

手传振动工人累积暴露量及末梢血管损伤程度 与血浆 TGF- β 水平的相关研究

李宏玲, 陈青松, 肖斌, 郎丽, 林瀚生, 王海兰, 杨爱初

(广东省职业病防治院, 广东 广州 510310)

摘要: 目的 探讨手传振动暴露职业人群血浆中转化生长因子 (TGF- β) 水平与手传振动接触水平、手部末梢循环血管损伤程度之间的关系。方法 选取 77 名某金属制品厂的手传振动作业工人为振动暴露组, 以 30 名健康男性作为对照组, 现场检测手传振动接触水平并计算累积振动暴露剂量 (CVEL), 采用问卷调查了解研究对象的一般情况和手臂症状, 采集抗凝血用酶联免疫吸附法检测血浆中 TGF- β 水平; 振动暴露组进行冷水复温试验 (CWLT) 检测, 记录是否出现振动性白指 (VWF)。结果 作业场所的 CVEL 为 7.4 ~ 15.7 (13.2 \pm 1.3) m^2/s^4 , 92.2% 的振动暴露工人自诉有各种手臂症状; 对照组的 TGF- β 水平中位数 (M) 为 341.49 (151.29 ~ 1040.41) ng/L, 均在正常参考值范围; 振动暴露组的 TGF- β 水平为 1519.27 (610.18 ~ 5417.46) ng/L 高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。校正吸烟、饮酒和年龄等混杂因素后, TGF- β 水平与 CVEL 高水平组和有 VWF 症状相关 ($P < 0.05$), CVEL 高水平的 OR 值及 95% CI 为 15.33 (1.06, 221.89), 有 VWF 亚组的 OR 值及 95% CI 为 4.55 (1.05, 19.78)。结论 接触手传振动可导致暴露人群 TGF- β 水平升高, TGF- β 水平升高与手传振动的暴露剂量及手部末梢血管损伤程度明显相关。

关键词: 转化生长因子 (TGF- β); 手传振动; 血管损伤

中图分类号: R135.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)06-0406-05 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2014.06.002

Investigation on correlations among plasma transforming growth factor- β level and hand transmitted vibration dose or vascular impairment degree

LI Hong-ling, CHEN Qing-song, XIAO Bin, LANG Li, LIN Han-sheng, WANG Hai-lan, YANG Ai-chu

(Guangdong Provincial Hospital for Occupational Disease Prevention and Treatment, Guangzhou 510310, China)

Abstract: **Objective** To study the association among plasma transforming growth factor- β (TGF- β) level, hand-arm transmitted vibration dose, and peripheral vascular impairment degree. **Methods** Seventy-seven workers exposed to hand-arm vibration and 30 health males were selected as exposure group and control group respectively. Measure the practical vibration level of the exposed workers and calculated the accumulative vibration exposure level (CVEL). Exposed workers were interviewed to get their healthy status, body mass index, upper limb symptoms and occupational history etc. All the objects were taken blood samples, measure the plasma level of TGF- β with enzyme-linked immunosorbent assay, and the cool water loading test were also measured for finding vibration-induced white finger (VWF). **Results** The results showed that the accumulative average vibration level (CAVL) was 7.4 ~ 15.7 (13.2 \pm 1.3) m^2/s^4 , 92.2% of vibration exposed workers complained upper limb symptoms. The TGF- β level of exposure group was 1519.27 (610.18 ~ 5417.46) ng/L, was much higher than that of control groups [341.49 (151.29 ~ 1040.41) ng/L, $P < 0.001$]. After adjusted smoking, drinking and age, the TGF- β levels were closely correlation with CVEL level and VWF incidence, their odds ratio (OR) values and 95% CI were 15.33 (1.06, 221.89) and 4.55 (1.05, 19.78) respectively. **Conclusion** The results suggested that the plasma level of TGF- β was related to vibration exposure level and hand peripheral vascular damage degree.

