论著

文章编号:1000-5404(2009)21-2134-03

# 卡托普利对通气相关肺损伤的保护作用

钟 贞[1], 张 婷[2] ([1]重庆市中山医院感染科,重庆 400013;[2]重庆医科大学附属第二医院呼吸科内科,重庆 400010)

**摘 要:目的** 探讨通气相关肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI)中的肺部炎症反应和肺内血管紧张素Ⅱ的关系,并研究血管紧张素转换酶抑制剂(卡托普利)在大鼠通气相关肺损伤模型中的作用。**方法** 将21只雄性SD大鼠分成3组:高潮气量、零呼气末正压(HVZP)组;卡托普利治疗组(HVZP+CAP)组;空白对照组。行动脉插管和气管插管后测定动脉血气分析和平均动脉压,同时测定支气管肺泡灌洗液中的总蛋白数、巨噬细胞炎性蛋白-2(MIP-2)的浓度及肺组织血管紧张素Ⅱ的水平,并观察肺组织形态学的变化。**结果** HVZP+CAP组大鼠的平均动脉压明显低于HVZP组($P<0.05$)。HVZP大鼠肺泡灌洗液中的总蛋白水平明显高于对照组($P<0.05$),且灌洗液中的MIP-2和肺血管紧张素Ⅱ明显高于对照组和HVZP+CAP组($P<0.05$)。肺血管紧张素Ⅱ的水平与肺泡灌洗液中的蛋白水平和MIP-2的水平呈正相关。**结论** 卡托普利通过下调炎症因子可以降低机械通气中肺损伤的程度,机械通气相关肺损伤的发生与肺部的血管紧张素系统相关。

**关键词:** 机械通气相关肺损伤;卡托普利;支气管肺泡灌洗液;巨噬细胞炎性蛋白;血管紧张素Ⅱ

**中图法分类号:** R-332; R563.05; R972 **文献标识码:** A

# Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril attenuates ventilator-induced lung injury in rats

ZHONG Zhen[1], ZHANG Ting[2] ([1]Department of Infectious Diseases, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing 400013; [2]Department of Respiratory Diseases, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**Abstract: Objective** To study the relationship between lung inflammation and lung angiotensin Ⅱ (ANG Ⅱ) in ventilator-induced lung injury (VILI) and assessed the efficiency of the angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril to attenuate VILI in rats. **Methods** Totally 21 adult male Sprague-Dawley rats were randomly assigned into 3 groups, high-volume, 0 positive end-expiratory pressure (HVZP) group; captopril injection (100 mg/kg i.p.) in 30 min before HVZP ventilation (HVZP+CAP group); no ventilation group (control). The blood gas tensions and mean arterial pressure were measured after a polyethylene catheter was placed in one carotid artery and a plastic cannula was inserted into the trachea. The protein contents and contents of macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) and lung ANG Ⅱ were determined by ELISA. The changes of lung pathology were observed by HE staining. **Results** Mean arterial pressure was significantly lower in the HVZP+CAP group than in the HVZP group after 2 hour's ventilation. Total protein levels were significantly higher in BALF recovered from HVZP-ventilated rats than from controls. BALF MIP-2 and lung ANG Ⅱ were significantly higher in the HVZP group than in the control and HVZP+CAP groups. Lung ANG Ⅱ level was correlated positively with BALF contents of total protein and MIP-2. **Conclusion** Captopril has the efficiency to attenuate VILI by reducing inflammatory cytokines. Our results suggest that VILI is partly mediated by the local angiotensin system.

**Key words:** ventilator-induced lung injury; captopril; bronchoalveolar lavage fluid; macrophage inflammatory protein-2; angiotensin Ⅱ

近二十几年,机械通气做为一项生命支持技术已广泛应用于急性重症患者的治疗中。虽然机械通气是一项很重要的抢救措施,但也有其缺点和并发症[1]。高潮气量的机械通气可以导致肺出血和肺水肿并且可引起炎症反应,从而可出现通气相关肺损伤(ventilator induced lung injury, VILI)[2,3]。通气相关肺损伤的病理表现包括内皮细胞和上皮细胞的损伤、内皮和上皮通透性的增加、肺部炎症介质的增加[2-5],但是导致通气相关肺损伤的机制还没有完全明确。

