DOI:10.16016/j.1000-5404.1987.03.005

山莨菪碱治疗犬呼吸窘迫综合征肺脏病理观察

陈正堂 （第二附属医院 呼吸中心）

指导教师：毛宝龄 史景泉 郭先健 朱梅刚 陈聪连

提 要 本文观察了油酸型犬呼吸窘迫综合征(RDS)对照组和山莨菪碱治疗组肺脏光镜与电镜改变，讨论了RDS的发病机理，认为在RDS的主要病变肺水肿的形成中，有血流动力学因素参与。山莨菪碱对RDS的治疗作用，可能在于其稳定溶酶体膜和对细胞的直接保护作用。尚需进一步研究。

关键词 呼吸窘迫综合征；油酸；犬；山莨菪碱

为进一步探讨成人呼吸窘迫综合征(ARDS)的发生和山莨菪碱(654-2)对其治疗作用的机理，本文观察了实验性犬RDS对照组（对照组）和山莨菪碱治疗组（治疗组）肺脏光镜、电镜改变，现将结果报告如下。

材料和方法

成年杂种犬17只，雌雄不拘，体重11～18kg。随机分成两组，对照组8只，治疗组9只。常规麻醉、固定。对照组经股静脉注油酸0.06ml/kg，复制RDS模型。治疗组则在注油酸后立即注入山莨菪碱10mg/kg，此后每小时同量追加一次。两组的症状、体征及血气指标均符合RDS诊断标准[1]。六小时后股动脉放血活杀，立即尸检，取肺脏记录肉眼改变。光镜标本系10%甲醛液固定，在病变明显处取1～2块，石蜡包埋切片，HE染色。电镜标本两组各取5只，分别取自右肺上、中、下叶，预固定于3%戊二醛磷酸缓冲液，后固定于1%OsO_4液，环氧树脂618包埋，LKB8800型超薄切片机切片，醋酸铀枸橼酸铅双重染色，DXB_2-12和DXA_4-10型电镜观察。

结果

一、肉眼观察

对照组双肺充血水肿状，表面有大小不等的暗红色斑片散在，并有多量点片状出血，病变以后背部明显。气管及肺切面有多量白色泡沫样液体流出，部分切面有暗红色实变区。治疗组所见基本相同。

二、光镜观察

主要病变为间质和肺泡水肿、出血，透明膜形成，急性肺炎，小血管血栓形成，肺不张及肺气肿等。治疗组病变较对照组轻，各例均未见重度改变。见附表。

附表 对照组和治疗组病理改变严重度*比较

病理改变	对照组(n=8)				治疗组(n=9)			
	轻	中	重	累计	轻	中	重	累计
间质水肿	5	3	0	8/8	9	0	0	9/9
肺泡水肿	1	2	5	8/8	3	6	0	9/9
间质出血	8	0	0	8/8	6	0	0	6/9
肺泡出血	1	5	2	8/8	5	4	0	9/9
透明膜形成	8	0	0	8/8	6	0	0	6/9
肺炎	2	5	1	8/8	2	7	0	9/9
小脓肿	1	0	0	1/8	0	0	0	0/9
小血管血栓形成	2	0	0	2/8	1	0	0	1/9
肺不张	4	3	0	7/8	5	4	0	9/9
肺气肿	4	4	0	8/8	6	3	0	9/9

*严重度：轻=病变少而散在；重=病变多而弥漫；中=居轻中之间

三、电镜观察

对照组：肺毛细血管充血明显（5/5），其腔内每见（4/5）中性白细胞聚集（图1），偶见（1/5）纤维凝集，未见血小板凝集（0/5）。毛细血管内皮细胞均显示不同程度肿胀，胞浆基质电子密度降低，饮泡增大，大小不等（5/5）。各例均见明显的不对称的间质水肿，即间质厚部明显水肿增宽，而其对侧间质厚度基本正常（图1，3）。肺泡腔内大都充满颗粒状蛋白性水肿液（4/5）。一

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

例见有透明膜形成（1/5）。透明膜为呈颗粒状的血浆蛋白组成，未见其中有纤维蛋白及坏死细胞碎片，透明膜下肺泡上皮细胞未见明显损害(图2)。肺泡出血（3/5），中性白细胞浸润(2/5)，并可见纤维素及坏死细胞碎片（1/5）。此外，肺泡腔内还可见到表面活性物质以空泡化的髓样结构形式出现（1/5）。Ⅰ型肺泡上皮细胞轻度肿胀（5/5），偶见空泡形成（1/5）；Ⅱ型肺泡上皮细胞则显示内质网扩张，核周间隙扩大，板层小体排空明显（3/5）。此外，还可见到Ⅱ型肺泡上皮细胞脱落到肺泡腔，偶见其增生，增生者细胞器有空泡化现象（1/5）。

