

论著

DOI: 10.16369/j.oher.issn.1007-1326.2024.03.019

· 实验研究 ·

不同给药方式的虎杖苷对实验性矽肺大鼠模型的干预效果

吴冰冰, 汤漪雯, 张笑璇, 赵丽媛, 沈曦, 沈福海

华北理工大学公共卫生学院/河北省煤矿卫生与安全实验室, 河北 唐山 063210

摘要: **目的** 比较虎杖苷在不同给药方式下对实验性矽肺大鼠模型的干预效果。**方法** 无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级雄性 SD 大鼠 50 只, 按随机数字表法分为对照组、二氧化硅模型组、虎杖苷雾化吸入组、虎杖苷灌胃组和虎杖苷腹腔注射组 5 组, 每组 10 只。其中对照组不予任何处理, 模型组在给予二氧化硅造模后不再给予处理, 其他 3 组在二氧化硅造模后立即分别以不同的给药方式使用虎杖苷进行干预。观察给药后第 28 天、第 56 天各组大鼠一般情况以及肺系数。取大鼠肺组织制备石蜡切片并进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)及马松(Masson)染色, 并应用试剂盒检测各组大鼠肺组织中羟脯氨酸和血清中丙二醛浓度, 评价各组大鼠肺部炎症及肺纤维化程度。**结果** 在给药后第 56 天, 与对照组相比, 模型组大鼠肺系数明显升高($P < 0.01$); 与模型组相比, 腹腔注射组大鼠肺系数有所降低($P < 0.05$)。各组大鼠肺组织 HE 染色结果表明, 第 28 天和第 56 天对照组肺泡壁薄, 肺泡结构正常, 均未见塌陷; 与第 28 天对照组相比, 第 28 天模型组肺泡壁明显增厚、肺泡间隔增宽, 肺泡腔有大量炎症细胞浸润; 与第 28 天模型组相比, 虎杖苷各干预组肺泡结构相对正常。与第 56 天对照组相比, 第 56 天模型组肺泡壁进一步增厚; 与第 56 天模型组相比, 腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组肺泡间距减小。大鼠肺组织 Masson 染色结果表明, 与对照组相比, 第 28 天、第 56 天模型组肺组织均有蓝色条索状胶原纤维增生。胶原容积分析结果表明, 在第 28 天、第 56 天, 与对照组相比, 模型组的胶原容积分数明显上升($P < 0.05$); 与模型组相比, 腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组胶原容积分数有所下降($P < 0.01$), 其中腹腔注射组胶原容积分数下调水平优于其余两组。在给药后第 56 天, 与对照组相比, 其他各组肺组织中羟脯氨酸水平均有所升高($P < 0.05$); 与模型组相比, 虎杖苷腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组羟脯氨酸水平下降($P < 0.05$)。在给药后第 28 天, 各组血清中丙二醛浓度差异无统计学意义($P = 0.140$)。在给药后第 56 天, 与对照组相比, 模型组、灌胃组、雾化吸入组大鼠血清中丙二醛浓度均上升($P < 0.05$); 与模型组相比, 腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组丙二醛浓度均有所下降($P < 0.05$), 其中腹腔注射组的丙二醛浓度下调效果最佳。**结论** 虎杖苷能够有效地预防 SD 大鼠矽肺模型的进展, 其中以腹腔注射干预的效果最佳。

关键词: 虎杖苷; 矽肺; 腹腔注射; 灌胃; 雾化吸入; 羟脯氨酸; 丙二醛

中图分类号: R135.2; R114

文献标志码: A

文章编号: 1007-1326(2024)03-0397-06

引用: 吴冰冰, 汤漪雯, 张笑璇, 等. 不同给药方式的虎杖苷对实验性矽肺大鼠模型的干预效果[J]. 职业卫生与应急救援, 2024, 42(3): 397-402.

