

卫生部“十一五”规划教材  
全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

# 病理生理学

第7版

主 编 金惠铭 王建枝

编 者 (以姓氏笔画为序)

王万铁 (温州医学院)

卢 建 (第二军医大学)

吴立玲 (北京大学基础医学院)

陆大祥 (暨南大学医学院)

肖献忠 (中南大学湘雅医学院)

金惠铭 (复旦大学上海医学院)

殷莲华 (复旦大学上海医学院)

王建枝 (华中科技大学同济医学院)

孙连坤 (吉林大学白求恩医学院)

张海鹏 (中国医科大学)

李树清 (昆明医学院)

杨惠玲 (中山大学中山医学院)

徐长庆 (哈尔滨医科大学)

郭恒怡 (中国协和医科大学)



FUDAN P0804037507561 复旦图书馆

复旦大学图书馆  
藏书之

人民卫生出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

病理生理学/金惠铭等主编. —7 版. —北京: 人民卫生出版社, 2008. 1

ISBN 978-7-117-09392-7

I. 病… II. 金… III. 病理生理学-高等学校-教材  
IV. R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 170248 号

本书本印次封底贴有防伪标。请注意识别。

## 病理生理学 第 7 版

主 编: 金惠铭 王建枝

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 19.75

字 数: 525 千字

版 次: 1979 年 5 月第 1 版 2008 年 1 月第 7 版第 55 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09392-7 / R · 9393

定价 (含光盘): 33.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

# 全国高等学校五年制临床医学专业

## 第七轮 规划教材修订说明

全国高等学校五年制临床医学专业卫生部规划教材从第一轮编写出版至今已有30年的历史。几十年来,在卫生部的领导和支持下,以裘法祖院士为代表的一大批有丰富临床和教学经验、有高度责任感的老教授和医学教育家参与了本套教材的创建和每一轮的修订工作,使我国的五年制临床医学教材不断丰富、完善与更新,形成了一套课程门类齐全、学科系统优化、内容衔接合理的规划教材。本套教材为推动我国医学教育事业的改革和发展做出了历史性巨大贡献。正如老一辈医学教育家亲切地称这套教材是中国医学教育的“干细胞”教材,由她衍生出了八年制和研究生两套规划教材。今天,全国一大批在临床教学、科研、医疗第一线的中青年教授、学者继承和发扬了老一辈的优良传统,积极参与了本套第七轮教材的修订和建设,并借鉴国内外医学教育教学的经验和成果,不断完善和提升编写的水平和质量,已逐渐将每一部教材打造成了精品,使第七轮教材更加成熟、完善和新颖。

**第七轮教材的修订从2006年5月开始,其修订和编写特点如下:**

●在全国广泛、深入调研基础上,总结和汲取了前六轮教材的编写经验和成果,尤其是对一些不足之处进行了大量的修改和完善,并在充分体现科学性、权威性的基础上,更考虑其全国范围的代表性和适用性。

●依然坚持教材编写“三基、五性、三特定”的原则。

●内容的深度和广度严格控制在五年制教学要求的范畴,精练文字压缩字数,以更适合广大五年制院校的要求,减轻学生的负担。

●在尽可能不增加学生负担的前提下,提高印刷装帧质量,根据学科需要,部分教材改为双色印刷、彩色印刷,以提升教材的质量和可读性。

●适应教学改革的需求,实现教材的系列化、立体化建设,本轮大部分教材配有《学习指导与习题集》、《实验指导》、《教师用书》以及配套光盘等,且与教材同期出版。

第七轮教材共52种,新增1种,即《急诊医学》。全套教材均为卫生部“十一五”规划教材,绝大部分为普通高等教育“十一五”国家级规划教材,分两批于2008年出版发行。

# 第七轮 教材目录

1. 医用高等数学 / 第5版 主编 张选群
2. 医学物理学 / 第7版 主编 胡新珉
3. 基础化学 / 第7版 主编 魏祖期
4. 有机化学 / 第7版 主编 吕以仙
5. 医学生物学 / 第7版 主编 傅松滨
6. 系统解剖学 / 第7版 主编 柏树令
7. 局部解剖学 / 第7版 主编 彭裕文
8. 组织学与胚胎学 / 第7版 主编 邹仲之 李继承
9. 生物化学 / 第7版 主编 查锡良
10. 生理学 / 第7版 主编 朱大年
11. 医学微生物学 / 第7版 主编 李 凡 刘晶星
12. 人体寄生虫学 / 第7版 主编 李雍龙
13. 医学免疫学 / 第5版 主编 金伯泉
14. 病理学 / 第7版 主编 李玉林
15. 病理生理学 / 第7版 主编 金惠铭 王建枝
16. 药理学 / 第7版 主编 杨宝峰
17. 医学心理学 / 第5版 主编 姚树桥 孙学礼
18. 法医学 / 第5版 主编 王保捷
19. 诊断学 / 第7版 主编 陈文彬 潘祥林
20. 医学影像学 / 第6版 主编 吴恩惠 冯敢生
21. 内科学 / 第7版 主编 陆再英 钟南山
22. 外科学 / 第7版 主编 吴在德 吴肇汉
23. 妇产科学 / 第7版 主编 乐 杰
24. 儿科学 / 第7版 主编 沈晓明 王卫平
25. 神经病学 / 第6版 主编 贾建平
26. 精神病学 / 第6版 主编 郝 伟
27. 传染病学 / 第7版 主编 杨绍基 任 红
28. 眼科学 / 第7版 主编 赵堪兴 杨培增
29. 耳鼻咽喉-头颈外科学 / 第7版 主编 田勇泉
30. 口腔科学 / 第7版 主编 张志愿
31. 皮肤性病学 / 第7版 主编 张学军
32. 核医学 / 第7版 主编 李少林 王荣福
33. 流行病学 / 第7版 主编 王建华
34. 卫生学 / 第7版 主编 仲来福
35. 预防医学 / 第5版 主编 傅 华
36. 中医学 / 第7版 主编 李家邦
37. 计算机应用基础 / 第4版 主编 邹赛德
38. 体育 / 第4版 主编 裴海泓
39. 医学细胞生物学 / 第4版 主编 陈誉华
40. 医学分子生物学 / 第3版 主编 药立波
41. 医学遗传学 / 第5版 主编 左 俊
42. 临床药理学 / 第4版 主编 李 俊
43. 医学统计学 / 第5版 主编 马斌荣
44. 医学伦理学 / 第3版 主编 丘祥兴 孙福川
45. 临床流行病学 / 第3版 主编 王家良 王滨有
46. 康复医学 / 第4版 主编 南登崑
47. 医学文献检索 / 第3版 主编 郭继军
48. 卫生法 / 第3版 主编 赵同刚
49. 医学导论 / 第3版 主编 文历阳
50. 全科医学概论 / 第3版 主编 杨秉辉
51. 麻醉学 / 第2版 主编 曾因明
52. 急诊医学 主编 沈 洪

## 全国高等学校临床医学专业第五届教材评审委员会

名誉主任委员 裘法祖

主任委员 陈灏珠

副主任委员 龚非力

委员 (以姓氏笔画为序)

于修平 王卫平 王鸿利 文继舫 朱明德 刘国良 李焕章 杨世杰

张肇达 沈 悌 吴一龙 郑树森 原 林 曾因明 樊小力

秘 书 孙利军



## 第7版前言

在卫生部教材办公室的领导和临床医学教材评审委员会的指导下，经主编和全体编写人员的努力，病理生理学第7版规划教材终于诞生了。此版教材除继续贯彻教材的思想性、科学性、先进性、启发性和适用性外，我们在总结前六版教材使用的基础上，对第7版教材的内容体系作了适当的调整，如将第6版教材中的凋亡与疾病扩大为细胞增殖、凋亡异常与疾病；信号转导与疾病一章作了较大的改动。全书的取材与内容以五年制学生为主，同时可供其他学制教学参考或使用。

为了使参加教材编写的学校覆盖面广一些，代表性强一些，并更好地发挥中年教授的教学才智，第7版教材的编写单位、编写人员中补充了目前正在教学第一线勤奋工作的中年教授。同时为了使各版教材内容上有连贯性，因此新参加编写的作者们参考、应用了前六版教材上不少精彩的内容和清晰的图表，在此向有关作者致以深切的感谢。本教材编写与定稿过程中，复旦大学上海医学院与华中科技大学同济医学院以及各编写人员所在单位领导给予了巨大的关心与支持，本教材秘书周新文、张国平两位老师为教材的出版作出巨大努力，在此一并致以衷心的感谢！

本教材内容虽经初稿讨论、交叉审稿与定稿的全过程，各位编写人员在繁忙的教学、科研之余执笔撰写后多次修改，但是由于病理生理学内容进展很快，知识更新的速度迅速，教学改革不断深入，因此如何使教材更好地面向培养21世纪新型医学人才需要，如何精选和组织本学科的教学内容并采取多种教学方式等进行等问题，均要我们不断实践，努力探索。各章的具体内容虽经我们多次审阅、修改，但是限于编者水平，书中缺点、错误在所难免，欢迎使用本教材的教师与学生提出批评、建议，以使下一版教材的质量进一步提高。

金惠铭 王建枝

2007年9月

<b>第一章 绪 论</b>	<b>1</b>
第一节 病理生理学的任务、地位与内容 / 1	
第二节 病理生理学的主要研究方法 / 1	
第三节 病理生理学发展简史 / 3	
<b>第二章 疾病概论</b>	<b>5</b>
第一节 健康与疾病 / 5	
一、健康的概念 / 5	
二、疾病的概念 / 5	
第二节 病因学 / 6	
一、疾病发生的原因 / 6	
二、疾病发生的条件 / 8	
第三节 发病学 / 8	
一、疾病发生发展的一般规律 / 8	
二、疾病发生的基本机制 / 10	
第四节 疾病的转归 / 13	
<b>第三章 水、电解质代谢紊乱</b>	<b>15</b>
第一节 水、钠代谢障碍 / 15	
一、正常水、钠代谢 / 15	
二、水钠代谢障碍的分类 / 20	
三、低钠血症 / 20	
四、高钠血症 / 23	
五、等渗性脱水 / 25	
六、水肿 / 25	
第二节 钾代谢障碍 / 30	
一、钾正常代谢 / 30	
二、钾代谢障碍 / 30	
第三节 镁代谢障碍 / 36	
一、镁正常代谢 / 36	
二、镁代谢障碍 / 36	
第四节 钙磷代谢障碍 / 39	
一、正常钙磷代谢、调节和功能 / 39	
二、钙、磷代谢异常 / 42	
<b>第四章 酸碱平衡紊乱</b>	<b>46</b>
第一节 酸碱的概念及酸碱物质的来源和调节 / 46	
一、酸碱的概念 / 46	
二、体液中酸碱物质的来源 / 47	

- 三、酸碱平衡的调节 / 47
- 第二节 酸碱平衡紊乱的类型及常用指标 / 51
  - 一、酸碱平衡紊乱的分类 / 51
  - 二、常用检测指标及其意义 / 51
- 第三节 单纯性酸碱平衡紊乱 / 54
  - 一、代谢性酸中毒 / 54
  - 二、呼吸性酸中毒 / 57
  - 三、代谢性碱中毒 / 59
  - 四、呼吸性碱中毒 / 62
- 第四节 混合性酸碱平衡紊乱 / 64
  - 一、双重性酸碱平衡紊乱 / 65
  - 二、三重性混合性酸碱平衡紊乱 / 66
- 第五节 分析判断酸碱平衡紊乱的方法及其病理生理基础 / 66
  - 一、单纯性酸碱平衡紊乱的判断 / 66
  - 二、混合性酸碱平衡紊乱的判断 / 67

## 第五章 缺氧

69

- 第一节 常用的血氧指标 / 69
  - 一、血氧分压 / 69
  - 二、血氧容量 / 69
  - 三、血氧含量 / 69
  - 四、血红蛋白氧饱和度 / 70
- 第二节 缺氧的类型、原因和发病机制 / 70
  - 一、乏氧性缺氧 / 70
  - 二、血液性缺氧 / 71
  - 三、循环性缺氧 / 72
  - 四、组织性缺氧 / 73
- 第三节 缺氧对机体的影响 / 74
  - 一、呼吸系统的变化 / 74
  - 二、循环系统的变化 / 75
  - 三、血液系统的变化 / 77
  - 四、中枢神经系统的变化 / 78
  - 五、组织细胞的变化 / 79
- 第四节 缺氧治疗的病理生理学基础 / 81

## 第六章 发热

83

- 第一节 概述 / 83
- 第二节 病因和发病机制 / 84
  - 一、发热激活物 / 84
  - 二、内生致热原 / 85
  - 三、发热时的体温调节机制 / 87
- 第三节 代谢与功能的改变 / 92
  - 一、物质代谢的改变 / 92

- 二、生理功能的改变 / 92
- 三、防御功能的改变 / 93
- 第四节 发热防治的病理生理学基础 / 94

96

## 第七章 细胞信号转导异常与疾病

- 第一节 细胞信号转导系统概述 / 96
  - 一、受体介导的细胞信号转导通路 / 96
  - 二、细胞信号转导通路调节靶蛋白活性的主要方式 / 99
- 第二节 信号转导异常发生的环节和机制 / 100
  - 一、细胞外信号发放异常 / 100
  - 二、受体或受体后信号转导异常 / 102
- 第三节 与信号转导异常有关的疾病举例 / 104
  - 一、胰岛素抵抗性糖尿病 / 105
  - 二、肿瘤 / 105
  - 三、心肌肥厚和心衰 / 107

## 第八章 细胞增殖和凋亡异常与疾病

110

- 第一节 细胞增殖异常与疾病 / 110
  - 一、细胞周期的概述 / 110
  - 二、细胞周期的调控 / 111
  - 三、细胞周期调控异常与疾病 / 114
  - 四、调控细胞周期与疾病的防治 / 116
- 第二节 细胞凋亡异常与疾病 / 116
  - 一、细胞凋亡的概述 / 116
  - 二、细胞凋亡的调控 / 118
  - 三、细胞凋亡调控异常与疾病 / 122
  - 四、调控细胞凋亡与疾病的防治 / 125

## 第九章 应激

127

- 第一节 概述 / 127
  - 一、应激的概念 / 127
  - 二、应激原 / 127
- 第二节 应激的全身性反应 / 128
  - 一、神经内分泌反应与全身适应综合征 / 128
  - 二、急性期反应 / 131
- 第三节 细胞应激反应 / 133
  - 一、HSP的概念与分类 / 133
  - 二、HSP的功能 / 134
  - 三、HSP表达的调控 / 135
- 第四节 应激时机体的代谢和功能变化 / 136
  - 一、代谢变化 / 136
  - 二、功能变化 / 136
- 第五节 应激与疾病 / 138

- 一、应激性溃疡 / 138
- 二、心身疾病 / 138
- 三、应激相关心理、精神障碍 / 139
- 第六节 病理性应激防治的病理生理基础 / 140

## 第十章 缺血-再灌注损伤

141

- 第一节 缺血-再灌注损伤的原因及条件 / 141
- 第二节 缺血-再灌注损伤的发生机制 / 142
  - 一、自由基的作用 / 142
  - 二、钙超载 / 145
  - 三、白细胞的作用 / 147
- 第三节 缺血-再灌注损伤时机体的功能、代谢变化 / 149
  - 一、心肌缺血-再灌注损伤的变化 / 149
  - 二、脑缺血-再灌注损伤的变化 / 151
  - 三、肺缺血-再灌注损伤的变化 / 151
  - 四、肠缺血-再灌注损伤的变化 / 151
  - 五、肾缺血-再灌注损伤的变化 / 151
  - 六、肝缺血-再灌注损伤的变化 / 152
  - 七、其他 / 152
- 第四节 缺血-再灌注损伤防治的病理生理基础 / 152
  - 一、消除缺血原因, 尽早恢复血流 / 152
  - 二、控制再灌注条件 / 152
  - 三、改善缺血组织代谢 / 152
  - 四、清除自由基 / 153
  - 五、减轻钙超载 / 154
  - 六、中性粒细胞抑制剂的应用 / 154
  - 七、细胞保护剂的应用 / 154
  - 八、其他 / 154

## 第十一章 休克

156

- 第一节 休克的病因与分类 / 156
  - 一、休克的病因 / 156
  - 二、休克的分类 / 158
- 第二节 休克的发展过程 / 159
  - 一、休克代偿期 / 159
  - 二、休克进展期 / 160
  - 三、休克难治期 / 162
- 第三节 休克的发病机制 / 163
  - 一、神经-体液机制 / 163
  - 二、组织-细胞机制 / 167
- 第四节 休克时各器官系统功能的变化 / 169
  - 一、肾功能的变化 / 169
  - 二、肺功能的变化 / 169

- 三、心功能的变化 / 170
- 四、脑功能的变化 / 170
- 五、胃肠道功能的变化 / 170
- 六、肝功能的变化 / 171
- 七、凝血-纤溶系统功能的变化 / 171
- 八、免疫系统功能的变化 / 171
- 第五节 多器官功能障碍综合征 / 172
  - 一、MODS的病因与发病经过 / 172
  - 二、MODS的发病机制 / 173
- 第六节 休克和MODS防治的病理生理基础 / 175
  - 一、病因学防治 / 175
  - 二、发病学治疗 / 175
  - 三、支持与保护疗法 / 177

179

## 第十二章 凝血与抗凝血平衡紊乱

- 第一节 凝血系统功能异常 / 179
  - 一、凝血系统的激活 / 179
  - 二、凝血因子的异常 / 181
- 第二节 抗凝系统和纤溶系统功能异常 / 182
  - 一、抗凝系统功能异常 / 182
  - 二、纤溶系统功能异常 / 185
- 第三节 血管、血细胞的异常 / 187
  - 一、血管的异常 / 187
  - 二、血细胞的异常 / 188
- 第四节 弥散性血管内凝血 / 191
  - 一、弥散性血管内凝血的常见原因和发病机制 / 191
  - 二、影响弥散性血管内凝血发生发展的因素 / 193
  - 三、弥散性血管内凝血的分期和分型 / 194
  - 四、弥散性血管内凝血的功能代谢变化 / 195
  - 五、弥散性血管内凝血防治的病理生理基础 / 197

199

## 第十三章 心功能不全

- 第一节 心功能不全的病因与诱因 / 199
  - 一、心功能不全的病因 / 199
  - 二、心功能不全的诱因 / 200
- 第二节 心力衰竭的分类 / 201
  - 一、按心力衰竭的发生部位分类 / 201
  - 二、按心肌收缩与舒张功能障碍分类 / 202
  - 三、按心输出量的高低分类 / 202
- 第三节 心功能不全时机体的代偿 / 202
  - 一、神经-体液调节机制激活 / 202
  - 二、心脏本身的代偿反应 / 203
  - 三、心脏以外的代偿 / 206



- 第四节 心力衰竭的发生机制 / 207
  - 一、正常心肌舒缩的分子基础 / 207
  - 二、心肌收缩功能降低 / 208
  - 三、心肌舒张功能障碍 / 211
  - 四、心脏各部分舒缩活动不协调 / 212
- 第五节 心功能不全时临床表现的病理生理基础 / 212
  - 一、心输出量减少 / 212
  - 二、静脉淤血 / 214
- 第六节 心功能不全防治的病理生理基础 / 216
  - 一、防治原发病及消除诱因 / 216
  - 二、调整神经-体液系统失衡及干预心室重塑 / 216
  - 三、减轻心脏的前、后负荷 / 216
  - 四、改善心肌的收缩和舒张性能 / 217
  - 五、改善心肌的能量代谢 / 217

## 第十四章 肺功能不全

219

- 第一节 病因和发病机制 / 219
  - 一、肺通气功能障碍 / 219
  - 二、肺换气功能障碍 / 222
- 第二节 呼吸衰竭时主要的代谢功能变化 / 227
  - 一、酸碱平衡及电解质紊乱 / 227
  - 二、呼吸系统变化 / 228
  - 三、循环系统变化 / 228
  - 四、中枢神经系统变化 / 229
  - 五、肾功能变化 / 229
  - 六、胃肠变化 / 230
- 第三节 呼吸衰竭防治的病理生理基础 / 230
  - 一、防止与去除呼吸衰竭的原因 / 230
  - 二、提高 $\text{PaO}_2$  / 230
  - 三、降低 $\text{PaCO}_2$  / 230
  - 四、改善内环境及重要器官的功能 / 230

## 第十五章 肝功能不全

232

- 第一节 概述 / 232
  - 一、肝脏疾病的常见病因和机制 / 232
  - 二、肝脏细胞与肝功能不全 / 233
- 第二节 肝性脑病 / 237
  - 一、概念、分类与分期 / 237
  - 二、肝性脑病的发病机制 / 237
  - 三、肝性脑病的影响因素 / 244
  - 四、肝性脑病防治的病理生理基础 / 245
- 第三节 肝肾综合征 / 245
  - 一、病因和类型 / 245

## 第十六章 肾功能不全

248

### 第一节 肾功能不全的基本发病环节 / 248

一、肾小球滤过功能障碍 / 248

二、肾小管功能障碍 / 249

三、肾脏内分泌功能障碍 / 250

### 第二节 急性肾功能衰竭 / 251

一、急性肾功能衰竭的分类和原因 / 251

二、急性肾功能衰竭的发病机制 / 252

三、急性肾功能衰竭时的功能代谢变化 / 256

四、急性肾功能衰竭防治的病理生理基础 / 257

### 第三节 慢性肾功能衰竭 / 257

一、慢性肾功能衰竭的原因 / 258

二、慢性肾功能衰竭的发展过程 / 258

三、慢性肾功能衰竭的发病机制 / 258

四、慢性肾功能衰竭时的功能代谢变化 / 261

### 第四节 尿毒症 / 263

一、尿毒症毒素 / 263

二、尿毒症时的功能代谢变化及其发病机制 / 264

三、慢性肾功能衰竭和尿毒症防治的病理生理基础 / 265

## 第十七章 脑功能不全

266

### 第一节 概述 / 266

一、脑的结构、代谢与功能特征 / 266

二、脑疾病的表现特征 / 266

### 第二节 认知障碍 / 267

一、认知的脑结构基础 / 267

二、认知障碍的主要表现形式 / 267

三、病因和发病机制 / 269

四、认知障碍防治的病理生理基础 / 274

### 第三节 意识障碍 / 275

一、意识维持和意识障碍的脑结构基础 / 275

二、意识障碍的主要表现形式 / 276

三、意识障碍的病因和发病机制 / 276

四、意识障碍对机体的主要危害 / 278

五、意识障碍防治的病理生理基础 / 279

## 英汉对照词汇表

281



# 第一章 绪 论

病理生理学 (pathophysiology) 是一门研究疾病发生、发展、转归的规律和机制的科学。病理生理学重点研究疾病中功能和代谢的变化。因此它是一门沟通临床医学与基础医学的“桥梁”性学科。它的任务是以辩证唯物主义为指导思想, 阐明疾病的本质, 为疾病的防治提供理论和实验依据。

## 第一节 病理生理学的任务、地位与内容

病理生理学是一门理论性较强的学科, 它需要将正常人体中形态、功能、代谢的各种有关知识加以综合、分析后用到患病的机体, 从而正确地认识疾病时患病机体内出现的各种变化, 因此它和许多医学学科均有密切联系。所以, 病理生理学又是一门与多学科密切交叉的综合性边缘学科。

病理生理学的研究范围很广, 但其主要任务是研究疾病发生发展的一般规律与机制, 研究患病机体的功能、代谢的变化和机制, 根据其病因和发病机制进行实验治疗, 分析疗效原理, 探讨疾病的本质, 为疾病的防治提供理论和实验依据。既然病理生理学的研究对象是疾病, 因此作为一门研究疾病的基础课, 它有责任把学生从学习正常人体的有关知识, 逐渐引向对患病机体的认识。病理生理学试图在基础与临床各学科间架起“桥梁”, 因此病理生理学可在各基础学科间起横向联系作用, 在基础医学与临床医学间起纵向沟通作用。

疾病种类繁多, 但是不同的疾病可以具有一些相同的变化和共同的发病规律, 而不同器官系统的疾病, 又有其特殊的变化和特殊的发生发展规律, 因此病理生理学主要包括以下三部分内容:

1. 总论 包括绪论和疾病概论。讨论疾病的概念、疾病发生发展的普遍规律即病因学和发病学的一般规律, 为正确理解和掌握具体疾病的特殊规律打下基础。
2. 病理过程 (pathological process) 或称基本病理过程。主要是指多种疾病中可能出现的、共同的、成套的功能、代谢和结构的变化, 如水、电解质、酸碱平衡紊乱, 缺氧, 发热, 弥散性血管内凝血, 休克, 炎症, 细胞增殖和凋亡障碍等。
3. 各论 又称各系统器官病理生理学。主要论述体内几个主要系统的某些疾病在发生、发展过程中可能出现一些常见而共同的病理过程, 临床上称其为综合征 (syndrome)。如心血管系统疾病时的心力衰竭、呼吸系统疾病时的呼吸衰竭、严重肝脏病时的肝功能衰竭, 泌尿系统疾病时的肾功能衰竭和神经系统疾病时的脑功能不全等。个别疾病的病理生理变化将在临床讲授, 本书不作介绍。

## 第二节 病理生理学的主要研究方法

病理生理学是基础医学中的一门理论性学科, 但它又是一门实验性学科。为了探讨疾病发生发展的一般规律以及疾病时体内功能代谢的变化, 病理生理学工作者必须从事科学研究。在病理生理学的教学内容中也安排了一些相应实验, 目的在于通过具体操作和观察, 通过对实验结果的分析, 提高学生的动手能力, 独立思考和综合分析能力。常用的病



理生理学研究方法如下：

**动物实验：**包括急性和慢性动物实验。这是病理生理学研究的主要手段。由于有关疾病的大部分实验研究不能在人体中进行，为此，首先需要在动物身上复制类似人类疾病的模型。所谓人类疾病的动物模型 (animal model of human diseases) 是指生物医学科学研究中所建立的具有人类疾病模拟性表现的动物实验对象和材料。应用人类疾病的动物模型进行科学研究具有其他方法无法替代的优越性：①避免了在人身上进行实验；②临床不易见到的疾病可用动物复制出来；③可以克服某些人类疾病潜伏期长、病程长和发病率低的特点；④可以严格控制疾病的条件，增强研究材料的可比性；⑤可简化实验操作和样品收集的手段 (如处死取材等)；⑥有助于更全面地认识疾病的本质，通过人畜共患病的比较研究，可以充分认识同一病原体 (或病因) 对不同机体带来的各种损害，从而更好地揭示疾病的本质。

人类疾病的动物模型分成以下几类：①自发性动物模型 (spontaneous animal models)：是指实验动物未经任何有意识的人工处置，在自然情况下所发生的疾病，包括突变系的遗传疾病和近交系的肿瘤模型。利用这类动物疾病模型研究人类疾病的最大优点就是疾病的发生发展与人类相应疾病十分相似，均是在自然条件下发生的疾病，所以在病理生理研究中应用广泛，如自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR) 模型等。②诱发性或实验性动物模型 (experimental animal models)：是指研究者通过物理性、化学性和生物性致病因素作用于动物，造成动物组织、器官或全身一定的损害，出现某些类似于人类疾病时的功能、代谢或形态结构方面的病变，即人工诱导出特定的疾病，以供研究使用。如用静脉注射内毒素的方法复制内毒素性休克的动物 (兔或大鼠) 模型。

疾病的动物模型和自然产生的人类疾病在某些方面还是存在差异，因为人与动物不仅在组织细胞的形态上和新陈代谢上有所不同，而且由于人类神经系统的高度发达，具有与语言和思维相联系的第二信号系统，因此人与动物虽有共同点，但又有本质上的区别。人类的疾病不可能都在动物身上复制，就是能够复制，在动物中所见的反应也比人类反应简单，因此动物实验的结果不能不经分析机械地完全用于临床，只有把动物实验结果和临床资料相互比较、分析和综合后，才能被临床医学借鉴和引用，为探讨临床疾病的病因、发病机制及防治提供依据。

**临床观察：**病理生理学研究的是患病机体中的功能代谢变化，而人体是其主要的研究对象。因此很多研究必须在对病人作周密细致的临床观察后得出结论，有时甚至要在对病人长期的随访中探索疾病动态发展的规律，为此应在不损害病人健康的前提下，进行一系列必要的临床检查与实验研究。

**疾病的流行病学研究：**为了从宏观和微观世界中探讨疾病发生的原因、条件，疾病发生、发展的规律和趋势，从而为疾病的预防、控制和治疗提供依据，因此传染病和非传染病的群体流行病学研究和分子流行病学研究都已成为疾病研究中重要的方法与手段。

随着医学科学的发展，医学研究的深入，疾病的模型也在发展，除疾病的整体动物模型外，目前还有疾病的离体器官模型、细胞模型、数学模型和基因工程动物模型等。所谓基因工程动物模型是在生物技术 (biotechnology) 发展的基础上应用基因工程技术复制人类疾病动物模型的方法。通过基因工程技术将外源基因导入动物胚胎细胞，并整合到基因组使该胚胎细胞获得某个基因，体内出现相应的变化，该动物称为转基因动物 (transgenic animal)，如“敲除”某个基因，则该动物为基因敲除动物 (gene knock out animal)。例如载脂蛋白 E (ApoE) 基因敲除大鼠诱导的动脉粥样硬化。

从事病理生理研究的实验手段很多，除了各种经典的功能测定外，近年来细胞培养、放射免疫、聚合酶链反应 (PCR)、核酸探针、DNA 凝胶电泳、Southern blot, Northern

blot, Western blot, 原位杂交以及基因(或蛋白)芯片等技术均已得到广泛应用。

21 世纪是生命科学的世纪, 当前随着生物—医学模式向生物—心理—社会医学模式转变, 对于生命现象的本质、疾病与社会的关系, 疾病时的身心变化, 人与社会间的协调等问题日趋注意。近年来, 人们对循证医学(evidence based medicine, EBM) 给予了充分的重视。所谓循证医学主要是指一切医学研究与决策均应以可靠的科学成果为依据。循证医学是以证据为基础, 实践为核心的医学。加拿大的 David Sackett 教授将 EBM 定义为: 慎重、准确和明智地应用现有临床研究中得到的最新、最有力的科学研究证据来对患者作出医疗决策。可见 EBM 强调的是对证据的重视和遵循。病理生理学的研究也必须遵循该原则, 运用各种研究手段, 获取、分析和综合从社会群体水平、个体水平、器官系统水平、细胞水平和分子水平上获得的研究结果, 为探讨人类疾病的发生发展规律、发病机制与实验治疗提供充分的理论与实验依据。

### 第三节 病理生理学发展简史

病理生理学是一门年轻的学科, 它的发展历史是同人类对疾病本质的认识过程密切联系的, 是随着整个医学实践的需要逐渐发展起来的, 因此病理生理学能够成为一门独立的学科是有其历史的前提和条件的。

19 世纪法国生理学家 Claude Bernard (1813–1878) 首先倡导以研究活体的疾病为主要对象的实验病理学, 由此人们开始认识到, 仅仅用临床观察和尸体解剖的方法无法对疾病有全面、深刻的认识, 于是开始在动物身上复制人类疾病的模型, 用实验方法来研究疾病发生的原因、条件以及疾病过程中功能、代谢的动态变化, 这就是病理生理学的前身——实验病理学(experimental pathology)。病理生理学作为一门新兴的学科, 一经诞生就显示其旺盛的生命力, 它揭示了疾病时各种临床表现和体内变化的内在联系, 阐明了许多疾病发生的原因、条件、机制和规律。近年来由于分子生物学技术的发展, 特别是 2000 年人类基因组计划(human genome project, HGP) 和功能基因组学(functional genome) 的完成使我们对疾病的认识已经深入到基因水平, 但是由于人体内正常或疾病时真正发挥功能的是蛋白质, 因此在后基因组时代蛋白质组学(proteomics) 的研究也已深入到疾病研究的各个领域, 并使人们对疾病本质的看法提高到更深的理性认识阶段。

病理生理学在教学上作为一门独立的学科和独立的教研室最早出现在 1879 年俄国的喀山大学, 后来在德国、前苏联、东欧及西方一些国家都纷纷讲授病理生理学或设立病理生理学教研室。在我国, 病理生理学作为一门独立学科和独立的教研室诞生在 20 世纪 50 年代, 并独立开设病理生理学课程。在此基础上, 1961 年召开了第一次全国病理生理学学术讨论会, 并成立了中国生理学会病理生理专业委员会筹委会。1963 年举办第二届全国学术会议, 大大推动了学科的发展。1980 年成立了中国生理学会病理生理学会, 此后为了加强专业对口交流, 并根据国内具体情况, 先后成立了肿瘤、心血管疾病、动脉粥样硬化、微循环、休克、缺氧和呼吸、炎症发热和感染、实验血液学、消化、受体、免疫、中医、动物病理生理及危重病医学等专业委员会。1985 年 3 月中国科协批准正式成立国家一级学会——中国病理生理学会(Chinese Association of Pathophysiology, CAP)。

在科学研究方面, 我国病理生理学工作者在肿瘤病因和发病、缺氧、发热、休克、微循环障碍、心血管疾病等多方面取得了可喜的成果。完成和承担了不少国家重点研究课题和国家自然科学基金(Natural Science Foundation of China, NSFC) 课题的研究任务。病理生理学的学者们正在为接近或赶超世界先进水平作不懈的努力。1984 年创办了病理生理学报, 1986 年改为中国病理生理杂志, 它在推动病理生理学学术交流方面作出了重要贡

献。为了及时介绍国内外重大进展,病理生理的专家们分别编写了各种专著,如《临床病理生理学》、《病理生理学进展》、《人体病理生理学》、医学百科全书《病理生理学》分册、《细胞分子病理生理学》以及《高级病理生理学》等,这些著作对促进病理生理学的教学和学术交流起了重要的作用。

当前我国病理生理学的教学与研究正在逐渐与国际接轨。教学上正吸取国外病理生理学教材中适合于我国使用的内容与方法。中国病理生理学会是国际病理生理学会(International Pathophysiological Society)成员,并是创建者之一。各专业委员会纷纷与国外相应学术机构合作,在国际学术组织或国际专业杂志中任职的中国病理生理学家日益增多,参加国际病理生理学术交流学者也逐年递增。中国的病理生理学已经走上了一条前途辉煌的阳光大道,相信它一定会有一个更加灿烂的明天。

(金惠铭)

#### 参考文献

1. 朱愉, 多秀瀛. 实验动物的疾病模型. 天津: 天津科技翻译出版公司, 1997, 1-6.
2. Guyton AC, Hall JE. Medical physiology. 10th ed. Philadelphia: Saunders Comp, 2002, 1-23.
3. Mcphee SJ, Lingappa VJ, Ganong WF, et al. Pathophysiology of disease: An introduction to clinical medicine. Mc Grow-Hill, 2003, 1-2.
4. Porth CM, Kunert MP. Pathophysiology: Concepts of altered health states. 6th ed. Lippinott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002, 1-20.

## 第二章 疾病概论

健康 (health) 与疾病 (disease) 是一组对应的概念, 至今尚无完整的定义, 两者间缺乏明确的判断界限, 因此本章仅能根据目前的认识, 加以阐述。

### 第一节 健康与疾病

#### 一、健康的概念

长期以来, 人们常常认为不生病就是健康, 但是实际上此种观点是不全面的。目前世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 提出: 一般认为, 健康不仅是没有疾病和病痛, 而且是躯体上、精神上和社会上处于完好状态 (state of complete well-being)。换言之, 健康至少包含强壮的体魄和健全的心理精神状态。

为了达到健康和保持健康, 必须从增强自我保健能力着手, 并动员全社会共同参与卫生保健。在日常生活中, 有些不健康的行为, 如吸烟、酗酒、吃不洁食物、赌博、生活懒散等, 均应预防和抵制, 如果每个人注意个人卫生、注意体育锻炼, 则可更好地保持健康, 避免许多疾病的发生。

心理上的健康与身体的健康可相互影响。健康状况良好者除体魄强壮外, 还应表现为精神饱满、乐观、勇于克服困难、事业心强、群众关系良好。心理的不健康可伤害身体, 甚至引起躯体疾病。

健康的标准并不是固定的, 它随经济发展社会进步而变化, 在不同地区, 不同年龄的人群中健康的标准也会略有不同。增强健康意识, 保障个人和大众的健康是每个人义不容辞的责任。

亚健康 (sub-health) 状态是指介于健康与疾病之间的生理功能低下的状态, 此时机体处于非病、非健康并有可能趋向疾病的状态, 故有学者称其为诱发病状态。引起亚健康状态的真正原因尚不清楚, 可能与工作压力、不良生活习惯、环境污染等多种因素有关, 其表现既可有躯体上的表现, 又可有精神心理上的异常。亚健康者在一般情况下能正常学习、工作和生活, 但生活质量不高, 工作效率较低, 容易疲劳, 同时可能出现食欲不振、失眠健忘、焦虑易怒、精神萎靡、性功能减退等表现。这种状态虽与心理性疾病患者有类似表现, 但其严重程度还不能达到此类疾病的标准。

亚健康状态的群体很大, 尤其在中年人里比例很高, 但是目前缺乏明确的判断标准和针对措施, 因此只能从加强自我保健、开展体育锻炼、提高免疫功能、调节心理活动等多方面综合防治, 争取亚健康状态向健康状态发展, 防止向疾病方向转化。

#### 二、疾病的概念

疾病概念是对疾病本质认识的概括。它随人类对疾病认识水平的不断提高以及疾病本身的发展而变化。不同的疾病概念反映不同的认识水平和方向, 从而决定疾病的防治原则和措施。因而学习和探讨疾病概念是为了正确、深刻认识疾病本质, 了解其发病机制, 制



订尽可能正确的诊断和防治疾病的战略、战术,明确我们与疾病作斗争的行动方向。

目前一般认为,疾病是指机体在一定条件下由病因与机体相互作用而产生的一个损伤与抗损伤斗争的有规律过程,体内有一系列功能、代谢和形态的改变,临床出现许多不同的症状与体征,机体与外环境间的协调发生障碍。以病毒性感冒为例,它常发生在机体疲劳、受凉以后,病毒侵入机体,对机体造成损害,与此同时,体内出现免疫反应加强等抗损伤措施,临床上出现咽喉痛、咽喉黏膜充血、流涕、咳嗽、发热等一系列表现,最后患病机体软弱无力,劳动能力明显下降。因此,简言之,疾病是机体在一定的条件下受病因损害作用后,因机体自稳(homeostasis)调节紊乱而发生的异常生命活动过程。

## 第二节 病因学

病因学(etiology)主要研究疾病发生的原因与条件。

### 一、疾病发生的原因

疾病发生的原因简称病因,又可称为致病因素。它是指作用于机体的众多因素中,能引起疾病并赋予该病特征的因素。病因在一定条件下发挥致病作用。因此也可以说,病因是指能引起某一疾病的特定因素,它是决定疾病特异性的。

病因种类很多,一般分成以下几大类:

#### (一) 生物性因素

是一类比较常见的病因。主要包括病原微生物(如细菌、病毒、真菌、立克次体等)和寄生虫。这类病因的致病作用主要与病原体致病力强弱与侵入宿主机体的数量、侵袭力(invasiveness)、毒力以及它逃避或抵抗宿主攻击的能力有关。此类病因(特别是病原微生物)侵入机体后常常构成一个传染过程。

这一类致病因素作用于机体时具有以下特点:

1. 病原体有一定的入侵门户和定位 例如甲型肝炎病毒,可从消化道入血,经门静脉到肝,在肝细胞内寄生和繁殖。
2. 病原体必须与机体相互作用才能引起疾病 只有机体对病原体具有感受性时它们才能发挥致病作用。例如,鸡瘟病毒对人无致病作用,因为人对它无感受性。
3. 病原体作用于机体后,既改变了机体,也改变了病原体 例如致病微生物可引起机体的免疫反应,有些致病微生物自身也可发生变异,产生抗药性,改变其遗传性。

#### (二) 理化因素

此类病因包括机械力、温度(如高温引起的烧伤、低温引起的冻伤)、大气压、噪声、电离辐射、强酸、强碱、化学毒物或动植物毒性物质等。理化性因素致病常可发生在一些突然事故、特殊环境中。

物理因素的致病具有以下特点:

1. 大多数物理性致病因素只引起疾病的发生,在疾病的进一步发展它们本身不再继续起作用。
2. 它们所引起的疾病潜伏期一般较短,或者根本没有潜伏期,只有紫外线和电离辐射,由于能量在体内转化的关系,可能是例外。
3. 物理性因素的致病作用,对机体各器官组织来说,大都没有明显的选择性。

化学性因素的致病具有以下特点:



1. 不少化学性因素对机体的组织、器官有一定的选择性损伤作用。例如  $\text{CCl}_4$  主要引起肝细胞中毒等。

2. 化学性因素在整个发病过程中都起一定的作用，但一旦进入体内后，它的致病性常发生改变，它可被体液稀释、中和或被机体组织解毒。

3. 化学性因素的致病作用除同毒物本身的性质、剂量有关外，在一定程度上还决定于作用部位和整体的功能状态。

4. 除慢性中毒外，化学性因素的致病作用潜伏期一般较短。

### (三) 机体必需物质的缺乏或过多

机体的正常生命活动是依靠机体内环境中许多生理性刺激和必需物质来维持的。假如体内这些正常的刺激和必需物质缺乏或过多，就会发生功能上的改变，并且可能因此而发病，严重时甚至引起死亡。此类病因中包括维持生命活动的一些基本物质（如氧、水等），各种营养素（如糖、脂肪、蛋白质、维生素、无机盐等），某些微量元素（如氟、硒、锌、碘等）以及纤维素等。

### (四) 遗传性因素

遗传性因素直接致病主要是通过遗传物质基因的突变或染色体畸变而发生的。基因突变引起分子病。如血友病，其遗传基因位于 X 染色体上，基因突变后造成凝血因子Ⅷ缺失，导致凝血障碍，容易出血。由于其遗传基因位于 X 染色体上，所以一般男性发病，女性遗传。染色体畸变引起染色体病，目前已达数百种，如性染色体畸变导致的两性畸形等。此外，某些家族人员具有易患某种疾病的倾向，如精神分裂症、糖尿病等，此种现象称其为遗传易感性，这些人具有遗传素质，即具备易得这类疾病的遗传特征。

### (五) 先天性因素

指那些能够损害胎儿的有害因素。由先天性因素引起的疾病称为先天性疾病，如先天性心脏病，与妇女怀孕期患风疹有关。柯萨奇病毒也可能是引起某些先天性心脏病的先天性因素。有的先天性疾病是可以遗传的，如先天愚型，但有的先天性疾病并不遗传，如先天性心脏病。

### (六) 免疫因素

在某些机体中免疫系统对一些抗原刺激发生异常强烈的反应，从而导致组织、细胞的损伤和生理功能的障碍。这些异常的免疫反应称为变态反应或超敏反应。如异种血清蛋白（破伤风抗毒素等）、某些药物（青霉素等）在某些个体中引起过敏性休克；某些花粉、食物（虾、牛乳等）也可在某些个体中引起支气管哮喘、荨麻疹等变态反应性疾病；有些个体能对自身抗原发生免疫反应并引起自身组织的损害，称为自身免疫性疾病（autoimmune disease），常见者如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎等。此外，还有因体液免疫或细胞免疫缺陷引起的免疫缺陷病（immunodeficiency disease）。

### (七) 精神、心理、社会因素

近年来随着生物医学模式向生物心理社会医学模式的转换，精神、心理、社会因素引起的疾病越来越受到重视，因此如应激性疾病、变态人格、身心疾病等逐渐增多。社会因素与疾病的发生有密切关系，因为人不仅是生物学领域内的动物，而更重要的是社会范畴里的生物。因此社会因素与疾病的发生密切相关。

病因还有很多，不可能全部列出。疾病的发生可以主要由一种病因引起，也可以由多种病因同时作用或先后参与，在疾病发生、发展过程中病因也可能发生新的变化如细菌和病毒的变异，因此必须具体分析。

每种疾病一般来说都有病因，因此病因是引起疾病的必不可少的、决定疾病特异性的

因素。没有病因，不可能发生相关的疾病。目前医学领域中虽然还有不少已经存在的疾病或新发现的疾病的病因不明，这是一种暂时现象，相信随着医学科学的发展，这些疾病的病因迟早会得到阐明。

## 二、疾病发生的条件

疾病发生的条件，主要是指那些能够影响疾病发生的各种机体内外因素。它们本身虽然不能引起疾病，但是可以左右病因对机体的影响、直接作用于机体或者促进或阻碍疾病的发生。例如营养、居住条件恶劣、过度疲劳等都可以削弱机体的抵抗能力，这时如有少量不足以引起正常人得病的结核杆菌进入机体，就可引起结核病；与此相反，充足的营养、良好的生活条件、适量的体育活动等，都能增强机体对病原微生物的抵抗力，此时如有结核杆菌的侵入，也可以不发生结核病，因此在有些疾病的病因学预防中，考虑条件的作用是很重要的。

其中能加强病因作用或促进疾病发生的因素称为诱因 (precipitating factor)。诱因也是疾病发生的一种条件，如老年人中，肺部感染作为诱因，诱发心力衰竭等。此外，年龄和性别也可作为某些疾病发病的条件。例如小儿易患呼吸道和消化道传染病，这可能与小儿呼吸道、消化道的解剖生理特点和防御功能不够完善有关。妇女易患胆石病、癌病以及甲状腺功能亢进等疾病，而男子则易患动脉粥样硬化、胃癌等疾病。

必须强调，疾病发生发展中原因与条件是相对的，它是针对某个具体的疾病来说的，对于不同的疾病，同一个因素可以是某一个疾病发生的原因，也可以是另一个疾病发生的条件。例如寒冷是冻伤的原因，但也是感冒、肺炎、关节炎等疾病发生的条件，因此要阐明某一疾病的原因和条件以及认识它们在疾病发生中的作用，必须进行具体的分析和研究。

## 第三节 发 病 学

发病学 (pathogenesis) 主要研究疾病发生、发展过程中的一般规律和共同机制。

### 一、疾病发生发展的一般规律

疾病发生发展的一般规律主要是指各种疾病过程中一些普遍存在的共同的基本规律。

1. 损伤与抗损伤 损伤与抗损伤的斗争贯穿于疾病的始终，两者间相互联系又相互斗争，这是构成疾病各种临床表现，推动疾病发展的基本动力。在疾病中损伤与抗损伤作用常常同时出现，不断变化 (图 2-1)。

以烧伤为例，高温引起的皮肤、组织坏死，大量渗出引起的循环血量减少、血压下降等变化均属损伤性变化，但是与此同时体内出现一系列变化，如白细胞增加、微动脉收缩、心率加快、心输出量增加等抗损伤反应，如果损伤较轻，则通过各种抗损伤反应和恰当的治疗，机体即可恢复健康；反之，如损伤较重，抗损伤的各种措施无法抗衡损伤反应，又无恰当而及时的治疗，则病情恶化。由此可见，损伤与抗损伤的反应的斗争以及它们之间的力量对比常常影响疾病的发展方向和转归。应当强调在损伤与抗损伤之间无严格的界限，它们间可以相互转化。例如烧伤早期，小动脉、微动脉的痉挛有助于动脉血压的维持，但收缩时间过久，就会加重组织器官的缺血、缺氧，甚至造成组织、细胞的坏死和



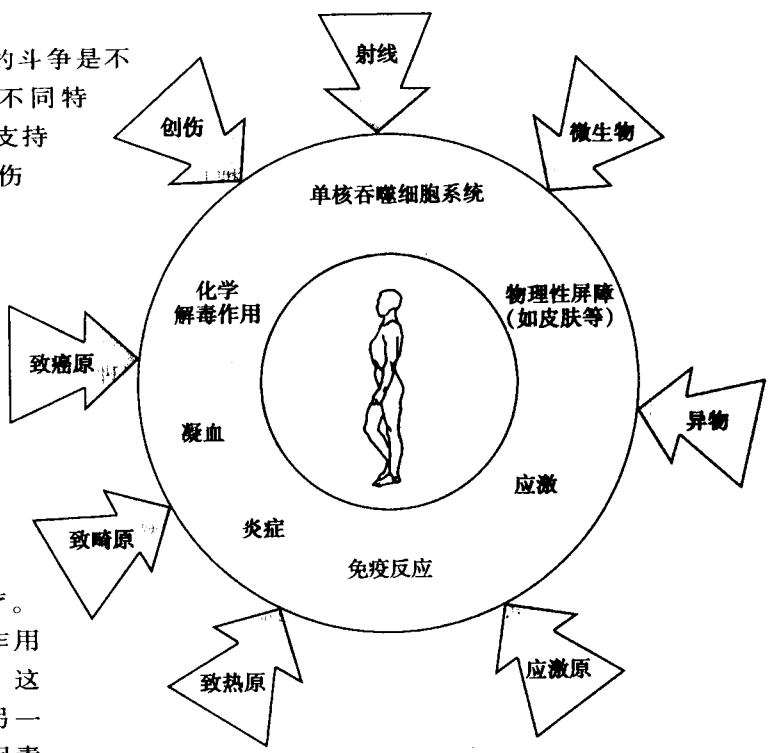
器官功能障碍。

在不同的疾病中损伤和抗损伤的斗争是不相同的，这就构成了各种疾病的不同特征。在临床疾病的防治中，应尽量支持和加强抗损伤反应而减轻和消除损伤反应，损伤反应和抗损伤反应间可以相互转化，如一旦抗损伤反应转化为损伤性反应时，则应全力消除或减轻它，以使病情稳定或好转。

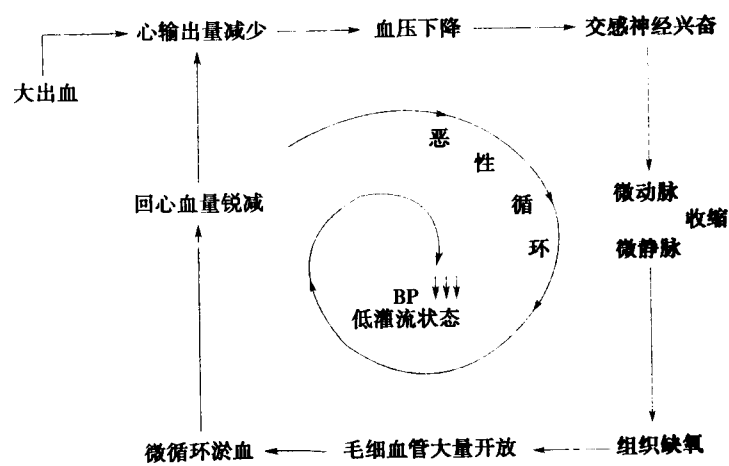
2. 因果交替 在疾病的发展过程中，原因和结果间可以相互交替和相互转化，如果善于揭露各种病理现象之间的因果联系，就会掌握疾病的发展趋向和发病的主导环节，并加以有效的治疗。在疾病的过程中，原始致病因素作用于机体后，机体产生一定的变化，这些变化在一定的条件下又会引起另一些变化，也就是说，由原始致病因素引起的后果，可以在一定的条件下转化为另一些变化的原因。由于原因和结果互相转化和交替，所以即使原始病因已不存在，上述的因果交替可推动疾病过程不断发展。因此，这种因果交替的过程常是疾病发展的重要形式。现以大出血为例，说明其发展过程中的因果交替 (图 2-2)。

疾病中因果交替规律的发展，常可形成恶性循环 (vicious cycle)，从而使疾病不断恶化，直到死亡。但如经过恰当的治疗，在疾病康复的过程中也可形成良性循环，从而促进机体的康复。在不同的疾病中以及在疾病的不同阶段，因果交替的内容是不同的。因此如果能及早采取措施在疾病发展的某一环节上打断因果转化和恶性循环，就可使疾病朝有利于康复的方向发展。

3. 局部和整体 任何疾病，基本上都是整体疾病，而各组织、器官和致病因素作用部位的病理变化，均是全身性疾病的局部表现。局部的病变可以通过神经和体液的途径影响整体，而机体的全身功能状态也可以通过这些途径影响局部病变的发展和经过。现以局部病变疖 (毛囊炎) 为例，它在局部引起充血、水肿等炎症反应，但是严重时局部病变可以通过神经体液途径影响全身，从而引起白细胞升高、发热、寒战等全身性表现。反之有时疖看似局部病变，给予单纯



●图 2-1 疾病时体内的损伤 (箭头) 与抗损伤反应 (圆圈) 内



●图 2-2 大出血时的恶性循环

的局部治疗,效果不显,仔细追查,结果发现局部的疔是全身代谢障碍性疾病——糖尿病的局部表现,只有治疗糖尿病后局部疔才会得到控制。因此在研究疾病过程中整体与局部关系时,应该认识到在每一个疾病过程中,局部和整体之间的关系,都有其各自的特征,而且随病程的发展两者间的联系又不断变化,同时还可以发生彼此间的因果转化,此时究竟是全身病变还是局部病变占主导地位,应作具体分析。

## 二、疾病发生的基本机制

疾病发生的基本机制 (mechanism) 是指参与很多疾病发病的共同机制,因此它不同于个别疾病的特殊机制。近年来由于医学基础理论的飞速发展,各种新方法新技术的应用,不同学科间的横向联系,使疾病基本机制的研究逐渐地从系统水平、器官水平、细胞水平逐步深入到分子水平。下面从神经机制、体液机制、细胞机制和分子机制四方面叙述。

### (一) 神经机制

神经系统在人体生命活动的维持和调控中起主导作用,神经系统的变化与疾病的发生发展密切相关,疾病时也常有神经系统的变化,因此神经机制参与了疾病的发病。有些病因可直接损害神经系统,如乙型脑炎病毒,此种病毒具有高度嗜神经的特性,它可直接破坏神经组织。另一些致病因子可通过神经反射引起相应器官组织的功能代谢变化,或者抑制神经递质的合成、释放和分解,促进致病因子与神经递质的结合,减弱或阻断正常递质的作用。最常见者如长期精神紧张、焦虑、烦恼导致大脑皮质功能紊乱,皮质与皮质下功能失调,导致内脏器官功能障碍。

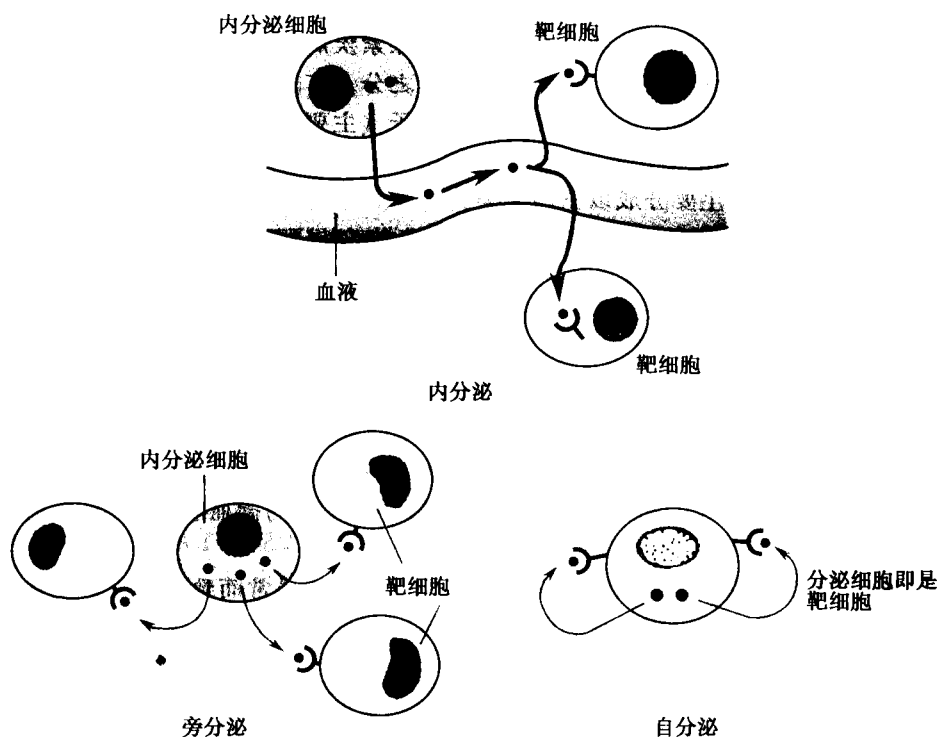
### (二) 体液机制

体液是维持机体内环境稳定的重要因素。疾病中的体液机制主要是指致病因素引起体液的质和量的变化,体液调节的紊乱造成内环境紊乱,以致疾病发生。体液调节紊乱常由各种体液性因子 (humoral factors) 数量或活性变化引起,它包括各种全身性作用的体液性因子 (如组胺、儿茶酚胺、前列腺素、激活的补体、活化的凝血、纤溶物质等) 和多种局部作用的体液性因子 (如内皮素、某些神经肽等) 以及近年来特别强调的细胞因子 (cytokines), 如白介素 (IL), 肿瘤坏死因子 (TNF) 等。体液性因子通过以下三种方式作用于靶细胞: ①内分泌 (endocrine): 体内一些特殊的分泌细胞分泌的各种化学介质如激素,通过血液循环输送到身体的各个部分,被远距离靶细胞上的受体识别并发挥作用; ②旁分泌 (paracrine): 某些分泌的信息分子由于很快被吸收或破坏,故只能对邻近的靶细胞起作用,如神经递质及部分血管活性物质 (如 NO、内皮素) 等; ③自分泌 (autocrine): 细胞能对它们自身分泌的信息分子起反应,即分泌细胞和靶细胞为同一细胞,许多生长因子能以这种方式起作用 (图 2-3)。

疾病发生发展中体液机制与神经机制常常同时发生,共同参与,故常称其为神经体液机制,例如,在经济高度发达的社会里,部分人群受精神或心理的刺激可引起大脑皮层和皮层下中枢 (主要是下丘脑) 的功能紊乱,使调节血压的血管运动中枢的反应性增强,此时交感神经兴奋,去甲肾上腺素释放增加,导致小动脉紧张性收缩;同时,交感神经活动亢进,刺激肾上腺髓质兴奋而释放肾上腺素,使心率加快,心输出量增加,并且因肾小动脉收缩,促使肾素释放,血管紧张素-醛固酮系统激活,血压升高,这就是高血压发病中的一种神经体液机制。

### (三) 组织细胞机制

致病因素作用于机体后可以直接或间接作用于组织、细胞,造成某些细胞的功能代谢



●图 2-3 体液性因子作用的方式

障碍，从而引起细胞的自稳调节紊乱。某些病因如外力、高温等，可直接无选择地损伤组织、细胞；但另一些病因又可直接有选择性地损伤组织、细胞，如肝炎病毒侵入肝细胞、疟原虫侵犯红细胞等。致病因素引起的细胞损伤除直接的破坏外，主要表现为细胞膜功能障碍和细胞器功能障碍。细胞膜功能障碍中膜上的各种离子泵（如钠泵即  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶、钙泵即  $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$  酶等）较为重视，当这些担负离子主动转运的泵功能失调时，细胞内外离子失衡，造成细胞内  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  大量积聚、细胞水肿，甚至死亡，这是导致有关器官功能障碍的重要机制。细胞器的功能障碍中，线粒体重要，在有关病因作用下，线粒体功能障碍主要表现为氧化还原电位下降，辅酶 II 不能再生，各种酶系统受抑制，特别是丙酮酸脱氢酶系统催化过程发生障碍，阻碍丙酮酸脱氢、脱羧生成乙酰辅酶 A，抑制葡萄糖、脂肪及酮体进入三羧酸循环，此时因能量不足，造成严重的细胞功能障碍。此外，ATP 生成减少还可以明显抑制 cAMP 酶，影响 cAMP 生成，使依赖 cAMP 作为第二信使的激素不能发挥其调节作用，最终导致细胞死亡。

#### (四) 分子机制

细胞内含有许多分子，这些分子包括大分子多聚体与小分子物质。细胞内的大分子多聚体主要是蛋白质和核酸，而蛋白质和核酸是有机体生命现象的主要分子基础，生命的信息储存于核酸；构成生命过程的化学反应则是由蛋白质调节、控制的。

各种致病原因无论通过何种途径引起疾病，在疾病过程中都会以各种形式表现出分子水平上大分子多聚体与小分子的异常，反之，分子水平的异常变化又会在不同程度上影响正常生命活动，因此近年来从分子水平研究生命现象和疾病的发生机制引起了人们极大的重视，它使我们对疾病时形态、功能、代谢变化的认识以及对疾病本质的认识进入了一个

新阶段。这就是近年来出现的分子病理学 (molecular pathology) 或分子医学 (molecular medicine)。

分子病理学是在研究生命现象的分子基础上, 探索疾病及其康复过程中出现的细胞生物学与分子生物学现象。分子病理学有广义和狭义之分。广义的分子病理学研究所有疾病的分子机制, 狭义的分子病理学主要研究生物大分子 (主要是核酸与蛋白质) 在疾病机制中的作用。所谓分子病 (molecular disease) 是指由于 DNA 遗传性变异引起的一类以蛋白质异常为特征的疾病。它主要分成以下四大类:

1. 酶缺陷所致的疾病 主要是指由于 DNA 遗传变异所致的疾病引起的酶蛋白异常。如 I 型糖原沉积病, 它是由于编码 6-磷酸-葡萄糖脱氢酶的基因发生突变, 造成该酶缺乏, 因此 6-磷酸-葡萄糖无法酶解为葡萄糖, 反而经可逆反应转化为糖原, 并沉积于肝脏。

2. 血浆蛋白和细胞蛋白缺陷所致的疾病 如镰刀细胞性贫血, 它就是由于血红蛋白的珠蛋白分子中  $\beta$ -肽链氨基端第 6 位的谷氨酸为缬氨酸异常取代, 由于谷氨酸具有亲水特征而缬氨酸具有疏水性, 因此发生异常取代后使血红蛋白光面的亲水性降低, 血红蛋白的稳定性破坏。在血氧分压降低的情况下 (或在血氧分压较低的微血管中), 异常血红蛋白连接形成棒状晶体, 从而使红细胞扭曲呈镰刀状。

3. 受体病 由于受体基因突变使受体缺失、减少或结构异常而致的疾病称受体病。它又可分为遗传性受体病 (如家族性高胆固醇血症等) 和自身免疫性受体病 (如重症肌无力等) 两种。

4. 膜转运障碍所致的疾病 这是一类由于基因突变引起特异性载体蛋白缺陷而造成膜转运障碍的疾病。目前了解得最多的是肾小管上皮细胞的转运障碍, 表现为肾小管重吸收功能失调, 例如, 胱氨酸尿症 (cystinuria), 此种患者的肾小管上皮细胞对胱氨酸、精氨酸、鸟氨酸与赖氨酸转运发生障碍, 这四种氨基酸是经同一载体转运的, 因此当此转运系统的载体蛋白发生遗传性缺陷时, 靠其转运的氨基酸就不能被肾小管重吸收, 因此, 随尿排出, 形成胱氨酸尿症。

人体细胞中含有 23 对染色体,  $3 \times 10^9$  个碱基对, 它们控制着细胞的各种功能、代谢变化, 分析这些碱基对的序列、鉴定各种基因的位置、功能与破译人类遗传信息密切相关。这就是人类基因组计划 (human genome project)。近年来, 随着基因研究的深入, 人类基因组计划已经付诸实施, 检测特异性致病基因的研究已经开始。某些疾病 (如糖尿病、高血压等) 相关基因 (disease-associated gene) 或易感基因 (susceptibility gene) 的寻找也已取得重要进展, 因此出现了基因病 (gene disease) 的新概念。所谓基因病主要是指基因本身突变、缺失或其表达调控障碍引起的疾病, 如果由一个致病基因引起的基因病称单基因病 (mono-gene disease or single gene disorder), 如多囊肾, 主要是由于常染色体 16p13.3 处存在有缺陷的等位基因 PKD1 所引起的显性遗传。如由多个基因共同控制其表型性状的疾病称多基因病 (polygenic disease 或 multigene disease)。此时多个基因的作用可以相加、协同或相互抑制。由于这些基因的作用也受环境因素的影响, 因此多基因病也称多因素疾病 (multifactorial disease)。高血压、冠心病、糖尿病等均属此类疾病。

总之, 当前后基因组时代已经到来, 基因学 (genetics)、基因组学 (genomics) 及蛋白质组学 (proteomics) 的知识与方法已融合到疾病的研究中, 因此从分子医学角度看, 疾病时形态和功能的异常, 是某些特定蛋白质结构或功能的变异, 而这些蛋白质又是细胞核中相应基因对细胞受体和受体后信号转导出应答反应的产物, 因此基因及其表达调控状况是决定身体健康或疾病的基础。

## 第四节 疾病的转归

疾病都有一个发生发展的过程,大多数疾病发生发展到一定阶段后终将结束,这就是疾病的转归。

疾病的转归 (prognosis) 有康复和死亡两种形式。疾病的转归如何,主要取决于致病因素作用于机体后发生的损伤与抗损伤反应的力量对比,正确而及时的治疗可影响疾病的转归。

1. 康复 (rehabilitation) 分成完全康复与不完全康复两种。完全康复主要是指疾病时所发生的损伤性变化完全消失,机体的自稳调节恢复正常、不完全康复是指疾病时的损伤性变化得到控制,但基本病理变化尚未完全消失,经机体代偿后功能代谢恢复,主要症状消失,有时可留后遗症。

2. 死亡 (death) 长期以来,一直把心跳呼吸的永久性停止作为死亡的标志。根据传统的观念,死亡是一个过程,包括濒死期、临床死亡期与生物学死亡期。但是近年来随着复苏 (resuscitation) 技术的普及与提高、器官移植的开展,对死亡有了新的认识。目前一般认为死亡是指机体作为一个整体的功能永久停止,但是并不意味着各器官组织同时均死亡。因此近年来提出了脑死亡 (brain death) 的概念。目前一般均以枕骨大孔以上全脑死亡作为脑死亡的标准。一旦出现脑死亡,就意味着人的实质性死亡。因此脑死亡成了近年来判断死亡的一个重要标志。

脑死亡一般应该符合以下标准:

(1) 呼吸心跳停止。特别是自主呼吸停止,此时需要不停地进行人工呼吸。由于脑干是心跳呼吸的中枢,脑干死亡以心跳呼吸停止为标准,但是近年来由于医疗技术水平不断提高和医疗仪器设备的迅速发展,呼吸心跳都可以用人工维持,但心肌因有自发的收缩能力,所以在脑干死亡后的一段时间里还有微弱的心跳,而呼吸必须用人工维持,因此把自主呼吸停止作为临床脑死亡的首要指标。

(2) 不可逆性深昏迷。无自主性肌肉活动;对外界刺激毫无反应,但此时脊髓反射仍可存在。

(3) 脑干神经反射消失 (如瞳孔对光反射、角膜反射、咳嗽反射、吞咽反射等均消失)。

(4) 瞳孔散大或固定。

(5) 脑电波消失,呈平直线。

(6) 脑血液循环完全停止 (经脑血管造影或经颅脑多普勒超声诊断)。

脑死亡一旦确立,这就意味着在法律上已经具备死亡的合法依据,它可协助医务人员判断死亡时间和确定终止复苏抢救的界线。此外,也为器官移植创造了良好的时机和合法根据,因为对脑死亡者借助呼吸、循环辅助装置,在一定时间内维持器官组织低水平的血液循环,可为器官移植手术提供良好的供者,用此种器官移植给受者,效果较佳。因此用脑死亡作为死亡的标准是社会发展的需要,但是宣告脑死亡一定要十分慎重。

3. 临终关怀与安乐死 临终关怀是指为临终病人及其家属提供医疗、护理、心理、社会等方法的全方位服务与照顾,使病人在较为安详、平静中接纳死亡。为此现在国内已出现一些临终关怀医院。

安乐死是指患有不治之症的病人在濒死状态时,为了免除其精神和躯体上的极端痛苦,用医学方法结束生命。虽然安乐死提出多年,但因其涉及众多的医学、社会学和伦理学问题尚未解决,因此许多国家 (包括我国) 尚未通过立法施行。

(金惠铭)

1. 中华医学会中华医学杂志编辑委员会. 我国脑死亡标准 (草案) 专家研讨会纪要. 中华医学杂志, 1999, 79 (10): 728.
2. 罗大力, 张乃嵩, 杨宝峰, 等. 关于病因学的研究. 医学与哲学, 1997, 18 (2): 682.
3. Porth CM. Pathophysiology: Concept of altered health states. 6th ed. Lippincott, Williams and Willins Inc., 2002, 562-564.
4. McCance KL, Huether SE. Pathophysiology: The biologic basis for disease in adults and children. 4th ed. Mosby Inc. St. Louis, Missouri, 2002, 1483-1491.
5. Mcphee SJ, Lingappa VR, Ganong WF. Pathophysiology of disease. 4th ed. New York: Lange Medical Book, McGraw-Hill, 2003, 1492-1496.
6. Cathebras P. What is disease? Rev Med Intern, 1997, 18 (10): 809.
7. Stehberns WE. The concept of cause in disease. J Chron Dis, 1985, 38 (11): 947-950.
8. Huether SE, McCance KL. Understanding Pathophysiology. St. Louis, Mosby, 2000, 1-63.
9. Copstead LC, Banasik JL. Pathophysiology. Elsevier, Saunders, 2005, 1-22.

# 第三章 水、电解质代谢紊乱

## 第一节 水、钠代谢障碍

### 一、正常水、钠代谢

水是机体的重要组成成分和生命活动的必需物质，人体的新陈代谢是在体液环境中进行的。体液是由水和溶解于其中的电解质、低分子有机化合物以及蛋白质等组成，广泛分布于组织细胞内外。分布于细胞内的液体称细胞内液（intracellular fluid, ICF），它的容量和成分与细胞的代谢和生理功能密切相关。浸润在细胞周围的是组织间液（interstitial fluid），其与血浆（血管内液）共同构成细胞外液（extracellular fluid, ECF）。细胞外液构成了人体的内环境，是沟通组织细胞之间和机体与外界环境之间的媒介。为了保证新陈代谢的正常进行和各种生理功能的发挥，维持内环境相对稳定是必需的。

体内水的容量及电解质的成分和浓度是通过机体的自稳调节机制控制在一个相对稳定的、较窄的范围内，疾病和外界环境的剧烈变化常会引起水、电解质平衡的紊乱，从而导致体液的容量、分布、电解质浓度和渗透压的变化。这些紊乱得不到及时纠正，常会引起严重后果，甚至危及生命，故水和电解质问题在临床上具有十分重要的意义，纠正水和电解质紊乱的输液疗法是临床上经常使用和极为重要的治疗手段。

#### （一）体液的容量和分布

成人体液总量占体重的 60%，其中细胞内液约占体重的 40%，细胞外液占体重的 20%，细胞外液中的血浆约占体重的 5%，其余 15% 为组织间液。组织间液中有极少的一部分分布于一些密闭的腔隙（如关节囊、颅腔、胸膜腔、腹膜腔）中，为一特殊部分，也称第三间隙液。由于这一部分是由上皮细胞分泌产生的，又称为跨细胞液（transcellular fluid）。

体液总量的分布因年龄、性别、胖瘦而不同。从婴儿到成年人，体液量占体重的比例逐渐减少。新生儿体液量约占体重的 80%，婴儿占 70%，学龄儿童约占 65%，成年人占 60%。另一方面，体液总量随脂肪的增加而减少，脂肪组织含水量约为 10%~30%，而肌肉组织的含水量约为 25%~80%，因此肥胖的人体液总量占体重的比例比瘦的人少，瘦人对缺水有更大的耐受性。

#### （二）体液的电解质成分

细胞内液和细胞外液电解质成分有很大的差异。细胞外液的组织间液和血浆的电解质在构成和数量上大致相等，在功能上可以认为是一个体系，阳离子主要是  $\text{Na}^+$ ，其次是  $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  等，阴离子主要是  $\text{Cl}^-$ ，其次是  $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  及有机酸和蛋白质，两者的主要区别在于血浆含有较高浓度的蛋白质（7%），而组织间液的蛋白质含量仅为 0.05%~0.35%，这与蛋白质不易透过毛细血管进入组织间液有关，其对维持血浆胶体渗透压、稳定血管内液（血容量）有重要意义。

细胞内液中， $\text{K}^+$  是重要的阳离子，其次是  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$ ， $\text{Na}^+$  的浓度远低于细胞外液。主要阴离子是  $\text{HPO}_4^{2-}$  和蛋白质，其次是  $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  等。各部分体液中所含阴、阳离子数的总和是相等的，并保持电中性，如果以总渗透压计算，细胞内外液也是基本相等的。绝大多数电解质在体液中是游离状态。

### (三) 体液的渗透压

溶液的渗透压取决于溶质的分子或离子的数目，体液内起渗透作用的溶质主要是电解质。血浆和组织间液的渗透压 90%~95%来源于单价离子  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  和  $\text{HCO}_3^-$ ，剩余的 5%~10%由其他离子如葡萄糖、氨基酸、尿素以及蛋白质等构成。血浆蛋白质所产生的渗透压极小，仅占血浆总渗透压的 1/200，与血浆晶体渗透压相比微不足道，但由于其不能自由通透毛细血管壁，因此对于维持血管内外液体的交换和血容量具有十分重要的作用。通常血浆渗透压在 280~310mmol/L 之间，在此范围里称等渗，低于此范围的称低渗，高于此范围的称高渗。

维持细胞内液渗透压的离子主要是  $\text{K}^+$  与  $\text{HPO}_4^{2-}$ ，尤其是  $\text{K}^+$ 。细胞内液的电解质若以 mmol/L 为单位计算，与细胞外液的渗透压基本相等。

### (四) 水的生理功能和水平衡

1. 水的生理功能 水是机体中含量最多的组成成分，是维持人体正常生理活动的重要营养物质之一，水的生理功能是多方面的：

(1) 促进物质代谢：水既是一切生化反应的场所，又是良好的溶剂，能使物质溶解，加速化学反应，有利于营养物质的消化、吸收、运输和代谢废物的排泄。水本身也参与水解、水化、加水脱氧等重要反应。

(2) 调节体温：水的比热大，能吸收代谢过程中产生的大量热能而体温不至于升高。水的蒸发热大，1g 水在 37℃ 完全蒸发需要吸收 2.4kJ 热量，所以蒸发少量的汗就能散发大量的热量。水的流动性大，能随血液迅速分布全身，而且三部分体液中水的交换非常迅速，使得物质代谢中产生的热量能够在体内迅速均匀分布。因为水有这些特点，所以水可以调节体温和维持产热和散热的平衡。

(3) 润滑作用：泪液可以防止眼球干燥而有利于眼球转动，唾液可保持口腔和咽部湿润而有利于吞咽，关节囊的滑液有利于关节转动，胸膜和腹膜腔的浆液可减少组织间的摩擦等都与水的润滑作用有关。

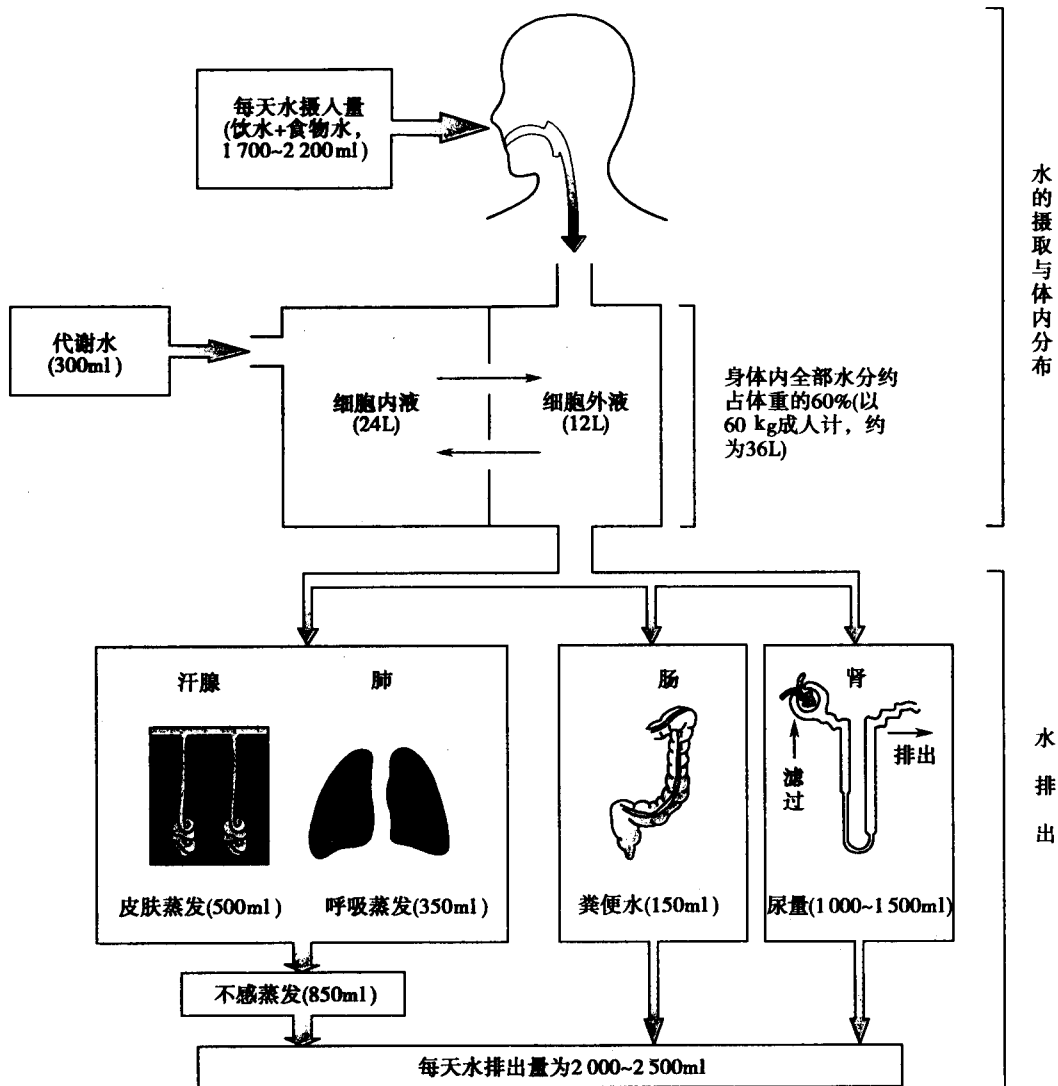
(4) 体内的水有相当大的一部分是以结合水的形式存在（其余的以自由水的形式存在）。这些结合水与蛋白质、黏多糖和磷脂等相结合，发挥其复杂的生理功能。各种组织器官含自由水和结合水的比例不同，因而坚实程度各异，心脏含水 79%，比血液仅少 4%（血液含水 83%），但由于心脏主要含结合水，故它的形态坚实柔韧，而血液则循环流动。

2. 水平衡 正常人每天水的摄入和排出处于动态平衡之中。水的来源有饮水、食物水、代谢水。成人每天饮水量波动于 1 000~1 300ml 之间，食物水含量约 700~900ml。糖、脂肪、蛋白质等营养物质在体内氧化生成的水称为代谢水，每天约 300ml（每 100g 糖氧化时产生 60ml，每 100g 脂肪可产生 107ml，每 100g 蛋白质可产生 41ml），在严重创伤如挤压综合征时大量组织破坏可使体内迅速产生大量内生水。每破坏 1kg 肌肉约可释放水 850ml。

机体排出水分的途径有四个，即消化道（粪）、皮肤（显性汗和非显性蒸发）、肺（呼吸蒸发）和肾（尿）。每天由皮肤蒸发的水（非显性汗）约 500ml，通过呼吸蒸发的水分约 350ml。前者仅含少量电解质，而后者几乎不含电解质，故这两种蒸发排出的水分可以当作纯水来看待。在显性出汗时汗液是一种低渗溶液，含  $\text{NaCl}$  约为 0.2%，并含有少量的  $\text{K}^+$ ，因此，在炎夏或高温环境下活动导致大量出汗时，会伴有电解质的丢失。健康成人每日经粪便排出的水分约为 150ml，由尿排出的水分约为 1 000~1 500ml。必须指出，正常成人每天至少必须排出 500ml 尿液才能清除体内的代谢废物。因为成人每日尿液中的固体物质（主要是蛋白质代谢终产物以及电解质）一般不少于 35g，尿液最大浓度为 6g%~8g%，所以每天排出 35g 固体溶质的最低尿量为 500ml，再加上非显性汗和呼吸蒸发以及粪便排水量，则每天最低排出的水量为 1 500ml。要维持水分出入量的平衡，每天需水约 1 500~



2 000ml, 称日需要量。在正常情况下每日水的出入量保持平衡 (图 3-1)。尿量则视水分的摄入情况和其他途径排水的多少而增减。



● 图 3-1 正常人每日水的摄入和排出量

#### (五) 电解质的生理功能和钠平衡

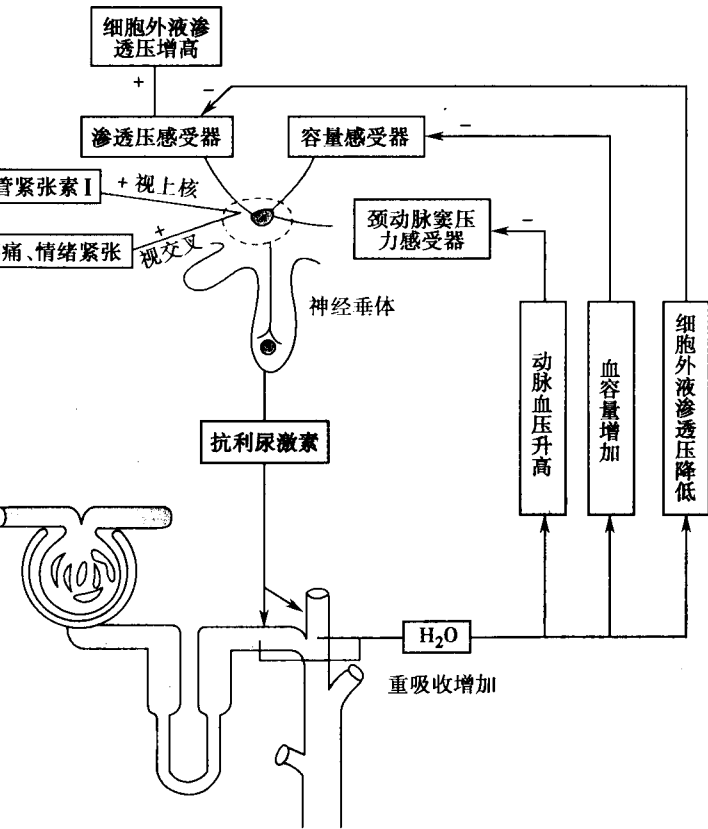
机体的电解质分为有机电解质 (如蛋白质) 和无机电解质 (即无机盐) 两部分。形成无机盐的主要金属阳离子为  $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$  和  $Mg^{2+}$ , 主要阴离子则为  $Cl^-$ 、 $HCO_3^-$ 、 $HPO_4^{2-}$  等。无机电解质的主要功能是维持体液的渗透压平衡和酸碱平衡; 维持神经、肌肉和心肌细胞的静息电位并参与其动作电位的形成; 参与新陈代谢和生理功能的活动等。

正常成人内含钠总量为 40~50mmol/kg, 其中 60%~70%是可以交换的, 约 40%是不可交换的, 主要结合于骨骼的基质。总钠的 50%左右存在于细胞外液, 10%左右存在于细胞内液。血清  $Na^+$  浓度的正常范围是 130~150mmol/L, 细胞内液中的  $Na^+$  浓度仅为 10mmol/L 左右。成人每天饮食摄入钠约 100~200mmol。天然食物中含钠甚少, 故人们摄

入的钠主要来自食盐。摄入的钠几乎全部由小肠吸收， $\text{Na}^+$ 主要经肾随尿排出。摄入多，排出亦多；摄入少，排出亦少。正常情况下排出和摄入钠量几乎相等。此外，随着汗液的分泌也可排出少量的钠，钠的排出通常也伴有氯的排出。

(六) 体液容量及渗透压的调节

细胞外液容量和渗透压相对稳定是通过神经—内分泌系统的调节实现的。渗透压感受器主要分布在下丘脑视上核和室旁核。正常渗透压感受器阈值为  $280\text{mmol/L}$ ，当成人细胞外液渗透压有  $1\%\sim 2\%$ 变动时，就可以影响抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH) 的释放。非渗透性刺激，即血容量和血压的变化可通过左心房和胸腔大静脉处的容量感受器和颈动脉窦、主动脉弓的压力感受器而影响 ADH 的分泌 (图 3-2)。在一般情况下，不会因为喝水和吃盐的多少而使细胞外液的渗透压发生显著的改变。当机体内水分不足或摄入较多的食盐而使细胞外液的渗透压升高时，则刺激下丘脑的视上核渗透压感受器和侧面的口渴中枢，产生兴奋。也可反射性引起口渴的感觉，机体会主动饮水以补充水的不足。另一方面促使 ADH 的分泌增多，ADH 与远端小管和集合管上皮细胞管周膜上的  $\text{V}_2$  受体结合后，激活膜内的腺苷酸环化酶，促使 cAMP 升高并进一步激活上皮细胞的蛋白激酶，蛋白激酶的激活使靠近管腔膜含有水通道的小泡镶嵌在管腔膜上，增加了管腔膜上的水通道，增加了水通道的通透性，从而加强肾远端小管和集合管对水的重吸收，减少水的排出；同时抑制醛固酮的分泌，减弱肾小管对  $\text{Na}^+$  的重吸收，增加  $\text{Na}^+$  的排出，降低了  $\text{Na}^+$  在细胞外液的浓度，使已升高的细胞外液渗透压降至正常。



●图 3-2 抗利尿激素的调节及其作用示意图

反之，当体内水分过多或摄盐不足而使细胞外渗透压降低时，一方面通过抑制 ADH 的分泌，减弱肾远端小管和集合管对水的重吸收，使水分排出增多；另一方面促进醛固酮的分泌 (图 3-3)，加强肾小管对  $\text{Na}^+$  的重吸收，减少  $\text{Na}^+$  的排出，从而使细胞外液中的  $\text{Na}^+$  浓度增高，结果已降低的细胞外液渗透压增至正常。在正常条件下，尿量具有较大的变动范围 ( $500\sim 2000\text{ml}$ )，说明肾在调节水的平衡上有很大的潜力。只有在肾功能严重障碍时，对水的总平衡才有较大影响。实验证明，细胞外液容量的变化可以影响机体对渗透压变化的敏感性。许多血容量减少的疾病，其促使 ADH 分泌的作用远超过血浆晶体渗透压降低对 ADH 分泌的抑制，说明机体优先维持正常的血容量。其他因素，如精神紧张、疼痛、创伤以及某些药物和体液因子，如氯磺丙脲、长春新碱、环磷酸胺、血管紧张素 II 等也能促使

```

    graph TD
      A[循环血量减少] --> B[肾动脉压下降  
致密斑钠负荷减少  
交感神经兴奋]
      B -- "+" --> C[肾近球细胞]
      C --> D[肾素]
      D --> E[血中血管紧张素原]
      E --> F[血管紧张素 I (10肽)]
      F -- "转换酶" --> G[血管紧张素 II (8肽)]
      G --> H[血管收缩]
      G -- "+" --> I[肾上腺]
      G -- "+" --> J[醛固酮]
      G -- "+" --> K[肾小管对钠及水的重吸收]
      L[各种肽酶] --> M[无活性物质]
      N[细胞外液  
[K+] ↑ [Na+] ↓] -- "+" --> I
      I -- "+" --> J
      J --> K
      K --> O[循环血量增加]
      O --> P[肾动脉压升高]
      P --> C
  
```

水通道蛋白 (aquaporins, AQP) 是一组构成水通道与水通透有关的细胞膜转运蛋白, 广泛存在于动物、植物及微生物界。目前已经发现的约有 200 余种 AQP 存在于不同的物种中, 其中至少有 13 种 AQP 亚型 (AQP 0、AQP 1、AQP 2、AQP 3、AQP 4、AQP 5、AQP 6、AQP 7、AQP 8、AQP 9、AQP 10、AQP 11、AQP 12) 存在于哺乳动物体内。它们大体上可分为两类: AQP 0、AQP 1、AQP 2、AQP 4、AQP 5、AQP 6、AQP 8、AQP 11、AQP 12 对水有选择性; AQP 3、AQP 7、AQP 9、AQP 10 则是水、甘油、尿素等小分子的共同通道。每种 AQP 有其特异性的组织分布。不同的 AQP 在肾脏和其他器官的水吸收和分泌过程中有着不同的作用和调节机制。AQP 1 位于红细胞膜上, 生理状态下有利于红细胞在渗透压变化的情况下, 如通过髓质高渗区时得以生存。此外 AQP 1 也位于近端小管髓祥降支管腔膜和基膜以及降支直小血管管腔膜和基膜, 对水的运输和通透发挥调节作用。AQP 2 和 AQP 3 位于集合管, 在肾脏浓缩机制中起重要作用。当 AQP 2 发生功能缺陷时, 将导致尿崩症。拮抗 AQP 3 可产生利尿反应。AQP 4 位于集合管主细胞基质侧, 可能提供水流出通道。在脑内也有 AQP 4 的分布, 敲除 AQP 4 基因的小鼠很难发生脑水肿, 说明 AQP 4 与脑水肿的发生有关。AQP 5 主要分布于泪腺和颌下腺, 可能的作用是提供分泌通道。在肺泡上皮 I 型细胞也有 AQP 5 分布, 其对肺水肿的发生有一定作用。AQP 0 是眼晶状体纤维蛋白的主要成分 (占 60%), 现认为其对水通透的特性是维持晶状体水平衡的机制, 改变 AQP 0 功能可能会导致晶状体水肿和白内障。AQP 6 可能是一种离子通道, 除水外, 尚可通过  $\text{CO}_2$ 、 $\text{NH}_3$ 、 $\text{NO}$  等气体分子。AQP 7 位于肾脏及脂肪细胞上, 与水 and 脂肪代谢有关, 其表达受肾上腺素的调节。AQP 8 主要分布于胰腺和结肠等组织, 可能参与胰液的分泌和结肠水分的重吸收, AQP 9 在肝脏和白细胞表达, 参与嘌呤的转运。AQP 10 分布于小肠。AQP 11 分布于睾丸、肾脏和肝脏。AQP 12 分布于胰腺。

19

当 ADH 释放入血进入循环后, 最终与集合管主细胞管周膜上的  $V_2R$  结合, 并通过耦联的三磷酸鸟苷结合蛋白 (GTP-binding protein, 或称 G 蛋白), 激活腺苷酸环化酶使细胞内 cAMP 增高, 再依次激活 cAMP 依赖的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)。PKA 使主细胞管腔膜下的胞浆囊泡中的 AQP 2 发生磷酸化, 触发含 AQP 2 的胞浆囊泡向管腔膜转移并融合嵌入管腔膜, 致管腔膜上 AQP 2 密度增加, 对水的通透性提高, 继而通过胞饮作用, 将水摄入胞浆, 由存在于管周膜上持续活化的 AQP 3 或 AQP 4 在髓质渗透压梯度的驱使下将水转运到间质, 再由直小血管带走。ADH 与  $V_2R$  解离后, 管腔膜上的 AQP 2 重新回到胞浆囊泡。如果 ADH 水平持续增高 (数小时或更长) 可使 AQP 2 基因活化, 转录及合成增加, 从而提高集合管 AQP 2 的绝对数量, 有利于水的重吸收。

总之, 水通道蛋白的发现对于水代谢的研究有重要意义, 随着对 AQP 研究的深入, 人们对全身水代谢的生理过程和水平衡紊乱的机制将会有更多新的认识。

## 二、水钠代谢障碍的分类

水、钠代谢障碍往往是同时或相继发生, 并且相互影响, 关系密切, 故临床上常将两者同时考虑。在分类时, 一般是根据渗透压或者血钠的浓度及体液容量来分, 常见的分类方法有以下两种。

### (一) 根据体液的渗透压

1. 低渗性脱水。
2. 高渗性脱水。
3. 等渗性脱水。
4. 低渗性水过多 (水中毒)。
5. 高渗性水过多 (盐中毒)。
6. 等渗性水过多 (水肿)。

### (二) 根据血钠的浓度和体液容量来分

1. 低钠血症 根据体液容量又可分为:
  - (1) 低容量性低钠血症。
  - (2) 高容量性低钠血症。
  - (3) 等容量性低钠血症。
2. 高钠血症 根据体液容量又可分为:
  - (1) 低容量性高钠血症。
  - (2) 高容量性高钠血症。
  - (3) 等容量性高钠血症。
3. 正常血钠性水紊乱 根据体液容量又可分为:
  - (1) 等渗性脱水。
  - (2) 水肿。

## 三、低钠血症

低钠血症 (hyponatremia) 是指血清  $Na^+$  浓度  $<130\text{mmol/L}$ , 伴有或不伴有细胞外液容量的改变, 是临床上常见的水、钠代谢紊乱。

### (一) 低容量性低钠血症

低容量性低钠血症 (hypovolemic hyponatremia) 特点是失  $\text{Na}^+$  多于失水, 血清  $\text{Na}^+$  浓度  $< 130\text{mmol/L}$ , 血浆渗透压  $< 280\text{mmol/L}$ , 伴有细胞外液量的减少。也可称为低渗性脱水 (hypotonic dehydration)。

1. 原因和机制 常见的原因是肾内或肾外丢失大量的液体或液体积聚在“第三间隙” (third space) 后处理措施不当所致, 如只给水而未给电解质平衡液。

#### (1) 经肾丢失

1) 长期连续使用高效利尿药, 如速尿、利尿酸、噻嗪类等, 这些利尿剂能抑制髓袢升支对  $\text{Na}^+$  的重吸收。

2) 肾上腺皮质功能不全: 由于醛固酮分泌不足, 肾小管对钠的重吸收减少。

3) 肾实质性疾病: 如慢性间质性肾疾患可使髓质正常间质结构破坏, 使肾髓质不能维持正常的浓度梯度和髓袢升支功能受损等。均可使  $\text{Na}^+$  随尿液排出增加。

4) 肾小管酸中毒: 肾小管酸中毒 (renal tubular acidosis, RTA) 是一种以肾小管排酸障碍为主的疾病。主要发病环节是集合管分泌  $\text{H}^+$  功能降低,  $\text{H}^+-\text{Na}^+$  交换减少, 导致  $\text{Na}^+$  随尿排出增加, 或由于醛固酮分泌不足, 也可导致  $\text{Na}^+$  排出增多。

#### (2) 肾外丢失

1) 经消化道失液: 如呕吐、腹泻导致大量含  $\text{Na}^+$  的消化液丧失。

2) 液体在第三间隙积聚: 如胸膜炎形成大量胸水, 腹膜炎、胰腺炎形成大量腹水等。

3) 经皮肤丢失: 大量出汗、大面积烧伤可导致液体和  $\text{Na}^+$  的大量丢失。

#### 2. 对机体的影响

(1) 细胞外液减少, 易发生休克: 低容量性低钠血症主要特点是细胞外液量减少。由于丢失的主要是细胞外液, 严重者细胞外液量将显著下降, 同时由于低渗状态, 水分可从细胞外液向渗透压相对较高的细胞内转移, 从而进一步减少细胞外液量, 并且因为液体的转移, 致使血容量进一步减少, 故容易发生低血容量性休克。外周循环衰竭症状出现较早, 患者有直立性眩晕、血压下降、四肢厥冷、脉搏细速等症状。

(2) 血浆渗透压降低, 无口渴感, 饮水减少, 故机体虽缺水, 但却不思饮, 难以自觉从口服补充液体。同时, 由于血浆渗透压降低, 抑制渗透压感受器, 使 ADH 分泌减少, 远端小管和集合管对水的重吸收也相应减少, 导致多尿和低比重尿。但在晚期血容量显著降低时, ADH 释放增多, 肾小管对水的重吸收增加, 可出现少尿。

(3) 有明显的失水体征: 由于血容量减少, 组织间液向血管内转移, 使组织间液减少更为明显, 因而病人皮肤弹性减退, 眼窝和婴幼儿囟门凹陷。

(4) 经肾失钠的低钠血症患者, 尿钠含量增多, 如果是肾外因素所致者, 则因低血容量所致的肾血流量减少而激活肾素—血管紧张素—醛固酮系统, 使肾小管对钠的重吸收增加, 结果导致尿  $\text{Na}^+$  含量减少。

#### 3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病, 去除病因。

(2) 适当的补液。

(3) 原则上给予等渗液以恢复细胞外液容量, 如出现休克, 要按休克的处理方式积极抢救。

### (二) 高容量性低钠血症

高容量性低钠血症 (hypervolemic hyponatremia) 的特点是血钠下降, 血清  $\text{Na}^+$  浓度  $< 130\text{mmol/L}$ , 血浆渗透压  $< 280\text{mmol/L}$ , 但体钠总量正常或增多, 患者有水潴留使体液量明显增多, 故又称之为水中毒 (water intoxication)。

1. 原因和机制 主要原因是由于过多的低渗性体液在体内滞留造成细胞内外液量都增多, 引起重要器官功能严重障碍。

(1) 水的摄入过多: 如用无盐水灌肠, 肠道吸收水分过多、精神性饮水过量和持续性大量饮水等。另外, 静脉输入含盐少或不含盐的液体过多过快, 超过肾脏的排水能力。因婴幼儿对水、电解质调节能力差, 更易发生水中毒。

(2) 水排出减少: 多见于急性肾功能衰竭, ADH 分泌过多, 如恐惧、疼痛、失血、休克、外伤等, 由于交感神经兴奋性解除了副交感神经对 ADH 分泌的抑制。

在肾功能良好的情况下, 一般不易发生水中毒, 故水中毒最常发生于急性肾功能不全的病人而又输液不恰当时。

## 2. 对机体的影响

(1) 细胞外液量增加, 血液稀释。

(2) 细胞内水肿: 血  $\text{Na}^+$  浓度降低, 细胞外液低渗, 水自细胞外向细胞内转移, 造成细胞内水肿, 由于细胞内液容量大于细胞外液, 过多的水分大都聚集在细胞内, 因此, 早期滞留在细胞间液中的水分尚不足以产生凹陷性水肿, 在晚期或重度病人可出现凹陷症状。

(3) 中枢神经系统症状: 细胞内外液容量增大对中枢神经系统产生严重后果, 因中枢神经系统被限制在一定体积的颅腔和椎管中, 脑细胞的肿胀和脑组织水肿使颅内压增高, 脑脊液压力也增加, 此时可引起各种中枢神经系统受压症状, 如头痛、恶心、呕吐、记忆力减退、淡漠、神志混乱、失语、嗜睡、视神经乳头水肿等, 严重病例可发生枕骨大孔疝或小脑幕裂孔疝而导致呼吸心跳停止。轻度或慢性病例, 症状常不明显, 多被原发病所掩盖, 一般当血  $\text{Na}^+$  浓度降低至  $120\text{mmol/L}$  以下时, 出现较明显的症状。

(4) 实验室检查可见血液稀释, 血浆蛋白和血红蛋白浓度、红细胞压积降低, 早期尿量增加 (肾功能障碍者例外), 尿比重下降。

## 3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病: 急性肾功能衰竭、术后及心力衰竭的病人, 应严格限制水的摄入, 预防高血容量性低钠血症的发生。

(2) 轻症患者, 只要停止或限制水分摄入, 造成水的负平衡即可自行恢复。

(3) 重症或急症患者, 除严格进水外, 尚应给予高渗盐水, 以迅速纠正脑水肿, 或静脉给予甘露醇等渗透性利尿剂, 或速尿等强利尿剂以促进体内水分的排出。

## (三) 等容量性低钠血症

等容量性低钠血症 (isovolemic hyponatremia) 的特点是: 血钠下降, 血清  $\text{Na}^+$  浓度  $<130\text{mmol}$ , 血浆渗透压  $<280\text{mmol/L}$ 。一般不伴有血容量的明显改变, 或仅有轻度升高。等容量性低钠血症尽管存在低钠血症, 但有些患者体钠总量是正常或接近正常。细胞外液容量可能轻度升高。

1. 原因和发病机制 等容量性低钠血症主要见于 ADH 分泌异常综合征 (syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH)。

(1) 恶性肿瘤: 多见于支气管、胰腺、十二指肠、输尿管、前列腺等的癌症、淋巴瘤、白血病以及胸腺瘤和间皮瘤等。

(2) 中枢神经系统疾病: 创伤、感染、肿瘤、卟啉症等。

(3) 肺部疾病: 结核病、肺炎、真菌感染、肺脓肿、正压人工呼吸等。

上述原因可在不同程度上导致 ADH 的异常释放。

等容量性低钠血症虽名之为等容, 实际上其体液容量可以扩张, 当容量增加到一定限度时, 可通过利  $\text{Na}^+$  作用增加尿  $\text{Na}^+$  的排出 (尽管存在低钠血症), 使水、钠处于一个稳定

的状态,可防止水肿的形成。

尿  $\text{Na}^+$  排出增加的机制可能是多方面的,首先是由于容量的扩张引起 ANP 的释放,ANP 则通过提高肾小球滤过率和抑制肾小管对  $\text{Na}^+$  的重吸收而增加  $\text{Na}^+$  的排出。其次容量的扩张也可减少近端小管  $\text{Na}^+$  和尿酸的吸收。此外,由于等容性低钠血症时细胞外液渗透压低于细胞内,水向细胞内转移,所滞留的水约 2/3 分布在细胞内液,1/3 分布在细胞外液,并且仅约 1/12 的液体分布在血管内,故血容量变化不明显。

2. 对机体的影响 轻度等容量性低钠血症对机体无明显影响,也无明显的临床症状。当低钠血症比较明显而有较多的水从细胞外液进入细胞内时,就会引起脑细胞水肿所致的一系列中枢神经系统症状,如恶心、呕吐,甚至抽搐、昏迷等。

### 3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病。

(2) 轻度患者可限制水的摄入。

(3) 重度患者出现抽搐、昏迷按相应方法进行抢救,并同时用高效利尿剂促使水的排出,以减少细胞外液容量,然后用高渗盐水补充血清钠,恢复血  $\text{Na}^+$  水平和细胞内外液体的平衡。

## 四、高钠血症

高钠血症 (hypernatremia) 时血清钠浓度  $>150\text{mmol/L}$ 。高钠血症患者血浆皆为高渗状态,但体  $\text{Na}^+$  总量有减少、正常和增多之分;根据细胞外液量的变化可分为低容量性、高容量性和等容量性高钠血症。

### (一) 低容量性高钠血症

低容量性高钠血症 (hypovolemic hypernatremia) 的特点是失水多于失钠,血清  $\text{Na}^+$  浓度  $>150\text{mmol/L}$ ,血浆渗透压  $>310\text{mmol/L}$ 。细胞外液量和细胞内液量均减少,又称高渗性脱水 (hypertonic dehydration)。

#### 1 原因和机制

(1) 水摄入减少:多见于水源断绝、进食或饮水困难等情况;某些中枢神经系统损害的病人、严重疾病或年老体弱的病人也因无口渴感而造成摄水减少。一日不饮水,丢失水约 1200ml (约为体重的 2%)。婴儿一日不饮水,失水可达体重的 10%,且婴儿对水丢失更为敏感,故临床上更应特别注意。

#### (2) 水丢失过多

1) 经呼吸道失水:任何原因引起的过度通气(如癔病和代谢性酸中毒等)都会使呼吸道黏膜不感性蒸发加强,如果持续时间过长又未得到水分的补充,则由于其损失的都是不含任何电解质的水分,故可以引起低容量性高钠血症。

2) 经皮肤失水:高热、大量出汗和甲状腺功能亢进时,均可通过皮肤丢失大量低渗液体,如发热时,体温每升高  $1.5^\circ\text{C}$ ,皮肤的不感性蒸发每天约增加 500ml。

3) 经肾失水:中枢性尿崩症时因 ADH 产生和释放不足,肾型尿崩症时肾远端小管和集合管对 ADH 反应缺乏及肾浓缩功能不良时,肾排出大量低渗性尿液,使用大量脱水剂如甘露醇、葡萄糖等高渗溶液,以及昏迷的病人鼻饲浓缩的高蛋白饮食,均可产生溶质性利尿而导致失水。

4) 经胃肠道丢失:呕吐、腹泻及消化道引流等可导致等渗或含钠量低的消化液丢失。

以上情况在口渴感正常的人,能够得到水喝和能够喝水的情况下,很少引起低容量性高钠血症,因为水分的丢失的早期,血浆渗透压稍有升高时就会刺激口渴中枢,在饮水以



后, 血浆渗透压即可恢复。但如果没有及时得到水分的补充, 再由于皮肤和呼吸道蒸发丧失单纯水分, 体内水的丢失就大于钠的丢失, 造成低容量性高钠血症。

## 2. 对机体的影响

(1) 口渴: 由于细胞外液高渗, 通过渗透压感受器刺激中枢, 引起口渴感, 循环血量减少及因唾液分泌减少引起的口干舌燥, 也是引起口渴感的原因。这是重要的保护机制, 但在衰弱的病人和老年人, 口渴反应可能不明显。

(2) 细胞外液含量减少: 由于丢失的是细胞外液, 所以细胞外液容量减少, 同时, 因失水大于失钠, 细胞外液渗透压升高, 可通过刺激渗透压感受器引起 ADH 分泌增加, 加强了肾小管对水的重吸收, 因而尿量减少而尿比重增高。

(3) 细胞内液向细胞外液转移: 由于细胞外液高渗, 可使渗透压相对较低的细胞内液向细胞外转移, 这有助于循环血量的恢复, 但同时也引起细胞脱水致使细胞皱缩。

(4) 血液浓缩: 由于血容量下降, 可反射性地引起醛固酮分泌增加, 但在早期由于血容量变化不明显, 醛固酮分泌可不增多。一般在液体丢失达体重 4% 时, 即可引起醛固酮分泌增加, 后者增强肾小管对  $\text{Na}^+$  的重吸收, 它与 ADH 一起有助于维持细胞外液容量和循环血量, 使其不致下降太多。ADH 的分泌增多促使水重吸收增多, 加上细胞内液向细胞外液转移, 均使细胞外液得到水分的补充, 既有助于渗透压回降, 又使血容量得到恢复, 故在低容量性高钠血症时细胞外液量及血容量的减少均没有低容量性低钠血症明显, 因而, 这类患者血液浓缩、血压下降及氮质血症一般比低容量性低钠血症为轻。

(5) 严重的患者, 由于细胞外液高渗使脑细胞严重脱水时, 可引起一系列中枢神经系统功能障碍, 包括嗜睡、肌肉抽搐、昏迷、甚至死亡。脑体积因脱水而显著缩小时, 颅骨与脑皮质之间的血管张力增大, 因而可导致静脉破裂而出现局部脑出血和蛛网膜下腔出血。

严重的病例, 尤其是小儿, 由于从皮肤蒸发的水分减少, 使散热受到影响, 从而导致体温升高, 称之为脱水热。

## 3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病, 去除病因。

(2) 补给体内缺少的水分: 不能经口进食者可由静脉滴入 5%~10% 葡萄糖溶液, 但要注意, 输入不含电解质的葡萄糖溶液过多反而有引起水中毒的危险, 输入过快则又加重心脏负担。

(3) 补给适当的  $\text{Na}^+$ : 虽然病人血  $\text{Na}^+$  升高, 但体内总钠是减少的, 只不过是失水多于失  $\text{Na}^+$  而已。故在治疗过程中, 待缺水情况得到一定程度纠正后, 应适当补  $\text{Na}^+$ , 可给予生理盐水与 5%~10% 葡萄糖混合液。

(4) 适当补  $\text{K}^+$ : 由于细胞内脱水,  $\text{K}^+$  也同时从细胞内释出, 引起血  $\text{K}^+$  升高, 尿中排  $\text{K}^+$  也多。尤其当病人醛固酮增加时, 补液若只补给盐水和葡萄糖溶液, 则由于增加了  $\text{K}^+$  的转运至细胞内, 易出现低钾血症, 所以应适当补  $\text{K}^+$ 。

## (二) 高容量性高钠血症

高容量性高钠血症 (hypervolemic hypernatremia) 的特点使血容量和血钠均增高。

1. 原因和机制 主要原因是盐摄入过多或盐中毒。

(1) 医源性盐摄入过多: 在治疗低渗性脱水的病人时, 为了纠正其细胞外液的低渗状态, 给予了过多高渗盐溶液, 或是在等渗性脱水患者, 没有严格控制高渗溶液的输入, 如果始发原因是肾本身疾患将难以及时调控过来, 就有可能导致高容量性高钠血症。另外, 在抢救心跳呼吸骤停的病人时, 为了对抗乳酸中毒, 常常给高浓度的碳酸氢钠, 如果掌握不当, 可造成高容量性高钠血症。





(2) 原发性钠潴留：在原发醛固酮增多症和 Cushing 综合征的病人，由于醛固酮的持续超常分泌，致远端小管对  $\text{Na}^+$ 、水的重吸收增加，常引起体钠总量和血钠含量的增加，同时伴有细胞外液量的扩张。

2. 对机体的影响 高钠血症时细胞外液高渗，液体自细胞内向细胞外转移，导致细胞脱水，严重者引起中枢神经系统功能障碍。

### 3. 防治原则

(1) 防治原发病。

(2) 肾功能正常者可用强效利尿剂，如速尿，以除去过量的钠。

(3) 肾功能低下或对利尿剂反应差者，或血清  $\text{Na}^+$  浓度  $>200\text{mmol/L}$  患者，可用高渗葡萄糖液进行腹膜透析，但需连续监测血浆电解质水平，以免透析过度。

### (三) 等容量性高钠血症

等容量性高钠血症 (isovolemic hypernatremia) 的特点是血钠升高，血容量无明显改变。

1. 原因和机制 此为原发性高钠血症，病变部位可能在下丘脑。可能由于下丘脑受损，其中的渗透压感受器阈值升高、渗透压调定点上移，口渴中枢和渗透压感受器对渗透性刺激不敏感，对正常水平的渗透压无反应性感受，因此，渴感缺乏或减退，只有当渗透压明显高于正常时，才能刺激 ADH 的释放。然而，这类患者对口渴和 ADH 释放的容量调节是正常的，因此当容量收缩时，仍能照常引起口渴感和 ADH 的释放，产生抗利尿作用，以恢复血容量。故其尽管有高钠血症存在，但血容量是正常的。这类钠代谢障碍可以是先天性的，也可以是获得性的，可能与中枢神经系统的组织细胞浸润有关。

2. 对机体的影响 由于前述原因，本型高钠血症体液容量无明显改变，只是由于细胞外的高渗状态可引起脑细胞脱水皱缩，甚至扯破脑静脉而致脑局部和蛛网膜下腔出血，进而可引起中枢神经系统障碍。

### 3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病。

(2) 补充水分以降低血钠。

## 五、等渗性脱水

等渗性脱水 (isotonic dehydration) 的特点是钠水呈比例丢失，血容量减少，但血清  $\text{Na}^+$  浓度和血浆渗透压仍在正常范围。

任何等渗性液体的大量丢失所造成的血容量减少，短期内均属等渗性脱水，可见于呕吐、腹泻、大面积烧伤、大量抽放胸、腹水等。等渗性脱水不进行处理，患者可通过不感性蒸发和呼吸等途径不断丢失水分而转变为高渗性脱水；如果补给过多的低渗溶液则可转变为低钠血症或低渗性脱水。因此，单纯性的等渗性脱水临床上较少见。

## 六、水肿

过多的液体在组织间隙或体腔内积聚称为水肿 (edema)。水肿不是独立的疾病，而是多种疾病的一种重要的病理过程。如水肿发生于体腔内，则称之为积水 (hydrops)，如心包积水、胸腔积水、腹腔积水、脑积水等。

水肿的分类：① 按水肿波及的范围可分为全身性水肿 (anasarca edema) 和局部性水肿 (local edema)；② 按发病原因可分为肾性水肿、肝性水肿、心性水肿、营养不良性水肿、淋巴性水肿、炎性水肿等；③ 按发生水肿的器官组织可分为皮下水肿、脑水肿、肺水肿等。

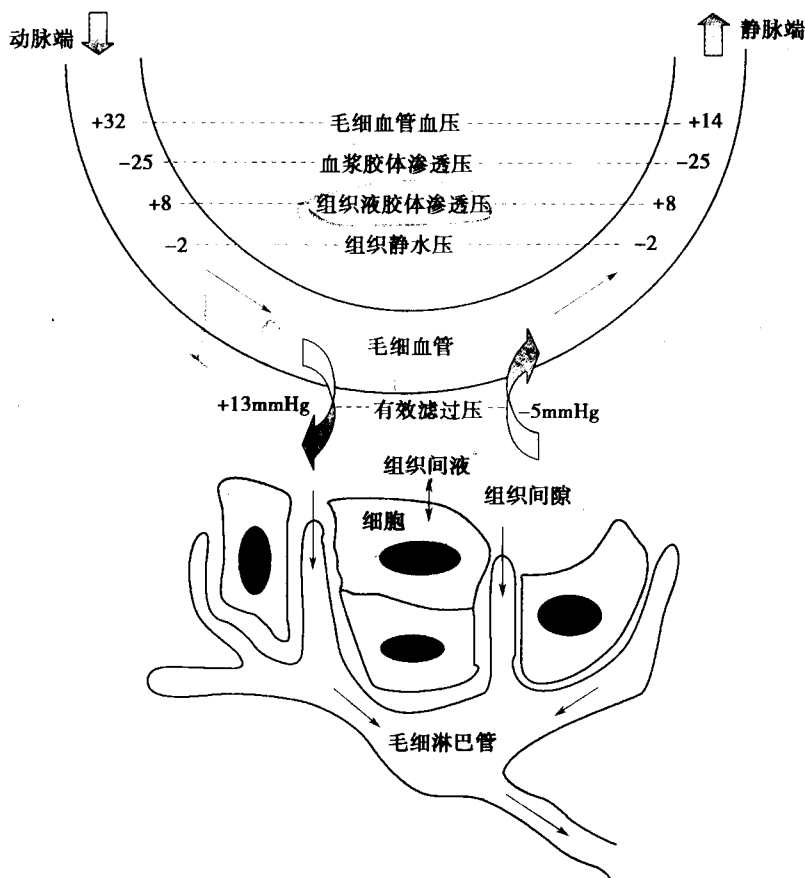


水肿是由多种原因引起的。全身性水肿多见于充血性心力衰竭 (心性水肿)、肾病综合征和肾炎 (肾性水肿) 以及肝脏疾病 (肝性水肿), 也见于营养不良 (营养不良性水肿) 和某些内分泌疾病。有的全身性水肿至今原因不明, 称“特发性水肿”。局部性水肿常见于器官组织的局部炎症 (炎性水肿), 静脉阻塞及淋巴管阻塞 (淋巴性水肿) 等情况。比较少见的血管神经性水肿(angioneurotic edema) 也属局部水肿。

### (一) 水肿的发病机制

正常人体液容量和组织液容量是相对恒定的, 这种恒定依赖于机体对体内外液体交换平衡和血管内外液体交换平衡的完善调节。当平衡失调时, 就为水肿的发生奠定了基础。

1. 血管内外液体交换平衡失调 正常情况下组织间液和血浆之间不断进行液体交换 (图 3-4), 使组织液的生成和回流保持动态平衡, 而这种平衡主要受制于有效流体静压、有效胶体渗透压和淋巴回流等几个因素: ①驱使血管内液体向外滤出的力量是平均有效流体静压: 毛细血管的平均血压为 23mmHg, 组织间隙的流体静压为 -2mmHg, 两者之差约为 25mmHg, 即是有效流体静压。②促使液体回流至毛细血管内的力量是有效胶体渗透压: 正常人血浆胶体渗透压为 25mmHg, 组织间液的胶体渗透压为 8mmHg, 两者之差为有效胶体渗透压, 约 17mmHg。有效流体静压减去有效胶体渗透压之差值是平均有效滤过压, 约为 8mmHg。可见, 正常情况下组织液的生成略大于回流。③淋巴回流: 组织液回流剩余的部分须经淋巴系统回流进入血液循环, 正常成人在安静状态下每小时大约有 120ml 液体经淋巴系统进入血液循环。组织间隙流体静压升高时, 淋巴液



●图 3-4 血管内外液体交换示意图

“→”代表体液流动的方向



的生成速度加快。另外，淋巴管壁的通透性较高，蛋白质易通过。因此，淋巴回流不仅可把略多生成的组织液送回体循环，而且，可把毛细血管漏出的蛋白质、细胞代谢产生的大分子物质回收入体循环。上述一个或一个以上的因素同时或相继失调，都可能成为水肿发生的重要原因。

(1) 毛细血管流体静压增高：毛细血管流体静压增高可致有效流体静压增高，平均有效滤过压增大。于是，组织液生成增多，当后者超过淋巴回流的代偿能力时，便可引起水肿。毛细血管流体静压增高的常见原因是静脉压增高。充血性心力衰竭时静脉压增高可成为全身水肿的重要原因；肿瘤压迫静脉或静脉的血栓形成可使毛细血管的流体静压增高，引起局部水肿。动脉充血也可引起毛细血管流体静压增高，成为炎性水肿发生的重要原因之一。

(2) 血浆胶体渗透压降低：血浆胶体渗透压主要取决于血浆白蛋白的含量。当血浆白蛋白含量减少时，血浆胶体渗透压下降，而平均有效滤过压增大，组织液生成增加，超过淋巴代偿能力时，可发生水肿。引起血浆白蛋白含量下降的原因主要有：①蛋白质合成障碍，见于肝硬化和严重的营养不良；②蛋白质丧失过多，见于肾病综合征时大量的蛋白质从尿中丧失；③蛋白质分解代谢增强，见于慢性消耗性疾病，如慢性感染、恶性肿瘤等。

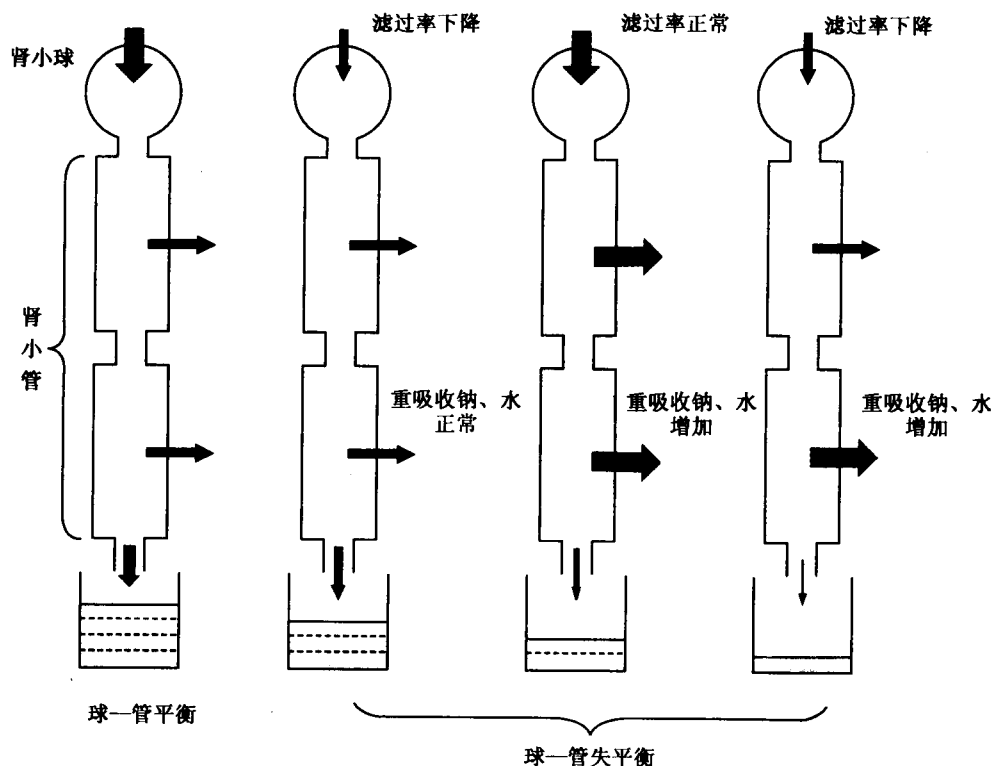
(3) 微血管壁通透性增加：正常时，毛细血管只允许微量蛋白质滤出，因而，在毛细血管内外形成了很大的胶体渗透压梯度。当微血管壁通透性增高时血浆蛋白从毛细血管和微静脉壁滤出。于是，毛细血管静脉端和微静脉内的胶体渗透压下降，组织间液的胶体渗透压上升，促使溶质及水分滤出。见于各种炎症，包括感染、烧伤、冻伤、化学伤以及昆虫咬伤等。这些因素可直接损伤微血管壁或通过组胺、激肽类等炎性介质的作用而使微血管壁的通透性增高。这类水肿液的特点是所含蛋白量较高，可达3g%~6g%。

(4) 淋巴回流受阻：正常情况下，淋巴回流不仅能把组织液及其所含蛋白回收体循环，而且在组织液生成增多时还能代偿回流，具有重要的抗水肿作用。在某些病理条件下，当淋巴干道被堵塞，淋巴回流受阻或不能代偿性加强回流时，含蛋白的水肿液在组织间隙中积聚，形成淋巴性水肿。常见的原因有，恶性肿瘤侵入并堵塞淋巴管，乳腺癌根治术等摘除主干通过的淋巴结，可致相应部位水肿；丝虫病时，主要的淋巴管道被成虫堵塞，可引起下肢和阴囊的慢性水肿。这类水肿液的特点也是蛋白含量较高，可达4g%~5g%，其原因是水和晶体物质透过血管壁回收到血管内，以致蛋白浓缩。

2. 体内外液体交换平衡失调——钠、水潴留 正常人钠、水的摄入量和排出量处于动态平衡状态，从而保持体液量的相对恒定。这种平衡的维持依赖于排泄器官正常的结构和功能，以及体内的容量及渗透压调节。肾在调节钠、水平衡中起重要的作用，平时经肾小球通过的钠、水总量，只有0.5%~1%排出体外，99%~99.5%被肾小管重吸收。约60%~70%由近端小管主动吸收；远端小管和集合管对钠、水吸收主要受激素调节，这些调节因素保证了球—管的平衡，在某些因素导致球—管平衡失调时，便可导致钠、水潴留，成为水肿发生的重要原因（图3-5）。

(1) 肾小球滤过率下降：当肾小球滤过钠水减少，在不伴有肾小管重吸收相应减少时，就会导致钠、水的潴留。引起肾小球滤过率下降的常见原因有：①广泛的肾小球病变，如急性肾小球肾炎，炎性渗出物和内皮细胞肿胀或慢性肾小球肾炎肾单位严重破坏，肾小球滤过面积明显减少等。②有效循环血量明显减少，如充血性心力衰竭、肾病综合征等使有效循环血量减少、肾血流量下降，以及继发于此的交感—肾上腺髓质系统、肾素—血管紧张素系统兴奋，使入球小动脉收缩，肾血流量进一步减少，肾小球滤过率下降，导致钠、水潴留。

(2) 近端小管重吸收钠水增多：当有效循环血量减少时，近端小管对钠水的重吸收增



●图 3-5 球-管失衡基本形式示意图

加使肾排水减少，成为某些全身性水肿发病的重要原因。

1) 心房钠尿肽 (ANP) 分泌减少：正常人血液循环中就存有低浓度的 ANP，表明平时就有 ANP 从心肌细胞储存的颗粒中释放出来。当血容量、血压、血  $\text{Na}^+$  含量等影响 ANP 释放的因素发生变化时，就会影响 ANP 的分泌和释放。如有效循环血量明显减少时，心房的牵张感受器兴奋性降低，致使 ANP 分泌减少，近端小管对钠水的重吸收增加，从而导致或促进水肿的发生。

2) 肾小球滤过分数 (filtration fraction, FF) 增加：FF 增加是肾内物理因素的作用。 $\text{FF} = \text{肾小球滤过率} / \text{肾血浆流量}$ 。正常时约有 20% 的肾血浆流量经肾小球滤过。充血性心力衰竭或肾病综合征时，肾血流量随有效循环血量的减少而下降，由于出球小动脉收缩比入球小动脉收缩明显，肾小球滤过率相对增高，随之 FF 增加，此时由于无蛋白滤液相对增多，而通过肾小球后，流入肾小管周围毛细血管的血液，其蛋白和血浆胶体渗透压也相应增高，同时由于血流量的减少，流体静压下降。于是，近端小管重吸收钠和水增加，导致钠水潴留。

(3) 远端小管和集合管重吸收钠水增加——远端小管和集合管重吸收钠、水受激素调节

1) 醛固酮分泌增多：醛固酮的分泌作用是促进远端小管重吸收钠，进而引起钠水潴留。醛固酮增加的常见原因是：①分泌增加：当有效循环血量下降，或其他原因使肾血流减少时，肾血管灌注压下降，可刺激入球小动脉壁的牵张感受器，肾小球滤过率降低使流经致密斑的钠量减少，均可使近球细胞肾素分泌增加，肾素—血管紧张素—醛固酮系统被激活。临床上，见于充血性心力衰竭、肾病综合征及肝硬变腹水。②灭活减少：肝硬变

患者肝细胞灭活醛固酮的功能减退，也是血中醛固酮含量增高的原因。

2) 抗利尿激素分泌增加：ADH 的作用是促进远端肾小管和集合管对钠水的重吸收，是引起钠水潴留的重要原因之一。引起 ADH 分泌增加的原因有：①充血性心力衰竭发生时，有效循环血量减少使左心房和胸腔大血管的容量感受器所受的刺激减弱，反射性的引起 ADH 分泌的增加；②肾素—血管紧张素—醛固酮系统被激活后，血管紧张素Ⅱ生成增多，进而导致醛固酮分泌增加，并促使肾小管对钠的重吸收增多，血浆渗透压增高，刺激下丘脑渗透压感受器，使 ADH 的分泌与释放增加。

以上是水肿发病机制中的基本因素。在各种不同类型的水肿发生发展中，通常是多种因素先后或同时发挥作用，同一因素在不同的水肿发病机制中所居的地位也不同。因此，在医疗实践中，必须对不同患者进行具体分析，这对于选择适宜的治疗方案具有重要意义。

## (二) 水肿的特点及对机体的影响

### 1. 水肿的特点

(1) 水肿液的性状：水肿液含血浆的全部晶体成分，根据蛋白含量的不同分为漏出液和渗出液。①漏出液 (transudate) 的特点是水肿液的比重低于 1.015；蛋白质的含量低于 2.5g%；细胞数少于 500/100ml。②渗出液 (exudate) 的特点是水肿液的比重高于 1.018；蛋白质含量可达 3g%~5g%；可见多数的白细胞。后者由于毛细血管通透性增高所致，见于炎性水肿。但也有例外，如淋巴性水肿时虽微血管通透性不增高，水肿液比重可不低于渗出液，原因已于前述。

(2) 水肿的皮肤特点：皮下水肿是全身或躯体局部水肿的重要体征。当皮下组织有过多的液体积聚时，皮肤肿胀、弹性差、皱纹变浅，用手指按压时可能有凹陷，称为凹陷性水肿 (pitting edema)，又称为显性水肿 (frank edema)。实际上，全身性水肿病人在出现凹陷之前已有组织液的增多，并可达原体重的 10%，称为隐性水肿 (recessive edema)。那么，为什么在组织间隙中已有液体的积聚而无凹陷呢？这是因为分布在组织间隙中的胶体网状物 (化学成分是透明质酸、胶原及黏多糖等) 对液体有强大的吸附能力和膨胀性。只有当液体的积聚超过胶体网状物的吸附能力时，才游离出来形成游离的液体，后者在组织间隙中具有高度的移动性，当液体积聚到一定量时，用手指按压该部位皮肤，游离的液体乃从按压点向周围散开，形成凹陷。数秒后凹陷自然平复。

(3) 全身性水肿的分布特点：最常见的全身性水肿是心性水肿、肾性水肿和肝性水肿。水肿出现的部位各不相同。心性水肿首先出现在低垂部位；肾性水肿先表现为眼睑或面部水肿；肝性水肿则以腹水为多见。这些特点与下列因素有关：①重力效应：毛细血管流体静压受重力影响，距心脏水平面垂直距离越远的部位，外周静脉压与毛细血管流体静压越高。因此，右心衰竭时体静脉回流障碍，首先表现为下垂部位的流体静压增高与水肿。②组织结构特点：一般来说，组织结构疏松，皮肤伸展度大的部位容易容纳水肿液。组织结构致密的部位如手指和足趾等，皮肤较厚而伸展度小不易发生水肿。因此，肾性水肿由于不受重力的影响首先发生在组织疏松的眼睑部。③局部血流动力学因素：以肝性水肿的发生为例，肝硬变时由于肝内广泛的结缔组织增生与收缩，以及再生肝细胞结节的压迫，肝静脉回流受阻，进而使肝静脉压和毛细血管流体静压增高，成为肝硬变时易伴发腹水的原因。

2. 水肿对机体的影响 除炎性水肿具有稀释毒素，运送抗体等抗损伤作用外，其他水肿对机体都有不同程度的不利影响。其影响的大小取决于水肿的部位、程度、发生速度及持续时间。

(1) 细胞营养障碍：过量的液体在组织间隙中积聚，使细胞与毛细血管间的距离增大，增加了营养物质在细胞间弥散的距离。受骨壳坚实的包膜限制的器官和组织，在急速发生



重度水肿时，水肿液压迫微血管使营养血流减少，可致受累及细胞发生严重的营养障碍。

(2) 水肿对器官组织功能活动的影响：水肿对器官组织功能活动的影响，取决于水肿发生的速度及程度。急速发展的重度水肿因来不及适应及代偿，可能引起比慢性水肿更严重的功能障碍。若为生命活动的重要器官，则可造成更为严重的后果，如脑水肿引起颅内压升高，甚至出现脑疝致死；喉头水肿可引起气道阻塞，严重者窒息死亡。

(陆大祥)

### 参考文献

1. 葛宝林. 水钠代谢及紊乱. 见：王迪寻，金惠铭，主编. 人体病理生理学. 北京：人民卫生出版社，2002，544.
2. Chris E Kaufman. Disorders of sodium and water metabolism. Essentials of Pathophysiology. Lippincott Williams Wilkins, 1996, 1-22.
3. Juha P. kokko. Fluids and electrolytes. Cecil textbook of medicine, 22nd ed. Philadelphia: W B Saunders Company, 2003.
4. Mitra A K, Verkman A S. Structure and function of aquaporin water channels. Am J Physiol Renal Physiol, 2000, (278): F13.

## 第二节 钾代谢障碍

### 一、钾正常代谢

钾是体内最重要的无机阳离子之一，正常人体内的含钾量约为 50~55mmol/kg。其中约 90%存在于细胞内，骨钾约占 7.6%，跨细胞液钾约占 1%，仅约 1.4%的钾存在于细胞外液中。钾的摄入和排出处于动态平衡，且保持血浆钾浓度在正常范围内。天然食物含钾比较丰富，成人每天随饮食摄入 50~120mmol。摄入钾的 90%经肾随尿排出，排钾量与摄入量相关，即多吃多排、少吃少排，但是不吃也排，说明肾虽有保钾能力，但不如保钠能力强；摄入钾的 10%随粪便和汗液排出。机体可通过以下几条途径维持血浆钾的平衡：①通过细胞膜  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  泵，改变钾在细胞内外液的分布；②通过细胞内外的  $\text{H}^+-\text{K}^+$  交换，影响细胞内外液钾的分布；③通过肾小管上皮细胞内外跨膜电位的改变影响其排钾量；④通过醛固酮和远端小管液流速，调节肾排钾量；⑤通过结肠的排钾及出汗形式。钾具有维持细胞新陈代谢、保持细胞静息膜电位、调节细胞内外的渗透压及调控酸碱平衡等多种生理功能。

### 二、钾代谢障碍

按血钾浓度的高低，钾代谢紊乱通常可分为低钾血症和高钾血症两大类。测定血钾可取血浆或血清，血清钾浓度的正常范围为 3.5~5.5mmol/L，血清钾浓度通常比血浆钾高 0.3~0.5mmol/L，这与凝血过程中血小板释放出一定数量的钾有关。

### (一) 低钾血症

血清钾浓度低于  $3.5\text{mmol/L}$  称为低钾血症 (hypokalemia)。通常情况下, 血钾浓度能反映体内总钾含量, 但在异常情况下, 两者之间并不一定呈平行关系。而且低钾血症患者的体内钾总量也不一定减少, 但多数情况下, 低钾血症常伴有缺钾。

#### 1. 原因和机制

(1) 钾摄入不足: 在正常饮食条件下, 一般不会发生低钾血症。只有在消化道梗阻、昏迷、神经性厌食及手术后较长时间禁食的患者, 在静脉补液中又未同时补钾或补钾不够, 才可发生低钾血症。

(2) 钾丢失过多: 这是低钾血症最常见的原因, 常见于下列情况:

1) 经消化道失钾: 主要见于严重呕吐、腹泻、胃肠减压及肠痿等。发生机制是: ①消化液含钾量较血浆高, 故消化液丧失必然丢失大量钾; ②消化液大量丢失伴血容量减少时, 可引起醛固酮分泌增加使肾排钾增多。

2) 经肾失钾: 主要见于: ①长期大量使用髓袢类利尿剂或噻嗪类利尿剂, 其机制是由于水、钠、氯的重吸收受到抑制, 到达远端肾小管钾分泌部位的尿流速增加, 促进钾分泌; 同时原发病 (肝硬变、心力衰竭) 或血容量减少引起的继发性醛固酮分泌增多, 使肾保钠排钾作用加强而失钾; ②盐皮质激素过多, 见于原发性和继发性醛固酮增多症。Cushing 综合征或长期大量使用糖皮质激素, 也可出现低钾血症; ③各种肾疾患, 尤其是肾间质性疾病如肾盂肾炎和急性肾功能衰竭多尿期, 前者由于钠水重吸收障碍使远端肾小管液流速增加, 后者由于原尿中溶质增多产生渗透性利尿作用, 两者均使肾排钾增多; ④肾小管性酸中毒。I 型 (远端小管性) 酸中毒, 由于远端小管泌  $\text{H}^+$  障碍, 导致  $\text{K}^+-\text{Na}^+$  交换增加, 尿钾排出增多; II 型 (近端小管性) 酸中毒, 是一种多原因引起的以近端小管重吸收多种物质障碍为特征的综合征, 表现为由尿中丧失  $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{K}^+$  和磷而出现代谢性酸中毒、低钾血症和低磷血症; ⑤镁缺失, 可使肾小管上皮细胞  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶失活, 钾重吸收障碍, 导致钾丢失过多。

3) 经皮肤失钾: 汗液含钾不多, 约为  $5\sim 10\text{mmol/L}$ , 一般情况下出汗不易引起低钾血症。但在高温环境中进行体力劳动时, 可因大量出汗丢失较多的钾, 若没有及时补充可引起低钾血症。

(3) 细胞外钾转入细胞内: 当细胞外液的钾较多地转入细胞内时, 可引起低钾血症, 但机体的总钾量并不减少。主要见于:

1) 碱中毒: 无论是代谢性还是呼吸性碱中毒, 均可促使  $\text{K}^+$  进入细胞内。其发生机制是: ①碱中毒时  $\text{H}^+$  从细胞内溢出细胞外, 细胞外  $\text{K}^+$  进入细胞内, 以维持体液的离子平衡; ②肾小管上皮细胞也发生此种离子转移, 致使  $\text{H}^+-\text{Na}^+$  交换减弱, 而  $\text{K}^+-\text{Na}^+$  交换增强, 尿钾排出增多。

2) 过量胰岛素使用: 一方面可直接激活细胞膜上  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶的活性, 使细胞外钾转入细胞内, 另一方面可促进细胞糖原合成, 使细胞外钾随同葡萄糖转入细胞内。

3)  $\beta$ -肾上腺素能受体活性增强: 如  $\beta$ -受体激动剂肾上腺素、舒喘灵等可通过 cAMP 机制激活  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  泵促进细胞外钾内移。

4) 某些毒物中毒: 如钡中毒、粗制棉籽油中毒 (主要毒素为棉酚), 由于钾通道被阻滞, 使  $\text{K}^+$  外流减少。

5) 低钾性周期性麻痹: 是一种遗传性少见病, 发作时细胞外液钾进入细胞内, 血浆钾急剧减少, 剧烈运动、应激等是其常见的诱发因素, 但发生机制目前尚不清楚。肌肉麻痹可能是由于骨骼肌膜上电压依赖性钙通道的基因位点突变, 使  $\text{Ca}^{2+}$  内流受阻, 肌肉的兴奋-收缩耦联障碍所致。

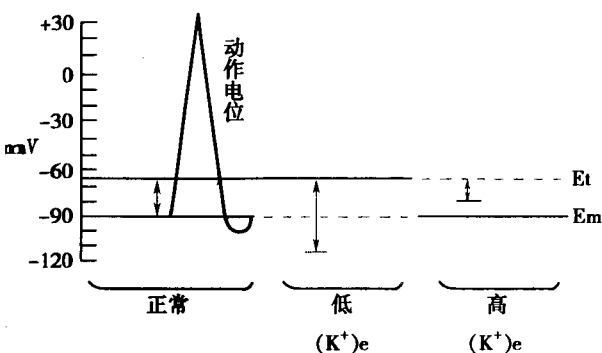


2. 对机体的影响 低钾血症时, 机体功能代谢变化因个体不同有很大的差异, 主要取决于血钾浓度降低的速度和程度及伴随的缺钾严重程度, 表现为膜电位异常引发的一系列障碍、细胞代谢障碍引发的损害及酸碱平衡异常。

(1) 与膜电位异常相关的障碍: 静息电位和动作电位都与钾平衡有密切关系, 低钾血症导致膜电位异常引起的损害特别体现在可兴奋的组织如神经、肌肉和心肌, 主要表现为细胞膜电位的变化及细胞膜离子通透性的改变。

1) 低钾血症对神经-肌肉的影响: 主要有骨骼肌和胃肠道平滑肌, 其中以下肢肌肉最为常见, 严重时累及躯干、上肢肌肉及呼吸肌。

①急性低钾血症: 轻症可无症状或仅觉倦怠和全身软弱无力; 重症可发生弛缓性麻痹。其机制主要是超极化阻滞状态的发生。由于细胞外液钾浓度急剧降低时, 细胞内液钾



●图 3-6 细胞外液钾浓度对骨骼肌及胃肠道平滑肌细胞静息电位的影响

浓度  $[K^+]_i$  和细胞外液钾浓度  $[K^+]_e$  的比值变大, 静息状态下细胞内液钾外流增加, 使静息电位 ( $E_m$ ) 负值增大, 与阈电位 ( $E_t$ ) 之间的距离 ( $E_m - E_t$ ) 增大, 细胞乃处于超极化阻滞状态 (图 3-6), 因此细胞的兴奋性降低, 严重时甚至不能兴奋。

②慢性低钾血症: 由于病程缓慢, 细胞内液钾逐渐移到细胞外, 使  $[K^+]_i / [K^+]_e$  比值变化不大, 静息电位因而基本正常, 细胞兴奋性无明显变化, 故临床表现不明显。

2) 低钾血症对心肌的影响: 主要表现为心肌生理特性的改变及引发的心电图变化和心肌功能的损害。

①心肌生理特性的改变:

a. 兴奋性增高: 心肌兴奋性大小主要与  $E_m - E_t$  间距长短有关。低钾血症时, 心肌细胞膜对  $K^+$  的通透性降低, 因而  $E_m$  绝对值减少,  $E_m - E_t$  间距离缩短, 心肌兴奋性增高。

b. 自律性增高: 心肌自律性的产生依赖于动作电位复极化 4 期的自动去极化。低钾血症时, 心肌细胞膜对  $K^+$  的通透性下降, 因此复极化 4 期  $K^+$  外流减慢, 而  $Na^+$  内流相对加速, 使快反应自律细胞的自动去极化加速, 心肌自律性增高。

c. 传导性降低: 心肌传导性快慢主要与动作电位 0 期去极化的速度和幅度有关。低钾血症时, 心肌细胞膜  $E_m$  绝对值减少, 去极化时  $Na^+$  内流速度减慢, 故动作电位 0 期去极化速度减慢和幅度降低, 兴奋的扩布因而减慢, 心肌传导性降低。

d. 收缩性改变: 轻度低钾血症时, 其对  $Ca^{2+}$  内流的抑制作用减弱, 因而复极化 2 期时  $Ca^{2+}$  内流增多, 心肌收缩性增强; 但严重或慢性低钾血症时, 可因细胞内缺钾, 使心肌细胞代谢障碍而发生变性坏死, 心肌收缩性因而减弱。

②心电图的变化: 与心肌细胞在低钾血症时电生理特性变化密切相关, 典型的表现有: 代表复极化 2 期的 ST 段压低; 相当于复极化 3 期的 T 波低平和 U 波增高 (超常期延长所致); 相当于心室动作电位时间的 Q-T (或 Q-U) 间期延长; 严重低钾血症时还可见 P 波增高、P-Q 间期延长和 QRS 波群增宽 (图 3-7)。

③心肌功能的损害: 表现为心律失常和心肌对洋地黄类强心药物的敏感性增加。

a. 心律失常: 由于自律性增高, 可出现窦性心动过速; 异位起搏的插入而出现期前收缩、阵发性心动过速等; 尤其心肌兴奋性升高、3 期复极化延缓所致的超常期延长更易化了心律失常的发生。



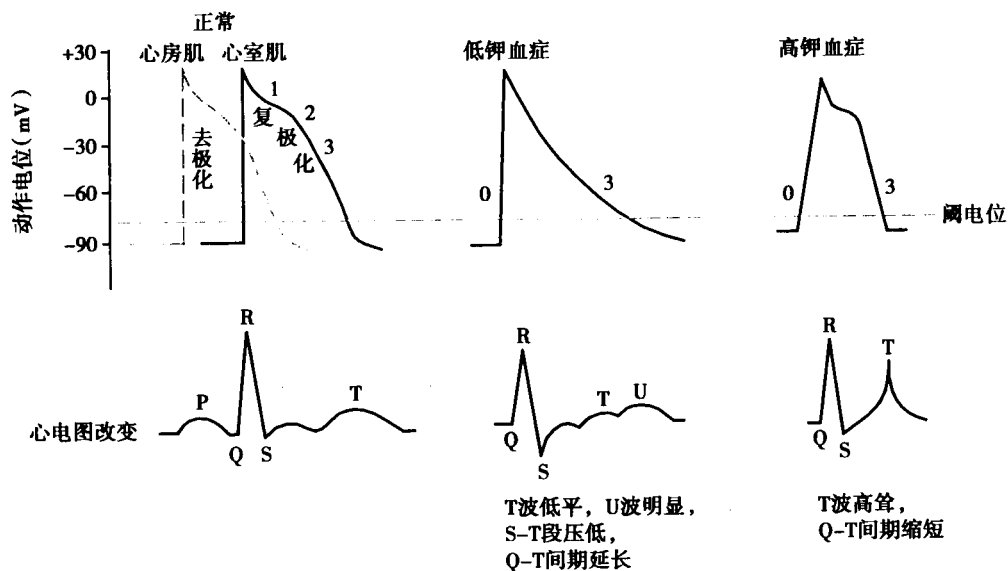


图 3-7 细胞外液钾浓度对心肌细胞膜电位及心电图的影响

b. 心肌对洋地黄类强心药物的敏感性增加：低钾血症时，洋地黄与  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$  酶的亲和力增高而增强了洋地黄的毒性作用，并显著降低其治疗的效果。

(2) 与细胞代谢障碍有关的损害：钾是细胞内的主要阳离子，与细胞代谢密切相关。因此，体内缺钾可引起细胞结构和功能的不同程度损害，比较典型的表现有骨骼肌和肾脏。

1) 骨骼肌损害：钾对骨骼肌的血流量有调节作用。严重缺钾患者，肌肉运动时不能释放足够的钾，以致发生缺血缺氧性肌痉挛、坏死和横纹肌溶解。当然，低钾血症引起的肌肉代谢障碍也是骨骼肌损害的一个原因。

2) 肾脏损害：形态上主要表现为髓质集合管上皮细胞肿胀、增生等，重者可波及各段肾小管，甚至肾小球，出现间质性肾炎样表现。功能上主要表现为尿浓缩功能障碍而出现多尿，其发生机制是：①远端小管和集合管上皮细胞受损，cAMP 生成不足，对 ADH 的反应性降低；②髓袢升支粗段对  $\text{NaCl}$  的重吸收障碍，妨碍了肾髓质渗透压梯度的形成而影响了对水的重吸收。

(3) 低钾血症对酸碱平衡的影响：低钾血症可引起代谢性碱中毒，同时发生反常性酸性尿 (paradoxical acidic urine)。其发生机制是：①细胞外液  $\text{K}^+$  浓度减少，此时细胞内液  $\text{K}^+$  外出，而细胞外液  $\text{H}^+$  内移，引起细胞外液碱中毒；②肾小管上皮细胞内  $\text{K}^+$  浓度降低， $\text{H}^+$  浓度增高，造成肾小管  $\text{K}^+\text{-Na}^+$  交换减弱而  $\text{H}^+\text{-Na}^+$  交换加强，尿排  $\text{K}^+$  减少，排  $\text{H}^+$  增多，加重代谢性碱中毒，且尿液呈酸性。

### 3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病，尽快恢复饮食和肾功能。

(2) 补钾：对严重低钾血症或出现明显的并发症，如心律失常或肌肉瘫痪等，应及时补钾。最好口服，不能口服者或病情严重时，才考虑静脉滴注补钾。静脉补钾时须注意：①尿少时不宜补钾，每天尿量在 500ml 以上时才能静脉补钾；②输入液钾浓度以 20~40mmol/L 为宜；③每小时输入量为 10~20mmol；④密切观察心率、心律，定时测定血钾浓度。

细胞内缺钾恢复较慢，往往需补钾 4~6 天，严重者需补钾 10~15 天。因此，治疗缺钾勿操之过急。



(3) 纠正水和其他电解质代谢紊乱：引起低钾血症的原因常常同时引起水和其他电解质代谢紊乱，应及时检查并加以纠正。同时低钾血症易伴发低镁血症，由于缺镁可引起低钾，故补钾时必须补镁，方才有效。

## (二) 高钾血症

血清钾浓度高于  $5.5\text{mmol/L}$  称为高钾血症 (hyperkalemia)。高钾血症时极少伴有细胞内钾含量的增高，且也未必总是伴有体内钾过多。

### 1 原因和机制

(1) 钾摄入过多：主要见于处理不当，如经静脉输入过多钾盐或输入大量库血。

(2) 钾排出减少：主要是肾脏排钾减少，这是高钾血症最主要的原因。常见于：①肾功能衰竭：急性肾功能衰竭少尿期、慢性肾功能衰竭晚期，因肾小球滤过率减少或肾小管排钾功能障碍，往往发生高钾血症；②盐皮质激素缺乏：包括绝对和相对缺乏两种情况。前者见于肾上腺皮质功能减退，即 Addison 病，后者见于某些肾小管疾病 (如间质性肾炎、狼疮肾、移植肾等)，对醛固酮的反应低下。两者均表现为肾远端小管、集合管排钾障碍，致使血钾升高；③长期应用潴钾利尿剂：安体舒通和三氨蝶啶等具有对抗醛固酮保钠排钾的作用，故长期大量应用可引起高钾血症。

(3) 细胞内钾转运到细胞外：细胞内钾迅速转运到细胞外，当超过了肾的排钾能力时，血钾浓度升高。主要见于：

1) 酸中毒：酸中毒时易伴发高钾血症，其机制是：①酸中毒时细胞外液  $\text{H}^+$  浓度升高， $\text{H}^+$  进入细胞内被缓冲，而细胞内  $\text{K}^+$  转运到细胞外以维持电荷平衡；②肾小管上皮细胞内、外也发生此种离子转移，致使  $\text{H}^+-\text{Na}^+$  交换加强，而  $\text{K}^+-\text{Na}^+$  交换减弱，尿钾排出减少。

2) 高血糖合并胰岛素不足：见于糖尿病，其发生机制是：胰岛素缺乏妨碍了钾进入细胞内及高血糖形成的血浆高渗透压使血钾升高。血浆渗透压增高引起细胞内脱水，同时细胞内钾浓度相对增高，为钾通过细胞膜钾通道的被动外移提供了浓度梯度。

3) 某些药物的使用： $\beta$  受体阻滞剂、洋地黄类药物中毒等通过干扰  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶活性而妨碍细胞摄钾。肌肉松弛剂琥珀胆碱可增大骨骼肌膜对  $\text{K}^+$  通透性，使细胞内钾外溢，导致血钾升高。

4) 组织分解：如溶血、挤压综合征时，细胞内钾大量释出而引起高钾血症。

5) 缺氧：缺氧时细胞 ATP 生成不足，细胞膜上  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  泵运转障碍，使  $\text{Na}^+$  在细胞内潴留，而细胞外  $\text{K}^+$  不易进入细胞内。

6) 高钾性周期性麻痹：是一种常染色体显性遗传性疾病，发作时细胞内钾外移而引起血钾升高。

(4) 假性高钾血症：是指测得的血清钾浓度增高而实际上血浆钾浓度并未增高的情况。临床上可见于白细胞增多或血小板增多患者，但更多见于静脉穿刺造成的红细胞机械性损伤。

2. 对机体的影响 高钾血症对机体的影响主要表现为膜电位异常引发的一系列障碍及酸碱平衡异常。

### (1) 高钾血症对神经-肌肉的影响：

1) 急性高钾血症：①急性轻度高钾血症 (血清钾  $5.5\sim 7.0\text{mmol/L}$ ) 时，主要表现为感觉异常、刺痛等症状，但常被原发病症状所掩盖。其发生机制是：细胞外液钾浓度增高后， $[\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i$  比值变小，静息期细胞内钾外流减少，使  $E_m$  绝对值减少，与  $E_t$  间距离缩短而兴奋性增高。②急性重度高钾血症 (血清钾  $7.0\sim 9.0\text{mmol/L}$ ) 时，表现为肌肉软弱无力乃至弛缓性麻痹，其机制在于细胞外液钾浓度急剧升高， $[\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i$  比值更小，使  $E_m$  值下降或几乎接近于  $E_t$  水平。 $E_m$  值过小，肌肉细胞膜上的快钠通道失活，细胞处于去极

化阻滞状态而不能兴奋 (图 3-6)。

2) 慢性高钾血症: 很少出现神经-肌肉方面的症状, 主要是细胞内外钾浓度梯度变化不大,  $[K^+]_i/[K^+]_o$  比值变化不明显之故。

(2) 高钾血症对心机的影响: 高钾血症对心机的毒性作用极强, 可发生致命性心室颤动和心脏骤停。主要表现为心肌生理特性的改变及引发的心电图变化和心肌功能的损害。

#### 1) 心肌生理特性的改变:

①兴奋性改变: 急性高钾血症时, 心肌兴奋性的改变随血钾浓度升高的程度不同而有所不同。急性轻度高钾血症时, 心肌的兴奋性增高; 急性重度高钾血症时, 心肌的兴奋性降低; 慢性高钾血症时, 心肌兴奋性变化不甚明显。其发生机制与高钾血症时神经-肌肉的变化机制相似; ②自律性降低: 高钾血症时, 细胞膜对  $K^+$  的通透性增高, 复极化 4 期  $K^+$  外流增加而  $Na^+$  内流相对缓慢, 快反应自律细胞的自动去极化减慢, 因而引起心肌自律性降低; ③传导性降低: 由于心肌细胞  $E_m$  绝对值变小, 与  $E_t$  接近, 则 0 期钠通道不易开放, 使去极化的速度减慢、幅度变小, 因此心肌兴奋传导的速度也减慢。严重高钾血症时, 可因严重传导阻滞和心肌兴奋性消失而发生心脏骤停; ④收缩性减弱: 高钾血症时, 细胞外液  $K^+$  浓度增高抑制了复极化 2 期时  $Ca^{2+}$  的内流, 使心肌细胞内  $Ca^{2+}$  浓度降低, 因而心肌收缩性减弱。

2) 心电图的变化: 由于传导性降低, 心房去极化的 P 波压低、增宽或消失; 代表房室传导的 P-R 间期延长; 相当于心室去极化的 R 波降低; 相当于心室内传导的 QRS 综合波增宽。由于复极化 3 期钾外流加速 (心肌细胞膜的钾电导增加所致), 因而 3 期复极时间和有效不应期缩短, 反映复极化 3 期的 T 波狭窄高耸, 相当于心室动作电位时间的 Q-T 间期轻度缩短 (图 3-7)。

3) 心肌功能的损害: 高钾血症时心肌传导性降低可引起传导延缓和单向阻滞, 同时有效不应期又缩短, 故易形成兴奋折返, 引起严重心律失常。

(3) 高钾血症对酸碱平衡的影响: 高钾血症可引起代谢性酸中毒, 并出现反常性碱性尿 (paradoxical alkaline urine)。其发生机制是: ①高钾血症时, 细胞外液  $K^+$  升高, 此时细胞外液  $K^+$  内移, 而细胞内液  $H^+$  外出, 引起细胞外液酸中毒; ②肾小管上皮细胞内  $K^+$  浓度增高,  $H^+$  浓度减低, 造成肾小管  $H^+-Na^+$  交换减弱, 而  $K^+-Na^+$  交换增强, 尿排  $K^+$  增加, 排  $H^+$  减少, 加重代谢性酸中毒, 且尿液呈碱性。

#### 3. 防治的病理生理基础

##### (1) 去除引起高钾血症的原因。

(2) 降低体内总钾量: 减少钾的摄入, 用透析疗法和其它方法 (口服或灌肠阳离子交换树脂), 增加肾脏和肠道的排钾量。

(3) 使细胞外钾转入细胞内: 应用葡萄糖和胰岛素静脉输入促进糖原合成, 或输入碳酸氢钠提高血液 pH, 促使钾向细胞内转移, 而降低血钾浓度。

(4) 应用钙剂和钠盐拮抗高钾血症的心肌毒性作用:  $Ca^{2+}$  一方面能促使  $E_t$  上移, 使  $E_m-E_t$  间距离增加甚至恢复正常, 恢复心肌的兴奋性; 另一方面使复极化 2 期  $Ca^{2+}$  竞争性内流增加, 提高心肌的收缩性。应用钠盐后, 细胞外液钠浓度增多, 使 0 期去极化时  $Na^+$  内流增加, 0 期上升的速度加快、幅度增大, 心肌传导性得以改善。

(5) 纠正其他电解质代谢紊乱: 高钾血症时很可能伴有高镁血症, 应及时检查处理。

1. 王树人. 钾代谢障碍. 见: 金惠铭, 王建枝, 主编. 病理生理学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 31-39.
2. 欧阳静萍, 汪长华. 钾代谢及钾代谢障碍. 见: 吴立玲, 主编. 病理生理学. 北京: 北京大学医学出版社, 2003, 25-30.
3. Jiang Zhisheng & Yang Qin. Disorder of potassium metabolism. 见: 王建枝, 陈国强, 主编. Pathophysiology. 北京: 科学出版社, 2006, 16-26.

