DOI:10.16016/j.1000-5404.1994.04.039

肺脏出现严重炎症反应和结构损伤并伴有进行性加重的低氧血症。48 h 肝肺组织灌流量减少。

2. 大鼠急性胆管炎时肝脏枯否氏细胞对活大肠杆菌的吞噬及杀菌功能迅速呈现双相变化，即病程早期枯否氏细胞数量明显增加，对活大肠杆菌的吞噬及细胞内杀菌活性增强，24 h 后二者均进行性减弱。与之相反，急性胆管炎12 h 后，肺脏巨噬细胞数量增加，对活大肠杆菌的吞噬能力及细胞内杀菌活性显著增强，表现出明显的肝肺巨噬细胞轴(Hepatic-Pulmonary Macrophage Axis)相关反应。12 h 肺组织匀浆及支气肺泡灌洗液中出现 PUC_{19} 质粒标记的胆源性大肠杆菌，24 h 后显著增加，下腔静脉血内毒素含量也相应增加。这可能是胆血屏障破坏，特别是枯否氏细胞吞噬功能抑制的结果，也成为触发肺脏失控的炎症反应及功能结构损害的主要刺激物。

3. 大鼠急性胆管炎早期枯否细胞分泌的 TNF 和 IL-1明显增多，此后迅速下降至对照组水平，而 IL-6的分泌及 CINC(Cytokin-induced neutrophil chemoattractant)的 mRNA 表达增加持续时间较长。肺泡巨噬细胞在12 h 后细胞因子分泌开始增加，与相同数量的枯否氏细胞比较，TNF 及 IL-1的分泌量较枯否氏细胞高出近一倍，而 IL-6的分泌量则显著低于枯否氏细胞者。肝肺巨噬细胞可能存在功能上的异质性。肺泡巨噬细胞细胞因子分泌增加可能是达到肺脏的胆源性病原菌及内毒素刺激的结果。肝肺巨噬细胞过度分泌的细胞因子可能参与介导了急性胆管炎时的肝肺损害。

4. 大鼠急性胆管炎早期，激活的枯否氏细胞对正常肝细胞线粒体能量代谢有明显抑制作用，TNF 单抗可以在一定程度上减轻这种抑制效应，但不能使肝细胞线粒体能量代谢功能完全维持正常。表明急性胆管炎早期肝脏能量代谢障碍与枯否氏细胞的激活有关，TNF 的过度分泌可能是其中的机制之一。

综合上述实验结果可以看出，急性胆管炎早期肝功能首先受损。胆血屏障破坏，尤其是枯否氏细胞吞噬功能抑制使胆源性病原菌及内毒素得以溢出(Spill over)而到达肝外器官(如肺脏)，刺激肺巨噬细胞炎性介质的过度释放并参与介导肺脏结构和功能损害；急性胆管炎早期枯否氏细胞被激活并分泌大量细胞因子参与介导了早期肝脏量代谢障碍及肝脏损害，而肝脏能量代谢障碍将会削弱对机体高代谢状态下肝脏对其它器官的代谢支持。上述两个方面的改变可能是临床上重症急性胆管炎常并发以肝衰为先导的多器官衰竭的重要病理基础。

关键词 胆管炎；巨噬细胞；吞噬作用；线粒体；大鼠

中图法分类号 R575.7

慢性缺氧大鼠呼吸肌适应性变化的实验研究

Adaptive changes of respiratory muscles in response to chronic hypoxia in rats

王东林 毛宝龄 (第三军医大学新桥医院呼吸中心) 630037

慢性缺氧常见于高原环境和慢性呼吸系统疾病，可使肌肉产生结构和功能的适应性变化。呼吸肌功能要求不同于其它骨骼肌，其对慢性缺氧的适应性变化，目前认识很少。本文采用减压和常压间断缺氧模型，通过对大鼠呼吸肌(与肢体肌对照)纤维类型、横截面积(CSA)、毛细血管密度(CD)和线粒体密度(Vv)等形态指标的立体学计量，肌糖原和代谢酶活性测定，初步阐述了正常膈肌的形态和代谢特征，及其对慢性缺氧适应性变化的特点和规律，探讨了功能活动对肌肉适应性的影响。