治疗组：肺毛细血管充血仍明显（5/5），甚至可见（2/5)典型的红细胞淤滞现象（图3）。管腔内仍有纤维素及中性白细胞聚集（4/5），但后者内部颗粒较对照组所见者为多（图4）。毛细血管内皮细胞肿胀（5/5)似较对照组轻，饮泡较少。仍有间质不对称水肿（4/5），但较轻。肺泡水肿所见频数（3/5)较对照组少，且蛋白性水肿液致密度较对照组为低。未见透明膜形成（0/5)。肺泡腔内有红细胞及充满颗粒的白细胞（2/5），有的还可见纤维素和空泡化的呈髓样结构的表面活性物质。肺泡巨噬细胞结构清楚，溶酶体较多（2/5,图5），并可见其吞噬坏死细胞碎片现象（1/5)。Ⅰ型肺泡上皮细胞亦显示轻度肿胀（5/5）；Ⅱ型上皮细胞增生现象多见（2/5），增生者也有明显的空泡样变，但板层小体形态较正常，排空现象少见（图6）。

讨　论

实验性犬RDS肺脏病理形态学改变，已有一些报道[2][3]，本文的观察结果与其基本一致。关于其发病机理，文献亦有所讨论。但间质水肿不对称现象，文献讨论较少。Nunn氏[4]曾指出肺泡上皮基底膜下的组织间隙与毛细血管的关系是非对称的。在间质厚部一侧，间隙厚度大于1～2μm，含有丰富的胶原纤维，称为毛细血管的“服务侧”（Service）；而其对侧，内皮细胞和上皮细胞紧密相对，肺泡－毛细血管膜厚度一般小于0.4μm，为毛细血管的“活动侧”，并认为气体交换在此侧效率较高。这样的区分有较大的病理生理学意义。Cottrell等[5]报道，由过度漏出压梯度引起的血流动力性肺水肿，肺泡间质水肿，间隙膨胀主要在“服务侧”，即间质厚部，而“活动侧”肺泡－毛细血管膜的总厚度没有很大的增加。本文观察到肺泡上皮和毛细血管内皮细胞有不同程度损伤，血浆蛋白乃至纤维蛋白渗出，透明膜形成，以中性白细胞为主的炎症细胞渗出及红细胞漏出，说明实验性犬RDS主要表现为渗出性肺水肿改变；同时有间质水肿不对称现象，表明有血流动力性肺水肿并存。后者的形成，可能与下列两个因素有关：（1）、表面活性物质分泌减少，活性下降，使肺泡表面张力增大，肺毛细血管流体静压相对升高。本文观察到Ⅱ型肺泡上皮细胞内质网明显扩张，有空泡化现象，有的脱落到肺泡腔，说明其代谢功能有一定障碍，因而影响表面活性物质的合成和分泌。此外，板层小体排空现象与肺泡水肿均较多见，进入肺泡的表面活性物质，可被水肿液破坏、失活。刘志远通过测定支气管灌洗液的表面张力，反证出油酸致犬RDS时肺表面活性物质活性是下降的。（2）、曾报道实验性RDS有肺动脉压升高。这两个因素，共同形成了一定的压力梯度，导致了血流动力性肺水肿。

在光镜下，治疗组病变以轻度居多，未见重度改变。而对照组多为中、重度改变，且病变检出率较高。在电镜下，治疗组毛细血管内皮细胞肿胀及间质水肿较对照组轻，肺泡水肿较少见，蛋白性水肿液没有对照组致密，未见透明膜形成。这均表明治疗组病变较对照组轻，证明654-2对实验性RDS有一定的治疗作用，与本实验室先前观察的654-2治疗实验性犬RDS临床表现，血气，胸片及病理改变获得改善的结果是一致的。关于654-2的作用机理，以前的文献大都认为主要在于解除微小动脉痉挛，抑制粒细胞和血小板聚集，改善微循环的瘀滞现象[6][7]。我们在两组均检出小血管栓形成，电镜下见到治疗组粒细胞聚集仍很明显，且有典型的

