

2, 4-二异氰酸甲苯酯暴露对小鼠血清中特异性IgG抗体水平的影响

罗月妙¹, 裴婷婷², 宋宏¹

摘要: [目的] 探讨不同剂量和时间2, 4-二异氰酸甲苯酯(2, 4-TDI)气体暴露对小鼠血清中特异性IgG抗体水平的影响。[方法] 将清洁级(SPF)BALB/c雌性小鼠64只, 按照染毒时间7d和14d随机分为两部分, 共8组, 每组8只, 每部分分别设对照组及低(0.036 mg/m³)、中(0.14 mg/m³)、高(0.36 mg/m³)浓度暴露组, 采用TDI连续动式吸入染毒, 每天染毒4h, 记录体重, 于末次染毒24h采血分离血清, 采用酶联免疫法检测特异性IgG含量。[结果] 暴露7d时, 3个暴露组小鼠血清特异性IgG抗体含量(光密度值)分别为(0.14±0.0084), (0.14±0.0064)及(0.14±0.0076), 与对照组(0.14±0.0093)相比, 差异无统计学意义($P>0.05$); 连续暴露14d后小鼠血清中特异性IgG抗体含量, 各组间差异有统计学意义($F=11.41$, $P<0.05$), 进一步两两比较分析, 中、高暴露组血清中特异性IgG抗体含量分别为(0.17±0.0200)和(0.18±0.0210), 均高于对照组(0.14±0.0046)($P<0.05$), 高暴露组血清中特异性IgG抗体含量高于低暴露组(0.15±0.0120)($P<0.05$); 中暴露组的暴露14d小鼠血清中特异性IgG抗体含量为(0.17±0.0200), 高于暴露7d(0.14±0.0064)($P<0.05$); 高暴露组的暴露14d小鼠血清中特异性IgG抗体含量为(0.18±0.0210), 高于7d(0.14±0.0076)($P<0.05$)。[结论] TDI气体连续暴露浓度及时间均影响小鼠血清中特异性的IgG抗体水平的表达。

关键词: 2, 4-二异氰酸甲苯酯; balb/c小鼠; 雌性; 血清; 特异性IgG

Effects of 2, 4-Toluene Diisocyanate Exposure on Levels of Serum Specific IgG Antibody in Mice LUO Yue-miao¹, PEI Ting-ting², SONG Hong¹ (1.Faculty of Preventive Medicine, School of Public Health, Sun Yat-Sen University, Gongdong 510080, China; 2.Pudong New Area Lujiazui Community Health Service Center, Shanghai 20012, China). Address correspondence to SONG Hong, E-mail: songhong@mail.cmu.edu.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: [Objective] To examine the effects on serum specific IgG antibody level in mice exposed to 2, 4-toluene diisocyanate (2, 4-TDI) at different doses and for different time. [Methods] Specific pathogen free (SPF) BALB/c mice (female, $n=64$) were randomly divided by the exposure time of 7 or 14 days into two parts with a total of eight groups containing eight rats per group. Each part included control group, low (0.036 mg/m³), middle (0.14 mg/m³), and high (0.36 mg/m³) dose groups. Rats in the latter three groups were continuously exposed to 2, 4-TDI vapor for 4h/d. Weight was recorded and serum samples were collected 24h following the final exposure. The levels of serum specific IgG were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. [Results] The average optical density level of specific IgG antibody in each dose group on day 7 (0.14±0.0084, 0.14±0.0064, 0.14±0.0076) had no significant difference compared with the control group (0.14±0.0093) ($P<0.05$). And the levels of specific IgG antibody on day 14 were different among the groups ($F=11.41$, $P<0.05$). The results of pair-wise comparison showed that the middle dose group (0.17±0.0200) and the high dose group (0.18±0.0210) presented higher levels of specific IgG antibody than the control group (0.14±0.0046) ($P<0.05$), and the high dose group also presented higher level of specific IgG antibody than the low dose group (0.15±0.0120) ($P<0.05$). The middle dose group on day 14 (0.17±0.0200) showed a higher level of specific IgG antibody than on day 7 (0.14±0.0064) ($P<0.05$). Similarly, the high dose group showed higher level of specific IgG antibody on day 14 (0.18±0.0210) than on day 7 (0.14±0.0076) ($P<0.05$). [Conclusion] Both concentration and time of TDI continuous exposure could influence the expression levels of serum specific IgG antibody.

