·论　著·

急性呼吸窘迫综合征早期肺循环细胞学和生化改变的初步研究*

包头医学院毒理教研室（014010）　陈晓东
北京医科大学第三医院职业病研究中心　赵金垣　王世俊

提　要　给大鼠静脉注射油酸制备实验性急性呼吸窘迫综合征（ARDS）模型。在ARDS发生的早期，用肺动脉导管（PAC）从肺小动脉中动态取血，发现肺动脉（PA）血中白细胞（WBC）和血管紧张素Ⅰ转换酶（ACE）活性在注射油酸后很快升高，并与肺水肿、血氧分压（PaO_2）有明显相关关系（$P<0.001$）；PA血中WBC数与股动脉（FA）血中WBC数无明显关系（$P>0.05$）；而PA血中ACE活性与FA血中ACE活性有明显相关关系（$P<0.001$）。结果表明，用外周血WBC数不能反映肺内的改变；外周血中ACE活性的变化可以用于估计肺损伤的情况，因此，对临床ARDS的早期诊断可能有重要的参考价值。

关键词　呼吸窘迫综合征　肺动脉导管　白细胞　血管紧张素Ⅰ转换酶

在以往的急性呼吸窘迫综合征（Acute Respiratory distress syndrome，ARDS）实验研究中，主要从外周血采样来间接观察肺内的改变，或用支气管肺泡灌洗的方法在处死动物后检测肺内的情况。我们初步研究发现，用肺动脉导管（PAC）从肺小动脉中取血，可在活体时直接观察到肺循环内发生的细胞学和生物化学方面的独特变化。本文进一步使用PAC，在ARDS发生的早期动态观察肺循环与外周循环细胞学和生化改变，并比较其发展变化规律，为研究ARDS的发病机制和临床早期诊断指标提供依据。

1　材料与方法

实验选用北京医科大学实验动物中心提供的雄性Wistar大鼠，体重258±24.5g，随机分成正常对照组和注射油酸两大组。对照组又分为三个小组，分别在染毒后7、30和120min采取血样，油酸组则分为九个小组，分别在染毒后7、15、30、60、120、180、240、300和360min采集血样。各组动物用戊巴比妥钠（40mg/kg）腹腔注射麻醉后，油酸组经股静脉以1min时间缓慢注入0.1ml/kg油酸（分析纯，北京89942部队试剂厂出品），制备实验性大鼠ARDS模型[1]；对照组则以同样方法注射等量生理盐水。每只动物均用外径0.9mm聚乙烯塑料软管经右侧颈外静脉做PA插管[2]，采样前记录PA平均压（$\overline{PAP}$，用日本San-ei 2G66型多道生理记录仪），并经股动脉（FA）取血0.5ml，以测定血氧分压（PaO_2，用美国Ciba Corning278型血气分析仪），然后同时取深部PA和FA血0.5ml，用于白细胞（WBC）计数和血管紧张素Ⅰ转换酶（ACE）活性的测定。取血后立即放血处死动物，肉眼观察肺脏后称全肺，计算肺系数〔（肺重g/体重g）×100〕；分离左肺，称湿重后80℃烘干至恒重，计算肺湿重（g）/干重（g）比值；取右肺经10%福尔马林固定，常规组织学切片，HE染色后作光镜检查。

