

俞静,陈芳,胡文选,等. miR-204-3p 干预二氧化硅粉尘诱导的大鼠矽肺上皮间质转化进程 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(3): 40-47.

Yu J, Chen F, Hu WX, et al. miR-204-3p affects silica dust-induced epithelial mesenchymal transition in a rat silicosis model [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(3): 40-47.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.03.004

miR-204-3p 干预二氧化硅粉尘诱导的大鼠矽肺 上皮间质转化进程

俞 静,陈 芳,胡文选,皮洋阳,张 玺,王露凝,赵 萍,王发选*

(宁夏医科大学公共卫生学院,银川 750004)

【摘要】 目的 探索 miR-204-3p 在矽肺上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)中的作用,阐明 miR-204-3p 通过调控二氧化硅粉尘诱导的大鼠肺泡 EMT 过程进而影响矽肺纤维的机制。**方法** 取 40 只 SD 大鼠随机均分为 4 组:对照(Control)、矽肺(Silicosis)、AAV-Control 和 AAV-miR-204-3p 组。苏木精-伊红(HE)、Masson 染色进行大鼠肺组织损伤的病理学观察;实时荧光逆转录定量 PCR(RT-qPCR)法检测各组大鼠肺组织中 miR-204-3p 和 EMT 标志物基因相对表达水平;Western blot 法检测各组大鼠肺组织中 EMT 相关标志物蛋白表达水平。**结果** 与对照组相比,矽肺组肺泡结构损伤,肺间隔间质纤维化,间充质标志物表达升高($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$);与 AAV-Control 组相比,AAV-miR-204-3p 组肺泡结构较完整,EMT 过程缓解,纤维化得到改善,间充质标志物表达降低($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$)。**结论** 游离的二氧化硅粉尘可诱导大鼠肺组织 EMT,过表达 miR-204-3p 对游离二氧化硅粉尘所致大鼠 EMT 过程具有干预作用,有望影响矽肺纤维化进程。

【关键词】 矽肺;二氧化硅;EMT;ECM;miR-204-3p

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 03-0040-08

miR-204-3p affects silica dust-induced epithelial mesenchymal transition in a rat silicosis model

YU Jing, CHEN Fang, HU Wenxuan, PI Yangyang, ZHANG Xi, WANG Luning, ZHAO Ping, WANG Faxuan*

(School of Public Health, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

【Abstract】 Objective To explore the role of miR-204-3p in silicosis and to elucidate the mechanism by which it affects silicosis fibers by regulating silica dust-induced alveolar epithelial-mesenchymal transition (EMT) in rats. **Methods** Forty SD rats were divided randomly into 4 groups: Control, Silicosis, AAV-Control, and AAV-miR-204-3p groups. The pathology of lung tissue damage was detected by hematoxylin and eosin (HE) and Masson staining. Relative expression levels of miR-204-3p and EMT marker genes in lung tissues from rats in each group were analyzed by real-time fluorescence reverse transcription quantitative PCR (RT-qPCR), and protein expression levels of EMT-related markers in lung tissues were detected by Western blot. **Results** The alveolar structure was damaged,

【基金项目】 国家自然科学基金(82460634,82060584)。

【作者简介】 俞静(2000—),女,在读硕士研究生,研究方向:矽肺纤维化。E-mail:wananyj01@163.com

【通信作者】 王发选(1981—),男,教授,博士,博士生导师,研究方向:矽肺纤维化分子机制。E-mail:faxuan203@163.com

the lung septa showed interstitial fibrosis, and expression levels of mesenchymal markers were elevated in the Silicosis group compared with the Control group ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$). The alveolar structure was more complete, the EMT process was alleviated, fibrosis was improved, and mesenchymal marker expression was reduced in the AAV-miR-204-3p group compared with the AAV-Control group ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$). **Conclusions** Free silica dust induces EMT in rat lung tissue. Overexpression of miR-204-3p can attenuate the EMT process induced by free silica dust in rats, and may thus affect silicosis fibrosis.

