日光温室作业人员血清中基质金属蛋白-3和血管内皮生长因子的水平分析

王鸿飞¹, 杨思雯², 何伟², 高盼君², 谷一硕², 朱晓俊³, 马文军², 李涛¹

(1. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050; 2. 北京大学公共卫生学院; 3. 北京市职业病防治研究院)

摘要: **目的** 分析日光温室作业人员血清中基质金属蛋白-3 (MMP-3) 和血管内皮生长因子 (VEGF) 的水平、分布特征及可能的影响因素。**方法** 选择西北某地区蔬菜种植人员 861 人作为研究对象, 其中温室作业 (温室组) 566 人、非温室作业 (非温室组) 295 人, 检查骨关节炎 (OA) 患病情况。采集空腹静脉血, 采用 ELISA 法测定血清中 MMP-3、VEGF 浓度, 分析温室作业及其他多种因素对血清 MMP-3、VEGF 浓度的影响。**结果** 温室组 OA 患病率为 29.86%, 显著高于非温室组 (7.80%)。温室组血清 MMP-3 浓度高于非温室组且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 血清 VEGF 浓度升高但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。温室组 MMP-3 浓度 [$M(P_{25}, P_{75})$] 为 15.32 (10.20, 23.52) ng/ml, >50 岁组 MMP-3 水平显著高于 ≤50 岁组 ($P < 0.05$), 吸烟、饮酒者 MMP-3 浓度明显高于非吸烟、非饮酒者 ($P < 0.05$); 不同从业时间组间血清 MMP-3 水平差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 并随工龄增长而升高 ($r = 0.105$, $P < 0.05$)。温室组血清 VEGF 浓度 [$M(P_{25}, P_{75})$] 为 279.24 (201.15, 418.30) pg/ml, 吸烟、饮酒者明显高于非吸烟、非饮酒者 ($P < 0.05$)。非温室组血清 MMP-3、VEGF 浓度 [$M(P_{25}, P_{75})$] 分别为 12.70 (9.33, 21.35) ng/ml 和 266.54 (168.78, 400.57) pg/ml。多重线性回归结果表明, 高暴露水平的温室作业、性别和饮酒是影响血清 MMP-3 水平的因素, 中、高暴露水平的温室作业以及体重指数 (BMI) 对血清 VEGF 水平有影响。**结论** 日光温室作业人员 OA 患病率显著升高。温室作业累计暴露水平、饮酒、BMI 是影响血清 MMP-3 和 VEGF 水平的因素, 提示 MMP-3 和 VEGF 可能作为日光温室作业人员骨关节损伤的生物标志物。

关键词: 日光温室作业; 血清基质金属蛋白-3 (MMP-3); 血管内皮生长因子 (VEGF); 骨关节炎 (OA)

中图分类号: R68 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2020)06-0487-05 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyyx.2020.06.002

Analysis on levels of serum MMP-3 and VEGF in greenhouse workers

WANG Hong-fei*, YANG Si-wen, HE Wei, GAO Pan-jun, GU Yi-shuo, ZHU Xiao-jun, MA Wen-jun, LI Tao

(* National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract: Objective To analyze the serum levels and distribution characteristics of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and vascular endothelial growth factor (VEGF), and possible influencing factors in the greenhouse workers. **Methods** 861 vegetable growers in northwest China were selected as the research objects, including 566 greenhouse workers and 295 non-greenhouse workers. The prevalence of osteoarthritis in these workers was examined, and the fasting venous blood was collected for detecting of MMP-3 and VEGF in the serum by ELISA, and then, analyze the effects of greenhouse operation and other factors on serum levels of MMP-3 and VEGF. **Results** The results showed that the prevalence of osteoarthritis in greenhouse workers was 29.86%, which was significantly higher than that in non-greenhouse workers (7.80%). Compared with the non-greenhouse group, the serum level of VEGF has not shown significant difference between two groups, but the serum level of MMP-3 of greenhouse group was significantly increased ($P < 0.05$). In greenhouse group, the median and interquartile range of the serum MMP-3 level were 15.32 and 10.20, 23.52 ng/ml, respectively, over 50 s age group had higher serum level of MMP-3, and the serum MMP-3 levels in smokers and drinkers were also significantly higher than that in non-smokers and non-drinkers ($P < 0.05$), furthermore, the differences of serum MMP-3 levels among different working age groups were statistically significant as well ($P < 0.05$), which showed some increasing trends with the of working age ($r = 0.105$, $P < 0.05$). While the median and interquartile range of serum VEGF were 279.24 and 201.15, 418.30 pg/ml, respectively, the serum levels in smokers and drinkers were also significantly higher than that of non-smokers and non-drinkers ($P < 0.05$). In non-greenhouse group, the median and interquartile range of the serum MMP-3 level were 12.70 and 9.33, 21.35 ng/ml, VEGF level were 266.54 and 168.78, 400.57 pg/ml, respectively. Multiple linear regression analysis showed that higher exposure to greenhouse operation, gender and drinking were the main influencing factors of serum MMP-3 level; additionally, the higher or medium exposure to

