

兰州大学

硕士学位论文

西北地区沙漠尘毒性研究及风沙尘肺调查分析

姓名：高金霞

申请学位级别：硕士

专业：劳动卫生与环境卫生学

指导教师：王振全

20090601

西北地区沙漠尘毒性研究及风沙尘肺调查

摘 要

目的:1.西北地区风沙污染严重,有关沙尘暴及风沙天气对健康影响的研究已引起广泛关注,目前开展短期急性作用的研究报道较多,但对长期慢性危害的研究较少,尤其是沙尘暴对肺部慢性危害研究报道更少。以和田为中心的新疆南部和以民勤为中心的甘肃河西走廊东部是我国西北地区沙尘暴发生频率最高的地区之一。为了探讨沙漠尘致尘肺危险性大小,本文对和田沙漠尘和民勤沙漠尘中游离二氧化硅($\text{SiO}_2(\text{F})$)含量、分散度和可溶性化学成分进行分析;并结合细胞培养研究沙漠尘对大鼠肺巨噬细胞(AM)和肺成纤维细胞(PFB)的毒作用;2.为了初步了解风沙尘肺的危害程度,对沙尘暴多发区可疑肺结核患者进行筛检,对风沙尘肺的患病情况进行初步调查分析。

方法:1.2007、2008年春季,在和田、民勤、中卫、兰州地区于沙尘暴过后2~8h内收集降尘并采集受试地区沙漠原沙(沙漠尘),根据GB5748-1985《作业场所空气中粉尘测定方法》,测其 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量和分散度,采用离子色谱法测定降尘中可溶性离子;用不同浓度和田沙漠尘、民勤沙漠尘和标准 SiO_2 的悬混液培养AM,对照组用DMEM培养液培养AM,24h后用MTT法测定AM的存活率,并收集细胞及上清液,检测AM内MDA含量、GSH-Px活力,上清液中LDH活性和 $\text{TGF-}\beta_1$ 含量;用收集的24h AM培养上清液培养大鼠PFB,24h后测定PFB存活率及PFB内羟脯氨酸含量。2.根据尘肺诊断标准(GB5906-1997),对玉门市疾控中心2005、2006、2007年777例可疑肺结核患者,作出尘肺诊断和X射线分期。

结果:1.毒理学实验结果:(1)沙尘暴过境地区兰州市降尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量与沙漠边缘地区比较,降尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量较低($P<0.01$);沙尘暴过后降尘中直径 $<10\mu\text{m}$ 的尘粒比例是63.3%~84.1%;西北地区沙漠边缘地区沙尘暴过后降尘中 Cl^- 浓度为220(和田市)~980 $\mu\text{g/g}$ (兰州市); SO_4^{2-} 浓度为870(和田市)~5400 $\mu\text{g/g}$ (兰州市); NO_3^- 和 NH_4^+ 浓度在沙漠边缘地区低于250 $\mu\text{g/g}$;而兰州市 NO_3^- 浓度为1400 $\mu\text{g/g}$, NH_4^+ 浓度为510 $\mu\text{g/g}$ 。兰州市降尘中 Cl^- 、 SO_4^{2-} 和 NO_3^- 含量高于其

他三个地区, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。(2)与对照组比较, 和田沙漠尘 $400\mu\text{g/ml}$ 以上组、民勤沙漠尘 $100\mu\text{g/ml}$ 以上组和 SiO_2 组的大鼠肺巨噬细胞存活率降低($P < 0.05$)。(3)随染毒剂量增加, 大鼠 AM 内 MDA 含量和 GSH-Px 活力, 上清液中 LDH 活力、TGF- β_1 含量均有增高趋势, 当和田沙漠尘和民勤沙漠尘浓度达到 $200\mu\text{g/ml}$ 时, MDA 含量和 GSH-Px 活力高于对照组($P < 0.05$), 和田和民勤沙漠尘浓度 $100\mu\text{g/ml}$ 以上组和 SiO_2 组 LDH 活力高于对照组($P < 0.01$), 两地沙漠尘浓度 $200\mu\text{g/ml}$ 以上组和 SiO_2 组 TGF- β_1 含量高于对照组($P < 0.01$)。(4)随着和田沙漠尘和民勤沙漠尘处理的 AM 上清浓度增大, 各组吸光度值有升高趋势, 与对照组比较, 当沙漠尘浓度达到 $400\mu\text{g/ml}$ 时, PFB 的 MTT 吸光度值有统计学意义($P < 0.01$); 和田和民勤沙漠尘浓度为 $400\mu\text{g/ml}$ 时, PFB 内羟脯氨酸含量与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。2.人群尘肺调查结果: 2005~2007 年可疑结核病合并风沙尘肺患者共 107 例, 合并率超过 10%, 平均年龄为 59.4 岁, 男 53 例, 女 64 例; 107 例风沙尘肺患者中, I 期和 I⁺期 52 人, II 期和 II⁺期 52 人, III 期 3 人; 风沙尘肺合并肺结核所占比例达到 72.9%; X 线表现以 p、q 类小阴影所占比例最高, 占总数的 70.3%, 不规则小阴影 s、t 和 u 类小阴影所占比例较少。

结论: 沙尘暴尘为高 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量、高分散度粉尘, 具有较强的潜在致纤维化性。随着沙尘的飘浮和迁移会携带许多空气污染物, 会导致其潜在危害性加大。

民勤沙漠尘和和田沙漠尘对 AM 有一定的损伤作用, 使 AM 脂质过氧化作用增强, 并能引起纤维化因子 TGF- β_1 的释放。沙漠尘浓度较高时, 可以引起 PFB 的增值及胶原的合成。

风沙地区风沙尘肺合并肺结核比例较高, 提示在沙尘暴起源地人群有一定量的尘肺患者, 与肺结核关系极为密切。

关键词 空气污染; 尘肺; 风沙尘肺; 肺巨噬细胞; 肺成纤维细胞

Study on Toxicological Effects of Desert Dust and Desert Lung Syndrome in Northwest Area of China

Abstract

Objectives:1. Sand dust pollution, which caused by sandstorms and floating dust weather, is important environmental problems in northwest China. The health impact on sand dust has been attracted wide attention. The short-term health problems has been researched in many current studies, but the literature on long-term chronic effects, particularly lung damage induced by sand dust, is infrequent. Hetian city of Xinjiang Province and Minqin County of Gansu Province are the birthplace of dust storms in Northwest China. In order to explore risk of pneumoconiosis induced by the desert dust, the free silica content, dispersity and soluble chemical constituents in sand dust were analysed; And the toxicity of pulmonary macrophage and lung fibroblasts in vitro experiments induced by desert dust were studied. 2. In order to preliminary understand hazardous of desert lung syndrome, the suspected tuberculosis patients in these area of sandstorm-damage was screened.

Methods :Desert dust and Atmospheric dust(falldust) were collected in Hitian city, Minqin county, Zhongwei city, Lanzhou city when sand-dust storm befallen. Free crystalline silica, particle size ratio and water-soluble componets were analyzed according to GB5748—1985. AMs were cultured by different concentrations of desert dust and SiO₂ respectively. AMs of the control group were cultured by normal DMEM culture medium. After 24 hours exposure, collect cells the supernatant of culture media and measure MDA content, GSH-Px activity, LDH activity and TGF-β1 content. Rat PFBs were cultured with collected culture media of Ams. After 24 hours exposure, cells the supernatant of culture media

were collected. Survival rate and hydroxyproline of PFBs were measured.

2. According to the diagnostic criteria of pneumoconiosis (GB5906-1997), 777 cases who are suspected tuberculosis patients in Yumen CDC in 2005~2007 were analyzed by X-ray diagnosis and classification.

Results: 1.Experimental result of toxicology. (1)The rate of $\text{SiO}_2(\text{F})$ component was over 50% in original sand,the rate of $\text{SiO}_2(\text{F})$ component was from 17.36% to 48.09% in the falldust of sand-dust storm,the falldust belongs to crystal dust. The inhaleble particle (particles with a median diameter of $0.5\text{-}10\mu\text{m}$)ratio was from 63.3% to 84.1%. The water-soluble componets concentration increased as sand-dust storme moving. Cl^- , SO_4^{2+} and NO_3^- content was from $220\mu\text{g/g}$, $870\mu\text{g/g}$ and $230\mu\text{g/g}$ of Hetian to $980\mu\text{g/g}$, $5400\mu\text{g/g}$ and $1400\mu\text{g/g}$ of Lanzhou($P<0.01$). (2) Compared with the control group, survival rate of Ams was significant lower in 400,800,1600 $\mu\text{g/ml}$ desert dust groups of Hetian and 100,200,400,800,1600 $\mu\text{g/ml}$ groups of Minqin($P<0.05$). (3)Compared with the control group, the content of MDA , GSH-Px activity and TGF- β_1 content in 200 and 400 $\mu\text{g/ml}$ desert dust groups of HeTian and MinQin was significant higher($P<0.05$), while the activity of LDH in 100,200 and 400 $\mu\text{g/ml}$ groups of desert dust and SiO_2 group was significant higher($P<0.01$). (4)Compared with the control group, with the increasing concentration of Ams cells the supernatant of culture media of desert dust of Minqin and Hetian,survival rate and droxyproline of PFBs was significant higher in 400 $\mu\text{g/ml}$ desert dust($P<0.01$).

2.Results of desert lung syndrome survey: Desert lung syndrome is 107 cases from 2005 to 2007 suspected tuberculosis patients,the combined rate is over 10%. The average age is 59.4 years old, male is 53 cases and female is 64 cases. In 107 cases of Desert lung syndrome, I and I⁺ Phase is 52 cases, II and II⁺, III Phase is 3 cases. The prevalence of desert lung syndrome combined tuberculosis is 72.9%. X-ray findings indicate: p, q cpacities is higher proportion than others,which is 70.3%. Irregular s,t and u cpacities

is less proportion.

Conclusion: There is high free silica content、high dispersity in sandstorms dust,which may lead to pulmonary fibrosis.The potential hazard of sandstorm will increase because the sandstorm dust can bring a number of air pollutants with floating and migration of sandstorm increase potentially harmful. Desert dust of HeTian and MinQin appears toxicity to Ams,enhances Lipid Peroxidation and releases Fibrosis factor TGF- β_1 . PFBs and collagen is creased when desert dust concentration is higher. The prevalence rate of desert lung syndrome combined tuberculosis is higher in the origin of sandstorm and we infer to there is higher prevalence rate of desert lung syndrome, which is related to tuberculosis.

Keywords: air pollution; sand-dust; pneumoconiosis; desert lung syndrome; pulmonary macrophag; lung fibroblast

原创性声明

本人郑重声明：本人所呈交的学位论文，是在导师的指导下独立进行研究所取得的成果。学位论文中凡引用他人已经发表或未发表的成果、数据、观点等，均已明确注明出处。除文中已经注明引用的内容外，不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的科研成果。对本文的研究成果做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。

本声明的法律责任由本人承担。

论文作者签名： 高金霞 日 期： 2009.6.3

关于学位论文使用授权的声明

本人在导师指导下所完成的论文及相关的职务作品，知识产权归属兰州大学。本人完全了解兰州大学有关保存、使用学位论文的规定，同意学校保存或向国家有关部门或机构送交论文的纸质版和电子版，允许论文被查阅和借阅；本人授权兰州大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用任何复制手段保存和汇编本学位论文。本人离校后发表、使用学位论文或与该论文直接相关的学术论文或成果时，第一署名单位仍然为兰州大学。

保密论文在解密后应遵守此规定。

论文作者签名：高金霞 导师签名：王树金 日期：2009.6.3

前言

1.1 研究背景

沙尘天气是地面大量沙尘物质被强风卷扬到空中并随气流悬浮运移,使空气混浊、能见度下降的风沙天气。沙尘天气主要发生于干旱、半干旱地区,但也波及到半湿润、湿润地区。气象上根据水平能见度的不同,将沙尘天气分为浮尘、扬沙和沙尘暴 3 个等级。能见度 $>10\text{km}$ 为浮尘天气;能见度在 $1\sim 10\text{km}$ 为扬沙天气;能见度 $<1\text{km}$ 为沙尘暴^[1]。沙尘暴是沙尘天气的一种特殊表现,是一种灾害性天气,通常又将最大风速 $\geq 20\text{m/s}$ 、最低能见度 $\leq 200\text{m}$ 定为强沙尘暴,最大风速 $\geq 25\text{m/s}$ 、最低能见度 $\leq 50\text{m}$ 定为特强沙尘暴。一般沙尘暴的发生需要具备三个条件:强冷空气(即大风)、沙源、强烈的气旋活动。大风多是沙尘暴发生的前提,强冷空气是沙尘被起动和被携带传输的动力,它的大小决定着空气中沙尘数量、粒径大小、沙尘影响的高度和范围;沙源是形成沙尘暴的物质基础,沙源来自沙漠、退化的林草地或没有植被覆盖的干松土地以及城乡建筑工地的泥沙;气旋活动是形成沙尘暴的又一重要条件,对流空气对地面沙土的最初起动和促使其升空而被大风传输起着重要的作用,气旋的强度也决定了沙尘天气的强弱^[2]。

沙尘暴分布的面积广阔,主要出现在沙漠地区及其相邻近的干旱、半干旱地区。世界上有中亚、北美、中非和澳大利亚四大沙尘暴多发区^[3]。中国西北地区是全球四大沙尘暴区之首的中亚沙尘暴源区的一部分,主要分布在干旱、半干旱区的沙漠、严重荒漠化土地分布区及边缘地区,属于全球现代沙尘暴的高活动区。一旦发生沙尘暴,会影响我国西北地区东部、华北北部、东北西南部等甚至更广的地区^[4]。王式功等^[5]根据沙漠化的分布特点等因素确定出了我国沙尘暴分布的范围,大致分布在从东北经华北到西北的一条弧形地带(如图 1)。我国科学家又将中国西北地区划分为 4 个主要的沙尘暴源区:河西走廊及阿拉善高原区、内蒙古中部农牧交错带及草原区、塔克拉玛干沙漠周边区、蒙陕宁长城沿线旱作农业区。

图 1 中国沙漠化分布图

由于近几年强沙尘暴发生频数有逐年增加的趋势,加之土地资源超载的局面短期内难以改善,随着全球气候的变暖,水资源短缺的矛盾将日趋尖锐,沙尘暴对人类的危害也将随之增大。而且沙尘暴给人们健康带来的间接和直接影响逐步被人们关注。沙尘天气的危害对人们影响最大是沙尘暴,一般会形成以下危害:一是沙尘暴铺天盖地,造成环境污染,使洁净的城市顷刻间变得浑浊不堪,到处覆盖着尘土,严重影响到工农业生产和交通、通信电力网等的正常运行,造成直接的经济损失。二是沙尘暴掩埋植被,加速了土壤沙化,形成了恶性循环。三是沙尘暴风力强劲,易引起火灾,使农作物及城市各种设施遭到损害。四是大风带来的突然降温天气,可使农作物减产,甚至使农民劳而不获,给农民生活带来困难。五是沙尘暴威胁人类健康,空气中可吸入颗粒物浓度增加,易引起呼吸道感

