DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.04.002

山羊烟雾吸入伤后早期肺损伤与活性氧变化的关系

赵琢道 黎 鳌 杨宗城 陈发明 姜坤元 何保斌 魏钜菊 傅琼芳（第一附属医院 烧伤研究所）

提 要 本文通过慢性肺淋巴瘘，动态观察了清醒山羊（N=15）严重烟雾吸入伤后早期肺损伤与活性氧变化的关系。实验观察6h。检测SOD活性作为反映O_2^-的变化；EVLW、QL、L/P等作为反映肺损伤的指标。

实验结果表明，伤后均较早出现严重低氧血症、代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒，EVLW及QL伤后1h即明显增加，光镜下见肺间质和肺泡水肿。说明实验动物伤后出现了肺水肿和急性呼吸功能不全。在EVLW及QL增加的同时，CL、L/P及肺血管蛋白漏出量也增加，EVLW与L/P的变化密切相关。提示肺水肿主要系血管通透性增加所致。伤后肺淋巴液、动脉血活性氧变化比静脉血早，动脉血活性氧水平高于静脉血；肺组织、肺灌洗液活性氧及肺淋巴SOD清除量伤后均立即增加，表明吸入伤后活性氧立即增加，且主要来自肺部。活性氧的变化高峰与肺损伤程度的加重变化规律一致，且呈线性关系。提示活性氧可能参与了烟雾吸入伤后早期肺损伤、肺水肿发生和发展的作用。

关键词 肺—损伤；超氧化物歧化酶类—分析；灼伤，吸入性—病理生理学；山羊

严重烟雾吸入伤所致急性呼吸功能不全，其病理基础是肺微血管损伤所致的、以通透性增高为主的肺水肿[1]。其因素是复杂的。活性氧在肺损伤中的作用近年来逐渐受到人们的重视[2][3]。而吸入性肺损伤与活性氧的关系尚未见报导。

材料与方法

1. 实验用健康山羊15只，体重23.7±6.4kg。用Stother方法[4]稍加改进，建立慢性肺淋巴瘘模型。用本室发烟装置行烟雾吸入致伤。观察时相为伤后6h。

2. 观察指标：①用RMP-6004M型多道生理记录仪测$\overline{PAP}$、$\overline{PAWP}$及PMVP；分别测定肺淋巴及血浆胶体渗透压（L·COP及P·COP），肺淋巴、血浆、肺组织及肺灌洗液总蛋白及白蛋白，肺淋巴清除率（CL）及肺血管蛋白漏出量。用肺水量计算机测肺血管外水量（EVLW）及肺血容量（LBV）。②用化学发光法测定SOD（超氧化物歧化酶）活力[5]。

统计学分析：各指标以$\bar{X}\pm SD$表示，行方差分析及相关与归性回归分析。$P\leqslant 0.05$示相差或相关显著（*），$P\leqslant 0.01$示相差或相关非常显著（**）。

结 果

一、活性氧变化

由表1可见，伤后5min肺淋巴液及动脉血SOD活性降低（$P<0.05$），而此时静脉血基本无变化；30min后三者均增加，2h达峰值，4～6h有下降，但仍增加显著。肺淋巴SOD清除量伤后1h急剧增加，2h达高峰，比伤前增加17倍多，4～6h趋下降，但仍增加显著。肺组织及肺灌洗液SOD活性变化规律同肺淋巴SOD清除量。

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

表1　SOD活性与肺淋巴SOD清除量

	伤前	伤后 5min	30min	1h	2h	4h	6h
肺淋巴SOD活性 (u/mg蛋白)	21.8 ±4.43	13.84** ±6.61	34.74** ±10.23	38.50** ±9.70	48.02** ±9.55	30.74** ±5.53	36.67** ±12.36
动脉血SOD活性 (u/mg蛋白)	31.90 ±6.6	23.00** ±6.96	87.64** ±23.63	93.66** ±22.26	105.27** ±23.69	64.52** ±21.59	69.08** ±23.29
静脉血SOD活性 (u/mg蛋白)	32.46 ±9.68	31.36 ±7.57	63.38** ±22.88	83.44** ±23.12	99.15** ±26.15	56.45** ±9.36	55.76** ±18.00
肺组织SOD活性 (u/mg蛋白)	85.1 ±33.52			218.96** ±1.0	2555.53** ±33.13	241.67** ±11.78	215.64** ±62.1
肺灌洗液SOD活性 (u/mg蛋白)	9.78 ±1.87			20.56** ±1.0	28.07** ±8.59	20.09** ±7.14	16.18** ±5.68
肺淋巴SOD清除量 (ng/h)	1800.1 ±98			7202.1** ±4098.6	30846.7** ±1688.7	20759.7** ±11304.6	9168** ±4127

