

甲苯二异氰酸甲酯所致支气管哮喘患者的 支气管激发试验及免疫学研究

北京医科大学第三医院职业病研究中心 刘锐愉 张利成 张 跃

提 要 对18例临床上诊断为支气管哮喘的TDI作业者进行变应原BPT,并与其它免疫学指标对比观察。发现BPT阳性14例(占77.8%),其中速发反应7例,迟缓反应6例,双相反应1例。BPT阳性者的肺功能指标FVC、FEV₁、MMF、PF、 $\dot{V}_{75}$ 、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ 等均有明显降低。免疫指标中以IgA、特异性IgE的增高为著,各占7例及9例,并与BPT阳性反应相一致。以上证明了TDI哮喘的变态反应机理,特别是与IgE介导的速发型反应有关。此外,BPT作为一种病因诊断手段,有明显的特异性及实用性。

关键词 支气管哮喘 支气管激发试验(BPT) 放射变应原吸附试验(RAST) 甲苯二异氰酸甲酯(TDI) 职业性哮喘

异氰酸酯是一组具有高反应性的化学物质,其中最具有代表性的是甲苯二异氰酸甲酯(TDI),广泛用于泡沫塑料、粘合剂、涂料以及油漆等生产部门。自50年代末以来已有广泛的文献报道^[1~2],认为TDI可引起支气管哮喘,其后又证明患者体内可存在对TDI-HSA抗原的特异性IgE抗体^[3~4],从而认为该种哮喘的发病机理可能与速发型变态反应有关。

Pepys^[5]等以TDI为变应原对患者进行BPT,发现TDI活性因子能诱发即刻、迟缓以及双相呼吸道反应,类似于某些霉菌、动物蛋白等引起的IgE介导的变态反应,并将本试验作为病因诊断的重要手段。

有关该项工作国内尚未见报道。本文将对临床上诊断为支气管哮喘的TDI作业者,在进行BPT的同时,与其它免疫学指标对比观察,以探索其病因机理,以及进一步评价本试验对职业性哮喘的诊断应用价值。

材料与方 法

一、对象 共18例支气管哮喘住院患者,均有接触TDI的职业史。从事该项职业前无哮喘病史,而从事TDI作业后出现发作性哮喘,并有哮喘音。发作常与接触TDI有关,脱离接

触后症状缓解或不发作。其中男性7例,女性11例。年龄30~53岁,平均42.1岁。TDI作业工龄从4个月到23年不等,平均6.7年。从事的主要作业有:1)聚氨酯泡沫塑料制造、加工、机器维修等共11人;2)塑料粘合剂制造、使用3人;3)塑料印刷2人;4)印刷胶辊制造2人。

二、检查内容、项目及方法 询问病史,体检,全部进行BPT。血化验项目包括血、尿常规,白细胞分类、嗜酸细胞直接计数,血IgG、IgA、IgM、IgE测定,并进行TDI-HSA抗原特异性IgE测定(RAST法及ELISA法)^[6]。全部进行胸部X线照像及肺通气、换气功能测定。

BPT采用工作现场激发以及室内变应原激发。变应原为新制备的残留有TDI的泡沫塑料,或含TDI的粘合剂,自然蒸发。激发室面积为 $3.45 \times 2.5 \times 3.5$ (m³)。试前基础条件为:

(1)患者处于哮喘缓解期,即临床上无症状、体征;(2)受试前8~12小时停用 β 肾上腺素受体兴奋剂, α 肾上腺受体阻断剂;试前24小时停用色苷酸钠及抗组织胺药物;试前3~5天停用肾上腺皮质激素;试前6小时停止吸烟及食用刺激性食物及饮料,避免过度运动;(3)近一周内无上呼吸道感染。使用

