

# microRNA 表达谱在职业性三氯乙烯药疹样皮炎研究中的应用

刘金梅<sup>1</sup>, 朱志良<sup>2</sup>, 黄厚今<sup>1</sup>

1. 遵义医学院, 贵州 遵义 563000; 2. 深圳市宝安区疾病预防控制中心

**摘要:** 三氯乙烯是工业上常用的清洗剂,工人因接触三氯乙烯后所致的职业性三氯乙烯药疹样皮炎在职业损伤中占据极大的比重。因其个体易感性存在差异,发病机制尚不明确,在职业病防治过程中极难控制。microRNA 是长度约为 22 个核苷酸的非编码小 RNA 分子,参与调控机体生长发育和病理生理的多个方面,本文试从目前对 microRNA 基因调控的研究基础上,对其靶基因直接或间接的参与调控外源性化学物的毒作用机制进行综述,为职业性三氯乙烯药疹样皮炎 microRNA 表达谱的分析提供线索。

**关键词:** 职业性三氯乙烯药疹样皮炎; microRNA; 发病机制; 诊断

**中图分类号:** R135.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3110(2017)09-1143-05 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2017.09.034

## Application of microRNA expression profiles to the study of occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene

LIU Jin-mei\*, ZHU Zhi-liang, HUANG Hou-jin

\* Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563000, China

Corresponding author: ZHU Zhi-liang, E-mail: 49014156@qq.com

**Abstract:** Trichloroethylene is commonly used as a cleaning agent in the industry, and workers with occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene exposure occupy a great proportion in occupational injuries. It is very difficult to control occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene in the process of occupational disease prevention and treatment because of the differences in individual susceptibility and its unclear pathogenesis. MicroRNA is a small non-coding RNA molecule with about 22 nucleotides in length, which involves in the regulation of growth and development of the body, physiology and pathology. This article reviews the target genes directly or indirectly involved in the toxicity mechanism of regulation of exogenous chemicals based on the current basic studies on the regulation of microRNA gene expression, and provides clues for analyzing microRNA expression spectrum of occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene.

**Key words:** occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene; microRNA; pathogenesis; diagnosis

三氯乙烯(trichloroethylene, TCE)是工业上常用的一种不饱和的卤代脂肪烃类化合物,无色、氯仿样气味、易挥发、难溶于水。由于 TCE 极强的溶解特性,一般作为工业上电子金属脱脂、衣服干洗、化工原料,也用作电子元件清洗剂、冰箱制冷剂、杀虫杀菌剂和萃取剂等。因工人徒手操作、防护不当,经皮肤或呼吸道进入人体,造成急性三氯乙烯中毒或亚急性的职业性三氯乙烯药疹样皮炎(occupational medicamentosa-like dermatitis induced by trichloroethylene, OMDT)的损伤。本文试图从 microRNA 基因调控的研究基础上寻找其靶基因直接或间接的参与调控到 OMDT 发病机制、

诊断治疗和预后等方面,为职业性三氯乙烯药疹样皮炎 microRNA 表达谱的分析提供线索,寻找 TCE 所致机体损害的特异性标志物,筛选敏感个体,避免从事接触三氯乙烯相关工作,预防职业病的发生。

### 1 流行病学

**1.1 发病情况** 近年来,随着国内经济的迅猛发展,珠三角沿海等地的涉外企业增加,以 TCE 作为主要工业原料的企业职业病发生率迅速增多。自上个世纪 90 年代广东省确诊首例 TCE 所致的职业危害以来,每年都有数例工人因其死亡。最初十多年,由于其治疗方法尚不能完全掌握,病死率达 16.9%。随着防治和研究工作的深入,TCE 的职业损伤逐渐控制,急性中毒明显减少。虽然 OMDT 发病率较低,但在职业

