

• 综 述 •

肺淋巴系统与尘肺

丛翠翠, 毛丽君, 赵金垣

(北京大学第三医院职业病研究中心, 北京 100191)

摘要: 尘肺是由于长期吸入生产性粉尘引起的以肺部弥漫性纤维化为主要表现的全身性疾病, 肺内淋巴系统作为一个重要的免疫清除系统, 与尘肺的发病机制具有密切的关系, 本文拟就肺内淋巴系统的结构和功能作一简要介绍, 以为进一步探索其在尘肺病防治中可能的作用提供依据。

关键词: 淋巴; 尘肺; 纤维化

中图分类号: R135.2

文献标识码: A

文章编号: 1002-221X(2013)03-0190-05

Pulmonary lymphatics and pneumoconiosis

CONG Cui-cui, MAO Li-jun, ZHAO Jin-yuan

(Research Center of Occupational Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: Pneumoconiosis is a systemic disease with the characteristic of diffuse fibrosis because of the long-time inhalation of dust. Pulmonary lymphatics system is significantly associated with the pathogenesis of pneumoconiosis as an important part of defense. In order to offer the evidences for the early prevention and therapy of pneumoconiosis, lymphatic structure and function in lung were briefly reviewed.

Key words: lymphatics; pneumoconiosis; fibrosis

肺与外界环境相通, 暴露于很多外界因素, 肺内淋巴系统在防御外来微生物及粉尘颗粒入侵中起着特殊作用。尘肺是由于长期吸入生产性粉尘引起的以肺部弥漫性纤维化为主要表现的全身性疾病, 其基本病理过程为粉尘颗粒进入肺组织引起的肺内炎症和纤维化反应。淋巴系统作为一个重要的免疫清除系统, 对于肺内粉尘清除、肺内炎症及间质纤维化过程调控无疑更具重要意义, 但此方面研究一直未见开展, 成为尘肺研究领域令人遗憾的空白点。本文拟从深入剖析肺内淋巴系统的结构及功能入手, 结合已有实验室和临床研究结果, 分析探讨肺淋巴系统在尘肺发生、发展中的可能作用。

1 肺内淋巴系统

肺内具有丰富的淋巴结构——淋巴管和淋巴样组织, 肺内淋巴管分为浅淋巴管和深淋巴管, 两者之间存在着交通支^[1]; 淋巴样组织主要为肺内各级淋巴结。肺的淋巴液主要沿肺动脉、静脉、支气管及其分支走向引流至肺门局部淋巴结。

1.1 肺内淋巴管的分布

肺浅淋巴管分布于脏层胸膜下结缔组织内, 肺的深淋巴管位于小叶间及小叶内结缔组织中, 这些浅层和深层的淋巴管分支多十分纤细, 称“毛细淋巴管”, 其相互吻合, 形成毛细淋巴管网, 管径可达 30 ~ 80 μm , 病毒、细菌、红细胞、癌细胞、颗粒等物质均可直接由此进入淋巴循环^[2], 最终在

肺门处吻合, 而后注入肺门淋巴结, 同侧肺门淋巴结群之间或与对侧肺门淋巴结之间也有淋巴管相交通。

毛细淋巴管的管径较小, 不易显像, 所以小叶内毛细淋巴管的起源和分布一直存在争议。早期研究多认为, 正常肺组织中毛细淋巴管网位于细支气管壁内, 末梢位于终末细支气管或呼吸性细支气管内, 肺泡间隔区并无毛细淋巴管存在^[3], 因此, 吞噬了异物颗粒的巨噬细胞从肺泡向局部淋巴结转移的速率就十分缓慢^[4]; 但 Leak 等通过对肺内颗粒物质的淋巴管转移研究, 证实肺泡间隔也存在毛细淋巴管^[1]。

