DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.02.004

不同模拟高度和不同水化状态对大白鼠脑和肺含水量的影响

刘士群 高京生 王 强 田景亮 梁 燕 罗德成

（病理生理学教研室）

提 要 不同水化状态（对照组、速尿组和水负荷组）的大鼠在模拟5 000m和8 000m高原，经历48h后测定肺、脑含水量。结果表明：一定程度的水负荷可增加模拟高原时肺和大脑皮层含水量。模拟5 000m高原时的肺血管外含水量较模拟8 000m高原时高。脑含水量增加主要发生在大脑皮层，8 000m高原时增加更为显著。速尿可降低模拟高原时肺和脑的含水量。本实验支持进入高原的最初数日，肺水肿和脑水肿同时发生的假说，这是急性高山病过程中两个重要的组成成分。

关键词 高海拔病—病理生理学；高原海拔肺水肿—病因学；高原脑水肿—病因学；

动物在模拟高原或人抵达高原的最初数日[1][2]，总水量、细胞外液量、血浆量和体重进行性降低，红细胞量相应增加，表明急性高原缺氧伴一定程度脱水。

人在高原轻度脱水可能是对抗急性缺氧以稳定内环境的重要机制。学者们早已指出[3][4]，人在高原体重降低者可不发生急性高山病（AMS），而体重增加伴排尿减少或血浆容量增加者可表现明显的AMS症状。体重增加意味着发生了液体潴留，因此AMS与水潴留密切相关。

急性高山病的主要罹患器官为脑和肺[5][6]，可表现为脑水肿和肺水肿，往往合并发生，有时表现其中之一，功能障碍为主。

关于不同模拟高原和不同水化状态对AMS发生影响的动物实验资料尚乏报道。本研究的目的是探讨不同模拟高度和不同水化状态时肺和脑含水量的变化。

材料及方法

体重200g左右大鼠90只，随机分为三组：

一、对照组 不做特殊处理，自由饮水进食，

二、速尿组 实验进行24h后，开始禁水，同时于24、36h分别肌肉内注射0.6mg速尿。

三、水负荷组 实验进行24h后，腹腔内注入5%葡萄糖液3 ml/100gBW，同时肌肉内注射0.4U后叶加压素（Vasopressin），36h重复一次。

实验在减压舱中进行，舱内温度维持在10℃左右。根据舱内模拟高度不同，各组均再分为平原、5 000m高原、8 000m高原三个亚组。实验持续48h后，称取动物体重，在腹腔麻醉条件下，经股静脉插管，注入0.2ml肝素（含200U）盐水溶液使其肝素化后，经该导管注入^{51}Cr标记的大鼠红细胞盐水混悬液0.2ml，10min后，由颈动脉精确取血1 ml，并放血处死动物。根据注入体内的总净放射活性与1 ml血标本放射活性之比计算血量（ml/100gBW）；用1 ml血的湿重及置80℃恒温箱中干燥72h后的干重计算血液的含水量（g/gDW）。另外，测大鼠的血球压积（Hct），根据血量计算血浆量（ml/100gBW）。

处死后的动物，取出肺和脑。按我们已发表的采用^{51}Cr标记红细胞的方法测定肺血管外含水量（g/gEVLW）[7]，故不再重述。

分离大脑半球，用眼科剪取其中一侧大脑半球的皮层组织约0.2g，将大脑半球、皮层组织和去皮层一侧的大脑分别称量湿重和80℃恒温箱干燥72h后的干重，计算每克干重脑组织含水量的克数（g/gDW）。

