

· 综述 ·

神经毒物效应生物标志物的研究进展

何凤生

1 损害神经系统的化学物

许多化学物因选择性地损害神经系统被称为神经毒物 (neurotoxicants)。在主要作用于中枢神经系统的化学物中, 多数神经毒物可引起急性或慢性中毒性脑病, 部分毒物可于急性中毒 1~2 周后导致迟发性脑病 (delayed encephalopathy), 少数毒物可引起中毒性脊髓病。

不少神经毒物可损害周围神经系统引起中毒性神经病 (toxic neuropathy), 或于急性中毒后数日内出现神经肌接头病 (neuromuscular junctionopathy), 或于急性中毒后 2~3 周发生迟发性神经病 (delayed neuropathy)。还有一些生物毒素及药物可致周围神经轴索通道病 (axonal neuropathy)^[1~4]。

神经系统对毒物甚为敏感, 亦可在一些化学物首先作用于其他系统引致急性中毒后继发地受到损害, 使神经系统的症状或体征成为所致急性中毒的临床表现之一。

据我国资料报道, 在各种化学物引起的急性中毒中, 神经毒物所致中毒的人数和病死率常居首位。如全国化工系统 1958~1988 年 40 年中, 急性职业中毒死亡人数占全部工伤死亡人数的 14.7%, 其中以一氧化碳及硫化氢死亡人数最多, 分别占 49% 及 10%^[5]。上海市 1982~1997 年发生的 1 000 例急性职业中毒中, 一氧化碳及硫化氢中毒亦居高不下; 尚有近 20 种致病化学物属于神经毒物^[6]。有关国内外报道引起急、慢性中毒的神经毒物列于表 1^[1, 2, 7~14]。

2 外源性化学物的生物标志物

为防治上述神经毒物的职业危害, 除加强一级预防外, 对职业接触者进行健康监护, 早期发现不良效应, 早期诊断及早期处理, 具有重要和积极的意义。近年来, 为阐明外源性物质与健康损害的关系, 对反映生物系统或样本中发生事件 (event) 的指标即所谓生物标志物 (biomarker) 的研究十分活跃, 并取得了显著的进展。1993 年 WHO 专题组编写的 IPCS 环境卫生基准 155 号文件《生物标志物与危险度评定: 概念和原则》中, 将生物标志物的定义广义地定为“几乎包括反映生物系统与环境中化学、物理或生物因素之间相互作用的任何测定指标”; 并将生物标志物分为 3 类: (1) 接触的生物标志物 (biomarker of exposure), 即反映机体生物材料中外源性物质或其代谢物或外源性物质与某些靶细胞或靶分子相互作用产物的含量, 包括反映内剂量和生物效应剂量两类标志物; (2) 效应的生物标志物 (biomarker of effect), 指机体中可测出的生化、生理、行为或其他改变的指标, 包括反映早期生物效应 (early biological effect)、结构和 (或) 功能改变 (altered

structure/function) 及疾病 (disease) 3 类标志物; (3) 易感性的生物标志物 (biomarker of susceptibility), 即反映机体先天具有或后天获得的对接触外源性物质产生反应能力的指标^[15]。