**作者简介:** 刘金梅(1989-),女,安徽省宿州市人,研究生在读,主要从事职业卫生防护方向的研究工作。

**通信作者:** 朱志良, E-mail: 49014156@qq.com。

损伤中占的比例大,控制办法少,职业危害明显增大。据倪秀贤<sup>[1]</sup>调查分析,2010-2014 年深圳市某街道使用 TCE 的企业车间仍有 98 家,检测合格率仅为 77.68%,超标倍数最高达 26.25 倍。TCE 的使用主要还是分布在电子和五金行业,电子行业的合格率仅为 54.24%,发病者仍有 5 例。刘松等<sup>[2]</sup>发现 2015 年 TCE 接触者肝功能异常率高于 2013 年。近几年来,天津、上海、河北等全国各地陆续见 TCE 中毒和药疹样皮炎的报道。SCHWARTZ L 于 1947 年首次报道 TCE 所致的皮肤损伤之后,相继在美国、新加坡、日本和西班牙等国家发现 20 多例相似病例<sup>[3]</sup>。此外,由于 TCE 在工业上的大量使用、污物处理不当,TCE 现已成为土壤、地表水和地下水等重要的工业污染物,NIOSH 估计美国约有 350 万人直接或间接接触 TCE。有研究发现,长期接触 TCE 可能具有遗传毒性和致癌的风险<sup>[4]</sup>。TCE 已经成为职业损伤和环境污染的主要毒物之一。

**1.2 病情分布** 钟逸菲<sup>[5]</sup>、谭广辉<sup>[6]</sup>横断面研究发现,遭受 TCE 职业损害的工人大多在电子、五金电镀等相关行业,从事的工种也多在清洗、擦洗、涂装和挂件等 TCE 暴露岗位。林凯平和吴子俊<sup>[7]</sup>对 1995-2005 年的 TCE 作业工人统计发现,TCE 的清洗作业多为繁重体力劳动,男性比例较大;患者年龄在 20~40 岁之间是因劳务工作者多为青壮年有关。朱志良等<sup>[8]</sup>对 83 例 OMDT 病例的横断面分析发现男女性别和年龄构成比差异不大,而且还发现患者在接触 30 d 左右开始发病,与职业接触浓度也无明显的剂量-反应关系,OMDT 患者的尿三氯乙酸浓度与中毒无明确的对应关系,中毒患者尿三氯乙酸的浓度不一定超标,超标者也不一定有临床表现,这与李来玉的研究一致。李来玉等<sup>[9]</sup>还发现企业工人的流动性极大,同一个车间、同一个岗位接触的大多数工人中仅有少数人发病,众多病例的 TCE 浓度接触范围约在 6.2~4 688.0 mg/m<sup>3</sup>,其中有 22 例接触浓度小于国家车间卫生标准时间加权平均容许浓度(PC-TWA,30 mg/m<sup>3</sup>)。以上资料均表明,TCE 所致的 OMDT 存在明显的个体易感性差异。

**1.3 临床表现** 职业性三氯乙烯药疹样皮炎:一般是工人在直接或间接接触 TCE,约 5~40 d 的潜伏期后,出现头晕、头痛、皮肤潮红、瘙痒并伴有发烧等轻重不一的症状。病情发展迅速,多以剥脱性皮炎、多形红斑、重症多形红斑或大疱性表皮坏死松解症等主要皮损表现,常伴随肝、肾功能的损伤和浅表淋巴结肿大等症状,多因肝功能衰竭、严重感染等死亡。因与药疹皮

炎相似的症状,故称之为职业性三氯乙烯药疹样皮炎(OMDT)。

**1.4 管理控制及诊断标准** TCE 一直被认为是低毒物质,动物实验研究证实,长期接触 TCE 增加致癌、致畸形的风险。国际癌症研究机构(IARC)于 2012 年将 TCE 从Ⅲ类的非致癌物列为Ⅰ类人类致癌物质。而国内,尤其是我国广东沿海等工业分布密集区域的 OMDT 发病情况极为严重。随着对 TCE 职业损伤的深入认识,职业卫生防治部门在 GBZ 2.1-2007《工作场所有害因素接触限制》<sup>[10]</sup>中规定作业场所室内 TCE 空气浓度的接触限值为 60 mg/m<sup>3</sup>,时间加权容许浓度(PC-TWA)30 mg/m<sup>3</sup>;又相继制定 TCE 所致的职业损伤的诊断标准 GBZ 38-2006《职业性急性三氯乙烯中毒的诊断标准》<sup>[11]</sup>、GBZ 185-2006《职业性三氯乙烯药疹样皮炎的诊断标准》<sup>[12]</sup>。并通过加强相关部门的职业卫生检测,对企业负责人和职工的安全防护知识的培训等多方面的管理措施,TCE 所致的急性中毒已经逐步得到初步控制。但因 OMDT 其特异性的发病机制,研究人员并未找到其职业禁忌的标志物,使得 TCE 暴露所致的 OMDT 仍有发生。根据 TCE 职业损伤的临床表现,具体的诊断依据如下。

