DOI:10.16016/j.1000-5404.1986.01.001

缺氧、内毒素对清醒山羊肺动脉增压反应和肺内液体交换的影响

陈希林 孙秉庸 王肇文 谢忠琳 李德勤 彭 鹰

（病理生理学教研室 高原医学研究室）

提 要 作者采用山羊慢性肺淋巴瘘模型，观察缺氧、小剂量的内毒素单独及复合作用，对清醒山羊肺动脉压、肺微血管壁通透性及肺组织间液形成的影响。缺氧（模拟4,000m高原，历时5小时）可使肺动脉压显著升高，但肺淋巴流量、淋巴与血浆蛋白比值及肺淋巴蛋白清除率均无明显改变。在平原注射内毒素后其反应可分为三期：（1）肺动脉高压期；（2）肺微血管损伤期；（3）肺微血管壁通透性增高期。在缺氧与内毒素复合作用时，肺动脉压、肺淋巴流量、淋巴与血浆蛋白比值及肺淋巴蛋白清除率的改变，与内毒素单独作用时基本相同。本实验结果提示：（1）缺氧与内毒素复合作用时肺动脉压增高的幅度，并作二者单独作用时幅度的叠加；（2）缺氧不能加重内毒素引起的肺损伤。

关键词 缺氧；内毒素；淋巴；肺循环；高原

迄今为止，对于缺氧性肺动脉增压反应（Hypoxic pulmonary pressor response, HPPR）的发生机制及肺血管收缩的部位均未充分阐明[1]，有关缺氧时肺内液体交换的改变还所知不多。一般认为缺氧并不能使肺微血管壁通透性增高[2]，注射内毒素可致一过性肺动脉压升高和肺微血管壁通透性增高[3][4]。在缺氧与内毒素复合作用时，是否可产生叠加作用，出现更强的肺动脉增压反应；能否导致肺微血管壁通透性进一步增高，均未见报道，有待实验证实。

在绵羊和山羊，肺淋巴的三分之二汇入纵隔后淋巴结（CMN），经其输出管可收集到比较纯的肺淋巴液[5]，用以动态观察肺内液体和蛋白质跨肺血管壁移动的情况。比较解剖学研究证实，山羊肺血管床的结构与人很接近[6]。本实验采用山羊慢性肺淋巴瘘模型，比较了缺氧、小剂量内毒素单独及复合作用时，对清醒山羊肺动脉压、肺微血管壁通透性及肺组织间液形成的影响。

材料与方法

一、山羊慢性肺淋巴瘘模型的建立

采用Stothert的改良法建立山羊慢性肺淋巴瘘模型[7]。健康山羊9只，雌雄不拘，体重16～29kg（平均22.1kg）。术前禁食、禁水24小时，戊巴比妥钠（30mg/kg）静脉麻醉，气管内插气囊导管，用呼吸机维持正压通气，1%司可令（5～10mg/kg）静脉滴注保持肌肉松弛。经右侧第八肋间开胸，暴露CMN及输出管，在输出管与胸导管交汇处头端约2cm处，剪开胸膜并分离胸导管，将硅胶管（外径2.0mm，内径1.5mm）插入胸导管，仔细游离并结扎所有来自CMN以外的淋巴管，在肺韧带尾端水平结扎胸导管，在肺韧带游离缘尾端，双线结扎并切断CMN，以排除肺外淋巴掺杂[6]，缝扎来自膈面和食管的淋巴管。将引流管引出胸外并妥善固定，逐层关胸。采用此法可收集到比较纯的肺淋巴液。

术后，经静脉补充液体（70ml/kg/日），并给青霉素预防感染。术后三日，动物一般状态良好，体温正常，肺淋巴流量稳定、无血，即可开始

59365

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

实验。

二、实验方法与步骤

Brigham等报道，绵羊每间隔48小时，重复注射相同小剂量的内毒素前后三次，其肺血流动力学参数和肺淋巴参数的改变基本相同[3]。因此，我们在八只山羊做了配对实验，每只分别在平原和模拟4,000m高原注射内毒素，观察肺动脉压和肺淋巴参数的改变。并在9只中的5只观察了单纯缺氧（模拟4,000m高原，历时5小时）对肺淋巴参数的影响。

