

山东大学

博士学位论文

β 2受体激动剂对人肺肺泡上皮液体清除作用的影响

姓名：林殿杰

申请学位级别：博士

专业：循环内科

指导教师：朱兴雷

20040416

β 2 受体激动剂对人肺肺泡上皮液体清除作用的影响

研究生 林殿杰
导 师 朱兴雷 教授

中文摘要

目的 以往的研究证实,正常肺泡上皮细胞的紧密连结对肺泡与肺间质间大小分子物质的被动转运有明显的屏障作用。近年来对肺泡上皮细胞主动的液体清除机制及影响因素研究成为新的热点。很多动物试验证实肺泡上皮细胞对肺泡内液体有主动的转运机制,进一步的研究表明肺泡上皮细胞主动的液体转运作用可被儿茶酚胺依赖性机制或非儿茶酚胺依赖性机制上调。但对活体人肺肺泡上皮细胞液体清除的研究较为困难。有少数对离体新鲜人肺的研究发现:人类肺泡上皮细胞对肺泡内液体的清除作用可被 β 2受体兴奋剂明显提高一倍,这种提高作用能被心得安或氨氯吡嗪咪抑制,迄今尚未有对 β 2受体激动剂对活体人肺肺泡上皮细胞液体清除影响作用的研究报道。所以我们设计该研究有2个目的:第一,证实随着肺泡内灌注液的吸收,肺泡灌注液的蛋白浓度逐渐增加;第二,观察 β 2受体激动剂特布他林对活体人肺肺泡上皮细胞液体清除作用的影响,这种影响作用能否被心得安抑制。

方法 将27例接受纤维支气管镜检查的病例,随机分为3组,每组9例,即对照组(盐水组)、特布他林组和特布他林加心得安组。所有病例应用双腔气囊导管经纤维支气管镜活检腔道送入下肺一基底段内,充起气囊阻塞段支气管后经导管注入灌注液80ml,灌注液内含有患者自身血清1ml于灌注后5分钟及1小时抽取灌注液1~2ml,以3500rpm离心10分钟取上清液,用ELISA法测定白蛋白(ALB)及免疫球蛋白(IgG)浓度。

结果 对照组肺泡灌洗液ALB起始浓度为 $543.9 \pm 40.7 \mu\text{g/ml}$,

最后浓度为 $643 \pm 83.3 \mu\text{g/ml}$ ($P < 0.05$) ;IgG 起始浓度为 $162.9 \pm 13.3 \mu\text{g/ml}$, 最后浓度为 $239.3 \pm 17.5 \mu\text{g/ml}$ ($P < 0.01$)。特布他林组 ALB 和 IgG 起始浓度分别为 $551.97 \pm 38.2 \mu\text{g/ml}$ 和 $165.7 \pm 14.9 \mu\text{g/ml}$ ($P < 0.01$), 最终浓度为 $730 \pm 46.5 \mu\text{g/ml}$ 和 $297 \pm 15.7 \mu\text{g/ml}$ ($P < 0.01$)。特布他林加心得安组 ALB 和 IgG 起始浓度分别为 $541.8 \pm 32 \mu\text{g/ml}$ 和 $170 \pm 16 \mu\text{g/ml}$, 最终浓度为 $671.4 \pm 83.7 \mu\text{g/ml}$ 和 $243.7 \pm 17.7 \mu\text{g/ml}$ ($P < 0.01$)。特布他林组 ALB 和 IgG 浓度升高与其他 2 组比较有显著性差异 ($P < 0.05$)，生理盐水组与特布他林加心得安组比较差异无显著性 ($P > 0.05$)。

结论 27 例病人肺泡灌洗液 ALB 和 IgG 浓度均有明显升高， $\beta 2$ 受体激动剂对肺泡上皮液体清除有提高作用，这种作用能被 $\beta 2$ 受体阻滞剂所抑制。

关键词： 肺泡上皮 液体清除 $\beta 2$ 受体激动剂

英文摘要

Objective:both physiologic and morphologic studies have demonstrated that the normal alveolar epithelial barrier is very tight ,offering substancial resistance to the passive movement of both small and large morleculars,recent experimental studies have provided new insights into the mechanisms that regular removal of excess liquid across the alveolar epithelial from air spaces of the normal lung.many animal studies have provided evidence that the primary mechanism for rapid alveolar liquid clearance depends on active sodium transport. Further studies on the mechanism of alveolar liquid clearance indicates that alveolar liquid clearance can be upregulated by either catecholamine-dependent or catecholamine-independent mechanism. It is difficult to quantify the effect of catecholamines on the rate of liquid clearance in humans. A few studies of liquid clearance in isolated human lung have demonstrated that β -adrenergic agonist therapy increase liquid clearance,and the increased liquid clearance can be inhibited with proprannolol or amiloride . with a β -agonist therapy doubling of liquid clearance over baseline levels,there have no study to invesgate liquid clearance effected by β -agonist therapy on intact lung in human body.

Therefore ,this study was desined with the following two objectives. The first objective was to test the hypothesis that alveolar protein concentration would increase as instilled solution was cleared from the airspace of humanl lung. The second objective was to observe the effect of effect of β -agonist terbutalibe in alveolar liquid clearance in human lung, and whether propranolol would inhibit the effect of terbutaline on alveolar liquid clearance.

Methods: 27 patients undergone bronchoscopy were randomly

divided ta three groups which were control group, terbutaline group and terbutaline plus propranol group. All patient were instilled 80 ml solution intone occluded segemental lobe with bronchial block catheter via bronchoscope.

Aspirated alveolar fluid two to measure initial and final protein concentration .with ELISA method .

Results: alveolar fluid ALB concentration increased in control group from $543.9 \pm 40.7 \mu \text{g/ml}$ to $643 \pm 83.3 \mu \text{g/ml}$ ($p < 0.05$). IgG concentration increased from $162.9 \pm 13.3 \mu \text{g/ml}$ to $239.3 \pm 17.5 \mu \text{g/ml}$ ($p < 0.01$). in terbutaline group ALB, IgG concentration increased from $551.7 \pm 38.2 \mu \text{g/ml}$ and $165.7 \pm 14.9 \mu \text{g/ml}$ to $730 \pm 46.5 \mu \text{g/ml}$ and $297.4 \pm 15.7 \mu \text{g/ml}$ respectively ($p < 0.01$). in terbutaline group ALB, IgG concentration increased from $541.8 \pm 32 \mu \text{g/ml}$ and $170 \pm 16 \mu \text{g/ml}$ to $671.4 \pm 83.7 \mu \text{g/ml}$ and $243.7 \pm 17.7 \mu \text{g/ml}$ respectively ($p < 0.01$). protein concentration in terbutaline group is higher than that of two other groups.

Conclusions: there was a rapid rise in the concentration of protein in the alveolar fluid of all 27 patients. Terbutaline can increase alveolar fluid clearance and propranolol inhibited the terbutaline induced increase in alveolar fluid clearance.

Key wards: alveolar epithelia, alveolar fluid clearance, β -agonist

β_2 受体激动剂对人肺肺泡上皮液体清除作用的影响

研究生 林殿杰
导 师 朱兴雷 教授

前 言

肺泡上皮细胞由扁平状 I 型上皮细胞和立方状的 II 型上皮细胞构成。通过生物学及形态学研究证实肺泡上皮紧密联接结对肺泡与肺间质间的大小分子的被动转运有明显的屏障作用。研究表明肺泡 II 型上皮细胞除了能分泌表面活性物质外,尚有主动调节肺泡内液体清除的功能。将含有自身血清的液体注入羊的正常远端肺组织内,肺泡腔内液体的蛋白浓度逐渐升高,甚至可超过血浆蛋白浓度,说明肺泡内的液体被肺泡上皮细胞主动转运出肺泡腔,进一步研究证实这种主动转运的机制是肺泡上皮细胞对钠离子的主动转运实现的。通过 II 型肺泡上皮肺泡腔面细胞膜上的钠通道将钠离子转运到 II 型细胞基底侧,再由位于基底侧细胞膜上的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶将钠离子泵入肺间质,钠离子的主动转运带动了肺泡内液体的再吸收。肺泡上皮细胞具有的主动转运离子和液体的功能对保持肺泡腔内干燥和有效的气体交换有极重要的意义。这种主动转运机制被许多的实验研究所证实,包括对培养的 II 型上皮细胞、不同种系的动物,甚至离体的新鲜人肺组织研究。大量的研究表明肺泡上皮细胞主动的液体转运功能受儿茶酚胺依赖性调节。对多种成年动物应用 β_2 受体激动剂,如沙美特罗、特布他林或肾上腺素刺激后能显著提高肺泡内液体的清除率。对离体肺的肺泡清除功能研究证实 β 受体激动剂能够提高肺泡液体率近 1 倍,但对活体人肺的研究尚未有报道。

该研究的目的是即观察正常人肺组织肺泡上皮液体清除的能力及 β_2 受体激动剂的影响作用。

材料与amp;方法

一、例入选标准:

- ①年龄 20-50 岁;
- ②肺部 CT 或 X 线检查发现单侧支气管肺部病变;
- ③需接受纤维支气管镜检查的病人;
- ④获取病人知情同意。

二、材料与设备

- 1、纤维支气管镜 日本 Olympus 公司生产, 型号为 PT30, 纤维支气管镜工作通道内径为 2.6mm。
 - 2、 γ -放射免疫计数器: 科大创新股份有限公司生产, 型号为 GC-911
 - 3、双腔气囊导管: 由德国 Ruesch 公司生产, 型号为 Bronchus blocker1700, 导管外径 0.2cm, 长度 170cm。该导管专门为在纤维支气管镜下使用而设计的, 其阀门系统可以与导管分离, 导管的前端包绕乳胶球囊, 末端的阀门系统有两个开口: 一是带阀门通向气囊的开口, 注入 3ml 气体或盐水可以使球囊膨胀直径达 21mm; 另一导管开口没有阀门, 可出入液体到肺内。(见照片)
 - 4、生理盐水: 由上海百特医疗有限公司生产商用注射生理盐水。
 - 5、特布他林: 由葛兰素公司提供, 每 ml 含特布他林 5mg。
 - 6、自身血清: 抽取患者静脉血 3ml, 置无菌试管内 3000rpm 离心 5 分钟, 抽取血清备用。
 - 7、白蛋白放射免疫测定药盒为中国原子能科学研究院同位素研究所, 生产编号 IMK430, 批准文号: 国药准字: 910940083
- 药盒组成:
- ①ALB 标准: 6 瓶(冻干), 每瓶加蒸馏水 1ml 溶解, ALB 浓度分别为 1, 2, 5, 10, 20, 50ug/ml;
 - ② ^{125}I -ALB: 1 瓶(红色溶液) 100 管 11ml, 50 管 5.5ml;
 - ③ALB 抗体: 1 瓶(蓝色溶液) 100 管 22ml, 50 管 11ml;
 - ④缓冲液: 1 瓶, 溶液 5ml;

⑤分离试剂 (PR) : 1 瓶, 100 管 55ml, 50 管 27.5ml, 使用前充分摇匀。

8、免疫球蛋白 G 放射免疫药盒为中国原子能科学研究院同位素研究所, 生产编号 IMK428, 批准文号: 国药准字: 910940082

药盒组成:

①人 IgG 标准品: 6 瓶 (冻干), 每瓶加蒸馏水 1ml 溶解, 浓度分别为 1, 2, 4, 8, 16, 3ug/ml;

②NSB (非特异): 1 瓶 冻干 (蓝色) 加蒸馏水 2ml 溶解;

③人 IgG 抗体: 1 瓶 冻干 (蓝色) 加稀释缓冲液 2ml 溶解;

④¹²⁵I-IgG: 1 瓶 冻干 (红色) 加稀释缓冲液 11ml 溶解;

⑤高浓度缓冲液: 1 瓶, 液体 20ml, 加蒸馏水 100ml 稀释;

⑥第二抗体: 1 瓶 冻干, 加稀释缓冲液 21ml 溶解;

⑦PEG 1 瓶 11ml。

三、实验设计: 27 例符合入选标准的病例, 采用抽签法随机分为 3 组, 每组 9 例。I 组为生理盐水组, 用生理盐水 79ml + 备用血清 1ml 制成的灌注液; II 组为特布他林组: 用生理盐水 79ml + 备用血清 1ml + 特布他林 0.5mg 制成的灌注液; III 组为特布他林心得安组: 用生理盐水 79ml + 备用血清 1ml + 特布他林 0.5mg + 心得安 1 mg 制成的灌注液。

四、方法: 所有病例在纤维支气管镜检查前常规行心电图、血常规、出凝血时间检查, 术前 4-6 小时禁饮食, 术前 30 分钟皮下注射阿托品 0.5mg, 肌肉注射安定 10mg, 术前 15 分钟应用 0.1%地卡因溶液喷鼻腔及咽部 3 次, 并向病人讲明检查的有关事项, 介绍检查方法使病人消除顾虑, 解除紧张情绪主动配合检查。病人仰卧位, 将内镜经鼻腔途径插入, 到达声门时用软导管经内镜活检通道向声门内注入 2%利多卡因 2ml。内镜进入气道后先对健侧支气管进行检查, 尽量避免对支气管黏膜的损伤, 并通过纤维支气管镜活检通道放置双腔气囊导管于下叶肺段或亚段支气管内, 退出纤支镜安装好双腔气囊导管阀门系统, 将气囊充气内镜检查结束后, 病人取坐位, 将配制的灌注液

经导管注入肺段或亚段支气管内，最后推注气体 2ml，将导管腔存留灌注液全部注入肺内。灌注后 5 分钟抽吸灌注液标本 1~2ml，1 小时后再抽吸 1~2ml 灌注液，并放开气囊，拔取导管。灌注前及灌注后测量并记录病人心率、血压及 SaO₂，获取的灌注液标本以 3500rpm 离心留取上清液测定蛋白浓度。

五、蛋白浓度测定

(一) 灌洗液 ALB 测定

所用试剂充分溶解混匀后按下表顺序加样

组别	T 管	非特异 NSB	“O”标准 B ₆	标准	样品
缓冲液		300	100		
标准品				100	
样品					100
¹²⁵ I-ALB	100	100	100	100	100
ALB 抗体			200	200	200
充分摇匀后，37℃温育 30 分钟					
分离试剂		500	500	500	500

充分摇匀后室温（10~30℃）恒温 30 分钟，离心 3500rpm，弃上清液测总体及沉淀物放射性记数（cpm），计算 ALB 含量。

(二) 灌洗液 IgG 测定

所用试剂充分溶解混匀后按下表顺序加样

试验组	缓冲液	标准品	样品	¹²⁵ I-IgG	NSB	IgG 抗体	二抗	37℃ 温育 3 小时	PEG
T				100			200		
非特异	100			100	200		200		
B	100			100		200	200		
标准		100		100		200	200		
样品			100	100		200	200		

加 PEG 摇匀后离心 3500rpm，20 分钟弃去上清液，测沉淀放射性记数，计算灌注液 IgG 含量。

六、统计学处理

数据以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 同组试验前后的数据比较采用配对 t 检验; 多组均数比较采用方差分析; 均数间的两两比较采用 q 检验。P<0.05 为差异有显著性。

