

黏附因子在急性肺损伤中的作用

梅 双, 赵金垣

(北京大学第三附属医院职业病研究中心, 北京 100083)

摘要: 急性肺损伤是一种以肺内弥漫性炎症细胞浸润、肺血液循环障碍、肺毛细血管通透性增加和严重低氧血症为特征的常见的临床综合征, 病死率为 30%~40%。主要因各种致病因素引起肺微血管内中性粒细胞聚集、黏附、激活, 并通过释放细胞因子、蛋白水解酶、脂类介质和自由基损伤肺泡毛细血管膜, 导致急性肺损伤发生; 其中, 黏附分子在病程中的作用日益引起人们的重视。本文拟对选择素、整合素和免疫球蛋白超家族等黏附分子在此一过程中的具体作用, 如其在中性粒细胞的迁移、呼吸爆发和细胞因子的产生中的功能, 参与微循环障碍的具体环节, 参与损伤后期肺组织修复的细节, 以及其在细胞内的传导途径等作一简要介绍, 以供今后研究和临床工作参考。

关键词: 急性肺损伤; 黏附因子; 整合素; 选择素; 免疫球蛋白超家族

中图分类号: R563 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2004)04-0245-04

Roles of adhesion molecules played in pathogenesis of acute lung injury

MEI Shuang, ZHAO Jin-yuan

(Research Center of Occupational Medicine, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract: Acute lung injury (ALI) is a complex clinical syndrome characterized by diffuse pulmonary inflammatory cell infiltration, increased pulmonary capillary permeability and severe hypoxaemia with a higher mortality rate of 30%~40%, which is induced by various etiological factors through the processes of neutrophil aggregation, attachment and activation in pulmonary microvessels. Among them, the roles of adhesion molecules played in the pathogenesis of acute lung injury get more and more attention in the study of ALI recently. The paper would focus on some special species of adhesion molecules—selectins, integrins and immunoglobulin superfamilies to give a brief introduction, such as their key effects in neutrophils migration, respiratory burst and cytokines production, in microcirculation dysfunction, in pulmonary repair during fibroproliferative phase, and their intracellular conduct pathway etc.

Key words: Acute lung injury; Adhesion molecules; Integrins; Selectins; Immunoglobulin superfamilies

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是指机体在遭受各种病因 (如创伤、休克、感染等) 后发生的以肺部炎症和急性肺泡—毛细血管膜损伤为主要病理特点, 以进行性呼吸困难和难以纠正的低氧血症为主要临床表现的危重综合征, 也是各种刺激性气体中毒最严重的继发病。Ashbough 于 1967 年首先报道了此一综合征。20 世纪 90 年代初, 人们对 ARDS 有了进一步深刻的认识。1994 年美欧 ARDS 联合委员会提出了急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 的概念并认为, ALI 是指这一连续的病理生理过程, ARDS 是这一过程的最严重终末阶段^[1]; 全身炎症反应综合征 (system inflammation response syndrome, SIRS) 则是两者的共同发病基础, 是机体对多种细胞因子和炎症介质的反应。

ALI/ARDS 时以肺内多形核中性粒细胞 (PMN) 渗出为主, 中性粒细胞的活化及向损伤区域游走是急性肺损伤的主要机制, 而中性粒细胞与内皮细胞黏附则是实现中性粒细胞渗出的关键一步, 白细胞与内皮细胞的黏附是通过多对黏附分子共同介导的, 不同黏附分子在黏附的不同阶段起作用, 以程

序化的方式形成白细胞-内皮细胞黏附级联反应。有 3 个家族的黏附分子在细胞间黏附中起关键作用, 他们是选择素家族、整合素家族、免疫球蛋白超家族。

现将这些黏附分子的生理和在 ALI 中的具体作用及机制综述如下, 以供今后工作参考。

1 黏附分子的结构和功能

1.1 选择素

共有 3 个成员, 分别为 P 选择素、E 选择素及 L 选择素。这族黏附分子都参与白细胞与内皮细胞的黏附的跨膜糖蛋白, 由以下几部分组成: 钙依赖凝集素样结构域、表皮生长因子样结构域、补体调节蛋白样重复序列、疏水跨膜区和胞浆区。

