

矽肺患者肺泡灌洗液中 sRAGE 表达的变化及其意义

马景景^a, 江天^b, 崔洁^a, 田盈^a, 徐秋敏^a, 王爽^a, 全尚琨^b, 陈紫莺^a, 候晓敏^a, 郝小惠^b, 郭灵丽^b, 刘和亮^{a, b}

华北理工大学 a. 公共卫生学院 b. 医学实验研究中心, 河北 唐山 063210

摘要:

[目的] 检测不同期别矽肺患者肺泡灌洗液 (BALF) 中可溶性晚期糖基化终末产物受体 (sRAGE)、致纤维化相关因子分泌水平以及肺功能的变化, 分析 sRAGE 与后两者间的相互关系, 探讨 sRAGE 在矽肺纤维化进展过程中可能起到的作用及意义。

[方法] 选取 61 例于 2016 年 5—10 月在中国煤炭工人北戴河疗养院行支气管肺泡灌洗术的患者为研究对象, 其中观察对象组 (矽尘作业人员的 X 射线胸片有不能确定的尘肺样影像改变, 但并未达到壹期矽肺者纳入观察对象组) 7 例, 矽肺壹期 18 例, 矽肺贰期 15 例和矽肺叁期 21 例。收集研究对象的年龄、工龄、血压、体重指数 (BMI)、首次接尘年龄等基础资料。采用美国 PB840 肺功能测定仪测定研究对象用力肺活量 (FVC)、第一秒用力呼气量 (FEV1)、最大呼气峰流速 (PEF)、用力呼气 25% 肺活量流速 (PEF25)、用力呼气 50% 肺活量流速 (PEF50)、第一秒用力呼气量/用力肺活量 (FEV1/FVC)、深吸气量 (IC)、最大肺活量 (VC_{max}) 等肺功能相关指标; 应用酶联免疫吸附 (ELISA) 试剂盒检测 BALF 中 sRAGE、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及转化生长因子 β 1 (TGF- β 1) 水平; 采用 Pearson 积矩相关分析 sRAGE 与相关指标如年龄、工龄、首次接尘年龄、血压、BMI、肺功能指标值以及 TNF- α 、TGF- β 1 水平的相关性。

[结果] 矽肺患者的年龄、工龄、血压、BMI 与观察对象组之间差异均无统计学意义, 矽肺叁期患者组的首次接尘年龄 [(29.19±7.64) 岁] 高于观察对象组 [(26.86±7.01) 岁] ($P<0.05$)。研究对象的肺功能随矽肺分期的增加而降低, 矽肺叁期组的 VC_{max}、IC、PEF、PEF25、PEF50、PEF75、FEV1、FEV1/FVC 指标值均低于观察对象组 (均 $P<0.05$)。矽肺叁期患者 sRAGE 水平 [(1060.91±472.75) pg/mL] 低于矽肺贰期 [(1490.36±688.56) pg/mL] 和观察对象组 [(1450.37±530.98) pg/mL] (均 $P<0.05$); 矽肺叁期患者 TNF- α 的水平 [(2.42±0.94) pg/mL] 高于观察对象组、矽肺壹期组 [(1.16±1.03) pg/mL、(1.51±0.97) pg/mL] (均 $P<0.05$); 各组间 TGF- β 1 水平变化无明显统计学差异。相关性分析结果显示, sRAGE 的水平与 FEV1、FVC 和 BMI 呈正相关, 与首次接尘年龄呈负相关, 相关系数分别为 0.295、0.265、0.404 和 -0.267 (均 $P<0.05$)。

[结论] sRAGE 的水平与 FEV1、FVC、BMI 以及首次接尘年龄相关, sRAGE 分泌的降低可能在矽肺纤维化发展后期起到重要作用。

关键词: 矽肺; 肺泡灌洗液; 可溶性晚期糖基化终末产物受体; 纤维化; 肿瘤坏死因子 α ; 转化生长因子 β 1

Changes and significance of sRAGE expression in bronchoalveolar lavage fluid of patients with silicosis MA Jing-jing^a, JIANG Tian^b, CUI Jie^a, TIAN Ying^a, XU Qiu-min^a, WANG Shuang^a, QUAN Shang-kun^b, CHEN Zi-ying^a, HOU Xiao-min^a, HAO Xiao-hui^b, GUO Ling-li^b, LIU He-liang^{a, b} (a.School of Public Health b.Medical Research Center, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063210, China)

Abstract:

[Objective] To detect the changes of soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE), fibrosis-related factors in alveolar lavage fluid (BALF), and lung function of patients with silicosis in different stages, analyze the relationship of sRAGE with fibrosis-related factors and lung function, and discuss the possible role and significance of sRAGE in the progression of silicosis.

