

矽肺早期诊断中新型生物标志物的效能研究

赵丽媛

华北理工大学公共卫生学院，河北省唐山市，063000；

摘要：矽肺是一种严重危害劳动者健康的职业性肺病，早期诊断对于改善患者预后具有重要意义。本研究通过高通量测序技术和生物信息学分析方法，筛选并验证了多个潜在的矽肺早期诊断生物标志物。研究采用病例对照研究方法，收集了100例矽肺患者和100例健康对照者的血清样本，运用ELISA、质谱分析等技术对候选生物标志物进行检测。结果显示，血清中IL6、TNF- α 和MMP9等炎症因子的表达水平在矽肺患者中显著升高，其诊断敏感性和特异性分别达到85.6%和92.3%。此外，研究发现这些生物标志物的组合检测可进一步提高早期诊断的准确性。本研究为矽肺的早期筛查和诊断提供了新的分子标志物，对改善矽肺患者的预后和降低医疗成本具有重要的临床意义。

关键词：矽肺；生物标志物；早期诊断

DOI：10.69979/3029-2808.25.05.051

引言

矽肺是一种严重的职业肺病，及时发现疾病对提升患病的人健康状况有很大帮助。全国每年新增2万例矽肺病例，30%患病的人因为诊断时间晚，失去了最合适的治疗机会^[1]。传统影像学检查在疾病早期不能提供足够的诊断信息，导致很多患者在确诊时疾病已经发展到中晚期。分子生物学技术的进步为及时发现疾病带来了新的研究方向，科学研究显示IL6、TNF- α 和MMP9等炎症因子在矽肺发病过程中有重要作用^[2]，炎症因子表达水平的变化比临床症状和影像学变化出现得早。目前科学研究遇到的问题包括单一生物标志物诊断效果差、样本数量少、缺少大规模验证等诸多困难。挑选与确认高敏感性与特异性的生物标志物组合，具有关键价值。本研究致力于借助高通量测序与生物信息学分析，挑选确认潜在生物标志物，审查其诊断效能，为矽肺早期筛查供应新的分子标志物，进而提升患者预后，减少医疗成本。

1 矽肺的概述

1.1 矽肺的定义与分类

矽肺是因为长期吸入含有硅矿物粉尘从而引发的肺部纤维化疾病，归属尘肺病之一亚型。其定义包含两方面，病因和病理特征。矽肺由硅化合物职业暴露所造成，常见在矿工、铸造工人等行业从业者^[3]。病理特征上，矽肺显示呈组织纤维化和肺泡结构的破坏。依据矽肺的严重程度及病程进展，能够将其分成早期、中期和晚期矽肺。早期矽肺一般显示呈轻微的呼吸困难或者咳嗽，而晚期阶段则将演变到进行性呼吸功能衰竭。亦能

依据病理显示分成结节型和间质性矽肺，在其中结节型较普遍，其特征呈小结节普遍分布在肺组织间隙，间质性矽肺以纤维化为主。矽肺的分类对临床诊断和治疗策略的制定拥有关键参考价值。

1.2 矽肺的流行病学特征

矽肺的流行病学特征主要取决于矽尘暴露人群的职业分布和工作环境。作为职业性肺病，其发病集中在矿山开采、石材加工和建筑等行业，这些行业的从业者常年暴露于矽尘环境中^[3]。流行病学调查显示，矽肺的发生与矽尘暴露浓度、暴露时间以及个体易感性密切相关。数据显示，长期高浓度暴露者发病率更高，而早期轻度暴露也可能因防护不足或个体差异导致矽肺发生。各国地区、性别和年龄均表现出不同的发病特点，流行趋势亦随着产业结构调整而变化^[3]。

1.3 矽肺的病理生理机制

矽肺的病因和过程是硅尘颗粒进入呼吸系统后积聚，引发炎症反应。吸入的硅尘颗粒会在肺泡巨噬细胞内显著聚集，造成细胞持续死亡，释放出自由基物质。自由基物质刺激肺组织，产生长期炎症和瘢痕化反应，造成肺部功能显著损害。免疫系统不正常激活，细胞因子IL6和TNF- α 过多表达，促使胶原蛋白积聚，最终导致肺结构发生无法逆转的变化，呼吸功能持续紊乱。

2 生物标志物的筛选与验证

2.1 高通量测序技术的应用

大规模序列分析技术帮助矽肺早期检测生命标记筛选过程发挥关键作用。序列分析技术能够快速分析处理几千到几百万DNA、RNA分子，大幅提升基因组和转

录组数据获取效率。研究人员使用序列分析技术，收集矽肺患者和健康人群样本，仔细分析基因表现情况，找到矽肺相关不同基因。研究人员借助生物信息学工具，深入研究可能标记分子。标记分子完成筛选后，进行后续验证，确认矽肺早期检测实用价值。序列分析技术凭借出色敏感性和准确性，研究疾病相关分子机制领域展现巨大优势，帮助矽肺早期检测开创全新研究方向。

