

SP-D、SP-A 在煤工尘肺病患者肺泡灌洗液、血清中的表达意义及与肺部炎症相关性

胡卓君, 吕林, 沈春鹦, 庞波, 董明霞, 刘丽, 刘建红

攀枝花市第二人民医院职业病科, 四川 攀枝花 617068

摘要: **目的** 研究肺泡表面活性蛋白(surfactant-associated proteins, SP) D、肺泡表面活性蛋白 A (SP-A) 在煤工尘肺病(coal worker's pneumoconiosis, CWP) 患者肺泡灌洗液、血清中的表达意义及与肺部炎症相关性。**方法** 选取 2016 年 8 月—2019 年 6 月收治的 CWP 患者 88 例作为病例组, 同矿区具备相同粉尘接触条件的非 CWP 井下作业工人 92 例作为对照组。检测两组血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 水平, 并分析其对 CWP 的诊断价值, 同时比较不同分期患者血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A、炎症因子[γ 干扰素(interferon gamma, IFN- γ)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)] 水平及二者关联性。**结果** 病例组血清、肺泡灌洗液 SP-D 分别为 $(46.24 \pm 10.44) \mu\text{g/ml}$ 和 $(40.26 \pm 13.40) \mu\text{g/ml}$ 、SP-A 分别为 $(42.17 \pm 7.30) \mu\text{g/ml}$ 和 $(11.28 \pm 3.74) \mu\text{g/ml}$, 均低于对照组水平[SP-D 分别为 $(57.63 \pm 13.69) \mu\text{g/ml}$ 和 $(94.18 \pm 31.35) \mu\text{g/ml}$ 、SP-A 分别为 $(49.55 \pm 9.12) \mu\text{g/ml}$ 和 $(63.75 \pm 21.20) \mu\text{g/ml}$ ($P < 0.05$)] ; 肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 联合诊断 AUC(0.901) > 肺泡灌洗液 SP-D(0.873) > 肺泡灌洗液 SP-A(0.863) > 血清 SP-D(0.788) > 血清 SP-A(0.764); 血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 与 IFN- γ 、IL-10 呈负相关($r_1 = -0.528$, $r_2 = -0.410$, $r_3 = -0.549$, $r_4 = -0.544$, P 均 < 0.05)。 **结论** SP-D、SP-A 在 CWP 患者肺泡灌洗液、血清中呈低表达态势, 与肺部炎症存在负相关关系, 肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 联合有望成为临床鉴别诊断、判断疾病分期、评估肺部炎症程度的重要有效生物标志物。

关键词: 肺泡表面活性蛋白 D; 肺泡表面活性蛋白 A; 煤工尘肺病; 肺泡灌洗液; γ 干扰素; 白细胞介素-10

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2020)11-1349-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2020.11.017

Significance of SP-D and SP-A expression in alveolar lavage fluid and serum of patients with coal worker's pneumoconiosis and their correlation with pulmonary inflammation

HU Zhuo-jun, LYU Lin, SHEN Chun-ying, PANG Bo, DONG Ming-xia, LIU Li, LIU Jian-hong

Department of Occupational Diseases, the Second People's Hospital of Panzhihua City, Panzhihua, Sichuan 617068, China

