

帕比司他对小鼠矽肺纤维化的干预作用

全尚琨, 贺笑笑, 江天, 黄翌, 高雪慧, 张敏, 崔洁, 马景景, 赵晓坤, 郝小惠, 刘和亮, 郭灵丽

华北理工大学医学实验研究中心, 河北省器官纤维化重点实验室, 河北 唐山 063210

摘要:

[背景] 矽肺的病理改变主要是大量纤维增生和矽结节的形成。部分矽肺患者肺功能严重受损。目前临床上还没有有效的治疗矽肺的方法。组蛋白去乙酰化酶抑制剂与许多疾病有关, 但在小鼠矽肺纤维化中的作用尚不明确。

[目的] 探究组蛋白去乙酰化酶抑制剂帕比司他对二氧化硅诱导小鼠矽肺纤维化的作用。

[方法] 将 28 只 C57BL/6 雄性小鼠, 随机均分为对照组、模型组、帕比司他治疗组及帕比司他药物对照组。模型组每天鼻腔滴注 100 mg/mL SiO₂ 悬浊液 50 μ L, 连续 7 d; 帕比司他治疗组给予与模型组同样处理外, 第 8 天开始每周给予 3 次帕比司他腹腔注射 (5 mg/kg·d), 连续 3 周; 帕比司他药物对照组只给予药物, 不作其他处理。对照组给予生理盐水。第 48 天检测小鼠肺功能, 并处死所有小鼠。试剂盒检测小鼠肺组织中的羟脯氨酸含量; HE 染色观察小鼠肺组织的病理改变; 天狼猩红染色观察小鼠肺组织中 I 型胶原、III 型胶原的表达; ELISA 试剂盒检测小鼠血清和肺泡灌洗液中转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 的含量。

[结果] 与对照组相比, 模型组肺组织中炎症细胞浸润和矽结节明显增加, I、III 型胶原的分布明显增多; 羟脯氨酸含量 [(1008.43 $\pm$ 182.07) mg/g] 也较对照组 [(566.83 $\pm$ 120.22) mg/g] 升高; 肺泡灌洗液和血清中 TGF- β_1 的含量 [分别为 (109.97 $\pm$ 2.14)、(934.65 $\pm$ 68.13) mg/L] 相比对照组 [(52.62 $\pm$ 3.57)、(540.36 $\pm$ 1.06) mg/L] 增加, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 帕比司他治疗组肺组织中矽结节明显减少, 羟脯氨酸含量降低至 (824.08 $\pm$ 94.88) mg/g, I、III 型胶原分布减少; 此外, 帕比司他还可明显改善矽肺小鼠肺功能, 模型组呼吸频率与气道狭窄系数分别为 (318.14 $\pm$ 9.77) 次/min 和 (2.22 $\pm$ 0.41), 帕比司他治疗组的分别为 (378.95 $\pm$ 36.47) 次/min 和 (1.59 $\pm$ 0.12); 并下调肺泡灌洗液和血清中 TGF- β_1 的蛋白表达水平 [分别为 (72.15 $\pm$ 8.81)、(765.46 $\pm$ 86.99) mg/L]。

[结论] 帕比司他可以干预小鼠矽肺纤维化的发展, 改善矽肺小鼠肺功能。

关键词: 矽肺; 帕比司他; I 型胶原; III 型胶原; 转化生长因子 β_1

Interventive effect of panobinostat on silicosis fibrosis in mice QUAN Shang-kun, HE Xiao-xiao, JIANG Tian, HUANG Yi, GAO Xue-hui, ZHANG Min, CUI Jie, MA Jing-jing, ZHAO Xiao-kun, HAO Xiao-hui, LIU He-liang, GUO Ling-li (Medical Research Center/Hebei Key Laboratory of Organ Fibrosis, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China)

Abstract:

[Background] The pathological changes of silicosis are mainly the formation of massive fibrosis and sputum nodules. Some patients with silicosis show severely impaired lung function. Currently, there is no effective clinical therapy for the disease. Histone deacetylase inhibitors are involved in many diseases, but their role in pulmonary fibrosis in mice is not known.

