

修瑞娟 徐弘道 主编

当代中国的 微循环研究

*MICROCIRCULATORY
RESEARCH IN CHINA*

1

© 国际文化出版公司

当代中国的微循环研究

MICROCIRCULATORY
RESEARCH IN CHINA

1

修 瑞 娟 主 编
徐 弘 道

国际文化出版公司

1987·北京

当代中国的微循环研究

1

修瑞娟 主编
徐弘道

*

国际文化出版公司出版
新华书店北京发行所发行
文物出版社印刷厂印刷

787×1092毫米 16开本 12印张 260千字
1987年7月第一版 1987年7月 第一次印刷
统一书号: 13345·004 定价: 14.00元
ISBN 7-80049-044-0/Q·2

前 言

自从宇航电子技术被应用于研究生命体的循环系统以来，人们越来越清楚地认识到：许多由宏观循环系统表现出来的重大疾病，如各种休克、缺血性心脏病、高血压、血管闭塞性疾病、糖尿病、恶性肿瘤转移等，其发生、发展机理中的重要环节不是首先在大循环，而是在微循环。例如：管径只有十几微米或几十微米的、直观所不易察觉的微动脉自律运动的抑制便可加重局部组织缺血。直径只有几十微米的、肉眼所不能辨别的透明微栓子停滞于大脑的重要生命中枢，便可使心跳或呼吸停止。为此，微循环研究已成为当前世界各国医学界、生物医学工程学界共同重视的课题。

我国的微循环研究有自己的特色。在临床方面，将活体微循环观察作为一种无创伤性检查技术，应用于一些疾病的辅助诊断、病情监测，指导治疗和判断预后等方面，取得了一定成绩。在基础研究方面，应用微循环研究作为手段去挖掘祖国医药学宝库，阐明多种中药的疗效原理也收到了明显效果。

我们从1980--1986年出版的《中华医学杂志》、《中华内科杂志》，《中华肿瘤杂志》、《中华眼科杂志》等杂志上发表的有关微循环研究的文章中，精选了二十四篇研究论文，汇编成《当代中国的微循环研究（1）》一书。书中文章从不同的角度反映了近几年来我国微循环研究工作者在微循环的临床和基础研究工作中所取得的一部分成果和经验以及进展情况。我们还准备继续汇编下去。希望这本书能成为从事微循环研究的广大临床医学，基础医学专业人员，以及生物学，生物医学工程，生物物理学等专业人员的较好的参考资料。

汇编时补充了部分彩色插图，并对某些原文中的欠妥之处作了修改。但由于时间仓促，难免还存在不当之处，欢迎广大读者批评指正。

修瑞娟 徐弘道
1987年4月

目 录

微循环的调节

微血管自律运动的研究 I. 微血管自律运动的连续动态观察及

电子计算机分析..... 修瑞娟等 (1)

微血管自律运动的研究 II. 骨骼肌的微血管自律运动..... 修瑞娟等 (17)

微动脉的自律运动与低频舒缩运动..... 平琲琲等 (25)

微循环的临床研究

通过外周微循环、血液流变性和免疫功能的观察, 探讨病毒性

肝炎的中医辨证分型..... 张清波等 (39)

糖尿病、肝硬变和系统性红斑狼疮患者甲皱微血流的变化..... 袁申元等 (49)

吸烟对心血管病患者眼球结膜微循环的影响..... 吴良金等 (54)

胸部恶性肿瘤患者的甲皱微循环表现..... 刘承煌等 (57)

动脉硬化的结膜微循环..... 宋振英等 (61)

正常人甲皱襞微循环的昼夜动态变化..... 彭丽岚 田 牛 (64)

正常成人甲皱微循环血流变化规律的初步研究..... 袁申元等 (68)

典型病理过程的微循环

用荧光标记右旋糖酐研究休克家兔微血管的通透性变化..... 金惠铭等 (77)

白细胞在休克微循环紊乱中的作用..... 赵克森等 (82)

实验性口腔粘膜白斑的微血管研究..... 刘寿桃等 (89)

家兔重度冻伤组织微循环血流量的变化及 724 复方霜剂

对它的影响..... 张中兴等 (93)

微循环障碍的几个重要环节..... 修瑞娟 (99)

脏器微循环

正常兔肾表面微循环的研究..... 陶恭明等 (109)

家兔休克时眼球结膜和肾表面微循环的变化..... 陶恭明等 (116)

深低温体外循环时犬脑、球结膜微循环灌注效果的研究..... 沈家宜等 (125)

微循环药理

川芎嗪、丹参对金黄地鼠颊囊微循环的作用..... 薛全福等 (135)

川芎、黄芪对金黄地鼠颊囊微循环的作用..... 薛全福等 (143)

山莨菪碱抑制血栓素合成，抑制粒细胞聚集，

抑制血小板聚集（摘要）.....修瑞娟等（149）

微循环研究的技术和方法

微循环的动物实验研究方法.....修瑞娟（155）

微血管血流速度的自动测量系统及应用.....袁申元等（169）

金黄地鼠微血管管径变化电视连续扫描观察.....修瑞娟等（175）

微血管自律运动的研究

I. 微血管自律运动的连续动态观察及电子计算机分析

中国医学科学院微循环研究中心

修 瑞 娟

美国圣地亚哥加州大学生物医学工程系

Marcos Intaglietta

微血管的自律运动作为一种生命现象,早在本世纪早期就已被发现。其后,不少学者对其进行了一系列观察和研究。1979年,笔者等首次利用自己建立的微血管管径闭路电视扫描系统对叙利亚金黄地鼠颊囊各种管径的微血管自律运动进行了连续扫描记录^①。由于缺乏精密的定量测定仪器,以往国内对于微血管自律运动的研究只是局限于描绘和推测,不能进行定量测定,且这些实验都是在动物麻醉状态下进行的。

