

## 急性肺损伤家兔早期中性粒细胞相关功能的变化研究

王烁 聂秀红 郭德玉 肖汉 任魁

**【摘要】 目的** 研究白细胞介素-8(IL-8)、中性粒细胞黏附功能与急性肺损伤(ALI)的关系。**方法** 18只雄性新西兰家兔随机分为两组:对照组8只,ALI组10只。建立内毒素ALI模型。测定两组动物血气、血常规、中性粒细胞CD11b表达强度、血清IL-8和丙二醛浓度,并进行肺组织病理学观察。**结果** ALI组动物注射内毒素后出现血压降低、心率减慢、pH进行性下降。给药后3h外周血中性粒细胞下降明显,6h有不同程度的上升;中性粒细胞表面CD11b表达强度与血清IL-8、丙二醛浓度呈进行性上升,均较对照组差异显著( $P$ 均 $<0.05$ )。模型动物肺组织炎性粒细胞浸润明显,弥漫性肺泡隔增厚,灶性出血和纤维蛋白渗出。给药后相关分析显示:6h时CD11b与IL-8呈明显相关(决定系数 $r^2=0.813$ ,回归方程 $Y=26.729X$ );肺组织病理改变严重程度评分与CD11b表达强度亦呈明显相关(决定系数 $r^2=0.771$ ,回归方程 $Y=0.01102X+5.292$ )。**结论** 内毒素可以诱导产生大量IL-8,使中性粒细胞表面CD11b的表达被快速激活并上调,并与IL-8和肺组织病理改变评分之间呈高度相关。IL-8和CD11b均是ALI早期较为敏感的诊断指标之一。

**【关键词】** 肺损伤,急性; 内毒素; 中性粒细胞; 黏附; CD11b

**中图分类号:**R563;R446.11 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-0603(2004)07-0403-06

**Relative functional changes in neutrophils in early period of acute lung injury in rabbit** WANG Shuo, NIE Xiu-hong, GUO De-yu, XIAO Han, REN Kui. Respiratory Department, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing 100053, China

**【Abstract】 Objective** To explore the relationship of interleukin-8 (IL-8), adherence function of neutrophil (PMN) and acute lung injury (ALI). **Methods** Eighteen male New Zealand rabbits were divided into two groups randomly; the control group ( $n=8$ ) and the ALI group ( $n=10$ ). The model of ALI was replicated by using intravenous lipopolysaccharide (LPS) in the rabbits of group ALI. Blood pressure, heart rate, blood gas analysis, hemogram, CD11b expression intensity on the surface of PMN, concentration of serum IL-8 and malondialdehyde (MDA) were measured at each time point. Specimens for pathology were obtained at the end of experiment. **Results** In group ALI, blood pressure, heart rate and pH declined obviously. PMN count was lowered obviously at 3 hours and increased at 6 hours to some extent. CD11b expression intensity on the surface of PMN, the concentration of serum IL-8 and MDA were increased progressively (all  $P < 0.05$ ). The main changes in the microscopic examination were inflammatory granulocyte infiltration, disseminated thickening of alveolar septa and focal hemorrhages. There were significant correlations between CD11b and IL-8 ( $r^2=0.813$ ,  $Y=26.729X$ ), and between CD11b and the grades of pathological changes at 6 hours after intravenous LPS ( $r^2=0.771$ ,  $Y=0.01102X+5.292$ ). **Conclusion** LPS could induce the release of large amount of IL-8, and it activates the expression of CD11b on the surface of PMN, which shows high degree of correlation with IL-8 and the degree of pathological changes in the lung. Therefore, both of them could serve as sensitive indexes for the diagnosis of ALI.

**【Key words】** acute lung injury; endotoxin; neutrophil; adherence; CD11b

**CLC number:**R563;R446.11 **Document code:**A **Article ID:**1003-0603(2004)07-0403-06

急性肺损伤(acute lung injury, ALI)是感染、创伤等诱导的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),以及所导致的多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)的一个组成部分<sup>[1]</sup>。其复杂的发病机制导致认识上的混乱,严重影响了早期诊断与治疗。肺脏中丰富的肺泡上皮和血管内皮细胞决定了其更易受到各种致病因素的侵袭,使之成为SIRS的主要靶器官。其中,细菌毒素以及补体系统激活产

