

• 论著 •

# 三七总皂苷对急性肺损伤犬血管外肺水及呼吸力学的影响

陈宇清, 荣 令, 周 新

(上海交通大学附属第一人民医院呼吸科, 上海 200080)

**【摘要】 目的** 探讨三七总皂苷(PNS)对急性肺损伤(ALI)犬血管外肺水(EVLW)与呼吸力学参数的影响。**方法** 18 只犬被随机均分为正常对照组、模型组、PNS 治疗组。均给予犬气管插管建立人工气道并实施机械通气支持[潮气量( $V_T$ )10 ml/kg, 呼气末正压(PEEP)0, 吸入氧浓度( $FiO_2$ ) 1.00]。静脉注射油酸建立 ALI 犬模型。成模后 PNS 组静脉给予 PNS 10 mg/kg(溶于葡萄糖注射液, 2.5 ml/min), 正常对照组和模型组给予等量葡萄糖注射液。连续监测各组犬的呼吸力学参数及动脉血气。成模后 4 h 处死动物, 采用重力法测定 EVLW, 计算血管外肺水指数(EVLWI)。 **结果** PNS 能显著降低 ALI 犬的 EVLWI[(14.10±1.45)ml/kg 比 (17.97±0.85)ml/kg,  $P < 0.05$ ], 但仍显著高于正常对照组[(8.82±0.54)ml/kg,  $P < 0.01$ ]。制模成功后, 氧合指数( $PaO_2/FiO_2$ )及静态肺顺应性(Cst total)显著下降; 静脉注射 PNS 2 h 后  $PaO_2/FiO_2$  和 Cst total 较模型组显著升高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 而气道阻力(Raw)、动脉血二氧化碳分压( $PaCO_2$ )则无明显变化, 3 组间比较差异亦无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。 **结论** PNS 对 ALI 犬具有一定的保护作用, 使 EVLW 降低、肺顺应性增高, 有助于改善低氧血症。

**【关键词】** 三七总皂苷; 肺损伤, 急性; 血管外肺水; 呼吸力学

中图分类号: R285.5; R563.8 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2008)06-0350-03

**Effects of Panax notoginseng saponins (三七总皂苷) on extra-vascular lung water and respiratory dynamics in dog with oleic acid induced acute lung injury** CHEN Yu-qing, RONG Ling, ZHOU Xin. Department of Respiratory Medicine, Shanghai First People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200080, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of Panax notoginseng saponins (PNS, 三七总皂苷) on extra-vascular lung water (EVLW) and respiratory dynamics in dog with oleic acid induced acute lung injury (ALI). **Methods** Eighteen Beagle dogs, intubated and mechanically ventilated with intermittent positive pressure ventilation (IPPV) mode [tidal volume ( $V_T$ ) 10 ml/kg, positive end-expiratory pressure (PEEP) 0, inspiratory oxygen concentration ( $FiO_2$ ) 1.00], were randomly assigned into three groups (each  $n = 6$ ): normal control group, ALI model group (induced by intravenous injection of oleic acid) and PNS group (received PNS after the ALI model was constructed). PNS 10 mg/kg being dissolved in 100 ml 5% glucose solution (GS) was pumped into central vein (2.5 ml/min) after ALI model was formed in the PNS group. Similar amount of glucose solution was given to the normal control and model groups. Respiratory dynamics and arterial blood gas (ABG) were monitored every hour. Four hours after the establishment of ALI, the dogs were sacrificed and extra-vascular lung water index (EVLWI) was quantified by a gravimetric measurement. **Results** In ALI dogs, PNS significantly decreased the index of EVLWI [(14.10±1.45) ml/kg vs. (17.97±0.85) ml/kg,  $P < 0.05$ ], which was much higher than that in the normal control group [(8.82±0.54) ml/kg,  $P < 0.01$ ]. After the model was established, the oxygenation index ( $PaO_2/FiO_2$ ) and total static lung compliance (Cst total) were reduced remarkably, but 2 hours after PNS infusion into the model, both of them were markedly elevated ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); but no statistic differences were found in airway resistance (Raw) and partial pressure of carbon dioxide in artery ( $PaCO_2$ ) among the three groups (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** PNS has certain protective effect on dog with oleic acid induced ALI, it may lower EVLW and elevate the Cst total, that is beneficial to the improvement of hypoxemia.

