

7年制规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

QUANGUOGAODENGYIYAOJIAOCAIJIAN SHEYANJIUHUIGUIHUAJIAOCAI

全国高等医药院校教材·供七年制临床医学等专业用

# 生理学

主 编 姚 泰

副主编 罗自强

 人民卫生出版社

全国高等医药院校教材

供七年制临床医学等专业用

# 生 理 学

主 编 姚 泰

副主编 罗自强

编 者

姚 泰 (复旦大学医学院)

吴博威 (山西医科大学)

蒋德昭 (中南大学湘雅医学院)

罗自强 (中南大学湘雅医学院)

余承高 (华中科技大学同济医学院)

吕广能 (四川大学华西医学中心)

冯鉴强 (中山医科大学)

阎剑群 (西安交通大学医学院)

朱大年 (复旦大学医学院)

王卫国 (天津医科大学)

人 民 卫 生 出 版 社

**图书在版编目 (CIP) 数据**

生理学/姚泰主编. - 北京:  
人民卫生出版社, 2001  
ISBN 7-117-04070-X

I. 生… II. 姚… III. 人体生理学 IV. R33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 027914 号

**生 理 学**

**主 编:** 姚 泰

**出版发行:** 人民卫生出版社 (中继线 67616688)

**地 址:** (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

**网 址:** <http://www.pmph.com>

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

**印 刷:** 北京市卫顺印刷厂

**经 销:** 新华书店

**开 本:** 850×1168 1/16 **印张:** 35.75

**字 数:** 800 千字

**版 次:** 2001 年 8 月第 1 版 2001 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

**印 数:** 00 001—10 050

**标准书号:** ISBN 7-117-04070-X/R·4071

**定 价:** 42.00 元

**版权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究**

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 全国高等医药院校七年制临床医学专业教材

## 出版说明

为了培养我国社会主义现代化建设需要的德、智、体全面发展的高级人才，国家教育部、卫生部经过调查研究和反复论证，决定从1988年起在全国部分高等医药院校试办七年制临床医学专业（以下简称七年制）。经过十几年的探索与实践，通过毕业生质量的评估检查，广大用人单位和专家对这一学制教育作出了充分的肯定。根据教育部的有关精神，为满足医疗卫生机构对高层次医学专门人才的需求，七年制教育的办学规模将进一步扩大，招生人数将逐步增多。

在教学实践中广大师生感到编写一套较规范的七年制教材时机已经成熟，迫切需要组织编写一套能反映我国七年制教育特色的教材。为此，在教育部高教司和卫生部科教司的具体参与和指导下，全国高等医药教材建设研究会决定组织全国办七年制教育学校的有关专家教授共同进行编写，这套教材编写的主要原则和基本要求为：符合七年制的培养目标，适应21世纪教学内容改革的要求，能满足大部分七年制院校的实际需要。教材编写仍然要体现三基（基础理论、基本知识、基本技能）、五性（思想性、科学性、先进性、启发性、适用性）；要在五年制教材的基础上突出“新”、“深”、“精”；要有助于培养学生的临床实践和创新思维；教材编写注重启发式，并注意全套教材的整体优化。

本套教材共有47种，新编29种，全套教材中有26种为五、七年制共用教材。

## 七年制教材目录

### 必修课教材

- |                |                |
|----------------|----------------|
| △1.《医用高等数学》第三版 | 主编 张选群         |
| △2.《医学物理学》第五版  | 主编 胡新珉         |
| △3.《基础化学》第五版   | 主编 魏祖期 副主编 祁嘉义 |
| △4.《有机化学》第五版   | 主编 吕以仙 副主编 陆阳  |
| △5.《医学生物学》第五版  | 主编 左伋          |
| △6.《系统解剖学》第五版  | 主编 柏树令 副主编 应大君 |



7.《局部解剖学》		主编 王怀经
8.《组织学与胚胎学》	主编 高英茂	副主编 徐昌芬
△9.《生物化学》第五版	主编 周爱儒	副主编 查锡良
10.《生理学》		主编 姚 泰
11.《医学微生物学》		主编 贾文祥
△12.《人体寄生虫学》第五版		主编 詹希美
△13.《医学免疫学》第三版		主编 陈慰峰
14.《病理学》	主编 李甘地	副主编 来茂德
15.《病理生理学》	主编 陈主初	副主编 王树人
16.《药理学》	主编 杨世杰	副主编 王怀良
△17.《医学心理学》第三版		主编 姜乾金
△18.《法医学》第三版		主编 王保捷
19.《临床诊断学》	主编 欧阳钦	副主编 吕卓人
20.《实验诊断学》		主编 王鸿利
21.《医学影像学》	主编 张雪林	副主编 郭启勇
22.《内科学》	主编 王吉耀	副主编 胡品津 廖二元
23.《外科学》	主编 陈孝平	副主编 石应康 段德生
24.《妇产科学》	主编 丰有吉	副主编 李荷莲
25.《儿科学》	主编 薛辛东	副主编 李永柏
26.《神经病学》		主编 杨期东
27.《精神病学》		主编 王祖承
28.《传染病学》		主编 杨绍基
29.《眼科学》	主编 葛 坚	副主编 崔 浩
30.《耳鼻咽喉科学》	主编 孔维佳	副主编 王斌全
△31.《口腔科学》第五版		主编 张志愿
△32.《皮肤性病学》第五版		主编 张学军
△33.《核医学》第五版	主编 李少林	副主编 张永学
34.《预防医学》		主编 孙贵范
△35.《中医学》第五版		主编 郑守曾
△36.《计算机应用基础》第二版	主编 邹赛德	副主编 杨长兴
△37.《体育》第二版		主编 裴海泓

## 选修课教材

△38.《细胞生物学》	主编 凌诒萍
△39.《医学分子生物学》	主编 冯作化
△40.《医学遗传学》	主编 陈 竺

- △41. 《医学伦理学》
- △42. 《康复医学》第二版
- △43. 《医学文献检索》
- △44. 《卫生法》
- △45. 《医学导论》
- △46. 《全科医学概论》
- 47. 《医学统计学》

主编 丘祥兴  
主编 南登崑  
主编 方 平  
主编 赵同刚  
主编 文历阳  
主编 杨秉辉  
主编 余松林

注：画△者为与五、七年制共用教材

# 前 言

七年制临床医学专业教育是我国高等教育教学改革的一个重要项目。从1988年开始试办,至今已有十二年多了。现在,对于七年制临床医学专业教育的培养目标、要求,以及学位授予,都已经更加明确。随着教育教学改革的不断深入,对于七年制临床医学专业教育的教学内容和教学方法要求进一步提高、更新和规范化。为此,全国高等医药教材建设研究会经过认真讨论,决定组织编写七年制临床医学专业用的教材,确定了教材的主编人,并于2000年7月在北京召开了主编人会议,明确了教材的指导思想、编写原则和具体要求,确定了各本教材的编写人。

在接受编写任务后,《生理学》编写组立即举行了会议,着重讨论这本教材的编写原则和指导思想,特别是讨论了这本教材的特点。总的来说,针对七年制临床医学专业的培养目标和学生的特点,这本教材应该在学术内容上体现出“新、深、精”,在写作思路要求有启发性,在表达形式上要便于学生自学。和五年制临床医学专业生理学教材比较,本书注意了基础理论方面适当加深,将一些已经比较成熟的新知识也加进了教材。为了更好地启发学生思考,书中介绍了有些知识的获得和理论的确立过程;对于有些重要的实验方法和技术,也作了比较详细的说明,目的是希望学生不仅能知道某些知识和结论,而且知道这些知识和结论是怎样得来的,启发学生进行创造性的思维和工作。另外,本书增加了英语专业词汇的数量,并尝试用英语词汇来编辑索引,希望能有助于学生熟悉和掌握英语专业词汇。

参加编写本书的十名编者,都是有多年教学经验的中、青年教授。在接受编写任务后,大家都十分认真,一方面参阅了国内外较新的教材和参考书,另一方面又结合自己的教学经验,尽力争取在编写内容和表达形式上达到较高的水准。有的编者还在总结自己教学经验的基础上,自己动手绘制了一些插图,也是本书的一个特点。

目前,各学校在七年制临床医学专业教育的课程设置和教学内容等方面尚不统一。就以生理学课程的内容和教学时数来说,各校之间还有较大差别。因此本书只能给各校在七年制临床医学专业生理学教学中作参考。本书的内容及字数比五年制临床医学专业的生理学教材稍有增加,各校在使用中可以根据实际情况进行取舍。我诚挚地希望使用这本教材的老师和同学们能对本书提出批评指正以及改进的意见。