日本CHEST公司 HI-298型电子肺量仪。试前测基础值,两次结果应不大于5%,然后进入现场或激发室,共1~2小时。第1小时每15分钟,第2小时每30分钟,以后每1小时各测肺功1次,并记录临床症状、体征,至少观察8小时。24小时时再补测1次。观察指标包括FVC、FEV₁、PF、MMF、 $\dot{V}_{75}$ 、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ 等。如FEV₁下降>15%,或>10%,同时有明显症状、体征者则为阳性反应,并终止试验,即脱离现场或给以舒喘灵吸入。

FEV₁下降值百分比(%)的计算方法为:

$$\frac{\text{激发前FEV}_1\text{值} - \text{激发后FEV}_1\text{值}}{\text{激发前FEV}_1\text{值}} \times 100\%$$

结 果

BPT阳性反应共14例,占全部受试者的77.8%。反应开始时间最短3分钟,最长8小时。计15分钟内1例,30分钟内2例,1小时内5例,5小时内3例,8小时内3例。即速发反应7例,迟缓反应6例,双相反应1例。

BPT的主要临床表现为鼻、咽部症状及胸

闷、气短、咳嗽、肺部出现哮鸣音等(见表1)。

BPT阳性者,各项肺功能指标,包括FVC、FEV₁、MMF、PF、 $\dot{V}_{75}$ 、 $\dot{V}_{50}$ 、 $\dot{V}_{25}$ 等均有明显降低(见表2);而舒喘灵喷雾吸入后,均有显著(>15%)恢复。受试24小时后测肺功能,其减退程度、迟缓反应者较速发反应者更为明显,即前者恢复更慢。此外,试前肺功能表现不同程度的阻塞性通气功能障碍者5例;表现残气(RV)或残气/肺总量比值(RV/TLC)增高者7例;表现一氧化碳气体弥散功能降低(DLCO)者4例。

X线胸片检查,18例中12例均有肺纹理明显增重。全部病例血、尿常规包括白细胞分类均正常。嗜酸细胞直接计数 $22 \times 10^6 \sim 154 \times 10^6/L$,平均 $92.2 \times 10^6/L$,全部属正常范围。血免疫球蛋白测定,超过正常值者,IgG 1/18;IgA 7/18;IgM 1/18;IgE(反向血凝法)4/18。用TDI-HSA抗原进行特异性IgE测定(RAST及ELISA法)阳性者9例,阳性率50%(9/18)。各项阳性免疫学指标,特别是抗原特异性IgE与BPT阳性有明显的一致性(见表3)。

表1 BPT 的主要 临床 表现

症状体征	例数	症状体征	例数	症状体征	例数	症状体征	例数
咽 干	9	流 涕	3	气 短	11	手 麻	2
咽 痒	10	流 泪	4	咳 嗽	12	心 悸	2
声 嘶	4	喉 鸣	5	胸骨后不适	2	哮 鸣 音	6
鼻 堵	4	胸 闷	18	头晕头痛	7		

表2 TDI-BPT阳性者各项肺功能指标改变值

	FVC(ML)	FEV ₁ (ML)	MMF(L/S)	PF(L/S)	$\dot{V}_{75}$ (L/S)	$\dot{V}_{50}$ (L/S)	$\dot{V}_{25}$ (L/S)
最大下降值 (n=13)	501.53±286.35	453.53±272.1	0.75±0.43	1.65±1.11	1.33±1.06	1.11±0.84	0.38±0.27
最大下降% (n=13)	18.89±12.52	21.87±15.69	30.81±17.21	28.45±19.54	28.45±19.15	32.68±17.02	36.64±14.75
舒喘灵吸入后 上升%(n=10)	22.03±19.28	35.37±22.62	52.28±43.83	49.71±30.1	49.42±25.2	58.73±57.41	74.48±52.05
24小时肺功 速发	7.6±14.22	7.2±12.44	12±14.08	10.78±19.2	10.93±11.43	12.06±17.05	15.37±20.08
能仍下降% 迟缓	9.53±15.58	13.48±21.17	24±24.37	15.45±18.2	22.26±30.8	23.48±23.06	21.9±21.7

