DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.02.003

血栓素和前列环素对清醒山羊在缺氧和空气栓塞时肺血管收缩的作用

于晓群 孙秉庸 李德勤 郭胜祥 彭 鹰 赵 洪

（病理生理学教研室 高原医学研究室）

提 要 16只成年山羊分两组，在清醒状态下进行实验。Ⅰ组单独空气栓塞组，在平原环境中经右心室输入空气，其量为0.05ml/kg/min。Ⅱ组缺氧复合空气栓塞组，在模拟4 000m高原停留1 h后输入空气，其量和方法与Ⅰ组相同。观察单独缺氧、空气栓塞和缺氧复合空气栓塞的肺动脉平均压（$\bar{P}pa$）、肺血管阻力（PVR）的改变，应用放射免疫方法测定动脉血浆中血栓素和前列环素的稳定代谢产物TXB_2和6-keto-$PGF_1\alpha$含量，并计数外周动脉血白细胞总数。实验结果提示：缺氧或肺微血管空气栓塞单独作用的早期，肺血管收缩与TXA_2合成、释放增加有关；在急性缺氧所致肺血管张力增高的基础上，输入空气可使PVR进一步增高，但增高的幅度显著低于空气栓塞单独作用时；缺氧时输入空气，虽有PGI_2暂时释放增多，但继之PGI_2合成、释放减少。

关键词 血栓素—血液；前列腺素X—血液；缺氧症；栓塞，空气；血管收缩，肺的—药物作用

肺泡性缺氧导致肺动脉压增高的机制尚未彻底阐明。病理解剖发现死于高原肺水肿患者，其肺微血管内常有微血栓形成[1]。肺微血管栓塞所致的肺动脉压升高，与缺氧性肺动脉增压反应其发生机制有无异同，尚未见报道。

有人发现在缺氧所致的肺血管张力增高的基础上，经右心室输入空气可使肺血管阻力进一步增高，其进一步增高幅度明显低于空气栓塞单独作用时，其与缺氧时缩血管物质消耗或舒血管物质释放有无关系，有待探讨。

前列腺素与肺循环的调节有密切关系。Demling等的实验表明，血栓素（TXA_2）介导了内毒素所致清醒绵羊早期肺动脉压的增高[2]。但TXA_2是否与缺氧或肺微血管空气栓塞时肺动脉压增高有关其意见尚不一致[3]。由于TXA_2和PGI_2半衰期较短（分别为30s和10min），因此，通常测定其稳定代谢产物TXB_2和6-酮-$PGF_1\alpha$，以它们的浓度分别代表TXA_2和PGI_2的浓度变化。

材 料 和 方 法

一、实验方法及步骤

成年山羊16只，雌雄不拘。体重13～20kg。实验当天，在局部麻醉和X光透视下将热敏心导管（Swan-Ganz，Edwards Laboratories）插入肺动脉，另插一根心导管至右心室，再插一根管至颈总动脉。

全部动物随机分成两组，每组8只。

Ⅰ组 单独空气栓塞组。该组动物在平原环境中输入空气。待肺动脉压、心输出量稳定后测定基础值。1 h后用电子微量泵（WLB78-B型，国康仪器厂产）恒速向右心室输入空气，其量为0.05ml/min/kg，历时4 h。

Ⅱ组 缺氧复合空气栓塞组。该组动物测定基础值后，在低压舱内匀速“上升”至模拟4 000m高原。1 h后输入空气，其方法和用量与Ⅰ组相同。

实验过程中，动物处于清醒安静状态，自然站立或俯卧在观察架上。

二、测定指标

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

肺动脉平均压（$\bar{P}pa$）用压力换能器（TP-101T）测定，其波形和数值在生理记录仪（OEC-3200，Nihon Kohden）上显示并记录。用心输出量测定仪（Model EQ-611V，Nihon Kohden）以热稀释法测定心输出量（CO）。计算肺血管阻力（PVR，$PVR=\frac{\bar{P}pa}{CO}$）。用血液气体分析仪（ABL₃ Radiometer Copenhegen，Denmark）测定动脉血氧分压（PaO_2）、动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）和动脉血pH值颈总动脉采血测定血浆中 TXB_2 和6-酮-$PGF_1\alpha$。含量并计数外周血白细胞总数。

