DOI:10.16016/j.1000-5404.1987.03.001

论 著

山羊烟雾吸入性损伤血栓素和前列环素的变化

黄跃生 黎 鳌 杨宗城 陈发明 何宝斌 傅琼芳 夏淑芳 魏巨菊 刘明政 姜坤元

（第一附属医院 烧伤研究所）

提 要 本实验制作慢性肺淋巴瘘模型13只，行烟雾吸入致伤。观测了伤后6小时内TXA_2和PGI_2含量，EVLW、$\dot{Q}_L$和L/P、血流动力指标、血气、血小板及白细胞计数。EVLW、$\dot{Q}_L$和L/P 1小时均明显增加，2小时达高峰，6小时仍在较高水平，提示为通透性肺水肿。TXA_2和PGI_2伤后均增加，TXA_2和TXA_2/PGI_2比值与EVLW和L/P在时间和程度上变化一致，提示它们可能与肺水肿形成有关。其机理可能通过直接作用和/或使血小板、白细胞聚集，释放化学介质，导致肺微血管通透性增加。此外，TXA_2在早期PAP增加中也可能起一定作用。

关键词 山羊；烟雾吸入性损伤；TXA_2；PGI_2；EVLW；$\dot{Q}_L$

吸入性损伤发生肺水肿的机制尚待阐明[1]。文献报道[2]，血管内皮细胞损伤、毛细血管通透性增加及呼吸衰竭与TXA_2和PGI_2失衡有关。吸入性损伤肺功能不全和肺水肿是否与此有关尚无报道。本实验旨在探讨烟雾吸入伤后早期TXA_2/PGI_2与肺内液体交换变化的关系。

材料和方法

山羊13只，体重17～30kg，按本所的模型并加改进制作慢性肺淋巴瘘。动物体质恢复、$\dot{Q}_L$稳定后进行致伤。

1. 致伤

局麻下经右颈外静脉插入漂浮导管至肺动脉，并行股动、静脉插管。在清醒状态下按本所模型经气管插管吸入烟雾致伤，观察6小时。

2. 观测指标和方法

TXA_2和PGI_2的稳定水解产物TXB_2和6-酮-$PGF_1\alpha$采用301医院提供的药盒进行放免测定；EVLW和CO用9310型肺水量机（美国产）热-绿染料双稀释法测定；PAP、PAWP、FAP用RMP-6004M（日本产）多道生理记录仪测定；用IL 1303血气分析仪测定血气；血浆和淋巴液蛋白、血小板和白细胞用常规方法检测；动物死亡或活杀后常规取材作病理检查。

3. 统计学分析

采用t检验、方差和回归分析，数据以M±SE表示。

结 果

1. TXB_2、6-酮-$PGF_1\alpha$ 伤后TXB_2明显增

本文缩写词：

EVLW：血管外肺水量；
L/P：肺淋巴/血浆蛋白比；
PGI_2：前列环素；
PAP：肺动脉（平均）压；
PAWP：肺动脉楔状压；
$\dot{Q}_L$：肺淋巴流量；
TXA_2：血栓素；
LLC：肺淋巴清除率；
CO：心输出量；
FAP：股动脉压

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

加（$P<0.05\sim0.01$），以2小时最高（图1）；6-酮-$PGF_1\alpha$除肺组织变化不明显外，伤后也增加，但增高的时间较晚，幅度也小于TXB_2。因此，TXB_2/6-酮-$PGF_1\alpha$比值明显增高（$P<0.05\sim0.01$），也以2小时最明显（图2）。