实验前一天，行无菌手术，在戊巴比妥静脉麻醉下，将左侧颈总动脉游离到皮下，制成皮桥，备采血用。实验当天，在局部麻醉下，经右侧颈外静脉将心导管插入肺动脉，操作完毕后，观察30～60分钟。然后，按以下步骤进行：（1）观察缺氧复合内毒素作用时，将动物置于低压舱内，匀速"上升"到4,000m模拟高原，停留一小时后，将内毒素（北京生物制品研究所供应，使用前溶于生理盐水，浓度为0.4μg/ml，剂量为0.4μg/kg）在20分钟内，匀速注入上腔静脉。每30分钟观察一次肺动脉压和肺淋巴流量的改变，并同步收集肺淋巴液，每小时从颈总动脉采血，以测定动脉血液气体参数；（2）观察内毒素单独作用时，在平原以同样的方式注入内毒素，观察指标、时间同上。8只动物中有4只按（1）、（2）顺序进行，其余4只按(2)、（1）顺序进行，两次内毒素注射的时间间隔为48小时。用双缩脲法测定血浆和淋巴的总蛋白浓度，计算淋巴与血浆蛋白比值（L/P），肺淋巴蛋白清除率（LLPC）。

在整个实验过程中，动物处于清醒状态，自然站立式俯卧在观察架上。

肺动脉压用压力换能器（Statham P23 ID）测定，肺动脉波形及数值均在生理记录仪（OEC-3200，Nihon Kohon）上显示与记录。动脉血液气体参数用血气分析仪（ABL$_3$ Radiometer Copenhagen，Denmark）测定。

结　果

一、肺动脉平均压（Ppa）的改变

1. 缺氧对Ppa的影响：在到达模拟4,000m高原即刻，Ppa显著增高，由平原的1.5±1.2mmHg增高到22±1.9mmHg（$P<0.01$）。在4,000m停留30～60分钟期间基本稳定在23mmHg（表1）。

2. 注射内毒素对Ppa的影响：静脉注射内毒素后数分钟内，肺动脉压显著上升，30分钟末，Ppa由14±0.7mmHg上升到37±3.3mmHg（$P<0.01$），持续约40分钟后逐渐下降，在注射内毒素后1～4小时期间，基本稳定在20～23mmHg，但仍显著高于对照值（$P<0.01$）（表1）。

表1　缺氧、内毒素单独及复合作用对肺动脉平均压的影响（mmHg，$\bar{X}\pm SE$）

		内毒素注射后							
	对照	0h	0.5h	1.0h	1.5h	2.0h	3.0h	4.0h	5.0h
内毒素（n=8）	14±0.7	16±0.7	15±0.8	15±0.7	37**±3.3	22*±1.8	23*±1.3	21*±1.5	20*±1.8
缺氧+内毒素（n=8）	15±1.2	22**±1.9	23*±2.5	23*±1.9	35**Δ±1.7	24**±1.4	25**±1.9	24**±1.3	22*±1.8
P值	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
		在4,000m高原观察缺氧+内毒素的作用							

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

Δ 与缺氧值相比$P<0.01$。

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

3．缺氧复合内毒素对Ppa的影响：在模拟4,000m高原，肺动脉初始张力较高的情况下，注射内毒素所引起的肺动脉增压反应的峰值及变化趋势，均与平原肺动脉初始张力较低情况下，注射内毒素时基本相同（表1）。

