

• 论 著 •

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

荣兴华¹, 丁兴龙²

徐州矿务集团总医院:1. 尘肺科;2. 检验科, 江苏徐州 221006

摘要:**目的** 分析尘肺职业病患者血清中基质金属蛋白酶 19(MMP19)、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)和克拉拉细胞蛋白(CC16)与患者病情进展程度及肺功能的关系。**方法** 将该院 2018 年 1 月至 2019 年 9 月收治的 97 例尘肺职业病患者作为尘肺职业病组,另选择同期 50 例体检健康者作为健康对照组。检测受试者血清中 MMP19、8-OHdG 和 CC16 水平;绘制受试者工作特征曲线分析 MMP19、8-OHdG 和 CC16 在鉴别诊断尘肺职业病中的应用价值,采用 Logistic 回归分析血清 MMP19、8-OHdG 和 CC16 与其病情进展程度及肺功能的关系。**结果** 尘肺职业病组患者血清 MMP19、8-OHdG、CC16 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。尘肺职业病组患者随病情严重程度和肺功能损伤程度的加重,其血清中 MMP19、8-OHdG、CC16 水平随之升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,尘肺职业病患者血清中高 MMP19、高 8-OHdG 和高 CC16 水平是影响患者疾病进展程度和肺功能的独立危险因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。MMP19、8-OHdG 和 CC16 联合检测鉴别诊断尘肺职业病的灵敏度、特异度和曲线下面积均明显高于各指标单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 尘肺职业病患者血清中 MMP19、8-OHdG 和 CC16 水平明显升高,且各指标是患者病情进展程度及肺功能的独立影响因素。

关键词:尘肺职业病; 基质金属蛋白酶 19; 8-羟基脱氧鸟苷酸; 克拉拉细胞蛋白; 肺功能
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.022 **中图法分类号:**R135.2
文章编号:1673-4130(2021)03-0348-04 **文献标志码:**A

Relationship between the level of MMP19, 8-OHdG and CC16 in serum of patients with pneumoconiosis and their disease progression and pulmonary function

RONG Xinghua¹, DING Xinglong²

1. Department of Pneumoconiosis; 2. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Mining Group General Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221006, China

Abstract:**Objective** To analyze the relationship between serum matrix metalloproteinase 19 (MMP19), 8-hydroxydeoxyguanosine acid (8-OHdG) and Clara cell protein (CC16) in patients with pneumoconiosis and the degree of disease progression and pulmonary function. **Methods** Ninety-seven cases of pneumoconiosis occupational diseases treated in the hospital from January 2018 to September 2019 were selected as the pneumoconiosis occupational disease group, and 50 healthy people with healthy occupational physical examination in the same period were selected as the healthy control group. The serum levels of MMP19, 8-OHdG and CC16 were detected. The receiver operator characteristic curve of subjects was drawn to analyze the application value of MMP19, 8-OHdG and CC16 in the differential diagnosis of pneumoconiosis occupational diseases. Logistic regression model was used to analyze the relationship between MMP19, 8-OHdG and CC16 in serum and the degree of disease progression and pulmonary function. **Results** The levels of MMP19, 8-OHdG and CC16 in the pneumoconiosis occupational disease group were significantly higher than those in the healthy control group ($P<0.05$). The levels of MMP19, 8-OHdG and CC16 in the serum of pneumoconiosis occupational disease group increased with the severity of the disease and the degree of pulmonary function injury, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that high levels of MMP19, 8-OHdG and CC16 were independent risk factors for disease progression and pulmonary function in

作者简介:荣兴华,男,主治医师,主要从事尘肺病的诊断及治疗研究。
本文引用格式: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.

patients with pneumoconiosis, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and area under the curve of combined detection of MMP19, 8-OHdG and CC16 in the differential diagnosis of pneumoconiosis were significantly higher than those of single application ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of MMP19, 8-OHdG and CC16 in serum of pneumoconiosis occupational disease patients were significantly increased, and each index was an independent influencing factor affecting the disease progression and pulmonary function.

