

丹参酮 IIA 磺酸钠对环境细颗粒物所致大鼠肺部炎性损伤的影响

陈东亚¹, 赵荣¹, 陈新霞¹, 鹿奎奎¹, 谢文静², 施伟庆¹, 吕中明¹, 卞倩¹

1. 江苏省疾病预防控制中心毒理与风险评估研究所, 江苏 南京 210009

2. 东南大学公共卫生学院, 江苏 南京 210009

摘要:

[背景] 吸入环境细颗粒物 (PM_{2.5}) 易造成机体肺部炎性损伤, 寻找有效的干预物质十分必要。

[目的] 研究丹参酮IIA磺酸钠 (TanIIA) 对PM_{2.5}所致大鼠肺部炎性损伤的影响。

[方法] 健康SD雄性大鼠, 随机分为4组, 每组6只, 分别为对照组、模型组、TanIIA组、地塞米松阳性对照组。采用气管滴注细颗粒物建立大鼠肺部炎症模型。除对照组气管滴注生理盐水外, 其他组均按5.4 mg·kg⁻¹行气管滴注PM_{2.5}悬液染毒, 每3d 1次, 共10次; 除给予滴注染毒外, TanIIA组以15 mg·kg⁻¹TanIIA, 地塞米松阳性对照组以0.5 mg·kg⁻¹地塞米松, 从染毒第1天起, 每天1次腹腔注射, 持续28d; 最后1次染毒后2d内处死。比较各组大鼠体重, 光镜下观察各组肺组织形态变化, 检测肺泡灌洗液中白细胞计数和中性粒细胞、嗜酸性粒细胞百分比, 以及总蛋白质量浓度和碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶活性。

[结果] 染毒结束时, 与对照组相比, 模型组大鼠体重降低 ($P < 0.01$); 肺组织病理可见黑色细颗粒物沉积于肺泡隔, 沉积部分局灶性多量炎性细胞浸润, 肺间隔增宽, 肺泡闭锁等损伤; 肺泡灌洗液中白细胞数量升高 [$(2.46 \pm 0.74) \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ vs $(0.91 \pm 0.51) \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$] ($P < 0.01$), 中性粒细胞、嗜酸性粒细胞百分比升高, 分别为 [$(45.2 \pm 10.3) \%$ vs $(24.7 \pm 7.5) \%$ 、 $(5.7 \pm 2.7) \%$ vs $(2.0 \pm 1.4) \%$] (均 $P < 0.01$), 总蛋白质量浓度和碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶活性升高, 分别为 [$(0.4 \pm 0.1) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(0.2 \pm 0.1) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(65.4 \pm 6.5) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(43.1 \pm 10.5) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(151.4 \pm 29.0) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(82.5 \pm 18.5) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$] (均 $P < 0.01$)。与模型组相比, Tan II A组大鼠体重升高 ($P < 0.05$); 光镜下仅可见少量炎性细胞, 肺泡壁结构紊乱、肺间隔增厚程度与模型组相比均较轻; 肺泡灌洗液中白细胞数量降低 [$(1.14 \pm 0.48) \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$ vs $(2.46 \pm 0.74) \times 10^6 \text{ mL}^{-1}$] ($P < 0.01$), 中性粒细胞、嗜酸性粒细胞百分比降低, 分别为 [$(32.3 \pm 6.1) \%$ vs $(45.2 \pm 10.3) \%$ 、 $(2.8 \pm 1.8) \%$ vs $(5.7 \pm 2.7) \%$] (均 $P < 0.05$), 总蛋白质量浓度和碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶活性降低 [$(0.2 \pm 0.1) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(0.4 \pm 0.1) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(50.9 \pm 3.0) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(65.4 \pm 6.5) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(97.4 \pm 12.8) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$ vs $(151.4 \pm 29.0) \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$] ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。TanIIA组各项指标与对照组及地塞米松阳性对照组比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

