

自由基在职业医学领域的研究 近况与瞻望

淄博市职业病防治院(255067) 王业英 钟云虎 张兆志

自1900年 Gomberg 获得第一个令人可信的自由基(Free Radical, 简称 FR)以后,人们开始在这方面开展了广泛的研究。FR在职业医学领域的研究起步较晚,特将近年来的研究作一简要的综述。

1 有关FR理论的简介

FR是指有一个或多个不配对电子的顺磁性原子、原子团或分子,如:超氧化物阴离子 $FR(O_2^-)$ 、羟 $FR(OH\cdot)$ 、半醌 $FR(QH\cdot)$ 等。FR的产生主要通过以下两个途径⁽¹⁾:一是由过渡金属离子和酶催化的一系列氧化还原反应;二是电离辐射。

生物体内有完善的FR清除系统,在正常情况下,机体代谢过程中产生的过量的FR由清除系统将其催化降解,从而有效地防止FR攻击机体的组成部分。但在某些病理情况下,机体内形成大量的FR而清除系统不能将其有效地降解时,FR便会通过一系列反应损害组织细胞。FR极易攻击细胞膜脂质、蛋白质、核酸等有机物大分子,发生一系列脂质过氧化等氧化链锁反应,致使细胞膜通透性发生改变、蛋白质变性、DNA链断裂、酶失活等。这被认为是许多疾病的病理学基础。体内的FR清除系统包括酶类,如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)等,以及非酶类,如VC、VE、VA以及胡萝卜素等两大类。此外,一些抗氧化剂也可作为FR的清除剂,如:甲酸钠、二甲基亚砷等。

2 FR与某些职业性损伤的发病机制

FR理论认为包括外源性损伤在内的许多疾病的病理过程都与FR作用有关。目前,有许多职业性损伤的发病机制尚不清楚,部分学者运用FR理论作指导对此进行了探讨。

无机粉尘致肺组织纤维化的作用机制是职业医学领域的一大难题,至今尚未完全阐明。近来,有学者从FR方面出发,认为肺巨噬细胞产生的 O_2^- 可能在尘肺的致病作用中起重要作用⁽²⁾。这一观点得到了一些实验结果的支持。孙明山等发现致肺纤维化能力强的石英尘能引起红细胞的脂质过氧化。无致纤维化作用的 TiO_2 和 $\alpha-Al_2O_3$ 粉尘不能引起红细胞的脂质过氧化⁽³⁾。Gabor等发现石英粉尘可通过FR使红

细胞脂膜发生脂质过氧化⁽⁴⁾。Voisin报道煤工尘肺和矽肺患者肺泡巨噬细胞SOD活性升高⁽⁵⁾。郝彦威等报道FR能加重石英的致纤维化作用⁽⁶⁾。

过去认为苯为脂溶性物质,似乎可直接引起神经系统及造血系统的损害。目前认为苯的毒作用,主要是通过其在体内的代谢产物酚类所引起。近年来国外学者运用FR与酶的理论对苯的毒作用机理进行研究,证实苯的某些体内代谢产物可引起动物体内 O_2^- 浓度增高,脂质过氧化作用增强,某些FR清除剂活性改变,认为这一过程很可能是苯细胞毒性作用的一个重要因素^(7,8)。林兴成通过动物实验也认为苯及其代谢产物引起机体产生大量的负氧离子是苯导致外周白细胞减少的途径之一⁽⁹⁾。陈胤瑜等发现苯作业工人血清丙二醛(MDA)含量增高,红细胞SOD和GSH-Px活性降低。上述三个指标的异常发生率增高,很可能是由于苯使体内 O_2^- 产生增多而引起的⁽¹⁰⁾。刘继文等通过对接触苯及甲苯的人群调查发现,接触组过氧化脂质(LPO)含量明显高于对照组,SOD含量两组间有高度显著性差异,相关分析表明白细胞与SOD和GSH-Px均呈负相关⁽¹¹⁾。

以前不少学者从酶学、神经递质等方面对慢性锰中毒的特征性表现震颤麻痹综合症的发病机制进行过研究,但一直未能完全阐明,特别是难以解释Mn对多巴胺(DA)代谢影响的双向现象。近年来,国外一些学者提出DA自动氧化过程中产生的FR等中间产物与Mn的神经毒性有密切关系^(12~14)。Barbeau等认为Mn可作为一个“触发因子(trigger factors)”作用于DA神经突触而促进DA转化,使DA合成加速,通过Mn-DA的相互作用,可在黑质的神经元内形成大量的FR,最终使神经色素的聚集能力衰竭并突破其保护屏障,破坏神经细胞。细胞的死亡使合成DA的细胞数目减少,通过反馈机制,又使存活神经元的功能增强,合成DA的速率加快,结果仍有利于FR的形成。过量的 Mn^{2+} 与 O_2^- 作用还可形成大量不稳定的 Mn^{3+} ,后者能更迅速的将DA氧化,从而形成更多的FR。由于DA的代谢中间产物在加速FR的形成及神经细胞的死亡等中起重要作用,于是Barbeau等指出,接触Mn早期DA合成的增强是Mn产生神经