Comparison of interventional effects of polydatin on experimental silicosis rats by different administration methods

WU Bingbing, TANG Yiwen, ZHANG Xiaoxuan, ZHAO Liyuan, SHEN Xi, SHEN Fuhai (Hebei Coal Mine Health and Safety Laboratory, School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China)

Abstract: Objective The aim of this study was to compare the interventional effects of polydatin given by different administration modes on experimental silicosis rats. **Methods** Fifty SPF SD rats were randomly divided into five groups, namely the control group, silica model group, polydatin inhalation group, polydatin gavage group, and polydatin intraperitoneal injection group. There were 10 rats in each group. Among them, the control group did not have any treatment, the model group was only treated with silica molding, and the other 3 groups were treated with polydatin via different administration methods after silica molding. The general condition of rats in each group and the lung coefficient of each group were observed at 28 days and 56 days after dust treatment. Paraffin sections of rat lung tissue were stained

基金项目: Q27 植物芯对小鼠尘肺模型的预防与治疗作用及其毒理学研究(企业委托项目)

作者简介: 吴冰冰(1999—), 女, 硕士在读

通信作者: 沈福海, 教授, E-mail: shfh600@163.com

with hematoxylin-eosin (HE) and Masson staining. The kit was used to detect the content of hydroxyproline (HYP) and malondialdehyde (MDA) in the lung tissue of rats in each group, and the degree of lung inflammation and pulmonary fibrosis in each group of rats was evaluated. **Results** At day 56 after dust exposure, the lung coefficient of rats in the model group was significantly increased ($P < 0.001$) compared with the control group; compared with the model group, the lung coefficient of rats in the intraperitoneal injection group was decreased ($P < 0.05$). The results of HE staining of lung tissue of rats in each group showed that the alveolar wall was thin and the alveolar structure was normal in the control group on the 28th and 56th days, and no collapse was seen; compared with the control group on the 28th day, the alveolar wall of the rats in the 28th day model group was significantly thickened, the alveolar septum was widened, and a large number of inflammatory cells infiltrated the alveolar cavity; compared with the 28th day model group, the alveolar structure of each intervention group of polydatin was relatively normal. At day 56, compared with the control group, the alveolar wall of fibroblasts and fibroblast hyperplasia were further thickened in the model group; compared with the model group, the alveolar spacing in the intraperitoneal injection group, gavage group, and nebulized inhalation group was reduced. The Masson staining examination of rat lung tissue showed that, compared with the control group, the lung tissue of the model groups on the 28th and 56th days had blue cord-like collagen fiber hyperplasia. The results of collagen volume analysis showed that on the 28th and 56th days, the collagen volume integration number of the model group increased significantly compared with the control group; compared with the model group, the collagen volume fraction of all three groups of polydatin-treated rats decreased ($P < 0.01$). Such effects were observed to be more pronounced in rats with the intraperitoneal injection compared to those of the other two groups. On the 56th day after treatment, the content of HYP in the lung tissues in all treated groups increased compared with the control group ($P < 0.05$); compared with the model group, the content of hydroxyproline decreased in the intraperitoneal injection group, gavage group, and nebulized inhalation group ($P < 0.05$). On the 28th day after treatment, there was no significant difference in the concentration of malondialdehyde in the serum of each group ($P = 0.140$). On the 56th day after treatment, compared with the control group, the levels of MDA in the serum of the model group, the gavage group, and the aerosol inhalation group increased ($P < 0.05$); the content of MDA in the intraperitoneal injection group, gavage group, and nebulized inhalation group decreased ($P < 0.05$) compared with the model group, among which the MDA content in the intraperitoneal injection group had the best amelioration effect. **Conclusions** Polydatin, optimally administered by intraperitoneal injection, could effectively decelerate silicosis progression in SD rats, possibly via its anti-inflammatory and anti-fibrotic effects.

