

# 碳纳米管诱导肺纤维化的机制研究进展

## Progress in the mechanism of pulmonary fibrosis induced by carbon nanotubes

张佳震<sup>1</sup>, 杨洋<sup>1</sup>, 张小利<sup>2</sup>, 李波<sup>3</sup>, 章静<sup>3</sup>

ZHANG Jiazhen<sup>1</sup>, YANG Yang<sup>1</sup>, ZHANG Xiaoli<sup>2</sup>, LI Bo<sup>3</sup>, ZHANG Jing<sup>3</sup>

1. 安徽理工大学医学院, 安徽 淮南 232001; 2. 安徽医科大学公共卫生学院, 安徽 合肥 230032;

3. 安徽省第二人民医院(安徽省职业病防治院), 安徽 合肥 230012

**摘要:**碳纳米管(carbon nanotubes, CNTs)作为一种新型的纳米材料,近年来在工业和商业领域大量应用,但其对人体的影响也引起了广泛重视,如皮肤接触引起过敏,呼吸道吸入可能导致肺纤维化、肉芽肿或间皮瘤甚至肺癌的形成等。CNTs诱导的肺纤维化病理生理机制尚未得到完全研究和阐明。据此,对CNTs如何发挥其促纤维化作用做了综述,将CNTs诱导的肺纤维化分为两个阶段和四种重要机制:急性炎症早期阶段通过激活炎症小体与NF- $\kappa$ B信号通路产生IL-1 $\beta$ 、IL-18和OPN等炎症因子促进炎症发展;炎症晚期肺纤维化阶段可以激活TGF- $\beta$ 1与Erk信号通路来促进纤维化的形成。通过将CNTs诱导肺纤维化的四种重要机制进行衔接与梳理,以期临床肺纤维化的治疗提供新思路。

**关键词:**新型职业病危害因素;碳纳米管;肺纤维化;信号通路;机制

**中图分类号:** R135 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-1326(2023)01-0122-05

**引用:**张佳震,杨洋,张小利,等.碳纳米管诱导肺纤维化的机制研究进展[J].职业卫生与应急救援,2023,41(1):122-126.

碳纳米管(carbon nanotubes, CNTs)是由碳原子构成的由单层石墨烯卷曲六边形管型结构,强度高,密度小,具有优秀的力学性能、良好的柔韧性以及优秀的导电、导热性,被广泛应用于化工、机械、电子、航空航天领域中<sup>[1]</sup>。但CNTs极易流失到环境中,加上其巨大的比面积和疏水性、强大的吸附能力,其导致的环境风险也是当前研究的热点。同时,作为一种新型的职业病危害因素,对人体健康的影响也需要引起重视,如人体皮肤接触引起过敏,呼吸道吸入可能导致肺纤维化、肉芽肿或间皮瘤甚至肺癌的形成等<sup>[2]</sup>。

肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF)是以肺肌成纤维细胞增殖和大量细胞外基质聚集并伴炎症损伤、组织结构破坏为特征的一大类肺疾病的终末期改变,也是正常的肺泡组织被损坏后经过异常修复所导致的结构异常(疤痕形成),最终导致呼吸衰竭<sup>[3]</sup>。

大量的研究表明小鼠肺中吸入CNTs颗粒可以

激活信号通路中某些促炎症和促纤维化介质调节的信号通路,包括经典的核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)通路,Smad蛋白依赖的转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )通路和细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, Erk)<sup>[4]</sup>信号通路,均在接触CNTs的肺成纤维细胞中被激活。这些通路在促进CNTs诱导纤维化的过程中发挥重要作用。它们反映了CNTs暴露下肺成纤维细胞和肌成纤维细胞的激活和作用,以及免疫因素和纤维化发展之间的联系。与许多慢性肺部疾病的情况相似,如特发性肺纤维化、肝纤维化和矽肺,CNTs暴露的肺也通过效应细胞、可溶性介质和细胞外基质(extracellular matrix, ECM)等的相互作用来介导病情的发展。并且免疫系统的激活和反应在CNTs暴露期间的肺部炎症与纤维化的起始与进展过程中发挥着关键作用。因此研究CNTs如何发挥其促纤维化作用,并通过启动预防策略来避免人类肺部纤维化相关疾病的发展,具有重要意义。

