肺的代偿性生长

(综述)

砂肺研究室

秦文清

器官组织部分切除后形态重建的过程称为再生。成对器官如肺、肾等一侧切除后，对侧器官增生以适应功能需要，称为代偿性生长。通常将肝、肾、肺等器官部分切除后的残留部分或一侧切除后的对侧脏器的增生过程统称为代偿性生长。器官代偿性生长的研究，不但有深远的理论意义，而且已开始展现其实用价值。

内脏器官中如肝、肾的代偿性生长，无论在组织结构、生理功能、以及生物化学等各方面都已有比较深入的研究，肺的代偿性生长的研究虽已有近百年的历史，但进展缓慢。本文介绍近年来肺代偿性生长研究取得的成就。

一、肺叶切除后的代偿性生长现象

1. 解剖学改变 实验动物包括小鼠、大鼠、豚鼠、兔、猫、犬等一侧肺切除后，都观察到对侧肺很快出现代偿性生长现象⁽¹⁾，在短时期内重量与体积增加到接近两侧肺的总重量与总体积^(2, 3)。

大鼠左肺(约占全肺的35%)切除后，余肺重量的上升有两个峰。第一峰在手术后一天就出现，以后逐渐下降，这是由于余肺受气胸、手术创伤等影响，引起肺血管充血所致；第二峰在手术后第5天开始上升，这是代偿性生长所引起起来的肺重量的真正增加⁽⁴⁾。手术后一周余肺重量可增加38%，肺体积可增加41%，但肺重量和肺体积的增加不一定能反映代偿性生长，因为左肺切除后，左侧胸腔变空，对侧余肺由于纵隔牵引而过度扩张，肺泡腔增大和呼吸

道扩张可使肺的重量增加；甚至肺的干重也可由于充血时，血细胞及血浆成分的增加而受到影响。兔的左肺切除后，右肺体积第五天开始增加，第7天比对照组增加34%，此时右肺重量亦显著增加，至第21天比对照组重88%。

代偿性生长时余肺肺泡数量是否增加，过去曾有争论。不少人认为幼年动物尚在发育阶段，一侧肺切除后余肺的肺泡数量可能增加，成年动物只有肺泡和肺泡管的扩张而没有肺泡数量的增加，或增加不显著。例如，Thurlbeck等⁽⁵⁾发现，10周龄前的大鼠或9周龄的小狗，肺的生长伴有肺泡数增加，成年大鼠或狗只有肺泡壁延长，肺泡数不再增加。正常大鼠下肺叶表层肺泡与深层肺泡大小的比例随年龄而改变。在4周龄前，表层肺泡较深层肺泡小，6到10周龄时，两者大小相似，14周龄以上，表层肺泡较深层肺泡大，肺叶切除对这种比例没有影响。但过去用以测定肺泡数的方法比较简单，肺与肺、组织块与组织块的收缩程度彼此不同，因此很难准确计算出单位体积内的肺泡数，Langston等⁽¹⁾用10周龄、同窝、同性、体重相近的兔，切除左肺4周后，取余肺恒压固定，制成切片，透射放大成像法细致测定肺泡内表面积、肺泡壁平均厚度、单位面积及单位体积中的肺泡数，并测定肺体积、肺泡气容量、肺泡管容积等进行精密计算，证明余肺的重量、体积及肺泡数确实是增加的，增加的量将近一倍。Wandel等⁽³⁾最近也发现，成年大鼠的生长潜力虽不及幼鼠，但切去右上叶及中叶肺后45天，右侧余肺实