Keywords: polydatin; silicosis; intraperitoneal injection; oral gavage; nebulized inhalation; hydroxyproline; malondialdehyde

矽肺是由于长期吸入含高质量分数 ($\geq 10\%$) 游离二氧化硅 (silicon dioxide, SiO_2) 的无机粉尘引起的以肺组织纤维化为主的疾病, 尽管其发病率在过去几年中已明显下降, 但在许多国家仍然是一个重要的公共卫生问题^[1-2]。近年研究^[3]表明, 矽尘被吸入肺内后可导致肺组织损伤, 促使肺部发生慢性炎症, 进而引起肺组织纤维化。目前西医针对尘肺病的治疗方法主要有药物治疗 (如对症治疗药物、阻断肺纤维化进展药物)、非药物治疗 (如肺灌洗治疗、肺移植) 以及康复治疗等^[4]。

有报道^[5]表明, 虎杖苷 (polydatin, PD) 在呼吸系统疾病的防治中具有较大开发价值, 但关于其防治呼吸系统疾病机制的研究有限。虎杖苷化学名称为 3,4'-5-三羟基二苯乙烯-3- β -D-吡喃葡萄糖苷, 是从虎杖的根茎中分离得到的主要活性成分, 具有抗菌、抗炎、抗氧化以及抗纤维化等生物活性^[6-8], 但仍缺乏研究资料推荐给药方式。因此, 本研究拟

采用 3 种不同给药方式给予实验性矽肺模型大鼠虎杖苷, 并对其干预矽肺进展的效果进行评价, 以便为后续的实验提供高效合理的给药方式。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物

无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级雄性 SD 大鼠, 50 只, 体质量 180 ~ 220 g, 华北理工大学实验动物中心提供, 动物生产许可证编号: SCXK (京) 2020-0004。所有实验动物方案均经华北理工大学实验动物伦理委员会批准。

1.1.2 试剂与药物

二氧化硅 (粒径 $< 5 \mu\text{m}$, 美国 Sigma 公司), 虎杖苷 (质量分数 $> 98\%$, 购于 Cayman 生物公司), 二甲基亚砜 (东京化成工业株式会社), 质量分数 4% 的多聚甲醛组织固定液 (Biosharp 生物公司), 生理

盐水(石家庄四药有限公司),异氟烷(北京易则佳科技有限公司),羟脯氨酸试剂盒(南京建成有限公司),丙二醛试剂盒(南京建成有限公司)。

1.1.3 仪器

超纯水器(四川优普超纯科技有限公司);玻片扫描影像系统 SQS-40R(深圳市生强科技有限公司);超声仪(深圳市方奥微电子有限公司);高压蒸汽灭菌锅(日本 SANYO 公司);制冰机(日本 SANYO 公司);动物全身暴露系统(上海玉研科学仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 模型建立

取适量二氧化硅放入 60 ℃干燥箱 4 h 后,放入玛瑙研钵中用力研磨均匀。使用电子天平称取研磨后的二氧化硅放入含盖的容器内,加入无菌生理盐水,配制成 50 mg/mL 的二氧化硅悬浊液,然后进行高压灭菌。

使用异氟烷对大鼠实施麻醉,在确认大鼠麻醉完毕后,将其头朝上垂直提起,用无菌镊子把大鼠的舌头拉向左边,将开口器放于大鼠口内。注射器配有 12 号钝型针头后,通过非气管暴露法给予大鼠一次性染尘,染尘剂量和质量浓度分别为 1 mL 和 50 mg/mL^[9-10],染尘后轻轻按摩大鼠胸肺部,使粉尘分散均匀,密切观察大鼠呼吸状况,如发现异常需及时对大鼠进行抢救。

1.2.2 动物分组及给药方式

实验开始前适应性饲养 1 周,并在实验开始时对实验动物进行称重,按随机数字表分为 5 组,每组 10 只,分为给药后第 28 天和第 56 天两个时间节点,组别分别为对照组(D 组)、二氧化硅模型组(M 组)、虎杖苷腹腔注射组(Z 组)、虎杖苷灌胃组(G 组)、虎杖苷雾化吸入组(W 组)。

对照组不给予任何干预,模型组在一次性染尘后与对照组进行同等条件饲养,虎杖苷腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组在染尘后 1 d 分别通过 3 种给药方式给予虎杖苷干预。其中雾化给药时通过动物全身暴露系统固定每次给药的总剂量,应用气路流量计控制雾化气体流量大小,默认每只大鼠在雾化时吸入的药量是一致的。通过查阅文献^[11-13]将虎杖苷给药剂量定为 30 mg/kg,给药频率为每天固定时间给药 1 次,其他饲养条件同对照组。