Key words: pneumoconiosis occupational disease; matrix metalloproteinase 19; 8-hydroxydeoxyguanosine acid; Clara cell protein; pulmonary function

尘肺职业病是常见的在职业活动中吸入粉尘并在肺部滞留导致肺组织出现弥散性纤维化病变,并可能由肺部弥散性纤维化逐渐发展至全身性的疾病。职业性尘肺的发病机制相对复杂,且目前临床中尚无对尘肺病进行鉴别诊断的特异性指标,缺乏特异性治疗方法和药物^[1]。基质金属蛋白酶 19(MMP19)、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-OHdG)和克拉拉细胞蛋白(CC16)是近年来广泛研究的重要生物学标志物^[2-3],本研究选择本院收治的尘肺职业病患者作为研究对象,分析尘肺职业病患者血清 MMP19、8-OHdG 和 CC16 与患者病情进展程度及肺功能的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2018 年 1 月至 2019 年 9 月收治的 97 例尘肺职业病患者作为尘肺职业病组,所有患者均为男性,且符合《肺尘病诊断标准:GBZ70—2015》^[4]。其中 I 期尘肺职业病患者 47 例,年龄(57.36 ± 4.97)岁,工龄(18.38 ± 2.84)年,实际接尘工龄(14.39 ± 3.28)年,农民工 41 例,有吸烟史 40 例;II 期尘肺职业病患者 31 例,年龄(58.06 ± 5.14)岁,工龄(18.62 ± 2.91)年,实际接尘工龄(15.18 ± 4.19)年,农民工 37 例,有吸烟史 35 例;III 期尘肺职业病患者 19 例,年龄(57.97 ± 5.37)岁,工龄(18.49 ± 3.03)年,实际接尘工龄(15.03 ± 3.73)年,农民工 16 例,有吸烟史 16 例。选择同期 50 例体检健康者作为健康对照组,年龄(56.89 ± 5.21)岁,工龄(18.46 ± 2.90)年。2 组受试者年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。参与本组研究的所有受试者均排除心、肝、肾、肺等脏器纤维化或器质性疾病。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法 采集所有受试者 5 mL 空腹静脉血,室温静置 0.5 h,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,将血清分装至 3 个离心管中并置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存,统一检测。在检测时采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验法检测血清中 MMP19、8-OHdG 和 CC16 水平,所用试剂盒均购自杭州联科生物科技股份有限公司,并严格遵照试剂盒说明书进行操作和质控。所有受试者入组后均采用 Autospiro-507 肺功能仪对其肺功能进行

检测,采用坐姿检测受试者第 1 秒用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC),并计算 FEV_1/FVC 。依照《职工工伤与职业病致残程度鉴定标准:GB/T16180—2006》^[5]中相关标准对患者的肺功能损伤程度进行分级评估,其中正常(13 例): $\text{FVC} \geq 80\%$, $\text{FEV}_1 \geq 80\%$, $\text{FEV}_1/\text{FVC} \geq 70\%$;轻度损伤(44 例): $\text{FVC} 60\% \sim < 80\%$, $\text{FEV}_1 60\% \sim < 80\%$, $\text{FEV}_1/\text{FVC} 55\% \sim < 70\%$;中度损伤(29 例): $\text{FVC} 40\% \sim < 60\%$, $\text{FEV}_1 40\% \sim < 60\%$, $\text{FEV}_1/\text{FVC} 35\% \sim < 55\%$;重度损伤(11 例): $\text{FVC} < 40\%$, $\text{FEV}_1 < 40\%$, $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 35\%$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计学分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验,两组间比较采用两独立样本 t 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 MMP19、8-OHdG 和 CC16 在鉴别诊断尘肺职业病中的应用价值;采用 Logistic 回归分析血清 MMP19、8-OHdG 和 CC16 与尘肺职业病病情进展程度及肺功能的关系;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尘肺职业病患者与健康对照组血清 MMP19、8-OHdG、CC16 结果比较 尘肺职业病患者血清 MMP19、8-OHdG、CC16 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 尘肺职业病患者与健康对照组血清 MMP19、8-OHdG、CC16 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	MMP19 (mg/L)	8-OHdG (μg/L)	CC16 (mg/L)
尘肺职业病组	97	1.14 ± 0.35	0.31 ± 0.05	53.87 ± 4.83
健康对照组	50	0.49 ± 0.12	0.24 ± 0.08	28.39 ± 3.27
<i>t</i>		16.505	5.645	37.801
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同病情进展程度尘肺职业病患者血清 MMP19、8-OHdG、CC16 结果比较 不同病情进展程度患者血清 MMP19、8-OHdG 及 CC16 水平存在明

