

噪声作业工人钙粘蛋白、质膜 Ca^{2+} -ATP 酶异构体 2 基因多态性研究

王军义¹, 江春苗¹, 肖吕武², 周浩², 夏源¹

(1. 广东药学院公共卫生学院, 广东 广州 510310; 2. 广州市职业病防治院, 广东 广州 510630)

摘要: 目的 了解噪声性听力损失 (NIHL) 易感性与钙粘蛋白 23 (CDH23)、质膜 Ca^{2+} -ATP 酶异构体 2 (PMCA2) 基因单核苷酸多态性 (SNPs) 的关系。方法 采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性法 (PCR-RFLP) 以及特异性扩增法进行基因型鉴别。结果 Logistic 回归分析: CDH23-rs3802711 位点的 CC 基因型与 TT 基因型的个体相比, NIHL 发生风险较高 ($OR = 0.18$, 95% $CI = 0.06 \sim 0.49$, $P < 0.05$); CDH23-Exon7 位点 GG 基因型与 AA 基因型的个体相比, NIHL 发生风险较高 ($OR = 15.87$, 95% $CI = 3.91 \sim 64.45$, $P < 0.05$)。PMCA2-rs2289274 位点的 AG 基因型与 GG 基因型的个体相比, NIHL 发生风险较高 ($OR = 13.60$, 95% $CI = 6.09 \sim 30.61$, $P < 0.05$)。结论 NIHL 易感性与 CDH23-rs3802711, Exon 7, PMCA2-rs2289274 位点有关。

关键词: 噪声性听力损失; 钙粘蛋白; 质膜 Ca^{2+} -ATP 酶异构体 2; 单核苷酸多态性

中图分类号: R135.8 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2012)06-0406-05

Single nucleotide polymerase in cadherin23, plasma membrane Ca^{2+} -ATPase isoform 2 gene in workers exposed to industrial noise

WANG Jun-yi*, JIANG Chun-miao, XIAO Lv-wu, ZHOU Hao, XIA Yuan

(* : Department of Occupational Medicine, School of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, China)

Abstract: **Objective** To explore the association between SNPs in CDH23, PMCA2 and noise-induced hearing loss. **Methods** SNPs were detected using standard procedures of PCR-RFLP and ASA to identify allele gene. **Results** According to the result of audiometry, the noise exposed workers were divided into two groups: the NIHL group ($n = 94$) and the normal group ($n = 100$). After adjusting age, sex, and cumulative noise exposure level (CNE) with multiple logistic regression analysis, it was found that the risk of CC genotype in CDH23-rs3802711 was significantly increased than that of TT genotype, the OR value was 0.18 (95% confidence interval 0.06 ~ 0.49); the risk of GG genotype in CDH23-Exon 7 was significantly increased than that of AA genotype, the OR value was 15.87 (95% confidence interval 3.91 ~ 64.45); while the risk of AG genotype in PMCA2-rs2289274 was significantly increased than that of the GG genotype, the OR value was 13.60 (95% confidence interval 6.09 ~ 30.61). **Conclusion** The results suggested that SNP of rs3802711 and Exon 7 in CDH23, rs2289274 in PMCA2 may be associated with the susceptibility to NIHL.

Key words: noise induced hearing loss (NIHL); cadherin23 (CDH23); plasma membrane Ca^{2+} -ATPase isoform 2 (PMCA2); single nucleotide polymorphism (SNP)

噪声性听力损失 (noise induced hearing loss, NIHL) 是现阶段最主要的职业性疾病之一, 亦是目前国内外职业卫生领域研究热点。人们长期的实践研究发现 NIHL 存在明显的个体差异性, 有研究表明^[1], 相同噪声暴露情况的工人平均听阈位移水平改变最高可达 40 dB。国外动物实验^[2,3]中发现, 敲除 CDH23、PMCA2 基因的小鼠对噪声敏感, 容易发生听力损失, 而国内除了实验动物以外还对人群做了

