



重力生理学 理论与实践

● 主编 孙喜庆 李莹辉 姜世忠

ZHONGLI SHENGLIXUE
LILUN YU SHIJIAN



第四军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

重力生理学理论与实践 / 孙喜庆, 李莹辉, 姜世忠主编. — 西安: 第四军医大学出版社, 2009.1

重力生理学理论与实践

I. 重… II. ①孙… ②李… ③姜… III. 重力生理学—理论 IV. R823.22

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第214561号

主 编 孙喜庆 李莹辉 姜世忠
副主编 耿喜臣 张 舒 姚永杰
编 者 (以姓氏笔画为序)

http://www.jmupress.com.cn

第四军医大学印刷厂

009 年1月第1版 2009 年1月第1次印刷

87 × 109.2 1/16

78 千字

78 千字

78 千字

78 千字

重力生理学 78 千字
009 年1月第1版 2009 年1月第1次印刷

87 × 109.2 1/16

主 编

责任编辑

出版发行

地址

邮 政

电 话

网 址

印 刷

版 次

开 本

张 数

字 数

书 号

定 价

第四军医大学出版社·西安

(版权所有 侵权必究)

图书在版编目(CIP)数据

重力生理学理论与实践/孙喜庆,李莹辉,姜世忠主编. —西安:第四军医大学出版社, 2009.1

ISBN 978 - 7 - 81086 - 544 - 9

I. 重… II. ①孙… ②李… ③姜… III. 重力生理影响 - 研究 IV. R852.22

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 214261 号

重力生理学理论与实践

- 主 编 孙喜庆 李莹辉 姜世忠
责任编辑 土丽艳
出版发行 第四军医大学出版社
地 址 西安市长乐西路 17 号(邮编:710032)
电 话 029 - 84776765
传 真 029 - 84776764
网 址 <http://press.fmmu.sn.cn>
印 刷 第四军医大学印刷厂
版 次 2009 年 1 月第 1 版 2009 年 1 月第 1 次印刷
开 本 787 × 1092 1/16
印 张 19
字 数 378 千字
书 号 ISBN 978 - 7 - 81086 - 544 - 9/R · 558
定 价 38.00 元

(版权所有 盗版必究)

前 言

从夸父逐日的古老传说到万户飞天的悲壮实践,至现代加加林独上九霄的太空之旅,人类始终怀揣对空间的无限向往并孜孜以求地探索着。斗转星移,科技的日新月异,让人类搏击长空的速度不断提升,探索宇宙的视野无限延伸。广阔的太空承载着人类的翱翔之梦,浩瀚的寰宇激发了人类的无限遐想。“神五”“神六”成功发射,“神七”问天,太空漫步……欣喜于我国航空航天事业欣欣向荣的发展,我们精心编写了《重力生理学理论与实践》一书,谨此献给关注航空航天事业的人们。

本书结合近年来国内外重力生理学领域的研究工作,系统介绍了失重及超重等重力环境对动物和人体各生理系统的影响、作用机制和防护措施,对广为关注的“持续性正加速度的影响与防护”“深空探测面临的医学问题与对策”及“计算机仿真在重力生理学研究中的应用”等热点问题进行了探讨,为读者展示了我国及世界各国在重力生理学领域的发展方向、研究进展及取得的成绩。本书针对特定对象,突出“新、精、深”的特点,既有别于专著、参考书,又不同于一般的讲义和授课提纲。与同类著作相比,更强调反映当今重力生理学发展的新思想、新内容。全书结构严密,条理清晰,兼具思想性、科学性、启发性和适用性,使读者在接受知识的同时开阔思路。

本书既可作为航空航天医学研究生的教材,也可作为从事生理学、航空航天医学和空间生命科学的教学和研究人员及从事航空航天工作的专业技术人员、临床工作者和管理人员的重要参考书。对从事飞机设计、制造的工程技术人员、广大飞行人员、飞行乘务人员和航空旅客也具有参考价值。

“雄关漫道真如铁,而今迈步从头跃”。本书编写过程倾注了我们这些从事航空航天医学教育与研究人员的许多心血,是大家近年来工作的总结,智慧的结晶。编书的同时,我们亦深深感受到我国航空航天事业的飞速发展,产生了强烈的使命感和紧迫感,并希望能借此书吸引更多的有志之士投身到航空航天医学事业的发展中来。

由于我们的学识水平和实践经验有限,书中难免有不足或不妥之处,恳请各位读者给予批评指正。

编 者

2008年10月

目 录

第一篇 加速度生理学

1	正加速度致脑损伤和学习记忆障碍的多重机制假说	(2)
2	持续性正加速度对心脏的影响及其机制	(12)
3	持续性正加速度对脊柱的影响与防护	(24)
4	持续性正加速度致意识丧失的监测	(37)
5	持续性正加速度的影响与防护	(47)
6	推拉效应及其防护	(70)
7	持续性向前加速度对机体的影响与防护	(84)
8	冲击性加速度对机体的影响与防护	(102)

第二篇 失重生理学

9	失重对心脏的影响	(114)
10	失重对血管的影响	(122)
11	失重致心血管功能失调的机制	(132)
12	失重对心血管功能的影响及下体负压的对抗作用	(145)
13	计算机仿真在重力生理学研究中的应用	(154)
14	空间前庭神经科学研究	(164)
15	失重对骨骼的影响及其对抗措施	(173)
16	失重环境下骨骼肌萎缩的发生及其机制	(194)
17	失重对血液系统的影响	(208)
18	航天飞行对免疫系统的影响	(218)
19	失重与氧化应激	(231)
20	失重细胞生物学	(243)
21	航天飞行时的人工重力	(252)
22	深空探测面临的医学问题与对策	(265)

