

## 石棉相关癌症防控的紧迫性不容忽视

张幸

310013 杭州医学院(浙江省医学科学院)公共卫生学院

基金项目:中日加强石棉相关癌症诊断能力项目

DOI:10.3760/cma.j.cn121094-20200831-00504

石棉是一类硅酸盐纤维状矿物质的商业名称,石棉制品以其隔热隔音、耐腐蚀、耐摩擦、耐高压和绝缘等性能,成为众多工业生产领域的优质材料,世界各国在经济高速增长期都曾大量使用石棉。劳动者暴露石棉粉尘会引起多种健康损害,如石棉肺、胸膜病变等良性疾病,还会诱发胸膜、腹膜间皮瘤和肺癌等恶性肿瘤。二十世纪八十年代前后,世界主要发达国家已经开始限制石棉使用,并在消除石棉相关疾病方面做了大量研究工作。我国自二十世纪中期开始,尤其在八十年代经济快速发展期,也大量使用石棉,导致了石棉相关疾病的高发。湿式作业和使用石棉替代品等措施的实施,有效降低了石棉粉尘暴露程度,减少了石棉肺等的发生。然而,由于针对石棉相关癌症的监测体系尚不完善,相应的预防和临床诊治技术发展也处于起步阶段,我国目前仍然面临石棉相关癌症高发的风险。鉴于我国是世界上主要的石棉生产和使用国之一,在石棉肺等良性疾病发病率明显降低、石棉相关癌症发病率不断上升的今天,我们有必要将石棉危害防治的重点进行战略转移,更加关注石棉相关癌症问题,从而保护职业人群以及石棉企业周边人群的健康。我们就石棉危害的防治重点转移,浅谈几个观点。

### 一、石棉危害防治工作重点的转移

1.加强石棉相关癌症的防治研究:石棉的工业化应用兴起于十九世纪中期,随着开采成本不断下降,石棉加工制造业快速发展。二十世纪初期,职业卫生研究发现石棉可导致劳动者肺部损伤,英国于1906年报道了首例由于职业性接触石棉所致肺纤维化而发生呼吸衰竭死亡的病例。大量研究证实高浓度石棉暴露可导致肺纤维化,并将这种职业性肺损伤命名为石棉肺。随后的一些研究发现了石棉的致癌性,英国的 Doll<sup>[1]</sup>于1955年发现了石棉导致肺癌的流行病学证据;1979年 Seidman 等<sup>[2]</sup>报道石棉所致间皮瘤的发病率为0.47%(3/632)。后将接触石棉粉尘所致的胸膜、腹膜间皮瘤以及肺癌称为石棉

相关癌症。面对全球石棉致癌问题,国际劳工组织于1986年对石棉作业环境监测和工人健康监护等方面提出了建议和要求,严格的石棉职业接触限值(由20世纪70年代的2~5 f/cm<sup>3</sup>降至如今的0.1 f/cm<sup>3</sup>)和职业健康防护措施在保障工人健康权益方面起到了积极作用<sup>[3]</sup>。虽然世界卫生组织和国际癌症研究机构(IARC)明确提出所有石棉(含温石棉)具有致癌风险,但就温石棉是否可以安全使用的问题仍然存在一些争议<sup>[4]</sup>。鉴于石棉危害的严重性,2003年国际劳工组织/世界卫生组织职业卫生联合委员会向全球发出“消除石棉相关疾病”的倡议。

近年一些全球疾病负担研究报告显示,石棉相关疾病的死亡率由2007年的194‰上升至2017年的232‰,其中,职业性石棉接触所致肺癌、间皮瘤、卵巢癌和喉癌死亡率均有所上升,分别增至191‰、27‰、6‰和4‰,而石棉肺的死亡率仍维持在3‰水平<sup>[5]</sup>。我国也出现类似趋势,与石棉肺疾病负担的下降相反,石棉相关癌症的问题日渐凸显,2000至2013年间,国内报道的间皮瘤发病率和死亡率均呈上升趋势<sup>[6]</sup>。国家肿瘤登记中心数据显示,至2011年,间皮瘤死亡报告数每年为300多例,而2013年的报告数却上升至近2000例<sup>[7]</sup>。由于间皮瘤的临床诊断存在较大的困难,即使组织病理学诊断也需要免疫组织化学方法辅助鉴别,因而确诊率较低。一些研究结果显示,国内部分省份的间皮瘤发病风险与石棉制品产业的发展有关,一直以来被认为相对安全的温石棉,其暴露者发生间皮瘤的风险是非暴露者的56倍<sup>[8]</sup>。高浓度温石棉粉尘接触者的肺癌进展可能更为凶险<sup>[9]</sup>。由此可见,在我国加强石棉相关癌症的防治研究已经刻不容缓。

