

· 论 著 ·

血清 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与尘肺病发病风险 及其肺部炎症的相关性研究^{*}

杨明星,董文[△],李冀

海南省肿瘤医院呼吸内科,海南海口 570312

摘要:目的 分析血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]水平与尘肺病发病风险及其肺部炎症的相关性。**方法** 选择该院 2018 年 1 月至 2021 年 6 月收治的 129 例尘肺病患者作为观察组,100 例同期体检健康者作为对照组;采用化学发光法检测受试者血清中 NSE 及 1,25-(OH)₂D₃ 水平;采用酶联免疫吸附试验检测受试者血清中 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-8 及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平;采用 Spearman 相关性检验分析 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与尘肺病发病的相关性,采用线性回归模型分析 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 与肺部炎症因子的关系。**结果** 观察组血清中 NSE 水平明显高于对照组($P<0.05$),1,25-(OH)₂D₃ 水平明显低于对照组($P<0.05$);观察组血清中 CRP、IL-8、TNF-α 水平明显高于对照组($P<0.05$);NSE 与尘肺病发病呈正相关($r=0.619, P<0.05$),1,25-(OH)₂D₃ 与尘肺病发病呈负相关($r=-0.632, P<0.05$);NSE 患者与肺部炎症因子水平呈正相关($r=0.989\sim0.993, P<0.05$);1,25-(OH)₂D₃ 与肺部炎症因子呈负相关($r=-0.992\sim-0.989, P<0.05$)。**结论** 血清 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与尘肺病发病风险及肺部炎症相关。

关键词:神经元特异性烯醇化酶; 1,25-二羟维生素 D₃; 尘肺病; 肺部炎症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.016

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2022)09-1097-04

文献标志码:A

Correlation between the levels of serum NSE and 1,25-(OH)₂D₃ and the risk of pneumoconiosis and pulmonary inflammation^{*}

YANG Mingxing, DONG Wen[△], LI Ji

Department of Respiratory Medicine, Hainan Cancer Hospital, Haikou, Hainan 570312, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between the levels of serum neuron specific enolase (NSE), 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25-(OH)₂D₃] and the risk of pneumoconiosis and pulmonary inflammation. **Methods** Totally 129 patients with pneumoconiosis treated in the hospital from January 2018 to June 2021 were selected as the observation group and 100 healthy people as the control group. The levels of NSE and 1,25-(OH)₂D₃ in serum were detected by chemiluminescence method. The levels of serum C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-8 and tumor necrosis factor-α(TNF-α) were detected. Spearman correlation test was used to analyze the correlation between the expression of NSE and 1,25-(OH)₂D₃ and the pathogenesis of pneumoconiosis. Linear regression model was used to analyze the relationship between NSE, 1,25-(OH)₂D₃ and pulmonary inflammatory factors. **Results** The level of NSE in the observation group was significantly higher than that in the control group($P<0.05$), and the level of 1,25-(OH)₂D₃ was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). Serum CRP, IL-8 and TNF-α in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). NSE was positively correlated with the pathogenesis of pneumoconiosis ($r=0.619, P<0.05$), and the expression of 1,25-(OH)₂D₃ was negatively correlated with the pathogenesis of pneumoconiosis ($r=-0.632, P<0.05$). There was a significant positive correlation between NSE patients and pulmonary inflammatory factors ($r=0.989\sim0.993, P<0.05$), and there was a significant negative correlation between 1,25-(OH)₂D₃ and pulmonary inflammatory factors ($r=-0.992\sim-0.989, P<0.05$). **Conclusion** The levels of serum NSE and 1,25-(OH)₂D₃ are significantly correlated with

^{*} 基金项目:海南省重点研发科研项目(ZDYF2018172)。

作者简介:杨明星,男,主治医师,主要从事呼吸系统相关疾病诊疗的研究。 [△] 通信作者, E-mail: ym138zxjy@163.com。

本文引用格式:杨明星,董文,李冀.血清 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与尘肺病发病风险及其肺部炎症的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(9): 1097-1099.

the risk of pneumoconiosis and pulmonary inflammation.

