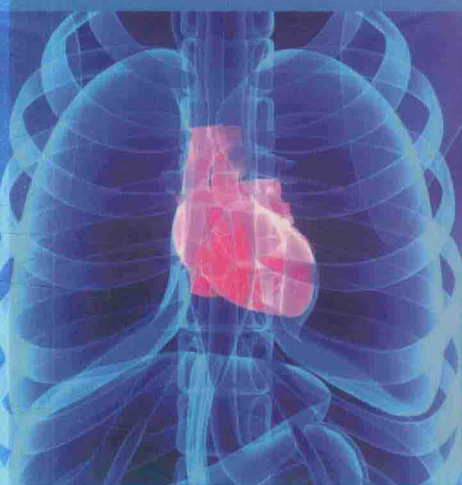


Effect of Sulfur Dioxide  
on the Cardiovascular Functions



# 二氧化硫对 心血管功能的影响

张全喜 / 著

# 二氧化硫对心血管功能的影响

Effect of Sulfur Dioxide on the Cardiovascular Functions

张全喜 著

中国环境出版集团·北京

图书在版编目 (CIP) 数据

二氧化硫对心血管功能的影响/张全喜著. —北京: 中国环境出版集团, 2018.5

ISBN 978-7-5111-3593-3

I. ①二… II. ①张… III. ①二氧化硫—影响—心血管系统—研究 IV. ①R322.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 063997 号

出版人 武德凯  
责任编辑 董蓓蓓 沈建  
责任校对 任丽  
封面设计 岳帅

---

出版发行 中国环境出版集团  
(100062 北京市东城区广渠门内大街 16 号)  
网 址: <http://www.cesp.com.cn>  
电子邮箱: [bjgl@cesp.com.cn](mailto:bjgl@cesp.com.cn)  
联系电话: 010-67112765 (编辑管理部)  
010-67113412 (第二分社)  
发行热线: 010-67125803, 010-67113405 (传真)

印 刷 北京建宏印刷有限公司  
经 销 各地新华书店  
版 次 2018 年 5 月第 1 版  
印 次 2018 年 5 月第 1 次印刷  
开 本 787×1092 1/16  
印 张 12.5  
字 数 250 千字  
定 价 48.00 元

---

【版权所有。未经许可, 请勿翻印、转载, 违者必究。】

如有缺页、破损、倒装等印装质量问题, 请寄回本社更换

# 前 言

SO<sub>2</sub>是大气环境中一种常见的有毒气体污染物,对人体健康和生态环境的危害很大。因此,SO<sub>2</sub>一直作为有毒气体而被认识、研究及评价。硫是生物所必需的营养元素之一,是多种蛋白质、酶以及维生素 B<sub>1</sub> 和硫辛酸等生物活性物质的构成成分,其在生物体内的含量达 10<sup>-4</sup> 数量级水平。显然,硫及其化合物对于生命活动过程的正常进行具有重要的生理作用。研究表明,人和动物也可以从体内含硫氨基酸内源合成 SO<sub>2</sub> 及其衍生物亚硫酸盐、亚硫酸氢盐等。此外,自 20 世纪 80 年代以来,NO、CO、H<sub>2</sub>S 就被证明是具有多种生理作用的气体信号分子,而这 3 种气体如同 SO<sub>2</sub> 一样都是污染大气环境的有毒气体。近年来研究发现,内源性 SO<sub>2</sub> 也是一种生物气体信号分子,具有多种生理学和病理生理学作用。综上所述,SO<sub>2</sub> 不仅是一种常见的大气环境污染物质,也是一种重要的内源性生物气体分子,不断扩大和加深 SO<sub>2</sub> 及其衍生物的毒理学、病理生理学及生理学研究,不但对防护 SO<sub>2</sub> 污染引发生态问题和健康危害有重要价值,而且对于深入理解 SO<sub>2</sub> 在生命活动过程中所扮演的角色也具有重要意义。

在全世界范围内,心血管疾病已成为全球卫生保健和卫生资源的沉重负担,逐渐成为威胁人类健康的“第一杀手”。国内外大量流行病学研究显示 SO<sub>2</sub> 与心血管系统疾病有关。长期接触 SO<sub>2</sub> 可增加患心血管疾病(如缺血性心脏病、肺心病、心律失常等)的风险和死亡率,因此 SO<sub>2</sub> 对心血管系统的损害作用日益引起广大学者的关注。文献调研表明,SO<sub>2</sub> 与心血管系统疾病的研究主要集中在流行病学方面,而对 SO<sub>2</sub> 引发的心血管疾病的作用机制研究很少,目前几乎是空白。由于 SO<sub>2</sub> 是一种全球性大气主要污染物,暴露人群广泛,故研究和明确 SO<sub>2</sub> 引发心血管疾病的作用机制,针对其作用机制采取相应的干预将是心血管病防治的一个重要方向。为此,笔者近年来一直以 SO<sub>2</sub> 对心血管系统的毒理学和病理生理学作用为研究重点,研究发现吸入 SO<sub>2</sub> 对大鼠有明显的降压作用,SO<sub>2</sub> 对离体血管有直接的舒张作用,对离体心脏有明显的负性肌力作用。研究还发

