

微循环

MICROCIRCULATION

哈罗德·韦兰

编者按：本文是作者应主编孟昭英教授之约专为本刊撰写的。

人类和其他温血动物的循环系统既是运输又是供给系统。心脏实际上是一对泵。来自肺的新鲜含氧血液流入左心，然后泵到身体的其他器官。血液经过这些器官后，氧含量降低，并携带了大量的二氧化碳和其他废物回到右心。右心将血泵至肺，氧合后再回到左心。

实际的供给—运出双相交换过程是在大量的小血管网中进行的。由于需要用显微镜来显示它们，故称之为“微循环”。正是在这些血管网内进行着循环系统真正的“生理学功能”：在血流和组织之间进行物质的交换，包括营养物、激素、信息物流和废物。

在医学历史中，对微循环作用认识较晚。1628年英国伟大的医学家威廉·哈维（William Harvey）从物理的流量守恒的观点已经推论在动、静脉之间有某种联系的存在。他的推理是基于这样的认识：静脉中的瓣只允许血流朝一个方向，而心脏泵血必须通过环状的通路，只有这样所泵的血量才能与血液总体积一致。这一观点与一般认为的血液仅仅是由于心脏的收缩和舒张而被来回地“抽压”相反。根据这个假说，他还相信，必定存在相互连接的血管，尽管在他生前实际尚未观察到这种连接的血管。1661年，哈维逝世后大约4年，意大利医生Macello Malpighi首次用一个手持透镜在青蛙的肺和肠系膜中看到了这些微血管。1688年，荷兰的博物学家Leeuwenhoek用他自己制造的光学仪器，观察到青蛙幼虫外鳃

上最小的血管（或毛细血管）中血液的红细胞在透明的液体（血浆）流中的流动。

由于不同器官的功能和要求不同，没有真正典型的微循环床。为支持生命过程，每个器官有它自己的功能和对血流的要求。这使微循环构型有极大的多样性，微血管壁的性质也有很大的不同。我们对微循环的作用和功能了解还很不完全，但在过去25年中，通过综合观察技术的改进和定量测定方法的大量增加，对微循环的认识有了很大进步。

微循环床的某些特点

各个器官的血液是由一条或数条输送动脉供应的，后者接受来自心脏或较为靠近心脏的另一器官的血液。这些输送动脉分成较小的输送动脉叫做细动脉，它被一层或数层具有收缩能力的平滑肌细胞所包围，从而可控制通过的血流。这些血管再分成毛细血管网，正常情况下，包括一系列平行的细血管网，其管壁由单层内皮细胞构成，而没有肌细胞。这些毛细血管集合一起进入细静脉或排出血管。开始时，这些血管很少有肌细胞围绕，但当细静脉越变越大时，其周围常常包围着“外膜细胞(Pericytes)”，且开始出现一些肌细胞，虽然不像在细动脉中那样连续和高密度。这些仍是显微镜下才可见的微小静脉，汇入有少量肌性调节的、真正的，但已有一系列只允许

哈罗德·韦兰(Harold Wayland) 美国加州理工学院工程科学荣誉教授。

血液朝向心脏流去的单向瓣膜的小静脉。

这些小血管，特别是毛细血管和细静脉，构成了在血流和组织之间进行气体、液体和溶质交换的主要系统。内皮细胞虽然不是唯一的屏障，但它对血液和周围组织之间物质移动的难和易起着决定性作用。微循环研究最重要的领域之一是试图了解这些转运过程，但目前还只对极少数情况有一些基本了解。

在探讨功能各异的微循环床之前，首先要了解微血管的某些结构特征。目前尚没有一致的关于微血管分类的精确定义，某些一般特征已被多数微循环学家所接受。

图1显示两个毛细血管横切面的电子显微镜图像。微血管的内部都近似圆管状，铺着一种被称为内皮细胞(endothelial cell)的特殊细胞。在图1(a)的毛细血管中可见到3个内皮细胞的切面。在多数组织中这些细胞连接紧密，其紧密程度则随组织类型和功能而有很大差别。不同器官的内皮细胞有很大差别，导致了器官功能的明显不同。

与输运有关的细胞的主要特征见图2。细胞被一层膜包围，细胞内除了细胞核外，含流体——细胞浆，其中有多种微小的亚结构，它们参与细胞的多种代谢活动。有些器官的内皮细胞较薄的部分有“孔(fenestrae)”或“窗(windows)”。这些孔由一薄隔膜或关闭，或开通。膜的表面带着分散状态的电荷，主要是负电荷，也经常存在着正电荷的“小岛(island)”。如果孔有隔膜，面