结 果

一、一般情况, I 组: 男 7 例, 女 2 例, 年龄 42 ± 11.4 岁; II 组: 男 8 例, 女 1 例, 年龄 41.2 ± 11.3 岁; III 组: 男 7 例, 女 2 例, 年龄 43.1 ± 10.9 岁; 各组间性别、年龄均无显著性差异。

二、灌注前后心率、血液、SaO₂ 的变化。

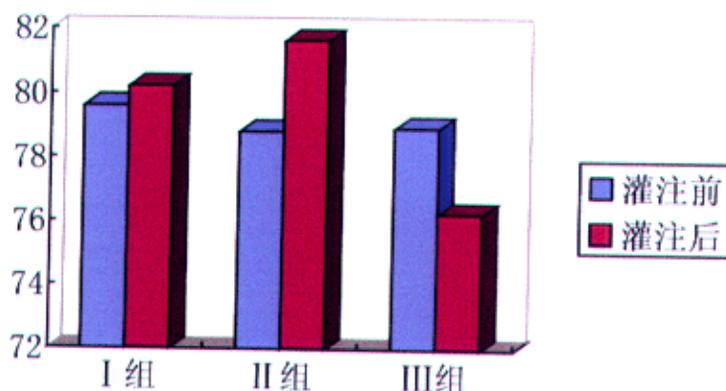
1、各组病例灌注前后心率的变化见表 1。

表 1 灌注前后心率的变化

组别	例数	灌注前 (次/分)	灌注后 (次/分)
I 组	9	79.6±6.8	80.2±7.4
II 组	9	78.8±7.4	81.6±7.6 *
III 组	9	78.9±7.0	76.2±8.2

各组灌注后, 心率变化差异无显著性差异, P>0.05; II 组与 III 组间比较, 心率变化差异有显著性, P<0.05。

心率变化示意图



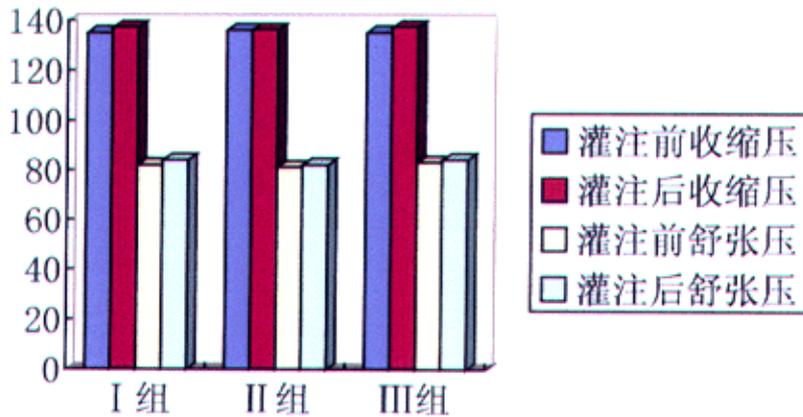
2、各组病例灌注前后血压的变化见表 2

表 2 灌注前后血压的变化

组别	例数	收缩压(mmHg)		舒张压 (mmHg)	
		前	后	前	后
I 组	9	135 ± 11	137 ± 14	82 ± 6	84 ± 7
II 组	9	136 ± 8	136 ± 11	81 ± 7	82 ± 8
III 组	9	135 ± 10	137 ± 12	83 ± 8	84 ± 7

各组灌注后，收缩压及舒张压均无显著性差异， $P > 0.05$ 。组间比较差异无显著性， $P > 0.05$ 。

血压变化示意图



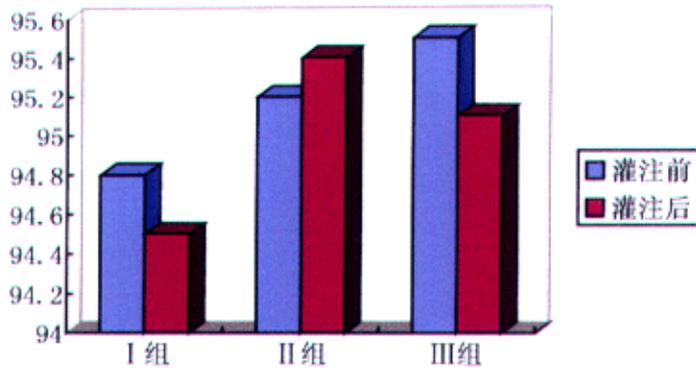
3、各组病例灌注前后 SaO₂ 的变化见表 3

表 3 灌注前后 SaO₂ 的变化

组别	例数	灌注前	灌注后
I 组	9	94.8 ± 2.7	94.5 ± 2.3
II 组	9	95.2 ± 2.6	95.4 ± 2.8
III 组	9	95.5 ± 2.5	95.1 ± 2.4

各组灌注后，SaO₂ 无显著性差异， $P > 0.05$ 。组间比较差异无显著性， $P > 0.05$ 。

血氧饱和度变化示意图



三、所有病例灌注液蛋白浓度变化

1、生理盐水组蛋白浓度变化见表 4

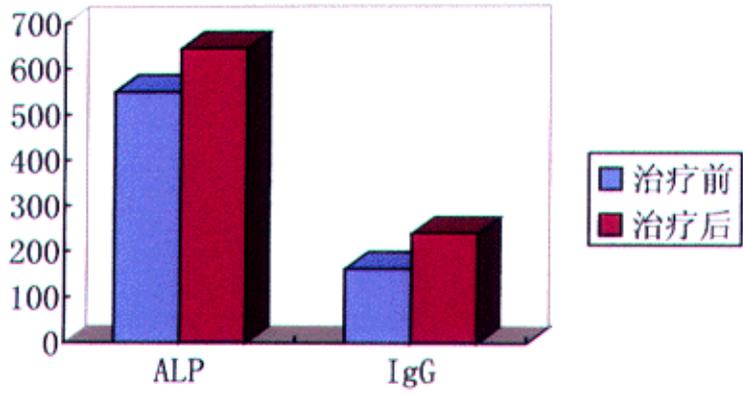
表 4 I 组所有病例灌注液蛋白浓度变化

病历编号	ALB(ug/ml)		IgG(ug/ml)	
	前	后	前	后
1	523. 6	643. 2	153. 6	224. 8
2	522. 8	618. 9	168. 2	226. 4
3	538. 2	574. 2	152. 8	231. 2
4	514. 8	624. 3	172. 4	225. 6
5	611. 4	542. 4	162. 1	232. 4
6	502. 6	721. 8	158. 3	242. 6
7	614. 6	639. 2	192. 6	274. 1
8	528. 7	821. 4	151. 8	234. 6
9	538. 4	601. 9	153. 9	262. 1
X±S	543.9±40.7	643±83.3	162.9±13.3	239.3±17.

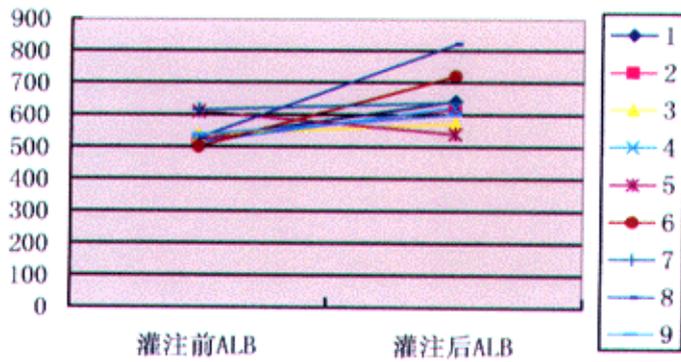
I 组 ALB 前后有差异, P<0.05 ,

IgG 前后有显著差异, P<0.01 ,

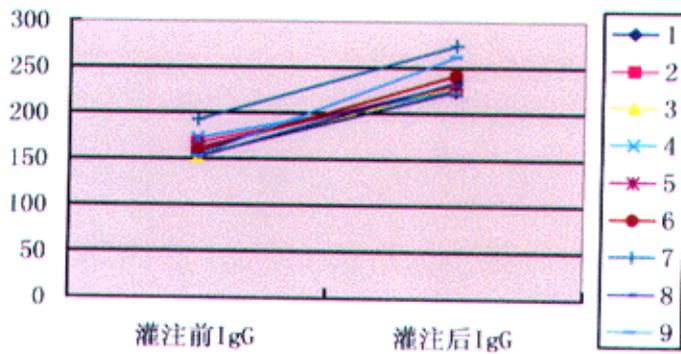
I 组治疗前后比较图



I 组ALB变化示意图



I 组IgG变化示意图



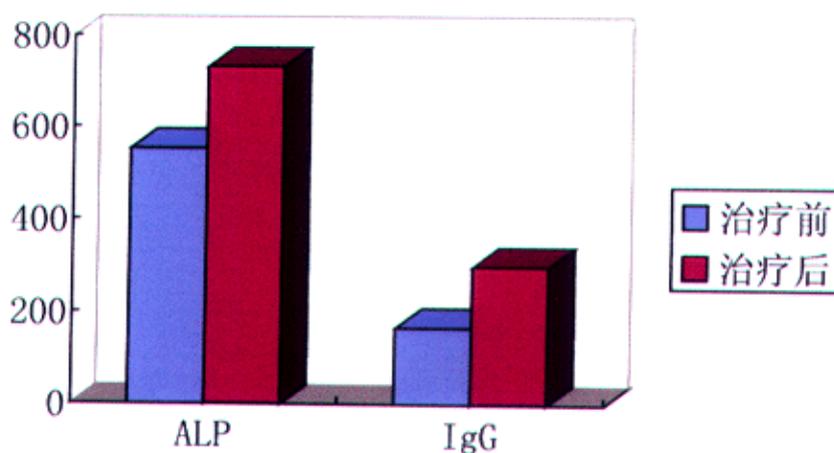
2、 特布他林组灌注液蛋白浓度变化见表 5

表 5 II 组所有病例灌注液蛋白浓度变化

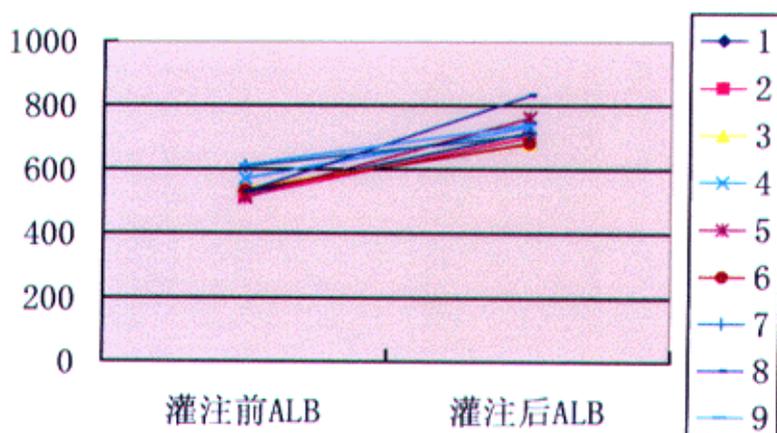
病历编号	ALB(ug/ml)		IgG(ug/ml)	
	前	后	前	后
1	526. 4	716. 2	154. 2	294. 2
2	518. 2	704. 8	158. 6	321. 4
3	542. 3	682. 6	172. 2	284. 4
4	572. 4	734. 4	192. 7	302. 6
5	514. 2	762. 6	158. 6	296. 7
6	536. 7	684. 9	162. 4	312. 1
7	610. 2	709. 4	151. 2	286. 8
8	530. 4	832. 6	186. 4	308. 4
9	614. 2	742. 1	154. 6	270. 4
X±S	551.7±38.2	730±46.5	165.7±14.9	297.4±15.7

II 组 ALB 前后有显著差异, $P < 0.01$,

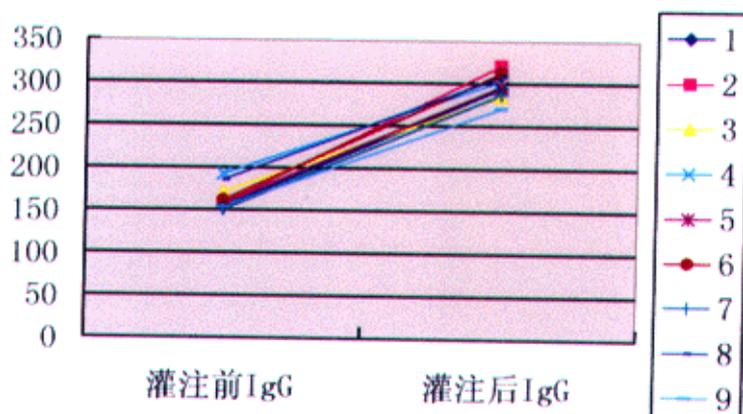
IgG 前后有显著差异, $P < 0.01$,



II组ALB变化示意图



II组IgG变化示意图



3、 特布他林、心得安组灌注液蛋白浓度变化见表 6

表 6 III 组所有病例灌注液蛋白浓度变化

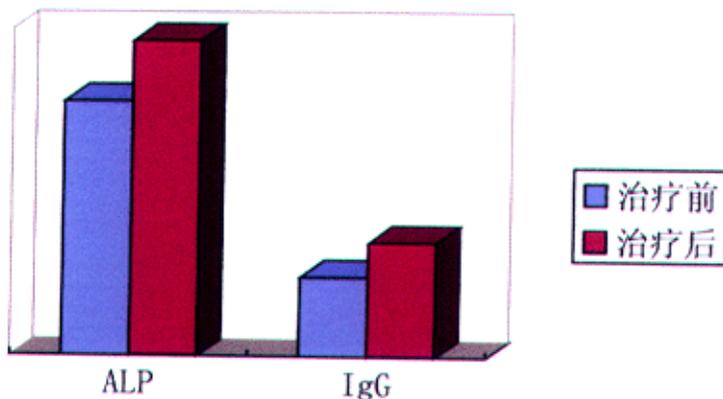
病历编号	ALB(ug/ml)		IgG(ug/ml)	
	前	后	前	后
1	527. 4	648. 4	158. 2	220. 4
2	541. 0	698. 9	192. 4	248. 2
3	516. 2	590. 1	174. 6	234. 2
4	524. 6	612. 4	162. 3	240. 2
5	613. 2	680. 2	153. 4	235. 8
6	508. 4	610. 6	158. 7	228. 6
7	536. 2	620. 7	198. 5	264. 4
8	569. 4	860. 8	159. 4	242. 7
9	540. 1	720. 5	172. 9	278. 4
X±S	541.8±32	671.4±83.7	170±16.	243.7±17.7