二、肺血流压力和肺液体交换的变化

由表2所示，$\overline{PAP}$伤后5～30min显著高于伤前，1h降至伤前水平，$\overline{PAWP}$及PMVP伤后5min增高，30min降至伤前值。由表3可见，QL、总蛋白和白蛋白L/P、CL及肺血管蛋白漏出量伤后1h皆增加，2h达高峰，4～6h趋下降；P·COP伤后1～4h进行性下降；L·COP伤后则增加；EVLW及LBV伤后1h皆增加，以后EVLW变化同QL，而LBV则进行性下降（图1）。

表2　肺血流压力的变化

	伤前	伤后 5min	30min	1h	2h	4h	6h
$\overline{PAP}$ (kPa)	1.64±0.37	2.24±1.09	2.32±0.63	1.80±0.43	1.77±0.57	1.89±0.52	1.91±0.65
$\overline{PAWP}$(kPa)	0.54±0.02	1.12±0.52	0.64±0.55	0.68±0.43	0.60±0.19	0.67±0.133	
PMVP(kPa)	1.00±0.16	1.57±0.51	1.16±0.52	1.12±0.21	0.99±0.34	1.13±0.37	

表3　肺液体交换的变化

	伤前	伤后 1h	2h	4h	6h
QL(ml/h)	3.97±2.6	11.80±10.10**	16.88±5.10**	16.71±10.73**	12.55±6.67**
总蛋白CL(ml/h)	2.18±2.14	7.95±5.11*	12.83±7.0**	11.11±9.85	8.17±7.15
L/P(总蛋白)	0.42±0.24	0.81±0.28*	0.94±0.26**	0.71±0.33	0.67±0.34
L/P(白蛋白)	0.37±0.27	0.79±0.4*	1.07±0.1**	0.93±0.67	0.59±0.33
肺血管蛋白漏出量 (mg/h)	63.26±19.95	220.49±49.38**	654.78±204.78**	307.62±135.9**	172.6±66.85**
血浆胶体渗透压 (mosm/L)	18.80±5.54	13.20±3.05*	12.12±4.19*	10.93±4.2	13.00±0.71
肺淋巴胶体渗透压 (mosm/L)	6.4±2.77	10.34±1.64**	8.45±0.64	9.76±3.0	8.20±1.87

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

三、呼吸功能与血酸碱平衡的变化

由表4所见，伤后R5min减慢，30min趋增快，呈呼吸困难状态；PaO_2伤后5min始进行性下降；$PaCO_2$伤后5min～1h显著降低；A-aDO_2及Qs/Qt伤后皆增高；pH值、SBC及BEf皆低于伤前。

表4　呼吸功能及酸碱平衡的变化

	伤前	伤后				
		5min	30min	1h	2h	4h	6h
R(次/min)	21±3	11±8	33**±10	19**±28	52**±15	58**±10	53**±10
PaO_2 (kPa)	12.27 ±1.09	7.52** ±3.05	6.89** ±1.80	6.52** ±1.59	5.75** ±0.89	5.08** ±1.29	5.17** ±1.55
$PaCO_2$ (kPa)	4.48 ±0.45	3.44** ±0.80	3.92** ±0.92	4.07** ±0.73	4.19 ±0.82	3.99 ±1.18	5.79 ±2.71
A-aDO_2 (kPa)	3.11 ±0.73	8.03** ±3.60	8.43** ±1.92	8.29** ±2.22	9.35** ±1.50	10.51** ±1.74	9.97 ±2.73
Qs/Qt(%)	2.4 ±1.2	10.2** ±8.5	5.8* ±1.6	5.7** ±1.6	5.8** ±0.5	6.9** ±1.1	7.8** ±4.9
pH	7.390 ±0.046	7.265* ±0.318	7.166** ±0.155	7.135** ±0.212	7.290* ±0.075	7.268 ±0.211	7.365 ±0.065
HCO_3^- (mmol/L)	20.18 ±2.73	12.31** ±3.97	12.33** ±3.68	13.14** ±3.86	14.93** ±3.16	14.27** ±5.2	14.08** ±2.88
SBC (mmol/L)	22.18 ±2.15	15.45** ±4.22	13.99** ±3.95	14.21** ±3.95	16.65** ±2.39	15.53** ±5.56	15.68** ±4.86
BEf	-3.43 ±2.6	-11.88** ±5.43	-13.38** ±4.8	-13.03** ±5.2	-9.84** ±3.27	-10.77** ±7.1	-10.76** ±6.2