近年来,国外在微循环定量测定技术方面有较大进展。美国Intaglietta等研制的微血管管径电视图象剪切测量仪等对微血管自律运动能进行定量分析测定。

笔者于1982年在美国加州大学Intaglietta教授的实验室,应用微血管管径电视图象剪切测量仪、生物信息录象系统和电子计算机数据处理系统等先进技术,对叙利亚金黄地鼠背部皮肤小室的微血管自律运动进行了连续动态观察和电子计算机分析研究^{②③}。现将部分结果报告如下。

实验方法和技术

一、动物选择:

选用美国加州大学动物中心供应的健康雄性叙利亚金黄地鼠,体重80~110g,共26只。采用自身对照法,由植入的皮肤小室用活体微循环闭路电视系统观察正常状态下以及注入山莨菪碱以后微血管自律运动的连续动态变化。

每只实验动物于小室植入以前以戊巴比妥钠(3 mg/kg体重)麻醉,施行颈动脉和颈静脉插管,插管为内径0.28 mm、外径0.61 mm的透明软塑料管(图1-a, 1-b)。插管后立即施行背部皮肤小室植入术。

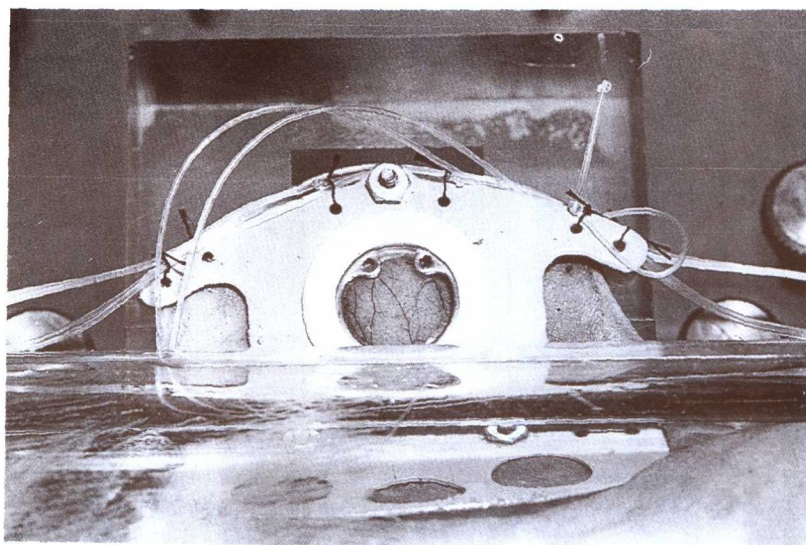


图 1 - a

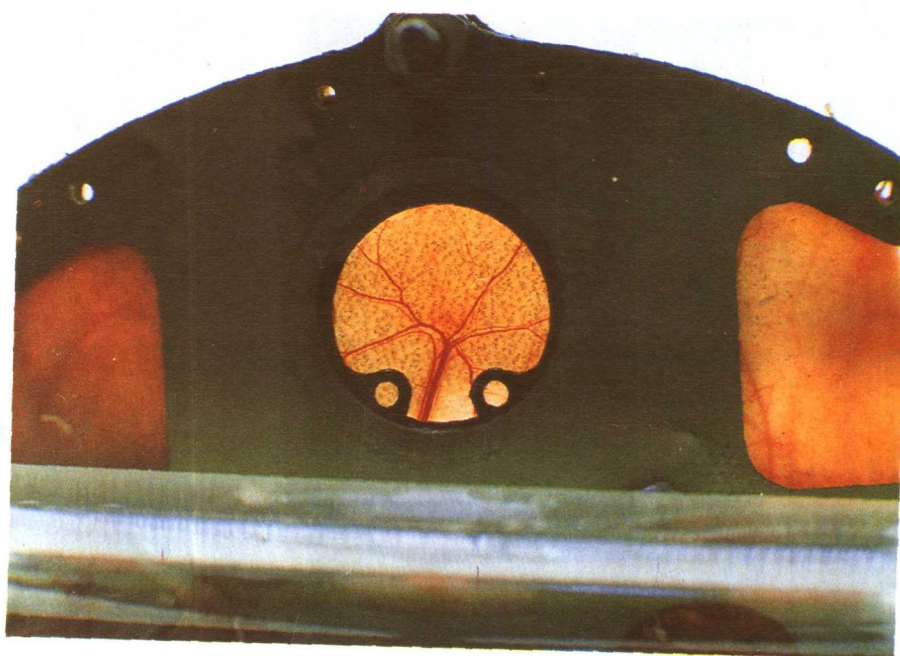


图 1 - b

图1 - a, 1 - b 动静脉插管及背部皮肤小室植入术完后, 待观察的金黄地鼠皮肤微循环

二、微循环观察小室：

笔者改进了Hendrick的方法，采用叙利亚金黄地鼠进行背部皮肤开窗，植入皮肤小室。小室为两片铝合金制成的夹板，其结构及植入方法详见另文。^[1]小室植入的整个手术于严格无菌条件下进行。手术后，将金黄地鼠放于 $27 \sim 29^{\circ}\text{C}$ 的温箱饲养48小时，待麻醉药及手术创伤的影响完全消失，即进行正式实验。

