DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.03.022

内源性一氧化氮在感染性肺炎病理过程中的作用

李华强* 史 源 潘 捷 蒋东波 (第三军医大学附属大坪医院儿科) 重庆, 400042

提 要 目的: 通过对感染性肺炎时一氧化氮(Nitric oxide, NO)的临床与实验研究,来探讨 NO在感染性肺炎的病理过程中作用。方法:① 急性肺炎患儿 26例,正常健康儿童 30例,测定血浆 NO水平。② 绿脓杆菌肺炎大白鼠模型 15只分别在 24、72、120 h抽心血测定 NO水平,对照组 5只大白鼠。肺组织送光镜、电镜及细菌培养。结果: 急性肺炎患儿血浆 NO水平明显高于对照组($P < 0.01$)。绿脓杆菌肺炎大鼠模型 NO水平 24 h升高, 72 h达高峰, 120 h明显降低,各时相点 NO水平与对照组差异显著($P < 0.05$),光镜、电镜示肺泡上皮细胞明显损伤,肺间质炎性细胞浸润,肺泡腔内充满红细胞。结论: 在感染性肺炎时 NO水平的改变,可能也是造成肺损伤的一种因素。

关键词 一氧化氮;肺炎
中图法分类号 R563.1

从 80年代以来,内源性一氧化氮(Nitric oxide, NO)生物学研究已取得了重要进展,已经发现 NO不但具有血压调节、免疫反应、外周非肾上腺素能非胆碱能神经传递,而且,在严重感染、休克、自身免疫性疾病和神经损伤等的研究受到高度重视。因此,我们试图通过对感染性肺炎时 NO的临床与实验研究,来探讨 NO在感染性肺炎的病理过程中的作用。

1 研究对象及方法

1.1 临床研究对象

1992年 10月至 1993年 6月在我科住院确诊的急性肺炎 26例,男 15例,女 11例,年龄 6个月至 9岁,平均年龄 2岁 8个月,所有病例均住院翌日晨抽静脉血 3 ml收集肝素抗凝管中,立即测定 NO水平。健康儿童 30例作为对照组,男女各 15例,年龄 1~ 6岁,平均年龄 3岁 5个月。

1.2 绿脓杆菌肺炎大鼠模型

Wistar大鼠 20只(体重 150~ 200 g),随机分 2组,正常对照组 5只,绿脓杆菌肺炎组 15只。方法: 3%戊巴比妥钠 0.1 ml/100 g,腹腔麻醉,确定气管插管在气管内推注活绿脓杆菌 10^6 CFU 0.2 ml(第一研究室提供),分别在 24、72、120 h抽心血活杀,肺组织送光镜、电镜观察及细菌培养。

1.3 方法

1.3.1 NO测定 测血浆中 NO稳定代谢产物-亚硝酸/硝酸根离子(NO_2^-/NO_3^-)采用镉还原层析及比色法[1]。

1.3.2 统计学处理 以 Wilcoxon两样本法,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 正常儿童组

血浆 NO_2^-/NO_3^-水平为(16.37± 4.98)μmol/L;肺炎组(37.7± 15.00)μmol/L,两者差异非常显著($P < 0.01$)。

2.2 绿脓杆菌肺炎大鼠组

24 h血浆 NO_2^-/NO_3^-水平为(255.10± 42.60)μmol/L, 72 h为(364.28± 65.54)μmol/L, 120 h为(166.91± 53.14)μmol/L,正常对照组为(62.32± 14.8)μmol/L,各时相点 NO_2^-/NO_3^-水平与对照组差异均显著($P < 0.05$),从测定数据来分析, 24 hNO水平明显升高, 72 h达高峰, 120 h已明显降低,但仍高于对照组,经统计学处理各时相点 NO水平差异不显著($P < 0.05$)。

