



# Pulmonary Hypertension

# 肺动脉高压

■ 杜军保 唐朝枢 主编



北京大学医学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

# 肺动脉高压

## Pulmonary Hypertension

主    编    杜军保    唐朝枢  
主    审    李万镇  
副主编    张清友    刘新民    金红芳  
编    委    (按姓氏笔画为序)  
            刘  叠    刘新民    牟向东    齐建光  
            张凤文    张清友    李天水    李俊霞  
            李晓惠    杜立中    杜军保    杜忠东  
            周同甫    金红芳    赵  斌    唐朝枢  
            梁  晨    鲁炜慧  
主编助理  刘  叠    张凤文

北京大学医学出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

肺动脉高压 / 杜军保 唐朝枢 主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2009.

ISBN 978-7-81116-614-9

I. 肺… II. ①杜… ②唐… III. 肺性高血压—诊疗 IV. R544.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 094631 号

## 肺动脉高压

主 编: 杜军保 唐朝枢

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: [booksale@bjmu.edu.cn](mailto:booksale@bjmu.edu.cn)

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 冯智勇 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 19.5 字数: 494 千字

版 次: 2010 年 3 月第 1 版 2010 年 3 月第 1 次印刷 印数: 1—2000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-614-9

定 价: 61.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学部科学出版基金

资助出版



## 前 言

肺动脉高压是心肺血管疾病常见的病理生理环节，严重影响着基础疾病的发展及结局，重症肺动脉高压对于人类健康造成极大的威胁。近年来在肺动脉高压的发生机制、诊断以及治疗领域取得了令人瞩目的成就，显著促进了肺动脉高压诊治技术的进步。然而，当前我国尚缺少能够反映当今相关领域基础理论、专业技术以及学术进展的专业著作。有鉴于此，我们组织该领域的相关专业人员编著了《肺动脉高压》一书，希望对读者进一步了解肺动脉高压的研究进展和临床工作有所帮助。

本书包括2篇（肺动脉高压总论以及肺动脉高压各论），共计18章。在肺动脉高压总论中，涉及正常肺循环的解剖与生理学、肺动脉高压的分类、病理学、发病机制、诊断、治疗等内容；在各论中涉及慢性阻塞性肺疾病与肺动脉高压、先天性心脏病与肺动脉高压、特发性肺动脉高压、新生儿持续肺动脉高压、结缔组织病与肺动脉高压、慢性血栓栓塞性肺动脉高压、睡眠呼吸障碍与肺动脉高压、门静脉高压相关性肺动脉高压、左心疾病相关性肺动脉高压、人类免疫缺陷病毒感染相关性肺动脉高压以及肺静脉闭塞病、肺毛细血管瘤与肺动脉高压等。内容全面、系统，集中反映了肺动脉高压的新理论与新技术，注重基础理论与临床实践相结合。在介绍国际相关领域研究进展的同时，作者也注重介绍我国在该领域取得的相关进展，以期比较全面地给读者提供该领域的相关知识、观点以及新成果。

本书适合于内科学、呼吸病学、心血管内外科、儿科学等临床工作者以及基础医学研究者学习参考。

由于我们的学识和经验有限，内容疏漏及不当之处在所难免，欢迎读者给予批评指正。

杜军保 唐朝枢

2010年1月

# 目 录

## 上篇 肺动脉高压总论

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| 第一章 正常肺循环的解剖与生理学                  | 3   |
| 第一节 肺血液循环的功能解剖                    | 3   |
| 第二节 肺循环的血流动力学                     | 3   |
| 第三节 肺循环的调节                        | 7   |
| 第四节 肺循环的功能                        | 9   |
| 第二章 肺动脉高压的分类及特点                   | 13  |
| 第三章 肺动脉高压的病理学                     | 19  |
| 第一节 肺动脉高压时肺血管结构改变                 | 19  |
| 第二节 肺动脉高压导致的心脏病理改变                | 24  |
| 第三节 某些疾病状态下的肺血管病理变化               | 24  |
| 第四章 肺动脉高压的发生机制                    | 27  |
| 第一节 肺动脉高压发生机制概论                   | 27  |
| 第二节 低氧性肺动脉高压的发生机制                 | 42  |
| 第三节 先天性体-肺(循环)分流性心脏病相关性肺动脉高压的发生机制 | 70  |
| 第四节 特发性肺动脉高压的发生机制                 | 94  |
| 第五节 血栓栓塞性肺动脉高压的发生机制               | 102 |
| 第五章 肺动脉高压的诊断                      | 120 |
| 第一节 概论                            | 120 |
| 第二节 病史及体格检查                       | 124 |
| 第三节 胸部 X 线检查                      | 124 |
| 第四节 心电图检查                         | 125 |
| 第五节 肺功能检查及血气分析对肺动脉高压的估测           | 127 |
| 第六节 多普勒超声心动图检查                    | 128 |
| 第七节 放射性核素显像检查                     | 139 |
| 第八节 胸部 CT 检查                      | 141 |
| 第九节 磁共振成像                         | 143 |
| 第十节 6 分钟步行试验                      | 145 |
| 第十一节 右心导管检查                       | 148 |
| 第六章 肺动脉高压的治疗                      | 156 |
| 第一节 肺动脉高压的治疗策略                    | 156 |
| 第二节 肺动脉高压的治疗                      | 157 |