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

红细胞淤滞现象。不能单用上述观点解释。最近有学者就此进行了新的探索。从细胞水平来看，休克时溶酶体膜的稳定性下降，大量溶酶体酶释放，对细胞功能和整个机体可产生许多有害影响。某些溶酶体内容物可促进组胺的释放，损伤血管基底膜，增加血浆纤溶活性，引起DIC[8]，这无疑与ARDS的肺水肿，微栓塞等病变有直接关系。朱氏等[9]分别测定了休克大鼠血浆结合组织蛋白酶（Cathepsin D,CD）和游离CD活性（分别表示溶酶体内外酶的活性），发现654-2治疗组显著低于未治组，提示654-2可稳定休克状态下的溶酶体膜，减少溶酶体的破坏和酶的释放，使缺血缺氧的细胞得到保护。还有一些实验也得出类似的结论[10][11]。此外，韩启德等[12]观察了654-2对缺血心肌超微结构改变的影响，未发现654-2改善缺血区组织微循环和增加心肌供血的足够形态学证据；而缺血心肌的多种亚细胞结构损伤普遍减轻，似乎支持654-2直接保护心肌的可能性。因此，654-2的作用机理可能在于稳定溶酶体膜和对细胞的直接保护作用。我们的观察结果支持这种观点。治疗组中性白细胞颗粒多于对照组，肺泡巨噬细胞结构较正常，溶酶体较多，肺泡上皮及毛细血管内皮细胞肿胀较轻，Ⅱ型肺泡上皮细胞板层小体排空较少，提示654-2似乎能够稳定溶酶体膜，乃至其它膜性结构（如板层小体膜），对肺的多种细胞成分有一定的保护作用。这可能是654-2对实验性犬RDS治疗作用的主要机制。尚需进一步研究证实。

（本院病理科协助光镜切片，本校电镜室协助电镜制片及洗相，特致谢。）

参考文献

1. 古国贤，等。犬注射油酸后的综合实验观察。中华结核和呼吸系疾病杂志 1985；8(1)：1
2. 朱梅刚，等。犬实验性呼吸窘迫综合征病理改变光镜观察。第三军医大学学报1984；6(2)：133
3. 梁延杰、许平庆。犬实验性呼吸窘迫综合征肺脏超微结构观察。第三军医大学学报 1984；6(2)：137
4. 陈毓槐，等译。应用呼吸生理学。第一版，北京：科学出版社 1983：16～20
5. Cotrell, et al. Electron microscopic alterations at the alveolar level in pulmonary edema. Circ Res 1967;21:783
6. Department of Pediatrics, Peking Friendship Hospital. Anisodamine in treatment of some diseases with manifestations of acute microcirculatary insufficiency. Chinese Med J 1975;1:127
7. Xiu RJ, et al. Anisodamine inhibits thromboxane synthesis, granulocyte aggregation and platelet aggregation. JAMA 1982; 247: 1485.
8. Lefer AM. The role of lysosomes in circulatory shock. Life Sci 1976;19:1803.
9. 朱宇，苏静怡。山莨菪碱对失血性休克大鼠肝脏溶酶体的保护作用。北京医学院学报 1985;17(3):161。
10. Su JY, et al. Beneficial effect of anisodamine in hemorrhagic shock. Pharmacologist 1983;25:265.
11. Su JY, et al. Experimental study in rabbits of the antishock effects of anisodamine(654-2), and its mechanism of action. Resucitation 1983;10:173
12. 韩启德，等。山莨菪碱对缺血心肌的保护作用。病理生理学报 1985;1(2):13

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

A Study of Lung Pathology in Dogs with Experimental Respiratory Distress Syndrome Treated with Anisodamine

Cheng Zhentang (Department of Respiratory Diseases, Second Teaching Hospital, Thrid Military Medical College)

The pathological changes of the lungs in dogs with exprimental respiratory distress syndrome(RDS) treated with anisodamine were studied and compared with those of the control. On the basis of the analysis of the findings, it is suggested that the hemodynamic factor should play a role in the formation of pulmonary edema which is considered as the major pathological alteration of RDS, and that the benficial effects of anisodamine on RDS should probably be the result of that anisodamine can stabilize the lysosome membrane and protect the cells directly.

