

· 论 著 ·

幼兔胎粪吸人性肺损伤后肺组织血栓素 B_2 6-酮前列环素 1α 水平及其意义

吴红敏¹, 文伟², 刘雪雁¹, 魏克伦¹

(1. 中国医科大学第二临床学院儿科, 辽宁 沈阳 110003; 2. 深圳妇儿医院儿科, 广东 深圳 518028)

【摘 要】 目的 了解幼兔胎粪吸入后肺组织中血栓素 B_2 (TXB₂) 和 6-酮前列环素 1α (6-keto-PGF_{1 α}) 的动态变化。方法 将动物分为轻度胎粪吸入组(16 h, 24 h, 48 h, 72 h)、重度胎粪吸入组和对照组, 通过气管内灌入胎粪 0.6 ml/kg 和 4 ml/kg 建立轻、重度幼兔胎粪吸入模型; 应用右心室穿刺法经压力传感器与日本光电公司生产 RM-6000 型多道生理记录仪相连, 测定右心室收缩压; 应用放射免疫法检测肺组织中 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 含量。结果 轻度胎粪吸入组右心室收缩压从胎粪吸入后 16 h 升高 (2.57 ± 0.10 kPa), 24 h 达高峰 (3.57 ± 0.14 kPa), 72 h 恢复正常 (1.89 ± 0.14 kPa)。重度胎粪吸入组右心室收缩压 (4.36 ± 0.14 kPa) 明显高于轻度胎粪吸入组和对照组 (1.85 ± 0.05 kPa); 轻度幼兔胎粪吸入 16 h 肺组织 TXB₂ (153.80 ± 15.37 pg/ml) 和 6-keto-PGF_{1 α} (117.40 ± 22.88 pg/ml) 水平开始增高, 24 h 达高峰 (369.00 ± 28.80 pg/ml; 207.20 ± 28.59 pg/ml), 至 72 h 开始降低 (103.20 ± 11.95 pg/ml; 83.62 ± 8.76 pg/ml), 重度胎粪吸入肺组织 TXB₂ (500.60 ± 24.58 pg/ml) 和 6-keto-PGF_{1 α} (300.00 ± 20.31 pg/ml) 增加更明显。TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 分别与右心室压作相关分析, 均具有明显相关性 ($r = 0.95; 0.96, P < 0.01$)。结论 随着胎粪吸人性肺损伤加重, TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 增加更明显, 表明 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 参与胎粪吸人性肺损伤发生发展。

【关 键 词】 肺损伤; 胎粪吸入; 血栓素 B_2 ; 6-酮前列环素 1α ; 幼兔

【中图分类号】 R-332 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1008-8830(2000)06-0395-03

Level of TXB₂ and 6-keto-PGF_{1 α} in the Lung of Immature Rabbits with Meconium Aspiration after Lung Injury

WU Hong-Min, WEN Wei, LIU Xue-Yan, et al.

Department of Pediatrics, Second Clinical College, China Medical University, Shenyang 110003, China

Abstract: **Objective** To study the changes of TXB₂ and 6-keto-PGF_{1 α} in the lung of immature rabbits with meconium aspiration. **Methods** We established mild and severe immature rabbit models of meconium aspiration by endotracheal intubation imbuing meconium 0.6 ml/kg and 4 ml/kg. We measured the right ventricular pressure by right ventricular puncture. Levels of TXB₂ and 6-keto-PGF_{1 α} in the lung were measured by radioimmunoassay. **Results** In the mild group, the right ventricular pressure began to increase at 16 hours (2.57 ± 0.10 kPa), peaked at 24 hours (3.57 ± 0.14 kPa) and returned to the normal level by 72 hours (1.89 ± 0.04 kPa). The pressure of the severe group (4.36 ± 0.14 kPa) was significantly higher than that of the control (1.85 ± 0.05 kPa) and mild groups. Levels of TXB₂ and 6-keto-PGF_{1 α} in the lung of the mild group increased significantly compared with the control group (76.40 ± 16.89 pg/ml; 56.10 ± 16.46 pg/ml), began to increase at 16 hours (153.80 ± 15.37 pg/ml, 117.40 ± 22.88 pg/ml), peaked at 24 hours (369.00 ± 28.80 pg/ml; 207.20 ± 28.59 pg/ml) and recovered by 72 hours (103.20 ± 11.95 pg/ml, 83.62 ± 8.76 pg/ml). The changes of the severe group (500.60 ± 24.58 pg/ml; 300.00 ± 20.31 pg/ml) were significantly different from those in the control and mild groups. The level of TXB₂ and 6-keto-PGF_{1 α} were correlated with the right ventricular pressure ($r = 0.95; 0.96, P < 0.01$). **Conclusions** TXB₂ and 6-keto-PGF_{1 α} in the lung

