

- 42 Yilmazlar A, Ozyurt G. Environ Res. 1997; 74: 104
- 43 Choi IS, Kim SK, Lee SS, et al. Eur Neurol 1995; 35 (3): 137 ~ 142
- 44 周晓蓉, 何凤生. 中国工业医学杂志, 1989, 2 (3): 29~31
- 45 郑玉新. 神经行为学测试方法进展. 国外医学 (卫生学分册)

- 1997, 24 (5): 257 ~ 260
 - 46 Costa LG. Environ Health Perspect. 1996; 104 (Suppl 1): 55 ~ 67
 - 47 Costa LG, Manzo L. Toxicol Letters. 1995; 77: 137 ~ 144
 - 48 Silbergeld EK. Environ Res. 1993; 63 (2): 274 ~ 286
- (收稿: 1998-12-28)

急性呼吸窘迫综合征的生物学标志 (一)

陈 莉 (综述) 赵金垣 (审校)

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由多种病因引起的, 以肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤所致的渗透性肺水肿和难治性低氧血症为特点的临床综合征。自 1967 年 Ashbaugh 等首次描述该综合征以来, 世界各国对它进行了大量的临床和实验研究, 但因其病因众多, 至今仍未澄清其发生机制, 临床亦无有效诊疗措施。即使在现代医疗条件下, ARDS 的发生率和病死率仍居高不下。近些年来, 许多研究者力求通过前瞻性研究, 对有 ARDS 发病危险的人群体液进行细胞学和生化学监测, 根据其临床经过或结局的不同, 寻找可以预测 ARDS 发生和/或转归的生物学标志, 以期尽早发现和控制 ARDS 的发生, 降低病死率。现将有关文献综述如下。

1 中性粒细胞的生物学标志作用

中性粒细胞在 ARDS 中的作用倍受关注。肺组织病理学检查、体内中性粒细胞放射性核素示踪技术动态研究及动物实验均可见 ARDS 肺间质和肺循环血中有大量中性粒细胞聚集、扣押; 活化的中性粒细胞释放弹力蛋白酶、胶原酶, 可破坏细胞基质, 降解毛细血管基底膜中的弹力纤维、胶原和纤维粘连蛋白, 使之通透性增加, 大量含蛋白液体漏出血管进入肺间质和肺泡腔内, 影响肺血气交换。但 ARDS 患者 BALF 中性粒细胞的变化缺乏特异性, 外周血中白细胞和中性粒细胞数也无助于 ARDS 发生、发展的预测。

循环血中弹力蛋白酶水平的增加是中性粒细胞活化、脱颗粒的一个显著标志。Donnelly^[1]等通过对 61 例复合性创伤患者外周血弹力蛋白酶水平的测定发现, 8 例后来发生 ARDS 者, 创伤数分钟后外周血中弹力蛋白酶水平即明显高于未发生 ARDS 者; 机械通气患者血中弹力蛋白酶浓度与 PaO₂/FiO₂ 呈明显负相关, 与需要机械通气的的时间和器官衰竭分数呈正相关, 因此认为中性粒细胞及其分泌物在 ARDS 发病早期起重要作用。由于使用抗癌化疗药物致白细胞减少症者也能发生 ARDS, 使中性粒细胞在 ARDS 中的作用受到质疑。Sutter^[2]认为, 中性粒细胞与巨噬细胞、单核细胞、内皮细胞、上皮细胞及成纤维细胞一样, “只是大交响乐团中的一个乐师”, 并