## 第三节 镁代谢障碍

### 一、镁正常代谢

镁是机体内具有重要生理、生化作用的占第四位的阳离子, 仅次于钠、钙、钾。在细胞内, 镁是钾之后的第二位阳离子。正常人体镁的摄入和排出处于动态平衡, 且保持血浆镁浓度在  $0.75 \sim 1.25 \text{ mmol/L}$  的范围内。成人每天从饮食摄取镁  $10 \sim 20 \text{ mmol}$ , 其中约  $1/3$  在小肠内吸收, 其余随粪便排出。体内镁总量大约为  $21 \sim 28 \text{ g}$ , 其中  $60\%$  在骨骼中, 其余大部分在骨骼肌和其它组织器官的细胞内, 只有  $1\% \sim 2\%$  在细胞外液中。正常情况下体内镁平衡主要靠肾脏调节。通过肾小球超滤过的镁中大约  $25\%$  在近端小管和  $50\% \sim 60\%$  在髓袢升支粗段被重吸收, 只有  $3\% \sim 6\%$  被肾排出。高血钙、甲状腺素、降钙素以及 ADS 可降低肾小管对镁的重吸收, 增加肾排镁; 甲状旁腺素可增加肾小管对镁的重吸收, 减少肾排镁。镁是骨盐的组成成分, 具有多种生理功能, 包括调节各种离子通道的电子流、催化体内多种酶而参与 ATP 代谢、调控细胞生长、再生及膜结构和维持心肌、骨骼肌及胃肠道平滑肌的兴奋性等。

### 二、镁代谢障碍

#### (一) 低镁血症

血浆镁浓度低于  $0.75 \text{ mmol/L}$  时称为低镁血症 (hypomagnesemia)。

##### 1. 原因和机制

(1) 镁摄入不足: 常见于长期禁食、厌食或长期静脉营养又未补镁。

(2) 镁排出过多:

1) 经胃肠道失镁: 主要见于小肠病变。如小肠手术切除、严重腹泻或长期胃肠减压引流, 使镁在消化道吸收减少, 排出增多。

2) 经肾排出过多: ①大量应用利尿剂: 速尿、利尿酸可抑制髓袢升支粗段对镁的重吸收; 渗透性利尿剂甘露醇、尿素或高渗葡萄糖也可使镁随尿排出过多; ②高钙血症: 钙和镁在肾小管中被重吸收时有相互竞争作用, 故任何原因所致的高钙血症均可使肾小管重吸收镁减少; ③糖尿病酮症酸中毒: 可因胃肠不全麻痹和腹泻使镁吸收障碍, 但主要是肾对镁的排出过多, 其原因是一方面酸中毒能明显妨碍肾小管对镁的重吸收, 另一方面高血糖可引起渗透性利尿; ④严重甲状旁腺功能减退: 由于 PTH 减少, 肾小管对镁和磷酸盐的重吸收减少, 因而肾排镁增多; ⑤甲状腺功能亢进: 甲状腺素可抑制肾小管重吸收镁;

⑥肾疾患：急性器质性肾功能衰竭多尿期、慢性肾盂肾炎等，可产生渗透性利尿和肾小管功能受损，导致肾排镁过多；⑦酒精中毒：酒精可抑制肾小管对镁的重吸收。

(3) 细胞外镁转入细胞内：胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒时，因促进糖原合成，使镁过多转入细胞内，细胞外液镁减少。

## 2. 对机体的影响

(1) 低镁血症对神经-肌肉的影响：低镁血症时神经-肌肉的应激性增高，表现为肌肉震颤、手足搐搦、Chvostek 征阳性、反射亢进等。其发生机制是：① $Mg^{2+}$  和  $Ca^{2+}$  竞争进入轴突，低镁血症时则  $Ca^{2+}$  进入增多，导致轴突释放乙酰胆碱增多，使神经-肌肉接头处兴奋传递加强；② $Mg^{2+}$  能抑制终板膜上乙酰胆碱受体对乙酰胆碱的敏感性，低镁血症时这种抑制作用减弱；③低镁血症使  $Mg^{2+}$  抑制神经纤维和骨骼肌应激性的作用减弱。镁对平滑肌也有抑制作用，故低镁血症时胃肠道平滑肌兴奋，可引起呕吐或腹泻。

(2) 低镁血症对中枢神经系统的影响：镁对中枢神经系统具有抑制作用，血镁降低时抑制作用减弱，故可出现焦虑、易激动等症状，严重时可引起癫痫发作、精神错乱、惊厥、昏迷等。其机制不详，可能与下列因素有关：①低镁血症时， $Mg^{2+}$  阻滞中枢兴奋性 N-甲基-D 天冬氨酸受体的作用减弱，导致癫痫发作；②低镁血症时， $Mg^{2+}$  抑制中枢神经系统的作用减弱，引起惊厥、昏迷等；③低镁血症时， $Na^{+}-K^{+}-ATP$  酶活性及 cAMP 水平的异常改变可能也参与作用。

## (3) 低镁血症对心血管系统的影响

1) 心律失常：低镁血症时易发生心律失常，以室性心律失常为主，严重者可引起室颤导致猝死。其可能机制有：①细胞外液镁浓度降低时，心肌细胞  $E_m$  绝对值变小，心肌兴奋性增高；②低镁血症时， $Mg^{2+}$  对心肌快反应自律细胞的缓慢而恒定的钠内流的阻断作用减弱，导致钠内流相对加速，自动去极化加快，自律性增高；③低镁血症时， $Na^{+}-K^{+}-ATP$  酶活性减弱，引起心肌细胞内缺钾而导致心律失常。

2) 高血压：低镁血症时易伴发高血压，主要原因是：血管平滑肌细胞内钙含量增高，使血管收缩，外周血管阻力增大。当然，低镁还可增强儿茶酚胺等缩血管物质的收缩血管作用，从而引起血压升高。

3) 冠心病：低镁血症在冠心病发生发展中起一定作用，其主要机制是：①心肌细胞代谢障碍。②冠状动脉痉挛。其原因是：低镁时  $Mg^{2+}$  拮抗  $Ca^{2+}$  的作用减弱；低镁时血管内皮细胞产生舒血管内皮介质减少；低镁加强了儿茶酚胺等缩血管物质的收缩血管作用。

(4) 低镁血症对代谢的影响：①低钾血症：髓袢升支对钾的重吸收依赖于肾小管上皮细胞中的  $Na^{+}-K^{+}-ATP$  酶，此酶需  $Mg^{2+}$  的激活。镁缺乏使  $Na^{+}-K^{+}-ATP$  酶活性降低，导致肾保钾功能减退；②低钙血症：镁缺乏使腺苷酸环化酶活性下降，导致甲状旁腺分泌 PTH 减少，同时靶器官对 PTH 的反应性减弱，肠道吸收钙、肾小管重吸收钙和骨钙动员均发生障碍，导致血钙浓度降低。

## 3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病，去除引起低镁的原因。

(2) 补镁：多采用硫酸镁制剂，轻者肌内注射，重者静脉内缓慢输入。同时还须注意血压、肾功能变化以及有无低钙血症、低钾血症并存的情况。

## (二) 高镁血症

血浆镁浓度高于  $1.25\text{mmol/L}$  时称为高镁血症 (hypermagnesemia)。

### 1. 原因和机制

(1) 镁摄入过多：主要见于静脉内补镁过多过快。

(2) 镁排出过少：肾有很强的排镁能力，即使摄入大量镁也不致引起高镁血症，因

此, 肾排镁减少是高镁血症最重要的原因。①肾功能衰竭: 这是高镁血症最常见的原因, 多见于急、慢性肾功能衰竭伴有少尿或无尿时, 肾小球滤过率降低, 肾排镁减少; ②严重脱水伴有少尿: 严重脱水使有效循环血量减少, 肾小球滤过率降低, 随尿排镁减少; ③甲状腺功能减退: 甲状腺素合成和分泌减少, 其抑制肾小管重吸收镁作用减弱, 肾排镁障碍; ④肾上腺皮质功能减退 (如 Addison 病): 醛固酮减少, 肾保钠排镁作用减弱, 随尿排镁也减少。

(3) 细胞内镁移到细胞外: 主要见于分解代谢占优势的疾病, 如糖尿病酮症酸中毒, 使细胞内镁移到细胞外。

2. 对机体的影响 血浆镁浓度不超过  $2\text{mmol/L}$  时, 临床上很难察觉。只有当血浆镁浓度升至  $3\text{mmol/L}$  或更高时, 才有明显的临床表现。

(1) 高镁血症对神经-肌肉的影响: 表现为肌无力甚至弛缓性麻痹, 严重者发生呼吸肌麻痹。其主要机制是: 高浓度血镁有箭毒样作用, 能使神经-肌肉连接点释放的乙酰胆碱量减少, 抑制神经-肌肉兴奋的传递。

(2) 高镁血症对中枢神经系统的影响: 镁能抑制中枢神经系统的突触传递, 从而抑制中枢的功能活动, 因此, 高镁血症时常有腱反射减弱或消失, 甚至发生嗜睡或昏迷。

(3) 高镁血症对心血管系统的影响: 高镁血症时易发生心律失常, 表现为心动过缓和传导阻滞。主要是因为高浓度的镁能抑制房室和心室内传导, 并降低心肌兴奋性。当血浆镁浓度达  $7.5\sim 10\text{mmol/L}$  时, 可发生心脏骤停。

(4) 高镁血症对平滑肌的影响: 高镁血症对平滑肌有显著抑制作用。血管平滑肌抑制可使血管扩张, 导致外周阻力和动脉血压下降; 内脏平滑肌抑制可引起暖气、腹胀、便秘和尿潴留等症状。

### 3. 防治的病理生理基础

- (1) 防治原发病, 改善肾功能。
- (2) 应用利尿剂和透析疗法排出体内镁。
- (3) 静脉注射钙剂, 拮抗镁对心肌的抑制作用。
- (4) 纠正水和其他电解质紊乱, 特别注意处理继发的高钾血症。

(王万铁)

## 参考文献

1. 徐长庆. 镁代谢紊乱. 见: 金惠铭, 王建枝, 主编. 病理生理学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 39-44.
2. 欧阳静萍, 汪长华. 正常镁代谢及镁代谢障碍. 见: 吴立玲, 主编. 病理生理学. 北京: 北京大学医学出版社, 2003, 32-34.
3. Pietro Delva. Magnesium and cardiac arrhythmias. *Molecular Aspects of Medicine*, 2003, 24: 53-62.
4. Jiang Zhisheng & Yang Qin. Disturbances of magnesium metabolism. 见: 王建枝, 陈国强, 主编. *Pathophysiology*. 北京: 科学出版社, 2006, 26-30.



## 第四节 钙磷代谢障碍

### 一、正常钙磷代谢、调节和功能

钙 (calcium) 和磷 (phosphorus) 是人体内含量最丰富的无机元素。正常成人, 钙总量约为 700~1 400g, 磷总量约 400~800g。

#### (一) 钙、磷的吸收

体内钙磷均由食物供给。正常成人每日摄取钙约 1g、磷约 0.8g。儿童、孕妇需要量增加。钙主要含于牛奶、乳制品及蔬菜、水果中。食物中的钙必须转变为游离钙 ( $\text{Ca}^{2+}$ ) 才能被肠道吸收。肠管 pH 偏碱时,  $\text{Ca}^{2+}$  吸收减少; 偏酸时  $\text{Ca}^{2+}$  吸收增多。 $\text{Ca}^{2+}$  的吸收部位在小肠, 吸收率约为 30%; 磷 (P) 在空肠吸收最快, 吸收率达 70%。食物缺乏或生理需要增加时, 两者的吸收率增高。

$\text{Ca}^{2+}$  由肠腔进入黏膜细胞内是顺浓度梯度的被动扩散或易化转运, 因微绒毛对  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性极低, 故  $\text{Ca}^{2+}$  需结合蛋白作为特殊转运载体。P 伴随  $\text{Na}^{+}$  的吸收进入黏膜细胞内, 又随  $\text{Na}^{+}$  的泵出而至细胞外液, 称为“继发性主动转运” (secondary active transport)。食物中的有机磷酸脂, 在肠管内被磷酸酶分解为无机磷酸盐后被肠道吸收。

#### (二) 钙、磷的排泄

人体  $\text{Ca}^{2+}$  约 20% 经肾排出, 80% 经粪便排出。肾小球滤过的钙, 95% 上被肾小管重吸收。血钙升高, 则尿钙排出增多。

肾是排磷的主要器官, 肾排出的磷占总磷排出量的 70%, 余 30% 由粪便排出。肾小球滤过的磷, 85%~95% 被肾小管 (主要为近端小管) 重吸收。

#### (三) 钙和磷的分布

体内约 99% 钙和 86% 磷以羟磷灰石形式存在于骨骼和牙齿中, 其余呈溶解状态分布于体液和软组织中。血钙指血清中所含的总钙量, 正常成人 为 2.25~2.75mmol/L, 儿童稍高。血钙分为非扩散钙 (nondiffusible calcium) 和可扩散钙 (diffusible calcium)。非扩散钙是指与血浆蛋白 (主要为白蛋白) 结合的钙 (calcium binding protein, CaBP), 约占血浆总钙的 40%, 不易透过毛细血管壁。13% 的钙与有机酸结合, 可通过生物膜扩散, 被称为可扩散钙, 主要为游离  $\text{Ca}^{2+}$  (占 45%) 及少量与柠檬酸、碳酸氢根等形成不解离钙 (占 15%); 发挥生理作用主要为游离  $\text{Ca}^{2+}$ 。

CaBP 与游离  $\text{Ca}^{2+}$  可互相转化。血液偏酸时, 游离  $\text{Ca}^{2+}$  升高; 血液偏碱时, CaBP 增多, 游离  $\text{Ca}^{2+}$  下降。碱中毒时常伴有抽搐现象, 与低血钙有关。

血浆中钙、磷浓度关系密切。正常时, 两者的乘积 ( $[\text{Ca}] \times [\text{P}]$ ) 为 30~40 (mg/dl)。如 >40, 则钙磷以骨盐形式沉积于骨组织; 若 <35, 则骨钙化障碍, 甚至发生骨盐溶解。

血液中的磷以有机磷和无机磷两种形式存在。有机磷酸脂和磷脂存在于血细胞和血浆中, 含量大。血磷通常是指血浆中的无机磷, 正常人为 1.1~1.3mmol/L, 婴儿为 1.3~2.3mmol/L, 血浆无机磷酸盐的 80%~85% 以  $\text{HPO}_4^{2-}$  式存在。血浆磷的浓度不如血浆钙稳定。

#### (四) 钙磷代谢的调节

1. 体内外钙稳态调节 体内钙磷代谢, 主要由甲状旁腺激素、 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  和降钙素三种激素作用于肾脏、骨骼和小肠三个靶器官调节的。

(1) 甲状旁腺素 (parathormone, PTH): PTH 是由甲状旁腺主细胞合成并分泌的一种单链多肽激素, 具有升高血钙、降低血磷和酸化血液等作用。PTH 在血液中半衰期仅数分



钟，在甲状旁腺细胞内的储存亦有限，血钙是调节 PTH 的主要因素。低血钙的即刻效应是刺激储存的 PTH 释放，持续作用主要是抑制 PTH 的降解速度。此外， $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  增多时，PTH 分泌减少；降钙素则可促进 PTH 分泌。

PTH 作用于靶细胞膜，活化腺苷酸环化酶，增加胞质内 cAMP 及焦磷酸盐浓度。cAMP 能促进线粒体  $\text{Ca}^{2+}$  转入胞质；焦磷酸盐则作用细胞膜外侧，使膜外侧  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞，结果可引起胞质内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加，并激活细胞膜上的“钙泵”，将  $\text{Ca}^{2+}$  主动转运至细胞外液，导致血钙升高。PTH 的生理作用包括：①对骨的作用。PTH 具有促进成骨和溶骨的双重作用。小剂量 PTH 刺激骨细胞分泌胰岛素样生长因子 (IGF)，促进胶原和基质合成，有助于成骨；大剂量 PTH 能将前破骨细胞和间质细胞转化为破骨细胞，后者数量和活性增加，分泌各种水解酶和胶原酶，并产生大量乳酸和柠檬酸等酸性物质，促进骨基质及骨盐的溶解。②对肾脏的作用。PTH 增加肾近端小管、远端小管和髓袢上升段对  $\text{Ca}^{2+}$  的重吸收，抑制近端小管及远端小管对磷的重吸收，结果使尿钙减少，尿磷增多。③对小肠的作用。PTH 通过激活肾脏  $1\alpha$ -羟化酶，促进  $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  的合成，间接促进小肠吸收钙磷，此效应出现较缓慢。

(2)  $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ ： $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  是一种具有生物活性的激素。皮肤中的胆固醇代谢中间产物，在紫外线照射下先转变为前维生素  $\text{D}_3$  (previtamin  $\text{D}_3$ ) 后，自动异构化为维生素  $\text{D}_3$  ( $\text{VD}_3$ )。皮肤转化生成的及肠道吸收的  $\text{VD}_3$  入血后，首先在肝细胞微粒体中 25 羟化酶催化下，转变为  $25-(\text{OH})\text{D}_3$ ，再在肾近端小管上皮细胞线粒体内  $1\alpha$ -羟化酶作用下，转变成  $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ ，其活性比  $\text{VD}_3$  高 10~15 倍。PTH 能促进  $1\alpha$ -羟化酶的合成。 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  的生理作用包括：①促进小肠对钙磷的吸收和转运。 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  与肠黏膜上皮细胞特异受体结合后，直接作用于刷状缘，改变膜磷脂的结构与组成 (增加磷脂酰胆碱和不饱和脂肪酸含量)，从而增加钙的通透性；通过与受体的结合，进入细胞核，加快 DNA 转录 mRNA，促进与  $\text{Ca}^{2+}$  转运相关的蛋白质 (钙结合蛋白， $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶) 的生物合成；刺激基底膜腺苷酸环化酶的活化， $\text{Ca}^{2+}$  向血液转运是在  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶作用下的主动耗能过程。如此进入细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  和 cAMP 均作为第二信使，发挥其调节作用。②具有溶骨和成骨双重作用。 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  既能刺激破骨细胞活性和加速破骨细胞的生成，又能刺激成骨细胞分泌胶原等，促进骨的生成。钙磷供应充足时，主要促进成骨。当血钙降低、肠道钙吸收不足时，主要促进溶骨，使血钙升高。③促进肾小管上皮细胞对钙磷重吸收。其机制是增加细胞内钙结合蛋白的生物合成。此作用较弱，只是在骨骼生长、修复或钙磷供应不足时，作用增强。

(3) 降钙素 (calcitonin, CT)：CT 是由甲状腺滤泡旁细胞 (又称 C 细胞) 所分泌的一种单链多肽类激素。血钙升高可刺激 CT 的分泌，血钙降低则抑制其分泌。CT 的生理功能为：①直接抑制破骨细胞的生成和活性，抑制骨基质分解和骨盐溶解；加速破骨细胞、间质细胞转化为成骨细胞，增强成骨作用，降低血钙、血磷浓度。②直接抑制肾小管对钙磷的重吸收，从而使尿磷、尿钙排出增多。③抑制肾  $1\alpha$ -羟化酶而间接抑制小肠钙磷的吸收。

在正常人体内，通过 PTH、CT、 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  三者的相互制约，相互作用，以适应环境变化，保持血钙浓度的相对恒定 (表 3-1)。

表 3-1 PTH、 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  及 CT 对钙磷代谢的影响

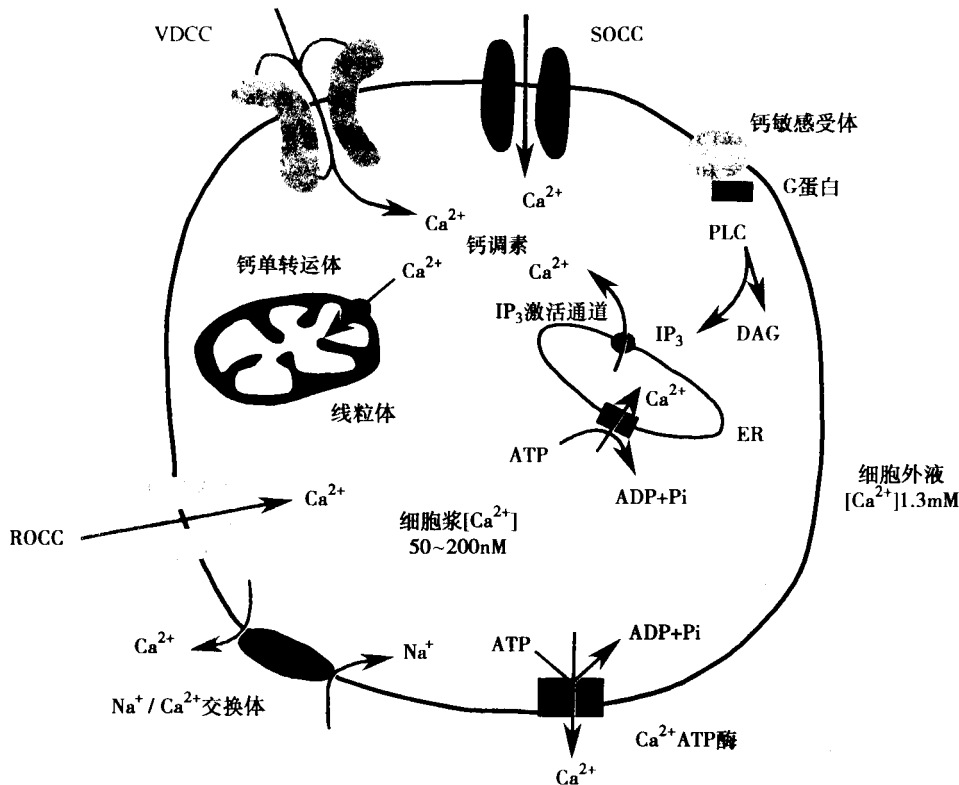
调节因素	肠钙吸收	溶骨作用	成骨作用	肾排钙	肾排磷	血钙	血磷
PTH	↑	↑↑	↓	↓	↑	↑	↓
CT	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓
$1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$	↑↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑

注：↑ 升高或促进；↑↑ 明显升高或明显促进；↓ 降低或抑制





2. 细胞内钙稳态调节 正常情况下, 细胞内钙浓度为  $10^{-8} \sim 10^{-7} \text{mol/L}$ , 细胞外钙浓度为  $10^{-3} \sim 10^{-2} \text{mol/L}$ 。约 44% 细胞内钙存在于胞内钙库 (线粒体和内质网), 细胞内游离钙仅为细胞内钙的 0.005%。上述电化学梯度的维持, 取决于生物膜对钙的不自由通透性和转运系统的调节 (图 3-8)。



● 图 3-8 细胞钙稳态调控的跨膜通路和细胞器示意图

VDCC: 电压依赖性

HOCC: 受体操纵性钙通道

SOCC: 钙库操纵性钙通道

ER: 内质网

(1)  $\text{Ca}^{2+}$  进入胞液的途径:  $\text{Ca}^{2+}$  进入胞液是顺浓度梯度的被动过程。一般认为, 细胞外钙跨膜进入是细胞内钙释放的触发因素, 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加主要取决于内钙释放。①质膜钙通道: 电压依赖性钙通道 (voltage dependent calcium channel, VDCC) 可分为 L 型、T 型、N 型等亚型; 受体操纵性钙通道 (receptor operated calcium channel, ROCC), 亦称配体门控性钙通道 (ligand gated calcium channel, LGCC), 此类受体由多个亚基组成, 与激动剂结合后, 通道开放。②胞内钙库释放通道: 钙释放通道 (calcium release channel) 属于受体操纵性钙通道, 包括三磷酸肌醇操纵的钙通道 ( $\text{IP}_3$  受体通道), ryanodine 敏感的钙通道。耦联于横小管和肌浆网的 ryanodine 受体钙通道同时开放, 产生局部游离钙浓度升高——“钙火花” ( $\text{Ca}^{2+}$  spark)。自发性钙火花是细胞内钙释放的基本单位, 它成为引发钙振荡 (calcium oscillation) 和钙波 (calcium wave) 的位点, 是构成心肌细胞兴奋—收缩耦联的物质基础。

(2)  $\text{Ca}^{2+}$  离开胞液的途径:  $\text{Ca}^{2+}$  离开胞液是逆浓度梯度、耗能的主动过程。主要包括: ①钙泵的作用。钙泵即  $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$  酶, 其存在于质膜、内质网膜和线粒体膜上。当



$[Ca^{2+}]_i$  升高到一定程度, 该酶被激活, 水解 ATP 供能, 将  $Ca^{2+}$  泵出细胞或泵入内质网及线粒体, 使细胞内  $Ca^{2+}$  浓度下降。②  $Na^+-Ca^{2+}$  交换。 $Na^+-Ca^{2+}$  交换蛋白是一种双向转运方式的跨膜蛋白, 通过一种产电性电流 (以 3 个  $Na^+$  交换 1 个  $Ca^{2+}$ )。 $Na^+-Ca^{2+}$  交换主要受跨膜  $Na^+$  梯度调节。生理条件下,  $Na^+$  顺着电化学梯度进入细胞, 而  $Ca^{2+}$  则逆着电化学梯度移出细胞。③  $Ca^{2+}-H^+$  交换。 $[Ca^{2+}]_i$  升高时, 被线粒体摄取,  $H^+$  则排至胞液。

#### (五) 钙磷的生理功用

##### 1. 钙磷共同参与的生理功能

(1) 成骨: 绝大多数钙磷存在于骨骼和牙齿中, 起支持和保护作用。骨骼为调节细胞外液游离钙磷恒定的钙库和磷库。

(2) 凝血: 钙磷共同参与凝血过程。血浆  $Ca^{2+}$  作为血浆凝血因子 IV, 在激活因子 II、IX、X 等过程中不可缺少; 血小板因子 3 和凝血因子 III 的主要成分是磷脂, 它们为凝血过程几个重要链式反应提供“舞台”。

##### 2. $Ca^{2+}$ 的其他生理功能

(1) 调节细胞功能的信使: 细胞外  $Ca^{2+}$  是重要的第一信使, 通过细胞膜上的钙通道 (电压依赖性 or 受体门控性) 或钙敏感受体 (calcium sensing receptor, CaSR) 发挥重要调节作用。CaSR 是 G 蛋白偶联受体超家族 C 家族的成员, 其存在于各种细胞膜上, 细胞外  $Ca^{2+}$  是其主要配体和激动剂。两者结合后, 通过 G 蛋白激活磷脂酶 C (PLC)- $IP_3$  通路及酪氨酸激酶—丝裂原蛋白激酶 (MAP) 通路, 引起肌浆网 (SR) 或内质网 (ER) 释放  $Ca^{2+}$  以及细胞外  $Ca^{2+}$  经钙库操纵性钙通道 (store operated calcium channel, SOCC) 内流, 使细胞内  $Ca^{2+}$  增加。细胞内  $Ca^{2+}$  作为第二信使, 例如, 肌肉收缩的兴奋—收缩偶联因子, 激素和神经递质的刺激—分泌偶联因子, 体温中枢调定点的主要调控介质等, 发挥重要的调节作用。研究表明, CaSR 参与维持钙和其他金属离子稳态, 调节细胞分化、增殖和凋亡等生物学过程。

(2) 调节酶的活性:  $Ca^{2+}$  是许多酶 (例如脂肪酶、ATP 酶等) 的激活剂, 还能抑制  $1\alpha$ -羟化酶的活性, 从而影响代谢活动。

(3) 维持神经—肌肉的兴奋性: 与  $Mg^{2+}$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$  等共同维持神经—肌肉的正常兴奋性。当血浆  $Ca^{2+}$  的浓度降低时, 神经—肌肉的兴奋性增高, 可引起抽搐。

(4) 其他:  $Ca^{2+}$  可降低毛细血管和细胞膜的通透性, 防止渗出, 抑制炎症和水肿。

##### 3. 磷的其他生理功能

(1) 调控生物大分子的活性: 酶蛋白及多种功能性蛋白质的磷酸与脱磷酸化是机体调控机制中最普遍而重要的调节方式, 与细胞的分化、增殖的调控有密切的关系。

(2) 参与机体能量代谢的核心反应:  $ATP \rightleftharpoons ADP + Pi \rightleftharpoons AMP + Pi$

(3) 生命重要物质的组分: 磷是构成核酸、磷脂、磷蛋白等遗传物质, 生物膜结构, 重要蛋白质 (各种酶类等) 等基本组分的必需元素。

(4) 其他: 磷酸盐 ( $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ ) 是血液缓冲体系的重要组成成分, 细胞内的磷酸盐参与许多酶促反应如磷酸基转移反应、加磷酸分解反应等, 2, 3-DPG 在调节血红蛋白与氧的亲合力方面起重要作用。

## 二、钙、磷代谢异常

### (一) 低钙血症

当血清蛋白浓度正常时, 血钙低于  $2.2\text{mmol/L}$ , 或血清  $Ca^{2+}$  低于  $1\text{mmol/L}$ , 称为低钙血症 (hypocalcemia)。



### 1. 原因和机制

(1) 维生素D代谢障碍：①维生素D缺乏：食物中维生素D缺少或紫外线照射不足；②肠吸收障碍：梗阻性黄疸、慢性腹泻、脂肪泻等；③维生素D羟化障碍：肝硬变、肾功能衰竭、遗传性 $1\alpha$ -羟化酶缺乏症等。活性维生素D减少，引起肠钙吸收减少和尿钙增多，导致血钙降低。

(2) 甲状旁腺功能减退 (hypoparathyroidism)：①PTH缺乏：甲状旁腺或甲状腺手术误切除甲状旁腺，遗传因素或自身免疫导致甲状旁腺发育障碍或损伤；②PTH抵抗：假性甲状旁腺功能低下患者，PTH的靶器官受体异常。此时，破骨减少，成骨增加，造成一过性低钙血症。

(3) 慢性肾功能衰竭：①肾排磷减少，血磷升高，因血液钙磷乘积为一常数，故血钙降低；②肾实质破坏， $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成不足，肠钙吸收减少；③血磷升高，肠道分泌磷酸根增多，与食物钙结合形成难溶的磷酸钙随粪便排出；④肾毒物损伤肠道，影响肠道钙磷吸收；⑤慢性肾衰时，骨骼对PTH敏感性降低，骨动员减少。

(4) 低镁血症：可使PTH分泌减少，PTH靶器官对PTH反应性降低，骨盐 $\text{Mg}^{2+}-\text{Ca}^{2+}$ 交换障碍。

(5) 急性胰腺炎：机体对PTH的反应性降低，胰高血糖素和CT分泌亢进，胰腺炎症和坏死释放出的脂肪酸与钙结合成钙皂而影响肠吸收。

(6) 其他：低白蛋白血症（肾病综合征）、妊娠、大量输血等。

### 2. 对机体的影响

(1) 对神经肌肉的影响：低血钙时神经、肌肉兴奋性增加，可出现肌肉痉挛、手足抽搐、喉鸣与惊厥。

(2) 对骨骼的影响：维生素D缺乏引起的佝偻病，表现为囟门闭合迟缓、方头、鸡胸、念珠胸、手镯、O形或X形腿等；成人可表现为骨质软化、骨质疏松和纤维性骨炎等。

(3) 对心肌的影响：低血钙对内流的膜屏障作用减小，心肌兴奋性和传导性升高。但因膜内外 $\text{Ca}^{2+}$ 的浓度差减小， $\text{Ca}^{2+}$ 内流减慢，致动作电位平台期延长，不应期亦延长。心电图表现为Q-T间期和ST段延长，T波低平或倒置。

(4) 其他：婴幼儿缺钙时，免疫力低下，易发生感染。慢性缺钙可致皮肤干燥、脱屑、指甲易脆和毛发稀疏等。

3. 防治原则 病因治疗，在补充钙剂的基础上，给予维生素D。

### (二) 高钙血症

血清钙高于 $2.75\text{mmol/L}$ ，或血清 $\text{Ca}^{2+}$ 高于 $1.25\text{mmol/L}$ ，称为高钙血症 (hypercalcemia)。

#### 1. 原因和机制

(1) 甲状旁腺功能亢进：原发性常见于甲状旁腺腺瘤、增生或腺癌，这是高血钙的主要原因。继发性见于维生素D缺乏或慢性肾衰等所致的长期低血钙，刺激甲状旁腺代偿性增生。PTH过多，促进溶骨、肾重吸收钙和维生素D活化，引起高钙血症。

(2) 恶性肿瘤：恶性肿瘤（白血病、多发性骨髓瘤等）和恶性肿瘤骨转移是引起血钙升高的最常见原因。65%的乳腺癌病人有骨转移，多发性骨髓瘤和Burkitt淋巴瘤亦多有骨转移。这些肿瘤细胞可分泌破骨细胞激活因子，这种多肽因子能激活破骨细胞。肾癌、胰腺癌、肺癌等即使未发生骨转移亦可引起高钙血症，与前列腺素（尤其是 $\text{PGE}_2$ ）的增多导致溶骨作用有关。

(3) 维生素D中毒：治疗甲状旁腺功能低下或预防佝偻病而长期服用大量维生素D

可造成维生素 D 中毒, 所致高钙高磷血症可引起头痛、恶心等一系列症状及软组织和肾的钙化。

(4) 甲状腺功能亢进: 甲状腺素具有溶骨作用, 中度甲亢病人约 20% 伴高钙血症。

(5) 其他: 肾上腺功能不全 (如艾迪生病)、维生素 A 摄入过量, 类肉瘤病、应用促进肾重吸收钙的噻嗪类药物等。

## 2. 对机体的影响

(1) 对神经肌肉的影响: 高钙血症可使神经、肌肉兴奋性降低, 表现为乏力、表情淡漠、腱反射减弱, 严重病人可出现精神障碍、木僵和昏迷。

(2) 对心肌的影响:  $\text{Ca}^{2+}$  对心肌细胞  $\text{Na}^{+}$  内流具有竞争抑制作用, 称为膜屏障作用。高血钙膜屏障作用增强, 心肌兴奋性和传导性降低。 $\text{Ca}^{2+}$  内流加速, 以致动作电位平台期缩短, 复极加速。心电图表现为 Q-T 间期缩短, 房室传导阻滞。

(3) 肾损害: 肾对血钙升高较敏感,  $\text{Ca}^{2+}$  主要损伤肾小管, 表现为肾小管水肿、坏死、基底膜钙化。早期表现为浓缩功能障碍; 晚期可见肾小管纤维化、肾钙化、肾结石; 可发展为肾功能衰竭。

(4) 其他: 多处异位钙化灶的形成, 例如血管壁、关节、肾、软骨、胰腺、鼓膜等, 引起相应组织器官功能的损害。

当血清钙高于  $4.5\text{mmol/L}$ , 可发生高钙血症危象, 如严重脱水、高热、心律失常、意识不清等, 患者易死于心脏骤停、坏死性胰腺炎和肾衰等。

3. 防治原则 病因治疗, 支持疗法和降钙治疗等。

## (三) 低磷血症

血清无机磷浓度低于  $0.8\text{mmol/L}$  称为低磷血症 (hypophosphatemia)。

### 1. 原因和机制

(1) 小肠磷吸收减低: 饥饿、吐泻、 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  不足, 吸收不良综合征, 结合磷酸的制酸剂 (氢氧化铝凝胶、碳酸铝、氢氧化镁) 等。

(2) 尿磷排泄增加: 急性乙醇中毒, 甲状旁腺功能亢进症 (原发性、继发性), 肾小管性酸中毒, Fanconi 综合征, 维生素 D 抵抗性佝偻病, 代谢性酸中毒, 糖尿病, 糖皮质类固醇和利尿剂的使用。

(3) 磷向细胞内转移: 应用促进合成代谢的胰岛素、雄性激素和糖类 (静注葡萄糖、果糖、甘油), 营养恢复综合征, 呼吸性碱中毒 (激活磷酸果糖激酶促使葡萄糖和果糖磷酸化)。

2. 对机体的影响 通常无特异症状。低磷血症主要引起 ATP 合成不足和红细胞内 2, 3-DPG 减少。轻者无症状, 重者可有肌无力、感觉异常、鸭态步、骨痛、佝偻病、病理性骨折、易激惹、精神错乱、抽搐、昏迷。

3. 防治原则 及时诊断, 适当补磷。

## (四) 高磷血症

血清磷成人高于  $1.61\text{mmol/L}$ , 儿童高于  $1.90\text{mmol/L}$ , 称高磷血症 (hyperphosphatemia)。

### 1. 原因和机制

(1) 急、慢性肾功能不全: 肾小球滤过率在  $20\sim 30\text{ml/min}$  时, 肾排磷减少, 血磷上升。继发性 PTH 分泌增多, 骨盐释放增加。

(2) 甲状旁腺功能低下 (原发性、继发性和假性): 尿排磷减少, 导致血磷增高。

(3) 维生素 D 中毒: 促进小肠及肾对磷的重吸收。

(4) 磷向细胞外移出: 急性酸中毒, 骨骼肌破坏, 高热, 恶性肿瘤 (化疗), 淋巴性白血病。



(5) 其他：甲状腺功能亢进，促进溶骨。肢端肥大症活动期生长激素增多，促进肠钙吸收和减少尿磷排泄。使用含磷缓泻剂及磷酸盐静注。

2. 对机体的影响 高磷血症可抑制肾脏  $1\alpha$ -羟化酶和骨的重吸收。其临床表现与高磷血症诱导的低钙血症和异位钙化有关。

3. 防治原则 治疗原发病，降低肠吸收磷，必要时使用透析疗法。

(李树清)

#### 参考文献

1. 徐长庆. 钙磷代谢障碍. 见：金惠铭主编. 病理生理学. 北京：人民卫生出版社，2003，44-50.
2. Jiang Zhisheng, Yang Qin. Water and Electrolytes Balance and Imbalance. In: 王建枝, 陈国强, 主编. Pathophysiology. 北京：科学出版社，2006，30.

## 第四章 酸碱平衡紊乱

人体的体液环境必须具有适宜的酸碱度才能维持正常的代谢和生理功能，正常人体血浆的酸碱度在范围很窄的弱碱性环境内变动，用动脉血 pH 表示是 7.35~7.45，平均值为 7.40。虽然在生命活动过程中，机体不断生成酸性或碱性的代谢产物，并经常摄取酸性食物和碱性食物，但是正常生物体内的 pH 总是相对稳定，这是依靠体内各种缓冲系统以及肺和肾的调节功能来实现的。机体这种处理酸碱物质的含量和能力，以维持 pH 值在恒定范围内的过程称为酸碱平衡 (acid-base balance)，这对保证生命活动的正常进行至关重要。

尽管机体对酸碱负荷有很大的缓冲能力和有效的调节功能，但许多因素可以引起酸碱负荷过度或调节机制障碍导致体液酸碱度稳定性破坏，这种稳定性破坏称为酸碱平衡紊乱。在临床实践中许多原因可以引起酸碱平衡紊乱 (acid-base disturbance)。在很多情况下，酸碱平衡紊乱是某些疾病或病理过程的继发性变化，但是一旦发生酸碱平衡紊乱，就会使病情更加严重和复杂，对病人的生命造成严重威胁。因此及时发现和正确处理常常是治疗成败的关键。

近年来由于对酸碱平衡的理论认识不断深入，血气分析等诊疗技术不断提高，酸碱平衡的判断已成为临床日常诊疗的基本手段。

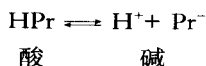
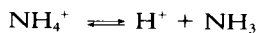
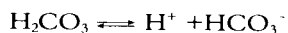
本章以细胞外液的酸碱平衡为基础，在阐述正常机体酸碱调节机制之后，叙述各种类型酸碱平衡紊乱的常见原因和机制、机体的代偿功能以及对机体的影响，为临床的防治提供理论基础。

### 第一节 酸碱的概念及酸碱物质的来源和调节

#### 一、酸碱的概念

在化学反应中，凡能释放出  $H^+$  的化学物质称为酸，例如  $HCl$ 、 $H_2SO_4$ 、 $NH_4^+$  和  $H_2CO_3$  等；反之，凡能接受  $H^+$  的化学物质称为碱，如  $OH^-$ 、 $NH_3$ 、 $HCO_3^-$  等。

一个化学物质作为酸释放出  $H^+$  时，必然有一个碱性物质形成；同样，当一个化学物质作为碱而接受  $H^+$  时，也必然有一个酸性物质形成。因此，一个酸总是与相应的碱形成一个共轭体系。例如：



蛋白质 ( $Pr^-$ ) 在体液中与  $H^+$  结合成为蛋白酸 ( $HPr$ )，而且结合较牢固，所以  $Pr^-$  也是一种碱。



## 二、体液中酸碱物质的来源

体液中的酸性或碱性物质可以来自体内的细胞分解代谢，也可以从体外摄入。酸性物质主要通过体内代谢产生，碱性物质主要来自食物。在普通膳食条件下，酸性物质产生量远远超过碱性物质。

### 1. 酸的来源

(1) 挥发酸 (volatile acid): 糖、脂肪、蛋白质在其分解代谢中，氧化的最终产物是  $\text{CO}_2$ ， $\text{CO}_2$  与水结合生成碳酸，也是机体在代谢过程中产生最多的酸性物质。碳酸可释出  $\text{H}^+$ ，也可形成气体  $\text{CO}_2$ ，从肺排出体外，所以称之为挥发酸。



$\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  结合为  $\text{H}_2\text{CO}_3$  的可逆反应虽可自发地进行，但主要是在碳酸酐酶 (carbonic anhydrase, CA) 的作用下进行的，CA 主要存在于肾小管上皮细胞、红细胞、肺泡上皮细胞及胃黏膜上皮细胞等细胞中。

组织细胞代谢产生的  $\text{CO}_2$  的量是相当可观的，正常成人在安静状态下每天可产生 300~400L，如果全部与  $\text{H}_2\text{O}$  生成  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ，可释放 15mol 左右  $\text{H}^+$ ，成为体内酸性物质的主要来源。运动和代谢率增加时  $\text{CO}_2$  生成量显著增加。通常将肺对挥发酸的调节，称为酸碱平衡的呼吸性调节。

(2) 固定酸 (fixed acid): 这类酸性物质不能变成气体由肺呼出，而只能通过肾由尿排出，所以又称非挥发酸 (unvolatile acid)。成人每日由固定酸释放出的  $\text{H}^+$  可达 50~100mmol，与每天产生的挥发酸相比要少得多。固定酸可以通过肾进行调节，称为酸碱的肾性调节。

固定酸主要包括：蛋白质分解代谢产生的硫酸、磷酸和尿酸；糖酵解生成的甘油酸、丙酮酸和乳酸，糖氧化过程生成的三羧酸；脂肪代谢产生的  $\beta$ -羟丁酸和乙酰乙酸等。机体有时还会摄入一些酸性食物，或服用酸性药物如氯化铵、水杨酸等，成为酸性物质的另一来源。一般情况下，固定酸的主要来源是蛋白质的分解代谢，因此，体内固定酸的生成量与食物中蛋白质的摄入量成正比。

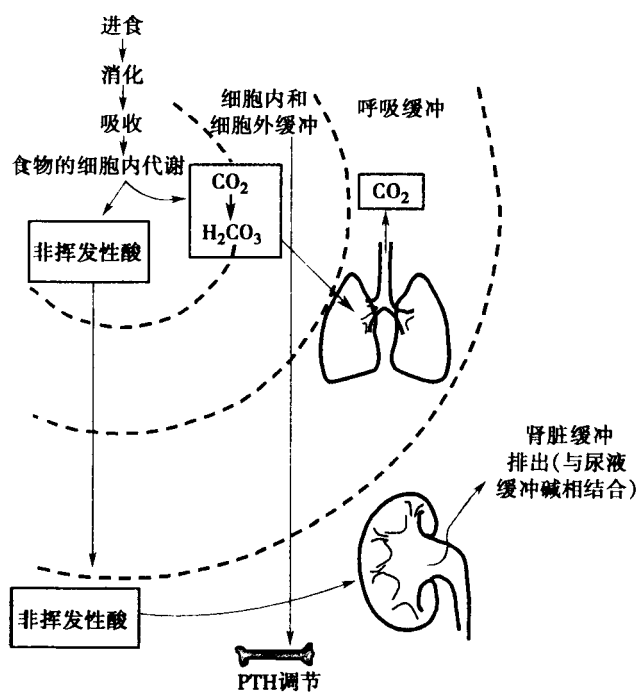
2. 碱的来源 体内碱性物质主要来自食物，特别是蔬菜、瓜果中所含的有机酸盐，如柠檬酸盐、苹果酸盐和草酸盐，均可与  $\text{H}^+$  起反应，分别转化为柠檬酸、苹果酸和草酸， $\text{Na}^+$  或  $\text{K}^+$  则可与  $\text{HCO}_3^-$  结合生成碱性盐。体内代谢过程中也可产生碱性物质，如氨基酸脱氨基所产生的氨，这种氨经肝代谢后生成尿素，故对体液的酸碱度影响不大。肾小管细胞可通过泌氨以中和原尿中的  $\text{H}^+$ 。人体碱的生成量与酸相比则少得多 (图 4-1)。

## 三、酸碱平衡的调节

尽管机体在正常情况下不断生成和摄取酸或碱性物质，但血液 pH 却不发生显著变化，这是由于机体对酸碱负荷有强大的缓冲能力和有效的调节功能，保持了酸碱的稳态。机体对体液酸碱度的调节主要通过体液的缓冲以及肺和肾对酸碱平衡的调节来维持的。

### (一) 血液的缓冲作用

血液缓冲系统 由弱酸 (缓冲酸) 及其相对应的缓冲碱组成，血液的缓冲系统主要有碳酸氢盐缓冲系统、磷酸盐缓冲系统、血浆蛋白缓冲系统、血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲系统五



●图 4-1 酸碱的生成、缓冲与调节

种 (表 4-1)。此外,在某些特殊情况下,其他组织也可发挥一定的缓冲作用,如骨骼对慢性代谢性酸中毒的缓冲作用。

表 4-1 全血的五种缓冲系统

缓冲酸	缓冲碱
$\text{H}_2\text{CO}_3$	$\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
$\text{H}_2\text{PO}_4^-$	$\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+$
$\text{HPr}$	$\text{Pr}^- + \text{H}^+$
$\text{HHb}$	$\text{Hb}^- + \text{H}^+$
$\text{HHbO}_2$	$\text{HbO}_2^- + \text{H}^+$

表 4-2 全血各缓冲体系的含量与分布

缓冲体系	占全血缓冲系统 (%)
血浆 $\text{HCO}_3^-$	35
细胞内 $\text{HCO}_3^-$	18
$\text{HbO}_2$ 及 $\text{Hb}$	35
磷酸盐	5
血浆蛋白	7

当  $\text{H}^+$  过多时,反应向左移动,使  $\text{H}^+$  的浓度不至于发生大幅度的增高,同时缓冲碱的浓度降低;当  $\text{H}^+$  减少时,反应则向右移动 (见表 4-1),使  $\text{H}^+$  的浓度得到部分的恢复,同时缓冲碱的浓度增加。

碳酸氢盐缓冲系统的特点是:①可以缓冲所有的固定酸,不能缓冲挥发酸;②缓冲能力强,是细胞外液含量最高的缓冲系统,含量占血液缓冲总量的 1/2 以上 (见表 4-2);该系统可进行开放性调节,碳酸能和体液中溶解的  $\text{CO}_2$  取得平衡而受呼吸的调节;③缓冲潜力大,能通过肺和肾对  $\text{H}_2\text{CO}_3$  和  $\text{HCO}_3^-$  的调节使缓冲物质易于补充和排出。

磷酸盐缓冲系统存在于细胞内外液中,主要在细胞内液中发挥缓冲作用;蛋白质缓冲系统存在于血浆及细胞内,只有当其他缓冲系统都被调动后,其作用才显示出来;而血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲系统主要在缓冲挥发酸中发挥作用。

总之,由于碳酸氢盐缓冲系统不能缓冲挥发酸,挥发酸的缓冲主要靠非碳酸氢盐缓冲系统,特别是  $\text{Hb}$  及  $\text{HbO}_2$  缓冲;而固定酸和碱能够被所有的缓冲系统所缓冲,其中碳酸氢盐缓冲系统尤为重要。

## (二) 肺在酸碱平衡中的调节作用

肺在酸碱平衡中的作用是通过改变  $\text{CO}_2$  的排出量来调节血浆碳酸 (挥发酸) 浓度,使血浆中  $\text{HCO}_3^-$  与  $\text{H}_2\text{CO}_3$  比值接近正常,以保持 pH 相对恒定。肺的这种调节发生迅速,数分钟内即可达高峰。

呼吸运动的调节是通过中枢或外周两方面来进行的。①呼吸运动的中枢调节:肺泡通气量是受延髓呼吸中枢控制的,呼吸中枢接受来自中枢化学感受器和外周化学感受器的刺激。由于呼吸中枢化学感受器对  $\text{PaCO}_2$  变动非常敏感,所以呼吸能调节  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$  升高虽不能直接刺激中枢的化学感受器,但可以通过改变脑脊液和脑间质液的 pH,使  $\text{H}^+$  增加,刺激位于延髓腹外侧浅表部位对  $\text{H}^+$  敏感的中枢化学感受器,从而兴奋呼吸中枢,明



显增加肺的通气量。 $\text{PaCO}_2$  的正常值为 40mmHg (5.32kPa)，若增加到 60mmHg (8kPa) 时，肺通气量可增加 10 倍，结果导致  $\text{CO}_2$  排出量显著增加，从而降低血中  $\text{H}_2\text{CO}_3$  浓度或  $\text{PaCO}_2$ ，实现反馈调节。但如果  $\text{PaCO}_2$  进一步增加超过 80mmHg (10.7kPa) 以上时，呼吸中枢反而受到抑制，产生  $\text{CO}_2$  麻醉 (carbon dioxide narcosis)。②呼吸运动的外周调节：呼吸中枢也能由外周化学感受器的刺激而兴奋，主动脉体特别是颈动脉体感受器，能感受缺氧、pH 和  $\text{CO}_2$  的刺激，当  $\text{PaO}_2$  降低、pH 降低或  $\text{PaCO}_2$  升高时，通过外周化学感受器反射性引起呼吸中枢兴奋，使呼吸加深加快，增加  $\text{CO}_2$  排出量。但  $\text{PaO}_2$  过低对呼吸中枢的直接效应是抑制效应。血液中  $\text{H}^+$  不易通过血脑屏障，pH 的变化也较不敏感，所以  $\text{PaCO}_2$  升高或 pH 降低时，主要是通过延髓中枢化学感受器的作用。

### (三) 组织细胞在酸碱平衡中的调节作用

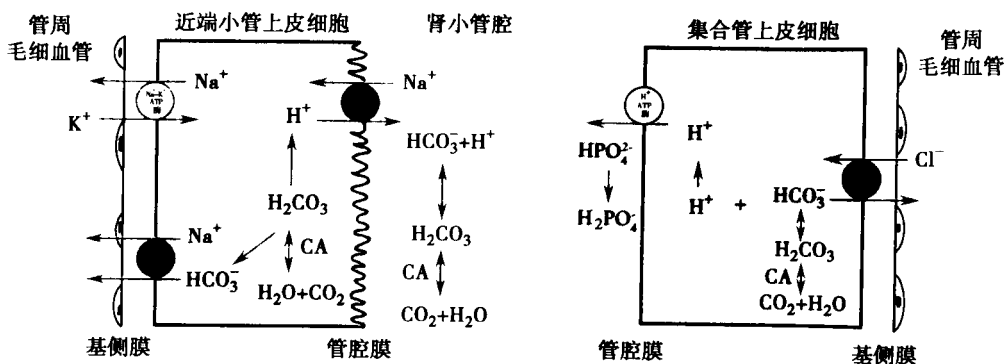
机体大量的组织细胞内液也是酸碱平衡的缓冲池，细胞的缓冲作用主要是通过离子交换进行的，红细胞、肌细胞和骨组织均能发挥这种作用。如  $\text{H}^+-\text{K}^+$ 、 $\text{H}^+-\text{Na}^+$ 、 $\text{Na}^+-\text{K}^+$  交换以维持电中性，当细胞外液  $\text{H}^+$  过多时， $\text{H}^+$  弥散入细胞内，而  $\text{K}^+$  从细胞内移出；反之，当细胞外液  $\text{H}^+$  过少时， $\text{H}^+$  由细胞内移出，所以酸中毒时，往往可伴有高血钾，碱中毒时可伴有低血钾。 $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$  的交换也很重要，因为  $\text{Cl}^-$  是可以自由交换的阴离子，当  $\text{HCO}_3^-$  升高时，它的排出只能由  $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$  交换来完成。

### (四) 肾在酸碱平衡中的调节作用

机体在代谢过程中产生的大量酸性物质，需不断消耗  $\text{NaHCO}_3$  和其他碱性物质来中和，因此，如果不能及时补充碱性物质和排出多余的  $\text{H}^+$ ，血液 pH 值就会发生变动。肾主要调节固定酸，通过排酸或保碱的作用来维持  $\text{HCO}_3^-$  浓度，调节 pH 值使之相对恒定。 $\text{NaHCO}_3$  可自由通过肾小球，肾小球滤液中  $\text{NaHCO}_3$  含量与血浆相等，其中 85%~90% 在近端小管被重吸收，其余部分在远端小管和集合管被重吸收 (图 4-2)。正常情况下，随尿液排出体外的  $\text{NaHCO}_3$  仅为滤出量的 0.1%，即几乎无  $\text{NaHCO}_3$  的丢失。其主要作用机制是：

①近端肾小管泌  $\text{H}^+$  和对  $\text{NaHCO}_3$  的重吸收 近端肾小管细胞在主动分泌  $\text{H}^+$  的同时，从管腔中回收  $\text{Na}^+$ ，两者转运方向相反，称  $\text{H}^+-\text{Na}^+$  交换或  $\text{H}^+-\text{Na}^+$  逆向转运，在这种  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  交换时常伴有  $\text{HCO}_3^-$  的重吸收。肾小管细胞内含有碳酸酐酶，能催化  $\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{CO}_2$  结合生成  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ，后者大部分再经位于基侧膜的  $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$  转运体进入血液循环，小部分则通过  $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$  逆向转运的方式发生跨膜交换进入细胞间隙。酸中毒时碳酸酐酶活性增高，泌  $\text{H}^+$  及保碱的作用加强。由于近端小管刷状缘富含碳酸酐酶，可使肾小球滤过的  $\text{HCO}_3^-$  90% 被重吸收。细胞内  $\text{H}^+$  经管腔膜  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  交换体与滤液中  $\text{Na}^+$  交换， $\text{Na}^+$  再经基侧膜  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶转运入血，在  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶催化下，细胞内  $\text{Na}^+$  浓度维持在 10~30mmol/L 的低水平，有利于管腔内  $\text{Na}^+$  弥散入肾小管上皮细胞，并促进  $\text{H}^+$  的分泌。肾小管分泌的  $\text{H}^+$  和肾小球滤过的  $\text{HCO}_3^-$  结合成  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ， $\text{H}_2\text{CO}_3$  在 CA 的作用下生成  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$ ， $\text{CO}_2$  弥散进入细胞内，和细胞内  $\text{H}_2\text{O}$  结合，在 CA 作用下生成  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ，小管液中的  $\text{H}_2\text{O}$  则随尿排出 (图 4-2 左)。

②远端肾小管及集合管泌  $\text{H}^+$  和对  $\text{NaHCO}_3$  的重吸收 除了近端小管细胞通过  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  交换分泌  $\text{H}^+$ ，促进  $\text{NaHCO}_3$  重吸收外，远端小管和集合管的闰细胞也可分泌  $\text{H}^+$ ，此细胞又称泌氢细胞，它并不能转运  $\text{Na}^+$ ，是一种非  $\text{Na}^+$  依赖性的泌氢，这种借助于  $\text{H}^+-\text{ATP}$  酶的作用向管腔泌氢，同时在基侧膜以  $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$  交换的方式重吸收  $\text{HCO}_3^-$ ，称为远端酸化作用 (distal acidification，图 4-2 右)。远端肾小管泌  $\text{H}^+$  到集合管管腔后，可将管腔滤液中的碱性  $\text{HPO}_4^{2-}$  结合形成可滴定酸  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ，使尿液酸化，但这种缓冲是有限的，当尿液 pH 降至 4.8 左右时，两者比值由原来的 4:1 变为 1:99，几乎尿液中所有磷酸盐都已转变

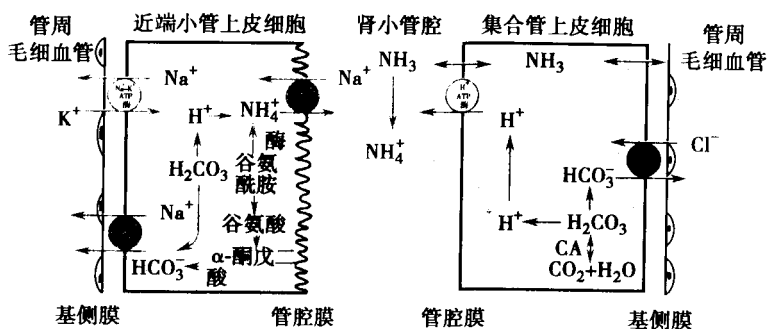


● 图 4-2 近端小管和集合管泌 H<sup>+</sup>、重吸收 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 过程示意图

○：表示主动转运；●：表示继发性主动转运；CA：碳酸酐酶

为 HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>，已不能进一步发挥缓冲作用了。

3. NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 的排出 铵 (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) 的生成和排出是 pH 依赖性的，即酸中毒越严重，尿排 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 量越多。近端小管上皮细胞是产 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 的主要场所，主要由谷氨酰胺酶水解谷氨酰胺产生，谷氨酰胺 → NH<sub>3</sub> + 谷氨酸、谷氨酸 → NH<sub>3</sub> + α-酮戊二酸。酸中毒越严重，谷氨酰胺酶的活性也越高，产生氨和产生 α-酮戊二酸也越多。α-酮戊二酸的代谢用去 2 个 H<sup>+</sup>，生成 2 个 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>，而 NH<sub>3</sub> 与细胞内碳酸解离的 H<sup>+</sup> 结合成 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>，通过 NH<sub>4</sub><sup>+</sup>-Na<sup>+</sup> 交换进入管腔，由尿排出，由于 NH<sub>3</sub> 是脂溶性分子，可通过细胞膜自由扩散进入小管腔，也可通过基侧膜进入细胞间隙；Na<sup>+</sup> 又与 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 同向转运进血循环。酸中毒严重时，当远端小管和集合管分泌的 H<sup>+</sup> 与磷酸盐缓冲后，使尿液的 pH 下降到 pH4.8 左右，此时，在磷酸盐缓冲系统不能缓冲时，不仅近端小管泌 NH<sub>3</sub> 增加，远端小管和集合管也可泌 NH<sub>3</sub>，可中和尿液中 H<sup>+</sup>，并结合成 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 从尿中排泄 (图 4-3)。



● 图 4-3 尿液形成示意图

综上所述，肾对酸碱的调节主要是通过肾小管细胞的活动来实现的。肾小管上皮细胞在不断分泌 H<sup>+</sup> 的同时，将肾小球滤过的 NaHCO<sub>3</sub> 重吸收入血，防止细胞外液 NaHCO<sub>3</sub> 的丢失。如仍不足以维持细胞外液 NaHCO<sub>3</sub> 浓度，则通过磷酸盐的酸化和 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> 生成新的 NaHCO<sub>3</sub> 以补充机体的消耗，从而维持血液 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 的相对恒定。如果体内 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 含量过高，肾脏可减少 NaHCO<sub>3</sub> 的生成和重吸收，使血浆 NaHCO<sub>3</sub> 浓度降低。但血液 pH 值降低、血 K<sup>+</sup> 降低、血 Cl<sup>-</sup> 降低、有效循环血量降低、醛固酮升高及碳酸酐酶活性增强时，肾小管泌 H<sup>+</sup> 和重吸收 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 增多。



此外,肝可以通过尿素的合成清除  $\text{NH}_3$  调节酸碱平衡,骨骼的钙盐分解有利于对  $\text{H}^+$  的缓冲,如:  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + 4\text{H}^+ \longrightarrow 3\text{Ca}^{2+} + 2\text{H}_2\text{PO}_4^-$

上述四方面的调节因素共同维持体内的酸碱平衡,但在作用时间上和强度上是有差别的。血液缓冲系统反应最为迅速,一旦有酸性或碱性物质入血,缓冲物质就立即与其反应,将强酸或强碱中和转变成弱酸或弱碱,同时缓冲系统自身被消耗,故缓冲作用不易持久;肺的调节作用效能大,也很迅速,在几分钟内开始,30min 时达最高峰,通过改变肺泡通气来控制血浆  $\text{H}_2\text{CO}_3$  浓度的高低,但仅对  $\text{CO}_2$  有调节作用,不能缓冲固定酸;细胞内液的缓冲作用强于细胞外液,约 3~4 小时后才发挥调节作用,通过细胞内外离子的转移来维持酸碱平衡,但可引起血钾浓度的改变;肾脏的调节作用发挥较慢,常在酸碱平衡紊乱发生后 12~24 小时才发挥作用,但效率高,作用持久,对排出非挥发酸及保留  $\text{NaHCO}_3$  有重要作用。

## 第二节 酸碱平衡紊乱的类型及常用指标

### 一、酸碱平衡紊乱的分类

尽管机体对酸碱负荷有很大的缓冲能力和有效的调节功能,但许多因素可以引起酸碱负荷过度或调节机制障碍导致体液酸碱度稳定性破坏,这种稳定性破坏称为酸碱平衡紊乱。血液 pH 值取决于  $\text{HCO}_3^-$  与  $\text{H}_2\text{CO}_3$  的浓度之比, pH7.4 时其比值为 20/1。根据血液 pH 的高低,可将酸碱平衡紊乱分为两大类: pH 降低称为酸中毒, pH 升高称为碱中毒。 $\text{HCO}_3^-$  浓度含量主要受代谢性因素的影响,由其浓度原发性降低或升高引起的酸碱平衡紊乱,称为代谢性酸中毒或代谢性碱中毒; $\text{H}_2\text{CO}_3$  含量主要受呼吸性因素的影响,由其浓度原发性增高或降低引起的酸碱平衡紊乱,称为呼吸性酸中毒或呼吸性碱中毒。另外,在单纯性酸中毒或碱中毒时,由于机体的调节,虽然体内酸性或碱性物质的含量已经发生改变,但是血液 pH 尚在正常范围之内,称为代偿性酸中毒或碱中毒。如果血液 pH 低于或高于正常范围,则称为失代偿性酸中毒或碱中毒,这可以反映机体酸碱平衡紊乱的代偿情况和严重程度。

在临床工作中,病人情况是复杂的,在同一病人不但可以发生一种酸碱平衡紊乱,还可以同时发生两种或两种以上的酸碱平衡紊乱,如是单一的紊乱,称为单纯性酸碱平衡紊乱 (simple acid-base disturbance),如是两种或两种以上的酸碱平衡紊乱同时存在称为混合性酸碱平衡紊乱 (mixed acid-base disturbance)。

### 二、常用检测指标及其意义

#### (一) pH 和 $\text{H}^+$ 浓度

pH 和  $\text{H}^+$  浓度是酸碱度的指标,由于血液中  $\text{H}^+$  很少,因此广泛使用  $\text{H}^+$  浓度的负对数即 pH 来表示, pH 是表示溶液中酸碱度的简明指标。

动脉血 pH 受血液缓冲对的影响,特别是  $\text{H}_2\text{CO}_3$  及  $\text{HCO}_3^-$  的影响。

$$\text{pH} = \text{pK}' + \lg \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

血液缓冲对以  $\text{H}_2\text{CO}_3$  缓冲对为主, 根据 Henderson-Hassalbalch 方程式:

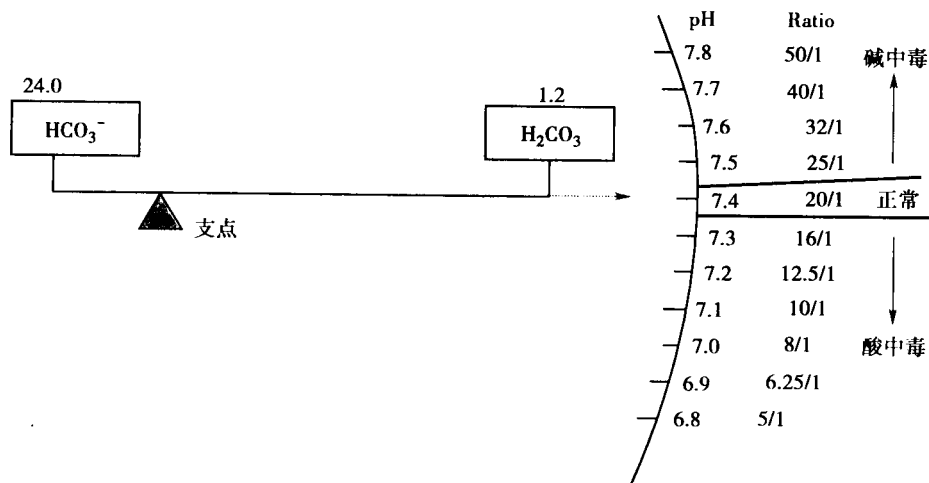
$$\text{pH} = \text{pKa} + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]}$$

$\text{H}_2\text{CO}_3$  由  $\text{CO}_2$  溶解量 ( $\text{dCO}_2$ ) 决定, 而  $\text{dCO}_2 = \text{溶解度}(\alpha) \times \text{PaCO}_2$  (Henry 定律)  
所以上述公式可改写为:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pKa} + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \times \text{PaCO}_2} \quad (\alpha \text{ 为溶解度} = 0.03) \\ &= 6.1 + \lg \frac{24}{0.03 \times 40} = 6.1 + \lg \frac{24}{1.2} = 7.40 \end{aligned}$$

以上公式反映了  $\text{pH}$ 、 $\text{HCO}_3^-$  和  $\text{PaCO}_2$  三者参数的相互关系。

血气分析仪可直接用  $\text{pH}$  和  $\text{CO}_2$  电极测出  $\text{pH}$  或  $[\text{H}^+]$  及  $\text{PaCO}_2$ , 并根据 Henderson-Hassalbach 方程式计算出  $\text{HCO}_3^-$  量 (图 4-4)。



● 图 4-4 Henderson-Hasselbalch 方程式与  $\text{pH}$  值的关系

Kassier 等将此方程式简化为以下公式:

$$[\text{H}^+] = 24 \frac{\text{PaCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]}$$

式中  $[\text{H}^+]$  的单位是  $\text{mmol/L}$ ,  $\text{PaCO}_2$  的单位是  $\text{mmHg}$ ,  $\text{HCO}_3^-$  的单位是  $\text{mmol/L}$ 。

从以上公式可得出  $\text{pH}$  或  $[\text{H}^+]$  主要取决于  $\text{HCO}_3^-$  与  $\text{H}_2\text{CO}_3$  比值。正常人动脉血  $\text{pH}$  为 7.35~7.45, 平均值是 7.40, 凡  $\text{pH}$  低于 7.35 为失代偿性酸中毒; 凡  $\text{pH}$  高于 7.45 为失代偿性碱中毒, 但动脉血  $\text{pH}$  本身不能区分酸碱平衡紊乱的类型, 不能判定是代谢性的还是呼吸性的。 $\text{pH}$  值在正常范围内, 可以表示酸碱平衡正常, 也可表示处于代偿性酸、碱中毒阶段, 或同时存在程度相近的混合性酸、碱中毒, 使  $\text{pH}$  变动相互抵消。所以进一步测定  $\text{PaCO}_2$  (计算出  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) 和  $\text{HCO}_3^-$  是非常重要的。

## (二) 动脉血 $\text{CO}_2$ 分压

动脉血  $\text{CO}_2$  分压是血浆中呈物理溶解状态的  $\text{CO}_2$  分子产生的张力。由于  $\text{CO}_2$  通过呼



吸膜弥散快, 动脉血  $\text{CO}_2$  分压 ( $\text{PaCO}_2$ ) 相当于肺泡气  $\text{CO}_2$  分压 ( $\text{PaCO}_2$ ), 因此测定  $\text{PaCO}_2$  可了解肺泡通气量的情况, 即  $\text{PaCO}_2$  与肺泡通气量成反比, 通气不足  $\text{PaCO}_2$  升高; 通气过度  $\text{PaCO}_2$  降低, 所以  $\text{PaCO}_2$  是反映呼吸性酸碱平衡紊乱的重要指标。正常值为  $33\sim 46\text{mmHg}$  ( $4.39\sim 6.25\text{kPa}$ ), 平均值为  $40\text{mmHg}$  ( $5.32\text{kPa}$ )。  $\text{PaCO}_2 < 33\text{mmHg}$  ( $4.39\text{kPa}$ ), 表示肺通气过度,  $\text{CO}_2$  排出过多, 见于呼吸性碱中毒或代偿后的代谢性酸中毒;  $\text{PaCO}_2 > 46\text{mmHg}$  ( $6.25\text{kPa}$ ), 表示肺通气不足, 有  $\text{CO}_2$  潴留, 见于呼吸性酸中毒或代偿后代谢性碱中毒。

### (三) 标准碳酸氢盐和实际碳酸氢盐

标准碳酸氢盐 (standard bicarbonate, SB) 是指全血在标准条件下, 即  $\text{PaCO}_2$  为  $40\text{mmHg}$  ( $5.32\text{kPa}$ ), 温度  $38^\circ\text{C}$ , 血红蛋白氧饱和度为  $100\%$  测得的血浆中  $\text{HCO}_3^-$  的量。由于标准化后  $\text{HCO}_3^-$  不受呼吸因素的影响, 所以是判断代谢因素的指标, 正常范围是  $22\sim 27\text{mmol/L}$ , 平均为  $24\text{mmol/L}$ 。SB 在代谢性酸中毒时降低, 代谢性碱中毒时升高。但在呼吸性酸中毒或碱中毒时, 由于肾脏的代偿作用, 也可以继发性增高或降低。

实际碳酸氢盐 (actual bicarbonate, AB) 是指在隔绝空气的条件下, 在实际  $\text{PaCO}_2$ 、体温和血氧饱和度条件下测得的血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度。因而受呼吸和代谢两方面的影响, 正常人 AB 与 SB 相等。两者数值均低表明有代谢性酸中毒; 两者数值均高表明有代谢性碱中毒; AB 与 SB 的差值反映了呼吸因素对酸碱平衡的影响。若 SB 正常, 而当  $\text{AB} > \text{SB}$  时, 表明有  $\text{CO}_2$  潴留, 可见于呼吸性酸中毒; 反之  $\text{AB} < \text{SB}$ , 则表明  $\text{CO}_2$  排出过多, 见于呼吸性碱中毒。

### (四) 缓冲碱

缓冲碱 (buffer base, BB) 是血液中一切具有缓冲作用的负离子碱的总和。包括血浆和红细胞中的  $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{Hb}^-$ 、 $\text{HbO}_2^-$ 、 $\text{Pr}^-$  和  $\text{HPO}_4^{2-}$ , 通常以氧饱和的全血在标准状态下测定, 正常值为  $45\sim 52\text{mmol/L}$  (平均值为  $48\text{mmol/L}$ )。缓冲碱也是反映代谢因素的指标, 代谢性酸中毒时 BB 减少, 而代谢性碱中毒时 BB 升高。

### (五) 碱剩余

碱剩余 (base excess, BE) 也是指标准条件下, 用酸或碱滴定全血标本至  $\text{pH} 7.40$  时所需的酸或碱的量 ( $\text{mmol/L}$ )。若用酸滴定, 使血液  $\text{pH}$  达  $7.40$ , 则表示被测血液的碱过多, BE 用正值表示; 如需用碱滴定, 说明被测血液的碱缺失, BE 用负值来表示。

全血 BE 正常值范围为  $-3.0\sim +3.0\text{mmol/L}$ , BE 不受呼吸因素的影响, 是反映代谢因素的指标, 代谢性酸中毒时 BE 负值增加; 代谢性碱中毒时 BE 正值增加。

BE 也可由全血 BB 和 BB 正常值 (NBB) 算出:

$$\text{BE} = \text{BB} - \text{NBB} = \text{BB} - 48$$

以上指标均可通过血气分析仪测得。

### (六) 阴离子间隙

阴离子间隙 (anion gap, AG) 是一项受到广泛重视的酸碱指标。AG 是一个计算值, 指血浆中未测定的阴离子 (undetermined anion, UA) 与未测定的阳离子 (undetermined cation, UC) 的差值, 正常机体血浆中的阳离子与阴离子总量相等, 均为  $151\text{mmol/L}$ , 从而维持电荷平衡。  $\text{Na}^+$  占血浆阳离子总量的  $90\%$ , 称为可测定阳离子。  $\text{HCO}_3^-$  和  $\text{Cl}^-$  占血浆阴离子总量的  $85\%$ , 称为可测定阴离子。血浆中未测定的阳离子包括  $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Mg}^{2+}$ 。血浆中未测定的阴离子包括  $\text{Pr}^-$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$  和有机酸阴离子, 即  $\text{AG} = \text{UA} - \text{UC}$ 。临床实际测定时, 限于条件及需要, 一般仅测定阳离子中的 ( $\text{Na}^+$ ), 阴离子中的 ( $\text{Cl}^-$  和  $\text{HCO}_3^-$ )。

	Cl <sup>-</sup>
Na <sup>+</sup> (140)	(104)
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (24)
UC	UA (23)
(11)	

●图 4-5 血浆阴离子间隙图解  
(单位 mEq/L)

因血浆中的阴、阳离子总当量数(或总电荷数)完全相等,故 AG 可用血浆中常规可测定的阳离子与常规测定的阴离子的差算出,即:

$$\text{Na}^+ + \text{UC} = \text{HCO}_3^- + \text{Cl}^- + \text{UA}$$

$$\text{AG} = \text{UA} - \text{UC}$$

$$= \text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$$

$$= 140 - (24 + 104) = 12 \text{ mmol/L}, \text{波动范围是 } 12 \text{ mmol/L} \pm 2 \text{ mmol/L (图 4-5)}。$$

AG 可增高也可降低,但增高的意义较大,可帮助区分代谢性酸中毒的类型和诊断混合性酸碱平衡紊乱。目前多以 AG>16mmol/L,作为判断是否有 AG 增高代谢性酸中毒的界限,常见于固定酸增多的情况:如磷酸盐和硫酸盐潴留、乳酸堆积、酮体过多及水杨酸中毒、甲醇中毒等。AG 增高还可见于与代谢性酸中毒无关的情况下,如脱水、使用大量含钠盐的药物和骨髓瘤病人释出本-周蛋白过多的情况下。

AG 降低在诊断酸碱失衡方面意义不大,仅见于未测定阴离子减少或未测定阳离子增多,如低蛋白血症等。

### 第三节 单纯性酸碱平衡紊乱

#### 一、代谢性酸中毒

代谢性酸中毒 (metabolic acidosis) 是指细胞外液 H<sup>+</sup>增加和 (或) HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>丢失而引起的以血浆 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>减少、pH 呈降低趋势为特征的酸碱平衡紊乱。

##### (一) 病因和机制

1. 肾脏排酸保碱功能障碍 ①肾衰竭:在严重肾功能衰竭患者,体内固定酸不能由尿中排泄,特别是硫酸和磷酸在体内积蓄, H<sup>+</sup>浓度增加导致 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>浓度降低;重金属(汞、铅等)及药物(磺胺类)的影响,使肾小管排酸障碍,而肾小球功能一般正常。②肾小管功能障碍: I 型肾小管性酸中毒的发病环节是由于远端小管的泌 H<sup>+</sup>功能障碍,尿液不能被酸化, H<sup>+</sup>在体内蓄积导致血浆 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>浓度进行性下降; II 型肾小管性酸中毒 (renal tubular acidosis- II, RTA II) 由于 Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup>转运体功能障碍,碳酸酐酶活性降低, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>在近端小管重吸收减少,尿中排出增多导致血浆 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>浓度降低。肾小管酸中毒可引起“反常性碱性尿”。③应用碳酸酐酶抑制剂:大量使用碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺可抑制肾小管上皮细胞内碳酸酐酶活性,使 H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>生成减少,泌 H<sup>+</sup>和重吸收 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>减少。

2. HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>直接丢失过多 胰液、肠液和胆汁中碳酸氢盐含量均高于血浆,在严重腹泻、肠道瘘管或肠道引流等均可引起 NaHCO<sub>3</sub>大量丢失;大面积烧伤时大量血浆渗出,也伴有 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>丢失。

3. 代谢功能障碍 ①乳酸酸中毒 (lactic acidosis):任何原因引起的缺氧或组织低灌注时,都可以使细胞内糖的无氧酵解增强而引起乳酸增加,产生乳酸性酸中毒。常见于休克、心脏骤停、低氧血症、严重贫血、肺水肿、一氧化碳中毒和心力衰竭等。此外严重的肝疾患使乳酸利用障碍均可引起血浆乳酸过高。②酮症酸中毒 (keto-acidosis):见于体内脂肪被大量动员的情况下,多发生于糖尿病、严重饥饿和酒精中毒等。患糖尿病时由于胰岛



素不足, 使葡萄糖利用减少, 脂肪分解加速, 大量脂肪酸进入肝, 形成过多的酮体 (其中  $\beta$ -羟丁酸和乙酰乙酸为酸性物质), 超过了外周组织的氧化能力及肾排出能力时可发生酮症酸中毒。在饥饿或禁食情况下, 当体内糖原消耗后, 大量动用脂肪供能, 也可出现酮症酸中毒。

4. 其他原因 ①外源性固定酸摄入过多,  $\text{HCO}_3^-$  缓冲消耗: 水杨酸中毒, 大量摄入阿司匹林 (乙酰水杨酸) 可引起酸中毒, 经缓冲  $\text{HCO}_3^-$  浓度下降, 水杨酸根潴留; 含氯的成酸性药物摄入过多: 长期或大量服用含氯的盐类药物, 如氯化铵、盐酸精氨酸或盐酸赖氨酸, 在体内易解离出  $\text{HCl}$ 。如氯化铵, 经肝合成尿素, 并释放出  $\text{HCl}$ :

$2\text{NH}_4\text{Cl} + \text{CO}_2 \xrightarrow{\text{肝}} (\text{NH}_2)_2\text{CO} + 2\text{HCl} + \text{H}_2\text{O}$ ; ②高  $\text{K}^+$  血症: 各种原因引起细胞外液  $\text{K}^+$  增

多时,  $\text{K}^+$  与细胞内  $\text{H}^+$  交换, 引起细胞外  $\text{H}^+$  增加, 导致代谢性酸中毒。这种酸中毒时体内  $\text{H}^+$  总量并未增加,  $\text{H}^+$  从细胞内逸出, 造成细胞内  $\text{H}^+$  下降, 故细胞内呈碱中毒, 在远端小管由于小管上皮泌  $\text{H}^+$  减少, 也可引起“反常性碱性尿”; ③血液稀释, 使  $\text{HCO}_3^-$  浓度下降: 见于快速输入大量无  $\text{HCO}_3^-$  的液体或生理盐水, 使血液中  $\text{HCO}_3^-$  稀释, 造成稀释性代谢性酸中毒。

## (二) 分类

根据 AG 值的变化, 将代谢性酸中毒分为两类: AG 增高型代谢性酸中毒和 AG 正常型代谢性酸中毒 (图 4-6)。

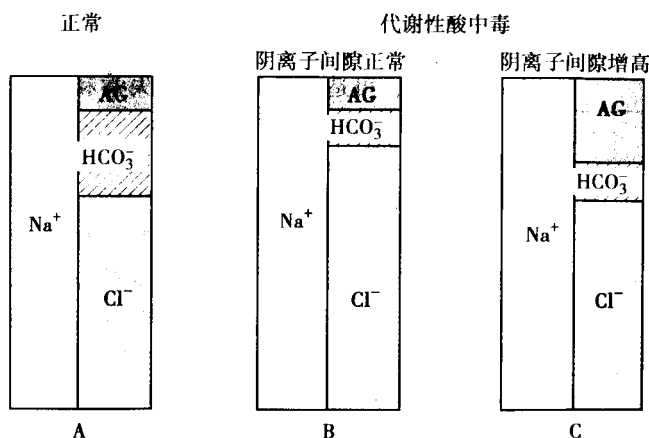
1. AG 增高型代谢性酸中毒 其特点是 AG 增高, 血氯正常。这类酸中毒是指除了含氯以外的任何固定酸的血浆浓度增大时的代谢性酸中毒。如乳酸酸中毒、酮症酸中毒、水杨酸中毒、磷酸和硫酸排泄障碍等。其固定酸的  $\text{H}^+$  被  $\text{HCO}_3^-$  缓冲, 其酸根 (乳酸根、 $\beta$ -羟丁酸根、乙酰乙酸根、 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ 、水杨酸根) 增高。这部分酸根均属没有测定的阴离子, 所以 AG 值增大, 而  $\text{Cl}^-$  值正常, 故又称正常血氯代谢性酸中毒。

2. AG 正常型代谢性酸中毒 其特点是 AG 正常, 血氯升高。这类酸中毒是指  $\text{HCO}_3^-$  浓度降低, 而同时伴有  $\text{Cl}^-$  浓度代偿性升高时, 则呈 AG 正常型或高血氯性代谢性酸中毒。常见于消化道直接丢失  $\text{HCO}_3^-$ , 轻度或中度肾功能衰竭, 泌  $\text{H}^+$  减少; 肾小管性酸中毒重吸收  $\text{HCO}_3^-$  减少或泌  $\text{H}^+$  障碍, 使用碳酸酐酶抑制剂; 高钾血症、含氯的酸性盐摄入过多和稀释性酸中毒等。

## (三) 机体的代偿调节

体液的缓冲系统、肺、细胞内外离子的交换和肾的调节是维持酸碱平衡的重要机制, 也是发生酸碱平衡紊乱后机体进行代偿的重要环节。代谢性酸中毒时, 机体的代偿调节主要表现为:

1. 血液的缓冲及细胞内外离子交换的缓冲代偿调节作用 代谢性酸中毒时, 血液中增多的  $\text{H}^+$  立即被血浆缓冲系统进行缓冲,  $\text{HCO}_3^-$  及其他缓冲碱不断被消耗。细胞内的缓冲多在酸中毒 2~4 小时后, 约  $1/2 \text{H}^+$  通过离子交换方式进入细胞内被细胞内缓冲系统缓冲, 而  $\text{K}^+$  从细胞内向细胞外转移, 以维持细胞内外电平衡, 故酸中毒易引起高血钾。



●图 4-6 正常和代谢性酸中毒时阴离子间隙

- A. 正常情况下 AG B. AG 正常型 (高血氯型) 代谢性酸中毒  
C. AG 增高型 (正常血氯型) 代谢性酸中毒



除了细胞内外缓冲代偿外,代谢性酸中毒功能代偿主要靠肺和肾的调节,特别是肺的调节十分迅速和强大。

2. 肺的代偿调节作用 血液  $H^+$  浓度增加、pH 降低,可通过刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器,反射性引起呼吸中枢兴奋,增加呼吸的深度和频率,明显地改变肺的通气量。代谢性酸中毒当 pH 由 7.4 降到 7.0 时,肺泡通气量由正常 4L/min 增加到 30L/min 以上,呼吸加深加快(也称为酸中毒 Kussmaul 深大呼吸)是代谢性酸中毒的主要临床表现,其代偿意义是使血液中  $H_2CO_3$  浓度(或  $PaCO_2$ )继发性降低,维持  $HCO_3^-/H_2CO_3$  的比值接近正常,使血液 pH 趋向正常。呼吸的代偿反应是非常迅速的,一般在酸中毒 10min 后就出现呼吸增强,30min 后即达代偿,12~24 小时达代偿高峰,代偿最大极限时,  $PaCO_2$  可降到 10mmHg (1.33kPa)。

3. 肾的代偿调节作用 除肾功能异常引起的代谢性酸中毒外,其他原因引起的代谢性酸中毒是通过肾的排酸保碱能力加强来发挥代偿作用的。在代谢性酸中毒时,肾通过加强泌  $H^+$ 、泌  $NH_4^+$  及回收  $HCO_3^-$  使  $HCO_3^-$  在细胞外液的浓度有所恢复。在代谢性酸中毒时,肾小管上皮细胞中的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性增强,使尿中可滴定酸和  $NH_4^+$  排出增加,并重新生成  $HCO_3^-$ ,肾小管泌  $NH_4^+$  增加是最主要的代偿机制,因为  $H^+-Na^+$  交换增加,肾小管腔内  $H^+$  浓度增加,降低了肾小管细胞与管腔液  $H^+$  的浓度差,使肾小管上皮细胞继续排  $H^+$  受限。但管腔内  $H^+$  浓度越高,  $NH_4^+$  的生成与排出越快,产生的  $HCO_3^-$  越多。通过以上反应,肾加速酸性物质的排出和碱性物质的补充,由于从尿中排出的  $H^+$  增多,尿液呈酸性。但肾的代偿作用较慢,一般要 3~5 天才能达高峰,并且代偿的容量不大,在肾功能障碍引起的代谢性酸中毒时,肾的纠酸作用几乎不能发挥。

代谢性酸中毒的血气分析参数如下:

由于  $HCO_3^-$  降低,所以 AB、SB、BB 值均降低,BE 负值加大,pH 下降,通过呼吸代偿,  $PaCO_2$  继发性下降,  $AB < SB$ 。

#### (四) 对机体的影响

代谢性酸中毒主要引起心血管系统和中枢神经系统的功能障碍。

1. 心血管系统改变 严重的代谢性酸中毒能产生致死性室性心律失常,心肌收缩力降低以及血管对儿茶酚胺的反应性降低。

(1) 室性心律失常:代谢性酸中毒时出现的室性心律失常与血钾升高密切相关,高血钾的发生除与细胞外  $H^+$  进入细胞内与  $K^+$  交换,  $K^+$  逸出外,还与酸中毒对肾小管上皮细胞泌  $H^+$  增加,而排  $K^+$  减少有关。重度高血钾由于严重的传导阻滞和心室纤维性颤动,心肌兴奋性消失,可造成致死性心律失常和心脏骤停。

(2) 心肌收缩力降低:酸中毒时引起心肌收缩力降低的机制可能是由于:①  $H^+$  增多可竞争性抑制  $Ca^{2+}$  与心肌肌钙蛋白亚单位结合,从而抑制心肌的兴奋—收缩偶联,降低心肌收缩性,使心输出量减少;②  $H^+$  影响  $Ca^{2+}$  内流;③  $H^+$  影响心肌细胞肌浆网释放  $Ca^{2+}$ 。

酸中毒还可引起肾上腺髓质释放肾上腺素,从而发挥其对心脏的正性肌力作用,但由于酸中毒严重时又可阻断肾上腺素对心脏作用,而引起心肌收缩力减弱,心肌弛缓,心输出量减少。一般而言,pH 降至 7.2 时,上述两种相反的作用几乎相等,心肌收缩力变化不大,pH 小于 7.2 时,则因肾上腺素的作用被阻断而使心肌收缩力减弱。当 pH 降至  $\leq 7.1$  时,则可出现心动过缓,这是因为酸中毒可抑制胆碱酯酶而使乙酰胆碱堆积所致。但是心肌的上述变化可因同时出现的其他电解质变化而变化。

(3) 血管系统对儿茶酚胺的反应性降低:  $H^+$  增多时,也可降低心肌和外周血管对儿茶酚胺的反应性,使血管扩张,血压下降。尤其是毛细血管前括约肌最为明显,使血管容量不断扩大,回心血量减少,血压下降,所以治疗休克时,首先要纠正酸中毒,才能减轻血





流动力学的障碍，否则会导致休克加重。

2. 中枢神经系统改变 代谢性酸中毒时引起中枢神经系统的代谢障碍，主要表现为意识障碍、乏力，知觉迟钝，甚至嗜睡或昏迷，最后可因呼吸中枢和血管运动中枢麻痹而死亡，其发生机制有：

(1) 酸中毒时生物氧化酶类的活性受到抑制，氧化磷酸化过程减弱，致使 ATP 生成减少，因而脑组织能量供应不足；

(2) pH 值降低时，脑组织内谷氨酸脱羧酶活性增强，使  $\gamma$ -氨基丁酸生长增多，后者对中枢神经系统具有抑制作用。

3. 骨骼系统改变 慢性肾功能衰竭伴酸中毒时，由于不断从骨骼释放钙盐以进行缓冲，故不仅影响骨骼的发育，延迟小儿的生长，而且还可以引起纤维性骨炎和肾性佝偻病。在成人则可导致骨软化症。

### (五) 防治的病理生理基础

1. 预防和治疗原发病 治疗原发病、去除引起代谢性酸中毒的发病原因，是治疗代谢性酸中毒的基本原则和主要措施。同时纠正水和电解质紊乱，如严重腹泻造成的酸中毒时由于细胞内  $K^+$  外流，往往掩盖了低血钾，补碱纠正酸中毒后， $K^+$  又返回细胞内，可明显地出现低血钾。酸中毒时游离钙增多，酸中毒纠正后，游离钙明显减少，有时可出现手脚抽搐，因为  $Ca^{2+}$  与血浆蛋白在碱性条件下可生成结合钙，使游离钙减少，而在酸性条件下，结合钙又可离解为  $Ca^{2+}$  与血浆蛋白，使游离钙增多；并注意恢复有效循环血量以及改善肾功能。

2. 碱性药物的应用 对轻症代谢性酸中毒病人可口服碳酸氢钠片，对严重的代谢性酸中毒病人需给予碱性药物的治疗。根据病人的原发病因是由于  $HCO_3^-$  减少，首选的碱性药物是碳酸氢钠，因其可直接补充血浆缓冲碱，作用迅速，为临床治疗所常用，补碱的剂量和方法，应根据酸中毒的严重度区别对待，一般主张在血气监护下分次补碱，补碱量宜小不宜大，一般轻度代谢性酸中毒  $HCO_3^- > 16 \text{ mmol/L}$  时，可以少补，甚至不补，因为肾有排酸保碱的能力，约有 50% 的酸，要靠非碳酸氢盐缓冲系统来调节。其他碱性药物如乳酸钠等也是常用来治疗代谢性酸中毒的药物，通过肝可转化为  $HCO_3^-$ ，但肝功能不良或乳酸酸中毒时不宜使用。三羟甲基氨基甲烷 (Tromethamine, THAM) 是不含钠的有机胺碱性药，在体内的作用是  $THAM + H_2CO_3 \rightarrow THAM \cdot H^+ + HCO_3^-$ ，由式可见 THAM 不仅可缓冲挥发酸，而且在中和  $H_2CO_3$  后可产生  $HCO_3^-$ 。因此，此药既可以治疗呼吸性酸中毒又可以治疗代谢性酸中毒。缺点是对呼吸中枢有抑制作用，故治疗时要注意输入的速度。

## 二、呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒 (respiratory acidosis) 是指  $CO_2$  排出障碍或吸入过多引起的以血浆  $H_2CO_3$  浓度升高、pH 呈降低趋势为特征的酸碱平衡紊乱类型。

### (一) 原因和机制

引起  $PaCO_2$  原发性升高导致呼吸性酸中毒的原因不外乎外环境  $CO_2$  浓度过高，吸入  $CO_2$  过多 (通风不良) 导致  $PaCO_2$  升高，或外呼吸通气障碍而致的  $CO_2$  排出受阻，临床上以后者更为多见，常见的原因如下：

1. 呼吸中枢抑制 颅脑损伤、脑炎、脑血管意外、呼吸中枢抑制剂 (吗啡、巴比妥类) 及麻醉剂用量过大或酒精中毒等。

2. 呼吸道阻塞 喉头痉挛和水肿、溺水、异物堵塞气管，常造成急性呼吸性酸中毒。而慢性阻塞性肺部疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)，支气管哮喘等则是



慢性呼吸性酸中毒的常见原因。

3. 呼吸肌麻痹 急性脊髓灰白质炎、脊神经根炎、有机磷中毒、重症肌无力、家族性周期性麻痹及重度低血钾时，呼吸运动失去动力，可造成  $\text{CO}_2$  排出障碍。

4. 胸廓病变 胸部创伤、严重气胸或胸膜腔积液、严重胸廓畸形等均可严重影响通气功能，引起呼吸性酸中毒。

5. 肺部疾患 如心源性急性肺水肿，重度肺气肿、肺部广泛性炎症、肺组织广泛纤维化、通气功能障碍合并急性呼吸窘迫综合征等，均可因通气障碍而发生呼吸性酸中毒。

6.  $\text{CO}_2$  吸入过多 较为少见，如在通风不良的环境下，使空气中  $\text{CO}_2$  含量升高，而吸入  $\text{CO}_2$  过多，或人工呼吸器管理不当，通气量过小而使  $\text{CO}_2$  排出困难。

## (二) 分类

呼吸性酸中毒按病程可分为两类：

1. 急性呼吸性酸中毒 常见于急性气道阻塞，急性心源性肺水肿，中枢或呼吸肌麻痹引起的呼吸暂停等。

2. 慢性呼吸性酸中毒 见于气道及肺部慢性炎症引起的 COPD 及肺广泛性纤维化或肺不张时，一般指  $\text{PaCO}_2$  高浓度潴留持续达 24 小时以上者。

## (三) 机体的代偿调节

当体内产生大量  $\text{H}_2\text{CO}_3$  时，由于碳酸氢盐缓冲系统不能缓冲挥发酸，血浆其它缓冲碱含量较低，缓冲  $\text{H}_2\text{CO}_3$  的能力极为有限。而且呼吸性酸中毒发生的最主要的环节是肺通气功能障碍，所以呼吸系统往往不能发挥代偿作用，主要靠血液非碳酸氢盐缓冲系统和肾代偿。

1. 急性呼吸性酸中毒时，由于肾的代偿作用十分缓慢，因此主要靠细胞内外离子交换及细胞内缓冲，这种调节与代偿十分有限，常表现为代偿不足或失代偿状态。

细胞内外离子交换和细胞内缓冲作用是急性呼吸性酸中毒时的主要代偿方式。血红蛋白系统是呼吸性酸中毒时较重要的缓冲体系。急性呼吸性酸中毒时由于  $\text{CO}_2$  在体内潴留，使血浆  $\text{H}_2\text{CO}_3$  浓度不断升高，而  $\text{HCO}_3^-$  对  $\text{H}_2\text{CO}_3$  并无缓冲能力，因而  $\text{H}_2\text{CO}_3$  离解为  $\text{H}^+$  和  $\text{HCO}_3^-$  后， $\text{H}^+$  与细胞内  $\text{K}^+$  进行交换，进入细胞内的  $\text{H}^+$  可被蛋白质缓冲，血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度可有所增加，有利于维持  $[\text{HCO}_3^-]$  与  $[\text{H}_2\text{CO}_3]$  的比值；此外，血浆中的  $\text{CO}_2$  迅速弥散入红细胞，在碳酸酐酶的作用下，与水生成  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ，再解离为  $\text{H}^+$  和  $\text{HCO}_3^-$ 。 $\text{H}^+$  主要被血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲， $\text{HCO}_3^-$  则与血浆中  $\text{Cl}^-$  交换，结果血浆  $\text{HCO}_3^-$  有所增加，而  $\text{Cl}^-$  则降低（图 4-7）。但这种离子交换和缓冲十分有限，往往  $\text{PaCO}_2$  每升高 10mmHg (1.3kPa)，血浆  $\text{HCO}_3^-$  仅增高 0.7~1mmol/L，不足以维持  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  的正常比值，所以急性呼吸性酸中毒时 pH 往往低于正常值，呈失代偿状态。

2. 慢性呼吸性酸中毒时，由于肾的代偿作用，可以呈代偿性的。由于  $\text{PaCO}_2$  和  $\text{H}^+$  浓度升高持续 24 小时以上，可刺激肾小管上皮细胞内碳酸酐酶和线粒体中谷氨酰胺酶活性，促使肾小管上皮排泌  $\text{H}^+$  和  $\text{NH}_4^+$  和对  $\text{HCO}_3^-$  的重吸收增加。这种作用的充分发挥常需 3~5 天才能完成，因此急性呼吸性酸中毒来不及代偿，而在慢性呼吸性酸中毒时，由于肾的保碱作用较强大，而且随  $\text{PaCO}_2$  升高， $\text{HCO}_3^-$  也呈比例增高，大致  $\text{PaCO}_2$  每升高 10mmHg (1.3kPa)，血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度增高 3.5~4.0 mmol/L，能使  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  比值接近 20:1，因而在轻度和中度慢性呼吸性酸中毒时有可能代偿。

长期呼吸性酸中毒时，由于糖酵解的限速酶—磷酸果糖激酶活性受到抑制，因此可减少细胞内乳酸的产生，这也是一种代偿机制。

呼吸性酸中毒血气分析的参数变化如下：

$\text{PaCO}_2$  增高，pH 降低。通过肾等代偿后，代谢性指标继发性升高，AB、SB、BB 值



均升高,  $AB > SB$ ,  $BE$  正值加大。

#### (四) 对机体的影响

呼吸性酸中毒时, 对机体的影响基本上与代谢性酸中毒相似, 也可引起心律失常、心肌收缩力减弱, 外周血管扩张、血钾升高等, 除此之外由于  $PaCO_2$  升高可引起一系列血管运动和神经精神方面的障碍。

1.  $CO_2$  直接舒张血管的作用 高浓度的  $CO_2$  能直接引起脑血管扩张, 使脑血流增加、颅内压增高, 不过高浓度  $CO_2$  又能刺激血管运动中枢, 间接引起血管收缩, 且其强度大于直接的扩血管作用; 但是由于脑血管壁上无  $\alpha$  受体, 故  $CO_2$  潴留可引起脑血管舒张, 脑血流量增加, 因此常引起持续性头痛, 尤以夜间和晨起时为甚。

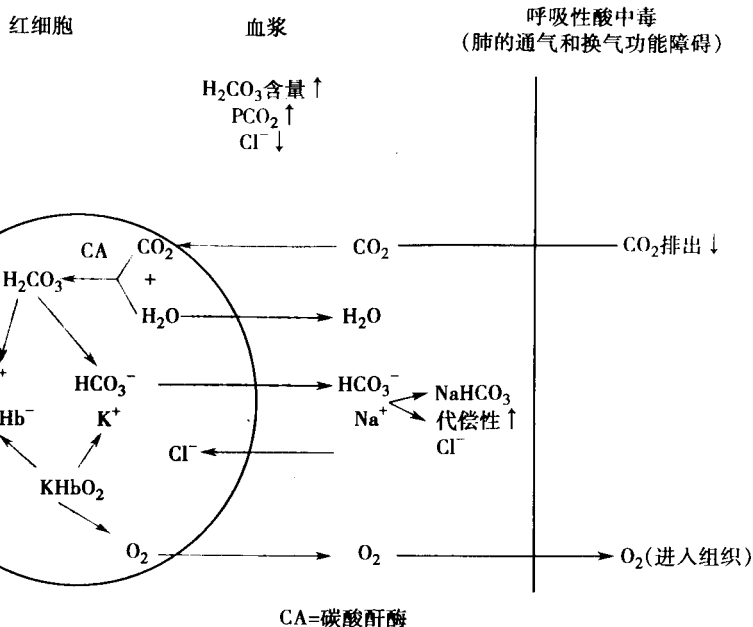
2. 对中枢神经系统功能的影响 如果酸中毒持续较久, 或严重失代偿性急性呼吸性酸中毒时可发生“ $CO_2$  麻醉”, 病人可出现精神错乱、震颤、谵妄或嗜睡, 甚至昏迷, 临床称为肺性脑病 (pulmonary encephalopathy)。肺性脑病的发生机制详见呼吸衰竭章。应该指出,  $CO_2$  为脂溶性, 能迅速通过血脑屏障, 而  $HCO_3^-$  则为水溶性, 通过屏障极为缓慢, 因而脑脊液中的 pH 值的降低较一般细胞外液更为显著, 这可能解释为何中枢神经系统的功能紊乱在呼吸性酸中毒时较代谢性酸中毒时更为显著。

#### (五) 防治的病理生理基础

1. 病因学治疗 去除呼吸道梗阻使之通畅或解痉, 使用呼吸中枢兴奋药或人工呼吸器, 对慢性阻塞性肺疾患采用控制感染、强心、解痉和祛痰。

2. 发病学治疗 发病学治疗原则是改善通气功能, 使  $PaCO_2$  逐步下降, 但对肾代偿后代谢因素也增高的患者, 切忌过急地使用人工呼吸器使  $PaCO_2$  迅速下降到正常, 因肾对  $HCO_3^-$  升高的代偿功能还来不及作出反应, 结果又会出现代谢性碱中毒, 使病情复杂化。更应避免过度人工通气, 使  $PaCO_2$  降低到更危险的严重呼吸性碱中毒情况。

慢性呼吸性酸中毒时, 由于肾脏排酸保碱的代偿作用, 使  $HCO_3^-$  含量增高, 应该慎用碱性药物, 特别是通气尚未改善前, 错误地使用碱性药物, 则可引起代谢性碱中毒, 并使呼吸性酸中毒病情加重, 使高碳酸血症更进一步加重。



● 图 4-7 呼吸性酸中毒时血红蛋白的缓冲作用和红细胞内外的离子交换

### 三、代谢性碱中毒

代谢性碱中毒 (metabolic alkalosis) 是指细胞外液碱增多或  $H^+$  丢失而引起的以血浆  $HCO_3^-$  增多、pH 呈上升趋势为特征的酸碱平衡紊乱类型。



### (一) 原因和机制

凡是使  $\text{H}^+$  丢失或  $\text{HCO}_3^-$  进入细胞外液增多的因素, 都可以引起血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度升高。正常情况下, 当血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度超过  $26\text{mmol/L}$  时, 肾可减少对  $\text{HCO}_3^-$  的重吸收, 使血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度恢复正常, 具有纠正代谢性碱中毒的能力。但某些因素, 例如有效循环血量不足、缺氧等, 可造成肾对  $\text{HCO}_3^-$  的调节功能障碍, 使血浆  $\text{HCO}_3^-$  保持在高水平, 维持代谢性碱中毒的存在。

#### 1. 酸性物质丢失过多

(1) 经胃丢失: 常见于剧烈呕吐及胃液引流使富含  $\text{HCl}$  的胃液大量丢失。正常情况下胃黏膜壁细胞富含碳酸酐酶, 能将  $\text{CO}_2$  和  $\text{H}_2\text{O}$  催化生成  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{CO}_3$  解离为  $\text{H}^+$  和  $\text{HCO}_3^-$ , 然后  $\text{H}^+$  与来自血浆中的  $\text{Cl}^-$  形成  $\text{HCl}$ , 进食时分泌到胃腔中, 而  $\text{HCO}_3^-$  则返回血液, 造成血浆中  $\text{HCO}_3^-$  一过性增高, 称为“餐后碱潮”, 直到酸性食糜进入十二指肠后, 在  $\text{H}^+$  刺激下, 十二指肠上皮细胞与胰腺分泌的大量  $\text{HCO}_3^-$  与  $\text{H}^+$  中和。病理情况下, 剧烈呕吐, 使胃液丢失所引起的代谢性碱中毒的机制有: ①胃液中  $\text{H}^+$  丢失, 使来自胃壁、肠液和胰腺的  $\text{HCO}_3^-$  得不到  $\text{H}^+$  中和而被吸收入血, 造成血浆浓度升高; ②胃液中  $\text{Cl}^-$  丢失, 可引起低氯性碱中毒; ③胃液中  $\text{K}^+$  丢失, 可引起低钾性碱中毒; ④胃液大量丢失引起有效循环血量减少, 也可通过继发性醛固酮增多引起代谢性碱中毒。

#### (2) 经肾丢失

1) 应用利尿剂: 肾小管上皮细胞也富含碳酸酐酶, 使用髓袢利尿剂(速尿)或噻嗪类利尿剂时, 抑制了肾髓袢升支对  $\text{Cl}^-$  的主动重吸收, 使  $\text{Na}^+$  的被动重吸收减少, 到达远端小管的尿液流量增加,  $\text{NaCl}$  含量增高, 促进远端小管和集合管细胞泌  $\text{H}^+$  泌  $\text{K}^+$  增加, 以加强对  $\text{Na}^+$  的重吸收,  $\text{Cl}^-$  以氯化铵形式随尿排出。另外, 由于肾小管远端流速增加, 也有冲洗作用, 使肾小管内  $\text{H}^+$  浓度急剧降低, 促进了  $\text{H}^+$  的排泄,  $\text{H}^+$  经肾大量丢失使  $\text{HCO}_3^-$  大量被重吸收, 以及因丧失大量含  $\text{Cl}^-$  的细胞外液形成低氯性碱中毒。

2) 肾上腺皮质激素过多: 肾上腺皮质增生或肿瘤可引起原发性肾上腺皮质激素分泌增多, 细胞外液容量减少、创伤等刺激可引起继发性醛固酮分泌增多, 这些激素尤其是醛固酮可通过刺激集合管泌氢细胞的  $\text{H}^+$ -ATP 酶(氢泵), 促进  $\text{H}^+$  排泄, 也可通过保  $\text{Na}^+$  排  $\text{K}^+$  促进  $\text{H}^+$  排泄, 而造成低钾性碱中毒。此外糖皮质激素过多如 Cushing 综合征也可发生代谢性碱中毒, 因为皮质醇也有盐皮质激素活性。

2.  $\text{HCO}_3^-$  过量负荷 常为医源性, 见于消化道溃疡病患者服用过多的  $\text{NaHCO}_3$ ; 或纠正代谢性酸中毒时滴注过多的  $\text{NaHCO}_3$ ; 摄入乳酸钠、乙酸钠之后或大量输入含柠檬酸盐抗凝的库存血, 这些有机酸盐在体内氧化可产生  $\text{NaHCO}_3$ , 1 升库存血所含的柠檬酸盐可产生  $30\text{mmol HCO}_3^-$ ; 脱水时只丢失  $\text{H}_2\text{O}$  和  $\text{NaCl}$  造成浓缩性碱中毒(contraction alkalosis), 以上均可使血浆  $\text{NaHCO}_3$  浓度升高。但应指出, 肾具有较强的排泄  $\text{NaHCO}_3$  的能力, 正常人每天摄入  $1000\text{mmol}$  的  $\text{NaHCO}_3$ , 两周后血浆内  $\text{HCO}_3^-$  浓度只是较轻微上升, 只有当肾功能受损后服用大量碱性药物时才会发生代谢性碱中毒。

3.  $\text{H}^+$  向细胞内移动 低钾血症时因细胞外液  $\text{K}^+$  浓度降低, 引起细胞内  $\text{K}^+$  向细胞外转移, 同时细胞外的  $\text{H}^+$  向细胞内移动, 可发生代谢性碱中毒, 此时, 肾小管上皮细胞内缺钾,  $\text{K}^+$ - $\text{Na}^+$  交换减少, 代之  $\text{H}^+$ - $\text{Na}^+$  交换增多,  $\text{H}^+$  排出增多,  $\text{HCO}_3^-$  重吸收增多, 造成低钾性碱中毒。一般代谢性碱中毒尿液呈碱性, 但在低钾性碱中毒时, 由于肾泌  $\text{H}^+$  增多, 尿液呈酸性, 称为反常性酸性尿。

此外, 肝功能衰竭时, 血氨过高, 尿素合成障碍也常导致代谢性碱中毒。

### (二) 分类

目前通常按给予生理盐水后代谢性碱中毒能否得到纠正而将其分为两类, 即盐水反应



性碱中毒 (saline-responsive alkalosis) 和盐水抵抗性碱中毒 (saline-resistant alkalosis)。

1. 盐水反应性碱中毒 主要见于呕吐、胃液吸引及应用利尿剂时, 由于伴随细胞外液减少、有效循环血量不足, 也常有低钾和低氯存在, 而影响肾排出  $\text{HCO}_3^-$  能力, 使碱中毒得以维持, 给予等张或半张的盐水来扩充细胞外液, 补充  $\text{Cl}^-$  能促进过多的  $\text{HCO}_3^-$  经肾排出使碱中毒得到纠正。

2. 盐水抵抗性碱中毒 常见于全身性水肿、原发性醛固酮增多症, 严重低血钾及 Cushing 综合征等, 维持因素是盐皮质激素的直接作用 and 低  $\text{K}^+$ , 这种碱中毒病人单纯给予盐水没有治疗效果。

### (三) 机体的代偿调节

1. 血液的缓冲及细胞内外离子交换的缓冲代偿调节作用 代谢性碱中毒时,  $\text{H}^+$  浓度降低,  $\text{OH}^-$  浓度升高,  $\text{OH}^-$  可被缓冲系统中弱酸 ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{HHbO}_2$ 、 $\text{HHb}$ 、 $\text{HPr}$ 、 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ ) 所缓冲, 使  $\text{HCO}_3^-$  及非  $\text{HCO}_3^-$  浓度升高, 同时细胞内外离子交换, 细胞内  $\text{H}^+$  逸出, 而细胞外液  $\text{K}^+$  进入细胞内, 从而产生低钾血症。

2. 肺的代偿调节 呼吸的代偿反应是较快的, 往往数分钟即可出现, 在 12~24 小时达最大效应。这是由于  $\text{H}^+$  浓度降低, 呼吸中枢受抑制, 呼吸变浅变慢, 肺泡通气量减少,  $\text{PaCO}_2$  或血浆  $\text{H}_2\text{CO}_3$  继发性升高, 以维持  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  的比值接近正常, 使 pH 有所降低。但这种代偿是有限度的, 很少能达到完全的代偿, 因为随着肺泡通气量减少, 不但有  $\text{PaCO}_2$  升高, 还有  $\text{PaO}_2$  降低,  $\text{PaO}_2$  降低可通过对呼吸的兴奋作用, 限制  $\text{PaCO}_2$  过度升高。因而即使是严重的代谢性碱中毒时,  $\text{PaCO}_2$  也极少能超过 55mmHg, 即很少能达到完全代偿。 $\text{PaCO}_2$  继发性上升的代偿极限是 55mmHg。

3. 肾的代偿调节 肾的代偿作用发挥较晚, 血浆  $\text{H}^+$  减少和 pH 升高使肾小管上皮的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性受到抑制, 故泌  $\text{H}^+$  和泌  $\text{NH}_4^+$  减少,  $\text{HCO}_3^-$  重吸收减少, 使血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度有所下降, 由于泌  $\text{H}^+$  和泌  $\text{NH}_4^+$  减少,  $\text{HCO}_3^-$  排出增多, 肾在代谢性碱中毒时对  $\text{HCO}_3^-$  排出增多的最大代偿时限往往要 3~5 天, 所以急性代谢性碱中毒时肾代偿不起主要作用。应注意的是在缺氯、缺钾和醛固酮分泌增多所致的代谢性碱中毒因肾泌  $\text{H}^+$  增多, 尿呈酸性。

通过以上体液缓冲, 肺和肾的代偿, 代谢性碱中毒的血气分析参数变化规律如下: pH 升高, AB、SB 及 BB 均升高,  $\text{AB} > \text{SB}$ , BE 正值加大。由于呼吸抑制, 通气量下降, 使  $\text{PaCO}_2$  继发性升高。

### (四) 对机体的影响

轻度代谢性碱中毒患者通常无症状, 或出现与碱中毒无直接关系的表现, 如因细胞外液量减少而引起的无力、肌痉挛、直立性眩晕; 因低钾血症引起的多尿、口渴等。但是, 严重的代谢性碱中毒则可出现许多功能代谢变化。

1. 中枢神经系统功能改变 碱中毒时, 因 pH 值增高,  $\gamma$ -氨基丁酸转氨酶活性增强, 而谷氨酸脱羧酶活性降低, 故  $\gamma$ -氨基丁酸分解加强而生成减少, 由于  $\gamma$ -氨基丁酸对中枢神经系统抑制作用减弱, 因而患者有烦躁不安、精神错乱、谵妄、意识障碍等中枢神经系统等症状。

代谢性碱中毒时, pH 升高, 脑脊液  $[\text{H}^+]$  降低, 呼吸中枢抑制。患者呼吸变浅变慢。

2. 血红蛋白氧离曲线左移 血液 pH 升高可使血红蛋白与  $\text{O}_2$  的亲合力增强, 以致相同氧分压下血氧饱和度可以增加, 血红蛋白氧离曲线左移, 血红蛋白不易将结合的  $\text{O}_2$  释出, 而造成组织供氧不足。脑组织对缺氧特别敏感, 由此可出现精神症状, 严重时还可以发生昏迷。

3. 对神经肌肉的影响 碱中毒时, 因血 pH 值升高, 使血浆游离钙减少, 即使血总钙量不变, 但只要血浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度下降, 神经肌肉的应激性就会增高, 表现为腱反射亢进, 面

部和肢体肌肉抽动、手足抽搐。有人认为碱中毒发生惊厥,也可能与脑组织中  $\gamma$ -氨基丁酸减少有关。此外,若患者伴有明显的低钾血症以致引起肌肉无力或麻痹时,则可暂不出现抽搐,但一旦低钾症状纠正后,抽搐症状即可发生。

4. 低钾血症 碱中毒往往伴有低钾血症。这是由于碱中毒时,细胞外  $H^+$  浓度降低,细胞内  $H^+$  与细胞外  $K^+$  交换;同时,由于肾小管上皮细胞在  $H^+$  减少时,  $H^+-Na^+$  交换减弱而  $K^+-Na^+$  交换增强,使排  $K^+$  大量从尿中丢失,导致低钾血症。低钾血症除可引起神经肌肉症状外,严重时还可以引起心律失常。

#### (五) 防治的病理生理基础

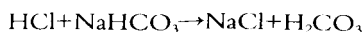
纠正代谢性碱中毒的根本途径是促使血浆中过多的  $HCO_3^-$  从尿中排出。但是,即使是肾功能正常的患者,也不易完全代偿。因此,代谢性碱中毒的治疗方针应该是在进行基础疾病治疗的同时去除代谢性碱中毒的维持因素。

1. 盐水反应性代谢性碱中毒 对盐水反应性碱中毒患者,只要口服或静注等张(0.9%)或半张0.45%的盐水即可恢复血浆  $HCO_3^-$  浓度。机制是:①由于扩充了细胞外液容量,则消除了“浓缩性碱中毒”成分的作用;②生理盐水含  $Cl^-$  高于血浆,通过补充血容量和补充  $Cl^-$  使过多的  $HCO_3^-$  从尿中排出;③由于远端小管液中  $Cl^-$  含量增加,则使皮质集合管分泌  $HCO_3^-$  增强。

检测尿 pH 和尿  $Cl^-$  浓度可以用来判断治疗效果。反常性酸性尿患者治疗前因肾排  $H^+$  增加使尿 pH 多在 5.5 以下;细胞外液容量和血  $Cl^-$  恢复后,则开始排出过剩的  $HCO_3^-$ ,故尿 pH 可达 7.0 以上,偶尔超过 8.0。这类碱中毒除利尿剂能引起  $Cl^-$  缺乏外,多数情况下  $Cl^-$  经尿排出不多,尿  $Cl^-$  浓度常在  $15\text{mmol/L}$  以下。因此,治疗后尿 pH 碱化及尿  $Cl^-$  浓度增高则说明治疗有效。

虽然盐水可以恢复血浆  $HCO_3^-$  浓度,但并不能改善缺钾状态。因此伴有高度缺钾患者,应补充  $K^+$ ,补钾只有补充  $KCl$  才有效。其它阴离子如  $HCO_3^-$ 、醋酸根、柠檬酸根替代  $Cl^-$ ,均能促进  $H^+$  排出,使碱中毒得不到纠正。

严重代谢性碱中毒可直接给予酸进行治疗,例如用  $0.1\text{mol/L HCl}$  静脉缓注。其机制是  $HCl$  在体内被缓冲后可生成  $NaCl$ 。



此外临床上也使用  $NaCl$ 、 $KCl$ 、盐酸精氨酸和盐酸赖氨酸治疗。对游离钙减少的患者也可补充  $CaCl_2$ ,总之补氯即可排出  $HCO_3^-$ 。

2. 盐水抵抗性碱中毒 对全身性水肿患者,应尽量少用髓袢利尿剂或噻嗪类利尿剂,以防发生碱中毒。碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺可抑制肾小管上皮细胞内的碳酸酐酶活性,因而排泌  $H^+$  和重吸收  $HCO_3^-$  减少,增加  $Na^+$  和  $HCO_3^-$  的排出,结果既达到治疗碱中毒的目的又减轻了水肿。盐水抵抗性碱中毒同盐水反应性碱中毒一样,也可以用尿 pH 变化判断治疗效果。

肾上腺皮质激素过多引起的碱中毒,需用抗醛固酮药物和补  $K^+$  去除代谢性碱中毒的维持因素。

## 四、呼吸性碱中毒

呼吸性碱中毒(respiratory alkalosis)是指肺通气过度引起的血浆  $H_2CO_3$  浓度原发性减少、pH 呈升高趋势为特征的酸碱平衡紊乱类型。



### (一) 原因和机制

肺通气过度是各种原因引起呼吸性碱中毒的基本发生机制。原因如下:

1. 低氧血症和肺疾患 初到高原地区由于吸入气氧分压过低或某些患有心肺疾患、胸廓病变的患者可因缺氧刺激呼吸运动增强,  $\text{CO}_2$  排出增多。外呼吸功能障碍如肺炎、肺梗塞、间质性肺疾病等给  $\text{O}_2$  并不能完全纠正过度通气, 说明还有其它因素参与。实验资料表明, 牵张感受器和肺毛细血管旁感受器在肺疾患时过度通气的发生机制中具有重要意义。

2. 呼吸中枢受到直接刺激或精神性障碍 中枢神经系统疾病如脑血管障碍、脑炎、脑外伤及脑肿瘤等均可刺激呼吸中枢引起过度通气; 癔病发作时也可引起精神性通气过度; 某些药物如水杨酸、氨盐类药物可直接兴奋呼吸中枢致通气增强。革兰阴性杆菌败血症也是引起过度通气的常见原因。

3. 机体代谢旺盛 见于高热、甲状腺机能亢进时, 由于体温过高和机体分解代谢亢进可刺激引起呼吸中枢兴奋, 通气过度使  $\text{PaCO}_2$  降低。

4. 人工呼吸机使用不当 常因通气量过大而引起严重呼吸性碱中毒。

### (二) 分类

呼吸性碱中毒也可按发病时间分为急性呼吸性碱中毒和慢性呼吸性碱中毒两类:

1. 急性呼吸性碱中毒 常见于人工呼吸机使用不当引起的过度通气、高热和低氧血症时, 一般指  $\text{PaCO}_2$  在 24 小时内急剧下降而导致 pH 升高。

2. 慢性呼吸性碱中毒 常见于慢性颅脑疾病、肺部疾患、肝脏疾患、缺氧和氨兴奋呼吸中枢引起持久的  $\text{PaCO}_2$  下降而导致 pH 升高。

### (三) 机体的代偿调节

呼吸性碱中毒时, 虽然  $\text{PaCO}_2$  降低对呼吸中枢有抑制作用, 但只要刺激肺通气过度的原因持续存在, 肺的代偿调节作用就不明显。如果有效肺泡通气量超过每日产生的  $\text{CO}_2$  排出的需要时, 可使血浆  $\text{H}_2\text{CO}_3$  浓度降低, pH 升高。由低碳酸血症而致的  $\text{H}^+$  减少, 可由血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度的降低而得到代偿。这种代偿作用包括迅速发生的细胞内缓冲和缓慢进行的肾排酸减少。

1. 细胞内外离子交换和细胞内缓冲作用 急性呼吸性碱中毒时, 由于血浆  $\text{H}_2\text{CO}_3$  浓度迅速降低, 故血浆  $\text{HCO}_3^-$  相对增高, 约在 10min 内,  $\text{H}^+$  从细胞内移出至细胞外并与  $\text{HCO}_3^-$  结合, 因而血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度下降,  $\text{H}_2\text{CO}_3$  浓度有所回升。一方面细胞内的  $\text{H}^+$  即与细胞外的  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  交换; 另一方面  $\text{HCO}_3^-$  进入红细胞,  $\text{Cl}^-$  和  $\text{CO}_2$  逸出红细胞, 促使血浆  $\text{H}_2\text{CO}_3$  回升,  $\text{HCO}_3^-$  降低 (图 4-8)。进入血浆的  $\text{H}^+$  来自细胞内缓冲物 (如 HHb、HHbO<sub>2</sub>、细胞内蛋白质和磷酸盐等) 也可来自细胞代谢产生的乳酸, 因为碱中毒能促进糖酵解使乳酸生成增多, 其机制可能与碱中毒影响血红蛋白释放氧, 从而造成细胞缺氧和糖酵解增强有关。

一般  $\text{PaCO}_2$  每下降 10 mmHg (1.3kPa), 血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度降低 2 mmol/L。

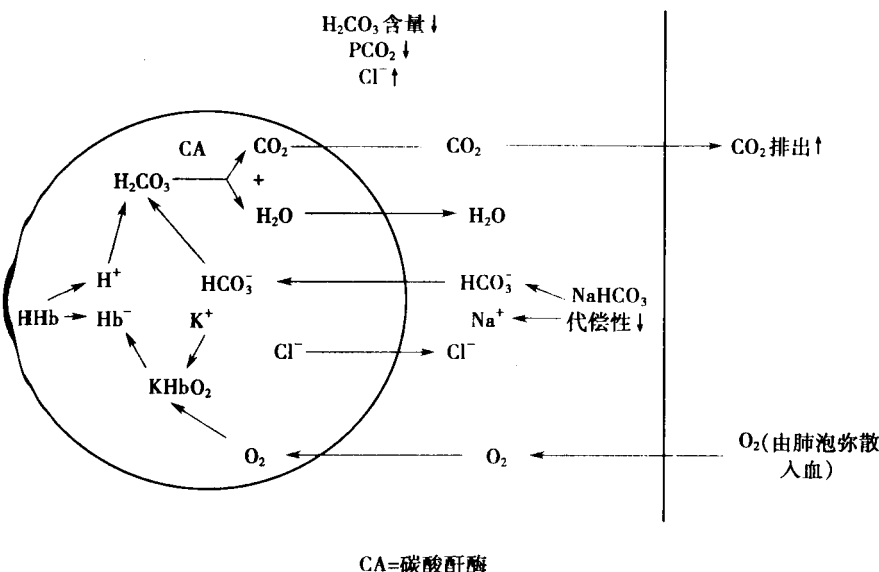
2. 肾脏代偿调节 慢性呼吸性碱中毒时才会发生肾脏的代偿调节, 这是由于肾的代偿调节是个缓慢的过程, 需几天时间才能达到完善, 故急速发生的通气过度, 可因时间短促而肾脏代偿调节作用不及发挥, 血液中受代谢性因素影响的酸碱指标基本无变化。在持续较久的慢性呼吸性碱中毒时, 低碳酸血症持续存在的情况下,  $\text{PaCO}_2$  的降低使肾小管上皮细胞代偿性泌  $\text{H}^+$ 、泌  $\text{NH}_3$  减少, 而随尿排出却增多, 因此血浆中  $\text{HCO}_3^-$  代偿性降低。

慢性呼吸性碱中毒时, 由于肾的代偿调节和细胞内缓冲, 平均  $\text{PaCO}_2$  每降低 10mmHg (1.3kPa), 血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度下降 5mmol/L, 从而有效地避免了细胞外液 pH 发生

红细胞

血浆

呼吸性碱中毒  
(肺的通气过度)



●图 4-8 呼吸性碱中毒时血红蛋白缓冲作用, 红细胞内外离子交换

大幅度变动。

呼吸性碱中毒的血气分析参数变化如下:

$\text{PaCO}_2$  降低, pH 升高,  $\text{AB} < \text{SB}$ , 代偿后, 代谢性指标继发性降低,  $\text{AB}$ 、 $\text{SB}$  及  $\text{BB}$  均降低,  $\text{BE}$  负值加大。

(四) 对机体的影响

呼吸性碱中毒比代谢性碱中毒更易出现眩晕, 四肢及口周围感觉异常, 意识障碍及抽搐等。抽搐与低  $\text{Ca}^{2+}$  有关。神经系统功能障碍除与碱中毒对脑功能的损伤有关外, 还与脑血流量减少有关, 因为低碳酸血症可引起脑血管收缩。据报道  $\text{PaCO}_2$  下降 20 mmHg (2.6kPa) 脑血流量可减少 35%~40%。

当然, 精神性过度换气患者的某些症状, 如头痛、气急、胸闷等, 属精神性的, 与碱中毒无关。

多数严重的呼吸性碱中毒患者血浆磷酸盐浓度明显降低。这是因为细胞内碱中毒使糖原分解增强, 葡萄糖-6-磷酸盐和 1, 6-二磷酸果糖等磷酸化合物生成增加, 结果消耗了大量的磷, 致使细胞外液磷进入细胞内。

此外, 呼吸性碱中毒时也可因细胞内外离子交换和肾排钾增加而发生低钾血症; 也可因血红蛋白氧离曲线左移使组织供氧不足。

(五) 防治的病理生理基础

首先应防治原发病和去除引起通气过度的原因。对急性呼吸性碱中毒可吸入含 5%  $\text{CO}_2$  的混合气体或嘱患者反复屏气, 或用塑料袋套于病人的口鼻上使其反复吸回呼出的  $\text{CO}_2$  以维持血浆  $\text{H}_2\text{CO}_3$  浓度, 症状即可迅速得到控制, 对精神性通气过度患者可酌情使用镇静剂。有手足搐搦者可静脉注射葡萄糖酸钙进行治疗。

## 第四节 混合性酸碱平衡紊乱

由于血气分析在临床的广泛应用, 并有明确的代谢因素指标和呼吸因素指标, 因此可以发现有些病人不是单一的原发酸碱平衡紊乱, 存在两种以上混合性的酸碱平衡紊乱, 如混合性代谢性酸中毒 (高 AG 型加正常 AG 型)、高 AG 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒, 三重性酸碱平衡紊乱 (triple acid-base disturbance), 即一种呼吸失衡, 再同时有高 AG 的代酸和代碱。临床混合性酸碱失衡的主要类型见表 4-3。





表 4-3 临床混合性酸碱失衡的主要类型

## 双重性酸碱失衡

呼吸合并代酸, 呼吸合并代碱

呼吸合并代酸, 呼吸合并代碱

高 AG 代酸合并代碱

## 三重性酸碱失衡

呼吸合并高 AG 代酸+代碱

呼吸合并高 AG 代酸+代碱

## 一、双重性酸碱平衡紊乱

双重性酸碱平衡紊乱 (double acid-base disturbance) 可以有不同的组合形式, 通常将两种酸中毒或两种碱中毒合并存在, 使 pH 向同一方向移动的情况称为酸碱一致性或相加性酸碱平衡紊乱。如呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒; 呼吸性碱中毒合并代谢性碱中毒; 如果是一种酸中毒

与一种碱中毒合并存在, 使 pH 向相反方向移动时, 称为酸碱混合性或相消性酸碱平衡紊乱。如呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒、代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒、代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒。

## (一) 酸碱一致性

## 1. 呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒

(1) 原因: 常见于严重的通气障碍引起呼吸性酸中毒, 同时因持续缺氧而发生代谢性酸中毒, 为临床上常见的一种混合性酸碱平衡紊乱类型。例如: 心跳和呼吸骤停、慢性阻塞性疾患合并心力衰竭或休克; 糖尿病酮症酸中毒患者因肺部感染引起呼吸衰竭。

(2) 特点: 由于呼吸性和代谢性因素指标均朝酸性方面变化, 因此  $\text{HCO}_3^-$  减少时呼吸不能代偿,  $\text{PaCO}_2$  增多时, 肾也不能代偿, 两者不能相互代偿, 呈严重失代偿状态, pH 明显降低, 并形成恶性循环, 患者 SB、AB 及 BB 均降低、 $\text{AB} > \text{SB}$ 、血浆  $\text{K}^+$  浓度升高, AG 增大。

## 2. 代谢性碱中毒合并呼吸性碱中毒

(1) 原因: 常见高热伴呕吐患者, 高热可引起通气过度出现呼吸性碱中毒, 又因呕吐, 大量胃液丢失而出现代谢性碱中毒; 肝功能衰竭、败血症和严重创伤的患者分别因高血氨、细菌毒素和疼痛刺激呼吸中枢而发生通气过度, 加上利尿剂应用不当或呕吐而发生代谢性碱中毒。

(2) 特点: 因呼吸性和代谢性因素指标均朝碱性方面变化,  $\text{PaCO}_2$  降低, 血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度升高, 两者之间看不到相互代偿的关系, 呈严重失代偿, 预后较差。血气指标 SB、AB、BB 均升高,  $\text{AB} < \text{SB}$ ,  $\text{PaCO}_2$  降低, pH 明显升高, 血浆  $\text{K}^+$  浓度降低。

## (二) 酸碱混合性

## 1. 呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒

(1) 原因: 常见于慢性阻塞性肺疾患的病人引起慢性呼吸性酸中毒, 如因呕吐或因心力衰竭而应用大量排钾利尿剂, 都可引起  $\text{Cl}^-$  和  $\text{K}^+$  的丧失而发生代谢性碱中毒。

(2) 特点:  $\text{PaCO}_2$  和血浆  $\text{HCO}_3^-$  浓度均升高而且升高的程度均已超出彼此正常代偿范围, AB、SB、BB 均升高, BE 正值加大, pH 变动不大, 略偏高或偏低, 也可以在正常范围内。

## 2. 代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒

(1) 原因: 可见于糖尿病、肾功能衰竭或感染性休克及心肺疾病等危重病人伴有发热或机械通度过度时; 慢性肝病, 高血氨, 并发肾功能衰竭时; 水杨酸或乳酸盐中毒、有机酸 (水杨酸、酮体、乳酸) 生成增多, 水杨酸盐刺激呼吸中枢可发生典型的代酸合并呼碱的混合性酸碱失衡。

(2) 特点： $\text{HCO}_3^-$ 和 $\text{PaCO}_2$ 均降低，两者不能相互代偿，均小于代偿的最低值，pH变动不大，甚至在正常范围。

### 3. 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒

(1) 原因：常见于尿毒症或糖尿病病人因频繁呕吐而大量丢失 $\text{H}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ ；严重胃肠炎时呕吐加重腹泻并伴有低钾和脱水的病人。

(2) 特点：由于导致血浆 $\text{HCO}_3^-$ 升高和降低的原因同时存在，彼此相互抵消，常使血浆 $\text{HCO}_3^-$ 及血液pH在正常范围内， $\text{PaCO}_2$ 也常在正常范围内或略高略低变动。对AG增高性的代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒时，测量AG值对诊断该型有重要意义，若为单纯性代谢性酸中毒，AG增大部分应与 $\text{HCO}_3^-$ 减少部分相等。但AG正常性代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒则无法用AG及血气分析来诊断，需结合病史全面分析。

## 二、三重性混合性酸碱平衡紊乱

由于同一病人不可能同时存在呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒，因此三重酸碱平衡紊乱只存在两种类型。

1. 呼吸性酸中毒合并AG增高性代谢性酸中毒和代谢性碱中毒 该型的特点是 $\text{PaCO}_2$ 明显增高， $\text{AG} > 16\text{mmol/L}$ ， $\text{HCO}_3^-$ 一般也升高， $\text{Cl}^-$ 明显降低。

2. 呼吸性碱中毒合并AG增高性代谢性酸中毒和代谢性碱中毒 该型的特点是 $\text{PaCO}_2$ 降低，AG大于 $16\text{mmol/L}$ ， $\text{HCO}_3^-$ 可高可低， $\text{Cl}^-$ 一般低于正常。

三重性混合性酸碱平衡紊乱比较复杂，必须在充分了解原发病情的基础上，结合实验室检查进行综合分析后才能得出正确结论。

## 第五节 分析判断酸碱平衡紊乱的方法及其病理生理基础

患者的病史和临床表现为判断酸碱平衡紊乱提供了重要线索，血气检测结果是判断酸碱平衡紊乱的类型的决定性依据，血清电解质检查也是有价值的参考资料，计算AG值有助于区别单纯性代谢性酸中毒的类型以及诊断混合性酸碱平衡紊乱。

### 一、单纯性酸碱平衡紊乱的判断

单纯性酸碱平衡紊乱主要靠血气分析诊断，通过血气分析测得Henderson-Hasselbalch方程式中三个变量的关系，分析后可发现如下规律：

1. 根据pH或 $\text{H}^+$ 的变化，可判断是酸中毒还是碱中毒 凡 $\text{pH} < 7.35$ 则为酸中毒；凡 $\text{pH} > 7.45$ ，则为碱中毒。

2. 根据病史和原发性平衡紊乱可判断为呼吸性还是代谢性平衡紊乱

如原发 $\text{PaCO}_2 \uparrow$ ，引起 $\text{pH} \downarrow$ 称为呼吸性酸中毒。

如原发 $\text{PaCO}_2 \downarrow$ ，引起 $\text{pH} \uparrow$ 称为呼吸性碱中毒。

如原发 $\text{HCO}_3^- \downarrow$ ，引起 $\text{pH} \downarrow$ 称为代谢性酸中毒。

如原发 $\text{HCO}_3^- \uparrow$ ，引起 $\text{pH} \uparrow$ 称为代谢性碱中毒。

各种单纯性的酸碱平衡紊乱的发病环节及检测指标的变化 (表4-4)。

表 4-4 各型酸碱平衡紊乱发病环节及检测指标变化的比较

	代谢性酸中毒	呼吸性酸中毒	代谢性碱中毒	呼吸性碱中毒
原因	酸滞留或碱丧失	通气不足	碱滞留或酸丧失	通气过度
	$H^+ \uparrow / NaHCO_3 \downarrow$	$H_2CO_3 \uparrow$	$H^+ \downarrow / NaHCO_3 \uparrow$	$H_2CO_3 \downarrow$
原发环节	$\frac{[NaHCO_3]}{[H_2CO_3]} \downarrow \left( \leq \frac{20}{1} \right)$		$\frac{[NaHCO_3]}{[H_2CO_3]} \downarrow \left( \geq \frac{20}{1} \right)$	
血浆 pH	正常或 ↓		正常或 ↑	
$PaCO_2$	↓	↑ ↑	↑	↓ ↓
$HCO_3^-$	↓ ↓	↑ (慢性)	↑ ↑	↓ (慢性)
尿液 pH	↓ 或 ↑		↑ 或 ↓	

是代谢性酸碱平衡紊乱主要靠肺代偿，而呼吸性酸碱失衡主要靠肾代偿，单一性酸碱平衡紊乱继发性代偿变化与原发性平衡紊乱同向，但继发性代偿变化一定小于原发性平衡紊乱，其代偿公式见表 4-5。

## 二、混合性酸碱平衡紊乱的判断

在酸碱平衡紊乱时，机体的代偿调节有一定的规律性，即有一定的方向性、有一定的代偿范围（代偿预计值）和代偿的最大限度。符合规律者为单纯性酸碱平衡紊乱，不符合规律者为混合性酸碱平衡紊乱。

在两种酸中毒并存或两种碱中毒并存的酸碱一致性酸碱平衡紊乱，除 pH 发生显著变化外， $PaCO_2$  与  $HCO_3^-$  的变化方向一定是相反的。例如心跳呼吸骤停时，呼吸停止使  $PaCO_2$  急剧升高，引起呼吸性酸中毒，而代谢紊乱引起的乳酸堆积，使  $HCO_3^-$  明显减少，引起代谢性酸中毒。因此，发现患者  $PaCO_2$  与  $HCO_3^-$  呈相反方向变化时，应考虑为酸碱一致性酸碱平衡紊乱。

一种酸中毒与一种碱中毒并存的酸碱混合性酸碱平衡紊乱， $PaCO_2$  与  $HCO_3^-$  的变化方向也是一致的。例如，在呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒患者，因肺通气功能障碍使  $PaCO_2$  原发性升高，通过肾的调节， $HCO_3^-$  代偿性升高，此时，如使用利尿剂不当或出现呕吐，血  $HCO_3^-$  亦有原发性升高，较易出现呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒。患者  $PaCO_2$  与  $HCO_3^-$  浓度均明显升高，而 pH 无显著变化。此时，单靠 pH、病史及  $PaCO_2$  与  $HCO_3^-$  的变化方向已难以区别患者是单纯性酸碱平衡紊乱，还是酸碱混合性酸碱平衡紊乱，需从代偿预计值和代偿限度来进一步分析判断。

代偿公式亦是简便有效地区别单纯性与混合性酸碱失衡的手段。单纯性酸碱平衡紊乱时，机体的代偿变化应在一个适宜的范围内，如超过代偿范围即为混合性酸碱平衡紊乱。例如，一肾功能衰竭患者因无尿放置了导尿管，两天后出现低血压和发热，尿中含有大量的白细胞和细菌。血气检查为：pH 7.32、 $PaCO_2$  20mmHg (2.66kPa)、 $[HCO_3^-]$  10mmol/L。该患者为肾功能衰竭继发尿路感染，分析其酸碱平衡紊乱的类型。从血气变化看，pH 降低， $PaCO_2$  与  $HCO_3^-$  浓度均降低。pH 7.32 表明为酸中毒，引起 pH 降低的原发因素可以

是  $\text{PaCO}_2$  升高或  $\text{HCO}_3^-$  浓度降低。该患者有肾功能衰竭及  $\text{HCO}_3^-$  浓度降低，故可以判断是代谢性酸中毒。是否存在混合性酸碱平衡紊乱呢？根据单纯性酸碱平衡紊乱的代偿公式， $[\text{HCO}_3^-]$  每降低  $1\text{mmol/L}$ ， $\text{PaCO}_2$  降低  $1.2\text{mmHg}$ 。该患者  $[\text{HCO}_3^-]$  降低  $24-10=14\text{mmol/L}$ ， $\text{PaCO}_2$  应降低  $14 \times 1.2 = 16.8 \pm 2\text{mmHg}$ ，患者如是单纯性代谢性酸中毒，其  $\text{PaCO}_2$  应为  $(40-16.8) \pm 2 = 21.2 \sim 25.2\text{mmHg}$ ，此患者  $\text{PaCO}_2$  为  $20\text{mmHg}$ ，低于代偿预计值，表明患者是代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒，为混合性酸碱平衡紊乱。

机体对单纯性酸碱平衡紊乱的代偿能力并不是无限的，会受到多种因素的综合制约。例如，代谢性碱中毒时，代偿性呼吸抑制使  $\text{PaCO}_2$  升高，但  $\text{PaCO}_2$  升高到一定限度，如  $55\text{mmHg}$  ( $7.3\text{kPa}$ ) 就不再上升，这是因为升高的  $\text{PaCO}_2$  和缺氧会刺激呼吸中枢，维持一定的肺通气量。因此，在单纯性酸碱平衡紊乱时，机体的代偿反应不会超过代偿限值。

表 4-5 常用单纯性酸碱失衡的预计代偿公式

原发失衡	原发性变化	继发性代偿	预计代偿公式	代偿时限
代谢性酸中毒	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$\Delta \text{PaCO}_2 \downarrow = 1.2 \Delta [\text{HCO}_3^-] \pm 2$	12~24 小时
代谢性碱中毒	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$\Delta \text{PaCO}_2 \uparrow = 0.7 \Delta [\text{HCO}_3^-] \pm 5$	12~24 小时
呼吸性酸中毒	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$		
急性:			$\Delta [\text{HCO}_3^-] \uparrow = 0.1 \Delta \text{PaCO}_2 \pm 1.5$	几分钟
慢性:			$\Delta [\text{HCO}_3^-] \uparrow = 0.35 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 3$	3~5 天
呼吸性碱中毒	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$		
急性:			$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.2 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	几分钟
慢性:			$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.5 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	3~5 天

注：①有“ $\Delta$ ”者为变化值，无“ $\Delta$ ”表示绝对值；

②代偿时限：指体内达到最大代偿反应所需的时间。

### 三、AG 值判断代谢性酸中毒的类型及混合性酸碱平衡紊乱

AG 值是区分代谢性酸中毒类型的标志，也是判断单纯性或混合性酸碱平衡紊乱的重要指标。在病情较为复杂的患者，计算 AG 值能将潜在的代谢性酸中毒显露出来。例如，某肺心病、呼吸衰竭合并肺性脑病患者，用利尿剂、激素等治疗，血气及电解质检查为： $\text{pH}$  7.43， $\text{PaCO}_2$   $61\text{mmHg}$  ( $8.1\text{kPa}$ )， $[\text{HCO}_3^-]$   $38\text{mmol/L}$ ， $[\text{Na}^+]$   $140\text{mmol/L}$ ， $[\text{Cl}^-]$   $74\text{mmol/L}$ ， $[\text{K}^+]$   $3.5\text{mmol/L}$ 。该患者  $\text{PaCO}_2$  原发性增高，为慢性呼吸性酸中毒，计算  $[\text{HCO}_3^-]$  代偿预计值应为  $31.4\text{mmol/L} \pm 3\text{mmol/L}$ ，实测值为  $38\text{mmol/L}$ 。表示有代谢性碱中毒存在。计算 AG 值， $\text{AG} = 140 - 38 - 74 = 28$ ，明显升高，提示患者还有代谢性酸中毒存在，故该患者为三重性酸碱平衡紊乱。

$$\begin{aligned}
 &\text{CO}_2 \uparrow, \text{HCO}_3^- \uparrow, 0.4 \times 12 \pm 2 \pm 2 \quad 66-38 \\
 &\text{代偿} \quad 0.4 \times 21 \pm 2 \pm 24 \quad 32.4 \\
 &\quad 8.4 + 24 \\
 &\quad 0.7 \times 14 \pm 2 \pm 40 \\
 &\quad 8.4 \quad 48.4 \pm 2
 \end{aligned}$$

(殷莲华)

1. 殷莲华. 酸碱平衡紊乱. 见: 金惠铭, 主编. 病理生理学. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 51-75.

