

- [13] Graham WGB, Costello J, Vacek PM. Vermont granite mortality study: an update with an emphasis on lung cancer [J]. *Occup Environ Med* 2004; 46: 459-467.
- [14] 胡俊峰, 翟红, 王洁贞. 游离二氧化硅暴露与肺肿瘤关系的 Meta 分析 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2006 24(7): 415-417.
- [15] 李连. 二氧化硅、矽肺与肺癌病因分析 [J]. *中国厂矿医学*, 2001 14 (2): 165-167.
- [16] 陈卫红, 陈镜琼, 杨剑, 等. 广西锡矿工人肺癌病例对照研究 [J]. *工业卫生与职业病*, 1999 25 (4): 214-218.
- [17] Steenland K, Sanderson W. Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica [J]. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 695-703.
- [18] Attfield M D, Costello J. Quantitative exposure-response for silica dust and lung cancer in Vermont granite workers [J]. *Am J Ind Med* 2004; 45: 129-138.
- [19] 董德甫, 刘宁, 梁学邈, 等. 铁矿工人肺癌回顾性队列研究 [J]. *工业卫生与职业病*, 1999 25 (3): 129-133.
- [20] Um K, Gerein P, Egenvaler J, et al. Silica, silicosis and lung cancer: results from a cohort study in the stone and quarry industry [J]. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77: 313-318.
- [21] Kurihara N, Wada Q. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers [J]. *Industrial Health* 2004; 42: 303-314.
- [22] 王忠旭, 陈琪. 冶金系统 13 个耐火材料厂矽肺患者死亡的流行病学研究 [J]. *工业卫生与职业病*, 1997 23 (1): 1-6.
- [23] 刘秉慈, 周培宏, 缪庆, 等. 接触矽尘及电焊烟尘工人肺癌组织中 P53 基因的初步研究 [J]. *中华预防医学杂志*, 1997 31 (3): 153-156.
- [24] 黄肇辉, 刘秉慈, 徐茗. 石棉及电焊烟尘相关肺癌组织 κ -ras 基因突变的研究 [J]. *卫生研究*, 2000 29 (1): 7-9.
- [25] 张玉润, 倪宗瓚, 王建琼. 肺癌危险因素间交互作用的研究 [J]. *现代预防医学*, 1998 25 (1): 31-32.
- [26] 周敏, 谈伟君, 焦石. 葡萄糖酸锌、 $MnCl_2$ 对 SO_2 致肺泡巨噬细胞 NO₂ NOS 水平变化的影响 [J]. *环境与职业医学*, 2005 22: 125-126, 129.
- [27] 韩勇, 徐晖, 王安辉, 等. 慢性阻塞性肺疾病是肺癌的危险因素 [J]. *第四军医大学学报*, 2005 26 (2): 146-149.
- [28] 于石成, 黄颖菊, 杨兴华, 等. 职业暴露与肺癌关系 logistic 回归分析 [J]. *工业卫生与职业病*, 1999 25 (4): 219-222.
- [29] De Klerk NH, Musk AW. Silica compensated silicosis and lung cancer in Western Australian gold miners [J]. *Occup Environ Med* 1998; 55: 243-248.
- [30] Berry G, Rogers A, Yeung P. Silicosis and lung cancer: a mortality study of compensated men with silicosis in New South Wales, Australia [J]. *Occup Med* 2004; 54: 387-395.
- [31] Buchanan D, Miller B G, Souar C A. Quantitative relations between exposure to respirable quartz and risk of silicosis [J]. *Occup Environ Med* 2003; 60: 159-164.
- [32] Fubini B, Otero A C. Chemical aspects of the toxicity of inhaled mineral dusts [J]. *Chem Soc Rev* 1999; 28: 373-381.
- [33] Ahmad S, Khalid N, Daud M. Adsorption studies of lead on lateritic iron minerals from aqueous media [J]. *Sep Sci Technol* 2002; 37: 343-362.
- [34] Chen W, Hnizdo E, Attfield M D, et al. Risk of silicosis in Chinese tin and tungsten miners and pottery workers (I): An epidemiological study [J]. *Am J Ind Med* 2005; 48: 1-9.