### 1 急性炎症早期阶段

急性炎症是肺部暴露于CNTs的第一个反应。

**基金项目:**安徽省自然青年项目(2208085QH282);安徽医科大学校级科研基金(2021xkj119)

**作者简介:**张佳震(1999—),男,硕士研究生在读

**通信作者:**章静,主任技师, E-mail: hfzj2552@163.com

在人体中,肺、胸膜和腹腔内对CNTs沉积的组织反应类似于异物诱导反应,它以明显的急性炎症反应开始,随后是长期或慢性的病理改变,在病变部位有大量巨噬细胞和中性粒细胞浸润并产生大量炎症因子,如白介素-1和白介素-18等。这些炎症因子可以通过刺激成纤维细胞转化为肌成纤维细胞来促进肺纤维化。在对特发性肺纤维化病人的成纤维细胞和正常人的肺成纤维细胞的研究中可以发现,肺纤维化病人的细胞中的纤维化因子显著增多,如 $\alpha$ 肌动蛋白、纤维黏连蛋白等<sup>[5]</sup>。以实验小鼠为例,急性炎症在1d内迅速出现,并在小鼠暴露CNTs后第7天达到顶点。此后,急性炎症反应逐渐降低,并转变为慢性炎症反应。慢性炎症反应以纤维化和轻度慢性炎症为特征,并在暴露后第28天完全建立,至少持续1年<sup>[6]</sup>。CNTs在肺间质、血管周围和支气管周围区域诱导募集的炎症细胞主要是中性粒细胞和巨噬细胞<sup>[4]</sup>。在这一阶段,经典活化的M1巨噬细胞是主要的巨噬细胞群体,通过细胞表面标记物CD86和主要组织相容性复合体II(major histocompatibility complex II, MHC II)识别并激活。诱导性一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的数量增加是M1巨噬细胞的功能标志,表明M1在CNTs急性炎症反应中被激活。

### 1.1 炎症小体的激活

炎症小体作为胞质传感器的关键组成部分,通过检测细胞内外的信号启动先天免疫反应来应对微生物感染和组织损伤。NLRP3炎症小体是研究最为充分的复合物,可被多种病原体、内源性危险信号和环境刺激激活。NLRP3炎症小体的基础结构通常由一个感受器、一个效应蛋白——含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶(cysteiny l aspartate specific proteinase, caspase-1)和一个接头蛋白——凋亡相关斑点蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)组成。研究发现CNTs可以引起人肺泡巨噬细胞的吞噬作用受损,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加,增加的ROS又激活NLRP3与ASC结合,形成一个大的、多蛋白低聚物,或“斑点”<sup>[7]</sup>。近邻的几个pro-caspase-1会在斑点内自裂生成caspase-1。释放出的caspase-1通过促进pro-IL-1 $\beta$ 和pro-IL-18的剪切成熟来进一步促进炎症的进行<sup>[8-9]</sup>,如图1。NLRP3炎症小体的激活是炎症反应过程中IL-1 $\beta$ 和IL-18的产生所必需的<sup>[10]</sup>。CNTs暴露的小鼠中,IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-1R结合,激活NF- $\kappa$ B和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,

使趋化因子CCL2(MCP-1)、CCL5(RANTES)CXCL2和细胞因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6的编码基因高度表达,从而发挥促炎功能<sup>[11-12]</sup>。ROS、MAPK、NF- $\kappa$ B、NADPH氧化酶和炎症小体已被确定为最重要的炎症初始信号。

