

胞凋亡增多, 而且凋亡细胞数与矽尘呈剂量依赖性增加^[14]。凋亡的主要生化过程是核酸内切酶活化, 将核内 DNA降解成寡聚核小体 (180~200 bp的核苷酸小段) 而出现规则的“梯状带”。目前已经公认, 活性氧可以直接参与 DNA链断裂, 导致细胞损伤。本实验结果显示, 对照组出现明显的特征性“梯状带”, 而且电泳条带的间距在 200 bp左右, 与上述理论基本一致; SOD可以阻断活性氧对细胞核的损伤而未出现“梯状带”, FasL对照组、FasL抑制组、caspase8抑制组均未出现特征性梯状带或隐约可见。结果提示, antiFasL抗体、caspase8抑制剂、SOD对 SO₂介导的细胞凋亡均有一定的抑制作用, 且 SOD的抑制作用强于 antiFasL抗体、caspase8抑制剂, 可能与 SOD能有效地抑制 ROS对 AM的脂质过氧化损伤作用, 下调 Fas/FasL的表达水平有关。

信号传导与疾病是当今生命科学研究的热点, 肺纤维化机制的研究已涉及到相关的信号传导通路的改变, 在更深层次上研究其发病的分子机制, 探索通过干预信号传导通路治疗肺纤维化的可能性^[15]。尽管该实验中所加抑制剂对各处理组的凋亡指数影响不大, 其原因有待进一步研究, 但 Fas/FasL信号传导途径中所涉及到的主要蛋白信号分子均发生了变化, 其 DNA损伤也发生很大程度的改变, 而且该信号途径是介导 AM凋亡的三条信号传导途径之一, 因此, Fas/FasL信号传导途径介导的 AMs凋亡在尘肺的发生发展中可能起着重要的作用。

参考文献:

[1] Borges VM, Lopes MF, Falcao H et al. Apoptosis underlies immunopathogenic mechanisms in acute silicosis [J]. Am J Respir Cell Mol Biol 2002 27 (1): 78-84

[2] Miller SA, Dykes DD, Polesky HF et al. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells [J]. Nucleic Acids Res 1988 16 (3): 1215.

[3] Marshall RP, McAnulty R, Laurent G. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: is there a fibrosis gene? [J]. Int J Biochem Cell

Biol 1997 29 (1): 107-120

[4] 陈海峰. 肺纤维化发病机制研究进展 [J]. 预防医学情报杂志, 2004 20 (4): 386-388

[5] Kuwano K, Hagimoto N, Kawasaki M et al. Essential roles of the Fas/Fas ligand pathway in the development of pulmonary fibrosis [J]. J Clin Invest 1999 104 (1): 13-19

[6] Gozal E, Ortiz LA, 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 (1): 91-98

[7] Dosreis GA, Borges VM. Role of Fas ligand induced apoptosis in pulmonary inflammation and injury [J]. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2003 2 (2): 161-167.

[8] Borges VM, Falcao H, Leite-Junior JH et al. Fas ligand triggers pulmonary silicosis [J]. J Exp Med 2001 194 (2): 155-164.

[9] Hagimoto N, Kuwano K, Miyazaki H et al. Induction of apoptosis and pulmonary fibrosis in mice in response to ligation of Fas antigen [J]. Am J Respir Cell Mol Biol 1997 17 (3): 272-278.

[10] Maute-Bell G, Liles WC, Fiervert CW et al. Recombinant human Fas ligand induces alveolar epithelial cell apoptosis and lung injury in rabbits [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001 281 (2): 1328-335

[11] Tanaka T, Yoshim M, Maeyama T et al. Resistance to Fas-mediated apoptosis in human lung fibroblast [J]. Eur Respir J 2002 20 (2): 359-368

[12] Shen HM, Zhang Z, Zhang QF et al. Reactive oxygen species and caspase activation mediate silica-induced apoptosis in alveolar macrophages [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001 280 (1): 140-147

[13] Kuwano K, Kunjathoor R, Maeyama T et al. Attenuation of bleomycin-induced pneumopathy in mice by a caspase inhibitor [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001 280 (2): 1316-325

[14] Gao N, Keane M, J Ong T et al. Effects of phospholipid surfactant on apoptosis induction by respirable quartz and kaolin in NR8383 rat pulmonary macrophages [J]. Toxicol Appl Pharmacol 2001 175 (3): 217-225

[15] Kang JL, Paek IS, Hong SM et al. Silica induces nuclear factor- κ B activation through tyrosine phosphorylation of κ B- α in RAW 264.7 macrophages [J]. Toxicol Appl Pharmacol 2000 169 (1): 59-65

作者须知

正文中参考文献的标注: 采用顺序编码制, 即按文献出现的先后顺序用阿拉伯数字连续编码, 并将序号置于方括号中。可根据具体情况分别按下述 3种格式之一标注。

- a 薛社普等^[1]指出棉酚从体内排泄缓慢。
- b 麦胶敏感性肠病的发病有 3种机制参与^[2,4-6]。
- c 间质细胞 cAMP含量测定方法见文献[7]。

正文指明原始文献作者姓名时, 序号标注于作者姓名右上角 (如例 a); 正文未指明作者或非原始文献作者时, 序号标注于句末 (如例 b); 正文直接述及文献序号将之作为语句的组成部分时, 不用角码标注 (如例 c)。

