芳香烃受体-NOD 样受体蛋白 3 炎症信号通路在苯联合香烟暴露小鼠血液毒性中的作用

韩丽雅, 徐紫阳, 史梦雅, 刘保岩, 孔丹霞, 贺今

(山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东第一医科大学/山东省医学科学院, 山东 济南 250062)

摘要: 目的 探讨芳香烃受体-NOD 样受体蛋白 3(AhR-NLRP3)炎症信号通路在苯联合香烟暴露诱导的小鼠血液毒性中的表达变化及其意义。**方法** 采用皮下注射苯染毒法构建小鼠骨髓造血衰竭模型。将 30 只 BALB/c 小鼠随机分为 3 组, 每组 10 只: 对照组(皮下注射等体积玉米油 2 ml/kg)、苯染毒组(BZ, 以 1 940 mg/kg 剂量皮下注射苯-玉米油混合物, 每周 3 次)以及苯染毒+吸烟暴露组(BZ+Smoke), 后者除进行苯染毒外, 每日尚需置于染毒设备中吸入香烟烟雾(10 支/d, 0.5 h/d); 所有处理均持续 8 周。建模结束后, 通过股骨病理学检查评估造血损伤程度, 使用全自动血细胞分析仪检测外周血常规, 并采用 Western blot 法检测肝组织与骨髓外周血单个核细胞(BMMNCs)中 AhR、NLRP3 及细胞色素 P4501A1(CYP1A1)的蛋白表达水平。**结果** 股骨病理检查显示, BZ 组造血组织面积减少, 非造血组织增加, BZ+Smoke 组较 BZ 组造血损伤更严重; 与对照组比较, BZ 组小鼠外周血 WBC、RBC、Hb 明显下降($P<0.05$), BZ+Smoke 组小鼠 WBC、RBC 下降较 BZ 组更为显著($P<0.05$); 与对照组相比, BZ 组小鼠肝组织及 BMMNCs 中 AhR、NLRP3 蛋白表达水平均明显增高($P<0.05$), CYP1A1 蛋白表达水平降低($P<0.05$), 而 BZ+Smoke 组的上述变化较 BZ 组更为显著($P<0.05$)。**结论** 苯可能通过活化 AhR、NLRP3 炎症信号通路诱导血液毒性, 香烟烟雾可以通过增加肝脏组织和骨髓细胞中 AhR、NLRP3 蛋白的表达, 促进苯的血液毒性。

关键词: 苯; 造血毒性; 吸烟; 芳香烃受体-NOD 样受体蛋白 3(AhR-NLRP3)炎症信号通路

中图分类号: R994.3; R994.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2025)06-0632-07 **DOI:** 10.13631/j.cnki.zggyyx.2025.06.009

Role of aryl hydrocarbon receptor-NOD-like receptor protein 3 inflammatory signaling pathway on hematological toxicity caused by benzene combined with cigarette smoke exposure in mice

HAN Liya, XU Ziyang, SHI Mengya, LIU Baoyan, KONG Danxia, HE Jin

(*Shandong Provincial Academy of Occupational Health and Occupational Medicine, Shandong First Medical University /Shandong Provincial Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong* 250062, *China*)

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of the aryl hydrocarbon receptor-NOD-like receptor protein 3 (AhR-NLRP3) inflammatory signaling pathway in hematotoxicity induced by benzene combined with cigarette smoke in mice. **Methods** A mouse model of bone marrow failure was established by subcutaneous injection of benzene. Thirty BALB/c mice were randomly divided into three groups ($n = 10$): control group (subcutaneous injection of an equal volume of corn oil 2 ml/kg), benzene exposure group (BZ, subcutaneous injection of a benzene-corn oil mixture at a dose of 1 940 mg/kg, three times per week), and benzene+smoking exposure group (BZ+Smoke), in addition to receive benzene injection, also needed to inhale cigarette smoke (10 cigarettes/day, 0.5 h/day) via a dynamic inhalating device, all treatments lasted for 8 weeks. After the modeling, the degree of hematopoietic injury was assessed by femoral histopathology, peripheral blood routine parameters were measured using an automatic blood cell analyzer, and the protein expression levels of AhR, NLRP3, and CYP1A1 in liver tissues and bone marrow mononuclear cells (BMMNCs) were detected by Western blot. **Results** The pathological examination of femurs in BZ exposed mice showed that there was some decrease of hematopoietic tissue area and increase of non hematopoietic tissue, and the BZ+Smoke group had more hematopoietic damage than BZ group; compared with the control group, the peripheral blood WBC, RBC, and Hb of mice in BZ group were significantly decreased ($P<0.05$), while compared with BZ group, the decrease in WBC and RBC of BZ+Smoke group were more significant ($P<0.05$); compared with the control group, the expression levels of AhR and NLRP3 protein in liver tissues and BMMNCs of BZ group were significantly increased ($P<0.05$), while the expression levels of CYP1A1 protein in liver and BMMNCs were decreased ($P<0.05$). Compared with the BZ group, the protein expression levels of AhR and NLRP3 in liver tissue and BMMNCs were significantly increased ($P<0.05$), and the expression

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2021MH178)

作者简介: 韩丽雅(2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 职业与环境健康; 徐紫阳(2001—), 男, 硕士研究生, 研究方向: 职业与环境健康。

通信作者: 贺今, 主任医师, E-mail: hjmaid@126.com

levels of CYP1A1 protein in BMMNCs were significantly decreased ($P<0.05$). The above changes in BZ+Smoke group were more significant than those in BZ group ($P<0.05$). **Conclusion** The results suggested that benzene might induce hematotoxicity by activating the inflammatory signaling pathways of AhR and NLRP3, while the cigarette smoke might also increases the expression of AhR and NLRP3 proteins in liver tissues and bone marrow cells, thereby promoting the hematotoxicity of benzene.

