DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.05.008

缺氧复合肺微栓塞对大鼠肺含水量的影响

刘 杰 张克勤 黄纯全 王陆军 张文贤（84大队学员）

指导 高京生 王仕军（病理生理教研室）

提 要 大鼠68只，分为对照组、单纯缺氧组、单纯栓塞组和缺氧复合肺微栓塞组。在减压舱内模拟6000m高原48h造成低压缺氧；自尾静脉注入20%甲醛固定的蟾蜍红细胞造成肺微栓塞。各组动物在麻醉下，测右心室内压，然后经股静脉注入^{51}Cr标记的大鼠红细胞，10min后自颈动脉取血1ml，立即开胸取肺。称量血和肺湿重后，分别测定其放射活性，然后将标本置70℃恒温箱内烤干、称量肺和血干重。根据公式计算无血肺组织干重、肺体指数、肺血管外含水量。结果表明，缺氧和栓塞均使右心室收缩压升高，缺氧复合肺微栓塞组右心室收缩压最高。单纯缺氧时无血肺组织干重增加，缺氧复合肺微栓时，干重增加更明显。缺氧复合肺微栓塞组的肺血管外含水量显著高于对照组和单纯栓塞组。

关键词 缺氧症；肺栓塞；肺

Hultgren[1]认为高原肺水肿的发生系缺氧所致肺血管非一致性收缩，造成肺灌流不均所致。其性质似应属动力性肺水肿。但临床资料表明[2,3,4]，高原肺水肿病人肺泡渗出液中蛋白质含量较多，且重笃病例肺泡内常有透明膜形成，提示高原肺水肿的发生仍不能完全排除通透性改变因素。

高原肺水肿尸解病例，肺微血管内常可见由纤维蛋白或血小板形成的血栓[3,4]；实验报道也证明肺微血管栓塞可致肺微血管壁通透性增高[5,6]。近来有人用山羊慢性肺淋巴瘘的方法，观察到肺微血管空气栓塞可使肺微血管壁通透性增高。但复合缺氧（模拟4000m高原5h），并未能加重肺淋巴流量及其蛋白含量改变。鉴于高原肺水肿多发生在到达高原后12至72h之间，因此本实验延长动物缺氧时间，并复合肺微栓塞，观察能否加重肺内液体交换障碍。

材料和方法

将蟾蜍血液机械抗凝后，洗出红细胞，用20%甲醛生理盐水固定过夜，备用。

取体重为250～300g大白鼠68只，性别不拘，随机分为四组：对照组（12只），单纯缺氧组（16只），单纯栓塞组（18只）和缺氧复合肺微栓塞组（22只）。各组实验方法见表1。

表1 各组实验方法及步骤

组 别	n	方法及步骤
对照组	12	在减压舱内(舱内温度10℃)，不减压，经历48h
单纯缺氧组	16	在减压舱内(舱内温度10℃)，模拟6000m高原，经历48h
单纯栓塞组	18	在减压舱内(舱内温度10℃)，不减压，自尾静脉注入20%甲醛生理盐水固定的蟾蜍红细胞，每100g体重1000万，24h后再进行实验
缺氧复合肺微栓塞组	22	在10℃减压舱内模拟6000m高原24h后，注入固定的蟾蜍红细胞，方法剂量同单纯栓塞组，并继续减压24h

各组动物称量体重，按上述方法进行实验后，行腹腔麻醉（10%乌拉坦+0.25%氯醛糖，1ml/100g体重）。分离右侧颈外静脉，插入导管，用北京航天工业部生产的WY-02型压力换能器测量右心室内压，其波形在RM-6200型四导生理记录仪上显示和记录。

然后，经股静脉注入用^{51}Cr标记、放射性约为40 000cpm的大白鼠红细胞，10min后自颈动脉取血1ml。立即开胸取肺。

用JHS-7井型γ闪烁探头和FH408定标器测量

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

血标本的放射活性（B cpm）和全肺放射活性（L cpm），用TN型托盘式扭力天平称量血湿重（BWW）和肺湿重(LWW)，然后将血、肺标本置于70℃恒温烤箱内烘烤72h，再称血干重（BDW）和肺干重（LDW）。

