DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.06.007

山莨菪碱治疗实验性犬RDS疗效观察

郭先健 毛宝龄 钱桂生 王安生 文富强 崔社怀 王金平

陈聪连[Δ] 史景泉[Δ] 朱梅刚[*] 初铭忠[**] （新桥医院 呼吸中心）

提 要 本实验通过油酸所致犬RDS模型及对照组，观察血气、肺动脉及楔压、血细胞、中性白细聚集活性、血小板聚集活性、TXB_2、6-Keto-$PGF_1\alpha$及凝血象等，以观察其病生过程及山莨菪碱的疗效；提示补体激活、白细胞聚集及TXA_2参与可能为始动因素；过程中伴有DIC及继发纤溶现象，山莨菪碱具有一定的治疗作用。

关键词 呼吸窘迫综合征；补体成份激活；补体成份

本文通过油酸型犬RDS模型，观察其始动机制及发病原理、并观察山莨菪碱的影响及其治疗作用。

材 料 及 方 法

杂种犬54只，除对照组外，均制成犬RDS模型[1][2]。机制组观察6h，用油酸量为0.06ml/kg，同量盐水作为盐水对照组（NCG）共5只；对照组（MCG）不予治疗共15只；治疗组（MTG）给予山莨菪碱10mg/kg立即，其后每30min一次静注共15只。72h组油酸量0.03mg/kg制成，对照组（CG）不予治疗，共9只；治疗组（TG）用山莨菪碱5mg/kg立即，每小时静注共6h，于24及48h 10mg/kg肌注一次共10只。

观察指标：临床、血气、X线胸片、Hb及血小板（pl）、白细胞（WbC）计数、T_3、T_4、血层皮质醇浓度、凝血酶元时间（PTT）、3P试验、组胺、血清过敏毒素（AT）、总补溶血活性（CH_{50}）、FDP、中性WbC聚集活性（NAA）、pl最大聚集率（PAR）、放免（总医院药盒）测定TXB_2及6-Keto-$PGF_1\alpha$。犬分别于6及72h活杀，取左下肺生理盐水灌洗液（BAL）作表面张力测定，取一定部位肺标本作光镜及电镜检查。

结 果

一、临床情况

除对照组外均出现典型呼吸窘迫，呼吸率立即增快（$P<0.05$，0.01）。心率：各CG减慢（$P<0.05$），TG增快（$P<0.01$）。肺部体征：各CG注后1h即出现湿罗音，TG体征出现晚，持续时间短。

二、血气指标

PaO_2：各CG均显著下降（$P<0.05$，0.01）24h达8kPa，TG则于同期<8kPa，低于CG（$P<0.05$，0.01）。$PaCO_2$，除30min外下降明显（$P<0.05$，0.01），P（A-a）O_2，Qs/Q_T均上升，组间无差别（$P>0.05$）。

三、介质及血细胞指标

（一）组胺及AT：均无大变化。（二）CH_{50}：于5～120min下降（$P<0.05$，0.01）。MCG4h、$MTG_2$2h回升，除45min外前者均低于后者，且均低于NCG（$P<0.05$）。（三）WbC计数：注油酸后均下降（$P<0.05$），持续1h，2h恢复，MCG变化大于MTG。（四）NAA：5及15minMCG上升（$P<0.01$），高于NCG及MTG。MTG无变化（$P<0.05$）。（六）pl计数：MCG立即降低，静脉血更显著（$P<0.01$），持续2h，动脉血则有回升；MTG45及60min下降（$P<0.01$）；NCG也有下降，但与MTG及MCG有差别（$P<0.01$）；MTG与MCG类似；72小时观察，CG于6、24及48h、TG于24h下降（$P<0.05$）（七）PAR：MCG于45～360min均上升，高于NCG，45及120min高于MTG（P均<0.01）（八）花生四烯酸（AA）代谢产物：TXB_2：动脉各时相均上升，MCG高峰在30min及6h，三组之间均相差显著（$P<0.05$）；静脉：NCG5～120min上升，6h恢复，与MTG无差别，但均高于NCG（$P<0.05$）。各静脉时相

Δ病理解剖教研室 *新桥医院病理科 **新桥医院放射科

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

TXB_2均高于动脉。6-Keto-$PGE_1\alpha$：MCG 5～360min均上升，MTG也上升，但二者差异显著（$P<0.05$）；动脉浓度均高于静脉。

