

王东梅,穆云婧,周茜,等. 吸入性肺损伤动物模型构建研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 126-130.
Wang DM, Mu YJ, Zhou Q, et al. Construction of animal models of inhalation lung injury: a review [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(10): 126-130.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.10.022

吸入性肺损伤动物模型构建研究进展

王东梅¹, 穆云婧², 周茜², 石沛¹, 霍煜廷², 王莹莹^{2*}

(1.黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

【摘要】 针对实验目的不同,选择合适的雾霾吸入肺损伤动物模型对临床上雾霾吸入性肺损伤疾病的发生机理、防治及药物的研究选择都有重要的意义。依据国内外参考文献将雾霾吸入性肺损伤动物模型归纳为物理性、化学性、生物性及颗粒性肺损伤。以雾霾吸入性肺损伤动物模型为切入点,对其灌注方法、选用的试剂及剂量进行综述,以期对雾霾吸入性肺损伤动物模型的构建提供参考。

【关键词】 雾霾吸入性肺损伤模型;物理性肺损伤;化学性肺损伤;生物性肺损伤;颗粒性肺损伤

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 10-0126-05

Construction of animal models of inhalation lung injury: a review

WANG Dongmei¹, MU Yungjing², ZHOU Qian², SHI Pei¹, HUO Yuting², WANG Yingying^{2*}
(1. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040, China;
2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, 150040)

【Abstract】 Selection of suitable animal models of haze inhalation lung injury is important for studies of the pathogenesis, prevention, and treatment of haze inhalation lung injury. Animal models of haze inhalation lung injury are classified as physical, chemical, biological, and granular lung injury. In this article, the infusion method, reagents, and dose selection were reviewed to provide references for the construction of haze inhalation lung injury animal models.

【Keywords】 haze inhalation lung injury model; physical lung injury; chemical lung injury; biological lung injury; granular lung injury; model establishment

近年来,雾霾的高频率大范围出现导致肺部疾病发生率呈直线上升趋势。流行病学数据表明:长期暴露于高浓度细颗粒物 PM 2.5 污染的空气中,会增加肺部疾病的发生风险,造成呼吸系统疾病的发病率和病死率急剧上升^[1]。因此,防治雾霾导致的呼吸系统相关疾病是医务工作者亟待解决的重大问题。

肺脏是雾霾天气下首要损害器官,可能与下列机制有关:①雾霾刺激下使肺组织中免疫细胞激

活,诱导氧化应激,抑制有丝分裂,使细胞功能损伤或丧失^[2];②雾霾中的有毒成分使细胞死亡^[3],引起局部炎症和氧化损伤,甚至造成肺纤维化等^[4];③长期暴露于雾霾天气下,导致免疫球蛋白 IgE 表达显著升高^[5],从而促进慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、慢性支气管炎等疾病的发生^[6]。

针对上述机理,将雾霾吸入性肺损伤归纳为物理性、化学性、生物性及颗粒性肺损伤;并设计出各

【基金项目】 黑龙江省自然科学基金(面上项目)(H2017051)。
【作者简介】 王东梅(1971—),女,硕士,研究方向:中西医护理技术临床应用效果的研究。E-mail: wangdongmei710324@163.com
【通信作者】 王莹莹(1994—),女,硕士研究生,专业:中西医护理技术临床应用效果的研究。E-mail: 1015461935@qq.com

种动物模型。本文就这些雾霾吸入性肺损伤动物模型构建作一综述。

1 雾霾概念

雾是自然天气的一种,主要成分是水,是空气中的水汽达到饱和时与微小颗粒结合而形成,霾 (particle mass, PM) 是人类活动向大气排放的微小颗粒物分散到大气中的固体气溶胶^[7]。雾霾成分极其复杂,包括气体、液体和固体成分,如二氧化硫 (SO₂)、雾滴和汽车尾气等^[8]。PM 2.5 是指粒径小于 2.5 μm 的微小颗粒,可直接进入下呼吸道并在肺叶贮存^[9]。