[结论] TanIIA能减轻PM_{2.5}所致的大鼠肺部炎性损伤。

关键词: 大鼠; 细颗粒物; 气管滴注; 丹参酮IIA磺酸钠; 肺部炎症

Intervention effect of sulfotanshinone IIA sodium on lung inflammation induced by ambient fine particulate matters in rats CHEN Dongya¹, ZHAO Rong¹, CHEN Xinxia¹, LU Kuikui¹, XIE Wenjing², SHI Weiqing¹, LYU Zhongming¹, BIAN Qian¹ (1. Institute of Toxicology and Risk Assessment, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing, Jiangsu 210009, China; 2. School of Public Health, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract:

[Background] Inhaling ambient fine particulate matters (PM_{2.5}) can cause inflammatory damage to the lungs, so it is necessary to find a medicine for effective intervention.

[Objective] This experiment investigates the intervention effect of sulfotanshinone IIA sodium (TanIIA) on lung inflammation induced by ambient PM_{2.5} in rats.

[Methods] Healthy male SD rats were randomly divided into four groups, with six rats in each group: control group, model group, TanIIA group, and dexamethasone positive control group. A rat lung inflammation model was established by tracheal instillation of PM_{2.5}. Each group

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20340

基金项目

国家自然科学基金 (81773479, 91743205); 江苏省卫生计生委科研课题 (H201634)

作者简介

陈东亚 (1983—), 女, 硕士, 副主任技师; E-mail: 70641911@qq.com

通信作者

卞倩, E-mail: bianqian@jscdc.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-07-12

录用日期 2020-11-27

文章编号 2095-9982(2021)02-0152-05

中图分类号 R114

文献标志码 A

► 引用

陈东亚, 赵荣, 陈新霞, 等. 丹参酮IIA磺酸钠对环境细颗粒物所致大鼠肺部炎性损伤的影响[J]. 环境与职业医学, 2021, 38(2): 152-156.

► 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20340

Funding

This study was funded.

Correspondence to

BIAN Qian, E-mail: bianqian@jscdc.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2020-07-12

Accepted 2020-11-27

► To cite

CHEN Dongya, ZHAO Rong, CHEN Xinxia, et al. Intervention effect of sulfotanshinone IIA sodium on lung inflammation induced by ambient fine particulate matters in rats[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(2): 152-156.

► Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20340

except the control group was exposed to PM_{2.5} (5.4 mg·kg⁻¹) once every three days for a total of 10 times. The rats of the TanIIA group (15 mg·kg⁻¹ TanIIA) and the dexamethasone positive control group (0.5 mg·kg⁻¹ dexamethasone), from the first day of exposure, were treated by intraperitoneal injection once a day for 28 days. All rats were neutralized within two days after the last exposure. The body weight, morphological changes of lung tissues, the counts of leukocytes, the proportions of neutrophils and eosinophils, the concentration of total protein, and the activities of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase in bronchoalveolar lavage fluid were detected.

[Results] Compared with the control group, after designed treatment, the body weight of the model group decreased ($P < 0.01$); the pathological results of lung tissues showed black fine particles deposited in alveolar septum, along with focal inflammatory cell infiltration, pulmonary septal broadening, alveolar atresia, and other injuries; the number of leukocytes [(2.46±0.74)×10⁶ mL⁻¹ vs (0.91±0.51)×10⁶ mL⁻¹] ($P < 0.01$), the proportions of neutrophils and eosinophils [(45.2±10.3)% vs (24.7±7.5)%, (5.7±2.7)% vs (2.0±1.4)%] (both $P < 0.01$), the concentration of total protein, and the activities of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase [(0.4±0.1) g·L⁻¹ vs (0.2±0.1) g·L⁻¹, (65.4±6.5) U·L⁻¹ vs (43.1±10.5) U·L⁻¹, and (151.4±29.0) U·L⁻¹ vs (82.5±18.5) U·L⁻¹] (all $P < 0.01$) increased. Compared with the model group, the body weight of the TanIIA group increased ($P < 0.05$); under light microscope, few inflammatory cells were observed, and the degree of injury such as disordered alveolus and thickened alveolar septum was alleviated; and the number of leukocytes [(1.14±0.48)×10⁶ mL⁻¹ vs (2.46±0.74)×10⁶ mL⁻¹] ($P < 0.01$), the proportions of neutrophils and eosinophils [(32.3±6.1)% vs (45.2±10.3)%, (2.8±1.8)% vs (5.7±2.7)%] (both $P < 0.05$), and the concentration of total protein, and the activities of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase [(0.2±0.1) g·L⁻¹ vs (0.4±0.1) g·L⁻¹, (50.9±3.0) U·L⁻¹ vs (65.4±6.5) U·L⁻¹, and (97.4±12.8) U·L⁻¹ vs (151.4±29.0) U·L⁻¹] ($P < 0.05$, $P < 0.01$) decreased. There were no significant differences in the above-mentioned indexes between the TanIIA group and the control group or the dexamethasone positive control group (all $P > 0.05$).

