

· 烧伤后脏器损害 ·

氯喹、地塞米松对烟雾吸入伤大鼠早期肺水肿形成的抑制作用

杨天德 杨宗城 罗奇志 黎鳌

【摘要】 目的 探讨氯喹、地塞米松对烟雾吸入伤大鼠早期肺水肿的抑制作用。方法 将健康 Wistar 大鼠随机分成正常对照组、烟雾吸入后 1、3、6、12、24 h 组、地塞米松治疗 6、12 h 组以及氯喹治疗 6、12 h 组。对大鼠肺组织含水量、肺血管通透性及肺出血量进行测定。结果 烟雾吸入伤后大鼠肺组织含水量和¹³¹I-白蛋白渗出量明显增加, 伤后 6 h 达峰值, 并持续到伤后 24 h ($P < 0.01$); 氯喹、地塞米松治疗 6 h 组肺含水量和¹³¹I-白蛋白渗出量均明显低于吸入伤 6 h 组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 烟雾吸入伤后肺出血量明显增加, 以伤后 1 h 组最明显, 伤后 24 h 仍明显高于正常对照组 ($P < 0.01$), 氯喹和地塞米松治疗 6 h 组肺出血量明显低于吸入伤 6 h 组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$); 氯喹、地塞米松治疗 12 h 组对上述各值无明显影响 ($P > 0.05$)。结论 氯喹和地塞米松均能不同程度地降低吸入伤大鼠肺微血管通透性和肺水含量, 对烟雾吸入伤早期肺水肿的发生具有一定的防治作用。

【关键词】 烟雾吸入性损伤; 肺水量; 微血管通透性; 氯喹; 地塞米松; ¹³¹碘标记白蛋白; 肺出血量

The inhibitory effects of chloroquine and dexamethasone on the formation of pulmonary edema in the early stage of smoke inhalation injury in rats YANG Tiande, YANG Zongcheng, LUO Qizhi, et al. Department of Anesthesia, Xinqiao Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400037, P. R. China

【Abstract】 Objective To explore the inhibitory effects of chloroquine and dexamethasone on the formation of pulmonary edema in the early stage of smoke inhalation injury in rats. Methods Wistar rats were used and randomly divided into 10 groups, i. e. normal control, 1PBH (postburn hour), 3PBH, 6PBH, 12 PBH and 24 PBH groups of smoke inhalation injury, 6 PBH and 12 PBH groups with dexamethasone treatment, and 6PBH and 12 PBH groups with chloroquine treatment. The lung water content (LWC), pulmonary vascular permeability (PVP) and hemorrhagic amount (PHA) were measured. Results The LWC and PVP (measured by the pulmonary exudation amount of ¹³¹I-labelled albumin) increased obviously, peaked at 6 PBH and lasted to 24 PBH ($P < 0.01$) in rats injured by smoke inhalation. In groups treated with chloroquine or dexamethasone, the LWC and PVP were significantly lower at 6 PBH ($P < 0.05$). Similarly, the PHA in injured group exhibited remarkable, especially at 1 PBH and up to 24 PBH when the value was still higher than that in normal control group ($P < 0.01$). In groups treated with chloroquine or dexamethasone, PHA abated evidently at 6 PBH ($P < 0.01$). But there were no significant difference of the indices among groups at 12 PBH. Conclusion Both chloroquine and dexamethasone be effective in preventing and treating pulmonary edema in rats in the early stage of smoke inhalation injury.

【Key words】 Smoke inhalation injury; Lung water content; Pulmonary vascular permeability; Chloroquine; Dexamethasone; ¹³¹I-labelled albumin; Pulmonary hemorrhagic amount

笔者研究发现^[1], 磷脂酶 A₂ (Phospholipase A₂, PLA₂) 非特异性抑制剂—氯喹 (Chloroquine, CQ) 可增加烟雾吸入伤大鼠肺细胞膜总磷脂、磷脂酰胆碱 (phosphatidyl choline PC) 和磷脂酰乙醇胺 (phosphatidyl ethanolamine PE) 含量、改善细胞膜流动性,

对烟雾吸入伤大鼠肺细胞具有保护作用。为此, 我们在大鼠烟雾吸入伤的模型上, 进一步探讨了氯喹对受伤大鼠早期肺水肿形成的影响, 并与肾上腺皮质激素类药物地塞米松相比较, 旨在观察其对烟雾吸入伤早期肺水肿形成的防治作用。

材料与 方法

1. 动物分组: 健康 Wistar 大鼠, 体重 180-220g, 雌雄不拘, 随机分为正常对照组, 烟雾吸入伤组, 地塞米松治疗组以及氯喹治疗组, 每个时相点 10 只大

基金项目: 全军“九五”指令性课题资助项目 (95L043)

