

潜艇舱室环境中有害气体对肺组织的慢性损伤

张世超, 欧敏

摘要: 在潜艇舱室复杂的气体环境下, 有害气体可能刺激气管上皮细胞并损伤肺血管内皮细胞, 引起肺组织慢性炎症反应以及氧化与抗氧化功能失衡。肺组织内氧自由基增多与炎症反应相互作用, 引起血液和肺组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、血管内皮素-1(endothelin-1, ET-1)和一氧化氮含量变化, 并产生大量炎性细胞以及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎性介质浸润肺组织。这些炎症反应可以导致气管壁的损伤修复过程反复发生, 引起气管结构重塑, 还可以损伤肺血管, 使肺血管平滑肌增生, 肺血管阻力增加, 形成肺动脉高压, 同时, 长期炎症反应还可导致肺实质的纤维化, 进一步影响肺功能。

关键词: 肺; 肿瘤坏死因子; 血管内皮素; 超氧化物歧化酶; 炎症

Chronic Injury of Pulmonary Tissue in Submarine Cabin Environment ZHANG Shi-chao, OU Min (Department of Respiratory Diseases, Navy General Hospital, Beijing 100048, China). Address correspondence to OU Min, E-mail: oumin1999@yahoo.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract: Submarine cabin contains very complicated air environment. Harmful gases in this environment may induce chronic inflammatory reaction and oxidant-antioxidant imbalance in the pulmonary tissues by stimulating bronchus epithelial cells and damaging pulmonary vascular endothelial cells. Increasing oxygen free radicals and inflammatory reactions may lead to changes in the levels of superoxide dismutase, endothelin-1, and nitric oxide in blood and lung tissues, and attract a large number of inflammatory cells and inflammatory mediators such as tumor necrosis factor- α and interleukin-6 which would infiltrate into lung tissues. These inflammatory reactions may lead to airway remodeling, pulmonary vascular smooth muscle proliferation, pulmonary vascular resistance increment, and pulmonary hypertension. At the same time, long-term inflammation can also cause pulmonary fibrosis, deteriorating lung function.

Key Words: pulmonary; tumor necrosis factor; endothelin; superoxide dismutase; inflammation

潜艇环境是一个特殊的密闭环境, 舱室内由机器仪器运行及各种油料、涂料、艇员生活产生的多种复杂化学、物理污染物不断增加, 有害气体浓度也不断升高。随着新材料、新装备、新技术和新工艺被大量采用, 潜艇舱室居住环境有很大改善, 有害气体种类、浓度大幅度减少, 但一些主要有害气体如二氧化碳、一氧化碳、二甲苯、二氧化硫等仍然存在^[1]。

潜艇长航的艇员长期处于这种特殊密闭环境, 常出现胸闷气短、头晕、头痛等不适症状和体征。研究发现, 长航后艇员外周血中红细胞计数、血红蛋白含量、红细胞压积、平均红细胞体积明显升高, 游离血红蛋白和血清间接胆红素亦明显升高, 红细胞脆性增加^[2]; 心功能中心率与胸腔液体指数较长航前显著增加, 心室射血时间及每搏量明显减少, 心肌收缩力较长航前有所下降; 用力肺活量、肺活量百分比、最大通气量均

明显下降, 而第一秒百分率明显增加, 表明长航对艇员的肺功能同样有一定影响^[3]。

在潜艇舱室这种密闭复杂环境中长期工作, 会不可避免地吸入有害气体, 直接或者间接破坏呼吸道的防御机能, 降低肺脏的抗炎及抗氧化能力, 对肺血管以及肺组织造成慢性损伤, 影响呼吸系统功能。

1 有害气体环境对肺组织的慢性炎症损伤

潜艇舱室气体环境中有害气体如二氧化硫、二甲苯等刺激性气体, 进入呼吸道后被气管黏膜表面吸收, 一方面刺激支气管迷走神经, 同时在湿润的气道表面溶解, 分解成亚硫酸盐及氢离子, 刺激呼吸道平滑肌收缩, 导致支气管狭窄, 肺功能下降, 加重鼻炎、咽喉炎、支气管炎症状, 长期可以诱发哮喘以及慢性阻塞性肺病^[4]。另一方面, 长期低浓度的二甲苯吸入则可引起支气管以及细支气管周围细胞凋亡, 上皮组织和淋巴结内淋巴细胞数量增多^[5], 在有害气体的长期刺激下, 肺血管内皮细胞(endothelial cell, EC)受损, 肺血管内皮细胞损伤是炎症反应的基础。肺血管内皮细胞在正常状况下起屏蔽作用, 防止白细胞和血小板黏附及其他有害物质的渗透, 各种化学性、

[基金项目] 军队中医药科研专项课题(编号: 10ZY219)

