DOI:10.16016/j.1000-5404.1988.04.001

论 著

去交感神经支配和地塞米松对急性缺氧家兔软脑膜微血管压的影响

夏一阳 孙秉庸 王仕军 彭 鹰（病理生理学教研室 高原医学研究室）

提 要 作者用伺服零测压系统测定麻醉家兔软脑膜微血管压，观察去交感神经支配和地塞米松对急性缺氧家兔脑血管纵向压降分布的影响。在模拟4000m高原，单纯急性缺氧组的软脑膜微动脉（直径为50～70μm）平均压（$\bar{P}p$）显著降低，测压点上、下游血管压降比显著增高，颈内动脉血流量明显增加。切除颈上交感神经节组4000m高原$\bar{P}p$值显著高于单纯急性缺氧组，上、下游压降比显著低于单纯急性缺氧组，$\bar{P}p$值和上、下游压降比与本组缺氧前比均无差异。地塞米松组的变化趋势与去交感神经支配组相同。三组动物缺氧前的$\bar{P}p$值之间和上、下游压降比之间无差异。结果表明：（1）在PaO_2、$PaCO_2$和Bp正常时，交感神经和地塞米松对家兔脑血管纵向压降分布没有影响；（2）急性缺氧时家兔脑血管纵向压降重分布，测压部位上游压降增大，下游压降减小，这个改变有交感神经参与；（3）地塞米松可抑制缺氧时脑血管纵向压降重分布，它对急性高山病的防治作用可能部分与之有关。

关键词 缺氧症—病理生理学；脑血管循环—药物作用；去神经支配；地塞米松—药效学

交感神经末梢广泛分布于脑血管，但其功能却不甚清楚。大量实验结果表明，在生理条件下，交感神经对脑血管的调节作用很小，而在某些病理过程中，其调节可能具有重要意义。Heistad 等（1982）[1]发现，在复制的急性和慢性高血压模型的动物，交感神经对脑血管的调节有保护脑组织的作用。Busija等（1984）[2]和Neubauer等（1984）[3]分别发现缺氧时交感神经有限制脑血流量（CBF）增加和使脑血流重分布的作用。

交感神经对基底动脉及其大分支的支配密度大于软脑膜动脉[4]。用电刺激颈上神经节时，全脑血流量虽无明显改变，脑血管的纵向阻力分布却已发生变化[5]。因此，在研究交感神经对脑血管调节作用时，血管纵向压降的分布可能是比CBF更灵敏的一个指标。

高原缺氧时脑血流动力学有明显改变[6]。但以往的研究多集中在CBF的变化上。为了研究交感神经与低压缺氧脑血流动力学改变的关系，作者用自制的伺服零测压系统（servo-null system）测量了急性缺氧（模拟4000m高原）家兔软脑膜微血管压的变化，以及附加去交感神经支配和地塞米松对其影响。在国内外文献中，尚未见有关伺服零测压系统研究缺氧时脑循环调节的报道。

材料与方法

健康大耳白兔24只，雌雄不拘，体重1.8～3.1 kg。分为三组：单纯急性缺氧组（A组）、附加去交感神经支配组（B组）和附加地塞米松组（C组）。B组动物于实验前28～30h在戊巴比妥钠（30mg/kg）静脉麻醉下，切除双侧颈上交感神经节。C组动物实验前30min肌注地塞米松（1mg/kg）。三个组每只动物于平原（300m）和模拟4000m高原各测3～4根软脑膜微动脉和1根软脑膜静脉的压力，每组共测31根微动脉的压力。

实验当天，动物用α-氯醛糖（30mg/kg）-乌

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

拉坦（750mg/kg）静脉麻醉，在大型低压舱内测平原指标：颈内动脉血流量（ICBF）用电磁流量计（MF-1200，日本光电）测；股动脉插管测体循环动脉平均压（$\bar{P}s$），开颅测软脑膜微动脉平均压（$\bar{P}p$）和软脑膜静脉压（$\bar{P}v$），血压波形和数据由八道生理记录仪（Polygraph System，RM-6000，日本光电）显示并记录；计算测压部位上、下游压降比（$\bar{P}s-\bar{P}p$）/（$\bar{P}p-\bar{P}v$）。用血气分析仪（ABL_3 Radiometer，Copenhagen，Denmark）测动脉血氧分压（PaO_2）、动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）和动脉血pH值。各平原指标测毕后，低压舱开始减压，以250m/min的速度匀速上升至模拟4000m高原。在4000m高度停留10min后开始测上述指标的高原值。在模拟高原测定时间不超过1h。

