

· 综述 ·

白细胞介素在尘肺发生发展过程中的作用

曲佳, 王瑞

(山东省医学科学院 山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

摘要: 尘肺是长期吸入生产性粉尘并在肺内滞留而引起的以肺组织弥漫性纤维化为主的全身性疾病; 从其病理演变过程来看, 是与炎症有关的纤维化反应。近年的研究表明, 细胞因子在尘肺病发生发展中起了非常重要的作用。本文简要介绍了白介素家族与尘肺病的关系。

关键词: 尘肺; 肺纤维化; 白介素

中图分类号: R135.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2011)03-0192-04

Role of interleukins in development and progression of pneumoconiosis

QV Jia WANG Rui

(Shandong Provincial Academy of Medical Sciences, Shandong Provincial Institute of Occupational Health and Occupational Diseases Control, Jinan 250062, China)

Abstract: Pneumoconiosis is a systemic disease with diffuse pulmonary fibrosis caused by long-term inhalation and retention of productive dust in lungs. Its pathological progress showed that it seems a fibrosis reaction related to inflammatory response. The recent research suggested that the cytokines play a very important role in the development and progression of pneumoconiosis. The relationship between interleukins and pneumoconiosis was reviewed in this paper.

Key words: Pneumoconiosis; pulmonary fibrosis; interleukin

尘肺病的发病率和死亡率日趋增高, 动物实验和临床研究都表明许多细胞因子参与了尘肺的发生发展过程。大量研究证明, 吸入粉尘后肺泡巨噬细胞 (AM) 能释放多种生物活性物质, 其中包括肿瘤坏死因子 α (TNF α)、成纤维细胞生长因子 (FGF)、转化生长因子 β (TGF β)、血小板源生长因子 (PDGF)、胰岛素样生长因子 (IGF)、白细胞介素等细胞因子。本文拟着重讨论白细胞介素在尘肺发生发展中的作用。

1 白细胞介素家族

1.1 IL-1

IL-1是纤维化的重要因子, 它有调节辅助生长因子的作用, 刺激培养的成纤维细胞合成前列腺素 E₂ (PGE₂) 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细胞外间质成分堆积。人类编码 IL-1 家族的基因位于 2 号染色体的长臂, 包括编码 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1 受体拮抗剂 (IL-1RA) 的基因, 每一个基因都具有多态性, 可影响它们的表达水平, 因此, IL-1 能通过直接或间接作用参与器官纤维化的形成。

在矽肺和其他肺部纤维化疾病中, IL-1 可通过 AM 介导炎症纤维化反应。AM 是矽尘作用的主要靶细胞, 矽尘进入肺泡

后, AM 吞噬矽尘颗粒, 细胞活化并产生大量炎症因子和致纤维化因子 (包括 IL-1)。Swabe 等^[1] 研究发现, AM 在博莱霉素的作用下可释放 IL-1, 同时肺间质巨噬细胞在受到刺激第一天后 IL-1 也出现了短暂的分泌高峰, 因此推断, AM 在受到外界环境刺激后可通过释放 IL-1 引起肺纤维化。体内研究^[2] 也得到了同样的结论, 染尘豚鼠 AM 上清液中 IL-1 的活性明显上升且与对照组有显著性差异; Zhang 等^[3] 在小鼠矽肺模型中也发现 IL-1 和单核细胞炎症有关。

IL-1 β 能够增加胶原蛋白聚集, 抑制 ECM 的分解, 刺激成纤维细胞的增殖等, 在纤维结缔组织形成中起重要作用。研究发现, 在肺损伤的过程中, IL-1 β 发挥直接或间接的作用, 在纤维化动物模型的始动阶段, 抑制 IL-1 β 的生物活性作用减轻了疾病的严重程度^[4]。IL-1 的基因多态性能影响多种疾病的发生及严重程度, 并且影响 IL-1 的表达水平。有学者发现在溃疡性结肠炎和苔藓样硬化症的患者中 IL-1RA+2018C 的分布频率明显增高^[5-6]。Yucesoy 等^[7] 检测了 481 例矽肺患者和健康对照 IL-1 的基因多态性, 同样发现 IL-1RA+2018C 的分布频率 (0.27) 要高于对照组 (0.16), 差异有统计学意义。该结果提示 IL-1RA 可能参与了矽肺的炎症反应以及纤维化的进程。