[Methods] Sixty-one patients who underwent bronchoalveolar lavage in the Chinese Coal Worker Beidaihe Nursing Home from May to October 2016 were selected as study subjects, including 7 silicosis observation subjects, whose chest X-ray films showed uncertain silicosis-like

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2019.18451

基金项目

国家自然科学基金项目 (81602814); 河北省自然科学基金 (H2017209154); 河北省教育厅科技项目 (BJ2017006); 河北省医学科学研究重点课题计划项目 (20180740)

作者简介

马景景 (1992—), 女, 硕士生;
E-mail: 1632566678@qq.com

通信作者

刘和亮, E-mail: tsruoshui@163.com
郭灵丽, E-mail: lisjane@126.com

伦理审批

已获取
利益冲突 无申报
收稿日期 2018-07-08
录用日期 2018-12-30

文章编号 2095-9982(2019)02-0170-05

中图分类号 R135.2

文献标志码 A

引用

马景景, 江天, 崔洁, 等. 矽肺患者肺泡灌洗液中 sRAGE 表达的变化及其意义 [J]. 环境与职业医学, 2019, 36 (2): 170-174.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18451

Funding

This study was funded.

Correspondence to

LIU He-liang, E-mail: tsruoshui@163.com
GUO Ling-li, E-mail: lisjane@126.com

Ethics approval

Obtained
Competing interests None declared
Received 2018-07-08
Accepted 2018-12-30

To cite

MA Jing-jing, JIANG Tian, CUI Jie, et al. Changes and significance of sRAGE expression in bronchoalveolar lavage fluid of patients with silicosis[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2019, 36(2): 170-174.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2019.18451

changes, and 18 stage I, 15 stage II, and 21 stage III silicosis patients. General data such as age, working age, blood pressure, body mass index (BMI), and age of first exposure to dust were collected. Pulmonary function related indicators such as forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), peak expiratory flow (PEF), peak expiratory flow at 25% of vital capacity (PEF25), forced expiratory flow at 50% of vital capacity (PEF50), ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity (FEV1/FVC), deep inspiratory capacity (IC), and maximum vital capacity (VC_{max}) were measured with PB840 pulmonary function tester. The levels of sRAGE, tumor necrosis factor α (TNF- α), and transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in BALF were detected with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits. Correlations of sRAGE with indicators such as age, working age, age of first exposure to dust, blood pressure, BMI, lung function indicators, TNF- α , and TGF- β 1 were assessed by Pearson product moment correlation.

[Results] There were no differences in age, working age, blood pressure, and BMI between the observation group and the patients with silicosis, but the age of first exposure to dust in the patients with silicosis at stage III [(29.19 $\pm$ 7.64) years] was higher than that of the observation group [(26.86 $\pm$ 7.01) years] ($P<0.05$). The lung function of the silicosis subjects decreased with the increase of silicosis stages, and VC_{max} , IC, PEF, PEF25, PEF50, FEV1, FEV1/FVC were all lower in the patients with silicosis at stage III than in the observation group ($P_s<0.05$). The level of sRAGE of the silicosis stage III group [(1060.91 $\pm$ 472.75) pg/mL] was lower than those of the silicosis stage II group [(1490.36 $\pm$ 688.56) pg/mL] and the observation group [(1450.37 $\pm$ 530.98) pg/mL] ($P_s<0.05$). The expression of TNF- α of the silicosis stage III group [(2.42 $\pm$ 0.94) pg/mL] was higher than those of the observation group [(1.16 $\pm$ 1.03) pg/mL] and the silicosis stage I group [(1.51 $\pm$ 0.97) pg/mL] ($P_s<0.05$). No significant difference was found in TGF- β 1 level among the groups. The level of sRAGE was positively correlated with FEV1, FVC, and BMI, while negatively with the age of first exposure to dust, with correlation coefficients of 0.295, 0.265, 0.404, and -0.267 respectively ($P_s<0.05$).