显差异,随着患者病情严重程度的加重,患者血清 MMP19、8-OHdG、CC16 水平随之升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情进展程度尘肺职业病患者血清 MMP19、8-OHdG、CC16 结果比较($\bar{x}\pm s$)				
病情进展程度	<i>n</i>	MMP19 (mg/L)	8-OHdG (μ g/L)	CC16 (mg/L)
I 期	47	0.99 $\pm$ 0.21	0.27 $\pm$ 0.06	51.31 $\pm$ 2.89
II 期	31	1.15 $\pm$ 0.17	0.33 $\pm$ 0.04	54.94 $\pm$ 2.93
III 期	19	1.49 $\pm$ 0.13	0.28 $\pm$ 0.05	58.46 $\pm$ 3.21

2.3 不同肺功能患者血清 MMP19、8-OHdG、CC16 结果比较 不同肺功能患者血清 MMP19、8-OHdG、CC16 水平存在明显差异,随着患者肺功能损伤程度加重,患者血清 MMP19、8-OHdG、CC16 水平随之升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同肺功能患者血清 MMP19、8-OHdG、CC16 结果比较($\bar{x}\pm s$)				
肺功能分级	<i>n</i>	MMP19 (mg/L)	8-OHdG (μ g/L)	CC16 (mg/L)
正常	13	0.93 $\pm$ 0.19	0.26 $\pm$ 0.03	50.39 $\pm$ 1.21
轻度损伤	44	1.08 $\pm$ 0.21	0.30 $\pm$ 0.03	53.04 $\pm$ 1.42
中度损伤	29	1.15 $\pm$ 0.16	0.33 $\pm$ 0.05	54.99 $\pm$ 1.03
重度损伤	11	1.60 $\pm$ 0.18	0.36 $\pm$ 0.04	58.35 $\pm$ 0.98

2.4 MMP19、8-OHdG、CC16 与病情进展程度及肺功能的关系 Logistic 回归分析结果显示,患者血清中高 MMP19、高 8-OHdG 和高 CC16 水平是影响患者疾病进展程度和肺功能的独立危险因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 MMP19、8-OHdG、CC16 与病情进展程度及肺功能的 Logistic 回归分析结果						
项目	β	SE	χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
疾病进展程度						
MMP19	-0.702	0.299	5.512	0.019	0.496	0.276~0.891
8-OHdG	-0.685	0.301	5.179	0.023	1.984	1.100~3.579
CC16	-0.675	0.295	5.236	0.022	0.509	0.286~0.908
肺功能						
MMP19	-0.721	0.273	6.975	0.008	0.486	0.285~0.830
8-OHdG	-0.658	0.252	6.818	0.009	1.931	1.178~3.164
CC16	-0.647	0.284	5.190	0.023	0.524	0.300~0.914

2.5 MMP19、8-OHdG、CC16 鉴别诊断尘肺职业病的诊断效能 ROC 曲线结果显示,MMP19、8-OHdG 和 CC16 联合检测鉴别诊断尘肺职业病的灵敏度、特异度和 ROC 曲线下面积(AUC)均明显高于各指标单

独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 MMP19、8-OHdG 和 CC16 鉴别诊断尘肺职业病的诊断效能			
指标	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC
MMP19	79.29	82.00	0.889
8-OHdG	83.51	76.00	0.860
CC16	81.44	84.00	0.854
联合检测	93.81	94.00	0.979

