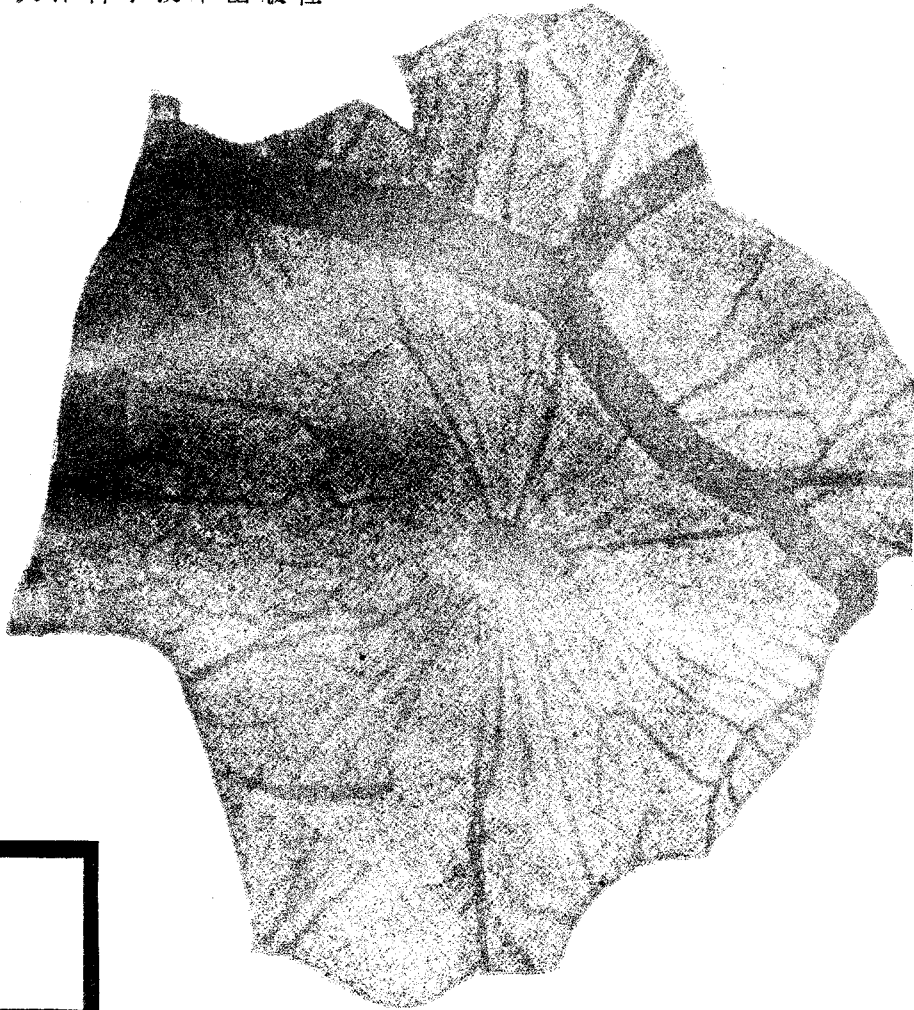


# 应用微循环学进展

天津科学技术出版社



责任编辑：郝俊利

**应用微循环学进展**

K. Messmer 等主编

杨惠洁 徐隆绍 薛全福 主译

\*

天津科学技术出版社出版

天津市赤峰道130号

山东省临沭县印刷厂印刷

新华书店天津发行所发行

\*

开本787×1092毫米 1/32 印张6.375 字数134 000

1988年3月第1版

1988年3月第1次印刷

印数：1—27 170

ISBN 7-5308-0255-0/R·90 定价：1.55元

## 序

微循环是人体血液循环系统最基层的结构和功能单位，也是血液与各组织、细胞进行物质交换的场所，其生理功能的重要意义不言而喻。近年来随着科学技术的进展，对微循环的观察和研究不断深入，特别是对微血管运动的本质以及对微循环障碍在多种病理过程中的认识，取得了重要成就。微循环学科的兴起，不仅促进了基础医学与临床医学的发展，而且为现代生物科学，如生物力学，血液流变学等开辟了新的应用领域。

目前，这一门新兴学科，在我国发展也很快，从事微循环研究的科学人员和临床医师日益增多。为此，组织部分科学工作者翻译K.Messmer等所著“应用微循环学进展”一书。该书对微血管的结构和功能特性，运动力学，以及在各种严重疾病时的微血管变化和诊断方法等作了精辟阐述，内容充实，深入浅出，有一定的参考价值。