现内源性  $\text{SO}_2$  可作为生物活性分子参与机体多种功能的调节，可能是继  $\text{NO}$ 、 $\text{CO}$ 、 $\text{H}_2\text{S}$  之后的又一具有重要生理学意义的气体信号分子。

本书是笔者近十几年来在  $\text{SO}_2$  及其衍生物对心血管系统影响的毒理学、病理生理学及生理学方面的重要研究成果的总结和升华。笔者相信读者通过本书能够对  $\text{SO}_2$  对心血管系统的影响及其作用机制有一个全面、正确的了解，并能够应用这些研究成果去解决有关环境保护、医学及生物学问题。

本研究是在国家自然科学基金项目（20677035、21107064、21777090）的资助下完成的，笔者对此表示诚挚感谢。

由于笔者的水平和著述时间所限，本书存在疏漏和不足之处在所难免，希望有关专家和广大读者随时提出宝贵意见，为促进  $\text{SO}_2$  对人体健康影响的研究而共同努力。

张全喜

2018年1月15日

# 目 录

第一章 概 论.....	1
一、二氧化硫对健康影响的研究进展.....	1
(一) SO <sub>2</sub> 的产生和来源.....	1
(二) SO <sub>2</sub> 流行病学研究进展.....	4
(三) SO <sub>2</sub> 的毒性效应及研究进展.....	5
二、血管收缩机制及离子通道研究进展.....	10
(一) 血管平滑肌的收缩机制.....	10
(二) 血管平滑肌细胞中主要的离子通道.....	14
三、心脏功能及信号转导研究进展.....	19
(一) 心脏功能.....	19
(二) 细胞信号转导研究进展.....	21
第二章 二氧化硫对血管张力的影响及其作用机制研究.....	27
一、SO <sub>2</sub> 对血管张力的调节及信号分子作用.....	28
(一) SO <sub>2</sub> 生理作用的研究模式.....	28
(二) SO <sub>2</sub> 对大鼠血压的影响.....	28
(三) SO <sub>2</sub> 诱发血管舒张的机制及其信号通路.....	29
(四) SO <sub>2</sub> 诱发血管舒张的离子通道分子机制研究.....	40
二、SO <sub>2</sub> 衍生物对血管张力的影响及其机理.....	51
(一) SO <sub>2</sub> 衍生物对大鼠血压的影响.....	51
(二) SO <sub>2</sub> 衍生物对血管张力的影响及其机理.....	52
(三) SO <sub>2</sub> 衍生物对血管离子通道基因表达的影响.....	57
三、焦亚硫酸钠对血管张力的影响及其机理.....	62
(一) 焦亚硫酸钠对血管张力影响的作用机制研究.....	62
(二) 焦亚硫酸钠诱发血管舒张的离子通道分子机制.....	64

第三章 二氧化硫对心脏功能的影响及其机制研究.....	73
一、SO <sub>2</sub> 对心脏功能的生理调节作用及其机理.....	73
(一) SO <sub>2</sub> 对心脏的负性肌力作用 .....	73
(二) SO <sub>2</sub> 对心脏功能的作用及其机理 .....	75
(三) SO <sub>2</sub> 熏气对大鼠心脏离子通道影响的分子机制研究.....	80
二、SO <sub>2</sub> 衍生物对心脏功能的生理调节作用及其机理.....	83
(一) SO <sub>2</sub> 衍生物对心脏的负性肌力作用.....	83
(二) SO <sub>2</sub> 衍生物对心脏功能的作用及其机理.....	84
三、SO <sub>2</sub> 及其衍生物对大鼠离体心脏生化指标的影响.....	91
(一) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏组织中 PKC 含量的影响.....	92
(二) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏组织中 cGMP 含量的影响 .....	93
(三) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏组织中 GSH 含量的影响.....	93
(四) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏组织中 SOD 含量的影响.....	94
(五) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏组织中 MDA 含量的影响 .....	94
(六) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏组织中 H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 、 <sup>·</sup> OH 和 O <sub>2</sub> <sup>-</sup> 含量的影响.....	96
(七) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏组织中 NO 含量的影响 .....	96
(八) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏组织中 NOS 含量的影响.....	96
(九) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏组织中 ATP 酶含量的影响.....	97
(十) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏灌流液中 CK 含量的影响 .....	98
(十一) SO <sub>2</sub> 及其衍生物对心脏灌流液中 LDH 含量的影响.....	99
四、焦亚硫酸钠灌胃对大鼠心脏离子通道影响的分子机制研究.....	102
(一) 焦亚硫酸钠对 L-型钙离子通道亚型基因表达的影响 .....	102
(二) 焦亚硫酸钠对 K <sub>ATP</sub> 通道亚型基因表达的影响 .....	103
第四章 二氧化硫与氨、甲醛、乳酸和丙酮酸对心血管功能影响的联合作用 .....	106
一、氨、甲醛、乳酸和丙酮酸毒性作用的研究进展.....	106
(一) 氨毒性作用的研究进展 .....	106
(二) 甲醛毒性作用的研究进展 .....	108
(三) 乳酸毒性作用的研究进展 .....	110
(四) 丙酮酸毒性作用的研究进展.....	112
二、SO <sub>2</sub> 与氨、甲醛、乳酸和丙酮酸对大鼠血管张力影响的联合作用 .....	114
(一) 氨对大鼠血管张力的影响及其与 SO <sub>2</sub> 的联合作用 .....	114
(二) 甲醛对大鼠血管张力的影响及其与 SO <sub>2</sub> 的联合作用 .....	121

