

# 岩盐气溶胶治疗煤工尘肺病患者血清中 IL-8 及 IFN- $\gamma$ 变化的探讨

刘红梅, 袁扬, 段建勇, 李姝华, 孙志谦, 张木子, 朱丽, 陈刚

(中国煤矿工人北戴河疗养院, 河北 秦皇岛 066000)

**【摘要】**通过检测岩盐气溶胶治疗前后尘肺病患者血清中白介素-8(IL-8)及 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )含量变化,探讨岩盐气溶胶疗法对尘肺病患者的疗效。选择2016年11月—2017年4月在河南、湖南、四川、山东、陕西、河北6家职业病防治院收治的394例煤工尘肺病患者为研究对象,治疗组采取常规治疗加岩盐气溶胶疗法,对照组采取常规疗法,于治疗前、治疗后2周、4周检测尘肺病患者血清中IL-8及IFN- $\gamma$ 水平,并进行分析。结果显示,随着时间的延长,两组治疗方法均有效;治疗后各时点,IL-8降低程度和IFN- $\gamma$ 升高程度,治疗组均大于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示,岩盐气溶胶疗法对尘肺病是一种很好的辅助治疗手段。

**【关键词】**岩盐气溶胶;尘肺;IFN- $\gamma$ ;IL-8

[中图分类号] R135.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1000-7164(2020)01-0065-03

DOI: 10.13692/j.cnki.gywszyzh.2020.01.019

尘肺病是在职业活动中长期吸入生产性矿物性粉尘并在肺内滞留而引起的以肺组织弥漫性纤维化为主的疾病<sup>[1]</sup>。目前,我国是世界上新发尘肺病例数最多、粉尘暴露人群最庞大的国家<sup>[2]</sup>。尘肺病以呼吸困难、咳嗽、咳痰、胸痛、咯血为主要临床表现。岩盐气溶胶疗法是模拟天然的岩洞微气候进行治疗,是空气中弥散一定量的岩盐气溶胶微粒,患者置身其中自然呼吸,直径1~5 $\mu\text{m}$ 的岩盐气溶胶微粒易进入呼吸道深部,起到治疗作用<sup>[3]</sup>。我们通过检测岩盐气溶胶治疗尘肺病患者前后血清中白介素-8(IL-8)及 $\gamma$ 干扰素(IFN- $\gamma$ )含量变化,探讨岩盐气溶胶疗法对尘肺病患者的疗效,从而为尘肺病综合防治探索新方法、新手段。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

采用多中心随机对照临床试验(注册号:ChiCTR1800015891),选择2016年11月—2017年4月在产煤省份地域、尘肺病患者收治情况有代表性的河南、湖南、四川、山东、陕西、河北6家职业病防治院收治的煤工尘肺病患者394例为研究对象,入组前签署知情同意书,经过华北理工大学医学伦理委员会审批(批件文号:2017254)。首先根据尘肺病期别、是否合并慢性阻塞性肺疾病

(COPD)将入组患者进行分层,在每个层内按照随机的原则分为岩盐气溶胶治疗组和对照组,各197例。所有患者诊断均符合GBZ 70—2015《尘肺病诊断标准》。

### 1.2 方法

利用干盐气溶胶治疗仪(俄罗斯AEROMED公司),2011年12月19日由国家食品药品监督管理局注册(国食药监械[进]字2011第2214118号)。对照组进行常规治疗,主要包括:(1)吸氧疗法;(2)对症治疗药物,包括抗炎、止咳、祛痰、平喘;(3)改善肺循环治疗;(4)抗纤维化治疗;(5)营养支持治疗;(6)中医中药治疗。治疗组给予常规治疗加岩盐气溶胶治疗,治疗时间为4周,1次/d,1h/次。盐疗室100 $\text{m}^3$ 内,空气温度10~29 $^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度 $\leq 60\%$ (25 $^{\circ}\text{C}$ ),大气压力为84~106.7 kPa(630~800 mm Hg)。两组分别在治疗前、治疗后2周、治疗后4周检测尘肺病患者血清中IL-8及IFN- $\gamma$ 水平,检测方法采用ELISA方法,主要仪器有Thermo Fisher MK3酶标仪(雷勃)、Thermo Fisher MK2洗板机、TG16离心机(长沙英泰仪器有限公司)、DH电热恒温培养箱DH3600A(天津市通力信达仪器)、Yadanzhiolide A试剂盒(上海源叶生物科技有限公司)。

