

· 综 述 ·

矽尘致肺纤维化机制及细胞因子在矽肺纤维化中的作用

高衍新, 王瑞*

(山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062)

摘要: 矽肺的基本病理改变是肺组织弥漫性纤维化和矽结节的形成。游离二氧化硅致肺组织纤维化机制十分复杂, 涉及多种细胞及生物活性物质参与的炎症反应、免疫反应、异物反应、细胞毒作用等。在这些反应中, 细胞因子起了重要作用。

关键词: 矽肺; 游离二氧化硅; 细胞因子

中图分类号: R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2008)01-0031-05

Mechanism of pulmonary fibrosis due to silica and role of cytokine in silicotic fibrosis

GAO Yan-xin WANG Rui*

(Shandong Academy of Occupational Health and Occupational Medicine, Jinan 250062, China)

Abstract: Diffuse lung fibrosis and silicotic nodule formation are a basic pathological change in silicosis. The mechanism of fibrosis caused by free silica particles involves a lot of cells and reactions including inflammatory reaction, immunological reaction, foreign body reaction and cell toxic action. Cytokine plays an important role in these reactions.

Key words: Silicosis; Free silica; Cytokine

矽肺是由于在生产过程中长期吸入游离二氧化硅含量较高的粉尘达一定量后所引起的以肺组织纤维化为主的全身性疾病, 肺组织纤维化以成纤维细胞增殖和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 在肺组织内沉积过多为特征, 在此过程中游离二氧化硅刺激机体免疫系统产生的细胞因子起了重要作用。本文对近几年来关于矽尘致纤维化机制以及细胞因子在肺纤维化中的作用的文献进行了综述。

1 矽尘致纤维化的机制

进入肺部的矽尘绝大部分可以被人体以痰液形式排出, 但当生产环境中矽尘浓度过高, 工人接尘时间过长, 进入呼吸道的尘粒超过机体清除能力时, 尘粒便会在肺内蓄积^[1]。目前矽肺纤维化的发病机制尚不完全清楚, 但多数研究者认为矽肺患者肺部纤维化是二氧化硅 (SiO_2) 粉尘与机体反应 (细胞、细胞因子网络) 持续相互作用的结果。

1.1 自由基在肺纤维化过程中的作用

自由基是导致矽尘致肺纤维化的重要物质。自由基是指那些外层电子轨道上具有不配对电子的原子、分子或基团。它主要通过共价键化合物的均裂或电子俘获而产生^[2], 其性质不稳定, 反应活性强。矽肺发生过程中自由基的来源主要有三部分: (1) 石英在被加工、粉碎过程中自身可产生自由基; (2) 肺泡巨噬细胞 (AM) 吞噬矽尘并游走时, 由于氧化代谢突然增加而出现“呼吸爆发”现象, 可产生大量的自由基; (3) 髓单核细胞和在肺中转化为 AM 的细胞中都含有 NO 合成酶, 在髓单核细胞向 AM 转化过程中也可产生氮氧自由基。在 SiO_2 作用下,

自由基可启动膜脂质过氧化的链式反应, 造成膜的流动性及通透性改变、一些酶的失活、蛋白质合成能力丧失、线粒体能量代谢失调等后果。 SiO_2 诱导的自由基主要损伤对象是肺泡巨噬细胞^[3], 其改变细胞膜通透性, 促使细胞外 Ca^{2+} 内流, 当其内流超过 Ca^{2+} /Mg²⁺-ATP 酶及其他途径排钙能力时, 胞内 Ca^{2+} 浓度升高, 也可造成巨噬细胞损伤甚至发生死亡^[4]。肺泡巨噬细胞吞噬矽尘粒子后崩解死亡, 所释放的 SiO_2 再被其他巨噬细胞吞噬, 如此形成的肺泡巨噬细胞吞噬和死亡的恶性循环过程是矽肺发病的主要起因。

近年来, 矽肺纤维化发生发展过程中的脂质过氧化引起了人们的广泛关注, 脂质过氧化作用被引入了矽肺发病机制。二氧化硅 (SiO_2) 粉尘对以肺泡巨噬细胞膜为主的生物膜的损伤是矽肺发病的主要起因, 而 SiO_2 引起膜脂质过氧化的增加被认为是导致膜损伤的主要原因。Shi X 等^[4]利用电子自旋共振 (ESR) 技术首次检测 SiO_2 悬液中 ROS 生成, 证明 SiO_2 粉尘可激发肺泡巨噬细胞产生羟自由基, 并引起细胞膜脂质过氧化, 最终导致细胞损伤。