[Conclusion] TanIIA may reduce the lung inflammation induced by PM_{2.5} in rats.

Keywords: rat; fine particulate matter; tracheal instillation; sulfotanshinone sodium; lung inflammation

环境细颗粒物 (fine particulate matter, PM_{2.5}) 是指环境中空气动力学当量直径小于等于 2.5 μm 的颗粒, 主要来源于燃煤、尾气排放、道路扬尘等。因为 PM_{2.5} 具有较大的表面积和体积比, 易于吸附环境中的有害物质, 因此其成分复杂, 主要有炭黑颗粒、重金属、多环芳烃及其衍生物、微生物等。PM_{2.5} 极易沉积于细支气管以及肺泡, 甚至进入血液循环, 对健康产生不利影响^[1]。大量流行病学调查数据表明, 支气管炎、哮喘等疾病均与 PM_{2.5} 暴露有关^[2-3]。研究表明, PM_{2.5} 会引起炎症和氧化应激, 最终导致心肺疾病, 因此能干预环境 PM_{2.5} 对机体损伤的物质获得广泛关注。丹参酮 II A 磺酸钠 (sulfotanshinone sodium, TanIIA) 是丹参提取物并磺化后的水溶物, 具有抗氧化、抗炎、抗菌等多种药理作用^[4]。Li 等^[5] 发现 TanIIA 能减轻脂多糖诱导的急性肺损伤, 但该物质是否对环境 PM_{2.5} 所致大鼠肺部炎症性损伤有干预作用还不清楚。本研究拟通过观察 TanIIA 对空气 PM_{2.5} 染毒大鼠的影响, 探讨其干预作用, 为防治 PM_{2.5} 所致疾病提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 受试对象和材料

受试物: TanIIA (上海第一生化药业有限公司, 中国), 空气 PM_{2.5} 标准物质 (美国国家标准和技术研究所, 美国), 地塞米松片 (广东华南药业集团有限公司, 中国), 乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、总蛋白 (total

protein, TP) 试剂盒 (宁波美康试剂公司, 中国)。实验动物: 健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 (动物生产许可证号为 SXX (苏) 2016-0002, 南京医科大学, 中国), 24 只, 体重 180~200 g, 在动物饲养室内适应性喂养 1 周, 自由进食、饮水, 饲养温度为 20~24℃, 湿度为 40%~70%, 昼夜节律为 12 h 昼夜交替。本实验通过江苏省疾病预防控制中心实验动物福利伦理委员会审批 (批准号 DL2017013)。主要仪器有日本奥林帕斯血生化检测仪、德国西门子血细胞分析仪等。

