

控胸腔内环境的稳定有着十分重要的作用^[2]。临床上由各种原因导致的胸膜纤维化发病率并不低,但目前关于胸膜纤维化、胸膜增厚的发病机制仍未完全阐明。Whitaker^[3]等认为间皮细胞在胸膜炎症的启动、发展和消散方面都发挥着极其重要的作用。大量的粉尘微粒被人体吸入呼吸道后,通过肺泡可到达并突出到脏层胸膜表面,直接刺激壁层胸膜,激活间皮细胞分泌多种细胞因子和黏附分子,使胸膜表面出现炎症反应,引起胸膜表面纤维蛋白浆液(含有大量纤维蛋白质以及白细胞、内皮细胞等成分)渗出,形成“纤维素苔”,纤维蛋白充当炎症细胞趋化物,促进成纤维细胞黏附及增殖,造成纤维组织增生,最终导致胸膜增厚。

本组患者经超声观察,其胸膜增厚的发生率为 42.51% (85/200 例),提示尘肺病患者胸膜受累者并不少见。胸膜增厚是指厚度大于 1 mm 的胸膜。临床上常常根据胸膜增厚的范围将胸膜增厚分为局限性胸膜增厚及弥漫性胸膜增厚。本研究发现胸膜弥漫性增厚异常数占胸膜增厚总人数的 36.47%,且弥漫性胸膜增厚的发生率随着尘肺期别的升高而增高。随着尘肺期别的增高,肺间质纤维化程度加重,肺间质内的淋巴管阻塞造成淋巴阻滞和逆流形成,由于胸膜内也含有丰富的淋巴网,粉尘微粒可经过逆行的淋巴管道,从纵隔淋巴结经胸骨后肋间淋巴管到达壁胸膜,造成壁胸膜的纤维化及增厚进一步加重^[4]。一般情况下,局限性胸膜增厚对机体的呼吸功能影响不大,可使部分患者产生胸部不适感,如深呼吸或运动加剧时常有胸膜牵拉感或疼痛感^[5]。弥漫性胸膜增厚可限制尘肺患者肺的扩张,使肺及胸壁的顺应性降低,从而出现或加重限制性通气功能障碍^[6],甚至出现呼吸衰竭。

其他胸膜增厚检查方法有胸部 X 线平片、CT 扫描等,但胸部 X 线平片的图像对早期轻微、局限异常的分辨能力有限,需 5 mm 以上的增厚胸膜才能显示,不利于胸膜增厚的早期诊断。CT 扫描具有很高的敏感性,大大提高了胸膜显示的清晰度,能检出常规胸片上分辨困难的胸膜增厚等病变,弥补胸片的不足。但 CT 设备昂贵,检查费用较高,还存在电离辐射损害身体健康的不良一面,不宜反复多次连续检查,不宜作为胸膜检查的常规手段。

超声是当今活体胸部无创性成像技术中较敏感的工具,可提供肺胸壁界面优良的分辨率,依靠较高的密度分辨率及薄层扫描,通过立体、直观、多角度观察,清晰显示胸壁各层解剖的结构,超声对胸膜的观察比 X 线胸片更直观,形态更具特征性,可弥补胸片及 CT 对胸膜增厚检查方法的不足,对尘肺全面诊断、病情演变的动态观察及劳动能力的鉴定有着重要的参考价值,应作为尘肺患者常规检查之一。

参考文献:

- [1] 谢灿茂. 胸膜疾病的流行概况 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2011, 24 (1): 12-13.
- [2] Antony VB. Immunological mechanisms in pleural disease [J]. Eur Respir J, 2003, 21 (3): 539-544.
- [3] 李德鸿. 尘肺病 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 178.
- [4] Huggins JT, Sahn SA. Causes and management of pleural fibrosis [J]. Respiriology, 2004, 9 (4): 441-447.
- [5] 石敦义, 张桂蓉. 胸膜纤维化机制的研究进展 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2001, 24 (1): 23-24.
- [6] 杨凤, 白云, 胡建军, 等. 结核性渗出性胸膜炎患者胸膜增厚对肺功能的影响 [J]. 河北医药, 2008, 30 (5): 613.

