

·基础研究·

犬肺栓塞模型血浆 NPY、CGRP 和尿 TXB₂、6-keto-PG1 α 的变化

高德伟 刘朝阳 李文兵 梁瑞芳 俞森洋

【摘要】 目的 建立犬自体血栓肺栓塞模型,研究其血浆 NPY、CGRP 和尿 TXB₂、6-keto-PG1 α 与急性肺栓塞的关系。方法 14 只健康杂种犬随机分为栓塞组 and 对照组,每组各 7 只。分别注射自体血栓(0.04 g/kg)混悬液 20 ml 和生理盐水 20 ml。记录注射前、注射后 0.5、1、2、4、6 h 各时点血流动力学指标和动脉血气,同时采血、留尿标本检测相关实验指标。结果 栓塞组注射后 PO₂ 较注射前和对照组明显降低;栓塞组注射后 MPAP 较注射前和对照组明显升高,而 CI 注射后则明显下降。栓塞组注射后血浆 NPY 从基线逐渐上升,4 h 达高峰,而血浆 CGRP 从基线逐渐下降,6 h 达最低点。肺动脉血浆 AT-Ⅱ注射后上升,4 h 达高峰。栓塞组血浆和尿 TXB₂ 均在 1 h 达高峰,此后逐渐下降,两者变化具有一致性;血浆和尿 6-keto-PGF1 α 注射后 0.5 h 内即达高峰,此后下降,两者变化趋势具有一致性。结论 血管活性物质 NPY、CGRP 和 AT-Ⅱ参与 PTE 的病理生理过程;PTE 的肺血流动力学异常与 TXA₂、PGI₂ 的失衡有关;尿 TXB₂ 和 6-keto-PGF1 α 可作为监测体内 TXA₂ 和 PGI₂ 的变化的指标。

【关键词】 肺血栓栓塞;动物模型;血管活性因子;NPY;CGRP;AT-Ⅱ;TXB₂;6-keto-PGF1 α

The changes of NPY, CGRP in plasma, and TXB₂, 6-keto-PG1 α in urine of canine model with autologous blood clots induced pulmonary embolism

GAO Dewei, LIU Chaoyang, LI Wenbing, et al

Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes of neuropeptide Y(NPY), calcitonin gene-related peptide(CGRP) and angiotensin Ⅱ(AT-Ⅱ) in an canine model of acute pulmonary thromboembolism (PTE), and to evaluate the *in vivo* production of thromboxane A₂(TXA₂) and prostacyclin(PGI₂) during the initial phase of experimental PTE by determination of urine thromboxane B₂(TXB₂) and 6-ketoprostaglandin F1 α (6-keto-PGF1 α). Methods Fourteen dogs were randomly divided into PTE group and control group. The autologous blood clots(0.04 g/kg) were injected to the right jugular vein of the dogs in the PTE group, while in the control group 20 ml warm saline was injected. The hemodynamic markers were recorded before PTE and 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h and 6 h after PTE. At the same time, arterial blood and urine were collected for blood gas analysis and radioimmunoassay. Results PaO₂ decreased significantly and immediately after the clot injection. Mean pulmonary arterial pressure (MPAP) of the PTE group remained elevated after PTE, while cardiac index(CI) immediately decreased significantly. In PTE group, plasma CGRP decreased persistently from the baseline of (62.2 $\pm$ 21.2)pg/ml to its minimum of (26.1 $\pm$ 22.1)pg/ml at the end of the experiment, while NPY and AT-Ⅱ increased transiently from (150.7 $\pm$ 32)pg/ml to (260.3 $\pm$ 103)pg/ml and from (25.5 $\pm$ 12.7)ng/ml to (45.3 $\pm$ 22.6)ng/ml, respectively. Plasma TXB₂ and urine TXB₂ changed conformably, and reached their peaks at 1 hour after the injection of clots. Plasma 6-keto-PGF1 and urine 6-keto-PGF1 also changed conformably and reached their peaks at 30 minutes after the injection of clots. Conclusions It is successful to use the canine model of autologous blood clots induced pulmonary embolism for investigating hemodynamics and vasoactive substances in PTE. The data suggest that the NPY, CGRP and AT-Ⅱ may be involved in pathophysiologic course of APTE. The observed hemodynamic effects may be associated with the changed relation of TXA₂/PGI₂. The *in vivo* production of TXA₂ and PGI₂ can be evaluated by urine TXB₂ and 6-keto-PGF1 α , respectively.