|                     |     |
|---------------------|-----|
| 第三节 肺动脉高压治疗面临的问题及展望 | 167 |
|---------------------|-----|

## 下篇 肺动脉高压各论

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 第七章 慢性阻塞性肺疾病与肺动脉高压       | 175 |
| 第一节 概述                   | 175 |
| 第二节 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压形成的原因 | 176 |
| 第三节 COPD 合并肺动脉高压的临床表现    | 179 |
| 第四节 COPD 合并肺动脉高压的诊断      | 180 |
| 第五节 COPD 合并肺动脉高压的治疗      | 182 |
| 第八章 先天性心脏病与肺动脉高压         | 193 |
| 第一节 病理改变及其发病机制           | 193 |
| 第二节 诊断和评价                | 200 |
| 第三节 治疗方法及其展望             | 203 |
| 第九章 特发性肺动脉高压             | 213 |
| 第十章 高原病                  | 221 |
| 第一节 高原病概述                | 221 |
| 第二节 高原肺水肿                | 226 |
| 第三节 高原性心脏病               | 230 |
| 第十一章 新生儿持续肺动脉高压          | 235 |
| 第十二章 结缔组织病与肺动脉高压         | 252 |
| 第十三章 慢性血栓栓塞性肺动脉高压        | 262 |
| 第十四章 睡眠呼吸障碍与肺动脉高压        | 278 |
| 第十五章 门静脉高压相关性肺动脉高压       | 282 |
| 第十六章 左心疾病相关性肺动脉高压        | 290 |
| 第十七章 人类免疫缺陷病毒感染相关性肺动脉高压  | 294 |
| 第十八章 肺静脉闭塞病、肺毛细血管瘤与肺动脉高压 | 299 |
| 第一节 肺静脉闭塞病               | 299 |
| 第二节 肺毛细血管瘤               | 301 |

上 篇

# 肺动脉高压总论



# 第一章 正常肺循环的解剖与生理学

## 第一节 肺血液循环的功能解剖

肺的血液循环由两部分组成，即肺循环和支气管循环。肺循环由以下几个功能部分组成：储血器（右心房）、泵（右心室）、分布系统（肺动脉及其分支）、交换系统（肺泡毛细血管）及集合系统（肺静脉及其分支）。其主要功能是收集全身的静脉血液，靠泵的作用使其通过肺泡毛细血管进行气体交换，然后再将动脉化的血液运送至左心房和左心室。肺循环是一个低压力、低阻力、高流量的系统。由于肺循环属于功能性而不是营养性血管系统，其结构与体循环并不完全相同。与体循环血管相比，肺循环途径较短，血管短粗且壁薄，分支较多，肺微动脉壁的平滑肌稀少，但仍有神经支配。肺毛细血管由结缔组织支架撑开形成围绕肺泡囊的密集网络。肺泡和毛细血管的结构与大小使其可以对新出现的跨壁压（空气、动脉和静脉压力）迅速作出反应而发生变化。据估计，在静息状态下肺毛细血管的表面积达  $60\sim 70\text{m}^2$ ，约为体表面积的 40 倍，运动期间则可增至  $90\text{m}^2$ ，这是由于肺内原先闭合的血管全部开放所致。

支气管循环接受来自胸主动脉的支气管动脉的动脉血，其主要功能是提供血液以营养气管、支气管、细支气管包括末梢细支气管的管壁，肺的支持组织、神经以及肺动、静脉的外包膜。但在正常情况下，肺泡壁、肺泡管和呼吸性细支气管不是通过支气管动脉而是通过肺泡毛细血管接受动脉血的。支气管循环的生理意义在于：除少部分流经支气管动脉的血液进入体循环的静脉（如奇静脉）回至右心室，然后进入到肺循环使之动脉化，支气管静脉血的 75%~80% 进入肺静脉。