[Conclusion] The level of sRAGE is associated with FEV1, FVC, BMI, and the age of first exposure to dust. Reduced sRAGE may play an important role in the late progression of silicotic fibrosis.

Keywords: silicosis; bronchoalveolar lavage fluid; soluble receptor for advanced glycation end products; fibrosis; tumor necrosis factor α ; transforming growth factor β 1

矽肺是一种由于长期吸入游离二氧化硅 (silicon dioxide, SiO_2) 粉尘引起的职业病。 SiO_2 进入体内可引发持续的炎症级联反应, 导致进行性肺纤维化和肺功能下降以及气体交换区域减少, 从而引起呼吸衰竭^[1-2]。细胞因子在矽肺的早期炎症和纤维化发生发展过程中起到关键作用^[3]。其中, 肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、转化生长因子 β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1) 是肺纤维化发病最重要的细胞因子, 能刺激成纤维细胞的增殖和胶原合成, 促进肺组织纤维化的发展^[4-5]。

可溶性晚期糖基化终末产物 (soluble receptor for advanced glycation end products, sRAGE) 是内源分泌型晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end products, RAGE), 可充当“诱饵受体”, 具有竞争性拮抗 RAGE 的功能^[6]。已有研究表明, sRAGE 在肺部纤维化疾病中发挥重要作用, sRAGE 降低与特发性肺纤维化疾病的严重程度有关^[7-8]。此外, sRAGE 可以阻断 RAGE 介导的信号通路以抑制促炎症因子的增加, 从而在肺损伤过程中起到保护作用^[9]。但目前有关 sRAGE 在矽肺纤维化发病过程中所起的作用尚未见报道。本研究通过分析不同期别矽肺患者肺泡灌洗液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中 sRAGE 和致纤维化相关因子 TNF- α 、TGF- β 1 的表达, 以及对 sRAGE 与相关指标如年龄、工龄、首次接尘年龄、血压、体重指数和肺功能等进行相关性分析, 探讨

sRAGE 在矽肺纤维化发生发展进程中的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取于 2016 年 5—10 月在中国煤矿工人北戴河疗养院内首次进行肺灌洗手术的矽肺患者 (主要从事开拓、粉碎、风钻、掘进、石材加工等工作) 为研究对象, 矽肺分期由尘肺诊断专家组依据 GBZ 70—2009 《尘肺病诊断标准》进行集体诊断。最终纳入的研究对象中, 矽肺壹期 18 例, 矽肺贰期 15 例, 矽肺叁期 21 例, 观察对象组 7 例, 均为男性。选取研究对象时排除患有活动性肺结核、肺炎、肺源性心脏病等肺部疾病, 肝衰竭, 感染性疾病及患有其他部位纤维化的矽肺患者。因正常人进行肺泡灌洗存在一定的风险, 涉及医学伦理问题, 且进行肺泡灌洗的不接尘者大多患有肺占位性疾病, 所以只能选取观察对象组作为对照。矽尘作业人员的 X 射线胸片有不能确定的尘肺样影像改变, 但并未达到壹期矽肺诊断标准者纳入观察对象组。本研究经华北理工大学伦理委员会批准, 研究对象均签署知情同意书。收集 BALF 样本, 并对研究对象的基础资料 (年龄、工龄、首次接尘年龄、血压、体重指数) 进行归纳整理。

1.2 BALF 样本的收集

研究对象在全身麻醉状态下行大容量双肺同期灌洗术, 收集适量肺泡灌洗液, 用 4 层经过高压灭菌

无菌的纱布过滤肺泡灌洗液至离心瓶内, 1500 r/min (离心半径为 15 cm) 离心 15 min, 取 50 mL 上清置于无菌离心管中, 混匀后分装, -80°C 低温保存备用。

1.3 肺功能相关指标检测

采用美国 PB840 肺功能测定仪检测用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)、第一秒用力呼气量 (forced expiratory volume in first second, FEV1)、最大呼气峰流速 (peak expiratory flow, PEF)、用力呼气 25% 肺活量流速 (peak expiratory flow at 25% of vital capacity, PEF25)、用力呼气 50% 肺活量流速 (peak expiratory flow at 50% of vital capacity, PEF50)、第一秒用力呼气量/用力肺活量 (percentage of forced expiratory volume in first second to forced vital capacity, FEV1/FVC)、深吸气量 (inspiratory capacity, IC)、最大肺活量 (maximum vital capacity, $\text{VC}_{\max}$) 等指标。

