

尘肺病患者血清 PDGF 和 P IINP 含量的测定

周舫, 姚武, 李时恩, 王娜, 冯斐斐, 秦卫东, 李伟辉, 徐智勇, 吴逸明

(郑州大学公共卫生学院职业卫生与职业病学教研室, 河南 郑州 450052)

摘要: 目的 探讨血小板源性生长因子 (PDGF) 和 III型前胶原氨基末端肽 (PIINP) 在尘肺病发生、发展中的意义。方法 采用双抗体夹心法, 测定 77 例尘肺病患者 (包括 32 例矽肺、45 例煤工尘肺) 和 77 例健康对照者血清 PDGF 和 PIINP 的表达水平。结果 尘肺病患者血清 PDGF 和 PIINP 含量分别为 (36.31 ± 3.31) ng/ml、 (12.59 ± 2.24) ng/ml, 对照组则分别为 (23.99 ± 2.14) ng/ml、 (9.33 ± 2.63) ng/ml, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 矽肺患者血清 PDGF 和 PIINP 含量均高于煤工尘肺患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 尘肺血清 PDGF 和 PIINP 呈线性关系且含量随着期别的增加而降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 尘肺病患者血清 PDGF 和 PIINP 含量可能与尘肺病的发生、发展有关, 能否作为尘肺病血清生物标志物有待进一步探讨。

关键词: 血小板源性生长因子 (PDGF); III型前胶原氨基末端肽 (PIINP); 尘肺病

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2007)04-0211-03

Detection of serum levels of PDGF and P IINP in pneumoconiosis patients

ZHOU Fang, YAO Wu, LI Shi-en, WANG Na, FENG Fei-fei, QIN Wei-dong, LI Wei-hui, XU Zhi-yong, WU Yi-ming

(Department of Occupational Health and Occupational medicine, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

Abstract: **Objective** To explore the significance of platelet-derived growth factor (PDGF) and procollagen III N-terminal peptide (PIINP) in occurrence and development of pneumoconiosis. **Method** The serum levels of PDGF and PIINP in 77 patients with pneumoconiosis (32 silicosis and 45 coal worker's pneumoconiosis) and 77 healthy persons were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Result** The serum levels of PDGF and PIINP in pneumoconiosis patients were (36.31 ± 3.31) ng/ml and (12.59 ± 2.24) ng/ml, while those in controls were (23.99 ± 2.14) ng/ml and (9.33 ± 2.63) ng/ml respectively, there were definite statistical significance between the two groups ($P < 0.05$), and these levels in silicosis patients were higher than that in coal worker's pneumoconiosis patients ($P < 0.05$). Additionally, the serum levels of PDGF and PIINP in pneumoconiosis patients showed linearly decrease with the progress of pneumoconiosis stage ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of PDGF and PIINP might be related to the occurrence and development of pneumoconiosis, further study is needed to identify whether they could be a reliable serum biomarker of pneumoconiosis.

Key words: Platelet-derived growth factor (PDGF); Procollagen III N-terminal peptide (PIINP); Pneumoconiosis

尘肺病是我国职业病中发病率最高、对劳动者危害最严重的一类疾病, 现今对尘肺病尚无有效的治疗手段, 通过研究筛选出能够反映接尘工人暴露及效应的生物标志物, 对于改进接尘工人的健康监护、生物监测乃至早期预警具有重要的实际意义。已有研究表明, 多种细胞因子参与尘肺病的发生、发展过程, 其中血小板源性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF) 对调控肺成纤维细胞的分裂、增殖及胶原蛋白的合成与降解起着十分重要的作用^[1]; III型前胶原氨基末端肽 (procollagen III N-terminal peptide, P IINP) 是胶原蛋白的前体之一——II型前胶原的肽酶酶切片断, 目前文献报道 P IINP 与肝纤维化、动脉粥样硬

