

# 高原鼠兔低氧适应机制的研究概况\*

陈秋红 刘凤云

(青海高原医学科学研究所 西宁 810012)

**摘要:** 综述了新型实验动物——高原鼠兔对高原低氧环境的适应特点,并与移居大鼠、人类及世居高原人群的生理变化进行了比较,对于高原鼠兔的低氧适应机制,从血液学、氧的摄取、氧利用及肺循环的结构和功能,进行了较为系统的阐述,对高原适应的生理研究及发展方向也做了扼要介绍。

**关键词:** 高原鼠兔;低氧适应;机制

**中图分类号:** Q955 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2003)05-109-05

## Adaptation Mechanism of Pika (*Ochotona curzoniae*) to Hypoxia

CHEN Qiu-Hong LIU Feng-Yun

(Qinghai Plateau Medical Research Institute, Xining 810012, China)

**Abstract:** The adaptive characteristic of the new experiment animal, Pika (*Ochotona curzoniae*), to hypoxia was reviewed, and then compared with the physiological changes of the migrant rat, human being and the indigenous people on the plateau. The hypoxic adaptation mechanisms of Pika were systematically explored from hematology, oxygen intake, oxygen utilization, structure and function of pulmonary circulation. Physiological properties and research trends have been briefly introduced in the plateau adaptation animal.

**Key words:** Pika; Hypoxic adaptation; Mechanism

高原鼠兔 (*Ochotona curzoniae*) 是青藏高原土生种小型兔形目动物,广泛分布于青藏高原。据古生物资料,现存的各种鼠兔仍由鼠兔亚科演化而来,在青藏高原的北缘发现它们的化石距今 3 700 万年<sup>[1]</sup>。它们世代代栖息在高原低氧环境中,是一种经过无数代的自然选择而保留下来的青藏高原特有的土生动物。国内外学者以极大的兴趣注视着青藏高原土著居民及土生动物的高原适应特征。近 10 年来,国内外学者已获得了一些有关高原鼠兔生物习性、形态学、生理学及生化等方面的宝贵资料,认为该动物是研究低氧适应的最佳动物模型<sup>[2-14]</sup>。高原鼠兔低氧性肺血管收缩反应钝化,肺动脉压不高<sup>[2,5,8]</sup>,无右心室肥大,红细胞数(RBC)、血球压积(Hct)和血红蛋白(Hb)不因海拔高度的增加而出现明显改变,其生理特征与在同样环境下的移居大鼠及人类明显不同,而与其它土生动物如牦牛、南美洲高原的羊驼等相似<sup>[15-18]</sup>。通过自然选择过程,对低氧环境已充分适应,已发生了可以遗传,并具

有遗传基础的生理生化及解剖学上的特征。研究其低氧适应细胞的机制,并将其转移到低氧敏感动物体内,或寻找肺动脉高压过程中的关键因子及影响细胞繁殖的关键步骤,改变其生理或病理的诱导,从根本上阻止细胞增殖是一非常诱人的课题,解决这一课题,对于高原疾病的防治有着重要的指导意义。

### 1 血液学的特征

高原鼠兔对低氧环境的适应在血液学上是以低 Hct、低 Hb 为特征的,不因海拔高度的变化而出现明显改变。研究表明,不同海拔高度的高原鼠兔 Hct 和 Hb 均明显低于生活在同一环境中的 Wistar 大鼠<sup>[2,8,12,14]</sup>,从 2 300 m 到 5 000 m,高原鼠兔的 Hct 仅增加了 15.8%,

\* 青海省卫生厅基金课题(No. Y135-2000-35);