两组血管系统之间存在多个水平上的吻合支：支气管动脉至肺动脉各级分支根部间的吻合支、支气管动脉支与肺静脉支的吻合干、支气管毛细血管网与肺泡毛细血管网间及支气管动脉、肺动脉和肺静脉三者间的吻合支。支气管循环分流入肺静脉的血量约占 1%~2%，一般无多大影响，然而当出现肺动脉狭窄或阻塞等病理情况时，支气管血流则大为增多，一方面可给肺泡组织和肺泡管带来营养物质和清除代谢产物，使这些组织在肺血流中断时也能存活；另一方面，经支气管循环分流到肺静脉内的静脉血增多，导致动脉血氧饱和度不足。

## 第二节 肺循环的血流动力学

间接测量评估器官的功能是一种独特的方法，在对患者进行肺循环血流动力学检测时，需要了解以下几个重要概念：

### 一、肺血容量

正常成年人安静状态下，肺的循环血容量约为  $450\sim 600\text{ml}$ ，占人体循环血量的 9%。由于肺循环血管的扩张性很大，肺血容量的变动范围较大。在用力呼气时，肺部血容量减少至

约 200ml；而在深吸气时可增加到约 1000ml。由于肺的血容量较大，而且变化范围较大，因此，肺循环血管起着储血库的作用，可以调节肺循环和体循环的血量。当机体失血时，肺循环可将一部分血液转移至体循环，起代偿作用。

## 二、肺循环的压力

### (一) 血管内压 (intravascular pressure)

肺循环的压力主要是指血管内压，即血管腔内在任一点上与大气压的压差。肺循环的压力极低。Naeije 等应用右心导管测量健康成年人卧位时的肺循环血流动力学参数，热稀释法测得肺循环血流量 (Q) 平均为 6.4L/min (4.4~8.4L/min)，肺动脉收缩压为 19mmHg (13~26mmHg)，肺动脉舒张压为 8mmHg (6~10mmHg)，肺动脉平均压 (PAMP) 为 13mmHg (7~19mmHg)，右房压 (RAP) 为 5mmHg (1~9mmHg)，肺循环阻力 (PVR) 是  $55 \text{ dyn} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ 。如以主动脉平均压为 13.33kPa (100mmHg) 计算，则肺动脉平均压仅为主动脉平均压的 1/6~1/7。

### (二) 血管周围压力 (circumvascular pressure)

肺毛细血管与肺泡气体之间隔一层极薄的肺泡上皮细胞，毛细血管不能从肺泡得到多少支持作用，随其内部和周围的压力变动而易发生萎陷或充胀。肺泡毛细血管周围压力与肺泡内压 (通常接近大气压) 十分接近，在某些特殊情况下，可因附着于肺泡表面的液体产生表面张力而减小。肺动脉和肺静脉因全部位于肺外和胸廓内，其周围压力是胸内压，而较小的肺血管周围压力介于肺泡内压与胸腔内压之间。

### (三) 跨壁压 (transmural pressure)

指血管腔内压与周围组织压之间的压差。当血管腔内压超过血管外的压力时，跨壁压为正压；当血管腔内压低于其周围的压力时，跨壁压则为负压。正的跨壁压有使血管扩张的倾向，血管周围的压力较大时，血管倾向于受压缩或萎陷。当肺毛细血管的跨壁压超过跨壁的胶体渗透压 (即血浆蛋白渗透压减去毛细血管周围组织间隙中蛋白质的渗透压) 时，液体从肺毛细血管内透至组织的力大于组织间隙液体进入毛细血管的力，从而导致肺水肿。如二尖瓣狭窄的患者，血流在左心房和右心室之间循环受阻，其左心房压力可升至 2.79kPa (21mmHg)，此时肺毛细血管压力可高达 2.93~3.46kPa (22~26mmHg)，足以引起肺水肿。

### (四) 驱动压 (driving pressure)

指血管内的一点与其下端的另一点之间的压力差，是克服摩擦阻力和使血液在这两点之间流动的压力。在硬管模型中，假定推动压为 1.33kPa (10mmHg)，无论两点的压力是 3.33kPa (25mmHg) 和 2.00kPa (15mmHg)，或是 2.00kPa (15mmHg) 和 0.67kPa (5mmHg)，都将产生同样的液流量。但在可扩张的血管中，由于较大的跨壁压使血管扩张，减少其中血流的摩擦力，因而压力较高处的血流量也较大。肺动脉平均压为 2.00kPa (15mmHg)，左心房压为 0.67kPa (5mmHg)，因此肺循环的驱动压为 1.33kPa (10mmHg)。