表 1 损害人体神经系统的化学物

损害中枢神经系统的化学物	
1	直接影响脑组织细胞代谢、酶或神经递质的化学物
(1)	窒息性气体: 硫化氢、氰化氢、丙酮氰醇、丙烯腈等
(2)	溶剂: 汽油、苯、甲苯、二硫化碳、四氯化碳、三氯乙烯、苯乙烯、甲醇、乙醇、氯乙醇、乙酸乙酯、乙酸 酯、二氯乙烷、四氯乙烷、氯甲烷等
(3)	金属及其化合物: 如铅、汞、四乙基铅、锰*、有机汞、有机锡等
(4)	类金属及其化合物: 砷及其化合物、磷化氢、甲硫醇等
(5)	农药: 有机氯类、有机磷类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类、溴甲烷、氰乙酰胺、四甲基二砷四胺 (毒鼠强) 等
2	导致低氧性缺氧的化学物
(1)	使吸入空气中氧分压过低: 甲烷、二氧化碳、氮气
(2)	影响血红蛋白携氧能力的毒物: 一氧化碳 (形成碳氧血红蛋白)
损害周围神经的化学物	
1	原发损害周围神经轴索的化学物
(1)	金属及类金属化合物: 铊、三氧化二砷等
(2)	溶剂: 正己烷、甲基正 基甲酮、汽油、三氯乙烯、二硫化碳*等
(3)	有机磷化合物: 磷酸三甲苯酯 (TOCP)、甲胺磷、敌百虫、敌敌畏、丙胺氟磷、对硫磷、乐果、氧化乐果等
(4)	窒息性气体: 一氧化碳等
(5)	其他化合物: 丙烯酰胺、环氧乙烷、二甲基氨基丙腈等
2	原发损害周围神经髓鞘的化学物: 六氯酚、铅*等
3	阻滞神经肌接头传导的化学物: 有机磷等

*慢性中毒时

对神经毒物的效应生物标志物的研究, 因受到神经组织取材困难, 神经组织功能复杂, 易受内、外多种因素影响等的限制, 存在较大的困难。迄今对毒物所致人类神经系统毒性效应的生物标志物, 只能采取无创性 (non-invasive) 的方法

作者单位: 100050 北京 中国预防医学科学院劳动卫生职业病研究所

进行检测, 或从可以获取的生物材料(如血浆、红细胞、淋巴细胞、血小板等)中寻找替代物(surrogate)^[16]。近年来对人类接触神经毒物后的神经生理、神经行为、神经生化、神经内分泌和神经放射学的效应生物标志物有了较多的研究, 其有关进展简要综述介绍如下。

3 毒物的神经生理效应标志物

3.1 脑电信号

按照国际脑电图学会建议的10/20系统法将表面电极安置于头皮上, 应用脑电图仪放大和记录脑电信号, 可无创性地观察到大脑皮层细胞在安静时的自发电活动变化。通过各种诱发方法如过度换气、闪光刺激、药物或睡眠诱发等, 可发现在稳态情况下不易发现的异常脑电。应用上述EEG技术, 曾观察到在急性溶剂、窒息性气体和农药中毒出现中枢神经症状时, EEG可呈弥漫性异常, 主要见 θ 波(4~7次/s)及 δ 波(1~3次/s)等慢活动增多, α 波减少。急性中毒性脑病伴有意识障碍或抽搐时, EEG可见弥漫或局限的高波幅 δ 波或棘波。更严重的患者脑电波幅明显降低, 由慢波型转为平坦波型, 此类患者往往预后不良。但不少急、慢性职业中毒患者脑电图并无明显改变, 或与临床表现及转归不尽一致, 且EEG特异性不高, 个体差异较大, 正常人群中10%~15%可出现异常, 因此限制了它在职业医学中的应用价值。

近20余年来, 脑电图与快速发展的计算机技术相结合, 将脑电信号进行二次处理, 相继出现了遥测脑电图、多导睡眠脑电图(polysomnogram, PSG), 可对脑电频谱、振幅积分、以及功率谱(power spectrum)等进行自动分析, 近年还出现了脑电地形图(brain electrical activity mapping, BEAM), 可将经计算机二次处理后的脑电信号转换为一种能够定量和定位的脑电图像, 提高了EEG的应用价值和研究水平^[17, 18]。

3.2 脑诱发电位(evoked potential, EP)

