

低氧性肺动脉高压研究进展

Progress of the Hypoxic Pulmonary Hypertension

陈文彬 程德云 主编



四川科学技术出版社

Y211.1-1

低氧性肺动脉高压研究进展

主编 陈文彬 程德云

编者 (按姓氏笔画为序)

李为民 肖欣荣 陈文彬 杨小东

张尚福 莫晓能 程德云



四川科学技术出版社



603302

低氧性肺动脉高压研究进展

主 编 陈文彬 程德云
责任编辑 钱丹凝
封面设计 肖 程
版面设计 喻瑞卿
责任校对 喻瑞卿
责任出版 何明理
出版发行 四川科学技术出版社
成都盐道街3号 邮编 610012
开 本 880×1192 毫米 1/16
印 张 12 字数 280 千
印 刷 四川省印刷制版中心
版 次 1997年10月成都第一版
印 次 1997年10月第一次印刷
印 数 1—1000册
定 价 25.00元
ISBN 7-5364-3677-7/R·794

■ 版权所有·翻印必究 ■

■本书如有缺损、破页、装订错误，请寄回印刷厂调换。

■如需购本书，请与本社邮购组联系。
地址/成都盐道街3号
邮编/610012

内 容 简 介

本书是一部系统介绍近年来有关低氧性肺动脉高压研究进展的专著，着重反映该领域研究发展的动态，内容包括有关低氧性肺动脉高压的检测和诊断技术，病理形态学，低氧性肺血管收缩，各种细胞因子和生长因子的作用，细胞膜离子通道的作用以及防治研究等，力求使读者能够全面地了解有关低氧性肺动脉高压的新知识，并能用之解决基础研究和临床实践过程中的具体问题。为基础与临床科研人员、内科医师、医学院校师生必备的参考书。

前 言

低氧性肺动脉高压是肺心病发生过程中的重要环节,其压力的高低与病人的预后密切相关,早期控制肺动脉高压可明显改善患者的生活质量。因此,加强对低氧性肺动脉高压的研究具有重要的临床意义,已成为当前国内外研究的重点和热点,并取得了显著的进展。

观察表明,基础肺循环张力系由作用于肺毛细血管前阻力血管平滑肌的血管收缩和舒张因素的动态平衡来维持。慢性肺泡低氧时发生的肺血管收缩则是由于各种血管收缩因子的增多或松弛因子的降低所致的肺血管舒缩失衡之故。已有研究提示,低氧引起肺血管收缩的可能机制为:低氧作用于肺血管平滑肌细胞膜上的离子通道,引起钙内流增加和钾通道活性的阻抑;低氧刺激血管内皮细胞,引起内皮衍生的收缩因子,如内皮素的合成增加,以及内皮衍生的舒张因子,如一氧化氮的产生和释放减少;低氧引起某些血管活性物质,如白三烯、前列腺素、组胺、缓激肽、血管紧张素、血小板激活因子及肿瘤坏死因子等的形成和释放,协同发挥介导肺血管收缩的作用。近年来采用先进的细胞生物学和分子生物学技术对介导低氧性肺血管收缩的有关细胞因子和介质进行了深入的研究,使低氧性肺动脉高压的发病机制又得到进一步的阐明。

在低氧性肺动脉高压形成过程中,除肺血管收缩外,肺血管结构的重建,在其发病机制中占有重要的地位。研究表明,低氧可刺激血管内皮细胞和平滑肌细胞分泌细胞外基质,如胶原等可明显增多。此外,低氧还可产生多种促平滑肌细胞和内皮细胞增殖因子,如平滑肌细胞和内皮细胞生长因子、成纤维细胞生长因子、血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子、转化生长因子、内皮素、血小板激活因子和血管紧张素等,这些因子在肺内分布和表达增多,对低氧性肺动脉高压和肺血管重建的形成起着关键性的作用。近年来,通过应用各种促细胞生长因子的拮抗剂对低氧性肺动脉高压进行防治研究,表明其对低氧性肺动脉高压、肺血管重建及右心室肥厚均有明显的抑制作用,进一步证明了这些促细胞生长因子在肺血管重建的发生中占有重要的地位。

