

尘肺病早期生物标志物的研究

刘涛^{1,2}, 倪洋², 曾强^{1,2}, 顾清^{1,2}

(1. 天津医科大学公共卫生学院, 天津 300070; 2. 天津市疾病预防控制中心职业病预防控室, 天津 300070)

摘要: 生物标志物对于尘肺病的早期筛查、诊断具有重要价值。寻找简单、快速、准确的生物标志物是目前预防尘肺病所要解决的重要问题。本文对近几年尘肺病早期生物标志物, 如接触性生物标志物、效应性生物标志物、易感性生物标志物等的相关研究作一综述, 以期对尘肺病的预防提供科学依据, 为后续研究提供参考。

关键词: 尘肺病; 早期诊断; 生物标志物

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2021)06-0519-03 DOI: 10.13631/j.cnki.zggyx.2021.06.014

Studies on early biomarkers of pneumoconiosis

LIU Tao*, NI Yang, ZENG Qiang, GU Qing

(* School of Public Health, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; Tianjin Municipal Center for Disease Control and Prevention)

Abstract: Biomarkers are of great value in early screening and diagnosis of pneumoconiosis. Finding simple, rapid and accurate biomarkers is an important problem to be solved in the prevention of pneumoconiosis. This article will make a brief review on some correlative studies on early biomarkers of pneumoconiosis in recent years, such as contact biomarkers, effect biomarkers and susceptibility biomarkers etc. thereby provide a scientific basis for better prevention of pneumoconiosis and a reference for follow-up research.

Keywords: pneumoconiosis; early diagnosis; biomarker

随着医学技术的快速发展, X 线高千伏或数字化摄影后前位胸片对于尘肺的诊断以及辅助诊断技术进一步提高, 但对于与其他肺部疾患的鉴别仍然存在一定的局限性^[1]。寻找尘肺病的早期生物标志物对尘肺病的诊治具有十分重要的意义。近几年, 国内外专家学者陆续发现了多种具有尘肺病早期诊断价值的生物标志物。本文对相关研究进行综述, 以期针对尘肺病早期生物标志物的后续研究提供线索和参考。

1 接触性生物标志物

接触性生物标志物可反映机体生物材料中外源性化学物及其代谢产物或外源性化学物与某些靶细胞或靶分子相互作用产物的含量。目前常见以下几类。

1.1 新喋呤 (neopterin, NPT) NPT 是一种低分子有机化合物, 由活化的单核巨噬细胞释放产生, 生物稳定性较好, 不易被灭活, 可在体液中检测到。NPT 水平的变化既可作为评价免疫系统激活和炎症反应的重要指示物, 也可作为氧化应激的重要标志物^[2]。国内外学者^[3-5]采用酶联免疫法对不同期别矽肺患者及对照人群血清 NPT 水平进行测定后发现, 矽肺患者血清 NPT 水平显著高于对照组, 且矽肺期别越高血清 NPT 水平明显提高; 进一步检测肺灌洗液中 NPT 发现, 矽肺

贰期患者血清 NPT 水平高于壹期患者, 提示 NPT 对肺纤维化有一定的高敏感性, 并且存在一定的剂量-反应关系, 可以将其作为尘肺病诊断的生物标志物。

1.2 微量元素 主要包括 Zn、Cu、Fe、Si、Mn。微量元素不仅维持机体正常的生理功能, 还与机体的炎症反应、氧化应激等密切相关。Cu、Zn 在机体发生氧化应激反应时发挥着重要作用。Beshir 等^[6]对接尘工人的横断面研究结果表明, 未患矽肺组和矽肺组的血清 Cu 水平分别是对照组的 1.7 和 2.8 倍, 接尘工龄与血清 Cu 水平呈显著正相关。吴传文^[7]研究发现, 矽尘作业人员血清和尿液中 Si 水平快速升高, 并于 5 年后达到峰值, 提示 Si 水平测定也可作为尘肺病早期生物标志物。