软脑膜微血管压的测定参考Stromberg等的方法[7]。国内尚无伺服测压装置出售，我们使用的是根据Wiederhielm伺服原理[8]自行研制的。图1为测压原理及系统示意图。本机指标：适用阻抗为0.5～5MΩ的微玻管，基线漂移<0.133kpa/h（图2）。将玻波管尖端和压力换能器（StathamP23ID）导管置于同一压力室内同步描记的压力变化

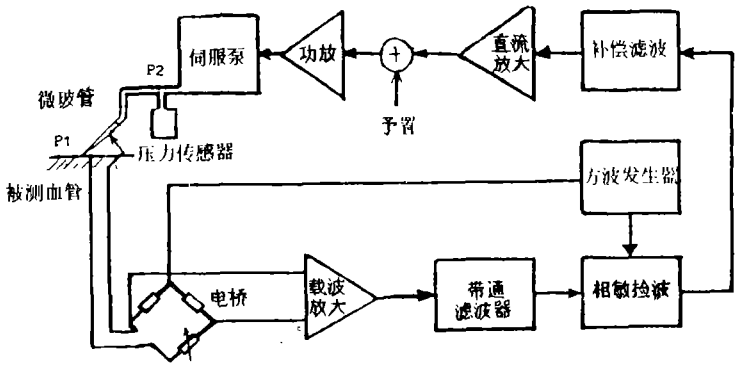


图1　伺服零测压系统框图

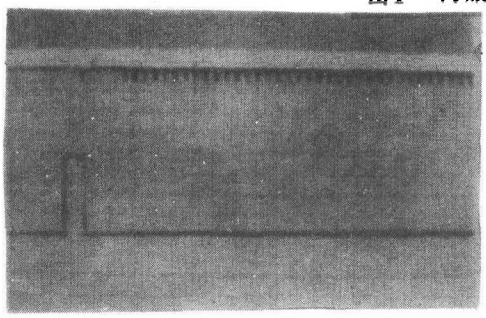


图2　伺服零测压系统描记的基线时标为1min

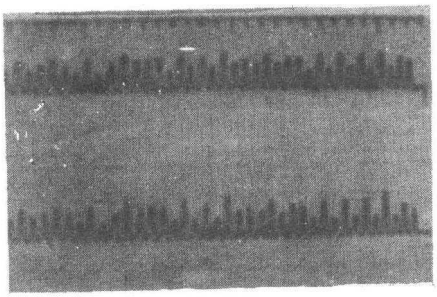


图3　同步波形描记

上线为伺服零测压系统描记，下线为压力传感器TP－101描记

曲线（见图3）。用水银检压计定标时偏差小于量程的1%，微玻管用垂直两步拉制器拉成，尖端直径为2～3μm，充灌以2mol/L NaCl溶液。测压时，在矢状缝一侧顶骨用颅骨钻开一直径为8mm的圆孔。剪开硬脑膜，以3～4ml/min的速度向暴露的软脑膜表面连续滴注人工脑脊液（40℃恒温，5.4%CO_2-94.6%N_2平衡，pH7.289±0.011，PCO_2 5.4±0.2kPa，PO_2 1.9±0.3kPa（$\bar{X}$±SE，n=22））。在改装的解剖显微镜下用测微器选择直径为50～70μm的微动脉和直径大于100μm的静脉待测。将微玻管装在微电极操纵器上，尖端浸入颅骨孔内的人工脑脊液中，平衡和调零后对选定的血管穿刺。微玻管尖端对大多数被测血管无可见影响。

ICBF的测定采用Scremin等[9]的方法，将一侧颈内动脉血流量作为脑血流量指标。结扎家兔左侧颈外动脉、颈内动脉的颅外分支和颈总动脉的其他分支。将电磁流量计安置在颈总动脉上。测得的数据以ml/min/100g脑组织表示。

