·综 述·

基因多态性与尘肺病遗传易感性关系研究进展

吴芬，夏昭林*

（复旦大学公共卫生学院劳动卫生学教研室与教育部公共卫生安全重点实验室，上海 200032）

摘要：矽肺和煤工尘肺（CWP）是尘肺病最常见、影响最广泛的两种类型，其发病取决于粉尘暴露量及个体易感性。基因多态性是影响个体易感性的主要因素。本文对尘肺病发生发展与基因多态性关系的研究进展作一综述，作为个体易感性研究的重要基础。

关键词：矽肺；煤工尘肺；基因多态性；细胞因子；组织相容性白细胞抗原；抗氧化酶

中图分类号：R135.2 文献标识码：A 文章编号：1002－221X(2008)05－0309－04

Genetic polymorphism and susceptibility to pneumoconioses

WU Fen, XIA Zhao-lin*

(Department of Occupational Health, School of Public Health, Fudan Unviersity, Key Laboratory for Public Health and Safety, Ministry of Education, Shanghai 200032, China)

Abstract: Silicosis and coal worker's pneumoconioses (CWP) are two most popular and impactive types of pneumoconioses in China. The development both of silicosis and CWP mainly depends on dust exposure level and individual susceptibility, while genetic polymorphism is the principal factor in affecting individual susceptibility. In order to provide some important data for the research on those fields mentioned above, the progress on the relationship between genetic polymorphism and development of these pneumoconioses was summarized in this paper.

Key words: Silicosis; Coal worker's pneumoconiosis (CWP); Genetic polymorphism; Cytokine; Histocompatibility leucocyte antigen (HLA); Antioxidase

尘肺病（pneumoconiosis）是在生产过程中长期吸入粉尘发生的以肺组织纤维化为主的疾病[1]，其中矽肺和煤工尘肺（CWP）是最常见、影响最广泛的两种类型。尘肺病的发生与接尘浓度、粉尘的化学成分和物理特性、粉尘分散度以及接尘时间等有关。但值得注意的是，尘肺病发病并不完全取决于粉尘暴露量，相同的暴露情况（粉尘性质、累积接尘量和暴露条件基本相同）下有些人发病，有些人不发病，即使同为尘肺病患者也会存在严重程度的差异。这些现象均提示个体对粉尘暴露的易感性存在着差别。个体易感性与先天遗传因素和许多后天影响因素有关，如：基因多态性、种族、性别、年龄、营养状况、疾病、生活方式等。现就尘肺病（矽肺和CWP）发生发展与基因多态性关系的研究进展作一综述。

1 细胞因子（cytokine，CK）

细胞因子是调控炎症纤维化过程最重要的活性介质，其中TNF-α、IL-1、IL-6参与炎症反应过程；TNF-α、IL-1、TGF-β被认为是促进肺纤维化的因子，细胞因子的基因多态性往往引起mRNA或蛋白质表达水平的改变，进而影响尘肺的发生和发展。

1.1 TNF-α

人类TNF-α基因位于第六号染色体，与主要组织相容性复合体（MHC）基因紧密连锁，位于HLA-B和HLA-C_2位点之间的MHC三类基因区内。TNF-α是中性粒细胞（PMN）强有力的趋化因子，机体接触无机粉尘后可使其在肺内聚集，与内皮细胞黏附并致其损伤。此外，TNF也可刺激内皮细胞及成纤维细胞产生大量炎细胞和炎症介质。个体间TNF-α表达量的明显差异与其基因多态性有关，可能与HLA基因多态性也有关联。TNF-α基因的转录由启动子区域1 100碱基对调节。其－238和－308位点G→A的突变可能是造成人群中TNF-α表达量差异的重要因素。G存在的基因称TNF-1（野生型基因），为A替代的基因属罕见型，称为TNF-2（突变型基因），TNF-2的转录活性高于TNF-1。Kim KA等[2]对TNF-2等位基因频率及其与CWP大阴影形成关系的研究发现，TNF-2等位基因在病例组中的分布频率高于对照组，而且在胸片上有大阴影的患者中，TNF-2等位基因比单纯性尘肺病例更常见。Corbett等[3]对南非某金矿黑人矿工（包括9名重度矽肺患者、112名轻度或中度矽肺患者和120名非矽肺工人）中的TNF-α基因多态性的研究发现，－308A、－238A和－376A的分布频率在轻度、中度患者和对照组的差异无统计学意义（$P>0.05$），而重度患者中三者的分布频率均高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。由于－308位点基因多态性受种族影响，Basotho部落TNF-2携带者高于其他部落该基因的携带者（Fisher's exact $P=0.033$），该位点的基因多态性在Basotho部落重度矽肺患者和对照组比较，差异无统计学意义（$P=0.15$），当排除部落因素的影响后，重度矽肺患者和对照组差异有统计学意义（$P=0.034$）。国内李霖[4,5]报道，