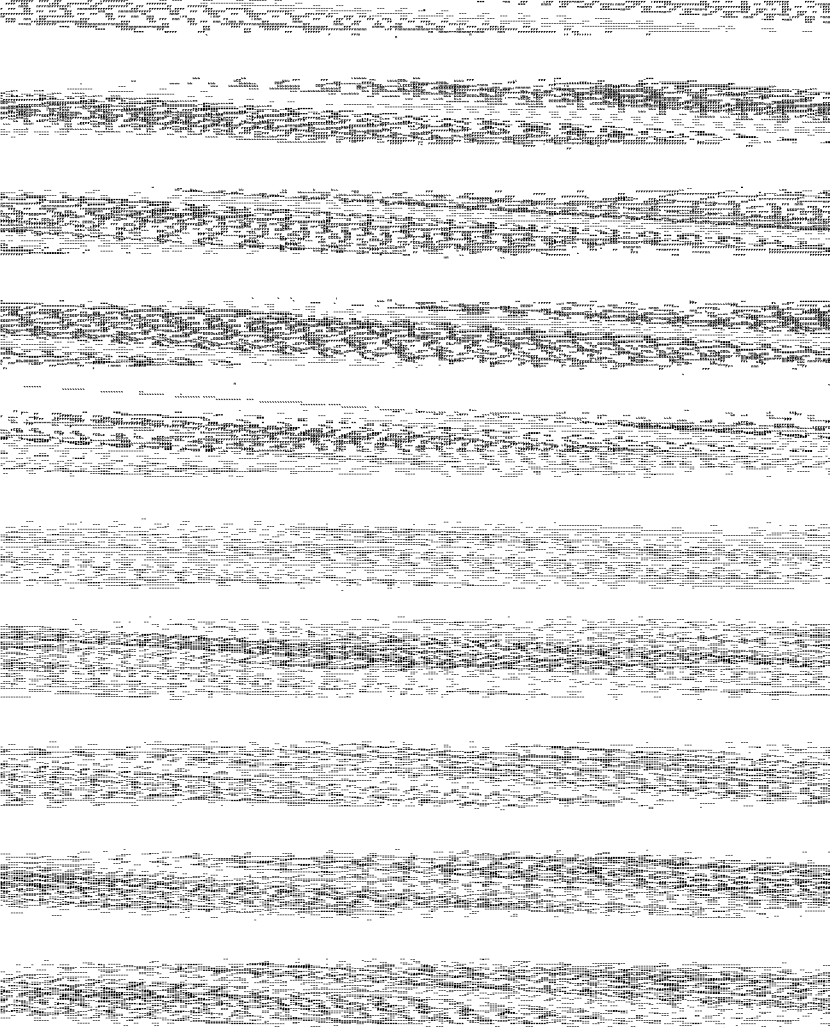
2　结果

2.1　一般观察

注射油酸后，81%动物（57/70）立即出现呼吸暂停，在1～2min内，所有动物呼吸幅度加大，呼吸频率加快；30min左右90%动物（63/70）出现口唇紫绀；120min内31%动物（17/42）鼻腔内流出血性泡沫状液体；300min后，存活动物可自行进食。对照组未出现上述表现。

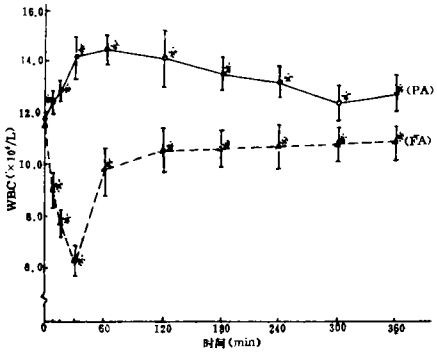
* 美国中华医学基金会资助

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net



?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

血中WBC与PaO_2和肺系数间有明显的相关关系($r_{WBC/PaO_2}=-0.8927$, $P<0.001$; $r_{WBC/肺系数}=0.6865$, $P<0.05$)。

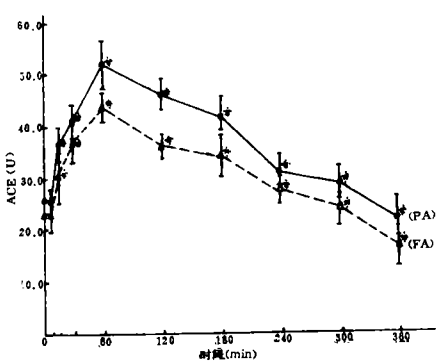


* 与对照组比较 $P<0.01$

图3　ARDS大鼠模型PA和FA血中WBC时间变化曲线

2.5　ACE活性（图4）

PA血中ACE活性始终明显高于FA血中ACE活性($P<0.001$)，二者间有明显的相关关系（$r=0.9835$, $P<0.001$)；PA、FA血中ACE活性与肺系数、PaO_2间分别呈明显的正、负相关（$r_{PA\cdot ACE/肺系数}=0.6982$, $P<0.05$; $r_{FA\cdot ACE/肺系数}=0.6865$, $P<0.05$; $r_{PA\cdot ACE/PaO_2}=-0.8864$, $P<0.001$; $r_{FA\cdot ACE/PaO_2}=-0.8513$, $P<0.001$)。



* 与对照组比较 $P<0.01$

图4　大鼠ARDS模型PA和FA血中ACE活性时间变化曲线

3　讨论

3.1　大鼠ARDS模型制备情况

ARDS是一种以呼吸困难，低氧血症，肺内明显炎症、出血、水肿和透明膜形成等为特点的急性进行性呼吸衰竭[3]。本实验显示油酸组动物染毒后均出现明显呼吸困难、PaO_2下降、$\overline{PAP}$升高；光镜检查也证实，注射油酸后很快出现肺充血、肺间质和肺泡水肿、多形核细胞浸润、肺出血及透明膜形成等病理改变。提示本实验制备的大鼠ARDS模型是成功可靠的。

