

尘源性炎症反应与矽肺纤维化的关系

陈雅萍 宋志芳

摘要 目的 研究不同剂量石英粉尘所致的肺内炎症反应和纤维化病变间可能的联系。方法 用不同剂量的石英粉尘染尘后,对1天组和4周组大鼠分别测定其支气管肺泡灌洗液(BALF)中的细胞总数和分类计数,4周组大鼠还测定了BALF细胞中羟脯氨酸量(HOP)、血清铜蓝蛋白含量(CP)和全肺胶原蛋白量,并观察肺组织的病理变化。结果 随着染尘剂量增加,1天组大鼠的细胞总数和中性粒细胞数增多,4周组大鼠的细胞总数和各分类计数增多,HOP、CP和全肺胶原蛋白量增加;4周组大鼠的炎症和纤维化各指标间有良好的相关性。结论 石英所致的肺内炎症反应可能与矽肺纤维化发生发展有关。

关键词 炎症 纤维化 矽肺

Experimental Study on the Relationship between Inflammatory Reaction and Pulmonary Fibrosis due to Silica

Chen Yaping*, Song Zhifang. *Public Health and Anti-epitemic Station of Zhejiang Province

Abstract Objective To study the relationship between inflammatory reaction and pulmonary fibrosis caused by different doses quartz. **Methods** Total cells (TC) and its classification in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were counted for the all experimental rats. Besides, the contents of hydroxyproline (HOP) in the cells of BALF, collagen in lung tissues and ceruloplasmin (CP) in plasma were determined 4 weeks later after quartz exposure, the pathological changes in the lungs were also observed. **Results** All the experimental rats showed that the numbers of TC and neutrophils were increased with the increasing dose, in the rats after four weeks exposure, the numbers of TC and DC, the contents of CP, HOP and collagen were also increased with the dose and there was a good correlation between the indices of inflammation and fibrosis. **Conclusion** The inflammation reaction caused by silica may be related to the formation and development of pulmonary fibrosis.

Key words Inflammation, Fibrosis, Silicosis

有关矽尘性肺泡炎的演变目前仍不十分清楚。本实验拟采用不同剂量的石英粉尘染尘,通过观察染尘后大鼠肺内细胞炎症反应和纤维化变化情况,来探讨尘源性炎症与矽肺纤维化的关系。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 Wistar 大鼠,体重约 200g,由浙江省医学实验动物中心提供。随机分成 1 天和 4 周两个实验组,每组各分 4 小组(生理盐水对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组)。

1.2 石英粉尘

≤5 μ m 尘粒占 98%,游离 SiO₂ 为 97%,由中国预防医学科学院劳动卫生职业病研究所提供。用生理盐水配成 12.5、25 和 50mg/ml 悬液。

1.3 实验方法

大鼠经乙醚麻醉后,一次性注入粉尘悬液 1ml;对照组注入生理盐水 1ml。收集各组大鼠 BALF 进行细胞总数和分类计数;4 周组还测定血清铜蓝蛋白含量(对苯二胺盐酸盐法),BALF 细胞羟脯氨酸量和全肺胶原蛋白量(氯胺 T 法);肺组织经固定和石蜡包埋后,分别进行 HE 和 VG 染色用于病理观察,病变分级采用 King 法^[1]。

1.4 统计分析

用 SPSS PC⁺ 软件对实验结果进行方差分析和相关分析。

2 结果

2.1 染尘后 1 天和 4 周大鼠肺内细胞炎症反应

染尘后 1 天各组大鼠 BALF 中细胞总数和中性粒细胞数均高于对照组 ($P < 0.05$),且随染尘剂量增加呈增多趋势。染尘后 4 周各组大鼠 BALF 中细胞总数和各分类计数都较对照组显著地增多 ($P < 0.05$),且都有随染尘剂量增加而增多的趋势。

作者单位: 310009 杭州 浙江省卫生防疫站(陈雅萍), 浙江医科大学劳动卫生与职业病教研室(宋志芳)

化之间具有内在联系, 石英所致的肺泡炎可能与矽肺纤维化发生发展有密切关系。

4 参考文献

- 1 King EJ, et al. The effect of cortisone on established silicotic fibrosis in the lung of rats. Br J Indust Med. 1955, 12 (3): 228~232
- 2 樊燕蓉. 石英对肺泡 II 型上皮细胞直接损伤研究. 职业医学. 1996, 23 (5): 1~3
- 3 Robert C, Lindenschmidt RC, Driscoll KE, et al. The comparison of a fibrogenic and two nonfibrogenic dusts by bronchoalveolar lavage. Toxicol Appl Pharmacol. 1990, 102: 268
- 4 Bowden DH, et al. The role of cell injury and the continuing inflammatory response in the generation of silicotic pulmonary fibrosis. J Pathol. 1984, 144 (3): 149~161
- 5 Adamson IY, et al. Role of polymorphonuclear leukocytes in silica-induced pulmonary fibrosis. Am J Pathol. 1984, 117 (1): 37~43
- 6 潘, 李玉瑞. 矽肺致纤维化因子的研究进展. 国外医学. 卫生学分册. 1996, 23 (2): 74~77
- 7 陈佰义, 侯显明. 肺泡巨噬细胞源细胞因子与肺纤维化. 国外医学. 呼吸系统分册 1994, 14 (4): 185~187
- 8 Jordana M, Samstrand B, Sime PJ. Immune inflammatory functions of fibroblasts. Eur Respir J. 1994, 7 (12): 2212~2222
- 9 杨德昌, 潘纪戎. 今日尘肺. 第一版. 北京: 能源出版社. 1988. 193~214