虎杖苷溶液的配制:称取虎杖苷 198 mg,溶解于二甲基亚砜中,待药物完全溶解后,用生理盐水将药物稀释至实验所需给药浓度(其中二甲基亚砜的体积比不超 1%),然后将药物分装到灭菌离心管

中,置于-20 ℃保存备用。

1.2.3 检测指标及方法

1.2.3.1 一般状况观察

每天观察大鼠毛色、活动状态等一般情况,重点观察大鼠的呼吸频率、呼吸深度等呼吸状况。

1.2.3.2 肺系数计算

分别于给药后第 28 天、第 56 天处死大鼠,完整剥离大鼠肺组织,测量各组大鼠的肺湿重并计算肺系数。肺系数 = 肺湿重(mg)/体质量(g) × 100%。

1.2.3.3 肺组织病理学分析

肺组织经固定、脱水,石蜡包埋,制成切片。将切片进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)及马松(Masson)染色,并应用 Image J 软件对 Masson 染色结果进行胶原容积分析。

1.2.3.4 肺组织中羟脯氨酸和血清中丙二醛测定

参照试剂盒操作说明测定各组大鼠肺组织的羟脯氨酸水平和血清中丙二醛浓度。

1.2.4 统计学分析

使用 SPSS 23.0 软件分析数据。各组数据先进行正态性检验及方差齐性检验,符合正态分布且方差齐的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)的形式描述,组间差异比较采用单因素方差分析,进一步的两两比较采用 LSD 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般状况

对照组大鼠生长正常,活动状况、食欲均良好。模型组、虎杖苷腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组大鼠在染尘 2 周后均表现出行动迟缓、精神不佳等现象;在晚期有不同程度的毛发脱落、毛色无光泽、背部毛发发黄现象。在实验前期,各组间呼吸状况无明显差别;随着时间的推移,模型组大鼠较其他各组大鼠呼吸加深加重,呼吸频率变快。其中,56 d 模型组和 56 d 腹腔注射组中各有 1 只大鼠因在二氧化硅造模时呛咳窒息死亡,其他各组无个体死亡情况发生。

2.2 肺系数分析

肺系数常作为评估实验动物肺水肿、肺纤维化的指标。肺系数结果显示,在给药后第 28 天各组大鼠的肺系数差异无统计学意义($P > 0.05$)。在给药后第 56 天,各组肺系数差异有统计学意义($P < 0.05$);进一步两两比较:与对照组相比,模型组大鼠肺系数明显升高($P < 0.01$);与模型组相比,腹腔注射组大鼠肺系数有所降低,差异有统计学意义($P = 0.02$);而灌胃组、雾化吸入组差异无统计学意

义($P = 0.088, 0.134$)。见表 1。

表 1 各组大鼠肺系数统计结果

组别	第 28 天		第 56 天	
	动物只数	肺系数/ (mg/g)	动物只数	肺系数/ (mg/g)
对照组	5	4.18 ± 0.19	5	4.82 ± 0.63
模型组	5	4.59 ± 0.17	4	6.72 ± 0.43^{①}
腹腔注射组	5	4.18 ± 0.32	4	5.77 ± 0.16^{②}
灌胃组	5	4.3 ± 0.3	5	6.08 ± 0.66^{①}
雾化吸入组	5	4.33 ± 0.3	5	6.16 ± 0.51^{①}
<i>F</i> 值	2.008		8.160	
<i>P</i> 值	0.132		0.001	