2. James A. Pederson. Acid-Base Disturbances. Essentials of Pathophysiology, 2002, 569-579.

3. Carol Mattson Porth. Pathophysiology, 5th ed. 1998, 625-642.

## 第五章 缺氧

氧是生命活动的必需物质。因组织供氧减少或用氧障碍引起细胞代谢、功能和形态结构异常变化的病理过程称为缺氧 (hypoxia)。缺氧是造成细胞损伤的最常见原因, 不仅是多种疾病中的基本病理过程, 也是存在于休克、水肿、心力衰竭、呼吸衰竭等病理过程中的最终病理过程。

组织的供氧量=动脉血氧含量×组织血流量

组织的耗氧量= (动脉血氧含量-静脉血氧含量) ×组织血流量

成人静息时需氧量约为 250ml/min, 而体内储存的氧仅约 1.5L。机体一旦呼吸、心跳停止, 数分钟内就可能死于缺氧。临床上常用血氧指标反映组织供氧和耗氧量的变化。

### 第一节 常用的血氧指标

氧在体内主要由血液携带和血液循环运输。与此有关的血气检测指标, 称为血氧指标。常用的血氧指标有血氧分压、血氧容量、血氧含量、氧饱和度等。

#### 一、血氧分压

血氧分压为物理溶解于血液中的氧产生的张力。正常人动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen,  $\text{PaO}_2$ ) 约为 100mmHg, 主要取决于吸入气体的氧分压和外呼吸功能; 静脉血氧分压 (venous partial pressure of oxygen,  $\text{PvO}_2$ ) 为 40mmHg, 主要取决于组织摄氧和用氧的能力。

#### 二、血氧容量

在 38℃, 氧分压 150mmHg, 二氧化碳分压 40mmHg 的条件下, 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 可被氧充分饱和。血氧容量 (oxygen binding capacity in blood) 为 100ml 血液中的血红蛋白被氧充分饱和时最大携氧量, 取决于 Hb 的质 (与氧结合的能力) 和量 (每 100ml 血液所含 Hb 的数量)。在氧充分饱和时 1g Hb 可结合 1.34ml 氧, 按 15g Hb/dl 计算, 正常值约为 20ml/dl。血氧容量的高低反映血液携氧的能力的强弱。

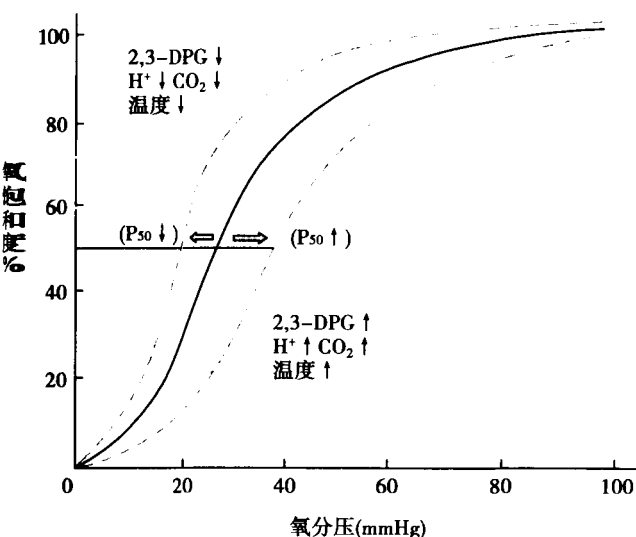
#### 三、血氧含量

血氧含量 (oxygen content in blood) 为 100ml 血液的实际携氧量, 包括结合于 Hb 中的氧和溶解于血浆中的氧量。由于溶解氧仅有 0.3ml/dl, 故血氧含量主要是指 100ml 血液中的 Hb 所结合的氧量, 主要取决于血氧分压和血氧容量。动脉血氧含量 ( $\text{CaO}_2$ ) 约为 19ml/dl; 静脉血氧含量 ( $\text{CvO}_2$ ) 约为 14ml/dl。动-静脉血氧含量差反映组织的摄氧能力, 正常时约为 5ml/dl。

## 四、血红蛋白氧饱和度

血红蛋白氧饱和度 (oxygen saturation of Hb,  $SO_2$ ) 是指 Hb 与氧结合的百分数, 简称氧饱和度, 主要取决于  $PaO_2$ , 两者的关系可用氧合 Hb 解离曲线表示。由于 Hb 结合氧的生理特点, 氧解离曲线呈 “S” 形 (图 5-1)。

$$SO_2 = (\text{血氧含量} - \text{溶解氧量}) / \text{血氧容量} \times 100\%$$



●图 5-1 氧合 Hb 解离曲线及其影响因素

正常动脉血氧饱和度 ( $SaO_2$ ) 为 95%~97%; 静脉血氧饱和度 ( $SvO_2$ ) 为 75%。 $P_{50}$  为反映 Hb 与氧亲和力的指标, 指 Hb 氧饱和度为 50% 时的氧分压, 正常为 26~27mmHg。当红细胞内 2, 3 二磷酸甘油酸 (2, 3-diphosphoglyceric acid, 2, 3-DPG) 增多、酸中毒及血液温度升高时, Hb 与氧的亲和力降低, 氧解离曲线右移,  $P_{50}$  增加; 反之氧解离曲线则左移。氧解离曲线右移时,  $P_{50}$  增大, 即血红蛋白与  $O_2$  的亲和力减小, 一定程度的氧解离曲线右移有利于向组织供氧; 左移时  $P_{50}$  减小, Hb 与  $O_2$  的亲和力增大, 与 Hb 结合的  $O_2$  则不易释出 (图 5-1)。

## 第二节 缺氧的类型、原因和发病机制

空气中的氧经过外呼吸进入血液, 随血流运送到组织细胞, 经内呼吸为细胞所利用。整个呼吸过程主要涉及“肺部摄氧—血液携氧—循环运氧—组织用氧”四个环节, 其中任一环节发生障碍, 均可以引起缺氧, 分别称之为“乏氧性缺氧、血液性缺氧、循环性缺氧、组织性缺氧”, 也可根据缺氧的原因和血氧变化的特点, 将其分为“低张性缺氧、等张性缺氧、低动力性缺氧、用障碍性缺氧”四种类型。

### 一、乏氧性缺氧

以动脉血氧分压降低为基本特征的缺氧称为乏氧性缺氧 (hypoxic hypoxia), 即低张性缺氧 (hypotonic hypoxia), 又称为低张性低氧血症 (hypotonic hypoxemia)。

#### (一) 原因

1. 外环境  $PO_2$  过低 多见于海拔 3 000~4 000m 的高原或高空 (表 5-1)。随着海拔的升高, 大气压降低, 吸入气中的  $PO_2$  ( $PiO_2$ ) 降低; 因  $PiO_2$  过低可导致肺泡气  $PAO_2$  降低, 使参与气体交换的氧不足。 $PaO_2$  降低使血液向组织弥散氧的速度减慢, 以致供应组织的



氧不足,造成细胞缺氧。在通气不良的矿井或坑道吸入气中  $\text{PO}_2$  也降低。此型缺氧又称为大气性缺氧 (atmospheric hypoxia)。

2. 肺通气功能障碍 肺通气功能障碍可引起肺泡气  $\text{PO}_2$  降低;肺换气功能障碍使经肺泡扩散到血液中的氧减少,  $\text{PaO}_2$  和血氧含量不足,又称为呼吸性缺氧 (respiratory hypoxia)。

3. 静脉血流入动脉血 在由右向左分流的先天性心脏病患者,如法洛四联症,因室间隔缺损伴有肺动脉狭窄或肺动脉高压,右心的压力高于左心,未经氧合的静脉血可直接掺入左心的动脉血中,导致  $\text{PaO}_2$  降低。

表 5-1 不同海拔高度的大气压、吸入气  $\text{PO}_2$ 、肺泡气  $\text{PO}_2$  和血氧饱和度

海拔高度 (m)	大气压 (mmHg)	$\text{PiO}_2$ (mmHg)	$\text{PAO}_2$ (mmHg)	血氧饱和度 (%)
0	760	159	105	95
1 000	680	140	90	94
2 000	600	125	70	92
3 000	530	110	62	90
4 000	460	98	50	85
5 000	405	85	45	75
6 000	366	74	40	70
7 000	310	65	35	60
8 000	270	56	30	50

注:  $\text{PiO}_2$  = 吸入气中的  $\text{PO}_2$ ;  $\text{PAO}_2$  = 肺泡气  $\text{PO}_2$

不论是外环境  $\text{PO}_2$  过低,还是外呼吸功能障碍均可使吸入的氧量减少,因此血氧变化的特点主要是:①血液中溶解氧减少,  $\text{PaO}_2$  降低;②血液中与血红蛋白结合的氧量减少,以致动脉血氧含量减少;③血氧饱和度主要取决于  $\text{PaO}_2$ ,低张性缺氧时血氧饱和度降低;④血氧含量正常或降低:因血红蛋白无明显变化,故血氧容量一般在正常范围;但慢性缺氧患者可因红细胞和血红蛋白代偿性增多而使血氧容量增加。由于低张性缺氧  $\text{PaO}_2$  降低,血氧含量减少,使同量血液中向组织弥散的氧量减少,故动—静脉血氧含量差一般是降低的。若慢性缺氧使组织利用氧的能力代偿性增强,则动—静脉血氧含量差的变化可不明显。

正常情况下,毛细血管中脱氧血红蛋白的平均浓度为 2.6g/dl。低张性缺氧时,动脉血和静脉血中氧合血红蛋白含量降低,而脱氧血红蛋白增多。当毛细血管血液中脱氧血红蛋白的平均浓度超过 5g/dl 时,皮肤和黏膜呈青紫色,称为发绀 (cyanosis),也是该型缺氧的特点之一。

## 二、血液性缺氧

由于血红蛋白数量减少或性质改变,以致血液携带氧的能力降低或血红蛋白结合的氧不易释出所引起的缺氧称为血液性缺氧 (hemic hypoxia)。血液性缺氧时外呼吸功能正常,  $\text{PaO}_2$  及血氧饱和度正常,又称为等张性缺氧 (isotonic hypoxia)。

### (一) 贫血

1. 贫血 严重贫血时血红蛋白含量减少,血液携氧量降低,以致细胞的供氧不足,又称为贫血性缺氧 (anemic hypoxia)。

2. 一氧化碳中毒 一氧化碳 (carbon monoxide, CO) 是含碳物质未完全燃烧而产生



的一种窒息性气体, CO 可与血红蛋白结合成为碳氧血红蛋白 (carboxy hemoglobin, HbCO), 其结合速率仅为氧与血红蛋白结合速率的  $1/10$ , 但 HbCO 的解离速度却为氧合血红蛋白的  $1/2100$ , 因而 CO 与血红蛋白的亲合力是氧的 210 倍。当吸入气中含 0.1% 的 CO 时, 约 50% 的血红蛋白与 CO 形成 HbCO 而失去携带氧的能力。此外, 当 CO 与血红蛋白分子中的某个血红素结合后, 将增加其余 3 个血红素对氧的亲合力, 使血红蛋白分子中已结合的氧释放减少, 氧解离曲线左移。CO 还能抑制红细胞内糖酵解, 使 2, 3-DPG 生成减少, 也可导致氧解离曲线左移, 进一步加重组织缺氧。长期大量吸烟者, 动脉血 HbCO 可高达 10%, 由此引起的缺氧不容忽视。

3. 高铁血红蛋白血症 血红素中的二价铁在氧化剂的催化下氧化成三价铁, 形成高铁血红蛋白 (Hb-Fe<sup>3+</sup>-OH) 或甲基血红蛋白 (methemoglobin, MHb)。生理状态下, 血液中还原剂如 NADH、维生素 C 和还原型谷胱甘肽等不断将高铁血红蛋白还原成二价铁的血红蛋白 (Hb-Fe<sup>2+</sup>), 使高铁血红蛋白含量仅占血红蛋白总量的 1%~2%。当食用大量含硝酸盐的腌菜或变质剩菜后, 硝酸盐在肠道被细菌还原为亚硝酸盐, 后者可使大量血红蛋白氧化成高铁血红蛋白; 其分子中的 Fe<sup>2+</sup>与羟基 (-OH) 牢固结合而失去携带氧的能力。而且当血红蛋白分子的 4 个 Fe<sup>2+</sup>有一部分被氧化成 Fe<sup>3+</sup>后, 还可增强其余的 Fe<sup>2+</sup>与氧的亲合力, 使血红蛋白向组织细胞释放氧减少, 导致氧解离曲线左移。过氯酸盐等其它氧化剂也可引起高铁血红蛋白血症。

### (二) 血氧变化的特点及缺氧的类型

因血红蛋白的质或量改变, 造成血氧容量和血氧含量降低, 可称为等张性低氧血症 (isotonic hypoxemia)。

CO 中毒、高铁血红蛋白形成或严重贫血时, 其血氧变化的特点主要是: ①血液溶解氧的能力无异常, 故 PaO<sub>2</sub> 正常; ②因血氧饱和度主要取决于 PaO<sub>2</sub>, 该型缺氧时 PaO<sub>2</sub> 正常, 故血氧饱和度也正常; ③血红蛋白的质变 (CO 中毒和高铁血红蛋白形成) 与量的改变 (严重贫血), 使血氧容量减少, 以致动脉血氧含量减少; ④血氧含量正常或降低: CO 中毒患者的血液中 HbCO 增加, 血氧含量降低, 但血红蛋白总量并未减少; 将其血液在体外用氧充分饱和后, 血红蛋白结合的 CO 可被氧取代, 测得的血氧容量可正常。贫血患者尽管 PaO<sub>2</sub> 正常, 但由于动脉血氧含量降低, 随着氧向组织的释出, 毛细血管内 PO<sub>2</sub> 降低较快, 难于维持毛细血管血液与组织 PO<sub>2</sub> 的弥散梯度, 此时, 动-静脉血氧含量差低于正常。

血液性缺氧时, 患者的皮肤、黏膜颜色可随病因不同而异。严重贫血的患者, 由于色素明显降低而面色苍白; CO 中毒的患者皮肤、黏膜呈现樱桃红色, 与鲜红色的 HbCO 血液有关; 但严重缺氧时由于皮肤血管收缩, 皮肤、黏膜可呈苍白色。高铁血红蛋白呈棕褐色, 故亚硝酸盐中毒患者的皮肤、黏膜呈咖啡色; 若因进食导致大量血红蛋白氧化而引起的高铁血红蛋白血症又称为肠源性青紫 (enterogenous cyanosis)。

## 三、循环性缺氧

循环性缺氧 (circulatory hypoxia) 是指因组织血流量减少引起的组织供氧不足, 又称为低动力性缺氧 (hypokinetic hypoxia)。

### (一) 原因

1. 全身性循环障碍 主要见于休克和心力衰竭。因心输出量减少, 引起的全身组织缺血缺氧; 严重时, 患者可因心、脑、肾等重要器官功能衰竭而死亡。

2. 局部性循环障碍 主要见于血管栓塞、动脉炎或动脉粥样硬化造成的动脉狭窄或阻塞。局部性循环障碍的后果取决于受累器官或病变的部位 (如心肌梗死、脑血管意外等)。





若静脉栓塞或静脉炎则可引起某支静脉回流障碍，也可造成局部组织淤血性缺氧。

## (二) 血氧变化的特点及缺氧的机制

未累及肺血流的循环性缺氧，因氧可进入肺毛细血管并与血红蛋白结合，故该型缺氧的血氧变化特点是： $\text{PaO}_2$ 、血氧容量、动脉血氧含量和血氧饱和度均正常。由于全身性或局部循环障碍使血液流经组织毛细血管的时间延长，细胞从单位容量血液中摄取的氧量增多，以致静脉血氧含量降低，动—静脉血氧含量差增大。循环性缺氧时，虽然  $\text{PaO}_2$  正常，但由于供应组织的血液总量减少，弥散到组织细胞的总氧量仍不能满足细胞的需要。

全身性循环障碍累及肺，如左心衰竭引起肺水肿或休克引起急性呼吸窘迫综合征时，则可因肺泡气与血液交换障碍而合并呼吸性缺氧，此时患者  $\text{PaO}_2$ 、动脉血氧含量和血氧饱和度可降低。由于血液淤滞在毛细血管床形成并积聚了更多的脱氧血红蛋白，可出现发绀。

失血性休克时，因大量血液丧失及组织血量不足，皮肤可苍白。

## 四、组织性缺氧

细胞内平均  $\text{PO}_2$  约 23mmHg (5~40mmHg)，而只要有 1~3mmHg 的  $\text{PO}_2$  就能满足细胞生化代谢的需要。正常情况下，细胞内 80%~90% 的氧在线粒体内通过氧化磷酸化过程还原成水，并产生能量，其余 10%~20% 的氧在羟化酶和加氧酶等的催化下，参与细胞核、内质网和高尔基体内的生物合成、物质降解和解毒反应。在组织供氧正常的情况下，因细胞不能有效地利用氧而导致的缺氧称为组织性缺氧 (histogenous hypoxia) 或氧利用障碍性缺氧 (dysoxidative hypoxia)。

### (一) 原因

1. 组织中毒 细胞色素分子中的铁通过可逆性氧化还原反应进行电子传递，这是细胞氧化磷酸化的关键步骤。各种氰化物 (HCN、KCN、NaCN 和  $\text{NH}_4\text{CN}$  等) 可经消化道、呼吸道或皮肤进入人体，分解出  $\text{CN}^-$ 。由于线粒体呼吸链终末环节的细胞色素  $\text{aa}_3$  铁原子有一个配位键能与  $\text{O}_2$ 、CO 或  $\text{CN}^-$  结合，氰化物中毒时  $\text{CN}^-$  迅速与氧化型细胞色素  $\text{aa}_3$  分子中的  $\text{Fe}^{3+}$  结合成氰化高铁细胞色素氧化酶 (细胞色素  $\text{aa}_3\text{-Fe}^{3+}\text{-CN}$ )，阻碍其还原为  $\text{Fe}^{2+}$  的还原型细胞色素氧化酶 (细胞色素  $\text{aa}_3\text{-Fe}^{2+}$ )，使呼吸链的电子传递无法进行。

砷化物如三氧化二砷 (砒霜)、五氧化二砷等，主要通过抑制细胞色素氧化酶、呼吸链酶复合物 IV、丙酮酸氧化酶等蛋白质巯基使细胞利用氧障碍。甲醇通过其氧化产物甲醛与细胞色素氧化酶的结合，导致呼吸链中断。另外，许多药物和硫化物也能抑制呼吸链的酶类而影响氧化磷酸化过程。因毒性物质抑制细胞生物氧化引起的缺氧又称为组织中毒性缺氧 (histotoxic hypoxia)。

2. 维生素缺乏 维生素  $\text{B}_1$  是丙酮酸脱氢酶的辅酶成分。缺乏维生素  $\text{B}_1$  时，由于细胞丙酮酸氧化脱羧和有氧氧化障碍而引起脚气病。维生素  $\text{B}_2$  是黄素酶的辅酶成分，维生素 PP 是辅酶 I 和辅酶 II 的组成成分，均参与氧化还原反应。维生素严重缺乏，可抑制细胞生物氧化，引起氧利用障碍。

3. 线粒体损伤 细菌毒素、严重缺氧、钙超载、大剂量放射线照射和高压氧等均可以抑制线粒体呼吸功能或造成线粒体结构损伤，引起细胞生物氧化障碍。

### (二) 血氧变化的特点及缺氧的机制

组织性缺氧时， $\text{PaO}_2$ 、血氧容量、动脉血氧含量及血氧饱和度均正常。由于细胞生物氧化过程受损，不能充分利用氧，故  $\text{PvO}_2$  和静脉血氧含量均高于正常，故动—静脉血氧

含量差减小。由于细胞用氧障碍，毛细血管中氧合血红蛋白增加，患者皮肤可呈现红色或玫瑰红色。

在临床上有些患者还可发生混合性缺氧。例如，心力衰竭时主要表现为循环性缺氧，若合并肺水肿，又可发生低张性缺氧。感染性休克时可引起循环性缺氧，而严重失血可引起血液性缺氧，细菌毒素可造成细胞损伤发生组织性缺氧，如合并急性呼吸窘迫综合征又伴有低张性缺氧。各型缺氧的血氧变化特点见表 5-2。

表 5-2 各型缺氧的血氧变化特点缺氧类型

缺氧类型	PaO <sub>2</sub>	血氧容量	动脉 SO <sub>2</sub>	A 血氧含量	V 血氧含量	A-V 血氧含量差
低张性缺氧	↓	N	↓	↓	↓	↓ 或 N
血液性缺氧	N	↓ 或 N	N	↓	↑	↓
循环性缺氧	N	N	N	N	↓	↑
组织性缺氧	N	N	N	N	↑	↓

注：↓：降低；↑：升高；N：不变

缺氧对机体的影响因缺氧的原因、速度和病人的反应性而不同。轻度缺氧以激发机体的代偿反应为主，而重度缺氧则可造成细胞的功能和代谢障碍，甚至组织结构破坏。急性缺氧时机体往往来不及充分发挥代偿作用，以损伤表现为主；而慢性缺氧时机体的代偿反应和缺氧的损伤作用并存。代谢率高或活动增加者对缺氧的耐受性差；而低温或适度锻炼可增强机体对缺氧的耐受性。下面以低张性缺氧为例，介绍缺氧对机体的影响。

一、呼吸系统的变化

PaO<sub>2</sub> 于 60~100mmHg 时，肺通气量无变化。PaO<sub>2</sub> 低于 60mmHg 可刺激颈动脉体和主动脉体的外周化学感受器，冲动经窦神经和迷走神经传入延髓，反射性地引起呼吸加深加快。呼吸运动增强的代偿意义在于：①增加肺泡通气量和肺泡气 PO<sub>2</sub>，进而增加 PaO<sub>2</sub>；②胸廓运动增强使胸腔负压增大，促进静脉回流和增加回心血量，可增加心输出量和肺血流量，有利于血液摄取和运输更多的氧。由此可见，肺通气量增加是急性低张性缺氧的最重要代偿反应。

缺氧持续的时间也影响呼吸的改变。若人体刚到达 4000m 高原时，缺氧使肺通气量即刻增加，大约较居住在海平面者高 65%；数日后，肺通气量可增至海平面的 5~7 倍；但久居高原后，其肺通气量又逐渐下降，仅比世居海平面者高 15%左右。这是因为缺氧早期肺通气量增加使 CO<sub>2</sub> 排出过多，引起低碳酸血症 (hypocapnia) 和呼吸性碱中毒，这对呼吸中枢具有抑制作用，限制了肺通气量的明显增加。2~3 日后，由于肾脏代偿性排出 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>，脑脊液中 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 也逐渐通过血脑屏障进入血液，使脑组织 pH 逐渐恢复正常，消除了 pH 升高对呼吸中枢的抑制作用。此时缺氧对呼吸的兴奋作用充分显示出来，肺通气量明显增加。长期的低张性缺氧，可使外周化学感受器的敏感性降低，肺通气反应减弱。由于肺通气量每增加 1L，呼吸肌耗氧即增加 0.5ml，从而加剧机体氧的供需矛盾。故长期的呼吸运动增强，因耗氧量增加，显然对机体不利。



血液性缺氧和组织性缺氧的患者，如果不合并  $\text{PaO}_2$  降低，呼吸系统的代偿不明显。

### （二）高原肺水肿

高原肺水肿是指机体进入 4000m 高原后 1~4 日内，出现头痛、胸闷、咳嗽、发绀、呼吸困难、血性泡沫痰，甚至神志不清以及肺部听诊有湿啰音的临床综合征。国内外统计资料表明高原肺水肿的发病率为 5.7%~17.7%，发病机制不甚明了，可能与肺动脉高压有关；主要包括以下几方面：①急性缺氧使外周血管收缩，回心血量和肺血流量增加；②缺氧性肺血管收缩使肺循环阻力增加，均可导致肺动脉高压、毛细血管内压增加，引起肺水肿；③由于缺氧性肺动脉收缩的强度不均一，局部小动脉严重痉挛的区域，血流量减少，而其它肺血管收缩较轻的区域，则血流量增加，其结果使毛细血管内压增高，出现非炎性漏出而引起间质性肺水肿和肺泡水肿；④一些严重或晚期高原肺水肿个体可出现继发性炎症反应，局部致炎性细胞因子增多，使肺泡—毛细血管膜通透性增加，血浆蛋白和红细胞渗出到肺泡腔内，加重肺水肿。肺水肿一旦形成，可引起氧的弥散障碍，使  $\text{PaO}_2$  进一步下降。

当  $\text{PaO}_2 < 30\text{mmHg}$  时，缺氧对呼吸中枢的直接抑制作用超过  $\text{PaO}_2$  降低对外周化学感受器的兴奋作用，发生中枢性呼吸衰竭。表现为呼吸抑制，呼吸节律和频率不规则，肺通气量减少。例如，浅而慢的呼吸或呼吸加强与减弱减慢交替出现，称为周期性呼吸 (periodic breathing)；如果呼吸逐渐增强、增快，再逐渐减弱、减慢与呼吸暂停交替出现，称为潮式呼吸或称陈—施呼吸 (Cheyne-Stokes respiration)；如果在一次或多次强呼吸后，继以长时间呼吸停止之后再次出现数次强的呼吸，称为间停呼吸或称比奥呼吸 (Biot's breathing)。

## 二、循环系统的变化

低张性缺氧引起的循环系统的代偿反应主要是心输出量增加、肺血管收缩、血流重新分布和毛细血管增生。

低张性缺氧时心输出量增加，虽然单位容积的血氧含量可能不增加，但供应组织细胞的血量增多，可提高组织的供氧量，对急性缺氧有一定的代偿意义。

心输出量增多的机制是：①心率加快。 $\text{PaO}_2$  降低引起胸廓运动增强，可刺激肺的牵张感受器，反射性地兴奋交感神经，使心率加快。以往认为心率加快是外周化学感受器反射性兴奋心血管中枢的结果。但实验证明，人为地控制动物的呼吸频率和深度不变，缺氧引起心率减慢。②回心血量增多。缺氧时胸廓运动幅度增大，也有利于增加回心血量，使心输出量增多。③心肌收缩力增加。 $\text{PaO}_2$  降低引起交感神经兴奋，儿茶酚胺释放增多，作用于心肌细胞  $\beta$ -肾上腺素受体，引起正性肌力作用。

肺循环的主要功能是使血液充分氧合，其循环的特点是低压低阻力。当某部分肺泡气  $\text{PO}_2$  降低时，可引起该部位肺小动脉收缩，使血流转向通气充分的肺泡，这是肺循环特有的生理现象，称为缺氧性肺血管收缩 (hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV)。急性缺氧引起的肺血管收缩是维持通气和血流比相适应的代偿性保护机制，主要涉及以下调节机制：①缺氧的直接作用。在肺动脉平滑肌有三种类型的钾通道：电压依赖性钾通道 ( $\text{K}_v$ )、 $\text{Ca}^{2+}$  激活型钾通道 ( $\text{K}_C$ ) 和 ATP 敏感性钾通道 ( $\text{K}_{ATP}$ )。细胞内钾离子经三种钾通道外流，引起细胞膜超极化，其中  $\text{K}_v$  是决定肺动脉平滑肌细胞静息膜电位的主要钾通道。急性缺氧可抑制  $\text{K}_v$  的功能，减少  $\text{K}_v$  信道开放，使钾离子外流减少，膜电位降低，引发细胞膜去极化，从而激活电压依赖性钙通道开放， $\text{Ca}^{2+}$  内流增多引起肺血管收缩，

即电压依赖性钾通道介导的细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  升高。应用钙通道阻断剂可减少肺血流量降低,提示钙内流介导氧分压降低引起的肺血管平滑肌收缩。②体液因素的作用。缺氧时肺血管内皮细胞、肺泡巨噬细胞、肥大细胞等合成和释放多种血管活性物质,其中包括血管紧张素 II (angiotensin, Ang II)、内皮素 (endothelin, ET) 和血栓素  $\text{A}_2$  (thromboxane  $\text{A}_2$ ,  $\text{TXA}_2$ ) 等缩血管物质,以及一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和前列环素 (prostacyclin,  $\text{PGI}_2$ ) 等扩血管物质。缺氧时以缩血管物质增多占优势,使肺小动脉收缩。③交感神经的作用。肺血管  $\alpha$ -肾上腺素受体密度较高,交感神经兴奋时肺小动脉收缩。

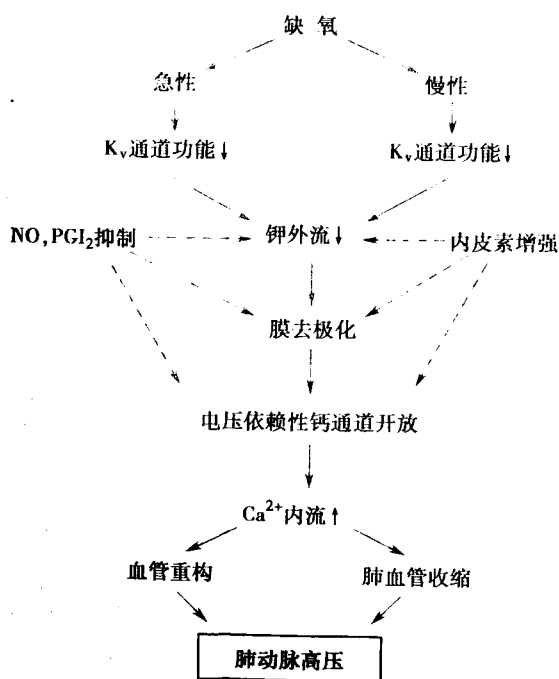
3. 血流重新分布 缺氧时心和脑供血量增多,而皮肤、内脏、骨骼肌和肾的组织血流量减少。例如,到达海拔 3000m 高地 12 小时后,脑血流量可增加 33%。血流重新分布的机制是:①器官物质代谢的不同。心和脑组织缺氧时生成了大量的乳酸、腺苷和  $\text{PGI}_2$  等扩血管物质,从而增加了心、脑主要生命器官的供血供氧量。②器官血管反应性不同。与肺血管不同,缺氧引起心、脑血管平滑肌细胞膜的  $\text{K}_{\text{Ca}}$  和  $\text{K}_{\text{ATP}}$  开放,钾外向电流增加,细胞膜超极化,  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞内减少,血管平滑肌松弛,血管扩张。③器官血管受体密度不同。由于不同器官血管的  $\alpha$ -肾上腺素受体密度的差异,其对儿茶酚胺的反应性不同。如皮肤、骨骼肌和肾脏的血管  $\alpha$ -肾上腺素受体密度高,对儿茶酚胺的敏感性较高,这些部位的血管收缩明显,供血量减少。

4. 组织毛细血管密度增加 长期缺氧时,细胞生成低氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 增多,可诱导血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等基因高表达,促使缺氧组织内毛细血管增生、密度增加,尤其是脑、心和骨骼肌的毛细血管增生明显。由于氧从血管内向组织细胞弥散的距离缩短,增加了组织的供氧量。

## (二) 损伤性变化

1. 肺动脉高压 与缺氧引起肺血管收缩的代偿反应不同,肺动脉高压的发生既是长期或慢性缺氧的结果,又是引起肺源性心脏病的重要原因。肺动脉高压的发生机制是:①慢性

阻塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 或久居高原者可引起长期肺泡气  $\text{PO}_2$  降低,导致缩交感神经兴奋和血管物质增多;②近年来研究发现  $\text{K}_{\text{Ca}}$  通道也介导慢性缺氧引起的肺动脉高压。长期缺氧可选择性抑制肺动脉  $\text{K}_{\text{Ca}}$  通道。亚单位 mRNA 和蛋白质的表达,促进血管平滑肌去极化,增加  $\text{Ca}^{2+}$  内流从而引起肺血管收缩 (而颈动脉和肠系膜动脉  $\text{K}_{\text{Ca}}$  通道 mRNA 的表达并无明显变化);③慢性缺氧引起的  $\text{Ca}^{2+}$  内流不但增加肺循环阻力,而且导致肺血管重塑 (remodeling),主要表现为血管平滑肌细胞和成纤维细胞的肥大和增生,血管壁中胶原和弹性纤维沉积,使血管壁增厚变硬,形成持续的肺动脉高压;④NO 和  $\text{PGI}_2$  在肺的扩血管作用至少在部分上是经由增强  $\text{K}_{\text{Ca}}$  和  $\text{K}_{\text{v}}$  的开放,促进钾外流,减少  $\text{Ca}^{2+}$  内流实现的 (图 5-2)。而内皮素等可抑制钾外流,促进  $\text{Ca}^{2+}$  内流,加重肺血管收缩和管壁硬化。慢性缺氧使肺小动脉持续收缩,导致肺循环阻



●图 5-2 缺氧性肺血管收缩的机制



力增加,以致右心室后负荷增加,久之造成肺源性心脏病、右心肥大甚至右心衰竭。

2. 心肌舒缩功能降低 严重缺氧可损伤心肌的收缩和舒张功能,但因同时存在的肺动脉高压,病人首先表现为右心衰竭,严重时出现全心衰竭。缺氧时心肌舒缩功能障碍的发生机制是:①缺氧使心肌 ATP 生成减少,能量供应不足;②ATP 不足引起心肌细胞膜和肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  转运功能障碍,使心肌  $\text{Ca}^{2+}$  转运和分布异常;③慢性缺氧时,红细胞代偿性增多,血液黏滞度增高,心肌射血阻力增大;④严重的心肌缺氧可造成心肌收缩蛋白的破坏,心肌挛缩或断裂,使心肌舒缩功能降低。

3. 心律失常 严重缺氧可引起窦性心动过缓、期前收缩,甚至发生心室颤动。严重的  $\text{PaO}_2$  降低可经颈动脉体反射性地兴奋迷走神经,导致窦性心动过缓。缺氧使细胞内外离子分布异常,心肌内  $\text{K}^+$  减少,  $\text{Na}^+$  增加,静息膜电位降低,心肌兴奋性和自律性增高,传导性降低,易发生异位心律和传导阻滞。

4. 回心血量减少 缺氧时细胞生成大量乳酸和腺苷等扩血管物质,使血液淤滞于外周血管。严重缺氧可直接抑制呼吸中枢,胸廓运动减弱,回心血量减少。回心血量减少又进一步降低心输出量,使组织的供血供氧量减少。

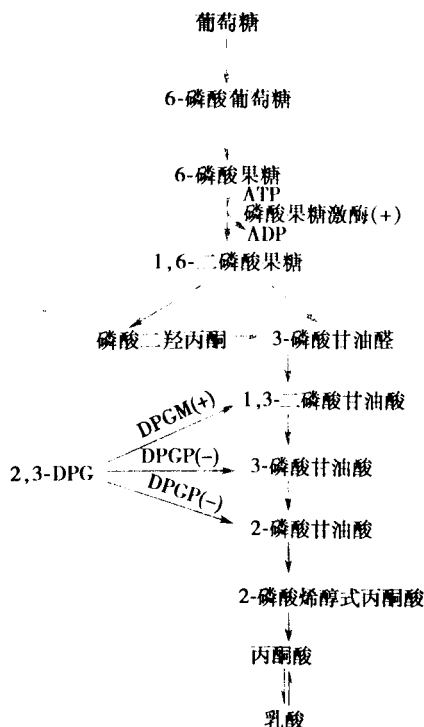
### 三、血液系统的变化

#### (一) 代偿性反应

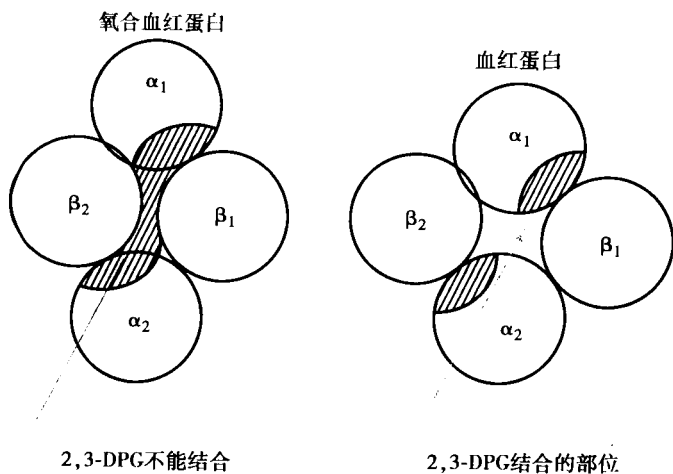
血液系统对缺氧的代偿是通过增加红细胞数量和氧解离曲线右移实现的。

1. 红细胞和血红蛋白增多 久居高原者红细胞和血红蛋白数量明显高于平原地区的居民,红细胞可达  $6 \times 10^{12}/\text{L}$ ,血红蛋白可达  $210\text{g}/\text{L}$ 。红细胞和血红蛋白增多的机制是:①慢性缺氧时红细胞增多主要是由于肾脏生成和释放促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 增加;②缺氧可使胞浆内 HIF-1 活性增高, HIF-1 与 EPO 基因 3' 端增强子结合,增强了 EPO 基因表达,使 EPO 增多;③EPO 分子量为 34000 的糖蛋白,能促进干细胞分化为原红细胞,并促进其分化、增殖和成熟,加速血红蛋白合成,使骨髓中的网织红细胞和红细胞释放入血。由于红细胞数量的增加,可升高血氧容量和动脉血氧含量,提高血液的携氧能力,增加组织供氧。

2. 2, 3-DPG 增多,红细胞释氧能力增强 2, 3-DPG 是红细胞内糖酵解过程的中间产物(一种不能透过红细胞的有机酸,图 5-3)。红细胞内 2, 3-DPG 虽然也能供能,但其主要功能是调节血红蛋白的运氧功能。缺氧时,红细胞内 2, 3-DPG 增加,使血红蛋白与氧的亲合力降低,氧解离曲线右移,有利于将结合的氧向细胞释放。缺氧时,红细胞内 2, 3-DPG 含量升高的机制是:①生成增加。缺氧时,氧合血红蛋白减少,脱氧血红蛋白增多。前者中央孔穴小,不能与 2, 3-DPG 结合;而後者的中央孔穴较大,可结合 2, 3-



●图 5-3 2, 3-DPG 的生成与分解



●图 5-4 2, 3-DPG 结合于血红蛋白分子的中央孔穴示意图

DPG (图 5-4), 故脱氧血红蛋白增多可引起红细胞内游离的 2, 3-DPG 减少, 使 2, 3-DPG 对磷酸果糖激酶和二磷酸甘油酸变位酶 (diphosphoglycerate mutase, DPGM) 的抑制作用减弱, 从而促进糖酵解, 使 2, 3-DPG 的生成增加。另外, 缺氧时代偿性肺通气量增加引起的呼吸性碱中毒, 以及脱氧血红蛋白略偏碱性, 致使 pH 增高, 进而激活磷酸果糖激酶使糖酵解过程加强, 可促进 2, 3-DPG 生成; ②分解减少。pH 增高可抑制 2, 3-DPG 磷酸酶 (2, 3-DPG phosphatase, 2, 3-DPGP) 的活性, 使 2, 3-DPG 分解减少。

当  $\text{PaO}_2$  在 80mmHg 以上时, 因处于氧解离曲线的平坦部分, 血红蛋白与氧的亲和力降低, 有利于向组织供氧, 具有代偿意义; 但当  $\text{PaO}_2$  降至 60mmHg 以下时, 因处于氧解离曲线陡直部分, 血红蛋白与氧的亲和力增加, 可促进肺部血液与氧的结合, 但却减少了血液向组织释氧的能力而失去代偿作用。

## (二) 损伤性变化

如果血液中红细胞过度增加, 可引起血液黏滞度增高, 循环阻力增大, 心脏的后负荷增高, 这是缺氧时发生心力衰竭的重要原因之一。在吸入气  $\text{PO}_2$  明显降低的情况下, 红细胞内过多的 2, 3-DPG 将妨碍血红蛋白与氧结合, 使动脉血氧含量过低, 供应组织的氧严重不足。

## 四、中枢神经系统的变化

大脑是一个“低储备、高供应、高消耗”的器官。脑重仅为体重的 2% 左右, 而脑血流量约占心输出量的 15%。脑所需能量主要是来自葡萄糖氧化, 脑耗氧量约为总耗氧量的 23%, 而脑内葡萄糖和氧的储备甚微, 一旦脑血流完全阻断, 数分钟内脑细胞即可发生不可逆损害, 但当完全脑缺血后 20s, ATP 急剧耗竭, 以致突触传递不能, 脑电图无反应; 所以脑对缺氧十分敏感。脑灰质比白质的耗氧量多 5 倍, 对缺氧的耐受性更差。正常人脑静脉血氧分压约为 34mmHg, 当降至 28mmHg 以下可出现精神错乱, 降至 19mmHg 以下可出现意识丧失, 降至 12mmHg 时将危及生命。缺氧可直接损害中枢神经系统的功能, 急性缺氧可出现头痛、情绪激动、思维力、记忆力、判断力降低或丧失以及运动不协调, 严重者可出现惊厥和昏迷。慢性缺氧时精神神经症状比较缓和, 表现有注意力不集中、易疲劳、嗜睡及精神抑郁等症状。

缺氧致中枢神经系统功能障碍与脑水肿和脑细胞受损有关。脑水肿的发生机制是: ①缺氧直接扩张脑血管, 增加脑血流量和脑毛细血管内压, 组织液生成增多; ②缺氧致代谢性酸中毒可增加毛细血管壁通透性, 造成间质性脑水肿; ③缺氧致 ATP 生成减少, 细胞膜钠泵功能障碍, 细胞内钠水潴留; ④脑充血和脑水肿使颅内压增高, 脑压高又可压迫脑血管加重脑缺血和脑缺氧, 形成恶性循环。缺氧时神经细胞膜电位降低, 神经介质



合成减少以及能量代谢障碍；离体实验证明，当 pH 从 7.0 降低到 6.0 时，脑脂质过氧化速率增加 10 倍，这些因素均可引起神经系统功能紊乱。

## 五、组织细胞的变化

在供氧不足的情况下，组织细胞可通过增强无氧酵解过程和提高利用氧的能力来获取维持生命活动所需的能量。

### 1. 细胞适应的生理表现

(1) 细胞利用氧的能力增强：慢性缺氧时，细胞内线粒体的数目和膜的表面积增加，呼吸链中的酶如琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶含量增多，酶活性增高，使细胞利用氧的能力增强。如胎儿在母体内处于相对缺氧的环境，其细胞线粒体的呼吸功能为成年者的 3 倍，于出生后 10~14 天，线粒体呼吸功能降至成年人水平。

(2) 糖酵解增强：磷酸果糖激酶是糖酵解的限速酶。缺氧时，ATP 生成减少，ATP/ADP 比值降低，可激活磷酸果糖激酶，使糖酵解增强，在一定程度上补偿能量的不足。

(3) 肌红蛋白增加：久居高原的人骨骼肌内肌红蛋白 (myoglobin, Mb) 含量增多。Mb 与血红蛋白的结构相似，但 Mb 与氧的亲合力明显高于血红蛋白。当  $PO_2$  为 10mmHg 时，血红蛋白的氧饱和度约为 10%，而 Mb 的氧饱和度可达 70%。因此，Mb 可从血液中摄取更多的氧，增加氧在体内的贮存。在  $PaO_2$  进一步降低时，Mb 可释放出一定量的氧供细胞利用 (图 5-5)。

(4) 低代谢状态：缺氧可使细胞的耗能过程减弱，如糖、蛋白质合成减少，离子泵功能抑制等，使细胞处于低代谢状态，减少能量的消耗，有利于在缺氧时的生存。

肺通气量及心输出量增加是急性缺氧时主要的代偿方式，但这些代偿活动本身增加了能量和氧的消耗。红细胞增加和组织利用氧的能力增强是慢性缺氧时的主要代偿方式，通过提高血液的携氧能力和更充分地利用氧，增加对缺氧的耐受性。由于其本身不增加耗氧，是较为经济的代偿方式。

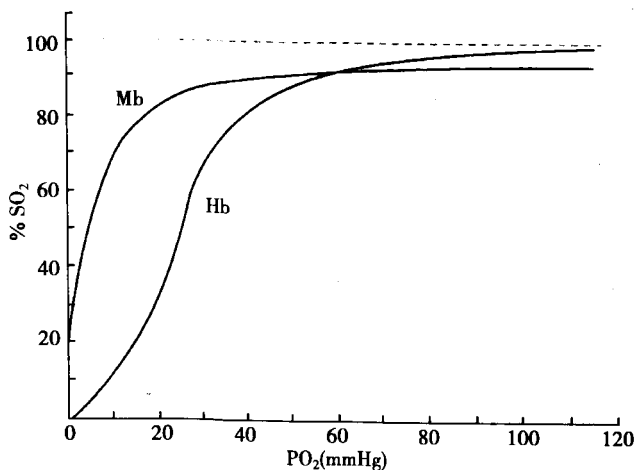


图 5-5 Hb、Mb 在 38°C 和 pH 7.40 条件下的氧解离曲线

缺氧时  
代偿反应的发生主要与神经体液机制有

关。如刺激颈动脉体化学感受器分泌神经介质，可引起反射性呼吸运动增强；而刺激肾小管间质细胞则产生 EPO，可使骨髓生成红细胞增多。在神经体液调节下，血管平滑肌细胞的舒缩反应，有助于血压的维持和血液的重新分布。作为发生在细胞内部的代偿反应，主要是基因表达水平的改变。缺氧一般可使大多数基因表达受抑制，RNA 和蛋白质合成减少；但机体为了在缺氧环境下继续生存，缺氧又能使某些基因的表达增强。这种因缺氧诱导的某些基因表达上调，是缺氧时细胞乃至机体代偿性变化的分子基础。缺氧时代偿性反应的分子机制主要是：

(1) 缺氧诱导表达的基因：已知缺氧可诱导细胞表达多种基因，已发现的缺氧诱导基因已达数十种。这些基因所编码的蛋白质主要与代偿反应有关，重要的有：①DNA 结合

蛋白，能反式调控基因表达的“转录因子” (transcription factor, TF)，如缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)、核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF $\kappa$ B) 等；②调节代偿反应的细胞因子，如调节红细胞生成的 EPO、调节血管增生的 VEGF 和促进血管收缩的 ET-1 等；③增强糖酵解的相关酶类，如磷酸果糖激酶 (PFK)、丙酮酸激酶 (PK) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 等；④其他代谢酶类，如参与儿茶酚胺合成的酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH)、参与氧自由基代谢的超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、参与 NO 合成的一氧化氮合酶 (NOS) 和参与高能磷酸化合物代谢的腺苷酸激酶 (adenylate kinase, AK) 等。

(2) 缺氧诱导基因表达的调控机制：缺氧时相关基因的诱导性表达受有关转录调节因子的调控。近年发现 HIF-1 在这些基因的诱导性表达调控中起重要作用。HIF-1 有  $\alpha$  和  $\beta$  两种亚单位，正常情况下 HIF-1 $\alpha$  合成后很快被修饰降解，因此 HIF-1 $\alpha$  仅存在于缺氧细胞核中；而 HIF-1 $\beta$  则存在于正常或缺氧细胞的胞浆及细胞核中。HIF-1 $\alpha$  在细胞缺氧应激时基因表达的调控机制是：①氧的缺乏可减少羟化酶对 HIF-1 $\alpha$  的翻译后修，从而使 HIF-1 $\alpha$  蛋白的稳定性和转录激活能力上调；②由于降解被抑制，使 HIF-1 $\alpha$  在细胞质内积聚；增多的 HIF-1 $\alpha$  与 HIF-1 $\beta$  形成异二聚体，随即从胞质向核内转移，并与其目标基因增强子中的特异序列结合，从而增强该基因的表达；③缺氧时通过信号转导和 HIF-1 的转录调控即可增强 EPO 的表达。在 EPO 和 VEGF 等缺氧诱因的启动子或增强子中，均存在能被 HIF-1 识别和结合的特异序列。HIF-1 $\alpha$  被羟化酶的翻译后修饰已被确认为细胞内受缺氧调控的主要机制，已证实 HIF-1 在产前子痫、宫内发育延迟、缺氧介导的肺动脉高压和癌症的发生中也起重要作用；心肌和视网膜缺血时，HIF-1 通过激活 VEGF 基因转录而促进病变部位的血管新生；HIF-1 也参与脑缺血时的预适应保护反应 (图 5-6)。

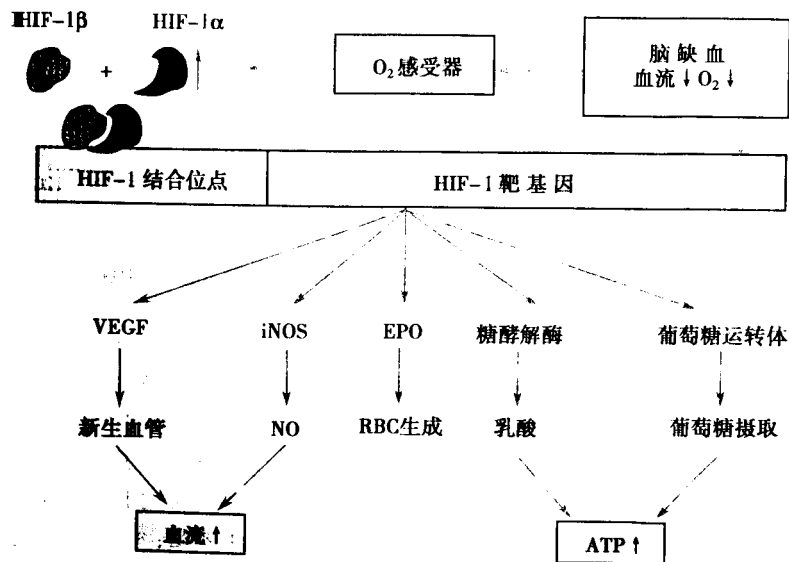
## (二、损伤性变化)

缺氧性细胞损伤主要包括细胞膜、线粒体及溶酶体损伤三方面的改变。

1. 细胞膜的损伤 一般而言，细胞膜是细胞缺氧最早发生损伤的部位。在细胞内 ATP 含量降低前，细胞膜电位已经开始下降，主要是因为细胞膜离子泵功能障碍、膜通透性增加、膜流动性下降和膜受体功能障碍。细胞膜的损伤的机制是：

(1) 钠离子内流：Na<sup>+</sup> 内流使细胞内 Na<sup>+</sup> 浓度升高，可激活钠泵增加 Na<sup>+</sup> 排出，从而消耗 ATP，这又进一步增强线粒体氧化磷酸化过程。严重缺氧时，ATP 生成减少，使钠泵功能障碍，细胞内 Na<sup>+</sup> 增多，促进细胞内钠水滞留。

(2) 钾离子外流：细胞膜通透性增加，细胞内 K<sup>+</sup> 顺浓度差流出细胞，使细胞外 K<sup>+</sup> 浓度升高。细胞内 K<sup>+</sup> 缺乏，影响合成代谢和酶的功能。



●图 5-6 缺氧时 HIF 表达的调控机制





(3) 钙离子内流：因细胞膜通透性增加，细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  顺浓度差进入细胞内。细胞膜钙泵和肌浆网钙摄取均是水解 ATP 的主动转运过程。缺氧时  $\text{Ca}^{2+}$  转运出细胞减少，被肌浆网摄取减少，均造成细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高。 $\text{Ca}^{2+}$  增加可激活磷脂酶促进膜磷脂降解，进一步损伤细胞膜和细胞器膜； $\text{Ca}^{2+}$  进入线粒体形成不溶性磷酸钙，加重 ATP 生成不足；细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加还可以增强  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性蛋白激酶的活性，促进氧自由基生成，进而引起自由基对细胞的损伤。

2. 线粒体的损伤 细胞内的氧有 80%~90% 在线粒体内用于氧化磷酸化生成 ATP，仅有 10%~20% 在线粒体外用于生物合成、降解及生物转化作用等。轻度缺氧或缺氧早期，线粒体的呼吸功能代偿性增强。严重缺氧时，首先影响线粒体外的氧利用，使神经介质的生成和生物转化过程抑制。线粒体损伤的机制是：

(1) 氧化应激 (oxidative stress)：缺氧可使线粒体出现线粒体单价电子渗漏 (univalent leak)、毛细血管内皮细胞内黄嘌呤脱氢酶 (xanthine dehydrogenase, XD) 转化为黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 以及中性粒细胞出现“呼吸爆发” (respiratory burst)，所产生的大量氧自由基可诱发膜脂质过氧化反应而破坏生物膜的结构和功能。

(2) 钙稳态紊乱：缺氧时，胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载可触发线粒体摄取  $\text{Ca}^{2+}$ ，使  $\text{Ca}^{2+}$  在线粒体内聚集并形成磷酸钙沉淀，抑制氧化磷酸化作用，ATP 形成减少； $\text{Ca}^{2+}$  能激活多种钙依赖型降解酶，如磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 和磷脂酶  $\text{A}_2$  (phospholipase  $\text{A}_2$ ,  $\text{PLA}_2$ )、蛋白酶、核酸内切酶等，从而影响细胞的结构和功能。

(3) 线粒体结构受损：当线粒体的  $\text{PO}_2$  降低到临界点 1mmHg 时，可抑制线粒体内脱氢酶的功能，ATP 生成进一步减少。严重缺氧时，除线粒体功能障碍外，还可见结构损伤，表现为线粒体肿胀、嵴断裂崩解、钙盐沉积、外膜破裂和基质外溢。

3. 溶酶体的损伤 酸中毒和钙超载可激活磷脂酶，分解膜磷脂，使溶酶体膜的稳定性降低，通透性增高，严重时溶酶体膜可以破裂。溶酶体内蛋白水解酶逸出引起细胞自溶；溶酶体酶进入血液循环可破坏多种组织，造成广泛的细胞损伤。

## 第四节 缺氧治疗的病理生理学基础

去除病因或消除缺氧的原因是缺氧治疗的关键一环。如改善肺的通气和换气功能；应用亚甲蓝和维生素 C 等还原剂促进高铁血红蛋白还原；对先天性心脏病病人，应及时进行手术治疗；对急性组织性缺氧的患者，应及时解毒。

吸氧是治疗缺氧的基本方法，对各种类型的缺氧均有一定疗效，但因缺氧的类型不同，氧疗的效果有较大差异。由于吸氧可提高肺泡气  $\text{PO}_2$  并促进氧向血液的弥散，从而提高  $\text{PaO}_2$  和血氧饱和度，增加动脉血氧含量；因此吸氧是治疗低张性缺氧患者最有效的方法。高原肺水肿患者吸入纯氧具有特殊的疗效，吸氧后数小时至数日，肺水肿症状可显著缓解，肺部体征随之消失。对伴有由右至左分流的病人，因吸入的氧无法与流入左心的静脉血液起氧合作用，一般吸氧对改善缺氧的作用不明显。

正常情况下，组织从每 100ml 血液中平均摄取 5ml 氧，所以吸入高压氧对  $\text{PaO}_2$  正常的缺氧病人可通过增加溶解氧量改善对组织的供氧。血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧的共同特点是  $\text{PaO}_2$  和动脉血氧饱和度正常，吸入高浓度氧虽然可以提高  $\text{PaO}_2$ ，但与血红蛋白结合的氧增加很有限，主要增加的是物理溶解在血浆内的氧量。此外，对一氧化碳中毒的患者， $\text{PaO}_2$  增高后，氧可与一氧化碳竞争与血红蛋白结合，从而加速一氧化碳与血红蛋白解离，有较好的疗效。组织中毒性缺氧的主要问题是细胞利用氧障碍，解除呼吸链酶的抑制是治疗的关键。此时组织供氧多正常，但氧疗可提高血液和组织之间  $\text{PO}_2$  梯

度, 增加氧向组织弥散, 可有一定治疗作用。

值得注意的是, 当吸入性  $PO_2$  过高时, 活性氧产生增加, 反可引起组织、细胞损伤, 称为氧中毒 (oxygen intoxication)。氧中毒的发生取决于  $PO_2$  而不是氧浓度。吸入性  $PO_2$  过高时, 由于血液与组织、细胞之间的  $PO_2$  差增大, 氧的弥散加速, 组织细胞因获得氧过多而中毒。一般认为氧中毒时细胞受损的机制与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的毒性作用有关。

(李树清)

#### 参考文献

1. 吴立玲. 缺氧. 见: 金惠铭, 主编. 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2003, 76-87.
2. 范乐明. 缺氧. 见: 金惠铭, 主编. 病理生理学. 上海: 复旦大学出版社, 2005, 216-230.
3. Hida W, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: recent advances in pathophysiology and management. *Respirology*, 2002, (7): 3-13.
4. Bartsch P, et al. Update: highaltitude pulmonary edema. *Adv Exp Med Biol*, 2001, (502): 89-106.
5. Bergeron M, Gidday JM, Yu AY, et al. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain. *Ann Neurol*, 2000, 48 (3): 285-296.
6. Hausenloy DJ, Yellon DM. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning. *Cardiovascular Research*, 2006, 70: 240-253.
7. Szocs K. Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance. *Gen Physiol Biophys*, 2004, 23: 265-295.
8. Sharp FR, Lu A, Tang Y, et al. Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000, 1011-1032.

人和哺乳类动物都具有相对稳定的体温，以适应正常生命活动的需要。而体温的相对稳定是在体温调节中枢的调控下实现的。

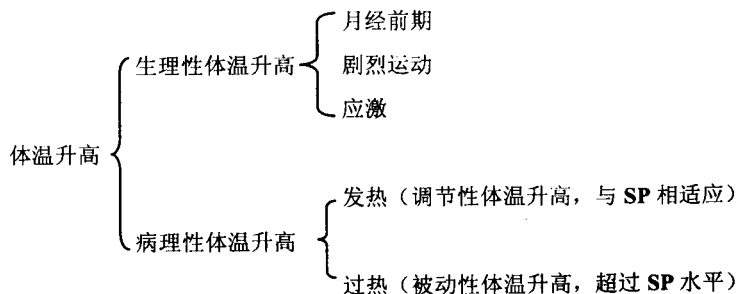
体温调节的高级中枢位于视前区下丘脑前部（preoptic anterior hypothalamus, POAH），而延髓、脊髓等部位也对体温信息有一定程度的整合功能，被认为是体温调节的次级中枢所在。另外，大脑皮层也参与体温的行为性调节。至于体温中枢的调节方式，目前大多仍以“调定点（set point, SP）”学说来解释。

正常成人体温维持在  $37^{\circ}\text{C}$  左右，一昼夜上下波动不超过  $1^{\circ}\text{C}$ 。个体间差异一般也在  $1^{\circ}\text{C}$  左右的范围内。当一个人处在极端气温（严寒或酷热）中时，体温的变化也很少超过  $0.6^{\circ}\text{C}$ 。当由于致热原的作用使体温调定点上移而引起调节性体温升高时，就称之为发热（fever）。

发热不是体温调节障碍，而是将体温调节到较高水平。体温升高也不都是发热，它可分为调节性体温升高和非调节性体温升高，前者即发热。发热时体温调节功能仍正常，只不过是调定点上移，体温调节在高水平上进行而已。非调节性体温升高时调定点并未发生移动，而是由于体温调节障碍（如体温调节中枢损伤），或散热障碍（皮肤鱼鳞病和环境高温所致中暑等）及产热器官功能异常（甲状腺功能亢进）等，体温调节机构不能将体温控制在与调定点相适应的水平上，是被动性体温升高（非调节性体温升高）。故把这类体温升高称为过热（hyperthermia）。

除上述体温升高以外，某些生理情况也会出现体温升高，如剧烈运动、月经前期、心理性应激等，由于它们属于生理性反应，故称之为生理性体温升高（图 6-1），但也有学者将其称之为非病理性发热。

发热不是独立的疾病，而是多种疾病的重要病理过程和临床表现，也是疾病发生的重要信号。在整个病程中，体温曲线变化往往反映病情变化，对判断病情、评价疗效和估计预后，均有重要参考价值。



●图 6-1 体温升高的分类（SP：调定点）



## 第二节 病因和发病机制

### 一、发热激活物

通常,发热是由发热激活物作用于机体,激活产内生致热原细胞产生和释放内生致热原(endogenous pyrogen, EP),再经一些后继环节引起体温升高。发热激活物又称EP诱导物,包括外致热原(exogenous pyrogen)和某些体内产物。

#### (一) 外致热原

来自体外的致热物质称为外致热原。

##### 1. 细菌

(1) 革兰氏阳性细菌:此类细菌感染是常见的发热的原因。主要有葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌,白喉杆菌和枯草杆菌等。这类细菌除了全菌体致热外,其代谢产物也是重要的致热物质,如葡萄球菌释放的可溶性外毒素、A族链球菌产生的致热外毒素以及白喉杆菌释放的白喉毒素等。此外,从革兰氏阳性细菌断裂的细胞壁碎片中还能找到致热性物质。如葡萄球菌和链球菌的细胞壁匀浆经一定方法提取,可获得一种肽聚糖(peptidoglycan),具有致热性。用溶菌酶处理能使其失去致热性。近期的研究表明,肽聚糖能通过CD14依赖的信号途径激活单核细胞分泌致热性细胞因子。

(2) 革兰氏阴性细菌:典型菌群有大肠杆菌、伤寒杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌、痢疾志贺氏菌等。这类菌群的致热性除全菌体和细胞壁中所含的肽聚糖外,最突出的是其细胞壁中所含的内毒素(endotoxin, ET)。ET的主要成分为脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),具有高度水溶性,是效应很强的发热激活物,常掩蔽了全菌体被吞噬的致热效应。ET是所有革兰氏阴性细菌细胞壁的组成部分。它包含于细胞壁的最外层,附着于肽聚糖,可能有特异的脂蛋白分子穿插于LPS与肽聚糖之间。LPS分子包含三个基本亚单位:①O-多糖(或O-特异侧链);②R-核心(或核心多糖);③脂质部分。LPS的脂质部分可被酸性水解分离,A段是脂溶性部分,称为脂质A(lipid A)。

ET是最常见的外致热原,耐热性高(一般需干热160℃2小时才能灭活),普通方法难以清除,是血液制品和输液过程中的主要污染物。ET无论是体内注射或体外与产EP细胞一起培养,都可刺激EP的产生和释放,这可能是其主要致热方式。虽然有人观察到,大剂量ET静脉注射时可以通过血脑屏障,但多数持否定态度。ET反复注射可致动物产生耐受性,即连续数日注射相同剂量的ET,发热反应逐渐减弱。

(3) 分枝杆菌:典型菌群为结核杆菌。其全菌体及细胞壁中所含的肽聚糖、多糖和蛋白质都具有致热作用。结核病是伴有发热的典型临床疾病。结核杆菌活动性感染者多数有明显发热和盗汗,且往往在其他临床症状之前出现。

2. 病毒 病毒感染是人体常见的传染病。常见的有流感病毒、严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)病毒、麻疹病毒、柯萨奇病毒等。流感和SARS等病症,最主要的症状之一就是发热。给动物静脉内注射病毒在引起发热的同时循环血中出现EP;将白细胞与病毒在体外一起培育也可产生EP。病毒是以其全病毒体和其所含的血细胞凝集素致热。流感病毒尚含有一种毒素样物质,也可引起发热。病毒反复注射也可导致动物产生耐受性。

3. 真菌 许多真菌感染引起的疾病也伴有发热。如白色念珠菌感染所致的鹅口疮、肺



炎、脑膜炎；组织胞浆菌、球孢子菌和副球孢子菌引起的深部感染；新型隐球菌所致的慢性脑膜炎等。动物实验中还发现，无致病性的酵母菌也可引起发热。真菌的致热因素是全菌体及菌体内所含的荚膜多糖和蛋白质。

③ 螺旋体 螺旋体感染也是引起发热的原因之一。常见的有钩端螺旋体，回归热螺旋体和梅毒螺旋体。钩端螺旋体引起钩体病，主要表现是发热、头痛、乏力。钩体内含有溶血素和细胞毒因子等。回归热螺旋体感染致回归热，表现为周期性高热、全身疼痛和肝脾肿大，此螺旋体的代谢裂解产物入血后引起高热。梅毒螺旋体感染后可伴有较低的发热，可能是螺旋体内所含的外毒素所致。

④ 疟原虫 疟原虫感染人体后，其潜隐子进入红细胞并发育成裂殖子，当红细胞破裂时，大量裂殖子和代谢产物（疟色素等）释放入血，引起高热。

#### （二）非感染性致热原

① 抗原抗体复合物 实验证明，抗原抗体复合物对产 EP 细胞有激活作用。有人用牛血清白蛋白致敏家兔，然后将其血清转移给正常家兔，再用特异性抗原攻击受血动物，可引起后者明显的发热反应。但牛血清白蛋白对正常家兔无致热作用。这表明抗原抗体复合物可能是产 EP 细胞的激活物。

② 类固醇 体内某些类固醇（steroid）产物有致热作用，睾丸酮的中间代谢产物——本胆烷醇酮（etiocholanolone）是其典型代表。石胆酸也有类似作用。实验证明，将本胆烷醇酮给人体肌肉注射时，可引起明显的发热反应。人体白细胞与本胆烷醇酮一起培育，经几小时激活也能产生和释放 EP。给人体肌注本胆烷醇酮，引起发热的潜伏期约 8~12 小时，然后体温骤升，伴有寒战、肌痛、头痛并偶有呕吐。发热高峰在注射后 12~16 小时达到，24 小时退热。尤其受到注意的是，本胆烷醇酮并不引起家兔、狗、猫、豚鼠、小鼠甚至猴的发热反应。

某些周期性发热的病人，常找不到原因，而血浆中的本胆烷醇酮的浓度有所增高，有人认为其可能与这类发热有关。

此外，还有尿酸结晶等对产 EP 细胞也有一定的激活作用。

## 二、内生致热原

产 EP 细胞在发热激活物的作用下，产生和释放的能引起体温升高的物质，称之为内生致热原。

#### （一）白细胞致热原

1948 年，Beeson 从正常家兔无菌性腹腔渗出液粒细胞中获得一种物质，将其给正常家兔静脉注射后 10~15min 体温开始上升，1 小时前后达高峰。由于其来自白细胞，故称其为白细胞致热原（leukocyte pyrogen, LP）。1955 年，Atkins 和 Wood 证明，在注射了 ET 的家兔循环血中出现一种与 LP 有同样特性的致热物质。因其来自体内，所以称其为内生致热原。后来的研究证实，LP 与 EP 是同一种物质。随着研究的深入，现已有多种具有类似作用的内源性致热物质被发现，它们都是产 EP 细胞（能够产生和释放 EP 的细胞）在发热激活物的作用下所释放的产物，故统称之为 EP，现分述如下：

① 白细胞介素-1 早期发现的 LP 或 EP 实际上主要是白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1）。IL-1 是由单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、星状细胞、角质细胞及肿瘤细胞等多种细胞在发热激活物的作用下所产生的多肽类物质，目前已发现其有两种亚型：IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ 。IL-1 $\alpha$  是酸性蛋白质，其基因编码的多肽前体分子分子量是 31 000，成熟型分子量为 17 000；IL-1 $\beta$  是中性蛋白质，其基因编码的多肽前体分子分子量为 31 000，成熟型分子

量为 17 500。IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  二者虽然仅有 26% 的氨基酸序列相同, 但都作用于相同的受体, 有相同的生物学活性。IL-1 受体广泛分布于脑内, 但密度最大的区域位于最靠近体温调节中枢的下丘脑外侧。实验中发现, IL-1 对体温中枢的活动有明显的影响。用电泳法将提纯的 IL-1 导入大鼠的视前区下丘脑前部 (preoptic anterior hypothalamus, POAH), 能引起热敏神经元的放电频率下降、冷敏神经元放电频率增加, 这些反应可被水杨酸钠 (解热药) 阻断。IL-1 给鼠、家兔等动物静脉内注射均可引起典型的发热反应, 50ng/(kg·周) 就可引起体温升高 0.5℃ 以上, 大剂量可引起双相热。在 ET 引起发热的动物, 循环血内也有大量 IL-1 出现。IL-1 不耐热, 70℃ 30min 即丧失活性。

2. 肿瘤坏死因子 许多研究表明, 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 也是重要的 EP 之一。据报道, 多种外致热原, 如葡萄球菌、链球菌、内毒素等都可诱导巨噬细胞、淋巴细胞等产生和释放 TNF。TNF 也具有许多与 IL-1 相类似的生物学活性。TNF 也有两种亚型: TNF $\alpha$  和 TNF $\beta$ , 现在都能人工重组。重组的人 TNF $\alpha$  (rhTNF $\alpha$ ) 由 157 个氨基酸组成, 分子量为 17 000, rhTNF $\beta$  由 171 个氨基酸组成, 分子量为 25 000。二者有相似的致热活性。TNF 也不耐热, 70℃ 30min 失活。将 TNF 给家兔、大鼠等动物静脉内注射可引起明显的发热反应, 并可被环加氧酶抑制剂布洛芬阻断。一般剂量 TNF $\alpha$  (50~200ng/kg·周) 给家兔静脉注射仅引起单相热, 大剂量 10 $\mu$ g/(kg·周) 可引起双相热。像 IL-1 一样, 给动物脑室内注射 TNF 同样可以引起明显的发热反应, 并且伴有脑室内 PGE 含量的升高。另外, TNF $\alpha$  在体内和体外都能刺激 IL-1 $\beta$  的产生, IL-1 也可诱导 TNF $\alpha$  的产生。

近期利用 TNF 受体基因敲除小鼠进行实验发现, 与野生型小鼠相比, 这种小鼠对大剂量 LPS 产生更加强烈的发热反应, 其增强的发热反应与小鼠血浆中 IL-10 含量的降低明显相关。这些实验资料提示, 在 LPS 性发热反应中, 内源性 IL-10 可能介导 TNF 的解热作用。因此, TNF $\alpha$  本身可能是一种内生致热原, 但它同时可以诱生 IL-10 发挥解热作用。

3. 干扰素 干扰素 (interferon, IFN) 是一种具有抗病毒、抗肿瘤作用的蛋白质, 主要由白细胞所产生, 有多种亚型, 与发热有关的是 IFN $\alpha$  和 IFN $\gamma$ 。提纯的和人工重组的 IFN 在人和动物都具有一定的致热效应, 同时还可引起脑内或组织切片中前列腺素 E 含量升高。它所引起的发热反应也有剂量依赖性, 可被前列腺素合成抑制剂阻断。与 IL-1 和 TNF 不同的是, IFN 反复注射可产生耐受性。IFN 不耐热, 60℃ 40min 可灭活。目前认为 IFN 也是 EP 之一。

IFN 三种亚型的分型取决于氨基酸序列和抗原结构的不同。IFN $\beta$  与 IFN $\alpha$  有明显的氨基酸同源性, 但 IFN $\beta$  对人体的致热性低于 IFN $\alpha$ 。IFN $\gamma$  不同于 IFN $\alpha$ , 只有大约 17% 的同源性, 虽然对人体有致热性, 但作用方式可能不同。有的学者报道 IFN $\gamma$  能诱生 IL-1, 但此作用可能是间接的, 即 IFN $\gamma$  促进了 LPS 诱生 IL-1。

4. 白细胞介素-6 白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 是一种由 184 个氨基酸组成的蛋白质, 分子量为 21000, 是由单核细胞、成纤维细胞和内皮细胞等分泌的细胞因子, ET、病毒、IL-1、TNF、血小板生长因子等都可诱导其产生和释放。

由于 IL-6 能引起各种动物的发热反应, 也被认为是 EP 之一, 但作用弱于 IL-1 和 TNF。不少研究证明, 给兔、鼠静脉或脑室内注射 IL-6, 可致体温明显升高, 布洛芬或吲哚美辛可阻断其作用; 在鼠和兔等动物发热期间, 血浆或脑脊液中 IL-6 的活性均见增高。Kluger 还观察到, 用 IL-1 $\beta$  抗血清阻断 LPS 性发热的同时, 也抑制了血浆中 IL-6 的增多。TNF $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  都能诱导 IL-6 的产生, 而 IL-6 则下调 TNF $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达。

近来有学者报道, 脑组织也能产生 IL-6, 并提出脑内 IL-6 在发热发展中的作用, 可

能比血浆 IL-6 更加重要。在小鼠发生病毒性脑膜炎、脑炎以及自身免疫性脑脊髓炎时,脑脊液中的 IL-6 明显增多,这些感染都直接涉及中枢神经系统。Kluger 等给大鼠腹腔注射致热剂量的 LPS,脑脊液中 IL-6 浓度明显增高;给大鼠脑室内注射 IL-6,也能引起发热,不过所需剂量要高于 LPS 发热时脑脊液中能测出的 IL-6 的浓度。

IL-6 基因定位于第 7 号染色体。蛋白激酶 C 激活途径和 cAMP 依赖途径对 IL-6 基因表达有重要调节作用。在 IL-6 作用的靶细胞上均有 IL-6 受体,其由两条肽链组成,一条是分子量约为 8 000 的配基结合部分,另一条是负责信号转导的跨膜蛋白 gp130。IL-6 与配基结合部分结合后 gp130 即被活化,使信号向细胞内转导。

近年的研究表明,白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 也可以诱导发热,但发热反应出现比较晚,大约在给药后 (人) 3~4 小时,并伴有血浆 C-反应蛋白、ACTH、催乳素和生长激素水平的升高。IL-2 可以诱导人单核细胞产生 TNF 和 IFN- $\gamma$ 。根据这些发现,有人认为 IL-2 可能是通过其他 EP 间接引起发热,其本身不是一个真正的 EP,更有可能是一个激活物。

此外,巨噬细胞炎症蛋白-1 (macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)、睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 以及内皮素 (endothelin) 等也被认为与发热有一定的关系,但还缺乏较系统的研究。

## (二) 内生致热原的产生和释放

内生致热原的产生和释放是一个复杂的细胞信息传递和基因表达调控的过程。这一过程包括产 EP 细胞的激活、EP 的产生和释放。

所有能够产生和释放 EP 的细胞都称之为产 EP 细胞,包括单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、淋巴细胞、星状细胞以及肿瘤细胞等。当这些细胞与发热激活物如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 结合后,即被激活,从而启动 EP 的合成。目前的研究认为,LPS 激活细胞有两种方式:在上皮细胞和内皮细胞首先是 LPS 与血清中 LPS 结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP) 结合,形成复合物,然后 LBP 将 LPS 转移给可溶性 CD14、(sCD14),形成 LPS-sCD14 复合物再作用于细胞上受体,使细胞活化。而在单核/巨噬细胞则 LPS 与 LBP 形成复合物后,再与细胞表面 CD14 (mCD14) 结合,形成三重复合物,从而启动细胞内激活。较大剂量的 LPS 可不通过 CD14 途径直接激活单核巨噬细胞产生 EP。

LPS 信号转入细胞内可能尚须另外一种跨膜蛋白 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 参与。TLR 将信号通过类似 IL-1 受体活化的信号转导途径,激活核转录因子 (NF- $\kappa$ B),启动 IL-1、TNF、IL-6 等细胞因子的基因表达、合成内生致热原。EP 在细胞内合成后即可释放入血。

# 三、发热时的体温调节机制

## (一) 体温调节中枢

目前一般认为体温调节中枢位于 POAH,该区含有温度敏感神经元,对来自外周和深部温度信息起整合作用。损伤该区可导致体温调节障碍。将致热原或发热介质微量注射于 POAH 可引起明显的发热反应,在发热时该部位可测到显著升高的发热介质。而另外一些部位,如中杏仁核 (medial amygdaloid nucleus, MAN)、腹中膈 (ventral septal area, VSA) 和弓状核,则对发热时的体温产生负向影响。目前倾向于认为,发热时的体温调节涉及中枢神经系统的多个部位。李楚杰等在此基础上提出了发热体温正负调节学说,认为发热体温调节中枢可能由两部分组成,一个是正调节中枢,主要包括 POAH 等,另一个是负调



节中枢,主要包括 VSA、MAN 等。当外周致热信号通过这些途径传入中枢后,启动体温正负调节机制,一方面通过正调节介质使体温上升,另一方面通过负调节介质限制体温升高。正负调节相互作用的结果决定调定点上移的水平及发热的幅度和时程。因此,发热体温调节中枢是由正、负调节中枢构成的复杂的功能系统。传统上把发热体温调节中枢局限于 POAH 的观点应予修正。

### (二) 致热信号传入中枢的途径

血液循环中产生的 EP,能否或怎样进入脑内到达体温调节中枢引起发热,目前认为可能存在几种途径:

1 EP 通过血脑屏障转运入脑 这是一种较直接的信号传递方式。研究中观察到,在血脑屏障的毛细血管床部位分别存在有 IL-1、IL-6、TNF 的可饱和转运机制,推测其可将相应的 EP 特异性地转运入脑。另外,作为细胞因子的 EP 也可能从脉络丛部位渗入或者易化扩散入脑,通过脑脊液循环分布到 POAH。但这些推测还缺乏有力的证据,需待进一步证实。

2 EP 通过终板血管器经体温调节中枢 终板血管器 (organum vasculosum laminae terminalis, OVLT) 位于视上隐窝上方,紧靠 POAH,是血脑屏障的薄弱部位。该处存在有孔毛细血管,对大分子物质有较高的通透性。EP 可能由此入脑。但也有人认为,EP 并不直接进入脑内,而是被分布在此处的相关细胞 (巨噬细胞、神经胶质细胞等) 膜受体识别结合,产生新的信息 (发热介质等),将致热原的信息传入 POAH。

3 EP 通过迷走神经传入中枢 最近的研究发现,细胞因子可刺激肝巨噬细胞周围的迷走神经将信息传入中枢,切除膈下迷走神经 (或切断迷走神经肝支) 后腹腔注射 IL-1,或静脉注射 LPS 不再引起发热。因为肝迷走神经节旁神经上有 IL-1 受体,肝脏 Kupffer 细胞又是产生这类因子的主要细胞。因此,是否存在肝脏产生的化学信号激活迷走神经从而将发热信号传入中枢的机制,有待进一步研究。

### (三) 发热介质研究

大量的研究证明:EP 无论以何种方式入脑,但它们仍然不是引起调定点上升的最终物质,EP 可能是首先作用于体温调节中枢,引起发热中枢介质的释放,继而引起调定点的改变。发热中枢介质可分为两类:正调节介质和负调节介质。

#### 1 正调节介质

(1) 前列腺素 E (prostaglandin E, PGE): 实验中将 PGE 注入猫、鼠、兔等动物脑室内引起明显的发热反应,体温升高的潜伏期比 EP 短,同时还伴有代谢率的改变,其致热敏感点在 POAH; EP 诱导的发热期间,动物脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 中 PGE 水平也明显升高。PGE 合成抑制剂如阿司匹林、布洛芬等都具有解热作用,并且在降低体温的同时,也降低了 CSF 中 PGE 浓度。在体外实验中,ET 和 EP 都能刺激下丘脑组织合成和释放 PGE。

上述资料有力地支持 PGE 作为发热介质,但也有学者提出作为 PGE 前体的花生四烯酸比 PGE 更有可能是发热介质。其是 PGE 的前体物质,致热作用不受 PGE 拮抗剂和水杨酸类药物的影响。事实证明,多种动物脑室内给予花生四烯酸可以引起明显发热。

(2)  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  比值: 早在 20 世纪 20 年代学者们就已注意到某些无机离子注入脑内能影响动物体温。30 年代初,Hasama 比较系统地观察了各种离子对体温的影响,发现  $\text{Mg}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  引起体温下降,  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ba}^{2+}$  引起体温升高。70 年代以来,研究主要集中在  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  两种离子上,逐渐摒弃了其他离子调节体温的可能性。

实验显示,给多种动物脑室内灌注  $\text{Na}^+$  使体温很快升高,灌注  $\text{Ca}^{2+}$  则使体温很快下降;降钙剂 (EGTA) 脑室内灌注也引起体温升高。在用标记的  $^{24}\text{Na}^+$  和  $^{45}\text{Ca}^{2+}$  灌注猫脑室





的研究中还发现,在致热原性发热期间, $^{45}\text{Ca}^{2+}$ 流向 CSF,而 $^{22}\text{Na}^{+}$ 则被保持在脑组织中。这些研究资料表明: $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 比值改变在发热机制中可能担负着重要的中介作用,EP 可能先引起体温中枢内 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 比值的升高,再通过其它环节促使调定点上移。

李楚杰等的研究表明, $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 比值改变不直接引起调定点上移;而是通过另一介质起作用。用降钙剂 EGTA 灌注家兔侧脑室引起发热时,CSF 中 cAMP 含量明显升高;预先灌注  $\text{CaCl}_2$  可阻止 EGTA 的致热作用,同时也抑制 CSF 中 cAMP 的增高。他们还发现, $\text{CaCl}_2$  对 LP 和 ET 性发热也有类似的作用,而且 CSF 中 cAMP 含量升高被抑制的程度与体温上升被抑制的程度呈明显正相关。因此指出:  $\text{EP} \rightarrow \text{下丘脑 } \text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+} \uparrow \rightarrow \text{cAMP} \uparrow \rightarrow \text{调定点上移}$  可能是多种致热原引起发热的重要途径。

(3) 环磷酸腺苷 (cAMP): 50 年代末一些学者们注意到咖啡因和茶碱通过某种中枢机制引起体温升高,后来发现这些药物能增加脑组织内 cAMP 浓度,体温升高可能与此有关。目前已有越来越多的事实支持 cAMP 作为重要的发热介质: ①外源性 cAMP (二丁酰 cAMP, Db-cAMP) 注入猫、兔、鼠等动物脑室内迅速引起发热,潜伏期明显短于 EP 性发热。②Db-cAMP 的中枢致热作用可被磷酸二酯酶抑制剂 (减少 cAMP 分解) ZK62711 和茶碱所增强,或被磷酸二酯酶激活剂 (加速 cAMP 分解) 尼克酸减弱。腺苷酸环化酶抑制剂 (抑制 cAMP 生成) 苏林金杆菌外毒素对外源性 cAMP 引起的发热没有影响,但能减弱致热原和 PGE 引起的发热。③在 ET、葡萄球菌、病毒、EP 以及 PGE 诱导的发热期间,动物 CSF 中 cAMP 均明显增高,后者与发热效应呈明显正相关。但高温引起的过热期间 (无调定点的改变),CSF 中 cAMP 不发生明显的改变。④ET 和 EP 双相热期间,CSF 中 cAMP 含量与体温呈同步性双相变化,下丘脑组织中的 cAMP 含量也在两个高峰期明显增多。

鉴于上述研究,许多学者认为 cAMP 可能是更接近终末环节的发热介质。

(4) 促肾上腺皮质激素释放素: 促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 是一种 41 肽的神经激素,主要分布于室旁核和杏仁核。在应激时,它刺激垂体合成释放 ACTH、 $\beta$ -内啡肽及黑素细胞刺激素等,在下丘脑—垂体—肾上腺皮质轴中发挥重要作用。同时,中枢 CRH 也具有垂体外生理功能。

大量的研究表明: CRH 是一种发热体温中枢正调节介质。IL-1、IL-6 等均能刺激离体和在下丘脑释放 CRH,中枢注入 CRH 可引起动物脑温和结肠温度明显升高。用 CRH 单克隆抗体中和 CRH 或用 CRH 受体拮抗剂阻断 CRH 的作用,可完全抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等 EP 的致热性。但也有人注意到, TNF $\alpha$  和 IL-1 $\alpha$  性发热并不依赖于 CRH。并且在发热的动物,脑室内给予 CRH 可使已升高的体温下降。因此,目前倾向于认为, CRH 可能是一种双向调节介质。

(5) 一氧化氮: 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 作为一种新型的神经递质,广泛分布于中枢神经系统。在大脑皮层、小脑、海马、下丘脑视上核、室旁核、终极血管器 (organum vasculosum laminae terminalis, OVLT) 和 POAH 等部位均含有一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS)。目前的一些研究提示, NO 与发热有关,其机制可能涉及三个方面: ①通过作用于 POAH、OVLT 等部位,介导发热时的体温上升; ②通过刺激棕色脂肪组织的代谢活动导致产热增加; ③抑制发热时负调节介质的合成与释放。

2. 负调节介质 临床和实验研究均表明,发热时的体温升高极少超过  $41^{\circ}\text{C}$ ,即使大大增加致热原的剂量也难越此热限。这就意味着体内必然存在自我限制发热的因素。

现已证实,体内确实存在一些对抗体温升高或降低体温的物质,主要包括精氨酸加压素、黑素细胞刺激素及其他一些发现于尿中的发热抑制物。

(1) 精氨酸加压素: 70 年代, Cooper 等人发现在妊娠后期妇女的血液中有一种发热

抑制物质，后证明为精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP)，即抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)。AVP 是由下丘脑神经元合成的神经垂体肽类激素，也是一种与多种中枢神经系统功能（如心血管中枢和学习记忆功能）有关的神经递质，对其解热作用主要有以下几方面的研究。①AVP 脑内微量注射或经其他途径注射具有解热作用，这已在大鼠、猫、兔、羊、豚鼠等多种动物实验中得到证实；②在不同的环境温度中，AVP 的解热作用对体温调节的效应器产生不同的影响：在 25℃ 中，AVP 的解热效应全要表现在加强散热，而在 4℃ 中，则主要表现在减少产热。这说明 AVP 是通过中枢机制来影响体温的（有人认为是影响调定点）；③AVP 拮抗剂或受体阻断剂能阻断 AVP 的解热作用或加强致热原的发热效应。AVP 有  $V_1$  和  $V_2$  两种受体，解热可能是通过  $V_1$  受体起作用。实验证明：大鼠 IL-1 性发热可被 AVP 减弱，但脑内注射 AVP 拮抗剂 DDAVP (1-desamino-8-D-AVP) 可完全阻断这种解热效应； $V_1$  受体阻断剂则可明显增强 IL-1 性发热。

(2) 黑素细胞刺激素：黑素细胞刺激素 ( $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\alpha$ -MSH) 是由腺垂体分泌的多肽激素，由 13 个氨基酸组成，有研究资料证明其有解热或降温作用：① $\alpha$ -MSH 脑室内或静脉注射都有解热作用，并且在不影响正常体温的剂量下就表现出明显的解热效应；②在 EP 性发热期间，脑室中隔区  $\alpha$ -MSH 含量升高，而且将  $\alpha$ -MSH 注射于此区可使发热减弱，说明其作用位点可能在这里；③ $\alpha$ -MSH 的解热作用与增强散热有关：在使用  $\alpha$ -MSH 解热时，兔耳皮肤温度增高，说明散热加强（兔主要依靠调整耳壳皮肤血流量来控制散热）；④内源性  $\alpha$ -MSH 能够限制发热的高度和持续时间：将  $\alpha$ -MSH 抗血清预先给家兔注射（以阻断内源性  $\alpha$ -MSH 的作用），再给予 IL-1 致热，其发热高度明显增加，持续时间显著延长。

(3) 膜联蛋白 A1 (annexin A1)：又称脂皮质蛋白-1 (lipocortin-1) 是 20 世纪 80 年代发现的一种钙依赖性磷脂结合蛋白。它在体内分布十分广泛，但主要存在于脑、肺等器官之中。目前的研究发现糖皮质激素发挥解热作用依赖于脑内膜联蛋白 A1 的释放。研究中观察到，向大鼠中枢内注射膜联蛋白 A1，可明显抑制 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、CRH 诱导的发热反应。这些资料表明，膜联蛋白 A1 有可能是一种发热体温调节中枢的负调节介质。

#### (四) 体温调节的方式及发热特点

调定点理论认为体温调节类似于恒温器的调节，在体温调节中枢内有一个调定点，体温调节机构围绕着这个调定点来调控体温。当体温偏离调定点时，可由反馈系统（温度感受器）将偏差信息输送到控制系统，后者将这些信息综合分析，与调定点比较，然后通过对效应器（产热和散热）的调控把中心温度维持在与调定点相适应的水平。

调定点的正常设定值在 37℃ 左右。发热时，来自体内外的发热激活物作用于产 EP 细胞，引起 EP 的产生和释放，EP 再经血液循环到达颅内，在 POAH 或 OVLT 附近，引起中枢发热介质的释放，后者相继作用于相应的神经元，使调定点上移。此时由于调定点高于中心温度，体温调节中枢乃对产热和散热进行调整，从而把体温升高到与调定点相适应的水平。在体温上升的同时，负调节中枢也被激活，产生负调节介质，进而限制调定点的上移和体温的上升。正负调节相互作用的结果决定体温上升的水平（图 6-2）。也正因为如此，发热时体温很少超过 41℃，从而避免了高热引起脑细胞损伤。这是机体的自我保护功能和自稳调节机制使然，具有极其重要的生物学意义。发热持续一定时间后，随着激活物被控制或消失，EP 及增多的介质被清除或降解，调定点迅速或逐渐恢复到正常水平，体温也相应被调控下降至正常。这个过程大致分为三个时相。

1. 体温上升期 在发热的开始阶段，由于正调节占优势，故调定点上移，此时，原来的正常体温变成了“冷刺激”，中枢对“冷”信息起反应，发出指令经交感神经到达散热

中枢,引起皮肤血管收缩和血流减少,导致皮肤温度降低,散热随之减少,同时指令到达产热器官,引起寒战和物质代谢加强,产热随之增加。

寒战是骨骼肌不随意的节律性收缩,由于是屈肌和伸肌同时收缩,所以不表现外功,肢体不发生伸屈运动,但产热率较高,代谢可比正常增加 4~5 倍。有人认为,寒战是由寒战中枢的兴奋引起的,此中枢位于下丘脑后部,靠近第三脑室壁,正常时它被来自于 POAH 的热敏神经元的神经冲动所抑制,当 POAH 受冷刺激时,这种抑制被解除,随即发生寒战。皮肤温度的下降也可刺激冷感受器通过传入途径兴奋寒战中枢。中枢发出的冲动沿两侧传导通路到达红核,再由此经脑干下降至脊髓侧索,经此侧索内的红核脊髓束和网状脊髓束传导到脊髓前角运动神经元,由此发出冲动到运动终板,进而引起肌肉节律性收缩。故此期的热代谢特点是:机体一方面减少散热,另一方面增加产热,结果使产热大于散热,体温因而升高。此期由于皮肤温度的下降,病人感到发冷或恶寒(其实此时的中心温度已经开始上升)。另外,因立毛肌收缩,皮肤可出现“鸡皮疙瘩”。

当体温升高到调定点的新水平时,便不再继续上升,而是在这个与新调定点相适应的高水平上波动,所以称高温持续期,也称高峰期或稽留期(fastigium)。

由于此期体温已与调定点相适应,所以寒战停止并开始出现散热反应。此时体温调节中枢以与正常相同的方式来调节产热和散

热,所不同的是在一个较高的水平上进行调节。因散热的反应皮肤血管较为扩张、血液量增加,皮肤温度上升,病人不再感到寒冷,反而由于皮温高于正常而有酷热的感觉,皮肤的“鸡皮疙瘩”也消失。此外,皮肤温度的升高加强了皮肤水分的蒸发,因而皮肤和口唇比较干燥。

此期持续时间因病因不同而异,从几小时(如疟疾)、几天(如大叶性肺炎)到 1 周以上(如伤寒)。

3 体温下降期(退热期) 经历了高温持续期后,由于激活物、EP 及发热介质的消除,体温调节中枢的调定点返回到正常水平。这时由于血温高于调定点,POAH 的温敏神经元发放频率增加,通过调节作用使交感神经的紧张性活动降低,皮肤血管进一步扩张,散热增强,产热减少,体温开始下降,逐渐恢复到正常调定点相适应的水平。

此期由于高血温及皮肤温度感受器传来的热信息对发汗中枢的刺激,汗腺分泌增

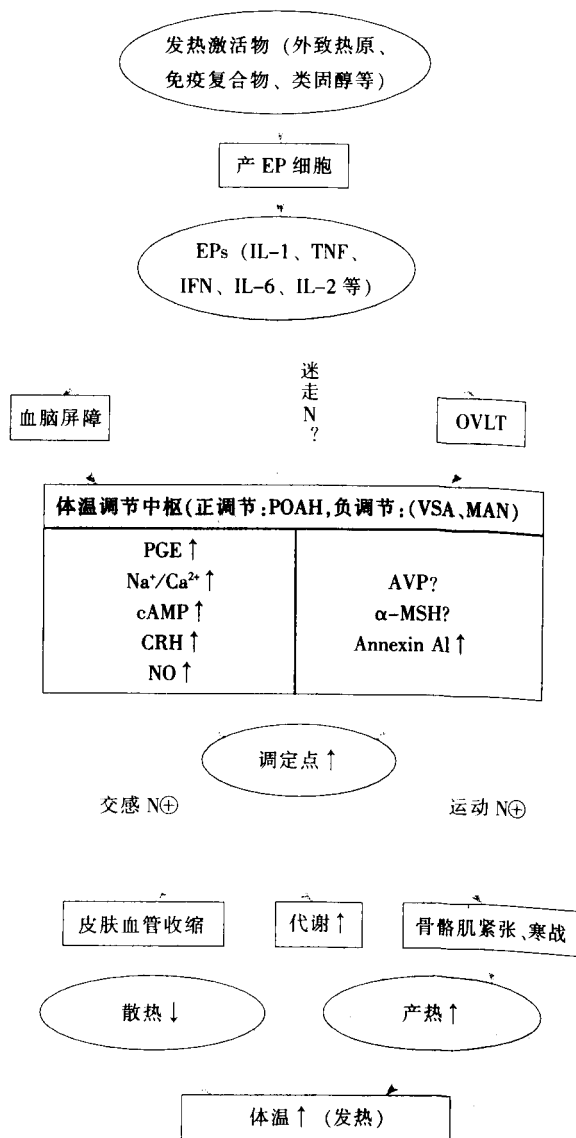


图 6-2 发热发病学示意图



加,引起大量出汗,严重者可致脱水。退热期持续几小时或一昼夜(骤退),甚至几天(渐退)。

### 第三节 代谢与功能的改变

除了各原发病所引起的各种改变以外,发热时的体温升高、EP 以及体温调节效应可引起一系列代谢和功能变化。

#### 一、物质代谢的改变

体温升高时物质代谢加快。一般认为,体温每升高  $1^{\circ}\text{C}$ ,基础代谢率提高 13%,所以发热病人的物质消耗明显增多。如果持久发热,营养物质没有得到相应的补充,病人就会消耗自身的物质,导致消瘦和体重下降。

1. 糖代谢 发热时由于产热的需要,能量消耗大大增加,因而对糖的需求增多,糖的分解代谢加强,糖原储备减少。尤其在寒战期糖的消耗更大,乳酸的产量也大增。因此在正常情况下,肌肉主要依靠糖和脂肪的有氧氧化供给能量。寒战时肌肉活动量加大,对氧的需求大幅度增加,由于摄氧不能提供足够的氧,以致产生氧债(oxygen debt),此时肌肉活动所需的能量大部分依赖无氧代谢供给。据粗略计算,肌肉剧烈活动时,从有氧氧化得到的能量只及糖酵解供给能量的  $1/5$ ,因而产生大量乳酸。当寒战停止后,由于氧债的偿还,乳酸又被逐渐消除。

2. 脂肪代谢 发热时因能量消耗的需要,脂肪分解也明显加强。由于糖原储备不足,加上发热病人食欲较差,营养摄入不足,机体乃动员脂肪储备。另外,交感—肾上腺髓质系统兴奋性增高,脂解激素分泌增加,也促进脂肪加速分解。

值得一提的是,棕色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)的代谢反应。BAT 参与非寒战性产热的作用早已被认识,但它在发热时的反应,近年来才引起重视。多数哺乳类动物含有 BAT,其含量一般小于体重的 2%,但血管丰富,受交感神经支配和去甲肾上腺素调控,后者作用于肾上腺素能受体而引起 BAT 产热。人体也含有 BAT,尤其是在婴儿期,但随年龄增长其功能逐渐减退。有资料表明,恶性疾病或死于严重烧伤伴有高代谢和发热的儿童,其肾周围的 BAT 代谢比对照者高 100%~300%。

3. 蛋白质代谢 正常成人每日约需摄入 30~45g 蛋白质才能维持总氮平衡。发热时由于高热和 EP 的作用( $\text{EP} \rightarrow \text{PGE} \uparrow \rightarrow$ 骨骼肌蛋白分解),病人体内蛋白质分解加强,尿氮比正常人增加约 2~3 倍。此时如果未能及时补充足够的蛋白质,将产生负氮平衡,蛋白质分解加强可为肝脏提供大量游离氨基酸,用于急性期反应蛋白的合成和组织修复。

4. 水、盐及维生素代谢 在发热的体温上升期,由于肾血流量的减少,尿量也明显减少, $\text{Na}^+$ 和  $\text{Cl}^-$ 的排泄也减少。但到退热期因尿量的恢复和大量出汗, $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 排出增加。高温持续期的皮肤和呼吸道水分蒸发的增加及退热期的大量出汗可导致水分的大量丢失,严重者可引起脱水。因此,高热病人退热期应及时补充水分和适量的电解质。

发热尤其是长期发热病人,由于糖、脂肪和蛋白质分解代谢加强,各种维生素的消耗也增多,应注意及时补充。

#### 二、生理功能的改变

1. 中枢神经系统功能改变 发热使神经系统兴奋性增高,特别是高热( $40\sim 41^{\circ}\text{C}$ )时,



病人可能出现烦躁、谵妄、幻觉。有些病人出现头痛（机制不明）。在小儿，高热比较容易引起抽搐（热惊厥），这可能与小儿中枢神经系统尚未发育成熟有关。有些高热病人神经系统可处于抑制状态出现淡漠、嗜睡等，可能与 IL-1 的作用有关。已有实验证明，注射 IL-1 能够诱导睡眠。

（2）循环系统功能改变 发热时心率加快，体温每上升  $1^{\circ}\text{C}$ ，心率约增加 18 次/分（ $1^{\circ}\text{F}$ ，增加 10 次/分），儿童可增加得更快。心率加快主要是由于热血对窦房结的刺激所致。另外，代谢加强，耗  $\text{O}_2$  量和  $\text{CO}_2$  生成量增加也是影响因素之一。在一定限度内（150 次/分）心率增加可增加心输出量，但如果超过此限度，心输出量反而下降。因此，发热病人应当安静休息，尽量减少体力活动和情绪激动，以免心率过快。心率过快和心肌收缩力加强（交感神经和肾上腺素的作用）还会增加心脏负担，在心肌劳损或心脏有潜在病灶的人容易诱发心力衰竭，应特别注意。在寒战期间，心率加快和外周血管的收缩，可使血压轻度升高；高温持续期和退热期因外周血管舒张，血压可轻度下降。少数病人可因大汗而致虚脱，甚至循环衰竭，应及时预防。

（3）呼吸功能改变 发热时体温升高可刺激呼吸中枢并提高呼吸中枢对  $\text{CO}_2$  的敏感性，再加上代谢加强、 $\text{CO}_2$  生成增多，共同促使呼吸加快加强，从而有更多的热量从呼吸道散发。

（4）消化功能改变 发热时消化液分泌减少，各种消化酶活性降低，因而产生食欲减退、口腔黏膜干燥、腹胀、便秘等临床征象。这些可能与交感神经兴奋、副交感神经抑制以及水分蒸发较多有关。也有实验证明 IL-1 和 TNF 能引起食欲减退。

### 三、防御功能的改变

发热对机体防御功能的影响，既有有利的一面也有不利的一面。

（1）对感染性疾病的效应 一些研究表明，有些致病微生物对热比较敏感，一定高温可将其灭活。如淋球菌和梅毒螺旋体，就可被人工发热所杀灭。不过梅毒患者无明显发热。一定高温也可抑制肺炎球菌。许多微生物生长繁殖需要铁，EP 可使循环内铁的水平降低，因而使微生物的生长繁殖受到抑制。已有实验证明，EP 能降低大鼠血清铁并增加其抗感染能力。感染性发热的蜥蜴血清铁也明显降低，如果给它补充外源性铁以后，其死亡率明显提高。有些研究者还证明，将用天然病原感染的蜥蜴分别放置于不同的环境温度（ $35\sim 42^{\circ}\text{C}$ ）中，结果在  $40^{\circ}\text{C}$  或  $42^{\circ}\text{C}$  环境中的动物都存活，而在较低的温度中的动物大部分都死亡。说明发热能提高动物的抗感染能力。

发热时，某些免疫细胞功能加强。人淋巴细胞孵育在  $39^{\circ}\text{C}$  比在  $37^{\circ}\text{C}$  中有更加强的代谢能力，能摄取更多的胸腺核苷。人和豚鼠的白细胞最大吞噬活性分别在  $38\sim 40^{\circ}\text{C}$  和  $39\sim 41^{\circ}\text{C}$ 。发热还可促进白细胞向感染局部游走和包裹病灶。也有报道提示，中性粒细胞功能在  $40^{\circ}\text{C}$  时加强；巨噬细胞的氧化代谢在  $40^{\circ}\text{C}$  时明显增加。

然而，也有资料表明，发热可降低免疫细胞功能，如抑制自然杀伤细胞（NK 细胞）的活性；和降低机体抗感染能力，如人工发热可降低感染了沙门氏菌的大鼠的生存率，提高内毒素中毒动物的死亡率等。

（2）对肿瘤细胞的影响 发热时产 EP 细胞所产生的大量 EP（IL-1、TNF、IFN 等）除了引起发热以外，大多具有一定程度的抑制或杀灭肿瘤细胞的作用。另外，肿瘤细胞长期处于相对缺氧状态，对热比正常细胞敏感，当体温升高到  $41^{\circ}\text{C}$  左右时，正常细胞尚可耐受，肿瘤细胞则难以耐受，其生长受到抑制并可被部分灭活。因此，目前发热疗法已被用

于肿瘤的综合治疗,尤其是那些对放疗或化疗产生抵抗的肿瘤,发热疗法仍能发挥一定的作用。

3. 急性期反应: 急性期反应 (acute phase response) 是机体在细菌感染和组织损伤时所出现的一系列急性时相的反应。已经认定, EP 在诱导发热的同时, 也引起急性期反应。主要包括急性期蛋白的合成增多 (详见炎症和应激)、血浆微量元素浓度的改变及白细胞计数的改变。实验证明, 家兔静脉注射 IL-1 和 TNF 后, 在体温升高的同时, 伴有血浆铁和锌含量的下降, 血浆铜浓度和循环白细胞计数的增高。IL-1 通过中枢和外周两种途径引起急性期反应, 而 TNF 可能只通过外周靶器官起作用。IFN 静脉注射也引起铁和锌浓度的下降。

急性期反应是机体防御反应的一个系列。

综上所述, 发热对机体防御功能的影响是利弊并存, 有人认为这可能与发热程度有一定的关系。中等程度的发热可能有利于提高宿主的防御功能, 但高热就有可能产生不利的影响。例如多核白细胞和巨噬细胞在  $40^{\circ}\text{C}$  条件下其化学趋向性、吞噬功能及耗氧量都增加, 但在  $42^{\circ}\text{C}$  或  $43^{\circ}\text{C}$  下则反而降低。因此, 发热对防御功能的影响不能一概而论, 应全面分析, 具体对待。

### 发热的临床意义及处理原则

对于不过高的发热 (体温  $<40^{\circ}\text{C}$ ) 又不伴有其他严重疾病者, 可不急于解热。这除了前文所述的发热能增强机体的某些防御功能以外, 发热还是疾病的信号, 体温曲线的变化可以反映病情和转归。特别是某些有潜在病灶的病例, 除了发热以外, 其他临床征象不明显 (如结核病早期), 若过早予以解热, 便会掩盖病情, 延误原发病的诊断和治疗。因此, 对于一般发热的病例, 主要应针对物质代谢的加强和大汗脱水等情况, 予以补充足够的营养物质、维生素和水。

对于发热能够加重病情或促进疾病的发生发展、或威胁生命的那些病例, 应不失时机地及时解热。

1. 高热: 高热病例, 尤其是达到  $41^{\circ}\text{C}$  以上者, 中枢神经细胞和心脏可能受到较大的影响。已有实验证明, 正常动物在极度高热的情况下, 可导致心力衰竭。高热引起昏迷、谵妄等中枢神经系统症状也是常见的。因而, 对于高热病例, 无论有无明显的原发病, 都应尽早解热。尤其是小儿高热, 容易诱发惊厥, 更应及早预防为佳。

2. 心脏损害: 前已述及, 发热时心跳加速, 循环加快, 增加心脏负担, 容易诱发心力衰竭。因而, 对心脏病患者及有潜在的心肌损害者也须及早解热。

3. 妊娠期妇女: 妊娠妇女如有发热也应及时解热, 理由如下: ①已有临床报道, 妊娠早期的妇女如患发热或人工过热 (洗桑拿浴) 有致畸胎的危险; ②妊娠中、晚期, 循环血量增多, 心脏负担加重, 发热会进一步增加心脏负担, 有诱发心力衰竭的可能性。

#### 4. 解热措施

##### (1) 药物解热

1) 化学药物: 水杨酸盐类。其解热机制可能是: 作用于 POAH 附近使中枢神经元的功能复原; 阻断 PGE 合成; 可能还以其他方式发挥作用。

2) 类固醇解热药: 以糖皮质激素为代表, 主要原理可能是: ①抑制 EP 的合成和释放; ②抑制免疫反应和炎症反应; ③中枢效应。

3) 清热解毒中草药也有很好的解热作用, 可适当选用。

(2) 物理降温: 在高热或病情危急时, 可采用物理方法降温。如用冰帽或冰带冷敷头部、四肢大血管处用酒精擦浴以促进散热等。也可将病人置于较低的环境温度中, 加强空气流通, 以增加对流散热。

(陆大祥)

### 参考文献

1. 李楚杰. 发热时体温的正调节和负调节. 中国病理生理杂志, 1994, 10 (5): 553.
2. 陆大祥. 发热. 见: 王迪浚, 金惠铭, 主编. 人体病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 361.
3. 孙葳, 陆大祥. 体温对免疫功能的影响. 中国病理生理杂志. 1995, 11 (5): 550 .
4. Dinarello CA. Infection, fever and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed Journal. of endotoxin research, 2004, 10 (4): 201-222.
5. Joachim Roth. Endogenous antipyretics. Clinica Chimica Acta, 2006, 371 (1-2): 13-24.

## 第七章 细胞信号转导异常与疾病

细胞信号转导系统 (signal transduction system, cell signaling system) 由能接收信号的特定受体、受体后的信号转导通路以及其作用的靶蛋白所组成。细胞信号转导系统具有调节细胞增殖、分化、代谢、适应、防御和凋亡等作用, 它们的异常与疾病, 如肿瘤、心血管病、糖尿病、某些神经精神性疾病以及多种遗传病的发生发展密切相关。受体和细胞信号转导分子异常既可以作为疾病的直接原因, 引起特定疾病的发生; 亦可在疾病的过程中发挥作用, 促进疾病的发展。细胞信号转导异常可以局限于单一成分 (如特定受体) 或某一环节, 亦可同时或先后累及多个环节甚至多条信号转导途径, 造成调节信号转导的网络失衡。对信号转导系统与疾病关系的研究不仅有助于阐明疾病的发生发展机制, 还能为新药设计和发展新的治疗方法提供思路和作用靶点。

### 第一节 细胞信号转导系统概述

信号转导过程包括细胞对信号的接受, 细胞内信号转导通路的激活和信号在细胞内的传递。激活的信号转导通路通过对其靶蛋白表达或活性/功能的调节, 如导致离子通道的开闭、蛋白质可逆磷酸化反应以及基因表达改变等, 导致一系列生物效应。

#### 一、受体介导的细胞信号转导通路

细胞的信号包括化学信号和物理信号, 物理信号包括射线、紫外线、光信号、电信号、机械信号 (摩擦力、压力、牵张力以及血液在血管中流动所产生的切应力等) 以及细胞的冷热刺激等。已证明物理信号能激活细胞内的信号转导通路, 但是与化学信号相比, 目前多数物理信号是如何被细胞接受和启动细胞内信号转导的尚不清楚。

化学信号又被称为配体 (ligand), 它们包括: ①可溶性的化学分子, 如激素、神经递质和神经肽、细胞生长因子和细胞因子、局部化学介质如前列腺素、细胞的代谢产物如 ATP 和活性氧、进入体内病原体产物以及药物和毒物等; ②气味分子; ③细胞外基质成分和与质膜结合的分子 (如细胞黏附分子等)。

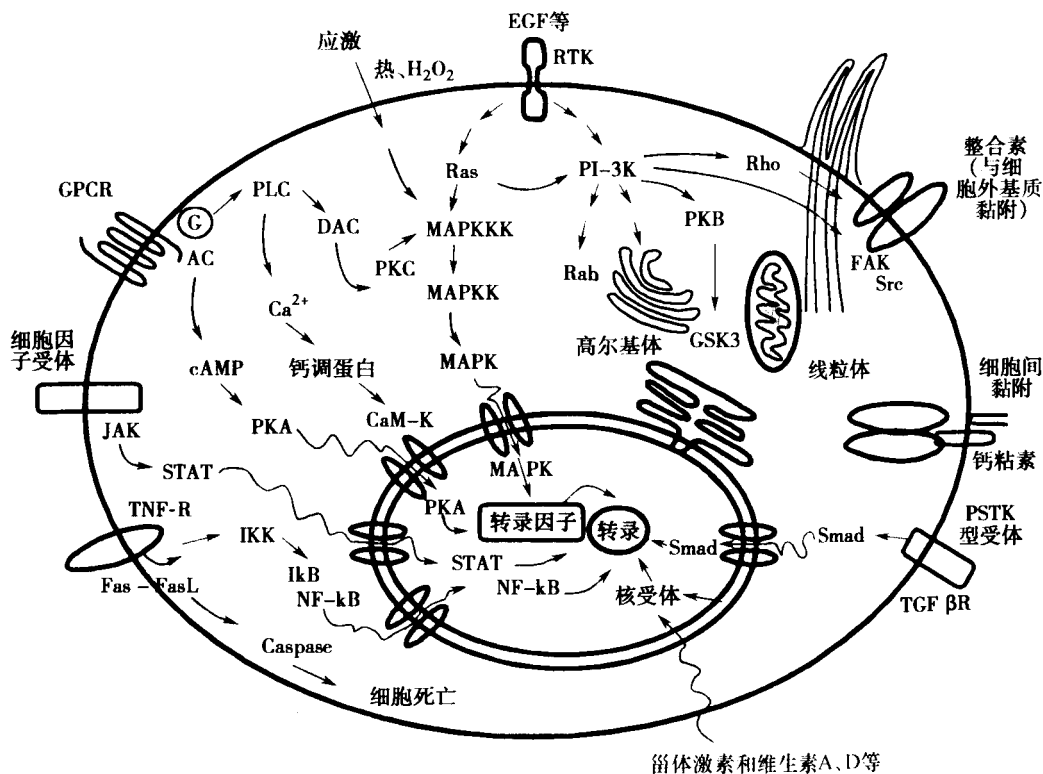
能接受化学信号的细胞膜或细胞内蛋白称为受体。受体分为膜受体和细胞内受体。膜受体占受体的大多数, 细胞内受体主要是核受体。图 7-1 显示了在真核细胞中受体介导的信号转导通路。

##### (一) 膜受体介导的跨膜信号转导通路举例

膜受体一般为跨膜的糖蛋白, 具有能与配体结合的膜外区、跨膜区和细胞内区, 根据它们在结构上的同源性和信号转导模式上的类似性, 可将它们分为不同的受体类型或家族。如 G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptor, GPCR) 家族、酪氨酸蛋白激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 型受体或受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 家族、细胞因子受体超家族、丝/苏氨酸蛋白激酶 (PSTK) 型受体家族 (如 TGF $\beta$ R 等)、死亡受体家族 (如 TNFR, Fas 等)、离子通道型受体以及黏附分子 (如钙黏素, 整合素) 等。以下介绍主要膜受体介导的信号转导通路。

1. G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptor, GPCR) 又称七次跨膜受体, 其





● 图 7-1 真核细胞信号转导的模式图

配体包括多种激素、神经递质、神经肽、趋化因子、前列腺素以及光、气味等。GPCR 在细胞代谢和组织器官的功能调控中发挥重要作用。此外，GPCR 还介导多种药物，如  $\beta$  肾上腺素能受体阻断剂、组胺拮抗剂、抗胆碱能药物、阿片制剂等的作用。

G 蛋白是信号跨膜转导过程中的“分子开关”。由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  三个亚基组成， $G\alpha$  又分为  $G_s$ 、 $G_i$ 、 $G_q$ 、 $G_{12}$  四个亚家族。G 蛋白偶联受体与激动剂结合后，能使  $G\alpha$  由与 GDP 结合的非活性形式转为与 GTP 结合的活性形式，并与  $G\beta\gamma$  解离，活化的 G 蛋白能激活以下多条信号转导通路：

(1) 通过刺激型 G 蛋白 ( $G_s$ )，激活腺苷酸环化酶 (AC)，并引发 cAMP-PKA 通路。蛋白激酶 A (PKA) 能使多种蛋白磷酸化，并调节其功能。

(2) 通过抑制型 G 蛋白 ( $G_i$ )，抑制 AC 活性，导致 cAMP 水平降低，出现与  $G_s$  相反的效应。

(3) 通过  $G_q$  蛋白，激活磷脂酶 C $\beta$  (PLC $\beta$ )，产生脂质双信使 DAG 和  $IP_3$ 。DAG 可激活蛋白激酶 C (PKC)，后者可通过多种机制促进基因表达和细胞增殖。如在血管平滑肌细胞中的 PKC 能使  $Ca^{2+}$  通道磷酸化，激活电压依赖性的  $Ca^{2+}$  通道，造成细胞外  $Ca^{2+}$  内流。而  $IP_3$  能激活平滑肌和心肌内质网/肌浆网上作为  $Ca^{2+}$  通道的  $IP_3$  受体，使内质网/肌浆网释放  $Ca^{2+}$ ，导致细胞内  $Ca^{2+}$  浓度增高，从而增加平滑肌和心肌的收缩力。 $Ca^{2+}$  还能激活钙调蛋白依赖性的蛋白激酶 (CaM-K)。

(4) G 蛋白—其他磷脂酶途径：除激活磷脂酶 C (PLC) 外，GPCR 还能激活其他磷脂酶，如激活磷脂酶 A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)，促进花生四烯酸、前列腺素、白三烯和 TXA<sub>2</sub> 的生成；激活磷脂酶 D (PLD)，产生磷脂酸等，它们也是细胞内重要的脂质第二信使。



(5) PI-3K-PKB 通路：磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol-3 kinase, PI-3K) 能被包括激活 G 蛋白和小 G 蛋白在内的多种细胞外信号所激活。活化 PI-3K 能使磷脂酰肌醇分子中的 3 位羟基磷酸化, 其产物 PI (3, 4)  $P_2$  和 PI (3, 4, 5)  $P_3$  能激活被称为 PDK 的蛋白激酶, 后者再激活蛋白激酶 B (PKB) /AKT。PI-3K-AKT/PKB 通路能促进细胞存活和抗凋亡, 并参与包括调节细胞的变形和运动在内的多种功能。

(6) 离子通道途径：已证明多种 G 蛋白耦联受体与配体结合后, 还能直接或间接地调节离子通道的活性, 从而参与对神经和心血管组织的功能调节。

3. 酪氨酸蛋白激酶型受体 又称受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 其成员分属于 20 种不同的受体家族, 包括胰岛素受体、多种生长因子受体以及与其有同源性的癌基因产物。它们在细胞的生长、分化、代谢及有机体的生长发育中发挥重要作用。受体的胞内区具有酪氨酸蛋白激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 区。配体与受体结合可以诱导受体发生二聚化, 并导致受体的 PTK 激活。激活的受体可以结合多种含有 SH2 区、磷酸化酪氨酸结合区 (phosphotyrosine binding domain, PTB) 和 SH3 区的下游信号转导蛋白, 并激活多种信号转导通路, 如 PLC $\gamma$ -DAG-PKC 与 IP $_3$ -Ca $^{2+}$  通路, PI-3K-PKB/AKT 通路, 以及通过激活小 G 蛋白 Ras, 进而激活 Raf-MEK-ERK 通路。

5. 细胞因子受体超家族 包括细胞因子受体超家族 (cytokine receptor superfamily)、淋巴细胞抗原受体和部分细胞黏附分子。它们中的大多数参与调节造血、免疫和炎症反应。这类受体的细胞内区无 PTK 活性, 但它们与配体结合后, 能通过受体的异源或同源寡聚化激活与它们连接的细胞内非受体型 PTK, 如 JAK 家族、Src 家族和 FAK 家族的成员, 启动不同的细胞内信号转导通路。如一些细胞因子受体可通过 JAK 家族的 PTK, 激活被称为信号转导子和转录激活子 (STAT) 的下游蛋白, 后者能直接进入核内调节基因表达。此即 JAK-STAT 信号通路。此外, 该家族受体也能激活由 RTK 激活的信号转导通路。

转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor $\beta$ , TGF $\beta$ ) 受体超家族是具有丝/苏氨酸蛋白激酶 (PSTK) 活性的受体。该受体超家族有近 20 个成员, 每种受体又分为 I 型和 II 型两种类型。它们的共同特征是细胞内区都有 PSTK 区。该家族的配体包括 TGF $\beta$  家族、活化素 (activin) 家族和骨形态发生蛋白 (BMPs) 家族。受体与配体结合后能磷酸化下游的 Smad 蛋白家族, 后者以二聚体的形式转入核内, 调节靶基因的转录。发挥促进细胞外基质的形成, 抑制免疫功能, 调节细胞的生长分化及激活细胞凋亡等作用。如通过抑制细胞周期素依赖性蛋白激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 的表达, 诱导 p21<sup>waf</sup>、p27<sup>kip1</sup> 和 P15<sup>ink4b</sup> 等周期素依赖性蛋白激酶抑制因子 (CDK inhibitor, CKI) 的产生, 将细胞阻滞于 G1 期。

5. 肿瘤坏死因子受体超家族 TNF 受体家族已发现有十几个成员, 它们介导其配体对细胞增殖分化、细胞保护、细胞毒、抗病毒及诱导凋亡等作用。迄今了解较多的是作为死亡受体 (death receptor, DR) 的该家族成员, 如肿瘤坏死因子受体 (TNFR1)、Fas 和死亡受体 3 (DR3) 等。这类受体的胞内区具有死亡区 (death domain, DD)。当这类受体与其配体, 如 TNFR $\alpha$ 、FasL 和 TNF 受体相关蛋白 (TNFRp) 等结合后, 能通过与胞内的多种接头蛋白结合, 激活作为细胞凋亡执行器的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 家族的酶, 引发细胞凋亡。此外, TNF $\alpha$  与其受体结合后, 还能激活多种磷脂酶 (如 PLC、PLD, PLA $_2$  和 SMase) 和应激激活的蛋白激酶信号转导通路, 并激活转录因子 NF- $\kappa$ B, 触发使细胞免于凋亡的细胞保护反应。

6. 离子通道型受体 离子通道型受体 (ionotropic receptor) 分为质膜的和胞内的, 前者主要存在于突触后膜和运动终板上, 它们的配体通常是神经递质, 亦称配体或递质门控



离子通道，其作用是介导神经信号的快速转导。后者分布于质膜或内质网膜上，与配体（多为第二信使）结合部位在胞浆侧。由于这类受体既是受体又是离子通道，当它们与配体结合后，可直接导致通道的开放，通过离子的跨膜流动转导信号。

## （二）核受体介导的信号转导通路

核受体（nuclear receptor）本质上为一类配体依赖的转录调节因子，它们均为单亚基，具有 N 端区（A/B 区）、居中高度保守的 DNA 结合区（C 区）和 C 端的激素结合区（E 区）。其配体为脂溶性分子，包括甾体激素、甲状腺激素、维甲酸、 $1, 25 (\text{OH})_2\text{D}_3$  等。核受体与配体结合后被激活，以同源或异源二聚体的形式与靶基因中的激素反应元件（hormone response elements, HREs）结合，之后募集共激活因子。一些共激活因子具有组蛋白乙酰转移酶（histone acetyltransferase, HAT）活性，能使组蛋白乙酰化，导致染色质结构的打开及 DNA 模板的裸露，使转录因子容易与 DNA 结合形成转录起始复合物，从而促进转录。一些核受体，如糖皮质激素受体（GR）等还能通过与负性 HRE（nHRE）结合，或通过与其他转录因子，如 AP-1 或 NF- $\kappa\text{B}$  的交互抑制或拮抗作用抑制靶基因的表达，从而发挥免疫抑制和抗炎作用。

## 二、细胞信号转导通路调节靶蛋白活性的主要方式

### （一）通过可逆磷酸化快速调节效应蛋白的活性

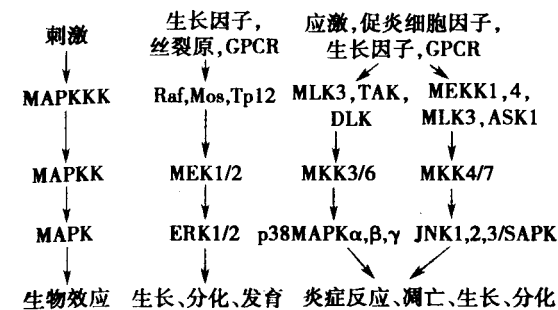
多种信号转导通路中被激活的蛋白激酶（如 PKA、PKB、PKC、MAPK 等）和磷酸酶能通过对各种效应蛋白（如酶、离子通道、离子泵、运输蛋白、骨架蛋白、转录因子等）进行可逆的磷酸化修饰，快速调节它们的活性和功能，导致诸如神经的兴奋和抑制、肌肉的收缩、腺体的分泌、离子的转运、代谢等生物效应。磷酸化修饰还可以导致转录因子活化，如促进原存在于胞浆的转录因子 STAT，NF- $\kappa\text{B}$  核转位，增强核内转录因子 AP-1、P53 等与 DNA 的结合能力，或者提高转录因子的转录活性，进而调节基因表达。以激活的 PKA 为例：PKA 能使心肌细胞膜上的 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道磷酸化，促进心肌钙转运，提高心肌收缩力；通过磷酸化而激活糖原磷酸化酶激酶，促进糖原分解；进入核内的 PKA 还能磷酸化作为转录因子的 cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP response element binding protein, CREB），促进该蛋白与靶基因中的 cAMP 反应元件（CRE）结合，激活靶基因转录。

磷酸化在细胞的信号转导过程中也发挥重要作用。典型例子是促分裂原激活的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase, MAPK）家族的酶是通过磷酸化的级联反应被激活的。该家族的酶包括细胞外信号调节的蛋白激酶（extracellular-signal regulated kinase, ERK）、c-jun N 端激酶（c-jun N-terminal kinase, JNK）/应激激活的蛋白激酶（stress activated protein kinase, SAPK）和 p38MAPK。它们的激活都通过磷酸化的三级酶促级联反应（MAPKKK $\rightarrow$ MAPKK $\rightarrow$ MAPK）。能激活 ERK 的有分裂原（如生长因子等），而激活 JNK/SAPK 和 p38MAPK 的主要是多种应激原和促炎细胞因子等（图 7-2）。因此可以说，蛋白质的可逆磷酸化构成了不同胞外信号所启动的信号转导过程的共同通路，是细胞代谢、生长、发育、凋亡、癌变的调控中心。

### （二）通过调控基因表达产生较为缓慢的生物效应

如上所述，信号转导通路可通过可逆磷酸化修饰快速调节转录因子的活性，这些转录因子调节表达的基因产物中有一些也是转录因子，它们可进一步调节基因表达。而核受体本身就是配体依赖性的转录调节因子，它们与配体结合后能直接进入核内调节靶基因表达。

此外，信号转导通路还能在翻译水平促进基因表达。表达的产物使细胞发生分裂、分



●图 7-2 激活 MAPK 家族成员的信号转导通路

注：MAPK 家族的激酶包括 ERK、p38MAPK 和 JNK，它们的上游酶是 MAPKK（分别为 MEK、MKK3/6、MKK4/7），MAPKK 的上游酶是 MAPKKK（分别为 Raf、MLK3 和 MEKK1，4 等）该家族酶的激活方式为 MAPKKK→MAPKK→MAPK。

某些膜受体介导的信号转导通路和核受体信号通路之间也存在交互通话。因此，细胞的最终命运是多条信号转导通路间综合作用的结果。

化、细胞结构和功能的变化和应激反应等。

以上举例说明了细胞信号系统的组成以及信号转导的一般模式。由上述可知，特定的信号转导路由特定的受体和信号转导蛋白组成，这是构成信号转导通路特异性的基础。但不同的信号通路间不是相互独立的，而是存在相互联系和作用的交互通话（cross-talk），形成高度有序的复杂的信号网络。一种刺激往往可同时激活细胞内的数条信号转导通路，它们相互调节、相互协同或制约，如  $\text{Ca}^{2+}$  可以激活 PKC 信号通路，激活的 PKC 又可以激活 ERK 上游的 Raf，从而激活 ERK 信号通路，这是信号通路之间协同的例子。而细胞应激常可同时启动激活 NF- $\kappa$ B 的信号转导通路和激活 caspases 通路，前者产生细胞保护，后者导致细胞凋亡，这是相互拮抗的例子。此外，

## 第二节 信号转导异常发生的环节和机制

由于从信号的发放、接受、信号在细胞内的传递、直至作用靶蛋白出现效应是一整个过程，因此无论是信号、受体或受体后信号通路的任何一个环节出现障碍都可能会影响到最终的效应，进而造成与这种信号转导相关的细胞代谢和功能障碍，并由此引起疾病。已证明理化和生物学因素、以及遗传因素等都可以导致信号转导的异常。某些信号转导蛋白的基因突变或多态性虽然并不能导致疾病，但它们在决定疾病的严重程度以及疾病对药物的敏感性等方面起重要作用。

### 一、细胞外信号发放异常

#### （一）体内神经和体液因子分泌异常增多或减少

体内某种配体产生减少或配体的拮抗因素过多，不能充分激活相应的信号转导通路，可影响细胞的功能。如胰岛素分泌不足或体内产生抗胰岛素抗体会导致糖尿病。而生长激素过少可致侏儒症。

配体产生过多使受体和信号通路过度激活也能导致细胞功能和代谢的紊乱。如甲状腺素分泌过多可导致甲亢。另一个例子是脑内兴奋性神经递质谷氨酸/天冬氨酸释放增多造成神经兴奋性毒性作用。当脑缺血、缺氧或创伤时谷氨酸释放增加，重摄取减少，因而造成谷氨酸在脑内大量聚集。如有人观察到兔全脑缺血 30min，谷氨酸可增高 160 倍，其结果导致谷氨酸/天冬氨酸受体（NMDA 受体）的过度激活。NMDA 受体对钙  $\text{Ca}^{2+}$  具有高通透性，受体过度激活使  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流，细胞内增多的  $\text{Ca}^{2+}$  可激活脂酶和蛋白酶等，导致细胞死亡。由谷氨酸增多对神经系统产生的兴奋性毒性作用在脑的缺血性损伤，癫痫形成以及神经退行性变等多种病理生理过程中发挥重要作用。

除了某一种信号发放异常外，在一些病理情况下（如缺血、缺氧、炎症、创伤等）体内可出现多种神经内分泌的改变，并进而造成细胞信号转导的改变。如已知心脏正常的功

能离不开神经—内分泌系统的调控,当心脏泵血功能损害,心输出量不能满足组织代谢需要时,可激活神经—内分泌、体液系统,使交感神经兴奋、肾素—血管紧张素系统激活,导致儿茶酚胺、血管紧张素Ⅱ、醛固酮,内皮素、血管升压素以及一些多肽生长因子和细胞因子等分泌增多。它们能通过各自的受体激活相应的信号转导通路,导致心收缩力增强,回心血流增多等效应,在维持心泵功能和维持血流动力学的稳态及重要脏器的灌流方面发挥重要作用。但这些神经—体液因子对细胞信号转导通路的过度激活也会产生有害作用,如导致心脏的收缩或舒张功能降低,甚至对心肌细胞还有毒性作用,可诱导心肌细胞凋亡,从而促进心力衰竭的发生和发展。

配体产生异常不仅可直接导致信号转导障碍,还能继发性地导致受体或受体后信号转导通路中蛋白数量或功能的变化,结果导致细胞对配体的反应性过度增高或者降低,使得细胞的代谢或者功能异常。

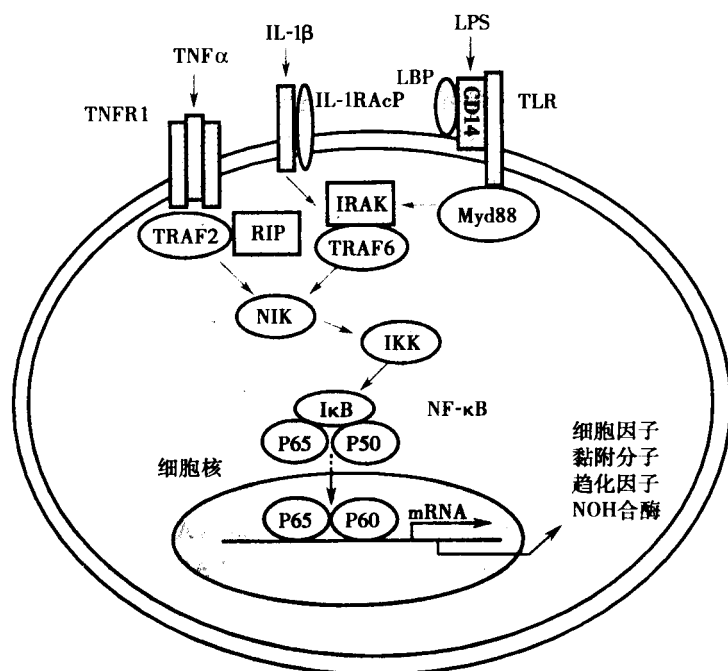
## (二) 病理性或者损伤性刺激

一些信号对细胞具有损伤作用,它们又被称为应激原,可导致细胞应激反应。这些信号包括:

1. 病原体及其产物的刺激 某些病原体及其产物进入人体后,可通过宿主细胞表面的病原体受体或相关的膜表面分子激活细胞内的信号转导通路,在病原体感染引起的免疫和炎症反应中起重要作用。如已证实 Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 是一类病原体识别相关的受体,在哺乳动物细胞中已鉴定了至少 10 个同源物。它们能与多种病原体及其产物结合,结合后通过激活细胞内的多条信号转导通路,在病原体感染引起的免疫和炎症反应中起重要作用。目前了解较多的是脂多糖 (LPS) 通过其受体启动激活炎细胞的信号转导通路。LPS 的受体是 TLR4、CD14 和 MD-2 组成的复合物。LPS 与单核巨噬细胞和中性粒细胞等细胞表面的受体结合后,通过与 TLR4 胞内区的连接蛋白 (如 MyD88),激活 IL-1 受体连接的蛋白激酶 (IL-1 receptor associated kinase, IRAK) 和 TRAF6,启动炎细胞内的信号转导通路,激活多种酶和转录因子,包括:

### (1) 激活转录因子 NF- $\kappa$ B:

NF- $\kappa$ B 是参与免疫与炎症反应的重要的转录因子。静息时 NF- $\kappa$ B 的二聚体与其抑制性蛋白 I $\kappa$ B 结合,以无活性的形式存在于胞浆中。LPS、促炎细胞因子 (IL-1, TNF $\alpha$  等) 等能通过各自的受体激活 I $\kappa$ B 激酶 (IKK 或 I $\kappa$ K),后者可使 I $\kappa$ B 磷酸化,导致 I $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 解离并被降解, NF- $\kappa$ B 得以进入核内调节多种基因,包括多种细胞因子 (IL-2、6、8, TNF $\alpha$ 、GM-CSF, IFN- $\beta$  等)、趋化因子、某些黏附分



●图 7-3 LPS 受体、IL-1R1 以及 TNFR1 激活 NF- $\kappa$ B 的信号转导通路

IL-1RAcP: IL-1R 辅助蛋白; IRAK: IL-1R 连接蛋白激酶; RIP: 受体相互作用蛋白; TRAF2, TRAF6, MyD88: 均为接头蛋白; NIK: NF- $\kappa$ B 诱导激酶



子以及诱导性 NO 合酶等的表达,参与炎症反应(图 7-3)。

此外, LPS 还能激活多种磷脂酶信号转导通路,如 PLC-PKC 信号通路、钙信号通路。还能激活磷脂酶  $A_2$  (PLA<sub>2</sub>),产生花生四烯酸及其衍生物脂质炎症介质。

(2) 激活 MAPK 家族成员: LPS 和促炎细胞因子与受体结合后,还能激活丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族的 JNK 和 P38MAPK,它们又可磷酸化并激活一系列转录因子,进一步调节能对 LPS 反应的细胞因子的表达。

总之, LPS 能通过激活多条细胞内的信号转导通路,激活巨噬细胞等,启动炎症反应。激活的炎细胞能释放促炎细胞因子(如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  等)、趋化因子、脂质炎症介质和活性氧等,它们与炎症反应细胞膜上各自的受体结合后,可导致炎细胞的进一步激活和炎症反应的扩大,引起炎症级联反应 (inflammatory cascade)。

2. 导致细胞损伤的理化刺激 如紫外线、离子射线、过多的活性氧以及化学致畸和致癌物等可以损伤 DNA;一些 DNA 非损伤性的刺激,如切应力、创伤、营养剥夺、渗透压改变和缺氧等也能损伤细胞。细胞能通过不同方式识别或感受上述刺激信号,诱发细胞内信号转导,如已证实多种应激原能激活 MAPK 家族信号转导通路中的 JNK 和 p38MAPK 通路,并导致基因表达改变和特定蛋白质数量或功能改变,对细胞产生特异或非特异性保护作用。但如果应激原作用过强或作用时间过长时,可损伤细胞,诱导细胞凋亡或造成细胞坏死。

## 二、受体或受体后信号转导异常

受体异常是最早发现的信号转导蛋白异常。20 世纪 70 年代初 Brown 和 Goldstein 首先报道低密度脂蛋白 (LDL) 受体缺陷,可以使细胞对外源性的胆固醇摄取障碍,结果可致家族性高胆固醇血症 (familial hypercholesterolaemia, FH)。二人因在受体病理学研究方面开创性的工作,而双双荣获 1985 年诺贝尔医学奖。自此随着研究的进展,越来越多的受体和受体后信号转导蛋白异常与疾病的关系得到阐明。

### (一) 受体异常

受体的异常可由编码受体的基因突变、免疫学因素和继发性改变所致。基因突变可使受体数量改变或功能(如受体与配体结合功能、受体激酶的活性、核受体的转录调节功能等)异常,后者又分为失活性突变和激活性突变。还有一种情况是受体本身没有异常,但受体功能所需的相关因子或辅助因子缺陷,也可导致受体功能异常。基因突变发生在生殖细胞可导致遗传性受体病,而发生在体细胞的突变与肿瘤的发生发展有关。