以上数值进行组间比较。

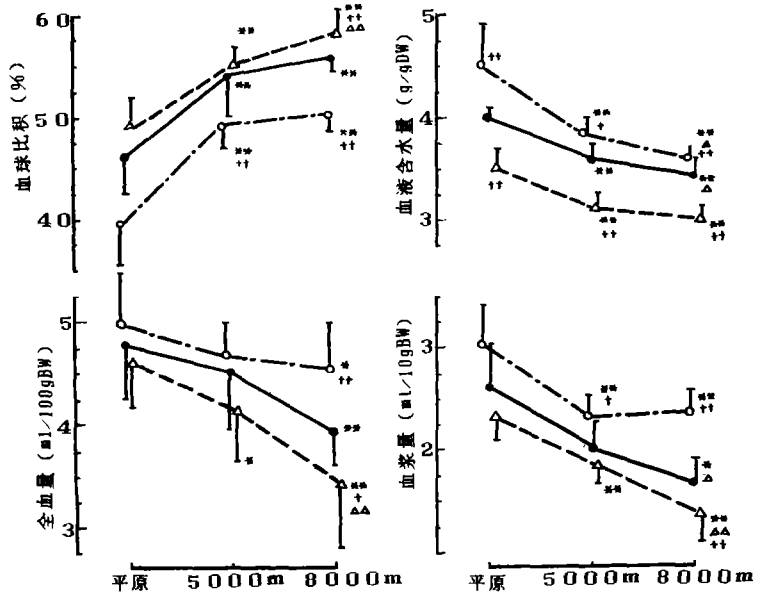
?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

结　果

一、不同水化状态的血液学指标

各组5 000m和8 000m高原亚组的Hct均高于本组平原亚组（$P<0.01$），水负荷各亚组的Hct均低于对照组的相应值（$P<0.01$）；速尿组的Hct均高于对照组相应值（$P<0.05$和$P<0.01$）。

各组5 000m和8 000m高原亚组的血量、血浆量和血液含水量均低于本组平原亚组值（$P<0.05$和$P<0.01$）；水负荷组均高于对照组相应值（$P<0.05$和$P<0.01$）；速尿组三者均低于对照组相应值（$P<0.01$）。



•——•对照组　　•·····• 水负荷组　　△·····△ 速尿组

与本组平原值相比：　本组5 000m与8 000m值相比：　与相应对照组值相比

* $P<0.05$　　△ $P<0.05$　　+ $P<0.05$

** $P<0.01$　　△△ $P<0.01$　　++ $P<0.01$

（图例以下相同）

图1.　不同水化状态和不同模拟高度时、血球比积、全血量、血液含水量和血浆量的变化（$\overline{X}\pm SD$）

二、不同水化状态时的肺血管外含水量（EVLW）的变化

对照组中的5 000m和8 000m高原亚组，EVLW与平原亚组值相比，无显著差异（$P>0.05$）。水负荷组的5 000m高原亚组，EVLW由平原组的3.660±0.120增加到3.895±0.25g/gEVDW，两者差异显著（$P<0.05$）；而8 000m高原亚组，EVLW为3.740±0.09g/gEVDW与平原亚组之间无显著差异（$P>0.05$）；但水负荷组的5 000m和8 000m高原亚组的EVLW非常显著和显著高于对照组相应值（$P<0.01$和$P<0.05$）。速尿组平原、5 000m和8 000m高原各亚组的EVLW均非常显著低于对照组相应值（$P<0.01$），如图2所示。

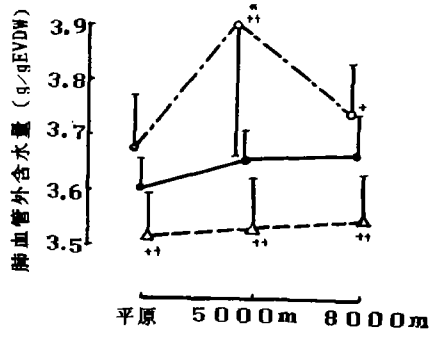


图2.　不同水化状态和不同模拟高度时肺血管外含水量变化

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

三、不同水化状态的脑含水量

各组大脑半球和去皮层大脑每克干重脑组织含水量（g/gDW）之间均无显著差异(P>0.05)，而皮层组织的含水量在对照组的平原、5 000m和8 000m高原各亚组分别为4.0322±0.08、4.0673±0.02和4.1164±0.04g/gDW，其中8 000m高原亚组的皮层组织含水量非常显著高于平原和5 000m高原亚组（P<0.01）。水负荷组的三个亚组的皮层含水量分别为4.1 608±0.11、4.2 050±0.05、4.2 550±0.08g/gDW，均非常显著高于对照组的相应值（P<0.01），且8 000m高原亚组亦显著高于本组平原亚组值（P<0.05）。速尿组三个亚组的皮层组织含水量均低于对照组相应值，8 000m高原亚组比对照组相应值含水量显著减少（P<0.05），如图3所示。