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

所有数据均经统计学处理，有关数据经显著性检验。

实 验 结 果

三个组的血气分析结果（见表1）。

表1 动脉血液气体参数的变化（$\bar{X}\pm SE$）

	A组(n=8)		B组(n=8)		C组(n=8)	
	对 照	4000m	对 照	4000m	对 照	4000m
pHa	7.373 ±0.016	7.426 ±0.027	7.364 ±0.015	7.431* ±0.026	7.368 ±0.007	7.472** ±0.016
$PaCO_2$ (kPa)	5.0 ±0.21	3.70** ±0.3	5.56 ±0.2	4.14** ±0.4	5.68 ±0.2	3.76** ±0.1
PaO_2 (kPa)	11.68 ±0.3	6.4 ** ±0.3	11.42 ±0.2	5.91** ±0.2	11.29 ±0.3	5.71** ±0.4

* 与本组对照值相比$P<0.05$，** 与本组对照值相比$P<0.01$

三组对应值相比均无显著性差异（$P>0.05$）

三组动物在模拟4000m高原的ICBF均非常显著高于本组平原值（$P<0.01$）。三个组的平原值之间、模拟高原值之间均无显著差异（$P>0.05$）（表2）。

表2 颈内动脉血流量的变化（$ml\cdot min^{-1}\cdot 100g^{-1}$，$\bar{X}\pm SE$）

	A 组 (n=8)	B 组 (n=8)	C 组 (n=8)
对 照	26.5±2.1	24.7±1.2	25.7±1.4
4 000m	53.0±4.6**	46.6±1.9**	48.6±3.9**

** 与本组对照值相比$P<0.01$

三组对应值相比均无显著性差异（$P>0.05$）

在模拟4000m高原，A组$\bar{Pp}$值较本组平原值降低非常显著（$P<0.01$），B组和C组的$\bar{Pp}$值与本组平原值相比无显著差异（$P>0.05$），但都非非显著地高于A组相应值（$P<0.01$）。三个组的$\bar{Ps}$和$\bar{Pv}$高原值与本组平原值相比均无显著差异（$P>0.05$）。三个组的$\bar{Ps}$和$\bar{Pv}$平原值之间、高原值之间均无显著差异（$P>0.05$）（表3）。

表3 体循环动脉平均压（$\bar{Ps}$）、软脑膜动脉平均压（Pp）和软脑膜静脉压（Pv）的变化（kPa、$\bar{X}\pm SE$）

	A 组 (n=31)		B 组 (n=31)		C 组 (n=31)	
	对 照	4000m	对 照	4000m	对 照	4000m
Ps	13.29±0.2	13.11±0.3	12.75±0.3	12.71±0.2	13.31±0.2	12.95±0.3
Pp	7.79±0.1	6.20±0.1**	7.2 ±0.2	6.85±0.1$^{\Delta\Delta}$	7.29±0.2	7.25±0.2$^{\Delta\Delta}$
Pv	0.48±0.07	0.51±0.08	0.53±0.04	0.55±0.04	0.45±0.05	0.45±0.05

** 与本组对照值相比$P<0.01$；$^{\Delta\Delta}$与A组相应值相比$P<0.01$。每组动物数为8。

$(\bar{Ps}-\bar{Pp})/(\bar{Pp}-\bar{Pv})$比值A组高原值较平原值增高非常显著（$P<0.01$），B组和C组高原值非常显著低于A组相应值（$P<0.01$），而与本组平原值相比无显著差异（$P>0.05$）。三个组平原

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

值之间无显著差异（$P>0.05$）。$\bar{Pp}$占$\bar{Ps}$的百分比，A组高原值降低非常显著（$P<0.01$），B、C组高原值变化不明显，三组平原值之间无显著差异（$P>0.05$）（表4）。

