

我国尘肺发病机制研究的概况与展望

刘秉慈, 李玉瑞

(中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050)

尘肺是我国危害人数最多的职业病。截至 2005 年, 全国尘肺病累积病例 607 570 例, 现存活病例 470 089 例。2005 年卫生部报告我国新发尘肺病 9 173 例, 占该年度职业病报告病例总数的 75.11%。建国以来, 我国政府对尘肺的防治一直十分重视, 并开展了大量的研究工作。尘肺发病机制的研究是尘肺防治的重要组成部分, 实验室的一些研究成果已应用于尘肺防治药物的筛选和临床应用之中。本文拟对我国有关尘肺发病机制的研究工作做一客观回顾, 并对其发展趋势进行简要讨论, 以供今后工作参考。

1 早期研究概况

20 世纪 50 年代初, 我国学者即开展尘肺的病因学研究, 进行了现场调查, 分析粉尘的性质、浓度及其与发病时间和死亡率的关系; 研究制作了“标准粉尘”, 其纯度与分散度均达到国际标准; 建立了简便易行气管染尘的矽肺大鼠模型。

20 世纪 60 年代起, 我国开始致力于矽肺发病机制研究及防治药物筛选工作。由国外引进抗矽肺药物 P204 (克矽平), 合成了不同分子量的国产 P204, 探讨了其作用机制及有效剂量, 还开展了抗矽新药物 (如柠檬酸铝及汉防己甲素) 作用机制的探索, 采用电镜及细胞生物学方法证明了汉防己甲素能够作用于微管, 使其解聚, 使胶原不能穿过细胞膜在细胞外形成纤维化结构; 同时, 它还能促进胶原降解。

肺灌洗法是近 20 年开始用于矽肺治疗的临床手段。学者们利用灌洗法直接从病人肺中获取肺泡巨噬细胞和灌洗液, 并对其进行了脂质过氧化物等各种生化指标的分析, 为揭示矽肺发病机制提供重要的信息。

上世纪 80 年代, 矽肺发病机制研究被列为国家“七五”攻关重点项目, 研究了细胞膜、溶酶体酶、自由基及脂质过氧化在矽肺发病机制中的作用, 发现矽肺组织中 I 型和 III 型胶原、糖胺多糖的含量与比值均发生明显改变。血清铜蓝蛋白、血清溶菌酶、IgG、IgA、血管紧张素转换酶、SOD、尿羟脯氨酸等生化指标在矽肺机制研究及矽肺疗效评价研究中也起到重要作用。

2 我国近期尘肺研究动态

1973 年, Cohen 首次成功地重组了质粒, 这一技术开辟了 DNA 克隆的新纪元, 大大推动了分子生物学技术的发展; 而分子生物学方法与手段的革命也为粉尘致病机制研究的飞跃提供了条件, 使石棉、石英致纤维化机制的研究有了明显的

进展。以往对石英致纤维化的研究, 多集中于蛋白质含量及成分的研究, 而对相关基因表达 mRNA 水平的变化知之甚少。80 年代末, 刘秉慈等在国内率先采用最新克隆的 I、III 型胶原 cDNA 探针, 及 cDNA-mRNA 分子杂交技术, 发现石英致纤维化过程中胶原蛋白的改变可发生在胶原基因 mRNA 转录水平, 并有其特有的时间特征。陈亚萍、何玉先等采用原位杂交方法, 也对矽肺发生发展及汉防己甲素治疗过程中胶原的不同类型及不同水平的改变进行了观察。

