

DOI:10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2018.05.008

·综述·

干细胞在矽肺治疗中的研究进展

Advances in research on stem cells in treatment of silicosis

李芳林,沙焱,谢英,李智民*

LI Fanglin, SHA Yan, XIE Ying, LI Zhimin*

深圳市职业病防治院,广东 深圳 518020

摘要:对矽肺发病概况及机制、矽肺治疗现状做了回顾,对干细胞治疗在矽肺中的应用做了分析和展望。认为,鉴于缺乏有效的治疗干预措施,干细胞疗法成为矽肺治疗中一个有前途的方法。干细胞是一类能够自我复制的多潜能细胞,具有较强分化功能,由于干细胞的潜能区分,它可替换目标组织中的受损细胞。这种疗法的关键作用包括减少有害的促炎症和促纤维化过程,减少细胞凋亡,以及增强肺损伤后的修复。细胞治疗方案的优化和临床试验的进步可以带来矽肺治疗的重要突破。

关键词:矽肺;二氧化硅;炎症;干细胞;尘肺病

中图分类号: R135.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2018)05-0407-04

引用:李芳林,沙焱,谢英,等. 干细胞在矽肺治疗中的研究进展 [J]. 职业卫生与应急救援, 2018, 36(5):407-410.

矽肺是长期吸入大量游离二氧化硅粉尘,在肺内沉积和反应而引起的以肺组织广泛的结节性纤维化为主要特征的全身性疾病。矽肺在世界范围内仍然是一个严重的公共卫生问题,尤其在发展中国家,发病率仍有不断上升趋势^[1]。在巴西,调查者发现矿工矽肺的患病率为33%^[2]。在印度,每天有100万工人在各种劳动中接触二氧化硅^[3]。而在中国,尘肺病(尘肺埃沉着病)是头号职业病,截至2017年,中国累计报告职业病95万余例,其中尘肺病85万余例,占比89.8%,主要是矽肺和煤工尘肺^[4]。此外,因为其他潜在的矽尘暴露的工作环境,例如牛仔裤制造、喷砂、石英加工等相关行业,发达国家矽肺病人在数量上也有扩大^[5]。由于矽肺发病的特殊性,目前在全球尚无特殊治疗手段,探索和寻求有效治疗矽肺的方法就显得特别重要。

1 矽肺发病概况及机制

矽肺的发生、发展大致可分为三个阶段:炎症期、肉芽肿组织形成期、纤维化期。游离粉尘进入肺间质后首先引起局部炎性细胞(主要为肺巨噬细胞)聚集、激活;随后炎症区域的修复机制启动,不断产生细胞外基质,逐渐形成肉芽肿组织;最后肉芽肿组织逐渐转化为纤维组织。二氧化硅致肺损害引起的主要机制包括:1)直接的细胞毒性;2)产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS);3)分泌炎症和纤维化介质;4)通过胶原蛋白和弹性蛋

白的沉积进行肺重塑;5)细胞死亡和细胞凋亡^[6-7]。

富含二氧化硅颗粒的空气随着呼吸到达肺的远端启动发病级联机制。其中对人类最有害的是直径10 μm以下、能到达细支气管和肺泡的粒子^[8]。二氧化硅颗粒引起支气管肺泡细胞的胞膜脂质过氧化,新破碎的二氧化硅颗粒能在水介质中产生更多的自由基,破坏细胞膜和释放溶酶体酶,从而导致组织损伤^[9]。二氧化硅诱导活性氧(ROS)和活性氮(RNS)两种高度活性的化学物质产生。在ROS、RNS致细胞损伤过程中,一氧化氮具有关键的作用。一氧化氮将氨基酸L-精氨酸转化为L-瓜氨酸,然后与超氧化物相互作用,形成损害线粒体和DNA的过氧亚硝酸盐,并使几种蛋白质失活^[10]。二氧化硅与巨噬细胞的相互作用,促使上皮细胞从细胞质中转移NF-κB到细胞核,开始参与炎症和纤维化基因的转录和翻译。释放的细胞因子、趋化因子、脂质介质和生长因子募集多形核细胞(如中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞等)和单核细胞到肺泡和二氧化硅颗粒周围,形成肉芽肿^[11]。

