

二苯甲烷二异氰酸酯作业工人血清中抗原特异性 IgG 抗体水平的研究

马瑞霞 朱百年

摘要 目的 探讨抗原特异性 IgG 抗体 (S-IgG) 与二苯甲烷二异氰酸酯 (MDI) 哮喘发病的关系。方法 观察 MDI 作业工人血清中 S-IgG 水平, 并将 MDI 哮喘患者与正常人进行对比。结果 S-IgG 平均 OD 值, 哮喘组与接触组均显示大于对照组 (t 值分别为 11.30 9.5)。但哮喘组与接触组 ($t=1.75$), 有症状组与无症状组 ($t=1.76$) 之间差异无显著意义。S-IgG 抑制试验仅显示 MDI-HSA (人血清白蛋白) 对 S-IgG 抗体有明显抑制作用。结论 S-IgG 水平与 MDI 引起的呼吸道症状之间有显著相关关系, 且具有较高的诊断价值。

关键词 二苯甲烷二异氰酸酯 哮喘 变态反应性疾病 抗原特异性 IgG 抗体

Studies on Serum IgG Specific Antibody Level in Workers Exposed to Diphenylmethane Diisocyanate

Ma Ruixia*, Zhu Bainian.* Jinan Municipal Hospital for Occupational Diseases, Jinan, Shandong 250013

Abstract Objective To study relationship between serum levels of IgG specific antibody (S-IgG) and incidence of asthma caused by exposure to diphenylmethane diisocyanate (MDI). **Methods** Serum levels of S-IgG were analyzed for the patients with asthma and the controls in workers exposed to MDI. **Results** Average OD value for serum S-IgG increased significantly in the patients with asthma and those exposed to MDI than that in the controls ($t=11.30$ and 9.5 , respectively). But there was no significant difference in OD values between the patients with asthma and the exposed workers ($t=1.75$) and between symptomatic and asymptomatic ones ($t=1.76$). S-IgG inhibition tests showed that MDI-HSA (human serum albumin) could inhibit significantly the effects of S-IgG. **Conclusion** There existed significant relationship between serum level of S-IgG and respiratory symptoms caused by MDI, indicating a highly diagnostic value of the former.

Key words Diphenylmethane diisocyanate, Asthma, Allergic disease, IgG specific antibody

二苯甲烷二异氰酸酯 (MDI) 属于异氰酸酯类物质, 具有明显的致敏作用, 可引起过敏性肺炎和职业性哮喘^[1,2], 但其确切发病机制尚不清楚。1991 年我们发现 MDI 哮喘患者血清抗原特异性 IgG 抗体 (S-IgG) 水平明显高于无症状接触者和正常人^[2], 为了探讨 S-IgG 在 MDI 致敏中的作用, 我们进一步对 MDI 作业工人血清中 S-IgG 水平进行了再观察, 并与 MDI 哮喘患者和正常人进行对比, 现将结果总结如下。

1 对象与方法

1.1 观察对象与分组

1.1.1 MDI 作业工人组 (下称接触组) 男 52 人, 女 4 人, 均为聚氨酯合成革厂包装和使用 MDI 的工人, 年龄 20~48 岁, 平均 28.6 岁; 专业工龄 1~12 年, 平均 5.9 年。其中有症状者 35 人, 年龄 20~48 岁, 平均 30.1 岁; 专业工龄 1~10 年, 平均 6.3 年, 均有不同程度与 MDI 接触相关的咳嗽、胸闷、憋气

等呼吸系统症状。无症状者 21 人, 年龄 21~32 岁, 平均 27.0 岁; 专业工龄 1~12 年, 平均 5.7 年。

1.1.2 MDI 哮喘组 (下称哮喘组) 男 8 人, 女 4 人; 年龄 27~51 岁, 平均 37.6 岁; 专业工龄 2~9 年, 平均 6.2 年; 其中 7 例已脱离 MDI 作业 3~7 年, 平均 3.9 年。均与接触工人在同一岗位工作, 有与 MDI 接触相关的典型哮喘症状与体征, 并按照 Chan-yeung 介绍的方法^[4] 经特异性抗原 MDI 吸入激发试验 (SBPT) 证实; 胸部 X 线摄片均未发现特殊阳性征象, 肺功能检查未发现限制性功能障碍。