在染矽尘大鼠肺纤维化过程中, 肺泡巨噬细胞吞噬进入肺部而不能被排除的大量游离 SiO_2 , 因呼吸爆发和坏死崩解产生大量的超氧阴离子和羟自由基等氧自由基, 羟自由基可直接与脂类反应, 夺取一个氢原子形成基团, 在有氧情况下引发脂质过氧化链反应, 产生脂质过氧基和脂氢过氧化物, 抗氧化损伤指标如丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活力等下降^[5]。由于巨噬细胞膜脂质过氧化损伤而激活了巨噬细胞, 触发其释放大细胞因子促进肺纤维化发生。

1.2 矽肺纤维化的细胞机制

肺泡巨噬细胞是矽尘作用的主要靶细胞。除了自由基造成肺泡巨噬细胞损伤, 引起分泌一系列生物活性介质参与矽肺纤维化外, 近年来研究表明其细胞凋亡在矽肺炎症/纤维化

收稿日期: 2007-03-01; 修回日期: 2007-05-08

作者简介: 高衍新 (1982-), 男, 硕士研究生, 主要从事职业卫生学研究。

*: 通讯作者, 研究员, 硕士研究生导师, E-mail: ykwyangrui@

ychao.com.cn

发生发展中也具有重要的意义^[6]。在矽肺病变早期,肺泡巨噬细胞凋亡有利于清除受损细胞,消除炎症,重塑肺组织结构以及维持肺功能;但晚期阶段,随着巨噬细胞凋亡的增多,又不利于这一保护过程。对矽肺病变中肺巨噬细胞凋亡机制的研究发现, $\text{IL-1}\beta$ 、诱导型一氧化氮合酶(NOS)基因敲除鼠暴露于矽尘,其肺细胞(包括肺巨噬细胞)凋亡数量、炎症反应程度与野生型鼠相比明显减轻;体外培养的巨噬细胞系(IC-21)、 $\text{IL-1}\beta$ 抗体和 NOS抑制剂(左旋精氨酸甲酯 L-NAME)均能抑制矽尘诱导的细胞凋亡,提示 $\text{IL-1}\beta$ 、NO对矽肺病变中的细胞凋亡起重要的调控作用^[7],同时也证实了肺泡巨噬细胞参与了矽肺炎症/纤维化发生发展过程。

肺泡上皮细胞的损伤也是矽尘引起矽肺纤维化的关键。 SO_2 粉尘损伤I型上皮细胞的作用可分为两个方面。一方面,作为异物矽尘粒子可引起沉积部位的炎症反应,多种炎性介质和细胞因子均可对I型上皮细胞造成损伤;另一方面,有研究发现^[8],矽尘粒子所含的痕量铁元素(尤其是 Fe^{2+})能通过Fenton反应生成自由基,其与矽尘粒子表面固有的羟基活性基团共同作用,促使膜上多聚不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,损伤I型上皮细胞。以上两方面,使I型上皮细胞发生水肿、坏死、脱落。当此类损伤超过II型上皮细胞的及时修复能力时,肺间质暴露,肺泡间隔内成纤维细胞向外移动,与矽尘直接接触,并在一些生物活性物质的刺激下产生大量胶原纤维。胶原纤维的产生为矽结节的形成提供了物质条件。

