

模拟失重时兔脏器血流量反应特性研究

向求鲁 沈菱云 孟京瑞 刘光远

(航天医学工程研究所, 北京)

摘 要

本文报道了用26只白色短毛家兔所做的动物学模型实验, 得出了各脏器血流量的动态反应曲线。并用微循环研究方法, 分析了模拟失重时各脏器微血管功能状态与血流量的关系; 阐述了各脏器微循环功能变化特点; 对变化机理作了初步探讨。

一、前 言

微重力环境对人体心血管系统影响为目前航天医学研究的难题之一。微重力对机体部份脏器微循环功能变化和组织结构的研究近年来受到一定的重视^[1,2]。模拟失重时, 体内水和电解质的丢失, 神经体液代谢失调^[5,6]、肌肉质量下降、蛋白质合成降低、血浆容量、全血容量、和红细胞容量减少^[3,4]、红细胞形态及血液流变性改变等^[8-12]。Швец 等人发现血液系统异常, 脑、脾、肾上腺等质量减少, 功能降低^[1,12], 脑血管充血、血管通透性紊乱。上述种种变化的机理目前尚不清楚, 是否与各脏器的微循环功能状态、微血管与各器官组织细胞之间的物质交换有直接联系, 值得探讨。

本文的目的是家兔在头低位限制活动时, 研究体液重新分布对机体各主要脏器微血管血流量动态反应, 各脏器微循环的功能状态和变化特性; 探讨各组织器官的功能对模拟失重适应性的变化规律。

二、实 验 方 法

动物 短毛白色家兔26只, 雌雄皆有。年龄3—4个月, 平均体重 2.469 ± 0.331 公斤。

实验步骤 26只兔分成4组, 每组6—7只。第一组为对照组, 第二至四组为实验组。实验组兔装在一特制的代谢笼中, 头低位 -20° , 限制活动但不限制饮食。第2组2天; 第3组8天; 第4组15天。兔在实验结束的当天作 ^{51}Cr 放射性同位素示踪法测量各脏器血流量^[20]。实验期间室温控制在 $16-22^\circ\text{C}$ 范围内。实验前后准确称体重。用日本EB-280 M电子天平称所取各脏器组织的重量。每天观察和记录兔在实验过程中的行为反应、精神状态、饮食情况。

测量各脏器血流量的方法和步骤参看文献[13,14].

三、实验结果与分析

一般反应 兔在头低位 -20° 限制活动15天实验过程中,自实验第2天即有食欲减退,眼球突出,头部肿大,眼球结膜充血并水肿,对外界刺激反应迟钝;3—4天症状日渐加重,约9—10天后多数兔开始渐轻,食欲明显增大.12天后头部肿胀有所消退,球结膜水肿减轻.实验进程中症状变化趋势表明,约10天后兔逐渐适应模拟失重环境.

体重变化如图1表明,同对照值比较,第2天平均减轻108克,第8天平均减轻319克,第15天平均减轻265克.变化曲线显示第8天减轻最多($P < 0.05$).

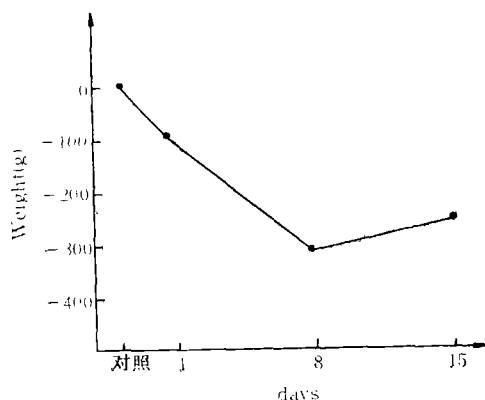


图1 兔头低位限制活动时体重变化曲线
Fig. 1 Change of body weight from rabbits exposed to head-down tilt

各脏器血流量动态变化 表1所示各脏器血流量数值,即每克组织每分钟血流量.而表2所示各脏器每分钟血流值动态变化.将所测⑩个重要脏器实验中动态反应作成曲线,分别进行分析.