表3

TDI哮喘者各项免疫学指标之间关系

病 例	BPT			抗原特异性IgE		总IgE		IgG	IgA	IgM	嗜酸细 胞计数
	反应程度		反应 性质	ELISA	RAST	RIST	RPHA				
	症状	FEV ₁ ↓ %									
1	++ *	14.7	DΔ	+	+	-	-	-	+	-	-
2	++	34.3	I	+	+	-	-	-	-	-	-
3	++	66.1	I	-	+	+	+	-	+	-	-
4	++	23.1	L	-	-	-	+	+	+	-	-
5	++	35.7	I	+	N	N	-	-	+	-	-
6	++	15.5	I	+	N	N	-	-	-	-	-
7	++	17.9	I	+	N	N	-	-	+	-	-
8	++	17.7	L	+	N	N	-	-	+	-	-
9	++	N	I	+	+	-	-	-	-	-	-
10	+	15.9	I	-	-	-	+	-	-	-	-
11	+	11.6	I	-	-	-	+	-	-	-	-
12	+	12.0	L	-	-	-	-	-	-	-	-
13	+	10.6	L	-	-	-	-	-	-	-	-
14	+	14.3	L	-	-	-	-	-	+	-	-
15	-	3.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	0	-	-	-	-	-	-	-	+	-
17	-	6.7	-	+	-	-	-	-	-	-	-
18	-	2.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*: ++ 明显呼吸道症状伴哮喘音 + 一般症状无体征 Δ: D 双相反应 I 速发反应 L 迟缓反应 N: 未做

典型病例

例1 马某,女,26岁,某彩印厂塑料印刷工,印刷食品包装用塑料膜。使用复合机将聚乙烯薄膜涂以粘合剂(内含TDI)后敷于另一印刷完的薄膜上。1986年9月参加该项工作。1987年4月某日上班后2小时,突感胸闷、气短、喉鸣、声音沙哑。离开岗位后不久,自动缓解。以后每进入该车间即诱发哮喘。发作时曾来我院就诊,两肺可闻及哮喘鸣音。BPT检查:第一天吸入粘合剂稀释液(醋酸乙酯),观察8小时,无症状、体征。FEV₁最大下降12.9%。第二天用粘合剂加稀释液混合自然蒸发吸入,共1小时。半小时后感咽喉痒、声音沙哑、咳嗽、胸闷、气短。FEV₁下降33%。1小时半观察肺功能指标分别下降:FEV₁ 34.3%; MMF 44.7%; PF 48.1%; $\dot{V}_{15}$ 42.4%; $\dot{V}_{50}$ 49.8%; $\dot{V}_{25}$ 49.4%。当给以舒喘灵吸入后,症状、体征和各项肺功指标

均迅速恢复正常。FEV₁上升33%。示BPT(+),为速发反应。血抗原(TDI-HSA)特异性IgE抗体(+) (RAST及ELISA法) (见图1)。

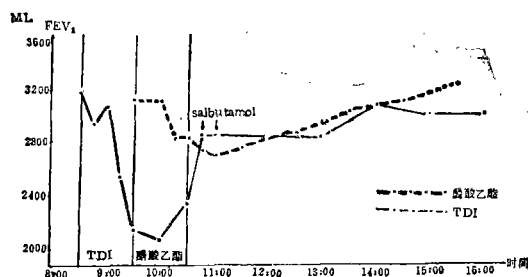


图1 塑料印刷工接触含TDI粘合剂
BPT曲线(速发反应)

例2 曹某,女,47岁,某化工厂粘合剂生产车间工人。产品原料中含异氰酸酯(TDI及MDI)。1985年11月开始参加该项工作。1986年底以后,每参加车间劳动,于夜间出现发作性胸闷、气短、咳嗽、哮喘,不能平卧并