2 雾霾吸入性肺损伤的动物模型构建

2.1 物理性肺损伤模型的构建

二氧化硅 (silicon dioxide, SiO₂) 又称矽尘,是导致雾霾天气及矽肺病主要原因之一^[10]。研究者通常用此构建无机颗粒物导致的肺损伤模型。在构建模型时研究者在剂量的选择会有所不同。Muhle 在 1989^[11]、1995^[12] 连续两年为大鼠吸入 1 mg/m³ SiO₂, 100 只大鼠中有 18 只大鼠发生了良、恶性肿瘤。可见二氧化硅的危害性。Deb 等^[13] 将两组 Wistar 雄性大鼠在 28 d 的时间里,分别吸入浓度为 (150 mg/m³、300 mg/m³) 的二氧化硅气雾剂,与对照组相比,模型组生化指标明显提高且呈浓度升高依赖性。分析原因是在构建急性肺损伤时需要选用大剂量二氧化硅快速建立模型,而构建慢性肺损伤时则可以选用长时间、小剂量二氧化硅造模。有研究同时用微米与纳米二氧化硅造模并进行对比,注入浓度相同的纳米、微米二氧化硅混悬液,10 周后处死大鼠进行同剂量肺系数 (lung index, LI) 对比,纳米组大于微米组,肺组织切片显示,纳米组大鼠有大量炎细胞浸润,而微米组大鼠有典型的矽肺表现^[14]。在构建模型时纳米二氧化硅的肺损伤效果更加明显,而微米二氧化硅更适合于矽肺病的实验模型研究。在灌注方式上李曙芳等^[15] 选用非暴露气管法,将大鼠一次性注入 1 mL 二氧化硅矽尘混悬液 (50 mg/mL),模型组肺组织形成广泛纤维化。有研究者将大鼠喉头与胸骨之间切开约 1 cm 左右切口,沿大鼠软骨间隙注入二氧化硅混悬液后缝合。无论是肉眼还是 HE 染色观察,大鼠肺部各项指标都严重受损,同样研究者探索出浓度为 50 mg/mL 的二氧化硅 1 mL 是最佳剂量^[16]。在谢英等^[17] 的研究

中选用 SD 大鼠进行二次气管切开灌注法,在大鼠颈正中线切 5~7 mm 的刀口注入二氧化硅混悬液,一周后再次用同样的方法造模。模型组表面灰白有磨砂感,对照组表面正常,染尘组大鼠各项炎症因子水平均高于对照组。非暴露法操作简单,可重复给药,适合需要长期给药的动物模型,但是难以确定粉尘是否进入肺部,且造模时间长。而暴露法造模时间较短更直观,但这种方法会降低动物的成活率且较适用于手法娴熟的研究者。

二氧化硅是雾霾天气中严重的有害物质,其造模的成功,有助于科研工作者研制出治病机理和找到更好的方法治疗硅肺病。目前染矽造模方法很多,每种都有其优点和缺点。研究者应根据自己的实验条件结合自身实际情况去选择合适的模型构建方法。

2.2 化学性肺损伤模型的构建

废弃物、建筑行业的石油燃烧等产生酸性物质而造成肺组织细胞凋亡、充血等现象,人体吸入这些有害物质后会造成化学性肺损伤^[18]。有研究显示,在北京及华北地区雾霾频发,重度污染时酸性物质可高达 20%^[19]。在模拟酸吸入性肺损伤时,研究者经常使用盐酸进行模型构建。在 Puig 等^[20] 的研究中,选用 SD 大鼠气管内滴入盐酸 (1.2 μL/g, 0.1 mol/L, pH=1.4) 并溶于 300 μL 无菌生理盐水中,处死大鼠后整块切除气管和肺,并测其各项指标,实验成功构建大鼠急性肺损伤模型。杨韶华等^[21] 对实验组小鼠气管切开约 5 mm 切口,插入导管至小鼠门牙 2.8 cm 处,将小鼠置于右侧卧位导入 0.1 mol/L (1 μL/g) 盐酸,研究表明实验组小鼠的深吸气量 (inspiratory capacity) 出现明显降低,肺组织检查功能明显下降,表明造模成功。但在给小鼠进行造模时,将小鼠气管切开灌注酸性试剂,会使得小鼠的成活率降低。在郭磊等^[22] 的研究中,利用光纤电源引导,将插管插入小鼠的气管中,使小鼠 45° 右侧卧位,给予 0.1 mol/L 的 pH=1.5 的盐酸 (2.5 μL/g) 推注到小鼠右肺叶,小鼠表现肺弹性激增,细胞免疫炎症因子含量均显著升高。这种方法降低了小鼠的死亡率、减少了小鼠因切口感染损伤评估的干扰,并且可以最大限度的提高灌注盐酸的浓度和体积。在赵彩红等^[23] 的研究中,自制致伤室建立盐酸吸入性肺损伤大鼠模型。致伤室为不完全封闭的透明玻璃箱,配有温度计、雾化器及采集气体样本的物品。将酸雾送到致伤室,严格控制变量,