作者简介: 王鸿飞 (1971—), 女, 主管技师, 从事职业卫生工作。

通信作者: 朱晓俊, 副研究员, E-mail: happyzhuxj@163.com; 马文军, 副教授, E-mail: mawenjun@bjmu.edu.cn

greenhouse operation and BMI also showed some effects on serum VEGF level. **Conclusion** The results suggested that the prevalence of osteoarthritis was significantly increased, the cumulative exposure level to greenhouse operation, drinking and IBM were the main influencing factors of serum MMP-3 and VEGF levels, which suggests that MMP-3 and VEGF may be taken as biomarkers of osteoarticular injury of greenhouse workers.

Keywords: greenhouse working; matrix metalloproteinase-3 (MMP-3); vascular endothelial growth factor (VEGF); osteoarthritis

随着我国农业的蓬勃发展,日光温室、连栋温室等多种设施蔬菜种植大规模展开,其作业人员逐步成为新型产业工人。相关研究显示^[1],在温室作业过程中存在长时间单脚重心、蹲姿以及双腿弯曲等不良作业姿势,造成关节严重负荷。基质金属蛋白酶-3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 属于 MMP 家族蛋白,为含锌离子的蛋白水解酶,由软骨细胞分泌,对关节软骨和骨组织中的蛋白多糖、胶原及其他细胞外基质大分子产生降解作用,从而导致软骨损伤,激活 MMP-1、MMP-9 等酶源产生级联放大效应,加速软骨破坏^[2,3]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 与软骨破坏相关,滑膜组织和软骨组织发生 VEGF 的过度表达,导致血管增生,通透性增高,从而诱发滑膜炎和软骨退变^[4]。本研究对温室作业人员血清 MMP-3、VEGF 的浓度进行测定,并对其分布特征和影响因素进行分析,旨在为温室作业人员职业健康的早期筛查提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 采用整群抽样方法,选取西北某地 ≥ 18 岁本地蔬菜种植人员 861 人作为研究对象,不包括孕产妇。其中温室作业人员 566 人、非温室作业人员 295 人。所有研究对象均签署知情同意书,采取一对一对卷调查,并采集空腹静脉血。

1.2 方法 调查问卷中人口学信息包括性别、年龄、身高、体重、文化程度等;温室组作业信息包括个人拥有的日光温室数量、从事温室蔬菜种植时间(从业时间)等,其中温室数量在一定程度上可以反映温室作业的劳动强度和暴露水平。饮酒指一周饮酒 ≥ 3 次;吸烟指每天吸烟 ≥ 1 支且持续 1 年以上或吸烟量 > 20 包/年。骨关节炎 (osteoarthritis, OA) 患者为当地县级以上医院确诊,并由骨科医师现场评价患者关节压痛、活动受限等体征。

1.3 生物标志物测定 采集空腹静脉血,以离心半径 12.47 cm、3 500 r/min 离心 10 min 分离血清,储存于 -80°C 冰箱。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 测定法对血清 MMP-3、VEGF 浓度进行检测,严格按照说明书进行操

