

(上接第22版)

吸烟可致气道上皮细胞 DNA 损伤

▲ 浙江大学呼吸疾病研究所 曹超 应颂敏

香烟的烟雾中，已发现有 7000 多种化学物质，已知 69 种致癌物，其中稠环芳香烃类、N-亚硝基胺类、尼古丁等可调节氧化与抗氧化平衡而诱导多种 DNA 损伤，包括 DNA 的单链损伤、DNA 双链损伤、DNA 交联修复损伤等。细胞实验中，香烟烟雾提取物 (CSE) 干预气道上皮细胞，可引起后

者发生显著的 DNA 损伤，并和干预浓度密切相关。

体内实验中，小鼠经极低量或短时间暴露于香烟烟雾，肺部组织即可发生明显的 DNA 损伤反应。香烟烟雾暴露 10 d 后，肺部组织 gH2AX 阳性细胞表达为 2.84 ± 0.78 cells/mm，而对照组仅为 0.63 ± 0.27 cells/mm，两组之间存在显著差异。此外，研究还表明，吸烟的 COPD 患者

气道壁阳性表达的 gH2AX 细胞较非吸烟者明显增高，并认为吸烟诱发的氧化应激损伤可引起 DNA 双链断裂，可能是 COPD 发病的重要机制。

一定剂量范围内的 CSE 可引起支气管气道上皮细胞发生 DNA 单链损伤而不引起细胞凋亡，且移除 CSE 后，气道上皮细胞可修复损伤而正常生长。

因此，气道上皮细胞可启动 DNA 损伤修复途径去保持基因组的完整性。由于香

烟烟雾暴露使气道上皮细胞发生 G1/S 期阻滞，因此 DNA 损伤修复的蛋白主要集中在 S 期，而 G2、M 期的修复蛋白较少。DNA 损伤修复通路主要有磷酸肌醇 3 激酶相关的蛋白激酶介导 (PIKKs)，包含了多种修复蛋白如 DNA 依赖的蛋白激酶 (DNA-PK)，ATM 和 ATR (ATM-、Rad3- 相关)。

香烟烟雾暴露可引起 DNA 双链和单链的损伤，而激活 DNA-PK，ATM，ATR 三条信号通

路以修复损伤的 DNA。活化的 PIKKs 抑制细胞周期依赖的激酶 (CDK) 活性，而激活 p53 和细胞周期检查点激酶 (CHK) 等蛋白。

同时，p53 转录诱导更为广谱的 CDK 抑制剂 p21，应对细胞周期出现的阻滞。PIKKs 使组蛋白 H2A 的 139 位丝氨酸磷酸化，是启动 DNA 修复和 DNA 损伤信号通路的至关重要环节。香烟烟雾暴露激活 ATM-p53-p21 通路或 ATM-CHK2 通路实现对 DNA 损伤的修复。因此，



应颂敏 教授

香烟烟雾暴露诱导的 DNA 损伤修复主要依赖 ATM 介导的 gH2AX，而不是 DNA-PK 和 ATR。

女性是“二手烟”的主要受害者

▲ 内蒙古自治区人民医院呼吸与危重症医学科 胡瑞敏 孙德俊



孙德俊 教授

环境烟草烟雾 (ETS)，即俗称的“二手烟”，是室内空气污染物的一个主要的来源。在中国烟草暴露导致的死亡中，肺癌占 15%，中国现在吸烟者人数为 3 亿，男性吸烟率为 52.9%，女性吸烟率为 2.4%，而二手烟暴露更为严重，53% 非吸烟人群遭受着二手烟的危害，其中，女性更是主要受害者。因此，本研究主要关注 ETS 暴露在中国非吸烟女性中与肺癌发生的关联。

研究方法

收集国内外 1999 年 1 月至 2016 年 3 月公开发表的包括中国非吸烟女性 ETS 暴露与肺癌的文献，以“流行病学研究规范 (STROBE) 一病例对照研究”作为评价原则，采用 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。以肺癌发生优势比 OR 为效应指标，并以 95%CI 表示。采用 Q 统计量的 I^2 进行异质性检验。用漏斗图分析发表偏倚。

“二手烟”暴露者患肺癌风险是未暴露者 1.26 倍

研究共纳入合格文献 12 篇，均为病例-对照研究，累计纳入肺癌病例 3963 例，对照 4878 例。异质性检验结果： $\chi^2=42.51$ ， $P<0.0001$ ， $I^2=74\%$ ，故采用随机效应模型进行合并分析。中国非吸烟女性 ETS 暴露者患肺癌的风险是未暴露者的 1.26 倍。使用 Begg 法量化

检测发表偏倚， $P>0.05$ ，各点基本沿中线水平均匀分布。

“二手烟”使非吸烟女性患肺癌风险增 26%

既往研究表明，非吸烟女性 ETS 暴露与肺癌发生有一定的关系，但仍存在争论。本研究发现 ETS 暴露使中国非吸烟女性患肺癌的风险增加 26%，所以笔者认为 ETS 是中国非吸烟女性肺癌发生的重要因素。而应用随机效应模型与固定效应模型结果有一定的差异，这种不稳定有可能与纳入文章质量的问题有关，也可能与 ETS 暴露可能与肺癌病理有关。本研究此次未能将肺癌进一步细分为各个病理亚型，是一个不足之处。