### 1.3 统计学处理

采用EpiData3.1软件建立数据库并进行数据的双录入核查,数据整理后,建立Excel数据库。采用SPSS 17.0软件进行统计分析,数据以 $\bar{x} \pm s$

基金项目]中国煤矿尘肺病防治基金会资助项目(2016-01-01总J024)

作者简介]刘红梅(1986—),女,医师。

通讯作者]陈刚,E-mail:cg710121@126.com

表示。方法有 *t* 检验、方差分析、卡方检验等，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

两组患者性别、年龄、工龄、期别及合并 COPD 情况比较，差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1 和表 2。

### 2.2 组间疗效比较

治疗后各时点患者血清 IL-8 降低程度与 IFN- $\gamma$  升高程度，治疗组均大于对照组，差异有统计学

意义 ( $P < 0.05$ )。岩盐治疗对改善患者 IL-8、IFN- $\gamma$  水平，明显优于对照组。见表 3。

### 2.3 组内疗效分析

随着治疗时间的延长，两组患者血清中 IL-8 减低、IFN- $\gamma$  升高，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )；两组患者治疗后 2 周与 4 周均与治疗前比较，差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。IL-8 前 2 周下降，后两周基本平稳；而 IFN- $\gamma$  前 2 周上升，后两周基本平稳。两组治疗后 2 与 4 周相比，血清中 IL-8、IFN- $\gamma$  水平比较，差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

表 1 两组尘肺病患者性别、期别及 COPD 合并情况(例)

组别	性别		期别			合并 COPD							
	男性	女性	壹期	贰期	叁期	壹期		贰期		叁期		总体	
						合并	无合并	合并	无合并	合并	无合并	合并	无合并
治疗组	197	0	117	44	36	39	78	23	21	24	12	86	111
对照组	196	1	115	48	34	37	78	23	25	22	12	82	115
$\chi^2$ 值	0.00		0.23			0.35		0.17		0.30		1.66	
<i>P</i> 值	1.00		0.88			0.89		0.84		1.00		0.70	

注：COPD—慢性阻塞性肺疾病。

表 2 研究对象不同组别年龄和接尘工龄情况

组别	年龄(岁)	接尘工龄(a)
治疗组	66.5±12.5	18.6±11.5
对照组	65.8±12.0	20.2±10.4
<i>t</i> 值	0.64	1.52
<i>P</i> 值	0.52	0.13

表 3 岩盐气溶胶疗法与常规疗法治疗尘肺病患者血清中 IL-8 和 IFN- $\gamma$  的疗效 (pg/ml)

分组	病例数(例)	治疗后 2 周与 治疗前差值	治疗后 4 周与 治疗前差值
IL-8 治疗组	197	-122.77±354.31 <sup>a</sup>	-125.70±335.86 <sup>a</sup>
IL-8 对照组	197	-27.55±359.01	-40.05±321.47
IFN- $\gamma$ 治疗组	197	166.14±0.13 <sup>a</sup>	160.55±0.14 <sup>a</sup>
IFN- $\gamma$ 对照组	197	48.61±0.32	63.22±0.32

注：经 *t* 检验，与对照组比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 岩盐气溶胶疗法对尘肺病患者血清中 IL-8 和 IFN- $\gamma$  的疗效 (pg/ml)