近十余年来, 随着淋巴内皮细胞标记物研究的发展, 对肺泡内毛细淋巴管的分布有了更进一步的认识^[5]。Pusztaszeri 等报道, 正常肺组织的肺泡壁毛细淋巴管呈缺乏状态或偶尔仅有极少量^[6]; Kambouchner 等发现淋巴管多伴随血管走行, 随着血管直径的缩小, 相关淋巴管也逐渐减少, 至肺泡间隔几乎无毛细淋巴管出现, 但 3.6% ~ 19% 的区域仍可发现淋巴内皮细胞标记物, 提示这些区域内存在毛细淋巴管^[7]。同样, Francescan 等对正常肺组织的深淋巴管做量化分析, 发现肺泡间隙的毛细淋巴管大部分直径大于 15 μm , 由于数量少、管径小, 在正常生理情况下, 对间质物质的吸收、清除作用并不明显, 但在慢性炎症等病理状态下, 肺泡间隔内的毛细淋巴管可作为新生淋巴管扩增的起源, 起到一定代偿作用^[8]; 此外, 正常肺组织的肺泡区毛细淋巴管分布少, 可能是由于该处毛细淋巴管尚未吻合成网, 细小的毛细淋巴管呈塌陷状态, 因而不易被观察到。Dean 等认为正常情况下肺泡周围的毛细淋巴管可能会一定程度地妨碍肺内气体交换, 因此, 多处于闭合状态, 很难被发现; 当病理状态下需要其发挥功能时, 淋巴管就会迅速扩展, 达到静息状态下数倍规模^[9]。

1.2 肺内淋巴结分布及引流

收稿日期: 2013-01-15

基金项目: 内源性溶血磷脂酸及受体调节矽肺病发生的作用及机制 (68473 国家自然科学基金)

作者简介: 丛翠翠 (1983—), 女, 在读博士, 研究方向: 尘肺发病的分子机制及调控。

通讯作者: 赵金垣, E-mail: zhaojinyuan@sina.com。

哺乳动物肺内毛细淋巴管通过开放的内皮细胞间隙与组织间隙相通,收集从血液渗出的组织液及进入组织间隙的颗粒物质,这些物质经由淋巴管丛依次进入集合淋巴管,输入淋巴结,再汇集于淋巴干,最终经右导管或胸导管汇入锁骨下静脉进入血液循环。肺内淋巴结在淋巴循环中作为清除异物的前方哨兵,其地位举足轻重,在尘肺形成过程中淋巴结肿大常常为其早期 X 线征象,且粉尘常可侵袭肺外其他脏器,提示淋巴转送可能负担无可替代的责任。

肺的淋巴结可分为两大类:肺淋巴结和纵隔淋巴结,肺淋巴结分为肺内淋巴结和肺支气管淋巴结,后者可再分为肺门淋巴结和肺叶间淋巴结;纵隔淋巴结则分为前纵隔淋巴结、后纵隔淋巴结、气管支气管淋巴结和气管旁淋巴结四组。肺组织产生的淋巴液先回流至段支气管周围淋巴结,沿段间回流至叶门,再经叶间回流至肺门,汇入支气管淋巴干,最后进入胸导管(左上肺)及右淋巴导管(肺内其余部位淋巴)入血。肺段与纵隔淋巴结之间也存在直接的淋巴引流通路,甚至可能直接注入锁骨下静脉和胸导管;此外,淋巴管与静脉之间也存在淋巴-静脉吻合^[10],在病理应激状态下可开放,提供淋巴回流的捷径,这些均可解释为何部分尘肺患者会出现肺外脏器(如肝脾等)的矽尘结节。

2 肺内淋巴系统的功能

肺内淋巴系统的功能主要有两方面:一是人体防御系统的重要组成,二是循环系统的重要辅助。前者主要为参与免疫防御,清除变异和死亡的细胞,排除非自身的有机物(细菌、病毒、真菌)和无机物(碳、硅颗粒等);后者主要为维持正常组织液平衡和机体内环境稳定。因此,淋巴系统结构及功能的失调将会引起多种生理功能紊乱。近些年的研究越来越重视淋巴系统在各种疾病状态下的作用,肺内淋巴系统对于肺脏具有尤为重要的调控作用,现简要分述如下。

2.1 免疫防御功能

肺内淋巴系统的免疫防御功能最主要的就是对空气中固体颗粒物质及大分子物质的清除。进入肺泡内的不溶性大颗粒物质,主要是通过呼吸道分泌物粘连或肺泡巨噬细胞吞噬,再经由黏膜纤毛运动输送至咽部,被咳出体外或吞咽入胃;另有部分可直接或被巨噬细胞吞噬后穿过肺泡上皮扩散到肺泡间隔,而后进入淋巴管,随淋巴回流进入肺门淋巴结,其中大部分经淋巴结滤过清除,少部分由淋巴循环进入血液^[11]。

