

川芎嗪防治大鼠实验性肺水肿的电镜观察

中国医学科学院基础医学研究所 戴顺龄 苏树芸 程 凯 邹宇宏 薛全福

内容提要 本文论述川芎嗪对肾上腺素所致肺水肿预防与治疗作用的超微结构观察。

肺水肿时可见间质腔与肺泡腔水肿，上皮细胞和内皮细胞肿胀、变性、脱落，基底膜裸露、断裂。而川芎嗪预防组和治疗组上述病变明显减轻，仅见间隔结缔组织增生，血管内皮、肺泡上皮细胞接近正常，与光镜观察及其他测定指标一致。

川芎是中医学中常用的行气活血与活血化瘀中药。川芎嗪是从川芎中提取的有效成份四甲基吡嗪，已广泛应用于临床，尤其较多地应用于血管病变。动物实验已多次证明：川芎嗪能增加微血管口径，增加微血管血流速度及血流量⁽¹⁾，抑制血小板聚集⁽²⁾，对体内前列环素(PGI₂)及血栓素(TXA₂)的产生有平衡作用⁽²⁾，并有类似β兴奋剂作用。总之，川芎嗪能通过各种途径改善微循环。

我们曾用静脉注射肾上腺素的方法，造成大鼠严重的致命性肺水肿⁽³⁾，动物全部迅速死亡，生存率0%；而用川芎嗪进行防治，取得了理想的效果⁽⁴⁾，生存率达80%，并长期存活。这就为我国活血化瘀药物用于防治急性肺微循环障碍各种疾病的可能，提供了依据与希望，为进一步研究打下基础。

为了解肾上腺素所致肺水肿的发病机理及川芎嗪防治肺水肿的机理，我们观察了上述条件下肺泡毛细血管膜的超微结构。

材料与方法

本实验用Wistar雄性大鼠53只，体重160~240g，分4组，每组动物体重分布情况尽量接近，用1%戊巴比妥钠，按40mg/kg腹腔注射麻醉。

第一组：正常对照组，动物10只，静脉注射生理盐水3ml/kg，动物如常。30'后处死，肺指数(肺重×100/体重，M±SD，下同)为0.48±0.06。选用2只动物取材。

第二组：水肿组，动物20只，于股静脉处注射0.1肾上腺素(Ad)1ml/kg，造成急性肺水肿，全部动物迅速出现呼吸困难、紫绀、四肢冰凉、鼻冒粉红色泡沫而死亡，平均生存时间为4'05"±27"，肺指数为1.7±0.47。大体可见全肺增大、膨隆、瘀血、出血。生存率0%。选用4只动物取材。

第三组：川芎嗪预防组，动物20只。于股静脉处先注射川芎嗪120mg/kg，再立即静注上述量肾上腺素(Ad)，注Ad后，动物曾一度呼吸困难，甚至暂停，

但数秒钟后重又出现，渐趋平稳，并恢复正常。2只存活20分钟后死亡，18只存活，其中8只30分钟后处死，作其他检查，10只长期存活，于半月后处死。肺外观除少数瘀斑外，接近正常。肺指数为0.83±0.55。选用2只动物取材。

第四组：川芎嗪治疗组，动物3只，为试探性试验。先从股静脉按上述剂量注射Ad后，动物立即出现呼吸急促、困难、紫绀，甚至鼻部开始出现少量粉红色泡沫。此时，立即静脉注射川芎嗪120mg/kg，动物呼吸困难渐消失，趋向平稳，鼻部不再继续产生粉红色泡沫，紫绀消失，恢复正常，并长期存活。外观健康，半月后处死，2只动物取材。

取材：取右肺上叶一小块。电镜常规包埋，25%戊二醛和1%锇酸双固定，超薄切片后经醋酸双氧铀和枸橼酸铝双染。H-600或国产电镜观察。

结 果

电镜观察到对照组的肺泡上皮为多面形的不规则形的囊泡，囊壁较薄，内衬有Ⅰ型和Ⅱ型两种上皮细胞附着于基膜上，其游离面达肺泡腔。相邻的上皮细胞之间有紧密连接。相邻肺泡之间有肺泡孔相通。

Ⅰ型上皮细胞胞质薄而伸长，是单层扁平鳞状上皮，其核呈卵圆形，染色质较浓缩，核仁清楚。细胞器颇少，线粒体亦少见，偶见粗面内质网，有丰富的吞饮小泡。Ⅱ型上皮为立方形，细胞体积较大，核居中，大而圆。细胞质丰富并含有较多的板层小体，此为Ⅰ型上皮细胞的特征结构，且其肺泡腔面、基膜面上均有粗短的微绒毛。相邻的上皮细胞间有紧密连接。肺泡间毛细血管丰富，其内皮细胞核呈圆形。胞质中含有大量吞饮小泡。内皮细胞间也有紧密连接。毛细血管外被一层基膜所包围，这层基膜与肺泡上皮层的基膜紧贴。间质腔中有丰富的结缔组织和毛细血管，还常见巨噬细胞，成纤维细胞、胶原纤维和网状纤维以及Ⅰ型细胞所释放的板层小体。