注:①与对照组比较 $P < 0.05$; ②与模型组比较 $P < 0.05$ 。

2.3 各组大鼠肺组织病理学分析

各组大鼠肺组织 HE 染色结果见图 1、图 2。给药后第 28 天 HE 染色结果表明, 对照组肺泡壁薄, 肺泡结构正常, 未见塌陷; 其他各组肺泡壁稍增厚, 嗜酸性细胞增多, 部分肺泡腔萎缩, 导致部分肺泡代偿性扩张; 与对照组相比, 模型组肺泡壁明显增厚、肺泡间隔增宽, 肺泡腔有大量炎症细胞浸润, 有成纤维细胞以及纤维细胞增生; 与模型组相比, 腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组肺泡间距减小, 肺泡结构相对正常, 炎症程度相对减轻, 其中腹腔注射组肺组织的炎症减轻程度优于灌胃组和雾化组。给药后第 56 天 HE 染色结果显示, 对照组肺泡结构正常, 无炎症细胞聚集; 与对照组相比, 模型组的肺泡壁进一步增厚; 与模型组相比, 虎杖苷各干预组肺泡壁增厚情况均有所减轻。

各组大鼠肺组织 Masson 染色结果见图 3、图 4。

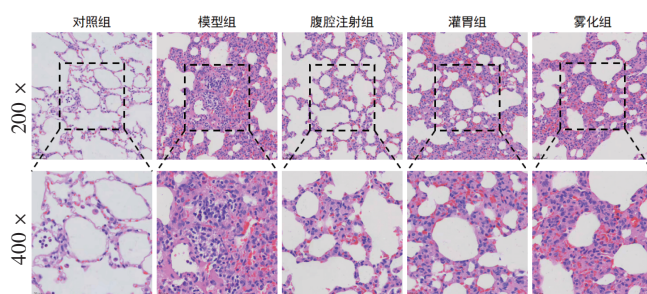


图 1 第 28 天各组大鼠肺组织 HE 染色结果

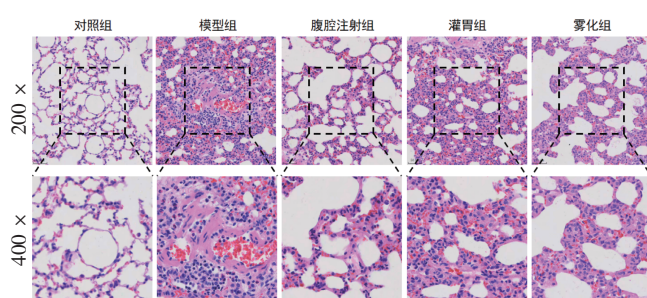


图 2 第 56 天各组大鼠肺组织 HE 染色结果

结果表明, 给药后第 28 天和第 56 天对照组肺泡组织结构正常, 间质均未见纤维组织增生。与对照组相比, 第 28 天时模型组肺泡壁明显增厚, 有蓝色条索状胶原纤维增生; 虎杖苷腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组胶原纤维增生情况较模型组明显减少。与第 56 天对照组相比, 第 56 天模型组蓝色条索状胶原纤维增生进一步增多, 形成蓝色胶原团块; 与第 56 天模型组相比, 虎杖苷各干预组蓝色胶原纤维增生减少。

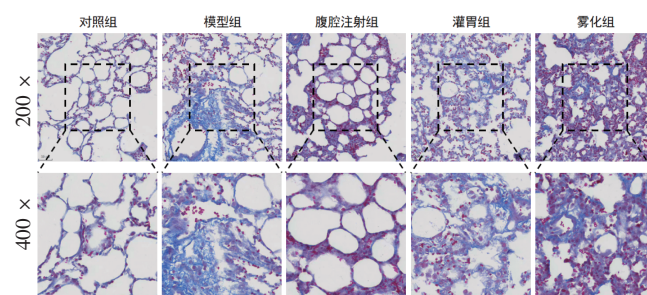


图 3 第 28 天各组大鼠肺组织 Masson 染色结果

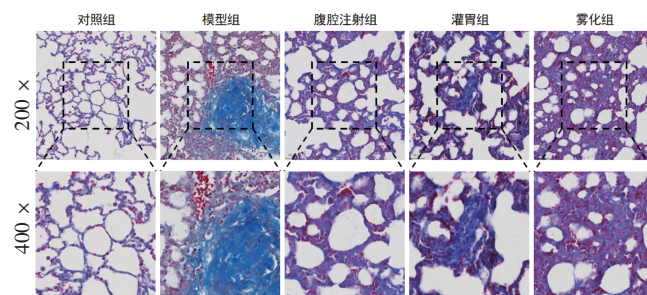


图 4 第 56 天各组大鼠肺组织 Masson 染色结果

对 Masson 染色病理切片进行胶原容积分析 (见表 2), 结果表明, 在第 28 天和第 56 天, 各组胶原容积差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步两两比较: 与对照组相比, 模型组的胶原容积分数明显上升 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组胶原容积分数下降 ($P < 0.05$), 其中腹腔注射组下调胶原容积分数的效果较其余两组更好。

