DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.02.023

慢性缺氧性肺动脉高压血管内皮损伤的研究 博士生论文摘要

A study on vascular endothelial injury in chronic hypoxic pulmonary hypertension

彭文鸿 毛宝龄 邹霞英 辛达临 (第三军医大学附属新桥医院呼吸内科研究所) 重庆, 630037

建立由缺氧和缺氧叠加静注三氯化铁($FeCl_3$)引起的肺动脉高压模型,比较两者在血液中的循环内皮细胞(CEC)数量及形态的变化;探讨缺氧性肺动脉高压时肺组织诱生型一氧化氮合成酶的转录表达变化,及其在肺动脉高压的作用;还观察血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂西拉普利(Cilazapril)对肺动脉高压的治疗作用及血管内皮损伤的保护作用。

对缺氧叠加静注 $FeCl_3$ 等 5组 50只 Wistar大鼠和西拉普利治疗等 4组 40只大鼠进行血气分析、血浆 CEC 血浆 NO_2^- / NO_3^-、血液及组织 ACE 光镜及电镜等检测;应用核酸 RNA斑点杂交技术对缺氧性肺动脉高压的诱生型一氧化氮合成酶(iNOS) mRNA表达进行研究。临床研究对慢性阻塞性肺病(COPD)患者应用微导管检测血流动力学、CEC等。

结果表现:① 缺氧或缺氧叠加 $FeCl_3$ 均可造成肺动脉高压模型,均可引起肺小动脉平滑肌增生肥厚,叠加 $FeCl_3$ 模型的肺动脉压高于单纯缺氧组,肺气肿等改变明显。② 缺氧性肺动脉高压时肺动脉血管内皮损伤明显,内皮细胞线粒体肿胀,吞饮泡增多,细胞间连接松散,且同内皮细胞剥离明显,叠加 $FeCl_3$ 组可见肺动脉内血小板性血栓形成及脱落的内皮。血循环中内皮细胞增加,可呈片状脱落,血浆 NO MDA升高,血清 ACE下降,组织 ACE MDA升高。③ 缺氧后肺组织诱导型一氧化氮合成酶转录升高。④ 西拉普利可显著减轻肺血管损伤,使血循环内皮细胞减少,NO MDA ACE有所恢复。电镜观察血管内皮细胞损伤基本恢复正常。⑤ 临床研究显示,慢性阻塞性肺病并肺心病时肺动脉压力升高,血循环内皮细胞增多,MDA升高, ACE SOD下降。以上结果表明:① 缺氧或缺氧叠加 $FeCl_3$ 均可成功复制出肺动脉高压模型,叠加 $FeCl_3$ 组肺动脉及间质病变重于单纯缺氧模型组,可较好反应 COPD炎症因素的作用。② 缺氧性肺动脉高压时肺动脉内皮细胞损伤明显,致血循环中内皮细胞增加。电镜观察到 VEC脱落增加,说明 CEC可反映 VEC受损情况。③ 缺氧性肺动脉高压时, NO释放增加,诱生型一氧化氮合成酶(iNOS)表达增加,可能是机体代偿反映,其自由基毒性作用可能参与发病过程。④ 西拉普利可通过抑制 ACE活性,抑制氧自由基反应,促进 NO合成,达到保护血管内皮的作用。⑤ 右心导管检查可用于 COPD肺心病的早期诊断和治疗效果观察。⑥ COPD肺心病均有严重的内皮损伤, CEC变化可反映病变的程度及恢复情况。

关键词 缺氧性肺动脉高压;循环内皮细胞;诱生型一氧化氮合成酶

中图法分类号 R594.3

(收稿: 1997-01-24;修回: 1997-02-19)

(编辑 王 红、沈锡庚)

G蛋白在心血管功能调节及急性肺损伤中的作用研究

Study of the role of G protein on the regulation of cardiovascular system functions and acute lung injury

周元国 王正国 朱佩芳 (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所第四研究室) 重庆, 630042

G蛋白作为耦联于细胞表面受体和细胞内效应器的桥梁,是细胞外信息进入细胞的门户,不论是在生理状态,还是病理状态下,它的水平和活性对维持和控制细胞正常状态均是十分重要的。本研究通过对生理过程的老化模型和药物脱敏、高血压及急性肺损伤等病理模型 G蛋白几种主要亚型 α亚基及其基因表达水平变化的定量观察,并结合施以受体激动剂(去甲肾上腺素)、拮抗剂(TXA2R拮抗剂,酚红和 GR32191)和具有多种作用的药物地塞米松对它们的影响,研究 G蛋白在这些模型中的作用和变化的机理。

实验发现,衰老动物主动脉 $G_{o}\alpha$ 和 $G_{i}\alpha$ 显著下降, $G_{s}\alpha$ 42 × 10^3 u带显著下降,心脏则变化不显著,提示老化所致的心血管功能变化可能与 G蛋白有关,但心脏和主动脉是不同的。相应 G蛋白 mRNA的定量分析未能证明主动脉中 G蛋白的下降是基因表达水平下降引起,从而提示这种减少可能是翻译减慢或 /和降解加快所致。对衰老大鼠培养平滑肌细胞 G蛋白的进一步观察证明,主动脉中 G蛋白基因表达的变化主要是来自平滑肌细胞。

慢性输注 NE使主动脉 G_s、G_i 水平下降,心室、心房 $G_{i}\alpha$ 升高, $G_{s}\alpha$ 先降低后回升至基础水平。提示 $G_{s}\alpha$ 下降、$G_{i}\alpha$ 升高分别是主动脉、心脏 NE脱敏的分子基础。原发性高血压 G蛋白的改变与输入 NE相似,提示高血压的这种改变不是原发而可能是代偿性的。对平滑肌激动剂脱敏的观察证明不仅 G_s 的下调参与了脱敏作用, G_o 显著升高也是脱敏机理之一。

急性肺损伤后肺中 G蛋白 6h以 $G_{i}\alpha$ 升高, $G_{s}\alpha$ 45× 10^3 u

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