第一作者介绍 陈秋红,48 岁,女,研究员;研究方向:低氧生理。

收稿日期:2002-12-15,修回日期:2003-06-30

而 Wistar 大鼠增加到了 57.3%<sup>[12,8]</sup>。机体对低氧刺激的反应就是增加循环内的 RBC 数目以增加携氧能力弥补大气中的供氧不足,但 RBC 的过度增加反而对机体产生负面影响。Hct 与血液粘度呈线性关系,如红细胞 >50% 时全血粘度显著升高,血液流动明显缓慢,>70% 时血液实际在微循环内呈停滞状态。心脏泵血功能是氧从血液传递到组织的一个关键因素<sup>[6]</sup>,当 Hct 达到一定的程度时使外周阻力和血液粘滞度明显增高,导致后负荷增加使左室收缩功能降低而使心输出量下降。高原鼠兔的 Hct 及 Hb 仅随海拔的升高呈轻度增加,这种变化以求 Hb 携带更多的氧到组织中去,同时又不使血液粘滞性过度增加而不利于组织的灌注,这是高原鼠兔在血液方面已适应高原的一大特点,与高原世居人群和其它动物是一致的<sup>[18,19]</sup>。虽然高原鼠兔的 Hct 及 Hb 低于大鼠,但在每升血液中红细胞的个数较人和其它的动物多。有人将灰尾兔 (*Lepus oiostolus*) 和高原鼠兔的骨髓各级幼红细胞的透射电镜照片进行了“Feret's”直径的研究,高原鼠兔红细胞在成熟过程中各期红细胞的直径均小于灰尾兔,其晚幼红细胞的直径与外周血的红细胞直径相似<sup>[20]</sup>,这一特点与其它高原动物牦牛及高原驼类类似,其直径较小本身就降低了血浆粘滞度,促进血流速度加快,同时通过增加红细胞数量来携带更多的氧,由于红细胞较小,这似乎增加了红细胞的表面积,也有利于氧的弥散。铁是血红蛋白的基本组成部分,是生成红细胞的原料之一,随着红细胞数和血红蛋白含量的增加,对铁的要求也会相应增加,铁蛋白是体内铁的一种分布形式,是反映铁含量的敏感指标,其含量随海拔的升高而增加<sup>[21]</sup>,高原人群血清铁含量和铁蛋白是增加的,这是红细胞破坏与补偿体内铁含量的动态平衡。有研究表明,室内长期培育和繁殖的封闭群高原鼠兔与野生高原鼠兔比较,血清运铁蛋白含量无差异,随着海拔的升高,对铁的需求增加时,主要通过增加运铁蛋白与铁的结合力而提高运铁能力,而不是增加运铁蛋白含量来提高运铁能力<sup>[22]</sup>,这样对减少血液粘稠度及血液循环阻力,减轻心脏负担起到了积极的作用。不同的血红蛋白类型具有不同的氧亲和力,正常海拔高度,外界环境供氧正常,血红蛋白组分不发生改变,但长期生活在低氧环境中,为了适应这种环境除了增加红细胞数量外,在分子水平血红蛋白组分也发生了改变。海拔 2 260 m 的 Wistar 大鼠血红蛋白电泳带形与低海拔的 Wistar 大鼠电泳带形相同,分 A1、A2、F,当移居高海拔一个月后即出现一条新带变为 4 条带形,但与高原鼠兔 5 条电泳带不同<sup>[8]</sup>,当高原鼠兔移至低海拔 30 d 后,带形也发生了

改变,此种改变可能是 Hb 呈现的多态现象,对适应环境、调节改善机体的氧供应有积极的意义。红细胞除了具有运氧能力外,有研究表明,高原鼠兔的红细胞膜上存有 C3b 受体,有较强的粘附免疫复合物的能力<sup>[23]</sup>,所以其还具有较强的免疫功能。