五版生理学讲义

第五版生理学讲义

第一篇

加速度生理学

加速度生理学是研究生物体在加速度作用下生理反应的学科。加速度是指物体速度变化的快慢，是矢量，其方向与速度变化的方向一致。加速度可以分为线性加速度和角加速度。线性加速度是指物体沿直线运动时的加速度，角加速度是指物体绕轴转动时的角速度的变化率。加速度对生物体的影响主要体现在以下几个方面：

1. 对心血管系统的影响：加速度会影响心脏的泵血功能。在重力作用下，血液会向身体下部积聚，导致心脏泵血时需要克服更大的阻力。在加速度作用下，血液会向身体上部积聚，导致心脏泵血时需要克服更大的阻力。因此，加速度会影响心脏的泵血功能，进而影响全身的血液循环。

2. 对呼吸系统的影响：加速度会影响呼吸肌的收缩力。在重力作用下，呼吸肌需要克服重力才能收缩。在加速度作用下，呼吸肌需要克服更大的阻力才能收缩。因此，加速度会影响呼吸肌的收缩力，进而影响呼吸系统的功能。

3. 对神经系统的影响：加速度会影响神经系统的兴奋性。在重力作用下，神经系统处于相对稳定的状态。在加速度作用下，神经系统会受到刺激，导致兴奋性升高。因此，加速度会影响神经系统的兴奋性，进而影响神经系统的功能。

4. 对运动系统的影响：加速度会影响运动系统的肌肉收缩力。在重力作用下，肌肉需要克服重力才能收缩。在加速度作用下，肌肉需要克服更大的阻力才能收缩。因此，加速度会影响肌肉的收缩力，进而影响运动系统的功能。

5. 对内分泌系统的影响：加速度会影响内分泌系统的激素分泌。在重力作用下，内分泌系统处于相对稳定的状态。在加速度作用下，内分泌系统会受到刺激，导致激素分泌发生变化。因此，加速度会影响内分泌系统的激素分泌，进而影响内分泌系统的功能。

1

正加速度致脑损伤和学习记忆障碍的多重机制假说

战斗机做机动或特技飞行时,所产生的向心加速度方向由座舱底部指向座舱盖。在这种加速运动情况下,飞行员必然受到与加速度相反的惯性离心力作用,其方向由头部指向骨盆(足)。在航空医学中称这种加速度为正加速度,飞行员受到的惯性力表示为 $+G_z$ 。 $+G_z$ 的生理影响主要表现为身体视重增加,器官沿惯性力方向发生变形、移位,流体静压差增大,血液发生惯性转移和重新分布,从而导致各种生理功能障碍。对飞行人员威胁最大的就是 $+G_z$ 引起的意识丧失($G-LOC$)。目前多认为, $G-LOC$ 主要是由于在 $+G_z$ 作用下,脑水平动脉血压降低,脑血流量减少,进而引起脑组织缺血、缺氧所致。此外, $G-LOC$ 还可能与 $+G_z$ 引起的脑内应力增加有关。

现代高性能战斗机最大过载值可达 $+9.0G_z$,可持续 $15\sim 45s$,并可反复出现,已超过人体生理耐限。 $G-LOC$ 发生率显著增加,成为威胁飞行安全的主要原因。因此,如何进一步提高防护系统的效能,预防 $G-LOC$ 的发生,依然是当前航空医学界最为关注的问题之一。为提高飞行员的 G 耐力,降低 $G-LOC$ 的发生率,近年来国内外利用载人离心机对战斗机飞行员开展了高 G 离心机训练,认为离心机训练可帮助飞行员正确掌握抗荷动作,增强飞行员对 $G-LOC$ 的认知,缩短发生 $G-LOC$ 后的相对失能期。然而,反复高 G 暴露是否会对飞行员的健康带来危害?是否会产生累积效应?阐明这些问题对指导飞行员训练、保障飞行安全均具有十分重要的意义。

作者曾利用动物离心机和下体负压舱开展了系列研究工作,建立了模拟 $G-LOC$ 的动物模型,提出了以颈总动脉血流量降为零作为动物发生意识丧失的监测指标,并提出在离心机实验时,以眼水平动脉血压降为零可代替颈总动脉血流量作为动物意识丧失的监测指标;发现高 G 暴露可引起大鼠脑损伤和学习记忆功能障碍,并进一步探讨了高 G 致脑损伤和学习记忆功能障碍的神经化学和分子生物学机制。提出的工作假说是:高 G 暴露可引起短暂脑缺血,而反复短暂脑缺血通过多重调节机制可引起脑缺血性损伤和学习记忆功能障碍。

一、模拟意识丧失的动物模型

由于动物离心机的特殊操作条件,限制了某些先进生理监测技术的应用。因此,还应建立多种模拟 G-LOC 的动物模型。Shahed 等以脑电波消失作为大鼠发生 G-LOC 的监测指标,发现在 +10.0Gz 作用下,清醒大鼠发生 G-LOC 的时间约为 101s。Werchan 等(1988)曾利用快速从大鼠两侧颈总动脉抽血和再回输血的方法模拟 G-LOC,但该模型的缺点是血液回输速度较缓慢,影响脑的再灌注。他们还利用大鼠四血管阻断及主动脉横断模型来模拟 G-LOC,但该模型不能模拟 +Gz 引起的体液转移以及反复缺血再灌注,且手术复杂。我们建立了大鼠下体负压实验装置,利用快速下体负压模拟 +Gz 的效应,首次成功地建立了快速下体负压模拟 G-LOC 的大鼠模型。该模型操作简便、损伤小,可进行反复缺血再灌注、可模拟 +Gz 引起的血液转移。

