

- caused by 30 years of low exposure to n-hexane [J]. Scand J Work Environ Health, 1994, 17 (3): 205.
- [14] Bachmann MO, De Beer Z, Myers JE. n-Hexane neurotoxicity in metal can manufacturing workers [J]. Occup Med Oxf, 1993, 43 (3): 149.
- [15] Yokoyama K, Araki S, Murata K, et al. Postural sway frequency analysis in workers exposed to n-hexane, xylene, and toluene: assessment of subclinical cerebellar dysfunction [J]. Environ Res, 1997, 74 (2): 110.
- [16] Tsai SY, Chen JD, Chao WY, et al. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level solvents among Taiwanese workers in paint factories [J]. Environ Res, 1997, 73 (1-2): 146.
- [17] Oge AM, Yazici J, Boyaciyan A, et al. Peripheral and central conduction in n-hexane polyneuropathy [J]. Muscle nerve, 1994, 17 (12): 1416.
- [18] Cheng YC. An electrophysiological follow up of patients with n-hexane polyneuropathy [J]. Br J Ind Med, 1991, 48 (1): 12.
- [19] 于青. 正己烷毒理学进展 [J]. 国外医学卫生学分册, 1991, 7 (2): 71.
- [20] Takeuchi Y. n-hexane polyneuropathy in Japan: a review of n-hexane poisoning and its preventive measures [J]. Environ Res, 1993, 62 (1): 76.
- [21] Van Engelen JG, Rebel de Haan W, Opdam JJ, et al. Effects of co-exposure to methylethyl ketone (MEK) on n-hexane toxicokinetics in human volunteers [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1997, 144 (2): 385.
- [22] Cordona A, Marhuenda D, Prieto MJ, et al. Behaviour of urinary 2, 5-hexanedione in occupational co-exposure to n-hexane and acetone [J]. Int Arch Occup Environ Health, 1996, 68 (2): 88.
- [23] Yuasa J, Kishi R, Eguchi T, et al. Investigation on neurotoxicity of occupational exposure to cyclohexane: a neurophysiological study [J]. Occup Environ Med, 1996, 53 (3): 174.
- [24] Valentini F, Agnesi R, Dal Vecchio L, et al. Exposed to glues containing technical heptane: a clinical and electrophysiological study [J]. Med Lav, 1994, 85 (6): 514.

一氧化氮与急性肺损伤

宋蔚忠, 夏亚东

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 从肺部NO的生物学作用、NO在急性肺损伤中的作用及NO与肺损伤多个环节的相互作用等几方面, 概述了NO与急性肺损伤的关系。

关键词: 一氧化氮; 急性肺损伤

中图分类号: O612.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2000)04-0227-03

Nitric oxide and acute lung injury

SONG Wei-zhong, XIA Ya-dong

(*Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China*)

Abstract The relationship between nitric oxide and acute lung injury was generally described in this review, including the biological effects of nitric oxide in the lungs, the role of nitric oxide in acute lung injury and the interaction of nitric oxide with various links of lung injury.

Key words: Nitric oxide; Acute lung injury

急性肺损伤是指由各种原因引起的急性呼吸衰竭, 外源性化学物、创伤、败血症等是最常见的病因。急性肺损伤病死率高, 其发生和发展的机理尚不十分清楚。一氧化氮(nitric oxide, NO)是哺乳动物体内一种重要的生物介质, 近年研究发现, NO与急性肺损伤的多个致病环节均有密切关系, 在某些急性肺损伤中起重要作用, 这为揭示急性肺损伤的致病机理开辟了一条新的途径。本文拟就近几年有关NO与急性肺损伤关系的研究作一概述。

1 肺部NO的来源及生物学作用

NO是一种结构简单的小分子化合物。1987年, Palmer

等^[1]首先确认血管内皮舒张因子是NO或NO相关化合物, 并发现血管内皮细胞能产生NO, 随后的研究表明, 哺乳动物体内多种组织、细胞都能产生NO。肺部细胞种类复杂, 共有40多种细胞, 业已证实, 肺的血管内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞、上皮细胞、肥大细胞、成纤维细胞等都能产生NO^[2], 它们均是以左旋精氨酸和氧为底物, 在一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase, NOS)及辅助因子的作用下, 生成NO和左旋胍氨酸。

NO生物学作用广泛, 它在肺部的生物学作用主要有以下几个方面: (1) NO是体内重要的舒血管物质, 它能激活细胞膜上可溶性鸟苷酸环化酶, 催化cGMP生成, 使血管平滑肌舒张, 乙酰胆碱、缓激肽等强舒血管物质均是通过NO介导扩张血管; 肺部血管内皮细胞释放的NO对维持肺血管舒张具有重要作用。血管内皮细胞对周围环境变化发生反应, 通过内源