IL-1RA 是重要的内源性炎症调节因子, 它能抑制中性粒细胞在肺泡中积聚, 阻断 IL-1 引起的 PGE₂ 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。越来越多的证据表明, 炎症反应的程度由促炎和抗炎细胞因子相互作用后共同决定。因为 IL-1RA 具有抗炎性质, IL-1/IL-1RA

收稿日期: 2010-11-29 修回日期: 2011-05-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 30872094); 山东省科技攻关项目 (编号: 2008GG30002036)

作者简介: 曲佳 (1986-), 女, 硕士在读, 主要从事职业卫生学研究。

通讯作者: 王瑞, 研究员, yk3wang@163.com.cn

比值大小可能预示炎症发生的结局。从以上的研究结果看, IL-1RA可能在矽肺的发生过程中起一定作用。

1.2 IL-6

IL-6由 T细胞、B细胞、单核细胞和非淋巴细胞产生,参与多种细胞的生长、分化和功能调节,在免疫和炎症反应中具有重要作用,是机体重要的免疫神经内分泌调节因子。

IL-6能促使黏附分子浸润到肺中,诱导胶原的合成,抑制胶原的降解。Denisk^[9]用抗 IL-6抗体明显抑制了大鼠过敏性鼻炎的纤维化结果,证实 IL-6具有致炎、致纤维化的作用。

有文献报道,IL-6可独自或与 TNF- α 联合作用促进肺纤维化的进程^[9-10]。Arcangel^等^[11]研究认为,人体吸入粉尘后,引起 AM对 TNF- α 和 TGF β 的合成和分泌增加,诱发生纤维细胞增生并产生了一些新的细胞因子(包括 IL-6),而 IL-6既可诱导胶原的合成和抑制胶原的降解,又可诱发体液免疫变化;袁志明^等^[12]对大鼠肺纤维化过程中 AM释放 IL-6和 TNF- α 的观察中也发现,AM在体内被激活后可能通过释放 IL-6而参与早期肺泡炎和后期肺纤维化过程。

有文献报道,煤矿工人肺内 IL-6的表达水平与吸入的煤尘量及肺纤维化程度密切相关。Zha^等^[13]在对 71名煤工尘肺(CWP)患者和 111名对照的研究中发现,病例组血浆中 TNF- α 受体(P55/P75)和 IL-6的平均水平均明显高于对照组,并且个体血浆中 P55、P75和 IL-6的浓度与 CWP患者 X线片的期别明显相关,因此,推断血浆中 TNF- α 受体和 IL-6的水平与 CWP的纤维化进程相关。Valathan^等^[14]研究同样发现,在 CWP的 BALF中 IL-1、IL-6和 TNF- α 等细胞因子的分泌明显增加。

Prior^等^[15]发现结节病患者的 BALF释放 IL-6的数量较正常对照增加;同时,一些肺部炎症也伴有 IL-6水平的升高,可见,IL-6与肺部炎症及肺纤维化的形成、发展存在着一定的关联。

1.3 IL-8

IL-8为 10 kD的蛋白质,是一种重要的白细胞趋化因子,主要由巨噬细胞、成纤维细胞、角质细胞等产生。IL-8R分为 IL-8RA和 IL-8RB两型,二者均为高亲和力受体,主要分布于中性粒细胞、单核细胞、嗜碱粒细胞和 T细胞,有趋化和诱导中性粒细胞呼吸爆发和释放超氧离子和溶酶体酶的作用,从而导致过度的炎症反应。

多数炎症情况下,IL-8介导的肺泡中性粒细胞在肺部的聚集是机体的正常防御反应,对机体有保护作用,当炎症反应过强时,IL-8可通过介导肺泡中性粒细胞在肺部大量、持续聚集并伴有广泛而强烈的肺部损伤。据报道,某些与中性粒细胞积聚有关的炎症和呼吸系统疾病,局部或血清中 IL-8水平往往升高。有研究表明,CWP患者血清中 IL-8水平随着尘肺的发展而上升^[16],研究者分析认为 CWP患者血清 IL-8水平变化虽不能直接反映肺损伤的严重程度和预后,但 IL-8参与了 CWP发生发展的过程并且对患者免疫功能的评估有重要的参考价值。