姚 泰

2001年3月

# 目 录

<b>第一章 绪论</b> .....	1
<b>第一节 生理学的研究对象</b> .....	1
一、生理学的研究对象 .....	1
二、生理学研究的不同水平 .....	1
<b>第二节 机体的内环境</b> .....	3
<b>第三节 生理功能的调节</b> .....	4
一、神经调节 .....	4
二、体液调节 .....	4
三、自身调节 .....	5
<b>第四节 体内的控制系统</b> .....	5
一、非自动控制系统 .....	5
二、反馈控制系统 .....	6
三、前馈控制 .....	7
<b>第二章 细胞的基本功能</b> .....	8
<b>第一节 细胞膜的结构和物质转运功能</b> .....	8
一、膜的化学组成和分子结构 .....	8
二、物质的跨膜转运 .....	11
<b>第二节 细胞的信号转导</b> .....	22
一、G 蛋白耦联受体介导的信号转导 .....	22
二、酶耦联受体介导的信号转导 .....	27
三、离子通道介导的信号转导 .....	30
<b>第三节 细胞的生物电现象</b> .....	30
一、细胞的静息电位及其产生机制 .....	31
二、动作电位的产生机制 .....	34
三、组织的兴奋和兴奋性 .....	46
<b>第四节 肌细胞的收缩</b> .....	49
一、横纹肌 .....	49
二、平滑肌 .....	62
<b>第三章 血液</b> .....	66
<b>第一节 概述</b> .....	66

一、血液与内环境稳态 .....	66
二、血液的组成及理化特性 .....	66
第二节 血细胞的生成 .....	69
一、血细胞生成部位的迁移 .....	69
二、造血微环境 .....	70
三、造血过程和造血干细胞 .....	70
第三节 红细胞的生理 .....	72
一、红细胞的形态和数量 .....	72
二、红细胞的生理特性和功能 .....	73
三、红细胞的生成及其调节 .....	75
四、红细胞的寿命与破坏 .....	78
第四节 白细胞的生理 .....	78
一、白细胞的分类和数量 .....	78
二、白细胞的生理特性和功能 .....	79
三、白细胞的生成及其调节 .....	80
四、白细胞的破坏 .....	81
第五节 血小板的生理 .....	81
一、血小板的形态、数量和功能 .....	81
二、血小板的生成及其调节 .....	82
三、血小板的寿命与破坏 .....	83
第六节 生理性止血 .....	83
一、血管内皮细胞的止血功能 .....	83
二、血小板的止血功能 .....	84
三、血液凝固与抗凝系统 .....	87
四、纤维蛋白溶解与抗纤溶 .....	92
第七节 血型与输血 .....	94
一、血型与红细胞凝集 .....	94
二、血型抗原和血型抗体 .....	94
三、红细胞血型 .....	95
四、血量和输血的原则 .....	99
<b>第四章 血液循环 .....</b>	<b>102</b>
<b>第一节 心脏的生物电活动 .....</b>	<b>102</b>
一、心肌细胞的跨膜电位 .....	103
二、心肌的电生理特性 .....	110
三、心脏生物电活动的检测 .....	118
<b>第二节 心脏的泵血功能 .....</b>	<b>121</b>
一、心肌收缩的特点 .....	121

二、心脏的泵血机制 .....	122
三、心脏泵血功能的评价 .....	126
四、影响心输出量的因素 .....	130
五、心音 .....	136
<b>第三节 血管生理</b> .....	136
一、各类管的结构和功能特点 .....	136
二、血流动力学 .....	138
三、动脉血压和动脉脉搏 .....	143
四、微循环 .....	148
五、组织液的生成及其影响因素 .....	151
六、淋巴液的生成和回流 .....	153
七、静脉血压与静脉回心血量 .....	154
<b>第四节 心血管活动的调节</b> .....	156
一、神经调节 .....	156
二、体液调节 .....	166
三、自身调节 .....	170
四、肌肉运动时心血管活动的调节 .....	171
<b>第五节 血量的调节</b> .....	172
一、神经和体液对血量的调节 .....	172
二、急性失血时的生理反应 .....	172
<b>第六节 器官循环</b> .....	173
一、冠脉循环 .....	173
二、肺循环 .....	175
三、脑循环 .....	177
<b>第五章 呼吸</b> .....	180
<b>第一节 肺通气</b> .....	180
一、肺通气的功能结构 .....	180
二、呼吸阻力 .....	184
三、肺容量与肺通气量 .....	194
<b>第二节 呼吸气体交换</b> .....	197
一、肺换气 .....	198
二、组织换气 .....	202
<b>第三节 呼吸气体在血液中的运输</b> .....	203
一、气体在血液中运输的形式 .....	203
二、氧的运输 .....	203
三、二氧化碳的运输 .....	208
<b>第四节 呼吸运动的调节</b> .....	209

一、节律性呼吸运动的起源 .....	210
二、呼吸的反射性调节 .....	211
三、异常呼吸 .....	215
<b>第六章 消化与吸收 .....</b>	<b>217</b>
<b>第一节 概述 .....</b>	<b>217</b>
一、消化道平滑肌的生理特性 .....	217
二、消化的神经调节 .....	219
三、消化腺的分泌功能 .....	222
四、消化道的内分泌功能 .....	222
<b>第二节 口腔内的消化 .....</b>	<b>224</b>
一、唾液及其生理作用 .....	225
二、咀嚼 .....	226
三、吞咽 .....	226
<b>第三节 胃内消化 .....</b>	<b>227</b>
一、胃液的分泌 .....	227
二、胃的运动 .....	234
<b>第四节 小肠内消化 .....</b>	<b>236</b>
一、胰液的分泌 .....	236
二、胆汁的分泌与排出 .....	240
三、小肠液的分泌 .....	242
四、小肠的运动 .....	243
<b>第五节 大肠内消化 .....</b>	<b>246</b>
一、大肠液及其作用 .....	246
二、大肠内细菌的活动 .....	246
三、大肠的运动和排便 .....	247
四、大肠活动的调节 .....	248
<b>第六节 吸收 .....</b>	<b>249</b>
一、吸收过程概述 .....	249
二、小肠的吸收 .....	249
<b>第七章 能量代谢和体温 .....</b>	<b>256</b>
<b>第一节 能量代谢 .....</b>	<b>256</b>
一、机体能量的来源和利用 .....	256
二、能量代谢的测定 .....	257
三、影响能量代谢的因素 .....	261
四、基础代谢 .....	263
<b>第二节 体温及其调节 .....</b>	<b>264</b>

一、人体的正常体温及其生理波动 .....	264
二、产热与散热 .....	266
三、体温调节 .....	271
<b>第八章 尿的生成和排出 .....</b>	<b>275</b>
<b>第一节 肾的功能解剖 .....</b>	<b>275</b>
一、肾单位 .....	275
二、集合管 .....	278
三、近球小体 .....	278
四、肾的血管分布 .....	279
五、肾的神经支配 .....	279
<b>第二节 肾脏功能的研究方法 .....</b>	<b>280</b>
一、肾清除率的测定 .....	280
二、微穿刺和微灌流技术 .....	283
三、细胞内微电极记录 .....	284
四、膜片钳 .....	284
五、分子生物学技术 .....	284
<b>第三节 肾小球的滤过功能 .....</b>	<b>284</b>
一、决定肾小球滤过的因素 .....	285
二、肾血流量和肾小球滤过率的自身调节 .....	287
三、肾血流量和肾小球滤过率的神经体液调节 .....	289
<b>第四节 肾小管和集合管的物质转运功能 .....</b>	<b>290</b>
一、肾小管和集合管中物质转运的方式 .....	291
二、肾小管和集合管中各种物质的转运 .....	293
<b>第五节 尿液的稀释和浓缩 .....</b>	<b>300</b>
一、髓祥对小管液中水和溶质的重吸收 .....	301
二、尿液的稀释 .....	301
三、尿液的浓缩 .....	301
<b>第六节 尿生成的调节 .....</b>	<b>304</b>
一、肾内自身调节 .....	304
二、神经调节 .....	305
三、体液调节 .....	307
<b>第七节 尿的排放 .....</b>	<b>312</b>
一、膀胱的充盈 .....	312
二、膀胱的排空 .....	312
<b>第九章 感觉器官的功能 .....</b>	<b>316</b>
<b>第一节 感受器和感觉器官的一般生理 .....</b>	<b>316</b>



一、感受器、感觉器官的定义和分类 .....	316
二、感受器的一般生理特性 .....	317
第二节 视觉器官 .....	320
一、眼的折光功能 .....	321
二、视网膜的感光功能 .....	325
三、视网膜的信息处理 .....	331
四、与视觉有关的其他现象 .....	333
第三节 听觉器官 .....	334
一、人耳的听阈和听域 .....	334
二、外耳和中耳的功能 .....	335
三、内耳的功能 .....	336
四、听神经动作电位 .....	339
第四节 前庭器官 .....	339
一、前庭器官的感受装置和适宜刺激 .....	339
二、前庭反应和眼震颤 .....	341
第五节 嗅觉和味觉感受器 .....	342
一、嗅觉感受器和嗅觉的一般性质 .....	342
二、味觉感受器和味觉的一般性质 .....	343
第六节 皮肤感受器 .....	344
<b>第十章 神经系统的功能</b> .....	<b>346</b>
<b>第一节 神经元与神经胶质细胞的一般功能</b> .....	<b>346</b>
一、神经元 .....	346
二、神经胶质细胞 .....	352
<b>第二节 突触和接头传递</b> .....	<b>353</b>
一、经典的突触传递 .....	354
二、电突触传递 .....	361
三、接头传递 .....	361
四、神经递质和受体 .....	362
<b>第三节 神经反射</b> .....	<b>376</b>
一、反射与反射弧 .....	376
二、中枢神经元的联系方式 .....	377
三、单突触反射和多突触反射 .....	378
四、局部回路神经元和局部神经元回路 .....	379
五、中枢兴奋传布的特征 .....	379
六、反射活动的一般特性 .....	381
<b>第四节 神经系统的感觉分析功能</b> .....	<b>382</b>
一、感觉传导通路 .....	382

