DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.02.010

地塞米松对水杨酸钠减低豚鼠耳蜗血流量的研究

朱 瑾* 刘兆华 (第三军医大学附属大坪医院耳鼻咽喉科) 重庆, 400042

提 要 目的: 检测水杨酸钠对耳蜗血流量(Cochlear blood flow, CoBF)的影响,探讨水杨酸盐耳毒性发生的机制。方法: 采用激光多谱勒血流计(LDF)测定生理盐水对照组、地塞米松对照组、水杨酸钠模型组和地塞米松预处理组在用药前和用药后 5、10、20、30 min CoBF的变化。结果: 水杨酸钠模型组在用药后 10 min CoBF开始下降($P < 0.05$),20 min较其它组明显减少($P < 0.01$),30 min较用药前减少近 40%;地塞米松预处理组 CoBF在用药后 5、10、20 min无明显改变,30 min时较用药前减少($P < 0.05$),与模型组比较差异仍非常显著($P < 0.01$)。结论: 水杨酸钠可减少耳蜗血流量,地塞米松可减轻水杨酸盐对耳蜗血流量的影响,内耳花生四烯酸代谢异常可能介导了水杨酸盐耳毒性的发生。

关键词 水杨酸盐耳毒性;耳蜗血流量;地塞米松;豚鼠
中图法分类号 R764.35

水杨酸类药物是临床最常用的药物之一,如阿司匹林。其耳毒性的发生率较高,通常表现为耳鸣和听力下降。水杨酸类药物耳毒性机制尚不清楚,国内未见报道,最近国外有研究表明耳蜗血流量(Cochlear blood flow, CoBF)的减少与其耳毒性的发生密切相关[1]。由于水杨酸类药物和皮质类固醇均影响花生四烯酸的代谢[2],后者的代谢产物为血管活性物质,为此,本研究以地塞米松作为治疗药物,采用激光多谱勒血流计(LDF)测定耳蜗血流量,以期进一步明确水杨酸类药物对耳蜗血流量的影响以及花生四烯酸代谢产物在其发病机制中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组

32只健康雄性白色红目豚鼠,耳廓反射灵敏,体重 250~350 g 参照文献[3],随机分为 4组:① 生理盐水对照组: 腹注生理盐水 1 ml;② 地塞米松对照组: 腹注地塞米松 2 mg/kg;③ 水杨酸钠模型组: 腹注水杨酸钠 500 mg/kg;④ 地塞米松预处理组: 腹注地塞米松 2 mg/kg后再腹注水杨酸钠 500 mg/kg 分别在用药前和用药后 5、10、20、30 min测定耳蜗血流量。

1.2 实验步骤

豚鼠用 0.3%戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔注射麻醉,仰卧固定于具有保温装置的手术台上。气管切开后插入自制气管插管,接小动物呼吸机,人工间歇正压呼吸。左侧颈总动脉插管,监测血压。腹侧径路打开右侧听泡,用棉扦仔细拭去耳蜗底回骨壁表面粘膜,将激光多谱勒血流计(LDF-3型,天津南开大学实验仪器厂)探头垂直置于耳蜗底回骨壁上(探头直径 1.59 mm),固定。接通 LDF,在各时相点记录 LDF显示屏上的读数,取 3次读数的平均值作为血流量指标。

1.3 统计学分析

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPLM 软件包进行方差分析。

2 结果

4组动物不同时相耳蜗血流量的变化见表 1。由于激光多谱勒血流计的输出数是一个相对值,不能用血流量的物理单位表示,本实验中耳蜗血流量数据以与正常基础血流量的平均百分变化率表示。结果发现不同药物处理后 5 min和 10 min 4组动物血流量间差异无显著性; 20 min时,水杨酸钠模型组血流量与其它组比较明显减少($P < 0.01$),其它 3组间血流量差异不明显($P > 0.05$); 30 min时,模型组血流量继续下降,此时地塞米松预处理组血流量比地塞米松对照组显著下降($P < 0.05$),但仍非常显著高于模型组血流量($P < 0.01$)。

同一组内不同时相点血流量的分析结果显示生理盐水对照组和地塞米松对照组用药前、后各时相点血流量无改变($P > 0.05$);模型组动物注射水杨酸钠后 10 min血流量开始下降($P < 0.05$),20 min时下降非常显著($P < 0.01$),30 min血流量较用药前减少近 40%;地塞米松预处理组动物在用药后 5、10、20 min血流量无明显变化,但 30 min时血流量较用药前显著减少($P < 0.05$),比用药后 5 min所测血流量亦非常显著减少($P < 0.01$)。

本实验过程中各组动物血压基本保持稳定(波动小于 10%)。有研究表明一定情况下由于局部耳蜗血流调控机制的作用,系统血压的变化不会影响耳蜗血流量[4]。因此,我们在结果分析中,忽略不计血压改变可能造成的影响。另外,实验中因麻醉意外、手术事故死亡的动物不包括在本组 32只实验动物中。