**职业性急性三氯乙烯中毒:**根据短期内接触较大量的 TCE 职业史,以神经系统损伤为主并可伴有肝、肾及心脏功能损害的临床表现,结合职业卫生学调查,参考尿三氯乙酸含量的测定,综合分析的原则,并依照其出现的头昏、头痛、乏力、颜面潮红、眼及上呼吸道刺激症状等接触后中毒反应,将其分为轻度、中度和重度。轻度中毒:除接触反应加重外,可有心悸、胸闷、恶心、呕吐、食欲减退等,并有下列表现之一者:a)轻度意识障碍;b)三叉神经损害;c)急性轻度中毒性肝病或中毒性肾病;中度中毒:短期接触较大量 TCE 后,具备下列表现之一者:a)中度意识障碍;b)有两对以上脑神经损害;c)急性中度中毒性肝病或中毒性肾病;重度中毒:短期接触较大量 TCE 后,具备下列表现之一者:a)重度意识障碍;b)急性重度中毒性肝病或中毒性肾病;c)心源性猝死。

**职业性三氯乙烯药疹样皮炎的诊断标准:**皮损表现为急性皮炎,多呈剥脱性皮炎,部分为多形红斑、重症多形红斑或大疱性表皮坏死松解症等;常伴有发热、肝损害和浅表淋巴结肿大;并同时具有下列条件者:1、有明确的职业性 TCE 接触史;2、一般情况下需经过 5~40 d 或更长的潜伏期才发病,但常不超过 80 d;3、同工种、同样工作环境下仅个别人发病。

## 2 发病机制

2.1 代谢 TCE 经皮肤或呼吸道进入机体后经两条途径<sup>[13]</sup>代谢,一条是在肝脏、肾脏和肺中经细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 氧化与蛋白质共价结合成环氧化物,生成水合氯醛,水合氯醛氧化生成三氯乙酸、三氯乙醇和少量的一氯乙酸,经肾脏随尿液排出体外;另一条是 CYP450 氧化饱和后发生在肾脏内的谷胱甘肽结合路径,TCE 经谷胱甘肽-S-转移酶作用后产生能够引起细胞损伤并造成脂质体过氧化的羟基。

2.2 免疫及分子毒理 流行病学研究和动物实验表明 TCE 的职业暴露可能会激活机体的免疫功能,其免疫毒性可能是 OMDT 发病的重要机制。徐新云等<sup>[14]</sup>对豚鼠和大鼠进行 TCE 直接暴露发现,TCE 的致敏率达 83.3%;Wang 等<sup>[15]</sup>发现 TCE 职业暴露引起小鼠 CD4<sup>+</sup>T 细胞的活化和自身免疫与脂质过氧化衍生的醛-蛋白质加合物有关;夏丽华等<sup>[16]</sup>调查发现 50 例 OMDT 病人中有 19 例血清免疫球蛋白异常,提示患者脏器的损伤可能跟机体内的补体活化有关。Zhang 等<sup>[17]</sup>发现低浓度的 TCE 暴露工人的 IgM、IgG 水平比非暴露工人低;而黄汉林等<sup>[18]</sup>发现 OMDT 病例血清中 IgA、IgG、IgM 无明显改变,但大部分病例(8/12) IgE 升高。