物C3a和C5a诱导中性粒细胞在肺内聚集、激活是引起肺内皮细胞受损的主要原因。中性粒细胞释放的自由基和蛋白溶解酶等介导的急性损伤对ALI起着极其重要的作用。中性粒细胞表面表达的CD11/CD18复合物参与多种与黏附有关的功能,在白细胞的趋化、与内皮细胞结合以及通过iC3b耦联的免疫复合物吞噬中起重要作用<sup>[2]</sup>。白细胞介素-8(IL-8)作为一种调控中性粒细胞游走和(或)黏附功能的炎症介质,与CD11/CD18复合物关系密切,可以设想二者均在ALI的发生、发展过程中起着关键性的作用。因此,研究IL-8、CD11b与ALI的关

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院呼吸科

作者简介:王烁(1974-),男(汉族),北京市人,医学硕士,医师。

系,为临床治疗 ALI 提供理论依据显得至关重要。

## 1 材料与方法

**1.1 动物模型的制备:**雄性新西兰家兔(北京富豪家兔养殖中心,许可证号:京动许 2000 第 029 号)共 18 只,体质量 2.4~3.1 kg。随机分为两组:对照组 8 只,ALI 组 10 只。家兔用体积分数为 20% 的氨基甲酸乙酯 5 ml/kg,经耳缘静脉麻醉后仰卧固定于兔台,颈部正中切开,分离气管,行气管切开插管,经 HD-140B 动物人工呼吸机(浙江医科大学医学实验仪器厂生产)给予机械通气。参数设置:潮气量 8 ml/kg,呼吸频率 37 次/min,吸:呼比 1:1.5,吸入氧浓度 0.21。分离左侧颈总动脉,插入聚乙烯细塑料管,接多功能监护仪(SIEMENS SC-6000),用以采动脉血标本并连续观察动脉血压及心电变化。肌松剂潘库溴胺  $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  由耳缘静脉持续泵入,待自主呼吸完全消失后,ALI 组动物用大肠杆菌内毒素(脂多糖, LPS, O55:B5, Sigma, USA)  $0.1 \text{ mg/kg}$  溶于生理盐水 50 ml 中于 1 h 内由耳缘静脉缓慢注入;对照组仅注入相同体积生理盐水。

**1.2 实验方法:**实验过程中每小时记录 1 次血压和心率。分别于给药前及给药后 3 和 6 h 测定血常规、血气分析及 CD11b 表达强度;于给药前及给药后即刻、2、4 和 6 h 测定血清 IL-8、丙二醛(MDA)浓度。实验观察结束后放血处死动物,立即开胸取肺。完整切取左上肺叶称重后置于  $75^\circ\text{C}$  烤箱 72 h,然后测量干质量,计算含水量。切取一小块左下肺组织,用体积分数为 10% 的甲醛固定 48 h 后常规石蜡包埋,切片,苏木素-伊红(HE)染色,光镜观察。以生理盐水 20 ml 分 3 次对其余右肺行支气管肺泡灌洗,回收率 64%。取回收支气管肺泡灌洗液(BALF)滴于白细胞计数板上,光镜下计数有核细胞数。其余灌洗液经  $3000 \text{ r/min}$  离心 10 min 后取上清液待测 IL-8 及 MDA。

### 1.3 观察指标及测定方法

**1.3.1 血压和心率变化值:**根据监护仪所示记录。

**1.3.2 血气分析及血常规:**由颈总动脉插管留取动

脉血 2 ml,肝素抗凝后进行血气分析检测(Chiron Diagnostic248, USA)。另取 0.5 ml 血,经枸橼酸钠抗凝,检测血常规(Hycel Group Lisabio Hcp5220, France)。

**1.3.3 中性粒细胞表面 CD11b 表达强度:**取动脉血 100  $\mu\text{l}$ ,经 EDTA-K<sub>3</sub> 抗凝,先后加入鼠抗兔 CD11b 单克隆抗体(单抗, Serotec, UK)10  $\mu\text{l}$  及兔抗鼠异硫氰荧光素(FITC)标记二抗(Serotec, UK)50  $\mu\text{l}$ ,标记中性粒细胞。同时取等量血样,不加 CD11b 单抗,仅加入 FITC 二抗,以同样方法处理后作为空白对照。流式细胞仪(FACS Calibur Becton Dickinson, USA)待测中性粒细胞表面荧光强度。

