

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.023

TGF- β 1 在不同类型特发性间质性肺炎患者肺组织中的表达及其意义

丁彦¹ 袁小亮¹ 范海伟² 曾治平¹ 刘惟优¹

(1 赣南医学院第一附属医院呼吸内科 江西 赣州 341000; 2 江西青峰药业有限公司药物研究中心 江西 赣州 341000)

摘要 目的:探讨 TGF- β 1 在不同类型特发性间质性肺炎患者肺组织中的表达及其意义。**方法:**选取 2010 年 2 月至 2013 年 12 月在我院就诊的 72 例经支气管镜肺活检的不同类型的特发性间质性肺炎患者的组织标本,对其转化生长因子- β 1 表达程度进行评定。**结果:**寻常型(普通型)、非特异性、脱屑性、急性等 IIP、呼吸性细支气管炎并间质性肺疾病以及隐源性机化性肺炎患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分均显著高于对照组;脱屑性 IIP 和呼吸性细支气管炎并间质性肺疾病患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分均显著高于其他类型 IIP 患者;非特异性 IIP、急性 IIP、淋巴细胞性 IIP 以及隐源性机化性肺炎组患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分均显著低于寻常型(普通型)IIP 组;隐源性机化性肺炎、淋巴细胞性 IIP 组患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分分别为 (0.93 ± 0.34) 分、 (0.82 ± 0.27) 分,显著低于急性 IIP 组患者的 (1.64 ± 0.05) 分。差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**TGF- β 1 表达过度可能是 IIP 患者的重要特征,在肺纤维化的过程中发挥着重要作用,但在不同类型 IIP 中的作用机制并不相同。

关键词:转化生长因子;特发性间质性肺炎;肺组织;表达

中图分类号:R563 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)28-5491-04

Expression and Significance of TGF- β 1 in Lung Tissues of Patients with Different Types of Idiopathic Interstitial Pneumonia

DING Yan¹, YUAN Xiao-liang¹, FAN Hai-wei², ZENG Zhi-ping¹, LIU Wei-you¹

(1 Department of Respiratory Medicine, First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou, Jiangxi, 341000, China;

2 Drug research center, Jiangxi Qingfeng Pharmaceutical Co., Ltd. Ganzhou, Jiangxi, 341000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression and significance of TGF- β 1 in lung tissue of patients with different types of idiopathic interstitial pneumonia. **Methods:** 72 cases of bronchoscopic lung biopsy tissue samples from patients with different types of idiopathic interstitial pneumonia in our hospital from February 2010 to December 2013 were selected, the expression level of the transforming growth factor- β 1 was assessed. **Results:** The expression intensity scores of TGF- β 1 in lung tissue in patients with Vulgaris (common type) interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, desquamative interstitial pneumonia, acute, such as interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease, and cryptogenic organizing pneumonia, were significantly higher; In types of desquamative interstitial pneumonia, respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease, the intensity ratings of TGF- β 1 expression in the lung tissues were significantly higher than in patients with other types of IIP; In nonspecific interstitial pneumonia, acute interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia and lymphocytic interstitial pneumonia, TGF- β 1 expression were significantly lower than in ordinary interstitial pneumonia group; The intensity scores of lung tissue TGF- β 1 expression for group cryptogenic organizing pneumonia and lymphocytic interstitial pneumonia were (0.93 ± 0.34) points and (0.82 ± 0.27) points respectively, and were both significantly lower than that of the group of acute interstitial pneumonia (1.64 ± 0.05 points). Differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** TGF- β 1 expression may be an important feature of excessive IIP patients, and plays an important role in the process of pulmonary fibrosis, but the action mechanisms of TGF- β 1 in different types of IIP are not the same.

