

刺激性气体所致急性呼吸窘迫综合征发病机理探讨

蒋学之 王 维 邓中平

几十年来,对成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome, ARDS)的病因、发病机制、诊断和治疗等方面进行了大量研究,取得了许多进展,但刺激性气体所致的ARDS的发病机制仍缺乏研究。目前对非呼吸系统疾病诱发的ARDS的发病机制多认为与中性粒细胞(PMN)和肺泡巨噬细胞(AM)有关;PMN在发病过程中起着主要作用,即“致病因子—补体—PMN—肺损伤”的模式,而AM则是ARDS的重要的启动因素。许多动物模型及临床研究结果证实,不同病因引起的ARDS(原发病变不是肺时)在发病初期肺毛细血管中几乎都聚集着大量PMN,PMN释放的蛋白酶和由PMN产生的 H_2O_2 和 O_2 一起,可损伤血管内皮细胞,并能引起微血管收缩和微血栓形成;AM则是有促进PMN对内皮细胞损伤的作用。赵金垣等给大鼠静脉注射油酸造成ARDS动物模型,用肺动脉导管从肺小动脉中取血,发现肺循环血中PMN数的变化与肺损伤的发生和发展可能有密切关系。随着ARDS病情加重,肺血管中PMN也增加;当PMN在肺内大量聚集时,体循环中PMN可出现暂时下降;如使用环磷酰胺或羟基脲去除体循环中的PMN可防止肺水肿的发生,支持了PMN在ARDS发病中的重要作用。但也有人报道PMN减少者,如进行化疗的肿瘤患者和射线照射骨髓准备骨髓移植的患者,也可发生ARDS;吸入刺激性气体中毒患者的早期,肺内并未见有大量PMN聚集,也可迅速出现ARDS。因此,对PMN在ARDS发生中的作用提出质疑,至少表明PMN不是导致ARDS发生的惟一因素。

肺原性损伤后,尤其是中毒性肺水肿与ARDS发生与发展的关系远未阐明,需进行专门的病因、发病学及病理生理的基础研究。参照国际上对ARDS的临床定义:(1)ARDS一般均与严重疾病相关,而该病在开始时常不涉及肺脏;(2)常有数小时至数天的潜伏期,此期常无呼吸系统症状或很轻微;(3)潜伏期后发生急性呼吸衰竭,进展急剧常致死亡。显然,第一,急性中毒性肺损伤引起的ARDS其病理生理改变始发于肺,

其临床经过以肺部疾病为主,呼吸道症状明显,若及早去除病因,纠正缺氧,避免因严重缺氧而引起心、脑、肾、肝等脏器的继发损伤,可获得较高治愈率。其二是一般ARDS的病理特征主要为重肺、充血性肺不张、透明膜形成;而中毒性ARDS在出现这些典型病变以前,已先有极明显的急性弥漫性肺泡损伤(acute diffuse alveolar damage, ADAD)。鉴于上述异同,我们从1985年开始,对吸入刺激性气体引起肺损伤与ARDS的关系进行了一系列的实验研究,试图阐明:(1)刺激性气体引起的肺水肿是否会发展为ARDS,其发生、发展与转归特征;(2)中毒性肺损伤所致ARDS的发病机制;(3)探讨早期诊断与治疗的可能性。现分述如下。