1.3 血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) PDGF 是一种二聚体蛋白, 其分子质量为 30 kD。PDGF 可趋化巨噬细胞、中性粒细胞进而刺激成纤维细胞的增生, 最终导致肺纤维化的形成。陈强^[8]通过灌注 100 mg/ml 煤尘悬液制作免煤工尘肺 (CWP) 模型, 采用肺部 CT 扫描并使用酶联法检测血清 PDGF 含量, 结果显示实验组肺组织纤维化程度随着病情进展不断加重, 呈蜂窝影像; 血清 PDGF 水平显著高于对照组, 表明 PDGF 能够有效促进肺间质纤维化, 可作为肺纤维化的诊断指标。陈冉等^[9]通过人群研究证实, 矽肺患者血清 PDGF 水平明显高于对照人群, 但随着尘肺的进展 PDGF 水平降低。因此, 血清 PDGF 水平可作为尘肺早期的临床诊断依据之一。

2 效应性生物标志物

效应性生物标志物指外来因素作用于机体后可测出的生

基金项目: 天津市自然科学基金面上项目 (20JCYBJ00270)

作者简介: 刘涛 (1995—), 男, 硕士研究生, 主要从事职业流行病学研究。

通信作者: 曾强, 主任医师, E-mail: tjcdczys@163.com; 顾清, 主任医师, E-mail: guqing315@126.com

化、生理、行为或其他改变的指标,主要包括以下几类。

2.1 细胞因子类 主要有白细胞介素-18 (IL-18)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

2.1.1 IL-18 孙云晖等^[10]采用博莱霉素 (4 mg/kg) 制作肺纤维化模型大鼠,其 IL-18 表达在不同时间点均高于对照组,尤其在第 7 天肺炎阶段,IL-18 mRNA 表达达到高峰,表明 IL-18 通过调节细胞因子参与炎症损伤的早期阶段和纤维化的发生发展过程。Zhang 等^[11]研究表明,IL-18 导致肺纤维化的机制与成纤维细胞增殖和胶原沉积有关,IL-18 可促进炎症发展,对肺纤维化的发展有重要作用。

2.1.2 MCP-1 Lee 等^[12]对 85 例 CWP 患者血清 MCP-1 水平进行检测,并通过配对比较胸部 X 线片评估 CWP 进展,结果发现进展期 CWP 患者血清 MCP-1 水平明显高于非进展期患者,提示 MCP-1 参与了尘肺纤维化和肺损伤进程。Dekoster 等^[13]通过构建以二氧化硅诱导的小鼠肺纤维化模型发现,随着矽肺的发展,支气管肺泡灌洗液中 MCP-1 浓度显著升高,且与中性粒细胞呈正向剂量-反应关系。李金木等^[14]研究表明,矽肺组、接尘组人体诱导痰中 MCP-1 水平明显高于对照组,并且随矽肺病情的进展 MCP-1 水平持续升高。因此,检测血清 MCP-1 水平对于矽肺的诊断及病情动态变化具有一定的参考意义。

2.1.3 TGF- β 1 有研究发现^[15-18],染尘大鼠肺组织中 TGF- β 1 水平显著高于对照组,提示 TGF- β 1 可参与肺纤维化过程并且发挥重要作用。国内学者通过病例研究发现^[19,20],CWP 患者血清 TGF- β 1 水平显著高于对照组,并随着尘肺期别的增高,血清 TGF- β 1 水平逐渐升高。因此,可将 TGF- β 1 水平作为尘肺临床转归的观察指标。

2.1.4 TNF- α 蒋慧等^[21]采用酶联免疫法检测尘肺患者肺泡灌洗液中 TNF- α 含量,结果发现随着尘肺病情程度加重,TNF- α 水平随之升高。郭伟等^[22]研究认为,血清 TNF- α 水平与 CWP 期别呈负相关,提示 TNF- α 参与了肺纤维化的早期阶段,可作为尘肺早期辅助诊断的生物标志物。