## 2 携氧及氧利用特征

人及动物移居高原低氧环境时最主要的代偿方式是,通过各种途径对氧的运输及氧利用的调节,RBC、Hct 及 Hb 增加、肺动脉压升高、某些器官重量增加等代偿性适应过程,这种变化会给机体提供较多的氧,对维持血氧分压 ( $P_{aO_2}$ )、氧饱和度 ( $SaO_2$ ) 相对恒定产生积极的作用。然而 RBC 过度的增生,会导致血液粘滞度增加,从而降低了血流和氧运输到外周组织,并造成不同程度的心脏损害。高原鼠兔在低氧环境下  $P_{50}$  显著降低,氧解离曲线左移<sup>[24]</sup>,大鼠则无明显改变。鼠兔  $P_{50}$  的降低意味着在低氧条件下与氧的亲合力明显高于大鼠,也就是在鼠兔的肺部 Hb 能与更多的  $O_2$  结合成  $Hb-O_2$ 。但并不减少对组织氧的释放,其原因不仅与氧解离曲线左移有关,而且与曲线中下段坡度明显比大鼠陡峭有关,这一特征使得鼠兔在肺部氧分压较高时具有很强的 Hb 氧亲和力,从而显著增加携氧量,而在组织这个氧分压较低的部位,由于曲线中下段陡峭,使得氧分压稍有降低,Hb 就会释出大量的氧。可使机体保持了较高的  $P_{aO_2}$  和  $SaO_2$ ,不会因缺氧而引起 RBC 过度增生,而使组织能获得足够的氧,以满足机体的需要。有报道<sup>[21,13]</sup>,鼠兔与大鼠混合静脉血  $Hb-O_2$  二者间无差异,而动脉血两者间显著差异,鼠兔明显高于大鼠,说明鼠兔的动脉血经组织回流到右心, $SaO_2$  下降的梯度大于大鼠。动-静脉 (a-v) 氧差可作为评价向组织释氧能力的客观指标<sup>[1]</sup>,在海拔 2 300 ~ 5 000 m 的高度,鼠兔的 Hb 仅增加了 15.8%,而大鼠增加了 57.1%,氧的利用率为 66.3%,大鼠仅为 23.9%<sup>[12]</sup>,高原鼠兔的耗氧量 ( $VO_2$ ) 明显高于兔、豚鼠、大鼠和人,所以说鼠兔在组织释氧能力及氧的利用上均优于大鼠。2,3-二磷酸甘油酸 (2,3-DPG) 被认为是调节血氧亲和力的重要因素<sup>[25]</sup>,人和动物暴露于高原环境后,血中 2,3-DPG 明显升高<sup>[26,27,14]</sup>,其主要是抗衡由于低氧性呼吸性碱中毒引起的氧解离曲线左移<sup>[28]</sup>。研究表明,慢性缺氧的大鼠 pH 值与高原鼠兔无明显差异<sup>[14,23]</sup>,可能由于 2,3-DPG 的增加降低了 pH 值<sup>[29]</sup>。由于 2,3-DPG 的增加使氧解离曲线右移 -  $P_{50}$  增加 ~ 血氧亲和力显著降低,而使血液由肺泡摄氧过程发生困难。高原红细胞增多患者的

$P_{50}$ 明显高于健康人,且  $P_{50}$  与 2,3-DPG 之间呈正相关<sup>[29]</sup>,说明血中 2,3-DPG 异常升高,可能进一步降低血氧亲和力,使氧解离曲线显著右移,摄氧能力减弱,从而使  $SaO_2$  降低,其结果又促使 2,3-DPG 的合成,致  $SaO_2$  进一步降低,由此形成了恶性循环。故此 2,3-DPG 浓度过高是适应不良的表现之一。在大气氧分压恒定的情况下,影响动脉氧分压的因素主要是肺通气与肺换气。关于高原鼠兔的通气变化未见报道,但其从高原移居平原再到高原 4 周后血气  $PaCO_2$  值未发生改变,可以间接表明肺通气未发生改变。低氧性通气增加主要与颈动脉体的化学感受器有关,高原世居者对低氧通气反应明显低于移居者。关于颈动脉体组织学超微结构与缺氧通气反应钝化的关系尚未见报道,长期移居高原的大鼠,其颈动脉体超微结构均有不同程度的缺氧性损害,如 I 型细胞的增生肿胀、线粒体变性肿胀等,但高原鼠兔的颈动脉体未见具有缺氧性损伤征象,其微细结构与平原大鼠相似<sup>[33]</sup>。在高海拔地区,鼠兔仍能保持较高的  $PaO_2$ ,除肺气体交换更有效,保持了充足的组织氧和。尽管管张力的减少,其可能部分是由于低氧通气反应的钝化(HVR)。

