

石棉致细胞毒性的氧化应激机制的研究进展

王玉琳¹, 邓建军^{1,2}, 杨洁¹, 霍婷婷³, 董发勤³

摘要:

石棉与石棉肺、胸膜斑、肺癌和恶性间皮瘤等疾病密切相关,其致病机制尚未完全阐明。石棉纤维可诱导活性氧(ROS)的产生,ROS的堆积或抗氧化物的缺乏均可使机体内氧化-抗氧化系统失衡,导致细胞发生脂质过氧化、蛋白质变性、DNA损伤和酶活性改变等一系列的氧化应激损伤,是石棉的致病机制之一。对ROS的生成及其致机体氧化应激损伤分子机制的深入研究,可能为石棉暴露相关性疾病的预防、诊断和治疗提供思路。

关键词: 石棉; 活性氧; 氧化应激; 脂质过氧化; 蛋白质变性; DNA损伤; 酶活性

引用: 王玉琳, 邓建军, 杨洁, 等. 石棉致细胞毒性的氧化应激机制的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(8): 734-739. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17111

Research progress on oxidative stress related mechanism of asbestos cytotoxicity WANG Yu-lin¹, DENG Jian-jun^{1,2}, YANG Jie¹, HUO Ting-ting³, DONG Fa-qin³ (1.Department of Laboratory Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2.Department of Laboratory Medicine, Sichuan Mianyang 404 Hospital, Mianyang, Sichuan 621010, China; 3.Key Laboratory of Solid Waste Treatment and Resource Recycle, Ministry of Education, Southwest University of Science and Technology, Mianyang, Sichuan 621010, China). Address correspondence to DENG Jian-jun, E-mail: 155278377@qq.com · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

Asbestos is closely associated with asbestosis, pleural plaques, lung cancer, and malignant mesothelioma; however, their pathogenic mechanisms have not been fully elucidated. The accumulation of reactive oxygen species induced by asbestos fibers or the lack of antioxidants can cause oxidation-antioxidant system imbalance, leading to a series of oxidative stress injuries, including lipid peroxidation, protein denaturation, DNA damage, and enzyme activity alterations, which is one of the potential pathogenesis of asbestos. Further studying the production of reactive oxygen species and the molecular mechanism of oxidative stress injury may provide new ideas for the prevention, diagnosis, and treatment of asbestos exposure related diseases.

Keywords: asbestos; reactive oxygen species; oxidative stress; lipid peroxidation; protein denaturation; DNA damage; enzyme activity

Citation: WANG Yu-lin, DENG Jian-jun, YANG Jie, et al. Research progress on oxidative stress related mechanism of asbestos cytotoxicity[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(8): 734-739. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17111

石棉依其矿物成分和化学组成不同,可分为蛇纹石石棉(温石棉)和角闪石石棉两大类^[1],其中角

闪石石棉由于其具有致癌作用,于2002年被我国淘汰^[2]。长期接触石棉纤维,可引起肺纤维化、肺癌及胸腹膜间皮瘤等,潜伏期长达20~40年,因此石棉被国际癌症研究所认定为I类致癌物^[3-4]。全球范围内约有1.25亿人处于石棉暴露中,主要由于:俄罗斯、中国、加拿大、巴西等国家的石棉开采和使用;第三世界国家缺乏安全控制和严格规范的石棉加工场所^[5-6];某些发达国家的职业暴露(如水管工,管道工,绝缘工等)^[7];欧洲和澳大利亚有大量建筑使用的建筑材料中包括石棉^[8-10]。WHO估计,每年约有10.7万人死于石棉暴露的相关性疾病,无论是发达国家还是

· 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号: 41472046, 41602033); 四川省科技计划项目(编号: 2016JY0045)

[作者简介] 王玉琳(1992—),女,硕士生;研究方向:石棉的毒性机制研究;E-mail: 759383240@qq.com

[通信作者] 邓建军, E-mail: 155278377@qq.com

[作者单位] 1.西南医科大学临床检验系,四川 泸州 646000; 2.四川绵阳四〇四医院临床检验科,四川 绵阳 621010; 3.西南科技大学固体废物处理与资源化教育部重点实验室,四川 绵阳 621010

