

自由基医学在职业病预防中的应用

方允中

生产性物理、化学与生物等因素是引起职业病的病因。职业病的预防首先是控制或消除人体和这些致病原的接触,例如从事放射性工作人员所容许接受的照射剂量必须符合《放射防护规定》。在此前提下,还应采取提高人体抗职业病能力的措施。由于自由基医学的蓬勃发展,包括职业病在内的许多疾病的发生与发展中活性氧(即氧自由基及其活性衍生物)对机体损伤的作用已得到确证,在职业病预防中必须考虑如何应用自由基医学。现提出以下建议。

1 职业病的预防应具有自由基医学的理论依据

在恒定的生理情况下,人体中活性氧不断地产生,但也不断地及时被清除,因此可维持在有利无害的极低的平衡水平。活性氧尚有生理作用,因此不能全当作“垃圾”而彻底清除。在漫长的演化过程中,人体能控制氧自由基产生量为氧消耗量的1%~2%,同时随着氧自由基产生量的增加,体内合成抗氧化酶如SOD及抗氧化剂如谷胱甘肽(GSH)的清除氧自由基的能力相应增强,从而使人体内活性氧的产生与清除维持于正常平衡。不少报告指出,引起职业病的病因、营养缺乏或不良、疾病及其他因素可使人体内活性氧产生量增高,而抗氧化酶及内源性抗氧化剂的生物合成能力却不一定相应增加,因此活性氧的产生与清除失衡,其后果是活性氧损伤机体。在职业病预防中应用自由基医学,采取有效措施,不仅有助于提高抗氧化酶与内源性抗氧化剂的生物合成,而且还可提高外源性抗氧化剂的供给量,当可降低机体对引发职业病的病因敏感性。

2 在职业病预防中应重视营养缺乏或不良的防治

防治营养缺乏或不良不是仅为单纯的营养措施,而且尚要有自由基医学的意义,因为该措施对体内活性氧产生量增高及清除能力减弱而造成活性氧对机体损伤也起到间接防治作用。营养缺乏或不良既然可引起或加重活性氧对机体的损伤,对物理、化学及生物等因素应激或患职业病时更不可患营养缺乏或不良。在50年代我们曾观察到蛋白质、热能与某些维生素缺乏可加重辐射损伤就是其依据之一。在文献中许多作者认为,缺乏蛋白质可使人体中组织蛋白质(如抗氧化酶)与抗氧化剂(如GSH)的生物合成受到抑制,并且使氨基酸库中含硫氨基酸和组氨酸以及GSH水平降低,从而使机体抗氧化能力大为减弱;在饥饿时活性氧产生量增高,某些组织中SOD活性下降,GSH/GSSG比值降低;矿物质缺乏,特别是缺乏硒、铜、锌与锰可影响抗氧化酶的生物合成,如缺乏硒可使组织中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性降低,缺

乏铜和锌可使组织中Cu、Zn-SOD与Mn-SOD的活性减少;维生素缺乏常影响体内活性氧的清除,如缺乏抗坏血酸或维生素E可使体内清除活性氧的能力减弱,导致活性氧对机体的损伤。在职业病预防中应特别重视营养缺乏或不良的防治。

3 在职业病的预防中应采用适宜的特殊营养

80年代中期,中国营养学会将特殊环境和特殊作业人员的营养问题合称“特殊营养”。在职业病的预防中适宜的特殊营养措施是增加某些营养素(如抗氧化维生素)的需要量及有效食物的供给量。在这方面,我们从辐射与营养的一系列的研究中取得以下依据。

3.1 摄取高热量的狗经一定条件照射后,15天内体重增加,而摄取中等热量的狗仅能维持体重,摄取低热量的狗体重下降。

3.2 供给较高量蛋白质可改善照射狗的氮代谢,减轻损伤,促进恢复。不同质蛋白质膳食对辐射损伤减轻效应是不同的,其中以生理价值高的蛋白质膳食对辐射损伤的防治效应较高。