Keywords: benzene; hematotoxicity; smoking; aryl hydrocarbon receptor-NOD-like receptor protein 3 (AhR-NLRP3) inflammatory signaling pathway

苯长期暴露可导致严重的造血系统损伤，包括全血细胞减少、再生障碍性贫血甚至白血病[1]。尽管职业防护措施不断完善，苯相关的血液毒性仍是职业卫生和公共卫生领域的重要问题。苯的毒性主要由其代谢产物介导，苯暴露可引起外周血 WBC、RBC、PLT 及 Hb 降低，并导致骨髓造血组织面积减少，这些表型与临床骨髓造血衰竭(bone marrow failure, BMF)特征高度一致[2-4]。研究表明，芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是一种碱性螺旋-环-螺旋家族配体依赖性转录因子，为配体激活的重要转录因子，是苯等芳香烃类有机溶剂作为外源性配体经呼吸道或皮肤侵入机体后与之结合的主要受体蛋白，其异常活化可能在造血损伤中发挥关键作用[5-6]。AhR 激活后通过调控细胞色素 P4501A1 (cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1, CYP1A1)的代谢活化[7-8]，同时诱导 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体进一步氧化应激和加剧炎症反应[9]。但有关 AhR 下游的具体信号通路，尤其是与 NLRP3 炎症小体的交互作用，在苯致造血损伤中的机制尚未完全阐明。

流行病学调查显示，苯作业工人的吸烟率往往高于普通人群[10]，面临苯与香烟烟雾双重暴露的复杂健康风险[11-13]。研究表明，单纯香烟烟雾暴露本身即是造血系统的重要危害因素[14-15]，香烟烟雾通过诱导全身性炎症反应导致暂时性的外周血 WBC 计数增高[16]，这与慢性苯暴露诱导的粒细胞受抑制不同。香烟烟雾不仅通过氧化应激途径促进 NLRP3 活化[17-18]，烟雾中的多环芳烃还可通过 AhR-NLRP3 通路协同增强毒性效应[19]。苯和香烟的毒性效应均与 CYP1A1 的调控密切相关。目前关于苯与香烟联合暴露对 AhR-NLRP3 炎症通路的调控作用及其在造血损伤中的具体机制尚不清楚，此方面的研究亦较少。当苯和香烟这两种均能独立损害造血系统的毒物共同作用时，是简单的效应叠加，还是产生协同放大的毒性效应。为此，本研究在推测 NLRP3 炎症小体活化与苯及香烟暴露诱导的造血损伤有密切关系的基础上，通过检测暴露小鼠肝脏及骨髓外周血单个核细胞(bone marrow mononuclear cells, BMMNCs) AhR-NLRP3、CYP1A1 的表达变化，进一步阐明苯与香烟联合暴露对造血损伤的影响及其机制。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和仪器设备 苯(分析纯)，天津市科密欧化学试剂有限公司；玉米油，中粮公司金龙鱼牌；小鼠红细胞裂解液，北京索莱宝科技有限公司；Trizol 试剂，TaKaRa；HOPE-MED8050 动式吸入染毒设备，天津开发区合普工贸有限公司；微电脑激光粉尘仪[型号：LD-5C(B)]，山东共创科技有限公司；冷冻高速离心机(Freco 21)，Thermo Fisher Scientific 公司；动物血常规仪，IDEXX ProCyte Dx®全自动血细胞分析仪；JY1001 电子天平，上海浦春计量仪器有限公司；研磨仪(SWE-FP)，武汉赛维尔生物科技有限公司；CYP1A1(13241-1-AP)、AhR(67785-1-lg)、NLRP3 (27458-1-AP) 抗体，武汉三鹰生物技术有限公司。

1.2 动物 选择健康清洁级纯系 BALB/c 雄性小鼠 30 只，体质量 16~22 g，5 周龄，由北京维通利华动物中心提供(许可证号：2016-177180)，饲养于清洁级标准环境，每笼 5 只，饮用水及饲料均严格消毒，动物自由进食饮水。饲养条件：温度(24±2)℃，相对湿度(55±10)%。

1.3 方法

1.3.1 动物分组和处理 随机将小鼠分成 3 组，每组 10 只，参考 Velasco 等研究方法[20]，苯单纯染毒(BZ)组小鼠皮下注射苯-玉米油混合物 2 ml/(kg·d)，苯含量 1 940 mg/kg，每周 3 次，连续注射 8 周；对照组给予等体积玉米油 2 ml/kg；苯暴露+吸烟组(BZ+Smoke)组在 BZ 组染毒基础上，将小鼠置于被动式吸入染毒设备中，每日燃烧 10 支泰山牌香烟(焦油量 8 mg，尼古丁含量 0.8 mg)，每次暴露 0.5 h，每日 1 次，染毒 8 周。期间为保证烟雾浓度均匀，使用激光粉尘仪测量香烟烟雾颗粒度为 170~200 mg/m^3。

观察和记录小鼠一般状态及活动状况、体质量变化，染毒完成后第 3 天，采用吸入麻醉以及颈椎脱臼法处死小鼠。本研究涉及的动物实验方案已通过山东第一医科大学动物实验伦理委员会的审查(批准号：W202503040439)，所有操作均严格遵守动物福利和伦理原则。

