

β -烟酰胺单核苷酸、牛磺酸顺势给药和联合给药对大鼠实验性矽肺治疗效果

甘永金, 陈瑞泽, 凌健安, 黄艳妮, 梁丹玉

广西壮族自治区职业病防治研究院职业卫生与毒性评价所, 广西 南宁 530021

摘要:

[背景] 尘肺病是一种不可完全治愈的慢性炎症疾病。因此, 控制肺部炎症以及延缓肌体的衰老是治疗尘肺病的关键之一。最近二十年, 研究结果发现许多小分子药物对于增强心肺功能具有不错的保健和治疗效果。

[目的] 探讨顺势给药和联合给药 β -烟酰胺单核苷酸和牛磺酸对大鼠实验性矽肺治疗效果。

[方法] 72 只无特定病原体级 SD 大鼠, 随机分为 4 组(每组 18 只): 阴性对照组(超纯水, 不染尘)、阳性对照组、顺势给药治疗组、联合给药治疗组。采用一次性非暴露式气管注入法向大鼠气管内注入 1 mL 石英粉尘混悬液($50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$), 建立大鼠矽肺模型。大鼠采用灌胃给药, 染尘后第 4 天开始对顺势给药治疗组大鼠上午给予 $0.03 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 牛磺酸溶液, 下午给予 $0.03 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ β -烟酰胺单核苷酸溶液; 联合给药治疗组大鼠分早晚 2 次给予($0.015 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ β -烟酰胺单核苷酸+ $0.015 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 牛磺酸)的混合溶液; 给予阴性对照组、阳性对照组早晚等量超纯水, 4 组大鼠均每周给药 5 d, 共给药 6 周。给药 6 周后处死大鼠, 检测肺羟脯氨酸含量、全肺游离二氧化硅含量、肺灌洗液中细胞计数及分类、全肺干湿重、脏器系数, 观察肺组织病理学变化。

[结果] 与阳性对照组比较, 顺势给药治疗组、联合给药治疗组的肺羟脯氨酸含量、肺脏脏器系数、全肺湿重、干重、细胞总数、中性粒细胞率、全肺游离二氧化硅含量降低, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 与阴性对照组比较, 顺势给药治疗组、联合给药治疗组的肺羟脯氨酸含量、肺脏脏器系数、细胞总数、中性粒细胞率、全肺游离二氧化硅含量升高, 联合给药治疗组的全肺干重升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 大鼠肺组织病理结果显示, 阳性对照组肺组织内形成境界清楚的圆形或椭圆形的结节, 为吞噬性的细胞性结节, 部分区域的肺泡结构尚存在, 顺势给药治疗组、联合给药治疗组的病变特征与阳性组相似, 但程度较轻, 阴性对照组肺组织未见病理改变。

[结论] 顺势给药和联合给药 β -烟酰胺单核苷酸和牛磺酸对实验性矽肺大鼠有一定的改善作用, 并有一定的排尘作用。

关键词: β -烟酰胺单核苷酸; 牛磺酸; 顺势给药; 联合给药; 染尘大鼠; 游离二氧化硅

Homeopathic dosing and combined dosing of β -nicotinamide mononucleotide and taurine on experimental silicosis in rats GAN Yongjin, CHEN Ruize, LING Jian'an, HUANG Yanni, LIANG Danyu (Institute of Occupational Health and Toxicity Evaluation, Guangxi Zhuang Autonomous Region Research Academy of Occupational Disease Prevention and Control, Nanning, Guangxi 530021, China)

Abstract:

[Background] Pneumoconiosis is a chronic inflammatory disease that cannot be completely cured. Therefore, how to control lung inflammation and delay of the body aging is one of the keys to treating pneumoconiosis. The studies in past two decades suggested that many small molecule drugs are able to enhance cardiopulmonary function.

[Objective] To explore the effects of homeopathic dosing and combined dosing of β -nicotinamide mononucleotide and taurine on experimental silicosis in rats.

[Methods] Seventy-two SD specific pathogen-free rats were randomized into 4 groups (18 mice in each group): negative control group (ultrapure water, without dust), positive control group, homeopathic treatment group, co-administered treatment group. One mL of quartz dust



DOI 10.11836/JEOM24185

基金项目

广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题研究项目(Z-A20230409)

作者简介

甘永金(1979—), 男, 本科, 副主任医师, E-mail: 541239386@qq.com

通信作者

梁丹玉, E-mail: 125559815@qq.com

作者中包含编委会成员 无

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2024-04-28

录用日期 2025-01-08

文章编号 2095-9982(2025)02-0218-06

中图分类号 R11

文献标志码 A

►本文链接、作者贡献申明

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM24185

►引用

甘永金, 陈瑞泽, 凌健安, 等. β -烟酰胺单核苷酸、牛磺酸顺势给药和联合给药对大鼠实验性矽肺治疗效果[J]. 环境与职业医学, 2025, 42(2): 218-223.

