

不同年龄高原牦牛肺脏的组织结构特征

何俊峰, 余四九, 崔燕*

(甘肃农业大学 动物医学院, 兰州 730070)

摘要: 为了研究牦牛肺脏对高原低氧的适应性过程的结构基础, 通过多种组织化学方法和透射电镜技术对 1 日龄、5 月龄和成年牦牛肺脏显微结构和超微结构进行研究。研究发现: 1 日龄、5 月龄和成年组牦牛肺动脉中膜肌层所占管径的比例(MT%)均较高, 分别为 10.71%、12.53%和 11.18%; 1 日龄牦牛细支气管管壁已形成一层完整的平滑肌层。牦牛呼吸道杯状细胞的分泌颗粒电子密度高, 在颗粒中心有低电子密度的区域; Clara 细胞的分泌物是有膜包裹的致密分泌颗粒、少量致密分泌颗粒和灰白色物质混合的分泌滴。1 日龄、5 月龄牦牛肺动脉受低氧的影响较大, 内皮细胞增殖明显, 呈立方状, 突入管腔呈栅状排列; 平滑肌细胞肥大呈立方状、细胞器显著增多; 各年龄组牦牛血-气屏障厚度均很薄, 与低海拔地区大鼠接近, 1 日龄、5 月龄和成年组厚度分别为 0.445、0.506 和 0.423 μm 。以上结果表明, 低氧对肺动脉内皮细胞、平滑肌细胞和细支气管平滑肌有明显的影响, 这种影响在 5 月龄牦牛表现最为显著, 但随着年龄的增长, 低氧对牦牛肺脏结构的影响逐渐减弱。这种结构与年龄相关的变化表明牦牛在生长发育过程中其肺脏逐渐适应了高原低氧的环境。

关键词: 牦牛; 年龄; 肺脏; 组织结构

中图分类号: S852.1

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2009)05-0748-08

Characteristics of Lung Structure in Different Age Plateau Yak

HE Jun-feng, YU Si-jiu, CUI Yan*

(College of Veterinary Medicine, Gansu Agricultural University, Lanzhou 730070, China)

Abstract: Histology methods and transmission electron microscope technique were used to investigate the pulmonary morphological structure and adaptive changes in one-day-old yak, five-month-old yak and adult yak. The results showed that the percentage of media muscle thickness of pulmonary artery (MT%) were thickened, the mean value of one-day-old group, five-month-old group and adult group were 10.71%, 12.53% and 11.18%, respectively. There was a complete smooth muscle layer in bronchiole wall in one-day-old yak. In gas-conducting airways, the secretory granules of goblet cells were dense; there was sparse area in granules central. The secretory granules of Clara cells were dense secretory granules or a mixture of dense secretory granules and pale secretory droplets. In pulmonary artery, endothelial cells were cubic and proliferated, some of them intruded lumen. Smooth muscle cells are cubic, organelles increased. The thickness of blood-air barrier in yak was very thin. The thickness of blood-air barrier in different age group were 0.445(one-day old), 0.506(five-month old) and 0.423(adult) μm , respectively. These results indicated that hypoxia affected the structure of lung in yak; it was significant in five-month-old group, but as the increasing of age, the affection was decreasing. The changes of structure affected with age indicate that the lung of yak has adapted to the hypoxia.

Key words: yak; age; lung; morphological structure

收稿日期: 2008-07-24

基金项目: 国家自然科学基金(30571342)

作者简介: 何俊峰(1978-), 男, 甘肃兰州市人, 讲师, 博士, 主要从事动物组织学与胚胎学的研究, Tel: 0931-7631223, E-mail: hejf@gsau.edu.cn

* 通讯作者: 崔燕, 教授, E-mail: cuiyan@gsau.edu.cn

众所周知,生活在海平面的哺乳动物暴露于高海拔时会发生高山病,发生肺动脉高压,其结构上的表现就是肺动脉的肌化增加,使动脉中膜肌层显著增厚^[1-2]。肺动脉高压的程度依物种的不同而有差异,而且与低氧刺激的时间和强度有关^[3]。一般而言,大气中的氧分压随海拔呈下降趋势,在海拔高度为 3 000 m 的高原,大气氧含量仅为海平面地区的 73%,5 000 m 地区仅为海平面的 53%,在这样严酷的自然环境中,经过长期的自然选择,生活在海拔 3 000~6 000 m 高寒地区的牦牛(*Bos grunniens*)在生理、生化和形态学上已获得了适应高原低氧的稳定遗传学特性,对低氧环境显现出了良好的适应性,不会发生高山病。这种适应性是由遗传因素所决定的,即牦牛的肺脏对这种低氧环境有相应的适应性结构。以往对于牦牛的适应性研究已有一些资料报道,但主要是一些简单的生理生化指标的测定,在形态学方面的研究很少^[4-6],对不同年龄牦牛肺脏结构的动态变化至今未有报道。作者通过多种组织化学方法和透射电镜技术从这几方面进行一系列的研究,旨在阐明不同年龄牦牛肺脏结构特点,研究不同年龄牦牛对高原适应性的过程。研究成果不仅为牦牛这一特种动物增添新的研究资料,还可为高原医学及运动医学的研究提供部分理论基础。