徐新云等<sup>[19-21]</sup>动物模型实验证明细胞免疫与体液免疫共同参与,发现 TCE 所致的免疫损伤可能属于 II 型或 IV 型混合型变态反应;同时也发现 OMDT 患者外周血免疫相关基因 Foxp3、GATA3、CT-LA4、T-bet 的 mRNA 的表达水平与肝代谢酶基因 CYP2E1、CYP1A1 和白细胞介素(IL)-4 的基因表达水平明显改变,推断出免疫相关基因和肝代谢酶基因在 TCE 致病中发挥重要作用。李森华等<sup>[22]</sup>对 OMDT 患者的外周血淋巴细胞的趋化因子受体(CXCR2)的基因表达进行测定发现,CXCR2 在 OMDT 患者体内表达水平显著升高,推测出该基因在 OMDT 发病过程中的某些环节发挥作用。李来玉等<sup>[23]</sup>比较 43 例 OMDT 病人和 47 例接触 TCE 的健康工人 N-乙酰基转移酶(NAT2)的基因多态性分布发现,具有 NAT2 慢代谢基因变异的个体患皮炎的危险性比快代谢基因变异个体高,初步认为 NAT2 基因 Kpn1 位点的变异可显著增加 OMDT 的风险。臧丹等<sup>[24]</sup>选取 22 例 OMDT 患者为病例组、22 例与病例同车间的接触 TCE 健康工人作为暴露对照组和从未从事过 TCE 接触工作的健康工人作为非暴露对照组,使用液相悬浮芯片技术对血清中八种因子进行检测研究发现白细胞介素  $\text{I}\beta$  (IL- $\text{I}\beta$ )、 $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 8 (IL-8)、巨噬细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、巨噬细胞炎性

蛋白  $1\beta$  (MIP- $1\beta$ )、白细胞介素 5 (IL-5) 及白细胞介素 10 (IL-10) 表达异常与 OMDT 的发病相关,各细胞因子通过复杂的网络系统在发病过程中可能协同发挥作用。Li 等<sup>[25]</sup>对 121 例 OMDT 患者和 142 例 TCE 接触者的白细胞抗原 (HLA) 表达分析,发现等位基因 HLA-B \* 1301 与 OMDT 的易感性密切相关,对其高危个体的预测可能发挥作用。程娟等<sup>[26]</sup>发现 TCE 代谢酶 CYP2E1 和 GSTP1 基因的多态性能够影响职业 TCE 接触个体外周淋巴细胞的染色体损伤水平,尤其是核芽率水平。

## 3 microRNA 与外源性化学物毒作用

3.1 microRNA 简介 自 2003 年 Ambros 等学者在线虫中发现第一个 microRNA-lin-4,还发现线虫在幼虫时期能够被 lin-4 时序性调控后,多个研究组对新发现的并与当时的热点研究 siRNA 分子有高度相似性的非编码 RNA 家族并可在转录后水平调控基因表达的重要小分子进行初步研究。作为非编码 RNA (non-coding RNA)<sup>[27-28]</sup>之一的 microRNA (miRNA 或微小 RNA) 是一类长度约 22 个核苷酸的内源性短链非编码的小 RNA 分子,通过 mRNA 剪切和抑制蛋白质翻译的方式负调控靶基因,广泛存在于多种生物的基因组内。经 RNA 聚合酶 II<sup>[29]</sup> 启动转录后生成初级产物 (pri-miRNA), pri-miRNA 再在细胞核和细胞浆中各进行一次的剪切成为含有 22 个左右的核苷酸的成熟 miRNA。成熟体 miRNA 通过与其靶 mRNA 分子的 3' 端非编码区 (3'-UTR) 互补结合,从而在翻译水平上特异性降解 mRNA 或抑制其靶基因的表达。

miRNA 结构特征的特异性使其表达具有组织和细胞链系,发育和生理过程特异性的特点,所以对 miRNA 表达谱分析表明 miRNA 在某些组织和细胞,以及病理生理多个方面发挥重要的调控作用。miRNA 在近十年来成为各个国家学者在分子生物学、遗传学和临床医学等领域的研究热点,目前与肿瘤相关的研究较为普遍,miRNA 在外源性物质的毒理代谢方面的研究也逐步开始。王冲<sup>[30]</sup>对 2003-2013 年这十年间全球各国专家学者对 miRNA 的研究热点进行统计分析发现:272 个疾病相关的主题词中肿瘤相关的主题词占 76.10%,2006 年发表非肿瘤相关疾病开始增多,2011 年已达 23 篇。反应出 miRNA 在非肿瘤相关疾病调控功能的研究逐渐引起学者的重视。

3.2 miRNA 通过数个途径参与外源性化学物的毒作用 miRNA 参与生物发展的几乎所有方面,是细胞表达的关键介质并且作为管理者对组织稳态进行适当的



调控。越来越多的证据表明 miRNA 的基因调控是受外源性化学物的氧化或其他形式引起的细胞应激反应,miRNA 在毒理学中发挥环境对机体的影响和基因表达之间的链接作用。