(三) 乳酸对大鼠血管张力的影响及其与 $\text{SO}_2$ 的联合作用 .....	131
(四) 丙酮酸对大鼠血管张力的影响及其与 $\text{SO}_2$ 的联合作用 .....	132
三、 $\text{SO}_2$ 与氨、乳酸和丙酮酸对大鼠心脏功能影响的联合作用 .....	134
(一) 氨对大鼠离体心脏功能的影响及其与 $\text{SO}_2$ 的联合作用 .....	134
(二) 乳酸对大鼠离体心脏功能的影响及其与 $\text{SO}_2$ 的联合作用 .....	148
(三) 丙酮酸对大鼠心脏功能的影响及其与 $\text{SO}_2$ 的联合作用 .....	155
第五章 二氧化硫对血管和心脏组织病理学结构的影响 .....	160
一、 $\text{SO}_2$ 对血管组织病理学结构的影响 .....	160
(一) $\text{SO}_2$ 熏气对血管组织病理学结构的影响 .....	160
(二) $\text{SO}_2$ 及其衍生物对离体血管组织病理学结构的影响 .....	161
(三) 焦亚硫酸钠对血管组织病理学结构的影响 .....	163
二、 $\text{SO}_2$ 对心脏组织病理学结构的影响 .....	166
(一) $\text{SO}_2$ 熏气对心脏组织病理学结构的影响 .....	166
(二) 焦亚硫酸钠对心脏组织病理学结构的影响 .....	168
参考文献 .....	169



# CONTENTS

<b>Chapter 1 Summarization</b> .....	1
1. Research progress of SO <sub>2</sub> on health.....	1
1.1 Production and sources of SO <sub>2</sub> .....	1
1.2 Research progress of SO <sub>2</sub> epidemiology .....	4
1.3 Research progress of SO <sub>2</sub> toxicity .....	5
2. Research progress of the mechanism of vascular constriction and ion channels .....	10
2.1 The mechanism of vascular smooth muscle constriction .....	10
2.2 Primary ion channels in vascular smooth muscle.....	14
3. Research progress of heart function and signal transduction.....	19
3.1 Heart function.....	19
3.2 Research progress of signal transduction .....	21
<b>Chapter 2 Vasodilator effect of SO<sub>2</sub> on rat aortic rings and its mechanisms</b> .....	27
1. The regulation of vascular tension by SO <sub>2</sub> and its role as a signal molecule .....	28
1.1 Research patterns of SO <sub>2</sub> physiology .....	28
1.2 The effect of SO <sub>2</sub> on rat blood pressure .....	28
1.3 The mechanism of vasodilatation induced by SO <sub>2</sub> and its signal pathway .....	29
1.4 Ion channel molecular mechanism of SO <sub>2</sub> -induced vasodilatation .....	40
2. The effect of SO <sub>2</sub> derivatives on vascular tension and its mechanism.....	51
2.1 The effect of SO <sub>2</sub> derivatives on rat blood pressure .....	51
2.2 The effect of SO <sub>2</sub> derivatives on vascular tension and its mechanism .....	52
2.3 Effect of SO <sub>2</sub> derivatives on gene expression of vascular ion channel.....	57
3. The effect of SMB on vascular tension and its mechanism .....	62
3.1 Research of the effect of SMB on vascular tension and its mechanism .....	62
3.2 Ion channel molecular mechanism of vasodilatation induced by SMB.....	64

<b>Chapter 3 Effect of SO<sub>2</sub> on rat heart function and its mechanism</b> .....	73
1. Physiological regulation of SO <sub>2</sub> on cardiac function and its mechanism .....	73
1.1 Negative inotropic action of SO <sub>2</sub> on the heart .....	73
1.2 Effect of SO <sub>2</sub> on cardiac function and its mechanism .....	75
1.3 Molecular mechanism of the effect of SO <sub>2</sub> inhalation on the cardiac ion channel in rats .....	80
2. The regulatory effect of SO <sub>2</sub> derivatives on cardiac function and its mechanism .....	83
2.1 Negative inotropic action of SO <sub>2</sub> derivatives on the heart.....	83
2.2 Effect of SO <sub>2</sub> derivatives on cardiac function and its mechanism.....	84
3. The effect of SO <sub>2</sub> and its derivatives on the biochemical indexes of isolated rat heart.....	91
3.1 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on PKC levels in hearts .....	92
3.2 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on cGMP levels in hearts .....	93
3.3 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on GSH levels in hearts .....	93
3.4 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on SOD levels in hearts .....	94
3.5 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on MDA levels in hearts .....	94
3.6 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , ·OH and O <sub>2</sub> <sup>-</sup> levels in hearts .....	96
3.7 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on NO levels in hearts .....	96
3.8 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on NOS levels in hearts .....	96
3.9 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on ATPase levels in hearts .....	97
3.10 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on CK levels in the heart perfusate.....	98
3.11 Effects of SO <sub>2</sub> and its derivatives on LDH levels in the heart perfusate .....	99
4. Molecular mechanism of the effect of SMB gavage on the cardiac ion channel of rats .....	102
4.1 Effect of SMB on gene expression of L-type calcium channel subtype.....	102
4.2 Effect of SMB on gene expression of K <sub>ATP</sub> channel subtype .....	103
 <b>Chapter 4 Effects of ammonia, formaldehyde, lactic acid and pyruvic acid         on cardiovascular function and the combined effects of them with SO<sub>2</sub>.....</b>	 106
1. Research progress of the toxic effects of ammonia, formaldehyde, lactic acid and pyruvic acid.....	106
1.1 Research progress of the toxic effects of ammonia .....	106
1.2 Research progress of the toxic effects of formaldehyde.....	108