表1 兔各主要脏器血流量动态变化 ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}$)

	对 照 值	第 2 天	第 8 天	第 15 天
脑	0.563 ± 0.097	$0.358^{**} \pm 0.063$	$0.411^{*} \pm 0.030$	0.575 ± 0.108
脾	1.551 ± 0.753	1.522 ± 0.817	$0.679^{*} \pm 0.171$	$0.628^{*} \pm 0.363$
肾上腺	1.009 ± 0.456	1.180 ± 0.238	0.955 ± 0.177	$0.724^{*} \pm 0.260$
肾皮质	4.411 ± 1.319	4.653 ± 0.722	4.433 ± 0.563	4.647 ± 1.309
肾髓水质	0.591 ± 0.151	0.572 ± 0.139	0.601 ± 0.175	$0.830^{*} \pm 0.196$
肝	0.406 ± 0.256	$0.214^{*} \pm 0.177$	0.261 ± 0.179	$0.129^{*} \pm 0.118$
右肺	2.429 ± 1.588	$0.731^{**} \pm 0.331$	2.141 ± 0.587	2.392 ± 0.917
左心	2.826 ± 0.599	2.988 ± 0.466	2.890 ± 0.762	3.057 ± 0.447
左股肌	0.076 ± 0.02	0.067 ± 0.019	0.062 ± 0.028	$0.044^{*} \pm 0.018$

注: ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$

1. 大脑 取其兔大脑背部,以皮层为主.大脑实验中血流量变化特点如图2所示.图中曲线变化表明,实验第2天血流量显著减少($P < 0.01$),第8天虽有回升,但仍较低($P < 0.05$),第15天已回复到略高于实验前.血流量曲线的动态变化趋势与兔在模拟失重条件下一般反应过程相一致,只是在第2天时血流状态对模拟失重的应激反应较

重。

2. 肺血流量改变 肺血流量的反应如图3所示。曲线表明实验第2天血流量下降非常显著 ($P < 0.01$)。但在实验第8天时已明显适应,至第15天回复到对照水平。作者认为此乃血液向上身转移,肺内血液淤滞,血流缓慢。一定时期后机体自我调节逐渐趋于适应,所以在曲线上反映出血流量日渐改善。动态反应曲线还表明肺血流量对模拟失重的反应比一般脏器显著,但适应和恢复也较快。

表2 各脏器血流量值的动态变化 ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$)

	对照值	第2天	第8天	第15天
脑	8.71	5.54	6.35	8.89
脾	4.30	4.22	1.89	1.74
肾上腺	0.19	0.22	0.17	0.13
肝	44.84	23.63	28.82	14.25
左心	23.31	24.65	23.84	25.22
右肺	19.67	5.92	17.34	19.38

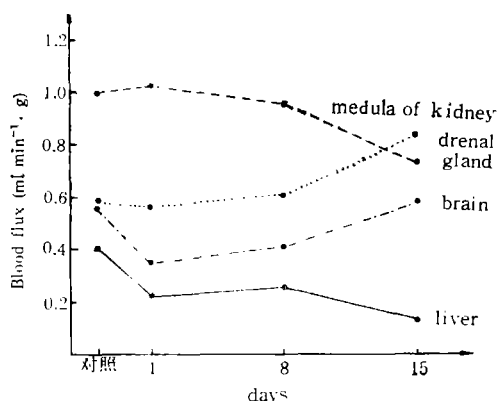


图2 头低位时兔肝、肾上腺、脑、肾髓质血流量变化

Fig. 2 Curve of blood flux of the live brain, medulla of kidney and adrenal gland from the rabbits exposed to head-down tilt

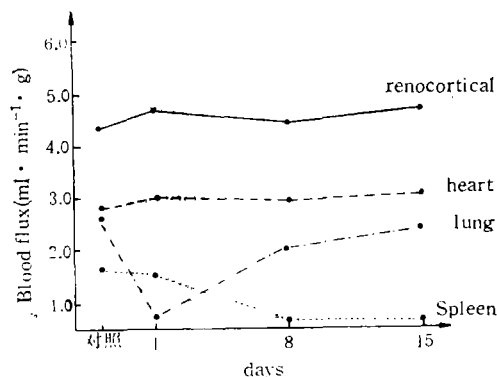


图3 头低位时左心、肾皮质、肺、脾血流量变化曲线

Fig. 3 Curve of blood flux of the heart, renocortical lung and spleen from the rabbits exposed to head-down tilt

3. 心脏和肾脏血流量的改变 图2、3所示心脏和肾脏(皮质、髓质)血流量变化曲线说明该两脏器对血液重新分布时的反应特点同其它各脏器相反。实验期间血流量不但下降,反而略有增加,或变化不大。肾髓质的反应在8天以前其特点同左心、肾皮质相一致,15天时曲线向上,出现血流量明显增大,具有显著性 ($P < 0.05$)。

4. 脾脏血流量改变 表3说明实验8天脾重量减轻直到15天。与此同时,脾血流量8天时急剧减少 ($P < 0.01$), 15天还继续下降,图3中可见血流量曲线呈进行性降低。