矽尘的吸入引起矽肺纤维化乃至矽结节形成,最根本的反应是肺成纤维细胞的大量增殖和胶原合成。 SO_2 刺激肺泡巨噬细胞产生的自由基及相当数量的细胞因子是矽肺纤维化最直接的原因,正是这些自由基和细胞因子可能导致肺成纤维细胞活化异常,产生大量的细胞外基质(ECM),促使肺纤维化的形成。 SO_2 也可直接作用于肺成纤维细胞。当 SO_2 粉尘与人肺成纤维细胞系(WI-1003)共培养时,细胞吞噬粉尘,细胞内 $\text{IL-1}\alpha$ mRNA水平上调^[9]。成纤维细胞间隙连接细胞间通讯(GJC)功能的下调也可促使肺成纤维细胞合成大量胶原。GJC是细胞增殖与分化的重要调节机制,其功能下调可以明显地促进细胞的增殖和诱导细胞的转化。毛国根等^[10]所做的关于 SO_2 刺激肺成纤维细胞间隙连接功能下调实验表明,正常生理状态下,肺泡巨噬细胞对肺成纤维细胞GJC功能有调节作用,而 SO_2 则可通过对肺泡巨噬细胞的作用,抑制肺成纤维细胞的GJC功能,进而诱导成纤维细胞大量增生。由此可见,在矽肺纤维化发生过程中,肺成纤维细胞GJC功能的下调可能发挥了重要的作用。

1.3 其他

游离型 SO_2 以四面体结晶形式存在,其表面存在羟基活性基团,即硅烷醇基团。这些羟基活性基团可与尘细胞膜构成氢键,产生氢的交换和电子传递,造成细胞膜通透性升高,流动性降低,功能改变,最终导致细胞破裂^[11-12]。有研究表明,若矽尘粒子表面羟基活性基团含量水平很高,还可直接导致细胞内大分子、脂类、蛋白质、核酸的氧化,进而引起细胞损伤。

另外,矽尘还可通过影响人肺泡巨噬细胞基质金属蛋白酶-9(MMP-9)和金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)的表达促进纤维化的产生。人AM能产生多种MMPs和TIMPs,其中MMP-9是AM的主要产物,其主要作用是降解IV型胶原(基底膜的主要成分),而TIMP-1是其抑制物。马小兵等^[13]做的实验表明,MMP-9在矽肺患者AM中有一定的基础表达,经矽尘体外刺激后,AM中MMP-9的表达量进一步增高,与博莱霉素体外刺激的结果相似^[14],从而揭示了AM产生的MMP-9在初始的基质破坏方面发挥作用;经矽尘刺激的AMTIMP-1的表达量尽管在几个时间点上比对照组略有增加,但差异无统计学意义,还需作进一步研究。

2 细胞因子在肺组织纤维化中的作用

矽尘致肺组织纤维化涉及多种细胞和多种生物活性物质参与的炎症、免疫反应、细胞毒作用、组织修复等,随着其机制研究的深入,人们逐渐把研究重点从病变组织细胞成分的变化转移到细胞因子、前炎性介质等生物活性分子上来。细胞因子种类繁多,目前研究较多的关于肺纤维化的细胞因子主要包括:白细胞介素(IL)、干扰素($\text{IFN-}\gamma$)、肿瘤坏死因子(TNF)、转化生长因子(TGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)。它们主要从促进纤维化形成,参与局部损伤和炎症反应以及控制纤维化形成三个方面参与肺纤维化。

2.1 白细胞介素-1(IL-1)

IL-1是单核细胞合成的结缔组织调节因子,可以分为 $\text{IL-1}\alpha$ 和 $\text{IL-1}\beta$ 两型,且二者都可与成纤维细胞受体结合,作为有丝分裂原发挥作用。IL-1在许多免疫和炎症疾病的发病过程中都发挥了重要作用,是炎症形成和急性发作的主要诱导物,可趋化肺泡巨噬细胞(AM)、肺泡中性粒细胞(PMN)等,同时刺激成纤维细胞合成前列腺素和胶原酶。

在肺纤维化过程中,IL-1可调节辅助T淋巴细胞的活性,趋化粒细胞、巨噬细胞及淋巴细胞的积聚,促进炎症反应,同时又可促进修复及过度修复,引起间质纤维化。它还可上调黏附分子的分泌,促进肺成纤维细胞(FB)产生胶原和氨基多糖^[15]。在肺纤维化的动物模型和特发性肺间质纤维化患者的肺泡巨噬细胞和支气管肺泡灌洗液中,均可检测出高水平的IL-1,在体外细胞培养中,IL-1也可刺激FB合成胶原纤维。

Suwabe等^[16]在进行博莱霉素刺激小鼠肺纤维化的实验中发现,肺泡巨噬细胞在博莱霉素的作用下可释放IL-1,同时肺泡间质巨噬细胞在受到博莱霉素刺激第一天后出现短暂的IL-1分泌高峰。因此,Suwabe推断,肺内巨噬细胞在受到外界环境刺激后通过IL-1引起肺纤维化。