对周围感觉器官或感觉神经通路进行刺激, 应用计算机叠加技术, 可在大脑皮层的特定部位测出刺激所诱发产生的电位变化(EPs)。这些诱发电位的波形极性在重复刺激后不变, 波峰向上为负波, 用N表示, 波峰向下为正波, 用P表示。诱发电位与刺激呈锁时(time-locked)关系, 即总在刺激后的固定时间内出现, 故以潜伏时的ms数为主波命名。根据感觉刺激的形式分类, 目前实际常用的有3种诱发电位: (1) 体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP), 一般选择正中神经于腕部或肘部给予电刺激, 在对侧大脑皮层感觉区部位的头皮安置记录电极, 可记录到体感诱发电位。少数情况下可选择刺激其他神经。(2) 视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP), 应用黑白棋盘格翻转或闪光刺激, 于枕区皮层可记录到一个潜时为100ms的正相视觉诱发电位。(3) 脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP), 即用短声刺激听觉感受器, 于顶部用头皮电极记录包括脑干各水平听觉通路的电活动。

根据刺激后诱发电位的潜伏期, 可分为短、中、长潜时EPs 3类。短潜时EP指正中神经SEP<25ms, BAEP<10ms, 多

属皮层下起源; 长潜时EP指正中神经SEP>120ms, BAEP>50ms, 多起源于大脑皮层, 如P₃₀₀及N₄₀₀等又称为大脑诱发认知电位(cognitive potential)或事件相关电位(event-related potentials)。

迄今中、短潜时EP测定已在临床中普遍应用, 这些检查因无创伤性, 可重复检查, 进行动态观察。除意识障碍者不能配合进行VEP检查外, 一般结果比较可靠。如有关主波的潜时延长或波幅减低或不对称, 常反映相应感觉通路的异常。同时观察SEP、VEP及BAEP, 往往可提高病变的发现率。在急性一氧化碳中毒及其迟发脑病患者中, SEP及BAEP的异常与临床病情及意识障碍程度相关, 可辅助监护脑功能及判断预后; 在急性一氧化碳中毒昏迷苏醒后多次复查, 亦有利于预测迟发脑病的发生^[19, 20]。VEP对甲醇作业工人视觉功能的判断有较高的灵敏度^[21]。胫后神经短潜时SEP的测定, 还可用以对髓内感觉通路的中毒性损害辅助定位诊断。

长潜时EPs中, 以P₃₀₀的测定应用较多, 且多采用听觉刺激的方法, 让受检者辨别夹杂在非靶刺激(80%)中随机的不经常出现的靶刺激(20%), 同时用表面电极在头皮上记录到诱发电位的正相晚成分即P₃₀₀。其潜伏期(ms)反映认知(信息处理)的时间, 其波幅(μ V)取决于特定事件迫使人改变策略的程度, 故P₃₀₀又称为事件相关电位(event-related potentials)。认知功能障碍者可出现P₃₀₀潜时延长或波幅降低。P₃₀₀的测定对观察职业接触铅、有机溶剂的工人和乙醇中毒、一氧化碳中毒患者的认知功能有一定意义^[22~24]。

3.3 肌电活动及神经传导速度

用针电极将微弱的肌电活动加以放大, 观察针电极插入瞬间的插入电位及肌肉静止时、小力收缩时和大力收缩时的电活动, 可记录肌电图(EMG)。在一个神经干的两个部位应用针电极或表面电极给予单个电脉冲刺激, 在其支配的远端肌肉记录到两个运动反应, 将二者潜伏期之差除以两个刺激部位的距离, 即观察到这一段神经的传导速度(m/s)。二者合称为神经-肌电图(electroneuromyography, ENMG), 可灵敏地反映多种毒物(如丙烯酰胺、氯乙烯、正己烷、二硫化碳等)的周围神经毒效应。当周围神经的轴索受损时, 肌电图可见插入电位延长; 肌肉静止时出现自发的失神经电位如纤颤波或正锐波; 小力收缩时运动单位时限延长、多相波增多; 肌肉大力收缩时呈混合相或单纯相; 而运动神经传导速度正常, 或轻度减慢(减慢程度很少超过正常值的30%)。以节段性脱髓鞘为主的病变, 肌电图无明显异常, 但神经传导速度可明显减慢; 远端为重的病变常表现为运动神经远端潜伏期延长, 或见感觉神经电位波型异常, 波幅下降^[25~27]。

