

· 监测与检验 ·

尘肺病患者血清三种生物学指标水平与 尘肺期别及肺功能的关系

Relationship between three biological indicators in serum of patients with pneumoconiosis and its stage and pulmonary function

姚雪涛¹, 李贤佐²

(1. 淄博市第三人民医院, 山东 淄博 255000; 2. 淄博市职业病防治院)

摘要: 检测并分析 88 例尘肺病患者血清钙离子结合蛋白 A4 (S100 calcium binding protein A4, S100A4)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 水平, 探讨其与尘肺期别及肺功能的关系。结果显示, 尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平均高于无尘肺病者 ($P < 0.05$), 并随尘肺期别的升高和肺功能损害程度的加重而升高 ($P < 0.05$)。相关性分析显示, 尘肺期别与肺功能指标肺活量 (VC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV_{1.0})、用力肺活量 (FVC) 与血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平呈负相关 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 的高水平表达是影响尘肺期别和肺功能的独立危险因素 ($P < 0.05$)。提示尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平或与尘肺病的病情进展及肺功能损害程度存在关联。

关键词: 钙离子结合蛋白 A4 (S100A4); 转化生长因子- β 1 (TGF- β 1); 血清基质金属蛋白酶-9 (MMP-9); 肺功能

中图分类号: R135.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2023)01-0064-03

DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2023.01.023

尘肺病是一种全身性疾病, 主要因长期吸入粉尘并滞留在肺部所导致的肺纤维化为主的疾病。其发生发展与机体内外因素密切相关, 肺纤维化本质上是肺损伤的修复机制, 与多种纤维化相关的细胞因子密切相关, 细胞因子的表达可反映损伤程度并预示疾病发展的结局, 早期的异常表达也可以作为疾病预防和控制的预警信息^[1]。其中血清钙离子结合蛋白 A4 (S100 calcium binding protein A4, S100A4)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 在尘肺病的发生发展中发挥着重要的作用^[2-4]。目前, 国内外对上述细胞因子与尘肺病及肺功能的关系

研究较少, 基于此, 本研究将对尘肺病患者血清中上述三种因子的水平进行测定并分析, 探讨其在尘肺病发生发展中的意义, 为尘肺病的防治提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 88 例男性尘肺病患者作为观察组, 依据《职业性尘肺病的诊断》(GBZ 70—2015) 进行诊断, 年龄 (55.12±8.36) 岁, 工龄 (17.16±4.69) 年; 尘肺壹期 30 例, 工龄 (17.1±6.8) 年; 贰期 38 例, 工龄 (19.1±7.1) 年; 叁期 20 例, 工龄 (21.8±6.9) 年。选取同期来我院健康体检的 65 名男性作为对照组, 年龄 (54.26±7.99) 岁。排除标准: 有严重心脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病、肺结核、恶性肿瘤、纤维化疾病者。两组人员年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。该研究经医院医学伦理委员会批准, 研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法 所有受试者采集空腹静脉血 5 ml, 室温保存 0.5 h, 3 500 r/min 离心 10 min 分离血清, 将血清分装到 3 个离心管中, 置 -80℃ 下冷冻保存。采用酶联免疫吸附试验法 (ELISA) 检测血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平, 试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司, 酶标仪为河南安图公司生产; 实验操作者均为高年资主管技师, 操作和质量控制严格按照试剂盒说明书进行。观察组测定肺活量 (VC)、用力肺活量 (FVC)、第 1 秒用力呼气容积 (FEV_{1.0}), 肺功能仪为英国迈科公司生产, 肺功能损伤程度依照《劳动能力鉴定 职工工伤与职业病致残等级》(GB/T 16180—2006) 执行。

1.3 统计分析 采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料符合正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用 t 检验, 采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 检验, Pearson 相关性分析, Logistic 回归分析血清 S100A4、

TGF- β 1、MMP-9 水平与尘肺期别及肺功能的关系。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人员血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平比较 观察组血清三项指标水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组人员血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	人数	S100A4 (pg/ml)	TGF- β 1 (μ g/L)	MMP-9 (mg/L)
观察组	88	71.99 $\pm$ 20.35	46.52 $\pm$ 18.61	1.17 $\pm$ 0.31
对照组	65	54.63 $\pm$ 18.62	26.86 $\pm$ 13.03	0.39 $\pm$ 0.10
<i>t</i>		5.41	7.30	19.53
<i>P</i>		0.00	0.00	0.00

2.2 不同期别尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平 不同期别尘肺病患者三项指标水平存在明显差异, 两两比较显示, 随着期别的升高, 血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平亦随之升高, 且差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同期别尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

期别	人数	S100A4 (pg/ml)	TGF- β 1 (μ g/L)	MMP-9 (mg/L)
壹期	30	61.64 $\pm$ 19.36	33.68 $\pm$ 12.46	1.05 $\pm$ 0.35
贰期	38	68.23 $\pm$ 18.31	42.33 $\pm$ 14.01	1.15 $\pm$ 0.30
叁期	20	74.66 $\pm$ 18.94	45.69 $\pm$ 15.23	2.07 $\pm$ 0.26
<i>F</i>		3.22	6.15	75.07
<i>P</i>		0.04	0.00	0.00

