

职业性哮喘病因和诊断的研究

北京医科大学第三医院 刘镜愉

一、关于苯酐(PA)、甲苯二异氰酸酯(TDI)与铂(Pt)哮喘

1. 临床研究

(1) 观察74名PA、TDI、Pt作业工人的健康状况,并以80名正常人为对照,进行放射免疫吸附试验(RIST)测定血中总IgE含量;用放射变应原吸附试验(RAST)测定抗原特异性IgE(S-IgE)含量。发现仅2名Pt作业工人有症状者总IgE有增高趋势;而RAST在各作业工人中哮喘者明显增高。其CMP值阳性率对PA、TDI、Pt哮喘者分别为90%、100%、88%,与对照组之间有显著性差异($P < 0.001$)。说明RAST测定S-IgE对确立这三种职业性哮喘的病因诊断有价值。

(2) 对18例TDI哮喘者及10名苯酐哮喘者进行抗原支气管激发试验(A-BPT),并与其它免疫指标如总IgE、S-IgE、S-IgG、抗原嗜碱细胞脱颗粒试验(HBDT)、抗原皮肤试验(ST)等比较观察。结果证明A-BPT对TDI及PA哮喘者的阳性率分别为77.8%及50%。以上变应原可诱发速发、迟缓及双相气道反应。经激发后其FEV₁值可下降21.87±15.69%及29±23.9%;临床实践证明,BPT的FEV₁值下降大于15%为阳性反应是切合实际的。A-BPT与其它指标比较,与S-IgE和S-IgG相一致,而且与临床症状相吻合。

(3) 观察50例PA密切接触者血中S-IgG水平,并以30例正常接触者及12名非PA哮喘者为对照,使用PA-BSA抗原、单克隆鼠抗人IgG、ELISA测定,结果显示PA接触者血中S-IgG水平明显增高,与正常人及其它哮喘者比较有极显著差异($P < 0.001$),其中39例(78%)阳性,而对照组全部阴性。S-IgG水平增高的确切意义尚待进一步探讨。

2. 实验研究

(1) PA哮喘动物模型制备与免疫学研究

a. 制备PA-BSA结合物抗原与弗氏完全佐剂腹腔内注射免疫豚鼠。3~8周后,雾化吸入PA-HSA抗原1~3分钟,45只动物中有40只(88%)呼吸频率加快,幅度增大,重者出现窒息;而单纯给动物吸入HSA无一动物出现以上气道反应。

b. 全身被动转移试验:用致敏动物血清4份,给4只正常未致敏动物心内注射。15小时后,用PA-HSA抗原吸入激发的动物均出现明显的哮喘反应。

c. Tc-99mDTPA气道肺显象研究:用23只PA致敏豚鼠,以10只非免疫正常豚鼠为对照。于吸入PA-HSA抗原前后进行Tc-99m-DTPA气溶胶吸入,进行动态r照象。发现致敏动物出现明显的放射性物质中心集聚,占受试动物的76.6%,气管/肺、支气管/肺放射性比值增高1.8~21倍,本结果证明PA可诱发致敏动物的支气管痉挛及产生气道阻塞。

d. 被动皮肤过敏(PCA)试验及抗体类型探讨:用致敏动物20只血清转移于正常未致敏纯白豚鼠内,用PA-HSA抗原攻击,其中17份血可出现蓝斑反应。单用HSA攻击不出现阳性反应。事先用不等量抗原加入阳性PCA反应致敏动物血清中进行PCA抑制试验,发现随抗原量的增加,PCA蓝斑直径逐渐减小,直至不产生反应。用PCA阳性血清分别采用56°C1小时水浴加热以及不加热血清,用不同时间进行抗原攻击,发现加热血清3小时后抗原攻击可出现蓝斑反应,而72小时后抗原攻击不再出现蓝斑反应;而不加热血清72小时仍能出现蓝斑反应。以上证明致敏动物体内同时存在特异性IgE型及IgG型抗体。

