

# 基于间充质干细胞的矽肺治疗研究现状

刘浪, 贺瑶瑶, 田青, 周东海

贵州省疾病预防控制中心公共卫生监测评价研究所, 贵州 贵阳 550000

## 摘要:

尘肺病在世界范围内都是最为严重的职业病, 其中又以矽肺为主。目前对于矽肺尚无特效的治疗手段, 现有的治疗方法也仅能对矽肺患者症状有一定缓解, 在延缓肺部纤维化方面发挥一定作用, 且治疗效果不尽人意。干细胞疗法作为一种安全有效、无免疫排斥、适用范围广的新兴方法, 在矽肺的治疗中已有大量实验研究。本文介绍了近年来间充质干细胞在矽肺模型中的实验研究进展, 详细叙述了矽尘对肺组织的损伤机制及间充质干细胞在矽肺模型中的保护机制, 包括抑制炎症因子、减少纤维化相关细胞因子的分泌、抑制细胞凋亡、抑制内皮-间质转化、调节自噬等, 并指出了目前间充质干细胞治疗矽肺存在的问题及未来的发展方向。

**关键词:** 矽肺; 治疗; 纤维化; 间充质干细胞

**Advances on mesenchymal stem cell based therapy for silicosis** LIU Lang, HE Yaoyao, TIAN Qing, ZHOU Donghai (Institute of Public Health Monitoring and Evaluation, Guizhou Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guiyang, Guizhou 550000, China)

## Abstract:

Pneumoconiosis is the most serious occupational disease in the world. Among all the pneumoconiosis, silicosis accounts for the majority of cases. At present, there are no specific treatments, and available therapies for silicosis can only alleviate symptoms and delay pulmonary fibrosis, producing effects less than satisfactory. Stem cell therapy as a safe and effective new method featuring no immune rejection and wide application has been studied in many diseases, including silicosis. This paper reviewed the research of mesenchymal stem cells in silicosis model in recent years. The potential mechanisms of lung injury induced by silica and the proposed protective mechanism of mesenchymal stem cells in silicosis model were described, including inhibiting inflammatory factors, apoptosis, or endothelial mesenchymal transition, reducing the level of pro-fibrosis cytokines, and regulating autophagy. Problems and future development directions of mesenchymal stem cells in the treatment of silicosis were also discussed.

**Keywords:** silicosis; treatment; fibrosis; mesenchymal stem cell

尘肺病是在职业活动中长期吸入生产性粉尘并在肺内沉积而引起的以肺组织弥漫性纤维化为主的一组职业性肺部疾病。按照致病粉尘成分的不同, 其可以分为矽肺、煤工尘肺、石墨尘肺、炭黑尘肺、石棉肺等。根据国家卫生健康委数据统计, 2019年全国累计报告新增职业病19428例, 其中尘肺病占全部新增病例的81.8%, 占绝大多数, 而其中又以矽肺和煤工尘肺为主。我国的职业性尘肺病防治形势不容乐观。矽肺是长期吸入大量含游离二氧化硅的粉尘而导致的尘肺病, 其发病率和病死率在所有尘肺病中均是最高<sup>[1]</sup>。矽肺目前尚缺少有效的治疗手段, 现有的药物治疗方法仅在减轻患者症状方面发挥一定作用, 且效果不尽人意。肺移植作为终末期肺病治疗手段之一, 能够有效改善患者健康状况和肺功能, 然而供体的缺乏和高昂的治疗费用决定了肺移植不可能成为广泛推行的治疗方法, 强烈的免疫排斥也会让患者终身无法摆脱免疫抑制药物。因此探索一种新的矽肺治疗方法显得尤为重要。

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells) 是一类来源于早期胚胎中层, 具

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.20328

## 作者简介

刘浪 (1991—), 男, 硕士, 医师;  
E-mail: 541470305@qq.com

## 通信作者

刘浪, E-mail: 541470305@qq.com

伦理审批 不需要

利益冲突 无申报

收稿日期 2020-07-05

录用日期 2020-09-21

文章编号 2095-9982(2021)01-0099-05

中图分类号 R13

文献标志码 A

## 引用

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.

