

IL-1 β -511 和 IL-10-592 基因多态性与广西煤矿工人尘肺易感性的关系

麦志丹, 李小萍, 梁梅, 潘沛江, 梁冰玉, 陈荣凤, 韦琳

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻 1140003B-83)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区职业病防治研究院(麦志丹,李小萍,梁梅,韦琳); 530021 南宁,广西医科大学公共卫生学院(潘沛江,梁冰玉,陈荣凤)

作者简介: 麦志丹(1979-),女,硕士研究生,副主任医师,研究方向:职业病流行病学。E-mail: mzdanz35@163.com

[摘要] 目的 分析白细胞介素基因(IL)-1 β -511 和白细胞介素基因(IL)-10-592 位点多态性与广西煤矿工人尘肺患者遗传易感性的关系。方法 对 88 例尘肺患者和 44 例粉尘接触者的职业史、尘肺病史等进行问卷调查;采集每个研究对象的外周静脉血,应用聚合酶链反应-限制性片断长度多态性(PCR-RFLP)技术检测白细胞介素基因 IL-1 β -511 和 IL-10-592 位点多态性。结果 88 例尘肺患者和 44 例粉尘接触者均为广西某矿务局工人,64 例患者主要接触矽尘,诊断为矽肺;24 例患者主要接触煤尘,诊断为煤工尘肺。电泳结果显示,矽肺组 IL-1 β -511 基因野生型有 13 例,突变型有 50 例;IL-10-592 基因野生型有 35 例,突变型有 29 例。煤工尘肺组 IL-1 β -511 基因野生型有 4 例,突变型有 20 例;IL-10-592 基因野生型有 15 例,突变型有 9 例。对照组 IL-1 β -511 基因野生型有 17 例,突变型有 27 例;IL-10-592 基因野生型和突变型各 22 例。矽肺组和煤工尘肺组 IL-1 β -511、IL-10-592 等位基因频率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 白细胞介素基因 IL-1 β -511 和 IL-10-592 位点多态性与广西煤矿工人尘肺的发病可能无关。

[关键词] 尘肺; 基因多态性; 白细胞介素

[中图分类号] R 135.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)04-0295-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.04.01

Relationship between IL-1 β -511 and IL-10-592 gene polymorphism and the susceptibility of pneumoconiosis in coal miners in Guangxi MAI Zhi-dan, LI Xiao-ping, LIANG Mei, et al. Guangxi Zhuang Autonomous Region Institute for Prevention and Treatment of Occupational Diseases, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship between gene interleukin(IL)-1 β -511, interleukin gene (IL)-10-592 polymorphism and genetic susceptibility of pneumoconiosis in coal miners in Guangxi. **Methods** A questionnaire survey of occupational history, history of pneumoconiosis etc, was conducted among 88 pneumoconiosis patients and 44 dust-exposed workers. The peripheral venous blood was collected in each studied object, and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism(PCR-RFLP) technique was used to detect polymorphism of interleukin gene IL-1 β -511 and IL-10-592. **Results** Eighty-eight pneumoconiosis patients and 44 dust-exposed workers were the workers in a Bureau of Mines in Guangxi. Among 88 pneumoconiosis patients, there were 64 patients with silicosis who were exposed primarily to silica dust; 24 patients with coal workers' pneumoconiosis who were exposed primarily to coal dust. Electrophoresis showed that wild-type gene of IL-1 β -511 in silicosis group was 13 cases, 50 cases of mutant and wild type gene of IL-10-592 was 35 cases, 29 cases of mutant; wild-type gene of IL-1 β -511 in Coal workers' pneumoconiosis group was 4 cases, 20 cases of mutant and wild type gene of IL-10-592 was 15 cases, 9 cases of mutant; wild-type gene of IL-1 β -511 in the control group was 17 cases, 27 cases of mutant; wild type gene and mutant of IL-10-592 both were 22 cases. In comparison of IL-1 β -511, IL-10-592 allele frequency in Coal workers' pneumoconiosis group and silicosis group comparison with that in the control group, the difference was not statistically significant($P > 0.05$). **Conclusion** The interleukin gene IL-1 β -511 and IL-10-592 gene polymorphism may be irrelevant to the incidence of Guangxi mine workers' pneumoconiosis.

