

3. 结核性胸膜炎、脓胸、血胸遗留的胸膜损害:

此类胸膜增厚单侧居多,患侧几乎都伴有肋膈角闭塞。大面积的胸膜增厚可引起肋间隙狭窄或纵隔、心脏移位。有时存有肺结核痊愈后的纤维化或硬结钙化灶的残迹。石棉诱发胸膜斑常为双侧性,后前位胸片肋膈角大多无闭塞,很少引起胸内器官的变形和移位,逐年观察胸膜,损害不断加重,当伴有肺内不规则小阴影进展更易确定。

(四) 胸膜斑钙化的鉴别: 结核、外伤等引起的胸膜钙化,钙化灶集中于胸膜渗出后吸收的部位,是病变愈合的终末结果。石棉胸膜斑钙化多位于透明胸膜斑的中央,长期观察可见钙化灶由小变大、由少变多,常沿肋缘分布。肋软骨钙化可通过胸部透视,呼吸时钙化阴影随肋骨移动则可鉴别。注意多发性骨折,骨瘤形成,骨折部位骨膜断裂,结合外伤史不难鉴别。

参 考 文 献

1. Hillerdal G, The Pleural in health and disease. New York, Marcel Dekker, INC. 1985, 461~482
2. 李家忠. 石棉肺的影像学表现. 山东工业卫生 1989;

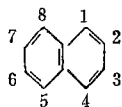
3(4),33.

3. Rockff S. D. Visceral pleural thickening in asbestos exposure, The significance of radiologically thickened interlobar fissure. VII-TH International Pneumoconiosis Conference, NIOSH-ILO, Pittsburgh USA 1988 August 139.
4. 王懋华, 等. 胸膜斑在石棉肺诊断中的价值探讨. 劳动卫生与环境医学 1981; 4(2):69.
5. Selikoff I. J. Asbestos and disease. Academic press New York and Francisco London 1978; 194~206.
6. Lillis R. A proposed integrative index of asbestos induced pleural fibrosis. VII-TH International Pneumoconiosis Conference, NIOSH-ILO Pittsburgh USA 1988 August 139.
7. 沈道德, 摘译. 石棉肺. 医学参考资料卫生学分册 1977; 3:163.
8. Hosoda Y, Saito N., et al. Biological effects of mineral fibres VOL 2, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, LYON 1980; 527~539.

萘的代谢与致白内障机理研究进展

鞍钢劳动卫生研究所 李 涛

萘(Naphthalene, Naphthene或Tar camphor)是由煤焦油分离提炼出来的重要成分,分子量为128.61,结构式为



萘的用途极为广泛,是制造某些燃料、染料、润滑剂、苯酐、农药及其它有机合成物的重要原料;作为防蛀剂,还广泛用于毛织品、皮货和木材等的保存^[1,2]。

一般认为,萘属低毒物,无致突变、致癌和致畸作用^[3~6]。人接触萘的蒸气或粉尘,会出现皮疹、皮炎样改变,偶可发生过敏反应。吸入高浓度的萘,还可引起肝、肾损伤和视神经炎。萘的代谢产物具有溶血作用,可能与萘干扰红细胞内氧化还原过程,影响红细胞膜的完整性有关^[2]。职业性接触萘,可能与白内障的发病有一定的关系。调查表明,在21名接触高浓度萘的工人中,有8人出现晶体周边性混浊^[7~8]。动物

实验也证实了萘的致白内障作用^[9~11]。此外,还证明萘可以引起小鼠肺支气管粘膜,主要是非纤毛的支气管上皮细胞(Nonciliated bronchial epithelial cell, Clara细胞)的损伤^[12~14]。人接触萘的机会包括萘的生产过程和使用过程。主、被动吸烟也是一种暴露机会。Schanitz等报告,在有、无滤嘴的香烟烟雾中,分别含有1.15 μ g和2.8 μ g的萘,0.91 μ g和1.20 μ g的甲基萘以及0.72 μ g和1.0 μ g的二甲基萘^[5]。因此,美国环境保护局(U.S.EPA)将萘及其衍生物视为普遍存在的环境污染物^[16]。本文仅对近年来对萘的致白内障机理及其代谢研究的进展加以综述。