伴有哮鸣音。给以氨苯碱及舒喘灵后可缓解。每逢节假日离开岗位后无哮喘发作。BPT 检查：进入劳动现场1小时出现轻度咽痒、气短。随即脱离，继续观察。3小时后感胸闷、轻咳；6小时后右肺可闻及哮鸣音，症状加重。肺功能各项指标分别下降： FEV_1 66.1%；MMF 77.4%；PF 82.3%； $\dot{V}_{15}$ 82.3%； $\dot{V}_s$ 73.8%； $\dot{V}_{25}$ 73.3%。经用舒喘灵吸入后，症状、体征迅即缓解。 FEV_1 上升28.6%。24小时后再测 FEV_1 较试前仍下降56.4%。示BPT(+)为迟缓反应。血抗原(TDI-HSA)特异性IgE(RAST法)(+)，血清总IgE水平增高(RIST及RPHA法)(见图2)。

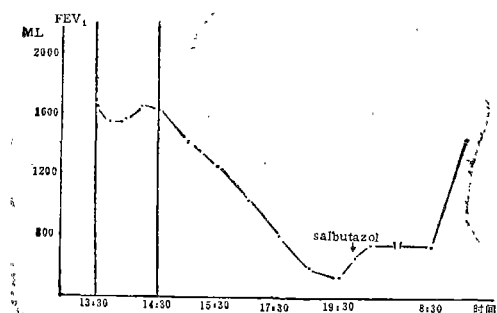


图2 粘合剂(含有TDI)生产工人
BPT曲线(迟缓反应)

讨 论

一、TDI哮喘的致病机理至今尚有不同的看法。其一是药理作用说，主要根据是异氰酸酯化合物在一定浓度下可阻断 β 肾上腺能受体的兴奋作用，使淋巴细胞产生CAMP的能力降低；此外尚可影响前列腺素 E_1 及高血糖素(glucagon)受体^[6~7]。其二是免疫作用说，主要根据是通过动物试验及临床观察，均能证明TDI哮喘可导致体内产生抗原特异性IgE抗体及沉淀素抗体^{[3][8]}。我们的观察则至少能证实TDI哮喘具有明显的免疫学特征：即低剂量接触时所产生的明显呼吸道反应，包括上呼吸道粘膜(鼻、咽、喉等)过敏性炎症症状以及气道特异性反应性增强现象，表现为通气功能障碍，特别是 FEV_1 等肺功能指标的下降。这种

表现的程度与患者临床支气管哮喘的程度往往相一致。而BPT阳性又与其它免疫学指标，特别是抗原特异性IgE阳性相一致。这更进一步的证明了TDI哮喘的变态反应机理，特别是与IgE介导的速发型变态反应有关。

部分患者，特别是某些维修工人，正如本文中例15~18所示，平时并无典型的哮喘症状，但每当维修，并接触较大剂量TDI后，才出现哮喘。这种情况临床上也常诊为“TDI哮喘”，此病例BPT常呈阴性反应，并缺少其它免疫学特征，特别是缺少实验室指标方面的异常。我们认为这类患者可能和过量TDI接触所致的呼吸道刺激反应有关，并非属于变应性哮喘。当然也不排除TDI所致其它机理的哮喘。

二、本文证实，TDI可导致三种不同类型的气道反应，这与以往文献报道一致。变应原激发的BPT也具有明显的病因特异性。非变应原对照试验反应正常，而混有微量TDI的粘合剂吸入则呈明显的阳性反应(如例1)。其症状具有特征性，即首先出现鼻、咽症状，特别是声音沙哑及喉鸣，而后再出现哮喘症状。此外尚出现客观指征 FEV_1 等肺功能指标的下降。故其结果易于判定，方法本身简单、易行。值得指出的是进行本试验除应注意本文中已指出的基础条件外，尚应注意激发浓度不宜过高，以免产生刺激反应；此外应较长时间观察，注意迟缓反应。如反应明显时可给以舒喘灵喷雾吸入，终止反应并观察疗效。本组病例吸药后， FEV_1 仅1例升高13.2%，其余均恢复、升高>15%，最高可达77%，平均升高35.37%，这无疑从另一角度证明气道平滑肌的痉挛性质。