发展中国家都需应对由石棉开采、加工和利用所带来的一系列健康隐患^[11-12]。1988年国际毒理学年会上,有学者提出石棉的毒性机制与活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生有关,导致机体一系列的氧化损伤,但其机制未明^[13]。研究发现,ROS主要包括超氧阴离子自由基($O_2^{\cdot-}$)、氧自由基($O_2^{\cdot}$)、氢自由基($H^{\cdot}$)、羟基自由基($OH^{\cdot}$)和过氧化氢(H_2O_2)等,它们都能直接或间接地使脂质、蛋白质、DNA等发生氧化损伤^[14]。众多实验研究表明,石棉的细胞毒性和遗传毒性与其诱导产生的ROS导致的氧化应激有关。随着ROS检测技术的不断进步,石棉致细胞毒性的氧化应激机制研究逐步深入,为抗氧化药物的开发和筛选提供理论依据,更为石棉相关疾病的预防和治疗提供新的思路。

1 石棉诱导ROS产生的途径

1.1 石棉纤维表面特性

石棉在开采、加工、利用的过程中,石棉粉尘表面的Si-O键断裂,形成Si $\cdot$ 和Si-O $\cdot$ 基团^[15],采用电子自旋共振捕获技术^[16]可检测到新研磨石棉尘Si $\cdot$ 、Si-O $\cdot$ 基团的特征波谱。这些Si $\cdot$ 、Si-O $\cdot$ 与水作用产生H $\cdot$,后者的浓度随石棉剂量的增加而增加^[16]。新鲜的石棉比长期放置后的陈旧石棉产生更多的H $\cdot$,对组织细胞的氧化应激损伤也更明显。将石棉直接加入H₂O₂液中或加入pH为7.4的缓冲液中,均可催化O₂ $\cdot$ 及OH $\cdot$ 的产生;硅酸盐水化也能产生H₂O₂,引起ROS产生的连锁反应^[17]。存在于石棉纤维结构上的金属离子或作为污染物附着纤维表面的金属离子,特别是铁、铜等过渡金属元素,能促使磷脂、氨基酸、游离脂肪酸等大分子物质以及化学吸附的氧发生生物过氧化,形成ROS。钙介导酶及吸附在石棉表面的分子氧,在铁离子的催化下形成O₂ $\cdot$,该自由基复合物能够使DNA单链断裂^[18]。石棉粉尘进入人体后,纤维表面的铁导致机体铁负载,催化ROS的产生,导致核酸的氧化损伤和染色体的异常,与间皮瘤等肿瘤的发病机制密切相关^[19]。Minami等^[20]研究发现,在涂铁石棉纤维暴露下,巨噬细胞和间皮细胞里沉积的二价铁离子使细胞处于氧化应激状态,使间皮细胞内的DNA双键断裂、DNA碱基错配,是间皮细胞发生恶性转化的基础。研究表明,使用去铁胺或植酸等铁螯合剂可明显减轻石棉的细胞毒性作用,与使用超氧化物歧化酶对抗石棉引起的氧化损伤结果一致^[21]。

1.2 石棉致慢性炎症及影响线粒体氧化呼吸链

石棉粉尘随呼吸作用进入肺部,刺激巨噬细胞(aslveolar macrophage, AM)、中性粒细胞等炎症细胞的聚集和活化,局部形成慢性炎症反应。SiO₂被肺泡巨噬细胞吞噬,在溶酶体的髓过氧化物酶作用下产生O₂ $\cdot$ 。当AM聚集、吞噬和游走时,由己糖氧化供给消耗能量,会造成氧代谢突然增加,并产生大量的O₂ $\cdot$ ^[22]。Nielsen等^[23]发现,温石棉可刺激豚鼠AM释放O₂ $\cdot$,并检测到白介素(IL)-1、IL-6等炎症因子的含量增加。Donaldson等^[24-25]把石棉纤维与分离的肺泡和腹腔巨噬细胞共同孵育,测得O₂ $\cdot$ 与H₂O₂的生成增加。石棉暴露可以诱导人外周血单核细胞释放TNF- α 和O₂ $\cdot$,并能招募炎症细胞,促进促炎因子(TNF- α 、IL-6)、促纤维化形成因子(TGF- β)的产生和释放^[26]。