1.1.3 对照组 为不接触 MDI 的身体健康的献血农民, 共 35 人, 其中男 28 人, 女 7 人; 年龄 18~40 岁, 平均 27.6 岁。

各组人员吸烟情况经统计学处理无显著差异。

1.2 检查项目及方法

1.2.1 抗原制备 参照 Zeiss^[1] 介绍的方法, 将 HSA (人血清白蛋白) 溶于 NaHCO₃, 再加入 MDI, 水溶搅拌, 透析, 过滤, 紫外分光光度计测定其紫外吸收光谱, 确定其吸光度。

作者单位: 250013 济南 济南市职业病防治院 (马瑞霞), 山东医科大学第二附属医院 (朱百年)

1.2.2 S-IgG 测定 按照乔秉善^[5]介绍的酶联免疫吸附试验(ELISA)间接法,用美国产Σ960微型自动酶标仪,在490nm处测定吸光度(OD)值,超过对照组均数加2个标准差为阳性,酶标记物单克隆抗人辣根过氧化物酶自中国医科院基础所。

1.2.3 S-IgG 抑制试验 将稀释度合适的S-IgG阳性受试者血清与等量不同浓度的MDI、HSA、MDI-HSA混合,37℃孵育2小时,用上述ELISA间接法测定其OD值。

1.2.4 血清总IgG及补体C₃测定 采用单向琼脂免疫扩散板,购自中国军事医科院。

1.2.5 血清沉淀抗体测定 采用对流电泳扩散法。

1.2.6 气道反应性测定 用TAR-1型简易气道反应测定仪,按照钟氏^[6]介绍的方法,以组胺为激发剂,以最大呼气流速峰值(PF)为观察指标,组胺累积剂量达2.2mg时PF下降≥20%为气道反应性增高。测定前停用抗组织胺剂、茶碱类、β-兴奋剂及皮质激素24~48小时以上。

2 结果

2.1 血清S-IgG测定

2.1.1 血清S-IgG实测值 结果见表1。S-IgG平均OD值,哮喘组、有症状组、无症状组均大于对照组,但哮喘组与接触组之间(t=1.75),有症状组与无症状组之间(t=1.76)差异均无显著意义。

表1 各组免疫学指标测定结果

例数	S-IgG (OD值)			IgG (g/L)			C ₁ (g/L)			
	$\bar{x} \pm s$	t	P	$\bar{x} \pm s$	t	P	$\bar{x} \pm s$	t	P	
接触组	56	0.5±0.2	9.5	<0.001	6.9±2.3	3.9	<0.001	1.1±0.6	2.0	>0.05
有症状组	35	0.5±0.2	9.5	<0.001	6.9±2.1	3.4	<0.001	1.1±0.7	1.1	>0.05
无症状组	21	0.4±0.2	7.5	<0.001	6.8±2.5	2.9	<0.001	1.0±0.4	1.1	>0.05
哮喘组	12	0.6±0.2	11.3	<0.001	6.7±2.8	2.36	<0.001	0.9±0.4	1.4	>0.05
对照组	35	0.1±0.1			9.1±3.1			1.3±0.5		

注:均与对照组比

2.1.2 血清S-IgG阳性率 结果见表2。S-IgG阳性率,接触组非常显著地大于对照组,有症状者显著大于无症状者(χ²=8.96, P<0.005)。无症状者非常

显著地大于对照组。但哮喘组与有症状组比较,差异无显著意义(χ²=3.02, P>0.05)。

表2 S-IgG测定结果

例数	实测值 (OD值)			S-IgG 阳性率				
	$\bar{x} \pm s$	t	P	例数	%	χ ²	P	
接触组	56	0.5±0.2	9.5	<0.001	35	62.5	32.6	<0.005
有症状组	35	0.5±0.2	9.5	<0.001	26	74.3	37.7	<0.005
无症状组	21	0.4±0.2	7.5	<0.001	9	42.9	11.7	<0.005
哮喘组	12	0.6±0.1	11.3	<0.001	11	91.7	37.3	<0.005
对照组	35	0.1±0.1			1	2.9		