【Keywords】 silicosis; silica; EMT; ECM; miR-204-3p

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

矽肺是在生产过程中长期吸入大量的游离二氧化硅粉尘引起的职业病,矽肺病理特征多以矽结节和弥漫性肺间质纤维化为主^[1],是一种不可逆的肺间质性疾病。截至 2023 年,卫健委公布的新发病例数仍达几千例。目前很少有药物能有效治疗矽肺^[2]。尽管矽肺病因明确,发病机制却极为复杂。研究表明,上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是矽肺纤维化的驱动因素之一^[3]。

在 EMT 过程中,肺泡 II 型上皮细胞表型改变,肌成纤维细胞数量也随之增加,细胞外基质(extracellular matrix, ECM)开始大量沉积,其中上皮标志物 E-钙黏蛋白(E-cadherin)转换为间充质标志物 N-钙黏蛋白(N-cadherin)^[4],肌成纤维细胞显著增殖并高表达 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)^[5-6]。微小 RNA(microRNA, miR)在 EMT 过程中也发挥着重要作用,miRNA 可通过一种或者多种机制增加或减少转移,以此改变或延缓 EMT^[7],如研究表明 miR-30、miR-200 家族可影响 EMT 进程^[8-9]。二氧化硅诱导的 EMT 也涉及一系列信号通路,其中经典转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 信号通路在发病机制中与其他信号通路相互交织,并发挥核心作用^[1]。游离的二氧化硅粉尘不能被肺泡巨噬细胞清除,开始触发炎症小体复合物,并最终产生大量促纤维化因子 TGF- β ^[10]。促纤维化因子 TGF- β 与肺泡上皮细胞膜受体结合后,激活 TGF- β /Smad 信号通路,从而诱导 EMT。有研究证明上调或激活 TGF- β 配体和受体能够促进肺泡上皮细胞通过 EMT 合成具有分泌细胞外基质能力的成纤维细胞,进一步促纤维化^[11-12]。因此,前期研究通过微阵列芯片分析发现,矽肺模型大鼠肺组织中 miR-204-3p 表达显

著下调;通过细胞体外实验研究发现 miR-204-3p 能够特异性靶向 TGF- β /Smad 信号通路的关键分子转化生长因子- β I 型受体(transforming growth factor-receptor type I, TGF- β RI),与 TGF- β RI 的 3'-UTR 结合形成复合物,抑制 TGF- β RI 蛋白的合成,进而发挥抗纤维化作用^[13]。其中 LI 等^[14]研究发现 miR-204-3p 能与靶基因 TGF- β RI 结合,阻断 TGF- β /Smad 信号通路的激活,从而影响 EMT 进程。本研究通过建立大鼠矽肺模型,探究 miR-204-3p 在矽肺纤维化过程中对 EMT 的调控作用,旨在为阐明矽肺发病机制及开发新型治疗策略提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

实验采用 40 只 6~8 周龄 SPF 级 SD 雄性大鼠,购自宁夏医科大学实验动物中心[SCXK(宁)2020-0001],体质量(150 ± 30)g,在宁夏医科大学动物实验中心标准化 SPF 级屏障环境中进行饲养管理[SYXK(宁)2020-0001],饲养条件为恒温 25℃,湿度 55% $\pm$ 5%,并采用 12 h/12 h 昼夜交替模式,本研究由宁夏医科大学伦理委员会(中国宁夏)审批通过(IACUC-NYLAC-2021-191)。实验严格遵循 3R 原则,为动物提供洁净的环境、充足的饲料和饮用水;以较少量动物完成动物研究;优化实验步骤和实验条件,给予一定的麻醉剂减少疼痛,降低伤害,实行安乐死。

1.2 主要试剂与仪器

游离二氧化硅(99%, 0.5~10.0 μ m)购自美国 Sigma 公司,批号 BCBW4148;mo-mir-204 腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)、空病毒购自汉恒生物公司,批号 57072319、54042831;4%多聚甲醛、Triton X-100、Tween-20 购自北京索莱宝生

物公司,批号 CR2106110、T6200、T6220G;异氟烷购自瑞沃德公司,批号 20102201;RNA store 购自北京天根生化公司,批号 W0125;全蛋白提取试剂盒、BCA 蛋白浓度检测试剂盒均购自江苏凯基生物科技股份有限公司,批号 20231114、20230915;5×Loading Buffer 上样缓冲液购自雅酶生物科技有限公司,批号 07B13000;PVDF 膜购自美国 Invitrogen 公司,批号 0000305662;山羊抗兔购自北京中杉金桥生物公司,批号 10021642;小鼠 GAPDH 抗体、兔抗鼠 N-cadherin、TGF- β RI 多克隆抗体均购自美国 Proteintech 公司,批号 226700726、00139174、00069259;兔抗鼠 E-cadherin 单克隆抗体、重组 Anti- α -SMA 鼠单克隆抗体均购自美国 abcam 公司,批号 GR3386121-5 和 GR282976-31;TRIzol 试剂购自美国 Invitrogen 公司,批号 99089510;cDNA 反转录试剂盒购自 TaKaRa 生物公司,批号 CN830A;预染蛋白条带 Marker 购自美国赛默飞世尔科技公司,批号 2632471。Multiskan GO 全波长酶标仪、超灵敏多功能成像仪、NanoDrop One/OneC 微量紫外-可见分光光度计均购自美国 Thermo 公司;CFX96 实时荧光定量 PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司;CK 倒置光学显微镜购自德国 Leica 公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物及分组

