DOI:10.16016/j.1000-5404.1992.01.006

前列腺素E_1对脂肪所致犬呼吸窘迫综合征的治疗作用

吴国明 郭先健 毛宝龄 （第三军医大学新桥医院 呼吸科）630037

提 要 采用同种脂肪提取液复制犬呼吸窘迫综合征模型，观察前列腺素E_1（PGE_1）对其治疗作用。结果表明，PGE_1可改善该模型的低氧血症，降低肺毛细血管通透性，减轻肺水肿。其减轻肺损伤的机理与其抑制多形核白细胞粘附、氧自由基产生及保护Ⅰ-型肺泡上皮细胞等有关。

关键词 呼吸窘迫综合征/药物疗法；前列腺素E类/治疗应用；脂肪类

成人呼吸窘迫综合征（ARDS）的死亡率仍很高。Holcroft等的临床研究表明前列腺素E_1（PGE_1）对ARDS有一定的治疗作用[1]。但也有不同结果的报道[2]。本文在脂肪所致的犬呼吸窘迫综合征(RDS)模型上，观察早期应用PGE_1对肺损伤的治疗作用，并探讨其作用机理，为临床应用提供一定根据。

1 料 材 和 方 法

脂肪提取液（脂肪液）的制备见文献[3]。健康成年杂种犬20只，雌雄不拘，体重11.04±1.49kg。3%戊巴比妥钠0.8ml/kg静脉麻醉。随机分3组，致伤组10只，经股静脉缓慢注入脂肪液1.5ml/kg，治疗组5只，注入等量脂肪液后立即持续静滴PGE_1（贵阳医学院产品）100ng·kg^{-1}·min^{-1}；对照组5只，注入等量生理盐水。6h后放血活杀。于伤前及伤后15、30min，1、2、4、6h采集血标本作有关检查。活杀后取右下肺作病理学检查和肺水量测定，部分做成匀浆。收集支气管肺泡灌洗液（BALF）。主要观察指标：

1.1 血气 IL-1302型血气分析仪测定。

1.2 总补体溶血活性(CH_{50}) 50%溶血法测定。

1.3 丙二醛（MDA） 荧光法测定[3]。

1.4 维生素E（VE） 荧光法测定[3]。

1.5 病理改变 包括光镜和透射电镜观察。

数据经苹果-Ⅱ型计算机作单、双因素方差分析。

2 结 果

2.1 临床指标

致伤组和治疗组致伤后呼吸立即增快、呼吸窘迫，15min达峰值(其均值分别为69次/min和48次/min)，维持6h，与伤前及对照组比较均有显著差别（$P<0.05\sim0.001$），治疗组显著低于致伤组（$P<0.001$）。2～4h双肺出现湿罗音。伤后6h致伤组胸片示双肺呈磨玻璃样改变，中、下肺野可见片状或大片状阴影。治疗组胸片上的浸润影密度较淡，范围较小。

2.2 PaO_2的变化（表1）

表1 PaO_2的变化（kPa，$\bar{x}\pm s$）

	伤前	伤后					
		15min	30min	1h	2h	4h	6h
致伤组 ($n=10$)	12.35±1.40	9.09±2.23***	8.49±2.33***	7.87±2.36***	7.27±1.32***	7.13±1.60***	6.12±1.96***
治疗组$^{\Delta\Delta\Delta}$ ($n=5$)	12.48±1.07	9.71±1.47***	10.11±1.47***	10.59±2.01$^{\Delta**}$	11.15±2.11$^{\Delta\Delta\Delta*}$	10.32±1.81$^{\Delta\Delta***}$	9.41±1.20$^{\Delta\Delta***}$

与注射前比较 * $P<0.05$， ** $P<0.01$， *** $P<0.001$

与致伤组比较 $^{\Delta}$ $P<0.05$ $^{\Delta\Delta}$ $P<0.01$ $^{\Delta\Delta\Delta}$ $P<0.001$

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

致伤组和治疗组伤后6h内PaO_2明显下降（$P<0.05\sim0.001$），其中致伤组1h后<8 kPa。治疗组显著低于对照组（$P<0.05$），但显著高于致伤组（$P<0.01$）。

2.3 CH_{50}

致伤组和治疗组伤后立即下降，维持6h（$P<0.05\sim0.001$），也显著低于对照组（$P<0.05\sim0.001$）。致伤组与治疗组间无差别。

2.4 MDA

致伤组伤后30min动脉MDA显著高于伤前（$P<0.05$），动脉均值高于静脉值（$P<0.01$）。治疗组和对照组伤后无显著增高，二组间无差别；二组动脉均值均低于致伤组（$P<0.01$）。致伤组肺匀浆MDA（0.592μmol/g蛋白）显著高于治疗组（0.327μmol/g蛋白）（$P<0.05$）。

2.5 VE

3组伤后各时相点动、静脉VE无显著变化。致伤组肺匀浆VE（22.88μg/g蛋白）显著低于对照组（54.80μg/g蛋白）（$P<0.05$），治疗组与对照组或致伤组比较均无差别。

2.6 BALF蛋白含量及肺水量（表2）。

表2 肺水量和BALF蛋白浓度（$\bar{x}\pm s$）

	肺水量(%)	肺体系数(%)	肺湿重/肺干重	BALF蛋白浓度(g/L)
对照组（$n=5$）	79.7±1.0	1.01±0.08	4.94±0.23	2.25±0.50
致伤组（$n=10$）	87.1±2.6***	2.08±0.12***	8.06±1.70**	13.45±6.55**
治疗组（$n=5$）	82.2±2.2ΔΔ	1.50±0.30Δ	5.70±0.76ΔΔ	5.46±3.99Δ

