

矽肺动物模型的研究进展

李丹丹^{1,2}, 王瑞², 张海东²

(1. 济南大学/山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; 2. 山东省医学科学院/山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

摘要: 矽肺病发病机制十分复杂, 至今还未完全阐明清楚。经典理论认为粉尘导致肺纤维化是一个慢性、有诸多生物学因素参与的生理病理过程, 完整的矽肺动物模型的建立可以为发病机制及治疗方面的研究提供良好的工作基础。结合国内外近年来相关研究内容, 本综述对一些常用和成熟的矽肺动物模型的建立进行了总结, 为矽肺病基础研究和药物筛选与有效性评价提供参考。

关键词: 矽肺; 动物模型; 进展

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2019)02-0109-04 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2019.02.010

Progress in experimental animal models of silicosis

LI Dan-dan*, WANG Rui, ZHANG Hai-dong

(* . School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan, Shandong Academy of Medicine Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract: The pathogenesis of silicosis is very complicated and has not been fully elucidated yet. The classical theory holds that the pulmonary fibrosis induced by dusts is a chronic puysio pathological process, involving many biological factors. The establishment of a complete silicosis animal model can provide a good working basis for the research on pathogenesis and treatment. This review summarizes the establishment methods of some common and mature models for silicosis on the basis of relevant research contents in recent years at home and abroad, thereby provides a reference for the mechanism study of silicosis and the screening evaluation of drug.

Key words: silicosis; animal models; progress

矽肺的发生具有进程长、危害严重及结局不可逆的特点, 机制研究多数局限于流行病学调查、人体支气管肺泡灌洗液成分检测、肺活检或支气管上皮细胞体外培养等, 很难动态、系统认识尘肺病发生发展的全过程, 建立模拟矽肺发生过程的动物模型对于发病机制及临床治疗方面的研究是非常必要的。同时, 实验动物具有容易饲养、繁殖率高、成本低、方便操作等优点。因此, 国内外研究人员多采用大鼠和小鼠建立能够反映矽肺发生过程的动物模型, 也有用兔、犬等动物建立模型的报道。

1 大鼠矽肺模型的建立

研究者常用二氧化硅(SiO_2)粉尘建立大鼠矽肺模型, 常见的粉尘吸入方式是一次性气管灌注法和动式染尘。

1.1 一次性气管灌注法模型

一次性气管灌注法包括暴露法和非暴露法两种。

气管暴露法是将大鼠颈部皮肤切开后, 注入二氧化硅混悬液, 然后立即旋转大鼠使得混悬液均匀分布在左右两肺, 并进行缝合。程焱等^[1]在实验中设置了40、50、60 mg/ml三

个浓度梯度, 分别使用0.5、1、1.5 ml三个注射剂量进行灌注, 在饲养21 d后处死。结果发现只有注射1 ml 50 mg/ml的二氧化硅混悬液时才能复制最明显的矽肺动物模型。暴露法可以直接将矽尘混悬液注入肺内, 大大增加了注射的准确性, 提高了复制动物模型的成功率。一次性气管暴露法制作的大鼠模型肺组织3 d无明显改变; 7 d时肺泡隔水肿增厚, 出现淋巴细胞、单核巨噬细胞浸润, 肺泡腔内出现小肉芽肿弥漫伴有成纤维细胞增生、胶原纤维和玻璃样变; 14 d时肺泡结构破坏, 胶原纤维聚集; 21 d时肉芽肿大面积纤维化并伴有肺气肿形成; 28 d时肺泡壁严重破坏, 广泛纤维化, 可见纤维化结节^[2]。