收稿日期：2008－04－28 修回日期：2008－06－11

作者简介：吴芬（1980－），女，博士，主要从事职业卫生与分子毒理学研究。

*：通讯作者，教授，博士生导师，E-mail: zxia@shmu.edu.cn

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

TNF-α －308位点基因多态性在汉族 CWP发病的易感性中不起主要作用，但可能与 CWP纤维化严重程度相关。该位点多态性在汉族人群矽肺发病的遗传易感性中也不起主要作用，但在矽肺发病过程中与接尘工龄存在交互作用，当累积接尘量较低时，G/A+A/A基因型携带者发生矽肺的危险性较 G/G基因型明显增加。王德军等[6]报道，TNF-α －308及－238位点基因多态性与中国西南地区汉族人群矽肺的发生及其严重程度有关。最近，Wang X T等[7]研究发现，TNF-α －308A等位基因频率 CWP组高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.01$）。结节型患者组明显高于进行性块状纤维化（PMF）组（$P<0.05$）。Logistic回归分析表明，带有－308A等位基因和吸烟的病例更有可能患结节型 CWP，分别是相应对照人群的 3.8倍（$P=0.036$）和 2.3倍（$P<0.002$）。以上结果提示，TNF-α基因多态性可影响疾病病程和轻重程度，但由于地域和种族差异以及样本量的不同，结果并不一致[8]。此外，由于 TNF-α基因与 MHC基因高度连锁，其表达水平可能受其启动子区域多态性的调节，或是由与其连锁的 HLA基因型决定。

1.2 TGF-β

大量的体内实验证明，TGF-β在肺纤维化的形成过程中有重要作用。TGF-β致纤维化的机制可能包括以下几个方面：（1）在损伤和炎症早期 TGF-β可促进炎症的发展；（2）TGF-β可上调胶原和纤维黏连蛋白 mRNA表达水平，促使细胞外间质（ECM）沉积；（3）TGF-β促进损伤区域 FB向肌成纤维细胞转化；（4）TGF-β影响其他纤维化细胞因子，导致纤维化发生[9]。

TGF-β包括 TGF-β_1、TGF-β_2和 TGF-β_3，其中 TGF-β_1基因位于 19q13，对调控肺成纤维细胞分裂、增殖及胶原蛋白的合成与降解起十分重要的作用。个体间 TGF-β表达量的差异部分是由编码 10和 25密码子的＋869、＋915位点的基因多态性造成的[10]。当＋869位点发生 T/C突变时，密码子 10编码的亮氨酸（Leu）变为脯氨酸（Pro），当＋915位点的碱基 G被 C替代时，密码子 25编码的精氨酸（Arg）变为 Pro。体内外实验均证实，如果编码的氨基酸为 Pro，机体合成 TGF-β量则较少[11]。TGF-β产生量越多的个体发生肺纤维化的可能性越大。Awad等[12]发现 25密码子的纯合子基因型（Arg/Arg）产出 TGF-β的量为（10 037±745）pg/mL，而杂合子 Arg/Pro型的产出量为（6 727±886）pg/mL，纯合子 Pro/Pro型几乎没有；他们在研究肺移植前后患者肺纤维化程度与 TGF-β基因多态性的关系时发现，因肺纤维化而需要移植的患者和移植后很快发展为肺纤维化的患者，高 TGF-β合成基因型（Arg/Arg）频率均高于对照组。说明肺纤维化发生和高 TGF-β合成型密切相关。另一项研究表明，在肺移植后发生纤维化的患者中有 92%为高 TGF-β合成基因型（25密码子 Arg/Arg），如同时合并 10密码子为 Leu/Leu时，这类患者较其他 TGF-β合成基因型患者生存率明显降低[13]。Arkwright等[14]研究 TGF-β基因多态性与囊性纤维化的关系时发现，＋869位点基因型为 T/T的囊性纤维化患者比基因型为 T/C或 C/C的患者更易发生急性肺功能损伤。然而，有人研究 TGF-β基因多态性与特发性肺纤维化（IPF）易感性时发现，10密码子和 25密码子的等位基因频率和基因型频率与正常对照组的差异均无统计学意义（$P>0.05$），认为 TGF-β基因多态性不是 IPF的易感因素，而仅仅影响 IPF的发展过程[15]。TGF-β基因多态性还包括－509（C/T）、－800（G/A）、－988（C/A）和编码 263密码子的＋1632（C/T）等。国内姚武等[16]探讨了 CWP患者血清 TGF-β_1与－509位点基因多态性的关系，发现血清 TGF-β_1在 T/T突变型、C/T杂合型和 C/C野生型三组 CWP患者中分别为（90.029±17.774）ng/mL、（60.988±26.475）ng/mL、（55.960±28.833）ng/mL，差异有统计学意义（$P<0.05$）；不同年龄、不同工龄、不同期别 CWP患者间的差异无统计学意义（$P>0.05$）。提示 CWP患者血清 TGF-β_1水平可能与－509位点多态性有关。