**1.3.4 血清及 BALF 中 IL-8 浓度:**按 IL-8 检测药盒(解放军总医院科技开发中心放射免疫研究所提供)说明书操作,采用放射免疫法,用 TF603G-12 微机多探头  $\gamma$  计数器(北京核仪器厂)测定。

**1.3.5 血清及 BALF 中 MDA 浓度:**以 MDA 检测药盒(解放军总医院科技开发中心放射免疫所),采用比色法,使用 722 光栅分光光度计比色测定。

**1.4 统计学方法:**数据采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,以 SPSS10.0 统计软件包处理数据。正态性检验采用 Kolmogorov-Smirnov 检验(所有数据经检验均符合正态性分布),计量资料采用两组独立样本  $t$  检验,回归方程采用多元线性回归建立,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血压和心率变化(表 1):**对照组动物在整个实验过程中血压和心率与基础状态比较无明显波动。ALI 组在注射 LPS 后 0.5~3 h,循环功能受到明显抑制,血压降低,心率减慢,其中 2 只家兔死于用药后 1~2 h 出现的循环衰竭。与用药前相比,1 h 时血压( $t = 5.236, P = 0.000$ )与心率( $t = 3.302, P = 0.006$ )降至最低,此时呼吸功能(血气分析结果)尚无明显异常,至实验后期略有回升。

**2.2 血气变化(表 2):**两组动脉氧分压( $\text{PaO}_2$ )变化相似,虽然在用药后有一定下降,但无论是与用药前

表 1 各组家兔血压和心率的变化( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Changes of blood pressure and heart rate in rabbits in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	指标	用药前	用药后 0 h	用药后 1 h	用药后 2 h	用药后 3 h	用药后 4 h	用药后 5 h	用药后 6 h
对照组	血压(mm Hg)	114.83 $\pm$ 11.18	115.20 $\pm$ 8.48	115.95 $\pm$ 7.73 <sup>①</sup>	113.33 $\pm$ 11.70	108.98 $\pm$ 3.83	113.10 $\pm$ 9.38	110.25 $\pm$ 5.40	118.05 $\pm$ 7.20
	心率(次/min)	253.88 $\pm$ 28.87	253.87 $\pm$ 23.87 <sup>②</sup>	256.13 $\pm$ 31.76 <sup>③</sup>	232.63 $\pm$ 32.78	228.88 $\pm$ 36.83 <sup>④</sup>	235.25 $\pm$ 27.66 <sup>⑤</sup>	236.63 $\pm$ 31.88 <sup>⑥</sup>	257.38 $\pm$ 30.58 <sup>⑦</sup>
ALI 组	血压(mm Hg)	113.10 $\pm$ 9.38	98.48 $\pm$ 20.25	85.50 $\pm$ 14.25	93.45 $\pm$ 19.43	96.08 $\pm$ 19.43	101.93 $\pm$ 11.25	104.18 $\pm$ 17.78	100.58 $\pm$ 18.98
	心率(次/min)	243.25 $\pm$ 34.10	191.00 $\pm$ 54.32	166.43 $\pm$ 38.37	205.67 $\pm$ 20.81	193.67 $\pm$ 16.37	193.00 $\pm$ 25.56	189.40 $\pm$ 17.01	188.40 $\pm$ 16.23

注:与 ALI 组同指标比较;<sup>①</sup> $t = 5.035, P = 0.001$ ;<sup>②</sup> $t = 2.891, P = 0.005$ ;<sup>③</sup> $t = 3.307, P = 0.006$ ;<sup>④</sup> $t = 2.406, P = 0.037$ ;<sup>⑤</sup> $t = 2.808,$

$P = 0.020$ ;<sup>⑥</sup> $t = 3.473, P = 0.005$ ;<sup>⑦</sup> $t = 5.298, P = 0.000$ ;1 mm Hg = 0.133 kPa

还是相互之间比较均无显著性差异;两组动脉二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)各时间点变化不明显,波动平稳,相互之间比较无显著性差异;与文献描述 LPS 家兔 ALI 模型特点一致<sup>[3,4]</sup>。对照组各时间点 pH 变化尚平稳;ALI 组 pH 呈进行性下降,同时伴有碱剩余的显著降低,表现为明显的代谢性酸中毒。

表 2 两组患者用药前后血气变化( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Changes of blood gas in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

指标	组别	用药前	用药后 3 h	用药后 6 h
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	对照组	84.23±15.15	96.30±12.53	109.28±16.28
	ALI 组	83.10±10.65	86.93±20.55	79.20±24.60
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	对照组	41.03±10.58	40.88±11.93	40.28±7.28
	ALI 组	46.13±6.23	46.28±8.10	36.15±13.80
pH	对照组	7.389±0.036	7.372±0.075	7.289±0.101
	ALI 组	7.371±0.094	7.136±0.169 <sup>①</sup>	7.105±0.123 <sup>②</sup>

注:与对照组比较;<sup>①</sup> $t=2.630, P=0.037$ ;<sup>②</sup> $t=3.989, P=0.005$

2.3 中性粒细胞计数变化(表 3):用药前两组中性粒细胞无显著性差异( $t=0.404, P=0.692$ ),给药后 3 h ALI 组中性粒细胞下降明显,至 6 h 有所上升。对照组在整个实验过程中变化平稳。