3.4 神经肌接头传导功能

急性有机磷中毒导致神经肌接头传导阻滞, 临床可表现为中间期肌无力综合征(intermediate myasthenia syndrome)。对这类患者的周围神经重复给予高频(20Hz, 30Hz)超限电刺激(repetitive nerve stimulation)后, 可见复合肌肉电位呈逐渐衰减趋势, 类似重症肌无力的表现, 提示神经肌接头的突触

后传导阻滞^[3]。单肌纤维肌电图可敏感地反映亚临床的神经肌接头传导功能改变, 表现为 jitter (颤抖) 增宽^[28]。

3. 5 周围神经兴奋性 (excitability)

拟菊酯类杀虫剂因可延缓神经细胞膜钠通道的关闭, 从而增强神经的兴奋性。这一神经毒效应可对正中神经给予间隔不同时间的成对的电刺激, 用肌电仪记录到周围神经超常期延长的现象, 可反映神经兴奋性的增高^[29]。

3. 6 振动觉阈值

振动觉障碍为丙烯酰胺等所致的中毒性神经病常见的早期表现。应用振动觉阈值测定仪 (如 Vibration II) 进行检查, 可定量地检查振动觉障碍。此项检查无创伤性, 可用于现场辅助筛检毒物所致周围神经损害^[30]。

4 毒物的神经放射学效应标志物

近年来脑成像技术的临床应用迅速发展, 其中结构性脑成像技术包括电子计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI); 功能性脑成像技术则已有正电子发射扫描 (positron emission tomography, PET)、局部脑血流 (regional cerebral blood flow, RCBF)、单光子发射电子计算机扫描 (single photon emission computed tomography, SPECT) 和 FLAIR (fluid attenuated inversion recovery pulse imaging) 等。这些技术可以对活着的脑灰、白质组织与血管结构及功能进行成像显示, 促进了有关神经生物学的研究, 提高了脑病变的诊断水平, 在对毒物所致中枢神经损害效应的观察中也开始了应用^[31]。

如 MRI 可清楚地显示急性中毒性脑病时的脑水肿; 氰化物中毒后出现肌张力不全及帕金森综合征时, CT 及 MRI 皆见底节、小脑和大脑皮层的限局病变和脑萎缩^[32]; 甲醇中毒者经 MRI 随访检查, 可见壳核病变逐渐变小, 伴随锥体外系症状、体征的恢复^[33]。一氧化碳中毒出现迟发脑病临床症状约 2 周后, CT 及 MRI 多可发现大脑皮层下白质及苍白球损害, 后期并见脑室系统扩大^[34-37]。尽管 MRI 较 CT 易于显示中毒性脑病后的脑萎缩, 但这些结构性脑成像技术的灵敏度较低, 无助于对接触低浓度神经毒物伴有轻度脑症状者的检查^[38]。

现已发现功能性脑成像技术可早期发现脑功能的异常, 如应用 RCBF 发现溶剂中毒者额、颞叶皮层脑血流减少; 采用 PET 观察到接触四溴乙烷者、慢性锰中毒患者大脑皮层及皮层下区的葡萄糖摄取量降低; 而这些受检者的 CT 及 MRI 均正常。应用 PET 曾发现急性氰化物中毒者可遗留壳核后部、颞顶枕和小脑皮层局部葡萄糖代谢降低的异常^[39]; 而 PET 对健康志愿者短期接触甲苯后则未显示多巴胺能神经末梢处的多巴胺合成有何变化^[40]。Callender 等用 SPECT 对 33 名因接触有机溶剂、硫化氢等神经毒物被诊断为中毒性脑病者进行检查, 发现 94% 的受检者 ^{99m}Tc HMPAO (technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime) 脑扫描成像异常, 以颞叶 (67.7%)、额叶 (61.4%)、底节 (45.2%)、丘脑 (29%) 等处的脑局部血流量减低较为多见。该组患者的 SPECT 异常率超过神经行为