3.3 对照射动物应增加某些维生素的供给量。抗坏血酸,已探明照射豚鼠的血浆、脾脏与肾上腺中抗坏血酸含量低于未照射豚鼠,但可随抗坏血酸供给量的增加而好转。维生素B₁₂与叶酸,为了降低机体对辐射的敏感性,务使维生素B₁₂与叶酸营养正常或充裕。在实验中我们采用组氨酸负荷尿中亚胺甲基谷氨酸排出量为生化指标,观察到在生理情况下,适当量组氨酸负荷而致的代谢物亚胺甲基谷氨酸排出量是很低的,因为亚胺甲基谷氨酸可在四氢叶酸作用下转变为谷氨酸。从下图还可以了解到叶酸、维生素B₁₂与氨基酸的代谢相互关系。当叶酸与维生素B₁₂的营养不足或缺乏时,亚胺甲基谷氨酸的排出量显著增高或异于正常。另外,还观察到8Gy照射后第5天与10天,大鼠的全血中叶酸含量显著下降;辐射损伤、摄食量不足与组氨酸负荷均可加重维生素B₁₂与叶酸营养不足的大鼠尿中氨基氮和氨氮排出量的增高程度,而增加维生素B₁₂和叶酸的供给量不仅可消除其影响,而且还可有所改善。

3.4 某些食物可能存在除已知营养素以外的有效成分。我们以合成膳食加食物的方法,曾观察到某些食物可减轻大鼠的急性辐射损伤,并确证卷心菜、肝粉、酵母与白明胶的防治效果明显,而且还在实验中观察到LD₅₀剂量照射,摄食白明胶大鼠的存活率、存活天数、体重下降程度的减轻与恢复均显著高于照射动物。另外,某些生化指标,如动、静脉血管的羟脯氨酸、氨基氮、羟脯氨酸和氨基氮的比值以及皮肤的收缩强度的改变上,也可看出白明胶有防治辐射损伤的显著