部分研究^[4~6], 但是目前依然不能确定 CDH23, PMCA2 这两个基因的多态性表达和噪声性听力损失易感性的关系。

我们对广州某噪声暴露人群进行职业流行病学调查, 通过聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性 (polymerase chain reaction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 进行 CDH23-rs1227049、rs1227051、rs3802711、Exon7 位点及 PMCA2-rs2289274 位点基因型鉴别; 特异性扩增法 (allele specific amplification, ASA) 进行 PMCA2-rs6790640 位点基因型鉴别, 探讨 CDH23, PMCA2 SNP 等位基因及不同的基因型与 NIHL 的关系, 为寻找 NIHL 易

收稿日期: 2012-08-13; 修回日期: 2012-10-11

基金项目: 广东省医学科研基金 (A2006324)

作者简介: 王军义 (1964—), 男, 副教授, 主要从事职业病防治的教学与科研工作。

感标志物提供人群研究资料 and 理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择广州市某生产企业连续性噪声暴露强度在 85 ~ 120 dB (A) 的 194 名噪声作业工人为研究对象。入选标准: (1) 噪声暴露工龄在 1 年以上; (2) 从事噪声作业岗位前无听觉系统疾病, 无头部外伤史、无爆震史、无家族性耳聋以及耳毒性药物使用史等。所有研究对象均知情同意, 经广州市职业病防治院 (广州市第十二人民医院) 伦理委员会审批。

1.2 听力检测

广州市职业病防治院医师参照 GBZ 49—2007《职业性噪声聋诊断标准》以及相关标准规范的要

求, 在噪声本底值 < 30 dB (A) 的隔音室中, 对调查对象进行左、右耳 0.5、1、2、3、4、6 kHz 纯音气导听阈测试。所有研究对象受检前均要求脱离噪声环境 16 h 以上。

1.3 基因多态性分析

抗凝管采集听力损失组和听力正常组人群静脉血 2 ml/人, 抽提全血基因组 DNA 并测量 DNA 浓度和纯度。采用 PCR-RFLP 分析 CDH23 的 rs1227049、rs227051、rs3802711、Exon7, PMCA2-rs2289274 五个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNP); ASA 分析 PMCA2-rs6790640 单核苷酸多态性。引物序列、目的片段及限制性内切酶见表 1。

1.4 统计学分析

表 1 引物序列、目的片段长度及限制性内切酶

基因	基因位点	引物序列	PCR 条件	目的片段	限制性内切酶
CDH23	rs1227049	5'-GAACCATGCCAGGGACAATA-3' 5'-GTGCCACAATCAGAGTCAAACCAG-3'	94℃ 3 min; 94℃ 30s; 60℃ 3s; 72℃ 45 s; 35 cycles; 72℃ 5min	593 bp	Ban I
	rs1227051	5'-TGCCCATCTCACCGCTGATG-3' 5'-TGCCAGACTGTGCCCCAATG	94℃ 3 min; 94℃ 30s; 62℃ 3s; 72℃ 45 s; 35 cycles; 72℃ 5min	202 bp	Hae III
	rs3802711	5'-CCACAGTTCCTGCCAATG-3' 5'-GTCCAGCTCCACGTCCTT-3'	94℃ 3 min; 94℃ 30 s; 55℃ 3 s; 72℃ 45 s; 35 cycles; 72℃ 5 min	115 bp	Msp I
	Exon7	5'-TCTTCATCAACCTGCCTTAC-3' 5'-GCTGTGCCAGAACACTCAT-3'	94℃ 3 min; 94℃ 30 s; 55℃ 3 s; 72℃ 45 s; 35 cycles; 72℃ 5min	202 bp	Msp I
PMCA2	rs2289274	5'-GGTCAGCGTGCCTGTCTT-3' 5'-GGTGGCTCTGCCTTATTACT-3'	94℃ 3 min; 94℃ 30 s; 62℃ 3 s; 72℃ 45s; 35 cycles; 72℃ 5 min	204 bp	BstN I
	rs6790640	5'-GCTGTGGATGGGGCTCCCTGGACTC-3' 5'-GCTGTGGATGGGGCTCCCTGGACTT-3'	94℃ 3 min; 94℃ 30s; 62℃ 3 s; 72℃ 45 s; 35 cycles; 72℃ 5 min	169 bp	—
		5'-CATTGATGACAAGACCTG-3'			