1 材料和方法

1.1 动物来源和组织样品制备

1 日龄牦牛 4 只,来自甘肃省甘南藏族自治州,5 月龄牦牛和成年牦牛(大于 4 岁)各 5 只,来自青海省西宁清真屠宰场。这些牦牛均生活于海拔 3 500 m 以上的地区。

牦牛经颈动脉放血致死后立即采集右肺膈叶的相同部位,用于显微结构研究的肺脏样品组织块大小为 0.5 cm×1 cm×1 cm,浸泡于 4%多聚甲醛磷酸盐缓冲液中固定 48 h 以上,脱水,石蜡包埋,组织切片厚 4 μm;用于透射电镜研究的组织块大小为 0.1 cm×0.1 cm×0.1 cm,浸泡于 2.5%戊二醛磷酸盐缓冲液中。

1.2 组织化学染色

1.2.1 Delafield 氏苏木素-伊红染色(HE)法采用常规法^[7]对肺脏进行常规结构观察。

1.2.2 Verhoeff's Van Gieson 染色法(VVG)显示肺脏弹性纤维、胶原纤维和平滑肌的分布^[7],并通

过相关软件对牦牛细支气管、终末细支气管和伴行的肺动脉管径和肌膜的厚度进行测量。

1.2.3 Gordon and Sweet's 染色法(G&S)显示肺脏网状纤维的分布^[7]。

1.3 显微结构的拍照和测量

通过 Olympus DP71 显微照相系统,分别用 DPControl 软件进行拍照,Image-Pro Express 软件测量外径<400 μm 的肺动脉(微动脉)中膜肌层厚度占外径的百分比(%MT)。测量方法和公式同 Michel 方法^[8]。

1.4 透射电镜研究

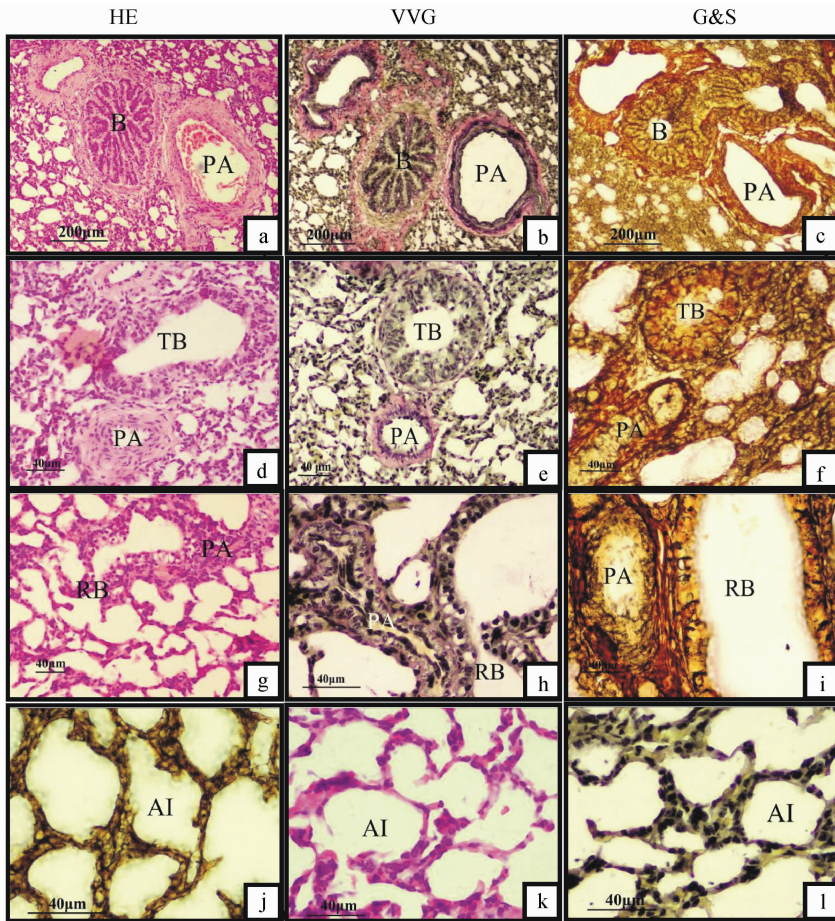
戊二醛固定的组织经 1%锇酸后固定,梯度乙醇脱水,Epon812 包埋,超薄切片,醋酸铀和枸橼酸铅双重染色,JEOL 1230 透射电镜观察,摄片并记录结果。