1.3 白细胞介素（IL）

1.3.1 IL-1 IL-1主要由单核细胞和巨噬细胞分泌，人类编码 IL-1家族的基因位于 2号染色体，包括编码 IL-1α、IL-1β和 IL-1受体拮抗剂（IL-1RA）的基因。IL-1是纤维化的重要因子，能刺激培养的成纤维细胞合成 PGE_2和胶原酶，还能引起成纤维细胞Ⅰ型和Ⅲ型前胶原蛋白 mRNA特征性表达，并且通过促进或抑制胶原酶的活力来影响 ECM堆积。IL-1RA是重要的内源性炎症调节因子，能抑制 PMN在肺泡中积聚，阻断 IL-1引起的 PGE_2释放，提高血清中糖皮质激素的浓度，在炎症性疾病中起着关键作用。

由于 IL-1家族的基因多态性可影响多种疾病的发生及严重程度，Yucesoy等[17]检测了 325名高加索矽肺患者和 164名健康对照的 IL-1α（＋4845C/T）、IL-1β（＋3953C/T）和 IL-1RA（＋2018T/C）的多态性，发现 IL-1RA＋2018C的分布频率在矽肺患者轻度、中度组和重度组都明显高于对照组（分别为 0.35、0.22、0.16），差异有统计学意义（$P<0.05$）；IL-1α＋4845T和 IL-1β＋3953T的分布频率在病例组和对照组中差异无统计学意义。Yucesoy等[18]还检测了另外 318名高加索煤矿矽肺患者和 163名健康对照组 IL-1的多态性，发现 IL-1RA＋2018C的分布频率在矽肺组高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）；带有 C等位基因的矿工患矽肺的 OR为 2.15（CI＝1.4～3.3）。两组中 IL-1α＋4845T和 IL-1β＋3953T的分布频率比较，差异无统计学意义。

1.3.2 IL-6 IL-6能促使黏附分子浸润到肺内，诱导胶原的合成，抑制胶原的降解。体外细胞培养证实，煤尘可诱导人肺泡巨噬细胞产生大量的 IL-6。肺组织原位杂交和免疫组化实验证实，在 CWP的肺组织内，IL-6的 mRNA水平及表达产物显著增加。CWP的肺灌洗液中，IL-6的水平亦明显高于对照组。国内的研究证实血清 IL-6水平与尘肺期别有明显的相关关系[19]。编码 IL-6的基因位于 7号染色体，在－174位点存在 G/C基因多态且 C等位基因与血清低 IL-6水平有关[20]。Zhai R等[21]检测了广西省退休煤矿工人－174位点的基因多态性，仅检出 1例 G/C突变杂合子，没有发现 C/C突变纯合子。