2.1.3 S-IgG 抑制试验 MDI、HSA 均未显示对S-IgG抗体的抑制作用,但MDI-HSA对于S-IgG抗体有明显抑制,且随抗原浓度增高,抑制作用增强,结果见图1。

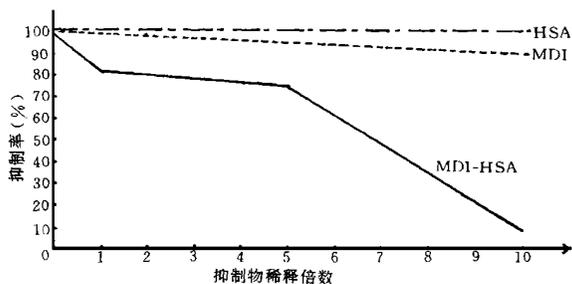


图1 S-IgG抑制试验

2.2 血清总IgG、β₁C-球蛋白(C₃)、血清沉淀抗体测定

血清总IgG实测值各组阳性率相比无显著意义。β₁C-球蛋白(C₃)各组实测均值差异均无显著意义。有症状组工人有4例阳性,但各组间阳性率相比差异均无显著意义。血清沉淀抗体测定各组均未发现阳性。

2.3 S-IgG与临床关系

2.3.1 S-IgG与呼吸道症状的关系 有症状组工人与无症状工人S-IgG增高者分别为26例、9例。品质相关分析表明,S-IgG增高与呼吸道症状显著相关(r=0.59, P<0.001)。

在12例哮喘患者中用MDI-HSA抗原测定其S-IgG

有 11 例阳性, 即 S-IgG 与临床诊断的符合率 (诊断敏感性) 为 91.7%, 在 35 例对照组中, 阳性仅 1 人, 即 S-IgG 与临床诊断的符合率 (诊断特异性) 为 97.1%, 按照诊断指数 = 诊断敏感性 + 诊断特异性的计算公式, S-IgG 测定的诊断指数为 188.81%。

2.3.2 S-IgG 与气道反应性的关系 无症状组与对照组气道反应性均正常; 哮喘组与接触组气道反应性增高分别为 9 例、4 例, 合计共 13 例; 其中 12 例同时有 S-IgG 阳性, 气道反应性增高与血清 S-IgG 阳性的一致率为 92.3%。

3 讨论

近年来发现, 在职业性变态反应性哮喘中可见抗原特异性 IgG 水平增高^[2, 8~13], 但其确切意义尚不清楚。Zeiss 等^[1, 2, 10~13]发现, MDI 哮喘患者和 MDI 作业工人的 S-IgG 含量明显增加。Liss^[13] 等对 25 例接触工人进行了 S-IgG 测定, 19.2% 的工人出现阳性。Cartier 等报道^[10], 10 例抗原支气管激发试验阳性的 MDI 哮喘患者, 有 8 例出现 S-IgG 阳性。本文调查结果表明, MDI 作业工人血清中 S-IgG 抗体平均 OD 值非常显著地高于对照组, 而且用 S-IgG 抑制试验证实了 S-IgG 对 MDI-HSA 有高度的抗原特异性, 这与我们 1991 年的观察结果相同^[3], 也与 Liss^[13] 等的结果相似, 提示 MDI 作业工人的体内 S-IgG 含量增加与 MDI 接触有关。

MDI 可引起变态反应性肺炎^[1], 后者的病理基础是 II 型变态反应的 Arthus 现象, 其发生与 IgG 型沉淀抗体有关。但本文所有受检者血清沉淀均为阴性, 有症状组工人虽有 4 例 β_1 C-球蛋白阳性, 但所有受检者均无发热、乏力、白细胞增多等现象, 胸部 X 线、肺功能检查也不支持肺炎的诊断, 故本次调查 S-IgG 含量增加可排除 II 型变态反应引起的外源性变态反应性肺炎。