2. EVLW、$\dot{Q}_L$、L/P和LLC伤后1小时即明显增加，2小时达高峰，4、6小时仍维持在较高水平（图3）。

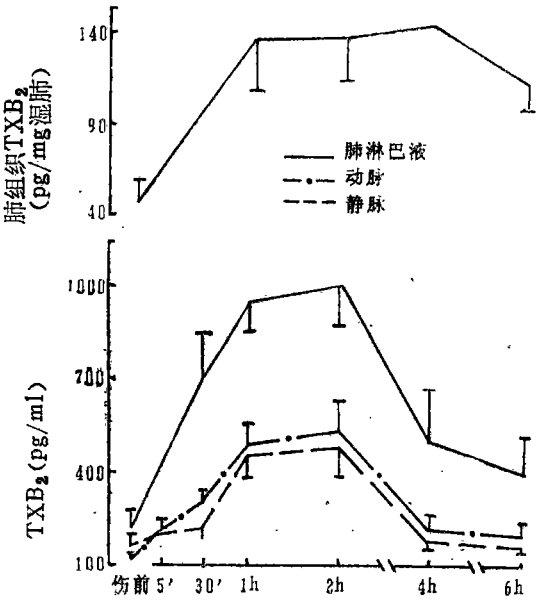


图1 TXB_2含量变化。伤后以2小时值最高，肺淋巴液中TXB_2高于血浆，增加幅度最大，提示主要为肺组织合成增加所致。伤后6小时仍未回复到伤前水平

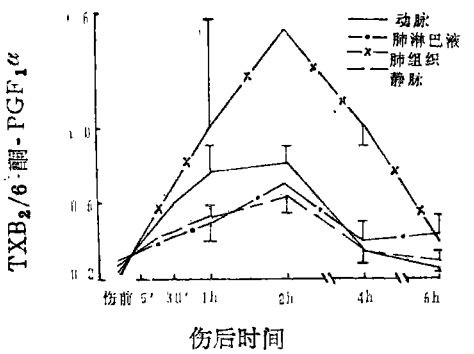
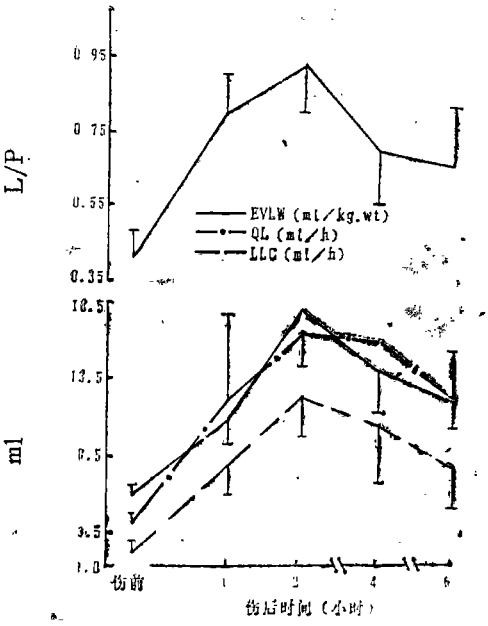


图2 TXB_2/6-酮-$PGF_1\alpha$比值变化。伤后二者比值均明显增加，肺组织$TxB_2/PGF_1\alpha$比值变化最明显，表明TXA_2和PGI_2发生了严重失调，平衡向TXA_2偏移



伤后时间（小时）

图3 EVLW、$\dot{Q}_L$、L/P和LLC的变化
在EVLW和$\dot{Q}_L$增加的同时，L/P和LLC也明显增加，表明为通透性肺水肿

3. 伤后2小时内动、静脉血小板计数进行性减少，6小时仍低于伤前（$P<0.01$），而静-动脉血小板差则进行性增加。

4. PAWP伤后5′、PAP伤后5′和30′均明显增加（$P<0.05\sim0.01$）；并分别于30′和1小时回到伤前水平。FAP和CO伤后均进行性降低。

5. 伤后PaO_2进行性降低，$PaCO_2$ 1小时内降低，A-aDO_2和$\dot{Q}_s/\dot{Q}_T$均增加（见表）。

6. 大体病理　气道粘膜充血、水肿，腔内见大量粉红色泡沫样液体；肺肿胀、出血，切面有血性泡沫样液涌出。光镜下气道粘膜溃疡、杯状细胞增多；肺间质水肿、出血、水肿套形成，中性白细胞浸润；肺泡腔充满水肿液和红细胞。

讨　论

1. 伤情特点及原因

结果显示，伤后早期即有严重低氧、低碳酸血症和酸碱平衡紊乱。PaO_2进行性降低，$\dot{Q}_s/\dot{Q}_T$和A-aDO_2增大，EVLW和$\dot{Q}_L$增加，提示已发生肺水肿和呼吸衰竭。呼吸衰竭的原因：(1)CO中毒：伤后5′血COHb%达