另外,肺淋巴系统还运输淋巴细胞、树突状细胞(DC)等免疫细胞,调控固有免疫和获得性免疫^[12],如肺部感染、肿瘤、纤维化等情况都可引起肺内淋巴结肿大。

2.2 循环功能

进入肺间质内的液体主要通过淋巴系统回收入血,若淋巴引流不畅或瘀滞,可诱发肺间质水肿。淋巴循环是循环系统的重要辅助,可看作血管系统的补充,其对于机体的正常生理活动具有极其重要的意义^[13]。主要作用为:(1)回收蛋白质,组织液中的蛋白质分子不能再通过毛细血管再进入血液,每天有 75~200 g 蛋白质由淋巴带回血液,使组织液中

蛋白质浓度得以保持在较低水平,亦有利于毛细血管对组织液的重吸收;(2)调节肺间质的液体平衡,正常成人在安静状态下肺间质每天约有 4 L 淋巴液经肺淋巴循环回收至血液,当其引流不畅或瘀滞时,很易诱发严重肺间质、肺泡水肿甚至胸腔积液。

3 肺内淋巴系统在尘肺发病中的可能作用

研究发现,在尘肺早期肺实质发生病变前,病理活检已可发现肿大的淋巴结,提示肺内淋巴系统在尘肺发病机制中可能具有特殊作用^[14]。

3.1 淋巴系统在尘肺发病中的作用

Murray 等在对尘肺工人的尸检病理分析中发现,肺门淋巴结纤维化早于肺实质纤维化^[15]。Jean 等对 264 例尘肺患者尸检进行了进一步研究,结果与 Murray 所见基本一致,即所有患者中淋巴结内出现矽结节的发生率高于肺实质内出现矽结节的发生率;肺内出现矽结节时 90% 患者已合并有淋巴结内矽结节,而淋巴结出现矽结节后只有 66% 患者合并肺内矽结节。此外,低剂量粉尘即可引起较高比例的淋巴结内矽结节(18%~30%),随着粉尘累积量的增加,淋巴结矽结节合并肺实质矽结节的比例亦明显升高(约 75%),且无论累积量多少,多伴有淋巴结病变,出现淋巴结病变较无淋巴结病变患者发生矽肺的风险高 6~10 倍,淋巴结病变与肺实质病变之间呈明显正相关性($OR = 17.6$)^[16]。因此,可以认为,淋巴结病变是矽肺早期的一个预警信号,亦提示肺门淋巴结在清除肺内二氧化硅机制中可能起到重要作用——若肺内淋巴系统受损,其清除尘粒的能力受到影响,二氧化硅积聚于肺内的机会亦可能随之增加,导致淋巴结及肺实质纤维化,最终形成肺内不可逆性病灶^[17]。此外,淋巴结受损后不仅妨碍了粉尘的清除,也会减少对致癌物质的排除,从而增加合并肿瘤的风险。所以,对尘肺发生机制的研究更应该关注肺内淋巴系统的变化。

目前研究已经发现肺内淋巴结二氧化硅含量较肺实质内高约 2.4 倍^[18],认为淋巴结瘀滞堵塞可能是矽肺病情进展的一个重要因素^[19]。在淋巴循环过程中,矽尘或尘细胞被淋巴结阻留,在髓窦内不断积聚,同时诱发纤维母细胞增生和胶原纤维形成等病理过程;尘细胞纤维化区域的淋巴结结构亦遭破坏,甚至发生玻璃样变及钙化,除淋巴结边缘区可残留部分淋巴组织外,其余大部分结构均可受累。因此,尘肺的肺内引流淋巴结的损伤最为突出,主要是由引流来的尘细胞堵塞淋巴管而造成局部淋巴淤滞、淋巴窦扩张及网状内皮、成纤维细胞增生,最终造成病变所在区域肺间质的弥漫性纤维化,形成矽肺小结节。淋巴结内的这种小结节可发生融合、坏死和钙化,使淋巴结最终失去功能;矽肺常见的合并症——支气管肺炎和结核等都可能与淋巴结免疫滤过功能破坏相关,使炎症及结核杆菌更易于播散^[20]。