2 结果

2.1 不同年龄牦牛肺脏的显微结构特点

通过多种组织化学方法对 1 日龄、5 月龄和成年牦牛的肺小叶进行显微结构研究,包括细支气管、终末细支气管、呼吸细支气管、肺泡以及与它们伴行的肺动脉。

2.1.1 1 日龄牦牛肺脏结构特点 与其他低海拔地区的动物相比,最明显的变化在于:细支气管管壁平滑肌层明显增厚形成完整的一层,大量弹性纤维沿皱襞分布,外膜有较厚的一层胶原纤维和伴行动脉外膜的胶原纤维相连续;与细支气管伴行的肺动脉中膜肌层明显增厚,有 3~4 层平滑肌和 2~3 层弹性纤维(图 1a-c);终末细支气管管壁平滑肌层随着管径的减小而逐渐变薄,有极少的弹性纤维呈网状分布,外膜有少量胶原纤维分布;与终末细支气管伴行肺动脉中膜肌层增厚更加显著,外径 50 μm 时内弹性膜基本消失(图 1d-f);呼吸细支气管管壁无平滑肌分布,有一层明显的弹性纤维位于基膜,外膜几乎无胶原纤维分布;与呼吸细支气管伴行肺动脉管壁没有弹性纤维,只有一层很薄的平滑肌和胶原纤维,但有些肺动脉却有较厚的平滑肌层分布(图 1g-i);肺泡由一层弹性纤维包裹,胶原纤维和网状纤维呈网状分布(图 1j-l);网状纤维从细支气管到呼吸细支气管的分布一致,即在上皮细胞基部有完整的一层,并有分支包裹上皮细胞(图 1c, f, i)。



AI. 肺泡;RB. 呼吸细支气管;TB. 终末细支气管;B. 细支气管;PA. 肺动脉;VVG. Verhoeff's Van gession 弹性纤维染色(蓝色为弹性纤维,黄色为平滑肌,红色为胶原纤维,黑色为细胞核);G&S. Godon and Sweet's 网状纤维嗜银染色(黑色为网状纤维)。图 2、3 同

AI. Alveoli;RB. Respiratory bronchiole;TB. Terminal bronchiole;B. Bronchiole;PA. Pulmonary artery;VVG. Verhoeff's Van gession(elastic fibers stained blue, collagen stained red, nuclei stained black, and smooth muscle stained yellow);G&S. Godon and sweet's(reticular fiber stained black). The same as Fig. 2, 3

图 1 1 日龄牦牛肺脏光镜结构

Fig. 1 Light micrograph of 1-day-old yak's lung

2.1.2 5 月龄牦牛肺脏结构特点 与 1 日龄牦牛相比,5 月龄牦牛肺脏结构特点:细支气管和终末细支气管管壁平滑肌层、伴行肺动脉中膜肌层所占管径的比例均增加,平滑肌层数相应增加 1~2 层(图 2a-i)。

2.1.3 成年牦牛肺脏的结构特点 与 1 日龄和 5 月龄牦牛相比,成年牦牛肺脏细支气管和终末细支气管管壁平滑肌层和伴行肺动脉中膜肌层所占管壁的比例均减小,但平滑肌层数与 5 月龄牦牛相比增加

1~2 层(图 3a-i)。

2.2 不同年龄牦牛肺动脉中膜肌层厚度的研究

肺动脉按其直径分为小于 100 μm 、101~200 μm 和 201~400 μm 3 个组,共 118 条。

从表 1 可以看出,牦牛肺动脉中膜肌层在各个年龄段均有不同程度的增厚,其中 5 月龄牦牛肺动脉的 %MT 值最高,成年牦牛的次之,1 日龄牦牛的最小,这与细支气管肌层的变化一致,说明牦牛随着年龄的增长逐渐适应低氧环境。另外,外径小于

