

• 综 述 •

光气中毒机理的研究进展

军事医学科学院 (100850) 杨慧君* 丁日高 (综述) 杜先林 (审校)

光气既是重要的化工原料,又可作为军用毒剂,其对人体主要毒害作用部位在肺部,可引起支气管炎、细支气管炎、肺炎和肺水肿,轻者影响呼吸功能,严重者中毒致死。在过去相当长的一段时间内,光气中毒的机理研究及临床诊治无明显进展。近年来,由于世界各国卫生组织的重视,光气中毒机理的研究取得了一定的进展。

1 光气中毒的病理改变与肺水肿的关系

光气主要经吸入中毒,在扫描电镜下,光气对下呼吸道的损伤特点为:纤毛细胞的断裂、脱落、倒伏,粘膜上皮主要是纤毛细胞坏死与脱落,使通常对下呼吸道具有保护作用的纤毛-粘液排送系统受到不同程度的损伤^[1],导致肺部感染的比例明显加大,除并发支气管炎肺炎外,尚可发生肺脓肿。肺部感染增加的形态学基础包括:杯状细胞明显增多,分泌亢进,粘液量增加,粘液层增厚及上皮细胞层的增厚和鳞化^[2]。

在并发肺部感染后,由感染形成的分泌性粘液块与大量的炎症性渗出液进一步压迫并损伤一部分纤毛,上皮细胞层的鳞化可造成纤毛-粘液装置的缺损,有利于病原微生物及粘液和渗出物等有害物质的滞留,造成支气管阻塞、狭窄和肺组织的严重缺氧。此时,若毒剂持续存在,可使肺毛细血管内皮细胞胞浆突起回缩,加重毛细血管的通透性和肺水肿。随着液体的进一步大量渗出,一方面使肺表面活性物质被冲淡和破坏,另一方面又构成了阻塞因素,更加重了通气和换气功能障碍,使得缺氧在肺水肿的产生和发展过程中始终存在并形成恶性循环^[3]。

2 肺局部液体大量渗出的原因

正常情况下,肺部有一定量液体,在肺终末交换单位进行交换、运行,以维持生理需要。光气中毒造成蛋白质和红细胞大量渗入肺组织间隙及肺泡内,使肺部液体的交换和运行发生障碍,出现肺部液体聚集,从而形成肺水肿。现在认为,肺部液体的大量聚集可能与多种病理生理因素有关。

2.1 肺神经内分泌细胞的作用

肺组织内存在大量肺神经内分泌细胞 (neuro-endocrine cells) 又称NE细胞或APUD细胞。通常情况下,肺NE细胞可能在呼吸道内具有感受器和效

应器的双重功能,一方面可感受呼吸道内氧或某些特殊气体的浓度变化,传入中枢;另一方面,这些细胞可以释放如5-羟色胺、蛙皮素、P物质、血管活性肠肽、神经肽Y、降钙素基因相关肽等多种生物活性物质,对肺的血管运动、通透性及呼吸道的各种功能具有很强的调节作用^[4]。由肺NE细胞释放的生物活性物质均具有作用缓慢和持久的特点,与光气吸入中毒具有较长的潜伏期这一病情发展特点相一致;另外,实验病理资料已经证明,光气中毒后,不仅可以观察到肺NE细胞数量的明显减少,而且肺NE细胞内含生物活性物质的颗粒数目也明显减少,生物活性物质颗粒面积与细胞总面积的比值下降,显示在光气中毒性肺水肿的产生过程中,肺NE细胞大量释放生物活性物质^[5]。

2.2 血管紧张素转化酶活力的升高

血管紧张素转化酶的作用是将血管紧张素I转化为血管紧张素II,后者具有显著的血管收缩性作用。光气吸入中毒后,肺渗出液内的巨噬细胞及肺组织内血管紧张素转化酶的活力显著增高,而血浆内的血管紧张素转化酶活力却无明显变化,结果使肺内血管紧张素II的浓度大大升高,肺毛细血管显著收缩,从而削弱了机体对光气的水解解毒作用,使肺毛细血管内皮细胞成为光气中毒的主要靶部位,光气的羰基与血管内皮细胞和肺泡壁上的氨基、巯基、羟基等活性基团发生酰化反应,对肺毛细血管和肺泡壁造成损害并使其通透性增加,导致大量液体渗出^[6]。光气造成肺泡壁及肺毛细血管直接损伤的证据是,早在液体开始渗出之前,肺泡壁细胞及肺毛细血管内皮细胞内的线粒体就已经开始崩解并逐渐消失,肺泡上皮细胞出现明显的皱折并伴随肺ATP浓度的显著降低^[7]。

2.3 花生四烯酸的代谢产物与肺水肿的关系

组织细胞的损伤通常能够激活细胞膜上的磷脂酶A₂,在此酶的作用下,细胞膜磷脂被裂解生成花生四烯酸 (arachidonic acid AA),此后AA可经环氧化酶和脂氧化酶两条不同的代谢途径进行代谢和转化,分别形成前列腺素系列化合物和血栓素A₂