一、萘的代谢选择性和毒作用选择性

萘进入机体后,通过血液运输,迅速分布到肝、生殖系统和肌肉组织。给鲷鱼喂以放射性同位素标记的萘,24小时以内,广泛分布于血液、胆汁、肝脏和肌肉组织及生殖器,其中卵巢中的萘浓度最高,约占总放射性的5%,是睾丸的3倍,肝和肌肉约占1~2%,24小时以后,各组织中的浓度下降^[17]。

萘在体内主要被微粒体混和功能氧化酶催化代谢,生成的产物再在谷胱甘肽转移酶(Gluthaione Transferase, GSH-Tx)作用下,与谷胱甘肽(Gluthaione, GSH)发生加合反应而排出体外;或在环氧化物水化酶(Epoxyde Hydrolase, EH)的作用下,转化为二氢二醇(Dihydrodiol)或重新排列为单羟基化合物^[3,18]。萘的中间代谢产物极不稳定,半衰期短^[13]。研究表明,萘的代谢产物20~30%由尿排泄,5~15%由胆汁排出,其中酸性结合物分别占85~90%和70~80%^[17]。动物种属不同,代谢产物的排泄情况也不同。经过¹⁴C-萘处理的大鼠胆汁中可发现放射性同位素,而黑猩猩胆汁中却不能发现^[19]。大鼠尿硫醚氨基酸排泄升高,而黑猩猩不受影响^[19]。萘的主要代谢产物包括:萘酚、萘醌、二氢二醇和它们的葡萄糖苷酸及磷酸结合物^[8,17,20]。

萘的代谢有着明显的立体选择性,一般认为,与萘的毒作用关系密切。萘的中间代谢产物在GSH-Tx作用下,与GSH发生加合反应可生成三种GSH加合物。质谱、核磁共振光谱及化学合成等方法表明,加合物1和2是1-羟基-2-谷胱甘肽-1,2-二氢萘(1-hydroxy-2-glutathione-1,2-dihydronaphthalene)的同分异构体,即1S,2R-萘-1,2-氧化物(1S,2R-Naphthalene-1,2-Oxide, 1S,2R)和1R,2S-萘-1,2-氧化物(1R,2S-Naphthalene-1,2-Oxide, 1R,2S);加合物3则是在萘-1,2-氧化物的1位碳原子上,与GSH结合而生成。这提示在GSH加合反应中,可能是通过区域-对映体选择性(Regio-enantio

selectivity)打开环氧环的^[21]。萘的代谢选择性可能与GSH-Tx的底物选择性和EH的米氏常数有一定的关系^[16]。此外,动物的种属、组织不同,生成的1S,2R和1R,2S比率不尽相同。小鼠肺微粒体代谢萘,主要生成1R,2S,1R,2S与1S,2R的比例为10:1,大鼠、仓鼠肺组织和小鼠肝、肾微粒体则等比例代谢萘生成两种加合物^[21]。有文献报道,尿硫醚氨基酸(Mercapturic acids)的排泄与萘的暴露程度相关,能反应体内GSH加合反应过程。小鼠吸入萘后,尿硫醚氨基酸加合物2和加合物1的比例为20:1,如折算成1R,2S:1S,2R比例,恰好为10:1,大鼠则为1:1。预先抑制小鼠肺微粒体的代谢,使1R,2S生成减少,则尿硫醚氨基酸加合物2的排泄也减少^[16]。