Dible 于 1930 年即已提出, 石英不仅可致纤维化, 而且可能致癌。“石英具有致癌性”这一假说, 引发了一场持续数十年激烈的国际争论, 并就此展开了广泛、深入的调查研究。1984 年, 召开了第一届国际石英、矽肺、癌症学术会议, 重点讨论了石英致癌性问题。部分学者认为, 会议报告的流行病学研究混杂因素较多, 有些设计不够完善, 难以得出石英是人类致癌物的结论。但大多数学者接受了动物实验及实验室研究的结论, 认为石英可能致癌。国际癌症研究组织 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 随后于 1987 年宣布, 已有足够的证据证明石英为动物致癌物, 但其对人类的致癌性证据尚不充足, 已将其定为人类可疑致癌物。但在 1993 年美国旧金山召开的第二届国际石英、矽肺及癌症学术会议上, 绝大多数学者均已认为, 有充分证据表明石英为人类致癌物。嗣后, IARC 组成了一个由 11 个国家的 19 名专家及 8 名调研员组成的工作组, 利用近年来多学科交叉的研究资料对石英的人类致癌性进行了全面评价, 并于 1996 年 10 月在 IARC 第 68 卷文集《石英、矽酸盐、煤尘、Para-Aramid 纤维的人类致癌性评价专集》中宣布, 已有充足的证据证明, 职业暴露吸入的石英和方石英形式的结晶二氧化硅为人类致癌物 (group 1), 而煤尘的人类致癌性证据不足。工作组强调此次工作主要侧重于评价石英与肺癌的关系, 尽管有些粉尘可明显导致某种癌症发病率上升, 但由于其成分不确定, 故不在评价之列。工作组剔除了含有较多混杂因素和选择偏倚 (confounding and selection biases) 的研究报告, 如工作环境不得为含砷、氡、柴油、镉等因素的混合环境, 不能提供工作环境成分明确资料的报告也不在考虑之列等。我国学者的工作在评估中受到了高度重视, 如陈镜琼、董德甫、陈曙阳、傅华等的研究报告被引用。IARC 在宣布石英为人类致癌物的同时还指出, 目前尚需进一步探求石英人类致癌性的直接遗传学证据。

笔者几乎是在 IARC 宣布石英为人类致癌物的同时, 在 25 届国际职业卫生会议 (瑞典, 1996 年) 上报告了石英作业工人肺癌具有完全有别于普通肺癌的 K-ras 及 p53 基因突变谱, 为石英的人类致癌性提供了人类 DNA 水平的直接证据, 受到了关注。

基金项目: 国家自然科学基金项目 (30028019, 30371206); 973 国家重点基础研究发展规划项目 (2002CB512905); 中科院百人计划和美国 Philip Morris USA Inc and Philip Morris International

作者简介: 刘秉慈 (1946—), 女, 研究员, 研究方向: 有害物质致病机制

本研究组收集石蜡包埋的矽肺合并肺癌(简称矽肺肺癌)组织块,检测到50%的矽肺肺癌为p53突变蛋白阳性;对p53基因的第5、7、8外显子进行PCR扩增和SSCP分析,检测出第8外显子突变率最高,为44%(在普通肺癌中第8外显子突变仅为20%左右);而在非职业肺癌中ras突变率为17%~50%,其中70%~100%突变集中于第12密码子。本组的研究结果也表明ras是矽肺肺癌的高突变的基因,但采用特异检测ras基因第12密码子突变的PCR-RFLP对矽肺肺癌进行分析时,意外发现无一例ras突变发生于第12密码子,PCR直接测序法对第12密码子阳性样品进行分析,确证第12密码子不存在突变。