e. 宫内被动致敏:用PA-BSA致敏豚鼠的幼鼠,在不同时间内给予吸入或注射PA-HSA抗原,发现饲养一个月的幼鼠给予抗原后立即出现过敏休克死亡;而饲养3个月的幼鼠吸入抗原后产生明显哮喘反应,无一例死亡;到4个月再进行抗原激发则不产生哮喘反应。

f. 哮喘动物血中前列素F_{2α}(PGF_{2α})的观察:20只致敏豚鼠抗原激发后增加了2.3倍,其水平有显著性差异($P < 0.01$)。

g. 实验病理观察:实验动物哮喘发作后解剖肉眼观察可见两肺呈白色、膨大、充满胸腔,明显肺气肿。光镜下可见支气管上皮柱状细胞清晰可见,管壁嗜酸细胞浸润,管腔中有粘液栓子成分,有嗜酸白细胞,脱落上皮细胞及粘液;细支气管、肺泡腔扩大,气肿,肺泡壁变薄。电镜下观察I型细胞扁平,肺泡腔扩张,嗜酸白细胞浸润。

以上变化符合一般变应性哮喘的病理学特征。

(2) TDI哮喘动物模型制备及免疫学研究: 制备TDI-BSA抗原与CFA或AHG佐剂混成乳剂, 腹腔内注射免疫豚鼠13只, 并以4只单纯给BSA加佐剂免疫作为对照, 5~8周后TDI-HSA抗原雾化吸入激发试验, 有4/13(30.8%)只动物产生哮喘反应。用Tc-99m-DTPA气道肺显象方法进行动态显象, 可见当吸入抗原后出现明显的放射物质中心集聚, 未给抗原的致敏动物以及正常未致敏动物吸入同样抗原后不出现反应。哮喘动物激发前、后气管/肺、支气管/肺放射比值可增加6.2~29倍。被动转移致敏动物血清进行PCA试验, 发现87.5%的TDI-BSA/CFA致敏动物以及40%的TDI-BSA/AHG致敏动物可同时出现不同滴度的抗原特异性IgE及IgG型抗体。FCA抑制试验证明该抗体有TDI半抗原特异性。单用BSA/CFA/AHG免疫的对照动物当用TDI-HSA或HSA攻击时, 均不出现阳性反应。

(3) Pt哮喘动物模型制备及免疫学研究: 制备Pt-BSA抗原分别用CFA或AHG佐剂, 如上法免疫豚鼠6只, 另4只单用BSA/CFA/AHG免疫作为对照。5~8周后用Pt-HSA抗原吸入激发, 其中2/5只出现哮喘反应, 其Tc-99m-DTPA吸入气道肺显象所见类似PA及TDI, 但程度较轻, 其气管/肺放射性比值仅较激发前增加2~3.17倍, 致敏动物的PCA试验有5/6(83.3%)呈现阳性蓝斑反应, 其中全部均出现不同滴度的S-IgE及S-IgG型抗体。对照动物全部阴性。以上结果均类似于TDI哮喘。

二、关于乙二胺(EDA)哮喘

1. 临床研究

(1) 调查沈阳市及哈尔滨地区两个工厂乙二胺(EDA)作业工人129名, 并以正常非接触者130名作为对照。车间EDA浓度为2~30mg/m³不等。发现EDA职业哮喘者共17名, 其患病率与对照组有显著性差异(P<0.01)。

(2) 观察8例EDA哮喘患者, 其中有5例进行乙酰甲胆碱吸入气道反应性测定, 发现有2例轻度增高, 3例中度增高。用1%EDA或模拟现场BPT, 发现8例均为阳性反应, 试验后FEV₁值较基础值下降18~43.9%不等; 用EDA-BSA进行皮内试验, 有4例呈阳性反应。用ELISA法测S-IgE7例, 全部阴性, 但S-IgG则有3例呈阳性。对5例患者进行BPT前、后血总补体水平及嗜嗜细胞以及组织胺含量的测定, 发现总补体在激发前为80~240μ/ml(均值100μ/ml)有减少趋势, 但无统计学意义。嗜嗜细胞在激