[Objective] This experiment is designed to explore the effect of histone deacetylase inhibitor, panobinostat, on the silicosis fibrosis in silica-treated mice.

[Methods] Twenty-eight C57BL/6 male mice were randomly divided into four groups: control group, model group, panobinostat treatment group, and panobinostat drug control group. The model group was intranasally instilled with 100 mg/mL SiO₂ suspension at 50 μ L for seven consecutive days; the panobinostat treatment group was additionally given intraperitoneal injection of panobinostat at 5 mg/kg per day, three times per week, from day 8 for three consecutive weeks; the panobinostat drug control group was given only the drug; and the control group was given normal saline. The lung function of the mice was detected on day 48, and then the mice were sacrificed. The content of hydroxyproline in the lung tissues was detected by

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.19022

基金项目

国家自然科学基金项目 (81602814); 河北省自然科学基金项目 (H2017209154); 河北省教育厅科技项目 (BJ2017006); 河北省医学科学研究重点课题计划项目 (20180740); 大学生创新创业训练计划项目 (X2017359)

作者简介

全尚琨 (1995—), 男, 本科生;
E-mail: 295726822@qq.com

通信作者

郭灵丽, E-mail: lisjane@126.com

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2019-01-12

录用日期 2019-05-14

文章编号 2095-9982(2019)07-0616-05

中图分类号 R135.2

文献标志码 A

引用

全尚琨, 贺笑笑, 江天, 等. 帕比司他对小鼠矽肺纤维化的干预作用 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (7): 616-620.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19022

Funding

This study was funded.

Correspondence to

GUO Ling-li, E-mail: lisjane@126.com

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2019-01-12

Accepted 2019-05-14

To cite

QUAN Shang-kun, HE Xiao-xiao, JIANG Tian, et al. Interventive effect of panobinostat on silicosis fibrosis in mice [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(7): 616-620.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.19022

corresponding kit. The pathological changes of lung tissue samples were observed with HE staining. The expressions of type I collagen and type III collagen in mouse lung tissue samples were observed with sirius red staining. The secretion of transforming growth factor β_1 (TGF- β_1) in serum and bronchoalveolar lavage fluid (BALF) of the mice were determined by ELISA.

[Results] Compared with the control group, the model group showed obviously increased infiltration of inflammatory cells, silicotic nodules, and type I and type III collagens; increased hydroxyproline content [(1 008.43±182.07) mg/g] versus the control group [(566.83±120.22) mg/g]; increased contents of TGF- β_1 in BALF and serum [(109.97±2.14) and (934.65±68.13)mg/L] versus the control group [(52.62±3.57) and (540.36±1.06)mg/L], which were all statistically significant ($P<0.05$). Compared with the model group, the panobinostat treatment group showed effectively reduced silicotic nodules, hydroxyproline [(824.08±94.88) mg/g], and type I and type III collagens. Furthermore, panobinostat significantly improved the lung function of mice as the respiratory rate and of airway stenosis coefficient were (318.14±9.77) breaths/min and (2.22±0.41) in the model group, and (378.95±36.47) breaths/min and (1.59±0.12) in the panobinostat treatment group; panobinostat also down-regulated TGF- β_1 in BALF and serum [(72.15±8.81) and (765.46±86.99) mg/L respectively].

[Conclusion] Panobinostat can obviously alleviate silicosis fibrosis and improve the lung function of silicotic mice.