二、动物发生意识丧失的监测指标

在进行动物实验时,选取的 +Gz 耐力终点指标主要有:监测眼水平动脉血压(Burton, 1973)、50%死亡率法(Chae, 1975)、心率减半法(Mattsson 等, 1981)、心率减慢到 2 次/s(罗新林等, 1988)、心电消失(左丛林等, 1994)及脑电波消失等。为全面评价已有的动物 +Gz 耐力终点判定指标,进一步寻找适宜的 G-LOC 监测指标,我们通过全面观察兔在不同负压值作用下颈总动脉血流量、心水平动脉血压、心电图及脑电图等的改变及其相互关系,首次提出以颈总动脉血流量降为零作为动物发生意识丧失的监测指标。并提出在离心机实验时,以眼水平动脉血压降为零可代替颈总动脉血流量作为动物意识丧失的监测指标。我们还利用时域法和频域法,建立了持续性 +Gz 作用时人体生理系统的数学模型,为 G-LOC 的预测与防护提供了新的研究手段。

三、高 G 暴露可致大鼠脑损伤和学习记忆障碍

尽管理论上认为,短时间低 G 值 +Gz 作用不会造成人脑的病理性损害。但动物实验却表明, +5.0Gz/3min 或 +8.0Gz/3min 作用一次即可引起大鼠脑皮层神经元线粒体结构的损伤; +10.0Gz/3min 重复暴露三次可引起豚鼠、大鼠脑皮层神经元的损害。我们观察了 +10.0Gz/3min 重复暴露三次后大鼠脑皮层神经元形态学改变的性质及变化时程,发现 +Gz 重复暴露三次后,大鼠顶叶皮层少数神经元表现为缺血性改变,脑皮层少数锥体细胞线粒体肿胀、嵴模糊不清,散在的锥体细胞变性,内质网、核糖体减少,溶酶体增多;毛细血管内皮细胞伸向管腔的突起增多。暴露后 24h 则基本恢复正常。提示 +10.0Gz/3min 重复暴露三次可引起大鼠脑皮层神经元损害,这种改变是可逆性的。李金声发现, +10.0Gz/5min 暴露后 6h 顶叶皮层锥体细胞层、海马 CA1 区、丘脑下部可见部分神经元表现为缺血性改变,胞体收缩成三角形,胞浆深染,胞核缩小,核仁不明显;暴

露后 1d, 上述变化逐渐扩展至杏仁核和梨状皮层; 暴露后 3d, 在上述部位仍可见到一定数量发生形态改变的神经元, 表现为轻者核仁消失, 细胞质强烈嗜伊红性, 重者核膜消失, 整个细胞强烈嗜伊红性, 同时伴有超微结构的改变, 如神经细胞线粒体肿胀, 内质网扩张, 染色质凝集成块状, 毛细血管外间隙扩大, 髓鞘变性坏死等。提示 + 10.0Gz/5min 暴露可造成较严重的脑损伤。

学习与记忆是动物和人类赖以生存所不可缺的重要脑功能, 对人类来说, 它又是进行智力活动的基础。学习与记忆是神经系统所具有的基本功能, 是神经系统活动的外在表现, 可以反映神经系统的功能状态。学习是指经验(行为习惯、感知、思维)的获得或发展; 记忆是指经验的保存和再现。它们是两个不同而又密切联系的神经生物过程, 一方面是思维和认知的基础, 另一方面又与脑的感觉和运动功能密切相关。以往研究证明, 脑缺血可引起学习记忆功能损害。高 G 暴露时脑血流量显著降低, 并可引起大鼠脑缺血性损伤, 故推测学习记忆功能亦可受到损害。我们利用 Y-迷宫实验观察了 + Gz 暴露后大鼠学习记忆的变化情况, 结果表明, + 6.0Gz/3min 组大鼠反应时及正确率在暴露后较对照组无明显变化; + 10.0Gz/3min 组大鼠反应时在暴露后即刻和 2d 时较对照组及 + 6.0Gz/3min 组显著延长, 而正确率则无显著性变化; + 10.0Gz/5min 组大鼠反应时在暴露后即刻、1d、2d、4d 及 6d 时较对照组、+ 6.0Gz/3min 组及 + 10.0Gz/3min 组均显著延长, 而正确率则均显著降低。结果提示, 持续性 + 6.0Gz/3min 暴露对大鼠的学习记忆功能无明显影响, 而 + 10.0Gz/3min 暴露可引起大鼠暂时性学习记忆功能障碍, + 10.0Gz/5min 暴露可引起大鼠严重的持续性学习记忆功能障碍。

四、高 G 暴露致脑损伤和学习记忆障碍的机制

高 G 暴露所致脑损伤和学习记忆功能障碍的机制目前尚未得到充分阐明, 联系国内外加速度生理研究最新进展, 我们认为, 高 G 暴露引起的脑缺血是导致脑损伤和学习记忆障碍的主要原因, 并重点从脑能量代谢、离子平衡、血脑屏障通透性、一氧化氮合酶、c-fos 及热休克蛋白 70 等六个方面, 阐述了高 G 暴露致脑损伤和学习记忆障碍的生物学及分子生物学机制。