根据不同浓度氯化物大鼠的表现,最终确定当氯化物浓度为 200 mg/L,时间为 20 min 时为最佳造模条件。该研究弥补了缺乏盐酸吸入性肺损伤动物模型的空白。

雾霾形成的关键是产生酸性化学物质^[8],有害的化学成分在雾霾形成中造成不利影响,严重危害人体健康,导致呼吸道等疾病。模型构建成功有助于探究其机理及药物的选择。

2.3 生物性肺损伤模型的构建

雾霾天气时细菌显著增多,如肺炎克雷伯杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)、肺炎链球菌(*Streptococcus pneumoniae*)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*)等,这些细菌侵入机体时,呼吸道疾病患病率大大增加^[24]。研究者在构建生物性肺损伤模型时,在选择注入部位、方式及选用的菌群会有所不同,在 Maura 等^[25]的研究中,在小鼠鼻孔滴入 10 μ L 铜绿假单胞菌的细菌浊液后将小鼠垂直摆放以保证细菌被彻底吸入。病理检查显示小鼠的肺组织、炎性因子都与对照组有显著差异,小鼠出现明显的肺炎表现。刘洋等^[26]分别在小鼠鼻腔部和尾静脉注射克雷伯杆菌(3×10^9 CFU/mL, 100 μ L/10 g),结果显示小鼠尾静脉感染后 6 h 出现呼吸急促、立毛、蜷缩等现象,经鼻腔滴注的小鼠在 24 h 后开始出现打喷嚏等症状,且尾静脉小鼠的炎性因子均高于鼻腔滴注组,说明经静脉细菌感染较鼻腔感染速度快,更加严重。实验证明,尾静脉感染细菌更适合克雷伯杆菌的模型构建,而鼻腔灌注法更适合在不同时间点构建程度不同的肺损伤。有研究通过克雷伯杆菌对急性肺损伤大鼠造模中,用比浊仪将菌液浓度调制(1.5×10^8 CFU/mL),实验组将克雷伯杆菌通过长为 3.0 cm 的细管注入大鼠口腔,随机抽取两只大鼠进行指标观察,模型组大鼠出现严重肺水肿,炎性因子显著增高^[27]。

雾霾天气下细菌的相对百分比可高达 80% 以上^[28],细菌性肺炎是医院就诊最常见疾病^[29],威胁人类的健康。生物性肺损伤的造模成功有助于研究者通过模型的观察,更好的探究细菌毒力功能及抗菌药物、抗毒力药物的研究。

2.4 颗粒性肺损伤模型的构建

颗粒性肺损伤雾霾模型构建是研究者常使用的造模方法。一般需要在空气质量指数(air quality index, AQI)达到一定程度时进行颗粒物采集,期间需要记录当天的 AQI 值、采集开始、结束时间,采样

的流量等,进行分离震荡、提纯保存在冰箱里备用^[30]。Keiki 等^[31]通过采集雾霾颗粒,取 200 μ g 的 PM 2.5 颗粒溶于 2.5 μ L 的生理盐水,鼻腔注射致敏小鼠连续五天,观察支气管肺泡灌洗液的影响,模型组与对照组的统计有显著差异,模型组小鼠出现呼吸急促、蜷缩等气道过敏表现。通过采集器收集雾霾颗粒并滴注于实验动物的模型构建方法比较常见。同时,也有研究通过人工制造雾霾环境,让实验动物直接吸入气体。王黎明等^[32]利用有机玻璃制作一个封闭式试验装置,燃烧模拟霾的颗粒物,在缸底装置风扇以保证气体的流动。试验结果表明该装置可以成功产生指定雾霾环境。也有研究在与雾霾形成条件相同的气候室中,利用粉碎机将盐酸、煤灰等粉碎成直径 2.5 μ m 级别,将冷风机吹入气候室,形成雾霾天气现象,经试验结果表明,已粉碎的颗粒直径在 2.5 μ m 以下的体积比例高达 50%~70%,全部粒径体积均小于 10 μ m,满足雾霾条件,表明气流粉碎系统可以在人工气候室模拟雾霾的可行性^[33]。