外源性化合物进入机体后,主要通过肝脏的细胞色素 p450 代谢酶代谢分解,形成无毒或低毒的化合物或是生成中间化合物形成毒性更大损伤靶器官的代谢物。P450 亚家族的细胞色素 CYP2E1 在外来化合物的代谢活化过程中起重要作用,其活性的高低与毒物对机体的毒性大小有直接的关系。研究发现 CYP2E1 可催化大量的低分子物质的代谢过程,包括药物、有机溶剂和致癌物质等;受自身的底物如异烟肼、乙醇、丙酮的诱导并增强其代谢<sup>[31]</sup>。在 miRNA 表达水平上,CYP2E1 是人类肝脏内 P450 代谢酶的主要酶基因之一,约占 56%。一般来说,对人类肝脏中的 CYP2E1 表达和诱导可能有助于其转录后的调控。Mohri<sup>[32]</sup>对 miRNA 对人类 CYP2E1 转录后调控的功能进行研究发现 miRNA 的亚型 miR-378 参与了 CYP2E1 的调控。

NNK(4-(甲基亚硝胺基)-1-(3-吡啶)-1-丁酮[4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone])

是卷烟烟气释放出的致癌原之一,在肺中的主要活化途径是羟基化,Kimura 等<sup>[33]</sup>在大鼠的肺 cDNA 库中发现 CYP2A3,并参与某些化合物的代谢转化。而 Jalas 等<sup>[34]</sup>发现 CYP2A3 是其主要的催化剂。Kalscheuer 等<sup>[35]</sup>对 F344 大鼠慢性给予 NNK 降低大鼠肺中 miRNA 的亚型 miR-126 \* 和 miR-34 表达发现 CYP2A3 受 miR-126 \* 调节。而广泛存在于煤焦油、汽车尾气、香烟烟气及烧烤烟雾中的环境污染物苯并(a)芘在进入人体后经过 p450 的作用后的代谢产物 anti-BPDE 具有强致癌性。Shen 等<sup>[36]</sup>对 anti-BPDE 所致的恶化细胞的表达谱进行测定发现,54 个 miRNA 的表达异常,45 个表达上调,9 个表达下调。

以上研究显示 miRNA 参与外源性化学物的代谢活化及诱导细胞毒性的过程,有研究表明 miR-24 参与外源性化学物诱导的 DNA 损伤 H2AX 蛋白修复过程,miR-203、miR-21 在银屑病患者中的皮损表达比健康对照组明显上调。Gong 等<sup>[37]</sup>国际上对 miRNA 在组织、疾病、细胞系内的表达调控功能方面的研究进展统计,见表 1。

表 1 miRNA 在组织、疾病、细胞系内的特异性表达

组织	在组织/疾病/细胞系中的特异性 miRNA	组织	在组织/疾病/细胞系中的特异性 miRNA
脑	mir-1243p, mir-129-5p, mir-9-5p, miR-338-5p, mir-598, mir-219-2-3p	心脏/肌肉	miR-1, miR-133a
乳腺	mir-22-3p, mir-377-3p, mir-497-5p	BNEa/乳腺癌	miR-200a-3p
BMEa	miR-200a-5p, miR-511	BMEa/胰腺癌	miR-375
HEK293T	miR-18a-3p, miR-301b, miR-4521, miR-138-1-3p, miR-548b-3p, miR-20a-3p, miR-216a-5p	脑/HEK293T	miR-9-3p, miR-137
Hela	mir-582-3p	脑/乳腺	miR-584-5p
心脏	miR-208b, miR-378a-3p	脑/黑色素瘤	miR-584-5p
肝脏	miR-122-5p/3p, miR-192-5p	脑/胰腺	miR-1224-5p
淋巴瘤	miR-302c-3p, miR-3689e, miR-3923, miR-3689a/b-5p	HEK293T/肾脏	miR-218-5p, miR-615-3p
黑色素瘤	miR-211-5p	淋巴瘤/睾丸	miR-513c-5p
肌肉	miR-206	肺/睾丸	miR-34c-5p
胰腺	miR-216b, miR-217	黑色素瘤/睾丸	miR-508-5p, miR-509-3-5p, miR-509-3p/5p
皮肤	miR-203a		
睾丸	miR-202-3p/5p, miR-514a-3p, miR-506-3p, miR-514a/b-5p, miR-508-3p		