1.2 整合素家族

整合素为一族广泛表达的细胞黏附分子, 它由 α 和 β 亚基以非共价键结合组成二聚体。整合素根据功能分为 3 类: (1) $\beta 1$ 亚族: 主要介导细胞与细胞外基质成分的结合, 也参与细胞之间的黏附。(2) $\beta 2$ 亚族: 共 3 个, 分别为淋巴细胞功能相关抗原 1 (LFA-1, $\alpha \beta 2$, CD11a/CD18)、巨噬细胞分化抗原-1 (Mac-1, CR3, $\alpha \beta 2$, CD11b/CD18) 及糖蛋白 150/95 ($P^{150/95}$, $\alpha \beta 2$, CD11c/CD18)。LFA-1 存在于所有白细胞, Mac-1 和 $P^{150/95}$ 一般只存在于髓系白细胞。LFA-1 与免疫反应关

收稿日期: 2003-11-26; 修回日期: 2004-06-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30170799); 国家博士点基金资助项目 (20010001092)

作者简介: 梅双 (1975-), 女, 在读博士。

系密切; Mac-1 在白细胞趋化、与内皮细胞结合及通过活化的补体 C3b 偶联的免疫复合物的吞噬中起到重要作用。(3) $\beta 3$ 亚族: 血小板膜糖蛋白 GPII b/IIIa (α II b β 3), 主要作为纤维蛋白原受体, 介导血小板聚集。

1.3 免疫球蛋白超家族

是一族分子中含有数目不等的 Ig 结构域的单链跨膜蛋白, 主要成员:

1.3.1 细胞间黏附分子 (ICAM) ICAM 是一种细胞表面的跨膜糖蛋白, 有 ICAM-1、ICAM-2、ICAM-3 三种。除与白细胞迁移有关外, 还对 T 细胞激活及细胞毒 T 细胞功能起协同作用, 也参与上皮细胞间的连接。

1.3.2 血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1, CD106) 有 6 个 Ig 结构域。正常情况下 CD106 在肺内皮细胞不表达, 炎症及细胞因子的刺激可增加其表达。

1.3.3 血小板内皮细胞黏附分子-1 (PECAM-1, CD31) 分布广泛, 持续表达在淋巴细胞、单核细胞、粒细胞、血小板和内皮细胞等。它主要介导白细胞和血小板, 白细胞和内皮细胞的相互作用, 参与白细胞黏附、迁移、血管的发生、血栓形成^[2]。

2 黏附分子与急性肺损伤

2.1 炎症性损伤

PMN 黏附于血管内皮细胞是炎症损伤过程的第一步, 也是炎症损伤发生发展过程中的关键。当中性粒细胞受到刺激活化后, 细胞骨架构型、分布、生化反应发生变化, 从而导致 PMN 的变形性降低, 刚性增加^[3], 及与血管内皮细胞的黏附力大大增加, 向血管的特定部位迁移, 此过程分四个阶段: 滚动、牢固黏附、活化、跨膜迁移。每个阶段都由特定的黏附分子调控, PMN 滚动是由选择素家族调节, L-selectin 在 PMN 上持续表达, PMN 被激活后从细胞表面脱落形成可溶性 L-selectin (sL-selectin), 给予 sL-selectin 的动物模型白细胞在内皮细胞上的滚动呈剂量依赖性减少^[4]。提示我们 sL-selectin 可能减少白细胞和内皮细胞的相互作用, 进而减少局部血管炎症, 为 ARDS 临床治疗提供新的途径。L-selectin 的配体是 P-selectin、E-selectin, 牢固黏附需要 $\beta 2$ 整合素家族 (CD11/CD18) 的活化, 各种刺激因素作用于 PMN 和内皮细胞使之结合促进了 CD11/CD18 的活化。内皮细胞受到各种激动剂作用后几分钟就可以合成血小板激活因子 (PAF) 和 IL-8, PAF 通过与 PMN 上的表面受体结合上调 CD11b 的表达。CD11/CD18 的配体是免疫球蛋白超家族成员细胞间黏附分子-1、2 (ICAM-1、ICAM-2), 在炎症介质 TNF- α 、IL-1、干扰素 γ (IFN γ) 和内毒素作用下表达增加。上调的 ICAM-1 与活化的中性粒细胞表达的 CD11b/CD18 形成牢固黏附, 在它们的界面可形成一个保护性微环境, 使血浆内的抑制物不能进入这个微环境, 只有黏附于界面的白细胞释放的氧自由基、蛋白酶、磷脂酶和细胞因子能够与内皮细胞反应, 而这些化学介质可直接损伤内皮或通过信号传导通路影响内皮细胞功能从而导致内皮的机能障碍。有实验证明中性粒细胞与 TNF- α 作用后的肺微血管