作。血清 MMP-3、VEGF 检测试剂盒均由美国 R&D 公司提供,使用全波长多功能酶标仪进行样品光密度检测。

1.4 统计分析 调查问卷使用 EpiData 3.1 录入,生物标志物采用 Curve Expert 1.3 进行标准曲线的绘制和浓度计算,应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。分别以年龄、性别、体重指数 (BMI)、从业时间、吸烟、饮酒作为分组变量,对研究对象血清 MMP-3、VEGF 的水平分布特征进行分析,结果采用中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 描述其集中趋势和离散趋势。血清 MMP-3 和 VEGF 浓度经正态性检验后不服从正态分布,两组间分布差异比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间分布差异采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,采用 Spearman 相关性分析进行趋势性检验。多重线性回归以血清 MMP-3、VEGF 浓度的 $\ln$ 转换值为因变量,以累计暴露水平、性别、年龄、吸烟、饮酒、BMI 为自变量,为保证哑变量同时进入模型,哑变量选用强行进入法,其他变量的进入选用逐步筛选法,取 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.1$ 为界值。

2 结果

2.1 一般情况 861 名研究对象中温室组 566 人,非温室组 295 人。温室组男性 251 人、女性 315 人,年龄 24~66 岁、平均 (48.28 ± 9.12) 岁, BMI (24.12 ± 8.51) kg/m^2 ,从业时间 (12.79 ± 6.56) 年。非温室组男性 84 人、女性 211 人,年龄 20~66 岁、平均 (48.72 ± 10.48) 岁, BMI (23.87 ± 3.36) kg/m^2 。温室组 OA 患病率 29.86%,显著高于非温室组的 7.80% ($P < 0.001$);温室组血清 MMP-3 浓度 15.32 (10.20, 23.52) ng/ml ,显著高于非温室组 $[12.70 (9.33, 21.35) \text{ng}/\text{ml}]$,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);温室组血清 VEGF 浓度 279.24 (201.15, 418.30) pg/ml ,高于非温室组 $[266.54 (168.78, 400.57) \text{pg}/\text{ml}]$,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。详见表 1。

在温室组引入累计暴露指数评估温室作业的暴露水平,其中累计低、中、高水平暴露的人数分别为 132 人 (23.32%)、145 人 (25.62%)、289 人 (51.06%)。温室组累计暴露指数分组情况见表 2。

表1 研究对象基本资料 人 (%)

因素	赋值	温室组 (566人)	非温室组 (295人)	P值
性别				<0.001
男	1	251(44.35)	84(28.47)	
女	0	315(55.65)	211(71.53)	
年龄 (岁)				0.023
≤50	0	339(59.90)	155(52.54)	
>50	1	227(40.10)	140(47.46)	
BMI (kg/m ²)				0.102
<18.5	0	28(4.95)	6(2.03)	
18.5~23.9	1	279(48.29)	145(49.15)	
>23.9	2	259(45.76)	144(48.81)	
吸烟				<0.001
否	0	395(69.79)	241(81.69)	
是/曾是	1	171(30.21)	54(18.31)	
饮酒				0.126
否	0	437(77.21)	241(81.69)	
是	1	129(22.79)	54(18.31)	
从业时间 (年)				
≤5	1	87(15.37)	—	
>5~10	2	182(32.16)	—	
>10	3	297(52.47)	—	
温室数量 (个)				
1	1	158(27.21)	—	
2	2	244(43.11)	—	
≥3	3	164(28.98)	—	
累计暴露水平				
低	1	132(23.32)	—	
中	2	145(25.62)	—	
高	3	289(51.06)	—	
MMP-3(ng/ml)		15.32 (10.20, 23.52)	12.70 (9.33, 21.35)	0.009
VEGF(pg/ml)		279.24 (201.15, 418.30)	266.54 (168.78, 400.57)	0.062
骨关节炎				<0.001
是		169(29.86)	23(7.80)	
否		397(70.14)	272(92.20)	

表2 温室组累积暴露指数矩阵模型

从业时间 (年)	温室数量 (个)			合计
	1 (1 ^a)	2 (2 ^a)	≥3 (3 ^a)	
≤5 (1 ^b)	1 ^c (46)	2 ^c (26)	3 ^c (15)	87
>5~10 (2 ^b)	2 ^c (60)	4 ^c (78)	6 ^c (44)	182
>10 (3 ^b)	3 ^c (52)	6 ^c (140)	9 ^c (105)	297
合计	158	244	164	566