在对特发性肺纤维化(IPF)、矽肺、石棉肺等患者的研究中,IL-1分泌是否增加尚无一致结论。国内有学者研究^[8]了巨噬细胞条件培养上清对人胚胎纤维细胞生长的调节作用,但IL-1含量较低;经脂多糖刺激的肺泡巨噬细胞上清液中IL-1含量虽高,但促进成纤维细胞增殖活性较弱。IL-1与促成纤维细胞增殖作用不成平行关系,因此不能把IL-1作为衡量致纤维化能力的指标。

2.2 白细胞介素-6(IL-6)

IL-6是一种具有广泛生物活性的多功能细胞因子,可作用于多种靶细胞而参与免疫和炎症过程。有报道,肺泡巨噬细胞在体内被激活后,可通过释放 IL-6、TNF- α 参与早期肺炎和后期肺纤维化。IL-6可诱导肝细胞及肺内的 FB合成释放 C反应蛋白、血清淀粉样蛋白-A等急性期蛋白,以促进非特异性的炎症反应。在博来霉素诱导的肺纤维化模型中,肺泡巨噬细胞分泌 IL-6水平明显增高,用抗 IL-6抗体可明显抑制大鼠肺泡炎向肺纤维化的进程。结果表明,肺泡巨噬细胞在体内被激活后可能通过分泌 IL-6而参与早期肺炎和后期肺纤维化的形成。

Denis^[17,18]用抗 IL-6抗体明显抑制了大鼠肺炎的纤维化结果表明,肺泡巨噬细胞在体内被激活后可能通过分泌 IL-6而参与早期肺炎和后期肺纤维化的形成。应用 Northern杂交发现经博来霉素刺激后的肺泡巨噬细胞或其他有核细胞中 IL-6基因编码 Mma含量明显增多,细胞外的 IL-6浓度增加。这表明肺泡巨噬细胞在受到外界刺激后可释放 IL-6同时,IL-6诱导 B淋巴细胞生长、分化并产生免疫球蛋白,形成免疫复合物,造成肺损伤。

研究证实,煤尘诱导的肺泡巨噬细胞以分泌 IL-6为主,而不是 IL-1。煤矿工人肺内 IL-6的表达及含量与肺组织内煤尘及肺纤维化程度有密切关系。在煤工尘肺的肺灌洗液中,IL-6的水平明显高于对照组,进行性大块肺纤维化(PMF)患者比单纯性肺纤维化(SP)患者释放出更多的 IL-6。国内翟日洪等^[19]的研究结果同上一致,并且证实尘肺患者血清 IL-6水平与尘肺期别有明显的相关关系。可见,IL-6在尘肺尤其是煤工尘肺的肺纤维化进程中起重要作用。

2.3 白细胞介素-8(IL-8)

IL-8是在炎症刺激因子 IL-1、TNF或 LPS作用下,由多种细胞表达(内皮细胞、T淋巴细胞、肺泡巨噬细胞)产生。IL-8具有很强的趋化中性粒细胞及 T淋巴细胞的能力,有研究表明,IL-8可诱导中性粒细胞聚集于气道并活化中性粒细胞脱颗粒,释放氧自由基、白三烯类、前列腺素类等介质引发中性粒细胞炎症。

多数炎症情况下,IL-8介导的肺泡中性粒细胞在肺部的聚集是机体的正常防御反应,对机体有保护作用。当炎症反应过强时,IL-8可通过介导肺泡中性粒细胞在肺部大量、持续聚集并伴有广泛而强烈的激活损伤肺部。Seamas等人对成人呼吸窘迫综合征(ARDS)危重病人的外周血与支气管肺泡液(BAL)的 IL-8进行检测。进展期 ARDS病人 BAL的 IL-8水平明显高于非 ARDS病人。免疫组化分析证明在 ARDS进展早期,BAL的 IL-8主要来自巨噬细胞。

TNF- α 和 IL-1诱导的中性粒细胞活化主要通过 IL-8所引起。IL-8引起炎症细胞趋化,产生炎症反应,引起氧化反应,释放出氧自由基,损伤肺上皮结构,并促进肺泡巨噬细胞释放细胞因子和纤维连接蛋白, PGE₂进入间质刺激肺成纤维细胞增殖、胶原合成和细胞外基质沉积。