学测试 (79.3%)、睡眠脑电图 (85.7%) 等其他检查的异常率。同时, CT 及 MRI 的异常率与之相比也甚低, 分别为 7.1% 和 28.6%^[41]。应用 SPECT 还曾发现重度有机磷中毒者顶叶的血灌注缺陷^[42]。显然, 功能性脑成像技术具有优越性^[43], 但因价格昂贵, 目前推广应用尚受到限制。

5 毒物的神经行为效应标志物

接触职业有害因素后出现高级中枢神经功能失调, 其症状一般缺乏特异性, 且常不具客观体征, 所表现的神经行为改变难以用一般神经精神检查方法加以定量分级。近 20 年来, 国外结合心理测量和神经生理学的方法, 推广应用一些成套的神经行为测试组合, 在职业流行病学研究中作为职业有害因素对中枢神经系统早期效应的评价指标, 其中包括世界卫生组织推荐的神经行为核心测试组合 (WHO Neurobehavioural Core Test Battery, WHO-NCTB), 以及若干计算机化的神经行为评估系统。这些方法经过汉化后, 已在我国应用, 对接触化学物者的感知、情绪、记忆、智力、操作能力等神经行为功能改变进行评价, 并与对照人群比较, 显示这些方法比较灵敏方便。但由于人的精神活动和神经行为功能非常复杂, 这类方法易受混杂因素 (如文化程度、社会环境) 的影响, 需与其他神经效应标志物结合分析。此项指标目前尚不宜用于个体的疾病诊断^[44-45]。

6 毒物的神经生化效应标志物

神经生化效应标志物一般有望反映毒物对神经系统早期或可逆的效应, 但因中枢和周围神经靶组织无法取材, 因此如何从周围组织或生物材料中探寻其替代物, 已成为倍受重视的研究领域。目前这类标志物中最具有代表性的就是急性有机磷中毒时红细胞乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性的抑制, 其抑制程度常与有机磷中毒急性期所致脑与膈肌中 AChE 的抑制程度一致。

神经生化效应标志物的发展, 亦有赖于毒作用机制研究的进展。已有一些外周组织或生物材料中的生化指标经动物实验初步证实能替代反映毒物对神经系统某方面的效应, 但其在人体中的特异性和灵敏度, 是否受病理状态或内源与外源性物质 (如激素、药物) 的影响, 以及个体差异等, 都关系到其在人群中应用的实用性。其中值得继续研究的一些神经生化标志物列于表 2。

7 结语

在人类的生产和生活环境中, 对神经系统有可能产生毒性效应的化学物不少于 1 000 种。早期识别、发现、监测毒物对人体神经系统的不良效应, 对早期预防和早期诊治中毒性神经系统疾病有着重要的意义。近年来由于对化学品安全评价和管理方面日益增长的要求, 因高发的中毒性神经系统疾病诊治的需要, 特别在基础医学、临床医学和神经科学快速发展的推动下, 外源性化学物的神经毒效应生物标志物的研究取得了一定的进展。但因许多不同类化学物的神经毒效应及毒作用机制在具有一定的共性的同时, 还存在不同的特点,

表2 值得继续研究的神经生化标志物^[46~48]

毒物	生物材料	神经生化标志物	接触者中的变化	反映的神经毒效应
苯乙烯	血小板	单胺氧化酶 (MAO-B)	随接触水平增高而活性降低	干扰中枢神经多巴胺代谢
铅	血	胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 抗体	明显增高	神经元或血脑屏障障碍
一氧化碳	脑脊液	髓鞘碱性蛋白 (MBP)	迟发性脑病者增高	脑白质髓鞘脱失
有机磷	淋巴细胞	毒蕈碱受体 (ACh-NR)	数量降低	影响脑认知功能
有机磷	淋巴细胞	神经病靶酯酶 (NTE)	迟发性神经病发生前降低	轴索变性
正己烷	血	血红蛋白吡咯加合物	增加 (待证实)	轴索变性, 神经细丝交联
二硫化碳	红细胞	spectrin	增高 (待证实)	轴索变性, 神经细丝交联
二硫化碳	血清	多巴胺-β-羟化酶	长期接触者降低	干扰中枢神经多巴胺代谢