内皮细胞通过 ICAM-1 黏附, 诱导微血管内皮细胞产生氧自由基, 进而激活 P³⁸MAPK 途径, 激活的 P³⁸MAPK 诱导热休克蛋白 27 (肌动蛋白结合蛋白) 磷酸化, 在中性粒细胞发生跨内皮迁移的部位调控表达增加的 F-肌动蛋白磷酸化形成多聚体, 使内皮细胞刚性增加, 中性粒细胞跨内皮迁移及水肿形成^[5], 但肺的大血管不发生这些改变^[6], 可能因为大血管与微血管 ICAM-1 的信号转导通路不同, 也是 ALI/ARDS 发生于肺毛细血管的一个原因。另一个免疫球蛋白超家族成员 CD31 也参与中性粒细胞的迁移, CD31 定位于内皮细胞连接处, 形成 CD31 的同型结合, 在肺内 CD31 参与免疫复合物 (CD11/CD18 依赖途径) 引起的损伤, 而对脂多糖 (CD11/CD18 依赖途径) 和链球菌肺炎 (CD11/CD18 非依赖途径) 无作用, 说明部分类型炎症反应中 CD31 在中性粒细胞通过内皮细胞或基底膜过程中起主要作用, 不同的刺激物激活途径不同决定了是否有 CD31 的参与^[7]。

PMN 与内皮细胞黏附后是否发生迁移依赖于化学趋化因子 (IL-8) 的浓度梯度。PMN 的黏附和迁移大多发生在内皮细胞激活之后, 但很多 PMN 的化学趋化剂和激活剂可以直接上调 CD11/CD18 的活性, 使 PMN 黏附到其他未激活的内皮细胞, 此过程不需要选择素的参与。激活的 PMN 扣押在肺内或其他器官和组织中激活的巨噬细胞共同产生氧自由基、释放丝氨酸蛋白酶、基质金属蛋白酶和磷脂酶 A2 (PLA2) 等破坏性酶造成细胞和基质的损伤。

2.2 微循环障碍

肺内微血栓形成是 ARDS 病理学检查的重要特点之一, 微血栓形成是引起肺动脉高压、灶状坏死等一系列重要病变, 使 ARDS 病人低氧血症难以纠正的关键之一。近几年大量研究表明凝血与炎症之间构成复杂的网络关系^[8]。病变血管结构的改变是血栓形成的前提, 它通过局部血液流变学的变化或某些化学的或是物理的因素, 激活或吸引血流中血小板和白细胞, 使血小板、白细胞黏附、聚集在血管病变处, 这些黏附、聚集的细胞可释放多种活性物质, 进一步加重血管病变和募集更多细胞, 最后导致血栓形成和组织损伤, 并使其他中性粒细胞释放趋化性介质, 激活的血小板增强白细胞超氧阴离子的产生, 超氧阴离子可诱导 P 选择素在内皮细胞表达持续数小时, 刺激内皮细胞合成血小板激活因子 (PAF) 等, 这些病理效应联合使循环中白细胞激活并形成持久黏附, 激活的中性粒细胞又可以上调整合素家族及其他黏附事件的黏附分子。PAF 是迄今发现的最强的血小板聚集诱导剂, 使血小板大量聚集, PAF 也可以增强白细胞功能, 如趋化, 聚集, 脱颗粒, 黏附, 产生白三烯 D₄、C₄ (LTD₄、LTC₄)。PAF 还可以作用于血管内皮细胞, 促进与白细胞之间的黏附。激活的血小板同时也刺激内皮细胞合成释放 E-选择素、假血友病因子 (vWF)、纤连蛋白 (FN)、胶原等, 使更多的血小板黏附于内皮下。激活的血小板表达的 P 选择素促进组织因子释放并放大凝血反应, 组装凝血所需的各种细胞成分^[9], 在血小板、白细胞黏附形成栓子中起重要作用。内皮细胞、血小板和