由于低氧性肺动脉高压发病机制的研究获得了显著的进展,针对低氧性肺血管收缩和重建的机理,新的合理的治疗亦应运而生,如改善肺泡通气和合理氧疗;血管扩张剂包括 α 受体阻滞剂,钙离子拮抗剂,钾离子通道开放剂,磷酸二酯酶抑制剂,血管紧张素转化酶抑制剂,以及一氧化氮吸入等;对各种细胞因子和介质拮抗剂,促细胞生长因子阻滞剂以及某些中药制剂,如川芎嗪、丹参、汉防己甲素及前胡等,均作了大量的实验研究和临床应用,取得了满意的疗效。为低氧性肺动脉高压的治疗提供了新的有效的药物和手段。

为延长患者的生存期，提高生活质量作出了应有的贡献。

然而，尽管有关低氧性肺动脉高压发病机制和防治的研究尽管取得了明显的进展，但还有许多问题尚待进一步阐明，如充分的氧疗并不能完全逆转或降低低氧性肺动脉高压，低氧时介导肺血管收缩的各种细胞因子及介质间和肺血管重建的各种促细胞生长因子间的相互作用，其主导机制和相关机制如何，如何有目的地、有针对性地进行逆转肺血管重建的各个环节，进一步阐明低氧时肺血管平滑肌细胞膜离子通道各亚型的基因表达和活性改变，以及如何筛选出对肺血管具有选择性扩张或降压的中西药物等等问题，均有待进一步深入研究和阐明。

为了加强对低氧性肺动脉高压的发病机制和诊治的深入研究，全面了解其发生和发展的整个病变过程，以及在治疗导致低氧的原发疾病基础上，针对不同时期，各个环节的病理生理改变的特点有的放矢地进行防治，本书编者在复习了国内外有关文献，结合自己近10年来对该病基础和临床研究成果和经验的基础上，编写了《低氧性肺动脉高压研究进展》一书。一方面介绍近代国内外对低氧性肺动脉高压的研究动向和成果，使之能全面推广，进一步应用于研究和临床；另一方面，希望能加深广大临床医师对低氧性肺动脉高压的认识，早期施行防治，达到降低病死率，延长生存期，提高生活质量，不断提高临床诊治水平的目的。

由于编者业务水平有限，书中错误缺点在所难免，希望广大读者不吝赐教，惠予指正，是幸。

陈文彬、程德云

1997年5月

于华西医科大学（成都）

目 录

第一章 肺循环的应用解剖学和生理学	1
一、肺循环的应用解剖学	1
二、肺循环的应用生理学	3
三、肺血流动力学	7
第二章 肺动脉高压的分类、临床表现和诊断方法	12
一、肺动脉高压的定义及影响因素	12
二、肺动脉高压的分类	14
三、肺动脉高压对循环的影响	15
四、肺动脉高压的临床表现	15
五、肺动脉高压的检测方法	16
六、肺动脉高压的诊断	24
七、肺动脉高压的发展过程	24
第三章 低氧性肺动脉高压模型	29
一、实验动物	29
二、动物模型的复制原则	33
三、肺动脉高压模型的指标	35
四、低氧性肺动脉高压模型的复制方法	36
第四章 低氧性肺动脉高压病理学研究进展	39
一、低氧性肺动脉高压的人体病理学研究	39
二、低氧性肺动脉高压的实验病理学研究	44
第五章 低氧性肺血管收缩反应研究进展	51
一、研究低氧性肺血管收缩的重要意义	51
二、低氧性肺血管收缩的发生部位	51
三、血管内皮与低氧性肺血管收缩	52
四、低氧性肺血管收缩的发生机制	53
五、肺血管反应性的测定方法	57
第六章 低氧性肺血管重建研究进展	59
一、肺血管重建时肺血管结构的改变	59
二、低氧性肺血管重建的发生机制	60