采用分子流行病学技术分析尘肺易感人群,筛选尘肺易感性生物标志物,是当前尘肺研究的又一活跃领域。由于职业危害因素相对单纯和清晰,故职业因素致病机制的研究对疾病发生机制的揭示有特殊意义。李霖等的调查发现(2004年),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及其II型受体基因(TNFR II)多态性在汉族人群矽肺、煤工尘肺发病的遗传易感性中不起主要作用,但TNF- α 基因多态性可能与煤工尘肺纤维化严重程度相关,TNF- α 基因-308位点基因多态性在矽肺发病过程中与接尘工龄存在交互作用,当累积接尘量较低时,G/A+A/A基因型携带者发生矽肺的危险性较G/G基因型明显增加。近年,范雪云等的研究也发现TNF- α 启动子区域-308位点基因多态性与尘肺易感性有关,还发现等位基因TNF- α *1是对尘肺发病起保护性作用的基因型;吴逸明等也发现青石棉诱导A549细胞IL-8的高表达与MAPKs信号传导通路有关;周建娅等则证明石英可引起THP-1单核细胞核转录因子NF- κ B核转位活化;王世鑫等报告,染矽尘大鼠肺组织一氧化氮合酶的表达改变有一抛物线性过程等。上述情况提示,我国有关尘肺发病机制研究的水平正在不断提升中。

3 有关尘肺研究工作的展望

3.1 充分肯定尘肺发病机制研究的必要性

经过几代人的艰苦研究,目前对尘肺的病因及发病机制已有了相当的了解,这些成果对尘肺的防治起到了重要作用。然而,由于尘肺的发病机制十分复杂(例如,石英既致癌又致纤维化),其病理过程的解析更是一项长期而艰巨的工作,而人的认识则是无止境的,人们对科学家的期望值也在不断升级。因此,在了解了尘肺发生所涉及的基因数量后,人们必然期望揭示这些基因间的因果关系,并最终发现尘肺诊断的灵敏特异的生化指标。然而,正如目前癌症尚未攻克,癌症机制尚未阐明一样,尘肺及相关肺癌机制的研究也有相当长的路要走,我们决不能因为粉尘致病机制尚未根本解决,而否定以往所作的努力。各个发达国家,如美国、意大利、加拿大等,其尘肺发病率大大低于我国,但仍投入相当的人力、物力、财力进行研究。我国作为一个尘肺多发国,在大规模开展预防、治疗工作为主的同时,必须义不容辞地继续深入开展尘肺的基础研究。此外,还应看到,生命科学的不同领域是相互影响和依存的,尘肺的研究成果也将为非职业性肺纤维化和肺癌的研究提供重要思路和帮助。

3.2 注重提高研究工作的科学性和创新性

当今科学的发展十分迅速,技术方法也在不断提高,新的研究工具(如RNAi、反义RNA技术等)的不断出现,将可为尘肺发病机制的揭示提供新的重要武器。因此,在今后的研究工作中,不仅要关注国际科学研究活跃的前沿,追踪并引用其它研究领域(如非职业性肺病、非职业性肺纤维化)的最新成果,还要创新性地运用于尘肺的研究。如解读基因的功能,首先要破解基因是在哪些信号的“操纵”下程序性地依次被启动,进行转录、翻译,并特异地与蛋白质、细胞结合,最终精确地完成预定的生物过程的;信号转导在生物过程中的时序上游性,决定了信号转导研究在后基因组时代的特殊重要的位置。例如,尘肺发病过程中,MAPKs、TNF、NF- κ B等众多基因发生了改变,但尚不知它们的作用大小及相互关系,而采用RNAi、显性失活突变体等技术就可以给予揭示。

3.3 加强尘肺发病机制研究与临床需要的紧密结合

机制研究的最终目的是为了治疗疾病、控制疾病。特异、灵敏的生物标志物的发现与确定,有助于尘肺的诊断、治疗、药物筛选和早期预防。目前,在环境基因组的带动下,尘肺易感性生物标志物的研究逐渐增多,也获得了有益的结果。在这些工作中,易感人群尤其是易感家族的发现将可能成为关键突破点,值得密切关注。粉尘性质与粉尘毒性关系的研究也是目前尘肺研究的一个活跃领域,与临床有更为密切的关系。自从美国CDC报告新鲜石英能释放较多自由基,因而具有更强毒性以来,石英等粉尘的物理特性与粉尘毒性关系的研究发展到了一个新阶段。但在一些工作场所,暴露于同等剂量可吸入石英粉尘的人群却常具有完全不同的矽肺发病率,似在暴露蓄积量和矽肺发病率之间无规律可循。另外,人群流行性研究与实验室研究结果也不一致,前者发现可吸入石英粉尘比陶土粉尘的致纤维化能力强,但是以粉尘表面性质为参数的体外细胞毒性实验却发现陶土毒性大于石英。这些问题均是今后急需解决的难点。