Abstract: **Objective** To study the significance of alveolar surfactant protein D (SP-D) and alveolar surfactant protein A (SP-A) expression in alveolar lavage fluid and serum of patients with coal worker's pneumoconiosis (CWP) and their correlation with pulmonary inflammation. **Methods** Eighty-eight CWP patients admitted from August 2016 to June 2019 were selected as the case group, and 92 non-CWP underground workers with the same dust contact condition in the same mining area served as the control group. The levels of SP-D and SP-A in serum and alveolar lavage fluid were compared between the two groups, and their diagnostic values for CWP were analyzed. At the same time, we compared the levels of SP-D, SP-A, and inflammatory factors (including interferon gamma (IFN- γ) and interleukin-10 (IL-10)) in serum and alveolar lavage fluid of patients in different stages and correlation of SP-D and SP-A with IFN- γ and IL-10. **Results** The levels of SP-D ($(46.24 \pm 10.44) \mu\text{g/ml}$, $(40.26 \pm 13.40) \mu\text{g/ml}$) and SP-A ($(42.17 \pm 7.30) \mu\text{g/ml}$, $(11.28 \pm 3.74) \mu\text{g/ml}$) in serum and alveolar lavage fluid in the case group were all lower than those in the control group (the levels of SP-D were $(57.63 \pm 13.69) \mu\text{g/ml}$ and $(94.18 \pm 31.35) \mu\text{g/ml}$, respectively; the levels of SP-A were $(49.55 \pm 9.12) \mu\text{g/ml}$ and $(63.75 \pm 21.20) \mu\text{g/ml}$, respectively) (all $P < 0.05$). Analysis of receiver operating characteristic (ROC) curve and area under the curve (AUC) showed combined use of SP-D and SP-A in alveolar lavage fluid for the diagnosis ($0.901 > \text{SP-D in alveolar lavage fluid } (0.873) > \text{SP-A in alveolar lavage fluid } (0.863) > \text{SP-D in serum } (0.788) > \text{SP-A in serum } (0.764)$). SP-D and SP-A in serum and alveolar lavage fluid were negatively correlated with IFN- γ and IL-10 ($r_1 = -0.528$, $r_2 = -0.410$, $r_3 = -0.549$, $r_4 = -0.544$, all $P < 0.05$). **Conclusions** SP-D and SP-A are under-expressed in alveolar lavage fluid and serum of CWP patients, and have a negative correlation with pulmonary inflammation. Combined use of SP-D and SP-A in alveolar lavage fluid is expected to become an important and effective biomarker for clinical differential diagnosis, judgment of disease stage, and assessment of pulmonary inflammation.

Key words: alveolar surfactant protein D; alveolar surfactant protein A; coal worker's pneumoconiosis; alveolar lavage fluid; gamma interferon; interleukin-10

煤工尘肺(coal workers' pneumoconiosis, CWP)是指因长期吸入生产性粉尘所致尘肺的总称,是我国数量最多、危害最为严重的职业病之一^[1]。近年来,随着我国工业不断发展,CWP 患病率呈显著增长态势,且数据显示,因 CWP 死亡人数是安全生产事故死亡总人数的 2 倍^[2]。目前临床诊断 CWP 主要采用胸部 X 线等影像学检查,能反映肺部纤维化程度,但影像检查难以呈现早期病理改变^[3]。因此,寻找 CWP 早期敏感性标志物,对筛查、早期预防和保护工人健康具有重大意义。资料显示,肺泡表面活性物质参与肺部炎症、免疫反应,能减轻肺泡表面张力,预防肺泡塌陷,清除粉尘^[4]。最新研究也发现,肺泡表面活性蛋白(surfactant-associated proteins, SP)D、肺泡表面活性蛋白 A(SP-A)在抑制机体肺纤维化过程中具有重要意义^[5]。鉴于此,本研究探讨 SP-D、SP-A 在 CWP 患者肺泡灌洗液、血清中的表达及与肺部炎症的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 8 月—2019 年 6 月攀枝花市第二人民医院收治的 CWP 患者 88 例作为病例组,根据疾病严重程度将患者分为 I 期 57 例、II 期 19 例、III 期 12 例。另选取具备相同粉尘接触条件的同期同矿区非 CWP 井下作业工人 92 例作为对照组。CWP 患者均经胸部 X 线片等影像学检查证实;2 组均为男性,且临床资料完整;患者及家属知情并签署承诺书。本研究经本院医学伦理委员会批准。排除肺泡灌洗禁忌证者、活动性肺结核、气胸或胸膜粘连等者、合并高血压、糖尿病及心血管疾病者、既往有支气管哮喘、支气管-肺部感染史者、精神行为异常者。