二、肺淋巴流量、淋巴与血浆蛋白比值及肺淋巴蛋白清除率的改变

1．缺氧对肺淋巴流量、L/P及LLPC的影响：

在模似4,000 m高原停留1小时或5小时期间，肺淋巴流量、L/P及LLPC的改变与平原对照值相比均无显著差异（表2）。

表2　在模拟4,000m高原肺淋巴流量、总蛋白含量及肺淋巴蛋白清除率的改变（$\bar{X}\pm SE$）

	QL ml/h	总蛋白浓度 g/dl		L/P	LLPC ml/h
		淋巴	血浆		
平原	1.6±0.6	4.10±0.11	6.74±0.05	0.65±0.02	3.01±0.43
模拟4,000m高原					
1h	4.1±0.6	1.33±0.17	6.72±0.02	0.65±0.01	2.80±0.43
3h	4.6±0.5	1.29±0.19	6.81±0.11	0.63±0.04	2.90±0.22
5h	4.4±0.5	1.33±0.08	6.80±0.07	0.63±0.02	2.81±0.29

n=5；LLPC=肺淋巴蛋白清除率；L/P=淋巴、血浆总蛋白比值。

2．注射内毒素对肺淋巴流量（QL）、L/P和LLPC的影响：在注射内毒素后前述指标的时相性变化可分三期，早期或Phase Ⅰ（注后1·5小时内），肺淋巴流量增加，L/P降低，LLPC轻度增加。肺淋巴流量由注射前的5.1±0.5ml增加到9.6±0.7ml，L/P由0.62±0.02降为0.50±0.02，LLPC由3.11±0.26ml/小时增加到4.68±0.16ml/小时（P值均小于0.01）。在注射内毒素后1.5～3.0小时期间（Phase Ⅱ），肺淋巴流量仍持续增加，L/P逐渐回升，到3小时末恢复到对照值。LLPC也明显增高。晚期（Phase Ⅲ），注射内毒素3小时末至观察结束，肺淋巴流量和LLPC持续增高，L/P也显著升高，4小时末达到0.66±0.03，与注射前相比差异显著（$P<0.05$）（表3、图1）。

3．缺氧复合内毒素对肺淋巴流量，L/P和LLPC的影响：在模拟4,000m高原停留1小时后注射内毒素，肺淋巴流量、L/P和LLPC的变化趋势与在平原注射内毒素时基本相同（表4、图1）。

表3　内毒素对肺动脉平均压及肺淋巴参数的影响（$\bar{X}\pm SE$）

		Ppa mmHg	QL ml/h	L/P	LLPC ml/h
对照		14±0.7	5.1±0.5	0.62±0.02	3.11±0.26
内毒素	Phase Ⅰ	37±3.3**	9.6±0.7**	0.50±0.02**	4.68±0.16**
	Phase Ⅱ	22±1.3**	13.0±1.4**	0.59±0.02*	7.40±0.66**
	Phase Ⅲ	20±1.8**	11.3±1.6**	0.66±0.03*	7.31±0.77**

n=8；* 与对照值相比$P<0.05$；　** 与对照值相比$P<0.01$。

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

表4 缺氧复合内毒素对肺动脉平均压及肺淋巴参数的影响（X±SE）

	Ppa mmHg	QL ml/h	L/P	LLPC ml/h
对照	15±1.2	4.8±0.5	0.64±0.02	2.97±0.33
缺氧1小时	23±1.9**	4.8±0.4	0.64±0.02	3.08±0.27
内毒素 Phase Ⅰ	35±1.7$^{\Delta\Delta}$	10.5±1.5$^{\Delta\Delta}$	0.52±0.03$^{\Delta\Delta}$	5.31±0.64$^{\Delta\Delta}$
Phase Ⅱ	23±1.0**	13.7±1.6$^{\Delta\Delta}$	0.60±0.02$^{\Delta}$	8.15±0.83$^{\Delta\Delta}$
Phase Ⅲ	22±1.8**	12.5±1.3$^{\Delta\Delta}$	0.69±0.03$^{\Delta\Delta}$	8.51±0.71$^{\Delta\Delta}$

n=8；* 与对照值相比$P<0.05$；** 与对照值相比$P<0.01$：
$^{\Delta}$ 与缺氧值相比$P<0.05$；$^{\Delta\Delta}$ 与缺氧值相比$P<0.01$。