尘肺发病机制各个过程中产生的细胞因子也可影响淋巴管的再生,提示尘肺的淋巴系统损伤可能与其炎症及纤维化具有相关性^[21]。

3.2 肺部炎症与淋巴系统

肺毛细淋巴管为淋巴管系统的最小结构单位,在维持肺泡微环境稳定中起着必不可少的作用,任何累及肺泡的疾病都会引起毛细淋巴管的病理性改变。Schraufnagel 等应用高氧诱导小鼠肺泡损伤后,亦见肺泡周围出现淋巴管增生;14 d 后损伤的肺组织大致恢复正常,肺泡周围淋巴管也随之消失^[22]。可见,淋巴管形成可能是组织炎症反应和修复过程的组成环节。

二氧化硅颗粒进入肺部早期,首先会引起急性炎症反应,表现为肺泡巨噬细胞活化和肺内中性粒细胞增多,诱发肺内炎症反应。活化的肺泡巨噬细胞吞噬尘粒,释放炎症细胞因子及各种致纤维化因子^[23],并诱导淋巴管的功能活化。炎症反应与淋巴管再生也具有密切关系^[24],如炎症因子“血管内皮生长因子(VEGF)”不但对炎症细胞具有趋化性,也是淋巴管形成的主要作用因子——炎症反应通过 VEGF 与其受体 VEGFR 结合,诱导淋巴管再生^[25]。巨噬细胞在炎症诱导的淋巴管形成中起到多重作用。一方面,活化后的巨噬细胞高表达 VEGF-C/D,促进淋巴管再生;招募入炎症病灶的原始单核细胞转化为可释放 VEGF-C/D 的巨噬细胞,亦可刺激淋巴管内皮细胞(LECs)生长以形成淋巴管^[26];巨噬细胞还可分化为 LECs 与原有的 LECs 共同促进淋巴管的形成^[27]。另一方面,VEGF-C 也是巨噬细胞的趋化因子,因部分外周血单核细胞和活化的组织巨噬细胞表达其受体 VEGFR-3,从而形成正反馈作用,加强淋巴管的形成,加强肺内尘粒的清除,亦有利于炎症的缓解及肺组织内环境的平衡稳定^[28]。

炎症反应中,DC 以及 T、B 等免疫细胞被激活,可捕获抗原物质(如尘细胞死亡后的崩解产物),通过淋巴管转移到淋巴结;淋巴结内的 B 细胞也产生 VEGF,趋化 DC 移动,并与其表达的 VEGFR-3 结合,诱导淋巴管再生,说明淋巴结内的免疫细胞也可促进淋巴管再生,以协助对抗原物质的滤过免疫功能^[29]。

3.3 肺纤维化与淋巴系统

弥漫性肺泡损伤(DAD)和特发性肺间质纤维化(IPF)等疾病也属肺间质纤维化疾病,其发病机制对尘肺病肺纤维化的机制可能具有借鉴参考之处,值得进一步探索。

Yamashita 等对 DAD 不同病理状态中肺内淋巴管的变化进行了细致研究,结果显示,肺泡间隔淋巴管形成是肺纤维化过程中的一个明显病理特征:在渗出期,虽有毛细血管密度增加,但淋巴管并无明显变化;在增殖期,新生淋巴管逐渐出现,主要位于肺泡间隔纤维化损伤区,却未见毛细血管形成;至纤维化期,则见该部组织收缩,胶原沉积,毛细血管及淋巴管均见塌陷,三维塑型成像显示新生淋巴管与原有淋巴管之间缺少连接^[30]。整个过程中,淋巴管似乎独立于毛细血管网之外,其实两者之间仍有联系,只是不同功能状态下的表现不同而已。在渗出期,毛细血管代偿性增生,滤过压增大,内皮细胞功能受到破坏,血管通透性增强,肺间质积聚大量渗出液,大量组织液流入淋巴管,导致淋巴管开始增生,同时伴有成纤维细胞增殖和胶原沉积,以完成组织修复;至纤维化期,血管和淋巴管均难以再发挥代偿作用,并随着