III 组 ALB 前后有显著差异, P<0.01 ,

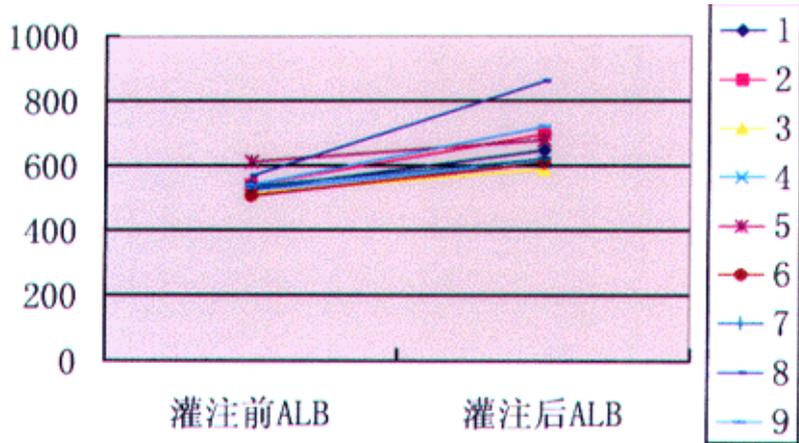
IgG 前后有显著差异, P<0.01

III组治疗前后变化图

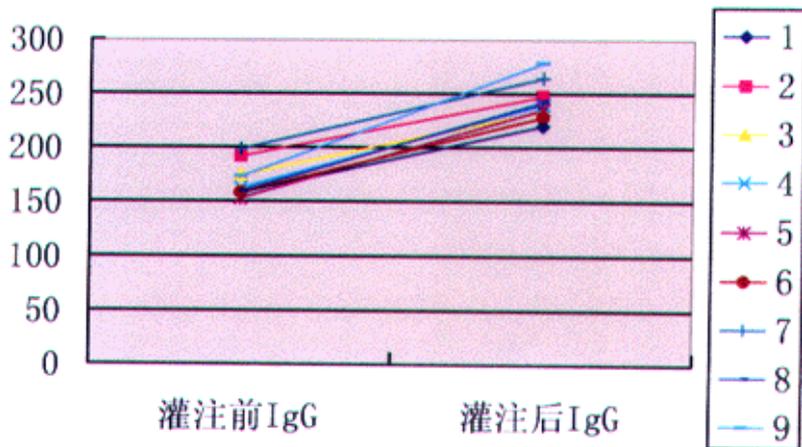
III组治疗前后变化图



III组ALB变化示意图



III组IgG变化示意图



三、各组间灌注液蛋白浓度变化

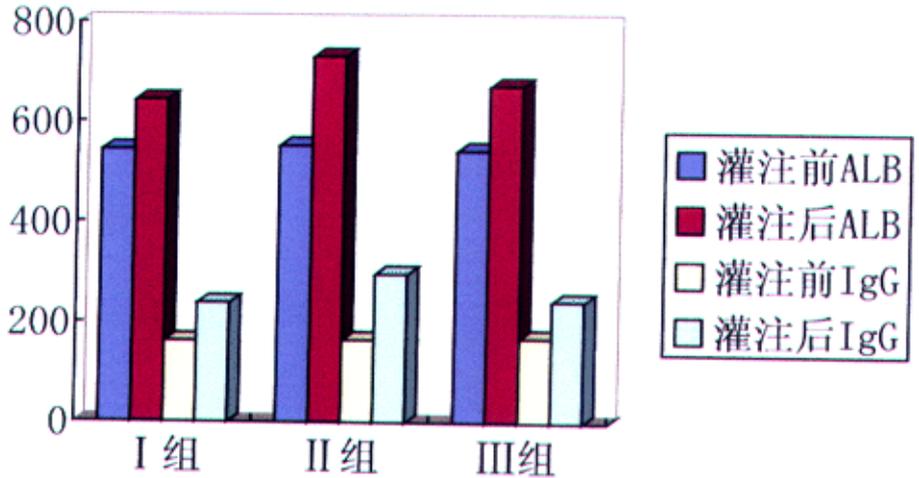
各组间灌注液 ALB、IgG 的变化比较见表 7

表 7 各组间灌注液蛋白浓度变化

组别 例数	ALB		IgG	
	灌注前	灌注后	灌注前	灌注后
I 组(n=9)	543.9±40.7	643.03±83.31	162.86±13.30	239.31±17.47
II 组(n=9)	551.67±38.23	729.96±46.48 *	165.66±14.90	97.44±15.66 *
III 组(n=9)	541.83±31.95	671.4±83.67	170.04±16.04	243.66±17.68

注：I、III 组 之间比较 ALB、IgG 变化无显著差异；II 组与 I、III 组之间比较 ALB、IgG 变化均有显著差异，P<0.01

各组间灌注液蛋白浓度变化示意图



讨 论

肺脏完整的组织解剖结构及正常的生理机能保持肺内液体平衡，是肺间质内液体恒定，肺泡处于理想的相对干燥状态，保证肺脏完成各种功能。肺水肿的形成即是肺内液体动态平衡遭到破坏，渗出与清除失衡的结果。

以往人们认为液体通过肺泡上皮屏障的运动是完全依赖静力的被动变化，肺毛细血管静水压和/或血气屏障通透性增大，使肺脏间质的液体量超过其容纳能力后即出现肺泡水肿。

80年代中期人们发现了肺泡上皮还具有对钠水主动的跨膜转运功能。在近20年来，人们广泛开展了肺泡及末梢气道主动的盐、水转运机制的研究，这对了解生理或病理状态下肺内液体平衡，促进临床常见问题肺水肿的液体吸收有重要的意义。

末梢气道的组织形态学

末梢气道有呼吸性细支气管及腺泡组成，其表面衬有具有纤毛的 clara 细胞和无纤毛的杯状细胞等具有对盐水有主动转运的有极性的上皮细胞。人肺泡表面的上皮细胞分为两种，即呈扁平的 I 型肺泡上皮细胞和呈立方的 II 型肺泡上皮细胞。I 型肺泡上皮细胞数量仅为 II 型细胞的一半，但覆盖 95% 肺泡表面，是紧密连接肺泡上皮屏障功能的重要结构。邻近肺泡上皮细胞间的肺泡腔侧形成紧密连接，使肺泡上皮细胞产生肺泡腔侧面和基底膜面，离子转运或其他膜转运蛋白分布于不同的相对应细胞面的细胞膜，使上皮层形成单向转运的功能。另外，紧密连接本身可能存在选择性离子通道^[1]，末梢气道上皮与血管内皮构成防止液体和蛋白向肺泡内漏出的主要结构。许多研究表明，末梢气道上皮对液体蛋白的屏障作用较肺血管内皮细胞大的多，前者有效通透半径为 0.5-0.9mm 而毛细血管内皮有效通透半径却为 6.5-7.5mm^[2]。通过对绵羊肺泡上皮及毛细血管内皮对白蛋白的通透性研究发现白蛋白通过肺泡屏障的阻力 92% 由肺泡上皮产生。

人们对末梢气道上皮的大量研究主要集中在肺泡 II 型上皮细胞，

部分原因是由于 II 型肺泡上皮细胞能被分离培养进行体外研究。II 型细胞有分泌表面物质的功能的同时具有单向主动转运钠的功能,可能是肺泡内液体清除的主要动力。肺泡上皮细胞在肺泡腔侧有氨氯咪嗪敏感性及非敏感性钠通道,肺泡内的钠首先经肺泡细胞的腔面细胞膜上的钠通道进入肺泡上皮内,再由位于基底面细胞膜上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶将钠主动泵出细胞进入肺间质。

肺泡 I 型上皮细胞在肺内液体转运的作用尚不十分清楚,一些对分离新鲜的 I 型上皮细胞研究发现: I 型肺泡上皮细胞肺泡腔侧面的细胞膜上有水通道蛋白的表达。部分新近的研究表明在基底面有 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶不同亚单位的表达,尽管对 I 型肺泡上皮细胞尚不能进行体外培养以评价其在钠水转运中的作用,但以上所述的这些新的发现提示 I 型上皮细胞可能参与了肺内钠的主动转运。

肺泡上皮细胞覆盖了 99% 的肺血气交换面积,也是肺泡水肿液体清除的主要场所,但研究发现末梢小气道(直径 $<0.2\text{mm}$) 上皮也具有主动的钠水转运功能,如 clara 细胞,既能够将钠由腔面细胞膜主动吸收到细胞内,再由基底面细胞膜主动排出到肺间质部分^[3,4]。尽管肺末梢气道的上皮的表面积相对较少,但对肺内钠水的转运也有一定作用。

整体肺的钠水转运研究

在对麻醉后机械通气的羊的研究中首先发现了肺泡上皮细胞具有钠的主动转运功能,他们给麻醉羊的一侧肺内滴入含有自体血清蛋白的等渗液,测定从肺泡清除的液体量和血清蛋白分数,发现 4 小时后滴入肺泡内的液体量被清除了 33%,白蛋白量仅减少了 2%-4%,肺泡液体内蛋白浓度明显高于血清蛋白浓度。说明肺泡上皮对液体和蛋白的清除存在明显的差别。人们根据这种差异,通过蛋白浓度的变化来测定肺泡上皮对液体的清除功能,本研究发现三组病人在肺泡内灌注液体后,灌注液的白蛋白、球蛋白 IgG 浓度均有显著性提高,说明在活体人肺的肺泡上皮存在较强的液体清除能力。

有人在自主呼吸未麻醉羊的研究中发现^[5],肺泡内液体的蛋白浓

度经 12-24h 后可以升高到很高的水平，分别是：10.2g/dl 和 12.9g/dl，肺泡内液体渗透压最高可达 65cmH₂O。这些研究充分说明离子的主动转运在肺泡液体的清除中起主要作用，尤其是在肺泡内胶体渗透压升高超过肺间质内的胶体渗透压时^[5,6]。通过对单侧肺通气羊的研究发现气道内压力的变化对肺内液体清除率并无影响，提示跨肺气道压力对肺内液体清除不起重要作用^[7]。对离体的山羊、老鼠、人肺的研究发现，低温环境可以抑制液体的清除。

氨氯吡嗪咪是一种钠通道阻滞剂，能够阻止敏感性钠通道对钠的吸收，它可以使不同种类动物包括人肺的肺泡上皮液体清除率减低 40-70%^[8,9,10,11,12]，他也能降低羊和猪末梢气道上皮的液体清除率^[13,14]，喹巴因是 N_a⁺-K⁺-ATP 酶的抑制剂，对动物老鼠及羊离体肺的研究发现喹巴因能使肺泡液体清除率降低 90%以上^[7,8,15]。研究的结果进一步证实了肺泡液体的清除依赖于主动的钠转运作用。大量的实验研究表明不同种属动物间的肺泡液体清除率存在明显的差别。以狗的清除率最低^[16,17]羊和山羊居中^[5,6,18,19]，兔子、天竺鼠、老鼠最高^[11,20,21,22]。对人体肺的基础液体清除率的测定较困难，但对因肺癌手术切除的离体无灌注人肺研究发现其基础清除率居中或偏高，在体内其基础清除率可能更高。不同种属间基础肺泡液体清除率差别的机制尚不明确，可能与钠、氯通道及 N_a⁺-K⁺-ATP 酶不同种属动物肺泡上皮的数量及活动性不同有关。

对培养的 II 型肺泡上皮细胞钠转运的研究

对 II 型肺泡上皮细胞的培养成功使对其转运属性的研究成为可能，最初的研究发现 II 型肺泡上皮细胞贴壁生长 2-3 天后形成连续的具有极性排列的单层细胞层，3-5 天后出现因单层细胞层基底部分离而形成的小圆顶样表现，形成的原因为钠通过细胞腔面吸收，通过基底面主动排除，同时伴随水的吸收而引起，这种现象可被氨氯吡嗪咪和喹巴因等化学药物所抑制。

通过对培养在具有渗透性的支持物上的 II 型肺泡上皮离子、电生物活性研究可以取得更详细的离子转运信息。研究的结果表明培养的

II型上皮细胞钠水转运功能与动物实验结果一致,在位于基底面细胞膜上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的作用下,细胞内的钠离子被不断的经过基底面侧细胞膜排出细胞,使细胞内钠的离子势能减低,细胞外的钠离子在离子梯度形成的化学势能作用下经过肺胸腔面细胞膜上的特殊离子通道被动进入肺泡细胞内。

肺上皮的液体转运

1 氨氯吡嗪咪敏感性钠通道

在II型肺泡上皮细胞表面存在有氨氯吡嗪咪敏感性钠通道,根据其生物学及生化特性至少发现有三种类型的氨氯吡嗪咪敏感性钠通道存在于腔面细胞膜上^[23]即:非选择性离子通道、高选择性离子通道、钠钾离子通道,另外尚有其它包括受G蛋白调节的不同的通道存在于II型上皮细胞表面,应用蛋白分子鉴定技术发现钠通道是一种跨膜蛋白,由三种同源亚单位组成,即 α 、 β 、 γ - ENaC 。在肺上皮细胞上 ENaC 各亚单位的生物学活性有所不同,以 α - ENaC 为主。 α - ENaC 基因敲除鼠不能清除肺泡内液体而发生呼吸窘迫综合征,在出生40小时内死亡,而 β 或 γ - ENaC 敲除鼠肺泡内液体能够被缓慢的清除。

用原位杂交或Northern blot技术发现在人及其他动物II型肺泡上皮细胞上存在三种亚单位mRNA的表达,其中 α - ENaC 表达最高。由不同数量的不同亚单位共同组成 ENaC ,亚单位及其数目的不同决定了通道的特性和对氨氯吡嗪咪的敏感性不同^[24,25]。

2 氨氯吡嗪咪非敏感性钠转运

对包括羊、兔、鼠和人等不同物种的肺组织研究发现有一部分液体的清除不能被氨氯吡嗪咪抑制,以人和鼠肺组织为例,约40-50%液体清除是由氨氯吡嗪咪非敏感性通道完成。

在未受损伤的鼠氨氯吡嗪咪非敏感性液体的清除可能部分通过 Na^+ -糖联合转运体介导。但是 Na^+ -糖联合转运体对腔内液体转运重要性仍缺乏了解。在体内尚无研究证据表明 Na^+ -糖联合转运体在经过上皮对钠的转运由主要的作用^[26]。同样,在人类、小鼠、鼠II型肺泡上

皮肺腔面膜上的有特殊表达的其它的联合转运体如 Na^+ -氨基酸、 Na^+ -磷酸的作用仍需进一步研究。

3 Na^+ - K^+ -ATP 酶与肺泡内皮细胞液体转运

Na^+ - K^+ -ATP 酶存在与包括肺泡内皮细胞在内的许多内皮细胞上的基底侧细胞膜上,这种极性分布特点对水盐的主动转运有重要作用。 Na^+ - K^+ -ATP 酶主要在 II 型肺泡上皮细胞上表达而 I 型肺泡上皮细胞表达较少,提示 II 型肺泡上皮细胞对肺泡内液的吸收占主导地位。 Na^+ - K^+ -ATP 酶是镶嵌在细胞膜上的跨膜蛋白,由 α 、 β 亚单位按 1:1 匹配组成,两种亚单位均有不同的异构体。 α_1 异构体与 Na^+ 、 K^+ 的移动有关,能被哇巴因抑制^[27],是 II 型肺泡上皮细胞上表达最多的 α 亚单位。 β 亚单位在酶活性调节上有重要作用,有三种异构体。 α_1 和 β_1 亚单位组成的 Na^+ - K^+ -ATP 酶占主导地位。