天津第二医学院

毕成五

1986年9月13日

---

## 上 卷

# 血管运动与毛细血管定量检查

(德) K. Messmer、F. Hammersen

主编

杨惠洁 徐隆绍 薛全福 主译

参加本卷译校人员（按姓氏笔划顺序）：

马文彬 沙昆源 张莲净 孟 宏 杨惠洁  
徐隆绍 谢剑鸣 薛全福 戴顺龄 杨安溪



## 目 录

1. 绪言.....( 4 )
2. 血管平滑肌的功能特性.....( 6 )
3. 微血管平滑肌的神经支配.....( 18 )
4. 血管自律性运动原理.....( 30 )
5. 自发性微动脉血管运动.....( 55 )
6. 血管运动的波浪状特征.....( 68 )
7. 定量毛细血管镜在人体的应用.....( 82 )
8. 人毛细血管动力学.....( 95 )
9. 血管运动: 微血管活动类型  
    及其在诊断方面的应用.....(106)
10. 讨论提要.....(115)
11. 结束语.....(117)

# 1. 绪 言

K. Messmer

Heidelberg 大学外科中心实验外科组。Heidelberg, FRD.

血管运动与毛细血管定量分析被选为第二届 Bodensee 微循环座谈会的专题。其理由有三:

1. 虽然微动脉的血管运动现象已经被认识多时 (1854年即由Schiff首次描述), 但对它的生理学作用则远未了解。通过近年来分析技术的进展, 目前已有可能对这种现象进行系统和定量的分析。

2. 从概念上说, 血管运动可代表一种功能性机制, 以解释根据微循环方法和整体法研究组织血流所得的矛盾资料, 因为用微循环测定法计算全器官血流量往往高于近10余年来用大体法所测得的器官血流量。

3. 最近, 已观察到许多血管活性化合物, 并被引用于临床医药, 能明显作用于受血管病变累及的组织血管。当这些化合物滞存于受伤组织或病变组织时, 可能明显改变血管的特性。

迄今血管运动被认为是一种散发现象; 对它进行系统研究很难实现, 这是由于展现连续性血管运动的实验模型, 例如小动脉和微动脉直径的节律性改变等不容易得到。为了复制保持微循环自然性状的动物模型, 曾进行深思熟虑的研究; 与此同时, 由于能够在麻醉下无害地采用显微镜观察, 故目前已能用定位、幅度、动脉性微血管连续收缩与扩张的传播等术语, 进行定量描述。

相反, 微动脉血管运动则不能在人体直接研究, 因为不

易取得微循环中的微动脉节段。然而，有关人体毛细血管内血流模式的资料可以推测毛细血管单位的上流血管存在着血管运动。这个假设是根据对罹患各种微血管病的病人，能观察到在一组毛细血管内同时发生红细胞流速的变化，以及观察到病人指端正常毛细血管血流模式的血流消失。

直至目前，仅有几个研究中心在人体利用毛细血管定量检查作为诊断工具。为了进一步剖析动力学微循环现象，似应特别鼓励临床医师进行此项检查，以发现新的血管运动现象；另一方面，也要鼓励非临床科学工作者研究来自病人的有关微循环的问题。

对血管运动现象的系统分析，仅于大约3年前才开始。然而，所获得的资料已揭示了许多涉及微血管动力学的基本特征，这些特征需要基础科学工作者和临床医师加以充分的注视。对血管运动的了解将导致对微血管功能给予更好的描述，特别是有关其动力学变化，诸如流速、流量、红细胞压积、血液流动性、局部血管内压、液体交换与淋巴形成等。

对血管运动特征的概括用于诊断和治疗，将有力地改进对血管病患者的预后标准，如在血管壁病变以前，病理性血管运动特征即可提示微血管功能衰竭。再者，血管运动现象对药理学工作者也有价值。目前已在麻醉动物的组织进行了大量的有关微循环药理学的大量研究。不过，所用的药物大都不能通过内皮，因此，同一药物根据给药途径和是否麻醉等，其微循环效应可能有所不同。

晚近发现的许多血管活性药物提示重建或调整血管运动特征的可能性，目的在于恢复终末血管床的血流动力学。

(徐隆绍译 张莲净校)

## 2. 血管平滑肌的功能特性

M.J.Mulvany

丹麦 Aarhus 大学生物物理学系

### 引言

微血管是通过改变管腔口径以引起血流阻力变化来调节循环血液动力学的。活体观察时还经常看到微血管口径呈有规律的变化，称之血管运动。本文旨在讨论决定血管口径的某些因素。