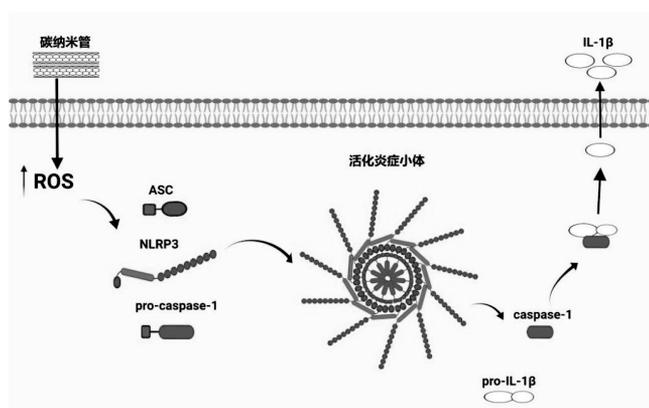


图1 NLRP3的激活机制<sup>[13]</sup>

### 1.2 NF- $\kappa$ B信号通路

核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)是调节炎症、免疫反应和肿瘤发生的重要蛋白转录因子。TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-6是众所周知的促炎细胞因子并且调节一系列的生理过程,而NF- $\kappa$ B信号通路则诱导他们的激活<sup>[14]</sup>。通常情况下,NF- $\kappa$ B通过控制靶基因的转录,编码宿主对细胞内和细胞外应激反应的关键调节因子或效应因子<sup>[15]</sup>。典型的NF- $\kappa$ B信号通路的激活包括NF- $\kappa$ B抑制蛋白I $\kappa$ B的降解与NF- $\kappa$ B异源二聚体p50:p65的释放,以及p50:p65二聚体从细胞质易位到细胞核。在CNTs暴露的肺成纤维细胞和肌成纤维细胞中,抑制蛋白I $\kappa$ B被降解,释放出的p50:p65在丝氨酸276(S276)位点磷酸化并进入细胞核<sup>[16]</sup>。p65在丝氨酸276(S276)位点的磷酸化是NF- $\kappa$ B激活和NF- $\kappa$ B依赖的基因表达的关键步骤。p50:p65异源二聚体进入细胞核后,与DNA上的 $\kappa$ B结合位点结合,激活靶基因的转录,如图2-A。因此,p65蛋白的核易位通常被认为是NF- $\kappa$ B激活的一个标志。除核易位外,p65的翻译后修饰在NF- $\kappa$ B激活和功能中也起着重要作用<sup>[17]</sup>。NF- $\kappa$ B信号通路的激活被认为是控制疾病或应激条件下炎症反应的最主要事件之一。研究已经证明,由NF- $\kappa$ B调控的两个细胞因子,即组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)和骨桥蛋白(osteopontin, OPN),在肺纤维化发展过程中被CNTs显著诱导,并且TIMP1和OPN在促进CNTs诱导的肺纤维化中都发挥了关键作用<sup>[18]</sup>。

在CNTs暴露的人成纤维细胞中CD63和整合

素  $\beta 1$  的显著活化,并在成纤维细胞表面形成 TIMP1/CD63/整合素  $\beta 1$  复合物,从而触发细胞外信号调节激酶 1 和 2(ERK1/2)的磷酸化和激活来促进成纤维细胞的活化和增殖<sup>[19]</sup>。有研究支持了多壁碳纳米管(MWCNTs)诱导的肺纤维化反应当中会涉及 TIMP1 的诱导,TIMP1 通过激活 TIMP1/CD63/整合素  $\beta 1$  轴和 ERK 信号通路促进成纤维细胞的激活和增殖<sup>[20]</sup>。

OPN 又称分泌磷酸化蛋白 1 (secret phosphoprotein 1, SPP1),是一种基质细胞蛋白,作为基质和趋化因子,介导多种生物活性。OPN 由活化的 T 细胞、巨噬细胞、成纤维细胞和树突状细胞分泌。作为一种配体,它与多种受体分子相互作用,包括凝血酶、基质金属蛋白酶、跨膜蛋白(整合素,CD44 等),以及细胞外基质(ECM)蛋白、纤维连接蛋白和胶原蛋白等<sup>[21]</sup>。OPN 可以通过促进纤维病灶的形成和增加肺细胞外基质蛋白的产生来促进 CNTs 诱导的肺纤维化。在细胞和分子水平上,OPN 促进了转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ )的表达和激活、Smad 依赖的 TGF- $\beta 1$  信号激活以及 CNT 暴露肺中细胞外基质蛋白的产生和沉积<sup>[22]</sup>。OPN 是 Smad 依赖的 TGF- $\beta 1$  信号通路的关键激动剂,但 OPN 是如何促进 TGF- $\beta 1$  信号的作用机制尚未出现更加深入的研究。