3.2　ACE活性变化的意义

机体内的ACE主要由肺毛细血管内皮细胞（EC）产生，随EC的脱落更新而进入血中[4]，EC受损伤时，会引起ACE大量释放入血，因此，循环血中ACE升高可能意味着肺EC损伤[5]。目前有关ARDS大鼠血循环中ACE的变化及与其他病理生理指标的关系尚未见报道。我们直接从肺小动脉取血，观察到注射油酸后ACE很快上升，同时可见肺系数和肺湿/干比值升高、PaO_2降低以及光镜下所见的肺间质和肺泡水肿、出血等病变，这些组织损伤可能即是ACE活性变化的基础；换言之，ACE的升高可能是EC受到损伤的反映。ARDS发生的主要原因是大量聚集在肺毛细血管内的多形核细胞释放出活性氧、水解酶及花生四烯酸的代谢产物，引起组织损伤所致，而EC常常是首先受到打击的细胞[6]。本实验结果显示，ACE活性明显升高及到达高峰的时间均迟于肺小动脉中WBC数及肺水肿等变化发生的时间，反映了ACE活性的升高乃是炎症损伤的后果；ACE活性降至正常的时间基本上与肺内病理改变恢复的时间一致，故提示ACE活性的改变可以客观地反映肺小血管损伤的程度。由于FA中ACE的变化与PA中ACE的变化十分平行，提示用体循环血中ACE升高的变化反映肺内受损伤情况的可能性；因为外周血样采取较为方便，且ACE活性的变化幅度较大（注射油酸后，其活性可增加近一倍)，即当EC受损伤时，ACE活性的变化较敏感，因此有希望成为ARDS发生早期重

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

要的辅助诊断指标。但在类肉瘤病、粟粒型肺结核等一些疾病中，外周血中ACE活性也会增加[7]，需进行鉴别诊断。

3.3 WBC数的变化及意义

PA中WBC的增加是在ARDS发生时最早出现的细胞学改变，它很快聚集在肺小血管内，并持续较长时间。随着PA中WBC的增加，肺病理改变也不断加重，动物的全身状况也更为恶化；而PA中WBC下降后，肺内病变及动物的一般状况也趋于好转；此外，PaO_2的变化与WBC也有较好的相关性，证实PA中WBC数与ARDS的发生和发展确有重要的关系。当PA中最初WBC快速增加时，FA中WBC则迅速下降，提示PA中增多的WBC可能来源于体循环，而后，当FA中WBC快速回升时，PA内WBC仍在增加，说明此时FA中WBC的增多并非PA中WBC再度进入体循环，而可能与肝、脾中贮存的WBC及骨髓内已成熟的WBC加紧释放有关[8]；这也提示WBC在PA中大量聚集属于一种与肺内损伤有关的特异性变化，不断流动的循环血液并不能“冲走”或“冲淡”这种变化，故有人称此种WBC在肺循环内聚集现象为“扣押”，实际上可能与趋化因子的吸引及肺毛细血管EC因刺激或损伤增加了对WBC的粘附有关[9]。由于FA中WBC的回升与PA中聚集的WBC无关，且影响WBC数量的因素太多，所以很难用体循环血中WBC数的变化来估计肺内WBC数的变化及肺内病变情况。

3.4 其他生理指标的改变及意义

注射油酸30min后，$\overline{PAP}$持续明显升高，当肺部细胞浸润趋于好转时，$\overline{PAP}$仍处于较高水平，推测可能与肺循环堵塞、小血栓形成以及被激活的WBC、血小板释放出许多血管活性物质如白三烯、血栓素A_2的作用有关[6]；这种持续较长时间的后续作用，可能即是机体缺氧难以纠正的原因，应作为今后治疗的重点，深入研究。

PaO_2的变化与WBC、ACE和肺系数均有明显的相关关系，与病理改变的发生和发展在时间上也较相符，且出现早，持续时间长，对ARDS的临床诊断及预后有重要意义，但应注意排除其他病因的干扰。

肺系数的变化符合肺水肿的表现及规律。肺湿/干比值在注射油酸后60min内与肺系数相伴升高，而其后该值的下降可能是因为大量细胞及蛋白质进入肺内，使肺干重增加之故。

综上所述，应用PAC在ARDS发生早期的不同时间取血，能直接观察到肺内的变化，因此，为ARDS发病机制研究提供了新的可靠的观察窗口，由此可以快速、及时地发现肺内血液学和生物化学的改变，并可通过比较肺循环与外周循环不同指标的差异，筛选出有价值的ARDS早期诊断指标。