表4　(Ps-Pp) / (Pp-Pv) 和Pp/Ps的变化（$\bar{X}\pm SE$）

	A 组 (n=31)		B 组 (n=31)		C 组 (n=31)	
	对 照	4000m	对 照	4000m	对 照	4000m
(Ps-Pp)/Pp-Pv)	0.77±0.04	1.27±0.09**	0.86±0.05	0.96±0.03$^{\Delta\Delta}$	0.95±0.08	0.85±0.05$^{\Delta\Delta}$
Pp/Ps×100%	58.84±1.24	47.59±1.25**	57.10±1.55	53.83±0.88$^{\Delta\Delta}$	55.02±1.63	55.99±1.33$^{\Delta\Delta}$

** 与本组对照值相比$P<0.01$；$^{\Delta\Delta}$与A组相应值相比$P<0.01$。

三组对照值相比均无显著性差异（$P>0.05$）。

每组动物数为8。

讨　论

尽管脑血管有丰富的交感神经支配，大多数人对其是否参与CBF调节的抱有疑问。由于电刺激颈上交感神经节往往不能改变CBF，Harper (1972)[10]曾提出假说：刺激交感神经可致脑的大动脉收缩，远端血管代偿性舒张，因而CBF变化很少或不变。这已被 Baumbach 等的实验证实[5]。他们的实验结果提示：交感神经对脑血管分段阻力的调节作用可能比调节总的CBF意义更大。缺氧时交感神经对CBF的影响如何，研究结果不尽一致。在本实验中，模拟4000m 高原单纯急性缺氧组和附加去交感神经支配组的ICBF 无显著差异，交感神经对急性缺氧时的ICBF影响不大。

在本实验中，单纯急性缺氧组和附加去交感神经组相比，平原$\bar{Pp}$和($\bar{Ps}$-$\bar{Pp}$) / ($\bar{Pp}$-$\bar{Pv}$) 值的差异在统计学上无显著意义，说明在PaO_2、$PaCO_2$和Bp正常时，交感神经对脑血管纵向压降分布没有影响。急性缺氧时神经完整动物的$\bar{Pp}$明显降低，上、下游压降比升高，压降移向上游，提示穿刺部位上游动脉收缩和（或）下游血管舒张。这种不同直径脑血管对气体分压变化的反应差异，在$PaCO_2$增高和窒息时就曾为人所注意。在本实验中，去除交感神经对脑血管的调节作用后，缺氧所致的上游动脉收缩和（或）下游血管舒张受到限制。可以认为缺氧时脑血管纵向压降分布的改变至少部分是由交感神经介导的。

Busija[2]根据缺氧时家兔去交感神经支配侧的CBF大于对照侧，认为缺氧时交感神经对脑血管的效应是增强的。Neubauer[3]发现，缺氧时交感神经末梢分布密度越稀的区域，CBF增加越明显。而在本实验中，交感神经密度大的动脉，缺氧时的舒血管反应受抑制，使脑血管纵向压降重分布。Sutton 等[6]认为，从平原进入高原的最初几天，缺氧使脑微动脉舒张，毛细血管床失去保护。此时如附加寒冷、运动等可致血压升高的因素，则微血管内压升高、血流加速、液体从血管内滤出增加，并可导致脑水肿。由于交感神经对急性和慢性血压升高时的脑组织有保护作用[1]，我们推测，缺氧一方面通过小血管舒张增加CBF，以满足能量代谢的需要，另一方面交感神经兴奋通过α-受体使脑的大动脉收缩，减轻血压升高对微循环的影响。而交感神经兴奋使脑内血流重分布，生命中枢的血流量增加[3]，可能有利于延长缺氧动物的存活时间。

地塞米松对高原脑水肿有一定疗效，但其作用机制尚未阐明。Johnson[14]认为它可能通过改变脑血管舒缩状态从而改变CBF

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

起作用，但尚无直接证据。在本实验中，缺氧时附加地塞米松组的脑血管纵向压降分布与单纯急性缺氧组的明显不同，前者上游动脉的收缩和（或）下游血管的舒张都受到抑制。地塞米松对脑血管调节的作用环节还不清楚，有待进一步研究。本实验结果表明：（1）PaO_2、$PaCO_2$和Bp正常时，交感神经和地塞米松对家兔脑血管纵向压降分布没有影响；（2）急性缺氧家兔脑血管纵向压降分布发生改变，测压部位（直径50～70μm的动脉）上游动脉压降增大和（或）下游血管压降减小，这个改变有交感神经参与；（3）地塞米松可以抑制缺氧时脑血管纵向压降的重分布，它对急性高山病的神经精神症状及脑水肿的防治作用可能与之有关。