Key words: transforming growth factor- β (TGF- β); hand-arm transmitted vibration; vascular damage

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一类具有多种生物活性的细胞因子, 在内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞和造血细胞等均

有表达。TGF- β 对血管内皮的损伤, 血管平滑肌的迁移, 血管壁脂质聚集, 细胞外基质的沉积和炎症细胞的浸润等有重要调节作用^[1]。长期从事手传振动作业对机体造成的危害主要为外周血管功能异常, 引起的振动性血管损伤表现为指端血管收缩、痉挛, 严重者可发生振动性白指 (vibration-induced white finger, VWF), 但其发生机制迄今尚未完全阐明。近年研究表明, 血管损伤后血管外膜成纤维细胞 (adventitial fibroblast, AFs) 会向肌成纤维细胞 (myofibroblasts,

收稿日期: 2014-07-10; 修回日期: 2014-10-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81202183); 广东省医学科学技术研究基金项目 (B2011019)

作者简介: 李宏玲 (1980—), 女, 医学硕士, 主管医师, 主要从事职业卫生与分子毒理学研究。

通讯作者: 陈青松, 副主任医师, 研究生导师, E-mail: qing-songchen@aliyun.com。

MFs) 转化进行血管重构^[2], TGF- β 是血管重构过程中重要的致纤维化因子, 能够促进 AFs 发生过度增殖, 并诱导 AFs 向 MFs 转化上调平滑肌肌动蛋白及胶原的表达^[3]。因此, 研究振动暴露人群血浆中 TGF- β 的水平, 分析其浓度变化与手臂振动病发病的关系对阐明发病机制具有重要意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

整群抽取某金属制品厂从事手传振动作业 1 年以上的 77 名男性打磨工人作为振动暴露组, 另选 30 名不从事手传振动作业的健康男性作为对照组。2 组人员均排除心血管疾病、肝肾疾病、糖尿病、原发性雷诺病、腕管综合征和感染性疾病等病史, 2 周内无药物使用史。本研究经广东省职业病防治院医学伦理委员会批准, 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 自行设计调查问卷, 由经过统一培训的调查人员进行一对一问卷调查。调查内容包括: 研究对象的一般情况 (姓名、性别、民族、籍贯、年龄、吸烟、饮酒)、职业史与职业病危害接触史 (工种、工龄、日接触时间)、既往患病史和自觉症状 (手麻、手胀、手痛、手掌多汗、手臂无力和关节疼痛、VWF) 等。

1.2.2 仪器及试剂 使用 B&K4447 型人体振动分析仪、B&K4515-B-002 型 X、Y、Z 三轴向手传振动探头及连接线 B&K44294 型校准器以及原配置夹具 (丹麦 B&K 公司)。仪器经广东省计量科学研究院检定合格; FC 酶标仪 (美国 Thermo Fisher Scientific 公司); TGF- β 试剂盒 (美国 R&D Systems 公司); BD-II-604 数字皮温计 (北京青鸟天桥仪器设备公司)。

1.2.3 振动水平检测 参照 (GB/T14790.1—2009/ISO5349-1: 2001) 《机械振动人体暴露手传振动的测量与评价 第 1 部分: 一般要求》(以下简称 GB/T14790.1—2009) 对振动暴露水平进行检测。结果显示 8 h 等能量频率计权振动加速度中位数 (M) 为 3.77 (1.88 ~ 9.98) m/s^2 。参照文献 [4], 采用公式 (1) 计算作业工人的累计暴露指数 (cumulative exposure index, CEI), 由于 CEI 数值太大, 以 $\ln(CEI)$ 值作为累积振动暴露量 (cumulative vibration exposure level, CVEL)^[4]。根据 GB/T 14790.1—2009 中规定的血管损伤发生的 8 年相关接触限值 3.7 m/s^2 计算相应的 CVEL 限值为 8.10 m^2/s^4 , 以 CVEL > 8.10 m^2/s^4 为超标。

$$CEI = \sum_{i=1}^n A(8)_i^2 \cdot t_{di} \cdot t_{yi} \quad (1)$$

式中: CEI—累计暴露指数, m^2/s^4 ; $A(8)$ —8 h 等能量频率计权振动加速度, m/s^2 ; t_{di} —每个岗位年工作天数, d/年; t_{yi} —每个岗位工作年限。

1.2.4 血样采集和 TGF- β 水平检测 采集每名研究对象清晨空腹肘正中静脉血 5 ml 于 EDTA 抗凝真空采血管中, 30 min 内 1000 \times g 离心 15 min, 再于 2 ~ 8 $^{\circ}$ C, 10 000 \times g 离心 10 min 完全去除血小板, 分离血浆每只离心管 420 μ l, -80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱保存待测。