1.3.2　血常规检测　每周采用剪尾法采集各组小鼠外周血，每只小鼠取血 20 μl，采用动物血细胞仪检测外周血 WBC、RBC、PLT 及 Hb。

1.3.3　BMMNCs 及肝组织样本的获取　小鼠处死后取两侧胫骨，冰上操作剔除肌肉，剪去骨两端，氯化钠注射液反复冲洗出骨髓，800 r/min 离心 5 min，弃上清，收集沉淀的骨髓细胞，加小鼠红细胞裂解液 2 ml，吹打混匀，静置 5 min，除去红细胞，氯化钠注射液洗涤 3 遍，1 500 r/min 离心 10 min，沉淀的 BMMNCs 置于离心管中-80 ℃冰箱保存，用于蛋白检测。冰上操作取出处死后的小鼠肝脏，以氯化钠注射液冲洗，取约 30 mg 肝组织放入预冷的匀浆管中，加入 300 μl RIPA 蛋白裂解液，研磨 5 min，确保组织充分裂解，将肝组织匀浆移入 1.5 ml 离心管中，-80 ℃冻存，用于蛋白检测。

1.3.4　Western blot 检测　采用 RIPA 蛋白裂解液提取小鼠 BMMNCs 及肝组织的总蛋白，BCA 法测定总蛋白浓度，根据蛋白含量确定上样量，85 ℃金属浴煮蛋白变性 15 min，10%SDS-PAGE 凝胶电泳 80 V 2 h 湿法转膜蛋白质至 PVDE 膜，PVDE 膜用 5%的脱脂牛奶(0.5%PBST 配制)室温下封闭 1 h，稀释一抗 AhR(1∶2 000)、NLRP3(1∶1 000)、CYP1A1(1∶2 000)和 β-肌动蛋白(β-actin)(1∶20 000)，4 ℃过夜。二抗(1∶20 000)室温孵育 2 h。TBST 振荡洗涤膜 6 次(5 min/次)后使用 Odyssey® CLX 显影，采用 Image J 进行灰度分析，目的蛋白质与内参蛋白质的灰度比值代表各自的蛋白质含量，以 β-actin 为内参照。测定 AhR、NLRP3 及苯代谢的关键酶 CYP1A1 目标蛋白表达。

1.3.5　股骨组织病理检测　取一侧小鼠股骨，以4%多聚甲醛固定并石蜡包埋切片，切割成 5 μm 厚的切片，苏木素-伊红(HE)染色，通过股骨组织病理学检查验证建模是否成功。

1.4　统计分析　采用 SPSS 14.0 统计学软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述，组间比较采用单因素方差分析，两样本均数比较采用 t 检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　小鼠体质量变化　BZ 组、BZ+Smoke 组小鼠出现易激惹、毛发稀疏等症状，对照组未见明显异常。3 组小鼠体质量变化差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 1。BZ+Smoke 组较对照组、BZ 组体质量增长缓慢，提示苯联合吸烟暴露影响小鼠体质量的增长。

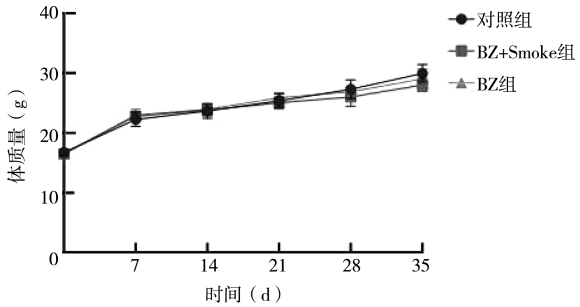
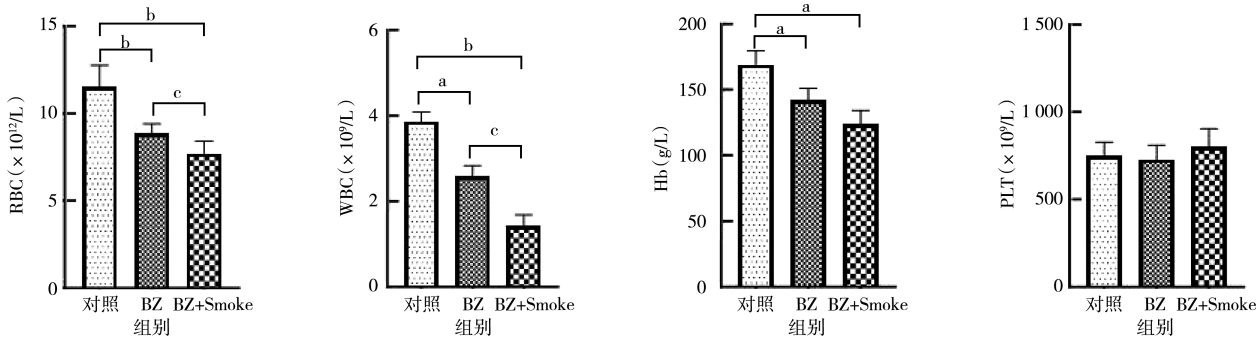


图 1　3 组小鼠体质量变化

2.2　小鼠外周血常规指标变化　与对照组相比，BZ 组小鼠 WBC、RBC、Hb 均明显降低($P<0.05$)；与 BZ 组比较，BZ+Smoke 组小鼠 WBC、RBC 降低更加显著，差异有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比，BZ 组与 BZ+Smoke 组的 PLT 均值在数值上有所波动，但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见图 2。