1.2 方法

PM_{2.5} 的剂量设定参考 Shi 等^[6] 的实验方法, 即基于世界卫生组织推荐的中期目标 1 的 PM_{2.5} 平均质量浓度 (后称浓度, 35 μg·m⁻³) 作为环境浓度来确定 PM_{2.5} 的吸入量。综合考虑大鼠呼吸量和呼吸频率, PM_{2.5} 吸入量被设定为 5.4 mg·kg⁻¹。TanIIA 的剂量设定参考崔洁等^[7] 的实验方法以及本课题组前期研究结果 (数据尚未发表)。将大鼠随机分为对照组、模型组、TanIIA 组、地塞米松阳性对照组, 每组 6 只。对照组大鼠按 1 mL·kg⁻¹ 行气管滴注灭菌生理盐水, 其余组均按 5.4 mg·kg⁻¹ 行气管滴入 PM_{2.5} 悬液染毒, 滴注体积 1.0 mL·kg⁻¹, 每 3 d 1 次, 共 10 次, 除给予滴注染毒外, TanIIA 组给以剂量 15 mg·kg⁻¹ 的 TanIIA, 地塞米松阳性对照组给以剂量 0.5 mg·kg⁻¹ 地塞米松, 从染毒第 1 天起, 腹腔注射每天 1 次, 持续 28 d。最后 1 次染毒后 2 d 内处死。经腹主动脉放血处死大鼠。气管插管用 3 mL 温磷酸缓冲液灌洗左肺, 重复 3 次, 共收集肺泡灌洗液 5 mL。右肺下叶

固定,切片苏木精-伊红染色,光镜下观察。

1.3 检测指标

大鼠处死前记录各组空腹体重,检测肺泡灌洗液上清中TP质量浓度和LDH、ALP活性。肺泡灌洗液细胞沉淀用250 μL生理盐水重悬,取5 μL滴于细胞计数板上,在400倍显微镜下计数细胞总数。取10 μL滴片做瑞氏染色,在100×10倍显微镜下计数中性粒细胞及嗜酸性粒细胞,并计算其百分比。

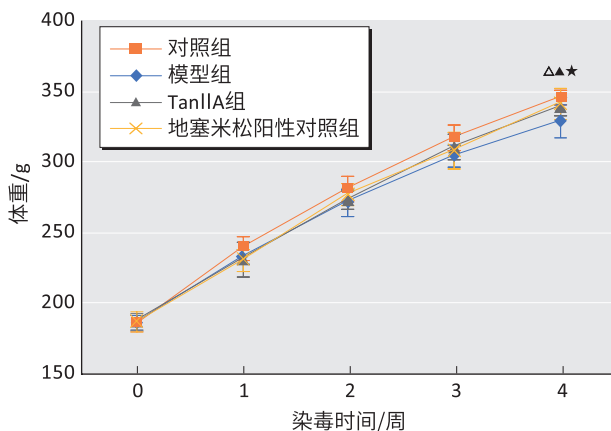
1.4 统计学方法

应用SPSS 20.0统计软件分析,数据先经单样本Kolmogorov-Smirnov检验,均服从正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较先进行方差齐性检验,再进行单因素方差分析。方差齐时,组间两两比较采用LSD检验;方差不齐时,组间两两比较采用Dunnett's T3检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

实验期间大鼠未见死亡;模型组大鼠染毒结束后出现呼吸急促,精神萎靡,被毛凌乱无光泽,体重增加缓慢,第4周体重低于对照组($P<0.01$);TanIIA组和地塞米松阳性对照组大鼠较模型组状态活跃,体重均高于模型组($P<0.05$),TanIIA组与地塞米松阳性对照组相比,差异没有统计学意义($P>0.05$)。见图1。



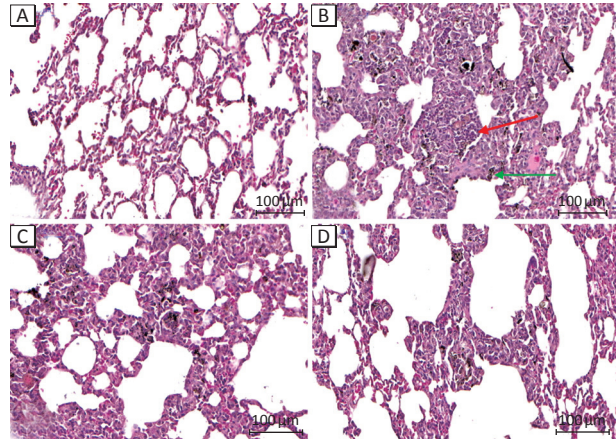
[注] △:模型组与对照组相比, $P<0.01$;▲: TanIIA组与模型组相比, $P<0.05$;★:地塞米松阳性对照组与模型组相比, $P<0.05$ 。