按照 TGF- β 酶联免疫吸附法试剂盒说明书操作, 采用 FC 酶标仪进行 TGF- β 水平检测, 以超过正常参考值上限 1165.00 ng/L 为异常。

1.2.5 冷水复温试验 (cool water loading test, CWLT) 室温控制在 (20 \pm 2) $^{\circ}$ C, 受试者普通衣着, 受试前至少 2 h 内不吸烟, 24 h 不服用血管活性药物, 非饥饿状态, 入室休息 30 min 后进行检查。采用皮温计测定受试者无名指中间指背背面中点的皮肤温度 (即基础皮温), 随即将双手腕以下浸入 (10 \pm 0.5) $^{\circ}$ C 的冷水中, 手指自然分开勿接触盛水容器, 浸泡 10 min, 出水后迅速用干毛巾轻轻沾干, 立即测定上述部位的温度 (即刻皮温)。测量时双手自然放松, 平心脏高度放在桌上, 每 5 min 测量和记录 1 次, 观察指温恢复至基础皮温的时间 (min)^[5]。

复温率的计算公式如下:

冷试后 5/10 min 复温率 =

$$\frac{\text{冷试后 5 min(10 min) 时皮温} - \text{冷试后即刻皮温}}{\text{冷试前基础皮温} - \text{冷试后即刻皮温}} \times 100\%$$

CWLT 异常判定: (1) 5 min 复温率 < 30%; (2) 10 min 复温率 < 60%; (3) 冷试后 30 min 未恢复者。

1.2.6 VWF 判断 VWF 发作具有一过性和时相性特点, 一般是在受冷后出现患指麻、胀、痛, 并由灰白变苍白, 由远端向近端发展, 界限分明, 可持续数分钟至数十分钟, 再逐渐由苍白、灰白变为潮红, 恢复至常色。在调查对象进行 CWLT 试验时激发, 将 VWF 的发生情况 (包括累及的手别、手指、指节) 记录于调查表中。

1.2.7 接振组的亚组划分 CVEL 分组: 根据 CVEL 第 25、50、75 百分位数 (P25、P50、P75) 划分为 4 个亚组, 低水平 (< P25)、中水平 (P25 ~)、较高水平 (P50 ~) 和高水平 (\geq P75) 亚组。VWF 分组: 根据是否发生 VWF 分为有 VWF 和无 VWF 亚组。CWLT 分组: 根据 CWLT 是否异常分为 CWLT 正

常和异常亚组。

1.3 统计学分析

采用 SPSS20.0 软件进行资料的录入统计分析。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 两组组间均数比较采用完全随机设计 t 检验; 非正态分布计量资料采用 M 描述, 两组组间均数比较采用 Wilcoxon 秩和检验, 多组组间均数比较采用完全随机设计 Kruskal-Wallis 检验; 计数资料率的比较采用 Fisher 精确概率检验。采用二分类非条件 Logistic 回归分析估计各因素与 TGF- β 关系的比值比 (OR) 及其 95% 可信区间 (CI)。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况

对照组年龄 24.0 ~ 51.0 (32.6 \pm 6.9) 岁; 吸烟 26 人 (86.7%), 饮酒 17 人 (56.7%), 均无特殊主诉。

振动暴露组年龄 18.0 ~ 49.0 (34.4 \pm 6.1) 岁; 手传振动作业 (接振) 工龄 M 为 93.0 (15.0 ~ 268.0) 个月; CVEL 为 7.4 ~ 15.7 (13.2 \pm 1.3) m^2/s^4 , 74 人 (96.1%) 超标, CVEL 的 P25、P50、P75 依次为 9.5、10.4、10.9 m^2/s^4 ; 吸烟 45 人 (58.4%), 饮酒 55 人 (71.4%); 71 人 (92.2%) 自诉有各种手臂症状, 手麻 (61 人, 79.2%)、手痛 (55 人, 71.4%)、手胀 (48 人, 62.3%)、手僵 (43 人, 55.8%)、手掌多汗 (43 人, 55.8%)、手无力 (36 人, 46.8%)、腰痛 (30 人, 39.0%)。振动暴露组与对照组间年龄、饮酒率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 吸烟率对照组高于振动暴露组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 血浆 TGF- β 表达情况