(收稿: 1998-09-18 修回: 1998-11-16)

·来稿选登·

溴甲烷中毒对家兔脑干听觉诱发电位的影响

李 宁 王凤斌 范志涛 张广学 李佩贤 陆洪英

溴甲烷别名甲基溴, 主要用作熏蒸剂, 是粮仓、蔬菜大棚、外贸集装箱等的常用杀虫、消毒剂。另外, 在化工方面用作甲基化剂、飞机发动机自动灭火装置的灭火剂。本品系无色透明、易挥发性液体, 可在空气中迅速达到高浓度而不易被察觉。急性中毒主要表现为神经及呼吸系统损害, 皮肤接触其液体可引起灼伤。本实验着重观察研究家兔溴甲烷中毒后, 对其脑干听觉诱发电位 (brain stem auditory evoked potential, BAEP) 的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物与药品 取成年家兔 36 只, 雌雄不拘, 体重 (1.4 ± 0.2) kg, 由潍坊医学院实验动物养殖中心提供。溴甲烷由山东潍坊市昌邑化工厂提供。

1.2 动物染毒 将动物随机分为 2 组: 对照组 10 只, 实验组 26 只。采用呼吸道静式染毒, 吸入溴甲烷浓度为 (1.642 ± 0.256) mg/m³, 染毒 2 小时, 7 天后复染 1 次, 观察饲养 6 周, 最后用氨基甲酸乙酯 (20%, 0.5g/kg) 浅麻醉后做 BAEP 检查。

2 结果

实验组动物染毒后, 较对照组活动明显减弱, 后肢瘫痪, 饮食不良, 体重减轻, 部分动物毛发脱落。BAEP 各波潜伏期变化见表 1, 波间期变化见表 2。

表 1 溴甲烷染毒组与对照组 BAEP

各波潜伏期变化 ($\bar{x} \pm s$)

ms

	I	III	V
对照组	1.371 ± 0.323	3.253 ± 0.241	4.906 ± 0.251
染毒组	1.435 ± 0.246	3.223 ± 0.273	5.686 ± 0.352 *

* $P < 0.01$ 。

表 2 溴甲烷染毒组与对照组 BAEP

各波间期变化 ($\bar{x} \pm s$)

ms

	I — III	III — V	I — V
对照组	1.885 ± 0.256	1.653 ± 0.153	3.537 ± 0.172
染毒组	1.785 ± 0.258	2.465 ± 0.286 *	4.251 ± 0.372 *

* $P < 0.01$ 。

在波幅变化方面, 发现 III 波以前各波幅度变化较小, 与对照组无显著差异 ($P > 0.05$); V 波幅度较对照组低 30%, 与对照组比较有显著差异 ($P < 0.01$)。

3 讨论与结论

本实验中家兔在溴甲烷染毒后, 出现皮肤、呼吸道及神经系统的症状, 与有关文献报道一致。染毒后对家兔 BAEP 的影响, 结果显示 III 波以前的各波幅度和潜伏期与对照组无显著差异 ($P > 0.05$); V 波的幅度较对照组低 30%, V 波的潜伏期和 I — V、III — V 间期延长, 均较对照组有显著差异 ($P < 0.01$)。

正常情况下, 在家兔的 BAEP 诱发实验中, 可以出现 6~7 个波, 其中 I、III、V 波在常规测试中出现率为 100%, 其他各波可以不出现。因此 I、III、V 波是测试 BAEP 的主要依据。BAEP 各波的幅度、潜伏期和波间期直接反映脑干内听觉传导路的功能状况, 也可间接反映中枢神经系统的机能状态, 在神经临床的诊断中有较大的诊断价值。临床电生理学家将波 I、III、V 按神经发源归纳为分别代表听神经、脑桥下段、脑桥上段的电生理活动。本实验结果显示, 溴甲烷中毒对中枢神经脑桥上段的电生理活动有显著影响。

(收稿: 1996-11-05 修回: 1997-02-17)

表 1 染尘后各组大鼠 BALF 中细胞总数和分类计数 ($\bar{x} \pm s$)