## 本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20328

## Correspondence to

LIU Lang, E-mail: 541470305@qq.com

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2020-07-05

Accepted 2020-09-21

## To cite

LIU Lang, HE Yaoyao, TIAN Qing, et al. Advances on mesenchymal stem cell based therapy for silicosis[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(1): 99-103.

## Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.20328

有多向分化潜能和自我复制能力的细胞,其可以在特定的条件下定向分化为特定的组织、细胞,直接参与组织修复。此外,间充质干细胞还能通过分泌多种细胞因子发挥作用,如促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、免疫功能调节等。在多种疾病的治疗研究中,干细胞疗法均受到广泛的关注。间充质干细胞在治疗矽肺方面也得到了众多研究人员的重视,并进行了大量的实验研究。动物实验研究结果表明,在矽肺模型中,间充质干细胞治疗能够有效地减轻肺部炎症反应,降低矽肺纤维化程度,延缓矽肺病程,明显改善肺功能。本文将对间充质干细胞在矽肺治疗中的运用研究现状进行综述。

## 1 矽尘对肺组织的损伤机制

矽尘对肺组织的损伤机制主要包括:①直接细胞毒性作用。粒径在 $5\mu\text{m}$ 以下的矽尘能够突破气道的纤毛黏液防御系统抵达呼吸道深部,对肺组织造成损伤。二氧化硅的压电性使其在受力时能够形成电极性,具备了直接损伤细胞的能力。其通过与局部细胞接触相互作用,使细胞膜发生脂质过氧化反应而破坏细胞的膜结构,进而导致细胞损伤。同时其能够直接与水发生作用,产生羟自由基,损伤质膜,释放溶酶体,引发组织损伤<sup>[2]</sup>。②氧化应激。适量的活性氧(reactive oxygen species, ROS)能够调节细胞的生理功能,如细胞的存活和细胞衰老<sup>[3]</sup>。过量的ROS却能够导致氧化应激损伤的发生<sup>[4]</sup>。当矽尘微粒进入肺泡组织后,会被肺泡巨噬细胞摄取并与之相互作用,生成诱导型一氧化氮合酶,进而生成大量的ROS和活性氮,对肺组织细胞造成损伤<sup>[5]</sup>。③大量炎症因子和成纤维相关细胞因子的产生。氧化应激能够激活转录相关因子如核因子(nuclear factor, NF)- $\kappa\text{B}$ 和激活蛋白(active protein, AP)-1,转录因子进入细胞核后参与到炎症和纤维形成相关的转录和翻译过程,产生多种细胞因子,募集多核细胞及单核细胞聚集在矽尘颗粒周围,形成肉芽组织<sup>[6]</sup>。在二氧化硅颗粒的作用下,巨噬细胞和肺上皮细胞产生大量的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、白介素(interleukin, IL)-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ 等细胞因子<sup>[7]</sup>。TNF- $\alpha$ 能够募集成纤维细胞并促进其增殖,IL-1 $\alpha$ 及IL-1 $\beta$ 、TGF- $\beta$ 等细胞因子能够激活成纤维细胞,在局部产生并沉积大量的胶原蛋白和弹性蛋白,重塑肺组织构造<sup>[2, 8]</sup>。④细胞凋亡。二氧化硅颗粒能导致线粒体膜电位丧失、线粒体功能

紊乱、死亡受体及其配体的表达增加,激活半胱天冬酶(cysteiny aspartate-specific proteinase, Caspase)3及Caspase9等凋亡相关蛋白,引发细胞凋亡。

