DOI:10.16016/j.1000-5404.1983.04.001

大白鼠实验性高原肺水肿

刘士群 高京生 李德勤 杨映波 寇 辉

（病理生理学教研室）

摘 要

正常成年大白鼠在环境温度为5℃左右，经受模拟5000米高原，72小时后观察到轻度的间质性肺水肿。切除左肺的大白鼠，在模拟5000米高原，48小时后出现明显的间质性肺水肿。其中部分动物的单个肺泡或局灶肺泡中出现水肿液。

根据组织学检查，在本实验条件下，以间质性肺水肿为主，水肿液漏出部位在肺泡壁毛细血管水平，而后液体聚积在肺泡壁外的血管周围而形成血管周围“袖套”，血管周围水肿可扩展到支气管周围，并形成支气管周围水肿“袖套”。

切除左肺动物比非手术动物表现显著的间质性肺水肿，似可支持在局限性水肿区域肺动脉高压和过度灌流是发生高原肺水肿的主要机制。

高原肺水肿是急性高山病的类型之一，其发病率国内报道为1～5％以上[1][2]，国外报道为0.44～15.5%[3]。其发生机制尚未阐明。影响探讨高原肺水肿发生机制的主要障碍，在于缺乏理想的动物模型。因此，许多学者[4][5][6][7][8]都尽力探索高原肺水肿的动物模型，以便开展高原肺水肿发生机制的研究，为该病的预防和治疗提供依据。但直到目前尚未见到满意的动物模型。

高原肺水肿多发生在到达高原后12～72小时之间[9]，Viswanathan等[10]、Recavarren[11]都以形态学为基础提出当缺氧性肺动脉高压时，起源于肺肌性小动脉的分枝开放，使高速血流和高肺动脉压直接传递到肺毛细血管床而引起水肿。Hultgren等[12][13][14]多次提出高原肺水肿的发生是由于缺氧性肺血管非一致性收缩，造成肺灌流不均的结果。1980年Hackett[15]报道4例无右肺动脉的人，在2000～3000米高原滑雪，左肺发生了高原肺水肿，进一步支持肺动脉高压和高血液灌流在发生高原肺水肿中的意义。

参照临床上高原肺水肿最经常发生的时间和主要发生机制，我们设计了这一研究。

材料和方法

采用体重150～200克左右雌性和雄性大白鼠。实验前两周腹腔内麻醉（戊巴比土钠30 mg/公斤体重），在无菌条件下，切开气管进行正压通气，在左侧第3肋间隙切开，用止血钳夹住肺门，然后结扎切除左肺。左肺平均占总肺重35%，这就意味着在心输出量不降低的情况下，右肺血灌流量将会有相应增加。术后约12～15天，动物恢复健康并接近术前体重，

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

然后每次将8～10只动物置入10升容量的干燥器中减压至模拟5000米高原（换气量6～13升/分），随机共分下列各组：

Ⅰ、平原非手术对照组

Ⅱ、平原切左肺对照组

Ⅲ、高原非手术72小时缺氧组

Ⅳ、高原切左肺24小时缺氧组

Ⅴ、高原切左肺48小时缺氧组

Ⅵ、高原切左肺72小时缺氧组

减压前，秤量体重（克），动物在干燥器内自由摄食。每天清洁干燥器一次，并更换新鲜食物和饮水，每次约需0.5小时。室内温度约5℃左右。实验结束后，立即断头处死，取出心肺，生理盐水冲洗血迹，用滤纸吸去肺表面的水分，称取肺重。与心脏一并放入10%福尔马林生理盐水中固定，48小时后，将已固定好的肺各叶均切一块组织（左肺1叶，右肺4叶），进行石腊包埋、切片、苏木精－伊红染色，观察组织学改变。已固定好的心脏，沿房室沟的纤维环剪去心房，用锐利刀片沿右室肺动脉流出道与室间隔右缘平行，切下右室，分别称取右室和左室＋间隔的重量，由此得出肺体指数和肺心指数。

