

医学科学专题综述

矽肺发病机制问题

邢 国 长

中国医学科学院科学情报研究室

1964

医学科学专题综述

矽肺发病机制问题

邢 国 长 编 著

中国医学科学院科学情报研究室编辑出版

中国医学科学院科学情报研究室内部发行
(北京东单三条三号)

北京市印刷一厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 7/8 字数 15 千

书号 64-104 印数 1,400 成本费 0.20 元

矽肺发病机制問題

——文献綜述——

邢 国 长

二氧化矽和不含二氧化矽粉尘对机体的作用机制及机体对其反应机制的問題，几十年来，各国学者进行了很多的研究。至1961年为止，关于这方面的报告，已有七千余篇，提出了五十多个假定和学說^[1]。但是到目前，还不能全面闡明矽（尘）肺发病的机制問題。实际上，这个問題对于矽肺防治具有一定的意义。茲将有关文献概括綜述如下。

一、机械刺激說 Arnold(1885)最先提出这个学說。据他的意見，二氧化矽粉尘在肺組織中象針一样地、不断地刺激組織，結果形成瘢痕，即纖維化^[2]。这个学說，自光学显微镜問世后，有很长一段時間起着相当的作用。如果事实真如 Arnold 所主张那样，那么各种粉尘所致纖維化程度的强弱，应取决于粉尘粒子的形状、硬度、及粒徑长短等几个因素。Gardner 氏实验証明^[3]，物理性质与石英相似、但硬度較石英强的金剛砂，却未引起纖維化。同样，如按机械刺激說的主张，大粒子的粉尘应較小粒子的粉尘致纖維化能力强。但 Хухрина 氏的实验証明^[4]，如果給大白鼠肺內注入重量相等、而分散度不同的石英尘，則以粒徑 1—2 微米者致纖維化作用最强。就粉尘外形來說，Kettle 氏^[5]将石英尘粒子表面鍍一层很薄的氧化鉄，虽然这些粒子在外形方面和对照組石英顆粒一样，但前者在实验时丧失了致纖維化的能力。因此，以机械刺激說来解释矽肺发病机制的問題是不正确的，但目前还不能完全排除机械刺激在矽肺发病机制中的作用。Gardner 氏^[6]曾利用粒徑不同的石棉尘作动物实验，結果发现，粒徑小于 3 微米的石棉尘，未能引起象其它大粒徑粉尘那样的纖維化。因此，他认为，在粉尘性纖維化的过程中，机械刺激作用也占有一定位置。

二、化学中毒說 Aldridge 氏(1892)曾推測，二氧化矽粉尘是一种无机化学物质，人体是一种有机化学物质。他对矽肺发病机制問題曾从化学角度加以考虑。真正把二氧化矽在肺組織內所发生的作用加以理論化，还是在本世紀四十年代。这个学說的基本論点是：二氧化矽粉尘进入組織后，在体液中溶解，并形成 H_2SiO_3 ，由于这个溶胶对蛋白质的毒性作用，引起了纖維化。首先，Gye 及 Purdy 二氏^[7]給小白鼠靜脉注入胶体矽酸，結果引起了肝坏死。因此推断矽肺是由于吸入的石英粉尘溶解成矽酸，由于胶体矽酸直接损伤肺組織的細胞，引起了纖維化。其次，Kettle 氏^[8]給一部分家兔肺部埋进一个装着二氧化矽粉尘的火棉胶囊，另一部分家兔只埋进空胶囊，結果，后者未引起象前者的炎症反应。故认为前者是由于二氧化矽粉尘溶解而排出于胶囊之外，排出的已溶的二氧化矽引起了炎症反应。关于这个学說的爭論有两个重点：二氧化矽粉尘在体内受組織液作用，是否能溶解；其次，胶体二氧化矽的毒作用問題。关于二氧化矽粉尘的溶解性問題，很多学者都作过研究^[9-16]，Афанасьева 氏^[17]用石英粉尘給家兔作吸入法染尘。动物染尘后，首先在胃腸系統发现二氧化矽含量增多，在染尘 15 天后，粪矽量增多；75 天后，尿矽量也增多。这个事实說明，二氧化矽粉尘被机体吸入

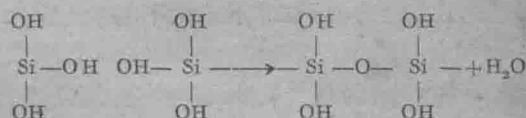
后，在組織液的作用下，发生了緩慢地溶解，并且通过粪尿，排出体外。Vigliani 氏^[18]用 0.3 微米孔隙的透膜作成一个小盒，內盛粒径 1—3 微米的石英粉 50 毫克，埋于大白鼠皮下。埋后七个月，杀死大白鼠，发现小盒內石英粉只剩下 45 毫克。該氏认为其中有 5 毫克在溶解后排于囊外。看来，这个問題已无爭論。关于毒性問題，爭論較大。Gardner 及 Cumming^[19]、Marks 及 James^[20] 等根据实验，均认为二氧化矽的胶体溶液对細胞有毒作用。Heffernan^[21] 认为矽酸肯定沒有毒作用。Holt 等^[22] 也有相同的看法。現在似乎不怀疑聚合矽酸是一种强細胞毒（使蛋白及細胞变性），而单体矽胶是无毒的。尽管二氧化矽粉尘在組織液的作用下逐漸溶解，矽酸对細胞也有毒作用，那么这两个因素与粉尘致纖維化强弱究竟有什么关系？

粉尘的溶解性和致纖維化强度的关系問題，King 等^[11] 比較了各种分散度石英粉尘的溶解性，結果証明粒径越小，溶解性越强。20 Å (0.002 微米) 绝对純的无定形的二氧化矽，溶解度很高，大量給动物气管注入染尘时，可引起动物急死。Schepers 及 Delahant 等^[23-25] 也得到相近的結果，均认为溶解度和致纖維能力之間沒有平行关系。瑞典学者 Glömmе 及 Swen-sson^[26] 用不同分散度的石英、石英玻璃及非結晶的二氧化矽粉尘，給动物注入腹腔，結果发现染尘后 5 天，矽酸自尿內排出。粉尘粒子愈小，排出的愈快，局部作用也愈弱。因此，有人认为，可溶性作为一种因素來說，在很大程度上对机体有好的作用。