Keywords: silicosis; panobinostat; type I collagen; type III collagen; transforming growth factor β_1

矽肺在我国已经成为尘肺病中最严重的职业病之一,矽肺的病理改变主要是肺组织大量纤维增生和矽结节的形成,部分矽肺患者肺功能严重受损,目前临床上还没有有效的治疗矽肺病的方法。寻找能够有效改善矽结节形成的药物是治疗矽肺的重要突破。矽结节主要的细胞外间质成分是 I 型胶原、III 型胶原,所以 I 型胶原、III 型胶原表达的改变可以有效反映矽肺纤维化的程度^[1-2]。已有研究表明,矽肺纤维化的形成与诸多炎症因子的表达有关,转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 是研究最多、最主要的一个促纤维化细胞因子^[3-4]。

组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 是一种蛋白酶,可以调节染色体的基因表达。HDAC 与组蛋白乙酰化酶 (histone acetyltransferase, HAT) 协同调节组蛋白的乙酰化水平, HAT 可以使 DNA 与组蛋白八聚体的解离,从而使各种因子可以更容易与 DNA 结合位点结合,激活基因的转录^[5]。HDAC 可以使组蛋白去乙酰化,基因的转录受到抑制^[6]。帕比司他是一种新型广谱组蛋白去乙酰化酶抑制剂,可以抑制 HDAC 的活性,进而调节组蛋白乙酰化与去乙酰化的平衡,达到对基因表达的调节^[7-8]。有研究发现帕比司他在原发性骨髓纤维化与特发性肺纤维化中具有有效的治疗作用^[9],而帕比司他在矽肺纤维化中的作用尚不明确。

本研究通过构建二氧化硅 (SiO_2) 诱导的小鼠矽肺纤维化模型,并予以帕比司他干预,观察帕比司他对小鼠矽肺纤维化的影响,探讨其在矽肺纤维化进程中的可能作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 无特定病原体级 C57BL/6 雄性小鼠 28 只

(北京维通利华实验动物技术有限公司,中国),6 周龄,体重 20~25 mg。动物饲养环境:温度 18~25℃,动物可以自由获取食物和水。本研究已经华北理工大学实验动物伦理委员会审查批准(编号:2016037)。

1.1.2 试剂与仪器 SiO_2 (Sigma, 美国),帕比司他 (Selleck, 美国),天狼猩红染色液 (北京雷根生物技术有限公司,中国),酶联免疫吸附实验 (ELISA) TGF- β_1 试剂盒 (武汉博士德生物工程有限公司,中国),羟脯氨酸含量测定试剂盒 (南京建成生物工程研究所,中国),水合氯醛 (天津市大茂化学试剂厂,中国),呼吸功能测定仪 (Buxco Fine Pointe Whole Body Plethysmography 4-Site System, 美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及处理 小鼠按照体重均衡原则随机分为 4 组——对照组、模型组、帕比司他治疗组及帕比司他药物对照组,每组 7 只。模型组小鼠每天鼻腔滴注 100 mg/mL SiO_2 悬浊液 50 μL ,连续 7 d;帕比司他治疗组给予与模型组同样处理外,第 8 天开始每周给予 3 次帕比司他腹腔注射 (5 mg/kg·d),连续 3 周;帕比司他药物对照组只给予药物,不做其他处理;对照组给予生理盐水。造模后第 48 天采用呼吸功能测定仪扫描小鼠 13 min,记录保存小鼠呼吸情况,检测小鼠肺功能。使用水合氯醛 100 g/mL 腹腔注射麻醉小鼠,腹主动脉采血,血液室温放置 30 min,待凝固后 1 500×g 离心 5 min,吸取上层血清用于检测 TGF 含量;然后,从小鼠气管内缓慢注入 1 mL PBS,重复 3 次后吸取小鼠肺泡灌洗液 (每组仅取 4 只)。取小鼠右下肺叶,置于 10% 多聚甲醛中固定 24 h,进行常规石蜡包埋,组织切片。其余肺组织 -80℃ 保存备用。

1.2.2 病理学观察 苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色观察小鼠肺组织病理改变。小鼠肺组织石蜡