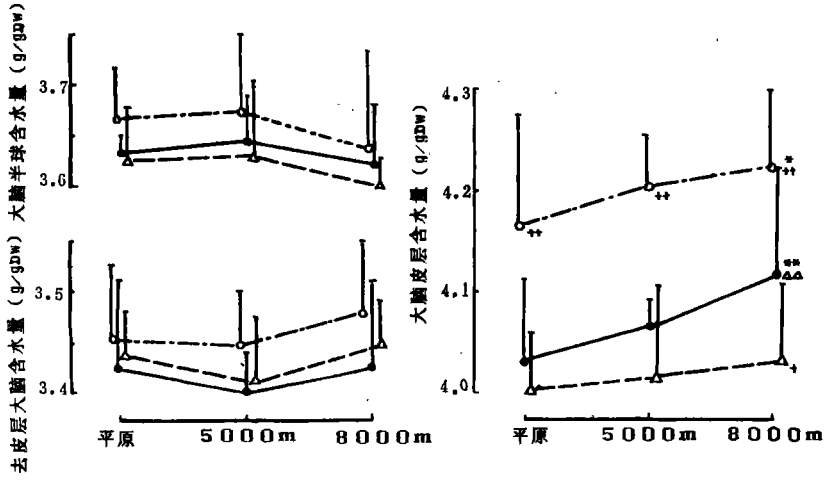


图3. 不同水化状态和不同模拟高度时，脑组织含水量（g/gDW）（$\bar{X}\pm SD$）

讨　论

一、对不同水化状态的评价　从血液学指标来看，各高原亚组的Hct均高于本组平原亚组，而血量、血液含水量和血浆量均低于本组平原亚组，表明模拟高原时发生一定程度的脱水和血液浓缩；但水负荷各亚组Hct均低于对照组的相应值；而速尿各亚组均高于对照组的相应值。水负荷各亚组的血量、血液含水量和血浆量均高于对照组的相应值，而速尿组则低于对照组的相应值。各组之间均有显著（P<0.05）和非常显著（P<0.01）差异。表明三个组的各亚组之间具有显著不同水化状态。

二、关于不同水化状态时的肺含水量变化　对照组的5 000m和8 000m高原亚组EVLW含量虽有增加，但与本组平原亚组值相比无统计学差异。速尿组伴一定程度脱水，血液发生浓缩，血浆胶体渗透压增加，因此增大了跨壁蛋白渗透压差的保护作用，从而液体由肺毛细血管逸出减少，因此各亚组EVLW均非常显著低于对照组相应值。水负荷组均伴一定程度的血液稀释，血浆胶体渗透压降低，因此减小了跨壁蛋白渗透压差的保护作用，易促使液体由毛细血管逸出，因此5 000m和8 000m高原亚组与对照组的相应值分别存在非常显著和显著性差异。

为什么水负荷组5 000m高原亚组的EVLW含量高于8 000m高原亚组，可能与不同程度缺氧对肺的血流动力学的影响不同有关。在Malik的综述中[8]引证stton的资料认为高原缺氧引起肺小动脉非一致性收缩，肺血流自血管收缩区转向非收缩区，血液灌流增加区的毛细血管内压和切应力（Shear stress)升高，引起血管通透性增加，从而发生高原肺水肿。Rahn等[9]曾采用不同程度的含氧气体（如30%O_2，20%O_2，15%O_2，

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

11%O_2，0%O_2），使狗的一侧肺缺氧，缺氧侧肺血流量随吸入气氧含量降低而减少，最严重缺氧时，缺氧侧肺血流量可以从原来的40%降到11%左右，说明缺氧性肺动脉收缩的强度与吸入气氧分压高度呈反比。中等程度缺氧时，可能导致肺动脉非一致性收缩，而严重程度缺氧时，肺动脉收缩强度增加，且呈一致性，阻力血管后的毛细血管内压将会降低，滤过面积相对减小，这可能是8 000m高原亚组比5 000m高原亚组EVLW含量略低的缘故。

三、关于不同水化状态时脑含水量的变化　三个大组不同模拟高原亚组的大脑半球和皮层下组织含水量与平原亚组相比均无显著增加，而大脑皮层组织含水量显著增加，且随模拟高度的增高，含水量增加更为显著，其中尤以水负荷组表现最为明显。水负荷组的平原亚组亦较对照组的相应值非常显著升高，可能与糖水负荷引起的轻度水中毒有关

