DOI:10.16016/j.1000-5404.1987.03.003

家兔烟雾吸入后血小板聚集和血清纤维蛋白降解产物的动态变化

安 静 黎 鳌 杨宗诚 何宝斌（第一附属医院 烧伤研究所）

提 要 本实验采用比浊法（Born's法）和葡萄球菌猾集试验分别检测了家兔烟雾吸入伤后，外周血中血小板最大聚集率（PAR）和血清纤维蛋白降解产物（FDP）的变化，并辅以肺水量和肺脏的病理检查。结果表明：PAR于伤后2、10小时明显升高；血小板计数从伤后30分钟开始明显减少，持续24小时；伤后血中FDP升高，以6、24小时最为明显。病理检查发现：伤后动物有肺泡内水肿及出血，肺间质有纤维蛋白沉积，肺小血管内血小板凝集、脱颗粒；肺水量明显增加。伤后血小板和FDP的变化与动物的呼吸困难加重相一致。因而认为：烟雾吸入伤后，血小板和FDP在肺损伤的发展中可能起一定重要作用。

关键词 血小板聚集；纤维蛋白降解产物；肺水肿；烟雾吸入伤

烟雾吸入，可引起肺组织损伤，发生肺水肿，已为大家所稔知。由于因素较复杂，肺水肿的发生机制至今未能完全阐明。许多学者从不同侧面进行探讨，例如：Stephenson[1]发现狗烟雾吸入后，肺动脉压和肺血管阻力明显升高，与肺水量增加关系密切，认为可能是肺水肿的原因之一。我们学校从炎症介质等方面曾进行了研究，发现烟雾吸入伤后早期，在肺水量明显增加之前，肺组织和血液内环磷酸腺苷（cAMP）、前列腺素、5-羟色胺的含量即明显升高，6小时内，肺水肿逐渐加重，cAMP等介质的含量亦维持在较高的水平，提示它们可能通过不同途径参与了肺水肿的发生和发展。近年来，血液凝固和纤维蛋白溶解（下称血凝和纤溶）系统在急性呼吸困难综合征（ARDS）中的致病作用受到了重视，被认为是肺水肿的重要原因之一[2][3]。然而，烟雾吸入伤后，血凝和纤溶系统的变化和对肺水肿发生发展影响如何，在所查阅的文献中尚未见报告。为此，本实验将血小板和纤维蛋白降解产物（FDP）作为血凝和纤溶系统的代表，观察了二者在烟雾吸入伤后的变化和内在联系，为阐明烟雾吸入伤后肺水肿的发生机制提供另一参考依据。

材料和方法

实验分组

选用本地区健康家兔48只，体重2.8～3.4kg，雌雄不限，实验前除一般常规检查外，并进行血小板最大聚集率、血小板计数、FDP，纤维蛋白原含量的检查和动脉血气分析。动脉血气分析从耳中央动脉穿刺取血，其余从股静脉或后肢静脉穿刺取血。致伤动物随机分成4组，每组10只，用本中心的家兔烟雾吸入伤模型。伤后30分钟，2小时、6小时和24小时，抽血进行血液指标检测后，股动脉放血活杀，取肺组织进行病理检查和肺水量测定。另外，24小时组曾在10小时增加了一次血液指标的检测。对照动物（N＝8）不致伤，抽血进行指标检测后活杀。

检测指标及方法

1．血小板最大聚集率：通过光电比浊法测定[4]。

2．血小板计数：光镜下直接计数。

3．FDP测定：应用葡萄球菌猾集试验检测[5]。

4．纤维蛋白原测定：应用亚硫酸钠法。

5．肺水量：采用本实验室的干湿称重法。

6．动脉血气分析：使用IL1303型血气分析仪和IL282血红蛋白分类仪检测。

7．病理检查：左肺下叶背部取材，按光镜和电镜常规处置标本，进行检查。

统计学处理：使用苹果Ⅱ型电子计算机的单因

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

素多总体程序进行处理，均以 $P<0.05$ 为差别显著。

结　果

1. 血小板最大聚集率（PAR）

如表1所示，PAR 于伤后2小时和10小时升高，分别达58.88±6.22%和54.00±12.44%，与对照组比较有显著差别（$P<0.05$），24小时略有下降，但仍高于对照值。