本实验选取 40 只 SD 大鼠,随机均分为 4 组,即对照 (Control)、矽肺 (Silicosis)、AAV-Control、AAV-miR-204-3p 组。为构建矽肺模型,分别对矽肺组、AAV-Control 组、AAV-miR-204-3p 组大鼠进行气管一次性灌注二氧化硅粉尘悬液,浓度为 50 mg/mL。对照组则进行气管一次性灌注等量生理盐水。灌注过程严格遵守无菌操作,术后单笼观察 24 h。染尘 30 d 后进行干预处理,AAV-miR-204-3p 组大鼠采用尾静脉注射方式注射 rno-mir-204 AAV 过表达载体,剂量 100 μ L;AAV-Control 组则注射等量空病毒载体。45 d 后,进行样本采集。

1.3.2 样本采集

用异氟烷麻醉大鼠,使用手术刀在大鼠胸腔中央切开小口,插入手术钳,小心扩张,便于观察肺部。后用镊子钝性分离肺组织。采集左肺上叶并通过 RNA store 保存,右上肺通过 4%多聚甲

醛固定;右下肺在采集后放置液氮速冻,在-80 $^{\circ}$ C 冻存备用。

1.3.3 组织病理学检查

从固定液中取出新鲜组织,进行修切,依次梯度酒精进行脱水。在烘箱浸蜡,进行包埋后,制备切片。经固定和烤片处理,进行苏木精-伊红 (HE) 染色,观察发现细胞核呈蓝紫色,细胞质呈红色;用 Masson 三色染色,观察胶原纤维呈蓝色,肌纤维、纤维素和红细胞呈红色。

1.3.4 Western blot 法检测蛋白水平

现配 SDS-PAGE 凝胶,加入新鲜电泳液后,进行蛋白上样。先 80 V 电泳分离上层胶,后 120 V 继续电泳分离下层胶。电泳结束后,在 300 mA 电流下转膜至 PVDF 膜。然后将 PVDF 膜置于 5%脱脂奶粉中进行封闭,室温下于水平摇床以 50 r/min 低速振荡封闭 2 h。待封闭结束后,使用 PBST 缓冲液以 100 r/min 转速洗涤膜 6 次,每次 5 min。在 4 $^{\circ}$ C 冰箱一抗孵育过夜后,回收一抗进行洗膜,然后二抗室温孵育 1 h,再次用 PBST 缓冲液洗涤。

1.3.5 实时荧光逆转录定量 PCR (RT-qPCR) 检测 mRNA 表达水平

从 RNA store 保存液中取出肺组织,用 TRIzol 法裂解,提取总 RNA。使用微量紫外-可见分光光度计进行 RNA 浓度测定,并通过 A260/280 和 A260/230 评估 RNA 质量。在完成测定评估总 RNA 经质量合格后,使用试剂盒进行反转录,将 RNA 样本合成的 cDNA 为模板,进行实时荧光定量分析。对于 miRNA 的定量使用 U6 作为内参基因,对于 mRNA 的定量使用 GAPDH 为内参基因。最后基于 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算 miR-204-3p、E-cadherin、N-cadherin、 α -SMA 和 TGF- β RI 的 mRNA 的相对表达水平。所需其他引物由上海生工生物合成,引物序列见表 1。

1.4 统计学方法

本研究使用统计学软件 SPSS 22.0 进行系统性处理与分析,并利用 Graphpad Prism 9.5 绘制图表,数据均以平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 形式呈现,对于多组间的比较,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 检验,检验水准设定为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠肺组织形态学变化

大鼠肺部标本结果如图 1 所示,对照组肺组织呈现正常淡红,未观察到明显充血与肿胀现象,体积符合正常发育标准大小;矽肺组和 AAV-Control 组肺组织可见颜色灰白,色泽不均,表面出现灰白色矽结节,明显缺乏弹性,质地更硬,可见纤维状病变;经 miR-204-3p 干预后的肺组织色

泽正常,组织恢复弹性。
2.2 各组大鼠肺组织病理学变化

HE 染色、Masson 染色结果如图 2 所示,对照肺组织组织形态正常,肺泡结构完整,边界清晰可见;矽肺组和 AAV-Control 组肺组织中肺泡壁变厚,呈现深紫色,大鼠肺泡结构受损,部分肺泡腔消失,肺间隔间质纤维化,出现矽结节,有大量的胶原纤维沉积;AAV-miR-204-3p 组的肺组织有少量纤维的沉积。