(一) + Gz 暴露可引起脑血流量和脑氧分压降低

人处于直立体位时, 脑循环位于人体的最上部, 最易受到 + Gz 的影响。随着 G 值的增加, 脑水平血压逐渐降低, 脑循环血量也逐渐减少。但由于脑血管处于容积固定的颅腔之内, 其舒缩的幅度受到一定的限制, 故脑血流量的变化远不及其他脏器的变化大。我室曾应用放射性生物微球技术观察了麻醉兔在 + Gz 作用下脑血流的变化情况, 发现在 + 3.0Gz 作用时枕叶皮质血流显著降低, 在 + 5.0Gz 作用时颞叶皮质血流明显降低。Laughlin 等则应用放射性微球技术测定了小型猪在 + Gz 作用下头部血液供应的变化, 发

现在 +3.0Gz 作用时全部或局部脑血流无明显变化,但视网膜血流显著降低;+7.0Gz 作用时脑各局部血流均降低,但仅枕叶皮质达到显著水平。Werchan 等应用放射性微球法对狒狒在 +3.0Gz 作用下各脑区血流的研究也得出了相似结论,发现丘脑、尾状核、豆状核、苍白球、前脑皮质、感觉皮质、颞叶皮质及枕叶皮质血流均显著降低,髓质、桥脑、下丘脑及运动皮质血流也有降低趋势,但未达到显著水平。以上结果表明, + Gz 作用可使局部脑血流显著降低,各脑区血流的分配量存在着差异。

由于 + Gz 作用时脑循环血量减少,脑组织中的氧张力也相应地降低。动物实验发现,犬在 +6.0Gz 作用时脑组织氧分压下降到正常值的 81.7%, +8.0Gz 时为 72.4%, +10.0Gz 时为 67.0%;清醒猴在 +3.0Gz 和 +4.0Gz 持续作用 3min 时,脑皮层氧分压从基础值的 2.01kPa 分别下降到 0.76kPa 和 0.39kPa, + Gz 解除后很快恢复,分别升高到 2.20kPa 和 3.07kPa。提示 + Gz 作用可引起脑组织氧分压显著降低。

+ Gz 作用下心脏收缩及舒张功能的改变可能是脑血流降低的重要原因。动物实验发现,在 + (2~6)Gz 作用下,左心室内压峰值、左心室内压最大上升速率及左心室舒张末压均显著降低,提示 + Gz 作用可引起兔心脏收缩功能显著降低。心脏收缩功能降低可进而影响脑血液供应,使脑血流量进一步减少。

(二) + Gz 重复暴露可引起大鼠脑组织能量代谢一过性降低

脑正常的能量代谢和内环境的稳定依赖于正常的血液供应。脑不仅是体内对缺氧最敏感的器官,而且其能量代谢也位居其他器官之首。其能量来源主要依赖于糖代谢,储存于脑内的能量物质在 2~3min 内即可完全耗尽。脑组织对缺血、缺氧十分敏感,任何原因引起的脑缺血、缺氧势必会影响脑的能量代谢。鉴于 + Gz 的生理效应主要是引起血液向下半身转移,使脑水平动脉血压降低,脑血流量减少,进而引起脑组织缺血、缺氧,而脑缺血首先会影响脑的能量代谢,故推测 + Gz 重复暴露可能首先引起脑能量代谢的改变。为验证这一假设,我们应用高效液相色谱法,观察到 +10.0Gz/3min 重复暴露三次后即刻脑 ATP 含量及乳酸脱氢酶活性均显著降低,ADP、AMP 和乳酸含量均显著升高;暴露后 1h 脑 ATP、ADP 和 AMP 含量基本恢复正常,而乳酸含量及乳酸脱氢酶活性则仍未恢复正常;暴露后 6h,上述指标则基本恢复正常。Werchan 等的研究也表明,清醒大鼠和小鼠分别在 +25.0Gz 作用 15s 和 +35.0Gz 作用 30s 时,脑组织 ATP、磷酸肌酸含量均显著降低,乳酸含量均显著升高。以上研究证明, + Gz 暴露引起的脑缺血可导致大鼠脑组织能量代谢显著降低, + Gz 解除后随着脑血流的恢复脑能量代谢也迅速恢复, + Gz 暴露后脑形态学改变的可逆性与脑能量代谢的迅速恢复密切相关。

(三) + Gz 重复暴露可引起大鼠脑离子平衡紊乱和脑水肿

业已阐明,脑能量耗竭则可引起细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶转运机制受损,造成神经细胞离子平衡紊乱,是导致细胞功能障碍及形态改变的重要因素。据报道,小鼠分别在

+5.0Gz/5min 和 +10.0Gz/5min 作用后脑组织 Na^+ 含量显著降低, K^+ 含量显著升高;而大鼠在 +10.0Gz/3min 重复暴露 3 次后脑组织 Na^+ 、 K^+ 含量均显著升高。我们则应用原子吸收光谱法和比色法,系统地观察了 +Gz 重复暴露后 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、水含量及 Na^+ - K^+ - ATP 酶、 Ca^{2+} - ATP 酶活性的动态变化过程,发现 +10.0Gz/3min 重复暴露三次后即刻,大鼠脑皮层 Na^+ - K^+ - ATP 酶活性显著降低, K^+ 含量显著升高;暴露后 1h, Na^+ - K^+ - ATP 酶活性显著降低, K^+ 、 Na^+ 及水含量均显著升高;暴露后 6h, K^+ 含量及 Na^+ - K^+ - ATP 酶活性已基本恢复,而 Na^+ 及水含量仍未恢复正常,证实 +Gz 重复暴露可引起大鼠脑组织离子平衡紊乱和脑水肿。此外,我们还证实反复三次 2min 的下体负压致脑缺血引起的大鼠脑组织离子平衡紊乱与 +10.0Gz/3min 重复暴露三次后相一致,提示 +Gz 导致脑离子平衡紊乱的主要原因可能是脑缺血。