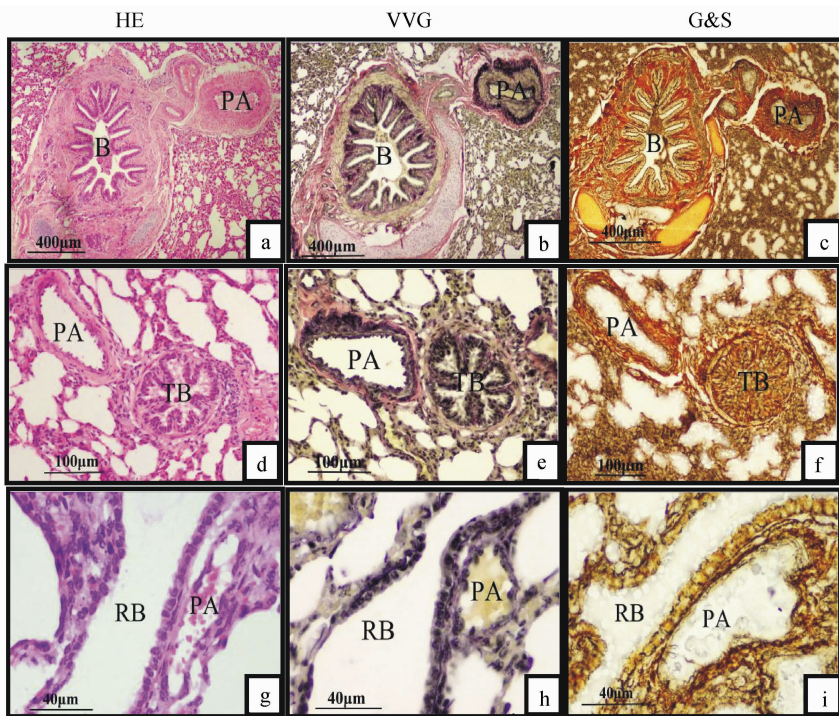


图 2 5月龄牦牛肺脏光镜结构

Fig. 2 Light micrograph of 5-month-old yak's lung

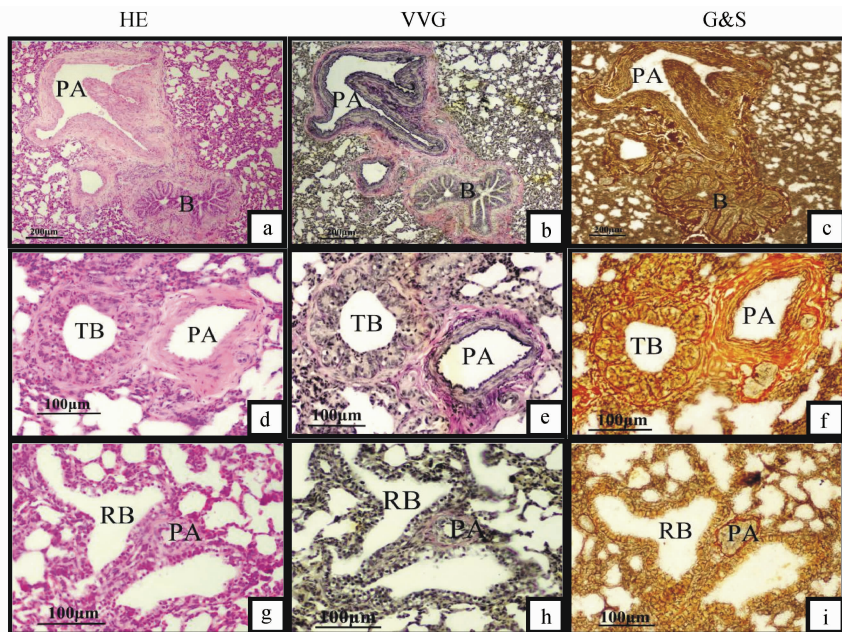


图 3 成年牦牛肺脏光镜结构

Fig. 3 Light micrograph of adult yak's lung

200 μm 的肺动脉其%MT值就较高,说明受低氧的影响较大。

2.3 不同年龄牦牛肺脏超微结构的研究

2.3.1 细支气管及其分支上皮细胞超微结构特点

牦牛细支气管管壁由管腔向外可分为黏膜、黏膜下层和外膜3层。黏膜主要由大量纤毛细胞、少量杯状细胞、极少量Clara细胞和其他细胞组成,随着细支气管逐渐过渡到终末细支气管,纤毛细胞和杯

表 1 不同年龄牦牛肺动脉中膜肌层所占血管外径的百分比

Table 1 Percentage of the medial muscle thickness to the external diameter of pulmonary arteries in different age yak

组别 Group	1 日龄 One-day-old			5 月龄 Five-month-old			成年 Adult		
	<100	101-200	201-400	<100	101-200	201-400	<100	101-200	201-400
外径/ μm Outer diameter/ μm									
血管数 Number	24	17	13	7	6	11	13	16	11
%MT	13.13	10.05	8.96	13.13	13.96	10.51	11.00	11.63	10.91
平均值/% Average		10.71			12.53			11.18	

状细胞逐渐消失, Clara 细胞逐渐增多, 在终末细支气管末端和呼吸细支气管, 上皮几乎全部由 Clara 细胞组成(图 4a, b)。

杯状细胞分泌旺盛, 其分泌颗粒电子密度高, 在颗粒中心有低电子密度的区域(图 4c)。

Clara 细胞呈立方状, 游离面凸向管腔, 表面有较多的微绒毛, 胞质内糖原丰富, 顶部胞质内主要是有膜包裹的致密分泌颗粒, 还有少量致密分泌颗粒和灰白色物质混合的分泌滴, 少数混合的分泌滴接近细胞膜表面。由于细胞质内有大量糖原, 一些线粒体位于基部或侧面。核糖体、内质网和细长的线粒体围绕在核周围(图 4d)。杯状细胞和 Clara 细胞的超微结构在各年龄组没有显著的区别。

2.3.2 肺动脉超微结构特点 1 日龄牦牛的大多数肺动脉内皮细胞增殖并凸向管腔, 呈栅状排列, 内皮细胞肿胀, 胞质内可见大量空泡, 线粒体肿胀, 内质网扩张(图 4e); 个别管径较大的肺动脉内皮细胞呈典型的扁平状, 未凸向管腔, 不增殖(图 4f); 平滑肌细胞胞体肥大, 胞质中肌丝和致密斑减少, 线粒体、粗面内质网和游离核糖体等细胞器增多, 不同程度向合成表型转化(图 4g)。