IL-8还可通过 TNF- α 而加剧纤维化反应,有助于单核细

胞和中性粒细胞向肺泡和间质部位趋化,是 TNF- α 的上调剂^[17-18]。而 TNF- α 是重要的致肺纤维化细胞因子之一, TNF- α 和 IL-1诱导的中性粒细胞活化主要通过 IL-8引起^[19]。IL-8引起炎症细胞趋化,产生炎症反应,引起氧化反应,释放出氧自由基,损伤肺上皮结构,并促进 AM释放细胞因子、纤维连接蛋白和 PGE₂进入间质,刺激肺成纤维细胞增殖,胶原合成和细胞外基质沉积。

吴寿岭^等^[20]的研究显示 CWP组 IL-8水平高于接尘对照组和 0⁺组,而接尘对照组和 0⁺组低于正常对照组,分析认为 IL-8低于正常对照 IL-8水平,可能是因为机体在消除炎症、组织修复的防御反应过程中消耗了大量的 IL-8之故,与前述学者研究不一致的原因可能为不同质矿尘刺激在 CWP的发展过程中细胞因子所起作用不尽一致,或为所选研究对象病情多为稳定期,亦或肺组织局部升高而血清降低。

1.4 IL-17

IL-17是一种强大的前炎性细胞因子,可与人和小鼠 IL-17R结合而发挥效应,能刺激上皮细胞、内皮细胞及纤维母细胞等产生 IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)等,促进 AM释放 IL-1 β 、TNF- α 等炎症介质^[21],并通过产生的炎症因子和趋化因子促进组织发生炎症,且能与多种细胞因子产生协同作用,进一步放大炎症反应^[22]。

有研究表明,IL-17参与了慢性阻塞性肺病(COPD)和支气管哮喘等呼吸道炎症性疾病的进程^[22-23]。吴静^等研究发现 I期矽肺患者血清 IL-17水平显著高于 II、III期矽肺及非矽肺接尘组(P<0.01),提示 IL-17可能参与了矽肺发生的病理过程;II、III期矽肺组 IL-17水平略高于非矽肺接尘组,提示 IL-17水平的上升可能是矽肺发生发展的早期事件,主要发生在肺泡炎症阶段。由于 II、III期矽肺患者血清 IL-17水平升高并不明显,因此推断 IL-17在矽肺形成早期呈高表达,有助于矽肺病人的早期诊断^[24]。

IL-17还可以通过诱导产生的 IL-8等趋化因子募集中性粒细胞,诱导产生 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 等细胞因子从而促进组织纤维化的进程,因为 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 能增加胶原蛋白聚集,抑制细胞外基质的分解,刺激成纤维细胞的增殖等,在纤维结缔组织形成中起重要作用^[25]。

1.5 IL-18

IL-18是近年发现的一个新的细胞因子,是一种应激诱导蛋白,最早是从中毒休克小鼠肝脏克隆的一种多效能前炎性细胞因子,结构类似于 IL-1,由于其缺乏分泌蛋白所具有的信号肽,故首先以前体形式表达于巨噬细胞、T细胞、B细胞等表面,在 Caspase-1和其他酶的作用下,可转变为具有生物活性的分子。其可诱导 T细胞、AM等产生干扰素- γ ,故也称为干扰素- γ 诱导因子^[26],参与机体抗感染免疫,并作为促炎细胞因子参与炎症反应。

IL-18有着多样的生物学活力,在抗肿瘤、抗病原微生物感染及免疫调节等方面有着积极的作用。马靖^等^[27]采用一次性气管内注入博来霉素的方法观察大鼠肺纤维化过程中 IL-18的变化,结果显示注入博来霉素第一天 IL-18在迅速升高之后