表 1 RT-qPCR 引物序列(5'-3')
Table 1 RT-qPCR primer sequences(5'-3')

基因名称 Gene name	引物序列 Primer sequence	
	上游 Forward	下游 Reverse
<i>E-cadherin</i>	AGGCACAAGGTCCGAGAAGAGG	CATGAGTCATCCGTAGGCTGGTTC
<i>N-cadherin</i>	ATGAAGAAGGTGGAGGAGAGGAAG	TGTGGCTCAGCCTGGATAGG
<i>α-SMA</i>	TCGTCCTGGATTCAAGGGGAT	CAAGACGCATGATGGCATGG
<i>TGF-βR 1</i>	CATTGCTGCTCCAGTCTGCTTCG	TGCTGAATGACAGTGCGGTTATGG
<i>rno-miR-204-3p</i>	GCTGGAAGGCAAAGG	CTGCAGGCTCCGAGGT
<i>U6</i>	CTCGCTTCGGCAGCACACA	AACGCTTCACGAATTTGCCGT
<i>GAPDH</i>	CTGGAGAAACCTGCCAAGTATG	GCTGGAAGAATGGGAGTTGCT

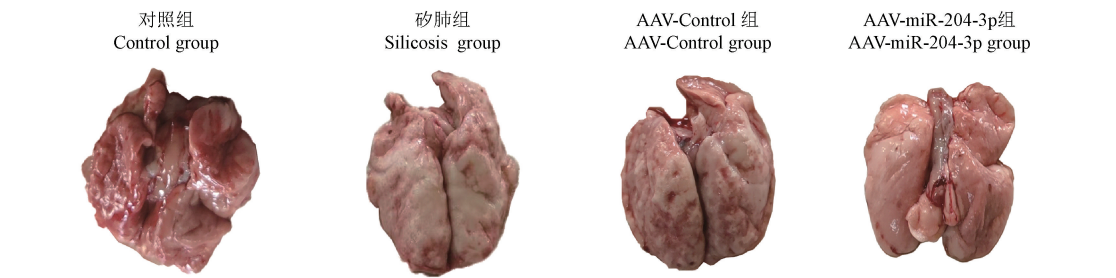


图 1 各组大鼠肺组织肺部标本形态
Figure 1 Morphology of lung specimens of rats lung tissue in each group

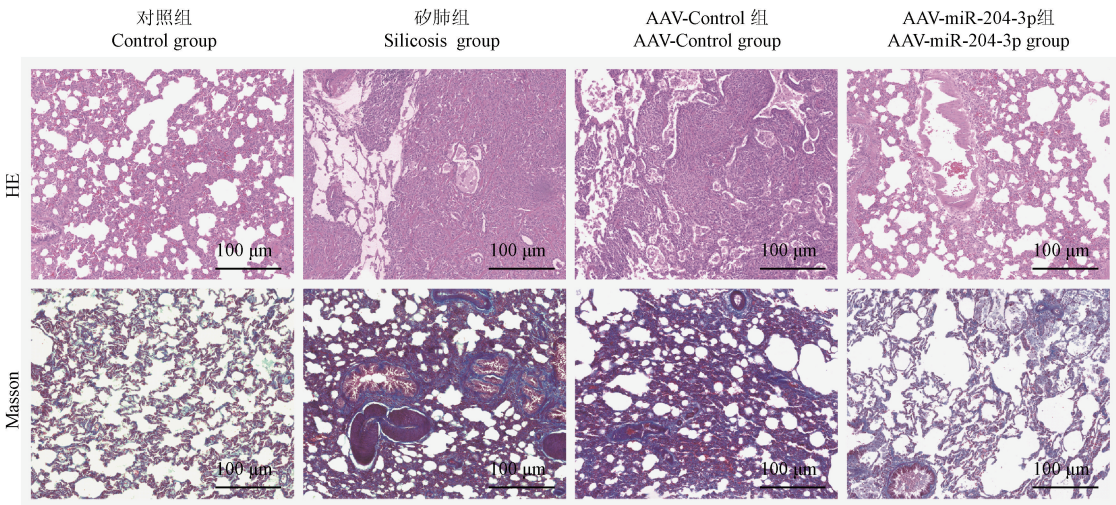


图 2 各组大鼠 HE 和 Masson 染色结果
Figure 2 Results of HE and Masson staining of rats in each group