Key Words: 2, 4-toluene diisocyanate; BALB/c mice; female; serum; specific IgG

DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2015.14751

[作者简介] 罗月妙(1987—), 女, 硕士生; 研究方向: 环境与健康关系; E-mail: 535851718@qq.com

[通信作者] 宋宏, E-mail: songhong@mail.sysu.edu.cn

[作者单位] 1. 中山大学公共卫生学院预防医学系, 广东 510080; 2. 上海市浦东新区陆家嘴社区卫生服务中心, 上海 200120

二异氰酸甲苯酯(toluene diisocyanate, TDI)作为异氰酸酯的重要代表成分之一,广泛应用于泡沫塑料、聚氨酯橡胶、涂料、黏合剂、弹性体等生产及使用过程中^[1],是生产环境中常见的污染物^[2-3]。同时由于在建筑、装修、油漆、地板、聚氨酯家具中大量使用,TDI也广泛存在生活环境^[4]。人体接触TDI的途径主要包括呼吸道吸入和皮肤接触,其进入人体对呼吸系统、免疫系统造成损伤^[5]。同时TDI气体可以和人体血清白蛋白(HSA)以剂量依赖的方式偶联合成完全抗原加合物(TDI-HSA),激活机体免疫应答产生抗体^[6]。Son等^[7]通过研究哮喘患者血清IgE抗体对TDI-HSA反应的不一致和血清IgE不均匀性,开始逐渐质疑IgE与TDI诱发的哮喘之间的联系。陆续有研究人员通过小鼠支气管激发实验及免疫分析,验证机体在接触TDI后产生特异性的IgG抗体^[8]。Ruwona等^[9]人使小鼠连续暴露于浓度为0.36 mg/m³的TDI,检测到TDI特异性IgG抗体滴度增加。TDI致敏动物体内可检测TDI特异性IgG抗体已得到公认,但迄今,较低浓度及短时间TDI暴露对其特异性IgG抗体水平表达的影响的报道尚少。本课题组在前期已将TDI与钥孔血蓝蛋白(KLH)、卵清蛋白(OVA)进行偶联合成完全抗原(TDI-KLH, TDI-OVA),并用TDI-KLH完全抗原多次免疫新西兰大白兔后,获得1:16 000、1:32 000较高价价的特异性IgG抗体^[10]。本实验拟通过建立不同浓度时间的TDI气体暴露,用本课题组人工合成的TDI偶联牛血清白蛋白(BSA)完全抗原包被酶标板,通过酶免疫(ELISA)法检测小鼠血清中特异性抗体IgG水平,探讨动物暴露于不同浓度时间的TDI后对血清特异性抗体IgG水平的影响。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器 动物染毒柜(中国天津合普公司, 8050-3A),空气采样器(中国金坛环宇科学仪器厂, ACO-15E),气相色谱-质谱联用仪(GC-MS, 日本, 岛津公司, GCMS-Qp2010 plus),酶标仪(美国Bio-Tek公司, ELx800),回旋式振荡培养器(美国Cirrux公司),冷冻干燥机(美国Labconco公司, 7752001),高速冷冻离心机(德国Hettich Zentrifugen公司, D-78532, Tuttlingen)。

1.1.2 试剂 2,4-二异氰酸甲苯酯(2,4-TDI)(纯度≥99%,分析纯,中国成都艾科公司),甲苯(分析

纯,中国广州化学试剂厂),二氨基甲苯(纯度≥99%,美国Asegene公司),Tween-20(美国Asegene公司),七氟丁酸酐(纯度≥99.9%,美国Sigma公司),BSA(美国Sigma公司),胎牛血清(中国浙江天航生物科技有限公司),辣根酶标记羊抗小鼠IgG抗体(中国康为世纪公司),丙酮、硼酸及其他一般试剂购于中国的广州化学试剂厂。透析袋(NWCO: 8000-14000KD, 美国Biosharp公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组及染毒 SPF级BALB/c雌性小鼠64只,许可证号:SCXK(粤)2011-0029,由中山大学(大学城)实验动物中心提供,6~8周龄,体重18~21 g,动物在屏障环境中适应性饲养2周,正常饲喂和进水。随机分成8组,每组8只,2组分别为暴露时间7d及14d的对照组(每天在染毒柜里暴露于清洁的空气4h),剩余6组根据暴露的TDI浓度分为低暴露组(0.036 mg/m³,根据国际化学品安全规划署规定空气中的浓度)、中暴露组(0.14 mg/m³,美国规定工作场所中容许的最高浓度)、高暴露组(0.36 mg/m³,国际职业安全和卫生协会的极限浓度),每个浓度设置2个暴露时间组,分别为暴露7d及14d,每天染毒4h。