【Key words】 pulmonary thromboembolism; animal model; vasoactive substance; NPY; CGRP; AT-Ⅱ; TXB₂; 6-keto-PGF1 α

收稿日期:2004-07-27

作者单位:100853 北京市,解放军总医院南楼呼吸科

作者简介:高德伟,男,1959年8月生,吉林省梅河口市人,主任医师,教授。Tel:010-66937674

急性肺血栓栓塞(PTE)是一种常见的肺血管疾病。长期以来认为血栓栓子所致的机械性堵塞是PTE时肺动脉高压形成,最后导致血流动力学不稳定和右心功能不全的决定因素,但许多临床现象和实验室结果均不支持^[1]。随着分子病理生理学的发展,血管活性因子在PTE中的重要性逐渐被认识,其不但与机械性堵塞一同决定肺动脉高压,而且广泛地参与低氧血症、右心功能不全等病理过程。参与PTE的血管活性因子种类较多,作用机制复杂,我们观察了动物犬血和尿中神经肽Y(NPY)、降钙素基因相关肽(CGRP)和血管紧张素Ⅱ(AT-Ⅱ)等血管活性因子在PTE后的变化,探讨它们在PTE中的病理生理作用,同时,探索尿血栓素 B_2 (TXB₂)和6-酮前列腺素F₁ α (6-keto-PGF₁ α)能否反映PTE时体内血栓素A₂(TXA₂)和前列腺环素(PGI₂)的变化,并作为监测PTE病情的一个因子。希望此研究能为PTE的风险预测、诊断和治疗提供一定线索和依据。

1 资料与方法

1.1 实验动物 14只健康杂种犬,雄性10只,雌性4只,体重15~22 kg(平均17.6 kg)。气管插管前15 min,给予安定10 mg和3%戊巴比妥钠1 ml/kg静脉麻醉。插管后接呼吸机给予机械通气,参数设置为:吸氧浓度0.21,通气频率30次/min,峰流速60 L/min,吸呼比1:2,潮气量最初设置为15 ml/kg,逐步调整使PaCO₂稳定在35~45 mmHg。建立静脉通道,首次静注维库溴胺(万可松)0.08 mg/kg,后持续静滴0.06 mg/(kg·h),维持犬在实验全过程呈肌松状态。导尿并用无菌瓶收集尿液,自动测温仪监测肛温。

1.2 血流动力学指标测定 压力组件与惠普监护仪连接,压力传感器固定于犬心脏同一水平,调节压力零点。7F的四腔Swan-Ganz导管用生理盐水封闭后,将它们分别与准备好的压力组件连接,经股静脉插入,依次出现右心房压、右心室压和肺动脉压波形,最后观察到肺动脉楔压时将导管固定。记录每只犬在注栓前5 min和注栓后的0.5、1、2、4、6 h各时点的心输出量(CO)、中心静脉压(CVP)、平均肺动脉压(MPAP)、肺动脉楔压(PAOP)和心率。股动脉置管,以测平均动脉压(MAP)。

1.3 血栓制备和注栓 取内径约3 mm吸痰管,剪成15 cm长软管,用注射器抽出静脉血注入制好的软管内,静置1 h后,于恒温水浴箱中70℃水浴10 min。用注射器将软管内的长条形血栓推入盛有

生理盐水的烧杯中,将血栓剪成直径3 mm、长5 mm的圆柱形,每个栓子重约0.033 g,用生理盐水洗净后备用。分离出颈外静脉,于近心端插入一导管鞘,将导管鞘管固定于皮肤上,用于注入栓子。维持PaCO₂在35~45 mmHg 1 h后,将制好的栓子倒入50 ml塑料注射器加生理盐水至20 ml,从颈静脉鞘注入栓塞组动物。对照组单纯注入温生理盐水20 ml。