模型的成功有利于研究者接下来的科研探索。但两种方法都有其利弊,通过采样器采集滴注法给动物进行造模是动物被动灌入混悬液,可能会与正常吸入雾霾有所差异。而自制雾霾模拟装置虽然可以使动物自行吸入有害物质,但试验装置内的气体会与真正的雾霾有所差异。

3 小结

雾霾给人类带来经济和健康问题且呈逐年上升趋势^[34],雾霾的治理和雾霾引起的疾病是当下环境工作者和医学工作者的科研热点,实验模型的构建是研究疾病机制及药物研制的基础。国内外研究者针对雾霾吸入导致的这四种类型肺损伤造模方法,可以较好地模拟雾霾引起的肺损伤,以便接下来探究雾霾导致肺损伤的机理和药物的治疗。

二氧化硅导致的雾霾吸入性肺损伤会造成 TGF- β 1 阳性细胞数、p-Smad2/3 表达量显著提高,从而导致一系列的肺部炎症表现^[35]。研究者利用二氧化硅颗粒,选用不同的剂量、灌入方法模拟物理吸入性肺损伤,该方法适用于研究尘肺病的实验研究。酸吸入性肺损伤后会导致会造成肺组织细胞凋亡,血浆 TNF- α 等炎性因子显著升高,严重损害呼吸道^[36],上述研究中选用鼻腔滴入、气管切开、自制气雾室等方法灌入不同浓度的盐酸试剂,模拟

急、慢性盐酸吸入性肺损伤,盐酸价格便宜,易获得,诱导实验动物肺损伤具有较重要的意义,但盐酸具有强腐蚀性,研究者在使用时需要格外小心。细菌诱导的雾霾吸入性肺损伤使肺组织中的氧自由基活性显著提高,从而引起细胞膜结构和功能的改变最终导致细胞的死亡^[37]。上述方法中实验者选用不同的菌群模拟细菌导致的生物性肺损伤,更适合于研究雾霾天气下引起的肺炎、气管炎等慢性疾病的模型。PM 2.5 中的有害成分通过影响 Fe^{3+} 的运输^[38],改变受体表达和细胞的抗菌作用^[39],从而导致肺部疾病的发生,颗粒性肺损伤可以较好地模拟雾霾天气下肺部损伤的危害,但这种方法需要花费大量时间,实验者应根据自己的需要及实验条件权衡适合自己的方法。

这些模型都是吸入性肺损伤模型,可以在不同的角度与雾霾造成的肺损伤相关,以上的模型构建方法都不能完全复制出雾霾吸入性肺损伤的免疫机制病理,都会和现实雾霾天气的有害物质含量、剂量或吸入方式有差异,希望接下来的实验研究会弥补这一方面的空白,以便更好的进行科研研究,解决雾霾吸入性肺损伤这一难题,以保护人类的健康。

参考文献:

[1] Pope CA, Turner MC, Burnett RT, et al. Relationships between fine particulate air pollution, cardiometabolic disorders, and cardiovascular mortality [J]. *Circ Res*, 2015, 116(1): 108-115.

[2] Gualtieri M, Vrethvik J, Mollerup S, et al. Airborne urban particles (Milan winter-PM2.5) cause mitotic arrest and cell death: Effects on DNA, mitochondria, AhR binding and spindle organization [J]. *Mutat Res*, 2011, 713(1-2): 18-31.

[3] Longhin E, Holme JA, Gutzkow KB, et al. Cell cycle alterations induced by urban PM2.5 in bronchial epithelial cells: characterization of the process and possible mechanisms involved [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2013, 10(1): 63.

[4] Riva DR, Magalhes CB, Lopes AA, et al. Low dose of fine particulate matter (PM2.5) can induce acute oxidative stress, inflammation and pulmonary impairment in healthy mice [J]. *Inhal Toxicol*, 2011, 23(5): 257-267.

[5] Ogino K, Zhang R, Takahashi H, et al. Allergic airway inflammation by nasal inoculation of particulate matter (PM2.5) in NC/Nga mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92710

[6] Tsai SS, Chang CC, Yang CY. Fine particulate air pollution and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease: A case-crossover study in Taipei [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2013, 10(11): 6015-6026.