凋亡被证实是和肺等器官的疾病发生相关联的[6-8]。但在通气相关肺损伤中,肺细胞死亡的机制

作者简介:钟 贞,女,四川省资中县人,主治医师,主要从事肺部感染方面的研究。E-mail: zhangjin231843@sina.com

收稿日期:2009-04-20;修回日期:2009-07-31

并不明确。血管紧张素Ⅱ由肺组织生成[9],这种局部的肾素-血管紧张素系统具有调节肺泡上皮细胞凋亡的功能[9,10],还能够在体内调节由油酸和冠状病毒所导致的肺损伤[11,12],但是血管紧张素Ⅱ在通气相关肺损伤体内的作用还不明确。卡托普利作为一种血管紧张素转换酶抑制剂已广泛地应用于治疗高血压、心力衰竭和其他心血管和肾脏疾病[13]。本实验通过应用卡托普利来观察血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)和通气相关肺损伤的关系,以期为临床探索新的治疗方法提供实验依据。

## 1　材料与方法

### 1.1　实验动物分组与处理

21 只雄性 SD 大鼠(体质量 250 ~ 300 g,重庆医科大学实验动物中心),分成 3 组:①高潮气量,零呼气末正压(HVZP)组:按照下述模式进行连续 2 h 的机械通气:潮气量:40 ml/kg;呼吸频率:25 次/min;吸氧浓度:21%;②卡托普利治疗(HVZP + CAP)组:按照 HVZP 模式进行机械通气前 30 min 腹腔注射卡托普利(100 mg/kg),再进行 2 h 的机械通气;③对照组:未进行机械通气。给大鼠腹腔注射戊巴比妥钠(50 mg/kg)后,将含有肝素和生理盐水的导管放入颈动脉中采取动脉血做血气分析(1620 型,instrumentation laboratories, lexington, MA)。平均动脉压用血管内血压传感器(BP-100)测定。进行气管切开后插入塑料导管。在实验过程中动物都处于仰卧位。

### 1.2　检测指标及方法

1.2.1　支气管肺泡灌洗液中总蛋白和巨噬细胞炎性蛋白-2 的检测　　进行 2 h 的机械通气后,打开动物胸腔将肺完整地取出;气管插管仍然保留在气管内,将 4℃的生理盐水 7 ml 缓慢地灌入肺内,反复冲洗 3 次后回收灌洗液并计算总量。计算支气管肺泡灌洗液中的总蛋白数(mg/kg)并用 ELISA 法测定巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)水平(pg/ml)。

1.2.2　肺组织中血管紧张素Ⅱ的测量　　将肺组织放在裂解液中捣碎后并离心。取上清液用 ELISA 法测定 ANGⅡ的水平。

1.2.3　肺组织病理学检查及肺损伤评分　　灌洗完后将右肺用 10% 的甲醛固定,石蜡包埋,再用苏木精-伊红染色,评价肺损伤根据以下 4 个标准:肺泡上皮细胞水肿;出血;中性粒细胞在肺泡腔和血管壁内的浸润;肺泡壁增宽。0 分:最小的(无)损伤;1 分:轻微损伤;2 分:中度损伤;3 分:严重损伤;4 分:最大损伤。根据每项指标病变轻重进行 0 ~ 4 分半定量分析,累加各项评分的总分作为肺损伤的病理评分。

### 1.3　统计学处理

所有实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,采用 SPSS 10.0 计算机统计分析软件进行处理。

## 2　结果

### 2.1　血气分析和平均动脉压变化

HVZP 组中的平均 pH 值为各组最高,而动脉血二氧化碳的分压最低。HVZP + CAP 组中的平均动脉压显著低于 HVZP 组($P < 0.05$,表 1)。

**表 1　各组实验动物动脉血气分析和平均动脉压**

| 组别 | pH 值 | 动脉血氧分压(mmHg) | 动脉血二氧化碳分压(mmHg) | 平均动脉压(kPa) |
|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 7.32 ±0.03 | 94 ±2 | 41 ±2 | 119 ±4 |
| HVZP 组 | | | | |
| 0 h | 7.31 ±0.04 | 91 ±3 | 43 ±2 | 122 ±4 |
| 1 h | 7.58 ±0.03 | 86 ±3 | 20 ±1 | 110 ±5 |
| 2 h | 7.53 ±0.02 | 81 ±3 | 22 ±2 | 98 ±4 |
| HVZP + CAP 组 | | | | |
| 0 h | 7.32 ±0.02 | 92 ±2 | 41 ±1 | 120 ±4 |
| 1 h | 7.49 ±0.03 | 90 ±2 | 21 ±2 | 105 ±3 |
| 2 h | 7.48 ±0.02 | 85 ±2 | 20 ±2 | 88 ±2[a] |

a:$P < 0.05$, 与 HVZP 组比较

### 2.2　支气管肺泡灌洗液中的总蛋白和 MIP-2 水平

进行机械通气的 2 组实验动物的灌洗液中的总蛋白明显高于对照组($P < 0.05$,表 2)。进行 HVZP 通气后,灌洗液中的 MIP-2 的浓度增加,约为对照组的 3 倍,而 HVZP + CAP 组的炎性蛋白浓度却明显低于 HVZP 组($P < 0.05$)。

