

· 综述 ·

急性肺损伤的中性粒细胞作用机制研究进展

王和枚, 丁高, 阮金秀

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要: 目前认为急性肺损伤的本质是一种肺内过度性、失控性的炎症反应, 而中性粒细胞的过度活化是造成多种病因所致急性肺损伤炎症失控的根本原因。一般将中性粒细胞参与急性肺损伤分为扣押、粘附、游出、最后释放活性氧自由基和蛋白酶等介质、发挥损伤效应等几个阶段。在以上过程中, 转录因子 NF-κB、细胞因子、趋化因子和粘附分子等发挥了关键作用。目前有关中性粒细胞激活的胞内外信号转导机制及其凋亡的调控机制正成为急性肺损伤研究领域的新热点。相信在不久的将来, 随着这些重大问题的逐步阐明, 人类终将找到战胜急性肺损伤这一顽疾的新途径。

关键词: 急性肺损伤; 中性粒细胞; 粘附分子; 趋化因子; 信号转导

中图分类号: R563 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2002)06-0348-05

Progress of the study on effect mechanism of neutrophils in acute lung injury

WANG He-mei, DING Ri-gao, RUAN Jin-xiu

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

Abstract It is considered that the essence of acute lung injury (ALI) is an excessive and uncontrolled inflammatory response in lung of which mainly is attributed to the excessive activation of neutrophils. Generally, the processes of neutrophil's involvement in ALI could be divided into the following sequential stages: sequestration, adhesion, emigration, and culminating in lung injury by producing reactive oxygen species and releasing proteolytic enzymes. During these processes transfer factor NF-κB, cytokines, chemokines and adhesive molecules might play key roles. Current studies on ALI are focusing on the extracellular or intracellular signaling pathways governing neutrophil activation and the regulation mechanisms of neutrophil apoptosis. With the gradual clarification of these significant issues it might be believed that a novel approach to overcome this stubborn disease would be found in the near future.

Key words: Acute lung injury; Neutrophil; Adhesion molecule; Chemokine; Signal transduction

急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 是一组因肺泡毛细血管膜弥漫性损伤导致肺水肿和肺微不张, 临床表现为呼吸窘迫和顽固性低氧血症的综合征^[1,2], 进一步发展即为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)。多种病因 (包括肺内/肺外, 感染/非感染) 都能直接或间接地引起 ALI 及 ARDS^[2,3] (表 1)。直接损伤是指有害因素直接损伤肺实质细胞 (主要为内皮细胞和上皮细胞); 间接损伤更常见, 通过激活急性炎症反应, 引起全身炎症反应综合征 (systemic inflammation response syndrome, SIRS), 间接造成肺损伤^[2,4-6]。但以上划分不是绝对的, 即使直接损伤也常并发继发性炎症损害, 并且是导致 ALI/ARDS 中多种病理过程的主要原因^[3]。

目前认为, 肺内过度性、失控性炎症反应是导致各种病因所致 ALI 的根本原因^[3]。其中绝大部分表现为中性粒细胞 (polymorphonuclear leukocyte, PMN) 依赖性, PMN 是造成其过度性炎症反应的元凶 (primary perpetrator)^[3,5]; 少数情况下, 即使存在 PMN 减少症也发生 ALI。关于这种 PMN 非依赖性 ALI

的发病机制目前尚不清楚。有关研究提示单核/巨噬细胞可能具有重要作用^[7]。

表 1 ALI/ARDS 的高危因素^[2]

直接损伤	间接损伤
胃内容物吸入 (aspiration)	脓毒症
溺水导致淡/海水吸入 (aspiration)	严重创伤 (如多处长骨骨折、低血容性休克)
弥漫性的肺部感染 (如细菌、病毒、真菌、肺囊虫)	急性胰腺炎
有毒气体 (烟雾) 吸入 (inhalation)	用药过量 (drug overdose)
肺挫伤	再灌注损伤
	肺移植术后 (postlung transplantation)
	体外循环术后 (postcardiopulmonary bypass)