1.3	Research progress of the toxic effects of lactic acid.....	110
1.4	Research progress of the toxic effects of pyruvic acid .....	112
2.	The combined effect of SO <sub>2</sub> with ammonia, formaldehyde, lactic acid and pyruvic acid on vascular tension in rats .....	114
2.1	Effect of ammonia on vascular tension in rats and the combined effect of ammonia with SO <sub>2</sub> .....	114
2.2	Effect of formaldehyde on vascular tension in rats and the combined effect of formaldehyde with SO <sub>2</sub> .....	121
2.3	Effect of lactic acid on vascular tension in rats and the combined effect of lactic acid with SO <sub>2</sub> .....	131
2.4	Effect of pyruvic acid on vascular tension in rats and the combined effect of pyruvic acid with SO <sub>2</sub> .....	132
3.	The combined effect of SO <sub>2</sub> and ammonia, lactic acid and pyruvic acid on the cardiac function of rats .....	134
3.1	Effect of ammonia on cardiac function of rats and the combined effect of ammonia with SO <sub>2</sub> .....	134
3.2	Effect of lactic acid on cardiac function of rats and the combined effect of lactic acid with SO <sub>2</sub> .....	148
3.3	Effect of pyruvic acid on cardiac function of rats and the combined effect of pyruvic acid with SO <sub>2</sub> .....	155

## **Chapter 5 Effects of sulfur dioxide on the histopathological structure of blood**

	<b>vessels and heart tissue .....</b>	<b>160</b>
1.	Effect of SO <sub>2</sub> on the histopathological structure of blood vessels .....	160
1.1	Effect of SO <sub>2</sub> inhalation on the histopathological structure of blood vessels.....	160
1.2	Effect of SO <sub>2</sub> and its derivatives on the histopathological structure of blood vessels .....	161
1.3	Effect of SMB on the histopathological structure of blood vessels.....	163
2.	Effect of SO <sub>2</sub> on the histopathological structure of heart tissue .....	166
2.1	Effect of SO <sub>2</sub> inhalation on the histopathological structure of heart tissue ..	166
2.2	Effect of SMB on the histopathological structure of heart tissue .....	168

<b>Reference .....</b>	<b>169</b>
------------------------	------------

# 第一章

## 概 论

---

二氧化硫 ( $\text{SO}_2$ ) 在室温下为无色有刺激性气味的气体, 中等毒性, 不自燃也不助燃。沸点  $-10.01^\circ\text{C}$ , 熔点  $-75.5^\circ\text{C}$ 。当温度低于  $-10^\circ\text{C}$  时,  $\text{SO}_2$  即液化为无色液体, 相对密度(水=1)为 1.434(液体)。 $\text{SO}_2$  气体的密度与温度、气压密切相关。在  $25^\circ\text{C}$ 、101.325 kPa 下,  $\text{SO}_2$  气体的密度为 2.618 g/L, 是空气密度的 2.21 倍。也有报道, 在常温常压下  $\text{SO}_2$  密度是空气密度的 2.26 倍。 $\text{SO}_2$  在 273 K、202.6 kPa 时就可变为液态, 液化的  $\text{SO}_2$  和  $\text{SOCl}_2$  是许多物质的良好溶剂, 包括被用作各种聚合物 (syntheses) 的非水溶性溶剂。最近研究发现,  $\text{SO}_2$  不仅易溶于水, 更易溶于有机溶剂 (孟紫强和郭掌珍, 2009)。

### 一、二氧化硫对健康影响的研究进展

#### (一) $\text{SO}_2$ 的产生和来源

作为大气中主要的气态污染物之一,  $\text{SO}_2$  主要来源于含硫燃料的燃烧, 如煤和石油的燃烧。我国是一个以煤炭为主要能源的国家, 煤炭一直占我国能源生产和消耗的 70% 以上。随着我国经济的快速发展, 煤炭和石油的消耗量不断增长, 由此产生的  $\text{SO}_2$  的量也不断增加, 我国已连续数年  $\text{SO}_2$  的排放量超过 2 000 万 t。2005 年, 全国  $\text{SO}_2$  排放总量高达 2 549 万 t, 居世界第一, 比 2000 年增加了 27%。此外, 在一些工业和农业生产过程中  $\text{SO}_2$  也是不可缺少的原料或中间媒介, 如纸浆、硫酸、农药杀虫剂等的生产过程。 $\text{SO}_2$  体内代谢衍生物——亚硫酸盐和亚硫酸氢盐在食品饮料工业中也常被用作防腐剂、漂白剂、保色剂等, 这些都可能进一步加剧  $\text{SO}_2$  对人类健康的危害。