三、血浆中 TXB_2 及6-酮-$PGF_1\alpha$ 的测定和计算

血浆样品的收集、提取按李氏法[4]进行。用^3H-TXB_2和^3H-6-酮-$PGF_1\alpha$放免药盒（解放军总医院产）测定。按药盒说明书操作。用液体闪烁计数器（Rach-Beta-1217 Automatic Finland Wallace）测定其放射活性。样品含量从标准曲线回归方程求出。

实验数据均经统计学处理，有关数据经显著性检验及直线相关分析。

结　果

一、血流动力学参数的改变

1. 缺氧的影响　抵达4 000m高原的即刻，$\bar{P}pa$增高到2.99±0.05kPa，与平原值（2.33±0.03kPa）相差非常显著（$P<0.001$）。在高原停留1h期间，$\bar{P}pa$ 稳定在 3.07kPa 水平。在抵达高原30min末，PVR增高到0.67±0.05kPa/L/min 与平原值（0.57±0.04 kPa/L/min）相比，$P<0.05$。在模拟4000m高原停留1h期间，CO无明显变化。

2. 空气栓塞的影响　开始输入空气时$\bar{P}pa$立即增高，第15min末达最高峰，增高到4.33±0.16 kPa，比对照值（2.24±0.03kPa）$P<0.001$；PVR增高到1.44±0.15kPa/L/min（增高129.8%），与对照值（0.63±0.05kPa/L/min）相比，相差非常显著（$P<0.001$）。此后，在持续输入空气期间，$\bar{P}pa$、PVR逐渐下降，输入空气第2、3、4和5h末的$\bar{P}pa$与输空气第15min末$\bar{P}pa$相比均有显著降低（$P<0.001$）。但仍显著高于对照值（$P<0.001$）。在持续输入空气4h期间CO无明显变化。

3. 缺氧和空气栓塞复合作用的影响　在缺氧所致肺血管张力较高的情况下，输入空气$\bar{P}pa$又进一步显著增高，在第15min末，$\bar{P}pa$达最高峰3.99±0.07kPa，与缺氧值3.11±0.03kPa 相比$P<0.001$。与平原输空气的相应值4.33±0.16kPa相比，无明显差异（$P>0.05$）。此后，在持续输空气期间，$\bar{P}pa$渐趋下降，输气第2、3、4和5h末的$\bar{P}pa$与输空气第15min末的$\bar{P}pa$相比有显著降低（$P<0.01$或$P<0.001$）。但仍显著高于输气前的缺氧值（$P<0.001$）。输入空气第15min末，PVR增高到1.01±0.11kPa/L/min（增高43.4%），与缺氧值相差显著（$P<0.01$），与平原输空气相应值1.44 kPa/L/min相比显著降低（$P<0.05$）。

二、血浆 TXB_2 和6-酮-$PGF_1\alpha$含量的改变

1. 缺氧的影响　如表1所示，在模拟4 000m高原停留1h期间，血浆中6-酮-$PGF_1\alpha$轻度增加，与平原值无显著差异。在抵达高原30min末，血浆中TXB_2增高，与平原值相差显著（$P<0.01$），在高原停留1h期间均显著高于平原值。$\bar{P}Pa$与血浆中TXB_2含量改变呈正相关（$r=0.715$，具有非常显著差异$P<0.001$（图1）。

2. 空气栓塞的影响　如表2所示，输入空气第15min末，血浆中6-酮-$PGF_1\alpha$增加，与对照值相比$P<0.05$。在持续输入空气4h期间均显著高于对照值（$P<0.05$或$P<0.01$）。输入空气15min末，血浆中 TXB_2 增高，与对照值相比 $P<0.05$。此后，虽持续输入空气，但其含量逐渐下降，在第5h末与对照值相比其差异在统计学上无显著意义。$\bar{P}pa$与血浆TXB_2含量改变其相关性非常显著（$r=0.437$，$P<0.001$）（图1）。

3. 缺氧和空气栓塞复合作用的影响　如表1所示，在模拟4 000m高原停留1h末，开始输入空气。第15min末，血浆中TXB_2增高与缺氧值相比，无显著差异，但与平原对照值相比，显著为高（$P<0.05$）。以后稳定在较高水平。血浆中6-酮-$PGF_1\alpha$在输入空气第15min末与平原值和缺氧值相比均显著增高（$P<0.01$）。但第2、3和5h末明显下降，与平原对照值和缺氧值相比均无显著增高。在高原输入空气时，血浆中TXB_2与平原输入空气各相应值相比无显著差异。血浆中6-酮-$PGF_1\alpha$在第3h末与平原输入空气相应值相比，显