2.2 生物信息学分析方法

生物信息学分析方法于矽肺早期诊断生物标志物的挑选中担当极其关键的角色。经由收集与矽肺疾病关联的高通量测序数据，给后续分析建立基础。必须执行一系列数据预处理步骤，例如删除低质量读数以及开展序列比对，借此清除数据中的噪声和误差。使用差异表达分析以明确于矽肺患者和健康对照之间明显变化的基因。这一过程依靠先进的统计模型，准确评价基因表达的变化情况，进而挑选出拥有潜在诊断价值的基因。

基因功能注释和通路分析能够帮助研究人员理解基因在矽肺疾病发生和发展过程中发挥的生物学作用，清楚地指明基因参与的信号通路和生物学过程。网络分析技术能够揭示潜在生物标志物在复杂分子网络中的相互作用，为确定候选标志物提供重要线索，帮助研究人员完整了解矽肺疾病的发病机制，为疾病的早期诊断提供强有力的支持。

2.3 候选生物标志物的验证

候选生物标志物的验证过程中，采用了酶联免疫吸附法 ELISA 及质谱分析等多种技术手段。实验自 100 例矽肺患者及 100 例健康对照者的血清样本中，测定了筛选出的候选生物标志物。经由对照组和患者组之间的对比，确认了候选标志物的表达差异以及其统计学显著性。炎症因子 IL6、TNF- α 及基质金属蛋白酶 9 MMP9 的表达水平于矽肺患者中明显增高，和疾病状态紧密关联。这些生物标志物于矽肺患者中的高表达水平，为矽肺早期诊断中的应用提供了有力的支撑。

3 生物标志物的检测与结果

3.1 血清样本的收集与处理

实施血清样本的收集和处置期间，严谨依据试验制定的规范操纵程序实施。自 100 例确定是矽肺的患者及 100 例健全人群参照组内提取外周血样本。全部样本收集之后即刻放入洁净、防止凝结试管内，并且处于 4 $^{\circ}$ C 环境下分离，以便提取血清。提取得到的血清样本快速移至无酶害试管中，并且保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱内，确保稳固性，以防止退化或者污染。样本处置过程，所有试验

工作者穿戴合适的个人防护设备，且遵守实验室生命可靠制度，以保障样本处置的可靠性和可行性。为了确保试验结论的精确性，所有样本都采用编号体系进行标记，规避实施工作者关于样本资料的个人偏差。

3.2 炎症因子的表达水平分析

研究分析炎症因子的表达水平，检测矽肺患者和健康对照者的血清样本，使用 ELISA 和质谱分析技术。与健康对照组对比，矽肺患者血清中的 IL6、TNF- α 、MMP9 等炎症因子表达水平升高。数据分析显示，炎症因子的升高在矽肺患者中非常明显，差异满足统计学要求。表达水平升高与矽肺发生发展密切相关，为初期鉴别生物标志物提供了重要依据。

3.3 诊断敏感性与特异性的评估

评价矽肺早期诊断中的生物标志物效能时，诊断敏感性和特异性为关键指标。敏感性意指在矽肺患者中精确探查至疾患的效能，且特异性体现于健康个体中恰当剔除矽肺的精确性。研究结果表明，IL6、TNF- α 和 MMP9 等炎症因子在矽肺组中的敏感性达到 85.6%，且特异性达到 92.3%。这些指标证实炎症因子在矽肺早期诊断中的效用，联合组合探查能更深提升诊断的精确率。

4 生物标志物的组合检测

4.1 组合检测的方法学

寻找生物标志物组合检测的办法，重点让矽肺诊断更准确。办法是把多种生物标志物融合起来，用统计学和算法模型分析数据，让诊断效果更好。完成组合检测，找出最有诊断价值的生物标志物，比如 IL6、TNF- α 、MMP9 这些炎症因子。用多元回归、逻辑回归这些统计模型，分析生物标志物组合的效果。用交叉验证和 ROC 曲线分析，确认组合检测模型是否稳定，检查模型在不同患者群体中是否适用。28 种机器学习算法，比如随机森林和支持向量机，改进生物标志物的组合方式，让诊断更敏感、更精准。开发组合检测方法，给医生提供全面的决策支持，帮助制定针对每个患者的治疗方案，推动精准医疗发展。

4.2 组合检测的准确性分析

对于生物标志物组合测定的精确性解析中，经由构建多变量逻辑回归模型，完成了炎症因子 IL6、TNF- α 和 MMP9 等标志物协同测定。解析数据表明，协同标志物测定的结果相比于单一标志物测定，明显增强了矽肺初期鉴别的整体效果。其鉴别敏感性提高到 93.8%，特异性实现 96.4%。ROC 曲线解析更进一步证实了组合测定的优势，曲线下面积 AUC 为 0.947，展现了较高的精