注：a，暴露温室数量指数：拥有1、2、≥3个温室分别定义为低水平、中水平和高水平暴露；b，暴露时间指数：从业时间≤5年、>5~10年和>10年分别定义为低水平、中水平和高水平暴露，暴露指数均分别为1、2和3；c，累计暴露指数=暴露温室数量指数×暴露时间指数。□ 累计低水平暴露，▒ 累计中水平暴露，■ 累计高水平暴露。

2.2 温室组血清MMP-3、VEGF浓度及分布 温室组血清MMP-3浓度男性显著高于女性 ($P<0.05$)，吸烟、饮酒者明显高于非吸烟、非饮酒者 ($P<0.05$)。从业时间各组间血清MMP-3浓度差异有统

计学意义 ($P<0.05$)，且随从业时间增长而升高 ($r=0.105$, $P=0.012$)。不同累计暴露水平各组间血清MMP-3浓度差异有统计学意义 ($P<0.05$)，并随累计暴露水平增高而增高 ($r=0.108$, $P=0.01$)。OA患者高于非OA患者 ($P<0.05$)。见表3。

温室组血清VEGF浓度男性亦显著高于女性 ($P<0.05$)；吸烟、饮酒者明显高于非吸烟、非饮酒者 ($P<0.05$)。不同BMI、年龄、从业时间的组间分布上差异无统计学意义 ($P>0.05$)。OA患者显著高于非OA患者 ($P<0.05$)。详见表3。

表3 温室组人员血清MMP-3、VEGF浓度 [$M(P_{25}, P_{75})$] 及其分布

因素	MMP-3 (ng/ml)	VEGF (pg/ml)
性别		
男	22.65(16.57, 30.52)	319.94(208.42, 443.94)
女	11.04(8.62, 15.19)	265.58(188.87, 375.54)
年龄 (岁)		
≤50	17.88(11.57, 26.65)	274.87(198.80, 409.10)
>50	20.39(12.52, 31.35)	300.37(207.80, 422.60)
BMI(kg/m ²)		
<18.5	14.66(9.71, 22.81)	293.78(165.90, 371.77)
18.5~23.9	15.71(10.19, 25.54)	273.97(188.50, 406.69)
>23.9	14.92(10.38, 22.39)	292.05(209.54, 425.35)
吸烟		
否	12.44(9.01, 19.02)	266.97(199.09, 380.31)
是/曾是	22.40(16.59, 30.52)	347.50(208.07, 454.73)
饮酒		
否	13.80(9.71, 20.63)	271.17(188.93, 389.82)
是	20.16(14.64, 28.73)	350.25(228.44, 446.36)
从业时间 (年)		
≤5	13.81(9.28, 19.88)	262.35(192.81, 438.62)
>5~10	14.66(9.63, 22.37)	288.39(195.89, 393.85)
>10	16.10(10.62, 26.10)	280.91(206.42, 421.32)
累计暴露指数		
低	13.83(10.02, 20.19)	257.45(175.22, 394.77)
中	14.53(9.45, 23.37)	302.24(210.66, 433.23)
高	16.31(10.60, 25.77)	276.38(205.56, 416.60)
骨关节炎		
是	28.27(19.82, 41.81)	287.30(206.61, 420.23)
否	15.75(10.45, 24.35)	266.45(175.87, 397.83)

注：566名温室组人员中，因血清样本量原因，检测MMP-3和VEGF的人数分别为559和563人。

2.3 血清MMP-3、VEGF浓度的影响因素 与非温室作业组相比，温室组的累计暴露水平、性别和饮酒对血清MMP-3浓度有影响 ($P<0.05$)，高水平暴露、男性和饮酒者血清MMP-3浓度升高。温室作业的累计暴露水平与血清VEGF浓度相关 ($P<0.05$)，中、