组别	病例数(例)	治疗前	治疗后 2 周	治疗后 4 周	df	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值	矫正 <i>df</i> G-G 法	矫正 <i>p</i> G-G 法
IL-8 治疗组	197	1487.59±235.81	1364.82±259.82 <sup>a</sup>	1361.89±230.79 <sup>a</sup>	2	17.02	0.00	—	—
IL-8 对照组	197	1450.62±243.48	1423.07±273.23 <sup>a</sup>	1410.57±244.39 <sup>a</sup>	2	3.03	0.04	—	—
IFN- $\gamma$ 治疗组	197	581.36±100.27	747.50±129.42 <sup>a</sup>	741.91±134.93 <sup>a</sup>	2	133.09	0.00	1.86	0.00
IFN- $\gamma$ 对照组	197	662.31±120.79	710.92±136.21 <sup>a</sup>	725.53±139.88 <sup>a</sup>	2	11.96	0.00	—	—

注：经重复测量资料的方差分析，以时间为影响因素，治疗后各时点与治疗前比较，<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

尘肺的基本病理改变是肺组织弥漫性纤维化和矽结节的形成。肺纤维化发病机制十分复杂，涉及多种细胞及生物活性物质参与的炎症反应、免疫反应、异物反应、细胞毒作用等。大量研究表明，细胞因子介导的免疫、炎症因素在尘肺形成过程中发挥着重要作用<sup>[4-5]</sup>。目前，研究较多的肺纤维化相关的细胞因子主要有 IL、TNF、IFN- $\gamma$ 、转化生长因子(TGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)，它们主要从促进纤维化形成，参与局部损伤和炎症反应以及控制纤维化形成 3 个方面参与肺纤维化<sup>[6]</sup>。

IL-8 作为一种前炎症细胞因子，是强有力的炎性细胞趋化因子，可由单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、T 淋巴细胞等在诱导素作用下合成与释放，并证实对中性粒细胞有趋化作用，可以通过炎症反应使成纤维细胞增殖和肺部结构改变<sup>[4,7]</sup>。矽肺患者血清、肺灌洗液或诱导痰液中 IL-8 的含量明显高于对照组工人<sup>[8-10]</sup>。IFN- $\gamma$  在人体内由 T 细胞和 NK 细胞合成，具有较强的免疫调节作用，可以激发和增强机体免疫应答，是 I 型辅助 T 细胞(Th1 细胞)的标志性的细胞因子。它被认为是一种具有

(下转第 69 页)

表3 不同洗脱时间放置空白滤膜吸光度值结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

放置时间 (min)	空白滤膜 1	空白滤膜 2	空白滤膜 3
1	0.0026 ± 0.001	0.0073 ± 0.002	0.0054 ± 0.001
5	0.0214 ± 0.005	0.0164 ± 0.006	0.0225 ± 0.008
10	0.0316 ± 0.018	0.0327 ± 0.020	0.0274 ± 0.023

### 3 小结

此方法检测条件包括波长的优化, 空白滤膜的处理以及放置时间的确定, 方法有满意的精密性与准确度, 检出限均符合 GBZ/T 210.4—2008《职

(上接第 66 页)

潜在的抗纤维化的细胞因子, 其可能的机制包括: (1)拮抗细胞因子 IL-4 等的促纤维化活性; (2)拮抗 TGF- $\beta_1$  促胶原合成功能; (3)抑制纤维母细胞合成胶原<sup>[4]</sup>。其作为不可缺少的免疫性细胞因子, 在人类同疾病的斗争中有重要意义。国内对矽肺患者血清的研究提示血清中 IFN- $\gamma$  检测可能对矽肺疗效观察及病情监测有一定价值<sup>[11]</sup>。

尘肺病不仅危害矽尘接触工人的健康, 降低其劳动能力和生活质量, 而且给国家造成巨大的经济损失<sup>[12]</sup>, 目前尚未发现有效的治疗方法<sup>[13]</sup>。岩盐气溶胶疗法是一种源自东欧的非药物治疗法, 近年来逐渐应用于治疗呼吸系统疾病及过敏性疾病, 并越来越引起临床医生的关注<sup>[14]</sup>。本次研究发现, 随着治疗时间的延长, 常规治疗加岩盐气溶胶疗法与常规疗法可改善血清中 IL-8、IFN- $\gamma$  水平, 且 IL-8 前 2 周下降, 而 IFN- $\gamma$  前 2 周上升, 两者后两周基本平稳; 治疗后各时点患者血清中 IL-8 降低程度与 IFN- $\gamma$  升高程度, 治疗组均大于对照组, 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示, 常规治疗加岩盐气溶胶疗法对于改善尘肺病患者 IL-8、IFN- $\gamma$  水平, 明显优于常规疗法。