目前有关 PMN 依赖性 ALI/ARDS 的发病机制研究已取得明显进展, 基本阐明了 PMN 参与 ALI 的环节及涉及的主要分子。PMN 在肺内和/或循环血液中各种炎性刺激 (如 LPS、TNF、IL-1 等) 的作用下, 首先扣押于肺微血管内, 继而粘附于内皮并被激活, 然后游出肺血管床并持续活化, 释放一系

收稿日期: 2002-05-15; 修回日期: 2002-06-19

作者简介: 王和枚 (1969-), 男, 湖南人, 助理研究员, 医学博士, 主要从事中毒性肺损伤机理与防治研究以及新药安全性评价 (GLP) 工作

列损伤介质,引起弥漫性的肺泡损害,最终导致ALI^[1,8]。值得指出的是,上述划分只是为了表述方便,事实上各个阶段是紧密关联、相互交叉的。下面分别就上述问题综述如下。

1 PMN在肺微血管内扣押是ALI的最早表现之一^[1]

1.1 PMN扣押首先是其细胞生物力学与细胞动力学改变的结果

肺毛细血管明显不同于体循环毛细血管,其平均直径小于PMN,这就使得大部分PMN必须经过变形与延伸(deform and elongate)才能通过。ALI时,各种炎性刺激作用于PMN表面的相应受体,激活胞内信号分子(如Ca²⁺),导致PMN内细胞骨架的再分布,即可溶性的g-actin由核周移至胞膜下及微绒毛中,并迅速组装成f-actin微丝。这种改变使PMN变硬,变形能力降低,从而使大量PMN被扣押于肺毛细血管中,发生快速的外周血PMN减少现象^[8]。

PMN的早期扣押还与细胞动力学的改变有关。机体内存在3个PMN池,即骨髓、血循环和组织^[2]。各种炎性介质一旦入血,可迅速刺激骨髓释放PMN^[8],如在注入补体片段7~10 min内即有PMN自骨髓释出^[9]。这种在急性炎性刺激下释放入血的PMN,一方面由于前述的细胞生物力学改变而扣押于肺毛细血管中;另一方面,由于含有更多的不成熟细胞,它们本身就存在变形性差等缺陷,因此极易在肺毛细血管内扣押^[10]。研究表明,注入补体片段后15 min肺毛细血管内因扣押而增加的PMN数是注入补体前循环血中可即刻用以扣押的PMN数的4~5倍^[8]。事实上这种增加可能主要归因于骨髓释放的PMN^[9]。

1.2 PMN的持续扣押有赖PMN与内皮细胞间的粘附作用

研究表明,当使用特异性抑制剂或单克隆抗体预先阻断某些粘附分子的作用后,即使在持续注射补体片段的情况下,PMN减少也仅持续4~7 min^[8]。此外,有关基因缺陷小鼠的研究也获得了同样的结果^[8]。这些研究表明粘附在PMN持续扣押中具有重要意义。有关粘附涉及的分子种类及其作用,将在下文中讨论。

2 PMN粘附于内皮

PMN与内皮细胞间的粘附作用是由粘附分子介导的,是内皮激活的结果,可分为松散附着(loose attachment)与紧密粘附(firm adherence)两个阶段。

2.1 粘附的分子基础

粘附分子是一类介导细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间粘附的膜表面糖蛋白,包括选择素家族、整合素家庭、免疫球蛋白超家族、钙依赖的粘附素家族,以及无法分类的CD₄₄、CD₃₆等^[11]。

选择素家族包括E-选择素、P-选择素和L-选择素。L-选择素原生(constitutively)表达于绝大多数循环PMN和淋巴细胞表面,细胞激活后即被遮蔽。P-选择素储存于内皮Weibel-Palade小体和血小板的 α 颗粒中。当细胞受到各种介质刺激数分钟后,P-选择素即被动员至细胞表面,而介导血小板-白细胞间或白细胞-内皮细胞间的粘附。E-选择素在内皮细胞中既

无储存,也不原生表达。只有当各种细胞因子或炎性刺激激活内皮细胞后才合成、转运至细胞表面,因此,E-选择素往往在刺激后数小时才有表达。P-、E-选择素最后通过内吞作用而使上调的表达减弱^[12]。