三、动脉血液气体参数的改变

1．缺氧对动脉血液气体参数的影响：

在模拟4,000m高原停留1小时末，动脉血氧分压、二氧化碳分压显著低于平原对照值，动脉血pH值显著高于平原对照值(表5)。

2．注射内毒素对动脉血液气体参数的影响：注射内毒素后PaO_2和$PaCO_2$均轻度降低，动脉血pH值轻度增高，但相差在统计学上无意义（表6）。

3．缺氧复合内毒素对动脉血液气体参数的影响：在模拟4,000m高原静脉注射内毒素后，动脉血氧分压和pH值轻度增高，动脉血二氧化碳分压轻度下降，但相差在统计学上无显著意义（表6）。

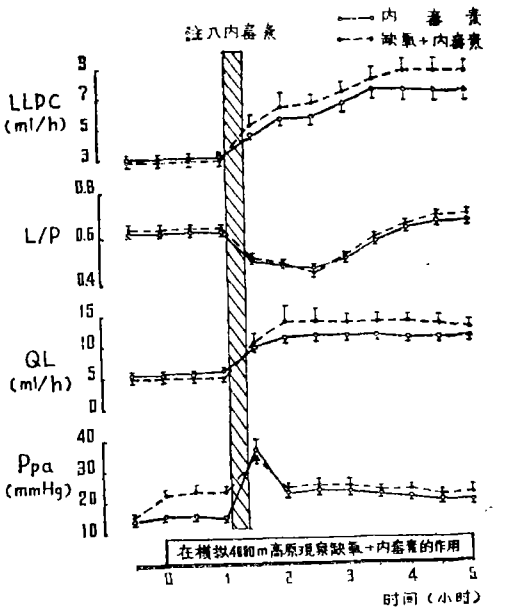


图1 缺氧、内毒素单独及复合作用时，肺动脉平均压及肺淋巴参数的改变（X±SE）

表5 在模拟4,000m高原血液气体参数的改变（X±SE）

	pH	PaO_2 mmHg	$PaCO_2$ mmHg
平原	7.399±0.012	88.5±4.8	35.9±0.96
4,000m	7.471±0.021	35.9±1.2	31.8±1.19
P值	<0.01	<0.01	<0.01

n=7；PaO_2=动脉血氧分压；$PaCO_2$=动脉血二氧化碳分压。

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

表6 在平原和模拟4,000m高原注射内毒素对血液气体参数的影响(X±SE)

		平 原 (n = 6)	4,000m (n = 7)
pH	对 照	7.383±0.017	7.471±0.021*
	内毒素	7.421±0.021	7.513±0.021*
$PaCO_2$(mmHg)	对 照	38.7±1.3	31.8±1.2*
	内毒素	34.3±2.6	27.7±2.1*
PaO_2(mmHg)	对 照	86.4±5.9	35.9±1.2**
	内毒素	75.2±3.3	40.8±2.6**

PaO_2 = 动脉血氧分压; $PaCO_2$ = 动脉血二氧化碳分压;
* 与平原对应值比P<0.05; ** 与平原对应值比P<0.01。

讨 论

一、肺动脉增压反应

注射内毒素后，在肺动脉压增高的同时，心输出量不变或略有下降[8][4]，说明肺动脉压升高主要是肺血管收缩的结果。注射内毒素后引起的肺动脉压增高，可以称为内毒素血症性肺动脉增压反应 (Endotoxemic pulmonary pressor response, EPPR)。从本实验结果看，注射内毒素后Ppa由注射前的14mmHg增加到37mmHg，净增23mmHg；缺氧时 Ppa 由平原的 15 mmHg 升高到 23 mmHg，净增 8 mmHg；而在缺氧复合内毒素时，在23mmHg的基础上，内毒素使Ppa进一步增高到35mmHg，净增12mmHg。在缺氧条件下，内毒素所引起的肺动脉增压反应显著低于内毒素单独作用时的反应，缺氧和内毒素复合作用时的肺动脉增压反应的强度，并非二者单独作用时强度的叠加。