对照组 TGF- β 水平 M 为 341.49 (151.29 ~ 1040.41) ng/L, 均不超过正常参考值。振动暴露组 TGF- β 水平 M 为 1519.27 (610.18 ~ 5417.46) ng/L, 其中 53 人 TGF- β 水平超过正常参考值, 异常率为 68.8%。振动暴露组人员 TGF- β 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($Z = -7.719, P < 0.001$); TGF- β 异常率高于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 40.916, P < 0.001$)。

2.3 CWLT 试验和 VWF 判断的结果

对照组中未出现 CWLT 异常。振动暴露组 CWLT 异常者 62 例, 左右手异常率相同, 异常率为 80.5%, 与对照组相比差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 57.437, P < 0.001$)。

对照组中未出现 VWF 异常。振动暴露组 VWF 异常者 43 例, 左右手异常率相同, 异常率为 55.8%, 与对照组相比差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 28.009, P < 0.001$)。

2.4 接振组的 CVEL 分组及 VWF、CWLT 异常对 TGF- β 水平的影响

振动暴露组中不同的 CVEL 亚组间 TGF- β 的水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在 VWF 分组中, 有 VWF 亚组的 TGF- β 水平高于无 VWF 亚组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 在 CWLT 分组中, CWLT 异常亚组的 TGF- β 水平高于 CWLT 正常亚组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。考虑年龄、吸烟与饮酒可能为混杂因素, 通过 Logistic 回归分析对上述混杂因素进行校正后发现, 振动暴露组中 CVEL 高水平亚组和有 VWF 亚组与 TGF- β 水平相关。见表 1。

表 1 振动暴露组 TGF- β 水平相关因素的非条件 Logistic 回归分析

组别	人数	TGF- β (ng/L)	统计量	P 值	Logistic 回归分析			
					OR (95% CI)	P 值	校正 OR (95% CI) ⁽³⁾	校正 P 值
CVEL 分组								
低水平亚组	18	1366.55 (759.27 ~ 3741.09)	6.33 ⁽²⁾	0.097	1.00	0.219	1.00	0.184
中水平亚组	19	1428.36 (686.55 ~ 2362.91)			0.88 (0.21, 3.64)	0.863	1.17 (0.23, 5.97)	0.854
较高水平亚组	24	1664.73 (610.18 ~ 4508.36)			1.68 (0.44, 6.44)	0.449	2.437 (0.51, 11.56)	0.262
高水平亚组	16	1652.00 (1144.73 ~ 5417.46)			8.41 (0.85, 83.40)	0.069	15.33 (1.06, 221.89)	0.045
VWF 分组								
无 VWF 亚组	34	1312.01 (610.18 ~ 3781.01)	-2.862 ⁽¹⁾	0.004	1.00	—	1.00	—
有 VWF 亚组	43	1810.18 (686.55 ~ 5417.46)			2.19 (0.72, 6.70)	0.167	4.55 (1.05, 19.78)	0.043
CWLT 分组								
CWLT 正常亚组	15	1119.27 (686.55 ~ 1810.18)	-3.113 ⁽¹⁾	0.002	1.00	—	1.00	—
CWLT 异常亚组	62	1681.09 (610.18 ~ 5417.46)			3.25 (0.92, 11.48)	0.067	1.89 (0.54, 6.63)	0.320

注: 因变量赋值: TGF- β 水平正常 = 0, 异常 = 1。自变量赋值: CVEL 亚组, 低水平 = 1, 中水平 = 2, 较高水平 = 3, 高水平 = 4; VWF 亚组, 无 = 0, 有 = 1; CWEL 亚组, 正常 = 0, 异常 = 1。统计量: (1) Wilcoxon 秩和检验统计量, (2) Kruskal-Wallis 秩和检验统计量, Logistic 回归分析, (3) 校正年龄、吸烟和饮酒等混杂因素。