线粒体电子传递链上的蛋白复合体complex I和complex III是ROS产生的主要场所^[27]。线粒体DNA可以编码线粒体电子传递链蛋白复合体的部分亚基,石棉可通过使线粒体DNA缺失导致电子传递链异常,从而诱导ROS的产生。当石棉粉尘进入体内, SiO₂作用于线粒体质膜时,存在于线粒体质膜上的还原型辅酶可作为电子供体, O₂接受电子还原成为O₂ $\cdot$ ^[28]。线粒体氧化呼吸链的最终电子受体是O₂,可将O₂还原成两分子H₂O,如果O₂不完全还原,将生成H₂O₂和OH $\cdot$ 。石棉表面的金属离子可影响呼吸链的电子传递,导致O₂的不完全还原,使线粒体内的H₂O₂和OH $\cdot$ 生成增加^[29]。线粒体呼吸链由许多的酶和辅酶组成,人类线粒体顺乌头酸酶、线粒体呼吸链复合物I、II、III等均含铁硫蛋白。研究发现,把线粒体电子传递链复合物III的铁硫蛋白敲除,可减少石棉诱导的肺泡巨噬细胞产生H₂O₂,但具体机制尚不清楚^[30-31]。

2 ROS介导的细胞氧化应激损伤机制

2.1 ROS对脂质的损伤

体内ROS的过度堆积或抗氧化物质的不足均会引起氧化应激反应,可导致细胞膜、线粒体膜、核膜等生物膜性结构上的不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid, PUFA)发生链式反应,使生物膜的结构受到损伤,称为脂质过氧化(lipid peroxidation, LPO)。Yano等^[32]研究发现,人外周血中性粒细胞及肺泡灌洗液细胞在体外分别和石棉共同孵育时,均可引起脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的增加。由于ROS对不饱和共价键有一种特殊的亲和力,

所以生物膜磷脂中的PUFA最易成为氧化应激的损伤靶点。ROS与PUFA作用,消耗PUFA上的氢,生成反应性极强的始脂质自由基,并自氧化形成过氧化产物,使膜发生脂质过氧化^[33]。细胞膜、线粒体膜、溶酶体膜中均富含PUFA,石棉暴露下,LPO可以使膜流动性降低,通透性增大,引起胞内 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、乳酸脱氢酶等浓度改变,溶酶体、线粒体内酶的外泄以及酶活性的改变,导致细胞内离子失衡和能量代谢紊乱,最终引起细胞凋亡和自噬的发生。实验表明,将RBC和石棉在体外共同培养时可引起溶血,溶血程度与RBC悬液中石棉的加入量以及MDA的生成量成正比,且这种溶血可被超氧化物歧化酶所抑制。由此推测,体外由石棉引起的溶血可能是由于红细胞膜的脂质过氧化所致^[34]。Mesaros等^[35]研究发现,异前列腺素是花生四烯酸的氧化产物,石棉暴露下,花生四烯酸在ROS介导下发生脂质过氧化异前列腺素增加,其可作为脂质氧化的生物标志。

2.2 ROS对蛋白质的损伤

磷脂双分子层中的膜蛋白不但具有维持细胞结构稳定的功能,在免疫应答及膜的信号传导功能方面也具有重要作用。ROS可以修饰氨基酸残基,引起蛋白质结构改变,使膜蛋白的功能异常。研究发现,石棉粉尘可通过影响肺表面活性物质相关蛋白A(pulmonary surfactant-associated protein A, SP-A)的合成和功能,使SP-A过氧化从而失去对肺泡功能的调节作用,造成肺组织的损伤^[14]。在正常细胞中,热应激蛋白(heat stress protein, HSPs)也叫分子蛋白,介导其他蛋白质的跨膜转运和正确装配。ROS基团及能量抑制剂可诱导HSP70的产生,而石棉能够产生ROS基团并干扰能量抑制剂,使染尘大鼠的AM中HSP70过表达。可溶性间皮素相关蛋白^[36-38](soluble mesothelin-related protein, SMRP)是在间皮瘤细胞中发现的标志性蛋白。澳大利亚Jakubec等^[39]采用夹心ELISA法比较石棉暴露和未暴露的间皮瘤患者,发现石棉暴露组的SMRP含量明显高于未暴露组,这可能与ROS的介导有关。