气管非暴露法复制模型是用内窥镜从口腔插入, 找到气管开口, 使得钝头插管伸至支气管分叉处一次性大剂量灌注矽尘悬浮液而建立的模型^[3]。采用非暴露法研究者易将导管误插入食管内, 从而降低造模成功率。谷仿丽等^[4]应用雾化吸入法复制矽肺大鼠动物模型, 可使粉尘更均匀分布于肺区, 但是这种方法不能准确地控制二氧化硅的浓度, 重复性差。一次性气管非暴露法大鼠模型的病理切片3 d时可见肺组织出现炎性细胞浸润; 7 d时肺部充血、肺间隔增加伴水肿, 中性粒细胞、巨噬细胞浸润; 14 d肺组织结构破坏, 炎细胞渗出, 淋巴细胞、巨噬细胞聚集; 21 d以淋巴细胞为主, 肺泡腔萎缩, 肺间隔断裂, 肺泡结构大面积破坏; 28 d肺泡结构严重破坏, 小血管壁增厚, 偶见成纤维细胞^[2]。

收稿日期: 2018-08-08; 修回日期: 2018-11-26

基金项目: 山东省重点研发计划项目(2017GSF18143, 2017GSF18042); 山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WS0169)

作者简介: 李丹丹(1993—), 女, 硕士研究生, 从事劳动卫生与环境卫生学研究。

通信作者: 王瑞, 研究员, 硕士研究生导师, E-mail: 13075308745@163.com; 张海东, 副研究员, E-mail: 13589033609@163.com。

受试物二氧化硅结晶标准品处理方式的不同对动物模型复制成功与否有很大的影响。虽然非暴露法使用的受试物均是游离二氧化硅标准品,但仍需要进一步处理才能获得更好的矽肺动物复制模型。受试物多购自美国 Sigma 公司,纯度 99%, 粒子直径 $0.5 \sim 10 \mu\text{m}$, 其中 80% 的粒子直径 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ ^[3,5]。桑银洲等^[6]针对粒径大小对于模型复制的成功率做了实验研究,将同时购买的粉尘分为两份,一份用玛瑙研钵充分研磨 2 h 以上,使得粒径 $<5 \mu\text{m}$ 的尘粒达 90% 以上;另一份不予处理。将两份尘粒烘干至恒重后配成 50 mg/ml 的 SiO_2 悬液并充分混匀。研磨组左右肺各注入 0.5 ml SiO_2 悬液,未研磨组注入 1 ml SiO_2 悬液。自染尘 4 周开始,研磨组呼吸音增强,呼吸次数增多,精神萎靡渐显,运动缓慢,而未研磨组无明显改变。研磨组肺组织的改变也渐明显,肺体积增大,3 周时开始出现灰白色结节,4 周时结节变大且不规则,6 周时结节有砂砾感,8 周时肺组织硬度加大而肺体积变小。未研磨组至第 8 周肺组织仍较软,弹性良好。研究发现^[7],研磨过的 SiO_2 可以使得硅尘粒径变得更小,并产生活性 $\text{Si} \cdot$ 自由基和 $\text{SiO} \cdot$ 自由基,使得表面基团具有更高的表面活性,这些活性基团对巨噬细胞自由基有催化作用,能够激活成纤维细胞释放活化因子,从而加重细胞损害,对纤维化的形成发挥关键作用。结果证明研磨过的二氧化硅标准品粉尘容易达到肺泡引起肺部纤维化,更容易建立矽肺动物模型。

1.2 动式染尘模型

动式染尘复制模型研究者使用固体粉尘染毒系统^[8,9],可以控制系统内的温度、湿度、氧气浓度、粉尘流速、粉尘质量浓度等指标,动物可在自然呼吸状态下吸入粉尘,模仿了职业人群工作时的吸入状态,且这种方法具有无创伤性、操作简单等优点,但是由于价格较高,操作过程复杂,尚未广泛使用。王晔等^[8]设置染尘浓度为 $170 \sim 190 \text{ mg}/\text{m}^3$,每天染尘 2 h。实验显示 1 d 组可见轻度充血、水肿;7 d 组出现炎细胞浸润,以单核细胞和淋巴细胞为主;2 周组肺泡内出现红染物及泡沫细胞;4 周组见巨噬细胞呈结节状,肺泡上皮细胞部分脱落,少量纤维组织增生;8 周组纤维性增生加剧,并伴有肺泡 II 型上皮细胞腺管样增生;12 周组出现纤维性结节,同时还发现羟脯氨酸(HYP)的含量随着染尘时间延长而呈现上升趋势。高学敏^[9]在实验中设置的染尘浓度为 $2000 \text{ mg}/\text{m}^3$,每天染尘 2 h。该实验属于慢性染毒实验,根据 HE 染色和 Masson 染色结果,4 周时出现了少量的矽结节并伴有炎细胞浸润;8 周时肺泡壁增宽,炎症加重,细胞性结节出现,胶原沉积;16 周时矽结节融合成团,肺间质纤维化形成,胶原沉积增多;24 周时纤维化面积加大,形成细胞纤维化结节,胶原沉积更多。动式染尘的周期比较长,能更好地观察到从细胞性结节到纤维细胞性结节的演变过程。