[Key words] Pneumoconiosis; Polymorphism; Interleukin

尘肺的发病与环境因素以及个体对粉尘暴露的易感性密切相关^[1]。细胞因子是调控炎症纤维化过程重要的活性介质,其中 IL-1、IL-10 与肺纤维化密切相关,细胞因子的基因多态性往往引起 mRNA 或蛋白质表达水平的改变,进而影响尘肺的发生和发展。为此,我们通过对白细胞介素基因多态性与广西尘肺易感性进行研究,以探讨尘肺的发病是否与白细胞介素基因多态性有关,现将研究报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012-01 ~ 2013-12 间在广西工人医院住院的广西某煤矿务局的尘肺病人 88 例(其中矽肺患者 64 例,煤工尘肺患者 24 例)和 44 例无尘肺的粉尘接触者作为对照组,所有研究对象均为男性,有确切粉尘接触史、职业史和作业环境相似的人群,无免疫系统疾病。对所有研究对象拍摄高千伏 X 线后前位胸片,由 3 名以上尘肺诊断专家按《国家尘肺诊断标准》(GBz70-2002, GBz70-2009)进行诊断。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查 采用自行设计的调查表,对每位研究对象的一般情况、疾病史、职业暴露史以及尘肺患病情况等进行问卷调查。对我院住院的尘肺患者的尘肺病个案卡及其职业病有关的档案资料进行整理分析。尘肺分类按卫生部颁布的职业病名单中规定的 12 种尘肺进行统计。2009-11 之前的诊断按尘肺病诊断标准 GBZ70-2002 执行,2009-11 后按尘肺病诊断标准 GBZ70-2009 进行诊断。

1.2.2 样本采集与 DNA 提取 采集 5 ~ 8 ml 抗凝全血,在 4 ~ 8 h 内分离外周血单核淋巴细胞(PBMC)和血浆,或在 24 ~ 48 h 内分离血浆和血细胞,处理后的样本冻存于 -20 ℃ 以下冰箱备用。用上海康盈生物试剂盒从 300 μl 全血中提取染色体 DNA 作

为 PCR 反应模板。按说明书操作。

1.2.3 PCR 检测 扩增所用引物见参考文献[2]。IL-1β-511 扩增条件:95 ℃ 5 min;94 ℃ 45 s、60 ℃ 45 s、72 ℃ 35 s,32 个循环;72 ℃ 延伸 10 min。IL-10-592 扩增条件:95 ℃ 5 min;94 ℃ 45 s、60 ℃ 45 s、72 ℃ 35 s,32 个循环;72 ℃ 延伸 10 min。

1.2.4 酶切 IL-1β-511 PCR 扩增产物用 Eco81I 限制性内切酶酶切,IL-10-592 扩增产物用 RsaI 酶切。于 37 ℃ 酶切 3 h。酶切产物于 3% 琼脂糖凝胶中 100 V 电泳 40 min 后在紫外灯下观察。

1.2.5 基因多态性的判定 (1)IL-1β-511 突变与否的判定:酶切产物电泳片段出现 190 bp 和 115 bp 两条带时则为野生型;出现 305 bp、190 bp、115 bp 三条带时则为杂合型;如出现 305 bp 一条带则为纯合突变型。(2)IL-10-592 突变与否的判定:酶切产物电泳片段出现 236 bp 和 176 bp 两条带时则为野生型;出现 412 bp、236 bp、176 bp 三条带时则为杂合型;如出现 412 bp 一条带则为纯合突变型。

1.3 统计学方法 应用 Excel 2010 对全部调查和测定结果建立数据库,应用 SPSS18.0 软件进行数据统计分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间计量资料比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组基本情况比较 88 例尘肺患者中,矽肺 64 例,煤工尘肺 24 例,统计分析结果显示,矽肺组、煤工尘肺组以及对照组发病年龄、工种以及吸烟分布均衡,差异无统计学意义($P > 0.05$)。而工龄分布不均衡,矽肺组、煤工尘肺组高于对照组,分布差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 三组基本情况比较[$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$]

组别	例数	年龄(岁)	工龄(年)	吸烟例数	爆破工	风钻工	掘进工	采煤工	其他
矽肺组	64	49.00 ± 10.31	16.89 ± 7.93	48(75.00)	5(7.81)	14(21.88)	19(29.69)	15(23.44)	11(17.19)
煤工尘肺组	24	47.45 ± 10.92	17.00 ± 6.26	17(70.83)	2(8.33)	6(25.00)	5(20.83)	6(25.00)	5(20.83)
对照组	44	47.20 ± 4.20	11.86 ± 4.83	30(68.18)	5(11.36)	8(18.18)	11(25.00)	14(31.82)	6(13.64)
F/χ^2	-	0.618	8.260	0.620			4.759		
P	-	0.541	0.000	0.734			0.988		

2.2 扩增分析结果 IL-1β-511 扩增产物用 Eco81I 酶切。IL-10-592 扩增产物用 RsaI 酶切。图 1, IL-1β-511 酶切产物电泳图中,酶切产物电泳片段出现 190 bp 和 115 bp 两条带时则为野生型(如 83、84);