Houston[10]指出，急性高山病的发病基本原因是高原缺氧降低了钠泵效能，使钠在细胞内蓄积，引起细胞内渗透性增加，细胞外液进入细胞内，致脑细胞肿胀。我们的实验[11]模拟6 000m高原缺氧48h的大鼠，脑皮层组织中水和钠含量均显著增加，证明了Houston的观点。Klatzo[12]认为细胞肿胀，细胞外间隙缩小是细胞毒性水肿的基本表现，因为细胞肿胀主要由水份于细胞内、外分布异常所造成的，因此脑组织总水量可不发生改变。本实验结果大脑半球的总水量不发生明显改变，水的增加主要发生在大脑皮层组织中，亦与细胞毒性脑水肿的特点相一致。在O'Bren的综述中[13]引证Hossmann的发现，猫的一侧大脑缺血1h，细胞外间隙由18.9%减小到8.5容量%，而总水量和颅内压仍不变，这表明水由细胞外转向细胞内间隙，发生了脑细胞毒性水肿；当重新恢复灌流后，因出现血管通透性增加，从而引起颅内压升高和脑含水量增加，说明在脑的细胞毒水性肿的基础上合并了血管源性脑水肿。由此表明，高原缺氧早期可能以脑细胞毒性水肿为主，而严重缺氧合并血管通透性增加时，脑容量明显增大，颅内压才可能升高，出现血管源性脑水肿表现。而我们的实验支持急性高山病与脑皮层细胞内早期水潴留有关。

参考文献

1. Jain SC, et al. Body fluid compartments in rabbits on exposure to acute hypobaric hypoxia. Aviat. Space Fnviron. Med. 1978; 49(2):895～897
2. Jain SC, et al. Body fluid compartment in humans during acute high altitude exposure. Aviat. Space Environ. Med. 1980; 51(3):234～236
3. Singh I. Acute mountain sickness. N Engl J Med 1969; 280(4):175～184
4. Richalet J-P, et al. Plasma volume, body weight and acute mountain sickness. Lancet 1983; I:525
5. Dickinson JG. Severe acute mountain sickness. Postgraduate Med J 1979; 55:454
6. Hansen JE, et al. A hypothesis regarding the pathophysiology of acute mountain sickness. Arch Environ Health 1970; 21(5):666～669
7. 高京生，等。寒冷低氧大白鼠肺血管外含水量的变化。第三军医大学学报1987；9（2）：165～168
8. Malik AB. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. Circ Res 1985; 57(1):1～18
9. Rahn H, et al. Effect of unilateral hypoxia on gas exchange and calculated pulmonary blood flow in each lung. J Appl Physiol 1953; 6(2):105～112
10. Houston CS. Altitude illness. Emerg Med Clin North Am 1984; 2(3):503～512
11. 刘士群，等。模拟6000m高原大白鼠脑皮层含水量及其电解质变化。第三军医大学学报1987；9（4）：371～373
12. Klatzo I. Neuropathological aspects of brain edema. J Neuropath Exp Neurol 1967; 26(1):1～14
13. O Brien MD. Ischemic cerebral edema, A Review. Stroke 1979; 10(6):623～628

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

Effects of Different Hydration States and High Altitudes on Water Contents of the Lungs and Brain in Rats

Liu Shiqun, et al (Department of Pathophysiology, Third Military Medical College)

When rats in different hydration states(normal control, furosemide treated, and water loaded) were exposed to hypoxia due to simulated altitudes from 5 000 to 8 000 meters, the water content of the lungs and brain was measured. It was found that the water loaded animals had an increase of the water content of the lungs and cerebral cortex under simulated high altitudes. The pulmonary extravascular water content was higher at an altitude of 5 000 meters than at an altitude of 8 000 meters. The increase of water content in the brain mainly happened to the cerebral cortex. The diuresis after the administration of furosemide could lower the water content of the lungs and brain in rats at high altitudes.

The results listed above support the hypothesis that pulmonary edema may occur simultaneously with brain edema at high altitude, both of which are two important constituents of acute mountain sickness.

Key words: Altitude sickness/pathophysiology; High altitude pulmonary edema/etiology; High altitude cerebral edema/etiology; Pathophsiology

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