* 朱 瑾,女,30岁,主治医生,讲师,硕士,现在附属西南医院耳鼻咽喉科 重庆, 400038

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

表 1　不同时相、不同处理动物耳蜗血流量变化率(%,$\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Changes in CoBF from baseline after different treatment at different time(%, $\bar{x}\pm s$)

Group	5 min	10 min	20 min	30 min	*F*	*P*
Saline control	100.67± 5.97	96.68± 8.70	94.79± 8.70	96.67± 5.36	1.180	0.343
Dex control	98.72± 4.86	99.78± 4.98	98.01± 9.10	98.95± 5.57	0.120	0.948
NaSa model	95.81± 9.56	90.90± 7.61	73.18± 4.77#☆	63.60± 5.94*#	56.522	0.000
Dex pretreat	100.58± 5.10	95.48± 8.60	96.28± 5.91	90.51± 5.61	7.858	0.000
F	0.886	1.953	20.144	67.116		
P	0.460	0.144	0.000	0.000		

*: $P<0.01$ *vs* other groups;#: $P<0.01$ *vs* that at 5 min, 10 min;☆: $P<0.05$ *vs* that at 30 min

3　讨论

随着内耳微循环研究的深入,耳蜗微循环血流量测定技术也得到发展。过去常用的方法包括微球法、氢廓清法和活体显微镜技术,最近,LDF开始应用于耳蜗微循环研究[5]。本实验发现 LDF具有操作简便、重复性好、灵敏度高、相对无创性等优点,是连续动态观测 CoBF的有效方法。实验中需严格控制实验条件,尽可能减少外部光源的直接照射和环境噪音的影响。

耳蜗血流量的减少可介导一些内耳疾病如突发性聋、老年性聋和噪声性聋的发生。国外亦有研究认为耳蜗血流量的减少可能是水杨酸盐诱导耳毒性发生的机制之一[1]。本实验采用激光多谱勒血流计连续动态地观测了使用水杨酸盐前后耳蜗血流量的变化,结果进一步支持水杨酸类药物作用于耳蜗血管的观点。

水杨酸类药物抗炎作用的机制之一是通过阻断前列腺素环氧化酶的活性以抑制花生四烯酸的代谢产物前列腺素类的合成。众所周知,花生四烯酸是前列腺素类(PGs)和白三烯类(LTs)的前体,而后者是作用于血管的介质,可影响血管的舒缩功能,耳蜗侧壁血管内皮合成的前列腺素类主要是 PGI_2和 PGE_2,均为扩血管物质[6]。我们认为水杨酸类药物正是通过阻断前列腺素环氧化酶的活性减少了耳蜗侧壁血管内皮扩血管介质 PGI_2和 PGE_2的生成、相应刺激了缩血管介质 LTs的合成,从而导致了耳蜗血流量的减少。花生四烯酸的生物合成可受到药物的抑制,抑制磷脂酶 A_2(PLA_2)可减少前体脂肪酸、花生四烯酸的释放,从而影响其代谢产物的合成。糖皮质激素可通过诱导脂质素(Lipocortin)的合成抑制 PLA_2的活性,减少花生四烯酸的释放,最终抑制 PGs和 LTs的生成[2]。我们推测糖皮质激素可减少水杨酸类药物介导的缩血管介质 LTs生成的增加,缓解耳蜗血流量的减少。本实验结果证实了这种推测,地塞米松预处理组耳蜗血流量在用药后 20 min和 30 min明显高于水杨酸钠模型组($P<0.01$);尽管 30 min时地塞米松预处理组耳蜗血流量较用药前和用药后 5 min时减少($P<0.05$),我们推测这可能与花生四烯酸代谢未被完全抑制以及地塞米松与水杨酸钠在体内代谢时间的差异有关。本实验表明地塞米松在一定程度上可防止水杨酸钠对耳蜗血流量的影响,这为临床防治水杨酸类药物耳毒性提供了一定的理论依据,并进一步证实了内耳花生四烯酸代谢异常介导了水杨酸盐耳毒性的发生。

参考文献

1　Dider A, Miller J M, Nuttall A L. The vascular component of sodium salicylate ototoxicity in the guinea pig. Hear Res, 1993, 69(1-2): 199

2　Campbell W B. Lipid-derived autacoids: eicosanoids and platelet-activating factor. In: Gilman A G, Rall T W, Nies A S, *et al*. eds. The pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Goodman and Gilmian, 1990. 600~ 617

3　Park Y S, Jung T T K, Choi D J, *et al*. Effect of corticosteroid treatment on salicylate ototoxicity. Ann Otol Rhinol Laryngol, 1994, 103(11): 896

4　Nagahara K, Aoyama T, Fukuse S, *et al*. Effects of prostaglandins on perilymphatic oxygenation. Enhancement of cochlear autoregulation by prostacyclin. Acta Otolaryngol, 1988, 456(Suppl): 143

5　Yazawa Y, Kitahara M. Endolymphatic sac blood flow versus cochlear blood flow following intravenous administration of isosorbide in guinea pig. Acta Otolaryngol, 1994, 510(Suppl): 29

6　Kawata R, Urada Y, Tachibana M, *et al*. Prostaglandin synthesis by the cochlear. Prostaglandins, 1988, 35(2): 173

(收稿: 1998-09-15;修回: 1998-12-16)