二、大脑皮层的感觉代表区 .....	385
三、躯体感觉和内脏感觉 .....	389
四、特殊感觉的中枢分析 .....	393
<b>第五节 脑的电活动与觉醒、睡眠机制 .....</b>	<b>397</b>
一、皮层诱发电位 .....	397
二、脑电图 .....	398
三、觉醒与睡眠的产生机制 .....	400
<b>第六节 神经系统对姿势和运动的调节 .....</b>	<b>402</b>
一、运动调节的基本机制 .....	402
二、运动调节系统的功能 .....	406
三、姿势调节系统的功能 .....	409
四、基底神经节的功能 .....	413
五、小脑的功能 .....	415
<b>第七节 神经系统对内脏活动的调节 .....</b>	<b>418</b>
一、自主神经系统的功能 .....	418
二、内脏活动的中枢调节 .....	420
<b>第八节 本能行为和情绪的神经基础 .....</b>	<b>424</b>
一、与本能行为和情绪有关的神经解剖结构 .....	424
二、本能行为的神经基础 .....	425
三、情绪活动的神经基础 .....	427
四、激发行为的动机和成瘾 .....	429
<b>第九节 神经系统对内分泌和免疫的调节 .....</b>	<b>430</b>
一、神经系统对内分泌的调节 .....	430
二、神经系统对免疫的调节 .....	432
三、内分泌系统和免疫系统的相互影响 .....	435
<b>第十节 脑的高级功能 .....</b>	<b>435</b>
一、学习与记忆 .....	435
二、两侧大脑皮层功能的相关 .....	440
三、大脑皮层的语言中枢 .....	440
四、大脑皮层功能的一侧优势 .....	441
<b>第十一章 内分泌系统 .....</b>	<b>444</b>
<b>第一节 概述 .....</b>	<b>444</b>
一、激素的化学分类 .....	445
二、激素作用的特征 .....	447
三、激素信息的传递方式 .....	449
四、激素的作用机制 .....	450
五、激素分泌的调节 .....	454

第二节 下丘脑的内分泌功能	455
一、下丘脑的神经内分泌细胞	456
二、下丘脑-腺垂体系统	456
三、下丘脑-神经垂体系统	459
四、下丘脑激素分泌的调节	459
第三节 垂体的内分泌	460
一、腺垂体激素	460
二、神经垂体激素	466
第四节 甲状腺的内分泌	468
一、甲状腺激素的合成与代谢	469
二、甲状腺激素的生理作用	472
三、甲状腺功能的调节	475
第五节 甲状旁腺、甲状腺 C 细胞内分泌及维生素 D <sub>3</sub>	478
一、甲状旁腺的内分泌	478
二、甲状腺 C 细胞的内分泌	480
三、维生素 D <sub>3</sub>	480
第六节 胰腺的内分泌	482
一、胰岛素	482
二、胰高血糖素	485
三、生长抑素和胰多肽	486
第七节 肾上腺的内分泌	487
一、肾上腺皮质的内分泌	487
二、肾上腺髓质的内分泌	493
第八节 其他器官的内分泌功能和激素	494
一、松果腺的内分泌	494
二、胸腺的内分泌	495
三、前列腺素	495
四、心房钠尿肽	497
五、胃肠道激素	498
六、瘦素	498
<b>第十二章 生殖</b>	<b>500</b>
第一节 男性生殖	500
一、睾丸的功能	500
二、睾丸功能的调节	504
三、阴茎勃起和射精	506
第二节 女性生殖	507
一、卵巢的生卵功能	507

二、卵巢的内分泌功能 .....	512
三、子宫周期 .....	514
四、妊娠 .....	515
<b>索引</b> .....	<b>520</b>

# 第一章 绪 论

## 第一节 生理学的研究对象

### 一、生理学的研究对象

生理学(physiology)是生物科学(biological science)的一个分支,是研究生物机体的各种生命现象,特别是机体各组成部分的功能及实现其功能的内在机制的一门科学。生理学也可依其研究的具体对象而分为细胞生理学、动物生理学、植物生理学等分支;动物和人体生理学又可分为循环生理学、呼吸生理学、神经生理学等分支。本书作为临床医学专业的教材,主要讨论人体生理学(human physiology)的内容。人体生理学的任务是研究人体各个系统的器官和细胞的正常活动过程、它们的功能表现及其内部机制;还要研究人体内不同细胞、器官、系统之间的相互联系和相互作用,从而认识人体作为一个完整的机体,其各组成部分的功能活动是如何相互协调、相互制约,因而能在复杂的环境中维持正常的生命活动的。

从医学的角度来说,人体生理学又是一门基础医学科学(basic medical sciences)。人们必须在了解正常人体各种生命活动及其机制的基础上,才能理解在各种疾病情况下身体某个或某些部分发生的变化及其原因,器官的功能变化与形态变化之间的关系,一个器官的病变对别的器官的功能以至形态的影响,等等。对于医学生来说,学习生理学是以后学习病理解剖学、病理生理学、药理学,以及各门临床医学课程的必需而重要的基础。

### 二、生理学研究的不同水平

从研究方法和知识的获得来说,生理学是一门实验生物科学(experimental biology),也就是说,生理学的知识主要是通过实验(experimentation)获得的。生理学真正成为一门实验性科学是从17世纪开始的。在此之前,我国和其他国家都有一些经典医学著作对人体器官的生理功能进行了描述,但这些描述只是通过尸体解剖和动物的活体解剖对各种器官功能的推测或猜测。17世纪初,英国 William Harvey 首先在动物身上用活体解剖和科学实验的方法研究血液在心脏和血管中的流动,证明血液由心脏射入动脉,再由静脉回流入心,不断循环。1628年,Harvey的著作《心与血的运动》出版,是历史上第一本基于实验证据的生理学著作。

作为一门实验性科学,生理学的发展与其他自然科学的发展有着密切的联系,并且是相互促进的。生理学的发展又十分依赖于技术学的发展,每当一种新技术被应用于生理学研究,就会得到许多新的发现,人们对生命活动的知识就更加丰富,更加深入,生理学也就得到新的发展。

从传统的观念上说,构成身体的基本单位是**细胞**(cell);许多不同的细胞构成不同的**器官**(organ);行使某种生理功能(physiological function)的器官互相联系,构成不同的**器官系统**(organ system)。整个身体就是由各个器官系统互相联系、互相作用、互相协调而构成的一个复杂而统一的整体。因此,生理学研究就是在细胞、器官和系统,以及整体这样三个水平上进行的。

### (一) 细胞和分子水平的研究

体内每个器官的功能都是由构成该器官的各种细胞的特性决定的。例如,肌肉的收缩功能和腺体的分泌功能就是分别由肌细胞和腺细胞的生理学特性决定的。因此,研究一个器官的功能往往要在细胞的水平上进行。例如可以将某一种组织细胞从器官中分离出来,在一定的环境条件下对其功能进行观察。这种**离体实验**(*in vitro* experiment)的优点,是可以严格控制细胞的环境条件,并使实验条件简单化,便于分析有关因素对细胞功能的影响。但必须注意,离体实验的结果是在一定的条件下获得的,不能简单地把这类实验的结果直接用来推论或解释该种细胞在完整机体中的功能。在完整机体内,细胞所处的实际环境比在离体实验中复杂得多,因此必须考虑到细胞与环境中许多因素的相互作用,以及各种因素引起的细胞功能的改变。在细胞水平上进行的生理学研究属于**细胞生理学**(cell physiology)的范畴。

细胞的生理特性是由构成细胞的各个分子,特别是生物大分子的物理学和化学特性决定的。例如肌肉细胞发生收缩,是由于肌细胞内若干种特殊的蛋白质分子的排列方式在某些离子浓度改变和酶的作用下发生变化的结果(见第二章)。细胞的生理功能又取决于其特殊的基因表达,在不同的环境条件下,各种基因的表达水平也可发生改变,因此生理学的研究还要深入到分子的水平。近年来,随着**分子生物学**(molecular biology)的发展,生理学研究中已愈来愈多地应用分子生物学的理论和技术来分析和认识细胞的功能及其调节机制。

### (二) 器官和系统水平的研究

生理学中大量的知识是关于对各个器官和器官系统的功能,各种器官功能得以实现的机制,以及器官功能的调节的认识。迄今为止,生理学教材的内容都是按各个器官系统进行编排的,教材中占最大篇幅的也是关于器官和器官系统的知识。在器官水平上的研究,可以将一个器官从身体中分离出来,在离体条件下进行实验;也可以把器官保留在体内,进行**在体实验**(*in vivo* experiment)。一般须对实验条件严格控制,即在保持多数因素不变的情况下,改变某一个因素并观察该器官活动的改变,从而分析所观察的因素对该器官活动的影响。例如要研究钙离子对心脏收缩的影响,可以将动物的心脏从体内分离出来,在一定的离体实验制备条件下进行观察,实验中应保持实验环境许多条件的恒定,如心脏收缩时的负荷、心脏灌流液的温度、pH、含氧量、葡萄糖及各种离子成分的恒定等,然后改变灌流液中钙离子的含量,观察心脏收缩的改变。在器官和系统水平上的研究以及所得到的知识是十分重要的。对于一个医生来说,对各种疾病的认识,也是以对器官和系统的正常生理功能的知识为基础的。