注:aBME:乳汁外泌体。本表省略了每个 miRNA 名字前的“人-”;micRNA 用/隔开,如 miR-122-5p/3p 表示 miR-122-5p 和 miR-122-3p。

4 问题与展望

OMDT 属于全身性皮肤炎症伴随体内多种器官和

组织的损伤的变态反应性疾病,个体敏感性差异和发病机制尚不明确,使其在发病上难以预防和控制。急

需找出 TCE 的易感性标志物,对高危人群的识别便可起到关键的保护作用。各学者从基因多态性、细胞免疫因子及蛋白组学等多方面对 OMDT 进行研究,miRNA 参与外源性化学物的代谢活化过程和细胞毒性等各个方面调控功能也被发现。结合 miRNA 调控网络的特异性和保守性,为探究 OMDT 的毒理机制提供新的思路 and 方向。张航<sup>[38]</sup>已经在 TCE 致 L-O2 肝细胞毒性中成功构建 miRNA 表达的病毒载体和稳定高表达 miR-21/23a/199b 肝细胞,而且相应的转染效率已得到鉴定。本文对于 miRNA 调控网络的简略概述,为将要进行对 OMDT 患者的 miRNA 表达谱分析工作提供线索。

# 参考文献

- [1] 倪秀贤,谢谦怀,黄璐,等. 深圳市某街道 2010-2014 年使用三氯乙烯企业职业危害状况[J]. 公共卫生与预防医学,2015,26(1):81-82.
- [2] 刘松,廖日炎,张红开,等.深圳光明新区 2013-2015 年三氯乙烯作业场所危害状况及劳动者健康分析[J]. 实用预防医学,2016,23(8):984-986.
- [3] 唐小江,李来玉,陈秉炯,等. 职业性药疹样皮炎的研究进展[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2000,18(2):111-113.
- [4] Guha N, Loomis D, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites[J]. Lancet Oncol,2012,13(12):1192-1193.
- [5] 钟逸菲. 东莞市 2002-2009 年三氯乙烯致急性中毒和职业性药疹样皮炎的分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2011,29(10):770-772.
- [6] 谭广辉. 某市 109 例 TCE 药疹样皮炎病例的职业流行病学调查[J]. 中外健康文摘,2010,21(7):141-142.
- [7] 林凯平,吴子俊. 深圳龙岗区 1995-2005 年三氯乙烯职业危害调查[J]. 中国热带医学,2006,6(4):716-717.
- [8] 朱志良,王德明,肖惠贞,等. 职业性三氯乙烯中毒分析[J]. 现代预防医学,2005,32(4):378-380.
- [9] 李来玉,黄汉林,何家禧,等. 广东 150 例职业性三氯乙烯药疹样皮炎病例的职业流行病学调查[J]. 中国职业医学,2006,33(5):333-336.
- [10] 中华人民共和国卫生部. GBZ 2.1-2007 工作场所有害因素接触限值[S].北京:人民卫生出版社,2007:1-5.
- [11] 中华人民共和国卫生部. GBZ 38-2006 职业性急性三氯乙烯中毒诊断标准[S].北京:人民卫生出版社,2006:1-6.
- [12] 中华人民共和国卫生部. GBZ 185-2006 职业性三氯乙烯药疹样皮炎诊断标准[S].北京:人民卫生出版社,2006:1-5.
- [13] 胡明霞. 三氯乙烯的毒理学研究新进展[J]. 国外医学,2001,22(3):155-158.
- [14] 徐新云,李学余,刘月峰,三氯乙烯致细胞免疫和体液免疫参与的混合型变态反应研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2014,32(12):881-886.
- [15] Wang G, Konig R, Ansari GA, et al. Lipid peroxidation-derived aldehyde-protein adducts contribute to trichloroethene-mediated autoimmunity via activation of CD4<sup>+</sup>T cells[J]. Free Radic Biol Med,2008,44(7):1475-1482.
- [16] 夏丽华,黄汉林,邝守仁,等. 三氯乙烯所致药疹样皮炎 50 例临床分析[J].中华劳动卫生职业病杂志,2006,22(6):207-210.
- [17] Zhang L, Bassig BA, Mora JL, et al. Alterations in serum immunoglobulin levels in workers occupationally exposed to trichloroethylene[J]. Carcinogenesis,2013,34(4):799-802.