组织间质纤维化进展而逐渐消失。虽然尘肺与 DAD 的病因及具体发病机制不同,但大体病变过程应该是“异曲同工”,因此,淋巴管在尘肺不同时期中的具体功能及结构变化值得进一步探索。

IPF 的研究发现病灶区中心虽无淋巴管,但周围有淋巴管围绕^[31];也有研究在 IPF 整个病程中未见淋巴管生成,只有在中后期出现血管形成^[32]。这可能与成纤维病灶区聚集了大量不能分解的胶原物质而影响淋巴管的形成有关;而在肺纤维化晚期,出现不可逆纤维化病灶后,淋巴管也已失去功能。

胚胎期淋巴管是从静脉出芽生长而来,在炎症和肿瘤中,新生淋巴管则是在已有淋巴管基础上形成的^[33]。肺纤维化时淋巴管究竟如何形成?已有研究发现,病变时肺泡区新生淋巴管与原有淋巴管之间并无连接,可见新生淋巴管并非直接来源于原有淋巴管。最新研究显示:用淋巴管内皮细胞上清液培养微血管内皮细胞来源的人间质干细胞,可在体外分化为 LECs,应用于小鼠淋巴水肿模型中则可发育为正常的淋巴管并具有排泄功能,减轻水肿^[34]。另有研究指出,从 IPF 动物肺泡灌洗液分离出来的 CD11b⁺巨噬细胞在人工基底膜上培养,可形成管样结构,这些管样结构表达 LECs 标记物“内皮透明质酸受体-1(LYVE-1)”和“平足蛋白”,而正常对照组的 CD11b⁺巨噬细胞则无此功能^[35]。由此可以推断,微血管内皮细胞来源的间质干细胞和巨噬细胞都具有分化为 LECs 的潜能,并在一定条件下可形成淋巴管。

很多研究发现,肺纤维化时会出现纵隔淋巴结肿大,且与纤维化病程相关^[36]。IPF 中淋巴结增生多为良性增生,类固醇治疗后可得到一定缓解^[37];尘肺病程中肺内淋巴结增生并非良性,因过量粉尘进入淋巴结后不仅增加了淋巴结内的粉尘沉积量,也导致支气管和肺相关淋巴组织出现炎性肉芽肿,并在此基础上进一步形成淋巴结纤维化,损伤淋巴管和淋巴结清除粉尘的能力,进一步加速了尘肺的进展^[38]。

实验研究及临床实践均显示,吸入肺内的粉尘滞留于肺间质或肺周围组织中的数量极少,即使是生产环境最为恶劣、空气污染最为严重的煤矿工人,其死后的尸体解剖收集到肺内的煤尘量,也只占总吸入量的 1% 左右^[39]。提示肺组织有完善的清除系统可将之排出肺外,对此机制的深入探索,无疑将可能对尘肺的防治前景产生巨大影响——肺淋巴系统是肺内唯一可以清除间质和肺泡内尘粒的组织。

巨噬细胞吞噬粉尘颗粒后,由于颗粒的细胞毒性可造成巨噬细胞凋亡或坏死,加之肺泡上皮细胞及表面活性物质被破坏,并不能有效地将粉尘颗粒再运送到肺泡,经呼吸道排出体外。实际上,二氧化硅等尘粒被肺泡巨噬细胞吞噬后,短时间内(15~30 min)即可穿过肺泡上皮细胞进入间质组织,并顺利随肺泡间液吸收入淋巴小管。研究显示,尘肺早期,淋巴结内粉尘含量即明显高于肺内粉尘量(20.3% vs 6.1%)^[40],推测尘肺早期,尘粒主要通过淋巴管途径清除,清除能力与最初沉积量和尘粒性质相关,少量的沉积可完全清除,但当尘粒累积量超过了淋巴系统的清除潜力后,清除速率即减慢;淋巴结纤维化则会进一步妨碍尘粒的排除,加

重肺组织的损伤。

综上,肺内淋巴系统在尘肺发病调控中可能起着举足轻重的作用,其不但与粉尘的清除密切相关,淋巴结病变更可能预示有罹患尘肺的风险。进一步了解肺内淋巴系统在尘肺发病中的作用,对于重新认识尘肺的发病机制具有极大价值,而研究如何保护肺内淋巴系统功能,加强其清除能力,对于尘肺的有效防治可能更具深远意义,值得密切关注。