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LIANG Danyu, E-mail: 125559815@qq.com

Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2024-04-28

Accepted 2025-01-08

► Link to this article, author contribution statement

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM24185

► To cite

GAN Yongjin, CHEN Ruize, LING Jian'an, et al. Homeopathic dosing and combined dosing of β -nicotinamide mononucleotide and taurine on experimental silicosis in rats[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2025, 42(2): 218-223.

suspension was injected into the rat trachea by disposable non-exposed tracheal injection method ($50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) to establish a rat silicosis model. Rats were administered by gavage since the 4th day after dust exposure. The homeopathic treatment group rats received taurine solution ($0.03 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$) in the morning and β -nicotinamide mononucleotide ($0.03 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$) in the afternoon; the co-administered treatment group rats received a mixed solution ($0.015 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ β -nicotinamide mononucleotide + $0.015 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ taurine) twice, in the morning and afternoon respectively. The positive and negative control groups received equivalent of ultrapure water in the morning and afternoon. All groups of rats were administered 5 d a week for a total of 6 weeks. The rats were neutralized after 6 weeks of administration. Organ coefficient, lung hydroxyproline content, whole lung dry and wet weights, whole lung free silica content, and cell count and classification in lung lavage fluid were measured and calculated, and lung histopathological changes in lung samples were observed.

[Results] Compared with the positive control group, the whole lung wet weight, whole lung dry weight, total cell count, neutrophil rate, lung organ coefficient, lung hydroxyproline content, and whole lung free silica content were reduced in the homeopathic treatment group, and the co-administered treatment group ($P < 0.05$). Compared with the negative control group, the total cell count, neutrophil rate, lung organ coefficient, lung hydroxyproline content, and whole lung free silica content were elevated in the homeopathic treatment group and the co-administered treatment group, the whole lung dry weight was elevated in the co-administered treatment group, and those differences were all statistically significant ($P < 0.05$). The rat lung histopathological results showed that, in the positive control group, round or oval nodules were formed in the lung tissue, which were phagocytic cellular nodules, and the alveolar structures in some areas still existed. The histopathological changes in the homeopathic treatment group and the co-administered treatment group were similar to those of the positive group, but less severe. No pathological change was observed in the lung tissue of the negative control group.

[Conclusion] Some improvement and dust removal in experimental silicosis rats by homeopathic dosing and combined dosing of β -nicotinamide mononucleotide and taurine are observed.

Keywords: β -nicotinamide mononucleotide; taurine; homeopathic dosing; combined dosing; silicon lung rat; free silicon dioxide

矽肺又称硅肺,是重工业发展过程中衍生的一种流行范围较广的职业病,其病程动态、缓慢,致残率和病死率颇高。职业工作环境中长时间吸入游离硅尘易导致矽肺发生^[1-2]。国际劳工组织将尘肺病定义为粉尘在肺内的蓄积和组织对粉尘存在的反应,其主要病变为肺泡炎症和成纤维细胞病理性增生,聚集了大量细胞外基质,取代了正常的肺组织结构,并导致肺通气功能缓慢丧失^[3-4]。Shi等^[5]收集分析了1990年至2017年期间的年度事件病例,发现全球尘肺病例数量增长了66.0%,从1990年的36186例增加到2017年的60055例。这说明尘肺病依然是威胁工人们健康的重要职业病。

对于尘肺病的治疗,当前的主要治疗药物有克矽平、汉防己甲素(汉甲)、咳嗽糖浆等药物,这些药物能够在一定程度上缓解症状,或者延缓肺纤维化^[6-7]。对于尘肺病的治疗,还有一个当前的主流治疗方案——肺灌洗手术,该手术可以快速有效地清除病人的肺部粉尘或蛋白沉积物,显著改善患者症状,但该手术存在一定的后遗症以及对一些病情复杂的患者存在手术禁忌症等问题^[8-10]。虽然利用肺移植和干细胞治疗尘肺病具有较好的效果,但是昂贵的费用、手术并发症以及后续高昂的治疗费用也严重影响了这些技术的推广和应用^[11-12]。由于尘肺病是慢性病,若通过口服药物进入肺组织,这些药物最好是低毒或者无毒的小分子制剂。 β -烟酰胺单核苷酸是一种自然存在的生