1 急性刺激性气体吸入所致肺水肿与ARDS关系

氯气为水溶性气体,主要作用于上呼吸道,高浓度吸入也可致肺泡损伤。兔或大鼠吸入亚致死浓度氯气($540\sim 612\text{mg}/\text{m}^3$)1小时,初期出现烦躁不安、后腿站立、仰头呼吸,眼、口、鼻水性分泌物渗出,继而出现气急、口鼻及肢端紫绀、口喘状呼吸,口鼻滴出粉红色泡沫样分泌物;被毛黄染无光泽,严重中毒时出现抽搐、强直以至死亡。染毒结束后,X胸片与染毒前比较示肺肋间膨出症、胸廓增宽、横膈下降、肺野透亮度增强,两肺底部尤为显著,两中下肺野肺纹理增多、增粗、延伸、边缘模糊,且布以密集的斑片状阴影,提示有肺泡性肺水肿;右心缘饱满隆突;胃肠扩张充气。染毒后第12小时随访摄片,除上述改变外,胸廓第7肋水平横径增大5mm,上、中、下肺野肺纹理增多更明显,中下肺野出现较密集点片状阴影,并有融合倾向,致使右心缘模糊不清,肺尖和肺基底部透亮度增高,心影呈球形,X胸片呈现“白肺”特征。动脉血气分析, PaO_2 均值由 81mmHg 降至 55mmHg ; PaCO_2 由 28.8mmHg 升至 48.6mmHg ($P < 0.01$)。病理学检查:肺脏体积和重量显著增大,外观饱满、坚实,可立于桌面,肺表面呈深红色,胸膜及胸膜下散在斑块状出血,多数动物当切断气管时有大量粉红色泡沫样分泌物涌出,肺切面也有大量粉红色或血性分泌物渗出,光镜及电镜下

检查,呼吸道及肺泡呈弥漫性的变性与坏死;肺间质与肺泡水肿,水肿液含蛋白及多量纤维素;染毒 24 小时后,肺内出现典型的透明膜改变;微血管血栓形成。染毒 48 小时后仍存活的动物,见损伤的肺组织已出现增生修复反应,II 型肺泡上皮不规则增生,肺间隔内间质细胞增生,可见核分裂相;肺泡呈腺管状,肺泡腔中有大量吞噬细胞,并见有大量炎症细胞浸润。本实验研究从中毒表现、X 线胸片、血气分析及病理学改变证明吸入高浓度氯气引起肺水肿可发展为 ARDS

2 中毒性肺损伤引致 ARDS 的发病机制

除建立氯气吸入所致 ARDS 的动物模型外,尚在离体灌注肺模型基础上进行了机制研究,其优点是在保持肺器官结构和功能完整性的条件下,可人工控制各种生理参数,使采用各种实验条件的可比性和灵活性大大增加。另外,人工灌流液的应用,可以排除神经体液因素的作用,对于揭示肺本身在发病中的作用十分有用。

实验研究表明,即使在离体条件下,染毒 15 分钟后,离体肺的肺水肿系数立即升高,且存在剂量-效应关系,反映肺毛细血管通透性的指标如滤过系数(评价血管通透性的最敏感指标之一,主要反映血管壁对小分子物质的通透性)和肺通透性指数(反映肺血管壁对大分子物质的通透性的指标)均显著增高。各种细胞标志酶测定及形态学观察,均表明肺泡上皮细胞为首先受损的靶细胞;5 分钟后乃出现血管内皮细胞损伤。氯气可使毛细血管的前阻力增加,由于无神经支配时,毛细血管前阻力由血管活性物质调节,故提示在氯气作用下血管活性物质也起着变化。由于氯气在体内可形成次氯酸,次氯酸根(OCl^-)是主要的抗蛋白酶 α -蛋白酶抑制剂,这种抗蛋白酶有两种作用,一是清除氧自由基;二是抑制能产生氧自由基的酶(如黄嘌呤氧化酶, XOD)的活性;次氯酸根还可以进一步与 H_2O_2 反应生成单线态 O_2^- , 后又在 Fe^{2+} 催化下与 H_2O_2 反应生成 OH^- , 这是外源性自由基的来源。另一方面,在外源性化合物的刺激下,体内内源性自由基的生成也增加,已知内源性自由基产生的途径有:(1)通过 PMN 中的 NADPH 氧化酶发生呼吸爆发作用产生自由基;(2)在 XOD 催化次黄嘌呤为黄嘌呤及尿酸的过程中产生自由基;(3)线粒体内 NADH 脱氢酶在催化过程中产生自由基;(4)儿茶酚胺在单胺氧化酶的作用下氧化,同时产生 H_2O_2 和 OH^- 。本研究从离体实验中,去除了血液成分,即无 PMN 和儿茶酚胺参与,因此,内源性自由基的来源可能主要是 XOD 和线粒体二条途