染及眼部疾病,使致癌率和死亡率上升。

沙尘暴天气除对生态环境造成巨大破坏外,还对大气环境造成严重污染。沙尘暴对环境的影响主要取决于其中的颗粒物,沙尘暴颗粒物在大气中传播距离远,并且与途经地区的大气污染物相互作用,造成新的污染。主要体现在:(1)恶化城市环境质量,降低大气能见度;(2)远距离输送并沉降可导致区域性污染;(3)反射太阳辐射,影响地球气候变化。1993年“5·5”黑风暴发生时,金昌市区的空气含尘量达 $1.016\text{g}/\text{m}^3$,室内空气含尘量 $0.037\text{g}/\text{m}^3$,能见度低,特别是工矿企业的废弃物随风扬起,对空气和水源造成严重污染^[7]。沙尘暴对城市环境的危害是多方面的,除了严重降低空气质量,引起空气污染以外,还有许多其他影响,如2000年4月5~7日袭击我国西北地区北部、华北、东北南部、黄淮地区的沙尘暴或扬沙波及到长春市,带来了大量的降尘。据长春市西部4个采样点测定,4月7日伴随降雪的降尘量最高可达 $13.0\text{g}/\text{m}^2$,市区总降尘量超过3000t。泥雪样品在室温条件下自然融化后,经实验室48h细菌培养,其细菌含量为每毫升8.9~10.5万个,每平方米泥雪的细菌侵入量达6.4亿个左右。沙尘暴对城市造成了巨大的环境危害,而伴随着大量微生物的侵入,势必引起城市微生态环境的改变,威胁到城市的生态安全^[8]。我国每年由沙尘暴产生的土壤细颗粒物流失高达 10^9 - 10^{10}Kg ,损失了大量的土壤有机质及氮、磷、钾。对农田造成了严重的损害^[9]。同时,沙尘暴过程中,大风卷起的细沙尘土给农作物带来巨大的危害,导致减产甚至绝收。土地造成了严重的风蚀,加速了水土流失,加剧了土地沙漠化。

沙尘天气对人体健康的影响,主要与以下几个因素有关^[10]:沙尘天气发生的频度和强度发生频率越大,强度越强,持续时间越长,对人类的健康危害越严重;沙尘天气大气中颗粒物以呼吸性粉尘为主,而其与健康的关系密切。研究显示^[11],直径在 $0.15\sim 3\mu\text{m}$ 的飘尘对人体健康的危害最大;沙尘中游离二氧化硅含量越高,对人体的危害作用越强。资料显示^[12],我国塔玛尔干沙漠中的沙尘游离二氧化硅含量为35%左右。另外,沙尘颗粒还可携带人类生产生活产生的污染物和一些病原体,对人体健康产生危害。

沙尘天气与健康的影响,国内外文献报告较少。沙尘天气增加了新发疾病、旧病复发和死亡的危险。沙尘暴可将其细颗粒物长途传输数千公里而进入人口密

集的城镇和大都市,这些尘粒会携带细菌侵入人体呼吸道,危害人的健康。同时在颗粒物形成和传输途中,由于尘埃中含有许多有毒矿物质,因此会在颗粒表面富集各种有毒有害物质,从而发生了大量化学和生物学污染,对人体的耳鼻喉、眼、皮肤、呼吸道、心血管系统等都有很大的危害^[13]。

沙尘天气对人群健康影响是多方面的,与多种疾病有密切关系。沙尘天气与呼吸系统疾病有直接关系,由于沙尘天气空气中沙尘和有害物质的浓度骤然升高,大气严重污染,可引起人群特别是老年人的发病率和现患病人病死率增高^[14]。近年研究表明^[15, 16],沙尘天气空气颗粒物的污染是心肺疾病住院率增加的危险因素之一,可增加 65 岁以上人群的死亡率,并且其影响可从 40 岁开始,沙尘暴发生时,不仅可以引起急性刺激作用及肺功能降低,而且长期反复暴露于沙尘天气可以导致肺纤维化,国外学者将这种疾病称为沙漠肺综合症(*desert lung syndrome*),也有学者称之为风沙尘肺,与沙尘暴发生频率及环境中沙尘浓度密切相关。

沙尘天气还与其他疾病相关,甚至强沙尘暴天气可对公众的生命构成威胁。1993 年 5 月 5 日发生在我国的特大强沙尘暴,横扫甘肃、宁夏、陕西、内蒙古 4 省区 72 个县 100 多万平方公里,造成 85 人死亡、31 人失踪、200 多人受伤、70 万人受灾^[3]。在沙尘天气的源地和影响区,大气中可吸入颗粒物增加,大气污染加剧,颗粒物表面吸附着多种有害病原体,如细菌和病毒等,导致一些传染病传播的机会大大增高^[17]。2001 年,一场强沙尘暴将口蹄疫病毒从非洲传播到英国,并在短短半个月横扫欧洲,致使数百万牲畜被宰杀、焚烧、掩埋,造成巨大的社会恐慌。Mathur 研究表明,在沙漠地区肺结核患病率高于非沙漠地区^[18]。沙尘天气增加了心血管疾病患者发生呼吸道感染的机会,加重心脏负担,严重时可导致心力衰竭。国内外研究表明^[19],随着空气中沙尘颗粒的增加,原来患心血管疾病的入院率有明显的增加,并与每日心血管疾病病死率和总死亡率有关。 $<10\mu\text{m}$ 的沙尘颗粒每增加 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$,心血管疾病死亡率增加 1.4%。大气污染物中有 60%~90% 的有害物质吸附于直径 $<10\mu\text{m}$ 的可吸入颗粒物上,一些具有潜在毒性的元素,如 Pb、Ca、Ni、Mn 等,能在直径 $<2\mu\text{m}$ 的细颗粒物上高度蓄积,这导致了在沙尘暴策源地人群中与沙尘暴传输区人群中的健康情况有所差异。一些粒子具有刺激性,可使人产生流鼻涕、流泪、咳嗽、咳痰等刺激症状。同时,

沙尘天气可把过敏原从遥远的地方传到本地,就可能引起一些人发生哮喘、过敏性鼻炎和过敏性皮肤瘙痒症等变态反应和其他过敏性疾病,同时沙尘天气造成的颗粒物与人群免疫状况也有密切的关系。另外,当沙尘天气出现时,空气及沙尘的冲撞摩擦噪音,会使人们心理感到不适,特别是大风音频过低,直接影响人体的神经系统,使人头痛、恶心和烦躁;其次,猛烈的大风、沙尘常使空气中的负氧离子严重减少,让人感到神经紧张和疲劳;沙尘天气时,能见度较低,使人的视野受到限制,并且空气污浊,使人普遍感到胸闷憋气,呼吸困难,还常会产生压抑、烦躁、紧张、恐慌等心理疾患。

世界上部分遭受沙尘暴危害的国家都在进行有关沙尘暴危害的研究,许多国家在上个世纪 30 年代就开始了沙尘暴的分布、形成、监测及对策的系统研究。我国于上世纪 70 年代开始对沙尘暴的研究,但这些研究只是从宏观生态角度研究的多。沙尘暴含有大量可吸入颗粒物,但对于沙尘暴颗粒物的理化特征研究在国内外文献报道很少,而且关于沙尘暴对人群健康危害的研究也较少,特别是评价个体暴露与污染相互关系及有关沙尘天气慢些危害研究等方面的研究有待于得到进一步的重视。

1.2 国内外研究现状及研究意义

在生产劳动职业活动过程中,由于人体从呼吸道长期吸入大量有害的粉尘,使肺组织产生弥漫性纤维化病变而致尘肺病。造成尘肺病发生与发展的因素主要有:粉尘化学成分、粒径与分散度、浓度以及接触时间等。我国现行列为职业病的尘肺共有12种,按其病因可分为矽肺、硅酸盐肺、炭尘肺、混合性尘肺和金属尘肺五类。由于各种粉尘的性质不同,所引起的尘肺病变的发生、发展以及后果亦有所差异。引起矽肺病变的粉尘,主要成分是游离二氧化硅。含结合二氧化硅的粉尘(硅酸盐)所引起的尘肺称为硅酸盐肺;矽肺是由于生产过程中长期大量吸入含游离二氧化硅(SiO_2)的粉尘所致的疾病。矽肺的发病与矽尘作业的工龄、粉尘中游离二氧化硅含量、生产场所粉尘浓度和分散度密切相关。矽肺病是最为普遍的尘肺病,它是一种慢性进行性疾病,即使脱离矽尘作业,其矽肺病变仍可进展,但其进展速度可明显减慢。矽肺发病工龄短者3~5年,长者在20~30年以上。发病率因条件不同,相差很大。矽肺还可发生并发症,由于患者机体抵抗力低下,常易并发肺结核,也可并发肺气肿、自发性气胸、肺心病、肺及支气管感染等,

最后可导致呼吸功能衰竭及心脏发生慢性肺原性心脏病。虽然矽肺并发症较单纯矽肺的病情发展是比较缓慢的,但是,一旦发生上述并发症往往促使矽肺病变恶化,病情加重,常成为死亡的主要原因。

我国西北地区是沙尘暴高发区,以和田为中心的新疆南部和以民勤为中心的甘肃河西走廊东部是我国西北地区沙尘暴发生频率最高的地区之一。近年来随着农业生产面积的不断扩大、不合理的农田耕作和对荒漠植被的破坏,荒漠化日趋严重,沙尘暴频繁发生。干旱的气候和频繁的大风是新疆和田以及河西走廊东部沙尘频发共同的自然条件。人为因素也是沙尘暴频发的重要因素。西北地区由于人口剧增、绿洲面积迅速扩大、工农业用水量增大等原因导致地下水位下降、植被退化、大量土地沙化,为沙尘暴提供了丰富的尘源物质。这一因素在河西走廊东部表现的更为明显,河西走廊东部民勤绿洲是一个拥有 4 千多年历史的古老绿洲,从公元前 205~1567 年,每 50 年沙尘天气发生次数平均为 2~3 次,从 16 世纪到现在沙尘天气发生的高峰期都出现在农业大开发,人口数量剧增的时期,这也是造成土地沙漠化加速的一个重要因素。以上这些因素为风沙尘肺的发病提供了客观条件。

1.2.1 风沙尘肺流行病学病例方面研究

非职业性尘肺在生活中也广泛存在,特别是在大气颗粒物浓度一直较高的地区,风沙尘肺病就是在干旱、半干旱环境中因严重大风沙尘造成的非职业性尘肺,其特征是慢性肺纤维化。自从 1952 年 Policard^[20]首次报道了萨哈拉大沙漠居民风沙尘肺病例后,世界上有沙漠存在的国家均有风沙尘肺病报道,主要集中在阿拉伯沙乌地^[21]、利比亚沙漠^[22]、内盖夫沙漠^[23]、印度拉达克地区^[24, 25]及我国的甘肃和新疆地区^[26-31],国内外不同地区对风沙尘肺的主要研究详见表 1,各地对风沙尘肺报道,基本都采取现况调查和病例报道研究,研究人群均来源于排除了职业接触的生物沙漠地带人群或者医院病例。风沙尘肺潜伏期一般在 30 年以上,也就是说沙尘暴露致病是一个长期而缓慢的过程。

表 1 国内外风沙尘肺主要文献总结

时间	研究地区	研究类型	研究方法	年龄	检出人数	患病率	SiO ₂ (F)含量
1952	撒哈拉沙漠居民	病例报道	x 线片, 体检	—	1	—	—
1955	以色列	病例报道	x 线片, 体检	—	2	—	—
1971	以色列	病例报道	x 线片, 体检	—	1	—	—
1971	内盖夫沙漠	病例报道	x 线片	—	18	—	—
1987	阿拉伯沙乌地	胸片筛查	x 线片	>48	33	—	—
1991	喜马拉雅上	病例报道	x 线片, 病理	52-60	14	—	16-21%
1991	印度拉达克地区	现况调查	x 线片	=30	101	2.0-45.2%	>60%
1997	印度塔尔沙漠	现况调查	x 线片	=35	5	16.70%	—
1993	新疆且末	现况调查	x 线片	35~85	18	17.80%	>30%
1993	甘肃肃南	现况调查	x 线片, 体检	>18	28	7.10%	15.5-26.1%
2005	甘肃	病例报告	x 线片, 纤支镜	>48	8	—	—
2002	新疆且末	现况调查	x 线片	>45	21	17.50%	—
1995	塔里木沙漠	现况调查	x 线片, 体检	>30	18	17.80%	—

风沙尘肺患病率国内外报道相差很大, H.N.Saiyed^[25]对印度 Ladakh地区沙尘暴发生频率不同的三个村庄进行调查发现风沙尘肺的患病率(有统计学意义)与环境中沙尘的浓度有关, 并且在风沙尘肺患病率高的地区, 粉尘中游离二氧化硅的含量也高, 达到60~70%。国内研究表明^[26, 30], 风沙尘肺的患病率也与沙尘中游离二氧化硅含量有关, 但各个学者的研究结果并不一致, 这可能与沙尘来源、采样方法、时间、游离二氧化硅含量的测定方法及人群样本含量等有关, 因此考虑风沙尘的危害时, 各因素的综合作用不容忽视。研究显示^[32], 人群肺组织中石英含量和元素硅折算总量与居住环境中沙尘样品中硅含量类似, 很显然, 肺中尘粒来源与沙尘环境有关。风沙尘肺患者中呼吸系统症状如慢性咳嗽、咳痰及呼吸困难的发生率也与环境中沙尘的浓度有关。研究表明^[23], 女性患病率高于男性患病率, 这可能是他们对粉尘的暴露机会不同造成的, 如女性多参与家务、打扫帐篷、剪羊毛等。

目前, 风沙尘肺诊断主要排除无任何职业粉尘接触史, 依据尘肺诊断标准片, 结合临床表现和实验室检查来诊断。风沙尘肺患者X线胸片常表现为两肺弥漫性粟粒结节、网结节、纤维团块影, 患者中主要以 I 期所占比例最大, 小阴影形态以圆形为主。有学者经纤维支气管镜肺活检检出到典型矽结节, 病理诊断为尘肺。现有资料分析, 风沙尘肺患者一般无临床症状, 在沙尘暴多发地区, 随年龄增高呼吸系统症状如慢性咳嗽、咳痰及呼吸困难的发生率也增加, 沙漠地区人群中, 肺功能也有不同程度的损伤^[33]。

风沙环境也可以导致人群中其他疾病的高发,其健康效应十分复杂,往往是多因素共同作用的结果,但是沙尘本身作用非常重要。研究显示^[18],沙漠地区人群中肺结核的患病率高于非沙漠地区人群,在沙漠地区,干旱风沙环境增加了结核杆菌易感性。Hawass研究显示:在阿拉伯沙漠地区居民中风沙尘肺与白内障者有密切联系。风沙尘还可以对呼吸系统、心血管系统、免疫系统及其他各方面都造成很大的影响^[10]。