四、COHb含量的变化

伤后5min COHb含量由伤前4.89±2.08%速增至53.58±9.90%，后渐下降，伤后4h降至伤前水平。

五、病理变化

气管、支气管粘膜充血、水肿及脱落。气道有大量白色或血性分泌物。肺肿大、充血、出血、肺实变及不张。光镜见气管及Ⅰ～Ⅱ级支气管粘膜充血、出血、水肿、溃疡及脱落；肺间质、肺泡水肿、出血，白细胞浸润及聚集（图2）。

讨　论

一、本烟雾吸入伤模型的主要特点

结果表明，伤后早期即出现严重的低氧血症、代谢性酸中毒并呼吸性碱中毒、重度CO中毒；EVLW及QL亦增加，病理见肺间质及肺泡水肿。证明本模型出现肺水肿及急性呼吸功能不全。EVLW及QL与CL、L/P及肺血管蛋白漏出量同时增加，且L/P与EVLW间相关显著（图3），L·COP增高而P·COP降低。示此肺水肿主要系肺微血管通透性增加所致。$\overline{PAP}$、$\overline{PAWP}$及PMVP仅伤后早期短暂升高，故不是发生肺水肿主要机制。

二、活性氧在早期吸入性肺损伤中作用

1．本实验活性氧变化特点：结果表明，伤后肺淋巴液活性氧变化早（伤后5min），变化幅度大（SOD活性下降37%），其次是动脉血（SOD活性下降28%），而静脉血此时基本无变化。30min后三者皆增高，2h达高峰，4～6h趋下降。而动脉血活性氧水平始终高于静脉血。肺组织、肺灌洗液及肺淋巴活性氧总的变化量（肺淋巴SOD清除量增加）伤后早期皆增加，其规律同上。由此可见，吸入性肺损伤早期活性氧即增加，且主要来自肺部。

至于肺淋巴与动脉血SOD活性伤后5min

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

为何下降，可能是吸入伤后肺内O_2^-（超氧阴离子）立即增加，而组织细胞不能马上产生足够的SOD，短时间内消耗了SOD，致使肺淋巴液及动脉血SOD活性降低，静脉血SOD活性基本无变化。表明产生O_2^-的主要部位在肺内，故先从肺淋巴及动脉血表现出来。随着时间推移，机体保护性反应增强，SOD活性逐渐增加[6][7]。

2．活性氧变化与肺损伤程度的关系：实验结果表明：代表活性氧产生及代表肺损伤程度的各指标（EVLW、QL、L/P及肺血管蛋白漏出量等）皆在2h达高峰。从图4、5及6可以看出，EVLW与肺组织、肺灌洗液SOD活性，肺血管蛋白漏出量与肺淋巴SOD清除量之间皆有较好相关。提示活性氧变化与肺损伤程度的变化规律一致，当肺损伤程度加重时，活性氧亦增加，反之亦然。活性氧可能参与了烟雾吸入伤后早期肺损伤、肺水肿发生和发展。