包埋,组织切片,脱蜡至水,HE染色液进行染色,酒精梯度脱水,二甲苯透明,中性树胶封片后镜下观察肺组织改变情况。

1.2.3 肺组织中羟脯氨酸含量的测定 按照试剂盒说明书,精确称取肺组织湿重 30~100 mg 放入试管,加入 1 mL 水解液,混匀。95℃水浴 20 min,加入双蒸水到 10 mL。取 4 mL 稀释的水解液加入适量活性炭,混匀,1150×g 离心 10 min。吸取 1 mL 上清液于波长 550 nm,光径 1 cm,双蒸水调零,测量各组的光密度 (D) 值。小鼠肺组织羟脯氨酸含量计算公式如下。

羟脯氨酸含量 (mg/g) = $[(D_{\text{测定}} - D_{\text{空白}}) / (D_{\text{标准}} - D_{\text{空白}})] \times \text{标准品浓度} (5 \mu\text{g/mL}) \times \text{水解液总体积} (\text{mL}) / \text{组织湿重} (\text{mg})$

1.2.4 肺组织中 I 型胶原、III 型胶原表达的观察 小鼠肺组织石蜡包埋,组织切片,脱蜡至水,天狼猩红染色液 A 液染色 1 h, B 液染色 7 min,酒精梯度脱水,二甲苯透明,中性树胶封片后偏振光显微镜下观察小鼠肺组织中 I 型、III 型胶原的表达。

1.2.5 TGF 含量的检测 按照小鼠 TGF- β_1 ELISA 试剂盒操作步骤,检测小鼠血清与肺泡灌洗液中 TGF- β_1 的含量。用酶标仪在波长 450 nm 检测光密度 D 值。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 17.0 软件进行数据分析。数据均以 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示,多组间的比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组小鼠肺组织的病理学变化

与对照组相比,模型组小鼠肺组织肺泡壁增厚(如黑色箭头所示),肺泡间隙炎症细胞聚集,出现较多砂结节(如红色箭头所示),说明矽肺模型制备成功;帕比司他药物对照组小鼠肺组织无明显病理改变。与模型组相比,帕比司他治疗组小鼠肺泡壁变薄。见图 1。

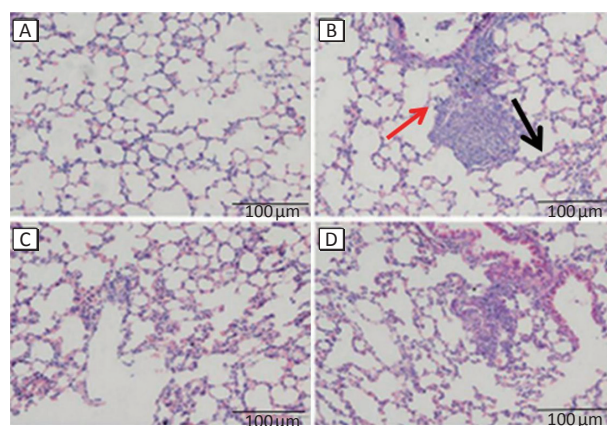
2.2 小鼠肺功能的变化

与对照组相比,帕比司他药物对照组小鼠呼吸频率和气道狭窄系数均无明显变化,差异无统计学意义 ($P>0.05$);模型组小鼠呼吸频率降低,气道狭窄系数升高 ($P<0.05$)。与模型组相比,帕比司他治疗组小鼠的呼吸频率加快,气道狭窄系数减小,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),见表 1。

2.3 小鼠肺组织中羟脯氨酸的含量变化

结果显示,与对照组相比,帕比司他药物对照组

肺组织中羟脯氨酸含量无明显差异。与对照组相比,模型组羟脯氨酸含量明显增加,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。与模型组相比,帕比司他治疗组羟脯氨酸含量减少,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。



[注] A: 对照组; B: 模型组; C: 帕比司他药物对照组; D: 帕比司他治疗组。图中红色箭头表示砂结节,黑色箭头表示肺泡壁。

[Note] A: Control group; B: Model group; C: Panobinostat drug control group; D: Panobinostat treatment group. The red arrow indicates silicotic nodule, and the black arrow indicates alveolar wall.