#### 1. 遗传性受体病

(1) 受体缺陷导致的疾病:受体数量减少或功能丧失可导致靶细胞对相关配体不敏感。在临床上了解最多的是激素抵抗征。这类疾病的特点是患者体内的相应激素水平并无明显降低,但由于细胞受体缺陷,使患者表现出该激素减少的症状和体征。如已证明中枢性尿崩症病因是由于抗利尿激素 (ADH) 分泌减少,而家族性肾性尿崩症 (nephrogenic diabetes insipidus, NDI) 患者血中 ADH 水平正常或高于正常,患者发生尿崩症是由于其肾远曲小管和集合管上皮细胞对 ADH 的反应性降低所致。已发现部分肾性尿崩症患者肾小管上皮细胞膜上的 2 型 ADH 受体 (V<sub>2</sub>R) 减少或者有功能缺陷,使得抗利尿激素不能通过受体发挥作用。此外,属于这类疾病还有雄激素抵抗征/雄激素不敏感综合征 (androgen insensitivity syndrome, AIS)。雄激素具有促进男性性分化发育的作用,这些作用通过雄激素受体 (AR) 介导。当 AR 减少或者因基因突变等原因导致其功能低下时,患者可出现不同程度的性分化发育障碍,表现为男性假两性畸形或特发性无精症和少精症。



(2) 受体过度激活导致的疾病：由于某些受体蛋白的过度表达，或受体功能获得性突变，即基因突变使受体成为异常的不受控制的激活状态，又称组成型激活（constitutive activation）状态，或者受体的抑制性成分缺陷，都能使细胞内特定信号转导通路过度激活。最典型的例子是促甲状腺激素受体（TSHR）激活型突变导致的甲状腺机能亢进。TSHR 存在于甲状腺滤泡上皮的细胞膜上，属 G 蛋白偶联受体。与 TSH 结合后，能激活  $G_s$ -AC-cAMP-PKA 通路、 $G_q$ -PLC-DAG-PKC 通路及 ERK 通路等，导致甲状腺素分泌和促进甲状腺增殖效应。已证实 TSHR 具有失活性突变和功能获得性突变，前者使甲状腺细胞对 TSH 不敏感，造成 TSH 抵抗征，患者表现为甲状腺功能减退，而后者导致甲状腺功能亢进。如已在 Plummer 病、常染色体显性遗传的甲状腺功能亢进、先天性甲状腺功能亢进症患者的甲状腺细胞上发现 TSHR 的激活型突变，导致细胞内 cAMP 增高，甲状腺激素分泌过高而使患者出现甲亢症状。

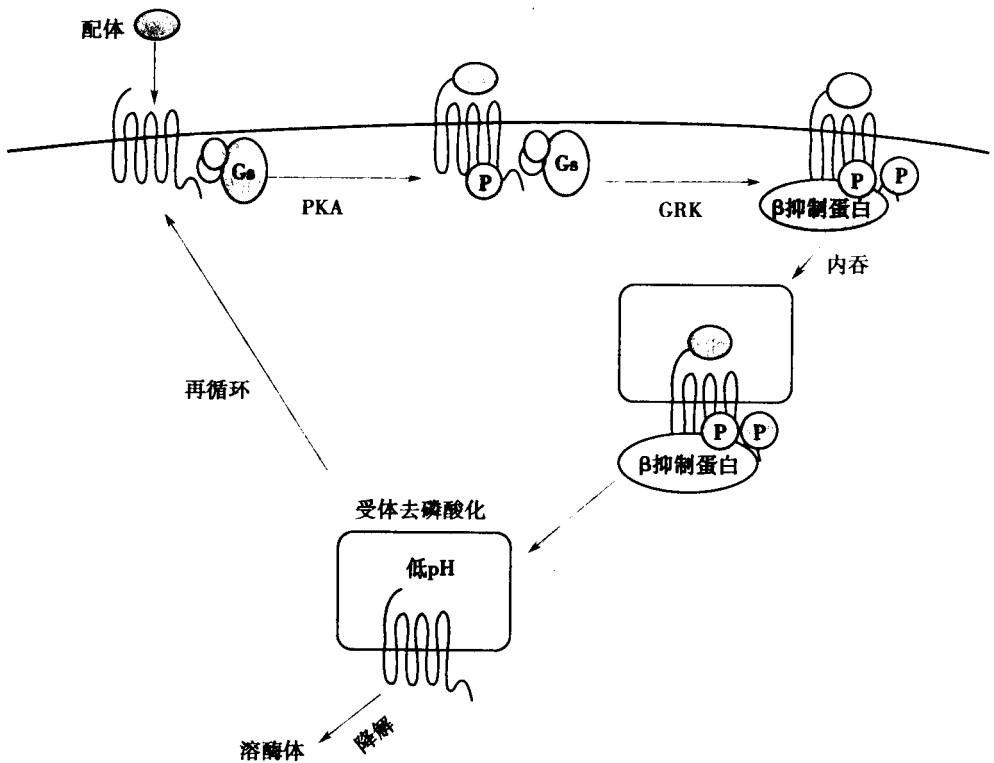
2. 自身免疫性受体病 自身免疫性受体病是体内产生了针对自身受体的抗体所致。抗体抗体的产生机制至今尚未阐明。现认为与遗传和环境因素共同作用有关。如由于基因突变导致受体一级结构改变使受体具有抗原性，或受体原来隐蔽的抗原决定簇暴露，或某一受体蛋白与外来抗原（如感染的病原体）有共同的抗原决定簇，使细胞在对外来抗原产生抗体和致敏淋巴细胞的同时，也对相应受体产生交叉免疫反应。此外，由于遗传因素和环境因素导致机体免疫功能紊乱时，将自我当成非我，都有可能导导致抗自身受体抗体的产生。

抗受体抗体分为阻断型和刺激型。前者与受体结合后，可阻断受体与配体的结合，从而阻断受体的信号转导通路和效应，导致靶细胞功能低下。后者可模拟信号分子或配体的作用，激活特定的信号转导通路，使靶细胞功能亢进。如已证明自身免疫性甲状腺病分为 Graves 病（又称 Basedow 病或毒性甲状腺肿）和桥本病（慢性淋巴细胞性甲状腺炎）两种。前者表现为甲状腺功能亢进，后者表现为甲状腺功能低下。这类患者体内至少有三种抗体：①甲状腺刺激型抗体（TSAb）或甲状腺刺激型免疫球蛋白（TSI），该抗体能模拟 TSH 的作用，结果使甲状腺素持续升高引起甲亢；②甲状腺抑制型抗体；与 TSHR 结合后可阻断 TSH 与受体结合，并抑制甲状腺的功能；③促甲状腺生长免疫球蛋白（TGI），主要刺激甲状腺腺体的生长，与患者的甲状腺肿发生有关。Graves 病患者甲亢的发生与体内存在 TSAb 有关；伴有甲状腺肿大时，可同时存在 TGI；而桥本病患者体内则以抑制型抗体为主。

此外，在重症肌无力患者体内发现有抗 N 型乙酰胆碱受体（nAChR）的抗体，该抗体能阻断运动终板上的 nAChR 与乙酰胆碱结合，导致肌肉收缩障碍。

3. 继发性受体异常 当体内配体浓度发生明显而持续变化时，可以改变自身受体或其他受体的数量和亲和力。使受体数量减少的，称向下调节（down regulation），反之则称为向上调节（up regulation）。这种配体对受体的自身调节（autoregulation）具有配体浓度和时间依赖性以及可逆性。已知多种与配体结合的膜受体会被细胞内化（internalization）或内吞。如肾上腺素  $\beta_2$  受体与配体结合后，细胞内激活的蛋白激酶 A（PKA）和 G 蛋白偶联受体激酶（G-protein-coupled receptor kinases, GRKs）能依次磷酸化该受体，结果使受体与 G 蛋白解偶联，并与抑制蛋白（arrestin）结合，促进受体被内吞。内吞后部分受体被降解，剩余的受体通过再循环重新回到细胞膜被利用（图 7-4）。在高浓度激动剂长时间作用下，由于膜受体内吞和降解增多可导致其数量减少，使靶组织细胞对激动剂的敏感性降低。

靶细胞对配体反应性的改变会影响细胞的代谢和功能，并可导致疾病的发生或促进疾病的发展。已有实验表明心衰时血中去甲肾上腺素浓度过高可使  $\beta$  受体下调以及受体与 G 蛋白解偶联，使细胞内 cAMP 生成减少，导致去甲肾上腺素的正性肌力作用减弱，从而促



● 图 7-4  $\beta_2$  肾上腺素受体的磷酸化、内吞和再循环  
(引自 Lefkowitz RJ, 1998, 略修改)

进心衰的发展。受体调节性变化还与机体对药物的敏感性有关。长时间使用某些药物可致相应受体下调，使组织细胞对药物不敏感。如给哮喘患者长时间用异丙肾上腺素。可使支气管平滑肌上的  $\beta$  受体减少或与 G 蛋白解偶联，造成支气管平滑肌对药物的反应性降低。

### (二) 受体后的信号转导通路成分异常

受体后的信号转导通路成分异常可以由基因突变所致，主要见于遗传病或者肿瘤。也可以由于配体异常或者病理性刺激所致，如霍乱弧菌分泌的霍乱肠毒素能选择性催化小肠黏膜上皮细胞中的  $G_{\alpha s}$  亚基精氨酸<sup>201</sup>核糖基化，导致  $G_{\alpha s}$  的 GTP 酶活性丧失，不能将结合的 GTP 水解成 GDP，从而使  $G_{\alpha s}$  处于不可逆性激活状态，持续刺激腺苷酸环化酶 (AC)，大量生成 cAMP，并激活 PKA，后者通过使蛋白质磷酸化，促进肠细胞对  $Cl^-$ 、 $K^+$  的分泌，使水分不断进入肠腔，引起严重的腹泻和脱水，患者可因循环衰竭而死亡。

## 第三节 与信号转导异常有关的疾病举例

受体和细胞信号转导分子异常既可以作为疾病的直接原因，亦可在疾病的过程中发挥作用，促进疾病的发展。细胞信号转导异常可以局限于单个信号或信号转导成分，如上述的遗传性疾病和自身免疫性疾病，亦可同时或先后累及多个环节甚至多条信号转导途径，造成调节信号转导的网络失衡，使细胞增殖、分化、凋亡、代谢或功能调控失常，并导致疾病。已有较多研究表明肿瘤、炎症和心血管病等通常具有多环节的复杂的信号转导的改





变和异常。

## 一、胰岛素抵抗性糖尿病

由于受体数量减少、亲和力降低、受体阻断型抗体的作用、受体功能缺陷及受体后信号转导蛋白的缺陷（如失活性突变等），可使特定信号转导过程减弱或中断，造成靶细胞对该信号的敏感性降低或丧失，进而造成与这种信号转导相关的细胞代谢和功能障碍，并由此引起疾病。如上述的肾性尿崩症和雄激素抵抗症。糖尿病分为1型和2型，1型主要是胰岛素水平降低所致。2型的发病率明显高于1型，主要表现为靶细胞对胰岛素的不敏感或者抵抗，故又称为胰岛素抵抗性糖尿病。目前该病发病的原因还不清楚，胰岛素受体、受体后的信号转导通路和其效应蛋白的改变是当前该病研究中关注的热点。

胰岛素受体（insulin receptor, IR）为酪氨酸蛋白激酶（PTK）型受体。胰岛素与IR结合导致受体的PTK激活，该酶通过胰岛素受体底物（IRS）激活PI-3K及Ras-Raf-MEK-ERK等多条信号转导通路：①促进葡萄糖转运蛋白4（GLUT4）转位到膜上，从而增加外周组织摄取葡萄糖的能力；②使无活性的糖原合酶转为激活的形式，增加糖原的合成；③使基因表达增强，蛋白质合成增加、促进细胞的增殖等。

1. 遗传性胰岛素抵抗性糖尿病 遗传性的胰岛素抵抗性糖尿病包括Leprechaunism综合征、Rabson-Mendenhall综合征和A型胰岛素抵抗症。患者一般有家族史，除有严重高血糖和高胰岛素血症外，多数患者还伴有黑色棘皮及多毛症，面容丑陋。迄今全世界已报道了发生在该病患者中约50多种胰岛素受体的基因突变，突变呈明显的异质性，以点突变为为主，分布于受体的胞外区和PTK区。突变可导致受体合成障碍、受体往细胞膜运输受阻、受体与胰岛素亲和力下降、PTK活性降低及受体降解加快等，使得靶细胞对胰岛素反应丧失。

2. 自身免疫性胰岛素抵抗性糖尿病 患者多为女性，亦有黑皮及多毛症，除糖尿病外，还合并其他自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮等。患者血中可测到抗胰岛素受体的抗体，以阻断型为主，与受体结合后可阻断胰岛素与受体的结合及效应。

3. 继发性胰岛素抵抗 已证明体内胰岛素水平持续性增高可以下调IR，导致靶细胞对胰岛素的反应性下降。如发现部分肥胖者有高胰岛素血症及糖耐量的异常，并伴细胞表面的IR减少。其原因是肥胖患者通常摄入过多，使餐后血糖浓度明显增高，进而引起血中胰岛素浓度升高，长时间增高的胰岛素可通过下调作用使IR减少，导致靶细胞对胰岛素的敏感性降低，从而出现糖尿病的症状。节制饮食可阻断这一恶性循环，使胰岛素及受体水平趋向正常。除肥胖外，高血糖和运动不足等也可引起胰岛素抵抗性糖尿病。有报道高葡萄糖的毒性作用可使IR的PTK活性降低，但其机制尚不清楚。

除了受体的异常外，已证明在严重的创伤、应激、感染时，大量产生的应激激素（如糖皮质激素）和细胞因子（如TNF- $\alpha$ ）等可通过干扰胰岛素受体后的信号转导途径及细胞内的代谢，导致组织细胞对胰岛素的抵抗并造成糖代谢的紊乱。

## 二、肿瘤

恶性肿瘤的特征是高增殖、低分化，并具有转移能力。多种致癌因素，如病毒感染可以导致基因突变，使得原癌基因激活或者抑癌基因失活。而它们的产物中有相当部分是生长因子、受体，或者细胞内的信号转导蛋白，因此肿瘤的信号转导的改变是多成分、多环节的。肿瘤的早期主要是与增殖、分化、凋亡有关的基因改变，造成调控细胞生长、分化



和凋亡信号转导异常,使细胞出现增殖失控、分化受阻和(或)凋亡障碍。而晚期则是控制细胞黏附和运动性的基因发生变化,使肿瘤细胞获得了转移性。这里只讨论导致肿瘤细胞过度增殖的信号转导。

### (一) 促细胞增殖的信号转导过强

1. 促细胞增殖因子产生增多 自分泌机制在肿瘤发生发展过程中发挥重要作用。已证明多种肿瘤组织能分泌生长因子,如转化生长因子 $\alpha$  (TGF $\alpha$ )、血小板衍生性生长因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 等。而肿瘤细胞通常具有上述生长因子的受体。因此肿瘤细胞可通过自分泌机制导致自身的增殖。

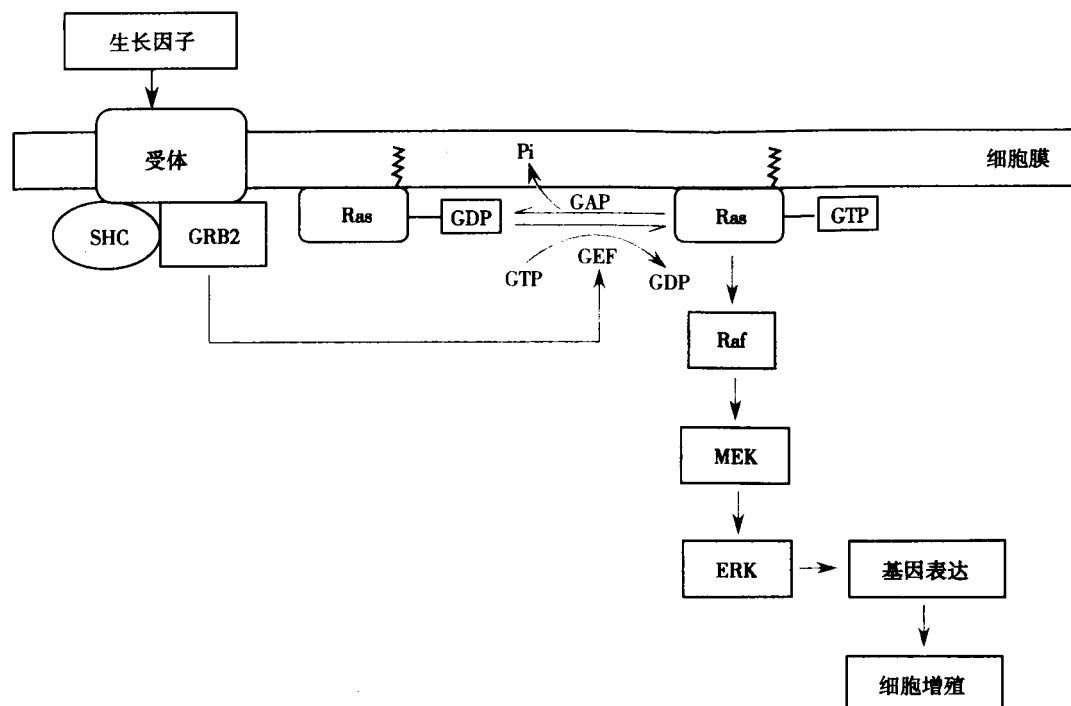
2. 受体的改变 促细胞增殖因子受体的表达增多或异常激活。

(1) 某些生长因子受体表达异常增多: 大量实验表明恶性肿瘤常伴有某些生长因子受体表达的异常增多,且其表达量与肿瘤的生长速度密切相关。酪氨酸蛋白激酶受体 (RTK) 是多种生长因子受体以及与其有同源性的癌基因产物。它们与生长因子结合后,可启动 Ras-Raf-MEK-ERK 通路、PLC $\gamma$ -DAG-PKC 通路、PI-3K-PKB 通路等多条信号转导通路,促进基因表达和细胞周期的运行,导致细胞增殖。如已在多种人的肿瘤细胞,如前列腺癌、乳腺癌、胃肠道肿瘤、卵巢癌中发现有编码表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的原癌基因 c-erb-B 的扩增及 EGFR 的过度表达。EGFR 既是表皮生长因子 (EGF) 的受体,也是 TGF $\alpha$  的受体。EGFR 增多使肿瘤细胞对 TGF $\alpha$  和 EGF 的反应性增强,促增殖效应更为明显。还有报道神经胶质细胞瘤中神经生长因子受体 (NGFR) 明显增多,人多发性骨髓瘤细胞及成人 T 细胞白血病 (ATL) 细胞膜上的 IL-2 受体及 IL-6 受体表达异常增高,且增高值与病情的严重程度呈正相关。

此外,已在脑胶质瘤、乳腺癌、卵巢癌、结肠癌等多种肿瘤组织中证实有血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 受体、FGF 受体以及 PDGF 受体的高表达。这些生长因子受体能介导相应生长因子促进血管生成的作用,在肿瘤的进展过程中也起着重要作用。

(2) 突变使受体组成型激活: 已在多种肿瘤组织中证实有 RTK 的组成型激活突变。如在肺癌、乳腺癌、卵巢癌中发现一种缺失了 N 端配体结合区的头部截短的 EGFR,这种受体处于配体非依赖性的持续激活状态,能持续刺激细胞的增殖和转化。

3. 细胞内信号转导蛋白的改变 已发现肿瘤中有多种促进增殖的细胞内的信号转导蛋白改变,在人类肿瘤中发生频率最高的突变是小 G 蛋白 Ras 的激活型突变。Ras 由单亚基组成,与 GTP 结合 (RasGTP) 是其活性形式,而 RasGDP 是其非活性形式。生长因子与其受体结合后,能通过接头蛋白 (adapter, 如 GRB2, Shc) 与作为鸟苷酸交换因子 (GEF) 的 SOS 形成复合物, SOS 促使 Ras 与 GDP 解离,而结合 GTP,激活的 RasGTP 进一步激活 Raf-MEK-MAPK/ERK 信号转导通路 (图 7-5),促进细胞增殖。之后 Ras 通过其内在 GTP 酶分解 GTP,转变为 RasGDP,从而终止活性。在肿瘤中最常发现的 Ras 突变是第 12 位甘氨酸、13 位甘氨酸或 61 位谷氨酰胺为其他氨基酸残基所取代。导致 Ras 自身 GTP 酶活性下降,使 RasGTP 不能转变成 RasGDP 而始终处于 GTP 结合的活性态,造成 Ras-Raf-MEK-ERK 通路的过度激活,从而导致细胞的过度增殖与肿瘤的发生。此外,已在一些肿瘤细胞中发现 src 癌基因的表达增加,src 的产物是一种细胞内的酪氨酸蛋白激酶 (PTK),可催化下游信号转导蛋白的酪氨酸残基磷酸化,如磷酸化作为 Ras 正调控因子的鸟苷酸交换因子 (GEF),使 Ras 转为与 GTP 结合的激活的形式,RasGTP 通过激活 Ras-Raf-MEK-ERK 通路,促进细胞异常增殖和肿瘤的发生。



●图 7-5 酪氨酸蛋白激酶型受体激活 Ras-ERK 信号转导通路示意图

## (二) 抑制细胞增殖的信号转导过弱

细胞癌变过程不仅可由促进细胞增殖的信号转导通路过强所致，还可能由生长抑制因子受体的减少、丧失以及受体后的信号转导通路异常，使细胞的生长负调控机制减弱或丧失。转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor $\beta$ , TGF $\beta$ ) 对多种肿瘤细胞具有抑制增殖及诱导凋亡的作用，TGF $\beta$  受体 (T $\beta$ R) 是具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性的受体，受体与配体结合后，能磷酸化下游的 Smad 蛋白家族，后者以二聚体的形式转入核内，调节靶基因的转录，通过抑制细胞周期素依赖性激酶 4 (CDK4) 的表达，诱导 p21<sup>waf</sup>、p27<sup>kip1</sup> 和 P15<sup>ink4b</sup> 等 CDK 抑制因子的产生，将细胞阻滞于 G1 期。

已发现在肿瘤细胞中，如胃肠癌、肝癌及淋巴瘤中有 TGF $\beta$  II 型受体 (T $\beta$ R II) 的突变，并在多种肿瘤中证实有 Smad4 的失活、突变或缺失。受体和 Smad 的突变可使 TGF $\beta$  的信号转导障碍，使细胞逃脱 TGF $\beta$  的增殖负调控而发生肿瘤。此外，还表明 TGF $\beta$  可通过促进细胞外基质的生成和刺激肿瘤组织血管的增生，促进肿瘤的发生和发展。

## 三、心肌肥厚和心衰

当高血压和瓣膜病时，心肌细胞受到的机械和化学刺激增多。机械刺激主要表现为心肌负荷过重时，心肌细胞受到的牵拉刺激增多；这种牵拉刺激以及由于心泵功能损害，心输出量减少又可以导致神经-内分泌和体液系统激活，使得化学刺激/信号，如儿茶酚胺、血管紧张素 II、醛固酮、加压素、内皮素以及心肌细胞内一些细胞因子和生长因子等发放增多。它们能通过各自的受体激活相应的信号转导通路，导致心收缩力增强，回心血流增多。牵拉刺激以及化学信号的长时间作用还与心肌肥厚和心肌重构的发生密切相关。此



外,上述机械的和化学信号的过度增多或者长时间作用对机体也有有害的作用,表现在可以减弱心肌收缩力,导致心肌细胞的凋亡,从而参与心衰的发生和发展。

### (一) 参与心肌肥厚发生的信号转导通路

导致心肌肥厚发生的既有上述的化学信号(激素、生长因子等),又有机械信号,它们通过引发心肌细胞内复杂的信号转导通路,激活转录因子,导致基因表达的改变,诱导心肌细胞 RNA 和蛋白质的合成,并最终导致心肌肥大和心室重构的发生。下面举例说明激活的一些信号转导通路。

1. 激活 PLC-PKC 通路 去甲肾上腺素、血管紧张素 II 以及在心血管疾病中体内增多的神经体液因子和生长因子/细胞因子等可以激活磷脂酶 C (PLC),产生脂质双信使 DAG 和  $IP_3$ 。DAG 可激活蛋白激酶 C (PKC)。此外,牵拉刺激也激活 PKC。如将自发性高血压大鼠 (SHR) 腹主动脉缩窄 8 小时后,心肌的 PKC 活性及  $IP_3$  明显增高。将心肌细胞培养在硅胶膜上,牵拉膜使心肌细胞伸展,早期即出现磷脂酶 C (PLC) 的活性增高和 PKC 的激活。激活的 PKC 可通过多种机制促进基因表达,刺激细胞的增殖,故在高血压心肌肥厚的形成中发挥重要作用。

2. 激活 cAMP-PKA 通路 去甲肾上腺素等配体与 G 蛋白耦联受体结合后,可以通过刺激型 G 蛋白 ( $G_s$ ),激活腺苷酸环化酶 (AC),并引发 cAMP-PKA 通路。蛋白激酶 A (PKA) 能使多种蛋白磷酸化,并调节其功能。

3. 激活 MAPK 家族的信号通路 生长因子、肾上腺素和血管紧张素等化学信号以及牵拉刺激等力学信号还能激活 MAPK 家族的 ERK、JNK 和 p38。激活的 MAPK 家族成员能转入核中,通过使转录因子磷酸化调节基因表达,促进心肌细胞的增殖,参与心肌肥大的形成。

4. 其他一些信号转导通路 牵拉刺激和化学信号(如心肌组织中生长因子和细胞因子等)还能激活心肌细胞中 PI-3K-AKT 通路和 JAK-STAT 通路,促进心肌细胞的增殖和基质成分(如胶原纤维)的增多和沉积。此外牵拉刺激和多种化学信号不仅能改变心肌细胞离子通道的开放状态,使细胞内  $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$  等阳离子浓度增高,还能使心肌细胞上的钙受体密度升高,其增加幅度与心肌细胞的肥厚程度呈正相关;心肌肥大能增加心肌的收缩力,有代偿作用。但如心肌过度肥大,可使心肌组织发生不同程度的缺血缺氧,能量生成障碍;而心肌基质成分(如胶原纤维)的增多和沉积则可造成心室重构,降低心肌的收缩性和顺应性。

### (二) 与心力衰竭发生相关的信号转导异常

由于持续的心肌负荷过重、心肌梗死、感染、瓣膜疾病等使心肌收缩性降低,导致组织长期灌注不足,会造成循环中诸如去甲肾上腺素、血管紧张素 II 等神经激素大量分泌及心肌 TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子的过度表达,这些长期过度增加的体液因素所导致的信号转导改变可以导致以下结果:

1.  $\beta$ -肾上腺素信号转导继发性异常 儿茶酚胺对心脏有正性肌力作用,因此心输出量减少可致交感神经兴奋,血中去甲肾上腺素浓度增高,这种增高可增加心肌收缩力,具有代偿意义。但如长期过度增高,可使  $\beta$ -受体下调以及受体与 G 蛋白解耦联,形成信号转导缺陷,造成去甲肾上腺素的正性肌力作用减弱,可促进心衰的发展。

2. 促进心肌细胞凋亡的信号转导增强 由于心肌是不分裂的细胞,故心肌细胞凋亡在心衰的发生发展中起重要作用。已证明心力衰竭发生时不但有心肌细胞功能异常,而且还有心肌细胞数量的减少。能导致心肌细胞凋亡的因素有过度增多的体液因素,如去甲肾上腺素、血管紧张素以及衰竭心脏表达增多的 TNF- $\alpha$  等。近年来的研究还发现  $\beta$ -肾上腺



素受体 ( $\beta$ -AR) 不同亚型介导的信号转导通路的最终效应是不同的。当去甲肾上腺素作用于心脏时,  $\beta_1$ -AR 通路在心肌细胞有促进细胞凋亡的作用, 而  $\beta_2$ -AR 通路在心肌细胞中的作用则相反, 是对抗细胞凋亡的。TNF- $\alpha$  与心肌细胞的 TNF- $\alpha$  受体 1 (TNFR-1) 结合后, 可激活作为细胞凋亡执行器的 caspase 酶家族, 从而引发凋亡。此外在感染和缺血再灌注损伤时, 大量生成的活性氧也能导致细胞凋亡。

20 多年来细胞信号转导系统的研究取得了很多激动人心的进展, 这些进展不仅进一步阐明了细胞生长、分化、凋亡以及功能和代谢的调控机制, 揭示了信号转导异常与疾病的关联, 还为新疗法和新一代药物的设计提供了新思路和作用的新靶点。以纠正信号转导异常为目的的生物疗法和药物设计已成为近年来一个新的研究热点。迄今为止, 已研制了多种受体的激动剂和拮抗剂、离子通道的阻滞剂、以及蛋白激酶, 如 PTK、PKC、PKA、p38MAPK 的抑制剂等。它们中有些在临床应用时已取得明确的疗效, 有些也已显示出一定的应用前景。

(卢建)

#### 参考文献

1. Bradshaw RA, Dennis EA. Handbook of cell signaling. Volun 1, 2, 3. Academic Press. 2004.
2. 金惠铭、卢建、殷莲华, 主编. 细胞分子病理生理学. 郑州: 郑州大学出版社, 2002, 44-55, 64-85, 110-126, 417-430.
3. 4 Chow CJ, et al. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. J Biol Chem, 1999, 274 (16): 10689-10692.

## 第八章 细胞增殖和凋亡异常与疾病

多细胞生物从组织到器官的结构形成和功能执行取决于细胞的数量和质量。正常情况下,细胞通过分裂增加细胞的数量,通过细胞分化 (cell differentiation) 形成特定形态、结构和生理功能的子代细胞;通过凋亡参与胚胎的发育和形态的造就,清除体内无能的、有害的、突变的或受损的细胞,以保证细胞的数量和质量。细胞的增殖、分化和凋亡始终贯穿于生命的全过程,它们相互伴随,相互关联,在胚胎发育和机体的稳态调节中发挥重要的作用。它们既受细胞外信号的影响,又依靠细胞内的级联反应进行调控,使细胞的增殖、分化或凋亡有序地进行,如果其中的任一环节发生故障,可使机体内特定的细胞、组织和器官的结构、功能和代谢异常,导致疾病的发生。本章节主要讨论细胞增殖和凋亡异常与疾病。

### 第一节 细胞增殖异常与疾病

细胞增殖 (cell proliferation) 是指细胞分裂和再生的过程,细胞通过分裂进行增殖,使遗传信息传给子代,保持物种的延续性和数量增多。细胞增殖是通过细胞周期来实现的,细胞周期是多阶段和多因素参与的有序的调节过程。

#### 一、细胞周期的概述

细胞周期 (cell cycle) 或称细胞增殖周期是指细胞从一次分裂结束到下一次分裂终止的过程或间隔时间。依不同时相特点,细胞周期分为四个阶段:即 G<sub>1</sub> 期 (first gap phase, DNA 合成前期)、S 期 (synthetic phase, DNA 合成期)、G<sub>2</sub> 期 (second gap phase, DNA 合成后期) 和 M 期 (mitotic phase, 有丝分裂期)。其中最关键的是 S 期,此期细胞进行 DNA 倍增和染色体复制。但并非所有细胞均处于增殖状态,根据细胞的增殖特性可将其分为三种:

1. 周期性细胞 也称连续分裂细胞。这些细胞按 G<sub>1</sub>→S→G<sub>2</sub>→M 四个阶段循环,连续运转。如表皮细胞和骨髓细胞等,它们担负着组织生长和修复任务。周期性细胞始终处于增殖和死亡的动态平衡中,不断地增殖以补充衰老脱落或死亡的细胞,这种更新称为稳态更新 (steady-state renewing)。

2. G<sub>0</sub> 期细胞 也称休眠细胞。这些细胞可暂时脱离细胞周期,不进行增殖,需要适当刺激方可重新进入细胞周期,如肝和肾细胞等。G<sub>0</sub> 期细胞在遭遇损伤或应激等刺激后可返回细胞周期,进行细胞增殖,这种更新称为条件性更新 (conditional renewing)。

3. 终端分化细胞 也称不分裂细胞。一般情况下这些细胞不可逆地脱离细胞周期、丧失增殖能力,但具有一定生理功能,如神经细胞和心肌细胞等。但最近有迹象表明这些细胞在特定的条件下可返回细胞周期,并进行增殖。

细胞周期的特点:①单向性:即细胞只能沿 G<sub>1</sub>→S→G<sub>2</sub>→M 方向推进而不能逆行;②阶段性:各期细胞形态和代谢特点有明显差异,细胞可因某种原因而在某时相停滞下来,待生长条件适合后细胞又可重新活跃到下一时相;③检查点:各时相交叉处存在着检查点 (checkpoint),决定细胞下一步的增殖趋向;④细胞微环境:细胞周期是否顺利推进与细胞外信号和条件等密切相关。

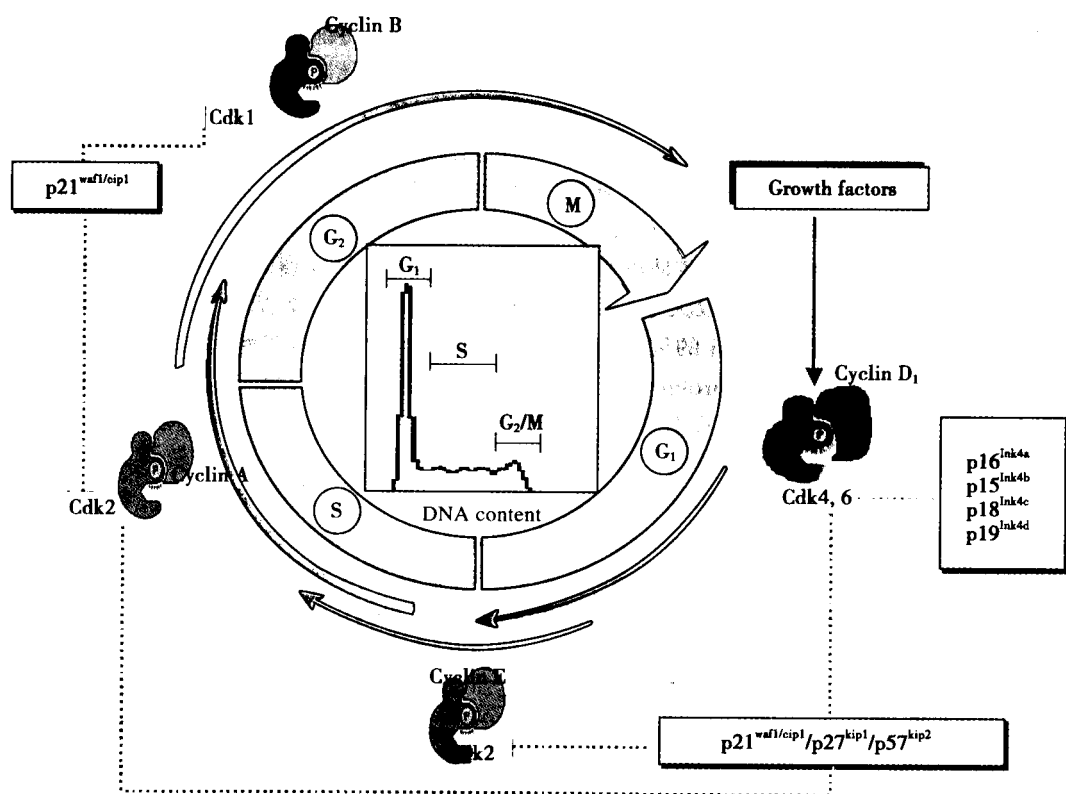


## 二、细胞周期的调控

在多细胞生物体内，各类细胞周期存在一个非常严密的调控系统，使各类细胞可依机体的需要进行增殖或处于静止状态。细胞周期通过细胞内某些物质的合成、降解或活化来控制，还受细胞内外各种信号的种类、强度和持续时间的影响。

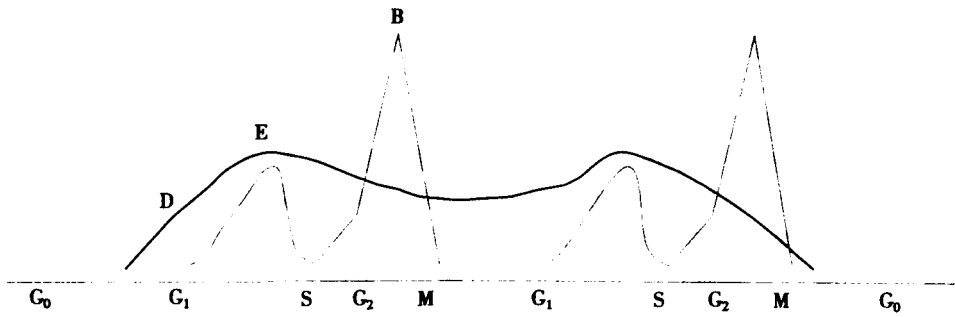
### (一) 细胞周期自身调控

细胞周期的运行主要是通过细胞周期素或称周期蛋白 (cyclin) 随细胞周期不同时相进行合成与降解，通过周期素依赖性蛋白激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 有序地磷酸化和去磷酸化来调节，同时可由 CDK 抑制因子 (cyclin dependent kinase inhibitor, CDI) 时相变化，检查点对 DNA 损伤及复制和纺锤体组装作出反应加以调控等来实现 (图 8-1)。



● 图 8-1 细胞周期及调节

1. cyclin 已发现哺乳动物细胞中至少有 8 种 cyclin，共 14 个成员，即 cyclinA、cyclinB1-2、cyclinC、cyclinD1-3、cyclinE、cyclinF、cyclinG1-2、cyclinH、cyclinI、cyclinK 和 cyclinT1-2。分为三大类，即 G1 期、S 期和 G2/M 期细胞 cyclin，各成员分别在相应期高表达 (图 8-2)。Cyclin 作为调节亚基，需要与催化亚基 CDK 形成复合物，激活相应的 CDK 和加强 CDK 对特定底物的作用，驱动该期前行 (表 8-1)。



●图 8-2 各时相 cyclin 的表达和相对浓度

表 8-1 哺乳动物细胞主要的 cyclin-CDK 复合物及其相关蛋白

cyclins	相关CDKS	细胞周期作用	相关蛋白	底物
A	CDK1, CDK2	S + G2→M	P107 + E2F, P21, PCNA	Rb
B(B1, B2)	CDK1 (cdc2)	G2→M	P21, PCNA	Rb
D (D1-3)	CDK4, 2, 5, 6	G1	Rb, P21, P27, P15-16, PCNA	Rb
E	CDK2	G1 + G1→S	P107 + E2F, P21, PCNA	Rb
H	CDK7	G1, S, G2, M	-	CDK1, 4, 6

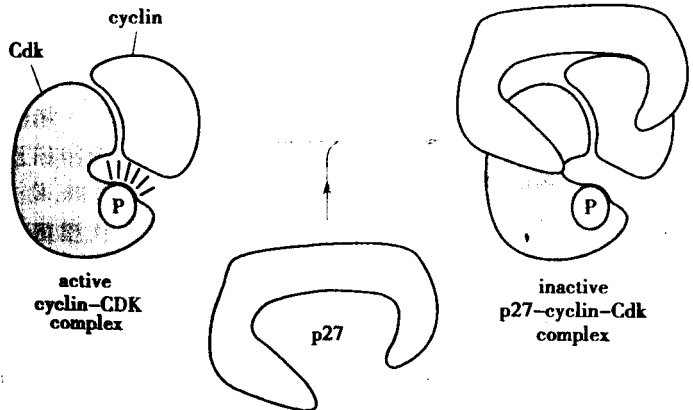
cyclin 在细胞周期中自始至终是以恒定的速度产生，有丝分裂时消失是因为降解大于合成，在间期时积累是由于合成大于降解。在各类细胞中 CDK 表达的分子浓度在细胞周期各阶段是稳定的，由于 cyclin 的周期性波动，以致 CDK 出现周期性的活性变化。

另外，增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 也是一种细胞周期相关蛋白，它不与 CDK 结合，而作为 DNA 聚合酶的附属蛋白，促进 DNA 聚合酶延伸 DNA，在 S 期浓度最高，故常作为 S 期标志物之一。

2. CDK 是一组丝氨酸/苏氨酸 (serine/threonine, Ser/Thr) 蛋白激酶，各成员有不同程度的同源性，故称 CDK 家族，已发现 CDK 家族有 9 个成员 CDK1~9。

CDK 激活依赖于与 cyclin 的结合和其分子中某些氨基酸残基的磷酸化状态。含催化亚基的 CDK 需要 cyclin 提供调节亚基才能显示活性，只有 cyclin 浓度升高达到阈值时，

才能与相应的 CDK 结合形成 cyclin-CDK 复合体，这时 CDK 才能被激活；CDK 分子中含有活化部位和抑制部位，只有前者处于磷酸化而后者处于去磷酸化状态，CDK 才显活性。CDK 的活性还受其上游的 CDK 活化激酶 (CDK-activating kinase, CAK) 的影响。CAK 正是通过使 CDK 分子中的活化部位的氨基酸残基磷酸化来参与调控 CDK 的活性。



●图 8-3 CDK 的活化



CDK的天活,除了泛素(ubiquitin)介导的蛋白水解体系外,CDI也可特异性抑制CDK的活性(图8-3)。

3. CDI 是CDK的抑制物,分子量较小,哺乳类细胞的CDI主要包括Ink4 (inhibitors of kinase4) 和Kip (kinase inhibitory protein, Kip) 或称Cip (cdk-interacting protein1) 或Waf1 (wild-type P53 activated fragment-1) 等: ①Ink4 是一组CDK4的抑制蛋白,分子量在15 000~20 000,含有一个重复的结构域锚蛋白(ankyrin),可特异性地与CDK4/6结合,防止其与cyclin再结合或降低cyclin-CDK复合物的稳定性,以抑制其激酶活性。Ink4的成员包括P16<sup>Ink4a</sup>、P15<sup>Ink4b</sup>、P18<sup>Ink4c</sup>、P19<sup>Ink4d</sup>。其中研究较多的为P16<sup>Ink4a</sup>,在S期达高峰,是G1/S限制点负调控机制的重要组成部分。②Kip 是一组CDK的抑制蛋白,N端含有一个保守的80个氨基酸序列,可经非共价键与cyclin-CDK复合物结合,形成三元体或四元体抑制CDK。Kip的成员包括P21<sup>Kip1</sup>、P27<sup>Kip1</sup>和P57<sup>Kip2</sup>,它们在N-末端具有高度的结构和功能相似性,可特异性抑制几种cyclinD/CDK的蛋白酶活性;但其C-末端还具有各不相同的功能区。其中研究得较多的是P21<sup>Kip1</sup>、P27<sup>Kip1</sup>。P21<sup>Kip1</sup>是作用较强,作用谱较广的一种CDI。它主要调控细胞周期确保遗传物质精确地传递给下一代,以消除由于DNA损伤而引发肿瘤,还参与细胞应激状态的信号转导。调节其合成主要有P53依赖性和P53非依赖性两条途径。P27<sup>Kip1</sup>为停止细胞分裂所必需,在休止细胞内呈高表达,而在增殖细胞内呈低表达。P27<sup>Kip1</sup>与G1后期所形成的cyclinE/CDK2复合物结合,通过C-末端抑制CDK2(T160)的磷酸化,灭活其活性,阻滞细胞周期。

4. 细胞周期检查点 在生物进化过程中,细胞发展出了一套保证细胞周期中DNA复制和染色体分配质量的检查机制,通常称为细胞周期检查点,这是一类负反馈调节机制。

细胞周期检查点分为三种: ①DNA损伤检查点: 位于G1/S交界处,如果DNA受损,则把细胞阻滞在G1期,先进行DNA修复,然后才能复制; ②DNA复制检查点: 位于S/G2交界处,负责检查DNA复制进度; ③纺锤体组装检查点: 通过检查有功能的纺锤体形成,管理染色体的正确分配。细胞周期中存在的这些检查点,可对细胞周期中前一事件(如DNA复制或DNA完整性和损伤)作出反应,如发生细胞周期阻滞,以保证细胞增殖按质完成。

检查点由三个部分构成: ①探测器: 负责检测上一期进展的质量问题; ②传感器: 将探测器所检获的“出了质量问题”信号下传,如磷酸激酶传递给效应器; ③效应器: 由效应器去中断细胞周期进程并启动修复机制。细胞周期反应CDK既是细胞周期转折的主要调节因子,也是细胞周期检查点的效应器。因此,细胞周期中某一检查点失灵、检查点的组成部件受损或检查点控制回路的调节障碍与肿瘤和衰老等密切相关。

## (二) 细胞外信号对细胞周期的调控

细胞外信号包括细胞因子、激素、基质和营养等,可分为增殖信号和抑制信号。

增殖信号如大多数肽类生长因子等可促使G0期细胞进入细胞周期。这些因子与细胞膜上的受体结合,启动细胞内的信号转导,促进cyclinD合成,同时下调CDI的合成,cyclinD与相应的CDK结合,使P105<sup>Rb</sup>磷酸化(PRb)而失去抑制E2F的作用,游离的E2F激活DNA合成基因等,使细胞进入G1期,如丝裂原刺激持续存在,细胞继而进入S期。而MAPK若被磷酸化,则可抑制cyclin降解,使细胞停留在M期。

抑制信号如转化生长因子 $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 在体内外能广泛抑制正常细胞和肿瘤细胞生长,并使细胞阻滞于G1期。TGF- $\beta$ 对细胞周期的调节是下调cyclin和CDK等的表达,主要是在G1期抑制CDK4的表达,同时还诱导P21<sup>Kip1</sup>、P27<sup>Kip1</sup>和P15<sup>Ink4b</sup>等CDI产生。



### 三、细胞周期调控异常与疾病

细胞周期的调控是细胞在对不同信号进行整合后依靠细胞内的级联反应完成的, 其任一环节发生异常则可导致细胞增殖过度或缺陷, 同时也常常伴有细胞分化异常。本节主要讨论细胞增殖异常与疾病。

#### (一) 细胞增殖过度

细胞增殖过度可致疾病如肿瘤、肝肺肾纤维化、前列腺肥大、原发性血小板增多症、家族性红细胞增多症、类风湿关节炎、银屑病、肾小管间质性病变、动脉粥样硬化等, 其中研究最为深入的是肿瘤。下面以肿瘤为例, 探讨肿瘤细胞恶性增殖与细胞周期调控异常的关系。

1. Cyclin 的异常 肿瘤的发生与 cyclin (主要是 cyclinD、E) 过量表达有关。cyclinD (又称为 bcl-1) 是公认的原癌基因产物, 同时也是生长因子感受器。研究显示在许多肿瘤中 cyclinD1 呈过表达, 其机制为: ①基因扩增: 这是 cyclinD1 过量表达的主要机制, 如在 B 细胞淋巴瘤、乳腺癌、胃肠癌及食管癌中, 扩增程度可高达 16 倍以上; ②染色体倒位: 如在人甲状腺旁腺肿瘤发生倒位 inv (11) (p15: q13), 使 cyclinD1 基因受控于 bcl-1 启动子, D1 蛋白伴随甲状腺旁腺素的大量分泌而大量产生; ③染色体易位: 如在 B 细胞淋巴瘤, 由于 bcl-1 断裂点发生 t (11: 14) (q13: q32) 易位, 使 cyclinD1 基因易受免疫球蛋白重链基因增强子的影响大量表达。④其他: cyclinD1 在许多肿瘤中发现有扩增, 尤其在乳腺癌中基因扩增达 15%, 而蛋白过表达高达 45%, 基因的扩增与过表达不成比例, 提示除了扩增还可能存在其他导致过表达的机制。

cyclinD1 对于正常及某些肿瘤的 G1 期是至关重要的, 业已证明过量表达的 cyclinD1 可使细胞易被转化, 但单独却不足以使原代细胞发生转化, 需与其他癌基因协同作用, 如与 ras 协同作用才能转化大鼠肾细胞或大鼠胚胎成纤维细胞, 与 myc 协同作用能诱导转基因小鼠发生 B 淋巴瘤等。另外 cyclinD1 本身的升高存在一个阈值, 超过此阈值, 则细胞反而不会进入 S 期。

2. CDK 的异常 肿瘤细胞中常见 CDK4 和 CDK6 的过表达。其中 CDK4 可能是 TGF- $\beta$  介导细胞增殖抑制的靶蛋白。用 TGF- $\beta$  处理人角化细胞时可抑制 CDK4 的 mRNA 表达; 用 TGF- $\beta$  处理水貂肺上皮细胞 (MVILU) 时可引起 CDK4 蛋白的减少。高浓度的 CDK4 可对抗 p15 的作用; 在诱导细胞分化过程中, 常有 CDK4 表达的下调, 而 CDK4 持续高表达则抑制细胞分化的进行。

3. CDK 抑制不足和突变 真核细胞的细胞周期由 cyclin 依次激活相应的 CDK 所推动。作为 CDK 的抑制物, CDI 的变化直接影响 CDK 的活性, 由此影响细胞周期的进行。CDI 基因是肿瘤抑制基因, 在肿瘤中 CDI 基因有不同程度的异常, 肿瘤细胞呈现 CDI 表达不足或突变。

(1) Ink4 失活: Ink4 可直接与 cyclinD1 竞争结合 G1 期激酶 CDK4/CDK6, 抑制其对 P105<sup>Rb</sup> 的磷酸化作用, 使游离的 E2F-1 与未磷酸化的 P105<sup>Rb</sup> 结合, 导致依赖于 E2F-1 转录的基因不能转录; 也可间接地抑制多种生化反应 (包括 DNA 合成), 从而抑制细胞周期进展。Ink4 失活 (以缺失为主, 错义突变也较常见) 将导致细胞周期调控紊乱, 诱发多种肿瘤。其中研究较多的是 p16<sup>Ink4a</sup> 基因, 该基因失活如纯合性缺失、染色体异位、CpG 岛高度甲基化等可与多种肿瘤发生有关, 如黑色素瘤、胶质瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌、食管癌、急性白血病、乳腺癌和直肠癌细胞等。



(2) Kip 含量减少: Kip 能抑制多种 CDK 的活性, 如 CDK2/3/4/6 等, 在细胞分化、细胞周期监控以及肿瘤的发生方面具有极其重要的作用, 其中 P21<sup>Kip1</sup>、P27<sup>Kip1</sup> 的研究较为深入。P21<sup>Kip1</sup> 的表达减弱或消失可使抑制细胞增殖的作用减弱, 或细胞正常增生转变为过度增生且分化不良, 导致肿瘤如肝癌、黑色素瘤和骨肉瘤等的发生。P27<sup>Kip1</sup> 的表达降低常与肿瘤发生、分化、分级和预后等有关, P27<sup>Kip1</sup> 的表达越低, 肿瘤分化越差、分级越高, 预后越差。在人类肿瘤中常可以检测到 P27<sup>Kip1</sup> 的表达降低, 如乳腺癌, 前列腺癌, 肺癌, 胃癌, 大肠癌, 卵巢癌等。

4. 检查点功能障碍 细胞周期主要的检查点是 DNA 损伤检查点, 分别位于 G1/S 和 G2/M 交界处, 当它探测到 DNA 损伤包括基因组或纺锤体损伤时, 就会打断细胞周期进程, 正是在检查点的正确调控下, 确保细胞周期精确和有序地进行。p53 基因是人类肿瘤中突变率最高的基因。在 G1/S 交界处, P53 作为一个 DNA 损伤检查点分子, 能保证细胞在 DNA 损伤后, 停顿于 G1 期, 以使在 DNA 复制前有充分时间对损伤进行修复。如果 DNA 损伤修复失败, P53 则过度表达, 通过直接激活 bax 凋亡基因或下调 bcl-2 抗凋亡基因表达而诱导凋亡。这样可以消除癌前病变细胞不恰当地进入 S 期, 否则促进癌症的发生和发展。另外如果 P53 丢失可使细胞易于产生药物诱导的基因扩增和细胞分裂, 并降低染色体准确度。正常中心粒的复制开始于 G1/S 转变期, 缺失 P53 时, 一个细胞周期中可产生多个中心粒, 最终导致有丝分裂时染色体分离异常, 遗传的不稳定性又导致染色体数目和 DNA 倍数改变, 细胞进一步逃避免疫监视而演变成恶性肿瘤细胞, 同时可见肿瘤侵袭性、转移性或化疗抵抗作用等增加。如 Li-Fraumeni 癌症综合征患者很容易在 30 岁前患各种癌症, 就是因为遗传一个突变的 p53 基因, 因而肿瘤高发。

DNA 双链断裂还可在 G2/M 转变期激活 DNA 损伤检查点, 阻止细胞进入有丝分裂, 以增加修复时间和诱导修复基因转录, 完成 DNA 断裂损伤的修复。如果失去 G2/M 检查点的阻滞作用, 就会引起染色体端粒附近 DNA 序列丢失以及染色体的重排和基因扩增。

## (二) 细胞增殖缺陷

增殖缺陷可导致许多疾病, 如糖尿病肾病、神经退行性疾病 (阿尔茨海默病和帕金森病) 和再生障碍性贫血等。糖尿病肾病是糖尿病的慢性肾脏并发症, 主要是由于肾小球硬化导致肾功能减退。在糖尿病实验模型中, 虽然无 G1/S 期 cyclin 及 CDK2、CDK4 的改变, 但是研究发现肾小球 P27 表达增高, 如利用 P27 反义寡核苷酸处理可以促进高糖环境中系膜细胞的增殖。同时研究发现高血糖或糖基化产物促进体内 TGF- $\beta$ 1 及受体表达, TGF- $\beta$ 1 又作用于细胞周期调控蛋白, 使 pRb 处于低磷酸化状态。总之认为糖尿病肾病与 P27 过表达和 pRb 低磷酸化状态协同作用抑制肾小管上皮细胞、系膜细胞或血管内皮细胞的增殖有关。

此外, 值得一提的是衰老, 衰老是细胞脱离细胞周期并不可逆地丧失增殖能力后进入的一种相对稳定的状态。研究表明衰老细胞中的 CDK 及 cyclin 均有异常表达, 如 cyclinD 和 cyclinE 的 mRNA 水平比休眠细胞高很多倍, 但 cyclin-CDK 复合物的活性却比休眠细胞低得多; 在衰老细胞中缺乏 cyclinA、cyclinB、CDK4 和 CDK2 的 mRNA 及其产物; 同时有研究表明衰老细胞中, 虽然 CDK2 总磷酸化水平不变, 但 cyclinD/E-CDK 中的磷酸化水平却下降, 从而导致细胞停滞于 G1 期; 另外在衰老细胞中 CDI 如 P16<sup>Ink4</sup>、P15<sup>Ink4</sup> 和 P21<sup>Kip1</sup> 的过表达, 能抑制 G1 期 cyclin-CDK 复合物的活性。总之, 就目前的研究进展而言, 衰老是多因素综合作用的结果。但衰老时 cyclin、CDK 和 CDI 的异常表达的原因以及其促进衰老的机制尚未阐明。



## 四、调控细胞周期与疾病的防治

细胞周期及其调控好比一台高度自动化的机器，一经启动就按编好的程序有序地进行。如细胞自动程序、检查机制或信息传递通路等任一环节出现故障，都可使细胞周期失控，导致各种异常。其中最常见的是肿瘤，因此以肿瘤为例探讨调控细胞周期与疾病的防治。

1. 合理利用增殖相关信号 上皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 作为生长信号在乳腺癌尤其是非激素依赖型乳腺癌的发病机制中有着十分重要的意义。该信号可通过与受体结合激活受体酪氨酸激酶系统，经过 Ras 和 Akt 等途径激活 NF- $\kappa$ B, 提高 CDK2 激酶活性和使 cyclinD1 过表达，促肿瘤细胞的增殖，通过降低 EGF 含量或采用抗 EGFR 的单抗阻抑 EGF 与 EGFR 结合可使细胞增殖减弱。另外，当神经细胞受损时，通过输注外源性神经生长因子可促使神经细胞的修复。

2. 抑制 cyclin 或和 CDK 的表达和活性 体外内实验证实，向肿瘤细胞注射抗 cyclinD1 抗体或反义寡核苷酸可在一定程度上抑制肺癌细胞由 G1 向 S 期过渡，并逆转转化细胞的形态。CDK 抑制剂 Flavopiridol 是一种作用谱较广的 CDK 抑制剂，在纳摩尔浓度水平可抑制 CDK1、CDK2、CDK4 和 CDK6，从而使细胞停滞于 G1/S 和 G2/M。

3. 提高 CDI 的表达和活性 CDI 基因是肿瘤抑制基因，在肿瘤中 CDI 基因和蛋白有不同程度的异常，如将外源 p27 转染人星形瘤细胞、乳腺癌和鼻咽癌细胞，能够抑制其生长，逆转恶性表型，减少非整倍体细胞，同时使 G2/M 细胞增多；如将 p21cDNA 转染人甲状腺、脑、肺和直肠癌等多种瘤细胞，可抑制其生长和增强其对化疗的敏感性；如采用 TGF- $\beta$  或 cAMP 处理骨髓瘤细胞系、电离辐射处理成纤维细胞瘤或 1, 25-二羟维生素 D3 处理 Hela 细胞系均可使 P27<sup>hpl</sup> 的表达量明显增加，因此增加 CDI 的量和提高 CDI 的活性，通过修复缺陷的细胞周期调控机制可达到抑瘤作用。

4. 修复或利用缺陷的细胞周期检查点 在数多的肿瘤中可见 p53 基因的异常，通过转染野生型 p53 (<sup>wt</sup>p53) 修复缺陷的细胞周期检查点，可使肿瘤细胞的恶性表型部分逆转。同时在肿瘤治疗中，尤其是 G1/S 期和 G2/M 期 DNA 损伤关卡均缺陷的肿瘤，可利用丧失 G2/M 阻滞作用的特性提高治疗效果。电离辐射可引起含 <sup>wt</sup>p53 基因的人类肿瘤细胞 G1 期和 G2 期阻滞；含突变型 p53 (<sup>mut</sup>p53) 基因的肿瘤细胞则只有 G2 期阻滞，应用药物如咖啡因缩短瘤细胞 G2 期则可以增加含 <sup>wt</sup>p53 基因的肿瘤细胞放射敏感性。此外大多数肿瘤 p53 基因是突变的，这些细胞 G1/S 期和 G2/M 期 DNA 损伤关卡都已丧失，而肿瘤周围正常组织仍含有 <sup>wt</sup>p53，如果同时应用缩短 G2 期的药物可使常规放疗能够选择性地杀伤肿瘤细胞而减少对正常组织的不良作用。

## 第二节 细胞凋亡异常与疾病

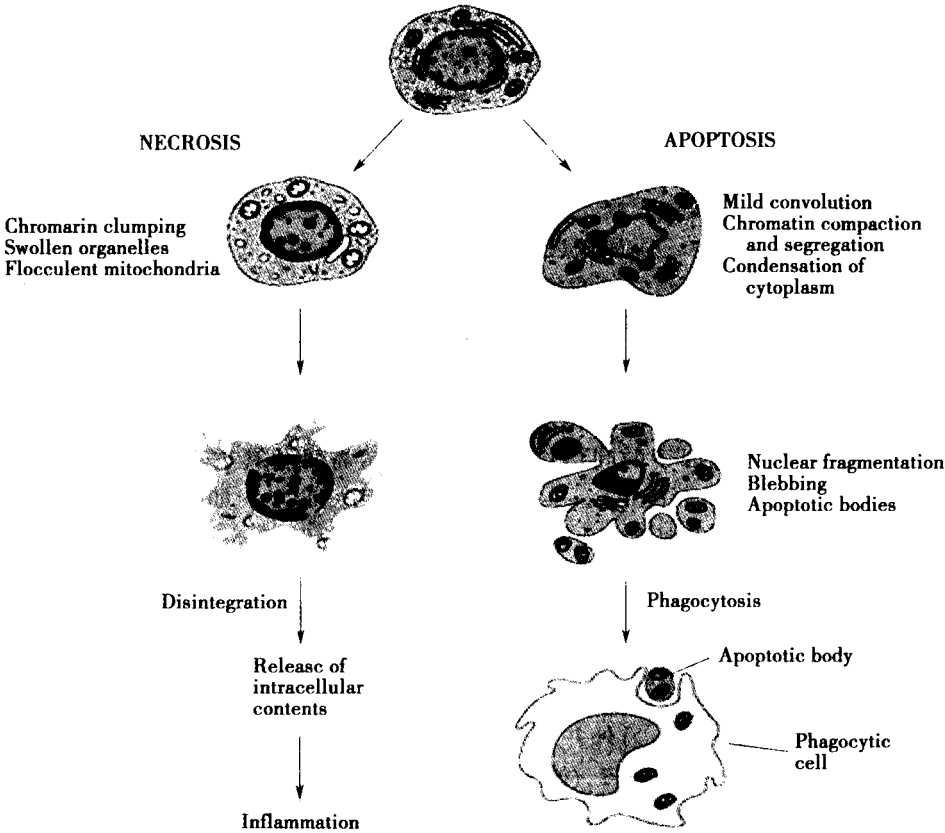
### 一、细胞凋亡的概述

凋亡一词源于希腊文，原意为“花瓣或树叶的枯落”。现认为细胞凋亡 (apoptosis) 是指由体内因素触发细胞内预存的死亡程序而导致的细胞死亡过程，是程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 的形式之一。它是病理学家 Kerr 等人在 1972 年提出的一个不同于坏死的细胞死亡新概念，它们之间在许多方面存在显著差异 (表 8-2, 图 8-4)。



表 8-2 细胞凋亡与坏死的比较

	坏死	凋亡
1. 性质	病理性，非特异性	生理性或病理性，特异性
2. 诱导因素	强烈刺激，随机发生	较弱刺激，非随机发生
3. 生化特点	被动过程，无新蛋白合成，不耗能	主动过程，有新蛋白合成，耗能
4. 形态变化	细胞肿胀，细胞结构全面溶解破坏	细胞皱缩，核固缩，细胞结构完整
5. DNA 电泳	弥散性降解，电泳呈均一 DNA 片状	DNA 片段化，电泳呈梯状条带
6. 炎症反应	溶酶体破裂，局部炎症反应	溶酶体相对完整，局部无炎症反应
7. 凋亡小体	无	有
8. 基因调控	无	有



●图 8-4 细胞死亡过程的形态学变化

细胞凋亡过程可分为三个阶段：①诱导期：凋亡相关因素的作用及其启动的相关信号转导，细胞凋亡的相关因素包括诱导性因素（射线、高温、TNF、细菌和病毒等）和抑制性因素（IL-2、NGF、ACTH 等）；②效应期：相关基因接受死亡信号后按预定程序启动合成执行凋亡所需的各种酶类等，引起核酸内切酶（endogenous nuclease）和 caspase 家族的级联反应；③降解期：底物降解如核酸内切酶破坏多种基因，caspase 导致细胞结构的解体等，引起细胞凋亡。



1. 细胞凋亡的形态学改变 细胞发生凋亡的早期, 其表面的微绒毛消失, 并与胞外基质或周围细胞分离。随后胞浆脱水, 胞膜空泡化 (blebbing), 细胞体积缩小, 出现固缩 (condensation)。内质网不断扩张并与胞膜融合, 形成膜表面的芽状突起, 称为出芽 (budding)。晚期核质高度浓缩融合成团, 染色质集中分布在核膜的边缘, 呈新月形或马蹄形分布, 称为染色质边集 (margination)。但线粒体和溶酶体的形态结构变化不大。胞膜皱缩内陷, 分割包裹胞浆或核碎片, 形成泡状小体称为凋亡小体 (apoptosis body), 这是凋亡细胞特征性的形态学改变 (图 8-4)。

2. 细胞凋亡的生化改变 细胞凋亡过程中可出现各种生化改变如内源性核酸内切酶激活、caspase 的激活和 DNA 的片段化断裂等, 其中后者尤为重要。

DNA 的片段化是细胞凋亡主要特征。它是细胞凋亡诱导性因素通过激活内源性核酸内切酶, 并攻击核小体之间的连接区以致发生断裂而形成 180~200bp 的片段。这些片段在琼脂糖凝胶电泳中可呈特征性的“梯状” (ladder pattern) 条带, 这是判断凋亡发生的客观指标之一。同时伴有 caspase 的激活, 它是引起细胞凋亡形态学改变的主要原因之一。

## 二、细胞凋亡的调控

### (一) 凋亡信号

#### 1. 生理性凋亡信号

(1) 某些激素和细胞因子的直接作用: 糖皮质激素是淋巴细胞凋亡的典型信号; 甲状腺素在蝌蚪转变为青蛙的器官凋亡性退化中起重要作用; TNF 可诱导多种细胞发生凋亡; 某些兴奋性神经递质也能诱导某些神经元凋亡, 如谷氨酸可诱导皮质神经元等发生凋亡。

(2) 某些激素和细胞因子的间接作用: 细胞增殖需要从其它细胞获得足够的增殖信号, 当其缺乏时, 自杀基因 (killer gene) 可被激活并引发凋亡。如睾丸组织发育不良使睾丸酮不足, 可致前列腺上皮细胞发生凋亡; 腺垂体分泌的促肾上腺皮质激素不足可促进肾上腺皮质细胞凋亡等。

2 病理性凋亡信号 一般认为能对细胞造成伤害的许多因素都可诱发凋亡, 如生物及化学毒素、病毒感染、射线、应激和化疗药等, 甚至营养因素的缺乏和过度的功能负荷都能诱导凋亡, 如心肌细胞负荷过重导致心肌细胞凋亡。但上述有害因素超过一定的剂量范围时则可直接引起细胞坏死。另外并不是所有的有害因素都引起凋亡, 有些反而抑制凋亡, 如各种化学促癌物、某些病毒 (如 EB 病毒、人类乳头状瘤病毒) 等。故认为能否诱导细胞凋亡可能与有害因素的种类、强度和持续的时间等有关。病理性凋亡信号可经下列环节诱导细胞凋亡:

(1) 氧化应激的作用:  $\gamma$  射线和紫外线通过辐射直接分解水分子产生羟自由基 ( $\text{OH}\cdot$ ); 损伤因素 (如感染、毒素等) 通过活化巨噬细胞使活性氧生成增多, 并通过多种途径诱导凋亡, 如启动膜脂质的过氧化使  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞增多; 活性氧通过对 DNA 的损伤, 使 ADP 核糖转移酶活化促进凋亡; 或直接激活某些死亡基因程序等。

(2) 死亡受体的激活 死亡受体是一组 TNF 受体基因超家族的成员, 包括 Fas、TNFR1 和死亡受体 3-5 (death receptors, DR3、4、5) 等。它们是一组膜蛋白, 与相应配体 (凋亡信号) 结合后即触发凋亡过程。这些配体型凋亡信号可以是生理性的, 也可以是病理性的, 如 Fas 配体、TNF、DR3-5 配体等。

(3) 线粒体结构和功能的改变 凋亡早期可见线粒体跨膜电位 ( $\Delta\psi_m$ ) 的明显下



降, 其出现早于凋亡的生化和形态学改变。 $\Delta\psi_m$ 下降的原因可能与线粒体通透性转换孔(permeability transition pore, PTP)的改变相关, PTP的异常可影响线粒体膜通透性(permeability transition, PT), 导致线粒体的能量代谢障碍等而诱发凋亡。

另外  $Ca^{2+}$ 是参与多种蛋白质、磷脂和核酸分解酶的激活因子, 特别是核酸内切酶, 它是凋亡过程DNA断裂成片段的执行者。化学毒物、细菌及病毒和氧化应激等通过干扰细胞  $Ca^{2+}$ 通道及转运系统引起钙稳态失衡, 从而诱导凋亡。

## (二) 细胞凋亡信号的转导

1. 死亡受体介导的凋亡通路 “死亡受体通路”是由胞外TNF超家族的死亡配体, 如TNF- $\alpha$ 、FasL、TWEAK和TRAIL引发的。这些配体和相关的细胞表面死亡受体如Fas、TNFR、DR3-5结合, 使受体三聚化并活化, 三聚化的死亡受体通过死亡域(death domain, DD)募集衔接蛋白如TRADD和/或FADD。衔接蛋白通过死亡效应域(death effector domain, DED)与procaspase8形成死亡诱导信号复合物(death-inducing signaling complex, DISC)。procaspase-8具有弱的催化活性, 在DISC中局部浓度高, 可发生自我剪接并活化, 然后释放到胞浆并启动caspase-8的级联反应, 激活下游的效应caspase如caspase 3、6和7, 导致细胞凋亡; 活化的caspase 8同时能激活Bcl-2家族的促凋亡因子Bid (binding interface database), 形成一种截短的Bid (truncated Bid, tBid), 后者转移到线粒体, 破坏线粒体膜的通透性, 从而诱导Cyto-C释放进入胞浆, 进而把死亡受体通路和线粒体通路联系起来, 有效地扩大了凋亡信号的作用。

目前研究的较多的是Fas蛋白, Fas蛋白是细胞膜上的跨膜蛋白, 属于TNFR家族。作为膜受体的Fas蛋白可与T淋巴细胞表面的Fas配体结合, 也可与抗Fas的抗体结合, 从而启动细胞凋亡, 其相关的信号转导通路为: ①Fas配体或抗Fas抗体与Fas蛋白结合, 引起神经鞘磷脂酶的活性上升, 使神经鞘磷脂分解产生神经酰胺并作为第二信使激活相应的蛋白激酶, 从而诱导细胞凋亡; ②抗Fas抗体或TNF与Fas蛋白结合后可激活ICE (1L-1  $\beta$  converting enzyme) 样的caspase, 后者可降解H1组蛋白, 使染色体松弛, DNA链舒展而暴露出核酸内切酶的酶切位点, 使DNA链易被切割; ③Fas蛋白被激活后也可以通过  $Ca^{2+}$ 信号系统传递死亡信息而导致细胞凋亡。

2. 线粒体介导的凋亡通路 线粒体途径是众多细胞凋亡信号转导途径中最重要的途径之一。该通路涉及一个CED-4/CED-3样的“凋亡体”, 还需要位于线粒体的促凋亡蛋白的参与, 它主要是由死亡受体非依赖的凋亡诱导信号(如射线、化疗药、微生物、细胞因子和生长因子缺乏等)启动的。一般认为氧化应激所致的损伤和钙稳态失衡等可作用于线粒体通透性转换孔, 导致线粒体膜通透性的增高, 促使线粒体释放凋亡启动因子 (Cyto-C、AIF、Apaf-1)、Smac/Diablo (second mitochondria-derived activator of caspase/direct IAP-binding protein with low pI) 和procaspase-3等入胞浆, 并通过下列机制导致细胞凋亡: ①Cyto-C在dATP存在的情况下, 与凋亡蛋白酶激活因子(Apaf-1)结合, 使Apaf-1暴露出CARD (caspase activation and recruitment domain), 并与procaspase-9的CARD结合形成凋亡复合体(apoptosome), 导致procaspase-9激活, 后者通过级联反应激活下游的procaspase-3、6、7等, 这些蛋白酶通过多个途径作用于细胞骨架蛋白、DNA修复调节因子、细胞周期调节蛋白等, 也包括Bcl-2家族的某些成员, 导致细胞DNA修复功能丧失、核酸内切酶激活、DNA片段化, 失去正常功能而凋亡; ②AIF通过促进线粒体释放细胞色素C而增强凋亡的信号, 并可快速激活核酸内切酶; ③Smac/Diablo可能通过阻断凋亡抑制蛋白(inhibitors of apoptosis protein, IAPs)的作用, 参与细胞凋亡的调控。IAPs为一组具有抑制凋亡作用的蛋白, 主要抑制caspase-3、7、9而抑制细胞的凋亡。

另有报道提及内质网可以介导凋亡通路, 内质网中过多蛋白的积累或钙平衡的破坏,



可以引起内质网压力增高导致细胞凋亡。一般情况下凋亡刺激可以激活凋亡通路之一,且以前两种为主。

### (三) 细胞凋亡的执行

1. Caspases 天冬氨酸特异的半胱氨酸蛋白酶 (cystein-containing aspartate-specific protease, caspase) 又称半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶, 是研究得最清楚的细胞凋亡执行者。最先发现的 caspase 是 ICE, 即 caspase-1, 随后又发现了一系列的 caspase, 统称为 caspases, 以序号区分 (caspase1~14)。

Caspase 成员都具有相似的氨基酸序列、结构和底物特异性, 通常以酶原形式存在, 包括三个结构域即 NH2 末端结构域、大亚基和小亚基。各结构域之间由天冬氨酸水解酶识别结构分隔。Procaspase 有两个结构特点对其活化至关重要: ① NH2 末端结构域的序列和长度高度变异, 而该结构可能与 caspase 所表现的不同功能以及各异的活化机制有关; ② 所有 procaspase 的各结构域之间具有相同的分割区域, 这提示 procaspase 可以自身活化或者被具有相同结构特点的酶活化。Procaspase 活化时, 各结构域之间蛋白连接结构水解, 大小亚基结合形成异二聚体。在已知晶体结构的 caspase-1 和 caspase-3 活化体中, 由异二聚体进一步形成四聚体, 当中包含两个催化基团。每个催化结构域中大小亚基紧密相连, 共同完成底物结合与催化功能。Caspase 是一种高度特异的蛋白酶, 它具有在天冬氨酸之后剪切蛋白的特点。被剪切蛋白质 NH2 末端至少有四种氨基酸对剪切位置是明确的, 这是 caspase 具有催化活性的必要保证。对这四种氨基酸的识别在 caspase 之间显著不同, 导致 caspase 成员之间生物功能的差异。但并非所有含有这四种氨基酸结构的蛋白都被活化, 这提示 caspase 三级结构可能会影响底物识别。

Caspases 可分为启动型 caspase (caspase-8~10) 和效应型 caspase (caspase-3、6、7) 两类。以 caspase-8 为例, 凋亡信号与死亡受体 Fas 结合后, Fas 的胞内死亡结构域 DD 与接头蛋白 FADD 结合, 进一步激活 caspase-8, 通过自身催化功能, 在局部形成高浓度的启动型 caspase, 后者再活化其他效应型 caspase, 引起凋亡。

目前已知的 caspase 功能有: ① 灭活凋亡抑制蛋白: 正常细胞中 caspase 激活的脱氧核糖核酸酶 (caspase-activated deoxyribonuclease, CAD) 与 ICAD 结合不具有催化活性。当发生凋亡时, ICAD 被 caspase 灭活并与 CAD 分离, 此时 CAD 即表现出核酸酶活性, 使 DNA 片段化; 同时 caspase 可抑制凋亡抑制蛋白 Bcl-2 并产生一些可促进凋亡的片段; ② 直接作用于细胞结构并使之解体: 在核膜下有一层由 lamins 物质构成的板层结构, 它参与染色质构成。凋亡细胞中 lamins 被 caspase 裂解, 从而使板层结构崩解并导致染色质浓缩; ③ 分解与细胞骨架构成相关的蛋白: 如 PAK2 可使细胞结构重组并凋亡; ④ 瓦解核结构成核碎片。

2. 内源性核酸内切酶 正常情况下多种内源性核酸内切酶是以无活性的酶原形式存在胞核内, 且多数为  $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$  依赖的, 但  $\text{Zn}^{2+}$  可抑制其活性。凋亡诱导因素可通过启动信号转导, 调控胞内某些成分 (如  $\text{Ca}^{2+}$ ) 激活内源性核酸内切酶, 活化的内切酶可作用于核小体连接区, 使 DNA 断裂成核小体倍数大小即 180~200bp 的片段。

3. 其他 据报道组织型转谷氨酰胺酶 (tissue-type transglutaminase) 与凋亡小体的形成有关, 它通过催化  $\gamma$  谷氨酰与  $\epsilon$  赖氨基交联形成稳定的构架, 使内容物保留在凋亡小体内。另外当胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  增加时, 使定位于胞浆的需钙蛋白酶 (calpains) 被活化, 参与酶的活化和膜的再塑等凋亡过程。

### (四) 细胞凋亡的基因调控

1. Bcl-2 家族 Bcl-2 家族的成员是高等动物中生存和死亡信号至关重要的整合因子。





该家族可细分成三大类：抗凋亡成员，如 Bcl-2 和 Bcl-XL，它们能使细胞免受凋亡；促凋亡成员，如 Bax 和 Bak；以及 BH3-only 死亡蛋白。促凋亡和抗凋亡成员间的相互作用决定了细胞死亡的阈值。Bcl-2 是 B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 基因的缩写形式，它是第一个被确认有抑制凋亡作用的基因。人的 Bcl-2 蛋白由 229 个氨基酸组成，小鼠为 236 个。应用单克隆抗体定位研究证实，Bcl-2 蛋白主要分布在线粒体内膜、细胞膜内表面、内质网和核膜等处。广泛存在于造血细胞、上皮细胞、淋巴细胞、神经细胞及多种瘤细胞。Bcl-2 的高表达能阻抑多种凋亡诱导因素 (如射线和化学药物等) 所引发的细胞凋亡，如依赖神经生长因子的神经细胞，当撤除神经生长因子后，细胞会迅速发生凋亡，如果将表达 Bcl-2 的基因质粒注入细胞中，则可防止神经细胞凋亡。临床研究发现，当淋巴细胞性白血病病人外周淋巴细胞有 20% 以上呈 Bcl-2 阳性时，其预后不佳，因为 Bcl-2 的过高表达，可导致肿瘤细胞对射线和抗癌药物的耐受性增强，不易发生凋亡。

目前认为 Bcl-2 抗凋亡的主要机制是：①直接抗氧化；②抑制线粒体释放促凋亡的蛋白质，如细胞色素 C 和凋亡诱导因子 (AIF)；③抑制促凋亡性调节蛋白 Bax 和 Bak 的细胞毒作用；④抑制凋亡蛋白酶 (caspases) 的激活；⑤维持细胞钙稳态。

2. p53 野生型 p53 (wt-p53) 基因具有诱导细胞凋亡的功能。野生型 p53 基因编码的 P53 蛋白是一种 DNA 结合蛋白，P53 蛋白在细胞周期的 G1 期发挥检查点 (checkpoint) 的功能，负责检查染色体 DNA 是否有损伤，一旦发现有缺陷的 DNA，它通过刺激 CD1 的表达阻滞细胞周期，并启动 DNA 修复；如果修复失败，p53 则启动细胞凋亡，把可能演变为癌的细胞消灭在萌芽状态，因此 p53 有“分子警察” (molecular policeman) 的美誉。p53 突变型则不具有促进细胞凋亡的作用，甚至有报道称 p53 突变型能驱动细胞周期。

3. 其他 C-myc 是一种癌基因。其蛋白具有双向的调节作用。C-myc 蛋白作为重要的转录调节因子，既可激活介导细胞增殖的基因诱导细胞增殖，也可激活介导细胞凋亡的基因而诱导凋亡，细胞何去何从主要取决于细胞接受何种信号以及细胞所处的生长环境，如在 c-myc 基因表达后，如果没有足够的生长因子持续作用细胞就发生凋亡；反之细胞就处于增殖状态。

#### (五) 吞噬细胞对凋亡细胞的识别与吞噬

正在凋亡的细胞以及凋亡小体的最终结局是被邻近的吞噬细胞或正常细胞迅速识别和吞噬，进而被吞噬细胞内的溶酶体酶彻底消灭 (图 8-4)。这是机体保持正常生理功能的需要。如果吞噬细胞的内涵物外泄，就会引起炎症反应和次级损伤。同时，如果凋亡细胞的核小体释放出来，还会刺激正常活细胞合成 DNA 和免疫球蛋白，这可能是某些系统性红斑狼疮病人血中有核小体 DNA、抗核抗体以及炎性自身抗体产生的原因。

巨噬细胞是“专职”的吞噬凋亡细胞和凋亡小体的细胞群。除此之外，各种肿瘤细胞甚至是正常细胞如上皮细胞也有此功能。体外研究表明，吞噬细胞上至少有 3 类受体，可对凋亡细胞进行识别。而凋亡细胞上也有相应的死亡标记，表明其“可食性”。

1. 吞噬细胞凝集素 (lectin) 的作用 细胞相互作用的机制之一是一个细胞表面的糖类可与另一个细胞表面的凝集素结合，这种结合作用可被凝集素所识别的单糖激活。凋亡细胞中细胞表面糖蛋白失去唾液酸侧链时，原来处于隐蔽状态的 N-乙酰葡萄糖胺、N-乙酰半乳糖和半乳糖等单糖暴露出来，从而可与吞噬细胞表面的植物凝集素结合并发生相互作用。

2. 血小板反应蛋白介导吞噬 吞噬细胞分泌的血小板反应蛋白 (TSP) 可介导巨噬细胞上的 vitronectin 受体对凋亡细胞的吞噬。TSP 是一个多功能的三聚体式的并含有 RGD 序列的黏附糖蛋白。许多细胞都能分泌 TSP，它与血小板凝集、肿瘤转移、胚胎发生等细



胞间和细胞与基质的相互作用有关。TSP 由巨噬细胞合成并分泌入外周血, TSP 结合到 CD36 等上在巨噬细胞表面形成粘连复合物, 并在巨噬细胞表面和凋亡的中性粒细胞之间形成分子桥, 介导巨噬细胞对凋亡细胞的清除。

3. 磷脂酰丝氨酸受体的作用 正常血细胞膜上的磷脂是不对称分布, 外层为中性磷脂如鞘磷脂与磷脂酰胆碱, 内层为磷脂酰丝氨酸 (PS)。当细胞凋亡时, 这种磷脂的不对称分布被破坏, 暴露内层的相关成分, 从而导致这些细胞被巨噬细胞上的磷脂酰丝氨酸受体识别和吞噬。

以上介绍了吞噬细胞参与凋亡细胞的识别和吞噬三类分子, 对于不同识别机制的选择和在吞噬识别过程中的相互作用了解甚少。在吞噬识别中, 一类吞噬细胞中的不同个体可能使用了不同的识别机制, 或者不同的吞噬细胞使用了相同的吞噬识别机制。搞清吞噬细胞清除凋亡细胞的机制, 通过给药促进特异的吞噬清除功能, 具有潜在的医疗价值。

### 三、细胞凋亡调控异常与疾病

细胞凋亡具有重要的生理和病理意义。适度的凋亡具有以下作用: ①确保正常生长发育: 清除多余和/或失去功能的细胞, 在组织器官成熟过程中发挥重要作用, 如人胚胎肢芽发育过程中指 (趾) 间组织, 通过细胞凋亡而被逐渐消除, 形成指 (趾) 间隙; ②维持内环境稳定: 细胞凋亡可清除受损、突变或衰老的细胞, 以维持内环境稳态, 预防疾病发生或满足生理的需要, 如清除了针对自身抗原的 T 淋巴细胞, 以维持免疫系统功能的稳定; ③发挥积极的防御功能: 当感染病毒时, 受感染的细胞发生凋亡, 使 DNA 发生降解, 整合于其中的病毒 DNA 随之被破坏而阻止了病毒的复制。

因此适度适时的细胞凋亡是维持细胞群体数量稳态的重要手段, 如果凋亡失调将影响正常的生长、发育、促进衰老和导致各种疾病。凋亡失调包括细胞凋亡不足或/和凋亡过度。

#### (一) 细胞凋亡不足

这类疾病包括肿瘤、病毒感染性疾病和自身免疫病等。其共同特点是细胞凋亡相对不足, 细胞群体稳态被破坏, 导致病变细胞异常增多, 病变组织器官体积增大和功能异常。

##### 1. 细胞凋亡不足与肿瘤

(1) 细胞凋亡不足与肿瘤的发生: 目前认为, 肿瘤发生与细胞凋亡不足密切相关, 主要与下列基因有关: ① Bcl-2 基因: 是细胞凋亡抑制基因, 研究表明 Bcl-2 基因在滤泡性 B 细胞淋巴瘤、神经母细胞瘤、白血病、前列腺癌和结肠癌等癌组织中高表达, 且与预后不良相关; ② p53 基因: 是目前最受关注的抑癌基因, 已有研究表明在多数癌组织中 p53 基因突变或缺失 (如在肺非小细胞肺癌 p53 基因的突变率为 50% 以上), 导致细胞凋亡减弱, 使肿瘤的发生率明显增加。

(2) 细胞凋亡不足与肿瘤的发展: 当发生癌前病变和肿瘤时, 细胞增殖与凋亡失衡, 使细胞净增长率提高, 具体表现为: ① 细胞增殖增强, 细胞凋亡减弱; ② 细胞增殖并不增强, 但细胞凋亡显著减弱。临床评估肿瘤的发展和预后等应统筹考虑细胞增殖与凋亡两个方面, 但遇到的主要障碍是细胞凋亡很难被准确定量检测, 因为凋亡发展快, 且不留痕迹。

(3) 细胞凋亡不足与肿瘤的转移: 当环境变得不适宜细胞生长时, 正常细胞就会发生凋亡。肿瘤细胞尤其是转移性肿瘤细胞失去上述特性, 便可移行到远离起源组织的地方定居存活形成转移灶。已知一些癌细胞对生理性刺激诱导的凋亡反应低下; 根据瘤细胞的异型性和分化程度, 皮肤基底细胞癌和 Bowen 瘤应属高度恶性的肿瘤, 但却表现为细胞生长缓慢、侵袭力弱和极少发生转移, 研究证实这些组织中的细胞凋亡非常明显。因此推测细胞凋亡减少与肿瘤的浸润和转移相关, 但目前尚缺乏有力的证据。



2. 细胞凋亡不足与病毒感染性疾病 病毒感染中, 病毒和宿主通过调控细胞凋亡的速率以利于自身生存。宿主利用细胞凋亡介导感染细胞的自杀, 而结束病毒的繁殖, 如 HIV 感染的  $CD_4^+$  淋巴细胞; 而病毒在逃避宿主防御机制时逐渐形成抑制感染细胞凋亡的程序。病毒及其产物抗凋亡的可能机制为: ①灭活 p53: p53 是 G1/S 期交界处检查点的主要物质, 它可阻止有突变基因组等的细胞进入 S 期, 并可诱导细胞发生凋亡, 如 SV40 的 T 抗原、腺病毒的 E1B55kD 蛋白和 E1B19kD 蛋白等都可结合 p53, 并阻断其转录活性; ②高表达 Bcl-2 或 Bcl-2 样蛋白: 腺病毒 E1B 蛋白能直接阻断凋亡, 其基因结构与 Bcl-2 部分同源。EB 病毒的基因 BHRF1 等基因序列和功能与 Bcl-2 有不同程度的类似, 可使淋巴细胞永生。临床发现 EB 病毒与人类 Burkitt 淋巴瘤和鼻咽癌等有关。据报道 EB 病毒的产物潜伏膜蛋白 (latent membrane protein, LMP) 能特异性地上调 Bcl-2, 防止 B 细胞凋亡; ③灭活 ICE 痘病毒产生 ICE 的抑制物, 如牛痘病毒基因 CrmA 产物作为 ICE 家族特异性抑制剂可抑制多种刺激诱导的凋亡, 这是感染病毒细胞逃避凋亡的机制之一。

3. 细胞凋亡不足与自身免疫病 自身免疫病的特征是自身抗原受到自身抗体或致敏 T 淋巴细胞的攻击, 造成自身组织器官损伤和破坏。如系统性红斑狼疮、多发性硬化症、胰岛素依赖性糖尿病、慢性甲状腺炎和系膜增殖性肾小球肾炎等。它可能与免疫系统在发育过程中未能将针对自身抗原的免疫细胞以细胞凋亡的方式有效清除相关。

## (二) 细胞凋亡过度

这类疾病包括免疫缺陷疾病、心血管疾病和神经元退行性疾病等。其共同特点是细胞凋亡过度, 细胞死大于生, 细胞群体的稳态被破坏, 导致细胞异常减少, 组织器官体积变小和功能异常。

1. 细胞凋亡过度与 AIDS 艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 它是由人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染引起的一种传染性疾病, 其关键的发病机制是  $CD_4^+$  淋巴细胞被选择性的破坏, 由于  $CD_4^+$  淋巴细胞数显著减少而导致相关免疫功能缺陷。HIV 导致  $CD_4^+$  淋巴细胞凋亡与下列因素有关:

(1)  $gp^{120}$  糖蛋白的表达 HIV 感染可刺激宿主细胞膜表达  $gp^{120}$  糖蛋白,  $gp^{120}$  可与表面存在其受体的淋巴细胞的  $CD_4$  分子结合后可触发  $CD_4^+$  淋巴细胞凋亡。

(2) 合胞体的形成 受 HIV 感染的大部分  $CD_4^+$  淋巴细胞逐步融合形成合胞体 (syncytia) 或多核巨细胞, 合胞体在形成过程中或形成后均可发生凋亡而解体。

(3) Fas 基因表达的上调 HIV 感染可引起  $CD_4^+$  淋巴细胞的 Fas 基因表达上调, 使其对 Fas 介导的凋亡敏感性升高。

(4) T 细胞的激活 HIV 感染使  $CD_4^+$  淋巴细胞处于激活状态。正常情况下被激活的细胞会迅速发生增殖反应, 但在 HIV 感染时, 被激活的  $CD_4^+$  淋巴细胞不但不增殖, 反而发生凋亡。这与 HIV 的侵袭引起淋巴细胞生长因子的生成减少有关, 即激活的  $CD_4^+$  淋巴细胞由于处于非生理环境而发生凋亡。

(5) 细胞因子的分泌 受 HIV 感染的巨噬细胞分泌 TNF 增多, TNF 可通过与 TNF-R-1 结合启动死亡程序, 也可刺激  $CD_4^+$  淋巴细胞产生大量氧自由基而触发细胞凋亡。

(6) Tat 蛋白的产生 受 HIV 感染的细胞可产生 Tat 蛋白, 这种蛋白可自由通过细胞膜, 当 Tat 蛋白进入  $CD_4^+$  淋巴细胞后, 可诱导细胞产生氧自由基, 增强 Fas 抗原表达而提高其对细胞凋亡的易感性。

(7) 在 HIV 慢性感染阶段, 受感染的  $CD_4^+$  淋巴细胞可作为效应细胞诱导未受感染的  $CD_4^+$  淋巴细胞凋亡。这是慢性 HIV 感染时  $CD_4^+$  淋巴细胞数量减少的原因。

总之, HIV 感染通过多因素和多途径诱导  $CD_4^+$  淋巴细胞凋亡, 使  $CD_4^+$  T 淋巴细胞大量减少, 它虽然可导致相关免疫功能缺陷, 但也具有一定的保护意义, 因为凋亡可使宿



主细胞的 DNA 发生降解, 使整合于其中的病毒 DNA 被破坏, 这样可有效地终止病毒的复制和表达, 但细胞凋亡在 HIV 感染中的有限的保护作用不足以补偿它对整个免疫系统的打击。因此在积极抗病毒治疗的同时, 如何阻止免疫细胞的凋亡是 AIDS 病人免疫重建的关键所在。

2. 细胞凋亡过度与心脏疾病 心肌缺血或缺血一再灌注损伤和心力衰竭与细胞凋亡有关。近期研究显示心肌细胞损伤不但有坏死, 也有凋亡。缺血一再灌注损伤细胞凋亡有如下特点: ①缺血早期以细胞凋亡为主, 晚期以细胞坏死为主; ②在梗死灶的中央通常以细胞坏死为主, 周边部分以细胞凋亡为主; ③轻度缺血以细胞凋亡为主, 重度缺血通常以细胞坏死为主; ④在一定时间范围内缺血一再灌注损伤时发生的细胞凋亡比同时间的单纯缺血更严重; ⑤急性严重的心肌缺血以心肌坏死为主, 而慢性轻度的心肌缺血则以细胞凋亡为主。

此类疾病引起细胞凋亡的机制可能与下列因素有关: ①体内实验证明, 应用 SOD 可显著减少缺血一再灌注引起的心肌细胞凋亡, 提示与氧化应激有关; ②缺血或缺氧可引起心肌细胞死亡受体 Fas 显著上调, 使其可能通过与 FasL 反应而导致细胞凋亡; ③缺氧可增加 p53 基因的转录, 因此认为缺血所致凋亡可能与 p53 基因的激活有关。

另外在心力衰竭发生发展过程中出现的许多病理因素, 如压力或容量负荷过重、氧化应激、缺血和缺氧等都可诱导心肌细胞凋亡, 这提示细胞凋亡可能是心力衰竭发生发展的重要原因之一。如在压力负荷过重引起的心力衰竭动物模型观察到心肌细胞数量减少, 研究证实它是细胞凋亡过度所致; 同时临床证实心衰病人心肌标本的凋亡指数 (即发生凋亡的细胞核数/100 个细胞核) 可高达 35.5% (对照 0.2%~0.4%); 另外研究表明阻断诱导心肌细胞凋亡的信号有助于阻遏凋亡, 防止心肌细胞数量的减少。这些说明心力衰竭时心肌细胞数量的减少是因凋亡过度所致。

3. 细胞凋亡与神经退行性疾病 细胞凋亡过度可致阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等。其中 AD 的研究最为广泛, AD 又称早老性痴呆, 它的发病机制主要是细胞凋亡所致神经元丧失。其发病机制可能与下列因素有关: ①Fas 抗原的介导: AD 病人死后大脑组织发现有  $\beta$ -淀粉样物质沉积的老年斑及有许多 Fas 阳性细胞 (其中主要是星形神经细胞), 但大多数抗原阳性细胞的胶原纤维酸性蛋白 (GFAP) 呈阳性, Fas 抗原介导该星形神经细胞凋亡, 其机制可能与 GFAP 的下调密切相关; ②p53 基因的活化: 在转基因小鼠中观察到沉积  $\beta$ -淀粉样物质的神经元和 p53 活化的关系, 发现伴随神经元核内片段有 P53 的表达, 在 AD 病人颞部皮质 P53 表达量高于正常, 这说明了 p53 活化并参与 AD 病人神经胶质细胞凋亡过程; ③c-Jun 和 c-fos 及其编码蛋白的作用: 在培养的海马细胞中加入  $\beta$ -淀粉样物质后可表达 Jun 蛋白, 其蛋白可诱导海马细胞凋亡, 同时发现 AD 病人海马细胞 c-fos 过度表达, 这些说明 c-Jun 和 c-fos 在 AD 的病理过程中发挥重要的作用; ④APP695 基因突变的作用:  $\beta$ -淀粉样物质的前体是正常的 APP695, 在 AD 病人神经胶质细胞可见 APP695 的错义突变, 后者可能通过细胞膜内侧的 G 蛋白介导参与凋亡; ⑤低亲和力和神经生长因子受体 (P75<sup>NCFR</sup>) 高表达: P75<sup>NCFR</sup> 是 TNF 家族成员之一。研究显示 P75<sup>NCFR</sup> 在 AD 中高度表达, 且表达 P75<sup>NCFR</sup> 的神经细胞对  $\beta$ -淀粉样物质致损的敏感性显著提高, 这说明 P75<sup>NCFR</sup> 与神经细胞凋亡有关; ⑥NF- $\kappa$ B 的活化: 已有研究显示  $\beta$ -淀粉样物质可导致 NF- $\kappa$ B 活化, 若用抗氧化剂如维生素 E, 以清除氧自由基, 可阻止该过程。同时研究发现采用钙拮抗剂尼莫地平可抑制胞内游离钙浓度的上升, 并阻断细胞凋亡, 延缓神经元的死亡, 改善 AD 的症状。因此推测在 AD 中  $\beta$ -淀粉样物质可通过产生活性氧而活化 NF- $\kappa$ B, 后者作为一种转录因子直接或间接地参与 AD 细胞的凋亡。



另外还有凋亡不足和过度共存的现象,人类组织器官通常由不同种类的细胞构成如心脏的主要细胞是心肌细胞和心肌间质细胞,血管则以内皮细胞和平滑肌细胞为主。由于细胞类型的差异,在致病因素的作用下,有些细胞表现为凋亡不足,另一些可表现为凋亡过度,因此在同一疾病或病理过程中两种情况也可同时并存。如动脉粥样硬化其内皮细胞凋亡过度,而平滑肌细胞则是凋亡不足。

## 四、调控细胞凋亡与疾病的防治

调控细胞凋亡的速率可防治各种疾病,目前人们正针对凋亡发生的各个环节探索各种防治方法。

1. 合理利用凋亡相关因素 凋亡诱导因素是凋亡的始动环节,人们正尝试将这类因素直接用于治疗一些因细胞凋亡不足或过度而引起的疾病。例如低剂量照射、使用外源性 TNF、高温、激素受体阻断剂和某些生长因子或激素的撤除,也可通过给细胞转染 Bcl-2 等来调控细胞凋亡。

2. 干预凋亡信号转导 Fas/FasL 信号系统是重要的凋亡信号转导通路之一,理论上凡能调节和抑制 Fas 和 FasL 的因素均能用于凋亡有关疾病的治疗,如利用阿霉素刺激肿瘤细胞在其细胞膜上表达 Fas/FasL,从而诱导凋亡。另外研究表明调节和抑制线粒体介导的凋亡通路可防止细胞凋亡。如免疫抑制剂环孢霉素 A (Cyclosporin A) 具有阻抑  $\Delta\Psi_m$  下降和防止 PTP 开放的作用,从而防止细胞凋亡的发生。

3. 调节凋亡相关基因 运用分子生物学手段,人为地控制凋亡相关基因的表达以控制凋亡过程,可以达到防治疾病的目的。如利用各种载体将抑癌基因导入肿瘤细胞内,从而诱导肿瘤细胞凋亡。人们可通过反义寡核苷酸特异地与凋亡相关基因互补来抑制相应基因的表达。反义 DNA 是人工合成的与靶 mRNA 某些区段互补的 DNA 片段,它与靶 mRNA 结合形成 DNA-mRNA 杂交链,抑制或封闭相应基因的表达。如运用反义 Bcl-2 寡核苷酸来抑制 Bcl-2 过表达的 B 淋巴细胞癌的生长或提高肿瘤细胞对抗癌药物的敏感性,使肿瘤细胞凋亡明显增多。

4. 控制凋亡相关的酶 核酸内切酶和 caspases 是调控细胞凋亡最为关键的酶,若能抑制它们的活性,细胞凋亡过程必然受阻。如 caspase 酶基因转入白血病细胞并使其高表达,可加速白血病细胞发生凋亡;或通过使用 caspases 抑制剂可明显减少心肌细胞凋亡,从而缩小心肌梗死面积和改善心肌功能。使用含锌药物可抑制内源性核酸内切酶的活性,从而治疗某些与细胞凋亡过度有关的疾病,如 AD 和 AIDS 等。

(杨惠玲)



1. 杨惠玲. 细胞增殖分化和凋亡调控异常. 见: 陈主初, 主编. 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 52-82.
2. 金惠铭, 王建枝, 主编. 病理生理学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 116-143.
3. 吴伟康. 细胞增殖、分化、凋亡异常与疾病. 见: 陈主初, 主编. 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 15-33.
4. 杨惠玲, 潘景轩, 吴伟康, 主编. 高级病理生理学. 第2版. 北京: 科学出版社, 2006, 437-452, 36-62.
5. Chen Guoqiang. Abnormal cell proliferation, differentiation and related diseases. In: Wang Jianzhi and Chen Guoqiang, eds. Pathophysiology. 北京: 科学出版社, 2005, 144-151.
6. Lee MH, Yang H Y. Negative regulators of cyclin-dependent kinases and their roles in cancer. Cellular and Molecular Life Sciences, 2001, 58: 1907-1922.
7. Lee MH, Yang HY. Regulators of G1 cyclin-dependent kinases and cancers. Cancer Metastasis Rev. 2003, 22 (4): 435-449.
8. Collins I, Garrett MD. Targeting the cell division cycle in cancer: CDK and cell cycle checkpoint kinase inhibitors. Curr Opin Pharmacol, 2005, 5 (4): 366-373.
9. Loyer P, Trembley JH, Katona R, Kidd VJ, Lahti JM. Role of CDK/cyclin complexes in transcription and RNA splicing, Cell Signal. 2005, 17 (9): 1033-1051.

## 第一节 概 述

### 一、应激的概念

应激 (stress) 是指机体在受到内外环境因素及社会、心理因素刺激时所出现的全身性非特异性适应反应, 又称为应激反应 (stress response)。这些刺激因素称为应激原 (stressor)。除了非特异性反应外, 各种应激原也可能引起某些与应激原直接相关的特异性反应。但传统的应激概念并不包括这些特异性反应, 一般将其纳入具体疾病中去讨论。

根据对机体影响的程度, 应激可分为生理性应激和病理性应激。生理性应激指应激原不十分强烈, 且作用时间较短的应激 (如体育竞赛、饥饿、考试等), 是机体对轻度的内外环境变化及社会心理刺激的一种重要防御适应反应, 它有利于调动机体潜能又不致对机体产生严重影响, 又称为良性应激 (eustress)。病理性应激是指应激原强烈且作用时间持久的应激 (如休克、大面积烧伤等), 除仍具有某些防御代偿意义之外, 可引起机体自稳态的严重失调, 甚至导致应激性疾病 (stress disease), 又称为劣性应激 (distress)。根据应激原的性质不同, 应激可分为躯体应激 (physical stress) 及心理应激 (psychological stress)。前者为理化、生物因素所致, 而后者为心理、社会因素所致。

20 世纪 20~30 年代, 以 Cannon 为代表的学者主要从动物实验来研究应激时交感神经及肾上腺髓质的兴奋。30~40 年代, 以 Selye 为代表的学者研究了实验动物在创伤、寒冷、高热及毒物等作用下垂体-肾上腺皮质功能的变化, 提出了全身适应综合征 (general adaptation syndrome, GAS) 的概念。Cannon 和 Selye 等的早期研究为应激的神经内分泌变化勾画出基本的框架。此后, 神经内分泌反应一直是应激研究的中心内容。随着 60~70 年代放射免疫技术的发展及放射配体结合法的应用, 应激的研究逐渐深入至激素及受体水平。与此同时, 急性期反应及急性期蛋白的研究从血浆蛋白质的角度弥补了应激领域中神经内分泌研究方面的某些不足。随着细胞分子生物学理论与技术的渗透, 应激的研究逐步深入至细胞、亚细胞及分子水平, 尤其在热休克蛋白方面获得诸多进展。随着“单纯生物医学模式”向“生物-心理-社会医学模式”的转变, 心理、社会因素与应激及应激相关疾病 (特别是心身疾病) 的关系受到了更多的关注。最近 20 年来, 各种转基因动物及基因敲除动物的研究, 为应激机制的阐明提供了新的工具, 推动了应激研究的进一步深入。

### 二、应激原

强度足够引起应激反应的任何刺激都可成为应激原。根据来源不同, 可将其分为三类:

1. 外环境因素 如高热、寒冷、射线、噪声、强光、低氧、病原微生物及化学毒物等。
2. 内环境因素 如贫血、休克、器官功能衰竭及酸碱平衡紊乱等。
3. 心理、社会因素 如紧张的工作, 不良的人际关系, 离婚、丧偶等打击, 愤怒、焦虑及恐惧等情绪反应等。

由于在遗传素质、个性特点、神经类型及既往经验方面存在千差万别, 不同个体对同

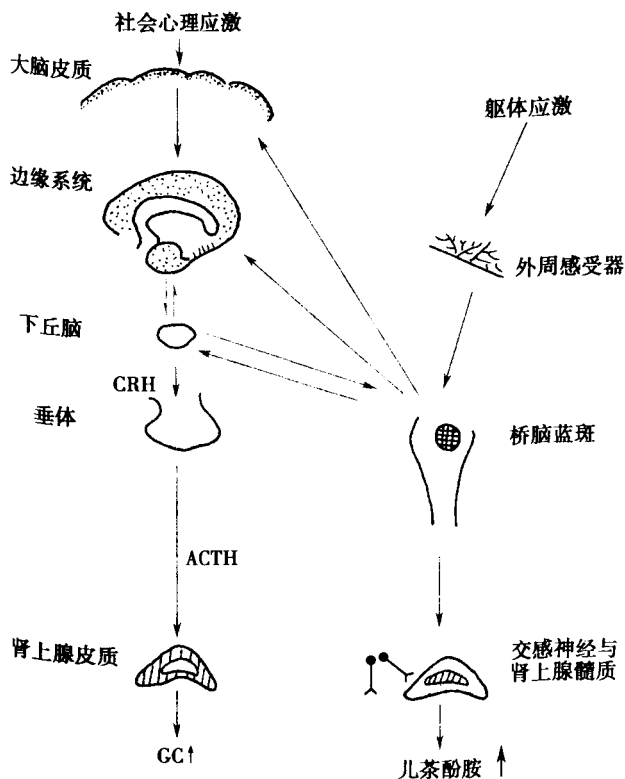


样的应激原存在不同的敏感性及耐受性，因而强度相同的应激原在不同个体可引起程度不同的应激反应。

## 第二节 应激的全身性反应

### 一、神经内分泌反应与全身适应综合征

应激反应是一种十分原始的反应。原核或真核单细胞生物（如细菌及酵母）遭遇各种明显的环境变化时，亦能产生一系列适应性的改变。当单细胞生物进化至多细胞生物及哺乳动物后，各器官系统展示出精细的功能分化，通过神经-内分泌系统的协调作用对刺激作出整体反应。因此，神经-内分泌反应是应激的基本反应。目前已知，当机体受到强烈刺激时，神经-内分泌系统的主要变化为蓝斑-交感-肾上腺髓质系统及下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的强烈兴奋，并伴有其他多种内分泌激素的改变（图 9-1）。



●图 9-1 应激时的神经内分泌反应

#### （一）蓝斑-交感-肾上腺髓质系统

1. 结构基础 蓝斑-交感-肾上腺髓质系统是应激时发生快速反应的系统，其中枢整合部位主要位于脑桥蓝斑。蓝斑是中枢神经系统对应激最敏感的部位，其中的去甲肾上腺素能神经元具有广泛的上、下行纤维联系。其上行纤维主要投射至杏仁复合体、海马、边缘皮质及新皮质，是应激时情绪变化，学习记忆及行为改变的结构基础。蓝斑中肾上腺素能神经元的下行纤维主要分布于脊髓侧角，调节交感神经张力及肾上腺髓质中儿茶酚胺的分泌。

2. 主要中枢效应 应激时蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的中枢效应主要是引起兴奋、警觉及紧张、焦虑等情绪反应，这与上述脑区中去甲肾上腺素的释放有关。

3. 主要外周效应 应激时蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的外周效应主要

表现为血浆中肾上腺素、去甲肾上腺素及多巴胺等儿茶酚胺浓度的迅速升高。已发现多种应激原可激活该系统，使各种组织、血液及尿液中儿茶酚胺水平升高。

根据 Cannon 的观点，机体的蓝斑-交感-肾上腺髓质系统对寒冷、失血、低血糖及不良情绪刺激等各种应激原的反应是相同的，应激反应是一套不依应激原而变、固定模式、普遍适用的非特异性神经内分泌变化。但近年来的研究表明，交感神经与肾上腺髓质对不同应激原的反应具有明显的差别。去甲肾上腺素（即总的交感神经活性）在血容量的适当





分配和血压的稳态调节中发挥关键性作用，例如在直立、寒冷暴露、中等量失血、运动、锻炼、盐摄入变化等过程中发挥调节。而肾上腺素水平（即肾上腺髓质激素的活性）则对整体或代谢性的威胁发生反应，如低血糖、失血性低血压，超过缺氧阈值的锻炼、窒息、情绪应激、休克等。这表明当机体面对不同的应激原时，神经内分泌系统中各组成部分分别发挥协调作用，以适应不同的需要。

#### 4. 代偿意义

(1) 对心血管的兴奋作用：交感兴奋及儿茶酚胺释放可使心率加快，心肌收缩力增强，心输出量增加。由于外周血管中 $\alpha$ 受体分布密度的差异，儿茶酚胺除使血压上升外，还导致血液重新分配，使心、脑等重要器官的血液灌流得到保证。而在与格斗及逃避有关的应激反应以及剧烈运动中，骨骼肌的血液灌流亦明显增加。

(2) 对呼吸的影响：儿茶酚胺引起支气管扩张，有利于增加肺泡通气量，以满足应激时机体对氧的需求。

(3) 对代谢的影响：儿茶酚胺通过兴奋 $\alpha$ 受体而使胰岛素分泌减少，通过兴奋 $\beta$ 受体而使胰高血糖素分泌增加，结果使糖原分解增加，血糖升高，并促进脂肪动员，使血浆中游离脂肪酸增加，从而满足应激时机体增加的能量需求。

(4) 对其他激素分泌的影响：儿茶酚胺还可促进 ACTH、生长激素、肾素、促红细胞生成素及甲状腺素等的分泌，以便更广泛地动员机体各方面的机制来应付应激时的各种变化。

5. 不利影响 强烈及持续的交感-肾上腺髓质系统兴奋也可对机体造成明显损害。如腹腔内脏血管的持续收缩可导致腹腔内脏器官缺血，胃肠黏膜的糜烂、溃疡、出血；外周小血管的长期收缩可使血压升高；儿茶酚胺可使血小板数目增多及黏附聚集性增强，增加血液黏滞度，促进血栓形成；心率增快和心肌耗氧量增加可导致心肌缺血。

6. 与下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的联系 位于脑桥蓝斑的去甲肾上腺素能神经元还与下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴具有密切联系。这些神经元与下丘脑室旁核分泌促皮质释放激素 (CRH) 的神经元之间有直接纤维联系，前者释放去甲肾上腺素后，刺激室旁核神经元上的 $\alpha$ -肾上腺素能受体而使 CRH 释放增多，从而启动下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的活化。

#### (二) 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴

1. 结构基础 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) 主要由下丘脑的室旁核 (PVN)、腺垂体及肾上腺皮质组成。室旁核作为该神经内分泌轴的中枢部位，其上行神经纤维与边缘系统的杏仁复合体、海马结构及边缘皮层有着广泛的往返联系，下行神经纤维则通过 CRH 控制腺垂体 ACTH 的释放，从而调控肾上腺糖皮质激素 (GC) 的合成和分泌。同时，室旁核 CRH 的释放也受到脑干蓝斑中去甲肾上腺素能神经元的影响。

2. 中枢效应 应激时 HPA 轴兴奋可产生明显的中枢效应，如出现抑郁、焦虑及厌食等情绪行为改变，学习与记忆能力下降。这些效应主要由 CRH 分泌增多引起。此外，CRH 还可促进蓝斑中去甲肾上腺素能神经元的活性，使 HPA 轴与蓝斑-交感-肾上腺髓质轴发挥交互作用。

3. 外周效应 应激时 HPA 轴兴奋的外周效应主要由 GC 引起。正常人 GC 分泌量为 25~37mg/d，应激时 GC 分泌量迅速增加。如外科手术后，GC 分泌量可增加 3~5 倍，达到或超过 100 mg/d。若应激原已排除（如手术完成且无并发症），血浆 GC 可于 24 小时内恢复至正常水平。如应激原持续存在，则 GC 浓度可持续升高。如大面积烧伤病人，血浆 GC 浓度增高可维持 2~3 个月。临床上可通过测定血浆皮质醇浓度及尿中 17-羟类固醇

排出量来判断应激的强度或术后并发症的存在。

4. GC 分泌增多的代偿意义 动物实验表明,摘除双侧肾上腺的动物只能在没有应激的状态下生存,轻微的有害刺激即可导致其死亡。但如仅除去肾上腺髓质而保留肾上腺皮质,则动物在应激状态下仍可生存。给摘除肾上腺的动物注射 GC,可使动物恢复抗损伤的能力。应激时 GC 分泌增多具有下述多方面的防御代偿意义:

(1) 促进蛋白质分解及糖原异生,补充肝糖原储备。同时,GC 通过降低肌肉组织对胰岛素的敏感性而抑制外周组织对葡萄糖的利用,提高血糖水平,保证重要器官的葡萄糖供应。

(2) 保证儿茶酚胺及胰高血糖素的脂肪动员作用。

(3) 维持循环系统对儿茶酚胺的反应性。GC 本身并不导致心肌及血管平滑肌收缩,但必须有其存在,儿茶酚胺才能发挥其对心血管活性的调节作用。

(4) 稳定细胞膜及溶酶体膜。GC 能诱导产生分子量为 40 000~45 000 的巨皮质素 (macrocortin), 又称脂调蛋白 (lipomodulin)。巨皮质素能抑制磷脂酶 A<sub>2</sub> 的活性,故可减少膜磷脂的降解,减少花生四烯酸、前列腺素及白三烯的生成,对细胞发挥保护作用。

(5) 具有强大的抗炎作用。GC 的抗炎作用早被公认,但对其分子机制的认识则直至近年才有了明显进展。目前已知,GC 可抑制多种促炎介质的产生,并诱导多种抗炎介质的产生。GC 对上述促炎及抗炎介质基因表达的调控作用主要是通过糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 而实现的。GR 广泛存在于多种组织细胞之中,由 777 个氨基酸残基组成,属核受体 (nuclear receptor) 家族成员之一,具有转录因子 (transcription factor) 的结构特点。当未与 GC 结合时,GR 主要存在于胞质,与分子量为 90000 的热休克蛋白 (HSP90) 结合,不能进入核内。当 GC 与 GR 结合后,GR 发生构象变化,与 HSP90 解离,再经过进一步的磷酸化及二聚化后转入细胞核中,与某些基因 5' 调控区的糖皮质激素反应元件 (glucocorticoid response element, GRE) 直接结合或通过某些转录中介因子 (transcriptional intermediary factors) 之间的蛋白质-蛋白质相互作用而实现其对促炎及抗炎介质基因表达的调控。目前已知有数十种炎症相关基因受到 GC 的调控。

5. 不利影响 应激时 HPA 的持续兴奋亦对机体产生诸多不利影响。如持续升高的 GC 水平可抑制免疫反应,使患者免疫力下降,容易并发感染;GC 可抑制促性腺素释放激素 (GnRH) 及黄体生成素 (LH) 的分泌,导致性功能减退,月经不调或停经,哺乳期妇女泌乳减少;GC 可减少 TRH 及 TSH 的分泌,抑制甲状腺功能;CRH 的持续作用使生长激素分泌减少,导致生长发育迟缓,伤口愈合不良;CRH 的持续升高可引起抑郁症、异食癖及自杀倾向等行为改变。

### (三) 其他激素

应激时会导致多方面的神经内分泌变化。水平升高的有:  $\beta$ -内啡肽,抗利尿激素 (ADH), 醛固酮, 胰高血糖素, 催乳素等;降低的有: 胰岛素, TRH, TSH, T<sub>4</sub>, T<sub>3</sub>, GnRH, LH 及 FSH 等;而生长激素则在急性应激时分泌增多,在慢性应激时分泌减少。

1.  $\beta$ -内啡肽  $\beta$ -内啡肽 ( $\beta$ -endorphin) 主要在腺垂体合成,亦在全身其他组织表达。多种应激原 (如创伤、休克、严重感染等) 均能引起血浆  $\beta$ -内啡肽明显升高,达正常的 5~10 倍。 $\beta$ -内啡肽的升高程度与 ACTH 平行,因为两者均为其共同前体——前黑皮质素原的衍生物,都在下丘脑 CRH 的刺激下释放,亦受到血浆 GC 水平的反馈调节。 $\beta$ -内啡肽在应激反应的调控中发挥重要作用。一方面,它抑制 ACTH 与 GC 的分泌,可避免应激时 HPA 的过度兴奋。另一方面,它亦能抑制交感-肾上腺髓质系统的活性,使血压降低,心输出量减少及心率减慢。这在某些程度上减轻了交感-肾上腺髓质系统的过度兴奋。同时, $\beta$ -内啡肽具有很强的镇痛作用,可诱导患者产生兴奋及愉快的感觉,这可减



轻创伤病人的疼痛,缓解因疼痛诱发的其他不良应激反应。

2. 胰高血糖素与胰岛素 应激时交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺作用于胰岛 $\alpha$ 细胞上的 $\beta$ 受体而使胰高血糖素分泌增加,通过作用于胰岛 $\beta$ 细胞上的 $\alpha$ 受体而抑制胰岛素的分泌。上述两方面的综合结果使得血糖水平明显升高,有利于满足机体在应激时增加的能量需求。

3. 抗利尿激素与醛固酮 情绪紧张、运动、手术、创伤、感染及休克等应激原均可引起抗利尿激素(ADH)的分泌增多,同时由于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活化而使血浆醛固酮水平升高。上述变化均可导致肾小管对钠、水重吸收增多,尿量减少,有利于应激时血容量的维持。

#### (四) 全身适应综合征

20世纪30、40年代,加拿大生理学家Selye等发现,剧烈运动、毒物、寒冷、高温及严重创伤等多种有害因素可引起实验动物一系列神经内分泌变化,这些变化具有一定适应代偿意义,并导致机体多方面的紊乱与损害,称为全身适应综合征(GAS)。GAS可分为三个时期:

1. 警觉期(alarm stage) 警觉期在应激原作用后立即出现,为机体防御机制的快速动员期。其神经-内分泌改变以交感-肾上腺髓质系统兴奋为主,并伴有肾上腺皮质GC的分泌增多。这些变化的病理生理意义在于使机体处于“应战状态”,有利于机体进行格斗或逃避。本期持续时间较短。如应激原持续存在,且机体依靠自身的防御代偿能力度过此期,则进入损伤与抗损伤的第二阶段。

2. 抵抗期(resistance stage) 抵抗期中,以交感-肾上腺髓质兴奋为主的反应将逐步消退,而肾上腺皮质开始肥大,GC分泌进一步增多。在本期中,GC在增强机体的抗损伤方面发挥重要作用。但免疫系统开始受到抑制,胸腺萎缩,淋巴细胞数目减少及功能减退。

3. 衰竭期(exhaustion stage) 机体在经历持续强烈的应激原作用后,其能量贮备及防御机制被耗竭,虽然GC水平可仍然升高,但GR的数目及亲和力可下降,机体内环境严重失调,相继出现一个或多个器官衰竭,最后归于死亡。

GAS是对应激反应的经典描述,其主要理论基础是应激时的神经内分泌反应,特别是交感-肾上腺髓质系统及HPA轴的作用。GAS的提出对于理解应激反应的基本机制是有益的。但限于当时的研究条件,GAS只重点描述了应激时的全身性反应,没能顾及应激时器官、细胞、基因水平变化的特征;而且,建立在动物实验基础之上的GAS未能对精神心理应激进行足够的阐述。因此,GAS对于应激的描述是不够全面的。最近二十年来在急性期反应、热休克蛋白等领域的研究进展及医学模式的转变为认识应激的本质提供了更丰富的资料。

## 二、急性期反应

感染、烧伤、大手术、创伤等应激原可诱发机体产生快速反应,如体温升高,血糖升高,分解代谢增强,负氮平衡及血浆中的某些蛋白质浓度迅速变化等。这种反应称为急性期反应(acute phase response, APR),这些蛋白质被称为急性期蛋白(acute phase protein, APP)。APR与GAS一样,都描述了应激反应的一部分。GAS描述的重点是应激时的神经-内分泌反应,而APR则描述了应激时血浆蛋白成分的变化。

正常血浆中APP浓度较低。在多种应激原作用下,有些APP浓度可升高1000倍以上,如C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及血清淀粉样蛋白A等;有些APP只升高数倍,如 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶, $\alpha_1$ -酸性糖蛋白, $\alpha_1$ -抗糜蛋白酶,纤维蛋白原等;有些APP



只升高 50% 左右, 如铜蓝蛋白, 补体 C3 等; 少数蛋白质在 APR 时反而减少, 如白蛋白, 前白蛋白, 运铁蛋白等, 称为负 APP (表 9-1)。

APP 主要由肝脏产生, 单核-巨噬细胞, 血管内皮细胞, 成纤维细胞及多形核白细胞亦可产生少量。关于应激时 APP 产生的机制, 目前认为主要与单核-巨噬细胞所释放的细胞因子有关。在炎症、感染等应激状态下, 许多细胞因子的血浆水平明显升高。细胞因子产生增多后, 刺激肝细胞及其他细胞产生及释放 APP。如白细胞介素-1 (IL-1) 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 可刺激 CRP、血清淀粉样蛋白及补体 C3 的产生, 而白细胞介素-6 (IL-6) 可刺激纤维蛋白原,  $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶及铜蓝蛋白等的产生。

表 9-1 几种重要的急性期反应蛋白

名称	反应时间 (h)	分子量	成人正常参考值 (mg/ml)	可能功能
第 I 组: 应激时增加 <1 倍				
血浆铜蓝蛋白	48 ~ 72	132 000	0.20 ~ 0.60	减少自由基产生
补体成分 C3	48 ~ 72	180 000	0.75 ~ 1.65	趋化作用, 肥大细胞脱颗粒
第 II 组: 应激时增加 2 ~ 4 倍				
$\alpha_1$ -酸性糖蛋白	24	41 000	0.6 ~ 1.2	为淋巴细胞与单核细胞的膜蛋白, 促进成纤维细胞生长
$\alpha_1$ -抗胰蛋白酶	10	54 000	1.1 ~ 2	抑制丝氨酸蛋白酶 (特别是弹性蛋白酶) 活性
$\alpha_1$ -抗糜蛋白酶	10	68 000	0.3 ~ 0.6	抑制组织蛋白酶 G
结合珠蛋白	24	86 000	0.5 ~ 2.0	抑制组织蛋白酶 B、H、L
纤维蛋白原	24	340 000	2.0 ~ 4.0	促血液凝固及组织修复时纤维蛋白基质的形成
第 III 组: 应激时增加达 1 000 倍				
C-反应蛋白	6 ~ 10	110 000	0.068 ~ 8.0	激活补体, 调理作用, 结合磷脂酰胆碱
血清淀粉样蛋白 A	6 ~ 10	180 000	<10	清除胆固醇?

由于 APP 种类繁多, 其生物学功能十分广泛, 可大致包括下述几个方面:

1. 抑制蛋白酶活化 在炎症、创伤、感染等应激状态下, 体内蛋白水解酶增多, 可导致组织细胞损伤。APP 中的多种蛋白酶抑制剂 (如  $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶,  $\alpha_1$ -抗糜蛋白酶及  $\alpha_2$ -巨球蛋白等) 可抑制这些蛋白酶活性, 从而减轻组织损伤。

2. 清除异物和坏死组织 在炎症、感染、创伤等应激状态下, 血浆中 CRP 常迅速增高。它可与细菌的细胞壁结合, 起抗体样调理作用。它能激活补体经典途径, 促进吞噬细胞功能, 抑制血小板磷脂酶, 减少其炎症介质的释放等。因 CRP 的血浆水平与炎症的活动性有关, 临床上常测定 CRP 以判断炎症及疾病的活动性。

3. 抑制自由基产生 APP 中的铜蓝蛋白能促进亚铁离子的氧化 (使  $\text{Fe}^{2+}$  转变成  $\text{Fe}^{3+}$ ), 故能减少羟自由基的产生。

4. 其他作用 血清淀粉样蛋白 A 能促进损伤细胞的修复。纤维连接蛋白 (fibronectin) 能促进单核巨噬细胞及成纤维细胞的趋化性, 促进单核细胞膜上 FC 受体及 C3b 受体的表



达，并激活补体旁路，从而促进单核细胞的吞噬功能。

然而，正像神经内分泌反应一样，急性期反应及急性期蛋白对机体亦具有某些不利影响，如引起代谢紊乱，贫血，生长迟缓及恶病质等。在某些慢性应激病人，血清淀粉样蛋白 A 浓度升高可能导致某些组织发生继发性淀粉样变。

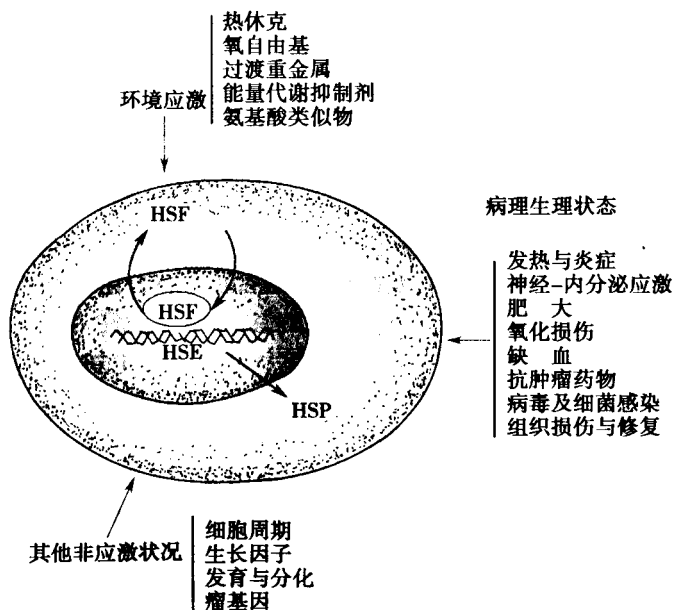
### 第三节 细胞应激反应

当暴露于各种理化及生物性刺激因素时，任何生物细胞（从单细胞生物到高等哺乳动物细胞）都将出现一系列适应代偿反应。某些细胞应激反应具有相对的特异性。比如，当生物细胞受到氧自由基威胁时，其抗氧化酶（如超氧化物歧化酶，过氧化氢酶等）的表达可能增加；当暴露于低氧环境时，细胞中的低氧诱导因子-1（hypoxia inducible factor-1, HIF-1）及其所调控的靶基因的表达可能增加；当遭遇重金属毒害时，细胞中金属硫蛋白（metallothionein）可表达增加；当多种理化因素引起 DNA 损伤时，p53 及其靶基因表达增加。与此同时，在不同应激原作用下，生物细胞亦可出现某些类似的非特异反应，如多种生物、理化应激原都可导致热休克蛋白（heat shock protein, HSP）的表达增加。但不同应激原作用下 HSP 表达的种类和水平具有明显差别。如氧化应激主要诱导 HSP32（血红素加氧酶-1）的表达；热应激主要诱导 HSP70 的表达。而且，不同的组织细胞对同样热休克的反应亦有差别。如整体小鼠在高温刺激下（42℃，15min，恢复 24 小时），心脏组织中以诱导 HSP70 表达为主，而在肝脏组织中则以诱导 HSP27/25 为主。本章仅就各种应激原作用下细胞的非特异性反应（主要是 HSP）进行讨论。

#### 一、HSP 的概念与分类

1. 概念 生物机体在热应激（或其他应激）时所表现的以基因表达变化为特征的防御适应反应称为热休克反应（heat shock response, HSR）。而在热应激（或其他应激）时新合成或合成增多的一组蛋白质称为热休克蛋白（HSP）。后来的许多研究表明，除热休克外，许多其他的物理、化学、生物应激原及机体内环境变化（如放射线、重金属、能量代谢抑制剂、氨基酸类似物、乙醇、自由基、细胞因子、缺血、缺氧、寒冷、感染、炎症、饥饿及创伤等）都可诱导 HSP 的产生（图 9-2）。因此，HSP 又称为应激蛋白（stress protein, SP）。

2. HSP 的分类 目前已知，HSP 是一个具有多个成员的大家族。根据其分子量的大小可将其分为 HSP110、HSP90、HSP70、HSP60、小分子 HSP、HSP10、泛素等多个亚家族，每个亚家族可含有 1 个或多个成员（表 9-2）。



●图 9-2 诱导 HSP 产生的因素



表 9-2 热休克蛋白 (HSP) 的分类与功能

主要 HSP 家族成员	分子量	细胞内定位	可能的生物学功能
HSP110 亚家族	~ 110 000		
HSP110		核仁, 胞浆	热耐受, 交叉耐受
HSP105		胞浆	蛋白质折叠
HSP90 亚家族	~ 90 000		
HSP90 $\alpha$ (HSP86)		胞浆	与类固醇激素受体结合, 热耐受
HSP90 $\beta$ (HSP84)		胞浆	与类固醇激素受体结合, 热耐受
Grp94		内质网	分泌蛋白质的折叠
HSP75		线粒体	蛋白质折叠及移位
HSP70 亚家族	~ 70 000		
HSC70 (组成型)		胞浆	蛋白质折叠及移位
HSP70 (诱导型)		胞浆, 核	蛋白质折叠, 细胞保护作用
GRP78 (Bip)		内质网	新生蛋白质折叠
HSP60 亚家族	~ 60 000		
HSP60		线粒体	蛋白质的折叠
TriC		胞浆	蛋白质的折叠
HSP47	~ 47 000	内质网	胶原合成的质量控制
HSP40 (hdj-1)	~ 40 000	胞浆	蛋白质折叠
小分子 HSP 亚家族	20 000 ~ 30 000		
HSP32 (HO-1)		胞浆	抗氧化
HSP27		胞浆, 核	肌动蛋白动力学变化的调节
$\alpha$ B-晶状体蛋白		胞浆	细胞骨架的稳定
HSP10	~ 10 000	线粒体	为 HSP60 的辅因子
泛素 (ubiquitin)	~ 8 000	胞浆, 核	蛋白质的非溶酶体降解

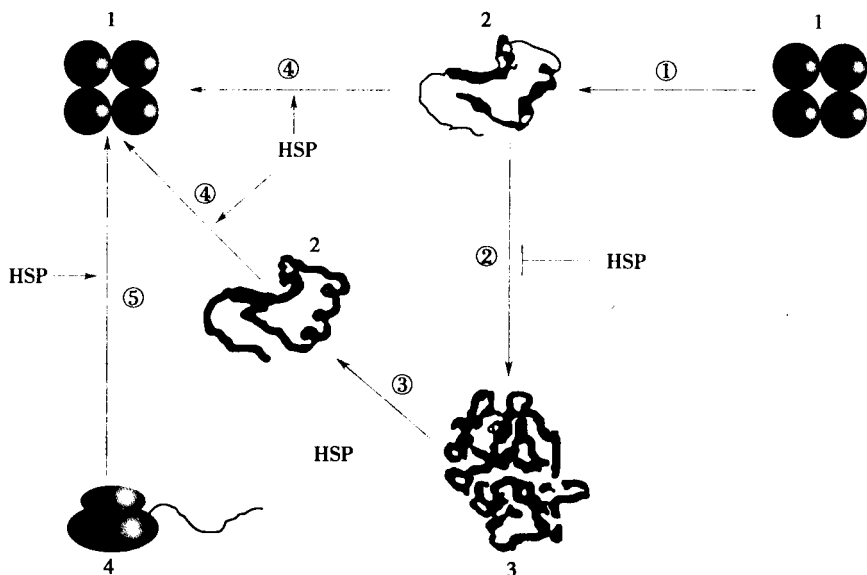
注: Bip: 免疫球蛋白重链结合蛋白 (immunoglobulin heavy chains binding protein); GRP: 葡萄糖调节蛋白 (glucose regulation protein, 在低糖时表达增多);

hdj: 人类 Dnaj 类似物 (human Dnaj homologue);

HSC70: 热休克同族蛋白 (heat shock cognate); TriC: TCP-1 环形复合物 (Tailless complex polypeptide-1 ring complex)

## 二、HSP 的功能

HSP 的主要生物学功能是帮助蛋白质的折叠 (folding)、移位 (translocation)、复性 (renaturation) 及降解 (degradation)。由于其本身不是蛋白质代谢的底物或产物, 但始终伴随着蛋白质代谢的许多重要步骤, 因此被形象地称为“分子伴娘” (molecular chaperon)。在正常状态下, 从核糖体上新合成的蛋白质多肽链尚未经过正确的折叠而形成具有一定空间构形的功能蛋白质, 其疏水基团常暴露在外。如果没有 HSP 分子伴娘的存在, 这些蛋白质可通过其疏水基团互相结合、聚集而失去活性。HSP 通过其 C 末端的疏水区与这些新合成的多肽链结合, 从而防止其聚集, 并帮助其在折叠酶的作用下逐步完成正确折叠。在蛋白质折叠完成后, HSP 分子伴娘即脱离蛋白质底物。折叠成具有一定空间构型的蛋白质可通过囊泡转运至高尔基体, 或经 HSP 的帮助转运至线粒体或其他细胞器发挥作用。在应激状态下, 各种应激原导致蛋白质变性 (denaturation), 使之成为未折叠的 (unfolded) 或错误折叠的 (misfolded) 多肽链, 其疏水区域重新暴露在外, 因而可互相结合而形成蛋白质聚集物 (aggregate), 对细胞造成严重损伤。基础表达及诱导表达的 HSP



●图 9-3 热休克蛋白的分子伴侣功能

1. 正确折叠的功能蛋白质；2. 未折叠或错误折叠的蛋白质；3. 蛋白质聚集物；4. 新合成的多肽链（未折叠）；①应激状态下蛋白质发生变性，成为未折叠蛋白质；②HSP 抑制未折叠蛋白质互相结合形成蛋白质聚集物；③HSP 促进蛋白质聚集物的解聚；④HSP 促进未折叠蛋白质重新折叠成功能蛋白质；⑤HSP 帮助新合成多肽链的折叠，使之成为功能蛋白质。

充分发挥分子伴侣功能，防止这些蛋白质的变性、聚集，并促进已经聚集的蛋白质的解聚及变性蛋白质的复性（图 9-3）。如蛋白质损伤过于严重，无法解聚及复性时，HSP 家族成员泛素（ubiquitin）将会与其共价结合，再经过蛋白酶体（proteasome）将其降解，以恢复细胞的正常功能。

### 三、HSP 表达的调控

在正常状态下，某些 HSP 在细胞中具有一定量的组成型表达（constitutive expression），即基础表达，如 HSP90 $\beta$ 、HSC70、GRP78、HSP60、HSP27 及  $\alpha$ B-晶状体蛋白等；在应激状态下，上述 HSP 的诱导表达（inducible expression）可进一步增多。有些 HSP 在正常状态下表达量很少，在应激状态下，其诱导表达急剧增加，如 HSP70。

关于 HSP 基因表达的调控研究，近二十年来有了诸多进展。目前认为，HSP 的基础表达受 HSP 基因 5' 端的普通启动子（如 TATA 盒，CCAAT 盒，GC 盒等）的调控。而 HSP 的诱导表达则是细胞中的热休克因子（heat shock factor, HSF）与 HSP 基因 5' 端的诱导型启动子热休克元件（heat shock element, HSE）相结合的结果。目前已知，在几乎所有 HSP 基因 5' 端的启动子区，都含有 HSE，其核心序列为 nGAAnnTTCn（n 为任意核苷酸）。在正常状态下，HSF 以无活性的单体形式存在于细胞浆中，并与某些 HSP 结合在一起。在各种应激原作用下，胞浆中的变性蛋白质增多。这些变性蛋白的折叠发生改变，暴露出分子内部的疏水区域，从而导致 HSP 与其结合。HSP 与受损蛋白质结合后释放出 HSF 单体，HSF 单体再聚合成具有转录活性的三聚体。经过磷酸化修饰，HSF 三聚体向核内转移并结合至 HSP 基因启动子区的 HSE，激活 HSP 基因的转录，使 HSP 产生增多。增多的 HSP 一方面可增强细胞的抗损伤能力，同时又可与 HSF 结合，抑制其



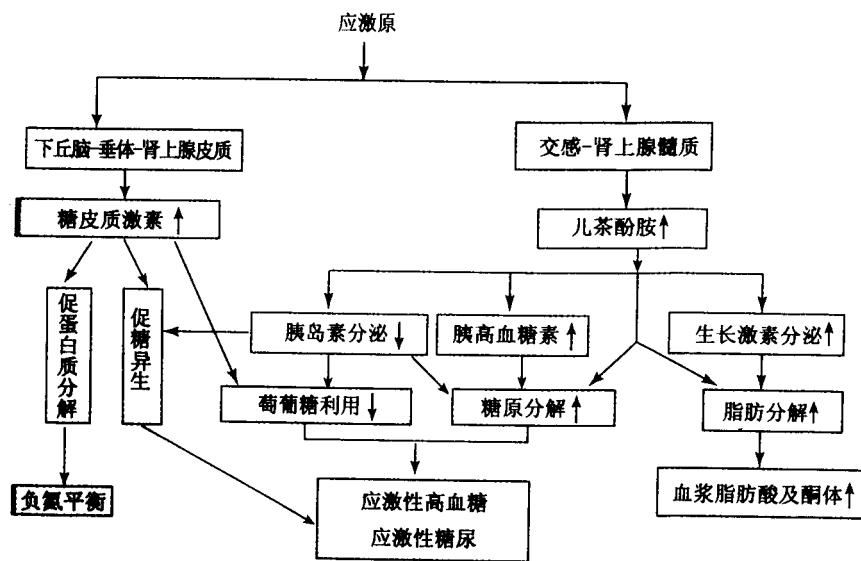
继续活化，对细胞的应激反应进行负反馈调控。热休克蛋白的发现及其分子伴侣功能与表达调控的研究深化了人们对应激反应的认识，使应激反应的研究从整体水平深入至细胞、分子水平。

## 第四节 应激时机体的代谢和功能变化

### 一、代谢变化

应激时代谢的特点是分解增加，合成减少，代谢率明显升高。如大面积烧伤病人每日能量需求高达 5 000 千卡（而正常人安静状态下每日能量需求约 2 000 千卡），相当于重体力劳动时的代谢率。应激时此种高代谢率由儿茶酚胺、糖皮质激素、胰高血糖素及某些炎症介质（如肿瘤坏死因子、白介素-1）大量释放及胰岛素的分泌减少等所引起。在糖代谢方面，应激时糖原的分解及糖异生明显增强，使血糖明显升高，甚至可超过肾糖阈而出现糖尿，称为应激性高血糖及应激性糖尿。在严重创伤及大面积烧伤时，这些变化可持续数周，称为创伤性糖尿病。应激时，机体脂肪分解增加，使血液中游离脂肪酸及酮体有不同程度的增加，同时机体对脂肪酸的利用亦增加。严重创伤后，机体所消耗的能量有 75%~95%来自脂肪的氧化。应激时蛋白质分解代谢增强，血浆中氨基酸水平升高，尿氮排出增多，出现负氮平衡（图 9-4）。

上述代谢变化为机体应付“紧急情况”提供了足够的能源，血浆中氨基酸水平的升高为机体合成 APP 及 HSP 提供了原料。但持续的应激状态可使机体能源物质大量消耗，导致消瘦，贫血，抵抗力下降，创面愈合迟缓。如患者已患糖尿病，则其病情可恶化。在处理上述病人时，除了给予充分的营养支持外，还应当适当调整机体的应激反应，使用某些促进合成代谢的生长因子等。



●图 9-4 应激时糖、脂肪及蛋白质代谢的变化

### 二、功能变化

1. 中枢神经系统 (CNS) 应激所涉及的 CNS 部位主要为大脑皮层、边缘系统、下丘脑及桥脑的蓝斑等。动物实验及临床观察表明，丧失意识的动物在遭受躯体创伤时，神经-内分泌反应较轻；动物经全身麻醉后对某些应激原的敏感性降低；昏迷病人对某些应激原的反应性亦减轻。这表明大脑皮层的认知功能在应激反应中具有一定意义。边缘系统





主要由大脑半球内侧的扣带皮质、海马、杏仁复合体等结构组成,与情感活动关系密切,并与下丘脑及桥脑蓝斑之间具有广泛的纤维联系,在应激时出现活跃的神传导。应激时桥脑蓝斑的去甲肾上腺素(norepinephrine NE)神经元激活,使其上行纤维投射区(下丘脑、海马、杏仁复合体、扣带皮质及新皮质等)的NE水平升高,使机体出现兴奋、紧张、焦虑、恐惧及愤怒等情绪反应。同时,其下行纤维则分布于脊髓侧角,使交感-肾上腺髓质系统兴奋。下丘脑的室旁核与边缘系统亦有广泛联系,应激时从下丘脑室旁核分泌的CRH可通过边缘系统而导致情绪行为变化,通过垂体门脉系统进入腺垂体而激活HPA轴,同时CRH又通过与桥脑蓝斑的联系而促进蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的活性。

2. 心血管系统 应激时,由于交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺分泌增多。心血管系统的主要变化为心率增快,心肌收缩力增强,总外周阻力增高及血液重新分布等。这些改变有利于增加心输出量,升高血压,保证心脑血管的血液供应。但在格斗或剧烈运动等应激状态下,由于骨骼肌血管明显扩张,总外周阻力可表现为下降。交感-肾上腺髓质系统的强烈兴奋亦可对心血管系统产生不利影响,可导致冠脉痉挛,血小板聚集,血液黏滞度升高而导致心肌缺血及心肌梗死。强烈的精神应激可引起心律失常及猝死。

3. 消化系统 应激时,消化系统的典型变化为食欲减退。于大鼠脑室内注射CRH拮抗剂可部分逆转应激所致的进食减少,表明应激时的食欲减退与CRH分泌增多有关。应激时,部分病例可出现进食增加,甚至诱发肥胖症,其机制可能与下丘脑中内啡肽及单胺类介质(如NE、多巴胺及5-羟色胺)水平升高有关。由于交感-肾上腺髓质系统的强烈兴奋,胃肠血管收缩,血流量减少,可导致胃肠黏膜受损,出现“应激性溃疡”。

4. 免疫系统 急性应激时,机体非特异性免疫反应常有增加,如外周血中性粒细胞数目增多,吞噬活性增强,补体系统激活,CRP增多,细胞因子、趋化因子及淋巴因子等释放增多。但持续强烈的应激将导致机体免疫功能的抑制。

上述免疫系统的变化受到神经内分泌系统的调节。许多神经内分泌激素通过作用于免疫细胞膜上的受体而调节免疫反应。由于应激时神经-内分泌系统最明显的变化为GC与儿茶酚胺的大量释放,二者对免疫系统具有强烈抑制作用,因而持续强烈的应激表现为免疫功能的抑制。动物实验表明:CRH转基因小鼠的免疫细胞数目及免疫反应性明显降低,当切除其肾上腺后,小鼠恢复了免疫反应,这表明CRH通过GC而抑制了免疫反应。

另一方面,免疫系统对神经内分泌系统亦具有调节作用。免疫细胞可释放多种神经-内分泌激素,这些激素可在局部或全身发挥作用,参与应激反应的调控。

5. 血液系统 急性应激时,血液凝固性升高,表现为血小板数目增多,黏附与聚集性加强,纤维蛋白原、凝血因子V、VIII浓度升高,凝血时间缩短。应激时血液纤溶活性亦可增强,表现为血浆纤溶酶原、抗凝血酶III升高、纤溶酶原激活物增多。同时,还可见多形核白细胞数目增多,核左移,骨髓检查可见髓系及巨核细胞系的增生。此外,应激导致血液黏滞性增加,红细胞沉降率加快等。上述改变具有抗感染及防止出血的作用,但也具促进血栓形成,诱发DIC等不利影响。

慢性应激时,病人常出现贫血。其特点为低色素性。其血清铁降低,类似于缺铁性贫血。但与缺铁性贫血不同的是其骨髓中铁含量正常甚至增加,用补铁治疗无效。其机制可能与单核-吞噬细胞系统对红细胞的破坏加速有关。

6. 泌尿生殖系统 应激时泌尿系统的主要变化是尿少,尿比重升高及尿钠浓度降低。引起这些变化的机制是:①交感-肾上腺髓质的兴奋及肾素-血管紧张素系统的激活导致肾入球小动脉收缩,使肾小球滤过率下降;②醛固酮及抗利尿激素分泌增加,导致肾小管对钠、水的重吸收增多。这些变化类似于休克早期所出现的功能性急性肾衰,如应激得到缓解,肾脏血液灌流恢复,上述泌尿功能变化可完全恢复。如应激原强烈且持续存在,则



可导致肾小管坏死。

应激对下丘脑促性腺激素释放激素 (GnRH) 及垂体的黄体生成素 (LH) 的分泌具有抑制作用, 从而引起性功能减退, 月经紊乱或闭经, 使哺乳期妇女乳汁分泌减少。在精神心理应激 (如工作压力过大、恐惧或丧失亲人等) 时, 上述变化亦可能发生。

## 第五节 应激与疾病

许多疾病或病理过程都伴有应激反应。习惯上, 常将由应激所直接引起的疾病称为应激性疾病 (stress disease), 如应激性溃疡 (stress ulcer), 而将那些以应激作为条件或诱因, 在应激状态下加重或加速发生发展的疾病称为应激相关疾病。

应激可由躯体因素引起, 亦可由心理社会因素引起。而应激反应既可对躯体造成损害, 亦可导致精神、心理的障碍。

### 一、应激性溃疡

应激性溃疡是指在大面积烧伤、严重创伤、休克、败血症、脑血管意外等应激状态下所出现的胃、十二指肠黏膜的急性损伤, 其主要表现为胃及十二指肠黏膜的糜烂、溃疡、出血。其病变常较表浅, 少数溃疡可较深甚至穿孔。当溃疡侵犯大血管时, 可导致消化道大出血。应激性溃疡可在严重应激原作用数小时内出现, 其发病率可达 80% 以上。如应激原逐步解除, 溃疡可在数日内愈合, 而且不留瘢痕。如严重创伤、休克及败血症等病人并发应激性溃疡大出血, 则其死亡率可明显升高。

应激性溃疡的发生机制主要涉及以下几个方面:

1. 黏膜缺血 应激时由于交感-肾上腺髓质系统兴奋, 血液发生重分布而使胃和十二指肠黏膜小血管强烈收缩, 血液灌流显著减少。黏膜缺血使黏膜上皮能量代谢障碍, 碳酸氢盐及黏液产生减少, 使黏膜细胞之间的紧密连接及覆盖于黏膜表面的碳酸氢盐-黏液层所组成的黏膜屏障受到破坏。与此同时, 胃腔中的  $H^+$  将顺浓差弥散进入黏膜组织中。在胃黏膜缺血的情况下, 这些弥散入黏膜内的  $H^+$  不能被血液中的  $HCO_3^-$  中和或随血流运走, 从而使黏膜组织的 pH 值明显降低, 导致黏膜损伤。

2. 糖皮质激素的作用 应激时明显增多的糖皮质激素一方面抑制胃黏液的合成和分泌, 另一方面可使胃肠黏膜细胞的蛋白质合成减少, 分解增加, 从而使黏膜细胞更新减慢, 再生能力降低而削弱黏膜屏障功能。

3. 其他因素 应激时发生的酸中毒可使胃肠黏膜细胞中的  $HCO_3^-$  减少, 从而降低黏膜对  $H^+$  的缓冲能力。同时, 十二指肠液中的胆汁酸 (来自于胆汁)、溶血卵磷脂及胰酶 (来自于胰液) 返流入胃, 在应激时胃黏膜保护因素被削弱的情况下, 亦可导致胃黏膜损伤。此外, 胃肠黏膜富含黄嘌呤氧化酶, 在缺血-再灌注时生成大量氧自由基, 可引起黏膜损伤。

### 二、心身疾病

以心理社会因素为主要病因或诱因的一类躯体疾病称为心身疾病 (psychosomatic diseases), 或称心理生理障碍 (psychophysiological disorders)。研究心身疾病的科学称为心身医学 (psychosomatic medicine)。近年研究发现, 心理社会因素可引起广泛的躯体疾病。例如, 在长期精神心理应激原 (如噪声、工作紧张、焦虑等) 作用下, 高血压的发病率明



显上升。目前认为,心理社会因素通过激活交感神经及肾上腺髓质,引起血管紧张素分泌增多,致使外周小动脉收缩,外周阻力增加;上述心理社会因素也引起醛固酮、抗利尿激素分泌增多,导致钠水储留,增加循环血量;同时,心理应激时的糖皮质激素分泌增多使得血管平滑肌对儿茶酚胺的敏感性增加;上述因素综合作用而导致血压升高。

据统计,在综合医院就诊的初诊病人中,约 1/3 为心身疾病。随着医学模式的转变,心身医学已受到广泛的重视。由于心身疾病种类繁多,在此不便一一详细讨论。现将常见心身疾病列表如下(表 9-3)。

表 9-3 常见心身疾病

系 统	疾 病
心血管系统	冠心病,动脉粥样硬化,高血压,阵发性心动过速,雷诺病等
呼吸系统	支气管哮喘,过度换气综合征,过敏性鼻炎等
消化系统	消化性溃疡,溃疡性结肠炎,结肠过敏,神经性厌食症,神经性呕吐,食管、贲门或幽门痉挛等
泌尿生殖系统	月经失调,性欲低下,阳痿,神经性多尿,经前期紧张症等
内分泌代谢系统	糖尿病,甲状腺功能亢进,肥胖症等
皮肤系统	神经性皮炎,瘙痒症,斑秃,过敏性皮炎,慢性荨麻疹,银屑病等
肌肉骨骼系统	类风湿性关节炎,痉挛性斜颈,紧张性头痛等
神经系统	痛觉过敏,自主神经功能失调等
其 他	恶性肿瘤,妊娠毒血症等

### 三、应激相关心理、精神障碍

研究表明,社会心理应激对认知功能产生明显影响。良性应激可使机体保持一定的唤起状态,对环境变化保持积极反应,因而增强认知功能。但持续的劣性应激可损害认知功能。如噪声环境的持续刺激可使儿童学习能力下降。

同时,社会心理应激对情绪及行为亦具有明显影响。动物实验证明:慢性精神、心理应激可引起中枢兴奋性氨基酸的大量释放,导致海马区锥体细胞的萎缩和死亡,从而导致记忆的改变及焦虑、抑郁、愤怒等情绪反应。愤怒的情绪易导致攻击性行为反应,焦虑使人变得冷漠,抑郁可导致自杀等消极行为反应。

社会心理应激原能直接导致一组功能性精神疾患的发生发展。这些精神障碍与边缘系统(如扣带皮质、海马、杏仁复合体)及下丘脑等部位关系密切。根据其临床表现及病程长短,应激相关精神障碍可分为以下几类:

1. 急性心因性反应 急性心因性反应(acute psychogenic reaction)是指由于急剧而强烈的心理社会应激原作用后,在数分钟至数小时内所引起的功能性精神障碍。患者可表现为伴有情感迟钝的精神运动性抑制,如不言不语,对周围事物漠不关心,呆若木鸡。也可表现为伴有恐惧的精神运动性兴奋,如兴奋,激越,恐惧,紧张或叫喊,无目的地外跑,甚至痉挛发作。上述状态持续时间较短,一般在数天或一周内缓解。

2. 延迟性心因性反应 延迟性心因性反应(delayed psychogenic reaction)又称创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD),是指受到严重而剧烈的精神打击(如经历恐怖场面、恶性交通事故、残酷战争、凶杀场面或被强暴等)而引起的延迟出现或长期持续存在的精神障碍,一般在遭受打击后数周至数月后发病。其主要表现为:①反复重现创伤性体验,做恶梦,易触景生情而增加痛苦;②易出现惊恐反应,如心慌,出汗,易惊醒,不敢看电视电影,不与周围人接触等。大多数患者可恢复,少数呈慢性病程,可长达

数年之久。

3. 适应障碍 适应障碍 (adjustment disorders) 是由于长期存在的心理应激或困难处境, 加上患者本人脆弱的心理特点及人格缺陷而产生的以抑郁、焦虑、烦躁等情感障碍为主, 伴有社会适应不良, 学习及工作能力下降, 与周围接触减少等表现的一类精神障碍。该类障碍通常发生在应激事件或环境变化发生的一个月内, 病情持续时间一般不超过 6 个月。

## 第六节 应激防治的病理生理基础

1. 排除应激原 当应激原的性质已经明确时, 应尽量予以排除。如控制感染, 修复创伤, 清除有毒物质, 改变生活环境等。

2. 糖皮质激素的应用 在严重创伤, 感染, 败血症休克等应激状态下, 糖皮质激素的释放是一种重要的防御保护机制。在机体应激反应低下的患者 (如艾迪生病、年老体弱、严重营养不良等), 适当补充糖皮质激素可能帮助机体渡过危险期。

3. 补充营养 应激时的高代谢率及脂肪、糖原与蛋白质的大量分解, 对机体造成巨大消耗。可经胃肠道或静脉补充氨基酸、GIK 液或白蛋白等。

4. 综合治疗 医务人员应树立良好的医德医风, 及时缓解病人的心理应激, 增强病人战胜疾病的信心。对于精神、心理应激原所导致的躯体疾患或精神、心理障碍可采用抗焦虑药、抗抑郁药治疗, 心理治疗及生物反馈治疗 (biofeedback therapy)。此外, 还可采用针灸、理疗、音乐疗法等进行综合治疗。

(肖献忠)

### 参考文献

1. 王树人. 应激. 见: 金惠铭, 主编, 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 107-121.
2. 肖献忠. 应激. 见: 陈主初, 主编, 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 122-139.
3. Xiao XZ, Benjamin LJ. Stress-response proteins in cardiovascular disease, Am J Hum Genet, 1999, 64 (3): 685-690.
4. Cem G, Irving K. Mechanisms of disease: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation, N Engl J Med, 1999, 340 (6): 448-454.
5. Krantz DS, Sheps DS, Carney RM, et al. Effects of mental stress in patients with coronary artery disease, JAMA, 2000, 283 (14): 1800-1802.
6. Goldstein DS. Catecholamines and stress. Endocr Regul, 2003, 37 (2): 69-80.
7. Steckler T. The molecular neurobiology of stress—evidence from genetic and epigenetic models. Behav Pharmacol, 2001, 12 (6-7): 381-427.