在某一瞬时，血管口径大小取决于跨壁压、血管壁结缔组织（弹力纤维和胶原纤维）的弹力特性和平滑肌细胞的活动水平。因此，血管口径的短时间变化可以是跨壁压改变或平滑肌活动水平改变的结果。两种因素在某种程度上都有涉及。本文考虑的是那些与影响平滑肌细胞活动水平有关的因素。主要以我们在大鼠肠系膜小动脉（口径约 $150\mu\text{m}$ ）上做的工作来说明，实验时把肠系膜血管段做成环形制备固定在等长肌动描记器上。

### 平滑肌的活动

平滑肌的活动水平取决于细胞内游离钙（ $\text{Ca}^{2+}$ ）浓度。在血管平滑肌外膜制备上的实验表明，当 $\text{Ca}^{2+}$ 超过 $0.1\mu\text{m}$ 左右，肌球蛋白分子的调节轻链发生磷酸化，使依赖钙的肌球蛋白能与肌动蛋白相互作用。

肌动蛋白与肌球蛋白分子呈丝状排列，其细丝成键状排列。肌动蛋白的细丝固定在胞浆致密体上。因此，收缩机制可能是一个细丝滑动系统，与骨骼肌上所见者相似，但没有

规则的肌节排列。

血管平滑肌活动的结果如图2-1a所示，它显示高体大鼠肠系膜小动脉管壁张力与内周径之间的关系。先是处在松弛状态，然后是达到最大活动状态。两者之差就是管壁的活动张力，用点划线表示。这一呈钟形的活动张力内周径曲线被认为表示滑动细丝的排列。用Lapale's公式把它倒转换，显示松弛和活动状态下内径与跨壁压之间的预期关系后，能很好地显示这些关系的功能含义。以此作图(图2-1b)，可以测定等压状态下血管平滑肌活动的结果。这种状态与生理状态最为相关，可看到在生理压力时，即便是中度活动也使管腔口径变小，其大部分管壁张力是由平滑肌细胞产生的。

另一组实验是研究在负荷固定时血管缩短的速度(图2-1c)。同所有肌肉一样，缩短速度与肌力呈双曲线关系。在无负荷，37℃时缩短的速度可高达0.13长度/秒。但这远非生理状态时的情况，在正常负荷下，缩短的速度要慢得多。

为了测定生理状态，可根据图2-1a、c的特征来计算等压情况下血管收缩速度。图2-1d是计算得到的典型结果。每改变一次活动水平，都会(图2-1d，左)引起一次缓慢的内径变化，15秒后方达到新的平衡。当血管半径上下波动。而只有变化频率很低时才不会减弱这种波动的振幅。此例所示的频率是0.2Hz，振幅已减弱了约83%。再者，平滑肌反应的迟缓会引起反应的相位移动，导致血管半径的波动，使平滑肌活动的变化落后约1秒(图2-1c)。