(编辑　汪勤俭)

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

Effects of dexamethasone on cochlear blood flow reduced by sodium salicylate in guinea pigs

Zhu Jin, Liu Zhaohua (Department of Otorhinolaryngology, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To determine the effects of sodium salicylate on cochlear blood flow (CoBF) and explore the mechanism of salicylate ototoxicity. Methods: CoBF was determined with laser Doppler flowmeter in the control group, dexamethasone (Dex)-administered group, salicylate-administered group and Dex-pretreated group before and at the 5th, 10th, 20th and 30th min after the administration. Results: In salicylate-administered group, CoBF began to decline at the 10 min after the administration ($P < 0.05$) while it was significantly decreased at the 20th min as compared with other groups ($P < 0.01$) and reduced by approximately 40% of that before the administration. In Dex-pretreated group, no changes in CoBF was found after the administration of salicylate sodium. However, CoBF was still significantly higher than that in salicylate-administered group ($P < 0.01$). Conclusion: Salicylate sodium can reduce the CoBF, which can be antagonized by Dex. The salicylate ototoxicity might be mediated by abnormal arachidonic acid metabolism in the inner ear.

Key words salicylate ototoxicity; cochlear blood flow; dexamethasone; guinea pig

2例肺梭形细胞癌的影像诊断

Two cases of image diagnosis of spindle cell carcinoma of the lung

戚跃勇* 王文献 张哉根** (第三军医大学附属新桥医院放射科) 重庆, 400037

例 1,男性, 55岁,因咳嗽 2月余,痰血 10 d于 1992年 8月 21日入院。平片示左上肺与肺门相连处见一块影,密度较高,轮廓清楚。侧位片示块影靠后呈团块状,分叶状,边缘整齐。CT示: 左肺上叶后段可见 5 cm× 6.5 cm× 5 cm大小的球形病灶,边缘光整,可见脐凹征。纤维支气管镜检查见左上叶支气管管口被一肿物完全阻塞,表面为坏死组织,活检病理报告"高分化鳞癌浸润"。行左上叶切除术: 病灶位于左肺上叶尖后段, 5.0 cm× 4.7 cm× 4.5 cm大小,与周围组织分界清楚,切面灰白褐色相间,质脆嫩。肺门纵隔无明显肿大的淋巴结。镜检: 梭形细胞弥漫成片,细胞为短梭形、长梭形或不规则形,胞浆淡红,核呈杆状或梭形,可见核分裂相,另外可见鳞癌细胞并见大量淋巴细胞浸润。用 ABC方法作免疫组化染色: 肿瘤对 Vimentin (波纹蛋白)及 CK(角蛋白)和 KP_1(抗人巨噬细胞抗体)均显阳性。患者术后至今已生存了 56个月,未见他处转移灶。

例 2,男性, 49岁,因咳嗽伴痰中带血半年于 1995年 11月 14日入院,体检无阳性发现。平片显示: 右肺下叶背段可见 3 cm× 4 cm× 4.2 cm大小的球形病灶,边界较光整。CT示: 肿块病灶内可见空泡征,纵隔淋巴结肿大合并胸腔少量积液。经皮肺穿刺活检发现"散在低分化癌细胞及巨瘤细胞"。于 1995年 11月 22日行右肺下叶切除术,病灶位于右肺下叶背段, 3.5 cm× 4.0 cm× 3.5 cm大小,累及胸壁,质硬、不活动,切面灰白色。隆突下气管后可及肿大淋巴结,胸腔内有 200 ml淡红色胸水。镜检: 部分肿瘤细胞具有多形性,如梭形或球拍状,胶原纤维多,另一部分为低分化鳞癌细胞。免疫组化: CK阳性, Vimentin阳性。PCNA 80%阳性。EMA弱阳性,术后患者 4个月死于脑转移。

讨论

肺梭形细胞癌,以往多被称为肺肉瘤样癌,癌肉瘤,间变性鳞状上皮癌,假肉瘤样癌,肺肉瘤化癌,纺锤细胞瘤等,命名比较杂乱。近年来,通过光镜、超微结构及免疫组化的研究,大多数作者认为此型肿瘤系肺癌的一个变型[1-3]。Humphrey等[1]认为在肉瘤样成分中表现出上皮组织分化的肺癌应视为梭形细胞癌。

影像学表现为非典型性肿块、不能治愈的肺炎、肺不张、胸膜增厚,或有提示预后不良的肺门淋巴结肿大等征象。多表现为较大的孤立性球形病灶,边界较清楚,常有分叶、脐凹征、空泡征等恶性征象。病灶内多无钙化,病灶周围常无卫星病灶。本 2例中分别出现脐凹征和空泡征, 1例有纵隔淋巴结肿大。如发生于支气管腔内的息肉状生长的肺梭形细胞癌,常伴有阻塞性肺炎和肺不张。有报道 1例肺梭形细胞癌胸部平片误诊为支气

(下转 105页)

* 戚跃勇,男, 29岁,住院医师,学士
** 病理科

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