DOI:10.16016/j.1000-5404.1990.06.012

纳洛酮对红藻氨酸诱发急性肺水肿的影响

高京生 孙秉庸 田景亮 王仕军（病理生理学教研室）

提 要 本实验观察于侧脑室内注入NX对PO注入KA诱发的急性肺水肿的影响。发现NX能进一步升高KA引起的颈动脉的增压反应，增加肺含水量，同时使肺部充血、出血、水肿等病理变化更为明显，动物死亡率增高。提示：（1）PO损伤可引起急性肺水肿；（2）OLS对肺水肿的发生发展有影响；（3）OLS对肺水肿的影响，可能与血管紧张素活性增高有关。

关键词 纳洛酮；红藻氨酸；肺水肿；视前区

一般认为中枢神经系统损伤，导致交感肾上腺髓质系统兴奋，外周血管收缩，血液从体循环涌向肺循环，使肺血管床充血损伤[1]，是发生神经源性肺水肿的中心环节。

心血管中枢、心肌和血管壁都含有丰富的内源性阿片样物质（OLS）及其受体。应激状态下，OLS含量明显增多。给吗啡或阿片受体激动剂或拮抗剂，对血压、心率等都有影响。

本实验于大鼠下丘脑视前区(PO)注入红藻氨酸（KA），复制神经源性肺水肿，观察侧脑室注入阿片受体拮抗剂纳洛酮（NX）对肺水肿形成的影响，以探讨OLS与神经源性肺水肿之间的关系。

1 材料与方法

将体重为150g～250g的大白鼠分为4组：对照组（C组），NX组（N组），KA组（K组），和KA与NX组（KN组）。

动物称重后，于乙醚麻醉下行一侧颈动脉插管，并将鼠头固定在立体定向仪上。于颅骨人字缝两侧钻孔，参照KöNIG和KLIPPEL鼠脑图谱，按表1安排分别将含有10%美蓝的不同药液注入不同部位，注入时间不少于1min。同时用生理纪录仪，经颈动脉导管纪录血压。

表1 注入药液种类、部位和剂量

	注于双侧PO	注入右侧侧脑室
C组	50ng/μl抗坏血酸0.3μl	生理盐水5μl
N组	50ng/μl抗坏血酸0.3μl	2ng/μl NX溶液5μl
K组	50ng/μl KA溶液0.3μl	生理盐水5μl
KN组	50ng/μl KA溶液0.3μl	2ng/μl NX溶液5μl

30min后自颈动脉取血1ml～2ml，并断头取脑。

全脑在冷冻条件下制成切片。于解剖显微镜下检查脑组织局部蓝染区，确定注入药物位置。对注入部位符合要求的动物进行如下处理。

取左肺，用烘烤法测其湿重肺体指数（WW/BW）和干重肺体指数（DW/BW），并进行组间方差分析。取右肺作石腊切片，并以HE染色观察病理组织学改变。根据病变严重程度，将间质水肿、肺泡水肿、间质出血、肺泡出血分为4级，对各组验出的等级资料进行参照单位分析比较。将血标本分置A、B两管中。将A管用烘烤法测全血干重/湿重，得全血干重系数b；B管在2000rpm离心30min后，取血浆测血浆干重/湿重，得血浆干重系数P。参照Gamble和Patton法[3]，运用实验动物的b、p均值，以及各组间WW/BW，DW/BW的差值，即△WW和△DW，根据下列公式，计算各组间肺组织中全血（△B）和血浆（△Pt）变化值，进而对各组肺组织出血和渗出情况进行分析。

$$\triangle B = (\triangle DW - P \cdot \triangle WW) / (b - P)$$

$$\triangle Pt = (b \cdot \triangle WW - \triangle DW) / (b - P)$$

实验结束时，纪录各组动物死亡数，进行比较。

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

2 结果

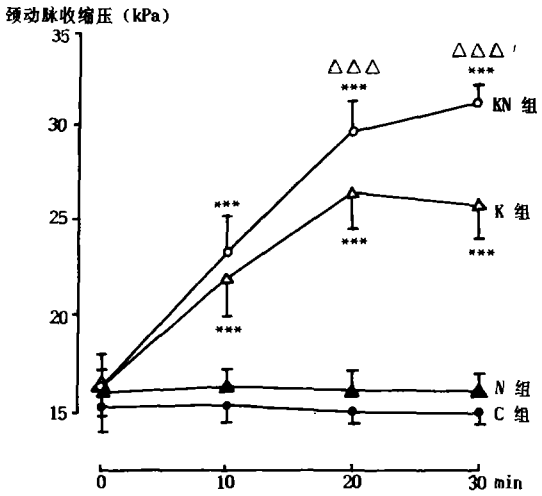
根据脑组织检查，C、N、K、KN各组符合实验要求的动物数分别为10、12、10、12。

1.1 颈动脉血压变化

见附图。实验期间C组与N组的颈动脉血压无明显改变。K组血压显著升高，给药后10、20、30min末的血压均高于给药前基础值及C组相应时点的血压（$P<0.001$）。K组给KA后，颈动脉血压最高值为27.7±1.8kPa，其发生于给药后16.6±1.0min，较实验前基础血压增加11.2±1.6kPa，血压最大增高百分率为69.47±12.75%。KN组血压升高更明显，其颈动脉血压的峰值为31.8±0.8kPa，发生时间在给药后23.56±3.57min，血压最大增高值为15.2±1.2kPa，最大增高百分率为92.34±10.55%。