动物实验和体外实验中观察到的神经毒效应指标, 还不能都直接应用于人群, 大量有关探索化学物神经毒作用机制、剂量-反应关系、时间-效应关系, 以及去伪存真和在人群中验证的艰巨任务, 都有待预防医学、基础医学和临床医学的多学科队伍去通力合作完成。

8 参考文献

- 1 何凤生. 中国工业医学杂志, 1989, 2 (3): 40~43
- 2 何凤生. 中国工业医学杂志, 1989, 2 (3): 45~48
- 3 He F, Xu H, Qin F et al. Hum Exp Toxicol, 1998, 17: 40~45
- 4 Gutmann L, Gutmann L. Neurology, 1996, 47: 18~21
- 5 王自齐. 中国工业医学杂志, 1989, 2 (3): 1~3
- 6 周顺福, 卢伟, 杨士兴, 等. 劳动医学, 1998, 15 (3): 149~152
- 7 宁佩英, 何绮娜, 于富军, 等. 中华劳动卫生职业病杂志, 1997, 15 (2): 108~109
- 8 李来玉, 陈秉炯. 中国工业医学杂志, 1996, 9 (1): 45~47
- 9 牛恩宏, 王剑, 何家禧. 中华劳动卫生职业病杂志, 1997, 15 (1): 34~35
- 10 陶庭芬, 孙道远. 中国工业医学杂志, 1990, 3 (1): 58
- 11 牛凤云, 王芝兰, 文卫, 等. 中华劳动卫生职业病杂志, 1998, 16 (3): 182~183
- 12 王银芳, 于守堤. 中华劳动卫生职业病杂志, 1997, 15 (1): 40
- 13 周凤金. 现代预防医学, 1997, 24: 357~358
- 14 李明. 工业卫生与职业病, 1997, 23 (3): 300
- 15 WHO Task Group. IPCS Environmental Health Criteria 155. Biomarkers and Risk Assessment: Concept and Principles. Geneva, World Health Organization, 1993
- 16 Costa LG, Marzo L. Toxicol Letter 1995, 77: 137~144
- 17 谭郁玲, 王忠诚. 中华神经精神科杂志, 1991, 24 (1): 53~56
- 18 孙海峰, 马志荣, 刘佩云, 等. 宁夏医学院学报, 1996, 18 (1): 67, 97
- 19 Araki S, Murata K. Environ Res 1993, 63 (1): 133~147
- 20 He F, Liu X, Yang S, et al. Environ Res 1993, 60: 213~226
- 21 杨水草, 刘卓宝, 顾志芳, 等. 中华劳动卫生职业病杂志, 1994, 12 (5): 289~290
- 22 王玉萍, 张寿林, 周晓蓉, 等. 中国工业医学杂志, 1995, 8