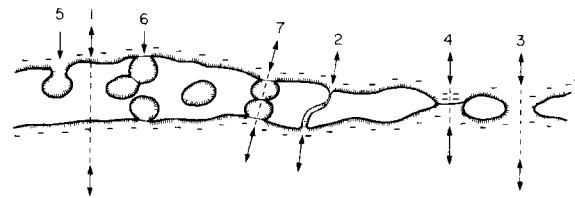


图2.物质通过微血管壁内皮细胞的各种通道图。(1)直接通过细胞壁和内部的细胞浆，仅能通过小分子。(2)内皮细胞间的连结处。(3)和(4)是细胞的窗，(3)开口的，(4)有隔膜关闭的。(5)开口于血流的小泡。(6)附着上侧膜的小泡，其附近是附着在下侧膜的小泡。(7)融合的小泡连结在两侧的膜上。

朝血液的一面带负电荷，其反面则不带电。这有利于物质易于向一个或另一个方向通过。

微血管内皮细胞内衬的腔面或接触血液的一面是由一层薄的“内-内皮(endo-endothelial)”所覆盖，它可能是由内皮细胞本身所分泌的，其精确性质主要受与它相接触的血液的影响。朝组织一面较厚的一层叫做“基底膜(basement membrane)”，更确切地说是“基底层(basal lamina)”，可能也是由内皮细胞分泌的物质形成的。它也受与其相接触的组织性质的影响。

内皮细胞有一个重要的普遍特征，即存在相当多的小囊(叫做小泡)，在有些情况下这些小泡完全被膜所包围(见图1及图2)。关于这些凹入部分的确切功能仍有争论。对于许多类型细胞，小泡主要是携带物质到细胞内的代谢细胞器，即“胞饮作用(endocytosis)”的过程。内皮细胞的