× 10⁶

组别	动物 (只)	细胞总数	分类计数		
			中性粒细胞	肺泡巨噬细胞	淋巴细胞
1 天组					
对照组	5	6. 60±1. 52	2. 34±0. 61	3. 91±1. 28	0. 35±0. 12
低剂量组	5	13. 60±3. 65 *	10. 59±3. 19 *	2. 02±0. 51	1. 00±0. 43
中剂量组	5	16. 40±4. 72 *	11. 76±2. 59 *	3. 02±2. 18	1. 46±0. 48 *
高剂量组	5	19. 20±3. 03 *	12. 72±2. 16 *	5. 31±1. 73	0. 93±0. 50
4 周组					
对照组	8	9. 28±2. 07	8. 94±1. 96	0. 20±0. 11	0. 14±0. 08
低剂量组	7	19. 82±4. 45 *	16. 30±4. 05 *	3. 36±2. 06 *	0. 17±0. 12 *
中剂量组	7	24. 82±3. 80 *	18. 03±2. 29 *	6. 44±1. 77 *	0. 35±0. 21 *
高剂量组	6	34. 54±3. 96 *	21. 48±3. 22 *	10. 37±0. 12 *	2. 70±2. 61 *

* 与对照组比 $P < 0.05$.

2 2 染尘大鼠的肺纤维化程度

由表 2 可见染尘各组大鼠的 BALF 细胞中羟脯氨酸和血清铜蓝蛋白含量均高于正常对照组 ($P < 0.05$); 高剂量组的全肺胶原蛋白量高于对照组 ($P < 0.05$)。病理形态学显示对照组未见病理性改变;

低剂量组的病变以 I 级为主, 矽结节由尘细胞组成; 中剂量组的病变以 II 级为主, 矽结节主要由尘细胞组成, VG 染色示外周有少量胶原纤维; 高剂量组的病变以 II 级为主, 矽结节以胶原纤维为主, VG 染色示胶原纤维布满整个结节, 外周区纤维粗大。

表 2 染尘后 4 周各组大鼠 BALF 细胞中羟脯氨酸、全肺胶原蛋白量及血清铜蓝蛋白活性 ($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞中羟脯氨酸 (μg)	全肺胶原蛋白 (mg)	血清铜蓝蛋白活性
对照组	21.56±4.86 (8)	11.92±3.01 (8)	19.51±5.34 (10)
低剂量组	68.07±13.69 * (7)	20.30±8.00 (7)	29.69±9.88 * (9)
中剂量组	84.21±14.29 * (7)	21.19±6.71 (7)	39.84±5.64 * (10)
高剂量组	125.67±25.52 * (6)	43.98±13.08 * (6)	51.31±5.77 * (8)

注: 括号内数字为实验动物数。

* 与对照组比 $P < 0.05$.

2 3 矽肺炎症和纤维化的相关性

从表 3 可见, 4 周实验组中作为炎症指标的细胞总数、分类计数与作为纤维化指标的 BALF 细胞羟脯氨酸含量、全肺胶原蛋白量和血清铜蓝蛋白含量相比有良好相关。

表 3 4 周实验组各组炎症指标
与纤维化指标的相关系数

细胞学指标	血清铜蓝蛋白	肺胶原蛋白	细胞中羟脯氨酸
细胞总数	0.7928 *	0.7488 *	0.7488 *
肺泡巨噬细胞	0.6950 *	0.6666 *	0.7799 *
中性粒细胞	0.7929 *	0.7414 *	0.8640 *
淋巴细胞	0.6336 *	0.4890 *	0.5877 *

* 与总体 ρ 相比 $P < 0.05$.

3 讨论

有研究证实, 实验动物染尘后, 早期出现肺泡结构破坏, 而后出现纤维组织增生^[3]; 吸入能引起纤维化的粉尘(二氧化硅)后, 继急性反应之后, 肺内常伴以持续的炎症反应, 且呈剂量-反应关系; 而非致纤维化的有害性粉尘则无此现象^[3]。因此, 肺组织的

炎症损伤与肺纤维化的形成过程可能有关^[4,5]。本实验显示: 1 天实验组大鼠 BALF 中的细胞总数、中性粒细胞数, 4 周实验组大鼠 BALF 中的细胞总数和分类计数随染尘剂量的增加呈上升趋势; 大鼠血清铜蓝蛋白含量、BALF 细胞中的羟脯氨酸量和高剂量组的全肺胶原蛋白量与对照组相比, 也都有显著增加($P < 0.05$), 且与染尘剂量的变化趋势相同。病理观察也显示, 大鼠矽肺的病变分级随剂量增加而相应提高, 表明随着染尘剂量的增加, 大鼠肺内炎症反应和矽肺纤维化病变程度均呈加重趋势。

肺泡巨噬细胞通过分泌特异合成的致炎介质和致纤维化因子促使矽肺病变的发展^[6,7], 增生的成纤维细胞可作为效应细胞, 既能反馈性调节局部炎症过程^[8], 又能促使纤维化发展^[9]; 4 周实验组大鼠的炎症指标和纤维化指标都随染尘剂量增加呈上升趋势, 相关系数值亦提示炎症和纤维化各指标间具有相关性。

综上所述, 染尘后肺组织的炎症反应与矽肺纤维