1.2.2 染毒方式及浓度控制 在TDI气体暴露期间,环境条件参数相对湿度及温度分别为(49.75±2.76)%及(25±0.52)℃。参照刘颖格等^[11]的染毒装置,把8050-3A动物染毒柜改装成动式染毒柜,3个60 L染毒柜内分别置有直径为3.8(用平板覆盖皿的一半表面积)、7.2及9.6 cm培养皿,适量TDI完全覆盖培养皿底部,电磁式空气压缩机分别以1.5、0.6及0.6 L/min的速度往柜里输入清洁空气,微风扇调节TDI的挥发速度并混匀柜里气体,以达到实验中TDI气体暴露的低、中、高剂量,按照GBZ/T 60.67—2004《工作场所空气有毒物质异氰酸酯化合物测定法》要求,每30 min采集柜里空气样本,用气相色谱-质谱联用仪测定采样液里TDI浓度。

1.2.3 TDI包被抗原的合成 用1×磷酸缓冲液(PBS)将BSA粉末配成浓度为0.5 g/L的蛋白溶液,取10 μL TDI溶液滴入12.327 mL丙酮中,配成2 g/L TDI-丙酮储备液。使半抗原与载体蛋白的初始摩尔比为16:1和40:1,分别取210 μL,524 μL的TDI-丙酮储备液,逐滴加入20 mL的0.5 g/L的BSA溶液,边滴加边快速搅拌,大力振荡5 s反应后,震荡孵化1 h加入2 mol/L的碳酸铵2 mL中止反应;将反应液离心均匀后转入

已处理的透析袋中,用1×PBS 2L透析3d,每8h换液一次,最后一天改用纯水透析。透析后将反应液置于冷冻干燥机进行冷冻干燥3d以上,完全抗原粉末置于4℃保存,待用于抗原包被酶标板,通过ELISA法检测血清中特异性IgG抗体。

1.2.4 血清的获得 在连续暴露染毒的第7、14d,于末次染毒的24h内分别对每组的8只小鼠用乙醚进行麻醉,摘眼球取血,让血自然滴入1.5mL离心管中,用高速冷冻离心机(4℃,3000r/min,离心半径6cm,10min)分离获得血清至另一0.2mL离心管中,置于-20℃保存。留待血清中特异性IgG抗体的检测。

1.2.5 ELISA法检测血清中特异性IgG抗体 用1×PBS(0.05 mol/L, pH=9.6)配制TDI-BSA(偶联比为1:40)溶液0.15 g/L,包被96孔酶标板,100μL/孔,保鲜膜密封放入湿盒于4℃过夜;用洗涤液(含有0.05% Tween-20的0.1 mol/L PBS)洗涤3次,纯水洗涤2次;每孔加入300μL封闭液(5 mL胎牛血清,0.1 mL Tween-20加入95 mL PBS),37℃孵育培养2 h,弃封闭液;每孔加入100μL(稀释比为1:10)的小鼠血清(同时设立空白组),37℃孵育1h后,洗涤3次,每孔加入100μL酶标二抗(封闭液1:2000稀释的辣根酶标记羊抗小鼠IgG抗体),37℃孵育培养1h后洗涤5次;加入100μL/孔底物,室温避光反应10 min,目测反应孔依次出现黄色,空白孔无色时,加入终止液(20 mL浓硫酸加入80 mL纯水)50μL/孔终止反应,在终止反应的5 min以内,酶标仪450 nm测定其光密度值。样本孔的光密度值减去空白孔的值即代表血清中TDI特异性IgG抗体的含量。

1.3 统计学分析

用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,计算各组血清中特异性IgG抗体的光密度值(表示含量多少)的平均值和标准差($\bar{x} \pm s$)。运用One-way ANOVA与独立样本t检验对相应指标进行分析,多重比较采用Bonferroni检验法检验。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 TDI暴露浓度的变化

