

矽肺患者血清 MCP-1 和 IL-18 水平的变化及意义

Serum levels of MCP-1 and IL-18 and significance in silicosis

吴俊艳¹, 袁宝军¹, 邹吉敏¹, 杨雪茜², 张翠华³WU Jun-yan¹, YUAN Bao-jun¹, ZOU Ji-min¹, YANG Xue-qian², ZHANG Cui-hua³

(1 华北煤炭医学院附属开滦医院检验科, 河北 唐山 063000 2 唐山市第九医院, 河北 唐山 063000 3 唐山市传染病医院, 河北 唐山 063000)

摘要: 采用酶联免疫吸附法测定 68 例矽肺患者 (矽肺组)、57 例 0⁺ 矿工 (0⁺ 组) 及 64 例健康矿工 (接尘对照) 的血清 MCP-1 和 IL-18 的含量。0⁺ 组血清 MCP-1 和 IL-18 水平与接尘对照组比较无明显变化 ($P > 0.05$); 矽肺组血清 MCP-1 和 IL-18 水平明显高于接尘对照组和 0⁺ 组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.001$); 与 I 期矽肺比较, II 期矽肺患者血清 IL-18 增高, MCP-1 降低, 但差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 血清 MCP-1 和 IL-18 水平在单纯矽肺与矽肺并发症组两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同接尘年限间两指标也均无明显改变 ($P > 0.05$); 各组血清 MCP-1 与 IL-18 水平均成正相关关系 (P 为 0.000)。提示矽肺患者血清 MCP-1 和 IL-18 水平均增高, 二者共同参与矽肺的发生发展过程, 它们对观察矽肺病情的动态变化可能具有一定的参考价值。

关键词: 矽肺; 单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1); 白细胞介素-18 (IL-18)

中图分类号: R135.2 文献标识码: B

文章编号: 1002-221X(2009)06-0454-02

矽肺是由于吸入含有二氧化硅的粉尘而导致的以肺组织弥漫性纤维化为特点的一种慢性疾病, 其发病机制尚未完全阐明。资料表明, 矽肺的发病初期, 机体对 SiO_2 刺激敏感, 发生强烈应激反应, 导致单核细胞和巨噬细胞的持续、过度激活, 并分泌大量细胞因子和致纤维化因子, 最终造成肺组织损伤和纤维化的发生。单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和白细胞介素-18 (IL-18) 作为一种重要的前炎症细胞因子, 参与多种疾病的发生发展。Bojelle A 等^[1]发现煤工尘肺患者肺泡灌洗液中 MCP-1 含量增加。我们亦曾经对 I 期煤工尘肺患者血清 IL-18 水平进行观察^[2], 但矽肺患者血清 MCP-1 的变化规律及其与 IL-18 相互联系尚不清楚。因此, 本文检测 68 例矽肺患者 MCP-1 和 IL-18 含量, 探讨其在矽肺发病过程中的变化及意义。

1 对象与方法

1.1 对象

所有研究对象均选自 2006 年华北煤炭医学院附属开滦医院职业病防治所查体的在职和退休矿工, 严格按照 2002 年国

家尘肺诊断标准 (GB2700-2002) 确诊。矽肺患者 68 例, 年龄 49~78 (62.5±8.0) 岁; 接尘时间 14~39 (25.8±5.4) 年; I 期矽肺 63 例, II 期矽肺 5 例; 单纯矽肺 44 例, 合并高血压、冠心病的 20 例, 合并糖尿病 3 例, 并发肺结核 1 例。57 例 0⁺ 矿工 (0⁺ 组), 年龄 53~76 (61.1±4.9) 岁, 接尘时间 10~39 (26.7±7.5) 年。64 例健康井下接尘矿工 (接尘对照), 年龄 52~70 (61.1±4.9) 岁, 接尘时间 8~38 (27.5±6.2) 年。所有对象均为男性, 无肝、肾及免疫性疾病史, 也未接受过影响免疫功能的治疗。经统计学分析, 各组的性别、年龄及接尘年限差异均无统计学意义。

1.2 标本的采集及实验方法

所有检测对象均空腹采集静脉血 4 ml, 2 h 内分离血清后 -20℃ 储存, 统一测定。MCP-1 和 IL-18 均采用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (ELISA), 试剂盒均为美国 R&B 公司产品, 酶标仪为美国 Stat Fax2100, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学分析