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

表 1　缺氧单独作用，缺氧复合空气栓塞对血浆TXB_2 6-酮-$PGF_1\alpha$浓度的影响（$\bar{X}\pm SE$）

		缺氧	输入空气（模拟4000m高原）				
	对照	0.5h	1h	1.25h	2h	3h	4h	5h
TXB_2 (pg/ml, n=8)	445.4 ±28.0	1550.4** ±201.7	1168.6* ±192.5	2025.6* ±507.5	1971.9* ±596.2	1627.5 ±517.2	1468.6* ±271.4	1211.5* ±272.8
6-酮-$PGF_1\alpha$ (pg/ml, n=8)	297.6 ±61.4	387.0 ±113.0	318.5 ±66.1	1329.3** ±250.7$^{\Delta\Delta}$	420.7 ±84.8	203.2 ±51.0	503.0* ±112.2	361.2 ±29.8

与对照值相比*$P<0.05$；**$P<0.01$

与缺氧值相比$^{\Delta}P<0.05$；$^{\Delta\Delta}P<0.01$

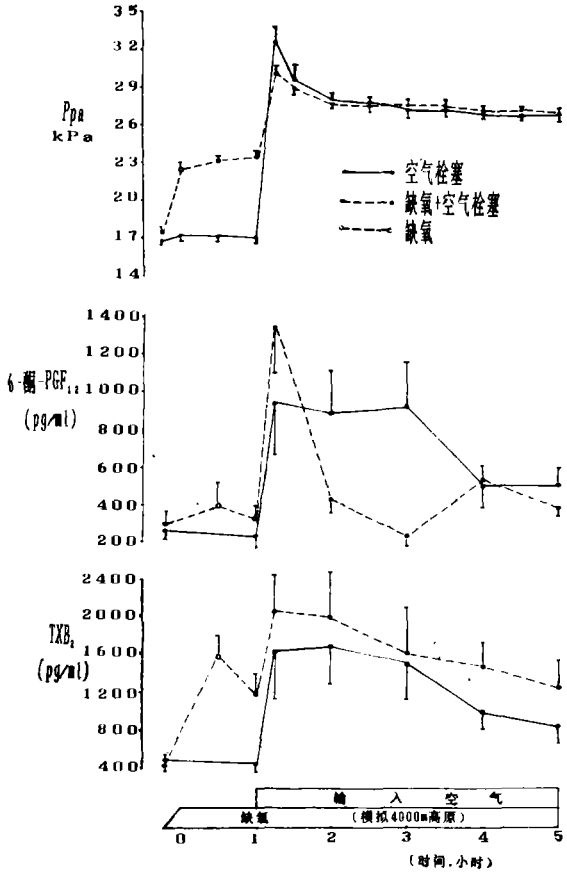


图1。缺氧、空气栓塞单独及复合作用时血浆TXB_2、6-酮-$PGF_1\alpha$及$\bar{P}pa$的改变（$\bar{X}\pm SE$，n=8）

著降低（$P<0.05$）。其余各点与平原输空气相应值无显著差异（图1）。

三、动脉血液气体参数改变

在模拟4000m高原停留1h期间PaO_2、$PaCO_2$都显著低于平原对照值（$P<0.001$）。动脉血pH值显著高于平原对照值（$P<0.05$）。在平原输入空气第2h末PaO_2和pH值显著低于对照值（$P<0.05$），此后，无显著改变。$PaCO_2$在输空气后5h末显著低于对照值（$P<0.05$）。在模拟4000m高原输入空气期间，PaO_2、$PaCO_2$及动脉血pH值与缺氧值相比均无显著差异。

四、外周动脉血白细胞总数改变

如表3所示，在模拟4000m高原停留1h末，外周血白细胞计数未发现明显变化。在平原输入空气15min末外周血白细胞减少38%，与对照值相比显著降低（$P<0.01$）。外周血白细胞计数和血浆TXB_2含量呈显著负相关（$r=-0.405$，$P<0.01$）。在模拟4000m高原输入空气，外周血白细胞计数在第15min末和第30min末显著降低（$P<0.05$），此后逐渐回升，在第5h末较缺氧时显著增多（$P<0.05$）。