萘的代谢选择性表现出明显的种属、组织差异,与萘的细胞毒作用密切相关。大量的动物实验表明,萘及其衍生物可以引起小鼠支气管粘膜的损伤^[12~14,21]应用电子显微镜观察其超微结构,主要是Clara细胞受损伤^[13]。小鼠腹腔内注射萘后,随着剂量的增加,依次出现Clara细胞内空泡形成,坏死和脱落及大量上皮细胞脱落、核固缩、胞浆透明、残留细胞高度磷化等病理改变^[14]。肝、肾组织则不受损伤^[14,22]。用萘处理大鼠、仓鼠时,也看不到支气管上皮细胞的损伤^[16,20,22]。小鼠肺支气管末端Clara细胞,在用萘灌流后,从63%减少到30%^[23]。因此,人们普遍认为,小鼠肺Clara细胞是萘的一级靶细胞,1R,2S高形成率可能是小鼠气道对萘毒作用高敏感性的重要因子。关于萘的代谢和毒性机理如图所示。

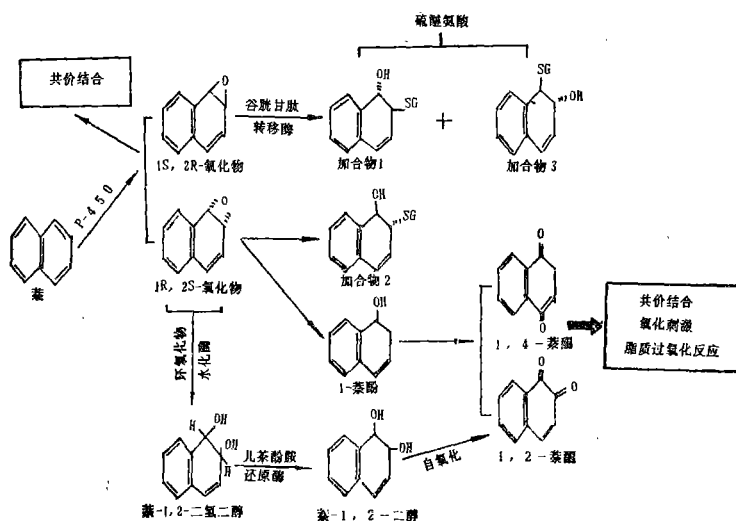


图 萘的代谢及其作用机理

二、萘的致白内障机理

1. 细胞色素 P-450 的作用 细胞色素 P-450 (Cytochrom P-450, P-450) 是存在于微粒体的一种复合酶系, 参与了许多外源性化学物的生物转化过程。有关萘的活化机制尚不清楚, 但一般认为, P-450 特异同功酶以高度的立体选择性代谢萘, P-450 参与的生物活化过程是形成活性中间产物的临界阶段。用萘、萘醌及萘酚处理小鼠后, 可诱发白内障, 但预先用 P-450 抑制剂 SKF525A 和甲吡酮 (Metyrapone) 处理后, 能完全抑制上述物质的致白内障作用 (Cataractogenesis), 用 P-450 抑制剂苯巴比妥处理后, 可增强致白内障作用。用萘处理能对抗 P-450 诱导的 DBA/2 小鼠, 不能诱发白内障^[18]。此外, 动物经萘处理后, 肺 P-450 等代谢酶的活性明显减少^[14]。这些结果说明, 萘的致白内障作用, 明显依赖于 P-450 催化的生物转化过程。人们推测, 萘首先被 P-450 催化, 生成亲电子性和具有自由基活性的中间产物, 这两种物质再启动毒性效应^[18]。

2. 脂质过氧化反应 如前所述, 脂质过氧化反应与萘的毒作用有着密切的关系。研究表明, 大鼠经萘处理后, 肝中脂质过氧化反应约增加 20%^[24]。用抗氧化剂咖啡酸和维生素 E 能完全抑制或降低萘的致白内障作用^[18]。表明脂质过氧化反应参与了萘的毒作用过程。此外, 把晶体与萘醌一起保温, 可以检测到自由基的形成。萘酚和萘醌能增加肝微粒体氧耗, 并形成超氧化物自旋加合物 (Superoxide Spin adducts), 超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD) 能够抑制这种加合物的形成^[25]。当预先给动物注射自由基捕获剂 α -苯基-N, t-丁基硝酸 (α -phenyl-N, t-butyl nitron), 萘及萘醌等衍生物则不能诱发白内障发生^[18]。此外, 萘的代谢产物 1, 2-二氢-1, 2-二羟基萘, 在儿茶酚还原酶 (Catechol reductase) 作用下, 生成 1, 2-二羟基萘, 后者在 pH 中性环境下, 与空气中的萘醌氧化生成 H_2O_2 , 也可损伤晶体^[9]。在大鼠萘处理后, 肝中 GSH 过氧化物酶 (GSH-Px) 活性降低 27%, 眼中约增加 23%, 对 SOD 则未见影响^[24]。这些结果表明, 萘可引起脂质过氧化反应增加, 自由基形成, 而自由基灭活酶活性降低, 这可能是萘致白内障的重要机理之一。