2 风沙尘毒理学方面的研究

矽肺的发病机制十分复杂,主要决定于病原因素(粉尘)和机体两个方面,其主要致病因素是游离二氧化硅含量,当长期接触一定量的游离二氧化硅后会导致肺纤维化的发生,其过程是由肺损伤到肺纤维化的长期慢性效应。粉尘方面主要是粉尘自身的性质如机械作用、表面荷电性、粉尘分散度及浓度,机体方面涉及细胞、细胞因子和信号转导机制以及脂质过氧化作用等方面。肺纤维化过程包括肺组织的炎性损伤、组织结构破坏以及随后伴有肺间质细胞积聚的组织修复过程。在此过程中,肺炎细胞(主要为单核巨噬细胞)、肺上皮细胞、肥大细胞、内皮细胞和肺间质细胞(如成纤维细胞、肌纤维母细胞)通过分泌细胞因子、炎性介质等生物活性物质,发挥直接或间接作用。其中巨噬细胞、肺泡上皮细胞及肺间质细胞在纤维化起始及进展过程中起最为关键的作用。由于肺损伤后修复功能的失调,早期均表现为肺泡炎,后期肺内大量炎性细胞浸润,在炎细胞、血小板等分泌的致纤维化因子作用下,最终导致肺纤维化。

石英尘粒引起AM损伤是矽肺发生的始动环节。目前,许多学者共同认为自由基在石英引起的AM损伤和肺纤维化上起着关键性作用^[34,35]。自由基是指那些外层电子轨道上具有不配对电子的原子、分子或基团,它主要通过共价键化合物的均裂或电子俘获而产生^[36],自由基性质不稳定,反应活性强。研究证实^[37],SiO₂粉尘能使肺巨噬细胞生物膜的类脂质发生过氧化反应,并产生自由基,使过氧化脂质(LPO)显著增加;SiO₂粉尘对肺组织脂质过氧化作用具有一定的剂量效应关系,脂质过氧化反应与矽肺的发生,发展的病理过程密切相关。矽肺过程中自由基损伤的对象主要是肺泡巨噬细胞,体外研究证实^[38],沙尘暴细颗粒物在体内可能首先损害肺泡巨噬细胞,损害途径主要是造成AM氧化损伤、导致细胞膜结构与功能改变、诱导胞质内游离Ca²⁺浓度升高、引起细胞存活率下降。巨噬

细胞受损后释放大量的活性物质,促进成纤维细胞增生及胶原合成^[39]。自然吸入石英粉尘的大鼠5天后肺内自由基含量增高,3个月达到最高水平,与肺内成纤维细胞产生的羟脯氨酸(HOP)增加曲线一致^[34],证明自由基除了作用于巨噬细胞形成和释放大致纤维化因子,诱导成纤维细胞增生和胶原合成外,还可直接作用于成纤维细胞导致纤维化。

细胞因子与细胞因子网络在肺纤维化发展中发挥重要作用,国内外学者研究肺纤维化发病机制的焦点是这些细胞因子的来源和表达水平。目前,与肺纤维化有关的细胞因子主要有肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子(TGF- β)、白介素-1(IL-1)和白介素-6(IL-6)及血小板衍生生长因子(PDGF),在多种纤维增生性疾病中,TGF表现出共同的促纤维化作用。TGF- β 最初是以它能够诱导一些成纤维细胞系的表现型发生可逆行转化而命名的。后来发现TGF中有两种活性,分别称为TGF- α 和TGF- β ,TGF- α 虽然与TGF- β 都称为转化生长因子,但两者的结构和功能完全无关;TGF- β 除了能诱导细胞转化外还有许多其它生物学活性。大多数正常细胞和肿瘤细胞都能分泌一种以上的TGF- β ,单核巨噬细胞、中性粒细胞、成骨细胞、内皮细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、巨核细胞、间皮细胞、软骨细胞和白血病细胞主要产生TGF- β 。在TGF家族中,参与纤维化的主要是TGF- β_1 ,肺脏是富含TGF- β_1 的器官之一,TGF- β_1 在肺纤维化过程中起着重要的作用^[40],是致纤维化关键性的细胞因子。TGF- β 是促进成纤维细胞活化,胶原合成、沉积增加以至纤维化的重要因子之一^[41,42]。肺内许多细胞能分泌TGF- β_1 ,如肺泡巨噬细胞、上皮细胞、内皮细胞、成纤维细胞等^[43],其中肺泡巨噬细胞被认为是分泌TGF- β 的主要细胞,特别是在急性肺损伤期。

有关沙漠尘毒性评价的实验研究,国内外报道甚少。风沙尘早期实验研究主要集中于沙漠地区动物的一些研究,从病理角度证实动物风沙尘肺与环境有关,美国圣地亚哥地区是属于半荒漠气候,研究者发现在哺乳动物和鸟类的肺组织中出现了以巨噬细胞为主的肺损伤,并且20%的动物出现了纤维化,进一步的投射电子显微镜显示动物肺组织中为硅酸盐,这种硅酸盐的成分可能是来自于圣地亚哥的云母石。动物肺中积尘的多少与动物的年龄、解剖、生态变化及生活在圣地亚哥的时间长短有关^[44]。甘肃省河西地区的马类、山羊和猪等动物中也发现一种典型的自然粉尘性尘肺,并确认是一种铝硅酸盐尘肺^[45]。近年来,日本

学者对沙尘的毒性较为关注, Kyoko Hiyoshi 等^[46]研究表明, 沙坡头沙尘可以导致支气管和肺泡炎, 肺泡灌洗液(BALF)中细胞总数、中性粒细胞、淋巴细胞发生变化, 巨噬细胞无显著性变化。BALF 中单核细胞趋化蛋白(KC)和巨噬细胞炎性蛋白- α (MIP- α)、白介素-12(IL-12)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)也增加。我国学者研究了塔克拉玛干沙漠尘的毒性^[47-50], 也发现 BALF 细胞成分有所增加, 并且 BALF 中乳酸脱氢酶(LDH)、碱性磷酸酶(AKP)、酸性磷酸酶(ACP)等酶的活性发生变化, 体外实验表明: 巨噬细胞存活率随染尘剂量增加而下降, 在培养液上清液中 LDH、GSH-Px、MDA 的活性变化有意义。由此可见, 沙漠尘的确有一定的毒性作用, 可以造成细胞损伤, 释放各种细胞活性物质和细胞因子及趋化蛋白, 这一点与其他尘肺类似, 但他们之间究竟存在着怎样复杂的网络关系, 有待于进一步的研究。也有研究发现^[51], 通过支气管注入毛乌素和沙坡头沙漠尘进行了肺急性毒性研究, 发现可以引起支气管炎和肺泡炎, 但他们发现引起炎症的物质并不是粉尘中含有的二氧化硅, 而是沙尘所吸附的微生物和其他的化学物质(SO_4^{2-})。

有关风沙尘的致纤维化作用, 文献报道较少, 逢兵等^[48]对大鼠染沙漠尘后, 早期可见粉尘在肺组织中沉积并有多核细胞反应, 后期则以在粉尘周围单核细胞数量增加为主, 未见明显胶原纤维增生, 也未见典型纤维化及矽结节灶。表明沙漠尘致纤维化能力较弱。但是长期世居在沙漠地区的人群中, 发现存在无症状的肺纤维化患者, 并且有许多风沙尘肺的病例报道, 这对以往的研究结果将是一个极大地挑战, 其原因有待于研究。

3 结语

迄今为止, 关于风沙尘肺在西北地区人群中的分布情况和危害程度尚未进行科学、系统的调查研究, 对这一地区风沙尘肺发病的底数和分布状况不清、程度不明, 急需对此进行系统细致的调查研究。而且, 随着全球气候变暖的加剧, 西北脆弱生态环境有进一步恶化的趋势, 沙尘暴危害范围也会不断扩大, 沙尘污染将有增无减, 风沙尘肺对当地民众的危害也会日趋严重, 因此, 西北地区风沙尘肺发病的程度如何? 发展趋势怎样? 如何有效地加以防治? 便是摆在我们面前迫切需要解决的自然环境污染与人体健康的重要问题。

甘肃和新疆是我国主要沙尘暴起源地, 据报道在甘肃玉门、瓜州地区风沙尘

肺患病率是 10%^[52]。沙尘暴发生时,从沙尘暴起源地到沙尘暴迁移过程中,无论是颗粒物的还是沙尘的理化性质都会发生不同程度变化,因此研究沙尘暴起源地沙漠尘危害对沙尘暴及沙漠地区风沙尘肺危害的评估有重要意义,并且有关沙漠尘引起尘肺毒理学方面的研究及沙尘暴起源地沙尘危害评价的研究较少。本文以腾格里沙漠边缘民勤和塔克拉玛干沙漠边缘和田沙漠尘为实验样品,测定其沙尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量,并测定其降尘中分散度及水溶性成分含量;通过体外实验培养大鼠肺巨噬细胞和肺成纤维细胞,观察沙漠尘对大鼠肺巨噬细胞和肺成纤维细胞毒性的影响,为沙漠尘致肺纤维化的毒性奠定基础;选择沙尘暴风沙多发区玉门市 CDC 疑似病例人群为研究对象,对其进行 X 线胸片分析,筛选风沙尘肺患者,初步了解沙尘对人群健康的影响,为进一步研究沙尘对健康影响提供参考。

第一部分 西北地区沙尘部分特性分析及对大鼠肺巨噬细胞和成纤维细胞的毒性研究

(一)西北地区沙尘部分特性分析

1 材料与方法

1.1 采样区概况

1.1.1 新疆和田采样区概况

新疆和田绿洲地区($34^{\circ} 22' \sim 38^{\circ} 37' N$, $78^{\circ} \sim 80^{\circ} 30' E$)南邻昆仑山,西抵喀拉昆仑山和帕米尔高原,北邻浩瀚的塔克拉玛干沙漠,属暖温带极端干旱荒漠气候,阳光充足,降雨量小,年降水量 334mm,蒸发量为 2602.0mm,地表土质疏松,植被稀少,相对湿度小,易于扬尘的地表面积大,这为沙尘天气发生提供了客观的物质条件。此外从西部和东部进入南疆塔里木盆地的天气系统常常引起大风,强风将塔克拉玛干沙漠的沙尘吹起,使沙尘浮游在空中,产生不同强度的沙尘天气。和田市一年发生沙尘天气年沙尘暴日数 32.9d,扬沙日数 53.1d 而浮尘日数可达 202.4d。

1.1.2 甘肃民勤采样区概况

民勤地处巴丹吉林沙漠东南缘,腾格里沙漠西南缘,地理位置为 $102^{\circ} 59' E$, $38^{\circ} 34' N$ 。该区域气候干旱、水资源缺乏、植被退化、生态环境脆弱,已经成为我国境内强沙源区中心之一,也是入境沙尘暴的必经之路。据甘肃民勤荒漠草地生态系统国家野外科学观测研究站 1998~2006 年气象观测资料统计^[53]:民勤平均每年出现沙尘天气 107.3 d,多以扬沙和浮尘为主,分别占全年平均沙尘天数的 43.0%和 39.9%;沙尘暴出现频率较高,年平均 18.3 次,占全年沙尘天数的 17.1%。沙尘天气主要发生在春季 (3~4 月),占全年沙尘天数的 33.2%,且在 4 月均达到最高峰。

1.1.3 宁夏回族自治区中卫市采样区概况

宁夏中卫市($105^{\circ} 11' E$, $37^{\circ} 32' N$)号称西风口,是中国的三大风口之一,地处宁夏回族自治区中西部、黄河前套之首,地形复杂多变,南部地貌多属黄土丘

陵沟壑,是我国水土流失较为严重的地区之一。西北部为腾格里大沙漠。中部为黄河冲积平原,中卫市风大沙多,气候干燥,为风沙危害严重地区。

1.1.4 兰州市采样区概况

兰州位于 $35^{\circ} 51' \sim 35^{\circ} 38' \text{ N}$, $102^{\circ} 30' \sim 104^{\circ} 30' \text{ E}$ 之间,南北以及西部为群山环抱,黄河自西向东穿城而过,具有带状盆地的特征,便成为河西沙尘暴的重要沉降区和污染区。由于地处河西走廊沙尘暴多发区的下风方向,是河西沙尘暴东移的必经之道,受河西走廊区沙尘暴天气的影响较大

1.2 样品采集

于 2008 年 3~5 月,在主要的沙尘暴源区新疆和田市、甘肃省民勤县、宁夏回族自治区中卫市和沙尘暴过境区兰州市进行采样,于沙尘暴过后 2~8h 内收集降尘。采样点附近没有高大建筑物,且不受局部污染影响。将内径为 20cm,高 40cm 的集尘缸用铁架固定,置于离地面 150cm 处,每个受试地区设 3~5 个采样点,采样点相距 $\geq 2\text{km}$,由于受试地区均为干燥地区,故采用干法收集进行采样。同时采集受试地区沙漠中的原沙 3~5 份,在距沙漠边缘 $> 500\text{m}$ 处采集原沙,采集沙漠表面 0~6cm 处的样品,沙粒过 200 目尼龙网筛。根据 GB5748-1985《作业场所空气中粉尘测定方法》,测其 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量和分散度。

1.3 沙尘暴降尘和原沙中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量测定

①焦磷酸的配制:取 250 mL 体积分数为 85% 的磷酸放入 500 mL 的烧杯中,加数粒小玻璃珠,并在液体中插入 300°C 的温度计,高度为液体的 $\frac{2}{3}$ 处,升温加热(用可调电炉),等温度到 200°C 时,液体开始冒泡,并有细碎的液珠喷溅;温度接近 250°C 时,液体已不冒泡,冷却后,将溶液储存于试剂瓶中。0.1 当量盐酸的配制:取浓盐酸 0.9 毫升,加蒸馏水定容至 100mL 容量瓶中。

②采集的粉尘放在 $105 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 烘箱中干燥备用。若粉尘粒子较大,用玛瑙乳钵研磨至手捻有滑感为止。

③称取 0.1~0.2g 沙尘样品于 25ml 锥形瓶中,加入焦磷酸 15ml 及硝酸铵数毫克,搅拌,使样品湿润,置可调电炉上,插上 300°C 温度计,迅速加热到 $245 \sim 250^{\circ}\text{C}$,保持 15 分钟。

④加热 15 分钟后,取下锥形瓶,冷却到 $40 \sim 50^{\circ}\text{C}$,将内容物倾倒入盛有 40~50ml 热蒸馏水(约 80°C)的 250ml 烧杯中,一面倾倒一面搅拌,充分混匀,用热