采用 Epidata3.1 建立数据库, 以 SAS 9.0 进行统计分析。等位基因频率和基因型频率的组间比较用 χ^2 检验; 以多因素 Logistic 回归分析计算不同基因型噪声作业工人发生 NIHL 的比值比 (odd ratio, OR)。

2 结果

2.1 噪声作业工人的一般情况以及噪声暴露情况

噪声作业工人 194 人, 男 174 人、女 20 人; 年龄 18 ~ 56 (26.90 ± 8.19) 岁; 学历: 初中 31 人 (15.98%), 高中/中专 155 人 (79.90%), 大专以上 8 人 (4.12%)。所处的噪声强度范围 86.7 ~ 103.6 dB (A), 中位数和四

分位数间距 98.5 (98.50, 99.60); 工龄 1 ~ 28 年, 中位数和四分位数间距 4.00 (3.00, 7.00), 两组噪声强度、工龄分布、教育程度, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

根据听力检测结果建立本研究的听力损失组 (高频听力损失) 和听力正常组。听力损失组 100 人, 年龄 18 ~ 56 (29.26 ± 9.81) 岁; 听力正常组 94 人, 年龄 19 ~ 51 (24.40 ± 5.94) 岁; 两组人群年龄比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其余人口学特征分布情况见表 2。性别在 2 组中分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示在后续的统计分析中要注意校正性别因素的影响。

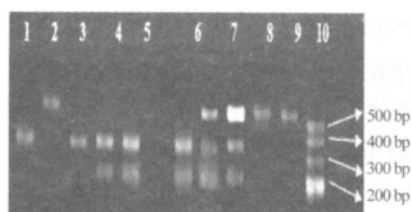
表 2 听力损失组和听力正常组的一般情况比较

组别	人数	年龄 (岁)	性别				文化程度					
			男性		女性		初中以下		高中		大专以上	
			人数	%	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
听力损失组	100	29.26 ± 9.81	94	94.00	6	6.00	17	17.00	78	78.00	5	5.00
听力正常组	94	24.40 ± 5.94	80	85.11	14	14.89	14	14.89	77	81.91	3	3.20
χ^2 值		0.00				4.14				0.61		
P 值		-4.40				0.04				0.74		

注: 两组间年龄分布比较用秩和检验, 结果用均数 ± 标准差表示。

2.2 CDH23、PMCA2 单核苷酸多态性检测结果

见图 1 ~ 图 6。



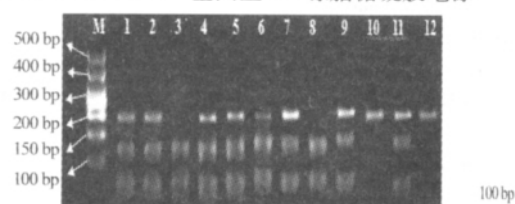
注: M 为 DL500 DNA Marker; 1、3、4、5、6 为 CC 基因型; 2、9、10 为 GG 基因型; 7、8 为 CG 基因型。

图 1 CDH23-rs1227049 基因型 2% 琼脂糖凝胶电泳



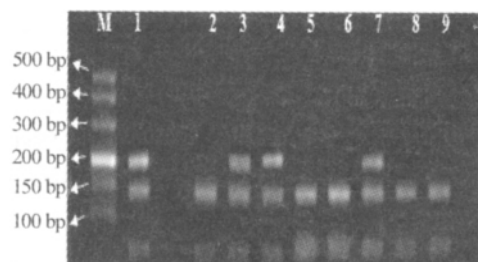
注: M 为 500bp DNA Marker; 1、2、6、7、8、9 为 TT 基因型; 3、4、5、10 为 CT 基因型。