4 肺水通道蛋白与肺液体转运

在 1993 年克隆了第一个跨膜水通道蛋白 AQP,目前已鉴定出 10 种存在于哺乳动物体细胞的水通道蛋白,AQP 是一种糖蛋白,其一级结构含 6 个跨膜区段并有 5 个环相连,其高级结构由同源四聚体组成,每个单位都具有独立水通道活性。AQP 的高级结构对维持其稳定性及正常功能非常重要。在肺组织发现有 4 种水通道蛋白分布,即 AQP₁、AQP₃、AQP₄、AQP₅。AQP₁ 主要表达在毛细血管内皮细胞的腔面和基底面细胞膜上及脏层胸膜间皮细胞,II 型肺泡上皮细胞也有少量表达,它还存在于气管粘膜上皮细胞的腔面及支气管粘膜下腺中的上皮细胞。AQP₃ 存在于大气道粘膜上皮细胞和腺泡细胞,腔面和基底面均有表达,可能在 II 型肺泡上皮细胞也有少量表达,AQP₄ 分布于大小气道上皮、I 型肺泡上皮细胞、II 型肺泡上皮细胞及腺泡细胞。AQP₅ 分布于肺泡 I 型上皮及 II 型上皮细胞。AQP 在肺泡毛细血管间水的跨膜转运及出生时肺泡内液体的吸收发挥重要作用。水通过毛细血管内皮的运输主要是由 AQP₁ 介导,研究发现小鼠肺毛细血管内皮缺乏 AQP₁ 时对水的转运能力下降 90%,AQP 可能参与肺内水平衡的调节,对肺水肿的产生及吸收有一定作用。

钠水转运的调节

1 儿茶酚胺依赖性调节

对新生动物的研究显示内源性儿茶酚胺特别是肾上腺素的释放可以刺激其肺泡腔内液体的吸收^[28.29.30]，对多种成年哺乳动物应用 β_2 受体兴奋剂如沙美特罗、特布他林或肾上腺素刺激后能提高肺泡内液体清除率^[18.22.31.32.33.34]。肺泡内灌注 β_2 受体兴奋剂能显著提高肺泡内液体清除的能力， β_2 受体兴奋剂有促进人体肺泡上皮液体清除的作用。我们的研究发现肺灌注液内加入特布他林后蛋白浓度升高明显，与盐水组比较白蛋白及IgG浓度升高较其他两组有显著性差异，这种作用能被心得安抑制。这种作用会迅速产生，并能被 β_2 受体阻断剂所抑制，研究结果与国外对动物及离体人肺液体清除研究的结果相同^[33.35]， β_2 受体兴奋剂提高肺泡液体清除率的作用能被氨氯吡嗪抑制，提示该作用是通过增加钠的跨膜转运完成的^[11.22.33]。对进行机械通气麻醉羊的研究发现，特布他林引起的肺泡液体清除率提高伴随肺间质淋巴引流量的增加，反应了肺泡内液体被转运到肺间质内，尽管特布他林有增加肺血流量的作用，但应用硝普钠将肺血流增加到相同水平后，并未改变肺泡液体的清除，说明特布他林引起增加肺血流量而提高肺泡液体清除作用的影响并不重要。其他研究发现 β_2 受体兴奋剂对人及其他动物如鼠、狗、天竺鼠等动物肺泡上皮的液体清除也有刺激作用。许多对II型肺泡上皮细胞体内外的研究发现其细胞膜存在的 β_2 受体，cAMP对 β 受体激动剂的作用机制中起第二信使作用。在人体肺中研究儿茶酚胺依赖性提高肺泡液体清除的机制难以实现。但对离体人肺的肺泡液体清除功能研究证实 β 受体激动剂能够提高肺泡液体清除率，这种作用可被心得安或氨氯吡嗪抑制^[34.36]随后的研究发现长效的脂溶性 β 受体激动剂较水溶性 β 受体激动剂对离体肺的作用更强。研究结果显示 β 受体兴奋剂能增加人体肺泡液体清除近一倍，与在其他一些种属的动物观测的结果类似。通过儿茶酚胺依赖性调节机制的基础研究认为 β 受体激动剂使细胞内cAMP升高，引起钠转运增加。

体外研究发现细胞内 cAMP 浓度的升高可以促进钠离子在肺泡 II 型上皮细胞的转运,可能的机制为通过 cAMP 调控钠转运通道蛋白增加,钠通道开通率上调, $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的 A 亚单位的磷酸化使更多的 Na^+ 通道蛋白被运送到肺泡细胞腔面细胞膜,更多的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶转运到基底面细胞膜^[37, 38, 39, 40, 41, 42]。对离体肺 II 型上皮细胞研究显示 β_2 -受体激动剂能中度提高选择性氨氯吡嗪咪敏感性钠离子通道开放状态的概率和平均开放时间而不影响单个通道的作用,这种作用能被普萘洛尔完全阻断。

最近对大鼠肺泡 II 型上皮细胞的研究发现用 β_2 -受体激动剂特布他林能提高蛋白激酶介导的高选择性钠通道的数目。该研究还发现特布他林不仅能提高细胞内钙离子的水平,而且能提高 Ca^{2+} 依赖性非选择性通道的开通率,这种作用能被钙离子螯合剂所阻断^[39]。 β 肾上腺素能受体兴奋剂刺激作用通过提高位于肺泡细胞基底面细胞膜上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性,增加 Na^+ 的转运。这种对 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性的刺激作用与在细胞膜上表达的能于哇巴因结合的 α_1 亚单位有关。这种作用发生迅速,见效时间小于 15 分钟,与蛋白激酶磷酸化作用无关,而是由在胞质中重新利用其表达在细胞膜上的亚单位介导的。一些研究提示 II 型上皮细胞长期暴露于 β_2 -受体激动剂后 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶钠通道的活性增加,部分是由于提高了转录的活性 cAMP 能快速提高 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶 α_1 亚单位和水通道蛋白 3 个亚单位的数量。

以往对肺泡上皮细胞液体转运的研究大都局限于对钠离子主动转运上,而氯离子涉及较少。一些研究表明氯离子的分泌吸收在由 cAMP 介导的终末肺单位液体清除中有重要作用^[43, 44],但其分子生物学机制尚不明确。

在对用 SP-C 基因启动子的转基因小鼠肺泡 II 型上皮细胞研究发现存在 β_2 -受体表达的上调^[45],转基因后小鼠 β_2 -受体的表达高出未转基因鼠的 4.8 倍,液体清除率高于未给予 β_2 -受体激动剂非转基因鼠 40%,接近于应用 10^{-5}M 福莫特罗 β_2 -受体激动剂治疗的非转基因鼠的液体清除率。肾上腺切除术对于非转基因小鼠肺内液体清除率没

有影响而使转基因小鼠肺内液体清除率下降，这些研究证明 β_2 -受体高表达是在未用外源性激动剂的情况下可以有效的增加液体的清除。最近的有些研究表明长期的应用肾上腺素类药物可以降低肺泡 II 型上皮细胞 β -受体的数量^[46]导致肺泡上皮细胞液体清除功能的损伤。但是即使临床上使用的 β -受体兴奋剂的剂量引起轻度的损伤后使用 β -受体兴奋剂仍能将基础肺清除率提高。

非儿茶酚胺依赖性调节机制

在过去几年里，儿茶酚胺依赖的几种调控方式已经明确，可以促进 II 型肺泡上皮细胞和肺终末单位的液体转运。机体内尚存在非儿茶酚胺依赖的调控方式，较多的动物试验及对离体培养的肺泡 II 型上皮细胞研究显示，糖皮质激素、盐皮质激素、表皮生长因子(EGF)、转化生长因子- α (TGF- α)、角质化细胞生长因子(KGF)、血管活性药物多巴胺及丝氨酸蛋白水解酶等通过不同的非儿茶酚胺依赖调控方式进行调节，例如糖皮质激素在转录水平调控，而甲状腺激素在转录后水平调控机制^[47]，一些生长因子可以通过在转录水平、直接的细胞膜作用、增加 II 型肺泡上皮细胞的数量的方式进行调控。

有资料示促炎细胞因子、肿瘤坏死因子- α 能通过一种新的机制快速促进钠的吸收和液体转运。丝氨酸蛋白水解酶能调节 EnaC 的活性并且具有很强的促进肺终末单位上皮细胞液体清除的能力。

有些因素已被证明能破坏液体自肺终末单位的转运。如内分泌因素心房利钠因子(ANF)，和三个与人类疾病有关的其他因素：低氧症、麻醉药、活性氧和氮化物。

心房利钠因子(ANF)

ANF 在肺内对于水和钠离子的转运方面的作用尚不明确。在 ANF 豚鼠的研究中对心源性和非心源性肺水肿具有保护作用^[48]。但是在大鼠肺体外灌注肺内 ANF 增加了肺泡上皮的渗透性，降低了钠的主动转运，于是降低了肺泡的液体的清除率^[49]。总体来说，ANF 可能通过减少 II 型肺泡上皮细胞的钠转运的直接作用来破坏液体的清除。

低氧血症

体内和体外实验均已明确证实,低张力的氧能降低肺泡上皮细胞钠离子转运的能力。降低氨氯吡咪敏感钠通道^[9]内向转运和Na⁺-K⁺-ATP酶的活性、而且能减少氨氯吡咪敏感钠通道^[50, 51, 52, 53, 54],提示跨膜钠转运被破坏。低氧血症引起钠转运蛋白活性降低的机制依赖于缺氧的时间和程度。

部分麻醉药在细胞水平上和生理水平上影响钠离子和液体的转运。氟烷和异氟醚在大鼠实验中能通过抑制氨氯吡咪敏感组分降低液体的清除率。这种影响在停止应用氟烷后可以很快逆转^[55]。在体外实验中,低浓度(1%)和短时间的应用氟烷就能引起II型肺泡上皮细胞可逆性的Na⁺-K⁺-ATP酶的活性和氨氯吡咪敏感钠^[9]内流的降低^[56]。这些发现提示氟化麻醉剂可能妨碍肺水肿液的清除。在大鼠实验中,静脉应用或肺泡(滴入)利多卡因可使液体清除率降低50%^[57]。利多卡因作用经β₂肾上腺素受体激动剂治疗可以完全逆转^[57]。

病理条件下上皮细胞的液体转运的研究倍受关注液体自肺终末单位清除的定量已经在应用机械通气的急性呼衰患者得到测量,

对于气管插管、机械通气的患者的液体清除研究的方法是通过连续测量用吸引导管通过固定的气管导管自肺终末单位吸取未稀释的肺水肿液的总蛋白浓度^[58, 59, 60, 61, 62, 63]。这种测量患者液体清除能力的措施是采用了在体积较小的和体积较大的动物的实验研究中自肺终末单位抽吸液体的方法^[18, 64]。这种方法能证明液体清除与氧合和胸部X平片的改善的关系^[59, 60]

国外有人以65例严重的静水压增高性肺水肿患者为研究对象(主要选择急性或慢性左心衰竭的患者),大部分患者在气管内插管和正压通气的4小时中有净液体的清除^[60]。这些患者的液体的清除率最高达38%(>14%/h),最低为7%(3-14%/h)。75%的患者液体清除能力未受损。液体清除能力和内源血浆肾上腺素水平之间没有明显的相关性,液体清除能力未受损的患者接受β肾上腺素能的治疗,液体清除是受损者的两倍。25%的患者不能将肺终末单位水肿液清除与肺血管压力增高有关,可能有这几个机制下调水的转运,包括提高的

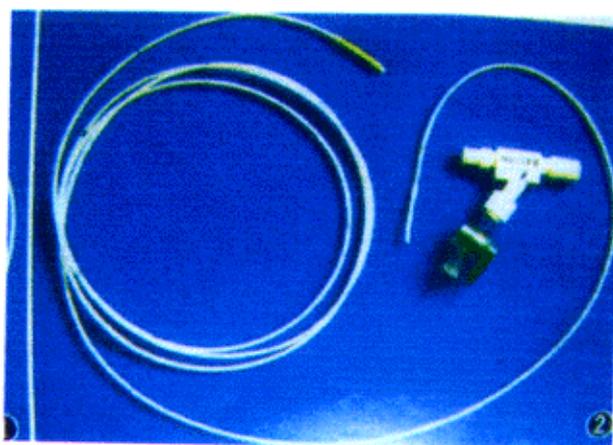
ANF^[49, 65]、毒毛花甙 G 样物质在循环中的提高^[66, 67, 68]。实验研究已经进一步明确了在肺血管流体静压升高的情况下能下调液体自肺远端气腔的转运机制。压力性肺水肿与未受损的上皮屏障有关，对于压力性肺水肿的研究提供了重要的对照组（急性肺损伤所致液体清除能力下降的肺水肿患者），大部分的肺损伤患者上皮细胞屏障可能发生一定程度的形态和功能的损伤（见 VB 部分）。另外有实验证据显示，在压力性肺水肿消除的过程中液体清除速度加快，并且人比羊速度快，但是和大鼠的加快速率相似^[69]。最近有资料显示肺泡蛋白沉积症的患者通过非儿茶酚胺机制，肺的液体清除率增加速率非常快^[70]。大部分渗透性肺水肿的患者和急性肺损伤患者肺泡上皮细胞的液体转运功能损坏，并后期的呼衰和高死亡率有关。而少数患者却能快速转运肺泡水肿液，具有高的存活率^[59, 61, 62]。这些结论提示了有功能的、未受损的肺上皮细胞对于急性肺损伤患者，预后较好，这支持了假设—肺终末单位上皮细胞的损伤程度是判断急性肺损伤是否能发展到渗透性肺水肿结局的决定性因素

附 图

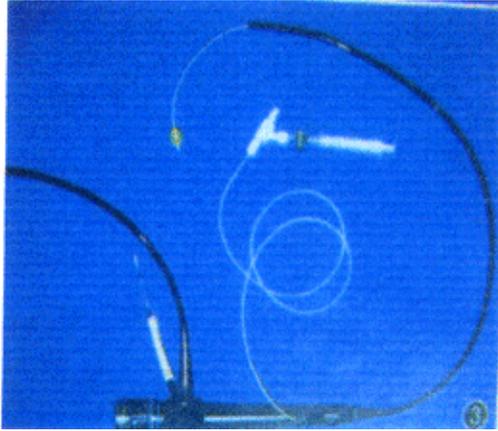
已充气膨胀的球囊导管



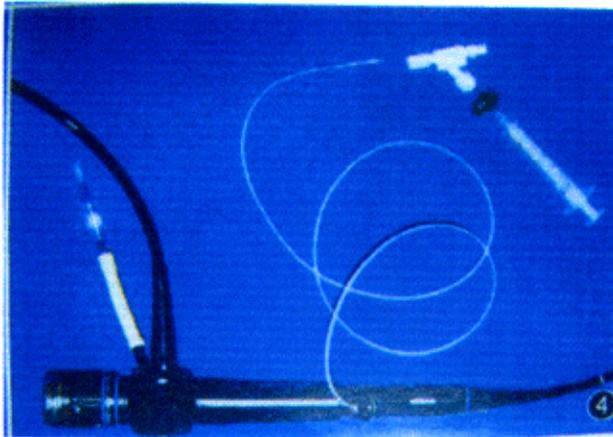
可拆的阀门系统与球囊导管



经纤支镜通道放入球囊导管



球囊导管阀门系统与导管分离



参考文献

1. GUMBNER BM. Breaking through the tight junction barrier. *J Cell Biol* 123: 1631-1633, 1993.
2. TAYLOR AR AND GAAR KA JR. Estimation of equivalent pore radii of pulmonary capillary and alveolar membranes. *Am J Physiol* 218: 1133-1140, 1970
3. VAN SCOTT MR, CHINET TC, BURNETTE AD, AND PARADISO AM. Purinergic regulation of ion transport across nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells. *Am J Physiol Lung Cell Mot Physiol* 269: L30-L37, 1995.
4. VAN SCOTT MR, DAVIS CW, AND BOUCHER RC. [Na. sup. +] and [Cl. sup. -] transport across rabbit nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 256: C893-C901, 1989.
5. MATTHAY MA, LANDOLT CC, AND STAUB NC. Differential liquid and protein clearance from the alveoli of anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 53: 96-104, 1982.
6. MATTHAY MA, BERTHIAUME Y, AND STAUB NC. Long-term clearance of liquid and protein from the lungs of unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 59:928-934, 1985.
7. SAKUMA T, PITTET JF, JAYR C, AND MATTHAY MA. Alveolar liquid and protein clearance in the absence of blood flow or ventilation in sheep. *J Appl Physiol* 74: 176-185, 1993.
8. BASSET G, CRONE C, AND SAUMON G. Significance of active ion transport in transalveolar water absorption: a study on isolated rat lung. *J Physiol* 384: 311-324, 1987.
9. BASSET G, CRONE C, AND SAUMON G. Fluid absorption by rat lung in situ: pathways for sodium entry in the luminal membrane of alveolar epithelium. *J Physiol* 384: 325-345 1987.