作者单位: 400037 重庆, 第三军医大学新桥医院麻醉科 (杨天德); 第三军医大学西南医院烧伤研究所 (杨宗城、罗奇志、黎鳌)

鼠。其中吸入伤组于伤后 1、3、6、12、24 h, 地塞米松 (Dx) 和氯喹 (CQ) 治疗组于伤后 6、12 h 观察大鼠肺含水量、¹³¹I-白蛋白渗出量和^{99m}Tc 红细胞含量变化。

2. 动物模型: 按本所王敦等^[2]建立的烟雾吸入伤模型致伤大鼠。地塞米松治疗组在伤后立即腹腔注射地塞米松(由瑞典 Upjohn 公司提供), 用前配成 5 mg/ml, 按 5 mg/kg 用药; 氯喹治疗组在伤后立即腹腔注射氯喹(美国 Sigma 公司产品), 用前配成 10 mg/ml, 按 10 mg/kg 给药; 其余各组于伤后或相应时间腹腔注射 0.9%氯化钠溶液 1 ml/kg, 分别于各时相点取标本进行指标测定。

3. 指标测定: (1) 肺组织含水量测定: 采用干湿重法测定^[3]。按公式: 肺含水量 = (肺湿重 - 肺干重) / 肺干重, 计算每克干重肺组织对应的肺的含水量, 用 ml/g 干重表示。(2) 肺血管通透性测定: 参照文献^[4]报道的方法进行。用公式: ¹³¹I-白蛋白渗出量 = 组织 γ 计数值 / 血 γ 计数值 / 组织干重, 计算每克干组织¹³¹I-白蛋白渗出量, 用 cpm/g 干重表示(血 γ 值按 100 cpm/ml 校正)。(3) 肺出血量测定: 分别于用药前 2 h 用^{99m}Tc 标记红细胞, 参照文献^[4]方法测定。按公式: 出血量 = 组织 γ 计数值 / 血 γ 计数值 / 组织干重, 计算每克干组织的出血量, 用 cpm/g 干重表示(血 γ 计数值按 1 000 cpm/ml 校正)。

4. 统计处理: 各组计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 并完全随机的单因素方差分析, 用 *t* 检验比较各均数相差的显著性。

结 果

烟雾吸入伤后, 各组肺组织含水量及显示毛细血管通透性的¹³¹I-白蛋白渗出量明显增加, 并于伤后 6 h 达峰值($P < 0.01$), 地塞米松和氯喹治疗 6 h 组动物肺组织水含量和¹³¹I-白蛋白渗出量明显低于吸入伤 6 h 组动物($P < 0.05$, $P < 0.01$); 肺出血量以烟雾吸入伤后 1 h 最多, 其余各时相点都明显高于正常对照组($P < 0.01$), 地塞米松和氯喹治疗 6 h 组动物出血量明显少于吸入伤 6 h 组动物($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但地塞米松与氯喹治疗 12 h 组上述指标与吸入伤 12 h 组动物相比无明显差别($P > 0.05$) 以及两药治疗的相应时相点相互之间无明显差别($P > 0.05$, 表 1)。

讨 论

烟雾吸入伤后早期肺水肿的形成是烟雾吸入伤的重要特征之一, 数十种因子参与了它的形成过程^[5]。磷脂酶 A₂ 活性变化是其高通透性肺水肿产

表 1 烟雾吸入伤大鼠肺含水量、¹³¹I-白蛋白渗出量和^{99m}Tc 红细胞含量变化

Tab 1 The changes of the content of lung water, the exudation of ¹³¹I-labelled albumin and the content of ^{99m}Tc-labelled erythrocytes.

组 别	鼠 数	肺含水量 ¹³¹ (ml/g 干重)	I-白蛋白渗出量 (cpm/g 干重) 血 γ = 100cpm/ml	⁹⁹ Tc 红细胞含量 (cpm/g 干重) 血 γ = 100cpm/ml
正常对照	10	3.516 ± 0.232	287 ± 43	930 ± 360
伤后 1h	10	4.045 ± 0.179 *	676 ± 114 *	23388 ± 4297 *
伤后 3h	10	4.164 ± 0.305 *	772 ± 98 *	19476 ± 2076 *
伤后 6h	10	4.810 ± 0.446 *	1153 ± 354 *	13375 ± 2694 *
伤后 12h	10	4.369 ± 0.312 *	821 ± 166 *	9752 ± 1287 *
伤后 24h	10	4.251 ± 0.367 *	651 ± 145 *	7685 ± 2257 *
D× 6h	10	4.348 ± 0.214 *ΔΔ	929 ± 175 *ΔΔ	11097 ± 1060 *Δ
D× 12h	10	4.158 ± 0.207 *	705 ± 132 *	9043 ± 2075 *
CQ6h	10	4.111 ± 0.148 *ΔΔ	792 ± 144 *ΔΔ	9998 ± 1860 *ΔΔ
CQ12h	10	4.045 ± 0.167 *	692 ± 118 *	8702 ± 1851 *