表 3 两组中性粒细胞变化( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Changes of neutrophil in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	用药前	用药后 3 h	用药后 6 h
对照组	3.450±0.457	3.050±0.889	2.980±1.042
ALI 组	2.213±1.910	0.629±0.345	3.850±2.072
<i>t</i> 值	0.404	4.181	-1.139
<i>P</i> 值	0.692	0.002	0.277

2.4 中性粒细胞表面 CD11b 表达强度(表 4):ALI 组给药后中性粒细胞表面 FITC 荧光强度进行性上升,3 h 与 6 h 表达强度较用药前均差异显著( $P_1=0.009, P_2=0.008$ )。而对照组在整个实验过程中无明显变化。

表 5 血清及 BALF 中 IL-8 浓度( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Concentrations of IL-8 in serum and BALF( $\bar{x}\pm s$ )

组别	用药前	用药后 1 h	用药后 2 h	用药后 4 h	用药后 6 h	BALF
对照组	7.557 6±2.594 3	7.540 5±2.594 3	6.901 0±2.452 8	6.652 6±2.528 9	7.653 4±2.894 4	1.036 4±0.587 2
ALI 组	8.667 4±3.021 7	14.035 1±4.694 4	16.606 6±6.513 9	19.667 0±7.656 7	23.098 5±8.277 9*	2.935 0±1.165 3
<i>t</i> 值	-0.892	-3.500	-3.944	-4.297	-4.692	-3.899
<i>P</i> 值	0.388	0.005	0.001	0.003	0.002	0.004

注:与用药前比较: \* $P<0.05$

表 6 血清及 BALF 中 MDA 浓度( $\bar{x}\pm s$ )

Table 6 Concentrations of MDA in serum and BALF( $\bar{x}\pm s$ )

组别	用药前	用药后 1 h	用药后 2 h	用药后 4 h	用药后 6 h	BALF
对照组	8.788 7±5.413 2	8.863 8±5.287 3	8.788 7±5.413 2	8.788 7±5.413 2	8.745 0±5.489 1	0.678 8±0.232 0
ALI 组	9.435 0±4.763 5	15.456 3±4.512 4	22.090 0±5.748 2*	25.958 6±8.501 9*	30.927 1±7.122 3*	8.222 5±3.333 0
<i>t</i> 值	-0.253	-2.676	-4.790	-4.591	-6.684	-6.386
<i>P</i> 值	0.804	0.018	0.000	0.001	0.000	0.000

注:与用药前比较: \* $P<0.05$

2.5 血清及 BALF 中 IL-8 浓度(表 5):ALI 组用药后血清 IL-8 浓度进行性升高,至 6 h 时与用药前相比已有显著性差异( $P=0.029$ )。对照组在整个实验过程中变化平稳。

表 4 两组中性粒细胞表面 CD11b 表达强度变化( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Changes of CD11b expression intensity on the surface of neutrophil in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	用药前	用药后 3 h	用药后 6 h
对照组	92.681 3±60.068 6	90.763 7±60.756 4	85.515 0±57.013 0
ALI 组	129.793 8±101.245 2	348.071 3±136.380 4*	701.331 7±274.629 1**
<i>t</i> 值	-0.892	-4.875	-5.406
<i>P</i> 值	0.388	0.001	0.002

注:与本组用药前比较: \* $P=0.009, **P=0.008$

2.6 血浆及 BALF 中 MDA 浓度(表 6):ALI 组用药后血清 MDA 浓度进行性升高,至 2 h 时与用药前相比已有显著性差异( $P=0.003$ )。而对照组在整个实验过程中波动平稳。

2.7 BALF 中有核细胞数及肺脏含水量(表 7):显而易见,ALI 组 BALF 中有核细胞数明显较对照组增多,差异明显( $t=-3.988, P=0.003$ )。对照组与 ALI 组肺含水量之间也有显著性差异( $t=-4.662, P=0.000$ )。

表 7 两组 BALF 中有核细胞数及肺含水量变化( $\bar{x}\pm s$ )

Table 7 Changes of cells in BALF and lung water content in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	有核细胞数	肺含水量(%)
对照组	772.58±273.15	78.81±0.97
ALI 组	1 698.85±600.63	82.11±1.85
<i>t</i> 值	-3.988	-4.662
<i>P</i> 值	0.003	0.000