小室圆窗上的微血管是微动脉与微静脉相伴行的。将圆窗内最粗的微动脉定为一级微动脉(A_1)，由一级微动脉分出的分支称二级微动脉(A_2)，由二级分出的分支称三级微动脉(A_3)，由三级分出的分支称四级微动脉(A_4)。后者为微动脉终末分支，与毛细血管相通(图1 - C)。

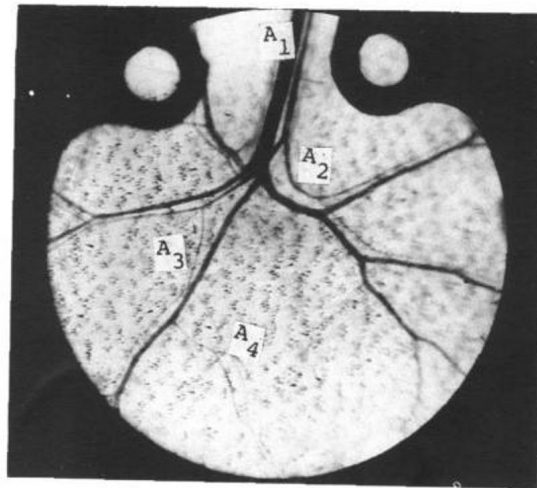


图1 - c 金黄地鼠 背部皮肤小室内微血管分枝

三、微血管图象剪切测量技术：

关于微血管电视图象管径的测量和分析，笔者系采用Intaglietta教授实验室的微血管管径电视图象剪切测量仪进行^[5]。该装置的特点是：(1) 可以在任一水平上将微血管图象沿垂直于管轴的直线横切成两段，并可将图象的一段沿横切线平行方向移位，使移开的微血管图象左缘与未移动段的右缘相碰，并连在一条垂直线上。(2) 可以直接转动微血管电视图象，无论欲测的微血管在任何方位上都可转到最佳部位进行测量，使实验者可测量视野中的每条微血管。(3) 该装置的荧光屏微血管图象经绿色滤光板后映入，黑色的红细胞柱两侧镶有浅灰色的血小板层，其外是轮廓清晰的微血管管壁，衬以绿色背景，成象清晰。利用该装置可测量直径为 $10\ \mu\text{m}$ 左右的毛细血管管径的动态变化，其误差不超过 $0.1\ \mu\text{m}$ (图2)。



图2 微血管管径电视图象剪切仪外观，左边为剪切的微血管图象

四、实验记录系统：

活体显微镜下的微血管显象在进行图象剪切测量的同时，用录象系统全部进行录象。

图象剪切测量仪荧光屏上可显示时间字幕。部分实验中使用了录音解说，因此，很容易分辨实验进程。实验完毕后，可任意反复放映录象磁带，对荧光屏上任一欲测微血管进行逐条剪切测量。对实验过程中发现的特殊现象，亦可反复放映和分析。

与此同时，用生理记录系统对微血管管径的动态变化以及动物的血压、心率也进行记录。

用上述记录系统获得的大量同步测量数据（每分钟100次）直接输入电子计算机，同时进行动态信息贮存、波形显示以及数据处理和分析。

五、实验谱线分析：

在进行微血管自律运动剪切测量过程中，将大量数据同步输入电子计算机，得出连续而浓缩的微血管运动信号波形曲线，并对这种波形曲线进行分析和处理。本实验初期采用频谱分析常用的标准式——“快速富里叶转换式（FFT）”进行频谱分析。将时域中杂乱的波形变换成频域中较规律的曲线，从而表达出微血管自律运动的一些

规律性。但是,该法有一定的局限性。它适用的是无限长的波谱,用它处理的波谱的波段越短,偏差越大。常发生“能量漏损”和“超前转化”等问题。为此,我们以后改用了“普洛尼谱线测量法(PSLE)进行谱线分析,取得了理想的振幅、频率相关图。

六、山莨菪碱对微动脉自律运动作用的观察:

于开窗手术后24小时,用以上实验手段对14只金黄地鼠在山莨菪碱注入前后的微动脉自律运动进行长时间连续动态观察和分析。将山莨菪碱(3 mg/kg体重)沿金黄地鼠颈静脉插管缓慢注入,每次注药时间均为1分钟。

实验结果

手术后第48小时,小室内视野清晰,血流通畅,流速正常($4.5 \pm 0.5 \text{ mm/s}$),有有相当数量的动脉交通支出现,真毛细血管网中血流充盈。

在实验中发现,微动脉的自律运动在各级分支中各有特点。微动脉越大,自律运动频率越低,振幅变化也小。一级微动脉(管径 $70 \sim 100 \mu\text{m}$)的振幅变化可达原管径的20%。四级微动脉在自律运动活跃时,一分钟内管腔可开放闭锁相交替十几次。在管腔完全闭锁的瞬间,其自律运动振幅的变化是原管径的100%。另外,即使是同级的微动脉,其振幅及频率的变化也各有特点。