$\text{SO}_2$  的大量排放使我国很多城市的大气污染不断加剧。环境空气中  $\text{SO}_2$  年平均浓度二级标准值为  $0.06 \text{ mg/m}^3$ , 是人群在环境中长期暴露不受危害的基本要求; 日平均浓度三级标准值为  $0.25 \text{ mg/m}^3$ , 是人群在环境中短期暴露不受急性健康损害的最低要求。另外一项研究表明, 中国许多城市大气中悬浮颗粒物与  $\text{SO}_2$  的浓度是世界卫生组织推荐标准的 2~5 倍 (方一平, 2004)。

大气中的  $\text{SO}_2$  和  $\text{NO}_2$  是形成酸雨的主要物质,因此  $\text{SO}_2$  的大量排放会导致酸雨的形成。据统计,全球每年排入大气的  $\text{SO}_2$  约 1 亿 t,  $\text{NO}_2$  约 5 000 万 t, 所以酸雨主要是由于人类生产和生活活动造成的。美国测定的酸雨成分中,硫酸约占 60%,硝酸约占 32%,其余是盐酸、碳酸和少量有机酸。而我国酸雨中硫酸根与硝酸根的当量比为 5~10, 主要是硫酸型的酸雨,是由于大气中含有大量的  $\text{SO}_2$  造成的(汪家权等, 2004)。我国的酸雨区覆盖四川、贵州、江西、湖南、湖北、广东、广西、浙江、江苏和山东青岛等省市部分地区,面积达 200 多万  $\text{km}^2$ , 是世界三大酸雨区之一。另外两个酸雨区是以德、法、英等国为中心,波及大半个欧洲的北欧酸雨区和包括美国和加拿大在内的北美酸雨区。酸雨对地球的生态环境和人类社会经济的发展都具有严重的破坏作用。研究表明,酸雨对水体、森林、土壤、建筑、名胜古迹等均带来严重危害,不仅造成重大经济损失,更危及人类的生存和发展。

研究发现,除了某些微生物能合成  $\text{SO}_2$  外,其他生物也能内源合成  $\text{SO}_2$  (Singer and Kearney, 1956)。在人和哺乳类动物体内,  $\text{SO}_2$  也是一种常见的内源性化学物(孟紫强等, 2009)。20 世纪 50 年代的研究就已经发现,哺乳动物肝细胞内的含硫氨基酸,例如 L-半胱氨酸,在半胱氨酸双加氧酶和谷氨酸-草酰乙酸转氨酶(GOT)的催化下可以转化为亚硫酸盐(Singer and Kearney 1956; Griffith, 1983)(图 1-1)。Ubuka (1990) 研究报道,  $\text{H}_2\text{S}$  也可以通过非酶促氧化作用形成硫代硫酸盐,再经还原酶催化形成亚硫酸盐。Mitsuhashi 等(2005) 研究发现,被氧化应激激活的中性粒细胞可通过对辅酶 II 氧化酶(NADPH oxidase) 依赖的生化过程,将  $\text{H}_2\text{S}$  转化形成亚硫酸盐(图 1-1),同时也发现给大鼠体内注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 可以使血清中的  $\text{H}_2\text{S}$  和亚硫酸盐水平升高。如果把能清除 ROS 的抗坏血酸一起与 LPS 注射,虽然  $\text{H}_2\text{S}$  的水平仍然增加,但是亚硫酸盐的水平未见增加。此外,辅酶 II 氧化酶抑制剂(NADPH oxidase inhibitor) 也可抑制体内  $\text{H}_2\text{S}$  向亚硫酸盐的转化。由此认为,体内  $\text{H}_2\text{S}$  向亚硫酸盐转化的这一途径是氧化应激依赖性的。

Balazy 等(2003) 提出,  $\text{SO}_2$  可能是由血管细胞合成的非常不稳定的气体  $\text{SO}$  ( $\text{S}=\text{O}$ ) 发生不均裂反应(disproportionation) 而生成的,认为  $\text{SO}$  也可以与氧发生反应而生成  $\text{SO}_2$ , 然而不均裂反应比氧化反应似乎更迅速。 $\text{SO}$  不均裂反应的反应式为