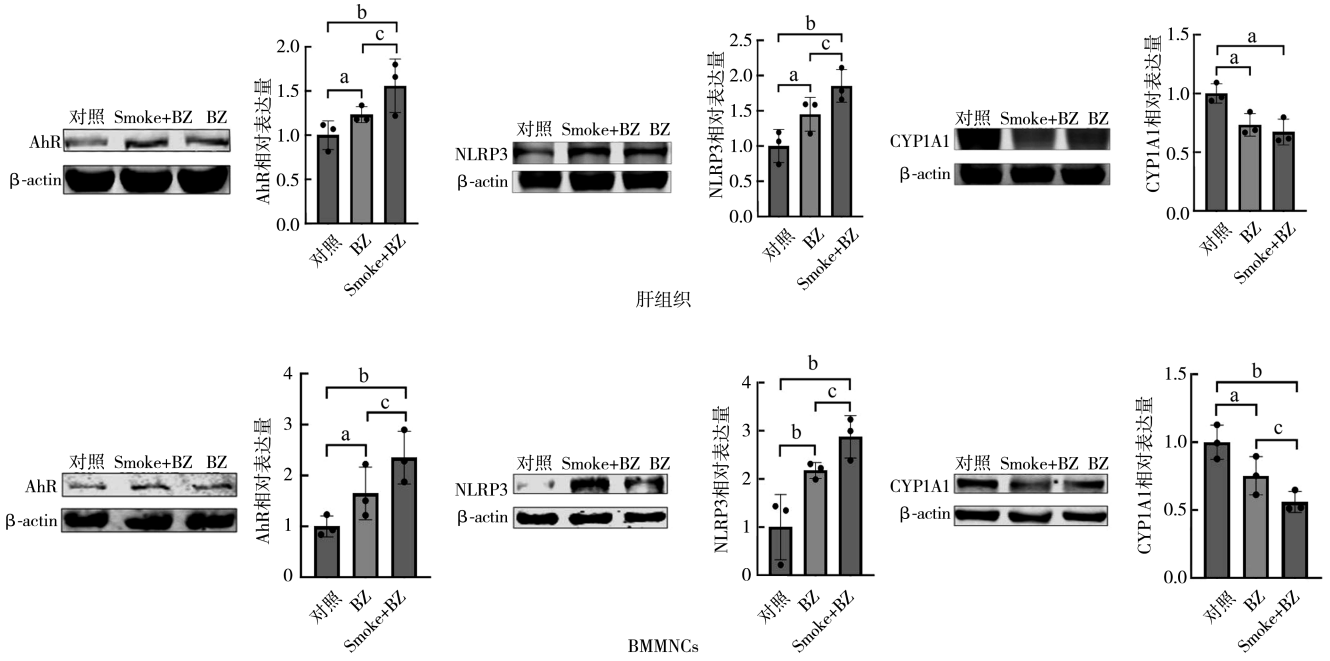
注：与对照组比较，a $P<0.05$，b $P<0.01$；与 BZ 组比较，c $P<0.05$。

图 2　3 组小鼠外周血常规指标比较

2.3　小鼠股骨组织病理改变　HE 染色显示，与对照组相比，BZ 组小鼠股骨骨髓造血细胞明显减少，脂肪组织等非造血组织增加，显示“空骨髓”征象；与 BZ 组比较，BZ+Smoke 组小鼠造血组织破坏更为明显。见图 3(封三)。

2.4　AhR-CYP1A1-NLRP3 炎症通路蛋白在肝脏、

BMMNCs 中的表达差异　以 β-actin 作为内参，采用 Western blot 法检测小鼠肝组织和 BMMNCs 中的 AhR、NLRP3、CYP1A1 的蛋白表达。与对照组比较，BZ 组肝组织和 BMMNCs 中的 AhR、NLRP3 表达均明显升高（$P<0.05$），且 CYP1A1 的表达均明显降低（$P<0.05$）；与 BZ 组比较，BZ+Smoke 组肝组织和 BMMNCs 中的 AhR、NLRP3 表达升高更加显著（$P<0.05$），CYP1A1 蛋白在 BMMNCs 表达水平降低更为显著（$P<0.05$）。见图 4。



注：与对照组比较，a $P<0.05$，b $P<0.01$；与 BZ 组比较，c $P<0.05$。

图 4　3 组小鼠肝组织、BMMNCs 中 AhR、NLRP3、CYP1A1 蛋白表达水平

3　讨　论

本研究结果显示，染毒暴露 8 周后，BZ 组及 BZ+Smoke 组小鼠外周血 RBC、WBC、Hb 均显著降低，以 BZ+Smoke 组下降更为显著，两组均显示在 BMMNCs 及肝组织高表达 AhR-NLRP3 炎症信号通路。

本研究通过皮下注射苯成功建立了造血衰竭小鼠模型，同时给予香烟联合吸入暴露，观察香烟能否加重苯诱导的造血毒性。已有充分证据表明，香烟烟雾独立诱发炎症性白细胞增多为一过性，粒细胞未受到抑制[21]，故本研究并未设立单纯的香烟暴露组，后续研究将进一步明确香烟单独暴露对造血干细胞功能的影响[22]。血象及股骨病理结果显示，BZ 组 WBC 及 RBC 明显下降伴随股骨非造血组织显著增加，造血细胞减少，BZ+Smoke 组上述造血损伤更为明显，造血组织损伤、外周血细胞减少以及 AhR-NLRP3 通路的激活程度均显著超过 BZ 组。表明香烟烟雾可能与苯共同作为 AhR 的配体激活了 AhR-NLRP3 炎症通路，作为诱导造血毒性的共同驱动因素产生了“1+1>2”的协同放大效应，加剧血液毒性[23]。