1. 参照Balie法计算无血肺组织干重（PTDW）：PTDW= LDW - BDW (L cpm/B cpm)。并根据以下公式计算肺血管外含水量（PEW）：

$$PEW\ (g/gPTDW) = \frac{LWW - LDW - (L\ cpm/B\ cpm)}{PTDW} \times (BWW - BDW)$$

2. 计算肺体指数：LDW/体重×100

3. 计算每100g体重无血肺组织干重：PTDW/体重×100

用上海科学技术出版社发行的“医学统计程序集”在Apple-Ⅱ型微型计算机上对各组右心室收缩压、右心室舒张压、肺血管外含水量、肺体指数和无血肺组织干重值进行统计学处理和组间比较。

结　果

一、右心室压力

四组动物右心室舒张压值见表2，组间均无显著差异，P>0.05。

单纯缺氧组和单纯栓塞组右心室收缩压高于对照组，但统计学处理未表现出显著差异（P>0.05）。缺氧复合肺微栓塞组右心室收缩压最高，与对照组相比，有非常显著的统计学差异（P<0.01），与单纯缺氧组和单纯栓塞组比较，P>0.05（表2）。

表2　各组右心室内压比较
(kPa, $\bar{X} \pm SD$)

组　别	n	右心室舒张压	右心室收缩压
对照组	8	0.216±0.27	4.87±0.77
单纯缺氧组	13	0.276±0.28	5.95±0.95
单纯栓塞组	6	0.288±0.25	5.76±0.54
缺氧复合肺微栓塞组	15	0.292±0.25	6.49±0.65**

** 与对照组比较P<0.01

二、肺血管外含水量

对照组、单纯缺氧组和单纯栓塞组肺血管外含水量均无显著差异（P>0.05）。缺氧复合肺微栓塞组肺血管外含水量高于对照组，也高于单纯栓塞组（P<0.05）（表3）。

表3　各组肺血管外含水量、肺体指数和无血肺干重比较（$\bar{X} \pm SD$）

组　别	n	肺血管外含水量 (g/g PTDW)	肺体指数 (g/100g体重)	无血肺组织干重 (g/100g体重)
对照组	12	3.58 ±0.18	0.531±0.05	0.092±0.02
单纯缺氧组	16	3.633±0.17	0.681±0.08****	0.124±0.02****
单纯栓塞组	18	3.601±0.17	0.556±0.06	0.097±0.01
缺氧复合肺微栓塞组	22	3.743±0.17**	0.808±0.06****ΔΔ	0.142±0.01****ΔΔ

与对照组比较* P<0.05，**P<0.01；
与单纯缺氧组比较 ΔP<0.05，ΔΔP<0.01；
与单纯栓塞组比较 *P<0.05，**P<0.01

三、肺体指数

单纯缺氧组肺体指数高于对照组（P<0.01）和单纯栓塞组（P<0.01）。缺氧复合肺微栓塞组最高，与其它三组相比均有非常显著的差异（P<0.01）（表3）。

四、无血肺组织干重

与对照组相比，单纯栓塞组无血肺组织干重无差别。单纯缺氧组高于对照组和单纯栓塞组（P<0.01）。缺氧复合肺微栓塞组增高最明显，非常显著地高于其它三组（P<0.01）（表3）。

讨　论

一、蟾蜍红细胞平均直径为22.0×15.5 μm，大于大白鼠毛细血管口径（4～6μm）。

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

我们用^{51}Cr标记的蟾蜍红细胞，自尾静脉注入大白鼠体内，98.58%的放射活性出现在肺脏。说明蟾蜍红细胞栓塞于肺微血管中。

肺微血管栓塞对机体的影响，取决于肺血管被阻塞的程度和栓塞对肺血管的损伤作用。动物实验表明，当肺动脉的横切面面积65%被阻塞时，才会发生严重的循环障碍。85%以上被阻塞时则导致迅速死亡。有人[5,8]观察到绵羊的肺微血管栓塞后，在肺血管阻力及肺动脉压升高的同时，肺淋巴流量及肺淋巴蛋白清除率增加，肺淋巴与血浆蛋白含量的比值不变或增大。说明栓塞可致肺损伤，表现为肺血管壁通透性改变，血管内液体及蛋白滤出增多。另外，增高的肺动脉压可影响未阻塞部位血管床内的压力，使其升高，促进血管内液体向组织间转移。