物活性核苷酸,作为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的前体^[3],其具有抗炎、抗氧化、减少DNA损伤、恢复线粒体功能等作用^[4]。牛磺酸是一种广泛的细胞内 β 氨基酸,具有抗氧化和神经保护特性^[13-14]。由于每种单体药物的药效具有局限性,对于一些复杂疾病,联合用药治疗是当前的发展趋势。本文对顺势给药和联合给药 β -烟酰胺单核苷酸和牛磺酸在实验性矽肺大鼠治疗效果方面进行研究。

1 材料与方法

1.1 试剂

标准石英粉尘(美国SIGMA-ALDRICH,粉尘粒径80%为 $1 \sim 5 \mu\text{m}$,99%为 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$); β -烟酰胺单核苷酸(中国深圳邦泰);牛磺酸(中国天津光复)。羟脯氨酸测定试剂盒(中国南京建成)。

1.2 药物配制

根据相关文献资料^[15-16]及课题设计方案,本次研究将 β -烟酰胺单核苷酸溶液、牛磺酸溶液、 β -烟酰胺单核苷酸和牛磺酸混合溶液给药剂量均定为 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (以体重计), β -烟酰胺单核苷酸溶液配制方法为:将 12.0 g β -烟酰胺单核苷酸溶解于 400 mL 超纯水中,并配制成 $0.03 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ β -烟酰胺单核苷酸溶液。牛磺酸溶液的配制方法为:将 12.0 g 牛磺酸溶解在 400 mL 超纯水中,并配制成 $0.03 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 牛磺酸溶液。 β -烟酰胺单核苷酸和牛磺酸混合溶液的配制方法为:将 6.0 g β -

烟酰胺单核苷酸和 6.0 g 牛磺酸溶解在 400 mL 超纯水中,配制成(0.015 g·mL⁻¹β-烟酰胺单核苷酸+0.015 g·mL⁻¹牛磺酸)混合溶液。置 4 °C 冰箱中保存。

1.3 实验动物及分组

72 只无特定病原体级 SD 大鼠,8~10 周龄,体重 180~220 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)2022-0011],并完成 3 d 的检疫观察。大鼠适应 3 d 后,按体重随机分为阴性对照组(超纯水,不染尘),阳性对照组(石英粉尘,浓度为 50 mg·mL⁻¹)、顺势给药治疗组(上午浓度为 0.03 g·mL⁻¹牛磺酸溶液、下午浓度为 0.03 g·mL⁻¹β-烟酰胺单核苷酸溶液)、联合给药治疗组(浓度为 0.015 g·mL⁻¹β-烟酰胺单核苷酸+0.015 g·mL⁻¹牛磺酸),每组 18 只动物。分组时将同性别的大鼠分至同一笼内进行饲养。本实验通过广西壮族自治区职业病防治研究院实验动物伦理审查。(伦理审批号:2023001)

1.4 试验方法

1.4.1 染尘方法 采用非暴露式气管注入法染矽尘^[17]。实验设置了顺势给药治疗组、联合给药治疗组、阳性对照组来进行比较。研究中用生理盐水将石英粉尘配成矽尘混悬液,浓度为 50 mg·mL⁻¹,高压灭菌后加入 4000 U·mL⁻¹的青霉素和 4000 U·mL⁻¹的链霉素。乙醚麻醉 SD 大鼠后,在相对无菌条件向大鼠两肺注入 1 mL 无菌石英粉尘混悬液。阴性对照组不染尘。

1.4.2 给药方法 以灌胃方式在大鼠染尘后第 4 d 开始给药,连续给药 6 周,每周周一至周五给药 5 d,给药时间为上午 9:00—9:30 和下午 16:30—17:00,每次给药量为 10 mL·kg⁻¹(以体重计)。顺势给药治疗组在上午给予牛磺酸溶液,下午给予 β-烟酰胺单核苷酸溶液。联合给药治疗组上午和下午均给予灌胃 β-烟酰胺单核苷酸和牛磺酸混合溶液。阴性对照组和阳性对照组在上午和下午均给予灌胃超纯水。

1.5 观察指标

6 周给药期后,使用乙醚麻醉 SD 大鼠并进行腹主动脉放血处死,采集血液样本。

1.5.1 脏器系数 解剖大鼠后立即取出脾、肾、肝、心、肺进行称量,计算其脏器系数,脏器系数(%)=[(脏器重量(g)/动物体重(g))×100%。

1.5.2 全肺湿重以及肺干重 将大鼠肺脏用生理盐水清洗干净并去除其他组织后,用滤纸吸干肺脏水分,称量其重量即为全肺湿重;把大鼠全肺剪碎,并用丙酮脱脂约 72 h,然后在烘箱温度达 105 °C 时烘烤约 12 h 后,称量其重量即为全肺干重。