1.4 血尿标本采集和保存 每只犬在注栓前5 min和注栓后的0.5、1、2、4、6 h各时点采集动脉血4 ml,分别注入加有相应抗凝剂的2个试管中,以检测TXB₂、6-keto-PGF₁ α 和NPY、CGRP,经漂浮导管取肺动脉血2 ml,以检测AT-Ⅱ,留取每时点尿液2 ml,以检测尿TXB₂、6-keto-PGF₁ α 。标本均放置于-80℃冰箱中保存。所有放免检测均严格按照各试剂盒说明书所规定的方法和步骤测定。用血气分析仪测定每一时点的动脉血气,全自动生化分析仪测定尿Cr。由于尿中的TXB₂和6-keto-PGF₁ α 受尿流量的影响,用这两个指标的值与尿Cr的比更能准确反映它们在血液中的浓度变化。

1.5 数据处理和统计分析 通过记录的血流动力学参数和血气分析结果,计算出肺血管阻力(PVR)、心排指数(CI)和每搏出量(SV),计算公式: $PVR = (MPAP - CVP) / CO$, $CI = CO / \text{体重}$, $SV = CO / HR \times 1000$ 。

结果均采用均数±标准差形式表示,用STATA 7.0统计软件包进行统计学分析,同组间不同时点的比较采用配对的 t 检验,组间差异采用成组 t 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

1.6 肺脏解剖和病理 实验结束时,用15%的氯化钾注射液10 ml静脉注射处死动物后,留取肺标本,解剖肺动脉,观察栓塞状况。用10%福尔马林固定24 h,沿肺动脉垂直方向每隔1 cm连续取材,酒精脱水,石蜡包埋,病理切片厚度3 μm ,HE染色,观察栓塞部位的病理变化。

2 结果

2.1 肺脏解剖和病理改变 栓塞组肺大体可见局灶性出血、渗出、水肿,血栓栓子多堵塞3~4 mm的肺段或亚段肺动脉,栓子多呈柱状,位于血管分支处。镜下见原始栓子堵塞血管(图1),栓子质地致密,由大量纤维交联和少量坏死细胞残骸构成,部分栓子远心端可见继发血栓形成(图2),由网状纤维构成,网状间隔内有大量红细胞和白细胞(图3),部分栓子溶解再通,栓塞部位血管内皮不完整,肺组织可见瘀血及肺泡壁

和间质增厚,其内可见大量的白细胞浸润和红细胞渗出,肺泡内可见少量的红细胞和液体(图4)。对照组肺组织和血管内皮细胞、管壁均正常。

2.2 血流动力学改变 栓塞组 MPAP 和 PVR 0.5 h 内达高峰,此后稍下降,实验结束时仍未恢复正常,与对照组差异明显。CVP 0.5 h 内达高峰,于 4 h 恢复正常,与对照组比无统计学差异。CI 和 SV 0.5 h 内下降至波谷,此后 CI 逐渐恢复正常,而 SV 仍持续于较低水平,两者与对照组差异无显著性。PAOP 稍下降后,于 2 h 达高峰,然后恢复正常。MAP 无明显变化。对照组上述指标无明显改变(表 1)。

2.3 血气变化 栓塞组 PaO_2 和 SaO_2 在 0.5 h 内均下降至波谷,并持续至实验结束,与对照组有明显统计学差异。 PCO_2 在 0.5 h 内上升至高峰,此后缓慢下降。对照组无明显改变(表 2)。

2.4 血和尿 TXB_2 、6-keto-PGF 1α 变化 血浆和尿 TXB_2 分别从基线(441.1 ± 256.2) pg/ml 、($272.3 \pm$