5 月龄组肺动脉与 1 日龄组近似, 内皮细胞增殖并凸向管腔, 呈栅状排列; 而有的肺动脉内皮既不增殖也不凸向管腔, 但仍可见到少量空泡和扩张的内质网; 甚至有些肺动脉部分内皮细胞增殖并凸向管腔, 部分内皮细胞不凸向管腔, 呈过渡状; 部分平滑肌细胞仍明显肥大, 向合成表型转化, 部分平滑肌细胞不肥大, 为典型的梭状, 呈收缩表型(图 4h)。

成年牦牛肺动脉内皮, 有的呈立方状凸向管腔, 有的呈扁平状不凸向管腔; 内弹性膜有的地方断裂; 平滑肌细胞很少肥大, 为典型的梭状, 呈收缩表型(图 4i)。

2.3.3 血-气屏障厚度的变化 血-气屏障是由肺

泡 I 型细胞、基膜和肺泡隔毛细血管内皮细胞 3 层结构组成, 从表 2 可以看出, 5 月龄组血气屏障最厚, 达到 $0.506 \mu\text{m}$; 1 日龄组次之, 为 $0.445 \mu\text{m}$; 成年组最薄, 为 $0.423 \mu\text{m}$ 。组成血-气屏障的 3 层结构的厚度在不同年龄组也不相同, 5 月龄组 I 型细胞和毛细血管内皮细胞是最厚的, 分别为 0.142 和 $0.214 \mu\text{m}$; 而成年组基膜虽然厚达 $0.187 \mu\text{m}$, 但其他 2 层却是 3 个年龄组中最薄的(图 j-l)。