出现 305 bp、190 bp、115 bp 三条带时则为杂合型(如 80、81、82);出现 305 bp 一条带则为纯合突变型(如 85)。图 2, IL-10-592 酶切产物电泳片段出现 236 bp 和 176 bp 两条带时则为野生型(如 80、

84);出现 412 bp、236 bp、176 bp 三条带时则为杂合型(如 82、83);如出现 412bp 一条带则为纯合突变

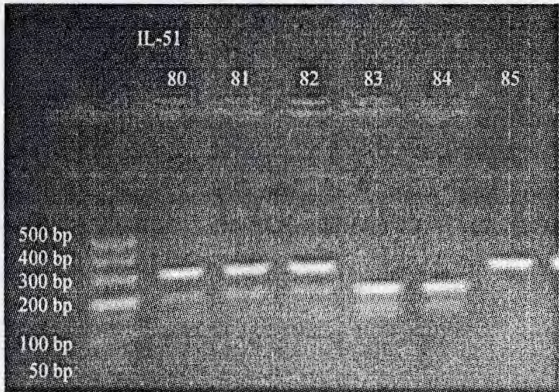


图 1 IL-1β-511 扩增产物电泳图

型(如 81)。

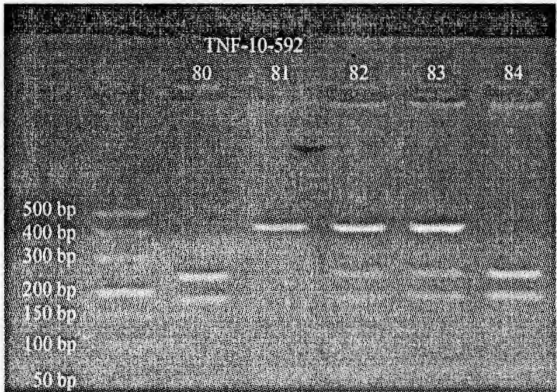


图 2 IL-10-592 扩增产物电泳图

2.3 IL-1β-511 和 IL-10-592 位点基因型和等位基因分布分析 IL-1β-511 矽肺组和煤工尘肺组等位基因频率比对照组低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。IL-10-592 矽肺组和煤工尘肺组等位基因频率比对照组高,差异无统计学意义($P > 0.05$)。考

虑到其他因素如工龄、接触水平以及吸烟等其他因素的影响,对这些因素的影响采用 Logistic 回归进行调整分析后结果显示差异仍无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 IL-1β-511 和 IL-10-592 位点基因型及等位基因频率在尘肺组和对照组中的分布

组 别	例数	基因型			等位基因频率 (%)	粗 <i>OR</i>	调整 <i>OR</i>	<i>P</i>
		G/G(%)	G/A(%)	A/A(%)		95% <i>CI</i>	95% <i>CI</i>	
IL-1β-511								
矽肺组	64	13(20.31)	34(53.13)	17(26.56)	53.13	0.96(0.45~2.21)	1.01(0.49~3.94)	0.089
煤工尘肺组	24	4(16.67)	9(37.5)	11(45.83)	64.58	0.61(0.24~1.63)	0.69(0.19~2.57)	
对照组	44	17(38.64)	17(38.64)	10(22.73)	43.18	1.00	1.00	
IL-10-592								
矽肺组	64	35(54.69)	22(34.38)	7(10.94)	28.13	2.23(0.93~5.72)	3.15(0.87~11.13)	0.532
煤工尘肺组	24	15(62.5)	7(29.17)	2(8.33)	22.92	2.37(0.82~9.83)	4.32(0.92~20.71)	
对照组	44	22(50)	17(38.64)	5(15.91)	30.68	1.00	1.00	

注:粗 OR 值用 Logistic 回归单因素分析计算(G/A 和 A/A 基因型合并分析);用 Logistic 回归计算调整工龄后的 OR 值

3 讨论

3.1 IL-1 在尘肺纤维化疾病中起着重要作用,通过刺激成纤维细胞增殖,引起成纤维细胞 I 型和 III 型前胶原蛋白 mRNA 表达^[3]。研究发现,IL-1β 在纤维化动物模型的始动阶段,抑制 IL-1β 的生物活性作用减轻了疾病的严重程度^[4]。而 IL 家族的另一个基因 IL-10 是小鼠 T 辅助细胞 2 型(Th2)的产物^[5],它通过抑制炎症因子和趋化因子的合成、抑制细胞介导的免疫反应,从而起到抗炎和免疫调节作用。IL-10 启动子区基因多态性与炎症性疾病、自身免疫性疾病和肿瘤的关系已成为国内外学者研究的热点^[6-10]。