化的关系密切, P IINP 已被作为肝纤维化的检测指标^[2], 并且其与肺纤维化关系也有少量研究, 但与尘肺病的关系国内尚未见报道。为了探讨 PDGF 和 P IINP 在尘肺病发生、发展中的意义, 进一步筛选尘肺病相关生物标志物, 对 77 例尘肺病患者血清中 PDGF 和 P IINP 含量进行了检测和分析。

1 对象与方法

1.1 调查对象

病例组: 由河南省职业病防治研究所和平顶山煤业集团职业病医院按现行的《尘肺 X 线诊断标准》(GBZ70-2002) 确诊的河南省平顶山市和许昌市男性尘肺病患者共 77 例, 其中矽肺 32 例, 煤工尘肺 45 例, 无免疫系统和其他纤维化性疾病。平均年龄 (65.5 ± 5.3) 岁, 接尘年限 (26.2 ± 6.6) 年, 主要为采矿工、掘进工等高接尘工种。对照组: 77 例男性医院健康体检者, 无粉尘接触职业史, 排除心、脑、

收稿日期: 2007-01-16; 修回日期: 2007-04-06

基金项目: 国家自然科学基金 (编号: 30600490)

作者简介: 周舫 (1974-), 女, 博士, 副教授, 研究方向: 职业肿瘤、应激医学。

肝、肾、肺等器质性及纤维化性疾病, 平均年龄 (60.1±8.2) 岁。

1.2 标本收集

全部研究对象取清晨空腹静脉血 3 ml, 静置 30 min后, 离心分离血清 (3 000 r/min, 10 min), 置 -20℃保存待用。

1.3 检测方法

采用双抗体夹心法即 ELISA 法, 测定血清 PDGF 和 P IIINP 含量。人血清 PDGF 试剂盒由上海船夫生物科技有限公司提供; 人血清 P IIINP 试剂盒由上海华涛生物科技有限公司提供。操作均严格按照说明书进行, 质量控制和定标结果均在要求范围内。

1.4 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件包对数据进行统计学处理, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组数据为偏态分布, 均经对数转换为正态分布; 两组间比较采用两样本均数 *t* 检验; 各期尘肺间比较采用方差分析, 两指标关系采用多元逐步线性回归分析; 检验水准为双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 病例组与对照组血清 PDGF 和 P IIINP 含量测定

由表 1 可见, 尘肺患者血清 PDGF 和 P IIINP 含量均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。其中 P IIINP 正常参考值为 0~12 ng/ml, 77 例患者中有 26 例超过正常范围。

表 1 病例组与对照组血清 PDGF 和 P IIINP 含量比较 ($\bar{x} \pm s$) ng/ml

组别	例数	PDGF	P IIINP
病例组	77	36.31±3.31	12.59±2.24
对照组	77	23.99±2.14	9.33±2.63
<i>t</i> 值	—	2.584	2.145
<i>P</i> 值	—	<0.05	<0.05

2.2 矽肺组与煤工尘肺组血清 PDGF 和 P IIINP 含量测定

表 2 显示, 矽肺患者血清 PDGF 和 P IIINP 含量均高于煤工尘肺患者, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 矽肺组与煤工尘肺组血清 PDGF 和 P IIINP 含量比较 ($\bar{x} \pm s$) ng/ml

组别	例数	PDGF	P IIINP
矽肺组	32	114.82±1.91	16.60±2.29
煤工尘肺组	45	16.22±2.14	10.47±2.09
<i>t</i> 值	—	11.794	2.594
<i>P</i> 值	—	<0.05	<0.05

2.3 不同期别尘肺患者及对照组血清 PDGF 和 P IIINP 含量比较

表 3 显示, 尘肺病患者血清 PDGF 和 P IIINP 含量随着期别的增加而降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