2.重视石棉粉尘引起的环境人群健康问题:石棉粉尘不仅仅带来职业卫生问题,还可能扩散至周边环境导致环境卫生问题。另外,一些含有石棉材料的建筑物和废旧工业产品拆除时,也会造成石棉粉尘飞扬至大气环境中,导致空气污染,威胁当地居民的

生命健康,引起环境公害事件。美国蒙大拿州Libby及其周边 Lincoln 镇的石棉相关肺部疾病发生率是全美平均水平的 50~60 倍,与 Libby 矿区(含 5%透闪石类石棉)的粉尘飞散有关<sup>[10]</sup>。我国云南省大姚县由于青石棉矿暴露于地表,造成当地居民石棉相关疾病高发,自八十年代起陆续有恶性间皮瘤的病例报道<sup>[11]</sup>。2005 年有媒体曝光日本石棉水泥管生产商久保田公司附近的居民发现间皮瘤,随后日本各地发现石棉工厂附近居民罹患间皮瘤<sup>[12]</sup>。

目前,不同国家或地区对石棉致癌风险的认识仍然存在差异,如西澳大利亚和土耳其居民的石棉致癌知晓率分别为 92.0%和 43.6%<sup>[13-14]</sup>,城市居民对石棉所致肺癌和间皮瘤的知晓率分别为 43.6%和 24.5%,高于农村的 21.7%和 6.7%<sup>[14]</sup>,且与是否有石棉暴露史无关。随着诊治体系的完善,间皮瘤报告病例数呈增长趋势<sup>[15]</sup>。因此,石棉危害的防治不能仅限于职业卫生领域,石棉粉尘污染大气而引起的居民健康问题应同样引起足够重视。政府主导推行的石棉禁(限)用政策和开展石棉致癌问题科普活动将有助于提高公众对石棉相关癌症的关注度和警惕性。

## 二、石棉相关癌症诊治体系的建立

石棉所致间皮瘤的诊断极其困难,原因如下:一是石棉相关癌症潜隐期长,症状和体征往往不具有特异性,其在临床诊断中的价值有限;二是影像学诊断存在局限性;三是一般的病理学诊断误诊率较高,需要免疫组化技术和分子病理学技术的辅助。调查报道显示,无石棉相关癌症诊断经验的全科医师比例高达 67%,无法掌握受检者职业或者环境石棉接触史的医师比例分别为 26%和 61.5%<sup>[16]</sup>。石棉接触史调查的缺失和诊断经验的不足很可能造成石棉相关癌症的误判。因此,只有建立临床多学科合作体系,联合职业卫生、临床、医学影像和病理等多学科才能做出较为准确的诊断。另外,肺组织的矿物学检测分析技术、石棉小体的检测可避免由石棉接触史问询带来的偏差,从病因学角度论证石棉相关癌症,尤其是石棉所致肺癌的诊断结论<sup>[17]</sup>。

我国对石棉所致间皮瘤的临床诊治体系尚未完善。我国的职业性肿瘤诊断标准基本由两部分组成,一部分是职业卫生医师对劳动者暴露史的把握,另一部分是临床上相关肿瘤的诊断指南。由于目前临床使用的石棉所致肺癌、间皮瘤的诊断指南均存在一些缺陷,无论临床医生还是职业卫生医生在诊断石棉相关癌症时都面临一定的困难。笔者所