三、逆转肺血管重建的研究	63
第七章 二十碳烯酸与低氧性肺动脉高压	65
一、AA 的合成与代谢	65
二、AA 代谢产物的生物学活性	67
三、AA 代谢产物与低氧性肺动脉高压的关系	69
四、AA 代谢产物合成抑制剂及其对低氧性肺动脉高压的影响	71
第八章 生长因子与低氧性肺动脉高压	75
一、血小板衍生生长因子	76
二、血管内皮生长因子	77
三、胰岛素样生长因子	78
四、碱性成纤维细胞生长因子	79
五、表皮生长因子	80
六、转化生长因子 β	81
第九章 Ca^{2+} -CaM 系统与低氧性肺动脉高压	85
一、细胞内游离 Ca^{2+} 浓度的调节	86
二、 Ca^{2+} 与 CaM	87
三、CaM 与环核苷酸代谢	88
四、CaM 与钙泵	89
五、CaM 调节肌浆球蛋白轻链激酶	89
六、 Ca^{2+} -CaM 与血管平滑肌收缩	90
七、CaM 与低氧性肺动脉高压	91
第十章 血小板激活因子与低氧性肺动脉高压的关系	94
一、PAF 的化学结构及其构效关系	94
二、PAF 代谢的调控	96
三、PAF 受体及其作用机制	100
四、PAF 受体拮抗剂	102
五、PAF 合成抑制剂	104
六、PAF 与其它细胞因子及 AA 代谢产物的相互影响	104
七、PAF 对肺组织的作用	105
八、PAF 与低氧性肺动脉高压的关系	106
第十一章 内皮素与低氧性肺动脉高压	113
一、内皮素的结构和基因	113
二、内皮素的合成、分泌和清除	114

三、内皮素的作用和作用方式·····	115
四、内皮素受体及信号传递机制·····	116
五、内皮素对肺血管的作用·····	119
六、内皮素与肺动脉高压·····	121
第十二章 钾离子通道与低氧性肺动脉高压·····	125
一、钾离子通道类型·····	125
二、研究动脉平滑肌钾离子通道的重要意义·····	125
三、动脉平滑肌钾离子通道·····	126
四、钾通道活性与低氧性肺动脉高压·····	131
五、膜片钳技术简介·····	136
第十三章 血管紧张素系统与低氧性肺动脉高压·····	144
一、RAS 的组成及其生理作用·····	144
二、RAS 与低氧性肺动脉高压的关系·····	145
三、ACE 抑制剂对低氧性肺动脉高压的影响·····	147
四、RAS 抑制剂和拮抗剂的研究进展·····	148
第十四章 一氧化氮与低氧性肺动脉高压·····	151
一、NO 的生物合成·····	151
二、NO 的生物学作用·····	154
三、低氧性肺动脉高压时 NO 的变化·····	156
四、NO 对低氧性肺动脉高压的治疗作用·····	156
五、吸入 NO 的方法和有待解决的问题·····	158
第十五章 胶原与低氧性肺动脉高压·····	161
一、胶原分类与合成·····	161
二、正常血管壁的胶原·····	161
三、低氧性肺动脉高压时血管壁胶原的改变·····	162
四、低氧性肺动脉高压时胶原增多的可能原因·····	163
五、左旋赖氨酸脯氨酸防治低氧性肺动脉高压·····	165
第十六章 低氧性肺动脉高压的治疗进展·····	171
一、病因治疗·····	171
二、纠正低氧血症·····	172
三、血管扩张剂·····	173
四、抗凝血药和中药·····	181