101.4) $\text{pg}/\mu\text{mol Cr}$ 在 1 h 上升至高峰(1218.3 ± 472.4) pg/ml 、(449.6 ± 189.3) $\text{pg}/\mu\text{mol Cr}$,此后下降(图 5),但至实验结束时仍未恢复正常,与对照组比有明显差异;血 TXB_2 和尿 TXB_2 变化趋势具有一致性。对照组指标均无明显变化。

血浆和尿 6-keto-PGF 1α 分别从基线(737.2 ± 187.3) pg/ml 、(570.4 ± 162.8) $\text{pg}/\mu\text{mol Cr}$ 在 0.5 h 上升至高峰(1248.1 ± 481.6) pg/ml 、(884.6 ± 232.3) $\text{pg}/\mu\text{mol Cr}$,此后逐渐下降趋于正常;两者变化趋势具有一致性(图 5)。对照组指标均无明显变化。

2.5 NPY、CGRP 和 AT-Ⅱ 血浆 NPY 从基线(150.7 ± 32) pg/ml 逐渐上升,于 4 h 时达高峰(260.3 ± 103) pg/ml ,而血浆 CGRP 从基线(62.2 ± 21.2) pg/ml 逐渐下降,2 h 时即具有统计学意义($P < 0.05$),6 h 达最低点(26.1 ± 22.1) pg/ml 。肺动脉血浆 AT-Ⅱ 从基线(25.5 ± 12.7) ng/ml 于 4 h 上升至高峰(45.3 ± 22.6) ng/ml 。对照组上述指标无明显变化(表 3)。

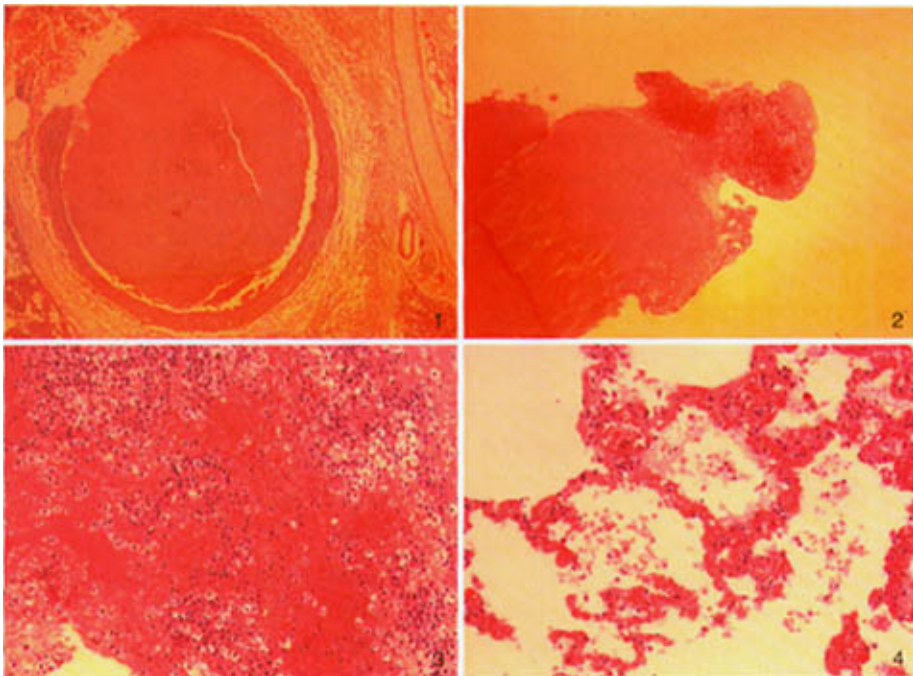


图1 血管内栓子堵塞血管(HE, $\times 40$)

图2 栓子远心端形成继发血栓(HE, $\times 40$)

图3 继发血栓内红白细胞(HE, $\times 100$)

网状纤维内可见大量红细胞和白细胞

图4 肺内血栓形成(HE, $\times 200$)