## 第十章 缺血-再灌注损伤

近年来,随着休克治疗的进步以及动脉搭桥术、溶栓疗法、经皮腔内冠脉血管成形术、心脏外科体外循环、心肺脑复苏、断肢再植和器官移植等方法的建立和推广应用,使许多组织器官缺血后重新得到血液再灌注。多数情况下,缺血后再灌注可使组织器官功能得到恢复,损伤的结构得到修复,患者病情好转康复;但有时缺血后再灌注,不仅不能使组织、器官功能恢复,反而加重组织、器官的功能障碍和结构损伤。这种在缺血基础上恢复血流后组织损伤反而加重,甚至发生不可逆性损伤的现象称为缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury)。

现已证实,心、脑、肝、肾、肺、胃肠道、肢体及皮肤等多种组织器官都存在缺血-再灌注损伤的现象。在对其发生机制的实验研究中发现,以无钙溶液灌流离体大鼠心脏2min后再以含钙溶液灌注时,心肌电信号异常、心脏功能、代谢及形态结构发生异常变化,这种现象称为钙反常(calcium paradox)。预先用低氧溶液灌注组织器官或在缺氧条件下培养细胞一定时间后,再恢复正常氧供应,组织及细胞的损伤不仅未能恢复,反而更趋严重,称为氧反常(oxygen paradox)。缺血引起的代谢性酸中毒是细胞功能及代谢紊乱的重要原因,但在再灌注时迅速纠正缺血组织的酸中毒,反而加重细胞损伤,称为pH反常(pH paradox)。这些提示了钙、氧和pH可能参与再灌注损伤的发生、发展。因此,探索缺血-再灌注损伤的机制,做到既保证尽早恢复缺血组织的血流,又减轻或防治再灌注损伤的发生,是缺血性疾病防治中亟待解决的重要课题。

### 第一节 缺血-再灌注损伤的原因及条件

凡是在组织器官缺血基础上的血液再灌注都可能造成缺血-再灌注损伤的发生。常见的有:

1. 组织器官缺血后恢复血液供应 如休克时微循环的疏通,冠状动脉痉挛的缓解等。
2. 一些新的医疗技术的应用 如动脉搭桥术、溶栓疗法、经皮腔内冠脉血管成形术等。
3. 体外循环下心脏手术。
4. 心脏骤停后心、肺、脑复苏。
5. 其他 断肢再植和器官移植等。

但并不是所有缺血的器官在血流恢复后都会发生缺血-再灌注损伤,许多因素可以影响其发生及其严重程度,常见的有:

1. 缺血时间 首先影响再灌注损伤的是缺血时间。缺血时间短,恢复血供后可无明显的再灌注损伤,因为所有器官都能耐受一定时间的缺血。缺血时间长,恢复血供则易导致再灌注损伤。若缺血时间过长,缺血器官会发生不可逆性损伤,甚至坏死,反而不会出现再灌注损伤。例如,阻断大鼠左冠状动脉5~10min,恢复血供后心律失常的发生率很高,但短于2min或超过20min的缺血,心律失常较少发生。另外,不同动物、不同器官发生再灌注损伤所需的缺血时间不同,小动物相对较短,大动物相对较长。如家兔心肌再灌注损伤所需的缺血时间一般为40min,脑一般为30min(全脑血流阻断),肝脏一般为45min(部分肝血流阻断),肾脏一般为60min,小肠大约为60min,骨骼肌甚至为4小时。

再灌注损伤与缺血时间的依赖关系,提示在缺血过程中组织发生的某些变化,是再灌注损伤发生的基础,再灌注损伤实质上是缺血期的可逆性损伤经恢复血流后进一步加重或转化为不可逆性损伤。



2. 侧支循环 缺血后侧支循环容易形成者, 可因缩短缺血时间和减轻缺血程度, 不易发生再灌注损伤。

3. 需氧程度 因氧易接受电子, 形成氧自由基增多, 因此, 对氧需求高者, 容易发生再灌注损伤, 如心、脑等。

4. 再灌注的条件 研究发现, 再灌注时的压力大小、灌注液的温度、pH 值以及电解质的浓度都与再灌注损伤密切相关。再灌注压力愈高, 造成的再灌注损伤愈严重; 适当降低灌注液的温度、pH 值, 则能减轻再灌注损伤; 减少灌注液中的  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Na}^{+}$  含量, 或适当增加  $\text{K}^{+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  含量, 有利于减轻再灌注损伤。

## 第二节 缺血-再灌注损伤的发生机制

缺血-再灌注损伤的发生机制尚未彻底阐明。目前认为自由基的作用、细胞内钙超载和白细胞的激活是缺血-再灌注损伤的重要发病学环节。

### 一、自由基的作用

#### (一) 自由基的概念和分类

自由基 (free radical) 是外层电子轨道上含有单个不配对电子的原子、原子团和分子的总称。自由基的种类很多, 可分为:

1. 氧自由基 由氧诱发的自由基称为氧自由基 (oxygen free radical, OFR), 如超氧阴离子 ( $\text{O}_2^-$ , 单电子还原) 和羟自由基 ( $\text{OH}\cdot$ , 三电子还原), 属于非脂性自由基。单线态氧 ( $^1\text{O}_2$ ) 及过氧化氢 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ , 双电子还原) 不是自由基, 但氧化作用很强, 与氧自由基共同组成活性氧 (reactive oxygen species, ROS)。

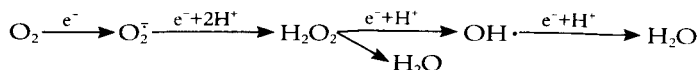
2. 脂性自由基 指氧自由基与多价不饱和脂肪酸作用后生成的中间代谢产物, 如烷自由基 ( $\text{L}\cdot$ )、烷氧自由基 ( $\text{LO}\cdot$ ), 烷过氧自由基 ( $\text{LOO}\cdot$ ) 等。

3. 其他 如氯自由基 ( $\text{Cl}\cdot$ )、甲基自由基 ( $\text{CH}_3\cdot$ )、一氧化氮自由基 ( $\text{NO}\cdot$ ) 等。特别值得一提的是  $\text{NO}\cdot$ , 它是一种气体自由基, 本身是一种弱氧化剂, 与  $\text{O}_2$  反应后生成过氧亚硝基阴离子 ( $\text{ONOO}^-$ ), 虽不是自由基, 却在偏酸条件下极易自发分解生成  $\text{NO}_2\cdot$  和  $\text{OH}\cdot$ , 具有很强的氧化能力而产生损伤效应。

自由基的化学性质极为活泼, 易于失去电子 (氧化) 或夺取电子 (还原), 特别是其氧化作用强, 故具有强烈的引发脂质过氧化作用。

#### (二) 自由基的代谢

氧分子属于双自由基, 因为它的两个外层电子轨道中的每一个轨道都带有一个未配对电子, 但两者自旋方向相同。氧分子与还原剂反应即得到两个电子, 形成自旋方向相反的电子对。氧分子还原能力是有限, 反应活性也较低, 所以氧在基态情况下是一种相对较弱的氧化剂。在生理情况下, 氧通常是通过细胞色素氧化酶系统接受 4 个电子还原成水, 同时释放能量, 但也有 1%~2% 的氧接受一个电子生成  $\text{O}_2^-$ , 再接受一个电子生成  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 或再接受一个电子生成  $\text{OH}\cdot$ , 活性氧生成的反应式为:



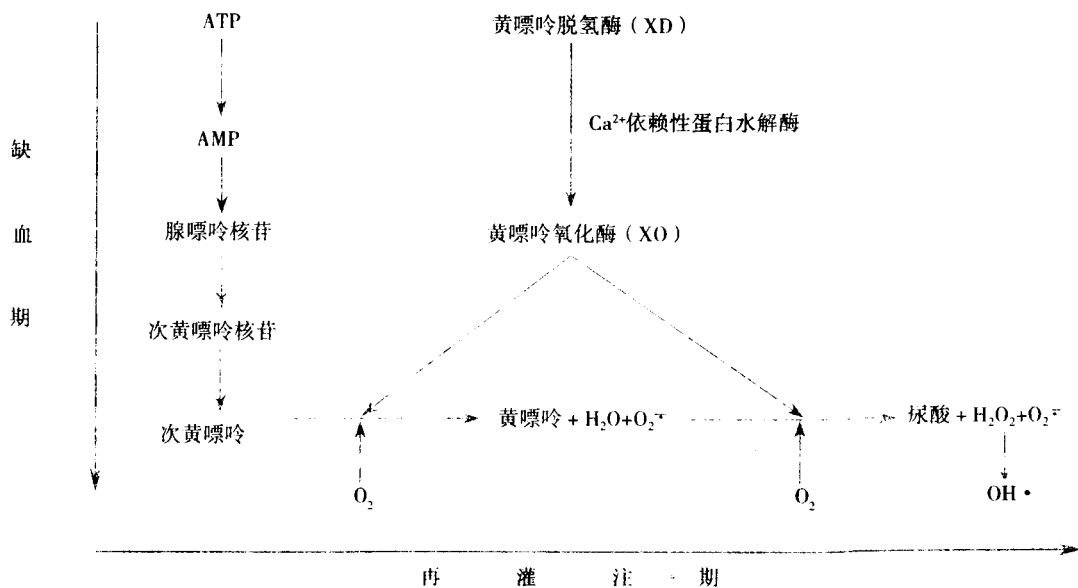
另外, 在血红蛋白、肌红蛋白、儿茶酚胺及黄嘌呤氧化酶等氧化过程中也可生成  $\text{O}_2^-$ 。



$O_2^-$ 可在  $Fe^{2+}$  或  $Cu^{2+}$  的催化下与  $H_2O_2$  反应生成  $OH\cdot$ ，这种由金属离子催化的反应称为Fenton反应。生理情况下，体内两大抗氧化防御系统（酶性抗氧化剂和非酶性抗氧化剂）可以及时清除它们，所以对机体并无有害影响。在病理条件下，由于活性氧产生过多或抗氧化酶类活性下降，则可引发氧化应激（oxidative stress）反应损伤细胞膜，进而使细胞死亡。

### （三）缺血-再灌注时自由基生成增多的机制

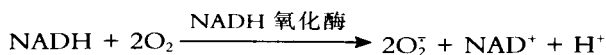
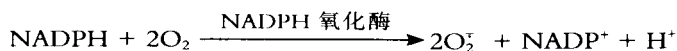
1. 黄嘌呤氧化酶形成增多 黄嘌呤氧化酶（xanthine oxidase, XO）的前身是黄嘌呤脱氢酶（xanthine dehydrogenase, XD）。这两种酶主要存在于毛细血管内皮细胞内。正常时只有 10% 以 XO 的形式存在，90% 为 XD。缺血时，一方面由于 ATP 减少，膜泵功能障碍， $Ca^{2+}$  进入细胞激活  $Ca^{2+}$  依赖性蛋白水解酶使 XD 大量转变为 XO；另一方面 ATP 不能用来释放能量，并依次降解为 ADP、AMP 和次黄嘌呤，故在缺血组织内次黄嘌呤大量堆积。再灌注时，大量分子氧随血液进入缺血组织，黄嘌呤氧化酶再催化次黄嘌呤转变为黄嘌呤并进而催化黄嘌呤转变为尿酸的两步反应中，都同时以分子氧为电子接受体，从而产生大量的  $O_2^-$  和  $H_2O_2$ ，后者再在金属离子参与下形成更为活跃的  $OH\cdot$ 。因此，再灌注时组织内  $O_2^-$ 、 $OH\cdot$ 、 $H_2O_2$  等活性氧大量增加（图 10-1）。



●图 10-1 黄嘌呤氧化酶在自由基生成增多中的作用

但部分研究报道，人、猪及兔体内的黄嘌呤氧化酶含量较低，再灌注期间不足以引起大量活性氧的生成，表明缺血-再灌注时还有其他途径参与自由基的生成。

2. 中性粒细胞聚集及激活 中性粒细胞（neutrophils）在吞噬活动时耗氧量显著增加，所摄取的氧绝大部分经细胞内 NADPH 氧化酶和 NADH 氧化酶的催化，接受电子形成氧自由基，用以杀灭病原微生物。



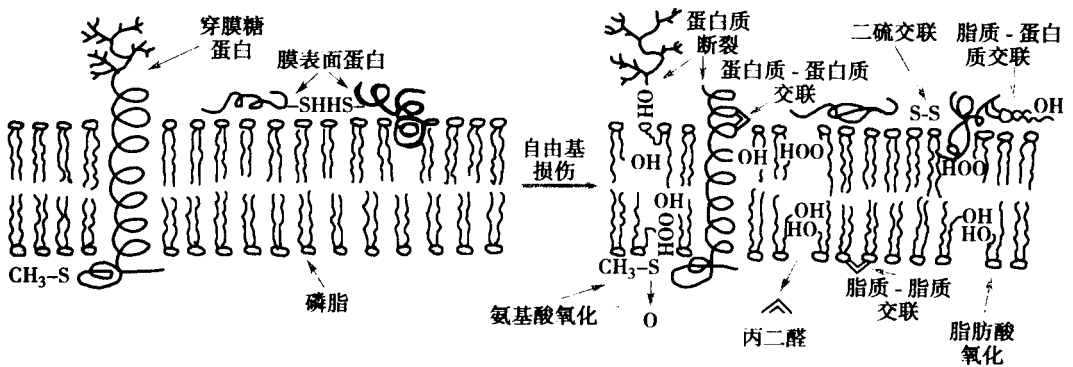
如果氧自由基生成过多或机体清除自由基的酶系统活性不足或抗氧化剂不足时,中性粒细胞形成的氧自由基就可损害组织细胞。缺血-再灌注时,由黄嘌呤氧化酶的作用所产生的自由基起原发的、主要的作用,这些自由基作用于细胞膜后产生的物质如白三烯及补体系统激活产生的 C3 片段等,具有很强的趋化活性,可吸引大量中性粒细胞聚集并激活。尤其再灌注期间组织重新获得  $O_2$ , 激活的中性粒细胞耗氧量显著增加,产生大量氧自由基,即呼吸爆发 (respiratory burst) 或氧爆发 (oxygen burst), 而进一步造成组织细胞损伤。

3. 线粒体功能受损 线粒体是细胞氧化磷酸化反应的主要场所。缺氧时细胞内氧分压降低及缺氧使 ATP 减少,  $Ca^{2+}$  进入线粒体增多, 线粒体氧化磷酸化功能障碍, 细胞色素氧化酶系统功能失调, 电子传递链受损, 以致进入细胞内的氧经单电子还原而形成的氧自由基增多, 而经 4 价还原形成的水减少。当然,  $Ca^{2+}$  进入线粒体内可使锰-超氧化物歧化酶减少, 对自由基的清除能力降低, 进而使自由基水平增高。

4. 儿茶酚胺增加和氧化 在各种应激包括缺氧的条件下, 交感-肾上腺髓质系统可分泌大量的儿茶酚胺, 儿茶酚胺一方面具有重要的代偿调节作用, 但另一方面, 过多的儿茶酚胺特别是它的氧化产物, 往往又成为对机体的有害因素。实验证明, 大量的异丙肾上腺素、去甲肾上腺素、肾上腺素均能引起组织细胞损伤; 而造成细胞损害的是儿茶酚胺的氧化产物, 而非儿茶酚胺本身。因为儿茶酚胺的氧化能产生具有细胞毒性的氧自由基, 如肾上腺素代谢过程中有  $O_2^{\cdot -}$  产生。

#### (四) 自由基引起缺血-再灌注损伤的机制

自由基性质极为活泼, 一旦生成, 即可经其中间代谢产物不断扩展生成新的自由基, 形成连锁反应。自由基可与各种细胞成分, 如膜磷脂、蛋白质、核酸等发生反应, 造成细胞结构损伤和功能代谢障碍 (图 10-2)。



● 图 10-2 自由基对生物膜的损伤作用

1. 膜脂质过氧化 (lipid peroxidation) 增强 膜脂质微环境的稳定是保证膜结构完整和膜蛋白功能正常的基本条件, 而膜损伤是自由基损伤细胞的早期表现。自由基同膜脂质不饱和脂肪酸作用引发脂质过氧化反应, 使膜结构受损、功能障碍。表现为:

(1) 破坏膜的正常结构: 脂质过氧化使膜不饱和脂肪酸减少, 不饱和脂肪酸/蛋白质的比例失调, 细胞膜及细胞器膜如线粒体、溶酶体等液态性、流动性降低及通透性升高, 细胞外  $Ca^{2+}$  内流增加。

(2) 间接抑制膜蛋白功能: 脂质过氧化使膜脂质发生交联、聚合, 从而间接抑制膜蛋白如钙泵、钠泵及  $Na^+/Ca^{2+}$  交换系统等, 导致胞浆  $Na^+$ 、 $Ca^{2+}$  浓度升高, 造成细胞肿胀、钙超载; 另外, 脂质过氧化可抑制膜受体、G 蛋白与效应器的偶联, 引起细胞信号



转导功能障碍。

(3) 促进自由基及其他生物活性物质生成：膜脂质过氧化可激活磷脂酶 C、磷脂酶 D，进一步分解膜磷脂，催化花生四烯酸代谢反应，在增加自由基生成和增强脂质过氧化的同时，形成多种生物活性物质如前列腺素、血栓素、白三烯等，促进再灌注损伤发生。

(4) 减少 ATP 生成：线粒体膜脂质过氧化导致线粒体功能抑制，ATP 生成减少，细胞能量代谢障碍加重。

2. 蛋白质功能抑制 在自由基作用下，细胞结构蛋白和酶的巯基氧化形成二硫键；氨基酸残基氧化，胞浆及膜蛋白和某些酶交联形成二聚体或更大的聚合物，直接损伤蛋白质的功能。例如，膜离子通道蛋白的抑制与膜磷脂微环境的改变共同导致跨膜离子梯度异常；肌纤维蛋白的损伤引起心肌收缩力减弱；肌浆网钙转运蛋白的受损可导致钙调节功能异常。

3. 核酸及染色体破坏 自由基对细胞的毒性作用主要表现为染色体畸变、核酸碱基改变或 DNA 断裂。这种作用 80% 为  $\text{OH}\cdot$  所致，因  $\text{OH}\cdot$  易与脱氧核糖核酸及碱基反应并使其结构改变。

自由基除直接造成多种物质氧化外，还可通过改变细胞功能引起组织损伤。例如，自由基可促进组织因子的生成和释放，加重 DIC； $\text{OH}\cdot$  可以促进白细胞黏附到血管壁，生成趋化因子和白细胞激活因子； $\text{O}_2^-$  可灭活一氧化氮，影响血管舒缩反应。

可见，再灌注能使自由基生成增多，自由基生成增多可加重细胞损伤，两者相互影响，促进再灌注损伤的发生、发展。故自由基是再灌注损伤极为重要的发病学因素和环节。

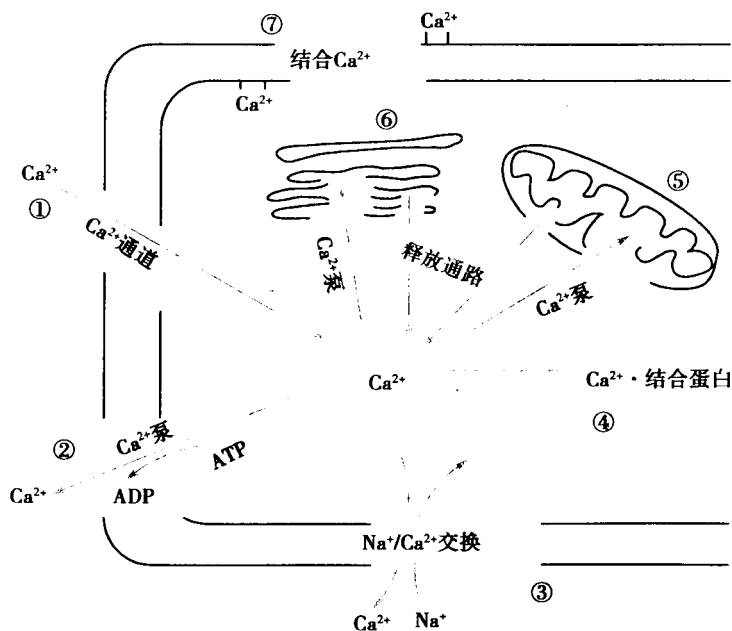
## 二、钙超载

正常时细胞外钙浓度高出细胞内约万倍，这种细胞内外的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度差的维持是由于：

①细胞膜对钙的低通透性；②钙与特殊配基形成可逆性复合物；③细胞膜钙泵( $\text{Ca}^{2+}-\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$  酶)逆电化学梯度  $\text{Ca}^{2+}$  主动转运到细胞外；④通过肌浆网和线粒体膜上的  $\text{Ca}^{2+}$  泵和  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换将胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  贮存在细胞器内；⑤通过细胞膜  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换，将胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  转运到细胞外等 (图 10-3)。再灌注损伤发生时，再灌注区细胞内有过量  $\text{Ca}^{2+}$  积聚，而且  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高的程度往往与细胞受损的程度呈正相关。各种原因引起的细胞内钙含量异常增多并导致细胞结构损伤和功能代谢障碍的现象，称为钙超载 (calcium overload)，严重者可造成细胞死亡。

(一) 缺血-再灌注时钙超载的发生机制

实验研究表明，细胞内钙超载主要发生在再灌注期，且主要



●图 10-3 细胞  $\text{Ca}^{2+}$  转运模式图

①电压依赖性钙通道；②细胞膜钙泵；③ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换；④胞浆结合钙；⑤线粒体；⑥肌浆网；⑦细胞膜结合钙



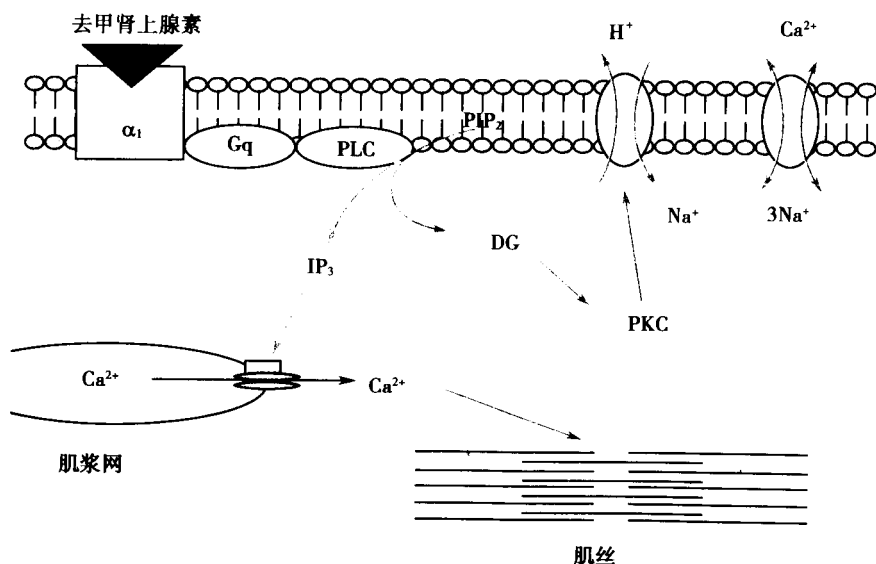
原因是钙内流增加，而不是钙外流减少。再灌注时钙超载的发生机制目前尚未完全清楚，可能与下列因素有关：

1.  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换异常  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白 ( $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger) 是心肌细胞膜钙转运蛋白之一，在跨膜  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  梯度和膜电位驱动下对细胞内外  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  进行双向转运，交换比例为  $3 \text{Na}^+ : 1 \text{Ca}^{2+}$ 。生理情况下， $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白以正向转运的方式将细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  转移至细胞外，与肌浆网和细胞膜钙泵共同维持细胞静息状态时的低钙浓度。病理情况下，如细胞内  $\text{Na}^+$  明显升高或膜正电位等， $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白则以反向转运的方式将细胞内  $\text{Na}^+$  排出，细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞。现已证实， $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白反向转运增强是缺血-再灌注损伤时  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞的主要途径。

(1) 细胞内高  $\text{Na}^+$  对  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白的直接激活：缺血时 ATP 生成减少，导致钠泵活性降低，细胞内  $\text{Na}^+$  含量明显升高。再灌注时缺血细胞重新获得氧及营养物质供应，细胞内高  $\text{Na}^+$  除激活钠泵外，还迅速激活  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白，以反向转运的方式加速  $\text{Na}^+$  向细胞外转运，同时将大量  $\text{Ca}^{2+}$  运入胞浆，从而导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加引起细胞损伤。

(2) 细胞内高  $\text{H}^+$  对  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白的间接激活：缺血时，由于无氧代谢增强使  $\text{H}^+$  生成增多，组织间液和细胞内酸中毒，pH 降低。再灌注时，组织间液  $\text{H}^+$  浓度迅速下降，而细胞内  $\text{H}^+$  浓度仍然很高，细胞内外形成显著的 pH 梯度差，由此激活细胞膜的  $\text{H}^+/\text{Na}^+$  交换蛋白，促进细胞内  $\text{H}^+$  排出，细胞外  $\text{Na}^+$  内流，细胞内  $\text{Na}^+$  增加。再灌注后，由于恢复了能量供应和 pH 值，从而又促进  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换，引起细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流，加重细胞内钙超载。

(3) 蛋白激酶 C (PKC) 活化对  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白的间接激活：组织缺血、再灌注时，内源性儿茶酚胺释放增加，一方面作用于  $\alpha_1$  肾上腺素能受体，激活 G 蛋白-磷脂酶 C (PLC) 介导的细胞信号转导通路，促进磷脂酰肌醇 ( $\text{PIP}_2$ ) 分解，生成三磷酸肌醇 ( $\text{IP}_3$ ) 和甘油二酯 (DG)。其中  $\text{IP}_3$  促进肌浆网释放  $\text{Ca}^{2+}$ ；DG 经激活 PKC 促进  $\text{H}^+/\text{Na}^+$  交换，进而增加  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换，促进胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流，共同使胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高 (图 10-4)。另一方面儿茶酚胺作用于  $\beta$  肾上腺素能受体，通过激活腺苷酸环化酶增加 L 型钙通道的开放，从而促进胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流，进一步加重细胞内钙超载。



●图 10-4 蛋白激酶 C 对  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白的间接激活



细胞膜和细胞内膜性结构是维持细胞内、外以及细胞内各间区离子平衡的重要结构。生物膜损伤可使其通透性增强,细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  顺浓度差进入细胞,或使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  分布异常,加重细胞功能紊乱与结构破坏。

(1) 细胞膜损伤:①缺血可造成细胞膜正常结构的破坏,使细胞膜对  $\text{Ca}^{2+}$  通透性显著增强;②再灌注时生成的大量自由基引发细胞膜的脂质过氧化反应,进一步加重膜结构的破坏;③细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加激活磷脂酶,使膜磷脂降解,进一步增加细胞膜对  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性,共同促使胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高。

(2) 肌浆网膜损伤:自由基的作用及膜磷脂的降解可造成肌浆网膜损伤,使其钙泵功能障碍,对  $\text{Ca}^{2+}$  摄取减少,引起胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高。

(3) 线粒体膜损伤:自由基的损伤及膜磷脂的降解可引起线粒体膜受损,抑制氧化磷酸化,使 ATP 生成减少,细胞膜、肌浆网钙泵功能障碍,促进钙超载的发生。

在缺血期间细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  开始增高,再灌注时又通过上述机制,既可加重细胞  $\text{Ca}^{2+}$  转运障碍,又随血流运送来大量  $\text{Ca}^{2+}$ ,使细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增多,最终导致钙超载。

细胞内钙超载引起再灌注损伤的机制目前尚未完全阐明,可能与以下因素有关。

细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增多可增强钙依赖性蛋白酶活性,从而促使黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶,使氧自由基生成增多。

细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高可激活某些 ATP 酶,导致细胞高能磷酸盐水解,释放出大量  $\text{H}^+$ ,加重细胞内酸中毒。

细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  增加可激活磷脂酶类,促使膜磷脂降解,造成细胞膜及细胞器膜结构受损。此外,膜磷脂降解产物花生四烯酸、溶血磷脂等增多,亦可加重细胞功能紊乱。

聚集在细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  被肌浆网、线粒体摄取过程中消耗大量 ATP,同时进入线粒体的  $\text{Ca}^{2+}$  与含磷酸根的化合物结合,形成不溶性磷酸钙,干扰线粒体的氧化磷酸化,从而加重细胞能量代谢障碍,ATP 生成减少。

如激活蛋白酶,促进细胞膜和结构蛋白的分解;激活核酶,引起染色体的损伤。

此外,在心肌缺血-再灌注期间,细胞内钙超载尚可引起心肌纤维过度收缩;并通过心肌动作电位后延迟后除极的形成引发再灌注性心律失常,共同促使心肌缺血-再灌注损伤的发生。

毋庸置疑,细胞内钙超载是缺血-再灌注损伤的另一个极为重要的发病学因素和环节。

### 三、白细胞的作用

近年来的研究表明,白细胞聚集、激活介导的微血管损伤及细胞损伤在脏器缺血-再灌注损伤的发生中起重要作用。

临床观察和实验证明:缺血-再灌注时,白细胞(主要是中性粒细胞)明显增加,以犬心肌缺血为例,再灌注仅 5min,心内膜中性粒细胞就增加 25%,缺血轻的组织白细胞聚集减少。组织缺血和再灌注时白细胞浸润增加的机制还不十分清楚,可能是:

黏附分子(adhesion molecule),又称细胞黏附分子,指由细胞合成的,可促进细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间黏附的一大类分子的总称,如整合素、选择素、细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子等,在维持细胞结构完整和细胞信号



转导中起重要作用。缺血和再灌注时中性粒细胞和血管内皮细胞的多种黏附分子表达增强,引起中性粒细胞与受损血管内皮细胞之间的广泛黏附、聚集。而激活的中性粒细胞又可释放肿瘤坏死因子、白介素-1及白介素-6等,导致血管内皮细胞和中性粒细胞表面的黏附分子暴露,两者的亲和力增强,甚至促使中性粒细胞穿过血管壁趋化游走,使白细胞的浸润进一步加重。临床上已经发现,体外循环手术后患者血管内皮细胞选择素、细胞间黏附分子的表达增强;经腔内冠脉血管成形术患者再灌注后中性粒细胞整合素的表达增加,并与球囊扩张持续时间呈明显正相关。

2. 趋化因子生成增多 组织损伤时,细胞膜磷脂降解,花生四烯酸代谢产物增多如白三烯(LT)、血小板活化因子、补体及激肽等,具有很强的趋化作用,因而能吸引大量白细胞进入组织或黏附于血管内皮。当然,中性粒细胞与血管内皮细胞本身也可释放许多具有趋化作用的炎性介质,如LTB<sub>4</sub>使微循环中白细胞进一步增加。

## (二) 白细胞介导缺血-再灌注损伤的机制

1. 微血管损伤 激活的中性粒细胞与血管内皮细胞之间的相互作用,是造成微血管损伤的决定因素。

(1) 微血管内血液流变学改变:正常情况下,血管内皮细胞与血液中流动的中性粒细胞的相互排斥作用,是保证微血管血液灌流的重要条件。实验表明,白细胞的流变学和形态学特点与微血管血流阻塞有密切关系。与红细胞相比,白细胞体积大,变形能力弱,在黏附分子参与下容易黏附在血管内皮细胞上,而且不易分离,极易嵌顿、堵塞微循环血管,加之组织水肿、内皮损伤、血小板栓子和微血栓形成等,更易形成无复流,加重组织损伤。无复流现象(no-reflow phenomenon)是在犬的实验中发现的。结扎犬的冠状动脉造成局部心肌缺血后,再打开结扎的动脉,使血流重新开放,缺血区并不能得到充分的血流灌注,称此现象为无复流。这种无复流现象不仅存在于心肌,也见于脑、肾、骨骼肌缺血后再灌注时,中性粒细胞激活及其致炎细胞因子的释放是引起无复流现象的病理生理学基础。

(2) 微血管口径的改变:缺血及再灌注时,损伤的肿胀,可造成管腔狭窄,阻碍血流灌流。特别是激活的中性粒细胞和血管内皮细胞可释放大量的缩血管物质,如内皮素、血管紧张素Ⅱ等,而扩血管物质如一氧化氮的合成与释放减少,造成微血管舒缩功能改变。当然,微血管口径的改变还与花生四烯酸的代谢产物前列环素(PGI<sub>2</sub>)与血栓素A<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)之间的失衡密切相关。PGI<sub>2</sub>主要由血管内皮细胞生成,除了有很强的扩血管作用外,还能抑制血小板的黏附、聚集。TXA<sub>2</sub>主要由血小板生成,不仅是一个很强的缩血管物质,而且也是一种引起血小板黏附、聚集的因子,因此是一个很强的致血栓形成的物质。缺血缺氧时,一方面因血管内皮细胞受损而致PGI<sub>2</sub>生成减少,另一方面在儿茶酚胺等因素刺激下,血小板释放TXA<sub>2</sub>增多,因而发生强烈的血管收缩和血小板的聚集并进一步释放TXA<sub>2</sub>,从而促使血栓形成和血管堵塞,有助于无复流现象的发生,加重组织损伤。

(3) 微血管通透性增高:微血管通透性增高既能引发组织水肿;又可导致血液浓缩,有助于形成无复流现象;当然,尚有利于中性粒细胞从血管内游走到细胞间隙,直接释放细胞因子造成组织细胞的损伤。动物实验显示,水肿组织的含水量及红细胞压积与白细胞密度呈正相关。由此表明,缺血及再灌注时微血管通透性的增高可能与白细胞释放的某些炎性介质有关。

2. 细胞损伤 激活的中性粒细胞与血管内皮细胞可释放大量的致炎物质,如自由基、蛋白酶、溶酶体酶等,不但改变了自身的结构和功能,而且造成周围组织细胞损伤。

综上所述,缺血-再灌注损伤发生的基本机制,主要是自由基、细胞内钙超载及白细



胞的共同作用。而细胞内钙超载是细胞不可逆性损伤的共同通路。在缺血-再灌注损伤机制的各种学说中,都与自由基的作用有关,因此大量自由基生成即使不是再灌注损伤的惟一发病因素,至少也是十分重要的环节。当然,中性粒细胞与血管内皮细胞之间的相互作用,在缺血-再灌注损伤机制的研究中越来越受关注。

## 二、缺血-再灌注损伤对机体的功能、代谢变化

缺血-再灌注损伤表现为再灌注组织器官的代谢紊乱、功能障碍及结构损伤的变化。而损伤的程度因缺血程度、再灌注时的条件及组织器官的不同而异。研究发现,机体内许多器官如心、脑、肾、肝、肺、胃肠、肢体和皮肤都可发生缺血-再灌注损伤,其中对心脏的再灌注损伤研究最多。

### 一、心肌缺血-再灌注损伤的变化

心肌的缺血-再灌注损伤最为常见,对其研究最多。心肌缺血-再灌注损伤时,其功能、代谢和结构均发生明显变化。

#### 1. 机械功能变化

缺血-再灌注损伤表现为静止张力(指心肌在静息状态下受前负荷作用而被拉长时产生的张力)随缺血时间的延长逐渐升高,发展张力(指心肌收缩时产生的主动张力)逐步下降,再灌注时静止张力更加增高,如心室舒张末期压力(Ventricular end diastolic pressure, VEDP)增大,发展张力如心室收缩峰压(VPSP)愈加降低,心室内压最大变化速率( $\pm dp/dt \max$ )降低。这种缺血心肌在恢复血液灌注后一段时间内出现可逆性收缩功能降低的现象,称之为心肌顿抑(myocardial stunning)。它与心肌梗死引起的收缩功能异常不同,此时心肌并没有发生坏死,仍处于可逆性损伤阶段,经过一定时间(数天到数周)后收缩舒张功能最终可以完全恢复正常。目前认为,心肌顿抑是心肌缺血-再灌注损伤的表现形式之一,自由基爆发性生成和细胞内钙超载是心肌顿抑的主要发生机制(图10-5)。

缺血心肌再灌注过程中出现的心律失常,称为再灌注性心律失常(reperfusion arrhythmia)。其发生率高,以室性心律失常居多,如室性心动过速和心室颤动等。其发生的基本条件是:

(1) 再灌区必须存在有功能上可以恢复的心肌细胞:这种心肌细胞存在越多,心律失常的发生率越高。

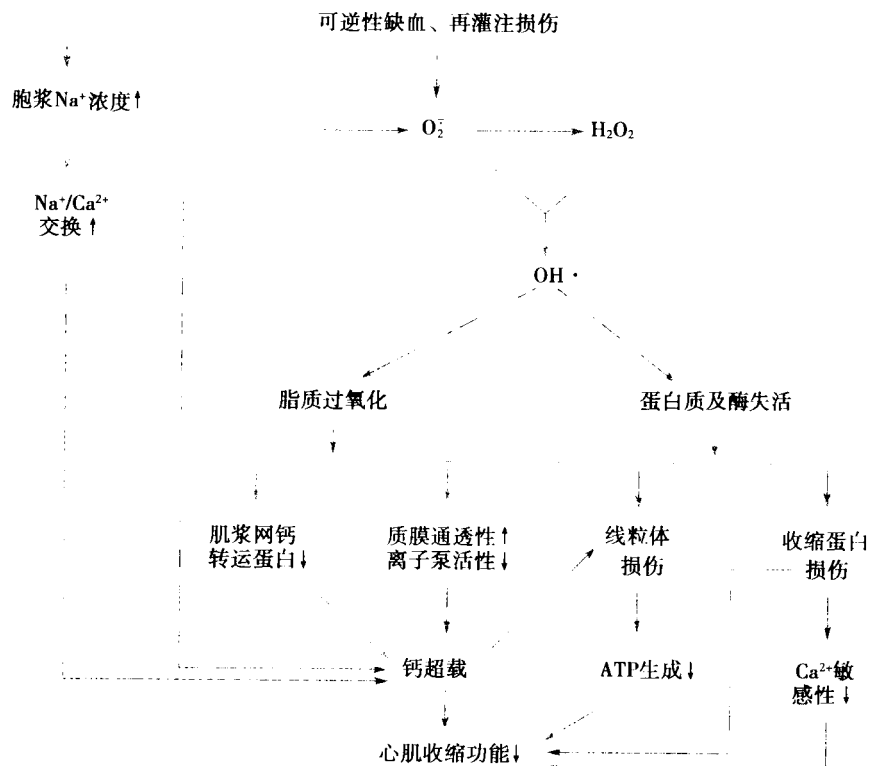
(2) 再灌注前缺血时间的长短:实验证明,犬冠状动脉阻断后15~45min再灌注,心律失常的发生率最高,缺血时间过长或过短,其发生率都低。

(3) 缺血心肌的数量、缺血的程度及再灌注恢复的速度:缺血心肌数量多、缺血程度重、再灌注恢复快,心律失常的发生率就高。

再灌注性心律失常的发生机制尚未阐明,可能与下列因素有关:

(1) 再灌注心肌之间动作电位时程的不均一性,为折返性心律失常的发生提供了电生理基础。实验研究发现,再灌注的最初30s,心肌动作电位迅速恢复,但缺血区心肌与正常区心肌动作电位的恢复有明显不同,即使是缺血细胞,动作电位的恢复也不相同。有的幅度高,持续时间长;有的幅度低,持续时间短。

(2) 再灌注心肌动作电位后延迟后除极的形成;为再灌注性心律失常的发生奠定了基础。实验研究证实,再灌注时细胞内高 $\text{Na}^+$ 激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白进行反向转运,使动



●图 10-5 心肌顿抑的发生机制

作电位平台期进入细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  增加，出现一个持续性内向电流，在心肌动作电位后形成短暂钙除极，即延迟后除极，可造成传导减慢，触发多种心律失常。

(3) 自由基导致的心肌细胞损伤、ATP 生成减少、ATP 敏感性钾离子通道激活等引起心肌电生理特性的改变，也促进了再灌注性心律失常的发生。另外，再灌注时被冲出的儿茶酚胺刺激  $\alpha$  受体，提高了心肌细胞的自律性；再灌注时积聚在细胞外的  $\text{K}^+$ 、乳酸等代谢产物的冲走，也会暂时性影响心肌的电生理特性，进一步促使再灌注性心律失常的发生。

(4) 再灌注可使颤动阈降低，易致严重心律失常。

(5) 近年来研究证明，再灌注性心律失常的发生与体内一氧化氮水平下降有关系，因为 L-精氨酸可明显减少再灌注性心律失常的发生。

### (二) 心肌能量代谢变化

缺血时，心肌 ATP、磷酸肌酸含量迅速降低，尤以磷酸肌酸明显。由于 ATP 降解，使 ADP、AMP 含量升高。而腺苷酸进一步降解为核苷类（腺苷、肌苷）及碱基（次黄嘌呤等），心肌中这些物质可增加百倍，这些非磷酸化嘌呤可进入血管，因而 ADP、AMP 迅速下降。如缺血损伤轻，心肌获得  $\text{O}_2$  和代谢底物供应后，心肌高能磷酸化合物含量可较快恢复正常。若缺血损伤重，再灌注后心肌高能磷酸化合物含量不仅不回升，反而可能进一步降低。这是因为再灌注时自由基和钙超载等对线粒体的损伤使心肌能量合成减少；加之再灌注血流的冲洗，核苷类物质含量下降，以致合成高能磷酸化合物的底物不足。

### (三) 心肌超微结构变化

再灌注损伤心肌的超微结构变化与单纯缺血心肌的变化性质基本相同，但前者程度更为严重。基底膜部分缺失，质膜破坏，损伤迅速扩展到整个细胞使肌原纤维结构破坏（出现严重收缩带、肌丝断裂、溶解），线粒体损伤（极度肿胀、嵴断裂、溶解，空泡形成、基



质内致密物增多), 表明再灌注引起了快速的结构破坏过程, 既破坏膜磷脂, 也破坏蛋白质大分子及肌原纤维。当然, 再灌注还可造成不可逆性损伤, 出现心肌出血、坏死。

## 二、脑缺血-再灌注损伤的变化

脑是对缺氧最敏感的器官, 它的活动主要依靠葡萄糖有氧氧化提供能量, 因此一旦缺血时间较长, 即可引起严重的不可逆性损伤。

### (一) 脑能量代谢变化

脑缺血后, ATP、磷酸肌酸、葡萄糖、糖原等均在短时间内减少, 乳酸在短时间内明显增加; 再灌注后, 缺血时脑组织中含量已升高的 cAMP 含量进一步增加, 而 cGMP 含量则进一步下降。提示了缺血-再灌注时脑发生了较强的脂质过氧化反应。脑是一个富含磷脂的器官, 再灌注后 cAMP 含量上升可激活磷脂酶, 使膜结构中磷脂降解, 游离脂肪酸生成增多, 以花生四烯酸和硬脂酸为著。再灌注生成的大量自由基一方面可直接同膜中不饱和脂肪酸发生反应; 另一方面还可同游离脂肪酸反应, 生成大量的脂质过氧化物。

### (二) 脑氨基酸代谢变化

实验研究证明, 家兔脑缺血-再灌注损伤时, 脑组织内神经递质性氨基酸代谢发生明显的变化, 即兴奋性氨基酸(谷氨酸和天冬氨酸)随缺血-再灌注时间延长而逐渐降低, 抑制性氨基酸(内氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、牛磺酸和甘氨酸)在缺血-再灌注早期明显升高。缺血-再灌注时间越长, 兴奋性氨基酸含量越低, 脑组织超微结构改变也越严重。

### (三) 脑水肿的变化

脑最明显的组织学变化是脑水肿和脑细胞坏死。其发生是由于缺血-再灌注时大量脂质过氧化物在脑组织中生成, 使脑细胞膜结构破坏和钠泵功能障碍的结果。

## 三、肺缺血-再灌注损伤的变化

肺缺血-再灌注期间, 光镜下可见: 肺不张伴不同程度肺气肿, 肺间质增宽、水肿, 炎症细胞浸润, 肺泡内较多红细胞渗出。电镜下观察到: 肺内毛细血管内皮细胞肿胀, 核染色质聚集并靠核膜周边分布, 胞核固缩倾向, 核间隙增大; I 型肺泡上皮细胞内吞饮小泡较少; II 型肺泡上皮细胞表面微绒毛减少, 线粒体肿胀, 板层小体稀少, 出现较多空泡; 肺泡隔水肿, 肺泡隔及毛细血管内炎症细胞附壁, 以中性粒细胞为主。

## 四、肠缺血-再灌注损伤的变化

小肠缺血时, 液体通过毛细血管滤出而形成间质水肿; 缺血后再灌注时, 肠壁毛细血管通透性更加升高, 肠黏膜损伤加重, 并出现广泛上皮和绒毛分离, 上皮坏死, 固有层破损, 肠壁出血及溃疡形成。同时, 肠腔大量有毒物质, 如内毒素、氨、硫醇等, 经肠壁吸收增多。

## 五、肾缺血-再灌注损伤的变化

肾缺血-再灌注时, 血清肌酐浓度明显增高, 表明肾功能严重受损。再灌注时肾组织损伤较单纯缺血明显加重, 表现为线粒体高度肿胀、变形、嵴减少, 排列紊乱, 甚至崩解, 空泡形成等, 以急性肾小管坏死最为严重, 可造成急性肾功能衰竭或导致肾移植失败。



## 六、肝缺血-再灌注损伤的变化

肝缺血-再灌注时,血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶及乳酸脱氢酶活性明显增高,表明肝功能严重受损。再灌注时肝组织损伤较单纯缺血明显加重,主要表现为:光镜下,肝细胞肿胀、脂肪变性、空泡变性及点状坏死。电镜下,线粒体高度肿胀、变形、嵴减少,排列紊乱,甚至崩解,空泡形成等;内质网明显扩张;毛细胆管内微绒毛稀少等。

## 七、其他

骨骼肌缺血-再灌注可导致肌肉微血管和细胞损伤,自由基生成增多,脂质过氧化增强。广泛的缺血-再灌注损伤还可引起多器官功能障碍综合征。

### 第四节 缺血-再灌注损伤防治的再灌注损伤

缺血-再灌注损伤的发生机制目前尚不十分清楚,故再灌注损伤的防治尚处于实验研究和临床实验观察阶段。目前认为,缺血-再灌注损伤的防治应从以下几个方面着手:

#### 一、消除缺血原因,尽早恢复血流

这是预防再灌注损伤的首要环节。针对缺血原因,采取有效措施,尽可能在再灌注损伤发生的缺血时间以前恢复血流,减轻缺血性损伤,避免严重的再灌注损伤。

#### 二、控制再灌注条件

采用适当低温、低压、低 pH、低流、低钙、低钠及高钾液灌注,可减轻再灌注损伤。低压、低流灌注可避免原缺血组织中氧和液体量急剧增高而产生大量自由基及引起组织水肿;适当低温灌注有助于降低缺血组织代谢率,减少耗氧量和代谢产物的堆积;低 pH 液灌注可减轻细胞内液碱化,抑制磷脂酶和蛋白酶对细胞的分解,降低  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换的过度激活;低钙液灌注可减轻因钙超载所致的细胞损伤;低钠液灌注有利于细胞肿胀的减轻;高钾液灌注能减轻因再灌注引起的原缺血组织大量钾的丢失程度。

#### 三、改善缺血组织代谢

缺血组织有氧代谢低下,酵解过程增强,因而补充糖酵解底物如磷酸己糖有保护缺血组织的作用;外源性 ATP 作用于细胞表面与 ATP 受体结合,可使细胞膜蛋白磷酸化,有利于细胞膜功能恢复,并可穿过细胞膜进入细胞直接供能;针对缺血时线粒体损伤所致的氧化磷酸化受阻,可以应用氢醌、细胞色素等进行治疗,延长缺血组织的可逆性改变期限。实验证明,细胞色素 C 能增加线粒体的 ADP 磷酸化;醌类化合物则能加速电子传递或将电子直接传递给氢。当然,纠正酸中毒也是改善缺血组织代谢,减轻再灌注损伤的重要措施之一。





## 四、清除自由基

自由基的产生既然是有机体在正常或病理条件下的常见现象,因此,在进化过程中也就形成了一系列对抗自由基、防止其损伤的系统。这一防护系统主要有两大类:低分子自由基清除剂及酶性自由基清除剂。

### (一) 低分子清除剂

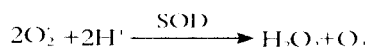
1. 存在于细胞脂质部分的自由基清除剂 维生素 E ( $\alpha$ -生育酚)、维生素 A ( $\beta$ -胡萝卜素) 等。
2. 存在于细胞内外水相中的自由基清除剂 半胱氨酸、维生素 C (抗坏血酸)、还原型谷胱甘肽 (GSH) 和还原型辅酶 II (NADPH) 等。

上述的自由基清除剂,能提供电子使自由基还原,如维生素 E 能还原  $O_2^{\cdot-}$ 、 $^1O_2$  及脂性自由基等;维生素 C 具有相同的作用,而且可协助维持维生素 E 处于有活性的还原状态;维生素 A 是  $^1O_2$  的有效清除剂并能抑制脂质过氧化,与维生素 E 有相互增效作用;胞浆中的 GSH 与 NADPH 在 CAT、GSH-Px 等抗氧化酶的协同作用下,能还原  $H_2O_2$ 、过氧化脂质、二硫化物及某些自由基。

### (二) 酶性清除剂

主要有超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 及铜蓝蛋白 (ceruloplasmin) 等。

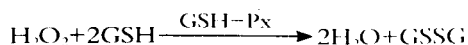
1. SOD 是一种金属酶,其活性中心含过渡金属元素铜、锌、锰或铁,哺乳类细胞含有两种 SOD,即胞浆和血浆中的  $Cu^{2+}Zn^{2+}$ -SOD 和线粒体中的  $Mn^{2+}$ -SOD。SOD 在各种组织中的活性可有较大差异,以肝、肾、脾等脏器中含量较高。其主要功能是通过歧化反应清除  $H_2O_2$  和  $OH^{\cdot}$  的前身  $O_2^{\cdot-}$ ,从而保护细胞免受毒性氧自由基的损伤。



2. CAT 亦是一种金属酶,其活性中心含有铁-原卟啉辅基,广泛存在于动物的各种组织中,以肝和红细胞中最多。主要功能为催化过氧化氢分解为水和氧,达到清除  $H_2O_2$  以避免高毒性  $OH^{\cdot}$  的产生。



3. GSH-Px 是一种含硒的酶,可催化过氧化氢分解为水和氧,作用与 CAT 相似,但其效率低于后者,在缺乏 CAT 的脑和精子中可替代该酶。GSH-Px 的主要功能在于清除各种生物大分子的过氧化物,对于保护细胞的膜相结构和各种生物大分子起着重要的作用。



4. ceruloplasmin 是细胞外液中的一种主要抗氧化物,同时具有运输铜的功能。其主要的抗氧化机制在于:通过使二价铁氧化成三价铁,防止 Fenton 反应的发生,抑制了  $OH^{\cdot}$  的生成。



实验证明,黄嘌呤氧化酶抑制剂-别嘌呤醇及  $\text{OH}\cdot$  清除剂-二甲基亚砜(DMSO)等物质,也可减少自由基的生成和加快自由基的清除,而显著降低缺血-再灌注中的组织细胞损伤。另外,关于中药制剂在缺血-再灌注损伤中作用的研究报道较多,认为它们可通过降低体内自由基的水平,对缺血-再灌注损伤发挥较好的防治作用,如丹参、川芎嗪、三七、虎仗甙、葛根素等。

## 五、减轻钙超载

以往实验证明:在再灌注前或再灌注即刻使用钙通道阻滞剂,可减轻损伤时细胞内钙超载和维持细胞的钙稳态,如维拉帕米等,可根据病情适当选用。近年来研究表明,应用  $\text{Na}^+-\text{H}^+$  交换蛋白及  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白抑制剂可以更有效地防止钙超载的发生。

## 六、中性粒细胞抑制剂的应用

采用中性粒细胞抗血清或抗中性粒细胞代谢药羟基脲可明显缩小缺血再灌注后心肌的梗死面积。进一步研究表明,非甾体抗炎药物、脂氧化酶和环氧化酶抑制剂、前列环素及抑制中性粒细胞黏附的单克隆抗体均有减轻缺血-再灌注损伤的作用。

## 七、细胞保护剂的应用

有学者提出了细胞保护的概念,即某些因素或药物,不是通过改变器官组织的血流量,而是直接增强组织、细胞对内环境紊乱的耐受力而起细胞保护作用。许多内、外源性细胞保护剂应用于缺血-再灌注损伤,收到了良好的效果,如牛磺酸、金属硫蛋白等,具有抗脂质过氧化、调节  $\text{Ca}^{2+}$  及溶酶体膜的作用。

## 八、其他

以往研究表明,缺血预处理(ischemic preconditioning, IPreC)对缺血-再灌注损伤脏器有一定的保护作用,而且它的保护作用具有器官普遍性,其机制可能与其对“触发因子-调节介质-终末效应器”通路的影响有关。近年来,动物实验结果显示,缺血后处理(ischemic postconditioning, IPostC)对心肌及其他脏器缺血-再灌注损伤也有较好的防治作用,其作用机制尚不清楚。另外,细胞间黏附分子单克隆抗体、肿瘤坏死因子单克隆抗体、甘露醇、前列腺素  $\text{E}_1$  及 L-精氨酸等均有一定的抗缺血-再灌注损伤作用。

(王万铁)



## 参考文献

1. 吴立玲. 缺血-再灌注损伤. 见: 金惠铭, 王建枝, 主编. 病理生理学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 201-213.
2. 尤家禄. 缺血-再灌注损伤. 见: 王迪浚、金惠铭, 主编. 人体病理生理学. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 743-758.
3. 王谨瑜. 缺血-再灌注损伤. 见: 吴立玲, 主编. 病理生理学. 北京: 北京大学医学出版社, 2003, 137-150.
4. Carlucci F, et al. Cardiac surgery: myocardial energy balance, antioxidant status and endothelial function after ischemia-reperfusion. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56: 483-491.
5. Moens AL, et al. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process, *Int J Cardiol*, 2005, 100: 179-190.

# 第十一章 休 克

休克是英语 shock 的音译。该词源于希腊文,原意为打击、震荡。1737 年法国医师 Henri Francois Le Dran 首次用法语 secousse 描述患者因创伤而引起的临床危重状态,1743 年英国医师 Clare 将此词翻译成英语的 shock。迄今人们对休克的认识和研究已有 200 多年的历史,大致可分为四个发展阶段:

1. 休克早期描述: 1895 年 Warren 对休克患者的临床表现作了经典的描述:面色苍白或发绀、四肢湿冷、脉搏细速、脉压缩小、尿量减少、神志淡漠。此后随着无创伤血压测定方法在临床的普遍应用,Crile 又补充了重要的体征:低血压。这是从整体水平最初对休克临床表现的生动描述,至今仍对休克的临床诊断有一定的指导意义。

2. 休克早期病理生理: 第一、二次世界大战期间,大量伤员死于休克,促使人们对休克机制进行了较为系统的研究,认为休克是急性循环紊乱所致,血管运动中枢麻痹和小动脉血管舒张引起血压下降是休克发生、发展的关键,并主张使用去甲肾上腺素之类缩血管药治疗休克。但临床实践表明,使用缩血管升压药后,虽然血压回升,部分休克患者可能获救,然而有些患者长时间大剂量应用缩血管药,病情非但没有逆转,反而恶化、甚至死亡。其死因多为急性肾衰竭,即所谓“休克肾”(shock kidney)。

3. 休克晚期病理生理: 20 世纪 60 年代 Lillehei 通过大量实验研究发现,多数休克有一共同发病环节,即有效循环血量减少,器官血液灌注不足,导致细胞损害,组织器官功能障碍,提出休克的微循环障碍学说。认为各种不同原因引起休克发病的关键不在于血压降低,而在于微循环灌流量减少,其发病机制不是交感-肾上腺髓质系统衰竭或麻痹,而是交感-肾上腺髓质系统强烈兴奋。根据这一学说,临床治疗休克强调结合补液应用舒血管药改善微循环,休克患者抢救的成功率有所提高。但一度曾因扩容不当,诱发或加重急性呼吸衰竭,导致所谓“休克肺”(shock lung)的发生,并成为这一时期休克患者的首要死因。

20 世纪 80 年代以来,休克研究的热点从低血容量性休克转向感染性休克,开始从细胞、亚细胞和分子水平研究休克,发现休克的发生、发展与许多具有促炎或抗炎作用的体液因子有关,并研究这些体液因子对微循环、组织细胞和器官系统功能的影响。临床上曾试用一些针对某些体液因子的制剂治疗感染性休克,但未取得预期的理想疗效,重症患者虽经积极救治仍多因发生多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)而死亡。

综上所述,虽然人们对休克的认识越来越深入,但休克,特别是感染性休克的发病机制仍有待于进一步阐明。就从目前的认识水平而言,近年来越来越多的学者认为,休克是多病因、多发病环节、有多种体液因子参与,以机体循环系统,尤其是微循环功能紊乱、组织细胞灌注不足为主要特征,并可能导致多器官功能障碍甚至衰竭等严重后果的复杂的全身调节紊乱性病理过程。

## 第一节 休克的病因与分类

### 一、休克的病因

导致休克发生的病因很多,常见的有:

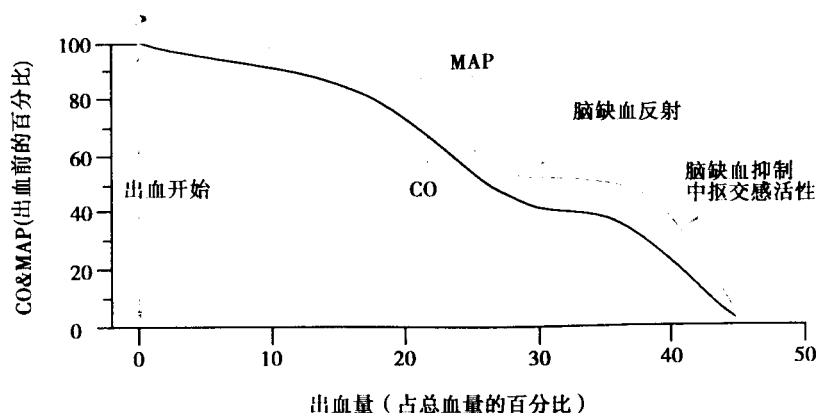


图 11-1 失血量对心排出量与平均动脉压的影响

大量失血可引起失血性休克 (hemorrhagic shock)，见于外伤出血、胃溃疡出血、食管静脉曲张出血及产后大出血等。休克发生与否取决于失血量和失血速度：一般 15~20min 内失血少于全身总血量的 10%~15% 时，机体可通过代偿使血压和组织灌流量保持基本正常；若短时间内失血超过总血量的 25%~30%，超出机体代偿的能力，即可引起心排出量 (cardiac output, CO) 和平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 下降而发生休克；失血超过总血量的 45%~50%，往往迅速导致死亡 (图 11-1)。

剧烈呕吐、腹泻及肠梗阻，大汗淋漓以及糖尿病时的多尿等均可导致大量体液丢失，引起血容量与有效循环血量锐减而发生休克。

#### 1. 烧伤性休克

大面积烧伤可伴有大量血浆渗出，使有效循环血量减少，引起烧伤性休克 (burn shock)。烧伤性休克早期主要与疼痛及低血容量有关，晚期因继发感染可发展为感染性休克。

#### 2. 创伤性休克

严重创伤可导致创伤性休克 (traumatic shock)，尤其是在战争时期和自然灾害、意外事故中多见。休克的发生不仅与失血，还和强烈的疼痛刺激有关。

#### 3. 感染性休克

严重感染可引起感染性休克 (infectious shock)。在革兰氏阴性细菌引起的休克中，细菌内毒素 (endotoxin)，其有效成分为脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 起重要作用。给动物注入内毒素可复制内毒素休克 (endotoxic shock) 的动物模型。

#### 4. 过敏性休克

过敏体质者注射某些药物、血清制剂或疫苗，甚至进食某些食物、接触某些物品可引起过敏性休克 (anaphylactic shock)。这种休克属 I 型变态反应，发病与 IgE 和抗原在肥大细胞表面结合，引起组胺 (histamine, HA) 和缓激肽 (bradykinin, BK) 大量释放入血，导致血管平滑肌舒张、血管床容积增大，毛细血管通透性增加有关。

#### 5. 神经源性休克

强烈的神经刺激可导致神经源性休克 (neurogenic shock)，常见于剧烈疼痛，高位脊髓麻醉、中枢镇静药过量或损伤引起血管运动中枢抑制。患者血管平滑肌舒张、血管床容积增大，总外周阻力 (total peripheral resistance, TPR) 降低，回心血量减少，血压下降。

#### 6. 心脏泵衰竭性休克

大面积急性心肌梗死、急性心肌炎、室壁动脉瘤破裂、严重的心律失常 (房颤与室颤) 等心脏病变和心脏阻塞、肺栓塞、张力性气胸等妨碍血液回流和心脏射血的心外阻塞性病变均可引起心排出量急剧减少，有效循环血量和灌流量显著下降，分别导致心源性休克 (cardiogenic shock) 和心外阻塞性休克 (extracardiac obstructive shock)。



## 二、休克的分类

引起休克的原因很多，分类方法也不一，比较常用的分类方法有：

### (一) 按病因分类

按原因分类有助于注意及时消除病因，目前在临床广为应用。

分为失血性休克、失液性休克、创伤性休克、烧伤性休克、感染性休克、过敏性休克、神经源性休克、心源性休克和心外阻塞性休克等。

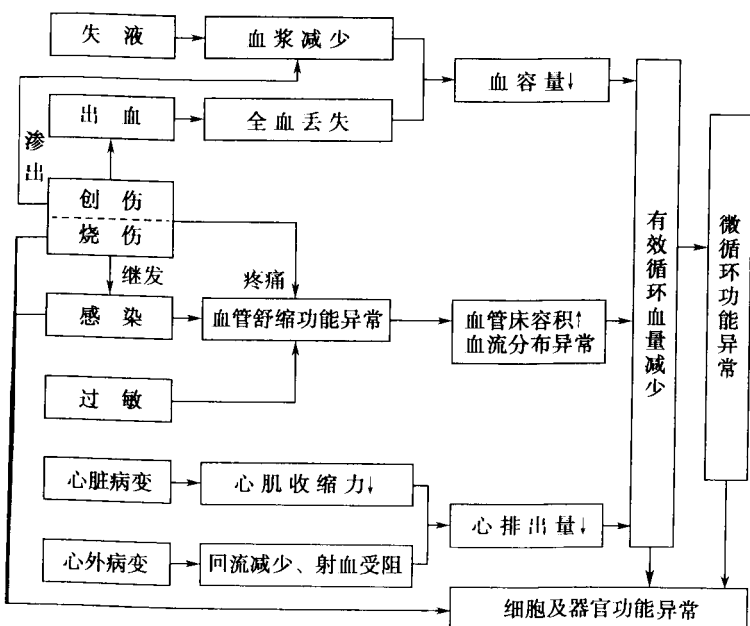
### (二) 按休克的始动发病学环节分类

尽管导致休克的原因很多，但休克发生的共同基础是通过血容量减少、血管床容积

增大和心排出量急剧降低这三个始动发病学环节使有效循环血量锐减，组织灌注量减少(图 11-2)。

据此，可将休克分成以下三类：

1. 低血容量性休克(hypovolemic shock) 是指由于血容量减少引起的休克。最常见的原因是失血，亦可见于失液、烧伤等。大量体液丧失使血容量急剧减少，静脉回流不足，心排出量减少和血压下降，压力感受器的负反馈调节冲动减弱，引起交感神经兴奋，外周血管收缩，组织灌流量减少。低血容量性休克患者典型的临床表现为“三低一高”，即中心静脉压(central venous pressure, CVP)、心排出量、动脉血压降低，而总外周阻力增高。



●图 11-2 休克发生的原因、始动发病学环节和共同基础

低，而总外周阻力增高。

2. 心源性休克(cardiogenic shock) 是指由于心脏泵血功能衰竭，心排出量急剧减少，有效循环血量下降而引起的休克，如得不到及时有效的救治，死亡率极高。其发生可由心脏内部，即心肌源性的原因所致，见于心肌梗死、心肌病、严重的心律失常、瓣膜性心脏病及其他严重心脏病的晚期；也可因非心肌源性，即心脏外部的原因引起，包括压力性或阻塞性原因使心脏舒张期充盈减少，如急性心脏压塞、张力性气胸，或心脏射血受阻，如肺血管栓塞、肺动脉高压等。非心肌源性心外原因引起的休克在 Hinshaw 和 Cox 于 1972 年提出的休克分类中单列为心外阻塞性休克。但无论是心内还是心外的病变，它们最终均导致心排出量下降，不能维持正常的组织灌流，两者似无严格区分的必要，本章仍统称为心源性休克。

3. 分布异常性休克(maldistributive shock) 感染性、过敏性和神经源性休克患者血容量并不减少，但都有血管床容积增大，有效循环血量相对不足，循环血量分布异常，导致组织灌注及回心血量减少。正常时机体 20% 的毛细血管轮流开放就足以维持细胞功能和



代谢需要,微循环中 80% 的毛细血管处于关闭状态,毛细血管网中的血量仅占总血量的 6% 左右。不同病因通过内源性或外源性血管活性物质的作用,使小血管特别是腹腔内脏的小血管舒张,血管床容积扩大导致血液分布异常,大量血液淤滞在舒张的小血管内,使有效循环血量减少,因此而引起的休克也称为血管源性休克 (vasogenic shock)。

将病因和导致有效循环血量减少的始动发病学环节结合起来进行分类,有助于临床诊断并针对始动发病学环节进行治疗。

#### 一、休克按病因和始动发病学环节分类

休克还可按其血流动力学的特点,即心排出量与外周阻力的关系分为三类:

1. 高排-低阻型休克 血流动力学特点是总外周阻力降低,心排出量增高,血压稍降低,脉压可增大,皮肤血管扩张或动-静脉吻合支 (亦称动-静脉短路) 开放,血流增多使皮肤温度升高,又称为暖休克,多见于感染性休克的早期。

2. 低排-高阻型休克 血流动力学特点是心排出量降低,总外周阻力增高,平均动脉压降低可不明显,但脉压明显缩小,皮肤血管收缩,血流减少使皮肤温度降低,又称为冷休克,常见于低血容量性休克和心源性休克。

3. 低排-低阻型休克 血流动力学特点是心排出量降低,总外周阻力也降低,故收缩压、舒张压和平均动脉压均明显降低,实际上是失代偿的表现,常见于各种类型休克的晚期阶段。

## 第二节 休克的发展过程

不同类型休克的发展过程有所差异,但总的说来有一定的阶段性,各阶段的临床表现也有一些共同的特点。以临床经过相对较为简单的失血性休克为例,休克的发展过程大致可分为以下三期:

### 一、休克代偿期

休克代偿期 (compensatory stage of shock) 是休克发展过程的早期阶段,亦称休克早期。

各种原因引起的有效循环血量减少导致交感-肾上腺髓质系统强烈兴奋,儿茶酚胺 (catecholamines, CAs) 大量释放入血。皮肤、腹腔内脏和肾的小血管有丰富的交感缩血管纤维支配, $\alpha$ -肾上腺素受体 ( $\alpha$ -adrenoceptor) 的分布又占优势。在交感神经兴奋、儿茶酚胺增多时,这些脏器的小血管收缩或痉挛,尤其是微动脉、后微动脉和毛细血管前括约肌收缩,使毛细血管前阻力增加、真毛细血管关闭、真毛细血管网血流量减少,血流速度减慢;而  $\beta$ -肾上腺素受体 ( $\beta$ -adrenoceptor) 受刺激则使动-静脉吻合支开放,血液通过直捷通路和开放的动-静脉吻合支回流,微循环非营养性血流增加、营养性血流减少,组织发生严重的缺血性缺氧。微循环障碍学说称此期为微循环缺血性缺氧期。

除儿茶酚胺外,休克代偿期体内产生的血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)、血管升压素 (vasopressin, 亦称抗利尿激素, antidiuretic hormone, ADH) 等其他体液因子也都有促使血管收缩的作用。

上述微循环的变化一方面引起皮肤、腹腔内脏和肾脏等器官局部缺血、缺氧,另一方面却对整体具有一定的代偿意义。主要表现为 (图 11-3):

1. 血液重新分布 由于不同器官的血管对儿茶酚胺反应不一:皮肤、腹腔内脏和肾的血管  $\alpha$ -受体密度高,对儿茶酚胺比较敏感,收缩明显;而脑动脉和冠状动脉血管无明显改变。微循环反应的不均一性使减少了的有效循环血量重新分布,起“移缓救急”的作

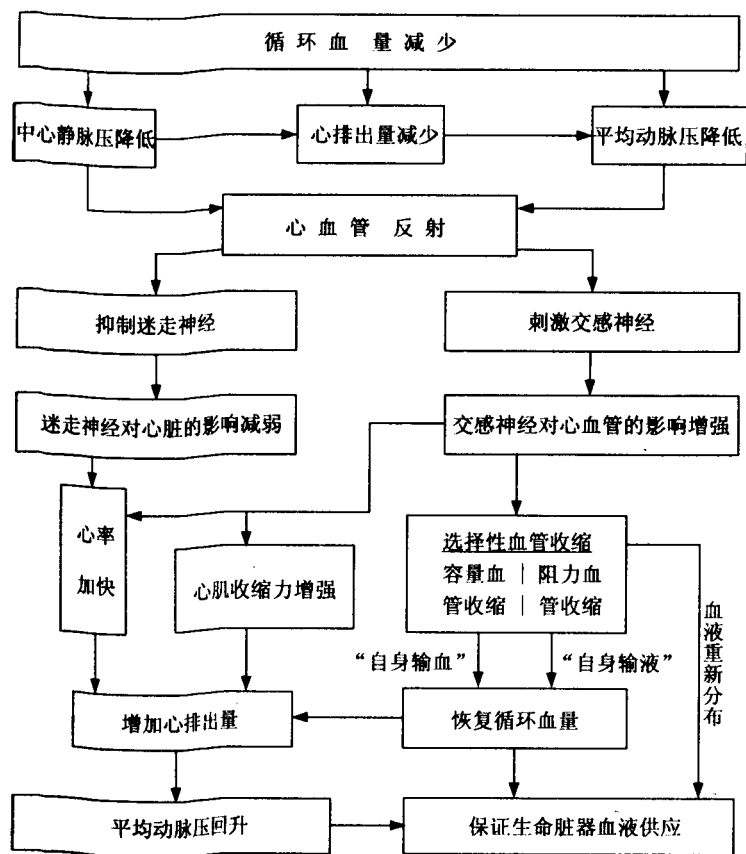


用,保证了心、脑主要生命器官的血液供应。

2. “自身输血” 静脉系统属容量血管,可容纳总血量的60%~70%,肌性微静脉和小静脉收缩,肝脾储血库紧缩可迅速而短暂地减少血管床容积,增加回心血量,这种代偿起到“自身输血”的作用,是休克时增加回心血量的“第一道防线”。

3. “自身输液” 由于微动脉、后微动脉和毛细血管前括约肌比微静脉对儿茶酚胺更为敏感,导致毛细血管前阻力大于后阻力,毛细血管中流体静压下降,促使组织液回流进入血管,起到“自身输液”的作用,是休克时增加回心血量的“第二道防线”。

此外,交感-肾上腺髓质系统兴奋,也增强心肌收缩力,加大外周血管阻力,可减轻血压,尤其是平均动脉压下降的程度。



●图11-3 休克代偿期机体变化示意图

休克代偿期患者的主要临床表现为:①由于皮肤和内脏微血管收缩,患者脸色苍白、四肢湿冷、脉搏细速、尿量减少;②由于血液重新分配,脑血流可以正常,早期休克患者神志一般清楚;③该期血压可骤降(如大失血),也可略降、甚至正常(代偿),但脉压多明显缩小。应该注意的是,微血管收缩虽然有减轻血压下降的代偿作用,但却引起某些内脏器官灌流不足,组织缺血、缺氧。组织器官灌流不足可发生在血压明显下降之前,所以脉压缩小比血压下降更具早期诊断意义。

休克代偿期为休克的可逆期,应尽早消除休克动因,及时补充血容量,恢复有效循环血量,促使患者脱离危险,防止休克进一步发展。如果休克动因未能及时去除,且未得到及时、适当的救治,病情可继续发展到休克进展期。

## 二、休克进展期

休克进展期(progressive stage of shock)为休克的不可逆性失代偿期,亦称休克中期。

休克持续一定时间,内脏微血管的自律运动现象首先消失,终末血管床对儿茶酚胺的反应性降低,微动脉和后微动脉痉挛较前减轻,血液不再局限于通过直捷通路,而是由弛张的毛细血管前括约肌大量进入真毛细血管网,微循环灌多流少,毛细血管血液淤滞,处于低灌流状态,组织细胞严重淤血性缺氧。微循环障碍学说称此期为微循环淤血性缺氧期。





休克进展期微循环改变的机制与长时间微血管收缩和缺血、缺氧、酸中毒及多种体液因子的作用有关(图 11-4)。

1. 酸中毒 缺氧引起组织氧分压下降,  $\text{CO}_2$  和乳酸堆积而发生酸中毒。酸中毒导致血管平滑肌对儿茶酚胺的反应性降低, 使微血管舒张。

2. 局部舒血管代谢产物增多 长期缺血、缺氧、酸中毒刺激肥大细胞释放组胺增多, ATP 的分解产物腺苷堆积, 激肽类物质生成增多等, 可引起血管平滑肌舒张和毛细血管扩张。此外, 细胞解体时释出  $\text{K}^+$  增多, ATP 敏感的  $\text{K}^+$  通道开放,  $\text{K}^+$  外流增加致使电压门控性  $\text{Ca}^{2+}$  通道抑制,  $\text{Ca}^{2+}$  内流减少, 血管反应性与收缩性降低, 也是此期微血管扩张的重要原因之一。

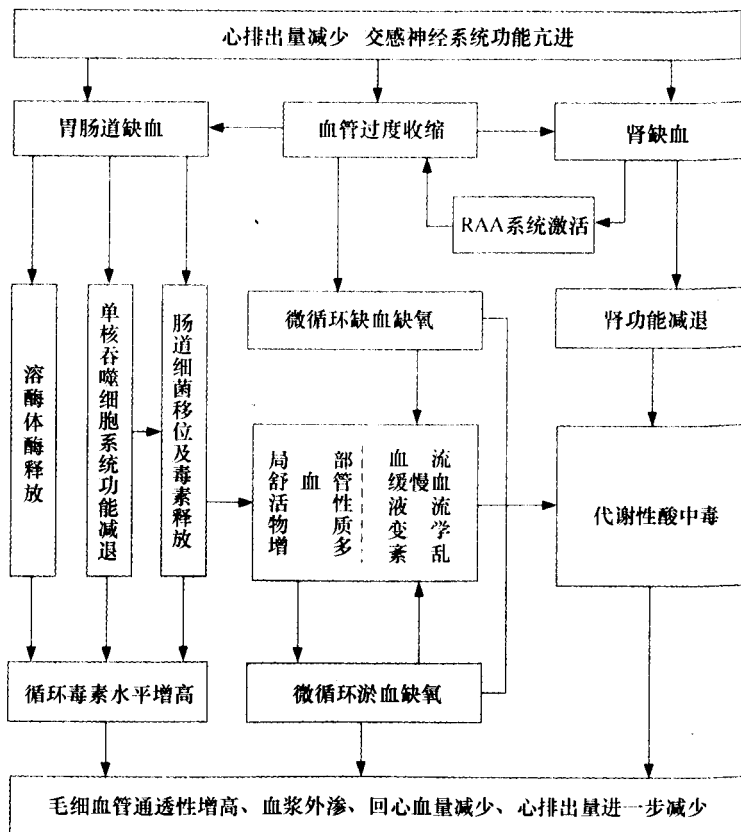
3. 血液流变学的改变 休克进展期血液流速明显降低, 血流缓慢的微静脉中红细胞易聚集; 加上组胺的作用毛细血管通透性增加, 血浆外渗, 血液黏度增高; 灌流压下降, 导致白细胞滚动、贴壁、黏附于内皮细胞, 嵌塞毛细血管或在微静脉附壁黏着, 使血流受阻, 毛细血管后阻力增加。黏附并激活的白细胞通过释放氧自由基和溶酶体酶导致血管内皮细胞和其他组织细胞损伤, 进一步引起微循环障碍及组织损伤。

4. 内毒素等的作用 休克进展期常有肠源性细菌, 如大肠杆菌和 LPS 入血。LPS 和其他毒素可通过激活巨噬细胞, 促进一氧化氮(nitric oxide, NO)生成增多等途径引起血管平滑肌舒张, 导致持续性的低血压。

休克时形成的多种体液因子也参与微循环紊乱的发生。休克进展期微血管反应性低下, 丧失参与重要生命器官血流调节的能力, 促使整个心血管系统功能恶化, 机体由代偿逐渐演变为失代偿:

由于内脏毛细血管血液淤滞, 毛细血管内流体静压升高, 及组胺、激肽、前列腺素等的作用引起毛细血管通透性增高, 不仅休克早期组织液进入毛细血管的缓慢“自身输液”停止, 反而有血浆渗出到组织间隙; 由于酸性代谢产物、溶酶体酶水解产物的作用使组织间隙胶原蛋白的亲水性增加, 均可促进血浆外渗, 引起血液浓缩。静脉系统容量血管扩张, 增大血管床容积, 使回心血量减少, “自身输血”的效果丧失。

由于微循环血管床大量开放, 血液滞留在肠、肝、肺等器官, 导致有效循环血量锐减, 回心血量减少, 心排出量和血压进行性下降, 使交感-肾上腺髓质系统更为兴奋, 血液灌流量进一步下降, 组织缺氧更趋严重, 形成恶性循环; 由于血液浓缩, 血细胞压积增大, 血液黏滞度



●图 11-4 休克进展期机体变化示意图



进一步升高,促进红细胞聚集,导致有效循环血量进一步减少,加重恶性循环。

休克进展期患者的主要临床表现为:①血压进行性下降,心、脑血管失去自身调节或血液重新分布中的优先保证,冠状动脉和脑血管灌注不足,出现心、脑功能障碍,心搏无力、心音低钝,患者神志淡漠甚至转入昏迷;②肾血流量长时间严重不足,出现少尿甚至无尿;③皮肤发凉加重、发绀,可出现花斑。

休克进展期机体由代偿向失代偿发展,失代偿初期经积极救治仍属可逆,故又称可逆性失代偿期。但若持续时间较长,则进入休克难治期。

### 三、休克难治期

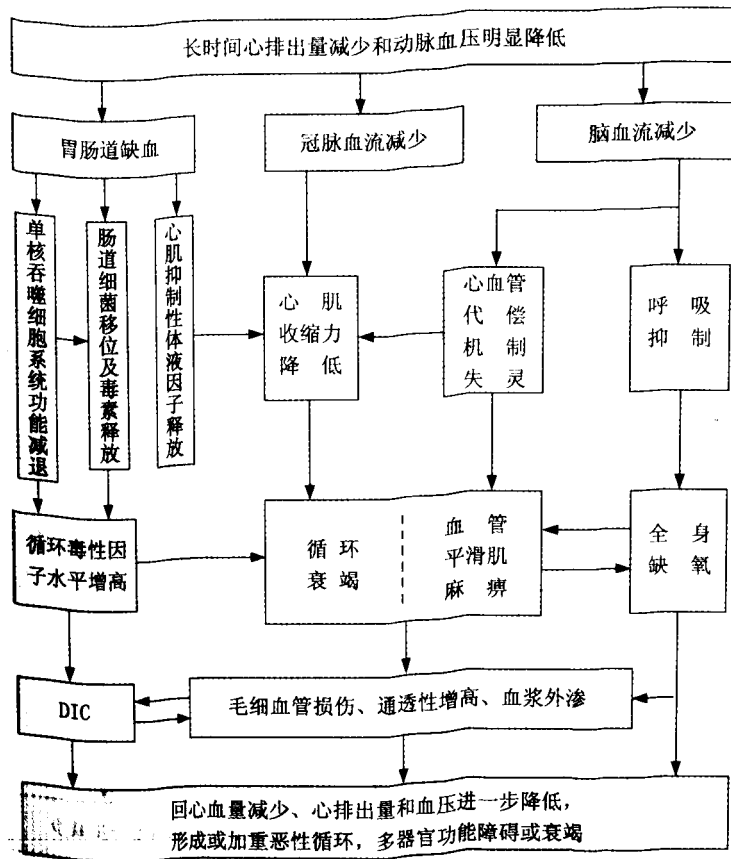
休克难治期(refractory stage of shock)是休克发展的晚期阶段,有人称之为休克晚期或休克的不可逆性失代偿期。

休克晚期微循环淤滞更加严重,微血管平滑肌麻痹,对血管活性物质失去反应,微血管舒张,微循环血流停止,不灌不流,组织得不到足够的氧气和营养物质供应。微循环障碍学说称此期为微循环衰竭期(图 11-5)。

由于血液进一步浓缩,血细胞压积增大和纤维蛋白原浓度增加、血细胞聚集、血液黏滞度增高,血液处于高凝状态,加上血流速度显著减慢,酸中毒越来越严重,可能诱发弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)。尤其是感染性休克,病原

微生物与毒素直接和(或)通过单核-吞噬细胞分泌促炎细胞因子,可刺激单核细胞和血管内皮细胞表达、释放组织因子(tissue factor, TF),从而激活凝血系统;严重的创伤性休克,组织因子入血,直接启动凝血过程;异型输血引起溶血也容易诱发 DIC。此时微循环有大量微血栓形成,随后由于凝血因子耗竭,纤溶系统活性亢进,可有明显出血。

难治期休克患者主要临床表现为:①血压进行性下降,给升压药仍难以恢复。脉搏细速,中心静脉压降低,静脉塌陷,出现循环衰竭,可致患者死亡;②毛细血管无复流(no-reflow),即使大量输血补液,血压回升,有时仍不能恢复毛细血管血流。白细胞黏着和嵌塞,毛细血管内皮肿胀和并发 DIC 微血栓堵塞管腔等是毛细血管无复流和导致休克难治的



●图 11-5 休克难治期机体变化示意图



重要原因之一；③由于微循环淤血不断加重和 DIC 的发生，全身微循环灌流严重不足，细胞受损乃至死亡，心、脑、肺、肾、肠等脏器出现功能障碍甚至衰竭。

难治性休克的变化和机制是近年休克研究的重点。Hardway 曾提出休克难治与 DIC 的发生有关。休克一旦并发 DIC，对微循环和各器官功能产生严重影响，使病情恶化：①微血栓阻塞微循环通道，使回心血量锐减；②凝血与纤溶过程中的产物，如纤维蛋白原和纤维蛋白降解产物 [fibrin(ogen) degradation products, FDPs] 和某些补体成分，增加血管通透性，加重微血管舒缩功能紊乱；③DIC 时出血导致循环血量进一步减少，加重了循环障碍；④器官栓塞梗死，器官功能障碍，给治疗造成极大困难。然而，并非所有休克患者都一定发生 DIC。目前认为，休克难治除与 DIC 的发生有关外，还与肠道严重缺血、缺氧，屏障和免疫功能降低，内毒素及肠道细菌入血，作用于单核-吞噬细胞系统，活化炎症细胞大量表达和释放炎症介质有关。促炎介质与抗炎介质失衡以及氧自由基和溶酶体酶的损伤作用导致内皮细胞和实质脏器细胞的损伤和多器官功能障碍。

应该指出的是，由于导致休克的病因和始动环节不同，不同类型休克的发展并不完全遵循这一发展规律。如严重的过敏性休克，由于微血管大量开放和毛细血管通透性增高，可能一开始就出现休克进展期的改变；严重感染性休克则可能很快发生 DIC 和 MODS 而很快进入休克难治期。

### 二、休克发病的神经-体液机制

关于休克的发病机制曾提出过神经机制、体液机制（有时两者合称为神经-体液机制）和组织细胞机制以及分子机制等，但至今尚未完全阐明。

## 一、神经-体液机制

神经系统在人体生命活动的调控中起主导作用，体液是维持机体内环境稳定的重要因素。休克研究历史上曾占据重要地位的微循环障碍学说主要从神经-体液机制阐述休克的发病，认为休克是以急性微循环障碍为主的综合征，有效循环血量减少导致交感-肾上腺髓质系统强烈兴奋，儿茶酚胺大量释放，引起血管收缩，重要生命器官血液灌流不足和细胞功能紊乱。

应该指出的是，各种休克动因，包括感染与非感染性因子侵袭机体时，不仅引起交感-肾上腺髓质系统高度兴奋，下丘脑-垂体-肾上腺皮质、肾素-血管紧张素-醛固酮等系统的活性也增高，体内多种体液因子的水平均发生明显变化。参与休克发病的体液因子数目众多，比较重要的有以下几类：

### （一）血管活性胺

参与休克发病的体液因子中，人们最先注意的是具有血管活性作用的单胺类物质，即血管活性胺（vasoactive amines），包括儿茶酚胺、组胺和 5-羟色胺等，对儿茶酚胺尤为重视，研究也最为深入。

1. 儿茶酚胺（catecholamines, CAs） 是指分子结构中含有邻苯二酚基（儿茶酚基）的生物活性胺。人体内天然存在的儿茶酚胺有三种：多巴胺（dopamine, DA）、去甲肾上腺素（norepinephrine, NE 或 noradrenaline, NA）和肾上腺素（epinephrine, EP 或 adrenaline, Ad）。儿茶酚胺在心血管功能调节中具有重要作用。休克时交感-肾上腺髓质系统兴奋，去甲肾上腺素和肾上腺素大量释放入血。去甲肾上腺素和肾上腺素都能兴奋



$\alpha$ -受体,引起血管平滑肌收缩,使微循环缺血。而肾上腺素还能兴奋 $\beta$ -受体,一方面使微循环中动-静脉吻合支大量开放,导致毛细血管网血液灌注量急剧减少,组织缺血、缺氧加重,而肺内微循环的动-静脉吻合支大量开放,则使低氧静脉血直接进入左心房引起 $\text{PaO}_2$ 降低;另一方面, $\beta$ -受体兴奋也使血管平滑肌舒张、外周阻力降低,进一步加剧血压的降低。

主张微循环障碍学说的部分学者一度甚至认为儿茶酚胺是休克和休克各期自始至终起决定作用的因素。临床用 $\alpha$ -受体和 $\beta$ -受体阻断剂配合来治疗休克患者也取得一定疗效。然而,值得注意的是,此类阻断剂在阻断交感神经过度兴奋的同时,也阻断了机体的许多代偿性调节反应,因而只对部分休克患者有效。随着大量其他体液因子的不断发现,认识到休克发病的多因素机制,如今已不再将儿茶酚胺看作是休克和休克各期自始至终起决定作用的因素。

2. 组胺(histamine, HA) 主要存在于肥大细胞,在消化道、脾脏和皮肤分布最多,也存在于嗜碱性粒细胞及血小板中。休克时肥大细胞脱颗粒、释放大组胺,引起小动脉、静脉扩张,毛细血管壁通透性增加,可导致血压降低、回心血量减少、血液黏滞度增加。但临床用抗组胺药物治疗休克效果并不明显。组胺 $\text{H}_1$ -受体有两种亚型,使用 $\text{H}_1$ -受体阻断剂,可使心肌收缩力加强,有一定的抗休克作用;而应用 $\text{H}_2$ -受体阻断剂则使休克恶化。组胺在休克过程中的确切作用还有待进一步研究。

3. 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT, 亦称 serotonin) 主要分布于肠道嗜铬细胞和血小板内,循环血液中的5-HT主要来源于血管内皮细胞和肥大细胞在缺氧和儿茶酚胺刺激下的释放。5-HT可引起微静脉强烈收缩,毛细血管通透性增加、血浆渗出、血液浓缩和血小板聚集,对休克时DIC的形成起促进作用,可能也是休克难治的原因之一。

## (二) 调节肽

除血管活性胺外,20世纪70年代以来发现许多与休克发病有关的体液因子,其中不少是存在于神经系统作为神经递质和存在于内分泌细胞起循环或局部激素作用的生物活性肽,通常为小分子的4~40肽。它们分布广、效应强,生理条件下起调节器官功能的作用,是维持机体内环境稳定的主要机制之一,称之为调节肽(regulatory peptides),在休克等病理情况下,则可能参与或加剧机体发病。曾受到高度关注的有:

1. 内皮素(endothelin, ET) 为21肽,主要存在于中枢神经系统和心血管系统,在生理调节中起局部或循环激素作用,调节机体的心血管功能。生理条件下,血浆ET浓度极低。缺血、缺氧、血小板聚集、凝血酶、肾上腺素等均可促进前内皮素原的基因表达而增加ET的合成和释放。研究发现,心源性、感染性、失血性休克时,循环ET水平显著升高,且与组织损伤程度呈正相关,与血流动力学参数呈负相关。ET在休克不同发病时相的作用似有双重性:早期虽然是参与休克发病的主要因素之一,但作为局部激素,代偿性升高则有可能促进心房钠尿肽、降钙素基因相关肽等的释放,对机体可能有益。

2. 血管紧张素II(angiotensin II, Ang II) 为8肽,肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)是机体调节水盐代谢和维持内环境稳定的重要系统。除循环肾素-血管紧张素系统外,心、脑、肺、血管等也具有自身的组织肾素-血管紧张素系统,通过旁分泌、自分泌、胞内分泌等方式释放Ang II。休克过程中,肾素-血管紧张素系统活性显著升高。多数学者认为不同类型休克及休克不同时期Ang II的作用有所不同,组织肾素-血管紧张素系统的作用可能更为重要。组织Ang II在休克早期升高,具有代偿性保护作用,抑制其增加对机体不利;休克晚期抑制组织Ang II的过度分泌,则有明显的抗休克作用。



3. 血管升压素 (vasopressin) 为 9 肽, 亦称抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)。有效循环血量降低和血浆晶体渗透压升高, 可刺激下丘脑视上核或其周围区的渗透压感受器而释放血管升压素。大量出血和全身低血压、疼痛、Ang II 释放增多也可刺激血管升压素的释放。血管升压素通过抗利尿和缩血管作用可能在休克早期起代偿作用。

4. 心房钠利尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 为 28 肽, 除具有强大的利钠、利尿作用外, 还有舒张血管、支气管平滑肌, 抑制肾素释放的作用。ANP 是肾素-血管紧张素系统的内源性拮抗剂, 两者协同调节心血管系统功能。休克时血浆 ANP 水平显著升高, 以局部激素作用为主, 对休克时血压及体液因子的急剧改变可能不起主要作用。ANP 升高虽不利于有效循环血量的维持, 但与肾素-血管紧张素系统、ADH 等相互制约, 调节水盐平衡及肺血管反应性, 缓解肺动脉高压, 可能有利于防止急性肺损伤的发生。

5. 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 为 28 肽, 广泛分布于神经系统及胃肠道、肺, 具有舒张血管、支气管、消化道平滑肌, 促进腺体分泌等作用。VIP 主要由肠产生、肝脏分解、肾脏排泄, 在循环中半衰期仅为 1~2min, 正常时不起循环激素样作用。休克时机体血液重新分布, 导致小肠缺血, 分泌大量 VIP 以舒张血管平滑肌、改善小肠血液供应, 同时肝脏分解代谢减弱、循环 VIP 明显增加, 可能起循环激素样作用。VIP 在休克不同时期似具有不同的病理生理意义: 早期可能有增强心肌收缩力、增加心排出量、改善内脏缺血等有利作用; 晚期有可能参与低血压、缺血-再灌注损伤的发生。

6. 降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 是由降钙素 (calcitonin) 衍生的 37 肽, 为强大的内源性血管舒张剂。缺血、缺氧或休克时, 机体血液重新分布导致小肠缺血, 肠源性内毒素和很多炎症介质均可刺激 CGRP 大量释放, 循环 CGRP 水平升高。作为强大的血管舒张剂, CGRP 虽然有可能参与低血压的发生, 但对于改善小肠以及全身重要脏器的血液供应有益, 有细胞保护作用。病情加重时, 肠源性 CGRP 释放进一步增加, 而肝脏的降解作用减弱, 循环 CGRP 水平进一步升高, 引起晚期休克低血压, 免疫抑制以及肠道水肿、坏死等损伤, 导致休克恶化。

7. 激肽 (kinin) 激肽系统由激肽释放酶原 (prekallikrein, PK)、激肽释放酶 (kallikrein, KK)、激肽原 (kininogen) 和激肽组成。休克时血管内皮受损, 凝血因子 XII 激活为 XII<sub>a</sub>, 激肽释放酶原可在 XII<sub>a</sub> 和 XII<sub>a</sub> (因子 XII 的酶性水解碎片) 作用下转变为激肽释放酶, 水解体液中的高分子量激肽原 (high molecular weight kininogen, HMW-K), 生成 9 肽的缓激肽 (bradykinin, BK)。此外, 受损的组织细胞可释放组织蛋白酶, 激活组织激肽释放酶原, 使之转变为组织激肽释放酶, 作用于低分子量激肽原 (low molecular weight kininogen, LMW-K), 生成 10 肽的胰激肽 (kallidin, KD), 可在血浆氨基肽酶作用下转变为缓激肽。缓激肽的主要作用有: ①扩张小血管, 以微静脉最明显, 其次为毛细血管前括约肌和微动脉。但激肽对小静脉却有收缩作用; ②增加毛细血管通透性, 促进水肿形成。其机制主要是使毛细血管内皮细胞中的微丝收缩, 导致内皮细胞皱缩和细胞间紧密连接部扩大。

8. 内源性阿片肽 (endogenous opioid peptide) 广泛存在于脑、交感神经节、肾上腺髓质和消化道, 对心血管系统的作用是降低血压、减少心排出量和减慢心率。休克时, 血中  $\beta$ -内啡肽 ( $\beta$ -endorphin) 水平增加与休克程度平行, 且随休克治疗的好转而降低。用吗啡受体阻断剂纳络酮 (naloxone) 治疗休克大鼠, 可明显恢复血压和提高生存率, 说明内啡肽在休克发病中可能起重要作用。应该指出的是, 纳络酮在抗休克的同时, 可阻断阿片受体而降低休克患者的痛阈, 对创伤性休克患者宜慎用。

其他调节肽还有尾加压素 II (urotensin II, U II, 为 11 肽)、高血糖素 (glucagon, 为



29 肽)、生长抑素 (growth hormone release-inhibiting hormone, GHRIH, 为 14 肽) 等, 它们在休克过程中的作用还有待进一步深入研究。

总的说来, 调节肽种类繁多、功能复杂, 多数具有保护和损伤的两重性: 休克代偿期, 在致病因子作用下, 机体尽力动员其抵抗能力对抗损伤, 此时多数调节肽分泌增加, 对组织器官起保护作用; 失代偿期, 机体虽经充分动员其代偿能力仍不足以克服损伤, 起不了保护作用, 反而进一步破坏相互间的平衡关系, 参与了休克发展的多个环节, 共同导致细胞损伤和器官功能障碍, 加重内环境紊乱, 形成恶性循环, 导致休克难治。

### 二、炎症介质

机体受到包括致休克因子在内的严重侵袭后, 往往出现发热、白细胞增多、心率和呼吸加快等体征, 尽管细菌培养不一定是阳性, 以往人们却认为是细菌感染所致, 临床诊断为败血症 (sepsis)、脓毒血症 (septicemia) 或败血症休克 (septic shock) 等。20 世纪 80 年代以来, 由于临床检测技术的进步, 发现这类患者并非必然存在细菌感染, 其共同的特征性变化是血浆中炎症介质 (inflammatory mediators) 增多。

各种感染与非感染性因子在引起休克的同时, 往往直接或间接地引起机体组织细胞损伤。活体组织对损伤的一系列反应中突出的表现之一是炎症反应。炎症启动的特征是炎症细胞激活。炎症细胞主要包括吞噬细胞, 如单核巨噬细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞以及参与炎症反应的血小板和内皮细胞。

炎细胞激活后能产生促炎介质 (proinflammatory mediators), 如  $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL}-1$ 、 $\text{IL}-2$ 、 $\text{IL}-6$ 、 $\text{IL}-8$  以及干扰素 (interferin, IFN)、白三烯 (leukotrienes, LTs)、血小板活化因子 (platelet-activating factor, PAF)、活性氧、溶酶体酶、TF、血栓素  $\text{A}_2$  (thromboxane  $\text{A}_2$ ,  $\text{TXA}_2$ ) 和血浆源介质等 (表 11-1)。一般来说, 炎症局限在局部组织中, 活化的炎症细胞释放的炎症介质一般仅在炎症局部发挥防御作用, 血浆中一般测不出。

表 11-1 主要促炎介质及其主要作用

促炎介质	来 源	主 要 作 用
$\text{TNF}\alpha$	巨噬细胞、淋巴细胞	活化内皮细胞、中性粒细胞及巨噬细胞、发热
$\text{IL}-1$	巨噬细胞	活化内皮细胞、活化巨噬细胞、发热
$\text{IL}-2$	淋巴细胞	活化 T 淋巴细胞、活化巨噬细胞
$\text{IL}-6$	巨噬细胞	活化内皮细胞、活化巨噬细胞
$\text{IL}-8$	巨噬细胞	中性粒细胞趋化、释放整合素
IFN	巨噬细胞、淋巴细胞	活化巨噬细胞、抗病原微生物
$\text{LTB}_4$	中性粒细胞	中性粒细胞趋化
$\text{LTC}_4\text{D}_4\text{E}_4$	中性粒细胞	平滑肌收缩
PAF	白细胞、血小板、巨噬细胞、内皮细胞	活化血小板、中性粒细胞、巨噬细胞、内皮细胞
$\text{Ams}$	白细胞、内皮细胞、血小板	促进白细胞、血小板与内皮细胞黏附
活性氧	内皮细胞、中性粒细胞、吞噬细胞	损伤血管内皮细胞、杀灭病原微生物
溶酶体酶	中性粒细胞、巨噬细胞	损伤弹性纤维、胶原纤维
TF	内皮细胞、单核细胞、吞噬细胞	促进凝血
$\text{TXA}_2$	血小板、巨噬细胞	血小板聚集和活化、血管收缩
血浆源介质	XII 活化血浆前体物质	促进凝血、纤溶、激肽、补体活化



为防止过度的炎症反应对机体的损害,体内具有复杂的抗炎机制。炎细胞既能产生促炎介质,也能生成抗炎介质(anti-inflammatory mediators),主要有:IL-4、IL-10、IL-13、前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)、前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)、脂氧素(lipoxin)、NO 和膜联蛋白-1 (annexin-1)。此外,能起抗炎作用的还有促炎细胞因子的可溶性受体(soluble receptor),如可溶性 TNF $\alpha$  受体(soluble TNF $\alpha$  receptor, sTNF $\alpha$ R)、内源性 IL-1 受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1ra)等(表 11-2)。

表 11-2 主要抗炎介质及其主要作用

抗炎介质	来 源	主 要 作 用
IL-4	巨噬细胞	抑制巨噬细胞产生细胞因子
IL-10	Th <sub>2</sub> 巨噬细胞	抑制巨噬细胞和中性粒细胞产生细胞因子
IL-13	Th <sub>2</sub>	抑制巨噬细胞产生细胞因子
PGI <sub>2</sub> 、PGE <sub>2</sub>	内皮细胞	刺激 IL-10、对抗 TXA <sub>2</sub>
Lipoxin	中性粒细胞	抑制 LTB <sub>4</sub>
NO	内皮细胞、巨噬细胞	血管舒张
Annexin-1	细胞膜	抑制磷脂酶 A <sub>2</sub> 活性、抑制巨噬细胞活化
sTNF $\alpha$ R	巨噬细胞	TNF $\alpha$ 受体解离入血,降低血中 TNF $\alpha$ 水平
IL-1ra	巨噬细胞	与 IL-1 同源,无活性,干扰 IL-1 的作用

机体内的抗炎介质与促炎介质能在不同的环节上相互作用、相互拮抗,形成极其复杂的炎症调控网络,将炎症控制在一定限度,防止过度炎症反应对组织的损伤。

然而,炎细胞激活产生的多种促炎细胞因子往往又可导致炎症细胞活化,两者常互为因果,形成炎症瀑布反应(inflammatory cascade)。通过自我持续放大的级联反应,产生大量促炎介质并进入循环,并在远隔部位引起全身性炎症,称之为全身炎症反应综合征(system inflammatory response syndrome, SIRS)。进入循环的炎症介质还可直接损伤血管内皮细胞,导致血管通透性升高和血栓形成。促炎因子又可促使血管内皮细胞和白细胞激活,引起白细胞与血管内皮细胞间的相互作用。中性粒细胞激活黏附于血管壁时,可释放 TNF- $\alpha$ 、IFN、LTs、PAF、活性氧、溶酶体酶、TF、TXA<sub>2</sub> 等体液性物质,进一步损害血管壁,并形成恶性循环,最后对组织器官造成严重损伤,导致多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)使休克恶化。

应该强调指出的是,参与休克发病的体液因子很多,难以一一列举,且这些因子在体内有多种功能,有的多达数十种效应。各种体液因子相互作用,组成复杂的多因素调控网络,参与了休克发展的多个环节,共同导致组织细胞损伤和器官功能障碍。对参与休克发病体液因子的研究已涉及休克发病的分子机制范畴。

## 二、组织-细胞机制

致休克因素作用于机体,可直接或间接作用于组织、细胞,引起某些细胞的代谢和功能障碍,甚至结构破坏。

20 世纪 60 年代提出的休克微循环障碍学说认为细胞损伤和功能障碍继发于微循环紊乱,是由缺氧和酸中毒引起的。但随后的一些研究发现:①休克时细胞膜电位的变化发生在血压降低之前;②细胞功能恢复可促进微循环恢复;③器官微循环灌流恢复后,器官功能并不一定能恢复;④促进细胞代谢的药物可取得抗休克疗效。说明休克时的细胞损伤除

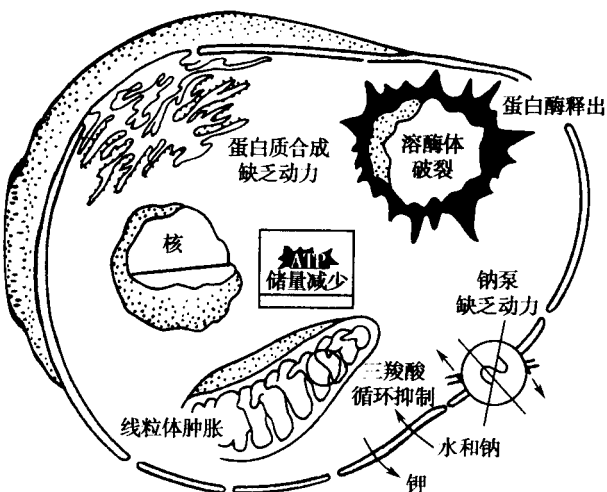


可继发于微循环紊乱外,也可由休克的原始动因直接损伤细胞所致,提出了休克发生的细胞机制和休克细胞(shock cell)的概念,认为细胞损伤是器官功能障碍的基础,对休克的认识逐步深入到细胞水平。

### (一) 细胞损伤

1. 细胞膜的变化 缺氧、ATP减少、高钾、酸中毒及溶酶体酶释放、自由基引起膜的脂质过氧化、炎症介质和细胞因子都会导致细胞膜的损伤,出现离子泵功能障碍,水、 $\text{Na}^+$ 和 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,细胞内水肿,跨膜电位明显下降。细胞膜是休克时最早发生损伤的部位。

2. 线粒体的变化 休克初起时线粒体ATP合成减少,细胞能量生成严重不足以至功能障碍。休克后期线粒体肿胀、致密结构和嵴消失等形态改变,钙盐沉积,最后崩解破坏。线粒体损伤导致氧化-磷酸化障碍,能量物质进一步减少,致使细胞死亡。



●图 11-6 休克时细胞损伤示意图

3. 溶酶体的变化 在休克的发生发展中起重要作用。休克时缺血、缺氧和酸中毒等引起溶酶体肿胀、空泡形成并释放溶酶体酶。血浆中的溶酶体酶主要来自缺血的肠道、肝脏、胰腺等器官,包括酸性蛋白酶(组织蛋白酶)、中性蛋白酶(胶原酶和弹性蛋白酶)和 $\beta$ 葡萄糖醛酸酶等,主要危害是引起细胞自溶,消化基底膜,激活激肽系统,形成心肌抑制因子(myocardial depressant factor, MDF)等毒性多肽。除酶性成分外,溶酶体的非酶性成分可引起肥大细胞脱颗粒、释放组胺,增加毛细血管通透性和吸引白细胞(图11-6)。

休克时细胞损伤最终可导致细胞死亡。细胞死亡有坏死(necrosis)与凋亡(apoptosis)两种形式,休克时细胞死亡的主要形式是坏死。但近年的研究表明,休克过程中白细胞、单核-吞噬细胞、血小板和血管内皮细胞活化后可产生细胞因子、分泌炎症介质、释放氧自由基,攻击血管内皮细胞、中性粒细胞、单核-吞噬细胞、淋巴细胞和各脏器实质细胞,除发生变性、坏死外,也可能发生凋亡。

### (二) 细胞代谢紊乱

1. 物质代谢紊乱 休克时细胞内最早发生的代谢变化是从优先利用脂肪酸供能转向优先利用葡萄糖供能。代谢变化总的趋势为氧耗减少、糖酵解加强、脂肪和蛋白分解增加、合成减少,表现为一过性的高血糖和糖尿,血中游离脂肪酸和酮体增多;蛋白质分解增加,血清尿素氮水平增高,尿氮排泄增多,出现负氮平衡。部分患者可能出现高代谢状态,与休克状态下代谢活动的重新调整,如应激激素儿茶酚胺、生长素、糖皮质激素和高血糖素分泌增多,而胰岛素分泌减少有关。

2. 能量不足、钠泵失灵 休克时由于ATP供应不足,细胞膜上的钠泵( $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶)运转失灵,因而细胞内 $\text{Na}^+$ 增多,而细胞外 $\text{K}^+$ 增多,导致细胞水肿和高钾血症。

3. 局部酸中毒 细胞无氧酵解增强使乳酸生成增多,肝脏又不能充分将其摄取转化为葡萄糖,发生高乳酸血症而导致局部酸中毒;加上灌流障碍 $\text{CO}_2$ 不能及时清除和肾功能受损代谢产物不能顺利排出,因此加重酸中毒。





## 第四节 休克时各器官系统功能的变化

休克时由于细胞直接受损和（或）血液灌注减少可以出现主要器官的功能障碍甚至衰竭而死亡，如急性肾功能衰竭、急性肺功能衰竭均曾经是休克患者主要的死亡原因。现将机体主要器官系统常发生的功能障碍简述如下：

### 一、肾功能的变化

由于休克时血液重分布的特点，肾脏是最早被牺牲而易受损害的器官之一。休克早期发生的急性肾功能衰竭，以肾灌注不足、肾小球滤过减少为主要原因。及时恢复有效循环血量，肾灌注得以恢复，肾功能即立刻恢复，称为功能性肾衰竭（functional renal failure）；如果休克持续时间延长，或不恰当地长时间大剂量应用缩血管药，病情继续发展可出现以基底膜断裂为特点的急性肾小管坏死（acute tubular necrosis, ATN），其机制既与肾持续缺血有关，又有肾毒素（包括药物、血红蛋白、肌红蛋白等）的作用，也与中性粒细胞活化后释放氧自由基及肾微血栓形成有关。此时即使通过治疗恢复了正常的肾血流量，也难以使肾功能在短期内恢复正常，只有在肾小管上皮修复再生后肾功能才能恢复，称为器质性肾衰竭（parenchymal renal failure）。

急性肾功能障碍在临床上表现为少尿、无尿，同时伴有高钾血症、代谢性酸中毒和氮质血症。应该注意的是，少尿并不是肾衰的关键表现。近年发现非少尿型肾衰的发病率增高，其尿量并无明显减少，而尿钠排出明显增多。说明除肾血流量减少外，还有肾小管重吸收功能的降低。

### 二、肺功能的变化

休克早期由于创伤、出血、感染等刺激使呼吸中枢兴奋，呼吸加快，通气过度，可出现低碳酸血症甚至发生呼吸性碱中毒。休克进一步发展时，交感-肾上腺髓质系统的兴奋及其他缩血管物质的作用使肺血管阻力升高。严重休克患者晚期，经复苏治疗在脉搏、血压和尿量都趋向平稳以后，仍可发生急性呼吸衰竭。

如肺功能障碍较轻，可称为急性肺损伤（acute lung injury, ALI），病情恶化则可进一步发展为急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome, ARDS）。

肺部主要病理变化为急性炎症导致的呼吸膜损伤。突出表现为：①小血管内中性粒细胞聚集、黏附，内皮细胞受损，肺毛细血管内可有微血栓形成；②活化的中性粒细胞释放氧自由基、弹力蛋白酶和胶原酶，进一步损伤内皮细胞，使毛细血管通透性增加，出现间质性肺水肿。当损伤进一步累及肺泡上皮，肺泡上皮的屏障功能降低，肺顺应性降低，引起肺泡型水肿；③Ⅱ型肺泡上皮板层体数目减少，肺泡表面活性物质合成降低，出现肺泡微萎陷；④血浆蛋白透过毛细血管沉着在肺泡腔，形成透明膜。

这种肺损伤过去曾称之为“休克肺”或“成人呼吸窘迫综合征”（adult respiratory distress syndrome, ARDS），但ARDS不仅发生在成人，也不仅发生在休克，因此，1994年美国-欧洲联合会议（American-European Consensus Conference, AECC）建议用ALI和acute（不是adult）respiratory distress syndrome（缩写仍为ARDS）取代成人呼吸窘迫综合征。

### 三、心功能的变化

休克患者心功能障碍发生率较低,因为除心源性休克伴有原发性心功能障碍外,其他类型的休克(非心源性休克)心脏没有原发病变,心衰不太常见。非心源性休克早期,由于机体的代偿,能够维持冠脉血流量,心功能一般不会受到明显影响。但随着休克的发展,血压进行性降低,冠脉流量减少,心肌缺血、缺氧,加上其他因素的影响,导致心功能障碍,有可能发生急性心力衰竭。休克持续时间越久,心功能障碍也越严重。心功能障碍临床表现为心指数(cardiac index, CI)下降,需正性肌力药物的支持。

非心源性休克发展到一定阶段发生心功能障碍的机制主要有:①休克时血压降低以及心率加快所引起的心室舒张期缩短,可使冠脉灌注量减少和心肌供血不足,而交感-肾上腺髓质系统兴奋引起心率加快和心肌收缩加强,使心肌耗氧量增加,更加重了心肌缺氧;②危重患者多伴有水、电解质代谢与酸碱平衡紊乱,如低血钙、低血镁、高血钾和酸中毒等,影响心率和心肌收缩力;③心肌抑制因子(MDF)使心肌收缩性减弱。MDF主要由缺血的胰腺产生,除引起心肌收缩力下降,还可引起肠系膜上动脉等内脏阻力血管收缩,进一步减少胰腺血流量,胰腺灌流减少又更加促进MDF形成。MDF还抑制单核-吞噬细胞系统,使已产生的MDF清除减少,导致体内MDF不断形成和积聚。应该说明的是,MDF至今尚未分离出来,据其分子量推测很可能就是IL-1和TNF $\alpha$ 等细胞因子;④心室内DIC影响心肌的营养血流,发生局灶性坏死和心内膜下出血使心肌受损;⑤细菌毒素,特别是革兰氏阴性细菌的内毒素,通过其内源性介质,引起心功能抑制。

此外,由于肺损伤,肺循环阻力增加以及呼吸机的使用,失去了胸腔内负压对静脉回流的促进作用,因此容易发生右心功能障碍。

### 四、脑功能的变化

休克早期,由于血液重分布和脑循环的自身调节,可保证脑的血液供应,因而患者神志清醒,除了因应激引起烦躁不安外,没有明显的脑功能障碍表现。随着休克的发展,休克晚期血压进行性下降,当平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)低于50mmHg时,可引起脑的血液供应不足,再加上出现DIC,加重脑循环障碍,脑组织严重缺血、缺氧,能量耗竭,乳酸等有害代谢产物积聚,细胞内、外离子转运紊乱,导致一系列神经功能损害。患者神志淡漠,甚至昏迷。缺血、缺氧还使脑血管壁通透性增高,引起脑水肿和颅内压升高,严重者可形成脑疝,压迫延髓生命中枢,导致患者死亡。

研究表明,脑缺血时的细胞损害有一定的区域和神经元选择性,可能与易损区的细胞代谢活跃程度和血液供应有关。缺血后脑细胞释放活性物质参与脑组织细胞的损伤和脑细胞水肿的发生。其中不同于其他器官组织的是,脑缺血后兴奋性氨基酸谷氨酸的大量释放使神经元持续去极化,更增加神经元内谷氨酸的释放。脑缺血后ATP降解,依赖能量的谷氨酸重吸收机制失灵,突触间隙谷氨酸浓度增高,引起兴奋性神经毒性效应,影响神经细胞膜的离子转运功能,Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、K<sup>+</sup>流出胞外,大量Ca<sup>2+</sup>内流,导致细胞内钙超载,并刺激炎症介质释放,损伤脑组织细胞甚至导致细胞死亡。

### 五、胃肠道功能的变化

休克患者胃肠道的变化主要有胃黏膜损害、肠缺血和应激性溃疡(stress ulcer)。临床



表现为腹痛、消化不良、呕血和黑便等。

由于休克早期就有腹腔内脏血管收缩,胃肠道血流量减少。胃肠道缺血、缺氧、淤血和 DIC 的形成,导致肠黏膜变性、坏死,黏膜糜烂,形成应激性溃疡。在很多急性创伤、脑外伤和大面积烧伤患者中,证实有急性糜烂性胃炎或应激性溃疡存在。应激性溃疡多发生在胃近端,溃疡形成与消化液反流引起自身消化及缺血-再灌注损伤有关。病变早期只有黏膜表层损伤,如损伤穿透到黏膜下层甚至破坏血管,可引起溃疡出血。

感染常是导致胃黏膜损伤的重要因素。肠道细菌大量繁殖加上长期静脉高营养,没有食物经消化道进入体内,引起胃肠黏膜萎缩,屏障功能减弱,大量内毒素甚至细菌由肠道经门脉系统入血。消化道功能紊乱是休克晚期发生肠源性败血症的主要原因之一。

## 六、肝功能的变化

休克时常有肝功能障碍,主要表现为黄疸和肝功能不全,肝性脑病的发生率并不高。休克时肝易受损与肝脏的解剖部位和组织学特征有关:由肠道移位、吸收入血的细菌、毒素首当其冲地作用于肝脏。肝脏的巨噬细胞,即 Kupffer 细胞,占全身巨噬细胞的 80%~90%,它们与肝细胞直接接触。受到来自肠道的 LPS 的作用,Kupffer 细胞比其他部位的巨噬细胞更容易活化。Kupffer 细胞活化,既可分泌 IL-8、表达 TF 等,引起中性粒细胞黏附和微血栓形成,导致微循环障碍;亦可分泌  $\text{TNF}\alpha$ ,产生 NO,释放氧自由基等,直接损伤紧邻的肝细胞。此外,肝脏富含嘌呤氧化酶,容易发生缺血-再灌注损伤。

由于肝代谢功能的代偿能力较强,因此有时虽有肝的形态改变,生化指标仍可正常,肝功能障碍常不能及时为临床常规检验所发现。有人提出,休克时肝线粒体功能障碍,导致氧化-磷酸化障碍和能量产生减少,从而认为更应从肝细胞能量代谢障碍的角度来探索肝功能障碍的发生。

## 七、凝血-纤溶系统功能的变化

休克患者常出现凝血-抗凝血平衡紊乱,部分患者有 DIC 形成的证据。开始时血液高凝,通常不易察觉而漏诊;以后由于凝血因子的大量消耗,继发性纤溶亢进的发生,患者可有较为明显和难以纠正的出血或出血倾向。血液检查可见血小板计数进行性下降,凝血时间、凝血酶原时间和部分凝血活酶时间均延长,纤维蛋白原减少,并有纤维蛋白(原)降解产物存在。

## 八、免疫系统功能的变化

休克时机体防御反应的最大特点是非特异的炎症反应亢进,而特异性的细胞免疫功能降低。部分患者由于过度表达 IL-4、IL-10 和 IL-13 等抗炎介质,使免疫系统处于全面抑制状态。这些变化一般可持续 10 天以上,此时体内中性粒细胞的吞噬和杀菌功能低下,单核吞噬细胞功能受抑制,杀菌功能降低,外周血淋巴细胞数减少,B 细胞分泌抗体的能力减弱,特异性免疫功能降低,炎症反应失控,无法局限化,因此感染容易扩散,引起菌血症和败血症,十分难治,甚至死亡。

应该指出的是,上述各器官系统的功能障碍在休克患者均可单独或同时发生。发病过程中多个系统器官功能变化的出现与各系统器官功能间的相互联系和相互作用有关。例如肺功能衰竭后由于肺血管阻力增加,右心负荷增大,引起右心衰竭,动脉血氧分压急剧降

低,酸碱平衡紊乱,全身组织、细胞发生缺氧和酸中毒,从而导致多系统器官功能障碍。若致病因素使肝首先受损,则占全身单核吞噬细胞系统功能 85% 的肝 Kupffer 细胞吞噬、清除功能降低,来自肠道的细菌、毒素和微聚物等可大量滞留在肺,导致 ARDS 的发生。肺的清除功能受损,细菌、毒素和微聚物又可经体循环到达全身,造成其他器官系统的功能障碍。

## 第五节 多器官功能障碍综合征

多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 是指在严重创伤、感染和休克时,原无器官功能障碍的患者同时或在短时间内相继出现两个以上器官系统的功能障碍以致机体内环境的稳定必须靠临床干预才能维持的综合征。那些原有某器官衰竭的慢性病患者以后继发引起另一器官衰竭,如肺源性心脏病、肺性脑病、慢性心衰引起肾衰、肝肾综合征和肝性脑病等,均不属于 MODS。

20 世纪 70 年代以来,由于医学理论研究和医疗技术的进展,器官支持疗法的发展,单个器官衰竭的危重患者抢救的成功率大大提高,存活率明显增加,使危重病症中原先隐蔽或较轻微的一些器官功能障碍得以表现,同一急性重症患者可出现两个以上的器官功能障碍与衰竭。1975 年 Baue 提出了多器官衰竭 (multiple organ failure, MOF) 的概念。为了包括血液、消化等系统,也常用多系统器官衰竭 (multiple system organ failure, MSOF) 这一名词。虽然 MOF 和 MSOF 曾普遍应用,但容易使人将这类患者器官功能障碍的发生理解为不连续的过程,即正常或者衰竭,这显然是不正确的。有的器官早期只有功能障碍,不一定衰竭。1991 年美国胸科医师学会和危重病医学会 (The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, ACCP/SCCM) 联合会议建议改用多器官功能障碍综合征 (MODS) 取代 MOF 和 MSOF,强调医务人员应早期发现和早期治疗患者,以提高存活率。MODS 患者机体的内环境严重紊乱,必须靠临床干预才能维持,如能得到及时救治,MODS 可能逆转,但如未能得到有效控制,病情进一步加重,则可发展成 MSOF。

### 一、MODS 的病因与发病经过

#### (一) MODS 的类型

引起多器官功能障碍综合征 (MODS) 的病因虽然很多,但多与休克有关。据报道,约 80% 的 MODS 病人入院时有明显的休克。各种类型休克中以感染性休克 MODS 的发生率最高。在很多情况下,MODS 的病因是复合性的。一般分成感染性与非感染性病因两大类:

1. 感染性病因 如败血症和严重感染。据报道 70% 左右的 MODS 可由感染引起,特别是严重感染引起的败血症。导致败血症的细菌主要为大肠杆菌和绿脓杆菌。老年人中,以肺部感染作为原发病因者最多,青壮年病人在腹腔脓肿或肺部侵袭性感染后 MODS 发生率高。腹腔内有感染的患者手术后发生 MODS 者占 30%~50%,且死亡率较高。但某些患者发生 MODS 后,找不到感染病灶或血细菌培养阴性,有些 MODS 甚至出现在感染病原菌被消灭以后,有人称其为非菌血症性临床败血症 (nonbacteremic clinical sepsis)。

2. 非感染性病因 如大手术和严重创伤。MODS 最早发现于大手术后,是大手术后的重要并发症。严重创伤后,无论有无感染存在均可发生 MODS,创伤 36 小时内发生的 MODS 常有低血容量性休克,结果又加重和加速 MODS 的发生发展。严重休克,特别是

休克晚期，当动脉血氧分压降低，血中  $\text{TNF}\alpha$ 、溶酶体酶等明显增多或者休克合并 DIC 时，MODS 的发生率尤高。急性坏死性出血性胰腺炎也是引起 MODS 的一个重要原因。

此外，治疗措施不当，如输液过多、吸氧浓度过高，机体抵抗力明显低下（如晚期肿瘤病人有营养不良），单核吞噬细胞系统功能明显降低等均可诱发或促进 MODS 的发生。

### (二) MODS 的发病经过与临床类型

从病因作用于机体，到 MODS 出现，再发展到 MSOF 常有一个有规律的发病过程。临床发病形式一般可分为两种不同的类型：

1. 速发单相型 (rapid single-phase) 由损伤因子直接引起，原无器官功能障碍的患者同时或在短时间内相继出现两个以上器官系统的功能障碍。如多发性创伤直接引起两个以上的器官功能障碍或原发损伤先引起一个器官功能障碍，随后又导致另一个器官功能障碍。该型发展较快，病变进程只有一个时相，器官功能损伤只有一个高峰，又称为原发型 MODS (primary MODS)。

2. 迟发双相型 (delayed two-phase) 常出现在创伤、失血、感染等原发因子（第一次打击，first hit）的作用经过一定时间或经支持疗法，甚至在休克复苏后。发病过程中有一相对稳定的缓解期，但以后又受到致炎因子的第二次打击（second hit）发生多器官功能障碍甚至衰竭。第一次打击可能是较轻、可以恢复的；而第二次打击常严重失控，其病情较重，可能有致死的危险。病程中有两个高峰出现，呈双相，又称为继发型 MODS (secondary MODS)。

## 二、MODS 的发病机制

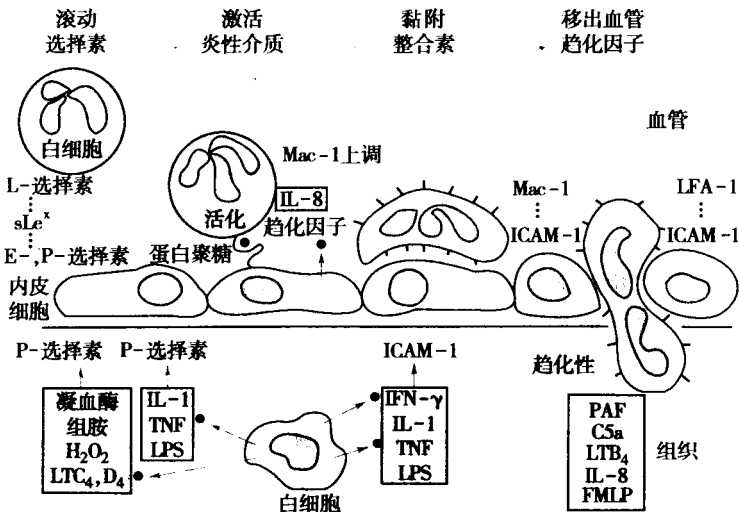
原发型与继发型 MODS 的发病机制不尽相同。原发型 MODS 的器官功能障碍主要由损伤直接引起，与患者的抗损伤-防御反应关系不大；继发型 MODS 不完全是由损伤本身引起，其发病机制比较复杂，尚未完全阐明，目前一般认为其发病可能与多个环节的紊乱有关，主要有以下几个方面：

### (一) 全身炎症反应失控

各种感染与非感染性因子可直接或间接地引起机体组织细胞损伤。活体组织对损伤的一系列反应中突出的表现之一是炎症反应。

这是由多种细胞、多种因子参与的复杂反应。参与炎症反应的有激素、多种体液因子（包括促炎或抗炎介质）以及细胞黏附分子（cell adhesion molecules, CAMs）等，它们之间相互促进或相互拮抗，共同构成复杂的调控网络。

静息状态下，白细胞及微血管内皮细胞均仅表达少量黏附分子。炎症初期，炎症部位的毛细血管后微静脉扩张，血流缓慢，导致白细胞着边，白细胞在黏附分子选择素 (selectins) 和其配体



● 图 11-7 炎症时白细胞与血管内皮细胞黏附模式图



(sLe<sup>x</sup>)介导下,沿着血管内皮细胞滚动。内皮细胞和白细胞在 TNF $\alpha$ 、IL-1、IL-6 和 IL-8 等作用下被进一步激活,内皮细胞表面的细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、E-选择素以及白细胞膜表面的整合素 (integrins) 家族黏附分子表达增多,白细胞与内皮细胞在增多的黏附分子介导下牢固黏附。之后,随着白细胞表面 L-选择素脱落消失,白细胞与内皮细胞的黏附作用减弱。在此过程中,白细胞释放弹性蛋白酶和胶原酶,破坏血管基底膜,穿出血管进入炎症灶。除中性粒细胞外,单核细胞向炎症部位的浸润也经历上述滚动-牢固黏附-穿出血管的阶段进入组织,转变为巨噬细胞 (图 11-7)。

炎症细胞激活后能产生多种促炎细胞因子。一般来说,炎症局限在局部组织中,活化的炎症细胞释放的炎症介质一般仅在炎症局部发挥防御作用,血浆中一般测不出。然而,炎症细胞激活产生的多种促炎细胞因子往往又可导致炎症细胞进一步活化,两者常互为因果,形成炎症瀑布反应 (inflammatory cascade),通过自我持续放大的级联反应产生大量促炎介质。炎症反应失控表现为播散性炎症细胞活化 (disseminated activation of inflammatory cell) 和炎症介质泛滥 (inflammatory mediator spillover) 溢出到血浆,并在远隔部位引起全身性炎症。炎症介质溢出到血浆,血浆中各种炎症介质以不同的先后次序,不同的幅度升高。一般升高的幅度越大,特别是持续的时间越长,预后越差。随着病情的好转,血浆中的炎症介质逐渐减少;而在死亡病例,血浆中的炎症介质则始终维持在较高水平。

1991 年美国胸科医师学会和危重病医学会 (ACCP/SCCM) 联合会议上提出了全身炎症反应综合征 (system inflammatory response syndrome, SIRS) 这一名词,指因感染或非感染病因作用于机体而引起的失控的自我持续放大和自我破坏的全身性炎症反应临床综合征。并建议,在机体受到严重侵袭后具备以下各项中的两项或两项以上, SIRS 即可成立: ①体温  $>38^{\circ}\text{C}$  或  $<36^{\circ}\text{C}$ ; ②心率  $>90$  次/min; ③呼吸  $>20$  次/min 或  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ ; ④白细胞计数  $>12 \times 10^9/\text{L}$ , 或  $<4.0 \times 10^9/\text{L}$ , 或幼稚粒细胞  $>10\%$ 。

应该指出的是,这一拟诊标准过于宽松,特异性太差,临床指导意义有限。进入 21 世纪以来 SIRS 作为一个概念仍被应用,但有学者提出,炎症介质溢出到血浆并在远隔部位引起全身性炎症才是真正意义上的 SIRS,其诊断应有更为严格的标准,必须有血浆中炎症介质的阳性发现,诊断方可成立。

## (二) 炎症反应的调节

为防止过度的炎症反应对机体的损害,体内具有复杂的抗炎机制。机体内的抗炎介质与促炎介质能在不同的环节上相互作用、相互拮抗,形成极其复杂的炎症调控网络,将炎症控制在一定限度,防止过度炎症反应对组织的损伤。炎症局部促炎介质与抗炎介质一定水平的平衡,有助于控制炎症,维持机体稳态。

适量的抗炎介质有助于控制炎症,如若抗炎介质产生过量并泛滥入血,则可引起代偿性抗炎反应综合征 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS),导致机体免疫功能抑制,增加对感染的易感性。所谓 CARS 就是指感染或创伤时机体产生可引起免疫功能降低和对感染易感性增加的过于强烈的内源性抗炎反应。内源性抗炎介质失控性释放可能是导致机体在感染或创伤早期出现免疫功能损害的主要原因。

炎症加重时促炎介质与抗炎介质均可泛滥入血,导致 SIRS 与 CARS。如  $\text{SIRS} > \text{CARS}$ , 即 SIRS 占优势时,可导致细胞死亡和器官功能障碍。如  $\text{CARS} > \text{SIRS}$ , 即 CARS 占优势时,导致免疫功能抑制,增加对感染的易感性。当 SIRS 与 CARS 同时并存又相互加强,则会导致炎症反应和免疫功能更为严重的紊乱,对机体产生更强的损伤,称为混合性拮抗反应综合征 (mixed antagonist response syndrome, MARS)。近年有人曾试图应用一些炎症介质的拮抗药来治疗 MODS, 希望促使 SIRS 与 CARS 平衡,但临床试验的结果并



不理想。因为抗炎介质与促炎介质在高水平上的平衡,即使 CARS=SIRS,也是不稳定的平衡,不是真正的稳态,实际上属于 MARS 的范畴。

SIRS、CARS 和 MARS 均是引起继发型 MODS 甚至 MSOF 的发病基础,也有学者将其视为继发型 MODS 和 MSOF 发展的不同阶段,其发病机制基本相同,源于炎症反应失控,最终发展成为多器官功能障碍甚至衰竭。

### 1. 1 细胞导致器官功能障碍的因素

**1. 1. 1 微循环灌注障碍** 危重疾患时重要器官微循环血液灌注减少,引起缺血、缺氧,使微血管内皮细胞肿胀、微血管壁通透性升高,如同时伴有输液过多,则组织间隙水分潴留,使毛细血管到实质器官细胞内线粒体的距离增加,氧弥散发生障碍,导致氧分压下降,当线粒体氧分压降低到 0.1~0.2 mmHg 时,线粒体的氧化-磷酸化功能即告停止。各种酶系统受抑制,从而抑制葡萄糖、脂肪及酮体进入三羧酸循环。ATP 生成减少,腺苷酸环化酶受抑制,又影响了 cAMP 的生成,从而导致细胞功能障碍。

**1. 1. 2 高代谢状态** 创伤后的高代谢本质上是一种防御性应激反应,交感-肾上腺髓质系统高度兴奋,是高代谢的主要原因。患者体内组织器官耗氧量增加,如代偿功能健全,尚可通过增加氧供或提高氧摄取率来代偿。如若高代谢过甚,加上同时伴有高动力循环,可加重心肺负担,能量消耗加剧;同时患者多有微循环灌注障碍,如微血管痉挛阻塞、血管外组织水肿、线粒体氧化-磷酸化功能障碍等,细胞摄氧功能障碍,出现耗氧量随氧供增加、组织摄氧减少和血乳酸水平升高等组织缺氧表现。这些变化又进一步加重细胞损伤和代谢障碍,促进器官功能障碍的发生发展。

**1. 1. 3 缺血-再灌注损伤** MODS 可发生在复苏后,多与体内发生的缺血-再灌注损伤有关。以肠道为例,在休克、严重感染患者,开始时肠黏膜明显缺血、缺氧,肠黏膜上皮细胞富含的黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase, XD)大量转化成黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO),当复苏治疗后,微循环灌注得到恢复,则在次黄嘌呤变成黄嘌呤排出体外的过程中,黄嘌呤氧化酶可催化氧分子形成大量氧自由基,后者损伤细胞引起器官功能障碍。

## 11.2 休克和 MODS 的防治及 MSOF 的预防

休克和 MODS 的防治应在去除病因的前提下采取综合措施,以支持生命器官的血液灌流和防止细胞损害,最大限度地保护各器官系统功能,切断它们之间可能存在的恶性循环。对于 MSOF 更应重在预防,一旦发生,则应及早采取各种保护器官功能的支持疗法。

### 一、病因学防治

积极防治引起休克和 SIRS 的原发病,如止血、镇痛,控制感染病灶,及时扩创,正确使用及时使用有效的抗生素,防止和治疗败血症。

### 二、发病学治疗

#### (一) 纠正酸中毒

休克时缺血、缺氧必然导致乳酸血症性酸中毒,酸中毒还可导致高血钾。临床应根据酸中毒的程度及时补碱、纠酸。否则,由于酸中毒时  $H^+$  和  $Ca^{2+}$  的竞争作用,将直接影响



血管活性药物的疗效,也影响心肌收缩力。

### (二) 补充血容量

各种休克都存在有效循环血量绝对或相对不足,最终导致组织灌流量减少。除心源性休克外,补充血容量是提高心排出量和改善组织灌注的基本措施。

临床上输液原则是“需多少,补多少”。特别在低血容量性休克进展期,微循环淤血,血浆外渗,补液量应大于失液量。感染性休克和过敏性休克时血管床容量扩大,虽无明显的体液丢失,有效循环血量也显著减少,因此强调及时和尽早输液,并且充分扩容。但应该指出的是,充分扩容不等于超量补液。输液过多、过快会导致肺水肿。扩容时必须正确估计补液的总量,量需而入。动态观察静脉充盈程度、尿量、血压和脉搏等,可作为监控输液量多少的参考指标。有条件时应动态监测肺动脉楔入压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)和中心静脉压(CVP),可更精确地反映进入左右心的血量和功能,指导输液。

此外,休克时有血液流变学紊乱,在补充血容量的同时,要考虑输血和输液的比例以纠正血液浓缩、黏度增高等变化。可参考血细胞压积的变化,选择全血、胶体或晶体溶液,将血细胞压积控制在35%~40%的范围。

### (三) 合理应用血管活性药

血管活性药包括缩血管药和扩血管药,临床上对使用缩血管还是扩血管药存在一定的分歧。选用血管活性药的目的是提高微循环血液灌流量,不能单纯追求升高血压而长时间大量使用缩血管药,以致灌流量明显下降。一般说来,休克早期宜选择性地舒张微血管,以缓解微血管因过度代偿而出现强烈收缩。但扩血管药可使血压出现一过性降低,必须在充分扩容的基础上使用;休克后期可选用缩血管药,特别对肌性小静脉或微静脉起轻度选择性收缩作用,以防止容量血管过度扩张。对于特殊类型的休克,如过敏性休克和神经源性休克,使用缩血管药显然是最佳选择。

总之,要针对不同情况合理配合使用血管活性药,使之起到相辅相成的作用。此外,血管活性药必须在纠正酸中毒的基础上使用。

### (四) 能量补充

对细胞功能的保护应予足够重视。休克时细胞损伤有的是原发的,有的则是继发于微循环障碍。改善微循环是防止细胞损伤的措施之一,此外尚可应用能量补充的治疗。

临床应用皮质激素治疗败血症及败血症休克有一定疗效,以往有人认为是由于皮质激素有稳膜作用。目前认为更有可能与糖皮质激素可上调抑制性 $\kappa B$ (inhibitory  $\kappa B$ , I $\kappa B$ )水平,阻断核因子 $\kappa B$ (nuclear factor  $\kappa B$ , NF $\kappa B$ )核移位,从而抑制细胞因子的合成和表达有关。

### (五) 拮抗体液因子产生过多

多种体液因子参与休克的发病,理论上可以通过抑制体液因子的合成、阻断体液因子的受体、拮抗体液因子的效应等方式来减弱某种体液因子的作用。如皮质激素抑制 NF $\kappa B$ 的核移位;消炎痛等非类固醇抗炎药抑制环氧合酶,减少前列腺素的生成;纳络酮拮抗内啡肽;卡托普利等拮抗肾素-血管紧张素系统;抑肽酶减少激肽的生成;TNF- $\alpha$ 的单克隆抗体等在休克动物模型的实验性治疗中已显示有一定的抗休克作用。然而,临床上体液因子的变化难以实时监测,孰高孰低难以及时判断,且重症休克往往是多种体液因子共同作用的结果。因此,仅仅针对某一种体液因子的拮抗措施在休克治疗上的意义极为有限,未能在临床推广。即便是临床上从抑制过强的炎症反应出发,并证明明确有一定疗效的皮质激素,如应用过量则可导致某些细胞因子产生过少,不利于细胞生长、分化及防卫反应,降





低机体抵抗力,对机体不利,临床上也不宜长期大剂量应用。

休克与 MODS 患者通常有多种炎症介质释放。炎症反应失控,持续存在高浓度促炎症介质与抗炎症介质预后不良。适当使用炎症介质的阻断剂与拮抗剂,如肾上腺皮质激素地塞米松等、非类固醇性抗炎药消炎痛等、TNF- $\alpha$  的单克隆抗体等,在理论上具有重要意义,但实际应用效果还有待于进一步总结研究。特别应该注意的是,促炎症介质与抗炎症介质之间不平衡,则将出现 SIRS 或 CARS。当机体抗炎反应不足、SIRS 为主时,临床将表现为增加对感染的易感性,抗炎治疗是有益的;而当 CASR 占优势时,抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞活化,引起免疫抑制,采用免疫刺激治疗,刺激免疫系统产生粒细胞刺激因子、INF $\gamma$ 、IL-13 是有帮助的。辨认患者的炎症反应状态(SIRS 或 CARS),采取不同治疗措施至关重要。

#### (六) 防治多器官功能障碍与衰竭

应积极预防 DIC 及缺血-再灌注损伤的出现,必要时可酌情使用细胞保护剂、小分子抗氧化剂及自由基清除剂。如一旦发生 MODS,除采取一般的治疗措施外,还应针对不同器官功能障碍采取不同的治疗措施。如出现急性心力衰竭,除减少和停止补液外,尚应及时强心、利尿,并适当降低心脏的前、后负荷;若出现 ARDS,则进行人工辅助呼吸,正压给氧,改善呼吸功能;如出现肾功能衰竭,应尽早利尿和进行透析,以防止出现多系统器官功能衰竭。

### 三、支持与保护疗法

#### (一) 营养与代谢支持

对一般患者,应作营养支持,确保热量平衡;对危重患者,则应作代谢支持,确保正氮平衡。针对体内出现的高代谢状态,应提高患者蛋白质和氨基酸摄入量,特别是提高缬氨酸等支链氨基酸的比例,促使肝合成蛋白质,并借支链氨基酸与芳香族氨基酸、含硫氨基酸间的竞争,减轻后两者对器官的损害。为维持和保护肠黏膜的屏障功能,应缩短患者禁食时间,及早尽可能鼓励经口摄食。

#### (二) 连续性血液净化

近年采用连续血液净化 (continuous blood purification, CBP) 疗法预防和治疗 MODS 取得一定进展。通常采用连续性血液滤过、内毒素吸附柱血液灌注等技术。连续血液净化防治 MODS 主要有以下作用:①有效地清除循环血液中的炎症介质;②通过消除肺间质水肿,改善微循环和实质细胞的摄氧能力,从而改善组织对氧的利用;③调整水电解质代谢和酸碱平衡,清除有害的代谢产物;④由肠外输入营养并排出过多的水分;⑤通过 CBP 和内毒素吸附柱直接血液灌注,可清除血中的内毒素。临床研究结果显示,CBP 比传统的间歇血液透析疗效更好,对血流动力学不稳定的患者,CBP 更安全,危险性更小。CBP 已是当今治疗危重患者的主要措施之一,其价值与机械通气和肠道外营养同样重要。

(郭恒怡)



### 参考文献

1. 郭恒怡. 休克. 见: 金惠铭, 主编. 病理生理学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 177-200.
2. 郭恒怡. 休克. 见: 金惠铭, 主编. 病理生理学. 上海: 复旦大学出版社, 2005, 232-253.
3. 郭恒怡. 多器官功能障碍的病理生理. 见: 金惠铭, 主编. 病理生理学. 上海: 复旦大学出版社, 2005, 389-401.
4. 肖献忠. 休克. 见: 陈主初, 主编. 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2005, 207-229.
5. Karen K. Hamilton. Shock Syndrome. In: Kaufman CE, Mckee PA, eds. Essentials of Pathophysiology (英文影印版). 北京: 中国协和医科大学出版社 & Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001, 101-108.
6. Seely AJE, Christou NV. Multiple organ dysfunction syndrome: Exploring the paradigm of complex nonlinear systems. Crit Care Med. 2002, 28: 2193-2200.
7. Rodriguez RM. And Rosenthal MH. Etiology & Pathophysiology of Shock. In: Murray MJ, Coursin DB, Pearl RG, eds. Critical Care Medicine - Perioperative management. London: Lippincott Williams & Wilkins. 2003, 192-205.