3 讨论

手臂振动病 (hand-arm vibration disease, HAVD) 是长期从事手传振动作业而引起的以手部末梢循环和 (或) 手臂神经功能障碍为主的疾病^[6]。以往, 全球大多数关于手臂振动病的报道主要来自寒带或温寒带, 我国对振动病的调查也主要为北方地区。随着产业结构的调整和新制造业的出现, 职业病谱不断发生变化, 职业性手传振动已是当今工作环境中一个重要的物理性有害因素。暴露人群广泛长期接触手传振动可造成机体多个组织或器官的损伤, 危及作业工人手部及前臂的血管、神经、骨骼、关节、肌肉以及结缔组织等, 主要表现为血管收缩、痉挛以及周围神经症状等。研究表明, 手臂振动病一旦发生, 其恢复较为困难, 有些严重的症状 (如振动性白指、手部肌肉萎缩等) 甚至在工人停止振动暴露后仍可继续进展, 从而严重影响了工人的工作和生活^[7, 8]。因此研究手臂振动病发生的机制为防治干预提供对策, 是预防手臂振动病的重要内容。

本研究中的振动暴露人员全部从事打磨作业, 77 名研究对象中有 96.1% 的作业人员振动暴露水平超过国家标准。71 名振动暴露人员自诉手有不适症状, 以手麻、手痛、手胀、手僵及手掌多汗为主, 与谢谦怀等人开展的 HAVD 人群调查结果一致^[9]。长期从事手传振动作业造成的危害主要为外周血管功能异常, 严重时还可引起血管损伤而出现上述症状, 血管损伤后将引起血管内膜增生, 白细胞的黏附和聚集, 血小板的聚集和激活, 血管平滑肌细胞的增生和迁移, 细胞外基质的合成和沉积, 还会导致血管缩窄性重构^[10]。

血管损伤后适度的修复是有利的, 但是反复的损伤修复就会导致有害的血管改变。TGF- β 是一组多功能的多肽类生长因子, 体内每个细胞都产生 TGF- β 并存在受体。研究证实 TGF- β 对细胞增殖与分化、细胞外基质合成、血管生成、细胞凋亡均起重要调节作用。当血管出现损伤后 TGF- β 可调节平滑肌细胞的迁移和增殖, 促进细胞外基质的分泌和聚集, 同时可促进血管外膜成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化, 参与血管损伤后内膜增殖和血管重塑^[11]。通过对所有调查对象血浆中 TGF- β 水平的检测发现, 对照组未出现 TGF- β 水平异常; 振动暴露组中 53 人 TGF- β 水平超过正常参考值, 最高为正常参考值的 5 倍, 提示手传振动暴露可导致 TGF- β 水平的高表达。虽然 TGF- β 在血管、组织的损伤修复中起着非常重要的作用, 但是 TGF- β 过多或者合成与降解失衡则会导致

血管再狭窄, 组织纤维化。动物实验表明^[12, 13], 人为地连续给大鼠注射 TGF- β 可使其多数器官 (如肝、肺等) 以及注射局部发生严重的组织纤维化。在血管机械损伤或成形术后, TGF- β 出现持续高表达将影响心血管平滑肌细胞增殖、迁移, 促进细胞外基质合成、分泌和沉积, 参与血管再狭窄的发生^[14]。TGF- β 还能刺激内皮细胞和血管平滑肌细胞中内皮素表达, 而内皮素的作用则是收缩血管。此外, TGF- β 还能激活肾素-血管紧张素系统导致肾脏近球细胞释放肾素, 使血管紧张素 II 形成增加^[15]。长期持续的振动暴露导致末梢血管、组织的损伤和炎症, 可能通过一系列机制诱发 TGF- β 的表达增加, 导致指端末梢血管收缩狭窄和组织纤维化, 作业工人出现各种手臂的不适症状, 甚至出现 VWF。

以往研究发现血管的损伤效应随接触剂量增加而明显增强^[8], 本研究排除年龄、吸烟和饮酒等混杂因素后出现, 振动暴露组 CVEL 高水平亚组和有 VWF 亚组与 TGF- β 水平升高相关; 有 VWF 亚组的血浆 TGF- β 水平高于无 VWF 亚组, 这些振动暴露作业人员的末梢循环损伤更严重。通过本次调查发现, 手臂症状与工人不良生活习惯关系不明显, 主要与工人接触振动总剂量有关, 接触振动暴露剂量越高, 手臂症状越严重, TGF- β 升高越显著。