### (三) 整体水平的研究

上述细胞、分子水平和器官、系统水平的研究,比较偏重于分析,即对某一基因、某一

细胞、某一器官或某一系统的功能的分析；而整体水平的研究则更偏重于综合。在整体情况下，体内各个器官、系统之间发生相互联系和相互影响，使各种功能相互协调，得到整合(integration)，故机体能以一个完整的整体在经常变化着的环境中维持正常的生命活动。对于人来说，人有复杂的情绪活动(emotional activity)和心理活动(psychological activity)，而情绪和心理活动又会对许多躯体活动(somatic activity)和内脏活动(visceral activity)发生影响，并引起相应的行为(behavior)。总之，整体水平的研究就是以完整的机体为对象，观察和分析在各种环境条件和机体生理条件下各个器官、系统的活动以及它们之间的相互联系、相互制约、相互协调而达到整合、统一的规律。例如要研究某种体育运动时人体心血管和呼吸功能的适应性改变，应考虑外界环境中和运动者自身的各种条件，如外界环境的气压、气温、湿度、风向和风速等因素，运动者的年龄、性别、体格、营养状况、体内各器官的功能状态，运动者的遗传特点、对该项运动经受训练的情况，以及运动者的心理活动特点、比赛的经验和比赛时的情绪等等。

对上述三个水平的研究及其特点的认识是很重要的。因为直到目前为止，多数研究是分析性的，综合性的研究相对较少。特别是近年来大量的研究愈来愈深入到细胞和分子的水平，而要把在细胞和分子水平的研究所得到的结论用来阐明完整机体的各种生命活动，甚至用来纠正各种异常活动或病理过程，还要做大量的多学科综合的研究，把三个不同水平的研究结果互相比较、互相联系，最后对整体的生理功能得到全面、完整的认识。从这一点来说，把细胞、分子水平的研究与整体水平的研究更好地结合起来，促使分子生物学、细胞生理学、器官生理学更加紧密地结合，发展整体的或整合生理学(integrative physiology)，是十分重要的。

## 第二节 机体的内环境

成人体内的液体约占体重的 60%，称为体液(body fluid)，其中 2/3(约占体重的 40%)分布在细胞内，称为细胞内液(intracellular fluid)；1/3(约占体重的 20%)分布在细胞外，称为细胞外液(extracellular fluid)。细胞外液中，约 1/4(约占体重的 5%)分布在心血管系统内，即血浆(plasma)；其余 3/4(约占体重的 15%)为分布在组织间隙中的组织液(interstitial fluid)和少量存在于一些体腔内的液体，如关节腔内的滑液，胸膜腔、腹膜腔、心包腔内的液体，以及眼内液、脑脊液等。人体的绝大多数细胞并不直接与外界环境相接触，它们直接接触的是细胞外液。因此细胞外液成为体内细胞直接接触的环境，在生理学中称之为内环境(internal environment)。

细胞内液和细胞外液的组成成分是有很大差别的。在本书的有关章节中将会讨论，细胞内液和细胞外液之间通过细胞膜发生物质交换。在生理学中一个十分重要的概念是，内环境的各种物理的和化学的因素是保持相对稳定的，称为内环境的稳态(homeostasis)。在高等动物中，内环境的稳态是细胞能维持正常生理功能的必要条件，也是整个机体能维持正常生命活动的必要条件。需要指出，内环境的稳态并不是说它是一成不变的；相反，由于细胞不断进行代谢活动，就不断与内环境之间发生物质交换，因此也就不断地扰乱或破坏内环境的稳态。另外，外环境中许多因素的改变也会扰乱内环境的稳态。而

体内各个器官、细胞的活动往往都是从某个方面来维持内环境的稳态。例如,细胞、组织的活动要消耗  $O_2$ , 产生  $CO_2$ , 故细胞从内环境中摄取  $O_2$ , 向内环境排出  $CO_2$ , 使内环境的稳态不断受到扰乱; 而机体的呼吸系统不断把内环境中多余的  $CO_2$  排出体外, 又从外环境中吸入  $O_2$ , 补充体内  $O_2$  的消耗, 从而能保持内环境中  $O_2$  和  $CO_2$  的稳态。又如细胞、组织的代谢不断消耗营养物质, 并产生代谢废物, 其结果是扰乱内环境的稳态; 而机体通过摄食、饮水、消化和吸收, 能补充各种营养物质和水, 又通过肾脏的活动将一些代谢废物随尿排出体外, 维持体内水和电解质、酸碱度的稳态。总之, 机体通过各个细胞、器官和系统的活动, 使内环境的各个组成成分保持相对稳定; 换句话说, 内环境稳态的保持, 是机体各个细胞、器官和系统的活动, 以及机体与环境相互作用的结果。当外界环境中某些因素的改变引起内环境的理化性质发生较大的改变时, 就会影响体内细胞、器官的正常活动和功能; 而机体则会发生一定的反应, 通过某些细胞和器官活动的改变, 使机体内环境的理化性质重新恢复正常。这种过程称为细胞或器官活动的调节(regulation)。在疾病时, 体内细胞和器官的正常活动受到损害, 导致内环境理化性质的改变。因此, 对内环境(即细胞外液)中各种成分的理化性质的检测, 是诊断疾病的重要手段之一。

### 第三节 生理功能的调节

机体对细胞、器官功能活动进行调节的方式主要有三种, 即神经调节(nervous regulation)、体液调节(humoral regulation)和自身调节(autoregulation)。

#### 一、神经调节

机体的许多生理功能是由神经系统的活动来调节的。神经调节的基本过程是反射(reflex)。反射活动的结构基础称为反射弧(reflex arc)。一般来说, 反射弧由五个基本部分组成, 即感受器(receptor)、传入神经纤维(afferent nerve fiber)、反射中枢(reflex center)、传出神经纤维(efferent nerve fiber)和效应器(effector)。各种不同的感受器能够分别感受外界环境或内环境中某种物理性因素或化学因素改变的信息, 并将这种信息转变为一定的神经信号, 通过传入神经纤维传至相应的神经反射中枢; 中枢对传入信号进行分析, 并作出一定的反应, 再通过传出神经纤维将反应的指令传达到效应器官, 改变效应器的活动。这个过程称为反射。例如当动脉血压因某种原因突然升高时, 位于主动脉弓和颈动脉窦的压力感受器可感受血压的变化, 并将这种信息以神经冲动的形式传到中枢神经系统, 中枢对传入信息进行分析后, 即发出指令, 通过传出神经活动改变心脏和血管的活动, 使血压回降到原来的水平。这一调节机制就是压力感受性反射, 在维持动脉血压的稳态中起重要的作用(见第四章)。机体各种细胞、器官的活动, 可以通过各种神经反射, 对内、外环境的变化发生恰当的应答, 故能适应外界环境的变化, 或维持机体内环境的稳态。这种调节过程就是神经调节。在本书的各章将具体叙述机体各种生理活动的神经调节机制。一般地说, 神经调节的过程比较迅速, 作用比较局限和精确。

#### 二、体液调节

体液调节是指机体的某些细胞能生成并分泌某些特殊的化学物质, 后者经由各种体



液途径到达全身组织细胞或某些特殊的组织细胞,通过作用于细胞上相应的受体(receptor),改变细胞的活动,从而实现其调节作用。体内有多种内分泌细胞(endocrine cell),能分泌各种激素(hormone);激素由血液运输至全身各处,调节细胞的活动。例如甲状腺分泌的甲状腺激素可促进各种细胞的代谢活动,促进机体的生长和发育;胰岛B细胞分泌的胰岛素能促进细胞的合成代谢,促进细胞对葡萄糖的摄取和利用,在维持血糖浓度的稳定中起重要的作用。有一些细胞释放的激素可不经血液运输,而是经由组织液扩散,对邻近细胞的活动起调节作用。这种调节是局部性的体液调节,称为旁分泌(paracrine)调节。此外,脑内有一些神经元能合成激素,激素随轴浆流至神经末梢,由末梢释放并进入血流。例如下丘脑视上核、室旁核的血管升压素神经元的轴突进入神经垂体,其末梢释放血管升压素进入血液。这种激素分泌方式称为神经分泌(neurosecretion)。相对神经调节而言,体液调节一般比较缓慢,作用比较弥散和持久。

### 三、自身调节

许多组织、细胞自身也能对周围环境变化发生相应的反应,使其功能活动得到适当的调整。由于这种反应是组织、细胞本身的生理特性决定的,并不依赖于外来的神经或体液因素的作用,所以称为自身调节。例如血管平滑肌在受到牵拉刺激时,会发生收缩反应,故当小动脉的灌注压力升高时,血管壁收到牵张,其血管平滑肌就发生收缩,使血管口径变小,因此通过该血管的血流量不致增加。这种自身调节机制对维持组织和器官血流量的相对稳定起一定的作用。