### 钙代谢途径

近期许多评论提供了大量有关细胞内钙调节机制的论

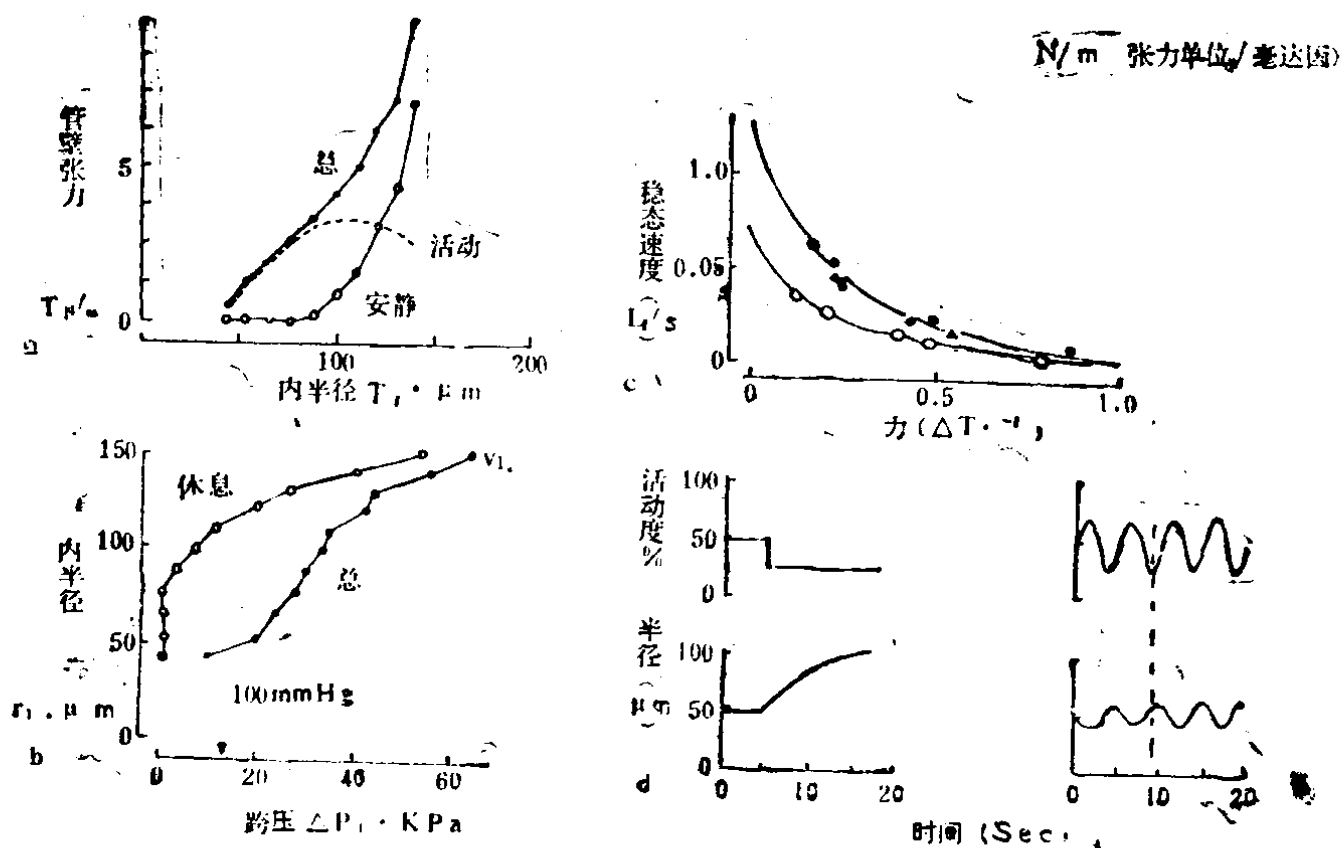


图 2-1

a.大鼠肠系膜小动脉环形制备在无钙溶液(空心点为静息时)和在高钾溶液中再用 $10\mu m$ 去甲肾上腺素激动时(实心点为总效应)管壁张力( $T$ )和内周径( $L$ )关系。点划线表示管壁活动张力,等于总的与静息时两条曲线之差。b.资料显示用Laplace's公式( $T = \Delta P_t \cdot r_i$ )和 $r_i$ 分别为跨壁压和内周径。 $r_i$ 为 $L/2\pi$ )把(a)转换后得到的内周径和跨壁压的关系。c.大鼠肠系膜小动脉在 $37^\circ C$ (实心点)和 $27^\circ C$ (空心点)下稳态缩短速度与所加负荷的关系。d.计算得到的小动脉半径变化的时相(由下方曲线表示)。对活动水平改变的反应(由上面曲线表示)。根据a、c所示资料计算,100%活动相当a的“总”曲线,0%活动相当a的“静息”曲线。