活性氧怎样导致肺损伤？近来许多研究表明[8-11]，活性氧自由基直接及间接导致肺损伤、肺水肺。活性氧自由基可损伤细胞的关键成份，如细胞及亚细胞器质膜中不饱和脂肪酸，使之发生非特异性脂质过氧化反应，严重影响细胞及亚细胞器功能。并直接损伤肺泡Ⅱ型上皮细胞，使肺表面活性物质减少。还可间接刺激肺组织细胞受体，影响磷脂酶活性，促进花生四烯酸代谢，其代谢产物（PGS、TXA_2及活性氧）影响肺血管组织；还可破坏α-抑蛋白酶活性。通过上述机制，直接或间接地导致肺损伤、肺水肿。

3．吸入伤后肺组织中活性氧的来源是复杂的：一是来自缺血缺氧的肺组织。伤后发生低氧血症及肺组织灌注不足（LBV降低），导致活性氧产生增加[12][13]。二是来自聚集、粘附的白细胞。伤后见肺血管、间质及肺泡内有白细胞聚集（图2）。此白细胞活化后产生及释放O_2^-增加[14]。三是来自花生四烯酸代谢，本实验伤后花生四烯酸代谢增强（另文），产生活性氧增加[15]。

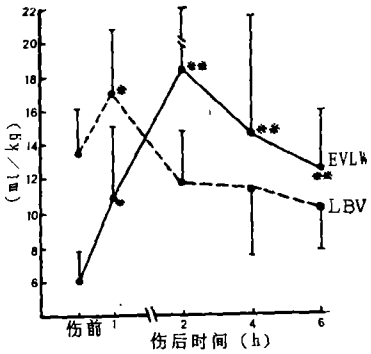


图1　EVLW与LBV的变化

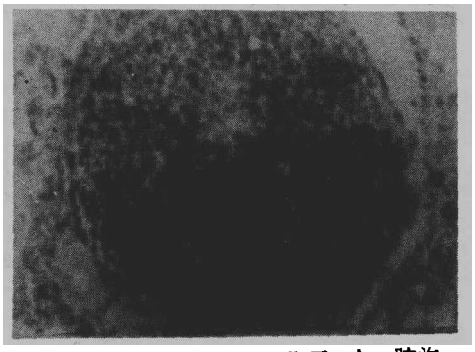


图2　H-E染色，100×，伤后6 h，肺泡腔可见粉红色水肿液，间质炎细胞浸润，小血管内大量中性白细胞聚集

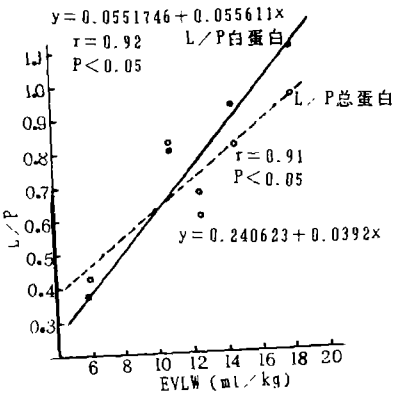


图3　L/P与EVLW变化关系

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

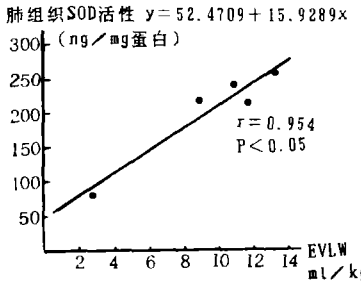


图4 EVLW与肺组织SOD活性

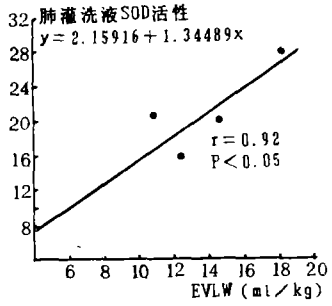


图5 EVLW与肺灌洗液SOD活性

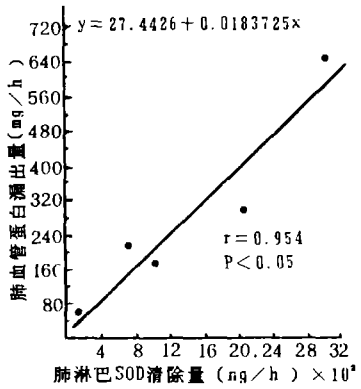


图6 蛋白漏出量与SOD清除量

参 考 文 献

1. 黎鳌，等。国内烧伤防治研究近况。烧伤研究（首届中美国际烧伤会议，重庆论文选集）。黎鳌、杨宗城主编。1983:347
2. Till OG, et al. Oxygen radical dependent lung damage following thermal injury of rat skin. J Trauma 1981; 23:4(269～277)
3. Li-Juen Jin, et al. The possible mechanisms of early disfunction after major burn. Abstracts of proceedings of First Sino-American Conference on Burn Injuries. Part III, 1985:109
4. Stothert JC, et al. Modified chronic lung lymph fistula in goats via thoracic duct. J App Physil 1978; 51(1):226～228
5. 赵琢道，等。一种测定SOD活力的新方法—碱性二甲基亚砜-Lumino化学发光法。(生物化学与生物物理学进展)1987;6:55～59
6. Talor AE, et al. The effects of oxygen radicals on pulmonary edema formation. Surg 1983; 94:3(433～438)
7. Taylor AE, et al. Oxygen radicals and the microcirculation. Physiologist 1981; 26:152～155
8. Freeman BA, et al. Biology of diseases-Free radicals and tissue injury. Lab Investigation 1982; 47:412～426
9. Parks DA, et al. Role of oxygen free radicals in shoch, ischemia, and organ preservation. Surgery 1983; 94:428
10. Repine JE, et al. Neutriphils and lung edema. Chest 1981; 81:5(47s～50s)
11. Tate RM, et al. Oxygen radical-induced pulmonary edema. Chest 1982; 81:5(57s～59s)
12. McCord JM. The superoxide free radical: Its biochemistry and pathophysiology. Surg 1983; 94:412～414
13. McCord JM, et al. Oxygen-derived radicals in postischemic tissue injury. N Eng Med 1685; 312:159～163
14. Fox RB, et al. A novel mechanism for pulmonary oxygen toxicity: Phagocyte mediated lung injury. Chest 1981; 80:3s
15. Neilsin H. Covaleut binding of peroxidezed phospholipid to protein III, reaction of individual phospholipids with different protein. Lipids 1981; 16:215