本研究在分子机制层面探讨了 AhR-NLRP3 炎症信号通路在 BZ 与 BZ+Smoke 诱导造血毒性差异中的作用。Western blot 检测肝脏及骨髓组织 AhR-NLRP3 炎症通路表达结果显示，苯及香烟联合暴露不仅激活了骨髓中的 AhR-NLRP3 通路，在肝组织中也呈现出类似但具特征性差异的激活模式。选择同时检测肝组织与骨髓组织，是由于肝脏为苯代谢活化的主要场所。其富含的 CYP450 酶系，尤其是 CYP2E1 酶负责将苯转化为氢醌、苯醌等毒性代谢产物，这些产物是引起骨髓毒性的直接原因[24]。结果显示，与肝脏组织相比，骨髓中 NLRP3 蛋白的上调幅度更为显著，表明 AhR 的持续活化所介导的 NLRP3 炎症反应在靶器官骨髓中更为强烈，体现出明显的组织特异性[25-26]。同时，CYP1A1 等代谢酶在肝脏和骨髓间表达水平的差异，有助于解释苯毒性主要蓄积于造血系统的原因。

苯联合香烟暴露较单纯苯暴露促进了肝组织和骨髓组织 AhR 和 NLRP3 的活化[27-28]，这一协同效应可能与香烟烟雾中含有的多环芳香烃物质有关。苯作为单环芳香烃化合物，与 AhR 结合后，其造血毒性部分源于对 AhR 的持续激活，进而维持 NLRP3 炎症小体

的活化状态[29]；而香烟烟雾中所含的多环芳烃种类更复杂、浓度更高，且与 AhR 具有更强的亲和力，可通过增强代谢活化[30-31]、氧化应激累积[32-35]、NLRP3 炎症小体过度激活[27-29, 36]等方式，更强烈且持久地激活 AhR 信号通路。

AhR 作为苯代谢产物的关键受体，其激活可诱导 CYP1A1 等代谢酶表达，促进苯转化为毒性更强的氢醌和苯醌。值得注意的是，本研究中 CYP1A1 蛋白表达呈下降趋势，可能与长期苯暴露引起的反馈性调节或酶活性耗竭有关[37]。AhR 的持续活化通过 NLRP3 炎症小体表现出明显的组织特异性。作为苯毒性的主要靶器官，骨髓中 NLRP3 炎症小体上调尤为显著，这可能源于其相对较弱的抗氧化防御能力。笔者推测苯代谢产物在骨髓中通过多种机制激活 NLRP3 炎症小体，包括活性氧（ROS）直接激活、线粒体损伤释放 mtROS 与 mtDNA[38]；以及苯醌诱导的棕榈酰化修饰增强 NLRP3 炎症小体稳定性[39]。联合香烟暴露加重造血损伤的协同作用机制可能包括：香烟烟雾中的多环芳烃通过 AhR 进一步诱导 CYP1A1 表达[40]；香烟本身作为空气污染物的氧化应激作用加重 ROS 负荷[41]，以及多种有害成分共同促进 NLRP3 炎症小体组装[42]。

本研究结果从分子机制的角度支持 AhR-NLRP3-ROS 轴在苯诱导的造血毒性中的核心地位。AhR 活化不仅启动苯的代谢活化，还通过上调 NLRP3 炎症小体表达增强炎症反应[40]；而 NLRP3 炎症小体激活后产生的白细胞介素-1β（IL-1β）等细胞因子又可反馈促进 AhR 信号，形成恶性循环[43]。

综上所述，本研究为理解苯和香烟联合暴露对造血系统的毒性作用提供了新的切入点，未来研究可以通过此切入点进一步探索 AhR 与 NLRP3 炎症小体之间的相互作用机制，以及香烟暴露协同苯诱导造血损伤的具体分子机制。此外，基于 AhR-NLRP3 炎症信号通路的靶向药物开发，特别是针对 AhR 抑制剂、NLRP3 炎症小体抑制剂以及抗氧化剂的联合应用，有望为苯的造血毒性防治提供更有效的策略，改善苯与香烟联合暴露人群的健康状况。

参考文献

[1] Lan Q, Zhang L, Li G, *et al*. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene [J]. Science, 2004, 306(5702): 1774-1776.

[2] Hussain T, Al-Attas OS, Al-Daghri NM, *et al*. Induction of CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, increased oxidative stress and inflammation in the lung and liver tissues of rats exposed to incense smoke [J]. Mol Cell Biochem, 2014, 391(1-2): 127-136.

[3] Huot-Marchand S, Nascimento M, Culerier E, *et al*. Cigarette smoke-induced gasdermin D activation in bronchoalveolar macrophages and bronchial epithelial cells dependently on NLRP3 [J]. Front Immunol, 2022(13): 918507.

[4] Chen L, Guo P, Zhang H, *et al*. Benzene-induced mouse hematotoxicity is regulated by a protein phosphatase 2A complex that stimulates transcription of cytochrome P450 2E1 [J]. J Biol Chem, 2019, 294(7): 2486-2499.

[5] 陈涛，代伟宏，何东梅，等. 芳香烃受体在细菌感染疾病中的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志，2022，29(4)：496-499.

[6] 陈金，黄玉洁，陶怡舟，等. 芳香烃受体介导环境化学物毒作用的研究进展 [J]. 环境与职业医学，2021，38(4)：356-360，388.

[7] Yang X, Li C, Yu G, *et al*. Ligand-independent activation of AhR by hydroquinone mediates benzene-induced hematopoietic toxicity [J]. Chem Biol Interact, 2022(355): 109845.

[8] 范丽萍，孙凯，张永为，等. UC 中芳香烃受体 AHR 的表达及其对 IL-17 信号效应调控的研究 [J]. 浙江临床医学，2018，20(4)：643-645.

[9] Poudel B, Gurung P. An update on cell intrinsic negative regulators of the NLRP3 inflammasome [J]. J Leukoc Biol, 2018, 103(6): 1165-1177.