整合素是一类由 α 、 β 亚单位非共价结合的异二聚体糖蛋白,因能将一个细胞的细胞骨架与另一细胞的细胞骨架或细胞外基质蛋白整合而得名^[12]。每个 α 和 β 亚单位均含有一个大的胞外区、一个跨膜区及一个胞浆区。其中 β 亚单位胞浆区能与细胞骨架成分(如 α -actinin, vinculin, talin等)及/或胞浆中的信号分子发生相互作用,而两种亚单位的胞外区则构成受体结合部位,以与不同底物如纤维连接蛋白、胶原、层粘连蛋白、纤维蛋白原、C3b、ICAM等结合^[3,12]。根据 β 亚单位的不同,可将整合素主要分为 β_1 、 β_2 、 β_3 三类。与PMN粘附内皮关系密切的是 β_2 整合素,根据其 α 亚单位不同可分为CD11a/CD18、CD11b/CD18和CD11c/CD18三个亚类。CD11b/CD18是介导PMN与内皮细胞紧密粘附的主要分子,在PMN内的次级及三级颗粒中有大量储存。当PMN受到趋化分子(chemotaxins)刺激后,CD11b/CD18能迅速易位、表达于细胞表面。

免疫球蛋白超家族包括ICAM-1、2、3、VCAM-1、PECAM和MacCAM等^[3,12]。这些分子在白细胞的粘附与迁移中具有重要作用,其中大部分为整合素的配体。ICAM-1是CD11b/CD18的重要配体,见于包括内皮细胞、T细胞、B细胞、纤维母细胞、上皮细胞等在内的多种细胞膜上。ICAM-1可原少量表达于内皮细胞表面,炎症时可被LPS、TNF、IL-1等诱导^[12],在介导PMN粘附与活化中具有重要作用。

2.2 内皮激活与PMN粘附

目前认为,内皮激活是导致ALVARDIS的一系列病理变化中的一条重要机制^[13]。只有激活的内皮才能粘附PMN,参与炎症反应^[14]。

内皮激活是指作为对环境各种刺激的反应,内皮发生表型或功能的改变。这种改变可以表现为mRNA的转录及新蛋白质的合成,也可以仅是功能性的变化;可以是损伤内皮的结果,也可以不依赖内皮损伤。多种刺激能激活内皮,如细胞因子(TNF- α 、IL-1等)、凝血酶、细菌毒素(如LPS)及其他微生物产物、血流动力学紊乱、氧化剂、放射等^[13]。

内皮对不同刺激反应性不同。如补体片段、凝血酶、组织胺等能快速激活内皮(刺激后数分钟内)。内皮激活的最早表现之一是位于其胞浆颗粒中的P-选择素迅速易位至细胞表面。P-选择素及稍后表达的E-选择素与PMN表面的L-选择素相互作用,共同介导PMN与内皮细胞的松散粘附。LPS、TNF- α 、IL-1等激活内皮则需较长时间(刺激后数小时内),需要mRNA的转录及新蛋白质的合成。激活的内皮在胞膜上表达E-选择素、ICAM-1等粘附分子,并释放IL-8、ENA-78等趋化因子^[13]。在粘附分子(包括PMN上的 β_2 整合素)及趋化因子等的共同作用下,PMN紧密粘附于内皮,并被激活(后详)。

3 PMN的激活与游出

PMN的激活是各种前炎性激动剂(pro-inflammatory agonists)

与粘附性表面共刺激的结果^[15,16],其中粘附性表面包括细胞外基质如纤维蛋白原、胶原和纤维连接蛋白,以及整合素相应受体 ICAM-1, 2, 3等。整合素在 PMN 的激活中发挥了关键作用^[1]。整合素必须先被激发(priming)才能转导信号、激活 PMN。目前认为,整合素的激发主要是通过“内→外”(inside-out)和“外→内”(outside-in)两种信号转导方式实现。此外,还存在一种替代机制,即整合素通过与其他膜蛋白(如糖基化磷脂酰肌醇耦联受体)侧向结合而激发^[16]。