1.5.3 羟脯氨酸含量 将大鼠肺脏组织取出后,采用样本碱水解法利用试剂盒测定大鼠肺脏组织中的羟脯氨酸含量。

1.5.4 肺灌洗液中细胞分类和计数 每只大鼠收集肺灌洗液约 5 mL,进行细胞计数,离心 10 min,离心转速 2000 r·min⁻¹,离心后去掉 4 mL 上清液,将剩余的 1 mL 与剩下的沉淀物混匀进行涂片,使用瑞氏染液染色,镜检进行巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞的分类。

1.5.5 肺游离二氧化硅含量 将大鼠肺脏脱脂、烘干后磨成粉末状,每只大鼠称取 0.10~0.20 g 的样品,按 GBZ/T 192.4—2007《工作场所空气中粉尘测定第 4 部分:游离二氧化硅含量》焦磷酸盐法测定全肺游离二氧化硅含量。

1.5.6 病理形态学检查 采用 10% 甲醛固定肺组织,常规石蜡切片后用苏木精-伊红染色,最终根据 GBZ 25—2014《职业性尘肺病的病理诊断》执行标准评价病理形态学检查结果。

1.6 统计学分析

数据统计分析使用 SPSS 25.0 统计软件,非正态分布资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,正态分布资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。多个样本均数比较时,采用单因素方差分析。当 $P < 0.05$ 时,表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组大鼠全肺干重与湿重比较

顺势给药治疗组、联合给药治疗组、阳性对照组、阴性对照组大鼠的全肺干重与湿重比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。顺势给药治疗组、联合给药治疗组的全肺湿重和干重低于阳性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合给药治疗组的全肺干重高于阴性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);顺势给药治疗组、联合给药治疗组的全肺湿重和干重之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 四组大鼠肺灌洗液中细胞分类与细胞计数比较

顺势给药治疗组、联合给药治疗组、阳性对照组、阴性对照组大鼠的中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、细胞总数比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。顺势给药治疗组、联合给药治疗组的巨噬细胞低于阴性对照组,中性粒细胞、细胞总数高于阴性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);顺势给药治疗组、联合给药治疗组的淋巴细胞高于阳性对照组,中性粒细胞、细胞总数低于阳性对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);顺势给药治疗组、联合给药治疗组的中性粒细胞、巨噬细胞、

淋巴细胞、细胞总数之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。细胞分类中阴性对照组是以巨噬细胞为主,其次为淋巴细胞,而各染矽尘组都以中性粒细胞为主,其次为巨噬细胞。见表2。

表1 四组大鼠肺干重和肺湿重检测结果比较
($\bar{x}\pm s$, g, $n=6$)

Table 1 Dry and wet weights of lung tissue in the four groups of rats ($\bar{x}\pm s$, g, $n=6$)

组别	肺湿重	肺干重
顺势给药治疗组	1.963±0.402 ^B	0.383±0.060 ^B
联合给药治疗组	1.916±0.397 ^B	0.394±0.047 ^{AB}
阳性对照组	3.520±0.652 ^{AC}	0.654±0.781 ^{AC}
阴性对照组	1.325±0.208 ^B	0.232±0.027 ^{BC}
F值	26.864	58.092
P值	<0.05	<0.05

[注] A: 与阴性对照组比较, $P<0.05$; B: 与阳性对照组比较, $P<0.05$; C: 与联合给药治疗组比较, $P<0.05$ 。

表2 四组大鼠肺泡灌洗液中细胞检测结果比较($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Table 2 Cell counting and catagories in alveolar lavage fluid in the four groups of rats ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	细胞总数 ($\times 10^9$ 个·L ⁻¹)	细胞分类/%		
		淋巴细胞	中性粒细胞	巨噬细胞
顺势给药治疗组	17.208±1.005 ^{AB}	17.167±4.070 ^B	57.333±3.982 ^{AB}	25.500±4.680 ^A
联合给药治疗组	16.708±1.317 ^{AB}	19.333±2.422 ^B	57.167±4.215 ^{AB}	23.500±3.332 ^A
阳性对照组	30.000±6.021 ^{AC}	6.168±2.563 ^{AC}	72.000±3.742 ^{AC}	21.500±3.782 ^A
阴性对照组	2.792±0.843 ^{BC}	14.500±2.510 ^B	8.833±2.137 ^{BC}	76.667±3.830 ^{BC}
F值	74.660	22.605	349.178	271.871
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