## 三、肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR)

在一个流线恒流的血流动力系统中，根据压差和血流的比值可以计算出阻力的大小，即  $R = \Delta P / Q$ 。由 Poiseuille 公式，简单液体流经圆柱形管道时，液体流量为：

$$Q = \pi (P_i - P_o) r^4 / 8\eta l$$

其中,  $Q$  为流量,  $\pi$  为圆周率,  $P_i$  为流入压,  $P_o$  为流出压,  $r$  为管道半径,  $\eta$  为液体黏滞度,  $l$  为管道长度。

$$\text{则: } R = \Delta P / Q = 8\eta l / \pi (P_i - P_o) r^4$$

从上式可以看出, 血流阻力与血管的长度和血液的黏滞度成正比, 而与血管半径的 4 次方成反比。这可以解释为什么阻力对管道口径的微小变化极度敏感。在肺循环功能的调节中, 也主要通过改变肺血管口径来调节血管阻力, 并进一步影响肺血流量。因此, PVR 是反映肺阻力血管缩小或扩张状态的良好指标, 有助于检测病变导致的肺血管重构和 (或) 张力的改变。血液的黏滞度对血流阻力的影响主要取决于血细胞比容、血流切率和温度。

对于肺循环阻力还应考虑整个肺循环的情况, 包括肺动脉、肺小动脉及毛细血管的压强与肺血流量, 那么, 肺循环阻力为:

$$PVR = (PAMP - PCWP) / Q_p$$

其中, PVR 为肺循环阻力, PAMP 为肺动脉平均压, PCWP 为肺毛细血管楔压,  $Q_p$  为肺循环血流量。

肺循环作为一个动态系统, 受到多种因素的影响, 如肺动脉压的变化、血管活性物质的变化、肺水肿情况及神经调节的变化等。因此, 在不同的生理条件、病理条件下, 肺血管阻力也会随之变化。

#### (一) 肺血管阻力的被动改变

肺血流增多和肺动脉压增高时, 在正常条件下处于闭合的毛细血管开放, 另外毛细血管各段变粗、扩张, 从而使血管总阻力降低。在吸气时, 肺容量增加、肺泡扩张, 肺泡间血管受牵拉管径变大, 则肺血管阻力降低。但肺泡压增加时可压迫肺泡毛细血管, 增加血管阻力, 减少血液通过。

#### (二) 肺血管阻力的主动改变

肺小动脉平滑肌在交感神经和副交感神经的支配下收缩和舒张, 以改变血管阻力。血管活性物质如肾上腺素、组胺、5-羟色胺、乙酰胆碱可引起肺小动脉的舒缩从而改变血管阻力。此外, 低氧是引起肺血管收缩的重要生理性刺激。这一机制调节肺泡血液的再分配, 使血液转向肺泡氧分压较高的肺泡毛细血管, 防止动脉低氧血症的发生。

#### (三) 肺血管阻力的病理性改变

在许多病理情况下, 肺血管阻力可能增加。如: 低氧性肺血管收缩、管腔内阻塞 (栓塞、血栓等)、血管壁疾病 (动脉硬化、多发性结节性动脉炎等)、肺间质纤维化、血管被肿瘤病变浸润等。

### 四、肺血流量

#### (一) 肺血流量的测量

##### 1. 肺循环血液总量的测量

肺循环压力很低, 其血流量却相对较高。正常情况下, 由于有小部分支气管静脉血液经吻合支直接进入肺静脉和右心房, 部分冠脉循环的血液也直接回到左心, 因此成年人肺循环血流量略低于体循环血流量。肺循环的血流量可通过右心导管测量。

正常情况下, 在无病理性分流或分流位于房室水平时, 肺循环血流量即等于右心排血



量。应用 Fick 原理或指示剂稀释法可较准确地计算出肺循环血液总量。Fick 原理是：稳定条件下，每分钟身体所有组织从血液中摄取的氧量被流经肺的混合静脉血的等量氧所补充。如果测出身体每分钟的氧消耗量（即氧的摄取量），就等于每分钟加于混合静脉血的氧量。如果也测出加于每升混合静脉血的氧（即动脉血氧浓度与混合静脉血氧浓度之差），就可用下式计算出：

$$\text{肺循环血流量 (L/min)} = \frac{\text{氧消耗量 (ml/min)}}{\text{肺静脉血氧含量 (Vol\%)} - \text{肺动脉血氧含量 (Vol\%)}} \times \frac{1}{10}$$

## 2. 肺毛细血管血流量测量

由于  $\text{N}_2\text{O}$  摄取量受肺毛细血管血流的限制，所以使用身体体积描记器测量  $\text{N}_2\text{O}$  摄取量，可以算出肺毛细血管的血流量。在正常情况下，肺毛细血管血流呈搏动状，当右心每搏输出量低于肺毛细血管床容量时，搏动的血流为气体交换提供了更多的时间；若心输出量超过肺毛细血管床容量，一些血流很快冲过毛细血管，于是气体交换的时间较少。