## 2 炎症晚期肺纤维化阶段

### 2.1 TGF- $\beta 1$ 的激活

研究发现,TGF- $\beta 1$  是成纤维细胞分化成肌成纤维细胞的有丝分裂因子,介导炎症反应,导致过量的 ECM 的产生以及 TIMPs 的合成增加<sup>[22]</sup>。OPN 在 CNTs 暴露的肺中被高度诱导,并在 TGF- $\beta$  信号激活和肌成纤维细胞分化中发挥关键作用,以促进 CNTs 暴露后的纤维化发展<sup>[23]</sup>。在分子水平上,TGF- $\beta 1$  已被确定为纤维化最主要的内源性调节因子之一。TGF- $\beta 1$  常在肺纤维化病变中表达升高。在动物模型中,TGF- $\beta 1$  活性的过表达导致持续的肺纤维化,而通过抑制或敲除 TGF- $\beta$  受体抑制 TGF- $\beta 1$  信号通路可减轻肺纤维化<sup>[24-25]</sup>。TGF- $\beta 1$  表现出多种促纤维化活性,特别是显著地刺激成纤维细胞的增殖和成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化,从而直接调节纤维化的发展<sup>[26-27]</sup>。在 ECM 中经常可以检测到由活化的巨噬细胞和成纤维细胞分泌的以潜在复合物形式存在的 TGF- $\beta 1$ 。在 CNTs 刺激下,TGF- $\beta 1$  在第 7 天显著增加,但在第 28 天显著减少。它与细胞表面的受体结合,并通过 Smad 依赖的途径诱导

主要纤维化基因的转录<sup>[28-29]</sup>。

在 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路中,TGF- $\beta 1$  与 TGF- $\beta$ RII 受体结合形成二聚体,随后再与 TGF- $\beta$ RI 受体结合形成四聚体复合物,通过活化 Smad 锚定点蛋白(SARA)募集 Smad2/3 并使其磷酸化转变为 pro-Smad2/3 并与 Smad 4 组成 Smad 复合物。形成的 Smad 复合物转移到细胞核中,与其他转录因子协同调节基因转录,使细胞发生上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),促进肺纤维化的形成<sup>[30]</sup>,如图 2-B。

### 2.2 Erk 通路的激活

CNTs 可增加成纤维细胞中白细胞分化抗原 63(cluster of differentiation, CD63)和整合素  $\beta 1$ (integrin  $\beta 1$ )的水平。在 CNTs 暴露的肺成纤维细胞中 TIMP1 与细胞表面 CD63 相互作用,随后以 CD63 依赖的方式与 integrin  $\beta 1$  结合,导致在成纤维细胞表面形成 TIMP1/CD63/integrin  $\beta 1$  超分子复合物来调节细胞内信号传导,从而触发 Erk1/2 的磷酸化和激活<sup>[31]</sup>,使成纤维细胞富集、肌成纤维细胞分化、纤维灶形成和 ECM 沉积。

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)超家族(如 ERK、p38 和 JNK)是与细胞膜受体和调节靶点相关的重要酶家族,调控着包括细胞增殖、分化、凋亡和炎症等重要生理过程。近些年研究较为深入的 Erk 也是 MAPK 超家族的重要成员,包括两个亚型:Erk1 和 Erk2,它们可以被一系列细胞生长因子激活,转变成成为 p-Erk1/2,然后将细胞外信号从细胞表面传递到细胞核,从而促进细胞的增殖和分化,如肺成纤维细胞的增殖和产生细胞外基质(ECM)<sup>[32-33]</sup>。已有研究证实,ECM 产生过程可能部分通过 TGF- $\beta$  通路的激活来实现,包括 TGF- $\beta 1$  诱导的 MAPK 通路<sup>[34-35]</sup>,如图 2-C。