BPT的阳性判断标准，国内外尚无统一见解。尤其现场职业型的激发试验，更无确切依据。参考文献^{[5][9]}并结合具体经验，我们认为 FEV_1 降低>15%为阳性是切合实际的。过低常缺少特异性，过高又往往会造成患者不必要的痛苦及危险性。我们也注意到部分患者已出现明显的临床症状、体征和肺部哮鸣音

等,而FEV₁仍未达到下降>15%的要求,在这种情况下,从安全出发,也只能被迫停止试验。因此我们认为如BPT过程中,患者已出现明显的症状、体征,应适当放宽FEV₁的要求,如FEV₁>10%即可,以上标准是否恰当,尚有待于在今后实践中进一步探讨。

参考文献

1. Brugsch HG, et al. Toluene Diisocyanate Toxicity. New Eng J Med 1963; 268:353.
2. Butcher BT, et al. Longitudinal study of workers employed in the manufacture of toluene diisocyanate. Am Rev Resp Dis 1977; 116:411.
3. Karol MH, et al. Toluyl specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate. Am Ind Hyg Assoc J 1978; 39: 454.
4. 刘镜瑜,等. 甲苯二异氰酸酯引起的职业性哮喘及病因诊断学研究. 中华预防医学杂志1985;19:209.
5. Pepys J. et al. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Am Rev Resp Dis 1975; 112:829.
6. Davies RJ, et al. The in vitro effect of toluene diisocyanate on lymphocyte cyclic adenosine monophosphate production by isoproterenol prostaglandin and histamine A possible mode of action. J Allergy Clin Immunol 1977; 60: 223.
7. Van Ert M, et al. Mechanism of respiratory injury by TDI. Ann Allergy 1975; 35:142.
8. Avery SB, et al. Immunological investigation of individuals with toluene diisocyanate asthma. Clin exp Immunol 1969; 4:585.
9. O'Brien IM, et al. Toluene diisocyanate induced asthma II. Inhalation challenge test and bronchial reactivity studies. Clin Allergy 1979; 9:7.

1例急性一氧化碳中毒迟发脑病治疗过程头CT变化观察

西安市中心医院职业病科 李增民 张基美

患者男性,70岁。于1989年1月3日晚在单位值班时用火炉取暖,第二天换班人员发现其处于昏迷状态。某医院诊断为急性CO中毒,抢救到4日晚10时许,患者神志恢复。1月15日患者自觉头痛。次日早晨患者自己缓慢起床,表情淡漠,不说话,但生活尚能自理。17日晨不能起床,可进食。23日已不能进食,大小便失禁,以急性CO中毒迟发脑病收入院。既往体健。

体查:体温、脉搏正常,血压18.4/10.7kPa,朦胧状态,强刺激后可睁眼,瞳孔等大正圆,直径约2mm,对光反应存在,角膜反射存在。颈部轻度抵抗。心肺正常,肝脾不大。四肢对疼痛有防御反应,腹壁反射减弱,病理反射未引出,肌张力增高。24日头颅CT:脑沟增宽,脑室轻度扩大,余无显著异常。考虑为增龄性脑萎缩。在治疗过程中,患者由朦胧状态转入昏迷,且程度越来越深,伴以肌张力进一步提高。进而出现上肢屈曲样,双下肢伸直不动,呈去大

脑皮层状态。2月18日复查头颅CT,结果为脑室系统扩大,皮质脑沟增宽,脑白质密度减低,双侧外囊前部密度减低,双侧裂增宽,左颞颅板下条状低密度影。印象:1.脑萎缩;2.左颞硬膜下薄层积液;3.CO中毒性脑病(较前加重)。