**【Key words】** Panax notoginseng saponins; acute lung injury; extra-vascular lung water; respiratory dynamics

血管外肺水(EVLW)是指分布于肺血管外的

液体,由细胞内液、肺泡内液和肺间质液组成,其中细胞内液较少出现变化,因此,肺泡内液和肺间质液的改变能反映肺水肿的程度。急性肺损伤(ALI)时

作者简介: 陈宇清(1969-),男(汉族),浙江省人,副主任医师,主要研究方向为机械通气临床应用、临床肺功能、肺部感染等。

肺毛细血管通透性增加,富含蛋白的水肿液进入肺间质甚至肺泡,EVLW 显著增加,导致严重通气/血流比值失调,造成顽固性低氧血症。三七总皂苷(PNS)是五加科人参属植物三七的提取物,具有广泛的药理作用。国内外研究发现,PNS 能阻断受体操纵性钙通道、增强一氧化氮(NO)的扩张血管作用、改善微循环、具有抗缺血/再灌注(I/R)损伤的作用,对心、肝、肾、脑及肠黏膜屏障等均具有良好的抗损伤作用<sup>[1-3]</sup>。为此,我们应用油酸静脉注射建立 ALI 犬模型,观察 PNS 对 ALI 犬 EVLW 与呼吸力学的影响,现将结果报告如下。

1 材料与方 法

1.1 实验动物:采用 12~15 月龄健康雌性 Beagle 犬,体重(13.5±1.3)kg,由中国科学院上海实验动物中心提供,饲养于上海交通大学附属第一人民医院动物实验中心(证书号:283)。18 只犬按随机数字表法分为 3 组,每组 6 只。A 组为正常对照组,B 组为模型组,C 组为 PNS 治疗组。C 组犬制模成功后立即给予 PNS 10 mg/kg(云南植物药业有限公司提供)溶于葡萄糖注射液中静脉输注,2.5 ml/min; A 组和 B 组给予等量的葡萄糖注射液。

1.2 ALI 动物模型制备:戊巴比妥静脉麻醉犬,实施气管插管及中心静脉置管。机械通气参数设置:间歇正压通气(IPPV),潮气量(V<sub>T</sub>)10 ml/kg,恒定吸气流速(flow)15 L/min,通气频率 15 次/min,吸气末暂停时间 0.5 s,呼气末正压(PEEP)0,吸入氧浓度(FiO<sub>2</sub>)1.00。5 min 内经中心静脉注入 0.09 ml/kg 油酸后,每 30 min 经股动脉采血测定动脉血气分析(ABG)。2 h 内动脉血氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)≤300 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)、血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)<50 mm Hg 且稳定 30 min 以上为 ALI 模型成功。

1.3 呼吸力学及 ABG 监测:保持实验犬生命体征和血流动力学稳定的条件下,连续监测 5 次通气的气道峰压(Ppeak)、气道平台压(Pplat)、平均气道压(Pmean)和基线压(Pbase),并且计算静态肺顺应性[Cst total=V<sub>T</sub>/(Pplat - Pbase)]和 气道阻力 [Raw=(Ppeak - Pplat)/flow],取其平均值作为统计数据用。记录制模成功时(0 h)及成功后 1、2、3 和 4 h 上述各参数值及 ABG。

1.4 EVLW 测定:制模成功后 4 h 处死动物,处死前留取动脉血 60 ml,枸橼酸钠抗凝备用。PEEP 维持 10 cm H<sub>2</sub>O(1 cm H<sub>2</sub>O=0.098 kPa),用重力法<sup>[4]</sup>测定 EVLW,计算血管外肺水指数(EVLWI)。

匀浆 Hb=上清液 Hb×(匀浆含水%/上清液含水%)

血重=匀浆重×匀浆 Hb/血液 Hb

血液中水重=血重×血液含水%

TPW=匀浆含水%×匀浆重-附加水(蒸馏水)

EVLW=TPW-血液中水重

EVLWI=EVLW/体重

式中,Hb 为血红蛋白,TPW 为肺水总含量。

1.5 统计学分析:使用 SPSS 12.0 统计软件包,变量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间均数比较用方差分析(One-way ANOVA),组间比较用 Bonfferoni t 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 与 PaCO<sub>2</sub> 水平(表 1):成模后 B 组和 C 组 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 均≤300 mm Hg,注入 PNS 后 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 逐渐升高,2 h 后明显高于 B 组,但 4 h 时仍显著低于 A 组(P<0.05 或 P<0.01)。制模成功后,3 组间 PaCO<sub>2</sub> 比较差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