## 第四节 体内的控制系统

人们在研究生命现象时,也应用工程技术中控制论(cybernetics)的概念、原理和方法来分析和认识人体各种功能的调节。机体功能的调节过程和工程技术中的控制过程有许多共同的规律。从控制论的角度来看,体内存在着数以千计的各种控制系统,甚至在一个细胞内就有许多极其精细、复杂的控制系统,在细胞和分子的水平上对细胞的各种功能进行调节。

控制系统由控制部分和受控部分组成,按其工作方式和效果,控制系统可分为非自动控制、反馈控制和前馈控制三大类。

### 一、非自动控制系统

非自动控制系统(non-automatic control system)是一个开环系统(open loop system),即系统内受控部分的活动不会反过来影响控制部分的活动。这种控制方式是单向的,即仅由控制部分发出指令,控制受控部分的活动。所以这种控制方式对受控部分的活动不能起自动控制的作用。在人体生理功能的调节中,这种方式的控制系统是非常少见的。在有些情况下,体内的反馈机制受到抑制,使机体的反应表现为非自动控制的方式。例如在应激的情况下,前述的压力感受性反射被抑制,应激刺激引起交感神经系统高度兴奋,使血压升高、心率加快,而这些信息不能引起明显的神经反射调节活动,故应激反应时血

压和心率一直维持在很高的水平;在应激时,体液因素的反馈调节也受到抑制,强烈的应激性刺激使下丘脑和垂体对肾上腺皮质激素的敏感性降低,故血液中促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质激素维持在高于正常的水平(见第十一章)。

## 二、反馈控制系统

反馈控制系统(feedback control system)是一个闭环系统(closed loop system),即控制部分对受控部分发出指令,而受控部分则能将其活动的状况作为反馈信息送回至控制部分,使控制部分能根据反馈信息来改变或调整自己的活动;这一过程不断进行,就能对受控部分的活动进行自动控制(automatic control)。可见,在反馈控制系统中,控制部分和受控部分之间形成一个闭环联系。受控部分活动的信息一般是被一个监测装置检测,并由监测装置将反馈信息传送至控制部分,并对其活动发生影响。在不同的反馈控制系统中,反馈信息对控制部分的活动可发生不同的影响:如果反馈信息的作用是减低控制部分的活动,则这种反馈控制称为负反馈(negative feedback);如果反馈信息能加强控制部分的活动,则称为正反馈(positive feedback)。在正常人体内,存在着大量的负反馈控制系统,也有少量的正反馈控制系统。

### (一) 负反馈控制系统

在负反馈控制系统中,如果受控部分的活动由于某种原因而增加,使系统原来的平衡状态破坏,监测装置检测到这种改变,就将反馈信息传送至控制部分,抑制控制部分的活动,因此受控部分的活动也就减低,即向原先活动水平的方向恢复;反之,如果受控部分的活动减低,反馈信息对控制部分的抑制性影响减弱,结果是使控制部分的活动增强,因此受控部分活动也加强,向原先活动水平的方向恢复。可见,负反馈控制的作用是使系统的活动保持稳定。前面所说的内环境理化因素的稳态,就是依靠体内许多的负反馈控制系统的活动来维持的。举例来说,在正常生理情况下,动脉血压是保持在一定水平的,如果某种原因引起血管(受控部分)收缩,血压升高,动脉的压力感受器(监测装置)就会将检测到的这种信息(血压升高)反馈到心血管中枢(控制部分),使控制心脏和血管活动的有关神经元的活动发生改变,导致心脏(受控部分)的收缩活动减弱、减慢,小动脉(受控部分)舒张,于是血压回降至原先的水平(见第四章)。

在一个系统中,当受控部分的活动受到某种因素干扰而偏离原先设定的水平时,通过负反馈控制可以使其活动向原先设定水平的方向恢复,但并不一定能完全恢复到原先的水平。负反馈机制纠正偏差的能力,也就是使活动向原先设定水平恢复的程度,可以用反馈控制的增益(gain)来表示。如上面血压调控的例子,当正常的血压水平为100mmHg时,假如不存在负反馈控制,则某种外来干扰因素对心血管系统活动的影响可使血压升高至175mmHg;而由于有负反馈控制,同样的干扰因素使血压只升高至125mmHg。可见,这一负反馈控制使偏差从75mmHg减小至25mmHg,即纠正的幅度为-50mmHg(因为从175mmHg降至125mmHg,故用负号表示),但仍有25mmHg的偏差。负反馈的增益可用纠正偏差的幅度被实际偏差的幅度除所得的商来表示,在这个例子中,即 $-50 \div 25 = -2$ 。反馈增益的绝对值愈大,表示反馈控制纠正偏差的能力愈强。例如,体温的负反馈控制的增益为-33,表明体内保持体温稳态的负反馈控制的效应是很强的。

## (二) 正反馈控制系统

在正反馈的情况下,受控部分活动的反馈信息能加强控制部分的活动,又通过控制部分增强的传出信号,使受控部分的活动再加强,加强的受控部分活动再通过反馈,使控制部分的活动进一步增强,从而导致受控部分的活动更加加强,如此循环反复,整个系统处于再生状态(regeneration)。可见,正反馈的结果不是维持系统的平衡或稳态,而是破坏原先的平衡状态。例如在排尿过程中,排尿中枢的活动使膀胱收缩,将尿液排出体外,尿液排出时对尿道的刺激又通过感受装置传入中枢,进一步加强排尿中枢的活动,如此反复,直到膀胱内的尿液被完全排出为止(见第八章)。正常分娩也是与此相类似的正反馈机制。此外,血液凝固(见第三章)、神经细胞动作电位产生过程中细胞膜钠通道的开放和钠离子内流的再生效应(见第二章)等等,也都是正反馈的例子。如前所说,正常机体中有大量的负反馈机制,正反馈机制很少;而在病理情况下,则会出现许多正反馈,通常称之为恶性循环(vicious circle)。例如大量失血使器官血供减少,脑和心脏(及全身其他器官)的功能受损害,因此心脏活动更弱,心脏射出的血量更少,使脑和心脏等器官的功能更加减弱;这一循环如果不能被打断,最后就导致机体死亡。

## 三、前馈控制

体内对各种生理活动的调控,除了反馈控制机制外,还有前馈控制(feed-forward control)。例如在神经系统中就有许多前馈控制机制。与反馈控制相比,前馈控制更为快速。前馈控制的一种形式,就是在控制部分向受控部分发出活动指令的同时,又通过另一快捷通路向受控部分发出前馈信息,因此受控部分在接受来自控制部分的指令进行活动时,能及时得到前馈信息的调控,使活动更加准确。举例来说,要某肌肉完成一个动作,脑通过传出神经向肌肉发出进行收缩的指令,同时又通过前馈途径,使该肌肉的收缩受到制约,不致收缩过度,从而使整个动作能按原先在脑内设计的要求完成。在整个控制过程中,前馈控制常常与反馈控制互相联系和配合。如上述指令肌肉完成一定动作的例子,虽然脑发出前馈信息到达肌肉,但肌肉完成的动作与脑内预先设计动作的要求相比,仍有一些偏差;实际上,体内有感受装置将这一偏差的信息反馈到脑,脑可按照反馈信息来调整前馈信息,在下一次发出指令时,经过调整的前馈信息到达肌肉,使肌肉完成的动作更加接近预先设计的要求。这一过程多次反复进行,肌肉完成的动作就能愈来愈接近设计的要求。这种控制过程也称为适应性控制(adaptive control)。有些条件反射也可被认为是一种前馈控制,例如动物在看到食物时(食物尚未进入口中)就发生唾液分泌。这种食物性条件反射比非条件反射(食物进入口中引起的唾液分泌)发生得更快,故具有预先准备和适应环境的生理意义。

(姚 泰)

## 参 考 文 献

1. 姚泰主编. 生理学. 第五版. 第一章. 第1~6页. 北京:人民卫生出版社,2000
2. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, 9th edition, WB Saunders, Philadelphia, 1996

## 第二章 细胞的基本功能

**细胞**(cell)是构成人体最基本的功能单位。根据结构和功能,人体的细胞有二百余种,每种细胞都分布于特定的部位,执行特定的功能;但是对于所有细胞或某些细胞群体而言,许多基本的功能活动是共同的。本章介绍的就是这些具有共性的细胞基本功能,包括细胞膜的物质转运功能,细胞膜的生物电现象,细胞的信号转导功能和肌细胞的收缩功能。

### 第一节 细胞膜的结构和物质转运功能

机体的每个细胞都被**细胞膜**(cell membrane,也称质膜,plasma membrane)所包被,使**胞浆**(cytosol)与其外部环境相分隔。胞浆的化学成分与细胞外液显著不同,胞内 $K^+$ 和磷酸盐离子浓度大大高于细胞外液,而 $Na^+$ 、 $Cl^-$ 、 $Ca^{2+}$ 则明显低于细胞外液。这种差别是由于质膜对各种物质的选择性通透和主动转运形成的。胞浆内化学成分的相对独立和稳定对维持细胞内功能蛋白的活性和正常**新陈代谢**(metabolism)具有至关重要的作用。此外,胞浆内的**细胞器**(organelle),如**线粒体**(mitochondria)、**内质网**(endoplasmic reticulum)、**溶酶体**(lysosome)等也被与质膜相似的膜结构所包被,使各种细胞器内的物质构成不同于胞浆,这对细胞器保持正常的功能活动也是必需的。