本实验给大白鼠注入蟾蜍红细胞（1000万/100g体重），右心室收缩压略有升高，说明栓塞已对肺循环发生影响。但右心室舒张压正常，动物一般状态良好，肺血管外含水量、肺体指数、无血肺组织干重均无明显变化，表明阻塞程度较轻，通过机体代偿，尚不足以影响肺液体交换。

二、实验结果表明、正常大白鼠右心室收缩压为4.88kPa，与邹爱平、王迪浔[9]报道的4.89kPa相一致。模拟6000m高原48h后，右心室收缩压升高至5.95kPa，增加21%，但无统计学意义。

Bland认为缺氧不能使肺微血管壁通透性增高[7]，所以本实验缺氧大鼠无血肺组织干重的增加可能与肺组织结构增生有关。

单纯缺氧组的肺血管外含水量与对照组无明显差异，可能与缺氧后肺组织增生、无血肺组织干重增加有关。同时也说明模拟6000m高原48h，对大白鼠肺组织液体交换影响不大，不能使肺血管外含水量明显增多。

单纯缺氧组肺体指数的增高，主要是无血肺组织干重增加，肺组织增生的结果，不能反映肺血管内液体的渗出发生了改变。

三、肺泡性缺氧可致肺血管收缩，使肺血管顺应性降低，产生缺氧性肺动脉增压反应。邹爱平、王迪浔等人[9]认为缺氧时肺血管顺应性的变化与血管壁的厚度及紧张度改变有关。在肺血管壁紧张度增加的基础上，附加肺血管栓塞，势必导致肺动脉压的进一步升高，从而迫使血液通过栓塞以外的肺血管，使其血流量增加，血流速度加快，微血管内压力增高，促使组织间液的生成增多。本实验结果，缺氧复合肺微栓塞组右心室收缩压明显升高，肺血管外含水量明显增多，提示上述见解可能存在。

肺体指数的变化受肺含水量、肺组织干重及肺血量等多因素的影响。由于缺氧复合肺微栓塞组肺体指数增高的同时，肺血管外含水量及无血肺组织干重也增高，说明其肺体指数的增加是肺含水量和肺组织干重双重因素增加的结果，

缺氧复合肺微栓塞组无血肺组织干重高于对照组和单纯栓塞组，同时也明显高于单纯缺氧组，说明缺氧复合肺微栓塞组的肺组织干重的增加，除因缺氧导致的肺组织增生外，肺组织中非液体成份也明显增加。表明缺氧复合肺微栓塞时，肺组织可能有损伤，肺血管壁通透性可能发生改变。但机制至今尚未阐明。可能通过凝血、纤溶系统和补体系统的激活，以及聚集在肺内的中性粒细胞被激活，释放氧自由基，进而引起膜脂质过氧化，导致膜结构和功能的严重损伤所致。

结　论

大白鼠在模拟6000m高原48h，附加肺微血管栓塞24h的条件下，肺血管外含水量增加。其机制可能与缺氧复合肺微栓塞导致肺血管阻力增加，肺动脉压进一步升高，迫使血液通过未栓塞的肺血管床，使微血管内压增高，血管内液体向组织间转移有关。但栓塞导致肺微血管壁损伤，促使血管内液体

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

及蛋白成份等渗出增多，也可能是原因之一。因此，缺氧与栓塞复合作用引起的肺含水量增多，与动力性和通透性因素共同参予有关。高原肺水肿的发生是否有肺内微栓塞的存在，有待进一步研究。