图 2 CDH23-rs1227051 基因型 3% 琼脂糖凝胶电泳



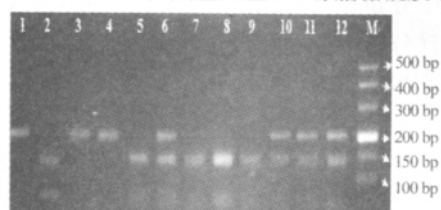
注: M 为 500bp DNA Marker; 1、2、4、5、6、7、9、11 为 CT 基因型; 3、8 为 CC 基因型; 10、12 为 TT 基因型。

图 3 CDH23-rs3802711 基因型 3% 琼脂糖凝胶电泳



注: M 为 500bp DNA Marker; 1、3、4、7 为 AG 基因型; 2、5、6、8、9 为 AA 基因型。

图 4 CDH23-Exon7 位点基因型 3% 琼脂糖凝胶电泳

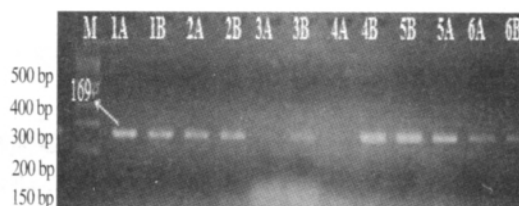


注: M 为 500bp DNA Marker; 1、3、4 为 GG 基因型; 2、5、7、8、9 为 AA 基因型; 6、10、11、12 为 AG 基因型。

图 5 PMCA2-rs2289274 基因型 3% 琼脂糖凝胶电泳

2.3 CDH23、PMCA2 基因基因型分布

表 3 显示, CDH23-rs3802711 位点 TT、CC 和 CT



注: A 是加入引物 C 和公共引物, B 是加入引物 T 和公共引物; 1、2、5、6 为 CT 基因型; 3 为 TT 基因型; 4 为 CC 基因型; M 为 DL1000。

图 6 PMCA2-rs6790640 基因型 3% 琼脂糖凝胶电泳

基因型在两组间分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Exon7 的 AA、GG 和 AG 基因型听力损失组和听力正常组间的分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其余 SNPs 在两组之间的分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PMCA2 基因 rs2289274 位点 GG、AA 和 AG 基因型在两组分布差异有统计学意义 ($P < 0.05$); rs6790640 位点 CC、TT 和 CT 基因型在听力损失组与听力正常组的分布差异无统计学意义。

表 3 CDH23、PMCA2 不同基因型在听力损失组和听力正常组中的分布情况

基因位点	基因型	听力损失组 人数	听力损失组 %	听力正常组 人数	听力正常组 %	χ^2 值	P 值
CDH23-rs1227049	CC	29	29.00	29	30.35	0.14	0.93
	GG	43	43.00	39	40.43		
	GC	28	28.00	27	28.72		
rs1227051	CC	0	0.00	0	0.00	0.002	1.00
	TT	71	71.00	67	71.28		
	CT	29	29.00	27	28.72		
rs3802711	TT	32	32.00	6	6.38	21.32	0.00
	CC	8	8.00	6	6.38		
	CT	60	60.00	82	87.24		
Exon 7	AA	6	6.00	9	9.57	70.31	0.00
	GG	73	73.00	13	13.83		
	AG	21	21.00	72	76.60		
PMCA2-rs12289274	GG	24	24.00	63	67.02	49.04	0.00
	AA	7	7.00	13	13.83		
	AG	69	69.00	18	19.15		
rs6790640	CC	0	0.00	0	0.00	0.06	0.81
	TT	26	26.00	23	24.47		
	CT	74	74.00	71	75.53		

2.4 CDH23、PMCA2 不同基因型发生 NIHL 多因素 Logistic 回归分析

根据单因素分析情况, 多因素 Logistic 回归分析对年龄、性别因素进行校正结果显示: rs3802711 位点的 AG 基因型与 GG 基因型相比 NIHL 的危险度升

高, 调整 *OR* 值为 0.18 (95% *CI* 为 0.063 ~ 0.489), *rs3802711* 位点的 AG 是 NIHL 的保护因素; Exon7 位点的 GG 基因型个体患 NIHL 的风险是 AA 基因型的