石棉所致疾病往往伴随免疫球蛋白的变化。石棉暴露下,多克隆免疫球蛋白能增强单核细胞对石棉纤维的免疫反应,并使IgA和IgG明显增加。免疫球蛋白与石棉纤维相互作用形成纤维免疫球蛋白复合物,可促进炎症细胞释放 O_2^- ,造成了体内ROS生成的级联放大反应^[40]。Rasmussen等^[41]研究发现,石棉介导机

体产生的ROS使B淋巴细胞的增值率降低,而IgG1、IgG3和IgA 3种免疫球蛋白的产生量增加。有证据表明,一些与石棉暴露相关的肺疾病与ROS引起的免疫反应有关,石棉暴露人群的抗核抗体阳性率比对照人群高,平均滴度的增高与肺部疾病的严重程度呈正相关^[42]。

2.3 ROS对酶活性的影响

巯基是酶分子上的重要活性基团,ROS及MDA可以和巯基结合并使其发生构象改变,也可以与酶分子中的金属离子反应,导致酶分子的生物学活性改变,甚至使其催化功能丧失。据研究,石棉粉尘诱导产生的ROS及脂质氧化应激的产物MDA能使部分成纤维细胞多聚糖体的核糖核酸酶灭活,影响RNA的稳定性^[17]。石棉粉尘可通过降低AM内 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP酶的活性,使细胞质内的 Ca^{2+} 因不能及时被转运出细胞外而迅速增加,细胞内高浓度的 Ca^{2+} 又能激活某些存在于质膜、线粒体和内质网内钙依赖性酶,破坏细胞膜结构的完整性而影响膜选择性离子转运功能^[43]。在对石棉导致的肺纤维化病例研究中发现,包裹石棉纤维的炎性细胞可以缓慢释放ROS,并影响羟化酶的活性,从而调节胶原的合成,促进肺纤维化的进程。鸟苷酸环化酶的活性也可以受到ROS的影响。鸟苷酸环化酶催化三磷酸鸟苷转变为环磷酸鸟苷,三磷酸腺苷转化为环磷酸腺苷。石棉暴露下,增高的ROS可通过对环磷酸鸟苷的影响来调控鸟苷酸环化酶的活性,与石棉导致的肺纤维化密切相关^[44]。在对间皮瘤的研究中发现,由于石棉介导产生的ROS导致编码酶的基因受到抑制或破坏,三分之一间皮瘤细胞中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶失活^[45]。

2.4 ROS对核酸的损伤

石棉暴露下,石棉纤维可通过直接机械作用干扰有丝分裂过程中的染色体分离,导致DNA损伤引起细胞发生癌变^[46]。然而,在大多数情况下,DNA损伤是由石棉导致持续性的炎症和伴随产生的ROS所造成的^[47]。ROS可通过干扰DNA转录、翻译过程,使DNA模板构象发生变化,导致DNA氧化损伤或者基因突变,与石棉相关性肿瘤的发生密切相关。研究表明,将石棉溶液通过腹腔注射法注入小鼠腹腔中,可出现调控细胞周期的肿瘤抑制基因p14失活;约50%的石棉暴露性间皮瘤患者的神经纤维瘤2型基因出现错义或无义突变^[48]。这是由于石棉具有招募、活化巨噬细胞并促使其吞噬石棉纤维的能力,这个过程中长