发后明显增加, 全部病例均超过正常范围; 组织胺水平在激发后有显著增高(P<0.005)。对50名EDA接触者, 以1%EDA-BSA做皮内试验, 发现其阳性率可达70%, 而正常非接触者仅3.2%, 两者有显著性差异(P<0.01)。

(3) 根据调查表明EDA哮喘的潜伏期(第1次接触到发生哮喘)从3个月~7年不等。哮喘症状常出现于接触EDA后下班或夜间时间。患者脱离接触后可不治自愈。患者常同时合并过敏性鼻炎或接触性皮炎。在病因诊断方面抗原BPT为最可靠的方法, 抗原皮内试验可作为EDA哮喘的参考指标; 而抗原斑贴试验可作为接触和致敏的一项指标。

2. 实验研究

(1) 以水溶性碳二亚胺为偶联剂制备EDA-BSA及EDA-DT(白喉类毒素)两种抗原。两种抗原的结合比为1:3.62~1:39.34之间。

(2) 分别用EDA-BSA/AHG及EDA/AHG腹腔内注射免疫豚鼠。并每30天1次加强免疫。第8次加强免疫后开始分别雾化吸入0.1%EDA或EDA-BSA。结果证明以上两种物质均可诱发动物哮喘, 而单纯吸入DT则不发生哮喘。未致敏对照动物吸入两种形式抗原均不出现反应。

(3) 用PCA试验及PCA抑制试验检测致敏豚鼠血中特异性抗体。20只EDA免疫豚鼠中有4只出现24及72小时蓝斑反应, 而6只EDA-BSA免疫豚鼠中有4只出现蓝斑反应, 其滴度可达1:32。PCA抑制试验证明EDA-DT抗原特异性。

(4) 分别用EDA及EDA-BSA致敏家兔, 用ELISA法测定血中抗原特异性IgG。发现该抗体水平明显高于对照组, 其滴度可达1:50。ELISA抑制试验证明足量EDA-BSA对EDA免疫动物可产生88~100%的抑制, 对EDA-BSA免疫动物可产生33~50%的抑制。

三、关于谷物哮喘

1. 临床研究

(1) 对沈阳市10个粮谷单位进行变应原调查, 检出尘螨453个, 螨卵46个, 以腐食酪螨、粉螨、毛螨、擒螨为多。全年暴雨24次, 120个平皿共收集真菌菌落1142个, 分离出21纯菌株, 其中青霉、着色芽生菌、曲菌、毛总状霉菌、黑根霉、交链孢霉、镰刀霉等为优势菌。对12612人的流行病学调查, 发现哮喘的患病率为4.12%。

(2) 对723例谷仓工人和186例汽车厂工人(作对照)进行各种霉菌抗原以及大米、面粉、玉米提出

液,组胺、生理盐水的皮肤试验。接触组的阳性率为50.3% (346例),对照组15.6% (28例),有显著性差异($P < 0.01$)。对其中93例皮试阳性谷仓工人及45例皮试阴性正常人测定S-IgE(ELISA法),前者阳性率67% (63/93),后者为6% (3/45),两者有显著性差异($P < 0.01$)。

(3) 对246名谷物粉尘作业工人进行非特异性乙酰甲胆碱吸入试验,发现阳性者40例(占16.3%)。阳性病例中有17例(42.5%)谷尘皮试阳性;19例(47.5%)腐食酪螨皮试阳性;4例两者均阳性。对21例谷尘皮试阳性、19例腐食酪螨皮试阳性者作A-BPT,分别有10例(47.62%)及9例(47.36%)呈阳性反应。A-BPT总阳性率为47.5%。

(4) 对181名轻度接触者、458名重度接触者以及109名非接触者进行班前、班后一周肺通气功能检查,发现接触组班后 FEV_1 下降大于10%者占18.34%,而对照组仅占1.87%;上班一周后前者占15.94%,后者仅占2.75%,有非常显著差异($P < 0.01$)。对38例非特异BPT阳性者观察,发现上班一天后 FEV_1 下降 $>10%$, $PEFR$ 、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} 下降 $>25%$ 者分别占39.49%、39.49%和31.58%;而208例BPT(-)者分别为11.11%、11.76%和7.84%。对9例S-BPT(+)者进行激发前后血中组织胺测定,分别为 $105 \pm 48.66ng$ 和 $159.77 \pm 46.25ng$,两者有非常显著差异($P < 0.01$)。12例S-BPT(-)者,激发前、后各为 $181.91 \pm 55.29ng$ 和 $187.16 \pm 58.38ng$,两者无显著差异($P > 0.05$)。