3. GSH 的保护作用减弱 GSH 是机体内一个重要的细胞保护因子, 参与了许多化学物的解毒过程。GSH 能降解细胞膜上的巯基基团和自由基, 或作为 GSH-Px 的辅助因子, 与氢过氧化物发生还原反应, 阻断脂质过氧化的链锁反应; GSH 还能在 GSH-

Tx 的作用下, 和外源性化学物发生加合反应, 从而发挥重要的解毒功能。谷胱甘肽还原酶 (Glutathione reductase, GSH-R) 能使 GSH 维持在一定的水平。当给大鼠腹腔内注射 ^{14}C -萘后的 1.5~6 小时, 肝中的 GSH 水平约减少 17%, 24 小时恢复至正常水平, GSSG 水平则不受影响^[19]。用萘灌流小鼠肺, GSH 浓度量依存性减少^[23]。萘还可使大鼠肝和附睾的 GSH 含量减少^[26]。有人认为, 1, 2-萘醌可竞争性抑制 GSH-R 与 GSSG 的结合, 从而导致 GSH 浓度的下降^[9]。当用 GSH 耗竭剂二乙基顺丁烯二酸盐预先处理动物时, 能够明显加强萘的致白内障作用, 而预先用 GSH 前体 N-乙酰半胱氨酸处理动物, 则能显著抑制萘的致白内障作用^[18]。提示萘的致白内障作用与 GSH 的细胞保护作用减弱有关。

4. 自氧化反应的作用 前面曾述及萘的代谢产物 1, 2-二氢-1, 2-二羟基萘在晶体儿茶酚还原酶的作用下, 被还原为 1, 2-二羟基萘, 后者在中性环境下可与空气中的萘醌自氧化为 H_2O_2 。抗坏血酸可使此自氧化反应逆方向进行, 生成脱氢抗坏血酸, 并被 GSH 还原。在给家兔喂以萘和把晶体和 1, 2-二氢-1, 2-二羟基萘一起保温时, 能观察到抗坏血酸在晶体内的蓄积, 并与 1, 2-二羟基萘反应, 生成脱氢抗坏血酸, 再被 GSH 还原。有人认为, 萘致白内障的生化基础是: 萘代谢产物的自氧化以及伴随的抗坏血酸和 GSH 含量减少, 导致房水中 O_2 浓度降低, 使晶体对萘的毒作用呈现高感受性, 并使晶体内发生异常代谢反应, 最终造成细胞破坏, 发展为白内障。此外, 1, 2-萘醌和晶体的构造蛋白反应, 生成特有的褐色晶体^[9]。

由上所述, 萘的致白内障作用是一个复杂的过程, 它包括二种情况, 一是萘的儿茶酚代谢产物自氧化为活性醌和过氧化物中间产物; 二是形成亲电子性的环氧化物中间代谢产物。这些代谢产物能与晶体组织发生共价结合, 引起氧化刺激和脂质过氧化反应。而 P-450 催化的生物活化过程, 则是萘毒作用的生化学基础。

三、今后的研究趋势

1. 半稳定代谢产物的意义 研究表明, 萘处理动物后, 可使肝、肺 GSH 含量减少 20~30%, 可与小鼠肺组织发生共价结合^[9, 16, 23]。但也有人提出, 萘与肺大分子的共价结合是由肺外器官提供的, 在萘代谢过程中, 在肝脏形成了半稳定的代谢产物, 并从产生部位扩散到靶组织。半稳定代谢产物的毒理学意义可能是: ①直接与靶细胞作用引起损伤; ②消