3 讨论

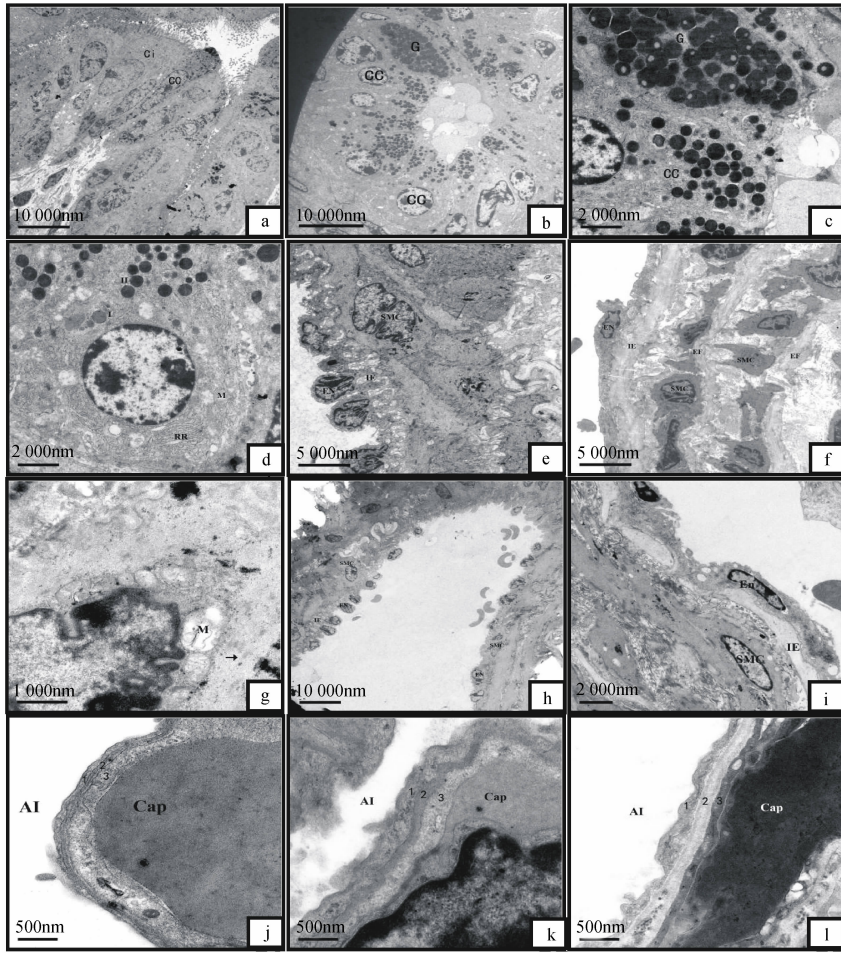
3.1 肺脏显微结构的研究

以往的研究认为, 世代在高原生活的人和动物^[8-12]保持了非常薄的、只有一层弹性层的、无平滑肌的肺动脉壁和薄的支气管肌层。有研究者观察了生长于海拔 4 000 m 左右的成年牦牛肺微动脉, 发现牦牛肺微动脉管壁薄, 无中膜肌层或肌层很薄, 并解释这是牦牛在高原低氧环境下不发生肺动脉高压的结构基础^[4]。另有研究者对 6 月龄牦牛和同年龄患高山病死亡黄牛的肺动脉进行比较, 发现牦牛肺动脉管壁显著薄于黄牛^[5]。还有研究者对 159 头牦牛肺动脉的研究表明, 直径为 $100\sim 300 \mu\text{m}$ 的肺动脉, 中膜厚度为 $(5.4 \pm 0.2) \mu\text{m}$, 占血管直径的 $(4.1 \pm 0.1)\%$ 。并且小于 $100 \mu\text{m}$ 的血管没有平滑肌分布^[6]。

作者研究发现, 不同年龄牦牛其肺动脉中膜以及支气管肌层均有不同程度的增厚。肌层增厚是对低氧的一种适应性结构, 说明低氧环境对牦牛肺脏仍有影响。与其他研究者的差别较大可能与牦牛产地的海拔和采样部位有关, 需做进一步的研究。细支气管和肺动脉的这种与年龄相关的变化表明牦牛在生长发育的过程中其肺脏结构逐渐适应了高原低氧的环境。

3.2 肺脏超微结构的研究

3.2.1 细支气管及其分支上皮细胞 哺乳动物细



Ci. 纤毛细胞; CC. Clara 细胞; G. 杯状细胞; M. 线粒体; RR. 粗面内质网; EN. 内皮细胞; IE. 内弹性膜; SMC. 平滑肌细胞; EL. 弹性膜; 1. I 型细胞; 2. 基膜; 3. 毛细血管内皮

a. 1 日龄牦牛细支气管; b. 1 日龄牦牛终末细支气管; c. 1 日龄牦牛终末细支气管上 CC 和 G 分泌物的对比; d. 1 日龄牦牛 Clara 细胞, 示致密分泌颗粒和灰白色物质混合的分泌滴(I)、致密的分泌颗粒(II)、M 和 RR; e. 1 日龄牦牛肺动脉, EN 增殖, 呈立方状凸向管腔, 栅状排列, 示 IE 和 SMC; f. 1 日龄牦牛较大的肺动脉, 示 EN、IE 和 SMC, EN 扁平, 未增殖; g. 1 日龄牦牛肺动脉平滑肌细胞, 可见 M 明显增多, 呈合成表型; h. 5 月龄牦牛肺动脉, 示 EN、IE、SMC 和 EL, 部分 EN 呈立方状, 栅状排列, 部分扁平; i. 成年牦牛肺动脉, 示 EN、IE 和 SMC, 细胞 EN 扁平, 未增殖, 平滑肌呈典型的梭状; j. 1 日龄牦牛血-气屏障; k. 5 月龄牦牛血-气屏障; l. 成年牦牛血-气屏障

Ci. Ciliated cell; CC. Clara cell; G. Goblet cell; M. Mitochondrion; RR. Rough endoplasmic reticulum; EN. Endothelial cell; IE. Internal elastic lamina; SMC. Smooth muscle cell; EL. Elastic lamina; 1. Type I cell; 2. Basal lamina; 3. Capillary endothelium

a. Bronchiole of 1-day-old yak; b. Terminal bronchiole of 1-day-old yak; c. Comparison of secretions in G and CC; d. Clara cell of 1-day-old yak, showing mixture of dense secretory granules and pale secretory droplets (I), dense secretory droplets (II), M and RR; e. Pulmonary artery of 1-day-old yak, endothelial cells are cubic and proliferated, some of them intrude lumen, showing EN, IE and SMC; f. A larger pulmonary artery of 1-day-old yak, EN are flat, not proliferated, showing EN, IE and SMC; g. Smooth muscle cell in pulmonary artery of 1-day-old yak, M are increased with synthetic phenotype; h. Pulmonary artery of 5-month-old yak, some EN are cubic and proliferated, showing EN, IE, SMC, and EL; i. Pulmonary artery of adult yak, showing EN, IE, SMC, endothelial cells are flat, not proliferated; j. Blood-air barrier of 1-day-old yak; k. Blood-air barrier of 5-month-old yak; l. Blood-air barrier of adult yak

图 4 不同年龄牦牛肺脏超微结构

Fig. 4 Electron micrograph of different age yak's lung

表 2 不同年龄牦牛肺脏血-气屏障厚度的变化(算术平均值)

Table 2 Thickness of the blood-air barrier in different age yaks(average)

年龄组 Group	样本数 Number of Samples	B-AB	I	I/B-AB%	Ba	Ba/B-AB%	En	En/B-AB%
1 日龄 One-day-old	4	0.445	0.142	31.91%	0.088	19.84%	0.214	48.26%
5 月龄 Five-month-old	5	0.506	0.186	36.82%	0.097	19.12%	0.223	44.07%
成年 Adult	5	0.423	0.122	28.85%	0.187	44.15%	0.114	27%