Key words: Transforming growth factor; Idiopathic interstitial pneumonia; Lung tissue; Expression

Chinese Library Classification (CLC): R563 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5491-04

前言

特发性间质性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP)

作者简介:丁彦(1981-),女,主治医师,大学本科,从事感染性疾病、COPD、哮喘及呼吸介入方面的研究,

E-mail:dingyan9933@126.com

(收稿日期:2014-03-10 接受日期:2014-04-09)

又被称为特发性肺间质纤维化,是指一组病因尚不清楚的进行性下呼吸道疾病^[1-3]。美国胸科学会/欧洲呼吸学会根据其自身特征性的组织病理改变将特发性间质性肺炎分为 7 种不同类型,各型 IIP 患者的发病率各不相同,其中,以寻常型(普通型)及非特异性两种 IIP 最为常见。目前,各型的发病机制未完全明确,但不少研究认为^[4-6],细胞因子尤其是转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 在本病发生与发展中

发挥着重要的作用^[7],在各种致病因素的作用下,细胞因子的网络平衡被破坏,信息传导出现障碍,氧化与抗氧化失去平衡可能与本病的发生具有密切的关系^[8]。我院通过大量研究,旨在探讨 TGF- β 1 在不同类型特发性间质性肺炎患者肺组织中的表达及其意义。现将研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2010 年 2 月至 2013 年 12 月在我院就诊的 72 例特发性间质性肺炎患者,所有患者入院后均给予高分辨率计算机

体层 X 线摄影术(high-resolution computed tomography,HRCT)检查、肺功能检查以及经支气管镜肺活检术(transbronchial lung biopsy,TBLB)。诊断均符合美国胸科学会/欧洲呼吸学会特发性间质性肺炎国际多学科协作制定的相关诊断标准,除外入院治疗前曾接受糖皮质激素以及免疫抑制剂治疗的患者。其中,寻常型(普通型)、非特异性、脱屑性、急性、淋巴细胞性 IIP 分别为 17 例、15 例、7 例、8 例、7 例,呼吸性细支气管炎并间质性肺疾病 8 例、隐源性机化性肺炎 10 例。另选取同期来我院健康体检的 12 例健康人作为对照组。所有受试者的性别及年龄分布情况详见表 1。

表 1 所有受试者的性别及年龄分布情况

Table 1 The distribution of age and sex in all subjects

组别 Groups	例数 Cases	性别(男/女) Gender (male / female)	年龄(岁) Age (years)
寻常型(普通型)IIP Vulgaris (common type) IIP	17	7/10	58.62 $\pm$ 7.38
非特异性 IIP Non specific IIP	15	7/8	49.85 $\pm$ 9.21
脱屑性 IIP Desquamative IIP	7	3/4	61.37 $\pm$ 8.16
呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病 Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease	8	3/5	52.88 $\pm$ 9.27
急性 IIP Acute IIP	8	2/6	50.24 $\pm$ 8.25
隐源性机化性肺炎 Cryptogenic organizing pneumonia	10	4/6	53.07 $\pm$ 7.91
淋巴细胞性 IIP Lymphocytic IIP	7	2/5	53.49 $\pm$ 6.72
对照组 Control group	12	5/7	58.51 $\pm$ 8.29

1.2 方法

取各类型特发性间质性肺炎患者的标本均采用 10%的甲醛进行固定,采取 Leica EG 1160 型号的石蜡包埋机进行常规石蜡包埋,采取型号为 Leica RM-2165 石蜡切片机按照 4m 厚度进行连续性切片,部分切片给予苏木素-伊红(hematoxylin and eosin stain,HE)染色以便进行组织诊断;另一部分切片采取免疫组化染色。研究中所用的兔抗人 TGF- β 1 多克隆抗体由武汉博士德公司提供,所用的超敏链霉菌抗生物素蛋白-过氧化酶 (Streptavidin-Peroxidase,SP) 以及 3,3'-二氨基联苯胺 (3,3N-Diaminobenzidine Tertrahydrochloride,DAB)试剂盒均由福州迈新生物技术开发有限公司提供。操作严格遵照试剂盒的说明书进行。研究中所采用的石蜡捞片机与摊片机型号分别为 Leica HI 1220 和 Leica HI 1210;电热鼓风干燥箱则由上海仪器设备厂提供,型号为 101A-2E;电热恒温培养箱由上海一恒仪器有限公司提供,型号为 DHP-9082;超净工作台由苏州净化设备厂提供,型号为 YZ-875。