1.4 ELISA 法检测 sRAGE、TNF- α 和 TGF- β 1 浓度

采用 sRAGE ELISA 试剂盒 (武汉博士德生物技术有限公司, 中国)、TNF- α ELISA 试剂盒 (eBioscience, 美国) 及 TGF- β 1 ELISA 试剂盒 (武汉博士德生物技术有限公司, 中国) 分别检测 BALF 中 sRAGE、TNF- α 、TGF- β 1 的表达水平。具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件分析, 用 K-S 检验分析数据是否符合正态分布。符合正态分布的多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 不符合正态分布的多组间比较用 Kruskal-Wallis H 检验或卡方检验。两变量的线性相关用 Pearson 积矩相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

由表 1 可见, 矽肺患者的年龄、工龄、血压、体重指数与观察对象组之间的差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。但矽肺叁期患者组的首次接尘年龄 [(29.19 $\pm$ 7.64) 岁] 高于观察对象组 [(26.86 $\pm$ 7.01) 岁] ($P>0.05$)。

2.2 研究对象肺功能指标

由表 2 可见, 矽肺叁期患者 $\text{VC}_{\max}$ 值低于观察对象组和矽肺壹期组; 矽肺叁期组 IC 和 PEF 明显低于观察对象组; 矽肺叁期患者 PEF25、PEF50、FEV1、FEV1/FVC 分别为 (2.65 $\pm$ 1.08) L/s、(1.78 $\pm$ 0.93) L/s、(2.00 $\pm$ 0.52) L、

(67.27 $\pm$ 16.18) %, 均低于观察对象组、矽肺壹期和矽肺贰期组 (均 $P<0.05$)。

表 1 观察对象和矽肺患者的基本资料 ($\bar{x}\pm s$)

指标	观察对象 ($n=7$)	矽肺壹期 ($n=18$)	矽肺贰期 ($n=15$)	矽肺叁期 ($n=21$)
年龄 (岁)	46.57 $\pm$ 5.91	49.22 $\pm$ 6.47	45.53 $\pm$ 4.94	47.29 $\pm$ 6.94
工龄 (年)	18.86 $\pm$ 12.05	19.39 $\pm$ 10.48	12.67 $\pm$ 6.44	13.86 $\pm$ 7.01
首次接尘年龄 (岁)	26.86 $\pm$ 7.01	24.39 $\pm$ 7.27	26.73 $\pm$ 7.54	29.19 $\pm$ 7.64*
体重指数 (kg/m^2)	23.82 $\pm$ 4.20	23.55 $\pm$ 2.67	23.47 $\pm$ 4.10	22.09 $\pm$ 3.01
收缩压 (mmHg)	124.86 $\pm$ 16.05	124.56 $\pm$ 13.52	121.00 $\pm$ 13.48	115.47 $\pm$ 14.50
舒张压 (mmHg)	85.29 $\pm$ 16.51	79.06 $\pm$ 9.46	79.00 $\pm$ 10.64	75.76 $\pm$ 12.48

[注] *: 与观察对象组比较, $P<0.05$ 。

表 2 观察对象和矽肺患者的肺功能比较 ($\bar{x}\pm s$)