耗GSH, 改变细胞内平衡, 进而改变靶细胞对苯活性代谢产物的敏感性^[16]。因此, 进一步研究苯的半稳定代谢产物, 将有助于明确苯毒作用的机理。

2. 苯在人体内的代谢 由上所述, 苯的代谢及其毒作用, 具有明显的种属、组织和细胞选择性。大鼠、仓鼠肺组织, 小鼠肝、肾组织, 代谢苯生成的1R, 2S和1S, 2R比例均与小鼠肺组织不同, 大、小鼠尿硫醚氨基酸排泄不同。有人指出, 大鼠与公鸡对苯的代谢相似^[27], 而不同于黑猩猩。此外, 苯引起的支气管损伤, 在不同种属也不尽相同。因此, 单纯用动物资料解释对人体的作用尚不够充分, 进一步探讨人体对苯的代谢过程, 对于揭示苯的毒性作用机理具有重要的意义。近年来, 采用的肺灌流和钝器解剖技术, 使应用人肺组织研究苯的代谢及毒性成为可能, 这将促进苯毒作用研究的进程。

结语 苯是普遍存在的环境污染物, 除了生产和使用过程外, 人们还因主、被动吸烟广泛暴露于苯。长期接触苯, 与白内障的发病密切相关。苯还可选择性地引起小鼠肺Clara细胞的坏死。苯致白内障的机理, 可能是在P-450作用下, 生成活性代谢产物, 与晶体组织发生共价结合, 引起氧化刺激和脂质过氧化反应, 导致晶体的损伤。此外, GSH的细胞保护作用减弱, 可能也是重要的因素。进一步阐明苯毒作用机理, 将会为苯毒作用的预防提供充分的理论根据。

参 考 文 献

1. 董华模, 主编. 化学物的毒性及其环境保护参数手册. 第一版. 北京: 人民卫生出版社, 1988; 54~55.
2. Plunkett E.R. Handbook of industrial toxicology. 1987, 3rd. Chemical Publishing Co. Inc. 379~380.
3. Adkins B.Jr, et al. Oncogenic response or strain A/J mice to inhaled chemicals. J. Toxicol. Environ. Health. 1986; 17(2-3): 311.
4. Horning M.G, et al. Recycling of naphthalene and naphthalene metabolites through monooxygenase systems. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1976; 37(1): 118.
5. 汪宗越, 等. 苯对小鼠骨髓细胞姊妹染色单体互换试验的影响. 工业卫生与职业病 1987; 13(1): 50~51
6. 汪宗越, 等. 苯的毒性研究. 卫生毒理学杂志 1990; 4(4): 243
7. Carl Zeng. Occupational medical: principles and practical applications. Year Book Medical Publisher, Inc. 1988; 2nd, Chicago, 748.
8. Gerarde H.W. Toxicology and biochemistry of aromatic hydrocarbons. EPC. Amsterdam, 1960; 225~232.
9. 福田英臣他訳. Casarett and Doull's Toxicology (I): The basic science of poisons. 1988; 3rd. 同文书院, 东京, 510~513.
10. Ikemoto F. Effects of cataractogenic compounds, fatty acids and related on cation transport of the incubated lens. Excerpta Medica, Pharmacol. and Toxicol. 1974; 31(7): 525.
11. Eapen J.T. and Patel B. Haematological evaluation of naphthalene intoxication in the tropical arcid blood clam *Anadara granosa* Mar. Biol., 1989; 100(2): 223.
12. Rasmussen R, et al. Comparative cytotoxicity of naphthalene and its monomethyl- and mononitro-derivative in mouse lung. J. Appl. Toxicol., 1986; 6: 13.
13. Griffin K.A. et al. Pulmonary Toxicity, hepatic and extrahepatic metabolism of 2-methylnaphthalene in mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1981; 61(2): 185.
14. O'Brien K. A.F. et al. Tolerance to multiple doses of the pulmonary toxicant, naphthalene. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1989; 89(3): 487.
15. Schmeltz I, et al. Formation and determination of naphthalene in cigarette smoke. Anal. Chem. 1976; 48: 645.
16. Garold S.Y. et al. Mechanism of lung injury by systemically administered chemicals. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1989; 101(2): 179.
17. William L.R. & Usha Vatanase. Metabolism of orally administered naphthalene in spawning English sole. Environ. Res. 1982; 27: 316.
18. Petter G.W. et al. In vivo murine studies in the biochemical mechanism of naphthalene cataractogenesis. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1989; 99(3): 466.
19. Summer K.H. et al. Urinary excretion of mercapturic acids in chimpanzees and rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1979; 50(2): 207.
20. Shen K. Yang & B.D. Silvermon. Polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogenesis. Vol. 2: Structure-activity relationship. 1988; CRC, press Inc., N.W. Boca, p8