结　果

一、肺体指数、肺心指数变化

各组平均值、标准差和显著性差异程度（t 检验）均列入表1中。

表1　肺体指数、肺心指数的变化

组别	模拟高度	手术	缺氧时间（小时）	动物（只）	肺体指数（右肺重/体重×100）	肺心指数（右肺重/左室重×100）
Ⅰ	平原	—	—	10	0.43±0.07	1.60±0.25
Ⅱ	平原	切左肺	—	8	0.56±0.11**	2.49±0.28**
Ⅲ	高原	—	72	10	0.49±0.07	2.07±0.35**
Ⅳ	高原	切左肺	24	8	0.62±0.06	2.39±0.30
Ⅴ	高原	切左肺	48	10	0.70±0.12●	2.68±0.58
Ⅵ	高原	切左肺	72	10	0.80±0.11** ΔΔ ○○	3.09±0.34** ΔΔ ○○

注** Ⅰ与Ⅱ、Ⅲ组之间 $P<0.01$，● Ⅰ与Ⅴ组之间 $P<0.05$

** Ⅰ与Ⅵ组之间 $P<0.01$，ΔΔ Ⅲ与Ⅵ组之间 $P<0.01$

○○ Ⅳ与Ⅵ组之间 $P<0.01$

二、光学显微镜下观察

肺水肿改变

1．间质性肺水肿

为了判定间质性肺水肿的程度，①确定不同节段支气管和血管周围水肿“袖套”的分布状况；由于肺动脉的走行与支气管树相平行，因此将支气管和肺动脉区分为三个节段，即支气管水平和伴行的肺动脉、呼吸性支气管水平和伴行的肺动脉和肺泡水平的终末肺动脉[16]。

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

②测量间质性肺水肿区肺泡壁的平均厚度（取肺泡壁10个不同厚度的平均数）。所得结果及各组间显著性差异的程度列入表2。

表2　各组肺组织间质性肺水肿和肺泡性肺水肿的分布状况

组别	高度	手术	缺氧时间（小时）	动物（只）	间质性肺水肿										肺泡性肺水肿	
					支气管区				呼吸性支气管区				微动脉		肺泡壁厚度（微米）	单个肺泡渗出的动物只数	片状肺泡渗出的动物只数
					支气管		肺动脉		呼吸性支气管		肺动脉		总数	水肿数			
					总数	水肿数	总数	水肿数	总数	水肿数	总数	水肿数					
Ⅰ	平原	—	—	10	168	1	180	11	77	0	52	0	212	31	6.7±0.95	0	0
Ⅱ	平原	切左肺	—	8	228	0	237	9	40	0	40	0	295	17	6.5±1.30	0	0
Ⅲ	高原	—	72	10	246	5**	259	91**	51	0	40	8**	223	161**	11.86±2.21**	6	0
Ⅳ	高原	切左肺	24	8	208	31*	235	149**	71	0	51	8ΔΔ	212	153	16.14±2.67*	0	0
Ⅴ	高原	切左肺	48	10	226	19*	232	102	76	0	53	12ΔΔ	198	156	18.52±4.27*	8	2
Ⅵ	高原	切左肺	72	10	220	24*	252	153*	71	0	58	18ΔΔ	334	302	14.77±5.30	0	1

注：各组间显著性X^2检验和t检验结果：**Ⅲ与Ⅰ、Ⅱ间$P<0.01$，*Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ与Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ间$P<0.01$，**Ⅴ与Ⅳ、Ⅵ间 $P<0.01$

ΔΔⅠ、Ⅱ与Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ间$P<0.01$，ⅣⅤ、与Ⅵ间 $P<0.01$。

以上结果表明正常大白鼠缺氧72小时后，肺体指数和肺心指数与平原对照组相比均增加，而肺心指数增加达非常显著程度。支气管、肺动脉、微动脉所出现的水肿“袖套”数目和肺泡壁厚度与平原对照组相比均非常显著增加。

切左肺动物缺氧48和72小时后，肺体指数和肺心指数与切左肺平原对照组相比均显著和非常显著增加；支气管、肺动脉（如图1、2、3）、微动脉周围水肿“袖套”数目和肺泡壁厚度（如图4）与切左肺平原对照组相比均非常显著增加。间质水肿区的肺泡壁厚度以48小时为最显著。

切除左肺动物和正常动物均缺氧72小时相比，肺体指数、肺心指数、支气管和不同水平的肺动脉周围水肿“袖套”均非常显著增加。两组不同时间缺氧时均不出现呼吸性支气管周围水肿“袖套”。

关于肺静脉周围水肿“袖套”的问题，由于肺静脉不完全与支气管树相伴行，不同水平节段难以辨认，所以未作该项统计。但从组织学检查中，观察到不同大小的肺静脉显著比肺动脉系统周围水肿出现数目少，且程度轻；在少数较大的肺静脉周围也可观察到水肿“袖套”形成，并伴显著扩张的淋巴管。然而与支气管伴行的支气管动脉周围，从未见到水肿“袖套”或水肿液出现的痕迹。