2.8 肺病理组织学改变

2.8.1 大体标本观察:对照组家兔肺大体标本无明显异常,仅有少部分可见少许散在针尖样出血点。

表 8 光镜下病理改变评分标准

Table 8 Score criterion of pathology changes in microscope

病理改变	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
毛细血管淤血	无红细胞		仅有少数红细胞	红细胞较多	红细胞几乎充满管腔
肺泡腔纤维蛋白渗出	无纤维蛋白渗出		仅有少许纤维蛋白渗出	渗出较多	渗出几乎充满管腔
中性粒细胞渗出	无中性粒细胞渗出	可疑中性粒细胞渗出	散在	呈小灶状渗出	大面积渗出
气道黏膜上皮细胞脱落	无上皮细胞脱落	可疑上皮细胞脱落		管腔局部内上皮细胞脱落	管腔内上皮细胞大面积脱落
肺泡间隔增宽	相对正常	稍有增宽		显著增宽	失去正常肺泡结构

ALI组可见明显散在斑片状红色、蓝紫色的出血点。

**2.8.2 光镜下病理改变:**对照组肺组织学基本正常。ALI组肺组织学变化明显,主要为炎性粒细胞浸润;小血管(包括小动脉、小静脉和毛细血管)淤血并有粒细胞扣押,小血栓或微血栓形成,小血管内皮细胞肿胀及空泡变性,小血管壁及周围炎性细胞浸润;弥漫性肺泡隔增厚、灶性出血和纤维蛋白渗出;部分细支气管黏膜上皮细胞脱落和新鲜出血。

**2.8.3 病理评分:**为区分不同组别肺脏病理改变严重程度,参考有关资料<sup>[5]</sup>,将其按表 8 进行评分,具体结果见图 1。显示两组之间评分有显著性差异( $t = -8.851, P = 0.000$ )。

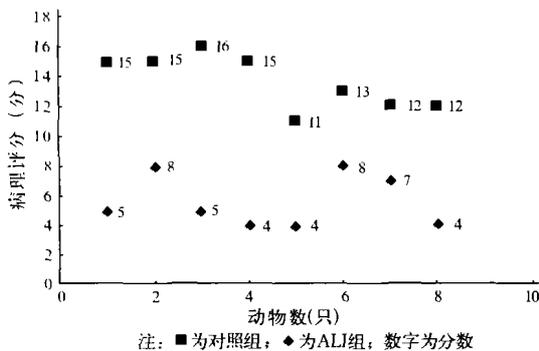


图 1 各组病理评分  
Figure 1 Pathology scores in each group

2.9 相关性研究

**2.9.1 CD11b 与 IL-8 的相关性(图 2):**以 IL-8 为自变量,CD11b 为因变量,对各组 6 h 时二者数值进行相关性分析。相关系数  $r = 0.902$ , 决定系数  $r^2 = 0.813 (F = 104.382, P = 0.000)$ 。建立回归方程:  $Y = 26.729X (t = 10.217, P = 0.000)$ 。

**2.9.2 CD11b、IL-8 与光镜下病理评分的相关性(图 3):**以病理评分结果为因变量,以各组 6 h 的 CD11b、IL-8 数值为自变量进行多元线性相关分析。建立回归方程:  $Y = 0.01102X + 5.292$ 。由于 IL-8 无显著性差异,被从方程中剔除( $t = 0.116, P = 0.909$ )。X 代表 CD11b( $t = 6.357, P = 0.000$ ),其相关系数  $r = 0.878$ , 决定系数  $r^2 = 0.771 (F = 40.414, P = 0.000)$ 。