2.3 不同程度肺功能损伤尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平 不同程度肺功能损伤尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平存在明显差异, 且随着肺功能损伤程度的加重而升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同程度肺功能损伤尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

肺功能损伤程度	人数	S100A4 (pg/ml)	TGF- β 1 (μ g/L)	MMP-9 (mg/L)
正常	16	60.26 $\pm$ 14.22	32.65 $\pm$ 13.24	1.04 $\pm$ 0.33
轻度损伤	32	66.13 $\pm$ 16.24	39.66 $\pm$ 12.65	1.15 $\pm$ 0.29
中度损伤	26	70.66 $\pm$ 15.64	42.46 $\pm$ 14.89	1.18 $\pm$ 0.25
重度损伤	14	75.79 $\pm$ 15.20	45.87 $\pm$ 16.22	2.07 $\pm$ 0.28
<i>F</i>		2.90	2.83	42.92
<i>P</i>		0.04	0.04	0.00

2.4 尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平与肺功能指标相关性分析 分析显示, 肺功能指标 VC、FEV_{1.0}、FVC 与血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平呈负相关, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平与肺功能指标相关性

检测指标	VC		FEV _{1.0}		FVC	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
S100A4	-0.74	<0.05	-0.76	<0.05	-0.68	<0.05
TGF- β 1	-0.81	<0.05	-0.78	<0.05	-0.70	<0.05
MMP-9	-0.80	<0.05	-0.77	<0.05	-0.75	<0.05

2.5 血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平与尘肺期别及肺功能的关系 将血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平纳入 Logistic 回归方程, 结果显示, 血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平均是影响尘肺期别及肺功能的独立危险因素, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平与尘肺期别及肺功能的 Logistic 回归分析

项目	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR (95%CI)
尘肺期别					
S100A4	-0.70	0.29	5.83	0.01	2.01 (1.28~3.37)
TGF- β 1	-0.69	0.30	5.29	0.02	1.98 (1.11~3.58)
MMP-9	-0.68	0.31	4.81	0.03	1.97 (1.21~3.57)
肺功能					
S100A4	-0.72	0.27	7.11	0.01	2.05 (1.33~3.29)
TGF- β 1	-0.66	0.25	6.97	0.01	1.94 (1.18~3.16)
MMP-9	-0.65	0.28	5.39	0.02	1.91 (1.22~3.24)

3 讨论

在尘肺病的发生过程中, 细胞因子起着至关重要的作用, 肺泡中的巨噬细胞不仅能捕获粉尘颗粒, 还能分泌出大量的细胞因子, 诱发上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 和内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS), 从而加速尘肺的形成^[5-6]。

S100A4 是 S100 蛋白家族成员之一, 在肝、肺、心脏等组织中广泛存在, 尤其与肺部疾病的发生发展关系密切^[7]。既往研究发现^[8], 激活的肺泡巨噬细胞能产生 S100A4, 从而促进肺纤维化的形成与发展; 也有研究发现^[9], 特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 患者血清和支气管肺泡灌洗液

(broncho alveolar lavage fluid, BALF) 中 S100A4 表达亦有上调。国内有报道发现^[10], 矽肺患者血清、矽肺小鼠肺泡巨噬细胞和肺组织中 S100A4 水平升高明显, 且 S100A4 的分泌与矽肺的炎症、纤维化及肺功能密切相关, S100A4 或可作为矽肺潜在的治疗靶点。

TGF- β 1 是一种多功能细胞生长调节因子, 可抑制或激活细胞, 与尘肺病的发生密切相关。TGF- β 1 可以促进损伤组织的修复和免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 的分泌, 刺激成纤维细胞的增殖, 促进肌成纤维细胞的形成, 诱导胶原的沉积^[11]。TGF- β 1 在动物尘肺模型大鼠肺组织中高度表达^[12]。TGF- β 1 或是最直接促进肺纤维化的细胞因子, 也是目前已知最强的细胞外基质沉积促进剂, 它可以通过提高纤维结合蛋白和胶原蛋白的表达, 增加细胞外基质的含量, 降低其分泌, 促进其抑制剂的释放, 从而抑制细胞外基质的降解^[13]。

MMP-9 属于锌-金属蛋白酶家族, 其在健康成人肺组织中低表达, 但在 IPF、慢性阻塞性肺疾病和哮喘等肺部疾病中表达增加。已有研究发现^[5], MMP-9 与肺损伤有关, 如慢性阻塞性肺疾病患者肺组织 MMP-9 的表达增高, 急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征患者肺泡灌洗液中 MMP-9 的表达也增高。MMP-9 的主要底物是肺泡壁基底膜的重要组成部分 IV 型胶原, 在肺纤维化过程中, 肺泡内皮细胞和基底膜的破坏是最主要的病理变化, 接触矽尘后, 肺间质中的成纤维细胞通过 MMP-9 参与了肺泡壁基底膜的破坏^[14]。