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

表 血气测定结果 M±SE

	伤前	伤后 5′	伤后 30′	伤后 1h	伤后 2h	伤后 4h	伤后 6h
Pa_2O(mmHg)	91.6 ±3.1	56.4** ±10.3	54.7** ±3.8	48.9** ±3.3	43.1** ±2.4	38.1** ±3.7	38.8** ±5.2
$PaCO_2$(mmHg)	35.1 ±1.0	25.8** ±1.7	29.4* ±2.2	30.5* ±1.7	31.4 ±2.2	29.9 ±3.4	43.4 ±10.2
A-aDO_2(mmHg)	23.3 ±2.2	60.2** ±13.5	63.5** ±5.9	62.2** ±6.8	70.1** ±4.6	75.5** ±4.3	69.6** ±9.8
$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$	2.4 ±0.5	10.2** ±4.9	5.8** ±0.9	5.7** ±0.6	6.0** ±0.2	6.9** ±0.5	7.8** ±2.2
COHb%	4.9 ±0.6	53.6** ±2.8	28.5** ±4.0	18.7** ±3.4	12.1** ±2.7	6.4 ±1.6	3.9 ±0.5
$[H^+]$	43.2 ±1.6	56.7** ±5.2	63.6** ±5.8	73.1** ±9.3	52.6** ±2.6	57.7 ±8.7	60.9 ±17.4
HCO_3^-(mEq/L)	20.2 ±0.8	12.3** ±1.2	12.3** ±1.1	13.4** ±1.1	14.9** ±1.1	14.3** ±1.1	14.1** ±1.3
SBC(mEq/L)	22.2 ±0.6	15.5** ±1.2	14.0** ±1.1	14.2** ±1.1	16.7** ±0.8	15.5** ±2.1	15.9** ±2.2
BEf(mEq/L)	−5.1 ±0.8	−14.4** ±1.6	−15.4** ±1.5	−15.0** ±1.6	−11.9** ±1.2	−21.2** ±7.7	−13.3** ±3.0

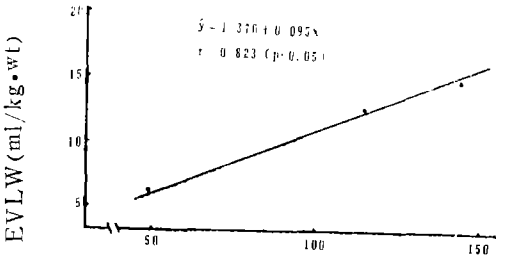
* $P \leqslant 0.05$　　** $P \leqslant 0.01$

53.6±2.8%；(2)缺氧：主要因气道粘膜充血、水肿、平滑肌痉挛，腔内液体和脱落粘膜堵塞气道，影响通气所致；(3)肺水肿：伤后1小时始，EVLW、$\dot{Q}_L$、L/P和LLC同时明显增加，表明为肺微血管通透性增加所致。

2. TXA_2/PGI_2 比值失衡在呼吸衰竭中的作用

肺是产生 TXA_2 和 PGI_2 的主要部位之一。肺实质和支气管主要合成 TXA_2，血管内皮细胞主要合成 PGI_2。TXA_2 使血小板、白细胞聚集和释放化学介质，收缩血管和支气管平滑肌，PGI_2 则与之相反。二者平衡的失调与肺损伤有关。

(1)、TXA_2/PGI_2 比值失衡与肺水肿的关系：本实验 TXA_2 和 PGI_2 伤后均明显增加，TXA_2/PGI_2 比值增加使平衡向 TXA_2 偏移。肺淋巴液中的含量高于血浆，提示主要为肺组织合成增加所致。TXA_2 和 $TXA/_2$ PGI_2 比值、EVLW、$\dot{Q}_L$ 和L/P在时间和程度上变化一致，且 TXA_2 与EVLW和L/P相关显著（图4），提示 TXA_2 增加与肺微血管通透性损伤有关。可能通过下列途径引起：①直接损伤肺微血管：有报道 TXA_2 可能通过直接作用参与肺水肿形成[3]。TXA_2 还是烧伤皮肤水肿（通透性水肿）的介质[4]，提示 TXA_2 可能直接引起肺微血管通透



TXA_2(pg/mg湿重)

图4　TXA_2 与EVLW的关系

二者呈明显的线性相关（$r = 0.823, P < 0.05$），提示 TXA_2 可能在肺水肿形成过程中起一定作用

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

性损伤。②TXA_2/PGI_2比值失调：PGI_2能抑制TXA_2引起的血小板和白细胞聚集及介质释放，维持血管内皮完整性。输注PGI_2可减轻油酸所致的肺损伤，使$\dot{Q}_L$减少。TXA_2与ARDS有关[2]，在输注凝血酶所致的通透性肺水肿中起重要作用[5]。本实验发现，伤后TXA_2/PGI_2比值增大，表明发生了平衡失调。体内PGI_2相对不足，TXA_2因失去拮抗作用而致肺微血管损伤。③间接作用：TXA_2是已知最强的内源性血小板聚集剂，血栓形成的一个重要环节是TXA_2引起血小板聚集的激发[6]，而肺栓塞能引起通透性肺水肿[7]。有报道肺栓塞和肺水肿与TXA_2有关[8]。兔烟雾吸入伤后血小板聚集增强，并有在肺微血管内形成微血栓的趋势。本实验发现伤后静－动脉血小板差（肺内阻留的血小板）增加，外周血小板减少，与EVLW明显相关，提示TXA_2可通过使血小板聚集，形成微聚物阻塞肺微血管，使其通透性增加。TXA_2也使白细胞聚集，进而释放白三烯、活性氧等，引起肺微血管损伤[9]。