蒸馏水冲洗温度计、玻棒、锥形瓶和小烧杯数次，洗液一并倒入烧杯中，使最后的体积为 150~200ml。

⑤取慢速定量滤纸叠成漏斗状，放入漏斗中用蒸馏水湿润。取上液于电炉上煮沸，稍静置，待混悬物略沉降，趁热过滤，倾入漏斗中的滤液应倒至不超过滤纸 2/3 处。

⑥过滤后，用 0.1N 盐酸洗涤烧杯移入漏斗中，并将滤纸沉渣冲洗 3~5 次，再用热蒸馏水洗至滤出液无酸性反应(用 PH 试纸检验，PH 值 6~7 即可)。

⑦将带有沉渣的滤纸折叠数次，放于恒温的瓷坩埚中，在 80℃烘箱中烘干，再放到电炉上炭化，然后放到高温炉(800~900℃)中灼烧 30min，取出，放到干燥器中冷却 1h，称至恒重并记录。

⑧计算二氧化硅含量。按照下面公式计算： $SiO_2(F) = \frac{m_2 - m_3}{G} \times 100$

式中： m_2 ——氢氟酸处理前坩埚加残渣质量； m_3 ——经氢氟酸处理后坩埚加残渣质量； G ——粉尘样品质量

1.4 分散度测定

①将采有粉尘的过氯乙烯纤维滤膜放入小烧杯或试管中，用吸管或滴管加入醋酸丁酯 1~2ml，用玻棒充分搅拌，制成均匀的粉尘悬液，立即用滴管吸取一滴置载玻片上，均匀涂布，待自然挥发成透明膜，贴上标签，注明编号、采样地点、日期。

②物镜测微尺是一标准尺度，其总长为 1mm，分为 100 等分刻度，每一分度值为 0.01mm，即 10 μ m

③目镜测微尺的标定：将待标定的目镜测微尺放入目镜镜筒内，物镜测微尺置于载物台上，先在低倍镜下找到物镜测微尺的刻度线，移至视野中央，然后换成 400 倍~600 倍放大倍率，调至刻度线清晰，移动载物台，使物镜测微尺的任一刻度线与目镜测微尺的任一刻度线相重合，然后找出两尺另外一条重合的刻度线，分别数出两条重合刻度线间物镜测微尺和目镜测微尺的刻度数

④取下物镜测微尺，将粉尘标本片放在载物台上，先用低倍镜找到粉尘粒子，然后在标定目镜测微尺时所用的放大倍率下，用目镜测微尺测量每个粉尘粒子的大小，移动标本，使粉尘粒子依次进入目镜测微尺范围，遇长径量长径，遇短径

量短径, 测量每个尘粒。每个标本至少测量 200 个尘粒, 按照粒径为 $<2\mu\text{m}$ 、 $2\mu\text{m}\sim5\mu\text{m}$ 、 $5\mu\text{m}\sim10\mu\text{m}$ 及 $\geq10\mu\text{m}$ 进行分组记录, 算出百分数。

1.3 采用离子色谱法测定降尘中可溶性离子(Cl^- 、 SO_4^{2-} 、 NO_3^- 和 NH_4^+)。仪器为 IC26 型离子色谱仪(青岛崂山电子仪器厂), YSB22 型平流泵(中科院上海原子核所科学仪器总厂), YSA24 型阴离子分析柱, KCl 、 KNO_3 、 K_2SO_4 、 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ 全部为分析纯(AR)试剂。

1.4 统计学分析

采用 SPSS13.0 进行单因素方差分析, 实验数据中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量以 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 质量占粉尘样品质量的百分数表示; 降尘中分散度用各粒径粉尘计数占粉尘计数总数的百分数表示。

2 结果

2.1 沙尘暴降尘中和原沙中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量

表 1 可见, 我国西北地区沙漠原沙 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量较高, 3 个沙漠地区原沙中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量均大于 50%。沙尘暴降尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量为 17.36%~48.09%, 原沙中为 51.76%~69.49%。参照 GBZ2-2002 《工作场所有害因素职业接触限值》, 当 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量分别为 10%~50% 时, 最高容许浓度为 $2\text{mg}/\text{m}^3$ 。由此看来, 被调查地区沙尘暴降尘属于含 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 较高的粉尘。沙尘暴过境地区兰州市降尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量与沙漠边缘地区比较, 降尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量较低($P<0.01$), 主要原因可能是在沙尘暴在传输过程中夹带了西北裸露土壤粉尘、空气中其它类型颗粒物和污染物, 造成了 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量相对比较低, 但其比值也大于 10%。

表 1 不同采样点沙漠降尘和原沙中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量相对含量

采样点	降尘		原沙	
	样本数(件)	相对含量($\bar{x} \pm s$, %)	样本数(件)	相对含量($\bar{x} \pm s$, %)
和田市	15	39.21 ± 3.85	10	51.76 ± 6.78
民勤县	15	42.06 ± 5.83	15	58.10 ± 7.41
中卫市	15	48.09 ± 7.18	10	69.49 ± 6.45
兰州市	20	$17.36 \pm 5.94^*$		

注: *与其他各采样点比较, $P<0.01$ 。

2.2 沙尘暴降尘分散度的构成比

表 2 可见, 被调查地区沙尘暴过后降尘中可吸入颗粒物($<10\mu\text{m}$)比例为 63.3%~84.1%。沙尘暴源地区和田市的降尘分散度较高, 粒径较小。沙尘暴过境地区兰州市降尘中 $<10\mu\text{m}$ 的比例明显升高。沙尘暴源地区空气中粉尘中呼吸性粉尘比例高, 长期吸入含 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量的高分散度的粉尘导致发生尘肺的危险性增高。虽然沙尘暴在迁移过程中浓度可能逐渐降低, 但是其中含可吸入粉尘, 尤其是呼吸性粉尘的浓度升高。

表 2 不同采样地点沙尘暴降尘分散度的构成比(%)

采样点	$<2\mu\text{m}$	$2\mu\text{m}\sim$	$5\mu\text{m}\sim$	$\geq 10\mu\text{m}$
和田市	19.5	38.9	25.7	15.9
民勤县	15.9	29.4	23.6	31.1
中卫市	13.4	28.3	21.6	36.7
兰州市	22.8	34.5	18.9	23.8

2.3 沙尘暴降尘中可溶性化学成分分析

表 3 沙尘暴降尘中 Cl^- 、 SO_4^{2+} 、 NO_3^- 和 NH_4^+ 含量($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/g}$)

采样点	样本数	Cl^-	SO_4^{2+}	NO_3^-	NH_4^+
和田市	15	220 ± 56	870 ± 67	230 ± 43	<200
民勤县	15	260 ± 61	900 ± 73	210 ± 46	<200
中卫市	15	280 ± 64	950 ± 87	240 ± 55	<200
兰州市	20	$980 \pm 89^*$	$1400 \pm 202^*$	$1400 \pm 276^*$	$510 \pm 41^*$

注: *与其他各采样点比较, $P < 0.01$ 。

表 3 可见, 西北地区沙漠边缘地区沙尘暴过后降尘中 Cl^- 浓度为 220(和田市)~980 $\mu\text{g/g}$ (兰州市); SO_4^{2+} 浓度为 870(和田市)~1400 $\mu\text{g/g}$ (兰州市); NO_3^- 和 NH_4^+ 浓度在沙漠边缘地区低于 250 $\mu\text{g/g}$; 而兰州市 NO_3^- 浓度为 1400 $\mu\text{g/g}$, NH_4^+ 浓度为 510 $\mu\text{g/g}$ 。兰州市降尘中 Cl^- 、 SO_4^{2+} 和 NO_3^- 含量高于其他三个地区, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。沙漠边缘地区沙尘暴过后可溶性污染物浓度基本相同, 说明沙尘暴源区产生的沙尘在传输过程中会携带过境地区的大气污染物。

3 讨论

沙尘既对全球气候有影响,也危害着人群的健康,中国西北地区是我国沙尘暴发生次数频繁、发生强度最大的地区,特别是塔里木盆地的塔克拉玛干大沙漠和从巴丹吉林沙漠东部经腾格里沙漠至毛乌素沙地这两个区域是中国沙尘暴集中地区,也是亚洲大气沙尘的主要源区之一^[54]。和田、民勤、中卫地区是我国主要的沙尘暴源地,本研究对该地区沙漠原沙及降尘 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量进行分析,为评估沙尘暴对人体健康的危害提供依据。

二氧化硅是一组自然发生的矿物质成分,在自然界分布极广,是构成地壳的主要成分,在 16km 以内的地壳中约占 25% 左右,约有 95% 的矿石中均含有数量不等的 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 。二氧化硅以结晶型和非结晶型(无定型)两种形式存在^[55]。结晶型和非结晶型、结合型和游离型粉尘导致肺纤维化程度不同,导致肺纤维化程度毒性大小依次为:结晶型>隐晶型>无定型;含 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 粉尘是结晶型硅酸盐。本调查发现沙漠原沙中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量高于 50%,产生的降尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量在 17.36%~48.09%,一般工业生产过程中长期接触低浓度此类 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量的粉尘会导致矽肺危险性增加。在风沙地区的世居居民中也发现了风沙尘肺的患者,年龄一般在 35 岁以上^[12, 26, 28-30],但其流行程度有待于开展大范围的流行病学调查。

尘肺的发病除与粉尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量、 SiO_2 类型、接触的浓度有关外,还与分散度、接尘时间、个体因素(特别是个体遗传易感性)、尘粒的理化特性和表面特性,包括吸收、氧化-还原反应和电荷在生物、细胞反应和致病性等方面的因素有关^[56]。本次实验结果表明,沙尘暴导致降尘中的呼吸性粉尘比例相对较高,可吸入颗粒物($<10\mu\text{m}$)比例为 63.3%~84.1%;长期吸入风沙尘、沙尘暴尘导致肺纤维化的危险度增高。沙尘暴是大气中沙尘气溶胶的重要来源。沙尘不仅对沙尘暴源地,而且对过境地区的生态、环境产生影响。颗粒物粒径越小,在空气中漂浮的时间越长,越容易吸附有害气体。所吸附的重金属元素、有机污染物和病原微生物更容易对呼吸道产生刺激和腐蚀作用,在肺部的累积沉积量相应增加。王式功等对 47 年来我国沙尘暴天气分析,我国沙尘暴多发区分别位于以民丰至和田为中心的南疆盆地和以民勤至吉兰泰为中心的河西地区,例如和田地区粒径较小,浓度高。近几年不断有风沙尘肺的病例报道,这充分说明了接触较高浓度的、高分散度的自然沙尘可能导致尘肺病的发生。

本调查发现,兰州地区降尘中可溶性化学物质(Cl^- 、 SO_4^{2+} 、 NO_3^-)含量高于沙尘暴源地的含量。气溶胶粒子的水溶性成分主要有 NH_4^+ 、 Na^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 、 SO_4^{2+} 、 NO_3^- 等离子。阳离子以 NH_4^+ 和 Ca^{2+} 含量最高,阴离子以 SO_4^{2+} 和 NO_3^- 含量较高。由此推断水溶性盐主要以硫酸钙、氯化钠、硫酸铵或硝酸铵等^[51]。气溶胶中工业排放物来源的粒子比重较大,水溶性成分的相对含量也就越高。这是由于工业排放物形成的粒子中硫酸盐、硝酸盐、胺盐时主要组成部分,而这些物质很容易溶解于水的缘故^[57]。采用矿山开采产生的粉尘进行动物实验表明,新粉碎的粉尘比陈旧性二氧化硅粉尘的致炎性和致纤维化能力更强^[55, 56]。过去研究认为沙漠尘为老化的粉尘,导致肺纤维化的危险性较小,但是沙尘暴发生时产生的粉尘在空气中剧烈运动,经撞击、摩擦等动力和热力学作用,粉尘表面结构、荷电性、表面活性发生变化,导致老化的粉尘表面活性集团活化致病性增强。动物实验表明,喷砂、钻探或研磨等产生的新鲜二氧化硅粉尘表面形成大量的自由基和活性氧^[58]。另外,沙尘暴形成的粉尘在长时间、远距离传输过程中会携带空气中污染物质。人民长期受沙尘侵蚀,带来了“沙眼”、“沙鼻”、“沙肺”、“沙菜”、“沙饭”;有些医生毫不夸张地说,只要看看肺部透视片,就能判断被检测病人是否来自和田。这种恶劣的气候条件使和田市乃至整个地区的空气质量达到严重的污染级别,对当地人民生存产生了直接的威胁。

本研究对沙尘暴降尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量、分散度和可溶性化学成分的调查结果从卫生学角度分析长期吸入风沙尘极有可能导致危害人们健康的非职业性尘肺的高发。

(二)西北地区沙漠尘对大鼠肺巨噬细胞毒性的实验研究

1 材料与方法

1.1 实验动物

取体重为 220~250g 的健康 Wistar 大鼠(兰州大学实验动物中心提供, 动物合格证号: Scxk(甘)2005-0007)。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器

SW-CJ-1F 型超净工作台: 苏净集团安泰公司

IX50 型倒置显微镜: 日本 OLYMPUS 公司

MCO-15AC 型二氧化碳培养箱: 日本 SANYO 公司

Powerwave X 型酶标仪: 美国 Bio-Tek 公司

TGL-40B 离心机: 海安亨科学仪器厂

JY92-2D 型超声波细胞破碎机: 宁波新芝公司

1004 型电子天平: 成都科恒达仪器公司

高压灭菌锅: 上海三申医疗器械厂

1.2.2 实验试剂

标准石英粉: 兰州大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生教研所提供, 其中游离二氧化硅含量为 99.9%, 粒径小于 5 微米的占 98%。

PBS 配制: 称取 NaCl 8.0g, KCl 0.2g, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 1.56g, K_2HPO_4 0.2g 用双蒸水定容至 1000ml, 混匀, 高压灭菌后备用。

MTT 配制: 按 5mg/ml, 称取 25mg 溶解于 5mlPBS 中, 搅拌使溶解, 双层 0.22 μm 滤膜过滤除菌。现用现配。

DMEM: 美国 GIBCORL 公司

胎牛血清: 杭州四季青生物制品公司

二甲基亚砜(DMSO): 美国 GIBCORL 公司

四甲基偶氮噻唑蓝(MTT): 美国 GIBCORL 公司

丙二醛(MDA): 南京建成生物工程公司

谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)测试盒: 南京建成生物工程公司

TGF- β_1 测试盒：上海西唐生物制品公司，

1.3 样品采集与处理

2007 年春季选择和田和民勤沙漠地区，采集沙漠表面 0~6 cm 处的样品，每个地区选择 20 个采样点，每个采样点之相距大约 50 m，将采集样品混匀后经 150、200 目铜筛过筛，将两地沙漠尘分别用生理盐水配成 250、500、1000、2000、4000、8000 $\mu\text{g/ml}$ ， SiO_2 用生理盐水配成 250 $\mu\text{g/ml}$ ，高压灭菌备用。