2. 血小板计数（PC）

如表1所示，对照值为48.59±6.40万/mm³，伤后30分钟，血小板计数即明显减少，6小时最低，24小时次之，分别为对照水平的52%和67%。伤后各时相点PC均明显低于对照水平（$P<0.05$）。

3. FDP

伤后整个过程，各时相点血清FDP值较对照组的明显升高（$P<0.05$），以24小时为最高，达8.37±2.203μg/ml，24小时次之，为6.10±1.490μg/ml，二者与其它各组比较均有显著差别（表1）。

4. 纤维蛋白原（FN）

伤后30分钟至6小时逐渐下降，6～24小时略上升，但均无意义（表1）。

表1　血液中各项指标测定结果（$\bar{X}\pm SD$）

组　别	PC（万/mm³）	PAR（%）	FDP（μg/ml）	FN（mg/ml）
对　照	48.59±6.396	44.00±4.751	0.95±0.870	421.88±63.69
30′	35.23±6.330△	40.88±8.409	2.71±0.916△	432.50±93.10
2°	35.71±3.370△	58.88±6.221△	4.31±0.816△	410.00±77.68
6°	25.34±4.504*	42.44±13.770	6.104±1.490*	358.89±74.28
10°	39.53±7.422△	54.00±12.439△	4.09±0.948△	502.00±108.90
24°	33.42±4.182△	49.88±8.640	8.37±2.203*	481.25±83.36

△：与对照组比较，差别显著。　*与各组比较，差别显著。

5. 肺水量

对照值为78.57±0.477%，伤后30分钟即开始上升，2小时以后各组均达79.70%以上，与对照组相比差别显著（$P<0.05$），肺湿重/肺干重和肺体指数与肺水量的变化基本相同（表2）。

表2　肺水量、湿/干、肺体指数（$\bar{X}\pm SD$）

组别	动物数	肺水量%	肺湿/干重	肺体指数
对照	8	78.57 ±0.477	4.63 ±0.091	0.324 ±0.042
30′	10	79.04 ±0.620	4.66 ±0.172	0.340 ±0.027
2°	10	79.70 ±0.890△	4.85 ±0.200△	0.340 ±0.053
6°	10	79.79 ±0.341△	4.89 ±0.068△	0.387 ±0.028△
24°	10	79.78 ±0.394△	4.93 ±0.110△	0.390 ±0.052△

6. 动脉血气分析

pH：伤后30分钟，pH 从对照水平的 7.372 下降至7.142，差别显著。2小时以后上升，至6小时恢复达对照水平（表3）。

动脉氧分压（PaO_2）和血氧饱和度（SaO_2）：二者变化基本一致，伤后有下降趋势，但与对照相比无统计学意义（表3）。

二氧化碳分压（$PaCO_2$）：伤后各时相略有升高，但仍属正常范围。6小时达40.88mmHg，升对照组相比，差别显著（表3）。

碳氧血红蛋白（HBCO），伤后30分钟明显上高，为24.31%，以后渐降，伤后6小时至对照值（表3）。

检查7. 病理血

光镜所见，气管粘膜下组织疏松、水肿，小内管扩张充血。肺部主要病变为血管内充血，肺泡在水肿和出血及中性白细胞浸润（图1），30分钟时较轻微，24小时较明显。

电镜所见：肺泡隔水肿，毛细血管内皮细胞肿胀，核旁线粒体肿胀形成空泡，小血管腔内血小板聚集、变形、伸出伪足，多数血小板有颗粒排空现象（图2）。部分血小板与白细胞、红细胞聚集与一起，有形成微血栓之趋势（图3现）型型。I肺

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

表3 动脉血气分析结果（$\bar{X}\pm SD$）

组别	pH	$PaCO_2$(mmHg)	PaO_2(mmHg)	HBCO(%)	SaO_2%
对照	7.372±0.055	30.38±1.514	91.30±5.649	6.38±2.209	95.58±0.774
30′	7.124±0.114*	31.43±5.538	86.56±8.638	24.31±4.895*	90.27±4.530
2°	7.334±0.062	35.37±5.719	83.81±4.528	12.83±2.854*	94.28±1.420
6°	7.315±0.079	40.88±12.816Δ	79.50±15.625	7.38±2.176	91.62±8.560
10°	7.409±0.052Δ	34.93±4.896	88.61±6.181	/	/
24°	7.385±0.445	33.80±2.868	85.56±5.189	5.85±2.596	95.32±1.290