非 ARDS 发生、发展中必不可少的关键因素。

2 炎症介质的生物学标志作用

2.1 补体成分

各种引起 ARDS 的致病因子进入机体后, 可首先激活补体 C5a, 后者进一步激活中性粒细胞, 使其在肺内聚集、扣押。曾有研究发现 ARDS 患者外周血中补体活化与 ARDS 高度相关, 提示测定患者血浆中补体 C5a 的活化可对危险人群 ARDS 的发生有预测作用^[3]; 补体终产物 C5b-9 的形成可能对脓毒症时 ARDS 的发生有预警作用^[4]。但 Weinberg^[5]和 Parsons^[6]等认为补体活化与 ARDS 的发生没有特异关系, 补体活化只是在 ARDS 发病高潮中起作用, 补体成分的检测对个体患者尚不能起到预测作用。Donnelly^[7]等曾动态检测了 15 名具有 ARDS 危险倾向患者血中 C3a、C4a、IL-6 和 IL-8 的浓度, 7 名后来发生 ARDS 患者仅在发病后第 16h 血中 C3a、C4a、IL-8 的平均水平才明显高于 8 名未发生 ARDS 者, 发病初期, 两组之间并无明显差别。提示补体片段 C3a、C4a 浓度的检测无助于严重创伤后 ARDS 发生的预测。

2.2 前炎症细胞因子 (proinflammatory cytokines)

细胞因子是由体内多种细胞分泌产生的具有免疫调节和生理调节活性的多肽分子, 在机体的炎症反应中相互作用, 形成网络, 发挥平衡内环境稳定和引起组织损伤的双重作用。大量的研究文献表明, 前炎症细胞因子与 ARDS 的发生关系密切, 尤以在炎症早期产生的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL- β 、IL-8 最为研究者关注, 此外尚有 IL-6、IL-1 的受体拮抗剂 (IL-1ra 及抗炎细胞因子 IL-10、IL-4 等。

TNF- α 是急性肺损伤中最早产生的炎症介质, 它的释放可诱导 IL- β 和其他炎症细胞因子的生成, 但由于持续时间短 (如给志愿者静脉注入低剂量内毒素后 1h, 血中 TNF- α 即达高峰水平, 6~8h 后已经测不出^[8]) 及检测方法的不同等原因, ARDS 患者血和 BALF 中 TNF- α 水平的测定结果多不一致, 难以用作预测 ARDS 的发生和预后评价。

IL-1 是细胞因子网络中的关键因子, 主要由单核巨噬细胞产生, 根据其分子结构的差异分为 IL-1 α 和 IL-1 β 。给大鼠血管内注射胰腺炎腹水诱发 ARDS 以后, 可见肺 IL-1 和 TNF mRNA 表达呈 30 倍增加^[9]。Pugin^[10]等通过用 ARDS 患者 BALF 诱导人肺 II 型上皮样细胞 (A459) 中细胞间粘附分子 (ICAM-1) 上调的方法测得 ARDS 发病 0~1 天时 BALF 中前炎症活性最

国家自然科学基金课题

国家教育部博士点基金课题

作者单位: 100083 北京医科大学第三医院

高,以后下降,6~8天时接近未发生ARDS者;ARDS死亡者发病0~2天时BALF中平均前炎症活性明显高于存活者;用TNF和IL-1特异性拮抗剂阻断实验发现ARDS患者BALF中的前炎症活性主要来源于IL-1,而不是TNF。有ARDS发病危险后来发生ARDS者,其BALF中IL- β 浓度明显高于未发生ARDS者。尽管尚不能从危险人群外周血中IL- β 浓度的变化筛出ARDS患者,但根据ARDS患者血中IL- β 水平可估计其预后^[11,12],即根据ARDS发病第1天血中IL- β >400pg/ml预测死亡,其敏感性为77%,特异性为82%,阳性预测值和阴性预测值分别为81%和78%;到第7天,患者血中IL- β 仍>400pg/ml或持续增加,预测死亡的敏感性和特异性均可达100%^[11]。