各组TDI气体暴露的浓度较稳定,能够达到实验设计中实验动物所需TDI气体暴露浓度,对照组及低、中、高暴露组TDI浓度波动范围均控制在±5%以内。见表1。

表1 染毒期间TDI气体暴露浓度($\bar{x} \pm s$, mg/m³)

时间	检测次数 (n)	TDI浓度			
		对照组	低暴露组	中暴露组	高暴露组
7d	56	0.000	0.037±0.0008	0.140±0.0180	0.350±0.0098
14d	112	0.000	0.036±0.0012	0.150±0.0170	0.360±0.0200

2.2 各组小鼠不同染毒时间体重的变化

实验动物在检疫期间健康良好,食欲、饮水及排便正常。在实验第1~4天,观察到小鼠的食量下降,饮水量减少,体重略微下降,活动正常;未见气喘、呼吸困难、咳嗽等症状。第5天以后,发现小鼠的食欲逐渐恢复、饮水及排便也正常,体重也呈增长趋势。在7、14d暴露后,高暴露组与对照组体重比较差异有统计学意义($P<0.05$),各组小鼠实验前后体重变化见表2。

表2 TDI暴露前后小鼠的体重($\bar{x} \pm s$, g)

暴露时间	小鼠体重(n=8)			
	对照组	低暴露组	中暴露组	高暴露组
7d暴露前	19.25±1.44	19.55±1.59	19.11±1.22	18.8±1.29
7d暴露后	19.73±1.71	19.04±1.75	18.5±1.05	16.59±1.18*
14d暴露前	18.11±0.58	18.93±0.93	18.76±0.88	17.79±0.47
14d暴露后	19.06±0.51	18.96±0.77	18.75±0.82	17.35±0.58*

[注]*:同一时间各浓度组与对照组相比, $P<0.05$ 。

2.3 小鼠血清中特异性IgG抗体的变化

在相同的时间里TDI的暴露水平不同,小鼠血清中特异性IgG抗体的表达水平有所不同。暴露7d后,各浓度组血清中特异性IgG抗体的表达水平与对照组相比,差异无统计学意义($P>0.05$);暴露14d后,各组间血清中特异性IgG抗体的表达水平差异有统计学意义($F=11.41$, $P<0.05$),中、高暴露组与对照组相比血清中特异性IgG抗体的表达水平均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。高暴露组血清中特异性IgG抗体的表达水平明显高于低暴露组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

相同的TDI暴露剂量,暴露时间的长短影响血清中特异性IgG抗体的表达水平的高低,低暴露组暴露14d的特异性IgG抗体的表达水平(0.15±0.0120)较暴露7d(0.14±0.0084)增加了7.08%;中暴露组暴露14d的特异性IgG抗体的表达水平较暴露7d增加,差异有统计学意义($t=3.87$, $P<0.05$);高浓度组暴露14d的特异性IgG抗体的表达水平较暴露7d增加,差异有统计意义($t=5.58$, $P<0.05$)。见表3。

表3 不同TDI暴露时间对小鼠血清特异性IgG抗体含量
光密度值的影响($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

时间	特异性IgG抗体光密度值				F	P
	对照组	低暴露组	中暴露组	高暴露组		
7d	0.14 ± 0.0093	0.14 ± 0.0084	0.14 ± 0.0064	0.14 ± 0.0076	1.12	0.36
14d	0.14 ± 0.0046	0.15 ± 0.0120	0.17 ± 0.0200*	0.18 ± 0.0210*#	11.41	<0.001

[注] 同一时间点组间两两比较, 采用ANOVA的Bonferroni检验法。

*: 与对照组相比, $P<0.05$; #: 与低浓度组相比, $P<0.05$ 。

3 讨论

TDI属于异氰酸酯类化合物, 其单体是一个拥有双功能团, 具有高反应性的分子, 能与多个功能团高亲和地结合, 特别是与蛋白分子上的自由组胺功能团。工作场所暴露的TDI气体结合人体内的组织转谷氨酰胺酶形成加合物, 诱导血清特异性IgG抗体的产生^[12]。体内的IgG抗体与其亚类水平的升高是超敏反应的重要指标^[13]。此外, 有研究提出把血清中特异性IgG抗体作为二异氰酸酯暴露机体处于亚健康状态时的监测指标^[14]。