15.87 倍, 95% *CI* 为 (3.91, 64.45), 提示 Exon7 位点的 GG 基因型是 NIHL 的危险因素。见表 4。

表 4 CDH23、PMCA2 不同基因型噪声性听力损失的危险度

基因位点	基因型	粗 <i>OR</i> 值 (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值	校正 <i>OR</i> 值 (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
CDH23- <i>rs3802711</i>	AA/GG	0.25 (0.06, 0.99)	0.05	0.43 (0.095, 1.917)	0.2659
	AG/GG	0.14 (0.05, 0.35)	0.000	0.18 (0.063, 0.489)	0.0009
	GG/AA	8.42 (2.56, 27.68)	0.0004	15.87 (3.91, 64.45)	0.0001
	AG/AA	0.44 (0.14, 1.37)	0.15	0.722 (0.182, 2.861)	0.6427
PMCA2- <i>rs2289274</i>	AA/GG	1.41 (0.50, 3.97)	0.51	1.20 (0.36, 3.94)	0.77
	AG/GG	10.00 (4.50, 20.27)	0.00	13.60 (6.09, 30.61)	0.00
<i>rs6790640</i>	CT/TT	0.92 (0.48, 1.76)	0.81	0.70 (0.35, 1.40)	0.31

3 讨论

CDH23 在静纤毛的顶端连接和侧向连接中发挥重要作用, 减少或失去了这种连接是静纤毛更易受到噪声或年龄所致的损伤的可能机制之一^[7]。*rs1227049*、*rs1227051*、*rs3802711*、Exon7 是 CDH23 单核苷酸位点, 其氨基酸产物的改变均可能导致 CDH23 的钙结合能力降低, 从而削弱 CDH23 分子之间或 CDH23 与其他蛋白之间的相互作用, 降低细胞间的粘附功能, 使静纤毛更容易受到噪声刺激的损伤。杨震宇等^[4]检测 254 名噪声作业工人的 CDH23-*rs1227049*、*rs1227051* 位点多态性, 结果显示两个位点在听力损失组和对照组的差别均无统计学意义, 与本研究结果相同。杨杪等^[5]校正了 194 名噪声暴露工人的年龄、性别等因素后, 发现 *rs3802711* 位点的基因型与 CT 基因型相比 NIHL 的危险性显著性升高 (校正 *OR* = 6.09, 95% *CI* = 2.48 ~ 14.91), 认为携带 *rs3802711* 位点的基因型个体对 NIHL 更为易感。本研究通过 Logistic 回归分析校正噪声暴露工人的年龄、性别等因素, 结果显示 CDH23-*rs3802711* 位点在听力损失组和对照组的差别有统计学意义 (校正 *OR* = 0.81, 95% *CI* = 0.06 ~ 0.49)。国外学者^[8]发现 Exon 7 位点突变与小鼠接触噪声后听力阈值改变程度有关, 杨杪等^[5]的人群研究结论认为 Exon7 多态性变化与噪声性听力损失有关, 但突变的方式与小鼠的方式不一致。本研究发现 Exon7 多态性可能与 NIHL 易感性有关, 进行年龄、性别等因素校正后, 携带 Exon7GG 基因型的个体患 NIHL 较 AA 基因型个体风险高 (*OR* = 15.87, 95% *CI* = 3.91 ~ 64.45), 与杨杪的结果相似, 进一步提示 CDH23-Exon7GG 是导致 NIHL 易感性增高的单核苷酸多态性位点。