IL-8是中性粒细胞的强力趋化剂,其趋化作用明显超过C5a、白三烯B₄(LTB₄)、血小板激活因子(PAF)等。IL-8还能促进粘附分子CD11a、b、 α /CD18的表达,增加中性粒细胞与内皮细胞和内皮下基质蛋白的粘附作用,并通过其受体与G蛋白偶联进行信号转导,引起细胞内游离Ca²⁺增加,活化蛋白激酶C,激活PMN,使其脱颗粒,发生呼吸爆发,释放TNF α 、PAF、LTB₄等炎症介质。研究表明,ARDS患者BALF中IL-8水平明显增加,ARDS患者肺水肿液中IL-8水平明显高于静水压升高所致肺水肿者^[13]。Donnelly^[14]等曾研究了有ARDS发病危险者BALF中IL-8浓度和ARDS发生的关系,提出ARDS危险人群中BALF中IL-8水平的升高有助于ARDS发生的预测。动物实验发现,用IL-8抗体预先处理动物,可明显减轻乃至完全防止酸吸入性或血管内注射LPS所致肺水肿以及肺组织结构的破坏,并明显减少急性致死率^[15,16],进一步佐证了IL-8在某些致病因素下ARDS发病中的作用。但已发生ARDS者BALF中IL-8水平的变化则与肺水肿的严重程度无关,也不能预示临床结局^[1]。感染因素的存在可能有助于IL-8的产生,脓毒血症所致ARDS肺水肿液IL-8水平高于非脓毒血症所致ARDS者;脓毒血症患者循环血中IL-8浓度高于非脓毒血症所致多脏器衰竭者。作为一种可能预测ARDS发生的生物学标志,IL-8是目前研究中最具希望者。其他趋化因子如上皮细胞源中性粒细胞活化剂(epithelial cell-derived neutrophil activator-78, ENA-78)、单核细胞趋化肽-1(monocyte chemotactic peptide-1, MCP-1)、巨噬细胞炎症肽-1 α (macrophage inflammatory peptide-1 α , MIP-1 α)等在ARDS时均有变化^[11],但能否作为ARDS发生、发展的生物学标志仍需进一步探讨。

此外,IL-6、IL-2及IL-1ra、抗炎因子IL-10等对ARDS临床结局的评价可能亦具有一定价值。

2.3 脂类介质

主要包括血小板激活因子(PAF)、磷脂酶A₂(PLA₂)和花生四烯酸代谢产物如血栓素A₂(TXA₂)、白三烯等。PAF可直接或通过形成毒性氧基和花生四烯酸代谢产物活化内皮细胞和增加细胞间粘附,以及与细胞因子相互作用导致炎症反应的扩大,在ARDS发病机制中起作用。油酸型ARDS大鼠

BALF中PAF活性明显增加^[17],急性肺损伤患者BALF中PAF浓度明显高于对照者,但由于PAF检测方法比较繁琐,使研究难以扩展。

脓毒血症患者BALF中PLA₂的存在与急性肺损伤的发生有关,但不清楚BALF中的PLA₂来于何种细胞。Quinlan^[18]等报告脂肪酸浓度的变化与ARDS的发生有关。Bursten^[19]等研究了血浆中顺式不饱和脂肪酸(亚油酸和油酸)和饱和脂肪酸(棕榈酸)的比值变化,因为顺式不饱和脂肪酸是由PLA₂介导的,其变化可反映磷脂酶的活性,而亚油酸与膜磷脂结合,可增加膜对氧化损伤的易感性。ARDS高危人群(脓毒血症和创伤患者)24h血中顺式不饱和脂肪酸与饱和脂肪酸比值明显高于配对对照者;高危人群中后来发生ARDS者明显高于未发生ARDS者。用1.45作为极限值,预测ARDS发生的敏感性为84%,特异性为87%,阳性预测值和阴性预测值分别为75%和92%。Lisofyllin可特异性地抑制某些含酰基油酸盐和亚油酸盐的磷脂酸基团的合成,给有ARDS发病危险者使用之后,其血清中酰基比值明显降低,表明酰基比值在预测ARDS的发生中可能是个有价值的指标。