本研究表明, 尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1 和 MMP-9 水平均显著高于对照组, 且三项指标水平随尘肺期别的升高和肺功能损害程度的加重而升高 ($P < 0.05$), 与荣兴华等^[15]的研究结论一致。相关性分析显示, 肺功能指标 VC、FEV_{1.0}、FVC 与血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平呈负相关, 与徐丽江^[16]的结论一致。提示血清 S100A4、TGF- β 1、MMP-9 水平可反映肺功能损伤程度。Logistic 分析显示, 血清 S100A4、TGF- β 1 和 MMP-9 的高表达是影响尘肺病患者期别和肺功能的独立危险因素 ($P < 0.05$), 可用于评估尘肺病患者的健康状况。

综上, 尘肺病患者血清 S100A4、TGF- β 1 和 MMP-9 水平可间接反映患者的肺功能变化, 同时三种生物指标间亦有关联, 通过相互作用共同参与并影响肺纤维化的进程。本研究的样本量较小, 所得结果有一定偏倚, 今后应扩大样本量, 进一步探索细胞因子在尘肺病中的作用及影响, 为尘肺病的早期诊断和

新的治疗靶点提供更可靠的证据。

参考文献

- [1] 金凡力, 张蓝熙, 陈锴, 等. 细胞因子在尘肺发病机制中的研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2020, 38 (12): 948-952.
- [2] 金路恒, 杨培琰, 赵阿会, 等. 转化生长因子- β 1 致肺成纤维细胞转分化过程中差异表达基因的筛选和验证 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (3): 211-217.
- [3] 李恩红, 郭灵丽. S100A4 在矽肺患者血清中的表达水平研究 [A]. 中国毒理学会第九次全国毒理学大会论文集 [C]. 2019.
- [4] 吕玉民, 王平, 郭艳, 等. 尘肺患者血清中基质金属蛋白酶 9 和 19 的表达 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2015, 33 (1): 29-32.
- [5] Yang M, Wang N, Li W, *et al.* Therapeutic effects of scavenger receptor MARCO ligand on silica-induced pulmonary fibrosis in rats [J]. Toxicology Letters, 2019 (311): 1-10.
- [6] Yang M, Qian XL, Wang N, *et al.* Inhibition of MARCO ameliorates silica-induced pulmonary fibrosis by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. Toxicology Letters, 2019 (301): 64-72.
- [7] Zhang W, Ohno S, Steer B, *et al.* S100A4 is secreted by alternatively activated alveolar macrophages and promotes activation of lung fibroblasts in pulmonary fibrosis [J]. Frontiers in Immunology, 2018 (9): 1216.
- [8] Akiyama N, Hozumi H, Isayama T, *et al.* Clinical significance of serum S100 calcium-binding protein A4 in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respiratory, 2019, 25 (7): 743-749.
- [9] Li YN, Bao J, Bian YY, *et al.* S100A4⁺ macrophages are necessary for pulmonary fibrosis by activating lung fibroblasts [J]. Frontiers in Immunology, 2018 (9): 1776.
- [10] Zhang J, Yuan CF, Li EH, *et al.* The significance of serum S100 calcium-binding protein A4 in silicosis [J]. BMC Pulmonary Medicine, 2022, 22 (1): 315-316.
- [11] 李晓艳, 吴菲, 赵红宇. IL-17A、TGF- β 在尘肺病患者血清中的表达及意义 [J]. 职业卫生与应急救援, 2017, 35 (1): 48-49, 78.
- [12] 宋占帅, 邵华, 陈艳芹, 等. NLRP3/IL-1 β /TGF- β 1 信号轴在矽肺肺纤维化大鼠模型中的表达及意义 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2018, 36 (11): 819-823.
- [13] 袁宝军, 李超, 王冬梅, 等. 煤工尘肺患者血清 TGF- β 1 和 IL-17A 水平及其与肺功能关系 [J]. 中国实验诊断学, 2014, 18 (6): 906-909.
- [14] Raulo SM, Sorsa T, Tervahartiala T, *et al.* MMP-9 as a marker of inflammation in tracheal epithelial lining fluid (TELF) and in bronchoalveolar fluid (BALF) of COPD horses [J]. Equine Veterinary Journal, 2001, 33 (2): 128-136.
- [15] 荣兴华, 丁兴龙. 尘肺职业病患者血清 MMP19、8-OHdG 和 CC16 与其病情进展程度及肺功能的关系分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42 (3): 348-351.
- [16] 徐丽江. 煤工尘肺患者血清 C 反应蛋白和 TGF- β 1 表达水平及与肺功能的相关性研究 [J]. 检验医学与临床, 2017, 14 (10): 1489-1491.

(收稿日期: 2022-08-05; 修回日期: 2022-10-09)