## 3. 两肺各部分血流量分布的测量

应用放射性颗粒或同位素方法可测出两肺各部分肺血流量的分布情况。将  $^{133}\text{Xe}$  溶于生理盐水静脉注射后，由于这一气体在血液中溶解度小，当含有  $^{133}\text{Xe}$  的血液通过肺泡毛细血管时， $^{133}\text{Xe}$  就从血液中释放入肺泡中，用放置于胸廓上的体外探测器可确定没有含放射性气体的肺的范围，即无血流的肺泡部分。

### （二）肺血流的分布

肺血流的分布呈不均一性。在人体右心输出量中，流经右肺占 55%，左肺占 45%。通过放射性同位素方法测定，人体两肺各部分的血流也不均衡。其影响因素包括重力、运动、姿势、血压及肺泡压等。

#### 1. 重力、运动、姿势对肺血流分布的影响

由于重力对肺血管阻力和肺上部、肺下部血液的作用，肺血流呈明显的梯度分布，肺尖部与肺底部血流量相差数倍，并且受姿势和运动的影响。卧位时人体肺尖血流增加，肺底血流基本不变，使得肺尖和肺底血流基本一致，但肺后区血流较前部增多。倒悬位时肺尖血流超过肺底。运动时，肺上、下部血流均增加，血流的区域性差异减小。Amis 的实验报道，在健康成年人，应用放射性核素技术 ( $^{133}\text{Xe}$ ) 在直立位、仰卧位、俯卧位及侧卧位测定垂直方向的血流梯度分别为 6.8、1.4、3.3 和 11.5（单位：垂直方向上单位距离的血流量改变的百分数，% change Q per cm）。

除了这种依赖于重力的血流梯度外，在水平方向上也有相似的依赖于距离的肺血流分布。卧位时（仰卧或侧卧），在同样的垂直水平测定肺血流量，发现在从肺顶部到肺底部的方向上呈现距离相关的血流梯度，肺血流量逐渐减小。而且，肺容量的轻微变化就会显著影响这种卧位水平上的肺血流分布梯度。肺容量加大，就会造成肺血流梯度减小甚至完全消失。卧位水平的肺血流梯度的形成机制可能与腹腔脏器和纵隔对肺的挤压有关，但在俯卧位时却不存在这种肺血流分布梯度现象，目前原因还不清楚。

#### 2. 血管压与肺泡压对肺血流分布的影响

West 根据肺动脉压 (Pa)、肺泡压 ( $P_A$ ) 和肺静脉压 ( $P_V$ ) 之间的相互关系对肺血流量的影响，把肺由上而下分为 I、II、III 三个区带。I 区带（肺上部）：肺泡压大于肺动脉压或毛细血管压，驱动压不再是肺动脉压与左心房压之差，而等于肺动脉压减去肺泡压。因其是负值，故血流通过很少。正常情况下 I 区带不存在，但当肺泡压异常增高，肺动脉压下

降时, I 区带可出现于肺上部。II 区带(肺中部): 肺动脉压超过肺泡压, 但肺泡压大于静脉压。在这一区带中, 血流取决于跨壁压, 任何肺泡压的增加或动脉压的减小都可使血流减少。III 区带(肺下部): 肺动脉压大于肺泡压; 血流由肺动脉压减去肺静脉压的驱动压来决定。由于在肺底部的跨壁压增加, 此处血管充分开放, 血流阻力小, 血流量较多。Hugher 等修改了这种肺三区模式, 在肺底部增加了一个 IV 区, 变为肺四区模式。IV 区血流量较低, 原因可能是此区内较大血管的血管外压力较高, 血管壁受压使血流阻力上升, 血流量下降。上述区域划分主要是根据功能而非解剖标志, 其分界取决于机体的病理生理状态。任何病理状态使肺动脉压力下降(如失血), 则可致肺上部血流减少; 而某些病理因素使肺动脉压力升高时(如吸入低氧气体、剧烈运动), 则肺上部血流增加, 有时可增加 10 倍, 而肺底部血流仅增加 1 倍。

### 3. 肺部病理改变对肺血流分布的影响

局部肺组织发生病理改变可影响这部分肺血流。如: 缺氧, 肺组织的炎症、坏死、纤维化以及肿瘤压迫和动脉硬化均可导致局部肺血流减少。

### (三) 肺血流的调节

#### 1. 神经调节

肺循环血管受交感神经和迷走神经支配。刺激交感神经对肺血管的直接作用是引起收缩和血流阻力增大。但在整体情况下, 交感神经兴奋时体循环的血管收缩, 将一部分血液挤入肺循环, 使肺循环内血容量增加。循环血液中的儿茶酚胺也有同样的效应。刺激迷走神经可使肺血管舒张。乙酰胆碱也能使肺血管舒张, 但在流经肺部后即分解失活。