白细胞等在血栓形成和组织损伤中, 存在互为因果的相互作用, 形成一种恶性循环。

参与血栓形成的凝血酶是一种 G 蛋白耦联的丝氨酸蛋白酶, 是研究最广泛的参与细胞激活的炎症反应的酶。它通常产生于内皮细胞表面凝血级联反应过程中, 除水解纤维蛋白原成纤维蛋白外, 凝血酶也通过对白细胞和内皮细胞的效应在炎症反应中发挥重要作用。凝血酶刺激内皮细胞表达 P 选择素、E 选择素、ICAM-1、血管细胞黏附分子(VCAM), 也是中性粒细胞和单核细胞的趋化物, 同时刺激中性粒细胞表达 CD11/CD18 介导内皮细胞与白细胞的黏附。凝血酶刺激内皮细胞释放炎症介质, 还可以增加内皮细胞对血浆蛋白通透性。凝血酶降解纤维蛋白原的产物可以直接损伤血管内皮细胞, 同时趋化中性粒细胞聚集到肺泡毛细血管。凝血酶使中性粒细胞对 PAF 的激活更敏感, 释放蛋白酶和活性氧增加, 加重对内皮细胞的水解和氧化损伤。因子 Xa 能引起一些介质如 IL-6、IL-8、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的合成与释放, 从而引起更强烈的炎症反应。凝血酶通过受体诱导纤维母细胞和肺泡上皮细胞表达前胶原和生长因子^[10], 参与损伤组织的修复和 ALI 后期的纤维化。纤维蛋白降解产物对 PMN 有趋化作用, PMN 蛋白酶可以降解纤维蛋白, 进一步促进了 PMN 在肺内的扣押^[11]。大量研究表明, 采取抗凝治疗 ALI 可以减轻炎症损伤和病死率, 弄清楚凝血-炎症网络这一复杂网络的分子基础及其网络机制, 能够为急性肺损伤病理过程的认识和治疗提供新思路。

2.3 黏附分子与 ALI 后期的纤维化

肺内过度的炎症反应, 造成肺泡 I 型细胞损伤和缺失, 纤维素样基质沉积在肺泡腔, 聚集在肺泡腔的炎症细胞分泌大量细胞因子, 吸引其他的炎症细胞聚集于肺泡腔, 引起肺泡间质内成纤维细胞迁移和增生, 合成大量细胞外基质沉积在肺泡腔和肺间质, 肺泡表面覆盖过度增生的 II 型上皮细胞, 这些增生的 II 型上皮细胞失去正常分化为 I 型细胞的能力是产生成纤维细胞病理性基质沉积的主要原因^[12]; 同时肺泡毛细血管内皮细胞损伤, 基底膜暴露, 肺泡间质内的成纤维细胞迁移到血管内, 大量合成细胞外基质沉积在血管内形成纤维性血管炎。肺间质细胞外基质包括 I 和 III 型胶原、弹力纤维、蛋白多糖、纤维连接素和糖蛋白, 肺泡基底膜由 IV 型胶原和层连接素组成, 整合素调控基质与细胞间的黏附及细胞信号转导。纤维连接素在肺损伤和纤维化时表达增加, 促进肺泡上皮的黏附和伸展。体外模型中, 纤维连接素促进上皮细胞在细胞单层上向损伤部位移动^[13]。上述研究表明肺泡上皮细胞和纤维连接素通过整合素相互作用在肺损伤修复过程中起关键作用。识别 RGD 序列的整合素分子 $\alpha\beta 6$ 在胎儿肺形成中表达于肺泡上皮细胞, 正常成人不表达, 在 ALI 修复过程其再次表达于肺泡上皮细胞^[14], 上皮细胞对整合素表达的调控促进了与细胞外基质的结合, 有利于上皮细胞的移动、伸展及修复^[13]; 但其他 $\beta 6$ 整合素的作用不仅是简单的与纤维连接素结合促进上皮细胞移动, $\beta 6$ 基因敲除小鼠肺内持续淋巴细胞浸润和气道高反应性^[15], 说明上皮细胞表达与细胞外