各种前炎性激动剂分别作用于 PMN 表面的相应受体,经过不同的胞内信号通路,最终激活 Rho(一种小 G 蛋白),形成最后的共同道路,进而上调 PMN 表面整合素的数目及亲和力。这种亲和力的增强,一方面得益于整合素的构象发生改变;另一方面还由于这些蛋白分子摆脱了细胞骨架的束缚,从而能在胞膜平面内自由移动^[15,16]。以上就是所谓的整合素激发的“内→外信号转导”(inside-out signaling)方式。

配体分子与整合素结合,使整合素发生构象改变及群集现象(clustering),从而激活整合素,这就是所谓的整合素激发的“外→内信号转导”(outside-in signaling)方式^[16]。

激发的整合素与配体结合后,引发一系列复杂的胞内信号转导通路,最终导致 PMN 功能的活化。目前这些通路并未完全阐明,已明确的通路,概括起来主要有以下三条^[15,16]:
①细胞骨架连接蛋白(如 paxillin, vinculin, talin 等)磷酸化,导致局部粘附复合体的形成,后者直接将跨膜整合素与肌动蛋白骨架连接起来,并结合 Src 酪氨酸激酶、FAK(focal adhesion kinases)和 p130Cas 等多种信号分子。其中 Src 激酶对介导 PMN 粘附依赖性的氧化剂生成(呼吸爆发)具有重要意义。
② Ras-Raf MAPK 通路,由 Src 激酶通过中介分子——接头蛋白(adaptor) Grb2 和 GTP 释放因子 SOS——将信号接入。通过激活转录因子 NF- κ B 等,参与 PMN 内多种细胞因子的基因表达与分泌。
③ PI 3-K 通路,通过与受体酪氨酸激酶或 G 蛋白耦联,催化胞膜上的 PIP₂ 磷酸化,形成 IP₃ 和 DAG,再通过 IP₃/Ca²⁺与 DAG/PKC 双信使通路参与细胞内信号转导,调节多种细胞功能,如粘附、趋化(迁移)、脱颗粒和氧化剂生成等。上述三条通路中,Src 酪氨酸激酶的活化是各条通路进行后续信号转导的前提。可见 Src 酪氨酸激酶在整合素介导的信号转导中占有极其重要的地位。涉及的主要成员有 Fgr, Hck 和 Lyn^[15]。

在上述 PMN 活化的共刺激模型中,第一刺激提供了激活整合素至高亲和力状态的信号,而来自与配体结合、群集化的整合素的第二信号则导致了 PMN 功能的全面活化。

激活的 PMN 重新排列其肌动蛋白细胞骨架,并在粘附分子(如 ICAM-1)及趋化因子(如 IL-8)等的共同介导下,经肺毛细血管内皮细胞间连接处迁出血管,进而由 I、II 型肺泡上皮细胞间迁至肺泡腔。上述过程称为白细胞渗出(diapedesis)或白细胞游出(emigration)^[7,8,15]。

根据炎性刺激的不同,白细胞的游出可表现为 CD11/CD18 依赖与非依赖两种方式^[1,8],其中 CD11/CD18 依赖型与炎性刺

激能激活内皮 NF- κ B、诱导 ICAM-1 表达有关。关于 CD11/CD18 非依赖性白细胞游出的机制目前仍不清楚,不是由选择素介导的。是否由 PECAM-1 或 VLA-4 或尚未被认知的粘附分子介导,仍有待阐明^[8]。

4 PMN 释放各种介质发挥损伤效应

渗出的 PMN 继续粘附在其他细胞表面或细胞外基质蛋白上,并在趋化因子等(主要为 IL-8)的激活作用下,释放多种介质,造成肺组织损伤^[5,8]。

4.1 ROS

激活的 PMN 可释放 O₂⁻、H₂O₂、^oOH 等多种 ROS。ROS 一方面通过氧化细胞膜脂质直接损伤肺实质细胞,另一方面还可损伤毛细血管基底膜等肺间质成分,造成肺水肿^[7]。另外,ALI 时常有大量 NO 自由基的生成,后者可与 O₂⁻ 反应生成毒性更强的过氧化亚硝酸盐(ONOO⁻)。ONOO⁻ 除可引发脂质过氧化外,还可抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶、线粒体酶等多种酶活性,引起蛋白硝化,造成 DNA 链断裂等,从而造成肺组织的广泛损伤^[18]。