高暴露水平的温室作业导致血清 VEGF 浓度升高, BMI>23.9 与 VEGF 浓度升高有关。

表 4 研究对象血清 MMP-3、VEGF 浓度的多重线性回归分析

因变量	自变量	相关系数	标准误	标化系数	P 值
ln MMP-3	累计暴露水平				
	无(非温室组)	Ref			
	低	0.022	0.028	0.030	0.422
	中	0.018	0.027	0.025	0.505
	高	0.053	0.022	0.093	0.016*
	饮酒	0.161	0.022	0.245	<0.001*
ln VEGF	性别	0.675	0.038	0.531	<0.001*
	累计暴露水平				
	无(非温室组)	Ref			
	低	0.004	0.028	0.005	0.892
	中	0.065	0.027	0.091	0.018*
	高	0.047	0.022	0.084	0.035*
	BMI(kg/m ²)				
	<18.5	Ref			
18.5~23.9	0.064	0.048	0.118	0.189	
>23.9	0.099	0.048	0.185	0.040*	

注: *, P<0.05。

3 讨论

本研究发现,温室组骨关节炎患病率显著高于非温室组,提示温室作业人员可能存在患自发性 OA 软骨损伤的风险。已有研究表明, MMP-3 基因敲除小鼠 OA 样变化显著降低,严重软骨损伤发生率降低 67%,证明 MMP-3 与小鼠 OA 严重的软骨损伤有关^[5]。Freemont 等^[6]发现,在膝关节软骨深层的明显病变中, MMP-3 表达在 OA 早期增高明显。软骨细胞受损后, MMP-3 表达迅速,除发挥降解细胞外基质的作用,还可激活 MMP-1、MMP-2、MMP-9 等基因进一步破坏 II 型胶原^[7];关节软骨中蛋白多糖等大分子被降解,导致血管翳对软骨的侵袭^[8]。管兴发等^[9]发现在 OA 患者血清和关节液中血清 MMP-3 浓度均较高,并与关节病变程度存在相关性。本研究发现温室组血清 MMP-3 浓度显著高于非温室组 (P<0.05),吸烟、饮酒者血清 MMP-3 浓度亦显著升高,温室作业从业时间对血清 MMP-3 浓度有显著影响。多重线性回归结果显示,血清 MMP-3 浓度随累计暴露指数增高而升高。因此,温室作业人员可能存在软骨细胞损伤,关节软骨丧失正常结构从而导致 OA 的风险。OA 患者血清 MMP-3 浓度显著高于非 OA 患者 (P<0.05),提示 MMP-3 可作为温室作业人员预测 OA 病情的指标,评估关节软骨的损伤情况。有研究发现,膝骨关节炎患者在破坏关节软骨和滑膜炎性反

应的同时进一步刺激人体的伤害性感受系统,导致患者外周伤害感受器阈值降低,对痛感更加敏感^[10]。OA 所带来的关节疼痛加之温室作业的高强度劳动可能导致作业人员工作效率及生活质量的降低。

VEGF 作为典型的细胞因子,在多种炎症活动中发挥作用, VEGF 的过表达诱导新生毛细血管的生成,软骨连接处血管增生,与 OA 发展过程中的滑膜炎、软骨损伤等病理改变有关^[4]。目前暂无一般人群血清 VEGF 的参考值。有学者发现,关节液中的 VEGF 浓度与血清 VEGF 浓度相关性有统计学意义^[11]。动物实验^[12,13]和人群研究^[14-16]均表明,在 OA 小鼠或 OA 患者中血清 VEGF 浓度升高。本研究温室组血清 VEGF 浓度中位数为 279.24 pg/ml,较非温室作业人员有所升高,但差异不显著;吸烟、饮酒者血清 VEGF 浓度均高于非吸烟、非饮酒者 (P<0.05),可能是由于乙醇诱导体内活性氧的产生以及 NF-κB 的激活,导致 VEGF 的过表达^[17]。多重线性回归结果显示,中、高水平温室作业暴露导致血清 VEGF 浓度升高,超重 (BMI>23.9 kg/m²) 也导致血清 VEGF 浓度升高。研究发现^[18],肥胖 SD 大鼠模型血清 VEGF 水平升高,发生多关节损伤的风险更高。温室作业 OA 患者血清 VEGF 浓度显著高于非 OA 患者 (P<0.05),提示在日常的职业健康检测中可通过关注温室作业人员血清 VEGF 浓度辅助判断作业人员 OA 的发病进展情况。

