染尘组大鼠肺脏器系数及Hyp的测定结果明显较对照组升高，以及肺组织HE、Masson染色后，镜下观察可见矽结节形成，这与蒲新明等[9]、王晔等[10]、魏茂提等[11]的实验研究中成功建立的矽肺模型的描述一致，表明矽肺动物模型建立成功。病理学检测结果显示，染尘第7天时主要形成细胞性结节，由中性粒细胞、巨噬细胞和少量淋巴细胞组成；随着时间的推移，胶原生成，第14天时结节发生纤维化，炎症细胞数量有所减少，第28天时出现明显的纤维性结节；该模型具有典型的肺泡炎到肺纤维化进行性发展的整个过程。

矽肺的发病机制非常复杂，其基本病变是矽结节的形成和弥漫性间质纤维化。尽管其具体机制及过程仍不是十分清楚，但肺泡巨噬细胞与许多炎性介质的释放及肺纤维化的形成有密切的关系。在矽肺发病机制的研究中，自由基理论目前占据重要的位置[12-13]。SiO_2粉尘进入机体后可引起呼吸爆发，产生大量活性自由基，启动肺泡巨噬细胞膜的过氧化反应，引起脂质过氧化，使巨噬细胞受损，释放许多活性因子引起肺部纤维化是矽肺发生的最直接原因，同时也是矽结节的形成和发展的基础。MT作为一种强有力的内源性自由基清除剂及广谱的抗氧化剂，可有效调节氧化应激、炎症反应和细胞损伤等途径[14-15]。

羟脯氨酸是胶原分解产物，机体内的羟脯氨酸主要存在于胶原中，测定肺组织中羟脯氨酸含量是反映胶原含量的重要指标，可以间接反映组织纤维化程度。SOD是体内重要的抗氧化酶，具有清除自由基、抑制脂质过氧化反应的作用，其活性水平的高低反映机体抗氧化损伤的能力。MDA作为脂质过氧化代谢的产物，其水平高低间接反映机体细胞受自由基损害的严重程度。

NF-κB是一种多功能的核转录因子，具有广泛的生物活性，参与调控多种炎性细胞因子的基因转录和表达，活化的NF-κB使各种炎性细胞因子进一步增多，这些细胞因子又可以促进NF-κB的活化，导致细胞因子不断增多，引发细胞因子调控失衡，从而引起肺部炎症、导致纤维化的发生发展[16]。

本研究采用免疫组化和Western blot两种方法测定肺组织中NF-κB表达，结果显示NF-κB在矽肺大鼠肺组织中的表达明显增多，表明NF-κB参与了矽肺大鼠肺纤维化的发生发展，这与张雪涛等[17]的研究结果类似。应用MT干预矽肺大鼠能明显降低肺脏器系数、肺匀浆Hyp和MDA的含量，增加SOD活性，抑制NF-κB蛋白的表达，减轻肺泡炎症和肺组织纤维化程度，同时MT对正常大鼠无明显影响，表明MT可改善肺组织的抗氧化作用，部分抑制矽肺间质纤维化和矽结节的形成，减轻肺组织的损伤，本实验与Arslan等[18]和Zhao等[19]研究MT通过抗氧化、抗炎作用对博来霉素诱导的动物肺纤维化起到保护作用的实验报道大致相符。

本研究表明：MT可以对大鼠一次性SiO_2暴露有一定作用，纠正机体氧化/抗氧化系统的失衡，延缓矽肺纤维化的进展。这为矽肺的临床防治提供了新的思路。在实际生产活动中，工人经常反复吸入矽尘，MT究竟能发挥多少作用难以估计。目前矽肺尚无特效的治疗方法，在当今和以后相当长的时间内对矽肺的预防依然是矽肺控制的重点。因此，在探索尘肺治

疗新方法中必须强调“预防为主”，做好作业场所粉尘控制工作的重要性。同时MT在矽肺肺纤维化中的具体作用机制及其远期疗效如何、MT的最适剂量等问题尚需进一步研究解决。

参考文献

[1] 张伟.遏止尘肺之殇[J].中国经济报告，2016（4）：58-60.