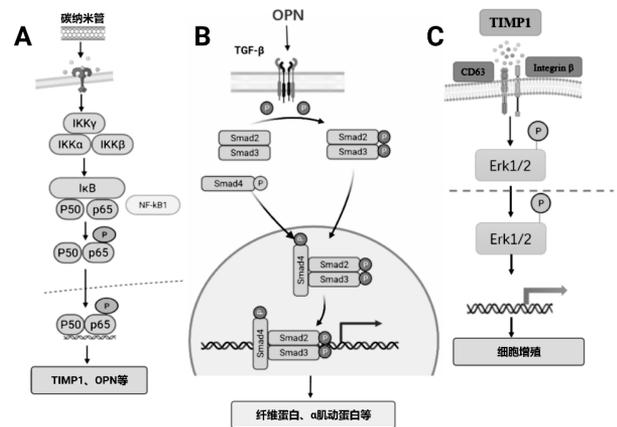


图 2 CNTs 暴露小鼠肺成纤维细胞中可溶性因子激活的信号通路<sup>[36]</sup>

### 3 小结

肺纤维化由于没有良好的靶向药物而成为当下医学领域重要且棘手的问题。如何有效、精准、迅速地应对肺纤维化带来的不良病理生理问题以及在分子水平上对其进行有效的抑制和治疗,将会成为未来的热点问题。

对 CNTs 引发肺部炎症和纤维化机制的研究已经证实了多种免疫细胞、可溶性信号分子和 ECM 蛋白在这一过程中的激活,并引起了肺部微环境的改变。许多介质、信号通路和细胞过程被认为是肺部炎症和纤维化相互作用的主要机制,并作为暴露于 CNTs 动物中的疾病致病基础对机体产生了不良影响。这些发现为碳纳米管诱导的不良反应和发病机制提供了新的见解,并进一步为 CNTs 的暴露监测以及吸入纳米材料引起的肺部炎症和纤维化的药物开发提供了新的靶点,但其发病机制尚未得到完全研究和阐明。本文通过将 CNTs 诱导肺纤维化的四种重要机制进行衔接与梳理,以期为临床肺纤维化的治疗提供新思路。