一、微血管自律运动的运动方式:

于活体显微镜电视显示的微血管图象上取固定的一点(该实验取离微动脉分支处 $200 \mu\text{m}$ 的一点),进行连续剪切测量,并将全部信息同步输入电子计算机,便可得出原始波形曲线(图3)。

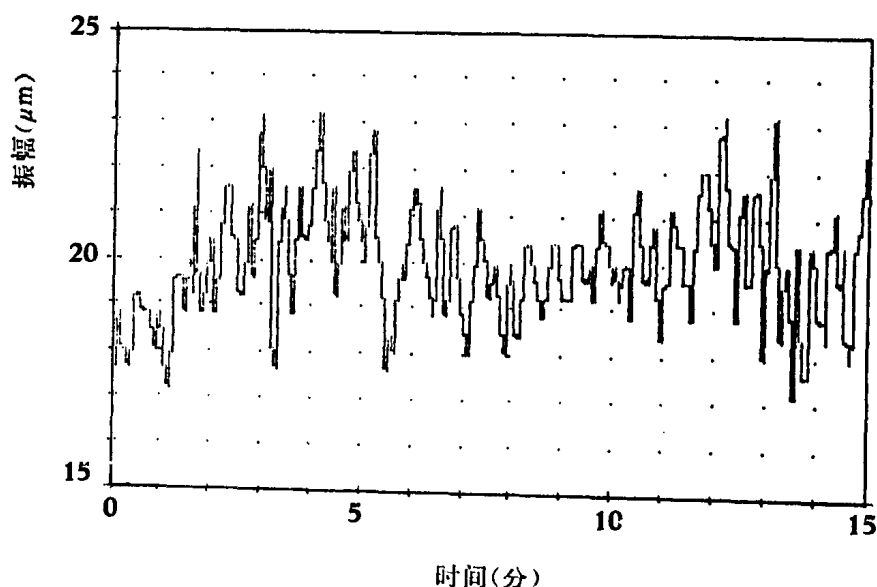


图3 微血管自律运动的原始波形曲线(15分钟)

根据原始波形可明显分辨正常与注药后微血管自律运动的频率和振幅的变化。但是由于它是浓缩的曲线，许多信息潜伏在浓密的曲线中不能显示，难于进行较深入的分析。若在这种原始波形曲线上取一小段，用电子计算机展开，便得到伸展开的时相清晰的波谱（图4）

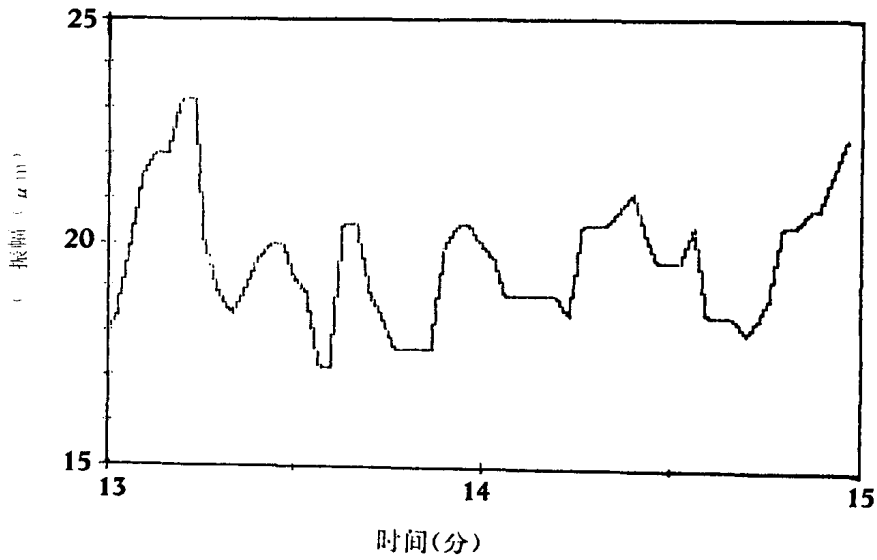


图4 展开后的波形曲线（2 分钟）

展开的波谱清楚地显示了该波段的波形、时相、频率和振幅。同时也可较细的显示出所测微血管管径的瞬间波动范围。该波谱清楚地显示出这种连续活动着的微血管自律运动形式是一种拟周期信号。将这种拟周期曲线再进一步用普洛尼谱线测量技术进行电子计算机处理，便可得到振幅与频率的相关图（图5）。