Rho 激酶抑制剂治疗尘肺合并肺动脉高压的疗效观察

Therapeutic effect of Rho kinase inhibitors on pneumoconiosis complicated pulmonary artery hypertension

孙建岭, 陈艳霞, 夏青, 张华

SUN Jian-ling, CHEN Yan-xia, XIA Qing, ZHANG Hua

(青岛市中心医院职业病防治院, 山东 青岛 266042)

摘要: 将 60 例尘肺合并肺动脉高压 (PAH) 患者随机分为治疗组和对照组, 均给予尘肺常规治疗, 治疗组加用法舒地尔 30 mg 静脉滴注 q12 h × 14 d。分别在治疗前、治疗后 1 个月时检测肺动脉收缩压 (SPAP)、降钙素原 (PCT)、圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分等指标。治疗前后两组指标均有改善, 但治疗组明显低于对照组 ($P < 0.05$), 提示 Rho 激酶抑制剂对改善尘肺合并 PAH 疗效明显。

关键词: Rho 激酶抑制剂; 尘肺; 肺动脉高压

中图分类号: R135.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2012)06-0420-03

尘肺肺小动脉壁尘细胞沉积和尘性纤维化可造成肺血管顺应性降低, 尘性气管炎和尘斑气肿, 是导致尘肺肺动脉高压 (PAH) 的主要原因^[1], 而合并 PAH 是尘肺致残、致死的主要原因之一, 但是目前缺乏有效的 PAH 治疗手段。研究显示^[2], 在不同类型的肺动脉高压动物模型中, Rho/Rho 激酶信号通路在肺动脉高压形成过程中起着重要的作用, 可致肺动脉血管收缩增加, 内皮细胞舒张功能损害以及肺重构。因此, Rho 激酶抑制剂具有肺血管舒张的效果, 降低肺动脉压力, 改善右心室肥厚, 阻抑肺动脉高压的发展。法舒地尔是目前唯一应用于临床的 Rho 激酶抑制剂。本文主要探讨 Rho 激酶抑制剂 (法舒地尔) 对尘肺合并 PAH 患者的疗效。

收稿日期: 2012-07-26; 修回日期: 2012-10-08

作者简介: 孙建岭 (1977—), 男, 主治医师, 主要从事职业病临床工作。

通讯作者: 张华, 女, 硕士, 副主任医师。

1 资料与方法

1.1 对象

选取 2011 年 11 月 ~ 2012 年 6 月收住我院的尘肺合并 PAH 患者 60 例, 随机分成对照组、治疗组, 每组 30 例。对照组男 18 例、女 12 例, 年龄 43 ~ 75 岁, 平均 (55.8 ± 7.7) 岁; 治疗组男 20 例、女 10 例, 年龄 45 ~ 82 岁, 平均 (57.9 ± 8.5) 岁。尘肺诊断符合国家尘肺诊断标准 (GBZ70—2002), 肺动脉高压诊断以多普勒超声检查提示肺动脉收缩压 (SPAP) ≥ 40 mm Hg 为标准^[3]。

1.2 方法

对照组常规给予解痉、平喘、止咳、化痰、抗炎、吸氧等治疗措施; 治疗组在常规治疗基础上加用生理盐水 100 ml + 法舒地尔 30 mg 静脉滴注 q12 h × 14 d。

1.3 检测方法

对照组及治疗组患者分别在治疗前和治疗后 1 个月进行多普勒超声 (SONOS 7500. IE33 荷兰 PHILIPS 公司) 估测肺动脉收缩压 (SPAP); 圣乔治呼吸问卷 (SGRQ) 评分对患者的生活质量进行综合评价; 动脉血气分析, 了解患者有无通气、弥散功能障碍; 静脉血降钙素原 (PCT) 跟踪炎症反应变化。所有检查严格按照操作规范, 由有经验的技术人员完成。

1.4 统计方法

采用 SPSS 17.0 分析软件进行统计学分析, 数据用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间差异用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肺动脉收缩压及降钙素原的变化

与治疗前比较, 治疗组患者在治疗后 SPAP 下降明显 ($P < 0.01$); 而对照组 SPAP 下降不明显, 差异无统计学意义。治疗前两组患者的 PCT 均高于正常值 (0.5 ng/ml)。治疗后两组患者 PCT 均有降低, 治疗组在治疗后 PCT 下降明显 ($P < 0.01$); 对照组治疗前后 PCT 变化不明显 ($P > 0.05$), 考虑某些炎症反应参与 PAH 发病机制, 提示法舒地尔可同时降低其炎症反应水平。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后肺动脉收缩压及降钙素原的比较

组别	肺动脉收缩压 (mm Hg)		降钙素原 (ng/ml)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	46 ± 10	40 ± 4 [#]	0.549 ± 0.232	0.322 ± 0.096 [#]
对照组	45 ± 9	42 ± 7	0.568 ± 0.053	0.526 ± 0.131

注: 与本组治疗前比较, [#] $P < 0.01$ 。

2.2 血气分析的变化

治疗前两组患者血氧分压 (PaO_2)、血氧饱和度 (SaO_2) 基本相同。治疗后两组患者 PaO_2 、 SaO_2 均有升高, 与对照组相比, 治疗组的升高程度更为显著 ($P < 0.01$), 考虑法舒地尔可通过其血管舒张作用改善 Qp/Qs 值和混合静脉血氧饱和度, 见表 2。