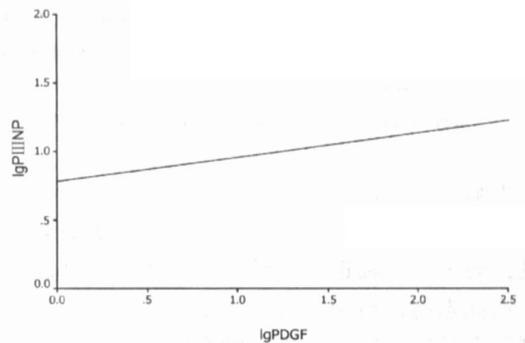
表 3 不同期别尘肺患者及对照组血清 PDGF 和 P IIINP 含量比较 ($\bar{x} \pm s$) ng/ml

期别	例数	PDGF	P IIINP
0 ⁺ 期	5	138.03±1.32*	26.30±2.40*
I 期	62	38.02±3.31*▲	12.59±2.24▲
II+III期	10	15.85±2.04▲■	9.55±1.55▲
对照组	77	23.99±2.14	9.33±2.63
<i>F</i> 值	—	8.170	2.997
<i>P</i> 值	—	<0.05	<0.05

*与对照组比较 $P<0.05$; ▲与 0⁺比较 $P<0.05$; ■与 I 期比较 $P<0.05$

2.4 调查对象血清 P IIINP 与 PDGF 间的多元逐步线性回归分析

以调查对象血清 P IIINP 含量为因变量 *Y*, 血清 PDGF 含量为自变量 *X* 进行线性回归分析, 结果 P IIINP 与 PDGF 的相关系数为 0.208, $F=6.847$, $P<0.05$, 表明 P IIINP 与 PDGF 呈线性关系, 线性方程为 $Y=0.780+0.177X$ (见图 1)。



$t = 7.473, P < 0.05; t = 2.617, P < 0.05$

图 1 调查对象血清中 P IIINP 与 PDGF 含量的线性关系

3 讨论

尘肺病是在生产过程中长期吸入粉尘而发生的以肺组织纤维化为主的全身性疾病。其病理特征为肺泡上皮损伤、成纤维细胞增殖和胶原蛋白增多, 并逐渐形成肺间质弥漫性纤维化和矽结节。由于其高发病率和损伤不可逆性等特点, 尘肺病长期受到学者广泛的关注。

目前国内外大量文献报道显示, 某些细胞因子及其形成的复杂网络系统在肺纤维化的发生、发展过程

中发挥着重要作用。PDGF可能通过促使上皮细胞、成纤维细胞发生有丝分裂促进细胞的增殖和分化,同时还可能通过抑制胶原的降解来发挥其促纤维化的作用^[3]。此次研究结果表明,尘肺病患者血清PDGF含量高于对照组,进一步证实了这种细胞因子在尘肺病中表达增多。

P IINP是合成胶原蛋白的前体之一——II型前胶原的肽酶酶切片断。在胶原生成初期,首先生成前胶原,其中II型前胶原被N端肽酶切去N端肽,而生成III型胶原和P IINP,并释放入血^[4]。此次研究P IINP测定结果显示尘肺患者血清P IINP含量高于对照组,可能是由于患者肺间质结缔组织不同程度的纤维化,促使胶原和前胶原合成增加,增加的II型前胶原受到肽酶切割,而导致血中P IINP含量的增加。

此次研究结果显示,矽肺患者血清PDGF和P IINP含量均高于煤工尘肺,差异具有统计学意义($P < 0.05$),可能是与矽肺和煤工尘肺纤维化的病理性质不同有关。由于矽尘中二氧化硅的浓度比煤尘大,二氧化硅有较强的致纤维化作用^[5],所以矽肺的病理变化主要以矽结节为主,而煤工尘肺是在伴有矽结节的同时,以肺间质弥漫性纤维化为主。由此结果推测PDGF和P IINP可能对鉴别矽肺和煤工尘肺有一定的参考价值。