承担的中日政府间“中日加强石棉相关癌症诊断能力项目(JICA 项目)”,通过开展两国临床和职业卫生医生的交流活动,提高中国医生诊断石棉相关癌症的能力,弥补中国石棉相关癌症诊断标准缺陷并为完善相应标准奠定基础。目前间皮瘤的确诊主要依赖病理学免疫组化技术和分子病理学技术,自 20 世纪 90 年代以来,已有 12 个指标可用于区分胸膜间皮瘤与肺腺癌的胸膜转移、10 个指标可用于区分胸膜间皮瘤与肺鳞癌的胸膜转移、13 个指标可用于区分腹膜间皮瘤和乳头状浆液性癌<sup>[18]</sup>。良恶性病变细胞的增殖指标、上皮型病理表型特征、癌变细胞核分裂指数等在间皮瘤病理诊断中亦有所探讨<sup>[19]</sup>。中日两国专家对浙江省的间皮瘤病例进行病理学诊断对比研究,结果表明针对上皮型间皮瘤,至少 2 个间皮瘤阳性标记和 2 个阴性标记的联合应用可提高诊断准确性<sup>[20]</sup>。2015 年,Hjerpe 等<sup>[21]</sup>阐释了脱落细胞学诊断技术,围绕取材、基本细胞形态学、16 个细胞免疫染色指标、超微细胞形态结构和鉴别诊断等方面提出间皮瘤细胞学诊断指南。对于上皮型间皮瘤患者而言,胸腹水的脱落细胞学诊断可达到组织病理学诊断效果,减少组织取材带来的创伤<sup>[22]</sup>。免疫细胞化学染色指标的联合应用有助于鉴别反应性间皮细胞和上皮型间皮瘤细胞或其他腹部肿瘤,区分胸膜的肺癌转移和胸膜间皮瘤<sup>[23-24]</sup>。腹膜间皮瘤中检出的 SETD2 突变可能与肿瘤发生有关<sup>[25]</sup>。

对于更难诊断的肉瘤型间皮瘤而言,其确诊更多依赖于分子病理学的最新研究成果。基因分子靶标研究有助于更新石棉相关肿瘤诊断指标。1、3、5、19 号染色体变异,TP53、p16/INK4 $\alpha$ 、KRAS 基因突变,氧化应激相关基因单核苷酸多态性,TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B、EGFR/MAPK/ERK 和 TGF- $\beta$  信号通路改变等均在石棉相关肺癌中有所检出,为联合诊断指标的筛选提供可能依据,以提高诊断的可靠性<sup>[26]</sup>。泛肿瘤生物信息学证据揭示了非整倍体、CpG 位点超甲基化、mRNA、miRNA 和蛋白改变特征在间皮瘤癌细胞起源中的潜在意义,为丰富间皮瘤早期诊断指标提供线索<sup>[27]</sup>。其中,miR-30 家族具有调控多种癌症相关基因的功能,很可能在间皮瘤中发挥作用<sup>[28]</sup>。p16 基因荧光原位杂交的特异度和灵敏度均高于 p16 蛋白免疫组化,有助于鉴别间皮瘤和良性间皮增生<sup>[29]</sup>。

石棉相关癌症的治疗更需要内科和外科医师的合作。影像学 and 病理学诊断技术的研发和应用为石棉相关癌症治疗奠定了基础,尤以间皮瘤更为突出。即便经肿瘤细胞杀灭术、静脉联合化疗或腔内

热化疗等治疗,间皮瘤患者确诊至死亡的平均时长也仅为 9 个月<sup>[30]</sup>。目前,9 个联合化疗方案、20 个免疫疗法和 12 个分子靶向治疗已进入间皮瘤治疗的临床试验。其中,培美曲塞、顺铂和 ADI-PEG 20 的联合用药,以及尼达尼布和培美曲塞/顺铂的联合用药正处于临床 III/III 试验阶段;Nivolumab 和 ipilimumab 单抗的联合用药处于临床 III 试验阶段<sup>[31]</sup>,有望为间皮瘤患者带来福音。在间皮瘤化疗决策中,免疫细胞及其免疫调控分子检测有助于筛选最佳收益患者<sup>[32]</sup>。