2.4 干扰素(IFN- γ)

矽尘所致的肺部纤维化是一个漫长的过程,包括了肺组

织反复的损伤与修复,其中 IFN- γ 在肺组织的修复过程中发挥了重要作用。IFN- γ 主要由活化的 T淋巴细胞产生,部分由自然杀伤细胞分泌,又称免疫干扰素或 II 型干扰素。其作用主要表现在激活单核吞噬细胞,使之杀伤并吞噬微生物;诱导和增加主要组织相容性复合物(MHC)分子表达;促进 T细胞分化;促进 IgG₂ α 和 IgG₃类别转换而抑制 IgG和 IgE转类;激活中性粒细胞;促进 CD₄⁺T细胞黏附和形态改变,有利于淋巴细胞穿过血管。目前在 IFN- γ 抗纤维化方面做了大量的研究,证实 IFN- γ 无论在体内还是体外均能抑制纤维化的形成,并能显著降低肺纤维化的死亡率。其机制是 IFN- γ 通过提高肝细胞生长因子受体(CMet)原癌基因的转录,上调肺泡上皮细胞中的 CMet蛋白和 mRNA的表达,在肺损伤后的修复过程中发挥了抗纤维化的作用^[20]。

另外,IFN- γ 还可以通过对抗 TNF- α 的促纤维化作用,减少纤维形成。IFN- γ 对抗 TNF- α 的作用途径,目前尚未明确。已证实 IFN- γ 可增强可溶性 TNF- α 受体(sTNFR)的表达^[21],而 sTNFR可通过抑制 TNF- α 与靶细胞 TNFR结合,抑制 TNF- α 活性;还可以通过与 TNF- α 结合,阻止 TNF- α 由三聚体分解为单聚体,从而失去活性。可以推测,IFN- γ 通过增强 sTNFR的表达,抑制 TNF- α 对肺部成纤维细胞的促增殖作用,发挥抗肺纤维化作用。

2.5 转化生长因子(TGF)

TGF是 DeLarco等 1978年在小鼠肉瘤病毒转化的细胞株条件培养基中鉴定出的具有促进细胞生长和转化特性的物质。它包括 TGF- α 和 TGF- β 两种成分,是在分子组成、受体结构、生物学效应上都具有很大差异的两种不同蛋白家族。目前研究表明,TGF- α 具有细胞转化作用,TGF- β 是 1983年 Assoian等自人血小板中成功提取出来的,它是一个含 30种以上蛋白成分的庞大家族 TGF- β 超家族。TGF- β 是一种多功能的多肽类细胞因子,几乎体内所有细胞都能分泌 TGF- β 并存在其受体,在细胞的生长调节中起重要作用。

TGF- β 在肺纤维化疾病中发挥重要作用,被大多数学者公认为是肺纤维化形成与发展的关键性细胞因子。很多研究表明,TGF- β 可以促进成纤维细胞增殖和聚集,而应用 TGF- β 单克隆抗体则可抑制其增殖。TGF- β 还可以促进成纤维细胞表型向成肌纤维细胞表型转化,而成肌纤维细胞参与 ECM沉积,在肺纤维化发病机制中起重要作用^[22]。另外,TGF- β 也能促进成纤维细胞自身合成 TGF- β ,成纤维细胞的这种自分泌作用也是导致肺纤维化进展的重要原因之一。Zhang等^[23]研究发现,TGF- β 可活化蛋白激酶 C- δ (PKC- δ)。用特定的 sRNA阻断 PKC- δ 可以恢复 TGF- β 诱导的 Smad7的水平,并能减少 TGF- β 介导的胶原纤维的合成。因此,PKC- δ 可能在肺纤维化发生中起关键性作用。

TGF- β 至少可分为 6种异构体,TGF- β_1 ~TGF- β_6 ,其中前 3种异构体具有刺激成纤维细胞合成胶原的作用,研究表明 TGF- β_1 在肺纤维化中起主要作用。TGF- β_1 可以在转录和翻译水平上对胶原蛋白产生影响。一方面通过上调胶原 mRNA表达水平,使胶原蛋白合成增加^[24];另一方面通过选择性抑