一旦成纤维细胞被招募到损伤部位,转化生长因子(TGF-β)就诱导胶原沉积^[12],同时增加弹性蛋白的产生。金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)表达的增加以及金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)TIMP-1和TIMP-2的抑制导致肺实质重建^[13]。由金属蛋白酶引起的细胞外基质的降解以及胶原的沉积造成肉芽肿形成和肺重塑,从而损害肺功能。

细胞凋亡是线粒体功能障碍,死亡受体表达增加和配体增加的结果^[14-15]。细胞在凋亡过程中释放趋化因

基金项目: 深圳市科创委技术创新计划技术攻关项目(JSJG20160226161357949)

作者简介: 李芳林(1979—),女,博士,副主任医师

* **通信作者:** 李智民, E-mail: lizhimin567@sina.com

子募集新的炎性细胞,增加炎症。经历凋亡的巨噬细胞又释放二氧化硅颗粒回到肺实质,再次被其他巨噬细胞吞噬,形成了一个循环的组织损伤周期^[6]。通过了解矽肺损伤的过程,才能进一步了解细胞治疗如何通过调节炎症,减轻纤维化,从而改善肺功能,帮助矽肺患者。

2 矽肺治疗现状

矽肺已经形成的肺纤维化到目前为止还没有有效的治疗药物和措施。但大量的临床实践证明,及时治疗矽肺的并发症或合并症,能显著改善疾病的转归和预后。矽肺的治疗包括使用平喘镇咳药物,避免接触刺激物,防止呼吸道感染;进行合理氧疗、呼吸康复及营养康复等^[4]。

我国尘肺病药物研究始于20世纪50年代末,1964年国内合成了克矽平,此后20多年我国又相继研制出磷酸哌嗪、羟哌、汉甲、柠铝、矽宁等药物,以及以矽肺宁为代表的中药配方。这些药能改善矽肺患者的临床症状,但多存在明显不良反应,如患者肝功能下降、皮肤变黑、停药后出现反跳现象等。因此,后来的尘肺病治疗和研究主要选择疗效相对肯定的药物。

汉防己甲素是中药汉防己块根提取物,对肺成纤维细胞的钙通道具有阻滞作用,可以使肺胶原纤维松散,延缓肺纤维化形成^[17],目前多使用汉防己甲素抗纤维化联合其他止咳、化痰、平喘等药物对症治疗。近年发现乙酰半胱氨酸除具有化痰作用外,还具有抗炎、抗氧化、抗纤维化作用,常和其他药物联合应用^[18-19]。一些抗纤维化药物如吡非尼酮和尼达尼布在2015年美国胸科学会(American Thoracic Society,ATS)、联合欧洲呼吸学会(European Respiratory Society,ERS)、日本呼吸学会(Japanese Respiratory Society,JRS)以及拉丁美洲胸科协会(Latin American Thoracic Association,ALAT)共同发布的《特发性肺纤维化的治疗指南》中受到推荐^[20]。动物实验观察到吡非尼酮对矽尘诱导的小鼠肺纤维化有所缓解^[21],但矽肺患者是否适合使用吡非尼酮、尼达尼布及其性价比还需要更多研究。

尽管不能控制疾病的进展,全肺灌洗改善了矽肺患者的预后并减少肺部的浸润^[22-23]。另外一些方法已经在实验模型中进行了测试,如使用干扰素 γ 、抗坏血酸、 β -氨基丙腈、松弛素、寡聚脱氧核苷酸、棕榈酸甲酯、N-乙酰-半胱氨酸、达沙替尼,拮抗/阻断IL-13和IL-17A,以及使用microRNA miR-486-5p^[24-32]和基因疗法等。这些治疗方法在动物模型中发挥了积极的作用,尤其是在减少肺纤维化方面;但到目前为止还没有转化为临床试验。