[7] Franck U, Leitte AM, Suppan P. Multiple exposures to airborne pollutants and hospital admissions due to diseases of the circulatory system in Santiago de Chile [J]. *Sci Total Environ*, 2014, 468-469: 746-756.

[8] 程春英,尹学博.雾霾之 $\text{PM}_{2.5}$ 的来源、成分、形成及危害 [J]. *大学化学*, 2014, 29(5): 1-6.

[9] 王晶,李亚,李建生,等.调补肺肾系列方药对 PM 2.5 致肺损伤大鼠炎症和氧化应激的影响 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(5): 415-421.

[10] 杨群,傅骏,陆翊平.2009—2011 年潍坊市尘肺新发病例情况 [J]. *职业与健康*, 2013, 29(14): 1730-1732.

[11] Muhle H, Takenaka S, Mohr U, et al. Lung tumor induction upon long-term low-level inhalation of crystalline silica [J]. *Am J Ind Med*, 1989, 15(3): 343-346.

[12] Muhle H, Kittel B, Ernst H, et al. Neoplastic lung lesions in rat after chronic exposure to crystalline silica [J]. *Scand J Work Environ Health*, 1995, 21(2): 27-29.

[13] Deb U, Lomash V, Raghuvanshi S, et al. Effects of 28 days silicon dioxide aerosol exposure on respiratory parameters, blood biochemical variables and lung histopathology in rats [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2012, 34(3): 977-984.

[14] 孙景萍,王素华,高艳荣.纳米级和微米级二氧化硅粉尘对大鼠肺损伤的研究 [J]. *包头医学院学报*, 2011, 27(4): 27-29,36.

[15] 李曙芳,刘田福,郭民,等.五味子乙素对二氧化硅致大鼠肺损伤的保护作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(5): 30-34,88.

[16] 程焱,方烨红,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.

[17] 谢英,李智民,沙焱,等.二次气管切开灌注二氧化硅构建大鼠硅肺模型的效果观察 [J]. *职业卫生与应急救援*, 2018, 36(6): 481-484,496.

[18] 王翔.浅谈雾霾成因及治理对策 [J]. *低碳世界*, 2017, 2017(7): 7-8.

[19] 李森.治疗雾霾致肺损伤的肺吸入给药系统研究 [D].北京:军事科学院,2018.

[20] Puig F, Herrero R, Guillaumat-Prats R, et al. A new experimental model of acid- and endotoxin-induced acute lung injury in rats [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2016, 311(2): L229-237.

[21] 杨韶华,周俏龙,张斌,等.酸吸入性急性肺损伤小鼠 Akt2、TLR4 和 miR-146a 的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2018, 39(22): 3320-3323.

[22] 郭磊,刘龙丁,梅俊杰.酸吸入性肺损伤小鼠模型的建立 [J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(4): 347-352.

[23] 赵彩红,沙德潜,刘洪琪.盐酸酸雾吸入性肺损伤大鼠模型的建立与评价 [J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2016, 25(11): 873-876,893,949.

[24] Loebinger MR, Wilson R. Bacterial pneumonia [J]. *Medicine*, 2008, 36(6): 285-290.