尘肺病患者血清PDGF含量 0^+ 期最高,随着期别的增加而降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。接触粉尘初期,机体对二氧化硅刺激敏感而发生强烈应激反应,促使肺泡巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞持续、过度激活^[6],分泌大量PDGF,造成肺组织损伤和纤维化的发生。随着接尘时间的延长,机体可能对粉尘耐受,产生PDGF的细胞活性降低,分泌减少;或者,在尘肺病晚期沉积的胶原纤维收缩^[7],可能由于收缩的胶原纤维压迫肺组织以致上述细胞数量产生减少,细胞因子分泌减少。PDGF含量随期别增加而降低,II、III期接近正常水平差异无统计学意义,其变化与陈思娇^[8]等用博来霉素致大鼠肺纤维化模型中肺泡巨噬细胞分泌的PDGF随时间的变化情况一致。

血清P IINP含量也随着尘肺期别的增加而降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示随着尘肺期别的增加,体内新生II型胶原含量可能逐渐减少。此外,体内的胶原代谢处于动态变化过程,随着瘢痕形成及胶原不断增加,胶原类型可能发生改变,最初III型胶原增多,后期可能被I型所取代。但此次研究由

于 0^+ 期和II、III期患者数量过少,有一定的局限性,今后应进一步验证所得出的结论,探讨其在尘肺病发展中的意义。P IINP变化与PDGF变化相一致,提示PDGF、P IINP可能成为尘肺病早期预警的血清学监测指标。

另外线性回归分析结果显示,P IINP与PDGF呈线性关系。由PDGF抑制胶原降解的作用和P IINP的性质,可从理论上推测出血清P IINP含量随着PDGF含量增加而增加。有研究显示在博来霉素所致的肺纤维化病变中伴有II型胶原蛋白mRNA表达增加^[9],另有学者发现肺纤维化患者肺组织切片胶原蛋白基因表达相对增加^[10],这些研究表明P IINP与肺纤维化病变有一定关系。

综上所述,尘肺病患者血清PDGF和P IINP含量增多,提示其可能参与了尘肺病的发生、发展。PDGF和P IINP在尘肺病早期(尤其是 0^+ 期)高表达,可能成为尘肺病早期预警的血清学指标。故应进一步通过系统监测接尘工人、尘肺病患者及正常健康人群的上述血清学指标,探讨其能否作为尘肺病相关生物标志物,为改进接尘工人的健康监护、生物监测以及早期预警提供科学依据。

参考文献:

- [1] 曾庆富, 赵勇, 钱仲木, 等. 肺泡型TGF- β 1和PDGF基因表达及其在肺纤维化中的意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2001, 17(1): 53-55.
- [2] 孙自勤, 王要军, 权启镇, 等. 血清P IINP、PC III、HA、LN和PE测定在实验性肝纤维化诊断与疗效考核中的意义[J]. 实用肝脏病杂志, 1996, 1(12): 74-76.
- [3] 谢元林, 藏雄益. 肝纤维化相关性细胞因子研究进展[J]. 国外医学:生理、病理科学与临床分册, 1998, 3: 283-285.
- [4] 权启镇, 孙自勤, 王要军. 肝硬化的诊断[A]. 见: 粟华. 新肝脏病学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2002: 347-349.
- [5] 蒋轶文, 孙启东, 秦长珠. 石英粉碎工发生急性矽肺的综合分析[J]. 工业卫生与职业病, 2005, 31(5): 352-353.
- [6] 李庆, 李廷, 祁新兰. 煤工尘肺患者血清TNF- α 、sIL-2R、IL26和IL28检测的意义[J]. 中国工业医学杂志, 2006, 19(1): 11-12.
- [7] 邱坚卫. 石工矽肺的X射线探讨[J]. 中国职业医学, 2005, 32(3): 51-52.
- [8] 陈思娇, 陈佰义, 徐锦春, 等. 博来霉素致老年肺纤维化发病机制中TNF- α 和PDGF的作用[J]. 当代医师杂志, 1997, 2(4): 4-5.
- [9] Santana A, Saxena B, Naney A, et al. Increased expression of TGF- β 1 in bleomycin-induced pulmonary fibrosis[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1995, 13: 34-44.
- [10] Broekelmann T J, Limper A H, Colby T V, et al. TGF- β 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis[J]. Proc Natl Acad Sci, 1994, 91: 6642-6646.