基质结合的整合素在抑制肺泡腔内炎症及肺损伤后正常的修复中起作用。除上皮细胞黏附分子表达发生改变外, 运动的成纤维细胞与静止或融合的成纤维相比整合素的表达发生改变^[16]。成纤维细胞上整合素的表达受炎症信号的调控, 啮齿类动物肺成纤维细胞受 TNF- α 、IFN- γ 刺激后 $\alpha\beta 1$ (层连接素受体) 表达增加^[17]。成纤维细胞整合素表达随着炎症信号和成纤维细胞运动的微环境改变而改变。成纤维细胞增殖和胶原合成也受细胞黏附的影响, 在博来霉素诱导肺纤维化早期肺炎症损伤阶段给予 CD11a 和 CD11b 抗体能明显减少胶原沉积, 即使在后期给予这些抗体也能减少胶原沉积^[18]; 过敏性肺炎给予 IFA-1 抗体减少胶原沉积, 对肺炎无影响^[19], 说明白细胞的活性及与肺实质细胞相互作用决定了纤维化的结局, 与肺内炎症细胞的数量无关。

3 黏附分子的细胞内信号传导途径

3.1 核因子- κ B (NF- κ B) 蛋白家族是一种多效性的转录因子

NF- κ B 由 2 个 Rel 家族蛋白: P50 和 RelA (P65) 组成异二聚体, P50 和 RelA 都可以与 DNA 接触, 但只有 RelA 有转录活性结构域与多种基因启动子部位的 κ B 位点发生特异性结合而促进转录表达。非活化状态的胞浆中 NF- κ B 与其抑制剂 I κ B 形成无活性三聚体形式。细胞激活后 I κ B α 、I κ B β 磷酸化, 被 26S 蛋白酶降解, 使 NF- κ B 上的核定位信号肽序列 (NLS) 暴露, NF- κ B 转入细胞核, 并与核内具有 5-GGGPuNNPyCC-3 的 DNA 序列结合, 参与前炎因子的转录, 包括 ICAM-1 等黏附分子、重要的酶 (iNOS、环加氧酶 2)、细胞因子 (IL-1B、TNF- α 、IL-6)、趋化因子 (IL-8) 等的转录。NF- κ B 的活化途径主要是脂多糖 (LPS)、IL-1B、TNF- α 通过细胞受体使 NF- κ B 磷酸化和蛋白酶体降解 I κ B。

3.2 PI₃K 家族

有广泛的细胞内信号功能, 可以激活酪氨酸蛋白激酶或 G 蛋白, 催化 4, 5-二磷脂酰肌醇成 3, 4, 5-三磷酸肌醇 (重要的第二信使 IP₃), 其激活参与 PMN 的趋化、脱颗粒、黏附和 NADPH 氧化酶活化作用。