期产生ROS和细胞因子,导致DNA损伤。ROS可以直接作用于核酸,导致碱基的修饰和DNA链的断裂。修饰过的DNA具有以下特性:1)抗原性,介导免疫反应的发生;2)以DNA为模板的蛋白质合成受影响,使机体代谢紊乱。Matsuzaki等^[44]通过对间皮瘤的研究发现,负载在石棉纤维上的铁通过诱导ROS或者活性氮的产生造成DNA损伤,在90%以上的病例中都发现p16和p19基因的同源缺失。石棉还可通过诱导细胞中核糖聚合酶的活化,使DNA合成失控,ATP大量消耗,并生成大量的OH·、O₂·,从而引发DNA股间交联和DNA-蛋白质间交联,损伤效应随石棉浓度的增加而增强^[17]。ROS引起的氧化损伤使DNA中的脱氧鸟苷形成8-羟基脱氧鸟苷,它是一种非特异性氧化应激标志物^[49],现已被广泛应用于实验研究和临床诊断中。

石棉致细胞毒性的氧化应激作用是石棉对机体损伤的重要机制之一。越来越多的证据表明,氧化应激是石棉导致的特发性肺纤维化、石棉肺、胸膜或腹膜间质瘤发生、发展的关键。随着对氧化应激研究的不断深入,除了机体本身的内源性自由基清除系统外,寻找和发掘外源性的抗氧化剂,成为当前的研究趋势。现已发现并证明了一系列有价值的天然抗氧化剂,如:黄酮类、卵磷脂、茶多酚以及硒、锗为代表的微量元素,人工合成的抗氧化剂也备受关注。石棉等环境致癌物对机体的损伤机制十分复杂,除氧化应激外的细胞自噬和凋亡异常、信号通路转导异常等机制都是当下的研究热点,有待进一步探索。

参考文献

- [1] Carbone M, Yang H. Molecular pathways: targeting mechanisms of asbestos and erionite carcinogenesis in mesothelioma[J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(3): 598-604.
- [2] 国家经贸委公布淘汰落后生产能力、工艺和产品的目录[J]. 中国设备工程, 2002(7): 56-57.
- [3] Coglian V J, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers[J]. J Natl Cancer Inst, 2011, 103(24): 1827-1839.
- [4] Neri M, Ugolini D, Boccia S, et al. Chemoprevention of asbestos-linked cancers: a systematic review[J]. Anticancer Res, 2012, 32(3): 1005-1013.
- [5] Linton A, Vardy J, Clarke S, et al. The ticking time-bomb of asbestos: its insidious role in the development of malignant mesothelioma[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 84(2): 200-212.
- [6] Frank A L, Joshi T K. The global spread of asbestos[J]. Ann Glob Health, 2014, 80(4): 257-262.
- [7] Stayner L, Welch L S, Lemen R. The worldwide pandemic of asbestos-related diseases[J]. Annu Rev Public Health, 2013, 34(1): 205-216.
- [8] Rushton L 1, Hutchings S J, Fortunato L, et al. Occupational cancer burden in Great Britain[J]. Br J Cancer, 2012, 107(Suppl 1): S3-S7.
- [9] Paglietti F, Malinconico S, Di Molfetta V, et al. Guidelines for asbestos remediation at Italian superfund sites[J]. J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2012, 30(3): 253-286.
- [10] Offermans N S, Vermeulen R, Burdorf A, et al. Occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma, lung cancer, and laryngeal cancer in the prospective Netherlands cohort study[J]. J Occup Environ Med, 2014, 56(1): 6-19.
- [11] 王晓艳, 苏敏. 石棉肺的病理学—对诊断标准的更新——美国病理医师学会和肺部病理协会组建的国际石棉委员会的报告[J]. 环境与职业医学, 2012, 29(3): 175-182.
- [12] 叶俏. 石棉相关疾病: 一个严峻的职业健康问题[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34(9): 641-642.
- [13] 俞天骢. 1988年7月—1989年6月国际药理学和毒理学会会议简况[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1988, 2(3): 231.
- [14] Sezgi C, Taylan M, Sen H S, et al. Oxidative status and acute phase reactants in patients with environmental asbestos exposure and mesothelioma[J]. Sci World J, 2014, 2014: 902748.
- [15] 方帆, 薛波, 刘龙洲, 等. 细胞内自由基的类型及产生机制[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(15): 20-22, 40.
- [16] 赵保路. 电子自旋共振(ESR)技术在生物和医学中的应用[J]. 波谱学杂志, 2010, 27(1): 51-67.
- [17] 张敏, 张幸. 耐火陶瓷纤维流行病学和毒理学研究进展[J]. 环境与职业医学, 2013, 30(1): 63-66.
- [18] Hiraku Y, Sakai K, Shibata E, et al. Formation of the nitrative DNA lesion 8-nitroguanine is associated with asbestos contents in human lung tissues: a pilot study[J]. J Occup Health, 2014, 56(3): 186-196.
- [19] Toyokuni S. Iron overload as a major targetable pathogenesis of asbestos-induced mesothelial carcinogenesis[J]. Redox Rep, 2014, 19(1): 1-7.
- [20] Minami D, Takigawa N, Kato Y, et al. Downregulation of