1.2 检测指标和方法 (1)血清检测:采集空腹静脉血 5 ml,室温下静置 1 h,3 000 r/min,离心 10 min 后,取血清,置于-20 ℃冰箱保存待检,采用酶标仪以 ELISA 检测血清 SP-D、SP-A、 γ 干扰素(interferon gamma, IFN- γ)和白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)水平。仪器购自美国 BIO-RAD 公司,试剂盒购自深圳市豪地华拓生物科技有限公司,严格按照仪器、试剂盒说明书操作。(2)肺泡灌洗液检测:取局部麻醉或全身麻醉,按受检者体重计算将 0.5~1.0 ml/kg 生理盐水(37 ℃)注入病变肺段,使用负压(100~150 mmHg)即刻抽回灌洗液,连续灌洗 3~4 次,灌洗液在 4 ℃条件下 3 000 r/min,离心 10 min,取上清液,置于-80 ℃冰箱保存待检,采用 ELISA 法检测肺泡灌洗液 SP-D、SP-A、IFN- γ 和 IL-10 水平。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析处理数据,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD- t 检验;计数资料用($n, \%$)表示,行 χ^2 检验,采用 Pearson 线性相关性分析血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 与 IFN- γ 、IL-10 相关性;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 诊断价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 病例组和对照组年龄、工龄、工种、平均吸烟量均衡可比($P>0.05$);两组接尘史、累计接尘量比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 病例组、对照组一般资料比较

特征	病例组($n=88$)	对照组($n=92$)	t 或 χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	58.33 \pm 4.01	57.92 \pm 3.65	0.18	0.474
接尘史(年, $\bar{x}\pm s$)	18.94 \pm 3.13	7.65 \pm 1.58	30.746	<0.001
工龄(年, $\bar{x}\pm s$)	21.94 \pm 2.01	22.18 \pm 2.52	0.704	0.482
累计接尘量[$\text{mg}/(\text{m}^3\cdot\text{y})$, $\bar{x}\pm s$]	3 869.74 \pm 500.45	1 827.45 \pm 228.49	35.471	<0.001
工种($n, \%$)				
掘砌工	48(54.55)	45(48.91)	0.571	0.450
采掘工	17(19.32)	11(11.96)	1.856	0.173
综采工	15(17.05)	16(17.39)	0.004	0.951
采煤工	4(4.55)	8(8.70)	1.245	0.265
开拓工	3(3.41)	7(7.61)	0.817	0.366
采支工	1(1.14)	5(5.43)	1.418	0.234
平均吸烟量(包/年, $\bar{x}\pm s$)	20.11 \pm 6.22	19.73 \pm 5.93	0.420	0.675

2.2 病例组、对照组血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 水平 病例组血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 水平低于对照组($P<0.05$),见表 2。

表 2 病例组、对照组血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 水平比较($\mu\text{g}/\text{ml}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	血清		肺泡灌洗液	
		SP-D	SP-A	SP-D	SP-A
病例组	88	46.24 \pm 10.44	42.17 \pm 7.30	40.26 \pm 13.40	11.28 \pm 3.74
对照组	92	57.63 \pm 13.69	49.55 \pm 9.12	94.18 \pm 31.35	63.75 \pm 21.20
t 值		6.256	5.977	14.885	22.877
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 诊断价值 ROC 曲线分析显示,血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 均具有诊断价值,肺泡灌洗液 SP-D AUC(0.873)>肺泡灌洗液 SP-A(0.863)>血清 SP-D(0.788)>血清 SP-A(0.764),见表 3 和图 1。

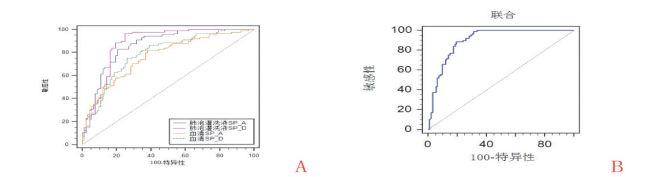
表 3 血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 诊断价值

指标	AUC	95%CI	Z 值	P 值	截断值(μg/ml)	截断值敏感度(%)	截断值特异度(%)
血清 SP-D	0.788	0.721~0.845	8.491	<0.001	≤51.83	75.00	73.91
肺泡灌洗液 SP-D	0.863	0.816~0.918	13.308	<0.001	≤62.47	96.59	75.00
血清 SP-A	0.764	0.695~0.824	7.485	<0.001	≤47.62	81.82	61.96
肺泡灌洗液 SP-A	0.873	0.804~0.909	13.212	<0.001	≤48.58	82.95	79.35
肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 联合	0.901	0.847~0.940	-	<0.001	-	88.64	80.43