2 HLA

MHC是迄今为止所知的最复杂的基因家族，分布于除红

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

细胞外各种有核细胞及血小板的表面。HLA-II类基因在抗原呈递中起重要作用且影响机体的免疫应答能力。Rihs等[22]进行了 HLA-DRB基因多态性与 CWP易感性关系的研究，发现 HLA-DRB1 * 0801～0804、HLA-DRB3 * 0101、0201、0202、0301基因频率在 CWP患者中较无尘肺的接尘矿工明显增高，可能参与了 CWP的发生发展，而 HLA-DRB1 * 0101～0103基因频率在无尘肺的矿工中升高（P=0.022），可能抵御该病的发生发展。国内李建强等[23]也调查了山西汉族矿工 HLA-DRB1等位基因的分布情况。结果显示，CWP组 HLA-DRB1 * 040X基因频率与对照组比较，RR=3.5，P<0.01，而检测的其他组 HLA-DRB1等位基因频率在两组间差异均无统计学意义。提示，山西汉族人群中 HLA-DRB1 * 040X与 CWP有关联。袁宝军等[24]探讨了我国北方汉族人群矽肺的易感性与 HLA-DRB1 *、-DQB1 *位点基因多态的相关性。结果显示，在矽肺患者组中，DRB1 * 1401、DQB1 * 05的等位基因频率明显高于对照组，差异有统计学意义（P=0.006 6，RR=17.40，P=0.001 1，RR=3.81），而 DRB1 * 09等位基因频率则明显低于对照组，差异有统计学意义（P=0.018 7，RR=0.21）；其他等位基因频率的分布差异无统计学意义（P>0.05）。提示，HLA-DRB1 * 1401、DQB1 * 05可能与矽肺的易感性有关，而 DRB1 * 09则可能与机体抵抗矽肺的保护性有关。HLA-DR位点与机体易感及保护的双重作用有关，等位基因之间的共同作用可能是影响矽肺发生的原因之一。

3 抗氧化酶

ROS是粉尘致病的一类重要中间活性物。体内存在酶/非酶抗氧化机制以对抗 ROS的毒性效应。目前尚未发现抗氧化酶基因多态性与尘肺易感性有关[25,26]。

综上所述，基因多态性与尘肺病发生、发展具有复杂的相关性，可以作为个体易感性研究的重要基础。随着基因多态与功能改变关系研究资料的日益丰富，高通量基因多态检测技术的发展以及基因-基因、基因-环境交互作用理论与方法的深入探讨，影响尘肺病遗传易感性的重要基因及其多态将被发现，结合环境危险因素的研究可望阐明相关遗传因素在疾病发生发展中的地位。这方面研究的深入开展既有可能为尘肺病的一级预防提供可行的手段，又可为个体危险度评价提供重要方法。

参考文献：

[1] 金泰廙，孙贵范. 职业卫生与职业医学［M］. 北京：人民卫生出版社，2003：248-272.

[2] Kim K A, Cho Y Y, Cho J S, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism in coal workers' pneumoconiosis［J］. Mol Cell Biochem, 2002, 234-235（1-2）：205-209.

[3] Corbett E L, Mozzato C N, Butterworth A E, et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor-α gene promoter may predispose to severe silicosis in black South African miners［J］. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 165（5）：690-693.

[4] 李霖，余晨，齐放，等. 肿瘤坏死因子-α及其II型受体基因多态性与煤工尘肺［J］. 中华劳动卫生职业病杂志，2004，22（4）：241-244.

[5] 李霖，余晨，齐放，等. 肿瘤坏死因子-α及其II型受体基因多态性与矽肺［J］. 中华劳动卫生职业病杂志，2004，22（5）：323-326.

[6] 王德军，杨跃林，夏庆杰，等. 肿瘤坏死因子-α基因多态性与矽肺遗传易感性的研究［J］. 四川大学学报（医学版），2005，36（5）：679-682.

[7] Wang X T, Ohtsuka Y, Kimura K, Antithetical effect of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism on coal workers' pneumoconiosis（CWP）［J］. Am J Ind Med, 2005, 48（1）：24-29.

[8] Meenagh A, Williams F, Ross O A, et al. Frequency of cytokine polymorphisms in populations from western Europe, Africa, Asia, the Middle East and South America［J］. Hum Immunol, 2002, 63（11）：1055-1061.

[9] 李娟. 转化生长因子-β及基因多态性与纤维化的关系［J］. 中华劳动卫生职业病杂志，2004，22（5）：382-385.

[10] Grainger D J, Heathcote K, Chiano M, et al. Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type β_1［J］. Hum Mol Genet, 1999, 8（1）：93-97.

[11] Yamada Y, Miyauchi A, Goto J, et al. Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta 1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women［J］. J Bone Miner Res, 1998, 13（10）：1569-1576.