表 1 各组犬在 ALI 制模成功后不同时间的 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>、PaCO<sub>2</sub>、Cst total、Raw 变化比较( $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mm Hg)				
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h
A 组	512.2±25.9	492.5±21.9	501.4±20.7	502.7±24.6	506.3±27.3
B 组	276.3±11.8	261.5±12.8	226.2±11.9	246.8±11.4	245.0±14.1
C 组	272.8±12.7 <sup>a</sup>	251.2±14.9 <sup>a</sup>	260.4±11.5 <sup>ac</sup>	276.2±12.1 <sup>ab</sup>	285.7±10.9 <sup>ac</sup>
F 值	306.654	323.592	340.747	362.482	278.737
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

  

组别	PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)				
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h
A 组	43.1±3.6	42.9±2.6	44.2±3.2	44.1±2.1	44.0±3.2
B 组	41.3±3.5	43.4±2.7	42.9±2.8	44.3±2.7	44.2±2.4
C 组	41.9±2.5	43.2±2.4	44.3±2.5	44.5±2.8	43.8±2.5
F 值	0.488	0.064	0.586	0.019	0.026
P 值	0.623	0.939	0.569	0.981	0.975

  

组别	Cst total(ml/cm H <sub>2</sub> O)				
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h
A 组	45.0±2.6	44.9±2.1	45.0±2.4	44.2±2.1	44.9±2.9
B 组	38.4±1.8	36.3±1.3	34.9±1.2	34.7±0.8	34.3±0.9
C 组	37.7±1.6 <sup>a</sup>	36.6±1.2 <sup>a</sup>	37.6±1.6 <sup>ac</sup>	37.2±0.7 <sup>ac</sup>	37.6±0.8 <sup>ac</sup>
F 值	23.483	56.860	65.578	78.486	55.779
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

  

组别	Raw(cm H <sub>2</sub> O · L <sup>-1</sup> · s <sup>-1</sup> )				
	0 h	1 h	2 h	3 h	4 h
A 组	7.9±0.4	8.1±0.4	8.1±0.4	8.3±0.3	8.2±0.2
B 组	8.0±0.2	8.2±0.3	8.3±0.2	8.4±0.4	8.4±0.3
C 组	8.2±0.3	8.4±0.4	8.5±0.2	8.5±0.2	8.5±0.2
F 值	2.161	0.970	2.695	0.436	0.449
P 值	0.150	0.401	0.100	0.655	0.673

注:与 A 组比较,<sup>a</sup>P<0.01,与 B 组比较,<sup>b</sup>P<0.05,<sup>c</sup>P<0.01

2.2 呼吸力学参数和 EVLWI 水平(表 1):成模后 B 组与 C 组 Cst total 明显低于 A 组( $P$  均 $<0.01$ );注入 PNS 2 h 后 Cst total 均显著高于 B 组( $P$  均 $<0.05$ )。成模后 3 组 Raw 均无明显变化,且 3 组间比较差异均无统计学意义( $P$  均 $>0.05$ )。C 组 EVLWI 显著低于 B 组[(14.10±1.45)ml/kg 比(17.97±0.85)ml/kg,  $P<0.05$ ],但仍高于 A 组[(8.82±0.54)ml/kg,  $P<0.01$ ]。

3 讨论

EVLW 主要产生于呼吸性细支气管、肺泡上皮及相连的肺泡,由肺泡滤出,然后进入淋巴系统,经肺血管重吸收,或由胸膜渗出,也可由气道分泌排出。正常人 EVLWI 为 3~7 ml/kg,婴幼儿相对较高。任何原因引起的肺毛细血管滤出过多或液体排出受阻都会使 EVLW 增加,EVLW 增加是 ALI/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的重要病理生理改变之一。已有研究发现,EVLW 的改变与肺损伤程度、病死率呈正相关,而与肺顺应性、氧合状况呈负相关,因此,EVLW 可作为反映 ALI/ARDS 患者病情严重程度、疗效评价和判断预后的一个独立指标<sup>[5-6]</sup>。