讨　论

一、血栓素和前列环素与缺氧性肺血管收缩

高原缺氧、慢性阻塞性肺疾患等所引起的肺泡性缺氧可致肺动脉压升高[5]。在本实验，清醒山羊于模拟4000m高原停留1h期间，$\bar{P}pa$显著升高，PVR增加，而CO无明显

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

表 2　空气栓塞单独作用对血浆TXB_2、6-酮-$PGF_1\alpha$浓度的影响（$\bar{X}\pm SE$）

时　间	对照		输入空气				
	0h	1h	1.25h	2h	3h	4h	5h
TXB_2 (pg/ml, n=8)	477.5 ±74.7	428.4 ±50.4	1633.2* ±471.1	1674.3* ±447.2	1491.8* ±389.3	967.1* ±158.4	810.5 ±167.0
6-酮-$PGF_1\alpha$ (pg/ml, n=8)	227.3 ±37.5	219.2 ±51.8	933.1* ±274.7	872.5** ±215.9	887.1* ±232.5	492.6* ±109.3	481.2** ±86.3

与对照值相比*$P<0.05$；**$P<0.01$

表 3　缺氧、空气栓塞单独及复合作用时，外周血白细胞计数的改变（/mm^3，$\bar{X}\pm SE$，n=6）

	0h	1h	输入空气 1.25h	1.5h	2h	3h	4h	5h
平　原	8 650.0 ±1 041.7	8 333.3 ± 662.4	5366.7** ±468.2	5 645.0 ±7 52.2	5 100.0 ±1 044.7	5 666.7 ±1 688.5	5 541.7 ±1 624.0	6 066.7 ±1 616.7
4 000m	6 441.7 ±1 354.2	7 633.3 ±1 872.8	5 433.5△ ±1 139.9	4 887.5△ ±1 845.2	6 300.0 ±1 993.6	7 591.7 ±2 018.3	9 200.0 ±2 767.7	1 0225.0△ ±2 746.2

**与对照值相比$P<0.01$；△与缺氧值相比$P<0.05$

改变。提示缺氧所致肺血管收缩是肺动脉压升高的主要原因。从本实验结果看山羊在模拟4 000m高原缺氧30min末，血浆中TXB_2含量明显增高，表明缺氧时TXA_2合成和释放有所增加。

TXA_2可以收缩肺血管，增加PVR[6]。在模拟4 000m高原$\bar{P}pa$与血浆TXB_2含量均升高，两者显著正相关（$r=0.715$）。Said (1974年)[7]提出缺氧时肺血管收缩与肺合成和释放缩血管性前列腺素有关。Neuhof[8]用选择性TXA_2合成抑制剂(BM-13，177)阻断了家兔缺氧性肺动脉压增高。提示缺氧时肺血管收缩与TXA_2合成和释放有关。

在模拟4 000m高原停留1h期间，未见外周血白细胞计数和血浆6-酮-$PGF_1\alpha$发生明显变化，推测白细胞在缺氧性肺血管收缩中不起主要作用。同时，在上述程度缺氧时，PGI_2的合成、释放无明显增加。

二、血栓素和前列环素与肺微血管空气栓塞时肺血管收缩

肺微血管空气栓塞可致肺动脉压升高，而肺血流量和左心房压力不变。表明肺动脉压增高，是PVR增加的结果。本实验在输入空气期间PVR显著增加。机械阻塞和肺血管收缩都可导致PVR增加。然而，Haggart 和 Walker[9]发现当肺血管床栓塞约50%时，PVR才开始增加。本实验采用细管经右心室输入空气，其量为0.05ml/min/kg，据估算输气后15min所栓塞的肺血管数约占肺总血管数3%左右，而此时PVR增高到最高峰。说明在本实验条件下PVR增加主要是肺血管收缩的结果。在输入空气的早期PVR显著增加，此时，PaO_2没有明显改变，表明此时$\bar{P}pa$升高与缺氧关系不大。

本实验在输入空气期间，血浆中TXB_2和6-酮-$PGF_1\alpha$含量明显升高，与Fuknshina[3]所得的结果一致。血浆中TXB_2含量增加与$\bar{P}pa$升高，两者显著正相关（$r=0.437$）。提示肺微血管空气栓塞时，肺血管收缩与TXA_2合成、释放增多有关。Garcia-Szabo[10]等用TXA_2合成抑制剂 Dazoxiben 抑制了清醒绵羊凝血酶所致肺微血管栓塞早期肺动脉