2.3 各组大鼠肺组织中 *miR-204-3p* 的 mRNA 相对表达水平

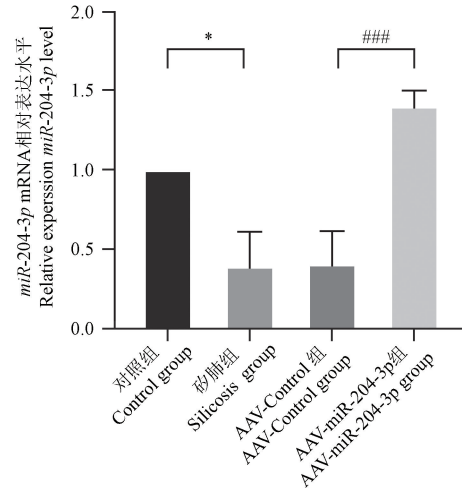
如图 3 所示,较对照组,矽肺组中 *miR-204-3p* 相对表达水平下降 ($P < 0.05$);而与 AAV-Control 组相比,AAV-*miR-204-3p* 组中 *miR-204-3p* 相对表达水平显著上调 ($P < 0.001$)。

2.4 各组大鼠肺组织中 EMT 标志物分子的蛋白表达水平

如图 4 所示,与对照组相比,矽肺组中 E-cadherin 的蛋白表达水平降低 ($P < 0.001$), N-cadherin、 α -SMA、TGF- β RI 的蛋白表达水平上升 ($P < 0.05$, $P < 0.01$);而与 AAV-Control 组相比,AAV-*miR-204-3p* 组中 E-cadherin 的蛋白表达水平上调 ($P < 0.001$), N-cadherin、 α -SMA、TGF- β RI 的蛋白表达水平降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

2.5 各组大鼠肺组织中 EMT 标志物分子的 mRNA 相对表达水平

如图 5,与对照组相比,矽肺组中 E-cadherin

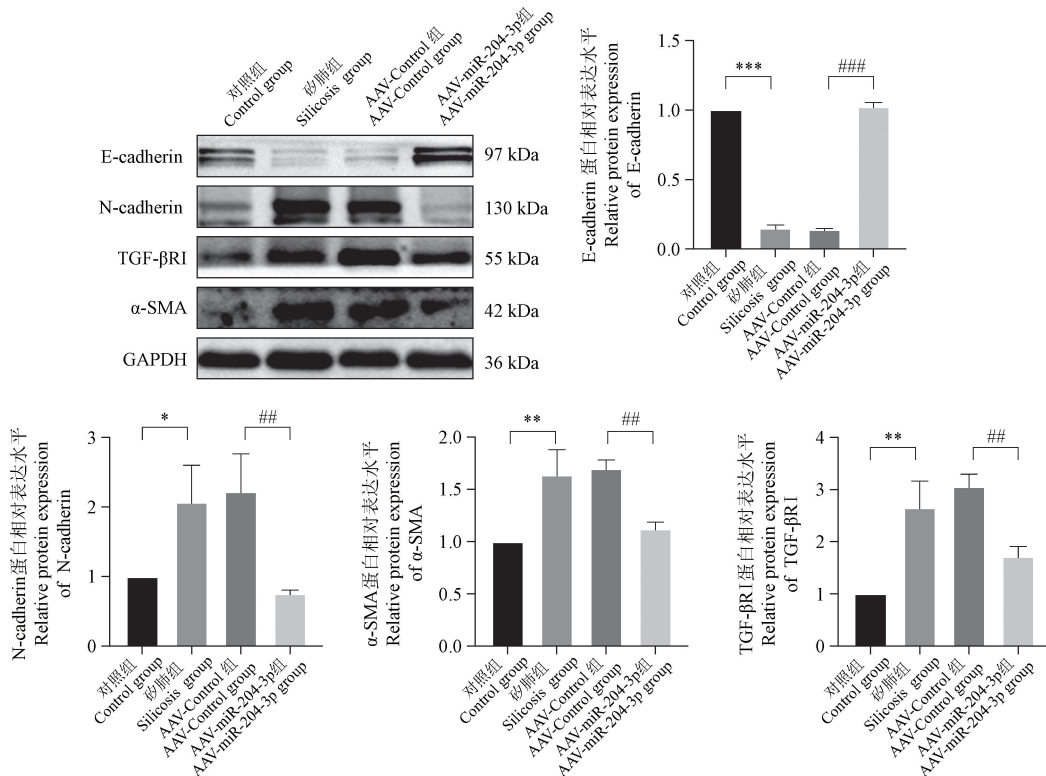


注:与对照组相比, * $P < 0.05$;与 AAV-Control 组相比, ### $P < 0.001$ 。

图 3 大鼠肺组织中 *miR-204-3p* 的 mRNA 相对表达水平 ($n = 3$)

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$. Compared with AAV-Control group, ### $P < 0.001$.