2.3 肺组织形态学观察

2.3.1 肉眼观察 双肺可见融合性出血性病灶。

2.3.2 光镜 支气管腔内含脓性渗出物,支气管粘膜下炎性细胞浸润,肺间质水肿,毛细血管充血,炎性细胞浸润,肺泡腔内有不同数量的红细胞,见图 1

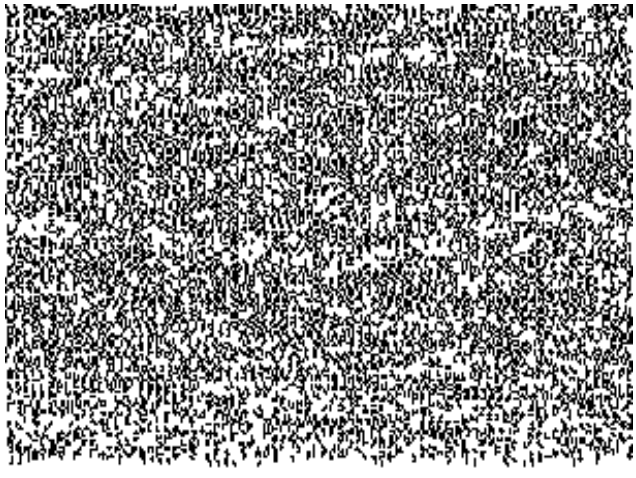


图 1 支气管粘膜下炎性细胞浸润,肺间质水肿,肺泡腔内可见红细胞 (HE× 100)

Fig 1 Infiltration of inflammatory cells in the bronchial submucous layer, interstitial pulmonary edema, and red blood cells in the alveolus (HE× 100)

* 李华强,男, 46岁,副主任医师,副教授

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

2.3.3 电镜　Ⅰ型肺泡上皮有明显肿胀及出现局灶性脱落。Ⅱ型肺泡上皮有明显变性、肿胀,板层小体排空及表面微绒毛脱落。一些肺泡毛细血管内皮细胞呈现肿胀,胞浆疏松,部分空泡形成,部分肺泡腔内有血浆样物质及红细胞沉积,见图2 3

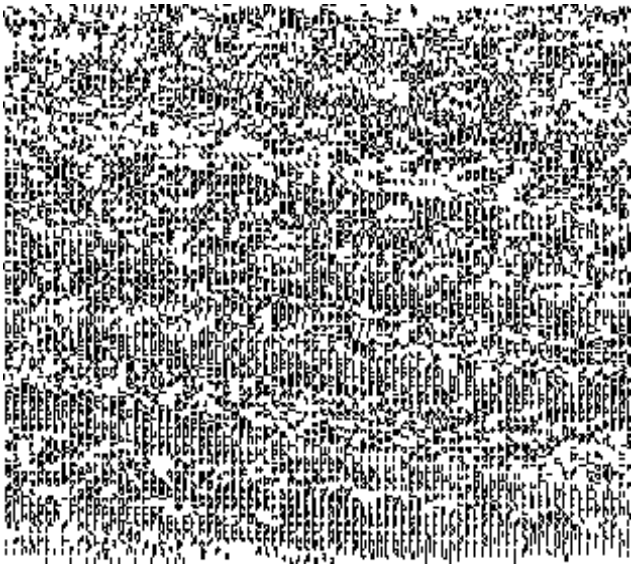


图2 Ⅰ型肺泡上皮细胞明显肿胀,空泡形成　(TEM× 1000)

Fig 2　Showed swelling and vacuole formation of the type Ⅰ pneumocytes　(TEM× 1000)

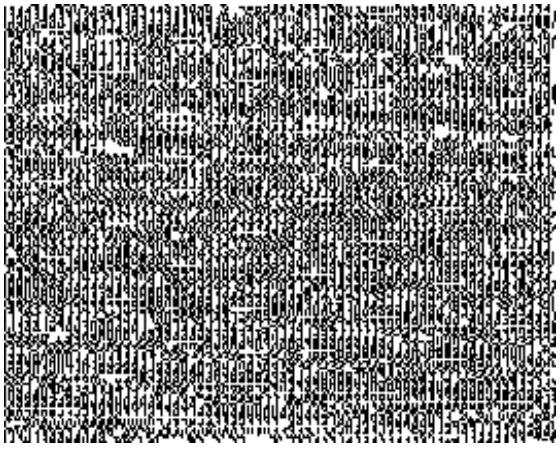


图3 Ⅱ型肺上皮细胞明显肿胀,板层小体排空,表面微绒毛脱落　(TEM× 10000)