5. 肝脏和肾上腺血流量的改变 图2中肝血流量反应曲线,实验第2天为一较大的应激反应,血流量明显下降 ($P < 0.05$),第8天稍有适应,15天血流量下降更显著

表3 脾脏重量的变化

	对 照	第 2 天	第 8 天	第 15 天
重 量	1.305 ± 0.201	1.030 ± 0.205	0.868 ± 0.266	0.843 ± 0.361
占体重百分比	0.0430	0.0438	0.0401	0.0363

($P < 0.05$), 总趋势为逐渐下降。

肾上腺重量改变同脾不同, 实验第 2 天明显减少, 第 8 天反而增加, 第 15 天又继续减少, 如表 4 所示。

图 2 中肾上腺血流量 8 天前变化不显著, 15 天明显下降 ($P < 0.05$)。但肾上腺重量变化与血流量改变两者之间无相关性。

表4 肾上腺重量的变化

	对 照	第 2 天	第 8 天	第 15 天
重 量	0.191 ± 0.083	0.128 ± 0.023	0.166 ± 0.067	0.137 ± 0.038
占体重百分比	0.0063	0.0054	0.0077	0.0059

6. 肌肉血流量变化 实验取左侧股肌, 在图 4 中血流量的反应曲线看出, 实验中肌肉血流量呈进行性下降, 15 天时具有显著性 ($P < 0.05$)。

根据上述各脏器血流量的动态反应曲线不同特点, 可以归为三种反应类型: I——逐渐适应型, 如脑和肺血流量的反应。表现为实验第 2 天血流量显著减少; 第 8 天有较大回升, 第 15 天已回复到对照水平。II——适应型, 如左心、肾皮质、肾髓质。血流量反应曲线表现为实验中不下降, 或略高于对照值, 个别脏器 15 天时血流量增加具有显著性 ($P < 0.05$)。III——不适应型, 如肝、脾、肾上腺、肌肉等。该类脏器血流量在实验第 2 天开始下降, 直至 15 天达最低值, 都具有显著性 ($P < 0.05$)。

四、讨 论

本文仅就头低位限制活动即模拟失重时兔主要脏器血流量三种反应类型分别进行讨论。

(一) 逐渐适应型 大脑血管内容量较小, 其特点是脑血管床容积小, 血流量大、毛细血管流速特别快, 循环动态稳定。实验对

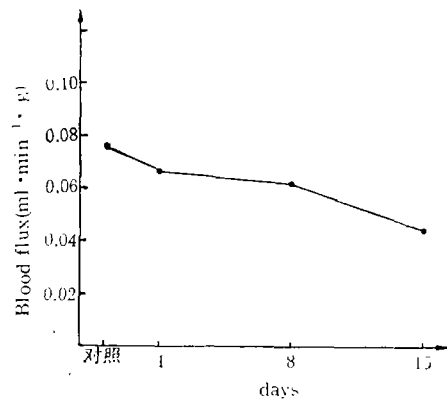


图4 头低位时兔股肌血流量变化曲线
Fig. 4 Curve of blood flux of the muscle from the rabbits exposed to head-down tilt

照血流量为 $0.563\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}$, 与文献相同^[43,44], 24 小时后血流量明显减少 ($P < 0.01$)。第 8 天虽有恢复, 仍较低 ($P < 0.02$), 此间兔的一般反应最重, 如精神萎靡, 反应迟钝, 食欲差等。Канланский^[45] 用猴子头低位限制活动实验发现脑血管充血、管壁通透性紊乱, 渗出性出血、脑神经营养不良。多年载人航天证明, 当航天员进入失重 3—4 天乃至一周期间的急性反应期, 最易发生“空间适应综合症”, 发病率高达 50%。

上述变化作者认为, 因体液向头胸部转移导致脑血流量下降, 脑神经细胞对微循环功能改变十分敏感, 当脑微循功能紊乱将出现较其他脏器更为严重的障碍, 难以维持正常脑功能。脑循环另一特点是它有一个完善的适应于保证血液供应的结构和自动调节功能, 尤局部调节功能较强, 代谢调节是它的主要机制^[46]。因此实验 3—4 天后逐渐适应趋势, 15 天已适应, 脑血流量恢复到对照水平。本实验首次测得脑血流量动态反应曲线, 为深入探讨机体对微重力环境适应机理和研究防护措施提供了依据。