2.4 病例组不同分期患者血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A、炎性因子水平 单因素方差分析显示,不同分期患者血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A、IFN-γ、IL-10 水平相比,差异有统计学意义($P<0.05$);Ⅲ期患者血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 低于Ⅱ期患者、Ⅰ期患者,IFN-γ、IL-10 高于Ⅱ期患者、Ⅰ期患者($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 与 IFN-γ、IL-10 相关性 Pearson 线性相关性分析,血清、肺泡灌洗液

SP-D、SP-A 与 IFN-γ、IL-10 呈负相关($P<0.05$),见表 5 和图 2。

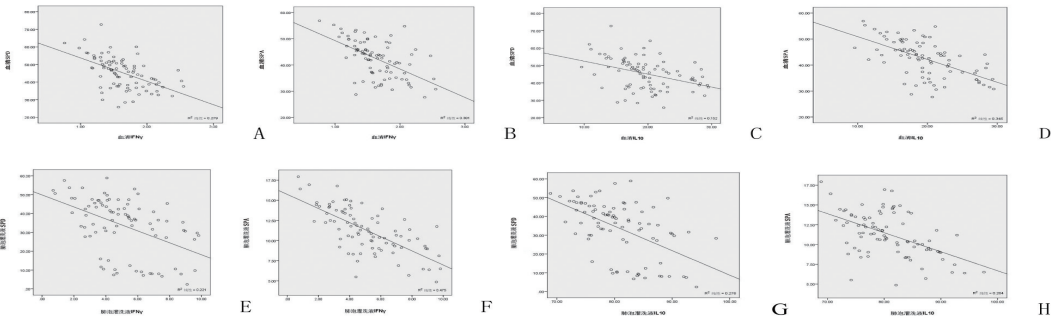


注:A:血清、肺泡灌洗液 SP-D 和 SP-A 单一;B:肺泡灌洗液 SP-D 和 SP-A 联合。

图 1 SP-D、SP-A 单一及联合诊断 ROC 曲线

表 4 不同分期患者血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A、IFN-γ、IL-10 水平比较(μg/ml, $\bar{x}\pm s$)

指标	分期	例数	SP-D	SP-A	IFN-γ	IL-10
血清	Ⅲ期患者	12	40.15±5.27	36.41±4.81	2.05±0.37	26.07±5.51
	Ⅱ期患者	19	44.07±6.10	39.59±6.22	1.71±0.33	21.80±4.09
	Ⅰ期患者	57	48.25±9.05	44.24±8.13	1.53±0.26	17.38±3.45
	t 值		5.844	7.024	16.410	28.559
	P 值		0.004	0.002	<0.001	<0.001
肺泡灌洗液	Ⅲ期患者	12	34.27±4.93	9.04±2.02	8.46±2.41	92.15±11.02
	Ⅱ期患者	19	38.59±5.02	10.68±2.71	6.10±2.03	84.57±7.23
	Ⅰ期患者	57	42.08±8.14	11.95±3.07	4.09±1.57	79.10±5.11
	t 值		6.448	5.586	32.723	20.924
	P 值		0.003	0.005	<0.001	<0.001



注:A:血清 IFN-γ 与 SP-D;B:血清 IFN-γ 与 SP-A;C:血清 IL-10 与 SP-D;D:血清 IL-10 与 SP-A;E:肺泡灌洗液 IFN-γ 与 SP-D;F:肺泡灌洗液 IFN-γ 与 SP-A;G:肺泡灌洗液 IL-10 与 SP-D;H:肺泡灌洗液 IL-10 与 SP-A。

图 2 血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 与 IFN-γ、IL-10 相关性

表 5 血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 与 IFN-γ、IL-10 相关性

指标		血清 SP-D	血清 SP-A
血清 IFN-γ	r 值	-0.528	-0.549
	P 值	<0.001	<0.001
血清 IL-10	r 值	-0.410	-0.544
	P 值	<0.001	<0.001
肺泡灌洗液 IFN-γ	r 值	-0.470	-0.424
	P 值	<0.001	<0.001
肺泡灌洗液 IL-10	r 值	-0.689	-0.514
	P 值	<0.001	<0.001