Yamoah 等^[9]研究表明, 静纤毛正常功能的实现需要一个高钙浓度的微环境, 钙离子的缺乏会导致静

纤毛排列紊乱, 功能失调。当内淋巴中的钙离子浓度降低时, 定位于毛细胞静纤毛上的 PMCA2 能够在 ATP 能量的作用下将静纤毛中的钙离子泵入内淋巴, 保持微环境中较高的钙离子浓度。Fridberger 等^[10]发现高强度的噪声暴露可以导致毛细胞和静纤毛内的钙离子浓度过高而对细胞造成损伤, 进一步验证了 PMCA2 可以将胞内过多的钙离子泵出而起到保护细胞的作用。实验发现^[11], PMCA2 + / + 小鼠耳聋、PMCA2 + / - 小鼠出现明显的听力损伤。Wri 小鼠^[12] PMCA2 基因保守跨膜区域上的 G 转换成为 A 导致编码产物从谷氨酸→赖氨酸替换, 免疫组化结果显示存在这种突变的小鼠耳蜗静纤毛上的 PMCA2 缺失, 提示 PMCA2 基因突变可能通过影响静纤毛上的感觉转换和基底膜神经递质的释放而导致耳聋和平衡失调。Kozel 等^[3]将 PMCA2 + / - 小鼠和听力正常的 CAST/Ei 小鼠杂交, 所得后代 PMCA2 + / -、PMCA2 + / + 在噪声暴露前 ABR 差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 强噪声暴露后其 PTS 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), PMCA2 + / - 在 16、32 kHz 的 PTS 比 PMCA2 + / + 增加 15 dB 或 25 dB, 这说明 PMCA2 基因缺失可能影响 NIHL 的易感性。动物实验说明 PMCA2 与 NIHL 有关, 而人的 PMCA2 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系却有不同结果。杨杪等^[6]检测了 93 名噪声性听力损失和 101 名听力正常工人 PMCA2 基因上 *rs2289274* 和 *rs6790640* 两个 SNP 多态性, 未发现两位点的基因型分布及其等位基因频率在两组噪声作业工人间有统计学差异。本研究也检测了 PMCA2 基因的 *rs2289274* 和 *rs6790640* 两个位点的单核苷酸多态性, *rs2289274* 位点存在 A/G 多态性, 对应的编码产物为 434 位的天冬酰胺; *rs6790640* 位点存在 C/T 多态性, 对应的编码产物为 1185 位的丝氨酸, 均是编码区的无义突变。本研究通过 Logistic 回归分析对

194 名噪声作业工人的年龄、性别等因素进行校正, 分析 PMCA2 基因 rs2289274、rs6790640 位点基因型与 NIHL 的关联。结果显示, 携带 PMCA2 基因 rs2289274 位点的 AG 基因型与 GG 基因型的个体相比, NIHL 发生风险较高 ($OR = 13.60$, $95\% CI = 6.09 \sim 30.61$, $P < 0.05$), 结果与杨杪^[6]的研究相反; PMCA2 基因 rs6790640 位点基因型与 NIHL 未见统计学意义 ($P > 0.05$), 与文献报道^[6]一致。rs6790640 位点基因型与 NIHL 无关联可能是因为该位点是无义突变, 氨基酸的种类没有发生变化, 因此可能没有影响 PMCA2 的正常功能。而且 NIHL 是受到环境因素和遗传因素共同影响的疾病, 单因素的某一个或者几个位点的作用可能只产生微弱影响, 不会造成 PMCA2 的正常功能改变。

本研究不能认为职业噪声暴露人群中 CDH23-rs1227049、rs1227051 与 NIHL 有关联, 初步认为 CDH23-rs3802711、CDH23-Exon7、PMCA2-rs2289274 是 NIHL 的易感基因。阐明噪声性听力损失易感基因对于进一步深入研究听力损失的发生机制和采取积极有效的基因筛选方法进行预防具有重要意义, 有助于在噪声暴露人群中发现和保护易感个体。

参考文献:

- [1] 赵一鸣, 刘和平. 噪声作业工人听力改变模型的探讨 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1997, 15 (2): 80-82.
- [2] Holme R H, Steel K P. Progressive hearing loss and increased susceptibility to noise-induced hearing loss in mice carrying a Cdh23 but not a Myo7a mutation [J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2004, 5 (1): 66-79.
- [3] Kozel P J, Davis R R, Krieg E F, et al. Deficiency in plasma membrane calcium ATPase isoform 2 increases susceptibility to noise-induced hearing loss in mice [J]. Hear Res, 2002, 164 (1-2): 231-239.
- [4] 杨震宇, 肖勇梅, 肖启华, 等. 钙黏素 23 基因多态性与噪声性听力损失易感性关系研究 [J]. 中国职业医学, 2006, 33 (5): 358-360.
- [5] 杨杪, 谭皓, 郑建如, 等. 钙粘蛋白 23 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系研究 [J]. 卫生研究, 2006, 35 (1): 19-22.
- [6] 杨杪, 谭皓, 郑建如, 等. 质膜 Ca^{2+} -ATP 酶异构体 2 基因多态性与噪声性听力损失易感性的关系 [J]. 中国工业医学杂志, 2005, 18 (1): 19-22.
- [7] Davis R R, Kozel P, Erway L C. Genetic influences in individual susceptibility to noise: a review [J]. Noise Health, 2003, 5 (20): 19-28.
- [8] Noben-Trauth K, Zheng Q Y, Johnson K R. Association of cadherin 23 with polygenic inheritance and genetic modification of sensorineural hearing loss [J]. Nat Genet, 2003, 35 (1): 21-23.
- [9] Yamoah E N, Lumpkin E A, Dumont R A, et al. Plasma membrane Ca^{2+} -ATPase extrudes Ca^{2+} from hair cell stereocilia [J]. J Neurosci, 1998, 18 (2): 610-624.
- [10] Fridberger A, Flock A, Ulfendahl M, et al. Acoustic overstimulation increases outer hair cell Ca^{2+} concentrations and causes dynamic contractions of the hearing organ [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95 (12): 7127-7132.
- [11] Keeton T P, Burk S E, Shull G E. Alternative splicing of exons encoding the calmodulin-binding domains and C termini of plasma membrane Ca^{2+} -ATPase isoforms 1, 2, 3 and 4 [J]. J Biol Chem, 1993, 268 (4): 2740-2748.
- [12] Takahashi K, Kitamura K. A point mutation in a plasma membrane Ca^{2+} -ATPase gene causes deafness in Wriggle Mouse Sagami [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 261 (3): 773-778.
- [6] Kotton DN, Ma BY, Cardoso WV, et al. Bone marrow-derived cells as progenitors of lung alveolar epithelium [J]. Development, 2001, 128 (24): 5181-5188.
- [7] Walters DM, Cho HY, Kleeberger SR. Oxidative stress and antioxidants in the pathogenesis of fibrosis: a potential role for Nrf2 [J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10 (2): 321-332.
- [8] 黄敏, 张平, 常秀丽, 等. 核因子 κB 及细胞因子在百草枯致大鼠肺损伤中的动态变化 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2009, 27 (8): 463-467.
- [9] Liu H, Zhang H, Forman H J, Silica induces macrophage cytokines through phosphatidylcholine-specific phospholipase C with hydrogen peroxide [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2007, 36 (5): 594-599.
- [10] Nakagome K, Dohi M, Okunishi K, et al. In vivo gene delivery attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis by inhibiting the production and activation of TGF- β in the lung [J]. Thorax, 2006, 61 (10): 886-894.
- [11] Ye Q, Chen B, Tong Z, et al. Thalidomide induces IL-18, IL-8 and TNF- α release from alveolar macrophages in interstitial lung disease [J]. Eur Respir J, 2006, 28 (4): 824-831.
- [12] 牟晓燕, 林殿杰, 辛洪涛. 肺间质纤维化的分子生物学发病机制及治疗新进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26 (12): 928-931.
- [13] 范峰, 李惠萍, 何国钧. 间质性肺疾病的分子遗传学研究进展 [J]. 医学综述, 2008, 14 (12): 1785-1787.
- [14] Genovese T, Cuzzocrea S, Paola RD, et al. Inhibition or knock out of inducible nitric oxide synthase result in resistance to bleomycin-induced lung injury [J]. Respir Res, 2005, 6 (1): 58-63.
- [15] 党军, 周朝晖, 廖宏宇. 兔放射性肺纤维化形成过程中一氧化氮含量变化及诱导型一氧化氮合成酶的表达 [J]. 中国医科大学学报, 2007, 36 (2): 148-150.
- [16] Armutcu F, Gun B D, Altin R, et al. Examination of lung toxicity, oxidant/antioxidant status and effect of erdosteine in rats kept in coal mine environment [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2007, 24 (2): 106-113.

(上接第 405 页)