表 2 各组大鼠肺组织中胶原容积分数情况

[$(\bar{x} \pm s)$, %]

组别	动物只数	第 28 天	第 56 天
对照组	3	17.17 ± 2.48	17.81 ± 2.56
模型组	3	37.56 ± 1.73^{①}	43.27 ± 4.59^{①}
腹腔注射组	3	24.86 ± 1.06^{②}	23.74 ± 1.23^{②}
灌胃组	3	27.57 ± 1.06^{②}	24.69 ± 2.02^{②}
雾化吸入组	3	28.96 ± 0.65^{②}	25.38 ± 3.61^{②}
<i>F</i> 值		68.82	29.85
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01

注: ①与对照组比较 $P < 0.05$; ②与模型组比较 $P < 0.05$ 。

2.4 肺组织中羟脯氨酸以及血清中丙二醛的表达

在给药后第 28 天、第 56 天,各组大鼠肺组织中羟脯氨酸水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$);进一步两两比较:模型组大鼠肺组织中羟脯氨酸水平均较对照组升高 ($P < 0.05$);在给药后第 56 天,与模型组相比,虎杖苷腹腔注射组、灌胃组、雾化吸入组羟脯氨酸水平下降 ($P < 0.01$)。见表 3。

在给药后第 28 天,各组间血清中丙二醛浓度差异无统计学意义 ($P = 0.14$)。在给药后第 56 天,各组间血清中丙二醛浓度差异有统计学意义 ($P < 0.01$);进一步两两比较:与对照组相比,模型组大鼠血清中丙二醛浓度上升 ($P < 0.01$);与模型组相比,腹腔注射组、雾化吸入组丙二醛浓度均有所下降 ($P < 0.01$),其中腹腔注射组的丙二醛浓度下调效果最佳。见表 4。

表 3 各组大鼠肺组织中羟脯氨酸水平 [$(\bar{x} \pm s)$, $\mu\text{g}/\text{mg}$]

组别	动物只数	第 28 天	第 56 天
对照组	3	0.65 ± 0.02	0.72 ± 0.04
模型组	3	0.86 ± 0.10^{①}	1.00 ± 0.04^{①}
腹腔注射组	3	0.78 ± 0.06	0.85 ± 0.02^{②}
灌胃组	3	0.80 ± 0.01	0.87 ± 0.02^{②}
雾化吸入组	3	0.83 ± 0.03	0.89 ± 0.02^{②}
F 值		6.05	39.72
P 值		0.01	< 0.01

注:①与对照组比较 $P < 0.05$; ②与模型组比较 $P < 0.05$ 。

表 4 各组大鼠血清中丙二醛浓度 [nmol/mL , $(\bar{x} \pm s)$]

组别	动物只数	第 28 天	第 56 天
对照组	3	6.57 ± 0.31	7.86 ± 0.22
模型组	3	7.50 ± 0.67	10.49 ± 0.57^{①}
腹腔注射组	3	6.51 ± 0.30	7.79 ± 0.65^{②}
灌胃组	3	6.73 ± 0.52	9.56 ± 0.68
雾化吸入组	3	6.80 ± 0.44	8.79 ± 0.77^{②}
F 值		2.23	10.72
P 值		0.14	< 0.01

注:①与对照组比较 $P < 0.05$; ②与模型组比较 $P < 0.05$ 。

3 讨论

尘肺病患者在早期咳嗽多不明显,但随着病程的进展,患者多合并慢性支气管炎,晚期患者多合并肺部感染,均可使咳嗽明显加重。虎杖苷在花生、葡萄中分布广泛,且易于人工提取,成本较为低廉。虎杖苷有镇咳平喘、清热解毒的功效,在呼吸系统疾病以及全身性疾病的应用中具有很大的开发价值。