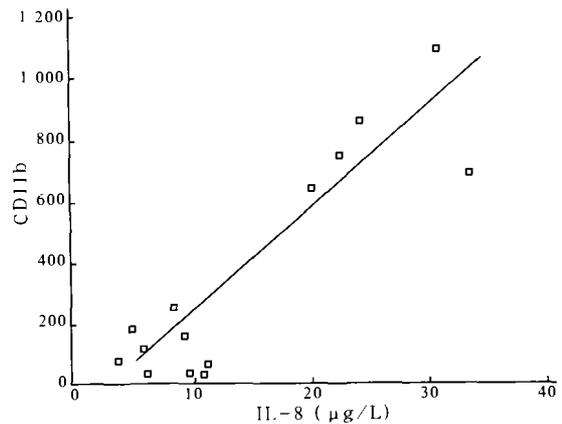


图 2 IL-8 与 CD11b 相关关系

Figure 2 Correlations between IL-8 and CD11b

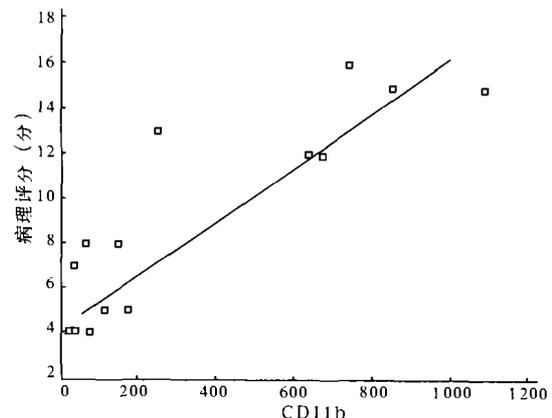


图 3 CD11b 与病理评分相关关系

Figure 3 Correlations between CD11b and pathology score

3 讨论

革兰阴性杆菌内毒素引起的 ALI 和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)病死率极高,可达 50%~90%。选择 LPS 作为建立 ALI 家兔模型的方法,与临床造成 ALI 的常见原因相似,观察其对引起 ALI 最主要的细胞——中性粒细胞功能的影响,可以取得满意的结果。

所有动物在注射 LPS 后首先出现血压、心率的明显下降以及严重的代谢性酸中毒,符合革兰阴性菌败血症时感染中毒性休克的表现。大部分动物在注射 LPS 后 PaO<sub>2</sub> 出现下降,但未达到 ALI 的诊断标准,这与文献中所述 LPS 所致的动物 ALI 模型特点一致,即首先表现为对循环功能的抑制,然后再出

现对呼吸系统的损伤<sup>[4]</sup>。另外亦有文献表明, LPS 所致 ALI 模型 PaO<sub>2</sub> 明显下降出现在给药后 8 h, 而本实验持续 6 h, 时间上尚未达到 PaO<sub>2</sub> 至低谷的时间, 亦造成氧合指数未达到 ALI 诊断标准<sup>[3,6]</sup>。尽管如此, 所有肺组织的病理切片均表现出了明显的 ALI 的病理特点, 病理评分与对照组有显著差异; 同时 BALF 中有核细胞数及肺脏含水量较对照组明显增加, 表明肺脏已经受到了相当程度的损伤。目前认为, ALI 是一个由轻到重的连续病理生理过程, 早期血液氧合尚无明显变化时其病变已经开始发生、发展。此时正是进行有效药物干预的最佳时机。因此, 可以认为本实验已经成功地复制出了 ALI 早期的动物模型。

由于 LPS 造成了中性粒细胞的激活, 病理切片也证实了大量中性粒细胞聚集、扣押于肺组织, 因此外周循环池中的中性粒细胞大幅度减少, 3 h 的血常规充分证实了这一点。至实验后期, LPS 以及包括 IL-8 等多种趋化因子刺激储备池中的中性粒细胞释放入循环池, 因此外周血中性粒细胞有所恢复。最终结果表明, 给实验动物注射 LPS 后可以诱导产生大量 IL-8, 其血清及 BALF 中的浓度明显高于对照组。在 IL-8 的作用下, 中性粒细胞表面 CD11b 的表达被快速激活并上调, 二者之间呈高度的线性相关关系, 符合根据有关理论得出的设想。另一方面, ALI 主要病理变化的成因是由于中性粒细胞在肺部的聚集、黏附于内皮细胞并造成致炎-抗炎因子失衡, 导致肺损伤<sup>[7]</sup>。因此, 可以认为与中性粒细胞黏附有密切关系的 CD11b 表达强度应当与肺脏病理损伤的严重程度高度相关, 而实验结果恰恰印证了这一点。据此可以认为, 二者均是 ALI 早期诊断较为敏感的指标之一, 但特异性如何尚需进一步研究。对于 IL-8 被从病理评分回归方程中剔除, 可能是因为 IL-8 是通过激活中性粒细胞间接对肺脏产生损伤, 其间的影响因素增多而造成这一结果。

作为肺部急性损伤性炎症, ALI 以大量中性粒细胞向特定的炎症部位定向游走和聚集为特征。诱导这种定向运动的化学趋化物质有过敏毒素 C5a, 血小板活化因子(PAF), 白三烯 B<sub>4</sub>(LTB<sub>4</sub>)和单核细胞衍生的中性粒细胞趋化因子(MDSCF), 即 IL-8 等。IL-8 具有相对特异的中性粒细胞趋化活性, 具有多方面调节中性粒细胞表型、功能和代谢的作用, 包括激活动力装置系统、定向游走、表面黏附分子、释放其内部储存的酶颗粒和产生呼吸爆发等<sup>[8]</sup>。而 LPS 可以刺激包括单核-巨噬细胞在内的很多细胞