3.2 本研究中,IL-1β-511 矽肺组和煤工尘肺组等位基因频率比对照组低,IL-10-592 矽肺组和煤工尘肺组等位基因频率比对照组高,但统计结果显示 IL-1β-511 和 IL-10-592 在矽肺和煤工尘肺与对照组间差异无统计学意义,调整其他因素如工龄、接触水平以及吸烟等其他因素的影响后,差异仍无统计学意义。这与范雪云^[11]、吴芬^[12]的研究结果是一致的,表明 IL-1β-511 和 IL-10-592 基因多态性可能在尘肺的发病中不起主要作用,基因多态性只是在粉尘致病过程中起到效应修饰作用。

综上所述,IL-1β-511 和 IL-10-592 基因多态性在广西煤矿工人尘肺发病的遗传易感因素中不起主

要作用。本文在选择对照组时,工龄偏低,由此产生的偏倚可能会掩盖研究因素的效应,因此,应严格选定有代表性的研究对象(病例及对照),使病例与对照均衡。此外,本研究尘肺患者样本量不大,这两个位点的基因多态性与尘肺纤维化程度有无关联还需加大样本量,结合个人的接尘量以及通过队列研究进一步证实。

参考文献

- 1 Nemery B. Diffuse interstitial lung disorders caused by the environment and occupation [J]. Verh K Acad Geneesk Belg, 2003, 65 (6): 367-380.
- 2 吴 芬. 铁矿工矽肺的遗传易感性研究[D]. 复旦大学, 2009.
- 3 陈雅萍, 宋志芳. 脂类介质、细胞因子与矽肺炎症、纤维化[J]. 职业卫生与病伤, 1999, 14(1): 48-51.
- 4 Kolb M, Margetts PJ, Anthony DC, et al. Transient expression of IL-1 beta induces acute lung injury and chronic repair leading to pulmonary fibrosis[J]. J Clin Invest, 2001, 107(12): 1529-1536.
- 5 Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones[J]. J Exp Med, 1989, 170(6): 2081-2095.
- 6 Lazarus M, Hajeer AH, Turner D, et al. Genetic variation in the interleukin 10 gene promoter and systemic lupus erythematosus [J]. J Rheumatol, 1997, 24(12): 2314-2317.
- 7 Faupel-Badger JM, Kidd LC, Albanes D, et al. Association of IL-10 polymorphisms with prostate cancer risk and grade of disease [J]. Cancer Causes Control, 2008, 19(2): 119-124.
- 8 Lech-Maranda E, Baseggio L, Charlot C, et al. Genetic polymorphisms in the proximal IL-10 promoter and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2007, 48(11): 2235-2238.
- 9 Castro-Santos P, Suarez A, López-Rivas L, et al. TNF alpha and IL-10 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. Association of -1082 AA low producer IL-10 genotype with steroid dependency [J]. Am J Gastroenterol, 2006, 101(5): 1039-1047.
- 10 张平安, 李 艳, 杨相升. 白细胞介素 10 基因启动子区多态性与乙型肝炎病毒感染预后的关联研究[J]. 中华医学遗传学杂志, 2006, 23(4): 410-414.
- 11 范雪云, 闫兆凤, 闫进德, 等. 白细胞介素-1 基因多态性与尘肺易感性的关系[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006, 24(9): 526-530.

[收稿日期 2014-11-10][本文编辑 黄晓红]

课题研究·论著

小儿单纯房间隔 室间隔缺损术后超早期拔管的临床研究

石齐芳, 梁大胜

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号: Z2012677)

作者单位: 535000 广西, 钦州市第二人民医院 ICU

作者简介: 石齐芳(1987-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 重症医学。E-mail: shiqifang-789@sohu.com

通讯作者: 梁大胜(1978-), 男, 研究生学历, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 重症医学。E-mail: icandoit2006@163.com

【摘要】 目的 探讨小儿单纯房间隔、室间隔缺损术后超早期拔管的安全性和经济效益。方法 选择 50 例单纯房间隔、室间隔缺损患儿, 按随机数字表法分为两组, 每组 25 例, I 组超早期拔管组(手术室内拔管或者术后 1 h 内拔管), II 组为早期拔管组(术后 1~6 h 内拔管)。比较两组患儿的一般资料、拔管前后血气分析、住院期间总费用、ICU 停留时间、再次插管率及肺部并发症。结果 两组拔管后 30 min 血气分析各指标、术后住院时间、再次插管率、低氧血症率、肺部感染率、支气管痉挛率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。I 组 ICU 停留时间、住院期间总费用较 II 组少, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 对于单纯房间隔、室间隔缺损小儿, 术后超早期拔管是安全的, 有一定的经济效益。

【关键词】 小儿; 先天性心脏病; 早期拔管

【中图分类号】 R 654.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2015)04-0298-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.04.02