

阿斯匹林预防性治疗实验性矽肺疗效研究

陈雅萍¹, 宋志芳²

(1. 浙江省卫生防疫站劳卫所, 浙江 杭州 310003; 2. 浙江大学公共卫生学院, 浙江 杭州 310000)

摘要:目的 探讨阿斯匹林预防性给药对实验性矽肺的疗效。方法 观察组大鼠染尘[50mg/(ml·只)]后每次20mg/ml的阿斯匹林溶液1ml灌胃,每周3次,给药4周后测BALF中细胞总数、巨噬细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞数、细胞内羟脯氨酸含量、血清铜蓝蛋白活性、全肺干重及胶原蛋白含量,取肺脏作组织切片,观察病理变化。结果 治疗组大鼠所有指标的测定值均显著低于染尘组。结论 阿斯匹林有抑制尘源性炎症和实验性矽肺的纤维化的作用。

关键词: 阿斯匹林; 矽肺

中图分类号: R971.1; R135.2 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2000)05-0268-02

Effectiveness of preventive administration of aspirin for experimental silicosis

CHEN Ya-ping¹, SONG Zhi-fang²

(1. Zhejiang Provincial Sanitation and Anti-epidemic Station, Hangzhou 310003, China; 2. Public Health Institute of Zhejiang University, Hangzhou, 310000, China)

Abstract: **Objective** To study the effectiveness of preventive administration of aspirin for experimental silicosis. **Methods** Each of experimental rats was administered intratracheally with one ml of 50 mg/ml of silica suspension to cause experimental silicosis. Then the rats were administered intra-gastrically with one ml of 20 mg/ml aspirin solution thrice a week for four weeks. Total cells, macrophages, neutrophils and lymphocytes in BALF were counted, and intracellular level of hydroxyproline, activity of ceruloplasmin, dry weight and content of collagen of the whole lungs were determined. The lung tissue sections were prepared to observe their pathological changes. **Results** All the indicators mentioned above were significantly lower in the treatment group than those in the control group. **Conclusion** Aspirin could inhibit inflammatory response and fibrosis due to silica in the experimental silicosis.

Key words: Aspirin; experimental silicosis

以往的研究证明,矽尘进入肺内首先引起炎症反应,且在矽肺发病的过程中,炎症反应持续存在^[1~3]。为此,我们设想矽尘所致炎症反应可能与矽肺纤维化病变的形成有关。为验证这一设想,我们用非甾体类抗炎药预防性给药,观察其对实验性矽肺病变形成的抑制作用。

1 材料与方法

1.1 矽尘悬液

矽尘由中国预防医学科学院劳动卫生职业病研究所提供,游离二氧化硅含量为97%, $<5\mu\text{m}$ 的粉尘颗粒占98%。用生理盐水配成50mg/ml的矽尘悬液。

1.2 阿斯匹林溶液

沈阳医学院制药厂生产的阿斯匹林肠溶片,临用时,用生理盐水配成20mg/ml的溶液。

1.3 矽宁溶液

矽宁由中国预防医学科学院劳动卫生职业病研究所提供,用生理盐水配成8mg/ml的溶液。

1.4 实验动物

健康雄性wistar大鼠,体质量200g左右。按体质量分成染尘组、阿斯匹林组和矽宁组。

1.5 实验方法

大鼠麻醉后经非暴露式气管内一次性注入矽尘悬液1ml。染尘后第3天起,染尘组、阿斯匹林组和矽宁组每只每天分别用生理盐水、阿斯匹林溶液和矽宁溶液灌胃,每周3次。用药4周后,经股动脉放血处死,行支气管肺泡灌洗术,收集支气管肺泡灌洗液(BALF)进行细胞总数和分类计数,并用氯氨T法测BALF细胞中羟脯氨酸含量;微量法测血清铜蓝蛋白活性;经灌洗的肺脏测全肺干重和胶原蛋白含量。此外,每组3只动物处死后,取肺脏经福尔马林固定和石蜡包埋后,常规切片,分别进行HE和VG染色,观察病理变化。病变分级采用king五级分类法。

1.6 统计分析

用SPSS PC⁺软件对实验结果进行方差分析。

2 结果

2.1 阿斯匹林对染尘大鼠BALF中细胞总数及分类计数的影响

收稿日期: 1999-07-29; 修回日期: 1999-11-30

作者简介: 陈雅萍(1968—),女,浙江宁波人,硕士,医师,主要从事劳动卫生监测检验工作。

阿斯匹林组大鼠 BALF 中细胞总数 $[(17.79 \pm 1.88) \times 10^6]$ 低于染尘组 $[(34.54 \pm 3.96) \times 10^6]$, 差异有显著意义 ($P < 0.05$), 而与矽宁组结果近似。细胞分类计数也获得类似结果 (见表 1)。