3 讨论

目前临床尚未完全明确 CWP 发生机制,多认为其病理过程与早期弥漫性肺泡炎、后期成纤维细胞病理

性大量增生及细胞外基质胶原进行性积聚等因素有关,从而导致正常肺组织结构被取代,形成过度纤维组织^[6-7]。另外,粉尘长期作用于人体,一定程度可加重肺泡上皮细胞损害,减弱肺泡屏障防御能力,诱发进展性肺纤维化^[8]。因此早期监测肺泡表面活性物质变化至关重要。

SP-D 在肺部宿主防御、机体免疫应答调节中起关键作用,能增强抵抗力,预防微生物、粉尘侵袭,识别与清除坏死细胞^[9]。吴友茹等^[10]研究发现,SP-D 可作为特发性肺纤维化患者急性加重诊断的生物学指标,

有助于评估肺纤维化程度,实施针对性治疗。本研究结果显示,血清、肺泡灌洗液 SP-D 水平随 CWP 患者分期升高呈降低态势。袁宝军等^[11]经对比分析也证实,矽尘进入肺泡后可加重炎症反应,损伤肺泡 I 型上皮细胞,增加肺泡膜血管通透性,从而降低 SP-D 水平,反之,SP-D 水平降低,一定程度可损伤肺泡巨噬细胞功能,增强机体 SP-D 清除功能,形成恶性循环,由此推测检测血清、肺泡灌洗液 SP-D 水平含量可清晰反映矽尘对肺泡膜通透性的损伤情况。进一步应用 ROC 曲线分析 SP-D 诊断价值,发现肺泡灌洗液 SP-D $AUC(0.873) >$ 血清 SP-D (0.788) ,可见与血清比较,肺泡灌洗液 SP-D 变化更具诊断价值,这可能与血清细胞因子检测易受体液稀释等多种因素干扰有关,且当肺泡灌洗液 SP-D 最佳截断值为 62.47 ng/ml 时,诊断敏感度高达 96.59%,充分说明 SP-D 是较为理想的 CWP 生物学标志物。

SP-A 是临床常见肺损伤标志物,参与肺部天然免疫、炎症反应等重要生理功能^[12]。已有研究发现,SP-A 能显著诱导巨噬细胞吞噬粉尘颗粒,延长巨噬细胞生存时间,预防矽尘所致肺巨噬细胞损伤^[13]。同时,王海椒等^[14]通过 ELISA 法检测血清、肺泡灌洗液 SP-A 水平发现,CWP 患者血清、肺泡灌洗液 SP-A 水平明显低于健康人群,支持本研究观点。长时间矽尘暴露,可导致 SP-A 水平低表达或功能缺失,进而降低巨噬细胞吞噬清除粉尘颗粒能力,渐进性减弱对促炎因子、炎症介质的抑制作用,引发肺泡-毛细血管屏障损害渐进性发展,加重肺损伤,加快肺纤维化进程。对比不同分期血清、肺泡灌洗液 SP-A 水平发现,Ⅲ期 CWP 患者血清、肺泡灌洗液 SP-A 水平呈明显低表达态势,充分表明 SP-A 有望作为评估 CWP 分期、判断病情严重程度的潜在有效指标之一。

此外,曹明强等^[15]研究发现,矽肺发生早期伴有细胞因子分泌明显增多,随病程迁延,可加重肺纤维化。同时,经动物模型动态观察发现,矽肺形成早期存在 Th1/Th2 偏移现象,可激活炎症小体 NLRP3,增加转化生长因子含量,促进细胞免疫应答,抑制纤维母细胞凋亡,加快炎症、肺纤维化进程^[16]。本研究结果显示,CWP 患者与接尘者血清、肺泡灌洗液 IFN- γ 、IL-10 水平存在一定差异,与姚三巧等^[17]研究一致,可知 CWP 存在 Th1/Th2 偏移现象,可降低机体抵抗力,加快肺纤维进程。进一步经 Pearson 线性相关性分析显示,血清、肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 与血清、肺泡灌洗液炎症因子存在负相关关系。SP-A、SP-D 相关受体结合凋亡细胞,通过胶原区直接作用于巨噬细胞,介