TDI作为泡沫塑料、聚氨酯橡胶、涂料、黏合剂、弹性体等的原材料, 广泛应用于建筑、装修、油漆、地板、聚氨酯家具中, 致使人们在日常工作和生活中以不同方式暴露于TDI环境, 通常不同人群暴露时间与浓度也不尽相同。异氰酸酯类的长期低浓度接触可造成气道慢性刺激性炎症, 并导致非特异性气道高反应^[15]。王宗慧等^[16]发现, 长期接触低浓度的TDI、二苯亚甲基二异氰酸酯(MDI), 多数人虽无明显的过敏症状, 但机体的免疫功能受到不同影响。本实验使小鼠暴露于不同时间和浓度的TDI气体环境, 发现在连续暴露14d后, 中、高暴露组与对照组相比血清中特异性IgG抗体的表达水平增加, 与Matheson等^[17]人在亚慢性低剂量和急性高剂量的TDI气体暴露小鼠模型血清中可持续检测到特异性IgG抗体且特异性IgG抗体的表达水平随着剂量的升高而增加的研究结果相一致, 提示在一定的暴露时间里TDI的暴露浓度达到一定水平, 血清中特异性IgG抗体的表达水平也会升高。且中、高暴露组连续暴露14d的特异性IgG抗体的表达水平与连续暴露7d的相比增加, 实验结果与Vanoirbeek等^[18]通过TDI经皮肤致敏小鼠, 血清中IgG的含量随着接触时间的延长而增加的研究结果一致, 说明在较低浓度的TDI气体暴露条件下, 长期接触也能使血清中特异性IgG抗体水平增高。

本研究设计暴露的时间点较少和时间较短, 且未考虑高浓度组中两个时间点小鼠体重减轻因素对实

验结果的影响, 这是本研究的局限性。血清中特异性IgG抗体水平更重要是与TDI气体暴露的浓度和时间有关, 本次研究浓度条件下, 染毒时间点选取较短和较少, 不足以说明TDI暴露与血清中特异性IgG水平之间具体的剂量-效应关系。因此, 本课题组尚需进一步探索长期较低浓度的TDI暴露对小鼠血清特异性IgG抗体水平的影响, 从而进一步深入研究两者的剂量-效应关系。

综上所述, 本实验研究结果显示TDI气体连续暴露对血清中特异性的IgG抗体的表达水平存在一定的影响。血清中特异性IgG水平可作为评估TDI暴露人群健康监护的参考指标, 有助于早期发现因TDI暴露易发生哮喘的人群, 具有一定的预防意义。

• 作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献

- [1] 代勇, 郝美玉, 刘丽, 等. 甲苯二异氰酸酯的污染源、风险及其检[J]. 环境科技, 2011, 24(S1): 56-59.
- [2] 王樟龄, 袁纪武, 赵永华. 二异氰酸甲苯酯的毒性和环境问题[J]. 安全、健康和环境, 2006, 6(03): 30-31.
- [3] 刘保峰, 刘辉, 张明, 等. 甲苯二异氰酸酯接触工人肺功能分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31(11): 844-845.
- [4] Arnold SM, Collins MA, Graham Crisk, et al. Assessment for consumer exposure to toluene diisocyanate(TDI) derived from polyurethane flexible foam[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2012, 64(3): 504-515.
- [5] Pauluhn J. Development of a respiratory sensitization/elicitation protocol of toluene diisocyanate(TDI) in Brown Norway rats to derive an elicitation-based occupational exposure level[J]. Toxicology, 2014, 319: 10-22.
- [6] Hettick JM, Siegel PD, Green BF, et al. Vapor conjugation of toluene diisocyanate to specific lysines of human albumin[J]. Anal Biochem, 2012, 421(2): 706-711.
- [7] Son M, Lee M, Kim YT, et al. Heterogeneity of IgE response to TDI-HSA conjugates by ELISA in toluene diisocyanate(TDI)-induced occupational asthma(OA) patients[J]. J Korean Med Sci, 1998, 13(2): 147-152.
- [8] Aul DJ, Bhaumik A, Kennedy AL, et al. Specific IgG response to monomeric and polymeric diphenylmethane diisocyanate conjugates in subjects with respiratory reactions to isocyanates[J]. J Allergy Clin Immunol, 1999, 103(5 Pt 1):