全面而深入地认识 TGF- β 在手臂振动病中发挥的调节血管损伤和组织纤维化的生物学功能, 并对其特异性和敏感性进行验证后可考虑将 TGF- β 水平作为手臂振动病所致健康损害效应的监测指标, 更好地为手臂振动病的防治服务。

参考文献:

- [1] 黄江伟, 刘厂辉. 转化生长因子 β 在动脉粥样硬化中作用的研究进展 [J]. 中国医药指南, 2013, 11 (6): 58-59.
- [2] Forte A, Della Corte A, De Feo M, et al. Role of myofibroblasts in vascular remodelling: focus on restenosis and aneurysm [J]. Cardiovasc Res, 2010, 88 (3): 395-405.
- [3] Wildgruber M, Weiss W, Berger H, et al. Association of circulating transforming growth factor beta, tumor necrosis factor alpha and basic fibroblast growth factor with restenosis after transluminal angioplasty [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 34 (1): 35-43.
- [4] Su A T, Maeda S, Fukumoto J, et al. Dose-response relationship between hand-transmitted vibration and hand-arm vibration syndrome in a tropical environment [J]. Occup Environ Med, 2013, 70 (7): 498-504.
- [5] GBZ 7—2002, 职业性手臂振动病诊断标准 [S].
- [6] 金泰虞, 孙贵范. 职业卫生与职业医学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 235.
- [7] 郑倩玲, 杨爱初, 陈嘉斌, 等. 84 例职业性手臂振动病人手部末梢循环障碍临床分析 [J]. 中国职业医学, 2010, 37 (4): 311-313, 315.

(下转第 413 页)

CWP组和接尘组LPO升高程度远高于T-AOC,认为两组间氧化应激反应中,总体自由基氧化强度强于抗氧化能力,体内氧化作用占优势。而CWP组T-AOC水平明显低于接尘组,可能对早期筛查CWP具有一定意义,以T-AOC早期发现CWP灵敏度达70.5%,特异度达68.1%^[9]。

对壹期CWP患者不同接尘年限及肺部并发症的研究发现,HO-1、Nrf2、T-AOC、8-iso-PGF2 α 和LPO水平变化不大,接尘年限和肺部并发症在CWP发生发展中对氧化应激指标可能无明显影响。而在对CWP饮酒与非饮酒患者血清氧化应激指标进行分析时发现,饮酒患者血清HO-1、Nrf2和8-iso-PGF2 α 水平显著降低,提示饮酒可影响体内氧化应激指标水平变化,致氧化/抗氧化水平下降而失衡。于洪志等^[10]研究发现,慢性饮酒大鼠肺组织羟脯氨酸和结缔组织生长因子含量均升高,谷胱甘肽含量降低,认为慢性饮酒可使抗氧化物质减少,抗氧化功能受损,所致氧化应激反应可能是导致肺纤维化的因素之一。

有研究发现,Nrf2缺乏可使鼠肺中HO-1等解毒酶的表达下降,HO-1蛋白的表达受Nrf2调控^[11]。致纤维化药物可使Nrf2缺陷鼠生存率降低,肺纤维化评分及氧化应激指标8-异前列腺素水平升高,HO-1 mRNA表达水平显著降低,Th1/Th2平衡向Th2方向移动,认为Nrf2可能影响T细胞的分化和细胞因子产生,并通过调节细胞氧化还原水平及Th1/Th2平衡对抗肺纤维化进程^[2]。本实验对壹期CWP患者血清5项检测指标相关性分析结果显示,HO-1与Nrf2、HO-1与8-iso-PGF2 α 、Nrf2与8-iso-PGF2 α 、8-iso-PGF2 α 与LPO、T-AOC与LPO均呈正相关,且HO-1、Nrf2和8-iso-PGF2 α 三者间相关性均较强,说明三者关系密切,寻找这3项指标间及与其他关键因子确切的作用方式尤为重要,但各种氧化抗氧化相关因子可能相互作用或受其他系统因子影响,导致了氧化抗氧化机制的复杂性。