注: 与对照组相比, * $P < 0.01$; 与伤后 6 h 相比, Δ $P < 0.05$, ΔΔ $P < 0.01$

生的重要介质之一^[6]。地塞米松是临床广泛使用的抗炎、抗毒、抗休克和抗过敏药物, 具有广泛的药理学效应, 可诱导多种细胞产生巨皮素 (Macrocortins)、脂皮素 (lipocortins) 和 calpactins 等 PLA₂ 抑制蛋白, 降低体内 PLA₂ 活性, 减轻组织、器官受损程度, 减少动物死亡率^[7,8]。氯喹则是人工合成的抗疟药, 因其具有非特异性 PLA₂ 抑制作用而广泛用于创伤、菌血症、休克、缺血再灌注引起的组织器官损害和急性肺损伤防治的实验研究, 认为它可以减轻多种原因所致的急性肺损伤^[9,10]。笔者观察表明, 伤后立即给予氯喹, 地塞米松可明显降低烟雾吸入伤大鼠肺微血管通透性、减少肺组织水含量, 对烟雾吸入伤早期肺水肿的发生、发展具有明显的阻遏作用, 特别是氯喹还有肺细胞膜保护作用^[11], 具有潜在的应用价值。氯喹及地塞米松对烟雾吸入伤后 12 h 水肿的发生情况无明显抑制作用, 可能与伤后单次用药血药浓度逐渐降低、药物效应逐渐减弱有关。至于受伤后初肺内出血可能与动物的咳嗽、挣扎有关, 因而出血量较多。其后出现的肺出血可能与血管通透性增加有关。

参 考 文 献

- 1 杨天德, 杨宗城, 罗奇志, 等. 氯喹对烟雾吸入伤大鼠肺细胞膜磷脂组分及膜流动性的影响. 中国危重病急救医学, 1998, 10: 520-522.
- 2 王敦, 冯中明, 刘旭盛, 等. 大鼠烟雾吸入伤模型制作. 第三军医大学学报, 1989, 11: 378-380.
- 3 姜东炬, 陶静仪, 许顺尧. 可乐定对小鼠及大鼠烫伤后水肿形成的抑制作用. 中国药理学报, 1989, 10: 540-542.
- 4 夏宗勤, 主编. 实验核医学与核药理学. 武汉: 同济大学出版社, 1989. 136-138, 167-169.
- 5 杨宗城, 黎鳌. 吸入性损伤的研究. 见: 史济湘, 主编. 烧伤医学在中国. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1989. 247-265.
- 6 谢尔凡, 周来杰, 汪仕良, 等. 烟雾吸入伤肺内磷脂酶 A₂ 活性变化及意义. 第三军医大学学报, 1997, 18: 528-530.

- 7 Davidson FF, Dennis EA, Pouell M, *et al.* Inhibition of phospholipase A₂ by "lipocortins" and calpactins: an effect of binding to substrate phospholipids. *J Biol Chem*, 1987, 262; 1698-1705.
- 8 Decastro CM, Bureau MF, Nahori MA, *et al.* Modulation by dexamethasone of phospholipase A₂ activities in endotoxemic guinea pigs. *J Appl Physiol*, 1995, 79; 1271-1277.
- 9 Bone RC. Phospholipase A₂ and their inhibitors: a critical evaluation

- of their role in the treatment of sepsis. *Crit Care Med*, 1992, 20; 884-890.
- 10 颜光涛, 郝秀华, 王录焕, 等. 磷脂酶 A₂ 阻断剂对失血性休克再灌注损伤的保护作用. *中国应用生理学杂志*, 1996, 12; 281-283.

(收稿日期: 1998-12-25)

(编辑: 赵云)

(接 146 页)

讨 论

以往研究表明, 吸入性损伤 PS 活性的改变在 InI 后一系列的病理变化中起重要作用, 其中包括肺顺应性下降, 肺不张、部分肺泡、小气道塌陷造成的通气血流比失调, 肺水肿的形成^[3]。外源性 PS 的替代治疗可以提高肺内有活性的 PS 比例, 抑制渗出的血浆蛋白对 PS 的拮抗作用, 可增加 PS 前体物质合成饱和磷脂酰胆碱, 并增加新合成的 PS 分泌, 对受伤肺恢复内源性 PS 的代谢具有积极的辅助作用^[3,4]。