三氯丙烷长期染毒动物实验发现具有致癌性,可发生鳞状上皮乳头癌、肝癌等^[5]。本组病例在接触含1,2,3-三氯丙烷的油漆20 d左右出现以肝脏损害为主的临床表现,与实验动物亚急性毒性结果相似。

4.1 中毒原因

(1) 每班工作时间过长(达12 h),劳动强度大,过度疲劳。(2) 车间职业卫生防护设施不到位,作业环境较差,夏季高温作业促进原料中有机溶剂的挥发,造成作业环境空气中有害物质浓度增加。(3) 缺乏职业卫生安全教育,工人不愿佩戴口罩、手套,且更换不勤;另天气炎热,工人多穿短袖工作服等,因TCP是脂溶性毒物,易通过皮肤吸收而中毒,提示呼吸道与暴露皮肤直接接触为主要吸收途径。(4) 早期出现不适后未能及时去医院就诊,仍坚持工作,直至症状加重。

4.2 诊断与鉴别诊断

根据发病前都有明确的毒物接触史,连续接触毒物20 d左右集中出现以肝脏损害为主的临床表现,实验室检查以血ALT、AST、GGT、m-AST、AKP等异常升高为主,且AST/ALT比值均 <1 ,m-AST/AST比值增高,经治疗后多数病人在短期内恢复正常(30~40 d),符合亚急性化学物中毒性肝病的发病规律^[6],在结合现场职业卫生学调查、样本检测资料“*A*”聚氨酯漆含有较高浓度的1,2,3-三氯丙烷结果,可诊断为亚急性1,2,3-三氯丙烷中毒,对病情严重程度的评估主要参照《职业性中毒性肝病诊断标准》(GBZ59-2002)进行分级,有2例诊断为职业性亚急性中度1,2,3-三氯丙烷中毒,8例诊断为职业性亚急性轻度1,2,3-三氯丙烷中毒。中毒性肝病的病情严重程度,除受致病毒物品种、剂量、侵入途径等影响外,患者的个体情况(如遗传体质、年龄、营养状态、嗜酒程度、有无肝病史)也是重要影响因素,有时可给诊断及治疗带来困难。本组病例中,2例以往有肝脏基础疾病者病情均较重,肝功能异常明显,病程长。1例“大三阳”患者,乏力、恶心、食欲差等症状明显,并伴有发热、黄疸,入院对症治疗后仍觉乏力、恶心、食欲差,皮肤巩膜黄染进行性加重,

各项实验室检查提示肝细胞损害持续加重,曾考虑是否因化学中毒使乙肝病毒在体内复制加强,导致病情加剧的可能。鉴别诊断需考虑:(1) 其他化学物中毒的可能,“*A*”聚氨酯漆还测到环己酮、苯类化合物,环己酮的主要毒性为黏膜刺激症状和中枢神经系统的抑制作用,苯类化合物急性毒性主要是对中枢神经系统的麻醉作用,虽也可以引起肝脏损害,但多具有中枢神经系统症状,而该批患者发病前均无急性中毒性脑病症状,且“*B*”聚氨酯漆也含有上述化学物,接触者均无发病,因此可排除这两类物质所致的中毒。(2) 急性传染性肝病,虽也可集体发病,但一般有潜伏期差异,该批患者集中发病且病程短,实验室检查提示甲肝、丙肝、戊肝等肝炎病毒复制指标均为阴性,有8例乙肝病毒感染指标阴性,因此不符合急性传染性肝病发病规律。(3) 其他,如食物中毒、药物性肝病等,根据流行病学调查、临床特点,易于排除。

4.3 治疗及预后

TCP中毒无特效解毒剂,应及时脱离接触,采取综合治疗措施,包括护肝及对症支持治疗,可补充蛋白质、多种维生素等。本组病例经治疗后血m-AST恢复最快,基本在入院后7~13 d恢复至正常,其他肝功能指标多在1月余恢复,愈后良好。

参考文献:

- [1] Documentation of TLVS and BEES. American conference of governmental industrial hygienist Inc [J]. *Occup Med* 1986 28 (8): 578-582
- [2] Alex M B, Merrell R. Cardiopathic cocoeffect of 1, 2, 3-trichloropropane after subacute and subchronic exposure in rats [J]. *Appl Toxicol* 1991 11 (3): 179-187
- [3] Villeneuve D C, Chu J, Secours V E. Results of a 90-day toxicity study on 1, 2, 3- and 1, 1, 2-trichloropropane administered via the drinking water [J]. *Sci Total Environ* 1985 47: 421-426
- [4] 张合立. 1, 2, 3-三氯丙烷毒理学 [J]. *铁道劳动安全卫生与环保* 1996 23 (3): 212-214
- [5] Irwin R D, Hasman J K, Eustis S L. 1, 2, 3-Trichloropropane: a multisite carcinogen in rats and mice [J]. *Fundam Appl Toxicol* 1995 25 (2): 241-252
- [6] 庞保军, 付春生. 肝病诊断新技术 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2004: 19-24

作者须知

量和单位: 表示离心加速作用时,应以重力加速度(g)的倍数的形式表达,例如: $600 \times g$ 离心 10 min ; 或者在给出离心机转速的同时给出离心半径,例如: 离心半径 8 cm , 1200 r/min 离心 10 min 。

标点符号: 撰写英文摘要时应遵循其习惯使用标点符号。例如: 英文无顿号“、”,应使用逗号“,”; 无波纹连接号“~”,应使用连字符“-”; 无书名号“《》”,书名、刊名用斜体排印。