#### 2. 体液调节

肾上腺素、去甲肾上腺素、血管紧张素 II、血栓素  $A_2$ 、前列腺素  $F_{2\alpha}$ 、内皮素-1 等能使肺循环的微动脉收缩。组胺、5-羟色胺能使肺循环静脉收缩, 但在流经肺循环后即分解失活; 心房利钠肽、一氧化氮、一氧化碳、硫化氢及肾上腺髓质素等可使肺血管舒张。

#### 3. 局部化学因素的调节

肺泡气的氧分压对肺部血管的舒缩活动有明显的影响。急性或慢性的低氧都能使肺部血管收缩, 血流阻力增大。引起肺血管收缩的原因是肺泡气的氧分压低而不是血管内血液的氧分压低。当一部分肺泡内气体的氧分压低时, 这些肺泡周围的微动脉收缩。在肺泡气的  $CO_2$  分压升高时, 低氧引起的肺部微动脉的收缩更加显著。可见肺循环血管对局部低氧发生的反应和体循环血管不同。肺部血管对低氧发生缩血管反应的机制, 目前还不完全清楚。有人推测低氧可能使肺组织产生一种缩血管物质, 也有人认为必须有血管内皮的存在才能发生这种缩血管反应。肺泡低氧引起局部缩血管反应, 具有一定的生理意义。当一部分肺泡因通气不足而氧分压降低时, 这些肺泡周围的血管收缩, 血流减少, 而使较多的血液流经通气充足、肺泡气氧分压高的肺泡。否则, 血液流经通气不足的肺泡, 血液不能充分氧合, 这部分含氧较低的血液回流至左心房, 就会影响体循环血液的含氧量。当吸入气氧分压过低时, 例如在高海拔地区, 可引起肺循环动脉广泛收缩, 血流阻力增大, 故肺动脉压显著升高。长期居住在高海拔地区的人, 常可因肺动脉高压使右心室负荷长期加重而导致右心室肥厚。

## 第三节 肺循环的调节

肺循环是一个相对低压力、低阻力和扩张性系统。肺循环的调节与其他组织的血液循环

的调节不同,它可通过肺血管的被动扩张与压缩及肺血管平滑肌的主动舒缩来进行。具有被动调节及主动调节两种机制。

在被动调节中,血液流体静力压及心输出量是两个主要调节因素。由于肺血管壁薄,内压低,弹性纤维与平滑肌相对不发达,可扩张性大,重力、肺泡压、胸内压、血管内压及心输出量等诸多因素均可使其被动扩张或压缩。

在正常肺循环中,重力是决定肺区域血流变化的主要因素,用重力影响的肺动脉压、静脉压和肺泡压就可以解释正常肺血流灌注分布的生理不均衡性。与此同时,应用单光子发射CT进行三维重构发现,从肺中央向外周的血流也渐少,这可能反映了肺血管几何形态学的固有效应。

肺循环主动调节是指肺血管平滑肌在神经(中枢神经系统的直接作用、自主神经系统的调节及外周化学感受器和压力感受器的反射机制等)、体液和化学因素(血中氢离子浓度等)及血管自身调节作用下产生的舒缩反应,使肺血管的阻力与肺循环压力发生变化。

在肺内存在着一种主动调节机制,某种程度上能够矫正肺血流依赖重力而被动性地分布:PO<sub>2</sub>降低可以增加肺血管张力。首先由 von Eulerhe Liljestrand 发现报告了低氧性肺血管收缩现象。酸中毒、混合静脉血 PO<sub>2</sub>降低、反复缺氧(在某些实验模型中)、围产期缺氧、肺段体积缩小、抑制环氧化酶、抑制一氧化氮(NO)及某些药物或递质(包括阿米三嗪及小剂量的5-羟色胺)都可以增强低氧性肺血管收缩。而碱中毒、高碳酸血症、肺血管压或肺泡压的增高、扩血管性的前列腺素、NO、补体激活、小剂量的内毒素、钙通道阻滞剂、受体兴奋剂及硝普钠都可以抑制低氧性肺血管收缩。缺氧感受器的这种反应是双向的,当PO<sub>2</sub>进行性降低到35~40mmHg时这种反应逐渐增强,当缺氧进一步加重时这一反应又减弱。

缺氧引起的周围血管阻力增加主要是微小动脉的前毛细血管收缩所致。动物实验模型已证实,缺氧性肺血管收缩仅仅是一种中等程度效应的反馈机制,这种机制对肺病变不均一患者的动脉血氧合可产生实质性的改善。