- TBXAS1 in an iron-induced malignant mesothelioma model [J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(10): 1296-1302.
- [21] Srivastava R K, Lohani M, Pant A B, et al. Cyto-genotoxicity of amphibole asbestos fibers in cultured human lung epithelial cell line: role of surface iron [J]. *Toxicol Ind Health*, 2010, 26(9): 575-582.
- [22] 邓杰. Fenton 反应的研究现状及前景分析 [J]. *广州化工*, 2014, 42(16): 17-19, 26.
- [23] Nielsen L S, Bælum J, Rasmussen J, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer—a systematic review of the literature [J]. *Arch Environ Occup Health*, 2014, 69(4): 191-206.
- [24] Donaldson K, Oberdörster G. Continued controversy on chrysotile biopersistence [J]. *Int J Occup Environ Health*, 2011, 17(1): 98-102.
- [25] Donaldson K, Poland C A, Murphy F A, et al. Pulmonary toxicity of carbon nanotubes and asbestos—similarities and differences [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(15): 2078-2086.
- [26] Van Berlo D, Clift M J, Albrecht C, et al. Carbon nanotubes: an insight into the mechanisms of their potential genotoxicity [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13698.
- [27] Schulz E, Wenzel P, Münzel T, et al. Mitochondrial redox signaling: Interaction of mitochondrial reactive oxygen species with other sources of oxidative stress [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(2): 308-324.
- [28] 张翠利, 付丽娜, 杨小云, 等. 活性氧自由基与细胞衰老关系的研究进展 [J]. *广州化工*, 2015, 43(19): 5-7.
- [29] 闫海龙. 氧化应激及 p16 和 p53/p21 与细胞衰老关系的研究进展 [J]. *医学综述*, 2011, 17(5): 682-685.
- [30] Stehling O, Lill R. The role of mitochondria in cellular iron-sulfur protein biogenesis: mechanisms, connected processes, and diseases [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2013, 5(8): a011312.
- [31] 刘洪波, 宋泽庆. 石棉引起肺上皮细胞凋亡机制的研究进展 [J]. *海南医学*, 2011, 22(10): 141-143.
- [32] Yano E, Wang X, Wang M, et al. Lung cancer mortality from exposure to chrysotile asbestos and smoking: a case-control study within a cohort in China [J]. *Occup Environ Med*, 2010, 67(12): 867-871.
- [33] 蒋慧, 顾玉海. 氧自由基脂质过氧化反应对肺部组织细胞损伤的初步探讨 [J]. *临床肺科杂志*, 2014, 19(8): 1508-1509.
- [34] Tapbergenov S O, Zhetpisbaev B A, Ilderbayev O Z, et al. Free Radical Oxidation in Rats in the Delayed Period after Combined Exposure to Dust and Radiation [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2013, 154(6): 747-749.
- [35] Mesáros C, Lee S H, Blair I A. Targeted quantitative analysis of eicosanoid lipids in biological samples using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877(26): 2736-2745.
- [36] Lin C Y, Kift-Morgan A, Moser B, et al. Suppression of pro-inflammatory T-cell responses by human mesothelial cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7): 1743-1750.
- [37] Cui A, Jin X G, Zhai K, et al. Diagnostic values of soluble mesothelin-related peptides for malignant pleural mesothelioma: updated meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(2): e004145.
- [38] 余珉, 陈钧强, 张幸. 可溶性间皮素相关蛋白在石棉接触人群健康监护中的应用探讨 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2016, 34(1): 75-78.
- [39] Jakubec P, Pelcova D, Smolkova P, et al. Significance of serum mesothelin in an asbestos-exposed population in the Czech Republic [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2015, 159(3): 472-479.
- [40] Pfau J C, Sentissi J J, Li S, et al. Asbestos-induced autoimmunity in C57BL/6 mice [J]. *J Immunotoxicol*, 2008, 5(2): 129-137.
- [41] Rasmussen D L, Pfau J C. Asbestos activates CH12.LX B-lymphocytes via macrophage signaling [J]. *J Immunotoxicol*, 2012, 9(2): 129-140.
- [42] Pfau J C, Li S, Holland S, et al. Alteration of fibroblast phenotype by asbestos-induced autoantibodies [J]. *J Immunotoxicol*, 2011, 8(2): 159-169.
- [43] Nagai H, Ishihara T, Lee W H, et al. Asbestos surface provides a niche for oxidative modification [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(12): 2118-2125.
- [44] Matsuzaki H, Maeda M, Lee S, et al. Asbestos-Induced Cellular and Molecular Alteration of Immunocompetent Cells and Their Relationship with Chronic Inflammation and Carcinogenesis [J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 492608.
- [45] Lamote K, Nackaerts K, van Meerbeeck J P. Strengths, weaknesses, and opportunities of diagnostic breathomics in