第一章 肺循环应用解剖学和生理学

一、肺循环的应用解剖学

肺循环的血管属于功能性血管，其作用主要是参与完成肺部气体交换(外呼吸)，即呼出来自机体代谢所产生的二氧化碳(CO₂)，吸入氧气(O₂)供全身器官和组织使用。

(一) 肺循环的解剖学

解剖学上，肺循环分为动脉、小动脉、毛细血管、小静脉和静脉。每侧肺有一条肺动脉和两条肺静脉。

肺动脉属于弹性动脉，管腔较大，内含静脉血液。肺动脉干(truncus pulmonalis)，粗而短，起自右心室的动脉圆锥，在主动脉的前方行向左后上方，至主动脉弓的下方，约平第四胸椎处，分为左、右肺动脉。由于正常人肺动脉压明显低于主动脉压，而两者又具有相近的血流量，因此在两者内径相当时，肺动脉管壁及其弹力膜的厚度均较主动脉为薄。左肺动脉(a. pulmonalis sinistra)较短，横跨降主动脉之前弯向左上，经左主支气管前上方至肺门，分为二支分别进入左肺上、下两叶。右肺动脉(a. pulmonalis dextra)较长，自起始处斜向右下，横行向右，经主动脉升部和上腔静脉的后方，奇静脉弓的下方，到达右肺门，分为三支分别进入右肺的上、中、下三叶，在进入肺门处右肺动脉位于右肺上叶支气管的前下方及右肺静脉的后上方。左、右肺动脉在进入肺实质时，其弹力纤维排列规整，各分支在肺实质内反复再分支，与支气管的分支伴行，在其分支的直径小至1mm时，弹性蛋白成分逐渐减少，最后至消失，当血管直径小至500 μ m时则完全成为肌性动脉，随着血管的进一步分支，其平滑肌细胞亦逐渐减少，且在直径约30 μ m时完全消失，最后这些小动脉分支分布于肺泡壁，形成毛细血管网包绕于肺泡壁并与肺泡上皮细胞接触，借此与肺泡内空气进行气体交换，完成外呼吸作用。肺泡毛细血管网又汇集成肺小静脉。毛细血管血液首先引流到无肌层小静脉，当小静脉直径增大至100 μ m时，其管壁内便出现肌肉和弹性蛋白。肺静脉从肺毛细血管开始并不与肺小动脉并行，而是在结缔组织间隔内，一直至集合形成较大的肺静脉时，始伴随支气管在肺小叶的外侧向内侧到达肺小叶间隔，形成总肺静脉经肺门而出并连接于左心房。因此，在肺组织切片上常常难以区别肺小动脉和肺小静脉。肺静脉左、右各两条，分别称为左上、左下肺静脉和右上、右下肺静脉。肺静脉起自肺门，向内穿过心包，注入左心房的后上部。肺静脉是汇集肺浆膜、肺泡间隔和肺泡管等处的毛细血管网而形成的，无静脉瓣，其内血液的氧含量较高。

(二) 肺循环的吻合支

肺循环中存在着三种动静脉吻合系统：支气管动脉与肺动脉、支气管静脉与肺静脉以及肺动脉与肺静脉之间的吻合。支气管静脉与肺静脉之间的吻合极为常见，其次为支气管动脉和肺动脉之间的吻合，而肺动脉与肺静脉之间的吻合则极为少见。已知有部分静脉血可以直接从支气管壁，通过毛细血管的吻合，进入肺静脉中。由肺静脉回流，使主动脉的动脉血中掺入一些未经肺泡气体交换的静脉血，估计这部分血量约占心输出量的1%~2%。在支气管动脉与肺动脉之间也存在着各种形式的吻合，但由支气管动脉流入肺动脉的血量较少。在肺动脉与肺静脉之间也有直接的吻合支。这些吻合支对侧支循环的建立具有一定的临床意义，即当肺部慢性病变或某些心血管系统疾病而导致肺动脉血行障碍，气体交换不良时，动静脉吻合支或支气管动脉往往扩张变粗，发挥代偿的作用。

(三) 肺微循环

肺的微循环系统为广泛的毛细血管网，每一毛细血管网与几个肺泡相连，然后汇集成肺静脉系统。

肺泡-毛细血管膜是气体交换的主要场所。全膜由六层组织构成，从肺泡面开始计有：液面，主要为稳张物质；肺泡上皮细胞；肺泡基底膜；结缔组织，内有血管、淋巴管及神经纤维等；毛细血管基底膜；毛细血管内皮细胞。全膜厚度为0.2~1.0 μm ，平均约为0.7 μm 。在肺泡周围，肺泡-毛细血管膜的厚度在不同部位有所差异。在较薄的区域两层基底膜相互融合为一层，不能区分，这有利于气体交换；而在较厚的区域两层基底膜由结缔组织分隔开来，其间含有更多的胶原、细胞和蛋白多糖基质(proteoglycan matrix)，偶有内含肌动蛋白-肌浆球蛋白(actin-myosin)的成纤维细胞，这些结构有利于液体和溶质的吸收。其内的收缩蛋白具有调节肺内血流分布的功能。而间质基质的另一重要功能是限制水和蛋白的跨血管流动。毛细血管内皮的细胞突起相互衔接、重叠或嵌合，其间留有宽窄不等的裂隙，小的裂隙仅为40 \AA ，其功能为水和蛋白跨越血管屏障的通道，液体或小分子溶质可以通过裂隙而外渗，较大分子的溶质则不能通过而需经胞饮进行交流。正常情况下，水能通过的区域比大分子如蛋白质能通过的区域要大得多，因此，肺毛细血管高压时，液体外移到间隙比蛋白质移动快得多。在血容量增多，毛细血管流体静水压增高时，裂隙可以扩张，同样，在有害物质作用下，胞浆突起可以回缩，裂隙亦可以增大，裂隙扩张有助于液体和蛋白成分外渗。