2.2 铜蓝蛋白 (ceruloplasmin, CP) CP 是一种含 Cu 的糖蛋白,能促进体内胶原纤维的形成,在一定程度上参与了肺纤维化过程。接尘后巨噬细胞中存在大量 CP,由于其具有超氧歧化酶的活性进而可抑制由 SiO₂ 引起的超氧化反应。临床研究发现^[7,23,24],矽肺患者血清 CP 水平高于健康人群,且矽肺叁期患者血清 CP 水平远高于壹期患者,表明肺纤维化越严重血清 CP 升高越明显。

2.3 克拉拉 (Clara) 细胞蛋白 是一种沿气管、支气管树尤其在 Clara 细胞所处末梢细支气管内分泌的蛋白,为潜在的抗炎或免疫抑制蛋白,由于其分子质量为 15.8 kD,又称为 CC16。肺纤维化大鼠模型血清 CC16 水平随着病情进展而逐渐降低^[25],这是由于肺纤维化形成后对肺上皮细胞的损害逐渐加重,存在于肺上皮细胞中的 CC16 数目会相应减少。Zhang 等^[26]发现矽肺各期别患者支气管肺泡灌洗液中 CC16 值均低于对照组,且随着接尘工龄的增长,血清 CC16 水平相应降低。因血清 CC16 水平与肺纤维化的严重程度存在剂量-反应

关系^[27,28],故通过监测机体内血清 CC16 水平对了解尘肺病情的发生发展、临床诊断和预后判断具有重要的临床意义。

3 易感性生物标志物

易感性生物标志物是能够指示机体接触某种特定环境因子时反应能力的一类生物标志物,常见有以下几类。

3.1 可溶性细胞黏附分子-1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) 细胞黏附分子发挥作用的形式是受体-配体相结合,使细胞与细胞间、细胞与基质间或细胞-基质-细胞间发生黏附,参与细胞的识别、活化和信号转导、增殖与分化、伸展与移动,在免疫应答、炎症反应、凝血、肿瘤转移以及创伤愈合等一系列生理和病理过程中发挥重要作用。sICAM-1 是人钙调素钙调蛋白 (CAM) 免疫蛋白超家族中的成员之一,为细胞趋化因子。sICAM-1 是参与炎症反应的病理生理基础,其水平可反映炎症程度^[29]。Fernandez 等^[30]研究显示,随着肺纤维化的进展,实验小鼠 sICAM-1 水平显著升高。临床研究表明^[31],尘肺患者血清 sICAM-1 水平显著高于对照组,并在尘肺早期即呈现高表达,说明 sICAM-1 是参与肺纤维化发生发展的重要指标,血清 sICAM-1 水平检测对于尘肺早期诊断具有一定参考价值。

3.2 肺表面活性物质 (pulmonary surfactant, PS) PS 主要存在于覆盖肺泡表面的液体中,是由肺泡 II 型上皮细胞合成的具有表面活性的复合物,由磷脂和蛋白质组成,主要分为 SP-A、SP-B、SP-C、SP-D。SP-A 和 SP-D 是亲水性大分子蛋白;SP-B 和 SP-C 与其相反,为疏水性小分子蛋白。袁宝军等^[32]发现 CWP 患者和接尘工人血清 SP-A 和 SP-D 水平均高于对照人群,与 Xue 等^[33]的肺纤维化患者血清 SP-A 和 SP-D 水平显著升高的结论相一致,因此可将 SP-A 和 SP-D 作为尘肺的早期效应标志物。目前对于 SP-B 和 SP-C 的研究较少,有研究指出^[34],在尘肺引起肺组织病变的过程中肺泡 II 型细胞会受到损伤,而 SP-B 和 SP-C 是由肺泡 II 型细胞所分泌,因此血清 SP-B 和 SP-C 水平检测也可用于尘肺的早期预警。