图 1 各组小鼠肺组织形态学变化 (HE 染色)

Figure 1 Morphological changes in lung tissues of mice of each group (HE staining)

表 1 各组小鼠肺功能及肺组织中羟脯氨酸含量检测结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=7$)

Table 1 Lung function and hydroxyproline content of mice of each group

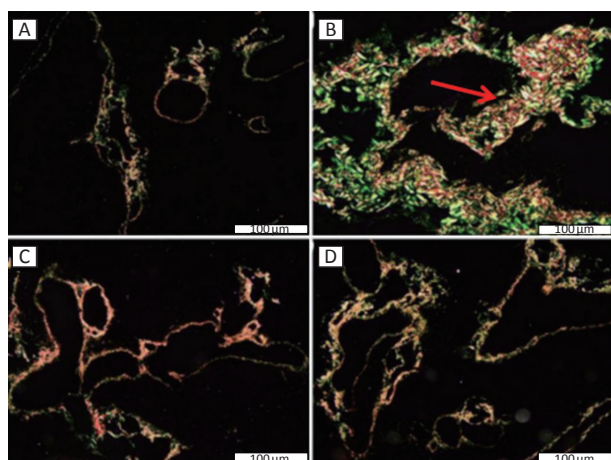
组别 Group	呼吸频率 (次/min) Respiratory rate (1/min)	气道狭窄系数 Airway stenosis coefficient	羟脯氨酸 (mg/g) Hydroxyproline
对照 Control	454.98±25.04	1.10±0.13	566.83±120.22
模型 Model	318.14±9.77*	2.22±0.41*	1008.43±182.07*
帕比司他药物对照 Panobinostat drug control	454.52±19.30	1.18±0.14	591.39±133.68
帕比司他治疗 Panobinostat treatment	378.95±36.47#	1.59±0.12#	824.08±94.88#
F	27.548	16.011	15.830
P	<0.01	<0.01	<0.01

[注] *: 与对照组比较, $P<0.05$; #: 与模型组比较, $P<0.05$ 。

[Note] *: Compared with the control group, $P<0.05$; #: Compared with the model group, $P<0.05$.

2.4 小鼠肺组织中 I 型胶原、III 型胶原的变化

与对照组相比,模型组小鼠肺组织中 I 型胶原、III 型胶原分布明显增多(如红色箭头所示),而帕比司他药物对照组无明显变化。与模型组相比,帕比司他治疗组小鼠肺组织中 I 型胶原、III 型胶原明显减少。见图 2。



[注] A: 对照组; B: 模型组; C: 帕比司他药物对照组; D: 帕比司他治疗组。图中红色箭头表示 I 型胶原、III 型胶原。

[Note] A: Control group; B: Model group; C: Panobinostat drug control group; D: Panobinostat treatment group. The red arrow indicates type I collagen and type III collagen.

图2 各组小鼠肺组织 I 型胶原、III 型胶原的表达
(天狼猩红染色, $\times 200$)

Figure 2 Expression of type I collagen and type III collagen in lung tissues of mice of each group (Sirius red staining, $\times 200$)

2.5 小鼠肺泡灌洗液与血清中 TGF- β_1 含量的变化

由表 2 可见, 与对照组相比, 帕比司他药物对照组小鼠血清和肺泡灌洗液中 TGF- β_1 含量均无明显差异, 模型组 TGF- β_1 的表达明显增多 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 帕比司他治疗组小鼠血清和肺泡灌洗液中 TGF- β_1 含量均减少, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 2 各组小鼠肺中 TGF- β_1 含量测定结果 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Table 2 TGF- β_1 content in lung tissues of mice of each group