一般认为迟发脑病的病理改变主要为大脑深部白质,包括半卵圆中心及脑室周围出现大小片状的髓鞘脱失引起。国外在对某些有机磷中毒引起的迟发性神经病研究发现:神经髓鞘脱失是在轴索受损以后引起的继发改变。本例患者在发病初期(1989年1月24日)进行的头颅CT检查并无明显的CO中毒性脑病的变化。到了2月18日头颅CT才显示肯定的大脑深部神经髓鞘脱失的变化。这似乎说明CO中毒性脑病的病理变化和以上所述的有机磷中毒迟发神经病的病理变化有相似之处。本例发生严重的迟发脑病,可能与昏迷时间过长,中毒后治疗措施不得力(未进行高压氧治疗),以及年龄大等因素有关。

Abstracts of Original Articles

Bronchial Provocation Test (BPT) and Immunological Investigation of Individuals with Toluene Diisocyanate(TDI) Asthma

Liu Jingyu, et al

A specific bronchial provocation test and immunologic analyse was evaluated in 18 workers, with bronchial asthma after exposure to TDI. A positive BPT was observed in 77.8% of subjects, of them 7 showed immediate response and 6 late response while 1 dual response. The pulmonary function such as FVC, FEV₁, MMF, PF, $\dot{V}_{75}$, $\dot{V}_{50}$, $\dot{V}_{25}$ reduced markedly in individuals with positive BPT. A higher levels of IgA, specific IgE to TDI antigen were detected in 7 and 9 patients respectively, which was consistent with positive BPT.

The results of these experiments indicated that asthma induced by TDI was allergic mechanism which was especially related to IgE-mediated immediate response. As a method of etiological diagnosis, BPT had obviously specificity and practicality.

Key words: occupational asthma toluene diisocyanate specific IgE to antigen bronchial provocation test

An Evaluation on the Effect of Control Measures and Prediction on the Prevalence of Silicosis in a Lead mine

Lou Jiezh, et al

In this study the life table method was used to investigate the incidence of silicosis and the effect of its prevention and treatment in a periods of thirty years in a lead mine, and to predict the silicosis trend in the future as well. The results indicated that the prevention and treatment of silicosis since 1950 s

had led to significant outcome. The incidence of silicosis stage rate of progression, complication with tuberculosis and mortality rate all decreased. The results of prediction showed that the old miners over 50 years of age exposed to the dust environment since 1959 were the main potential victims of silicosis. Incidence of silicosis continued to keep at a higher level within 15 years, then it would begin to decrease significantly in 20 years, and finally, it would decrease greatly 25 years later.

Key words: pneumoconiosis silicosis life table method

Effects of Occupational Formaldehyde Exposure on Pulmonary Function

Jiang Xuezhi, et al

Pulmonary function tests, including measurement of forced vital capacity (FVC), (one-second forced expiratory volume (FEV_{1.0}), and the ratio of FEV_{1.0} over FVC (FEV_{1.0}/FVC, %), were administered to 319 formaldehyde-exposure workers and 11 controls. The former was divided into 3 subgroups, based on their exposure levels, including subgroup I (formaldehyde in air, HCHO-A = $0.70 \pm 0.24 \text{ mg/m}^3$), subgroup II (HCHO-A = $1.45 \pm 1.30 \text{ mg/m}^3$), and subgroup III (HCHO-A = $2.97 \pm 2.01 \text{ mg/m}^3$).

Workers exposed to formaldehyde at levels more than 1 mg/m^3 of formaldehyde had lower FEV_{1.0}/FVC ratios than those non-exposed. Analysis of stepwise regression indicated that the FEV_{1.0} of exposurer was negatively correlated with exposure level and the FEV_{1.0}/FVC ratios negatively correlated with exposure duration. The abnormality in terms of FEV_{1.0}/FVC ratios (less than 83%) in group III was higher