肺脏是构成小循环的主体, 正常情况下肺血流量较大且快, 但局部血流缓慢。影响肺微循环因素复杂, 循环动态易改变, 失重或模拟失重时右心血液充盈增加^[49], 中心静脉压和肺动脉压增高^[21-24], 急性期低压区压力急剧增高。实验结果发现肺血流量动态反应曲线为第 2 天反应最大 ($P < 0.02$), 第 8 天有较大恢复。同时兔行为表现第 2 天头颈部肿胀。航天员进入失重的数天内, 同样出现头颈部充血浮肿, 头胀感觉^[25,26], 肺血流量反应曲线同上述反应相一致, 表明模拟失重初期数天内肺微循环动态反应大, 肺泡微血管与肺泡气体交换受到一定影响, 结果引起血液中氧浓度降低, CO_2 浓度相应升高, 以致脑组织等各脏器功能状态的失调。作者以为肺微循血流动态与脑微循血流动态在曲线形式上相同, 两者之间存在相互影响, 相互调节, 逐渐适应失重或模拟失重环境。

(二) 适应型 该反应类型包括心脏、肾脏等。由于功能上的需要, 左心和肾皮质血流量较大, 居其它脏器之首^[46]。本实验两脏器血流量动态反应曲线平稳, 数值高于对照, 但不具显著性 ($P > 0.8$), 表明该脏器功能状态增强且较稳定。失重可引起心脏前负荷增加, 压力区压力升高, 心排血增多^[49]。这种改变保证 15 天实验心脏的正常功能状态、从而保证脑、肺功能逐渐适应。

肾脏主要功能是排泄代谢终末产物和维持内环境稳定。肾脏微循环在形态和血流动态都适应肾功能特点。人在失重或模拟实验中肾功能活跃, 受肾神经及血管紧张素, 前列腺素等激素对肾微循环调节改变, 还有 ADH, 醛固酮、去甲肾上腺素增加, 水和 Ca , K , CL 离子丢失^[27]。看得出肾功能增强同肾血流量增加, 尤其肾髓质显著增加相一致。作者以为肾功能持续增高将导致水-盐代谢失调。揭示模拟失重时水-盐代谢紊乱同肾血流量动态变化相关。

(三) 不适应型 包括肝、脾、肾上腺和肌肉等脏器血流量动态变化。载人航天或地面模拟失重研究中, 肌肉结构变化研究较多^[26-29], 但对功能状态机理报道较少。实验发现肌肉血流量动态变化显著, 尤实验后期血流量减少更明显 ($P < 0.05$)。血流量逐渐下降, 肌肉微血管发生退行性改变, 引起肌肉进行性萎缩。

本实验肝、脾和肾上腺血流量变化值得注意。三个脏器的动态反应曲线总趋势是逐渐下降。第 2 天血流量略降, 第 8 天急剧下降, 尤以脾和肾上腺最显著, 15 天达最低。该三种脏器微血管系统特征除保证组织细胞物质能量供应, 还直接参与并完成该脏器特殊

功能。脏器中血管内容量比较大,每克组织血流量在正常情况下属中等以上水平。脾血流动态是血流快,但微循环动态易改变;功能为对血液过滤,储存,破坏血球作用。实验发现 8 天血流量显著下降,可能与血容量下降有一定关系。脾功能改变首先影响包括红细胞在内的整个血液系统的改变。有待进一步研究。

肝脏血流动态特点是微血管内血流缓慢、微血管不易被破坏。实验发现血流量反应曲线 2 天时显著下降,15 天仍在继续下降。此时兔的表现症状基本不一致,即 2 天食欲锐减,烦躁挣扎,7—8 天后食欲等恢复正常,但血流量却继续降低,说明消化功能与肝功能变化并非同步。失重或模拟失重研究发现血浆白蛋白减少,球蛋白增加,比值倒转^[3,4],作者曾在另一实验中同样观察到这一现象,尤其 15 天时白蛋白明显减少。所以肝脏微血管中血流量持续降低不能不认为肝微循环功能降低,对物质代谢功能降低。已经讨论肾血流量持续增高,设想航天中血液系统变化,水-盐代谢失调,其变化原因应与肝、肾功能的改变相关。

实验发现肾上腺血流量反应为逐渐下降,8 天前并不显著,15 天明显,此时重量亦减轻,唯 8 天重量反增加具显著性, Musacchia 报道^[28]大鼠悬吊 8 天肾上腺重量增加并肥大。作者以为 8 天前应激反应使肾上腺功能处于较高状态,血流量维持正常,之后肾上腺功能紊乱,血流量逐渐下降,重量也随之减轻。

综上所述,本实验发现各主要脏器微血管血流量动态反应曲线的各自变化规律,观察到一些有趣现象,对研究模拟失重时各脏器功能及结构变化机理具有一定价值,为研究失重防护措施提供某些理论依据。