1.3 评价标准

将具有清晰细胞核、胞质着色为黄色或者或褐色的细胞视

为阳性细胞。阳性细胞按照以下方法进行评分:4 分:深褐色;3 分:棕黄色;2 分:黄色;1 分:微浅黄色;0 分:未着色记。按照高倍视野下随机计数间质单个核细胞共 500 个,计算其阳性细胞的比例的方法进行间质单个核细胞定量。

1.4 统计学处理

统计资料以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm S$)表示。将所得数据导入 SPSS15.0 软件进行分析,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 作为有统计学差异的标准。

2 结果

经分析可知,寻常型(普通型)、非特异性、脱屑性、急性等 II-P、呼吸性细支气管炎并间质性肺疾病以及隐源性机化性肺炎患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分均显著高于对照组;脱屑性 IIP 和呼吸性细支气管炎并间质性肺疾病患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分均显著高于其他类型 IIP 患者;非特异性 IIP、急性 IIP、淋巴细胞性 IIP 以及隐源性机化性肺炎组患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分均显著低于寻常型(普通型) IIP 组;隐源性机化性肺炎、淋巴细胞性 IIP 组患者肺组织中

TGF- β 1 表达强度评分分别为(0.93 $\pm$ 0.34)分、(0.82 $\pm$ 0.27)分, 义($P<0.05$)。详见表 2。
显著低于急性 IIP 组患者的(1.64 $\pm$ 0.05)分。差异均有统计学意

表 2 TGF- β 1 在不同类型 IIP 患者肺组织中的表达强度评分($\bar{X}\pm S$)

Table 2 Expression intensity score of TGF- β 1 in lung tissue in different types of the of IIP($\bar{X}\pm S$)

组别 Groups	例数 Cases	表达强度评分 Expression intensity score
寻常型(普通型)IIP Vulgaris (common type) IIP	17	1.98 $\pm$ 0.44 ^{ab}
非特异性 IIP Non specific IIP	15	0.94 $\pm$ 0.62 ^{abc}
脱屑性 IIP Desquamative IIP	7	2.45 $\pm$ 0.09 ^a
呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病 Respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease	8	2.43 $\pm$ 0.08 ^a
急性 IIP Acute IIP	8	0.93 $\pm$ 0.34 ^{abcd}
隐源性机化性肺炎 Cryptogenic organizing pneumonia	10	0.93 $\pm$ 0.34 ^{abcd}
淋巴细胞性 IIP Lymphocytic IIP	7	0.82 $\pm$ 0.27 ^{bcd}
对照组 Control group	12	0.42 $\pm$ 0.07

注:相比于对照组,^a $P<0.05$;相比于脱屑性 IIP 或呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病组,^b $P<0.05$;相比于寻常型(普通型)IIP,^c $P<0.05$;
相比于急性 IIP,^d $P<0.05$ 。

Note: Compared with the control group, ^a $P<0.05$; Compared with desquamative IIP or respiratory bronchiolitis associated with interstitial lung disease group, ^b $P<0.05$; Compared with vulgaris (common type) IIP, ^c $P<0.05$; Compared with acute IIP, ^d $P<0.05$.

3 讨论

不少研究认为^[9-11],TGF- β 1 对肺纤维化的进展以及细胞外基质的产生具有重要的调节作用。在本研究中,寻常型(普通型)、非特异性、脱屑性、急性等间质性肺炎、呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病以及隐源性机化性肺炎患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),这说明 TGF- β 1 表达过度可能是 IIP 患者的重要特征,在肺纤维化的过程中发挥着重要作用。脱屑性 IIP、呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病以及寻常型(普通型)IIP 患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分均显著高于其他类型 IIP 患者;差异均有统计学意义($P<0.05$),这提示 TGF- β 1 表达强度评分可以用于脱屑性 IIP、呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病、寻常型(普通型)IIP 与其他类型 IIP 之间的鉴别。脱屑性 IIP 组、呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病组患者 TGF- β 1 表达过度主要考虑与肺泡、呼吸性细支气管内集聚过量的巨噬细胞^[12-14],并且在肺泡巨噬细胞 TGF- β 1 过度表达的同时使得上皮、内皮及成纤维等细胞的 TGF- β 1 表达被激活等因素^[11]关系密切。但是,脱屑性间质性肺炎组患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度评分与呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病组相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。由此可见 TGF- β 1 表达强度评分不能用于脱屑性间质性肺炎与呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病之间的鉴别。脱屑性 IIP 与呼吸性细支气管炎合并间质性肺疾病被部分学者认为是 IIP 发展的不同阶段^[15]。隐源性机化性肺炎、淋巴细胞性 IIP 组患者肺组织