本研究发现,B 组与 C 组犬的呼吸力学特性与 ABG 在 ALI 成模后均无明显变化,给予 PNS 2 h 后 Cst total 和 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 逐渐增高,Raw 和 PaCO<sub>2</sub> 则无明显变化;制模后 4 h C 组 EVLWI 显著低于 B 组,表明 PNS 可显著降低 ALI 犬的 EVLW,改善其肺顺应性与低氧血症,对 ALI 具有一定的保护作用。其可能的作用机制为:①抑制炎症反应。减轻肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤,维持这两种细胞结构的完整性和正常的通透性,减少 EVLW 生成。有研究发现,PNS 能抑制树突细胞和巨噬细胞等产生肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等炎症细胞因子,并对炎症造成的血管内皮细胞损伤具有保护作用<sup>[7-9]</sup>。②调节细胞凋亡。临床和动物研究均显示,ALI/ARDS 时肺组织和肺泡灌洗液 Fas/FasL 系统表达上调,导致肺泡上皮细胞凋亡增加,这也是 EVLW 生成的原因之一。而 PNS 能抑制肺 I/R 损伤时 Fas/FasL 系统表达上调,并能抑制促凋亡基因 Bax 的表达,减少肺组织细胞凋亡<sup>[10-11]</sup>。③调节氧化/抗氧化平衡。ALI/ARDS 时局部肺组织氧化亢进,破坏肺泡上皮完整性及增加肺血管内皮通透性,进而增加 EVLW 生成。PNS 有很强的清除自由基能力,能抑制脂多糖诱导的中性粒细胞对血管内皮细胞的黏附,并且抑制中性粒细胞释放 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub><sup>[12]</sup>。④Na<sup>+</sup> 由肺泡上皮细胞顶膜的阿米洛利(amilofide)

敏感的上皮钠通道进入肺泡上皮细胞内,然后经基底侧的 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶将 Na<sup>+</sup> 泵至肺间质,同时伴有水的重吸收<sup>[13]</sup>。袁新初等<sup>[14]</sup>发现,PNS 能使烫伤后大鼠心、肝、肾组织中 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性升高,PNS 可能通过这一机制对 ALI 发挥保护作用。

综上所述,PNS 对 ALI 犬有一定保护作用,能显著降低 EVLW,增加肺顺应性,改善氧合,对 CO<sub>2</sub> 清除则无显著影响,具体机制仍需进一步的研究。

参考文献

- [1] Ng TB. Pharmacological activity of sanchi ginseng (Panax notoginseng) [J]. J Pharm Pharmacol, 2006, 58 (8): 1007-1019.
- [2] 魏宏建,付春来,荣令.三七总皂苷对肠黏膜屏障保护作用的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(5):309-312.
- [3] 黄侃,邓祥坚,罗健东,等.三七皂甙增强一氧化氮介导的慢性缺氧大鼠肺动脉舒张作用[J].广州医药,1999,30(4):54.
- [4] 沈菊芳,邱海波,杨毅,等.单指示剂法与重力法测定急性呼吸窘迫综合征犬血管外肺水的比较研究[J].中国危重病急救医学,2006,18(6):327-330.
- [5] Sakka SG, Klein M, Reinhart K, et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients [J]. Chest, 2002, 122(6):2080-2086.
- [6] 范晓钦,王锦权. ALI/ARDS 早期血管外肺水影响因素研究进展[J].中国急救医学,2006,26(12):933-935.
- [7] Rhule A, Rase B, Smith JR, et al. Toll-like receptor ligand-induced activation of murine DC2. 4 cells is attenuated by Panax notoginseng [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 116 (1): 179-186.
- [8] Wang Y, Peng D, Huang W, et al. Mechanism of altered TNF- $\alpha$  expression by macrophage and the modulatory effect of Panax notoginseng saponins in scald mice [J]. Burns, 2006, 32 (7): 846-852.
- [9] 陈剑鸿,王碧江,刘松青,等.三七总皂苷对内毒素损伤血管内皮细胞炎症特性的影响[J].中国医院药学杂志,2004,24(3): 140-141.
- [10] 徐正林,倪世容,王万铁,等.三七总皂甙对肺缺血再灌注损伤时细胞凋亡及 Fas/FasL 的影响[J].中国病理生理杂志,2005, 21(9):1731-1734.
- [11] 耿庆,乌达,谢远财,等.人参皂甙 Rb1 对肺缺血/再灌注损伤细胞凋亡及其调控基因表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2005,12(3):159-161.
- [12] Sun K, Wang CS, Guo J, et al. Protective effects of ginsenoside Rb1, ginsenoside Rg1, and notoginsenoside R1 on lipopolysaccharide-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery [J]. Life Sci, 2007, 81(6):509-518.
- [13] Adebamiro A, Cheng Y, Johnson JP, et al. Endogenous protease activation of ENaC, effect of serine protease inhibition on ENaC single channel properties [J]. J Gen Physiol, 2005, 126(4):339-352.
- [14] 袁新初,周乾毅,程贵容,等.沸水烫伤后大鼠心、肝组织 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase 和 Ca<sup>2+</sup>-ATPase 活性变化及三七保护作用探讨[J].中国现代医学杂志,2002,12(8):64-65,69.

(收稿日期:2008-08-09 修回日期:2008-09-22)  
(本文编辑:李银平)