制胶原酶合成, 诱导胶原酶抑制物——基质金属蛋白酶 (MMP) 合成, 抑制组织金属蛋白酶抑制剂 (TIMP) 的表达和激活, 使胶原蛋白降解减少。TGF β_1 还通过受体 (T β R I、T β R II) 作用于肌成纤维细胞、炎症细胞、免疫细胞和结构细胞。该受体表达增加则提高肺组织对 TGF β_1 的反应性, 加速肺纤维化形成^[25]。在损伤部位出现的 TGF β_1 募集成纤维细胞并能刺激其生长、分化, 提示 TGF β_1 在组织修复中对成纤维细胞的胶原合成起重要作用。

2.6 肿瘤坏死因子- α (TNF α)

肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 是具有多种生物活性的细胞因子, 在许多生理和疾病过程中起重要作用。TNF α 主要由 LPS 激活的单核巨噬细胞和活化的 T 淋巴细胞产生, 是介导多向性炎症反应和免疫调节反应的细胞因子, 具有广泛的生物学活性。

TNF α 是一种细胞毒细胞因子, 作为前炎症细胞因子可增加中性粒细胞和嗜酸粒细胞的功能, 并刺激其产生超氧化物, 释放溶酶体酶, 对其周围细胞产生毒性作用。它还介导其他细胞因子和炎症因子的表达, 并能刺激成纤维细胞增殖。Sime 等^[26] 发现, 在病毒转染 TNF α 的 DNA 后, 小鼠肺内炎症明显增强, 中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞聚集增加, 接着成纤维细胞聚集且 ECM 沉积, TGF β 明显增高, 最后导致肺纤维化。在矽尘致纤维化的动物模型的病程早期, 肺内 TNF α 的 mRNA 表达也明显增高, 且抗 TNF α 抗体可阻止肺病变的发生。应用重组可溶性 TNF 受体 (rsTNFR) 可预防和治疗由石英所致的小鼠肺纤维化。

对 TNF α 拮抗剂的研究逐渐深入, 国外已将 TNF α 单克隆抗体试用于临床研究。体内存在的内源性可溶性 TNF α 受体 (sTNF α r) 可与细胞上的受体竞争性结合 TNF, 动物试验证实, 重组 sTNF 受体可减轻博莱霉素或二氧化硅诱发的肺纤维化。此外有关 TNF α 受体的抗体也正在研究中。

2.7 血小板衍生生长因子 (PDGF)

PDGF 是一种强效的丝裂原和趋化因子, 它在早期发育、组织修复和创伤愈合中起着重要作用, 主要由血小板的前体骨髓巨核细胞产生, 还可由多种血细胞、组织细胞和某些肿瘤细胞产生。PDGF 在肺纤维化的早、中期发挥重要作用。PDGF 在 TGF β_1 的作用下促进 FB 增殖。PDGF 是 FB 增殖的获能因子, 也可调节 ECM 的合成和降解, 刺激 FB 产生胶原酶, 造成间质胶原断裂, 从而导致胶原排列紊乱。PDGF 不仅能促进分离的大鼠 FB 增殖, 而且使其 I、III、V 型前胶原合成增加; PDGF 还能趋化中性粒细胞、FB 及淋巴细胞, 促进各种细胞因子和炎症介质的释放, 加重炎症反应与细胞过度增殖, 促进肺纤维化形成。PDGF 还是血清中致有丝分裂作用的主要来源, 肺局部 HDGF 生成失控, 将促进成纤维细胞增殖, 胶原沉积, 以及肺组织结构改变。

肺泡 II 型上皮细胞分泌的 PDGF 对于博莱霉素致肺纤维化模型早期阶段肺损伤修复作用的启动起着重要作用。Northern 杂交结果显示, 肺组织纤维化早期, II 型上皮细胞内的 PDGF 基因表达 mRNA 明显增加。

Lasky 等^[27] 发现, 在接触石棉的小鼠中 PDGF α 受体的 mRNA 表达明显升高。Melloni 等人亦发现, 与矽尘混合培养的肺泡巨噬细胞上清液能促进 II 型上皮细胞 DNA 的合成, 并使细胞数增加, 加入抗 PDGF 抗 IGF-I 或抗 FGF 抗体均明显降低这种作用。这说明肺泡上皮细胞经刺激后能分泌 HDGF 等 II 型上皮细胞分裂原。

