DOI:10.16016/j.1000-5404.2001.06.020
第23卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 23, No. 6
2001年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2001

文章编号:1000-5404(2001)06-0667-03

论著

地塞米松、TRH、EGF对宫内感染模型未成熟胎肺的影响

王凤英[1],徐迪雄[2],杨 晋[3],张觇宇[1],曹红卫[1],史常旭[1] (第三军医大学附属西南医院:[1]妇产科;[2]医教部;[3]病理学研究所;重庆 400038)

提 要:目的 研究地塞米松、EGF及TRH在感染情况下对早产胎肺的影响。方法 建立孕兔宫内感染模型,分别用地塞米松、EGF、TRH联合先锋霉素V治疗3 d,通过光镜、电镜观察胎肺的感染程度及结构分化。结果 地塞米松治疗组胎肺感染程度明显重于EGF治疗组和对照组,EGF、TRH治疗组和对照组之间无明显差异。光镜下可见地塞米松、EGF治疗组胎肺组织形态发育明显较对照组成熟,肺泡扩张更明显,肺泡腔较对照组更大、更规则,肺泡间隔更薄,而TRH治疗组胎肺发育程度介于地塞米松、EGF治疗组与对照组之间。电镜下,可见各治疗组与对照组间明显不同,地塞米松、EGF和TRH治疗组胎肺Ⅱ型上皮细胞比对照组更成熟,胞浆内板层体数量明显多于对照组,对照组胎肺Ⅱ型上皮细胞内板层体较少见,但常见有肺不张或肺萎陷征象。结论 在感染条件下,地塞米松、EGF和TRH均能促进胎肺的发育成熟,但地塞米松同时具有加重胎儿肺部感染的危险。

关键词:宫内感染;早产;肺;发育
中图法分类号:R714.21 文献标识码:A

Effects of dexamethasone, EGF and TRH on fetal lungs in intrauterine infection model of rabbit

WANG Feng-ying, XU Di-xiong, YANG Jing, ZHANG Zhan-yu, CAO Hong-wei, SHI Chang-xu (Department of Obstetric and Gynecology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the effect of dexamethasone(Dex), epidermal growth factor(EGF) and thyrotropin releasing hormone (TRH) on lungs of fetus with intrauterine infection. Methods After the model of intrauterine infection in rabbit was established, were Dex, EGF, TRH in combination with Cefamezin continuely given respectively for 3 to pregnant rabbits. Fetal lungs were taken and observed with light microscope and electron microscope. Results The infectious degree of fetal lungs in Dexamethasone-treated group was markedly more severe than that in EGF-treated group and the control. No signifcant difference was found among EGF-treated , TRH-treated and the control groups. A clear difference of the morphological development among groups was noted in light microscope examination. Expanded alveoli and thinner interalveolar septa in Dexamethasone-treated and EGF-treated groups were more pronounced. The degree of morphological development of lung in TRH-treated group was between that in the other treated groups and that in the control. Under electron microscope , alveolar type Ⅱ cells in Dexamethasone-treated, EGF-treated and EGF-treated groups developed better when compared with that in the control group. More lamellar bodies were found in the type Ⅱ cells of Dexamethasone-treated, TRH-treated and EGF-treated fetus than that of the control fetus. Conclusion Dexamethasone, EGF and TRH can promote the morphological development of fetal lung with intrauterine infection, but dexamethasone also aggravate the infection of fetal lung.

Key words: intrauterine infection; pernature labor; lung; development

肺发育不全所致的早产儿呼吸窘迫综合征是新生儿死亡的重要原因,对于早产的病例,临床主要通过产前用皮质激素治疗以促进胎儿肺发育。但在胎膜早破或宫内感染情况下,应用该类药物可能会增加或加重母胎的感染机会或感染程度。促甲状腺素释放激素(Thyrotropin releasing hormone, TRH)和表皮生长因子(Epidermal growth factor, EGF)对体外培养和动物模型的胎肺具有促进作用,但它们在感染条件下对胎肺发育有何作用尚不清楚。本研究通过兔的宫内感染模型,比较地塞米松(Dexamethasone, Dex)、TRH及EGF产前母体治疗对未足月胎儿肺组织结构发育的影响。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39700149)
作者简介:王凤英(1965-),女,四川省高县人,博士研究生,副主任护师,主要从事围产期胎儿/新生儿治疗和护理方面的研究,发表论文15篇。电话:(023)68754557
收稿日期:2000-12-29;修回日期:2001-04-05