转化生长因子 β_1 及其基因多态性在尘肺领域的研究进展

曹殿凤, 尚波

(淄博市职业病防治院, 山东 淄博 255067)

摘要: 转化生长因子 β_1 ($TGF\beta_1$) 被认为是迄今发现的最直接的促肺纤维化细胞因子, 具有多种生物学功能。本文就近年来 $TGF\beta_1$ 在尘肺的发生、发展过程中的一些研究如尘肺动物模型、尘肺患者体内 $TGF\beta_1$ 的变化及发展、 $TGF\beta_1$ 基因多态性与尘肺病的关系、 $TGF\beta_1$ 与其他细胞因子的相关性作一综述。

关键词: 转化生长因子 β_1 ; 基因多态性; 尘肺病

中图分类号: R135.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2008)02-0111-03

Progress in study on $TGF\beta_1$ and its gene polymorphism in pneumoconiosis

CAO Dian-feng, SHANG Bo

(Zibo Occupational Diseases Prevention Hospital, Zibo 255067, China)

Abstract: The transforming growth factor β_1 ($TGF\beta_1$) is a member of the structure-interrelated growth factor family which is the most immediate pulmonary fibrosis promoting cytokine discovered up to now and has various biological functions. The article will summarize the recent studies of $TGF\beta_1$ in the developing course of pneumoconiosis for example changes in pneumoconiosis animal model, the change in pneumoconiosis patients, the relationship between $TGF\beta_1$ gene polymorphism and pneumoconiosis, the interrelation of $TGF\beta_1$ and other cytokines etc.

Key words: Transforming growth factor ($TGF\beta_1$), Gene polymorphism, Pneumoconiosis

收稿日期: 2007-05-08

作者简介: 曹殿凤 (1965-), 女, 副主任医师, 主要从事职业病诊断与治疗工作。

转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF β_1) 是哺乳类动物的 3 种 TGF β 异构体中的一种, 目前发现 TGF β_1 具有多种生物学功能, 尤其在多种因素导致的肺纤维化中起着重要的作用, 可调控肺成纤维细胞的分裂、增殖及胶原蛋白的合成与降解, 并被认为是迄今发现的最直接的促肺纤维化细胞因子。近几年来 TGF β_1 在尘肺的发生、发展过程中的作用有了深入的研究, 本文就此作一综述。

1 分子结构

人的 TGF β 3 种基因分别定位在染色体 19q13.1q41 和 14q24 上, 它们分别编码 TGF β_1 、TGF β_2 和 TGF β_3 , 其生物学特性十分相近, 且具有极高的同源性, 已证明人、猪、牛、猴的成熟 TGF β_1 序列完全相同^[1]。TGF β_1 是一种同源双链的 25 000 多肽, 由 112 个氨基酸组成, 即是由 2 个各含 112 个氨基酸的相同亚单位二硫键连接而成, 可与其受体结合而表现出生物活性^[2]。

2 TGF β_1 的合成和表达

TGF β_1 可由机体内多种细胞如淋巴细胞、血小板、巨噬细胞等产生。TGF β_1 先是被合成含有 391 个氨基酸的无活性前体分子, 此前体由一个短的 N 末端信号序列, 一个潜在相关肽 (latency associated peptide LAP) 及 C 末端有生物活性的二聚体以非共价键结合而成。TGF β_1 前体可存在于细胞表面及细胞外基质中, 非活性型 TGF β_1 须经纤维蛋白溶解酶溶解, 得到游离的 C 端活性二聚体, 即活性型 TGF β_1 。当 LAP 从前体分子上脱离后, TGF β_1 即被活化^[3]。活化的 TGF β_1 通过其受体介导而起作用。TGF β_1 对细胞外基质合成和沉积的作用主要由其 I 型受体介导, 对细胞生长和增殖的作用由 II 型受体介导^[4]。