参考文献

1. Heistad DD, et al. Protective effects of sympathetic nerves in the cerebral circulation. in Cerebral blood flow: effects of nerves and neurotransmitters. Heistad DD & Marcus ML eds. Elsevie/North Holland 1982: 267～273
2. Busija DW. Sympathetic nerves reduce cerebral blood flow during hypoxia in awake rabbits. Am J Physiol 1984; 247:H 446～451
3. Neubauer JA & Edelman NH. Nonuiform brain blood flow response to hypoxia in unanesthetized cats. J Appl Physiol 1984; 57(6):1803～1808
4. Purdy RE & Bevan JA. Adreenergic innervation of large cerebral blood vessels of the rabbit studied by fluorescence microscopy:absence of features that might contribute to nonuniform change in cerebral blood flow. Stroke 1975; 8:82～87
5. Baumbach GL & Heistad DD. Effects of sympathetic stimulation and changes in arterial pressure on segmental resistance of cerebral vessels in rabbits and cats. Circ Res 1983; 52:527～533
6. Sutton JR, et al. Pathophsiology of acute mountain sickness and high altitude pulmonary edema:a hypothesis. in High altitude physiology and medicine. New York. Springer-Verlag 1982; 266～267
7. Strombrg DD & Shapiro HM. Preparation of the cat cerebral cortical surface for microvascular pressure measurements. Microvasc Res 1973; 5:410～416
8. Wiederhielm CA, et al. Pulsatile pressures in the microcirculation of frog's mesentery. Am J Physiol 1964:207 (1): 173～176
9. Scremin OU, et al. Cholinergic modulation of the cerebrovascular response to CO2 in the rabbit. in Neurogenic control of brain circulation. Owman & Edvinsson eds. Pergamon Press 1977:471～479
10. Harper AM, et al. The influence of sympathetic nervous activity on cerebral blood flow. Arch Neurol 1972; 27:1～6
11. Johnson TS, el al. Prevention of acute mountain sickness by aexamethasone. N Engl J Med 1984; 310:683～686

（收稿日期：1988年1月23日，修回日期：1988年6月5日）

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

Effects of Sympathetic Denervation and Dexamethasone on Pial Microvascular Pressures of Acute Hypoxic Rabbits

Xia Yiyang, et al

(Department of Pathophysiology & Institute of Altitude Medicine)

To determine the effects of sympathetic denervation and dexamethasone on the individual cerebrovascular pressure profile during hypoxia, we measured pial microvascular pressure in 24 anesthetized rabbits with a servo-null system. At simulated altitude of 4,000m, the mean pressure in pial arterioles (50 to 70 μm in diam) of acute hypoxia group decreased significantly. Pressure drop of upstream to downstream ratio of micropressure measured arterioles markedly increased. Internal carotid blood flow almost doubled. Pial arteriolar pressures of both denervated group and dexamethasone group were significantly higher than the value of acute hypoxia group, but were not different from the pre-hypoxic values. Upstream to downstream pressure drop ratio of denervated group and dexamethasone group did not change significantly, but was much lower than the value of acute hypoxia group. The results indicate: ①sympathetic nerves and dexamethasone have no effect on longitudinal distribution of cerebro-vascular pressure in rabbits during normoxia, normocapnia and normotension; ②during hypoxia, pressure drop increases in upstream arteries of micropressure measured arterioles (50 to 70 μm in diam) and/or decreases in downstream vessels partly due to activation of sympathetic nerves; ③dexamethasone treatment can prevent the hypoxia induced longitudinal pressure redistribution in cerebral vessels, which may partly explain the action of dexamethasone on prevention and cure of acute mountain sickness.

Key words: Anoxia/physiopathology; Cerebrovascular circulation/drug effects; Denervation; Dexamethasone/pharmacodynamics

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