- pleural mesothelioma-a hypothesis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014, 23(6): 898-908.
- [46] Mossman BT, Shukla A, Heintz NH, et al. New insights into understanding the mechanisms, pathogenesis, and management of malignant mesotheliomas[J]. Am J Pathol, 2013, 182(4): 1065-1077.
- [47] Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma[J]. Nat Genet, 2011, 43(10): 1022-1025.
- [48] Markowitz SB, Levin SM, Miller A, et al. Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer. New findings from the North American insulator cohort[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(1): 90-96.
- [49] Mesaros C, Arora JS, Wholer A, et al. 8-Oxo-2'-deoxyguanosine as a biomarker of tobacco-smoking-induced oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 53(3): 610-617.
- (收稿日期: 2017-01-11; 录用日期: 2017-06-15)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪, 丁瑾瑜; 校对: 葛宏妍)

【告知栏】

《环境与职业医学》杂志唯一投稿方式系登陆主页 <http://jeom.scdc.sh.cn:8081>

近来,本刊陆续收到作者反映,有多家网站冒用本刊名义收稿并收取高额审稿费。对此,本刊郑重声明如下:(1)我们从未委托任何机构或个人征文,本刊唯一投稿方式是通过登录《环境与职业医学》主页 <http://jeom.scdc.sh.cn:8081>。(2)本刊从2016年开始免收审稿费,稿件录用后方收取版面费。望广大作者特别小心,谨防受骗!

假冒网站

<http://www.china-k.net/qikan/yiyaoweisheng/yufangyixue/20151119/2148.html>
<http://www.cneu.org.cn/qikan/show14408.html>
<http://www.hjzyyx.cn/>
<http://hjzyyx.yixue.org.cn/>
<http://www.baywatch.cn/a/qikandaohang/yixueqikan/20111128/1094.html>
<http://www.zhazhi.com/qikan/yyws/yfws/1535.html>
<http://www.zgqkzxw.com/journaldetail.php?aId=359>
<http://hexin.xuebaoqk.com/yixue/1149.html>
<http://www.beautywall.net/yixue/yufangweisheng/872.html>
<http://www.qkw360.com/detail-256.html?hmsr=360so&hmmd=ppc&hmkw=%E7%8E%AF%E5%A2%83%E4%B8%8E%E8%81%8C%E4%B8%9A%E5%8C%BB%E5%AD%A6%E6%8A%95%E7%A8%BF>
<http://hzyx.qikan.com/>
<http://www.7kan.org.cn/shougaoyaoqiu/2010-11-25/927.html>
<http://www.js120.net/html/qkxy/201011/11/50680.html>

假冒邮箱

qikanc@163.com; chinacneu@163.com; hjzyyx@163.com; 2355902950@qq.com; 2853759168@qq.com; zg58qk@163.com; wanyuanqikan@163.com