组别 Group	血清 (n=7) Serum	肺泡灌洗液 (n=4) Alveolar lavage fluid
对照 Control	540.36 $\pm$ 1.06	52.62 $\pm$ 3.57
模型 Model	934.65 $\pm$ 68.13*	109.97 $\pm$ 2.14*
帕比司他药物对照 Panobinostat drug control	553.40 $\pm$ 89.87	56.14 $\pm$ 4.20
帕比司他治疗 Panobinostat treatment	765.46 $\pm$ 86.99#	72.15 $\pm$ 8.81#
F	16.643	23.095
P	<0.01	<0.01

[注] *: 与对照组比较, $P < 0.05$; #: 与模型组比较, $P < 0.05$ 。

[Note] *: Compared with the control group, $P < 0.05$; #: Compared with the model group, $P < 0.05$.

3 讨论

矽肺是一种由于长期吸入游离 SiO₂ 粉尘导致的职业病, 主要病理特征是间质性成纤维细胞增殖和肺部胶原沉积。组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitors, HDACi) 已成为一类多功能抗癌

药物。HDACi 可分为 4 类, 分别是: 异羟肟酸类、环肽类、脂肪酸类、苯甲酰胺类; 帕比司他是新型的、广谱异羟肟酸类 HDACi。Korfei 等^[10] 的研究表明, 帕比司他对特发性肺纤维化有显著的改善作用。本研究中通过帕比司他 [5 mg/(kg·d)] 干预矽肺小鼠^[11], 观察到帕比司他治疗组小鼠肺组织中 I 型胶原、III 型胶原的表达水平明显下降, 且小鼠肺部炎症及纤维化程度明显减轻, 表明帕比司他干预减轻了矽肺小鼠肺纤维化程度。

TGF- β_1 是一种多肽类生长因子, 可以调节细胞的增殖和分化、血管生成、细胞凋亡等多种机体活动过程。TGF- β_1 是目前肺纤维化的研究热点, 被认为是导致肺纤维化的一种关键因子, 也是研究最多的与矽肺相关的细胞因子^[12-13]。在矽肺的发展过程中, TGF- β_1 、肿瘤坏死因子- α 等一些细胞因子的变化可能是导致矽肺的重要原因。有研究显示, 在矽肺患者血清中, TGF- β_1 分泌水平与 I、III 型胶原蛋白表达水平密切相关^[14]。此外, 还有研究显示, TGF- β_1 沉默后可能通过降低 Smad-2 的表达及增强 Smad-7 的表达, 从而发挥抑制肺纤维化的作用^[15]。Chanda 等^[16] 的研究表明, 纤维化形成过程中, TGF- β_1 的含量升高可以促进成纤维细胞分泌各种细胞外基质 (extracellular matrix, ECM)。因此, TGF- β_1 在矽肺纤维化形成过程中具有非常重要的作用。ECM 是由各种蛋白和多糖构成的网状结构, 其在调节肺成纤维细胞增殖分裂及胶原蛋白的形成与降解中发挥重要作用。研究表明, HDACi 可通过调节 TGF- β 通路改善大鼠腹膜纤维化^[17]。综合以上研究, 推测帕比司他可能是通过影响 TGF- β_1 通路来调节矽肺纤维化的。本实验在帕比司他干预小鼠后, 观察到帕比司他治疗组小鼠肺泡灌洗液与血清中 TGF- β_1 表达明显降低, 肺组织中 I 型胶原、III 型胶原的分布明显减少, 小鼠肺部炎症及纤维化程度明显减轻。因此帕比司他可能是通过干预肺组织中 TGF- β_1 的表达从而达到缓解矽肺的目的, 但其具体作用机制需进一步探索。

综上所述, 作为 HDACi 的帕比司他可能干预矽肺纤维化的进程。但机体中矽肺的形成与发展是一个非常复杂的过程, 其相关机制还需要进一步的研究和证实。

参考文献

- [1] LIU H, HE Y, JIANG Z, et al. Prodigiosin alleviates pulmonary fibrosis through inhibiting miRNA-410 and TGF- β_1 /ADAMTS-1