毒作用所“不可缺少的”^[15]。这就能解释Mn对DA代谢影响的双向现象。

除上述之外，四氯化碳对肝脏的损害^[2]，氯、臭氧、二氧化氮、百草枯、安妥、呋喃唑啉等引起的中毒性肺水肿^[2]，电离辐射导致的职业性损伤^[16,17]等，均已被证实涉及到FR的作用。

3 FR与职业危害的诊断和监测

当前用于检测FR及其代谢产物和FR清除剂方面的技术有电子自旋共振波谱技术(ESR)、化学检测法和生物化学发光法。但由于成本高、难度大、灵敏度欠佳等各方面原因，尚不便于推广。有待于建立一种快速、简便、灵敏的检测FR致组织损伤的方法。在职业危害的监测和诊断方面的应用，目前尚未见正式报道，但有关研究已给予一定启示。

陈胤瑜等发现苯作业工人体内MDA含量增高及红细胞SOD活性和GSH-Px活性降低与作业场所空气苯浓度有关，而比白细胞计数、血小板计数更能早期、敏感地反映苯对人体的毒作用影响^[10]。刘继文等认为LPO、SOD作为判断苯和甲苯对人体危害的早期监测指标具有一定意义^[11]。罗时文等发现放射人员血SOD、CAT活性，显著高于对照组，并提示：放射人员体内FR的产生处于亢奋状态^[17]。贺性鹏等认为对红细胞SOD活性及血浆MDA含量的监测，可以作为外周血白细胞受毒物作用损害的早期检测指标^[18]。

4 FR清除系统与职业病防治

FR清除系统能阻断或抑制FR链式反应，从而有效地防止或减轻FR对组织的损伤。SOD是一种含金属的酶，有Cu-Zn-SOD和Mn-SOD，分别存在于胞液和线粒体中，能歧化O₂⁻形成H₂O₂，进而消除O₂⁻的毒性。GSH-Px有两种，一种含硒(Se)，另一种不含Se。它催化脂质过氧化过程中产生的脂质氢过氧化物(LOOH)，使之转化为相应的醇(LOH)，从而阻断脂质过氧化的侧链循环反应。当体内有H₂O₂大量生成时，在没有CAT的部位，GSH-Px可分解H₂O₂成为H₂O和O₂，和CAT一起共同完成细胞内H₂O₂的分解。提高体内Se的水平能促进GSH-Px的抗氧化活性。VE的结构极易被氧化，因而能竞争性地保护周围的生物分子免受损伤。VC为水溶性抗氧化剂，能抑制细胞外的FR反应。依据上述理论，部分学者已开始将FR清除剂用于职业病的预防和治疗方面的研究。

有学者报道，给予大白鼠四氯化碳(0.4ml/mg)24小时后，腹腔注入谷胱甘肽(60mg/100g)，连续5天。给谷胱甘肽的动物存活率达80%，给生理盐水的对照组存活率仅为25%；给以尿酸、VC等FR清除剂和抗氧化剂，亦可得同样结果^[2]。林兴成报道给苯中毒小鼠注射SOD，可有效地减轻白细胞在初期的减少，并能加速白细胞的回升^[9]。Izmerov曾建议用VE来防治四氯化碳中毒^[19]。王文俊等认为SOD脂质体是一种很有发展前途的防治急性氧中毒的有效药物^[20]。Petkau等报道通过动物实验证实，SOD对电离辐射具有保护作用^[21]。临床实践表明VC对某些毒物具有解毒作用，但机理不明。笔者认为，可以从VC能抑制细胞外的FR反应这方面去解释。

5 小结与瞻望

FR理论应用于职业病的发病机制、诊断、防治的研究，在尘肺和职业中毒方面报道较多，而在噪声、振动、高温等物理因素方面，以及FR与作业环境有害物质浓度水平的相关性等方面的研究，尚未见系统报道。