综上所述，相关部门应在大力宣传吸烟有害健康的同时，也应向大众普及环境被动吸烟的危害，加强控烟力度，减少二手烟的暴露。

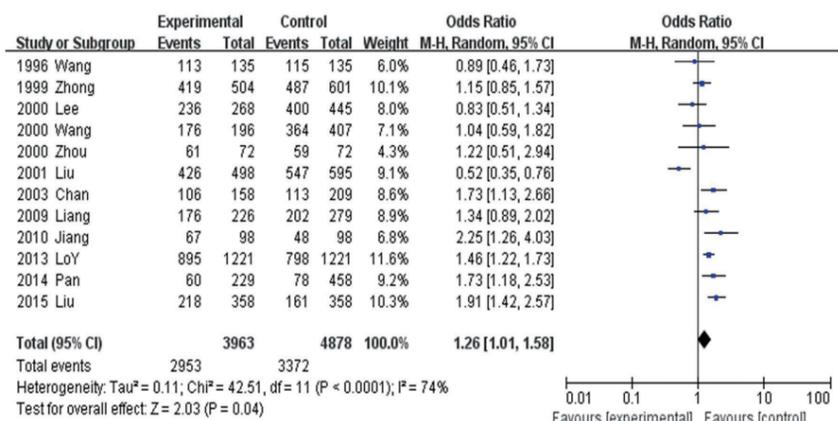


图 1 中国非吸烟女性环境烟草烟雾暴露与肺癌发生危险的森林图

夯实研究基础：吸烟对肺固有免疫系统的影响

▲ 浙江大学医学院附属第一医院呼吸与危重症医学科 李和权

肺固有免疫系统

● 黏膜屏障系统

主要由上皮细胞紧密连接而成，天然机械物理屏障，并可通过分泌黏液、纤毛摆动，分泌免疫分子、炎性分子

● 固有免疫细胞主要包括肺泡巨噬细胞、中性粒细胞以及 NK 细胞

巨噬细胞 肺内数量多、体积较大 (15-50 μm)，具有病原体吞噬、抗原提呈以及分泌多种胞因子 (IL-1 β , IL-6, TGF- β , TNF- α 等)、蛋白酶 (MMPs, TIMPs 等) 的功能。

M1: 1 型细胞因子 (IFN- γ) 和微生物代谢产物 (LPS)，杀灭病原菌

M2 根据表达活化标志不同分 3 群

M2a: IL-4 或 IL-13，促进创伤愈合

M2b: 免疫复合体和 TLR 或 IL-R 的激动剂，免疫调节。与 TAM (肿瘤相关巨噬细胞) 功能相似

M2c: IL-10 和糖皮质激素，免疫调节

中性粒细胞 分泌多种细胞因子 (TNF- α , IL-1 β , IL-1-6 及 IL-8 等)，产生弹性蛋白酶、组织蛋白酶 G；分泌 α -防御素，分泌性蛋白酶抑制剂 SLPI 等，吞噬并消化病原体及各种吸入颗粒物

NK 细胞 NK 细胞受体与活化抑制型受体：人 KIR 家族：HLA-A、B、C，小鼠 LY49 NKG2A 受体活化型受体：NCR 家族如 NKp30、NKp44、NKp46

NK 细胞的功能 杀伤：穿孔素、颗粒酶。分泌细胞因子：IFN- γ

● 固有免疫分子主要包括蛋白水解酶及其抑制剂、肺泡表面活性物质、抗菌分子以及炎症因子



李和权 医师

吸烟对肺固有免疫系统的影响

● 对黏膜屏障系统的影响

纤毛上皮剥脱，杯状细胞的增生，黏膜腺体的过度分泌，鳞状上皮化生，纤毛摆动频率、幅度减少导致病原微生物，有害颗粒清除能力减弱，导致炎症反应的持续存在：无菌性和感染性。

● 对巨噬细胞的影响

吸烟导致巨噬细胞成熟速度减慢，凋亡增加、巨噬细胞的存活时间缩短，CD14 分子表达增加、异常活化，基因分别出现不同程度表达失调，抗蛋白酶和蛋白酶系统失衡，肺间质的胶原纤维降解以及 M1 向 M2 偏移。

● 对中性粒细胞的影响

影响中性粒细胞在骨髓中成熟。促进氧化应激作用，损伤纤毛细胞及破坏细胞外基质及细胞间联结，抑制趋化能力及吞噬清除病原体作用。

● 对 NK 细胞受体的影响

香烟烟雾抑制细胞内信号传递路径 (如 IRF-3、NF κ B)、信号传导子以及 STAT 蛋白的激活；IL-15 分泌减少，影响 NK 细胞的增殖、分布和活化；改变 MHC I 类分子，导致 NK 异常活化。