2. 实验研究

(1) 用50%谷尘,4%粉螨,5%黑根霉菌,5%青霉菌提取液加10%卵蛋白佐剂免疫豚鼠制备哮喘动物模型。5周后开始以抗原吸入激发,激发阳性率分别为37.5%、37.5%、37.5%、100%。哮喘动物出现呼吸频率、流速与潮气量的显著变化;呼吸阻力(RL)增高。

(2) 哮喘动物的肺泡灌洗液(BALF)分析:发现细胞数增加,T细胞亚群无显著变化,细胞总数、中性粒细胞、淋巴细胞、嗜酸细胞、巨噬细胞数均高于对照组。嗜酸细胞在观察组与对照组分别为 $41.00 \pm 27.22\%$ 和 $19.0 \pm 11.53\%$ 。观察组T细胞亚群略高于对照组。

(3) 哮喘动物的病理观察:光镜下可见支气管、细支气管管腔和壁内、肺泡腔内大量炎细胞和粘液渗出,并可见支气管细支气管壁,重者有肺泡腔内实变。电镜下可见肺泡壁上皮细胞正常,有较多的

含大量颗粒的嗜酸细胞,偶见中性细胞。

四、关于蘑菇哮喘

(1) 对北京及东北地区11个蘑菇种植现场及100名种植工进行调查,其现场蘑菇孢子浓度为 $2.53 \sim 5.22mg/m^3$ 不等;孢子含量 $119000个/m^3$ 。用琼脂培养基暴露有蠕孢菌、青霉菌、毛霉菌、曲菌、镰刀菌等生长,未见嗜热放线菌。调查中发现1例典型哮喘,脱离接触后不再发生。42例胸大片检查有少数出现小点片影等改变。检查60人肺通气功能,其中11人出现阻塞性肺通气功能障碍。3例症状者血中存在蘑菇孢子抗原特异性沉淀素抗体。孢子抗原皮试阳性占受试者的27.5%,而对照组仅1例阳性,两者有明显差异($P < 0.05$)。

(2) 用蘑菇抗原加AHG佐剂致敏豚鼠14只,1个月后喷雾吸入抗原,5只动物可诱发哮喘,持续90分钟。用同样方法致敏大鼠43只,吸入抗原后均未能诱发哮喘。致敏大鼠于抗原激发后不同时间(24小时,48小时,72小时,2周)的肺泡巨噬细胞进行吞噬率测定。该值平均在 $49 \sim 32.4\%$ 之间,略高于正常动物组(43.6%)。

(3) 致敏大鼠的肺病理观察可见肺血管普遍扩张充血。吸入抗原激发后24小时可见动物大小支气管、血管周围有大量嗜酸性细胞、浆细胞增生,支气管肺泡腔可见巨细胞及退化脱落细胞。48小时后嗜酸细胞减少,但单核细胞增多形成灶性细胞结节,浆细胞、淋巴细胞增生明显。动物每周吸入抗原1次,连续两个月,未见肺纤维化病变。

(4) 用发作哮喘的豚鼠脾淋巴细胞上清液测定白细胞介素1、2、4,发现白细胞介素4较对照组增高。致敏豚鼠血清的PCA试验,2只动物均出现蓝斑反应,其滴度可达1:32。

五、其它生物因素哮喘

某缫丝厂选茧岗位13人,其中3人患哮喘。接触时间0.5~15年。用1:10蚕丝浸液皮试及现场支气管激发试验均阳性。某油厂蓖麻籽车间,5年回顾调查200人,其中2人诊为蓖麻籽过敏性哮喘。调查4个酶制剂工厂的喷粉和包装车间74人,确定有枯草杆菌过敏哮喘者1人,疑似者5例。某厂蜂王浆车间5年回顾调查236名接触者中有王浆过敏史者29人。某木材厂主要用进口花梨木(花桐木,Ormosia henryi prain)制造工艺品、乐器及硬木家具,150名工人中有3名哮喘者。