3 氧化应激的生物标志作用

氧化应激机制是ARDS发病中的一个重要环节。中性粒细胞和肺巨噬细胞受到外来有害刺激后,可通过呼吸爆发释放大量活性氧自由基,后者可协同增加弹力蛋白酶的毒性,引发机体脂质过氧化,破坏细胞膜的生物功能。检测氧化和抗氧化系统的平衡可有助于ARDS发生的预测。Leff^[20]等曾分析了26例有ARDS发病危险的脓毒血症患者血中的过氧化氢酶(CAT)和锰超氧化物歧化酶(MnSOD)活性变化,6例后来发生ARDS者血中CAT和MnSOD水平呈持续升高趋势,并从诊断脓毒血症伊始一直明显高于未发生ARDS者。用MnSOD>450ng/ml作为极限值预测ARDS的发生,敏感性为67%,特异性88%,阳性预测值和阴性预测值分别为67%和88%。用CAT>30U/ml作为极限值预测ARDS的发生,敏感性和特异性分别为83%和65%,阳性预测值和阴性预测值分别为40%和93%。ARDS患者BALF中铜蓝蛋白、转铁蛋白及氧化型谷胱甘肽浓度均可增加,还原型谷胱甘肽浓度则明显降低。

脂褐素是存在于细胞质颗粒中的一种黄棕色色素,是脂质过氧化的代谢产物。生理条件下,体内脂褐素的生成与年龄呈明显正相关。Roumen^[21]等检测了66例有ARDS发生危险的外科病人入院不同时间动脉血中脂褐素含量,其中15例于2日内死亡,存活的51例中有10例后来发生ARDS或多器官功能衰竭,经年龄校正后,发生ARDS者血清脂褐素水平明显高于未发生ARDS者,用100U/150ml作为终点值预测ARDS,敏感性为80%,特异性为78%,阳性预测值为47%,阴性预测值为94%。

铁蛋白具有贮存铁和释放铁的双重作用,当机体O₂⁻和H₂O₂水平增加时,游离的Fe²⁺可通过Fenton反应使O₂⁻和H₂O₂生成毒性更强的 $\cdot$ OH。铁蛋白水平与体内Fe²⁺贮存有关,但前炎症因子IL- β 、TNF α 、IL-6等也能增加铁蛋白的合成。

有ARDS发病危险者和ARDS患者血清铁蛋白水平明显高于健康对照者;有ARDS发病危险后来出现ARDS者血清铁蛋白水平高于未发生ARDS者,且性别之间有差异。女性用270ng/ml作为阈限值预测ARDS的发生,敏感性和特异性均为71%,阳性预测值和阴性预测值分别为67%和86%;男性用680ng/ml作为阈限值,敏感性为60%,特异性为90%,阳性预测值和阴性预测值分别为75%和82%^[22]。铁蛋白的检测方法简便,一般临床实验室都可操作。但其作为准确预测ARDS发生的生物学标志价值,尚待在更大样本的人群中验证。

4 参考文献

- 1 Donnelly SC, MacGaregor I, Zamani A, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 1428~1433
- 2 Suter PM. Crit Care Med. 1998; 26: 1151~1152
- 3 Hammerschmidt DE, Hudson LD, Weaver LJ, et al. Lancet. 1980; 1: 947~949
- 4 Langlois PF, Grawvogl MS. Am Rev Respir Dis. 1988; 138: 368~375
- 5 Weinberg PF, Matthay MA, Webster RO, et al. Am Rev Respir Dis. 1984; 130: 791~796
- 6 Parsons PE, Giclas PC. Am Rev Respir Dis. 1990; 141: 98~103
- 7 Donnelly TJ, Meade P, Jangles M, et al. Crit Care Med. 1994; 22: 768~776
- 8 Michie HR, Mangue KR, Spriggs DR, et al. N Engl J Med. 1988; 318: 1481~1486
- 9 Denham W, Yang J, Norsman J. Surger. 1997; 122: 295~302
- 10 Pugin J, Ricon B, Steinberg KP, et al. Am J Respir Crit Care Med.