四、其他指标

（一）无变化指标：肾上腺皮质醇、PWP。（二）T_3：仅72hTG下降；T_4：CG及TG均下降（$P<0.05,0.01$），组间无差别。（三）$\overline{PaP}$：72h两组均上升。（四）凝血象：CG PTT 1～3天均延长，且较TG显著（$P<0.05$）。FDP：MCG2h上升，45min达注前250%；MTG仅1h上升，MCG>MTG>NCG。3P试验：注前均为阴性，CG于24、48及72h阳性率分别为40、62.5及85.7%；TG仅为25、57及12.5%，相差显著（$P<0.01$）。（五）表面张力：CG最小表面张力值为23.49±9.305 dyne/cm，TG为12.51±7.381dyne/cm，相差显著（$P<0.01$），后者接近正常值。

五、胸部X线表现

CG重于TG，且消散慢，白肺及磨玻璃影持续3天。

六、光镜

间质水肿、肺泡水肿及出血现象CG重于TG，且较24h为重[2]，而栓塞、肺不张及肺水肿则较之减轻。

七、超微结构

72hTG水肿及细胞损害均轻于CG，PMN及pl聚集则无差异；TG透明膜形成出现晚，但72h均出现；充血、水肿、PMN浸润、肺泡内纤维蛋白渗出、Ⅰ型上皮细胞（Ⅰ－C）肿胀、饮泡减少及内皮细胞空泡形成此时均达顶峰。TG表面活性物质空泡化均轻于CG，且出现Ⅰ－C、Ⅱ－C均有修复现象，表现为板层体呈火车厢样变化（图1）及内皮细胞饮泡增加（图2）；而CG则未见修复（图3）。但TGⅡ－C仍有严重变性（图4）。