- [18] 黄汉林,李来玉,陈秉炯. 广东省三氯乙烯职业危害新问题研究进展[J].中国职业病学,2002,29(1):2-3.
- [19] 徐新云,刘月峰,易娟,等. 三氯乙烯药疹样皮炎患者免疫相关基因的表达水平[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2011,29(11):816-819.
- [20] 徐新云,李学余,刘月峰,等. 三氯乙烯致细胞免疫和体液免疫参与的混合型变态反应研究[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2014,32(12):881-886.
- [21] 徐新云,陈冠豪,武南,等. CYP2E1 和 CYP1A1 及白细胞介素-4 基因多态性与三氯乙烯药疹样皮炎的关系[J]. 中华劳动卫生职业病杂志,2009,27(2):71-73.
- [22] 李森华,付艳艳,黄汉林,等. 三氯乙烯药疹样皮炎患者外周血淋巴细胞趋化因子受体基因表达[J]. 中国职业医学,2008,35(6):200-202.
- [23] 李来玉,冷曙光,郑玉新,等. 三氯乙烯药疹样皮炎代谢酶基因多态性的病例对照研究[J]. 中国职业医学,2002,29(1):4-8.
- [24] 臧丹,易娟,董海燕,等. 细胞因子表达水平与三氯乙烯药疹样皮炎的关系[J]. 中华预防医学杂志,2012,60(9):836-839.
- [25] Li H, Dai Y, Huang H, et al. HLA-B\*1301 as a biomarker for genetic susceptibility to hypersensitivity dermatitis induced by trichloroethylene among workers in China[J]. Environ Health Persp,2007,115(11):1553-1556.
- [26] 程娟,刘强,施建,等. 代谢酶基因多态性与三氯乙烯作业工人染色体损伤关系的研究[J]. 工业卫生与职业病,2013,39(1):31-35.
- [27] Bartel DP, Chen CZ. MicroRNA:genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. Cell,2004,116(2):281-298.
- [28] Suarez Y, Fernandez-Hernando C, Poher JS, et al. Dicer dependent microRNAs regulate gene expression and functions in human endothelial cells[J]. Circ Res,2007,100(8):1164-1173.
- [29] Cullen BR. Transcription and processing of human microRNA precursors[J]. Mol Cell,2004,16(6):861-865.
- [30] 王冲. MicroRNA 研究热点的分析[D]. 北京:北京协和医学院,2012.
- [31] 李俊杰. 乙醇对肝细胞色素 P-450 氧化酶 2E1 的诱导[J]. 中国病理生理杂志,2003,19(2):193-193,202.
- [32] Mohri T, Nakajima M, Fukami T, et al. Human CYP2E1 is regulated by miR-378[J]. Biochem Pharmacol,2010,79(7):1045-1052.
- [33] Kimura S, Kozak CA, Gonzalez FJ, et al. Identification of a novel P450 expressed in rat lung:cDNA cloning and sequence, chromosome mapping, and induction by 3-methylcholanthrene [J]. Biochemistry, 1989,28(9):3798-3803.
- [34] Jals JR, Hecht SS, Murphy SE, et al. Cytochrome P450 enzymes as catalysts of metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, a tobacco specific carcinogen[J]. Chem Res Toxicol,2005,18(2):95-110.
- [35] Kalscheuer S, Zhang XX, Zeng Y, et al. Differential expression of microRNAs in early-stage neoplastic transformation in the lungs of F344 rats chronically treated with the tobacco carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone[J]. Carcinogenesis, 2008,29(12):2394-2399.
- [36] Shen YL, Jiang YG, Greenlee AR, et al. MicroRNA expression profiles and MiR-10a target in anti-benzo[a] pyrene-7, 8-diol-9, 10-epoxide-transformed human 16HBE cells[J]. Biomed Environ Sci, 2009,22(1):14-21.
- [37] Gong J, Wu YL, Zhang XT, et al. Comprehensive analysis of human small RNA sequencing data provides insights into expression profiles and miRNA editing[J]. RNA Biol,2014,11(11):1375-1385.
- [38] 张航. TCE 致 L-O2 肝细胞毒性中 SET 相关的表观遗传调控机制的初步研究[D]. 深圳:深圳大学,2015.