参考文献:

- [1] Leak L V. Lymphatic removal of fluids and particles in the mammalian lung [J]. *Environ Health Perspect*, 1980, 35: 55-75.
- [2] Alitalo K, Tammela T, Petrova T V. Lymphangiogenesis in development and human disease [J]. *Nature*, 2005, 438 (7070): 946-953.
- [3] Marchetti C, Poggi P, Clement M G, *et al.* Lymphatic capillaries of the pig lung: tem and sem observations [J]. *Anat Rec*, 1994, 238 (3): 368-373.
- [4] Peao M N, Aguas A P, de Sa C M, *et al.* Scanning electron microscopy of the deep lymphatic network of the murine lung as viewed in corrosion casts [J]. *Lymphology*, 1993, 26 (1): 42-48.
- [5] Schacht V, Dadras S S, Johnson L A, *et al.* Up-regulation of the lymphatic marker podoplanin, a mucin-type transmembrane glycoprotein, in human squamous cell carcinomas and germ cell tumors [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166 (3): 913-921.
- [6] Pusztaszeri M P, Seelentag W, Bosman F T. Immunohistochemical expression of endothelial markers Cd31, Cd34, von willebrand factor, and Fli-1 in normal human tissues [J]. *J Histochem Cytochem*, 2006, 54 (4): 385-395.
- [7] Kambouchner M, Bernaudin J F. Intralobular pulmonary lymphatic distribution in normal human lung using D2-40 antipodoplanin immunostaining [J]. *J Histochem Cytochem*, 2009, 57 (7): 643-648.
- [8] Sozio F, Rossi A, Weber E, *et al.* Morphometric analysis of intralobular, interlobular and pleural lymphatics in normal human lung [J]. *J Anat*, 2012, 220 (4): 396-404.
- [9] Schraufnagel D E. Lung lymphatic anatomy and correlates [J]. *Pathophysiology*, 2010, 17 (4): 337-343.
- [10] Jones D, Min W. An overview of lymphatic vessels and their emerging role in cardiovascular disease [J]. *J Cardiovasc Dis Res*, 2011, 2 (3): 141-152.
- [11] Yu R C, Rappaport S M. Relation between pulmonary clearance and particle burden: a michaelis-menten-like kinetic model [J]. *Occup Environ Med*, 1996, 53 (8): 567-572.
- [12] Adams R H, Alitalo K. Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8 (6): 464-478.
- [13] El-Chemaly S, Levine S J, Moss J. Lymphatics in lung disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008: 195-202.
- [14] Taeger D, Bruning T, Pesch B, *et al.* Association between lymph node silicosis and lung silicosis in 4384 german uranium miners with lung cancer [J]. *Arch Environ Occup Health*, 2011, 66 (1): 34-42.
- [15] Murray J, Webster I, Reid G, *et al.* The relation between fibrosis of hilar lymph glands and the development of parenchymal silicosis [J]. *Br J Ind Med*, 1991, 48 (4): 267-269.
- [16] Cox-Ganser J M, Burchfiel C M, Fekedulegn D, *et al.* Silicosis in lymph nodes: the canary in the miner? [J]. *J Occup Environ Med*, 2009, 51 (2): 164-169.
- [17] Scotton C J, Chambers R C. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus [J]. *Chest*, 2007, 132 (4): 1311-1321.
- [18] Verma D K, Ritchie A C, Muir D C. Dust content of lungs and its relationships to pathology, radiology and occupational exposure in ontario hardrock miners [J]. *Am J Ind Med*, 2008, 51 (7): 524-531.
- [19] Seaton A, Cherrie J W. Quartz exposures and severe silicosis: a role for the hilar nodes [J]. *Occup Environ Med*, 1998, 55 (6): 383-386.
- [20] Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007, 11 (5): 474-484.
- [21] Baluk P, Yao L C, Feng J, *et al.* Tnf-alpha drives remodeling of blood vessels and lymphatics in sustained airway inflammation in mice [J]. *J Clin Invest*, 2009, 119 (10): 2954-2964.
- [22] Hainis K D, Sznajder J I, Schraufnagel D E. Lung lymphatics cast from the airspace [J]. *Am J Physiol*, 1994, 267 (2 Pt 1): L199-205.
- [23] Vanhee D, Gosset P, Boitelle A, *et al.* Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis [J]. *Eur Respir J*, 1995, 8 (5): 834-842.
- [24] Baluk P, Tammela T, Ator E, *et al.* Pathogenesis of persistent lymphatic vessel hyperplasia in chronic airway inflammation [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (2): 247-257.
- [25] Flister M J, Wilber A, Hall K L, *et al.* Inflammation induces lymphangiogenesis through up-regulation of vegfr-3 mediated by Nf-kappa-b and proxl [J]. *Blood*, 2010, 115 (2): 418-429.
- [26] Kerjaschki D. The crucial role of macrophages in lymphangiogenesis [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (9): 2316-2319.
- [27] Maruyama K, Li M, Cursiefen C, *et al.* Inflammation-induced lymphangiogenesis in the cornea arises from Cd 11b-positive macrophages [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115 (9): 2363-2372.
- [28] Skobe M, Hamberg L M, Hawighorst T, *et al.* Concurrent induction of lymphangiogenesis, angiogenesis, and macrophage recruitment by vascular endothelial growth factor-C in melanoma [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159 (3): 893-903.
- [29] Maby-E I, Hajjami H, Petrova T V. Developmental and pathological lymphangiogenesis: from models to human disease [J]. *Histochem Cell Biol*, 2008, 130 (6): 1063-1078.
- [30] Yamashita M, Iwama N, Date F, *et al.* Characterization of lymphangiogenesis in various stages of idiopathic diffuse alveolar damage [J]. *Huma Pathol*, 2009, 40 (4): 542-551.
- [31] El-Chemaly S, Malide D, Zudaire E, *et al.* Abnormal lymphangiogenesis in idiopathic pulmonary fibrosis with insights into cellular and molecular mechanisms [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106 (10): 3958-3963.
- [32] Yamashita M, Yamauchi K, Chiba R, *et al.* The definition of fibrogenic processes in fibroblastic foci of idiopathic pulmonary fibrosis based on morphometric quantification of extracellular matrices [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40 (9): 1278-1287.
- [33] Oliver G, Srinivasan R S. Lymphatic vasculature development: current concepts [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1131: 75-81.
- [34] Conrad C, Niess H, Huss R, *et al.* Multipotent mesenchymal stem