1 材料和方法

1.1 动物准备及药物治疗

采用日本种大耳雌性白兔共27只,分为4组,包括地塞米松治疗组7只、TRH治疗组6只、EGF治疗组8只及对照组6只。宫内感染模型的建立参照森崎[1]的方法并作一定修改。雌兔于发情期与雄兔合笼交配1次,以交配的后1 d定为妊娠第1天。于妊娠第24天用5%异戊巴比妥钠静脉注射麻醉,消毒皮肤,切开腹壁,暴露子宫,于两侧子宫角各注入*E. coli*标准株菌液10^3(0.1 ml),关闭腹腔。在宫内细菌接种当天开始治疗。用药量分别为地塞米松2.5~5 mg/d、TRH 40~80 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$、EGF 5~20 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$,均采用耳静脉注射,每日1次。对照组用生理盐水代替以上药物。实验组和对照组均联合使用先锋霉素V,40 $\mu g\cdot kg^{-1}\cdot d^{-1}$,分两次静脉注射。连续用药3 d。在细菌接种后72 h内发生胎儿娩出者定为早产。

1.2 标本采集

于妊娠第27天(即细菌接种72 h后)剖宫取出胎仔,断头

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

法处死胎仔，分别取一侧子宫角和子宫中部的胎仔肺，早产者取最后娩出的胎儿肺，一部分置于 10% 福尔马林固定液中用于光镜检查，一部分用 3% 的戊二醛固定用于电镜观察。

1.3 光镜检查

将福尔马林固定的胎肺进行常规切片，伊红、苏木素染色，在光镜下观察胎肺的分化程度及感染状况。感染程度主要按中性粒细胞的浸润程度和范围分为 0 度(无明显感染)、Ⅰ度(轻度感染)、Ⅱ度(中度感染)、Ⅲ度(重度感染)。

1.4 电镜观察

用 PBS 漂洗戊二醛固定的胎肺 2～3 次，1% 锇酸后固定 2 h，然后进行丙酮梯度脱水，醋酸铀块染过夜，包埋剂浸透、包埋，超薄切片，双铅染色，最后在透射电镜下观察样本。

1.5 统计学分析

胎肺感染程度通过计算机进行等级资料秩和检验统计学分析。

2 结果

2.1 胎肺形态发育

各组胎肺均可见肺泡样结构形成，但地塞米松、EGF 治疗组肺泡腔扩张较对照组更明显，肺泡腔样结构更大，更规则，肺泡间隔较薄，而对照组肺泡样结构较小，不规则，肺泡间隔较厚，且同一张切片的分化程度不均匀。见图 1。TRH 治疗组全部发生胎儿早产或死亡，组织有溶解现象，部分胎儿肺泡腔发育间于地塞米松、EGF 治疗组和对照组之间，部分肺泡腔分化比对照组差。

电镜下可见地塞米松、EGF 及 TRH 治疗组胎儿肺Ⅱ型上皮细胞胞浆内板层体数目明显多于对照组，对照组胎肺Ⅱ型上皮细胞胞浆内板层体数目极少，可见糖元沉积池，并常表现出肺不张(或肺萎陷)征象，见图 2A。TRH 治疗组肺Ⅱ型上皮细胞胞浆内部分细胞器已溶解，但板层体仍清晰可见，见图 2B。胞浆内板层体外的其它细胞器如线粒体、高尔基体等在各组胎肺均较丰富。见图 2。

2.2 胎肺的感染程度

地塞米松治疗组胎肺感染程度明显重于 EGF 治疗组和对照组，而 EGF 治疗组、TRH 治疗组与对照组比较无明显差异，见表 1 和图 1。电镜下可见到各组胎肺组织均有不同程度的毛细血管扩张充血，肺间质水肿，肺泡间隔增宽，细胞水肿、胞浆内细胞器空化等，见图 2C。

表 1 各组胎肺的感染程度

Tab 1 Degree of infection in fetal lung

Group	Control *	TRH-treated	EGF-treated **	Dex-treated
Grade				
0	6	4	7	1
Ⅰ	4	4	6	1
Ⅱ	0	1	1	5
Ⅲ	0	1	0	3

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* Dex-treated group

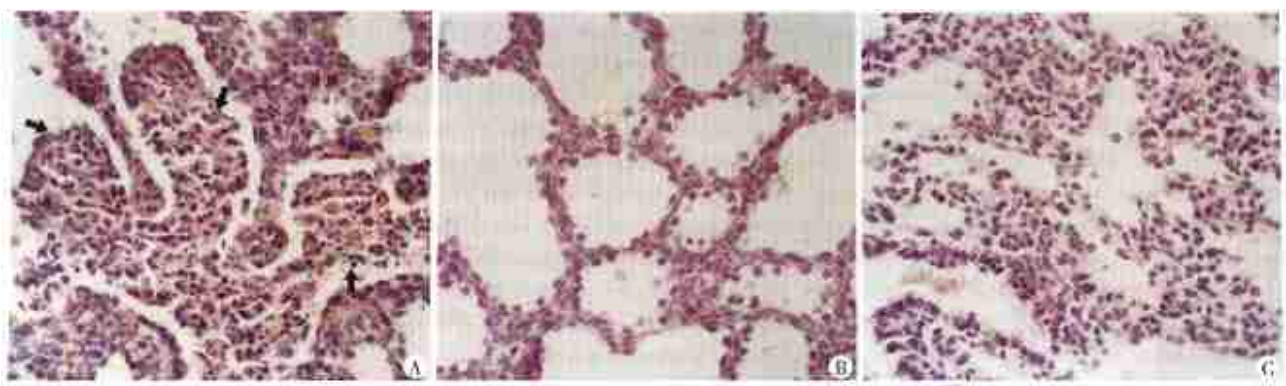


图 1 胎肺在光镜下的形态表现 (HE× 400)