3.4 切实提高我国尘肺机制研究水平

当前,发病机制研究的现代理念已发生了飞跃性的改变,它已基本摆脱了传统的描述性研究的思路,而着重强调推理性、提高科学性。因此,今后在尘肺机制研究方面必须进一步提高设计水平和研究起点。

如对尘肺相关基因作用必须逐一地进行正面分析和反面验证,不仅要揭示尘肺发生过程中所涉及基因的数量和种类,更要揭示这些基因间的因果(上、下游)关系,以及这些基因是如何发生作用的(磷酸化、糖基化、分子间的结合及结合位点等)。现代机制研究还强调多学科交叉,生命现象具有复杂性,同一基因在不同的细胞中可具有不同的功能,而同一生物现象又可涉及不同的、替代的通路。因此,同时在细胞和整体水平进行深入探讨将是尘肺发病机制研究的新动向。

我国有大量尘肺病例,长期的尘肺防治研究的实践也造就了一批有着丰富经验和坚实理论基础的专业队伍,经过数十年几代人的艰苦努力,我国在尘肺发展机制研究的许多方面已经处于先进地位。因此,我们有充分的信心相信,只要持之以恒,谦虚谨慎,不断进取,必将能在今后的将来,以自己的独特成就

为彻底攻克尘肺这一医学难题做出不可磨灭的贡献。

参考文献:

- [1] IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans: Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibres [Z]. 1996, 68: 15-22.
- [2] 李霖, 余晨, 齐放, 等. 肿瘤坏死因子- α 及其 II 型受体基因多态性与煤工尘肺 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2004, 22: 241-244.
- [3] 孙智霞, 姚三巧, 范雪云. 肿瘤坏死因子基因多态性与纤维化性疾病的相关性 [J]. 中国职业医学, 2004, 5: 57-58.
- [4] 王新朝, 徐玉宝, 吴逸明, 等. 青石棉诱导 A549 细胞表达 IL-8 的研究 [J]. 卫生研究, 2005, 2: 141-143.
- [5] 周建娅, 毛国根, 唐法娣, 等. 二氧化硅致人单核细胞 THP-1 核因子- κ B 活化定位改变的研究 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2003, 3: 179-181.
- [6] 王世鑫, 张西正, 蔡绍哲, 等. 染矽尘大鼠肺组织一氧化氮合酶的表达 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2004, 1: 51-53.
- [7] 刘秉慈, 郑玉新. 基因组学、蛋白质组学及其在预防医学中的应用 [J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38: 130-134.

- [8] Matthew R Young, Hsin-Sheng Yang, Nancy H Colburn. Promising molecular targets for cancer prevention: AP-1, NF- κ B and pcd4 [J]. Trends in Molecular Medicine, 2003, 9: 36-40.
- [9] Young Jin Cho, Min-Seok Seo, Jong Kee Kim. Silica-induced generation of reactive oxygen species in Rat2 fibroblast: Role in activation of mitogen-activated protein kinase [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 1999, 262: 708-712.
- [10] Catrin Albrecht, Paul J A Borm, Brigitte Adorf. In vitro and in vivo activation of extracellular, signal-regulated kinases by coal dusts and quartz silica [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2002, 184: 37-45.
- [11] Arti Shukla, Cynthia R Timblin, Andrea K Hubbard. Silica-induced activation of c-Jun-NH₂-Terminal amino kinases: protracted expression of the activator protein-1 proto-oncogene, fra-1 and S-phase alterations are mediated via oxidative stress [J]. Cancer Research, 2001, 61: 1791-1795.
- [12] Min Ding, Xianglin Shi, Yongju Lu. Induction of activator protein-1 through reactive oxygen species by crystalline silica in JB6 cells [J]. The Journal of Biological Chemistry, 2001, 276: 9108-9114.