丙二醛是氧化应激的标志物,既往研究^[14]表明,虎杖苷能够抑制细颗粒物($\text{PM}_{2.5}$)引起的大鼠丙

二醛浓度的上升。羟脯氨酸在胶原蛋白中的质量分数为 13.4%,其水平能够反映结缔组织疾病的胶原代谢情况,有研究^[15]表明虎杖苷对于电离辐射诱导的羟脯氨酸水平升高具有明显的抑制作用。本研究结果显示,虎杖苷能够抑制大鼠肺部炎症的进展,缓解矽肺大鼠模型肺泡壁增厚和肺部纤维化程度,下调矽肺大鼠模型肺组织中的羟脯氨酸和血清中丙二醛浓度,减轻 SD 大鼠矽肺病情恶化。虎杖苷 3 种给药途径干预矽肺进展的结果表明,通过腹腔注射虎杖苷的干预效果优于灌胃组和雾化吸入组,其原因可能与不同给药方式下药物的吸收和代谢有关。通过腹腔注射给药,药物经肝门静脉系吸收入血液循环,不存在首过消除,吸收利用率较高,而且药物原型排泄量有限。而灌胃给药的特点是通过胃肠吸收,存在胃肠首过消除和肝脏首过消除,并且其生物利用率有限。雾化吸入疗法作为一种无创途径,在呼吸系统疾病的治疗中广泛使用^[16-19],是将药液形成气溶胶的液体微滴,被吸入并沉积于呼吸道和肺泡靶器官,以达到治疗疾病、改善症状的目的^[20-21],但雾化吸入治疗对于药液中的溶质粒径要求较高,在给药定量方面也是一个难点。

综上所述,虎杖苷能够在抗炎、抗纤维化方面有效地预防 SD 大鼠矽肺模型的进展,并且在 3 种给药途径中以腹腔注射的效果最佳。但是,对于通过不同途径给予虎杖苷治疗的给药剂量以及其安全性评估仍须进一步研究。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

[1] 李玉洁, 贾晓民. 矽肺的治疗进展[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(6): 1119-1122.

[2] HANDRA C M, GURZU I L, CHIRILA M, et al. Silicosis: new challenges from an old inflammatory and fibrotic disease [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2023, 28(5): 96.

[3] ZHANG R, MA G, XU X, et al. Percutaneous treatment for silicosis-induced pulmonary artery stenosis: a case report and review of the literature [J]. Medicine, 2018, 97(2): e9469.

[4] 王羽嘉, 杨勋超, 白晓旭. 尘肺病中西医诊治进展 [J]. 北京中医药, 2022, 41(3): 343-346.

[5] 阎晓丹, 凌亚豪, 张培成, 等. 虎杖苷在呼吸系统疾病防治中的药理作用研究进展 [J]. 解放军药学报, 2018, 34(5): 436-439.

[6] 梁春晓, 王珊珊, 陈淑静, 等. 虎杖化学成分及药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(4): 1264-1276.

[7] 林思, 秦慧真, 邓玲玉, 等. 虎杖苷药理作用及机制研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 241-250.