Key words: Respiratory distress syndrome; Oleic acid; Dog; Anisodamine

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

图5　中间型细胞胞质膜平整，少数突起，粗面内质网扩张（RER），少数光面内质网及微丝（F），核椭圆形（N），核仁大（Nu）。×12 000

图6　多核巨细胞胞质内有三个不规则核(N)，胞质内有丰富粗面内质网(RER)及线粒体(Mi)。×8 000

图7　未分化瘤细胞呈圆形，胞质较少，含有少数粗面内质网及丰富的核蛋体。×1 200

图8　肌纤维母细胞呈梭形，核椭圆形（N），核仁大（Nu），胞质内粗面内质网扩张（RER），质膜下平行肌微丝及密体（F）。×1 200

山莨菪碱治疗犬呼吸窘迫综合征的肺脏病理观察　（正文见第249页）

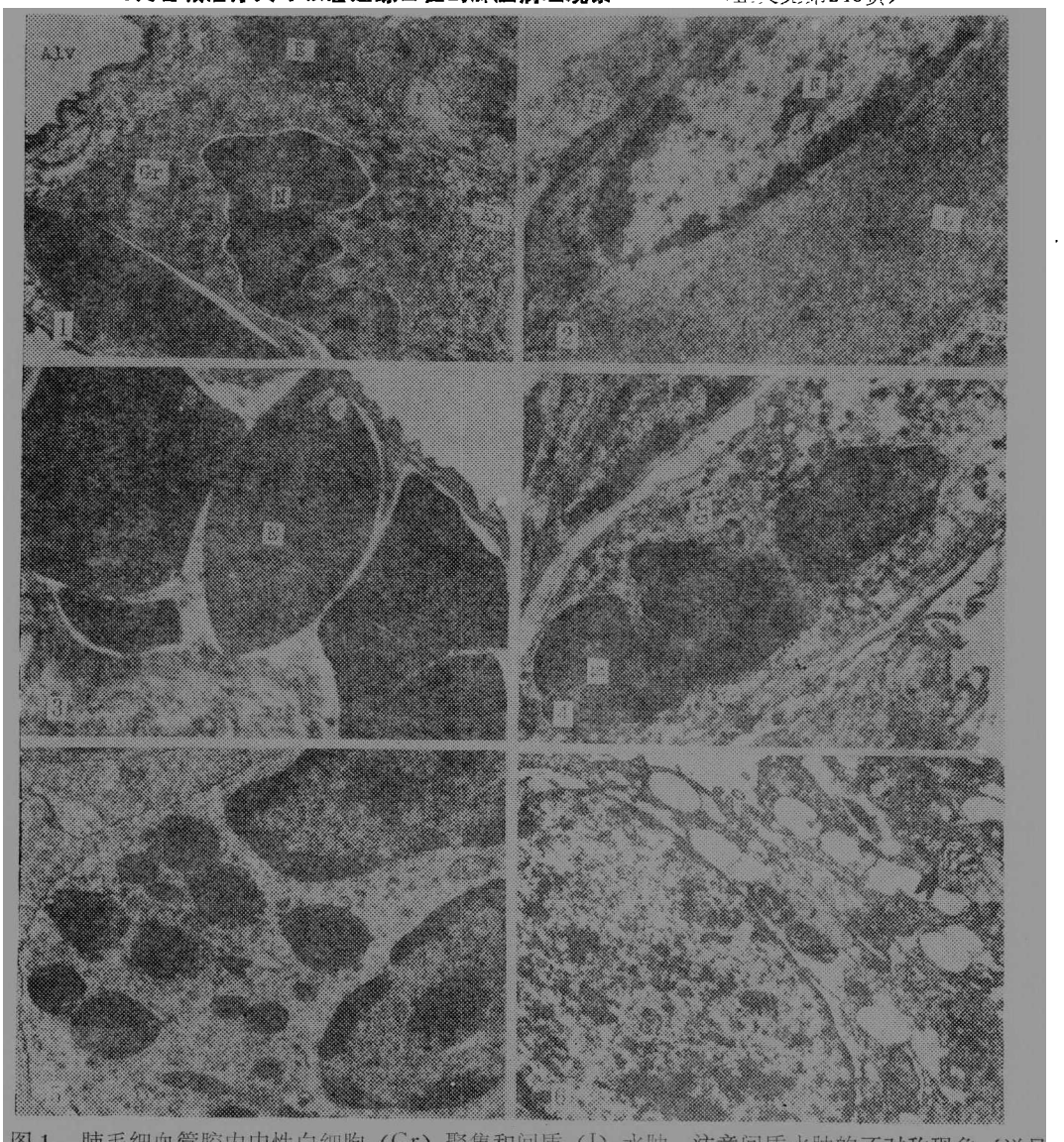


图1　肺毛细血管腔内中性白细胞（Gr）聚集和间质（I）水肿。注意间质水肿的不对称现象（详见正文）。E：红细胞；Alv：肺泡腔。对照组，×6 000

图2　示透明膜形成。H：透明膜；En：毛细血管内皮细胞：N：为其核；L：毛细血管腔。注意透明膜下肺泡上皮无明显损害（↑）。对照组，×7 500

图3　毛细血管腔内红细胞淤滞。E：红细胞。治疗组，×4 500

图4　示毛细血管腔内中性白细胞颗粒增多。Gr：中性粒白细胞；N：为其核。治疗组，×6 000

图5　肺泡巨噬细胞溶酶体增多（↑）。治疗组，×6 000

图6　示Ⅰ型肺泡上皮细胞增生。注意其空泡化现象，但板层小体形态较正常（↑）。治疗组，×4 000

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