此外，肺微循环也具有重要的代谢、滤过和清除血液中的栓塞性物质，以及对血液中某些化学物质的灭活作用。肺微循环的毛细血管网具有极广的面积，能降解缓激肽，代谢5-羟色胺、去甲肾上腺素和前列腺素等，且其内含有丰富的血管紧张素转化酶可将血管紧张素I转化为血管紧张素II。

(四) 肺循环的神经支配

支配肺血管的神经纤维主要来自迷走神经和胸 2、3、4 交感神经节的纤维，分布于血管的肌纤维中。迷走神经属胆碱能神经，兴奋时引起血管扩张。交感神经属肾上腺素能神经，兴奋时引起血管收缩。近年来经组织化学研究发现，肺动脉、大肺静脉受肾上腺素能和胆碱能神经支配。在大的肺动脉，肾上腺素能神经占优势。肺毛细血管无直接的神经分布，也无平滑肌。肺静脉有交感神经分布，支配其壁上的平滑肌。

运动神经的作用仅调节大血管的血容量。肺血管的平滑肌对血液中的肾上腺素和组织胺不其敏感，但对 5-羟色胺（血清素）和纤维蛋白多肽等则很敏感。

二、肺循环的应用生理学

（一）肺循环结构与功能的关系

肺动脉管壁由内膜、中膜和外膜构成。各层内含有不同的细胞成分，兹分别叙述如下。

1. 内膜

由一层连续的内皮细胞、内皮下层和内弹力膜组成。正常肺动脉内皮细胞呈长椭圆形，表面光滑圆润，沿血流方向呈长轴样规则排列。内皮细胞之间通过紧密连结和缝隙连结相连，缝隙连结间具有较大的间隙使得一些小分子物质和水分子可以通过。内皮细胞的细胞核位于细胞的中心，其胞体较薄，胞浆内含有多种细胞器和由肌动蛋白组成的微丝，后者具有支撑和收缩的作用。在内皮细胞的底面为一层基底膜，其下为内弹力膜和胶原纤维，胶原纤维沿血管纵轴排列。

内皮细胞的主要功能是作为一种屏障结构，此外尚能合成一些血管活性物质，作用于血管平滑肌细胞，调节血管壁张力。通过大量的研究，目前认为内皮细胞主要通过合成血管内皮衍生松弛因子(endothelium derived relaxing factor, EDRF)、前列环素(PGI₂)和内皮素(endothelin, ET)对血管平滑肌张力进行调节。近来一些研究尚证实，内皮细胞可分泌平滑肌细胞生长因子(smooth muscle cell growth factor)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)及血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等调控肺动脉中膜平滑肌细胞和外膜成纤维细胞的增殖活动。同时，内皮细胞在受刺激后，亦可增生或迁移至内膜下并增殖，导致内膜增厚。此外，内皮细胞尚能代谢一些血管活性物质，如 5-羟色胺、去甲肾上腺素和前列腺素等。

2. 中膜

肺动脉的中膜由平滑肌细胞、弹力蛋白、胶原和蛋白多糖所组成，位于内外弹力纤维膜之间。平滑肌细胞沿血管壁呈螺旋状排列，细胞间由缝隙连结相连。平滑肌细胞内具有大量的肌丝(myofilament)，为其产生收缩作用的基本结构。肺血管壁张力主要由血管平滑肌细胞的舒缩所决定，但细胞外基质亦起着重要作用。其中的弹力纤维和胶原纤维具有调控