## 2 间充质干细胞在矽肺治疗中的作用

### 2.1 抑制炎症因子

炎症在矽肺发生发展过程中起着至关重要的作用。持续的炎症反应和形成的肉芽组织能够引发肺组织的重构,进而影响肺功能<sup>[9]</sup>,因此炎症调节成为矽肺治疗的有效靶点之一。动物模型中,空白对照组肺组织病理学检查无炎症渗出,而二氧化硅模型组能够检测到明显的炎症细胞浸润。模型组通过尾静脉注射脐带来源间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)治疗,能够有效地降低模型组的炎症细胞浸润和炎症相关细胞因子水平,提示UC-MSCs移植能有效地降低肺部的炎症水平,进而减少纤维化<sup>[10]</sup>。上述研究结果也在其他同类研究中得到证实<sup>[11]</sup>。这说明抑制炎症是间充质干细胞发挥治疗作用的机制之一。

### 2.2 减少纤维化相关细胞因子的分泌

纤维化是矽肺发展中的一个重要病理过程。成纤维细胞的激活、肺局部大量胶原蛋白和弹性蛋白沉积是发生纤维化的基础,减少纤维化相关细胞因子的水平是有效抑制纤维化的方法。IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 等细胞因子具有强力的成纤维细胞激活能力,能够强力地激活成纤维细胞。矽肺模型予以骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)移植能够有效地降低肺组织中羟脯氨酸的水平,减轻肺组织的纤维化,降低肺组织中纤维化相关细胞因子如TGF- $\beta$ 、IL-1 $\beta$ 、基质金属蛋白酶2、TNF- $\alpha$ 、干扰素- $\gamma$ 等的水平<sup>[12-13]</sup>。为了探究间充质干细胞通过何种方式发挥作用,Li等<sup>[14]</sup>通过共培养的方法从体外探索BMSCs发挥作用的可能机制,结果表明BMSCs抗纤维化作用的发挥可能与旁分泌机制有关。IL-1受体拮抗剂通过旁分泌机制从BMSCs中释放,抑制IL-1和TNF- $\alpha$ 的产生和活性<sup>[15]</sup>。赵曼曼等<sup>[16]</sup>研究发现,不同细胞移植剂量组均有降低肺组织纤维化水平的作用,但不同剂量组之间疗效存在差异,说明了BMSCs对纤维化的抑制效果和移植细胞数目之间存在剂量-效应关系。

### 2.3 抑制细胞凋亡

氧化应激和二氧化硅粉尘粒子的直接作用均能够导致线粒体膜电位丧失,引发线粒体功能紊乱,进而导致细胞凋亡<sup>[17]</sup>。凋亡细胞通过释放炎症相关细

胞因子又进一步招募炎性细胞到局部,加重炎症反应,加快肺纤维化进程。另外,矽尘颗粒进入肺组织后,多数被肺巨噬细胞摄取,减少了肺实质受到的损伤。当肺巨噬细胞发生凋亡时,其摄取的矽尘颗粒又会重新释放到细胞外,再次对肺组织造成损伤<sup>[7]</sup>。因此,抑制细胞凋亡能够有效地延缓矽肺发展的进程。研究表明,矽肺模型动物肺组织 TUNEL 染色阳性区域相较于空白对照组明显增加,凋亡相关蛋白表达水平也会显著上升,表明矽尘颗粒能够明显地诱发细胞凋亡。通过脂肪间充质干细胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs) 移植能够明显减少肺组织中 TUNEL 阳性的细胞数目<sup>[11]</sup>,降低凋亡相关蛋白的表达水平<sup>[18]</sup>。上述研究结果表明 ADSCs 移植对细胞的凋亡具有明显的抑制作用,该机制是 ADSCs 降低肺部损伤的机制之一。