肺移植是治疗晚期矽肺最有希望的方法,但由于器官来源有限,手术费用高昂,且肺移植术后矽肺患者长期预后并不佳,因此目前在临床上无法广泛采用^[33]。

3 干细胞治疗在矽肺中的应用

干细胞是一类能够自我复制的多潜能细胞,干细胞具有较强分化功能,可以分化成内皮细胞、上皮细胞、脂肪细胞和软骨细胞等各种类型的细胞^[34]。干细胞按分化潜能分为全能干细胞、多能干细胞和单能干细胞;按发育阶段分为胚胎干细胞和成体干细胞。成体干细胞来源广泛,存在于骨髓、肝、脾、肺、神经、表皮、肌肉、肾脏、脐血、脂肪等多种组织和器官的间质。

细胞移植开始被认为是一种可能的治疗方法,用于治疗多种疾病。由于干细胞的潜能区分,它可替换目标组织中的受损细胞。干细胞疗法可调控炎症反应和组织重塑,不会出现毒性或免疫抑制,这些特性使干细胞疗法成为一种非常有利的办法。

目前研究最为广泛的用干细胞治疗的成体细胞来源于骨髓。骨髓干细胞含有差异化的不同阶段的许多细胞。骨髓干细胞能促进肺实质的再上皮化、减少肺部炎症反应、调节免疫反应、降低肺组织重塑等^[35-36],从而改善肺功能,延缓矽肺的进展。

细胞疗法已经在肺纤维化疾病模型中产生积极的效果,例如哮喘、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)和博来霉素诱导的肺纤维化^[37-38]。一些细胞疗法治疗肺部疾病的临床试验正在进行中,研究已经在欧洲、巴西、澳大利亚、加拿大和美国等地开展^[39]。Lassance等^[40]在2009年发表了第一篇使用细胞治疗的小鼠矽肺模型的论文,他们在矽肺模型上局部灌注骨髓干细胞(bone marrow-derived cell,BMDC),结果发现BMDC能够降低矽肺模型的炎症反应,但该效果会在60d内逐渐消退;但2013年的后续试验^[41]表明,大剂量BMDC能够延缓矽肺的进展。骨髓干细胞输注可改善以下参数:炎症(肉芽肿部分面积以及M1巨噬细胞数量)、肺重塑(TGF- β 水平、胶原沉积和弹性纤维)和细胞凋亡(caspase-3水平和凋亡细胞数量)。

Maron-Gutierrez等^[42]发现,通过静脉注入骨髓单核干细胞(bone marrow-derived mononuclear cell,BMMC)能够预防性地降低小鼠二氧化硅诱导的肺损伤,并且能够降低半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3(caspase-3)、白介素-1(IL-1)和转化生长因子(transforming growth factor,TGF)mRNA的表达,能够延缓肺纤维化的进展。

此外,Lopes-Pacheco等^[43]发现BMMC能够减轻晚

期矽肺的肺纤维化,改善肺功能,但没有成功地减轻炎症反应,在减少巨噬细胞的数量时伴随着调节性T细胞的浸润。Morales等^[44]通过I期临床试验检测矽肺患者骨髓单核细胞自体移植的安全性。研究者利用支气管镜对5例矽肺患者进行双肺灌注BMMC(I期临床试验)来测试BMMC的安全性。经过一年的随访未发现任何副作用,随访期间肺功能、生活质量和影像学特征保持稳定,而且接受骨髓单核干细胞肺灌注的患者症状明显改善。