可见肺组织、肺泡壁和间质增厚,其内可见大量白细胞浸润和红细胞渗出,肺泡内可见少量红细胞和液体

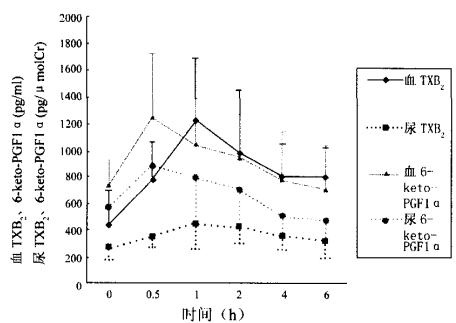


图 5 血和尿 TXB₂、6-keto-PGF1α 变化趋势比较

表 1 肺血流动力学的变化(mmHg)

组别	时间					
	注栓前	注栓后 0.5 h	注栓后 1 h	注栓后 2 h	注栓后 4 h	注栓后 6 h
对照组						
MPAP	15.7 ± 2.6	16.5 ± 1.9	15.7 ± 2.9	15.8 ± 3.2	16 ± 3.4	16 ± 3
MAP	138.3 ± 14.7	143.3 ± 10.5	138.8 ± 10.6	140.6 ± 16.2	136.8 ± 11.9	141.2 ± 11.9
CI	155 ± 15.3	148.6 ± 17.3	149.9 ± 18.8	146.5 ± 17.6	150.4 ± 12.8	153.1 ± 13
栓塞组						
MPAP	17 ± 1.9	28.8 ± 8.4* [△]	28.2 ± 7.2* [△]	26.5 ± 8.5* [△]	26 ± 9.1* [△]	25 ± 9.2* [△]
MAP	144 ± 13.5	145.5 ± 12.8	142.8 ± 13.5	139.1 ± 16.1	137 ± 14.2	127.5 ± 22.1
CI	164.1 ± 14	148.7 ± 8.4*	151.7 ± 23.8	156.4 ± 24.1	156.4 ± 21.1	159.6 ± 22.9

注:CI 单位为 ml/(min·kg);与注栓前比较,* P<0.05;与对照组比较,[△] P<0.05

表 2 肺栓塞对动脉血气的影响(mmHg)

组别	时间					
	注栓前	注栓后 0.5 h	注栓后 1 h	注栓后 2 h	注栓后 4 h	注栓后 6 h
对照组						
PO ₂	98.1 ± 4.7	100.3 ± 7.8	94.5 ± 2.6	94.6 ± 1.1	92.7 ± 3.4	93.9 ± 3.5
PCO ₂	40.1 ± 3.7	41.3 ± 4.8	41.2 ± 3.1	40.1 ± 2.4	40.2 ± 5.4	41 ± 3.3
栓塞组						
PO ₂	99.1 ± 5.7	66.8 ± 15.3* [△]	66.2 ± 12.9* [△]	67.6 ± 16.2* [△]	72.2 ± 9.9* [△]	71.5 ± 19* [△]
PCO ₂	39.4 ± 3.2	48.1 ± 9.7*	46.4 ± 8.7*	45.9 ± 7.1*	46.1 ± 9.1	45.3 ± 13.5

注:与注栓前比较,* P<0.05;与对照组比较,[△] P<0.05

表 3 血浆 NPY、CGRP、AT-Ⅱ 变化(mmHg)

组别	时间(h)					
	0	0.5	1	2	4	6
栓塞组						
NPY	150.7 ± 32	165.3 ± 50.6	149.2 ± 74.8	181.4 ± 62.2	260.3 ± 103* [△]	210.8 ± 104.2
CGRP	62.2 ± 21.2	38.4 ± 13.8	41.5 ± 24.6	36.9 ± 28*	27.7 ± 19* [△]	26.1 ± 22.1* [△]
AT-Ⅱ	25.5 ± 12.7	28.3 ± 15.8	32.3 ± 21.3	38.1 ± 21.8	45.3 ± 22.6* [△]	30.9 ± 24.3
对照组						
NPY	145.8 ± 30.1	139.3 ± 34.4	137.7 ± 34.7	142.6 ± 30.6	145.2 ± 36.9	142 ± 32.3
CGRP	61.4 ± 17.1	61.5 ± 9	65.1 ± 11.2	48.8 ± 25	60.9 ± 18.6	59.8 ± 18.8
AT-Ⅱ	26.5 ± 9.9	26.9 ± 12	26.8 ± 9.3	29.3 ± 8.5	22.9 ± 4.2	23.8 ± 7.1