式中,  $\text{S}_8$  是硫元素的单质,是硫的同素异形式,分子晶体。

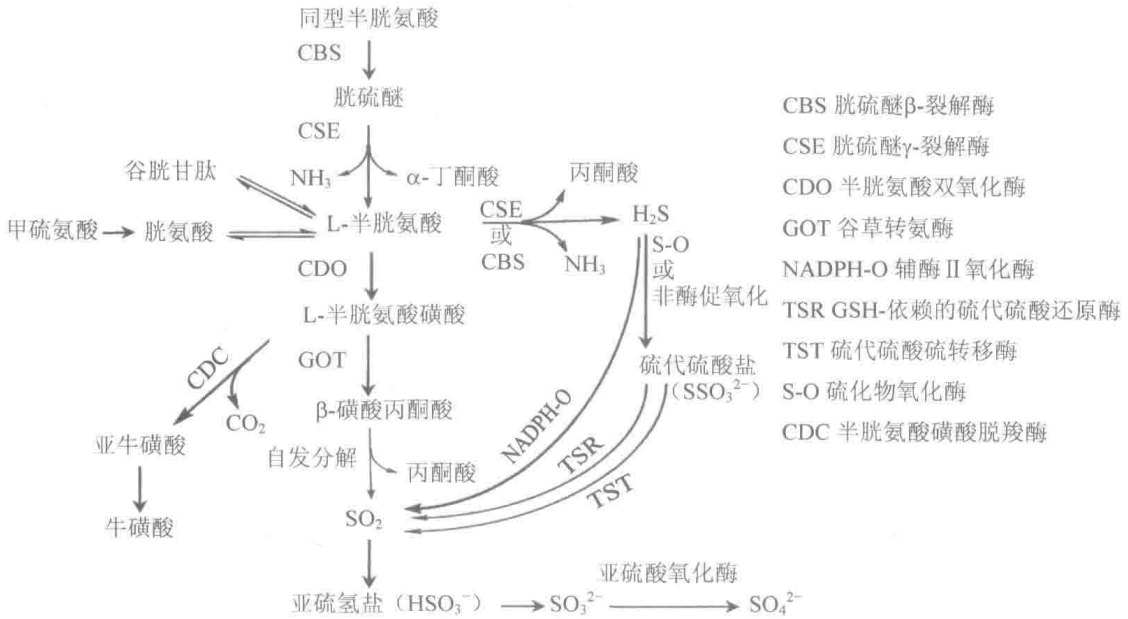


图 1-1 内源性 SO<sub>2</sub> 经多条途径的生物合成

Fig.1-1 Biosynthesis of endogenous SO<sub>2</sub> via multiple pathways

Ji 等 (1995) 报道, 正常人血清含有亚硫酸盐且其浓度为 0~9.85 mol/L。Yang 等 (1996) 发现兔中性粒细胞能够自发合成亚硫酸盐。Mitsuhashi 等 (1998, 2002) 研究发现, 人和大鼠血液中性粒细胞能够产生亚硫酸盐, 并发现亚硫酸盐是通过体内活性硫酸基团供体 3'-磷酸腺苷 5'-磷酸硫酸 (3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate, PAPS) 而形成的。PAPS 合成的特异抑制剂氯酸盐, 能抑制体内亚硫酸盐的合成。早期的研究已发现, 亚硫酸氧化酶先天性缺乏可以引起亚硫酸盐在体内的过多积累, 并导致遗传性疾病 (Shih et al., 1977)。这些研究均为 SO<sub>2</sub> 在体内内源性合成提供了直接或间接的证据。

值得注意的是, 由于哺乳动物体内产生的内源性亚硫酸盐的前体物均为内源性 SO<sub>2</sub>, 所以上述文献报道所谓的亚硫酸盐内源产生均可以理解为 SO<sub>2</sub> 的内源生物合成。通过对 SO<sub>2</sub> 内源合成有关文献的调查研究, 本实验室提出体内内源性 SO<sub>2</sub> 可以由多种体内内源含硫化合物经过多种生物代谢途径进行生物合成的观点 (李君灵和孟紫强, 2009; Li and Meng, 2009; Meng et al., 2009)。

最近的研究也发现, 正常大鼠和小鼠的多种器官含有亚硫酸盐, 表明多种组织器官可以内源合成 SO<sub>2</sub> (孟紫强等, 2005; 李瑞金等, 2006; Meng et al., 2005a)。启示 SO<sub>2</sub> 及其衍生物亚硫酸盐可能参与多种器官的多种生命活动过程, 具有多种生理作用。

## (二) SO<sub>2</sub> 流行病学研究进展

流行病学研究发现,大气中的 SO<sub>2</sub> 污染与多种疾病的发生有相关性,如上呼吸道炎症、支气管哮喘、慢性支气管炎、肺气肿等。在 20 世纪发生的“八大公害”事件中,有 4 起是直接由 SO<sub>2</sub> 污染引起的。如 1952 年发生在英国伦敦的烟雾事件,烟雾中含有大量的 SO<sub>2</sub>,在烟雾发生的一周时间里,该地区死亡人数高达 4 703 之多(奚旦立等,1997)。1961 年发生在日本四日市的哮喘事件,其元凶也是高浓度的 SO<sub>2</sub>,这说明短期内接触高浓度的 SO<sub>2</sub> 可引起敏感人群哮喘的发生。