#### 2.4 抑制内皮-间质转化 (endothelial mesenchymal transition, EMT)

EMT 是上皮细胞逐渐获得间质细胞 (成纤维样细胞) 表型的过程<sup>[19]</sup>。EMT 在胚胎发育、组织修复、癌症的演化等过程中均发挥了重要作用<sup>[20-21]</sup>,其在器官纤维化进程中的作用也被证实<sup>[22]</sup>。多项研究表明,矽尘颗粒能够刺激肺组织中的巨噬细胞和上皮细胞,促使其释放大量的活性氧物质和细胞因子,引发 EMT、成纤维细胞增殖、细胞外基质沉积等过程<sup>[9, 23-24]</sup>。EMT 与矽肺纤维化的关联在体内和体外实验中均得到证实<sup>[25-26]</sup>。Jiang 等<sup>[27]</sup>研究发现 BMSCs 能够靶向诱导 II 型肺上皮细胞发生 EMT 并具有逆转肺纤维化潜能。Zhang 等<sup>[28]</sup>研究发现, BMSCs 能够有效抑制 II 型肺上皮细胞的上皮间质转化,且 BMSCs 处理组 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路相关蛋白表达水平相较于对照组降低。这表明 BMSCs 抑制上皮间质转化的作用可能是通过抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路来实现的。

#### 2.5 调节自噬

自噬是大多数真核细胞中进行的正常生物学过程,是一个以溶酶体介导的细胞内物质和能量循环的过程。适当的自噬水平有利于细胞生存,提升细胞抵抗凋亡和死亡的能力,然而过度的自噬水平则会诱发细胞程序性死亡。以往研究报道显示,矽肺模型中肺泡巨噬细胞 (alveolar macrophages, AMs) 的自噬水平会明显增高,且随着矽肺期别的增加呈上升趋势<sup>[29]</sup>。在矽肺进展过程中 AMs 的自噬水平和肺组织损伤程度呈正比<sup>[30]</sup>,降低 AMs 的自噬水平能够明显地降低肺组织的纤维化。间充质干细胞治疗能够有效地减轻

AMs 的病理状况。Zhu 等<sup>[31]</sup>通过对模型组小鼠给予 BMSCs 治疗后,检测 AMs 中的 LC-3 和 Beclin-1 的表达水平,研究显示 LC-3 和 Beclin-1 相较于对照组明显降低,且纤维化程度也明显低于对照组,提示矽尘能够明显增强 AMs 的自噬水平,而 BMSCs 移植可有效抑制 AMs 自噬的激活,缓解矽肺的病理进程。上述结果说明了调节 AMs 自噬水平也是 BMSCs 在矽肺治疗中发挥作用的机制之一。

#### 2.6 其他

陈志军等<sup>[32]</sup>的研究结果显示, BMSCs 延缓纤维化进程可能是通过上调 Tregs 水平实现的。间充质干细胞具有多向分化的潜能,能够在特定条件下定向分化为特定的组织细胞。在矽肺的发展过程中, MSCs 是否也通过其分化能力发挥了一定的治疗作用? 燕玲等<sup>[33]</sup>通过免疫荧光双标性别决定基因 (sex-determining region on Y, SRY) 和肺表面活性物质相关蛋白 (pulmonary surfactant associated protein, SP) -C 探究 BMSCs 是否能够通过分化直接参与肺组织损伤修复,结果显示雄性大鼠 BMSCs 进入受体雌性模型鼠肺组织后,同时检测到了 SRY 和 SP-C 阳性信号,说明 BMSCs 能够定向分化成为 II 型肺泡上皮细胞,细胞分化可能是其在矽肺中发挥治疗作用的机制之一。旁分泌作用是间充质干细胞发挥功能的主要方式,研究者通过获取间充质干细胞外泌体替代间充质干细胞进行矽肺治疗的实验研究,结果显示单纯的外泌体治疗能够获得和间充质干细胞移植治疗相似的作用效果,如抑制炎症、抑制纤维化、抑制 EMT 的进展等<sup>[34]</sup>。这进一步明确外泌体是间充质干细胞发挥功能的途径之一。

