

## 监测与检验

矽肺患者血清克拉拉细胞蛋白和肿瘤坏死因子- $\alpha$ 分析Clinical analysis on CC16 and TNF- $\alpha$  in serum of silicosis patients

周武旺, 卢雪梅, 何雪明

ZHOU Wu.wang LU Xue.mei HE Xue.ming

(广西壮族自治区职业病防治研究院, 广西 南宁 530021)

**摘要:** 以 ELISA法测定矽尘接触者及矽肺患者血清克拉拉细胞蛋白 (CC16) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )。结果矽尘接触者及各期矽肺患者血清 CC16 明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 而 TNF- $\alpha$  则明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ); 各期矽肺患者之间比较, 血清 CC16 无明显改变 ( $P > 0.05$ ), 随期别增加, TNF- $\alpha$  的含量逐渐降低 ( $P < 0.05$ )。

**关键词:** 矽肺; TNF- $\alpha$ ; CC16

**中图分类号:** R135.2 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1002-221X(2011)04-0308-02

矽肺是由于粉尘所致弥漫性肺炎和肺泡结构紊乱并最终导致肺间质纤维化的疾病。CC16是由克拉拉细胞 (Clara) 所分泌, 能抑制免疫、抗炎、抗纤维化、清除沉积在呼吸道中的有害物质及抑止肺表面活性物质降解<sup>[1]</sup>。TNF- $\alpha$  主要由巨噬细胞产生, 并证实与矽肺的发生、发展密切相关<sup>[2,3]</sup>。本文主要报告矽肺患者血清 CC16 和 TNF- $\alpha$  的改变, 以进一步了解他们在矽肺的发生发展过程中的作用。

## 1 对象与方法

## 1.1 对象

从某矿粉尘作业工人及在本院住院的矽肺患者中, 选择有矽尘接触史但非矽肺患者 35 人、矽肺观察对象组 28 人, 矽肺 I 期 32 例、II 期 24 例、III 期 20 例。所选对象均为男性, 无免疫系统、内分泌代谢系统疾病, 无慢性支气管炎等, 亦未接受过影响免疫功能及内分泌功能的治疗。另选取 30 名未接触过矽尘的健康体检者作为对照组。各组年龄、接尘工龄 (表 1) 经方差检验, 除接尘组与其它各组有差异 ( $P < 0.05$ ), 其余组间无明显差异 ( $P > 0.05$ )。

表 1 研究对象的年龄及接尘工龄 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	接尘工龄 (年)
对照组	30	51.7 $\pm$ 6.6	—
矽尘接触组	35	38.4 $\pm$ 5.0	4.4 $\pm$ 3.2
观察对象组	28	52.1 $\pm$ 9.3	12.8 $\pm$ 11.4
I 期矽肺组	32	53.1 $\pm$ 15.3	12.5 $\pm$ 9.7
II 期矽肺组	24	51.9 $\pm$ 14.7	12.2 $\pm$ 8.7
III 期矽肺组	20	57.3 $\pm$ 17.5	12.7 $\pm$ 9.4

## 1.2 血清标本采集

收稿日期: 2011-03-22

作者简介: 周武旺 (1964-), 男, 主管检验师, 主要从事职业病临床检验工作。

上午空腹取肘静脉血 5 ml, 室温静置 2 h 然后在 4 $^{\circ}$ C 下以 3000 r/min 离心 15 min, 取血清 1 ml 分装于每管, 做好标记, 置于 -80 $^{\circ}$ C 保存, 待测。

## 1.3 检测指标与方法

血清 CC16 含量: 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定, 试剂盒购于捷克 BioVendor 公司。血清 TNF- $\alpha$  含量: ELISA 法测定, 试剂盒由上海麦莎生物科技有限公司提供。检测时按说明书进行。

## 1.4 统计学处理

实验数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 SPSS13.0 版统计软件进行数据分析,  $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 2 结果

## 2.1 矽肺患者血清 CC16 的改变及与矽肺分期的关系

由表 2 可见, 矽尘接触组及矽肺各组血清 CC16 分别明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 但矽肺患者各组间比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 即随着矽肺患者期别增高, 血清 CC16 水平无明显改变。

2.2 矽肺患者血清 TNF- $\alpha$  的改变及与矽肺分期的关系

矽肺患者各组血清 TNF- $\alpha$  分别明显高于对照组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 而且矽肺观察对象组血清 TNF- $\alpha$  最高, 明显高于矽肺组 ( $P < 0.01$ ), 随着矽肺患者期别的增加, 血清 TNF- $\alpha$  明显下降 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

对所有样品血清 CC16 含量和 TNF- $\alpha$  含量进行相关分析, 结果两者呈负相关关系 ( $P = 0.000$ ,  $r = -0.584$ )。