收稿日期: 1999-12-03; 修回日期 2000-02-01

作者简介: 宋蔚忠 (1971—), 女, 江苏人, 硕士, 助理研究员,

研究方向: 工业毒理。

性NO舒张血管平滑肌,调节血压和血流。(2)抑制型非胆碱能肾上腺能神经支配气道平滑肌的舒张,NO是其神经递质的一种,抑制NO的产生则使气道收缩^[3]。(3)NO在宿主防御中起重要作用,当巨噬细胞被内毒素或T细胞激活,产生大量NO及其他炎症介质,杀伤细菌及肿瘤细胞,NO产生过多同时也可损伤机体细胞;NOS抑制剂则可阻止巨噬细胞的杀伤作用^[4]。(4)NO可抑制白细胞对血管内皮细胞的黏附,抑制血小板聚集。

2 NO是某些急性肺损伤的一个损伤因素

生物体内NO极不稳定,在体内半衰期仅3~5秒,组织或细胞NO的生成量难于直接检测,多是通过抑制或促进体内NO的产生,推断NO在肺损伤中的作用。

Ischiropoulos等报道^[5],大鼠吸入烟雾致肺损伤后,肺血管通透系数增大,同时血液中NO的终产物 $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ 含量显著增高,若烟雾吸入同时腹腔注射左旋精氨酸类似物抑制体内NO的产生,则肺血管通透系数与正常组比较无明显变化。Mulligan等通过气管注射免疫复合物造成大鼠肺损伤,发现给予左旋精氨酸类似物抑制NO产生,能减轻肺损伤,而给予左旋精氨酸使NO产生增多,则可加剧肺损伤^[6]。一些离体实验也表明NO参与了肺损伤:用百草枯进行离体肺灌流后,支气管肺泡灌洗液中蛋白增多,肺的湿重/干重增高,表明发生了肺损伤,同时灌流液中cGMP及 NO_2^- 含量亦增高;加入左旋精氨酸类似物减少NO的产生或加入血液使产生的NO立即被结合,都可使肺损伤减轻;在黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶离体肺灌流模型也观察到同样的结果^[7]。这些研究都表明,急性肺损伤时NO产生增多,过多的NO可能损伤了肺组织细胞。

目前研究认为,NO损伤肺组织细胞的机理主要有以下两个方面。

(1)NO的直接细胞毒作用:NO分子量小,脂溶性强,易于透过生物膜,它与一些酶的活性中心铁、钴、锰、铜等离子有很高的亲和力,与之结合后使酶失去活性,从而抑制三羧酸循环、线粒体呼吸链电子传递及DNA合成,使细胞死亡。有实验证明巨噬细胞通过抑制含铁酶、抑制线粒体呼吸,抑制DNA合成,杀伤细菌和肿瘤细胞,而这些作用均可被NOS抑制剂减轻^[8]。

(2)NO与自由基的相互作用:自由基是机体生命活动中的一种必然产物,但在病理状态下,机体产生和清除自由基的平衡被破坏,使自由基生成过多,则可引发脂质过氧化,造成组织损伤。在许多肺损伤中,自由基都起重要作用。

NO含未配对电子,也是自由基,但它不活泼,毒性弱。它与其他活性氧结合则产生毒性强的物质。目前研究表明,NO与 O_2^- 结合是发挥其毒作用的一个重要途径。NO与 O_2^- 有极高的亲和力,二者结合后生成过氧化亚硝基(ONOO^-): $\text{O}_2^- + \text{NO} \rightarrow \text{ONOO}^-$ 。此反应迅速,速率常数为 7×10^9 ,比 O_2^- 与SOD或NO与亚铁血红蛋白反应都快^[9]。NO与 O_2^- 结合生成的 ONOO^- 可能参与肺损伤。用白细胞毒素致离体肺损伤,肺通透性增高,灌流液中 NO_2^- 含量也同时增加,在灌流

液中加入左旋精氨酸类似物、SOD或氧合血红蛋白均有保护作用,表明减少NO或减少 O_2^- 都可减轻肺损伤,推测 ONOO^- 参与了损伤^[10]。 ONOO^- 能作为硝化剂,与蛋白作用后产生硝化酪氨酸残基;急性肺损伤病人肺组织有广泛的硝化酪氨酸残基形成,表明了急性肺损伤过程中有 ONOO^- 形成,并损伤了肺组织蛋白质^[11]。在肺表面活性物质中加入 ONOO^- ,可见表面活性物质中的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化,表面活性物质中的蛋白受损,不能达到最小表面张力^[12]。