目前关于 ROS 的产生机制仍未完全阐明^[1]。NADPH 氧化酶的活化可能是一条主要途径^[16]。另外,新近的研究提示,NOS 也可能参与了 ROS 的生成^[19]。

4.2 蛋白酶

活化的 PMN 经脱颗粒作用,释放弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)等多种蛋白酶,分解胞外纤维与基质,损伤肺组织^[5]。

NE 是 PMN 释放的蛋白酶中的主要成分。不仅能分解弹性纤维,还能降解胶原(包括 I、II、III 和 IV 型)、纤维蛋白原、纤维连接蛋白和蛋白多糖等多种结缔组织成分^[5,20],从而造成肺纤维网状支架塌陷,肺毛细血管膜通透性增加,引起肺不张。此外,NE 还能通过破坏或分解表面活性蛋白,使表面活性物质的密度降低,从而加重肺不张^[20]。

MMP 包括胶原酶(MMP-1)、明蚀酶(MMP-2)和基质水解酶(MMP-3),分别具有消化胶原、明蚀和蛋白多糖的作用^[5],从而破坏基底膜的完整性,加重肺水肿^[1]。MPO 能催化 H₂O₂ 与 Cl⁻ 形成次氯酸,后者具有明显的细胞毒作用^[5]。

4.3 脂类介质

主要有 LTB₄ 和 PAF,其中 LTB₄ 对 PMN 具有强烈的趋化作用和较弱的激活作用^[5];PAF 具有激活血小板、PMN、单核/巨噬细胞,直接损伤内皮,增加毛细血管通透性,趋化 PMN 等多种生物学作用^[5,21]。

4.4 细胞因子

激活的 PMN 可合成与分泌多种细胞因子,包括 IL-1、IL-6、IL-8、MIP-1 α 、TNF- α 等前炎性细胞因子, TGF- β 、IL-1 β 等抗炎性细胞因子,以及 IFN- α 、M-CSF、G-CSF、GM-CSF 和 IL-3 等。PMN 通过上述因子在 PMN 内部及其他细胞间产生通讯,形成细胞因子网络,共同调控炎症反应^[5]。ALI 时,上述促炎与抗炎因子间的平衡被打破,前炎症因子产生失控,而抗炎

因子产生不足,这可能是导致炎症失控的重要原因之一^[3]。

5 其他问题

5.1 趋化因子与ALI

趋化因子是由8~10 kD小分子量蛋白质组成的细胞因子超家族,各因子的氨基酸序列存在20%~70%的同源性,并含有高度保守的半胱氨酸残基。根据其氨基末端前两个半胱氨酸残基是否被其他氨基酸分隔,分为CXC、CC、C和CX₃C四个家族(其中C指半胱氨酸,X指其他氨基酸)^[4,7]。CXC的代表是IL-8,CC的代表是MCP-1,C的惟一成员是lymphotactin,CX₃C的惟一成员是fractalkine/neurotactin。趋化因子受体均为7次跨膜型受体,通过异三聚体G蛋白与磷脂酶C耦联,经IP₃/Ca²⁺和DAG/PKC双信使通路介导胞内信号^[7]。趋化因子的表达受NF-κB调控^[7]。