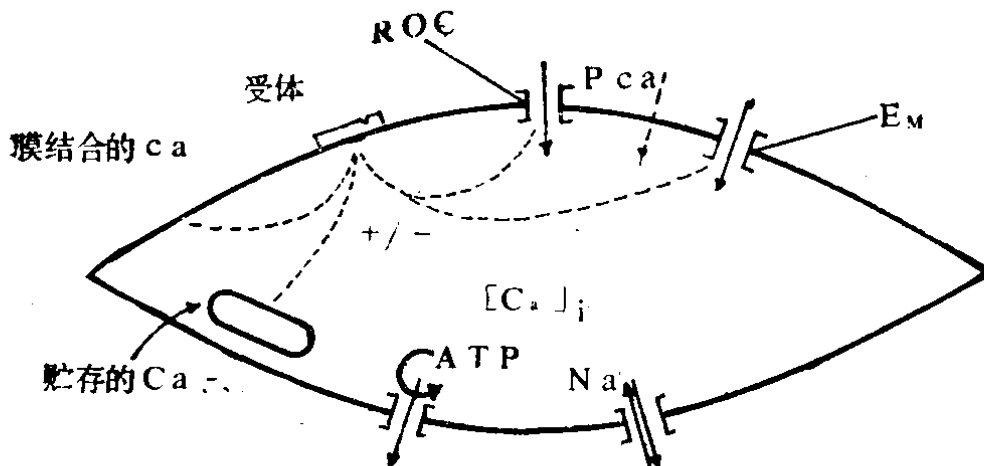


图 2-2 血管平滑肌钙代谢通路

无标记的箭头表示钙运动的方向，ROC指受体操纵性通道，EM指电位敏感性通道，PCa指钙的渗漏。标有ATP和Na的通道分别指ATP驱动的钙泵和Na、Ca交换通道。此图以Bolton的模式为基础。

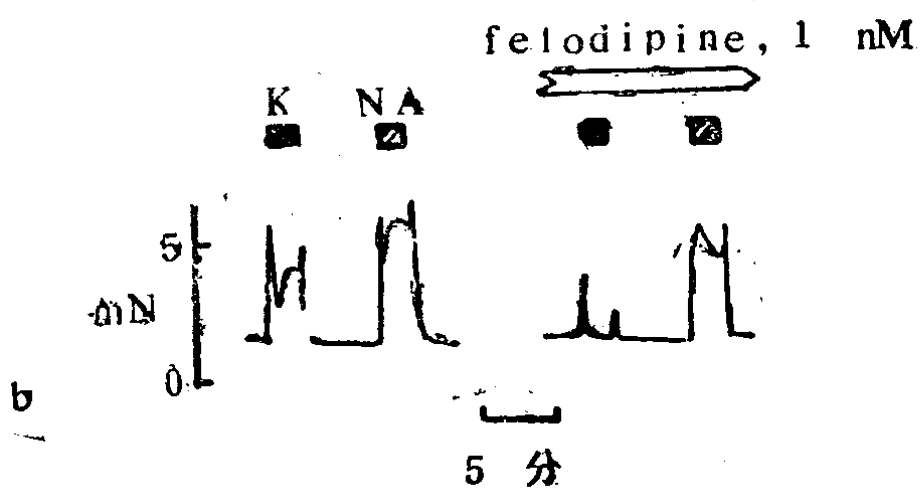
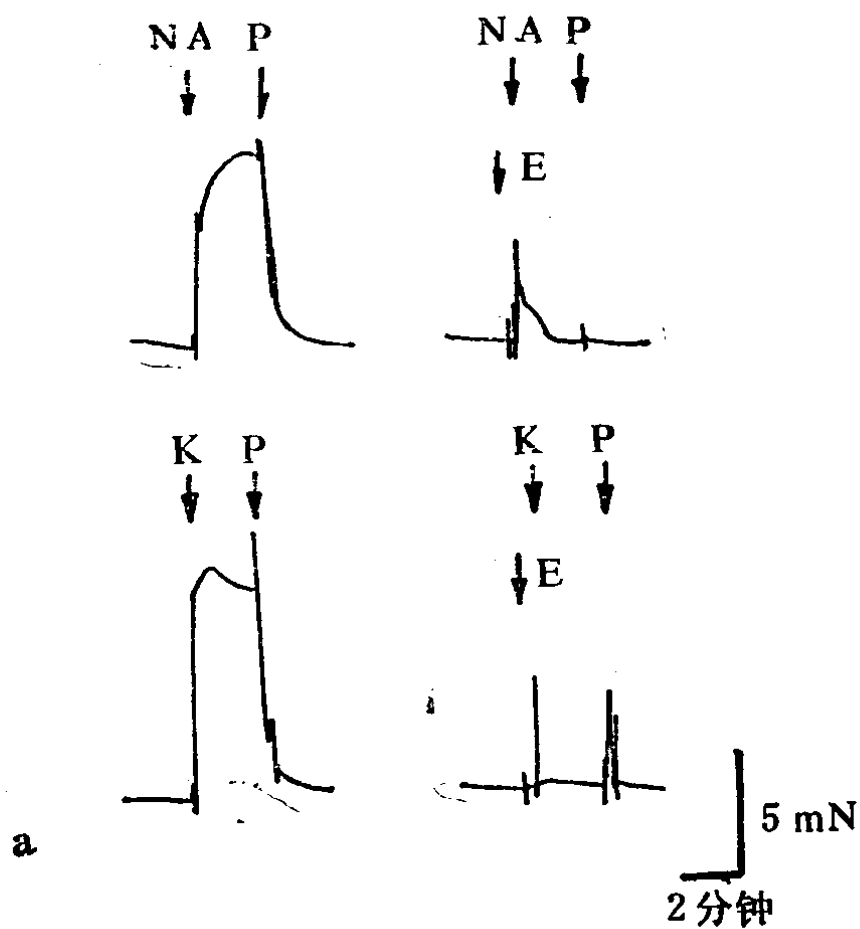
述。图3-2表示钙的一些主要代谢途径。细胞内钙基本取决于钙的内流，细胞内或膜结合储备钙的释放/摄取和钙外流之间的平衡。钙内流可以通过受体运转道（ROCS），电位依赖性通道或非特异渗漏途径来实现。受体激活也可以引起细胞内或膜结合储备钙的释放/摄取。钙外流是逆巨大的内向钙浓度梯度而进行的，它通过两种机制实现：ATP驱动的钙泵和Na-Ca交换机制。图2-3为一些有代表性的实验结果。这些实验是为检验大鼠肠系膜小动脉这一模型的适用性而设计的。