本研究联合温室数量与从业时间两个变量,形成累积暴露指数,可在一定程度上探索温室作业暴露水平对血清 MMP-3、VEGF 浓度的影响,并从分子水平探究了温室作业对关节损伤相关生物标志物 MMP-3 和 VEGF 的影响,提示温室作业人员可能存在患 OA 软骨损伤的风险。血清 MMP-3、VEGF 浓度作为生物标志物,在温室作业人员,特别是男性、作业时间>5 年、累计暴露水平高及存在饮酒、吸烟习惯人员的职业健康检测中具有一定的应用前景,可更好地评估温室作业对作业人员健康的影响。

参考文献

- [1] 王东武,么鸿雁,郑文静,等. 温室大棚作业人员肌肉骨骼疾患工效学影响因素的定性研究 [J]. 职业与健康, 2016, 32 (12): 1713-1716.
- [2] Gopal NS, Kamal W, George J, et al. Radiological and biochemical effects (CTX-II, MMP-3, 8, and 13) of low-level laser therapy (LLLT) in chronic osteoarthritis in Al-Kharj, Saudi Arabia [J]. Lasers Med Sci, 2017, 32 (2): 297-303.

(下转第 494 页)

- [4] Egwuagu CE, Yu CR. Interleukin 35-producing B cells (i35-Breg): A new mediator of regulatory B-cell functions in CNS autoimmune diseases [J]. *Critical Reviews in Immunology*, 2015, 35 (1): 49-57.
- [5] Lee KM, Stott RT, Zhao G, *et al.* TGF- β -producing regulatory B cells induce regulatory T cells and promote transplantation tolerance [J]. *European Journal of Immunology*, 2014, 44 (6): 1728-1736.
- [6] Song HH, Xi JJ, Li GG. *et al.* Upregulation of CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} regulatory B cells is associated with a reduced risk of acute lung injury in elderly pneumonia patients [J]. *Inter Emerg Med*, 2016 (11): 415-423.
- [7] Paul AB, Norena LY, Flores-Borja F, *et al.* CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} B cells exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic Lupus Erythematosus patients [J]. *Immunity*, 2010 (32): 129-140.
- [8] Miyagaki T, Fujimoto M, Sato S. Regulatory B cells in human inflammatory and autoimmune diseases: From mouse models to clinical research [J]. *International Immunology*, 2015, 27 (10): 495-504.
- [9] Yanaba K, Bouaziz JD, Haas KM, *et al.* A regulatory B cell subset with a unique CD1d^{hi}CD5⁺ phenotype controls T cell-dependent inflammatory responses [J]. *Immunity*, 2008, 28 (5): 639-650.
- [10] Amu S, Saunders SP, Kronenberg M, *et al.* Regulatory B cells prevent and reverse allergic airway inflammation via FoxP3-positive T regulatory cells in a murine model [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2010, 125 (5): 1114-1124.
- [11] Braza F, Chesne J, Durand M, *et al.* A regulatory CD19 (+) B cell subset inhibits HDM-induced allergic airway inflammation [J]. *Allergy*, 2015, 70 (11): 1421-1431.
- [12] Zhu HQ, Xu RC, Chen YY, *et al.* Impaired function of CD19 (+) CD24 (hi) CD38 (hi) regulatory B cells in patients with pemphigus [J]. *The British Journal of Dermatology*, 2015, 172 (1): 101-110.
- [13] Matsushita T, Hamaguchi Y, Hasegawa M, *et al.* Decreased levels of regulatory B cells in patients with systemic sclerosis: Association with autoantibody production and disease activity [J]. *Rheumatology*, 2016, 55 (2): 263-267.
- [14] Van Der Vlugt LE, Labuda LA, Ozir-Fazalalikhani A, *et al.* Schistosomes induce regulatory features in human and mouse CD1d^{hi}B cells: Inhibition of allergic inflammation by IL-10 and regulatory T cells [J/OA]. *PLoS One*, 2012, 7 (2): e30883.
- [15] Hussaarts L, Van Der Vlugt LE, Yazdanbakhsh M, *et al.* Regulatory B-cell induction by helminthes: Implications for allergic disease [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 128 (4): 733-739.
- [16] Mizoguchi A, Mizoguchi E, Takedatsu H, *et al.* Chronic intestinal inflammatory condition generates IL-10-producing regulatory B cell subset characterized by CD1d upregulation [J]. *Immunity*, 2002, 16 (2): 219-230.
- [17] Chen Y, Li C, Lu YP, *et al.* IL-10-producing CD1d^{hi}CD5⁺ regulatory B cells may play a critical role in modulating immune homeostasis in silicosis patients [J]. *Frontiers in Immunology*, 2017 (8): 110-120.