3 TGF β_1 在尘肺发生、发展中的变化及作用

动物暴露于煤尘后可引起 TGF β_1 的产生增加。周红等用煤尘建立煤工尘肺大鼠动物模型, 观察结果表明: TGF β_1 在煤工尘肺大鼠肺组织肺泡巨噬细胞、肺泡上皮细胞表达明显增强。高于对照组 ($P < 0.01$), 肺纤维化尤为明显, 染尘 2~8 周大鼠 TGF β_1 表达水平随时间延长而逐渐增高, 提示 TGF β_1 主要分布于染煤尘后肺纤维化进展期的肺泡巨噬细胞、上皮细胞和细胞外基质中, 对炎症细胞和免疫效应细胞不仅具有趋化作用, 对肺纤维化形成具有明显的促进作用^[5]。对矽尘的研究表明, 染矽尘小鼠肺组织 TGF β_1 蛋白水平的改变明显高于对照组小鼠肺组织中的 TGF β_1 蛋白水平, 并且染尘组小鼠肺出现 TGF β_1 表达阳性肺泡巨噬细胞, 第 5 天达到高峰, 其百分率为 $93.4\% \pm 2.8\%$, 与对照组的差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 说明 TGF β_1 在矽肺早期的发生发展过程中可能有重要的作用^[6]。Vanhee 等^[7,8] 观察到煤工尘肺患者支气管肺泡灌洗液中和肺泡巨噬细胞分泌的 TGF β_1 水平明显高于对照组, 并与疾病的严重程度有一定的相关性。这一观点在近期的研究中得到进一步的证实, 如姬文婕等^[9] 观察了矽肺组、矽尘作业组及对照组人群的血清 TGF β_1 变化情况, 发现矽肺组的 TGF β_1 水平高于接尘组及对照组, 各组血清 TGF β_1 分别为矽肺组 (55.8 ± 38.3) ng/ml 矽尘作业组

(31.5 ± 9.6) ng/ml 对照组 (29.8 ± 11.1) ng/ml 差异均有统计学意义, 说明血清 TGF β_1 作为矽肺生物检测标志物有一定意义。为进一步探讨 TGF β_1 在不同类别尘肺病发生、发展中表达水平的变化及其意义, 有学者分别对 29 例矽肺、41 例煤工尘肺、77 例健康对照者的血清 TGF β_1 进行了观察, 结果发现矽肺组 TGF β_1 (63.36 ± 19.47) ng/ml 煤工尘肺组 (31.93 ± 16.91) ng/ml 对照组 (6.81 ± 4.99) ng/ml 显示矽肺患者血清 TGF β_1 的含量最高, 3 组差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)^[10], 推测可能是与矽肺和煤工尘肺纤维化的病理性质和纤维化程度不同有关。游离 SO_2 致纤维化作用更强。矽肺中游离 SO_2 的含量比煤尘大, 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。对于同一类别尘肺各期别的血清 TGF β_1 也有了相关的研究, 结果发现尘肺患者血清 TGF β_1 含量随着期别的增高而降低, 以 0+ 最高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)^[11], 与以往细胞因子的研究观点相一致, 即机体接触粉尘早期, 机体对 SO_2 刺激敏感而发生强烈应激反应, 肺泡巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞持续、过度激活, 分泌大量的细胞因子, 造成肺组织损伤和纤维化的发生; 随着接尘时间的延长, 机体可能对粉尘产生耐受, 产生细胞因子的细胞活性降低, TGF β_1 则分泌减少。但对煤工尘肺患者血清 TGF β_1 观察却发现, 不同期别的煤工尘肺患者血清 TGF β_1 水平的差异无统计学意义^[11]。对于上述完全不同的观察结果, 还需进一步研究探讨。从治疗角度的研究证实, 抗 TGF β_1 血清可使纤维化肺组织内羟脯氨酸的含量减少, 肺纤维化程度减轻^[12]; $IFN-\gamma$ 在体外实验中可明显抑制肺成纤维细胞的增殖和胶原合成, 主要通过拮抗 TGF β_1 来实现其抗纤维化作用, 其机制可能是 $IFN-\gamma$ 竞争 TGF β_1 信号转导通路的某些阶段而对 TGF β_1 促肺成纤维细胞胶原蛋白合成起拮抗作用^[13,14]。如果上述研究结果成立, 可望开拓尘肺病治疗的一个新途径。