Key words: neuron specific enolase; 1,25-dihydroxyvitamin D₃; pneumoconiosis; pulmonary inflammation

尘肺病是现阶段临床中发病率较高的职业病,其多由患者在职业活动中长期吸入生产性粉尘而致病^[1]。一般情况下,患者肺内多出现粉尘潴留,且以肺组织弥漫性纤维化为主要病理改变特征^[2]。目前,临床对尘肺病发病机制尚不明确,还有待进一步开展相关研究。有研究表明,神经元特异性烯醇化酶(NSE)、1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]等肺纤维化相关细胞因子在尘肺病发生、发展过程中起到十分重要的作用^[3]。NSE 为神经元细胞和神经胶质细胞结构破坏后释放的生物标志物,其水平与患者病情严重程度和预后质量有一定相关性^[4]。1,25-(OH)₂D₃ 可有效抑制转化生长因子-β1(TGF-β1)诱导的平滑肌肌动蛋白 α 及肺成纤维细胞增殖表达,阻止胶原和纤维连接蛋白生成,抑制 TGF-β1 诱导的肺泡上皮纤维化作用^[5]。因此,本研究选择本院收治的尘肺病患者及同期体检健康者作为研究对象,旨在分析血清 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与尘肺病发病及肺部炎症的关系,为临床研究提供数据支持。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2018 年 1 月至 2021 年 6 月收治的 129 例尘肺病患者作为观察组,其中男 111 例,女 18 例;平均年龄(56.94±9.21)岁;Ⅰ期 32 例,Ⅱ期 41 例,Ⅲ期 56 例;矽肺 74 例,煤工尘肺 23 例,电焊工尘肺 19 例,其他尘肺 13 例。同期选择 100 例体检健康者作为对照组,其中男 89 例,女 11 例;平均年龄(57.12±10.84)岁。两组受试者临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)胸部 X 线片检查显示肺纹理紊乱、增加;(2)肺过度充气征;(3)肺功能 1 秒用力呼气量/用力肺活量(FEV₁/FVC)<70%;(4)无自身免疫性疾病、肿瘤、糖尿病等维生素 D 代谢疾病;(5)入组前半年内未使用含维生素 D 药物。排除标准:(1)有肺泡灌洗禁忌证;(2)气胸或胸膜粘连、活动性肺结核等;(3)合并糖尿病、高血压、心血管疾病;(4)支气管肺部感染或支气管哮喘;(5)精神行为异常;(6)存在糖皮质激素使用史;(7)临床资料缺失或主动申请退出本研究。本研究经本院伦理委员会审议并批准,受试者或家属对本研究知情同意。

1.2 方法 研究对象采集空腹静脉血 5 mL,静置 10 min 后以离心半径 20 cm,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,采用化学发光法检测患者血清中 NSE 及 1,25-(OH)₂D₃ 水平,所用试剂盒均购买自瑞士罗氏公司,采用 Cobas E602 罗氏全自动电化学发光分析

仪进行检测,严格遵照试剂盒说明书和仪器操作指南进行操作。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清中 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素(IL)-8 及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,并遵照试剂盒书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Spearman 相关性检验分析 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与尘肺病发病的相关性;采用线性回归模型分析 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 与肺部炎症因子的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平比较 观察组血清中 NSE 水平明显高于对照组($P<0.05$),1,25-(OH)₂D₃ 水平明显低于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清中 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	NSE	1,25-(OH) ₂ D ₃
观察组	129	18.98±3.29	11.29±3.91
对照组	100	10.32±1.41	22.32±4.39
<i>t</i>		26.881	14.667
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 两组血清中肺部炎症因子水平比较 观察组血清中 CRP、IL-8、TNF-α 水平明显高于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组血清中肺部炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CRP(mg/L)	IL-8(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
观察组	129	13.29±1.75	394.85±24.58	454.83±30.94
对照组	100	3.48±1.83	182.39±25.01	189.23±31.28
<i>t</i>		27.710	71.680	72.253
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与尘肺病发病的相关性 NSE 与尘肺病发病呈正相关($r=0.619, P<0.05$),1,25-(OH)₂D₃ 与尘肺病发病呈负相关($r=-0.632, P<0.05$)。