1996; 153: 1850~1856

- 11 Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 602~611
- 12 Meduri GU, Headley S, Kohler G, et al. Chest. 1995; 107: 1062~1073
- 13 Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA. Crit Care Med. 1996; 24: 1448~1454
- 14 Dornelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, et al. Lancet. 1993; 341: 643~647
- 15 Folkesson HG, Matthay MA, Hebert CA, et al. J Clin Invest. 1995; 96: 107~116
- 16 Yokoi K, Mukaida N, Harada A, et al. Lab Invest. 1997; 76: 375~384
- 17 刘宏, 赵金垣, 刘艳云, 等. 中华劳动卫生职业病杂志. 1996; 14 (4): 193~196
- 18 Quinlan GJ, Lamb NJ, Evans TW, et al. Crit Care Med. 1996; 24: 241~246
- 19 Bursten SL, Federighi DL, Harris WE, et al. Crit Care Med. 1996; 24: 1129~1136
- 20 Leff JA, Parsons PE, Day CE, et al. Lancet. 1993; 341: 777~780
- 21 Roumen RMH, Henschiks T, deMan BM, et al. Br J Surg. 1993; 81: 1300~1305
- 22 Connelly KG, Moss M, Parsons PE, et al. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 21~25

(收稿: 1998-12-28)

·经验交流·

浅谈高千伏尘肺摄影的几点防灰措施

陈德 郭庆羲

高千伏摄影是提高尘肺胸片质量的有效方法,对肺部疾病特别是肺癌能早期发现更多的征象。高千伏胸片主要不足是灰雾度大。现就如何降低高千伏尘肺胸片灰雾,谈谈我们在实际工作中的应用方法和体会。

1 坚持按《标准》要求投照

投照距离、投照野、滤线器、滤过片或板的应用以及患者充分吸气都要按《标准》要求做,这些对片质影响很大。特别是患者对吸气、屏气动作的充分理解和配合及吸气方式对片质影响极大,因此示范必不可少。吸气宜采取腹式吸气法。

2 片基灰雾控制

必须通过实验测出本期使用胶片灰雾度 ≤ 0.2 的显影时间,该时间为本期胶片显影的极限时间,并严格控制。我们主张使用蓝基底片,给人一种清爽感觉。避免使用过期胶片。

3 暗室技术防灰措施

3.1 显、定影灰雾控制 菲尼酮 P-Q 显影液早期显像时高千

伏片易发灰,可能是高反差特性还没有真正表现出来,近似普通显影原故。10加仑量显影待洗过大约150张左右胸片后再用于尘肺高千伏片比较理想。使用过程中要不断添加新配补充液。我们使用显影液的温度为24℃,因为对苯二酚一般在24℃时显影作用很快,在12℃以下几乎不起作用。我们认为10加仑量定影液早期定影像片发灰,可能是硬度太强的原因。大约定影普通胸片40张左右后再用于尘肺片效果较好。

3.2 暗室红灯“安全度”控制 在使用安全灯看湿片、装片的灯片距离时,未经X线感光胶片,5分钟内安全灯照射灰雾度应 ≤ 0.2 。若超过该值可采取增大灯片距,减小光源亮度,增加滤色纸厚度等办法控制红灯安全度。同时尽量减少看湿片次数和时间,尽量缩短胶片在红灯下暴露时间。

3.3 优良防灰剂应用 在采取上述措施灰雾度仍不能 ≤ 0.25 或目测灰雾不理想情况下,可使用有机防灰剂。将双四氮唑1克先溶于50ml丙酮内,待溶解后再用酒精加至100ml。根据胸片灰雾度大小决定用量。添加从少量开始,每次5~10ml,逐渐加至像片不灰为止。

(收稿: 1996-10-10 修回: 1996-03-17)

作者单位: 230001 合肥 安徽省职业病防治研究所(陈德), 安徽省宿州市卫生防疫站(郭庆羲)