## 第十二章 凝血与抗凝血平衡紊乱

凝血与抗凝血功能平衡是机体重要的防御功能之一。当机体由于某种原因而导致出血时,可先后启动外源性凝血系统和内源性凝血系统。同时血管痉挛,血小板激活、黏附、聚集于损伤血管的基底膜,并在局部引起血液凝固,最终形成纤维蛋白凝块,而产生止血作用。凝血系统激活的同时,抗凝血系统和纤溶系统也被激活。抗凝系统的激活,可防止凝血过程的扩散。纤溶系统的激活则有利于局部血流的再通,以保证血液的供应。这样一来,既可达到局部止血的作用,又可防止凝血过程的扩大,保证正常的血液循环。可见正常机体的凝血、抗凝血、纤溶系统之间,处于动态的平衡。此外,血管内皮细胞及血小板等在维持这一平衡中也具有重要作用。

各种凝血因子、抗凝因子、纤溶因子的数量发生变化或功能产生障碍;血管结构或功能发生异常,特别是血管内皮细胞的结构和功能异常;以及血细胞,特别是血小板的质或量发生异常等,均可使凝血与抗凝血功能紊乱。在临床上出现血栓形成倾向或出血倾向。甚至发生出血或血栓形成性疾病。

### 第一节 凝血系统功能异常

凝血系统功能正常是机体凝血与抗凝血平衡的基础。凝血系统被激活后可产生高浓度凝血酶,这是维持凝血的关键,但产生的凝血酶也同时激活了抗凝系统和纤溶系统,以维持新的凝血与抗凝平衡。当各种病因导致机体凝血功能异常时,则可发生凝血与抗凝平衡紊乱,在临床上可表现为出血或血栓形成倾向。

#### 一、凝血系统的激活

凝血系统包括外源性凝血系统和内源性凝血系统。主要由多种凝血因子组成,所谓凝血因子是指血浆和组织中直接参与凝血过程的各种物质,多数凝血因子是在肝脏合成,并以酶原的形式存在于血浆中。凝血因子包括:凝血因子 I (F I)、II (F II)、III (F III)、 $\text{Ca}^{2+}$  (曾称为 FIV)、V (F V)、VII (F VII)、VIII (F VIII)、IX (F IX)、X (F X)、XI (F XI)、XII (F XII)、XIII (F XIII)。其中 F III 也称组织因子,来源于组织细胞。

目前认为,在启动凝血过程中起主要作用的是外源性凝血系统的激活。外源性凝血系统的激活是以组织因子的释放为开始的。组织因子 (tissue factor, TF) 是由 263 个氨基酸残基构成的跨膜糖蛋白。血管外层的平滑肌细胞、成纤维细胞、周细胞、星形细胞、足状突细胞等不与血液直接接触的组织细胞,可恒定表达 TF,一旦血管壁损伤,则可启动凝血系统产生止血作用。但是,与血浆直接接触的血管内皮细胞、以及血液中的单核细胞、中性粒细胞,以及有可能接触血液的组织巨噬细胞等,并不表达 TF。因此,虽然血液中可能有少量激活的凝血因子 VII (VIIa),但正常时,由于血管内没有 TF 释放,凝血过程则不能启动。

血液中的凝血因子 VII,其分子中含有  $\text{Ca}^{2+}$  结合氨基酸:  $\gamma$ -羧基谷氨酸 ( $\gamma$ -carboxyglutamic acid, Gla), 因此可结合数个  $\text{Ca}^{2+}$ 。一旦组织因子释放,则可通过  $\text{Ca}^{2+}$  形成 TF- $\text{Ca}^{2+}$ -VII 复合物, FVII 则被激活为 FVIIa, 于是外源性凝血系统被激活,从而启动凝血系统。

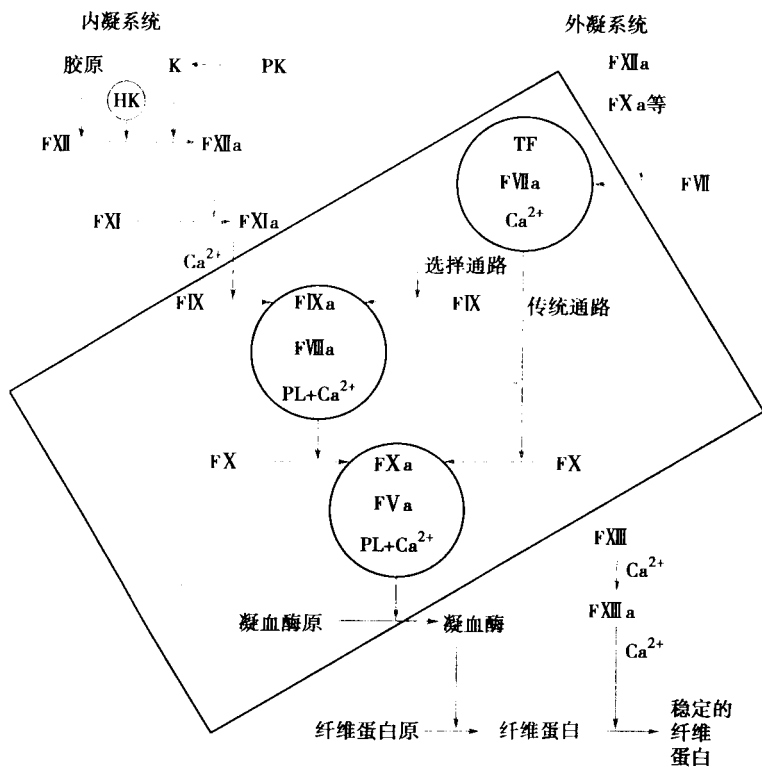
TF-VIIa 可激活凝血因子 X (FXa), 并与 Va、PL-  $\text{Ca}^{2+}$  形成凝血酶原激活物,使凝血



酶原转变为凝血酶。分解纤维蛋白原产生纤维蛋白，并可激活血小板，从而启动凝血过程。TF-VIIa 除激活 FX 以外，还可激活 FIX (IXa)，与 VIIIa、PL-Ca<sup>2+</sup> 形成 X 因子激活物，从而产生更多的凝血酶，起放大效应。可见，内源性凝血系统和外源性凝血系统并不是截然分开的，而是互相联系的。

应予指出的是：正常情况下，TF 释放后启动的凝血反应仅限于局部，并不能扩大。这是因为在血液中还存在着组织因子途径抑制物。组织因子途径抑制物 (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) 是由 276 个氨基酸残基构成的糖蛋白。是十分重要的 FVIIa 抑制物。血浆中有游离型和与脂蛋白结合的 TFPI，一般认为，体内起抗凝作用的是游离型 TFPI。TFPI 主要由血管内皮细胞合成。肝素刺激可使血浆中 TFPI 明显增多，这可能是肝素刺激后，与血管内皮细胞表面的硫酸乙酰肝素或葡氨聚糖结合的 TFPI 释放入血所致。TFPI 可抑制由组织因子途径启动的凝血反应，在防止凝血反应的扩散具有重要作用。

外源性凝血系统激活而启动的凝血阶段，只有少量的凝血酶产生，这不足以维持凝血过程，维持凝血过程则需要高浓度的凝血酶。凝血过程被外源性凝血系统启动后，维持凝血过程所需高浓度凝血酶的产生主要与下列因素有关：①外源性凝血系统启动后产生的少量凝血酶可激活 FXI，也可激活 FVIII 和 FV，这些凝血因子的激活，可使内源性凝血系统激活，从而产生高浓度凝血酶。②外源性凝血系统启动后产生的少量凝血酶可导致纤维蛋白的形成和血小板活化。激活的血小板可促进凝血酶诱导的 FXI 的活化，从而进一步促进凝血酶的产生。③凝血过程中形成的纤维蛋白可包绕、结合凝血酶，防止凝血酶被血液中的抗凝血酶 III (AT-III) 所抑制。由此可见，内源性凝血系统和外源性凝血系统的互相密切配合，在启动并维持凝血过程中具有十分重要的作用 (图 12-1)。



● 图 12-1 血液凝固机制

TF: 组织因子 PK: 激肽释放酶原 K: 激肽释放酶 PL: 细胞膜磷脂酯 ○: 分子复合物 HK: 高分子激肽原  
□: 细胞膜磷脂相活化反应



## 二、凝血因子的异常

### (一) 与出血倾向有关的凝血因子异常

引起机体产生出血倾向的原因通常为各种凝血因子的减少,上述在启动和维持凝血过程中起重要作用的各种凝血因子的数量不足,无疑可导致机体的凝血功能障碍,而产生出血倾向。此外,少数凝血因子结构的异常也可使其参与凝血的功能障碍而影响机体的凝血功能,使机体产生出血倾向。凝血因子减少的原因主要有遗传性血浆凝血因子缺乏和获得性血浆凝血因子减少。

1. 遗传性血浆凝血因子缺乏 虽然各种凝血因子都可能存在遗传性缺乏,但除血友病和血管性假性血友病之外,其他情况甚为少见。凝血过程的关键是凝血酶的产生,凝血酶原激活物可分解凝血酶原产生凝血酶。因此,参与凝血酶原激活物形成的各种凝血因子生成障碍可使凝血功能障碍,导致出血倾向。

血友病是一组由于遗传性凝血酶原激活物生成障碍而引起的,临床上较常见的出血性疾病。包括血友病 A (FⅧ缺乏症)、血友病 B (FIX缺乏症)、血友病 C (FXI缺乏症)。其中血友病 A、B 为 X 连锁隐性遗传病;血友病 C 属常染色体显性或不完全性隐性遗传。血友病患者由于 FⅧ、FIX、FXI 缺乏,使凝血酶原激活物的形成障碍,导致凝血功能障碍,产生出血倾向。

除血友病外,血管性假血友病因子(vWF)遗传性缺乏时,可引起血管性假血友病。vWF 可与血小板膜受体 GPIb-IX-V、GP IIb/IIIa 及胶原结合,引起血小板的黏附、聚集。同时也可与 FⅧ结合,使 FⅧ免受 APC 和 FXa 的灭活。vWF 发生质和量的异常,可导致血小板的黏附、聚集障碍和 FⅧ促凝活性(FⅧ:C)的降低,引起出血倾向。

2. 获得性血浆凝血因子减少 获得性血浆凝血因子减少所致出血倾向为临床所常见。主要有以下原因:

(1) 凝血因子的生成障碍:①维生素 K (Vit K) 缺乏: FⅡ、FⅦ、FIX 及 FX 的生成需 Vit K 参与。Vit K 缺乏可导致这些凝血因子生成减少,引起出血倾向。这是临床上多见的原因。Vit K 约一半来自食物,如绿色蔬菜和豆类等。一半由肠内细菌产生。因此, Vit K 缺乏常见于:经口摄取不足、肠吸收不良、肠内菌群受抑制,常见于:口服抗生素以及服用 Vit K 拮抗剂香豆素等情况。②肝功能严重障碍:多数凝血因子在肝脏合成,肝功能严重障碍时,凝血因子合成减少,血中凝血因子浓度降低,可导致出血倾向。严重肝病还可影响抗凝、纤溶等功能,引起出血倾向。

(2) 凝血因子的消耗增多: DIC 时大量微血栓形成消耗了大量凝血因子,这是 DIC 导致出血的重要原因之一。

### (二) 与血栓形成倾向有关的凝血因子异常

心、脑血管血栓性疾病的发病率逐年增高。血栓形成的机制很复杂,一般认为,遗传因素和环境因素均可能参与血栓形成。虽然近年来对凝血、抗凝、纤溶因子异常与血栓形成倾向之间的关系研究颇多,但结论多不一致。因此,关于影响血栓形成的因素,迄今尚不十分清楚。

血栓形成既可发生在低血流量和低压力的静脉系统,又可发生在高流量、高压力的动脉系统。其特点是:前者血栓成分中纤维蛋白较丰富,而后者血栓成分中则以血小板为主。

与血栓形成倾向有关的凝血因子异常既可由遗传因素引起,也可由环境因素引起,常



见于:

1. 遗传性因素 血浆凝血因子水平和活性增高与凝血因子基因的改变相关。很多研究证实,凝血因子、抗凝因子、纤溶因子以及血小板膜受体的各种基因的改变均与血栓形成倾向有关,某些特定基因的特异突变易促进血栓形成。例如:抗凝血酶、蛋白C和蛋白S基因等发生某些突变时,均可增加血栓形成倾向。

尽管每种凝血因子基因均可能发生改变,但迄今较为肯定的与血栓形成倾向相关的基因改变有:FⅦ多态性基因R353Q突变是缺血性心脏病的危险因素;FⅤ的变异R506Q、R306T可产生APC抵抗,促进血栓的形成。凝血酶原G20210A、FⅢ多态性基因V34L突变也与血栓形成倾向相关。此外,有证据认为FⅧ水平可由遗传性因素来决定,但迄今尚未证实FⅧ的变异可导致其水平变化。而纤维蛋白原基因多态性与血栓形成倾向之间的关系目前也仍不清楚。

关于遗传性因素与血栓形成之间的关系,虽然研究资料很多,但彼此常有矛盾结果。例如:关于先天性FⅡ缺乏症与血栓形成间的关系,即存在认为:“有关”和“无关”两种相反的看法。因此,在血栓形成的发生机制中,基因的变化不可能是唯一的决定因素,基因-环境的相互作用,在血栓形成的发生机制中可能是更重要的。

2. 环境因素 大多数情况下,血栓形成与环境因素有关。例如:分娩、摄取激素、外科手术、节食和吸烟、糖尿病、高血压、血脂异常及高胱氨酸血症和血管壁的局部变化等均与血栓形成密切相关。

获得性血浆凝血因子的增多可提高血栓发生的危险。某些病理性因素可使血浆凝血因子增多。如肥胖、糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟等情况下,可使纤维蛋白原浓度增高。恶性肿瘤、吸烟、酗酒及口服避孕药等情况,则可使FⅦ增高。而肾病综合征患者血中可有FⅡ、FⅤ、FⅦ和FⅧ等浓度的增高。这些病理性因素所引起的凝血因子的增多,特别是纤维蛋白原量的增加,常与心肌梗死、缺血性心脏病等关系密切。

## 第二节 抗凝系统和纤溶系统功能异常

正常时,凝血系统一旦被激活,抗凝和纤溶系统也相继激活,这既可保证有效止血,又可防止凝血的扩大化和血液的正常流动。因此,当各种病因使机体抗凝系统或纤溶系统功能异常时,则可发生凝血与抗凝血平衡紊乱,并产生出血或血栓形成倾向。

### 一、抗凝系统功能异常

机体的抗凝系统主要包括细胞抗凝系统和体液抗凝系统。所谓细胞抗凝系统是指单核吞噬细胞系统对凝血因子、组织因子、凝血酶原激活物及可溶性纤维蛋白单体等的吞噬、清除作用。体液抗凝系统主要指血浆中的抗凝物质,包括:①丝氨酸蛋白酶抑制物类物质,主要有:抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)、补体C1抑制物、 $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶、 $\alpha_2$ -抗纤溶酶、 $\alpha_2$ -巨球蛋白、肝素辅因子Ⅱ(HCⅡ)等。②以蛋白C为主体的蛋白酶类抑制物。③组织因子途径抑制物。当机体由于某些原因导致抗凝系统功能异常时,可使凝血与抗凝血平衡紊乱。临床上多表现为血栓形成倾向。

#### (一) 抗凝血酶-Ⅲ减少或缺乏与血栓形成倾向

血浆中丝氨酸蛋白酶抑制物类抗凝物质以抗凝血酶-Ⅲ为代表。血浆中多数凝血因子FⅡ、FⅦ、FⅨ、FX、FXI、FXII、FXIII等均属丝氨酸蛋白酶,其活性中心均含有丝氨酸残基,因此,作为丝氨酸蛋白酶抑制物的抗凝血酶-Ⅲ等,可使其活性受到抑制,产生明



显的抗凝作用。

AT-Ⅲ是分子量为 60000 的单链糖蛋白, 主要由肝脏和血管内皮细胞产生。可使 FVIIa、FIXa、FXa、FXIa 等灭活。但其单独灭活作用很慢, 如与肝素或血管内皮细胞上表达的硫酸乙酰肝素 (HS) 结合, 则其灭活速度将增加约 1000 倍。目前认为, 在体内, 首先是凝血酶与血管内皮细胞表面的肝素样物质结合为一复合物, 然后 AT-Ⅲ再与该复合物反应并灭活凝血酶等。此外, 肝素也可刺激血管内皮细胞释放 TFPI 等抗凝物质, 从而抑制凝血过程。

一般认为, AT-Ⅲ可能与凝血酶以及其他丝氨酸蛋白酶, 如 FXIIa、FXIa、FIXa、FXa 等形成 1:1 共价复合物使其灭活。AT-Ⅲ数量的不足和 (或) 功能的异常, 可使抗凝作用低下而导致血栓形成倾向。引起 AT-Ⅲ减少或缺乏的原因主要包括获得性缺乏和遗传性缺乏。

### 1. 获得性缺乏

(1) AT-Ⅲ合成减少: 肠消化吸收蛋白质功能障碍时, 由于 AT-Ⅲ合成的底物不足, 使 AT-Ⅲ合成减少; AT-Ⅲ合成主要在肝脏进行, 因此, 肝脏功能严重障碍也可导致 AT-Ⅲ合成减少。此外, 口服避孕药时, 雌激素等成分不但可增加凝血因子: FVII、FX 及纤维蛋白原等; 还可使 AT-Ⅲ与 PS 等抗凝成分减少, 因而也易导致静脉血栓形成。

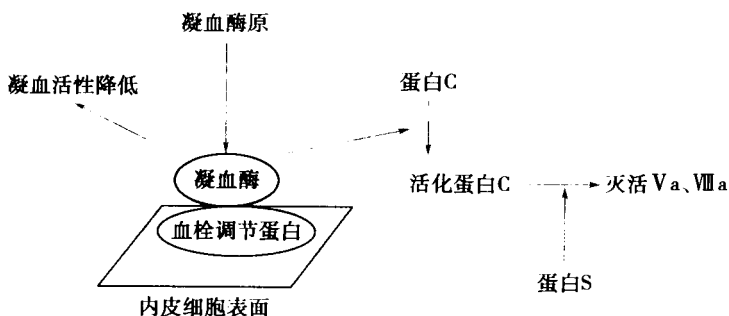
(2) AT-Ⅲ丢失和消耗增多: 肾病综合征患者, 一方面可由于从肾脏丢失大量 AT-Ⅲ等, 导致 AT-Ⅲ等抗凝物质的缺乏, 另一方面, 此类患者往往伴有肝脏合成纤维蛋白原等促凝物质的增加, 因而易并发血栓形成。大面积烧伤患者, AT-Ⅲ等可随血浆丢失, 使血浆 AT-Ⅲ减少。此外, DIC 时也可有 AT-Ⅲ消耗性增多。

2. 遗传性缺乏 AT-Ⅲ基因位于 1 号染色体, 约 19kb。由于遗传因素引起的 AT-Ⅲ基因变异, 可导致 AT-Ⅲ缺乏、异常症的发生。AT-Ⅲ缺乏、异常症可分为 I 型和 II 型。I 型为 AT-Ⅲ的生物活性和数量 (抗原量: AT-Ⅲ: Ag) 均减少。此型按 AT-Ⅲ与肝素结合情况又分为两个亚型: ①与肝素结合无异常者为 Ia 型; ②与肝素结合异常者为 Ib 型。II 型只有 AT-Ⅲ活性的异常, 也称 AT-Ⅲ异常症。可分为三个亚型, 即: ①AT-Ⅲ的活性部位及其与肝素结合部位均产生功能异常者为 IIa 型; ②仅为活性部位异常者为 IIb 型; ③仅为与肝素结合部位异常者为 IIc 型。AT-Ⅲ缺乏、异常症通常可产生反复性、家族性深部静脉血栓症。

### (二) 蛋白 C 和蛋白 S 缺乏与血栓形成倾向

血栓调节蛋白 (TM) - 蛋白 C (protein C, PC) 系统是属于蛋白酶类的抗凝系统。蛋白 C 是在肝脏合成的, 并以酶原形式存在于血液中的蛋白酶类物质。凝血酶可特定从蛋白 C 高分子链的 N-末端将其分解成为一个由 12 个氨基酸组成的活性多肽, 即激活的蛋白 C (APC)。APC 可水解 FVa、FVIIIa, 使其灭活。一方面, 阻碍了由 FVIIIa 和 FIXa 组成的 X 因子激活物的形成; 另一方面也阻碍了由 FVa 和 FXa 组成的凝血酶原激活物的形成 (见图 12-1)。此外, APC 还有限制 FXa 与血小板的结合; 使纤溶酶原激活物抑制物灭活; 使纤溶酶原激活物释放等抗凝作用。蛋白 C 的这一作用是在血管内皮细胞上完成的。血管内皮细胞或血小板膜上有另一种含 Gla 的蛋白质—蛋白 S (protein S, PS), 蛋白 S 作为细胞膜上 APC 受体或者与 APC 协同, 具有促进 APC 清除凝血酶原激活物中的 Xa 因子等作用。一般认为, 蛋白 S 是作为 APC 的辅酶而起作用的。

血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM) 是内皮细胞膜上凝血酶受体之一。与凝血酶结合后, 降低其凝血活性, 却大大加强了其激活蛋白 C 的作用。因此, TM 是使凝血酶由促凝转向抗凝的重要的血管内凝血抑制因子 (图 12-2)。



●图 12-2 蛋白 C、蛋白 S 及血栓调节蛋白的作用

蛋白 C 和蛋白 S 缺乏常见于：

1. 获得性缺乏 蛋白 C 和蛋白 S 均属 Vit K 依赖性的抗凝血因子。Vit K 缺乏或应用 Vit K 拮抗剂等，可使 PC 和 PS 合成障碍而引起 PC 和 PS 缺乏。严重肝病、肝硬化等也可使 PC、PS 合成减少而导致缺乏。此外，口服避孕药、妊娠等情况也可引起 PS 减少。

## 2. 遗传性缺乏和 APC 抵抗

(1) 蛋白 C 缺乏、异常症：PC 基因位于第 2 号染色体，约 11kb。PC 缺乏、异常症属常染色体显性遗传，包括数量缺乏和结构异常。通常分为二型：Ⅰ型：PC 的生物活性和数量均减少。Ⅱ型：抗原量虽正常，但由于分子结构异常使其活性降低。PC 缺乏、异常症时，临床上多发生深部静脉血栓症。另有报告，年轻患者也可有动脉性血管障碍。

(2) 蛋白 S 缺乏、异常症：PS 是 APC 分解 FVa、FVIIIa 的辅助因子。PS 基因位于第 3 号染色体上。PS 缺乏、异常症属常染色体显性遗传。PS 在血中有两种形式存在，即结合型和游离型，其中结合型：主要与补体 C4b 结合蛋白结合，此型约占 60%。游离型：约占总量的 40%，游离型具有生物学活性。

PS 缺乏、异常症分为三型：Ⅰ型：血中结合型 PS 量正常或增加，而游离型显著减少，此型发病率最高。Ⅰ型时，游离型 PS 减少的原因可有两种情况：即 PS 本身异常引起游离型 PS 减少；此外，有时游离型 PS 减少可能并非 PS 本身异常所致，而是由于 C4b 的异常而引起。例如：当 C4b 与 C4b 结合蛋白结合减少时，可促使 C4b 结合蛋白与 PS 结合增多，此时血中游离型 PS 也减少。Ⅱ型：游离型和结合型均显著减少。Ⅲ型：游离型和结合型抗原量 (PS:Ag) 均正常，但其对 APC 的辅助活性显著低下，可能是 PS 的结构异常所引起。PS 缺乏、异常症往往可导致深部静脉的血栓形成倾向。

(3) APC 抵抗：(activated protein C resistance, APCR) 正常情况下，若在血浆中加入 APC，由于 APC 可使 FVa 和 FVIIIa 失活，而使部分凝血活酶时间 (APTT) 延长。但一部分静脉血栓形成患者的血浆标本，若想获得同样的 APTT 延长时间，则必须加入比正常时更多的 APC，通常将这一现象称为 APC 抵抗。产生 APC 抵抗的原因有：抗 PC 抗体、PS 缺乏和抗磷脂抗体以及 FV 或 FVIII 基因突变等。

1) 抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 是一种自身免疫性疾病，血清中有高滴度抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, APA)。APA 有抑制蛋白 C 的活化或抑制 APC 的活性及使蛋白 S 减少等作用，可产生 APC 抵抗。此外，APA 还有抑制 AT-Ⅲ活性、激活血小板及抑制 tPA 等作用，因此，APS 时血液处于高凝状态，易引起血栓形成。

2) FV 基因突变产生的 APC 抵抗：现认为，APC 与 FVa 轻链结合，分解 FVa 重链的 506、306、679 三个位点上的精氨酸 (Arg)，而使其灭活。同时，被 APC 分解的 FVa 作为一种辅助因子也参与 APC 对 FVIIIa 的分解。因此，FV 具有凝血作用的同时，由于促进了 APC 分解 FVIIIa 也发挥着抗凝作用。





FV 基因的一种突变 R506Q, 即基因序列中第 1691 位上的鸟嘌呤 (G) 变为腺嘌呤 (A) 时, 则所编码的蛋白质 506 位上的精氨酸被置换为谷氨酰胺, 这种突变称为 FV Leiden 突变。这一变化不仅使 FVa 对 APC 的分解产生抵抗, 也同时使 FVIIIa 对 APC 的分解产生抵抗。同样 FV 基因的另一突变: R306T, 即编码的蛋白质分子 306 位上的精氨酸置换为苏氨酸也可产生 APC 抵抗。APC 抵抗可使抗凝活性明显降低, 而 FVa、FVIIIa 的促凝活性明显增强, 促进血栓形成倾向。

## 二、纤溶系统功能异常

### (一) 纤溶系统激活机制

纤溶系统主要包括纤溶酶原激活物、纤溶酶原、纤溶酶、纤溶抑制物等成分。其主要功能是使纤维蛋白凝块溶解, 保证血流通畅, 另外, 也参与组织的修复和血管的再生等。

纤溶酶原主要在肝、骨髓、嗜酸性粒细胞和肾脏等合成。可被纤溶酶原激活物水解为纤溶酶。

纤溶酶原激活物的形成有两条途径: 即内源性激活途径和外源性激活途径。前者主要是内源性凝血系统激活时, 产生的血浆激肽释放酶原 (PK) -FXI-高分子激肽原 (HK) -FXIIa 复合物, 其中 PK 被 FXIIa 分解为激肽释放酶。激肽释放酶、FXIIa、FXIa 以及产生的凝血酶均可使纤溶酶原转变为纤溶酶。另一途径即所谓外源性激活途径: 组织和内皮细胞合成的组织型纤溶酶原激活物 (tPA) 和肾合成的尿激酶 (uPA) 也可使纤溶酶原转变为纤溶酶。在这一途径中, 产生的纤溶酶可使 MMP-3 等基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 活化, MMP-3 可在 uPA 分子的 Glu<sup>143</sup>-Leu<sup>144</sup> 之间将其切断, 使与 uPA 受体结合的片段分解为有丝氨酸活性的片段。MMP-3 也可分解纤溶酶原, 即 MMP 可调节参与纤溶过程的 uPA 的活性和纤溶酶原的量。纤溶系统与 MMP 之间的相互作用, 除调节纤溶系统活性之外, 也与创伤修复、血管再生、癌转移等密切相关。

纤溶系统激活后产生的纤溶酶可使纤维蛋白 (原) 降解为纤维蛋白 (原) 降解产物。此外, 纤溶酶是活性很强的蛋白酶, 也能水解凝血酶、FV、FVIII、FXII 等, 参与抗凝作用。

体内还存在抑制纤溶系统活性的物质。主要有: ①纤溶酶原激活物抑制物-1 (plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1)。可抑制 tPA 和 uPA, 主要由内皮细胞和血小板产生。②补体 C1 抑制物: 抑制激肽释放酶和 FXIIa 对纤溶酶原的激活。③ $\alpha_2$  抗纤溶酶 ( $\alpha_2$  纤溶酶抑制物): 抑制纤溶酶活性。④ $\alpha_2$  巨球蛋白: 抑制纤溶酶, 也可抑制凝血酶、激肽释放酶等。此外, 蛋白酶 C 抑制物、蛋白酶连结抑制素 (PNI)、富组氨酸糖蛋白等对纤溶系统也均有一定的抑制作用。

近年来发现另一种纤溶酶抑制物——凝血酶激活的纤溶抑制物 (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)。TAFI 是由 423 个氨基酸组成的糖蛋白, 在肝脏合成, 以酶原的形式存在于血浆中。血小板  $\alpha$  颗粒中, 也存在 TAFI, 并在受刺激时可释放出来。很多实验证明, 激活 TAFI 的凝血酶主要由内源性凝血途径产生, 特别是依赖于 FXI 的活化而产生的高浓度凝血酶对激活 TAFI 是必需的。因此称为 FXI 依赖性的。这说明内源性凝血过程也参与了纤溶过程的调节。血浆中 TAFI 产生也存在 FXI 非依赖性机制, 但其意义尚待研究。

此外, 目前认为, TAFI 的活化可能主要在纤维蛋白凝块内或表面发生, 因此, 有望应用 TAFI 的抑制物, 如羧肽酶抑制物 (CPI) 治疗血栓病时, 既可提高溶栓效果, 又不



会引起出血倾向，从而为临床治疗血栓性疾病提供新途径。

## (二) 纤溶因子的异常

如上所述，调节纤维蛋白溶解系统的各种因子发生异常时，均可由于纤溶系统功能障碍，而产生出血倾向或血栓形成倾向。较常见的情况有：

### 1. 纤溶功能亢进引起的出血倾向

(1) 获得性纤溶功能亢进：①富含纤溶酶原激活物器官，如子宫、卵巢、前列腺、心、肺、脑等脏器大手术或严重损伤时，可释放大量纤溶酶原激活物，引起纤溶亢进。②某些恶性肿瘤（如白血病等）也可释放大量 tPA 入血，引起纤溶亢进。③肝脏功能的严重障碍，如肝硬化、肝癌、肝叶切除等，可因肝合成 PAI 减少及 tPA 灭活减少而引起纤溶亢进。④DIC 时可产生继发性纤溶亢进。⑤溶栓疗法时，溶栓药物等可引起纤溶亢进，甚至引起出血。

(2) 遗传性纤溶亢进：目前已发现存在先天性  $\alpha_2$  抗纤溶酶缺乏症和 PAI-1 缺乏症，并可出现出血倾向，但临床上甚为罕见。

2. 纤溶功能降低与血栓形成倾向 前已述及，影响血栓形成的因素颇多，其中纤溶功能低下与血栓病或血栓形成倾向明显相关。

(1) 遗传性原因所致纤溶功能低下主要有：① PAI-1 基因多态性改变：已证明，PAI-1 基因型中 4G/4G 可高水平表达 PAI-1，而 5G/5G 则低水平表达 PAI-1，4G/5G 则中等水平表达 PAI-1。其中 4G/4G 基因型认为与心肌梗死或血栓性疾病的发生有一定关系。②先天性 PLg 异常症：PLg 基因的突变可能与血栓形成倾向有关，患者血浆纤溶酶原活性 (PLg: A) 可降低。

(2) 获得性血浆纤溶活性降低：临床上常见于血栓前状态、动、静脉血栓形成性疾病、高脂血症、缺血性中风及口服避孕药等。这类患者的血浆中，往往有 tPA 降低及 PAI-1 增高等纤溶功能降低的变化，且这一变化被认为可能与血栓形成密切相关。但是，这类疾病的发病机制通常较为复杂，因此，此类患者的血栓形成与纤溶功能降低之间的关系等，还有待进一步研究确定。

总之，血栓性疾病的发生既与遗传因素有关，也与环境因素有关，是一种多因素疾病。其中血液的凝血因子、抗凝因子及纤溶因子的某些基因变异可能与血栓形成相关。表 12-1 是与血栓形成相关的先天性异常。

表 12-1 血栓形成相关的先天性异常

	AT-III 缺乏、异常症
抗凝因子低下	PC 缺乏、异常症    PS 缺乏、异常症 APC 抵抗 (肝素辅因子 II 缺乏、异常症)
	异常纤溶酶原血症    低纤溶酶原血症
纤溶功能低下	组织纤溶酶原激活物释放障碍 组织纤溶酶原激活物抑制物-1 增多症 异常纤维蛋白原血症    凝血酶原变异症
其 他	同型半胱氨酸尿症 富组氨酸糖蛋白缺乏症



### 第三节 血管、血细胞的异常

在机体的凝血与抗凝平衡过程中，除上述血液或组织细胞中的各种凝血、抗凝、纤溶等因子外，血管及各种血细胞也发挥了重要作用。特别是血管内皮细胞和血小板具有十分重要的作用，当其异常时，可发生凝血与抗凝血平衡紊乱。

#### 一、血管的异常

##### (一) 血管内皮细胞的抗凝作用

血管内皮细胞具有十分重要的功能。血管内皮细胞（VEC）除了是血液与组织间的屏障外，还主要参与以下功能：①产生各种生物活性物质。②调节凝血与抗凝功能。③调节纤溶系统功能。④调节血管紧张度。⑤参与炎症反应的调节。⑥维持微循环的功能等。

血管内皮细胞的结构和功能正常是调节机体凝血、抗凝和纤溶平衡的重要机制之一（图 12-3）。血管内皮细胞的这一作用主要体现在它的抗凝作用和促进纤溶作用方面。具体表现在：

1. 血管内皮细胞在正常时并不表达 TF。因此，不会使外源性凝血系统激活而启动凝血系统。此外，血管内皮细胞还可产生组织因子途径抑制物（TFPI），可防止局部产生的凝血扩大化。

2. 血管内皮细胞可产生  $\text{PGI}_2$ 、NO 及 ADP 酶等物质，这些物质具有扩张血管、抑制血小板的活化、聚集等作用，从而发挥抗凝功能。

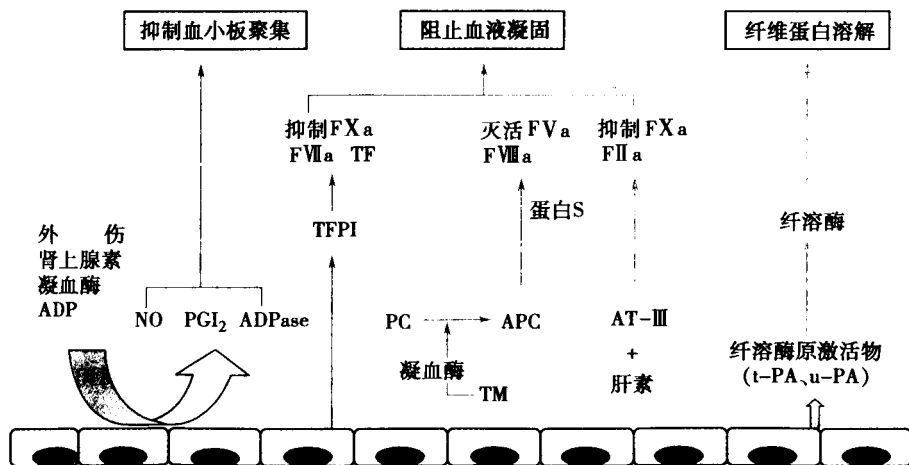
3. 血管内皮细胞可产生 tPA、uPA 等纤溶酶原激活物，促进纤溶过程。

4. 血管内皮细胞表面可表达 TM，通过 TM-PC 系统产生抗凝作用。

5. 血管内皮细胞表面可表达肝素样物质（硫酸乙酰肝素等）并与 AT-Ⅲ 结合产生抗凝作用。

6. 血管内皮细胞也可产生  $\alpha_2$  巨球蛋白等其他抗凝物质起抗凝作用。

血管内皮细胞结构一旦破坏，则上述抗凝作用发生障碍，表现出明显的促凝作用。



●图 12-3 血管内皮细胞的抗凝作用



## (二) 血管的异常

1. 血管内皮细胞的损伤 血管内皮细胞是与血液接触的细胞, 血液中的各种变化可直接刺激内皮细胞引起反应。这些刺激包括: ①机械的刺激: 压力、切应力、张力等。②生化刺激: 激素、细胞因子、PAF、可溶性黏附分子、增殖因子等。③免疫学刺激: 内毒素、补体、活化的白细胞、体内异物(如氧化变性的 LDL、糖化蛋白等)。

血管内皮细胞可产生 TF 和 TFPI、tPA、PAI-1、ADP 酶和  $\text{PGI}_2$  等物质。血管内皮细胞还存在 TM/PC、HS/AT-III 系统, 这使血管内皮细胞在调节维持凝血、抗凝和纤溶平衡中具有十分重要的作用, 并有明显的抗血栓形成作用。

当各种原因损伤血管内皮细胞后, 使其上述各种功能障碍, 使凝血、抗凝和纤溶功能平衡发生紊乱。导致明显的血栓形成倾向(见图 12-3)。

### 2. 血管壁结构的损伤

(1) 获得性血管损伤: 常见的获得性血管损伤主要是免疫性因素造成的。各种致敏原致敏机体后, 产生的超敏反应, 如 I 型超敏反应时, 通过肥大细胞、嗜碱性粒细胞等释放的组胺、5-HT、白三烯和激肽等物质可损伤血管。III 型超敏反应时, 抗原抗体复合物沉积于血管壁, 可通过激活补体等作用损伤血管壁。

此外, Vit C 缺乏时, 由于血管胶原合成障碍而导致出血。老年人因血管周围支持组织脆性增加, 也可出现出血性紫斑等。

(2) 先天性血管壁异常: 某些遗传因素可产生先天性的血管壁异常, 如遗传性出血性毛细血管扩张症。这是一种常染色体显性遗传病。该病小血管先天性缺乏弹力纤维和平滑肌, 因此, 小动脉、小静脉均由单层内皮细胞构成, 易产生自发性或轻微外伤后的反复出血。此外, 单纯性紫癜也是与遗传有关的血管性出血性疾病。

## 二、血细胞的异常

### (一) 血小板在凝血中的作用及其异常

1. 血小板在凝血中的作用 血小板直接参与凝血过程, 发挥重要的凝血作用。当外伤等原因导致血管内皮细胞损伤, 暴露出基底膜胶原后, 血小板膜上的糖蛋白 GPIb/IX 通过血管性假血友病因子 von Willebrand 因子(vWF)与胶原结合, 使血小板黏附。同时胶原作为血小板的激活剂使黏附的血小板激活。

除胶原外, 凝血酶、ADP、肾上腺素、 $\text{TXA}_2$ 、PAF 等也可作为血小板的激活剂与血小板表面的相应受体结合, 使血小板活化。不同激活剂激活血小板的途径可能不同。例如:  $\text{TXA}_2$ 、凝血酶等, 可通过 G 蛋白介导激活磷脂酶 C, 分解质膜中的磷脂酰肌醇——4, 5-二磷酸( $\text{PIP}_2$ ), 生成甘油二酯(DG)及三磷酸肌醇( $\text{IP}_3$ )。其中  $\text{IP}_3$  使内质网中贮存的  $\text{Ca}^{2+}$  释放, 通过钙调蛋白的作用使肌动球蛋白收缩。肌动球蛋白的收缩, 一方面, 可使血小板的形态发生变化, 如伸出伪足等。另一方面, 可引起血小板的释放反应。其中可释放致密颗粒中的 ADP、5-羟色胺等。 $\alpha$  颗粒中的纤维蛋白原、凝血酶敏感蛋白(thrombospondin)、纤维连接蛋白等黏附性蛋白, 并进一步激活血小板, 产生黏附作用。

在  $\text{IP}_3$  产生上述变化的同时, 血小板膜中的  $\text{PIP}_2$  被分解产生的 DG, 则可激活血小板中的蛋白激酶 C, 进一步使蛋白磷酸化, 调节血小板功能。

此外, 血小板激活也可使血小板的磷脂酶  $\text{A}_2$  激活, 可使血小板膜磷脂裂解产生花生四烯酸, 再经环加氧酶作用生成  $\text{PGG}_2/\text{H}_2$ , 进一步产生血栓素  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ )。  $\text{TXA}_2$  有较强的促进血小板聚集作用(图 12-4)。

总之, 凝血酶、胶原等作为激活剂, 与血小板膜相应受体结合后, 通过 G 蛋白介导



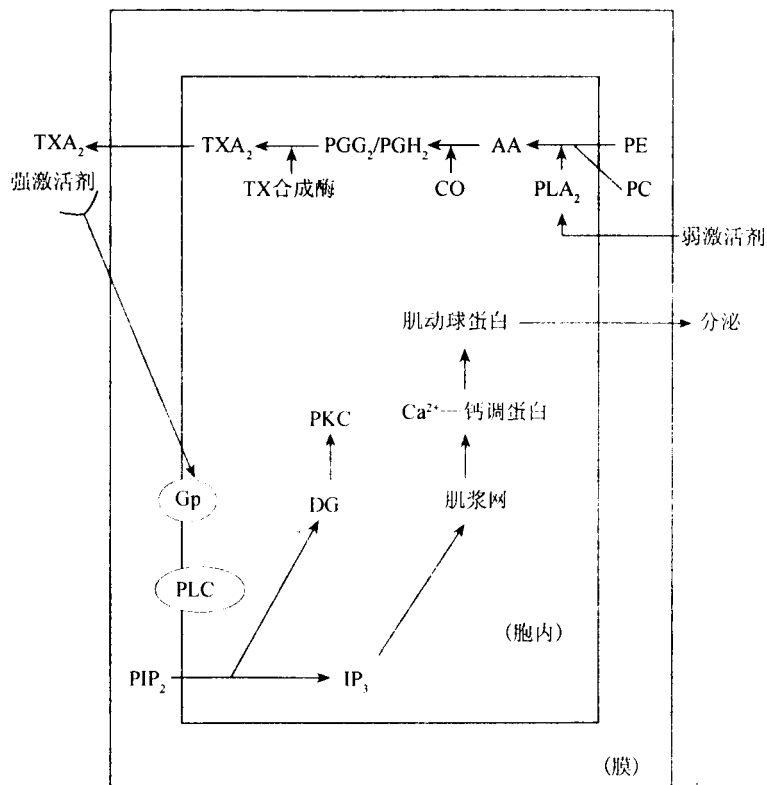
作用，血小板内产生第二信使（cAMP、IP<sub>3</sub>、DG 等）发挥生理效应，产生一系列变化。血小板的这些变化，也可通过某种迄今未知的机制将信号由内向外转导，使血小板膜糖蛋白 GP II b/III a 复合物激活。活化的 GP II b/III a 是血小板膜上的纤维蛋白原受体，纤维蛋白原为二聚体可与两个相邻的血小板膜上 GP II b/III a 相结合，产生“搭桥”作用，使血小板聚集。GP II b/III a 是黏附分子中的整合素家族中的一种，也可表示为  $\alpha$  II b $\beta$ ，是止血或血栓形成中具有重要作用的黏附分子之一。

GP II b/III a 在与纤维蛋白原结合后，进一步引起血小板结构变化，并表达“配体诱导的黏附部位”（ligand-induced binding sites, LIBS）产生某种由外向内的信号转导，导致血小板细胞骨架蛋白的再构筑，引起血小板的扁平及伸展和血小板聚集等。

血小板活化后，活化血小板表面出现磷脂酰丝氨酸或肌醇磷脂等带负电荷的磷脂质。凝血因子 VII、IX、X、凝血酶原等结构中均含有 Ca<sup>2+</sup> 结合氨基酸：Gla 并与 Ca<sup>2+</sup> 结合，通过带正电荷的 Ca<sup>2+</sup>，这些凝血因子与血小板表面带负电荷的磷脂结合，使这些凝血因子在血小板磷脂表面浓缩、局限、并被激活，从而产生大量凝血酶。进而形成纤维蛋白网，网罗其他血细胞形成凝血块。其中血小板有伪足伸入网中，借助于血小板中肌球蛋白的收缩，使凝血块回缩，逐渐形成较坚固血栓（见图 12-4）。

## 2. 血小板数量异常

（1）血小板减少：一般认为，血小板少于  $100 \times 10^9/L$ ，为血小板减少。血小板减少可引起出血倾向。血小板减少常见的原因有：①血小板生成障碍：常见于再生障碍性贫血、急性白血病、放疗、化疗后的骨髓抑制、巨幼细胞贫血及晚期骨髓纤维化等。②血小板破坏或消耗增多：常见于特发性血小板减少性紫癜，特发性血小板减少性紫癜时，血小板减少的原因可能与很多因素有关，如与感染细菌或病毒、免疫因素（部分患者可检测到抗血小板抗体等）、肝、脾功能异常等有关。此外，该病的发病可能还存在遗传因素，如 HLA-DRW<sub>3</sub> 及 HLA-DQW<sub>3</sub> 阳性与其密切相关。血小板破坏或消耗增多还见于系统性红斑狼疮、血栓性血小板减少性紫癜、新生儿血小板减少症及 DIC 等。③分布异常：常见于脾功能亢进，如肝硬化、Banti 综合征等；输入大量库存血或血浆等情况。



●图 12-4 血小板激活过程

PC: 磷脂酰胆碱 PE: 磷脂酰乙醇胺 PLA<sub>2</sub>: 磷脂酶 A<sub>2</sub> AA: 花生四烯酸  
PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub>: 前列腺素 G<sub>2</sub>/前列腺素 H<sub>2</sub> CO: 环加氧酶 TXA<sub>2</sub>: 血栓素 A<sub>2</sub>  
Gp: G 蛋白 PLC: 磷脂酶 C PIP<sub>2</sub>: 磷脂酰肌醇-4, 5-双磷酸 DG: 甘油二酯 IP<sub>3</sub>: 三磷酸肌醇 PKC: 蛋白激酶 C



(2) 血小板增多：通常认为，血小板超过  $400 \times 10^9/L$  为血小板增多。血小板增多的原因常见于原发性增多和继发性增多。原发性增多常见于骨髓增生性疾病，如慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、早期骨髓纤维化、原发性血小板增多症等。原发性血小板增多时，若伴有血小板功能缺陷可引起出血；若伴有血小板活化功能增强，则易发生血栓形成。血小板继发性增多常见于急性感染、溶血等，某些癌症病人也可有轻度增多。

3. 血小板功能的异常 血小板质的异常可引起血小板的活化、黏附、聚集和释放等功能缺陷。血小板的功能与血小板膜上的糖蛋白受体密切相关。实验证明，在不同的切应力作用下，参与血小板活化、黏附和聚集的膜蛋白和配体是不同的。例如：在低切应力作用下，参与血小板活化、黏附和聚集的膜蛋白及配体，以纤维蛋白原和 GP II b/III a 为主。而在高切应力作用下，则以 vWF、GP I b/IX 与 GP II b/III a 为主。此外，GP I a/II a 复合物可与胶原黏附。

血小板功能异常的原因有遗传性因素和获得性因素。

#### (1) 遗传性因素

1) GP I b-IX-V：它是由 GP I b $\alpha$ 、GP I b $\beta$ 、GP IX 和 GP V 组成。先天性缺乏 GP I b/IX，称 Bernard-Soulier 综合征（亦称巨大血小板综合征）。属于常染色体隐性遗传病。GP I b/IX 先天性缺乏时，由于血小板的功能异常可导致出血。

此外，GP I b/IX 的某些基因多态变化也可能与血栓形成倾向有关。有证据认为，若 GP I b $\alpha$  基因 3550 位点的 C 变为 T，则导致 GP I b $\alpha$  分子第 145 位的苏氨酸被蛋氨酸置换 (T145M)。这一变化被证明与冠心病的发生关系密切。

2) GP II b/III a ( $\alpha$  II b  $\beta_3$ )：是由  $\alpha$  II b 与  $\beta_3$  以 1:1 比例形成的  $Ca^{2+}$  依赖性复合物。GP II b/III a 先天性异常称 Glanzmann 血小板无力症 (Glanzmann thrombasthenia)。属常染色体隐性遗传病。由于患者血小板 GP II b/III a 缺乏，使血小板黏附和聚集功能均发生障碍。因此，该患者幼儿时起即可呈现出以皮肤、黏膜出血为主的出血倾向。

3) GP I a/II a 异常：GP I a/II a 是胶原受体，在血小板表面密度较低。有报道认为，也有变异，可影响与胶原相互作用。

(2) 获得性因素：获得性血小板功能降低常见于尿毒症、肝硬变、骨髓增生性疾病、急性白血病及服用抗血小板药物和低（无）纤维蛋白原血症等。获得性血小板功能增强常见于血栓前状态、血栓性疾病、糖尿病、妊高征、口服避孕药、妊娠晚期、高脂血症和人工心瓣膜移植术等。

#### (二) 白细胞异常

各种病因引起白细胞增多时，可使毛细血管血流受阻，导致微循环障碍，可诱发微血栓。白细胞激活后可释放溶酶体酶，其中弹性蛋白酶、胶原酶可损伤血管基底膜和基质等。激活的白细胞可通过自分泌和（或）旁分泌产生很多炎性细胞因子，如 TNF 和 IL-1 等，可使内皮细胞、单核细胞等释放大量组织因子，启动凝血系统。此外，一些炎症介质还可使血管通透性增高、液体外渗、血液浓缩，也有利于血栓形成。

此外，白细胞的异常有时也可引起出血倾向，如急性白血病早期 40% 患者可有出血倾向。其原因主要与该病引起的小血小板减少及释放大量纤溶酶原激活物等有关。

#### (三) 红细胞异常

红细胞数量的增多如真性红细胞增多症等，可使血液黏滞度增高，同时红细胞释放 ADP 增多，促进血小板的聚集和血栓形成。红细胞的大量破坏（如溶血）也可发生 DIC。



## 第四节 弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 是临床常见的病理过程。其基本特点是: 由于某些致病因子的作用, 凝血因子和血小板被激活, 大量促凝物质入血, 使凝血酶增加, 进而微循环中形成广泛的微血栓。大量微血栓的形成消耗了大量凝血因子和血小板, 同时引起继发性纤维蛋白溶解功能增强, 导致患者出现明显的出血、休克、器官功能障碍和溶血性贫血等临床表现。在临床上 DIC 是一种危重的综合征。

### 一、弥散性血管内凝血的常见原因和发病机制

#### (一) 弥散性血管内凝血常见的原因

引起 DIC 的原因很多, 最常见的是感染性疾病, 约占 31%~43%, 其中包括细菌、病毒等感染和败血症等。其次为恶性肿瘤, 约占 24%~34%。产科意外也较常见, 约占 4%~12%。大手术和创伤约占 1%~5%。此外, 还有很多其他疾病也可引起 DIC。疾病过程中并发的缺氧、酸中毒以及相继激活的纤溶系统、激肽系统、补体系统等也可促进 DIC 的发生、发展。DIC 常见的病因见表 12-2。

表 12-2 DIC 常见病因

类型	疾病
感染性疾病	革兰氏阴性或阳性菌感染、败血症等; 病毒性肝炎、流行性出血热、病毒性心肌炎等
肿瘤性疾病	胰腺癌、结肠癌、食管癌、胆囊癌、肝癌、胃癌、白血病、前列腺癌、肾癌、膀胱癌、绒毛膜上皮癌、卵巢癌、子宫颈癌、恶性葡萄胎等
妇产科疾病	流产、妊娠中毒症、子痫及先兆子痫、胎盘早期剥离、羊水栓塞、子宫破裂、宫内死胎、腹腔妊娠、剖宫产手术等
创伤及手术	严重软组织创伤、挤压伤综合征、大面积烧伤、前列腺、肝、脑、肺、胰腺等脏器大手术、器官移植术等

#### (二) 弥散性血管内凝血的发生机制

弥散性血管内凝血的发病机制和临床表现比较复杂。虽然引起 DIC 的原因很多, 但其主要发生机制通常为: 组织因子的释放、血管内皮细胞损伤及凝血、抗凝功能失调、血细胞的破坏和血小板激活以及某些促凝物质入血等。

1. 组织因子释放, 外源性凝血系统激活, 启动凝血系统 严重的创伤、烧伤、大手术、产科意外等导致的组织损伤; 肿瘤组织的坏死; 白血病放、化疗后所致的白血病细胞的大量破坏等情况下, 可释放大量组织因子入血。TF 与 FVII/VIIa 结合成 VIIa-TF 复合物, 激活外源性凝血系统, 凝血系统被启动, 同时 FVIIa 激活 FIX 和 FX, 产生的凝血酶又可反馈激活 FIX、FX、FXI、FXII 等, 扩大凝血反应, 促进 DIC 的发生。

2. 血管内皮细胞损伤, 凝血、抗凝调控失调 缺氧、酸中毒、抗原-抗体复合物、严重感染、内毒素等原因, 均可损伤血管内皮细胞, 血管内皮细胞受损可产生如下作用: ①损伤的血管内皮细胞可释放 TF, 启动凝血系统, 使促凝作用增强。②血管内皮细胞的抗凝作用降低。主要表现在: TM/PC 和 HS/AT-III 系统功能降低及产生的 TFPI 减少。③血管内皮细胞产生 t-PA 减少, 而 PAI-1 产生增多, 使纤溶活性降低。④血管内皮细胞损伤使 NO、PGI<sub>2</sub>、ADP 酶等产生减少。这不但使抑制血小板黏附、聚集的功能降低, 而且







例如：严重的感染是临床上引起 DIC 最常见的原因。严重感染时，引起 DIC 的机制可能与下列因素有关：①内毒素及严重感染时产生的  $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}$  等细胞因子作用于内皮细胞可使 TF 表达增加；而同时又可使内皮细胞上的 TM、HS 的表达明显减少（可减少到正常的 50% 左右），这样一来，血管内皮细胞表面的原抗凝状态变为促凝状态。②内毒素可损伤血管内皮细胞，暴露胶原，使血小板黏附、活化、聚集。同时释放的 ADP、 $\text{TXA}_2$  等血小板激活剂，进一步促进血小板的活化、聚集，从而促进微血栓的形成。此外，内毒素也可通过激活 PAF，促进血小板的活化、聚集。③严重感染时释放的细胞因子可激活白细胞，激活的白细胞可释放蛋白酶和活性氧等炎症介质，损伤血管内皮细胞，并使其抗凝功能降低。④产生的细胞因子可使血管内皮细胞产生 tPA 减少，而 PAI-1 产生增多。使生成血栓的溶解障碍，也与微血栓的形成有关。

总之，严重感染时，由于机体凝血功能增强，抗凝及纤溶功能不足，血小板、白细胞激活等，使凝血与抗凝功能平衡紊乱，促进微血栓的形成，导致 DIC 的发生、发展。

## 二、影响弥散性血管内凝血发生发展的因素

### （一）单核吞噬细胞系统功能受损

单核吞噬细胞系统具有吞噬功能，可吞噬、清除血液中的凝血酶、纤维蛋白原及其他促凝物质；也可清除纤溶酶、FDP 及内毒素等。当这一功能严重障碍或由于大量吞噬了其他物质，如坏死组织、细菌等使其功能受“封闭”时，则可促进 DIC 发生。如：全身性 Shwartzman 反应时，由于第一次注入小剂量内毒素，使单核吞噬细胞系统功能“封闭”；而当第二次注入内毒素时则易引起 DIC。

### （二）肝功能严重障碍

主要的抗凝物质，如：蛋白 C、AT-III 以及纤溶酶原等均在肝脏合成。 $\text{FIXa}$ 、 $\text{FXa}$ 、 $\text{FXIa}$  等凝血因子也在肝脏灭活。当肝脏功能严重障碍时，可使凝血、抗凝、纤溶平衡紊乱。

病毒、某些药物等，既可损害肝细胞，引起肝功能障碍，也可激活凝血因子，促进 DIC 的发生。此外，肝细胞大量坏死，可释放大量组织因子等，启动凝血系统，促进 DIC 的发生。

### （三）血液高凝状态

妊娠三周开始，孕妇血液中血小板及凝血因子（I、II、V、VII、IX、X、XII 等）逐渐增多；而 AT-III、t-PA、u-PA 则降低；胎盘产生的纤溶酶原激活物抑制物增多。随着妊娠时间的增加，血液渐趋高凝状态，妊娠末期最明显。故当产科意外（胎盘早期剥离、宫内死胎、羊水栓塞等）时，易发生 DIC。

酸中毒所致的血液高凝状态，是促进 DIC 发生发展的重要原因之一。一方面，酸中毒可损伤血管内皮细胞，启动凝血系统，引起 DIC 的发生。另一方面，由于血液 pH 降低，使凝血因子的酶活性升高；而肝素的抗凝活性减弱；并促进血小板的聚集，这些均可使血液处于高凝状态，促进 DIC 的发生发展。

### （四）微循环障碍

休克等原因导致微循环严重障碍时，血液淤滞，甚至呈“泥化”淤滞。此时，红细胞发生聚集。血小板也发生黏附、聚集。微循环障碍所致的缺血、缺氧，可导致酸中毒及内皮损伤等，这也有利于 DIC 的发生发展。

巨大血管瘤时，由于微血管中血流缓慢，甚至出现涡流，以及伴有的内皮细胞损伤等



可促进 DIC 的发生发展。

低血容量时, 由于肝、肾血液灌流减少, 使其清除凝血及纤溶产物功能降低, 也可促进 DIC 的发生发展。

除上述各种诱因外, 临床上不适当地应用纤溶抑制剂 (如 6-氨基己酸) 等药物, 过度抑制了纤溶系统, 导致血液黏度增高等也可促进 DIC 的发生发展。

### 三、弥散性血管内凝血的分期和分型

#### (一) 分期

根据 DIC 的病理生理特点和发展过程, 典型的 DIC 可分为如下三期:

1. 高凝期 由于各种病因导致凝血系统被激活, 可使凝血酶产生增多, 血液中凝血酶含量增高, 微循环中可形成大量微血栓。此时主要表现为血液的高凝状态。

2. 消耗性低凝期 大量凝血酶的产生和微血栓的形成, 使凝血因子和血小板大量被消耗而减少; 同时, 也发生继发性纤溶系统激活, 这可使血液处于低凝状态。消耗性低凝期患者可有明显的出血表现。

3. 继发性纤溶亢进期 DIC 时产生的大量凝血酶及 F<sub>XIIa</sub> 等激活了纤溶系统, 产生大量纤溶酶。进而又有 FDP 的形成, 使纤溶和抗凝作用增强, 故此期出血表现十分明显。

#### (二) 分型

##### 1. 按 DIC 的病程轻重分型

(1) 急性型 当 DIC 病因作用迅速而强烈时, 通常表现为急性型。其特点是 DIC 可在数小时或 1~2 天内发病。临床表现明显, 常以休克和出血为主, 病情迅速恶化。分期不明显。实验室检查明显异常。常见于: 严重感染, 特别是革兰氏阴性菌引起的败血症休克、异型输血、严重创伤、急性移植排斥反应等。

(2) 慢性型 特点是病程长, 由于此时机体有一定的代偿能力, 且单核吞噬细胞系统功能较健全, 使临床表现较轻, 不明显。这给诊断带来一定困难, 常以某器官功能不全为主要表现。此型 DIC 有时仅有实验室检查异常, 尸检病理检查时始被发现。一定条件下可转为急性型。常见于: 恶性肿瘤、胶原病、慢性溶血性贫血等。

(3) 亚急性型 特点是在数天内逐渐形成 DIC, 其临床表现常介于急性与慢性之间。常见病因有: 恶性肿瘤转移、宫内死胎等。

2. 按 DIC 的病理生理特点分型 DIC 发生、发展过程中, 一方面凝血因子和血小板被消耗; 另一方面, 肝脏合成凝血因子及骨髓生成血小板的能力也都相应增强, 以代偿其消耗。根据凝血物质的消耗与代偿情况可将 DIC 分为: 代偿型、过度代偿型及失代偿型。

(1) 失代偿型 此型特点是凝血因子和血小板的消耗超过生成。实验室检查可见血小板和纤维蛋白原等凝血因子明显减少。患者常有明显的出血和休克等。常见于急性型 DIC。

(2) 代偿型 特点是凝血因子和血小板的消耗与代偿之间基本上保持平衡。实验室检查常无明显异常。临床表现不明显或仅有轻度出血和血栓形成症状, 易被忽视, 也可转为失代偿型。常见于轻度 DIC。

(3) 过度代偿型 此型患者机体代偿功能较好, 凝血因子和血小板代偿性生成迅速, 甚至超过其消耗。可出现纤维蛋白原等凝血因子暂时性升高, 出血及栓塞症状不明显。常见于慢性 DIC 或恢复期 DIC。病因的作用性质及强度变化时也可转为失代偿型 DIC。

此外, 有时 DIC 主要发生于病变局部, 被称为局部型 DIC。如: 静脉瘤、动脉瘤、心脏室壁瘤、人造血管、体外循环、器官移植后的排斥反应等情况下, 常在病变局部有凝



血过程的激活，主要产生局限于某一器官的多发性微血栓症，但实际上全身仍有轻度的血管内凝血存在。因此，严格地说，是全身性 DIC 的一种局部表现。

#### 四、弥散性血管内凝血的功能代谢变化

DIC 的临床表现复杂、可多种多样。但主要的表现是以出血和微血管中微血栓形成最为突出。

##### (一) 出血

出血常为 DIC 患者最初的表现。可有多部位出血倾向，如皮肤瘀斑、紫癜；呕血、黑便；咯血、血尿、牙龈出血、鼻出血及阴道出血等。出血程度不一，严重者可同时多部位大量出血；轻者可只有伤口或注射部位渗血不止等。导致出血的机制可能与下列因素有关。

① 凝血物质被消耗而减少 在 DIC 的发生、发展过程中，大量血小板和凝血因子被消耗，虽然肝脏和骨髓可代偿性产生增多，但若其消耗过多，代偿不足，则使血液中纤维蛋白原、凝血酶原、FV、FVIII、FX 等凝血因子及血小板明显减少，使凝血过程障碍，导致出血。

② 纤溶系统激活 凝血过程中产生的凝血酶可激活凝血系统。此外，血液中 FXII 激活为 FXIIa 时，也可激活激肽系统，产生激肽释放酶，激肽释放酶可激活了纤溶系统。富含纤溶酶原激活物器官，如子宫、前列腺、肺等，当其微血管内形成大量微血栓，导致缺血、缺氧、变性坏死时，可释放大量纤溶酶原激活物，激活纤溶系统。

应激时，交感—肾上腺髓质系统兴奋，肾上腺素等可促进血管内皮细胞合成、释放纤溶酶原激活物增多。

缺氧等原因使血管内皮细胞损伤时，也可使内皮细胞释放纤溶酶原激活物增多，从而激活纤溶系统，导致大量纤溶酶生成。

纤溶酶是活性较强的蛋白酶，除可使纤维蛋白降解外，尚可水解凝血因子，如：FV、FVIII、凝血酶、FXII 等，使凝血功能障碍，引起出血。因此，纤溶系统激活是导致 DIC 出血的重要机制之一。

③ FDP 的形成 在凝血过程中，凝血酶分解纤维蛋白原，形成稳定的纤维蛋白多聚体，亦称交联纤维蛋白 (Fbn)。纤溶系统激活后，产生的纤溶酶既可分解纤维蛋白 (Fbn) 也可分解纤维蛋白原 (Fbg)。若纤溶酶分解 Fbg，可裂解出纤维肽 A (FPA) 和纤维肽 B (FPB)，余下为 X 片段。纤溶酶将 X 片段继续分解为 D 片段和 Y 片段。Y 片段可继续分解为 D 片段和 E 片段。但是，如果纤维蛋白原先经凝血酶作用，转变为纤维蛋白 (Fbn)，而后纤溶酶再分解 Fbn，则可使其分解为 X'、Y'、D、E' 及各种二聚体、多聚体等片段。

纤溶酶水解 Fbg 及 Fbn 产生的各种片段，统称为纤维蛋白原降解产物 (FgDP 或 fibrinogen degradation products, FDP)。这些片段有明显的抗凝作用，如：X、Y、D 片段均可妨碍纤维蛋白单体聚合。Y、E 片段有抗凝血酶作用。此外，多数碎片可与血小板膜结合，降低血小板的黏附、聚集、释放等功能。因此，FDP 的形成可使患者出血倾向进一步加重。

各种 FDP 片段的检查在 DIC 的诊断中具有重要的意义。其中主要有“3P”试验和 D-二聚体的检查。

④ 3P 试验 即血浆鱼精蛋白副凝试验 (plasma protamine paracoagulation test) 其原理是：将鱼精蛋白加入患者血浆后，可与 FDP 结合，使血浆中原与 FDP 结合的纤维蛋白单体分离并彼此聚合而凝固。这种不需酶的作用而形成纤维蛋白的现象称为副凝试验。DIC

患者往往呈阳性反应,但晚期有时也可呈阴性。

2. D-二聚体检查 D-二聚体(D-dimer, DD)是纤溶酶分解纤维蛋白(Fbn)的产物。目前认为是DIC诊断的重要指标之一。

虽然纤溶酶既可降解纤维蛋白又可降解纤维蛋白原,但一般情况下,Fbn比Fbg更易被纤溶酶降解。因此,DIC时血中FDP的增加,在临床上通常说明血中产生大量的Fbn。前已述及,只有当纤维蛋白原首先被凝血酶分解产生纤维蛋白多聚体,然后纤溶酶再分解纤维蛋白多聚体,最后才能生成D-二聚体。换言之,只有在继发性纤溶亢进时,血液中才会出现D-二聚体。因此,D-二聚体是反映继发性纤溶亢进的重要指标。原发性纤溶亢进时,如富含纤溶酶原激活物的器官(子宫、卵巢、前列腺等)因手术、损伤等原因导致纤溶亢进时,血中FDP增高,但D-二聚体并不增高。

D-二聚体除用于DIC的诊断外,还用于血栓性疾病,如急性心肌梗死溶栓疗法的监测。溶栓药物(t-PA、尿激酶、链激酶等)使血栓迅速溶解,D-二聚体明显增高。如溶栓药物已获疗效,则D-二聚体升高后很快下降,如升高后维持在高水平,则提示药物用量不足。

应注意的是大量胸水、腹水,大血肿时,胸水、腹水、血肿中的Fbn分解产物也可入血,使血中D-二聚体增多。肺栓塞、心肌梗死、动、静脉血栓症及部分口服避孕药者也可见轻度升高。相反,若过度纤溶亢进时,由于D-二聚体可进一步分解为小分子物质,此时D-二聚体的测定值可能比实际含量低。

## (二) 器官功能障碍

DIC时,由于各种原因所致凝血系统被激活,全身微血管内大量微血栓形成,微循环障碍可导致缺血性器官功能障碍。尸检时常可见微血管内存在微血栓,典型的微血栓为纤维蛋白性血栓,但亦可为血小板血栓。这些微血栓既可在局部形成,亦可来自别处。但有时或因继发性纤溶激活,使血栓溶解;或可能尚未形成等原因,患者虽有典型DIC临床表现,而病理检查却未见阻塞性微血栓。

微血管中微血栓形成主要是阻塞局部的微循环,造成缺血,局灶性坏死。严重或持续时间较长可导致受累脏器功能衰竭。

累及脏器不同,可有不同的临床表现。如发生在肾脏则可累及入球小动脉或肾毛细血管,严重时,可导致双侧肾皮质坏死及急性肾衰竭。出现少尿、蛋白尿、血尿等。如为肺,可出现呼吸困难、肺出血,导致呼吸衰竭等。肝脏受累可出现黄疸、肝功能衰竭等。消化系统则可出现呕吐、腹泻、消化道出血。累及肾上腺时可引起皮质出血性坏死,导致沃-弗综合征(Waterhouse-Friderichsen syndrome)。累及垂体发生坏死,可致席汉综合征(Sheehan's syndrome)。神经系统受累可出现神志模糊、嗜睡、昏迷、惊厥等非特异性症状。这可能与微血管阻塞、蛛网膜下腔、脑皮质、脑干等出血有关。

总之,由于DIC发生的范围、病程及严重程度等不同,轻者可影响个别器官的部分功能;重者可累及一个以上器官的功能衰竭,即多器官功能衰竭,甚至死亡。

## (三) 休克

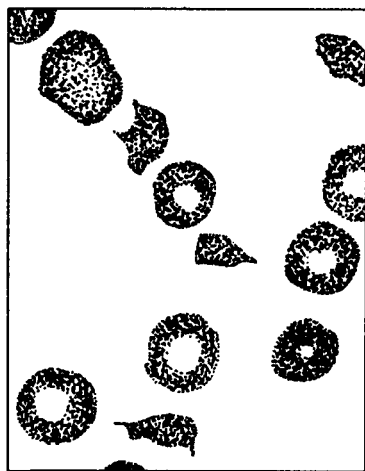
急性DIC时常伴有休克。DIC和休克可互为因果,形成恶性循环。一般情况下,DIC导致休克的原因与下列因素有关:①由于微血管内大量微血栓形成,阻塞微循环,使回心血量明显减少。②广泛出血可使血容量减少。③受累心肌损伤,使心输出量减少。④凝血因子XII的激活,可相继激活激肽系统、补体系统和纤溶系统,产生一些血管活性物质,如激肽、补体成分(C3a、C5a)。C3a、C5a可使嗜碱性粒细胞和肥大细胞释放组胺等,激肽、组胺均可使微血管平滑肌舒张,通透性增高,使外周阻力降低,回心血量减少。⑤FDP的某些成分可增强组胺、激肽的作用,促进微血管的舒张。这些因素均可使全身微循环障碍,促进休克的发生、发展。



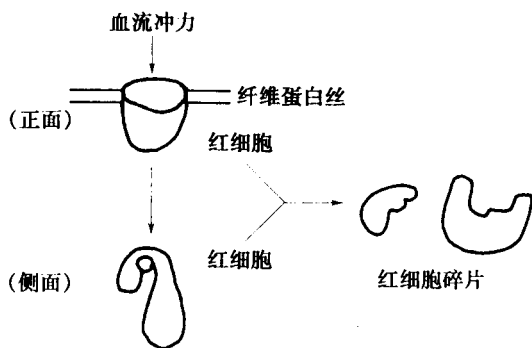
#### (四) 贫血

DIC 病人可伴有一种特殊类型的贫血，即微血管病性溶血性贫血（microangiopathic hemolytic anemia）。该贫血属溶血性贫血，其特征是：外周血涂片中可见一些特殊的形态各异的变形红细胞，称为裂体细胞（schistocyte）。外形呈盔形、星形、新月形等，统称为红细胞碎片。由于该碎片脆性高，易发生溶血。

DIC 是产生这些碎片的主要原因，这是因为在凝血反应的早期，纤维蛋白丝在微血管腔内形成细网，当血流中的红细胞流过网孔时，可黏着、滞留或挂在纤维蛋白丝上。由于血流不断冲击，可引起红细胞破裂。当微血流通道受阻时，红细胞还可从微血管内皮细胞间的裂隙被“挤压”出血管外，也可使红细胞扭曲、变形、破碎。除机械作用外，某些 DIC 的病因（如内毒素等）也有可能使红细胞变形性降低，使其容易破碎。但是，某些 DIC 患者也可以见不到裂体细胞（图 12-6、图 12-7）。



● 图 12-6 微血管病性溶血性贫血  
血片中的裂体细胞



● 图 12-7 红细胞碎片的形成机制

### 五、弥散性血管内凝血防治的病理生理基础

1. 防治原发病 积极治疗原发病可预防和去除引起 DIC 的病因，这是防治 DIC 的根本措施。如及时有效地控制住严重的感染病灶，对 DIC 的预防和治疗具有非常重要的作用。某些轻度 DIC，如去除病因则可迅速恢复。

2. 改善微循环 疏通被微血栓阻塞的微循环，增加其灌流量等，在防治 DIC 的发生、发展中具有重要作用。通常采取扩充血容量、解除血管痉挛等措施。此外，也有人应用阿司匹林、双嘧达莫等抗血小板药，稳定血小板膜、减少 TXA<sub>2</sub> 的生成，对抗血小板的黏附和聚集，对改善微循环也取得一定的效果。

3. 建立新的凝血纤溶间的动态平衡 在 DIC 的高凝期和消耗性低凝期，常用肝素抗凝。有人认为，同时应用 AT-III 可增强肝素抗凝作用。但 DIC 后期伴有继发性纤溶亢进时要慎用或不用。在 DIC 恢复期可酌情输新鲜全血，或补充凝血因子、血小板等。

(张海鹏)



## 参考文献

1. 金惠铭. 微循环与休克. 上海: 上海医科大学出版社, 1993, 93-109.
2. Esmon CT. Thrombomodulin as a model of molecular mechanisms that modulate protease specificity and function at the vessel surface. *FASEB J*, 1995, 9 (10): 946-955.
3. Samis JA, Ramsey GD, Walker JB, et al. Proteolytic processing of human coagulation factor IX by plasmin. *Blood*, 2000, 95 (3): 943-951.
4. Arthur C. Guyton, John E. Textbook of Medical Physiology, 11th ed. Philadelphia, Saunders, 2005, 457-468.
5. Carol M. Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. 7th ed. Lippincott Williams &Wilkins, 2005, 279-321.

# 第十三章 心功能不全

心脏的泵功能包括舒张期充盈和收缩期射血两个方面，心室前负荷（preload）、心室后负荷（afterload）、心肌收缩性（myocardial contractility）和心率（heart rate）是影响心排出量（cardiac output）的基本因素。生理条件下，心脏的泵血量能够适应机体不同水平的代谢需求，表现为心输出量可随机体代谢率的升高而增加，称为心力储备（cardiac reserve）。在各种致病因素作用下，心脏的舒缩功能发生障碍，使心排出量绝对或相对减少，即血泵功能降低，以致不能满足组织代谢需求的病理生理过程或综合征称为心力衰竭（heart failure）。

心功能不全（cardiac insufficiency）包括心脏泵血功能受损但处于完全代偿阶段直至失代偿的全过程，而心力衰竭则是指心功能不全的失代偿阶段，患者有心排出量减少和肺循环或体循环淤血的症状和体征，两者在本质上是相同的，只是在程度上有所区别，在临床实践中两者往往通用。随着对心血管疾病治疗方法的改进和人口寿命的延长，心力衰竭的患病率逐年增加，特别是在 60 岁以上的人群中心力衰竭的患病率明显升高。在美国每年约有 40 万新增加的心力衰竭患者，65 岁以上的老年人口中有 6%~10% 受到心力衰竭的困扰。我国近年的调查结果表明，恶性肿瘤、脑血管病、心脏病已为城镇居民的前三位死因。据世界卫生组织预测，至 2020 年以心力衰竭及脑卒中为代表的心、脑血管病将成为全球第一位的致死和致残原因，心力衰竭的防治已成为关系人口健康的重要公共卫生问题。

## 第一节 心功能不全的病因与诱因

### 一、心功能不全的病因

心功能不全是多种心血管疾病发展到终末阶段的共同结果（common end point），其发生主要是通过心肌受损或心脏负荷过重两个始动环节而使心脏的泵血功能降低（表 13-1）。

表 13-1 常见心力衰竭的病因

心肌舒缩功能障碍		心脏负荷过重	
心肌损害	心肌代谢障碍	容量负荷过重	压力负荷过重
心肌梗死	缺血	瓣膜关闭不全	高血压
心肌炎	缺氧	室间隔缺损	主动脉缩窄
心肌病	维生素 B <sub>1</sub> 缺乏	严重贫血	主动脉瓣狭窄
心肌纤维化		甲状腺功能亢进	肺动脉高压
药物毒性		动-静脉瘘	肺源性心脏病

#### （一）心肌舒缩功能障碍

因心肌本身的结构性或代谢性损害引起受累心肌舒缩性能降低，称为心肌衰竭（myocardial failure）。例如，在心肌梗死、心肌炎和心肌病时，心肌细胞出现变性、坏死及组织纤维化等形态结构改变，导致心肌舒缩性能降低。而心肌缺血、缺氧和严重的维生素 B<sub>1</sub> 缺乏等首先引起心肌能量代谢障碍，久之亦合并有结构异常，导致心脏泵血能力降低。某

些药物和酒精亦可以损害心肌的代谢和结构，抑制心肌舒缩功能。

## (二) 心脏负荷过重

心脏的前负荷是指心脏收缩前所承受的负荷，相当于心室舒张末期容量，又称容量负荷 (volume load)。后负荷是指心室射血所要克服的阻力，即心脏收缩时所承受的阻力负荷，又称压力负荷 (pressure load)。心室长期工作负荷过重，心肌发生适应性改变，以承受增高的工作负荷，维持相对正常的心输出量，但这种长期的适应性代偿最终会导致心肌舒缩功能降低。

1. 容量负荷过重 左心室容量负荷过重主要见于二尖瓣或主动脉瓣关闭不全；右心室容量负荷过重主要见于室间隔缺损、三尖瓣或肺动脉瓣关闭不全。严重贫血、甲状腺功能亢进及动-静脉瘘等高动力循环状态时，左、右心室容量负荷都增加。

2. 压力负荷过重 左心室压力负荷过重主要见于高血压、主动脉缩窄、主动脉瓣狭窄等；右室压力负荷过重主要见于肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄和肺源性心脏病。血黏度明显增加时，左、右心室压力负荷都有所增加。

目前在发达国家，冠心病引起的心力衰竭已占心力衰竭总数的 50%~70%，人口老龄化以及急性心肌梗死后尽早再灌注干预使存活患者的数量增加，但心力衰竭的人数也明显增加。我国在 20 世纪 80 年代前，瓣膜性疾病是引起心力衰竭的第一位原因。当前，冠心病和高血压已成为引起心力衰竭的主要因素。

## 二、心功能不全的诱因

据统计，临床上 90% 以上心力衰竭的发生都是在心功能不全基本病因的基础上由某些因素诱发的。概括而言，凡是能增加心脏负担，使心肌耗氧量增加和（或）供血供氧减少的因素皆可能成为心力衰竭的诱因。常见的心力衰竭诱因有：

### (一) 感染

各种感染是心力衰竭最常见的诱因，如心内膜感染、泌尿道感染，特别是呼吸道感染。感染诱发心力衰竭的机制主要有：①发热时交感神经兴奋，代谢率升高增加心肌耗氧量；②心率加快使心脏舒张期缩短，心肌供血供氧减少；③致病微生物及其产物可以直接损伤心肌；④如果合并呼吸道病变，如支气管痉挛、黏膜充血、水肿等，使肺循环阻力增大，右心室负荷加重。

### (二) 水、电解质代谢和酸碱平衡紊乱

1. 过量、过快输液可使血容量增加，加重心脏前负荷而诱发心力衰竭，对于老年患者及原有心功能损伤者应特别注意。

2. 高钾血症和低钾血症易引起心肌兴奋性、传导性、自律性的改变，导致心律失常而诱发心力衰竭。

3. 酸中毒主要是通过干扰心肌钙离子转运而抑制心肌的收缩性。

### (三) 心律失常

心律失常尤其是快速型心律失常，如室上性心动过速、心房颤动、心房扑动等可诱发和加重心力衰竭。因为心率增快可使心肌耗氧量增加；亦可使舒张期缩短，一方面减少冠脉供血，另一方面引起心室充盈不足，心排出量降低。此外，快速型心律失常引起的房、室收缩不协调，也可因心排出量下降而诱发心力衰竭。缓慢型心律失常，如高度房室传导阻滞等，当每搏心输出量的增加不能弥补心率减少造成的心排出量降低时可诱发心力衰竭的发生。





(四) 妊娠与分娩

妊娠与分娩可诱发心力衰竭，尤其是在心力储备降低的妇女。这是因为：①妊娠期血容量增加，至临产期可比妊娠前增加 20%以上，且血浆容量增加超过红细胞数量的增加，因此易出现稀释性贫血及心脏负荷加重；②妊娠特别是分娩时疼痛、精神紧张，使交感-肾上腺髓质系统兴奋，心率增快，一方面使心肌耗氧量增加。另一方面，造成冠脉供血不足，导致心肌缺氧；③外周小血管收缩，循环阻力升高，心脏压力负荷增大。

除上述常见的心力衰竭诱因外，劳累、气温变化、情绪波动、洋地黄中毒、外伤与手术等均可加重心脏负荷，诱发心力衰竭。

第二节 心力衰竭的分类

按照心肌受损的部位、发生速度、病变程度和舒缩特性，心力衰竭有多种分类方法。

一、按心力衰竭的发生部位分类

1. 左心衰竭 (left heart failure) 常见于冠心病、高血压病、主动脉(瓣)狭窄及关闭不全等(表 13-2)。由于左心室充盈和射血功能障碍，导致左室泵血功能下降，继之左心房压力增高，血液由肺静脉回流到左心受阻。在心排出量下降的同时，以肺循环淤血、肺水肿为特征。

2. 右心衰竭 (right heart failure) 常见于肺部疾患引起肺微循环阻力增加，如缺氧引起肺小血管收缩和慢性阻塞性肺疾病；也可见于肺大血管阻力增加，如肺动脉狭窄、肺动脉高压及某些先天性心脏病(如法洛四联症和房室间隔缺损)。由于右心室负荷过重，不能将体循环回流的血液充分输送至肺循环，临床上以体循环淤血、静脉压升高，下肢甚至全身性水肿为特征。

表 13-2 按心力衰竭的部位分类及常见病因

左心衰竭	右心衰竭	全心衰竭
左室心肌梗死	右室心肌梗死	左心衰竭合并右心衰竭
高血压病	肺动脉高压	心肌病
瓣膜性疾病(主动脉瓣狭窄和关闭不全、二尖瓣关闭不全)	瓣膜性疾病(二尖瓣狭窄)	心肌炎
心肌病	慢性阻塞性肺疾病	贫血
心肌炎	肺栓塞	动-静脉瘘
细菌性心内膜炎	肺动脉狭窄	

3. 全心衰竭 (whole heart failure) 左、右心室同时或先后发生衰竭，称为全心衰竭。可见于病变同时侵犯左、右心室，如心肌炎、心肌病等；亦可以由一侧心力衰竭波及另一侧演变而来。例如，左心衰竭导致肺循环阻力增加，久之发生右心衰竭。

## 二、按心肌收缩与舒张功能障碍分类

1. 收缩性心力衰竭 (systolic heart failure) 指因心肌收缩功能障碍而致泵血量减少而引起的心力衰竭, 临床标志是左室射血分数减少, 常见于冠心病和心肌病等。

2. 舒张性心力衰竭 (diastolic heart failure) 是指在心室收缩功能正常的情况下, 心室松弛性和顺应性减低, 使左心室舒张和充盈能力减弱, 需充盈压高于正常水平才能使心室达到正常的充盈量, 患者也可出现肺循环或体循环瘀血的临床综合征。近年来, 舒张性心力衰竭日益受到关注, 常见于高血压伴左室肥厚、肥厚型心肌病、主动脉瓣狭窄、缩窄性心包炎等。

在心功能不全的早期, 患者的心脏受损可能以单纯的收缩或舒张功能减退为主。当心脏损伤发展到一定阶段, 心肌收缩和舒张功能障碍常同时并存。例如, 高血压性心脏病早期可以只有心室充盈量减少, 但随着心肌的代谢、功能和结构改变, 最终会发展成收缩和舒张功能障碍。

## 三、按心输出量的高低分类

1. 低排出量性心力衰竭 (low output heart failure) 患者的心排出量低于正常群体的平均水平, 常见于冠心病、高血压病、心脏瓣膜性疾病及心肌炎等引起的心力衰竭。

2. 高排出量性心力衰竭 (high output heart failure) 主要见于严重贫血、妊娠、甲状腺功能亢进症、动-静脉瘘及维生素 B<sub>1</sub> 缺乏症等。上述疾病时因血容量扩大或循环速度加快, 静脉回流增加, 心脏过度充盈, 代偿阶段其心排出量明显高于正常, 处于高动力循环状态。由于心脏容量负荷长期过重, 供氧相对不足, 能量消耗过多。一旦发展至心力衰竭, 心排出量较心力衰竭前 (代偿阶段) 有所下降, 不能满足上述病因造成的机体高水平代谢的需求, 但患者的心排出量仍高于或不低于正常群体的平均水平, 故称为高排出量性心力衰竭。

此外, 按心力衰竭发生的速度, 又可分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭。临床上亦常按心力衰竭的严重程度进行分类。当心功能不全特别是慢性心功能不全时, 由于钠、水潴留和血容量增加, 患者出现心腔扩大, 静脉淤血及组织水肿的表现, 称为充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF)。

## 第三节 心功能不全时机体的代谢

生理条件下, 心排出量可以随着机体代谢需要的升高而增加, 这主要是通过对心率、心室前后负荷和心肌收缩性的调控实现的。心脏泵血功能受损时, 心排出量减少可以通过多种信息传递途径, 引起内源性神经-体液调节机制的改变。近年来的研究已经表明, 神经-体液调节机制激活是心功能减退时调节心内与心外代偿与适应的基本机制, 但也是导致心力衰竭发生与发展的关键途径。

### 一、神经-体液调节机制激活

在初始的心肌损伤以后, 患者循环血或组织中去甲肾上腺素、血管紧张素 II (Ang II)、



醛固酮、内皮素、肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 等含量增加或活性升高。这些神经-体液因子的增加早期有一定的代偿意义,可引起心脏本身以及心外组织器官的一系列代偿适应性变化,其中既有迅速启动的功能性代偿,又有缓慢持久的结构性代偿。在心功能不全的最初阶段,这些适应性变化对于维持心脏泵血功能、血流动力学稳态及重要器官的血流灌注起着十分重要的作用。但是,随着时间的推移,神经-体液调节机制失衡的有害作用也逐渐显现出来,Ang II 等长期、慢性激活又是加重心肌损伤,促使心脏泵血功能降低及心力衰竭进展的基础。在神经-体液调节机制中,最为重要的是交感-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的激活。

### (一) 交感神经系统激活

心功能不全时,心输出量减少可以激活交感神经,血浆儿茶酚胺浓度明显升高。在短期内,交感神经兴奋不但可使心肌收缩性增强、心率增快,心排出量增加,调节心脏本身的泵血功能;而且通过对外周血管的调节在血流动力学稳态中起着极为重要的支持作用。例如,腹腔内脏等阻力血管收缩有助于维持动脉血压,保证重要器官的血流灌注。但长期过度地激活交感神经,外周血管阻力增加会加重心脏后负荷,内脏器官供血不足会引起其代谢、功能和结构改变。此时,交感神经激活的负面效应将成为使心力衰竭恶化的重要因素。

### (二) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活

心排出量减少可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统。Ang II 增加可以通过其强大的缩血管作用及与去甲肾上腺素的协同作用,对血流动力学稳态产生明显影响。Ang II 还可直接促进心肌和非心肌细胞肥大或增殖,是致心室重塑的主要因子。近年来的研究发现,醛固酮增加除可促进远端小管和集合管上皮细胞对钠水的重吸收,引起水钠潴留外,还可以作用于心脏成纤维细胞,促进胶原合成和心室重塑,也是促进心力衰竭不断发展的体液因子。

此外,心功能不全还会激活心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 的释放;激活肿瘤坏死因子等炎性介质的释放;引起内皮素和一氧化氮等血管活性物质的改变,这些因素都在不同程度上参与了心功能不全的代偿以及失代偿。

在神经-体液机制的调控下,机体对心功能降低的代偿反应可以分为心脏本身的代偿和心外代偿两部分。

## 二、心脏本身的代偿反应

心脏本身的代偿形式包括心率加快、心脏紧张源性扩张、心肌收缩性增强和心室重塑。其中,心率加快、心脏紧张源性扩张和心肌收缩性增强属于功能性调整,可以在短时间内被动员起来;而心室重塑是伴有明显形态结构变化的综合性代偿,是心脏在长期负荷过重时的主要代偿方式。

### (一) 心率加快

心率加快是一种快速代偿反应,贯穿于心功能不全发生和发展的全过程。心率加快的机制主要是:①由于心排出量减少,对主动脉弓和颈动脉窦压力感受器的刺激减弱,经窦神经传到中枢的抑制性冲动减少,引起心率加快;②心脏泵血减少使心腔内剩余血量增加,心室舒张末期容积和压力升高,可刺激右心房和腔静脉容量感受器,经迷走神经传入纤维至中枢,使迷走神经抑制,交感神经兴奋;③如果合并缺氧,可以刺激主动脉体和颈动脉体化学感受器,反射性兴奋引起心率加快。

心排出量是每搏输出量与心率的乘积,在一定的范围内,心率加快可提高心排出量,并可提高舒张压,有利于冠脉的血液灌注,对维持动脉血压,保证重要器官的血流供应有

积极意义。但是, 心率加快的代偿作用也有一定的局限性, 其原因是: ①心率加快, 心肌耗氧量增加; ②心率过快 (成人 $>180$ 次/min), 由于心脏舒张期明显缩短, 不但影响冠脉灌流量, 使心肌缺血、缺氧加重, 而且可引起心室充盈时间明显缩短, 充盈量减少, 心排出量反而降低。

## (二) 心脏紧张源性扩张

静脉回心血量可以在一定程度上调控心肌的收缩能力。根据 Frank-Starling 定律, 肌节长度在  $1.7\sim 2.2\mu\text{m}$  的范围内, 心肌收缩能力随心脏前负荷 (心肌纤维初长度) 的增加而增加。左心室舒张末期压在  $0\sim 6\text{mmHg}$  的范围内, 肌小节长度约为  $1.7\sim 1.9\mu\text{m}$ 。随着左心室舒张末期充盈量增加, 肌节长度增长, 心肌收缩力逐渐增大。当肌节长度达到  $2.2\mu\text{m}$  时, 粗、细肌丝处于最佳重叠状态, 形成有效横桥 (cross-bridge) 的数目最多, 产生的收缩力最大, 这个肌节长度称为最适长度 ( $L_{\text{max}}$ )。当心脏收缩功能受损时, 心脏本身会发生快速的、应急性的调节反应。由于每搏输出量降低, 使心室舒张末期容积增加, 前负荷增加导致心肌纤维初长度增大 (肌节长度不超过  $2.2\mu\text{m}$ ), 此时心肌收缩力增强, 代偿性增加每搏输出量, 这种伴有心肌收缩力增强的心腔扩大称为心脏紧张源性扩张, 有利于将心室内过多的血液及时泵出。但心脏紧张源性扩张的代偿能力也是有限的, 当前负荷过大, 舒张末期容积或压力过高时, 心室扩张使肌节长度超过  $2.2\mu\text{m}$ , 有效横桥的数目减少, 心肌收缩力反而下降, 每搏输出量减少。当肌节长度达到  $3.6\mu\text{m}$  时, 粗、细肌丝不能重叠而丧失收缩能力。

应当注意的是, 通过增加前负荷而增强心肌收缩力是急性心力衰竭时的一种重要代偿方式。慢性心力衰竭时, 心室扩张如在一定限度内可增加心肌收缩力。但长期容量负荷过重引起的心力衰竭以及扩张型心肌病主要是引起肌节过度拉长, 使心腔明显扩大。这种心肌过度拉长并伴有心肌收缩力减弱的心腔扩大称为肌源性扩张, 其已失去增加心肌收缩力的代偿意义。此外, 过度的心室扩张还会增加心肌耗氧量, 加重心肌损伤。

## (三) 心肌收缩性增强

心肌收缩性是指不依赖于心脏前负荷与后负荷变化的心肌本身的收缩特性, 通常用容积收缩期单位时间内左心室内压上升的最大速率 (maximal rate of increase in left ventricular pressure,  $+dp/dt_{\text{max}}$ ) 来表示。心肌收缩性主要受神经-体液因素的调节, 如交感神经、儿茶酚胺、电解质 (特别是  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{K}^{+}$ ) 及某些药物均可通过改变心肌收缩性来调节心肌收缩的强度和速度。心功能受损时, 由于交感-肾上腺髓质系统兴奋, 儿茶酚胺增加, 通过激活  $\beta$ -肾上腺素受体, 增加胞浆 cAMP 浓度, 激活蛋白激酶 A, 使肌膜钙通道蛋白磷酸化, 导致心肌兴奋后胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高而发挥正性变力作用。在心功能损害的急性期, 心肌收缩性增强对于维持心排出量和血流动力学稳态是十分必要的适应机制。当慢性心力衰竭时, 心肌  $\beta$ -肾上腺素受体减敏, 血浆中虽存在大量儿茶酚胺, 但正性变力作用的效果显著减弱。

## (四) 心室重塑

心脏由心肌细胞、非心肌细胞 (包括成纤维细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等) 及细胞外基质 (extracellular matrix) 组成。心室重塑 (ventricular remodeling) 是心室在长期容量和压力负荷增加时, 通过改变心室的结构、代谢和功能而发生的慢性代偿适应性反应。近年的研究资料表明, 心脏的结构性适应不仅有量的增加, 即心肌肥大 (myocardial hypertrophy), 还伴随着质的变化, 即细胞表型 (phenotype) 改变。除心肌细胞外, 非心肌细胞及细胞外基质也会发生明显的变化。

1. 心肌细胞重塑 (myocardial remodeling) 心肌细胞重塑包括心肌肥大和心肌细胞



表型的改变。

(1) 心肌肥大：心肌肥大在细胞水平是指心肌细胞体积增大，即细胞的直径增宽，长度增加；在组织水平表现为心室质（重）量增加。临床上常可用各种无创性方法检测心室壁厚度，因此心肌肥大又称为心室肥厚（ventricular hypertrophy）。虽然大多数学者认为，哺乳类动物于出生后不久，心肌细胞即丧失了有丝分裂能力而成为终末分化细胞。但心肌肥大达到一定程度（成人心脏重量超过 500g）时，心肌细胞亦可有数量的增多。

心肌肥大可由多种原因引起。当部分心肌细胞丧失时，残余心肌可以发生反应性心肌肥大（reactive hypertrophy）；长期负荷过重可引起超负荷性心肌肥大（overloading hypertrophy），按照超负荷原因和心肌反应形式的不同又可将超负荷性心肌肥大分为：

1) 向心性肥大（concentric hypertrophy）：心脏在长期过度的压力负荷作用下，收缩期室壁张力持续增加，心肌肌节呈并联性增生，心肌细胞增粗。其特征是心室壁显著增厚而心腔容积正常甚或减小，使室壁厚度与心腔半径之比增大，常见于高血压性心脏病及主动脉瓣狭窄。

2) 离心性肥大（eccentric hypertrophy）：心脏在长期过度的容量负荷作用下，舒张期室壁张力持续增加，心肌肌节呈串联性增生，心肌细胞增长，心腔容积增大；而心腔增大又使收缩期室壁应力增大，进而刺激肌节并联性增生，使室壁有所增厚。离心性肥大的特征是心腔容积显著增大与室壁轻度增厚并存，室壁厚度与心腔半径之比基本保持正常，常见于二尖瓣或主动脉瓣关闭不全。

无论是向心性肥大还是离心性肥大都是对室壁应力增加产生的适应性变化，是慢性心功能不全时极为重要的代偿方式。心肌肥大时，室壁增厚，可通过降低心室壁张力而减少心肌的耗氧量，有助于减轻心脏负担。另外，心肌肥大时单位重量心肌的舒缩性是降低的，但由于整个心脏的重量增加，所以心脏总的收缩力是增加的，有助于维持心排出量，使心脏在较长一段时间内能满足组织对心排出量的需求而不致发生心力衰竭。但是，心肌肥大的代偿作用也是有一定限度的。过度肥大心肌可发生不同程度的缺血、缺氧、能量代谢障碍和心肌舒缩能力减弱等，使心功能由代偿转变为失代偿。

(2) 心肌细胞表型（myocyte phenotype）改变：即由于所合成的蛋白质的种类变化所致的心肌细胞“质”的改变。在引起心肌肥大的机械信号和化学信号刺激下，可使在成年心肌细胞处于静止状态的胎儿期基因被激活，如心房钠尿肽基因、 $\beta$ -肌球蛋白重链（ $\beta$ -myosin heavy chain,  $\beta$ -MHC）基因等，合成胎儿型蛋白质增加；或是某些功能基因的表达受到抑制，发生同工型蛋白之间的转换，引起细胞表型改变。转型的心肌细胞可以通过分泌细胞因子（cytokines）和局部激素（local hormones）的变化，进一步促进细胞生长、增殖、凋亡及表型改变，从而使细胞器（包括细胞膜、线粒体、肌浆网、肌原纤维及细胞骨架）发生了在蛋白质分子水平的变化。

2. 非心肌细胞及细胞外基质的变化 细胞外基质是存在于细胞间隙、肌束之间及血管周围的结构糖蛋白、蛋白多糖及糖胺聚糖的总称，其中最主要的是 I 和 III 型胶原纤维。I 型胶原是与心肌束平行排列的粗大胶原纤维的主要成分，III 型胶原则形成了较细的纤维网状结构。胶原网络与细胞膜上的结合蛋白质连接，维系了心肌细胞的有序排列，为心肌提供了高强度的抗牵拉能力，同时又将心肌收缩和舒张时伴随的张力变化传递至心肌的各个部分。胶原纤维的量和成分是决定心肌伸展及回弹性能（僵硬度）的重要因素。

许多促使心肌肥大的因素如血管紧张素 II、去甲肾上腺素和醛固酮等都会促进非心肌细胞活化或增殖，分泌大量不同类型的胶原及细胞外基质，同时又合成降解胶原的间质胶原酶、明胶酶等，通过对胶原合成与降解的调控，使胶原网络结构的生物化学组成（如 I 型



与Ⅲ型胶原的比值)和空间结构都发生了改变,发生心肌间质的增生与重塑。一般而言,重塑早期Ⅲ型胶原增多较明显,这有利肥大心肌肌束组合的重新排列及心室的结构性扩张。在重塑后期以Ⅰ型胶原增加为主,它的增加可提高心肌的抗张强度,防止在室壁应力过高的情况下心肌细胞侧向滑动造成室壁变薄和心腔扩大。但是,不适当的非心肌细胞增殖及基质重塑(如Ⅰ型/Ⅲ型胶原的比值增大),一方面会降低室壁的顺应性而使僵硬程度相应增加,影响心脏舒张功能。另一方面冠状动脉周围的纤维增生和管壁增厚,使冠状循环的储备能力和供血量降低。同时心肌间质的增生与重塑还会影响心肌细胞之间的信息传递和舒缩的协调性,影响心肌细胞的血氧供应,促进心肌的凋亡和纤维化。

### 三、心脏以外的代偿

心功能减退时,除心脏本身发生功能和结构的代偿外,机体还会启动心外的多种代偿机制,以适应心排出量的降低。

#### (一) 增加血容量

慢性心功能不全时的主要代偿方式之一是增加血容量,进而使静脉回流及心输出量增加。血容量增加的机制有:①交感神经兴奋。心功能不全时,心排出量和有效循环血量减少,引起交感神经兴奋,引起肾血流量下降,使近端小管重吸收钠水增多,血容量增加;②肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活。促进远端小管和集合管对水钠的重吸收;③抗利尿激素(ADH)释放增多。随着钠的重吸收增加,ADH的分泌和释放也增加,加上肝脏对ADH的灭活减少,使血浆ADH水平增高,促进远端小管和集合管对水的重吸收;④抑制钠水重吸收的激素减少:PGE<sub>2</sub>和心房钠尿肽可促进钠水的排出,心力衰竭时PGE<sub>2</sub>和心房钠尿肽的合成、分泌减少,促进钠水潴留。一定范围内的血容量增加可提高心排出量和组织灌流量,但长期过度的血容量增加可加重心脏负荷、使心排出量下降而加重心力衰竭。

#### (二) 血液重新分布

心功能不全时,交感-肾上腺髓质系统兴奋,使外周血管选择性收缩,引起全身血流重新分布,主要表现为皮肤、肾与内脏器官的血流量减少,其中以肾脏血流减少最显著,而心、脑血流量不变或略增加。这样既能防止血压下降,又能保证重要器官的血流量。但是,若外周器官长期供血不足,亦可导致该脏器功能减退。另外,外周血管长期收缩,也会导致心脏后负荷增大而使心输出量减少。

#### (三) 红细胞增多

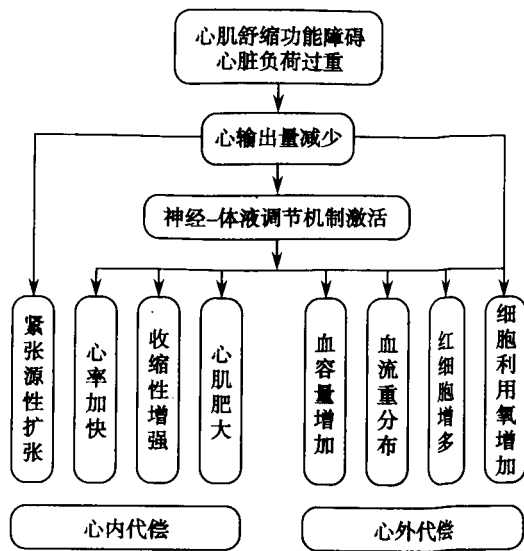
心功能不全时,体循环淤血和血流速度减慢可引起循环性缺氧,肺淤血和肺水肿又可引起乏氧性缺氧。缺氧刺激肾间质细胞分泌促红细胞生成素(erythropoietin)增加,后者促进骨髓造血功能,使红细胞和血红蛋白生成增多,以提高血液携氧的能力,改善机体缺氧。但红细胞过多又可使血液黏度增大,加重心脏后负荷。

#### (四) 组织利用氧的能力增加

心功能不全时,低灌注导致周围组织的供氧减少,组织细胞可发生一系列代谢、功能与结构的改变。例如,慢性缺氧时细胞线粒体数量增多,表面积增大,细胞色素氧化酶活性增强等,这些变化可改善细胞的内呼吸功能;细胞内磷酸果糖激酶活性增强可以使细胞从糖酵解中获得能量的补充;肌肉中的肌红蛋白含量增多,可改善肌肉组织对氧的储存和利用。通过组织细胞自身代谢、功能与结构的调整,使细胞利用氧的能力增强,以克服供氧不足带来的不利影响。



综上所述,心功能不全时,在神经-体液调节机制的调节下,机体可以动员心脏本身和心脏以外的多种代偿机制进行代偿(图 13-1),并且这种代偿贯穿于心功能不全的全过程。一般而言,在心脏泵血功能受损的急性期,神经-体液调节机制激活,通过加快心率、增加心肌收缩性、增加外周阻力、维持血压和器官血流灌注。同时迅速启动心室重塑,随着代偿性心肌肥大,心功能维持于相对正常的水平。但心室重塑仍在缓慢而隐匿地进行着,其副作用日益明显,终将导致心力衰竭,进入心功能不全失代偿期。心功能不全时机体的代偿至关重要,它决定着心力衰竭是否发生,以及发病的快慢和程度。严重心功能受损时,如急性大面积心肌梗死、严重心肌炎、急性心包填塞时,由于起病急,心肌受损严重,机体来不及充分动员代偿机制,患者常在短时间内陷入严重的心力衰竭状态。相反,对于起病缓慢的慢性心功能受损,如高血压病和心脏瓣膜疾病等,机体可充分调动各种适应性代偿调节机制,患者在发生心力衰竭之前往往可经历数月、数年甚至更长的代偿期。



●图 13-1 心功能不全时机体的代偿

## 第四节 心力衰竭的发生机制

心力衰竭的发生机制较复杂,迄今尚未完全阐明。目前认为,心力衰竭的发生发展是多种机制共同作用的结果。不同原因所致的心力衰竭以及心力衰竭发展的不同阶段参与作用的机制不同,但是,神经-体液调节失衡在其中起着关键作用,而心室重塑是心力衰竭发生与发展的分子基础,最终的结果是导致心肌舒缩功能障碍。

### 一、正常心肌舒缩的分子基础

心肌组织由许多心肌细胞相互联结而成。心肌细胞内有成束的肌原纤维,沿心肌细胞纵轴平行。肌原纤维由多个肌节(sarcomere)连接而成,心肌收缩与舒张的实质是肌节的缩短与伸长。

#### 1. 肌节的构造

肌节是心肌舒缩的基本单位,主要由粗、细肌丝组成。粗肌丝(相当于肌节的暗带区)的主要成分是肌球蛋白(myosin),分子量约 500 000,全长约 150nm,由杆状的尾部、能弯曲的颈部和粗大的头部三部分构成。头部具有 ATP 酶活性,可分解 ATP,提供肌丝滑动所需要的能量。头部也含有与肌动蛋白之间形成横桥(cross-bridge)的位点,在粗细肌丝之间的滑行中起重要作用。细肌丝(相当于肌节的明带区)的主要成分是肌动蛋白(actin),分子量 47 000,呈球形,互相串联成双螺旋的细长纤维。肌动蛋白上有特殊的位点,可与肌球蛋白形成可逆结合。肌动蛋白和肌球蛋白是心肌舒缩活动的物质基础,称为收缩蛋白。

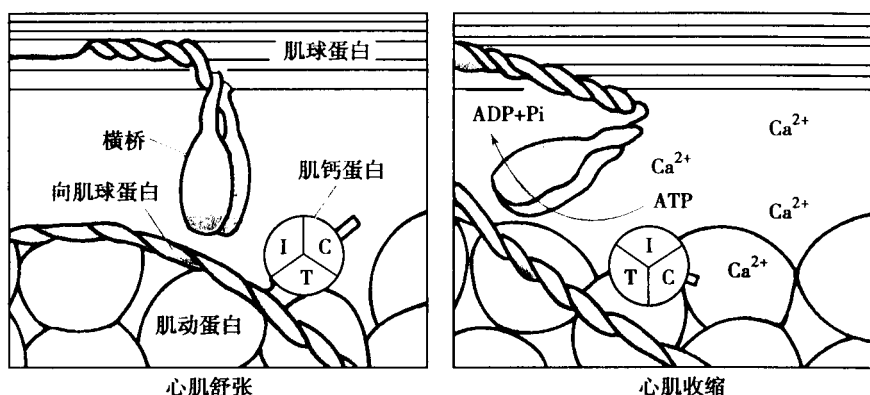


## (二) 调节蛋白

主要由细肌丝上的向肌球蛋白（tropomyosin）和肌钙蛋白（troponin）组成。向肌球蛋白呈杆状，含有两条多肽链，头尾串联并形成螺旋状细长纤维嵌在肌动蛋白双螺旋的沟槽内。肌钙蛋白由向肌球蛋白亚单位（TnT），钙结合亚单位（TnC）和抑制亚单位（TnI）构成一个复合体。调节蛋白本身没有收缩作用，主要通过肌钙蛋白与  $\text{Ca}^{2+}$  的可逆性结合改变向肌球蛋白的位置，从而调节粗、细肌丝的结合与分离。

## (三) 心肌的兴奋-收缩耦联

当心肌细胞兴奋时，细胞膜电位的变化可以激活细胞膜上的 L 型钙通道开放，细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  顺浓度梯度进入细胞，进一步激活肌浆网内储存的  $\text{Ca}^{2+}$  释放，使胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度迅速升高。胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  和肌钙蛋白结合，改变向肌球蛋白的位置，从而暴露肌动蛋白上肌球蛋白的作用点，使肌球蛋白头部与肌动蛋白结合形成横桥。胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高可激活肌球蛋白头部的  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶，水解 ATP 释放能量，引发心肌收缩，完成由化学能向机械



● 图 13-2 心肌舒缩的分子生物学基础

能的转化，形成一次兴奋-收缩耦联。在此过程中， $\text{Ca}^{2+}$  为兴奋-收缩耦联活动中的重要调节物质，ATP 则为粗、细肌丝的滑动提供能量。

## (四) 心肌的舒张

当心肌细胞复极化时，大部分  $\text{Ca}^{2+}$  由肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 摄取并储存在肌浆网，小部分由细胞膜钠-钙交换蛋白和细胞膜  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 转运至细胞外，使胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度迅速降低， $\text{Ca}^{2+}$  与肌钙蛋白解离，肌动蛋白的作用位点又被掩盖，横桥解除，心肌舒张（图 13-2）。

## 二、心肌收缩功能降低

心肌收缩能力降低是造成心脏泵血功能减退的主要原因，可以由心肌收缩相关的蛋白改变、心肌能量代谢障碍和心肌兴奋-收缩耦联障碍分别或共同引起（图 13-3）。

### (一) 心肌收缩相关的蛋白改变

心肌梗死和心室重塑等各种急慢性原因都可以引起的心肌收缩相关的蛋白改变，造成原发性心肌收缩功能降低。

1. 心肌细胞数量减少 多种心肌损害（如心肌梗死、心肌炎及心肌病等）可导致心肌细胞变性、萎缩，严重者因心肌细胞死亡而使有效收缩的心肌细胞数量减少。心肌细胞死





亡可分为坏死 (necrosis) 与凋亡 (apoptosis) 两种形式。

(1) 心肌细胞坏死：当心肌细胞受到严重的缺血、缺氧、致病微生物（细菌和病毒）感染、中毒（锑、阿霉素）等损伤性因素作用后，由于溶酶体破裂，大量溶酶体酶特别是蛋白水解酶释放，引起细胞成分自溶，心肌细胞发生坏死，与收缩功能相关的蛋白质也被破坏，心肌收缩性严重受损。在临床上，引起心肌细胞坏死最常见的原因是急性心肌梗死。一般而言，当梗死面积达左心室面积的 23% 时便可发生急性心力衰竭。

(2) 心肌细胞凋亡：实验研究发现，在心肌缺血的中心区以细胞坏死为主，而在缺血边缘区可以观察到许多心肌细胞凋亡。现在，已经在多种心力衰竭的动物模型及心力衰竭患者（如急性心肌梗死、扩张型心肌病）的心脏中都证实有细胞凋亡的现象存在，而且凋亡是造成老年心脏心肌细胞数减少的主要原因。在代偿期，细胞凋亡可以导致心肌肥厚与后负荷不匹配，使室壁应力增大并进一步刺激重塑与凋亡。在衰竭期，心肌细胞凋亡及坏死又可导致室壁变薄，心室进行性扩大。心力衰竭时细胞凋亡的机制可能涉及细胞应激-生长-凋亡失衡，也可能是促凋亡-抑凋亡失衡的结果。干预心肌凋亡已成为心力衰竭治疗的重要目标之一。

2. 心肌结构改变 在细胞水平，心肌肥大的初期，细胞内线粒体数目增多、体积增大，肌原纤维增多、细胞核增大，组织结构基本正常。但心肌过度肥大时，尤其是增粗时，肌丝（与线粒体相比）不呈比例增加，肌节不规则叠加，加上显著增大的细胞核对邻近肌节的挤压，导致肌原纤维排列紊乱。细胞骨架中的微管密度增加使心肌细胞内肌丝滑行阻力增大，心肌收缩性降低。在组织水平，心肌结构改变主要表现为：①伴有胚胎基因再表达的病理性心肌细胞肥大；②部分心肌细胞凋亡，被视为是心功能不全从代偿走向失代偿的转折点；③细胞外基质过度纤维化及降解失衡，胶原含量增加，使间质与心肌比值增大，发生纤维化。这种细胞死亡、肥大与萎缩并存以及纤维化等所造成的心脏的不均一性(heterogeneity) 构成心肌收缩力降低及心律失常的结构基础。

3. 心室扩张 心力衰竭是一个渐进的过程，衰竭时的心室扩张与代偿期的心腔扩大和心室肥厚不同，此时的心腔扩大而室壁变薄，是心肌衰竭的突出表现之一。而且左心室几何结构会发生改变，横径增加使心脏呈球状。造成衰竭心脏心室扩张的机制是：①心肌细胞数减少；②细胞骨架改变引起肌丝重排，心肌细胞体积不变而长度增大；③室壁应力增大，胶原降解增强，导致心肌细胞之间发生侧滑与错位。心室扩张使乳头肌不能锚定二尖瓣或（和）瓣环扩大，可造成功能性二尖瓣返流，导致心室收缩功能进一步降低。血流动力学紊乱进一步加重并参加心室重塑的进展。

## （二）心肌能量代谢障碍

心肌细胞利用脂肪酸、葡萄糖等物质，经线粒体有氧氧化产生能量，并以 ATP 和磷酸肌酸的形式贮存，其中只有 ATP 能被直接利用。心肌的能量代谢过程包括能量的产生、储存和利用三个阶段。其中任何环节发生障碍，都可导致心肌收缩性减弱。

1. 能量生成障碍 心肌在供血、供氧正常的情况下，可利用多种能源物质氧化产生 ATP。此时，冠状动静脉血氧含量差可达 14ml/dl，这意味着要使心肌进一步提高对血液中氧的摄取量是相当困难的。因此要保证心肌的能量供应，就必须保证心肌有充分的血液供应。冠心病引起的心肌缺血是造成心肌能量生成不足的最常见原因，休克、严重贫血等也可以减少心肌的供血供氧，引起心肌能量生成障碍。过度肥大的心肌内线粒体含量相对不足，而且肥大心肌的线粒体氧化磷酸化水平降低。心肌肥大时，毛细血管的数量增加不足，这些均导致肥大心肌产能减少。在常温下，心肌缺血 15min，ATP 含量降到对照水平的 35%，缺血 40min，ATP 含量进一步下降到对照水平的 10% 以下。此外，VitB<sub>1</sub> 缺乏引起的丙酮酸氧化脱羧障碍，也使心肌细胞有氧氧化障碍，导致 ATP 生成不足。



2. 能量储备减少 心肌能量以 ATP 和磷酸肌酸 (creatine phosphate, CP) 的形式储存, 肌酸分子量小且在心肌内的浓度比 ADP 大 100 倍, 在磷酸肌酸激酶 (creatine phosphate kinase) 催化下, 肌酸与 ATP 之间发生高能磷酸键转移而生成磷酸肌酸, 迅速将线粒体中产生的高能磷酸键以贮存形式转移至胞浆。心肌肥大初期, 细胞内磷酸肌酸与 ATP 含量可在正常范围, 随着心肌肥大的发展, 产能减少而耗能增加, 尤其是磷酸肌酸激酶同工型发生转换, 导致磷酸肌酸激酶活性降低, 使储能形式的磷酸肌酸含量减少。

3. 能量利用障碍 心肌对能量的利用是指把 ATP 储存的化学能转化成为心肌收缩的机械做功的过程。这一化学能与机械能之间的转变, 是通过位于肌球蛋白头部  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶水解 ATP 实现的。因此,  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性是决定心肌收缩速率的内在因素, 即其酶活性是决定心肌细胞对 ATP 进行有效利用的物质基础。人、大鼠心脏表达的肌球蛋白重链 (myosin heavy chain, MHC) 有两种同工型, MHC- $\alpha$  及 MHC- $\beta$ , 分别由相应的基因编码。肌球蛋白有两条重链, 三种组合决定了其 ATP 酶的同工型:  $V_1$  ( $\alpha\alpha$ ) 活性最高,  $V_3$  ( $\beta\beta$ ) 活性最低,  $V_2$  ( $\alpha\beta$ ) 居中。大鼠负荷过重所致的心肌肥大由于 MHC- $\beta$  表达增强, MHC- $\alpha$  表达减弱, ATP 酶同工型由  $V_1$  占优势转向  $V_3$  占优势, 活性降低, 心肌收缩速率减慢, 同时收缩单位的耗氧量也减少。这被认为是一种减少能耗的适应性机制。然而人与大鼠恰好相反, 正常成人心中室肌中 MHC- $\beta$  占 90% (成年大鼠仅占 10%)。因此, 虽然在人的衰竭心室肌中也观察到 MHC- $\alpha$  减少, 甚至测不出来, 但  $V_1$  向  $V_3$  转换的机制显然不足以解释人类衰竭心肌 ATP 酶活性的降低。随着心肌活检及心脏移植的开展, 初步研究表明, 人类衰竭心肌所检测到的  $\text{Ca}^{2+}$ - $\text{Mg}^{2+}$ -ATP 酶活性降低, 主要与心肌调节蛋白改变有关。如肌球蛋白轻链-1 (myosin light chain-1, MLC-1) 的胎儿型同工型增多; 肌钙蛋白 T 亚单位的胎儿型同工型 (TnT4) 增多等, 使肥大心肌肌球蛋白头部的 ATP 酶活性降低, 利用 ATP 供能障碍, 心肌收缩性降低。

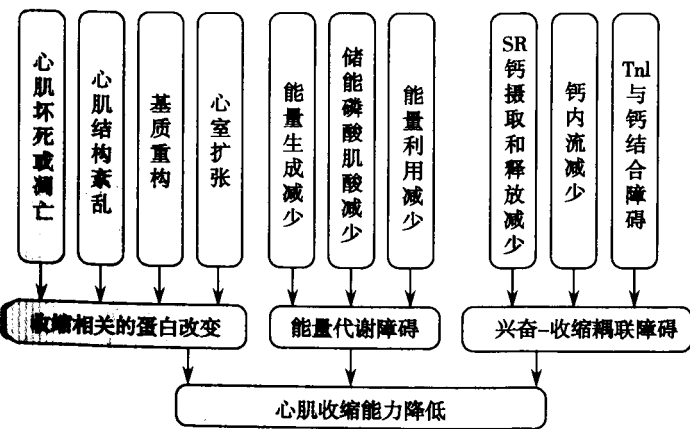
### (三) 心肌兴奋-收缩耦联障碍

心肌的兴奋是电活动, 而收缩是机械活动,  $\text{Ca}^{2+}$  在把兴奋的电信号转化为收缩的机械活动中发挥了极为重要的中介作用。任何影响心肌对  $\text{Ca}^{2+}$  转运和分布的因素都会影响钙稳态, 导致心肌兴奋-收缩耦联障碍。

1. 肌浆网钙转运功能障碍 通过摄取、储存和释放三个环节, 肌浆网维持胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  的动态变化, 从而调节心肌收缩性。心力衰竭时, 肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$  摄取和释放能力明显降低, 导致心肌兴奋-收缩耦联障碍。其机制是: ①心肌收缩的  $\text{Ca}^{2+}$  主要来自肌浆网释放的  $\text{Ca}^{2+}$ ,

过度肥大或衰竭的心肌细胞中, 肌浆网钙释放蛋白的含量或活性降低,  $\text{Ca}^{2+}$  释放量减少; ②肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶含量或活性降低, 使肌浆网摄取和贮存  $\text{Ca}^{2+}$  的量减少, 供给心肌收缩的  $\text{Ca}^{2+}$  不足, 抑制心肌收缩性。

2. 胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流障碍 心肌收缩时胞浆中的  $\text{Ca}^{2+}$  除大部分来自肌浆网外, 尚有少量从细胞外经 L 型钙通道内流。 $\text{Ca}^{2+}$  内流在心肌收缩活动中起重要作用, 它不但可直接升高胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度, 更主要的是触发肌浆网释放  $\text{Ca}^{2+}$ 。长期心脏负荷过重、心肌缺血缺氧时, 都会出现细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流



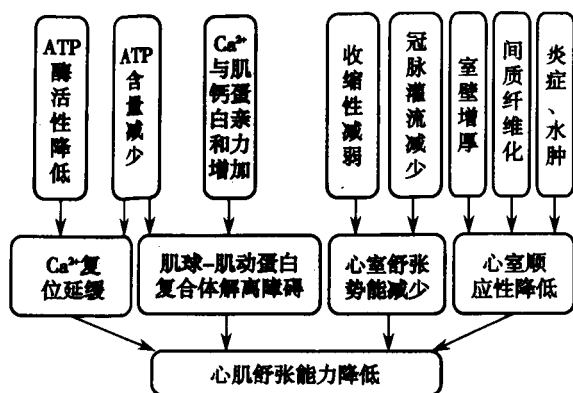
●图 13-3 心肌收缩功能降低的机制

SR: 肌浆网, Tnl: 肌钙蛋白抑制亚单位



障碍,其机制为:①心肌内去甲肾上腺素合成减少及消耗增多,导致去甲肾上腺素含量下降;②过度肥大的心肌细胞上 $\beta$ 肾上腺素能受体密度相对减少;③心肌细胞 $\beta$ 肾上腺素能受体对去甲肾上腺素的敏感性降低,这些机制都使 $\beta$ 肾上腺素能受体兴奋引起的L型钙通道磷酸化降低,细胞膜L型钙通道开放减少,导致 $\text{Ca}^{2+}$ 内流受阻。此外,细胞外液的 $\text{K}^+$ 与 $\text{Ca}^{2+}$ 在心肌细胞膜上有竞争作用,因此在高钾血症时 $\text{K}^+$ 可阻止 $\text{Ca}^{2+}$ 的内流,导致胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度降低。

3. 肌钙蛋白与 $\text{Ca}^{2+}$ 结合障碍 心肌兴奋-收缩耦联的关键点是 $\text{Ca}^{2+}$ 与肌钙蛋白结合,它不但要求胞浆的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度迅速上升到足以启动收缩的阈值( $10^{-5} \text{ mol/L}$ ),同时还要求肌钙蛋白活性正常,能迅速与 $\text{Ca}^{2+}$ 结合,否则可导致兴奋-收缩耦联中断。各种原因引起心肌细胞酸中毒时,由于 $\text{H}^+$ 与肌钙蛋白的亲合力比 $\text{Ca}^{2+}$ 大, $\text{H}^+$ 占据了肌钙蛋白上的 $\text{Ca}^{2+}$ 结合位点,此时即使胞浆 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度已上升到“收缩阈值”,也无法与肌钙蛋白结合,心肌的兴奋-收缩耦联因而受阻。酸中毒还可使肌浆网中钙结合蛋白与 $\text{Ca}^{2+}$ 亲和力增大,使肌浆网在心肌收缩时不能释放足量的 $\text{Ca}^{2+}$ 。



●图 13-4 心肌舒张功能障碍的机制

### 三、心肌舒张功能障碍

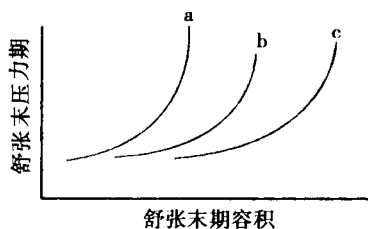
心脏舒张是保证心室有足够的血液充盈的基本因素。任何使心室充盈量减少、弹性回缩力降低和心室僵硬程度增加的疾病都可以引起心室舒张功能降低。例如,高血压性心脏病时可因心室壁增厚,特别是向心性肥厚降低心室充盈量;肥大心肌的弹性回缩力降低;以及间质增生增加心室僵硬程度等。据统计,舒张性心力衰竭的发生率约占全部心力衰竭的20%~40%,尤其在老年患者中发病率较高。左心室舒张功能障碍的特点是在左室收缩功能正常时,左室充盈压升高。

心肌舒张功能障碍的确切机制目前尚不完全清楚(图13-4),可能的机制有:

1. 钙离子复位延缓 心肌收缩完毕后,产生正常舒张的首要因素是胞浆中 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度要迅速降至“舒张阈值”,即从 $10^{-5} \text{ mol/L}$ 降至 $10^{-7} \text{ mol/L}$ ,这样 $\text{Ca}^{2+}$ 才能与肌钙蛋白解离,肌钙蛋白恢复原来的构型。肥大和衰竭心肌细胞由于ATP供应不足、肌浆网或心肌细胞膜上 $\text{Ca}^{2+}$ -ATP酶活性降低,不能迅速将胞浆内 $\text{Ca}^{2+}$ 向摄取入肌浆网或向细胞外排出,使心肌收缩后胞浆内 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度不能迅速降低并与肌钙蛋白解离,导致心室舒张迟缓和不完全,从而使心肌舒张功能降低。

2. 肌球-肌动蛋白复合体解离障碍 在正常的心肌舒张过程,当 $\text{Ca}^{2+}$ 从肌钙蛋白上解离下来后,肌球-肌动蛋白复合体需要迅速解离,这样肌动蛋白才能恢复原有的构型,其“作用点”重新被向肌球蛋白掩盖,细肌丝方能向外滑行,恢复到收缩前的位置。这是一个需要ATP支持的主动过程,心力衰竭时由于ATP缺乏及 $\text{Ca}^{2+}$ 与肌钙蛋白亲和力增加,使肌球-肌动蛋白复合体解离困难,影响心室的舒张和充盈。

3. 心室舒张势能减少 心室舒张的势能来自心室的收缩。心室收缩末期由于心室几何结构的改变可产生一种促使心室复位的舒张势能。心室收缩越好这种势能就越大,对于心室的舒张也就越有利。因此,凡是削弱收缩功能的因素也可通过减少舒张势能影响心室的



● 图 13-5 心室舒张末期压力-容积 (P-V) 曲线

a 顺应性降低 b 顺应性正常 c 顺应性升高

积 (P-V) 曲线可反映心室的顺应性和僵硬程度, 当顺应性下降 (僵硬程度增大) 时, 曲线左移, 反之则右移。心肌肥大引起的心室壁增厚和心肌炎、水肿、纤维化及间质增生等引起的室壁成分改变, 均可导致心室顺应性下降。由于心室顺应性下降, 心室的扩张充盈受到限制, 导致心搏出量减少; 由于 P-V 曲线左移, 左室舒张末期容积扩大时, 左室舒张末期的压力进一步增大, 肺静脉压随之上升, 从而出现肺淤血、肺水肿等左心衰竭的临床表现。因此, 心室顺应性下降可诱发或加重心力衰竭 (图 13-5)。

此外, 心肌细胞骨架的改变、室壁应力 (后负荷) 过大、心率过快、心室显著扩张以及心室的相互作用也会影响心室舒张功能。

#### 四、心脏各部分舒缩活动不协调

为保持心功能的稳定, 心脏各部, 左-右心之间, 房-室之间, 心室本身各区域的舒缩活动处于高度协调的工作状态。也就是说, 心排出量的维持除受心肌舒缩功能的影响外, 还需要心房和心室、左心和右心舒缩活动的协调一致。一旦心脏舒缩活动的协调性被破坏, 将会引起心脏泵血功能紊乱而导致心排出量下降。各种引起心力衰竭的病因如心肌炎、甲状腺功能亢进、严重贫血、高血压性心脏病、肺心病时, 由于病变呈区域性分布, 病变轻的区域心肌舒缩活动减弱, 病变重的心肌完全丧失收缩功能, 非病变心肌功能相对正常, 三种心肌共处一室, 特别是病变面积较大时必然使全室舒缩活动不协调, 导致心排出量下降。特别是冠心病心肌梗死患者, 心肌各部分的供血是不均一的, 梗死区、边缘缺血区和非病变区的心肌在兴奋性、自律性、传导性、收缩性方面都存在差异, 在此基础上易发生心律失常, 使心脏各部舒缩活动的协调性遭到破坏。度过心肌梗死的急性期后, 坏死心肌被纤维组织取代, 该处室壁变薄, 收缩时可向外膨出, 影响心脏泵血。有人估计, 房室活动不协调时, 心排出量可下降 40%。两侧心室不同步舒缩时, 心排出量也有明显下降。

### 第五节 心功能不全时临床表现的病理生理基础

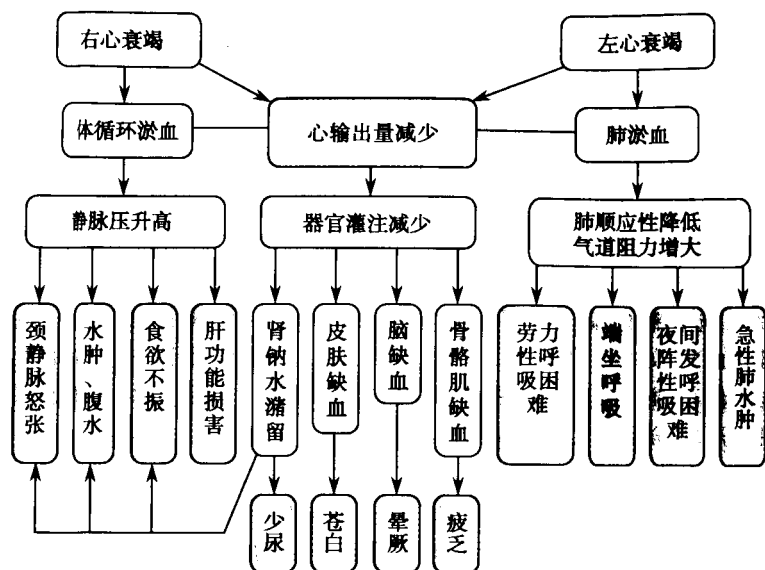
心脏泵血功能障碍及神经-体液调节机制过度激活可以引起心功能不全的患者在临床上出现多种表现, 主要以心排出量不足、肺循环或体循环静脉淤血为特征, 表现为相应的症候群 (图 13-6)。

#### 一、心输出量减少

患者心排出量减少在临床上表现为低排出量综合征, 又称为前向衰竭 (forward failure)。

舒张。此外, 心室舒张期冠状动脉的充盈、灌流也是促进心室舒张的一个重要因素。当冠状动脉因粥样硬化发生狭窄、冠脉内血栓形成、室壁张力过大或者心室内压过高 (高血压、心肌病) 时, 均可造成冠脉灌流不足, 影响心室舒张。

4. 心室顺应性降低 心室顺应性 (ventricular compliance) 是指心室在单位压力变化下所引起的容积改变 ( $dV/dp$ ), 其倒数  $dp/dV$  即为心室僵硬程度 (ventricular stiffness)。心室舒张末期压力-容



●图 13-6 心力衰竭临床表现的病理生理学基础

### (一) 心脏泵血功能降低

心力储备反映心脏的代偿能力。心功能降低是心力衰竭时最根本的变化,表现为心力储备降低,心排出量减少。

1. 心排出量减少及心脏指数降低 心排出量是评价心脏泵血功能的重要指标之一,但其横向可比性较差,心脏指数(cardiac index, CI)是心排出量经单位体表面积标准化后的心脏泵血功能指标,横向可比性较好。心脏泵血功能受损的早期阶段,心力储备减少。随着心力衰竭的发展,心排出量显著降低,心室功能曲线趋于低平,心排出量常常依赖升高的充盈压或(和)增快的心率才能达到满足组织代谢需求的水平。严重心力衰竭时,卧床静息时的心排出量也显著降低,多数患者心排出量 $<3.5\text{L}/\text{min}$ ,心脏指数 $<2.2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 。

2. 射血分数降低 射血分数(ejection fraction, EF)是每搏输出量(stroke volume, SV)占心室舒张末容积(ventricular end diastolic volume, VEDV)的百分比,是评价心室射血效率的指标,它较少受VEDV的影响,能较好地反映心肌收缩力的变化。心力衰竭时,每搏输出量正常或降低而VEDV增大,因此射血分数降低。此外,反映心肌收缩性的指标,如等容收缩期心室内压上升的最大速率( $+dp/dt_{\max}$ )以及反映心肌舒张性能的指标,如等容舒张期心室内压下降的最大速率( $-dp/dt_{\max}$ 等)也有不同程度的降低。

3. 心室充盈受损 通常以肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)反映左心房压(left atrial pressure)和左心室舒张末压(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP);以中心静脉压(central venous pressure, CVP)反映右心房压(right atrial pressure)和右心室舒张末压(right ventricular end diastolic pressure, RVEDP)。由于射血分数降低、心室射血后剩余血量增多,使心室收缩末容积(ventricular end systolic volume, VESV)增多,心室容量负荷增大,心室充盈受限。在心力衰竭早期阶段即可出现心室舒张末压升高。

4. 心率增快 由于交感神经系统兴奋,患者在心力衰竭早期即有明显的心率增快。随心排出量的进行性降低,心排出量的维持对心率增快的依赖程度增大。因此心悸常是心力衰竭患者最早的和最明显的症状。而心率过快不但可使心排出量转而降低,而且可造成心



肌缺血、缺氧而加重心肌损害。

### (二) 器官血流量重新分配

心排出量减少引起的神经-体液调节系统的激活, 表现为血浆儿茶酚胺、血管紧张素 II 和醛固酮含量增高, 各器官血流重新分配。

1. 动脉血压的变化 心力衰竭对血压的影响依心力衰竭的类型而定。急性心力衰竭时, 由于心排出量锐减 (如急性心肌梗死), 导致动脉血压明显下降, 甚至发生心源性休克。慢性心力衰竭时, 由于体循环阻力血管的广泛收缩, 外周阻力增大、心率加快以及血容量增多等, 动脉血压通常可维持在正常范围。

2. 器官血流量重新分配 器官血流量取决于灌注压及灌注阻力, 灌注压 (血压) 正常而各器官的阻力血管收缩程度不一, 导致器官血流量重新分配。一般而言, 心力衰竭较轻时, 心、脑血流量可维持在正常水平, 而皮肤、骨骼肌、肾脏及内脏血流量显著减少。当心力衰竭发展到严重阶段, 心、脑血流量亦可减少。

器官血流重新分配及部分器官血液灌注不足, 最初主要发生在体力活动时, 由于骨骼肌血流量减少, 心力衰竭患者的早期症状之一是易疲劳及对体力活动的耐受力降低, 早期可以通过减少骨骼肌耗氧量以适应低灌注, 具有一定的保护意义。然而由于心力衰竭患者的血管内皮功能受损, 缺血或运动引起的扩血管反应减弱, 难以抗衡神经-体液调节机制激活所致的外周血管收缩, 骨骼肌的血液灌注不足; 长期低灌注可导致骨骼肌萎缩、氧化酶活性降低及线粒体数减少等, 这是心力衰竭患者承受体力活动能力降低的主要机制。

心力衰竭时, 皮肤血流量减少, 表现为皮肤苍白、皮肤温度降低。如果合并缺氧, 可出现发绀。随着心排出量的进一步减少, 部分患者对直立位的耐受性降低, 可出现头晕、晕厥等直立性低血压的表现。脑供血不足可引起头晕、头痛、失眠、记忆力减退、烦躁不安等表现。心力衰竭时肾血流量减少较为明显, 由于肾小球滤过率减少和肾小管重吸收增加, 患者尿量减少、钠水潴留, 亦可出现氮质血症。患者的尿量在一定程度上可以反映心功能的状况, 随心功能的改善, 尿量增加。

## 二、静脉淤血

慢性心力衰竭常以钠水潴留、血容量增多、静脉淤血及组织水肿为突出表现。钠水潴留是对有效循环血量减少产生的代偿反应, 与肾血管收缩导致的肾小球滤过率降低, 醛固酮和 ADH 增多、滤过分数增大导致的肾小管对钠、水的重吸收增强等因素有关。在慢性缺氧的刺激下, 肾脏产生的促红细胞生成素增多, 骨髓造血活动增强, 血红蛋白与红细胞也增多, 导致血容量增加。然而由于心肌收缩力降低, 神经-体液调节机制过度激活通过血容量增加和容量血管收缩导致的前负荷增加, 非但不能使心排出量有效增加, 反而导致充盈压显著升高而造成静脉淤血, 表现为静脉淤血综合征, 亦称后向衰竭 (backward failure)。根据静脉淤血的主要部位分为体循环淤血和肺循环淤血。

### (一) 体循环淤血

体循环淤血见于右心衰竭及全心衰竭, 主要表现为体循环静脉系统的过度充盈、静脉压升高、内脏充血和水肿等。

1. 静脉淤血和静脉压升高 右心衰竭时因钠、水潴留及右室舒张末期压力升高, 使上下腔静脉回流受阻, 静脉异常充盈, 临床上以受重力影响最大的部位出现最早或最显著, 表现为下肢和内脏的淤血。右心淤血明显时出现颈静脉怒张 (engorgement of neck vein)。按压肝脏后颈静脉异常充盈, 称为肝颈静脉返流征阳性。静脉淤血和交感神经兴奋、血管收缩, 可使静脉压升高。



2. 水肿 水肿是右心衰竭以及全心衰竭的主要临床表现之一。根据水肿液的分布可以表现为皮下水肿、腹水以及胸水等,通常统称为心性水肿,其发生主要与毛细血管血压增高和钠、水潴留有关。此外,摄食减少、肝功能障碍导致的低蛋白血症也是导致心性水肿的因素。

3. 肝肿大及肝功能损害 由于下腔静脉回流受阻,肝静脉压升高,肝小叶中央区淤血,肝窦扩张、出血及周围水肿,导致肝脏肿大,局部有压痛。长期右心衰竭,还可造成心源性肝硬化。因肝细胞变性、坏死,患者可出现转氨酶水平增高及黄疸。

4. 胃肠功能改变 慢性心力衰竭时,由于胃肠道淤血及动脉血液灌注不足,可出现消化系统功能障碍,表现为消化不良、食欲不振、恶心、呕吐、腹泻等。

## (二) 肺循环淤血

肺循环淤血主要见于左心衰竭患者。当肺毛细血管楔压升高,首先出现肺循环淤血征。当肺淤血严重时,可出现肺水肿 (pulmonary edema)。肺淤血、肺水肿的共同表现是呼吸困难 (dyspnea),是气短及呼吸费力的主观感觉,具有一定的限制体力活动的保护意义。

呼吸困难发生的基本机制是:①肺淤血、肺水肿导致肺顺应性降低,要吸入同样量的空气,就必须增加呼吸肌做功,消耗更多的能量,故患者感到呼吸费力;②支气管黏膜充血、肿胀及气道内分泌物导致气道阻力增大;③肺毛细血管压增高和间质水肿使肺间质压力增高,刺激肺毛细血管旁 (J-) 感受器,引起反射性浅快呼吸。

以往曾认为呼吸困难还与缺氧有关,但心力衰竭患者动脉血氧分压及含量通常在正常范围。当用静脉扩张剂使左房压迅速降低时,于呼吸困难消失的同时,反可有动脉血氧饱和度降低。此与左房压突然下降,肺血流向肺下叶转移,使肺下叶淤血加重而通气量减少 (顺应性降低),导致功能性分流增加有关。

根据肺淤血和水肿的严重程度,呼吸困难可有不同的表现形式。

1. 劳力性呼吸困难 轻度心力衰竭患者仅在体力活动时出现呼吸困难,休息后消失,称为劳力性呼吸困难 (dyspnea on exertion),为左心衰竭的最早表现。其机制是:①体力活动时四肢血流量增加,回心血量增多,肺淤血加重;②体力活动时心率加快,舒张期缩短,左心室充盈减少,肺循环淤血加重;③体力活动时机体需氧量增加,但衰竭的左心室不能相应地提高心输出量,因此机体缺氧进一步加重,刺激呼吸中枢,使呼吸加快加深,出现呼吸困难。

2. 端坐呼吸 患者在静息时已出现呼吸困难,平卧时加重,故需被迫采取端坐位或半卧位以减轻呼吸困难的程度,称为端坐呼吸 (orthopnea)。其机制是:①端坐位时下肢血液回流减少,肺淤血减轻;②膈肌下移,胸腔容积增大,肺活量增加,通气改善;③端坐位可减少下肢水肿液的吸收,使血容量降低,减轻肺淤血。

3. 夜间阵发性呼吸困难 是左心衰竭患者夜间突然发作的呼吸困难,表现为患者夜间入睡后因突感气闷而被惊醒,在坐起咳嗽和喘气后有所缓解。夜间阵发性呼吸困难 (paroxysmal nocturnal dyspnea) 是左心衰竭造成严重肺淤血的典型表现。其发生机制是:①患者入睡后由端坐位改为平卧位,下半身静脉回流增多,水肿液吸收入血液循环也增多,加重肺淤血;②入睡后迷走神经紧张性增高,使小支气管收缩,气道阻力增大;③熟睡后中枢对传入刺激的敏感性降低,只有当肺淤血程度较为严重,动脉血氧分压降低到一定程度时,方能刺激呼吸中枢,使患者感到呼吸困难而惊醒。若患者在气促咳嗽的同时伴有哮鸣音,则称为心源性哮喘 (cardiac asthma)。

重症急性左心衰竭时,由于肺毛细血管内压力升高,使毛细血管壁通透性增大,血浆渗出到肺间质与肺泡而引起急性肺水肿。此时,患者可出现发绀、气促、端坐呼吸、咳嗽、咯粉红色 (或无色) 泡沫样痰等症状和体征。



左心衰竭引起长期肺淤血, 肺循环阻力增加, 使右心室后负荷增加, 久之可引起右心衰竭。当病情发展到全心衰竭时, 由于部分血液淤积在体循环, 肺淤血可较单纯左心衰竭时有所减轻。

## 第六节 心功能不全防治的病理生理基础

随着对心力衰竭发生机制认识的不断深入, 心力衰竭的治疗模式也发生了很大的变化, 治疗方式已从过去的短期血流动力学/药理学措施转变为长期的、修复性策略, 目的是改变衰竭心脏的生物学性质, 防止和延缓心肌重塑的发展, 从而降低心力衰竭的死亡率和住院率, 提高患者的生活质量和延长寿命。

### 一、防治原发病及消除诱因

必须采取积极有效的措施防治可能导致心力衰竭发生的原发性疾病。例如, 采用冠脉搭桥术或放置支架来解除冠脉堵塞。高血压患者经适当的药物治疗, 可使心力衰竭的发生率明显降低。另外还要戒烟, 纠正血脂异常, 有规律的运动, 限制饮酒和控制肥胖等。此外, 多数心功能不全的患者由代偿状态发展到心力衰竭, 尤其是心功能损害程度突然加重都和诱因有关, 消除诱因是一个不可忽视的治疗环节。例如, 控制感染、避免过度紧张和劳累、合理补液、纠正电解质和酸碱平衡紊乱等。

### 二、调整神经-体液系统失衡及干预心室重塑

内源性神经-体液系统的功能紊乱在心室重塑和心力衰竭的发生和发展中扮演着最重要的角色。因此, 近年来提出, 治疗心力衰竭的关键就是阻断神经-体液系统的过度激活和阻断心肌重塑。迄今为止, 已有大量的临床试验表明, 应用血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)治疗心功能不全能够降低发展为严重心力衰竭的危险性, 减少心力衰竭的住院率, 降低病残率和病死率。在高血压伴左心室肥厚患者中, ACE抑制剂有明显的消退左心室肥厚的作用。ACE抑制剂的作用机制主要是抑制循环和心脏局部的肾素-血管紧张素系统, 延缓心室重塑。另一机制是作用于激肽酶II, 抑制缓激肽的降解。动物实验证明, 缓激肽能减少胶原沉积和改善急性心肌梗死后冠状动脉血流, 使具有扩血管作用的一氧化氮(NO)和前列环素产生增多, 对改善心室功能和心室重塑有益。目前, ACE抑制剂已成为慢性心力衰竭的标准的常规治疗药物。不能耐受ACE抑制剂者, 可以Ang II受体阻滞剂替代。 $\beta$ 肾上腺素能受体阻滞剂可通过抑制受体的活性, 防止交感神经对衰竭心肌的恶性刺激, 不仅能改善慢性心力衰竭患者的心功能、提高生存质量, 而且能降低患者的病死率。在应用利尿剂及ACE抑制剂的基础上, 加用 $\beta$ 肾上腺素能受体阻滞剂, 尤其是兼具拮抗 $\alpha_1$ 受体及抗氧化作用的非选择性 $\beta$ 受体阻滞剂卡维地洛(carvedilol), 已初步证明比单用ACE抑制剂更为有效。基础实验和临床研究表明, 醛固酮拮抗剂螺内酯对中重度心力衰竭患者也有心脏保护作用。

### 三、减轻心脏的前、后负荷

#### (一) 调整心脏前负荷

前负荷过高可引起或加重心力衰竭, 对有液体潴留的心力衰竭患者, 应适当限制钠盐





的摄入。利尿剂通过抑制肾小管对钠或氯的重吸收而排出多余的液体,降低血容量,不仅可通过降低前负荷而减轻水肿及淤血症状,也可使患者的泵血功能改善。目前,利尿剂、ACE 抑制剂和  $\beta$  受体阻滞剂是心力衰竭的标准常规治疗,列为 I 类推荐药物。对不能耐受 ACE 抑制剂的心力衰竭患者,可考虑选用静脉血管扩张剂(如硝酸甘油),减少回心血量,减轻心脏的前负荷。

## (二) 降低心脏后负荷

心力衰竭时,由于交感神经兴奋和大量缩血管物质分泌,患者的外周阻力增加,心脏后负荷增大。选用合适的药物如 ACE 拮抗剂等降低外周阻力,不仅可降低心脏后负荷,减少心肌耗氧量,而且可因射血时间延长及射血速度加快,在每搏功不变的条件下使心搏出量增加。

## 四、改善心机的收缩和舒张性能

对于收缩功能不全性心力衰竭且心腔扩大明显、心率过快的患者,可选择性应用洋地黄类药物(地高辛)。洋地黄制剂通过抑制衰竭心肌细胞膜  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶,使细胞内  $\text{Na}^+$  浓度升高,促进  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换,提高细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,从而发挥正性肌力作用。临床研究显示,应用地高辛可改善心力衰竭患者的临床症状,但不能降低患者的病死率,应与利尿剂、ACE 抑制剂和  $\beta$  受体阻滞剂联合应用。 $\beta$ -肾上腺素受体激动剂(如多巴酚丁胺)和磷酸二酯酶抑制剂(如米力农)可通过提高细胞内 cAMP 水平而增加心肌收缩力,而且兼有外周血管扩张作用,短期应用可明显改善心力衰竭患者的血流动力学。目前,治疗舒张功能不全性心力衰竭的临床试验较少,许多患者使用与收缩性心力衰竭相似的药物,主要是用于治疗其伴随疾病,如心房颤动、高血压、糖尿病和冠心病等。

## 五、改善心机的能量代谢

严重心力衰竭特别是左心衰竭时,患者可因血流速度减慢和肺换气障碍引起缺氧。吸氧可提高氧分压和血浆内溶解的氧量,改善组织的供氧。近年来的研究显示,对心力衰竭伴有睡眠呼吸障碍者,可给氧减轻低氧血症的发生。但有学者提出,重度心力衰竭患者给氧治疗有可能使血流动力学恶化,需要进一步研究。

心肌能量药物如能量合剂、葡萄糖、氯化钾、肌苷等可能具有改善心肌代谢的作用。有学者提出增强心肌对丙酮酸的氧化能力及改善线粒体功能,以维持细胞内  $\text{H}^+$  稳态、减少氧自由基产生。如  $\beta$  受体阻断剂可抑制心力衰竭患者的游离脂肪酸氧化,而增强葡萄糖氧化。然而,这些药物对心力衰竭的有效性和作用机制,长期应用的安全性等还需进一步验证。

此外,对于有严重血流动力学障碍的瓣膜狭窄或反流的患者,可考虑作瓣膜置换或修补术。对难治性严重的心力衰竭患者可考虑采用人工心脏或心脏移植。

(吴立玲)



## 参考文献

1. 郭恒怡. 心功能不全. 见: 吴立玲, 主编. 病理生理学. 北京: 北京大学医学出版社, 2003, 202-219.
2. 吴伟康. 心功能不全. 见: 金惠铭, 王建枝, 主编. 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 214-233.
3. 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭治疗建议. 中华心血管病杂志, 2002, 30: 7-23.
4. Sawyer DB, et al. Molecular and cellular events in myocardial hypertrophy and failure. In: Colucci WS, eds. Atlas of heart failure: cardiac function and dysfunction. 4th ed. Philadelphia: Current Medicine LLC, 2005, 62-81.
5. Brasheers VL. Alterations of cardiovascular function. In: McCance KL, Huether SE, eds. Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children. 5th ed. St. Louis: Elsevier Mosby, 2006, 1129-1141.
6. Porth CM, Matfin G. Heart failure and circulatory shock. In: Porth CM, eds. Essentials of pathophysiology: concepts of altered health states. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007, 419-441.