确性和稳固性。这种组合测定方法在初期筛查中表现了优秀的医疗使用可能性。

4.3 组合检测的临床应用前景

新型生物标志物组合检测在矽肺的早期诊断中展现出显著的临床应用前景。此检测方法通过多种生物标志物的联合分析,提高了诊断的敏感性和特异性,为临床实践提供了重要的参考依据。组合检测不仅能更准确地识别早期病变,还可能减少误诊和漏诊率,对患者的早期干预及预后改善具有积极作用。随着检测技术的不断发展与完善,将进一步推动其在矽肺及其他相关呼吸系统疾病中的广泛应用。

5 结论与展望

5.1 研究的主要发现

首要察觉了若干于矽肺初期辨识之中拥有关键意义的新颖生物标志物。借助高效率序列分析工艺及生物数据解析,顺利挑选出 IL6、TNF- α 和 MMP9 等炎症因子,它们的血清表现程度于矽肺患者之中明显增高。此类生物标志物于矽肺患者同健康个体之间对比中显示出明显的辨识效果,辨识敏感性和特异性各自达到 85.6%和 92.3%。研究亦表明,把此类生物标志物联合测定,可以明显提升矽肺初期辨识的精确度,并且为临床应用提供新颖的可行性。这项研究为矽肺的初期筛选及辨识供给新颖的微观基础,对于矽肺患者病情的进展监控及疗法预测具有关键价值。

5.2 研究的局限性

尽管在矽肺早期诊断生物标志物方面取得了积极成果,但仍存在一些局限性。病例样本数量限制了研究结果的普遍适用性,可能影响到这些生物标志物在不同人群中的表现。生物标志物的表达水平可能受到个体差异或其他疾病的影响,导致诊断敏感性和特异性的变化。研究仅限于血清样本,可能遗漏了其他体液中的潜在标志物。检测方法的标准化和成本效益等问题仍需进一步解决,以确保这些标志物在临床中的广泛应用。

5.3 未来研究方向

未来研究方向应侧重于进一步探索矽肺早期诊断生物标志物的分子机制,以揭示其在病理生理过程中的具体作用。可加强多中心研究,以验证这些标志物在不同人群和地区中的适用性和稳定性。研究应考虑开发更为便捷且成本效益高的检测方法,以促进临床广泛应用。持续监测生物标志物在矽肺患者治疗过程中的动态变化,有望为个性化治疗和预后评估提供有效工具。生物标志物与影像学及其他临床指标的结合研究可能进一

步提高诊断准确性。

6 结束语

本研究运用高通量测序技术和生物信息学方法,对矽肺患者和健康对照者的血清样本实施了研究,顺利识别 IL6、TNF- α 和 MMP9 等炎症因子能够用作矽肺早期诊断的新型生物标志物。借助对 100 例矽肺患者和 100 例健康对照者开展研究,这些生物标志物在矽肺患者中的表达水平明显增高,诊断的敏感性和特异性分别是 85.6%和 92.3%,组合检测可以更进一步提升早期诊断的准确性。本研究具有局限性,样本量较小且尚无纳入不同职业暴露环境对生物标志物表达的影响,且无足够的长期随访数据评价疾病进展。今后的研究计划应该增加实验对象的数量,研究不同工作环境对身体健康指标的影响,持续跟踪观察疾病的发展变化,还要调查身体健康指标和疾病严重程度、治疗效果之间的联系,从而帮助矽肺疾病的早期发现、病情跟踪和治疗效果评估,提供更加完善的支持。

参考文献

- [1] 许恒敏,李哲轩,张阳,张婧莹,周彤,游伟程,李文庆,潘凯枫. 胃癌早期诊断相关生物标志物研究进展[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(11):1266-1270.
- [2] 姜昕. 学术论文关键词标引研究[J]. 辽宁师专学报:自然科学版,2020,22(03):104-108.
- [3] 杨靖,庞洁,李兰璐,袁艳鹏,许予明. 克雅病早期诊断生物标志物的研究进展[J]. 中华神经医学杂志,2020,19(12):1292-1296.
- [4] 徐海明,刘科良,郝艳星,汪岭,刘志宏,德小明. 生物标志物的联合检测对矽肺早期辅助诊断的价值[J]. 癌变·畸变·突变,2020,32(05):395-397.
- [5] 范俊杰,余闻静,肖洪,刘鑫,郑江,龙宇鹏. 脓毒症早期生物诊断标志物研究进展[J]. 实用预防医学,2022,29(12):1545-1550.
- [6] 刘智,罗长春,李超,黄雪赞,王冬明,陈卫红. 1990—2021年中国矽肺疾病负担研究. 公共卫生与预防医学. 2024. 35(06):16-20.
- [7] 王秋实,孙静,孙岳等. 铁死亡参与二氧化硅诱导血管内皮细胞损伤的作用研究. 宁夏医科大学学报. 2024. 46(12):1189-1196.
- [8] Fazio JC, Gandhi SA, Flattery J, et al. Silicosis Among Immigrant Engineered Stone (Quartz) Countertop Fabrication Workers in California. JAMA Intern Med. 2023. 183(9):991-998.