对于 ONOO^- 损伤作用的途径,Beckman认为^[13], ONOO^- 容易质子化,生成 HONOO , HONOO 可分解产生 NO_2 和OH,后二者是强毒性自由基,可启动脂质过氧化,破坏生物膜和蛋白质;但Pryor^[9]通过对体内环境及 HONOO 化学性质的分析认为,在体内 HONOO 分解产生OH和 NO_2 的可能性很小,而 HONOO 本身是强氧化剂,对细胞有损伤作用。

3 NO在某些急性肺损伤中是一个保护因子

另外有一些研究发现NO在某些肺损伤过程可能起保护作用。O'Donovan等报道^[14],大鼠鼠腺炎继发肺损伤,肺组织多形核白细胞(PMN)浸润,若早期给予硝普钠使体内NO含量增加,则肺组织PMN数量显著降低,同时蛋白漏出减少,肺水肿减轻,而给予左旋精氨酸类似物抑制NO产生,则PMN浸润增加,肺水肿加重。同样,用IL-2致肺损伤后,给予硝普钠使体内NO含量增加,则PMN浸润及蛋白漏出均明显减轻^[15]。

目前认为,NO减轻肺损伤与它和PMN的作用有关。急性肺损伤早期,肺细胞产生直接趋化多形核白细胞的物质如IL-1、IL-8、TNF α 、血小板衍生生长因子等,诱导PMN黏附于肺毛细血管,并游出,在肺部浸润;同时这些物质还刺激PMN释放蛋白酶、自由基及各种炎症介质,损伤肺血管内皮及肺组织。NO是抗黏附分子,能减少中性粒细胞对血管内皮的黏附及游出;在猫小肠,抑制NO产生,则毛细血管后静脉有白细胞聚集,同时微血管通透性增加,蛋白漏出,加入硝普钠则可使白细胞黏附减少,并且组织损伤减轻^[16];在离体肺,通过灌流PMN致肺损伤,通入50ppm NO能显著减轻肺毛细血管蛋白漏出,表明NO可抑制白细胞对血管内皮细胞的损伤^[17]。

PMN对血管内皮细胞的黏附与 O_2^- 有关,用SOD灭活 O_2^- ,可使肺部PMN浸润减少。NO与 O_2^- 有极高的亲和力,它能与 O_2^- 迅速结合,灭活 O_2^- ;NO还能直接作用于PMN的NADPH氧化酶,抑制 O_2^- 的产生^[18]。因此,NO可能通过灭活 O_2^- ,减少PMN对血管内皮细胞的黏附,减少PMN在肺部的浸润,从而减轻肺损伤。

4 问题与展望

综上所述,NO在肺损伤中作用不同,有时参与损伤,有时又起保护作用,因此有学者称它为一把“双刃剑”。这一方面可能由于不同的急性肺损伤模型,损伤机理不完全相同;另一方面,因为急性肺损伤是一个不断发展变化的过程,在不同的发展阶段,起主导作用的因素不同,而NO与损伤机理的多个环节都有关系,因此在不同的实验条件下,就可能得到不同的结果。

有文献报道,大鼠缺血再灌注致肺损伤,吸入NO在前30分钟可加重损伤,在4小时后则有保护作用,推测早期NO的损伤作用是由于与 O_2^- 结合产生强毒性物质,在4小时后则是由于减少了肺中性粒细胞的浸润,从而能减轻肺损伤^[19]。

虽然目前尚不能确定NO在急性肺损伤中有利或有害,但NO生物学作用广泛,与急性肺损伤发生发展的多个环节均有密切关系,深入研究NO与急性肺损伤的关系,将有助于揭示急性肺损伤的发病机理,为寻找有效的治疗措施提供理论依据。

参考文献:

- [1] Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor[J]. *Nature*, 1987, 327: 524-526.
- [2] Barnes PJ, Belvisi MG. Nitric oxide and lung disease[J]. *Thorax*, 1993, 48: 1034-1039.
- [3] Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub M, et al. Nitric oxide is the endogenous neurotransmitter of bronchodilator nerves in humans[J]. *Eur J Pharmacol* 1992, 210: 221-222.
- [4] Stuehr DJ, Nathan CF. Nitric oxide, a macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells[J]. *J Exp Med*, 1989, 169: 1543-1555.
- [5] Ischiropoulos H, Mendiguren I, Fisher D, et al. Role of neutrophils and nitric oxide in lung alveolar injury from smoke inhalation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150: 337-341.
- [6] Mulligan MS, Hevel JM, Marletta MA, et al. Tissue injury caused by deposition of immune complexes is L-arginine dependent[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 6338-6342.
- [7] Benisha H, Pakbaz H, Absood A, et al. Nitric oxide mediates oxidant tissue injury caused by paraquat and xanthine oxidase[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1994, 723: 422-425.
- [8] Liew FY, Cox FE. Nonspecific defence mechanism; the role of nitric oxide[J]. *Immunol Today*, 1991, 12: A17-21.