水肿组的肺泡上皮仍为不规则形的囊泡，囊壁增

厚,内衬的Ⅰ型上皮细胞明显肿胀、膨隆,有的细胞浆深染,有的细胞坏死、脱落与基膜分离,离开肺泡囊壁,致使基膜裸露,局部断裂,可见大量吞饮小泡。Ⅰ型细胞的线粒体固缩深染或其嵴受损断裂,板层小体瓦解呈空泡状,核内异染色质凝聚,其核周间隙稍有增宽。其细胞所达肺泡面的微绒毛似有减少,相邻上皮细胞间的紧密连接无明显异常。间质腔增宽,充满水肿液,肺泡腔也充满水肿液,其中可见脱落的Ⅰ型与Ⅱ型细胞的片段与细胞器,聚集的红细胞等。薄带上皮细胞与血管内皮细胞间充满水肿液。血管内皮细胞之间紧密连接出现稍许裂隙,毛细血管腔增宽,充血、出血,红细胞聚集、凝集。内皮细胞有小的指状胞质突起伸向管腔,称此为边缘褶,其边缘褶似有增多并伸长盘曲,见图1、2。

川芎嗪预防组:肺泡上皮细胞的超微结构基本正常,可见Ⅰ型上皮细胞胞质中有大量吞饮小泡,Ⅱ型上皮细胞胞质中的板层小体结构正常,其游离面的微绒毛未见异常。上皮细胞之间、内皮细胞之间的紧密连接正常。上皮及内皮细胞基底膜完好无损,但有增厚。偶见间质腔及肺泡腔残留很少量水液,间质结缔组织增生,浆细胞增多,见图3。

川芎嗪治疗组:肺泡上皮细胞的超微结构基本正常。Ⅰ型上皮细胞见大量吞饮小泡,其余细胞器未见异常。间质腔及肺泡腔偶见很少量水液。上皮细胞间与内皮细胞之间的紧密连接呈带状分布。间质中有丰富的结缔组织与毛细血管、成纤维细胞、浆细胞,可见胶原纤维与网状纤维等。间质结缔组织增生,间质腔增宽、肺泡膈增厚,见图4。



图1 示肺水肿组:肺泡上皮(Ep)与血管内皮细胞(Ed)间的水肿,上皮及内皮细胞内亦呈现水肿,Ⅱ型上皮细胞(Ⅱ)突入肺泡壁(AI),胞浆顶端有粗短而稀疏的微绒毛(Vi)EM×10000;图2 示局部放大的肺泡上皮与血管内皮细胞(Ed)间的水肿(PE),基膜(BM)受损,上皮细胞(Ep)亦呈水肿,红细胞(RBC)进入肺泡腔(AI)×35000;图3 示预防组肺泡上皮细胞Ⅰ、Ⅱ型及血管内皮细胞均未见水肿,结构正常,Ⅱ型细胞胞质中含较多的板层小体(LB),浆细胞多见,胞质内充满大量密集的粗面内质网(RER)×6000;图4 示治疗组Ⅰ型、Ⅱ型肺泡上皮细胞结构正常,偶见Ⅱ型细胞板层小体(LB)空泡化,肺泡腔(AI)中有被释放的板层小体(LB)EM×8000

讨 论

肺水肿的病理生理是血管外部份血液成份的贮积状态,中心环节是血管内外液体交换失去平衡,使

肺泡—毛细血管膜通透性增加。本模型是混合性肺水肿,既有毛细血管内压上升⁽⁶⁾,又有肺微血管通透性增高⁽⁸⁾。机理与中枢性肺水肿十分相似^(7,8)。由于中枢的交感神经系统受刺激,异常兴奋,大量儿茶

酚胺释入体内而致。

水肿液中有大量蛋白渗出,并有肺瘀血、出血。水肿首先在间质产生,形成间质水肿,进而引起肺泡水肿。这些与电镜观察相一致。肺泡上皮细胞、肺毛细血管内皮细胞的损坏、脱落、基底膜裸露、断裂,更促使肺泡水肿的形成。

严重出血是本模型的特点之一。微血管出血,可分为两种类型,即微血管破裂性出血与微血管漏出性出血。我们从光镜与电镜中看到红细胞从破裂的微血管中拥出,而内皮细胞间隙并不明显增宽。