### 3 肺血管结构和动能的变化

低氧性肺动脉高压其特点是以肺血管收缩反应增强,和肺小动脉壁平滑肌细胞的异常增生,使其结构发生改变(vascular remodeling)为主。居住在海平面的人和动物暴露于高原后,由于低氧引起肺小动脉压力增高,从而改善了通气血流的匹配,减轻低氧血症,这是一个重要的适应机制。但长期低氧使肺血管出现形态的改变,主要表现为肺小动脉中层肥厚,无肌型肺小动脉出现平滑肌层,而成为新肌化血管,进一步促进了肺动脉压力增加。严重的肺动脉高压将引起右室负荷的加重,导致右室肥厚,限制了心脏血液输出,还可能导致右心衰竭<sup>[30,31]</sup>。低氧 30 d 的大鼠右室/左心室+室间隔比值(RVW/LVW)为 0.40~0.50,鼠兔经过自然选择似乎失去了这种低氧性肺血管收缩反应,缺乏右室肥厚,RVW/LVW 仅为 0.21~0.23 之间。其肺动脉树显示薄壁结构,肺小动脉平滑肌缺如,较小的肺动脉 < 100  $\mu\text{m}$ ,仅由一弹力纤维层组成<sup>[2,8]</sup>。有人用扫描电镜观察了达乌尔鼠兔(*Ochotona dauurica*)肺毛细血管的结构,发现其肺微动脉也缺乏平滑肌,直径 < 100  $\mu\text{m}$  的小动脉管壁由一层内皮和弹力膜构成,缺乏肌性中膜<sup>[33]</sup>。而大鼠随着海拔的升高肺动脉压( $P_a$ )明显增加,同样大小的肺小动脉,在内外层的弹性纤维中有一较厚的平滑肌层,血管壁的增厚与平均  $P_a$  呈正相关( $r = 0.769$ )。

肺组织和血管内皮细胞是分泌和合成血管活性物质的重要场所,可合成并释放具有舒缩血管作用的物质,从而对血管张力有重要调控作用。低氧使大鼠肺血管周围肥大细胞密度增加,肥大细胞增生的数量和小动脉中层的厚度有较好的相关性<sup>[34,35]</sup>。肥大细胞释放某些介质,如组织胺等使肺血管收缩,随着免疫组织化学及分子生物检测技术的发展,发现肥大细胞除了释放舒缩血管介质外,还合成和释放很多生长因子,其中 Tryptase(类胰蛋白酶)是肥大细胞分泌的一种血管新生因子,在大鼠的肺小动脉周围有许多的肥大细胞, Tryptase 免疫组化染色呈阳性,而鼠兔的肺小动脉血管周围则没有肥大细胞及此种免疫反应<sup>[2]</sup>,提示大鼠肺小动脉中层厚度的增加与肥大细胞分泌的 Tryptase 有关。TGF- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ )是一种血管再建的调节因子,低氧能刺激 TGF- $\beta$  的 mRNA 表达<sup>[36]</sup>,在原发性肺动脉高压的患者及慢性缺氧的大鼠肺组织的肌化血管 TGF- $\beta$  抗体染色呈阳性,非常有趣的是高原鼠兔的肺组织却没有这种反应,所以在较高的海拔,鼠兔无肺动脉高压,也缺乏此种小血管的改建过程。这与世居人群的结果是一致的,是一种遗传性的适应<sup>[3]</sup>。NO 对调节低氧性肺血管收缩反应(hypoxia pulmonary vasoconstriction, HPV)具有重要的意义,不管是慢性缺氧性肺动脉高压动物模型的肺血管或是离体肺的灌注,还是慢性阻塞性肺病患者的肺血管环,均发现其对乙酰胆碱的内皮依赖性舒张作用减弱,说明慢性缺氧时血管内皮受损,内皮损伤能增加 HPV,慢性缺氧的大鼠 NOS 活性下降,NO 含量降低,NO 和肺动脉压有较好的相关性,肺小动脉壁厚度和 NO 的水平呈负相关,也有较好的相关性<sup>[37]</sup>,所以 NO 释放的减少既导致了肺血管缺氧性收缩反应,又参与了肺血管的结构改建过程。高原鼠兔在长期低氧环境下肺血管内皮细胞及平滑肌无低氧性损伤,能维持 NO 正常释放,对维持肺血管的低张力起到了重要作用<sup>[38]</sup>,这也是它适应低氧环境的重要机制之一。近来的研究表明,低氧诱导因子-1(HIF-1 $\alpha$ )可介导内皮素(ET)、血管内皮生长因子(VEGF)、促红细胞生成素(Epo)等,使其在 HPV 的发展中发挥着相应的作用,但它们在高原鼠兔体内是否存在,它们的功能和调节机制以及彼此之间的关系,仍不十分清楚。总之低氧性肺动脉高压的形成,从客观上看是由于血管收缩与舒张之间失去平衡所致。