注:AT-Ⅱ 单位为 ng/ml;与注栓前比较,* P<0.05;与对照组比较,[△] P<0.05

3 讨论

3.1 自体血栓制作和犬肺栓塞模型建立 大多数 PTE 血流动力学变化研究都是以合适的动物模型为对象。人和犬均属于完全双循环,具有完全独立的肺循环和体循环系统,两者肺动脉压处于同一量级。在生理学方面,一般认为人和犬均为交感紧张型,比兔子(迷走紧张型)更接近人体。因此,我们选用犬作为肺栓塞实验模型,能够更准确地反映人体内肺循环的血流动力学和神经内分泌因子的改变。

研究 PTE 神经内分泌变化最客观、理想的模型是自体血栓栓塞模型^[2]。制作自体血栓的主要方法有两种,一种是加入凝血酶等促凝剂,让血液自凝固;另一种则是让血液先自凝,再行热处理,以增加栓子的稳定性,我们采用的后一种方法并加以改进。本实验发现这种条件下的栓子稳定性好,具有一定的弹性,不易碎,最大限度地保持了类似下肢深静脉栓子的性质,避免了采用凝血酶等促凝剂对神经内分泌和肺血管紧张性的影响^[3]。另外,我们设计并采用了导管内凝血的方法,尽量保证注入栓子的同质性。

3.2 病理生理和血流动力学变化 肺血栓栓塞两个明显的病理生理特征是气体交换功能和血流动力学异常。本实验栓塞组所有犬的 PaO_2 下降,在 30 min 时下降到 $(66.8 \pm 15.3) \text{ mmHg}$,持续至实验结束时仍无显著改善 $(71.5 \pm 19.0) \text{ mmHg}$ 。PTE 低氧血症的发生机制复杂,除了肺血管阻力增高导致的通气血流不匹配和低心排量外,血管活性因子的作用不容忽视,认为血管活性因子(如神经肽 Y)引起的肺毛细血管渗漏、肺泡表面活性物质生成下降,最后导致的肺泡萎陷、右向左分流,是溶栓成功后持续性低氧血症的重要原因。

栓塞组 MPAP 和 PVR 在栓塞后立即上升,两者于 1h 达高峰,在实验结束时仍处较高水平,提示肺血栓栓塞时肺血管床阻力增高是肺动脉高压重要原因。CI 注栓后 30 min 时点一过性下降,此后逐渐恢复。本实验还计算出 SV,结果发现同 CI 相比 SV 下降持续时间更长。PET 时的右心功能近来受到关注,右心衰被认为是 PTE 的选择溶栓等积极治疗方案的主要指标^[4],在 PTE 用 SV 评价右心功能可能更敏感,因为 PTE 时尽管 SV 下降,但由于交感神经兴奋,心率加快,可导致 CI 下降不明显。这也可能是以往一些 PTE 实验模型直接测量 CO 无明显下降的原因^[5]。CVP 在 PTE 时的变化各家报道不一致^[5],本实验提示在 30 min 时间点升高,此后很快恢复正常。MAP 在注栓后下降直至实验结束。MAP 下降常提示肺栓塞范围广泛、预后不良,是临床上需要积极处理的类型^[4],我们的实验最后病理也证实栓塞组犬肺栓塞均在两个肺叶以上,栓塞面积在 30% ~ 60%,符合急性广泛型肺栓塞的诊断标准。肺栓塞组犬肺解剖见栓子多位于段或亚段肺动脉,可见继发栓形成和栓子溶解再通并存,以及肺间质水肿、渗出、肺泡渗液等,说明 PTE 从开始就是一个凝血、纤溶、局部炎症、机械性堵塞和神经内分泌因