五、结 论

本实验为 26 只兔,分成 4 个组,头低位限制活动方法,研究了脑、肺、心、肾、肝、脾、肾上腺和肌肉等 9 个脏器血流量动态变化;获得各脏器血流量动态反应曲线;9 个脏器血流量的变化特征可分为三种反应类型,具有各自规律性。模拟失重环境下,依微循环观点,分析各脏器微血管组织结构与功能状态之间变化关系,并对变化机理作了初步讨论,将在今后实验中进一步研究。

本研究得到解放军总医院田牛教授的指点,得到微循环室同行们帮助,特致谢意。

参 考 文 献

- [1] Канланский А. С. Косм. Биол. и Авиакос. Мед., Т. 19, стр. 53, 1985.
- [2] Savina, E. A. et al., *The Physiologist*, Vol. 26, p. 76, 1983.
- [3] Vogt, F. B. et al., *Aerospace Medicine*, Vol. 38, p. 21, 1967.
- [4] Fischer, C. L. et al., *JAMA*, Vol. 206, p. 199, 1967.
- [5] Gazenko, O. G., *Aviat. Space Envir. Med.*, Vol. 55, p. 51, 1984.
- [6] Convection, V. A. et al., *Aviat Space Envir. Med.*, Vol. 53, p. 652, 1982.
- [7] Carolyn, S. L., *Aviat Space Envir. Med.*, Vol. 54, p. 550, 1983.
- [8] Nicogossian, A. E. et al., *Space Physiology and Medicine*, -Wash, p. 324, 1982; in NASA Sp 447.
- [9] Ушаков А. С., Косм. Биол. и ави. Мед., т. 19, стр. 19, 1985.
- [10] Киригенко Л. Л., Косм. Биол. и ави. Мед., т. 19, стр. 35, 1985.

- [11] Гончаров И. В., *Косм. Биол. и ави. Мед.*, т. 20, стр. 50, 1986.
- [12] Швеи В. Н., *Косм. Биол. и ави. Мед.*, т. 18, стр.12, 1984.
- [13] 王景贤和于占久,河北医学科学院院报,第5卷,第1页,1981.
- [14] 杨耀庭,第四军医大学学报,第6卷,第30页,1985.
- [15] 施新猷,医学动物实验方法,人民卫生出版社,第470页,1983.
- [16] 田牛,微循环,科学出版社,第136页,1980.
- [17] Radolph, A. M. et al., *Circulation Res.*, Vol. 21, p. 163, 1967.
- [18] Hemlin, R. L. et al., *AGARD Conf. Proc.*, Vol. 189, A6-1, 1976.
- [19] Гайтон, А., Физиология Кровобращения, Минутный Объем Сердца и его Регуляция., стр. 174, 1967.
- [20] 田牛,微循环方法学,原子能出版社,第24页,1987.
- [21] Катков, В.Е. и др, *Косм. Биол. и ави. Мед.* Т.3, стр.62, 1979.
- [22] Katkov, V. Y. et al., *Space Biol. Aerospace Med.*, Vol. 5, p. 64, 1982.
- [23] Gzenko, O. G. et al., *Aviat. Space Envir. Med.*, Vol. 53, p. 523, 1982.
- [24] Shellock, F. G. et al., *Aviat Space Envir. Med.*, Vol. 56, p. 791, 786, 741, 1985.
- [25] Bungo, M. W. et al., *Aviat Space Envir. Med.*, Vol. 54, p. 1001, 1983.
- [26] Barpys, L. R., Biomedical Research, NASA Contractor Report p. 3487, 1981.
- [27] Carolyn, S. L., *Aviat Space Envir. Med.*, Vol. 54, p. 550, 1983.
- [28] Musacchia, X. J., *J. Appl. Physiol.*, Vol. 48, p. 479, 1980.
- [29] Ильинакакуев, Е. И. *Косм. Биол. Авиак, Мед.*, т. 18 стр., 71, 1984.

DYNAMIC RESPONSE OF BLOOD FLUX OF VARIOUS ORGANS OF RABBITS UNDER SIMULATED WEIGHTLESSNESS

Xiang Qiu-lu Shen Xian-yun

Meng Jing-rui Liu Guang-yuan

(Institute of Space Medico-Engineering, Beijing)

Abstract

In this paper an experiment of zoological model with 26 rabbits is reported and the dynamic response curves of blood flux of various organs are given. The relations between the blood flux and the functional state of microvessels of various organs under the simulated weightlessness conditions are also analysed using the method of microcirculation. Finally, the characteristics of the changes of the microcirculatory functions of various organs are described, and the mechanism of this changes are primarily discussed.