结果表明，大鼠膈肌由Ⅰ、ⅡA 和ⅡB 三种纤维组成，肋膈肌以上三者比例分别是33.2、26.9和39.9%，脚膈肌为25.3、23.15和51.6%，说明肋膈肌氧化型纤维比例相对较高。纤维 CSA，ⅡB 较大，Ⅰ和ⅡA 较小。同因纤维比较，两膈肌之间及两者与肢体肌无显著差异。CD 采用4个指标(Nc/mm^2、Nc/Nf、Nc/F 和 CSAf/C)，分别反映不同 CD 特征。结果显示，肋膈肌 CD 较高，Ⅰ和ⅡA 相对 CD 高于ⅡB 纤维。肋膈肌线粒体 Vv 为6.18%，相关分析，Vv 与氧化酶活性显著正相关。

NADH-四唑还原酶(N-TR)、琥珀酸脱氢酶(SDH)、α-甘油磷酸脱氢酶(α-GPDH)及肌糖原组化定量结果，ⅡA 和Ⅰ型纤维 N-TR 和 SDH 活性高，表明氧化能力强。ⅡB 纤维 α-GPDH 活性高，反映了其酵解特征。糖原含量ⅡB 和ⅡA 高于Ⅰ型纤维，也间接说明其酵解能力较强。两膈肌Ⅰ和ⅡA 纤维氧化能力高于肢体肌肉。生化测定己糖激酶(HK)、柠檬酸合成酶(CS)、3-羟酰辅酶 A 脱氢酶(HADH)和乳酸脱氢酶(LDH)活性，HK、CS 和 HADH 均是肋膈肌最高，脚膈肌其次，二者均高于肢体肌(近1倍)，肋间肌活性最低，腹支肌活性也低，但高于肋间肌，但高于肋间肌。LDH 肋间肌活性较高，与胫前肌相似。其它肌肉(包括膈肌)无显著差别。各肌肉总蛋白含量无显著差异。

慢性缺氧，膈肌纤维趋向于酵解型向氧化型转化，主要表现为ⅡA 比例上升，和ⅡB 下降，肋膈肌的变化大于脚膈肌。纤维 CSA 均不同程度缩小，但膈肌Ⅰ和ⅡA 纤维变化幅度相对小些。各肌肉 CD 均显著增加。相关分析，CD 变化与肌纤维 CSA 显著负相关，说明 CD 增加主要因肌纤维 CSA 缩小，但两膈肌Ⅰ型纤维可能有毛细血管新生。肋膈肌线粒体 Vv 显著增加，与氧化酶活性增加显著相关，表明二者一致反映氧化能力的增强。酶组化显示，两个膈肌Ⅰ和ⅡA 纤维氧化酶(N-TR 和 SDH)活性增加，ⅡB 无显著变化，三种纤维的 α-GPDH 均无显著变化。两膈肌ⅡB 和ⅡA 纤维糖原含量显著增加，与文献报道的耐力训练结果相似。生化测定，两膈肌 HK、CS 和 HADH 活性显著增加，肋膈肌变化幅度大于脚膈肌，而肋间肌和腹直

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

肌也呈增加趋势。LDH 各肌肉均无显著变化。此外，两膈肌总蛋白含量也有所增加。

减压与常压缺氧以上指标变化一致。延长缺氧时间(减压3月)，以上指标变化幅度增大。肢体肌肉(胫前肌和比目鱼肌)以上指标无显著性变化，但氧化能力呈下降趋势。缺氧条件下，呼吸运动增加和肢体功能活动减少，可能是膈肌和肢体肌适应性变化不一致的原因。

综合以上结果，本文认为大鼠膈肌总的表现为较强大的氧化特征。慢性缺氧增强呼吸肌有氧氧化能力。肌肉的适应性变化取决于其功能要求。

关键词 缺氧；肌肉；呼吸肌；膈肌；组织适应；肌纤维；毛细血管；线粒体；大鼠

中图法分类号 R594.3

嗜酸性粒细胞在气道高反应性中的作用及机理研究

The role and mechanisms of eosinophils in airway hyperresponsivencess

王长征 郭先键 (第三军医大学新桥医院呼吸中心) 630037

嗜酸性粒细胞(Eos)作为哮喘气道炎症的重要效应细胞，在哮喘发病机理中起极为重要的作用。但 Eos 与气道反应性的关系仍有争议。本文着重观察了 Eos 在体外的趋化和活化反应；Eos 活化与气道反应性的关系以及雷公藤甲素对气道反应性的影响及作用机理。