肺功能指标	观察对象 ($n=7$)	矽肺壹期 ($n=18$)	矽肺贰期 ($n=15$)	矽肺叁期 ($n=21$)
$\text{VC}_{\max}$ (L)	3.78 $\pm$ 1.11	3.66 $\pm$ 0.80	3.46 $\pm$ 0.49	3.12 $\pm$ 0.59*&
IC (L)	2.24 $\pm$ 0.48	2.45 $\pm$ 0.59	2.25 $\pm$ 0.51	1.95 $\pm$ 0.57*
FVC (L)	3.52 $\pm$ 1.01	3.37 $\pm$ 1.02	3.30 $\pm$ 0.48	3.00 $\pm$ 0.56
PEF (L/s)	4.24 $\pm$ 1.93	4.17 $\pm$ 1.58	4.20 $\pm$ 1.36	3.20 $\pm$ 1.05*
PEF25 (L/s)	4.18 $\pm$ 1.95	3.84 $\pm$ 1.66	4.05 $\pm$ 1.48	2.65 $\pm$ 1.08*&#
PEF50 (L/s)	3.13 $\pm$ 1.18	2.73 $\pm$ 1.30	3.07 $\pm$ 1.19	1.78 $\pm$ 0.93*&#
FEV1 (L)	2.85 $\pm$ 0.91	2.54 $\pm$ 0.91	2.65 $\pm$ 0.56	2.00 $\pm$ 0.52*&#
FEV1/FVC (%)	80.98 $\pm$ 7.72	78.92 $\pm$ 8.34	78.63 $\pm$ 12.00	67.27 $\pm$ 16.18*&#

[注] *: 与观察对象组比较, $P<0.05$; &: 与矽肺壹期比较, $P<0.05$; #: 与矽肺贰期比较, $P<0.05$ 。 $\text{VC}_{\max}$: 最大肺活量; IC: 深吸气量; FVC: 用力肺活量; PEF: 最大呼气峰流速; PEF25: 用力呼气 25% 肺活量流速; PEF50: 用力呼气 50% 肺活量流速; FEV1: 第一秒用力呼气量; FEV1/FVC: 第一秒用力呼气量/用力肺活量。

2.3 BALF 中 sRAGE、TNF- α 和 TGF- β 1 水平

矽肺叁期组 sRAGE 水平 [(1060.91 $\pm$ 472.75) pg/mL] 低于观察对象组和矽肺贰期组 [(1450.37 $\pm$ 530.98) pg/mL、(1490.36 $\pm$ 688.56) pg/mL] ($P<0.05$), 叁期 sRAGE 水平比壹期组 [(1521.71 $\pm$ 749.46) pg/mL] 低, 但这两组相比差异无统计学意义 ($P>0.05$); 矽肺叁期 TNF- α [(2.42 $\pm$ 0.94) pg/mL] 水平高于观察对象组、矽肺壹期组 [(1.16 $\pm$ 1.03) pg/mL、(1.51 $\pm$ 0.97) pg/mL] ($P<0.05$), 矽肺叁期 TNF- α 水平低于矽肺贰期组 [(2.86 $\pm$ 2.39) pg/mL], 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 各组间 TGF- β 1 水平的差异无统计学意义。见表 3。

表 3 肺泡灌洗液中 sRAGE、TNF- α 及 TGF- β 1 水平 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	sRAGE	TNF- α	TGF- β 1
观察对象 ($n=7$)	1450.37 $\pm$ 530.98	1.16 $\pm$ 1.03	122.26 $\pm$ 56.63
矽肺壹期 ($n=18$)	1521.71 $\pm$ 749.46	1.51 $\pm$ 0.97	105.95 $\pm$ 57.98
矽肺贰期 ($n=15$)	1490.36 $\pm$ 688.56	2.86 $\pm$ 2.39	141.71 $\pm$ 223.09
矽肺叁期 ($n=21$)	1060.91 $\pm$ 472.75**	2.42 $\pm$ 0.94*&#	127.49 $\pm$ 104.37

[注] *: 与观察对象组比较, $P<0.05$; &: 与矽肺壹期比较, $P<0.05$; #: 与矽肺贰期比较, $P<0.05$ 。

2.4 相关性分析

将sRAGE与年龄、工龄、首次接尘年龄、血压、BMI和肺功能等相关指标进行相关性分析,结果显示,sRAGE浓度与FEV1、FVC和BMI呈正相关, r 值分别为0.295、0.265和0.404(P 分别为0.026、0.048和0.002);sRAGE表达水平与首次接尘年龄呈负相关, r 值为-0.267($P=0.039$)。