#### 一、膜的化学组成和分子结构

细胞膜和细胞器膜主要由**脂质**(lipid)和**蛋白质**(protein)组成,此外还有极少量的糖类物质。以物质的重量计算,蛋白质与脂质在膜内的比例大约在4:1~1:4之间,取决于膜的功能活动水平。功能活跃的膜,蛋白质比例较高,如线粒体膜,蛋白质与脂质之比约为3:1;功能简单的膜,蛋白质比例较低,如神经纤维的髓鞘膜,两者之比约为1:4。

尽管目前还没有一种技术可直接观察各种化学成分在膜中的排列形式,但是Singer和Nicholson于1972年提出的膜的**液态镶嵌模型**(fluid mosaic model)一直得到多方面研究结果的支持,已被大家公认。根据这一模型,膜是以液态的脂质双分子层为基架,其间镶嵌着许多具有不同结构和功能的蛋白质(图2-1)。

##### (一) 脂质双分子层

膜的脂质主要由**磷脂**(phospholipid)和**胆固醇**(cholesterol)组成,其中磷脂占总量的70%以上,胆固醇不超过30%,此外还有少量的**鞘脂**(sphingolipid)。它们以脂质双层(lipid bilayer)的形式存在于细胞膜。

磷脂中含量最多的是**磷脂酰胆碱**,其次是**磷脂酰丝氨酸**和**磷脂酰乙醇胺**,含量最少的是**磷脂酰甘油**和**磷脂酰肌醇**。**磷脂酰肌醇**(phosphatidylinositol)的含量虽然很少,但它可

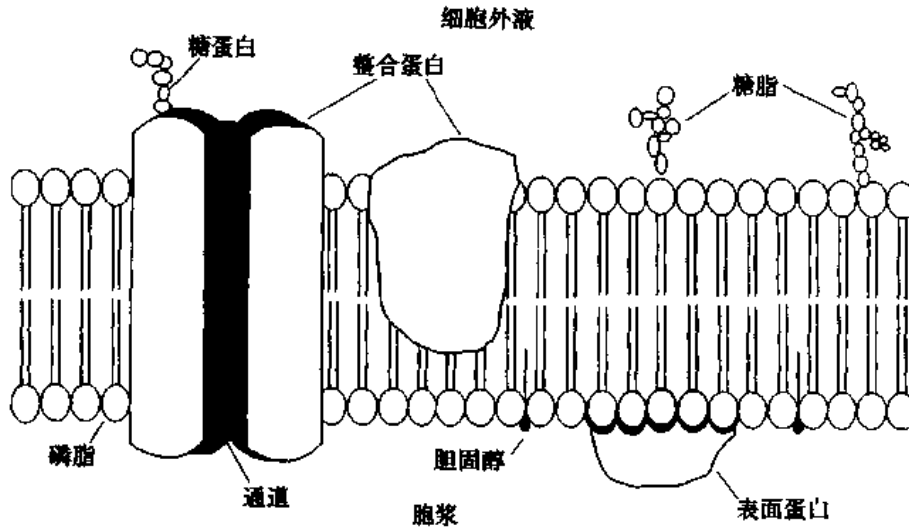


图 2-1 细胞膜液态镶嵌式模型

在磷脂酶 C 的作用下生成三磷酸肌醇 (inositol triphosphate,  $IP_3$ ) 和二酰甘油 (diacylglycerol, DG), 后两者都是重要的第二信使物质 (见后)。磷脂是一种双嗜性分子 (amphipathic molecule), 它的一端为磷酸和碱基形成的亲水性基团, 另一端为脂酰基链形成的非极性基团。在膜中, 磷脂的亲水性基团朝向膜外或膜内, 而脂酰基链则两两相对, 形成膜内部的疏水区。

膜脂质的熔点较低, 在体温条件下呈液态, 因而膜具有流动性 (fluidity)。但是脂质双层的流动性仅限于脂质分子作侧向运动, 形成一种二维流体, 分子在同一层内作“掉头”运动或作跨层运动的机会非常少。膜脂质的流动性使细胞能进行变形运动; 嵌入的膜蛋白也可在液态的脂质双层中移动。

胆固醇 (cholesterol) 是膜脂质的另一主要成分。它的类固醇核与膜磷脂的脂酰基链平行排列 (图 2-1), 在膜中具有“流度阻尼器” (fluidity buffer) 的功能。当遇到酒精、乙醚、麻醉剂等能使膜的流动性增大的制剂时, 胆固醇可使磷脂双层中脂酰基链区的流动性得以保持适度。但是, 胆固醇含量增高引起的膜流动性降低也会带来不利的影响。例如, 免疫细胞对抗原的反应能力依赖于膜蛋白在膜中的移动, 才能与抗原结合, 膜流动性的降低则会损害这种功能。

## (二) 细胞膜蛋白

细胞膜的主要功能都是通过膜蛋白来实现的。根据膜蛋白的功能, 可分为酶蛋白、转运蛋白、受体蛋白等。根据它们在膜上存在的形式, 可分为表面蛋白 (peripheral protein) 和整合蛋白 (integral protein) (图 2-1)。表面蛋白通过肽链中带电氨基酸与脂质的极性基团以静电引力相结合, 或以离子键与膜中的整合蛋白相结合, 附着于膜的内表面或外表面。例如红细胞膜内表面的骨架蛋白就是一种表面蛋白。

整合蛋白是以其肽链一次或及反复多次穿越脂质双层为特征的。由于脂质双层中存在脂酰基链构成的厚度约 3nm 的疏水区, 因而穿越质膜的肽链片段主要是以疏水性氨基酸形成的  $\alpha$  螺旋, 其长度为 20~30 个氨基酸; 这些肽段之间的亲水性肽段则构成胞外环

或胞内环,分别与细胞外液或细胞内液相接触。为了推测整合蛋白的这种二级结构,首先需要对其肽链氨基酸序列进行疏水性(hydrophathy)测定,疏水性峰跨越的20~30个氨基酸,可能是肽链中的穿膜片段(图2-2)。而亲水片段是位于细胞外(胞外环)还是细胞内(胞内环)的推断,还需要结合其它研究方法来确定。例如,将针对某一亲水序列的抗体进行标记,观察它与相应肽段结合后在膜上的位置(膜内或膜外)。图2-2就是Na<sup>+</sup>通道α亚单位的疏水性图(hydrophathy plot)和主要由它推测的通道蛋白的二级结构。与物质跨膜转运功能有关的功能蛋白,如载体(carrier)、通道(channel)、离子泵(ion pump)等,都属于整合蛋白。

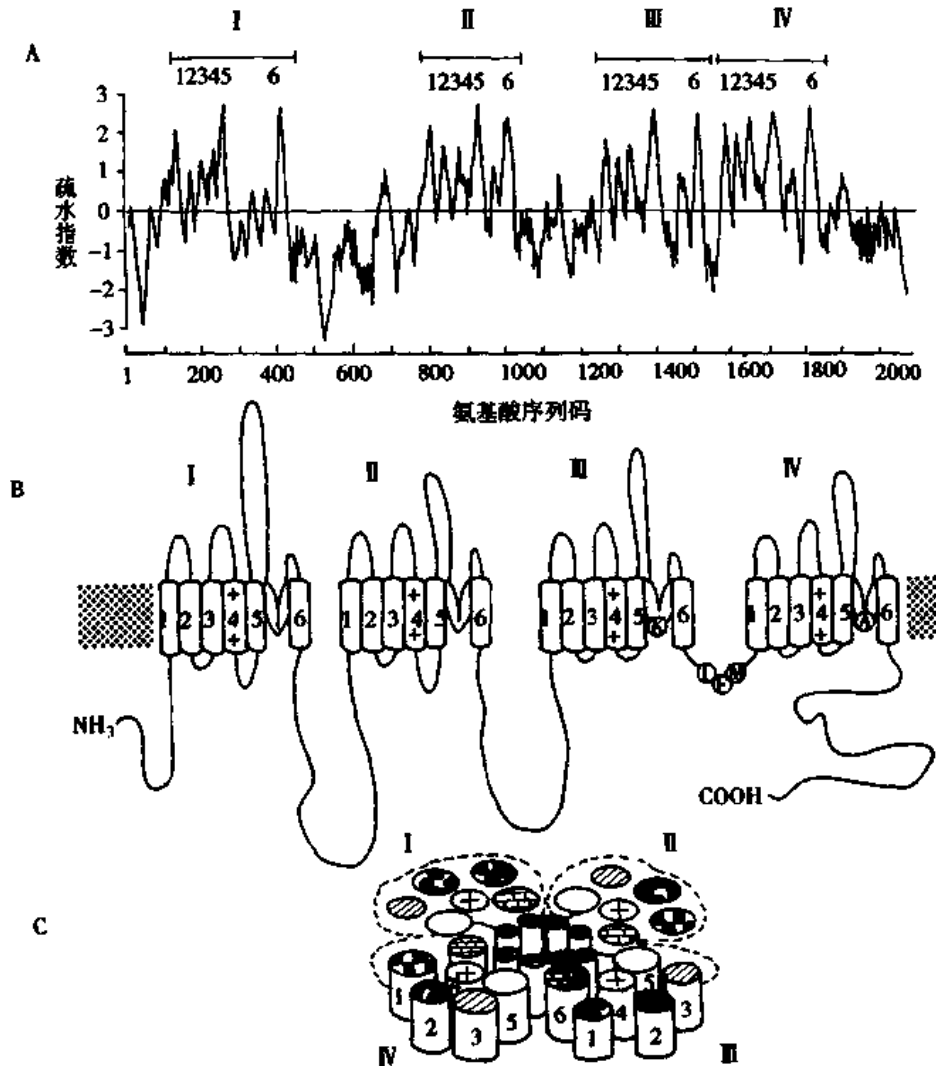


图2-2 Na<sup>+</sup>通道α亚单位的疏水性图及推衍的分子结构示意图

A: Na<sup>+</sup>通道初级结构的疏水性图,上面的数字及横线代表4个同源结构域及每个结构域内6个疏水性峰在氨基酸序列中的位置。B:推衍的Na<sup>+</sup>通道α亚单位的二级结构,圆圈中的字母是氨基酸的一字符号。C:由4个结构域形成孔道的模型