基于一次性气管灌注法建立的模型都属于短期高剂量暴露,模型与人类实际矽肺发生的原理和机制不同,而基于动态粉尘吸入复杂的动物模型可以较好地模拟疾病的发生过程,但仍存在浓度波动大、模型终点不易确定、周期较长等不足。研究者建立大鼠矽肺模型使用的都是 Wistar 大鼠和 SD 大鼠,

Wistar 大鼠性情温顺,生长发育快,对传染病抵抗力强,故而常用;SD 大鼠生长繁育快,大多用于安全性试验和营养与生长发育相关的实验研究,该品系对呼吸道疾病有较强的抵抗力。

2 小鼠矽肺动物模型

小鼠以其体型小,便于大批量饲养管理、生活周期短、取材便利等特点成为理想的实验性动物。但由于小鼠生理条件的限制,气管非暴露方法难于实现。故应用小鼠复制矽肺动物模型通常采用一次性暴露法和染尘柜染尘法。

2.1 一次性气管暴露法

采用一次性气管暴露法复制小鼠矽肺动物模型,文献报道的受试物剂量不尽相同,雷鹏、江振友等^[10,11]注射 0.1 ml 5 g/L 的二氧化硅悬液,潘雍等^[12]注射 50 μl ($10^5 \text{ mg}/\text{L}$) 的二氧化硅悬液,李婷等^[13]注射 0.1 ml 40 mg/ml 的二氧化硅悬液,靳苏香、Ohtsuka 等^[14,15]按 0.2 g/kg 剂量注射 0.05 ml 的二氧化硅悬液来复制出小鼠矽肺动物模型。在远交系种系中,研究者^[16,17]应用昆明小鼠复制一次性气管暴露矽肺模型,向军俭等^[16]报道 7 d、14 d、21 d 三个实验组的小鼠病理都有渐进性的炎症改变。28 d 的肺脏肉眼观察有散在呈针尖样的灰白色结节,触感质韧,双肺出现水肿、充血,广泛的肺炎炎症。姬文婕等^[18]观察小鼠模型病理变化发现,3 d 时表现为明显的急性炎症,肺泡壁水肿,炎性细胞增多,主要是巨噬细胞和中性粒细胞增多;7 d 时发展为肺泡间隔增厚,成纤维细胞增多;14 d 时炎性细胞减少,成纤维细胞和基质明显增多,肺泡结构破坏并萎陷;28 d 时肺泡结构严重破坏,成纤维细胞大量增生,纤维组织成条索样分布。李丹等^[17]应用雄性小鼠建立矽肺模型,7 d 组的小鼠双肺肺泡结构遭到破坏,镜下观察肺泡壁增厚,炎性细胞浸润,巨噬细胞增多;14 d 组肺组织炎症减弱,但肺泡壁明显增厚,出现了以单核巨噬细胞样为主的细胞性结节。江振友等^[11]应用 NIH 小鼠建立矽肺模型,矽肺模型组在第 4 周时肺部有散在的点状出血,并有灰白色结节如粟粒大小;第 8 周时灰白色结节明显凸于肺表面,肺脏质地较硬。肺脏出现散在的细胞性结节,观察到成纤维细胞,炎性细胞主要为巨噬细胞和淋巴细胞。ICR 小鼠和昆明小鼠同属于远交系,李婷等^[13]应用 ICR 雌性小鼠暴露法气管内注入石英粉尘混悬液复制矽肺模型,染尘 7 d 组发现了小肉芽肿弥漫性存在,并发生中心坏死,形成空洞,上皮样细胞数量增多,出现纤维细胞增生,有胶原纤维和胶原性结节;14 d 组肉芽肿发生纤维化,成纤维细胞增生;21 d 组肉芽肿大面积纤维化,肺泡间隔严重断裂;28 d 组纤维化程度更重,发现了巨大纤维化结节。在近交系种系中,研究者均选用了 C57BL/6 小鼠复制一次性气管暴露矽肺模型。潘雍等^[12]应用雄性 C57BL/6 小鼠复制矽肺模型,造模后小鼠状态较差,活动减少甚至不活动,进食少,伴有的喘息声直至第 4 天消失。解剖见炎性细胞聚集,成纤维细胞增生,肺泡间隔增宽,肺泡壁增厚且结构被破坏,并形成较大矽结节。靳苏香等^[14]应用雄性 C57BL/6 小鼠建立矽肺模型,经 HE 染色发现肺部有较多大小不等的矽结节,并有尘细胞和成纤维细胞形成,肺