### 三、石棉相关癌症的全面防治

不同地区或国家推行的石棉禁(限)用政策有助于缓解石棉相关健康危害问题。自 20 世纪 70 年代,丹麦、芬兰、瑞典和美国较早付诸行动,94 个地区或国家(含中国)在近 40 年内陆续加入行列<sup>[33]</sup>。随着作业环境的改善和石棉粉尘浓度的下降,石棉肺和胸膜斑的高发态势可能得到有效遏制。然而,石棉致癌阈值效应的不确定性仍给石棉相关肿瘤防治带来挑战。2015 年,全球石棉生产大国产量仍达 131 万公吨,石棉使用大国用量合计 106.4 万公吨<sup>[33]</sup>。由此可见,展开以石棉相关癌症防治为重点的全面防治石棉危害工作很可能是实现“消除石棉相关疾病”的关键。禁用所有类型石棉(含蛇纹石类)势在必行。IARC 已经宣布所有石棉均是人类确认的致癌物,没有任何一类石棉是安全的,没有安全的石棉接触水平,没有所谓的石棉安全使用方式。国际经验表明,全面禁用石棉是一个极其漫长的过程,涉及政府、学术界和行业等的统筹决策<sup>[34]</sup>。我国自 2002 年起致力于石棉禁(限)用行动<sup>[33]</sup>,但是缺乏石棉出(进)口和使用的国内官方数据的佐证。为此,亟需组建“政府主导、部门联动、行业执行、公众参与”的国内石棉产量和用量数据监管平台,以期科学制订、并稳妥推进全面禁用石棉行动规划。

石棉相关癌症监测和预警机制值得重视。在夯实国内职业性肿瘤监测工作的基础上,借鉴法国 EV@LUTIL 数据库架构、加拿大 CAREX 系统思路以及地理信息系统,为不同省份石棉致癌风险评估提供石棉暴露基线资料<sup>[35-36]</sup>。应用低剂量计算机断层摄影技术和间皮瘤患病风险预测模型,推行石棉相关癌症的筛查、监测和预警机制<sup>[37]</sup>。

石棉相关癌症诊断报告体系亟待优化。欧洲、北美洲、亚洲地区的部分国家纷纷在石棉相关癌症(尤其是间皮瘤)诊断领域建立了专家协作组,致力于分析现行间皮瘤病理诊断体系中的不足,并探寻

可行的解决方案,逐步提高诊断水平<sup>[18]</sup>。2018 年,浙江省医学科学院承担的 JICA 项目的目的也是促进双方石棉相关癌症诊断技术交流,借鉴日本的经验,不断提升中国医师的石棉相关癌症的诊断水平<sup>[20,38]</sup>,以便适时组建区域性或全国性的劳动卫生学、医学影像学、病理学、矿物学、职业医学和流行病学专家会诊团队,推行石棉相关癌症的多学科会诊制度。在此基础上,做好职业性肿瘤登记和上报管理工作,以完善石棉相关癌症的诊断报告体系。

随着循证医学证据在肿瘤分期和疗效方案决策中的不断应用,推进国内石棉相关癌症治疗的转化应用研究将成为可能。此外,依据国内有关法律法规和制度,借鉴日本的劳动者灾害补偿保险制度和石棉健康损害救济制度,可以最大程度地弥补石棉接触人员及其家属的经济负担<sup>[39]</sup>。

本专刊结合国际经验及中国实际,主要关注石棉致癌防控的迫切性,并就石棉致癌的关键细胞分子生物学潜在机制,尤其对温石棉的致癌作用及其潜在糖代谢效应途径<sup>[40]</sup>、间皮瘤细胞恶性表型的微小 RNA 分子靶标<sup>[41]</sup>、间皮瘤中的关键驱动基因突变及其生物学功能<sup>[42]</sup>、间皮瘤病情进展与临床结局相关的细胞免疫分子监测标记物<sup>[43]</sup>等方面进行探索,为石棉致间皮瘤的防治工作提供一定的理论和技术指引。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers[J]. Br J Ind Med, 1955, 12:81-86. DOI: 10.1136/oem.50.6.485.
- [2] Seidman H, Selikoff IJ, Hammond EC. Short-term asbestos work exposure and long-term observation[J]. Ann N Y Acad Sci, 1979, 330:61-89. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1979.tb18710.x.
- [3] Barlow CA, Sahmel J, Paustenbach DJ, et al. History of knowledge and evolution of occupational health and regulatory aspects of asbestos exposure science: 1900-1975 [J]. Crit Rev Toxicol, 2017, 47 (4):286-316. DOI: 10.1080/10408444.2016.1258391.
- [4] Weitowitz HJ, Baur X. Misleading "New Insights into the Chrysotile Debate" [J]. Pneumologie, 2018, 72 (7):507-513. DOI: 10.1055/s-0044-102169.
- [5] Stanaway JD, Afshin A, Gakidou E, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet. 2018, 392 (10159): 1923-1994. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
- [6] 刘梦瑄,朱晓俊,李涛,等.2006 至 2015 年归因于石棉肺疾病负担的探索性分析 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2017, 35(6): 429-432. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2017.06.007.
- [7] Zhao J, Zuo T, Zheng R, et al. Epidemiology and trend analysis on malignant mesothelioma in China [J]. Chin J Cancer Res, 2017, 29(4):361-368. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.09.

