

油酸型急性呼吸窘迫综合征肺血液流变学变化及其意义探讨

陈莉¹, 赵金垣¹, 徐融², 汪整辉², 王小林², 李激³

(1. 北京医科大学第三临床学院职业病研究中心, 北京 100083; 2. 北京医科大学第三临床学院检验科, 北京 100083; 3. 沈阳市劳动卫生职业病研究所, 辽宁 沈阳 110024)

摘要: 目的 探讨肺循环血液流变学在急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 发病中的变化及在 ARDS 肺循环障碍中的可能作用。方法 通过尾静脉注射油酸 (OA) 制备大鼠 ARDS 模型, 动态检测动物模型 (0.5h, 2h, 6h, 12h, 24h, 72h) 肺动脉血、颈动脉血和静脉血在不同切变率下的全血粘度, 同时进行全血细胞分析。结果 OA 型 ARDS 大鼠的肺、体循环血液在高切变率 (200s^{-1} , 30s^{-1}) 下的粘度均无明显变化。在低切变率 (5s^{-1}) 时, 6h~24h ARDS 大鼠肺循环血全血粘度均显著高于对照组; 切变率为 1s^{-1} 时, 2h ARDS 大鼠肺循环血全血粘度即显著升高, 6h 和 12h 不仅明显高于对照组, 也高于自身静脉血; 体循环血粘度变化不明显。2h~24h ARDS 大鼠肺、体循环血中红细胞和血红蛋白浓度均有增加, 血小板数则呈减少趋势。结论 OA 型 ARDS 大鼠肺循环血液在低切变率下的粘度增加, 可通过增加血流阻力和减慢流速, 恶化机体的缺氧状态。

关键词: 急性呼吸窘迫综合征 (ARDS); 血液流变学; 全血粘度

中图分类号: R563.8; R446.11; O623.612 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X (2000)03-0129-03

Hemorheologic change in pulmonary circulation blood of oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome

CHEN Li¹, ZHAO Jin-yuan¹, XU Rong², WANG Zheng-hui², WANG Xiao-lin², Li Ji³

(1. Research Center of Occupational Medicine, Third School of Clinical Medicine, Beijing Medical University, Beijing 100083, China; 2. Department of Laboratory Medicine Third Hospital of Beijing Medical University, Beijing 100083, China; 3. Shenyang Municipal Institute of Occupational Health and Medicine, Shenyang, 110024, China)

Abstract: **Objective** To investigate the change of hemorheology in pulmonary circulation and its possible involvement in development and progression of oleic acid (OA)-induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). **Methods** In a rat model of OA-induced ARDS we sequentially measured the whole blood viscosity in pulmonary artery, carotid artery and jugular vein blood at 0.5h, 2h, 6h, 12h, 24h, 72h after OA injection. And red blood cells (RBC), hemoglobin (Hb) concentration and platelets were also determined at the same time. **Results** At high rate (200s^{-1} , 30s^{-1}), no changes of whole blood viscosity in pulmonary and systemic circulation were found in OA-induced ARDS rats. At shear rate 5s^{-1} , 6h~24h ARDS rats showed a significantly elevated whole blood viscosity in pulmonary circulation than control rats. At 1s^{-1} , the median whole blood viscosity in pulmonary circulation was significantly higher for ARDS rats at 2h post OA injection compared with control rats; and it was not only higher for 6h ARDS group than control but also higher than itself vein's. There were an increased trend for RBC and Hb but decreased trend for platelets in pulmonary and systemic circulation of ARDS rats at various time points. **Conclusion** These data suggested that the higher whole blood viscosity in pulmonary circulation may contribute to increase pulmonary vascular resistance, block blood flow, and deteriorate hypoxemia in progression of ARDS.