**作者声明** 本文无实际或潜在的利益冲突

### 参考文献

- [1] CHEN J, LIU B, GAO X, et al. A review of the interfacial characteristics of polymer nanocomposites containing carbon nanotubes[J]. RSC Adv, 2018, 8(49): 28048-28085.
- [2] 陈盼盼. SIRT6 在多壁碳纳米管致人支气管上皮细胞上皮间质转化中的作用及机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [3] MORA A L, ROJAS M, PARDO A, et al. Emerging therapies for idiopathic pulmonary fibrosis, a progressive age-related disease [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(11): 755-772.
- [4] SEHSAH R, WU W, ICHIHARA S, et al. Role of Nrf2 in inflammatory response in lung of mice exposed to zinc oxide nanoparticles[J]. Part Fibre Toxicol, 2019, 16(1): 47.
- [5] ANDUGULAPATI S B, GOURISHETTI K, TIRUNAVALLI S K, et al. Biochanin-A ameliorates pulmonary fibrosis by suppressing the TGF- $\beta$  mediated EMT, myofibroblasts differentiation and collagen deposition in in vitro and in vivo systems [J]. Phytomedicine, 2020, 78: 153298.
- [6] ZHANG X, LUO M, ZHANG J, et al. Carbon nanotubes promote alveolar macrophages toward M2 polarization mediated epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation[J]. Nanotoxicology, 2021, 15(5): 588-604.
- [7] DONG J, MA Q. Integration of inflammation, fibrosis, and cancer induced by carbon nanotubes [J]. Nanotoxicology, 2019, 13(9): 1244-1274.
- [8] PALUDAN S R, PRADEU T, MASTERS S L, et al. Constitutive immune mechanisms: mediators of host defence and immune regulation[J]. Nat Rev Immunol, 2021, 21(3): 137-150.
- [9] 唐琼, 张振玲. NLRP3 炎症小体在肺纤维化中作用的研究进展[J]. 中国职业医学, 2021, 48(5): 577-581.
- [10] DONG J, MA Q. Type 2 immune mechanisms in carbon nanotube-induced lung fibrosis [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1120.
- [11] MANTOVANI A, DINARELLO C A, MOLGORA M, et al. Interleukin-1 and related cytokines in the regulation of inflammation and immunity[J]. Immunity, 2019, 50(4): 778-795.
- [12] NARAYANAN K B, PARK H H. Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain-mediated cellular signaling pathways [J]. Apoptosis, 2015, 20(2): 196-209.
- [13] HINDMAN B, MA Q. Carbon nanotubes and crystalline silica stimulate robust ROS production, inflammasome activation, and IL-1 $\beta$  secretion in macrophages to induce myofibroblast transformation[J]. Arch Toxicol, 2019, 93(4): 887-907.
- [14] 刘卫东, 高歌, 刘函晔, 等. FTY-720 通过 TGF- $\beta$ 1/P38 MAPK/NF- $\kappa$ B 信号通路对小鼠肺纤维化模型的影响 [J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 250-256.
- [15] DONG J, MA Q. Macrophage polarization and activation at the interface of multi-walled carbon nanotube-induced pulmonary inflammation and fibrosis[J]. Nanotoxicology, 2018, 12(2): 153-168.
- [16] CHRISTIAN F, SMITH E L, CARMODY R J. The regulation of NF- $\kappa$ B subunits by phosphorylation[J]. Cells, 2016, 5(1): 12.
- [17] DONG J, MA Q. In vivo Activation and pro-fibrotic function of NF- $\kappa$ B in fibroblastic cells during pulmonary inflammation and fibrosis induced by carbon nanotubes [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1140.
- [18] DONG J, MA Q. Osteopontin enhances multi-walled carbon nanotube-triggered lung fibrosis by promoting TGF- $\beta$ 1 activation and myofibroblast differentiation[J]. Part Fibre Toxicol, 2017, 14(1): 18.
- [19] DONG J, MA Q. TIMP1 promotes multi-walled carbon nanotube-induced lung fibrosis by stimulating fibroblast activation and proliferation[J]. Nanotoxicology, 2017, 11(1): 41-51.
- [20] LIM C S, PORTER D W, ORANDLE M S, et al. Resolution of pulmonary inflammation induced by carbon nanotubes and fullerenes in mice: role of macrophage polarization [J]. Front Immunol, 2020, 11: 1186.
- [21] CAMPBELL M G, CORMIER A, ITO S, et al. Cryo-EM reveals integrin-mediated TGF- $\beta$  activation without release from latent TGF- $\beta$ [J]. Cell, 2020, 180(3): 490-501.
- [22] YIM A, SMITH C, BROWN A M. Osteopontin/secreted phosphoprotein-1 harnesses glial-, immune-, and neuronal cell ligand-receptor interactions to sense and regulate acute and chronic neuroinflammation [J]. Immunol Rev, 2022, 311(1): 224-233.
- [23] HATIPOGLU O F, UCTEPE E, OPOKU G, et al. Osteopontin silencing attenuates bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 139: 111633.
- [24] BONNIAUD P, MARGETTS P J, KOLB M, et al. Progressive transforming growth factor beta1-induced lung fibrosis is blocked

- by an orally active ALK5 kinase inhibitor[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 171(8): 889-898.
- [25] LI M, KRISHNAVENI M S, LI C, et al. Epithelium-specific deletion of TGF- $\beta$  receptor type II protects mice from bleomycin-induced pulmonary fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(1): 277-287.
- [26] REDENTE E F, BLACK B P, BACKOS D S, et al. Persistent, progressive pulmonary fibrosis and epithelial remodeling in mice [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 64(6): 669-676.
- [27] 杨珣, 邵松军, 崔妙雅, 等. 抑制 TGF- $\beta$ 1/Smads 通路中 Smad7 泛素化降解改善小鼠肺纤维化的作用机制 [J]. *山东医药*, 2022, 62(17): 47-51.
- [28] JAYNES P W, IYENGAR P V, LUI S K L, et al. OTUD4 enhances TGF $\beta$  signalling through regulation of the TGF $\beta$  receptor complex[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 15725.
- [29] BORMANN T, MAUS R, STOLPER J, et al. Role of matrix metalloprotease-2 and MMP-9 in experimental lung fibrosis in mice[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 180.
- [30] DERYNCK R, ZHANG Y E. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling[J]. *Nature*, 2003, 425(6958): 577-584.
- [31] MANOURY B, CAULET-MAUGENDRE S, GUENON I, et al. TIMP-1 is a key factor of fibrogenic response to bleomycin in mouse lung[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2006, 19(3): 471-487.
- [32] GUO Y J, PAN W W, LIU S B, et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(3): 1997-2007.
- [33] CHENG W H, LEE K Y, YU M C, et al. Pref-1 induced lung fibroblast differentiation by hypoxia through integrin  $\alpha$ 5 $\beta$ 1/ERK/AP-1 cascade[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 909: 174385.
- [34] FINLAY G A, THANNICKAL V J, FANBURG B L, et al. Transforming growth factor-beta 1-induced activation of the ERK pathway/activator protein-1 in human lung fibroblasts requires the autocrine induction of basic fibroblast growth factor [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(36): 27650-27656.
- [35] INUI N, SAKAI S, KITAGAWA M. Molecular pathogenesis of pulmonary fibrosis, with focus on pathways related to TGF- $\beta$  and the ubiquitin-proteasome pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6107.
- [36] DONG J. Microenvironmental alterations in carbon nanotube-induced lung inflammation and fibrosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 126.