- signaling pathway [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49 (2) : 501-511.
- [2] DU SF, WANG XL, YE CL, et al. Exercise training ameliorates bleomycin-induced epithelial mesenchymal transition and lung fibrosis through restoration of H₂S synthesis [J]. Acta Physiol, 2019, 225 (2) : e13177.
- [3] LI J, KONG X, JIANG S, et al. miR-627/HMGB1/NF- κ B regulatory loop modulates TGF- β ₁-induced pulmonary fibrosis [J]. J Cell Biochem, 2019, 120 (3) : 2983-2993.
- [4] LI J, YAO W, HOU JY, et al. Crystalline silica promotes rat fibrocyte differentiation *in vitro*, and fibrocytes participate in silicosis *in vivo* [J]. Biomed Environ Sci, 2017, 30 (9) : 649-660.
- [5] ANGLÈS F, HUTT DM, BALCH WE. HDAC inhibitors rescue multiple disease-causing CFTR variants [J]. Hum Mol Genet, 2019, 28 (12) : 1982-2000.
- [6] 钟理, 杨春燕, 吴佳海. 组蛋白去乙酰化酶 (HDACs) 及其调控的研究进展 [J]. 中国农学通报, 2014, 30 (21) : 1-8.
- [7] 曹端方, 杨娜. 组蛋白去乙酰化酶的结构及应用 [J]. 生物化学与生物物理进展, 2015, 42 (11) : 978-993.
- [8] FLOREA ID, KARAOULANI C. Epigenetic changes of the immune system with role in tumor development [M] // DUMITRESCU R G, VERMA M. Cancer Epigenetics for Precision Medicine : Methods and Protocols. New York : Humana Press, 2018 : 203-218.
- [9] MASCARENHAS J, LU M, LI T, et al. A phase I study of panobinostat (LBH589) in patients with primary myelofibrosis (PMF) and post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis (post-PV/ET MF) [J]. Br J Haematol, 2013, 161 (1) : 68-75.
- [10] KORFEI M, SKWARNA S, HENNEKE I, et al. Aberrant expression and activity of histone deacetylases in sporadic idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Thorax, 2015, 70 (11) : 1022-1032.
- [11] SAITOH Y, BURETA C, SASAKI H, et al. The histone deacetylase inhibitor LBH589 inhibits undifferentiated pleomorphic sarcoma growth via downregulation of FOS-like antigen 1 [J]. Mol Carcinog, 2019, 58 (2) : 234-246.
- [12] WANG Z, WANG C, LIU S, et al. Specifically formed corona on silica nanoparticles enhances transforming growth factor β ₁ activity in triggering lung fibrosis [J]. ACS Nano, 2017, 11 (2) : 1659-1672.
- [13] FERNANDEZ IE, EICKELBERG O. The impact of TGF- β on lung fibrosis : from targeting to biomarkers [J]. Proc Am Thorac Soc, 2012, 9 (3) : 111-116.
- [14] 吴旭辉, 邱振宁, 陈雨燕. 矽肺患者 IL-1、TGF- β 1 水平与 I、III 型胶原表达的相关性研究 [J]. 临床医药文献杂志, 2015, 2 (19) : 3868-3869.
- [15] 彭秋凤, 高静珍, 叶奎, 等. 转化生长因子 β ₁ 基因沉默内皮祖细胞移植抑制大鼠肺纤维化 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (1) : 90-95.
- [16] CHANDA D, OTOUPALOVA E, SMITH SR, et al. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis [J]. Mol Aspects Med, 2019, 65 : 56-69.
- [17] COSTALONGA EC, DE FREITAS LJ, ARAGONE DD, et al. Anti-fibrotic effects of valproic acid in experimental peritoneal fibrosis [J]. PLoS One, 2017, 12 (9) : e0184302.

(英文编辑 : 汪源 ; 编辑 : 邱丹萍, 丁瑾瑜 ; 校对 : 王晓宇)