## 第十四章 肺功能不全

肺借外呼吸功能不断给机体提供  $O_2$ ，排出  $CO_2$ ，以维持机体血气平衡和内环境稳定。肺还具有代谢和防御等非呼吸功能 (non-respiratory function)。许多病理性因素可导致肺的上述功能发生改变，从而导致肺部疾病和生命活动的异常。本章主要介绍肺外呼吸功能严重障碍引起的呼吸衰竭。

呼吸衰竭 (respiratory failure) 指外呼吸功能严重障碍，导致  $PaO_2$  降低伴有或不伴有  $PaCO_2$  增高的病理过程。诊断呼吸衰竭的主要血气标准是  $PaO_2$  低于 60mmHg (8kPa)，伴有或不伴有  $PaCO_2$  高于 50mmHg。正常人  $PaO_2$  随年龄、运动及所处海拔高度而异，成年人在海平面静息时  $PaO_2$  的正常范围为  $(100-0.32 \times \text{年龄}) \pm 4.97\text{mmHg}$ ， $PaCO_2$  极少受年龄影响，正常范围为  $40 \pm 5.04\text{mmHg}$ 。当吸入气的氧浓度 ( $FiO_2$ ) 不是 20% 时，可将呼吸衰竭指数 (respiratory failure index, RFI) 作为诊断呼吸衰竭的指标。 $RFI = PaO_2 / FiO_2$ ，如  $RFI \leq 300$  可诊断为呼吸衰竭。

呼吸衰竭必定有  $PaO_2$  降低。根据  $PaCO_2$  是否升高，可将呼吸衰竭分为低氧血症型呼吸衰竭 (hypoxemic respiratory failure, I 型呼吸衰竭) 和高碳酸血症型呼吸衰竭 (hypercapnic respiratory failure, II 型呼吸衰竭)；根据主要发病机制不同，分为通气性和换气性；根据原发病变部位不同，分为中枢性和外周性；根据发病的缓急，分为慢性和急性呼吸衰竭。

### 第一节 病因和发病机制

外呼吸包括肺通气和肺换气，前者指肺泡气与外界气体交换的过程，后者是肺泡气与血液之间的气体交换过程。呼吸衰竭则是肺通气或 (和) 肺换气功能严重障碍的结果。

#### 一、肺通气功能障碍

正常成人在静息时有效通气量约为 4L/min。当肺通气功能障碍使肺泡通气不足时可发生呼吸衰竭。肺通气障碍包括限制性和阻塞性通气不足。

##### (一) 限制性通气不足

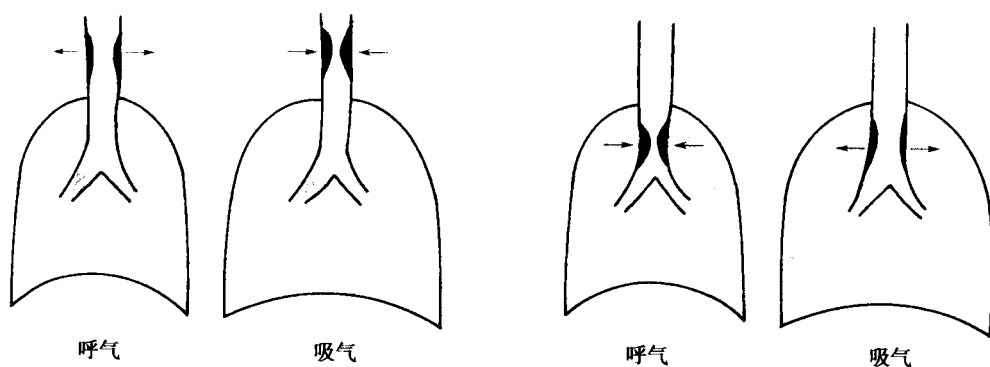
限制性通气不足 (restrictive hypoventilation) 指吸气时肺泡的扩张受限引起的肺泡通气不足。通常吸气运动是吸气肌收缩引起的主动过程，呼气则是肺泡弹性回缩和肋骨与胸骨借重力作用复位的被动过程。主动过程更易发生障碍。其原因有：①呼吸肌活动障碍：中枢或周围神经的器质性病变如脑外伤、脑血管意外、脑炎、脊髓灰质炎、多发性神经炎等；由过量镇静药、安眠药、麻醉药所引起的呼吸中枢抑制；呼吸肌本身的收缩功能障碍如由长时间呼吸困难和呼吸运动增强所引起的呼吸肌疲劳、由营养不良所致呼吸肌萎缩；由低钾血症、缺氧、酸中毒等所致呼吸肌无力等，均可累及吸气肌收缩功能而引起限制性通气不足；②胸廓的顺应性降低：严重的胸廓畸形、胸膜纤维化等可限制胸部的扩张；③肺的顺应性降低：如严重的肺纤维化或肺泡表面活性物质减少可降低肺的顺应性，使肺泡扩张的弹性阻力增大而导致限制性通气不足；④胸腔积液和气胸：胸腔大量积液或张力性气胸压迫肺，使肺扩张受限。

##### (二) 阻塞性通气不足

阻塞性通气不足 (obstructive hypoventilation) 指气道狭窄或阻塞所致的通气障碍。成



人气道阻力正常约为  $0.1\sim 0.3\text{kPa}\cdot\text{s/L}$ ，呼气时略高于吸气时。影响气道阻力的因素有气道内径、长度和形态、气流速度和形式等，其中最主要的是气道内径。气管痉挛、管壁肿胀或纤维化，管腔被黏液、渗出物、异物等阻塞，肺组织弹性降低以致对气管管壁的牵引力减弱等，均可使气道内径变窄或不规则而增加气流阻力，从而引起阻塞性通气不足。生理情况下气道阻力 80% 以上在直径大于  $2\text{mm}$  的支气管与气管，不足 20% 位于直径小于  $2\text{mm}$  的外周小气道。因此，气道阻塞可分为中央性与外周性：①中央性气道阻塞：指气管分叉处以上的气道阻塞。阻塞若位于胸外（如声带麻痹、炎症、水肿等），吸气时气体流经病灶引起的压力降低，可使气道内压明显低于大气压，导致气道狭窄加重；呼气时则因气道内压大于大气压而使阻塞减轻，故患者表现为吸气性呼吸困难（inspiratory dyspnea）。如阻塞位于中央气道的胸内部位，吸气时由于胸内压降低使气道内压大于胸内压，故使阻塞减轻；呼气时由于胸内压升高而压迫气道，使气道狭窄加重，病人表现为呼气性呼吸困难（expiratory dyspnea）（图 14-1）；②外周性气道阻塞：内径小于  $2\text{mm}$  的小支气管软骨为不规则的块片，细支气管无软骨支撑，管壁薄，又与管周围的肺泡结构紧密相连，因此随着吸气与呼气，由于胸内压的改变，其内径也随之扩大和缩小。吸气时随着肺泡的扩张，细支气管受周围弹性组织牵拉，其口径变大和管道伸长；呼气时则小气道缩短变窄。慢性阻塞性肺疾患主要侵犯小气道，不仅可使管壁增厚或痉挛和顺应性降低，而且管腔也可被分泌物堵塞，肺泡壁的损坏还可降低对细支气管的牵引力，因此小气道阻力大大增加，患者主要表现为呼气性呼吸困难。



●图 14-1 不同部位气道阻塞所致呼气与吸气时气道阻力的变化

外周性气道阻塞的患者用力呼气时可引起小气道闭合，从而导致严重的呼气性呼吸困难。其机制为：用力呼气时胸内压和气道内压均高于大气压，在呼出气道上，压力由小气道至中央气道逐渐下降，通常将气道内压与胸内压相等的气道部位称为“等压点”（equal pressure point）。等压点下游端（通向鼻腔的一端）的气道内压低于胸内压，气道可能被压缩。正常人气道的等压点位于有软骨环支撑的大气道，即使气道外压力大于气道内压力，也不会使大气道闭合。

慢性支气管炎时，大支气管内黏液腺增生，小气道壁炎性充血水肿、炎症细胞浸润、上皮细胞与纤维母细胞增生、细胞间质增多，两者均可引起气管管壁增厚狭窄；气道高反应性和炎症介质可引起支气管痉挛；炎症累及小气道周围组织，引起组织增生和纤维化可压迫小气道；气道炎症使表面活性物质减少，表面张力增加，使小气道缩小而加重阻塞；黏液腺及杯状细胞分泌增多可加重炎性渗出物形成黏痰堵塞小气道。由于小气道的阻塞，病人在用力呼气时，气体通过阻塞部位形成的压差较大，使阻塞部位以后的气道压低于正常，以致等压点由大气道上移至无软骨支撑的小气道，在用力呼气时小气道外的压力大于



小气道内的压力，使气道阻塞加重，甚至使小气道闭合。

肺气肿时，由于蛋白酶与抗蛋白酶失衡，如炎症细胞释放的蛋白酶过多或抗胰蛋白酶不足，可导致细支气管与肺泡壁中弹性纤维降解，肺泡弹性回缩力下降，此时胸内负压降低（即胸内压升高），可压迫小气道导致小气道阻塞；肺气肿患者肺泡扩大而数量减少，使细支气管壁上肺泡的附着点（alveolar attachments）减少，肺泡壁通过密布的附着点牵拉支气管壁是维持细支气管的形态和口径的重要因素，附着点减少则牵拉力减少，可引起细支气管缩小变形，阻力增加，气道阻塞；由于上述因素造成肺气肿患者胸内压力（气道外的压力）增高，用力呼气时使等压点上移至小气道，引起小气道闭合（图 14-2）而出现呼气性呼吸困难。

### （三）肺泡通气不足时的血气变化

总肺泡通气量不足会使肺泡气氧分压（alveolar  $PO_2$ ， $P_AO_2$ ）下降和肺泡气二氧化碳分压（alveolar  $PCO_2$ ， $P_ACO_2$ ）升高，因而流经肺泡毛细血管的血液不能被充分动脉化，导致  $PaO_2$  降低和  $PaCO_2$  升高，最终出现Ⅱ型呼吸衰竭。此时， $PaCO_2$  的增值与  $PaO_2$  降值呈一定比例关系，其比值相当于呼吸商（respiratory quotient, R）。因为：

$$R = \frac{P_A CO_2 \times V_A}{(P_i O_2 - P_A O_2) \times V_A}$$

$P_i O_2$  为吸入气氧分压（ $PO_2$  of inspired gas），在海平面为 150mmHg； $V_A$  为肺泡通气量（alveolar ventilation）。由上式可得：

$$P_A O_2 = P_i O_2 - \frac{P_A CO_2}{R}$$

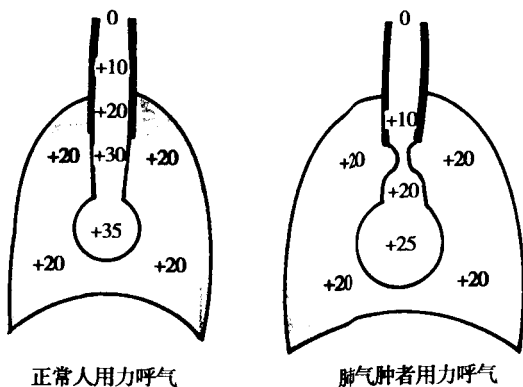
当  $V_A$  减少一半时， $P_A CO_2$  由正常的 40mmHg 增加至 80mmHg，在 R 为 0.8 时， $P_A O_2$  就由正常的 100mmHg 降低至 50mmHg。 $PaCO_2$  升至 80mmHg，比正常升高 40mmHg， $PaO_2$  比正常降低 50mmHg，两变化值之商为 0.8，等于呼吸商，这是单纯性肺低通气时血气变化的特点（图 14-3）。

$PaCO_2$  是反映总肺泡通气量变化的最佳指标。 $PaCO_2$  取决于每分肺泡通气量（ $V_A$ ，L/min）与体内每分钟产生的二氧化碳量（carbon dioxide production,  $VCO_2$ ，ml/min），可用下式表示：

$$PaCO_2 = P_A CO_2 = \frac{0.863 \times VCO_2}{V_A}$$

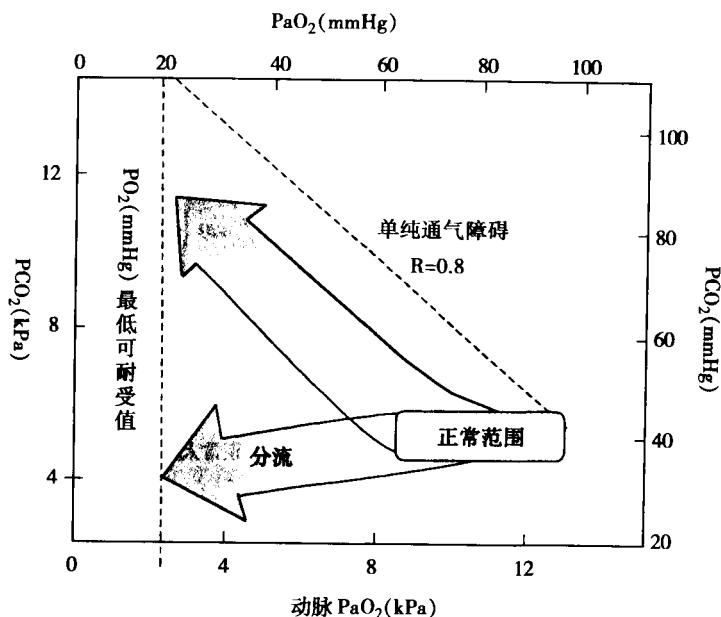
式中  $VCO_2 = F_A CO_2 \times V_A$ ； $F_A CO_2$  为肺泡气中  $CO_2$  的浓度：

$$F_A CO_2 = \frac{P_A CO_2}{(PB - 47)}$$



●图 14-2 气道等压点上移与气道闭合

正常人等压点位于有软骨支撑的气道，故用力呼气不易引起气道闭合；肺气肿者由于肺泡弹性降低使等压点上移至小气道，用力呼气可使小气道闭合（压力单位为  $cmH_2O$ ， $1cmH_2O=0.098kPa$ ）



●图 14-3 肺泡通气障碍时  $\text{PaO}_2$  和  $\text{PaCO}_2$  与呼吸商 ( $R$ ) 的关系

式中  $PB$  为大气压, 47 为肺泡气饱和水蒸气压 47mmHg;  $V_A$  为在体温 37℃ 和水蒸气饱和状态 (BTPS) 的肺泡气的通气量, 换算成标准状态 (STPD) 即 0℃, 760mmHg 和干燥的气体容量, 当乘以  $\frac{273}{273+37} \times \frac{(PB-47)}{760}$

则:

$$V\text{CO}_2 = F_A\text{CO}_2 \times V_A = \frac{P_A\text{CO}_2}{(PB-47)} \times V_A \times \frac{273}{273+37} \times \frac{(PB-47)}{760}$$

$$P_A\text{CO}_2 = \frac{V\text{CO}_2}{V_A} \times \frac{310}{273} \times 760 = \frac{V\text{CO}_2 (\text{L/min})}{V_A (\text{L/min})} \times 863$$

$V\text{CO}_2$  常用单位为 ml/min, 化为 L/min 应除以 1 000。可见, 如  $V\text{CO}_2$  不变,  $V_A$  减少必然引起  $P_A\text{CO}_2$  相应地增高。

## 二、肺换气功能障碍

肺换气功能障碍包括弥散障碍、肺泡通气与血流比例失调以及解剖分流增加。

### (一) 弥散障碍

弥散障碍 (diffusion impairment) 指由肺泡膜面积减少或肺泡膜异常增厚和弥散时间缩短引起的气体交换障碍。肺泡气与肺泡毛细血管血液之间的气体交换是一个物理弥散过程。气体弥散速度取决于肺泡膜两侧的气体分压差、气体的分子量和溶解度、肺泡膜的面积和厚度。气体弥散量还取决于血液与肺泡接触的时间。

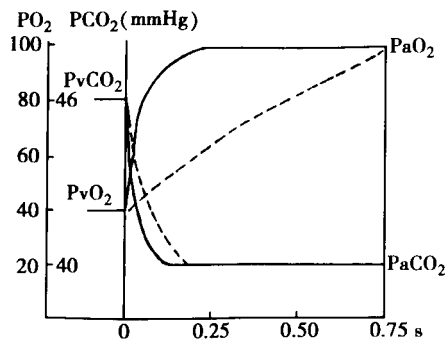
1. 弥散障碍的常见原因 ①肺泡膜面积减少: 正常成人肺泡总面积约为 80m<sup>2</sup>。静息时参与换气的面积约为 35~40m<sup>2</sup>, 运动时增大。由于储备量大, 只有当肺泡膜面积减少一半以上时, 才会发生换气功能障碍。肺泡膜面积减少见于肺实变、肺不张、肺叶切除等。

②肺泡膜厚度增加：肺泡膜的薄部为气体交换的部位，它是由肺泡上皮、毛细血管内皮及两者共有的基底膜所构成，其厚度不到  $1\mu\text{m}$ ，是气体交换的部位。虽然气体从肺泡腔到达红细胞内还需经过肺泡表面的液体层、血管内血浆和红细胞膜，但总厚度不到  $5\mu\text{m}$ ，故正常气体交换很快。当肺水肿、肺泡透明膜形成、肺纤维化及肺泡毛细血管扩张或稀血症导致血浆层变厚时，可因弥散距离增宽使弥散速度减慢。

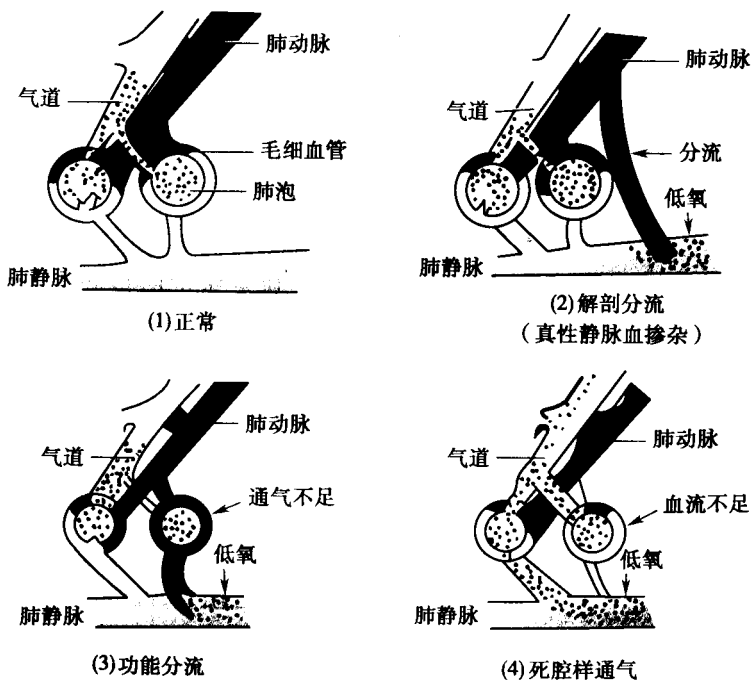
2. 弥散障碍时的血气变化 肺泡膜病变患者在静息时一般不出现血气异常。因为正常静息时，血液流经肺泡毛细血管的时间约为  $0.75\text{s}$ ，而血液氧分压只需  $0.25\text{s}$  就可升至肺泡气氧分压水平（图 14-4）。肺泡膜病变时虽然弥散速度减慢，但在静息时气体交换在  $0.75\text{s}$  内仍可达到血气与肺泡气的平衡，因而不发生血气的异常。在体力负荷增加等使心输出量增加和肺血流加快时，血液和肺泡接触时间过于缩短，导致低氧血症。肺泡膜病变加上肺血流增快只会引起  $\text{PaO}_2$  降低，不会使  $\text{PaCO}_2$  增高。因为  $\text{CO}_2$  在水中的溶解度比  $\text{O}_2$  大，故弥散速度比  $\text{O}_2$  快，能较快地弥散入肺泡使  $\text{PaCO}_2$  与  $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$  取得平衡。只要病人肺泡通气量正常，就可保持  $\text{PaCO}_2$  与  $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$  正常。如果存在代偿性通气过度，则可使  $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$  与  $\text{PaCO}_2$  低于正常。

## （二）肺泡通气与血流比例失调

血液流经肺泡时能否获得足够的氧和充分地排出  $\text{CO}_2$ ，使血液动脉化，还取决于肺泡通气量与血流量的比例。如肺的总通气量和总血流量正常，但肺通气或（和）血流不均匀，造成部分肺泡通气与血流比例失调（ventilation-perfusion imbalance）（图 14-5），也可引起气体交换障碍，导致呼吸衰竭。这是肺部疾患引起呼吸衰竭最常见和最重要的机制。



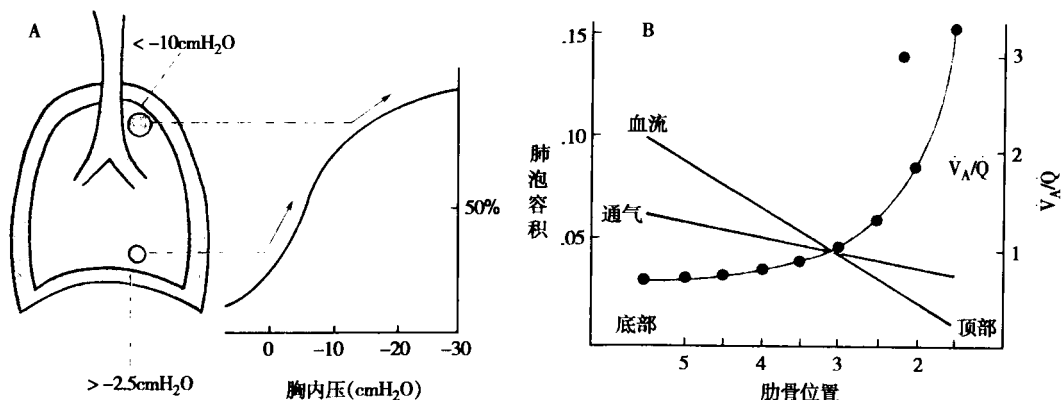
●图 14-4 血液通过肺泡毛细血管时的血气变化  
实线为正常人 虚线为肺泡膜增厚患者



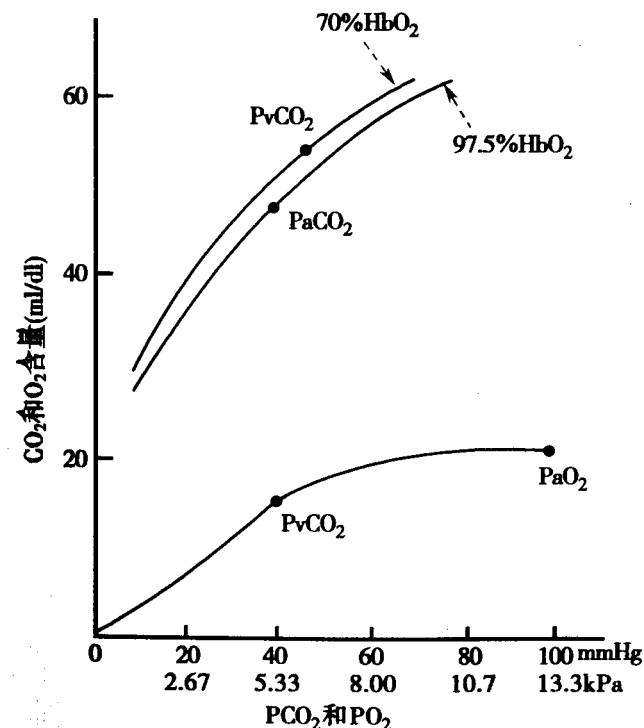
●图 14-5 肺泡通气与血流关系的模式图



正常成人在静息状态下, 肺泡每分钟通气量 ( $\dot{V}_A$ ) 约为 4L, 每分钟肺血流量 ( $\dot{Q}$ ) 约为 5L, 两者的比率 ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) 约为 0.8。健康人肺各部分通气与血流的分布也是不均匀的。直立位时, 由于重力的作用, 胸腔内负压上部比下部大, 故肺尖部的肺泡扩张的程度较大, 肺泡顺应性较低, 因而吸气时流向上肺肺泡的气量较少, 使肺泡通气量自上而下递增。重力对血流的影响更大, 上肺与下肺血流量的差别比通气量的差别更明显, 故使肺部的  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  自上而下递减。正常青年人肺尖部  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  可高达 3.0, 而肺底部仅有 0.6, 且随年龄的增长, 这种差别更大。



● 图 14-6 直立位时肺泡通气分布的特点 (A) 及生理性通气血流比例改变 (B)



● 图 14-7 血液氧和二氧化碳解离曲线

注: 下面曲线示氧分压与氧含量的关系; 上面两曲线示二氧化碳含量取决于二氧化碳分压和血氧饱和度

这种生理性的肺泡通气与血流比例不协调是造成正常  $\text{PaO}_2$  比  $\text{P}_A\text{O}_2$  稍低的主要原因。当肺发生病变时, 由于肺病变轻重程度与分布的不均匀, 使各部分肺的通气与血流比例不一, 可能造成严重的肺泡通气与血流比例失调, 导致换气功能障碍 (图 14-6)。

1. 部分肺泡通气不足 支气管哮喘、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿等引起的气道阻塞, 以及肺纤维化、肺水肿等引起的限制性通气障碍的分布往往是不均匀的, 可导致肺泡通气的严重不均。病变重的部分肺泡通气明显减少, 而血流未相应减少, 甚至还可因炎性充血等使血流增多 (如大叶性肺炎早期), 使  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  显著降低, 以致流经这部分肺泡的静脉血未经充分动脉化便掺入动脉血内。这种情况类似动-静脉短路, 故称功能性分流 (functional shunt), 又称静脉血掺杂 (venous admixture)。正常成人由于肺内通气分布不均匀形成的功能性分流约占肺血流量的 3%, 慢性阻塞性肺疾患严重时, 功能性分流可增加到占肺血流量的 30%~50%, 从而严重地影响换气功能。

部分肺泡通气不足时动脉血的血气改





变：部分肺泡通气不足时，病变肺区的 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 可高达0.1以下，流经此处的静脉血不能充分动脉化，其氧分压与氧含量降低而二氧化碳分压与含量则增高。这种血气变化可引起代偿性呼吸运动增强和总通气量恢复正常或增加，主要是使无通气障碍或通气障碍较轻的肺泡通气量增加，以致该部分肺泡的 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 显著大于0.8。流经这部分肺泡的血液 $PO_2$ 显著升高，但氧含量则增加很少（氧解离曲线特性决定），而二氧化碳分压与含量均明显降低（由二氧化碳解离曲线决定，图14-7）。来自 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 降低区与 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 增高区的血液混合而成的动脉血的氧含量和氧分压均降低，二氧化碳分压和含量则可正常。如代偿性通气增强过度，尚可使 $PaCO_2$ 低于正常。如肺通气障碍的范围较大，加上代偿性通气增强不足，使总的肺泡通气量低于正常，则 $PaCO_2$ 高于正常（图14-8）。

	病变肺区	健康肺区	全肺
$\dot{V}_A/\dot{Q}$	<0.8	>0.8	=0.8 >0.8 <0.8
$PaO_2$	↓↓	↑↑	↓
$CaO_2$	↓↓	↑	↓
$PaCO_2$	↑↑	↓↓	N ↓ ↑
$CaCO_2$	↑↑	↓↓	N ↓ ↑

●图14-8 功能性分流时肺动脉血的血气变化

$CaO_2$  动脉血氧含量,  $CaCO_2$  动脉血  $CO_2$  含量

2. 部分肺泡血流不足 肺动脉栓塞、弥散性血管内凝血、肺动脉炎、肺血管收缩等，都可使部分肺泡血流减少， $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 可显著大于正常，患部肺泡血流少而通气多，肺泡通气不能充分被利用，称为死腔样通气（dead space-like ventilation）。正常人的生理死腔（dead space,  $V_D$ ）约占潮气量（tidal volume,  $V_T$ ）的30%，疾病时功能性死腔（functional dead space,  $V_{Df}$ ）可显著增多，使 $V_{Df}/V_T$ 高达60%~70%，从而导致呼吸衰竭。

部分肺泡血流不足时动脉血的血气改变：部分肺泡血流不足时，病变肺区肺泡 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 可高达10以上，流经的血液 $PaO_2$ 显著升高，但其氧含量却增加很少；而健康肺区却因流量增加而使其 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ 低于正常，这部分血液不能充分动脉化，其氧分压与氧含量均显著降低，二氧化碳分压与含量均明显增高。最终混合而成的动脉血 $PaO_2$ 降低， $PaCO_2$ 的变化

	病变肺区	健康肺区	全肺
$\dot{V}_A/\dot{Q}$	>0.8	<0.8	=0.8 >0.8 <0.8
$PaO_2$	↑↑	↓↓	↓
$CaO_2$	↑	↓↓	↓
$PaCO_2$	↓↓	↑↑	N ↓ ↑
$CaCO_2$	↓↓	↑↑	N ↓ ↑

●图14-9 死腔样通气时肺动脉血的血气变化

则取决于代偿性呼吸增强的程度，可以降低、正常或升高（图14-9）。

总之，无论是部分肺泡通气不足引起的功能性分流增加，还是部分肺泡血流不足引起的功能性死腔增加，均可导致 $PaO_2$ 降低，而 $PaCO_2$ 可正常或降低，极严重时也可升高。

### （三）解剖分流增加

生理情况下，肺内也存在解剖分流，即一部分静脉血经支气管静脉和极少的肺内动-静脉交通支直接流入肺静脉。这些解剖分流（anatomic shunt）的血流量正常约占心排出量的2%~3%。支气管扩张症可伴有支气管血管扩张和肺内动-静脉短路开放，使解剖分流

增加, 静脉血掺杂异常增多, 而导致呼吸衰竭。解剖分流的血液完全未经气体交换过程, 故称为真性分流 (true shunt)。在肺实变和肺不张时, 病变肺泡完全失去通气功能, 但仍有血流, 流经的血液完全未进行气体交换而掺入动脉血, 类似解剖分流。吸入纯氧可有效地提高功能性分流的  $\text{PaO}_2$ , 而对真性分流的  $\text{PaO}_2$  则无明显作用, 用这种方法可对两者进行鉴别。

在呼吸衰竭的发病机制中, 单纯通气不足, 单纯弥散障碍, 单纯肺内分流增加或单纯死腔增加的情况较少见, 往往是几个因素同时存在或相继发生作用。例如在休克肺 (即急性呼吸窘迫综合征) 时, 既有由肺不张引起的肺内分流, 有微血栓形成和肺血管收缩引起的死腔样通气, 还有由肺水肿引起的气体弥散功能障碍等。

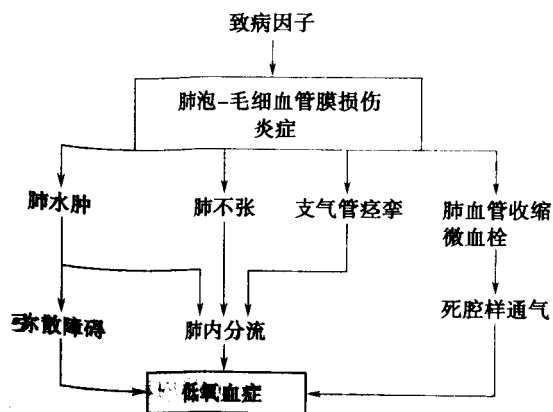
1. 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 与呼吸衰竭 ARDS 是由急性肺损伤 (acute lung injury, ALI) 引起的一种急性呼吸衰竭。急性肺损伤的原因很多, 可以是化学性因素, 如吸入毒气、烟雾、胃内容物等; 物理性因素, 如化学损伤, 放射性损伤等; 生物因素, 如肺部冠状病毒感染引起的严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 等; 或全身性病理过程, 如休克、大面积烧伤、败血症等; 或由某些治疗措施, 如作体外循环、血液透析等所致。

急性肺损伤的发生机制很复杂, 尚未完全阐明。有些致病因子可直接作用于肺泡膜引起肺损伤; 有的则主要通过激活白细胞、巨噬细胞和血小板间接地引起肺损伤。大量中性粒细胞在趋化因子 ( $\text{TNF}\alpha$ 、IL-8、脂多糖、 $\text{C5a}$ 、 $\text{LTB}_4$ 、 $\text{TXA}_2$ 、PAF、FDP 等) 作用下聚集于肺、黏附于肺泡毛细血管内皮, 释放氧自由基、蛋白酶和炎症介质等, 损伤肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞。血管内膜的损伤和中性粒细胞及肺组织释放的促凝物质, 导致血管内凝血, 形成微血栓, 后者通过阻断血流进一步引起肺损伤, 通过形成纤维蛋白降解产物及释放  $\text{TXA}_2$  等血管活性物质进一步使肺血管通透性增高。

急性肺损伤引起呼吸衰竭的机制是由于肺泡-毛细血管膜的损伤及炎症介质的作用使肺泡上皮和毛细血管内皮通透性增高, 引起渗透性肺水肿, 致肺弥散性功能障碍。肺泡 II 型上皮细胞损伤使表面活性物质生成减少, 加上水肿液的稀释和肺泡过度通气消耗表面活性物质, 使肺泡表面张力增高, 肺的顺应性降低, 形成肺不张。肺不张、肺水肿引起的气道阻塞, 以及炎症介质引起的支气管痉挛可导致肺内分流; 肺内 DIC 及炎症介质引起的肺血管收缩, 可导致死腔样通气。肺弥散功能障碍、肺内分流和死腔样通气均使  $\text{PaO}_2$  降低, 导致 I 型呼吸衰竭。在上述机制中, 肺泡通气血流比例失调是 ARDS 病人呼吸衰竭的主要发病机制。病人由于  $\text{PaO}_2$  降低对血管化学感受器的刺激, 和肺充血、水肿

对肺泡毛细血管旁 J 感受器的刺激, 使呼吸运动加深加快, 导致呼吸窘迫和  $\text{PaCO}_2$  降低。故 ARDS 病人通常发生 I 型呼吸衰竭; 极端严重者, 由于肺部病变广泛, 肺总通气量减少, 可发生 II 型呼吸衰竭 (图 14-10)。

2. 慢性阻塞性肺部疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 与呼吸衰竭 COPD 指由慢性支气管炎和肺气肿引起的慢性气道阻塞, 简称“慢阻肺”, 其共同特征是管径小于 2mm 的小气道阻塞和阻力增高。COPD 是引起慢性呼吸衰竭 (chronic respiratory failure) 的最常见的原因。其机制涉及: ①阻塞性通气障碍: 因炎细胞浸润、充血、水肿、黏液腺及杯状细胞增殖、肉芽组织



●图 14-10 ARDS 病人呼吸衰竭发病机制示意图

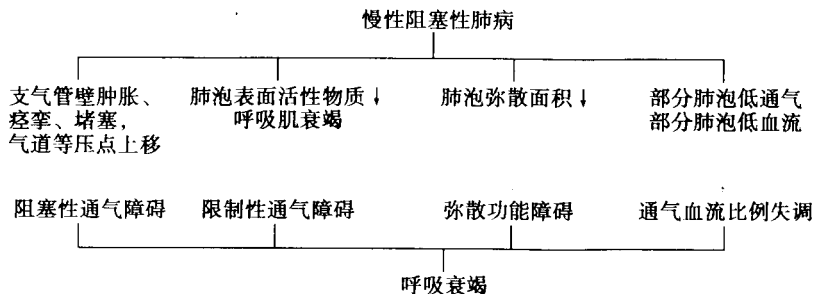


图 14-11 慢性阻塞性肺病引起呼吸衰竭的机制

增生引起的支气管壁肿胀；因气道高反应性、炎症介质作用引起的支气管痉挛；因黏液分泌多、纤毛细胞损伤引起的支气管腔堵塞；因小气道阻塞、肺泡弹性回缩力降低引起的气道等压点上移；②限制性通气障碍：因Ⅱ型上皮细胞受损及表面活性物质消耗过多引起的肺泡表面活性物质减少；因营养不良、缺氧、酸中毒、呼吸肌疲劳引起的呼吸肌衰竭；③弥散功能障碍：因肺泡壁损伤引起的肺泡弥散面积减少和肺泡膜炎性增厚；④肺泡通气与血流比例失调：因气道阻塞不均引起的部分肺泡低通气；因微血栓形成引起的部分肺泡低血流（图 14-11）。

图 14-11 慢性阻塞性肺病引起呼吸衰竭的机制

呼吸衰竭时发生的低氧血症和高碳酸血症可影响全身各系统的代谢和功能，首先是引起一系列代偿适应性反应，以改善组织的供氧，调节酸碱平衡，和改变组织器官的功能、代谢以适应新的内环境。呼吸衰竭严重时，如机体代偿不全，则可出现严重的代谢功能紊乱。

## 一、酸碱平衡及电解质紊乱

Ⅰ型和Ⅱ型呼吸衰竭时均有低氧血症，因此均可引起代谢性酸中毒；Ⅱ型呼吸衰竭时低氧血症和高碳酸血症并存，因此可有代谢性酸中毒和呼吸性酸中毒；ARDS患者由于代偿性呼吸加深加快，可出现代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒；若给呼衰者应用人工呼吸机、过量利尿剂或  $\text{NaHCO}_3$  等则可引起医源性代谢性碱中毒。一般而言，呼吸衰竭时常发生混合性酸碱平衡紊乱。

严重缺氧时无氧代谢加强，乳酸等酸性产物增多，可引起代谢性酸中毒。此外，呼吸衰竭时可能出现功能性肾功能不全，肾小管排酸保碱功能降低，以及引起呼吸衰竭的原发疾病或病理过程，如感染、休克等均可导致代谢性酸中毒。此时血液电解质主要有以下变化：①血清钾浓度增高：由于酸中毒可使细胞内  $\text{K}^+$  外移及肾小管排  $\text{K}^+$  减少，导致高血钾；②血清氯浓度增高：代谢性酸中毒时由于  $\text{HCO}_3^-$  降低，可使肾排  $\text{Cl}^-$  减少，故血  $\text{Cl}^-$  常增高。

Ⅱ型呼吸衰竭时，大量二氧化碳潴留可引起呼吸性酸中毒，此时可有高血钾和低血氯。造成低血氯的主要原因是：高碳酸血症使红细胞中  $\text{HCO}_3^-$  生成增多，后者与细胞外  $\text{Cl}^-$  交换使  $\text{Cl}^-$  转移入细胞；酸中毒时肾小管上皮细胞产生  $\text{NH}_3$  增多， $\text{NaHCO}_3$  重吸收增多，使尿中  $\text{NH}_4\text{Cl}$  和  $\text{NaCl}$  的排出增加，均使血清  $\text{Cl}^-$  降低。当呼吸性



酸中毒合并代谢性酸中毒时, 血 Cl 可正常。

2. 呼吸性碱中毒 I 型呼吸衰竭时, 因缺氧引起肺过度通气, 可发生呼吸性碱中毒。此时病人可出现血钾降低, 血氯增高。

## 二、呼吸系统变化

$\text{PaO}_2$  降低作用于颈动脉体与主动脉体化学感受器, 反射性增强呼吸运动, 此反应要在  $\text{PaO}_2$  低于 60mmHg 才明显,  $\text{PaO}_2$  为 30mmHg 时肺通气最大。缺氧对呼吸中枢有直接抑制作用, 当  $\text{PaO}_2$  低于 30mmHg 时, 此作用可大于反射性兴奋作用而使呼吸抑制。 $\text{PaCO}_2$  升高主要作用于中枢化学感受器, 使呼吸中枢兴奋, 引起呼吸加深加快。但当  $\text{PaCO}_2$  超过 80mmHg 时, 则抑制呼吸中枢, 此时呼吸运动主要靠动脉血低氧分压对血管化学感受器的刺激得以维持。在这种情况下, 氧疗只能吸入 30% 的氧, 以免缺氧完全纠正后反而呼吸抑制, 加重高碳酸血症而使病情更加恶化。

引起呼吸衰竭的呼吸系统疾病本身也会导致呼吸运动的变化。如中枢性呼吸衰竭时呼吸浅而慢, 可出现潮式呼吸、间歇呼吸、抽泣样呼吸、叹气样呼吸等呼吸节律紊乱。其中最常见者为潮式呼吸, 可能由于呼吸中枢兴奋过低而引起呼吸暂停, 从而使血中  $\text{CO}_2$  逐渐增多,  $\text{PaCO}_2$  升高到一定程度使呼吸中枢兴奋, 恢复呼吸运动, 从而排出  $\text{CO}_2$ , 使  $\text{PaCO}_2$  降低到一定程度又可导致呼吸暂停, 如此形成周期性呼吸运动。在肺顺应性降低所致限制性通气障碍的疾病, 因牵张感受器或肺毛细血管旁感受器 (juxtapulmonary capillary receptor, J 感受器) 受刺激而反射性地引起呼吸运动变浅变快。阻塞性通气障碍时, 由于气体受阻, 呼吸运动加深, 由于阻塞的部位不同, 表现为吸气性呼吸困难或呼气性呼吸困难。

在生理情况下, 肺通气 1L 呼吸肌耗氧约 0.5ml。在静息时呼吸运动的耗氧量约占全身耗氧量的 1%~3%。呼吸衰竭时, 如存在长时间增强的呼吸运动, 使呼吸肌耗氧增加, 加上血氧供应不足, 可能导致呼吸肌疲劳, 使呼吸肌收缩力减弱, 呼吸变浅变快。呼吸浅则肺泡通气量减少, 可加重呼吸衰竭。

## 三、循环系统变化

一定程度的  $\text{PaO}_2$  降低和  $\text{PaCO}_2$  升高可兴奋心血管运动中枢, 使心率加快、心缩力增强、外周血管收缩, 加上呼吸运动增强使静脉回流增加, 导致心输出量增加。但缺氧和二氧化碳潴留对心、血管的直接作用是抑制心脏活动, 并使血管扩张 (肺血管例外)。一般器官的血管运动通常主要受神经调节, 但脑血管与冠脉在呼吸衰竭时则主要受局部代谢产物, 如腺苷等的调节, 从而导致血流分布的改变, 有利于保证心、脑的血液供应。

严重的缺氧和  $\text{CO}_2$  潴留可直接抑制心血管中枢和心脏活动, 扩张血管, 导致血压下降、心收缩力下降、心律失常等严重后果。

呼吸衰竭可累及心脏, 主要引起右心肥大与衰竭, 即肺源性心脏病。肺源性心脏病的发病机制较复杂: ①肺泡缺氧和  $\text{CO}_2$  潴留所致血液 H<sup>+</sup> 浓度过高, 可引起肺小动脉收缩 ( $\text{CO}_2$  本身对肺血管起扩张作用), 使肺动脉压升高, 从而增加右心后负荷; ②肺小动脉长期收缩, 缺氧均可引起无肌型肺微动脉肌化, 肺血管平滑肌细胞和成纤维细胞肥大增生, 胶原蛋白与弹性蛋白合成增加, 导致肺血管壁增厚和硬化, 管腔变窄, 由此形成持久而稳定的慢性肺动脉高压; ③长期缺氧引起的代偿性红细胞增多症可使血液的黏度增高, 也会增加肺血流阻力和加重右心的负荷; ④有些肺部病变如肺小动脉炎、肺毛细血管床的大量



破坏、肺栓塞等也能成为肺动脉高压的原因；⑤缺氧和酸中毒降低心肌舒、缩功能；⑥呼吸困难时，用力呼气则使胸内压异常增高，心脏受压，影响心脏的舒张功能，用力吸气则胸内压异常降低，即心脏外面的负压增大，可增加右心收缩的负荷，促使右心衰竭。

呼吸衰竭是否可累及左心尚有争论，目前倾向于可累及左心。肺源性心脏病病人心力衰竭代偿时有半数肺动脉楔压增高，说明有左心功能不全，其中也可能有部分病例合并有冠心病；ARDS的死亡病例中也有半数发生左心衰竭，这些都支持肺部疾病可累及左心的观点。其机制为：①低氧血症和酸中毒同样能使左室肌收缩性降低；②胸内压的高低同样也影响左心的舒缩功能；③右心扩大和右心室压增高将室间隔推向左侧，可降低左心室的顺应性，导致左室舒张功能障碍。

## 四、中枢神经系统变化

中枢神经系统对缺氧最敏感，当  $\text{PaO}_2$  降至 60mmHg 时，可出现智力和视力轻度减退。如  $\text{PaO}_2$  迅速降至 40~50mmHg 以下，就会引起一系列神经精神症状，如头痛、不安、定向与记忆障碍、精神错乱、嗜睡，以致惊厥和昏迷。 $\text{CO}_2$  潴留使  $\text{PaCO}_2$  超过 80mmHg 时，可引起头痛、头晕、烦躁不安、言语不清、扑翼样震颤、精神错乱、嗜睡、抽搐、呼吸抑制等，称  $\text{CO}_2$  麻醉 (carbon dioxide narcosis)。

由呼吸衰竭引起的脑功能障碍称为肺性脑病 (pulmonary encephalopathy)。Ⅱ型呼吸衰竭患者肺性脑病的发病机制为：

1. 脑血管扩张：酸中毒使脑血管扩张。 $\text{PaCO}_2$  升高 10mmHg 约可使脑血流量增加 50%。缺氧也使脑血管扩张。缺氧和酸中毒还能损伤血管内皮使其通透性增高，导致脑间质水肿。缺氧使细胞 ATP 生成减少，影响钠泵功能，可引起细胞内  $\text{Na}^+$  及水增多，形成脑细胞水肿。脑充血、水肿使颅内压增高，压迫脑血管，更加重脑缺氧，由此形成恶性循环，严重时可导致脑疝形成。此外，脑血管内皮损伤尚可引起血管内凝血，这也是肺性脑病的发病因素之一。

2. 脑脊液 pH 降低：正常脑脊液的缓冲作用较血液弱，其 pH 也较低， $\text{PCO}_2$  比动脉血高。因血液中的  $\text{HCO}_3^-$  及  $\text{H}^+$  不易通过血脑屏障进入脑脊液，故脑脊液的酸碱调节需时较长。呼吸衰竭时脑脊液的 pH 变化比血液更为明显。当脑脊液 pH 低于 7.25 时，脑电波变慢，pH 低于 6.8 时脑电活动完全停止。神经细胞内酸中毒一方面可增加脑谷氨酸脱羧酶活性，使  $\gamma$ -氨基丁酸生成增多，导致中枢抑制；另一方面增强磷脂酶活性，使溶酶体水解酶释放，引起神经细胞和组织的损伤。

部分肺性脑病患者表现为神经兴奋、躁动，可能因发生代谢性碱中毒所致。然而酸中毒的病人也有 1/3 表现为神经兴奋，其机制尚不清楚。

## 五、肾功能变化

呼吸衰竭时肾可受损，轻者尿中出现蛋白、红细胞、白细胞及管型等，严重时可发生急性肾功能衰竭，出现少尿、氮质血症和代谢性酸中毒。此时肾结构往往并无明显改变，为功能性肾功能衰竭。肾功能衰竭的发生是由于缺氧与高碳酸血症反射性地通过交感神经使肾血管收缩，肾血流量严重减少所致。



## 六、胃肠变化

严重缺氧可使胃壁血管收缩,因而能降低胃黏膜的屏障作用, $\text{CO}_2$ 潴留可增强胃壁细胞碳酸酐酶活性,使胃酸分泌增多,加之有的患者还可合并弥散性血管内凝血、休克等,故呼吸衰竭时可出现胃肠黏膜糜烂、坏死、出血与溃疡形成等病变。

## 第三节 呼吸衰竭防治的病理生理基础

### 一、防止与去除呼吸衰竭的原因

如慢性阻塞性肺疾患的病人若发生感冒与急性支气管炎,可诱发呼吸衰竭和右心衰竭,故应注意预防,一旦发生呼吸道感染应积极进行抗感染治疗。

### 二、提高 $\text{PaO}_2$

呼吸衰竭者必有低张性缺氧,应尽快将  $\text{PaO}_2$  提高到 50mmHg 以上。Ⅰ型呼衰只有缺氧而无  $\text{CO}_2$  潴留,可吸入较高浓度的氧(一般不超过 50%)。Ⅱ型呼衰患者的吸氧浓度不宜超过 30%,并控制流速,使  $\text{PaO}_2$  上升到 50~60mmHg 即可。

### 三、降低 $\text{PaCO}_2$

$\text{PaCO}_2$  增高是由肺总通气量减少所致,应通过增加肺泡通气量以降  $\text{PaCO}_2$ 。增加肺通气的方法包括:①解除呼吸道阻塞:如用抗生素治疗气道炎症,用平喘药扩张支气管,用体位引流、必要时行气管插管以清除分泌物;②增强呼吸动力:如用呼吸中枢兴奋剂尼可刹米等,对原发于呼吸中枢抑制所致限制性通气障碍是适用的,但对一般慢性呼衰病人用中枢兴奋剂,在增加肺通气同时也增加呼吸肌耗氧量和加重呼吸肌疲劳,反而得不偿失;③人工辅助通气:用人工呼吸维持必需的肺通气量,同时也使呼吸肌得以休息,有利于呼吸肌功能的恢复,这也是治疗呼吸肌疲劳的主要方法。呼吸肌疲劳是由呼吸肌过度负荷引起的呼吸肌(主要是膈肌)衰竭,表现为收缩力减弱和收缩与舒张速度减慢,往往出现在  $\text{PaCO}_2$  升高之前,是Ⅱ型呼吸衰竭的重要发病因素;④补充营养:慢性呼衰病人由于呼吸困难影响进食量和胃肠消化及吸收功能差,常有营养不良,导致体重和膈肌重量减轻,膈肌萎缩也可使其收缩无力,更易发生呼吸肌疲劳,故除呼吸肌休息外,还应补充营养以改善呼吸肌功能。

### 四、改善内环境及重要器官的功能

如纠正酸碱平衡及电解质紊乱,预防与治疗肺原性心脏病与肺性脑病等。

(王建枝)



## 参考文献

1. 王迪浔. 肺动脉高压. 见: 王迪浔, 金惠铭, 主编. 人体病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 973-984.
2. 金咸容. 呼吸衰竭. 见: 王迪浔, 金惠铭, 主编. 人体病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 929-954.
3. Kaufman CE, McKee PA. Essentials of Pathophysiology (病理生理学精要). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002, 453-546.
4. McPhee SJ, et al. Pathophysiology of Disease, an introduction to clinical medicine (临床病理生理学). 北京: 人民卫生出版社, 2001, 184-221.
5. 王迪浔. 呼吸衰竭. 见: 金惠铭, 主编. 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 212-224.
6. Mackin L, Bullock BL. Pulmonary function. In: Bullock BA and Henze RL, eds. Focus on Pathophysiology. Lippincott. 2000, 527-586.
7. Andrew B Lumb. Nunn's Applied Respiratory Physiology. 5th ed. 2000, 510-532.
8. Huether SE, McCance KL. Understanding Pathophysiology. 2nd ed. Mosby Inc. 2000, 718-788.
9. Prendergast TJ, Ruoss SJ. Pulmonary Disease—An Introduction to Clinical Medicine. In: McPhee SJ, et al. Lange Medical Books./3rd ed. McGraw-Hill. Health Profesional Division, 2000, 184-221.
10. Criner GJ. Respiratory Failure. In: Griner GJ & Alonzo GED. Pulmonary Pathophysiology. Fence Creek Publishing. 1999, 171-190.
11. Porth CM. Pathophysiology, Concepts of Altered Health State. 5th ed. 1998, 473-564.
12. Piantadosi CA, et al. Respiratory Function of the Lung. In: Baum GL, et al. Textbook of Pulmonary Disease. 6th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, 64-116.

## 第十五章 肝功能不全

肝脏是人体最大的腺体，参与体内的消化、代谢、排泄，解毒以及免疫等多种功能。肝脏也是最大的代谢器官，来自胃肠吸收的物质，几乎全部进入肝脏，在肝内进行合成、分解、转化、贮存。肝损害的各种病因作用于肝组织后，可引起不同程度的细胞损害及肝功能障碍。近年来对肝细胞损害及其机制日趋重视。特别是，认为细胞因子网络在肝细胞的损害以及肝功能障碍的发生、发展中有重要作用。

### 第一节 概 述

#### 一、肝脏疾病的常见病因和机制

##### (一) 生物性因素

目前已发现 7 种病毒可导致病毒性肝炎。其中 HBV 研究较多，HBV 引起的乙型肝炎的发病率高，危害大。病毒性肝炎的发病与病毒的量、毒力以及感染途径有关，也与病毒侵入机体后，机体的反应状态，即引起的细胞免疫及体液免疫等情况密切相关。例如小量病毒往往导致隐性感染，成为病毒携带者；大量病毒感染则往往导致严重的病变。病毒感染后所引起的细胞免疫和体液免疫反应，有利于杀灭病毒；但也可攻击感染的肝细胞，使肝细胞受损。一般认为，T 细胞介导的细胞免疫反应是引起病毒性肝细胞损伤的主要因素。

除肝炎病毒外，某些细菌、阿米巴滋养体可引起肝脓肿；某些寄生虫，如肝吸虫、血吸虫也可累及肝脏，造成一定程度的肝损伤。

有些工业毒物可致肝损害，其中四氯化碳常用于复制肝损害的动物模型。

有 200 余种药物可引起程度不同的肝损伤。进入体内的药物，一般均经肝代谢或解毒。因此，药物本身或其代谢产物可损害肝细胞。药物或毒物摄入后，与肝细胞内 p450 酶系及一些基团，如葡萄糖醛酸、硫酸酯甲基、巯基、甘氨酸、谷氨酸、芳香基等结合，而被解毒。如果此防御功能失效，有毒产物也可与蛋白质等结合，引起脂质过氧化、蛋白质硫代氧化等，最终导致肝细胞受损、死亡。药物所致肝损害一般分为过敏性肝损害与中毒性肝损害。

酒精的代谢与分解主要在肝脏进行，酒精可直接或通过其代谢产物乙醛损伤肝脏。此外，嗜酒所致的营养缺乏也起一定作用。慢性中毒可引起脂肪肝、酒精性肝炎和肝硬化。

##### (二) 遗传性因素

遗传性肝病虽然少见，但很多肝病的发生、发展却与遗传因素有一定的关系。某些遗传性代谢缺陷及分子病可累及肝脏造成肝炎、脂肪肝、肝硬化等。如肝豆状核变性时，过量铜在肝脏沉积，可致肝硬变。原发性血色病时，含铁血黄素在肝内沉积也可导致肝损害。

##### (三) 免疫性因素

肝脏细胞可自分泌和 (或) 旁分泌很多炎症性细胞因子，损害肝细胞。例如：在原发





性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎等的发生发展过程中，T淋巴细胞介导的细胞免疫功能的增强起重要作用。其中杀伤性T细胞是最重要的效应细胞。

### (五) 营养性因素

单纯营养缺乏不能导致肝病的发生，但可促进肝病的发生、发展。如饥饿时，肝糖原、谷胱甘肽等的减少，可降低肝脏解毒功能或增强毒物对肝脏损害。而随食物摄入的黄曲霉素、亚硝酸盐和毒草等，也可促进肝病的发生。

常见引起肝损害的原因见表15-1。

表15-1 肝脏疾病常见的原因

致病因素	病因及疾病
生物性因素	甲型、乙型、丙型、丁型、戊型、己型、庚型肝炎病毒及细菌、阿米巴肝脓肿、肝吸虫、血吸虫等寄生虫
化学性因素	杀虫剂、磷、锦、四氯化碳、三氯乙烯、氯仿、硝基苯、三硝基甲苯等工业毒物抗生素、中枢神经类药、麻醉剂等药物慢性酒精中毒
遗传性因素	肝豆状核变性、原发性血色病、半乳糖血症、I~III型高脂血症、酪氨酸血症(肝肾型)等
免疫性因素	原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎、原发性硬变性胆管炎等
营养性因素	饥饿、摄入黄曲霉素、亚硝酸盐、毒草等

## 二、肝脏细胞与肝功能不全

肝脏是由肝实质细胞，即肝细胞和非实质细胞所构成。肝非实质细胞包括：肝巨噬细胞(即Kupffer细胞)、肝星形细胞(即贮脂细胞)、肝脏相关淋巴细胞(即Pit细胞)和肝窦内皮细胞。

各种病因严重损害肝脏细胞，使其代谢、分泌、合成、解毒、免疫等功能严重障碍，机体可出现黄疸、出血、感染、肾功能障碍及肝性脑病等临床综合征，称为肝功能不全(hepatic insufficiency)。肝功能不全晚期一般称为肝功能衰竭(hepatic failure)，最终均发生肝性脑病。

肝细胞的损害可导致肝脏功能障碍，但非实质细胞的异常在肝脏功能障碍的发生发展中也具有重要意义，特别是Kupffer细胞的功能障碍具有十分重要的意义。现将肝细胞及各种非实质细胞的异常导致肝功能障碍的机制分述如下。

### (一) 肝细胞损害与肝功能障碍

肝细胞是完成肝脏功能的主要细胞，肝细胞参与多种蛋白质合成，如白蛋白、纤维蛋白原、凝血酶原、脂蛋白、补体蛋白以及多种载体蛋白等；胆汁及胆红素合成；参与脂类与激素的代谢和生物转化等。此外，机体代谢过程中产生的某些有毒产物或从肠道吸收的有害物质经肝细胞解毒；肝细胞还参与某些药物的代谢。由于肝细胞的受损可导致肝脏功能障碍。主要表现在：

#### 1. 代谢障碍

(1) 糖代谢障碍：肝糖原是血糖的主要来源，其合成与分解受胰高血糖素和胰岛素的调节，肝细胞在维持血糖稳定中有重要作用。肝细胞功能障碍主要可导致低血糖。其机制可能与下列因素有关：①肝细胞大量死亡使肝糖原储备明显减少。②受损肝细胞内质网葡萄糖-6-磷酸酶活性降低，肝糖原转变为葡萄糖过程障碍。③肝细胞灭活胰岛素功能降低，可使血中胰岛素含量增加，出现低血糖。个别肝功能障碍患者也可出现糖耐量降低。



(2) 蛋白质代谢障碍：肝对血中氨基酸浓度相对稳定有重要作用。近 31 种血浆蛋白是在肝细胞合成，特别是白蛋白，每天约合成 12g，占肝合成蛋白的 25%，肝细胞的大量死亡和代谢障碍使白蛋白合成减少，产生低蛋白血症，一方面使血浆胶体渗透压下降，导致水肿；另一方面，白蛋白所担负的多种物质的运输功能也受到影响。此外，肝细胞合成多种运载蛋白功能障碍（如运铁蛋白、铜蓝蛋白等），也可导致相应的病理改变。

(1) 肝性腹水：肝硬化等肝病晚期可出现腹水。其发生机制为：

1) 门脉高压：①肝硬化时，由于肝内纤维组织增生和肝细胞结节状再生，压迫门静脉分支，使门静脉压增高；②肝内肝动脉-门静脉间异常吻合支的形成，使动脉血流入门静脉，也使门静脉压增高。门静脉压增高使肠系膜毛细血管压增高，液体漏入腹腔增多，产生腹水。

2) 血浆胶体渗透压降低：肝功能降低，白蛋白合成减少，血浆胶体渗透压降低，促进液体漏入腹腔增多。

3) 淋巴循环障碍：肝硬化时，肝静脉受挤压发生扭曲、闭塞，继而引起肝窦内压增高，由于肝窦壁通透性高，因而，包括蛋白在内的血浆成分进入肝组织间隙，超过淋巴回流能力，则可从肝表面漏入腹腔，形成腹水。

4) 钠、水潴留：这是肝性腹水形成的全身性因素，由于门脉高压等原因使血液淤积在脾、胃、肠等脏器，有效循环血量减少，肾血流量减少，可致：①肾小球滤过率降低：肾血流量减少，肾内血液重分布，皮质肾单位血流量减少，肾小球滤过率降低。②醛固酮过多：肾血流量减少，肾素分泌增加，肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活，醛固酮产生增多；而醛固酮在肝脏的灭活又减少，使醛固酮过多。③心房钠尿肽等减少：肝功能障碍时，心房钠尿肽可减少，使其抑制肾小管重吸收钠的作用低下。上述这些变化均可导致钠、水潴留，促进腹水的形成。

(2) 电解质代谢紊乱：①低钾血症：肝硬变晚期大量腹水形成，使有效循环血量减少，同时肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活；肝细胞损伤又使醛固酮灭活减少，可导致醛固酮过多，使肾排钾增多可致低钾血症。②低钠血症：有效循环血量减少，引起抗利尿激素分泌增加，而肝脏灭活 ADH 减少，使 ADH 过多，肾小管重吸收水增多，加之体内原有钠水潴留，可造成稀释性低钠血症。低钠血症时，由于细胞外液渗透压降低，水进入细胞内，导致细胞内水肿，特别是脑细胞水肿可产生中枢神经系统功能障碍。

胆红素的摄取、运载、酯化、排泄及胆汁酸的摄入、运载及排泄均由肝细胞完成。

来自血红蛋白、肌红蛋白及其他含血红素蛋白的分解而产生的血红素，被吞噬细胞吞噬处理后，生成非酯型胆红素。经血浆中白蛋白运载至肝细胞，经肝细胞膜上的载体摄入肝细胞内，再经  $\gamma$  蛋白，即谷胱甘肽-S-转移酶 (glutathione-s-transferase, GST) 转运至内质网。在内质网内被胆红素-UDP-葡萄糖醛酸基转移酶 (bilirubin-UDP-glucuronyl transferase, bilirubin-UGT) 酯化为酯型胆红素，经胞浆中 GST 转运至肝细胞的毛细胆管侧胞膜处，经载体排泄入毛细胆管中。由于遗传、嗜肝病毒、药物及毒物等原因使肝细胞对胆红素的摄取、运载、酯化和排泄等任一环节功能障碍时，均可产生高胆红素血症 (hyperbilirubinemia) 或黄疸 (jaundice, icterus)。

肝细胞同样也通过各种载体摄入、运载和排泄胆汁酸。肝细胞对机体内异物或废物解毒后，也可将其排出体外，其排泄通路主要是随胆汁流，排入十二指肠，最后从粪便排出。胆汁酸是胆汁流的重要驱动力，因为，胆汁酸一旦排入毛细胆管内， $\text{Na}^+$ 随即移入毛细胆管内，于是产生了渗透压差，使水进入毛细胆管内。驱动胆汁流动。肝细胞可利用多



种载体对胆汁酸进行摄入、运载和排泄入毛细胆管中。某些药物,如环孢素 A、秋水仙碱、氯丙嗪、红霉素及雌激素等,可影响这些载体对胆汁酸的摄入、运载或排泄功能,导致肝内胆汁淤滞。

**3. 凝血与抗凝物质** 大部分凝血因子都由肝细胞合成;重要的抗凝物质如蛋白 C、抗凝血酶-3 等也由肝细胞合成;肝细胞还合成纤溶酶原、抗纤溶酶等;此外,很多激活的凝血因子和纤溶酶原激活物等也由肝细胞清除,这些足可说明肝细胞在凝血与抗凝过程中的重要性。肝功能严重障碍可诱发 DIC。

#### 4. 肝细胞的其他功能

(1) 药物代谢障碍:很多药物可损害肝细胞,同时损害的肝细胞也降低了对药物的代谢能力,使药物在体内的代谢过程改变,从而增加药物的毒、副作用,易发生药物中毒。肝细胞功能障碍所致的血清白蛋白减少,血中游离型药物增多,药物在体内的分布、代谢及排泄等发生变化。此外,肝硬变侧支循环的建立,可使门脉血中药物绕过肝脏而免于被肝细胞代谢。因此,肝病患者的用药要慎重。

(2) 解毒功能障碍:肝细胞损害,其解毒功能障碍。特别是来自肠道的有毒物质,由于肝细胞解毒功能降低,使毒物入血增多;毒物也可经侧支循环绕过肝脏,直接进入体循环。严重时可导致肝性脑病。

(3) 激素灭活功能减弱:肝细胞在激素灭活中有重要作用。肝细胞受损后,激素的灭活功能障碍,出现相应的临床表现。如胰岛素的灭活减少在肝性脑病的发病中有重要作用。醛固酮、抗利尿激素灭活减少,在水肿的发病中有重要作用。雌激素灭活减弱,可产生月经失调、男性患者女性化及小动脉扩张等变化。肝病患者的很多临床表现与激素灭活功能障碍有关。

#### 5. Kupffer 细胞与肝细胞损伤和肝功能障碍

Kupffer 细胞是存在于肝窦内的巨噬细胞,在全身的巨噬细胞中约占 80%,它来源于骨髓及血液中的单核细胞,约占肝细胞总数的 11%。Kupffer 细胞在吞噬、清除来自肠道的异物、病毒、细菌及其毒素等方面起着重要作用。并参与监视、抑制、杀伤肿瘤细胞。也参与清除衰老、破碎的红细胞。在抗原提呈、T 细胞增殖等功能方面也具有重要作用。在一定条件下,Kupffer 细胞还会产生一系列生物活性物质和各种细胞因子,在肝细胞损害和肝功能障碍中有重要作用。

肝细胞损伤和肝功能障碍时,肝窦内 Kupffer 细胞可被激活,对肝细胞可产生损害作用,促进肝细胞凋亡和肝纤维化。

(1) 产生活性氧,活性氧有杀菌作用,但同时也可损害肝细胞。

(2) Kupffer 细胞可产生多种细胞因子,如  $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1、IL-6、IL-10 等,特别是  $\text{TNF-}\alpha$  可损害肝细胞。 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-1 可诱导肝细胞产生 NO,NO 可抑制肝细胞的蛋白质合成;还可使有趋化作用的 IL-8 增加,使粒细胞、单核细胞等炎症细胞聚集在肝脏,并使其激活,产生更多的活性氧等,导致肝脏进一步损害。 $\text{TNF-}\alpha$  与肝细胞膜上的  $\text{TNF-}\alpha$  受体 1 (TNFR1) 结合后,激活 caspases 家族,诱导肝细胞凋亡。

(3) Kupffer 细胞可释放组织因子,启动凝血系统,引起凝血,使肝微循环障碍,也可损害肝脏。

6. 肝功能障碍导致肠源性内毒素血症,其原因主要是:

(1) 内毒素入血增加:①严重肝病、肝硬变时,由于大量侧支循环的建立,可使来自肠道的内毒素绕过肝脏,不能被 Kupffer 细胞清除,直接进入体循环。②严重肝病时,一方面由于肠壁水肿等,使漏入腹腔内毒素增多;另一方面,肠黏膜屏障功能障碍,也使内毒素被吸收入血增多。



(2) 内毒素清除减少: 严重肝病时, 肝内淤滞的胆汁酸、胆红素等均可使 Kupffer 细胞的功能抑制, 对内毒素等清除减少, 而产生肠源性内毒素血症。

#### 三、星形细胞与肝纤维化

肝星形细胞, 约占肝细胞总数的 5%, 存在于肝脏的窦周隙 (又称 Disse 间隙)。细胞质中有很多脂肪滴, 其中含有酯型 Vit A (约占体内 Vit A 的 80%~90%)。该细胞沿肝窦内皮细胞的外侧面伸出树枝状突起, 包围肝窦内皮细胞, 也与肝细胞相连。其胞体可以舒缩, 使肝窦内径发生变化以调节肝窦血流。

正常肝脏, 星形细胞处于静止期, 肝脏受损后, 在坏死灶内及周边区星形细胞被活化, 主要变化是: ①星形细胞失去脂肪滴, 并增殖; ②高度表达平滑肌  $\alpha$  肌动蛋白, 使其具有肌细胞特征, 向成肌纤维细胞 (myofibroblast) 转化; ③星形细胞内蛋白合成旺盛、收缩能力增强; ④合成大量的 I 型胶原, 使细胞外基质由正常时以 III、IV 型胶原为主变成 I 型胶原为主; ⑤星形细胞激活后, 细胞外基质的分解酶-基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 表达降低; 而金属蛋白酶组织抑制物 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 表达增强。这些变化促进了肝纤维化的发生。此外, 星形细胞通过自分泌和 (或) 旁分泌产生很多细胞因子, 如 TGF- $\beta$ 、bFGF、ET、VEGF 等在肝纤维化发生中也有一定作用。肝纤维化最终可导致肝硬化的发生。

#### 四、肝窦内皮细胞与肝功能障碍

肝窦内皮细胞占肝脏细胞总数的 13%, 是覆盖肝窦表面的细胞。与肝窦血流直接接触的肝窦内皮细胞, 与一般血管内皮细胞同样, 也产生抗凝因子, 但其血栓调节蛋白表达低下故其抗凝活性也低。因此, 比一般毛细血管内皮易产生凝血。肝窦内皮细胞缺乏基底膜, 该细胞可见很多 100nm 的小孔, 并聚集成筛板, 这些小孔受肌动-肌球蛋白系统的调节, 借助于小孔, 物质可由窦内向 Disse 间隙移动。即调节血液-肝细胞间的物质交换。

很多因素作用于肝窦内皮细胞后, 可产生一些生物活性物质和细胞因子, 其中有些黏附分子可介导 Kupffer 细胞与内皮细胞的黏附; 介导肿瘤细胞与内皮细胞黏附, 导致肝细胞损害和肝肿瘤的转移等。

慢性肝病时, 肝窦内皮细胞的小孔变小并减少, 内皮下的基底膜形成, 这些形态变化使肝微循环发生障碍, 影响肝细胞的营养和气体交换, 使肝细胞缺血、缺氧, 加重肝功能障碍。

#### 五、淋巴细胞与肝功能障碍

肝脏相关淋巴细胞 (liver-associated lymphocytes, LAL) 也称 Pit 细胞、肝大颗粒淋巴细胞。约占肝脏细胞总数的 0.5%。它是黏附在肝窦壁的淋巴细胞, 其特征是有致密颗粒和杆状核心小泡, 致密颗粒是由粗面内质网合成的, 其中含有穿孔素、蛋白聚糖分子等物质, 在致穿孔机制中有重要作用。而小泡的核心中可能含有强杀伤性物质。慢性肝炎时, LAL 可通过黏附分子黏附于肝窦内皮细胞和肝细胞, 可杀伤携带病毒的肝细胞, 也可对肝脏造成一定的损伤。

总之, 各种病因作用于肝脏后, 除了直接损害肝细胞外, 也激活了 Kupffer 细胞等其他非实质肝细胞, 通过肝脏各种细胞的相互作用, 使细胞因子网络激活, 释放诸多细胞因子, 有些细胞因子还可吸引更多的巨噬细胞、单核细胞, 并使其增殖、激活, 释放更多的细胞因子参与对肝脏的损害, 最终导致肝功能障碍。因此, 细胞因子在肝细胞的损害和肝功能障碍中具有重要作用。特别是 Kupffer 细胞及其释放的细胞因子起到十分重要的作用。例如释放的 TNF- $\alpha$  往往是引起其他细胞激活的始动因子。而通过 Kupffer 细胞的抗原提呈作用, 还可激活免疫系统, 其中细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL) 可直接杀伤感染病毒的肝细胞。



## 第十五章 肝功能不全

### 一、概念、分类与分期

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是指在排除其他已知脑疾病前提下, 继发于肝功能紊乱的一系列严重的神经精神综合征。肝性脑病早期具有人格改变、智力减弱、意识障碍等特征, 并且这些特征为可逆的, 肝性脑病晚期发生不可逆性肝昏迷 (hepatic coma) 甚至死亡。

1998 年第十一届世界胃肠病学大会按照肝脏的异常和神经病学的症状和体征及持续时间不同重新将肝性脑病分为三类: A 型为急性肝衰竭相关的脑病。B 型为门体旁路相关并不伴有固有肝细胞疾病的脑病。C 型是指肝硬变伴门脉高压或门体分流相关的脑病。其中, C 型肝性脑病又分为三个亚型: 间歇型、持续型及轻微型。肝性脑病在临床上按神经精神症状的轻重分为四期: 一期 (前驱期): 轻微的神精精神症状, 可表现为轻度知觉障碍、欣快或焦虑、精神集中时间缩短等, 轻微扑翼样震颤 (asterixis)。二期 (昏迷前期): 一期症状加重, 出现嗜睡、淡漠、轻度时间及地点感知障碍、言语不清、明显的人格障碍及行为异常, 明显的扑翼样震颤。三期 (昏睡期): 有明显的精神错乱、时间及空间定向障碍、健忘症、言语混乱等症状, 也表现为昏睡但能唤醒。四期 (昏迷期): 昏迷, 不能唤醒, 对疼痛刺激无反应, 无扑翼样震颤。

### 二、肝性脑病的发病机制

自肝性脑病被认知以来超过百年历史, 通常认为其无明显特异性结构变化, 但最近研究发现肝性脑病存在神经病理学改变, 继发于急性肝功能不全的肝性脑病病理学表现为星形胶质细胞肿胀及明显细胞毒性脑水肿, 临床表现为颅内压明显增高, 常有脑疝形成; 而继发于慢性肝功能不全的肝性脑病病理学特征为 Alzheimer II 型星形胶质细胞增多症及轻度脑水肿, 而其急性发作时亦有颅内压增高。因而目前认为肝性脑病时脑组织主要受累细胞为星形胶质细胞。肝性脑病的发病机制尚不完全清楚, 肝性脑病的神经病理学变化多被认为是继发性变化, 肝性脑病的发生主要是由于脑组织的功能和代谢障碍所引起, 目前, 有氨中毒学说、 $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 学说、假性神经递质学说及血浆氨基酸失衡学说等几种用于解释肝性脑病的发病机制, 每个学说都能从一定角度解释肝性脑病的发病机制, 并指导临床治疗, 但每个学说都不完善。现将肝性脑病发病机制的几种学说简述如下:

#### (一) 氨中毒学说 (ammonia intoxication hypothesis)

1890 年, 研究者发现行门静脉-下腔静脉吻合术后, 动物喂饲肉食可诱发肝性脑病, 并且尿中铵盐水平增高。随后研究发现摄入含氮物质, 实验动物昏迷并死亡, 其脑内氨水平增加约三倍, 故提出肝性脑病的发生与肝功能衰竭后血氨水平升高有关, 肝性脑病的提法首次出现。此后几十年间, 一系列的临床研究亦证明氨与肝性脑病相关, 针对肝硬变腹水患者采用阳离子交换树脂降腹水过程中, 由于树脂吸收钠盐而释放铵离子, 患者形成间歇性肝性脑病; 肝硬变患者摄入含氮物质出现行为异常及近似于肝昏迷的症状; 临床上约 80% 的肝性脑病患者血及脑脊液中氨水平升高, 而且采用各种降血氨的治疗措施有效。这



些研究结果为氨中毒学说的确立提供了充分支持证据。

正常人氨的生成和清除之间维持着动态平衡,血氨浓度不超过  $59\mu\text{mol/L}$ 。当氨的生成增多而清除不足时,可使血氨水平增高,过量的氨通过血脑屏障进入脑内,作为神经毒素诱发肝性脑病。

### 1. 血氨增高的原因

(1) 尿素合成减少,氨清除不足:体内产生的氨一般均在肝脏进入鸟氨酸循环,合成尿素而解毒,肝性脑病时血氨增高的主要原因是由于肝脏疾病时所致的鸟氨酸循环障碍。鸟氨酸循环有如下特点:①这一过程的酶促反应是依照 Michaelis-Menten 模式进行的。即其反应速度随底物(鸟氨酸、瓜氨酸、精氨酸)浓度的增高而加快。②氨经鸟氨酸循环生成尿素过程中消耗了大量的能量,即 2 分子氨经鸟氨酸循环生成 1 分子尿素,最终消耗 4 分子的 ATP。

肝功能严重障碍时,一方面由于代谢障碍,供给鸟氨酸循环的 ATP 不足;另一方面,鸟氨酸循环的酶系统严重受损;以及鸟氨酸循环的各种底物缺失等均可使由氨合成尿素明显减少,导致血氨增高。

(2) 氨的产生增多:血氨主要来源于肠道产氨,正常时,每天肠道约产氨 4g,经门脉入肝,转变为尿素而被解毒。肠道内氨的来源主要是:①肠道里的蛋白质经消化变成氨基酸,在肠道细菌释放的氨基酸氧化酶作用下可产氨;②经尿素的肠-肝循环弥散入肠道的尿素,在细菌释放的尿素酶作用下也可产氨。

肝脏功能严重障碍时,门脉血流受阻,肠黏膜淤血、水肿,肠蠕动减弱以及胆汁分泌减少等,均可使消化吸收功能降低,导致肠道细菌活跃,一方面可使细菌释放的氨基酸氧化酶和尿素酶增多;另一方面,未经消化吸收的蛋白成分在肠道滞留,使肠内氨基酸增多;肝硬变晚期合并肾功能障碍,尿素排除减少,可使弥散入肠道的尿素增加,这些均使肠道产氨增加。如果合并上消化道出血,则由于肠道内血液蛋白质的增多,也可经细菌分解产氨增多。

此外,肝性脑病患者昏迷前,可出现明显的躁动不安、震颤等肌肉活动增强的症状,肌肉的腺苷酸分解代谢增强,使肌肉产氨增多。

正常时,肾脏也可产生少量氨,主要是在肾小管上皮细胞的谷氨酰胺酶作用下分解产氨。如果尿 pH 偏低,则进入管腔的  $\text{NH}_3$  与  $\text{H}^+$  结合成  $\text{NH}_4^+$  而被排出。但如果患者由于通气过度,造成呼吸性碱中毒或应用了碳酸酐酶抑制剂利尿,则由于肾小管腔中  $\text{H}^+$  减少,生成  $\text{NH}_4^+$  减少,而  $\text{NH}_3$  弥散入血增加。也可使血氨增高。

此外,肠道 pH 对氨的吸收也有类似的作用。肠腔内 pH 降低,可减少从肠腔吸收氨,因而,临床上常应用在肠道不易吸收的乳果糖等,使其在肠腔内被细菌分解产生乳酸、醋酸,降低肠腔 pH,减少氨的吸收,而达到降低血氨的作用。

2. 氨对脑的毒性作用 氨进入脑内与很多因素有关。 $\text{NH}_3$  属弱碱性,血中仅为 1%,而主要以铵离子 ( $\text{NH}_4^+$ ) 形式存在,  $\text{NH}_4^+$  不易通过血脑屏障,当血浆 pH 增高时  $\text{NH}_3$  增多,可自由通过血脑屏障,进入脑内。此外,血脑屏障的通透性直接影响氨的入脑,如血脑屏障通透性增高,即使血氨不升高,但进入脑内的氨也可增多。细胞因子、自由基等可使血脑屏障通透性增高,氨入脑增多,从而加重肝性脑病,这也是部分病例循环中氨浓度不高,但发生严重的肝性脑病的原因。

进入脑内的氨增高,可产生如下作用:

(1) 氨使脑内神经递质发生改变:正常状态下,脑内兴奋性神经递质与抑制性神经递质保持平衡。而脑内氨水平升高则直接影响脑内神经递质的水平及神经传递。目前研究可



证明氨可影响谷氨酸能、GABA 能等神经元的活性。在肝性脑病的发生发展过程中, 神经传递障碍所起的作用要强于且早于能量代谢障碍。

1) 对谷氨酸能神经传递的作用: 谷氨酸为脑内主要兴奋性神经递质, 氨入脑可直接影响谷氨酸能神经传递。肝性脑病早期一定范围内氨水平升高, 谷氨酸能神经元兴奋性增强, 而在肝性脑病晚期, 更高水平时则抑制谷氨酸能神经元兴奋性。氨对谷氨酸代谢及谷氨酸能神经传递的影响与氨的解毒作用有关。在肝性脑病进展到昏迷前期以前, 氨可明显抑制  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶 ( $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase,  $\alpha$ KGDH) 活性, 但对丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase) 作用相对较小, 因而在葡萄糖代谢过程中造成  $\alpha$ -酮戊二酸蓄积, 累积增多的  $\alpha$ -酮戊二酸在其他氨基酸提供氨基前提下经转氨基作用生成谷氨酸, 或与脑内增高的氨合成谷氨酰胺, 随后在谷氨酰胺合成酶 (只表达于星形胶质细胞) 作用下, 谷氨酸与氨生成谷氨酰胺, 以解除氨毒性作用。但这一解毒过程使脑内谷氨酰胺累积增多, 发挥近似于抑制性神经递质作用, 同时诱导星形胶质细胞肿胀、大量自由基生成等变化。而肝性脑病晚期, 当脑内氨水平极度增高时, 丙酮酸脱氢酶及  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶活性均受到抑制,  $\alpha$ -酮戊二酸水平降低, 因而三羧酸循环过程受抑制, 谷氨酸生成减少, 神经传递障碍 (图 15-1)。

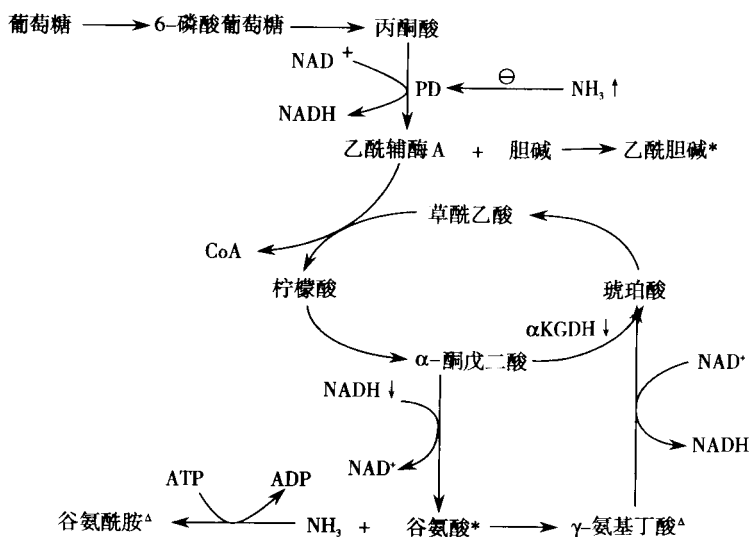


图 15-1 氨对脑内神经递质及能量代谢的影响

PD 丙酮酸脱氢酶;  $\alpha$ KGDH  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶;

\* 中枢兴奋性递质;  $\Delta$  中枢抑制性递质;  $\ominus$  抑制作用

注: 目前认为肝性脑病时, 谷氨酸主要是由  $\alpha$ -酮戊二酸经转氨基作用生成, 只有极少部分来源于氨与  $\alpha$ -酮戊二酸反应过程

此外, 在整个肝性脑病发生发展过程, 虽然全脑谷氨酸水平降低, 但突触间隙谷氨酸水平增高, 这可能与氨刺激的钙依赖性的谷氨酸过度释放或神经元及胶质细胞谷氨酸转运体 EAAT2 表达降低所致的谷氨酸摄取减少有关。

2) 对 GABA 能神经传递的作用: 氨水平增高可介导抑制性神经元活动增强, 如 GABA、甘氨酸等神经活动变化等, 有关 GABA 及其受体在肝性脑病发生发展过程中的作用将在后面 GABA 学说中讨论。

3) 对其他神经递质的影响: 在肝性脑病晚期, 由于氨抑制丙酮酸脱氢酶活性, NH<sub>3</sub>



抑制了丙酮酸的氧化脱羧,使乙酰辅酶 A 减少,结果乙酰辅酶 A 与胆碱结合生成的中枢兴奋性递质乙酰胆碱减少。

此外,脑内氨水平增高,可引起脑内多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质水平发生变化,并与肝性脑病的发生发展相关。

综上所述,进入脑内的氨增多,与谷氨酸结合生成谷氨酰胺增多,使中枢兴奋性递质谷氨酸减少;而谷氨酰胺(近似于中枢抑制性递质)增多。此外,中枢兴奋性递质乙酰胆碱减少,中枢抑制性递质 GABA 及其受体信号通路变化(后述)。因此,氨的增多使脑内的神经递质平衡失调,兴奋性递质减少,而抑制性递质增多,导致中枢神经系统功能紊乱。

(2) 干扰脑细胞能量代谢:脑内神经活动需要能量较多,且脑内贮存的糖原极少,因而脑内能量主要来源于人脑葡萄糖的有氧氧化过程。进入脑内的氨增多,干扰了脑细胞的能量代谢,导致脑细胞完成各种功能所需的能量严重不足,从而不能维持中枢神经系统的兴奋活动。

肝性脑病发生发展过程,尤其是肝性脑病晚期,脑内葡萄糖代谢率明显降低。主要表现为糖酵解增强,乳酸堆积,而 ATP 和磷酸肌酸水平降低。进入脑内的氨增多,多可引起如下后果(图 15-1):①抑制丙酮酸脱氢酶的活性,妨碍丙酮酸的氧化脱羧过程,使 NADH 和乙酰辅酶 A 生成减少,进而三羧酸循环过程停滞,可使 ATP 产生减少。②肝性脑病晚期由于丙酮酸脱氢酶和  $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶活性均受抑,表现为  $\alpha$ -酮戊二酸水平降低,三羧酸循环反应过程不能正常进行,ATP 产生减少。③ $\alpha$ -酮戊二酸经转氨基过程生成谷氨酸或与自由氨合成谷氨酸过程,消耗了大量 NADH, NADH 是呼吸链中完成递氢过程的重要物质,其大量消耗可使 ATP 产生减少。④大量的氨与谷氨酸结合生成谷氨酰胺时,消耗了大量 ATP。

此外,脑内氨增高可抑制细胞质及线粒体天冬氨酸转氨酶和线粒体苹果酸脱氢酶活性,使细胞内谷氨酸水平明显降低,从而破坏苹果酸-天冬氨酸穿梭过程,能量生成障碍。同时由于细胞内谷氨酸水平降低及谷氨酰胺水平升高,从而破坏了两者在神经元和星形胶质细胞间穿梭,既影响能量代谢又影响神经传递。

(3) 氨对神经细胞质膜的作用:氨增高可干扰神经细胞膜  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶活性,影响细胞内外  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  分布。但细胞膜上对铵离子的选择性通透强于钾离子,铵离子可与钾离子竞争入胞,综合结果是细胞外钾离子浓度增高。细胞内外  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  分布不同直接影响膜电位、细胞的兴奋及传导等活动。

高氨可致位于线粒体内膜的膜通透转换孔(permeability transition pore, PTP) 开放,线粒体跨膜电位(mitochondrial membrane potential,  $\Delta\Psi\text{m}$ ) 下降或消失,发生线粒体肿胀,能量代谢障碍及大量氧自由基生成等。

氨中毒学说已成为解释肝性脑病发病机制的中心学说,比如氨引起的神经递质及其受体的变化,星形胶质细胞与神经元相互作用异常以及最近提出的氧化应激等均参与了肝性脑病的发生发展过程。氨中毒学说的基础是星形胶质细胞功能受损,星形胶质细胞为神经元提供乳酸、 $\alpha$ -酮戊二酸、谷氨酰胺及丙氨酸等营养物质,星形胶质细胞功能异常可以直接影响神经元的功能及代谢,并参与肝性脑病的发生发展过程。

## (二) GABA 学说 (GABA hypothesis)

GABA 属于抑制性神经递质,介导突触后及突触前神经抑制。目前认为 GABA 能神经元活动变化与肝性脑病的发生发展密切相关。

GABA-A 受体(又称 GABA/BZ 受体,即 GABA/苯二氮䓬类受体)为亲离子型受体,由二个  $\alpha$  亚单位、二个  $\beta$  亚单位和一个  $\gamma$  亚单位组成,其中  $\beta$  亚单位含 GABA 受体,而  $\alpha$  单位含苯二氮䓬类(BZ)受体, GABA 和苯二氮䓬类物质作为 GABA-A 受体复合物激动





剂,可活化 GABA-A 受体,导致氯离子通道开放而发挥作用。当突触前神经元兴奋时,GABA 从囊泡中释放,通过突触间隙与突触后神经元胞膜上的 GABA 受体结合,使细胞膜对  $\text{Cl}^-$  通透性增高,由于细胞外的  $\text{Cl}^-$  浓度比细胞内高,因而, $\text{Cl}^-$  由细胞外进入细胞内,产生超极化,从而发挥突触后的抑制作用。同时 GABA 也具有突触前抑制作用,这是因为当 GABA 作用于突触前的轴突末梢时,也可使轴突膜对  $\text{Cl}^-$  通透性增高,但由于轴浆内的  $\text{Cl}^-$  浓度比轴突外高,因而, $\text{Cl}^-$  反由轴突内流向轴突外,进而产生去极化,使末梢在冲动到来时,释放神经递质量减少,从而产生突触前抑制作用。

GABA 学说的基础是 GABA 能神经元抑制性活动增强,GABA 能神经元活动增强可能与脑内 GABA 浓度增加、GABA-A 受体复合物完整性及其与配体结合能力变化以及内源性 GABA-A 受体变构调节物质浓度增加等有关。最初 GABA 学说提出时,认为肝功能不全时,血浆中 GABA 累积增加,同时血脑屏障通透性增高,GABA 入脑增多参与了肝性脑病的发生发展。但最新大量研究证据表明,脑内 GABA 水平并未增加,内源性苯二氮䓬类物质也不增加,即 GABA-A 受体复合物的内源性激动剂并未变化,同时 GABA-A 受体复合物完整性也未发生变化。因而,解释肝性脑病时 GABA 能神经元抑制性活动增强目前更多基于 GABA-A 受体复合物与配体结合能力变化以及内源性 GABA-A 受体变构调节物质浓度增加等方面。

研究证明,一定浓度范围内氨可增强 GABA 能神经活动,其具体机制主要与以下几个方面有关:首先,氨可促使 GABA-A 受体复合物与其配体结合能力增强,即与 GABA、内源性苯二氮䓬类物质结合能力增强,氨对脑内中枢抑制性递质介导的中枢功能抑制具有协同作用。其次,氨可降低星形胶质细胞 GABA 的摄入并增强 GABA 的释放,虽然全脑 GABA 水平不变,但突触间隙 GABA 水平增高,促使 GABA-A 受体活性增强。尤其重要的是,脑内氨增高,可明显上调位于线粒体外膜的外周型苯二氮䓬受体(peripheral type benzodiazepine receptor, PTBR)水平,而 PTBR 的上调及活化可促使线粒体孕烯醇酮(神经类固醇前体)合成增加,因而主要的神经类固醇类物质如四氢孕烯醇酮(tetrahydropregnenolone, THP)和四氢脱氧皮质酮(tetrahydrodeoxycorticosterone, THDOC)水平增高,而两者作为 GABA 受体的强激动剂可变构调节 GABA-A 受体活性,增强 GABA-A 受体复合物内源性配体的作用,因而中枢抑制作用加强。

### (三) 假性神经递质学说(false neurotransmitter hypothesis)

1. 脑干网状结构与清醒状态的维持 经典传导途径的第二级神经元纤维,在通过脑干时,发出侧支进入脑干网状结构,与该结构内神经元发生突触联系,然后在脑干网状结构内几次换神经元而上行,并向大脑皮层弥散性投射纤维。来自外周各种感受器的神经冲动,进入脑干网状结构后,即失去其特异性,因此,这一投射系统是不同感觉的共同上传途径,是非特异性上行投射系统。非特异性上行投射系统纤维的终止区域广泛,其主要功能是维持与改变大脑皮层的兴奋状态,即保持清醒状态。由此说明,在脑干网状结构存在着具有唤醒功能的系统,这一系统称为脑干网状结构上行激动系统。在脑干网状结构上行激动系统的唤醒功能中,作为神经突触间传递信息的神经递质具有十分重要的作用。脑干网状结构中的神经递质种类较多,而去甲肾上腺素和多巴胺等为主要神经递质,在维持脑干网状结构上行激动系统的唤醒功能中具有重要作用。当这些正常的神经递质(称为真性神经递质)被结构相似但生理效应极弱的物质(称为假性神经递质)所取代时,则使上行激动系统的功能活动减弱,大脑皮质将从兴奋转入抑制状态,产生昏睡等情况。

2. 假性神经递质与肝性昏迷 食物中蛋白质在消化道中经水解产生氨基酸。其中芳香族氨基酸——苯丙氨酸和酪氨酸,经肠道细菌释放的脱羧酶的作用,分别被分解为苯乙胺和酪胺。正常时,苯乙胺和酪胺被吸收后进入肝脏,在肝脏的单胺氧化酶作用下,被氧化



分解而解毒。当肝功能严重障碍时，由于肝脏的解毒功能低下，或经侧支循环绕过肝脏直接进入体循环，这些均可使其血中浓度增高。尤其是当门脉高压时，由于肠道淤血，消化功能降低，使肠内蛋白腐败分解过程增强时，将有大量苯乙胺和酪胺入血。

血中苯乙胺和酪胺的增多，使其进入脑内增多。在脑干网状结构的神经细胞内，苯乙胺和酪胺分别在 $\beta$ -羟化酶作用下，生成苯乙醇胺 (phenylethanolamine) 和羟苯乙醇胺 (octopamine)。苯乙醇胺和羟苯乙醇胺在化学结构上与正常神经递质——去甲肾上腺素和多巴胺相似，但不能完成真性神经递质的功能，被称为假性神经递质 (false neurotransmitter) (图 15-2)。因此，当假性神经递质增多时，可取代去甲肾上腺素和多巴胺被肾上腺素能神经元所摄取，并贮存在突触小体的囊泡中。但其被释放后的生理效应则远较去甲肾上腺素和多巴胺弱。因而脑干网状结构上行激动系统的唤醒功能不能维持，从而发生昏迷 (图 15-3)。

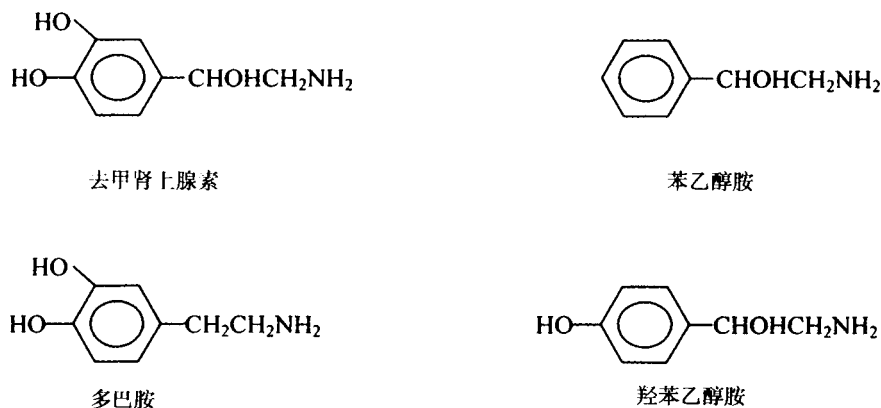


图 15-2 正常及假性神经递质

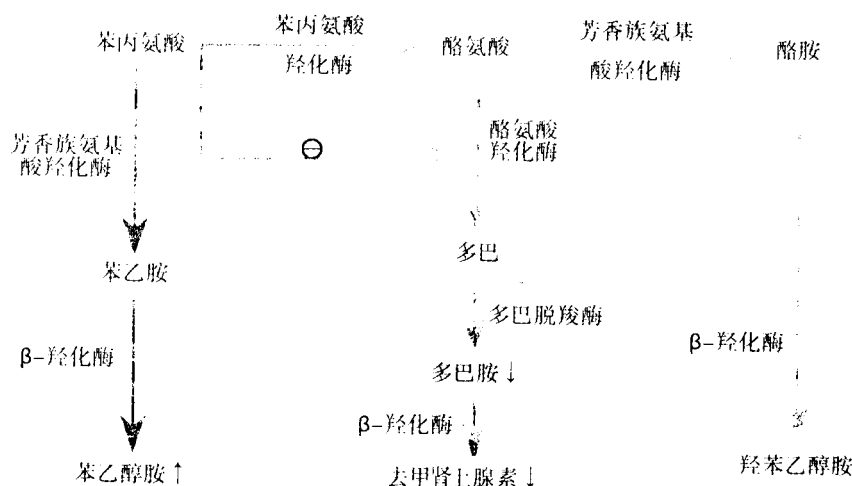


图 15-3 脑内假性神经递质的产生过程

假性神经递质学说建立的主要依据两个方面：第一，真性神经递质的变化，最初针对肝性脑病的研究发现，脑内多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质减少。第二，应用左旋多巴可以明显改善肝性脑病的病情。由于去甲肾上腺素和多巴胺不能通过血脑屏障，而其前体左旋多巴却可进入脑内，并在脑内转变成多巴胺和去甲肾上腺素，使正常神经递质增多，并与假性神经递质竞争，使神经传导功能恢复，促进患者的苏醒。但大量研究结果并不支



持假性神经递质学说，如无论是否发生脑病的肝硬化患者，死后的脑组织中多巴胺和去甲肾上腺素与非肝病患者并无明显差异，有时羟苯乙醇胺的浓度在非肝病患者更高。另外，向大鼠脑室内注入羟苯乙醇胺，虽然其浓度提高 20 000 倍以上，且去甲肾上腺素和多巴胺量也分别减少 80% 和 92%，但动物的活动状态并无明显变化。因此，假性神经递质学说逐渐被氨基酸失衡学说所替代。

#### (四) 氨基酸失衡学说 (amino acid imbalance hypothesis)

肝性脑病患者或门-体分流术后动物，常可见血浆氨基酸的失平衡，即：芳香族氨基酸 (aromatic amino acids, AAA) 增多，而支链氨基酸 (branched chain amino acids, BCAA) 减少。两者比值：BCAA/AAA 可由正常的 3~3.5 下降至 0.6~1.20。

1. 血浆氨基酸失衡的原因 肝脏功能严重障碍时肝细胞灭活胰岛素和胰高血糖素的功能降低，使两者浓度均增高，但以胰高血糖素的增多更显著，使血中胰岛素/胰高血糖素比值降低，使体内的分解代谢增强。其中胰高血糖素的增多，使组织的蛋白分解代谢增强，致使大量芳香族氨基酸由肝和肌肉释放入血，芳香族氨基酸主要在肝脏降解，肝功能严重障碍，一方面，芳香族氨基酸的降解能力降低；另一方面，肝脏的糖异生作用障碍，使芳香族氨基酸转为糖的能力降低。这些均可使血中芳香族氨基酸含量增高。

支链氨基酸的代谢主要在骨骼肌中进行，胰岛素可促进肌肉组织摄取和利用支链氨基酸。肝功能严重障碍，血中胰岛素水平增高，支链氨基酸进入肌肉组织增多，因而使其血中含量减少。此外，血氨增高可直接加强支链氨基酸代谢，这一过程主要发生在骨骼肌及脑组织。当血氨水平升高时，支链氨基酸的氨基通过转氨基作用与  $\alpha$ -酮戊二酸结合生成谷氨酸，而谷氨酸则与自由氨结合生成谷氨酰胺而发挥解毒作用。这一解毒过程中，大量支链氨基酸由于提供氨基而转化为相应的酮酸，造成支链氨基酸水平降低。

2. 芳香族氨基酸与肝性昏迷 在生理情况下，芳香族氨基酸与支链氨基酸同属电中性氨基酸，借同一载体转运系统通过血脑屏障并被脑细胞摄取。血中芳香族氨基酸的增多和支链氨基酸的减少，则必然使芳香族氨基酸进入脑细胞增多，其中主要是苯丙氨酸、酪氨酸进入脑内增多。

正常时，脑神经细胞内的苯丙氨酸在苯丙氨酸羟化酶作用下，生成酪氨酸；酪氨酸在酪氨酸羟化酶作用下，生成多巴；多巴在多巴脱羧酶作用下，生成多巴胺；多巴胺在多巴胺  $\beta$ -羟化酶作用下，生成去甲肾上腺素，这是正常神经递质的生成过程。

当进入脑内的苯丙氨酸和酪氨酸增多时，增多的苯丙氨酸可抑制酪氨酸羟化酶的活性，从而使正常神经递质生成减少。增多的苯丙氨酸可在芳香族氨基酸脱羧酶作用下，生成苯乙胺，进一步在  $\beta$ -羟化酶作用下生成苯乙醇胺。而增多的酪氨酸也可在芳香族氨基酸脱羧酶作用下生成酪胺，进一步在  $\beta$ -羟化酶作用下生成羟苯乙醇胺。因而，苯丙氨酸和酪氨酸进入脑内增多的结果可使脑内产生大量假性神经递质，而产生的假性神经递质又可进一步抑制正常神经递质的产生过程。这样使脑内假性神经递质明显增多 (图 15-3)。

由此可见，血中氨基酸的失平衡可使脑内产生大量假性神经递质，并使正常神经递质的产生受到抑制。最终导致昏迷。

事实上，氨基酸失衡学说是假性神经递质学说的补充和发展。氨基酸失衡学说提出的基础是针对临床病人及实验动物研究发现，脑内支链氨基酸减少而芳香族氨基酸增加，肝性脑病患者补充支链氨基酸可缓解患者的神经精神症状。但多数学者反对氨基酸失衡学说，认为支链氨基酸/芳香族氨基酸比值降低，并不是发生肝性脑病的原因，而可能是肝损害的结果，更可能是氨中毒所诱导支链氨基酸水平降低的结果。而肝性脑病患者补充支链氨基酸，只能缓解部分患者的症状，且不能改善患者存活率。总之，假性神经递质学说和氨基酸失衡学说，尚待进一步深入研究和验证。

### (五) 其他神经毒质在肝性脑病发病中的作用

研究发现许多神经毒质可能参与肝性脑病的发生发展过程。其中主要有：锰、硫醇、脂肪酸、酚等物质。

锰由肝胆管排除，肝功能不全时血锰升高，锰中毒可导致星形胶质细胞病变，影响谷氨酸摄取及能力代谢。含硫的蛋氨酸经肠道细菌作用后，可产生毒性较强的一些含硫化化合物，正常时可被肝脏解毒。肝功能严重障碍，可产生毒性作用。硫醇可抑制尿素合成而干扰氨的解毒；抑制线粒体的呼吸过程等。肝脏功能严重障碍所致脂肪代谢障碍，肝脏清除脂肪酸不足，可使血中短链脂肪酸增多。短链脂肪酸可抑制脑能量代谢及氨的分解代谢。酪氨酸经肠道细菌作用可产生酚，正常时经肝解毒，肝脏解毒功能降低，则血中酚增多。此外，色氨酸经肠道细菌作用可产生吲哚、甲基吲哚等，由于肝解毒功能障碍而产生毒性作用，此与肝性脑病的发生也可能有一定关系。

肝性脑病的发病机制较为复杂，并非单一因素所致。随着研究的深入，诸多因素间的内在联系及其相互作用得以揭示。氨中毒学说已成为解释肝性脑病的发病机制的中心环节，与其他学说之间的联系越来越密切。

第一，脑内氨增高，诱导突触间隙 GABA 水平增高，增强 GABA-A 受体复合物与其配体结合能力，通过 PTBR 诱导神经类固醇类物质生成增多，并变构调节 GABA-A 受体活性，从而使中枢抑制作用增强。

第二，血氨增高可引起血浆氨基酸的失衡。因为高血氨可使胰高血糖素增多，进而使胰岛素也分泌增多，促使血中芳香族氨基酸含量增高，胰岛素增加及氨的解毒作用促使支链氨基酸减少。

第三，高血氨所致的脑内谷氨酰胺的增多可促进中性氨基酸进入脑内，而减少其从脑内流出，入脑的支链氨基酸通过转氨基作用参与氨的解毒过程，而芳香族氨基酸则可能参与假性神经递质的生成，因而这一过程与假性神经递质生成及氨基酸失衡均相关。

正是由于氨中毒学说与其他学说明显相关，且氨水平与肝性脑病严重程度密切相关，有人提出氨中毒为肝性脑病发病的唯一机制，而其他学说所涉及的变化均为氨增高所引起的继发性变化。目前对肝性脑病的发病机制虽然尚未定论，随着研究的深入，观点基本趋向一致。肝性脑病发病机制的确立将有助于指导临床治疗。

## 三、肝性脑病的影响因素

1. 氨的负荷增加 氨的负荷过度是诱发肝性脑病的最常见的原因。肝硬变患者常见的上消化道出血以及过量蛋白饮食、输血等外源性负荷过度，可由于促进血氨增高而诱发肝性脑病。由于肝肾综合征等所致的氮质血症、低钾性碱中毒或呼吸性碱中毒、便秘、感染等内源性氮负荷过重等，也常诱发肝性脑病。

2. 血脑屏障通透性增强 正常时一些神经毒质不能通过血脑屏障，血脑屏障通透性的增高，可使神经毒质入脑增多，参与肝性脑病发病过程。

实验表明，TNF- $\alpha$  可使血脑屏障内皮细胞骨架重组，使其通透性增高。此外，IL-6 同样也能改变血脑屏障的通透性，增强氨的弥散效果，其能力并不低于 TNF- $\alpha$ ，在肝性脑病中也有一定作用。能量代谢障碍等所致的星形胶质细胞功能下降可使血脑屏障通透性增强。

严重肝病患者合并的高碳酸血症、脂肪酸以及饮酒等也可使血脑屏障通透性增高。

3. 脑敏感性增高 严重肝病患者，体内各种神经毒质增多，在毒性物质的作用下，脑对药物或氨等毒性物质的敏感性增高，因而，当使用止痛、镇静、麻醉以及氯化铵等药物



时,则易诱发肝性脑病。感染、缺氧、电解质紊乱等也可增强脑对毒性物质的敏感性而诱发肝性脑病。

总之,凡能增加毒性物质的来源,提高脑对毒性物质的敏感性以及使血脑屏障通透性增高等因素,均可成为肝性脑病的诱因,引起肝性脑病的发生。

## 四、肝性脑病防治的病理生理基础

### (一) 防止诱因

1. 减少氮负荷 严格控制蛋白摄入量,减少组织蛋白质的分解,减少氮负荷。
2. 防止上消化道大出血。
3. 防止便秘,以减少肠道有毒物质进入体内。
4. 注意预防因利尿、放腹水、低血钾等情况诱发肝性脑病。
5. 由于患者血脑屏障通透性增强、脑敏感性增高,因此,肝性脑病患者用药要慎重,特别是要慎用止痛、镇静、麻醉等药物,防止诱发肝性脑病。

### (二) 降低血氨

1. 口服乳果糖等使肠道 pH 降低,减少肠道产氨和利于氨的排出。
2. 应用谷氨酸或精氨酸降血氨。
3. 纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱,特别是要注意纠正碱中毒。
4. 口服新霉素等抑制肠道细菌产氨。

### (三) 其他治疗措施

可口服或静注以支链氨基酸为主的氨基酸混合液,纠正氨基酸的不平衡。可给予左旋多巴,促进患者清醒。此外,临床上也配合采取一些保护脑细胞功能、维持呼吸道通畅、防止脑水肿等措施。

### (四) 肝移植

总之,由于肝性脑病的发病机制复杂,应结合病人的具体情况,采取一些综合性治疗措施进行防治,这样才能获得满意的疗效。

## 第三节 肝肾综合征

肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 是指肝硬化失代偿期或急性重症肝炎时,继发于肝功能衰竭基础上的功能性肾功能衰竭,故又称肝性功能性肾衰竭。急性重症肝炎有时也可引起急性肾小管坏死,也属肝肾综合征。

### 一、病因和类型

各种类型的肝硬化、重症病毒性肝炎、暴发性肝衰竭、肝癌、妊娠性急性脂肪肝等均可导致肝肾综合征。大多数肝肾综合征表现为肝性功能性肾功能衰竭,一般并无器质性损害,如果肝病病情得到改善则肾功能可恢复。但如果持续时间较长,可因肾小管缺血、缺氧,或由于并发消化道出血引起休克等原因,也可引起急性肾小管坏死,产生肝性器质性肾功能衰竭。

有些急性肝衰竭患者可直接导致急性肾小管坏死,引起肝性器质性肾功能衰竭。其机制可能与肠源性内毒素血症有关。



## 二、肝肾综合症的发病机制

很多资料证明, HRS 的发生主要表现为肾血管收缩。如  $^{133}\text{I}$  氙洗脱术和选择性肾动脉造影显示 HRS 患者肾皮质血液灌注量降低、充盈不全, 叶间动脉、弓形动脉呈念珠状, 患者死后尸检并无明显的病理改变。

HRS 患者处于高动力循环紊乱状态, 即心排出量增高, 心率加快, 周围血管阻力降低, 组织血液灌流增加, 但肾血流量减少、肾小球滤过率明显降低。HRS 的发病机制很复杂, 目前认为 HRS 的肾血管收缩可能与下列因素有关:

1. 肾交感神经张力增高 ①肝硬变晚期大量腹水形成或放腹水; 或因消化道大出血、大量利尿等可使有效循环血量减少。②肝硬变晚期, 由于大量的扩血管物质的作用, 使周围血管扩张以及门脉高压所致的大量血液淤滞在门脉系统的血管床内, 也可使有效循环血量减少。

有效循环血量减少, 交感—肾上腺髓质系统兴奋, 儿茶酚胺增多, 使肾小动脉收缩, 肾内血液重分布, 流经皮质肾单位的血流量减少, 肾小球滤过率降低。而近髓肾单位的血流量减少较少, 肾小管重吸收功能可正常。

2. 肾素—血管紧张素—醛固酮系统激活 肾血流量减少使肾素释放增加, 而肝功能衰竭可使肾素灭活减少。该系统激活导致肾血管收缩, GFR 降低, 醛固酮增多使尿钠排出减少。这些在 HRS 的发病中有一定的作用。

3. 激肽系统活动异常 有资料表明, 在 HRS 患者血浆和尿中检测不到缓激肽和激肽释放酶及其前体, 提示 HRS 发生时, 肾内缩血管物质—血管紧张素 II 活性增强, 而舒血管物质—缓激肽活性不足, 使肾血管收缩。

4. 前列腺素、白三烯的作用 肾脏可产生前列腺素类 (PGs), 其中  $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGI}_2$ 、 $\text{PGA}_2$  有舒血管作用, 而  $\text{TXA}_2$  则可收缩血管。正常时两者维持平衡, 以保证肾脏血管的正常舒缩功能。HRS 患者 PGs 减少而  $\text{TXA}_2$  增多, 肾血管收缩占优势。但也有相反报道, 因此 PGs 在 HRS 中的作用尚未定论。

白三烯 (LTs), 严重肝病时  $\text{LTC}_4$ 、 $\text{LTD}_4$  生成增多, 而灭活和排泄减少。而肾脏有丰富的 LTs 受体, 是主要的靶器官之一, LTs 的增多可使肾血管收缩。

5. 内皮素-1 (ET-1) 具有缩血管作用, HRS 患者血中 ET-1 增加。目前认为, 虽然肝和肾脏是降解和清除 ET-1 的主要器官, 但 HRS 患者 ET-1 增多不是因为清除不足所致, 而是由于 ET-1 的生成增多。HRS 时的组织缺氧、内毒素血症以及儿茶酚胺增多等均可促进 ET-1 的生成增多。ET-1 除可收缩血管外, 也可刺激肾小球系膜细胞收缩, 减小滤过面积, 促使 GFR 降低。

6. 内毒素血症 肝硬变伴 HRS 患者血浆内毒素水平明显增高, 且与肌酐清除率、血尿素氮密切相关。说明内毒素血症在 HRS 发病机制中有一定的作用。其详细机制不明, 有人认为, 内毒素引起的细胞因子的产生有一定的作用, 特别是 LTs 和  $\text{TXA}_2$  的产生增多可促进肾血管收缩。

总之, 重症肝病患者由于腹水和门脉高压等原因, 引起有效循环血量的减少, 导致肾血流量的减少, 同时交感—肾上腺髓质系统、肾素—血管紧张素—醛固酮系统的活性增强; 此外, 肝功能严重障碍所致的内皮素、 $\text{TXA}_2$  等物质的产生增多或清除减少, 使肾血管收缩、GFR 降低, 直接影响 HRS 的发生发展。

(孙连坤)



## 参考文献

1. 张海鹏. 肝功能不全. 见: 金惠铭, 王建枝, 主编. 病理生理学. 第6版, 北京: 人民卫生出版社, 2003, 248-263.
2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification; final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, (Vienna, 1998). *Hepatology*, 2002, 35 (3): 716-721.
3. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62 (19-20): 2295-2304.
4. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology*, 2006, 44 (4): 788-794.
5. James JH. Branched chain amino acids in hepatic encephalopathy. *Am J Surg*, 2002, 183 (4): 424-429.
6. Jalan R, Shawcross D, Davies N. The molecular pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Int J Biochem Cell Biol*, 2003, 35 (8): 1175-1181.
7. Jones EA. Ammonia, the GABA neurotransmitter system, and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 2002, 17 (4): 275-281.
8. Dejong CH, van de Poll MC, Soeters PB, et al. Aromatic amino acid metabolism during liver failure. *J Nutr*, 2007, 137 (6): 1579S-1585S.

## 第十六章 肾功能不全

肾脏是人体重要的生命器官，具有诸多生理功能：①排泄功能：排出体内代谢产物、药物和毒物；②调节功能：调节水、电解质和酸碱平衡以及维持血压；③内分泌功能：产生肾素、促红细胞生成素、 $1, 25 (\text{OH})_2 \text{VD}_3$  和前列腺素，并灭活甲状旁腺激素和胃泌素等。

当各种病因引起肾功能严重障碍时，会出现多种代谢产物、药物和毒物在体内蓄积，水、电解质和酸碱平衡紊乱，以及肾脏内分泌功能障碍的临床表现，这一病理过程就叫肾功能不全（renal insufficiency）。

肾功能不全的原因可分为两大类：①肾脏疾病（原发性）：如急性、慢性肾小球肾炎，肾盂肾炎，肾结核，肾毒物引起的急性肾小管变性、坏死，肾脏肿瘤和多囊肾等。②肾外疾病（继发性）如全身性循环障碍（休克、心力衰竭、动脉硬化等），全身代谢障碍（如糖尿病、痛风等），免疫性疾病（红斑狼疮、过敏性紫癜等），理化因素（药物过敏、某些药物、毒物及重金属中毒等），尿路疾患（尿路结石、肿瘤压迫）及其他（溶血尿毒症综合征、妊娠肾病等）等。

泌尿系统疾病的常见临床表现：水肿（最常见），高血压，少尿，多尿，尿路刺激症状（尿频、尿急和尿痛），肾区（脊肋角处）钝痛及肾绞痛，血尿（高倍镜视野有3个以上红细胞为镜下血尿），蛋白尿。上述症状和体征的出现，提示患者可能患有泌尿系统疾病。

肾功能不全与肾功能衰竭只是程度上的差别，没有本质上的区别。前者是指肾脏功能障碍由轻到重的全过程；后者则是前者的晚期阶段。肾功能不全可分为急性肾功能衰竭和慢性肾功能衰竭。

### 第一节 肾功能不全的基本发病环节

#### 一、肾小球滤过功能障碍

肾脏滤过功能以肾小球滤过率（glomerular filtration rate, GRF）来衡量，正常约为125ml/min。

1. 肾血流量减少 正常成人两肾约重300g，血流量却占心排出量的25%（20%~30%），其中95%流经肾皮质，5%流经肾髓质。短粗的肾动脉与腹主动脉相连，故全身血压对肾灌注压影响很大。动脉血压在80~160mmHg时，经肾脏的自身调节（主要是通过前列腺素系统），保持肾血流量和GFR不变。当休克、心力衰竭等使动脉压降低或肾血管收缩时，肾血流量显著减少，GFR随之降低。严重缺血甚至可使肾小管上皮细胞变性坏死，进而导致肾功能不全。

2. 肾小球有效滤过压降低 肾小球有效滤过压=肾小球毛细血管血压-（血浆胶渗压+囊内压）

肾小球毛细血管压（glomerular capillary pressure）一般等于全身血压的60%。正常时，肾小球毛细血管血压约为60mmHg，血浆胶渗压为25mmHg，囊内压为10mmHg。因此，肾小球有效滤过压约为25mmHg。大量失血和脱水等引起全身动脉压下降时，肾小球毛细血管血压随之下降；尿路梗阻、肾小管阻塞、肾间质水肿压迫肾小管时，肾小球囊内压升高，导致肾小球有效滤过压降低。血浆胶渗压作用不大，因为其降低会引起组织液生成增

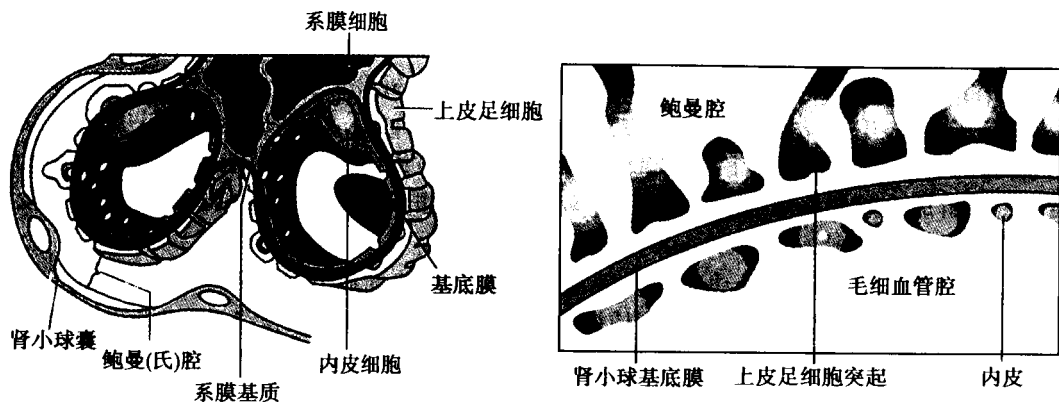




多,循环血量减少,进而通过肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 引起肾小球入球小动脉收缩,结果肾小球毛细血管血压亦下降。大量输入生理盐水,引起循环血量增多和血浆胶体渗透压下降时,则会造成肾小球有效滤过压及 GFR 增高,出现利尿效应。

3. 肾小球滤过面积减少 成人两肾约有 200 万个肾单位。皮质肾单位的肾素含量高于髓质肾单位,后者肾小管长并有直血管的逆流交换作用,故有利于保持髓质高渗及尿液浓缩。肾脏储备功能较大,切除一侧肾脏使肾小球滤过面积减少 50%,健侧肾脏往往可功能代偿。但是,肾单位大量破坏时,肾小球滤过面积极度减少,可使 GFR 降低,出现肾功能不全。

4. 肾小球滤过膜通透性的改变 肾小球滤过膜由三层结构组成,即肾小球毛细血管内皮细胞、基底膜 (basement membrane) 和肾小球囊脏层上皮细胞 (足细胞)。内皮细胞间有  $500\sim 1\,000\text{\AA}$  的小孔,基底膜为连续无孔的致密结构,足细胞具有相互交叉的足突;基底膜和足突间缝隙覆有的薄膜,富含粘多糖并带负电荷。其通透性大小与滤过膜的结构和电荷屏障有关 (图 16-1)。炎症、损伤和免疫复合物可破坏滤过膜的完整性或降低其负电荷而导致通透性增加,这是引起蛋白尿和血尿的重要原因。



●图 16-1 肾小球滤过膜和肾小球系膜的组成

在肾小球毛细血管袢之间,存在的一种由系膜细胞 (mesangial cell) 和系膜基质组成的特殊间充质,称为肾小球系膜 (图 16-1)。系膜细胞具有许多重要功能:①收缩作用:调节入球小动脉和出球动脉的收缩作用,进而影响毛细血管袢的内压和 GFR。②支持作用:填充于毛细血管袢之间以支持毛细血管的位置。③吞噬作用:能吞噬被阻留在基膜内的大分子物质和蛋白质。④分泌肾素:肾缺血或免疫复合物沉积时,系膜细胞增生且分泌肾素。

## 二、肾小管功能障碍

肾小管具有重吸收、分泌和排泄功能。缺血、感染和毒物可引起肾小管上皮细胞变性坏死,导致肾功能障碍。醛固酮、抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)、尿钠肽 (natriuretic peptide)、甲状旁腺激素等,也可导致肾小管功能改变。由于各段肾小管结构和功能不同,故出现功能障碍时表现各异。

1. 近端小管功能障碍 近端小管能重吸收原尿中水、葡萄糖、氨基酸、蛋白质、磷酸盐、重碳酸盐、钠 ( $60\%\sim 70\%$ )、钾 (绝大部分) 等,因此,近端小管功能障碍可导致肾性糖尿、氨基酸尿、钠水潴留和肾小管性酸中毒 (renal tubular acidosis, RTA) 等。此外,



近端小管具有排泄功能,能排泄对氨马尿酸、酚红、青霉素及某些泌尿系造影剂等,故其障碍时可导致上述物质在体内滞留。

2. 髓袢功能障碍 髓袢升支粗段对  $\text{Cl}^-$  主动重吸收,伴有  $\text{Na}^+$  被动重吸收 (10%~20%),但对水的通透性低,故形成了肾髓质间质的高渗状态,这是原尿浓缩的重要条件。当髓袢功能障碍时,肾髓质高渗环境受破坏,原尿浓缩障碍,可出现多尿、低渗或等渗尿。

3. 远端小管和集合管功能障碍 远端小管在醛固酮作用下,能分泌  $\text{H}^+$ 、 $\text{K}^+$  和  $\text{NH}_3$ ,并与原尿中  $\text{Na}^+$  交换,在调节电解质和酸碱平衡中起重要作用。远端小管功能障碍可导致钠、钾代谢障碍和酸碱平衡失调。远端小管和集合管在 ADH 作用下,对尿液进行浓缩和稀释。若集合管功能障碍可出现肾性尿崩症。

### 三、肾脏内分泌功能障碍

1. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 肾素是一种蛋白水解酶,主要由肾脏近球小体 (juxtaglomerular apparatus) 合成、贮存。全身平均动脉压降低、脱水、肾动脉狭窄、低钠血症、交感神经兴奋等,可通过对入球小动脉壁牵张感受器、致密斑 (macula densa) 及近球小体细胞  $\beta_2$  受体,引起肾素释放增多。肾素可将肝细胞生成的血管紧张素原 (angiotensinogen) 分解成为血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I); Ang I 在血管紧张素转化酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) (主要在肺脏合成) 的作用下形成血管紧张素 II (Ang II); Ang II 在血管紧张素酶 A 的作用下,分解成血管紧张素 III (Ang III)。就收缩血管作用而言,  $\text{Ang II} > \text{Ang I}$ ; 促进肾上腺皮质分泌醛固酮,则  $\text{Ang III} > \text{Ang II}$ 。

RAAS 是调控血压和肾功能的关键通路,由具有收缩血管、升高血压、促进增生等作用的 ACE - Ang II 轴以及与之相拮抗的 ACE2-Ang1-7 轴组成。ACE 为含锌的金属蛋白酶,是 RAAS 重要调节分子。血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 是新近发现的 ACE 同源物,为具有三个结构域 (N 末端信号肽、活性催化域及 C2 末端疏水区) 的膜结合蛋白,主要分布于睾丸、肾脏和心脏。ACE2 与 ACE 这两类蛋白酶间的平衡将决定 RAAS 多肽 (例如, Ang II 和 Ang1-7) 的局部和全身水平,共同调节 RAAS 的稳态,维持血流动力学稳定和调控增生与凋亡、促炎与抗炎等间的平衡。ACE2 扮演与 ACE 相反的角色,其主要产物 Ang1-7 的作用与 Ang II 相反,不仅具有扩张血管、利钠利尿、降低血压、抗炎、抗增生、抗凝血的作用,还具有保护血管内皮、保护心脏功能、促进伤口愈合等作用。ACE2 缺失可能经由冠脉收缩、微循环功能紊乱、冠脉血液的分流而引起心肌营养血供的减少,继而使心肌出现类似于冬眠/顿抑的收缩功能的下降。ACE2 在肾脏主要定位于远端小管上皮细胞,也分布于肾血管内皮细胞、平滑肌细胞、肾小球脏层上皮细胞及近球细胞刷状缘。

总之,肾脏通过 RAAS 参与调节循环血量、血压和水、钠代谢。某些肾脏疾病 (如肾小球肾炎、肾小动脉硬化症等) 可出现 RAAS 活性增强,形成肾性高血压;醛固酮分泌增多可出现钠水滞留。

2. 促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 促红细胞生成素 90% 由肾脏 (毛细血管丛、肾小球近球细胞、肾皮质和髓质) 产生,是一种多肽类激素,与受体结合,可加速骨髓造血干细胞和原红细胞的分化、成熟,促进网织红细胞释放入血和加速血红蛋白合成。组织氧供减少或需氧增加,可激活肾脏腺苷酸环化酶,生成 cAMP,进而激活蛋白激酶,促进 EPO 分泌,使红细胞生成增加。后者通过负反馈机制抑制 EPO 生成,使机体红细胞维持在正常水平。肾性贫血的发生与肾实质破坏导致其形成减少有关。

3. 1, 25-二羟基维生素  $D_3$  ( $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ :  $1, 25$ -(OH) $_2$ VD $_3$ ) 维生素  $D_3$  本身并无生物学活性。肾皮质细胞 (主要是肾小管上皮细胞) 线粒体含有  $1-\alpha$  羟化酶系, 可将由肝脏生成的  $25$ -(OH) $_2$ VD $_3$  羟化成  $1, 25$ -(OH) $_2$ VD $_3$ 。低血钙、低血磷和甲状旁腺素可激活肾脏  $1-\alpha$  羟化酶, 而降钙素则相反。 $1, 25$ -(OH) $_2$ VD $_3$  是维生素  $D_3$  的活化形式, 其主要生理作用是: ①促进肠道对钙磷的吸收: 经血液转运至小肠黏膜上皮细胞的  $1, 25$ -(OH) $_2$ VD $_3$  与胞浆内受体蛋白结合, 加快 DNA 转录 mRNA, 使细胞合成钙结合蛋白, 进而促进肠黏膜对  $Ca^{2+}$  的吸收和运转; 磷则随  $Ca^{2+}$  吸收所形成的电化学梯度进行弥散。②促进骨骼钙磷代谢: 通过激活破骨细胞和成骨细胞, 促进骨盐溶解和钙化。

当慢性肾衰时, 由于肾实质损害,  $1, 25$ -(OH) $_2$ VD $_3$  生成减少, 可发生维生素 D 治疗无效的低钙血症, 并诱发肾性骨营养不良。

4. 激肽释放酶-激肽-前列腺素系统 (kallikrein-kinin prostaglandin system, KKS) 肾脏 (尤其近端小管细胞) 富含激肽释放酶, 可作用于血浆  $\alpha_2$  球蛋白 (激肽原) 而生成缓激肽。肾脏激肽释放酶的产生, 受细胞外液量、体钠量、醛固酮、肾血流量等调节, 其中醛固酮最主要, 它可促进激肽分泌。前列腺素 (PG) 是由 20 个碳原子组成的不饱和脂肪酸, 有 PGA、E、F、H 等多种。肾髓质间质细胞主要合成前列腺素  $E_2$ 、 $A_2$  和  $F_{2\alpha}$ 。而缓激肽、Ang 可促进 PG 分泌。激肽、PGE $_2$  和 PGA $_2$  均可扩张血管、降低外周阻力和促进肾小管钠水排出。因此, 慢性肾衰时, KPGS 活性下降是引起肾性高血压的因素之一。

5. 甲状旁腺激素和胃泌素 肾脏可灭活甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 和胃泌素 (gastrin)。PTH 具有溶骨和抑制肾脏重吸收磷的作用。慢性肾衰时, 易发生肾性骨营养不良和消化性溃疡与这两种激素灭活减少有关。

## 第二节 急性肾功能衰竭

急性肾功能衰竭 (acute renal failure, ARF) 是指各种原因在短期内 (通常数小时至数天) 引起肾脏泌尿功能急剧障碍 (往往为可逆性降低), 以致机体内环境出现严重紊乱的病理过程, 临床表现有水中毒、氮质血症、高钾血症和代谢性酸中毒。多数病人伴有少尿或无尿, 即少尿型急性肾功能衰竭 (oliguric ARF)。少数病人尿量并不减少, 但肾脏排泄功能障碍, 氮质血症明显, 称为非少尿型 ARF (nonoliguric ARF)。无论少尿型或非少尿型, GFR 均显著降低, 故 GFR 降低被认为是发生急性肾衰的中心环节。

ARF 是一种常见临床危重症。在美国住院患者中约 7% 为 ARF, 其死亡率波动于 20%~70%。尽管医疗水平有很大提高, 但过去 50 年间这种情况并未得到根本改善。

大多数 ARF 病人是无症状的, 其临床表现有身体不适、少尿、无尿、血尿、腰痛、呼吸困难、水肿、高血压或脑病。诊断 ARF 主要根据实验室资料。

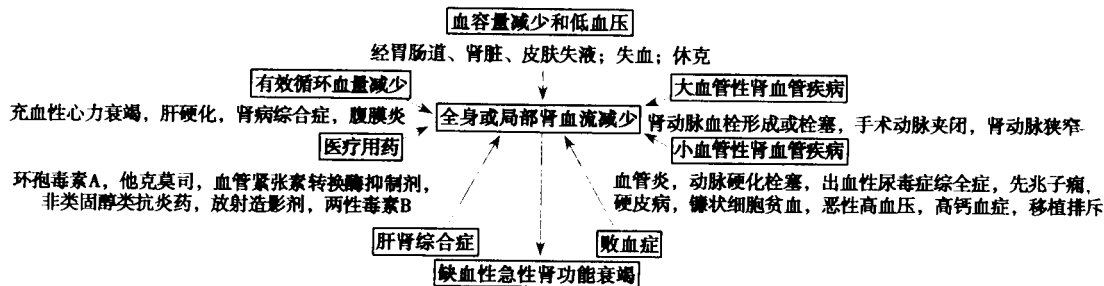
### 一、急性肾功能衰竭的分类和原因

根据病因学, ARF 可分为肾前性 (prerenal)、肾性 (intrarenal) 和肾后性 (postrenal) 三大类。

1. 肾前性急性肾功能衰竭 见于各型休克早期。由于失血、脱水、创伤、感染、心衰及错用血管收缩药等原因, 引起有效循环血量减少和肾血管强烈收缩, 导致肾血液灌流量和 GFR 显著降低, 出现尿量减少和氮质血症等, 但肾小管功能尚属正常, 肾脏并未发生器质性病变, 故又称功能性急性肾功能衰竭。



2. 肾性急性肾功能衰竭 由肾实质器质性病变引起的 ARF 称为肾性急性肾功能衰竭, 文献报道, 各种原因引起 ARF 的比例分别为: 肾缺血 (50%)、肾毒物 (35%)、间质性肾炎 (10%)、肾小球肾炎 (5%)。图 16-2 列举了缺血性急性肾功能衰竭的常见原因。



● 图 16-2 缺血性急性肾功能衰竭的常见原因

(1) 急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN): ATN 的常见原因有: ①肾缺血和再灌注损伤: 各类休克未及时抢救而发生持续肾缺血或休克好转后的再灌注损伤, 均可引起肾小管坏死。此时, 功能性肾衰就转变为器质性肾衰。②肾毒物: 重金属 (汞、砷、镉、铅等), 抗生素 (新霉素、卡那霉素、庆大霉素、二甲氧苯青霉素、多粘菌素、头孢霉素等), 磺胺类药物, 某些有机化合物 (四氯化碳、氯仿、甲醇、酚、甲苯等), 杀虫药, 毒蕈、蛇毒、生鱼胆、造影剂、肌红蛋白和血红蛋白及内毒素等均可直接损害肾小管, 引起肾小管上皮细胞变性坏死。③体液因素异常: 严重的低钾血症、高钙血症和高胆红素血症等, 亦可导致肾实质损坏。在许多病理条件下, 肾缺血与肾毒物常同时或相继发生作用。例如肾毒物时, 肾内可出现局部血管痉挛而致肾缺血; 反之, 肾缺血也常伴毒性代谢产物的堆积。

(2) 肾脏本身疾患: 发生于肾小球、肾间质、肾血管的各种疾病, 例如, 急性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、肾盂肾炎、恶性高血压、两侧肾动脉血栓形成或栓塞、子痫、结节性多动脉炎等, 均可引起弥漫性肾实质损害, 导致 ARF。

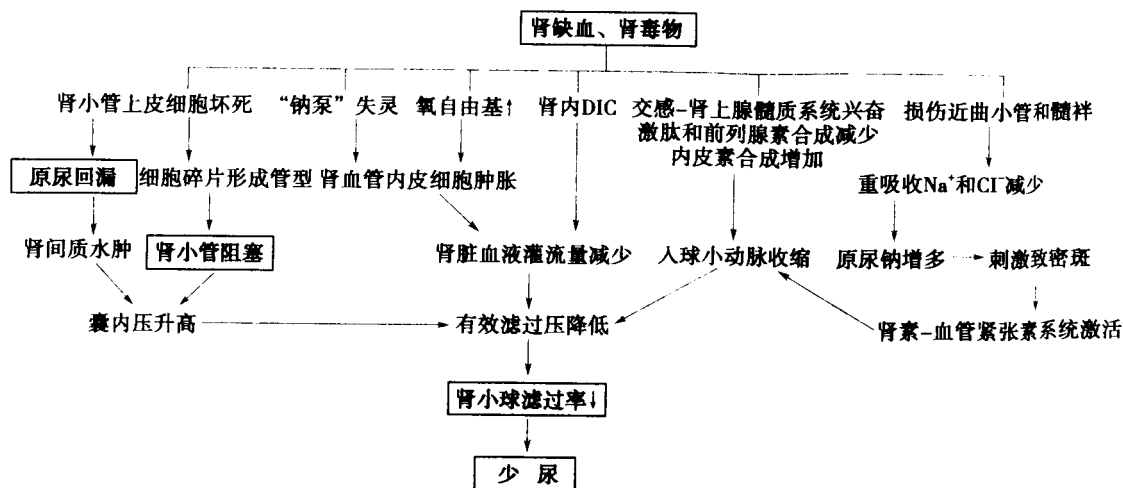
3 肾后性急性肾功能衰竭 指由于下泌尿道 (从肾盂到尿道口) 的堵塞引起的 ARF。常见于双侧尿路结石、盆腔肿瘤和前列腺肥大、前列腺癌等引起的尿路梗阻。早期并无肾实质损害, 由于肾小球有效滤过压下降导致 GFR 降低, 可出现氮质血症、酸中毒等。如及时解除梗阻, 肾泌尿功能可很快恢复。

## 二、急性肾功能衰竭的发病机制

除临床观察、尸体解剖或人体活检 (human biopsy) 外, 人们常利用各种动物模型研究 ARF 的发生机制。不同原因所致 ARF 的机制不尽相同, 但临床表现均源于 GFR 下降所致的少尿或无尿。各种肾细胞 (肾小管细胞, 内皮细胞和系膜细胞等) 的损伤 (包括代谢、功能和形态), 是 GFR 下降的病理生理学基础。图 16-3 和图 16-4 阐述了肾缺血和肾毒物所致肾性 ARF 的发生机制。

### (一) 肾小球因素

1. 肾血流减少 (肾缺血) ①肾灌注压下降: 当动脉血压低于 50~70mmHg 时, 肾血流失去自身调节, GFR 降低。②肾血管收缩: a. 交感-肾上腺髓质系统兴奋, 血中儿茶酚胺增多; b. RAS 激活: 肾缺血或肾毒物损伤近曲小管和髓祥, 使其重吸收  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  减