[10] 刘洋，张巧耘，陈献文，等. 苯作业工人外周血白细胞下降及其影响因素 [J]. 环境与职业医学，2014，31(12)：924-929.

[11] Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, *et al*. Clonal hematopoiesis and risk for atherosclerotic cardiovascular disease [J]. N Engl J Med, 2017, 377(2): 111-121.

[12] Snyder R. Leukemia and benzene [J]. Int J Environ Res Public Health, 2012, 9(8): 2875-2893.

[13] 王坤，王彤，周燕华，等. 低浓度苯职业接触工人尿中苯巯基尿酸与 8-羟基脱氧鸟苷的分布特征 [J]. 环境与职业医学，2020，37(5)：413-420.

[14] National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking——50 years of progress: A report of the surgeon general [M]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014: 1.

[15] Rappaport SM, Kim S, Lan Q, *et al*. Human benzene metabolism following occupational and environmental exposures [J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(1-2): 189-195.

[16] Warren GW, Alberg AJ, Kraft AS, *et al*. The 2014 surgeon general's report: "The health consequences of smoking——50 years of progress": A paradigm shift in cancer care [J]. Cancer, 2014, 120(13): 1914-1916.

[17] 孟娇娇，刘蕾，付玉琪，等. 中药通过调节 NLRP3 炎症小体治疗急性肺损伤的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志，2025，31(6)：292-301.

[18] Lugrin J, Rosenblatt Velin N, Parapanov R, *et al*. The role of oxidative stress during inflammatory processes [J]. Biol Chem, 2014, 395(2): 203-230.

[19] Kohno R, Nagata Y, Ishihara T, *et al*. Benzo[a] pyrene induces NLRP1 expression and promotes prolonged inflammasome signaling [J]. Front Immunol, 2023(14): 1154857.

[20] Velasco Lezama R, Barrera Escorcia E, Muñoz Torres A, *et al*. A model for the induction of aplastic anemia by subcutaneous administration of benzene in mice [J]. Toxicology, 2001, 162(3): 179-191.

[21] Smith CJ, Kluck LA, Ruan GJ, *et al*. Leukocytosis and tobacco use: An observational study of asymptomatic leukocytosis [J]. Am J Med, 2021, 134(1): e31-e35.
[22] Li H, Li X, Gao S, *et al*. Exposure to cigarette smoke augments post-ischemic brain injury and inflammation via mobilization of neutrophils and monocytes [J]. Front Immunol, 2019, 10(10): 2576.
[23] Rico de Souza A, Traboulsi H, Wang X, *et al*. The aryl hydrocarbon reeper attenuates acute cigarette smoke-indced airway neutropilia independent of the dioxin response element [J]. Front Immunol, 2021 (12): 630427.
[24] 韩伟. 苯系物的职业暴露危害及其防护 [J]. 天津科技, 2011, 38 (5): 94-96.
[25] Hirabayashi Y, Yoon BI, Li GX, *et al*. Benzene-induced hematopoietic toxicity transmited by AhR in wild-type mouse and nullified by repopulation with AhR-deficient bone marrow cells: Time after benzene treatment and recovery [J]. Chemosphere, 2008, 73 (Suppl): S290-S294.
[26] Jin YS, Yi ZC, Zhang YJ, *et al*. Proteomies study of benzene metabolite hydroquinoe induced hematotoxicity in K562 cells [J]. Biomed Environ Sci BES, 2024, 37(4): 341-353.
[27] 陈丝秦, 银星月, 何庆华, 等. 苯并[a] 芘的细胞毒性及诱导 IL-1β 和 IL-8 表达作用研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2022, 35(2): 105-109, 183.
[28] Holme JA, Vondráček J, Machala M, *et al*. Lung cancer associated with combustion particles and fine particulate matter ($PM_{2.5}$)——the roles of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and the aryl hydrocarbon receptor (AhR)[J]. Biochem Pharmacol, 2023(216): 115801.
[29] Akhmetova DA, Kozlov VV, Gulyaeva LF. New insight into the role of AhR in lung carcinogenesis [J]. Biochem Biokhimiia, 2022, 87 (11): 1219-1225.
[30] 刘雯, 郭文洁, 徐强, 等. NLRP3 炎症小体调控机制研究进展 [J]. 药学学报, 2016, 51(10): 1505-1512.
[31] 王进, 覃丽蓉, 贾蓓蓓, 等. AhR/CYP1B1 介导香烟烟雾诱导人永生化支气管上皮细胞损伤的机制 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (4): 350-355.
[32] Holme JA, Gorria M, Arlt VM, *et al*. Different mechanisms involved in apoptosis following exposure to benzo[a] pyrene in F258 and Hepa1c1c7 cells [J]. Chem Biol Interact, 2007, 167(1): 41-55.
[33] Sousa G, Teixeira J, Delerue-Matos C, *et al*. Exposure to PAHs during firefighting activities: A review on skin levels, in vitro/in vivo bioavailability, and health risks [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(19): 12677.
[34] Rico de Souza A, Zago M, Pollock SJ, *et al*. Genetic ablation of the aryl hydrocarbon receptor causes cigarette smoke-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. J Biol Chem, 2011, 286(50): 43214-43228.
[35] Ghosh J, Chowdhury AR, Srinivasan S, *et al*. Cigarette smoke toxins-induced mitochondrial dysfunction and pancreatitis involves aryl hydrocarbon receptor mediated Cyp1 gene expression: Protective effects of resveratrol [J]. Toxicol Sci Off J Soc Toxicol, 2018, 166(2): 428-440.
[36] 秦国华, 武美琼, 桑楠. SO_2 和 BaP 复合暴露诱导小鼠心脏线粒体损伤的分子机制初探 [J]. 环境科学学报, 2015, 35(8): 2620-2625.
[37] 梅楠, 池泉, 肖华明, 等. 多溴联苯醚对芳香烃受体的激活作用及其介导毒性的研究进展 [J]. 环境化学, 2020, 39(1): 50-60.
[38] Sutterwala FS, Haasken S, Cassel SL. Mechanism of NLRP3 inflammasome activation [J]. Ann N Y Acad Sci, 2014, 1319(1): 82-95.
[39] Zheng S, Que X, Wang S, *et al*. ZDHHC5-mediated NLRP3 palmitoylation promotes NLRP3-NEK7 interaction and inflammasome activation [J]. Mol Cell, 2023, 83(24): 4570-4585. e7.
[40] 王丹丹, 王芙蓉, 杨晓燕, 等. 苯并[k] 荧蒽(BkF)致雄性生殖细胞损害的初步研究 [J]. 陆军军医大学学报, 2022, 44(8): 740-748.
[41] Jin H, Lin Z, Pang T, *et al*. Effects and mechanisms of polycyclic aromatic hydrocarbons in inflammatory skin diseases [J]. Sci Total Environ, 2024(925): 171492.
[42] Mukai M, Kasai A, Hiramatsu N, *et al*. Blockade of the aryl hydrocarbon receptor pathway triggered by dioxin, polycyclic aromatic hydrocarbons and cigarette smoke by phellinus linteus [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(10): 1888-1893.
[43] Sun W, Zeng C, Liu S, *et al*. Ageratina adenophora induces mice hepatotoxicity via ROS-NLRP3-mediated pyroptosis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 16032.