4 展望

尽管上述研究均表明一种生物标志物在机体内表达的差异具有统计学意义,但应用于尘肺早期诊断时均存在灵敏度和特异度较低的问题,应将多种生物标志物联合使用以提高尘肺预警的准确性^[35,36]。由于目前尘肺病发病机制尚未完全阐述清楚,今后应进一步探究和找寻准确、可靠的尘肺病生物标志物,将其纳入粉尘作业人员的职业体检项目,不仅研究其各自作为尘肺病早期诊断的灵敏度和特异度,还要研究彼此之间联合应用的可能性,做到尘肺病的早发现、早诊断、早治疗,实现二级预防的目标。

参考文献

- [1] 张敏,陈钧强. 人工智能技术在尘肺病诊断中的应用研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2020, 37 (2): 192-196.
- [2] Avci E, Avci GA. Important biomarkers that play a role in the chronic obstructive pulmonary disease process [J]. Journal of Medical Bio-

- chemistry, 2018, 37 (1): 46-53.
- [3] Palabiyik SS, Girgin G, Tutkun E, *et al.* Immunomodulation and oxidative stress in denim sandblasting workers: Changes caused by silica exposure [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2013, 64 (3): 431-437.
- [4] 张素华, 张红香. 矽肺患者支气管灌洗液中新喋呤、IL-12 水平的变化及临床意义 [J]. *中国工业医学杂志*, 2016, 29 (2): 135-137.
- [5] 周春霞, 倪芳. 慢性阻塞性肺病患者新喋呤浓度及与病情严重程度关系 [J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40 (1): 46-51.
- [6] Beshir S, Aziz H, Shaheen W, *et al.* Serum levels of copper, ceruloplasmin and angiotensin converting enzyme among silicotic and non-silicotic workers [J]. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2015, 3 (3): 467-473.
- [7] 吴传文. TGF- β 1 与 TNF- α 基因多态性位点不同基因型矽尘作业人员体内硅元素水平研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2016.
- [8] 陈强. 兔煤工尘肺模型各期 HRCT 表现与血清 TNF- α 、PDGF 表达水平相关研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2016.
- [9] 陈冉, 张海东, 杨飞飞, 等. 矽肺患者血清中细胞因子的变化研究及多指标联合判别分析 [J]. *现代预防医学*, 2016, 43 (18): 3307-3310.
- [10] 孙云晖, 王一新, 马雪梅, 等. 大鼠肺纤维化模型中 NLRP3、IL-18 表达及意义的探讨 [J]. *临床肺科杂志*, 2018, 23 (5): 817-820.
- [11] Zhang LM, Zhang J, Zhang Y, *et al.* Interleukin-18 promotes fibroblast senescence in pulmonary fibrosis through down-regulating Klotho expression [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019 (113): 108756.
- [12] Lee JS, Shin JH, Lee KM, *et al.* Serum levels of TGF- β 1 and MCP-1 as biomarkers for progressive coal workers' pneumoconiosis in retired coal workers: A three-year follow-up study [J]. *Industrial Health*, 2014, 52 (2): 129-136.
- [13] Dekoster K, Decaestecker T, Berghen N, *et al.* Longitudinal micro-computed tomography-derived biomarkers quantify non-resolving lung fibrosis in a silicosis mouse model [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10 (1): 16181.
- [14] 李金木, 王瑞, 孙音音, 等. 单核细胞炎性蛋白-1 及巨噬细胞趋化蛋白-1 α 作为矽肺诊断生物标志物的可行性研究 [J]. *中国工业医学杂志*, 2017, 30 (1): 18-20.
- [15] 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.
- [16] 左斌, 朱卫华, 严琼, 等. 矽肺大鼠肺组织肿瘤坏死因子- α 和转化生长因子- β 1 的动态观察 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28 (12): 12-14, 199.
- [17] Chitra P, Saiprasad G, Manikandan R, *et al.* Berberine attenuates bleomycin induced pulmonary toxicity and fibrosis via suppressing NF- κ B dependant TGF- β activation: A biphasic experimental study [J]. *Toxicology Letters*, 2013, 219 (2): 178-193.