所有数据资料用 Excel 建立数据库, 采用 SPSS11.5 软件进行统计学处理。本实验中两指标均为偏态分布的计量资料, 用中位数 (M) 和四分位数间距 (Q) 表示。数据对数转换后为正态或接近正态分布, 用转换后数据进行统计分析, 组间差异比较采用 χ^2 检验, 多组计量资料比较采用单因素方差分析 F 检验, 组间两两比较采用 t 检验。采用 Spearman 进行相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 矽肺患者血清 MCP-1 和 IL-18 水平变化

方差分析结果显示, 血清 MCP-1 和 IL-18 水平组间比较差异有统计学意义 (F 值分别为 6.745 和 17.959, P 值均为 0.000)。与接尘对照比较, 矽肺组 MCP-1 和 IL-18 水平明显增高 (P 值均为 0.000); 与 0⁺ 组比较, 矽肺组 MCP-1 和 IL-18 水平也明显增高 (P 值分别为 0.001 和 0.000); 0⁺ 组与接尘对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1

表 1 矽肺患者血清 MCP-1 及 IL-18 水平变化 pg/ml

组别	例数	MCP-1		IL-18	
		M	Q	M	Q
矽肺组	68	533.69 [△]	676.99	478.52 [△]	875.08
接尘对照组	64	278.87	316.15	195.07	264.65
0 ⁺ 组	57	249.10	496.84	201.90	545.65

与接尘对照比较, $P < 0.001$; 与 0⁺ 组比较, $\Delta P < 0.01$

收稿日期: 2009-07-06

作者简介: 吴俊艳 (1966-), 女, 主管检验师, 主要从事临床免疫学研究。

2.2 矽肺患者血清中 MCP-1和 IL-18水平与相关指标的关系

与I 期矽肺比较, II 期矽肺患者血清 MCP-1略低, IL-18稍高, 但差异无统计学意义 (P值分别为 0.959和 0.492); 单纯矽肺与矽肺合并并发症两组间血清 MCP-1和 IL-18均无明显改变 (P值分别为 0.152和 0.055); 不同接尘年限比较, 矽肺患者血清 MCP-1和 IL-18水平组间差异无统计学意义 (F值分别为 0.34和 0.293 P值分别为 0.731和 0.747)。

表 2 矽肺患者血清 MCP-1和 IL-18水平与相关指标的关系 pg/ml

相关指标		例数	MCP-1		I-18	
			M	Q	M	Q
矽肺分期	I 期	63	537.41	666.56	470.70	874.13
	II 期	5	344.00	687.04	759.77	968.28
并发症	无	44	408.86	721.20	403.36	891.90
	有	24	652.40	588.69	758.79	885.95
接尘年限(年)	< 20	19	412.52	580.45	486.33	823.35
	20~30	38	672.61	659.82	493.75	1272.95
	> 30	11	491.20	670.84	460.30	586.17

2.3 矽肺患者 MCP-1和 IL-18相关性分析

Spearman相关分析显示, MCP-1和 IL-18在各组中均呈明显正相关关系。相关系数分别为: 接尘对照组 0.814 0⁺期 0.754 矽肺组 0.635 P值均为 0.000

3 讨论

MCP-1是 20世纪 80年代初从兔肺泡巨噬细胞中发现的一种肽段, 属于趋化因子家族中 C-C型趋化因子 (β 趋化因子), 基因位于 17号染色体, 是由 76个氨基酸残基构成的蛋白单链。Boiteille A^[1]等认为 MCP-1通过趋化外周血单核细胞游出血管而侵入组织, 造成肺泡腔内单核巨噬细胞聚集进而参与了煤工尘肺肺泡炎的发生。在博莱霉素诱导的鼠肺纤维化模型的研究中发现, 在纤维化形成晚期抑制 MCP-1生成, 可减少 DNA损害、细胞凋亡及肺纤维化形成, 证实 MCP-1在肺损伤和纤维化过程中起主要作用^[3]。