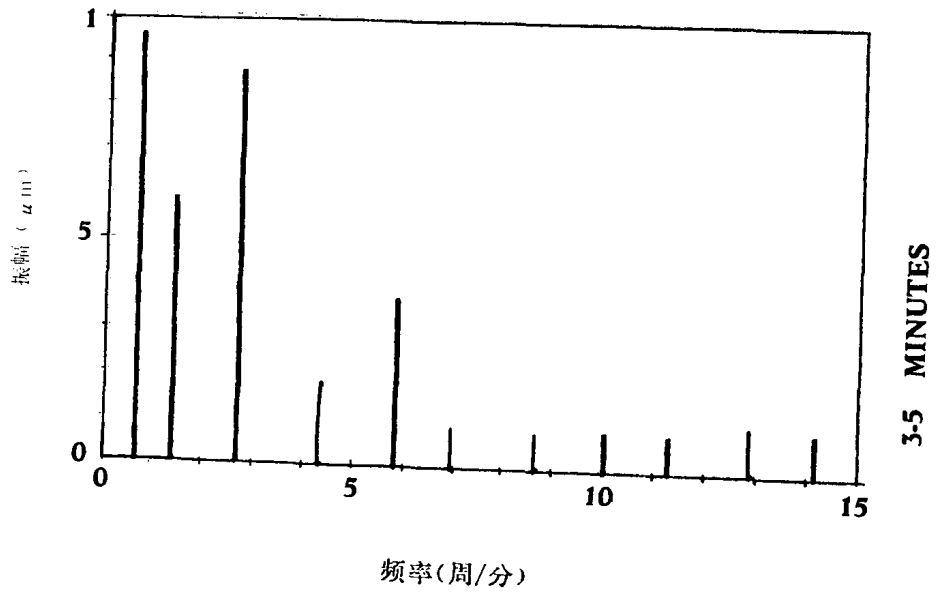


图5 用普洛尼谱线测量技术处理后得到的振幅与频率相关图

将长时间的原始波形曲线定段展开，并进一步用普洛尼谱线测量技术进行处理，发现在微血管的同一测量点上，周期性地出现相似的频率组，这种频率组为不同振幅的一组波，各波之间保持着相似的频率关系。例如，在长为60分钟的微动脉（A₃）自律运动波谱上，可以找到一组振幅频率相似的连续波，它在60分钟内每隔9分钟出现一次（出现于实验开始后的第9~11、18~20、27~29、36~38、45~47、54~56分钟）（图6）。

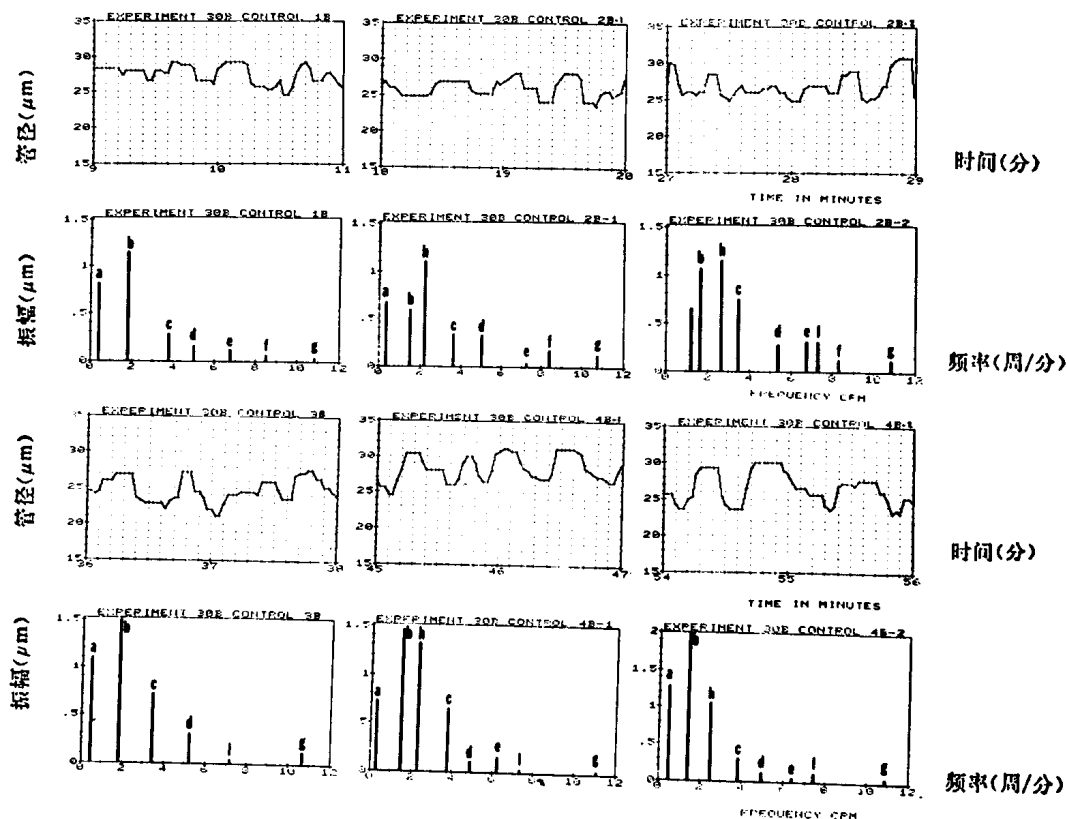


图6 在长为60分钟的A₃自律运动波谱上，一组振幅频率相似的连续波

用同样过程观察分析了12只实验动物微动脉的自律运动，发现均有振幅和频率类似的连续波出现，但是其时间间隔并不都是9分钟，有的是11分钟或10分钟。

二、微动脉分支处的自律运动：

将微动脉分支的三支血管分别标记为A（主管）、B及C（两支分管），于离分支点相等距离（200μm）的A、B、C三点上分别同步剪切测量该点的自律运动。发现该三点的微动脉自律运动波谱是十分相似的（图7）。