- [9] Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide[J]. *Am J Physiol*, 1995, 268: L699-722.
- [10] Ishizaki T, Shigemori K, Nakai T, et al. Leukotoxin, 9-10-epoxy-12-octadecenoate causes edematous lung injury via activation of vascular nitric oxide synthase[J]. *Am J Physiol*, 1995, 269: L65-70.
- [11] Royall JA, Kooy NW, Beckman JS. Nitric oxide-related oxidants in acute lung injury[J]. *New Horiz* 1995, 3: 113-122.
- [12] Haddad IY, Ischiropoulos H, Holm BA, et al. Mechanisms of peroxynitrite induced injury to pulmonary surfactants[J]. *Am J Physiol*, 1993, 265: 555-564.
- [13] Beckman JS, Beckman TW, Chen J, et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 1620-1624.
- [14] O'Donovan DA, Kelly CJ, Abdih H, et al. Role of nitric oxide in lung injury associated with experimental acute pancreatitis[J]. *Br J Surg*, 1995, 82: 1122-1126.
- [15] Bouchier Hayes D, Abdih H, Kelly CJ, et al. Nitric oxide attenuates interleukin 2-induced lung injury[J]. *Br J Surg*, 1997, 84: 540-542.
- [16] Kubes P, Granger DN. Nitric oxide modulates microvascular permeability[J]. *Am J Physiol*, 1992, 262: 611-615.
- [17] Guidot DM, Repine MJ, Hybertson BM, et al. Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated oxygen radical-dependent leak in isolated rat lungs[J]. *Am J Physiol*, 1995, 269: 2-5.
- [18] Clancy RM, Leszczynska Piziak J, Abramson SB. Nitric oxide, an endothelial cell relaxation factor, inhibits neutrophil superoxide anion production via a direct action on the NADPH oxidase[J]. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1116-1121.
- [19] Eppinger MJ, Ward PA, Jones ML, et al. Disparate effects of nitric oxide on lung ischemia-reperfusion injury[J]. *Ann Thorac Surg*, 1995, 60: 1169-1175.

渔轮急性硫化氢中毒事故分析

郭颖燕, 沈仁富, 陈北进

(温岭市卫生防疫站 浙江 温岭 317500)

近年来,渔民硫化氢中毒事件屡有发生,本市1996年6月15日和16日先后发生二起渔轮舱内急性硫化氢中毒事故导致7人死亡、3人中毒,现报告如下。

1 中毒发生经过

1996年6月15日16时,浙岭渔796号渔轮在距离我市龙门乡约260海里的20826小区进行捕捞作业。轮机人员发现船舱污水排泄故障,随即下舱检查,翻开舱底板,即有一股异臭味冲出,立即爬出舱外,另一渔民王某下到鱼舱翻开一块较大舱底板,臭味大量涌出,当场晕倒在舱内,另外4名渔民见状,相继下舱抢救王某,结果导致4人死亡,1人中毒。

1996年6月16日晨,停泊在我市石塘镇渔港内的浙岭渔20617号渔轮,准备年度检修,并对渔轮进行全面清洗。6时30分许7名渔民清洗到舱底时,其中1人闻到一股异臭味并感头晕不适,立即爬出舱外,接着又有2人出现同样感觉,爬出舱外,其余4人仍在舱内。当掀起舱底板,用扫把搅拌污水舱时,立即涌出大量异臭气味,4人相继中毒倒在舱内。爬出舱外的渔民发现后,立即呼救并下舱抢救。由于缺乏应有的急救知识和急救措施,导致3人死亡,2人中毒。

2 卫生学调查

我站接到中毒报告后立即赶到现场。在出事舱口仍能闻到臭蛋味,底舱污水发黑,通风不畅,船上缺乏应有的防护和急救设备。6月17日对舱内污水处进行空气中硫化氢定性检测,结果显强阳性。提示此二起皆系 H_2S 中毒事故。中毒原因与海洋捕捞周期较长、鱼舱内大量含硫蛋白质污水长期积累在舱底,兼之通风不良,夏季气温高等因素有关。船员缺乏卫生防护知识也是造成中毒和死亡的主要原因,应在今后工作中引以为戒,以杜绝类似事故发生。