川芎嗪防治组长期存活的动物中,肺组织电镜观察可见间质增宽,结缔组织增生,偶可见极少量间质与肺泡水肿,这与大量肾上腺素刺激损伤肺部,其后有个吸收与修复过程有关。但比起水肿组,好转是十分明显的。川芎嗪防治肺水肿,在动物实验及临床实践均未见报道。其防治机理可能为:扩张肺血管⁽⁹⁾及肺毛细血管,降低肺动脉压和肺毛细血管内压,改善肺部微循环,解除并防止血小板聚集,减少并防止红细胞聚集,提高cAMP含量⁽¹⁰⁾,减少肺泡壁的通透性⁽⁶⁾。

参 考 文 献

1. Q F Xue, et al. The effect of certain chinese traditional herbs on microcirculatory perfusion in hamster cheek pouch. Microcirculation Clinical and Experimental 1984; 3(3/4): 481.
2. 吴葆杰. 中草药药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1983; 82.
3. 薛全福. 大鼠及家兔肺水肿模型. 见: 郭麟编, 人类疾病动物模型. 第1辑. 北京: 人民卫生出版社, 1982: 59.
4. 戴顺龄, 等. 山莨菪碱及川芎嗪预防大鼠实验性肺水肿的研究(一). 生理科学 1984; 4(5, 6): 141.
5. 长岡秀郎. Nitroprusside による Adrenaline 肺水肿の治療. 呼吸と循环 1983; 31(4): 379.
6. 戴顺龄, 等. 山莨菪碱及川芎嗪预防大鼠肺水肿的研究(二). 生理科学 1984; 4(5, 6): 141.
7. 坪川孝志. 中枢性肺水肿. 救急医学 1983; 7(8): 947.
8. Luisada AA. Mechanism of neurogenic pulmonary edema. Am J Cardiol 1976; 20: 66.
9. 吴 煥. 川芎研究的概况及展望. 北京第二医学院学报 1980; 1: 50.
10. 湖南医学院第一附属医院. 川红注射液药理作用的初步观察. 湖南医学杂志 1979; 6(5): 52.

脾肾方(扶正冲剂)对小鼠胸腺的影响

中国中医研究院广安门医院 林邦全 孙桂芝 赵金娟

我们曾报道过脾肾方有减轻化疗毒副反应, 增强骨髓造血功能和提高机体免疫功能的作用。为了探讨脾肾方近期减轻化疗毒副反应和远期提高胃癌术后生存期的机理, 本文重点观察脾肾方对化疗小鼠胸腺的调节作用。

材料与方法 (1) 动物: 昆明种小鼠, 雄性, 体重18~22g, 每批10~12只。(2) 药物: 脾肾方由党参、白术、女贞子、菟丝子、枸杞子等组成。用50%酒精提取制成冲剂, 稀释成每毫升含生药0.72g。

于小鼠右前肢腋下接种S180瘤细胞150~200万/只后, 随机分为对照组、化疗组、化疗加脾肾方组。化疗加脾肾方组于接种瘤细胞24小时后用脾肾方冲剂0.4ml/只灌胃, 连续给药14天, 对照组给同量水。在接种瘤细胞后第三天和第六天化疗组与化疗加脾肾方组分别腹腔注射环磷酰胺每只2mg、1mg、0.5mg、0.25mg一次, 每剂量为一组, 共四组。第十四天处死, 解剖观察瘤重及胸腺重量。

结 果 环磷酰胺0.25mg及0.5mg剂量对小鼠胸腺无明显损伤。当环磷酰胺用药量达到1~2mg时, 对胸腺可造成损伤, 合并脾肾方后可提高小鼠胸腺重

附表 脾肾方合并环磷酰胺对小鼠胸腺的影响

组 别	环磷酰胺剂量	动物数	瘤重(g) M±SD	胸腺重(mg) M±SD
对 照	0	28	1.79±1.06	89.27±20.61
化 疗	2 mg	25	0.39±0.31	31.14±13.47
化疗加脾肾方	2 mg	29	0.27±0.21	54.98±25.94*
化 疗	1 mg	30	0.87±0.52	49.61±19.36
化疗加脾肾方	1 mg	30	0.98±0.64	66.89±21.28*

* 与同剂量化疗组比较, $P < 0.001$, 表内为3批实验结果

量, 说明脾肾方对胸腺有明显保护作用, 见附表。

体 会 胸腺是机体细胞免疫的重要器官, 本文通过脾肾方合并环磷酰胺与单纯环磷酰胺用药后的比较, 观察对小鼠胸腺的影响, 结果说明: (1) 小剂量环磷酰胺对小鼠胸腺无明显损伤, 当剂量加大到每只1~2mg时, 可使胸腺重量明显降低。(2) 脾肾方合并环磷酰胺对胸腺有保护作用, 方药中党参、白术、女贞子有促进细胞免疫功能, 提示临床上健脾益肾方合并化疗的减毒效应在于保护并调节机体的免疫器官。