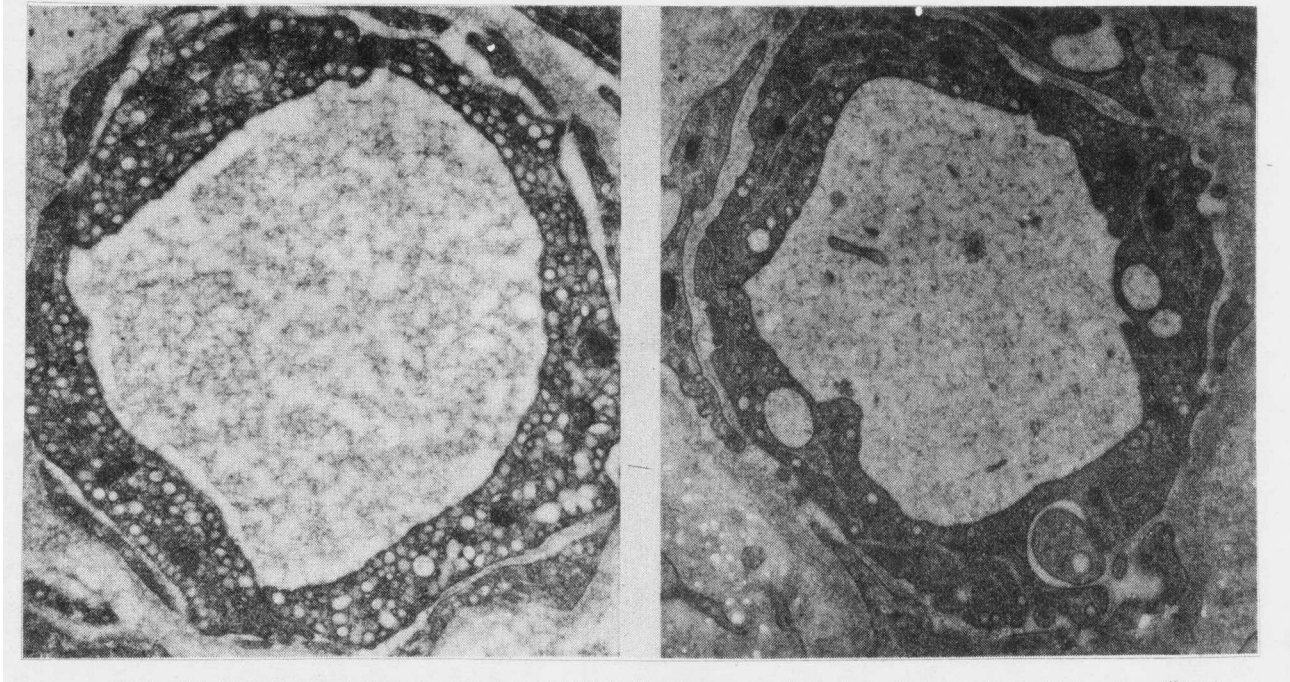


图1(a)鳃鱼鳃血管网的毛细血管横切面的电子显微镜图像(放大18400倍)，细胞浆内有大量的小泡(戊二醛固定)
(b)同一组织同一切面的电子显微镜图像(放大18400倍)但标本在最后固定之前在数微秒以内快速冷冻，小泡数量非常少

小泡或许也有某种程度的这种胞饮作用的功能,但有些证据表明它们可能有携带溶质,穿过细胞的运输作用(关于这一点,同样也有争论)。认识它们的功能的主要困难是它们太小,不能用光学显微镜看到。电子显微镜必须在固定后的组织上观察。最近有的研究指出固定方法对小泡群有很大影响,所以在制备供电镜观察的标本时,所用的固定剂和示踪物同样可能造成严重的人为误差。图1中显示用快速冷冻(在数微秒内)和用常规固定剂戊二醛固定的组织中小泡的数目有明显的差别

组织胺是微血管外面的肥大细胞产生的活性物质,例如当有炎症时肥大细胞释放组织胺。细静脉对组织胺的反应是内皮细胞间的连接出现松弛(loosness),这与毛细血管和细动脉的反应相反。1961年Majno和Palade用电子显微镜研究的结果表明细静脉的连接可以在组织胺的作用下脱离,尽管定出其部位是困难的。我们利用荧光标记探索了这一现象,发现猫和大鼠的肠系膜,用异硫氰酸荧光素标记血清白蛋白,正常时它留在微血管内,经组织胺处理该组织后,白蛋白从某些部位漏出到间质空隙,但仅仅从细静脉漏出,从不自其他微血管漏出。

图3显示当用组织胺处理大鼠肠系膜时,引起的漏出物的图形。图3(a)是用药物处理之前。(b)和(c)分别是给组织胺后1分钟和3分钟的图象。5分钟后将组织用戊二醛固定。血流停止后立即选定组织,切下并进行固定。然后将组织包埋在塑料中,仔细与实验时的电视录相比较血管的形状,以确定血清白蛋白漏出的准确区域,然后将这些区域切下,切成足以供电子显微镜观

察的薄片。从这些连续的切片我们可以对发生漏出的区域进行三维的重建。其中两个重建物在图4(见封三彩页)中以伪彩色表示,有关的三个细胞每一个都各用一种颜色表示。

功能微血管床组织

下面简略探讨四种微血管床一些突出的特点。它们每一种都起着明显的不同的作用。

(1)肌肉

所有的组织由血液供氧,氧主要由红细胞(erythrocytes)内的血红蛋白携带。对那些大量耗氧的组织,例如肌肉和脑,其微血管结构的表面积对容积(流量)之比必须比较大,以便于所需的物质的交换。肌肉微循环的构型很好地适应了这个功能。图5(见封三彩页)是一个平行走向的肌肉微血管图。在平行的毛细血管群的长轴方向之间是肌纤维,在正常情况每条肌纤维的每边都有一根毛细血管。这些肌肉的毛细血管是所有血管中最小的,对人和大多数温血动物其直径约3微米。由于这些动物的红细胞是双凹圆盘状(图6),在人类,其直径约7微米,厚约2微米。它们太大,如果没有明显的变形是不能通过大多数组织的最小血管的。红细胞膜虽然伸长超过百分之几就会破裂,但它还是很容易弯曲的。由于表面积与体积的比值较大,其表面积要大于球形体所包涵的内容,在通过最小血管时它可以有多种形状变化而不致破裂。实际上,一个正常的可变形的红细胞可以通过直径仅2.8微米的血管,而细胞膜不破裂,如其内容物溢出则叫溶血。通过肌肉的小毛细血管的变形(图7)是否会由于伸长