皮细胞无明显变化；肺泡Ⅱ型上皮细胞变性，核周间隙增大，内质网扩张，肺泡腔内有纤维蛋白沉积（图4）。

讨论

1．本实验采用比浊法动态检测了烟雾吸入伤后，家兔末梢循环中PAR和PC，同时通过葡萄球菌猬集试验测定了FDP的变化，发现伤后PAR明显变化，于2、10小时增加；伤后30分钟，PC明显减少，FDP升高，伤后24小时内，二者的变化基本是持续的，均以6、24小时最为明显。而伤后血小板和FDP的变化与动物的临床表现是一致的，随着血小板减少，FDP升高，呼吸困难加重，肺水量增加，肺充血、肺泡内水肿及出血十分明显。伤后6小时，$PaCO_2$升高，FDP明显增加，血小板降低至对照水平的52%，达最低水平。同时，电镜下发现肺间质有纤维蛋白沉积，小血管血小板数量增多，血小板变形、与红细胞、白细胞聚集在一起，多数血小板有颗粒排空现象。肺泡隔超微病变亦以2、6小时最为明显，与体外检测的FDP、血小板变化规律相吻合。可以认为：血小板、FDP的变化与烟雾吸入伤后肺损伤的发展有密切关系。

电镜下，肺小血管内血小板数量增多，提示血小板淤滞在肺内，这可能是伤后末梢循环PC减少的重要原因。血小板淤滞在肺内的机制尚不清楚，可能原因有：（1）伤后早期，HBCO显著升高，PaO_2下降，机体缺氧，血小板聚集功能增强[6]。（2）伤后动物肺脏明显出血，说明有肺血管损伤，血管损伤可直接激活血小板，使其聚集。（3）光镜下见肺淤血、肺泡内水肿和出血，说明肺循环障碍。血流速度减慢，有利于血小板聚集。（4）肺动脉在其行走过程中反复分枝，在小动脉和毛细血管移行处，形成一捕捉陷井结构[7]，能扣留循环中的微栓子，使血小板淤滞在肺内，导致肺损伤。

血小板聚集后，可通过机械阻塞作用引起或加重肺损伤。本实验体外检测受伤动物末梢血液PAR升高，电镜下发现肺小血管被聚集的血小板、红细胞和白细胞所阻塞，提示烟雾吸入伤后，肺水肿的发展可能与血小板聚集、血栓的阻塞作用有关。这种机械阻塞作用可使阻塞近端血管充血，静水压升高；阻塞远端血管血液供应不足，缺氧，组织受损；进而致血管内皮细胞受损，血管通透性增加，促进肺水肿的发展。但有实验认为[8]：血小板血栓阻塞因素的致病作用并不重要，重要的在于它们所释放的化学递质。本实验电镜下，也见到肺小血管内多数血小板有颗粒排空现象，这是血小板释放脱颗粒的结果，说明一些化学递质被释入肺循环。正常时，血小板和其它组织细胞释放的微量化学递质，可被血流迅速冲走、灭活，对肺组织几乎无作用。血小板聚集后，化学递质的释放量增加，加之血流阻塞不能及时地将其冲走、灭活，致局部化学递质浓度升高，对肺脏产生损害作用。如5-HT可通过迷走神经反射和直接作用，引起气道平滑肌痉

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

挛，气体交换阻力增加，动物表现为呼吸困难。血栓素可使小动脉收缩，引起肺循环障碍。所以，从我们的实验结果来看，血小板聚集继之形成微血栓，对肺脏的损伤既有物理作用（栓塞），也有化学作用（递质）。

2．血栓形成后，除通过血小板致肺损伤外，另一因素即FDP的作用。正常情况下，血中FDP含量甚微，烟雾吸入伤后，FDP升高的原因可能有：（1）早期肺内纤溶酶元激活物（PLA）增加，PLA能使纤溶酶原转变成纤溶酶。（2）烟雾中有害物质致血管损伤，激活血凝和纤溶系统，最终产生大量的FDP入肺循环，致其浓度升高。FDP具有许多生物活性[9]，通过多个途径参与肺损伤。本实验中，FDP的升高与肺水量的增加相一致，提示FDP与肺水肿的发展有关，可能通过下列途径实现：