分泌 IL-8。CD11/CD18 以复合物的形式表达于白细胞表面, 为整合素家族的一员, 又称 β<sub>2</sub> 整合素, 参与多种与黏附有关的功能。根据其亚基的不同分为多种亚型, 其中 CD11b/CD18 一般只存在于髓系白细胞, 在白细胞趋化、与内皮细胞结合及通过 iC3b 耦联的免疫复合物的吞噬中起重要作用<sup>[9]</sup>。在内皮细胞表面结合的 IL-8 作用下, 中性粒细胞发生形态变化, CD11b/CD18 整合素黏附分子的表达被快速激活并上调。由于这种表达是非合成性的, 是由中性粒细胞颗粒中储存的 CD11b/CD18 在炎症刺激激活下释放并转移至膜表面的结果, 因此发生迅速。已有实验通过物理方法测定中性粒细胞与血管内皮细胞之间的黏附应力, 结果表明: 给予 LPS 后中性粒细胞的变形性迅速降低, 1 h 已达最低点, 同时中性粒细胞的黏附性也迅速提高, 也于 1 h 达最高点, 在 24 h 中保持稳定<sup>[9]</sup>。活化的中性粒细胞与内皮细胞间的黏附有赖于细胞间黏附分子-1(ICAM-1) 或 ICAM-2 的结合, 尤其是 ICAM-1, LPS 可促进其表达<sup>[10]</sup>。二者在不同细胞上表达的激活俘获翻滚的中性粒细胞, 强化了它们的结合, 使中性粒细胞黏附于内皮细胞上。又由于 IL-8 可耐受血清和渗液中肽酶的降解, 存在时间长, 可在局部积累, 因此放大了炎症反应。早期 ARDS 患者 BALF 中至少 80% 为中性粒细胞, 同时 IL-8 水平也有显著提高, 其增长程度与患者病情轻重、是否合并休克及简化急性生理评分相关<sup>[11]</sup>。研究发现, 重组人单核细胞 IL-8 具有活化中性粒细胞中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)-氧化酶的功能, 该酶活性增强可引起呼吸爆发<sup>[12]</sup>。大量的中性粒细胞在肺内聚集, 激活产生呼吸爆发, 使氧自由基产生增多。这些氧自由基作用于细胞膜引起脂质过氧化反应, 产生大量 MDA。MDA 可与核酸、蛋白质、黏多糖发生交联引起变性, 使组织损伤加重<sup>[13,14]</sup>。

综上所述, 可以得出如下结论: ①LPS 可以成功地复制出感染中毒性休克所造成的 ALI 动物模型, 对实验动物的呼吸、循环系统造成了广泛的影响。②IL-8 和中性粒细胞表面 CD11b 表达强度与 ALI 的严重程度高度相关, 二者均是早期诊断 ALI 较为敏感的指标。

#### 参考文献:

- 1 Bone R C, Balk R, Slotman G, *et al*. ARDS: sequence and importance of development of multiple organ failure[J]. Chest, 1992, 101: 320-326.
- 2 林勇, 汪钟. 白细胞与内皮细胞的黏附[J]. 生物化学与生物物理进展, 1998, 25: 413-417.

- 3 赵丹红, 吴肇汉, 孙波. 机械通气条件下以内毒素建立急性肺损伤兔模型[J]. 上海实验动物科学, 1999, 19: 82-86.
- 4 Cynthia R, Catherine C, Carolyn Q, *et al.* A comparison among animal model of acute lung injury[J]. Crit Care Med, 1998, 26: 912-915.
- 5 卢岩. 大鼠脑缺血时肺脏病理形态学改变及内皮素-1 含量变化 [学位论文][D]. 吉林: 吉林大学, 2001.
- 6 Ishizaka A, Wu Zhen, Stephens K E, *et al.* Attenuation of acute lung injury in septic guinea pigs by pentoxifylline[J]. Am Rev Respir Dis, 1988, 138: 376-382.
- 7 陈永华, 蒋建新, 谢国旗, 等. 内毒素血症时小鼠肺局部致炎及抗炎因子与急性肺损伤的关系[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12: 331-333.
- 8 Baggiolini M, Walz A, Kunkel S L, *et al.* Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils[J]. J Clin Invest, 1989, 84: 1045-1049.
- 9 周向东, 杨肇亨, 洪新. 急性肺损伤时中性粒细胞自身特性的改变及其意义[J]. 中国危重病急救医学, 1996, 8: 203-205.
- 10 李春盛, 桂培春, 何新华. 实验性急性肺损伤肺组织中细胞间黏附分子的表达及大黄对其影响[J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17: 343-345.
- 11 Martin T R, Pistorese B P, Hudson LD, *et al.* The function of lung and blood neutrophils in patients with the adult respiratory distress syndrome, implications for the pathogenesis of lung infections[J]. Am Rev Respir Dis, 1991, 144: 254-262.
- 12 Daniels R H, Finnen M J, Hill M E, *et al.* Recombinant human monocyte IL-8 primes NADPH-oxidase and phospholipase A<sub>2</sub> activation in human neutrophils[J]. Immunology, 1992, 75: 157-163.
- 13 彭文鸿, 黄念秋, 邹霞英, 等. 东莨菪碱预防急性肺损伤的实验研究[J]. 中国危重病急救医学, 1996, 8: 226-227.
- 14 石德光, 胡森, 姜小国, 等. 电刺激迷走神经对内毒素血症所致急性肺损伤的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14: 732-735.