Figure 3 Relative mRNA expression levels of *miR-204-3p* in rats lung tissue ($n = 3$)

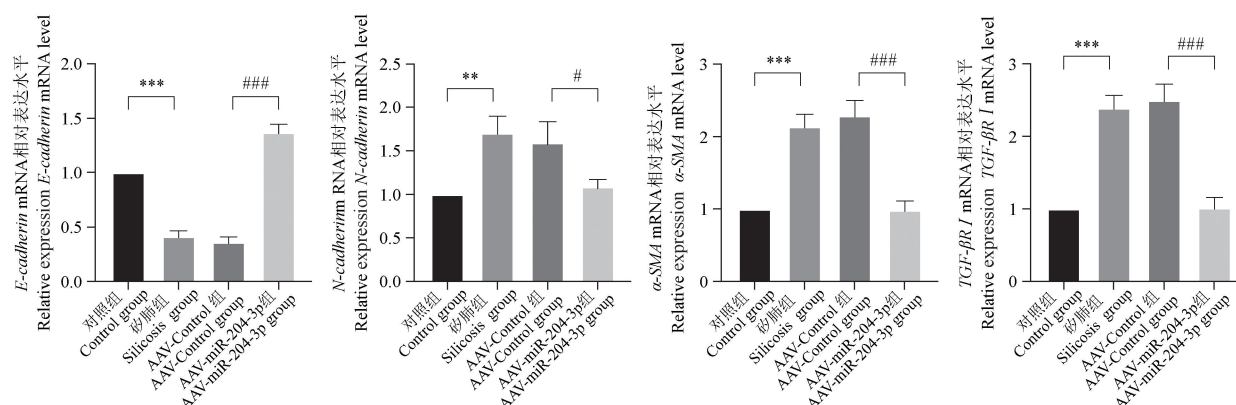


注:与对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$;与 AAV-Control 组相比, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ 。

图 4 各组大鼠肺组织中 EMT 标志物分子的蛋白表达水平 ($n = 3$)

Note. Compared with the Control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. Compared with AAV-Control group, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$.

Figure 4 Protein expression levels of EMT marker molecules in rats lung tissues of each group ($n = 3$)



注:与对照组相比, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$;与 AAV-Control 组相比, # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$ 。

图 5 各组大鼠肺组织中 EMT 标志物分子的 mRNA 相对表达水平 ($n = 3$)

Note. Compared with the Control group, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. Compared with AAV-Control group, # $P < 0.05$, ### $P < 0.001$.

Figure 5 Relative mRNA expression levels of EMT marker molecules in rats lung tissues in each group ($n = 3$)

的 mRNA 相对表达水平降低 ($P < 0.001$), *N-cadherin*、 α -SMA、*TGF- β R I* 的 mRNA 相对表达水平升高 ($P < 0.01$, $P < 0.001$);与 AAV-Control 组相比, AAV-miR-204-3p 组中 *E-cadherin* 的 mRNA 相对表达水平升高 ($P < 0.001$), *N-Cadherin*、 α -SMA、*TGF- β R I* 的 mRNA 相对表达水平降低 ($P < 0.05$, $P < 0.001$)。

3 讨论

游离二氧化硅粉尘诱导的矽肺一旦发生,结局不可逆转只能预防。矽肺发病机制非常复杂, EMT 在矽肺纤维化过程中起重要作用。微小的游离二氧化硅粉尘被吸入肺内后,肺泡巨噬细胞吞噬粉尘变成尘细胞,发生吞噬-再吞噬恶性循环,引发炎症细胞聚集,炎症细胞分泌各种细胞因子,作用于肺泡上皮细胞,上皮细胞可转化为成纤维细胞,进一步转化为肌成纤维细胞,肌成纤维细胞大量增殖可导致 ECM 高水平沉积,最终导致纤维化。本次研究通过大鼠矽肺模型的构建,观察发现矽肺组大鼠 miR-204-3p 表达明显下调,进一步探索 miR-204-3p 干预二氧化硅粉尘诱导的大鼠矽肺 EMT 进程。

EMT 是上皮细胞降低其上皮细胞特性,逐渐溶解细胞-细胞连接,重新构建细胞-基质连接以获得间充质细胞特征的一种动态过程^[15-16]。EMT 可以参与正常的生长发育过程,主要分为 3