质的生长力仍不亚于幼鼠，体积增长40%，左侧余肺的体积增加26%，

显微镜观察，大鼠左肺切除后24小时，即见到左肺残端切面附近的支气管上皮有丝分裂指数(mitotic indices, MI)增加，两天后比对照组高20倍，并持续数天；此后可见胸膜间皮细胞从单层扁平上皮转变为复层立方上皮，同时可见大量有丝分裂，肺膜基底层下的肺泡壁细胞增殖；第3天肺泡上皮细胞的MI开始上升，第6天到达高峰；对侧余肺未见炎症反应，支气管上皮细胞也没有细胞分裂增加的现象，但肺膜上皮亦有增殖现象，肺泡壁上皮细胞MI增加非常显著。根据电镜观察，所增殖的肺泡壁上皮细胞来源于Ⅱ型细胞，后者转变为Ⅰ型细胞^(4, 5)。Adamson等⁽⁷⁾发现，小鼠吸入90%O₂引起肺组织损伤时，所损伤的是Ⅰ型细胞，回到大气中复苏后，肺组织开始再生，新生的细胞也是Ⅱ型细胞，以后转变为Ⅰ型细胞。可见肺泡上皮细胞中，Ⅱ型细胞是Ⅰ型细胞的前身，许多组织学观察的结果是一致的。

2. 生物化学改变 大鼠一侧肺切除后第3天，对侧余肺中的RNA、DNA和蛋白质的合成增加，第6天到达高峰^(8, 9)，合成的量相当于对照组两肺的总和⁽⁸⁾，而RNA/DNA比值不变，说明是细胞增殖而不是肥大；此时肝及肾组织中DNA合成并不增加，可见此种生长刺激是肺特异性的⁽¹⁾。肺内各种细胞RNA、DNA合成增加的时机并不一致。其中胸膜间皮细胞合成增加开始于手术后第3天，第4天到达高峰，此后迅速下降；周围肺泡上皮细胞在第4天开始上升，其余肺泡上皮细胞在第6天显著上升；血管内皮细胞在手术后第3天亦见RNA、DNA合成增加，以后逐渐下降⁽⁴⁾，肺内气道上皮细胞亦见增殖反应，但DNA合成的量比肺泡上皮低。兔在左肺切除后第9天右肺DNA合成增加，第11天到达高峰，同时右肺总蛋白量亦显著增加。

动物一侧肺切除后余肺主质细胞成分增加的同时皆伴有间质细胞成分的增加。Cowan⁽²⁾证明，成年兔在左肺切除后28天，右肺的胶原总量及细胞总数皆较对照组右肺增加一倍，但两者分布密度不变。胶原蛋白积聚之前，每个细胞的胶原合成增加。Brody⁽⁹⁾证明，大鼠一侧肺切除后，余肺中胶原及弹性蛋白的合成以及和这两种蛋白合成有关的铜依赖的赖氨酰氧化酶(LOX)的活性亦显著升高。叙利亚田鼠亦有这种反应，右肺中LOX活性可升高到对照组的216%。麻醉、插气管插管和开胸对肺的LOX的活性没有影响；用石蜡填塞切去左肺的胸腔，亦不能阻止肺切除后的余肺中LOX活性的升高，

肺的代偿性生长过程和肝及肾相似，都是主质细胞增殖在前，间质细胞增殖在后，这是因为当新的肺泡生成后，气体交换面积增加，需要较多的毛细血管供应和支持组织为支架。

各种实验动物的肺的代偿性生长过程中，各种组织成分的增殖虽有一定规律性，但时间过程彼此却有差别。大鼠的代偿性生长过程最短，只需7~10天，小鼠需两周，而兔在手术后1周反应还很轻，第2周较显著⁽¹⁰⁾，肺泡数的增加则需4周⁽¹⁾。

3. 生理学改变 Buhain⁽¹¹⁾的实验证明，大鼠左肺切除后4周，右肺总容量TLC_R与对照组相等，手术后8周TLC_R比对照组增加34%。当跨肺压(PL)在5 cm H₂O以上时，肺的压力-容量曲线与对照组相同，但当PL在5 cm H₂O以下时，TLC如以百分比表示，左肺切除组的TLC%增加，说明有空气积留。幼年大鼠左肺切除后，余肺的潮气量和每分钟通气量虽然比对照组两肺之和低，但与一侧右肺(肺功能为两肺之和的45%)相同，而氧摄入量却与对照组两肺相同，每100ml通气量中所测得的氧摄入量显著增加。成年大鼠左肺切除后4周，

TLC_R比对照组增加24%，以后不再增加，右肺潮气量、每分钟通气量和氧摄入量与有两叶肺的对照组相同。虽然左肺切除后右肺的容量增加，但用压力-容量曲线测定的肺弹性仍正常。