收稿日期: 2022-07-22

(上接第 112 页)

作者声明 本文无实际或潜在的利益冲突

## 参考文献

- [1] 林仲武, 王琪, 王治东. 辐射生物剂量计的研究现状及发展方向[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2017, 37(10): 799-804.
- [2] TIAN X L, ZHAO H, CAI T J, et al. Dose-effect relationships of nucleoplasmic bridges and complex nuclear anomalies in human peripheral lymphocytes exposed to  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays at a relatively low dose[J]. *Mutagenesis*, 2016, 31(4): 425-431.
- [3] VIVAUDOU M. eeFit: a Microsoft Excel-embedded program for interactive analysis and fitting of experimental dose-response data [J]. *Biotechniques*, 2019, 66(4): 186-193.
- [4] 刘长安. SAS 在辐射剂量-效应研究中的应用 [J]. *中国工业医学杂志*, 2001, 14(1): 10-12.
- [5] 王伶, 杨人强, 游志刚, 等. 巧用 CurveExpert 软件分析 ELISA 标准曲线拟合方程及数据分析 [J]. *实验与检验医学*, 2008, 26(4): 428-430; 412.
- [6] DEPERAS J, SZLUINSKA M, DEPERAS-KAMINSKA M, et al. CABAS: a freely available PC program for fitting calibration curves in chromosome aberration dosimetry [J]. *Radiat Prot Dosimetry*, 2007, 124(2): 115-123.
- [7] 高朝贤, 惠长野, 张文, 等. 淋巴细胞改良培养法及其在细胞遗传学研究中的应用 [J]. *中华医学遗传学杂志*, 2016, 33(4): 555-558.
- [8] 白玉书, 陈德清. 人类辐射细胞遗传学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 191-192.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 染色体畸变估算生物剂量方法: GB/T 28236—2011[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011.
- [10] 陆雪, 李爽, 蔡恬静, 等. X 射线照射离体人周围血染色体畸变剂量-效应曲线建立与验证[J]. *中国职业医学*, 2019, 46(6): 705-708.
- [11] WANG H, LIU Q, WAN D, et al. BioDoser: improved dose-estimation software for biological radiation dosimetry [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2012, 108(1): 402-406.
- [12] 孙杰, 王恰, 黄嘉华, 等. X 射线照射离体人血建立染色体畸变剂量-效应曲线[J]. *中国职业医学*, 2017, 44(5): 596-599.
- [13] DARABI-GOLESTAN F, HEZARKHANI A. Intensification of the polymetallic vein exploration by multivariate analysis and staged LINEST function at Glojeh deposit, NW Iran [J]. *J Afr Earth Sci*, 2018, 147: 190-198.
- [14] 吴丽娜, 潘艳, 阮健磊, 等. 全国生物剂量估算能力考核结果分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2018, 38(5): 360-363.
- [15] 高朝贤, 惠长野, 杨学琴, 等. 基于 Excel 的泊松分布可信区间算法在辐射生物剂量估算中的应用 [J]. *职业卫生与应急救援*, 2022, 40(2): 212-217.

收稿日期: 2022-07-21