2.3 圣乔治呼吸问卷评分的变化

治疗前两组患者 SGRQ 评分基本相同, 差异无统计学意

义。治疗后对照组患者 SGRQ 评分下降不明显 ($P > 0.05$); 治疗组 SGRQ 评分下降明显 ($P < 0.05$), 提示应用法舒地尔后可明显改善 PAH 患者的症状及生活质量, 见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血气分析指标的比较

组别	PaO_2 (mm Hg)		SaO_2 (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	62.1 ± 8.3	75.2 ± 9.7 [#]	88.5 ± 2.5	92.6 ± 2.1 [#]
对照组	62.4 ± 5.5	65.7 ± 8.0	88.9 ± 1.9	90.1 ± 2.0 [*]

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$, [#] $P < 0.01$ 。

表 3 两组患者治疗前后 SGRQ 评分的比较

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	48 ± 5	44 ± 7 [*]
对照组	30	47 ± 5	45 ± 5

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

肺动脉高压病因复杂, 主要特征是持续肺血管抵抗和肺血管结构重建, 导致肺动脉阻力进行性升高, 最终患者因右心衰竭死亡。尘肺间质性病变或合并慢性阻塞性肺病 (COPD) 易致低氧相关性肺动脉高压。目前虽然采用抗凝剂、血管扩张剂和肺移植等治疗肺动脉高压, 但存在疗效有限、并发症严重等问题, 仍需开发新的治疗药物。

邢西迁等^[4]研究发现, 小 G 蛋白 (鸟苷酸结合蛋白), 如 Rho、Ras、Rab 等可介导细胞内信号通路, 涉及许多血管活性物质。Ken Ishikura MD 等^[5]和 Chihara K 等^[6]研究证实, Rho 激酶可以抑制肌球蛋白磷酸酶活性, 促使肌球蛋白轻链磷酸化, 导致血管平滑肌细胞收缩; 可调节肌动蛋白细胞骨架重构, 细胞粘附和运动, 胞质分裂和基因表达。研究^[5]还显示, RhoA 和 Rho 激酶抑制内源性一氧化氮合成酶 (eNOS) 的磷酸化, 减少内皮细胞一氧化氮的产生, 导致血管收缩。来自各类肺动脉高压动物实验和临床研究^[2, 5, 8]的结果表明, Rho/Rho 激酶通路的激活与肺血管收缩和结构重建有关, 并可通过抑制 eNOS 表达促进肺动脉平滑肌细胞增殖及炎症细胞浸润。Rho 激酶是不同信号传导通路一个常见的共聚点。可见, Rho/Rho 激酶通路的激活参与 PAH 的发病机制和发展过程。

本研究对两组尘肺合并 PAH 患者同时给予了常规的止咳、平喘、氧疗等治疗措施, 结果显示, 两组患者在 SPAP、PCT、血气分析及 SGRQ 评分等方面均观察到有所改善。但加用法舒地尔的治疗组患者在降低肺动脉压、减轻炎症反应、缓解缺氧状态及改善患者症状方面要明显优于对照组, 差异有统计学意义。这与 Rho 激酶抑制剂可通过抑制 Rho/Rho 激酶信号通路、增加 eNOS 表达、抑制炎性细胞移行和动脉粥样分子上调等不同途径来降低肺动脉压, 阻抑 PAH 发展的结论相符^[7-10]。也提示我们 Rho 激酶抑制剂在临床上可考虑作为一种新型、有效的 PAH 治疗药物用于尘肺合并 PAH 患者, 可降低肺动脉高压, 改善患者预后, 提高患者生活质量。而 Rho 激酶作为 PAH 一个新的治疗靶点, Rho 激酶抑制剂成为一类新型的肺动脉高压治疗药物值得期待。由于本研究为短

期疗效观察,其长期的疗效及安全性尚需进一步探讨。

参考文献:

- [1] 关砚生,张岩松,李军. 煤工尘肺肺动脉病变的定量分析 [J]. 职业与健康,2001,17(10): 3-6.
- [2] 杨莉,程德云,陈小菊. Rho 激酶在低氧大鼠肺小动脉表达的研究 [J]. 四川大学学报(医学版),2006,37(3): 395-398.
- [3] 陆再英,钟南山. 内科学 [M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社,2008: 88.
- [4] 邢西迁,甘烨,吴尚杰. Rho/Rho 激酶信号通路与肺部疾病 [J]. 国际病理科学与临床杂志,2006,27(1): 85-88.
- [5] Ken Ishikura M D, Norikazu Yamada M D. Beneficial acute effects of Rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation Journal, 2006, 70: 174-178.
- [6] Chihara K, Amano M, Nakamura N, et al. Cytoskeletal rearrange-ments and transcriptional activation of c-fos serum response element by Rho-kinase [J]. J Biol Chem, 1997, 272: 25121-25127.
- [7] Yoshihiro Fukumoto, Shunsuke Tawara, Hiroaki Shimokawa. Recent progress in the treatment of pulmonary arterial hypertension: expectation for Rho-kinase inhibitors [J]. Tohoku J Exp Med, 2007, 211: 309-320.
- [8] 吴文汇,张锐. 法舒地尔治疗肺动脉高压研究 [J]. 临床药物治疗杂志,2011,1: 26-29.
- [9] 倪敏霞,武晓云,杨华,等. Rho 激酶抑制剂法舒地尔治疗 COPD 合并肺动脉高压的疗效观察 [J]. 宁夏医学杂志,2010,12: 1195-1196.
- [10] Aniket Puri, Michael D Mcgoon, Sudhir S Kushwaha. Pulmonary arterial hypertension: current therapeutic strategies [J]. Puri Etal June, 2007, 4: 319-327.