导胞内信号传导,从而吞噬、内化溶酶体,及时清除炎症介质,减轻炎症因子刺激所致组织过度修复,避免器官功能损伤。另外,鲁未等^[18]研究发现,与单一血清指标比较,SP-D、SP-A 等血清联合诊断特发性肺纤维化敏感度高达 100.0%。在此基础上,本研究经 ROC 曲线进一步证实,肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 联合诊断 CWP 特异度 80.43% 明显大于单一检测,说明肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 联合检测能提高 CWP 患者早期诊断价值。

综上所述,SP-D、SP-A 在 CWP 患者肺泡灌洗液、血清中呈低表达态势,与肺部炎症存在负相关关系,肺泡灌洗液 SP-D、SP-A 联合有望成为临床鉴别诊断、判断疾病分期、评估肺部炎症程度的重要有效生物标志物。

参考文献

- [1] Jin Y, Wang H, Zhang J, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection among coal workers' pneumoconiosis patients in China: a cross-sectional study[J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 473.
- [2] 王黎,祝江伟,赵宁,等. 某大型煤炭企业 2007—2015 年新发尘肺病特点分析[J]. 中国职业医学, 2016, 43(5): 630-632.
- [3] 杜鹏,曹爱红,郭子威,等. 多层螺旋 CT 胸部低剂量扫描在煤工尘肺诊断中的应用[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2016, 34(9): 674-677.
- [4] 邵惠敏,王伟烈,魏红娟,等. 维生素 A 辅助治疗新生儿呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2017, 23(6): 487-491.
- [5] 陈杰,张念,崔天益. 特发性肺纤维化的生物学标志物检测应用[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(1): 68-70.
- [6] Zheng Y, Liang L, Qin T, et al. Cross-section analysis of coal workers' pneumoconiosis and higher brachial-ankle pulse wave velocity within Kailuan study[J]. BMC Public Health, 2017, 17(1): 148.
- [7] 胡世平. 煤工尘肺和矽肺患者肺功能损伤及其影响因素[J]. 职业与健康, 2016, 32(19): 2620-2623.
- [8] 徐林,罗义华,李霞. 血小板生长因子、白介素-17 在肺纤维化诊断及预后的价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2019, 11(2): 132-135.
- [9] Nakamura K, Kato M, Shukuya T, et al. Surfactant protein-D predicts prognosis of interstitial lung disease induced by anticancer agents in advanced lung cancer: a case control study[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 302.
- [10] 吴友茹,陈明勇,朱静. 肺纤维化患者血清及诱导痰肺表面活性蛋白水平测定及意义[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(3): 350-351.
- [11] 袁宝军,王冬梅,李超,等. 煤工尘肺壹期患者血清 SP-A 和 SP-D 水平及意义[J]. 中国职业医学, 2018, 45(4): 495-497, 501.
- [12] Liu N, Xue L, Guan Y, et al. Expression of peroxiredoxins and pulmonary surfactant protein A induced by silica in rat lung tissue[J]. Biomed Environ Sci, 2016, 29(8): 584-588.
- [13] Uhliarova B, Kopincova J, Adamkov M, et al. Surfactant proteins A and D are related to severity of the disease, pathogenic bacteria and comorbidity in patients with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps[J]. Clin Otolaryngol, 2016, 41(3): 249-258.
- [14] 王海椒,周芸,邢景才,等. 煤矿工人肺泡表面活性蛋白和细胞因子表达的对比研究[J]. 职业与健康, 2019, 35(4): 455-458.
- [15] 曹明强,马兴铭,廖萍泰,等. 矽肺患者血清细胞因子和氧化损伤水平检测[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2013, 29(4): 424-425.
- [16] 暴磊,刘素娜,李娟,等. 实验性矽肺大鼠肺组织中 Th1/Th2 型细胞因子动态变化[J]. 卫生研究, 2016, 45(4): 553-557.
- [17] 姚三巧,杨宁伟,郭菲菲,等. Th1/Th2 细胞因子在暴露粉尘工人血清中的表达及在煤工尘肺监测中的价值[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(11): 1158-1163.
- [18] 鲁未,赵卉,魏红. 血清 KL-6、SP-A、SP-D 及 MMP-7 对特发性肺纤维化的诊断意义及与肺功能的关系[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(6): 868-872.