4. 临床研究 根据一些临床学者研究，人类因肺部疾病切除一叶肺后，余肺亦能发生代偿性生长。据Thurlbeck⁽¹²⁾报道，人类一侧肺切除后，余肺体积可增加30~40%，不论儿童或成人都能发生，但不能像动物那样增加到两肺体积之和。有一病例因肺不张切除了4叶肺，只留右上叶，后来经X线摄影及功能检查，该叶肺增大3~4倍，CO₂扩散能力恢复到原有的3/4。

临床上关于一侧肺切除后余肺生理功能的测定曾有不少报道，但这些报道中所提到的生理功能测定大多是在手术后进行的，也没有较长期的随访观察，而且临床上的肺叶切除都是由于被切除的肺叶有肿瘤、支气管扩张、结核等病变，生理功能大多不正常，因此很难准确估计代偿作用程度。Burrous等⁽¹³⁾曾对36例肺叶切除的病人手术前后测定TLC、第一秒钟肺活量、呼气量、余气量(RV)，发现大多数病人在手术后1~2年只有轻度呼吸困难，余肺的肺活量进行性增加，TLC为估计值的59%，比单独一侧肺的估计值略高。RV显著升高，RV:TLC稍增加。但这些测定结果还不足以说明代偿性生长是否存在和程度如何。

二、肺代偿性生长机理的研究

关于肺代偿性生长的发生机理，大致有三种假设：①余肺的生理功能改变；②组织丧失后，脏器的特异性生长刺激因子与抑制因子平衡改变；③组织损伤释放特异性大分子物质或称创伤激素刺激细胞分裂。

1. 余肺的生理功能改变 一侧肺切除后，该侧胸腔变空，纵隔移位，对另一侧余肺产生牵引作用，使余肺易于扩张、充气，生理死腔减少，如用石蜡、塑料海绵等惰性物质

填塞切去左肺的胸腔，可使余肺的代偿性生长反应延缓或消失，并使余肺的胶原合成抑制⁽²⁾。但Brody⁽⁴⁾等发现，用石蜡填塞后，胸膜及余肺边缘部分肺泡的DNA合成虽被抑制，其它部分肺泡并不受影响；石蜡填塞也不能抑制LOX的活性⁽⁹⁾。他们认为⁽⁴⁾，胸腔填塞只能使余肺的代偿性生长反应延缓出现，而不能阻止其发生；他们还认为，机械牵引作用也不是余肺新肺泡形成的刺激因素，相反会抑制余肺的代偿性生长。

一侧肺切除后，余肺必须加强工作才能适应机体需要。有些学者认为，工作负荷增加是余肺代偿性生长的刺激因素⁽¹⁴⁾。例如，给实验动物一侧胸腔注入空气或结扎一侧支气管，使该侧肺塌陷，都可以引起对侧肺的代偿性生长，此时肺组织仍存在，但没有功能，而对侧肺的功能增加。另一个可能是一侧肺切除后，对侧肺血液供应增加，提供较多的营养和O₂，有利于细胞增殖，如像组织发炎时那样，炎症局部充血，常伴有细胞增殖现象。肺切除后用惰性物质填塞胸腔，可使对侧肺代偿性生长反应延缓或减弱，似乎和对侧肺的扩展被限制，因而血液供应的量不能增加有关。

已知低氧能刺激动物和人的肺的生长，在肺的代偿性生长中，有没有动脉血氧分压PO₂过低的因素参加？Nattie等⁽¹⁵⁾在大鼠左肺切除后不同时期测定PO₂，发现手术后24小时内有轻度低氧血症，但在正常范围内，此后即消失，并没有一只动物出现严重的低氧血症；而且Brody等人⁽⁴⁾的实验也说明，低氧引起的肺生长并不伴有DNA合成及细胞增殖，而是LOX活性升高，结缔组织增殖。Niedenzu等⁽¹⁶⁾也证明，低氧只能使肺间质成分增殖。