(收稿日期: 2020-05-07; 修回日期: 2020-09-25)

(上接第 490 页)

- [3] Malemud CJ. Matrix metalloproteinases and synovial joint pathology [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 148 (3): 305-325.
- [4] 徐慧, 陆进明. VEGF 在骨关节炎发病机制中的研究进展 [J]. *安徽医学*, 2016, 37 (7): 923-925.
- [5] Morishita H, Kakudo K. Gene expression of MMP-3 and TIMP-2 in the TMJ of mice with osteoarthritis [J]. *Shikaigaku*, 2004, 67 (1): 79-86.
- [6] Freemont AJ, Hampson V, Tilman R, *et al.* Gene expression of matrix metalloproteinases 1, 3, and 9 by chondrocytes in osteoarthritic human knee articular cartilage is zone and grade specific [J]. *Ann Rheum Dis*, 1997, 56 (9): 542-549.
- [7] 白笙君, 陈传好, 王伟. MMP-2、MMP-3、MMP-9、TIMP-3 及 Col-II 因子在兔软骨细胞损伤后的表达变化 [J]. *基因组学与应用生物学*, 2017, 36 (2): 419-425.
- [8] Georgiev T, Ivanova M, Kopchev A, *et al.* Cartilage oligomeric protein, matrix metalloproteinase-3, and Coll2-1 as serum biomarkers in knee osteoarthritis: A cross-sectional study [J]. *Rheumatol Int*, 2018, 38 (5): 821-830.
- [9] 管兴发, 董金波, 王维山, 等. 骨关节炎患者血清及关节液中 TNF- α 与 MMP-3 含量及临床意义 [J]. *青岛医药卫生*, 2008, 40 (1): 9-12.
- [10] 桂向洪, 陈晔. 膝关节炎患者滑膜组织中 β -catenin 及 MMP-3 表达水平研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38 (20): 2931-2932.
- [11] Lee SS, Joo YS, Kim WU, *et al.* Vascular endothelial growth factor levels in the serum and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2001, 19 (3): 321-324.
- [12] Yamairi F, Utsumi H, Ono Y, *et al.* Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) associated with histopathological changes in rodent models of osteoarthritis [J]. *J Toxicol Pathol*, 2011, 24 (2): 137-142.
- [13] Nagao M, Hamilton JL, Kc R, *et al.* Vascular endothelial growth factor in cartilage development and osteoarthritis [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 13027.
- [14] 朱宝玉. 滑膜成纤维细胞中促炎因子 IL-6、VEGF 影响骨关节炎病情进展的实验研究 [D]. 湖南: 中南大学, 2009.
- [15] Yuan Q, Sun L, Li JJ, *et al.* Elevated VEGF levels contribute to the pathogenesis of osteoarthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014 (15): 437.
- [16] Ballara S, Taylor PC, Reusch P, *et al.* Raised serum vascular endothelial growth factor levels are associated with destructive change in inflammatory arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44 (9): 2055-2064.
- [17] Wang F, Yang JL, Yu KK, *et al.* Activation of the NF- κ B pathway as a mechanism of alcohol enhanced progression and metastasis of human hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14 (1): 10.
- [18] Collins KH, Hart DA, Seerattan RA, *et al.* High-fat/high-sucrose diet-induced obesity results in joint-specific development of osteoarthritis-like degeneration in a rat model [J]. *Bone Joint Res*, 2018, 7 (4): 274-281.

(收稿日期: 2020-11-10)