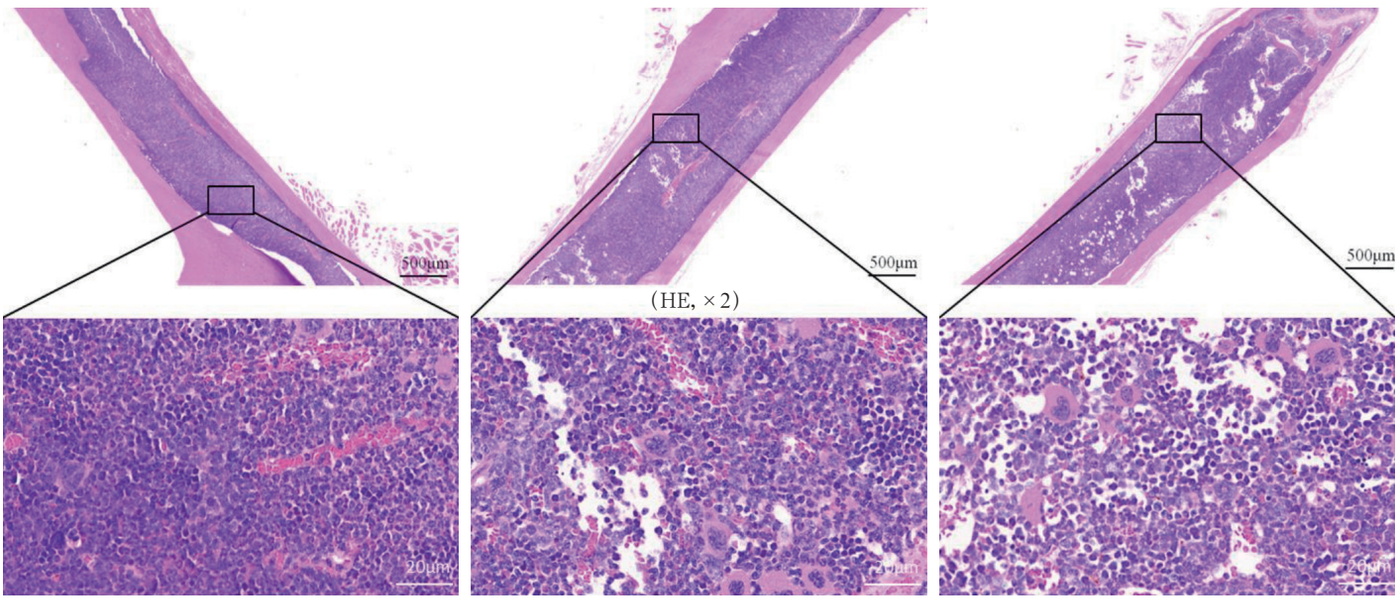
(**收稿日期**: 2025-07-26; **修回日期**: 2025-10-27)

(上接第 631 页)

[13] 赵建磊, 王瑞, 张海东, 等. 大鼠高浓度矽尘接触与氧化应激的研究 [J]. 中国辐射卫生, 2014, 23(5): 465-468.
[14] 朱莹, 段雨霞, 程琦云, 等. 应用 iTRAQ 技术对动式染尘矽肺大鼠肺组织差异蛋白的定量分析 [J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24 (7): 824-829.
[15] 杨同金, 占海兵, 蒋小涵, 等. 两种矽肺造模方法比较 [J]. 中国工业医学杂志, 2024, 37 (3): 234-236, 333.
[16] 高学敏, 耿玉聪, 李世峰, 等. 动式染尘构建矽肺大鼠模型及 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴动态变化规律 [J]. 医学研究生学报, 2016, 29(12): 1276-1280.
[17] Zhang H, Yin G, Jiang H, *et al*. High-dose *N*-acetylcysteine decreases silica-induced lung fibrosis in the rat [J]. Journal of International Medical Research, 2013, 41(4): 1179-1186.
[18] 张华, 张春玲. 大剂量 *N*-乙酰半胱氨酸对染尘大鼠模型的抗氧化作用 [J]. 中国预防医学杂志, 2011, 12(8): 682-685.
[19] 孙晓伟, 肖华, 宋学术, 等. 萝卜硫素通过 Nrf2/ARE 通路缓解矽肺模型大鼠肺组织纤维化及氧化应激的实验研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(6): 586-589.
[20] 宋占帅, 邵华, 陈艳芹, 等. NLRP3 在矽肺肺纤维化发生发展中的作用及 MCC950 应用研究 [J]. 中国职业医学, 2018, 45(6): 691-696.
[21] 王爽, 赵晓坤, 朱嘉莉, 等. 岩盐气溶胶对大鼠矽肺预防作用 [J]. 中国职业医学, 2020, 47(2): 147-153.
[22] 王路, 孙悦, 刘嘉祺, 等. β-葡聚糖抑制大鼠硅肺纤维化损伤的机制研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(12): 1829-1832.