关于毒性作用問題，即使有的話，毒作用与纖維化能力之間也缺乏平行的关系。Dale 及 King^[27] 証明，陶土和鋼玉的毒性高于石英 2—3 倍，无烟煤和有烟煤的毒性也都高于石英，但它們的致纖維化能力却远逊于石英。Навроцкий^[28] 认为，在粉尘性纖維化的发病机制中，有意义的不是粉尘的毒性，而是粉尘粒子的总表面积，尤其是石英的表面特性。因此，化学中毒說还不能更好地解释矽肺发病机制的問題，一般从二氧化矽的溶解度与溶媒的 pH 的方面来修改上項假說，作了一些研究。Schepers^[29] 以二氧化矽粉尘于室溫下分別放于不同 pH 的溶媒中 48 小时，观察其溶解度与 pH 的关系，結果发现，二氧化矽粉尘的溶解度随溶媒 pH 的增高而增高。Gerlach 及 Gardner^[30] 曾指出，在矽肥皂制造厂工作的两名女工，分別在三个半月和二年九个月出现了矽肺病的自觉症状，三年八个月和四年九个月因矽肺病而死亡。所以有人认为，鹼性物质可以促进矽肺病变过程。Holzapfel^[31] 提出了与 Gerlach 相反的意见，认为矽酸的酸性是矽肺发病的重要因素。据此，Schepers^[32-33] 等曾向石英粉尘內加入碳酸鉀或石膏，以中和矽酸的酸性，从而企图降低二氧化矽致纖維化能力。Schepers 用二氧化矽粉尘（占粉尘总量 61%、粒径 1—3 微米），碳酸鉀（31%），碳（0.5%）的混合粉尘，給豚鼠作气管及腹腔注入。此混合粉尘的生理盐水悬浮液的 pH 为 1.6，溶解度为百万分之 279.1；对照組为純石英，生理盐水悬浮液的 pH 为 1.4，溶解度为百万分之 17.7。实验結果証明，实验組动物在染尘 575 天后，未发现有一例纖維化。对照組动物在同量同时期，有明显的纖維化。这个实验說明鹼性可以明显地提高石英粉尘的溶解度，可以使纖維化受到抑制。該氏认为鹼性之所以能抑制纖維化的发生，是由于它能使石英很快溶解，从而很快排出体外。所以有人主张，利用加速二氧化矽溶解的原理来預防矽肺。但是，石英粉尘的溶解情况如何？有人証明^[28]，用 pH 7.4 的林格氏液反复提取石英粉尘，最初每 100 毫升提取液中有 16 毫克石英溶解，以后逐渐减少，最后降至 1 毫克以下。这說明，不是石英粒子的表里均有相同的可溶性，而是表层易溶，愈接近深层愈难溶解。Nagelschmidt^[34] 用 X 綫衍射法研究了石英粒子酸洗前与酸洗后形态学变化的情况，发现在石英粒子表面有一层易于溶解的

无定形的二氧化矽。Gibb^[36]、Dempster 等^[36]用电子显微镜检查石英粒子，也证明表面有一层无定形的二氧化矽层，只是前者主张这个无定形二氧化矽层的层厚为 30—60 微米，后者认为是 150 微米。King、Meohanty^[37] 等采用很多方法来改变石英粒子表面状况，观察其对机体的危害性。实验分以下四组进行。以新磨碎的石英粉为对照组，第二组应用被林格氏液提取的石英粉，第三组为用氟氢酸洗过的石英粉，第四组为镀碳的石英粉。各组所用粉尘的重量及分散度均相同，都采用气管注入法。结果证明，在病理变化方面，对照组和第二组一致，两组动物的肺纤维化发展均比较快。但第三组在染尘后不久，即出现强烈的渗出反应，经 1—2 周，即看到很严重的肺纤维化。于染尘后 47 天，全部动物死亡。但检查各组石英粉尘的溶解性时，发现第一组每 100 毫升溶媒中，含有 9.1—9.3 毫克的二氧化矽，第二组为 1.0 毫克，第三组为 1.2 毫克，第四组为 0.98 毫克；碳的溶解量为 0.2 毫克。作者指出，用氟氢酸处理过的石英粉尘致纤维化能力强，原因不在于氟氢酸的直接作用，而在于它清洗了石英表面。同时也指出，在实验中未发现粉尘溶解度和致纤维化能力之间有何关系。所以，他们主张在矽肺发病机制中，有意义的不是很快可以溶解的部分，而是难于溶解的深层。从这些实验中，可以产生这样一种想法，即化学中毒说难于说明二氧化矽粉尘对机体的作用机制，更谈不到阐明导致矽肺产生的机体反应机制。

三、聚合说 这个学说主要的根据是：(1) Wassermann 氏^[38]用电子显微镜研究证明，结缔组织是一个胶原粗网，在这个粗网上，敷着一层只能在电子显微镜下才能看到的、较细的纤维网，推测有一种非结晶的基质(ground substance)，使组织对液体产生一定的阻力；这个基质可能是由刚能在电子显微镜下看到的胶原原纤维(collagen fibril)和填充于这些原纤维之间的高分子的粘多糖所组成。同时，也指出原纤维宽为 300—600 Å。这个推测后来被 Day^[39]所证实。Day 检查了动物膜对盐类的通透性，而后用透明脂酸酶处理此膜。当透明脂酸酶除去了粘多糖后，显著地提高了动物膜的通透性；如再将此膜用粘多糖处理，则通透性又恢复原状。因此，Partridge 氏^[40]认为，粘多糖是结缔组织的组成成分，是胶原粗网的填充物，并将原纤维粘在一起而构成纤维。(2) Day^[41]又证明，矽酸在粉尘性纤维化的机制中，有类似粘多糖的作用。因此，要求矽酸呈高分子量的实体。(3) Holt 及 Osborne^[42]指出，石英粉尘粒子不仅是矽酸溶解的发生点，也是矽酸聚合的中心。因为只有在粉尘粒子周围才能有足够的浓度及合适的聚合环境(pH 5.5—6.0)。聚合矽酸的构造如下：



Holt 及 Osborne 将上述观点下了定义，提出了聚合学说。他们认为二氧化矽所以有致纤维化的作用，是因为二氧化矽在溶解后，聚合成大粒子的矽酸，小的聚合体或单体矽酸很快排出体外。Holt 及 Went^[43]又深入地研究，认为粉尘进入机体后，对这些外来刺激，细胞的反应是产生胶原前身(collagen precursor)，同时也分泌一些多糖。当多糖大量存在时，可妨碍肽键互相聚合，故胶原纤维无法形成。当多糖逐渐被多糖分解酶所分解时，则所余的少量多糖可粘着原纤维而形成纤维。在正常情况下，这一过程是生理性的，但是，在胶原前身和矽酸同时产生时(即矽酸代替多糖时)，则成病理性的。用这个说法可以解释一些现象，如矽