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

压力增高和PVR增加。

输空气后，血浆中6-酮-$PGF_1\alpha$增加，其意义还不尽清楚。Kubo[11]在清醒绵羊给予PGI_2能降低其肺动脉压。

在持续输空气后期，血浆中TXB_2含量降低，肺动脉压明显下降，但仍较对照值显著增高，表明空气栓塞后期$\bar{P}pa$的维持有TXA_2以外的其他缩血管性物质参与。

在本实验中，开始输空气后，$\bar{P}pa$升高的同时，外周血白细胞数显著降低。循环血中白细胞数目减少可能由于多形核白细胞在肺内"扣押"，Staub[12]等在羊肺微血管空气栓塞时，发现肺小动脉内的气泡与血液交界面有大量中性白细胞聚集，如用氮芥减少白细胞，可使空气栓塞时肺内聚集的白细胞减少，且肺损伤减轻。在本实验，对Ⅰ组部分动物实验结束后，肺部进行光镜观察，发现肺小血管内也有较多的白细胞聚集，同时，本实验外周血白细胞计数与血浆TXB_2含量改变呈显著负相关（$r=-0.405$）。表明白细胞参与空气栓塞时的肺血管收缩。Zurier发现肺微栓塞后，聚集于肺部的白细胞释放TXA_2[13]。从而表明白细胞可能是空气栓塞时血浆TXB_2来源之一。

三、缺氧时输入空气可使血浆6-酮-$PGF_1\alpha$短暂升高，但继之明显下降至对照水平，而单独空气栓塞时，血浆中6-酮-$PGF_1\alpha$在持续输入空气4 h过程中均较对照值显著升高，是否与缺氧复合空气栓塞时肺损伤较重，血管内皮细胞破坏，使PGI_2合成减少或缺氧对花生四烯酸的代谢影响有关，尚待探讨。

（我室杨仲强主管技师、高京生讲师在论文完成过程中大力协助，谨致谢意。）

参考文献

1. Nayak NC. Am J Pathol 1964; 45: 381.
2. Demling RH. Am J Physiol 1981;240:H348
3. Fukushima M.J Appl Physiol 1986; 60: 1828
4. 李振甲，等。解放军医学志杂1985；10:35
5. 孙秉庸，等。病理生理学报 1985；1:8
6. Friedman LS. Cir Res 1979; 44:784
7. Said SI. Science 1974; 185:1181
8. Neuhof H. 2nd International Symposium On Prostaglandins
9. Haggart CE. Arch Surg 1923; 6 :764
10. Garcia Szabo RR. Cir Res 1983; 53:214
11. Kubo K. Jap Cir J 1985; 49:685
12. Staub NC. NY AS 1982; 384:332.
13. Zurier RB. Inflammation 1975; 1 :93

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

The Role of Thromboxane and Prostacyclin in Pulmonary Vasoconstriction under Hypoxia and Air-embolism in Conscious Goats

Yu Xiaoqun, et al (Institute of High Altitude Medicine, Third Military Medical College)

Sixteen adult goats were divided into 2 groups and were experimented in conscious conditions. The first group received air infusion (0.05ml/min/kg) into the right ventricle for 4 hours under normal oxygen tension at sea level. The second group received combined injury of hypoxia and air embolism. The animals were put into a simulated altitude of 4 000 meters for one hour then were given air infusion as in group one. Then the changes of the mean pulmonary arterial pressure($\bar{P}pa$) and pulmonary vascular resistance (PVR) were observed in the animals of both groups. The arterial plasma level of thromboxane B_2 (TXB_2) and 6-keto-$PGF_{1\alpha}$, the stable metabolites of thromboxane A_2 and prostacyclin, were determined with radioimmunoassay. The leucocytes in the peripheral arterial blood were counted.

It was found that in the early stage of hypoxia or air-embolism of the pulmonary vessels, the constriction of pulmonary vessels was related to the synthesis and release of thromboxne A_2; on the basis of increased tension of the pulmonary vessels induced by acute hypoxia, the infusion of air into the right ventricle could further increase the PVR but the amplitude of increment was markedly smaller than that induced by air-embolism alone. Introduction of air under hypoxic condition would result in a transcient increase of prostacyclin release, but the release of prostacyclin would soon go down to the prehypoxic level.

Key words: Thromboxanes/blood; Prostagladins X/blood; Anoxia; Embolism, air; Vasoconstrion, pulmonary/drug effects

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