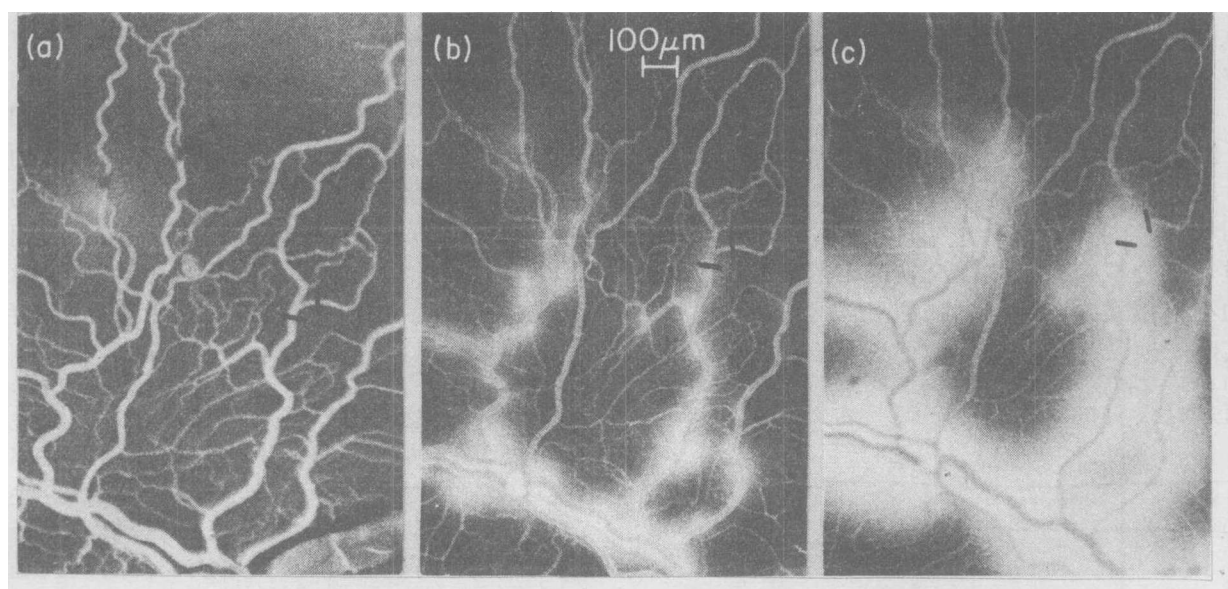


图3. 大鼠肠系膜细静脉在给组织胺后荧光素标记的血清白蛋白的渗出形状。

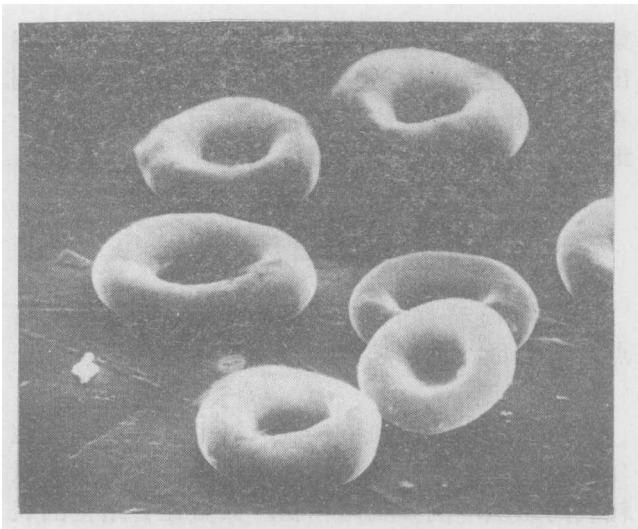


图6. 红细胞的扫描电镜图。这些细胞在静止时为双凹盘状。

的膜而增加氧的运输，这一点尚有争论。也可能是由于变形的动力学性质搅动细胞内的血红蛋白溶液而使氧得到更多的利用。但变形确实促使红细胞内的血红蛋白更靠近微血管壁，大大减少了扩散的距离。