【收稿日期】 2000-04-11; **【修回日期】** 2000-09-12

【作者简介】 吴红敏(1960-), 女, 博士, 副教授。

significantly increase following the severity of meconium aspiration, indicating that TXB₂ and 6-keto-PGF_{1α} influence the development of lung injury of meconium aspiration.

Key words: Lung injury; Meconium aspiration; TXB₂; 6-keto-PGF_{1α}; Pup rabbit

胎粪吸入综合征(MAS)是新生儿时期呼吸衰竭和死亡的前驱原因之一,促进呼吸衰竭的病理生理学是复杂的,最初的损害一般被认为是气道阻塞,最近研究提示,伴随血管活性物质释放,组织学及肺动脉压力的改变,促进MAS的病理生理学变化。为探讨血栓素B₂(TXB₂)和6-酮前列环素_{1α}(6-Keto-PGF_{1α})在MAS中的作用,我们利用胎粪吸入动物模型观察TXB₂,6-Keto-PGF_{1α}在胎粪吸入肺组织中水平变化,探讨其可能作用,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象及模型制作

1.1.1 动物选择和胎粪制备 日本大耳白兔30只由本院动物部提供,日龄30~35 d,性别不限,体重400~500 g。取多个正常新生儿第一次胎便,用生理盐水稀释成20%胎粪混合物。

1.1.2 轻度胎粪吸入模型 采用Cleary^[1]等建立轻度胎粪吸入模型的方法,用20%乌拉坦5~10 ml/kg腹腔麻醉动物后,气管内灌入胎粪0.6 ml/kg,然后连接呼吸囊以正压通气5 min确保胎粪均匀进入支气管及肺泡,随之拔管。等动物清醒后,允许正常活动和饮食。

1.1.3 重度胎粪吸入模型 开始步骤同上,气管内注入胎粪4 ml/kg,并需机械通气。

1.2 实验分组

1.2.1 实验组 幼兔造成轻度胎粪吸入后分别于16 h,24 h,48 h,72 h处死,留取标本。重度胎粪吸入幼兔给予静脉输液维持6 h处死。每组幼兔各5只,共25只。

1.2.2 对照组 随机选择健康的5只幼兔未做任何处理,麻醉后处死。

1.3 实验方法

1.3.1 肺组织匀浆 取新鲜左肺下叶肺组织40 mg,加无水乙醇0.1 ml,再加1 ml生理盐水充分研磨制成匀浆,离心取上清液-30℃保存待检。

1.3.2 右心室压力测定 按设计时间,将动物处死前,以22号套管针于右胸骨旁第3,4肋间穿刺进针1.0~1.5 cm,拔出针芯,经压力传感器与日本光电公司RM-6000型多道生理记录仪相连,测定右心室收缩压,以此反映肺动脉收缩压改变。

1.3.3 TXB₂,6-Keto-PGF_{1α}测定 采用放射免疫法测定肺组织中TXB₂,6-Keto-PGF_{1α}含量,药盒由解放军总医院东亚免疫技术研究所提供。

1.4 统计学处理

将所测TXB₂,6-Keto-PGF_{1α}含量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同时间和程度的标本均数分别与对照组做 t 检验,并与右心室压力作相关分析。