图1 各组大鼠体重变化
Figure 1 Weight changes in each group

2.2 大鼠肺组织病理变化

苏木精-伊红染色肺组织图片显示,对照组(图2A)小鼠肺组织结构完整,无明显病理变化,未见黑色PM_{2.5}沉积;模型组(图2B)可见较多黑色PM_{2.5}沉积

于肺泡隔,沉积部分局灶性多量炎性细胞浸润,肺间隔增宽,肺泡闭锁;TanIIA组(图2C)和地塞米松阳性对照组(图2D)可见有少量黑色PM_{2.5}沉积,肺间隔增宽程度、肺泡腔缩小程度和炎性细胞浸润程度与模型组相比均减轻。



[注] A.对照组, B.模型组, C. TanIIA组, D.地塞米松阳性对照组。图中红色箭头所指为炎性细胞浸润肺间隔增宽,绿色箭头所指为黑色PM_{2.5}沉积于肺间隔。

图2 各组大鼠肺组织形态学变化(HE染色)

Figure 2 Lung histopathological changes of rats in each group (HE staining)

2.3 肺泡灌洗液中炎性细胞计数、分类及生化指标检测结果

由表1可见,模型组大鼠肺泡灌洗液中白细胞计数、中性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞百分比均较对照组上升(均 $P<0.01$),TanIIA组和地塞米松组白细胞计数、中性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞百分比均较模型组下降($P<0.05$, $P<0.01$)。由表2可见模型组肺泡灌洗液中TP质量浓度和LDH、ALP活性较对照组升高(均 $P<0.01$)。TanIIA组和地塞米松阳性对照组中TP、LDH和ALP的值与对照组差异没有统计学意义($P>0.05$),但较模型组降低($P<0.05$, $P<0.01$)。

表1 各组大鼠肺泡灌洗液中炎性细胞计数和分类($n=6$, $\bar{x}\pm s$)
Table 1 Cell counts and classification of inflammatory cells in bronchoalveolar lavage fluid of rats in each group ($n=6$, $\bar{x}\pm s$)

组别	白细胞计数/ ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 百分比/%	嗜酸性粒细胞 百分比/%
对照组	0.91±0.51	24.7±7.5	2.0±1.4
模型组	2.46±0.74 ^a	45.2±10.3 ^a	5.7±2.7 ^a
TanIIA组	1.14±0.48 ^c	32.3±6.1 ^b	2.8±1.8 ^b
地塞米松阳性对照组	1.04±0.43 ^c	28.7±8.6 ^c	2.4±1.2 ^c
F	10.24	6.93	4.80
P	<0.001	0.002	0.011

[注] a:与对照组相比, $P<0.01$;b:与模型组相比, $P<0.05$;c:与模型组相比, $P<0.01$ 。

表2 各组大鼠肺泡灌洗液中生化指标检测结果 (n=6, $\bar{x}\pm s$)
Table 2 Biochemical indicators in bronchoalveolar lavage fluid of rats in each group (n=6, $\bar{x}\pm s$)

组别	总蛋白质量浓度 / (g·L ⁻¹)	乳酸脱氢酶活性 / (U·L ⁻¹)	碱性磷酸酶活性 / (U·L ⁻¹)
对照组	0.2±0.1	82.5±18.5	43.1±10.5
模型组	0.4±0.1 ^a	151.4±29.0 ^a	65.4±6.5 ^a
TanIIA组	0.2±0.1 ^b	97.4±12.8 ^c	50.9±3.0 ^c
地塞米松阳性对照组	0.2±0.0 ^b	90.8±27.3 ^c	51.0±10.2 ^c
F	4.45	11.41	7.06
P	0.015	<0.001	0.002

[注] a: 与对照组相比, P<0.01; b: 与模型组相比, P<0.05; c: 与模型组相比, P<0.01。

3 讨论

近年, PM_{2.5}对健康的危害日益被重视, 已被证明可诱导呼吸、心血管、代谢和神经系统的全身性炎症损伤。本研究模型组大鼠染毒后呼吸急促, 活动减少, 体重较对照组大鼠明显降低。肺组织病理学检查结果显示, 模型组明显可见PM_{2.5}沉积, 肺泡间隔增宽, 炎性细胞浸润, 与以往报道一致^[6]。经TanIIA腹腔注射的大鼠, 肺部炎性细胞浸润和肺泡间隔增厚等病变减轻。