内毒素在引起肺动脉压升高的同时，肺淋巴流量增多，L/P下降，表明 EPPR 是由于整个肺血管床的收缩，以肺动脉收缩为主，肺毛细血管后小静脉也参与，因为，肺淋巴流量增加，L/P下降，是动力性因素引起的肺内液体和蛋白质跨肺微血管移动的特征[9]，已有报道，在注射内毒素早期，肺动脉压升高的同时肺楔压升高[4][5][6]，而左房压无改变[3][11]，说明有肺毛细血管后小静脉的收缩。

缺氧虽可使肺动脉压升高，但淋巴流量及蛋白含量均无改变，说明在成年山羊，缺氧引起的肺血管收缩部位在肺毛细血管前阻力血管。因为，如果收缩的部位在毛细血管后，则整个微血管床的流体静压升高，肺淋巴流量增加。但本实验结果与此假设相反，肺淋巴流量及蛋白量均无改变。有人报道，在成年山羊和绵羊肺泡性缺氧时，肺动脉压升高，肺楔压和左房压均无改变[2][12]。进一步表明，在成年山羊和绵羊，肺血管收缩的部位在毛细血管前阻力血管。Bressack报道，给出生后 1 ～ 3 周的清醒绵羊吸入含氧10～12%的混合气体，肺动脉压升高而左房压无改变，同时肺淋巴流量增加 80%，L/P降低，他们认为，在新生绵羊，缺氧可使肺毛细血管后静脉收缩[13]。这就提示缺氧性肺血管增压反应的发生机制，在不同的年龄可能有所不同。儿童和青少年高原肺水肿的发病率高于成年人[14]，或许与肺的成熟度有一些关系。

二、肺淋巴流量及其蛋白含量的改变

1. 缺氧对肺淋巴流量及其蛋白含量的影响：Warren和Drinker等1942年报道，麻醉狗吸入10%低氧混合气体，右淋巴导管的淋巴流量增加，他们认为缺氧可使肺毛细血

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

管壁通透性增高[15]。但这一观点并不为以后的实验所支持，Fisher等使麻醉狗一侧肺吸入氮气3～7小时，未能发现该侧肺泡间隔超微结构的改变[16]；Goodale等发现，离体狗肺的灌流液在充氧（95%O_2+5%CO_2）和充氮（95%N_2+5%CO_2）时，肺毛细血管壁对标记白蛋白的通透性无明显不同[17]。Peternson等用双指示剂稀释法观察狗肺血管外含水量的改变，发现吸入9～13%的低氧混合气体1～6小时，肺血管外含水量无明显变化[18]。

在本实验中，山羊在模拟4,000m高原停留1小时或5小时，肺淋巴流量及其蛋白含量无明显改变，与国外报道相符，Bland等给绵羊吸入10%的低氧混合气体，肺血管阻力在4小时增加50%，48小时增加100%，肺淋巴流量及其蛋白含量均无明显改变[2]。根据山羊在4,000m停留时肺淋巴流量及其蛋白含量的变化，可以推测，在成年山羊这种程度的缺氧既不增加液体跨肺血管移动，也不增加肺毛细血管壁的通透性。

2．内毒素对肺淋巴流量及其蛋白含量的影响：注射内毒素后，肺动脉压、肺淋巴流量、L/P及LLPC的变化，可分为三期。早期，（注射后1.5小时内），肺动脉压升高，肺淋巴流量增加，L/P下降，LLPC轻度升高，这段时间肺淋巴流量的增加是由于肺微血管流体静压升高所致，肺微血管壁对蛋白质的通透性并无明显增加，此期称肺动脉高压期。在注射内毒素1.5～3.0小时期间，肺动脉压稳定在较高水平上，但其高度明显低于早期，肺淋巴流量仍持续增加，L/P逐渐回升，LLPC明显增高，说明肺微血管壁受损，对蛋白质的通透性逐渐增高，此期可称为肺微血管损伤期。在注射内毒素后3小时末至观察结束，肺淋巴流量和LLPC持续增多，而且L/P显著增高，标志着肺微血管壁通透性增高，此期为肺微血管壁通透性增高期。