近年来,我国在 SO<sub>2</sub> 流行病学研究方面取得了一定的进展。江耀安对大气中 SO<sub>2</sub> 含量与人群肺功能的关系进行了研究,结果表明生活在 SO<sub>2</sub> 日平均浓度为 0.143 mg/m<sup>3</sup> 环境下的居民,与不受 SO<sub>2</sub> 污染影响的对照组相比,其气道阻力和呼吸道疾病发病率都增高,而肺功能下降。随着大气中 SO<sub>2</sub> 日平均浓度的增加,强力呼气时间延长,而第一秒时间肺活量、肺活量及强力呼吸中期流速均递减。这些研究结果在一定程度上揭示了 SO<sub>2</sub> 接触剂量与其健康危害效应的相关性(江耀安,1998)。陈小琳等(1993a; 1993b)在上海市大气颗粒物污染轻而 SO<sub>2</sub> 污染程度不同的两个地区,对大气中 SO<sub>2</sub> 污染与妇女和儿童肺功能的关系进行了研究,研究发现 SO<sub>2</sub> 与妇女和儿童肺活量的下降有明显的相关性。此外,他们运用历史性前瞻的流行病学方法,对上海市区 3 个 SO<sub>2</sub> 污染程度不同的地区进行了 SO<sub>2</sub> 污染与人体呼吸道常见症状发生率相关性的研究,结果表明 SO<sub>2</sub> 污染的确能够使呼吸系统疾病的发生率增加。

国外学者在 SO<sub>2</sub> 流行病学方面也做了大量研究。Lee 等(2002a)对大气环境污染与儿童哮喘病患率的关系进行了研究,发现大气环境中 SO<sub>2</sub> 污染与哮喘发病有确切的相关性,其他人也有类似的报道(Jones, 2000)。然而, Woolcock 等(1998)的研究认为 SO<sub>2</sub> 仅使哮喘病患者病情加重而对健康人群影响较小,并不能直接导致哮喘发生。Ballester 等(2002)研究了大气中 SO<sub>2</sub> 污染与居民死亡率之间的关系,结果表明 SO<sub>2</sub> 污染与死亡率的增加有一定的相关关系。对职业接触 SO<sub>2</sub> 与人群健康的关系进行的流行病学调查结果表明 SO<sub>2</sub> 污染与人群肺癌的发生与增加有明显的相关关系(Lee et al., 2002b)。一些学者还提出了大气中 SO<sub>2</sub> 的健康危害阈值,成年人为 0.8 mg/m<sup>3</sup>、儿童为 0.6 mg/m<sup>3</sup>,超过该阈值,呼吸系统疾病的发病率会显著增加(Herbarth, 1995)。

SO<sub>2</sub> 污染除与呼吸系统疾病的发生有关之外,与心血管系统疾病(如心律失常、缺血性心脏病、肺心病等)的发生也有相关关系。大量的流行病学研究表明大气中 SO<sub>2</sub> 污染与多种心血管疾病的发病率和人群死亡率有关。国外学者对我国重庆进行的流行病学研究发现,SO<sub>2</sub> 的日均浓度值与居民的心血管系统疾病死亡率有很大的相关性(Venners et al., 2003)。对韩国首尔 1995—1998 年大气污染物与休克发生之间的关系进行的研究

表明,  $\text{SO}_2$  污染与缺血性休克引起的死亡有关,  $\text{SO}_2$  浓度每增加  $100 \text{ mg/m}^3$ , 可使休克引起的死亡率增大 2.9%, 而老人和妇女在整个被调查人群中最为敏感 (Hong et al., 2002)。Sunyer 等 (2003) 研究了欧洲七个地区 (巴黎、斯德哥尔摩、伯明翰、伦敦、罗马、米兰、荷兰) 大气中的  $\text{SO}_2$  浓度与人群心血管疾病的关系, 结果表明  $\text{SO}_2$  能够独立地引起接触人群中心血管系统疾病尤其是缺血性心脏病的发生,  $\text{SO}_2$  浓度平均每增加  $10 \text{ mg/m}^3$ , 可使缺血性心脏病的发病率增加 0.7%。这些研究都表明大气中  $\text{SO}_2$  污染能够引起心血管疾病的增加。

### (三) $\text{SO}_2$ 的毒性效应及研究进展

#### 1. $\text{SO}_2$ 对动物全身性组织的氧化损伤和 DNA 损伤作用

一般认为  $\text{SO}_2$  对呼吸系统有损害作用, 然而近年来本实验室研究发现,  $\text{SO}_2$  及其衍生物 (亚硫酸盐和亚硫酸氢盐, 二者摩尔比为 3:1) 不仅对呼吸系统有损害作用, 而且还可以以亚硫酸根和亚硫酸氢根离子的形式进入血液, 分布到全身而引起多种脏器损伤, 是一种全身性毒物 (Meng, 2003)。 $\text{SO}_2$  及其衍生物可引起小鼠脑、心、肺、肝、肾、胃、脾、肠及睾丸等组织的抗氧化物质谷胱甘肽 (GSH) 含量的减少及其脂质过氧化水平 (LPO) 的增高, 使这些组织的抗氧化酶的活性发生改变, 如超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶、谷胱甘肽硫转移酶等。沙棘油对  $\text{SO}_2$  及其衍生物所引起的氧化损伤作用有一定的防护作用 (Wu and Meng, 2003)。我们应用彗星试验研究了  $\text{SO}_2$  及其衍生物对小鼠多种脏器和血液淋巴细胞遗传物质——DNA 的损伤作用, 研究结果表明  $\text{SO}_2$  及其衍生物能够导致所有受试组织细胞 DNA 损伤 (Meng et al., 2004; 2005c)。由此得出结论,  $\text{SO}_2$  是一种全身性毒物, 除引起呼吸道损伤外, 也能引起其他脏器或系统的损伤。 $\text{SO}_2$  导致全身性损伤作用的一种主要机制可能是通过产生各种自由基而引起器官组织的氧化损伤。此外, 我们还发现小鼠吸入  $\text{SO}_2$  后肝、肾、脑、心、肺、脾及睾丸中的亚硫酸盐含量均有明显升高, 为  $\text{SO}_2$  是一种全身性毒物的观点提供了进一步的实验依据 (Meng et al., 2005a)。