在肺纤维化形成过程中, 肺泡巨噬细胞释放大量的 TNF α 、PDGF 这两种细胞因子可能联合作用于肺内纤维结缔组织细胞, 共同对成纤维细胞产生影响, 促进其分裂、增殖, 并增加胶原合成, 从而造成肺纤维化。

3 结论与展望

总之, 矽尘进入肺内, 自由基、效应细胞、细胞因子等之间彼此相互影响, 构成复杂的细胞分子网络。细胞内信号分子通过多种信号传导途径, 最终激活细胞内转录因子, 调控肺炎症 (纤维化) 进程, 从而促进成纤维细胞分泌胶原蛋白和细胞外基质的沉积。

矽肺的形成机制目前还不十分清楚, 但二氧化硅在肺内对肺泡巨噬细胞、肺泡间质巨噬细胞、肺泡 II 型上皮细胞产生刺激是比较肯定的。这些细胞分泌的多种细胞因子, 起到致肺组织纤维化的作用。如果能够早期检测到这些细胞因子的质、量变化, 并找到某个或某些细胞因子作为相对特异的观察指标, 将对矽肺的早期监测及接尘人群的普查具有重要意义。

肺纤维化是病原因素与机体反应 (细胞、细胞因子网络) 持续相互作用的结果, 发病机制尚需要进一步探索; 尤其要在更深层次上研究其发病的分子机制, 探索通过干预信号转导通路治疗肺纤维化的可能性。同时, 对不同的病原因素, 采取有效的预防措施, 降低发病率仍是重中之重。

参考文献:

- [1] Donaldson K. Mechanisms of pneumoconiosis in occupational lung disease (eds Banks DE, Parker JE) [J]. London: Chapman & Hall, 1998: 139-160.
- [2] Brody A R, Bonner J C, Overby L H, et al. Interstitial pulmonary macrophages produce a platelet-derived growth factor that stimulates rat lung fibroblast proliferation in vitro [J]. Leukocyte Biol, 1992, 51: 640-648.
- [3] 郑荣梁. 自由基生物学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 1992: 23-27.
- [4] 曾昭玉. 脂质过氧化与矽肺概述 [J]. 国外医学卫生学分册, 1990, 17 (2): 75-78.
- [5] Shi X, Dalas N S. ESR evidence for the hydroxyl radical formation in aqueous suspension of quartz and its possible significance to lipid peroxidation in silicosis [J]. J Toxicol Environ Health, 1998, 25: 237.
- [6] Fubini B, Hubbard A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis [J]. Free Radic Biol Med, 2003, 34: 1507-1516.
- [7] Gozal E, Oniz L A, Zou X, et al. Silica-induced apoptosis in murine macrophage: involvement of tumor necrosis factor α and nuclear factor κ B activation [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2002, 27: 91-98.
- [8] Srivastava K D, Rom W N, Jagielar J, et al. Crucial role of interleukin