国外文献一般将注射内毒素引起的肺损伤分为两期，肺动脉高压期（注后1.5小时内）和肺血管通透性增高期（注后3～5小时），对在两期之间的改变，未予重视。Traber将注射内毒素后1.5～3小时的变化称为恢复期[19]。这一名称似乎不够确切，因为L/P在回升到对照值时，并不意味着是一个简单的恢复过程，而是微血管壁受损，对蛋白质通透性增高的结果，与此同时，LLPC持续增高，就是一个有力的佐证。

3．缺氧复合内毒素对肺淋巴流量及其蛋白质含量的影响：缺氧对内毒素所引起的肺损伤的影响，尚未见实验报道。在模拟4,000 m高原停留1小时后注射内毒素，肺淋巴流量、L/P及LLPC的改变与在平原注射内毒素无显著差异，提示缺氧未能加重内毒素引起的肺损伤。

参 考 文 献

1. 孙秉庸等：病理生理学报 1985;1(2):8
2. Bbland RD: Circ Res 1977; 40:269
3. Brigham KL: Circ Res 1979; 45:292
4. Wong C: Surgery 1985; 97:300
5. Staub NC: J Surg Res 1975; 19:315
6. Kay JM: Am Rev Respir Dis 1983; 128:553
7. Stothert JC: J Appl Physiol 1981; 51:226
8. Demling RH: Circ Shock 1981;8:351
9. Brigham KL: Pulmonary Edema 1st ed, American Physiology Society Bethesda, Maryland, 1979, P217

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

10. Winn R: J Clin Invest 1983;72:911
11. Huttemeier PC: Circ Res 1982; 50:688
12. Ahmed T: Am Rev Respir Dis 1982; 126:291
13. Bressack MA: Circ Res 1980; 46:111
14. Heath D: Manat high altitude. Churchill Livingstone, London and Edinburgh, 1981, P151
15. Warren MF: Am J Physiol 1942; 136:207
16. Fisher AB: Am J Physiol 1972; 223:770
17. Goodale RL: Am J Physiol 1970; 219:1226
18. Peterson BT:Am Rev Respir Dis 1984; 129:772
19. Traber DL: Circ Shock 1981; 8:551

Effects of Hypoxia and Endotoxin on Pulmonary Pressor Response and Lung Fluid Exchange in Conscious Goats

Chen Xilin, et al

(Department of Pathophysiology and Institute of Hypoxia, Third Military Medical College)

The effects of hypoxia and endotoxin, acting alone or in combination, on pulmonary pressor response and lung fluid exchange were studied in 9 conscious goats. Hypoxia(simulating a high altitude of 4,000 m for 5 hours) elevated the pulmonary arterial pressure, but exerted no effect on lung lymph flow, the protein concentration ratio between lymph and plasma, and the clearance rate of lung lymph protein. Three stages were noted after endotoxin injection; the phase of pulmonary hypertension, the phase of pulmonary microvascular injury, and the phase of increased pulmonary microvascular permeability. No obvious difference was observed when endotoxin was acting alone or in combination with hypoxia.

The results suggest that 1) the mechanism of pulmonary pressor response induced by hypoxia is somewhat different from that induced by endotoxin, 2)no obvious increase in pulmonary microvascular permeability was noticed during hypobaric hypoxia, and 3) alveolar hypoxia could not enhance the endotoxin-induced lung injury.

Key words: Hypoxia; Endotoxin; Lymph; Pulmonary circulation; Altitude

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