1.4 大鼠肺巨噬细胞的提取、分离和培养

取体重为 220~250g 的健康 Wistar 大鼠(兰州大学实验动物中心提供，动物合格证号：Scxk(甘)2005-0007)，乙醚麻醉、固定，进行双肺灌洗。将灌洗液 1000 r/min 离心 8min，弃上清，PBS 洗两遍，将离心的细胞加入含 10%胎牛血清的 DMEM 培养液，调整细胞密度至 1×10^6 个/ml，并用台盼兰检测细胞活力，活细胞达 95% 以上。将细胞接种于 12 孔培养板，每孔 2 ml，置入 37 $^{\circ}\text{C}$ ，5% CO_2 培养箱中 2 h，换培养液，洗去未贴壁细胞，所得贴壁细胞即为较纯的巨噬细胞。

1.5 实验分组及染毒

染毒组每孔加入 1.6 ml DMEM 培养液和 0.4 ml 沙漠尘悬混液，使最终浓度为 50、100、200、400 $\mu\text{g/ml}$ 。对照组每孔加入 1.6 ml DMEM 培养液和 0.4 ml 灭菌生理盐水。 SiO_2 组每孔加入 1.6 ml DMEM 培养液和 0.4 ml SiO_2 悬混液使终浓度为 50 $\mu\text{g/ml}$ 。各组设 6 个平行样，置入 37 $^{\circ}\text{C}$ ，5% CO_2 培养箱中，24 h 后收集肺巨噬细胞培养上清液，2500 r/min 离心 20min，取上清，-40 $^{\circ}\text{C}$ 保存，待测 LDH 和 TGF- β_1 含量。再向培养板相应各孔加入 0.5 ml PBS 液，超声破碎细胞，1500 r/min 离心 10 min 取上清，-40 $^{\circ}\text{C}$ 保存，待测 MDA 含量和 GSH-Px 活力。

1.6 指标测定方法

1.6.1 肺巨噬细胞毒性的测定

采用 MTT 法^[59]，因为活细胞的线粒体中存在与辅酶 II (NADP) 相关的脱氢酶，可将黄色的四甲基偶氮哩盐(MTT)还原为可溶于 DMSO 的蓝紫色物质(Formazan)，而死细胞中此酶消失，MTT 不被还原，因而可根据吸光值确定细胞的存活程度。实验中以灭菌的 PBS (PH=7.2) 配制成 5mg/ml MTT 溶液，过滤除菌，分装保存。

将提取 AM 调节密度为 1×10^6 /ml，加到 96 孔细胞培养板中，每孔 160 μl ，

加入不含血清的 DMEM 培养液和不同浓度沙漠尘处理液 40 μ l, 每组设 6 个平行样。培养 24h 后加入 MTT 溶液(20 μ l/孔)继续培养 4h, 小心弃上清。以 PBS 洗涤后加入 200 μ l DMSO, 在震荡仪上低速震荡 15min, 使结晶物充分溶解, 在 Powerwave X 型自动酶标分析仪上测定 550 nm 处 OD 值, 计算细胞存活率(处理组吸光度值占对照组吸光度值的百分率)。

1.6.2 MDA 含量以及 GSH-Px 和 LDH 活力的测定

硫代巴比妥酸(TBA)法测定 MDA 的含量; 二硫代二硝基苯甲酸 (DTNB)法测定 GSH-Px 的活力; 2, 4-二硝基苯肼法测定 LDH 的活力。操作步骤按测试盒说明书进行。

1.6.3 TGF- β_1 的测定

酸化法激活培养上清中的 TGF- β_1 , 按 TGF- β_1 ELISA 试剂盒说明进行 TGF- β_1 的测定; 450 nm 处测定 OD 值。以 OD 值为纵坐标, 以标准品浓度为横坐标, 绘制标准曲线, 根据样品的 OD 值可在标准曲线上算出其浓度。

1.6 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件进行方差分析(两两比较采用 LSD 检验)。

2 结果

2.1 一般情况观察

培养的正常肺巨噬细胞呈圆形, 贴壁生长, 细胞边界清晰, 核圆形(图 2)。光镜下沙漠尘被肺巨噬细胞吞噬, 细胞往往融合成堆, 包膜界限不清, 细胞破裂成片, 剂量越大, 细胞破裂越严重。

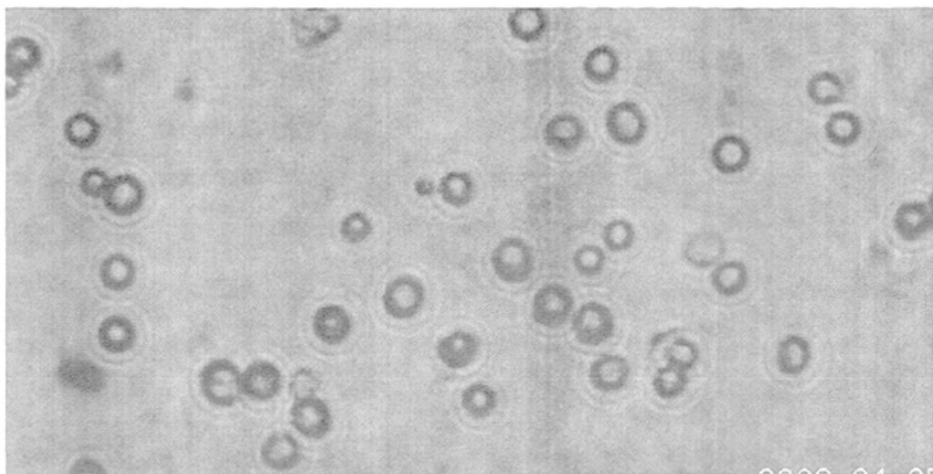


图 2 培养的正常 AM(10×20)

2.2 和田沙漠尘和民勤沙漠尘对巨噬细胞的毒作用

由表 1 可见, 细胞 OD 值和存活率随沙漠尘浓度升高而降低, 与对照组比较, 当和田沙漠尘浓度达到 $400 \mu\text{g/ml}$, 民勤沙漠尘浓度达到 $100 \mu\text{g/ml}$ 时, 肺巨噬细胞的 OD 值和存活率降低, 差异有统计学意义($P<0.05$), SiO_2 组肺巨噬细胞的 OD 值和存活率也明显低于对照组($P<0.01$)。

表 1 不同剂量沙漠尘对大鼠肺巨噬细胞毒性的影响($\bar{x} \pm s$)

剂量($\mu\text{g/ml}$)	样本数	和田沙漠尘		民勤沙漠尘	
		OD 值	存活率(%)	OD 值	存活率(%)
对照	6	0.682 ± 0.011	100	0.685 ± 0.013	100
50	6	0.681 ± 0.013	99.8	0.677 ± 0.026	98.8
100	6	0.677 ± 0.040	99.2	$0.634 \pm 0.009^*$	92.5
200	6	0.623 ± 0.011	91.3	$0.604 \pm 0.020^{**}$	88.1
400	6	$0.615 \pm 0.051^*$	90.1	$0.512 \pm 0.041^{**}$	74.7
800	6	$0.569 \pm 0.009^{**}$	83.4	$0.462 \pm 0.034^{**}$	67.4
1600	6	$0.561 \pm 0.067^{**}$	82.2	$0.402 \pm 0.053^{**}$	58.7
$\text{SiO}_2(50)$	6	$0.443 \pm 0.018^{**}$	65.1	$0.443 \pm 0.018^{**}$	65.1

注: 与对照组比较, 经方差分析和 LSD 检验, $^* P<0.05$, $^{**} P<0.01$ 。

2.3 沙漠尘对肺巨噬细胞的 MDA 含量、GSH-Px、LDH 活力和 $\text{TGF-}\beta_1$ 含量的影响

表-2 各组肺巨噬细胞 MDA 含量、GSH-Px 活力、LDH 及 TGF- β_1 含量
测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 ($\mu\text{g/ml}$)	样本数	MDA (nmol/mg Pro)	GSH-Px (U/ml)	LDH (U/ml)	TGF- β_1 (pg/ml)
对照组	0	6	1.27 $\pm$ 0.20	32.85 $\pm$ 1.97	66.72 $\pm$ 8.36	100.4 $\pm$ 8.38
和田沙	50	6	1.27 $\pm$ 0.13	35.56 $\pm$ 1.72	70.26 $\pm$ 7.54	103.07 $\pm$ 7.25
漠尘	100	6	1.31 $\pm$ 0.10	38.05 $\pm$ 0.76	90.34 $\pm$ 7.18**	110.92 $\pm$ 6.43
	200	6	1.59 $\pm$ 0.17*	38.54 $\pm$ 1.77*	100.27 $\pm$ 10.26**	124.50 $\pm$ 6.92**
	400	6	1.75 $\pm$ 0.12**	39.09 $\pm$ 2.3**	120.49 $\pm$ 8.59**	139.45 $\pm$ 10.07**
民勤沙	50	6	1.27 $\pm$ 0.20	32.47 $\pm$ 1.35	71.46 $\pm$ 5.24	105.36 $\pm$ 9.26
漠尘	100	6	1.31 $\pm$ 0.20	35.05 $\pm$ 2.08	85.67 $\pm$ 9.26**	109.58 $\pm$ 7.68
	200	6	1.45 $\pm$ 0.13*	38.02 $\pm$ 2.11**	110.28 $\pm$ 12.67**	118.27 $\pm$ 6.58**
	400	6	1.52 $\pm$ 0.12**	38.68 $\pm$ 3.14**	140.67 $\pm$ 13.27**	129.68 $\pm$ 11.24**
SiO ₂	50	6	1.72 $\pm$ 0.12**	42.56 $\pm$ 2.32**	192.16 $\pm$ 15.26**	150.34 $\pm$ 10.16**

与对照组比较, 经方差分析和 LSD 检验, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

随着染毒浓度的增大, 和田沙漠尘、民勤沙漠尘都有使 AM 细胞 MDA、GSH-Px, LDH、TGF- β_1 含量增加趋势。当和田沙漠尘和民勤沙漠尘浓度达到 200 $\mu\text{g/ml}$ 时 MDA 含量和 GSH-Px 活力高于对照组($P<0.05$), 和田和民勤沙漠尘浓度 100 $\mu\text{g/ml}$ 以上组和 SiO₂ 组 LDH 活力高于对照组($P<0.01$), 两地沙漠尘浓度 200 $\mu\text{g/ml}$ 以上组和 SiO₂ 组的 TGF- β_1 含量高于对照组($P<0.01$)。

3 讨论

沙尘暴对人体健康影响程度与沙尘暴颗粒物自身的理化特性密切相关, 其游离 SiO₂ 含量是重要的有害成分。Saiyed 研究提示, 空气颗粒物中游离 SiO₂ 含量越高, 尘肺患病率也越高^[24]。目前就沙尘源地和田地区和民勤地区沙尘成分尚没有系统检测数据, 有文献报道相近地区如塔克拉玛干沙尘中游离二氧化硅的含量为 35% 左右^[12], 徐秀珍等报道甘肃河西走廊地区游离 SiO₂ 含量为 15.5%~26.1%^[26]。由此可见新疆和甘肃两地区沙尘游离 SiO₂ 含量不同。本课题组研究前期结果表明沙尘起源地沙尘中可溶性成分与降尘中可溶性成分不同, 与

刘明哲等^[60]的研究结果一致。由此推理,沙尘起源地尘粒与降尘尘粒对人体致病性可能存在差别。

目前认为,在矽肺机制研究中, SiO_2 启动肺泡巨噬细胞膜表面的脂质过氧化自由基反应,从而使巨噬细胞受损,释放许多活性因子引起肺部纤维化是矽肺纤维化的最直接原因^[61]。自由基引发生物膜的脂质过氧化损伤可能是多种毒物毒性作用的起点^[62],这些自由基可与细胞膜上不饱和脂肪酸反应,生成过氧化脂质(如 MDA、酮基、羟基、羰基等),从而使膜表面电荷减少,结构破坏,通透性增强,细胞流动性降低,以致最后破裂,导致肺炎^[63],因此研究毒物对肺巨噬细胞脂质过氧化损伤在肺纤维化形成中有重要意义。谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)是机体内广泛存在的一种重要的过氧化物分解的酶,它特异地催化还原型谷胱甘肽(GSH)对氢过氧化物的还原反应,一般认为它在细胞内能清除有害的过氧化物代谢产物,阻断脂质过氧化链锁反应,从而起到保护细胞膜结构和功能完整的作用;硒是 GSH-PX 的必须组成部分。GSH-PX 的活性中心是硒半胱氨酸,测定 GSH-PX 活力可以作为衡量机体硒水平的一项生化指标。机体通过酶系统和非酶系统产生氧自由基,后者能攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸引发脂质过氧化作用,并由此形成脂质过氧化物 MDA,使组织细胞受损伤。MDA 含量可以反映机体内脂质氧化的程度,间接地反映出细胞损伤的程度,同时机体具有消除自由基的机制,如在谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)以及过氧化氢酶(CAT)的作用下,机体可以消除过剩的活性氧自由基保护组织免受损伤^[64]。

本实验发现,自然性粉尘沙漠尘可以导致大鼠肺巨噬细胞存活率下降,脂质过氧化作用增强,这与耿红等的研究结果基本一致^[65]。沙漠尘染毒肺巨噬细胞后,MDA 含量增加,表明肺巨噬细胞发生了一定程度的脂质过氧化;GSH-Px 活力增高可能因为肺巨噬细胞受沙漠尘刺激后,GSH-Px 基因表达增加或 GSH-Px 单位活力升高以清除由于脂质过氧化产生的过多自由基。LDH 是一种胞浆标志酶,存在于胞浆内,当细胞膜受损或者细胞死亡分解时,细胞外液中 LDH 活力升高,因此检测肺巨噬细胞培养上清液中的 LDH 活力,可以反映出细胞膜通透性及细胞受损程度,间接反映出受试物的毒性。本次研究结果显示,和田和民勤两地沙漠尘可以导致肺巨噬细胞培养上清液中 LDH 活力显著升高,表明沙漠尘

能使肺巨噬细胞膜通透性或细胞损伤程度显著增加。

TGF- β_1 可趋化炎症细胞、成纤维细胞,促进细胞合成 IL-1、TNF- α 和 PDGF,可诱导细胞产生更多的 TGF- β_1 ,即自我诱导性地扩大生物学效应,同时调节细胞外基质 (ECM)。大量的研究资料表明,TGF- β_1 含量的变化与肺纤维化有密切相关性^[66,67],近来有研究指出,TGF- β_1 不仅自身在肺炎发生和纤维化过程中具有重要作用,而且能诱导肺脏高水平表达结缔组织生长因子(CTGF),加速肺纤维化的发生^[68]。本实验结果显示,染毒 24h 后,肺巨噬细胞一定程度上能促使纤维化因子 TGF- β_1 的释放,这可能是由于沙漠尘中含有较高 SiO₂刺激肺巨噬细胞所致。肺成纤维细胞(FB)的复制需要成纤维细胞生长因子,而单核/巨噬细胞是成纤维细胞生长因子的主要来源,受刺激的肺巨噬细胞能释放大量的细胞因子,如 TNF- α 、PDGF、TGF- β 、IL-1、IL-8 等,在众多细胞因子作用下,FB 大量增生、胶原代谢紊乱、细胞外基质沉积,最终导致了肺纤维化^[69],而石英引起的肺纤维化与 TGF- β_1 有密切的关系^[70]。本次实验说明沙漠尘并非完全为“惰性”粉尘,可以对肺巨噬细胞产生一定的毒性作用,导致巨噬细胞脂质过氧化作用增强和细胞膜的损伤,并在一定程度上可刺激纤维化因子的释放。