与对照组比较 ** $P<0.01$，*** $P<0.001$

与致伤组比较 Δ $P<0.05$，ΔΔ $P<0.01$

2.7 病理改变

致伤组的大体、光镜及电镜改变类似于ARDS病人的改变（另文发表）[3]。治疗组的病理改变较致伤组轻，表现为（1）大体：肺脏肿胀不如致伤组明显，切面逸出的液体较少。（2）光镜：以间质水肿为主要改变，肺泡水肿及炎症细胞浸润较轻。（3）透射电镜：多形核白细胞（PMN）和血小板聚集较少，未见红细胞及纤维蛋白渗出。Ⅰ-型肺泡上皮细胞损伤较轻，板层体增多。

3 讨 论

3.1 PGE_1的治疗作用

本文观察到早期预防性应用PGE_1 100 $ng\cdot kg^{-1}\cdot min^{-1}$，可减轻肺脂肪微栓塞引起的低氧血症，降低肺水量及BALF蛋白含量；肺内PMN浸润、间质及肺泡水肿和肺泡上皮细胞损伤均较致伤组轻，表明早期应用PGE_1可减轻脂肪栓塞所致的肺损伤，与Holcroft等的临床研究相符[1]。他们采用随机、双盲和安慰剂对照的方法观察到PGE_1可改善ARDS病人的肺功能，提高PaO_2和存活率，如早期用药疗效更好[1]。本文采用静注脂肪液后立即静滴PGE_1，获得一定疗效，支持应早期用药的观点。

3.2 PGE_1治疗脂肪型肺损伤的机理探讨

致伤组肺内PMN浸润、粘附及MDA的变化表明PMN及氧自由基参与脂肪所致的肺损伤[3]。治疗组动脉MDA与伤前及对照组比较无差别，显著低于致伤组，肺匀浆MDA也较致伤组低，肺内PMN浸润及聚集和肺损伤亦较轻，但CH_{50}与致伤组无差别，表明PGE_1对补体激活无明显影响，但可抑制补体激活产物促PMN粘附、聚集及氧自由基产生的作用。体内、外实验证实PGE_1可抑制多种趋化物质对PMN的趋化作用，抑制其聚集和氧自由基产生及溶酶体酶释放[4][5]。Malik认为PGE_1的保护作用与其抑制PMN粘

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

附性有关[6]。这可能是PGE_1减轻本模型肺损伤的机理之一。

致伤组Ⅱ-型肺泡细胞内质网扩张，核周间隙扩大，板层体排空，排出的表面活性物质变性；而治疗组Ⅱ-型细胞损伤较轻，并见明显的板层体增生，提示PGE_1不仅对Ⅱ-型细胞有保护作用，还可改善Ⅱ-型细胞的代谢功能，促进表面活性物质的合成和分泌，这对减轻肺水肿是有益的。PGE_1对Ⅱ-型细胞的保护作用是PGE_1的直接作用还是通过抑制肺损伤的有关发病机理介导尚不清楚，但其促进板层体增生及表面活性物质合成的作用为直接作用的可能性大。

据报道，PGE_1可抑制花生四烯酸代谢，减少白三烯（LTs）和TXA_2的产生，并抑制LTs的作用[7]；PGE_1亦可扩张肺血管、降低肺毛细血管静水压[8]，减轻多种动脉模型的肺损伤及肺水肿。上述PGE_1的作用机理对减轻本型肺损伤也可能起一定作用。

参考文献

1. Holcroft JW, Vassar MJ, Weber CJ. Prostaglandin E_1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. Ann Surg 1986; 203:371
2. Brockmann DC, Stevens JH, O'hanley P, et al. The effects of prostaglandin E_1 on the adult respiratory distress syndrome in septic primates. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 885
3. 吴国明 郭先健 毛宝龄。同种脂肪所致的犬RDS模型。第三军医大学学报 1991; 13(2):106
4. Fantone JC, Marasco WA, Elgas LJ, et al. Stimulus specificity of prostaglandin inhibition of rabbit polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzyme realease and superoxide anion production. Am J Pathol 1984; 115: 9
5. Fantone JC, Marasco WA, Elgas LJ, et al. Anti-inflammatory effects of prostaglandin E_1: In vivo modulation of the formyl peptide chemotactic receptor on the rat neutrophil. J Immunol 1983; 130:1495
6. Malik AB. Pulmonary microembolism and lung vascular injury. Eur Respir J 1990; 3 (suppl 1) :499s
7. Gillespie MN, Moore CG, Wrihgt CE, et al. Salutary effects of prostaglandin E_1 in perfused rat lungs injuried with hydrogen peroxide. J Pharmacol Exp Ther 1987; 241: 1
8. Modig J, Samuelsson T, Sandin R. Volume substitution and treatment with prostagladin E_1 in a porcine model of endotoxin-induced pulmonary and cardiovascular failure. Acta Chir Scand 1987; 153:165

（收稿：1991-04-20；修回：1991-09-20）

Therapeutic effects of prostaglandin E_1 on fat-induced respiratory distress syndrome in dogs

Wu Guoming, Guo Xianjian, Mao Baoling (Department of Respiratory Diseases, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

Abstract The therapeutic effects of prostaglandin E_1 on respiratory distress syndrome induced with homogeneous fat extraction were observed in dogs. It was found that prostaglandin E_1 could alleviate hypoxemia, reduce pulmonary capillary permeability, and attenuste pulmonary edema. The mechanism of the therapeutic efficiency of prostaglandin E_1 on pulmonary damages is that prostaglandin E_1 can inhibit the adherence of polymorphonuclear neutrophils and the genesis of oxygen free radicals, and protect the pneumocyte type II.

Key words respiratory distress syndrome/DT; prostaglandin E/TU; fats

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