- [8] Jiang Z, Chen T, Chen J, et al. Hand-spinning chrysotile exposure and risk of malignant mesothelioma: a case-control study in southeastern China [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(3):514-523. DOI: 10.1002/ijc.31077.
- [9] Courtice MN, Wang X, Lin S, et al. Exposure-response estimate for lung cancer and asbestosis in a predominantly chrysotile-exposed Chinese factory cohort [J]. *Am J Ind Med*, 2016, 59(5):369-378. DOI: 10.1002/ajim.22579.
- [10] van Dorn A. Libby: the long legacy of a public health disaster[J]. *Lancet Respir Med*, 2017, 5(3):174-175. DOI:10.1016/S2213-2600(17)30048-6.
- [11] 聿静,贾贤杰,杨林生,等.大姚县青石棉污染区恶性肿瘤死亡 27 年回顾性队列研究[J]. *肿瘤*, 2012, 32(7):516-521. DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2012.07.006.
- [12] Miyamoto K, Morinaga K, Mori H (Eds.). *Asbestos disaster lessons from Japan's experience*[M]. Tokyo, Japan:Springer, 2011.
- [13] Lizama N, Jongenelis M, Slevin T. Awareness of cancer risk factors and protective factors among Australian adults [J]. *Health Promot J Austr*, 2020, 31(1):77-83. DOI:10.1002/hpja.248.
- [14] Metintas S, Ak G, Bogar F, et al. Asbestos knowledge and awareness level in central part of Anatolia[J]. *Int J Occup Environ Health*, 2017, 23(3):243-249. DOI:10.1080/10773525.2018.1470789.
- [15] Imai M, Hino O. Environmental carcinogenesis-100th anniversary of creating cancer[J]. *Cancer Sci*, 2015, 106(11):1483-1485. DOI: 10.1111/cas.12798.
- [16] Ripabelli G, Tamburro M, Di Tella D, et al. Asbestos exposures, mesothelioma incidence and mortality, and awareness by general practitioners in the Molise region, central Italy [J]. *J Occup Environ Med*, 2018, 60(2):e90-e97. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001211.
- [17] Capella S, Bellis D, Belluso E. Diagnosis of asbestos-related diseases: the mineralogist and pathologist's role in medicolegal field [J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2016, 37(1):24-28. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000206.
- [18] Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2018, 142(1):89-108. DOI:10.5858/arpa.2017-0124-RA.
- [19] Bibby AC, Tsim S, Kanellakis N, et al. Malignant pleural mesothelioma: an update on investigation, diagnosis and treatment [J]. *Eur Respir Rev*, 2016, 25(142):472-486. DOI:10.1183/16000617.0063-2016.
- [20] 楼建林,高志斌,蒋兆强,等.中日专家对恶性间皮瘤病理诊断的对比研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2015, 33(1):33-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2015.01.009.
- [21] Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian CW, et al. Guidelines for the cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology[J]. *Acta Cytol*, 2015, 59(1):2-16. DOI:10.1159/000377697.
- [22] Muruganandan S, Alfonso H, Franklin P, et al. Comparison of outcomes following a cytological or histological diagnosis of malignant mesothelioma[J]. *Br J Cancer*, 2017, 116(6):703-708. DOI:10.1038/bjc.2017.20.
- [23] 吕明,查娜,邹玉凤,等.免疫细胞化学对浆膜腔积液中胃腺癌细胞、间皮细胞及恶性上皮型间皮瘤细胞鉴别诊断的应用价值[J]. *中华病理学杂志*, 2018, 47(3):180-185. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2018.03.007.
- [24] 侯刚,尹燕,韩丹,等.胸腔积液脱落细胞免疫组化染色对肿瘤来源鉴别诊断价值的探讨 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(21):1647-1650.
- [25] Joseph NM, Chen YY, Nasr A, et al. Genomic profiling of malignant peritoneal mesothelioma reveals recurrent alterations in epigenetic regulatory genes BAP1, SETD2, and DDX3X [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(2):246-254. DOI:10.1038/modpathol.2016.188.