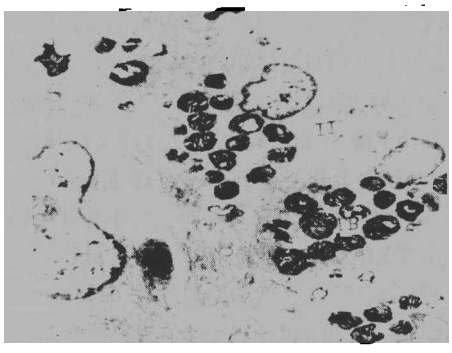


图1　72h治疗组，Ⅱ-C增生伴有板层体呈火车厢样变化（LB）　×6000

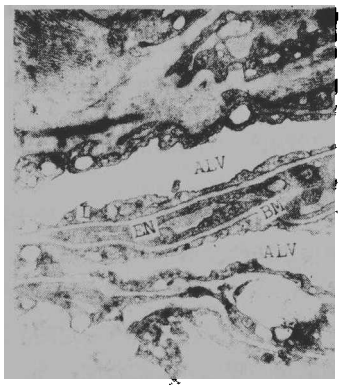


图2　72h治疗组，内皮细胞（EN）饮泡增加，×12000
肺泡（ALV）

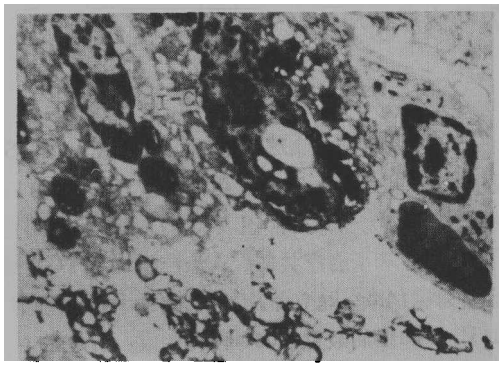


图3　72h对照组，Ⅱ-C严重变性并空泡化　×9000

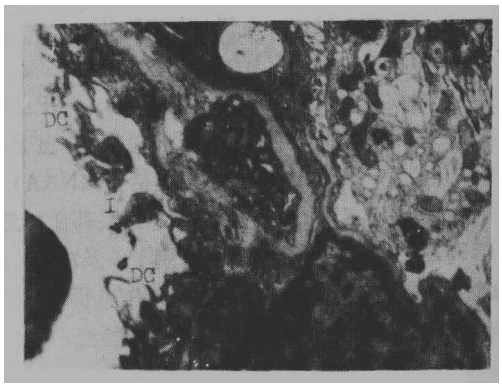


图4　72h治疗组，Ⅱ-C严重变性（DG）×6000

讨　论

一、油酸型犬RDS模型仍可供发病机理及疗效研究。

二、始动因素及发病机理：CH_{50}下降

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

提示补体激活，且与NAA首峰一致，且同时WbC下降，提示C_{5a}参与PMN聚集、释放酶类再次激活补体旁路构成肺损伤扩大效应[3][4]；血管通透性增加、内皮细胞损伤及炎症反应提示$C_{1,4,2}$、C_{5-9}参与ARDS的发病。由于C_{5a}目前尚难测定，本文用NAA推测与文献一致[5]。pl下降并持续3天，镜下2～4h pl聚集及PAR45～120min上升均提示pl参与了此过程，但6h以后则此现象减少或不出现[6]，与PMN聚集见于整过程不同，提示补体激活以C_{5a}为主，C_{3a}则可能参与了扩大效应，但为一过性。凝血机制与纤溶系统被激活，在24～72h为重，与C_{3a}、ADP、TXA_2及缺氧所引起的pl聚集有关。故初步认为NAA上升、WbC减少、FDP与TXB_2上升似有助于ARDS诊断；6-Keto-PG_{1a}上升说明PGI_2肺内释放以对抗TXA_2，已有临床报告[7]。

三、血液动力学表明$\overline{PaP}$上升为肺动脉持续痉挛结果；PWP无变化说明左心功能正常。

四、PTT延长、FDP上升、3P试验随时相延长而阳性率上升及pl减少均提示伴纤溶的DIC (Intravascular Coagulation with Fibrinolysis ICF) 存在。

五、结合电镜及表面张力变化，认为油酸型RDS可能存在表面活性物质质变的结果。

六、72与24h比较[2]，病理表现为肺炎减轻、透明膜形成及间质水肿加重。小动脉栓塞减少，似与继发纤溶或微聚物解聚现象有关尚无定论。超微结构病变仍严重，血管内PMN聚集说明C_{5a}持续作用72h，少数pl聚集提示C_{3a}的作用痕迹。文献认为ARDS急性期为7天，顶峰在1天，其后为亚急性期，出现纤维化；本文则认为极期似在72h。

七、山莨菪碱的治疗作用：体征在TG延后出现，CH_{50}迅速回升和NAA降低，提示该药可阻滞补体活化，也可能直接对PMN起作用，表现为PMN及肺泡巨细胞溶酶体排空减少，提示可稳定溶酶体，阻断恶性循环。并可减少肺小动脉栓塞，提示对DIC及ICF有良好影响，但72h与CG在肺小动脉栓塞方面无差异，可能与24h后山莨菪碱剂量减少有关，故应持续给药。实验证明TXB_2 TG较CG下降，似可抑制肺活性TXB_2产生，但同时也抑制6-Keto-PGF_{1a}产生，可能对机体有益，但对肺外者影响不大。传统观念认调节微循环是山莨菪碱主要作用之一，晚近则认为该药主要是保护细胞膜及溶酶体，实验中所见$\overline{PaP}$未见降低，肺动脉收缩存在，而病理中灶性坏死、肺梗死减少、Ⅱ-C损伤轻，修复快，板层体及饮泡增加都说明山莨菪碱具有一定保护和治疗作用。

参考文献

1. Guo XJ, et al. Treatment of experimental respiratory distress syndrome with dexamethasone, scopolamine and anisodamine in dogs. CMJ 1986; 99:323
2. 古国贤，等。注射油酸后的综合实验观察。中华结核和呼吸杂志 1985；8:1
3. 文富强，等。犬呼吸窘迫综合征及山莨菪碱机制。第三军医大学学报 1987；2:129
4. Hugli TE. Anaphylatic toxin: C_3a and C_5a. Adv Immunol 1978; 26:1
5. Hammerchidt DE, et al. association of complement activation and elevated plasma C_3a with ARDS pathophysiolgical elevance and possible prognostic value. Lancet 1985; 1(8175):945
6. 陈聪连，等。山莨菪碱治疗犬呼吸窘迫综合征超微结构的观察。第三军医大学学报 1986；4:301
7. 郭先健。成人呼吸窘迫综合征进展。前卫医学增刊 1987；5:177

（收稿：1988.3.7，修回：1988.9.5）

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

Effect of Anisodamine on Treatment of the Experimental Respiratory Distress Syndrome (RDS) in Dogs

Guo Xianjian, et al (Department of Respiratorv Disease, Xianqio Hospital, Third Military Medical College)

The respiratory distress syndrome (RDS) model induced by oleic acid injection in dogs and treated by anisodamine were observed. The blood gas parameters, pulmonary arterial pressure, pulmonary wedge pressure, blooe cell count, neutrophil aggregation, platelet aggregation activation, thromboxane B_2, 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ and hemocoagulograms were studied in order to determine the pathophysiological mechanism and the effect of anisodamine. The complement activation and neutrophil aggregation induced by C_{3a} and thromboxane A_2 are likely the initiation factors of RDS; lung injuries were complicated with disseminated intravascular coagulation and anisodamine exerts certain therapeutic effect on RDS.

Key words: Respiratory distress syndrome; Complement activation; Complement

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