### (三) 细胞膜糖类

质膜中糖类的含量在2%~10%,主要是一些寡糖和多糖链以共价键的形式与膜蛋

白或膜脂质结合,生成糖蛋白(glycoprotein)或糖脂(glycolipid)。结合于糖蛋白或糖脂上的糖链仅存在于细胞膜的外侧,这种不对称的分布,也成为推断结合蛋白肽链穿膜方式的依据之一(肽链中的糖基化位点应位于胞外)。

## 二、物质的跨膜转运

对细胞内液(intracellular fluid)和细胞外液(extracellular fluid)中绝大多数极性分子来讲,质膜是一个高度不通透的屏障。这是细胞内液成分迥然不同于细胞外液并保持相对稳定的基础。但是,细胞在新陈代谢过程中需要不断选择性地摄入和排出多种多样的物质,这些物质跨膜转运的途径大体是:脂溶性小分子物质可通过物理扩散透过质膜;水溶性小分子物质需要借助于一系列相关膜蛋白的介导来完成转运;大分子物质或物质颗粒则通过细胞膜的整装转运进出细胞。

### (一) 单纯扩散

单纯扩散(simple diffusion)是一种简单的物理扩散,没有生物学转运机制参与。扩散的方向和速度取决于物质在膜两侧的浓度差和膜对该物质的通透性,扩散的最终结果是该物质在膜两侧的浓度差消失。

以脂质双层为基架的细胞膜,对各种物质的通透性取决于它们的脂溶性、分子大小和带电状况。一般来说,脂溶性高(疏水性或非极性程度高)而分子量小的物质容易穿越脂质双层。例如, $O_2$ 、 $N_2$ 、 $CO_2$ 、乙醇、尿素等都属于这类物质,它们都是以单纯扩散的方式进行跨膜转运的。而分子较大的极性物质,如葡萄糖(分子量 180),则很难以扩散方式通过细胞膜。相比之下,细胞膜对各种带电离子都是高度不通透的。这些很难以单纯扩散穿越质膜的物质,通常需要膜蛋白的介导来完成跨膜转运(见下文)。

水分子虽然是极性分子,但它的分子极小,又不带电荷,所以膜对它仍是高度通透的。水分子除了以单纯扩散透过细胞膜之外,还可通过水通道(water channel)即水孔蛋白(aquaporin)跨膜转运(见下文及第八章)。

### (二) 膜蛋白介导的跨膜转运

带电离子和分子量稍大的水溶性分子,其跨膜转运需要膜蛋白的介导来完成。根据转运方式的不同,介导物质转运的膜蛋白可分为通道、载体、离子泵和转运体(transporter)等。根据转运的特点,又可分为被动转运(passive transport)和主动转运(active transport)。

1. 经载体的易化扩散 许多重要的营养物质,如葡萄糖、氨基酸等,依据它们在油和水中的相对溶解度、分子大小、带电状况等物理特性,是很难通过细胞膜的,但实际上,它们跨膜转运的速率比预期的要快得多。与此同时,转运速率与膜两侧浓度差的关系表现为一条后部形成平台的曲线(图 2-3)。这种跨膜转运称为经载体的易化扩散(facilitated diffusion via carrier)。介导这一过程的膜蛋白称为载体蛋白或载体(carrier)。载体都是一些贯穿脂质双层的整合蛋白,它们如何进行溶质跨膜转运的细节,至今仍不完全清楚。一般认为,它们与溶质的结合位点随构象的改变而交替暴露于膜的两侧,当它在溶质浓度较高的一侧与溶质结合后,即发生构象改变,并在溶质浓度较低的一侧解离出溶质(图 2-5A)。这种跨膜转运的特征是:①转运的方向始终是顺浓度梯度的,转运速度

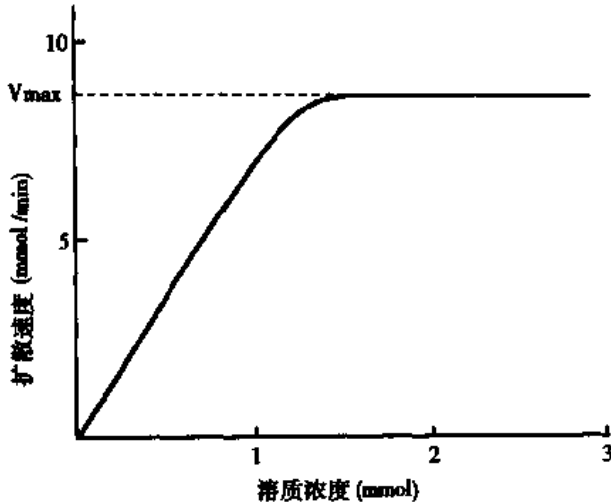


图 2-3 经载体易化扩散的溶质浓度与溶质跨膜扩散速率的关系曲线  
曲线的平台部分表示溶质扩散的最大速率( $V_{max}$ )

比由溶质物理特性所预期的要快得多；②由于膜上载体和载体结合位点的数目都是有限的，因此，转运速率随膜两侧溶质浓度差的变化会出现饱和现象 (saturation) (图 2-3)；③载体结合位点与溶质的结合具有化学结构上的特异性 (chemical specificity)；④化学结构相似的溶质经同一载体转运时会出现竞争性抑制 (competitive inhibition)。

葡萄糖是组织细胞的能源物质，它跨膜进入细胞的过程是典型的经载体的易化扩散。中介这一过程的膜蛋白是右旋葡萄糖载体 (D-glucose carrier)，或称葡萄糖转运体 (glucose trans-

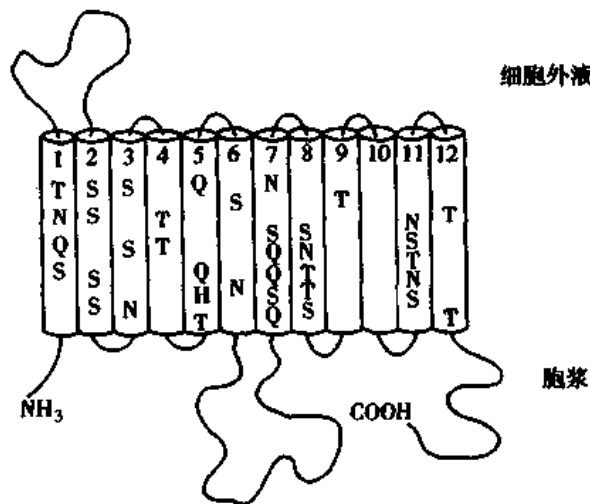


图 2-4 GLUT1 分子二级结构模型  
数字代表 12 个跨膜  $\alpha$  螺旋的序号；竖排的字母是氨基酸的一字符号，H：组氨酸，N：天冬酰胺，Q：谷氨酰胺，S：丝氨酸，T：苏氨酸

porter)。根据分子克隆的研究，该蛋白质至少有 5 个亚型，即 GLUT1~5，它们各自分布于不同的组织，并具有不同的功能特性。目前，人们正在利用基因突变、体外重组和表达等分子生物学技术来研究分子结构与功能的关系，以阐明载体转运的机制。在这方面，GLUT1 是研究最为深入的一个，它分布于红细胞、脑、肾等组织器官，其肽链由 492 个氨基酸组成。根据疏水性测定分析，其肽链具有 12 个跨膜  $\alpha$  螺旋(图 2-4)，其中 1、2、3、5、7、8 和 11 跨膜段中含有少数丝氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺等亲水性残基，形成双嗜性螺旋 (amphipathic helix)。这些亲水性残基主要位于  $\alpha$  跨膜螺旋的同一侧，因此有人推测，这些双嗜性螺旋以其亲水性残基的侧面共同构成可供葡萄糖分子转移的水相孔道 (aqueous pathway)，并推算出形成这种孔道至少需要其中的 5 个双嗜性螺旋；也有人认为



$\alpha$ 螺旋中亲水性残基的侧链可与葡萄糖分子中的羟基形成氢键,成为葡萄糖的结合位点,并在转运过程中通过构象变化,交替朝向膜外和膜内。无论哪种转运模式,都认为这些双嗜性螺旋是葡萄糖跨膜转运的关键结构。