[注] A: 与阴性对照组比较, $P<0.05$; B: 与阳性对照组比较, $P<0.05$; C: 与联合给药治疗组比较, $P<0.05$ 。

2.3 四组大鼠脏器系数比较

顺势给药治疗组、联合给药治疗组、阳性对照组、阴性对照组大鼠的脾、肝、肾、心脏脏器系数比较差异无统计学意义($P>0.05$), 4组大鼠的肺脏脏器系数比较差异有统计学意义($P<0.05$)。顺势给药治疗组、联合给药治疗组的肺脏脏器系数高于阴性对照组, 低于阳性对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 顺势给药治疗组、联合给药治疗组的脾、肝、肾、肺、心脏脏器系数之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.4 四组大鼠肺组织中游离二氧化硅含量和肺羟脯氨酸含量比较

顺势给药治疗组、联合给药治疗组、阳性对照组、阴性对照组大鼠的肺组织中游离二氧化硅含量和肺羟脯氨酸含量比较差异有统计学意义($P<0.05$)。顺势给药治疗组、联合给药治疗组的肺羟脯氨酸含量和肺组织中游离二氧化硅含量均高于阴性对照组, 低于阳性对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 顺势给药治疗

组、联合给药治疗组的肺组织中游离二氧化硅含量和肺羟脯氨酸含量之间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表3 四组大鼠脏器系数检测结果比较($\bar{x}\pm s$, %, $n=12$)

Table 3 Organ coefficients among the four groups of rats ($\bar{x}\pm s$, %, $n=12$)

组别	心脏	肝脏	脾脏	肺脏	肾脏
顺势给药治疗组	0.308±0.011	2.565±0.180	0.209±0.022	0.622±0.021 ^{AB}	0.616±0.027
联合给药治疗组	0.302±0.025	2.641±0.166	0.206±0.029	0.595±0.034 ^{AB}	0.630±0.037
阳性对照组	0.296±0.209	2.583±0.165	0.203±0.028	0.996±0.192 ^{AC}	0.614±0.041
阴性对照组	0.301±0.384	2.528±0.179	0.186±0.022	0.378±0.040 ^{BC}	0.624±0.024
F值	0.492	0.900	2.031	78.461	0.582
P值	0.689	0.449	0.123	<0.05	0.630

[注] A: 与阴性对照组比较, $P<0.05$; B: 与阳性对照组比较, $P<0.05$; C: 与联合给药治疗组比较, $P<0.05$ 。

表4 四组大鼠肺组织游离二氧化硅含量和肺羟脯氨酸含量检测结果比较($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

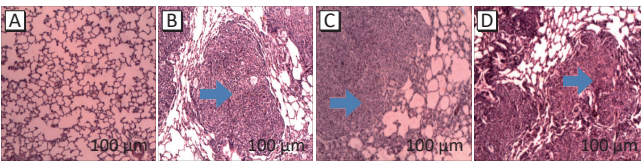
Table 4 Free silica content and hydroxyproline content in lung tissue of the four groups of rats ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

组别	肺羟脯氨酸含量/(mg·g ⁻¹)	肺组织游离二氧化硅含量/%
顺势给药治疗组	0.311±0.010 ^{AB}	5.650±0.503 ^{AB}
联合给药治疗组	0.315±0.011 ^{AB}	5.729±0.601 ^{AB}
阳性对照组	0.433±0.129 ^{AC}	10.685±0.598 ^{AC}
阴性对照组	0.222±0.008 ^{BC}	1.953±0.680 ^{BC}
F值	394.405	214.454
P值	<0.05	<0.05

[注] A: 与阴性对照组比较, $P<0.05$; B: 与阳性对照组比较, $P<0.05$; C: 与联合给药治疗组比较, $P<0.05$ 。

2.5 肺组织病理

阳性对照组肺组织内形成境界清楚的圆形或椭圆形的结节, 为吞噬性的细胞性结节, 部分区域的肺泡结构尚存在。顺势给药治疗组、联合给药治疗组的病变特征与阳性组相似, 但程度较轻。阴性对照组肺组织未见病理改变。见图1。



[注] A: 阴性对照组; B: 阳性对照组; C: 顺势给药治疗组; D: 联合给药治疗组; 蓝色箭头指向细胞性结节。

图1 β -烟酰胺单核苷酸、牛磺酸顺势给药、联合给药对矽肺大鼠肺组织形态学的影响(苏木精-伊红, x200)

Figure 1 The effects of β -nicotinamide mononucleotide and taurine administration on lung histomorphology in silicosis rats (hematoxylin-eosin staining, x200)