Key words: Acute respiratory distress syndrome (ARDS); Hemorheology; Whole blood viscosity

急性吸入化学物质中毒可引起肺上皮细胞和毛细血管内皮细胞的弥漫性损伤, 使血管内富含蛋白质的液体大量外渗, 造成血液浓缩及其他一系列细胞与生

物化学变化, 严重者可出现明显肺循环功能不良, 最终发展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS), 而危及生命。血液流变学是研究血液细胞成分、血浆的变形和流动特性以及血管结构的流变特性的一门科学^[1], 在高血压等心、脑血管疾病的研究中应用较广泛, 在 ARDS 的研究中尚未见文献报道。本研究通过对油酸型 ARDS 大鼠肺、体循环血液粘度和细胞成分变化的血液流变学分析, 探

收稿日期: 1999-09-26

基金项目: 国家自然科学基金课题 (编号: 39770638); 国家教育部博士点基金课题 (编号: 9822)

作者简介: 陈莉 (1955-), 女, 博士, 副主任医师, 主要从事职业性肺病研究。

讨论肺循环障碍在 ARDS 发病中的作用。

1 材料和方法

1.1 动物及其 ARDS 模型制备

健康、雄性 Sprague-Dawley 大鼠，体质量 240 ~ 280g (本校实验动物部提供)，随机分为健康对照组和实验组，实验组再根据观察时间分为 0.5h, 2h, 6h, 12h, 24h, 72h 六个亚组。实验组经尾静脉注射油酸 (oleic acid, OA; 化学纯，北京金龙化学试剂有限公司生产) 0.15ml/kg 体质量，对照组不加任何处理。

1.2 检测方法

将实验大鼠经腹腔注射乌拉坦 (1.2g/kg) 麻醉后，固定于手术台上，做颈部三角形切口，分离右颈外静脉，在日本三荣 360 型四道生理记录仪的监视下，经右颈外静脉作肺动脉插管，记录平均肺动脉压；然后先经颈动脉抽取 0.5ml 动脉血，留作血气分

析 (美国 NOVA Stat Profile 3 型血气分析仪)；再分别抽取肺动脉血、颈动脉血和静脉血，肝素抗凝；测 200s⁻¹、30s⁻¹、5s⁻¹、1s⁻¹ 切变率下的全血粘度 (世帝公司产 R80 型自动冲洗血流变仪)，并做全血细胞分析 (日本东亚 820 型血球计数仪)。

1.3 统计分析

全部数据经 SSPS 软件程序处理，不同组别及不同取血途径之间比较用方差分析，差异显著者再进行两两比较。

2 结果

2.1 动脉血氧合指数 (PaO₂/FiO₂) 和二氧化碳分压 (PaCO₂) 变化

OA 各组大鼠动脉血 PaO₂/FiO₂ 均显著低于对照组，其中 2h 组最低，0.5h 和 6h 组也符合 ARDS 诊断标准 (26.7kPa)；0.5h OA 组 PaCO₂ 明显升高，6h 后开始降低，24h 后接近正常 (表 1)。

表 1 ARDS 与对照组大鼠动脉血气分析结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

	pH	PaO ₂ /FiO ₂ (kPa) ^①	PaCO ₂ (kPa) ^①	a/A
Control (n=5)	7.401 ± 0.043	55.80 ± 2.34	5.28 ± 0.71	0.90 ± 0.07
0.5h (n=8)	7.172 ± 0.095 **	24.83 ± 4.39 **	7.66 ± 1.35 **	0.50 ± 0.09 **
2h (n=5)	7.192 ± 0.079 **	20.21 ± 3.59 **	7.32 ± 1.62 *	0.37 ± 0.08 **
6h (n=5)	7.239 ± 0.178	24.51 ± 3.89 **	6.88 ± 2.30	0.44 ± 0.09 **
12h (n=5)	7.264 ± 0.099 *	38.02 ± 8.12 **	6.56 ± 0.90 *	0.64 ± 0.18 *
24h (n=5)	7.313 ± 0.154	41.01 ± 10.38 *	5.38 ± 1.27	0.67 ± 0.10 **
72h (n=5)	7.335 ± 0.057	46.62 ± 2.13 **	6.01 ± 0.82	0.80 ± 0.06 *

① 1kPa = 7.5mmHg

2.2 全血粘度变化

高切变率 (200s⁻¹, 30s⁻¹) 下，各 ARDS 组大鼠全血粘度未见明显变化。当切变率为 5s⁻¹ 时，6h、12h、24h 组 ARDS 大鼠肺动脉全血粘度均显著高于对