（1）除纤维蛋白和FDP可直接使血管内皮细胞收缩、增大间隙外[10][11]，FDP还可使血管内皮细胞的隐蔽受体暴露，增大炎症介质的作用，进一步使血管通透性增加[12]。Lindquist等[13]从肺血栓动物的肺淋巴液中，曾分离出的血管通透性增加因子认为即FDP的一种。

（2）纤维蛋白沉积于血管内和肺间质，可致肺组织和血管内皮细胞损伤，血管通透性增加。本实验电镜下发现肺间质内有纤维蛋白条索，提示烟雾吸入伤后，纤维蛋白可能参与肺水肿的发展。

（3）低分子FDP的趋化作用可使白细胞聚集、浸润，白细胞聚集后，释放过氧化物等，可进一步导致血管内皮细胞损伤，本实验电镜下不仅发现纤维蛋白沉积，同时发现大量中性白细胞浸润，是符合上述观点的。

参考文献

1. Stephenson SF, et al. The pathophysiology of smoke inhalation injury. Ann Sury 1975; 182:652
2. Saldeen T. The microembolism syndrom. Microvas Res 1976; 11:227
3. Haynes JB, et al. Elevated fibrinogen dagradation products in the ARDS. Am Rev Res Dis 1980; 122:841
4. 忻伟钧，等。一种改良的自动平衡血小板聚集仪。中华物理医学杂志1983；12:227
5. 王振生，等。血清纤维蛋白（原）降解产物的测定（葡萄球菌猾集试验）。中华医学杂志 1978；4:220
6. Peter S, et al. The effect of acute change arterial blood pH and PO_2 on platelet aggregation. Microvas Res 1981; 22:324
7. Knisely WH, et al. Preliminary observations of catchtrap architecture of pulmonary in health and their responses following distant somatic burns. Anst Rec 1954; 118:320
8. Vaage J, et al. Aggregation of blood platelets and increased hydranlic conductivity of pulmonary exchange vessels. Acta Physilo Scand. 1976; 98:175
9. Saldeen T. Fibrin-derived peptide and pulmonary injury. Am NY Acad Sci 1982; 384:319
10. Kadish JL, et al. The effect of fibrin on cultured vascular endotheliat cells. Tissue and Cell. 1979; 11:99
11. Rowland DN, et al. Fibrin-mediated vascular injury identification of fibrin peptide that mediate endothelial cell retraction. Thromb Res 1981; 23:465
12. Saldeen T, et al. A peptide derived products from fibrinogen inhibits angiotens in converting enzyme and potentiates the effects of bradykinin. Thromb Res 1981; 23:456
13. Lindgnist O. Demonstration of a permeability increase factor interstital fluid from the lung following thrombin induced pulmonary microembolism in the dog and rat. Microvas Res 1976; 10:238

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

Dynamic Changes of Platelet Aggregation and Serum Fibrin Derived Products after Smoke Inhalation Injury in Rabbits

An Jing, et al (Research Institute of Burn Medicine, Third Military Medical College)

The dynamic changes of the maximal platelet aggregation rate (PARm) and serum fibrin derived products(FDP) after smoke inhalation injury in rabbits were observed. The pathological changes of the lung tissues and lung water content were also studied after the animals were killed. It was found that PARm increased in the 6th and 22nd postburn hours(PBH), the platelet count decreased progressively right after injury, and FDP increased in the 6th and 24th PBH. In addition, there were alveolar edema and hemorrhage with deposition of fibrin in the lung parenchyma. In the lumen of some small pulmonary vessels, platelet aggregation with evacuation of their granules was demonstrated, which implies there is release of certain chemical mediators. The lung water content increased apparently. Clinical symptoms such as difficulty in bretahing. rales over the chest, etc developed along with the changes of platelets and FDP.

On the basis of the analysis of the results listed above, it is proposed that the changes of platelets and FDP may play an important role in the development of pulmonary damage after smoke inhalation.