黏附分子不仅是一种表面抗原, 也作为信号分子, 调节着依赖黏附的白细胞功能, 如 $\beta 2$ 整合素贯穿 PMN 功能的全部, 包括 PMN 的迁移、吞噬、呼吸爆发和细胞因子产生。整合素的活化使 PMN 膜上磷酸肌醇脱落、酪氨酸蛋白激酶激活和细胞内钙库的钙离子释放^[20]。整合素激活的早期事件是 PMN 细胞骨架蛋白的重分布和 Src 酪氨酸蛋白激酶激活。Src 酪氨酸蛋白激酶通过蛋白 G $\beta 2$ 和 GTP 结合蛋白 P21 (RAS) 启动丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的细胞内信号转导途径^[21], 不同的刺激物可以选择性激活不同的激酶途径引起中性粒细胞的各种反应^[22]。

黏附分子在 ALI/ARDS 发生, 发展过程中起着重要的作用, 黏附分子的激活及黏附分子介导的下流的信号转导途径极其复杂, 随着对黏附分子在 ALI/ARDS 中作用认识的不断深入, 有望为治疗 ALI/ARDS 提供一条新的途径。

参考文献:

- [1] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The american-european consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 149: 818-824.
- [2] Newman PJ. Switched at birth: a new family for PECAM-1 [J]. *Clin Invest*, 1999, 103: 5-9.
- [3] Warner AE. Pulmonary intravascular macrophage role in acute lung injury [J]. *Clin Chest Med*, 1996, 17: 125-135.
- [4] Ferri LE, Swartz D, Christou NV. Soluble L-selectin at levels present in septic patients diminishes leukocyte-endothelial cell interactions in mice in vivo: A mechanism for decreased leukocyte delivery to remote septic sites in sepsis [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29: 117-122.
- [5] Wang Q, Doerschuk CM. P³⁸MAPK kinase mediates cytoskeletal remodeling in pulmonary microvascular endothelial cells upon ICAM-1 ligation [J]. *Immunol*, 2001, 166: 6877-6884.
- [6] Qin Wang, Gordon R, Pfeiffer II, Troy Stevens, et al. Lung microvascular and arterial endothelial cells differ in their responses to intercellular adhesion molecule-1 ligation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166: 872-877.
- [7] Sadatomo Tasaka, Lan Qin, Aiko Saijo, et al. Platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in neutrophil emigration during acute bacterial pneumonia in mice and rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 167: 164-170.
- [8] Cirino G. Inflammation-coagulation network: are serine protease receptors the knot [J]. *TIPS*, 2000, 21: 170-173.
- [9] Geng JG. Platelet and endothelial cell P-selectin and its leukocyte sialoglycoprotein ligand [J]. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, 1995, 7 (36): 333.
- [10] Riewald M, Kravchenko VV, Petrovan RJ, et al. Gene induction by coagulation factor Xa is mediated by activation of PAR-1 [J]. *Blood*, 2001, 97: 3109-3116.
- [11] Leavell KJ, Peterson MW, Cross TJ. The role of fibrin degradation products in neutrophil recruitment to the lung [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 14: 53-60.
- [12] Clark RA, Mason RJ, Folkvord JM, et al. Fibronectin mediates adherence of rat alveolar type II epithelial cells via the fibroblastic cell-attachment domain [J]. *Clin Invest*, 1986, 77: 1831-1840.
- [13] Breuss JM, Gallo, Delisser HM, et al. Expression of the beta 6 integrin subunit in development, neoplasia and tissue repair suggests a role in epithelial remodeling [J]. *Cell Sci*, 1995, 108: 2241-2251.
- [14] Manin P. Wound healing-aiming for perfect skin regeneration [J]. *Science*, 1997, 276: 75-81.
- [15] Huang XZ, Wu JF, Cass D, et al. Inactivation of the integrin beta 6 subunit gene reveals a role of epithelial integrins in regulating inflammation in the lung and skin [J]. *Cell Biol*, 1996, 133: 921-928.
- [16] Tooney PA, Agrez MV, Burns GF. A re-examination of the molecular basis of cell movement [J]. *Immunol Cell Biol*, 1993, 71: 131-139.
- [17] Felch ME, Willis RA, Penney DP, et al. Expression of alpha 6 beta 1 integrin, the laminin receptor, on subsets of normal murine lung fibroblasts and its upregulation by the inflammatory cytokines IFN-gamma and TNF alpha [J]. *Regional Immunol*, 1992, 4: 363-370.
- [18] Piguet PF, Rosen H, Vesin C, et al. Effective treatment of the pulmonary fibrosis elicited in mice by bleomycin or silica with antiCD-11 antibodies [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1993, 147: 435-441.
- [19] Denis M, Bisson D. Blockade of leukocyte function-associated antigen (LFA-1) in a murine model of lung inflammation [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1994, 10: 481-486.
- [20] Yan SR, Berton G. Antibody-induced engagement of $\beta 2$ integrins in human neutrophils causes a rapid redistribution of cytoskeletal proteins, src-family tyrosine kinase, and P72 that precedes de novo actin polymerization [J]. *Leukoc Biol*, 1998, 64: 401-408.
- [21] Gutkind JS. The pathways connecting G protein-coupled receptors to the nucleus through divergent mitogen-activated protein kinase cascades [J]. *Biol Chem*, 1998, 273: 1839-1842.
- [22] Nick JA, Avdi NJ, Yong SK, et al. Common and distinct intracellular signaling pathways in human neutrophils utilized by platelet activating factor and fMLP [J]. *Clin Invest*, 1997, 99: 975-986.

