

# 淡水致兔淹溺性急性肺损伤的发病机制研究

周厚荣 张谦 杨秀林 刘丹

【关键词】 肺水肿模型； C-反应蛋白； 丙二醛； 心钠素； 一氧化氮

淹溺性急性肺损伤(ALI)是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的一种特殊类型,其致病因子直接作用于肺组织引起肺损伤,并可造成全身其他系统、器官的损伤。因此,对淹溺性 ALI 的研究有利于揭示 ARDS 的发病机制。但淡水淹溺后 ALI 的确切机制国内外很少有系统性报道。本研究中利用淡水淹溺肺水肿(PE-W)兔模型<sup>[1]</sup>,观察其动脉血浆C-反应蛋白(CRP)、丙二醛(MDA)、心钠素(ANP)、一氧化氮(NO)、呼吸频率(RR)、血气等变化以及在疾病发展中的变化规律,探讨淡水淹溺性 ALI 的发病机制。

## 1 材料与与方法

**1.1 实验材料:**实验动物为一级纯种新西兰兔 20 只(由贵阳中医学院动物实验中心提供),雄性 14 只,雌性 6 只,体重(2.82±0.21)kg。用质量分数为 20%的氨基甲酸乙酯(1 g/kg)耳缘静脉麻醉兔,气管切开插入气管套管,右侧股动脉插入静脉留置针取血。湖水取自夏季贵阳市黔灵湖距右岸 25 m 处,pH 7.8,含 K<sup>+</sup> 0.18 mmol/L, Na<sup>+</sup> 0.43 mmol/L, NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 0.12 mmol/L, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 为 0, Ca<sup>2+</sup> 1.71 mmol/L, Mg<sup>2+</sup> 1.30 mmol/L, F<sup>-</sup> 0.01 mmol/L, Cl<sup>-</sup> 0.32 mmol/L, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> 为 0, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup> 1.44 mmol/L, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 为 0, NO<sub>2</sub><sup>-</sup> < 0.1 μmol/L, 总磷(TP) 0.10 mmol/L, 总硬度 1.51 mmol/L (以 CaCO<sub>3</sub> 计), 化学需氧量(CODcr) 41.9 mg/L (中国科学院地球化学研究所资源环境测试分析中心测试)。

**1.2 模型制备:**用 20 ml 注射器连接长 20 cm 的塑料导管,将导管插入气管套管,抬高兔头侧,使其与桌面呈 45°。快

基金项目:贵州省医药卫生科研基金资助项目(2002-149)

作者单位:550002 贵阳,贵州省人民医院急诊科

作者简介:周厚荣(1974-),男(白族),贵州省人,硕士,副主任医师,Email:zhr1974@163.com。

表 1 20 只实验动物灌水前后 CRP、MDA、ANP 和 NO 的变化( $\bar{x}\pm s$ )

时间	CRP(ng/L)	MDA(nmol/L)	ANP(ng/L)	NO(μmol/L)
灌水前	19.24±10.58	7.55±1.47	1.41±0.85	60.20±32.38
灌水后	27.30±9.61 <sup>b</sup>	8.60±1.68 <sup>a</sup>	1.51±0.75	81.05±26.15 <sup>a</sup>

注:与灌水前比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01

表 2 20 只实验动物灌水前后 RR 及血气分析结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

时间	RR(次/min)	pH 值	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	SaO <sub>2</sub>
灌水前	55.90±23.82	7.38±0.04	23.30±3.80	82.04±8.68	0.96±0.01
灌水后	149.40±21.93 <sup>b</sup>	7.39±0.11	20.52±2.75 <sup>a</sup>	86.85±12.58	0.96±0.01

注:与灌水前比较,<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01; 1 mm Hg=0.133 kPa

速向兔肺内灌注淡水 6 ml/kg,1 min 内灌完,兔迅速出现呼吸急促,双肺布满湿性啰音,说明 PE-W 兔模型复制成功,然后观察记录 30 min。

**1.3 CRP、MDA、ANP、NO、RR 及血气测定:**于淡水灌注前和灌注后 30 min 分别取股动脉血 2 ml,记录 RR。ANP 用放射免疫法测定,试剂由北京北方生物技术研究所提供;MDA 用硫代巴比妥酸显色法测定,试剂由南京聚力生物研究所提供;NO 用硝酸还原酶法测定,试剂由南京聚力生物研究所提供;血气用美国 A-STAT 便携式分析仪测定。

**1.4 统计学处理:**采用 PEMS 3.1 统计软件进行数据处理,检测数据以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用单因素方差分析;t 检验及相关分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 灌水前后动物血浆 CRP、MDA、ANP 和 NO 的变化(表 1):**灌水后 CRP、MDA、ANP 和 NO 均较灌水前增加,除 ANP 增加幅度较小,差异无统计学意义(P>0.05)外,其他 3 项指标差异均有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。