2 结果

2.1 幼兔胎粪吸入后肺TXB₂,6-Keto-PGF_{1α}水平动态变化

轻度胎粪吸入后肺组织TXB₂,6-Keto-PGF_{1α}水平明显高于对照组,24 h达最高值,72 h TXB₂,6-Keto-PGF_{1α}含量较对照组有所降低,但仍有显著差异。重度胎粪吸入组TXB₂,6-Keto-PGF_{1α}含量显著高于对照组及轻度胎粪吸入组最高峰(即24 h TXB₂和6-Keto-PGF_{1α}值), P 均<0.01,见表1。

表1 幼兔胎粪吸入后肺TXB₂,6-Keto-PGF_{1α}水平动态变化

Table 1 Levels of TXB₂ and 6-keto-PGF_{1α} in the lung of immature rabbits with meconium aspiration ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

	TXB ₂	t	P	6-Keto-PGF _{1α}	t	P
对照组	76.40 ± 16.89			56.10 ± 16.46		
轻 度						
16 h	153.80 ± 15.37	7.58	<0.01	117.40 ± 22.88	4.87	<0.01
24 h	369.00 ± 28.8	19.59	<0.01	207.20 ± 28.59	10.24	<0.01
48 h	242.60 ± 20.22	14.11	<0.01	106.60 ± 14.17	16.48	<0.01
72 h	103.20 ± 11.95	2.89	<0.05	83.62 ± 8.76	3.30	<0.05
重 度						
	500.60 ± 24.58	31.8	<0.01	300.00 ± 20.31	20.86	<0.01

2.2 幼兔胎粪吸入后右心室收缩压的变化

轻度胎粪吸入组 16 h, 24 h, 48 h, 右心室收缩压明显高于对照组, 24 h 最明显, 72 h 恢复正常, 重度胎粪吸入组, 右心室收缩压明显高于轻度胎粪吸入组 24 h 压力值和对照组 (P 均 <0.01), 见表 2。

表 2 幼兔胎粪吸入后右心室收缩压变化

Table 2 Right ventricular pressures in immature rabbits with meconium aspiration ($\bar{x} \pm s$, kPa)

	右心室收缩压	t	P
对照组	1.85 $\pm$ 0.05		
轻度组			
16 h	2.57 $\pm$ 0.10	14.4	<0.01
24 h	3.57 $\pm$ 0.14	28.67	<0.01
48 h	2.28 $\pm$ 0.09	8.6	<0.01
72 h	1.89 $\pm$ 0.04	1.33	>0.05
重度组	4.36 $\pm$ 0.14	9.46	<0.01

2.3 幼兔胎粪吸入后肺 TXB₂/6-Keto-PGF_{1 α} (T/P) 比值变化

正常幼兔 T/P 比值为 (1.36 $\pm$ 1.03), 轻度胎粪吸入组 T/P 比值在 16 h, 24 h, 48 h, 72 h 分别为 (1.27 $\pm$ 0.96), (1.78 $\pm$ 1.00), (1.51 $\pm$ 1.42), (1.23 $\pm$ 1.36), 表明轻度胎粪吸入组 T/P 比值在 24~48 h 高于对照组, 重度胎粪吸入组 T/P 比值为 (1.66 $\pm$ 1.21), 明显高于对照组, P 均 <0.05 , 但与轻度胎粪吸入组 24~48 h 比较无明显增加, $P >0.05$ 。