(收稿日期：1987年10月13日，修回日期：1988年5月30日)

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

The Relationship between Active Oxygen Radicals and Early Lung Injury after Smoke Inhalation Injury in Goats

Zhao Zhuodao, et al

(Burn Center, First Teaching Hospital, Third Military Medical College)

This study observed the relationship between active oxygen radicals and early lung injury after smoke inhalation injury in awake goats (N = 15) with chronic lung lymph fistular. We measured superoxide dismutase (SOD) to demonstrate the active oxygen radicals; Lung lymph flow (QL), lung lymph/plasma total protein and albumin ratio (L/P) , lung lymph total protein clearance (CL) , lung transvascular protein flux, extravascular lung water (EVLW) , as well as PaO_2 as parameters indicating lung injury.

The result demonstrated that during the earlier postinjury period the injuried animals were suffering from hypoxemia, matabolic acidosis and respiratory alkalosis. EVLW and QL increased sharply during the first hour. Interstitial and alveolar edema were seen under microscope. These results indicated that the animals develop lung edema and acute respiratory failure. Changs of QL and EVLW were similar to L/P, CL and lung transvascular protein flux; the correlation between L/P and EVLW was significant. These data showed that the pulmonary edema was mainly a permeability one. Changes of active oxygen radicals of lung lymph fluid and arterial blood were earlier than that of venous blood; and active oxygen radicals of arterial blood was slightly higher than that of venous blood. The active oxygen radicals in pulmonary tissue and fluid of lung lavage and the lung lymph SOD clearance increased immidiatly in postinjury. These data suggested that active oxygen radicals were increased and produced in lungs. The active oxygen radicals changed with EVLW, QL, L/P and lung transvascular protein flux; the correlation between EVLW and active oxygen radicals in pulmonary tissue, fluid of lung lavage, lung lymph SOD clearance and lung transvascular protein flux were all significant. These observations showed that early after smoke inhalation injury active oxygen radicals played a possible role in the development and progression of lung injury and pulmonary edema.

Key words: Lung/injuries; Superoxide dismutase/analysis; Burns, inhalation/physiopathology; Goat

注: In MesH: Smoke inhalation see Burns, inhalation

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