处于静息状态的肌肉对氧的需求不太多，在同一时刻只有一部分微血管运送血。这个灌流形式的转换“瞬间（twinkling）”效应早在1919年由伟大的丹麦生理学家诺贝尔奖金获得者August Krogh首次描述过，最近发展起来的观察和测量工具大大扩展了对这些微血管内血流进行定量研究的能力。Krogh的血流模式随时间变动（甚至在肌肉休息时），以及在应力作用下明显变化的概念强调不仅要考虑从固定标本获得的微循环床的解剖结构，还要考虑微循环血流模式的变化——即“动力形态学”。了解由于肌肉收缩所引起的血流模式的改变同样也很重要，因为这对微血管的大小和形状有相当大的影响。这一点在心脏特别重要，因为心脏的收缩是周期性的。

2. 肺

肺在其他器官气体交换中非常重要。我们吸入的空气经气管、两个支气管进入左、右肺，再经过若干分枝到有效气体交换区，后者是一个复杂的小泡模式，叫肺泡。肺泡见图8。气体产物的实际交换是穿过这些肺泡壁进行的。肺泡壁的毛细血管比肌肉中的毛细血管要大得多，在红细胞通过时没有机械的变形。肺毛细血管相互连接

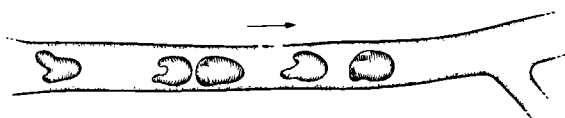


图7 红细胞通过一条肌肉毛细血管时的变形

的形式是多种系列的平行的通道，它对血流的阻力非常小，一个重要原因是供应肺的血流的血压相当低，通过肺以后压力的下降也很小。一个红细胞，当它进入收集细静脉以前可以经过几个肺泡壁，这就有足够的时间进行氧和二氧化碳的交换。在不同的活动水平上，肺的越来越多的部分发挥作用，这样就能在很大的活动水平范围内高效率地运输氧和运走二氧化碳，而血流阻力的变化很小，即使当心输出量有明显变化时也如此。

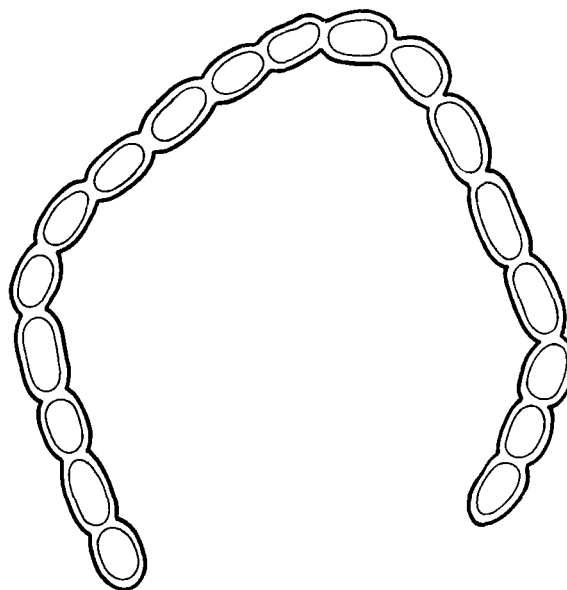


图8. 肺小泡。这些小气泡的壁非常薄，有许多带着血液以便氧合的毛细血管。它们不像肌肉的毛细血管那样细，或许是由于摄取氧（从肺）与释放氧（在肌肉）要求不同的机制。

3. 小肠

小肠的主要作用是从肠道吸收已消化的物质进入血液。吸收的主要部位是小肠壁上的“小肠绒毛”，这种小手指样的凸起像地毯样覆盖在肠壁上。经消化后被分解的食物，能通过绒毛的外壁进入血流以供其他器官（如肝脏）利用和加工。这些产物主要有肽、糖和脂肪。不同种系的动物其绒毛中的微循环结构不一样。人和兔子的见图9（见封三彩页）。动脉血由绒毛细动脉送到绒毛顶部，在右侧以红色表示。然后毛细血管像喷泉样散开。绒毛下部从下面来的一组毛细血管供血。所有毛细血管全注入绒毛细静脉，在图左侧以蓝色表示。图都是采用腐蚀铸型法，兔子还用活体显微镜观察。这种微血管的特殊布局有利于绒毛尖部的吸收，因为动脉的供应支非常靠近尖部，回收这部分血液的静脉仅位于绒毛下部。这些毛细血管是有窗的，窗孔并有隔膜，这一事实对于决定吸收的定向性质和防止血液成份的流失是重要的。