#### 2. $\text{SO}_2$ 对细胞因子、细胞凋亡及细胞超微结构的影响

本实验室对不同浓度  $\text{SO}_2$  吸入后小鼠肺组织及血清中细胞因子水平的变化进行了研究, 结果表明肺组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白介素-6 (IL-6) 的含量均显著升高。而在血清中, 各染毒组中 IL-6 都没有变化,  $\text{SO}_2$  浓度为  $14 \text{ mg/m}^3$  时, TNF- $\alpha$  才明显升高。这些实验结果表明  $\text{SO}_2$  对小鼠的致炎作用可能主要发生在肺组织, 而不是血清



中 (Meng et al., 2005b)。

近年来, 本实验室采用荧光实时定量 RT-PCR 和 Western-Blot 等分子生物学方法研究了不同浓度  $\text{SO}_2$  吸入对大鼠细胞凋亡相关基因表达的影响, 研究结果表明,  $\text{SO}_2$  吸入可使大鼠肝、肺细胞凋亡抑制基因 bcl-2 的 mRNA 和蛋白表达下调, 而凋亡相关基因 bax、p53、caspase-8、caspase-3 的 mRNA 和蛋白表达上调 (Bai and Meng, 2005a; 2005b)。  $\text{SO}_2$  还可使小鼠脾脏细胞的骨髓区和红髓区淋巴细胞出现核固缩, 染色质凝聚、边集, 出现典型的 DNA 梯形条带等明显的凋亡改变。

$\text{SO}_2$  能够导致小鼠的多种脏器组织的超微结构发生明显的改变。  $\text{SO}_2$  使肺泡上皮细胞的细胞核变形, 线粒体肿胀变形或致密化, 基膜增厚, 使氧气弥散功能出现障碍, 从而降低小鼠的肺功能; 引起小鼠脑组织很多胶质细胞和部分神经元细胞受损, 神经纤维发生髓鞘分离; 可以使肺支气管表面纤毛凌乱并部分脱落, 失去正常的生理形态; 导致肝脏点状坏死甚至片状坏死, 并伴随不同程度的炎性细胞浸润, 使肝细胞发生不同程度的肿胀、嗜酸性变和脂肪变 (白剑英和孟紫强, 2004); 使小鼠胸腺组织中的部分淋巴细胞发生变形且异染色质增多, 胸腺上皮细胞的线粒体变形, 次级溶酶体增多 (白剑英和孟紫强, 2002); 导致心肌细胞的线粒体肿胀, 细胞核染色质有团块状改变, 使心肌纤维发生断裂、溶解; 使小鼠睾丸的基膜、各级生精细胞、支持细胞和精子均发生病理改变; 使小鼠肾近曲小管的上皮细胞受损严重 (刘玉香, 2005); 使血红细胞中多种异型细胞如球形、畸形、口形等的比例增加, 小鼠的肺泡巨噬细胞膜表面的皱褶变浅或消失, 细胞发生破碎或肿胀, 并使细胞膜表面的纤毛消失 (杜青平, 2003)。

### 3. $\text{SO}_2$ 对动物组织细胞的促癌作用和诱变作用

对硫酸厂工人的研究表明, 接触  $\text{SO}_2$  的工人外周血淋巴细胞姊妹染色单体互换 (SCE)、染色体畸变 (CA) 及微核 (MN) 的发生率增高 (孟紫强等, 1989; 孟紫强等, 1990; 1991; Meng and Zhang, 1990a; 1990b), 用  $\text{SO}_2$  体内衍生物处理体外培养的人血淋巴细胞, 也可使 SCE、CA 及 MN 增高 (孟紫强, 1994; 孟紫强和张连珍, 1994; Meng and Zhang, 1992), 表明  $\text{SO}_2$  及其衍生物是人血淋巴细胞基因毒性因子和染色体断裂剂。  $\text{SO}_2$  及其衍生物可引起小鼠骨髓细胞 MN、CA 显著增高 (孟紫强等, 2002a; 孟紫强和桑楠, 2000a; 孟紫强和张波, 2002; Meng and Zhang, 2002), 沙棘油对其引发的 MN 有一定的防护作用 (孟紫强等, 2002b)。此外,  $\text{SO}_2$  体内衍生物还可以诱发中国仓鼠肺纤维细胞 (CHL) CA 和 MN 增高 (孟紫强等, 2001; 孟紫强和桑楠, 2000b)。这些研究表明  $\text{SO}_2$  是哺乳类细胞的基因毒性因子和染色体断裂剂。

一些研究表明, 在很多情况下  $\text{SO}_2$  能促进致癌剂的致癌作用。研究发现  $\text{SO}_2$  的促癌作用可能与它破坏某些营养物质的作用有关, 由于  $\text{SO}_2$  可以吸收紫外线, 使暴露人群体