目前应用的外源性 PS 有合成 PS 和天然 PS 两种, 合成的 PS 是根据 PS 的磷脂有效成分近比例配制, 天然的 PS 是用有机溶剂从动物肺中提取的, 因此合成的 PS 与天然的 PS 差别在于缺乏疏水性的 PS 相关蛋白 SP-B 和 SP-C, 但现用的两种 PS 都缺乏亲水性的 PS 相关蛋白 SP-A 和 SP-D, 应用后的结果显示, 天然 PS 治疗效果优于合成的 PS^[5]。外源性 PS 的给药方式也各有不同, 有气道内滴入、雾化吸入和支气管镜气道内注入的方式, 但治疗的效果都较明显, 用药的剂量上差异较大 44100mg·kg⁻¹·d⁻¹不等^[6-10]。

本文报道的两例病人采用了气道内灌注给药, 每 2 h 一次, 每次 10ml 5% PS, 相当于 100 mg·Kg⁻¹·d⁻¹避免了气道内滴入需专用气管插管, 需有旁道进行持续气管内滴入才不影响机械通气, 更避免了雾化与机械通气不能并举的缺点, 也避免了支气管镜气道内注入操作上的不便利。这两例病人有严重的呼吸功能障碍, PS 应用前都存在严重低氧血症和低碳酸血症, PaO₂/FiO₂ 偏低, RI 和 (A-a) DO₂ 高于正常。肺通气血流比、弥散和解剖分流的 RI 和 (A-a) DO₂ 增高, 提示通气血流比例失调、弥散功能障碍和解剖分流增加是低氧血症的原因。

PS 能在一定程度上纠正病人的呼吸障碍, 应用之后病人的低氧血症得以改善, 高通气状态有所好转, PaCO₂ 有所升高, PS 改善了肺通气血流比、弥散和解剖分流状态, 促使 PaO₂/FiO₂、RI 和 (A-a)

DO₂ 向好的方向转化。特别是病例 2 的治疗后期 $\Delta V/\Delta P$ 与 ITV/PIP 形成剪刀差, 反应了肺的顺应性有所改善, 因为 PIP 受呼吸肌的吸气力、胸廓弹力、胸腔压力和肺的弹力的影响, 呼吸肌的吸气力是主要因素, 而吸气时的 ΔP 反应的是以上几种力的变化, 呼吸肌吸气力和胸腔压力的变化不是主要因素。因此 ΔP 主要反应吸气时胸廓弹力和肺的弹力的变化, $\Delta V/\Delta P$ 能较好地反应吸气时肺的顺应性, $\Delta V/\Delta P$ 与 ITV/PIP 形成的剪刀差的增大提示吸气时肺顺应性的好转。烟雾 InI 病人中应用 PS, 具有良好的耐受性; 气道内灌注给药操作简便; 能明显改善低氧血症、肺的通气血流失调, 促使 PaO₂/FiO₂、RI 和 (A-a) DO₂ 向好的方向转化; 提高肺的顺应性。是一种有前景的治疗方式。

参 考 文 献

- 1 谢尔凡, 杨宗城, 黎鳌. 外源性肺表面活性物质替代治疗烟雾吸入损伤的实验研究. *中华医学杂志*, 1997, 4; 75-78.
- 2 黎鳌, 杨宗城, 主编. 吸入性损伤. 北京: 人民军医出版社, 1993, 290.
- 3 Seeger W, Gunther A, Walrath HD, *et al.* Alveolar surfactant and adult respiratory distress syndrome. Pathogenetic role and therapeutic prospects. *Clin Invest*. 1993, 71; 177-190.
- 4 Oetomo SB, Lewis J, Ikegami M, *et al.* Surfactant treatments alter endogenous surfactant metabolism in rabbit lungs. *J Appl Physiol*. 1990, 68; 1590-1596.
- 5 Ohashi T, Polk D, Ikegami M, *et al.* Ontogeny and effects of exogenous surfactant treatment on SP-A, SP-B, and SP-C mRNA expression in rabbit lungs. *Am J Physiol*. 1994, 267; 46-51.
- 6 Evans DA, Wilmott RW, Whitsett JA. Surfactant replacement therapy for adult respiratory distress syndrome in children. *Pediatr Pulmonol*, 1996, 21; 328-336.
- 7 Heikinheimo M, Hynynen M, Rautiainen P, *et al.* Successful treatment of ARDS with two doses of synthetic surfactant. *Chest*. 1994, 105; 1263-1267.
- 8 Weg JG, Balk RA, Tharratt RS, *et al.* Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome [see comments]. *JAMA*. 1994, 272; 1433-1438.
- 9 Staudinger T, Bankier A, Strohmaier W, *et al.* Exogenous surfactant therapy in a patient with adult respiratory distress syndrome after near drowning. *Resuscitation*, 1997, 35; 179-182.
- 10 Froese AB. Exogenous surfactant therapy in ARDS. Lessons from the neonatal ICU. *Chest*. 1994, 105; 1310-1312.

(收稿日期: 1999-9-10)

(编辑: 张宁)