高原鼠兔生活在高海拔地区,对低氧适应性极强,对其的研究已获得前述一系列成果,但仍处于发展阶段。关于高原鼠兔的肺通气情况、心泵血功能、促红细胞生成素的浓度,以及对红细胞的调节,目前未见有这

方面的报道。我国高原辽阔,动物资源丰富,在分布高度、种类和数量上得天独厚,但目前本土动物适应生理方面的研究,无论在器官系统还是在动物种属方面的研究涉及范围尚窄。我们应发挥优势,对多种本土动物用现代生物学方法,在细胞、分子水平上开展研究,以阐明低氧适应的详细机理,对人类适应高原及高原疾病的防治,有着重大的意义。

## 参 考 文 献

- [1] Heath D, Williams D R (Editors). In *Man at High Altitude*, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1981. 269 ~ 281.
- [2] Ri-li G E, Kubo K, Kobayashi T, et al. Blunted hypoxic pulmonary vasoconstrictive response in the rodent *Ochotona curzoniae* (pike) at high altitude. *Am J Physiol*, 1998, **274** (Heart circ physiol 43): H 1 792 ~ 1 799.
- [3] Chen Q H, Ge R L, Wang X Z, et al. Exercise performance of Tibetan and Han adolescents at altitude of 3 417 and 4 300 m. *J Appl Physiol*, 1997, **83**:661 ~ 667.
- [4] Ge R L, Chen Q H, Wang L H, et al. High exercise performance and lower  $\dot{V}O_{2max}$  in Tibetan than Han residents at 4 700 m altitude. *J Appl Physiol*, 1994, **77**:684 ~ 691.
- [5] Sakai Ueda A G, Yanagida Y, et al. Physiological Characteristics of Pike, *Ochotona*, as high altitude adapted animals. In: Ueda G, Kusama S, Voelkel N V, Edited. *High Altitude Medical Science*. Matsumoto, Japan: Shinshu Univ, 1988. 99 ~ 107.
- [6] Ge R L, Chen Q H, Gao Wa H L, et al. Comparisons of oxygen transport between Tibetan and Han Residents at moderate altitude. *Wild Environ Med*, 1995, **6**:391 ~ 400.
- [7] 杜继增, 李庆芬, 陈晓光. 模拟高原对高原鼠兔和大鼠肝脏的影响. *动物学报*, 1984, **171**:201 ~ 203.
- [8] 阮宗海, 陈华伟, 陈秋红等. 不同海拔高原鼠兔、大白鼠血红蛋白电泳及血液学对比观察. *中国应用生理学杂志*, 2000, **16**: 91 ~ 95.
- [9] 叶润蓉, 樊乃冒, 白琴华. 新开发实验动物——高原鼠兔. *动物学杂志*, 1993, **28**:51 ~ 53.
- [10] 赵建文, 田海秋, 孙淑芬等. 高原鼠兔部分生理及血液生化测定值. *上海实验动物科学*, 1997, **7**: 223 ~ 225.
- [11] 叶润蓉, 曹伊凡, 白琴华. 高原鼠兔的血象及其与低氧适应的关系. *中国实验动物学报*, 1994, **2**:115 ~ 120.
- [12] 杜继增, 李庆芬. 模拟高原低氧对高原鼠兔和大鼠器官与血液若干指标的影响. *兽类学报*, 1982, **2**(1):35 ~ 41.
- [13] 何加强, 许存和, 孟宪法等. 鼠兔与平原大鼠血液携氧能力的比较研究. *解放军预防医学杂志*, 1994, **12**(6):431 ~ 435.
- [14] 余海如, 格日力, 陈秋红等. 高原鼠兔红细胞 2,3-DPG 含量的测定. *高原医学杂志*, 1997, **7**(1):8 ~ 40.
- [15] Harris E, Heath D, Smith P, et al. Pulmonary circulation of llama at high and low altitudes. *Thorax*, 1982, **37**:35 ~ 38.
- [16] Durmowicz A G, Hofmeister S, Kadyraliev T K, et al. Functional and structural adaptation of Yak pulmonary circulation to residence at high altitude. *J Appl Physiol*, 1993, **74**:2 276 ~ 2 285.
- [17] Anand I S, Harris E, Ferrari R, et al. Pulmonary haemodynamics of the Yak, Cattle, and cross breeds at high altitude. *Thorax*, 1986, **41**:696 ~ 700.
- [18] Beall C M, Reichsman A B. Hemoglobin level in a himalayan high altitude population. *Am J Phys Anthropol*, 1980, **63**: 301 ~ 306.
- [19] Adams W, Graves I L, Pyakural S. Hematologic observation on the Yak. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1975, **148**:701 ~ 708.
- [20] 马志军, 王可, 张先钧. 高原灰尾兔和高原鼠兔骨髓红细胞 Feret's 直径研究. *高原医学杂志*, 2000, **10**(3):6 ~ 7.
- [21] 张彦博主编. 人与高原——高原习服与适应. 1996. 81 ~ 89, 51 ~ 60, 292 ~ 296.
- [22] 叶润蓉, 曹伊凡. 高原鼠兔血清无机元素含量的分析. *兽类学报*, 1999, **19**(1):43 ~ 47.
- [23] 叶润蓉, 曹伊凡. 高原鼠兔红细胞免疫功能的研究. *兽类学报*, 1995, **15**(4):298 ~ 301.
- [24] 顾浩平, 滕国奇, 龙雯等. 青藏高原鼠兔  $P_{50}$  的测定. *高原医学杂志*, 1991, **6**(2):36 ~ 40.
- [25] Ackers C K. Link function in allosteric, an exact theory for the effect of organic phosphates on oxygen affinity of hemoglobin. *Biochemistry*, 1979, **18**:373 ~ 378.
- [26] Maibaurl, H, Oelz O, Bartsch P. Interactions between Hb Mg, DPG, and determine the change in  $HbO_2$  affinity at high altitude. *J Appl Physiol*, 1993, **74**:40 ~ 48.
- [27] Maibaurl H, Schobersberger W, Oelz O, et al. Unchanged in vivo  $P_{50}$  at high altitude despite decreased erythrocyte age and elevated 2, 3-diphosphoglycerate. *J Appl Physiol*, 1990, **68**: 1 186 ~ 1 194.
- [28] Carlone S, Serra P, Farber M O, et al: Red blood cell alkalosis and decreased oxyhemoglobin affinity. *Am J Med Sci*, 1982, **284**:8 ~ 16.
- [29] 余海如, 格日力, 陈秋红等. 高原红细胞增多症患者 2,3-DPG 和氧亲和力变化的探讨. *中国应用生理学杂志*, 1995, **11**:205 ~ 207.
- [30] Durmowicz A S, Hofmeister S, Kadyraliev T K, et al. Functional and structural adaptation of the Yak pulmonary circulation to residence at high altitude. *J Appl Physiol*, 1993, **74**: 2 267 ~ 2 285.
- [31] Groves B M, Droma T, Sutton J R, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in nomal Tibetans at 3 685 m. *J Appl*