結节何以形成同心圓样排列。Holt 认为，这与粒子聚合时所出現的层次相符，鹼性粉尘引起較弱的纖維化。Holt 认为，这是由于在鹼性环境下不能形成聚合矽酸的緣故。现在临床工作中，利用鹼性气溶胶吸入法以預防和治疗矽肺。但是，正如 Schepers^[44]所指出，Holt 本人也承认，聚合說还存在一些問題，值得怀疑。例如：

1. 石英粉尘进入机体后，按聚合說的要求，粉尘粒子必須有一定时间停留在一个固定的位置，这是实际上所难有的。King 等^[45-47]曾指出，接触二氧化矽粉尘后，可能在全身发现矽酸，但永远难于达到聚合所需浓度(140毫克/毫升)。

2. 需要进一步証明矽肺組織内有聚合矽酸的存在。但 Sakabe^[48]和 Wheatly^[49]均作过研究，得到的結果不同，有人认为这是技术上的原因所造成，但目前还未解决。Kikuth 及 Schlipköster^[50]用电子显微鏡研究了向矽肺結节发展中的細胞的綫粒体变化，认为是由于細胞体内的、溶解的矽酸干扰所致。

3. 聚合說还没有考虑到如何闡明蛋白化二氧化矽(Silica proteinate)是怎样发展成胶原纖維的。

四、新旧表面說 Heffernan^[51]认为，新碎的石英粒子較陈旧的石英粒子致病力强。这个主张受到了 Policard^[52]的有力支持。Policard 于 1957 年在伦敦召开的国际尘肺會議上曾发表这一主张，提出如下論据：

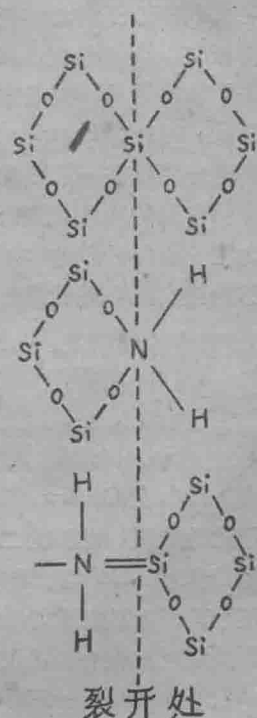
1. 非洲撒哈拉沙漠区的牧民长期吸入大气中的粉尘，其中含二氧化矽 80—90%，三氧化二鉄 2.5—4.6%，碳化鈣 7—8%，粒径 2—200 微米。粉尘和风沙有时可掩埋人畜。Policard 及 Collect 解剖了 4 例因其他病而死的上述地区牧民的尸体，从組織切片、灰烱图、和光譜照象証明，肺内有二氧化矽粉尘堆积，但未見到矽肺病变。

Policard 认为，这是由于沙漠中的粉尘长期处于风吹雨淋的状态下，使其表面不饱和的原子价饱和化的結果，所以不致病。Weyl 也支持这种說法。

2. 噴砂作业工人易患矽肺的原因是所吸之粉尘由于工艺过程中的冲击和热的結果，粒子表面形成了新的劈裂面，所以有强烈的致纖維化作用。

3. 磨石英粉的工人，虽然接触粉尘浓度低，但却易患矽肺病。Wright^[53]认为，石英粉尘的致病性是由于二氧化矽的不饱和所致。按 Haber 的^[54]見解，图解如右：

以后有許多学者反駁 Policard 的論点^[55]。例如 Gardner 将存放二十年以上的粉尘，經過充分水解，給动物注入或吸入染尘，均可引起典型实验性矽肺。Gardner 也曾从矽肺死者肺内取出粉尘，再給动物注入腹腔，也引起了典型矽肺結节。这样长期留于肺内的二氧化矽粉尘，具有同样致病力。无疑，这种粉尘是属于陈旧性的，但致病力未曾减弱。Haywood 还逐条地反駁了 Policard 的論据。首先认为撒哈拉沙漠的粉尘的粒径大部分为 200 微米以上，所以难于达到肺泡。其次，噴砂工人矽肺危害性大，这是因为矽粒被冲碎，粉尘分散度高。此外，Policard 所指的条件与事实有出入。



二氧化矽粉尘表面的新旧究竟与致病力之间有无关系，至今还是一个未肯定、也未否定的悬案。Jäger 所倡导的表面活性說，是很重視粉尘粒子表面結構的。Chakravorty^[60]在总结了美、法学者研究結果后指出，新破碎的石英粒子較陈旧性的致病力强。

五、表面活性說 主要主张者是 Jäger 氏^[18]。这种說法的依据是二氧化矽粉尘粒子的表面結構状况，其結晶作为一种支架，可溶性蛋白质分子排列于其上，成为不溶的纖維状态。現在已經确知，石英結晶的結構状态是在一个矽原子的周围，經常圍繞着四个氧原子，每个氧原子同时属于两个四面体的二氧化矽分子。这样的結晶是很稳定的。但在生产情况下，結晶状态被破坏，所以，这种結構状态在实际上是不存在的。当吸入机体后，被破坏了的石英結晶的晶格上吸附了蛋白，以后成为纖維化。所以，任何影响粉尘粒子表面吸附蛋白的条件，都会影响粉尘致纖維化的能力。有人利用这个学說来研究粉尘的无害化。这个学說认为，陈旧表面所以致病力弱，新破碎的粒子致病力强，是由于陈旧表面与其它物质（鉄、鋁、鉀等）起反应，而使已破坏了的結晶格子恢复到被破坏前状态，不易于和周围組織发生化学反应；而新鮮表面則相反，其化学活性强。这个学說把生物学作用和矿石結構联接起来了。利用 Jäger 氏学說，可以解释为什么用氢氟酸处理过的石英粉致病力强。这是因为氟氢酸洗去了可溶性无定形二氧化矽层，从而露出了被破坏的結晶格子，所以，增强了石英粒子和周围組織化学反应的能力。石丸氏^[67]根据这个学說，对矽肺实验治疗进行了研究。該实验共分五組：第一組給家兔气管内注入石英生理盐水悬浮液，混以 1% 的氧化鉄粉；第二組石英悬浮液加 0.04% 卵蛋白；第三組为石英悬浮液加菸鹼酸；第四組为石英悬浮液；第五組为生理盐水对照組。結果发现，第一、二兩組动物的矽肺病变受到一定程度的抑制，原因是这两組除石英外，均附加其它物质，影响了它們吸附蛋白的能力。但是，这个学說还不能解释为什么凝集的二氧化矽还有致纖維化作用等問題。这个說法也在进一步地发展着，注意力集中于粒子表面的催化力(catalysis)問題，认为它是致病力的基础。