照组。切变率为 1s⁻¹ 时，给大鼠静脉注射 OA 2h，其肺动脉全血粘度即明显高于对照组；6h 和 12h，其肺动脉全血粘度不仅高于对照组，也高于自身颈静脉血；6h 尚高于自身颈动脉血 (表 2)。

表 2 染油酸大鼠不同时间不同切变率下全血粘度的变化 ($\bar{x} \pm s$)

	5s ⁻¹			1s ⁻¹		
	肺动脉	颈动脉	颈静脉	肺动脉	颈动脉	颈静脉
Control (n=5)	11.45 ± 1.85	10.66 ± 2.02	10.90 ± 1.96	30.85 ± 2.80	30.06 ± 4.07	29.63 ± 2.89
0.5h (n=6)	11.99 ± 1.82	11.36 ± 1.88	9.96 ± 1.53	32.97 ± 2.47 ⁺	31.97 ± 4.37	26.87 ± 2.25
2h (n=5)	13.25 ± 2.74	12.63 ± 1.86	11.89 ± 0.38	39.20 ± 4.17 **	35.21 ± 2.05	34.09 ± 9.46
6h (n=6)	14.93 ± 1.07 **	13.04 ± 0.85	12.43 ± 1.61	39.97 ± 3.46 * + \$	34.87 ± 3.90	32.75 ± 4.63
12h (n=6)	14.99 ± 3.31 **	12.95 ± 2.53	11.95 ± 2.89	39.59 ± 5.47 * +	33.85 ± 4.73	31.02 ± 4.41
24h (n=6)	14.92 ± 2.37 **	13.19 ± 1.72	13.99 ± 3.48	38.89 ± 6.23 *	33.65 ± 5.45	35.33 ± 8.35
72h (n=6)	12.65 ± 2.18	11.58 ± 1.68	10.83 ± 1.60	35.95 ± 2.29	34.33 ± 3.63	30.91 ± 1.70

* 与对照组相比 P < 0.05 ** P < 0.01; + 与同组颈静脉血相比 P < 0.05 \$ 与同组颈动脉血相比 P < 0.05。

2.3 红细胞和血红蛋白的变化

给大鼠静脉注射 OA 后，肺动脉血、颈动脉血和静脉血中红细胞和血红蛋白均呈增加趋势，但彼此间

无明显差别 (表 3)。肺动脉血中平均红细胞浓度与全血粘度呈明显正相关 (r = 0.9102, P < 0.01)。

表3 ARDS大鼠肺动脉、颈动脉和静脉血中RBC和HGB变化($\bar{x} \pm s$)

	RBC ($\times 10^{12}/L$)			HGB (g/L)		
	肺动脉	颈动脉	颈静脉	肺动脉	颈动脉	颈静脉
Control (n=6)	6.40±0.95	6.30±0.65	6.12±0.68	141.83±10.76	140.17±8.45	130.00±12.32
0.5h (n=6)	6.62±0.57	6.51±0.37	6.63±0.56	147.80±12.38	141.83±14.13	136.33±17.44
2h (n=5)	7.47±0.41*	7.21±0.62	7.44±0.58*	156.50±15.67	52.75±19.07	150.75±13.89*
6h (n=6)	7.20±0.34	7.27±0.82	7.18±0.37**	156.50±12.86	151.50±9.14*	147.50±14.71*
12h (n=6)	7.20±0.64	7.56±0.44**	7.32±0.94*	161.00±13.50*	159.20±12.99*	150.00±7.26**
24h (n=6)	7.60±0.50*	7.16±0.72	7.36±0.58**	164.00±12.08**	154.50±13.11*	161.67±18.34**
72h (n=6)	6.86±0.79	6.27±0.60	6.34±0.58	147.33±17.31	133.16±13.33	132.17±11.75

** 与对照组相比 $P < 0.01$, * $P < 0.05$.

2.4 血小板的变化

大鼠静脉注射 OA 后 0.5~24h, 肺、体循环血中血小板数均有减少, 但除 2h 颈动脉血与对照组相比差异有显著意义 ($P < 0.01$) 外, 余无明显统计学差异; 72h 肺、体循环血中血小板数均恢复正常。