血管对去甲肾上腺素的反应和对高钾溶液引起的膜电位去极化的反应，受到细胞外钙离子浓度的影响，如图2-3a所示。在无钙溶液中，血管对钾的反应完全消失，对去甲肾上腺素也仅有微弱、短暂的反应。这一结果支持血管对去甲肾

上腺素的反应主要是通过ROCS的钙内流,但也通过细胞内储存钙的释放来实现的;而血管对钾的反应主要是通过电位依赖性通道的钙内流来实现的。目前尚无大鼠小动脉真正的钙内流的直接证据。但是,Cauvin等测定了兔小动脉的钙内流,发现无论去甲肾上腺素或钾刺激均引起钙内流,这些钙内流可部分被钙拮抗剂地尔硫草(diltiazem)抑制。

使用了一系列钙拮抗剂已取得支持大动脉上确实存在ROCS和电压敏感性通道的证据。图3b是在大鼠小动脉取得的实验结果:研究非洛地平(felodipine——硝苯吡啶的双氢吡啶衍生物Hassle)对血管的去甲肾上腺素反应和钾反应的影响。钾反应对非洛地平极为敏感,1nM非洛地平就足以完全抑制血管对钾反应的张力部分。血管对去甲肾上腺素的反应几乎不受影响。用 $\mu\text{M}$   $\text{D}_{600}$ 所得结果与此相似,但没这么清楚。所以这些实验提示的确至少有两种类型的钙通道存在。

膜电位在大鼠小动脉对去甲肾上腺素和钾的反应中起作用的证据如图2-3c所示。实验同时记录了张力与膜电位。血管对钾反应伴有去极化。机械运动反应的阈值约为-40mV膜电位。血管对去甲肾上腺素反应也伴有去极化,但没有那么显著。对去甲肾上腺素反应有趣的特征是使用去甲肾上腺素后的最初几秒钟所看到的波动。此时膜电位变动伴有机械性变化,但是机械运动的改变落后于膜电位改变约1秒。这一落后时间同图1d右所示的机械运动反应与血管平滑肌活动水平之间计算出来的落后时间相比较,后者也是1秒左右。提示膜电位变化是引起机械运动波动的众多环节中的一个。因此电位依赖性通道在受体诱导的血管平滑肌活动中也可能