Fig 1 Morphology of fetal lung in immature rabbits (HE× 400)

A: Dex treated group, Alveolar sac large with abundant necrotic material (Arrow); B: EGF treated group, Alveolar sac large and regular, without necrotic material; C: Control group, Alveolar sac small irregular, without necrotic material

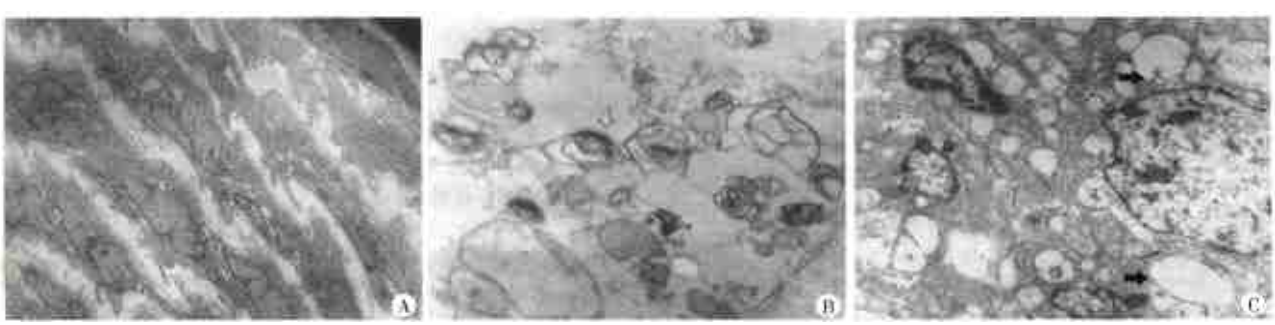


图 2 胎肺在电镜下的形态表现

Fig 2 Ultrastructure of fetal lung in immature rabbits

A: Control group, Showed signs of atelectasis (× 1 500); B: TRH-treated group, Showed degenerated and lytic type Ⅱ cells, lamellar bodies could be observed clearly in cells (Open arrow) (× 6 000); C: EGF-treated group, Arrows indicated evacuted lameller bodies or vacuolar degenerated mitochondrions (× 4 000)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3　讨论

对于早产先兆者, 临床上通常采用产前给予母体糖皮质激素治疗, 以加速胎儿肺组织发育成熟, 预防新生儿呼吸窘迫征, 但研究表明早产的相当一部分原因与宫内或羊膜腔感染有关, 且临床病例常伴有胎膜膜早破, 在这种情况下, 是否使用糖皮质激素治疗常困扰着临床医生。尽管有人认为糖皮质激素使用是安全的, 但近年来的临床研究发现糖皮质激素可导致感染加重甚至显著增加新生儿败血症的发生[2~4], 此外, 在感染存在的情况下, 其治疗效果也不肯定[5]。在本研究中, 我们发现, 地塞米松治疗组的胎肺感染程度重于 EGF 治疗组和对照组, 进一步证实糖皮质激素确能加重胎儿的感染程度, 因此有必要研究和寻求新的预防和治疗呼吸窘迫综合征的药物。

已有研究表明 EGF、TRH 可促进肺Ⅱ型细胞分化及胎仔肺发育, 但以往的实验均是建立在在非感染条件下[6,7], 为了进一步了解 EGF 和 TRH 在感染情况下对胎儿肺发育的影响, 我们在宫内感染模型基础上使用这些药物治疗, 初步发现产前母体静脉注射 EGF 对胎儿肺发育有明显的促进作用, EGF、地塞米松治疗组与对照组相比, 胎儿肺泡腔更大, 更规则, 肺泡间隔更薄。该结果与体外培养和非感染模型的治疗结果近似[7]。但 TRH 治疗组与对照组胎肺在光镜下的形态差异不如某些研究报道的显著[8], 可能与本研究中 TRH 组胎肺多来源于早产或死亡胎儿(资料本研究未列出)有关。