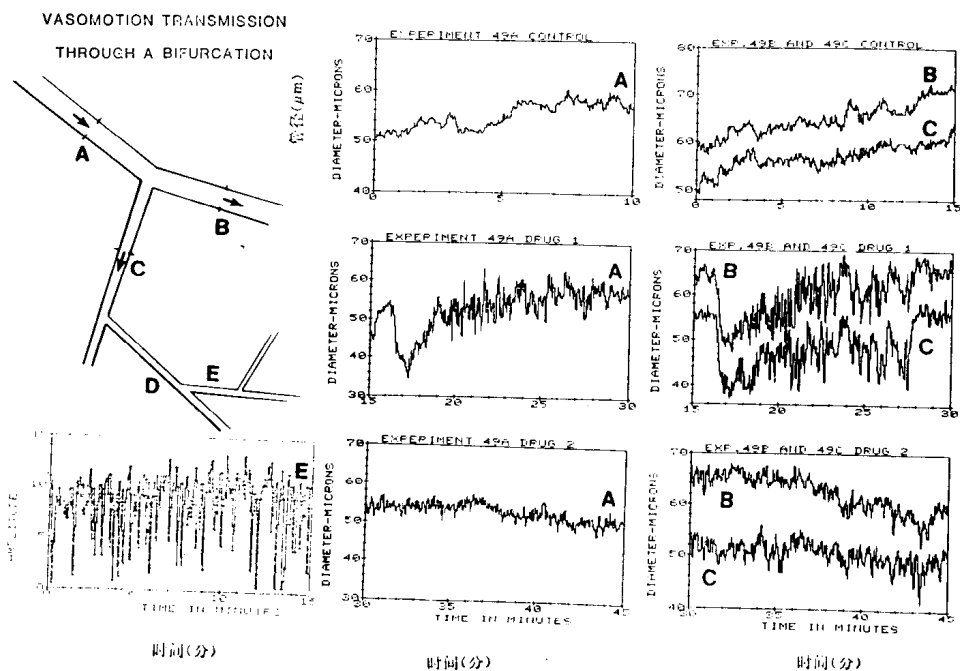


图7 血管分支处的微动脉自律运动波形图之一

进一步从A、B、C三波谱上取短波段（2 分钟）展开，并用普洛尼 谱线测量技术进行分析，发现三波谱的相应点都显示相应的频率组（图8）。

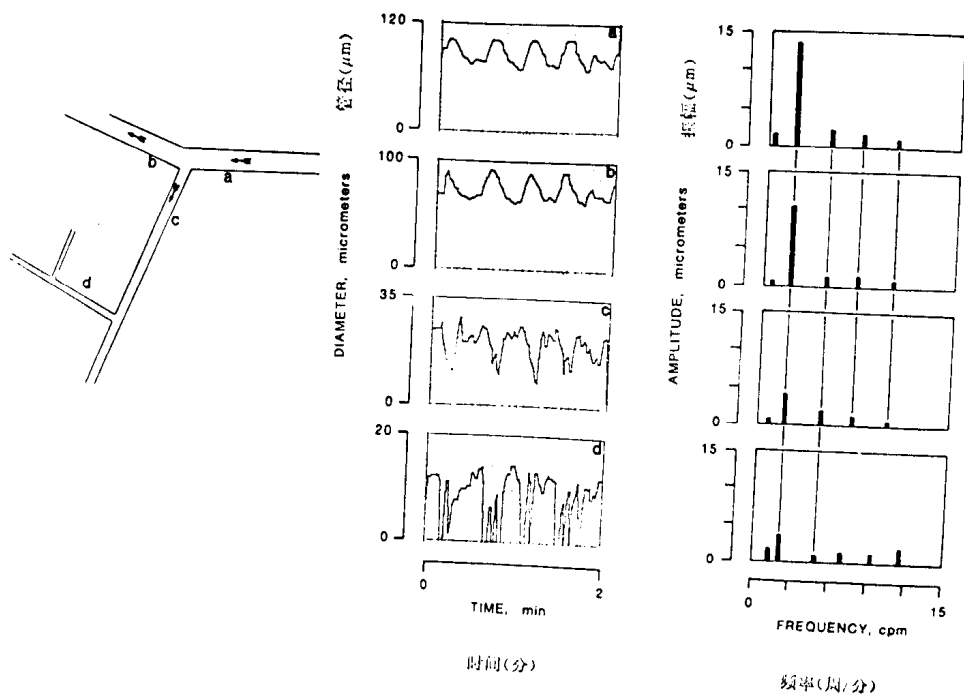


图8 血管分支处微动脉自律运动的波谱图

再进一步，在微动脉的一个分支下游，离原测点 (B_1) $180\mu\text{m}$ 的 B_2 点上，进行与 A、B、C 三点自律运动的同步测定。结果发现该四个点上的自律运动波形曲线是十分相似的 (图 9-a, 9-b)。