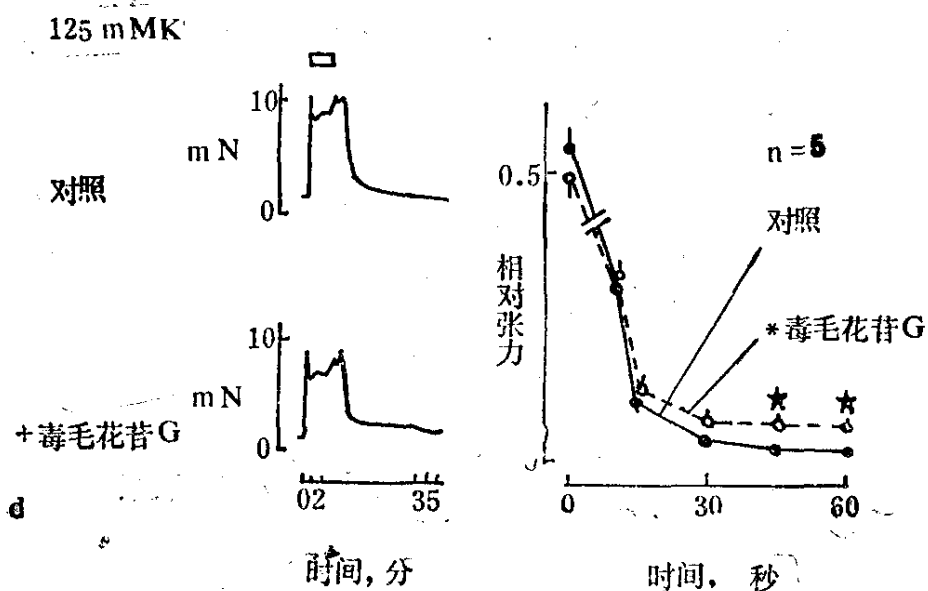
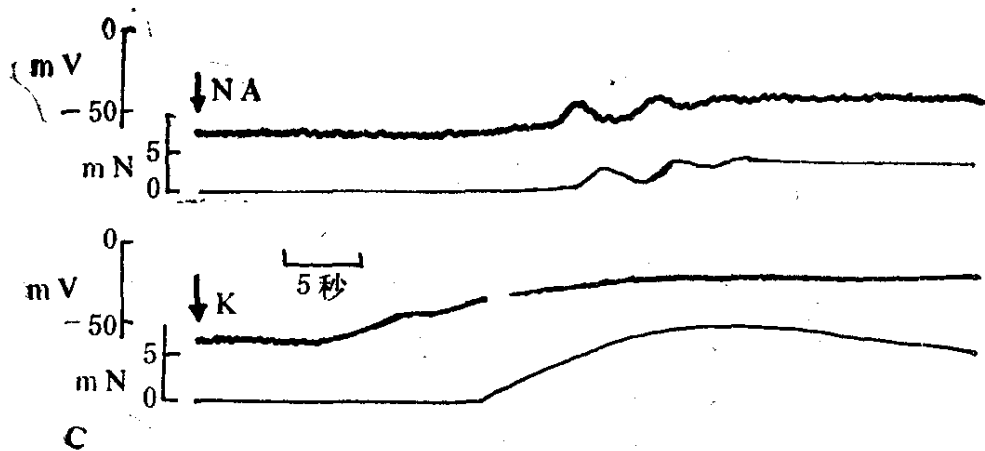


图 2-3 用于检验图 2 离体大鼠肠系膜小动脉模型的可靠性而设的几个实验

a. 细胞外钙浓度对血管对去甲肾上腺素 (NA) 和高钾 (K) 反应的影响。左边曲线表示  $C_{Ca} = 2.5 \text{ mM}$  时的反应, 右边曲线表示暴露于无钙溶液之后又暴露于含有  $5 \text{ mM}$  MGTA 溶液 (E) 10 秒后的反应。b. 非洛地平对血管对 K 和 NA 反应的影响。血管离体时已用 6-羟多巴胺去神经。左边为对照反应。右边为非洛地平为  $1 \text{ nM}$  时的反应。c. 对 K 和 NA 的电生理反应。每对反应中, 上边曲线表示用细胞内电极同时测定的膜电位 (Mulvang Nyborg)。d. 去神经血管在对照组对钾的舒张反应情况 (左上图, 在右图中为实线部分)。及在血管暴露在  $1 \text{ mM}$  毒毛花甙 G 1 小时并在毒毛花甙 G 持续存在下对钾的舒张反应 (左下图, 在右图中为虚线部分)。每次血管都用 K 刺激 (空长方格); 然后溶液换成正常盐水。注意横坐标时间标记的改变。冲洗钾时见到的张力增加是换液造成的假象。右边曲线是表示 5 次实验的平均舒张情况。星号表示显著性差异 ( $P < 0.05$ )。 (未发表资料, Petersen 和 Mulvang)。

有一定作用。

图2-3d提供的证据支持至少存在两种钙外流通道。该实验研究了血管对钾反应后的舒张速度。在控制条件下，当高钾温溶液被正常钾浓度的温溶液替代后，血管很快松弛。但是，如果血管先暴露在哇巴因1小时，其间细胞内钠增加了4倍，再重复实验则其松弛速率稍慢。这与部分钙外流是通过钠钙交换机制完成的观点是一致的。但是实验也提示在这些血管中其它机制可能起着重要作用。