(四) +Gz 重复暴露可引起大鼠血脑屏障通透性增加

维持脑内环境相对稳定是保证中枢神经系统发挥正常生理功能的先决条件,血脑屏障在这方面起到很重要的作用。血脑屏障的通透性受到多种因素的影响。脑缺血、缺氧可引起血脑屏障结构损伤,通透性增加。+Gz 引起的脑组织缺血、缺氧势必会使血脑屏障的通透性受到影响,为此,我们利用硝酸镧示踪电镜技术,观察到 +10.0Gz/3min 重复作用三次可引起大鼠脑毛细血管内皮细胞间的紧密连接开放,血脑屏障通透性显著增加。这种改变是可逆性的,提示 +Gz 重复暴露可引起大鼠血脑屏障通透性暂时性增加。血脑屏障的机能障碍与脑水肿的发生发展密切相关。以往研究表明,脑缺血、缺氧可引起血脑屏障通透性增加,特别是对离子及小分子物质通透性的增加发生早、持续时间长,是直接影响脑水肿形成与发展的重要环节之一。我们研究发现, +Gz 重复暴露后血脑屏障通透性增加的时间与大鼠脑组织 Na^+ 及水含量升高的时间基本一致,提示血脑屏障通透性增加在 +Gz 重复暴露致脑水肿的发生发展中起重要作用。此外,我们还证实反复三次 2min 的下体负压致脑缺血引起的大鼠血脑屏障通透性增加与 +10.0Gz/3min 重复暴露三次后相一致,提示 +Gz 致血脑屏障通透性增加的主要原因是脑缺血。

(五) +Gz 重复暴露可引起大鼠脑组织一氧化氮合酶阳性神经元显著增加

一氧化氮(NO)在血管、免疫尤其神经系统中的广泛作用,已引起人们普遍关注。在生理条件下,NO 作为一种不典型递质,在调节脑血流量、导向轴突生长、促进递质释放和参与突触可塑等生理过程中起一定作用,特别是在长时程增强和长时程抑制、学习与记忆等过程中起重要作用。然而,NO 过量产生或在病理性刺激时也可产生神经毒性作用,可引起神经元死亡。为探讨 NO 在高 G 致脑损伤和学习记忆障碍中的作用,我们应用组织化学方法,探讨了 +Gz 重复暴露后大鼠脑组织 NO 合酶分布的改变,发现 +10.0Gz/3min 重复暴露三次可引起大鼠顶叶皮层、海马及纹状体等部位一氧化氮合酶阳性神经元数目显著增多,且与神经元损伤密切相关。提示 NO 可能参与了 +Gz 致脑损伤的病理生

理过程。NO 致神经损伤的机制之一是 NO 与超氧自由基($O_2^{\cdot-}$)结合的毒性作用。NO 与 $O_2^{\cdot-}$ 结合可产生硝基过氧化物,并降解成具有很强毒性的羟基自由基和二氧化氮,从而产生神经毒性作用。而以往研究已证实 +Gz 重复作用可引起大鼠脑组织自由基含量增加。刘红巾等还利用反转录聚合酶链反应定量检测了 +Gz 重复暴露后大鼠脑组织一氧化氮合酶 mRNA 表达水平,与本研究的结论一致,进一步从分子生物学水平验证支持了本结果。

(六) +Gz 重复暴露可诱导兔脑组织 c-fos 表达

近年来,c-fos 原癌基因在中枢神经系统中的作用受到普遍重视。c-fos 原癌基因的诱导表达与神经元的可塑性有关,并参与神经元的生长和分化及学习、记忆等生理过程。Son 等曾报道 +Gz 暴露可诱导大鼠脑组织 c-fos 表达增加,蔡庆等也观察到 +Gz 重复暴露可诱导大鼠脑组织 c-fos 和 c-jun 的表达增加,认为 c-fos 基因可能在 +Gz 致脑损伤中起重要作用。我们采用免疫组织化学方法,观察了 +Gz 重复暴露后兔脑组织 c-fos 蛋白表达与分布的变化。将兔暴露于 +4.0Gz 至眼水平动脉血压降为 0kPa 后持续 30s,重复暴露三次,中间间隔 30min。结果表明,+Gz 重复暴露后即刻,兔脑皮质、海马、齿状回及第三脑室两侧可见明显的 c-fos 阳性神经元,暴露后 1h 上述部位 c-fos 阳性神经元数目达到高峰,暴露后 6h 有所减少。结果提示,+Gz 重复暴露可诱导兔脑组织 c-fos 表达,其可能在 +Gz 致脑损伤和学习记忆功能障碍的发生机制中起一定作用。