体外实验的结果表明，血小板活化因子(PAF)对 Eos 具有较强的趋化和活化作用。PAF 能增强嗜酸细胞氧化物酶(EPO)活性、刺激 Eos 脱颗粒，诱导低密度 Eos(HEo)产生。淋巴细胞培养上清能显著地增强 PAF 对 Eos 的活化作用。给正常豚鼠吸入 PAF 后24 h，与对照组比较，气道反应性显著升高，支气管－肺泡灌洗液(BALF)中 Eos 绝对计数和 HEo 百分比显著增多，并且与 PC_{20}值呈显著的负相关($r=-0.62$，$P<0.05$和$r=-0.84$，$P<0.01$)。比较 BALF 中 HEo 和正常密度 Eos 的 EPO 含量，发现 HEo 显著低于正常密度 Eos，表明 HEO 可能是吸入 PAF 后，导致体内 Eos 活化、脱颗粒的结果。本文还观察到哮喘患者血清和哮喘动物模型的 BALF 中 PAF 水平显著升高。以上结果提示，PAF 可能是哮喘气道组织 Eos 聚集、活化和气道高反应性(AHR)的重要因素。

用卵蛋白致敏豚鼠后，气道反应性较对照组显著升高，BALF 中 Eos 绝对计数、细胞总数及细胞分类与对照组无显著差异。但 HEo 和上皮细胞比例却显著增多。BALF HEo 比例与气道反应性显著相关，而 Eos 绝对良数则无显著相关性。同时，致敏豚鼠外周血单个核细胞(PBMC)的嗜酸细胞活力增强活性(EVEA)产生，明显高于对照组。而且，可以检测出明显(4/5例)的 IL－5 mRNA 表达。对照组则仅有一例(1/5)可检测出低水平的 IL－5 mRNA 表达。以上提示致敏豚鼠虽无显著的 BALF Eos 增多，但可能有淋巴因子产生增多和 Eos 活化。而 Eos 活化，即 HEo 增多可能是致敏豚鼠气道高反应性的重要原因。

致敏动物经卵蛋白吸入激发后，气道反应性进一步升高。BALF 中 Eos 绝对计数、细胞总数及 HEo 也同时增多，其中 Eos 和 HEo 均与 PC_{20}值呈显著的负相关($r=-0.76$，$P<0.05$和$r=-0.88$，$P<0.01$)。激发组 BALF 的 EVEA 也显著高于正常组和致敏组，并与 HEo% 呈显著正相关。由于淋巴因子是产生 HEo 的重要因素。所以，淋巴细胞可能在调制 Eos 功能，诱导 AHR 中起重要作用。

地塞米松处理可显著地抑制抗原激发诱导的致敏豚鼠气道反应性升高，减少 BALF 中的 Eos 数量，使 BALF 的 EVEA 和 HEo 比例降至正常对照组的水平。但 BALFEos 数量仍显著高于正常组。激发组动物经雷公藤甲素处理后，气道反应性和 BALF HEo 比例及 EVEA 与激素组呈相似的变化。但 BALF 细胞总数、Eos 绝对计数与激发组无显著差异。以上表明，哮喘模型经药物作用后，Eos 数量与气道高反应性的改变呈分离现象，而 HEo 则能反映这种变化。由于雷公藤甲素在体外能显著减少 PBMC 的 EVEA 产生，提示雷公藤甲素可能通过抑制淋巴细胞功能，抑制 Eos 活化，从而降低气道反应性。

总之，本文结果清楚地表明，在不同因素处理下，动物模型 BALF 中 HEo 与气道反应性的关系均较单纯 Eos 计数更为密切，提示 Eos 活化状态是影响气道反应性的关键因素。雷公藤甲素具有降低气道反应性、抑制 Eos 活化的作用，为临床防治哮喘提供了新的尝试途径。

关键词 嗜酸性粒细胞；哮喘；淋巴细胞；血小板活化因子；白介素－5；基因表达；中药

中图法分类号 R562

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