- [26] Nymark P, Wikman H, Hienonen-Kempas T, et al. Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2008, 265(1):1-15. DOI:10.1016/j.canlet.2008.02.043.
- [27] Hoadley KA, Yau C, Hinoue T, et al. Cell-of-origin patterns dominate the molecular classification of 10,000 tumors from 33 types of cancer [J]. *Cell*, 2018, 173(2):291-304.e6. DOI:10.1016/j.cell.2018.03.022.
- [28] Cheng YY, Wright CM, Kirschner MB, et al. KCa1.1, a calcium-activated potassium channel subunit alpha 1, is targeted by miR-17-5p and modulates cell migration in malignant pleural mesothelioma [J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1):44. DOI:10.1186/s12943-016-0529-z.
- [29] 刘影,陈晓玲,丁宁宁,等.荧光原位杂交与免疫组织化学检测 p16 在恶性间皮瘤中的表达[J]. *中华病理学杂志*, 2015, (4):262-265. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2015.04.011.
- [30] 赵莺,沈荣乐,张继贤.女性恶性腹膜间皮瘤 17 例临床分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2010, 25(1):71-74.
- [31] Sobhani N, Corona SP, Bonazza D, et al. Advances in systemic therapy for malignant mesothelioma: future perspectives[J]. *Future Oncol*, 2017, 13(23):2083-2101. DOI:10.2217/fon-2017-0224.
- [32] Pasello G, Zago G, Lunardi F, et al. Malignant pleural mesothelioma immune microenvironment and checkpoint expression: correlation with clinical-pathological features and intratumor heterogeneity over time[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(5):1258-1265. DOI:10.1093/annonc/mdy086.
- [33] International Ban Asbestos Secretariat.[DB/OL].[2020-07-31]. <http://www.ibasecretariat.org/index.htm>.
- [34] Lemen RA, Landrigan PJ. Toward an asbestos ban in the United States [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(11):1302. DOI:10.3390/ijerph14111302.
- [35] Orłowski E, Audignon-Durand S, Goldberg M, et al. EV@LUTIL: an open access database on occupational exposures to asbestos and man-made mineral fibres [J]. *Am J Ind Med*, 2015, 58(10):1059-1074. DOI: 10.1002/ajim.22498.
- [36] Peters CE, Ge CB, Hall AL, et al. CAREX Canada: an enhanced model for assessing occupational carcinogen exposure [J]. *Occup Environ Med*, 2015, 72(1):64-71. DOI: 10.1136/oemed-2014-102286.
- [37] Markowitz S. Asbestos-related lung cancer and malignant mesothelioma of the pleura: selected current issues [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2015, 36(3):334-346. DOI:10.1055/s-0035-1549449.
- [38] Guo Z, Carbone M, Zhang X, et al. Improving the accuracy of mesothelioma diagnosis in China [J]. *J Thorac Oncol*, 2017, 12(4):714-723. DOI:10.1016/j.jtho.2016.12.006.
- [39] 应士波,张幸,楼建林,等.日本石棉健康损害救济对策与诊断鉴定措施 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2019, 37(2):157-160. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-9391.2019.02.021.
- [40] 张芳芳,苑修源,高雅楠,等.温石棉诱导 MeT-5A 细胞恶性转化的研究[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*. 2021, 39(2):105-109. DOI: 10.3760/cma.j.cn121094-20200831-00508.
- [41] 苑修源,张芳芳,高雅丽,等.microRNA-30 d 对人恶性胸膜间皮瘤细胞 MSTO-211H 增殖、迁移和侵袭的抑制作用[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*. 2021, 39(2):99-104. DOI:10.3760/cma.j.cn121094-20200831-00507.
- [42] 于曼,余珉,朱丽瑾,等.SETD2 在恶性胸膜间皮瘤中的表达与临床意义研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*. 2021, 39(2):91-98. DOI:10.3760/cma.j.cn121094-20200831-00505.
- [43] 余珉,于曼,应士波,等.CD8 和 CTLA-4 表达程度对间皮瘤组织病理学特征和生存的影响分析 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*. 2021, 39(2):85-90. DOI:10.3760/cma.j.cn121094-20200831-00506.

(收稿日期:2020-08-31)

(本文编辑:邓利红)