3 讨论

矽肺是一种不可逆、渐进性、无法治愈的慢性职业性肺病^[18-19]。矽肺目前的治疗方法主要使用肺灌洗术和抗纤维化药物治疗进行治疗^[20-21]。研究发现,给予β-烟酰胺单核苷酸可以调节矽肺大鼠模型中的大鼠膈肌线粒体功能,增强膈肌收缩功能,改善膈肌能量代谢,并改善大鼠的通气和呼吸功能^[15]。另一项研究表明,牛磺酸对矽尘致肺纤维化也表现出良好的干预作用,口服牛磺酸能够抑制粉尘引起的肺部炎症,抑制肺纤维化以及抑制二氧化硅引起的肺组织凋亡^[22]。因此,β-烟酰胺单核苷酸和牛磺酸对矽肺病的炎症控制和肺纤维化抑制具有良好的治疗效果。需要指出的是,这两种药物的作用机理是不同的。因此,联合使用这两种药物可能产生更好的治疗效果。本研究通过建立大鼠矽肺动物模型,研究了顺势给药和联合给药β-烟酰胺单核苷酸和牛磺酸这两种给药途径对实验性矽肺大鼠的治疗效果。本次研究中,顺势给药治疗组、联合给药治疗组全肺湿重、干重、肺脏脏系数、及羟脯氨酸含量均低于阳性对照组($P<0.05$),提示顺势给药和联合给药β-烟酰胺单核苷酸和牛磺酸对动物机体有一定保护作用。矽肺早期炎症损伤过程中白细胞数量增加,既是矽尘与肺组织中炎症细胞相互作用的级联效应所致,也是矽尘损伤肺实质后机体局部反应的必然结果。矽尘颗粒进入肺泡腔后,首先被居留在肺泡腔内的巨噬细胞吞噬,产生大量炎症介质和趋化因子,与矽尘一起使肺泡毛细血管屏障的通透性增加,有利于中性粒细胞进入肺泡腔并加重炎症过程。大鼠肺泡灌洗液细胞学检查显示,顺势给药治疗组、联合给药治疗组肺泡灌洗液中细胞总数、中性粒细胞数低于阳性对照组($P<0.05$),提示顺势给药和联合给药β-烟酰胺单核苷酸和牛磺酸可以减轻动物肺泡炎症、减少肺部损伤。顺势给药治疗组、联合给药治疗组的病变特征与阳性组相似,但程度较轻,提示顺势给药和联合给药β-烟酰胺单核苷酸和牛磺酸对实验性矽肺大鼠抗纤维化方面有一定的改善作用。顺势给药治疗组、联合给药治疗组的肺组织游离二氧化硅含量低于阳性对照组($P<0.05$),提示顺势给药和联合给药β-烟酰胺单核苷酸和牛磺酸对实验性矽肺大鼠有一定的排尘作用。顺势给药治疗组、联合给药治疗组上述各指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示顺势给药和联合给药β-烟酰胺单核苷酸和牛磺酸这两种给药途径在治疗大鼠实验性矽肺效果方面无明显差别。

本次研究时间较短,动物数量较少,结果有一定的局限性。未来研究可以增加动物数量,延长研究时间。此外,在临床上汉甲素是一种广泛使用来抗矽肺纤维化的药物,未来可以考虑联合应用汉甲素,比如汉防己甲素+β-烟酰胺单核苷酸或汉防己甲素+牛磺酸等。这样的做法可以更全面地考察药物的效果及可能的相互作用。通过这些实验组合,可以更全面地了解药物的治疗效果以及可能的副作用。

综上所述,本研究通过顺势给药和联合给药β-烟酰胺单核苷酸和牛磺酸这两种给药途径,对大鼠的实验性矽肺均有一定的改善作用。本研究结果可为药物治疗矽肺提供一定的实验依据。