综上所述,CWP组氧化应激反应异常,氧化应激程度弱于接尘组,可能与CWP发生发展有关,且以氧化作用占优势。由于贰期和叁期CWP患者例数较少,我们将在今后的研究中继续扩大相关病例,以明确HO-1、Nrf2、T-AOC、8-iso-PGF2 α 和LPO在CWP不同期别中的变化。

参考文献:

- [1] Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis [J]. *Environ Health Perspect*, 2000, 108 (4): 675-684.
- [2] Kikuchi N, Ishii Y, Morishima Y, et al. Nrf2 protects against pulmonary fibrosis by regulating the lung oxidant level and Th1/Th2 balance [J]. *Respir Res*, 2010, 11 (1): 31-42.
- [3] 张海英, 邹伟明, 李慧祺, 等. 染尘巨噬细胞上清液对人胚肺成纤维细胞应激蛋白诱导表达 [J]. *中国职业医学*, 2008, 35 (2): 105-107.
- [4] Sato T, Takeno M, Honma K, et al. Heme oxygenase-1, a potential biomarker of chronic silicosis, attenuates silica-induced lung injury [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2006, 174 (8): 906-914.
- [5] Miyazaki T, Kirino Y, Takeno M, et al. Expression of heme oxygenase-1 in human leukemic cells and its regulation by transcriptional repressor Bach1 [J]. *Cancer Science*, 2010, 101 (6): 1409-1416.
- [6] Cho H Y, Reddy S, Yamamoto M, et al. The transcription factor NRF2 protects against pulmonary fibrosis [J]. *The FASEB Journal*, 2004, 18 (11): 1258-1260.
- [7] Ye Q, Dalavanga Y, Poulakis N, et al. Decreased expression of heme oxygenase-1 by alveolar macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *European Respiratory Journal*, 2008, 31 (5): 1030-1036.
- [8] 牟海英, 马静. 8-异前列腺素 F2 α 与氧化应激损伤性疾病的研究进展 [J]. *国外医学·卫生学分册*, 2007, 34 (6): 377-381.
- [9] 范红敏, 袁聚祥, 秦天榜, 等. 8项氧化损伤指标筛检煤工尘肺患者作用比较 [J]. *中国职业医学*, 2011, 38 (4): 298-301.
- [10] 于洪志, 吴琦, 杜钟珍, 等. 慢性饮酒引起大鼠肺组织损伤及肺纤维化 [J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2012, 11 (4): 367-370.
- [11] Chan K, Kan Y W. Nrf2 is essential for protection against acute pulmonary injury in mice [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999, 96 (22): 12731-12736.

(上接第409页)

- [8] 黄丽蓉, 陈朝东, 李敏, 等. 某五金制品厂手臂振动病调查分析 [J]. *职业卫生与应急救援*, 2011, 29 (2): 73-75.
- [9] 谢谦怀. 手传振动作业工人暴露水平及手臂损伤影响因素分析 [J]. *职业卫生与应急救援*, 2013, 31 (4): 175-178.
- [10] 刘谔, 赵琴平, 董惠芬, 等. TGF- β 信号转导通路及其生物学功能 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9 (1): 77-82.
- [11] 任敏. 芩丹胶囊对血管外膜成纤维细胞 TGF- β /Smad 信号转导通路影响的研究 [D]. 山东大学. 2011: 38-39.
- [12] Tu X, Zhang H, Zhang J, et al. MicroRNA-101 suppresses liver fibrosis by targeting the TGF- β signalling pathway [J]. *Pathology*,

2014, 234 (1): 46-59.

- [13] 王海燕, 何创, 肖建斌, 等. 转化生长因子- β 1 抗体对肺损伤纤维化大鼠细胞外基质重建紊乱的调控 [J]. *医学研究生学报*, 2014, 27 (4): 368-372.
- [14] 张国华. TGF- β /Smad 信号通路在高血压心肌纤维化中的调控机制研究进展 [J]. *山东医药*, 2014, 34 (7): 85-87.
- [15] Painemal P, Acuna M J, Riquelme C. Transforming growth factor type beta 1 increases the expression of angiotensin II receptor type 2 by a SMAD-and P38 MAPK-dependent mechanism in skeletal muscle [J]. *Biofactors*, 2013, 39 (4): 467-475.