除上述几种主要学說外，还有一些学說过去也未广泛承认过，但是現在还有一些支持者，就其主要者简介如次。

六、压电說 这个学說是 Velicogna (1946) 首先提出，Evan^[68, 69]加以发展。根据此說，二氧化矽是一种不对称的結晶体，有压电现象的特性，由于此特性对組織反复刺激，結果产生了纖維化。不同矿石有不同的压电效能，所以可以引起不同程度的纖維化。以后有很多学者反对这个学說。如 Pratt^[60]利用有压电效能的电气石、鈦化鋇、正磷酸鉛作动物实验，均未得到証实。坂部等^[61]也用有高压电效能的鈦化鋇作动物实验，也未得到石英所引起那样重的纖維化。但是在动脉粥样化的石斑中，由于胆固醇結晶的压电效能，使血管局部产生局灶形纖維化的事实，引起了学者們对这个学說的新兴趣。

七、放射能說 最先提出这个学說的是 Dantin-Gallego^[62]。他认为所有岩石均有放射性，而二氧化矽的放射性比較强，因此致病力强。关于这个学說，渡边^[63]加以支持。他以具有放射性的正长石与其矽酸盐类粉尘作动物实验，結果发现，这些粉尘的致纖維化能力的强弱，与放射性强度間有很大关系，甚至远远超过与二氧化矽含量的关系。Engelbrecht^[64]实验証明，含高能量放射性、低二氧化矽的粉尘，其致纖維化能力远較有高量二氧化矽、弱放射性的粉尘或无放射性粉尘为强。应当指出，似乎不应当把病原和附加因素混同起来。

八、傳染說 首先考虑这个学說的是 Watkins-Pitchford^[66]。他认为單純二氧化矽无致病

力，只有在二氧化矽激活体内潜伏感染时，由体内潜伏感染引起肺組織纖維化，而不是二氧化矽本身引起纖維化。这个学說认为矽肺是一种特殊型的肺結核，而矽結节是結核肉芽肿的一种异型。Hagob^[66]至今仍然坚持这一学說。Simson^[67]、Simson 及 Strachan 等^[68]証明，在无感染的条件下，也可以产生典型矽肺。实验性矽肺完全可以由石英粉尘引起，根本不需要什么潜伏感染。此外，还有些学者认为，由于降尘技术的进展，固质弥漫性矽肺愈多，这与結核肉芽肿相距愈远。ДВИНСКИЙ^[69]根据他自己积累的尸检資料証明，可以有不伴随肺炎的矽肺，所以至今仍反对这一学說。但是，还有些人确信感染能促使纖維化过程加剧。

九、免疫說 这个学說是在近十年来发展起来的。近几年来，在討論矽肺发病机制的文献中，占重要位置。现在可以有根据地說，实验性矽肺或矽肺病人均有抗原抗体反应。那么，二氧化矽粉尘怎样引起抗原抗体反应？有四种假設：

1. 二氧化矽本身即是一种抗原；
2. 二氧化矽起着一种异种抗原促进剂 (booster) 的作用；
3. 二氧化矽引起了自身抗原的形成；
4. 二氧化矽引起大量細胞损伤，而后释放出自家抗原。

Glaeys^[70]研究了石英的抗原性，未得到阳性結果，以后也沒有很多人重視。所以，第一个假定无何可特別提及的。第二个假定也未引起学者們的兴趣，茲从略。現就后二者加以叙述。

Scheel 及 Smith^[71]认为 King 氏提出的化学中毒說，Heffernan 及 Policard 的新旧表面說，Jäger 及 Seifert 的表面活性說，均涉及到石英粉尘和細胞、組織蛋白間的关系。Scheel 认为，矽肺的发病机制是由于石英粉表面吸附了蛋白，并使蛋白变性，变成自身抗原。关于这方面的研究，作了很多。粒状物质吸附蛋白质，可分数种形式。如單純的吸附，具有变性作用的吸附；而且根据粒状物质結晶特点，使蛋白分子特殊重排列。关于粉尘表面吸附蛋白的研究过程如下：Amor^[72]、Dale 及 King^[73]等均认为石英可以吸附蛋白，并可使蛋白变性。Holt^[74]、井上^[75]对二氧化矽粉尘粒子表面吸附蛋白质的量，进行了研究，指出二氧化矽粉尘粒子表面吸附蛋白的量，在一定范围内，与蛋白质的浓度成正比，同时也受 pH 的影响。Holt 认为，在 pH 5—6 时，吸附蛋白量最多。井上认为，pH 4 时吸附量最多。同时均指出，pH 向酸性側移动时，則吸附量逐減；向鹼性側移动时，則吸附量显著減少。石英粒子所吸附的蛋白质，在质的方面也进行过研究。庄山^[76]証明，二氧化矽粉尘吸附 β -球蛋白最多，其次是白蛋白， α_1 -球蛋白， α_2 -球蛋白，最少的是 γ -球蛋白。庄山氏在上述实验中，进一步指出，不論石英粒子表面吸附的蛋白属于那一种，都出現同样的变性蛋白。使蛋白变性的过程虽然还不大清楚，但服用胰乳酪和水解蛋白，能使矽肺病患者得到好处。但是，Kozlovskiy^[77]指出，不含二氧化矽的粉尘也能引起蛋白变性，并认为这种变性是各种尘肺的普遍特征。这些变性蛋白，溶解性低，它們团聚一起，从溶液中析出，形成一个实体，这个实体即机体内的异种小体。Klemperer^[78]推测这种异种小体，作为一种异种蛋白，可引起局部过敏反应，从而引起纖維化。石英粉尘的抗原性問題，有很多研究。Antweiler 及 Hirsch^[79]均获得了抗原性。在宮崎^[80]的实验中，得出如下結論：