3 讨论

矽肺早期的病理变化主要为炎症,随着病情加重会出现以肺间质弥漫性纤维化为主的纤维化病灶。有研究表明,sRAGE对四氯化碳诱导的小鼠肝纤维化有预防作用^[10]。此外,特发性纤维化病人血清中sRAGE的降低还与纤维化的严重程度有关^[8],但有关sRAGE在矽肺纤维化发病过程中扮演何种角色尚不清楚。本研究检测矽肺病人BALF中sRAGE水平,结果显示矽肺叁期组sRAGE的表达水平低于观察对象和矽肺贰期组,而观察对象、矽肺壹期和矽肺贰期三组之间sRAGE水平的变化并不明显。其原因可能是:矽肺叁期病人肺纤维化程度严重,机体虽有自我防御的机制,但矽肺纤维化后期病人抵抗力较弱,促纤维化因子发挥主导作用,促纤维化与抗纤维化失衡,导致具有潜在的抗纤维化作用的sRAGE分泌减少。

矽肺的发生发展过程与细胞因子密切相关。 SiO_2 进入体内后,细胞因子通过自分泌和旁分泌等方式与受体作用将生物信号传到细胞内,启动胞内的信号转导级联反应,导致炎性细胞因子分泌增加,加剧炎性反应,最后发生纤维化^[2,9,11]。 $\text{TNF-}\alpha$ 主要由肺泡巨噬细胞分泌,在矽肺炎症和纤维化过程中发挥重要作用。本研究发现,矽肺叁期组 $\text{TNF-}\alpha$ 的分泌水平与观察对象、矽肺壹期组相比有所增加,与矽肺贰期组相比却有所降低。矽肺贰期 $\text{TNF-}\alpha$ 的分泌水平达到高峰可能是由于: $\text{TNF-}\alpha$ 在矽肺早期炎症中过度表达,并在贰期时达到高峰,随着进展到肺纤维化阶段(叁期), $\text{TNF-}\alpha$ 可通过刺激肺成纤维细胞增殖、细胞外基质沉积和胶原的生成等促进矽肺纤维化^[12-13],由此出现继高峰之后的持续高表达。大量研究表明,TGF- β 1作为一个常见的促纤维化因子,在矽肺中表达增加^[3-5]。本研究检测各组BALF中TGF- β 1后发现其在各组间并无明显的变化,这可能与本研究纳入样本例数较少,尤其是对照组例数较少且为观察对象有关,这有待在后续实验中进一步扩大样本量进行验证。

SiO_2 进入体内可诱发金属蛋白酶、自由基、炎性介质的释放,继而引起炎性细胞聚集到病变部位,引起肺部组织的不可逆损伤^[9,14-15]。肺部的不可逆损伤降低了肺部气体交换的能力,进而引起肺功能的紊乱,导致肺功能下降^[1,4,16-17]。常用的肺功能指标是FVC、FEV1、PEF25、PEF50、FEV1/FVC等。本研究发现,矽肺病人肺功能各项指标多数在矽肺叁期变化明显,提示叁期病人肺功能受损严重,这可能由于叁期病人肺部纤维化程度严重,肺组织弹性变差,导致肺泡气体交换功能减弱造成的。有研究发现,慢性阻塞性肺疾病病人血清中sRAGE的分泌水平与FVC、FEV1呈正相关^[18]。本研究将矽肺病人肺功能相关指标与sRAGE的分泌水平进行相关性分析发现,sRAGE的浓度也与FEV1、FVC呈正相关,提示sRAGE可能对矽肺尤其是叁期矽肺的肺功能具有保护作用。此外,因工人的个体因素对矽肺的发生起一定作用且矽肺患者形体消瘦,本研究对BMI进行了关注,发现研究对象中sRAGE与BMI呈正相关,由于本研究纳入对象BMI平均值小于24且大多数为矽肺患者,因此推测sRAGE在矽肺中发挥保护作用可能与BMI值存在某种关联,但其具体机理尚不清楚,需进一步探究。最后,sRAGE与首次接尘年龄呈负相关,这可能是因为年龄较大者抵抗力弱、易感性较强、病情严重的原因,推测sRAGE可能与矽肺发病过程的免疫能力存在某种联系。

综上所述,本研究推测sRAGE在矽肺纤维化发展进程中可能起到重要作用,有望为辅助诊断矽肺叁期或评价矽肺预后提供依据,但具体作用机制需要在后续研究中通过体内体外实验进行探索。