参考文献

- [1] ALGRANTI E, SAITO C A, CARNEIRO A P S, et al. Mortality from silicosis in Brazil: temporal trends in the period 1980 -2017[J]. *Am J Ind Med*, 2021, 64(3): 178-184.
- [2] 邵青. 煤矿工人尘肺合并结核患者早期诊断的临床评价[J]. 中国研究型医院, 2020, 7(4): 20-23.
SHAO Q. Clinical evaluation of early diagnosis of coal worker's pneumoconiosis complicated with tuberculosis[J]. *J Chin Res Hosp.*, 2020, 7(4): 20-23.
- [3] COVARRUBIAS A J, PERRONE R, GROZIO A, et al. NAD⁺ metabolism and its roles in cellular processes during ageing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(2): 119-141.
- [4] NADEESHANI H, LI J, YING T, et al. Nicotinamide mononucleotide (NMN) as an anti-aging health product-promises and safety concerns[J]. *J Adv Res*, 2021, 37: 267-278.
- [5] SHI P, XING X, XI S, et al. Trends in global, regional and national incidence of pneumoconiosis caused by different aetiologies: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Occup Environ Med*, 2020, 77(6): 407-414.
- [6] 彭莉君, 朱启上. 汉防己甲素联合大容量肺灌洗治疗尘肺病的疗效[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2012, 30(1): 68-70.
PENG L J, ZHU Q S. Study on the healing effect of pneumoconiosis with tetrandrine and massive whole-lung lavage[J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2012, 30(1): 68-70.
- [7] 王焕强, 李涛. 我国尘肺病治疗药物的临床疗效研究分析[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2016, 34(7): 510-516.
WANG H Q, LI T. Research on the therapeutic effects of drugs on patients with pneumoconiosis in China[J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2016, 34(7): 510-516.
- [8] 张悦, 毛翎, 周韶炜, 等. 大容量肺灌洗治疗尘肺病的方法优化研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2012, 30(11): 829-833.
ZHANG Y, MAO L, ZHOU S W, et al. Study of optimization of whole lung lavage applied to pneumoconiosis[J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2012, 30(11): 829-833.
- [9] 张玮, 王瑞, 张海东, 等. 尘肺患者诱导痰与肺灌洗液中炎症因子的差异和相关性研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2015, 33(3): 201-203.
ZHANG W, WANG R, ZHANG H D, et al. Observation of the inflammatory factors level and the correlation between induced sputum and whole lung lavage fluid for silicosis[J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2015, 33(3): 201-

- 203.
- [10] 肖新宇, 张小平, 陈刚, 等. 大容量肺灌洗中肺泡表面活性物质自体回输临床观察 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2017, 35(1): 11-14.
XIAO X Y, ZHANG X P, CHEN G, et al. Clinical observations of pulmonary surfactant's autologous transfusion in massive lung lavage [J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*, 2017, 35(1): 11-14.
- [11] LAHIRI D, NAG M, DUTTA B, et al. Bacterial cellulose: production, characterization, and application as antimicrobial agent [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(23): 12984.
- [12] LUNARDI V B, SOETAREDJO F E, PUTRO J N, et al. Nanocelluloses: sources, pretreatment, isolations, modification, and its application as the drug carriers [J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(13): 2052.
- [13] FRANCESCON F, MÜLLER T E, BERTONCELLO K T, et al. Neuroprotective role of taurine on MK-801-induced memory impairment and hyperlocomotion in zebrafish [J]. *Neurochem Int*, 2020, 135: 104710.
- [14] ROSSATO R C, GRANATO A E C, PINTO J C, et al. Evaluation of taurine's neuroprotective effects on sh-sy5y cells under oxidative stress [J]. *bioRxiv*, 2021, : 441-504.
- [15] 刘薇, 何君, 侯玲, 等. β -烟酰胺单核苷酸对尘肺大鼠呼吸肌疲劳的改善作用及其线粒体相关机制 [J]. *中国药科大学学报*, 2022, 53(5): 599-605.
LIU W, HE J, HOU L, et al. Effect of β -nicotinamide mononucleotide on respiratory muscle fatigue in pneumoconiosis rats and its mitochondrial mechanism [J]. *J China Pharm Univ*, 2022, 53(5): 599-605.
- [16] 张志斌, 穆丹, 李明, 等. 牛磺酸对大鼠肺纤维化的干预作用 [J]. *工业卫生与职业病*, 2014, 40(4): 255-258.
ZHANG Z B, MU D, LI M, et al. Effects of taurine on pulmonary fibrosis in rats [J]. *Ind Health Occup Dis*, 2014, 40(4): 255-258.
- [17] 甘永金, 凌健安, 梁恒秋, 等. 非暴露式气管注入石英粉尘: 大鼠矽肺模型的制备 [J]. *职业与健康*, 2016, 32(11): 1492-1494.
GAN Y J, LING J A, LIANG H Q, et al. Preparation of silicosis rat model by non-exposure intratracheal silica administration [J]. *Occup Health*, 2016, 32(11): 1492-1494.
- [18] BARNES H, GOH N S L, LEONG T L, et al. Silica-associated lung disease: an old-world exposure in modern industries [J]. *Respirology*, 2019, 24(12): 1165-1175.
- [19] HOY R F, CHAMBERS D C. Silica-related diseases in the modern world [J]. *Allergy*, 2020, 75(11): 2805-2817.
- [20] LARSON-CASEY J L, DESHANE J S, RYAN A J, et al. Macrophage Akt1 kinase-mediated mitophagy modulates apoptosis resistance and pulmonary fibrosis [J]. *Immunity*, 2016, 44(3): 582-596.
- [21] 周笑云, 刘桂桃. 矽肺的治疗进展 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(A5): 134-135.
ZHOU X Y, LIU G T. Progress in the treatment of silicosis [J]. *World Latest Med Inf*, 2018, 18(A5): 134-135.
- [22] 陈静, 李明, 李超, 等. 牛磺酸对染矽尘大鼠肺泡巨噬细胞 TNF- α 表达的影响及其凋亡抑制作用 [J]. *吉林大学学报 (医学版)*, 2013, 39(6): 1211-1214.
CHEN J, LI M, LI C, et al. Effect of taurine on TNF- α expression in alveolar macrophages of silicosis rats and its inhibitory effect on apoptosis [J]. *J Jilin Univ (Med Ed)*, 2013, 39(6): 1211-1214.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 顾心怡)