### 3 讨论与展望

干细胞治疗拥有安全、细胞来源丰富、无免疫排斥、适用范围广等优势,因此在多种疾病的治疗中受到广泛关注。干细胞治疗方法的兴起为矽肺的治疗提供了方向。现有间充质干细胞在矽肺治疗领域研究报道较多,干细胞发挥作用的机制也越来越清晰。间充质干细胞在矽肺治疗中主要通过减少有害的炎症反应、抑制纤维化、减少细胞凋亡、抑制肺巨噬细胞自噬、增强损伤后修复等方面发挥作用。这些有益的作用可能是通过旁分泌作用发挥的<sup>[15, 35]</sup>。间充质干细胞是否通过分化功能发挥治疗作用,现有的研究证据还较少。在矽肺早期 (1d) 和中期 (14d) 移植治疗病理改变较矽肺模型组有明显缓解,在矽肺晚期 (28d) 移植治疗效果不明显<sup>[36]</sup>。随着研究的不断深入,干细胞

生物学的策略结合其他学科的联合治疗方法将会是未来的研究趋势之一,如通过与基因工程的方法相结合,采用慢病毒介导修饰BMSCs,过表达骨形态发生蛋白-7基因,能够获得比单纯运用BMSCs治疗更显著的效果<sup>[37]</sup>。在现有的研究报道中,人体试验报道较少。间充质干细胞移植治疗对矽肺患者咳嗽、胸闷症状有较好的改善作用,胸部CT、高千伏X线胸片结果显示好转,肺功能有所改善,显示出了较好的治疗前景<sup>[38-39]</sup>。目前多数研究仅仅是停留在动物实验研究上,缺乏较为有力的临床证据,其临床有效性和安全性等仍然需要大量的临床实验数据做支撑。间充质干细胞治疗在矽肺方面的应用前景广阔,细胞治疗作为矽肺治疗的可能方案,具有非常大的潜在应用价值。

## 参考文献

- [1] 赵淑岚. 二氧化硅粉尘检测与评价中的问题探讨[J]. 中国工业医学杂志, 2016, 29(5): 391-392.  
ZHAO S L. Discussion on problems in detection and evaluation of silica dust [J]. Chinese J Ind Med, 2016, 29(5): 391-392.
- [2] GREENBERG M I, WAKSMAN J, CURTIS J. Silicosis: a review [J]. Dis Mon, 2007, 53(8): 394-416.
- [3] CHEN Y X, ZENG Z C, SUN J, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium prevents radiation-induced liver injury by inhibiting inflammation and protecting sinusoidal endothelial cells [J]. J Radiat Res, 2015, 56(4): 700-708.
- [4] ZHANG Z, LIU T, YU M, et al. The plant alkaloid tetrandrine inhibits metastasis via autophagy-dependent Wnt/ $\beta$ -catenin and metastatic tumor antigen 1 signaling in human liver cancer cells [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 7.
- [5] 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.
- [6] DI GIUSEPPE M, GAMBELLI F, HOYLE G W, et al. Systemic inhibition of NF- $\kappa$ B activation protects from silicosis [J]. PLoS One, 2009, 4(5): e5689.
- [7] LOPES-PACHECO M, BANDEIRA E, MORALES M M. Cell-based therapy for silicosis [J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 5091838.
- [8] RONG Y, SHEN Y, ZHANG Z, et al. Blocking TGF- $\beta$  expression inhibits silica particle-induced epithelial-mesenchymal transition in human lung epithelial cells [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2015, 40(3): 861-869.
- [9] LEUNG C C, YU I T S, CHEN W H. Silicosis [J]. Lancet, 2012, 379(9830): 2008-2018.
- [10] 沙焱, 谢英, 陈志军, 等. 脐带间充质干细胞对矽肺大鼠肺纤维化的干预研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2019, 37(6): 401-407.  