10. CHOW YH, WANG Y, PLUMB J, O'BRODOVICH H, AND HU J. Hormonal regulation and genomic organization of the human amiloride-sensitive epithelial sodium channel α subunit gene. *Pediatr Res* 46: 208-214, 1999.
11. NORLIN A, FINLEY N, ABEDINPOUR P, AND FOLKESSON HG. Alveolar liquid clearance in the anesthetized ventilated guinea pig. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 274: L235-L243, 1998.
12. SMEDIRA N, GATES L, HASTINGS R, JAYR C, SAKUMA T, PITTET JF, AND MATTHAY MA. Alveolar and lung liquid clearance in anesthetized rabbits. *J Appl Physiol* 70: 1827-1835, 1991.
13. AL-BAZZAZ FJ. Regulation of Na and Cl transport in sheep distal airways. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 267: L193-L198, 1994.
14. BALLARD ST, SCHEPENS SM, FALCONE JC, MEININGER GA, AND TAYLOR AE. Regional bioelectric properties of porcine airway epithelium. *J Appl Physiol* 73: 2021-2027, 1992.
15. OLIWERA W, RIDGE K, WOOD LD, AND SZNASDER JI. Active sodium transport and alveolar epithelial Na-K-ATPase increase during subacute hyperoxia in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 266: L577-L584, 1994.
16. BERTHIAUME Y, BROADDUS VC, GROPPER MA, TANITA T, AND MATTHAY MA. Alveolar liquid and protein clearance from normal dog lungs. *J Appl Physiol* 65: 585-593, 1988.
17. GRIMME JD, LANE SM, AND MARON MB. Alveolar liquid clearance in multiple nonperfused canine lung lobes. *J Appl Physiol* 82: 348-353, 1997.
18. BERTHIAUME Y, STAUB NC, AND MATTHAY MA. Beta-adrenergic agonists increase lung liquid clearance in anesthetized sheep. *J Clin Invest* 79: 335-343, 1987.

19. SERIKOV VB, GRADY M, AND MATTHAY MA. Effect of temperature on alveolar liquid and protein clearance in an in situ perfused goat lung. *J Appl Physiol* 75: 940-947, 1993.
20. FUKUDA N, FOLKESSON HG, AND MATTHAY MA. Relationship of interstitial fluid volume to alveolar fluid clearance in mice: ventilated versus in situ studies. *J Appl Physiol* 89: 672-679, 2000.
21. GARAT C, CARTER EP, AND MATTHAY MA. New in situ mouse model to quantify alveolar epithelial fluid clearance. *J Appl Physiol* 84:1763-1767, 1998.
22. JAYR C, GARAT C, MEIGNAN M, PITTET JF, ZELTER M, AND MATTLAY MA. Alveolar liquid and protein clearance in anesthetized ventilated rats. *J Appt Physiol* 76: 2636-2642, 1994.
23. MATALON S AND O' BRODOVICH H. Sodium channels in alveolar epithelial cells: molecular characterization, biophysical properties, and physiological significance. *Annu Rev Physiol* 61: 627-661, 1999.
24. BONNY O, CHRAIBI A, LOFFING J, FOWLER JAEGER N, GRUNDER S, HORISBERGER JD, AND ROSSIER BC. Functional expression of a pseudohypoaldosteronism type I mutated epithelial [Na_{sup}.+] channel lacking the pore-forming region of its [alpha] subunit. *J Clin Invest* 104: 967-974, 1999.
25. OH YS, SAXENA S, AND WARNOCK DG. [alpha]ENaC: leading the charge. *J Clin Invest* 104: 849-850, 1999.
26. JUNOR RWJ, BENJAMIN AR, ALEXANDROU D, GUGGINO SE, AND WALTERS DV. A novel role for cyclic nucleotide-gated cation channels in lung liquid homeostasis in sheep. *J Physiol* 520: 255-260, 1999.
27. SKOU JC. Nobel Lecture. The identification of the sodium pump. *Biosci Rep* 18: 155-169, 1998.

28. BROWN MJ, OLVER RE, RAMSDEN CA, STRANG LB, AND WALTERS DV. Effects of adrenaline and of spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. *J Physiol* 344: 137-152, 1983.
29. NORLIN A AND FOLKESSON HG. Calcium-dependent stimulation of alveolar fluid clearance in near-term fetal guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282: L642-L649, 2002.
30. OLIVERA WG, CICOLELLA DE, BROUIN N, RIDGE KM, RUTCHMAN DH, YEATES DB, AND SNAJDER JI. Aldosterone regulates Na,K-ATPase and increases lung edema clearance in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 567-573, 2000.
31. CHARRON PD, FAWLEY JP, AND MARON MB. Effect of epinephrine on alveolar liquid clearance in the rat. *J Appl Physiol* 87: 611-618, 1999.
32. GRANDALL ED, HEMING TH, PALOMBO RL, AND GOODMAN BE. Effect of terbutaline on sodium transport in isolated perfused rat lung. *J Appl Physiol* 60: 289-294, 1986.
33. PITTET JF, WIENER-KRONISH JP, MCELROY MC, FOLKESSON HG, AND MATHAY MA. Stimulation of lung epithelial liquid clearance by endogenous release of catecholamines in septic shock in anesthetized rats. *J Clin Invest* 94: 663-671, 1994.
34. SAKUMA T, FOLKESSON HG, SUZUKI S, OKANIWA G, FUJIMURA S, AND MATHAY MA. Beta-adrenergic agonist stimulated alveolar fluid clearance in ex vivo human and rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 155: 506-512, 1997.
35. MARON MB. Dose-response relationship between plasma epinephrine concentration and alveolar liquid clearance in dogs. *J Appl Physiol* 85: 1702-1707, 1998.
36. SAKUMA T, OKANIWA G, NAKADA T, NISHIMURA T, FUJIMURA S, AND MATHAY MA. Alveolar fluid clearance in the resected human lung. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 305-310, 1994.

37. BLANCO G, SANCHEZ G, AND MERCER RW. Differential regulation of [Na. sup. +]-[K. sup. +]-ATPase isozymes by protein kinases and arachidonic acid. *Arch Biochem Biophys* 359: 139-150, 1998.
38. BUTTERWORTH MB, HELMAN SI, AND ELS WJ. CAMP-sensitive endocytic trafficking in A6 epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 280: C752-C762, 2001.
39. CHEN XJ, EATON DC, AND JAIN L. [beta]-Adrenergic regulation of amiloride-sensitive lung sodium channels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282: L609-L620, 2002.
40. FERAILLE E, CARRANZA ML, GONIN S, BEGUIN P, PEDEMONTE C, ROUSSELOT M, CAVERZASIO J, GEERING K, MARTIN PY, AND FAVRE H. Insulin-induced stimulation of [Na. sup. +], [K. sup. +] -ATPase activity in kidney proximal tubule cells depends on phosphorylation of the [alpha]-subunit at Tyr-10. *Mol Biol Cell* 10: 2847-2859, 1999.
41. JIANG X, INGDAR DH, AND O'GRADY SM. Adrenergic stimulation of [Na. sup. +] transport across alveolar epithelial cells involves activation of apical [Cl. sup. -] channels. *Am J Physiol Cell Physiol* 275: C1610-C1620, 1998.
42. SNYDER PM. Liddle's syndrome mutations disrupt cAMP-mediated translocation of the epithelial [Na. sup. +] channel to the cell surface. *J Clin Invest* 105: 45-53, 2000.
43. LAZRAC A, NIELSEN VG, AND MATALON S. Mechanisms of increased [Na. sup. +] transport in A11 cells by cAMP: we agree to disagree and do more experiments. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278: L233-L238, 2000.
44. WIDDICOMBE JH. Yet another role for the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22: 11-14, 2000.

45. MCGRAW DW, FUKUDA N, JAMES PF, FORBES SL, WOO AL, LINGREL JB, WITTE DP, MATTHAY MA, AND LIGGETT SB. Targeted transgenic expression of $[\beta]_{2}$ -adrenergic receptors to type II cells increases alveolar fluid clearance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 281: L895-L903, 2001.
46. MORGAN EE, HODNICHAK CM, STADER SM, MAENDER KC, BOJA JW, FOLKESSON HG, AND MARON MB. Prolonged isoproterenol infusion impairs the ability of $[\beta]_{2}$ -agonists to increase alveolar liquid clearance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282: L666-L674, 2002.
47. LEI J, MARIASH CN, AND INGBAR DH. $[T]_{3}$ stimulation of alveolar epithelial Na,K-ATPase (Abstract). *FASEB J* 15:A860, 2001.
48. IMAMURA T, OHNUMA N, IWASA F, FURUYA M, HAYASHI Y, INOMATA N, ISHIHARA T, AND NOGUCHI T. Protective effect of α -human atrial natriuretic polypeptide ($[\alpha]$ -Hanp) on chemical-induced pulmonary edema *Life Sci* 42:403-414, 1988.
49. OLIVER W, RIDGE K, WOOD LD, AND SZNAJDER JI. ANF decreases active sodium transport and increase alveolar epithelial permeability in rats. *J Appl Physiol* 75:1581-1586, 1993.
50. MAIRBAURL H, MAYER K, KIM KJ, BOROK Z, BARTSCH P, AND GRANDALL ED. Hypoxia decreases active Na transport across primary rat alveolar epithelial cell monolayers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282:L659-L665, 2002.
51. MAIRBAURL H, WODOPIA R, ECKES S, SCHULZ S, AND BARTSCH P. Impairment of cation transport in A549 cells and rat alveolar epithelial cells by hypoxia *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 274:L797-L806, 1998.
52. PLANES C, ESCOUBET B, BLOT-CHABAUD M, FRIEDLANDER G, FARMAN N, AND CLERICI C. Hypoxia downregulates expression and activity of epithelial Sodium channels in rat alveolar epithelial cells. *Am J Respir Cell Mat Biol* 17:508-518, 1997.

53. PLANES C, FRIEDLANDER G, LOISEAU A, AMIEL C, AND CLERICI C. Inhibition of Na-K-ATPase activity after prolonged hypoxia in an alveolar epithelial cell line. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 271:L70-L78, 1996.
54. WODOPLA R, KO HS, BILLIAN J, WIESNER R, BARTSCH P, AND MAIRBAURL H. Hypoxia decreases proteins involved in epithelial electrolyte transport in A549 cells and rat lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279: L1110-L1119, 2000.
55. REZAIGUIA-DELCLAUX S, JAYR C, LUO DF, SAIDI NE, MEIGNAN M, AND DUVALDESTIN P. Halothane and isoflurane decrease alveolar epithelial fluid clearance in rats. *Anesthesiology* 88:751-760, 1998.
56. MOLLIEUX S, CRESTANI B, DUREUIL B, BASTIN J, ROLLAND C, AUBIER M, AND DESMONTS JM. Effects of halothane on surfactant biosynthesis by rat Alveolar type II cells in primary culture. *Anesthesiology* 81: 668-676, 1994.
57. LAFFON M, JAYR C, BARBRY P, WANG Y, FOLKESSON HG, PITTEP JF, CLERICI C, AND MATTHAY MA. Lidocaine induces a reversible decrease in alveolar epithelial fluid clearance in rats. *Anesthesiology* 96:392-399, 2002.
58. HASTINGS RH, GRADY M, SAKUMA T, AND MATTHAY MA. Clearance of different-sized proteins from the alveolar space in humans and rabbits. *J Appl Physiol* 73: 1310-1316, 1992.
59. MATTHAY MA AND WIENER-KRONISH JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 142: 1250-1257, 1990.
60. VERGHESE GM, WARE LB, MATTHAY BA, AND MATTHAY MA. Alveolar epithelial fluid transport and the resolution of clinically severe hydrostatic pulmonary edema. *J Appl Physiol* 87: 1301-1312, 1999.

61. WARE LB, GOLDEN JA, FINKBEINER WE, AND MATTHAY MA. Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 980-988, 1999.
62. WARE LB AND MATTHAY MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1376-1383, 2001.
63. ZHU S, WARE LB, GEISER T, MATTHAY MA, AND MATALON S. Increased levels of nitrate and surfactant protein a nitration in the pulmonary edema fluid of patients with lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 166-172, 2001.
64. MATTHAY MA, FOLKESSON HG, AND VERKMAN AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelium in the adult lung. *Am J Physiol* 270: L487-L503, 1996.
65. CAMPBELL AR, FOLKESSON HG, BERTHIAUME Y, GUTKOWSKA J, SUZUKI S, AND MATTHAY MA. Alveolar fluid clearance persists in the presence of moderate left atrial hypertension in sheep. *J Appl Physiol* 86: 139-151, 1999.
66. DE ANGELES C, RISGAZZI M, SALVINI R, PICCOLI A, FERRI C, AND SANTUCCI A. Isolation and characterization of a digoxin-like immunoreactive substance from human urine by affinity chromatography. *Clin CHEM* 43:1416-1420, 1997.
67. FERRANDI M, MANUNTA P, BALZAN S, HAMLYN JM, BIANCHI G, AND FERRARI P. Ouabain-like factor quantification in mammalian tissues and plasma. Comparison of two independent assays. *Hypertension* 30: 886-896, 1997.
68. FERRI C, BELLINI C, COASSIN S, DE ANGELIS C, PERRONE A, AND SANTUCCI A. Plasma endogenous digoxin-like substance levels are dependent on blood [O₂] in man. *Clin Sci* 87: 447-451, 1994.

69. FRANK JA, WANG Y, OSORIO O, AND MATTHAY MA. [beta]-Adrenergic agonist therapy accelerates the resolution of hydrostatic pulmonary edema in sheep and rats. *J Appl Physiol* 89:1255-1265, 2000.
70. CHESNUTT MS, NUCKTON TJ, GOLDEN J, FOLKESSON HG, AND MATTHAY MA. Rapid alveolar epithelial fluid clearance following lung lavage in Pulmonary alveolar proteinosis. *Chest* 120: 271-274, 2001.