综上所述, 常规治疗加岩盐气溶胶疗法与常规疗法均可降低尘肺病患者炎症反应, 提高免疫性, 且疗效优于常规疗法, 提示岩盐气溶胶疗法对尘肺病患者治疗康复有较好的临床疗效, 为尘肺病综合防治探索新方法、新手段提供了依据。

### 参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GBZ 70—2015 职业性尘肺病诊断标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [2] Leung CC. More effort needed to prevent exposure to silica hazards as silicosis remains a major cause of illness and death worldwide[R/OL]. (2015-07-07). <https://www.eurekalert>

业卫生标准制定指南第 4 部分: 工作场所空气中化学物质测定方法》的要求, 可以为职业卫生检测人员提供更好更快的检测手段, 完善相关的检测方法。

### 参考文献

- [1] 黄振依, 梁疆莉, 阮小林, 等. 高效液相色谱法测定工作场所空气中对苯二甲酸[J]. 中国职业医学, 2006, 33(4): 295-296.
- [2] 陈延松, 李媛媛. 对苯二甲酸毒性研究进展[J]. 安徽教育学院学报, 2004, 22(6): 74-77.
- [3] 中华人民共和国卫生部. GBZ/T 160.59—2004 工作场所空气中有害物质测定[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.

(收稿日期: 2019-01-11)

[org/pub\\_releases/2012-04/1-men042212.php](http://pub_releases/2012-04/1-men042212.php).

- [3] Chervinskaya A, Norvaisas G, Pluskiene L, et al. Halotherapy for rehabilitation of asthma patients in Russia and Lithuania [J]. Eur J Allergy Immunol, 1996, 51(30): 39-41.
- [4] 周效宝, 王瑞. 细胞因子在矽肺发生发展中作用研究进展[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(12): 1630-1632.
- [5] 高衍新, 王瑞. 矽尘致肺纤维化机制及细胞因子在矽肺纤维化中的作用[J]. 中国工业医学杂志, 2008, 21(1): 31-35.
- [6] 夏玉静, 郝凤桐, 许李明, 等. 尘肺病患者血清中细胞因子表达的抗体芯片分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2013, 31(7): 508-510.
- [7] Sun YC, Chu HW. Do neutrophil actively participate in airway inflammation and remodeling in asthma? [J]. Chin Med J, 2004, 117(11): 1739-1742.
- [8] Gulumian M, Borm PJ, Vallyathan V, et al. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review[J]. J Toxicol Environ Health B Crit Rev, 2006, 9(5): 357-395.
- [9] Zhai R, Ge X, Li H, et al. Differences in cellular and inflammatory cytokine profiles in the bronchoalveolar lavage fluid in bagassosis and silicosis[J]. Am J Ind Med, 2004, 46(4): 338-344.
- [10] Prince P, Boulay ME, Pagé N, et al. Induced sputum markers of fibrosis and decline in pulmonary function in asbestosis and silicosis: a pilot study[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2008, 12(7): 813-819.
- [11] 袁宝军, 丁秀荣, 刘志忠. 矽肺患者血清白细胞介素-12 和  $\gamma$  干扰素水平变化[J]. 中国职业医学, 2006, 33(2): 111-113.
- [12] Goldyn SR, Condos R, Rom WN. The burden of exposure-related diffuse lung disease[J]. Seminars Res Crit Care Med, 2008, 29(6): 591-602.
- [13] 陈卫红. 尘肺防制的研究进展与展望[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2006, 24(9): 513-515.
- [14] 李红艳, 涂力, 翁恒, 等. 岩盐气溶胶疗法在支气管哮喘治疗中的应用[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 34(1): 70-71.

(收稿日期: 2019-01-15)