2．肺泡性肺水肿

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

正常动物高原缺氧72小时的肺切片中，10只动物观察到6只出现单个肺泡的水肿。在切左肺动物缺氧48小时的10只动物中有8只发生单个散在的肺泡性水肿，2只出现片状肺泡性水肿；缺氧72小时时，10只动物仅有1只出现片状水肿。总之，本实验是以间质性肺水肿为主，肺泡性肺水肿出现的数目少，且程度轻，主要在摸拟5000米高原48小时发生。

讨　论

根据所得结果，正常动物经受摸拟5000米高原缺氧72小时，肺体指数和肺心指数增加，支气管和血管周围有水肿“袖套”形成和肺泡壁增厚。为了增加高原缺氧后肺动脉压升高和肺毛细血管血液灌流量增加的程度，事先切除大白鼠左肺后，再进行模拟5000米高原24、48、72小时缺氧；24小时后肺体指数和肺心指数增加尚未达到显著程度，但48和72小时则达到显著或非常显著程度；支气管和肺血管周围水肿，在切左肺缺氧的各组中无显著差异，但与对照组相比，均有非常显著差异；单个或片状肺泡中出现水肿液以48小时为最多。通过该实验表明高原肺水肿主要发生在到达高原后的24～72小时之间，以48小时为最明显。这一时间经过与人到达高原后最经常发生高原肺水肿的时间一致。切除左肺复制高原肺水肿远较非手术动物为显著，因此也证明了高原缺氧所引起的肺动脉压升高和局部肺血液灌流增加是产生高原肺水肿的主要机制。

切左肺动物缺氧72小时后，肺体指数和肺心指数比其他任何组增加程度均高，这并非意味着肺水肿或肺含水量增加程度亦显著。因随缺氧时间延长，肺微动脉平滑肌、肺泡和肺泡管细胞增生，从而引起肺重量增加[17]。因此在本实验条件下，肺体指数和肺心指数判定肺水肿程度并非理想指标。

肺的组织学检查是以斑块状分布的间质性肺水肿为主，肺泡性肺水肿的程度较轻，此外还有肺的散在出血点，代偿性肺气肿和吞噬细胞增生等。关于死于高原肺水肿的人的尸检材料，也多伴有间质性肺水肿的描述[18][19][20][21][22]；在有些高原尸检材料中，诊断为病毒性间质肺炎[23]，这可能就是间质性肺水肿。Houston[24]也曾指出在高原肺水肿的临床前期可能发生间质性肺水肿。

从以上资料来看，高原肺水肿的发生都首先经过间质肺水肿阶段（血管周围水肿袖套形成和肺泡壁增厚），当达到严重程度时才可导致肺泡性肺水肿，因此提高高原间质肺水肿的早期诊断，及时进行治疗，已开始引起国内高原医务工作者[25]的重视。

Staub等[26]用四氧嘧啶复制狗的肺水肿时，总结出液体在肺内聚积的先后次序：即液体首先聚积在肺泡外血管和支气管周围，继而充盈肺泡壁的组织间隙，并可导致动脉血氧饱和度降低和$A\text{-}aDo_2$值增大，最后出现肺泡性肺水肿。我们的实验结果基本上与Staub总结规律相一致。此外我们还发现渗出的液体主要沿血管周围的结缔组织间隙转运的，支气管周围的水肿“袖套”都是由邻近肺动脉周围水肿“袖套”波及所致。Snashall等[27]给狗输入体重的30%缓冲液负荷后，肺的组织学检查发现支气管周围的水肿“袖套”形成，与我们观察相一致。

Cunninghen等[28]指出通常当静脉压超过25～28mmHg（即超过血浆胶体渗透压）时即可发生间质性肺水肿。Guyton等[29]提出左房压升高到24mmHg时液体开始从肺血管内渗出，肺的湿重/干重比值开始增大。而在高原肺水肿时，左房压和肺动脉楔压均不升高，可能是升高