2. 特异性生长因子的作用 组织细胞的特异性生长因子过去几年中已分离出不少，如表皮生长因子、神经生长因子、物质

素、促红细胞生成素等；抑制生长的因子如抑素也已有深入的研究。内脏器官如肝和肾的代偿性生长中，有生长因子和抑制因子参加已有许多实验资料证明^(17~19)，但对肺代偿性生长中的有关因子的研究却报道不多。Simnett等⁽²⁰⁾曾用大鼠及小鼠肺的生理盐水浸出液加入肺组织培养液中，发现能使大鼠及小鼠的肺细胞MI分别抑制20%及36%，而肝及肾的浸出液对肺细胞并无抑制作用，因此认为正常肺细胞有分泌特异性抑素的作用；他们还发现浸出液中若加入微量肾上腺素(0.0025 ng/ml)，可使抑制作用加强35%，也和抑素作用的特点相符。Smith等⁽²¹⁾证明，从肺叶切除后9和21天的兔所采集的血清，能明显加强培养的肺泡Ⅱ型细胞DNA合成，但对肺及皮肤的成纤维细胞没有作用，手术后140天所采集的血清亦没有作用；并推测这是一种体质素，是一种多肽有丝分裂促进剂，有调节生长激素的作用；该物质耐热，在酸性环境中从大分子物质分解出来。Романова等⁽²²⁾给妊娠大鼠切去一叶肺后，第5天检查胚胎鼠的肺，发现重量比对照组增加20~40%，MI比对照组增加3~4倍。我们⁽²³⁾在自已的实验中发现，大鼠左肺切除后第6天，余肺MI显著上升，但肝、肾及肾上腺组织中并没有细胞增殖反应。这些实验结果似可说明，肺的代偿性生长有特异性并可能受某些生长调节因子的控制。

研究肺代偿性生长的目的在于阐明其调节和控制机理并使之用于临床实践。Биллч等⁽²⁴⁾发现，左肺切除的大鼠手术后给予嘧啶碱的主要中间产物乳清酸，可促进余肺的DNA合成，肺泡细胞增殖，新的肺泡形成，使肺的代偿性生长更完全。将来如能查明并提取出控制肺生长的因子，将有助于肺的器质性疾病的预防和治疗，并阐明器官生长的自然规律。

参 考 文 献

- 1.Langston CP, et al. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 7.
- 2.Cowan MJ and Crystal RG. Am Rev Respir Dis 1975; 111: 267.
- 3.Wandel G, et al. Am Rev Respir Dis 1983; 128: 968.
- 4.Brody JS, et al. Am Rev Respir Dis 1978; 117: 307.
- 5.Thurlbeck WM, et al. Thorax 1981; 36: 424.
- 6.Fisher JM and Simnett JD. Anat Rec 1974; 176: 389.
- 7.Adamson IYR, et al. Lab Invest 1974; 30: 35.
- 8.Rannels DE, et al. J Appl Physiol 1979; 46(2): 326.
- 9.Brody JS, et al. Am Rev Respir Dis 1979; 120(6): 1269.
- 10.Brody JS and Buhain WJ. Am J Physiol 1972; 223(6): 1444.
- 11.Buhain MJ and Brody JS. J Appl Physiol 1973; 35(6): 888.
- 12.Thurlbeck WM. Amer Rev Respir Dis 1975; 111: 803.
- 13.Burrous B, et al. Am J Med 1960; 28: 281.
- 14.Holder N. Br Med Bull 1981; 37(3): 327.
- 15.Nattie EE, et al. J Appl Physiol 1974; 37: 491.
- 16.Niedenau C, et al. Int Arch Occup Environ Health 1981; 48(2): 185.
- 17.Dicker SE, et al. J Physiol 1980; 299(1): 13.
- 18.Gaydos DS, et al. Renal Physiol 1983; 6: 139.
- 19.Holley RW, et al. Cilia Biol Int Rep 1983; 7(2): 141.
- 20.Simnett JD, et al. Nature 1969; 223: 945.
- 21.Smith BT, et al. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 701.
- 22.Романова ЛК, и ДР. Бюл экспер Биол и Мол 1972; 73: 84.
- 23.李文清,等.肺代偿性生长的器官特异性.中国生理学会1985年学术会议论文集汇编7-40.
- 24.Биллч ГЛ, ИЛР. Архив Анат Тист Эмбр 1979; 76(6): 29.