1. 石英、水晶給家兔靜脉注入后，产生了与石英、水晶吸附蛋白起凝集反应的物质；
2. 各組間均有特异性抗体；

3. 特异性与晶体结构（即与原子排列）有关。

由此看来，粉尘粒子进入机体后便吸附蛋白质，由自身抗原而引起了抗原抗体反应。这一点似乎是結論相同。但是，为何各种粉尘对机体作用是如此悬殊？有的粉尘在肺組織中，可作为一种异物而长期存在，对机体无大害处；有些粉尘则可引起肺組織一定程度的纖維化。游离二氧化矽粉尘可引起严重肺纖維化。面对这样事实，免疫学說又应如何解释？柏村^[81]、宫崎^[82]研究結果証明，不同种类的二氧化矽，可引起各种二氧化矽所特有的抗体。其所以如此，神崎^[83]用免疫学的方法証明，被二氧化矽粉尘吸附的蛋白，变性后有三个組成部分，即变性层、特有变性层及非变性层。該氏认为由于粉尘种类不同，而产生了不同抗体，所以免疫反应不同，从而就产生了不同的危害性。該氏同时也指出，这些特异变性蛋白层的性质，是取决于二氧化矽粉尘的结构状态的，当然，这些問題还有待繼續研究。

綜观上述，第三种形式（即具有变性的吸附、并且根据粉尘結晶的特点、蛋白分子重排列）研究的比較深入。

現在来研究一下 Vigliani 及 Pernis 学說的主张^[84]。他們认为矽肺的发病机制是石英粉尘被巨噬細胞吞噬后，使这些細胞发生退行性变，直到坏死。从这些变性的吞噬細胞中，有一些如同細菌或細胞起源 (cellular origin) 的内毒素样的物质释放出来，这些物质作为抗原，它們活化网状内皮系統，引起抗体产生。抗原抗体沉淀成为透明物质。

Vigliani 強調說，石英粒子被吞噬，是矽肺发病所必需。这就形成了和 Sheel 及 Smith 学派的分歧。Vigliani 认为，矽肺透明物质出現的数量，与被石英粉所损伤的細胞数量之間，有大致的平行关系。

所有矽肺病理变化都表现出，二氧化矽粉尘粒子进入机体后，首先是被吞噬細胞所吞噬。Mavragordat^[85]提出，游离二氧化矽粉尘有使粉尘細胞 (conioophage) 发生退行性变乃至坏死的作用。为了研究吞噬了粉尘的吞噬細胞在矽肺发病机制中的作用，Vigliani 及 Pernis^[86]将粒徑为 1—3 微米的石英粉尘 50 毫克，灭菌后装入一小盒里，小盒壁是以透膜制成的，膜的孔徑为 0.3 微米，可以通过組織液及石英粒子所溶解出的任何矽酸（单体矽酸或聚合矽酸），但不能通过石英粒子及游走的細胞，給 10 只大白鼠埋于皮下；另一組大白鼠則用空盒埋入。經 7 个月后，虽然装石英粉的小盒有 8% 的石英在組織液的作用下，溶解后而离开小盒，但兩組动物仅在皮下小盒壁外，发现有一薄层纖維母細胞附着，看不到二者有什么差別。氏等认为，所以如此，是由于装在小盒內的石英粉沒有被吞噬細胞所吞噬，所以未能释放出内毒素样物质，因此，也就沒有引起纖維化。Curran 及 Rowrell^[87]也曾得到类似的現象。但是，各种粉尘均可引起吞噬現象，为何对人体危害不同？Vigliani 认为，系由于二氧化矽粉尘对吞噬細胞有毒作用。为了验证上述主张，Rowsell 及 Nagelschmidt 等^[88]又作了这样实验，給大白鼠皮下装入如前提到的透膜小盒，第一組盒內只装細胞；第二組盒內装入細胞和磷石英，第三組装入細胞及长石，第四組装入細胞及金剛砂。实验者本人設想，除第一組外，其余各組盒內均装有細胞和粉尘，粉尘均会逐渐被細胞所吞噬，从而引起細胞变性，释放出内毒素样物质。但是实验結果証明，所有实验动物均未引起腹腔纖維化，故一些学者对这一学說采取保留态度。

現在从免疫学角度来談談矽肺病。在病理形态方面，矽肺无疑是以肺組織纖維化为主要特征的、渐进性結締組織增生的疾病。

漿細胞問題引起學者們的重視。Vigliani 指出，給動物（家兔、小白鼠）氣管注入、皮下注入、靜脈注入等方式染塵後，其形態學變化可以概括如下：粉塵逐漸被吞噬細胞所吞噬，然後這些細胞再聚集小簇，並且開始退化性變化，此時，這些吞噬細胞便被一個大量輪所包圍，量輪系由激化的網狀細胞所構成，以後又被各種漿細胞（成熟的和未成熟的）所包圍。當這些細胞減少時，有組織細胞、成纖維細胞、巨細胞等出現；同時也有網纖維出現。這個階段的矽結節，Vigliani 認為很象過敏性肉芽腫。用化學分析方法研究淋巴節內核酸含量表明，在漿細胞反應時，RNA/DNA 的比值增大，這表明有大量的產生球蛋白的漿細胞的 RNA 出現。因此，Vigliani 指出，漿細胞反應和粉塵致纖維化能力、透明物質出現程度間有密切關係。惰性（inert）粉塵也被吞噬細胞所吞噬，但不導致漿細胞反應和透明物質產生。含少量二氧化矽粉塵有吞噬現象，但也沒有漿細胞反應和透明物質形成。他指出，天然石英可引起強烈的漿細胞反應，並產生多量的透明物質。鱗石英及被氫氟酸洗過的石英較天然石英可引起更強烈的漿細胞反應，同時更快地出現透明物質。

Vigliani^[89] 研究證明，在矽結節的發展中，值得提出的是漿細胞系內有大量的嗜焦寧（pyroninophil）細胞；嗜焦寧細胞一般認為是一種產生抗體的細胞。Backati 氏曾利用電子顯微鏡，研究了染塵家兔的膈窩淋巴節的超薄切片，發現了大量漿細胞。Dernis 用电泳法證明，矽結節是 γ 球蛋白的貯藏庫，也就是抗体存集處。

如上所述，患矽肺時，網狀內皮系統被激化，在形態學和機能方面都得到證明，確認石英粉塵是網狀內皮系的一個有力的激化劑。當然，有些粉塵——特別是無機粉塵，也能刺激網狀內皮系，但二氧化矽的激化與其它種粉塵不同，它不僅反應強烈，而且出現於大多數巨噬細胞損害以後。這種激化在某些表現上類似注入革蘭氏陽性細菌內毒素或內毒素脂多醣。所以該氏認為，對網狀內皮系的激化不是由於二氧化矽本身的直接作用的結果，而是經過被損害的巨噬細胞的間接作用。這些變性的巨噬細胞究竟產生或釋放出什麼物質激化了網狀內皮系？有些學者探索了此一問題，但意見還未趨一致。