(七) 热休克蛋白对高 G 致脑损伤和学习记忆障碍的保护作用

近年来,热休克蛋白在脑缺血中的作用被广泛研究,其中,热休克蛋白 70(HSP70)与脑缺血关系最为密切,在缺血耐受中起重要作用。脑缺血耐受指不引起梗塞的短暂缺血可以保护脑对再次缺血所致的损伤。研究发现,HSP70 具有细胞保护作用,可对抗缺血引起的细胞损伤,并能增强细胞对缺血的耐受性,抵抗进一步发生的致死性损害。我们利用分子杂交和免疫组织化学等技术,观察了 +Gz 暴露后大鼠脑神经元 HSP70 基因表达的变化规律,结果表明,低 G(+2.0 ~ +6.0Gz)暴露 3min 可诱导大鼠脑皮层、海马及纹状体等部位 HSP70 mRNA 及 HSP70 蛋白表达,暴露后 1~2d 表达最强,脑神经元未出现缺血性改变,学习记忆功能也未出现明显变化;而高 G(+10.0Gz)暴露 3~5min 则使脑组织 HSP70 mRNA 及 HSP70 蛋白表达受到抑制,脑神经元出现缺血性改变,学习记忆功能明显降低。+10.0Gz 暴露引起的脑神经元损伤主要集中在脑的一些特定区域,如皮层靠近颅顶区域、海马 CA1 区等,这些部位正好是 HSP70 mRNA 及 HSP70 蛋白表达水平较低或者不表达的区域,而 HSP70 mRNA 及 HSP70 蛋白表达水平较高的部位如海马 CA3 区、皮层靠近颅底区域,其损伤程度也较轻,提示 HSP70 可能对 +Gz 致脑损伤和学习记忆障碍具有保护作用。

进一步研究发现,+4.0Gz/3min 反复暴露 3~5d 后(每天 1 次),大鼠脑组织 HSP70

mRNA 及 HSP70 蛋白表达较单次 +4.0Gz/3min 暴露明显增多,持续时间延长,在反复暴露后 6d 仍有较高表达,并可明显减轻 +10.0Gz/5min 暴露所致的脑损伤和学习记忆功能障碍。结果提示,低 G 锻炼对高 G 所致的脑损伤和学习记忆障碍具有保护作用,低 G 锻炼可能通过诱导脑 HSP70 的高效表达而减轻高 G 暴露所致的脑损伤和学习记忆功能障碍。

五、颅内压力变化在高 G 致脑损伤中的作用

动物实验表明, +Gz 作用时颅内压可发生剧烈变化,在 + (12.5 ~ 15.0) Gz 作用下,大鼠颅内压从 +2.33kPa 迅速降至 -5.76kPa,随着 +Gz 解除,颅内压又迅速升至 +4.01kPa。我们曾采用侧脑室插管法,观察到在 +Gz 作用时,兔颅内压迅速降低, +Gz 解除时颅内压又呈现一过性升高,颅内压波动幅度可达 4.53 ~ 9.88kPa;颅内压负值随 G 值的增加而增大,颅内压降低速率随 G 值增长率的增加而增加。颅内压的瞬时剧烈变化可能是 +Gz 致脑损伤的重要因素之一。+Gz 可引起颅内压迅速降低,颅内压负值大幅度增加。而脑组织对负压的耐受能力较正压更差,极易造成损害。

此外,颅内应力增加也可能是 +Gz 致脑损伤的重要因素之一。在 +Gz 作用下,脑的重量突然增大几倍,脑组织压向颅底,使颅底脑组织承受较大的正应力;颅内应力增加可使脑组织和血管发生变形,进而引起血流紊乱和血液分配的改变,进一步加重缺血。Quandieu 等曾提出颅内高应力假说,认为快增长率 +Gz 引起的意识丧失主要是由于颅内高应力所致,并研究了脑、脑脊液及血管系统在 +Gz 作用下的生物力学反应,提出了一系列生物力学模型来分析证明颅内高应力假说。但该假说仅限于理论研究,尚无实验证据。

六、血液流变学特性改变在高 G 致脑损伤中的作用

血液黏度是衡量血液流动特性的一项综合指标,是决定血流阻力的因素之一, +Gz 作用可能会引起血液流变学特性的改变。我们研究发现, +10.0Gz/3min 重复暴露三次后即刻及 1h,大鼠全血黏度、全血还原黏度、血浆纤维蛋白原含量、红细胞聚集指数及屈服应力均显著升高,暴露后 6h,全血黏度、全血还原黏度及血浆纤维蛋白原含量已基本恢复正常,红细胞聚集指数及屈服应力也呈现出恢复趋势,提示 +Gz 重复暴露可引起大鼠血液流变学特性的改变。血液流变学特性的改变可能在 +Gz 致脑损伤的发生发展中起一定作用。血液黏度增高,可以使血流阻力增加,血流减慢,组织血液灌注量减少,从而减少了氧的运输量,致使组织缺血缺氧,难以维持其正常代谢,轻者影响脏器完成其正常生理功能,重者引起组织变性坏死。因此,血液流变学特性改变有可能进一步加重 +Gz 暴露引起的脑缺血。

七、结束语

本文系统地揭示了高 G 暴露致脑损伤和学习记忆损害的性质、时程及其恢复情况,

提出了高 G 致脑损伤和学习记忆障碍的多重机制假说:即高 G 暴露引起的脑缺血是导致脑损伤和学习记忆障碍的主要原因,其生物化学及分子生物学机制涉及脑能量代谢降低、脑离子平衡紊乱、血脑屏障通透性增加、脑一氧化氮合酶和 c-fos 表达增加及 HSP70 的保护作用等;颅内压力剧烈变化和应力增加是高 G 致脑损伤的重要因素之一;血液流变学特性改变在高 G 致脑损伤中起一定作用。