径。由于血管内皮细胞含有丰富的 XOD, 故氯气吸入中毒时,外源性自由基和由肺毛细血管内皮细胞中的 X/XOD 系统产生的内源性氧自由基可能是导致肺损伤的重要原发因素;在整体条件下,来自 X/XOD 系统产生的自由基和外源性自由基可改变内皮细胞和上皮细胞的表面状态,引起某些强烈的化学趋化物质的释放,吸引及激活 PMN,后者释放的氧自由基更使损伤加重,在肺原性 ARDS 发病中起着扩大损伤的作用。

3 诊断与治疗问题的探讨

ARDS 肺水肿与心源性肺水肿的病理鉴别比较容易。对于临床诊断我国于 1988 年召开的 ARDS 座谈会已修订了 ARDS 诊断标准(草案),但此标准是否完全适用于肺毒性物质所致的 ARDS 尚需考虑。北医三院赵金垣教授及上医多年来从不同角度进行了实验研究,也发现一些标志酶可早期反映肺损伤,如 LPO、GSH-PX、ACE、AKP、LDH、ACR、6-keto-PGF $_{1\alpha}$ 、LTC $_4$ 、XOD、CAT 等及一些物理性指标,如滤过系数、肺通透性指标、肺血管压力和血管阻力,或采用肺功能插管技术直接观察肺内改变。但这些指标或方法均尚存在着非特异性、损伤性等缺陷,过渡至临床使用尚有距离。

针对我们提出的原发机制与继发机制的设想,我们探讨了别嘌呤醇和 SOD 对氯气所致肺损伤的治疗与保护作用。实验发现,当预先使用别嘌呤醇和 SOD 后,肺水肿系数、肺通透性指数、滤过系数、反映细胞损伤的指标(如 ACE、LDH 等)和反映脂质过氧化的指标(如 LPO、GSH-PX)等均有不同程度的改善,提示此二种药物均能减轻氯气所致的急性肺损伤。实验中发现别嘌呤醇的抗损伤作用比 SOD 更胜一筹,这可能与其药理作用机制有关。别嘌呤醇是 XOD 的特异抑制剂,它的分子量及抗原性小,易进入细胞内而发挥减少内源性自由基生成的作用;SOD 是一种抗自由基生成的酶,它的作用是催化 O_2^- 的歧化,使 O_2^- 不能与 H_2O_2 作用产生对组织的损伤作用,但 SOD 分子量大,不易进入细胞。二者作用的差别也提示了内源性自由基对肺的损伤作用更为持久。在肺水肿早期阶段应用上述抗氧化药物可能有助于防止病情恶化,防止 PMN 在肺内聚集也是治疗关键,早期应用肾上腺皮质激素和抗感染药物,以减少 PMN 释放自由基扩大损伤的不良作用,增强 PMN 的抗炎保护作用也至关重要。

纠正缺氧是治疗和改善病情的刻不容缓的重要措施。但氧疗中特别应警惕纯氧吸入对肺组织的“雪上加霜”作用。我们的实验证明,高压供氧对健康家兔的肺

组织无明显影响,但对吸入氯气的动物则可很快使之发展为 ARDS,呼吸困难加剧,肺水肿和肺出血加重,少数动物出现气胸,死亡率增加。因此,对肺毒物质引起的肺水肿,化学性肺炎等疾病,必须坚持合理氧疗,防止氧中毒。