**表 2　各组实验动物支气管肺泡灌洗液中的总蛋白数、MIP-2、ANGⅡ水平**

| 组别 | 总蛋白数(mg/kg) | MIP-2(pg/ml) | ANGⅡ(ng/g) |
|---|---|---|---|
| 对照组 | 12.8 | 27.3 | 0.69 |
| HVZP 组 | 22.5[a] | 150.3[a] | 1.34[c] |
| HVZP + CAP 组 | 18.8[b] | 65.3 | 0.81 |

a: $P < 0.01$, b: $P < 0.05$, 与对照组比较; c: $P < 0.01$, 与对照组和 HVZP + CAP 组比较

### 2.3　肺 ANGⅡ浓度变化

HVZP 组中 ANGⅡ的浓度明显高于对照组和 HVZP + CAP 组(表 2)。各组肺 ANGⅡ的水平和 BALF 中的总蛋白和 MIP-2 的浓度呈正相关($r = 0.608$, $P < 0.01$; $r = 0.712$, $P < 0.01$)。

### 2.4　肺组织病理学检查及肺损伤评分

机械通气后,HVZP 组和 HVZP + CAP 组的肺损伤评分明显高于对照组($P < 0.01$, $P < 0.05$,表 3)。而 HVZP + CAP 组的评分又明显低于 HVZP 组($P < 0.01$)。肺损伤是以出血和炎症细胞浸润为特点(图 1),这些变化和急性肺损伤中的变化相一致。对照组肺组织形态学无明显变化($P > 0.05$);HVZP 组:肺出血,肺泡壁明显增宽,炎症细胞的浸润;HVZP + CAP 组内的肺组织出血和炎症细胞浸润明显轻于 HVZP 组($P < 0.05$)。

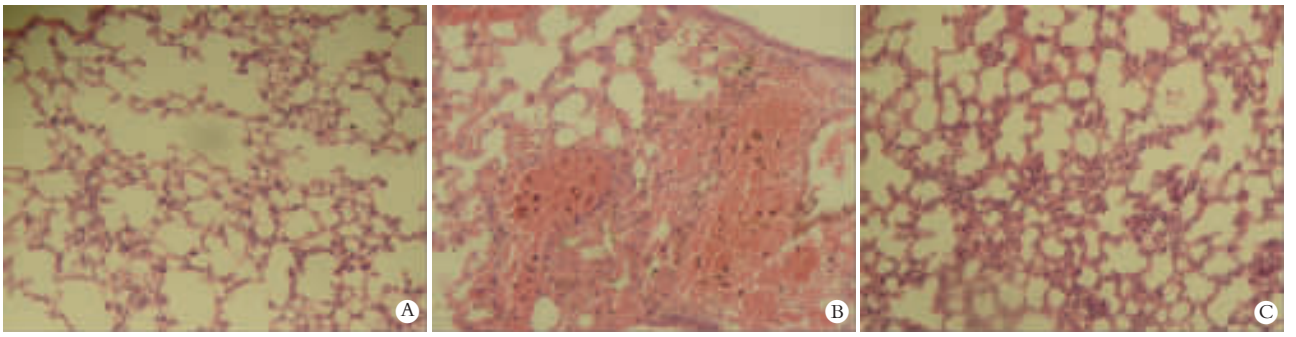
**表 3　肺损伤评分结果**

| 组别 | 肺水肿 | 肺出血 | 中性粒细胞浸润 | 肺泡壁增厚 | 肺损伤评分 |
|---|---|---|---|---|---|
| 对照组 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 |
| HVZP 组 | 3 | 3 | 3 | 0 | 9[a] |
| HVZP + CAP 组 | 1 | 1 | 3 | 1 | 6[bc] |

a: $P < 0.01$, b: $P < 0.05$, 与对照组比较; c: $P < 0.05$, 与 HVZP 组比较

## 3　讨论

本实验结果提示通气相关肺损伤的发生是和肺内血管紧张素Ⅱ的增加有关,但它的副作用可以被 ACEI 所阻断,该结果和既往报道[1]一致:高潮气量通气可能造成肺部的损伤,并且肺内的血管紧张素系统在此过程中起了重要作用。