SHA Y, XIE Y, CHEN Z J, et al. Interference research of umbilical cord mesenchymal stem cells on the pulmonary fibrosis in silicosis rats [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2019, 37(6): 401-407.
- [11] CHEN S, CUI G, PENG C, et al. Transplantation of adipose-derived mesenchymal stem cells attenuates pulmonary fibrosis of silicosis via anti-inflammatory and anti-apoptosis effects in rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 110.
- [12] 安国亮, 李小丽, 王炎, 等. Micro CT对骨髓间充质干细胞拮抗矽肺大鼠肺纤维化的效果评价[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(2): 238-243.  
AN G L, LI X L, WANG Y, et al. Assessment of antagonistic effect of bone marrow mesenchymal stem cells on pulmonary fibrosis in silicosis rat model by Micro CT [J]. J Cap Med Univ, 2017, 38(2): 238-243.
- [13] 潘雍. 间充质干细胞对小鼠早期矽肺纤维化的抑制作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2013.  
PAN Y. Inhibition effect on BMSCs in an animal model with SiO<sub>2</sub>-induced pulmonary fibrosis in the early stage [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2013.
- [14] LI X, WANG Y, AN G, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells attenuate silica-induced pulmonary fibrosis via paracrine mechanisms [J]. Toxicol Lett, 2017, 270: 96-107.
- [15] ZHAO M M, CUI J Z, CUI Y, et al. Therapeutic effect of exogenous bone marrow derived mesenchymal stem cell transplantation on silicosis via paracrine mechanisms in rats [J]. Mol Med Rep, 2013, 8(3): 741-746.
- [16] 赵曼曼, 崔建忠, 李冉, 等. 不同剂量骨髓间充质干细胞移植对大鼠矽肺纤维化形成的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(12): 2205-2210.  
ZHAO M M, CUI J Z, LI R, et al. Effects of bone mesenchymal stem cell transplantation on silicosis fibrosis in rats [J]. Chinese J Phys, 2012, 28(12): 2205-2210.
- [17] JOSHI G N, KNECHT D A. Silica phagocytosis causes apoptosis and necrosis by different temporal and molecular pathways in alveolar macrophages [J]. Apoptosis, 2013, 18(3): 271-285.
- [18] 陈尚雅, 韩茹, 张恩国, 等. 脂肪间充质干细胞对染矽尘大鼠肺损伤修复的研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2019, 37(1): 20-25.  
CHEN S Y, HAN R, ZHANG E G, et al. Repair effect of adipose-derived mesenchymal stem cell on lung injury in rats exposed to silica [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2019, 37(1): 20-25.
- [19] KALLURI R, WEINBERG R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. J Clin Invest, 2009, 119(6):