[8] ZHAO X, LI R, LIU Y, et al. Polydatin protects against carbon

- tetrachloride-induced liver fibrosis in mice [J]. Arch Biochem Biophys 2017, 629: 1-7.
- [9] 张旭. 尘肺模型大鼠呼吸道菌群差异及肺灌洗液代谢组学特征分析[D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
- [10] 王相成, 李建生, 田燕歌. 养清尘肺方对矽肺模型大鼠上皮细胞间质转化的影响[J]. 中国职业医学, 2022, 49(6): 601-609.
- [11] 王兴民. 线粒体损伤在重症休克中作用及虎杖苷治疗[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [12] 赵雨喆, 姜京植, 叶晶, 等. 虎杖苷通过 p38 MAPK/Nrf2/HO-1 通路减轻小鼠哮喘模型气道炎症[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 851-856.
- [13] 周勇, 余洋, 程文涛, 等. 虎杖苷对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 35-40.
- [14] YAN X D, WANG Q M, TIE C, et al. Polydatin protects the respiratory system from PM_{2.5} exposure [J]. Sci Rep, 2017, 7: 40030.
- [15] 曹堃. 虎杖苷对放射性肺损伤防护及肺部肿瘤抑制作用研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2017.
- [16] 孙健. 甲强龙静滴联合布地奈德雾化吸入治疗小儿急性喉炎的效果分析[J]. 中国医学文摘 (耳鼻咽喉科学), 2023, 38(4): 37-39.
- [17] 任成伟. 布地奈德混悬液雾化吸入治疗急性咽喉炎的临床效果及对患者不良反应的改善分析[J]. 中国医学文摘(耳鼻咽喉科学), 2023, 38(4): 24-26.
- [18] 亓玲, 魏丽, 李静. 哌拉西林钠他唑巴坦钠联合布地奈德雾化吸入治疗新生儿肺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 1979-1982.
- [19] 段艳平, 陈国普, 阳发, 等. 采用不同雾化器递送布地奈德吸入混悬液的研究[J]. 广东化工, 2023, 50(13): 53-55.
- [20] 冯玉麟. 成人慢性气道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2012, 11(2): 105-110.
- [21] 洪建国, 陈强, 陈志敏, 等. 儿童常见呼吸道疾病雾化吸入治疗专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(4): 265-269.

收稿日期: 2023-09-26

(上接第 357 页)

广的非园区用人单位, 不具备现有区域管理体制, 管理效率低、没有出资聘请技术服务机构的部门, 在实施 PDCA 循环时不能保证运行稳定性。此外, 在循环中发现职业病防治法律、规范、标准汇编和专题培训对用人单位的整改不具备针对性, 监管部门应用 PDCA 循环开展用人单位职业病防治管理过程中, 须进一步加强运行稳定性与措施针对性。

综上所述, PDCA 循环运行改进了用人单位职业病防治措施, 规范了用人单位职业健康管理, 提升了用人单位职业病防治意识, 能更好地维护劳动者的健康权益。

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

参考文献

- [1] 唐敏珠, 褚敏捷. 2010—2018 年我国职业病发病情况及防治现状[J]. 解放军预防医学杂志, 2020, 38(2): 37-40.
- [2] 王翔, 何雪松. 我国职业病危害工程防护工作现状与对策[J]. 职业卫生与应急救援, 2022, 40(4): 498-500.
- [3] 田震, 李建隆. 基于 SEM-FCEM 的企业职业病防治绩效评估

方法研究[J]. 职业与健康, 2018, 34(2): 272-276.

- [4] 漆雁. 危害分析关键控制点方法在职业病防治中的应用研究[D]. 太原: 中北大学, 2011.
- [5] 秦占霞, 赵燕, 戎臻, 等. PDCA 循环在职业病诊断档案管理中的运用[J]. 中国辐射卫生, 2018, 27(6): 618-620.
- [6] 马可心. 探讨 PDCA 循环应用于医院管理的实践价值[J]. 家庭医药, 2017(9): 152.
- [7] 李绮娴. PDCA 循环应用于放射科护理安全管理中的效果观察[J]. 名医, 2020(3): 282.
- [8] 刘颖. PDCA 循环应用于新生儿科护理质量管理的效果观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(24): 132.
- [9] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国职业病防治法[S]. 北京: 中国劳动社会保障出版社, 2018.
- [10] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 工作场所职业卫生管理规定[J]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会公报, 2020(12): 8-16.
- [11] 巨继财. PDCA 循环理念在建筑安全管理中的应用 [J]. 冶金管理, 2023(9): 18-19.
- [12] 郭谨达. 基于建筑安全管理的 PDCA 循环研究[J]. 中国住宅设施, 2023(1): 7-9.
- [13] 邓宏. 基于 PDCA 模型的校本课程开发质量提升策略研究[D]. 长春: 东北师范大学, 2020.

收稿日期: 2023-11-07