因为慢性炎症性疾病可以影响骨髓细胞群的比例^[45],使得自体移植在不同的患者和疾病的不同阶段存在差异。间充质干细胞可以作为矽肺细胞疗法的另一选择。Zhao等^[46]在兔子的矽肺模型上应用骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cell, BMSC)取得了类似于BMMC的结果,同样能降低矽肺模型中的肺纤维化、炎症反应,并抑制IL-1与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达。在另一项应用BMSC的临床试验中,矽肺患者经治疗6个月后,咳嗽、胸闷等症状及肺功能明显改善。外周血CD4、CD8阳性细胞浓度及血清IgG水平下降,矽肺结节和网状结节病灶部分减少^[47]。而对于BMSC的作用机制,Choi等^[48]则认为BMSC释放的胞外囊泡是治疗效果的载体,可作为一种独立的治疗方法。有研究者探讨了外源性骨髓间充质干细胞移植对大鼠矽肺的旁分泌机制治疗作用,结果表明释放白介素-1受体拮抗剂(IL1Ra)的骨髓间充质干细胞通过旁分泌机制可明显阻断IL-1和TNF- α 的生产和活动,为矽肺细胞治疗提供了实验依据^[49]。

Spitalieri等^[50]发现人类胚胎干细胞(hues-3)可在小鼠二氧化硅诱导的肺损伤模型中明显减轻了炎症和纤维化指标,另外随着肺功能的改善,可恢复体重,提高生存率。

4 结论

鉴于矽肺缺乏有效的治疗干预措施,细胞治疗成了矽肺治疗中一个有前途的方法。这种疗法的关键作用包括减少有害的促炎症和促纤维化过程,减少细胞凋亡,增强肺损伤后修复。这些有益的作用似乎与旁分泌/内分泌作用有关(例如抗炎、抗纤维化介质和细胞外囊泡的分泌)。希望有一天,细胞治疗方案的优化和临床试验的进步可以带来矽肺治疗的重要突破。

参考文献

[1] CHEN W, LIU Y, WANG H, et al. Long-term exposure to silica dust and risk of total and cause-specific mortality in Chinese workers: a cohort

study [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(4): e1001206.

- [2] RIBEIRO F S N, CAMARGO E A D, ALGRANTI E, et al. Occupational exposure to silica in Brazil in 2001 [J]. *Rev Bras Epidemiol*, 2008, 11(1): 89-96.
- [3] JINDAL S K. Silicosis in India: past and present [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2013, 19(2): 163-168.
- [4] 中华预防医学会劳动卫生与职业病分会职业性肺部疾病学组. 尘肺病治疗中国专家共识(2018年版) [J]. *环境与职业医学*, 2018, 35(8): 677-688.
- [5] PÉREZ-ALONSO A, CórDOBA-DOÑA J A, MILLARES-LORENZO J L, et al. Outbreak of silicosis in Spanish quartz conglomerate workers [J]. *Int J Occup Environ*, 2014, 20(1): 26-32.
- [6] WEISS D J. Stem cells, cell therapies, and bioengineering in lung biology and diseases. Comprehensive review of the recent literature 2010-2012 [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2013, 10(5): 45-97.
- [7] 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.
- [8] TSUDA A, HENRY F S, BUTLER J P. Particle transport and deposition: basic physics of particle kinetics [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(4): 1437-1471.
- [9] GREENBERG M I, WAKSMAN J, CURTIS J. Silicosis: a review [J]. *Dis Mon*, 2007, 53(8): 394-416.
- [10] LOPES-PACHECO M, BANDEIRA E, MORALES M M. Cell-based therapy for silicosis [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 5091838.
- [11] DI G M, GAMBELLI F, HOYLE G W, et al. Systemic Inhibition of NF- κ B Activation Protects from Silicosis [J]. *Plos One*, 2009, 4(5): e5689.
- [12] RONG Y, SHEN Y, ZHANG Z, et al. Blocking TGF- β expression inhibits silica particle-induced epithelial-mesenchymal transition in human lung epithelial cells [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2015, 40(3): 861-869.
- [13] SCABILLONI J F, WANG L, ANTONINI J M, et al. Matrix metalloproteinase induction in fibrosis and fibrotic nodule formation due to silica inhalation [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(4): 709-717.
- [14] BORGES VM, LOPES MF, FALCÃO H, et al. Apoptosis underlies immunopathogenic mechanisms in acute silicosis [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2002, 27(1): 78-84.
- [15] YAO S Q, ROJANASAKUL L W, CHEN Z Y, et al. Fas/FasL pathway-mediated alveolar macrophage apoptosis involved in human silicosis [J]. *Apoptosis*, 2011, 16(12): 1195-1204.
- [16] 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.
- [17] BHAGYA N, CHANDRASHEKAR K R. Tetrandrine--A molecule of wide bioactivity [J]. *Phytochemistry*, 2016, 125: 5-13.
- [18] ZHANG H, YIN G, JIANG H, et al. High-dose N-acetylcysteine decreases silica-induced lung fibrosis in the rat [J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(4): 1179-1186.
- [19] ZHANG L, HE Y L, LI Q Z, et al. N-acetylcysteine alleviated silica-induced lung fibrosis in rats by down-regulation of ROS and mitochondrial apoptosis signaling [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2014, 24(3): 212-219.