素共同参与的复杂病理生理过程^[6]。

3.3 NPY 和 CGRP 与 PTE 的关系 一般情况下 NPY 与去甲肾上腺素(NE)共同存贮于交感神经末梢,并在交感神经兴奋时一同释放出来。本实验表明 PTE 时血 NPY 缓慢上升,于栓塞后 4 h 达高峰。由于 NPY 并未在 PTE 的最初交感神经兴奋最强时达高峰,而是在栓塞后 4 h 继发血栓开始形成过程时达高峰,推测血小板的聚集过程释放出的 NPY 才是血中 NPY 升高主要原因,而不是 PTE 中交感神经兴奋交感神经末梢释放的 NPY。NPY 在 PTE 中升高,认为可能参与升高 PVR,右心功能不全、肺水肿和继发血栓形成。在肺脏方面的研究还表明 NPY 对肺动脉和肺静脉均具有收缩作用。Sally 等离体兔肺实验进一步证明 NPY 通过收缩肺动脉、静脉导致 PVR 升高,并且其缩血管作用不依赖于 $\text{NE}^{[7]}$ 。

CGRP 是目前已知最强的舒血管活性多肽,存在于肺的神经内分泌细胞。本研究发现 PTE 中血浆 CGRP 逐渐下降,至 2 ~ 6 h 具有统计学意义,实验结束时仍呈下降趋势,推测 CGRP 下降的原因可能与肺中释放减少或是受体结合过多有关。CGRP 是一种调节局部肺循环及呼吸功能的重要递质,对心血管具有重要的“保护”作用^[8]。此外,还具有减轻组织损伤,保护细胞正常功能的作用。CGRP 的下降可能对 PTE 病理生理过程造成不利影响,参与 PVR 增高和右心功能不全的形成,提示对于 PTE 患者给予外源性的 CGRP 治疗可能有益。

3.4 TXB_2 和 6-keto-PGF 1α 在血和尿中的变化关系

TXA_2 是花生四稀酸代谢的终产物之一,在 PTE 中起着极其重要的作用。 TXA_2 在体内不稳定,通常通过测定血中稳定的代谢产物 TXB_2 来反映体内 TXA_2 的含量,但由于测量 TXB_2 时易受操作过程中血小板活化的影响,因此当前认为用放免或酶标的方法测定其在尿中含量,能更准确反映体内 TXA_2 真实情况。本实验证实血和尿中的 TXB_2 均同时在 30 min 内上升,并在 1 h 达高峰,此后下降,至试验结束时仍未恢复正常,并且血 TXB_2 与尿 TXB_2 变化具有同步性。我们的这个实验结果与文献报道相一致。

PGI_2 也是花生四稀酸代谢的终产物之一,但其主要来源于血管内皮细胞(EC)。 PGI_2 在体内亦不稳定,而直接测定血中 6-keto-PGF 1α 易受操作时内皮损伤,从而引起 PGI_2 释放的影响,因此认为测定尿中 6-keto-PGF 1α 的含量更准确。我们的研究中血

和尿 6-keto-PGF1 α 均在 0.5 h 内达高峰,两者变化趋势具有一致性,表明测定的血和尿 6-keto-PGF1 α 变化一致,可反映体内 PGI $_2$ 的变化,提示尿中 6-keto-PGF1 α 可作为监测体内 PGI $_2$ 变化的指标。在以往几个 PE 实验中,PGI $_2$ 的高峰值在 TXA $_2$ 和 5-HT 之后,推测 PGI $_2$ 可能在 PE 的晚期对肺血管的反应性发挥着重要作用^[9],而本研究结果 PGI $_2$ 高峰值在 TXA $_2$ 之前出现,提示 PGI $_2$ 可能在早期就参与 PTE 的病理生理过程,对抗 TXA $_2$ 收缩血管和活化血小板的作用。本研究对照组血和尿中 6-keto-PGF1 α 无明显升高,说明实验结论具有可信性。