(2)、TXA_2/PGI_2比值失衡与PAP的关系：TXA_2可能也参与了早期PAP的增加。因为伤后5′和30′，无论TXA_2和PAP均明显增高。大量文献报道，PAP增高与TXA_2/PGI_2比值失衡有关。其机理一方面是TXA_2直接收缩肺微血管和使血小板、白细胞聚集，阻塞肺微循环；其次，TXA_2使支气管收缩、痉挛[10]，引起通气障碍和缺氧，使PAP增加。但1小时后，TXA_2继续增加，而PAP却回到伤前水平，可能原因是：①早期PAP增加是多因素作用所致，TXA_2只是其中之一。②肺血管床对TXA_2的加压作用可能产生耐受性。有人给犬重复注射TXA_2的水解产物TXB_2后，肺动脉加压反应逐渐减弱[11]。③1小时后PGI_2开始明显增加，抵消了TXA_2的部分作用。因为输注PGI_2可使增加的肺血管阻力降低[12]。④血管通透性增加发生早而严重（伤后1小时），使TXA_2的加压作用难以充分表现出来。

（本实验病理部分得到柳风轩老师的热情指导，谨致谢意。）

参考文献

1. 黎鳌，等。两年来全军烧伤治疗研究的进展。解放军医学杂志 1983；8：226
2. Slotman GJ, et al. Thromboxane and prostacyclin in clinical acute respiratory failure. J Trauma 1985; 39:1
3. Harlan J, et al. Selective blockade of thromboxane A2 synthesis during experimental E. Coli bacteremia in the goat. Effect on hemodynamics and lung water. Chest 1983; 83:75s(Suppl)
4. Alexander F, et al. Arachidonic acid metabolites mediate early burn edema. J Trauma 1984; 24:709
5. Garcia-Szabo RR, et al. Thromboxane generation after thrombin. Protective effects of thromboxane synthetase inhibition on lung fluid balance. Circ Res 1983; 53:214
6. Moncada S, et al. Arachidonic acid metabolites and interactions between platelets and blood vessel walls. N Engl J Med 1979; 300:1142
7. Malik AB, et al. Mechanisms of lung vascular injury after intravascular coagulation. Ann NY Acad Sci 1982; 384:213
8. Szabo RC, et al. Role of thromboxane in pulmonary response to pulmonary microembolization. Chest 1983; 83:76s(Suppl)
9. Hammerschmidt DE, et al. Leukocyte and lung injury. Chest 1983; 83:16s(Suppl)
10. Granström E, et al. The thromboxanes. In: Prostaglandins and related substances. Pace-Asciak and Granström(eds). Elsevier Science Publisher, BV, p45, 1983
11. Friedman LS, et al. Cardiovascular and pulmonary effects of thromboxane B2 in dogs. Circ Res 1979; 44:748
12. Krausz MM, et al. Prostacyclin reversal of lethal endotoxemia in dogs. J Clin Invest 1981; 67:1118

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

Changes of Thromboxane and Prostacyclin after Smoke Inhalation Injury in Goats

Huang Yuesheng, et al (Research Institute of Burn Medicine, Third Military Medical College)

Smoke inhalation injury was inflicted to 13 goats with chrnoic lung lymph fistula. The contents of thromboxane A_2(TXA_2) and prostacyclin(PGI_2) in plasma, lung lymph fluid, and lung tissues were measured in the 6-hour-period after injury with radioimmunoassay. Extravascular lung water(EVLW), the quantity of lymph fluid ($\dot{Q}_L$), the ratio of protein contents in lung lymph and plasma(L/P), hemodynamic parameters, blood gases, platelet count and WBC count were also determined.

It was found that EVLW, $\dot{Q}_L$ and L/P increased markedly in the 1st hour, reached the peak of elevation in the 2nd hour, and remained higher than the pre-injury level in the 6th hour after injury, which implies the existence of permeability pulmonary edema. Both TXA_2 and PGI_2 also increased markedly after injury. The changes of TXA_2 and TXA_2/PGI_2 ratio were in parallel to those of EVLW, $\dot{Q}_L$ and L/P in time course and in degree, which implies that the changes of TXA_2 and PGI_2 might play an important role in the genesis of permeability pulmonary edema. The mechanism might be the direct injury of the two substances and/or the precipitation of platelet and WBC aggregation which can release certain chemical mediators to increase the permeability of the capillaries. In addition, TXA_2 might also result in the early elevation of pulmonary arterial pressure.

Key words: Goat; Smoke inhalation injury; Thromboxane A_2; Prostacyclin; Extravascular lung water; Quantity of lymph fluid

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