3 讨 论

尘肺职业病是近年来逐渐引起人们重视的严重职业病之一。有研究指出,尘肺职业病的发生和发展与炎症因子释放量增加、炎症细胞聚体等导致免疫应激、胶原沉积、成纤维细胞增殖、血管上皮和内皮细胞损伤等相关,且多种因素相互制约、相互联系^[6-7]。此外,有研究结果显示,尘肺职业病与体内的自由基失衡及脂质过氧化损伤等密切相关^[8]。

MMP19 在健康者肺组织中呈现明显的低表达状态,但在多种肺部疾病患者体内均呈现明显的异常表达趋势,如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、特发性肺纤维化、哮喘等^[9]。有研究指出,肺组织损伤与 MMP19 密切相关,在 COPD 患者体内随着病情严重程度的加重患者血清 MMP19 水平也逐渐升高^[10]。MMP19 可有效靶向血浆酶原,抑制微血管内皮细胞增生,降低毛细血管状结构和间质表皮转化因子磷酸化。有研究指出,MMP19 可诱导过氧化物酶 2 促进伤口愈合,且在特发性肺纤维化邻近纤维化区域增生上皮细胞中 MMP19 水平明显增加^[11]。

DNA 损伤是重要的氧化损伤表现之一,其主要包括碱基氧化修饰、无碱基位点、DNA 链交联和断裂等。其中碱基氧化修饰是最常见的 DNA 氧化损伤形式,由于鸟嘌呤分子轨道能级较高,当氧自由基攻击 DNA 时鸟嘌呤更易被氧化,并形成 8-OHdG^[12]。有报道指出,通过检测 8-OHdG 水平可反映氧化应激程度,8-OHdG 成为最常用的生物标志物^[13]。相较于脂类和蛋白质氧化损伤,DNA 损伤可更为直接有效地反映体内氧化应激损伤,8-OHdG 是重要的 DNA 损伤产物,且 8-OHdG 也是体内重要的致突变剂,可导致 G-T 和 A-C 突变。有研究显示,DNA 损伤也是导致尘肺职业病发生、发展的重要发病机制,且在尘肺职业病的发生、发展过程中 8-OHdG 可能起重要作用^[14]。

CC16 具有抗炎、抗纤维化、免疫调节等多种生物学活性,有研究发现在肺纤维化患者体内,CC16 可作为潜在的生物标志物^[15]。CC16 主要由终末细支气管黏膜和细支气管的无纤毛柱状上皮细胞合成并分泌,属于重要的组织特异性蛋白^[16]。有研究指出,CC16

主要在肺组织中表达属于内源性的肺部抗炎因子,可有效抑制磷脂酶 A2 活性而起到抗炎作用,且 CC16 可作为评估患者的早期诊断标志物^[17]。

本研究结果显示,相较于健康对照组,尘肺职业病组患者血清中 MMP19、8-OHdG 和 CC16 水平明显升高,且随着患者病情严重程度和肺功能损伤程度的加重,其血清中各指标水平也随之升高。进一步分析发现,患者血清中高 MMP19、高 8-OHdG 和高 CC16 水平是影响患者疾病进展程度和肺功能的独立危险因素。对各指标的鉴别、诊断价值进行分析发现, MMP19、8-OHdG 和 CC16 联合检测鉴别诊断尘肺职业病的灵敏度、特异度和 AUC 均明显高于各指标单独检测。分析认为,随着尘肺职业病患者病情进展程度和肺功能损伤程度的加重,患者体内的氧化应激状态和炎症状态也明显恶化,导致体内多种氧化应激因子和炎症因子水平升高,进而导致 DNA 损伤加重,引起患者体内 MMP19、8-OHdG 和 CC16 水平升高。此外,随着 MMP19、8-OHdG 和 CC16 水平的升高则可能进一步阻碍肺部微血管修复并加重患者 DNA 损伤和炎症状态形成恶性循环,通过联合检测血清中 MMP19、8-OHdG 和 CC16 水平可综合反映和评估其体内状态,进而可有效提高诊断和鉴别尘肺职业病的价值。