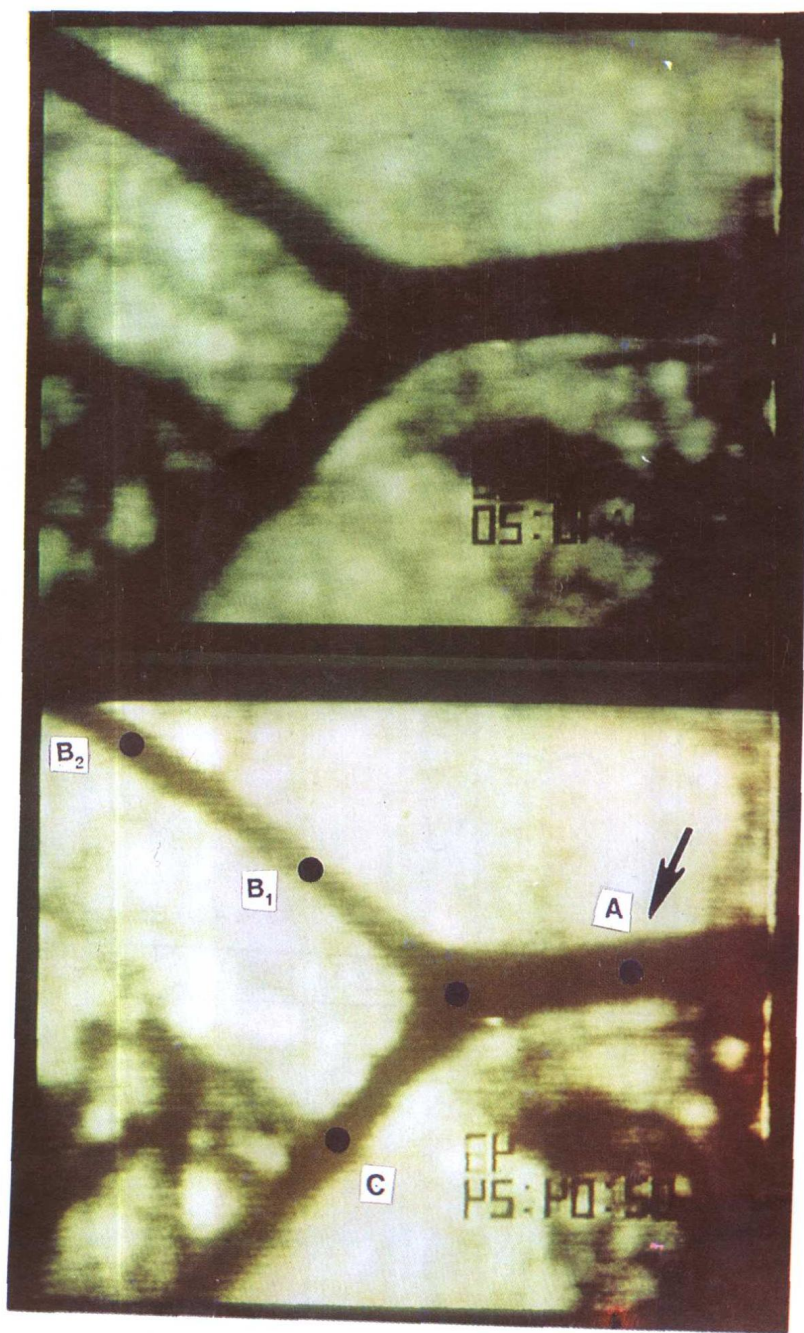


图 9-a 血管分支处微动脉自律运动波形图之二

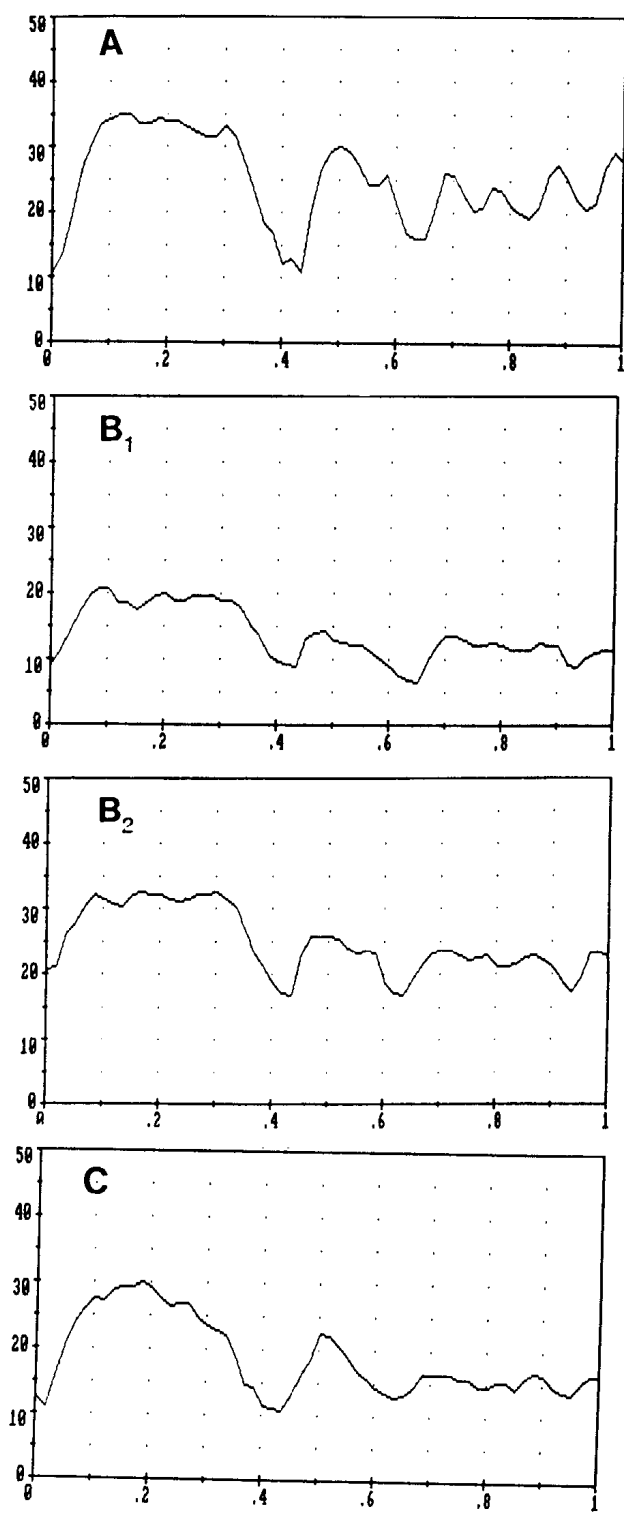


图9-b 血管分支处微动脉自律运动波形图之二

主支(A)的波形起点较分支(B、C)波形起点在时间上要早。B₁与B₂的起点有更明显的时间差异。

上述实验共进行了12组(即对12只不同的金黄地鼠的36条微动脉自律运动进行了测定),显示的规律是一致的。