Fig 3　Showed swelling of the type Ⅱ pneumocytes, laminal granular inclusion bodies disappeared and microvill shed off　(TEM× 10000)

2.4 肺组织培养

有绿脓杆菌生长。

3 讨论

近几年来的研究表明,NO是一种具有双重作用的细胞信使分子和细胞毒性分子,NO在体内以 L-精氨酸作为底物,在 NO合酶催化下反应而成。NO合酶分基本型和诱导型,NO对机体的生理作用取决于刺激因素的性质、强弱、剂量的大小及反应的部位。在生理条件下,基本型可合成少量的 NO,使之具有调节血管张力,维持血压等重要生理功能。当血管内皮细胞受到内毒素、肿瘤坏死因子、白介素-1等炎性因子作用下,使诱导型 NO合酶合成大量的 NO,NO与超氧阴离子等氧自由基反应,生成毒性更强的过氧亚硝酸基阴离子($ONOO^-$),后者分解为羟自由基,从而损伤组织及细胞。

本研究结果表明急性肺炎患儿血浆 NO_2^-/NO_3^-水平明显高于正常儿童组,并经绿脓杆菌肺炎大鼠模型证实不同时相点血浆 NO_2^-/NO_3^-水平显著高于正常大鼠组,这提示在急性肺炎时 NO水平的升高,也是造成肺组织损伤的一种因素。以前我们的研究证实了急性肺炎时存在氧自由基、肿瘤坏死因子、白介素 2、6的改变[2-4]。在氧自由基、细胞因子和内毒素等单独或联合刺激下诱导 NO合酶(诱导型)mRNA表达,诱导型 NO合酶催化生成 NO的能力比基础型 NO合酶强数千倍,使 NO合成大量增加,并与氧自由基反应,生成过氧亚硝酸基阴离子,而造成肺组织损伤。Westenberger等[5]用电子自旋共振(ESR)方法研究了内毒素休克肺损伤过程中 NO的变化,结果在肺组织检测到一个结合到血红蛋白上典型 ESR信号,而且,肺组织损伤越重,ESR信号强度越大,如果加 NO合酶抑制剂 L-NMMA(单甲基左旋精氨酸)则这一信号减弱或消失。Kharittonov等[6]用改良化学发光分析法测定了急性呼吸道感染病人呼出气体中 NO浓度,结果:极期 NO浓度明显高于恢复期及正常对照组。认为呼出气体中 NO浓度增高与诱导呼吸道 NO合酶有关。

通过对绿脓杆菌肺炎大鼠肺组织电镜观察到Ⅰ型、Ⅱ型肺泡上皮明显肿胀,表面微绒毛脱落,胞浆疏松,部分肺泡毛细血管内皮细胞肿胀,空泡形成等改变,也证实 NO过度地增加,与氧自由基结合,生成过氧亚硝酸基阴离子造成肺组织的损伤。因此认为 NO可能参与了感染性肺炎病理过程,是诸多造成肺损伤因素中的一个因素。

参考文献

1 Shi Y, Li H Q, Shen C K, *et al*. Plasma nitric oxide levels in newborn infants with sepsis. J Pediatr, 1993, 123(3): 435