2.4 尘肺病患者 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与肺部炎症因子水平的关系 尘肺病患者 NSE 与肺部炎症因子水平呈正相关($r=0.989\sim0.993, P<0.05$);1,25-(OH)₂D₃ 与肺部炎症因子水平呈负相关($r=-0.992\sim-0.989, P<0.05$)。见表 3。

表 3 尘肺病患者 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与肺部炎症因子的关系

指标	模型	r ²	r
NSE 与 CRP	Y=1.797 1X-4.668 1	0.981	0.990
NSE 与 IL-8	Y=0.128 8X-31.805 0	0.987	0.993
NSE 与 TNF-α	Y=0.100 9X-26.844 0	0.978	0.989
1,25-(OH) ₂ D ₃ 与 CRP	Y=-2.435 9X+43.998 0	0.985	-0.992
1,25-(OH) ₂ D ₃ 与 IL-8	Y=-0.174 0X+80.350 0	0.979	-0.989
1,25-(OH) ₂ D ₃ 与 TNF-α	Y=-0.137 0X+74.133 0	0.985	-0.992

3 讨 论

尘肺病是常见的以肺组织弥漫性纤维化为主要病变特征的全身性疾病,肺部纤维化病变可能导致患者生活质量降低,肺功能下降,生存时间缩短,该病对我国接尘工人等劳动者身体健康造成严重威胁^[6]。有研究发现,在尘肺病的发生和发展过程中多种炎症因子、细胞因子及免疫蛋白起十分重要的作用^[7]。尘肺病发病机制复杂,有研究发现,二氧化硅等粉尘本身理化特性、肺巨噬细胞的吞噬作用及机体自身免疫反应在该病发生和发展过程中起重要的调控作用^[8]。目前,临床多通过肺部病变影像学检查对尘肺病患者病情进行检查,可有效分析其肺部病理改变^[9]。

尘肺病是肺癌发生的威胁因素之一,而 NSE 是评估小细胞肺癌的特异性肿瘤标志物。动物模型分析结果显示,神经内分泌细胞合成并分泌的多肽类物质表达水平明显升高^[10]。且有研究发现,急性化学物中毒性脑病、脑出血、脑梗死、脑炎、脑外伤、缺血缺氧性脑病等多数神经元坏死或损伤疾病患者体内可见血清中 NSE 水平明显升高,提示可通过评估患者血清中 NSE 水平来分析其神经元坏死和损害程度^[11]。免疫组织化学染色结果显示,肺结核组织巨噬细胞 NSE 呈阳性表达,尘肺病患者 NSE 水平异常升高,随患者尘肺病病情加重,患者血清中 NSE 水平升高越明显,这可能与尘肺病患者病情进展会导致神经系统受损有关^[12]。1,25-(OH)₂D₃ 是人体中维生素 D 的主要存在形式,稳定性强且含量较高。研究者发现多种慢性疾病的发病与维生素 D 缺乏密切相关,如癌症、自身免疫性疾病、心血管疾病、感染性疾病等,且多种肺部疾病的发病与 1,25-(OH)₂D₃ 水平关系密切^[13]。本研究结果显示,观察组血清中 1,25-(OH)₂D₃ 水平明显低于对照组,这也验证了相关结果。维生素 D 有助于改善尘肺病患者病情,维生素 D 干预后可有效控制患者体内炎症因子表达。有研究结果显示,1,25-(OH)₂D₃ 可调节 T 淋巴细胞免疫功能,从而影响血清中 γ-干扰素及 IL-4 等细胞因子的表达^[14-15]。