此外,在离主支(A)相隔两级的微动脉的E点进行自律运动的同步剪切测量时,得到的波形与A、B、C三支微动脉的自律运动波形是完全不相同的。用普洛尼谱线测量技术处理后,得到的频率组也是独特的(图7,8)。

三、山莨菪碱对微动脉自律运动的作用:

山莨菪碱注入后,微血管自律运动的振幅和频率立即明显增高和加快。这种变化随时间的延长而加强,并可持续1~2小时(图10)。注药24小时后,微血管自律运

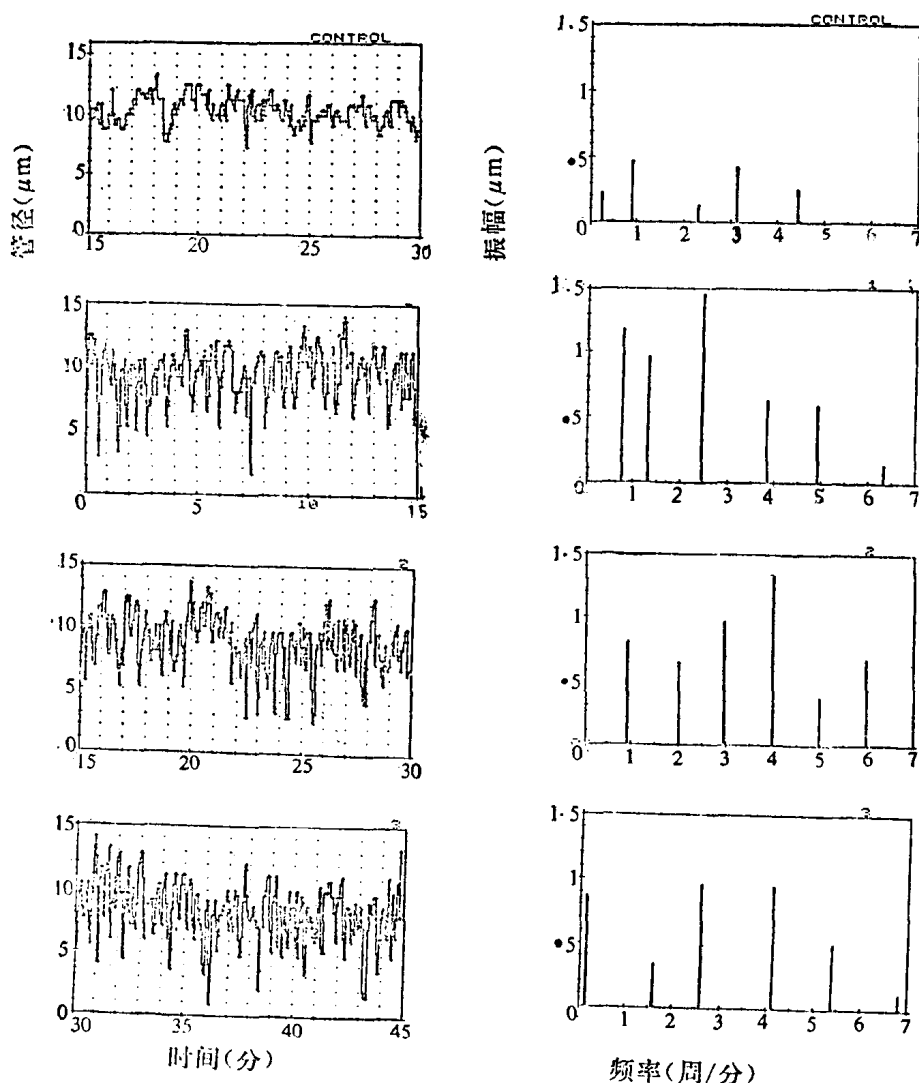


图10 山莨菪碱注入前后四级微动脉自律运动的频率和振幅的变化(连续45分钟)