参考文献

- [1] CRUZ FF, HORTA LF, MAIA LD, et al. Dasatinib reduces lung inflammation and fibrosis in acute experimental silicosis [J]. PLoS One, 2016, 11 (1): e0147005.
- [2] LEUNG CC, YU IT, CHEN W. Silicosis [J]. Lancet (London, England), 2012, 379 (9830): 2008-2018.
- [3] POLLARD KM. Silica, silicosis, and autoimmunity [EB/OL]. [2018-05-30]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00097>.
- [4] KAWASAKI H. A mechanistic review of silica-induced inhalation toxicity [J]. Inhalat Toxicol, 2015, 27 (8): 363-377.
- [5] WENG S, WANG L, RONG Y, et al. Effects of the interactions between dust exposure and genetic polymorphisms in Nalp3, Caspase-1, and IL-1 β on the risk of silicosis: a case-

- control study [J]. PLoS One, 2015, 10 (10): e0140952.
- [6] YAMAGISHI S, MATSUI T. Soluble form of a receptor for advanced glycation end products (sRAGE) as a biomarker [J]. Front Bios (Elite Ed), 2010, 2: 1184-1195.
- [7] KAMO T, TASAKA S, TOKUDA Y, et al. Levels of soluble receptor for advanced glycation end products in bronchoalveolar lavage fluid in patients with various inflammatory lung diseases [J]. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med, 2015, 9 (S1): 147-154.
- [8] YAMAGUCHI K, IWAMOTO H, HORIMASU Y, et al. AGER gene polymorphisms and soluble receptor for advanced glycation end product in patients with idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Respirology, 2017, 22 (5): 965-971.
- [9] BUCKLEY ST, EHRHARDT C. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) and the lung [J]. J Biomed Biotechnol, 2010: 917108.
- [10] XIA P, HE H, KRISTINE MS, et al. Therapeutic effects of recombinant human S100A6 and soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE) on CCl4-induced liver fibrosis in mice [J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833: 86-93.
- [11] GUO WA, KNIGHT PR, RAGHAVENDRAN K. The receptor for advanced glycation end products and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome [J]. Intens Care Med, 2012, 38 (10): 1588-1598.
- [12] SIME PJ, MARR RA, GAULDIE D, et al. Transfer of tumor necrosis factor- α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor- β 1 and myofibroblasts [J]. Am J Pathol, 1998, 153 (3): 825-832.
- [13] ELIAS JA, FREUNDLICH B, ADAMS S, et al. Regulation of human lung fibroblast collagen production by recombinant interleukin-1, tumor necrosis factor, and interferon- γ [J]. Ann New York Acad Sci, 1990, 580 (1): 233-244.
- [14] MARON-GUTIERREZ T, CASTIGLIONE RC, XISTO DG, et al. Bone marrow-derived mononuclear cell therapy attenuates silica-induced lung fibrosis [J]. Eur Respir J, 2011, 37 (5): 1217-1225.
- [15] RIMAL B, GREENBERG AK, ROM WN. Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding [J]. Curr Opin Pulm Med, 2005, 11 (2): 169-173.
- [16] SATO T, SAITO Y, INOUE S, et al. Serum heme oxygenase-1 as a marker of lung function decline in patients with chronic silicosis [J]. J Occupat Environ Med, 2012, 54 (12): 1461-1466.
- [17] EHRlich RI, MYERS JE, TE WATER NAUDE JM, et al. Lung function loss in relation to silica dust exposure in South African gold miners [J]. Occupat Environ Med, 2011, 68 (2): 96-101.
- [18] IWAMOTO H, GAO J, PULKKINEN V, et al. Soluble receptor for advanced glycation end-products and progression of airway disease [J]. BMC Pulm Med, 2014, 14: 68.

(英文编辑: 汪源; 编辑: 陈姣; 校对: 童玲)

· 告知栏 ·

欢迎关注《环境与职业医学》杂志微信公众号

《环境与职业医学》杂志微信公众号已正式上线,该平台包括“读者”“作者”和“我们”三个主菜单,主要提供稿件状态查询、当期最新内容及稿件撰写要求等内容,同时也发布国内外最新研究动态及发展前沿等资讯,满足读者网络时代碎片化阅读的需求。本平台旨在为编者、作者、读者之间搭建一个分享、学习、互动的平台,以此推动《环境与职业医学》杂志的健康发展。

请直接扫描右侧二维码或在公众号中搜索“环境与职业医学”(微信号: JEOM),即可关注本刊微信公众号。