4. 肾

肾的功能是把血液中的废物经尿排出。肾脏的工作原理是把血浆中相当大部分的分子排出,不仅是那些要排泄掉的,其他的也排出。在含有初始滤出物的肾小管和血流之间是一个非常有效的交换系统,它将需要的物质回收到血浆内,所以,功能正常的肾最后只将废物排出。肾脏的主要功能部位的结构是肾单位,下面从研究一个典型的肾单位的活动来理解肾脏的某些主要功能。这种肾单位见图10(见封三彩页)。血液通过输入的细动脉进入“肾小球”,肾小球的一组复杂的毛细血管包在一个被称为“包曼氏囊”的鞘中,血浆的许多成份被滤入其中。肾小球的毛细血管有窗而没有隔膜,故通透性很高,大分子也能通过。对滤过的主要屏障是基底层,它是一种选择性过滤器。它的选择性不仅是根据分子的大小,而且也根据电荷和分子的实际结构。证明分子量为150000道尔顿的中性右旋糖酐将被基底层阻挡,而分子量为3000道尔顿的同样的右旋糖酐分子则可自由通过。由于基底层有相当大浓度的负电荷,可以推想负电荷的分子要通过它有较大困难,甚至不可能。事实上,正常的肾,分子量为67000道尔顿且带一定负电荷的血清白蛋白是不能通过的。另一方面,如果葡萄糖与白蛋白是共价键结合,它的负电荷和分子量略有增加,因而很容易被滤掉。这说明电荷不是唯一的控制因子,分子的结构也很重要。

肾小球毛细血管的滤过物被收集在包曼氏囊中,然后汇集到一管状系统,最后形成一个管襻,

叫做“亨利氏襻”。此襻的顶部很狭窄,壁很薄,是一个有效的反向交换系统。肾小管被一复杂的毛细血管结构(环肾小管毛细血管)所包围,也形成一有效的交换系统。就是在这个微血管和肾小管的复杂结构中,液体和各种分子成份被回收入血,在尿中仅留下无用的废物,然后通过膀胱排出。

肾小球毛细血管中有开放的窗,大分子容易通过,然而它们被基底层所阻挡,后者具有附加选择性的结构。环肾小管毛细血管也有窗,但窗上有隔膜,若隔膜朝向腔或血液一侧带有很强的负电荷,而朝向肾小管的一面不带电荷,这样形成一个附加的选择结构,容许机体所需要的成份回到血流,而不需要的那些成份就排泄到尿中。

结 论

微循环中的微血管的构型和结构的多样性是与血液和器官交换功能上的不同要求密切相关的。本文简单叙述了有明显不同功能的四个系统:肌肉、肺、小肠绒毛和肾脏的肾单位。每一系统都显示了在组织结构——血流模式和超微结构——和功能之间的明显关系。对这些与机体生存关系极其重要的系统的功能的了解,因许多学科的共同努力而得到很大进展,例如生理学、解剖学、物理和化学,还有赖于生物工程提供的数学模型的帮助。这些发现正在逐渐应用于临床医学。它是有价值的生物医学研究的主要目标。

(上接第42页)

的外资,加强了前向联系。

四、影响外资企业当地采购的其他因素

位置、投资者身份、投资期限,对外资企业的当地采购有明显的影响。除此之外,影响外资企业当地采购的因素有:1.所有权结构。外资企业的当地材料使用率与外国股份是呈反向变化的。2.外资企业的商品出口率。企业出口的产品越多,当地材料使用率越低。3.公司规模。外资企业的当地材料使用率与其规模存在正相关关系。4.外资企业生产的产品特征。最终产品的生产者比原料生产者的当地材料使用率高。5.具有高度出口倾向,拥有多数股权,并建立于1965年以后的、生产零部件和原料的出口加工区企业的当地材料使用率低。

结 论

上述调查说明,台湾的外资利用是成功的。在促进外资流入并取得成效的过程中,对于外资的总的看法及开放政策极为重要。吸引外资并不是一场总数为零的比赛。当在有利的环境中外国投资增长时,东道主的经济也在增长。在台湾表现为外国“飞地”的减少以及外资对出口和就业的贡献。

台湾的经验说明:1.外资企业的市场方向是确定采用什么样的“适用”技术最主要的因素。2.短期的“飞地”现象不足为虑,外国投资的形式与时间有助于建立后向联系。3.外国投资者引进旧机器对使用者及东道主经济并不造成不利影响。

(郎丽华译 丁一校)