(下转封二)

蔡的代谢与致白内障机理研究进展.....李 涛 (36)

调查报告

冶炼业职工下肢静脉曲张流行病学调查.....纪锡祥等 (40)
唐山地区电镀行业职业危害状况的调查.....任 磊 (41)
接触水泥粉尘对肺功能的影响.....姬 雄 (42)
某焦化厂职业性多发病调查.....张永福 (43)

病例报告

水井中急性缺氧窒息合并CO₂中毒死亡6例报告 (4) 急性亚硝酸钠中毒并发阵发性室性心动过速1例报告 (12) 7-ACA致哮喘11例临床报告 (29) 煤工尘肺合并声音嘶哑两例报告 (33) 急性毒鼠强中毒3例分析 (46) 外用含汞偏方致中毒性肾病1例报告 (46) 慢性汞中毒性脑病1例报告 (47) 矽肺肺大泡误诊为局限性自发性气胸1例报道 (48) 急性硫酸二甲酯中毒4例报告 (49) 职业性丙烯酰胺中毒两例报告 (50) 服用民间偏方致汞中毒1例报告 (51) 急性一氧化碳中毒后脑萎缩1例报告 (51)

来稿摘登

混合饲料粉尘所致接触性皮炎的调查.....陈岳生 田 云 (52)
棉尘作业女工鼻咽部疾患调查.....张莉莉等 (52)

基层园地

两起职业中毒死亡事故的分析.....陈积达 (53)

讲 座

职业性急性中毒性肾病的诊断.....赵金垣 王世俊 (54)

《中国工业医学杂志》1991年第4卷文题索引..... (60)

论著英文提要..... (63)

论著英文目录..... (封四)

本期责任编辑 李丹颖

(上接第39页)

21. Buckpitt A.R. et al. Stereoselectivity of naphthalene epoxidation by mouse, rat and hamster pulmonary, hepatic and renal microsomal enzymes. *Excerpta Medica, Occupational health and industrial medicine*. 1988; 18(2):329.
22. O'Brien K.A.F. et al. Difference in naphthalene-induced toxicity in the mouse and rat. *Excerpta medica occupational health and industrial medicine*. 1986; 8(1): 134.
23. Kanekal S. et al. Metabolic activation and bronchial clara cell necrosis from naphthalene in the isolated perfused mouse lung. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990;252(1), 428.
24. 李景舜译: 蔡对小鼠组织过氧化 GSH-Px, SOD 的器官特异作用, 国外医学: 卫生学分册, 1989; 2:120.
25. Thornalley P.J. et al. The formation of active oxygen species following activation of 1-naphthol, 1,2-and 1,4-naphthoquinone by rat liver microsomes. *Excerpta Medica, Pharmacology*. 1984; 60(8):378.
26. Gandy J. et al. Effects of selected chemicals on the glutathione status in the male reproductive system of rats. *Excerpta Medica Toxicology* 1990; 15(7):287.
27. Bakke J.E. and Divison K.L. Metabolism of naphthalene in roosters. *Excerpta Medica Toxicology*. 1989;13(2):70.