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

的肺动脉压直接传递到过度灌流区的毛细血管使流体静压超过此水平所致。

关于液体漏出部位，根据我们的观察，可能发生在肺泡壁的毛细血管。因发生间质性肺水肿的部位，初期都伴有显著的毛细血管充血；换言之，不发生充血的部位也都不发生水肿。此外，我们还观察到肺泡通气较好的部位都不发生水肿；因肺泡通气良好，肺泡膨胀充分，肺泡内压升高，肺泡壁间质压势必亦增高，因而防止了液体从毛细血管漏出，即使有少量液体漏出，因通气完善区肺泡间质与肺泡外间质压力梯度增大，更有利于液体沿血管周围间隙经淋巴管而被移除。已证明对高原肺水肿敏感的人，对缺氧的通气反应降低[30]是个重要因素；同时亦证明高原肺水肿易发生在夜间睡眠时[31]，因处于睡眠状态，通气功能降低，易诱发高原肺水肿。

参 考 文 献

1. 西藏军区总医院医疗组等：西藏军区高原适应不全症研究资料选编，123页，1974
2. 第152野战医院：全军高原适应不全症防治科研协作会议资料选编，197页，1976
3. Hackett PH, et al: Lancet I: 1149, 1976
4. Whayne TF, et al: J Appl Physiol 25:729, 1968
5. Viswanathan R,et al:Amer Rev Resp Dis 100:327,1969
6. Krishna R, et al:Indian J Exp 11:66,1973
7. Teplitz C, et al:Circulation 48(Suppl):223,1973
8. Hyers TM, et al:Federation Proc 37:292,1978
9. Editoriol: Br Med J 3:65,1972
10. Viswanathan R,et al:Amer Rev Resp Dis 100:342,1969
11. Recavarren S: Circulation 32:177,1966
12. Hultgren HN, et al:Circulaton 34:111—132,1966
13. Hultgren HN,Flamm MD:Modern Concepts of Cardiovascular Dis 38:1,1969
14. Hultgren HN,et al:Circulation 44:759,1971
15. Hackett PH,et al:N Engl J Med 302:1070,1980
16. Arias-Stella J,Saldana M:Circulation 28:915,1963
17. Curmingham EL,et al,J Appl Physiol 37:362,1974
18. Arias-Stella J,Kruger H:Arch Path 76:147,1963
19. Marticorena E,et al:Dis Chest 45:273,1964
20. 胡治琦等：中华内科杂志 11:727, 1963
21. Nayak NC,et al:Amer J Path 45:381,1964
22. Hultgren HN,et al:Circulation 29:393,1964
23. 第八医院：西藏军区高原适应不全症防治研究资料选编180页，1974
24. Houston CS:JAMA 236:2193,1976
25. 152野战医院：中国人民解放军第二届高原适应不全症防治科研协作会议资料选编,86页,1978
26. Staub NC,et al:J Appl Physiol 22:227,1967
27. Snashall PD,et al:J Appl Physiol 42:624,1977
28. Cunningham JH,Richardson RH:Heart and Lung 6:617,1977
29. Guyton AC,Lindsey AW:Circ Res 7:649,1959
30. Laskshminarayan S,Pierson DJ:Amer Rev Resp Dis 111:869,1975
31. Grover RF:in "Advances in Cardiology" vol 27,p.1, ed by John HK Vogel, Santa, Barbar,Calif,1981

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

Experimental High-altitude Pulmonary Edema of Rats

Liu Shiqun, Gao Jingsheng, Li Deqing, Yang Yingbo, Kou Hui

(Department of Pathophysiolog, The Third Military Medical College)

Adult albino rats were exposed to simulated high altitude of 5000 m for 72 hours. Mild degree of interstitial pulmonary edema was observed under light microscope. Rats with the left lung excised were subjected to hypoxice of the same degree for 48 hours. On histologic examinations interstitial edema of the right lung was more obvious than that of the previous group. In isolated alveolus or in small groups of alveoli, edematous fluid could he seen.

There were perivascular and peribronchial "Cuffs". The former were supposed to be accumulation of edema fluid leaking from the capillaries at the level of alveoli. The latter might be the result of extension of perivascular fluid to the peribrochial space.

Excision of the left lung may result in a rise in pulmonary arterial pressure and over perfusion in certain areas remaining lung. Hypoxia may intensify the above changes. Pulmonary hypertension and overperfusion may in force promote the genesis of pulmonary edema.