- (5): 257~259
- 23 王佩丽, 丁慧兰, 宋之才. 中国工业医学杂志, 1994, 7 (4): 197~200
- 24 Morrow LA, Steinhauer SR, Hodgson MJ. Arch Neurol, 1992, 49 (3): 315~320
- 25 Soderberg GL (ed). Selected Topics in Surface Electromyography for Use in the Occupational Setting; Expert Perspectives. Cincinnati, NIOSH 1992
- 26 Seppalainen AMH. CRC Crit Rev Toxicol, 1988, 18 (4): 245~298
- 27 张寿林. 中国工业医学杂志, 1989, 2 (3): 19~21
- 28 Baker DJ, Sedwick EM. Hum Exp Toxicol, 1996, 15: 369~375
- 29 He F, Deng H, Ji X, et al. Int Arch Environ Health, 1991, 62: 587~590
- 30 Deng H, He F, Zhang S, et al. Int Arch Occup Environ Health, 1993, 65: 53~56
- 31 Aine CJ. Crit Rev Neurobiol, 1995, 9 (2~3): 229~309
- 32 Carella F, Grassi MP, Savoiaro M, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatr, 1988, 51: 1345~1348
- 33 Hantson P, Duprez T, Mahieu P. J Toxicol Clin Toxicol, 1997, 35 (2): 151~161
- 34 潘晓雯, 徐光华, 蔡厚珍, 等. 解放军医学杂志, 1991, 16 (3): 165~168
- 35 潘晓雯, 徐光华. 海军总医院学报, 1996, 9 (4): 234~236
- 36 Murata T, Itoh S, Koshino Y, et al. J Comput Assist Tomogr, 1995, 19 (4): 631~634
- 37 Jones JS, Lagasse J, Zimmerman G. Am J Emerg Med, 1994, 12 (4): 448~451
- 38 Leina HL, Myhr G, Nilsen G, et al. Scand J Work, Environ Health, 1992, 18 (1): 68~70
- 39 Rosenow F, Herholz K, Lanfemarn H, et al. Ann Neurol, 1995, 38: 825~828
- 40 Edling C, Hellman B, Arvidson B, et al. Hum Exp Toxicol, 1997, 16: 171~176
- 41 Callender TJ, Morrow L, Subramanin K, et al. Environ Res, 1993,

42 Yilmazlar A, Ozyurt G. *Environ Res*. 1997; 74: 104
 43 Choi IS, Kim SK, Lee SS, et al. *Eur Neurol* 1995; 35 (3): 137 ~ 142
 44 周晓蓉, 何凤生. *中国工业医学杂志*, 1989, 2 (3): 29~31
 45 郑玉新. *神经行为学测试方法进展*. 国外医学 (卫生学分册)

1997, 24 (5): 257 ~ 260
 46 Costa LG. *Environ Health Perspect* 1996; 104 (Suppl 1): 55 ~ 67
 47 Costa LG, Manzo L. *Toxicol Letters*. 1995; 77: 137 ~ 144
 48 Silbergeld EK. *Environ Res* 1993; 63 (2): 274 ~ 286
 (收稿: 1998-12-28)

急性呼吸窘迫综合征的生物学标志 (一)

陈 莉 (综述) 赵金垣 (审校)

急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 是由多种病因引起的, 以肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤所致的渗透性肺水肿和难治性低氧血症为特点的临床综合征。自 1967 年 Ashbaugh 等首次描述该综合征以来, 世界各国对它进行了大量的临床和实验研究, 但因其病因众多, 至今仍未能澄清其发生机制, 临床亦无有效诊疗措施。即使在现代医疗条件下, ARDS 的发生率和病死率仍居高不下。近些年来, 许多研究者力求通过前瞻性研究, 对有 ARDS 发病危险的人群体液进行细胞学和生化学监测, 根据其临床经过或结局的不同, 寻找可以预测 ARDS 发生和/或转归的生物学标志, 以期尽早发现和控制在 ARDS 的发生, 降低病死率。现将有关文献综述如下。

1 中性粒细胞的生物学标志作用

中性粒细胞在 ARDS 中的作用倍受关注。肺组织病理学检查、体内中性粒细胞放射性核素示踪技术动态研究及动物实验均可见 ARDS 肺间质和肺循环血中有大量中性粒细胞聚集、扣押; 活化的中性粒细胞释放弹力蛋白酶、胶原酶, 可破坏细胞基质, 降解毛细血管基底膜中的弹力纤维、胶原和纤维粘连蛋白, 使之通透性增加, 大量含蛋白液体漏出血管进入肺间质和肺泡腔内, 影响肺血气交换。但 ARDS 患者 BALF 中性粒细胞的变化缺乏特异性, 外周血中白细胞和中性粒细胞数也无助于 ARDS 发生、发展的预测。