4 参考文献

1 张力，等. 内皮素抗血清对大鼠油酸型呼吸窘迫综合征的保护作用. 中华结核和呼吸杂志 1993；16：9

2 孙波，等. 右心导管测定大鼠肺动脉压的实验方法. 中国医学科学院学报 1984；6：465

3 Weiland JE, et al. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1986；133：218

4 Liebler J, et al. Serum ACE levels during cardiopulmonary bypass. Fed Pro 1982；41：8650

5 Takahashi M, et al. Serum angiotensin converting enzyme activity in human bronchial asthma. Tohoku J Exp Med 1977；121：195

6 Worthen GS, et al. Neutropil mediated pulmonary vascular injury. Am Rev Respir Dis 1987；136：19

7 Hollinger MA, et al. Effect of acute lung injury on angiotensin converting. enzyme in serum, lung lavage, and effusate. Am Rev Respir Dis 1980；121：373

8 魏文汉，主编. 病理生理学. 第一版. 上海：上海科技出版社，1989；397

9 Varani J, et al. TNF enhances susceptibility of vascular endothelial cells to neutrophil-mediated killing. Lab Invest 1988；59：292

（收稿：1995—01—12　修回：1995—08—23）

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

Abstracts of Original Articles

Primary Study on Leukocyte and Biochemistry Changes in the Pulmonary Circulation of Rats at the Early Stage of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Chen Xiaodong, et al

The rat ARDS model was Prepared by injection of oleic acid into vein. Using pulmonary artery (PA) catheterization, blood samples were taken regularly from pulmonary arteriole during the early period of ARDS. It was found that after injecting oleic acid, WBC count and ACE activity in PA increased quickly, and were significantly correlated with the degree of pulmonary edema and the decrease of arterial blood oxygen presure ($P<0.01$). WBC count in PA was not parallel to that in femoral artery (FA) ($P>0.05$), but ACE activity in PA was correlated with that in FA. The results showed that WBC count in FA could not reflect the change of WBC in lung, while ACE activity in perpherial arterial blood samples could reflect the injury of lung. It was suggested that the activity of ACE in perpherial arterial blood might be used as a important auxillary index for the early diagnosis of ARDS.

Key words: acute respiratory distress syndrome (ARDS), pulmonary artery catheterization, white blood cell (WBC), angiotensin-converting enzyme (ACE)

A Retrospective Cohort Study Between Wood Dust and Cancer

Yang Yuelin, et al

A retrospective cohort study was conducted from Jan. 1. 1978 through Dec. 31. 1992 for exploring the relationship between wood dust exposure and cancer. 2362 woodworkers (33679 person-years) employed by the wood processing factory in Chengdu, China, before 1977 as exposure group. 2587coal workers (54040 person-years) employed by a native coal mine in the same area before 1971 as control group. The first three most common cancers for woodworkers were lung cancer (35.1%), liver cancer (18.2%) and esophagus cancer (15.6%). Comparing with control group, there were obviously elevated stardardized mortality rates, such as $242.52/10^5$ (RR1.98, $P<0.01$) for all cancers (ICD 9, 44～208), $74.62/10^5$ (RR4.08, $P<0.01$) for lung cancer (ICD 9, 162), $43.78/10^5$ (RR3.32, $P<0.01$) for intestine cancer (ICD 9, 152～154) and $42.82/10^5$ (RR2.88, $P<0.01$) for esophagus cancer (ICD 9, 150). Comparing with the mortality rates in local residents the stardardized mortality ratios (SMR) respectively were $154.8/10^5$ ($P<0.05$) for all cancer, $218.6/10^5$ ($P<0.01$) for lung cancer, $284.8/10^5$ ($P<0.05$) for intestine cancer and $352.7/10^5$ ($P<0.05$) for leukemia. The stardardized mortality rates and SMR didn't show significant increases for other cancers.

Key words: wood dust, cancer, cohort study

Epidemiological Study on Lung Cancer in Workers Exposed to Asphalt

Gong Detian, et al

On the basis of previous retrospective study on the SMR of lung cancer in workers of 20 asphalt felt factories of 15 provinces (1977～1989), a prospective study for 4 years was caried out. The findings show that the rates of lung cancer in workers of the mixed exposure group and the petroleum group are higher than those of the control group and other urban inhabitants. The SMRs are 3.33 ($P<0.01$), 1.77 ($P<0.01$) and 3.46 ($P<0.01$), 1.88 ($P<0.01$) respectively.

There is a exposure-response relationship between rates of lung cancer in asphalt felt workers and the exposure to different types of asphalt. The rate of lung cancer in nonsmokers of the exposed group is also increased. The results indicate that the lung cancer in asphalt workers is an occupation-related cancer.

Key words: mixed exposure group, petroleum group, lung cancer, exposure-response relationship

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net