- [18] 傅玉琼, 周伟. 转化生长因子 β_1 及成纤维细胞生长因子基因敲除对尘肺小鼠肺纤维化的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29 (1): 27-30.
- [19] 胡建峰, 谢永富, 王秋艳. 血清转化生长因子- β 1 在矽肺诊断中的应用 [J]. *中国地方病防治杂志*, 2016, 31 (5): 589.
- [20] 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.
- [21] 蒋慧, 邵乐健, 杨树坤, 等. 尘肺病患者肺泡灌洗液 TNF- α 、IL-10、Th1/Th2 水平的临床意义 [J]. *职业与健康*, 2020, 36 (6): 724-728.
- [22] 郭伟, 王平, 杨华敏, 等. 煤工尘肺患者血清和肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子- α 水平与肺功能关系研究 [J]. *中国职业医学*, 2016, 43 (1): 48-51.
- [23] 范华东, 张洪亮, 周丽丽, 等. 铜蓝蛋白与脂质过氧化产物和血管紧张素 I 转化酶与矽肺的关系研究 [J]. *中国预防医学杂志*, 2020, 21 (2): 191-194.
- [24] 李聪, 吴奇峰, 梁伟辉, 等. 矽肺患者铜蓝蛋白、单胺氧化酶和血管紧张素转化酶的检测意义研究 [J]. *工业卫生与职业病*, 2018, 44 (5): 325-329.
- [25] 马继轩, 周芸, 彭哲, 等. 克拉拉细胞分泌蛋白在石英粉尘致小鼠肺部急性炎症反应中的作用研究 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2017, 28 (6): 6-10.
- [26] Zhang SH, Jia Q, Song JH, *et al.* Clinical significance of CC16 and IL-12 in bronchoalveolar lavage fluid of various stages of silicosis [J]. *Annals of Palliative Medicine*, 2020, 9 (6): 3848-3856.
- [27] Naha N, Muhamed JCJ, Pagdhune A, *et al.* Club cell protein 16 as a biomarker for early detection of silicosis [J]. *The Indian Journal of Medical Research*, 2020, 151 (4): 319-325.
- [28] 严薇, 李颖, 曾蕾, 等. 联合采用血清 CC16 及 SP-D 早期诊断职业性矽肺的临床意义 [J]. *中国职业医学*, 2019, 46 (4): 457-460.
- [29] 石超. 支气管哮喘患儿诱导痰液中细胞间黏附分子-1、血管内皮生长因子表达水平与哮喘病情严重程度及气道炎症的关系 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2017, 27 (22): 3292-3293, 3296.
- [30] Fernandez IE, Amarie OV, Mutze K, *et al.* Systematic phenotyping and correlation of biomarkers with lung function and histology in lung fibrosis [J]. *American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology*, 2016, 310 (10): L919-L927.
- [31] 邹伟明, 廖瑞庆, 张海英, 等. 可溶性细胞间黏附分子-1 在矽肺患者血清中的表达 [J]. *中国工业医学杂志*, 2008, 21 (5): 330, 335.
- [32] 袁宝军, 王冬梅, 李超, 等. 煤工尘肺壹期患者血清 SP-A 和 SP-D 水平及意义 [J]. *中国职业医学*, 2018, 45 (4): 495-497, 501.
- [33] Xue MS, Guo ZJ, Cai CX, *et al.* Evaluation of the diagnostic efficacies of serological markers KL-6, SP-A, SP-D, CCL2, and CXCL13 in idiopathic interstitial pneumonia [J]. *Respiration: International Review of Thoracic Diseases*, 2019, 98 (6): 534-545.
- [34] Hermans C, Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: Characteristics and potential applications as markers [J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1999, 159 (2): 646-678.
- [35] Huang HB, Peng XN, Nakajima J. Advances in the study of biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan [J]. *Bioscience Trends*, 2013, 7 (4): 172-177.
- [36] 徐海明, 刘科良, 郝艳星, 等. 生物标志物的联合检测对矽肺早期辅助诊断的价值 [J]. *癌变·畸变·突变*, 2020, 32 (5): 395-397, 401.