近年来研究发现, IgG 亚型之一的 IgG₄ 抗体在 I 型变态反应中有介导和阻断的双重作用, 可引起外源性非反应性哮喘。Cartier 等报道^[10~12], 用 MDI 进行特异性抗原吸入激发试验时, 72% 的激发试验阳性的哮喘患者血清发现 S-IgG 抗体, 因而认为这些 MDI 哮喘患者激发试验的反应属于 IgG 依赖型。本项调查表明, 哮喘组及接触组 S-IgG 阳性率及平均 OD 值均明显高于对照组, 有症状工人的 S-IgG 阳性率显著高于无症状工人 ($\chi^2=5.53$, $P<0.05$) 及对照组 (χ^2

=37.68, $P<0.005$), 而且气道反应性增高的 13 名工人中, 有 12 人伴有血清 S-IgG 阳性, 其一致率高达 92.3%, 说明接触组及哮喘工人的呼吸道症状与 S-IgG 含量有关。另外, 有 3 例 MDI 哮喘患者仅有 SBPT 阳性, 其 S-IgG 含量并不高, 其中 1 例 S-IgG 完全缺失, 这 3 例患者特异性支气管吸入激发试验 1 例呈双相反应, 2 例呈速发反应, 与 Zammit-Tabona^[4] 报道的情况相同。上述情况表明, MDI 速发型哮喘反应与 IgG 的介导有关。这种作用是否 IgG 亚型的 IgG₄ 抗体所致, 惜条件限制, 未能进一步探讨。

本文结果表明, S-IgG 水平与 MDI 引起的呼吸道症状之间有显著相关关系, 哮喘患者血清 S-IgG 阳性率达 91.7%, 其诊断指数 [(哮喘组 S-IgG 阳性例数 11/哮喘组例数 12) + (对照组 S-IgG 阴性例数 34/对照组例数 35)] $\times 100\%$ ^[9] 为 188.8%, 接近于 200%, 具有较高的诊断价值, 因而血清 S-IgG 测定可作为一种特异敏感的体外试验指标用于 MDI 哮喘的诊断。但是无症状的 MDI 作业工人和对照组仍可出现阳性, 说明 S-IgG 仅能证明抗体对 MDI 是否存在变态反应及其反应程度, 而并非专指哮喘反应, 故将 S-IgG 测定用作临床指标时, 还必须结合职业史、病史及其他实验室指标。

4 参考文献

- 1 Zeiss CR, et al. J Allergy Clin Immunol, 1980, 65: 346
- 2 Zammit-Tabona M, et al. Am Rev Respir Dis, 1983, 128: 226
- 3 文保元, 等. 二苯甲烷二异氰酸酯哮喘患者免疫学及气道反应性测定. 中国工业医学杂志, 1993, 6 (2): 75
- 4 Chan-Yeung M. Chest, 1982, 82 (suppl): 24
- 5 乔秉善, 编著. 变态反应实验技术. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 1990 168~171
- 6 钟南山, 等. 一种简易的支气管激发试验. 中华结核病呼吸杂志, 1987, 10: 293
- 7 刘量衡. 决定一个医学实验好坏的因素. 中华医学检验杂志, 1980, 3: 176
- 8 刘镜愉, 等. 邻苯二甲酸作业工人血清中抗原特异性 IgG 抗体水平的研究. 中华预防医学杂志, 1991, 25: 132
- 9 李忠, 等. 乙二胺所致哮喘的临床免疫学研究. 中国工业医学杂志, 1991, 4 (3): 6
- 10 Cartier A, et al. J Allergy Clin Immunol, 1989, 84: 507
- 11 Tse KS, et al. Allergy, 1985, 40: 314
- 12 Grammer LG, et al. J Allergy Clin Immunol, 1990, 86: 94
- 13 Liss GM, et al. Pulmonary and immunologic evaluation of foundry workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate (MDI). ibid 1988, 82: 55

(收稿: 1999-01-20)