Schwalen^[90] 對矽肺及矽肺結核患者血清蛋白進行了研究，結果發現，矽肺患者血清內 γ 球蛋白增多。Vigliani、Borelli 及 Pecchiai 也有相似的結論。

關於矽肺患者血液中粘多糖及粘蛋白增多的問題，國內外均有報導。王世中等^[91] 研究了矽肺、矽肺結核病人血清蛋白質結合己糖及結合氨基己糖。結果指出，在血清蛋白質結合己糖及結合氨基己糖的含量上，各期矽肺患者均較正常人為高。此種差別在可疑矽肺時便可見到。Oyanguren 等^[92] 也指出有上述現象。

關於激素對矽肺的作用問題，這方面的報告不少。Schiller 等^[93] 證明，皮质素、腎上腺皮质素原激素、雌性激素、胰島素、甲状腺素均有抑制膠原纖維發生發展的作用。但是，去氧皮质酮、辜丸激素、大量腎上腺素可以促進膠原纖維的發生和發展。總之，儘管對個別激素的作用問題還有爭論，但矽肺病確受激素影響，這一點似已肯定。在矽肺治療問題上，向這方向探索的不乏其人^[94]。

假定矽肺是免疫反應的結果，則抗体必然存在矽結節或血液之中，或者二者均有。經研究證明，確定了存在（詳見後）。透明組織是矽肺最典型的病理變化，所以矽結節的成分和特性會引起學者的重視。Pernis 首先用化學分析方法分析了矽結節的成分，並与其它透明組織進行了比較。結果如下：

	蛋白 (总蛋白百分比)		类脂质 (克/100克蛋白)		碳水化合物(克/100克蛋白)		
	胶原	球蛋白	总类脂质	胆固醇	己烷糖氨基酸	己烷糖	甲基戊烷糖
矽肺透明組織	40.2	59.8	20.1	3.72	0.58	2.13	0.28
脾周围炎粘連透明組織	82	18	3	0.30	0.26	1.04	0.31
肺淀粉样变	41.2	58.8	14.3	3.60	1.12	2.20	0.36

Pernis 及 Vigliani^[95]关于死于矽肺的工人肺透明組織又进行了一次报道，結論是一致的。Pernis 指出，人的矽結节透明物质与它种透明物质是有区别的。在通常情況下，胶原纖維的透明物质 80—100% 系由胶原組成，但矽肺的透明物质則不然，胶原仅占 40%，其余 40% 为蛋白质，主要是球蛋白，是 β - γ 之間的变化，糖占 3%，类脂质占 17%，其余 6% 接近于氨基酸。这說明矽肺透明物质和其它透明性变的透明物质不同。就其成分來說，更接近于淀粉样变。淀粉样变是与免疫反应有因果关系的。如果再进一步研究矽肺透明組織中的非胶原蛋白部分时，則发现其中有大量的不溶性的、沉淀的 γ 球蛋白。 γ 球蛋白可以看成是抗体。Pernis 及 Bairati 等用电子显微镜观察了矽結节中的 γ 球蛋白，結果指出，透明物质中无定形球蛋白象外膜一样地圍繞着胶原前纖維 (collagen protofibril)，如用結晶胰蛋白酶处理，則球蛋白溶解；用抗胰蛋白酶处理，則出現明显的胶原前纖維，并且具有典型的 640 Å 周期。如所周知，胶原纖維的橫紋周期为 640 Å。用化学及层析法发现，透明物质中，仅有微量的酸性粘多糖。所以，Vigliani、Pernis 认为，矽肺的透明物质既不是一种退化的胶原，也不是网織纖維胶原化的产物，是正常胶原纖維网状組織的网眼內 γ 球蛋白沉淀的結果。White、Gooms 等研究了免疫起源的肉芽肿，表明 γ 球蛋白能沉淀于新合成的网状纖維上。所以，这一学派的学者认为，無論在生物免疫反应和蛋白变化方面，或者在結締組織主要成分损伤方面，矽肺与胶原病有一些共同特征。Vigliani 及 Pernis^[96]认为，矽肺不是一种免疫病，而是具有很大的免疫成分的疾病。有些具体事实对这个学說也是有利的。(1) Freund 及 Modermott^[97]証明，在免疫反应时，給抗原附加輔佐剂（死結核菌的乳状物），則产生大量抗体。因此，当矽肺合併結核时，加强了免疫反应。从而可以說明为什么結核会促进矽肺进程。(2) Gough^[98]証明，在煤矿工人的矽肺片上，可以看到有合併风湿性关节炎的特征。(3) Manarca 等^[99, 100]报道說，矽肺患者合併风湿病率高，合併硬皮病率也較一般人为高。

此外，还有一些学者从过敏反应方面也进行过研究。Schepers 用正常家兔实验，将一側耳注入 1 毫克石英，另一耳注入吸附蛋白后的石英 1 毫克，在不同时期后，观察其病理变化。結果发现，后者較前者病变严重。野見山^[101]继 Schepers 后，用二氧化矽粉尘給一組正常家兔致敏化，另一組未予致敏化，分別用 Schepers 氏方法，給家兔两耳注入染尘，結果发现：致敏化組吸附蛋白的石英側病变显著。渡辺氏^[102]以水晶对家兔实行各种程度的致敏化，观察了激发注射部位組織学的变化，結果认为致敏化的动物較未致敏化的动物在組織学上变化明显。中等程度致敏化最为明显。松田^[103]对抗体产生状态和肺肝及脾脏的病理組織学所見的重篤程度間的关系，加以研究。实验是以水晶粒子給家兔靜脉注入，結果表明在激发注射后，至解剖止的期間內，随网状內皮的增生而凝集价上升，随肝脾等纖維化程度加重

及透明物质的出现，而凝集价下降。田原^[104]以护士 58 人中有粉尘接触史者为对象，以 6 种二氧化矽为抗原，研究了血清的凝集价。结果证明，男性比女性高，他解释为男性粉尘接触史比女性者多，并证明在矽肺患者中，有抗体反应者较少。我们认为一方面可能与机体的特异性有关，另一方面可能与网状内皮系统的损伤有关。按 Carpenter^[105]意见，动物在注入印度墨汁后，再注射抗原所产生的抗体，有时较未注入印度墨汁的对照组为少。这可能是由于吸入大量碳粒，阻塞了细胞形成抗体的能力。

結 語

綜觀上述資料，粉尘对机体的作用机制，有下列几种可能：

1. 二氧化矽粉尘在細胞內溶解和聚合作用；
2. 胶体溶液悬浮粒子的作用；
3. 二氧化矽粉尘粒子的机械刺激作用；
4. 二氧化矽粉尘进入机体后，与机体内发生作用，而形成自身抗原的作用。