血管壁的伸张活动,但过多的胶原堆积则可导致血管壁僵硬、肺血管阻力增加,是慢性肺动脉高压形成和持续存在的重要原因之一。

3. 外膜

肺动脉的外膜由纤维细胞和胶原纤维所组成。在病理状态下,成纤维细胞受内皮细胞分泌的 FGF 和 VEGF 等生长因子的作用下增生,并合成和分泌大量的胶原。

(二) 通气-血流比值

有效的气体交换,不仅要求有足够的通气量和血流量,而且要求在单位时间内通气与血流在数量上比较适当。从总体上说,正常人在安静状态下,肺脏内的血流量与其心输出量一致,约为 5L/min,而通气量约为 4L/min。因此,通气/血流(\dot{V}/\dot{Q})比值为 0.8。实际上,在正常肺内各区域的通气和血流的分布并非完全一致,在一些区域可完全无灌注,但存在通气,显然,传导气道内的通气为死腔通气(解剖死腔),但未灌注的肺泡单位的通气亦属于死腔通气,这种情况称之为生理死腔通气。正常时,总的死腔通气量低于每分钟通气量的 30%。此外,一些无通气区域的肺,因血液不能进行气体交换,使动脉血中氧含量降低,这种类型的灌注称为右向左分流。生理情况下出现者称为生理性分流,该分流量一般低于全部心输出量的 5%。由于生理死腔或生理性分流的的存在,可影响 \dot{V}/\dot{Q} 比值,但大部分的肺区域(约占 70%)均能保持有正常的 \dot{V}/\dot{Q} 比值,这样便保证了血液气体能够维持在正常的生理范围内。

在病理状态下,当某一区域肺组织的血流减少,或者通气量增加时,如肺血管栓塞或血栓形成,由于血流不足,导致 \dot{V}/\dot{Q} 比值增高,出现生理死腔气量增多;当某一区域肺组织的通气减少,或血流增加时,如慢性阻塞性肺病,由于气道阻力增大,肺顺应性降低,或由于肺气肿所致肺泡破坏,气体弥散的距离增加,血液不能得到充分的氧合,导致 \dot{V}/\dot{Q} 比值减少,出现生理分流量增加,这种情况类似于右向左分流。上述两种情况均可引起动脉内氧分压明显降低。

(三) 肺循环的生理特点

肺血管床的特点是表面面积大,容易扩张,对血流的阻力低,右心室所有搏出量均可通过肺血管床,但其血流压力仅为体循环血压的 1/7~1/10。肺毛细血管的平均长度能适应红细胞接触气相达 0.5~1 秒钟,足以使氧的摄取和二氧化碳的解离得以平衡,仅在剧烈活动或吸入低氧浓度的空气时才会引起氧合不足。

1. 肺循环压力低

肺循环途径短于体循环。肺动脉管壁薄,弹力纤维较少,易于扩张;肺血管分支多而短,口径粗,外周阻力小,因此肺循环压力低,属于一个低压系统。直接测量人肺动脉血

压的结果表明, 肺动脉收缩压为 3.33 kPa (25 mmHg), 舒张压为 1.07 kPa (8 mmHg)。肺静脉压与左心房压相近, 约为 0.53~0.67 kPa (4~5 mmHg)。

2. 无组织液生成

由于肺动脉压低, 导致肺毛细血管内压亦极低, 据估计约为 0.93 kPa (7 mmHg), 肺毛细血管外即为肺泡。因为肺毛细血管内压力低, 远低于其血浆胶体渗透压 (正常时约为 3.33 kPa), 故正常情况下有效滤过压为负值, 不能在肺泡中形成组织液; 反之, 肺泡内如有液体也会被吸收入血液。在某些病理状态下, 如左心功能衰竭, 导致肺静脉压升高时, 则肺静脉血管内液体渗入肺泡, 形成肺水肿。

3. 肺循环血容量变化较大

由于肺组织和肺血管均具有很大的扩张性, 因而其血容量的波动范围亦很大。虽然肺循环仅容纳总循环血量的 9% 左右, 但人体肺血管容量改变时, 其储存或排出的血液容量可达 200 ml, 故也有人认为它是人体血库之一。正常时呼吸运动对肺循环容量有一定的影响。吸气时, 肺组织扩张, 肺毛细血管延伸, 其血容量增加, 在深吸气时, 肺内血容量可达到总体血容量的 10%~12%; 呼气时, 肺组织回缩, 其血容量则降低, 此时肺内血容量仅达总体血容量的 6%。每一呼吸周期中肺血管容量的变化亦对左心房静脉回流量以及心输出量发生影响, 即吸气时左心房的静脉回流量降低, 心输出量也相应降低, 导致动脉血压下降; 而在呼气时, 则出现左心房的静脉回流量增加, 心输出量增多, 导致动脉血压的升高。这是形成动脉血压呼吸波动的原因之一。