我们还观察到模型组肺泡灌洗液中白细胞数量、中性粒细胞百分比、嗜酸性粒细胞百分比升高, 而TanIIA干预组这些值的降低与模型组相比差异有统计学意义, 与病理表现一致。中性粒细胞增多是肺组织产生炎症反应的表现, 原因是PM_{2.5}作为炎性刺激物进入组织, 加之巨噬细胞死亡崩解, 释放大量的趋化因子, 使得中性粒细胞大量渗出^[7]。嗜酸性粒细胞是参与哮喘发病的重要炎症效应细胞^[8]。本结果表明TanIIA可减轻PM_{2.5}所致的肺部炎症损伤。

PM_{2.5}进入机体作用于肺部细胞, 导致细胞坏死, 通透性改变, 细胞中ALP、LDH等漏出。其中ALP可提示肺泡II型细胞受损程度和中性粒细胞浸润程度^[9]; LDH也是反映细胞损伤的敏感指标^[10]; 肺泡灌洗液中的TP主要来自血浆成分漏出, 反映了气血屏障渗透性的变化^[11]。因此TP、LDH、ALP数值的变化均反映了细胞膜损伤的程度。本研究中TanIIA干预组3个指标值较模型组降低, 差异有统计学意义, 表明TanIIA能减轻PM_{2.5}对肺部细胞造成的损伤。

地塞米松作为一种皮质类固醇, 具有强大的抗炎、抑制免疫、抗休克等作用, 在临床用于治疗肺炎时, 能有效降低患者炎症因子水平, 治疗效果明显^[12], TanIIA在临床使用中多用于治疗心血管疾病, 科研人员为拓展其使用范围做了大量研究。有研究报道, 腹腔注

射15 mg·(kg·d)⁻¹ TanIIA 28 d能改善矽肺大鼠肺内淋巴微循环、氧化应激以及炎症反应, 延缓矽肺大鼠发病进程^[13], 10 mg·(kg·d)⁻¹ TanIIA 28 d对博莱霉素所致大鼠肺纤维化具有一定的治疗作用^[14]。但是研究TanIIA对于PM_{2.5}所致大鼠肺部炎症损伤影响的报道还少见, 本次研究是TanIIA对PM_{2.5}所致大鼠肺损伤影响的初步探索。由结果可知, TanIIA与地塞米松类似, 能减轻PM_{2.5}导致的大鼠肺部炎症损伤。但是有学者收集1999—2007年关于地塞米松不良反应的文献共计160篇, 经统计9年间共报道199例不良反应, 临床表现类型较多, 涉及全身多系统, 甚至导致死亡^[15]。而自1994—2013年收集到TanIIA不良反应文献共计22篇, 不良反应27例, 主要以变态反应为主^[16], 相比地塞米松不良反应要少, 因此TanIIA作为PM_{2.5}所致肺部炎症损伤的干预物有较好的应用前景。但本研究存在不足: ①由于实验条件的限制, 仅观察了15 mg·(kg·d)⁻¹腹腔注射TanIIA的影响, 没有设置其他剂量组, 因此不能更好地体现剂量-反应关系; ②本研究仅进行了初步探索, 对其作用机制未展开探讨。

综上所述, TanIIA对PM_{2.5}所致大鼠肺部炎症损伤有一定的改善作用, 但具体作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] BROOK RD, FRANKLIN B, CASCIO W, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the expert panel on population and prevention science of the American heart association [J]. Circulation, 2004, 109 (21): 2655-2671.
- [2] SAXON A, DIAZ-SANCHEZ D. Air pollution and allergy: you are what you breathe [J]. Nat Immunol, 2005, 6 (3): 223-226.
- [3] ENGLERT N. Fine particles and human health—a review of epidemiological studies [J]. Toxicol Lett, 2004, 149 (1/2/3): 235-242.
- [4] 梅艳飞, 张丹参. 丹参酮IIA的药理作用及治疗应用研究进展 [J]. 神经药理学报, 2014, 4 (5): 55-64.
MEI Y F, ZHANG D S. Pharmacological actions and therapeutic applications of tanshinone II A [J]. Acta Neuropharmacol, 2014, 4 (5): 55-64.
- [5] LI J, ZHENG Y, LI M X, et al. Tanshinone II A alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by downregulating TRPM7 and pro-inflammatory factors [J]. J Cell Mol Med,