 μm

B-AB. 气-血屏障厚度; I. 肺泡 I 型内皮细胞厚度; I/B-AB%. 肺泡 I 型内皮细胞占气-血屏障厚度的百分比; Ba; 基膜厚度; Ba/B-AB%; 基膜占气-血屏障厚度的百分比; Ep. 毛细血管内皮细胞厚度; Ep/B-AB%; 毛细血管内皮占气-血屏障厚度的百分比

B-AB. Thickness of the air-blood barrier; I. Thickness of the type I cell; I/B-AB%. Thickness proportion of type I cell; Ba. Thickness of the basal lamina; Ba/B-AB%. Thickness proportion of basal lamina; Ep. Thickness of the capillary endothelium; Ep/B-AB%. Thickness proportion of the capillary endothelium

支气管黏膜上皮主要由大量柱状细胞(包括纤毛细胞和无纤毛细胞)、基底细胞、少量杯状细胞和其他一些细胞组成。终末细支气管上皮为单层柱状或立方上皮,杯状细胞。杯状细胞胞质内有大量黏原颗粒,其分泌颗粒为黏液性。Clara 细胞在终末细支气管和呼吸细支气管内分布较多,细胞呈高柱状,游离面凸向管腔,表明有少量微绒毛,胞质内有内质网和糖原,顶部胞质内有圆形或椭圆形的分泌颗粒。已有研究者对多种动物的 Clara 细胞进行研究,兔、大鼠、猴和小鼠等动物的 Clara 细胞内,分泌颗粒的种类较多^[13-18]。在牛的研究表明,Clara 细胞凸起内有致密的分泌颗粒或致密分泌颗粒和灰白物质混合的分泌滴,少数混合的分泌滴接近细胞膜表面。由于胞质内有大量糖原,一些线粒体位于基部或侧面。核糖体、内质网和细长的线粒体围绕在核周围,胞质内有不规则的低电子密度的间隙(不规则的糖原分布区域)^[19]。

牦牛细支气管及其分支上皮细胞构成与其他哺乳动物基本相同。与其他哺乳动物不同的是,在终末细支气管有少量杯状细胞分布,而且杯状细胞的分泌物颗粒电子密度较大,但分泌颗粒中部电子密度小。牦牛 Clara 细胞的特点与比 Gawad 在牛的研究一致^[19]。作者的研究结果同样显示,基于分泌颗粒的 Clara 细胞的分型在牛上是不可行的,这是因为 Clara 细胞的超微结构的变化很大,所有年龄牦牛 Clara 细胞顶部的分泌颗粒的数量较少,而且这些颗粒从有膜的致密颗粒到较大的灰色低电子密度的分泌滴都是变化的。

3.2.2 肺动脉管壁 与细支气管及其分支伴行的肺动脉为肌性动脉。有学者研究了低氧对大鼠肺动

脉的影响,发现肺动脉内皮细胞呈立方形,突入管腔呈栅状排列;平滑肌细胞肥大,细胞器增多,呈合成表型^[20-21]。

作者研究发现,管径越小的牦牛肺动脉,其内皮细胞凸起、呈栅状排列就越常见,同时,1 日龄牦牛的这种现象最多,5 月龄次之,而成年牛相对较少。另外,平滑肌肥大、向合成表型转变的变化在 1 日龄和 5 月龄牦牛肺动脉最为常见,而成年牦牛几乎没有这些变化。说明低氧环境对牦牛肺动脉有影响,但随着年龄的增长,牦牛肺动脉也逐渐适应了低氧环境。

3.2.3 血-气屏障 血-气屏障是肺泡内气体与血液之间的薄层结构,也称为呼吸膜,其厚度是影响气体交换量和交换速度的一个重要因素,气体弥散速度与该膜的厚度成反比。对比其他动物的血-气屏障,可以看出,成年牦牛血-气屏障厚度和大鼠很接近,为 0.5 μm 左右,其厚度为远小于在低海拔地区生活的猪(1.9 μm)、狗(1.78 μm)和绵羊(1.87 μm)^[22]。对高原鼯鼠、高原鼠兔和 SD 大鼠的研究表明,高原鼯鼠、高原鼠兔肺脏血气屏障的平均厚度显著低于 SD 大鼠,分别为 0.158 和 0.137 μm ^[23],说明高原动物血气屏障厚度较薄。一般而言,哺乳动物血-气屏障厚度和体质量成正比,但牦牛的血-气屏障厚度比大鼠还要略薄,说明牦牛血-气屏障非常薄,这样就使气体弥散速度很快,便于低氧环境下气体的交换,体现了牦牛对低氧环境的良好适应性。

综上所述,牦牛肺脏依靠不同于其他动物的结构来适应高原低氧的环境。低氧环境对牦牛肺脏确有影响,这种影响在 5 月龄牦牛表现最为显著,但随着年龄的增长,牦牛肺脏逐渐适应了高原低氧的环境。