[作者简介] 张世超(1989—), 女, 硕士生; 研究方向: 潜艇环境对肺功能的影响; E-mail: schao2011@163.com

[通信作者] 欧敏主任医师, E-mail: oumin1999@yahoo.cn

[作者单位] 海军总医院干部呼吸科, 北京 100048

生物性因素的刺激可以造成肺血管内皮细胞的损伤,损伤后血液中的中性粒细胞主要通过 $\beta 2$ 整联蛋白与血管内皮细胞上的细胞黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 相结合^[6],黏附在血管内皮细胞上,进而穿过血管内皮细胞膜,迁移浸润到受损肺组织,激活的中性粒细胞释放蛋白酶如中性粒细胞弹性蛋白酶,以及氧自由基损伤肺组织^[7]。

1.1 慢性炎症对肺组织的损伤机制

在呼吸系统疾病中,气道炎症的慢性化以及气道的重塑是多种肺部疾病的共同病理生理特征,该特征是由巨噬细胞、中性粒细胞及多种细胞因子相互作用所致的气道病变。在多种化学性及生物性因素的刺激作用下,肺泡巨噬细胞可以释放多种细胞因子如白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-8、肿瘤坏死因子等,这些细胞因子能促进中性粒细胞在血管内的趋化聚集黏附,浸润受损肺组织导致机体的损伤^[8]。

1.1.1 细胞因子在炎症反应中的作用 中性粒细胞是最早出现在组织炎症部位的免疫细胞,释放大量蛋白酶、氧自由基和炎性介质。除中性粒细胞外,人肺泡巨噬细胞和淋巴细胞在有害气体刺激下明显增多^[9],分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-1、IL-6、干扰素- γ (interferon- γ , INF- γ) 等炎性介质,启动早期炎症反应并维持炎症反应,对肺血管以及肺组织造成长期的慢性炎症刺激。

TNF- α 被认为是引起炎症反应最重要的细胞炎性因子之一,可以刺激巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞产生其他炎性因子,并且能够通过 P38 促分裂原活化蛋白激酶使内皮细胞内微管排列改变,激活内皮细胞,增加内皮细胞的通透性^[10],使中性粒细胞易于通过血管进入组织。有研究进一步发现^[11],TNF- α 还可以激活细胞外信号调节激酶 (ERK) 尤其是 MAP 激酶 (MAPK) 通路增加 TGF- $\beta 1$ mRNA 的稳定性,激活激活蛋白-1 (activator protein-1, AP-1) 转录因子,增加 TGF- $\beta 1$ 基因的转录使 TGF- $\beta 1$ 的表达增多,引起肺纤维化。

IL-6 是炎症反应过程中重要调节因子之一,具有致炎与抗炎双向作用,过多的 IL-6 表达会引起一系列炎性损害^[12]。IL-6 在肺炎反应中有很高的浓度,具有广泛的生物活性和免疫调节作用,常可用来判别病情严重程度^[13]。大量的 IL-6 可以激活血管内皮细胞,促进巨噬细胞的分化和浸润,进一步加重炎症反应^[6, 14]。

1.1.2 肺血管内皮损伤对肺组织的影响 肺血管内皮细胞损伤是炎症反应的基础,在潜艇环境下,艇员血管内皮功能有不同程度的受损^[15]。肺血管内皮细胞可以分泌血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、血管内皮素-1 (endothelin-1, ET-1)、前列环素、一氧化氮 (NO) 等血管活性物质以调节血管张力,使血液与肺泡气体交换相适应^[7]。

ET-1 和 NO 是由血管内皮细胞合成的两个最重要血管活性物质。低氧环境、多种细胞因子如 TNF- α 和 INF- γ , 以及 TGF- β 等多种物质都能引起血管内皮细胞对 ET-1 的分泌^[16]。ET-1 可以增强免疫细胞的趋化性,并刺激它们产生大量的自由基和细胞因子,增强炎症反应,进一步损伤血管内皮,同时促进纤维母细胞的增殖、黏附分子的表达以及平滑肌细胞的增殖,引起血管收缩,导致血管压力上升^[16]。肺血管在 ET-1 长期持续性

的刺激下,最终会引起血管平滑肌增生,肺血管阻力增加,形成肺动脉高压。内源性 NO 可调节肺血管紧张度使血管舒张,同时抑制肺血管胶原形成及血管平滑肌增殖,吸入 NO 可抑制肺血管阻力增高,表明 NO 是肺循环调节因子之一^[17-18]。

ET-1 具有收缩血管,升高血管压力作用,而内源性 NO 则可以舒张血管,ET-1 与 NO 之间的比例失衡可以影响到肺部血管紧张度,导致肺部循环障碍,加快肺部慢性疾病的发生和发展。