循环血中弹力蛋白酶水平的增加是中性粒细胞活化、脱颗粒的一个显著标志。Donnelly^[1]等通过对 61 例复合性创伤患者外周血弹力蛋白酶水平的测定发现, 8 例后来发生 ARDS 者, 创伤数分钟后外周血中弹力蛋白酶水平即明显高于未发生 ARDS 者; 机械通气患者血中弹力蛋白酶浓度与 PaO₂/FiO₂ 呈明显负相关, 与需要机械通气的的时间和器官衰竭分数呈正相关, 因此认为中性粒细胞及其分泌物在 ARDS 发病早期起重要作用。由于使用抗癌化疗药物致白细胞减少症者也能发生 ARDS, 使中性粒细胞在 ARDS 中的作用受到质疑。Sutter^[2]认为, 中性粒细胞与巨噬细胞、单核细胞、内皮细胞、上皮细胞及成纤维细胞一样, “只是大交响乐团中的一个乐师”, 并

非 ARDS 发生、发展中必不可少的关键因素。

2 炎症介质的生物学标志作用

2.1 补体成分

各种引起 ARDS 的致病因子进入机体后, 可首先激活补体 C5a, 后者进一步激活中性粒细胞, 使其在肺内聚集、扣押。曾有研究发现 ARDS 患者外周血中补体活化与 ARDS 高度相关, 提示测定患者血浆中补体 C5a 的活化可对危险人群 ARDS 的发生有预测作用^[3]; 补体终产物 C5b-9 的形成可能对脓毒症时 ARDS 的发生有预警作用^[4]。但 Weinberg^[5]和 Parsons^[6]等认为补体活化与 ARDS 的发生没有特异关系, 补体活化只是在 ARDS 发病高潮中起作用, 补体成分的检测对个体患者尚不能起到预测作用。Donnelly^[7]等曾动态检测了 15 名具有 ARDS 危险倾向患者血中 C3a、C4a、IL-6 和 IL-8 的浓度, 7 名后来发生 ARDS 患者仅在发病后第 16h 血中 C3a、C4a、IL-8 的平均水平才明显高于 8 名未发生 ARDS 者, 发病初期, 两组之间并无明显差别。提示补体片段 C3a、C4a 浓度的检测无助于严重创伤后 ARDS 发生的预测。

2.2 前炎症细胞因子 (proinflammatory cytokines)

细胞因子是由体内多种细胞分泌产生的具有免疫调节和生理调节活性的多肽分子, 在机体的炎症反应中相互作用, 形成网络, 发挥平衡内环境稳定和引起组织损伤的双重作用。大量的研究文献表明, 前炎症细胞因子与 ARDS 的发生关系密切, 尤以在炎症早期产生的肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、IL-β、IL-8 最为研究者关注, 此外尚有 IL-6、IL-1 的受体拮抗剂 (IL-1ra 及抗炎细胞因子 IL-10、IL-4 等。

TNF-α 是急性肺损伤中最早产生的炎症介质, 它的释放可诱导 IL-β 和其他炎症细胞因子的生成, 但由于持续时间短 (如给志愿者静脉注入低剂量内毒素后 1h, 血中 TNF-α 即达高峰水平, 6~8h 后已经测不出^[8]) 及检测方法的不同等原因, ARDS 患者血和 BALF 中 TNF-α 水平的测定结果多不一致, 难以用作预测 ARDS 的发生和预后评价。

IL-1 是细胞因子网络中的关键因子, 主要由单核巨噬细胞产生, 根据其分子结构的差异分为 IL-1α 和 IL-1β。给大鼠血管内注射胰腺炎腹水诱发 ARDS 以后, 可见肺 IL-1 和 TNF mRNA 表达呈 30 倍增加^[9]。Pugin^[10]等通过用 ARDS 患者 BALF 诱导人肺 II 型上皮样细胞 (A459) 中细胞间粘附分子 (ICAM-1) 上调的方法测得 ARDS 发病 0~1 天时 BALF 中前炎症活性最

国家自然科学基金课题

国家教育部博士点基金课题

作者单位: 100083 北京医科大学第三医院