[2] Peluso M E M，Munnia A，Giese R W，et al. Oxidatively damaged DNA in the nasal epithelium of workers occupationally exposed to silica dust in Tuscany region，Italy [J]. Mutagenesis，2015，30（4）：519-525.

[3] García J J，López-Pingarrón L，Almeida-Souza P，et al. Protective effects of melatonin in reducing oxidative stress and in preserving the fluidity of biological membranes：a review [J]. J Pineal Res，2014，56（3）：225-237.

[4] Puig Á，Rancan L，Paredes S D，et al. Melatonin decreases the expression of inflammation and apoptosis markers in the lung of a senescence-accelerated mice model [J]. Exp Gerontol，2016，75：1-7.

[5] Zhang H M，Zhang Y. Melatonin：a well-documented antioxidant with conditional pro-oxidant actions [J]. J Pineal Res，2014，57（2）：131-146.

[6] Hu W，Ma Z，Jiang S，et al. Melatonin：the dawning of a treatment for fibrosis? [J]. J Pineal Res，2016，60（2）：121-131.

[7] 乔俊华.大鼠煤工尘肺动物模型的研究[D].长春：吉林大学，2009.

[8] 徐钦.自噬对SiO_2诱发大鼠矽肺过程的影响[D].杭州：浙江大学，2014.

[9] 蒲新明，温浩，窦红，等.矽肺动物模型的病理观察[J].中华劳动卫生职业病杂志，2011，29（10）：761-765.

[10] 王晔，杨茜，程薇波，等.用HOPE-MED8050动式染尘控制系统建立大鼠矽肺模型[J].环境与职业医学，2013，30（7）：551-524.

[11] 魏茂提，王世鑫，张国辉，等.染矽尘大鼠肺脏器系数和肺胶原含量的变化[J].工业卫生与职业病，2001，27（6）：351-353.

[12] Fubini B，Hubbard A. Reactive oxygen species（ROS）and reactive nitrogen species（RNS）generation by silica in inflammation and fibrosis [J]. Free Radic Biol Med，2003，34（12）：1507-1516.

[13] Blackford Jr J A，Antonini J M，Castranova V，et al. Intratracheal instillation of silica up-regulates inducible nitric oxide synthase gene expression and increases nitric oxide production in alveolar macrophages and neutrophils [J]. Am J Respir Cell Mol Biol，1994，11（4）：426-431.

[14] BorgesLda S，Dermargos A，da Silva J Junior E P，et al. Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis [J]. J Pineal Res，2015，58（2）：166-172.

[15] Chen J，Chen G，Li J，et al. Melatonin attenuates inflammatory response-induced brain edema in early brain injury following a subarachnoid hemorrhage：a possible role for the regulation of pro-inflammatory cytokines [J]. J Pineal Res，2014，57（3）：340-347.

[16] Sun X，Chen E，Dong R，et al. Nuclear factor（NF）-κB p65 regulates differentiation of human and mouse lung fibroblasts mediated by TGF-β [J]. Life Sci，2015，122：8-14.

[17] 张雪涛，倪为民，缪荣明，等.矽肺患者氧化应激指标及外周血单核细胞NF-κB水平的变化[J].中华劳动卫生职业病杂志，2011，29（4）：251-254.

[18] Arslan S O，Zerin M，Vural H，et al. The effect of melatonin on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. J Pineal Res，2002，32（1）：21-25.

[19] Zhao H，Wu Q Q，Cao L F，et al. Melatonin inhibits endoplasmic reticulum stress and epithelial-mesenchymal transition during bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice [J]. PLoS One，2014，9（5）：e97266.

收稿日期：2017-01-03；**录用日期**：2017-05-18）

（英文编辑：汪源；编辑：陶黎纳；校对：陈姣）