结 论

1. 本课题范围内的职业性哮喘物均可引起人体

变应性哮喘。临床表现其哮喘发作与变应原接触者有密切关系;变应原支气管激发试验可引起速发、迟缓以及双相气道反应。患者的抗原皮试、抗原特异性IgE、IgG 往往阳性。以上抗原特异性检查技术可作为职业性哮喘病因诊断的重要依据。

2. 用不同的蛋白结合抗原免疫动物可制成动物

哮喘模型。哮喘动物表现为支气管痉挛,气道阻力增高,体内存在特异性 IgE及IgG型抗体,并可被动转移使正常动物产生哮喘;以及产生介质水平增高等变化。动物病理表现为支气管、细支气管嗜酸细胞浸润、上皮细胞脱落、粘液栓形成等。以上反应与临床一致,均符合变应性哮喘特征。

Etiologic and Diagnostic Studies of Occupational Asthma

Liu Jingyu

Etiologic and diagnostic studies on several representative occupational asthma were carried out. It included low molecular chemical agents such as phthalic anhydride (PA), toluene diisocyanate (TDI), ethylenediamine (EDA); biological agents such as grain dust, mushroom spore and silk etc.

The clinical symptoms showed that the asthma attack was related to occupational allergic exposure. The bronchial provocation test of allergens (A-BPT) showed immediate, late and dual airway response. The skin test (ST), specific IgE, specific IgG against corresponding antigen usually showed positive results. The antigenic specific detective techniques were important means for etiologic diagnosis.

Different experimental asthmatic model

were reproduced by corresponding antigenic conjugates immunization. The bronchia l spasm, airways obstruction, positive specific IgE and IgG as well as increased level of immune mediator were found by Tc-99m-DTPA inhalation, PCA and radioimmunity experimental techniques.

The major pathological features of the lungs in asthmatic animals were mucus plugging of the bronchi and bronchioles, denudation of the bronchial epithelium, and eosinophils infiltration.

These results suggested that an immunologic mechanism might be involved in all of these asthmatic findings of both clinical and experimental studies.

99个乡镇煤矿尘肺调查报告

大同市职防所 刘田旺 庞有效

为了解我市乡镇煤矿职业危害现状,摸清从业人员尘肺病的发病情况,保护乡镇煤矿职工健康,减少尘肺病的发生,为国家制订乡镇煤矿尘肺病管理办法和有关的政策法规提供科学依据,我们于1984年和1987年两次对我市99个乡镇煤矿进行了尘肺病调查,并在1989~1990年选了二个尘肺人数较多的矿,进行了二个季度共8天的井下掘进、采煤时粉尘测定,其粉尘浓度为 $0.8\sim 412.0\text{mg}/\text{m}^3$,平均浓度 $9.8\text{mg}/\text{m}^3$ 分散度 $5\mu\text{m}$ 以下占80%以上,游离二氧化硅含量 $0.2\sim 44.2\%$,平均 5.2% 。体检672人,列入统计范围的有598人,检出尘肺27人,检出率4.52%,检出工

龄11~53年,平均工龄31.5年,检出时年龄43~71岁,平均年龄59.3岁。提出乡镇煤矿低矽低浓度粉尘可致尘肺是肯定的,并且是其特点。引进劳力的增加,可导致“尘肺病转嫁”。我们呼吁在发展乡镇煤矿的同时,各级领导应重视井下粉尘对作业工人的危害,加强管理,采取必要的措施,降低井下作业场所空气中的粉尘浓度。对引进劳力,加强防尘降尘的宣传教育,定期体检,避免、减少尘肺病的发生,或延长尘肺的晋级时间。对已发病的患者,应给予适当的劳保待遇,这将更有利于促进乡镇煤矿的发展,给国家创造出更大的经济价值。