ALI时,PMN的招募与激活均与CXC族趋化因子,尤其是IL-8密切相关。首先,呈碱性的IL-8分子可通过与内皮细胞表面蛋白聚糖上的硫酸类肝素结合,从而上调被扣押的PMN表面CD11b/CD18的表达,并提高其亲和力。CD11b/CD18与内皮细胞表面同样上调的ICAM-1相互作用,导致PMN与内皮的紧密粘附。其次,在游离IL-8形成的浓度梯度的趋化下,在CD11b/CD18与ICAM-1粘附作用的继续介导下,PMN穿过内皮进入肺间质与肺泡腔。最后,到达肺组织的PMN继续受到IL-8的强烈刺激,发生呼吸爆发和脱颗粒现象,释放出大量的ROS和蛋白酶,引起肺损伤^[4,7]。因此,IL-8几乎参与了PMN所致ALI的所有环节。

肺组织内多种细胞都能分泌IL-8。PMN、肺泡巨噬细胞(AM)和内皮细胞可在LPS、IL-1、TNF-α的刺激下产生IL-8,而纤维母细胞、上皮细胞只接受宿主衍生介质IL-1、TNF-α的刺激分泌IL-8^[4]。

除IL-8外,其他CXC族趋化因子,如ENA-78、GRO-α,在ALI中的作用也日益受到关注^[3,7]。

5.2 PMN凋亡与ALI

生理条件下循环血中PMN主要以凋亡的形式被清除^[21]。普通炎症时,通过快速凋亡机制清除炎症局部的PMN是限制组织损伤,促进炎症消退的主要机制^[1,21]。大量研究表明,ALI时渗出至肺组织中的PMN存在凋亡延迟^[23]。PMN凋亡延迟可能是ALI时炎症失控的重要机制。目前有关PMN凋亡调控机制的研究正成为ALI研究领域的新热点^[1]。

凋亡的PMN主要由周围的AM吞噬加以清除。有研究提示,ALI时AM可能存在吞噬能力下降、凋亡率上升等改变^[23],因此已凋亡的PMN不能被AM及时清除,可发生继发性坏死,导致PMN细胞内容物外泄,进一步加重肺损伤。

5.3 NF-κB与ALI

如前所述,在ALI的发病过程中涉及的几类重要分子,如早期反应细胞因子(TNF-α、IL-1)、粘附分子和趋化因子等的表达都需要NF-κB的激活。活化的NF-κB通过与位于上述基因启动子与增强子上特定的κB序列(即5'-GGGACTTCC-3'基序)结合后,启动上述基因的转录,从而影响着ALI的发生与发展。

ALI时可能存在NF-κB的过度激活。Schwartz等^[24]发现ARDS患者AM内NF-κB激活水平显著高于其他重症病人的AM。多种ALI动物模型也显示了类似的结果^[25~27]。提示NF-κB过度活化导致细胞因子、趋化因子和粘附分子等持续表达可能是ALI的重要原因。

6 结论

ALI自Ashbaugh 1967年首次报道至今,经过研究者与临床学家艰苦卓越的探索,其发病机制的研究已取得明显进展,确立了PMN在多种病因所致ALI中所起的关键作用,并基本阐明了PMN介导ALI的环节及所需的关键分子,明确了ALI之所以区别于一般炎症就在于它在某些环节上存在反应过度或反应失调,损伤与抗损伤的平衡机制遭到破坏。有鉴于此,目前的研究热点转向了PMN激活过程中的胞外及胞内信号转导机制和PMN凋亡调控机制的研究上。相信不久的将来,随着这些重大事件的逐步阐明,ALI终将揭去神秘的面纱,被人类所征服。

参考文献:

- [1] Lee WL, Downey GP. Neutrophil activation and acute lung injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2001, 7 (1): 1-7.
- [2] Fein AM, Calalang-Colucci MG. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock [J]. *Crit Care Clin*, 2000, 16 (2): 289-317.
- [3] Downey GP, Dong Q, Kruger J, et al. Regulation of neutrophil activation in acute lung injury [J]. *Chest*, 1999, 116 (1 Suppl): 46s-54s.
- [4] Strieter RM, Kunkel SL, Keane MP, et al. Chemokines in lung injury: Thomas A. Neff Lecture [J]. *Chest*, 1999, 116 (1 Suppl): 103s-110s.
- [5] Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation [J]. *Intensive Care Med*, 1995, 21 (3): 277-285.
- [6] 仇万山, 景华. 体外循环与炎性肺损伤 [J]. *医学研究生学报*, 2001, 14 (2): 164-168.
- [7] Shames BD, Zallen GS, McIntyre RC, et al. Chemokines as mediators of diseases related to surgical conditions [J]. *Shock*, 2000, 14 (1): 1-7.
- [8] Doerschuk CM, Mizgerd JP, Kubo H, et al. Adhesion molecules and cellular biomechanical changes in acute lung injury [J]. *Chest*, 1999, 166 (suppl 1): 37s-43s.
- [9] Kubo H, Graham L, Doyle NA, et al. Complement fragment-induced release of neutrophils from bone marrow and sequestration within pulmonary capillaries in rabbits [J]. *Blood*, 1998, 92: 283-290.
- [10] Downey GP, Fialkow L, Fukushima T. Initial interaction of leukocytes within the microvasculature: Deformability, adhesion, transmigration [J]. *New Horizons*, 1995, 3: 219-228.
- [11] 吴英达, 赵文胜, 陈庆廉, 等. 急性肺损伤发病机制研究新进展 [J]. *浙江医学*, 2000, 22 (4): 249-251.
- [12] Schnapp IM. Elmer's glue, elsie and you: clinical applications of adhesion molecules [J]. *Mt Sinai J Med*, 1998, 65 (3): 224-231.
- [13] Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ, et al. Endothelial activation in ARDS [J]. *Chest*, 1999, 116 (1 suppl): 18s-24s.

- [14] Ward PA, Hunninghake GW. Lung inflammation and fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998, 157: s123-s129.
- [15] Lowell CA, Berton G. Integrin signal transduction in myeloid leukocytes [J]. *J Leukoc Biol*, 1999, 65: 313-320.
- [16] Williams MA, Solomkin JS. Integrin-mediated signaling in human neutrophil functioning [J]. *J Leukoc Biol*, 1999, 65: 725-736.
- [17] Compton CN, Franko AP, Murray MT, et al. Signaling of apoptotic lung injury by lipid hydroperoxides [J]. *J Trauma*, 1998, 44: 783-788.
- [18] Tsuji C, Shiya S, Hirota Y, et al. Increased production of nitrotyrosine in lung tissue of rats with radiation-induced acute lung injury [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2000, 278: L719-L725.
- [19] Kubo H, Morgenstem D, Quinlan WH, et al. Preservation of complement-induced lung injury in mice with deficiency of NADPH oxidase [J]. *J Clin Invest*, 1996, 97: 2680-2684.
- [20] 揭志军, 杨文兰, 蔡映云. 中性粒细胞弹性蛋白酶在急性肺损伤发病中的作用 [J]. *国外医学·内科学分册*, 1999, 26 (10): 439-441.
- [21] Coomber BL, Nyarko KA, Noyes TM, et al. Neutrophil-platelet interactions and their relevance to bovine respiratory disease [J]. *Vet J*, 2001, 161 (1): 41-62.
- [22] 刘韧, 肖南, 田昆仑, 等. 中性粒细胞凋亡延迟在脂多糖所致大鼠急性肺损伤发病机制中的作用 [J]. *中华医学杂志*, 2001, 81 (10): 617-621.
- [23] Mecklenburgh K, Murray J, Brazil T, et al. Role of neutrophil apoptosis in the resolution of pulmonary inflammation [J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 1999, 54 (4): 345-349.
- [24] Schwartz MD, Moore EE, Moore FA, et al. Nuclear factor- κ B is activated in alveolar macrophages from patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 1996, 24: 1285-1292.
- [25] Blackwell TS, Holden EP, Blackwell TR, et al. Activation of NF- κ B in rat lungs by treatment with endotoxin; modulation by treatment with N-acetylcysteine [J]. *J Immunol*, 1996, 157: 1630-1637.
- [26] Shenkar R, Schwartz MD, Terada LS, et al. Hemorrhage activates NF-Kappa-B in murine lung mononuclear cells in vivo [J]. *Am J Physiol (Lung Cell Mol Physiol)*, 1996, 14: L729-L735.
- [27] Haddad EB, Salmon M, Koto H, et al. Ozone induction of cytokine-induced neutrophil chemoattractant (CINC) and nuclear factor-Kappa B in rat lung: inhibition by corticosteroids [J]. *FIBS Lett*, 1996, 379: 265-268.