内科胸腔镜对顽固性心源性及肝性胸水检查治疗应用

研究生 林殿杰
导师 朱兴雷教授

中文摘要

摘要 **目的** 探讨顽固性心源性及肝性胸水内科胸腔镜下表现及经内科胸腔镜滑石粉胸膜固定术对顽固性心源性及肝性胸水的治疗应用的价值。**方法** 对 23 例顽固性肝性胸水病人, 5 例顽固性心源性胸水的病人行内科胸腔镜检查, 观察胸腔内壁静脉、奇静脉及膈肌的形态变化, 并对其中的 21 例肝性胸水和 5 例心源性胸水患者在胸腔镜直视下向胸腔内均匀喷撒医用灭菌滑石粉 3~5g 行胸膜腔闭锁治疗, 观察其治疗效果及不良反应。**结果** 23 例肝性胸水患者中, 胸膜光滑, 无粘连带形成。有 16 例胸壁静脉显露扩张, 6 例奇静脉明显充盈扩张, 有 15 例存在膈肌小泡; 5 例心源性胸水患者胸膜光滑, 3 例胸膜静脉扩张, 2 例奇静脉明显充盈。21 例肝性胸水患者经胸腔镜行胸膜腔闭锁术, 有 12 例完全闭锁, 7 例部分闭锁, 2 例无效; 4 例心源性胸水患者经胸腔镜滑石粉胸膜闭锁术后 4 例完全闭锁。治疗后胸痛及发热为常见的不良反应, 但程度较轻, 多数病人 2--3 天症状消失。肝功能损害是胸膜腔闭锁术重要的不良反应, 肝性胸水病例中 8 例患者术后出现转氨酶升高, 其中 2 例患者明显升高, 1 例出现黄疸; 1 例心源性胸水患者术后出现转氨酶升高。术后随访 3 个月到 3 年, 1 例术后 1 个月死于上消化道大出血, 肝性脑病; 2 例分别于术后半年及 1 年死于上消化道大出血; 1 例于术后 1.5 年胸水复发; 1 例失访; 心源性胸水组有 2 例分别与术后 3 个月及 9 个月死于心衰急性加重。**结论** 观察结果表明心源性胸水及肝源性胸水在胸腔镜下有部分相似的表现, 均可有胸腔静脉及奇静脉扩张表现提示: 奇静脉、胸壁静脉压力升高也是构成心源性、肝源性胸水形成的因素之一。而肝性胸水胸腔镜下存在其他的较特异性的表现, 即膈肌小泡形成, 提示两者有不同的发病机制。在局麻下经胸腔镜医用灭菌滑石粉喷洒法胸膜腔闭锁治疗顽固性胸水有肯定的

疗效，但需注意适应症并密切观察患者肝功的变化。

关键词 胸腔镜术 肝行胸水 心源性胸水 胸膜闭锁 滑石粉

英文摘要

[Abstract] Objective:To study the appearance under thoracoscopy of refractory hepatic and cardiogenic hydrothorax and value of management of talc pleurodesis with video-assisted thoracoscopy. **Methods:** thoracoscopy was performed in 23 patients with refractory hepatic hydrothorax and 5 patients with refractory cardiogenic hydrothorax, 21 therapeutic thorascopies were underwent to achieve pleurodesis using talc poudrage for the patients with refractory hepatic hydrothorax and 5 for the patients with refractory cardiogenic hydrothorax. **Results:** in all of 23 patients with refractory hepatic hydrothorax pleurod are smooth, 16 cases had hypertensive chest and diaphragm veins, 6 cases had hypertensive azygos veins. 16 cases presented diaphragm blebs. Of 21 patients with refractory hepatic hydrothorax who received pleurodesis via thoracoscope, 12 cases acquired complete response (CR), 7 cases acquired partial response (PR) and 2 cases had non-change (NC). Of 5 patients with refractory cardiogenic hydrothorax, In 5 patients with chronic heart failure, 3 cases had hypertensive chest veins and 2 cases present hypertensive azygos veins. 4 patients underwent pleurodesis via thoracoscope, all of them got complete response (CR). Mild chest pain and fever were the most complains during or after the procedure, liver function damage was the most important side reactions after pleurodesis. The follow up period was from 3 months to 3 years. in HH group 1 case died of hemorrhage and encephalopathy in 1 month; 3 patients died of hemorrhage in 6, 12, 18 month respectively; 1 case had recurrence in 18 month, in chronic heart failure group, 2 patients died of aggravate heart failure in 3 month and 9 month. **Conclusions:** hypertensive chest veins and azygos veins presents in the two different diseases indicates that there is same mechanism in the pleural effusion caused by two diseases. we also found that there are several special presentation under thoracoscope in HH. which means that there are different mechanisms between two different diseases. the study show that thoracoscopy talc pleurodesis was effective in the treatment of HH and pleural effusion caused by chronic heart failure but the complications and changed liver function should be emphasized.

[Key words] Thoracoscopy; Pleurodesis; Hepatic hydrothorax; cardiogenic hydrothorax; treatment

内科胸腔镜对顽固性心源性及肝性胸水检查治疗应用

研究生 林殿杰
导师 朱兴雷教授

心源性胸水及肝源性胸水临床并不少见,同属于良性漏出性胸腔积液,心源性胸水多继发于心力衰竭,心力衰竭所致的胸腔积液占漏出性胸腔积液 6~26%,Race 报道 402 例心力衰竭患者中 209 例并发胸腔积液,占 72%。肝硬化患者的胸水发生率在 0.4—30%之间。多数的心源性胸腔积液经积极的强心利尿扩血管等措施可使胸水减少和消失。多数肝性胸水患者经积极的保肝、补充白蛋白、利尿及胸穿抽液等治疗后,胸水可减少或消失,仅有部分患者出现顽固性大量胸水,需反复抽液,以缓解大量胸水压迫肺组织而引起的胸闷、呼吸困难等症状。自 1992 年 3 月-2003 年 4 月我们对 23 例顽固性肝性胸水及 5 例心源性胸水患者进行胸腔镜检查,并对 21 例肝性胸水及 4 例心源性胸水患者用经胸腔镜滑石粉喷洒胸膜腔闭锁法进行治疗,以观察肝性胸水与心源性胸水的胸腔镜下特点及经胸腔镜滑石粉胸膜腔闭锁术对顽固性良性胸水的治疗效果。

材料和方法

1.1 病例资料:所有病例均为 1992 年 3 月-2002 年 5 月在我院消化科或呼吸科住院的患者共 28 例。肝性胸水 23 例,其中男 17 例,女 6 例。年龄 20-64 岁,平均 47.9 ± 12.5 岁。其中肝炎后肝硬化 19 例,酒精性肝硬化 2 例,胆汁性肝硬化 1 例,柏-查综合征 1 例。单纯右侧胸水 19 例,双侧胸水 4 例(其中 3 例右侧大量左侧小量,1 例左侧大量右侧少量),胸腔积液病史均在 1 个月以上,平均 2.5 ± 2.2 个月,每例患者在胸膜腔闭锁术前抽胸水 4-21 次不等,平均 7.5 ± 3.7 次。抽胸水量 4500-23500ml。合并大量腹水 21 例,中小量腹水 5 例。有腹壁静脉曲张表现者 13 例,16 例行上消化道钡餐检查 9 例有食道胃底静脉曲张,23 例患者中有 7 例转氨酶升高,其中 1 例高于正常 2 倍以上。平均 9361 ± 4620 ml。见(附表 1, 2)

表 1: 一般资料 1

例数	年龄 (岁)	原发病 (例)	胸水部位 (例)	胸水时间 (月)	胸水性质 (例)
23	47.9±12.5	肝炎后肝硬化(19) 酒精性肝硬化 (2) 胆汁性肝硬化 (1) 柏查氏综合征(1)	右侧 (19) 双侧 (4)	2.5±2.2	漏出液(17) 血性 (4) 乳糜液 (2)

表 2: 一般资料 2

例数	腹水程度 (例)	抽胸水次数	抽胸水量 (ml)	腹壁静脉曲张 (例)	胃底静脉曲张 (例)	转氨酶高 (例)
23	大量 (14) 中量 (6) 少量 (3)	7.5±3.7	9361±4620	13	9 (7 例未查)	7

心源性胸水 5 例, 男 4 例, 女 1 例, 年龄 40~66 岁, 其中扩张性心肌病 1 例, 风心病 1 例, 冠心病 2 例, 缩窄性心包炎 1 例, 胸腔积液病史 4 个月以上, 平均 5.6±2.4 个月, 每例患者胸腔镜术前抽胸水 6-10 次不等, 平均 7.2±1.3 次, 抽液量 4000-9000ml, 5 例均为漏出液。

1.2 设备及药品: 胸腔镜为 Karlstorze GMBH 生产的 0° 直前式外径 6.5mm 双穿刺硬式胸腔镜, 配备相应的操作器械及电视摄录、显像系设备。医用灭菌滑石粉由我院制剂室自行配制。

表 3: 所用器械

器 械	型 号
硬式 0° 胸腔镜	1. 26031A
硬穿刺套管针	1. 26031GT
软穿刺套管针	1. 30120N
冲洗吸引器	1. 40800AA
探针	1. 26175T
干粉喷粉器	1
胸腔镜彩色电视显示器	14 英寸
胸腔镜电视摄像机	20212020
胸腔镜电视冷光源	2011302
蘑菇头引流管	1

1.3 诊断标准：①病人有慢性肝病史，肝功检查白蛋白 $<30\text{g/L}$ ，白/球比例倒置。②门脉压升高，侧支循环形成，有食道胃底静脉曲张或者腹壁静脉曲张。③脾脏肿大伴有脾功能亢进的表现。④大量胸水，腹水量不等，但胸腹水性质相同，均为漏出液。符合上述①项、④项及②、③项中的一项即可诊断。

心源性胸水诊断：①心功能不全的临床症状和体征，X线检查有心脏扩大和肺淤血的征象，②胸腔积液为漏出液。

1.4 方法

1.4.1 术前准备：术前常规化验出凝血时间、血小板计数、肝肾功能、心电图等，估计病人耐受能力。向病人解释手术的必要性及可能出现的不良反应，解除患者的思想顾虑，增强手术治疗的信心，以便更好的配合胸腔镜手术，并让病人家属签定手术协议书。胸腔镜术前抽胸水 600—1000ml，同时向胸腔内注入过滤空气 300—600ml，形成人工气胸，再行 X 线透视检查，观察有无胸膜粘连。

1.4.2 胸腔镜检查术：患者取健侧卧位，健侧胸壁下垫一软垫，脊柱轻微向患侧突起，以扩大手术区域的肋间隙利于套管插管及胸腔镜的操作。胸壁皮肤切口的部位一般选择腋中线至腋后线第 6 或第 7 肋间为进镜观察孔，若有胸膜粘连则根据 X 线资料选择观察孔的位置。常规皮肤消毒、铺无菌洞巾，用 2%利多卡因在确定的进镜部位逐层浸润麻醉至壁层胸膜，切开皮肤 1-1.5cm，用止血钳钝性分离胸壁软组织直至壁层胸膜。垂直插入套管针至胸膜腔，然后拔出针芯，空气可以通过套管自由进出胸膜腔，肺组织进一步萎陷。2 例患者行纤支镜代胸腔镜检查术，术中经套管插入纤支镜，经纤支镜吸引孔吸尽胸腔内积液后，观察脏层胸膜、肋胸膜、膈胸膜及纵隔胸膜表面。余 24 例患者采用硬式胸腔镜检查，经套管插入与电视摄录显像系统相连接的胸腔镜，通过调整胸腔镜的深度及方向在电视显示屏幕上观察整个胸膜腔。在胸腔镜直视导引下行第二切口，一方面可以避免胸膜粘连以防造成肺脏损伤，另一方面可以选择适合器械操作的部位。第二切口为器械操作孔，与第一切口的距离在 10cm 左右，一般选择腋前线第 4、5 肋间或腋后线第 6、7 肋间。经操作孔插入吸引导管，在胸腔镜直视下吸尽胸腔内积液后，仔细观察脏、壁层胸膜、横膈及纵隔。

1.5 胸膜腔闭锁术：25 例应用硬质胸腔镜检查的病例，经操作孔吸尽胸液后，采用特制滑石粉干粉喷撒装置向胸腔内喷撒医用灭菌滑石粉 3—5g，镜下观

察脏、壁层胸膜表面滑石粉分布均匀为止，喷撒滑石粉前 15 分钟肌肉注射度冷丁 50mg。在进镜孔留置引流管，保持引流管通畅，自引流管内引流液体量每日小于 100ml 即拔管。胸腔镜术后每周行肝功、B 超或 X 线检查。连续 2-3 周。

1.6 疗效判断：①完全闭锁：胸腔积液完全消失，病人无呼吸道症状。②部分闭锁：胸腔积液明显减少可形成包裹性积液，病人呼吸道症状明显减轻或者消失，不需反复胸腔穿刺抽液。③无效：达不到上述标准者为无效。以完全闭锁和部分闭锁计算有效率。

1.7 随访：对接受胸膜闭锁的病例进行为期 3 个月到 3 年的随访，观察有无复发及生存情况。

结 果

2.1 胸腔镜下观察结果：

2.1.1 肝性胸水患者 脏、壁层胸膜表面光滑，胸膜腔无粘连带形成 25 例，胸内壁及膈肌静脉显露 19 例，奇静脉显露 6 例。膈肌小泡 16 例，小泡位于横膈腱部 14 例，肋部 7 例，膈部 5 例。单发者 7 例，多发者 9 例。小泡大小不等，最大者 $0.6 \times 0.6 \times 0.5\text{cm}$ ，其大小随呼吸及腹压的变化而变化。在部分病人膈肌可见到膈肌损伤修复后遗留下的纤维瘢痕。见图片

2.1.2 心源性胸水患者 脏壁层胸膜表面光滑无粘连带，4 例胸内壁静脉、2 例奇静脉充盈显露。

2.2 临床疗效：

2.2.1 肝性胸水组：14 例病人于胸腔镜术后 1 周，经 B 超及 X 线检查，胸膜广泛粘连，胸腔积液消失，8 例病人形成包裹性胸腔积液，呼吸道症状明显减轻，其中 1 例病人对大的包裹腔经 B 超定位后，抽胸水 2 次，同时注入 1—2g 医用灭菌滑石粉混悬液后积液消失。拔管时间 3-8 天，平均 4.3 ± 1.5 天。2 例病人无效，术后胸液引流量每日大于 600ml，因病人经济不能负担，拒绝再用滑石粉胸腔内注入，于术后第四天自动出院，该例病人于胸腔镜检查时发现数个膈肌小泡，胸腔镜术前半小时测腹围 132cm，人工气胸示气液平面平第八后肋下缘，估计胸水量小于 1500ml，但经胸腔镜手术抽取胸水 4500ml，术后腹围减少约 4cm。