表 2 各组血清 CC16 及 TNF- $\alpha$  的改变 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CC16 (ng/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)
对照组	30	12.47 $\pm$ 3.68	86.78 $\pm$ 26.18
矽尘接触组	35	5.71 $\pm$ 1.78 <sup>b</sup>	92.78 $\pm$ 17.11
观察对象组	28	4.78 $\pm$ 2.51 <sup>b</sup>	165.56 $\pm$ 33.82 <sup>b</sup>
I 期矽肺组	32	5.25 $\pm$ 2.26 <sup>b</sup>	140.07 $\pm$ 32.19 <sup>bc</sup>
II 期矽肺组	24	3.94 $\pm$ 1.50 <sup>b</sup>	124.44 $\pm$ 23.22 <sup>bcd</sup>
III 期矽肺组	20	3.95 $\pm$ 1.78 <sup>b</sup>	104.52 $\pm$ 15.19 <sup>acdf</sup>

注: 与对照组比较, a  $P < 0.05$ , b  $P < 0.01$ ; 与观察对象组比较, c  $P < 0.01$ ; 与 I 期矽肺组比较, d  $P < 0.05$ , e  $P < 0.01$ ; 与 II 期矽肺组比较, f  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

研究表明矽尘致肺纤维化过程中, 矽肺激活的巨噬细胞引起 TNF- $\alpha$  分泌增加, 同时又可进一步激活巨噬细胞, 分泌更多的 TNF- $\alpha$ <sup>[4]</sup>, 其可通过多种效应增强肺部炎症反应与肺纤维化形成<sup>[5]</sup>。本研究显示血清 TNF- $\alpha$  水平与矽肺病程相关,

从接触矽尘开始, 血清 TNF- $\alpha$  就开始升高, 并在矽肺观察对象组达到高峰, 然后又逐渐下降, 可能与激活的巨噬细胞数目有关。已有文献报道<sup>[9]</sup>, 染矽尘大鼠在肺纤维化出现后, 巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等炎性细胞积聚减少, TNF- $\alpha$  的表达亦趋下降, 随着矽肺病期别的增加, TNF- $\alpha$  量逐渐降低, 这可能是肺纤维化程度增加, 炎性细胞积聚下降, 巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$  减少的结果。说明随着矽肺期别增高, TNF- $\alpha$  的作用逐渐减弱, 但不会消失。提示检测血清 TNF- $\alpha$  水平对矽肺病程可能有预测作用。

CC16是由排列在细支气管黏膜上的无纤毛立方上皮细胞 Clara细胞所分泌。Bernard等<sup>[7]</sup>研究显示, 血清 CC16含量的改变是一个反映矽尘颗粒对呼吸上皮细胞毒性作用的早期敏感指标。有研究表明矽尘致肺纤维化过程中, 矽肺患者血清 CC16降低<sup>[8]</sup>, 与本实验的研究结果相一致。其原因推测可能有: 矽尘颗粒直接损伤 Clara细胞, 使 CC16分泌下降; 肺泡巨噬细胞活化后释放的细胞毒素损伤 Clara细胞; 矽尘毒性和表面自由基对肺上皮细胞造成损害 (Clara细胞是细支气管上皮细胞更新的干细胞)。本研究显示矽尘接触者和矽肺患者血清 CC16含量显著降低, 但血清 CC16含量并没有随矽肺期别变化而呈显著变化, 可能与各期矽肺患者的 Clara细胞数目已大大减少有关, 故分泌的 CC16保持在低水平。上述情况提示, 检测血清 CC16可以早期预测 Clara细胞损伤程度。CC16能够抑制 TNF- $\alpha$  的合成和生物活性<sup>[9]</sup>, 本研究显示其与 TNF- $\alpha$  呈负相关性。

参考文献:

[ 1 ] Hemans C, Bernard A. Lung epithelium specific proteins [ J ]. Am J Respir Crit Care Med 1999 159 646-678.  
 [ 2 ] 王鑫君, 孔庆兰, 梁弘刚, 等. 矽肺患者肿瘤坏死因子、超氧化物歧化酶、T淋巴细胞亚群检测与石棉肺对比研究 [ J ]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1999 17 (5): 289-290.  
 [ 3 ] 王世鑫, 魏茂提, 周蔚, 等. 染矽尘大鼠肺匀浆 TGF $\beta$  1和 TNF- $\alpha$  的变化 [ J ]. 工业卫生与职业病, 2002 28 (5) 257-259.  
 [ 4 ] Mariani S, Hoff BA, Baker RR, et al. Characterization of antioxidant activities of pulmonary surfactant mixtures [ J ]. Biochim Biophys Acta 1990 1035 121-127.  
 [ 5 ] 王世鑫, 曾锦波, 杜海科, 等. 肿瘤坏死因子- $\alpha$  及核因子-2B在染矽尘大鼠肺组织中的动态表达及其关系 [ J ]. 武警医学院学报, 2007 16 (5): 488-497.  
 [ 6 ] 徐峥嵘, 杜海科, 王世鑫, 等. 染矽尘大鼠早期肺组织肿瘤坏死因子的表达 [ J ]. 工业卫生与职业病, 2005 31 (4): 193-196.  
 [ 7 ] Bernard AM, Gonzalez-Lorenzo JM, Slies E, et al. Early decrease of serum Clara cell protein in silica-exposed workers [ J ]. Eur Respir J 1994 7 1932-1937.  
 [ 8 ] 刘萍, 王世鑫, 陈蕾, 等. 矽肺患者血清克拉拉细胞蛋白和表面活性蛋白 D 的改变 [ J ]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2007 25 (1): 18-21.  
 [ 9 ] 聂小蒙, 李强. Clara细胞蛋白-CC16 [ J ]. 国外医学呼吸系统分册, 2004 24 (2): 97-99.

(上接第 281页)

[ 9 ] Hisas Y, Shioji K, Itahori Y, Yoshitani M, Morino T, Junji et al. Absence of carcinogenic or promoting effect of diethylene glycol on renal tumorigenesis in rats [ J ]. Toxicol Pathol 1990 3 (1): 97-104.  
 [ 10 ] USEPA. Reassessment of tolerance exemptions for diethylene glycol, diethylene glycol and the combination of diethylene glycol monomethyl ether [ EB ]. 2006. http://www.epa.gov/oppt001/inerts/ glycolethers.pdf  
 [ 11 ] 项翠琴, 陈纪刚. 二甘醇保湿剂对人群健康影响的流行病学研究 [ J ]. 劳动医学, 2000 17 2-3.  
 [ 12 ] Schier R, G Schier J, Conklin L, et al. Medical toxicology and public health— Update on research and activities at the Centers for Disease Control and Prevention and the Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ J ]. J Med Toxicology 2008 4 40-42.  
 [ 13 ] Wax PM. Elixirs diluents and the passage of the 1938 federal food drug and cosmetic act [ J ]. Ann Intern Med 1995 122 456-461.  
 [ 14 ] Osterberg R E, See NA. Toxicity of excipients— a food and drug administration perspective [ J ]. Int J Toxicol 2003 22 377-380.  
 [ 15 ] Wax PM. Its happening again— another diethylene glycol mass poisoning [ J ]. Clin Toxicol 1996 34 517-520.  
 [ 16 ] Cantarell M C, Fort J, Camps J, et al. Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol [ J ]. Ann Intern Med 1987 106 478-479.  
 [ 17 ] Pandya SK. Letter from Bombay an unmitigated tragedy [ J ]. BM

J 1988 297: 117-119.  
 [ 18 ] Okuonghae H O, Ighogboja I S, Lawson J O, et al. Diethylene glycol poisoning in Nigerian children [ J ]. Ann Trop Paediatr 1992 12 235-238.  
 [ 19 ] Duarte Quijano G, Jones M C, et al. Pathologic findings in diethylene glycol poisoning [ J ]. Medicina 1994 54 1-5.  
 [ 20 ] Ferrari L A, Giannuzzi L. Clinical parameters, postmortem analysis and estimation of lethal dose in victims of a massive intoxication with diethylene glycol [ J ]. Forensic Sci Int 2005 153 45-51.  
 [ 21 ] O'Brien K L, Selanicko J D, Heedvert C, et al. Epidemic of pediatric deaths from acute renal failure caused by diethylene glycol poisoning [ J ]. J Am Med 1998 279 1175-1180.  
 [ 22 ] Singh J, Dutta A K, Khare S, et al. Diethylene glycol poisoning in Guwahati, India 1998 [ J ]. World Health Organ 2001 79 88-95.  
 [ 23 ] Schier R J G, Schier J, Conklin L, et al. Medical toxicology and public health— Update on research and activities at the centers for disease control and prevention and the agency for toxic substances and disease registry [ J ]. Medical Toxicology 2008 4 40-42.  
 [ 24 ] 谭礼和, 王艳. 甘油中二甘醇含量的检测 [ J ]. 海军医学杂志, 2002 12 (4) 336-377.  
 [ 25 ] Freundt K J, Weisn. Transient renal impairment in rats after oral exposure to diethylene glycol [ J ]. Journal of Applied Toxicology 1989 9 (5) 317-321.