* 北京卫生学校

(thromboxane A_2 , TXA_2), 以及羟花生四烯酸 (hydroxyeicosatetraenoic acid, HETE) 和白三烯 (leukotriene, LT) 系列化合物。AA 的代谢产物均是具有较高生物活性的致炎因子, 能够舒张小血管和增加微血管的通透性, 促进水肿的形成并吸引大量中性粒细胞向损伤部位集中。实验证明, 光气损伤肺组织后, AA 通过脂氧化酶进行代谢和转化的速率提高, HETE 及 LT 系列化合物的浓度可提高 10 倍以上, 而对 AA 的环氧化酶代谢途径无明显影响^[8]。这一结果可能对光气中毒的治疗具有重要的指导意义, 因为进一步的研究已经发现, 光气中毒后给以 AA 代谢的竞争性抑制剂 5,8,11,14-二十碳四烯酸 (5,8,11,14-eicosatetraenoic acid, EYTA) 或白三烯受体阻滞剂 1-[2-羟基-3-丙基-4-(1H-四唑基-5)-丁氧基]-苯基-甲基酮 {1-[2-hydroxy-3-propyl-4-(1H-tetrazol-5-yl)-butoxy]-phenyl-methyl ketone, LY171883} 和 7-[3-(4-乙酰基-3-羟基-2-丙基苯氧基)-2-羟基丙氧基]-4-氧代-8-丙基-4H-苯并吡喃-2-羧酸 I {7-[3-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propylphenoxy)-2-hydroxypropoxy]-4-oxo-8-propyl-4H-benzopyran-2-carboxylic acid I, FPL 55712}, 可显著减少液体的渗出, 并使肺增重的程度明显降低^[8]; 肺毛细血管对 TXA_2 的反应性降低, 而对血管紧张素 I 及氯化钾的反应性无明显变化^[9]。

2.4 自由基学说与光气中毒性肺水肿的关系

早在 1985 年, Said 就提出了自由基参与肺损伤的理论^[10], 最近 Hurt 等应用相应的工具药, 如应用 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine) 补充细胞内谷胱甘肽 (glutathione, GSH), 利于清除活性氧自由基; 应用布洛芬 (ibuprofen) 抑制环氧化酶活力, 减少前列腺素系列化合物和 TXA_2 的合成及其与细胞内铁离子的螯合作用, 抑制 Fenton 反应而减少羟基自由基的形成; 以及应用洛草氨酸 (lodoxamine) 抑制肺黄嘌呤氧化酶的活力, 减少尿酸、超氧化物自由基及过氧化氢 (H_2O_2) 的生成等, 详细研究了自由基与光气中毒所致肺水肿的关系。结果发现, 凡能够减少自由基生成或利于自由基清除的药物, 均可显著减轻光气中毒所致肺水肿的程度。由此可见, 自由基的产生与光气中毒时肺局部液体的大量渗出具有密切的关系^[11]。

支持光气中毒性肺水肿自由基学说的另一证据为, 能导致肺水肿的化合物如全氟异丁烯 (perfluoroisobutylene, PFIB) 可显著减少肺组织中非蛋白性巯基 (non-protein thiol) 和 GSH 的含量, 降低了肺清除多余自由基的能力, 而且实验前应用工具药分别

减少肺内含巯基化合物的含量或显著提高半胱氨酸的含量, 能够显著加强或对抗 PFIB 对肺的毒性作用, 进一步提示肺内抗氧化剂的减少及自由基的积聚与化合物致肺水肿密切相关, 提高肺内抗氧化剂的含量, 既可起到一定的预防作用, 又可能具有一定的治疗效果^[12]。

另外, 在肺水肿产生后, 肺的自身保护机制被削弱, 如肺表面活性物质被大量渗出液稀释, 肺 NK 细胞 (natural killer) 的活力降低等, 此时应用一些提高机体免疫力的药物或应用增加肺表面张力的药物, 如秋水仙素 (colchicine), 均有助于肺水肿的治疗^[13,14]。

3 结语

光气中毒性肺水肿的机理可能是多方面的。近年研究进展表明, 光气对纤毛-粘液排送系统的损伤, 肺 NE 细胞释放的多种生物活性物质, 血管紧张素转化酶活力的升高, 白三烯系列化合物的产生及自由基的作用均与肺水肿的发生与发展有着十分密切的关系。在光气中毒性肺水肿的治疗中, 白三烯受体的阻滞剂, 活性氧自由基清除剂及大量补充抗氧化剂等措施, 均可能具有较大的应用价值。

4 参考文献

- 1 Pawlowski R, et al. Arch Environ Health 1977; 32:278
- 2 Boyd EM, et al. J Pharm Pharmacol 1963;15:466
- 3 张毓京, 等. 中国药理与毒理学杂志 1987;1(3):183
- 4 Polak JM, et al. Arch Int Pharm 1980;280 (suppl):16
- 5 胡敏, 等. 中国药理与毒理学杂志 1991;5(2):149
- 6 Jaskot RH, et al. Inhalation Toxicology 1989; 1:71
- 7 Currie W, et al. J Biochem Toxicol 1987; 2:165
- 8 Guo Y, et al. J Appl Physiol 1990;69(5):1615
- 9 Loick HM, et al. Eur J Pharmacol 1993;248(1):75
- 10 Said SI. The Pulmonary Circulation and Acute Lung Injury, edited by Said I, Mt. and Kisko NY, Futura Publishing Co. Inc. 1985; 3~10
- 11 Hurt HH, et al. Pathophysiologic mechanisms of three pulmonary edemagenic compounds, The role of toxic oxygen species. USAMRICD-TR-92-02, AD-A251,135
- 12 Lailey AF, et al. Biochem Pharmacol 1991;42 (suppl):47
- 13 Burleson GR, et al. Immunopharmacol Immunotoxicol 1989;11(2-3):421
- 14 Ghio AJ, et al. J Appl Physiol 1991;71(2):657