肺循环由丰富的自主神经系统控制着,包括肾上腺素能神经、胆碱能神经及非肾上腺素能非胆碱能神经(NANC),但自主神经系统在控制肺血管张力中所起的作用很小,自主神经的主要作用是调节近端肺血管的顺应性。

近几年来,放射免疫分析技术和免疫荧光方法等在肺循环研究中的应用,使人们对肺循环在细胞和分子水平的调节机制有了更多的了解。

### 一、肽对肺血管的作用

近来的研究表明,肽不仅存在于神经组织,而且也普遍存在于其他组织中。在肺内包括血管紧张素Ⅱ、血管紧张素Ⅰ、内皮素-1、肾上腺髓质素、尾加压素、缓激肽、胆囊收缩素、脑啡肽、嗜酸性粒细胞趋化肽、神经降压素、致痉挛性肺肽、P物质、血管活性肠肽(VIP)。血管紧张素转化酶使缓激肽失活并激活血管紧张素Ⅰ使之转化为血管紧张素Ⅱ。

血管紧张素Ⅱ、内皮素-1、尾加压素、致痉挛性肺肽及P物质可使肺血管平滑肌收缩,而肾上腺髓质素、VIP使血管舒张。目前认为VIP是一种既非肾上腺素能、又非胆碱能的舒肺血管神经肽。它存在于支配肺血管的神经中,具有神经递质或神经调制物的性质。据报道,缓激肽在缺氧或与前列腺素E<sub>2</sub>同时存在的情况下,可诱发中等程度的高渗透性肺水肿。

## 二、花生四烯酸代谢产物对肺血管的调节作用

花生四烯酸属多不饱和脂肪酸,也是体内的必需脂肪酸之一,其重要的衍生物包括前列腺素、血栓素及白细胞三烯。花生四烯酸本身对静息张力较高的肺血管平滑肌显示进一步收缩血管的效应,而对处于低氧性肺血管收缩状态的肺动脉平滑肌具有舒张作用。肺的前列腺素含量非常丰富。动物实验显示  $\text{PGF}_{2\alpha}$  对肺血管平滑肌有强烈的收缩作用。而  $\text{PGE}_2$  对肺血管平滑肌的作用则有血液浓度依赖的双向性——血液浓度高时促进肺血管平滑肌收缩,血液浓度低时促进肺血管平滑肌舒张。 $\text{PGs}$  在低氧性肺血管收缩状态下使肺血管扩张,有利于减少缺氧造成的不利后果。血栓素  $\text{TXA}_2$  和  $\text{TXB}_2$  具有收缩肺血管作用。具有强烈舒血管作用的前列环素 ( $\text{PGI}_2$ ) 和具有强烈缩血管作用的血栓素  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ ),两者间的平衡是维持正常血管紧张性的重要因素。最近研究发现,花生四烯酸在脂氧化酶作用下产生的白细胞三烯 (leukotrienes,  $\text{LTs}$ ) 在调节肺血管紧张性和诱导  $\text{TXA}_2$  释放中具有重要作用。最基本的机制是花生四烯酸浓度增加时,可导致血栓素合成酶的活性加强。 $\text{LTC}_4$  还有促进前列腺素  $\text{PGI}_2$  合成的作用。

有研究证实,花生四烯酸代谢产物与急性肺损伤时出现的早期肺动脉高压有关。在内毒素血症时,血栓素  $\text{B}_2$  ( $\text{TXB}_2$  系  $\text{TXA}_2$  的破坏产物) 增加与肺动脉压增高一致,进一步用  $\text{TXA}_2$  抑制剂进行预处理,可阻止注射内毒素后所出现的早期肺动脉高压,因此提示,  $\text{LTs}$  可诱发  $\text{TXA}_2$  释放而促使肺血管收缩。最近有学者提出,缺氧可刺激  $\text{LTs}$  的合成而使肺血管收缩。

## 三、气体信号分子对肺血管的调节

研究表明,乙酰胆碱 ( $\text{ACh}$ )、 $\text{A}_{23187}$ 、缓激肽等导致肺血管舒张的机制是由于其作用于血管内皮细胞的  $\text{M}$  受体,使其释放  $\text{NO}$ ,而后者可通过刺激动脉平滑肌的鸟苷酸环化酶,导致  $\text{cGMP}$  增加,引起血管舒张。继  $\text{NO}$  发现之后,学者们相继研究并证实一氧化碳 ( $\text{CO}$ ) 对于肺循环具有重要调节作用。近来我们提出内源性硫化氢是心血管功能调节的新型气体信号分子,具有舒张肺动脉的作用。进一步的研究结果发现内源性二氧化硫 ( $\text{SO}_2$ ) 对肺循环具有调节功能。