- [20] 中华医学会呼吸病学分会间质性肺疾病学组.特发性肺纤维化诊断和治疗中国专家共识 [J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(6):427-432.
- [21] 王婷. 蚯蚓提取物干预矽尘诱导的小鼠肺纤维化研究 [D].南京:南京医科大学,2015.
- [22] STAFFORD M,CAPPA A,WEYANT M,et al. Treatment of acute silicoproteinosis by whole-lung lavage [J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth,2013,17(2):152-159.
- [23] 王晓云,张建斌,魏彩玲,等. 大容量全肺灌洗对尘肺患者呼吸功能影响的 Meta 分析 [J].长治医学院学报,2016,30(2):104-107.
- [24] LI X F,LIAO J,XIN Z Q,et al. Relaxin attenuates silica-induced pulmonary fibrosis by regulating collagen type I and MMP-2 [J]. Int Immunopharmacol,2013,17(3):537-542.
- [25] SATO T,SHIMOSATO T,ALVORD W G,et al. Suppressive oligodeoxynucleotides inhibit silica-induced pulmonary inflammation [J]. J Immunol,2008,180(11):7648-7654.
- [26] SHARAWY M H,EL-AGAMY D S,SHALABY A A,et al. Protective effects of methyl palmitate against silica-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. Int Immunopharmacol,2013,16(2):191-198.
- [27] ZHANG L,HE Y L,LI Q Z,et al. N-acetylcysteine alleviated silica-induced lung fibrosis in rats by down-regulation of ROS and mitochondrial apoptosis signaling [J]. Toxicol Mech Methods,2013,24(3):212-219.
- [28] CRUZ F F,HORTA L F,MAIA LDE A,et al. Dasatinib Reduces Lung Inflammation and Fibrosis in Acute Experimental Silicosis [J]. PLoS ONE,2016,11(1):e0147005.
- [29] WOLLIN L,MAILLET I,QUESNIAUX V,et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis [J]. J Pharmacol Exp Ther,2014,349(2):209-220.
- [30] Ferreira T P, de Arantes A C, do Nascimento C V,et al. IL-13 immunotoxin accelerates resolution of lung pathological changes triggered by silica particles in mice [J]. J Immunol,2013,191(10):5220-5229.
- [31] CHEN Y,LI C,WENG D,et al. Neutralization of interleukin-17A delays progression of silica-induced lung inflammation and fibrosis in C57BL/6 mice [J]. Toxicol Appl Pharm,2014,275(1):62-72.
- [32] JI X,WU B,FAN J,et al. The anti-fibrotic effects and mechanisms of microRNA-486-5p in pulmonary fibrosis [J]. Sci Rep,2015,15(5):14131.
- [33] HARTERT M,SENBAKLAVACIN O,GOHRBANDT B,et al. Lung transplantation: a treatment option in end-stage lung disease [J]. Dtsch Arztebl Int,2014,111(7):107-116.
- [34] BACAKOVA L,ZARUBOVA J,TRAVNICKOVA M,Et al. Stem cells: their source,potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells - a review [J]. Biotechnol Adv,2018,36(4):1111-1126.
- [35] LOPES-PACHECO M,VENTURA T G,DE OLIVEIRA H D,et al. Infusion of bone marrow mononuclear cells reduces lung fibrosis but not inflammation in the late stages of murine silicosis [J]. PLoS One,2014,9(10):e109982.