**2.2 灌水前后动物 RR 及血气的变化(表 2):**灌水后 RR 较灌水前明显增加,动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)明显下降(P<0.01 和 P<0.05);pH 值、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)无明显差异(P 均>0.05)。

**2.3 相关性分析(表 3):**dNO 与 dMDA

呈显著正相关,与 dPaCO<sub>2</sub> 呈显著负相关(P 均<0.05);与 dCRP、dPaO<sub>2</sub> 和 dANP 均无明显相关性(P 均>0.05)。

表 3 20 只实验动物灌水前后血浆 dNO 与 dCRP、dMDA、dANP、dPaCO<sub>2</sub>、dPaO<sub>2</sub> 的关系

指标	r 值	P 值
dNO 与 dCRP	0.334 2	>0.05
dNO 与 dMDA	0.692 4	<0.05
dNO 与 dPaCO <sub>2</sub>	-0.495 6	<0.05
dNO 与 dPaO <sub>2</sub>	0.206 7	>0.05
dNO 与 dANP	-0.132 5	>0.05

## 3 讨论

PE-W 以肺为靶器官,其病理生理变化主要为:迅速引起气管痉挛;液体很快通过肺泡毛细血管进入微循环,肺泡表面活性物质(PS)受到破坏,肺不张和伴有通气/血流比例失调的肺顺应性降低,引起低氧血症;同时机体将迅速出现应激反应,交感神经或血浆中儿茶酚胺浓度将增加,肾素-血管紧张素-醛固酮系统等被激活;迷走神经介导的肺血管张力过高并收缩,如果低氧血症进一步加重,会导致神经元损伤,引起神经源性肺水肿<sup>[2]</sup>。海水呈高渗性,研究表明,海水的直接肺损伤作用较淡水更为严重。

本研究显示,PE-W 早期出现 CRP 升高,CRP 是对炎症、组织损伤、感染等发生反应而产生的高敏非特异性急性期反应蛋白之一,是应激状态时肝脏在肿

瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 (IL-1)、IL-6 等细胞因子作用下合成的急性期反应蛋白。PE-W 时, PS 被破坏, 引起局部单核/巨噬细胞聚集和激活, TNF- $\alpha$ 、IL-6 等释放增多, 诱导肝细胞合成较多的 CRP 等。王莉琴等<sup>[3]</sup>研究证实, 淡水淹溺后各时间点肺组织中中性粒细胞大量浸润; 王帮勇等<sup>[4]</sup>研究表明, CRP 变化的幅度与充血性心力衰竭的病因无关, 只与疾病的严重程度有关。因此, 推测 CRP 与 PE-W 严重程度有关, 并有待于进一步临床证实。

MDA 是氧自由基使细胞膜中多价不饱和脂肪酸(PUFA)发生氧化反应的终产物, 因此, 可通过测定血清中 MDA 浓度反映自由基的活性<sup>[2]</sup>, MDA 水平高低还反映了组织发生过氧化的损伤程度<sup>[5]</sup>; 氧自由基不仅可使 PS 中的 PUFA 发生脂质过氧化, 导致 PUFA 成分相对减少, PS 液/胶相转变温度升高, 单分子膜流动性下降改变了 PS 的表面特征<sup>[6]</sup>, 而且又可损伤肺毛细血管内皮细胞, 增加微血管通透性, 更加重肺泡、肺间质水肿、肺泡氧弥散障碍, 使 PaO<sub>2</sub> 进一步下降, 形成恶性循环。本研究显示 PE-W 早期出现 MDA 升高, 提示氧自由基对机体的损伤在淡水淹溺致 ALI 发病过程中起重要作用。这与张敏华等<sup>[6]</sup>在海水淹溺兔肺水肿模型中的发现一致。

NO 作为一种重要的生物信息分子, 除其本身对缺氧引起的肺动脉收缩具有选择性舒张作用外<sup>[7]</sup>, 还能通过对许多血管活性物质的合成与分泌的影响来降低缺氧引起的肺动脉高压; ANP 由心房肌细胞分泌, 直接反映心房压力变

化, 间接反映心室压力<sup>[8]</sup>, 是近年发现的强有力的血管舒张因子, 可直接释放到血液中; ANP 除具有强大的舒张血管作用外, 还具有强大的利钠、利尿作用, 当大量的内皮素引起冠状动脉收缩时, 刺激心房合成和释放 ANP 增多, 故急性缺氧引起的 ANP 释放增多属于代偿性, 是机体的一种保护性反应<sup>[9]</sup>。