4 参考文献

- 1 邓中平,蒋学之.外源性化学物所致急性肺损伤机理研究的进展.工业卫生与职业病,1993,19(5):312
- 2 刘宏,赵金垣,王世俊,等.急性肺损伤大鼠灌洗液及血清中 LDH,ACP,TC,TG及 PL变化研究.中国工业医学杂志,1995,8(4):196

- 3 毛宝龄,等.呼吸窘迫综合征发病机理实验研究.中华内科杂志,1989,28(10):601
- 4 王维,蒋学之,钮善福,等.氯气中毒性肺水肿高压氧疗效观察.卫生毒理学杂志,1991,5(4):256
- 5 王华,蒋学之,王维.氯气致肺急性损伤的实验研究.劳动医学,1991,8(4):12
- 6 沈国光.第16例一成人急性呼吸窘迫综合征.上海第一医学院学报,1981,8(5):397
- 7 袁海涛,田牛.油酸所致急性肺水肿机制的研究.中国应用生理学杂志,1989,5(3):306

(收稿:1996-05-06)

贯彻《劳动法》搞好妇女劳动保护

黄立群

1995年1月1日起施行的《劳动法》为保护女职工在劳动中的安全和健康,提供了法律依据,各单位、部门均应以其规范自己的行为。

1 基本情况

我国现有正式女职工五千多万人,加上乡镇企业及个体劳动者,职业妇女人数将近一亿人,据全国总工会对11个城市抽样调查发现,从事接触有毒有害职业因素女工占工人总数的53%。我省现有女工近百万,其中南昌女工为21万,占职工总数42%,由此可见女职工在社会主义现代化建设中起着极其重要的作用。随着科学技术的进步,80年代以来我国在妇女劳动保护方面研究取得了很大进展,如职业有害因素对女性生殖机能危害的研究;职业有害因素对胚胎发育及子代健康影响的研究;妇女劳动保护措施的研究等。

2 存在问题

女职工分布人数较多的行业依次为纺织、陶瓷、电子、塑料制品等。

据南昌市总工会调查,南昌地区152家企业,从事有毒有害工种女职工占职工总数的35.78%,其中粉尘占有害工种职工数为36.85%,噪声为41.64%,高温为10.28%。据江西省工业建档资料统计,有不少孕期女工及哺乳妇女从事有毒有害作业及特重的体力劳动,从事有毒有害作业女工生育异常情况要远远高于非接触有毒有害作业的女职工,其中自然流产、死产、畸胎率接触毒物女工的发病分别是非接触女工的

10.7 11.6 26.7倍;接触粉尘的女工发病是非接触粉尘女工的3.6 1.9 3.8倍;接触有害物理因素女工发病是非接触女工的2.9 2.8 2.8倍。

南昌市职业病防治所近7年住院病例,女性患者占50%,三分之二为接触含苯化学物者,五分之一为从事铅作业的女工,粉尘和噪声作业患者人数比例较低。594名接触含苯化学物女职工诊断为“慢性轻度(中度)含苯化学物中毒”者有63例,喷漆工占47.6%,电子仪表行业为14.3%,化工行业为19%,其它为皮革粘胶等工种。

据全国总工会对9753名女工的调查,有4%从事有毒有害作业的女职工不能或不完全能享受国家规定之待遇,而乡镇企业、外商投资企业的女职工及临时工、农民工中的女职工劳动保护问题更为突出。

3 建议与设想

3.1 必须加大宣传女职工劳动保护法律、法规的宣传力度,使女职工能运用法律保护自己的权益,使企业领导自觉贯彻女职工保护法。

3.2 抓重点行业,如合资、乡镇企业等,制定可操作具体措施;关心私营、个体企业中的女职工劳动保护;注意发挥基层女工委作用。

3.3 强化监督管理,巩固建档成果,动态管理,坚持和提高“三同时”的审查、验收水平。

3.4 加强调查研究,不断探索监督检查新手段新方法,参与立法研究,实现源头参与。

(收稿:1996-05-30 修回:1996-06-30)

作者单位:330003 南昌市职业病防治所