此外，机体对粉尘的反应机制问题，这方面研究的还不多。关于神经体液的作用，Mosinger^[106]根据一些资料指出，在相同的劳动条件下，每个接触二氧化矽粉尘的工人，第一期矽肺发病的工龄及病情的重笃程度都不完全相同。他认为这可能有很多原因，但神经体液起主要作用，包括反射、轴索反射、组织激素、内分泌及酶等。根据 Mosinger 意见，神经体液系统的全部反应不仅起调节作用，且对矽肺的发生和发展有决定性作用。Иванов^[107]指出，以药理方法改变中枢神经系统状态时，能显著地影响实验性矽肺的发展。Зислин^[108]在临床方面也发现，患矽肺时，高级神经机能破坏，中枢神经系统有变化。Иванов 及 Остро-вская^[109]研究结果证明，对中枢神经系统或周围神经系统给以影响，都能使矽肺的发生和发展有所改变。Движков^[110]等指出，在矽肺时，神经系统方面（尤其肺部神经装置）有显著的形态学改变。Коников^[111]研究证明，矽肺患者小血管的通透性增高，透明质酸酶活性增高。在矽肺时，一些介质过程（组织胺系统——组织胺酶，透明质酸系统——透明质酸酶）遭到破坏。Успенский^[112]及 Гельфон^[113]等曾在动物和矽肺患者身上发现组织胺代谢障碍。Лавлова^[114]证明，实验性矽肺时发现酯分解受到抑制，肺三磷酸脂酶活性降低。此外，如前所述，激素在粉尘性纤维化中有重要意义。

可否这样设想，二氧化矽粉尘之所以引起纤维化，主要是由于单矽酸或聚合矽酸在机体内同蛋白发生作用，作为一种自身抗原，从而引起了过敏性反应病，形成了胶原纤维，而溶解的二氧化矽或聚合的二氧化矽在胶原形成过程中，又供给了胶原组成原料。

参 考 文 献

1. Schepers, G. W. H., *Industrial Medicine and Surgery*, 29: 7, 331, 1960.
2. Max Carstens, *Probleme der Pneumokoniosen*, 12, 1961, Leipzig.
3. Gardner, L. U., *Am. Rev. Tuberc.*, 7, 344, 1923.
4. Хухрина, Е. В., *Гигиена и Санитария*, 1956, 1, 31.
5. Kettle, E. H., *J. Path. Bact.*, 35, 395, 1932.
6. Gardner, L. U., *Silicosis and asbestosis*, 257, 1938, London.
7. Gye, W. E., Purdy, W. J., *Brit. J. Exper. Path.*, 3, 75, 1922.
8. Kettle, E. H., *J. Industr. Hyg.*, 8: 11, 491, 1926.
9. Шершевская, И. С., *Труд. Акад. Мед. Наук СССР.*, 17, 77, М. 1951.
10. Козловский, В. С., *Пневмокониоз*, 75, А.Н. УССР. Киев, 1954.
11. King, E. J., *Occup. Med.*, 4, 26, 1947.
12. Вольтер, А. В., *Промышленная пыль и борьба с ней*, ч. 2, 46, Л., 1934.
13. Ковнацкий, М. А., *Гигиена и Санитария*, 1956, 8, 13.
14. Движков, П. П., *Гигиена и Санитария* 1954, 9, 26.
15. Юделис, А. Л., *Борьба с Силикозом.*, Том I, 301, М., 1953.
16. 天野信一, *劳动科学*, 31, 785, 1955.
17. Афанасьева, Л. В., *Борьба с Силикозом*, Том 4, 128, 1959.
18. King, E. J., et al, *Proc. Pneum. Confer. Jahans*, 1959, 78, 1960.
19. Gardner, L. U., Cummings, D. E., *Am. J. Path.*, 9, 751, 1933.
20. Marks, J., James, D. M., *J. Path. Bact.*, 72: 2, 401, 1959.
21. Heffernan, P., *Tubercule*, 29: 8, 169, 1948.
22. Holt, P. F., Went, C. W., *Brit. J. Industr. Med.*, 17: 1, 25, 1960.
23. Schepers, G. H. W., Durkan, T. M., et al, *Arch. Industr. Health*, 16, 125, 1957.
24. Воликовский, Б. Г., и др., *Симпозиум по проблем Пневмокониозов*, 36, М. 1957.
25. Policard, A., Collect, A., *Arch. Mal. Profess.*, 18, 508, 1957.
26. Коппельсон, Б. А., *Гигиенатруда и проф. заб.*, 6, 49, 1959.
27. Dale, L. C., King, E. J., *Arch. Industr. Hyg. Occup. Med.*, 7, 478, 1953.
28. Навроцкий, В. К., *Борьба с Силикозом.*, Том 4, 87, 1959.
29. Schepers, G. W. H., *Industr. Med. Surgery*, 29: 7, 331, 1960.
30. 梶田照, *珪肺と結核*, 38, 东京, 1957.
31. Holzapfel, L., *Kolloid. Z.*, 115, 137, 1949.
32. Schepers, G. W. H., et al, *Arch. Industr. Health*, 12: 2, 109, 1955.
33. Schepers, G. W. H., et al, *Arch. Industr. Health*, 12, 329, 1955.
34. Nagelschmidt, G., Gordon, R. L., et al, *Nature*, 169, 359, 1952.
35. Gibb, J. G., et al, *J. App. Chem.*, 3, 213, 1953.
36. Dempster P. B., Richie, P. D., *Nature*, 169, 538, 1952.
37. King, E. J., et al, *J. Industr. Hyg. Occup. Med.*, 7: 6, 1953.
38. Wassermann, F., *Anatomical Record*, 111, 145, 1951.
39. Day, T. D., *J. Physiol.*, 117, 1, 1952.
40. Partridy, S. M., *Biochem. J.*, 43, 387, 1948.
41. Day, T. D., *Nature*, 166, 785, 1950.
42. Holt, P. F., Osborne, S. G., *Brit. J. Industr. Med.*, 10: 3, 152, 1953.
43. Holt, P. F., Went, C. W., *Brit. J. Industr. Med.*, 17, 25, 1960.
44. Schepers, G. H. W., *Industrial Medicine and Surgery*, 29, 332, 1960.
45. King, E. J. *Staublungenerkrankungen*, 1, 1949.
46. Paterson, M. S., et al, *Bull. Hyg.*, 919, 1956.