血红蛋白能够抑制这些物质引起的平滑肌舒张,并能同时阻止  $\text{cGMP}$  的增加。这和出血后产生血管痉挛的病理生理机制有着重要关系,出血处红细胞释放出来的血红蛋白可抑制邻近血管壁局部释放内皮细胞衍化舒张因子 ( $\text{EDRF}$ ),因而加强了血管痉挛的程度。

总之,体内某些活性物质对肺血管平滑肌的作用,还需要血管本身的一些因素参与。这种存在于血管壁本身的主动自身调节系统,对于维持肺血管的正常舒缩活动和病理生理机制可能具有重要意义。

# 第四节 肺循环的功能

## 一、保证肺泡内有效气体交换

静脉血经肺动脉至肺泡毛细血管进行气体交换,使血液动脉化。之后,由肺静脉收集回左心,以保证全身各部分的组织供氧。

## 二、作为储血库和过滤器

肺循环血量占全身总血量的 9%，而肺毛细血管床血量占肺血量的 25%，其余大部分分布在肺动脉床和肺静脉床内。当人体处于卧位时，肺循环血量进一步增多。随着肺血管扩张程度的不同，肺总血量可有 25%~50% 的变动，因此可作为人体血流动力学储血库。另外，肺循环可去除体循环静脉系内的游动血栓、气泡、脂肪微粒等，防止心、脑等重要器官受损。

## 三、参与代谢

肺的代谢功能及其在机体病理生理过程中的重要地位越来越受到广泛重视。

### （一）肺表面活性物质

肺表面活性物质（pulmonary surfactant, PS）是由Ⅱ型肺泡上皮细胞合成和分泌的。其主要生理作用是降低肺泡腔气液界面表面张力，使肺泡在较低的压力下仍能保持膨胀而不萎陷，避免通气/血流比例失调，同时由于 PS 可稳定肺泡内压，防止毛细血管内液渗入肺泡腔。任何病理情况造成 PS 合成和分泌减少或消耗和灭活增多均可影响其发挥正常生理功能，可导致呼吸窘迫综合征（RDS）的发生。

### （二）前列腺素

肺是前列腺素（prostaglandin, PG）合成、释放和失活的主要场所。肺血管内皮细胞合成分泌的前列腺素主要是  $\text{PGI}_2$ ，其主要功能为舒张血管平滑肌、改变动脉血流阻力和血压及抑制血小板的聚集。其作用机制与刺激血小板  $\text{IP}_3$  受体和提高血小板 cAMP 浓度有关。 $\text{PGI}_2$  对支气管和小气道平滑肌也有较强的舒张作用。

肺血管内皮细胞合成分泌的前列腺素如  $\text{TXA}_2$ 、前列腺素  $\text{E}_2$  和 F 系列则具有收缩血管平滑肌、增加血流阻力和改变血压的作用。 $\text{TXA}_2$  是在血小板凝集过程中产生的，肺的纤维母细胞和白细胞也合成  $\text{TXA}_2$ ，其可引起血管平滑肌的强烈收缩。 $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$  是一对平衡调节物。当人肺组织环氧化酶途径占优势时  $\text{PGI}_2$  增多，与血小板膜上受体结合，激活腺苷酸环化酶，致使 cAMP 增加，后者抑制磷脂酶 C 与过氧化物酶活性，导致  $\text{TXA}_2$  合成减少。

在支气管哮喘发作和内毒素诱导肺动脉高压时， $\text{PGF}_{2\alpha}$  释放增多。还有学者证明低氧性肺动脉高压时有  $\text{PGF}_{2\alpha}$  样物质释放增加。近来动物实验表明肺动脉高压与  $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$  平衡有关。 $\text{TXA}_2$  与肺动脉高压之间呈正相关（ $r=0.87$ ）。 $\text{TXA}_2$  可通过收缩肺血管、促使血小板和白细胞聚集形成微血栓使循环受阻或使气道阻力增加，引起肺泡缺氧从而导致肺动脉压增高。

### （三）白细胞三烯

白细胞三烯是花生四烯酸在脂氧化酶催化下的代谢产物，主要在白细胞内生成。它可引起血管平滑肌收缩，导致肺动脉高压，使支气管平滑肌强烈收缩。

### （四）血小板活化因子

血小板活化因子（platelet-activating factor, PAF）是一种磷脂类生物活性物质，具有很强的支气管收缩作用，是引起支气管哮喘的重要介质。PAF 对肺血管壁平滑肌的效应是双向和双重依赖的：当肺血管壁平滑肌静息张力较低且 PAF 血液浓度高时，引起肺血管收缩；当肺血管壁平滑肌静息张力较高且 PAF 血液浓度低时，导致肺血管收缩。PAF 还可激活特异的 PAF 受体，促进白细胞三烯的合成。