参考文献:

- [1] BANCHERO N, GROVER R F, WILL J A. High altitude induced pulmonary arterial hypertension in the llama (*Lama Glama*) [J]. *Am J Physiol*, 1971, 220: 422-427.
- [2] RABINOVITCH M, GAMBLE W, NADAS A S, et al. Rat pulmonary circulation after chronic hypoxia: hemodynamic and structural features [J]. *Am J Physiol (Heart Circ Physiol)*, 1979, 236: H818-H827.
- [3] TUCKER A, MCMURTRY I F, REEVES J T, et al. Lung vascular smooth muscle as a determinant of pulmonary hypertension at high altitude [J]. *Am J Physiol*, 1975, 228: 762-767.
- [4] HEATH D, WILLIAMS D, DICKINSON J. The pulmonary arteries of the yak [J]. *Cardiovasc Res*, 1984, 18: 133-139.
- [5] STENMARK K R, FASULES J, HYDE D M, et al. Severe pulmonary hypertension and arterial adventitial changes in newborn calves at 4 300 m [J]. *J Appl Physiol*, 1987, 62: 821-830.
- [6] DURMOWICZ A G, HOFMEISTER S, KADYRALIEV T K, et al. Functional and structural adaptation of the yak pulmonary circulation to residence at high altitude [J]. *J Appl Physiol*, 1993, 74 (5): 2276-2285.
- [7] 刘介眉, 严庆汉, 路英杰, 等. 病理组织染色的理论方法和应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1983.
- [8] MICHEL R P. Arteries and veins of the normal dog lung: qualitative and quantitative structural differences [J]. *The American Journal of Anatomy*, 1982, 164: 227-241.
- [9] GUPTA ML, RAO KS, ANAND IS, et al. Lack of smooth muscle in the small pulmonary arteries of the native Ladakhi. Is the Himalayan highlander adapted [J]? *Am Rev Respir Dis*, 1992, 145: 1201-1204.
- [10] ANAND IS, HARRIS E, FERRARI R, et al. Pulmonary hemodynamic of the yak, cattle, and cross breeds at high altitude [J]. *Thorax*, 1986, 41: 696-700.
- [11] BEALL CM, REICHSMAN AB. Hemoglobin levels in a Himalayan high altitude population [J]. *Am J Hys Anthropol*, 1984, 63: 301-306.
- [12] GE RL, KUBO K, KOBAYASHI T, et al. Blunted hypoxic pulmonary vasoconstrictive response in the rodent *Ochotona curzoniae* (pika) at high altitude [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 274: 1792-1799.
- [13] PLOPPER CG, MARIASSY AT, Hill LH. Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell of mammalian lung. II. A comparison of horse, steer, sheep, dog, and cat [J]. *Exp Lung Res*, 1980, 1: 155-169.
- [14] PLOPPER C G, MARIASSY A T, Hill L H. Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell of mammalian lung. I. A comparison of rabbit, guinea pig, rat, hamster, and mouse [J]. *Exp Lung Res*, 1980, 1: 139-154.
- [15] PLOPPER C G, HILL L H, MARIASSY A T. Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell of mammalian lung. III. A study of man with comparison of 15 mammalian species [J]. *Exp Lung Res*, 1980, 1: 171-180.
- [16] PLOPPER C G, ALLEY J L, SERABJITSINGH C J, et al. Cytodifferentiation of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell during rabbit lung maturation: an ultrastructural and morphometric study [J]. *Am J Anat*, 1983, 167: 329-357.
- [17] PLOPPER C G, HYDE D M, BUCKPITT A R. Clara cells [M]// The lung. Crystal R G, West J B, Weibel E R, et al. editors. New York: Raven Press, 1991.
- [18] PLOPPER CG, NISHIO SJ, ALLEY JL, et al. The role of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell as the progenitor cell during bronchiolar epithelial differentiation in the prenatal rabbit lung [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1992, 7: 606-613.
- [19] EL-GAWAD M A, WESTFALL J A. Comparative ultrastructure of clara cells in neonatal and older cattle [J]. *Journal of Morphology*, 2000, 244: 143-151.
- [20] KING A P, SMITH P, HEATH D. Ultrastructure of rat pulmonary arterioles after neonatal exposure to hypoxia and subsequent relief and treatment with monocrotaline [J]. *The Journal of Pathology*, 1995, 177(1): 71-81.
- [21] 石琳, 曾和平, 汤秀英, 等. CO/HO 体系影响缺氧性肺动脉高压幼年大鼠肺动脉超微结构的研究 [J]. *解剖学报*, 2003, 34(2): 177-181.
- [22] MEBAN C. Thickness of the air-blood barriers in vertebrate lungs [J]. *Journal of Anatomy*, 1980, 131 (2): 299-307.
- [23] 王晓君, 魏登邦, 魏莲, 等. 高原鼯鼠和高原鼠兔肺细叶的结构特征 [J]. *动物学报*, 2008, 54(3): 531-539.