3 讨论

OA 为含一个不饱和双键的烯酸, 给动物静脉注射后可引起 ARDS。本实验血气分析结果表明动物模型成功可靠。全血粘度是反映血液流变学基本特性的指标。由于血液是具有屈服应力的非牛顿流体, 全血粘度不仅随切变率的不同而改变; 即使在同一切变率下, 也因自身许多因素, 如红细胞浓度、红细胞的变形和聚集等的影响而升降。本研究结果显示, OA 型 ARDS 主要发生低切变率下肺循环血液全血粘度的增加, 高切变率下的肺、体循环血液粘度几乎不受影响, 低切变率下的体循环血液粘度改变也不明显。提示低切变率下肺循环血液粘度的增加是化学性 ARDS 肺循环状态的特征性变化之一。

急性呼吸窘迫综合征是以肺毛细血管内皮细胞通透性明显增加所致的渗透性肺水肿和难治性低氧血症为特点的临床综合征, 而内皮通透性增高又是微循环障碍的一个重要特征。各种有害因子引起的肺内皮细胞损伤和内皮裂隙增宽均可使血流中的液体和小分子蛋白质大量漏出血管外, 造成局部血浆中大分子粘附性蛋白如纤维蛋白原、 α_2 巨球蛋白、免疫球蛋白等浓度升高, 这些大分子粘附性蛋白可通过增加血浆粘度和凭借其表面的正电荷吸附于红细胞膜上, 中和红细胞表面的负电荷, 促使红细胞聚集和叠连, 使血沉加快这两种方式, 引起低切变率下全血粘度升高^[1,2]。OA 型 ARDS 肺病理学检查可见肺毛细血管高度淤血, 血小板、白细胞、红细胞在肺毛细血管内呈微小团块状聚集或微血栓形成^[3]及本实验结果均提示肺循环血中红细胞数增加和红细胞聚集性增强是 OA 型 ARDS 全血粘度升高的重要原因之一, 其结果必然导致肺循

环阻力增加, 血流淤缓, 恶化机体的缺氧状态。

血小板聚集作用增强是 ARDS 肺循环血液全血粘度增加的又一重要原因。生理条件下, 与红细胞相比, 血小板数量少, 体积小, 对血液粘度的影响不大, 但 ARDS 时, 由于肺循环血内纤维蛋白原 (FBG) 浓度增加 (见另文), 相邻血小板通过血浆中 FBG 的分子桥作用, 而发生粘附、聚集并形成血栓, 对低切变率下肺循环血液粘度的增加产生重要影响。本研究给大鼠静脉注射 OA 后, 肺循环血中血小板数量减少即可能是因为血小板血栓形成而被消耗之故。

缺氧和酸中毒可使红细胞内粘度、红细胞和血小板聚集性增加, 促使血液粘度进一步升高^[1,4]。本研究给大鼠静脉注射 OA 后 0.5h, PaO_2/FiO_2 和 pH 即明显下降, $PaCO_2$ 明显增加, 2h PaO_2/FiO_2 最低, 此时在 $1s^{-1}$ 切变率下的肺循环血液粘度明显增加, 6h、12h 肺循环血液粘度不仅高于对照组, 也高于自身颈静脉血; 在 $5s^{-1}$ 切变率下, 6h、12h、24h 肺循环血液粘度皆显著超过对照组, 表明缺氧和酸中毒可影响血液流变学的变化, 两者可互为因果, 形成恶性循环。

本研究还提示, 肺循环血液粘度增加可能是吸纯氧也不能纠正 ARDS 低氧血症的重要原因, 而同时给与抗粘、抗凝治疗, 以降低肺循环阻力, 疏通血流, 极有可能明显改善 ARDS 的缺氧状态。

参考文献:

- [1] 赵子文. 血液粘度的影响因素 [A]. 见: 赵春亭、赵子文. 临床血液流变学 [M]. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1997. 18~30
- [2] 宋立川, 董兵超. 血液的流变性质 [A]. 见: 王鸿儒. 血液流变学 [M]. 第 1 版. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1997. 19~45
- [3] 刘宏, 赵金垣, 刘艳云, 等. 肺循环高凝状态与成人呼吸窘迫综合征发病机理 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 1996, 14(4): 193~196
- [4] 彭伟, 段生福. 慢性肺原性心脏病失代偿期血液流变学的变化 [J]. 同济医科大学学报, 1988, 1: 279~281.