泡间隔明显增厚。Ohtsuka 等^[15]使用 8 株近交系小鼠来探讨 SiO₂ 暴露致肺纤维化反应的遗传影响, 通过育种最敏感 C57BL/6J 和最具抗性 CBA/J 的菌株进行繁育, 对后代进行气管灌注硅尘建立矽肺模型, 根据测定羟脯氨酸含量得出 C57BL/6J 最高、CBA/J 最低, 其他菌株均高于 CBA/J。纤维化指标显示 A/J 组最高、CBA/J 组最低。雷鹏等^[10]应用雌性 Balb/c 小鼠建立矽肺模型, 矽尘 7 d 组肺泡间隔增宽、水肿并充血, 白细胞增多, 成纤维细胞增多。目前一次性暴露滴注 SiO₂ 悬液复制小鼠矽肺动物模型的灌注剂量尚无最优的选择, 所以尚不能完整重复复制动物模型, 需要进一步试验才能得到染尘浓度及时间。通过文献中近交系和远交系小鼠实验结果比较, 并未得到最好的小鼠种系二氧化硅粉尘复制的矽肺模型。

2.2 染尘柜染尘法

染尘柜染尘法是将小鼠置于染尘装置中, 进行长时间一定剂量的动态染尘, 这更符合人类矽肺病的发病过程, 故研究者更倾向使用染尘柜建立小鼠矽肺动物模型。张兆强等^[19]应用染尘柜对昆明种小鼠染尘, 随机分组并染尘 2、4、8 h, 在浓度保持 125 mg/m³ 条件下连续静式染尘 3 周, 观察小鼠的肺脏损伤及蛋白质的氧化状况。染尘 3 周后, 各暴露时间组小鼠都出现了食欲减退、活动量减少、精神萎靡不振等症状, 染尘 4、8 h 组体重下降, 而染尘 2 h 组的体重无明显变化。对照组肺表面光亮润泽, 触摸感觉质软, 有弹性, 2 h 组肺表面有少量散在的结节状阴影, 并伴有点状出血和轻度水肿; 4 h 组肺表面色泽灰白, 可见明显的结节, 触摸感觉肺脏质硬, 弹性降低; 8 h 组可见较大结节, 肺表面有多处出血点及淤血点, 触摸感觉肺质硬、弹性差。苏建文等^[20]自制鼻暴露染尘柜, 粉尘浓度 2~200 mg/m³, 且暴露瓶透明, 更利于观察小鼠的生活状态。但该装置的粉尘浓度控制不准确, 还需要提高精准度。谷仿丽等^[4]建立了小鼠雾化纸箱进行染尘, 染尘的 SiO₂ 浓度为 15 mg/ml, 每天上、下午各雾化 2 h, 连续雾化染尘 3 周, 成功复制出小鼠矽肺动物模型。同时观察到小鼠的氧化指标活力下降, 羟脯氨酸指标升高。