Key words: Inhalation injury; Platelet aggregation; Fibrin derivde products; Rabbit

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

家兔烟雾吸入后血小板聚集和血清纤维蛋白降解产物的动态变化 （正文见第341页）

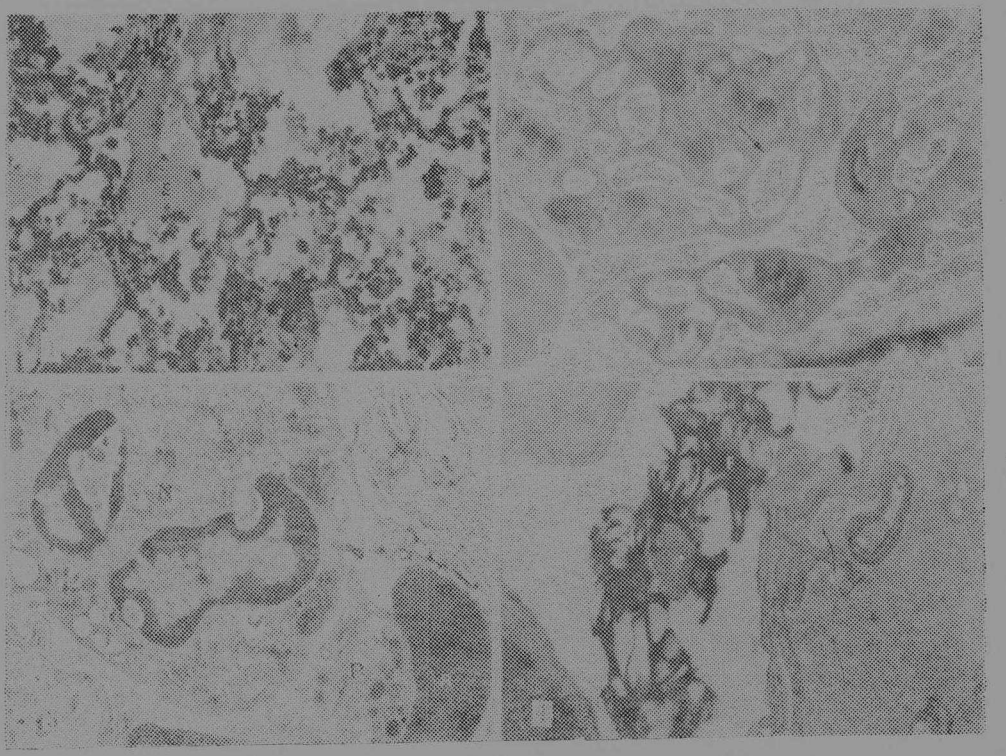


图1　伤后24小时，肺泡内水肿（E）。HE×1000
图2　伤后2小时，肺小血管内血小板聚集(P)，血小板变形，并有颗粒排空现象(箭头)。×15 000
图3　伤后2小时，肺小血管内血小板（P），红细胞（R），白细胞（n)。×12 000
图4　伤后30分钟，肺泡腔内有大量的纤维蛋白条索（F）。×12 000

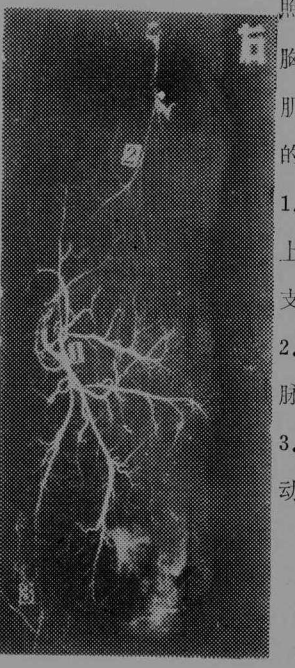
胸锁乳突肌肌瓣血管的巨微解剖 （正文见第265页）



照片1、

胸锁乳突肌的动脉

1. 枕动脉肌支
2. 颈外动脉肌支
3. 甲状腺上动脉肌支
4. 肩胛上动脉肌支
5. 椎动脉肌支
6. 颈外动脉
7. 甲状颈干



照片2、

胸锁乳突肌动脉间的吻合

1.甲状腺上动脉肌支
2.颈外动脉肌支
3.肩胛上动脉肌支

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