2.2 干、湿重肺体指数变化

C组与N组间，WW/BW和DW/BW均无明显差异（$P>0.05$）。K组显著高于C组和N组，KN组增加更为明显。（表2）



附图 颈动脉血压改变

△△△与K组比较$P<0.001$，***与C组比较$P<0.001$

表2 肺体指数比较（$\bar{X}\pm SE$）

	n	WW/BW	DW/BW
C组	10	0.43±0.04	0.07±0.01
N组	12	0.41±0.04	0.07±0.01
K组	10	0.66±0.21**	0.12±0.03**
KN组	12	0.89±0.18**△	0.16±0.03**△△

与C组比较：**$P<0.01$

与K组比较：△$P<0.05$，△△$P<0.01$

2.3 死亡数及肺病理变化

K组给药后30min内大鼠死亡2只。全组动物肺部病变大多可见双肺暗红、肿胀、气道有少量泡沫痰。光镜下见肺间质充血、水肿和散在性出血，部分大鼠肺泡内有红细胞及水肿液。KN组30min内死亡8只。肺部病变与K组基本相似，但病变程度较重。经等级资料的参照单位分析，表明组间相差非常显著（$P<0.01$）。

根据计算，K组较C组肺组织中全血增加0.243g/100g体重，渗出血浆增多0.012g/100g体重。KN组全血和血浆渗出更多，分别为0.753g/100g体重和0.056g/100g体重。

3 讨论

（1）KA可与具有谷氨酸受体的神经元相互作用，使之去极化延长，引起细胞内外离子失衡，导致细胞死亡或功能障碍[4]。由于KA溶液pH为4.2，所以实验用pH为3.5的抗坏血酸溶液作为对照，排除pH改变对中枢神经系统的影响。KA主要侵袭胞体及树突，对轴突无作用[5]。将其注入PO后，引起颈动脉血压升高和急性肺水肿，表明PO对心血管活动有影响，并与神经源性肺水肿有关。

（2）一些学者认为，在下丘脑前部有整合肾上腺髓质或交感缩血管神经功能结构。当其受刺激时，引起交感发放，使血液从体循环向肺循环转移，导致肺水肿[6][7]。Patton认为[8]，正常情况下PO对下丘脑后部的水肿源性中枢有抑制作用，当PO受损时，抑制作用解

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

除，下丘脑后部的水肿源性中枢兴奋性获得释放，交感冲动发放，导致肺水肿。随后许多实验支持这种“释放学说”。本实验应用KA损伤PO的神经细胞，避免了对局部神经纤维的刺激作用，进一步证明了“释放学说”的可能性。

（3）结果表明，侧脑室注入NX，可使PO注入KA引起的颈动脉血压进一步升高，肺组织出血水肿更为严重，动物死亡明显增多。这些均说明LOS对KA损伤PO诱发的肺水肿有影响。OLS中，β-内啡肽（β-EP）有明显的降压作用。Koyuncuogla等认为β-EP的降压作用可能与脑和肺内血管紧张素转换酶的活性受到抑制，血管紧张素Ⅱ水平降低有关[9]。在应激条件下，β-EP与促肾上腺皮质激素同时从垂体释放，可能与肾素-血管紧张素的升压作用形成反馈，参与血压的自稳过程。损伤PO，颈动脉血压的升高，以至发生神经源性肺水肿，可能与这种自稳过程障碍有关。注入NX，拮抗β-EP对血管紧张素转换酶的抑制，提高血管紧张素水平，破坏了自稳过程，使血压进一步升高，加重神经源性肺水肿。

参 考 文 献

1. 李荣绵。神经源性肺水肿的发生机理。国外医学：呼吸系统分册 1986；3：156
2. Feuerstein G, et al. The opioid system in cardiac and vascular regulation of normal and hypertensive states. Circulation 75 (suppl I) I-125, 1987
3. Gamble JE, et al. Pulmonary edema and hemorrhage from preoptic lesions in rats. Am J Physiol 1953;172:623
4. Herndon RM, et al. Ultrastructural analysis of Kainic acid lesion to cerebellar cortex. Neuroscience 1980;5 (6) :1015
5. Nadler JV. 'Kainic acid:neurophysiological and neurotoxic action. Life Science 1979; 24 (4) :289
6. Reynolds RW. Pulmonary edema as a consequence of hypothalamic lesions in rats. Science 1963;141:930
7. Gauthier P, et al. Arterial hypertension elicited either by lesions or by electrical stimulations of the rostral hypothalamus in the rat. Brain Res 1981;211:91
8. Patton HD, et al. Neural structures involved ingenesis of preoptic pulmonary edema' gastric erosions and behavior changes. Am J Physiol 1956;184:345
9. 沈行良，等。纳洛酮和内毒素性休克。生理科学进展 1988；19（3）：279

（收稿：1989.05.25；修回：1990.07.09）

Effect of Naloxone on Acute Pulmonary Edema Induced by Kainic acid

Gao Jingsheng, et al. (Department of Pathophysiology, Third Military Medical College)

Effect of Naloxone injected in to lateral ventricles of the brain on acute pulmonary edema resulting from injecting Kainic Acid into the preoptic area was observed. It was found that Kainic Acid could raise the carotid arterial pressure, cause pulmonary vascular congestion and pulmonary edema and increase the mortaliry. Naloxone was injected while Kainic Acid was injected too, the above mentioned changes were more significant. The results suggest that 1) preoptic lesions can cause acute pulmonary edema; 2) the endogenous opiate-like substances may affect the pulmonary edema; 3) effect of endogenous opiate-like substances on pulmonasy edema might be correlated with increase in angiotensin activity.

Key words: Naloxone; Kainic acid; pulmonary edema; preoptic area

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