- 2018, 22 (1) : 646-654.
- [6] SHI Y, ZHAO T, YANG X, et al. PM_{2.5}-induced alteration of DNA methylation and RNA-transcription are associated with inflammatory response and lung injury [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 650 : 908-921.
- [7] GERLOFS-NIJLAND M E, BOERE A J, LESEMAN D L, et al. Effects of particulate matter on the pulmonary and vascular system : time course in spontaneously hypertensive rats [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2005, 2 (1) : 2.
- [8] 韩锋, 陆小霞, 杜青, 等. PM_{2.5} (PM_{2.5}) 暴露对哮喘小鼠呼吸道炎症的影响和厚朴酚的干预作用 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33 (21) : 1635-1639.
- HAN F, LU XX, DU Q, et al. Effects of particulate matter (PM_{2.5}) exposure on airway inflammation in asthmatic mice and intervention effect of Honokiol [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 33 (21) : 1635-1639.
- [9] PUNITHAVATHI D, VENKATESAN N, BABU M. Curcumin inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 131 (2) : 169-172.
- [10] SHVEDOVA A A, KISIN E, MURRAY A R, et al. Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice : inflammation, fibrosis, oxidative stress, and mutagenesis [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2008, 295 (4) : L552-L565.
- [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*, 2011, 27 (6) : 351-353.
- WEI M T, WANG S X, ZHANG G H, et al. Changes of lung/body coefficient and lung collagen in rats exposed to silica dust [J]. *Ind Hlth Occup Dis*, 2001, 27 (6) : 351-353.
- [12] 赵娜. 地塞米松治疗小儿大叶性肺炎的临床效果 [J]. *中国当代医药*, 2020, 27 (21) : 119-121, 125.
- ZHAO N. Clinical effect of Dexamethasone in the treatment of lobar pneumonia [J]. *China Mod Med*, 2020, 27 (21) : 119-121, 125.
- [13] 崔洁, 陈紫莺, 马景景, 等. 丹参酮 IIA 磺酸钠对大鼠矽肺早期的干预作用 [J]. *环境与职业医学*, 2019, 36 (1) : 79-83.
- CUI J, CHEN Z Y, MA J J, et al. Intervention effect of sodium tanshinone IIA sulfonate on early-stage silicosis in rats [J]. *J Environ Occup Med*, 2019, 36 (1) : 79-83.
- [14] 田淑霞, 陈珺明, 韩永龙, 等. 丹参酮对肺纤维化大鼠的干预作用及其机制研究 [J]. *世界中医药*, 2014, 9 (12) : 1647-1650.
- TIAN S X, CHEN J M, HAN Y L, et al. Influence and mechanism of tanshinone on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. *World Chin Med*, 2014, 9 (12) : 1647-1650.
- [15] 王丽, 徐珽, 唐尧. 199 例地塞米松不良反应文献分析 [J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28 (18) : 1623-1624.
- WANG L, XU T, TANG Y. Literature analysis of 199 cases of Dexamethasone adverse reactions [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2008, 28 (18) : 1623-1624.
- [16] 王洪锐, 李东, 翁浩聪, 等. 丹参酮 IIA 磺酸钠注射液不良反应的流行病学特征研究 [J]. *中国药业*, 2014, 23 (14) : 43-45.
- WANG H R, LI D, WENG H C, et al. Study on pharmacoepidemiological characteristics of adverse reactions induced by sodium tanshinone IIA sulfonate injection [J]. *China Pharm*, 2014, 23 (14) : 43-45.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 丁瑾瑜)