小鼠矽肺模型发生炎性、纤维化的阶段均出现较早, 可以缩短染尘实验过程。对比两种不同的染尘方式^[21], 气管滴注法复制动物模型更易操作, 且更高效, 可以观察到早期炎性反应、炎细胞浸润情况和细胞因子的表达^[22]。但气管灌注法是一种快速造模方法, 与职业人群生产过程中的接尘情形不完全一致, 故还需要进一步探索。而染尘柜染尘法与职业人员生产过程中接尘情况接近, 均是从口鼻吸入, 经过上下呼吸道途径直达肺部。这一过程中上下呼吸道的黏膜清除功能会发挥出来, 使得大部分的矽尘颗粒再排出, 更贴近矽肺的发病机制。但其缺点是耗时长, 染尘装置浓度控制不稳定, 且设备价格昂贵、占地面积大, 不能在多数的科研机构普及使用。

3 其他矽肺动物模型

国内外学者也有用兔、犬等非啮齿类动物来复制矽肺动物模型。许东等^[23,24]使用一次性灌注 100 mg/ml 的煤尘悬液和 120 mg/ml 二氧化硅混悬液对大白兔进行气管内灌注, 通过

新生儿喉镜插管一次性灌注染尘, 1 个月后通过家兔肺尘斑计数、病理学检查确认成功复制出矽肺动物模型; 并观察到随着染尘时间的延长, 矽肺结节数量也呈增加趋势。同时也发现, 煤尘和矽尘造模后肺的病理改变不尽相同。煤尘组可见点片状黑色尘斑, 肺门处有煤斑融合成团块, 镜检可见肺泡腔内有尘细胞, 纤维母细胞和成纤维化细胞增生, 淋巴结有大量煤尘, 部分家兔出现肺大泡和肺气肿, 发生尘性反应。矽尘组可见点片状的乳白色病灶, 右肺灰白色结节明显, 近肺门处的结节融合成团块并有沙砾感。刘岚等^[25]应用高分辨率 CT (HRCT) 研究家兔矽肺模型的基本病理形态, 发现煤尘会沉积在呼吸性细支气管、肺泡和小叶间隔内; 也有研究发现煤尘肺的早期改变是小叶间隔处的增粗^[26,27]。陈强、崔宏福等^[27,28]利用该方法建立家兔矽肺模型, 观察虫草菌粉对矽肺纤维化的干预作用, HRCT 影像表现与 TNF- α 、PDGF 表达相关分析等研究中应用效果良好。李秋莹等^[29]利用游离 SiO₂ 含量 >99% 的标准石英尘制成悬浮液, 在家兔麻醉状态下分离暴露环甲韧带, 穿刺注入悬浮液复制矽肺模型, 染尘 40 d 后肺内形成早期矽结节, 病理改变及分布与其他气管内注入染尘法相同。该方法最大的特点是无损伤, 可重复多次使用。但操作费时麻烦, 实际进入肺内的粉尘量与注入粉尘量存在差异, 进入肺内粉尘分布也不甚均匀。

用家兔建立矽肺模型的优点是家兔体型较鼠类大, 寿命长, 各种临床和病理改变易于观察, 尤其可为肺灌洗液的指标变化、毒理学研究及矽肺治疗提供实验基础, 提供了一个反映慢性疾病的实用性模型。但是家兔模型的建立时间周期与人类自然状态下煤尘肺形成的周期有明显不同; 另外, 由于家兔口腔的生理解剖结构所限, 非暴露式气管注入法和穿刺式气管染尘法对操作人员的技术熟练程度要求较高, 而暴露气管注入法操作不慎, 易导致血管破裂出血, 增加动物肺部感染的机会。