47. Schwartz, R., Baronetsky, E., Bull. Hyg., 865, 1957.
48. Sakabe, H., et al, Bull. Inst. Publ. Health, 5, 7, 1956.
49. Wheatly, K., Research, 10, 76, 1957.
50. Kikuth, W., Schlipkötters, H. W., Naturwissenschaften, 43, 68, 1956.
51. Heffernan, P., Tubercule, 16, 397, 1935.
52. Policard, A., Silicosis, Pneumoconiosis and Dust Suppression in Mines, Proceedings of Conference held in London, 18—26, 1947.
53. Wright, B. M., Nature, 166, 538, 1950.
54. Haber, F., Z. Electrochem., 20, 521, 1914.
55. 梶田照, 珪肺と結核, 65, 1957.
56. Charravotly, J. C., Bull. Hyg., 32:2, 150, 1957.
57. 石丸修, 劳动科学, 33, 467, 1957.
58. Evan, S. M., J. Industr. Hyg. Toxicol., 30:6, 353, 1948.
59. Evan, S. M., Ziet, W., J. Lab. Chem. Med., 34:5, 592, 1949.
60. Pratt, P. C., et al, Arch. Industr. Hyg., 8, 109, 1953.
61. 坂田弘之, 劳动科学, 28:9, 653, 1952.
62. Dantin-Gallego, Pneumoconiosis abstr., 2, 81, 1954, London.
63. 渡边恒藏, 劳动科学, 32, 325, 1956.
64. Engelbrecht, F. M., Ann. Occup. Hyg., 2:4, 257, 1960.
65. Watkins-Pitchford, S., Afr. Med. J., 10, 76, 1915.
66. Надов, Д. И., Сбор. Раб. по Силикозу, II, 131, 1960, Свердловск.
67. Simson, F. W., Brit. Med. J., 3516, 885, 1928.
68. Simson, F. W., Bull. S. Afr. Inst. Med. Res., 4, 231, 1931.
69. Движков, П. П., Борьба с Силикозом, Том 5, 289, 1962.
70. Claeyss, C., Rev. Med. Miniere, 7, 22, 1954.
71. Scheel, L. D., Arch. Industr. Hyg., 9, 29, 1954.
72. Amor, A. J., The Chemical Aspects of Silicosis, London, 1942.
73. Dale, I. C., King, E. J., Arch. Industr. Hyg. Occup. Med., 6:6, 1953.
74. Holt, P. F., Boweott, J. E. L., Arch. Industr. Hyg. Occup. Med., 9, 503, 1954.
75. 井上武夫, 岡山医学会会志, 70:2, 311, 1954.
76. 莊山保夫, 医学研究, 28:13, 42, 1958.
77. Козловский, В. С., Пневмокониоз, 90, А.Н. УССР. 1953.
78. Klemperer, P., Am. J. Path., 26, 505, 1950.
79. Antweiler, H., Hirsch, E., Bull. Hyg., 34, 778, 1959.
80. 宮崎利忠, 馬場快彦, 劳动科学, 33, 468, 1957.
81. 栢村宗輝, 医学研究, 28:12, 4813, 1958.
82. 宮崎利忠, 日本病理学会会志, 46:3, 400, 1957.
83. 神崎寿敏, 医学研究, 28:13, 56, 1958.
84. Vigliani, E. C., Pernis, B., Brit. J. Industr. Med., 15, 8, 1958.
85. Mavrogordato, A., Publ. South. Afr. Inst. Med. Research, 49, 3, 1926.
86. Vigliani, E. C., Pernis, B., Proc. Pneumo. Confer. Jahans, 1959, 395, 1960.
87. Curran, R. R., Rowsell, E. V., J. Path. Bact., 76, 561, 1958.
88. Rowsell, E. V., et al., J. Path. Bact., 80:2, 337, 1960.
89. Vigliani, E. C., Pernis, B., Bull. Hyg., 36:1, 1, 1962.
90. Schwalen, N., Vogt, H., et al, Inter. Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., 19:2, 197, 1962.
91. 王世中, 矽肺論文集 (内部資料), 115, 中国医学科学院矽肺研究組編, 1959, 5, 北京.
92. Oyangren, H., Brit. J. Industr. Med., 19:2, 131, 1962.
93. Schiller, E., Brit. J. Industr. Med., 10:1, 1, 1953.
94. Зислиа, Д. М., и др., Гигиена труда и профессиональные заболевания, 8, 39, 1963.
95. Pernis, B., Vigliani, E. C., Bull. Hyg., 36:2, 121, 1961.
96. Vigliani, E. C., Pernis, B., Inter. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg., 19:5, 507, 1962.

97. Freund, J., Mcdermott, K., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 45, 548, 1942.
98. Gough, J., Magrarey, F. R., Brit. J. Exper. Path., 33, 510, 1952.
99. Manarça, F. A., Vavallat, A., Bull. Hyg., 35, 237, 1960.
100. Manarça, F. A., et al, Bull. Hyg., 35: 13, 80, 1958.
101. 野見山务, 医学研究, 28: 13, 80, 1958.
102. 渡边好春, 医学研究, 28: 13, 95, 1958.
103. 松田猪一郎, 医学研究, 28: 13, 1, 1958.
104. 田原康, 医学研究, 28: 13, 113, 1958.
105. 卡本忒著, 林飞卿译, 免疫学与血清学, 上海科技出版社, 1961.
106. Mosinger, M., Bull. Hyg. 34, 134, 1959.
107. Иванов, М. Г., Пневмокониоз, А.Н. УССР. Киев, 1954.
108. Зислив, Д. М., и др., Борьба с Силикозом, Том 1, 213, 1953, М.
109. Иванов, М. Г., и др., Борьба с Силикозом, Том 4, 103, А.Н. СССР, 1959.
110. Движков, П. П., Борьба с Силикозом, Том 1, 1953, М.
111. Коников, Г. С., Борьба с Силикозом, Том 2, 297, 1955, М.
112. Успенский, В. И., Архив патологии, 14, 4, 43, 1952.
113. Гельфон, З. К., Сенкевич, Н. А., Борьба с Силикозом, Том 2, 305, 1955, М.
114. Павлова, И. В., Борьба с Силикозом, Том 4, 125, 1959, М.
115. Адо, А. Д., Патопфизиология Фагацитов, 1961, М.

医学科学专题综述

矽肺发病机制问题

邢国长 编著

中国医学科学院科学情报研究室编辑出版

中国医学科学院科学情报研究室内部发行
(北京东单三条三号)

北京市印刷一厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 7/8 字数 15 千

书号 64-104 印数 1,400 成本费 0.20 元