虽有所下降,但仍高于正常。另有研究用博莱霉素致大鼠肺损伤后同样发现,肺组织中 IL-18 mRNA和 IL-18蛋白表达均明显增高,AM 上皮细胞和纤维化严重区域的成纤维细胞均有表达^[28]。吴俊燕等^[29]的研究结果显示 IL-18水平随煤工尘肺期别增加而上升,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),与之前研究的与接尘对照比较,血清 IL-18水平在 0⁺期矿工略有增加,矽肺患者明显增加 ($P < 0.001$),且 II 期矽肺患者血清 IL-18水平又较 I 期矽肺略有增加的文献报道结果一致。这些研究结果都提示血清 IL-18不仅参与早期的肺损伤和炎症反应,还可能参与肺纤维化的发生发展过程^[28-30]。

吴寿岭等^[30]在对 349例 CWP患者血清 IL-18研究中还同样发现,接尘对照组和 0⁺组显著低于正常对照组,而与接尘对照组和 0⁺组比较,CWP组却显著升高,与鼠肺纤维化动物实验结果不同。推测原因可能是 CWP的产生发展多为缓慢过程,病程相对长,而鼠肺纤维化多为急性肺损伤,或者动物实验与人体免疫细胞增殖产生机制有所不同。

1.6 IL-12

IL-12是重要的 Th1型细胞因子,主要由单核巨噬细胞和 B细胞产生,可促进 Th1型细胞的增殖分化,引发 Th1型细胞免疫反应。IL-12包含 IL-12P70和 IL-12P40两型,两者具有不同的生物学活性,在肺组织炎症和纤维化过程中发挥着不同的作用。

IL-12在特发性肺纤维化患者血清及肺泡灌洗液中的变化和意义已有报道^[31]。王冬梅等^[32]研究表明尘肺患者血清中 IL-12水平与对照组比较明显增高,II 期尘肺患者血清及灌洗液中 IL-12水平虽略高于 I 期,但差异无统计学意义,因此推断 IL-12参与了尘肺的早期病理改变,并且可能在尘肺患者全身和肺局部组织中发挥作用。在不同矽尘颗粒诱导大鼠肺炎症和纤维化实验研究中,矽尘颗粒可诱导肺组织中 IL-12P40过量表达,导致肺纤维化的蔓延,而异二聚体 IL-12P70的表达则下降,研究者认为 IL-12P40系通过加剧巨噬细胞募集,参与矽尘诱导的鼠肺炎症和纤维化的发生发展过程^[33]。袁宝军等^[34]发现井下接尘人员血清 IL-12水平略低于井上健康人,但矽肺患者 IL-12水平却显著高于井上、井下对照组,并且 II、III 期水平也明显高于 I 期,认为在接尘初期可能由于矽尘刺激程度不足或自身免疫功能因素导致 IL-12分泌不足,随肺纤维化严重程度的升高,矽肺患者 AM异常激活,IL-12分泌增加。袁宝军等^[35]的研究还显示,矽肺患者血清中 IL-12和 IL-12P70的水平明显高于两对照组;CWP患者血清中 IL-12P70的水平也明显高于对照组,而 IL-12的水平虽高于对照组,但差异无统计学意义。研究结果提示 IL-12和 IL-12P70可能参与了尘肺的发生发展过程,其中 IL-12P70可能具有 IL-12的主要生物学活性。应该提到的是,这些所谓的细胞因子之间的相互作用只是体外研究的结果,在活体情况下它们之间的相互作用可能要复杂得多。

2 结语

综上所述,白介素在尘肺发生发展过程中起到重要作用,此外,除了上述的白介素家族在 SO₂致尘肺发生发展中起重

要作用外,还有很多影响因素。如尘肺发病和粉尘暴露之间有一定的剂量-效应关系,但尘肺发病与否并不完全决定于暴露量,提示个体对粉尘暴露的易感性存在着差别;而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、年龄等。细胞因子的基因多态性是人类基因组中一个普遍存在的现象,在巨噬细胞分泌的诸多细胞因子中,有很多可以通过直接或间接作用参与器官纤维化的形成。已有学者对 IL-1的基因多态性与尘肺易感性的关系进行研究,结果表明 IL-1的基因多态性可引起 IL-1表达水平的差异;还有研究同样发现 IL-6的基因多态性与矽肺的发病相关。