我们观察 68例矽肺患者血清 MCP-1水平, 结果显示矽肺患者血清 MCP-1水平明显高于接尘对照组, 提示 MCP-1不仅具有促炎趋化作用, 在矽肺纤维化形成中也起了非常重要的作用。有资料表明, 在系统硬化症中, 血清 MCP-1增加, 可促进肺上皮细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞持续分泌 MCP-1导致肺泡及间质中单核巨噬细胞的异常增加, 使这些聚集的炎性细胞又能不断地分泌多种细胞因子及生长因子刺激胶原的合成和成纤维细胞的增生, 最终导致纤维化的发生^[4]。推测该机制也存在于矽肺发生发展中。但在对矽肺不同分期进行观察时发现, 与I 期矽肺相比, II 期矽肺患者血清中 MCP-1减低。提示随着纤维化程度的加深, 矽肺患者血清中 MCP-1水平降低, 可能系在炎症和纤维化反应过程中, MCP-1大量消耗所致。可见 MCP-1参与了纤维化的发生发展过程, 其水平变化可能与肺纤维化进程有关。

IL-18是一种应激诱导蛋白^[5], 最早是从中毒休克小鼠肝

脏克隆的一种多效能前炎性细胞因子, 主要由激活的单核/巨噬细胞产生, 可诱导 T淋巴细胞、NK细胞、巨噬细胞等产生干扰素-γ。Davis等^[6]将大鼠暴露于矽尘颗粒后发现, IL-18在巨噬细胞和淋巴细胞中的相互作用、慢性炎症、组织损伤及胶原形成过程中发挥重要作用。本实验结果显示, 与接尘对照比较, 血清 IL-18水平在 0⁺期矿工略有增加 (P>0.05)。矽肺患者明显增加 (P<0.001), 且II 期矽肺患者血清 IL-18水平又较I 期矽肺略有增加, 提示血清 IL-18不仅参与早期的肺损伤和炎症反应, 还参与肺纤维化的发生发展过程^[7,8], 随着矽肺严重程度增加, IL-18表达也相应增加。此次研究结果与前期我们对单纯I 期尘肺患者血清 IL-18水平检测结果有差异, 可能与抽样误差及研究病例数较少有关。

在血清 MCP-1和 IL-18相关性分析中发现, 各组中二者均成正相关关系 (P<0.000), 提示血清 MCP-1和 IL-18存在着正调解关系, 二者共同参与了矽肺肺纤维化的形成。同时我们还发现, 其相关系数按接尘对照组 (r=0.814)、0⁺组 (r=0.754)和矽肺组 (r=0.635) 次序依次减弱, 推测随粉尘进一步刺激、炎症反复发生直至纤维化形成, 二者间的相互关系还受到其他因素的影响。另外, 我们还对矽肺是否患并发症以及不同接尘年限进行比较, 结果显示, 血清 MCP-1和 IL-18均无明显改变, 表明并发症以及矽尘的暴露时间对血清 MCP-1和 IL-18影响不大。

参考文献:

[1] Boiteille A, Gosset P, Cormier C, et al. MCP-1 secretion in lung from non-smoking Patients with coal worker's pneumoconiosis [J]. Eur Respir J 1997 10 (3): 557-562

[2] 袁宝军, 王冬梅, 邹吉敏, 等. I 期尘肺患者血清白细胞介素 12 白细胞介素 12p70、白细胞介素-10和白细胞介素-18含量的变化 [J]. 临床荟萃, 2007 22 (18): 1300-1303

[3] Hoshima J, Kuwano K, Hamada N, et al. Antimacrophage chemoattractant protein-1 gene therapy attenuates pulmonary fibrosis in mice [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004 86 (5): L1038-1044

[4] Hasegawa M, Saito S, Takehana K. Augmented production of chemokines (monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1a (MIP-1a) and (MIP-1b) in patients with systemic sclerosis: MCP-1 and MIP-1a may be involved in the development of pulmonary fibrosis [J]. Clin Exp Immunol 1999 117 (1): 159-165

[5] Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells [J]. Nature 1995 378 (6552): 88-91

[6] Davis G S, Holmes C E, Pfeiffer L M, et al. Lymphocytes, cytokines and silicosis [J]. Environ Pathol Toxicol Oncol 2001 20 (11): 53-65

[7] 马靖, 何冰, 李楠, 等. 白细胞介素-18在肺纤维化大鼠肺组织中的表达 [J]. 北京大学学报, 2002 34 (4): 376-383

[8] Nakamura, Okuda A, Ueda H, Kashiwamura S, et al. Protection against bleomycin induced lung injury by IL-18 in mice [J]. AM J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005 289 (2): L280-287.