- to cell cycle arrest and enhanced gap junctional intercellular communication[J]. Chem Biol Interact, 2009, 182(2/3): 165-172.
- [20] Vinken M, Vanhaecke T, Papeleu P, et al. Connexins and their channels in cell growth and cell death[J]. Cell Signal, 2006, 18(5): 592-600.
- [21] Yi S, Chen Y, Wen L, et al. Expression of connexin 32 and connexin 43 in acute myeloid leukemia and their roles in proliferation[J]. Oncol Lett, 2012, 4(5): 1003-1007.
- [22] 李翠珍, 霍倩, 张晨, 等. 苯并(a)芘对大鼠睾丸支持细胞连接蛋白基因表达的影响[J]. 环境与职业医学, 2013, 30(3): 161-165.
- [23] Johnstone SR, Kroncke BM, Straub AC, et al. MAPK phosphorylation of connexin 43 promotes binding of cyclin E and smooth muscle cell proliferation[J]. Circ Res, 2012, 111(2): 201-211.
- [24] Kojima T, Yamamoto T, Lan M, et al. Inhibition of MAP kinase activity moderates changes in expression and function of Cx32 but not claudin-1 during DNA synthesis in primary cultures of rat hepatocytes[J]. Med Electron Microsc, 2004, 37(2): 101-113.
- [25] Kojima T, Yamamoto T, Murata M, et al. Role of the p38 MAP-kinase signaling pathway for Cx32 and claudin-1 in the rat liver[J]. Cell Commun Adhes, 2003, 10(4/6): 437-443.
- [26] Lee BK, Chung MY, Lee KW. Benzo[a]pyrene-7, 8-diol-9, 10-epoxide inhibits gap junction intercellular communication via phosphorylation of tumor progression locus 2 in WB-F344 rat liver epithelial cells[J]. Mol Carcinog, 2013, doi: 10.
- [27] Tekpli X, Rivedal E, Gorria M, et al. The B[a]P-increased intercellular communication via translocation of connexin-43 into gap junctions reduces apoptosis[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 242(2): 231-240.

(收稿日期: 2014-08-04)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 王晓宇; 校对: 郑轻舟)

(上接第470页)

- 749-755.
- [9] Ruwona TB, Johnson VJ, Schmechel D, et al. Monoclonal antibodies against toluene diisocyanate haptenated proteins from vapor-exposed mice[J]. Hybridoma, 2010, 29(3): 221-229.
- [10] 裴婷婷. 酶联免疫分析法检测环境二异氰酸甲苯酯的研究[D]. 广州: 中山大学, 2014.
- [11] 刘颖格, 戚好文, 李焕章. 甲苯二异氰酸酯吸入诱发的小鼠肺内皮素-1及炎症细胞INOS的表达[J]. 第四军医大学学报, 2002, 23(22): 2082-2085.
- [12] Pham Le D, Kim MA, Yoon MG, et al. Serum specific IgG response to toluene diisocyanate-tissue transglutaminase conjugate in toluene diisocyanate-induced occupational asthmatics[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2014, 113(1): 48-54.
- [13] 杨静, 乔海灵. IgG抗体及其亚类在超敏反应中的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2008, 22(03): 233-236.
- [14] Park HS, Kim HY, Nahm DH, et al. Specific IgG, but not specific IgE, antibodies to toluene diisocyanate-human serum albumin conjugate are associated with toluene diisocyanate bronchoprovocation test results[J]. Allergy Clin Immunol, 1999, 104(4 Pt 1): 847-851.
- [15] 张静波, 赵兰, 孙道远, 等. 甲苯二异氰酸酯作业工人肺功能和血清S-IgE的变化[J]. 同济大学学报, 2014, 35(1): 90-93.
- [16] 王宗惠, 杜欢永, 苏英, 等. 低浓度MDI、TDI对作业工人部分免疫功能影响的研究[J]. 中国工业医学杂志, 2002, 15(3): 144-146.
- [17] Matheson JM, Johnson VJ, Vallyathan V, et al. Exposure and immunological determinants in a murine model for toluene diisocyanate(TDI) asthma[J]. Toxicol Sci, 2005, 84(1): 88-98.
- [18] Vanoirbeek JA, De Vooght V, Vanhooren HM, et al. How long do the systemic and ventilator responses to toluene diisocyanate persist in dermally sensitized mice [J]. Allergy Clin Immunol, 2008, 121(2): 456-463.

(收稿日期: 2014-12-02)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 汪源)