尘肺的发生发展是一个复杂的过程,有众多细胞因子的参与,而且在肺纤维化的进程中相互作用,构成一个复杂的细胞因子网络,对于这些细胞因子网络如何调控肺纤维化的发生以及在纤维化疾病中的作用机制,编码细胞因子的基因和环境、基因和基因之间如何相互作用都有待于进一步探索。

参考文献:

- [1] Suwabe A, K Takahashi S, Yasui S, et al. B-lymphocytes in stimulated hamster alveolar macrophages release interleukin-1 [J]. *Am J Pathol* 1988; 132 (3): 512-520.
- [2] Cunha FQ, Mancada S, Liew FY, et al. Interleukin-10 inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon-gamma in murine macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182 (3): 1155-1159.
- [3] Zhang Y, Lee T C, Guillen B, et al. Enhanced interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α release and mRNA expression in macrophages from idiopathic pulmonary fibrosis or after asbestos exposure [J]. *J Immunol* 1993; 150 (1): 4188-4196.
- [4] Kolb M, Magrets P J, Antony D C, et al. Transient expression of IL-1 β induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest* 2001; 107 (12): 1529-1536.
- [5] Clark F E, Cork M J, Tarlow J K, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism association with lichen sclerosus [J]. *Hum Genet* 1994; 94: 407-410.
- [6] Mansfield J C, Holden H, Tarlow J K, et al. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist [J]. *Gastroenterology* 1994; 106 (3): 637-642.
- [7] Yucesev B, Valiathan 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.
- [8] Denis M. Interleukin-6 in mouse hypertensive/pneumotitis changes in lung free cells following depletion of endogenous IL-6 or direct administration of IL-6 [J]. *J Leukoc Biol* 1992; 52: 197-201.
- [9] Smith R E, Strieter R M, Phan S H, et al. TNF and IL-6 mediate MIP-1 α expression in bleomycin-induced lung injury [J]. *J Leukoc Biol* 1998; 64: 528-536.
- [10] Jones K P, Reynolds S P, Dapper S J, et al. Measurement of interleukin-6 in bronchoalveolar lavage fluid by radioimmunoassay: differences between patients with interstitial lung disease and control subjects [J]. *Clin Exp Immunol* 1991; 83 (1): 30-34.
- [11] Arange li G, Cupelli V, Giuliano G. Effects of silica on human lung

fibroblast in culture [J]. *Sci Total Environ* 2001 270 (10): 135-139

[12] 袁志明, 陈光谨. 大鼠肺纤维化过程中肺巨噬细胞释放白细胞介素 6 和肿瘤坏死因子 α 的观察 [J]. *天津医药*, 1999 27 (12): 742-743.

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

[14] Valliyathan V, Goins M, Lapp L N, et al. Changes in bronchoalveolar lavage indices associated with radiographic classification in coal miners [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 162 (3): 958-965

[15] Prior C, Knight R A, Herold M, et al. Pulmonary sarcoidosis: Patterns of cytokine release in vitro [J]. *Eur Respir J* 1996 9: 47-53.

[16] 李庆, 李廷, 祁新兰. 煤工尘肺患者血清 TNF α 、sIL-2R、IL-6 和 IL-8 检测的意义 [J]. *中国工业医学杂志*, 2006 19 (1): 11-12

[17] Pantelidis P, Southcott A M, Black C M, et al. Up-regulation of IL-8 secretion by alveolar macrophages from patients with fibrosing alveolitis: a subpopulation analysis [J]. *Clin Exp Immunol* 1997 108 (1): 95-104.

[18] Car B D, Meloni F, Luise M, et al. Elevated IL-8 and MCP-1 in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary sarcoidosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 149 (3): 655-659.

[19] 邵长周, 陈小东, 蔡映云. 细胞因子在肺纤维化形成中的作用 [J]. *国外医学内科分册*, 2001 8 (11): 484-486

[20] 吴寿岭, 张玉梅, 杨俊芬, 等. 煤工尘肺患者血清白细胞介素-8、-13 和 -18 水平的变化 [J]. *中国职业医学*, 2010 37 (5): 389-392

[21] Kolls J K, Kanaly S T, Ramsay A J. Interleukin-17: an emerging role in lung inflammation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003 28 (1): 9-11

[22] Shen N, He B, Wang J, et al. Significance of anti-interleukin-17 antibodies to airway inflammation in cigarettes smoke induced COPD in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 179 A2955

[23] Molet S, Hamid Q, Davoine F, et al. IL-17 is increased in asthma airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines [J]. *J Allergy Clin Immunol* 2001 108 (3): 430-438

[24] 吴静, 徐建, 张映铭, 等. 矽肺患者血清 IL-17 检测的临床意义 [J]. *放射免疫学杂志*, 2009 22 (6): 623-625.