(四) 影响肺血流量的因素

多种因素可以影响肺血流量。在讨论之前, 我们首先应了解肺循环的压力-流速关系。为了正确了解这种关系, 需要根据肺血管对肺充盈反应的不同将它们分为两类血管, 即肺泡血管 (alveolar vessels) 和肺泡外血管 (extra-alveolar vessels)。当肺脏充盈时, 肺泡血管受压, 而肺泡外血管扩张。这是由于肺充盈时产生肺泡压 (肺泡血管周围压) 的相对升高和胸内压 (肺泡外血管周围压) 的相对降低之故。

在明确肺泡血管和肺泡外血管的概念之前, 要说明肺循环内的压力-血流关系甚为困难。尽管还不十分完善, 经典的肺血流分区模型能使我们较好地理解肺循环的压力-流量关系。

这种分区模型是将肺野分为三个区域 (zone) 来考虑肺泡压力、流速和血管阻力的相互作用见图 1-1。当肺泡压 (P_A) 超过肺泡血管的腔内压时, 肺泡血管塌陷或关闭。显然关闭的肺泡血管不会有血流。人体直立时, 接近肺尖的肺泡压可超过肺动脉压 (P_a)。假定在肺门处的平均肺动脉压为 15 cm H_2O (1.47 kPa), 而在肺门以上肺野的高度为 16 cm, 在肺尖处肺泡压为零 (相当于大气压力), 那么此处的肺动脉压为 -1 cm H_2O (-0.10 kPa), 见图 1-2。在这种情

况下，肺泡血管周围的肺泡压将大于血管内压，于是血管关闭。肺泡压超过肺动脉的区域被划分为第1区(zone 1)。在第1区的肺血管内则无血流通过。

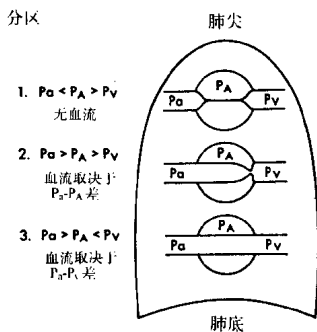


图 1-1 肺野的经典分区模型示意图

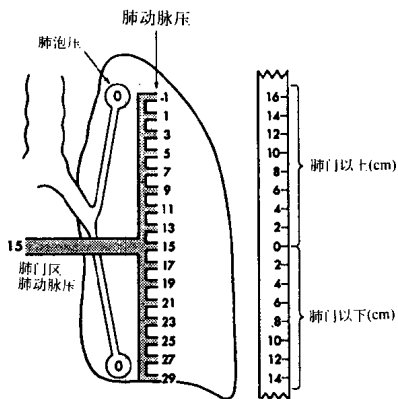


图 1-2 重力与肺泡压和肺血管压之间的关系示意图

当肺野部位每降低 1cm, 肺动脉压随之相应升高, 而肺泡压则保持相对恒定。一旦肺动脉内压超过肺泡压, 肺血管内将产生血流, 随肺野部位进一步降低, 肺动脉压与肺泡压的差值逐渐增加, 肺血流量则成比例增多。因此, 在肺动脉压超过肺泡压, 而肺泡压又超过肺静脉压(Pv)的区域被称为第 2 区(zone 2)。