2 李华强,李秀芳,姚忠凯,等.小儿肺炎时超氧化物岐化酶,脂质过氧化物的改变.中华儿科杂志,1991, 29(1): 337

3 史　源,沈际皋,李华强,等.新生儿感染性肺炎血浆肿瘤坏死因子的水平.第三军医大学学报,1993, 15(5): 463

4 蒋东波,沈际皋,史　源,等.支气管肺炎与白细胞介素 2,6及免疫的关系.实用儿科杂志,1994, 9(2): 67

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

5 Westenberger U, Thannar S, Ruf H, *et al*. Formation of radical and nitric oxide derivative of hemoglobin in rats during shock syndrome. Free Radic Res Commun, 1990, 11 (3): 167

6 Kharittonov S A, Yates D, Barnes P J, *et al*. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infection. Eur Respir J, 1995, 8(2): 295

(收稿: 1998-06-13;修回: 1998-10-07)

(编辑 汪勤俭)

Role of endogenous nitric oxide in pathogenesis of infectious pneumonia

Li Huaqiang, Shi Yuan, Pan Jie, Jiang Dongbo (Department of Pediatrics, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042)

Abstract Objective: To investigate the role of nitric oxide (NO) in pathogenesis of infectious pneumonia. Methods: ① The plasma level of NO was determined in 26 children with acute infectious pneumonia and 30 healthy children. ② The plasma level of NO was determined in 15 rats with infectious pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa and 5 controls at the 24th, 72nd and 120th h after bacterial challenge. Meanwhile, the samples of pulmonary tissue were examined with optical microscopy and electron microscopy and cultured. Results: The plasma level of NO was significantly higher in patients with acute infectious pneumonia than in the healthy individuals ($P < 0.05$). In the rats with infectious pneumonia, the plasma level of NO was significantly increased at the 24th h, peaked at 72nd h and markedly decreased at the 120th h after the bacterial challenge as compared with the controls ($P < 0.05$). The optical and electron microscopy showed the injury of pulmonary alveolar epithelia, interstitial infiltration of inflammatory cells and accumulation of red blood cells in the alveolar cavity. Conclusion: The changes of NO level during infectious pneumonia might be one of the factors causing pulmonary injury.

Key words nitric oxide; pneumonia

中药外敷治疗脾虚泄泻9例报告

Report of 9 cases of external treatment for diarrhea of spleen-asthenia with chinese medicinal herbs

张荣华* 史常旭** (第三军医大学附属西南医院中医科) 重庆, 400038

我们在运用温经活血通络方腹部热敷治疗慢性盆腔炎、腹部炎性包块的过程中,发现合并有慢性腹泻(脾虚型)患者之泄泻也得以缓解。为此,近两年来,我们将该方试用于脾虚泄泻患者,观察9例,疗效满意。现报告如下。

1 临床资料

9例均为门诊病人,全部具有脾虚泄泻的临床表现[1]:大便时溏时泻,水谷不化,稍进油腻之物则大便次数增多,饮食减少,脘腹胀闷不舒,面色萎黄,肢倦乏力。重则手足不温,喜热畏寒,体重下降,消瘦或有脱肛。舌淡胖或有齿印,苔薄白,脉细弱。其中男性3例,女性6例。年龄32~60岁,平均43岁。病程1~20年不等,平均5.3年。大便每日3~8次,平均5.5次。服参苓白术片或汤初始有效,但不能停药。结合纤维结肠镜检查诊断:慢性结肠炎7例,肠功能紊乱2例。大便常规:呈黄色稀便或稀水样便,可见食物残渣和(或)脂肪滴,未见虫卵。大便隐血试验阴性。大便培养无致病菌生长。除外因细菌、寄生虫感染所致的腹泻。心、肝、肾功能检查结果正常。

2 治疗方法

2.1 药物组成

由五加皮、千年健、防风、透骨草、赤芍、独活、艾叶、桑寄生、乳香、没药、红花、当归尾、川椒、川羌活、血竭等十五味中药组成。

2.2 使用方法

以上15味药布包热蒸30 min,外敷中、下腹部30 min,每日1次,一包药连用15日为1疗程,治疗1~3疗程。

(下转21页)

* 张荣华,女,36岁,主治医师,硕士

** 西南医院妇产科 重庆,400038

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