职业病人心理护理的体会

庞燕

(重庆市职业病防治院, 重庆 400060)

护理心理学是运用心理学知识研究护理工作中心理学问题^[1], 以心理学的理论与方法去解决护理过程中出现的有碍健康恢复的心理活动。本文分析了职业病人存在的心理问题, 并提出了相应的措施和对策, 取得了较好的效果。

1 一般资料

我院 2 年来共收职业病人 253 人次, 其中铅中毒病人 85 人次, 苯中毒病人 52 人次, 其它职业病人 116 人次。在住院中发现有恐惧、焦虑、渴求等心理问题的占 85%, 经医务人员有效的心理治疗后 90% 以上的病人的心理问题得到了纠正, 能正常的生活和工作。

2 职业病人的心理状态

大多数职业病人在知晓患有慢性职业病后均有不同程度的恐惧、焦虑、渴求、无聊、悲观、孤独等心理问题, 随着病情的发展、时间的持续, 以及其它生活、经济等问题的发生, 焦虑和孤独的心理问题尤为突出。

3 心理护理

3.1 对新入院的病人, 热情接待, 合理的解释, 做好详细的入院宣教工作和健康教育工作, 使病人能尽快的熟悉环境和了解疾病的相关知识, 通过心理调节来解除病人的恐惧心理, 使其放下思想包袱, 积极配合治疗, 对疾病的治疗和康复有积极的作用。

3.2 对有焦虑的病人, 我们应认识到焦虑是一种情绪状态, 病人基本的内心体验是恐惧和担心^[2], 因此护士在患者面前针对不同情况给予不同的心理护理, 如病人对疾病不了解时,

· 护理园地 ·

我们耐心细致地回答患者提出的问题, 使病人了解诊疗程序和疾病的特点及转归, 让病人看到希望。病人有自卑感时, 我们应帮助病人树立信心, 以优质的服务、优良的技术等多渠道赢得病人的信赖, 解除病人的焦虑心理。对因单位不能按时提供经费, 病人又无能力支付而产生的焦虑, 护士应及时使之与单位取得联系和沟通, 以保障病人的治疗, 有利于疏泄积累的紧张和焦虑^[3]。

3.3 病房是一个狭小的天地, 病人的活动受到限制, 与个人有关的工作和消遣都被不同程度地限制或干扰。随着时间的推移一天无事可干, 会感到无聊和孤独。针对这种情况我们组织多形式的文化活动, 如看电视、下棋、健身、打牌、外出郊游等, 并定期召开工休座谈会, 认真听取意见和进行健康教育, 同时满足职业病人的陪护要求和心理支持, 对无家属的病人经常进行有效的沟通, 及时疏导不良情绪。并与患者及家属进行细致、亲切的交谈, 提高家庭的支持度, 鼓励其家人常抽空探视并为之保持电话联系, 以提供良好的心理支持, 取得了较好的效果。

4 小结

只重视药物治疗而忽视心理治疗及心理护理, 对病人的康复是不利的, 会影响病人的康复时间和结果。通过对职业病人的心理护理, 让病人积极配合治疗, 从生理到心理都能早日康复, 对职业病人的康复起到了健康促进作用。

参考文献:

- [1] 王效道. 医院心理学 [M]. 常州: 江苏科学技术出版社, 1985: 150
- [2] 许又新. 神经症与心理治疗 [Z]. 中国科学院心理研究所心理学函授大学, 65-66
- [3] 丁宝坤. 护理心理学 [M]. 北京: 中央广播电视大学出版社, 2005: 51-52