Sedative Action of the Volatile Oil of *Patrinia heterophylla*

Ma Yuemei(马越美), Qi Zhi(齐 治), Cui Jingrong(崔景荣), et al

Dept. of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Beijing Medical University, Beijing

The volatile oil prepared from the root and rhizome of *Patrinia scabiosaefolia* Fisch has been reported previously to possess sedative and hypnotic action and was effective for the treatment of neurasthenia and neurasthenic syndromes with insomnia as the chief symptom. This paper deals with the sedative and hypnotic action of the volatile oil obtained from the root and rhizome of a related species *Patrinia heterophylla* Bunge. The oil at a dose of 0.25 ml/kg given orally to groups of mice produced the following effects: (1) A significant increase in prolonging the sleeping time induced by pentobarbital sod., 40 mg/kg, i.p., its activity being practically the same as that of the volatile oil isolated from *P. scabiosaefolia*; (2) A significant increase in the number of hypnotized animals induced by an subthreshold dose of pentobarbital sod., 25 mg/kg, i.p.; (3) A significant increase in the content of cytochrome P-450 in liver homogenate of mice. The above results showed that the volatile oil of *Patrinia heterophylla* possessed a sedative effect due to its action on the central nervous system. A large dose of the volatile oil, 5.0 ml/kg (20 times of its effective dose), was given orally to a group of mice and its effects observed for six successive days. The result showed that the animals well tolerated with such a large dose of drug, body-weight slightly increased, and no animal died.

(Original article on page 671)

Effects of Yang-Restoring and Yin-Nourishing Herbs on Serum TRH, T_3 and T_4 Levels in Experimental Hyperthyroid and Hypothyroid Rats

Kuang Ankun(邝安堃), Chen Jialun(陈家伦), Chen Mingdao(陈名道), et al

Shanghai Institute of Endocrinology, Shanghai

Hypothyroid rats [Yang(阳)deficiency model] were prepared by bilateral thyroidectomy while hyperthyroid rats [Yin(阴)deficiency model] were induced by feeding dessicated thyroid 160 mg/day per rat. Yang-restoring herbs (*Codonopsis pilosula*, *Astragalus membranaceus*, *Epimedium brevicornum*, *Aconitum carmichaeli*, *Cinnamomum cassia* and *Cistanche deserticola*) could increase reduced T_4 level ($P < 0.01$) and decrease elevated serum TRH level ($P < 0.001$) in hypothyroid rats. The weight gain of pituitary in hypothyroid rats also decreased by these herbs ($P < 0.01$). However, in normal rats, Yang-restoring herbs could decrease serum T_3 level ($P < 0.001$) and increase serum TRH level ($P < 0.02$). Yin-nourishing herbs (*Gentiana scabra*, *Dendrobium nobile*, *Coptis chinensis*, *Rehmannia glutinosa*, *Codonopsis pilosula*, *Astragalus membranaceus*) could decrease elevated serum T_4 level ($P < 0.05$) in hyperthyroid rats. There was no effect of Yin-nourishing herbs on T_3 , T_4 and TRH levels of normal rats. These results indicate: (1) Yang-restoring and Yin-nourishing herbs were effective respectively in the treatment of Yang deficiency and Yin deficiency animal models. (2) Yang-restoring herbs might exert an unfavorable effect on normal animals without Yang deficiency symptoms. The mechanisms remain to be elucidated.

(Original article on page 674)

Observation with Electron Microscopy on Prevention and Treatment of Adrenaline Induced Pulmonary Edema in Rats by Tetramethylpyrazine

Dai Shunling(戴顺龄), Su Shuyun(苏树芸), Cheng Kai(程 凯), et al

Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing

The preventive effect of tetramethylpyrazine, an ingredient isolated from the *Ligusticum wallichii*, on pulmonary edema induced by adrenaline administration was observed in rats, and a positive efficacious result was obtained. The morphological change was observed by using electron microscope. It was found in pulmonary edema group that protein-rich fluid was filled in the alveolar and interstitial space. The endothelial and epithelial cells showed swelling, degeneration and necrosis. A part of cells broke away from the basement membrane which appeared uncovered and disintegrated. In the group prevented and treated by tetramethylpyrazine it was shown that all the damages alleviated, interstitial inflammation recovered, which induced proliferation of connective tissue. The results showed that tetramethylpyrazine could inhibit the increased pulmonary microvascular and alveolar permeability, cause the edema to disappear, and turn the alveolar epithelium and endothelium of blood vessel to be normal again.

(Original article on page 676)