[25] Maura D, Bandyopadhyaya A, Rahme LG. Animal models for

- pseudomonas aeruginosa quorum sensing studies [J]. Methods Mol Biol, 2018, 1673: 227-241.
- [26] 刘洋, 李艳菊, 陶奕汐, 等. 肺炎克雷伯菌两种感染方法小鼠模型的研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(19): 2881-2884.
- [27] 李彦桥, 黄婉奕, 高玥, 等. 三味龙胆花片对克雷伯菌急性肺炎大鼠中 NF- κ B 信号通路的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(6): 713-718.
- [28] 甄泉, 方治国, 王雅晴, 等. 雾霾空气中细菌特征及对健康的潜在影响 [J]. 生态学报, 2019, 39(6): 2244-2254.
- [29] Russell CD, Koch O, Laurenson IF, et al. Diagnosis and features of hospital-acquired pneumonia: a retrospective cohort study [J]. J Hosp Infect, 2016, 92(3): 273-279.
- [30] 王奥奥, 郁映婷, 贺雨馨, 等. 清霾饮对北京地区 PM_{2.5} 致肺损伤小鼠的免疫调节作用研究 [J]. 中医药导报, 2019, 25(4): 26-29.
- [31] Ogino K, Nagaoka K, Okuda T, et al. PM_{2.5}-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in NC/Nga mice [J]. Environ Toxicol, 2016, 32(3): 1047-1054.
- [32] 王黎明, 刘动, 陈枫林, 等. 雾霾模拟方法及其装置研究 [J]. 高电压技术, 2014, 40(11): 3297-3304.
- [33] 罗屿. 模拟雾霾对复合绝缘子的影响研究 [D]. 长沙: 长沙理工大学, 2016.
- [34] 曹彩虹, 韩立岩. 雾霾带来的社会健康成本估算 [J]. 统计研究, 2015, 32(7): 19-23.
- [35] 陆敏, 孙湖泊, 李妍. 纳米二氧化硅对大鼠心肺的损伤作用及机制 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(9): 2092-2094.
- [36] 黎檀实, 尹明, 吴旭辉, 等. 生长激素对酸吸入性肺损伤大鼠肺组织细胞凋亡的作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(12): 728-731.
- [37] 阚海东, 宋伟民, 蒋蓉芳. 室内常见气传真菌对动物肺损伤的实验研究 [J]. 中国公共卫生, 2002, 18(2): 135-136.
- [38] Corsini E, Budello S, Marabini L, et al. Comparison of wood smoke PM_{2.5} obtained from the combustion of FIR and beech pellets on inflammation and DNA damage in A549 and THP-1 human cell lines [J]. Arch Toxicol, 2013, 87(12): 2187-2199.
- [39] Zhao C, Liao J, Chu W, et al. Involvement of TLR2 and TLR4 and Th1/Th2 shift in inflammatory responses induced by fine ambient particulate matter in mice [J]. Inhal Toxicol, 2012, 24(13): 918-927.

[收稿日期]2019-04-09

(上接第 116 页)

- [27] 李小林, 范忠才. Notch/Jagged1 信号通路与内皮祖细胞的增殖分化 [J]. 医学综述, 2009, 15(5): 653-655.
- [28] 尹华曦. 雌激素通过 MAPK 信号通路刺激内皮祖细胞的增殖和迁移 [D]. 泸州: 泸州医学院, 2012.
- [29] 战丽丽. 基于 MMP-9 信号通路探讨补肾活血中药治疗心肌梗死的机理研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2014.
- [30] 吴青, 徐寒松, 谢晓云, 等. 黄芪多糖对 2 型糖尿病患者外周血内皮祖细胞体外增殖的影响 [J]. 贵阳医学院学报, 2011, 36(2): 119-123.
- [31] 戴国华, 张彤, 吴波, 等. 补肾活血中药激活 MMP-9 信号通路动员大鼠骨髓 EPCs 的分子机制研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(6): 795-799.
- [32] 封亚丽, 张倩倩, 何红涛, 等. 丹酚酸 B 对人血管内皮祖细胞分化与旁分泌功能的影响 [J]. 山东医药, 2017, 57(21): 36-38.
- [33] 刘璐崧, 王春田, 王丽敏, 等. 丹酚酸 B 对 EPCs 释放 VEGF、SDF-1, IL-8 和 MMP9 细胞因子及 EPCs 黏附能力的影响 [J]. 实用药物与临床, 2018, 21(01): 5-9.
- [34] 骆明炎. 姜黄素对内皮祖细胞的影响及其调控骨钙素表达的机制研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2017.
- [35] 贺怡然. 鹿茸动员大鼠骨髓内皮祖细胞修复内皮功能的机制研究 [D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2016.
- [36] 赵志虎. 柚皮苷在共培养体系下对成骨细胞和破骨细胞以及内皮祖细胞的影响及其机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [37] Siavashi V, Asadian S, Taheri-Asl M, et al. The improvement of respiratory performance after phototherapy-induced EPC mobilization in preterm infants with RDS [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(3): 594-604.
- [38] Siavashi V, Asadian S, Sharifi A, et al. Circulation enrichment of functional endothelial progenitor cells by infantile phototherapy [J]. J Cell Biochem, 2017, 118(2): 330-340.
- [39] Altabas V. Diabetes, endothelial dysfunction, and vascular repair: What should a diabetologist keep his eye on? [J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015: 848272.
- [40] Asadian S, Alibabrdel M, Daei N, et al. Improved angiogenic activity of endothelial progenitor cell in diabetic patients treated with insulin plus metformin [J]. J Cell Biochem, 2018, 120(5): 7115-7124.

[收稿日期]2019-03-05