李永强等^[30]应用犬气管插管吹入 400 mg/kg 的 SiO₂ 粉尘成功建立矽肺动物模型, 观察不同染尘剂量、频次及时间点肺组织的病理改变。CT 检查发现, 肺内均有不同程度的磨玻璃样改变, 肺纹理增粗, 部分可见局灶性炎性渗出, 且染尘剂量越大、频次越高、时间越长, 其胸部 CT 的改变越明显。各组实验犬胸部 CT 均未见典型肺纤维化实变、肺不张及矽肺结节样表现, 但其肺病理学改变却很明显, 出现肺泡间隔增宽, 管壁周围大量巨噬细胞聚集, 有成纤维细胞增生及网状胶原纤维形成。

4 小结

矽肺病模型制备为研究矽肺病发生机制和寻找治疗方法提供了实验基础。尽管目前已建立多种不同种属的矽肺动物模型, 但由于矽肺病的发病机制和过程复杂, 上述模型均不能够全面再现、模拟长期接触生产性粉尘导致矽肺病发生的整个过程。因此, 有必要开展多学科、多层次的综合研究, 寻找一种广泛认可的模型, 根据炎症因子的释放、纤维化程度来探讨矽肺发病机制, 促进接尘作业人群的早期筛选、矽肺治疗及药物筛选研究取得突破性进展。

参考文献:

- [1] 程毅, 方焯红, 邓博文, 等. 气管暴露注射法制备大鼠矽肺模型 [J]. 河北联合大学学报 (医学版), 2013, 15 (5): 657-658.
- [2] 陈南芳, 何文彤, 高宏生, 等. 染尘大鼠 I 和 III 型胶原与相关细胞因子含量的变化关系 [J]. 中国工业医学杂志, 2010, 23 (2): 89-91.
- [3] 周效宝, 张玮, 王瑞, 等. 染矽尘大鼠早期肺组织病理变化观察 [J]. 工业卫生与职业病, 2012, 38 (1): 4-8.
- [4] 谷仿丽, 陈乃富, 鲁山, 等. 矽肺大鼠模型的动态研究 [J]. 海峡药学, 2009, 21 (7): 65-67.
- [5] 尹刚, 朱为勇, 张华, 等. 坎地沙坦对染尘大鼠肺纤维化的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30 (4): 250-254.
- [6] 桑银洲, 郑素琴, 刘佳麒, 等. 矽尘颗粒大小对复制大鼠矽肺模型的影响 [J]. 中国工业医学杂志, 2013, 26 (3): 171-173.
- [7] 贺小春, 董发勤. 矿物粉尘释放自由基的研究进展 [J]. 中国公共卫生, 2003, 19 (7): 884-885.
- [8] 王晔, 杨茜, 程微波, 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): 551-554.
- [9] 高学敏, 耿玉聪, 李世峰, 等. 动式染尘构建大鼠模型及 ACE2-Ang (1-7)-Mas 轴动态变化规律 [J]. 医学研究生学报, 2016, 29 (12): 1276-1280.
- [10] 雷鹏, 孔海霞, 张静姝, 等. 抑制性寡核苷酸对染矽尘小鼠 γ -干扰素和 pSTAT4 表达的影响 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31 (7): 522-525.
- [11] 江振友, 岳磊, 卢燕茹, 等. 姜黄素抑制小鼠矽肺纤维化 [J]. 中国病理生理杂志, 2009, 25 (5): 976-979.
- [12] 潘雍, 杨昆, 刘永哲. 骨髓间充质干细胞移植治疗矽肺小鼠肺炎及肺纤维化 [J]. 中国组织工程研究, 2013, 17 (6): 1049-1055.
- [13] 李婷, 曹贵文, 罗莉. 干扰素- γ 对染矽尘小鼠肺脏肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 1 蛋白表达的影响 [J]. 中国临床研究, 2010, 23 (1): 5-7.
- [14] 靳苏香, 吴秋云, 严玮文, 等. MiR-489 对矽尘诱导小鼠肺纤维化成熟期的治疗作用 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35 (5): 337-341.
- [15] Ohtsuka Y, Wang XT, Saito J, *et al.* Genetic linkage analysis of pulmonary fibrotic response to silica in mice [J]. The European Respiratory Journal, 2006, 28 (5): 1013-1019.
- [16] 向军俭, 孙佳寅, 邓宁, 等. 小鼠矽肺模型的建立及 bFGF 参与矽肺形成的研究 [J]. 中国病理生理杂志, 2004, 20 (4): 647-650.
- [17] 李丹, 向军俭, 王宏, 等. 染矽尘小鼠早期肺组织 bFGF 与 FGFR-1 的表达及意义 [J]. 工业卫生与职业病, 2011, 37 (2): 74-77.
- [18] 姬文婕, 杨磊, 丁嘉顺, 等. 染矽尘小鼠肺组织中转化生长因子- β 1 表达的逆转录聚合酶链反应检测 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 21 (3): 185-187.
- [19] 张兆强, 蔡娅琼, 林立, 等. 染矽尘小鼠肺组织蛋白质的氧化损伤 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35 (9): 709-711.
- [20] 苏建文, 俞佩镐, 姚江波, 等. 动物鼻暴露染尘柜的实验研究 [J]. 职业医学, 1993, 20 (3): 147-148.
- [21] Lacher SE, Johnson C, Jessop F, *et al.* Murine pulmonary inflammation model: A comparative study of anesthesia and instillation methods [J]. Inhalation Toxicology, 2010, 22 (1): 77-83.
- [22] Tripathi SS, Mishra V, Shukla M, *et al.* IL-6 receptor-mediated lung Th2 cytokine networking in silica-induced pulmonary fibrosis [J]. Arch Toxicol, 2010, 84 (12): 947-955.
- [23] 许东, 吴逸明, 徐玉宝, 等. 无损性兔煤尘肺模型制备 [J]. 工业卫生与职业病, 2002, 28 (3): 145-146.
- [24] 许东, 吴逸明, 王鹏, 等. 兔尘肺模型制备与肺灌洗液方法的研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2002, 20 (2): 131-133.
- [25] 刘岚, 张永林, 顾志娟, 等. 兔煤工尘肺模型高分辨率 CT 表现与血清转化生长因子- β 1 表达水平相关研究 [J]. 实用医学影像杂志, 2015, 16 (3): 221-223.
- [26] 关砚生, 马大庆, 贺文, 等. 煤工尘肺间质纤维化的高分辨率 CT 表现及病理基础 [J]. 中国医学影像技术, 1998, 16 (5): 302-304.
- [27] 陈强, 张永林, 刘岚, 等. 兔煤工尘肺模型各期 HRCT 表现与血清 TNF- α 、PDGF 表达水平相关研究 [J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2015, 13 (6): 613-616.
- [28] 崔宏福, 刘乾中, 应燕红. 虫草菌粉对兔矽肺纤维化早期干预作用的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48 (10): 1201-1204.
- [29] 李秋营, 张慧峰. 穿刺式气管内注入染尘的方法 [J]. 山西医学院学报, 1995 (1): 73-74.
- [30] 李永强, 栗永萍, 李蓉, 等. 建立矽肺犬动物模型的实验研究 [J]. 第三军医大学学报, 2012, 34 (12): 1189-1191.

欢迎订阅 《中国工业医学杂志》

主管单位: 国家卫生健康委员会 主办单位: 中华预防医学会 沈阳市劳动卫生职业病研究所

主要内容: 职业病、工作相关疾病、劳动卫生基础研究和实验研究的科研论著、综述、讲座、调查报告, 职业病及职业因素所致疾病、生活中毒、农药中毒、药物中毒的预防、急救、诊断、治疗、护理的临床病例报道、经验总结等。

订阅方式: 邮发代号 8-215, 全国各地邮局均可订阅。本刊为双月刊, 每期定价 6.00 元, 全年定价 36.00 元 (含邮费)。订者可随时与本刊编辑部联系, 款到即寄发票。本刊现存少量过刊, 需要者可订阅联系。电话: 024-25731414。