cells acquire a lymphendothelial phenotype and enhance lymphatic re-generation in vivo [J]. Circulation, 2009, 119 (2): 281-289.

[35] El-Chemaly S, Pacheco-Rodriguez G, Ikeda Y, et al. Lymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into an old disease [J]. Lymphat Res Biol, 2009, 7 (4): 197-203.

[36] Attili A K, Kazerooni E A, Gross B H, et al. Thoracic lymph node enlargement in usual interstitial pneumonitis and nonspecific-interstitial pneumonitis: prevalence, correlation with disease activity and temporal evolution [J]. J Thorac Imaging, 2006, 21 (4): 288-292.

[37] Franquet T, Gimenez A, Alegret X, et al. Mediastinal lymphaden-

nopathy in cryptogenic fibrosing alveolitis: the effect of steroid therapy on the prevalence of nodal enlargement [J]. Clin Radiol, 1998, 53 (6): 435-438.

[38] Porter D W, Hubbs A F, Mercer R, et al. Progression of lung inflammation and damage in rats after cessation of silica inhalation [J]. Toxicol Sci, 2004, 79 (2): 370-380.

[39] 马俊. 实用尘肺病临床学 [M]. 北京: 煤炭工业出版社, 2007, 29-30.

[40] Chapman J S, Ruckley V A. Microanalyses of lesions and lymph nodes from coalminers' lungs [J]. Br J Ind Med, 1985, 42 (8): 551-555.