2.2.2 心源性胸水组：4 例接受胸腔闭锁治疗 1 周后术侧胸腔积液完全消失，

1 例左侧积液增多, 1 例新出现左侧胸腔积液, 2 例左侧积液无变化。

2.3 不良反应: ①一般不良反应: 6 例病人于喷撒滑石粉当时出现一过性较剧烈胸痛、胸闷, 持续数分钟缓解。18 例病人术后出现轻中度的胸痛, 持续 1—3 天, 16 例病人出现中度发热, 2 例病人出现高热。体温升高一般持续 2—3 天, 2 例病人持续 1 周。1 例病人出现较剧烈的腹痛, 伴有腹肌紧张, 但压痛、反跳痛不明显, 持续 6 个小时后缓解。②对肝功能影响: 胸膜腔闭锁术前 28 例病人都做肝功检查, 有 7 例病人转氨酶轻度升高, 1 例病人转氨酶高于正常 2 倍。术后一周有 24 例病人行术后第一次肝功检查, 术后两周有 14 例病人行术后第二次肝功检查, 其中有 11 例病人手术后一周出现转氨酶的轻度升高, 1 例病人出现明显升高, 并出现黄疸, 术后两周除 3 例病人外, 其余转氨酶均降至术前水平。1 例心源性胸水病人术后 1 周出现转氨酶升高, 术后第 2 周复查正常。

2.4 随访结果: 肝性胸水组 2 例无效病例 1 例自动出院病例失访, 对其他病人进行为期 6 个月至 3 年的随访, 有 1 例病人术后 1 个月死于上消化道大出血, 肝性脑病。2 例病人分别于术后半年、1 年死于上消化道大出血。1 例病人于术后 1.5 年再次出现大量胸水。心源性胸水组 1 例未行胸膜闭锁治疗病例术后 24 天死于心衰, 4 例胸膜闭锁, 1 例失访 2 例分别于术后 3 个月和 9 个月死于心衰急性加重。

讨 论

胸腔积液病因众多, 发病机制不尽相同, 在心源性胸腔积液的诸多病因中以充血性心力衰竭最为常见, 即性心肌梗死、肺栓塞或肺梗塞以及心包疾病, 特别是缩窄性心包炎等疾病均可并发胸腔积液。在充血性心力衰竭患者中胸水的发病率较高, Race 报道 402 例充血性心力衰竭患者中 290 例发生胸腔积液, 占 72%, 其中 88% 为双侧, 8% 为右侧, 4% 为左侧。心源性胸腔积液发生率虽患者年龄增长而增加, 与充血性心力衰竭的发生率随年龄增长而增加的变化一致。

大多数心源性胸腔积液发生于全心衰竭患者, 主要与体静脉和肺静脉压力同时升高及胸膜毛细血管通透性增加有关, Mellins 等在 32 条有自主呼吸的犬中研究了肺静脉压力升高对胸腔积液产生的作用, 他们在上腔 V 和 (或) 左心房中用扩张球囊导管和通过滴注盐水的方法使静脉压力升高, 2 小时后在 4 个实验组中分别测量胸腔积液的量。滴注对照组为 $(0.5 \pm 4.3\text{ml})$ ②肺静脉高压组 25.5

±5.7ml ③体静脉高压组 67.5±6.3ml ④兼有体静脉和肺静脉高压组 87.5±14.2ml。实验结果提示体静脉高压比单纯肺静脉高压对胸腔积液的产生的影响作用更大，肺静脉高压作用较少。同时存在有体静脉高压及肺静脉高压时胸腔积液产生速度最快。心功能不全时单侧胸腔积液多见于右侧，双侧胸腔积液时右侧积液量比左侧更多。其机制是：①扩张的右心房对右肺静脉压迫作用使右肺静脉压力更高。②大多数心功能不全的病人喜欢右侧卧位，也是胸腔积液因重力作用易聚集于右侧，当患者平卧时右肺静脉需克服 10cm 水柱的地心引力作用才能达到左心房，而自左肺静脉的血流只需克服 5cm 水柱的压力既可达左心房。由于地心引力的作用，右侧卧位使右肺血管的静脉压增加 10-20cm 水柱，这种不平衡的压力升高使右侧胸腔内易于产生胸水积聚。③奇静脉位于右侧胸腔内，奇静脉压力升高对胸腔积液的产生也有一定作用。④右肺的容量较左肺大，右肺表面滤过的面积大于左肺，另外，右侧胸膜与左侧胸膜相比浅表淋巴管较少，提示右侧胸腔积液的淋巴清除率较低。我们在对心源性胸水患者胸腔镜检查中发现胸内壁静脉血管扩张，奇静脉扩张提示体静脉压力升高在胸腔积液的产生中有重要作用。大多数心源性胸腔积液患者经有力的强心利尿扩血管等治疗措施，随着心功能的改善胸腔积液随之减少或消失。仅极少数难治性心衰引起的顽固性大量胸腔积液可以行胸膜固定术治疗。本组病例中有 4 例病人接受胸膜闭锁治疗，消除了右侧胸腔滤出面积大、淋巴清除低的不利因素。有较好的近期疗效，胸水完全吸收。

1938 年 Morrow 首次描述了肝硬化合并胸水，并命名为肝性胸水，随后国内外文献有较多的临床报道。因选择病例的标准不同使各家报道的肝性胸水的发生率有很大差异。而且右侧胸水多见约 70%，双侧 15%，左侧 15%。但肝性胸水的形成机制目前尚不十分明确，可能与下列因素有关^[2]：（1）低蛋白血症，使血浆渗透压下降，导致胸膜腔内液的回吸收能力降低，出现胸水。但这并不能解释为什么肝性胸水多发生于右侧，且临床上血浆白蛋白显著降低的肝硬化患者并不都发生胸水，而部分血浆白蛋白基本正常者却发生大量胸水。（2）门静脉高压后，侧枝循环的建立，食道胃底静脉曲张，血液经奇静脉、半奇静脉注入上腔静脉，引起奇静脉、半奇静脉压力升高，体液外渗进入胸腔，但者仍不能解释为什么右侧胸水多见，且部分侧枝循环建立者并未发生胸水。本组一例柏一查综合征患者大量腹水合并胸水，第一次胸腔镜检查时发现胸腔内壁静脉显露，奇静脉扩张，

经腔静脉支架治疗后腹水消失，但胸水仍大量持续存在，行第二次胸腔镜检查治疗时发现胸膜基本正常，静脉无显露及扩张，这说明奇静脉压力升高致体液外渗学说不能解释该病人胸水形成的机理。(3) 肝脏淋巴流量增加，肝硬化时肝窦后静脉回流受阻，淋巴液可由正常时的 1ml/min 增加到 10ml/min 以上，肝脏淋巴流量可超过正常 10 倍，导致淋巴管压力升高，接近门脉压力，可达 300mmHg，胸膜淋巴管扩张、破裂或淋巴液淤滞，引起了淋巴液外溢，形成胸水。(4) 淋巴通路受阻，部分腹水的吸收是通过横膈淋巴管引流向胸腔，如有胸廓内淋巴淤滞或淋巴管阻塞，可出现胸水。有人认为右侧胸水多见的原因与淋巴分布有关。(5) 膈肌的缺损^[2]，由于腹压升高及部分膈肌发育异常等因素，膈肌上可形成凸向胸腔的张力性小泡，在病人咳嗽、用力等造成腹腔压力突然升高时，导致这些小泡破裂后形成膈肌小孔，分为四种类型：I 型裂孔较大，气体、液体都可以在胸腹腔间自由出入，本组有一例病人行人工气腹后，出现液气胸属于此型。II 型裂孔较小，可让液体通过，而气体不能通过裂孔，有单向活瓣作用，阻止胸水返回腹腔。III 型裂孔更小，吸气时，胸腔负压加大可使腹水进入胸腔，当腹水形成量小于或等于胸腔对腹水的吸收量时，可出现不伴有腹水的肝性胸水。IV 型裂孔亦小，气体不能通过腹水也不能进入胸腔，但胸水可因重力关系返流到腹腔，抽腹水后胸水迅速减少者属于此型。临床上以 II、III 型较为多见。应用向腹腔注入空气、¹³¹碘或 ⁹⁹钐标记物及染料等方法可证实膈肌裂孔的存在。奥田等在肝性胸水病人的尸检中首先发现膈肌小泡的存在。在活体病人中尚未见发现膈肌小泡的报道。本组病例中，我们发现 16 例病人存在膈肌小泡，且可为多发性，分布在膈肌不同部位，也可发生于膈肌的肋部及膈部，这不同于以往认为膈肌小泡仅出现在膈肌较薄弱的部位—腱索部的观点^[3, 4, 5]。在胸腔镜下我们观察到小泡大小随呼吸及腹压的变化而变化，同时发现在部分病人膈肌的纤维瘢痕，考虑为膈肌小泡破裂产生膈肌小孔后损伤修复遗留下痕迹。

肝性胸水主要是在肝硬化失代偿的基础上继发的，要诊断肝性胸水首先要明确肝硬化的诊断^[3]，其次要证实胸腔积液的存在，且胸水化验一般为漏出液，与腹水性质相同，但合并感染时可呈双相性改变，部分患者可以出现血性胸水。本组病例中有 4 例患者为一过性血性胸水，考虑为膈肌小泡破裂出血引起。也有人认为肝性胸水呈血性是由于侧枝循环短路，交通支破裂或内毒素对血管损伤引

起。同时还要排除其它疾病如结核、心脏病、肿瘤、肾脏疾患等所引起的胸腔积液。另外，压缩肺的位置随体位而改变，是影像学诊断肝性胸水的一个重要条件。我们对本组病例的胸腔镜检查，发现仅一例病人出现胸膜粘连，该例患者有明确的结核性胸膜炎病史，其余病人脏、壁层胸膜光滑，与影像学检查相一致。

对肝性胸水的治疗方法很多，应用利尿剂可造成水、电解质紊乱，且对胸腔内液体的消除作用甚微。单纯抽胸水无效，且反复抽取胸水易造成蛋白、电解质、体液的丢失，加快病人的衰竭。胸水回输可避免病人蛋白、体液的过多丢失，但不能防止胸水的再产生，且有发生感染、诱发肝昏迷及 DIC 的危险。因此，对肝性胸水应采取综合的治疗方法，在保肝、补充血浆制品、支链氨基酸治疗的同时，适当限制水、钠摄入，结合应用利尿剂，抽放胸水，可使部分肝性胸水病人的胸、腹水减少或消失，但大量胸水治疗困难，在上述综合治疗方法无效时，可行胸膜腔粘连术。即用人工诱导的方法使脏、壁层胸膜粘连，消除胸膜腔间隙以阻止胸水的产生。

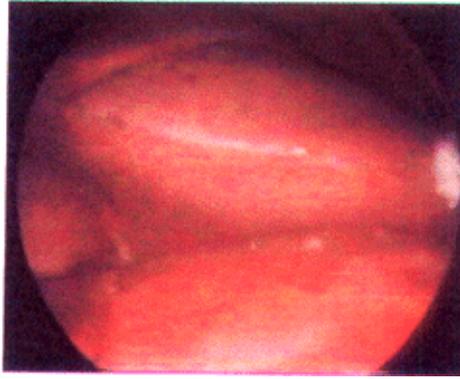
经实验及临床研究证实滑石粉是胸膜粘连最有效的硬化剂之一，它是一种细粉状三硅酸镁，结构为 $Mg_3(SiO_3)_4(OH)_4$ ，能刺激胸膜引起胸膜纤维化和肉芽肿性改变，造成胸膜永久性的牢固粘连。经胸腔镜喷洒滑石粉胸膜腔闭锁术被认为是治疗恶性胸腔积液及顽固性良性胸腔积液最令人鼓舞的有效方法。内科胸腔镜可在局麻下进行，内镜室即可完成操作，费用底，效果好。本组病例我们采用胸腔镜直视下医用灭菌滑石粉干粉喷撒法，在胸腔镜直视下能吸尽胸腔内积液，在术中即能保证药物均匀分布在整個胸膜表面，该方法在恶性胸水及顽固性气胸的治疗中疗效肯定，明显优于其它胸膜粘连的方法^[6-10]。本组病例有效率达 91.7%，完全胸膜粘连达 58.3%，部分粘连达 33.3%，无效 8.3%，说明该方法对肝性胸腔积液同样有较好的治疗效果。对慢性心衰所致的胸腔积液胸腔镜滑石粉胸膜闭锁有良好的效果，本组 4 例病人接受胸膜闭锁治疗后胸腔积液完全消失。分析两组病例治疗效果存在一定差异的原因可能是两种疾病所引起的胸腔积液的机制差别有关，膈肌小泡破裂形成膈肌小孔引起肝性胸水的部分患者因裂孔较大胸水容易不断进入胸膜腔造成胸膜闭锁失败或造成部分粘连，而慢性心功能不全的患者胸液产生相对缓慢在持续闭式引流下脏、壁层胸膜能够紧贴在一起达到完全粘连。

经胸腔镜喷撒滑石粉进行胸膜粘连的副作用较轻微，常见为胸痛、发热不适，术后一半以上的病人会因滑石粉对胸膜刺激引起的无菌性炎症反应而出现胸痛、发热，通常发热为轻中度，持续 2—3 天，少数病人可达 39℃。轻中度胸痛、发热病人一般不用处理，症状严重者可酌情给予止痛、解热剂。本组有一例病人经胸腔镜用滑石粉胸膜腔闭锁术后，出现严重腹痛，腹肌高度紧张，但腹部压痛、反跳痛不明显，解痉药物效果不佳，腹透、B 超排除胃、肠穿孔等急腹症，肌注杜冷丁后疼痛缓解。胸膜闭锁术后引起腹痛的机制不明^[11]，可能与滑石粉等粘连剂引起胸膜无菌性炎症后，对肋间神经、膈肌的直接刺激或诱发牵涉痛及粘连剂经膈肌小孔向腹腔内渗漏有关。胸膜腔闭锁术后病人出现剧烈腹痛较少见，应注意与急腹症相鉴别。

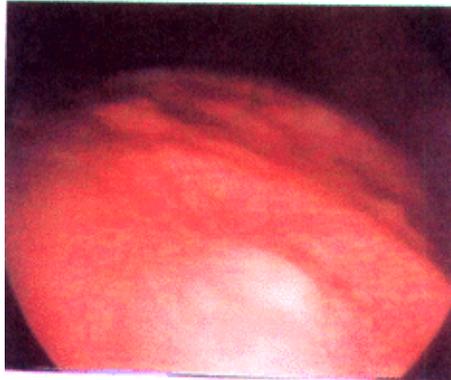
用滑石粉做为胸膜粘连剂，对肝功能正常病人如顽固性气胸、恶性胸水患者进行胸膜腔闭锁术，未发现转氨酶升高的不良反应^[12]，但本组病例中有 12 例出现转氨酶的升高，其中 1 例明显升高并出现黄疸，有 7 例病人 2 周后转氨酶恢复到术前水平。转氨酶明显升高的病人，术后 1 个月死于上消化道大出血、肝性脑病。对肝性胸水病人采用滑石粉胸膜粘连时，应严密观察肝功能的变化。对转氨酶明显升高的患者，慎用滑石粉做为粘连剂进行胸膜粘连。滑石粉对肝功能的影响机理不明确，可能与滑石粉诱发无菌性炎症时，产生的大量炎症因子导致肝细胞的损害，也可能由细小的滑石粉颗粒对肝脏的直接作用。