[12] Awad M R, El-Gamel A, Hasleton P, et al. Genotypic variation in the transforming growth factor-beta 1 gene: association with transforming growth factor-beta1 production, fibrotic lung disease, and graft fibrosis after lung transplantation［J］. Transplantation, 1998, 66（8）：1014-1020.

[13] El-Gamel A, Awad M R, Hasleton P S, et al. Transforming growth factor-beta（TGF-beta 1）genotype and lung allograft fibrosis［J］. J Heart Lung Transplant, 1999, 18（6）：517-523.

[14] Arkwright P D, Laurie S, Super M, et al. TGF-β_1 genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis［J］. Thorax, 2000, 55（6）：459-462.

[15] Xaubet A, Marin-Arguedas A, Lario S, et al. Transforming growth factor-beta 1 gene polymorphisms are associated with disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis［J］. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168（4）：431-435.

[16] 姚武，王治明，王绵珍，等. 煤工尘肺患者血清转化生长因子-β_1水平与其基因多态性的关系研究［J］. 四川大学学报（医学版），2005，36（6）：827-829.

[17] Yucesoy B, Vallyathan V, Landsittel D P, et al. Association of tumor necrosis factor and interleukin-1 gene polymorphisms with silicosis［J］. Toxicol Appl Pharmacol, 2001, 172（1）：75-82.

[18] Yucesoy B, Vallyathan V, Landsittel D P, et al. Polymorphisms of the IL-1 gene complex in coal miners with silicosis［J］. Am J Ind Med, 2001, 39（3）：286-291.

[19] 王明臣，刘红春，王俊萍，等. 煤工尘肺患者血清白细胞介素-6及其可溶性受体含量的变化［J］. 中国职业医学，2004，31（1）：25-26.

[20] Zhai R, Liu G, Ge X, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha（TNF-alpha）, interleukin-6（IL-6）, and their soluble receptors in coal workers' pneumoconiosis［J］. Respir Med, 2002, 96（10）：829-834.

（下转第 318页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

表 3 整改前后苯系物测定结果

测定地点	苯				甲苯				二甲苯			
	整改前		整改后		整改前		整改后		整改前		整改后	
	STEL	TWA	STEL	TWA	STEL	TWA	STEL	TWA	STEL	TWA	STEL	TWA
调漆房	3.6	2.5	<0.6	<0.6	60.8	52.3	16.8	14.4	35.3	28.2	<3.3	<3.3
喷底漆	5.3	4.2	<0.6	<0.6	149.1	134.2	24.3	18.2	89.6	76.3	<3.3	<3.3
中间漆	4.5	3.3	<0.6	<0.6	140.3	126.5	20.7	17.2	78.2	65.1	<3.3	<3.3
喷面漆	5.5	4.6	<0.6	<0.6	189.1	165.3	37.9	25.9	103.8	85.9	<3.3	<3.3
烘干	3.2	2.6	<0.6	<0.6	43.3	33.6	15.8	12.4	30.5	23.4	<3.3	<3.3
均值	4.4	3.4	0.3	0.3	116.5	102.4	23.1	17.6	67.5	55.8	1.7	1.7

注：苯的 PC-STEL为 10 mg/m³，PC-TWA为 6 mg/m³；甲苯的 PC-STEL为 100 mg/m³，PC-TWA为 50 mg/m³；二甲苯的 PC-STEL为 100 mg/m³，PC-TWA为 50 mg/m³。

呼吸系统病理症状均较对照组多；瑞典的一项研究表明，电焊工接触锰能引起 Parkinson病和其他神经紊乱症状[7]，由于集装箱生产逐渐由发达国家向发展中国家转移，对其职业病危害因素的控制措施进行研究尤为重要。