4 TGF β_1 基因多态性与尘肺病的关系

有学者认为 TGF β_1 是一个“开关”性分子, TGF β_1 的基因型、活化与否、参与其信号转导的何型受体及信号蛋白 Smad3 与肺纤维化的发生发展均密切相关^[15]。一些研究证实 TGF β_1 基因至少存在 8 个单核苷酸多态性 (SNP) 位点^[16,17], 其中 -509 (G>T) 位点位于 TGF β_1 基因上游启动子区域, 是调节 TGF β_1 基因表达的重要位点。已有研究证实了这一点, 如姚武等^[18] 观察 110 例煤工尘肺患者和 110 例煤尘接触者发现, TGF β_1 基因 -509 位点的 C/T T/T 基因型在煤工尘肺组中的分布频率明显高于煤尘接触组, 采用分层分析, 调整接尘工龄后, C/T 与 T/T 基因型患煤工尘肺危险度是 C/C 基因型的 3.308 倍 ($P < 0.01$), 提示 TGF β_1 基因 -509 位点 C/T 及 T/T 基因型可能比 C/C 基因型者易于患煤工尘肺, 即 C/T 及 T/T 基因型可能比 C/C 基因型者具有较高的遗传易感性。C/T 及 T/T 基因型可能是煤工尘肺的易感基因型。有关 TGF β_1 基因型与血清 TGF β_1 分泌量及尘肺发生的相关性, 吕铁明等^[19]、刘庆华等^[20] 通过分析 TGF β_1 基因

型与其分泌量的关系,发现健康人群不同个体 $\text{TGF}\beta_1$ 分泌量差异较大,这种差异并非免疫调节所致,而主要是由遗传基因所控制,即由 $\text{TGF}\beta_1$ 基因调节区域启动区具有的多态性决定,已知 $\text{TGF}\beta_1$ 基因-509位点为多态性位点,存在 C $\rightarrow$ T 突变:野生型为 C/C 突变杂合型为 C/T 突变纯合型为 T/T 姚武等研究证实^[21],T/T突变型者血清 $\text{TGF}\beta_1$ 浓度最高,C/T杂合型者次之,C/C野生型者最低,这提示不同基因型的个体,可能有不同的 $\text{TGF}\beta_1$ 表达能力,从而可能影响尘肺发生的易感性,在煤工尘肺患者和煤尘接触者之间, $\text{TGF}\beta_1$ -509位点为 C/C C/T基因型时,两组血清 $\text{TGF}\beta_1$ 的平均浓度之间差异无统计学意义 ($P>0.05$), $\text{TGF}\beta_1$ -509位点为 T/T基因型的两组血清 $\text{TGF}\beta_1$ 的平均浓度之间差异有统计学意义,这表明 T/T基因型的个体患尘肺前后血清 $\text{TGF}\beta_1$ 浓度的变化显著,但究竟是由于 T/T基因型血清 $\text{TGF}\beta_1$ 浓度的增高导致了尘肺发生的危险度增大,抑或是尘肺发生后引起 T/T基因型血清 $\text{TGF}\beta_1$ 浓度的增高,还需进一步的研究。

5 $\text{TGF}\beta_1$ 与其他细胞因子的相关性

某些细胞因子及细胞因子形成的复杂网络系统在肺纤维化的发生、发展中发挥着重要作用。研究表明,矽肺患者、接尘人群和非接尘人群血清的 $\text{TGF}\beta_1$ 高低趋势与纤维化指标羟脯氨酸 (HYP) 和层黏连蛋白 (LN) 之间呈正相关 (r 值分别为 0.68 0.52 $P<0.05$)。利用逐步判断分析,对指标进行筛选并列出判别方程,显示对于矽肺生物检测标志物的探讨有一定的意义^[9]。另一项观察表明,血清 $\text{TGF}\beta_1$ 与血小板源性生长因子 (PDGF) 含量相关系数为 0.601,与 PDGF 呈正相关关系,相关有统计学意义 ($P<0.05$);而与结缔组织生长因子 (CTGF) 无相关关系,似乎表明 $\text{TGF}\beta_1$ 、PDGF、CTGF三者之间虽有相互关系,但可能还受到其他因素的影响,彼此间关系复杂。

综上所述, $\text{TGF}\beta_1$ 在尘肺病发生、发展过程中起着极其重要的作用, $\text{TGF}\beta_1$ 基因多态性在阐明机体对尘肺易感性、临床表现的多样性等方面作用更为重要。更加深入地研究 $\text{TGF}\beta_1$ 在尘肺病领域的作用,即可为尘肺的一级预防提供科学的手段,又能为个体危险度评价提供有效方法,更有希望指导尘肺治疗另辟新途径。

参考文献:

- [1] Dike T, Miyazono K, Hehlid C H, et al. Signaling inputs converge on nuclear effectors in TGF-beta signaling [J]. Trends Biochem Sci 2000 25 (2): 64-70
- [2] 甘红英, 刘学军. 转化生长因子- β_1 及其受体在肺纤维化中的作用 [J]. 国际呼吸杂志, 2006 26 (11): 860-861
- [3] Border N A, Ruokanti E. Transforming growth factor β in disease: the tissue repair [J]. J Clin Invest 1992 90 (1): 1.
- [4] Bedossa P, Paradis V. Transforming growth factor β ($\text{TGF}\beta$): a key role in the lung fibrogenesis [J]. Hepatol 1995 22 (Suppl 2): 3
- [5] 周红, 马忠森, 王秀丽, 等. $\text{TGF}\beta_1$ 和 $\text{TGF}\beta$ RI在煤工尘肺大鼠模型肺组织中的表达 [J]. 吉林大学学报 (医学版), 2003 29 (1): 152-154.

- [6] 姬文婕, 杨磊, 丁嘉顺, 等. 染矽尘小鼠肺组织中转化生长因子 β_1 表达的免疫组织化学检测 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003 21 (2): 182-184
- [7] Vanhee D, Gosset P, Wallaert B, et al. Mechanisms of fibrosis in coal workers pneumoconiosis: increased production of platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor type I, and transforming growth factor beta and relationship to disease severity [J]. Am J Respir Crit Care Med 1994 150: 1049-1055
- [8] Vanhee D, Gosset P, Wallaert B, et al. Role of macrophage-derived cytokines in coal workers pneumoconiosis [J]. Ann N Y Acad Sci 1994 725: 183-192.
- [9] 姬文婕, 程东军, 杨磊. 矽肺及矽尘作业工人生物检测指标的探讨 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2005 23 (6): 217-218
- [10] 姚武, 冯斐斐, 焦洁, 等. $\text{TGF}\beta_1$ 、HGF、CTGF在尘肺患者血清中的表达水平变化及意义 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2006 37 (5): 754-756
- [11] 姚武, 王治明, 王绵珍, 等. 煤工尘肺患者血清转化生长因子 β_1 水平与其基因多态性的关系研究 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2005 36 (6): 827-829.
- [12] Denis M. Neutralization of transforming growth factor β_1 in a mouse model of immune induced lung fibrosis [J]. Immunology 1994 82: 584-590
- [13] Ullrich L, Dooly J, Massague J. Inhibition of transforming growth factor beta by SMAD signaling by the interferon gamma/STAT pathway [J]. Nature 1999 397: 710-713.
- [14] Ghosh A K, Yuan W, Mori Y, et al. Antagonistic regulation of type I collagen gene expression by interferon gamma and transforming growth factor beta: Integration at the level of p300/CBP transcriptional coactivators [J]. J Biol Chem 2001 276: 11041-11048
- [15] Michele M, Jean-louis L, Sylvie D, et al. $\text{TGF}\beta$ and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target [J]. Int Radiat Oncol Biol Phys 2000 47 (2): 277-290.
- [16] Zhou X, Tan F K, Stivers D N, et al. Microsatellites and intragenic polymorphisms of transforming growth factor beta and platelet-derived growth factor and their receptor genes in Native Americans with systemic sclerosis (scleroderma): a preliminary analysis showing no genetic association [J]. Arthritis Rheum 2000 43(5): 1068-1073
- [17] Wood N A, Thomson S C, Smith R M, et al. Bidwell. Identification of human TGF-beta1 signal (leader) sequence polymorphisms by PCR-RFLP [J]. J Immunol Methods 2000 234 (1-2): 117-122
- [18] 姚武, 郝长付, 王娜, 等. 转化生长因子 β_1 基因多态性对煤工尘肺遗传易感性的影响 [J]. 现代预防医学, 2006 33 (10): 1875-1877
- [19] 吕铁明, 谭建明, 欧良明, 等. 细胞因子基因多态性与细胞因子水平关系的研究 [J]. 中华器官移植杂志, 2002 23 (5): 266-268
- [20] 刘庆华. 转化生长因子- β 与肺纤维化 [J]. 国外医学内科学分册, 2002 29 (8): 339-341
- [21] 姚武, 郝长付, 吴逸明, 等. 转化生长因子 β_1 血清浓度及基因多态性与煤工尘肺的关系 [J]. 中国职业医学, 2006 33 (4): 265-268