### 细胞内钙的调节

静息，无刺激时，细胞内钙取决于钙被动内流和钙外流机制中钙亲和力之间的平衡。某些血管。如大鼠肠系膜小动脉，在这种情况下，细胞内钙在机械收缩所需的阈值以下，故不显示张力。但是，在很多其它血管，例如大鼠冠状小动脉和大脑小动脉的细胞内钙在此阈值水平以上，这些血管表现出对钙敏感的张力或自发活动。

调节小血管平滑肌活动的细胞外因素大致可分四类（图2-4）。神经因素对较大的阻力血管似乎是最重要的，这些血管把血液送到各个器官，因而是受中枢调节的。体液因素可能影响到大部分血管的平滑肌，虽然对特异的激动剂不同部位的血管存在着有意义的差异。局部因素（如二氧化碳浓度对最小的血管被认为是最重要的，这些血管管理毛细血管床内部的血液分配；对肌源性因素的作用，即血管对跨壁压的增加具有收缩反应的趋势。目前对此了解甚少，但对多数血管可能是一个重要的因素。图2-5显示小血管在体外分别对这四种影响平滑肌活动的细胞外因素的反应。

大鼠肠系膜小动脉对低频率神经刺激呈轻度的机械反应

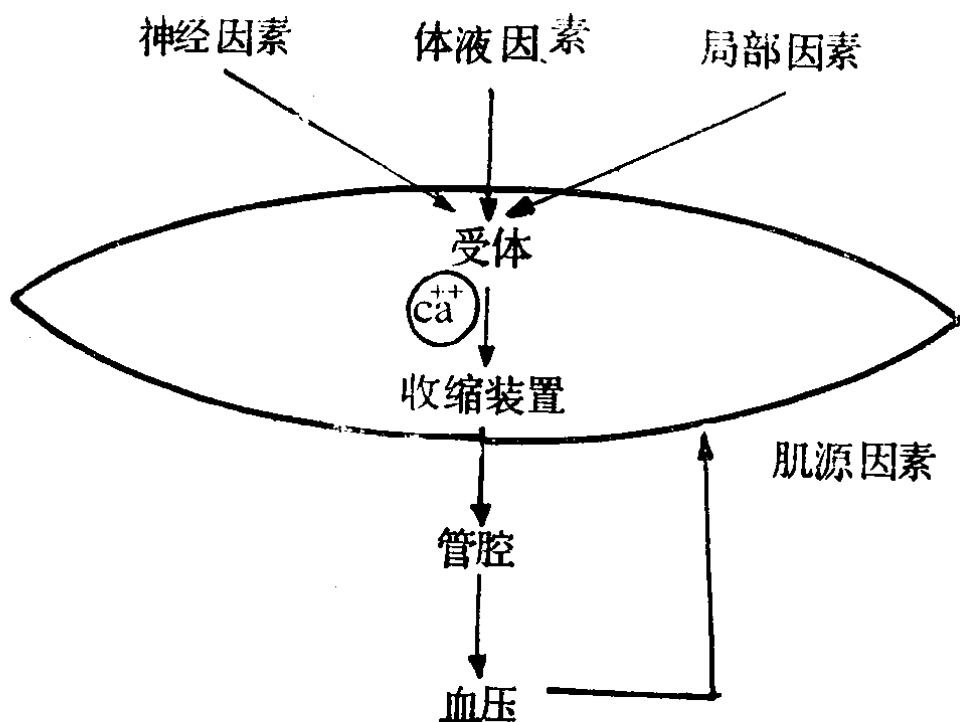


图 2-4 决定血管平滑肌活动水平的细胞外因素

(图2-5a, 左)。在豚鼠肠系膜小动脉可见到相应的微小去极化 (约 5 mV)。当刺激频率增加后,小鼠小动脉的机械反应融合成强直性反应 (图2-5右)。而豚鼠小动脉的电反应也融合为大的去极化甚至为动作电位。

体液刺激可随激动剂与血管类型的不同产生各种各样的反应。例如,大鼠肠系膜小动脉在体外对血管紧张素Ⅱ无反应,但人的大网膜小动脉对这一激动剂有很强的、极不规则的反应 (图2-5b)。与此形成对比,如图5c所示,用去甲肾上腺素刺激则产生规则的张力变化 (节律性活动)。正如有时在去甲肾上腺素作用开始时看到的张力波动 (图2-3c) 一样,节律性活动伴有膜电位的变化,在这一变化后约 1 秒导致机