集装箱制造业电焊烟尘的危害尤为突出，翟敬雄等对一集装箱焊接车间的调查结果表明，焊接车间工作场所电焊烟尘的 TWA和 STEL最大超标倍数分别为 0.9倍、1.23倍[8]。我市最近两年在集装箱企业已发生十多例电焊工尘肺。本研究调查的集装箱企业在 90年代初建成，当时没有进行职业病防护设施方面的设计，在整改前除了涂装部喷漆房有少量局部抽风设施外，其他存在职业危害因素的作业场所均没有防护设施。为了控制和消除职业病，保障劳动者的健康，该企业根据集装箱制造的工艺流程特点在顶板线、侧板线和前端线的自动焊岗位设置了随机近点移动式吸烟罩，在前端线的装框台和角柱台以及后端线设置了上方式吸烟罩，在底架线设置了下吸式排风罩，在总装线设置了头顶送风的侧吸式排风罩等 4种局部的抽风设施。调查结果显示，标箱车间的电焊烟尘的合格率由 5%上升到 85%，电焊烟尘的时间加权平均浓度的均值由 11.2 mg/m³下降到 2.8 mg/m³，锰及其化合物浓度的合格率由 30%上升到 90%，锰及其化合物时间加权平均浓度的均值由 0.392 mg/m³下降到 0.088 mg/m³，说明实施技术改造工程后，该企业职业病危害因素得到了有效控制。由于集装箱部件体积较大，且焊接作业不固定，给固定式防护带来困难，所以仍然有未达到国家职业卫生标准的作业点，因此解决电焊烟尘职业病危害问题，需采取综合治理措施。除在工艺上采取局部通风，捕集电焊烟尘（随移动电焊机移动的近焊点吸烟罩）的技术改造外，在车间内采取有组织的通风，落实个人防护措施，加强日常监督管理也是改善作业环境的有效措施。集装箱制造的焊接作业是一种劳动密集型、劳动强度大的工作岗位，建立良好的工作环境，对于提高劳动生产率起着重要的作用。

综上所述组织机构健全，管理制度落实，防护措施到位，个人防护用品备齐使用，日常监管到位，进行综合治理是控制集装箱生产职业病危害的关键所在，也是降低现有集装箱制造业职业病发生率最主要的对策。

参考文献：

[1] 许春生，程美文，沈德栋. 某集装箱制造企业箱内焊接作业环境职业危害因素检测分析 [J]. 预防医学论坛，2005，11（3）：269-270.

[2] 曾林陵，林旭华，丘创逸. 某集装箱制造企业职业病危害现状调查分析 [J]. 中国职业医学，2006，33（5）：351-353.

[3] 王咸刚，张佩武. 集装箱生产职业卫生调查 [J]. 中国工业医学杂志，2000，13（6）：366-367.

[4] 刘淑兰，吕爱军. 某集装箱制造厂噪声对听力危害调查 [J]. 职业与健康，2001，17（1）：28-29.

[5] Palmer K T, McNeill-Love R, Poole J R, et al. Inflammatory responses to the occupational inhalation of metal fume [J]. Eur Respir J, 2006, 27（2）：366-373.

[6] Hałatek T, Sinczuk-Walczak H, Szymczak M, et al. Neurological and respiratory symptoms in shipyard welders exposed to manganese [J]. Int J Occup Med Environ Health, 2005, 18（3）：265-274.

[7] Fored C M, Fryzek J P, Brandt L, et al. Parkinson's disease and other basal ganglia or movement disorders in a large nationwide cohort of Swedish Welders [J]. Occup Environ Med, 2006, 63（2）：135-140.

[8] 翟敬雄，姜卫东. 集装箱焊接车间焊接烟尘治理措施 [J]. 中国卫生工程学，2007，6（1）：13-15.

（上接第 311页）

[21] Zhai R, Liu G, Yang C, et al. The G to C polymorphism at-174 of the interleukin-6 gene is rare in a Southern Chinese population [J]. Pharmacogenetics, 2001, 11（8）：699-701.

[22] Rihs H P, Lipps P, May-Taube K, et al. Immunogenetic studies on HLA-DR in German coal miners with and without coal worker's pneumoconiosis [J]. Lung, 1994, 172（6）：347-354.

[23] 李建强，宋满景，彭则. 我国山西汉族煤工尘肺患者 HLA-DRB1等位基因的调查 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志，1999，17（2）：105-106.

[24] 袁宝军，张志欣，幸宏芬，等. 矽肺与人类白细胞抗原 -DRB1*和 -DQB1*基因相关性的研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志，2002，20（2）：93-96.

[25] Zhai R, Liu G, Ge X, et al. Genetic polymorphisms of MnSOD, GSTM1, GSTT1, and OGG1 in coal workers' pneumoconiosis [J]. J Occup Environ Med, 2002, 44（4）：372-377.

[26] Yucesoy B, Johnson V J, Kashon M L. Lack of association between antioxidant gene polymorphisms and progressive massive fibrosis in coal miners [J]. Thorax, 2005, 60（6）：492-495.

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net