- [36] CRUZ F F,ANTUNES M A,ABREU S C,et al.Protective effects of bone marrow mononuclear cell therapy on lung and heart in an elastase-induced emphysema model [J]. Respir Physiol Neurobiol,2012,182(1):26-36.
- [37] ABREU S C,ANTUNES M A,DE CASTRO J C,et al. Bonemarrow-derived mononuclear cells vs. mesenchymal stromal cells in experimental allergic asthma [J]. Resp Physiol Neurobiol,2013,187(2):190-198.
- [38] CRUZ F F,BORG Z D,GOODWIN M,et al. Systemic administration of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cell extracellular vesicles ameliorates aspergillus hyphal extract-induced allergic airway inflammation in immunocompetent mice [J]. Stem Cell Transl Med,2015,4(11):1302-1316.
- [39] WEISS D J. Concise review: current status of stem cells and regenerative medicine in lung biology and diseases [J]. Stem Cells,2014,32(1):16-25.
- [40] LASSANCE R M,PROTA L F,MARON-GUTIERREZ T,et al. Intratracheal instillation of bone marrow-derived cell in an experimental model of silicosis [J]. Respir Physiol Neurobiol,2009,169(3):227-233.
- [41] LOPES-PACHECO M,XISTO D G,ORNELLAS F M,et al. Repeated administration of bone marrow-derived cells prevents disease progression in experimental silicosis [J].Cell Physiol Biochem,2013,32(6):1681-1694.
- [42] MARON-GUTIERREZ T,CASTIGLIONE R C,XISTO D G,et al.Bone marrow-derived mononuclear cell therapy attenuates silica-induced lung fibrosis [J]. Eur Respir J,2011,37(5):1217-1225.
- [43] LOPES-PACHECO M,VENTURA T G,DE OLIVEIRA H D,et al. Infusion of bone marrow mononuclear cells reduces lung fibrosis but not inflammation in the late stages of murine silicosis [J]. PLoS One,2014,9(10):e109982.
- [44] MORALES M M,SOUZA S A,LOIVOS L P,et al. Pilot safety study of intrabronchial instillation of bone marrow-derived mononuclear cells in patients with silicosis [J]. BMC Pulm Med,2015,15:66.
- [45] ABREU S C,ANTUNES M A,MENDON C A L,et al. Effects of bone marrow mononuclear cells from healthy or ovalbumin-induced lung inflammation donors on recipient allergic asthma mice [J]. Stem Cell Res Ther,2014,5(5):108.
- [46] 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.
- [47] LIU W W,WANG H X,YU W,et al. Treatment of silicosis with hepatocyte growth factor-modified autologous bone marrow stromal cells: a non-randomized study with follow-up [J]. Genet Mol Res,2015,14(3):10672-10681.
- [48] Choi M,Ban T,Rhim T. Therapeutic use of stem cell transplantation for cell replacement or cytoprotective effect of microvesicle released from mesenchymal stem cell [J]. Mol Cells,2014,37(2):133-139.
- [49] 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.
- [50] SPITALIERI P,QUITADAMO M C,ORLANDI A,et al. Rescue of murine silica-induced lung injury and fibrosis by human embryonic stem cells [J]. Eur Respir J,2012,39(2):446-457.