综上所述,尘肺职业病组患者血清 MMP19、8-OHdG 和 CC16 水平明显升高,且各指标是患者病情进展程度及肺功能的独立影响因素。但本研究并未对患者进行长期随访且并未分析各指标与患者长期预后的关系,有待后续深入追踪分析。

参考文献

- [1] HUANG X, CHEN H, LONG R, et al. Development and validation of the quality of life scale for Chinese coal miners with pneumoconiosis (QOL-CMP): measurement method and empirical study[J]. J Clean Product, 2019, 232(20):1062-1075.
- [2] BLACKLEY D J, HALLDIN C N. Prevalence of spirometry-defined airflow obstruction in never-smoking working US coal miners by pneumoconiosis status[J]. Occupat Environm Med, 2020, 77(4):265.
- [3] 侯晓双, 丁娅, 杨功俊. 基质金属蛋白酶在癌症治疗中的应用进展[J]. 广东化工, 2018, 45(9):126-127.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 肺尘病诊断标准:GBZ70—2015[S]. 北京:中国标准出版社, 2015.
- [5] 中华人民共和国劳动和社会保障部、卫生部. 职工工伤与职业病致残程度鉴定标准:GB/T16180—2006[S]. 北京:中国标准出版社, 2006.
- [6] ZHAO J Q, LI J G, ZHAO C X. Prevalence of pneumoconiosis among young adults aged 24—44 years in a heavily

industrialized province of China[J]. J Occupat Health, 2019, 61(1):73-81.

- [7] MANDRIOLI D, SCHLUNSEN V, ADAM B, et al. WHO/ILO work-related burden of disease and injury: Protocol for systematic reviews of occupational exposure to dusts and/or fibres and of the effect of occupational exposure to dusts and/or fibres on pneumoconiosis[J]. Environm Int, 2018, 119(10):174-185.
- [8] LÖFVALL H, NEWBOULD H, KARSDAL M A, et al. Osteoclasts degrade bone and cartilage knee joint compartments through different resorption processes[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1):67.
- [9] 费丽萍. 环境因素和 MMP-9、SP-D 基因与沈阳地区慢性阻塞性肺疾病易感性的关联研究[D]. 沈阳:沈阳医学院, 2019.
- [10] JONATHAN V, ANNA-MARIA C, MANUEL S N, et al. A Hydroxypyrrone-based inhibitor of metalloproteinase-12 displays neuroprotective properties in both status epilepticus and optic nerve crush animal models[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8):2178.
- [11] EUN P, HYU-JUNG L, HYEMIN L, et al. The anti-wrinkle mechanism of melatonin in uvb treated hacat keratinocytes and hairless mice via inhibition of ROS and sonic hedgehog mediated inflammatory proteins[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(7):1995.
- [12] 史华旭, 吴子一, 陈世奇, 等. DNA 氧化损伤标志物 8-羟基脱氧鸟苷检测方法及其临床意义[J]. 沈阳医学院学报, 2019, 21(1):85-88.
- [13] MAGHSOOD F, MIRSHAFIEY A, FARAHANI M M. Dual effects of cell free supernatants from lactobacillus acidophilus and lactobacillus rhamnosus GG in regulation of MMP-9 by up-regulating TIMP-1 and down-regulating CD147 in PMA differentiated THP-1 cells[J]. Cell J, 2018, 19(4):559-568.
- [14] LIGI D, MANISCALCO R, MANNELLO F. MMP-2 and MMP-9 in human peripheral blood: optimizing gelatinase calibrator for degradome research and discovering a novel gelatinolytic enzyme[J]. J Proteome Res, 2020, 19(1):525-536.
- [15] 马青, 王导新. CC16 在慢性阻塞性肺疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(5):125-128.
- [16] HUANG T F, TANG Z P, WANG S, et al. Decrease in serum levels of adiponectin and increase in 8-OHdG: a culprit for cognitive impairment in the elderly patients with type 2 diabetes[J]. Curr Mol Med, 2020, 20(1):44-50.
- [17] SARMA S N, SALEEM A, LEE J Y, et al. Effects of long-term cadmium exposure on urinary metabolite profiles in mice[J]. J Toxicol Sci, 2018, 43(2):89-100.