2 有害气体环境对肺组织的慢性氧化损伤

在潜艇气体环境中,二甲苯及其他苯类化合物对人体造成的慢性氧化损伤不可忽视,有调查数据表明,长期在低浓度二甲苯环境下工作的人员,体内氧自由基增多,脂质过氧化损伤增加^[19]。在生理状态下,肺组织内活性氧自由基的产生、清除处于动态平衡状态,当自由基产生过多或清除障碍时,可使自由基代谢失衡从而导致肺组织的细胞膜系统发生脂质过氧化损伤。

2.1 肺内自由基代谢失衡对肺组织的损伤

活性氧自由基包括超氧阴离子、单线氧和氢氧离子等,在正常情况下,自由基的生成和消除维持着一定的平衡。在致敏原、气体污染物、化学物质以及细菌、病毒刺激作用下,中性粒细胞、巨噬细胞以及淋巴细胞为了消除侵入机体的有害物质而在组织中聚集、激活。这些激活的炎症细胞使依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NADH) 氧化酶的超氧化系统激活,释放超氧根离子到细胞,增加活性氧自由基的生成^[20],引起组织内蛋白质及 DNA 改变,破坏细胞脂质膜结构,导致组织内容物外溢以及细胞死亡。此外,氧自由基还可以通过调节多重离子通道和产生或破坏血管活性物质直接或间接引起肺部血管的扩张^[21-22]。在体外培养实验中,氧自由基可以明显抑制肺血管内皮细胞的增殖并引起其形态学改变甚至凋亡,临床上大量调查资料表明,氧自由基可以通过损伤肺血管内皮细胞,影响肺血管内皮细胞功能,参与肺动脉高压的形成和发展^[21]。

2.2 肺组织氧化损伤中的保护因子

超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 是体内天然存在的超氧自由基清除因子,其化学本质是蛋白质,由两个约 150 个氨基酸残基组成的亚基构成,并有一个铜离子 (Cu^{2+}) 和 1 个锌离子 (Zn^{2+})。SOD 催化超氧阴离子自由基歧化产生的过氧化氢和氧产生的过氧化氢在生物体内被过氧化氢酶所分解。当机体抗氧化能力下降或者体内氧自由基增多超过 SOD 清除速度时,自由基的积累将使细胞膜的脂质膜发生氧化作用直接损伤细胞膜或具有膜结构的内质网、溶酶体和线粒体,同时可以损伤细胞 DNA 等结构,导致细胞损伤甚至死亡。在复杂环境中,人体内经常不断地产生自由基,特别在病理过程中,产生大量的氧自由基,这些氧自由基可以反过来促进组织损伤,因而肺组织中氧自由基的清除显得异常重要。

除超氧化物歧化酶外,肺组织中抗活性氧自由基的酶系统还包括过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶。过氧化氢酶可以催化过氧化氢形成水和氧分子,谷胱甘肽过氧化物酶则可以催化还原型谷胱甘肽转移电子给氧化物,进而使其还原来达到抗氧化损伤。还原型谷胱甘肽是活性较高的清除超氧阴离子的物

质,还原型谷胱甘肽在清除过程中转变成氧化型谷胱甘肽,消耗还原型烟腺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)还原成还原型谷胱甘肽。在肺组织内,抗坏血酸盐也是一种较常见的抗活性氧自由物质,可以使活性氧自由基形成无毒产物^[23]。

NO则为血管内皮依赖性舒张因子,内源性NO可通过降低多核白细胞活性和黏附作用,减少活化的中性粒细胞中的过氧化物,抑制中性粒细胞细胞膜上的NADPH氧化酶,对氧自由基引起的肺血管内皮损伤有保护作用^[24]。

潜艇是我国海洋军事力量的重要组成部分,艇员身体健康与否直接关系到艇员的日常作业水平和紧急时刻的战斗力。虽然潜艇舱室内有害气体浓度较低,短时间内不会对艇员身体健康造成较大影响,但是艇员长期处于低浓度一氧化碳、二氧化碳、二氧化硫、二甲苯等多种有害气体混合环境下工作,各种有害物质在体内不断蓄积,身体各项机能会不可避免地受到一定损伤。有刺激性气味的有害气体可引起艇员呼吸道不适感,改变呼吸道pH值,引起呼吸道慢性非特异性炎症反应,在炎症细胞及其释放的细胞因子长期作用下,损伤肺血管和肺功能,对肺部造成慢性持久伤害。二甲苯等苯类物质可以降低艇员器官的抗氧化能力,导致体内氧自由基增多,体内脂质过氧化反应损伤增加。随着我国海军现代化建设和军事航海医学的不断进步,在未来军事科学发展中,官兵在海上长航以及密闭舱室环境中加强自我保健,提高自身免疫力,减少伤害,并建立良好的预防机制,提高各种适应性和生存能力,具有重要意义。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

参考文献:

- [1]肖存杰,王腾蛟,刘洪林,等.核潜艇舱室空气中污染物的定量分析[J].解放军预防医学杂志,1994,12(3):200-203.
- [2]禹华玮,梁冰,徐大韬,等.核潜艇长航对艇员外周血红细胞系统的影响[J].解放军预防医学杂志,2007,25(4):250-252.
- [3]王德才,宋培军,柏继文,等.潜艇长航对艇员心肺功能的影响[J].解放军预防医学杂志,1998,16(5):359-360.
- [4]KOKSAL N, YILDIRIM Z, GOKIRMAK M, et al. The role of nitric oxide and cytokines in asthma-like syndrome induced by sulfur dioxide exposure in agricultural environment[J]. Clin Chim Acta, 2003, 336(1-2):115-122.
- [5]SANDIKCI M, SEYREK K, AKSIT H, et al. Inhalation of formaldehyde and xylene induces apoptotic cell death in the lung tissue[J]. Toxicol Ind Health, 2009, 25(7):455-461.
- [6]GROMMES J, SOEHNLEIN O. Contribution of neutrophils to acute lung injury[J]. Mol Med, 2011, 17(3-4):293-307.
- [7]MANIATIS NA, KOTANIDOU A, CATRAVAS JD, et al. Endothelial pathomechanisms in acute lung injury[J]. Vascul Pharmacol, 2008, 49(4-6):119-133.
- [8]蔡华荣,向小勇.炎症反应与急性肺损伤的关系研究进展[J].中国体外循环杂志,2006,4(2):125-127.
- [9]SANDSTRÖM T, STJERNBERG N, ANDERSSON MC, et al. Cell response in bronchoalveolar lavage fluid after exposure to sulfur dioxide: a time-response study[J]. Am Rev Respir Dis, 1989, 140(6):1828-1831.
- [10]PETRACHE I, BIRUKOVA A, RAMIREZ SI, et al. The role of the microtubules in tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial cell permeability[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2003, 28(5):574-581.
- [11]SULLIVAN D E, FERRIS M, NGUYEN H, et al. TNF-alpha induces TGF-beta1 expression in lung fibroblasts at the transcriptional level via AP-1 activation[J]. J Cell Mol Med, 2009, 13(8B):1866-1876.
- [12]林丽艳,张慧云,何韶衡. IL-6及其受体与炎症性疾病关系的新进展[J].中国热带医学,2008,8(4):680-682.
- [13]李国保,李沛.动态监测重症肺炎患者血液和支气管肺泡灌洗液中IL-6、IL-8、IL-10的含量及其意义[J].中国实用医药,2009,4(16):6-8.
- [14]LIT, ZHAO B, WANG C, et al. Regulatory effects of hydrogen sulfide on IL-6, IL-8 and IL-10 levels in the plasma and pulmonary tissue of rats with acute lung injury[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2008, 233(9):1081-1087.
- [15]高连如,张宁坤,丁青艾,等.飞行员与潜艇艇员血小板L-精氨酸/一氧化氮合酶/一氧化氮系统变化的临床意义[J].解放军医学杂志,2007,32(12):1283-1285.
- [16]SHAO D, PARK JE, WORT SJ. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. Pharmacological Res, 2011(63):504-511.
- [17]KOKSAL N, YILDIRIM Z, GOKIRMAK M, et al. The role of nitric oxide and cytokines in asthma-like syndrome induced by sulfur dioxide exposure in agricultural environment[J]. Clin Chim Acta, 2003, 336(1-2):115-122.
- [18]MACHADO RF, LONDHE NERKAR M, DWEIK RA, et al. Nitric oxide and pulmonary arterial pressures in pulmonary hypertension[J]. Free Radic Biol Med, 2004, 37(7):1010-1017.
- [19]李玲,王文东,栗学军,等.低浓度苯和甲苯及二甲苯对作业人员健康及血清中超氧化物歧化酶的影响[J].工业卫生与职业病,2003,29(4):238-239.
- [20]SATHIYAPRIYA V, BOBBY Z, VINOD KUMAR S, et al. Evidence for the role of lipid peroxides on glycation of hemoglobin and plasma proteins in non-diabetic asthma patients[J]. Clin Chim Acta, 2006, 366(1-2):299-303.
- [21]余荣环.氧自由基对肺血管的影响及其作用机制[J].国外医学:呼吸系统分册,1994,14(1):32-34.
- [22]皮业庆,黄善生.氧自由基与肺血管反应性[J].国外医学:呼吸系统分册,1990,10(2):65-67.
- [23]谭建三,李洪洋.肺内活性氧自由基代谢及其毒理学意义[J].华西预防医学,1990(2):61-63.
- [24]SILAMBARASAN T, RAJA B. Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 679(1-3):81-89.

(收稿日期:2013-03-31)

(英文编审:金克峙;编辑:张晶;校对:洪琪)