- Physiol*, 1993, **74**:312 ~ 318.
- [32] 陈钦铭, 叶玉聪, 周惠莉等. 高原低氧对西马拉雅旱獭, 高原鼠兔及大鼠颈动脉体超微结构的影响. 高原医学杂志, 1990, **1**: 51 ~ 54.
- [33] 俞诗源, 尤启斌. 鼠兔肺毛细血管铸型的扫描电镜观察. 西北师范大学学报, 1996, **32**:115 ~ 117.
- [34] Heath D. Mast cell in the human lung at high altitude. *Int J Biometeorol*, 1992, **36**: 210 ~ 231.
- [35] Tucker A, Mcmurtry I F, Alexander A F, et al. Lung mast cell density and distribution in chronically hypoxic animals. *J Appl Physiol*, 1977, **42**:174 ~ 178.
- [36] Batney M D, Bahadori L, Gold L I. Vascular remodeling in primary pulmonary hypertension. Potential role for transforming growth factor- $\beta$ . *Am J Pathol*, 1994, **144**:285 ~ 295.
- [37] 王晓勤, 王占刚, 陈秋红等. 高原鼠兔肺动脉压与 NO 的变化. 高原医学杂志, 2001, **11**:2 ~ 5.
- [38] 王晓勤, 王占刚, 陈秋红等. 慢性缺氧大鼠肺血管结构与 NO 的变化. 高原医学杂志, 2001, **11**:5 ~ 8.