种功能类型: I 型,参与胚胎形态发生; II 型,可以增强肌成纤维细胞激活,导致慢性疾病中 ECM 蛋白的高水平沉积和纤维化,参与细胞组织修复; III 型是恶性上皮细胞的特征,其获得能够侵袭和转移的迁移表型^[17]。然而,在病理状态下,这一生理过程可发生异常调控,进而促进组织纤维化。EMT 的起始阶段主要表现为 *E-cadherin* 表达下调,该分子作为上皮细胞间黏附连接的关键组分,对维持上皮细胞极性和组织结构具有重要作用^[18]。在 EMT 构建细胞基质过程中,由于上皮细胞向间充质转变,间充质标志物的表达也随之增加。因此在游离的二氧化硅粉尘长期刺激下,病理形态发生变化,肺泡结构遭到破坏,ECM 大量沉积。通过观察可见大鼠矽肺模型的肺组织呈现典型病理改变:肺泡结构受到破坏,部分肺泡腔塌陷,肺间质区域可见明显的胶原纤维沉积,进行了肺纤维化。大鼠肺组织中的上皮标志物 *E-cadherin* 基因表达和蛋白表达水平降低,间质标志物 *N-cadherin* 基因表达和蛋白表达水平升高, α -SMA 基因表达和蛋白表达水平也升高。 α -SMA 的大量表达,也评估了大鼠肺组织的损伤程度。AAV-miR-204-3p 组大鼠的上皮细胞向间质转化过程得到缓解,肺组织结构相较完整,纤维化得到缓解,初步验证了过表达 miR-204-3p 可以影响 EMT 进程,起到治疗作用。

miRNA 是一组非编码单链小 RNA (18~22 核苷酸), 能够通过与靶 mRNA 的 3'-UTR 结合抑制或降解基因表达^[19]。TGF- β 是促纤维化因子, 在二氧化硅颗粒物诱导下能够产生的大量促纤维化因子 TGF- β 。TGF- β R I 是 TGF- β 的 I 型受体, 有研究表明, 通过阻断 TGF- β 与其受体结合, 可以抑制 EMT 进程^[20]。也有研究表明, miR-326、miR-184 等几种 miRNA 通过与 TGF- β 结合, 缓解 EMT 过程, 达到保护作用^[21-22]。受体减少, TGF- β 与受体结合也进一步减少, 减弱了 TGF- β 诱导 EMT 的过程。本次研究通过建立大鼠矽肺模型, 发现矽肺组的肺组织中 TGF- β R I 表达升高, 而 AAV-miR-204-3p 组中 TGF- β R I 表达降低, 进一步揭示了 miR-204-3p 发挥了其非编码 RNA 功能抑制 TGF- β R I 靶基因来调节 EMT 过程, 最终影响纤维化结局。

综上, 二氧化硅能够诱导大鼠矽肺 EMT, 通过 miR-204-3p 过表达, 缓解 EMT 进程, 阻止上皮细胞表型向间质细胞转变。本次研究通过构建大鼠矽肺模型模拟 EMT 的发展进程, 对 miR-204-3p 干预二氧化硅诱导的大鼠矽肺 EMT 进行了验证, 在体内实验研究发现过表达 miR-204-3p 能够调控 EMT, 对大鼠矽肺 EMT 具有治疗作用, 缓解矽肺纤维化。尽管 miR-204-3p 过表达可以影响 EMT 过程, 为矽肺发病机制研究和药物疗效的评估提供有效治疗依据, 但不同的种属和矽肺发病机制呈网络状极为复杂, 因此 miR-204-3p 在矽肺治疗作用仍有待进一步的研究。

参考文献:

- [1] TAN S, CHEN S. The mechanism and effect of autophagy, apoptosis, and pyroptosis on the progression of silicosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8110.
- [2] SONG M Y, WANG J X, SUN Y L, et al. Tetrandrine alleviates silicosis by inhibiting canonical and non-canonical NLRP3 inflammasome activation in lung macrophages [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43(5): 1274-1284.
- [3] ROUT-PITT N, FARROW N, PARSONS D, et al. Epithelial mesenchymal transition (EMT): a universal process in lung diseases with implications for cystic fibrosis pathophysiology [J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 136.
- [4] LOH C Y, CHAI J Y, TANG T F, et al. The E-cadherin and N-cadherin switch in epithelial-to-mesenchymal transition: signaling, therapeutic implications, and challenges [J]. *Cells*, 2019, 8(10): 1118.
- [5] ANGELINI A, TRIAL J, ORTIZ-URBINA J, et al. Mechanosensing dysregulation in the fibroblast: a hallmark of the aging heart [J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 63: 101150.
- [6] YOSHIDA G J. Regulation of heterogeneous cancer-associated fibroblasts: the molecular pathology of activated signaling pathways [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 112.
- [7] SAADH M J, HUSSAIN Q M, ALAZZAWI T S, et al. microRNA as key players in hepatocellular carcinoma: insights into their role in metastasis [J]. *Biochem Genet*, 2024.
- [8] BABAEI G, RAEI N, TOOFANI MILANI A, et al. The emerging role of miR-200 family in metastasis: focus on EMT, CSCs, angiogenesis, and anoikis [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(10): 6935-6947.
- [9] 唐津天, 唐润娟. miR-30 靶向调控 Zeb2 相关通路抑制胆囊癌细胞 EMT 进程 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(9): 69-75.
- [9] TANG J T, TANG R J. miR-30 inhibits EMT of gallbladder cancer cells via Zeb2-related pathways [J]. *Chin J Comp Med*, 2022, 32(9): 69-75.
- [10] HOY R F, CHAMBERS D C. Silica-related diseases in the modern world [J]. *Allergy*, 2020, 75(11): 2805-2817.
- [11] WEISKIRCHEN R, WEISKIRCHEN S, TACKE F. Organ and tissue fibrosis: molecular signals, cellular mechanisms and translational implications [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 2-15.
- [12] 劳筱清, 陈晨, 张宏民, 等. 芪石肾舒胶囊对早期糖尿病肾病小鼠肾纤维化的作用机制研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(9): 56-65.
- [12] LAO X Q, CHEN C, ZHANG H M, et al. Effect and mechanism of Qishishenshu capsule on renal fibrosis in mouse early diabetic nephropathy [J]. *Chin J Comp Med*, 2024, 34(9): 56-65.
- [13] LIU X, JIAO Z M, TIAN X Y, et al. LncRNA MRAK052509 competitively adsorbs miR-204-3p to regulate silica dust-induced EMT process [J]. *Environ Toxicol*, 2024, 39(6): 3628-3640.
- [14] LI J, LI P, ZHANG G, et al. CircRNA TADA2A relieves idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting proliferation and

- activation of fibroblasts [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 553.
- [15] KALLURI R, WEINBERG R A. The basics of epithelial-mesenchymal transition [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6): 1420–1428.
- [16] YANG Z, XIE H, HE D, et al. Infiltrating macrophages increase RCC epithelial mesenchymal transition (EMT) and stem cell-like populations via AKT and mTOR signaling [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44478–44491.
- [17] SISTO M, LISI S. Epigenetic regulation of EMP/EMT-dependent fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2775.
- [18] SHU D Y, LOVICU F J. Myofibroblast transdifferentiation: The dark force in ocular wound healing and fibrosis [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 60: 44–65.
- [19] PAN G, LIU Y, SHANG L, et al. EMT-associated microRNAs and their roles in cancer stemness and drug resistance [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(3): 199–217.
- [20] 高芳瑜, 周倩文, 田娣, 等. TGF- β 受体阻断剂 SB431542 对 SiO₂ 粉尘诱导矽肺纤维化大鼠相关转录因子表达的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2020, 37(7): 706–711.
- GAO F Y, ZHOU Q W, TIAN D, et al. Effect of TGF- β receptor blocker SB431542 on expression of related transcription factors in rats with silicosis induced by SiO₂ dust [J]. *J Environ Occup Med*, 2020, 37(7): 706–711.
- [21] LI J, PAN C, TANG C, et al. miR-184 targets TP63 to block idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting proliferation and epithelial-mesenchymal transition of airway epithelial cells [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(2): 142–154.
- [22] PATTNAIK B, NEGI V, CHAUDHURI R, et al. miR-326-mediated overexpression of NFIB offsets TGF- β induced epithelial to mesenchymal transition and reverses lung fibrosis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(12): 357.
- [收稿日期]2024-09-11

(上接第 39 页)

- [33] ANSARI M A, NADEEM A, ATTIA S M, et al. Adenosine A2A receptor modulates neuroimmune function through Th17/retinoid-related orphan receptor gamma t (ROR γ t) signaling in a BTBR T⁺ Itpr3tf/J mouse model of autism [J]. *Cell Signal*, 2017, 36: 14–24.
- [34] CAI Y, DENG W, YANG Q, et al. High-fat diet-induced obesity causes intestinal Th17/Treg imbalance that impairs the intestinal barrier and aggravates anxiety-like behavior in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111783.
- [收稿日期]2024-08-16