本研究结果显示,观察组血清中 NSE 水平明显高于对照组($P<0.05$),1,25-(OH)₂D₃ 水平明显低于对照组($P<0.05$),且观察组血清中 CRP、IL-8、TNF-α 水平明显高于对照组($P<0.05$)。相关性分

析结果显示,NSE 与尘肺病发病呈正相关($P<0.05$),1,25-(OH)₂D₃ 与尘肺病发病呈负相关($P<0.05$)。线性回归模型分析结果显示,尘肺病患者 NSE 与肺部炎症因子水平呈正相关($P<0.05$);1,25-(OH)₂D₃ 与肺部炎症因子水平呈负相关($P<0.05$)。分析认为,尘肺病患者由于受到粉尘的刺激会激发神经内分泌增强,导致 NSE 过度表达及 1,25-(OH)₂D₃ 表达被抑制,进一步促进肺纤维化的形成与发展。进一步分析认为,1,25-(OH)₂D₃ 在体内还可抑制上皮细胞抗菌肽,导致抗病原菌、抗感染能力降低,促进 T 淋巴细胞和巨噬细胞增殖,导致气道炎症反应增强,对肺通气功能造成不良影响。此外,NSE 及 1,25-(OH)₂D₃ 的异常表达会导致呼吸道变态反应性疾病的发生,削弱气道结构功能和肺功能,从而导致患者病情加重。

综上所述,血清 NSE、1,25-(OH)₂D₃ 水平与尘肺病发病风险及肺部炎症相关。但本研究临床样本数较少,且并未对患者进行长期随访和追踪,有待后续持续研究和分析。

参考文献

[1] TANG Y, DUAN J, WANG Y, et al. Associations of HMGB1 gene polymorphisms with risk of coal workers' pneumoconiosis susceptibility in Chinese Han population [J]. Inhal Toxicol, 2020, 32(3): 170-176.

[2] GO L, COHEN R A. Coal Workers' pneumoconiosis and other mining-related lung disease: new manifestations of illness in an age-old occupation [J]. Clin Chest Med, 2020, 41(4): 687-696.

[3] SAYED Q A. Letter; screening for tuberculosis in patients with pneumoconiosis [J]. Lancet (London, England), 1975, 2(14): 1212.

[4] 赵玉捧, 籍顺利, 卢亮, 等. 神经内分泌标志物 ProGRP、CGA、NSE 在肺小细胞癌患者中表达的临床意义及对预后的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(6): 915-920.

[5] GUAN C S, YAN S, LV Z B, et al. CT imaging and pathological basis of linear shadow connecting pulmonary segmental artery to horizontal fissure [J]. Medicine, 2020, 99(29): e21239.

[6] ZHAO H, XIE Y, WANG J, et al. Pulmonary rehabilitation can improve the functional capacity and quality of life for pneumoconiosis patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. Bio Res Int, 2020, 2020(8): 1-16.

[7] 何亚运, 罗泊涛, 陆元志. 肿瘤微环境中免疫抑制性细胞和细胞因子在抗肿瘤免疫反应中的作用研究进展 [J]. 山东医药, 2019, 59(6): 88-92.

[8] 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.

(下转第 1105 页)