• 事故调查 •

某货场装卸工职业性化学性皮肤灼伤事件调查

吴群荣, 钱存稳, 邢四茹, 贾良庆

(上海铁路局蚌埠疾病预防控制中心, 安徽 蚌埠 233000)

2011 年 8 月 15 日下午, 某货场发生一起装卸工皮肤灼伤事故, 其中 3 名装卸工职业性化学性皮肤中度灼伤, 5 名装卸工轻度灼伤。现将调查情况报告如下。

1 事故经过

2011 年 8 月 15 日 15: 10, 12 名装卸工由一货车向下卸载尿素, 货车车厢净高 2.8 m、长 14.4 m, 货物南北排列, 堆放高度约 2 m, 大约 1100 袋。16: 30 在搬运货车底部尿素时, 有 8 人先后感到肩部、手臂或脚踝处有烧灼、针刺样疼痛感, 以为是被虫蛰咬, 到 17: 00 作业结束时有 3 人手臂已出现小面积红斑, 但没有引起重视, 也没有采取任何防护措施。次日晨, 8 名装卸工皮肤出现不同程度的“皮肤红疹、红斑、溃烂”等症状, 立即到医院治疗。3 名装卸工症状较重, 分别在肩部、手臂等处出现红斑、黑斑、水疱及渗出液等症状, 灼伤范围分别为 10 cm × 20 cm、5 cm × 6 cm、3 cm × 3 cm, 诊断职业性化学性皮肤中度灼伤; 另 5 名装卸工诊断为轻度职业性化学性皮肤灼伤。3 名中度灼伤患者经 3~4 周治疗痊愈。

2 现场调查

装卸工共 12 人, 其中搬运车厢南端货物的 4 名装卸工没有皮肤灼伤症状; 搬运北端货物装卸工之前皮肤均没有损伤, 近期也没有接触过强酸、强碱类物质。装卸人员作业时穿着夏季短装衣裤。

2.1 车辆调查情况

经货运部门追踪调查, 8 月 15 日到达该货场装有 55 t 尿

素的货车曾装运过烧碱。车厢箱体印有毒品代用标志, 是毒品专用车。

对该车厢现场调查时发现, 车厢被打开后, 闻到一股淡淡的“碱味”。该节车厢体积 14.4 m × 2.8 m × 2.8 m = 118 m³。车厢底部 (门左侧 1.2 m) 有一体积 35 cm × 10 cm × 10 cm 白色颗粒物; 北部 (门右侧 1.5 m) 有一体积 45 cm × 15 cm × 15 cm 白色片状物。北部底板凹陷处聚满“铁锈色液体”, 北部干燥处有散在白色结晶物质。

2.2 现场检测结果

对现场检测分析, 确定车厢内“铁锈色”液体呈强碱性, 定性含氢氧化钠; 北端白色片状物和结晶物均为强碱化学物质氢氧化钠, 南端白色颗粒物为尿素。

3 讨论

经过个案调查、现场职业卫生学调查、事故现场检测、皮肤灼伤病人临床表现和检测结果等资料, 根据《职业性化学性皮肤灼伤诊断标准》(GBZ51—2002), 本次事件可认定为一起因氢氧化污染尿素包装袋引起的急性职业性化学性皮肤灼伤事件。

氢氧化钠、氢氧化钾属于强碱腐蚀物品^[1], 该物质对人体有强烈腐蚀作用, 可造成化学灼伤。强碱腐蚀品使人体细胞受到破坏所形成的化学灼伤, 与酸烧伤、火烧伤、烫伤不同^[2]。强碱化学灼伤在开始时往往疼痛不明显, 待发觉时, 部分组织已经灼伤坏死, 较难治愈。

本次事故的主要原因是由于装有尿素的车厢在装该批货物前没有按规定对车厢箱体进行彻底清洗, 致使车厢底部存有散在的强碱性物质氢氧化钠颗粒、液体污染了货物; 次要原因是该单位职业卫生制度不健全, 装卸人员没有基本的专业知识和自我防护意识, 在事故作业中没有按要求穿防护服, 在事故发生时没有及时冲洗患部; 建议有关部门应加强现场作业的指导、作业人员职业卫生安全教育及职业卫生知识培训, 定时检查督促作业人员劳动防护用品的使用, 防止类似事件的发生。

参考文献:

[1] 铁运 [1995] 104 号, 中华人民共和国铁道部铁路危险货物运输管理规划 [S]. 铁道部, 1995.

[2] 杨秀丽. MEBT/MEBO 治疗 60 例强碱烧伤的体会 [J]. 中国烧伤创伤杂志, 2002, 14: 97-99.

收稿日期: 2012-10-22; 修回日期: 2013-01-04
作者简介: 吴群荣 (1965—), 女, 副主任医师。