· 尘毒防治 ·

某私营手袋厂苯治理效果观察

顾玉芳, 李陆明, 郑步云, 朱顺元

(嘉兴市卫生监督所, 浙江嘉兴 314001)

随着经济体制改革的不断深入, 私营企业职业卫生问题日益突出, 苯中毒时有发生, 加强作业环境苯污染治理已是当务之急。现就某私营手袋厂苯治理情况介绍如下。

1 对象与方法

1.1 对象

治理前, 该厂缝纫与粘胶两种作业设于同一车间, 接触苯作业工人共 110 人, 平均年龄 27 岁, 平均工龄 8 个月。2000 年底治理后, 缝纫与粘胶作业分车间设立, 减少了接苯作业工人。2002 年对粘胶车间 20 名工人进行体检, 平均年龄 27.7 岁, 平均工龄 11.6 个月。

1.2 内容与方法

劳动卫生学调查包括一般情况, 治理措施和车间空气“三苯”(苯、甲苯、二甲苯)浓度测定(气相色谱法)。

血常规检查采取手指血, 检验白细胞计数(试管法)、血小板计数(直接试管法)、白细胞分类计数(氰化高铁法)。

职业性苯中毒诊断依据 GB3230—82《职业性苯中毒诊断标准及处理原则》诊断。

1.3 资料收集

嘉兴市卫生防疫站监督监测资料和职业性体检资料。

2 结果与分析

2.1 一般情况 该厂为私营企业, 1998 年 3 月开始投产, 主要生产手提包类。工人大部分是外来民工, 文化素质低, 缺乏安全卫生意识。企业业主只顾经济效益, 而忽视职业卫生问题。生产过程中使用的粘合剂为氯丁胶(溶剂是纯苯), 年用量约 1 吨。工人每天工作 8 小时, 加班时为 14 小时, 每周加班天数根据生产需要确定。车间内无机械通风装置, 缝纫和粘胶两种作业设在同一车间, 扩大了接触苯作业的人数, 工人操作时没有个人防护用具。

2.2 治理措施 苯中毒发生后卫生部门责令该厂整治。(1) 停止使用含纯苯粘合剂氯丁胶, 改用低毒粘合剂, 从根本上解决苯危害;(2) 缝纫和粘胶两种作业分车间设置, 有害作业和无害作业分开, 接毒人数由原来的 110 人减少到 20 人;(3) 粘胶车间安装局部机械通风, 降低车间中有害物质的浓度;(4) 建立健全严格的卫生管理制度, 加强企业主卫生管理意识, 对作业工人进行职业卫生知识培训, 提高职工自我保护能力;(5) 缩短工人工作时间;(6) 加强卫生监督, 将该厂列为职业病危害重点企业。

2.3 治理前后车间空气“三苯”浓度检测结果 治理前检测样品 15 份, 苯浓度为 52.60~1245.60mg/m³, 最高超标 30.13 倍, 甲苯、二甲苯未检出。治理后检测样品 15 份, 甲苯浓度 8.17~55.52mg/m³, 苯、二甲苯未检出。

2.4 治理前, 工人血常规检查 WBC \leq 4.5 \times 10⁹/L 10 人, 中性粒细胞 \leq 2 \times 10⁹/L 7 人, 血小板 \leq 100 \times 10⁹/L 30 人。110 名接苯作业工人中诊断苯中毒 10 人, 占 9.09%, 其中 5 人重度中毒; 观察对象 20 人, 占 18.18%。治理后, 工人血象异常率为 0, 未发现苯中毒及观察对象。可见治理前后差异有非常显著意义(P \leq 0.01)。表明抓好综合防治措施, 能有效控制私营企业作业环境苯污染, 减少职业病的发生, 值得各企业借鉴。