●图 16-3 急性肾功能衰竭发病机制示意图

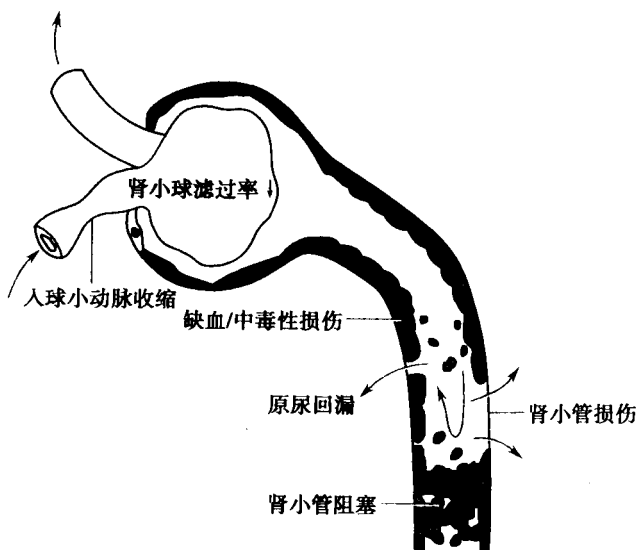
少，原尿中钠含量增多，刺激远端小管起始部的致密斑，通过管球反馈 (tubuloglomerular feedback, TGF) 引起 RAS 的激活；c. 激肽和前列腺素合成减少；d. 内皮素 (endothelin, ET) 合成增加。这些导致入球小动脉收缩，使有效滤过压和 GFR 降低。肾血管收缩是休克、毒物等引起 ARF 初期的发病机制。③肾血管内皮细胞肿胀：肾缺血使肾血管内皮细胞膜上的“钠泵”失灵；肾缺血再灌注产生大量氧自由基，损伤血管内皮细胞。这些都能造成肾血管内皮细胞肿胀和管腔狭窄。④肾血管内凝血：其发生与肾衰时血液流变学 (hemorheology) 的变化有关：a. 纤维蛋白原增多引起血液黏度增高；b. 红细胞集聚和变形能力降低；c. 血小板集聚；d. 白细胞黏附、嵌顿。这使部分 ATN 患者发生肾内 DIC，从而堵塞血管。

2. 肾小球病变 急性肾小球肾炎、狼疮性肾炎等，肾小球膜受累，滤过面积减少，导致 GFR 降低。实验证明，给狗的一侧肾动脉内持续滴注高浓度去甲肾上腺素造成 ARF 时，用扫描电镜可观察到肾小球囊脏层上皮细胞相互融合，正常滤过缝隙消失。

## (二) 肾小管因素

1. 肾小管阻塞 肾缺血、肾毒物引起肾小管坏死时的细胞脱落碎片，异型输血时的血红蛋白、挤压综合症时的肌红蛋白，均可在肾小管内形成各种管型 (cast)，阻塞肾小管管腔，使原尿不易通过，引起少尿。同时，管腔内压升高，有效滤过压降低，导致 GFR 减少。实验说明，肾小管阻塞是 GFR 减少的结果，又可促进肾功能衰竭的恶化。

2. 原尿回漏 在持续肾缺血和肾毒物作用下，肾小管上皮细胞变性、坏死、脱落，原尿可经受损肾小管壁处返漏入周围肾间质，除直接造成尿量减少外，还引起肾间质水肿，



●图 16-4 导致急性肾衰竭的肾小管因素示意图



压迫肾小管,造成囊内压升高,使 GFR 减少,出现少尿。受损肾小管上皮细胞的通透性增高,在  $^{14}\text{C}$ -菊粉、辣根过氧化物酶显微穿刺直接注入的动物实验中得到证实。

一般来说,肾血流减少和 GFR 降低在多数病例是主要发病机制,肾小管坏死所致的肾小管阻塞和原尿回漏则是辅助因素。

### (三) 肾细胞损伤及其机制

20 世纪 40 年代已证明,ATN 是以肾小管细胞损伤为主的病理过程。近来发现,其他细胞(如内皮细胞、系膜细胞等)受损也参与 ATN 的发病。因此,各种细胞受损所致的代谢、功能及结构紊乱是 GFR 持续降低和内环境紊乱的基本机制。

#### 1. 受损细胞类型及其特征

(1) 肾小管细胞:①坏死性损伤(necrotic lesion)有两种主要形式:a.小管破裂性损伤(tubulorrhexic lesion):表现为肾小管上皮细胞坏死、脱落,基底膜受损,病变累及肾小管各段,呈异质性,见于肾中毒和肾持续缺血;b.肾毒性损伤(nephrotoxic lesion)主要累及近球小管,上皮细胞呈大片状坏死,但基底膜完整,主要见于肾中毒。②凋亡性损伤(apoptotic lesion)肾中毒和肾缺血病例,细胞凋亡明显增加,且常发生在远端肾小管,表现为微绒毛消失,细胞核染色质边集,核断裂,出现凋亡小体(apoptotic bodies)。

ARF 时,大多数并没有肾小管形态结构改变,但都发生不同程度重吸收和分泌功能减退。肾小管上皮细胞的损伤程度,不仅与致病因子作用时间和强度有关,而且受肾内因素的影响。

1) 肾脏氧供特点:肾脏氧供丰富但对缺氧耐受性较差,这种矛盾现象除与神经体液调节的器官差异有关外,更与血流量和氧分压从皮质到髓质逐渐降低有关。生理状态下,肾皮质平均氧张力约 30mmHg,肾髓质却低于 10mmHg。髓袢升支粗段(medullary thick ascending limb, mTAL)对缺氧敏感,是由于其位于低氧环境和主动重吸收耗氧量大的缘故。

2) 内源性调节因子与 mTAL 损伤:减少 mTAL 主动重吸收和增加髓质血流的内源性因子有:①腺苷:直接抑制 mTAL 主动重吸收,作用于直小血管  $\text{A}_2$  受体引起血管扩张,通过  $\text{A}_1$  受体收缩入球小动脉以降低皮质血流;②花生四烯酸代谢产物:在生理条件下,  $\text{PGE}_2$  可由 mTAL 细胞产生,作为局部激素可扩张髓质血管,作为自分泌因子抑制细胞自身的主动运转;肾缺血时  $\text{Ang II}$ 、儿茶酚胺、血管加压素均可刺激肾小球产生  $\text{PGE}_2$ ;③一氧化氮(NO):NO 可扩张血管和清除  $\text{O}_2^-$ ,其肾髓质浓度明显高于皮质,故 NO 增加在缺血初期具有保护作用,但当 NO 和  $\text{O}_2^-$  大量产生,形成毒性更强的过氧亚硝酸盐( $\text{ONOO}^-$ )时则表现出细胞损伤作用;④血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)/一氧化碳(CO):HO 在肾小管表达,且在肾髓质高于肾皮质。当肾毒物或肾缺血时,HO 表达增多,活性增强,使血红素分解产生 CO、铁离子和胆红素(bilirubin)。CO 可扩张血管,胆红素可清除自由基,故能发挥保护作用。

3) 肾中毒和肾缺血对肾小管损伤可互相增强:肾缺血时,肾小管对肾毒物敏感性增强;反过来,肾毒物也加重肾缺血损伤,其机制可能为毒物直接引起肾血流动力学改变,减少髓质血流;破坏肾血流的自主调节机制;损伤生物膜使线粒体氧化磷酸化脱偶联。

(2) 内皮细胞:其受损特征主要有:①内皮细胞肿胀:使血管管腔变窄,血流阻力增加;②内皮细胞损伤:促使血小板聚集和微血栓形成;③肾小球内皮细胞窗变小,影响超滤系数(Kf);④内皮细胞释放舒血管因子减少而缩血管因子增多。

(3) 系膜细胞:缺血和中毒促使机体释放的内源性活性因子(如  $\text{Ang II}$ 、ADH 等)及庆大霉素等外源性毒物,均可引起系膜细胞收缩,导致肾小球血管阻力增加、滤过面积减少和 Kf 降低,进而促使 GFR 持续降低。

2. 细胞损伤机制 细胞能量代谢障碍和膜转运系统破坏,是导致肾脏各种细胞损伤甚



至死亡的主要机制。

(1) ATP 合成减少和离子泵失灵：缺血时缺乏  $O_2$  和代谢底物，缺血和中毒可致线粒体功能障碍，两者均可引起 ATP 合成减少，生物膜（细胞膜、线粒体膜和肌浆网膜）的离子泵（ $Na^+-K^+-ATP$  酶， $Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP$  酶）失灵和使细胞膜通透性增加。这些必然导致细胞内钠水潴留、细胞肿胀和细胞内钙超载，形成恶性循环，甚至细胞死亡。

(2) 自由基增多：肾缺血-再灌注时自由基产生增多和清除减少；有些肾毒物，如氯化汞、丁烯二酸等，也可以促进自由基产生。自由基增多可导致肾脏各种细胞成分损伤。

(3) 还原型谷胱甘肽（reduced glutathione, GSH）减少：GSH 具有重要的生理功能：①作为谷胱甘肽过氧化物酶的底物，通过提供还原当量，可将  $H_2O_2$  还原成水而清除自由基；②通过与膜蛋白反应维持膜蛋白中巯基/二硫化物的正常比例，确保细胞膜功能（如离子转运）和线粒体功能的发挥；③作为细胞保护剂，可防止磷脂酶激活。肾缺血和肾中毒时，肾组织 GSH 显著减少，使细胞抗氧化能力减弱，生物膜稳定性下降。

(4) 磷脂酶活性增高：当细胞内  $Ca^{2+}$  增加和 GSH 减少时，磷脂酶  $A_2$  活性增高，分解膜磷脂，使细胞骨架结构解体，释放大量的脂肪酸，其中花生四烯酸在脂加氧酶（lipoxygenase）和环加氧酶（cyclooxygenase）作用下生成的 PG、LTs 等，可影响血管张力、血小板聚集及肾小管上皮细胞的功能。

(5) 细胞骨架结构改变：细胞骨架在维持细胞的正常形态结构、功能和信息转导中发挥重要作用。肾缺血和肾中毒时，由于 ATP 产生减少，细胞骨架可发生明显改变，例如，调控微绒毛重吸收面积的肌动蛋白（actin）脱偶联，肌丝网与膜的连接破坏，锚蛋白（ankyrin）和血影蛋白（spectrin）的相互作用发生改变，这些将导致细胞主体结构及膜极性发生异常，细胞膜面积减少和肾小管上皮连续性破坏。

(6) 细胞凋亡的激活：ARF 时，主要通过线粒体死亡通路和 Fas 配体死亡通路，肾小管细胞凋亡明显增加。

ARF 泌尿功能障碍多为可逆性，这是因为肾脏具有多种细胞增生与修复机制：

(1) 缺血缺氧的基因调节反应：大约在缺氧 20~30min，肾小管细胞通过分子适应机制，上调或下调相关基因，包括编码糖酵解通路的各种酶、生长因子和产生各种局部血管活性物质的酶，如 NO 合酶、环加氧酶、血红素氧合酶等，进而扩张血管和清除毒物等而修复组织。

(2) 应激蛋白的产生与激活：热休克蛋白（HSP）广泛存在于肾小管细胞，缺血等应激时热休克因子迅速形成三聚体并与 DNA 上的热休克成分结合，进而激发 HSP 基因的转录和蛋白质合成。HSP 主要通过它的分子伴侣（molecular chaperon）作用，使正常细胞蛋白不受酶解，并使与其结合的  $Na^+-K^+-ATP$  酶、肌动蛋白和其他细胞骨架重新转移和恢复到原来的位置。

(3) 生长因子的作用：在肾小管细胞增生与修复中起作用的生长因子主要有上皮生长因子（epidermal growth factor; EGF）、转化生长因子（transforming growth factor, TGF）、胰岛素生长因子（insulin growth factor; IGF）、血小板源性生长因子（platelet-derived growth factor; PDGF）及纤维母细胞生长因子（fibroblast growth factor; FGF）等。它们与细胞膜特异性受体结合，激活细胞内酪氨酸激酶（tyrosine kinase）、丝裂原蛋白激酶（MAPK）或磷脂酰肌醇系统，促进细胞增生和组织修复。

(4) 细胞骨架与小管结构的重建：在 ARF 恢复期，肾小管细胞的骨架细胞间连续性逐渐恢复，骨架的重构是膜极性恢复的重要前提。



### 三、急性肾功能衰竭时的功能代谢变化

少尿型急性肾功能衰竭可分为少尿期、多尿期和恢复期。

#### (一) 少尿期

为病情最危重阶段，内环境严重紊乱，可持续数天至数周，持续愈久，预后愈差。

1. 尿变化 ①少尿或无尿：多数患者出现少尿 ( $<400\text{ml/d}$ ) 或无尿 ( $<100\text{ml/d}$ )；②低比重尿：常固定于  $1.010\sim 1.020$ ，系原尿浓缩稀释功能障碍所致；③尿钠高：肾小管对钠的重吸收障碍，致尿钠含量高；④血尿 (hematuria)、蛋白尿 (albuminuria)、管型尿 (cylindruria)：由于肾小球滤过障碍和肾小管受损，尿中可出现红细胞、白细胞、蛋白质等；尿沉渣检查可见透明、颗粒和细胞管型。

功能性 ARF，肾小管功能未受损，其少尿主要是由于 GFR 显著降低所致，而器质性 ARF 则同时有肾小球和肾小管功能障碍。功能性 ARF 与器质性 ARF，不仅在少尿的发生机制上不同，而且尿液成分也有区别 (表 16-1)。鉴别休克引起的功能性与器质性 ARF，对于判断预后和指导治疗都有重要意义。

表 16-1 功能性与器质性 ARF 尿变化的不同特点

	低血容量 (功能性肾衰)	急性肾小管坏死 (器质性肾衰)
尿沉渣镜检	轻微	显著，褐色颗粒管型，红白细胞及变性上皮细胞
尿蛋白	阴性或微量	+ ~ ++++
尿钠 ( $\text{mEq/L}$ )	$< 20$	$> 30$ (40)
尿渗透压 ( $\text{mOsm/kg}$ )	$> 400$ ( $>700 \text{ mmol/L}$ )	$< 350$ ( $<250 \text{ mmol/L}$ )
尿比重	$> 1.020$	$< 1.015$
尿/血肌酐比值	$> 40:1$	$< 10:1$
甘露醇利尿效应	佳	差

2. 水中毒 ARF 时，因少尿、分解代谢所致内生水增多、摄入水过多等原因，导致体内水潴留、稀释性低钠血症和细胞水肿。严重时可出现心功能不全、肺水肿和脑水肿。因此，对 ARF 患者，应严密控制补液速度和补液量。

3. 高钾血症 是 ARF 患者的最危险变化，常为少尿期致死原因。其主要发生原因：①尿量减少使钾随尿排出减少；②组织损伤和分解代谢增强，使钾大量释放到细胞外液；③酸中毒时，细胞内钾离子外逸；④低钠血症，使远端小管的钾钠交换减少；⑤输入库存血或食入含钾量高的食物或药物等。高钾血症可引起心脏传导阻滞和心律失常，严重时可出现心室颤动或心脏停跳。

4. 代谢性酸中毒 具有进行性、不易纠正的特点，其发生原因：①GFR 降低，使酸性代谢产物在体内蓄积；②肾小管分泌  $\text{H}^+$  和  $\text{NH}_3$  能力降低，使  $\text{NaHCO}_3$  重吸收减少；③分解代谢增强，固定酸产生增多。酸中毒可抑制心血管系统和中枢神经系统，影响体内多种酶的活性，并促进高钾血症的发生。

5. 氮质血症 正常人的血清尿素氮为  $10\sim 15\text{mg\%}$ 。血中尿素、肌酐、尿酸等非蛋白氮 (nor protein nitrogen, NPN) 含量显著升高，称氮质血症 (azotemia)。其发生主要是由于肾脏排泄功能障碍和体内蛋白质分解增加 (如感染、中毒、组织严重创伤等) 所致。少尿期，氮质血症进行性加重，严重时可能出现尿毒症。





### (二) 多尿期

尿量增加到 400ml/d 以上时, 表示已进入多尿期, 说明肾小管上皮细胞已有再生, 病情趋向好转。此期尿量可达每日 3 000ml 以上。

多尿 (polyuria) 的机制是: ①肾血流量和肾小球滤过功能渐恢复正常; ②新生肾小管上皮细胞功能尚不成熟, 钠水重吸收功能仍低下; ③肾间质水肿消退, 肾小管内管型被冲走, 阻塞解除; ④少尿期中滞留在血中的尿素等代谢产物经肾小球大量滤出, 产生渗透性利尿。

多尿期早期, 由于肾功能尚未彻底恢复, 氮质血症、高钾血症和酸中毒并不能立即改善。后期, 由于水和电解质大量排出, 易发生脱水、低钾血症和低钠血症。多尿期持续 1~2 周, 可进入恢复期。

### (三) 恢复期

尿量开始减少并渐恢复正常, 血中非蛋白氮含量下降, 水、电解质和酸碱平衡紊乱得到纠正。但肾小管功能需要数月甚至更长时间才能完全恢复。少数患者由于肾小管上皮细胞和基底膜破坏严重, 出现肾组织纤维化而转变为慢性肾功能衰竭。

非少尿型 ARF, 肾内病变和临床表现较轻, 病程较短, 预后较好, 其主要特点是: ①尿量不减少, 可在 400~1 000ml/d 左右; ②尿比重低而固定, 尿钠含量也低; ③有氮质血症。

## 四、急性肾功能衰竭防治的病理生理基础

### 1. 慎用对肾脏有损害的药物

2. 积极治疗原发病和并发症 对功能性肾衰患者, 采取有效抗休克措施。对肾小管坏死, 少尿期要控制输入液量。积极处理高钾血症: ①静注葡萄糖和胰岛素, 促进细胞外钾进入细胞内; ②缓慢静注葡萄糖酸钙, 对抗高钾血症的心脏毒性作用; ③应用钠型阳离子交换树脂, 使钠和钾在肠内交换; ④严重高钾血症时, 应用透析疗法。纠正酸中毒。控制氮质血症: ①滴注葡萄糖以减轻蛋白质分解; ②静脉内缓慢滴注必需氨基酸, 促进蛋白质合成和肾小管上皮再生; ③采用透析疗法以排除非蛋白氮等, 抗感染。

3. 饮食和支持疗法 限制蛋白质摄入量, 滴注葡萄糖和必需的氨基酸; 多尿期要注意补充水、钠、钾和维生素等。恢复期注意加强营养。

4. 针对发生机制用药 自由基清除剂; RAAS 的阻断剂; 钙通道阻断剂; 能量合剂; 膜稳定剂等。

## 第三节 慢性肾功能衰竭

各种慢性肾脏疾病, 随病情恶化, 肾单位进行性破坏, 以致残存肾单位不足以充分排出代谢废物和维持内环境恒定, 进而发生泌尿功能障碍和内环境紊乱, 包括代谢废物和毒物的滞留, 水、电解质和酸碱平衡紊乱, 并伴有一系列临床症状的病理过程, 被称为慢性肾功能衰竭 (chronic renal failure, CRF)。CRF 发展呈渐进性, 病程迁延, 病情复杂, 常以尿毒症为结局而导致死亡 (图 16-5)。

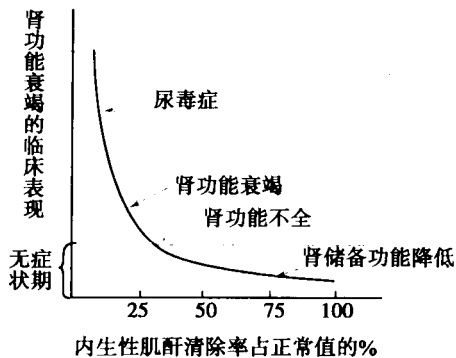


图 16-5 慢性肾功能不全的临床表现  
与肾功能的关系

## 一、慢性肾功能衰竭的原因

凡能造成肾实质渐进性破坏的疾患，均可引起 CRF。如慢性肾小球肾炎、肾小动脉硬化症、慢性肾盂肾炎、肾结核、肾肿瘤、多囊肾、系统性红斑狼疮、高血压性肾硬化、结节性动脉周围炎、尿路结石、前列腺肥大、糖尿病、淀粉样变性病等。既往认为，慢性肾小球肾炎是 CRF 最常见原因（约占 50%~60%），近年资料表明，糖尿病肾病（diabetic nephropathy）和高血压病是进行性肾脏疾病（progressive renal disease）的主要原因。

## 二、慢性肾功能衰竭的发展过程

由于肾脏具有强大的代偿储备能力，引起 CRF 的各种疾病并非突然导致肾功能障碍，而是呈现一个缓慢而渐进的过程。

1. 肾储备功能降低期（代偿期） 肾实质破坏尚不严重，肾脏能维持内环境稳定，无临床症状。内生肌酐清除率（clearance rate of endogenous creatinine）在正常值的 30% 以上，血液生化指标无异常。但肾脏储备能力降低，在感染和水、钠、钾负荷突然增加时，会出现内环境紊乱。

2. 肾功能不全期 肾实质进一步受损，肾脏已不能维持内环境稳定，可出现多尿、夜尿，轻度氮质血症和贫血等。内生肌酐清除率降至正常的 25%~30%。

3. 肾功能衰竭期 内生肌酐清除率降至正常的 20%~25%。临床表现明显，出现明显的氮质血症、酸中毒、高磷血症、低钙血症、严重贫血、多尿、夜尿等，并伴有部分尿毒症中毒的症状。

4. 尿毒症期 内生肌酐清除率降至正常的 20% 以下，有明显的水、电解质和酸碱平衡紊乱以及多系统功能障碍，并出现一系列尿毒症中毒症状。

## 三、慢性肾功能衰竭的发病机制

### （一）慢性肾功能衰竭的发病机制的几种主要学说

慢性肾衰的发病机制，迄今不甚清楚。一般用如下学说解释，其中前三种由 Bricker 提出：

1. 健存肾单位假说（intact nephron hypothesis） 慢性肾脏疾病时，肾单位不断破坏而丧失功能，肾功能只能由那些未受损的残余肾单位（健存肾单位）来承担。随着疾病发展，肾单位不断遭受损害，健存肾单位丧失自动调节肾小球血流和压力的能力。当健存肾单位少到不足以维持正常的泌尿功能时，机体就出现内环境紊乱。

2. 肾小球过度滤过假说（glomerular hyperfiltration hypothesis） 该学说实际上是健存肾单位假说的补充和发展。慢性肾脏疾病使肾单位不断遭受损害而丧失功能，肾功能只能由健存肾单位来承担。随着疾病发展，健存肾单位因过度滤过而逐渐肥厚、纤维化、硬化，最后也丧失功能，致使健存肾单位/受损肾单位的比值逐渐变小，进而出现肾功能不全和衰竭。

3. 矫枉失衡假说（trade off hypothesis） 矫枉失衡是指机体产生的某种代偿机制，



在发挥维持某种溶质平衡的适应性反应的同时,对其他系统产生有害作用,导致机体内环境紊乱。例如,慢性肾衰时肾排磷减少,血磷增高而血钙降低,机体适应性发生继发性甲状旁腺功能亢进 (secondary hyperparathyroidism)。血液 PTH 升高,早期通过抑制健存肾单位对磷的重吸收,增加磷的排泄,起“矫正”(代偿)的作用;晚期健存肾单位可因过度滤过、硬化而丧失功能。当 GFR<正常值的 50%时,将不能维持磷的充分排出,使血磷浓度升高。血液 PTH 升高,对机体其他生理功能可产生不良影响(如溶骨作用),参与尿毒症时的许多紊乱(睡眠和性欲障碍,骨骼疾病,贫血,高脂血症,血管疾患等)的发生,使内环境进一步紊乱,出现“失衡”(失代偿)。

4. 肾小管细胞和间质细胞损伤假说 (tubular and interstitial cells lesion hypothesis) 该学说强调在慢性肾衰中肾间质损伤的作用。慢性肾疾病时,肾脏通常萎缩,肾小管间质区的损伤变化显著超过肾小球或血管。毒素、代谢性和遗传性疾患等,均可引起慢性间质性肾小管肾炎。肾间质有炎症细胞浸润和不同程度纤维化。肾脏瘢痕形成不相称或仅累及一侧肾脏。可伴肾乳头肌损伤,肾盏扩张,皮质瘢痕交错。从组织学来看,管腔直径变化不一,可明显扩张,伴有同质管型。

## (二) 肾功能丧失的机制

1. 原发病的作用 各种慢性肾疾患可通过炎症反应(如慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、肾结核等),缺血(如肾小动脉硬化症、结节性动脉周围炎等),免疫反应(系统性红斑狼疮等),尿路梗阻(如尿路结石、前列腺肥大等),大分子沉积(如淀粉样变性病等)等多种机制,造成肾实质渐进性破坏。不过人们发现,即便 CRF 的主导病因已解除,病情依然进展,显然,原发病的作用已不是 CRF 的主要原因。

2. 继发性进行性肾小球硬化 肾小球疾病是临床上最重要肾脏疾患,其共同特征为系膜细胞过度生长和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 蛋白过分积累。系膜细胞为调节 GFR 的主要决定因素,其病变可导致肾小球硬化、肾小球毛细血管闭塞和 GFR 下降。高血压病、肾小球毛细血管压升高、脂质代谢紊乱、促炎细胞因子和生长因子上调、肾小球细胞内的血小板浸润、肾小球系膜细胞增殖、细胞外基质成分集聚等,都参与了肾小球硬化 (glomerulosclerosis) 和间质纤维化 (interstitial fibrosis) 的发生。

3. 慢性缺氧和肾小管间质性损伤 越来越多的证据显示,慢性缺氧致肾小管间质损伤是终末期肾脏疾病 (ESRD) 的最后共同通路。广泛肾小管间质损伤伴有肾小动脉损伤和管周毛细血管扭曲和丧失。缺氧时 RAS 局部激活,血管紧张素 II  $\uparrow$ , 促使出球小动脉收缩,进而使球后肾小管管周毛细血管灌注不足,导致下游肾小管间质缺氧。缺氧本身就是致纤维化促进因子,可导致细胞凋亡或上皮-间充质分化,这又加重了肾脏纤维化和慢性缺氧,构成了恶性循环,最后导致 ESRD。此外,氧化应激妨碍肾小管细胞对氧的利用,同时代谢需求增加,肾脏相对缺氧;肾性贫血妨碍了氧运输。血红蛋白每减少 1g/dl, 发生 ESRD 的相对风险平均增加 11%。

缺氧诱导因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 是一类介导缺氧适应性反应的转录因子,能激活许多缺氧反应性基因的表达。氧诱导的羟化酶的作用是调节 HIF-1 的最主要的途径。HIF-1 是促红细胞生成素 (EPO) 的主要调控者,而肾脏又是 EPO 的主要产生场所。缺氧时,脯氨酸羟化酶功能丧失,不能使 HIF-1 $\alpha$  亚单位羟基化。缺氧增加 HIF 表达,后者上调 VEGF、TGF- $\beta$  和结缔组织生长因子 (CTGF) 等,促使肾小管萎缩和间质纤维化。

近年来,人们对进行性肾脏疾患的独立风险因子的研究,取得了很大进展。常见的独立风险因子有:

(1) 肾素-血管紧张素系统 (RAS) 激活: 越来越多的证据表明, Ang II 不仅是血管活



性肽，而且是调节细胞生长、炎症和纤维化的细胞因子。Ang II 受体有两种亚型：①AT<sub>1</sub>受体，分布于成年的各种组织，介导所有经典的 Ang II 作用（例如，升高血压，收缩血管，增加心缩力，促进肾上腺释放醛固酮，促进神经末梢释放儿茶酚胺，促进肾重吸收钠水等）。②AT<sub>2</sub>受体，胚胎组织广泛表达，出生后迅速降低，成年期仅限于子宫、卵巢、某些大脑神经核和肾上腺髓质。

肾脏中 Ang II 浓度比循环血液高出 1 000 倍，提示存在肾内 RAS。Ang II 除优先收缩出球小动脉而升高肾小球毛细血管压外，通过 AT<sub>1</sub> 受体可直接引起细胞表型改变（例如，系膜细胞显著表达正常并不表达的  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白），上调各种生物活性物质（血管活性激素，生长因子，细胞外基质成分，细胞因子等）的基因表达，激活成纤维细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞和肾小球系膜细胞的细胞内信号转导级联（MAPK，酪氨酸激酶，各种转录因子等），使肾小球系膜细胞肥大和增殖，导致肾小球硬化。

血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI）和血管紧张素 II 受体拮抗剂（angiotensin II receptor antagonists, Ang II RA），除全身性血压降低作用外，还通过血流动力学（直接）和非血流动力学（间接）途径提供肾脏保护作用：①降低肾小管内毛细血管流体静压和增加肾小球超滤系数；②降低蛋白尿；③降低高脂血症；④减少肾脏生长发育；⑤减少巨噬细胞浸润；⑥下调致炎细胞因子。

（2）氧化应激（oxidative stress）：肾功能不全是高血压病的重要原因，也是糖尿病（diabetes mellitus）的常见后果。高血压病和糖尿病互相影响，造成肾脏反复损伤，形成恶性循环，成为导致终末期肾功能衰竭（end-stage renal failure, ESRF）最重要的两个原因。最近研究表明，糖尿病和高血压伴有氧应激。大量产生的 O<sub>2</sub> 迅速结合并失活 NO，导致肾血管内皮依赖性扩张受损，对缩血管药敏感性增强。活性氧（ROS）作为第二信使，在肾脏激活包括 NF- $\kappa$ B 在内的一系列转录因子，诱导单核细胞/巨噬细胞浸润增加，通过炎症反应导致终末器官损伤。

糖尿病氧自由基的来源：①Ang II 通过激活 NADPH 氧化酶来刺激血管 O<sub>2</sub> 生成。②高糖血症（hyperglycemia）也是糖尿病氧自由基形成的主要来源。它可通过葡萄糖自氧化（glucose autooxidation）、晚期糖基化终产物（advanced glycosylation end products）、蛋白激酶 C（PKC）的激活和多羟基化合物通路（polyol pathway）的激活，导致氧自由基产生增加。同时，血糖升高可增加血管对 Ang II 的敏感性，形成恶性循环。

人类原发性高血压（essential hypertension）和各种高血压动物模型，均伴有氧应激。自发性高血压大鼠（spontaneously hypertensive rat, SHR）具有血压升高、肾血管阻力增大和球管反馈增强的特点，其中氧自由基发挥重要作用。研究表明，抗氧化剂可降低血压和改善血管内皮功能。

（3）蛋白尿（albuminuria）：其程度与 CRF 患者的 GFR 迅速下降密切相关，是进行性肾功能丧失的最后共同通路。蛋白大量滤过，不仅可形成管型而阻塞肾小管，对肾小管细胞和间质有损害作用，而且滤过蛋白的重吸收将激活近端小管上皮，发生蛋白应激反应，表现为炎症和血管活性基因表达的上调，例如，MCP-1 和 ET。有研究表明，糖尿病造成的肾脏损害与其并发的微量蛋白尿有关。适当和早期抗蛋白尿疗法可制止肾脏疾病的进展，甚至逆转之。

（4）醛固酮：传统的观点，经典的盐皮质激素受体（mineralocorticoid receptor, MCR），与多蛋白复合物的“伴娘”相连而保持失活状态。当醛固酮（aldosterone）结合主要位于远端肾小管上皮细胞的 MCR 时，伴娘释放，受体-激素复合物转入细胞核，启动转录因子，调节基因表达，使上皮钠通道磷酸化，通过瀑布式事件，导致 Na<sup>+</sup> 和水重吸收迅速增加并促进肾小管分泌 K<sup>+</sup>。



目前,很多证据提示,在心脑血管等非上皮组织存在 MCR 并有活性,使醛固酮在非上皮组织也发挥重要功能。临床研究显示,血浆醛固酮水平与左心室肥厚、卒中和肾功能障碍的严重程度高度相关。原发性高醛固酮血症(primary aldosteronism, PA)患者,醛固酮水平升高伴 RAS 其他组分抑制。Grady 等报告了 32 例醛固酮腺瘤的肾组织活检,56%有由轻至重的动脉硬化,46%存在间质纤维化和肾小管萎缩(tubular atrophy)。醛固酮拮抗剂或肾上腺切除术,可显著降低 SHR 的卒中、蛋白尿和肾微血管损伤的发生率,但不伴有显著血压降低。醛固酮也取消 ACEI 和 Ang II RA 在残余肾高血压模型的肾保护作用。因此,醛固酮应看作心血管疾病终末器官损伤的重要独立风险因子。

## 四、慢性肾功能衰竭时的功能代谢变化

### (一) 尿的变化

CRF 早期,患者常出现多尿,夜尿(夜间排尿增多),等渗尿,尿中出现蛋白质、红细胞、白细胞、管型等。但在晚期,由于肾单位大量破坏,肾小球滤过率极度减少,则出现少尿。成人 24 小时尿量超过 2 000ml 称为多尿。慢性肾衰发生多尿的机制:①原尿流速快:肾血流集中在健存肾单位,使其 GFR 增高,原尿生成增多,流经肾小管时流速增快,肾小管来不及充分重吸收。②渗透性利尿:健存肾单位滤出的原尿中溶质(如尿素)含量代偿性增高,产生渗透性利尿。③尿浓缩功能降低:肾小管髓祥血管少、易受损,由于  $\text{Cl}^-$  主动吸收减少,使髓质高渗环境形成障碍。

CRF 早期肾浓缩功能降低而稀释功能正常,因此出现低比重尿或低渗尿(hyposthenuria)。随病情加重,肾脏稀释功能亦障碍,使终尿渗透压接近于血浆,尿比重常固定在 1.008~1.012,称为等渗尿(isosthenuria)。

### (二) 氮质血症

CRF 早期,血中非蛋白氮升高不明显,晚期肾单位大量破坏和 GFR 降低,可出现氮质血症。血浆尿素氮(BUN)浓度与 GFR 的变化、外源性(蛋白质摄入量)及内源性(感染、使用肾上腺皮质激素、胃肠道出血等)尿素负荷的大小有关。血浆肌酐浓度与蛋白质摄入量无关,仅与肌肉中磷酸肌酸自身分解产生的肌酐量及肾脏排泄肌酐的功能有关。在肾功能衰竭早期( $\text{GFR} \geq$  正常值的 40%),两者的变化均不明显。临床上常采用内生肌酐清除率(尿中肌酐浓度 $\times$ 每分钟尿量/血浆肌酐含量)来判断病情的严重程度,因为它与 GFR 的变化呈平行关系。

### (三) 水、电解质和酸碱平衡紊乱

1. 钠水代谢障碍 CRF 时,肾脏对钠水负荷的调节适应能力减退。水摄入增加,可发生水潴留,引起肺水肿、脑水肿和心力衰竭;严格限制水摄入,又不能减少水排泄而发生脱水;过多限制钠摄入,易引起低钠血症,导致细胞外液和血浆容量减少;钠摄入过多,易造成钠水潴留,使血压升高,加重心脏负荷。随 GFR 下降,肾脏滤过钠的排出分数上升。CRF 患者失钠的机制:①渗透性利尿引起失钠;②甲基胍蓄积抑制肾小管对钠的吸收。

2. 钾代谢障碍 CRF 早期,由于多尿,血钾浓度多正常。低钾血症见于:①厌食而摄食不足;②呕吐、腹泻使钾丢失过多;③长期应用排钾利尿剂,使尿钾排出增多。晚期也可发生高钾血症,机制为:①晚期因尿量减少而排钾减少;②长期应用保钾类利尿剂;③酸中毒;④感染等使分解代谢增强;⑤溶血;⑥含钾饮食或药物摄入过多。高钾血症和低钾血症均可影响神经肌肉的应激性,并可导致严重心律失常,甚至心脏骤停。

3. 镁代谢障碍 CRF 晚期伴少尿时,镁排出障碍,引起高镁血症。若同时用硫酸镁



降低血压或腹泻，更易造成血镁升高。后者对神经肌肉有抑制作用。

#### 4. 钙磷代谢障碍

(1) 高磷血症：CRF 早期，由于 GFR 降低，肾脏排磷减少，血磷暂时性升高并引起低钙血症，后者导致甲状旁腺功能亢进，使 PTH 分泌增多。PTH 可抑制健存肾单位肾小管对磷的重吸收，使肾脏排磷增多，血磷可恢复正常。因此，CRF 患者可在很长时间内不发生血磷升高。但随病情进展，健存肾单位太少，继发性 PTH 分泌增多已不能维持磷的充分排出，导致血磷显著升高。PTH 分泌增多又加强了溶骨过程，使血磷进一步升高，形成恶性循环。同时，由于 PTH 的溶骨作用，增加了骨质脱钙，可引起肾性骨营养不良。

(2) 低钙血症：其原因有：①血液中钙磷浓度的乘积为一常数，血磷浓度升高，血钙浓度必然降低；②由于肾实质破坏， $1, 25-(\text{OH})_2\text{VD}_3$  生成不足，肠钙吸收减少；③血磷升高时，肠道磷酸根分泌增多，磷酸根可在肠内与食物中的钙结合形成难溶解的磷酸钙，从而妨碍肠钙的吸收；④肾毒物损伤肠道，影响肠道钙磷吸收。

5. 代谢性酸中毒 CRF 晚期因受损肾单位增多，可发生代谢性酸中毒：①GFR 降低到  $20\text{ml}/\text{min}$  时，硫酸、磷酸等酸性产物滤过减少；②继发性 PTH 分泌增多，抑制近端小管上皮细胞碳酸酐酶（carbonic anhydrase, CA）活性，使近端小管排  $\text{H}^+$  和重吸收  $\text{HCO}_3^-$  减少；③肾小管上皮细胞产  $\text{NH}_3$  减少，使  $\text{H}^+$  排出障碍。酸中毒除对神经和心血管系统有抑制作用外，尚可影响体内许多代谢酶的活性，并使细胞内钾外逸和骨盐溶解。

#### (四) 肾性高血压

因肾实质病变引起的高血压称为肾性高血压（renal hypertension）。慢性肾衰患者伴发高血压的机制有：

(1) 钠水潴留：CRF 时肾脏排钠水功能降低，钠水潴留，引起血容量和心排出量增多，导致血压升高。该情况称为钠依赖性高血压（sodium-dependent hypertension）。对病人限制钠盐摄入和使用利尿剂，可获较好效果。

(2) 肾素分泌增多：慢性肾小球肾炎、肾动脉硬化症等引起的 CRF，常伴有 RAAS 活性增高。 $\text{Ang II}$  直接收缩小动脉，使外周阻力升高，醛固酮增多又可导致钠水潴留，因而引起血压升高。这种情况称为肾素依赖性高血压（renin-dependent hypertension）。对此类患者限制钠盐摄入和应用利尿剂，不能收到良好降压效果，甚至适得其反。只有采用药物减轻 RAAS 活性，才可明显降压。

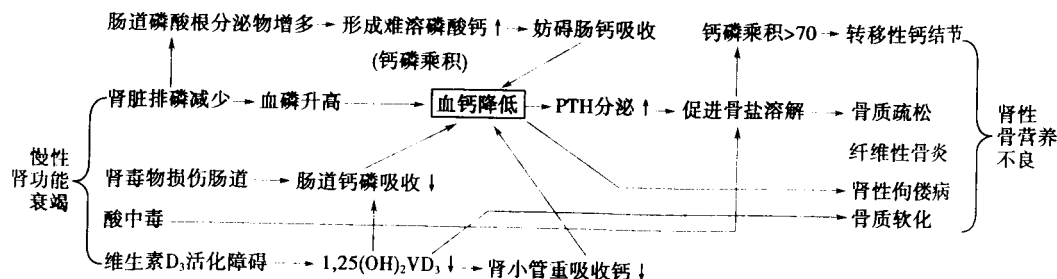
(3) 肾脏降压物质生成减少：肾单位大量破坏，其产生激肽、 $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGA}_2$  及  $\text{Ang1-7}$  等降压物质减少，也是引起肾性高血压的原因之一。

#### (五) 肾性骨营养不良

肾性骨营养不良（renal osteodystrophy）是 CRF，尤其是尿毒症的严重并发症，亦称肾性骨病，包括儿童的肾性佝偻病和成人的骨质疏松、纤维性骨炎、骨质疏松、骨囊性纤维化，其发病机制与 CRF 时出现的高磷血症、低钙血症、PTH 分泌增多、 $1, 25-(\text{OH})_2\text{D}_3$  形成减少、胶原蛋白代谢障碍及酸中毒等有关（见图 16-6）。

(1) 高血磷、低血钙与继发性甲状旁腺机能亢进：机制见前（钙磷代谢障碍）。由于 PTH 的溶骨作用，使骨质脱钙，导致骨质疏松，同时局部钙磷比可大于 70，结果形成局部钙结节。血钙降低可使骨质钙化障碍。

(2) 维生素  $\text{D}_3$  活化障碍： $1, 25-(\text{OH})_2\text{VD}_3$  具有促进肠钙吸收和骨盐沉积等作用。CRF 时，由于  $25-(\text{OH})\text{VD}_3$  活化成  $1, 25-(\text{OH})_2\text{VD}_3$  能力降低，使活性维生素  $\text{D}_3$  生成减少，引起肠钙吸收减少，进而出现胶原蛋白合成减少、低钙血症和骨质钙化障碍，导致肾性佝偻病和成人骨质疏松的发生。



●图 16-6 肾性骨营养不良发生机制示意图

(3) 酸中毒: CRF 时多伴有持续代谢性酸中毒, 后者可使骨动员加强, 促进骨盐溶解, 引起骨质脱钙。同时, 酸中毒可干扰  $1, 25-(\text{OH})_2\text{VD}_3$  的合成, 抑制肠对钙磷的吸收。

#### (六) 出血倾向

CRF 病人常伴有出血倾向, 表现为皮下淤斑和黏膜出血, 如鼻衄、胃肠道出血等。这主要是由于体内蓄积的毒性物质 (如尿素、胍类、酚类化合物等) 抑制血小板的功能所致。血小板功能障碍表现为: ①血小板第 3 因子 (磷脂, 是 IX、X、凝血酶原活化场所) 的释放受到抑制, 因而凝血酶原激活物生成减少; ②血小板的黏着和聚集功能减弱, 因而出血时间延长。

#### (七) 肾性贫血 (renal anemia)

CRF 患者大多伴有贫血, 且贫血程度与肾功能损害程度往往一致。肾性贫血的发生机制: ①促红细胞生成素生成减少, 导致骨髓红细胞生成减少; ②体内蓄积的毒性物质 (如甲基胍) 对骨髓造血功能的抑制; ③毒性物质抑制血小板功能所致的出血; ④毒性物质使红细胞破坏增加, 引起溶血; ⑤肾毒物可引起肠道对铁和蛋白等造血原料的吸收减少或利用障碍。

## 第四节 尿毒症

尿毒症是急慢性肾功能衰竭的最严重阶段, 即终末期肾功能衰竭 (end-stage renal failure, ESRF), 除水、电解质、酸碱平衡紊乱和肾脏内分泌功能失调外, 还出现内源性毒性物质蓄积而引起的一系列自身中毒症状, 故称之为尿毒症 (uremia)。有人形象地将它称作“集各系统症状于一身的综合征”。尿毒症患者需靠透析或肾移植来维持生命, 其发生率逐年增多。在美国, 1989 年仅 187 000 例, 1998 年就上升至 400 000 例。占尿毒症死亡率的绝大多数病因, 为糖尿病和高血压病。

### 一、尿毒症毒素

研究发现, 尿毒症患者血浆中有 200 多种代谢产物或毒性物质, 其中很多可引起尿毒症症状, 故称之为尿毒症毒素 (uremia toxin)。

1. 尿毒症毒素来源: ①正常代谢产物在体内蓄积, 如尿素、胍、多胺等; ②外源性毒物未经机体解毒、排泄, 如铝的潴留等; ③毒性物质经机体代谢又产生新的毒性物质; ④正常生理活性物质浓度持续升高, 如 PTH 等。

2. 尿毒症毒素分类: ①小分子毒素: 分子量小于 500, 如尿素、肌酐、胍类、胺类等。②中分子毒素: 分子量 500~5 000, 多为细胞和细菌的裂解产物等。③大分子毒素: 主



要是血中浓度异常升高的某些激素,如PTH、生长激素等。

3. 常见的尿毒症毒素 ①PTH:可引起肾性营养不良、皮肤瘙痒、高脂血症、贫血,刺激胃泌素分泌,破坏血脑屏障,促进钙进入雪旺细胞或轴突,参与可致尿毒症痴呆的脑内铝蓄积,增加蛋白质分解等。甲状旁腺切除可解除或缓解上述症状。②胍类化合物(guanidine compound):是体内精氨酸的代谢产物。其中,甲基胍(methylguanidine)毒性最强,可引起体重下降、呕吐、腹泻、肌肉痉挛、嗜睡、红细胞寿命缩短及溶血、心室传导阻滞等。胍基琥珀酸(guanidinesuccinic acid)则可抑制血小板功能,促进溶血等。③尿素:可引起头痛、厌食、恶心、呕吐、糖耐量降低和出血倾向等。近年研究发现,尿素的毒性作用与其代谢产物——氰酸盐(cyanate)有关,后者可使蛋白质发生氨基甲酰化,从而抑制许多酶(如单胺氧化酶,黄嘌呤氧化酶等)的活性,使胍基琥珀酸产生增多,影响细胞功能。④多胺:是氨基酸代谢产物,包括精胺、精脞、尸胺和腐胺,可引起厌食、恶心、呕吐和蛋白尿,促进红细胞溶解,抑制 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性,增加微血管壁通透性,促进肺水肿和脑水肿的发生。⑤中分子量物质(middle molecular substance, MMS):其化学结构不明,推测为多肽类物质。在体外对成纤维细胞增生、白细胞吞噬作用、淋巴细胞增生及细胞对葡萄糖利用等有抑制作用。

此外,肌酐、尿酸、酚类及中分子和大分子毒素等,对机体也有一定毒性作用。尿毒症发生往往是多因素综合作用的结果。

## 二、尿毒症时的功能代谢变化及其发病机制

尿毒症期,除上述水、电解质、酸碱平衡紊乱、贫血、出血倾向、高血压等进一步加重外,可出现各器官系统功能及代谢障碍所引起的临床表现。

1. 神经系统 中枢神经系统功能紊乱是尿毒症的主要表现,有头痛、头昏、烦躁不安、理解力和记忆力减退等,严重时出现神经抑郁、嗜睡甚至昏迷,称为尿毒症性脑病。周围神经病变的表现有乏力、足部发麻、腱反射减弱或消失,最后可发生麻痹。神经系统功能障碍的机制有:①某些毒性物质的蓄积引起神经细胞变性;②电解质和酸碱平衡紊乱;③肾性高血压所致的脑血管痉挛、缺氧和毛细血管通透性增高,可引起脑神经细胞变性和脑水肿。

2. 消化系统 症状出现最早,表现为食欲不振、厌食、恶心、呕吐或腹泻。这些症状与肠道菌尿素酶分解尿素产氨增多、胃泌素灭活减少导致的胃肠道黏膜溃疡有关。恶心、呕吐也与中枢神经系统的功能障碍有关。

3. 心血管系统 主要表现为充血性心力衰竭和心律失常,晚期可出现尿毒症心包炎。心血管功能障碍是由于肾性高血压、酸中毒、高钾血症、钠水潴留、贫血以及毒性物质等作用的结果。尿毒症心包炎多为纤维性心包炎(尿素、尿酸渗出所致),患者有心前区疼痛,体检时可闻及心包摩擦音。

4. 呼吸系统 可出现酸中毒固有的深大呼吸(Kussmaul呼吸)。由于尿素经唾液酶分解生成氨,故呼出气可有氨味。患者严重时可发生尿毒症肺炎、肺水肿、纤维素性胸膜炎或肺钙化等病变。肺水肿与心力衰竭、低蛋白血症、钠水潴留等有关。纤维素性胸膜炎是尿素刺激引起的炎症;肺钙化是磷酸钙在肺组织内沉积所致。病人可出现呼吸困难、咳泡沫痰,两肺可闻及干湿啰音等。

5. 免疫系统 常并发免疫功能障碍,以细胞免疫异常为主,如血中T淋巴细胞绝对数降低,迟发型皮肤变态反应减弱,中性粒细胞趋化性降低,故尿毒症患者常有严重感染,并成为主要死因之一。患者体液免疫变化不大。细胞免疫功能异常,可能与毒性物质





对淋巴细胞的分化和成熟有抑制作用或者有毒性作用有关。

6. 皮肤变化 患者常出现皮肤瘙痒、干燥、脱屑和颜色改变等, 其中瘙痒可能与毒性物质刺激皮肤感觉神经末梢及继发性甲状旁腺机能亢进所致皮肤钙沉积有关。尿素随汗液排出, 在汗腺开口处形成的细小白色结晶, 称为尿素霜 (urea frost)。

#### 7. 代谢障碍

(1) 糖代谢: 约半数病例伴有葡萄糖耐量降低, 其机制与尿素、肌酐和中分子量毒物的如下作用有关: ①使胰岛素分泌减少; ②使生长激素 (可拮抗胰岛素) 分泌增多; ③胰岛素与靶细胞受体结合障碍; ④肝糖原合成酶活性降低。

(2) 蛋白质代谢: 患者常出现消瘦、恶病质、低蛋白血症等负氮平衡的体征, 其发生机制: ①病人摄入蛋白质减少或因厌食、恶心、呕吐、腹泻使蛋白质吸收减少; ②毒性物质 (如甲基胍) 使组织蛋白分解加强; ③随尿丢失一定量蛋白质; ④因出血使蛋白丢失; ⑤合并感染可导致蛋白分解增强。为维持尿毒症病人的氮平衡, 其蛋白质摄入量应与正常人没有明显差异。单纯追求血液尿素氮降低而过分限制蛋白质摄入, 可使自身蛋白质消耗过多, 反而对病人有害。

(3) 脂肪代谢: 患者血中甘油三酯含量增高, 出现高脂血症。这是由于胰岛素拮抗物使肝脏合成甘油三酯增加, 周围组织脂蛋白酶活性降低而清除甘油三酯减少所致。

### 三、慢性肾功能衰竭和尿毒症防治的病理生理基础

1. 治疗原发病。

2. 低盐饮食。

3. 消除能增加肾功能负担的诱因, 如感染、外伤、大手术、肾毒性药物等, 防止肾实质继续破坏。

4. 有效降低高血压: 除利尿剂、肾上腺素神经阻断剂、 $\beta$  阻断剂、钙通道阻断剂外, 使用 RAS 阻断剂和新型血管肽酶抑制剂 (VPIs) 等。

5. 抗纤维化: 阻断糖基化终末产物形成和激活。激活 PKC 活性。

6. 对症治疗: 使用重组人红细胞生成素, 逆转肾性贫血。

7. 采用腹膜和血液透析 (人工肾), 可延长患者寿命。肾移植是目前治疗尿毒症最有效的方法。

(徐长庆)

#### 参考文献

1. 徐长庆. 肾功能不全. 见: 金惠铭、王建枝, 主编. 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2004, 264-282.
2. 王立军, 等. 血管紧张素转换酶 2 研究进展. 中国病理生理杂志, 2005, 21 (9): 1858 - 1863.
3. Masaomi Nangaku. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: A final common pathway to end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol, 2006, 17: 17 - 25.
4. Fry A C, Farrington K. Management of acute renal failure. Postgrad. Med. J, 2006, 82:106-116.
5. Josef M Penninger. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. Circ Res, 2006, 98: 463-471.

# 第十七章 脑功能不全

人脑 (brain) 由数以亿计的神经细胞和  $10^{14}$  以上的突触组成, 具有极为复杂精细的结构和功能。脑是调控各系统、器官功能的中枢, 参与学习、记忆、综合分析、意识等高级神经活动。脑功能异常对人的精神、情感、行为、意识以及几乎所有的脏器功能都会产生不同程度的影响。

## 第一节 概 述

### 一、脑的结构、代谢与功能特征

脑位于颅腔内, 这种结构特点一方面对脑起保护作用, 另一方面, 颅骨对脑组织的限制也常常是颅内高压和脑疝形成的结构基础。从细胞水平, 脑由神经元 (neuron) 和胶质细胞 (neuroglia) 组成, 前者是脑各种功能的行使者, 后者对神经元起营养和保护作用。脑的血液供应来自成对的椎动脉和颈内动脉, 其分支形成血管网, 以保证充足的血液供应。血液中的物质进入脑神经元首先要通过血脑屏障, 血脑屏障的解剖学基础包括内皮细胞层、基膜、神经胶质突起与紧密连接等。凡是与蛋白质结合的物质基本上不能通过血脑屏障, 因此不会进入脑组织; 脂溶性强的物质可快速进入脑组织, 而脂溶性弱或非脂溶性物质则进入脑组织极慢或完全不能进入; 某些物质进入脑部的速率取决于该脑区对这些特殊物质的代谢需要。例如当髓磷脂生成时, 脑内有胆固醇聚积, 一旦髓鞘形成完毕, 脑内胆固醇含量即降低。

脑是体内能量代谢最活跃的器官, 血流量与耗氧量大。葡萄糖是脑组织的主要能源, 脑所需之能量几乎全部来自葡萄糖的氧化, 但由于脑内氧及葡萄糖的贮存量很少, 故需不断地从血液中摄取。多种损伤因素均可通过影响脑的能量代谢而导致脑的结构和功能异常。

### 二、脑疾病的表现特征

#### (一) 特殊规律

由于脑在解剖和生理学上的某些特殊性, 故在疾病的表现上具有和其他实质性器官 (如肝、肾) 不同的一些特殊规律: ①病变定位和功能障碍之间关系密切。例如, 位于左大脑半球皮层的病变, 可能有失语、失用、失读、失书、失算等症状; 位于皮层下神经核团及其传导束的病变, 可能出现相应的运动、感觉及锥体外系功能异常; 位于海马区的病变可损伤学习与记忆, 位于小脑的疾病可引起身体的平衡功能障碍或共济失调等; ②相同的病变发生在不同的部位, 可出现不同的后果。例如, 发生在额叶前皮层联络区的小梗死灶可不产生任何症状, 但若发生在延髓则可导致死亡; ③成熟神经元无再生能力。虽然近年来在成年脑中发现存在一些具分化潜能的祖细胞, 但是, 神经系统在老化过程中或受损伤后, 神经细胞数量的减少基本不能从自身得到补充。神经细胞的慢性丢失将导致脑不同功能区萎缩, 从而出现相应的功能障碍; ④病程缓急常引起不同的后果。一般而言, 急性脑功能不全常导致意识障碍, 而慢性脑功能不全的后果则是认知功能的损伤。



## (二) 对损伤的基本反应

脑对损伤的基本反应是神经元的坏死、凋亡、退行性变性(轴突和树突断裂,缩短,细胞萎缩);神经胶质细胞、星形胶质细胞炎性反应、增生、肥大;少突胶质细胞脱髓鞘等。由于脑的结构和功能极其复杂,故受损伤时的表现也千变万化,而且许多科学问题目前尚未能阐明。

大脑损伤的最主要表现是认知或意识的异常,本章将从这两个方面讨论脑功能不全的有关病理生理学问题。

## 第二节 认知障碍

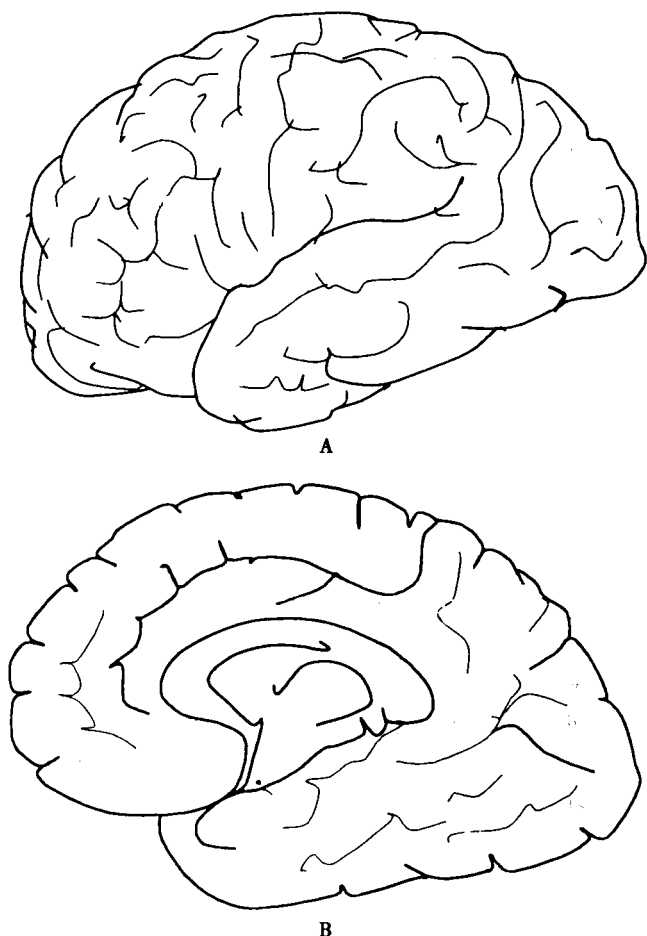
认知是机体认识和获取知识的智能加工过程,涉及学习、记忆、语言、思维、精神、情感等一系列随意、心理和社会行为。认知障碍(cognitive disorder)指与上述学习记忆以及思维判断有关的大脑高级智能加工过程出现异常,从而引起严重学习和记忆障碍(learning and memory impairment),同时伴有失语(aphasia)或失用(apraxia)或失认(agnosia)或失行(disturbance in executive functioning)等改变的病理过程。认知的基础是大脑皮层的正常功能,任何引起大脑皮层功能和结构异常的因素均可导致认知障碍。由于大脑的功能复杂,且认知障碍的不同类型互相关联,即某一方面的认知问题可以引起另一方面或多个方面的认知异常(例如,一个病人若有注意力和记忆方面的缺陷,就会出现解决问题的障碍)。因此,认知障碍是脑疾病诊断和治疗中最困难的问题之一。

### 一、认知的脑结构基础

认知的结构基础是大脑皮层。大脑皮层由主区(primary cortex)和辅助区(associated cortex)组成,对事物的观察、分析与判断以及对躯体运动的协调均由主区控制,但主区完成这些功能依赖辅助区对行为和智能进行高层次整合。Brodmann根据形态特征将大脑皮层分为52个功能区(图17-1),并提出不同的皮层形态分区分别执行不同的功能:①额叶皮层区负责自主运动,书写、记忆、创造性思维、判断、远见、社会责任感等复杂的智力活动,该区损伤将导致中侧性偏瘫(4区)、失写症(6区)及额叶性痴呆(9区和12区)等;脑左半球额叶皮层Broca语言区(44区和45区)损伤导致运动性失语症;②顶叶皮层的主要功能是对感觉信息的高级加工和整合。顶叶皮层1区至3区的损伤导致对侧感觉障碍;39区的损伤导致感觉性失读症(此时患者无构语障碍,但不能理解书写的文字);40区的损伤引起触觉缺失等;③颞叶接受听觉刺激,其41区和42区感受声音,而听觉辅助皮层22区帮助对声音的理解,22区损伤将导致感觉性(Wernicke)失语症(与Broca失语症不同,Wernicke失语症者不能正确使用语言和语法,常常言不达意);颞叶的海马和蓝斑结构参与记忆加工,损伤时分别引起空间或情感记忆障碍;④枕叶含有原始视觉皮层,17区感知和接受视觉刺激,该区损伤引起视野缺陷;视觉联络皮层18区和19区包绕视皮层,诠释视觉信息和内容。该区损伤将导致个体不能识别物体,不理解物体的用途或生命的形式(如不能区别猫和狗)。

### 二、认知障碍的主要表现形式

人脑所涉及的认知功能范畴极其广泛,包括学习、记忆、语言、运动、思维、创造,



●图 17-1 Brodmann 脑功能分区示意图

A. 上外侧面 B. 内侧面

精神、情感等，因此，认知障碍的表现形式也多种多样，这些表现可单独存在，但多相伴出现。

1. 学习、记忆障碍 学习、记忆是一种复杂的动态过程，对学习、记忆基本机制的了解得益于对一种低等无脊椎动物——海兔（*aplysia*）的简单的神经系统的研究。记忆是处理、贮存和回忆信息的能力，与学习和知觉相关。记忆过程包括感觉输入→感觉记忆→短时记忆→长时记忆→贮存信息的回忆等过程。短时记忆涉及特定蛋白质的磷酸化和去磷酸化平衡，而长时记忆除特定蛋白质的磷酸化改变外，还涉及新蛋白质的合成。在大脑皮层不同部位受损伤时，可引起不同类型的记忆障碍，如颞叶海马区受损主要引起空间记忆障碍，蓝斑、杏仁核区受损主要引起情感记忆障碍等。

2. 失语 失语是由于脑损害所致的语言交流能力障碍。患者在意识清晰、无精神障碍及严重智能障碍的前提下，无视觉及听觉缺损，亦无口、咽、喉等发音器官肌肉瘫痪及共济运动障碍，却听不懂别人及自己的讲话，说不出要表达的意思，不理解亦写不出病前会读、会写的字句等。传统观念认为，失语只能是由大脑皮层语言区损害引起。CT 问世后证实，位于优势侧皮层下结构（如丘脑及基底节）病变也可引起失语。

3. 失认 失认是指脑损害时患者并无视觉、听觉、触觉、智能及意识障碍的情况下，不能通过某一种感觉辨认以往熟悉的物体，但能通过其他感觉通道进行认识。例如，患者看到手表而不知为何物，通过触摸手表的外形或听表走动的声音，便可知其为手表。

4. 失用 要完成一个复杂的随意运动，不仅需要上、下运动神经元和锥体外系及小脑系统的整合，还须有运动的意念，这是联络区皮层的功能。失用是指脑部疾患时患者并无任何运动麻痹、共济失调、肌张力障碍和感觉障碍，也无意识及智能障碍的情况下，不能在全身动作的配合下，正确地使用一部分肢体功能去完成那些本来已经形成习惯的动作，如不能按要求做伸舌、吞咽、洗脸、刷牙、划火柴和开锁等简单动作，但病人在不经意的情况下却能自发地做这些动作。一般认为，左侧缘上回是运用功能的皮层代表区，由该处发出的纤维至同侧中央前回，再经胼胝体而到达右侧中央前回。因此左侧顶叶缘上回病变可产生双侧失用症，从左侧缘上回至同侧中央前回间的病变可引起右侧肢体失用，胼胝体前部或右侧皮层下白质受损时引起左侧肢体失用。

5. 其他精神、神经活动的改变 患者常常表现出语多唠叨、情绪多变，焦虑、抑郁、激动（agitation）、欣快等精神、神经活动方面的异常改变。



6. 痴呆 痴呆 (dementia) 是认知障碍的最严重的表现形式, 是慢性脑功能不全产生的获得性和持续性智能障碍综合征。智能损害包括不同程度的记忆、语言、视空间功能障碍、人格异常及其他认知 (概括、计算、判断、综合和解决问题) 能力的降低, 患者常常伴有行为和情感的异常, 这些功能障碍导致病人日常生活、社会交往和工作能力的明显减退。

### 三、病因和发病机制

认知是大脑皮层复杂高级功能的反映, 任何直接或间接导致大脑皮层结构和功能慢性损伤的因素均可通过不同机制引起认知障碍, 现将其归纳如下:

#### (一) 慢性脑损伤

##### 1. 脑组织调节分子异常

(1) 神经递质及其受体异常: 大多数神经元之间的信息传递是通过神经递质 (neuro-transmitter) 及其相应的受体完成的。这些神经递质或受体的异常改变均可导致不同类型和不同程度的认知障碍: ①多巴胺 (dopamine): 多巴胺是以酪氨酸为底物, 在酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase) 和多巴脱羧酶 (dopamine decarboxylase) 的作用下合成的。研究发现: 脑中多巴胺含量显著降低时可导致动物智能减退、行为情感异常、言语错乱等高级神经活动障碍。例如, 在帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 患者黑质多巴胺能神经元减少, 酪氨酸羟化酶和多巴脱羧酶活性及纹状体多巴胺递质含量明显下降。此外, 在动物实验中发现多巴胺过多也可导致动物认知功能的异常改变。多巴胺受体有 D1 和 D2 受体两大家族, 精神分裂症患者与大脑额叶皮层的 D1 受体功能低下和皮层下结构 D2 受体功能亢进双重因素有关, 因此有人提出用 D1 激动和 D2 阻断治疗精神分裂症的新概念; ②去甲肾上腺素 (norepinephrine): 去甲肾上腺素是最早被发现的单胺类神经递质, 是多巴胺经  $\beta$  羟化酶作用生成的产物。在脑内, 去甲肾上腺素通过  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$  和  $\beta$  受体发挥调节作用。在突触前,  $\alpha_2$  受体通过  $G_i$  蛋白介导, 减少 cAMP 的生成和 cAMP 依赖性蛋白激酶的活性, 减少蛋白激酶对 N-型  $Ca^{2+}$  通道的磷酸化, 以至  $Ca^{2+}$  通道关闭,  $Ca^{2+}$  内流减少, 从而对去甲肾上腺素的释放起抑制作用 (负反馈调节);  $\alpha_2$  受体激动还可抑制在警醒状态下的蓝斑神经元的放电增加; 在突触后,  $\alpha_2$  受体激动可引起  $K^+$  通道开放,  $K^+$  外流增加, 神经元倾向超极化而产生抑制效应。而  $\alpha_1$  受体激活则使  $K^+$  通道功能降低,  $K^+$  外流减少, 神经元去极化产生兴奋效应。一般认为, 脑中  $\alpha_2$  受体激动与维持正常的认知功能有关, 而  $\alpha_1$  受体持续、过度激活可致认知异常。在正常警醒状态时, 脑细胞含适量去甲肾上腺素,  $\alpha_2$  受体功能占优势, 维持正常的认知功能。在应激状态下产生大量去甲肾上腺素,  $\alpha_1$  受体功能占优势, 这可能是个体长期处于应激状态更易出现认知障碍的机制之一; ③乙酰胆碱 (acetylcholine): 乙酰胆碱由乙酰辅酶 A 和胆碱在胆碱乙酰转移酶 (acetylcholine transferase) 的作用下生成。神经细胞合成并释放的乙酰胆碱通过 M-受体 (M-AchR, 毒蕈碱受体) 和 N-受体 (N-AchR, 烟碱受体) 发挥调节作用, M-AchR 是 G-蛋白偶联受体, N-AchR 是配体门控离子通道受体。脑内的胆碱能神经元被分为两类, 即局部环路神经元和投射神经元, 自 Meynert 基底核发出的胆碱能纤维投射至皮层的额叶、顶叶、颞叶和视皮层, 此通路与学习记忆功能密切相关。阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者在早期便有 Meynert 基底区胆碱能神经元减少, 导致皮层胆碱乙酰转移酶活性和乙酰胆碱含量显著降低, 是 AD 患者记忆障碍的重要机制之一; 精神分裂症者认知障碍的程度与皮层胆碱乙酰转移酶活性呈负相关; 给 AD 和精神分裂症患者使用胆碱酯酶抑制剂或 M 受体激动剂可改善其记忆缺损; ④谷氨酸 (glutamate): 在脑内, 氨基酸类递质含量最高, 其中, 谷氨酸在人大脑皮层中的含量约为  $9\sim 11\mu\text{mol/g}$ , 比乙酰胆碱或单胺类递质的含量



高  $10^3$  数量级, 比神经肽的含量高  $10^6$  数量级。谷氨酸是不能透过血脑屏障的非必需氨基酸, 脑内的谷氨酸可分别由谷氨酰胺在谷氨酰胺酶的作用下水解或  $\alpha$ -酮戊二酸在其转氨酶的作用下生成。谷氨酸借 N-甲基-D-门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 和非 NMDA 受体起作用。NMDA 受体是配体门控的离子通道型受体; 非 NMDA 受体主要指海人藻酸 (kainate, KA) 和  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑-丙酸 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate, AMPA) 是  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$  通透性离子通道型受体。纹状体的谷氨酸神经纤维抑制丘脑向大脑皮层发出感觉冲动, 当谷氨酸能神经低下时, 这种冲动发出增多, 大脑皮层单胺活性增强, 引起相应的认知功能异常。由于谷氨酸是哺乳动物脑内最重要的兴奋性神经递质, 故当谷氨酸含量异常增高时, 可引起“兴奋性毒性”损伤。

(2) 神经肽异常: 神经肽 (neuropeptide) 是生物体内的一类生物活性多肽, 主要分布于神经组织。在脑内, 神经肽与神经递质 (neurotransmitter) 常常共存于同一神经细胞, 但神经肽与经典神经递质有诸多不同: 神经肽比神经递质分子量大, 在脑组织中含量的低; 神经肽由无活性的前体蛋白加工而成, 而神经递质可在胞体或神经末梢直接合成; 神经肽释放后主要经酶解而失活, 神经递质则主要通过神经末梢重吸收反复利用; 神经肽的调节缓慢而持久, 神经递质的调节快速而精确等。神经肽的异常与认知障碍密切相关。有人报道 PD 患者脑苍白球和黑质中 P 物质水平下降 30%~40%, 在黑质中胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK) 下降 30%, 在丘脑下部和海马区神经降压肽 (neurotensin, NT) 含量也下降。血管加压素 (vasopressin, VP), 血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 及其受体含量减少与记忆力减退相关, 给脑外伤、慢性乙醇中毒及 AD 病人用 VP 可改善其记忆力减退。促甲状腺素释放激素 (thyrotropin releasing hormone, TRH) 是第一个从丘脑下部分离出来的三肽激素, TRH 可引起行为改变, 如兴奋、精神欣快及情绪暴躁等。TRH 既可以作为一种神经激素通过受体调节其他递质起作用, 又可以作为一种神经递质直接起作用。腺垂体分泌的促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 是一 39 肽激素, 其水平改变影响动物的学习记忆、动机行为等。ACTH 影响动物学习和行为的关键分子区域是其分子中第 4~10 位氨基酸残基, 该片段能提高大鼠的注意力和记忆力, 同时减轻动物的焦虑行为。多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 患者下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 (hypothalamic-pituitary adrenal axis, HPA) 功能紊乱与其反应迟钝、智能低下、重复语言等认知功能障碍显著相关。根据绝经期女性 AD 的发病率高于男性, 且绝经后接受雌激素替代疗法者的患病率降低, 有人提出性激素代谢紊乱也可能参与认知障碍的发病过程。

(3) 神经营养因子缺乏: 神经元和胶质细胞可合成、分泌大量的神经营养因子, 如神经生长因子 (neurogrowth factor, NGF)、睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF)、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和胶质源性神经营养因子 (glia-derived neurotrophic factor, GDNF) 等。这些神经营养因子对神经元的存活和神经元突起的生长具有重要作用。已发现在多种神经退行性疾病中均有神经营养因子含量的改变, 例如, 在 PD 患者黑质 NGF、BDNF 和 GDNF 的含量明显降低, 离体和在体实验均证明 BDNF、GDNF 和 CNTF 对吡啶类衍生物 1-甲基-4-苯基 1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 造成的多巴胺能神经元损伤具有很强的保护作用。

2. 脑组织蛋白质异常聚集 脑组织中蛋白质异常聚集可见于一大类脑神经细胞退行性变性疾病中, 如 AD、PD、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD) (神经性舞蹈病)、克-雅病 (Creutzfeldt-Jakob disease, CJD) (海绵状脑病) 等。蛋白质的异常聚积与基因变异、蛋白质合成后的异常修饰、脑组织慢病毒感染、脑老化和环境毒素中毒等多种因素



有关。

(1) 基因异常：已发现多种基因异常参与神经细胞的退行性变性。例如，在 PD 患者有  $\alpha$ -synuclein, parkin 和 park3 基因突变， $\alpha$ -synuclein 基因第 209 位的核苷酸发生了 G-A 错义突变，使其蛋白质第 53 位的丙氨酸 (Ala) 变成了苏氨酸 (Thr)，变异的蛋白质是 PD 患者神经细胞胞浆中特征性嗜酸性包涵体，即路易 (Lewy) 小体的重要成分；已发现有 30 多种不同 parkin 基因缺失和点突变与早发性 PD 有关，改变的 parkin 蛋白可导致依赖泛素的蛋白降解过程异常，促使 parkin 蛋白聚集。在 AD 患者中，已发现 5 个相关基因突变，所编码的蛋白质依次为淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、早老蛋白-1 (presenilin-1, PS-1)、PS-2、载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 和  $\alpha_2$ -巨球蛋白 ( $\alpha_2$ -macroglobulin)。其中，APP、PS 基因突变和 ApoE 基因多态性可导致 APP 异常降解，产生大量  $\beta$  淀粉样多肽 ( $A\beta$ )，过量产生的  $A\beta$  不断在神经细胞间聚集形成老年斑，同时可导致过氧化损伤 (损伤生物膜、破坏细胞内钙离子稳态、抑制星形胶质细胞、使一些关键酶失活)、炎症反应和神经细胞死亡。

(2) 蛋白质合成后的异常修饰：正常时，蛋白质合成后的不同加工修饰赋予蛋白质不同的结构和功能，是蛋白质结构和功能多样性的基础。蛋白质的异常修饰导致其结构异常、功能降低或丧失。在 AD 患者，发现细胞骨架蛋白 tau 被异常磷酸化 (phosphorylation)、异常糖基化 (glycosylation, 酶促反应)、异常糖化 (glycation, 非酶促反应) 和异常泛素化 (ubiquitination) 修饰，异常修饰的 tau 蛋白沉积在神经细胞中形成神经原纤维缠结 (neurofibrillary tangles, NFTs)。关于 tau 蛋白异常糖基化、异常糖化和异常泛素化的机制尚不清楚，目前认为 AD 患者 tau 蛋白被异常磷酸化可能与蛋白磷酸酯酶 (protein phosphatase) 和蛋白激酶 (protein kinase) 调节失衡有关。蛋白磷酸酯酶催化蛋白质去磷酸化，AD 患者脑中蛋白磷酸酯酶的活性明显降低，使 tau 蛋白去磷酸化减弱，导致 AD 患者脑中 tau 蛋白异常过度磷酸化。蛋白激酶催化蛋白质磷酸化，在 AD 患者，大脑颞叶皮层多种蛋白激酶的表达量或活性比对照者显著增强。上述磷酸化系统失衡导致 tau 蛋白异常过度磷酸化，异常修饰的 tau 在神经细胞内聚集是 AD 患者神经细胞退化的重要机制。

(3) 脑组织慢病毒感染：最常见的由慢病毒感染引起的人类中枢性疾病为 CJD，是由一种具传染性的朊蛋白 (prion protein, PrP) 所致。这种 PrP 类似于病毒可传播疾病，但与已知病毒不同的是，它没有任何可检测到的核酸序列。人类 PrP 蛋白有两种异构体，即存在于正常细胞的 PrP ( $PrP^c$ ) 和引起朊蛋白病的 PrP<sup>sc</sup> ( $PrP^{sc}$  scrapie)。两种异构体的序列并无差别，但蛋白质的空间构型不同。 $PrP^c$  是一种细胞内膜结合蛋白， $PrP^{sc}$  不仅存在于细胞内膜，还存在于朊蛋白病患者神经细胞外的淀粉样蛋白纤丝和斑块中； $PrP^{sc}$  可促进  $PrP^c$  转化为  $PrP^{sc}$ 。在人体内， $PrP^{sc}$  的增殖是通过一分子  $PrP^c$  与一分子  $PrP^{sc}$  结合形成杂二聚体，此二聚体再转化成两分子  $PrP^{sc}$ ， $PrP^{sc}$  便依此呈指数增殖。有朊蛋白基因突变时，细胞中的  $PrP^c$  更易从  $\alpha$ -螺旋转变成  $\beta$ -片层，此时更容易与  $PrP^{sc}$  结合，导致  $PrP^{sc}$  增殖和聚集。

**3. 慢性脑缺血性损伤** 神经元中能量储备极少，对缺血、缺氧非常敏感，完全缺血 5min 即可导致神经元死亡。脑缺血造成大脑皮层损伤是引起不同类型认知障碍的常见原因。统计资料表明：脑卒中患者在发病后出现痴呆的危险性较同龄对照组明显增高；有脑卒中史的老年群体的认知水平亦低于无脑卒中史的同龄老人。脑细胞缺血引起认知异常的机制可能与下述因素有关。

(1) 能量耗竭和酸中毒：在缺血、缺氧状态下，细胞的能量代谢转为无氧酵解。无氧酵解生成 ATP 的效率低，使细胞出现能量耗竭。无氧酵解引起脑组织缺血性乳酸酸中毒，细胞  $Na^+-K^+$  泵功能损伤， $K^+$  大量外溢，同时  $Na^+$ 、 $Cl^-$  及  $Ca^{2+}$  大量流入细胞内引起细胞损伤；缺血区乳酸堆积还可引起神经胶质和内皮细胞的水肿和坏死，加重缺血性损害。



(2) 细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  超载：脑缺血时，神经细胞膜去极化，引起大量神经递质释放，兴奋性递质（如谷氨酸）的释放激活 NMDA 受体，使钙通道开放， $\text{Ca}^{2+}$  内流增加；如激活非 NMDA 受体，使  $\text{Ca}^{2+}$  从内质网释放至细胞浆内；膜去极化本身也启动了电压依赖性钙通道，加重  $\text{Ca}^{2+}$  内流。神经细胞  $\text{Ca}^{2+}$  超载可通过下述机制导致细胞死亡：①  $\text{Ca}^{2+}$  超载时，大量  $\text{Ca}^{2+}$  沉积于线粒体，干扰氧化磷酸化，使能量产生障碍；② 激活细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性酶类，其中  $\text{Ca}^{2+}$  依赖的中性蛋白水解酶过度激活可使神经细胞骨架破坏；③ 激活磷脂酶 A 和磷脂酶 C，使膜磷脂降解；产生大量游离脂肪酸，特别是花生四烯酸，后者在代谢过程中产生血栓素、白三烯，一方面通过生成大量自由基加重细胞损害；另一方面可激活血小板，促进微血栓形成，在缺血区增加梗死范围，加重脑损害；④ 脑缺血时，脑血管平滑肌，内皮细胞均有明显  $\text{Ca}^{2+}$  超载，前者可致血管收缩、痉挛，血管阻力增加，延迟再灌注，使缺血半暗带内侧支循环不能形成，从而脑梗死灶扩大；后者可致内皮细胞收缩，内皮间隙扩大，血脑屏障通透性增高，产生血管源性脑水肿。

(3) 自由基损伤：在急性脑缺血时，自由基产生和清除平衡状态受到破坏而引起脑损伤。其机制为：① 缺血脑细胞能量衰竭，谷氨酸、天门冬氨酸 (Asp) 增多，此时电压依赖性钙通道和 NMDA 受体操纵的钙通道开放，钙离子大量内流，使黄嘌呤脱氢酶转化为黄嘌呤氧化酶，后者催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤并同时产生  $\text{O}_2^-$ ；钙离子大量内流还可激活磷脂酶 A，造成血管内皮细胞和脑细胞的膜磷脂降解，花生四烯酸产生增加，后者代谢产生自由基；② 缺血区脑细胞线粒体内钙离子增多，三羧酸循环发生障碍，不能为电子传递链的细胞色素氧化酶提供足够的电子将  $\text{O}_2^-$  还原成  $\text{H}_2\text{O}$ ，从而生成  $\text{O}_2^-$  并漏出线粒体；③ 急性脑缺血时，NO 增多，NO 能与  $\text{O}_2^-$  相互作用形成过氧亚硝基阴离子，后者又分解成羟自由基 (OH) 和二氧化氮自由基 ( $\text{NO}_2$ )；④ 梗死灶内游离血红蛋白和铁离子与存在于细胞内的  $\text{H}_2\text{O}_2$  发生反应，产生 OH 和  $\text{O}_2^-$ 。儿茶酚胺等物质亦可发生氧化反应生成  $\text{O}_2^-$ ；⑤ 缺血灶由于趋化因子增加，在血管内皮表面吸附大量中性粒细胞和血小板，前者通过细胞色素系统和黄嘌呤氧化酶系统产生  $\text{O}_2^-$  和  $\text{H}_2\text{O}_2$ ，后者通过血小板活化因子引起细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高，促进自由基生成。

(4) 兴奋性毒性：中枢神经系统中大部分神经递质是氨基酸类，包括谷氨酸、天冬氨酸、 $\gamma$  氨基丁酸 (GABA) 和甘氨酸。其中，谷氨酸和天冬氨酸对神经元有极强的兴奋作用，故称为兴奋性氨基酸 (excitatory amino acid, EAA)，GABA 和甘氨酸对神经元行使抑制作用，故称为抑制性氨基酸 (inhibitory amino acid, IAA)。“兴奋性毒性” (excitatory toxicity) 指脑缺血缺氧造成的能量代谢障碍直接抑制细胞质膜上  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶活性，使胞外  $\text{K}^+$  浓度显著增高，神经元去极化，EAA 在突触间隙大量释放，因而过度激活 EAA 受体，使突触后神经元过度兴奋并最终死亡的病理过程。EAA 通过下述两种机制引起“兴奋性毒性”：一是 AMPA 受体和 KA 受体过度兴奋引起神经细胞急性渗透性肿胀，可在数小时内发生，以  $\text{Na}^+$  内流，以及  $\text{Cl}^-$  和  $\text{H}_2\text{O}$  被动内流为特征；另一种是 NMDA 受体过度兴奋所介导的神经细胞迟发性损伤，可在数小时至数日发生，以持续的  $\text{Ca}^{2+}$  内流为特征。

(5) 炎症细胞因子损害：在脑缺血损害发生后，产生多种多效性细胞因子。在致炎细胞因子占主导地位时，加重脑缺血损害，在抗炎因子占主导时，对脑缺血产生保护作用。如白细胞介素-1B (IL-1B) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 加重脑缺血损害，转化生长因子  $\beta_1$  (TGF $\beta_1$ ) 对脑缺血有保护作用。此外，在缺血损伤的神经元释放的细胞因子激发下，缺血区吞噬细胞明显增加，吞噬细胞既能释放细胞因子刺激修复过程，又可释放神经毒素杀伤存活神经元。

4. 环境、代谢毒素对脑的损害 对绝大多数 50 岁以后发病的典型散发性神经退行性





疾病而言,环境和代谢毒素对脑的损害起主要作用,这些危险因素包括毒品、药物、酒精或重金属中毒等。各种慢性代谢性或中毒性脑病时,如心肺衰竭、慢性肝性脑病、慢性尿毒症性脑病、贫血、慢性电解质紊乱、维生素B<sub>12</sub>缺乏、叶酸缺乏等,其主要表现为认知异常。

5. 脑外伤 脑外伤对学习记忆和智力有不同程度的影响。轻度外伤者可不出现症状;中度外伤者可失去知觉;重度者可导致学习记忆严重障碍,乃至智力丧失。例如,一些“被打得昏头转向”的拳击手,脑反复损伤可出现构语障碍(口吃),心不在焉,好争辩,注意力涣散,近期记忆减退,步态僵硬、痉挛等。

6. 脑老化 认知功能一般随年龄增高(约60岁以后)而下降。研究发现,PD患者黑质多巴胺能神经元、酪氨酸羟化酶和多巴脱羧酶活力、纹状体多巴胺递质自30岁以后随年龄增长而逐年减少或降低。老年人脑中血液供应减少,合成和分解代谢以及对毒素的清除能力均降低,这些都是造成老化脑神经细胞死亡,认知功能降低的主要因素。

### (二) 慢性全身性疾病

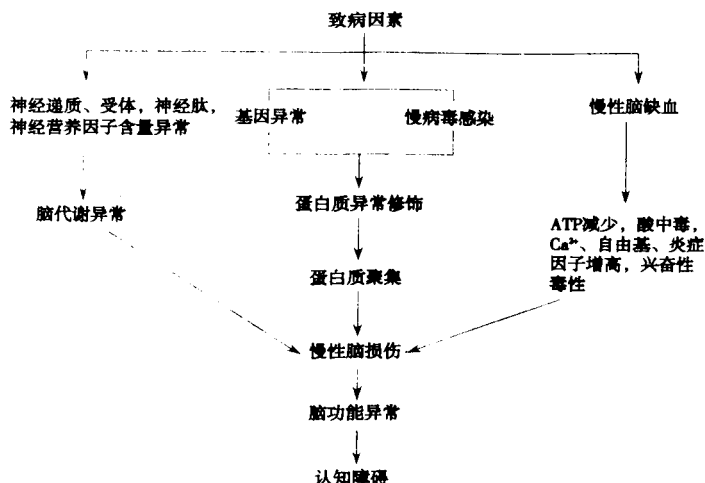
心血管系统病变,如高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等,可通过减少脑血液供应等机制,继发性降低大脑功能而引起认知障碍。处于亚临床阶段的心、脑血管疾病的高危人群,其认知测验的得分明显低于无任何亚临床特征的同龄老人,说明这些病变可能已经造成脑部的缺血、缺氧及脑功能损伤。此外,整体功能水平降低,如老年人听力下降使其与外界环境的接触以及对外界刺激的加工减少,也可降低老年人对外界环境的感知和认同;躯体功能,特别是操作性活动减少也可导致认知功能减退。有人发现,冠脉搭桥手术后的患者常出现短期记忆丧失和注意力下降,还有人认为,任何一种大的外科手术都可能导致大脑皮层功能的上述改变。

### (三) 精神、心理异常

轻松、愉快、多彩的生活环境可促进实验动物大脑皮层的生长,使脑重量增加。相反,不良的心理、社会因素,如负性生活事件、处境困难、惊恐、抑郁等均可成为认知障碍的诱因。近年来,利用电子计算机X线断层扫描(CT)与磁共振(MRI)对精神活动失调患者的脑成像研究发现,社会心理功能减退患者的有关脑区的皮层萎缩。用正电子发射扫描(PET)和单光子发射计算机断层扫描(SPECT)结合同位素示踪对脑局部脑血流(rCBF)和18氟-脱氧葡萄糖(FDG)或11碳-脱氧葡萄糖(CDG)代谢的研究证实,精神失常患者的有关脑区局部血流低灌注,葡萄糖利用率降低。用电子显微镜观察并经图像分析发现,精神分裂症患者的有关脑区神经细胞数目减少,细胞体积变小。

### (四) 人文因素的影响

在诸多的人文因素中,受教育程度是报告最多、结果最恒定的影响认知的因素,认知测验的得分与受教育年限呈负相关。社会地位低下,经济生活状况较差与认知功能减退和痴呆的发生有一定关系。但在多因素分析中控制了年龄、性别、卒中史等较重要的因素后,社会经济因素的影响一般不再显著。此外,女性认知功能损害的发生率高于男性,对各年龄组进行多因素分析的结果表明,这种差异与女性的受教育程度较低和慢性病患率较高有关。图17-2简要概括认知障碍的病因和发病机制。



●图 17-2 认知障碍的病因及发病机制

## 四、认知障碍防治的病理生理基础

对认知障碍的防治必须根据其病因和发病机制, 采用相应的策略。

### (一) 对症和神经保护性治疗

对有明显精神、神经症状, 如抑郁, 焦虑, 睡眠障碍的患者可根据病情进行对症治疗。此外, 针对认知障碍的病因和发病机制, 可应用不同的神经细胞保护剂, 如脑循环改善剂、能量代谢激活剂、神经递质和神经生长因子保护剂、 $\text{Ca}^{2+}$ 拮抗剂、谷氨酸受体拮抗剂、抗氧化剂、胶质细胞调节剂和非甾体类抗炎剂等均被广泛应用于不同疾病引起的认知障碍的治疗。

### (二) 恢复和维持神经递质的正常水平

多种认知障碍与神经递质异常有关, 例如, 多巴胺能神经元损伤在 PD 的发病中占重要地位, 各种针对提高多巴胺能神经功能的策略相继产生, 包括药物补充其前体 L-多巴胺、各种细胞移植以替代多巴胺能神经元、基因治疗法植入促进多巴胺合成的酶基因, 以促进纹状体内多巴胺的生成或植入神经营养因子基因, 以阻止多巴胺能神经元死亡或刺激受损的黑质纹状体系统的再生和功能恢复。此外, 鉴于 AD 患者胆碱能神经元退化, 利用胆碱酯酶抑制剂阻断神经细胞突触间隙乙酰胆碱的降解, 以提高神经系统乙酰胆碱的含量是目前临床用于 AD 治疗的唯一有效策略。

### (三) 手术治疗

主要用于 PD 的治疗, 传统的手术疗法有苍白球切除术、丘脑切除术以及立体定位埋植脑刺激器等。20 世纪 90 年代以来, 国外建立的一种以微电极定位、计算机控制为特点的新的立体定位损毁疗法在治疗晚期 PD 患者中取得了巨大的成功。这种建立在现代电生理学技术上, 在细胞水平精确定位、定向手术治疗 PD 的技术, 可根据苍白球的不同部位具有明显不同的电生理特征, 如苍白球外侧部具有相对不规则的或短暂爆发式放电, 而其内侧部具有相对持续的高频放电, 识别 PD 病人脑内不同的核团细胞, 在细胞水平确定靶点, 从而克服了个体在解剖和功能上的差异, 使手术更加安全有效。



### 第三节 意识障碍

意识 (consciousness) 指人们对自身状态和客观环境的主观认识能力, 是人脑反映客观现实的最高形式。意识包含两方面的内容, 即觉醒状态和意识内容。前者指与睡眠呈周期性交替的清醒状态, 能对自身和周围环境产生基本的反应, 属皮层下中枢的功能; 后者包括认知、情感、意志活动等高级神经活动, 能对自身和周围环境作出理性的判断并产生复杂的反应, 属大脑皮层的功能。可见, 与认知功能主要依赖大脑皮层不同的是, 意识的维持涉及大脑皮层及皮层下脑区的结构和功能完整。因此, 认知和意识的概念不能截然分开, 认知功能的完成需要正常的意识状态, 而意识的内容中也包括一些认知的成分。

意识障碍 (conscious disorder) 指不能正确认识自身状态和/或客观环境, 不能对环境刺激做出反应的一种病理过程, 其病理学基础是大脑皮层、丘脑和脑干网状系统的功能异常。意识障碍通常同时包含有觉醒状态和意识内容两者的异常, 常常是急性脑功能不全的主要表现形式。

#### 一、意识维持和意识障碍的脑结构基础

目前普遍认为脑干网状结构、丘脑和大脑皮层在维持意识方面起着极其重要的作用, 意识障碍的发生机制实质上就是网状结构-丘脑-大脑皮层系统发生器质性损伤、代谢紊乱或功能性异常的机制。

##### (一) 脑干网状结构功能障碍

脑干网状结构 (brain stem reticular formation) 由交织成网状的神经纤维和穿插其间的神经细胞组成, 是保证大脑清醒状态的结构基础。意识的维持和意识障碍的发生均与脑干网状结构密切相关, 网状结构的上行激动系统 (ascending reticular activating system, ARAS) 与上行抑制系统 (ascending reticular inhibiting system, ARIS) 之间的动态平衡及其与大脑皮层的相互联系决定意识水平。ARAS 的投射纤维终止于大脑皮层广泛区域的各细胞层, 其主要作用是维持大脑皮层的兴奋性, 以维持觉醒状态和产生意识活动。由于 ARAS 在网状结构中多次更换神经元, 通过的突触及牵涉的神经递质非常多, 极易受到致病因素的影响而导致意识障碍。ARIS 神经元发出的上行纤维走行与 ARAS 大体一致, 最终向大脑皮层投射, 其主要功能是对大脑皮层的兴奋性起抑制作用。

##### (二) 丘脑功能障碍

丘脑 (thalamus) 由许多核团组成, 丘脑核团可分为特异性丘脑核和非特异性丘脑核, 特异性丘脑核组成丘脑特异性投射系统, 向大脑皮层传递各种特异性感觉信息。非特异性丘脑核接受脑干网状结构上行纤维并向大脑皮层广泛部位投射, 终止于大脑皮层各叶和各层, 构成非特异性投射系统, 参与维持大脑皮层觉醒状态。动物实验证明, 此系统被破坏时, 动物可长期处于昏迷状态。

##### (三) 大脑皮层功能障碍

大脑皮层 (cerebral cortex) 由神经元、神经胶质及纤维组成, 是有机体全部功能活动的最高调节器。清晰的意识首先要求大脑皮层处于适当的兴奋状态, 这种适宜的兴奋性要有脑干网状结构上行激动系统的支持, 还取决于大脑皮层本身的代谢状态, 尤其是能量代谢状态。多种因素可影响脑的能量代谢 (例如脑缺血、缺氧, 生物氧化酶系受损等), 导致大脑皮层功能低下而发生意识障碍, 重者发生昏迷。



综上所述,意识的维持乃是脑干网状结构—丘脑—大脑皮层之间相互密切联络的功能活动的结果。网状结构主要与觉醒状态相关,而大脑皮层与意识内容相关。大脑皮层是完整意识的高级中枢,但大脑皮层须在皮层下觉醒机制的支持下方能正常工作。

## 二、意识障碍的主要表现形式

由于意识包含有觉醒状态和意识内容两种成分,因此,意识障碍可有以觉醒状态异常为主的表现,亦可有以意识内容异常为主的表现,但更多的是两者兼而有之。由于意识障碍轻重程度的差异,使意识障碍的表现形式多种多样,但基本上可有以下几类:

1. 谵妄 (delirium) 是一种以意识内容异常为主的急性精神错乱状态,其表现在不同病人或同一病人不同时间可明显不同。常有睡眠—觉醒周期紊乱以及错觉、幻觉、兴奋性增高(如躁狂、攻击性行为等)为主的精神运动性改变等。

2. 精神错乱 (confusion) 觉醒状态和意识内容两种成分皆出现异常,处于一种似睡似醒的状态,并常有睡眠—觉醒周期颠倒。

3. 昏睡 (stupor) 觉醒水平、意识内容均降至最低水平,强烈疼痛刺激可使病人出现睁眼、眼球活动等反应,但很快又陷入昏睡状态,病人几无随意运动,但腱反射尚存。是仅次于昏迷的较严重意识障碍。

4. 昏迷 (coma) 指觉醒状态、意识内容、随意运动持续(至少6小时)、完全丧失的极严重意识障碍,昏迷时出现病理反射,强烈的疼痛刺激偶可引出简单的防御性肢体运动,但不能使之觉醒。昏迷发生的机制是大脑半球和脑干网状结构广泛的轴突损伤和水肿。

由于意识内容与认知密切相关,所以,意识障碍的不同表现形式均可伴有认知的异常。

在一些特殊的医学状态下,可出现意识内容和觉醒状态分离的现象,如大脑皮层广泛损伤后的植物状态 (vegetative state),患者可有自主睁眼、眼球无目的活动等反应,显示出患者觉醒机制仍保存,但无任何认知、情感和有意义的反应,无完整的意识内容成分。有人将其称为“醒状昏迷”,可见于大脑皮层广泛损伤,而脑干植物功能尚完整的状态。

## 三、意识障碍的病因和发病机制

意识障碍的病因多种多样,故其发病机制极其复杂,许多细节尚待研究阐明。一般说来,各种脑器质性病变、躯体疾病引起的脑中毒、各种精神疾病或病理过程均可通过各自不同的机制破坏脑干网状结构—丘脑—大脑皮层对意识的正常调节功能,引起意识障碍,概括起来大致可分为以下几类:

### (一) 急性脑损伤

脑急性损伤常见于颅内弥漫性感染(如脑炎、脑膜炎、脑型疟疾等);广泛性脑外伤(如脑震荡和脑挫裂伤);蛛网膜下腔出血;高血压脑病等。上述病因可引起大脑两半球弥漫性炎症、水肿、坏死、血管扩张等反应,导致急性颅内压升高,后者一方面可导致脑血管受压而使脑供血减少;另一方面还可使间脑、脑干受压下移,使脑干网状结构被挤压于小脑幕切迹与颅底所围成的狭窄孔中,从而导致上行网状激活系统功能受损,出现意识障碍。

### (二) 急性脑中毒

1. 内源性毒素损伤 体内代谢性毒素 (metabolic poisons),如肝性脑病、尿毒症性脑病、肺性脑病、心源性昏迷、水与电解质及酸碱平衡紊乱产生的大量代谢性毒素;或感染性毒素 (infectious poisons),如急性肺部感染、流行性出血热、疟疾、伤寒、中毒性痢疾



产生的大量感染性毒素等，均可引起神经递质合成及释放异常、脑能量代谢障碍，神经细胞膜和突触传递异常，从而导致意识障碍。

(1) 神经递质异常：GABA 是最重要的抑制性神经递质，在正常意识的维持中发挥重要作用，GABA 含量异常增高或降低均可引起意识障碍。例如，在肝性脑病时，由于肝不能清除来自肠道的 GABA，血中 GABA 透过血脑屏障进入中枢神经系统，使脑中 GABA 含量增高，加上高血氨还可直接增强 GABA 能神经传导，从而使神经元呈超极化抑制状态；在严重代谢性酸中毒时，谷氨酸脱羧酶活性升高，GABA 生成增多，GABA 对中枢神经系统的抑制作用增强，患者表现为抑制或昏迷；在严重代谢性碱中毒时，血液 pH 升高，谷氨酸脱羧酶活性降低，GABA 生成减少，GABA 对中枢神经系统的抑制作用减弱，患者出现兴奋症状。此外，5-羟色胺 (5-HT) 也是中枢神经上行投射神经元的抑制性递质，肝性脑病时脑内 5-HT 异常升高，还可作为假性递质被儿茶酚胺能神经元摄取并取代去甲肾上腺素，使神经传导受阻。在急性缺血、缺氧性脑病，神经递质谷氨酸的耗竭，丙酮酸合成乙酰胆碱减少在意识障碍中也可能发挥作用。

(2) 能量代谢异常：脑急性能量代谢异常引起意识障碍，最常见的有低血糖性脑病和急性缺血、缺氧性脑病。低血糖性脑病多发生在使用胰岛素的糖尿病或胰岛细胞瘤的患者。其发生机制主要是低血糖引起脑组织中高能磷酸酯，如三磷酸腺苷 (ATP) 和磷酸肌酸 (PCr) 含量急剧下降，使脑组织能量缺损。研究证明，中度低血糖早期脑干网状结构的 ATP 水平下降约 30%，PCr 水平下降约 55%，此时患者出现嗜睡、注意力丧失、意识模糊、错乱、癫痫大发作，并随血糖不断降低而进入昏迷状态。急性缺血、缺氧性脑病常见于心脏停搏、自缢和急性呼吸衰竭 (肺性脑病) 等，由于急性全脑血液灌流或氧供障碍，患者在数分钟甚至立即出现意识丧失。在急性缺血、缺氧性脑病发病过程中，能量不足、酸中毒 (包括乳酸酸中毒和高碳酸血症)、 $\text{Ca}^{2+}$  失衡、自由基、兴奋性氨基酸毒性作用和神经递质异常等相关因素是引起缺血、缺氧性脑细胞损伤的相关环节。脑缺血、缺氧也可引起认知障碍，一般而言，轻至中度慢性脑缺血、缺氧常引起认知障碍，而急性严重脑缺血、缺氧则常导致意识障碍。

(3) 神经细胞膜损伤：在缺氧性酸中毒时，脑脊液的 pH 变化比血液更加明显。当脑脊液 pH 低于 7.25 时 (正常为 7.33~7.40)，脑电波变慢，pH 低于 6.8 时脑电完全停止，可能与酸中毒导致神经细胞膜损伤有关。在肝性脑病时，升高的血氨除干扰神经细胞能量和递质代谢以外，还影响神经细胞膜  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶活性，或与  $\text{K}^+$  竞争进入细胞内，影响细胞内外  $\text{K}^+$  的分布，进而影响膜电位和兴奋及传导等功能。在尿毒症性脑病，尿毒症毒素蓄积，使神经细胞膜  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$  酶活性降低，能量代谢障碍，脑细胞膜通透性增加，脑细胞内  $\text{Na}^+$  含量增高，导致脑水肿而出现严重意识障碍。

2. 外源性毒素损伤 神经冲动传递过程中，最易受药物、毒物影响的部位是突触，许多神经系统类药物都是选择性作用于某一类型突触而影响神经功能的。由于网状结构的多突触传递特性，使网状结构成为特别易受药物、毒物影响的位点，大脑皮层的广泛突触结构也是药物和毒物攻击的重要部位。例如：苯二氮䓬类 (安定，氯安定等) 通过增强 GABA 能神经的效应产生突触抑制，大脑皮层、边缘系统、脑干都含有丰富的 GABA 受体，苯二氮䓬类作用于边缘系统主要产生抗焦虑作用；但大剂量作用于脑干网状结构和皮层时，则可引起意识模糊、昏睡，巴比妥类药物也主要抑制多突触传递，从而产生镇静、催眠、麻醉作用。有机磷农药通过对胆碱酯酶的抑制和破坏，阻断胆碱能神经突触的传递，最终亦可导致意识障碍。需要引起警惕的是，有些深度的药物中毒病人可出现与脑死亡几乎相同的表现，因此，“排除药物过量中毒”是英国制订的脑死亡标准之一。

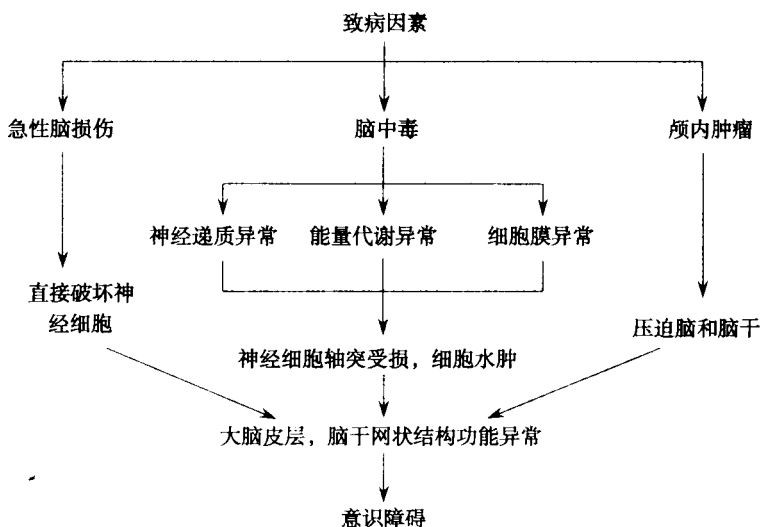


### (三) 颅内占位性和破坏性损伤

颅内占位性病变常见于外伤性颅内血肿、脑肿瘤、颅内局灶性感染（如脑脓肿、硬膜外脓肿等）和肉芽肿（如血吸虫、隐球菌、结核等）等；颅内破坏性病变多由于脑梗死、脑干梗死、脑出血等。颅内占位性和破坏性损伤引起意识障碍的主要机制是脑受压，特别是脑干网状结构受压，然而，破坏性损伤直接伤及脑干网状结构或引起大脑皮层广泛性梗死时也可直接造成意识障碍或昏迷，当损伤位于脑桥—中脑的网状激上行激动系统时，即使损伤小而局限，也可导致深度的昏迷，如脑桥的出血或小梗死灶。

由于中脑上段（网状结构的主要通路部位）恰位于小脑幕与颅底围成的天幕孔狭窄处，因此，各种颅内占位性病变，包括弥漫性的脑损害，常常都因引起颅内压升高，使脑干移位、受压，形成不同的小脑幕裂孔疝，压迫网状上行激活系统，引起昏迷。

一些精神性疾病，如癔症（hysteria）、精神分裂症（schizophrenia）等，可通过影响脑干网状结构和大脑皮层的代谢和机能，导致不同程度的意识障碍。图 17-3 简要概括意识障碍的病因和发病机制。



● 图 17-3 意识障碍的病因及发病机制

## 四、意识障碍对机体的主要危害

意识障碍、特别是意识丧失的病人通常会降低或失去各种自我保护反射和对外环境变动的适应能力，极易出现各种各样的继发性损害；导致意识障碍的病因在损害脑干网状结构和大脑皮层的同时，常常也会涉及各种生命中枢，导致各种生命功能的调控障碍，直接威胁病人的生命。因此，意识障碍、特别是昏迷，是一个对机体有严重危害的病理过程。

1. 呼吸功能障碍 呼吸功能障碍是昏迷病人极常见的一类损害。其主要的发生机制包括：

(1) 呼吸中枢受压：各种颅内病变、弥漫性的脑损害常常导致颅内压升高，进而引起压迫脑干、延髓或桥脑，导致昏迷。脑干受压常引起呼吸节律和深度的改变，通常引起通气不足，导致缺氧和  $\text{CO}_2$  潴留；若延髓也受压，甚至导致呼吸停止。有的病人在昏迷早期因呼吸中枢受刺激，也可出现过度换气，使  $\text{PaCO}_2$  下降。

(2) 肺部感染：意识障碍病人会厌反射迟钝，咳嗽反射减弱，常使异物呛入气道，且



气道的清除能力下降；昏迷病人又常因治疗需要作气管插管、气管切开置管、吸痰管、吸氧管等各种气道侵入式医疗、护理操作，使昏迷病人极易合并肺部感染。重症的肺部感染不但导致呼吸功能障碍，其引起的高热、大量毒素的吸收、 $\text{PaO}_2$ 下降及 $\text{PaCO}_2$ 的升高等又将进一步加重意识障碍。

**2. 水、电解质、酸碱平衡紊乱** 意识障碍和昏迷病人失去了对自身需求的主观感觉和主动调节能力，如对体液容量和渗透压调节相关的渴感及主动饮水行为；与体温调节相关的冷热感；与机体物质和营养代谢相关的饥饿感以及对其进行主动调节行为等；使病人时刻面临水和电解质平衡紊乱的威胁。因治疗需要，对昏迷病人又常常使用脱水、利尿剂等可能进一步加重内环境紊乱。中枢的损害也常常会波及一些内环境稳定相关的调节中枢，如渗透压调节中枢、口渴中枢等，使病人的内环境稳定的自我调控能力明显下降。因此，在昏迷的整个病程中，各种不同的水、电解质、酸碱平衡紊乱都可能出现，如高钠、低钠血症，脱水，水肿，水中毒，高钾、低钾血症以及各种类型的酸碱失衡。继发性水、电解质、酸碱平衡紊乱又会进一步加重病人的意识障碍。

**3. 循环功能障碍** 在意识障碍的发生发展过程中，除引起意识障碍的许多原发病因可导致脑灌注不足外，脑水肿、颅内压升高造成的脑循环障碍、血管活性因子失常导致的脑血管痉挛、继发性呼吸功能障碍引起的脑缺氧等，常常引起继发性脑灌注不足，导致脑功能的进一步损害，加重意识障碍。

**4. 其他** 继发于昏迷的功能代谢障碍多种多样。如：若病损波及体温调节中枢，导致体温调节障碍，病人可出现过热或体温过低。丘脑下部和脑干受压可引起上消化道的糜烂、出血，出现应激性溃疡。昏迷病人不能主动进食，加上原发病引起的分解代谢增强，病人基本上处于负氮平衡，若无适当的营养支持，常可在短期内出现营养障碍。昏迷病人常由于脑的病损或中毒、代谢异常等因素出现抽搐，持续的抽搐可造成神经细胞和血脑屏障的严重损害，进一步加重意识障碍，并严重扰乱呼吸和循环功能。

## 五、意识障碍防治的病理生理基础

意识障碍，特别是昏迷常常是急性脑功能不全的外在表现，表明脑干或/和大脑皮层功能的严重障碍，中枢神经系统对全身各系统、器官功能的调控能力严重受损，各种生命悠关的功能衰竭随时都可能发生。因此，昏迷是一种须紧急应对的急症。根据其发生的病理生理学基础，昏迷的防治不但应有针对原发病的病因治疗，同时应非常注重防治生命功能衰竭的实时监测和紧急应对措施，以及保护脑功能、防止中枢神经系统进一步受损的防治措施。

**1. 紧急应对措施** 指在昏迷原因尚未确定之前的应急处理措施，以避免可能出现的各种生命功能的障碍和衰竭。如保持呼吸道的通畅，迅速建立输液通路以维护循环功能等。因昏迷病人的呼吸、循环中枢的调控能力都常明显受损，且昏迷病人的呼吸道防御反射也多有障碍。而一旦呼吸、循环功能出现障碍甚至衰竭，则病情将急剧恶化。

**2. 尽快明确诊断以对因治疗** 及早的病因治疗是减少脑损害、挽救病人生命的根本措施，如中毒的洗胃、相应的拮抗药物和措施。颅内出血、血肿的相应内外科处理等。对急性脑梗死患者，若能在发病后6小时内进行有效的脑再灌注和脑保护等治疗措施（超早期治疗），有可能最大限度争取神经细胞存活，减少细胞死亡，缩小梗死灶面积，降低致残率和病死率。多数中毒性病因引起的意识障碍，在早期尚未造成脑的实质性损害前，若能及时救治，预后通常较好。

**3. 生命指征、意识状态的监测** 由于昏迷病人的意识状态和生命指征随时都可能出现



急剧的变化,因此,必须严密监控血压、呼吸、脉搏、体温、瞳孔等生命指征,以便及时应对各种紧急情况。而意识状态的细致观察对于中枢神经系统的受损程度、预后评估都极其重要,目前已有对意识状态较为客观的计分评定表,可对意识障碍和昏迷作较准确的评定。

4. 脑保护措施 除导致意识障碍和昏迷的原发病因对脑的损害外,在意识障碍和昏迷的发展过程中还会出现许多使脑组织进一步受损的继发性变化。因此,脑保护以及避免脑组织进一步受损的措施常常在昏迷的治疗中占有非常重要的地位,如控制抽搐,减轻脑水肿、降低颅内压,改善脑代谢和脑血流等。

(王建枝)

---

### 参考文献

1. 王树人. 病理生理学. 北京: 科学出版社, 248-255, 2001.
2. Kaufman CE, McKee PA. Essentials of Pathophysiology (病理生理学精要). 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002.
3. Simon RP, et al. Disorders of Consciousness: Dementia and Amnestic Syndromes. Clinical Neurology (临床神经病学), 4th ed. McGraw-Hill, 北京: 人民卫生出版社, 2001, 1-76.
4. Nestler EJ, et al. Molecular Neuropharmacology, A Foundation for Clinical Neuroscience (分子神经药理学). 4th ed. McGraw-Hill, 北京: 人民卫生出版社, 2001, 139-252, 453-478.
5. Flynn FG, et al. Brain and behavior. In: Goldman HH, Review of General Psychiatry (精神病学概要). 5th ed. McGraw-Hill, 北京: 人民卫生出版社, 2001, 47-76.
6. Grob P, et al. Dementia, Delirium, and Amnestic disorders. In: Goldman HH, Review of General Psychiatry (精神病学概要), 5th ed. McGraw-Hill, 北京: 人民卫生出版社, 2001, 189-207.
7. Mcphee SJ, et al. Pathophysiology of Disease, an introduction to clinical medicine (临床病理生理学). 北京: 人民卫生出版社, 2001.
8. Huether SE, McCance KL. Understanding Pathophysiology. Mosby Inc. 2nd ed, 2000.



# 英汉对照词汇表

## A

acetylcholine	乙酰胆碱
acetylcholine transferase	胆碱乙酰转移酶
acid-base balance	酸碱平衡
acid-base disturbance	酸碱平衡紊乱
acquired immunodeficiency syndrome, AIDS	获得性免疫缺陷综合征
actin	肌动蛋白
activated protein C resistance, APCR	APC 抵抗
activin	活化素
actual bicarbonate, AB	实际碳酸氢盐
acute lung injury, ALI	急性肺损伤
acute phase protein, APP	急性期蛋白
acute phase response, APR	急性期反应
acute psychogenic reaction	急性心因性反应
acute renal failure, ARF	急性肾功能衰竭
acute respiratory distress syndrome, ARDS	急性呼吸窘迫综合征
acute tubular necrosis, ATN	急性肾小管坏死
adapter	接头蛋白
adenylate kinase	腺苷酸激酶
adhesion molecules	黏附分子
adjustment disorders	适应障碍
adrenaline, Ad	肾上腺素
$\alpha$ -adrenoceptor	$\alpha$ -肾上腺素受体
$\beta$ -adrenoceptor	$\beta$ -肾上腺素受体
adrenocorticotrophic hormone, ACTH	促肾上腺皮质激素
advanced glycosylation end product, AGE	晚期糖基化终末产物
afterload	后负荷 (心室)
agitation	激动
agnosia	失认
alarm stage	警觉期
albuminuria	蛋白尿
aldosterone	醛固酮
alveolar attachments	肺泡的附着点
alveolar $\text{PCO}_2$ , $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$	肺泡气二氧化碳分压
alveolar $\text{PO}_2$ , $\text{P}_\text{A}\text{O}_2$	肺泡气氧分压
alveolar ventilation, $\dot{V}_\text{A}$	肺泡通气量
Alzheimer's disease, AD	阿尔茨海默病

$\gamma$ -aminobutyric acid, GABA	$\gamma$ -氨基丁酸
$\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionate	$\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑-丙氨酸
ammonia intoxication hypothesis	氨中毒学说
anaphylactic shock	过敏性休克
anasarca	全身性水肿
anatomic shunt	解剖分流
androgen insensitivity syndrome, AIS	雄激素不敏感综合征
anemic hypoxia	贫血性缺氧
angioneurotic edema	血管神经性水肿
angiotensin II, Ang II	血管紧张素 II
angiotensin II receptor antagonists, Ang II RA	血管紧张素 II 受体拮抗剂
angiotensin-converting enzyme, ACE	血管紧张素转换酶
angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI	血管紧张素转换酶抑制剂
angiotensinogen	血管紧张素原
animal model of human diseases	人类疾病的动物模型
anion gap, AG	阴离子间隙
ankyrin	锚蛋白
annexin A1	膜联蛋白 A1
annexin-1	膜联蛋白-1
antidiuretic hormone, ADH	抗利尿激素
anti-inflammatory mediators	抗炎介质
antiphospholipid antibody, APA	抗磷脂抗体
antiphospholipid syndrome, APS	抗磷脂综合征
aphasia	失语
apolipoprotein E	载脂蛋白 E
apoptosis	凋亡
apoptosis body	凋亡小体
apoptosome	凋亡复合体
apoptotic lesion	凋亡性损伤
apraxia	失用
aquaporins, AQP	水通道蛋白
arginine vasopressin, AVP	精氨酸加压素
aromatic amino acids, AAA	芳香族氨基酸
arrestin	抑制蛋白
arterial partial pressure of oxygen	动脉血氧分压
ascending reticular activating system, ARAS	上行网状激动系统
ascending reticular inhibiting system	上行网状抑制系统
associated cortex	辅助区
asterixis	扑翼样震颤
atmospheric hypoxia	大气性缺氧
atrial natriuretic peptide, ANP	心房钠尿肽
atriopeptin	心房肽
autocrine	自分泌



autoimmune disease  
autoregulation  
azotemia

自身免疫性疾病  
自身调节  
氮质血症

## B

backward failure  
base excess, BE  
basement membrane  
Bcl-2 family  
bilirubin  
biofeedback therapy  
Biot's breathing  
blood urea nitrogen, BUN  
bradykinin, BK  
brain  
brain death  
brain stem reticular formation  
brain-derived neurotrophic factor  
branched chain amino acids, BCAA  
brown adipose tissue  
buffer base, BB  
burn shock

后向衰竭  
碱剩余  
基底膜  
Bcl-2 家族  
胆红素  
生物反馈治疗  
比奥呼吸 (即间停呼吸)  
血尿素氮  
缓激肽  
脑  
脑死亡  
脑干网状结构  
脑源性神经营养因子  
支链氨基酸  
棕色脂肪组织  
缓冲碱  
烧伤性休克

## C

calcitonin  
calcitonin gene-related peptide, CGRP  
calcium  
calcium oscillation  
calcium overload  
calcium paradox  
calcium release channel  
calcium sensing receptor  
calcium wave  
cAMP response element binding protein, CREB  
carbon dioxide narcosis  
carbon dioxide production,  $\text{VCO}_2$   
carbon monoxide

降钙素  
降钙素基因相关肽  
钙  
钙振荡  
钙超载  
钙反常  
钙释放通道  
钙敏感受体  
钙波  
cAMP 反应元件结合蛋白  
二氧化碳麻醉  
二氧化碳量  
一氧化碳



carbonic anhydrase, CA	碳酸酐酶
carboxy hemoglobin	碳氧血红蛋白
$\gamma$ -carboxyglutamic acid	$\gamma$ -羧基谷氨酸
cardiac asthma	心源性哮喘
cardiac index, CI	心脏指数
cardiac insufficiency	心功能不全
cardiac output, CO	心排出量
cardiac reserve	心力储备
cardiogenic shock	心源性休克
caspase	半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶
cast	管型
catecholamines, CAs	儿茶酚胺
CDK-activating kinase, CAK	CDK 活化激酶
cell adhesion molecules, CAMs	细胞黏附分子
cell apoptosis	细胞凋亡
cell cycle	细胞周期
cell differentiation	细胞分化
cell proliferation	细胞增殖
cell signaling system	细胞信号(转导)系统
central venous pressure, CVP	中心静脉压
cerebral cortex	大脑皮层
ceroloplasmin	血浆铜蓝蛋白
checkpoint	检查点
Cheyne-Stokes respiration	陈-施呼吸(即潮式呼吸)
cholecystokinin	胆囊收缩素
chronic obstructive pulmonary disease, COPD	慢性阻塞性肺部疾患
chronic renal failure, CRF	慢性肾功能衰竭
chronic respiratory failure	慢性呼吸衰竭
ciliary neurotrophic factor, CNTF	睫状神经营养因子
c-jun N-terminal kinase, JNK	c-jun N 端激酶
clearance rate of endogenous creatinine	内生肌酐清除率
cognitive disorder	认知障碍
coma	昏迷
compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS	代偿性抗炎反应综合征
compensatory stage of shock	休克代偿期
concentric hypertrophy	向心性肥大
condensation	固缩
conditional renewing	条件性更新
confusion	精神错乱
congestive heart failure, CHF	充血性心力衰竭
conscious disorder	意识障碍
consciousness	意识
constitutive expression	组成型表达



constitutive activation  
continuous blood purification, CBP  
contraction alkalosis  
corticotrophin releasing hormone, CRH  
C-reactive protein, CRP  
Creutzfeldt-Jakob disease  
cross talk  
cross-bridge  
cyanate  
cyanosis  
cyclin  
cyclin-dependent kinase 4, CDK4  
cyclin-dependent kinases, CDK  
cyclin-dependent kinase inhibitor  
cyclooxygenases  
cylindruria  
cytokines

组成型激活  
连续血液净化  
浓缩性碱中毒  
促肾上腺皮质激素释放激素  
C-反应蛋白  
克-雅病 (即海绵状脑病)  
交互通话  
横桥  
氰酸盐  
发绀  
细胞周期素  
周期素依赖性蛋白激酶 4  
周期素依赖性蛋白激酶  
CDK 抑制因子  
环加氧酶  
管型尿  
细胞因子

## D

D-dimer, DD  
dead space,  $V_D$   
dead space-like ventilation  
death  
death domain, DD  
death receptor, DR  
degradation  
delayed psychogenic reaction  
delirium  
dementia  
denaturation  
dexamethasone  
diabetes mellitus  
diabetic nephropathy  
diastolic heart failure  
diffusible calcium  
diffusion impairment  
 $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin  $D_3$ ,  $1\alpha, 25$ -(OH) $_2D_3$   
diphosphoglycerate mutase  
2, 3-diphosphoglyceric acid  
disease-associated gene

D-二聚体  
生理死腔  
死腔样通气  
死亡  
死亡域  
死亡受体  
降解  
延迟性心因性反应  
谵妄  
痴呆  
变性  
地塞米松  
糖尿病  
糖尿病肾病  
舒张性心力衰竭  
可扩散钙  
弥散障碍  
 $1\alpha, 25$ -二羟基维生素  $D_3$   
二磷酸甘油酸变位酶  
2, 3-二磷酸甘油酸  
疾病相关基因

disseminated activation of inflammatory cell  
disseminated intravascular coagulation, DIC  
distal acidification  
distress  
disturbance in executive functioning  
dopamine, DA  
dopamine decarboxylase  
double acid-base disturbance  
downregulation  
2, 3-DPG phosphatase  
dysoxidative hypoxia  
dyspnea  
dyspnea on exertion

播散性炎症细胞活化  
弥散性血管内凝血  
远端酸化作用  
劣性应激, 窘迫  
失行  
多巴胺  
多巴脱羧酶  
双重性酸碱平衡紊乱  
向下调节  
2, 3-DPG 磷酸酶  
氧利用障碍性缺氧  
呼吸困难  
劳力性呼吸困难

## E

eccentric hypertrophy  
edema  
ejection fraction, EF  
endocrine  
endogenous opioid peptide  
endogenous pyrogen, EP  
endonuclease  
 $\beta$ -endorphin  
endothelin, ET  
endotoxic shock  
endotoxin  
end-stage renal failure, ESRF  
engorgement of neck vein  
enterogenous cyanosis  
epidermal growth factor, EGF  
epidermal growth factor receptor, EGFR  
epinephrine, EP  
equal pressure point  
erythropoietin, EPO  
essential hypertension  
etiocolanolone  
etiology  
eustress  
evidence based medicine, EBM  
excitatory toxicity

离心性肥大  
水肿  
射血分数  
内分泌  
内源性阿片肽  
内生致热原  
核酸内切酶  
 $\beta$ -内啡肽  
内皮素  
内毒素休克  
内毒素  
终末期肾功能衰竭  
颈静脉怒张  
肠源性青紫  
上皮生长因子  
表皮生长因子受体  
肾上腺素  
等压点  
促红细胞生成素  
原发性高血压  
本胆烷醇酮  
病因学  
良性应激  
循征医学  
兴奋性毒性

exhaustion stage  
exogenous pyrogen  
experimental pathology  
expiratory dyspnea  
extracardiac obstructive shock  
extracellular fluid, ECF  
extracellular matrix, ECM  
extracellular-signal regulated kinase, ERK  
exudate

衰竭期  
外致热原  
实验病理学  
呼气性呼吸困难  
心外阻塞性休克  
细胞外液  
细胞外基质  
细胞外信号调节的蛋白激酶  
渗出液

## F

false neurotransmitter  
false neurotransmitter hypothesis  
familial hypercholesterolaemia, FH  
fastigium  
fever  
fibrin ogen degradation products, FDPs  
fibroblast growth factor, FGF  
fibronectin  
filtration fraction, FF  
fixed acid  
folding  
forward failure  
frank edema  
free radical  
functional dead space,  $V_{Df}$   
functional genome  
functional renal failure  
functional shunt

假性神经递质  
假性神经递质学说  
家族性高胆固醇血症  
稽留期  
发热  
纤维蛋白原降解产物  
成纤维细胞生长因子  
纤维连接蛋白  
滤过分数  
固定酸  
折叠  
前向衰竭  
显性水肿  
自由基  
功能性死腔  
功能基因组学  
功能性肾衰竭  
功能性分流

## G

G protein coupled receptor, GPCR  
G protein coupled receptor kinases, GRKs  
gastrin  
general adaptation syndrome, GAS  
Glanzmann thrombasthenia  
glia-derived neurotrophic factor

G 蛋白偶联受体  
G 蛋白偶联受体激酶  
胃泌素  
全身适应综合征  
Glanzmann血小板无力症  
胶质源性神经营养因子

glomerular capillary pressure	肾小球毛细血管压
glomerular filtration rate, GRF	肾小球滤过率
glomerular hyperfiltration hypothesis	肾小球过度滤过假说
glomerulosclerosis	肾小球硬化
glucagons	高血糖素
glucocorticoid receptor, GR	糖皮质激素受体
glucocorticoid response element, GRE	糖皮质激素反应元件
glucose autooxidation	葡萄糖自氧化
glutamate	谷氨酸
glutathione-S-transferase, GST	谷胱甘肽-S-转移酶
glycosilation	糖基化
growth hormone release-inhibiting hormone, GHRH	生长抑素
guanidine compound	胍类化合物
guanidinesuccinic acid	胍基琥珀酸

## H

heart failure	心力衰竭
heart rate	心率
heat shock element, HSE	热休克元件
heat shock factor, HSF	热休克因子
heat shock protein, HSP	热休克蛋白
heat shock response, HSR	热休克反应
hematuria	血尿
heme oxygenase (HO)	血红素加氧酶
hemic hypoxia	血液性缺氧
hemorheology	血液流变学
hemorrhagic shock	失血性休克
hepatic coma	肝昏迷
hepatic encephalopathy, HE	肝性脑病
hepatic failure	肝功能衰竭
hepatic insufficiency	肝功能不全
hepatorenal syndrome HRS	肝肾综合征
heterogeneity	不均一性
high molecular weight kininogen, HMW-K	高分子量激肽原
histamine, HA	组胺
histogenous hypoxia	组织性缺氧
histone acetyltransferase, HAT	组蛋白乙酰转移酶
histotoxic hypoxia	组织中毒性缺氧
hormone response elements, HREs	激素反应元件
human genome project, HGP	人类基因组计划





Huntington disease  
hydrops  
5-hydroxytryptamine, 5-HT  
hyperbilirubinemia  
hypercalcemia  
hypercapnic respiratory failure  
hyperglycemia  
hyperkalemia  
hypermagnesemia  
hypernatremia  
hyperphosphatemia  
hyperthermia  
hypertonic dehydration  
hypervolemic hypernatremia  
hypervolemic hyponatremia  
hypocalcemia  
hypocapnia  
hypokalemia  
hypokinetic hypoxia  
hypomagnesemia  
hyponatremia  
hypoparathyroidism  
hypophosphatemia  
hyposthenuria  
hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA  
hypotonic dehydration  
hypotonic hypoxemia  
hypotonic hypoxia  
hypovolemic hypernatremia  
hypovolemic hyponatremia  
hypovolemic shock  
hypoxemia  
hypoxemic respiratory failure  
hypoxia  
hypoxia inducible factor-1, HIF-1  
hypoxic pulmonary vasoconstriction  
hysteria

# I

icterus

亨廷顿病 (神经性舞蹈病)  
积水  
5-羟色胺  
高胆红素血症  
高钙血症  
高碳酸血症型呼吸衰竭 (Ⅱ型呼吸衰竭)  
高血糖  
高钾血症  
高镁血症  
高钠血症  
高磷血症  
过热  
高渗性脱水  
高容量性高钠血症  
高容量性低钠血症  
低钙血症  
低碳酸血症  
低钾血症  
低动力性缺氧  
低镁血症  
低钠血症  
甲状旁腺功能减退  
低磷血症  
低渗尿  
下丘脑-垂体-肾上腺轴  
低渗性脱水  
低张性低氧血症  
低张性缺氧  
低容量性高钠血症  
低容量性低钠血症  
低血容量性休克  
低氧血症  
低氧血症型呼吸衰竭 (Ⅰ型呼吸衰竭)  
缺氧  
缺氧诱导因子-1  
缺氧性肺血管收缩  
瘵症

黄疸

IL-1 receptor antagonist, IL-1ra	IL-1 受体拮抗剂
IL-1 receptor associated kinase, IRAK	IL-1 受体连接的蛋白激酶
immunodeficiency disease	免疫缺陷病
inducible expression	诱导表达
infectious poisons	感染性毒素
infectious shock	感染性休克
inflammatory cascade	炎症瀑布反应
inflammatory mediator	炎症介质
inflammatory mediator spillover	炎症介质泛溢
inhibitors of apoptosis protein, IAPs	凋亡抑制蛋白
inhibitory kappa B, IκB	抑制性 κB
inspiratory dyspnea	吸气性呼吸困难
insulin-like growth factor; IGF	胰岛素样生长因子
insulin receptor, IR	胰岛素受体
intact nephron hypothesis	健存肾单位假说
integrins	整合素
intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1	细胞间黏附分子-1
interferon, IFN	干扰素
interleukin-1, IL-1	白细胞介素-1
interleukin-2, IL-2	白细胞介素-2
interleukin-6, IL-6	白细胞介素-6
interleukin-8, IL-8	白细胞介素-8
internalization	内化 (内吞)
interstitial fibrosis	间质纤维化
interstitial fluid	细胞间液
intracellular fluid, ICF	细胞内液
invasiveness	侵袭力
ionotropic receptor	离子通道型受体
ischemia-reperfusion injury	缺血-再灌注损伤
ischemic postconditioning	缺血后处理
ischemic preconditioning	缺血预处理
isosthenuria	等渗尿
isotonic dehydration	等渗性脱水
isotonic hypoxemia	等张性低氧血症
isotonic hypoxia	等张性缺氧
isovolemic hypernatremia	等容量性高钠血症
isovolemic hyponatremia	等容量性低钠血症

## J

jaundice

黄疸

juxtaglomerular apparatus  
juxtaglomerular cells  
juxtapulmonary-capillary receptor

近球小体 (球旁器)  
近球细胞, 球旁器细胞  
肺毛细血管旁感受器 (J 感受器)

## K

kainate  
kallikrein, KK  
kallikrein-kinin-prostaglandin system, KKPGS  
keto-acidosis  
 $\alpha$ -ketoglutarate dehydrogenase,  $\alpha$ KGDH  
killer gene  
kinin  
kininogen

海人藻酸  
激肽释放酶  
激肽释放酶-激肽-前列腺素系统  
酮症酸中毒  
 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶  
自杀基因  
激肽  
激肽原

## L

lactic acidosis  
ladder pattern  
learning and memory impairment  
left atrial pressure  
leukocyte pyrogen, LP  
leukotriene, LT  
ligand  
ligand gated calcium channel  
ligand-induced binding sites, LIBS  
lipid A  
lipid peroxidation  
lipocortin-1  
lipomodulin  
lipopolysaccharide, LPS  
lipopolysaccharide binding protein, LBP  
lipoxin  
lipoxygenase  
liver-associated lymphocytes, LAL  
local edema  
low molecular weight kininogen, LMW-K

乳酸酸中毒  
“梯”状条带 (电泳)  
学习和记忆障碍  
左心房压  
白细胞致热原  
白三烯  
配体  
配体门控性钙通道  
配体诱导的结合部位  
脂质 A  
脂质过氧化  
脂皮质蛋白-1  
脂调蛋白  
脂多糖  
LPS 结合蛋白  
脂氧素  
脂加氧酶  
肝脏相关淋巴细胞  
局部性水肿  
低分子量激肽原

# M

macrocortin	巨皮质激素
$\alpha_2$ -macroglobulin	$\alpha_2$ -巨球蛋白
macrophage inflammatory protein-1, MIP-1	巨噬细胞炎症蛋白-1
macula densa	致密斑
maldistributive shock	分布异常性休克
margination	(染色质) 边集
matrix metalloproteinase, MMP	基质金属蛋白酶
mean arterial pressure	平均动脉压
mechanism	机制
medial amygdaloid nucleus, MAN	中杏仁核
medullary thick ascending limb, mTAL	髓祥升支粗段
$\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone, $\alpha$ -MSH	黑素细胞刺激素
mesangial cell	系膜细胞
mesangium	系膜
metabolic acidosis	代谢性酸中毒
metabolic alkalosis	代谢性碱中毒
metabolic poisons	代谢性毒素
methylguanidine	甲基胍
microangiopathic hemolytic anemia	微血管病性溶血性贫血
middle molecular substance, MMS	中分子物质
mineral corticoid receptor, MCR	盐皮质激素受体
misfolded	错误折叠的
mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$	线粒体跨膜电位
mitogen-activated protein kinase, MAPK	丝裂原激活的蛋白激酶
mixed acid-base disturbance	混合性酸碱平衡紊乱
mixed antagonist response syndrome, MARS	混合性拮抗反应综合征
molecular chaperon	分子伴侣 (分子伴娘)
molecular disease	分子病
mono-gene disease	单基因病
multifactorial disease	多因素疾病
multiple organ dysfunction syndrome, MODS	多器官功能障碍综合征
multiple organ failure, MOF	多器官衰竭
multiple sclerosis	多发性硬化
multiple system organ failure, MSOF	多系统器官衰竭
myocardial contractility	心肌收缩性
myocardial depressant factor, MDF	心肌抑制因子
myocardial failure	心肌衰竭
myocardial hypertrophy	心肌肥大
myocardial remodeling	心肌细胞重塑
myocardial stunning	心肌顿抑

myocyte phenotype  
myoglobin  
myosin  
 $\beta$ -myosin heavy chain,  $\beta$ -MHC  
myosin light chain-1, MLC-1

心肌细胞表型  
肌红蛋白  
肌球蛋白  
 $\beta$ -肌球蛋白重链  
肌球蛋白轻链-1

## N

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger  
naloxone  
natriuretic peptide  
necrosis  
necrotic lesion  
nephrogenic diabetes insipidus, NDI  
nephrotoxic lesion  
neurogenic shock  
neuroglia  
neurogrowth factor  
neuron  
neuropeptide  
neurotensin  
neurotransmitter  
neutrophils  
nitric oxide, NO  
nitric oxide synthase, NOS  
N-methyl-D-aspartate  
nondiffusible calcium  
nonoliguric ARF  
non-respiratory function  
nonprotein nitrogen, NPN  
no-reflow phenomenon  
norepinephrine, NE  
nuclear factor kappa B, NF $\kappa$ B  
nuclear receptor

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  交换蛋白  
纳络酮  
尿钠肽  
坏死  
坏死性损伤  
肾性尿崩症  
肾毒性损伤  
神经源性休克  
胶质细胞  
神经生长因子  
神经元  
神经肽  
神经降压肽  
神经递质  
中性粒细胞  
一氧化氮  
一氧化氮合酶  
N-甲基-D-门冬氨酸  
非扩散钙  
非少尿型急性肾功能衰竭  
非呼吸功能  
非蛋白氮  
无复流现象  
去甲肾上腺素  
核因子  $\kappa$ B  
核受体

## O

obstructive hypoventilation  
octopamine

阻塞性通气不足  
羟苯乙醇胺

oliguria  
organum vasculosum laminae terminalis, OVLT  
orthopnea  
oxidative stress  
oxygen binding capacity in blood  
oxygen burst  
oxygen content in blood  
oxygen debt  
oxygen free radical  
oxygen intoxication  
oxygen paradox  
oxygen saturation of Hb

少尿  
终板血管器  
端坐呼吸  
氧化应激  
血氧容量  
氧爆发  
血氧含量  
氧债  
氧自由基  
氧中毒  
氧反常  
血红蛋白氧饱和度

## P

paracrine  
paradoxical acidic urine  
paradoxical alkaline urine  
parathyroid hormone, PTH  
parenchymal renal failure  
Parkinson's disease, PD  
paroxysmal nocturnal dyspnea  
pathogenesis  
pathophysiology  
periodic breathing  
peripheral type benzodiazepine receptor, PTBR  
permeability transition pore, PTP  
pH paradox  
phenylethanolamine  
phosphatidylinositol-3kinase, PI-3K  
phospholipase C  
phospholipase A<sub>2</sub>  
phosphorus  
phosphorylation  
phosphotyrosine binding domain, PTB  
physical stress  
pitting edema  
plasma protamine paracoagulation test  
plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1  
platelet-activating factor, PAF  
platelet-derived growth factor (PDGF)

旁分泌  
反常性酸性尿  
反常性碱性尿  
甲状旁腺激素  
器质性肾衰竭  
帕金森病  
夜间阵发性呼吸困难  
发病学 (发病机制)  
病理生理学  
周期性呼吸  
外周型苯二氮草受体  
通透性转换孔  
pH 反常  
苯乙醇胺  
磷脂酰肌醇-3 激酶  
磷脂酶 C  
磷脂酶 A<sub>2</sub>  
磷  
磷酸化  
磷酸化酪氨酸结合区  
躯体应激  
凹陷性水肿  
血浆鱼精蛋白副凝试验 (3P 试验)  
纤溶酶原激活物抑制物-1  
血小板活化因子  
血小板源性生长因子

$\text{PO}_2$  of inspired gas,  $\text{PiO}_2$   
 postrenal acute renal failure  
 post-traumatic stress disorder, PTSD  
 prekallikrein, PK  
 preload  
 preoptic anterior hypothalamus, POAH  
 prerenal acute renal failure  
 presenilin  
 pressure load  
 primary aldosteronism, PA  
 primary cortex  
 prion protein, PrP  
 programmed cell death  
 progressive renal disease  
 progressive stage of shock  
 proinflammatory mediators  
 proliferating cell nuclear antigen, PCNA  
 prostacyclin,  $\text{PGI}_2$   
 prostaglandin  $\text{E}_1$ ,  $\text{PGE}_1$   
 prostaglandin  $\text{E}_2$ ,  $\text{PGE}_2$   
 proteasome  
 protein C  
 protein kinase A  
 protein phosphatase  
 protein S  
 protein tyrosine kinase, PTK  
 proteomics  
 psychological stress  
 psychophysiological disorders  
 psychosomatic diseases  
 psychosomatic medicine  
 pulmonary artery wedge pressure, PAWP  
 pulmonary capillary wedge pressure, PCWP  
 pulmonary edema  
 pulmonary encephalopathy  
 pyruvate dehydrogenase

吸入气氧分压  
 肾后性急性肾功能衰竭  
 创伤后应激障碍  
 激肽释放酶原  
 前负荷(心室)  
 视前区下丘脑前部  
 肾前性急性肾功能衰竭  
 早老蛋白  
 压力负荷  
 原发性高醛固酮血症  
 主区  
 朊蛋白  
 程序性细胞死亡  
 进行性肾脏疾病  
 休克进展期  
 促炎介质  
 增殖细胞核抗原  
 前列环素  
 前列腺素  $\text{E}_1$   
 前列腺素  $\text{E}_2$   
 蛋白酶体  
 蛋白 C  
 蛋白激酶 A  
 蛋白磷酸酯酶  
 蛋白 S  
 酪氨酸蛋白激酶  
 蛋白质组学  
 心理应激  
 心理生理障碍  
 心身疾病  
 心身医学  
 肺动脉楔入压  
 肺毛细血管楔压  
 肺水肿  
 肺性脑病  
 丙酮酸脱氢酶

## R

reactive oxygen species, ROS  
 receptor operated calcium channel

活性氧  
 受体操纵性钙通道

receptor tyrosine kinase, RTK  
recessive edema  
reduced glutathione, GSH  
refractory stage of shock  
regulatory peptides  
rehabilitation  
renal anemia  
renal hypertension  
renal insufficiency  
renal osteodystrophy  
renal tubular acidosis, RTA  
renal tubular acidosis- II  
renin-angiotensin system, RAS  
renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS  
renin-dependent hypertension  
reperfusion arrhythmia  
resistance stage  
respiratory acidosis  
respiratory alkalosis  
respiratory burst  
respiratory failure  
respiratory failure index, RFI  
respiratory hypoxia  
respiratory quotient, R  
restrictive hypoventilation  
right atrial pressure

受体酪氨酸激酶  
隐性水肿  
还原型谷胱甘肽  
休克难治期  
调节肽  
康复  
肾性贫血  
肾性高血压  
肾功能不全  
肾性骨营养不良  
肾小管性酸中毒  
II型肾小管性酸中毒  
肾素-血管紧张素系统  
肾素-血管紧张素-醛固酮系统  
肾素依赖性高血压  
再灌注性心律失常  
抵抗期  
呼吸性酸中毒  
呼吸性碱中毒  
呼吸爆发  
呼吸衰竭  
呼吸衰竭指数  
呼吸性缺氧  
呼吸商  
限制性通气不足  
右心房压

## S

saline-resistant alkalosis  
saline-responsive alkalosis  
saromere  
schistocyte  
schizophrenia  
selectins  
sepsis  
septic shock  
septicemia  
set point, SP  
severe acute respiratory syndrome, SARS  
Sheehan's syndrome

盐水抵抗性碱中毒  
盐水反应性碱中毒  
肌节  
裂体细胞  
精神分裂症  
选择素  
败血症  
败血症休克  
脓毒血症  
调定点  
严重急性呼吸综合征  
席汉综合征



shock cell  
 signal transduction system  
 simple acid-base disturbance  
 soluble receptor  
 soluble TNF $\alpha$  receptor, sTNF $\alpha$ R  
 spectrin  
 spontaneously hypertensive rat, SHR  
 standard bicarbonate, SB  
 steady-state renewing  
 steroid  
 store operated calcium channel  
 stress activated protein kinase, SAPK  
 stress disease  
 stress protein, SP  
 stress response  
 stress ulcer  
 stressor  
 stroke volume, SV  
 stupor  
 superoxide dismutase  
 susceptibility gene  
 syndrome of inappropriate ADH secretion  
 systemic inflammatory response syndrome, SIRS  
 systolic heart failure

休克细胞  
 信号转导系统  
 单纯性酸碱平衡紊乱  
 可溶性受体  
 可溶性 TNF $\alpha$  受体  
 血影蛋白  
 自发性高血压大鼠  
 标准碳酸氢盐  
 稳态更新  
 类固醇  
 钙库操纵性钙通道  
 应激激活的蛋白激酶  
 应激性疾病  
 应激蛋白  
 应激反应  
 应激性溃疡  
 应激原  
 每搏输出量  
 昏睡  
 超氧化物歧化酶  
 易感基因  
 ADH 分泌异常综合征  
 全身炎症反应综合征  
 收缩性心力衰竭

## T

tetrahydrocorticosterone, THDOC  
 tetrahydropregnenolone, THP  
 thalamus  
 thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI  
 thrombomodulin, TM  
 thrombospondin  
 thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>  
 thyrotropin releasing hormone  
 tidal volume, V<sub>T</sub>  
 tissue factor, TF  
 tissue factor pathway inhibitor, TFPI  
 tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP  
 tissue plasminogen activator, tPA  
 tissue-type transglutaminase

四氢脱氧皮质酮  
 四氢孕烯醇酮  
 丘脑  
 凝血酶激活的纤溶抑制物  
 血栓调节蛋白  
 凝血酶敏感蛋白  
 血栓素 A<sub>2</sub>  
 促甲状腺素释放激素  
 潮气量  
 组织因子  
 组织因子途径抑制物  
 金属蛋白酶组织抑制物  
 组织纤溶酶原激活物  
 组织型转谷氨酰胺酶

Toll-like receptor, TLR  
total peripheral resistance, TPR  
trade-off hypothesis  
transcellular fluid  
transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$   
translocation  
transudate  
traumatic shock  
triple acid-base disturbance  
tromethamine, THAM  
tropomyosin  
troponin  
true shunt  
tubular atrophy  
tubuloglomerular feedback, TGF  
tubulorrhexis lesion  
tumor necrosis factor, TNF  
tyrosine hydroxylase, TH  
tyrosine kinase

Toll 样受体  
总外周阻力  
矫枉失衡假说  
跨细胞液  
转化生长因子  $\beta$   
移位  
漏出液  
创伤性休克  
三重性酸碱失衡  
三羟甲基氨基甲烷  
向肌球蛋白  
肌钙蛋白  
真性分流  
肾小管萎缩  
管球反馈  
小管破裂性损伤  
肿瘤坏死因子  
酪氨酸羟化酶  
酪氨酸激酶

## U

ubiquitin  
unfolded  
univalent leak  
unvolatile acid  
up regulation  
uremia  
uremia toxin  
uremic frost  
urotensin II, U II

泛素  
未折叠的  
单价电子渗漏  
非挥发酸  
向上调节  
尿毒症  
尿毒症毒素  
尿素霜  
尾加压素 II

## V

vascular endothelial growth factor, VEGF  
vasoactive amines  
vasoactive intestinal peptide, VIP  
vasogenic shock  
vasopressin

血管内皮生长因子  
血管活性胺  
血管活性肠肽  
血管源性休克  
血管升压素



vegetative state  
venous admixture  
venous partial pressure of oxygen  
ventilation-perfusion imbalance  
ventral septal area, VSA  
ventricular compliance  
ventricular end diastolic pressure, VEDP  
ventricular end diastolic volume, VEDV  
ventricular end systolic volume, VESV  
ventricular hypertrophy  
ventricular remodeling  
ventricular stiffness  
vicious cycle  
volatile acid  
voltage dependent calcium channel  
volume load

植物状态  
静脉血掺杂  
静脉血氧分压  
肺泡通气与血流比例失调  
腹中膈  
心室顺应性  
心室舒张末压  
心室舒张末容积  
心室收缩末容积  
心室肥厚  
心室重塑  
心室僵硬度  
恶性循环  
挥发酸  
电压依赖性钙通道  
容量负荷

## W

water intoxication  
Waterhouse-Friderichsen syndrome

水中毒  
华-弗综合征

## X

xanthine dehydrogenase, XD  
xanthine oxidase, XO

黄嘌呤脱氢酶  
黄嘌呤氧化酶