(**收稿日期**: 2025-09-05; **修回日期**: 2025-11-13)

芳香烃受体-NOD样受体蛋白3炎症信号通路在苯联合香烟暴露小鼠血液毒性中的作用（正文见632～637页）



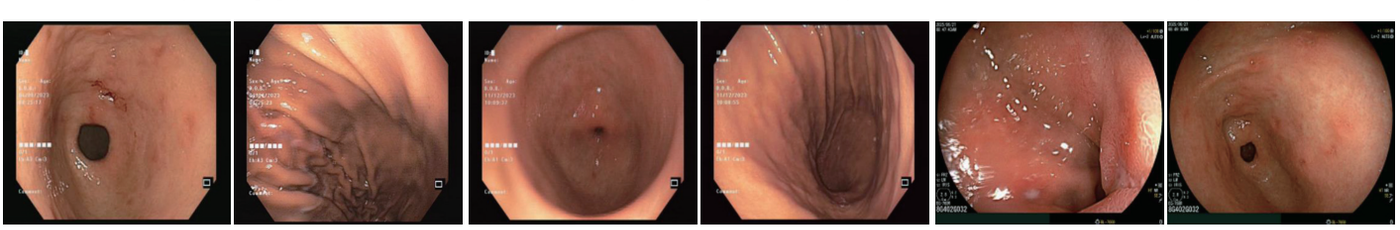
对照组　　BZ组　　BZ+Smoke组

（HE，×2）

（HE，×40）

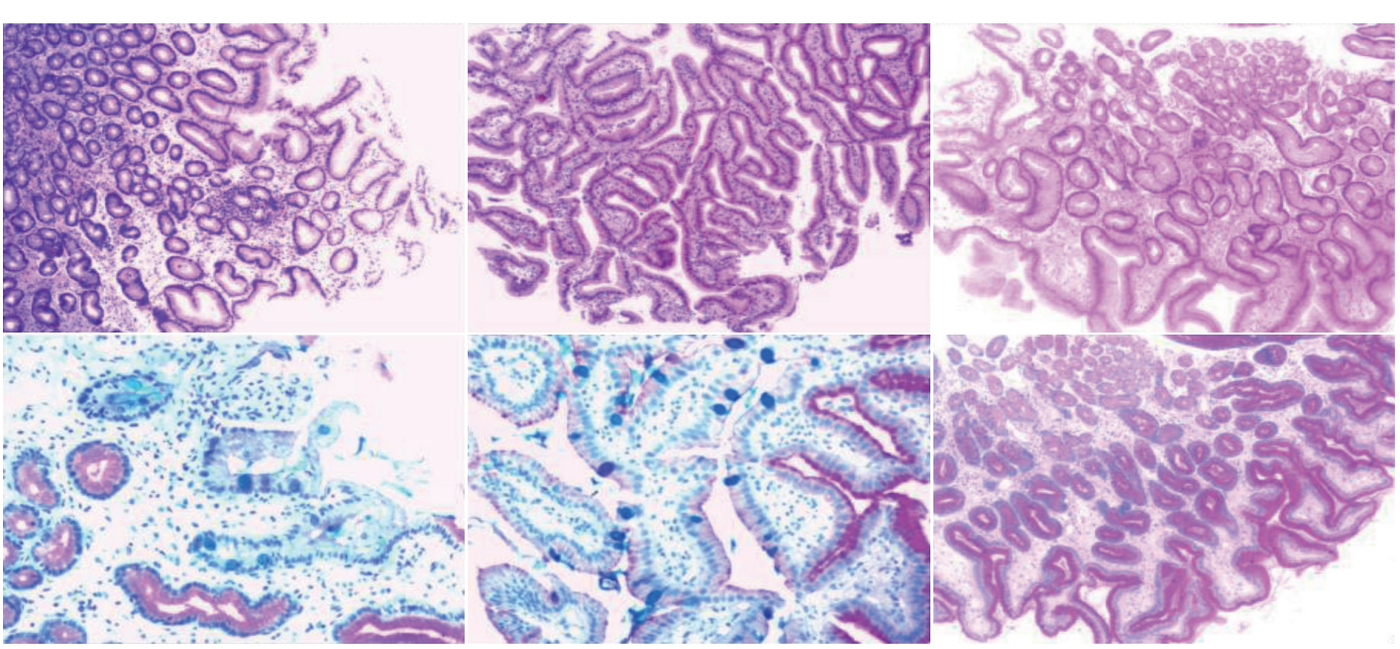
图3　3组小鼠股骨组织病理改变

矽肺合并Whipple病的病例追踪分析（正文见645～648页）



2023年8月4日　　2023年12月11日　　2025年3月13日

图2　患者历次胃镜检查结果



2023年8月4日　　2024年12月11日　　2025年6月27日

图3　患者胃部组织病理检查结果（HE染色，×100）