A:空白对照组,B:HVZP 组,C:HVZP + CAP 组

**图1 各组大鼠肺组织病理学变化** (HE ×10)

通气相关肺损伤最突出的特点是出现富含蛋白的肺水肿,这是由于肺上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞发生了改变,导致肺毛细血管屏障通透性增加所致[14-16]。在此实验中,HVZP 组出现了严重的肺水肿,且肺泡灌洗液中的蛋白浓度明显高于对照组,HVZP 组的实验动物 BALF 中的 MIP-2 量最多说明机械通气可以导致炎症反应的发生,从而引起或加重肺损伤的程度。进行了机械通气的实验动物,其肺内 ANGⅡ和 BALF 中的 MIP-2 均增多,且两者呈线性相关($r=0.712$, $P<0.001$),说明在通气相关肺损伤中,炎症介质的释放和中性粒细胞的聚集都和 ANGⅡ有关。

卡托普利是血管紧张素转换酶抑制剂,临床上主要用于治疗高血压和充血性心力衰竭。实验中发现肺部炎症反应和肺内血管紧张素Ⅱ有关[17],本实验应用了卡托普利后,肺内的 ANGⅡ的水平明显减少,同时 BALF 中的总蛋白数和 MIP-2 的量也减少,说明卡托普利可以通过减少肺内 ANGⅡ的生成来降低通气相关肺损伤的炎症反应。

综上所述,高潮气量机械通气可以增加支气管肺泡灌洗液中的总蛋白数和 MIP-2 的表达,并使肺内 ANGⅡ的生成增多,但这些过程可以被卡托普利所抑制,提示 ANGⅡ和通气相关肺损伤的发生有关,而卡托普利是通过减少炎症因子的产生来降低肺损伤程度的。这为临床上早期治疗通气相关肺损伤提供了新的实验依据。

## 参考文献:


[1] Charbonney E, Robert J, Pache J C, *et al*. Impact of bedside open lung biopsies on the management of mechanically ventilated immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome of unknown etiology[J]. J Crit Care, 2009, 24(1): 122-128.

[2] D'Angelo E, Koutsoukou A, Della-Valle P, *et al*. Cytokine release, small airway injury, and parenchymal damage during mechanical ventilation in normal open-chest rats [J]. J Appl Physiol, 2008, 104(1): 41-49.

[3] Bierman A, Yerrapureddy A, Reddy N M, *et al*. Epidermal growth factor receptor(EGFR) regulates mechanical ventilation-induced lung injury in mice[J]. Transl Res, 2008, 152(6): 265-272.

[4] Slutsky A S. Lung injury caused by mechanical ventilation[J]. Chest, 1999, 116(1 suppl): 9S-15S.

[5] Tremblay L N, Slutsky A S. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma [J]. Proc Assoc Am Physicians, 1998, 110(6): 482-488.

[6] Schittny J C, Djonov V, Fine A, *et al*. Programmed cell death contributes to postnatal lung development[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1998, 18(6): 786-793.

[7] Fine A, Janssen-Heininger Y, Soultanakis R P, *et al*. Apoptosis in lung pathophysiology[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000, 279(3): L423-L427.

[8] Li L F, Liao S K, Lee C H, *et al*. Ventilation-induced neutrophil infiltration and apoptosis depend on apoptosis signal-regulated kinase 1 pathway[J]. Crit Care Med, 2005, 33(9): 1913-1921 .

[9] Filippatos G, Tilak M, Pinillos H, *et al*. Regulation of apoptosis by angiotensin Ⅱ in the heart and lungs (Review)[J]. Int J Mol Med, 2001, 7(3): 273-280.

[10] Williams G T, Smith C A. Molecular regulation of apoptosis: genetic controls on cell death[J]. Cell, 1993, 74(5): 777-779.

[11] Imai Y, Kuba K, Rao S, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure[J]. Nature, 2005, 436(7047): 112-116.

[12] Kuba K, Imai Y, Rao S, *et al*. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. Nat Med, 2005, 11(8): 875-879.

[13] Materson B J, Preston R A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. A dozen years of experience[J]. Arch Intern Med, 1994, 154(5): 513-523.

[14] Chu E K, Whitehead T, Slutsky A S. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines[J]. Crit Care Med, 2004, 32(1): 168-174.

[15] Tremblay L N, Miatto D, Hamid Q, *et al*. Injurious ventilation induces widespread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNA[J]. Crit Care Med, 2002, 30(8): 1693-1700.

[16] Ricard J D, Dreyfuss D, Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(5): 1176-1180.

[17] Votta-Velis E G, Minshall R D, Visintine D J. Propofol attenuates endotoxin-induced endothelial cell injury, angiotensin-converting enzyme shedding, and lung edema[J]. Anesth Analg, 2007, 105(5): 1365-1370.


(编辑 邓强庭)