(三)西北地区沙漠尘对大鼠肺成纤维细胞增殖的影响

1 材料与方法

1.1 实验动物

取体重为 220~250g 的健康 Wistar 大鼠, 出生 3 d 以内 Wistar 乳鼠(兰州大学实验动物中心提供, 动物合格证号: Scxk(甘)2005-0007)。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器 同前

1.2.2 实验试剂

标准石英粉: 兰州大学公共卫生学院劳动卫生与环境卫生教研所提供, 其中游离二氧化硅含量为 99.9%, 粒径小于 5 微米的占 98%。

PBS 配制 同前

胰蛋白酶配置: ①称取胰蛋白酶: 按浓度 0.25%, 用电子天平准确称取粉剂溶入小烧杯中的 PBS 液, 搅拌匀, 置 4℃过夜; ②用注射器抽滤消毒: 配好的胰酶溶液在超净台内用注射器(0.22 μ m 微孔滤膜)抽滤除菌, 然后分装成小瓶于-20℃保存备用。

DMEM: 美国 GIBCORL 公司

胎牛血清: 杭州四季青生物制品公司

二甲基亚砷(DMSO): 美国 GIBCORL 公司

四甲基偶氮唑蓝(MTT): 美国 GIBCORL 公司

羟脯氨酸(HOP)测试盒: 南京建成生物工程公司

1.3 样品采集与处理 同前

1.4 实验方法

1.4.1 大鼠肺巨噬细胞的提取、分离和培养 同前

1.4.2 大鼠肺巨噬细胞实验分组、染尘肺泡 AM 上清培养液的制备

用前述肺泡灌洗法获取较纯 AM, 用 10%DMEM 调至细胞密度 1×10^6 /ml, 接种于 24 孔板, 每孔 1ml, 置于 37℃, 5%CO₂ 的培养箱内 2h, 弃去上清, 用生理盐水洗两次, 每孔加入不含血清的 DMEM 培养液 0.8ml 和上述配置好的沙漠尘悬液 0.2ml, 每孔设 6 个平行孔, 放入培养箱 24h 后, 吸取上清液至灭菌后的

离心管，用封口膜封口于-70℃保存。

1.4.3 肺成纤维细胞培养

取出生 3 d 以内 Wistar 乳鼠肺组织，无菌条件下用 4℃PBS 液洗 3 次，剪碎成 1mm^3 小块，2.5 g/L 胰蛋白酶液消化，放入 37℃水浴中消化处理 10 min，沉淀片刻，上清液随即加 2 ml 含 10%胎牛血清的 DMEM 培养液，终止消化作用，剩余肺组织继续加入胰蛋白酶反复消化 3 次。将消化液、10%胎牛血清 DMEM 培养液、细胞用 200 目钢筛过滤，滤液 1000 r/min 离心 10 min，用体积分数 10% 胎牛血清的培养液调整密度 $10^5/\text{ml}$ 于 37℃、 CO_2 5%孵箱中培养。取三代以上成纤维细胞用于实验。

1.5 指标测定方法

1.5.1 肺成纤维细胞增殖的测定

采用 MTT 法检测。取对数生长期的肺成纤维细胞，胰酶 37℃消化 5 min，以 10%胎牛血清的 DMEM 培养液制备成 $1 \times 10^5/\text{ml}$ 细胞悬液，接种于 96 孔培养液板中，每孔 200 μl ，置于 37℃、5% CO_2 及饱和湿度的培养箱中培养，24h 后，观察细胞生长良好，换加不同沙漠尘浓度的刺激的 AM 上清液和 SiO_2 刺激的 AM 上清液，每组设 6 个复孔。分别继续培养 24 h 后，每孔加入 20 μl MTT，继续培养 4 h，弃上清，加入 200 μl DMSO，微量震荡 15min，使 MTT 完全溶解，于自动酶标仪在 570 nm 波长处测定各孔吸光度 A 值，实验重复 3 次。

1.5.2 胶原的测定

采用消化法测定羟脯氨酸的含量。操作步骤按测试盒说明书进行。

1.6 统计学分析

采用 SPSS13.0 软件进行方差分析(两两比较采用 LSD 检验)。

2 结果

2.1 肺成纤维细胞形态

由图 3 可见，原代培养的大鼠肺成纤维细胞呈锥形铺展生长，细胞边界清晰，传 4~5 代后肺成纤维细胞胞体变小，呈梭形，核为椭圆形。

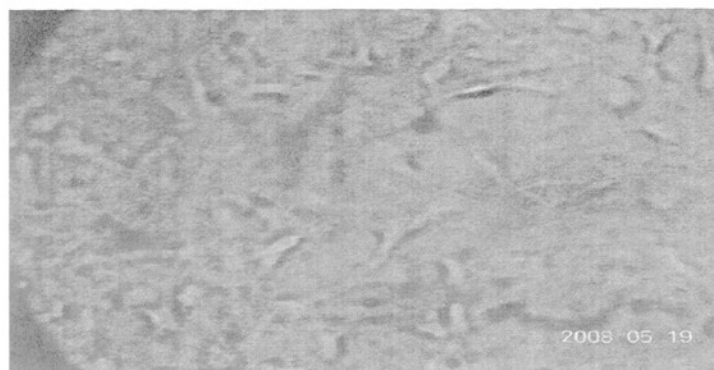


图 3 培养的正常肺成纤维细胞(10×20)

2.2 不同浓度沙漠尘刺激 AM 上清液对 PFB A 值的影响

各组的 A570 nm 可以反映大鼠 AM 上清对 PFB 增殖的影响, 如表 3 所示, 随着和田沙漠尘和民勤沙漠尘处理的 AM 上清浓度的增大, 各组吸光度值有升高趋势, 与对照组比较, 当沙漠尘浓度达到 400 μ g/ml 时, 吸光度值有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 不同沙漠尘刺激 AM 上清液对 FB A 值的影响($\bar{x} \pm s$)

剂量(μ g/ml)	样本数	和田沙漠尘	民勤沙漠尘
对照	6	0.220 $\pm$ 0.013	0.220 $\pm$ 0.013
50	6	0.231 $\pm$ 0.006	0.221 $\pm$ 0.015
100	6	0.231 $\pm$ 0.008	0.226 $\pm$ 0.009
200	6	0.243 $\pm$ 0.021	0.229 $\pm$ 0.020
400	6	0.266 $\pm$ 0.018**	0.239 $\pm$ 0.007**
SiO ₂ 组	6	0.295 $\pm$ 0.009**	0.295 $\pm$ 0.009**

注: 与对照组比较, ** $P<0.01$ 。

2.3 不同浓度沙漠尘刺激 AM 上清液对 PFB 羟脯氨酸含量的影响

由表 3 可见, 和田和民勤沙漠尘浓度为 400 μ g/ml 时, PFB 内羟脯氨酸含量与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$), SiO₂ 组 FB 内羟脯氨酸含量也明显高于对照组($P<0.01$)。

表 3 AM 上清液对 FB 增殖活力及羟脯氨酸含量的测定结果($\bar{x} \pm s$)

剂量(μ g/ml)	样本数	和田沙漠尘	民勤沙漠尘
对照	6	0.441 $\pm$ 0.016	0.441 $\pm$ 0.016
50	6	0.441 $\pm$ 0.057	0.451 $\pm$ 0.063
100	6	0.442 $\pm$ 0.050	0.456 $\pm$ 0.054
200	6	0.443 $\pm$ 0.047	0.461 $\pm$ 0.049
400	6	0.479 $\pm$ 0.060**	0.483 $\pm$ 0.056**
SiO ₂ 组	6	0.628 $\pm$ 0.051**	0.628 $\pm$ 0.051**

注：与对照组比较， ** $P<0.01$ 。

3 讨论

目前认为矽肺发病机制可能涉及：矽尘诱导 AM 产生各种细胞调节因子，诱发氧化应激损伤，启动信号转导通路，细胞凋亡等从而引起肺成纤维细胞增殖及细胞外基质的沉积进而形成以肺间质纤维化为主的矽肺。而肺纤维化的发生涉及到细胞、细胞因子细胞外基质(ECM)等多种因素及其相互作用，是多因素、多环节参与的复杂过程。肺纤维化是多种原因引起的慢性肺疾病的共同结局，是多种肺疾病发展到晚期的共同病理变化。其集中表现为成纤维细胞的异常增殖和细胞外基质的过度沉积，在肺部，细胞外基质的主要成分之一胶原即来自于活化的成纤维细胞。肺成纤维细胞的过度增生和分泌胶原在肺纤维化形成过程中扮演了重要的角色。众多研究表明肺泡巨噬细胞和肺成纤维细胞间的相互作用是肺纤维化形成的重要环节，粉尘能诱导巨噬细胞释放某些生物活性成分作用于肺成纤维细胞。目前已发现石英可刺激肺泡巨噬细胞释放一些细胞因子，一方面调节肺成纤维细胞增殖，一方面促进其胶原表达增强。研究表明，肺组织细胞因子的失衡导致了肺成纤维细胞的增殖和胶原合成增加^[71, 72]，肺成纤维细胞是肺内胶原合成的主要细胞，它是肺纤维化过程中的一个重要靶细胞。

本次实验采用 MTT 颜色反应法发现：以 400 μ g/ml 的沙漠尘染毒 24h 时的大鼠肺泡巨噬细胞上清液有促进 PFB 的增殖和胶原合成的作用，可能因为此时 AM 分泌的细胞因子对肺成纤维细胞起作用。沙漠尘能引起非职业性尘肺，其病理表现主要为弥漫性间质纤维化，肺成纤维细胞和胶原含量大量增加，FB 的增

殖以及分泌胶原纤维增加是肺纤维化形成的关键。羟脯氨酸在胶原蛋白中占 13.4%，在弹性蛋白中占极少量，其他蛋白中均不存在，测定 FB 内羟脯氨酸含量可以反映其合成胶原纤维情况。因此，我们认为沙漠尘进入肺内的早期阶段，主要损伤肺内细胞或组织，在一定程度上可以促进肺成纤维细胞增殖和胶原纤维的分泌，其肺成纤维细胞增殖和分泌胶原纤维的作用的长时间染毒及时间效应关系的研究，尚有待进一步研究。

结 论

- 1、沙漠尘及降尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量都超过了 40%。
- 2、沙漠尘使 AM 存活率下降，使 AM 脂质过氧化作用增强，对 AM 具有一定的毒性作用。
- 3、沙漠尘可以引起 AM 释放纤维化因子 $\text{TGF-}\beta_1$ 。
- 4、由沙漠尘处理过的 AM 上清对 PFB 的增殖有一定影响，较高剂量时可以使 PFB 胶原合成增加，提示沙漠尘具有潜在的致纤维化作用。

第二部分 107 例风沙尘肺调查分析

风沙尘肺是由于长期过量接触沙漠尘引起的慢性肺部疾病。其人群特征是长期生活在沙漠地区无职业接触史的居民。目前,有关风沙尘肺人群研究较少,且对于风沙尘肺患病率国内外报道相差很大,国外学者流病调查显示^[73]:在沙尘暴频发区的印度喜马拉雅山区,非职业性尘肺的发病率为 2.0%~45.3%,与沙尘暴严重程度密切相关,沙尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量超过 60%~70%。国内甘肃和新疆地区风沙尘肺报道发病率为 3.4%~17.8%,沙尘中 $\text{SiO}_2(\text{F})$ 含量超过 30%^[28, 30]。由此看来风沙尘肺发病率较低,且呈年龄趋势,随着年龄的增加接触沙漠尘的机会增多。我国河西地区是沙尘暴的高发区,受风沙侵害的人群数量庞大,依现有文献分析,风沙尘肺的发病与沙尘来源、沙尘本身的理化性质、环境中沙尘的浓度等有关。因此,研究沙尘危害作用时,必须考虑各种因素的综合影响,不便开展大规模的流行病学调查。肺结核与尘肺二者关系非常密切。肺结核是尘肺最主要的并发症。国外报道尘肺并发肺结核约 10%~30%,而我国尘肺合并肺结核的率各地报道不一,普遍报道约在 20%~50%。有研究表明^[18, 74],沙尘天气多发地区肺结核患病率高于其他地区。玉门是河西走廊西北部风沙严重的地区之一。本文对玉门市疾病预防控制中心 2005~2007 年结防科 777 例可疑肺结核患者 X 线胸片进行分析,筛选风沙尘肺患者,初步了解风沙地区风沙尘肺的患病情况,为进一步开展大规模人群风沙尘肺的流调提供依据,为研究沙尘对健康影响提供参考。

1 内容与方法

1.1 调查对象与方法

玉门市为世界银行贷款—英国赠款甘肃省结核病控制项目的地区之一。我们的调查对象是玉门市疾控中心 2005~2007 年结核病控制项目来就诊人群,该人群 X 线胸片提示患有肺结核,但尚未进一步确诊,在此称为可疑肺结核病例,共 777 人,平均年龄 37.6 岁。该中心肺结核病人诊断、登记、治疗、管理及统计方法均按《全国结核病防治工作手册》和《中国结核病防治规划实施工作指南》

要求进行,其确诊依据是痰涂片检查、胸部 X 线检查、临床症状与体征及病史。本次研究对象均为排除了职业性粉尘接触史的世居于该地的农民,由于拍摄胸片的条件为 85mA,所以对其拍摄的 X 线胸片根据尘肺诊断原标准(GB5906-1997)进行分析筛检、集体诊断,作出尘肺诊断和 X 射线分期。

1.2 自然环境条件

玉门市位于甘肃河西走廊西北部,属中温带干旱气候,风沙严重,终年干旱,降水少,蒸发大,日照长,气候干燥,植被稀少,年平均气温 7.1℃,极端最高温度为 36.0℃,年日照时数 3213.7 小时,最低气温为零下 35.1℃,年总降水量 66.7mm,全年蒸发量 1764.10mm,年大风日数 40.7 天,沙尘暴日数 8.2 天,年平均风速每秒 3.8 米,最大风速每秒 25.0 米,具有典型的大陆荒漠性气候特点。