参考文献

1. 曹新生,孙喜庆,韦应波,等. 低 G 锻炼对高 G 致大鼠记忆功能和平衡能力变化的影响. 航天医学与医学工程,2004,17(1): 16-19
2. 曹新生,孙喜庆,吴兴裕. 实验性脑缺血性损伤与学习记忆功能. 中华航空航天医学杂志,2005,16(2): 157-160
3. 曹新生,吴兴裕,孙喜庆,等. +Gz 致脑缺血恢复期大鼠学习能力变化的探讨. 第四军医大学学报,2004,25(1): 79-81
4. 韩磊,孙喜庆,吴兴裕,等. 不同 +Gz 暴露后大鼠脑皮层 HSP70mRNA 表达水平的变化. 中华航空航天医学杂志,2002,13(4): 214-217
5. 韩磊,吴兴裕,孙喜庆,等. +Gz 暴露对大鼠脑热休克蛋白 70 表达水平的影响. 中华航空航天医学杂志,2000,11(3): 133-136
6. 李金声,孙喜庆,吴兴裕,等. +Gz 重复作用对大鼠前脑神经元的影响. 第四军医大学学报,2001,22(15): 1436-1439
7. 李金声,孙喜庆,吴兴裕,等. +Gz 重复暴露对大鼠脑胶质细胞酸性蛋白表达的影响. 中华航空航天医学杂志,2002,13(2): 84-87
8. 李金声,孙喜庆,吴兴裕,等. 不同 +Gz 重复暴露下大鼠不同脑区热休克蛋白-70 的表达. 中华航空航天医学杂志,2001,12(2): 69-72
9. 李金声,孙喜庆,吴兴裕,等. 低 +Gz 重复暴露后对高 G 致大鼠脑损伤的影响. 航天医学与医学工程,2002,15(5): 339-342
10. 李金声,孙喜庆,吴兴裕,等. 低 G 重复暴露对大鼠脑热休克蛋白 70 表达水平的影响. 中华航空航天医学杂志,2002,13(3): 152-155
11. 刘红巾,蔡庆,陈友纯,等. +Gz 重复暴露对大鼠脑组织一氧化氮合成酶基因表达的影响. 中华航空航天医学杂志,1997,8(4): 214-217
12. 孙喜庆,李靖,吴兴裕. +Gz 重复暴露对兔脑组织 c-fos 蛋白表达的影响. 航天医学与医学工程,2002,15(1): 17-21
13. 孙喜庆,姜世忠,吴兴裕,等. 反复下体负压致脑缺血对大鼠脑组织离子含量、ATP 酶活性

- 及神经元形态的影响. 航天医学与医学工程, 1998, 11(6): 420 - 424
14. 孙喜庆, 吴兴裕, 李金声, 等. 正加速度致脑损伤和学习记忆障碍的多重机制假说. 航天医学与医学工程, 2004, 17(4): 297 - 302
 15. 孙喜庆, 吴兴裕, 李学荣, 等. 反复下体负压致意识丧失对大鼠血脑屏障通透性的影响. 航天医学与医学工程, 1997, 10(6): 409 - 412
 16. 孙喜庆, 张立藩, 姜世忠, 等. 血液流变学特性改变在 + Gz 致大鼠脑损害中的意义. 第四军医大学学报, 1997, 18(4): 350 - 353
 17. 孙喜庆, 张立藩, 李学荣, 等. 高持续性 + Gz 重复暴露对大鼠血脑屏障通透性的影响. 中华航空航天医学杂志, 1997, 8(1): 31 - 34
 18. 孙喜庆, 张立藩, 马丹, 等. + Gz 重复暴露对大鼠脑组织一氧化氮合酶分布的影响. 中华航空医学杂志, 1996, 7(4): 228 - 231
 19. 孙喜庆, 张立藩, 吴兴裕, 等. + Gz 重复暴露对大鼠脑组织离子含量及 ATP 酶活性的影响. 中华航空医学杂志, 1995, 6(3): 147 - 151
 20. 孙喜庆, 张立藩, 吴兴裕, 等. + Gz 重复暴露对大鼠脑组织能量代谢的影响. 中华航空医学杂志, 1996, 7(1): 5 - 10
 21. 王海松, 孙喜庆, 曹新生, 等. 推拉动作对大鼠脑 GFAP 表达的影响. 航天医学与医学工程, 2007, 20(2): 97 - 101
 22. 卫晓阳, 孙喜庆, 曹新生. + Gz 暴露对大鼠脑星形胶质细胞波形蛋白表达的影响. 中华航空航天医学杂志, 2006, 17(1): 14 - 17
 23. 卫晓阳, 孙喜庆, 曹新生, 等. + Gz 暴露对大鼠脑星形胶质细胞 GFAP 表达的影响. 航天医学与医学工程, 2006, 19(2): 85 - 90
 24. 卫晓阳, 孙喜庆, 曹新生, 等. + Gz 暴露对大鼠脑星形胶质细胞 S100 蛋白表达的影响. 航天医学与医学工程, 2006, 19(4): 281 - 286
 25. 韦应波, 孙喜庆, 曹新生, 等. + Gz 暴露对大鼠记忆功能和行为的影响. 中华航空航天医学杂志, 2003, 14(1): 26 - 30
 26. 韦应波, 孙喜庆, 曹新生, 等. + Gz 暴露时间对大鼠记忆功能和行为的影响. 航天医学与医学工程, 2003, 16(1): 19 - 23
 27. 詹皓, 辛益妹, 刘人富, 等. 抗自由基药物对 + Gz 作用下鼠脑线粒体过氧化反应和细胞代谢的影响. 中华航空医学杂志, 1993, 4(3): 141 - 145
 28. Cao XS, Sun XQ, Wu YH, et al. Changes of hippocampus somatostatin and learning ability in rats after + Gz exposure. Space Med Med Eng, 2005, 18(2): 79 - 83
 29. Cao XS, Sun XQ, Zhang S, et al. Acceleration after - effects on learning and memory in rats: + 10Gz or + 6Gz for 3 min. Neurosci Lett, 2007, 413: 245 - 248
 30. Laughlin MH, Witt WM, Whittaker RN. Regional cerebral blood flow in conscious miniature swine during high sustained + Gz acceleration stress. Aviat Space Environ Med, 1979, 50