板层体是肺Ⅱ型上皮细胞内一种呈球形、内含同心圆或平行排列的板层结构, 主要由磷脂、蛋白质和糖胺多糖构成, 该小体是肺表面活性物质的储存形式或场所。随着胎儿肺的发育成熟, 肺Ⅱ型细胞内板层体数量增加。本研究发现地塞米松、EGF、TRH 治疗组胎肺Ⅱ型细胞内板层体数量及含有板层体的Ⅱ型细胞数量明显多于对照组。表明了母体静脉注射地塞米松、EGF、TRH 均能促进胎儿肺组织结构发育成熟。但相对于地塞米松, EGF 能明显地减低胎儿肺的感染程度, 有利于降低新生儿的并发症, 因此, 在感染或可能存在感染的条件下, EGF 可能是促进胎肺成熟的一种更好的选择, 但用于临床还需进一步研究。

参考文献:

[1] 森崎纯子. 早产の原因としての绒毛膜炎に关する基础的及び临床的研究[J]. 日本产科妇人科学会杂誌, 1992, 44(1): 41－48.

[2] Banks B A, Cnaan A, Morgan M A, *et al*. Multiple courses of antinatal corticosteroids and outcome of premature neonates[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 181(3): 709－717.

[3] Leitich H, Egarter C, Reisenberger K, *et al*. Concomitant use of glucocorticoids: a comparison of two metaanalyses on antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol, 1998, 178(5): 899－908.

[4] Vermillion S T, Soper D E, Chasedunn-Roark J, *et al*. Neonatal sepsis after betamethasone administration to patients with preterm premature rupture of membranes[J]. Am J Obstet Gynecol, 1999, 181(2): 320－327.

[5] Elimian A, Verma U, Canterino J, *et al*. Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups[J]. Obstet Gynecol, 1999, 93(2): 174－179.

[6] Hundertmark K, Lorenz U, Weitzel H K, *et al*. Effect of epidermal growth factor on enzymes of phospholipid biosythesis in lung and liver of fetal rat *in vivo* and *vitro*[J]. Horm Metab Res, 1999, 31(1): 8－13.

[7] Xu J, Yao L J, Possmayer F. Regulation of mRNA levels for pulmonary surfactant-associated proteins in developing rabbit lung[J]. Biochim Biophys Acta, 1995, 1 254(3): 302－310.

[8] Devaskar U, Nitta K, Szewczyk K, *et al*. Transplacental stimulation of functional and morphologic fetal rabbit lung maturation: effect of thyrotropin-releasing hormone[J]. Am J Obstet Gynecol, 1987, 157(2): 460－464.

(编辑　王　红)

(上接 666 页)

(－～＋)左右水平。

术后体位: 术后取绝对俯卧或侧卧位 5～6 d, 防止皮瓣受到压迫性刺激导致缺血坏死。胸部垫软枕, 下腹部垫气圈, 定时按摩受压局部或左、右侧俯 30°、45°、60°、90°翻身, ＜1 次/2 h。防止新的压疮形成。

局部观察: ①色泽。术后 1～2 d 皮瓣颜色较苍白, 逐渐恢复正常。皮瓣局部用 60～100 W 红外线持续照射, 灯距为 30～50 cm, 能扩张皮瓣血管, 改善组织血供。②毛细血管充盈反应。用棉签或小指压迫皮瓣呈苍白, 移去压迫后可在 1～2 s 内转红润, 如超过 5 s 或反应不明显考虑有循环障碍存在。

预防肺部感染: 病人俯卧常影响呼吸及有效咳嗽, 痰液不易排出可引起呼吸道感染, 尤以下呼吸道感染多见。可采取的预防措施有: ①每日肺部听诊 2 次, 查双肺有否湿性锣音。②口腔护理早、晚各 1 次。③肺功能锻练。让病人作吹气球练习, 以增加肺泡通气量, 减少气道阻力和无效死腔。④协助病人咳嗽排痰。⑤翻身、叩背, 1 次/2 h。

大、小便管理: 截瘫患者大小便失禁, 应加强管理。留置尿管每日冲洗, 并鼓励多饮水, 防止泌尿系感染和结石; 每次大便后注意擦洗会阴和肛门, 为预防大便流出污染骶部尾部创面, 我们用柔软、吸水性强的卫生纸折成卫生巾状(20 cm× 12 cm)夹在病人两大腿间, 并常翻身检查更换。

病室要求: 病室应安静、舒适、卫生、禁止吸烟等。室温维持在 25～30 ℃, 湿度 50%～60%。减少人员流动, 隔日紫外线空气消毒一次, 地面、桌面每日 0.2% 洗消液擦拭, 以防医源性感染。

关键词: 褥疮; 糖尿病; 护理
中图法分类号: R473.6　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 卢美秀, 许淑莲 主编. 现代护理实务全书[M]. 深圳: 海天出版社, 1998. 458.

[2] 杜　克, 五守志 主编. 骨科护理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995. 348－349.

(编辑　陈聪连)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net