- $\beta 1$ and nitric oxide synthase in silica-induced inflammation and apoptosis in mice [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 165: 527-533
- [9] Baroni T, Bodo M, Alessandro A, et al. Silica and its antagonistic effects on transforming growth factor β in lung fibroblast extracellular matrix production [J]. *J Invest Med* 2001, 49: 146-156
- [10] 毛国根, 叶少菊, 曾群力, 等. 二氧化硅刺激成纤维细胞间质连接功能下调的研究 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2001, 19 (1): 30-33.
- [11] 沈国安, 刘瑾. 尘肺发病机制研究进展 [J]. *职业卫生与病伤*, 2002 17 (1): 32-40
- [12] 金泰虞, 孙贵范. 职业卫生与职业医学 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 249-250.
- [13] 马小兵, 李秀玲, 孙树勋, 等. 二氧化硅对人肺泡巨噬细胞基质金属蛋白酶-9 和金属蛋白酶组织抑制因子-1 表达的影响 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2005 23 (3): 203-205.
- [14] 张尚明, 罗玲, 卢万秘, 等. BCG 刺激的肺泡巨噬细胞培养上清液对肺成纤维细胞影响 [J]. *卫生研究*, 1994 23: 261-263
- [15] 李戎, 闰智勇, 李文军, 等. 肺纤维化发生与防治机制的重要因素——细胞因子作用机制研究 [J]. *中国中医药*, 2004 6: 23
- [16] Sawabe AK, Takahashi S, Ya Sui S, et al. Bleomycin stimulated hamster alveolar macrophage release interleukin-1 [J]. *Am J Pathol* 1988 132: 152
- [17] 邵长周, 陈小东, 蔡映云. 细胞因子在肺纤维化形成中的作用 [J]. *国外医学内科分册*, 2001 8 (11): 484-486
- [18] Denis M. IL-6 in mouse hypertensive pulmonary changes in lung free cells following depletion of endogenous IL-6 or direct administration of IL-6 [J]. *Leukoc Biol* 1992 52: 197.
- [19] 翟日洪, 包维华, 黄川鸿, 等. 煤工尘肺患者血清白细胞介素 6 及其可溶性受体的含量及临床意义 [J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2001 19 (1): 45-46
- [20] Bajwa EK, Ayas NT, Schuler M, et al. Interferon- β therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a metaanalysis [J]. *Chest* 2005 128: 203-206
- [21] 王军起, 连保罗, 谢叔良, 等. 干扰素对膀胱肿瘤细胞膜 TNFR 表达的影响 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2000 15 (4): 171-172
- [22] Hashimoto S, Con Y, Takeshita J, et al. Transforming growth factor β induces phenotypic modulation of human lung fibroblasts to myofibroblasts through a C-jun-NH $_2$ -terminal Kinase dependent pathway [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163 (1): 152-157.
- [23] Zhang L, Keane MP, Zhu LX, et al. IL-7 and TGF- β play counter regulatory roles in PKC- δ -dependent control of fibroblast collagen synthesis in pulmonary fibrosis [J]. *J Biol Chem* 2004 279 (27): 28315-28319
- [24] Lurion J, Soto H, Narayanan AA, et al. Regulation of human lung fibroblast cytokine receptors by transforming factor β and tumor necrosis factor α [J]. *Exp Lung Res* 1999 25 (2): 151-164
- [25] 徐晓峰, 王辰, 代华平, 等. 大鼠肺纤维化过程中转化生长因子 $\beta 1$ 及其受体的同相表达 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2002 25 (9): 550-551
- [26] Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, et al. Transfer of tumor necrosis factor α to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor β and myofibroblasts [J]. *Am J Pathol* 1998 153 (3): 825-832
- [27] Lasky JA, Tonthat B, Liu JY, et al. Upregulation of the PDGF- α 1 receptor precedes asbestos-induced lung fibrosis in rats [J]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 157 (5 Pt1): 1652-1657

急性有机磷杀虫剂中毒肺水肿及其治疗

郑雪冰, 孙晓莉*, 李苹

(吉林大学中日联谊医院急救医学科, 吉林 长春 130033)

摘要: 急性有机磷杀虫剂中毒的发病率及病死率极高。随着对有机磷杀虫剂毒性作用研究的深入和新疗法的应用, 由农药直接毒性作用引起的死亡比例减少, 但死于中毒性肺水肿的比例增加。肺水肿是急性有机磷杀虫剂重度中毒的表现之一, 对其发病机制和治疗措施进行综述, 以提高临床医护人员的重视。

关键词: 有机磷杀虫剂; 中毒; 肺水肿; 治疗

中图分类号: R595.4 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2008)01-0035-03

Advancement of the pathogenesis and therapeutic measures of pulmonary edema induced by acute organophosphorus pesticide poisoning

ZHENG Xuebing, SUN Xiaoli*, LI Ping

(Department of Emergency, China Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China)

Abstract: The high morbidity and fatality rate of acute organophosphorus pesticide poisoning (AOPP) is an important problem remaining to be studied and solved. Because of the continuous investigations and studies on organophosphorus pesticide and the application of new therapy, nowadays the fatality rate caused by the direct toxic effect of organophosphorus pesticide decreased but the fatality rate caused by pulmonary edema in the patients with AOPP increased. We summarize the pathogenesis

收稿日期: 2006-11-01; 修回日期: 2007-04-15

作者简介: 郑雪冰 (1982-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 急性药物中毒与药物不良反应。

* 通讯作者: 教授, 硕士生导师。