附 图

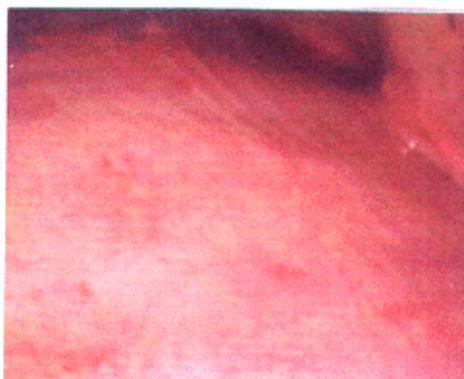
正常叶间胸膜



正常膈肌（呼气状态）



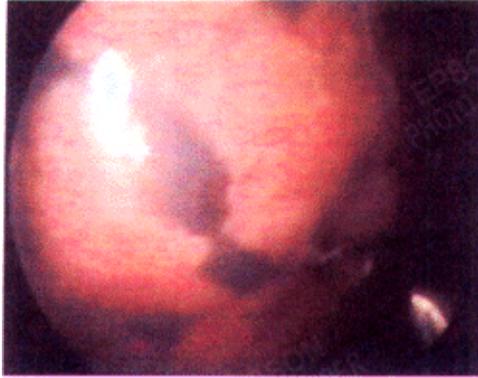
正常膈肌（吸气状态）



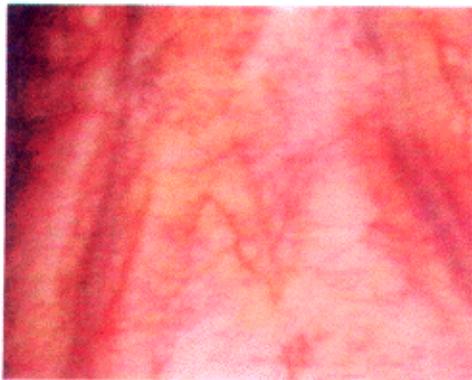
吸烟者脏层胸膜



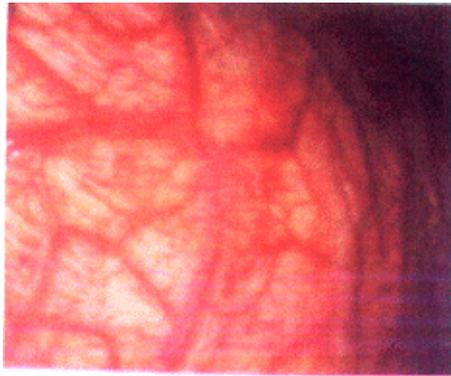
正常脏层胸膜



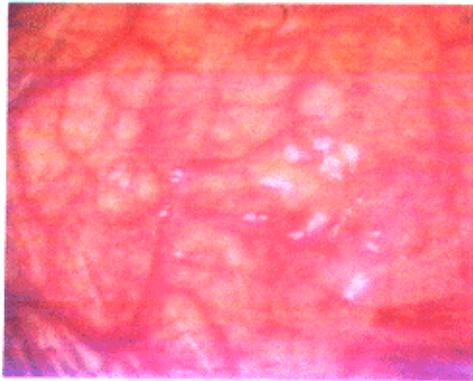
胸壁静脉血管扩张



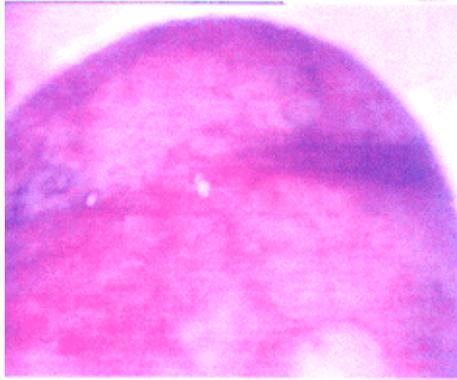
膈肌表面血管扩张（肝性胸水）



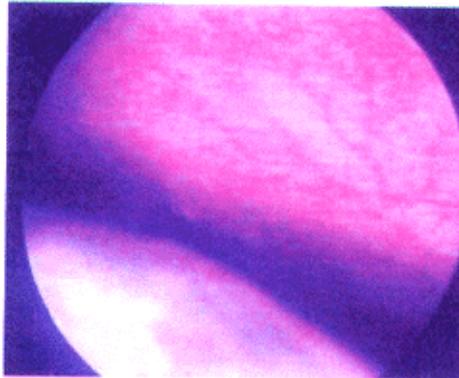
膜部膈肌表面形成的膈肌小泡



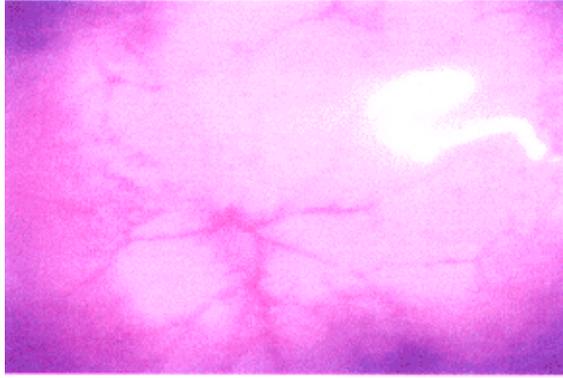
肌部膈肌表面形成的膈肌小泡



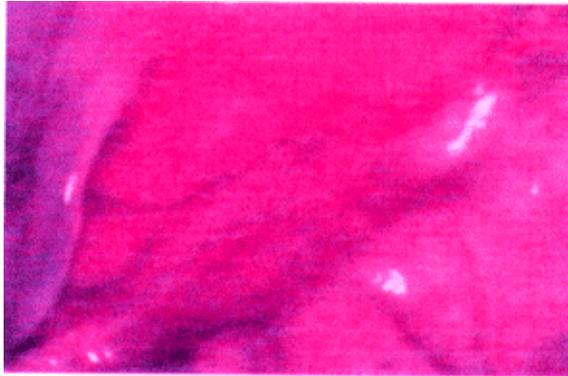
胸壁小血管扩张



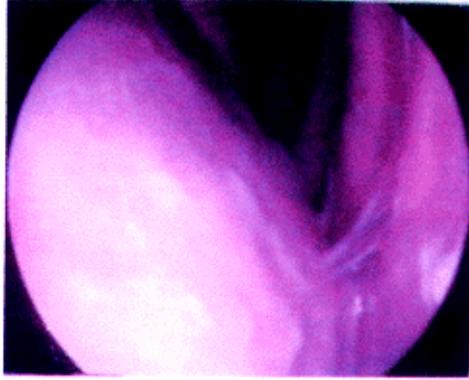
胸壁小血管扩张呈蜘蛛痣样改变



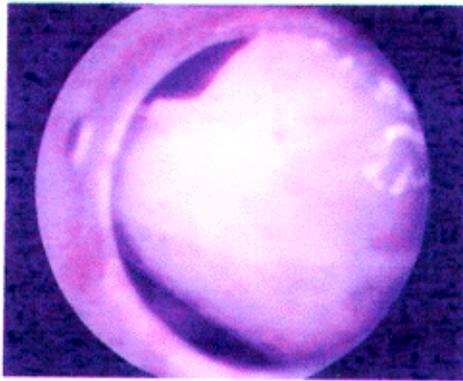
奇静脉及肋间静脉扩张



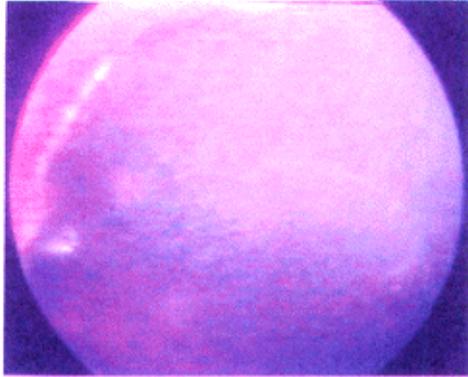
胸膜腔丝状粘连带



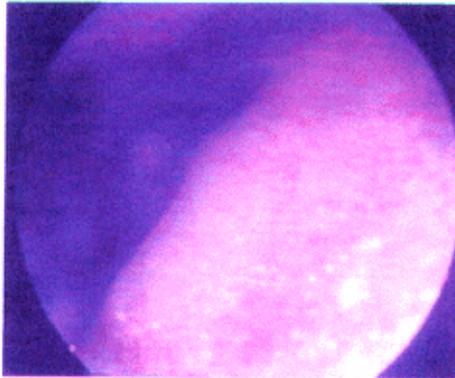
胸膜腔幕状粘连带



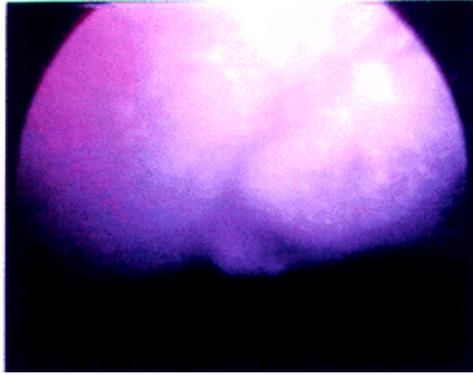
胸腔镜下滑石粉喷入



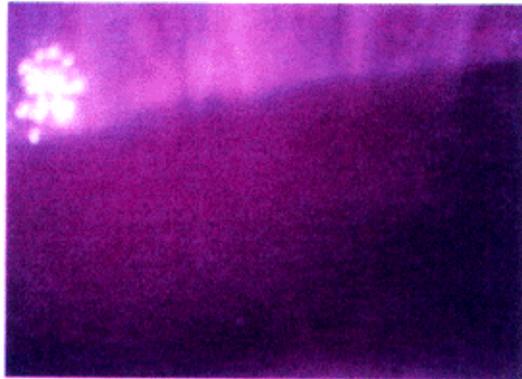
滑石粉喷洒后



滑石粉喷洒后



胸腔积液



参考文献

1. Sahn SA. State of the art: the pleura Am Respir Dis 1998;138:184-234
2. Bonacini M, Rammohan G. ^{99m}Tc-Sulfur colloid studies in hepatic hydrothorax, Gastroenterology, 1987;92:273-278
3. Lazzridis KN, Frank JW, Krowka MJ, et al. Hepatic hydrothorax: Pathogenesis, diagnosis, and management. Am J Med 1999 107:262-267
4. 陈少元, 肝性胸水. 国外医学. 内科分册 1993;(4):159-161
5. 林殿杰, 杨国平, 刘庆华等. 肝性胸水胸腔镜下表现 中华消化内科 2001. (21) 11. 683
6. Weissberg D, Benzeer I. Talc pleurodesis. Experience with 360 patients J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;106:689-695
7. 林殿杰 王茂芬 刘庆华等 经胸腔镜闭锁对顽固性肝性胸水的治疗. 中华消化杂志 2001. (21) 5. 319-320
8. Villat JR, Rey F, Astoul P, et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. Chest 1996;110:1387-3393
9. Kennedy L, Sahn SA. Talc pleurodesis for treatment of Pneumothorax and pleural effusion, Chest 1994;106:1215-1222
10. Milanez-de-Camps-JR, Filho-Lo, de-campos-werebe-E et al Thoracoscopy and talc Poudrage in the management of hepatic hydrothorax, Chest, 2000 118:13-17
11. 林殿杰. 胸膜闭锁致剧烈腹痛 5 例报道. 山东医药 2001. 21. 80
12. 林殿杰 田广燕、丘蕾等 经胸腔镜滑石粉胸膜固定联用简易负压抽吸治疗恶性胸腔积液. 中华结核和呼吸杂志, 2002. (2) 5. 295-29

致 谢

本课题是在尊敬的导师朱兴雷教授严格要求和悉心指导下完成的。三年来导师给了我无微不至的关怀和帮助，给了我无私的指导和教诲，使我的工作能力和业务水平等各方面都有了很大的提高和发展。导师严谨、求实、敬业的治学态度，一丝不苟的工作精神，真诚、善良、正直的人品、高尚的医德、精湛的医术深深的影响着我，将使我受益非浅。在此，谨向我的导师朱兴雷教授致以深深的感谢和崇高的敬意。

在课题完成过程中得到了山东省立医院核医学科刘春雨主任，纤支镜室刘莹老师的真诚指导和帮助，得到了心内科、呼吸科、B超室许多同事们的支持，在此向他们致以诚挚的感谢。

最后向所有关心我和支持我、帮助我的老师、领导、同事及朋友和亲人致以深切的敬意。向参加论文评审的专家教授致以深深地谢意！

攻读学位期间发表的论文

1. 胸腔镜胸膜闭锁法治疗肺巨大空腔性病变。山东医药, 2002, 4。(第一位)
2. 膜闭锁术致剧烈腹痛 5 例。山东医药, 2001, 11。(第一位)
3. 化生长因子- β 与肺纤维化。国外医学内科学分册, 2002, 8。(研究生)
4. 腔镜对肝性胸水病人的诊断和治疗价值。中华肝脏病杂志, 2002, 6。(第一位)
5. 胸腔镜滑西粉胸膜固定联用简易负压 抽吸治疗恶性胸腔积液。中华结核和呼吸杂志。2002, 5。(第一位)
6. 科干预治疗 COPD。山东医药, 2001, 10。(第一位)
7. 毒感染对慢性阻塞性肺病患者免疫功能的影响。山东医药 2002, 19。(研究生)
8. 固性肝性胸水胸腔镜胸下表现。中华消化杂志, 2001, 11 (第一位)
9. 胸腔镜胸膜闭锁术对顽固性肝性胸腔积液的治疗。中华消化杂志, 2001, 5 (第一位)
10. 经胸腔镜胸膜闭锁术对顽固性肝性胸腔积液的治疗。中华消化杂志, 2001, 5 (第一位)
11. Hepatopulmonary syndrome diagnosis and therapy。中国消化病杂志, 2003, 1。(研究生)
12. 空气替代疗法治疗结核性胸腔积液。中华临床医药杂志 2002, 9。(第一位)
13. 抗生素的合理应用。山东卫生, 2003, 2。(第一位)
14. COPD 诊治进展。山东卫生, 2003, 3。(第一位)
15. TBNA 技术对中心性肺癌的诊断价值。中国肿瘤预防杂志, 2003, 6 (第一位)
16. 应用生物薄片技术检测慢性阻塞性肺病患者病毒感染 中华结核和呼吸杂志 2004 第 2 期 (第二位)

出版著作

实用肺部疾病介入诊疗技术， 山东科技出版社 2003， 8。 主编

现代肺癌诊疗学， 北大出版社 2004， 6 。 副主编

获 奖

“胸腔镜对肝性胸水发病机制的研究和治疗应用” 第一位， 省科委三等奖
山东省致公党抗“非典”先进个人

学位论文评阅及答辩情况表

论文评阅人	姓名		专业技术职务	所在单位		对论文总体评价*	
	辛洪涛		教授	山东省立医院		A	
	张文高		教授	山东中医药大学		A	
	肖伟		教授	山东大学齐鲁医院		A	
答辩委员会成员	姓名		专业技术职务	所在单位		备注	
	主席	辛洪涛	教授	山东省立医院		博导	
	委员	张文高	教授	山东中医药大学		博导	
		肖伟	教授	山东大学齐鲁医院		博导	
		张劲夫	主任军医	解放军九零医院			
		刘同宝	教授	山东省立医院			
答辩委员会对论文的总体评价*			A	答辩秘书	黄琛	答辩日期	2004.5.9
备注							

* 优秀为“A”；良好为“B”；合格为“C”；不合格为“D”。