2 结果

2.1 风沙尘肺合并肺结核检出率

由表 1 可见,2005~2007 年可疑肺结核合并风沙尘肺患者为 107 例,合并率超过 10%,各年之间无统计学差别。在尘肺患者 107 例中,其中 I 期和 I⁺期 52 人,II 期和 II⁺期 52 人,III 期 3 人。

表 1 2005~2007 年可疑肺结核患者风沙尘肺检出率

	2005 年	2006 年	2007 年	合计
可疑结核患病人数	113	303	361	777
尘肺患病人数	21	39	47	107
尘肺检出率(%)	17.70	12.87	13.02	13.64

2.2 107 例风沙尘肺患者临床资料分析

由表 2 可见,107 例风沙尘肺患者中,合并肺结核患者所占比例最高为 72.9%,其中 III 型肺结核(浸润型肺结核)合并率为 60.75%,其次为风沙尘肺患者合并肺部感染者所占比例为 63.55%。

表 2 107 例风沙尘肺患者资料分析

	合并肺结核分型					其他合并症	
	I	II	III	IV	V	肺部感染*	胸膜病变
例数	0	6	65	6	1	68	27
构成比(%)	0	5.61	60.75	5.61	0.93	63.55	25.23

*：肺部感染包括支气管炎，慢支及感染。

2.2 尘肺年龄和性别分布

本次调查显示：107 例风沙尘肺患者平均年龄为 59.4 岁；由表 3 可见，2006～2007 年风沙尘肺年龄和性别的分布，70 岁以下尘肺的检出率随年龄增高，但是 ≥70 岁人群风沙尘肺检出明显减少。

表 3 尘肺年龄和性别分布

性别	年龄组(岁)				合计
	<50	50～59	60～69	≥70	
女	5	12	35	1	63
男	5	19	26	4	54

2.3 风沙尘肺患者小阴影的大小和形态

表 4 可见，107 例风沙尘肺患者小阴影的大小和形态，p、q 类阴影所占比例最高，占总数的 70.3%。其中 p 阴影的 28 例，占 26.2%。q 阴影所占比例最高，为 44 例，占 41.1%。r 阴影 14 例，占 13.1%。不规则小阴影 s、t 和 u 类阴影所占比例较少，分别为 12 例(11.2%)、8 例(7.48%)、1 例(0.93%)。

表 4 小阴影的分布

	小阴影的大小和形态					
	p	q	r	s	t	u
人数(%)	28(26.2)	44(41.1)	14(13.1)	12(11.2)	8(7.48)	1(0.93)

2.4 典型病例介绍

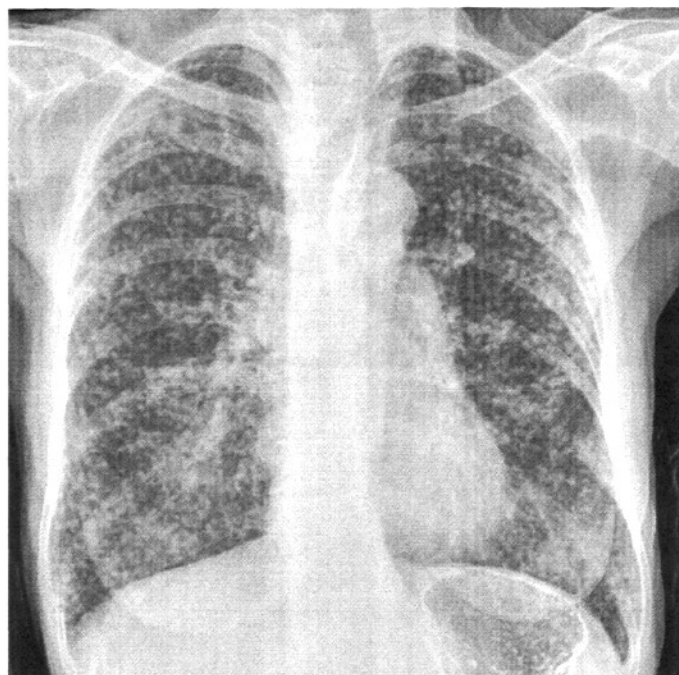


图 1 李××，女，61 岁，玉门市柳河红旗人，农民，未接触过职业性粉尘。有肺结核病史，根据尘肺标准片诊断：Ⅱ*期尘肺。

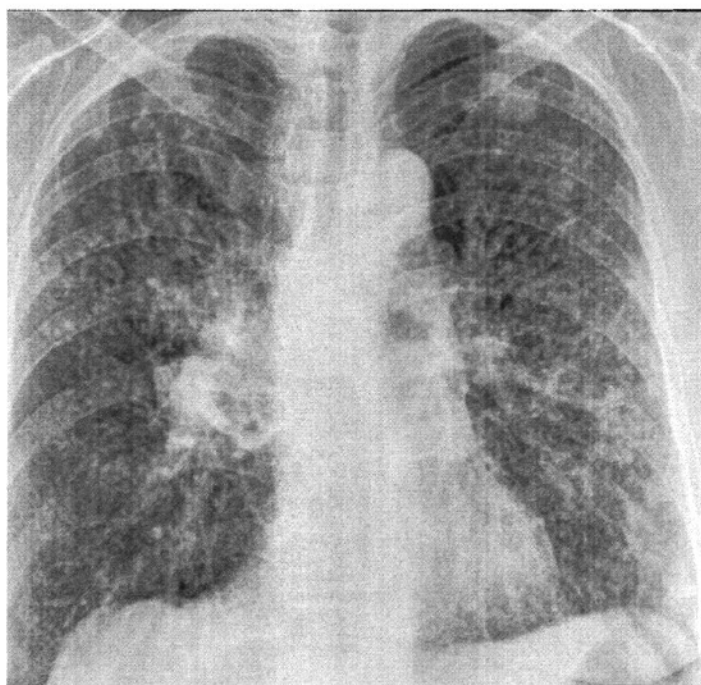


图 2 闫××，女，63 岁，玉门赤金新丰人，农民，未接触过职业性粉尘。有肺结核病史，根据尘肺标准片诊断：Ⅱ*期尘肺。

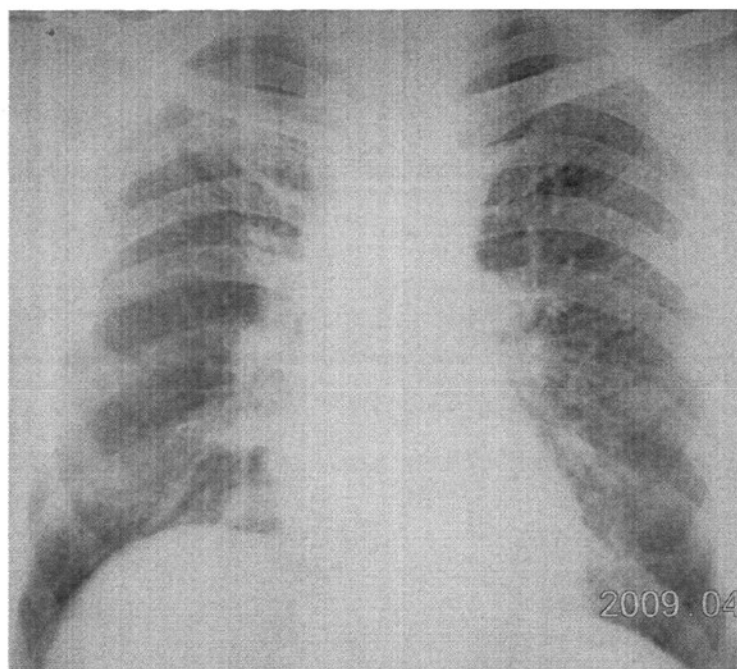


图 3 何××，男，50 岁，玉门柳河人，农民，未接触过职业性粉尘。现患肺结核Ⅲ型，慢支合并感染，根据尘肺标准片诊断：I*期尘肺。

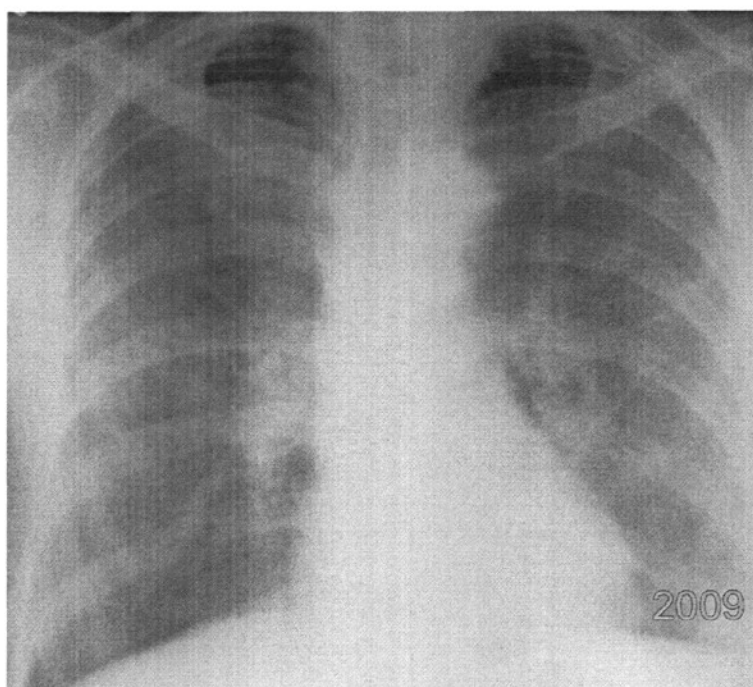


图 4 李××，男，60 岁，玉门市长海南湾人，农民，未接触过职业性粉尘。有慢支病史 6 年余，根据尘肺标准片诊断：I 期尘肺。

3 讨论

在本次调查的人群中,我们排除了接触职业性粉尘的人群,均为世居于当地的农民,说明他们的尘肺病是由长期暴露于频发的沙尘天气中高浓度沙尘颗粒物而引发的。调查对象以现患或陈旧性结核、气管炎、慢性支气管炎等人群为主,他们主要是因为咳嗽、咳痰、胸痛等呼吸系统的自觉症状来就医。在这些人群中,发现很多风沙尘肺患者,由于长期暴露于沙尘环境而引起。以往研究认为,风沙尘肺患者没有特殊的临床症状,但 Saiyed 研究表明^[73],风沙尘肺患者临床症状以咳嗽、咳痰、呼吸困难为主,沙尘暴频发地区高于风沙低的地区。

结核是严重威胁人民生活和健康的一种疾病。矽肺结核是矽肺与肺结核两种病同时存在的一种特殊类型的疾病,不论先患矽肺,后并发肺结核或原先肺部已有结核病灶(活动结核)而后诊断矽肺病,统称为矽肺结核,矽肺病人是结核病的易感人群,矽肺结核合并率随矽肺期别的上升而增高。矽肺合并结核后能促进矽肺进展,矽肺也能加重结核恶化,致使抗结核治疗效果很差,治疗将更困难。但矽肺结核的发病机制至今尚未完全阐明,可能有以下几种观点:①二氧化硅粉尘可增强结核菌毒力;②结核菌能活化肺泡巨噬细胞,加重矽肺进展;③矽肺的发生,破坏了结核获得性免疫;④矽肺使肺部血液循环和淋巴系统受损,影响抗病能力;⑤矽肺患者全身抵抗力下降。总之,尘肺结核的发生是多种因素联合作用的结果。

结核病与尘肺两病并发可能加重患者的体质状况恶化。可加剧结核病迅速恶化,尘肺病人是结核的易感者,肺结核是尘肺最主要的并发症,尘肺合并结核后能促使尘肺进展,同时尘肺也能加重结核恶化,主要是由于尘肺患者肺组织中沉积着许多的难溶性矽尘,破坏了一批又一批的巨噬细胞,使巨噬细胞始终处于低能状态,影响了它们的吞噬、消化、灭菌能力。由于巨噬细胞的大量破坏,使结核免疫效应细胞功能也受到影响,致使机体对结核的获得性免疫难以建立,因此尘肺患者易于合并肺结核。尘肺患者的肺结核患病率为全国平均肺结核患病率的3.16~28倍,尘肺并发结核的病死率是单纯尘肺的3倍^[75]。国外报道尘肺并发肺结核约10%~30%,而我国尘肺合并肺结核的率各地报道不一,普通报道约在20%~50%。肺结核的并发率与尘肺种类或粉尘中二氧化硅含量呈正相关,并均有随期别上升而增高的趋势。

研究表明^[18],在沙漠地区肺结核的患病率高于非沙漠地区,患病率与环境沙尘的浓度和游离二氧化硅含量呈正相关。本次调查疑似肺结核人群中尘肺患病率高达 13.6%。第四次全国结核流行病学调查结果为 367/10 万,60 岁以上老年人群中的患病率约为 44.8%,西部省份的结核病患者率较高,按我省,60 岁以上老年人占总人数 10%估算,可推断我国河西走廊地区 440 万人口中至少有两万多人遭受风沙尘肺的危害,这不能不引起社会的震惊和关注。因此采取相应措施防制沙尘暴及对人群的健康教育是有必要的。

结 论

通过对玉门市疾病预防控制中心疑似肺结核患者进行 X 线胸片的分析,该人群中存在一定的风沙尘肺患者,并且与肺结核密切相关。提示风沙地区居民中存在一定得风沙尘肺患者,需要引起有关部门的重视。

研究中存在的问题

1.尘肺病的发生过程十分复杂,目前尚无法用单一的机制来解释其分子水平的变化。涉及多种细胞和生物活性物质,表现为炎症反应,免疫反应,细胞和组织结构损伤与修复,胶原增生与纤维化形成,是多种因素相互作用与制约的结果,反应多呈进行性。本课题通过体外实验,初步观察了沙漠尘处理肺巨噬细胞24小时后的毒理学效应,在一定程度上对于结果的判断较局限。若条件允许,应该对沙漠尘的时间效应和剂量效应两个断面进行分析,再结合动物实验,模拟人群环境进行主动式染毒,进行沙漠尘的毒性效应的全面分析,对说明沙漠尘的毒性机制有一定的意义。

2.西北地区是我国主要的沙尘暴源区,在这些沙尘暴源区居民也是受沙尘暴危害最严重的人群。然而,在现阶段对于风沙尘肺的研究多局限小范围的病例报道,对沙尘与人群健康的联系研究也较少。如何根据西北当地的实际情况,制订切实可行的流行病学调查研究,明确当地沙尘天气情况,摸清风沙尘肺在人群中的发病情况,制定切实可行的防治措施,将沙尘暴的危害降低到最小程度,是我国学者共同关心的也是亟待解决的问题。

参考文献

- [1] 张小玲. 北京地区沙尘暴天气分析及数值模拟[J], 甘肃气象, 2001, 19(2): 9-13.
- [2] 周庆亮. 每月天气:北方风沙多,华南降雨大[J], 气象, 2000, 26(7): 58-61.
- [3] 张庆阳, 张沅, 李莉. 我国沙尘暴灾害及其治理对策初步研究[J], 干旱环境监测, 2001, 15(4): 199-203.
- [4] 全浩. 关于黄沙研究与进展[J], 环境科学研究, 1994, 7(6): 1-12.
- [5] 王式功, 董光荣, 陈惠忠, 等. 沙尘暴研究的进展[J], 中国沙漠, 2000, 20(4): 349-356.
- [6] 杨丹. 荒漠化-人类的心腹之患[J], 中国环境报, 2000, 17(2): 67-70.
- [7] 王炜, 方宗义. 沙尘暴天气及其研究进展综述[J], 应用气象学报, 2004, 15(3): 366-381.
- [8] 胡克, 吴东辉, 杨德明, 等. 远源沙尘暴对城市生态环境影响的初步研究[J], 长春科技大学学报, 2001, 31(2): 176-179.
- [9] 卞学昌, 张祖陆. 我国沙尘暴产生的原因、危害及防治对策[J], 国土与自然资源研究, 2002, 2: 60-61.
- [10] 张林媛, 孙金秀. 风沙尘暴的非致癌性健康效应[J], 中华预防医学杂志, 2002, 36(3): 204-206.
- [11] Choug YS. On the Observations of Yellow Sand(Dust Storms)in Korea[J], Atmos Environ, 1992, 26A(2743-2749).
- [12] 逢兵, 张学书. 沙漠尘与沙漠肺[J], 职业医学, 1993, 20(5): 301-302
- [13] 杨有林, 贾小霞, 卢琦. 浅析亚非防治荒漠化合作框架的可行性与现实意义[J], 世界林业研究, 2000, 13(3).
- [14] 彭瑞玲, 潘小川, 张翼翔, 等. 包头市沙尘暴与人群急性健康效应关系的初步研究[J], 环境与健康杂志, 2005, 22(4): 249-251.
- [15] Schwartz J, Dockey DW. Increased Mortality in Philadelphia Associated with Daily Air Pollution Concentrations[J], Am Rev Respir Dis, 1992, 145: 600-604.