- 1420-1428.
- [20] ACLOQUE H, THIERY J P, NIETO M A. The physiology and pathology of the EMT. Meeting on the epithelial-mesenchymal transition [J]. EMBO Rep, 2008, 9 (4) : 322-326.
- [21] MICALIZZI D S, FARABAUGH S M, FORD H L. Epithelial-mesenchymal transition in cancer : parallels between normal development and tumor progression [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2010, 15 (2) : 117-134.
- [22] BARTIS D, MISE N, MAHIDA R Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition in lung development and disease : does it exist and is it important? [J]. Thorax, 2014, 69 (8) : 760-765.
- [23] CHANG C C, HUANG H C, CHEN C Y, et al. Silica exposure causes epithelial-mesenchymal transition and pulmonary fibrosis [J]. Epidemiology, 2011, 22 (1) : S184.
- [24] CHAPMAN H A. Epithelial-mesenchymal interactions in pulmonary fibrosis [J]. Annu Rev Physiol, 2011, 73 : 413-435.
- [25] WILLIS B C, LIEBLER J M, LUBY-PHELPS K, et al. Induction of epithelial-mesenchymal transition in alveolar epithelial cells by transforming growth factor- $\beta$ 1 : potential role in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Am J Pathol, 2005, 166 (5) : 1321-1332.
- [26] KOMAI M, MIHIRA K, SHIMADA A, et al. Pathological study on epithelial-mesenchymal transition in Silicotic lung lesions in rat [J]. Vet Sci, 2019, 6 (3) : 70.
- [27] JIANG R, LIAO Y, YANG F, et al. SPIO nanoparticle-labeled bone marrow mesenchymal stem cells inhibit pulmonary EndoMT induced by SiO<sub>2</sub> [J]. Exp Cell Res, 2019, 383 (1) : 111492.
- [28] ZHANG E, YANG Y, CHEN S, et al. Bone marrow mesenchymal stromal cells attenuate silica-induced pulmonary fibrosis potentially by attenuating Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9 (1) : 311.
- [29] 韩亚凤. 内质网应激在矽肺患者肺泡巨噬细胞自噬中的作用研究 [D]. 唐山 : 华北理工大学, 2015.  
HAN Y F. Role of endoplasmic reticulum stress in the autophagy of alveolar macrophages in patients with silicosis [D]. Tangshan : North China University of technology, 2015.
- [30] LIU H, CHENG Y, YANG J, et al. BBC3 in macrophages promoted pulmonary fibrosis development through inducing autophagy during silicosis [J]. Cell Death Dis, 2017, 8 (3) : e2657.
- [31] ZHU H X, GAO J L, ZHAO M M, et al. Effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on the autophagic activity of alveolar macrophages in a rat model of silicosis [J]. Exp Ther Med, 2016, 11 (6) : 2577-2582.
- [32] 陈志军, 张健杰, 黄惠霞, 等. 不同时期骨髓间充质干细胞移植对矽肺大鼠 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 调节性 T 细胞的影响 [J]. 职业与健康, 2016, 32 (22) : 3067-3070, 3074.  
CHEN Z J, ZHANG J J, HUANG H X, et al. Effects of bone mesenchymal cells transplantation in different periods on expression of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in rats with silicosis [J]. Occup Health, 2016, 32 (22) : 3067-3070, 3074.
- [33] 燕玲, 黄明, 张宗军, 等. 染矽尘大鼠肺泡上皮细胞诱导骨髓间充质干细胞分化研究 [J]. 中国职业医学, 2016, 43 (1) : 1-7.  
YAN L, HUANG M, ZHANG Z J, et al. The study of bone marrow mesenchymal stem cells differentiation induced by alveolar epithelial cells of rats exposed to silica dust [J]. China Occup Med, 2016, 43 (1) : 1-7.
- [34] BANDEIRA E, OLIVEIRA H, SILVA J D, et al. Therapeutic effects of adipose-tissue-derived mesenchymal stromal cells and their extracellular vesicles in experimental silicosis [J]. Respir Res, 2018, 19 (1) : 104.
- [35] LI X, AN G, WANG Y, et al. Targeted migration of bone marrow mesenchymal stem cells inhibits silica-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9 (1) : 335.
- [36] 朱会兴, 高俊玲, 赵曼曼, 等. 不同时间骨髓间充质干细胞移植对大鼠矽肺纤维化形成的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31 (2) : 193-196, 209.  
ZHU H X, GAO J L, ZHAO M M, et al. Effect of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on silicosis fibrosis in different time windows in rats [J]. Chinese J Immunol, 2015, 31 (2) : 193-196, 209.
- [37] LI X, AN G, WANG Y, et al. Anti-fibrotic effects of bone morphogenetic protein-7-modified bone marrow mesenchymal stem cells on silica-induced pulmonary fibrosis [J]. Exp Mol Pathol, 2017, 102 (1) : 70-77.
- [38] 陈玲珍, 刘薇薇, 陈嘉榆, 等. 自体骨髓间充质干细胞治疗矽肺的观察 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29 (10) : 751-755.  
CHEN I Z, LIU W W, CHEN J Y, et al. Investigating the treatment of silicosis with autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2011, 29 (10) : 751-755.
- [39] 刘薇薇, 陈嘉榆, 余卫, 等. 肝细胞生长因子联合自体骨髓间充质干细胞移植治疗矽肺一例 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2011, 29 (1) : 39-43.  
LIU W W, CHEN J Y, YU W, et al. Hepatocyte growth factor combined with autologous bone marrow mesenchymal stem cell transplantation for treatment of silicosis [J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2011, 29 (1) : 39-43.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 王晓宇)