(上接第 217 页)

- [19] 王铮, 张博雅, 张济明, 等. 血清中 53 种全氟和多氟烷基化合物的高通量液质联用检测方法的建立 [J]. *环境与职业医学*, 2024, 41(4): 375-383,396.
WANG Z, ZHANG B Y, ZHANG J M, et al. Establishment of high-throughput liquid chromatography tandem mass spectrometry method for determination of 53 per- and polyfluoroalkyl substances in serum [J]. *J Environ Occup Med*, 2024, 41(4): 375-383,396.
- [20] 任洋洋, 金玉娥, 许慧慧, 等. 上海市饮用水中全氟化合物的污染现状及风险评估 [J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(11): 1089-1094.
REN Y Y, JIN Y E, XU H H, et al. Assessment of contamination and health risk of perfluoroalkyl substances in drinking water in Shanghai [J]. *J Environ Occup Med*, 2020, 37(11): 1089-1094.
- [21] ZHOU Y, LIAN Y, SUN X, et al. Determination of 20 perfluoroalkyl substances in greenhouse vegetables with a modified one-step pretreatment approach coupled with ultra performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS-MS) [J]. *Chemosphere*, 2019, 227: 470-479.
- [22] ZABALETA I, BIZKARGUENAGA E, PRIETO A, et al. Simultaneous determination of perfluorinated compounds and their potential precursors in mussel tissue and fish muscle tissue and liver samples by liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 1387: 13-23.
- [23] 郭萌萌, 吴海燕, 卢立娜, 等. 杂质延迟-液相色谱-四极杆/离子阱复合质谱测定水产加工食品中 23 种全氟烷基化合物 [J]. *分析化学*, 2015, 43(8): 1105-1112.
GUO M M, WU H Y, LU L N, et al. Simultaneous identification and detection of 23 perfluorinated alkyl substances in processed aquatic products by impurity delay using liquid chromatography coupled with quadrupole/linear ion trap mass spectrometry [J]. *Chin J Anal Chem*, 2015, 43(8): 1105-1112.
- [24] FENG C, LIN Y, LE S, et al. Suspect, nontarget screening, and toxicity prediction of per- and polyfluoroalkyl substances in the landfill leachate [J]. *Environ Sci Technol*, 2024, 58(10): 4737-4750.
- [25] CHEN M, GUO T, HE K, et al. Biotransformation and bioconcentration of 6: 2 and 8: 2 polyfluoroalkyl phosphate diesters in common carp (*Cyprinus carpio*): underestimated ecological risks [J]. *Science Total Environ*, 2019, 656: 201-208.
- [26] LIU C, LIU J. Aerobic biotransformation of polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) in soil [J]. *Environ Pollut*, 2016, 212: 230-237.
- [27] CHE J, XU C, SONG X, et al. Bioaccumulation of PFASs in cabbage collected near a landfill site in China: laboratory and field investigations [J]. *Sci Total Environ*, 2024, 906: 167578.
- [28] LUO K, MENG X, LIU X, et al. Environmental exposure to 6: 2 polyfluoroalkyl phosphate diester and impaired testicular function in men [J]. *Environ Sci Technol*, 2022, 56(12): 8290-8298.
- [29] CHEN P, YANG J, CHEN G, et al. Thyroid-disrupting effects of 6: 2 and 8: 2 polyfluoroalkyl phosphate diester (diPAPs) at environmentally relevant concentrations from integrated *in silico* and *in vivo* studies [J]. *Environ Sci Technol Lett*, 2020, 7(5): 330-336.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 陈姣)