中 TGF- β 1 表达强度评分分别为(0.93 $\pm$ 0.34)分、(0.82 $\pm$ 0.27)分,显著低于急性 IIP 组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示,隐源性机化性肺炎、淋巴细胞性 IIP 组患者肺组织中 TGF- β 1 表达强度亦各有其不同的特征。上述结果均提示 TGF- β 1 表达水平能够应用于 IIP 分类的筛选。

有学者认为,肺纤维化的不同时期患者 TGF- β 1 表达水平各不相同^[16-18],肺损伤初期阶段 TGF- β 1 表达即可达到高峰^[19]。主要与细胞因子 TGF- β 1 将炎症细胞间、炎症细胞和肺组织结构细胞间、细胞和细胞外基质间用以维持炎症呈进行性发展的网络系统开启有关^[20]。在本研究中,寻常型(普通型)以及急性间质性肺炎组患者的肺泡上皮、巨噬细胞以及间隔纤维细胞表达显著增强,但寻常型(普通型)IIP 组患者成纤维母细胞灶中表达并未明显增强;隐源性机化性肺炎组的肺泡间隔以及肺泡内机化组织、淋巴细胞性间质性肺炎组肺泡上皮以及肺泡间隔的各种细胞均弱表达甚至无表达;且在本研究中,除急性 IIP 组外,其他患者均为中晚期肺纤维化。由此可知,TGF- β 1 在各类型 IIP 患者中的表达水平与其纤维化程度并不一致,因此,可以认为,TGF- β 1 在不同类型 IIP 所发挥的作用并不相同。

综上所述,TGF- β 1 表达过度可能是 IIP 患者的重要特征,在肺纤维化的过程中发挥着重要作用,但在不同类型 IIP 中的作用机制并不相同。

参考文献(References)

- [1] 图门乌力吉,马忠森.特发性间质性肺炎经支气管镜肺活检组织中 TGF- β 1 的表达及其意义[J].中国实验诊断学,2013,17(7):1219-1222