参考文献

1. Hultgren HN, et al. Circulatory adaptation to high altitude. Ann Rev Med 1968; 9:119
2. Marticorena E, et al. Pulmonary edema by ascerding to high altitude. Diseases of the Chest 1964; 45:273
3. Arias-stella TJ, et al. Pathology of high altitude pulmonary edema. Arch Path 1963; 76:147
4. Nayak NC, et al. Pathologic features of altitude sickness. Am J Pathol 1964; 45: 381
5. Ohkuda K. Lung fluid exchange after uneven pulmonary artery obstruction in sheep. Circ Res 1978; 43:152
6. Lo SK. Thrombin-induced alterations in lung fluid balance in awake sheep. J Appl Physiol 1985; 58:1421
7. Bland RD. Effect of alveolar hypoxia on lung fluid and protein transport in unanethetized sheep. Circ Res 1977; 40:269
8. Ohkude K. Venous air emboli in sheep: reversible increase in lung microvascular permeability. J Appl Physiol 1981; 51:887
9. 邹爱平、王迪浔等。川芎嗪防治慢性缺氧性肺动脉高压的实验研究。病理生理学报（增刊）1985；1(5)：230

Combined Effects of Hypoxia and Pulmonary Microembolism on Pulmonary Extravascular Water in Rats

Liu Jie, et al (Students of Class 1984, Third Miltary Medical College)

Sixty-eight rats were randomly divided into 4 groups: the control group, hypoxia group, pulmonary embolism group, and combied hypoxia-pulmonary embolism group. Hypoxia was created by putting the animals under a simulated 6000 meter altitude in hypobaric chamber for 48 hours, and pulmonary embolism in rats was induced by injecting toad red cells via the tail vein. The rats were anesthetized and right ventricular pressure (RVP) was measured. Then ^{51}Cr-labelled rat red cells were injected via the femoral vein. 10 minutes after injection, 1 ml of blood was drawn from the carotid artery and the lungs were excised. Eventually the dry weight of bloodless pulmonary tissues(PTDW), the lung-body index(ILB), and the pulmonary extravascular water(PEW) were obtained after calcutions according to the Balie's formula.

It was found that either hypoxia or pulmonary embolism could increase RVP but the combination of hypoxia and embolism resulted in a more marked RVP increase, that the combined effect of hypoxia and pulmonary embolism could increase more markedly both PTDW and ILB than hypoxia alone, and that PEW showed

（下转392页）

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

各型肝病时HBV DNA的定位及形态。第三军医大学学报 1988; 10(1):14
10. 张士敏，等。生物素标记HBV DNA探针在肝石蜡切片作原位杂交技术的研究——Ⅰ。技术操作和经验体会。第三军医大学学报 1988; 10(4):322
11. Haase AT. Analysis of viral infections by in situ hybridization. J Histochem Cytochem 1986; 34(1):27～32

(收稿：1987.7.21，修回：1988.4.30)

A Preliminary Study of in situ Hybridizatiou in Routine Paraffin-embedded Liver-tissue Sections with Biotinylated HBV DNA Probe: Comparison with Spot Hybridization and Southern Blot Hybridization

Zhu Chunwu, et al. (Department of Infectious Diseases, Southwest Hospital, Third Military Medical College)

The detection rate of HBV DNA was 36.36% (16/44) in spot hybridization, 16.38 (4/26) in Southern blot hybridization with ^{32}P-labelled probe, and 33.33% (25/75) in in situ hybridization with biotinylated probe. No significant difference existed among them ($p>0.05$). Among the 16 cases studied with in situ hybridization and Southern blot hybridization, 4 HBV DNA positive and 9 HBV DNA negative cases were found by both the 2 techniques, but 3 more HBV DNA positive cases were found only by in situ hybridization. There was significant correlation between the 2 techniques ($p=0.0192$). Among the 30 cases tested with in situ hybridization and spot hybridization, the results were coincident in 17 and different in 13. No significant correlation existed between the 2 techniqnes.

The advantages and disadvantages of in situ hybridization were discussed.

Key words: in situ hybridization; Spot hybridization; Southern blot hybridization; Biotinylated HBV DNA probe; ^{32}P-labelled HBV DNA probe

---

(上接388页)

a most significant increase in the combined hypoxia-pulmonary embolism group.

These results indicate that the combined effect of hypoxia and pulmonary embolism can markedly increase PEW and the increase of PEW is related to high pulmonary vascular resistance, , which is the result of the damage of pulmonary microvasculature by hypoxia and pulmonary microembolism.

Key words: Anoxia; Pulmonary embolism; Lungs

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