PE-W 模型复制后 30 min, 从血气分析可见, 快速的 RR 增加导致 PaCO<sub>2</sub> 显著下降, 而 pH 值提示机体酸碱平衡正常, PaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub> 并无显著变化, 尚维持正常血氧, 这与海水淹溺肺水肿有所不同。灌水后血浆 NO、MDA 明显升高, 且血浆 NO 的变化与 MDA 呈正相关, 提示血浆 NO 变化是机体对氧化应激损伤的应答; 而灌水后血浆 ANP 升高不明显, ANP 的变化值与其余观察指标间无明显相关, 我们认为, 这可能与 NO 选择性舒张肺血管、降低肺动脉压和肺血管阻力、提高肺通气/血流比例、改善氧合等有关, 且具有优势作用。

综上所述, 我们发现 PE-W 早期病理生理变化与海水淹溺肺水肿有所不同, PE-W 早期 CRP 升高, 机体酸碱平衡正常, PaO<sub>2</sub>、SaO<sub>2</sub> 并无显著变化, 可能与 NO 优势作用有关; 早期 CRP 升高可能与病情严重程度相关。说明氧自由基对机体的损伤在淡水淹溺致 ALI 发病过程中起重要作用, 外源性抗氧化剂替代治疗可能对 PE-W 有效。

**参考文献**

[1] Anker A L, Santora T, Spivey W. Artificial surfactant administration in an animal model of near drowning

[J]. Acad Emerg Med, 1995, 2(3): 204-210.  
 [2] 张谦, 刘伯仁, 周厚荣, 等. 淡水淹溺致兔肺水肿模型肾素、丙二醛、心钠素、一氧化氮、血气等变化的研究[J]. 中国急救医学, 2005, 25(7): 508-509.  
 [3] 王莉琴, 徐建国, 李伟彦. 己酮可可碱对淡水淹溺后肺黏附分子表达的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2003, 19(9): 545-549.  
 [4] 王帮勇, 陈铮铮, 吴潇, 等. 充血性心力衰竭患者 C-反应蛋白水平与心功能的关系[J]. 现代预防医学, 2005, 32(5): 455-456.  
 [5] 李锐, 吴承堂, 丘雪红. 丙酮酸乙酯对严重腹腔感染时肠黏膜过氧化损伤的防治作用[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(3): 154-156.  
 [6] 张敏华, 董文度, 袁驾南, 等. 海水淹溺肺水肿兔血浆丙二醛和超氧化物歧化酶的变化研究[J]. 中国急救医学, 2000, 20(2): 83.  
 [7] 郑必海, 李素芝, 牟信兵, 等. 急性缺氧幼猪应用一氧化氮、左旋精氨酸、氨茶碱后血流动力学及血气变化的观察[J]. 高原医学杂志, 2003, 13(1): 2-5.  
 [8] 李永健, 王林, 陈康寅, 等. N-末端脑钠素原与心钠素对冠心病慢性心力衰竭诊断及预后判断价值的比较研究[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(9): 544-547.  
 [9] 郑必海, 李素芝, 周小波, 等. 一氧化氮治疗对急性高原病患者血浆四参数的影响及意义[J]. 中国医师杂志, 2005, 7(5): 595-598.

(收稿日期: 2007-07-21  
 修回日期: 2008-01-18)  
 (本文编辑: 李银平)

**• 启事 •**

**全国心脑血管专题班将举办**

由中国医师协会主办的第 12 期全国内科主任(心脑血管专题)诊疗技术高研班拟于 2008 年 4 月中上旬在北京举办, 食宿统一安排, 费用自理, 学习期满授予 I 类继续教育学分。

1 内容: 血管性认知障碍; 急性冠脉综合症的诊断和治疗; 高血压药物治疗进展; 后循环缺血专家共识; 心律失常药物治疗进展; 慢性心力衰竭; 心肌炎病因和诊治现状; 心房颤动的规范化治疗; 肺动脉血栓栓塞症的诊断与治疗; 抗栓和溶栓治疗进展; 代谢综合征; 如何规范和安全应用调脂药物; 糖尿病的药物、胰岛素治疗; 心血管病常用药物的合理应用; 急性缺血性脑血管病的规范化治疗; 短暂性脑缺血发作; 急性缺血性脑卒中的溶栓治疗; 脑出血的治疗; 高血压脑出血的简易血肿穿刺定位方法; 微创颅内血肿穿刺治疗术治疗常规等。

2 教师: 杨跃进、程显声、刘国仗、向红丁、顾征、吴学思、戚晓昆、李舜伟、严晓伟、米树华、张澍、贺茂林、黄旭升、李小梅等。

3 学员要求: 内科、心内科、神经内科、老年科、急诊科主任及主治医师以上职称的医生。

4 报名办法: 写清姓名、单位、职务、职称、地址、邮编、电话后寄到北京市东城区东四西大街 46 号中国医师协会事业发展部曹雪收, 邮编: 100711。信封上注明内科班。电话: 010-65286512/87835179, 传真: 010-87835179, Email: cmdapx@sina.com。

(中国医师协会)