(收稿日期: 2003-10-20 修回日期: 2004-04-20)

(本文编辑: 李银平)

## • 基层园地 •

### 基层医院院前院内急救通道的建设

任祥美 李学贤 耿守祯 牟学荣 于永梅

【关键词】 院外急救; 绿色通道; 机构建设

中图分类号: R197 文献标识码: B 文章编号: 1003-0603(2004)07-0408-01

急诊急救医疗体系是国际上公认的快捷有效的医疗服务机构, 它由院前急救、途中救护、院内急救和重症监护 4 个环节组成, 从职责和任务讲, 既有独立性又有联系性。只有把每一环的工作都做好, 才是抢救成功的重要保证。制订和落实强有力的管理制度, 配备先进的急救设备, 合理搭配急救人才队伍, 是保证绿色通道畅通、做好急救工作的重要条件。

山东省淄博市急救网络开展近 3 年来, 三县五区的院前急救工作已经运转有序, 二级以上医院都具备院前急救条件和专科设备, 对急救通道的建立都有很高的积极性。目前我市 120 急救指挥中心建立了 28 个急救站点, 都能快速接收患者的求救信息, 全市院前急救工作统一管理、统一调度, 杜绝了人力、财力和资源的浪费, 解决了院前急救工作的无序性, 使急救工作逐渐走向正规化。

根据淄博市的实际情况建立立体的作者单位: 256100 山东省淄博市沂源县中医院(任祥美, 李学贤, 耿守祯); 255000 山东省淄博市 120 急救指挥中心(牟学荣, 于永梅)

作者简介: 任祥美(1964-), 女(汉族), 山东省沂源县人。

绿色通道。如①创伤急救通道: 将交通伤患者及时送到有创伤综合急救的医院, 使得患者在这些医院能够得到综合救治, 不致因为需再次转院而耽误患者的救治, 使创伤急救通道畅通无阻。②儿科急救通道: 以儿童医院为依托, 加强儿科建设, 要配备相应的设备和医疗队伍, 做好儿科的院前院内急救工作和医疗保健服务。③常见病、多发病急救通道: 建立以心脑血管疾病为主的常见病、多发病急救通道, 将发病现场、护送途中、急诊科、监护室整个过程, 有序连接, 在这条通道中配备监护型救护车和相应的专业人员, 加强院前急救培训, 提高这类患者抢救的成功率。④妇产科通道: 以妇产科医院和妇幼保健机构为依托, 配置相应的设备和专业人员, 建立快速急救通道, 确保母婴平安。⑤传染病急救通道: 以防病中心和传染病医院为依托。垃圾的不得当处理, 使得一些少见的烈性传染病突如其来, 来势汹汹, 让人们防不胜防, 给家庭和社会带来灾难, 比如严重急性呼吸综合征和禽流感。所以配备传染病防治专业人员, 一旦遇到可疑或传染病急救患者, 可立即采取防护和控制传播

措施, 针对传染病的发生, 做到早发现、早报告、早隔离、早治疗, 切断传播途径, 控制疾病的蔓延。

建立和健全急诊急救医疗体系的主要目的是: 为我市人民提供优质医疗服务, 以患者为中心, 以质量为核心, 开辟专科急救通道, 可使某些急危重患者从发病现场就能得到专科医师的专业救治, 提高抢救成功率, 降低病死率和致残率, 减少并发症, 缩短病程, 促进患者早日康复; 促进我市急救医学专科的发展, 专科专病急救技术的提高, 专科急救设备的更新; 提高医院的知名度, 树立医院的形象, 增强医疗市场的竞争实力。

这条生命的绿色通道需要多家急救站点医院与市急救指挥中心网络的密切配合和相互支持, 需要有关行政部门进行统一的规划和协调; 根据各医院的技术实力和设备、专科建设的情况, 再根据就近就医、患者自愿、医院接收的原则。相信, 这一患者急救网络的健全发展必将为全市广大患者提供更好的服务。

(收稿日期: 2004-04-23)

修回日期: 2004-06-18)

(本文编辑: 李银平)