随着肺野部位的进一步下降, 肺静脉压将超过肺泡压。从该处起, 肺血流与肺动脉压-肺静脉压之间的差距成比例, 该区域被称为第 3 区(zone 3)。

各区的差别可用一河堤的不同情况进行比较, 见图 1-3。河堤上游的水位(压力源头)相当于动脉压, 河堤的高度相当于肺泡压, 而河堤下游的水位相当于肺静脉压。水从河堤的上游(肺动脉)流向河堤的下游(肺静脉)。第 1 区的情况为, 血管内压低于肺泡压, 因此血管仍处于塌陷状态, 此时, 不管静脉内压力如何都不产生血液流动, 即类似于水堤的上游水位低于堤顶的情况。第 2 区的情况为, 肺动脉内压超过了肺泡压力, 此时肺血管内出现血液流动, 其流速取决于肺动脉-肺泡压力之差。仍需注意, 在该处静脉压力仍然不是影响血流或血管阻力的因素, 即类似于河堤的上游水位高于堤顶而产生水流的情况。第 3 区的情况为, 肺动脉压和肺静脉压同时增加, 产生肺静脉压大于肺泡压, 此时肺循环内仍产生血流, 其流速如体循环的正常调节方式一样, 受到动脉-静脉压差的影响, 即类似于河堤下游的水位已升高到超过河堤的顶部, 将河堤完全淹没在水中, 使河堤的作用明显减弱, 此时水流的流速主要受堤上和堤下水位的控制。

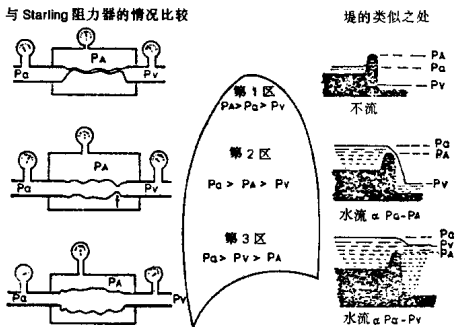


图 1-3 代表不同分区肺野的河堤对流体的影响示意图

三、肺血流动力学

肺循环血流动力学包括肺循环的压力、阻力和血容量等参数的改变。测定这类参数有

助于准确地了解心脏和肺血管的功能状态。

(一) 肺循环压力

1. 肺循环压力的基本概念

肺循环内压力可分为三种不同的类型,即血管内压、跨壁压和驱动压。血管内压指肺循环内任何一点与大气对比的压力。肺循环中普遍公认有几个重要的压力测定部位,即右心室、肺动脉主干、左右肺动脉、肺静脉和左心房。然而,由于测量左心房和肺静脉压较为困难,一般以肺毛细血管嵌压代替,正常人这三者的数值基本一致。跨壁压力指血管内和血管周围组织之间的压力差。跨壁压的正值加大导致血管扩张,而其负值增大则使血管萎陷。在大的肺血管,其外侧压力是胸内压(通常以食道压力表示)。在毛细血管,其外侧压与肺泡压力较接近,但其准确数值很难确定,因为其相邻位置是肺泡膜和毛细血管膜之间的组织间隙。这个位置的压力可能介于肺泡压和胸内压之间。驱动压指循环中某一点与其下游另一点之间的压力差。作为整体来看,肺循环驱动压是肺动脉与左心房之间的压力差。

这三种压力的差异决不是仅为理论性的,而且具有实用价值。毛细血管跨壁压力梯度受肺泡内压的显著影响,在正压人工呼吸时可使肺泡内压升高,而在呼气时由于采用负压则又可使肺泡内压降低。在危及生命的肺水肿时,前者是有利的,后者则有害。肺动脉血管内压力与肺驱动压之间的差异在区别肺动脉高压的原因方面具有重要意义。如果原发性的变化是左房压力升高,除非肺血管阻力有继发性升高,否则肺动脉血管内压力将升高,而驱动压将不升高。

左房压力的测定方法有四种。(1)楔嵌压是将心导管插入肺动脉直至不能前进为止而测得的压力。(2)在支气管镜检查时用针刺进左房。(3)从位于右心房的导管贯穿房间隔。(4)导管从外周动脉反向引入。

2. 影响肺血管压力的因素

肺血管压力受多种因素的影响,分别叙述如下:

(1) 姿势:研究姿势改变对肺血管压力的影响较为困难。当肺动脉高压患者处于直立体位时,其肺动脉压较卧位时为低。

(2) 运动:运动可导致肺血流增加,在中等程度运动时,仰卧位患者的肺动脉压可升高,但直立位者则可不升高。但如果进行连续运动时,即使是仰卧位患者的肺动脉压亦逐渐回复到静息水平。

(3) 肺泡内压:这种压力将导致肺毛细血管趋向于关闭,因此呼气相和吸气相的交替可产生肺血管内压力的周期性变化。

(4) 重力:是影响肺血管压力的一个较为重要的因素。在直立位时,肺循环不同部位的驱动压基本保持一致,但其跨壁压则具有明显差异,肺底部显著高于肺尖部。由于跨壁压