2.2 阿斯匹林对染尘大鼠 BALF 细胞内羟脯氨酸含量的影响

表 1 显示, 染尘组大鼠 BALF 细胞中羟脯氨酸含量为 $(125.67 \pm 25.52) \mu\text{g}$, 阿斯匹林组和矽宁组仅为 $(84.51 \pm 9.32) \mu\text{g}$ 和 $(79.28 \pm 15.22) \mu\text{g}$, 明显低于染尘组, 差异有显著意义 ($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠实验结果 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	染尘组 ($n=6$)	阿斯匹林组 ($n=7$)	矽宁组 ($n=9$)
BALF 中细胞总数 ($\times 10^6$)	34.54 \pm 3.96	17.79 \pm 1.88	17.67 \pm 3.46
BALF 中肺巨噬细胞数 ($\times 10^6$)	21.48 \pm 3.22	13.79 \pm 2.01	15.18 \pm 2.87
BALF 中中性粒细胞数 ($\times 10^6$)	12.70 \pm 2.61	3.79 \pm 0.76	2.30 \pm 1.05
BALF 中淋巴细胞数 ($\times 10^6$)	0.37 \pm 0.12	0.21 \pm 0.14	0.18 \pm 0.17
BALF 细胞中羟脯氨酸含量 (μg)	125.67 \pm 25.52	84.51 \pm 9.32	79.28 \pm 15.22
全肺干重 (g)	1.11 \pm 0.09	0.84 \pm 0.10	0.80 \pm 0.28
全肺胶原蛋白 (mg)	43.98 \pm 13.08	31.09 \pm 14.49	29.96 \pm 11.11
血清铜蓝蛋白 (U)	51.31 \pm 5.77	35.19 \pm 5.04	35.04 \pm 6.15

大鼠染尘后 4 周, 肺脏体积明显增大, 表面可见灰白色点状或斑块状病灶。镜下可见孤立或融合的矽结节, 以 II 级病变为主, 主要由成纤维细胞、胶原纤维和尘细胞组成, VG 染色显示结节内有较多粗细不等的胶原纤维。肺泡间隔充血、增厚, 有大量的慢性炎症细胞浸润。阿斯匹林组肺脏体积明显小于染尘组, 表面可见散在点状病灶。镜下见以 II 级病变为主的矽结节, 结节内以尘细胞为主。VG 染色示结节内有散在细小的胶原纤维。肺泡间隔亦呈充血、增厚, 有慢性炎症细胞浸润。

矽宁组大鼠的病理变化与阿斯匹林组相似, 但 VG 染色显示结节内胶原纤维似略少于阿斯匹林组。

3 讨论

3.1 阿斯匹林预防性给药抑制实验性矽肺的进展

阿斯匹林是非甾体类抗炎药。实验结果显示, 用阿斯匹林预防性给药 4 周后, BALF 中细胞总数、肺巨噬细胞数、中性粒细胞数、淋巴细胞数、血清铜蓝蛋白含量、全肺干重、全肺胶原蛋白含量均显著低于染尘组。病理切片显示, 阿斯匹林给药组大鼠肺内矽肺病变以 II 级病变为主, VG 染色示结节内散在细小的胶原纤维, 而染尘组则显示以 II 级病变为主, VG 染色示结节内有较多粗细不等的胶原纤维。这些结果说明阿斯匹林在抑制尘源性炎症的同时抑制了实验性矽肺的纤维化病变。

3.2 抗炎作用可能是矽宁治疗矽肺的作用机理之一

矽宁是化学合成的抗矽肺新药, 对实验性矽肺有明显抑制病变进展的作用。临床试用研究结果提示矽宁对矽肺有临床治疗作用。我们的实验结果发现矽宁

2.3 阿斯匹林对染尘大鼠全肺干重的影响

阿斯匹林组和矽宁组大鼠的肺干重分别为 $(0.84 \pm 0.1) \text{g}$ 和 $(0.80 \pm 0.28) \text{g}$, 均低于染尘组 $(1.11 \pm 0.09) \text{g}$, 差异有显著意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.4 阿斯匹林对染尘大鼠血清铜蓝蛋白和全肺胶原含量的影响

阿斯匹林和矽宁组大鼠的血清铜蓝蛋白和全肺胶原蛋白含量均低于染尘组 ($P < 0.05$), 而阿斯匹林组与矽宁组间差异则无显著意义, 见表 1。

2.5 阿斯匹林对染尘大鼠肺组织病理形态的影响

有抑制血管通透性炎症反应的作用^[4]。本研究结果进一步证明, 矽宁有明显的抑制尘源性炎症反应的作用, 即矽宁预防性给药 4 周后, BALF 中的细胞总数、巨噬细胞数、中性粒细胞数均明显低于染尘组, 其抑制程度与非甾体类抗炎药阿斯匹林相似, 提示抗炎作用可能是矽宁抑制矽肺纤维化的作用机理之一。

3.3 抑制尘源性炎症可能是寻找抑制矽肺纤维化发生发展的途径之一

矽肺的发病机理至今尚未完全阐明, 这给矽肺治疗药物的研究造成困难。过去的研究侧重于药物对肺巨噬细胞的保护作用 and 成纤维细胞生成胶原的抑制作用等, 使矽肺有效药物的研究取得了一定的进展, 但其疗效尚不够满意。因此, 有必要从不同的侧面探讨药物抑制矽肺纤维化的途径。本研究结果表明已知抗炎药阿斯匹林和已知抗矽肺有效药物矽宁既有抗炎作用, 又有抑制矽肺纤维化的作用, 提示抑制尘源性炎症可能是抑制矽肺纤维化的途径之一。

参考文献:

- [1] 杨德昌. 今日尘肺 [M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1988. 193-214.
- [2] Iyer R. Silica-induced apoptosis via scavenger receptor in human alveolar macrophages [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 1996, 141: 84-92.
- [3] 吴铁. 阿斯匹林对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能的影响 [J]. 广州医药, 1984, 15 (3): 40-43.
- [4] 宋志芳. 矽宁抑制血管通透性炎症反应的作用 [J]. 职业卫生与病伤, 1998, 13 (3): 133-135.