目前，职业病的发病机制、诊断及防治等诸方面有许多难题亟待解决，FR理论的出现及其在本领域内的应用，为我们广大劳动卫生与职业医学工作者开辟了一条新的研究途径。

6 参考文献

- 1 Slater TH. Br J Cancer, 1987; 55(Suppl):5~10
- 2 莫简, 主编. 医学自由基生物学导论. 北京: 人民卫生出版社, 第一版1989; 138~148
- 3 孙明山, 等. 中华预防医学杂志1990; 24(5):271
- 4 Gabor S, et al. Arch environ health 1975; 30: 499.
- 5 Voisin C. In Vitro of Mineral Dusts. Edited by E G Beck. Springer-Verlag Berlin, 1985; 93
- 6 郝彦威, 等. 中华预防医学杂志1992; 26(1):56
- 7 Khan WA, et al. Biochemical Pharmacol 1984; 33:2009
- 8 Pandya KP, et al. Biochim Biophys Acta 1989; 992: 23
- 9 林兴成. 工业卫生与职业病1984; 10(2):77~78
- 10 陈胤瑜, 等. 中华预防医学杂志1992; 26(6):336
- 11 刘继文, 等. 中华劳动卫生与职业病杂志1992; 10(1):9
- 12 Langston JW, et al. Pharmac Ther 1987; 32(1), 19~49
- 13 Archibald FS, et al. Arch Biochem Biophys 1987; 256(2): 638~650

14 Florence TM, et al. Sci Totd Environ 1989; 78: 233~240
 15 Barbeau A. Neurotoxicol 1984; 5(1):13~15
 16 吴执中, 主编. 职业病(上册), 第一版, 北京: 人民卫生出版社 1984; 237
 17 罗时文, 等. 中华预防医学杂志 1992; 26(3):135
 18 贺性鹏, 等. 中华劳动卫生与职业病杂志1992; 10(2):71
 19 Izmerov NE. Carbon Tetrachloride. 1983; USSR Academy of Medical Science, IRPTC. 1983; 27
 20 王文俊, 等. 中华劳动卫生与职业病杂志1992; 10(2):82
 21 Petkau A, et al. Int J Radical Biol 1976; 29: 297

• 短篇报道 •

不同工龄医用X线工作者机体遗传效应、免疫和血象变化浅析

衡阳市职业病防治院(421008) 陈惠君

长期受低剂量(国家限制水平以下) X射线照射的放射工作者健康状况是否随着放射工龄的增长而变化, 国内外看法不一。为此, 我们对本地区从事X射线工作者进行了外周血淋巴细胞染色体畸变、微核率、免疫功能和血象检测, 并试图找出X射线对机体损伤的敏感指标。现将结果报告如下。

1 材料与方法

对象: 系衡阳地区各医疗单位X线放射工作者, 放射工龄在1~38年间。

方法: 染色体畸变分析和淋巴细胞微核率为外周血液培养法; 淋巴细胞转化试验用PHA刺激法; T淋巴细胞为E玫瑰花形成法; 免疫球蛋白用单向琼脂扩散法; 血象以手指采血常规检测。

2 结果与讨论

2.1 染色体畸变分析

随着放射工龄的增长, 淋巴细胞染色体畸变率逐渐增高, 主要表现为染色体单断或双断, 差别有非常显著性(P<0.005)。

不同放射工龄X线工作者淋巴细胞染色体畸变结果

放射工龄(年)	人数(名)	观察细胞数(个)	染色体断裂数(个)	畸变率(%)
~5	22	2200	2	0.09
~10	38	3800	11	0.29
~15	25	2500	12	0.48
~20	20	2000	11	0.55
>20	22	2200	21	0.95

$\chi^2 = 21.57 \quad P < 0.005$

放射工龄与有效累积剂量有关, 随着工龄的增

长, 累积照射剂量加大, 上述5个工龄组的有效累积剂量均值分别为0.0034、0.0132、0.0223、0.0750和0.2169 Sr, 与工龄的相关系数 $r = 0.781, P < 0.05$, 即二者相关。其有效累积照射剂量与染色体畸变率的相关系数 $r = 0.938, P < 0.01$, 呈高度相关。我国于1983年在全国24省市对医院放射人员的调查表明: 染色体畸变率显著高于对照组, 而且染色体畸变率有随累积剂量增加而增高的趋势。此次结果与之相同, 故认为淋巴细胞染色体畸变率可以作为评价或诊断放射性损害的重要标准之一。放射组外周血淋巴细胞的微核率及免疫功能, 血象变化与对照组均无明显差别。

2.2 外周血淋巴细胞微核率检测

从各放射工龄组微核率看, 放射工龄对淋巴细胞微核率无明显影响, 各组差别无显著性。

2.3 免疫功能

各放射工龄组的淋巴细胞转化率、T淋巴细胞百分率、IgA、IgG、IgM 都在正常范围内, 各组之间差异无显著性。

2.4 血象

各组间的Hb、WBC、Pt 和网织红细胞也都在正常值范围内, 经统计各组间无显著性差异。

卫生部(80)卫工字第32号文件说明, 造血系统功能障碍是放射线损害的重要表现; 但包钢劳研所对某矿18年动态观察和辽宁的资料认为, 在小剂量长期照射作用下, 血液变化并不敏感。此次结果与后一观点相似。这是因为机体处于损伤与修复同时进行的复杂过程中, 它不但与照射剂量有关, 也与机体的机能状态有关。