- American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) task force for the universal definition of myocardial infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018)[J]. *Circulation*, 2018, 138(20): e618-e651.
- [2] VELASQUEZ A, GHASSEMI M, SZOLOVITS P, et al. Long-term outcomes of minor troponin elevations in the intensive care unit[J]. *Anaesth Intensive Care*, 2014, 42(3): 356-364.
- [3] ABDULALEEM A, MOHAMAD H, HANI T, et al. Association between troponin-I levels and outcome in critically ill patients admitted to non-cardiac intensive care unit with high prevalence of cardiovascular risk factors[J]. *BMC Anesthesiol*, 2018, 18(1): 54-58.
- [4] LAZZERI C, BONIZZOLI M, CIANCHI G, et al. Troponin I in the intensive care unit setting: from the heart to the heart[J]. *Intern Emerg Med*, 2008, 3(1): 9-12.
- [5] STÄHLI B E, GEBHARD C, YONEKAWA K, et al. Gender-related differences in patients presenting with suspected acute coronary syndromes: clinical presentation, biomarkers and diagnosis[J]. *Cardiology*, 2015, 132(3): 189-198.
- [6] 张维, 辉红蕾, 李金龙, 等. 不同性别和年龄的非心肌梗死人群血清高敏心肌肌钙蛋白 T 水平差异[J]. *中国循环杂志*, 2020, 35(1): 31-36.
- [7] ASCHER S B, SCHERZER R, DE LEMOS J A, et al. Associations of high-sensitivity troponin and natriuretic peptide levels with serious adverse events in SPRINT[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(6): e023314.
- [8] FINKE D, HECKMANN M B, WILHELM S, et al. Coronary artery disease, left ventricular function and cardiac biomarkers determine all-cause mortality in cancer patients—a large monocenter cohort study[J]. *Clin Res Cardiol*, 2022, 21: 2001-2009.
- [9] VERGARO G, AIMO A, JANUZZI J L JR, et al. Cardiac biomarkers retain prognostic significance in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2022, 23(1): 28-36.
- [10] 苗强, 李立新, 唐江涛, 等. 脓毒血症患者高敏肌钙蛋白 T 水平及预后判断的价值研究[J]. *中国实验诊断学*, 2017, 21(3): 438-441.
- [11] ALATABY H, NFONoyim J, DIAZ K, et al. The levels of lactate, troponin, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide are predictors of mortality in patients with sepsis and septic shock: a retrospective cohort study[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2021, 27: e927834.
- [12] LIM W, WHITLOCK R, KHERA V, et al. Etiology of troponin elevation in critically ill patients[J]. *J Crit Care*, 2010, 25(2): 322-328.
- [13] REYNOLDS T, CECCONI M, COLLINSON P, et al. Raised serum cardiac troponin I concentrations predict hospital mortality in intensive care unit patients[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(2): 219-224.
- [14] YUAN S M. Acute kidney injury after cardiac surgery: risk factors and novel biomarkers[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2019, 34(3): 352-360.
- [15] JOSEPH D, KER J A, RHEEDER P, et al. The association between elevated troponin levels and all cause 30 day mortality in critically ill patients seen at an Academic Hospital—a prospective cohort study[J]. *Pulm Crit Care Med*, 2017, 2(1): 1-4.

(收稿日期: 2021-09-23 修回日期: 2022-01-28)

(上接第 1099 页)

- [9] BAUR X, SANYAL S, ABRAHAM J L. Mixed-dust pneumoconiosis: review of diagnostic and classification problems with presentation of a work-related case[J]. *Sci Total Environ*, 2019, 652(20): 413-421.
- [10] 张胜, 张尧, 李彪, 等. 山奈酚对 CUMS 抑郁模型大鼠海马神经元过度自噬和氧化应激损伤的保护作用[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(2): 24-28.
- [11] BABANOV S A, STRIZHAKOV L A, LEBEDEVA M V, et al. Pneumoconioses: modern view[J]. *Terapevticheskie Arkhiv*, 2019, 91(3): 107-113.
- [12] JOSHI M, VARKEY B. Timely topical reviews on climate change, indoor air pollution, coalworkers' pneumoconiosis, and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2020, 26(2): 1.
- [13] 赖兰敏, 彭桢平, 陈曲波. 1, 25 二羟维生素 D3 的免疫调节及其在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(17): 2169-2173.
- [14] BRIGHAM E, ALLBRIGHT K, HARRIS D. Health disparities in environmental and occupational lung disease[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(4): 623-639.
- [15] REYNOLDS C, FEARY J, CULLINAN P. Occupational contributions to interstitial lung disease[J]. *Clin Chest Med*, 2020, 41(4): 697-707.

(收稿日期: 2021-09-12 修回日期: 2022-01-28)