职业中毒心理问题探讨 ——职业中毒双靶点治疗的设想

Discussing of mental problem in occupational poisonings: hypothesis of double targets treatment on it

毕玉磊,胡英华,冯克玉

BI Yu-lei, HU Ying-hua, FENG Ke-yu

(黑龙江省第二医院,黑龙江 哈尔滨 150010)

摘要: 通过研究职业中毒病例,认识职业中毒中除靶器官损害外存在的心理问题,包括成因分析、相关因素、临床表现等,并依此探讨职业中毒心理方面的诊断问题,从而提出职业中毒双靶点治疗的设想。

关键词: 职业中毒; 心理问题; 双靶点治疗

中图分类号: R395.2 **文献标识码:** B

文章编号: 1002-221X(2012)06-0422-02

传统的生物医学模式多关注于患者的躯体症状和脏器器质性的损害问题,随着医学的发展,心理问题逐渐引起重视。所以出现了生物—心理—社会的整体医学模式,心理学与医学密不可分,心理学越来越广泛应用于职业医学中^[1]。心理问题在职业中毒中的后果目前可见“癔症样发作”或“群体性癔病”^[2,3],已有文章开始关注职业中毒患者心理状况和生活质量问题^[4,5]。本文主要探讨职业中毒疾病心理问题的诊断问题,同时提出职业中毒双靶点治疗的设想。

1 典型病例

某患,女,于2007年6月13日13:00起在一约为90 m²的厂房制作“隐迹划粉”,戴面具,白线手套,在工作中搅拌苯甲酸、无水邻苯二甲酸、水杨酸、棕榈酸,上述化学物质热熔产生蒸气,工作中闻到刺鼻气味,出现咳嗽、流泪,仍坚持工作,至17:00出现头晕、头痛、四肢无力、胸闷、气

短、干咳症状,遂脱离工作环境,仍逐渐加重,送当地医院,因症状缓解不明显来我院。既往性格开朗、体健。查体: T 36.2℃, P 69次/min, R 18次/min, BP 130/70 mm Hg。一般状态欠佳,意识清,抬入病室,自由体位,查体合作;口唇无发绀,心肺腹(-);四肢活动自如,膝腱反射存在,双下肢 Babinski 征(-)。入院后,患者诉行走困难,自疑中毒导致,伴咳嗽、胸闷、气短、头晕、头痛等症状。结合首诊胸片等诊断为“职业性急性化学物轻度中毒性呼吸系统疾病”。患者因治疗费用等问题常与单位发生争吵,后常有抽搐发作,伴胸闷、心悸等不适症状,逐渐出现精神异常,表现为疑单位对其继续谋害,拒绝治疗,并有哭闹,疑单位夜间派人在隔壁围墙放毒气等。请精神科医生会诊诊断: 心因性精神障碍,给予百忧解、舒必利等治疗,稍缓解。共计住院长达2年,单位与其采取和解措施并转回当地,后随访较前缓解。

2 病因分析

上述病例以呼吸系统损害为主,后续的行走困难、反复抽搐,乃至精神问题等与该化学物中毒后相关临床表现不符。从病情发展看,患者对毒物认识不足(损害程度、病情发展、预后等)和“经济关怀”缺乏(单位不能及时提供治疗费用及相关后期安排)等导致了临床后果被扩大,病情复杂化。

心理问题的成因与患者各种预期“失望”有关^[2-6],包括(1)生活预期: 主要为生活规律和方式改变,有短暂的不适应性;(2)认识预期: 表现为对中毒本身认识不足,过度担心与恐惧;(3)治疗预期: 部分中毒的治疗时间长,一定程度上增加了病人的忧虑;(4)健康预期: 患者中毒后产生的躯体不适症状随着情绪的波动反复加重,从而产生焦虑不

收稿日期: 2012-04-23; 修回日期: 2012-06-14

作者简介: 毕玉磊(1979—),男,主治医师,研究生在读,从事职业中毒诊治工作。