饲料添加剂维生素 K₃ 致 急性皮炎 10 例报告

孙艳翎¹, 曲艳芳²

(1. 大连市职业病防治院, 辽宁 大连 116001; 2. 大连市卫生监督所, 辽宁 大连 116001)

2003 年 10 月 24~26 日某企业 10 名工人(男 9 人, 女 1 人)在碾磨过筛岗位接触到饲料添加剂中粉尘状维生素 K₃(MSB)后, 出现面部、鼻腔痒痛, 口中有苦味感, 眼流泪。下班后摘下手套、鞋袜发现双手、双足皮肤变色, 洗浴时有灼热感。皮肤检查: 双手掌面、双足皮肤呈棕褐色, 双足趾尖、趾腹、前脚掌部可见多处大小不一、边界不清的岛状黑褐色斑疹, 局部略红肿, 皮温高, 有触压痛。少数工人戴防尘口罩, 其口鼻周围皮肤呈条索状淡棕色斑疹样改变、脱屑。接诊后体检, 除皮肤有改变外, 各项检查均正常。既往无维生素 K₃接触史。门诊治疗: 口服息斯敏 10 mg, 每日 1 次, 维

生素 C 0.3 g, 每日 3 次。肿痛处用 3% 硼酸水湿敷, 外用炉甘石洗剂、绿药膏、皮炎平霜等。重者静脉滴注 5% 葡萄糖+维生素 C 3.0 g+庆大霉素 24 万单位+地塞米松 5~10 mg, 每日 1 次, 连用 3 d。脱离原岗位, 对症治疗, 1 周后灼热、痛痒明显减轻, 2 周后双足无压痛且双手掌开始脱皮, 面部皮损已愈。1 个月后随诊, 双手、双足均呈正常肤色。

讨论 亚硫酸氢钠甲萘醌(MSB)是人工合成的维生素 K₃中的一种剂型, 含活性成分约 52%, 为白色或灰色结晶性粉末, 对皮肤和呼吸道黏膜有刺激性。由于厂方缺乏对 MSB 的认识, 操作中忽视安全防护工作, 导致 10 名工人出现不同程度的皮肤黏膜刺激症状及皮肤改变, 且上述临床表现均发生在手掌、足及口周、鼻腔等受力摩擦、外露、出汗多的部位。根据明确的职业接触史、现场劳动卫生学调查及临床表现, 诊断为急性接触性皮炎。

本次接诊患者只出现鼻腔痒痛, 眼流泪, 双手、双足皮肤变色、红肿、灼热痛痒感等皮肤黏膜的临床表现, 尚未发现其他不适。MSB 能否引起身体其他损害, 有待进一步探讨。