- Tumenji, Ma Zhong-sen. The expression and significance of TGF- β 1 in bronchoscopic lung biopsy of Idiopathic Interstitial Pneumonia[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2013, 17(7):1219-1222
- [2] 王同德, 代华平, 班承均, 等. 不同类型特发性间质性肺炎纤溶活性比较[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(14):1041-1045
- Wang Tong-de, Dai Hua-ping, Ban Cheng-jun, et al. Comparison of fibrinolytic and anti-fibrinolytic activity in patients with idiopathic interstitial pneumonia with predominant fibrosis or inflammation[J]. International Journal of Respiration, 2013, 33(14):1041-1045
- [3] 兰学立, 李海潮, 熊焰, 等. 经支气管镜肺活检在特发性间质性肺炎中的诊断价值[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(1):69-74
- Lan Xue-li, Li Hai-chao, Xiong Yan, et al. The Effectiveness of Transbronchial Lung Biopsy in the Diagnosis of Idiopathic Interstitial Pneumonia [J]. Chinese Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2013, 12(1):69-74
- [4] Suson KD, Stec AA, Gearhart JP, et al. Transforming growth factor- β 1 mediates migration in cultured human control and exstrophy bladder smooth muscle cells[J]. J Urol, 2012, 188(4):1528-1533
- [5] Aihara K, Ikeda Y, Yagi S, et al. Transforming Growth Factor- β 1 as a Common Target Molecule for Development of Cardiovascular Diseases, Renal Insufficiency and Metabolic Syndrome[J]. Cardiol Res Pract, 2010, 2011:175381
- [6] Liu X, Tang X, Zhang S, et al. Methylation and Expression of Retinoblastoma and Transforming Growth Factor- β 1 Genes in Epstein-Barr Virus-Associated and -Negative Gastric Carcinomas [J]. Gastroenterol Res Pract, 2012; 2012: 906017
- [7] Shi N, Chen SY. Cell Division Cycle 7 Mediates Transforming Growth Factor- β -induced Smooth Muscle Maturation through Activation of Myocardin Gene Transcription[J]. J Biol Chem, 2013, 288(48):34336-34342
- [8] Lan CC, Fang AH, Wu PH, et al. Tacrolimus abrogates TGF- β 1-induced type I collagen production in normal human fibroblasts through suppressing p38MAPK signalling pathway: implications on treatment of chronic atopic dermatitis lesions[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(2):830-834
- [9] Klar RM, Duarte R, Dix-Peek T, et al. The induction of bone formation by the recombinant human transforming growth factor- β 3[J]. Biomaterials, 2014, 35(9):2773-2788
- [10] Philips N, Conte J, Chen YJ, et al. Beneficial regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors, fibrillar collagens and transforming growth factor-beta by Polypodium leucotomos, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells [J]. Arch Dermatol Res, 2009, 301(7):487-495
- [11] Cheng JC, Chang HM, Leung PC. Transforming Growth Factor- β 1 Inhibits Trophoblast Cell Invasion by Inducing Snail-mediated Down-regulation of Vascular Endothelial-cadherin Protein [J]. J Biol Chem, 2013, 288(46):33181-33192
- [12] Chen NF, Huang SY, Chen WF, et al. TGF- β 1 Attenuates Spinal Neuroinflammation and the Excitatory Amino Acid System in Rats With Neuropathic Pain[J]. J Pain, 2013, 14(12):1671-1685
- [13] Morissette R, Merke DP, McDonnell NB. Transforming growth factor- β (TGF- β) pathway abnormalities in tenascin-X deficiency associated with CAH-X syndrome[J]. Eur J Med Genet, 2013
- [14] Shiou SR, Yu Y, Guo Y, et al. Oral administration of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) protects the immature gut from injury via Smad protein-dependent suppression of epithelial nuclear factor κ B (NF- κ B) signaling and proinflammatory cytokine production [J]. J Biol Chem, 2013, 288(48):34757-34766
- [15] Talaat RM1, Dondeti MF, El-Shenawy SZ, et al. Transforming Growth Factor- β 1 Gene Polymorphism (T29C) in Egyptian Patients with Hepatitis B Virus Infection: A Preliminary Study [J]. Hepat Res Treatm, 2013, 2013:293274
- [16] Zhang L, Zhou F, ten Dijke P. Signaling interplay between transforming growth factor- β receptor and PI3K/AKT pathways in cancer [J]. Trends Biochem Sci, 2013, 38(12):612-620
- [17] 贺雄, 曹文富, 赵革利, 等. 益气化痰法对肺纤维化大鼠 TGF- β 1、PAI-1 的影响[J]. 重庆医学, 2012, 41(19):1903-1905, 封 2
- He Xiong, Cao Wen-fu, Zhao Ping-li, et al. Effects of therapeutics of benefiting qi, expelling blood stasis and dissipating phlegm on TGF- β 1 and PAI-1 of rats with pulmonary fibrosis [J]. Chongqing Medicine, 2012, 41(19):1903-1905
- [18] 武慧, 冯一中, 顾振纶, 等. 三七总皂甙对实验性肺纤维化大鼠病理变化和转化生长因子- β 1 表达的影响[J]. 苏州大学学报(医学版), 2009, 29(1):29-32
- Wu Hui, Feng Yi-zhong, Gu Zhen-lun, et al. Effects of PNS on the Change of Pulmonary Pathology and Expression of TGF- β 1 in Rats Pulmonary Fibrosis[J]. Suzhou University Journal of Medical Science, 2009, 29(1):29-32
- [19] Kim H, Falet H, Hoffmeister KM, et al. Wiskott-Aldrich Syndrome Protein (WASP) Controls the Delivery of Platelet Transforming Growth Factor- β 1[J]. J Biol Chem, 2013, 288(48):34352-34363
- [20] Chen JH, Wu H, Ma JP, et al. Effects of inhibition of Hedgehog signaling pathway for transforming growth factor- β -induced epithelial-mesenchymal transition [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2013, 93(26):2075-20678