2.4 相关分析

将肺组织中 TXB₂ 和 6-keto-PGF_{1 α} 分别与右心室压力作相关分析, r 分别为 0.95, 0.96, P 均 <0.01 。

3 讨论

花生四烯酸的代谢途径主要有 2 条: 一条是经脂氧酶途径生成白细胞三烯类; 另一条是经环氧酶途径生成各种前列腺素和血栓素。血栓素 A₂ (TXA₂) 和前列环素 I₂ (PGI₂) 是收缩和舒张血管重要活性物质, TXA₂ 主要形成于血小板、肺、脾等组织内, 其半衰期仅为 30 s。PGI₂ 主要由血管内皮细胞合成, 其半衰期为 2~3 min。TXA₂ 和 PGI₂ 都不稳定, 很快转变成稳定的 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1 α} , 因此, 测定 TXB₂ 和 6-Keto-PGF_{1 α} 可以间接地反映 TXA₂ 和 PGI₂ 的水平。Soukka^[2] 描述了 TXB₂ 与持续肺动脉高压 (PPHN) 的关系, 证明 TXB₂ 与低氧, 全身内皮受损密切相关, 并能促使和加重 PPHN。本实验结果表明, 胎粪吸入后从 16 h

肺产生 TXB₂ 量明显高于对照组, 并随着右心室收缩压的升高和恢复而增加和减少, 两者呈明显的正相关。因此, 我们研究结果也提示 MAS 并发 PPHN 伴有明显的血管活性物质异常改变, 与国外文献报道一致。

有人报道, 在多种原因所致的肺损伤及急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 中 TXB₂, 6-Keto-PGF_{1 α} 有重要作用, ARDS 的发生率与 TXA₂ 含量及 T/P 比值大于 0.7 有密切关系。本文发现轻度幼兔胎粪吸入后肺组织中 TXB₂ 含量随病情加重逐渐升高, 24 h 达高峰, 72 h 病情恢复后 TXB₂ 水平下降, 但比对照组仍有显著性差异, 重度胎粪吸入者 TXB₂ 增加更明显, 是正常对照组的 6 倍。6-Keto-PGF_{1 α} 水平变化趋势与 TXB₂ 相同。同时 T/P 比值在轻度胎粪吸入 24~48 h, 重度胎粪吸入中明显高于对照组, 也支持胎粪吸入越重, TXB₂ 增加越明显, 但重度胎粪吸入 T/P 比值与轻度 24~48 h 比较增加不明显, 与文献报道不一致, 其原因尚不十分清楚, 可能与病例少有关, 有待于进一步观察。

Segall^[3] 和 Levin^[4] 证明 TXA₂ 和 PGI₂ 是因低氧、血管内皮受损而产生。胎粪吸入可引起幼兔低氧、血管内皮受损产生 TXA₂ 和 PGI₂, 反之 TXA₂ 和 PGI₂ 又参与肺损伤过程, 其机制可能为: ①直接损伤组织细胞; ②损伤血管内皮细胞, 增加毛细血管通透性^[5]; ③损伤细胞膜和溶酶体膜, 释放多种毒性介质, 加剧肺损伤。故临床上可根据监测 TXB₂ 水平来判断 MAS 是否合并持续肺动脉高压及病情轻重。

[参 考 文 献]

- [1] Cleary GM, Antunes MJ, Ciesielka DA, et al. Exudative lung injury is associated with decreased levels of surfactant proteins in a rat model of meconium aspiration [J]. Pediatrics, 1997, 100(6): 998-1003.
- [2] Soukka H, Viinikka L, Kaapa P. Involvement of thromboxane A₂ and prostacyclin in the early pulmonary hypertension after porcine meconium aspiration [J]. Pediatr Res, 1998, 44(6): 838-842.
- [3] Segall ML, Goetzman BW, Schick JB. Thrombocytopenia and Pulmonary hypertension in the perinatal aspiration syndromes [J]. J pediatr, 1980, 96(4): 727-730.
- [4] Levin DL, Weinberg AG, Perkin RM. Pulmonary microthrombi syndrome in newborn infants with unresponsive persistent pulmonary hypertension [J]. J Pediatr, 1983, 102(2): 299-303.
- [5] Van Ooijen B, Kort WJ, Tinga CJ, et al. Significance of thromboxane A₂ and prostaglandin I₂ in acute necrotizing pancreatitis in rats [J]. Dig Dis and Sci, 1990, 35(9): 1078-1084.

(本文编辑: 黄榕)