(11): 1129 - 1133

31. Li JS, Sun XQ, Wu XY, et al. Expression of heat shock protein after +Gz exposure and its protective effects on +Gz - induced brain injury. *Space Med Med Eng*, 2002, 15(6): 391 - 396
32. Quandieu P, Guillaume A, Gaffie D, et al. Rapid onset rate, G loss of consciousness (ROR G - LOC): mechanical intracranial hypertension. *Physiologist*, 1992, 35(1, suppl): S61 - S62
33. Son M, Shahed AR, Werchan PM, et al. C - fos and HSP70 gene expression in rat brains in high gravitation - induced cerebral ischemia. *Neurosci Lett*, 1995, 200(2): 81 - 84
34. Sun XQ, Cao XS, Li JS. Effects of +Gz on memory and brain heat shock protein 70 expression in rats. *J Gravit Physiol*, 2003, 10(1): P39 - 40
35. Sun XQ, Li JS, Cao XS, et al. Compound mechanism hypothesis on +Gz - induced brain injury and dysfunction of learning and memory. *J Gravit Physiol*, 2005, 12(1): P29 - 30
36. Sun XQ, Li JS, Wu XY. The expression of heat shock protein 70 in rat brain after +Gz exposure. *J Gravit Physiol*, 2002, 9(1): P23 - 24
37. Sun XQ, Zhang LF, Wu XY, et al. Change of intracranial pressure during +Gz exposure in rabbits. *Space Med Med Eng*, 1996, 9(2): 86 - 90
38. Sun XQ, Zhang LF, Wu XY, et al. Morphological changes of cortical neurons after repeated +Gz exposures in rats. *Space Med Med Eng*, 1996, 9(3): 173 - 178
39. Sun XQ, Zhang LF, Wu XY, et al. Effect of repeated +Gz exposures on energy metabolism and some ions contents in brain tissues of rats. *Aviat Space Environ Med*, 2001, 72(5): 422 - 426
40. Sun XQ, Zhang LF, Wu XY, et al. Effects of repeated brain ischemia induced by rapid lower body negative pressure on brain water and Na^+ , K^+ - ATPase activity in rats. *Aviat Space Environ Med*, 2002, 73(1): 50 - 53
41. Werchan PM, Shahed AR. Brain biochemical factors related to G - LOC. *Physiologist*, 1992, 35(1, suppl): S143 - S146
42. Werchan PM, Schadt JC, Fanton JW, et al. Cerebral and spinal cord blood flow dynamics during high sustained +Gz. *Aviat Space Environ Med*, 1994, 65(6): 501 - 509

(孙喜庆 曹新生)

2

持续性正加速度对心脏的影响及其机制

从 20 世纪 70 年代国内外就开始正加速度 (+Gz) 暴露对人体和动物心血管系统影响的研究。早期研究认为 +Gz 虽然对动物心血管有明显的损伤,但是对人体的心血管系统无不良影响。但随着近年来高性能战斗机装备部队,高 G 值、高 G 增长率的飞行及离心机高 G 训练对飞行员心脏的不良影响及其防护研究,重新受到人们的关注。

一、+Gz 对心血管形态的影响

20 世纪 70 年代动物实验结果表明, +Gz 对心血管系统会造成明显损伤,其中以对小型猪的研究较为系统。小型猪在 +Gz 暴露后出现心内膜下出血,肌原纤维变性,细胞死亡,心肌瘢痕组织随着 +Gz 的暴露时间的延长而发展。出血多见于左心室内膜下,与其他组织的点状出血不同,心内膜下出血呈条纹或污渍状,这可能是心肌收缩使心内膜下渗出的红细胞移动的结果。出血的部位较分散且无明显的凝块形成,提示是毛细血管或很小的静脉受到损伤。渗出的红细胞位于内皮下的组织间隙,常环绕蒲氏纤维排列,严重时蒲氏纤维内亦可见红细胞。在电镜照片中甚至可发现破裂的毛细血管。预先用阿托品处理后,出血加重,凋亡细胞增加,普萘洛尔处理后,出血减轻,但肌原纤维变性的细胞增多。主要原因是由于在暴露早期,血浆儿茶酚胺(CA)类物质的增加,造成心肌细胞 $[Ca^{2+}]$ 持续升高,肌丝剧烈收缩造成的机械性损伤。由于没有足够的证据表明 +Gz 暴露时有局部或整体的缺血,或是局部冠脉血流与心内膜下出血之间的联系,因此认为,心肌缺血可能不是 +Gz 暴露时心肌损害的首要因素。

人体研究方面,通过对一位在两年内经历过 192 次 +Gz 暴露的死者进行尸检,没有发现有关 +Gz 应激导致的心肌病变。因此认为虽然 +Gz 会对动物心脏造成严重损伤,但对人类心脏没有明显的损伤。主要原因可能是:①小型猪的损伤主要是由于高水平的交感肾上腺素紧张性造成的,因此小型猪的损伤可能是应激症的一种特殊形式;②人类在暴露后并未观察到如小型猪那么高水平的 CA 含量(心脏或全身);③在进行的大量人