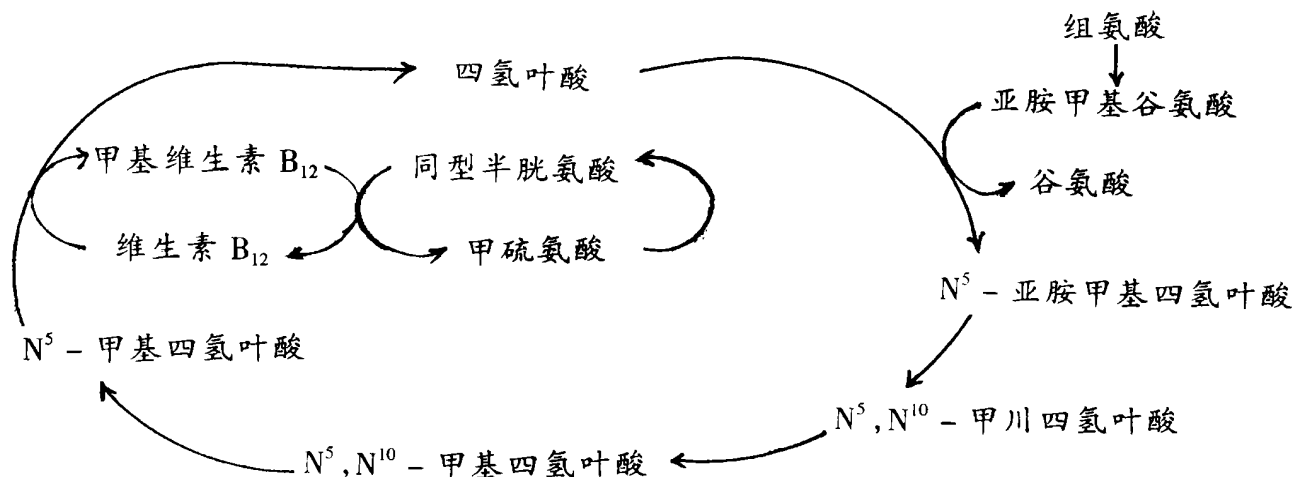


图1 叶酸、维生素 B₁₂与氨基酸的代谢相互关系

效果。这些实验结果表明这些天然食物可能含有抗辐射损伤的成分。现在认识到它们也许会直接或间接增强机体的抗氧化效能或有助于修复损伤的生物分子或重新合成。

必须指出的是，对放射性工作人员制定的适宜特殊营养并不局限于我们的有限实验结果，而是结合文献资料，提出较全面的预防性营养原则。根据这些原则制定的营养供给方案，除应用于一部分放射性工作人员外，还成功地应用于实验狗的急性辐射损伤和复合辐射损伤与烧伤的综合治疗。另外还配合临床结合治疗措施，使2例慢性放射病人的氮平衡得到改善。依照自由基医学的观点，对放射性工作人员提供的特殊营养，一般可适用于异常物理、化学与生物等致病原环境作业人员。不过，还应考虑不同作业特殊性，对特殊营养的原则与措施进行必要的修改与补充，如其中抗氧化维生素（抗坏血酸、β-胡萝卜素与维生素E）的供给量应增高。最近，有些学者建议，抗坏血酸供给量可照原定标准增加1~4倍；维生素E的需要量应由以往不特别列出，改为正式确定，现为20IU/1800kcal（1IU相当于1mg α-生育醇）；β-胡萝卜素原被认为进入人体后仅起到维生素A前体的作用，而现已确定它尚有淬灭单线态氧（¹O₂）等重要作用，应该单独列出需要量，或修改其需要量占维生素A供给量的1/2。还有些学者强调了食品或药食同源的食品中还含有营养素以外，有助于提高抗氧化酶及内源性抗氧化剂生物合成或抗疾病的有效成分，因此调配预防职业病的膳食，除了提供适宜营养素外，还要重视富含特殊保健成分的蔬菜与水果的供给。

4 在职业病预防中宜供给高效的保健品

要强调高效，对不同职业病的预防，应提供相应的不同保健品，但这方面研究只是在某些点上刚起步，多未系统深入，因此难

于在近期内得到充分的实验证据。从自由基医学角度看待保健品，则会认为高效的保健品一定会有助于提高机体抗职业病的效能。虽然特殊营养中已包括了营养需要量的增加与有效食物的供给，但在日常饮食的调配上，难于充分保证，例如抗氧化维生素供给量增加常难从食物供给来解决。我们认为，有必要使保健品中含有这些成分。对于食物中有效成分，近年来已进行了很多研究，取得了令人瞩目的进展，例如多酚类。在多酚类中茶多酚的强抗氧化作用已被证实。我们实验室用化学发光法测定出茶多酚清除超氧化物自由基（O₂⁻或HO₂[•]）的效能，其1mg相当于9μg Cu、Zn-SOD。进一步实验结果指出，茶多酚确可清除O₂⁻与羟自由基（[•]OH）而且显示量效关系。绿多维是国产的茶多酚复方产品，其成分为绿茶、酸枣仁与枸杞子，富含茶多酚、β-胡萝卜素、维生素E与抗坏血酸。它清除O₂⁻与[•]OH的效能远高于茶多酚。茶多酚尚有抗癌效应。我们用³H-TdR掺入法观察到10~100μg茶多酚对肿瘤细胞SR-1的DNA生物合成抑制作用并显示量效关系。同年美国Lea报道茶多酚中的（-）表没食子儿茶素、没食子酸酯与茶都可抑制肝癌与白血病细胞的DNA合成。我们还观察到茶多酚可抑制肿瘤细胞生长，而且对辐射损伤也有防护效应。不过，从另一试验结果发现茶多酚供给量过高，可能显示细胞毒性。经改用其复方产品（即绿多维）后，不仅可降低茶多酚的实际用量，而且由于各种成分的相互促进作用，其效能远高于茶多酚，当属高效保健品，可以应用于职业病的预防。应该认识到，采用中草药或其他植物的提取物及其有效成分作为保健品，也可应用于预防职业病。此项研究不仅有广泛的应用价值，而且也有重要理论意义。

（收稿：1998-11-08）