3.5 AT-Ⅱ与 PTE 的关系 AT-Ⅱ是一种强烈的缩血管物质。本实验中肺动脉血 AT-Ⅱ在栓塞后缓慢上升,于 4 h 时达到高峰值,结果与文献报道相一致^[10]。全身肾素-血管紧张素系统产生的血管紧张素Ⅰ可在肺血管内皮细胞内的血管紧张素Ⅰ转换酶的作用下,转变为 AT-Ⅱ,另外,肺组织还可自分泌或旁分泌内源性 AT-Ⅱ。PTE 时 AT-Ⅱ升高可能与机体应激和低氧血症导致全身 RAS 激活和肺组织局部产生 AT-Ⅱ有关,局部增高的 AT-Ⅱ必然强烈地收缩肺血管,参与肺栓塞肺动脉高压的形成。AT-Ⅱ这种作用已被 AT-Ⅱ受体阻断剂所证实^[11]。

参考文献

- 1 Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of

- pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res*, 2000,48:23-33.
- 2 Duranceau A. An experimental model of pulmonary embolism. *Surg Res*, 1979, 26:33-44.
- 3 Dalen JE, Alpert JS. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Arch Intern Med*, 1997,157:2550-2556.
- 4 Cannon CP, Goldhaber SZ. Cardiovascular risk stratification of pulmonary embolism. *Am J Cardiol*, 1996,78:1149-1151.
- 5 伍燕兵,王辰,庞宝森,等. 犬多发性肺微小血栓栓塞的病理及呼吸循环功能改变. *中华结核和呼吸杂志*, 2002, 4:217-220.
- 6 Stratmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth Analg*, 2003, 97:341-354.
- 7 Lang SA, Maron MB. Effects of neuropeptide Y on hemodynamics of the rabbit lung. *J Appl Physiol*, 1998, 84: 618-623.
- 8 Li YJ, Song QJ, Xiao J. Calcitonin gene-related peptide: an endogenous mediator of preconditioning. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 21: 865-869.
- 9 Reeves WC, Demers LM, Wood MA, et al. The release of thromboxane A $_2$ and prostacyclin following experimental acute pulmonary embolism. *Prostagl Leukotr Med*, 1983, 11:1-10.
- 10 金立军,黄从新,李凤翥,等. 急性肺栓塞犬肺动脉压、血管紧张素Ⅱ水平的变化及氯沙坦的作用. *中国病理生理杂志*, 2002, 18:710-711.
- 11 Bertolino F, Valentin JP, Maffre M, et al. Prevention of thromboxane A $_2$ receptor-mediated pulmonary hypertension by a nonpeptide angiotensin II type 1 receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 268:747-752.

· 消 息 ·

欢迎订阅 2005 年《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》由国家教育部主管,中南大学主办,中南大学湘雅医院承办。主编由吕新生教授担任,顾问由中外知名院士、教授担任,编委会由国内外 70 多名普外著名专家、教授、学者组成。办刊宗旨是“传递学术信息,加强相互交流;提高学术水平,促进学科发展;注重基础研究,服务临床实践”。以报道普通外科领域新知识、新技术、临床研究进展及实用性强的临床经验为特色。随着内容的丰富,学术水平的提高,杂志已越来越受到广大读者、作者以及期刊界各级人士的好评,影响力因子已居同类期刊前列。目前本刊已进入多个国内外重要检索系统和大型数据库,如:美国化学文摘(CA),俄罗斯文摘(AJ),中国科技论文与引文数据库,中国学术期刊综合评价数据库,中国科学引文数据库,中国期刊网全文数据库(CNKI)等。真诚地期望广大读者、作者继续支持本刊。

本刊 2005 年为月刊,大 16 开,80 页,每月 15 日出版。内文采用进口亚光铜版纸印刷,封面美观大方。定价 9.50 元/册,全年 114 元。欢迎到全国各地邮局订购,邮发代号:42-121;编辑部可办理邮购。

编辑部地址:湖南省长沙市湘雅路 87 号(湘雅医院内),邮政编码:410008;电话/传真:0731-4327400;E-mail: jcgssych@126.com;http://www.periodicals.net.cn

《中国普通外科杂志》编辑部