[25] Escotte S, Tabary O, Dusser D, et al. Fluticasone reduces IL-6 and IL-8 production of cystic fibrosis bronchial epithelial cells via KK-beta kinase pathway [J]. *Eur Respir J* 2003 21 (4): 574-581

[26] Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces NF-gamma production by T cells [J]. *Nature* 1995 378 (6552): 88-91.

[27] 马靖, 何冰, 李楠, 等. 白细胞介素-18 在肺纤维化大鼠肺组织中的表达 [J]. *北京大学学报*, 2002 34 (4): 376-383.

[28] Nakatani Okuda A, Ueda H, Kashiwaura S, et al. Protection against bleomycin-induced lung injury by IL-18 in mice [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005 289 (2): L280-287.

[29] 吴俊艳, 袁宝军, 邹吉敏, 等. 矽肺患者血清 MCP-1 和 IL-18 水平的变化及意义 [J]. *中国工业医学杂志*, 2009 22 (6): 454-455

[30] Yang Y J, Shen Y, Chen S H, et al. Role of interleukin 18 in acute lung inflammation induced by glutathione reperfusion [J]. *World J Gastroenterol* 2005 11 (29): 4524-4529

[31] Antoniou K M, Alexandrakis M G, Sfiridakis K, et al. The cytokine pattern (IL-12 and IL-18) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) before and after treatment with interferon gamma-1b (NF-gamma-1b) or colchicine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF/UIP) [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004 21 (2): 105-110

[32] 王冬梅, 袁宝军, 邹吉敏, 等. 尘肺患者血清和全肺灌洗液中 IL-12 水平的测定分析 [J]. *中国工业医学杂志*, 2007 20 (6): 385-386

[33] Huaux F, Arras M, Tomas D, et al. A profibrotic function of IL-12 p40 in experimental pulmonary fibrosis [J]. *J Immunol* 2002 169 (5): 2653-2661.

[34] 袁宝军, 丁秀荣, 刘志忠, 等. 矽肺患者血清白细胞介素-12 和 γ 干扰素水平变化 [J]. *中国职业医学*, 2006 33 (2): 111-113

[35] 袁宝军, 王冬梅, 邹吉敏, 等. I 期尘肺患者血清白细胞介素-12、白细胞介素 12p70、白细胞介素 10 和白细胞介素 18 含量的变化 [J]. *临床荟萃*, 2007 20 (18): 1300-1303

(上接第 180 页)

[6] Takeyama N, Tanaka T, Yabuki T, et al. The involvement of p53 in paraquat induced apoptosis in human lung epithelial like cells [J]. *Int J Toxicol* 2004 23 (1): 33-40

[7] Gonzalez-Polo R A, Rodriguez-Martin A, Moran J M, et al. Paraquat induced apoptotic cell death in cerebellar granule cells. *Brain Res* 2004 1011 (2): 170-176

[8] Chen H M, Chen J C, Ng C J. Melatonin reduces pancreatic prostaglandins production and protects against caerulein-induced pancreatitis in rats [J]. *J Pineal Res* 2006 40 (1): 34-39

[9] A M, Ghannadi Bardboji M, Ghazi-Khansari A. Alternative electron acceptors: Proposed mechanism of paraquat mitochondrial toxicity [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2008 26 (1): 1-5

[10] Padamini B J. Cell death induced by acute renal injury: a perspective on the contributions of apoptosis and necrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003 284 (3): F608-617

[11] Xu J, Wei C, Xu C, et al. Rifampin protects PC12 cells against MPP+ induced apoptosis and inhibits the expression of an alpha-Synuclein multimer [J]. *Brain Res* 2007 1139: 220-225