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.ne

大白鼠实验性高原肺水肿（正文见257页）

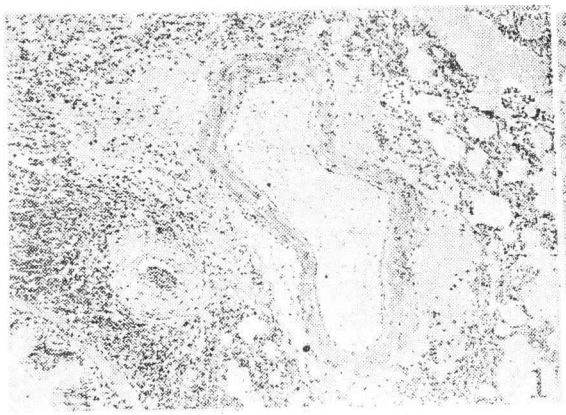


图1　缺氧48小时，支气管旁肺动脉周围水肿“袖套”（86倍）。

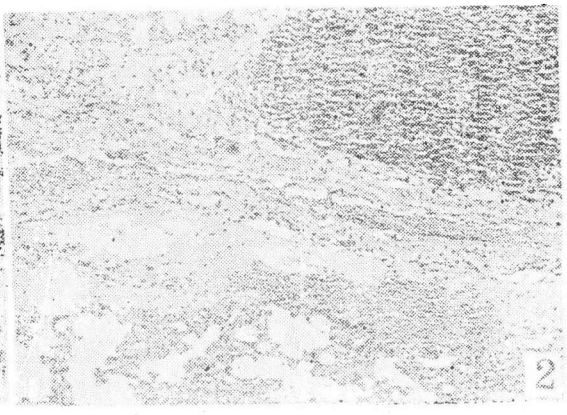


图2　缺氧48小时，支气管旁肺动脉的纵形切面的水肿“袖套”，其中有小血点（86倍）。

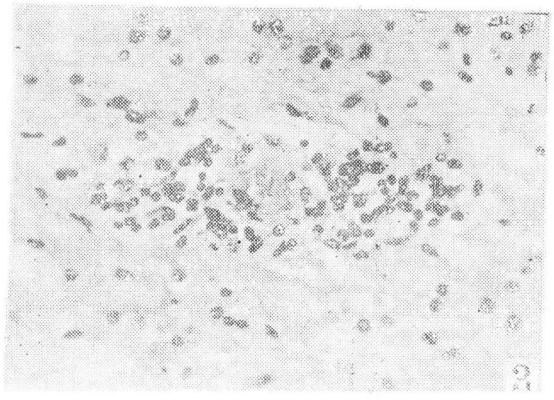


图3　缺氧24小时，支气管与肺动脉之间形成的水肿“袖套”（86倍）。

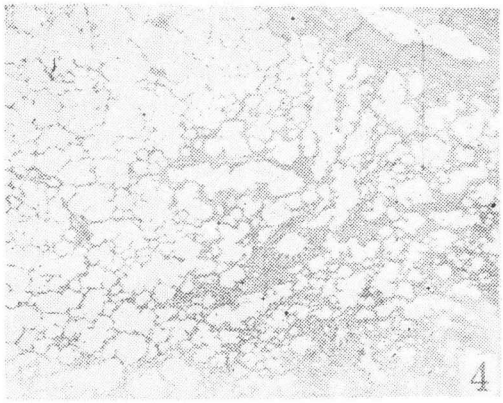


图4　缺氧48小时，斑块状间质水肿区与代偿性肺气肿区形成鲜明对比（29倍）。

阶梯式间断性缺氧复合运动锻炼的超声心动图观察（正文见263页）

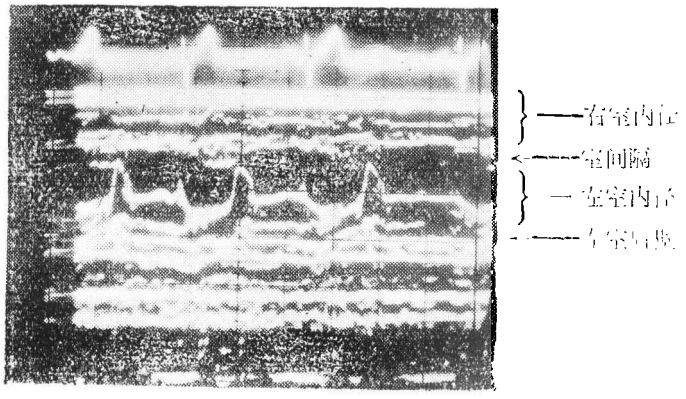


图1（A）为××平原静息时的超声心动图

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.ne