- [16] Schwartz J. What Are People Dying of High Air Pollution Days?[J], *Environ Res*, 1994, 64: 26-35.
- [17] 孟紫强, 胡敏, 郭新彪, 等. 沙尘暴对人体健康影响的研究现状[J], *中国公共卫生*, 2003, 19(3): 471-472.
- [18] Mathur M. L, Choudhary R.C. Desert Lung Syndrome, in Rural Dwellers of the Thar Desert, India[J], *Journal of Arid Environments*, 1997, 35(3): 559-562.
- [19] William S, Yaga S, Henry G, et al. Air Pollution and Daily Hospital Admissions in Metropolitan Los Angeles[J], *Environ Health Perspect*, 2000, 108: 427-434.
- [20] Policard A, Collet A. Deposition of Silicosis Dust in the Lungs of Inhabitant of the Saharan Regions[J], *Arch Indust Occup Med*, 1952, 15: 527.
- [21] Hawass N. D. An Association between 'Desert Lung' and Cataract--a New Syndrome[J], *Br J Ophthalmol*, 1987, 71(9): 694-697.
- [22] Fossati C. Sulla Possibilita E Sulla Frequenza Della Silicosipulmonare Tra Gli Abitanti Del Deserto Libico[J], *Med Lav*, 1969, 60: 144-149.
- [23] Hirsch Menachem, Jacob Bar-Ziv, Eliahu Lehmann, et al. Goldberg. Simple Siliceous Pneumoconiosis of Bedouin Females in the Negev Desert[J], *Clinical Radiology*, 1974, 25(4): 507-510.
- [24] Norboo T, Saiyed H. N, Angchuk P. T, et al. Mini Review of High Altitude Health Problems in Ladakh[J], *Biomedecine & Pharmacotherapy*, 2004, 58(4): 220-225.
- [25] Saiyed H. N, Sharma Y. K, Sadhu H. G, et al. Nonoccupational Pneumoconiosis at High Altitude Villages in Central Ladakh[J], *British Journal of Industrial Medicine*, 1991, 48: 825-829.
- [26] 徐秀珍, 蔡曦光, 郭茜, 等. 甘肃省风沙地区居民尘肺研究[J], *医学研究通讯*, 1997, 26(4): 18.
- [27] 董开炜. '甘肃瓜州沙尘暴侵扰从未停歇 百人患风沙尘肺病', *兰州晨报* 2007.

- [28] 李家拉. 且末县世居人群风沙尘肺 x 线胸片调查[J], 环境与健康杂志, 1994: 38.
- [29] 李保全. 风沙尘肺调查报告[J], 职业与健康, 2002, 18(6): 13-13.
- [30] 荆岩林, 殷旭东, 逢兵, 等. 塔里木沙漠的风沙尘肺流行病学调查[J], 劳动医学, 1995, 12(3): 25-26.
- [31] 郭茜, 徐秀珍. 28 例沙漠尘肺的胸部 x 线和临床资料分析[J], 中国工业医学杂志, 1996, 9(5): 288-290.
- [32] Jacob Bar-zir MD, Gil M, and Goldberg MD. Simple Siliceous Pneumoconiosis in Negev Bedouins[J], Arch Environ Health/Vol, 1974, 29: 121-127.
- [33] 段军, 杨春霞, 田立岩. 2005 年新疆沙漠腹地少数民族居民肺通气功能调查[J], 地方病通报, 2006, 21(5): 101.
- [34] 何永华. 矽肺发生中的自由基[J], 中国工业医学杂志, 1998, 11(3): 170-173
- [35] 孙明山. 自由基反应与矽肺[J], 国外医学卫生学分册, 1990, 17(1): 4-6
- [36] 郑荣梁. 自由基生物学[M]. 北京: 高等教育出版社, 1992, 23-27.
- [37] 谭洪. 矽肺患者与矽尘作业工人脂质过氧化状态的研究[J], 中国工业医学杂志, 1995, 8(5): 270.
- [38] 耿红, 孟紫强, 张全喜. 沙尘暴细颗粒物对大鼠肺泡巨噬细胞膜损伤[J], 中国公共卫生, 2006, 22(2): 144-146.
- [39] 何永华. 矽肺发生的自由基[J], 中国工业医学杂志, 1998, 11(3): 170
- [40] Flanders KC. Smad3 as a Mediator of the Fibrotic Response[J], Int J Exp Pathol, 2004, 85(2): 47-64.
- [41] Roberts A.B, and SPom M.B. (1990)in Hand Book of Experimental Phamacology, Peptide Growth Factors and Their Receptors(Spom, M.B., Androberts , A.B. , Eds)Pp.419-431 , Springer.Verlag , Heidelberg , Gennanymassague[J], annu.Rev.Cell Biol, 1990, 6(597-641).
- [42] Kelley J. Cytokines of the lung.Am.Rev.Respir Dis. [J], 1990, 141(765-788.)
- [43] 余伯泉. 细胞和分子免疫学(第一版)[M].世界图书出版社, 1995.
- [44] Brambilla C, Abraham J, Brambilla E, et al. Comparative Pathology of Silicate

- Pneumoconiosis[J], *Am J Pathol*, 1979, 96(1): 149-69.
- [45] 马卓, 刘宗平. 骆驼风沙尘肺的研究[J], *畜牧兽医学报*, 1995, 26(3): 250-254.
- [46] Hiyoshi Kyoko, Takamichi Ichinose, Kaori Sadakane, et al. Asian Sand Dust Enhances Ovalbumin-Induced Eosinophil Recruitment in the Alveoli and Airway of Mice[J], *Environmental Research*, 2005, 99(3): 361-368.
- [47] 逢兵, 周彤. 沙漠尘对大鼠肺巨噬细胞毒性机制的初步研究[J], *中华劳动卫生职业病杂志*, 1998, 16(5): 305-306.
- [48] 逢兵, 逢淑申. 沙漠尘致大鼠肺纤维化的实验研究[J], *职业医学*, 1994, 21(5): 4-7.
- [49] 逢兵, 荆岩林. 沙漠尘毒性及潜在致纤维化作用的实验研究[J], *卫生毒理学杂志*, 1995, 9(4): 223-225.
- [50] 逢兵, 邓中平. 沙漠尘对鼠肺急性影响的研究[J], *中国公共卫生学报*, 1994, 13(5): 309-310.
- [51] Ichinose Takamichi, Masataka Nishikawa, Hirohisa Takano, et al. Pulmonary Toxicity Induced by Intratracheal Instillation of Asian Yellow Dust (Kosa) in Mice[J], *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2005, 20(1): 48-56.
- [52] 魏湘. '玉门瓜州人风沙尘肺发病率 10%', *鑫报* 2008.
- [53] 常兆丰, 赵明. 民勤荒漠生态研究[M], 兰州: 甘肃科学技术出版社, 2006.
- [54] 王式功, 王金艳, 周自江, 等. 中国沙尘天气的区域特征[J], *地理学报*, 2003, 58(2): 193.
- [55] Vallyath VV, Castranova D, Park S, et al. Freshly Fractured Quartz Inhalation Leads to Enhanced Lung Injury and Inflammation. Potential Role of Free Radicals.[J], *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152(3): 1003-1009.
- [56] Veblen DR, Wylie AG. Mineralogy of Amphiboles and 1:1 Layer Silicates in *Health Effects of Mineral Dust* Washington, DC: Mineralogy Society of America, 1993, pp. 28:61-138.
- [57] 刘明哲, 魏文寿, 高卫东, 等. 沙尘源区与沉降区气溶胶粒子的理化特征[J], *干旱区地理*, 2003, 26(4): 334-339.
- [58] Giamello EFB, Volante M, Costa D. Surface Oxygen Radicals Originating Via

- Redox Reactions During the Mechanical Activation of Crystalline SiO_2 in Hydrogen Peroxide [J], *Colloids Surf*, 1990, 45: 155-156.
- [59] 耿红. 沙尘暴对健康的影响及沙尘暴 $\text{PM}_{2.5}$ 对肺泡巨噬细胞的损伤[D], 山西: 环境科学与工程研究中心, 2006.
- [60] 刘明哲, 魏文寿, 周宏飞, 等. 中国西北沙尘源区与日本沉降区大气气溶胶粒子理化特征及对比[J], *中国沙漠*, 2003, 23(4): 408-414.
- [61] Wangshixin, Duhaike, Zhangxizhen, et al. Effects of Niacin on Nitric Oxide Synthase Expression in Rat Lungs Exposed to Silica[J], *自然科学进展: 英文版*, 2004, 14(12): 1069-1073.
- [62] 张经震, 刘民, 宋志强. 矽肺发生与脂质过氧化损伤的探讨[J], *化工劳动保护(工业卫生与职业病分册)*, 1998, 19(1): 4-5.
- [63] Castranova V, Vallyathan V. Silicosis and Coal Worker ' s Pneumoconiosis[J], *Environ Health Perspect*, 2000, 108(4): 675-684.
- [64] Culumian M. The Ability of Mineral Dusts and Fibres to Initiate Lipid Peroxidation[J], *Redox Rep*, 2000, 5(6): 325-351.
- [65] 耿红, 孟紫强, 张全喜. 沙尘暴 $\text{PM}_{2.5}$ 水溶和有机成分对巨噬细胞的损伤[J], *中国环境科学*, 2006, 26(1): 20-24.
- [66] Bartram U, Speer CP. The Role of Transforming Growth Factor β in Lung Development and Disease[J], *Chest*, 2004, 125(2): 754-765.
- [67] Phan SH, Kunkel SL. Lung Cytokine Production in Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis[J], *Exp Lung Res*, 1992, 18(1): 29-43.
- [68] Thorsson Westergren GA. Altered Expression of Small Proteoglycans, Collagen and TGF- β in Developing Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Rats[J], *J Clin Invest*, 1993, 92(2): 632-637.
- [69] Elias JA, Freundlich B, Kern JA, et al. Cytokine Network in the Regulation of Inflammation and Fibrosis in the Lung[J], *Chest*, 1990, 97(6): 1439-1445.
- [70] Coker RK, Laurent G, Shahzeidi S. Transforming Growth Factors- β 1, β 2, and β 3 Stimulate Fibroblast Collagen Production in Vitro but Are Differentially Expressed During Bleomycin-Induced Lung Fibrosis[J], *Am J*

- Patho, 1997, 150(3): 981-991.
- [71] Aghanouri R, Ghanei M, Aslanl J. Fibrogenic Cytokine Levels in Bronchoalveolar Lavage Aspirates 15 Years after Exposure to Sulfur Mustard[J], Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2004, 287(6): 1160-1164.
- [72] Kelly M, Kolb M, Bonniaud P, et al. Re-Evaluation of Fibrogenic Cytokines in Lung Fibrosis[J], Curt Pharm Des, 2003, 9(1): 39-49.
- [73] Saiyed H N, Sharma Y K, Sadhu H G, et al. Nonoccupational Pneumoconiosis at High Altitude Villages in Central Ladakh[J], British Journal of Industrial Medicine, 1991, 48: 825-829.
- [74] 杨振华, 孟紫强. 民勤县和甘谷县人群呼吸与循环等系统疾病现患调查[J], 山西大学学报: 自然科学版, 2008, 31(2): 292-296.
- [75] 李书琳, 金德福, 韩中波. 延边州结核分枝杆菌人指纹图谱特征分析[J], 中国防痨杂志, 2005, 27(1): 23-25.

攻读硕士期间发表论文

- 1 高金霞,王振全,王式功,等.西北地区沙漠尘对大鼠肺巨噬细胞毒性的实验研究.环境与健康杂志,2008,25(12):1056-1058.
- 2 王振全,王式功,高金霞,等.西北地区沙尘暴降尘部分特性的分析.环境与健康杂志,2008,25(12):1053-1055.

致 谢

光阴荏苒，三年的研究生学习生活转眼即逝。谨以此论文，首先感谢我的导师王振全副教授在生活上无私的关怀及在学术上悉心的指导。在本研究中从立题到论文完成都倾注了导师大量心血。导师三年来对我精心指导和严格要求，导师学识渊博、严谨治学、实事求是、为人师表及高尚的人格魅力使我受益匪浅。值此学业即将完成之际，谨向王老师致以深深的敬意和衷心的感谢。感谢您几年来给予我的关心与教诲。

感谢玉门市疾病预防控制中心、兰州大学大气学院实验室在本课题完成中提供的支持和帮助。感谢兰州大学公共卫生学院连素琴老师、孙应彪老师、中西医结合研究所各位老师们在实验过程中给予的技术指导，同时无私提供实验仪器及材料，协助我顺利完成课题。

感谢赵翊、梁耀军、常旭红、卢文艳及我的师弟严峻、王立辉在整个课题完成的过程中对我的帮助。

感谢父母长期以来对我的支持和关爱，使我顺利完成学业，感谢弟妹们对我的支持和关心。

感谢兰州大学三年来对我的教育和培养。

最后衷心感谢各位专家、老师的莅临指导！谢谢大家！

高金霞

2009年5月于兰州大学