2. 经通道的易化扩散 溶液中的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$  等带电离子,借助于通道蛋白的介导,顺浓度梯度或电位梯度的跨膜扩散,称为经通道的易化扩散(facilitated diffusion through ion channel)。中介这一过程的膜蛋白称为离子通道(ion channel),是一类贯穿脂质双层的、中央带有亲水性孔道的膜蛋白。当孔道开放时,离子可经孔道跨膜流动而无需与脂质双层相接触(图 2-5B),从而使通透性很低的带电离子能以极快的速度跨越质膜。据测定,经通道易化扩散的跨膜转运速率可达每秒  $10^8$  个离子,远大于每秒  $10^3 \sim 10^5$  个离子或分子的载体转运速率。

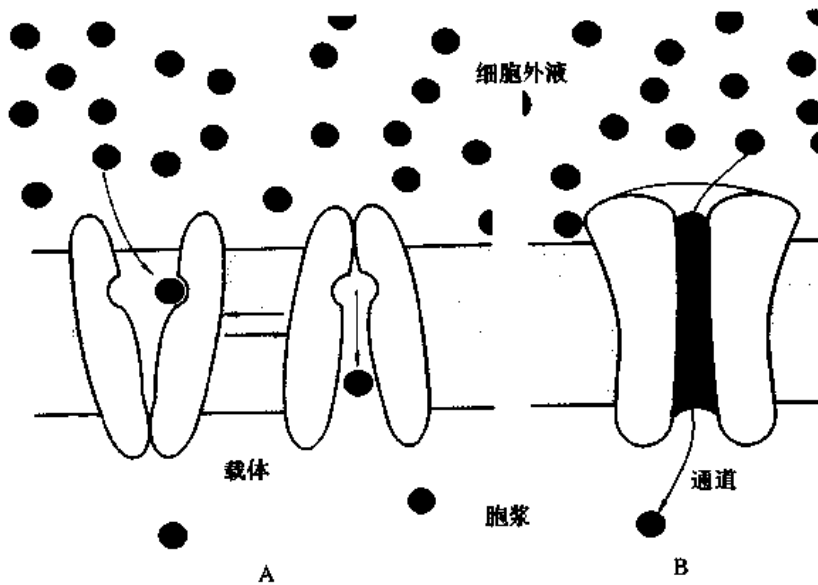


图 2-5 小分子物质经通道和载体跨膜转运示意图

离子通道的活动还表现出明显的离子选择性(ionic selectivity)。每种通道都对一种或几种离子有较高的通透能力,对其它离子则不易或不能通过,这称为离子选择性。根据离子选择性,通道可分为  $\text{Na}^+$  通道、 $\text{K}^+$  通道、 $\text{Ca}^{2+}$  通道、 $\text{Cl}^-$  通道、阳离子通道等。例如,  $\text{K}^+$  通道对  $\text{K}^+$  和  $\text{Na}^+$  的通透性之比约为 100:1;乙酰胆碱门控阳离子通道对小的阳离子,如  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  都高度通透,但不能通透  $\text{Cl}^-$ 。决定离子选择性的因素主要是孔道的口径、孔道内壁的化学结构和带电状况等。通道内还具有一个或两个“闸门”(gate)样的结构,由它来控制通道的开放和关闭,这一过程也称为门控(gating)。根据通道的门控机制,离子通道又可分为电压门控通道(voltage-gated ion channel)、化学门控通道(chemically-gated ion channel)、机械门控通道(mechanically-gated ion channel)等。离子选择性和门控特性是离子通道的两个重要的特性,为了解这些特性的发生机制,需要从分子水平上阐明通道蛋白的结构与功能之间的关系。目前,利用分子生物学和电生理学技术的研究工作正在深入开展,特别是对电压门控通道和化学门控通道的研究,已取得了许多明确的结果。

(1)电压门控  $\text{Na}^+$  通道:通道的开、闭受膜两侧电位差控制的离子通道,称为电压门

**控通道**(voltage-gated ion channel)。电压门控的  $\text{Na}^+$  通道、 $\text{Ca}^{2+}$  通道和  $\text{K}^+$  通道,都具有相似的结构和结构-功能关系模式,属于同一基因家族。现以  $\text{Na}^+$  通道为例子以说明。在大多数组织,电压门控  $\text{Na}^+$  通道由  $\alpha$ 、 $\beta_1$  和  $\beta_2$  三个亚单位组成,其中  $\alpha$  亚单位是形成孔道的单位。第一个被纯化和克隆的  $\text{Na}^+$  通道  $\alpha$  亚单位来自电鳗的电器官,它由 1820 个氨基酸组成。如图 2-2 所示,整条肽链分为 4 个氨基酸序列十分相似的结构域(同源结构域),即结构域 I~IV。四个结构域形成正方形排列,其中心构成跨膜孔道。每个结构域含有 6 个跨膜  $\alpha$  螺旋,即 S1~S6,其中 S5 与 S6 之间的胞外环向内折叠构成孔道内壁,决定通道的离子选择性。例如,利用基因突变技术将  $\text{Na}^+$  通道孔道内第 1422 位的赖氨酸和第 1714 位的丙氨酸用谷氨酸替代,则通道的离子选择性就由  $\text{Na}^+$  改变为  $\text{Ca}^{2+}$ 。每个结构域的 S4 都含有一定量带正电的精氨酸和赖氨酸,这个带正电的跨膜段被认为是通道的电压传感器(voltage-sensor),膜电位改变时,它可在电场作用下发生移动,导致通道构象的改变,使通道激活(activation)(图 2-6)。

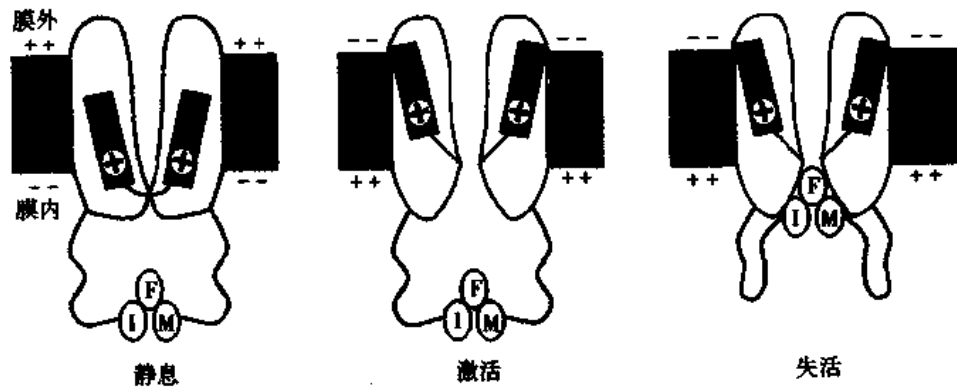


图 2-6  $\text{Na}^+$  通道激活和失活示意图  
字母为氨基酸的一字符号, F: 苯丙氨酸, I: 异亮氨酸, M: 甲硫氨酸

利用免疫抗体和基因突变技术还证明,位于结构域 III 和 IV 之间细胞内环上第 1489 位的苯丙氨酸和它两侧的异亮氨酸与甲硫氨酸,是引起  $\text{Na}^+$  通道失活(inactivation)的关键结构(图 2-2,图 2-6)。膜去极化时,它们向孔道内口移动,并堵塞通道;将这 3 个氨基酸全部用谷氨酰胺替代, $\text{Na}^+$  通道便不能失活。

(2)  $\text{N}_2$  型乙酰胆碱受体阳离子通道:由某些化学物质控制其开、闭的通道称为**化学门控通道**(chemically-gated ion channel)。它们通常是被神经递质或第二信使物质激活,因而也称为**配体门控通道**(ligand-gated ion channel);而离子通道本身也常被称作**受体**(receptor)。由神经递质**乙酰胆碱**(acetylcholine, ACh)激活的  $\text{N}_2$  型 ACh 受体阳离子通道( $\text{N}_2$ -ACh receptor cation channel)就是一个典型的化学门控通道。它是第一个被纯化和克隆的离子通道,取材于电鳗的电器官。该离子通道由 5 个亚单位组成,即两个  $\alpha$  亚单位和各一个  $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  亚单位形成  $\alpha_2\beta\gamma\delta$  五聚体。每个亚单位的基因均已被克隆和进行 DNA 序列分析。从推测的氨基酸序列来看,各亚单位之间是高度同源的,每个亚单位有 4 个跨膜  $\alpha$  螺旋,即 M1~4(图 2-7A)。其中 M2 跨膜段中除了疏水性氨基酸外,还间断出现少量的

丝氨酸和苏氨酸,它们排列在 $\alpha$ 螺旋的一侧,因而认为,整个孔道的内壁由五个亚单位的M2构成(图2-7C),每个M2螺旋亲水性氨基酸的一侧,共同构成孔道的内壁。据测定,孔道的口径约为0.65 nm,因而小的阳离子,如 $K^+$ (水合 $K^+$ 离子的直径为0.396 nm)和 $Na^+$ (水合 $Na^+$ 离子的直径为0.512nm)都可通过通道。阴离子之所以不能通过,是因为在每个M2 $\alpha$ 螺旋的两端(相当于孔道的外口和内口)有许多带负电的谷氨酸和门冬氨酸。每个亚单位的N端和C端都朝向膜外,其中每个 $\alpha$ 亚单位N端的细胞外部分各有一个ACh结合位点,当两个ACh分子与 $\alpha$ 亚单位结合后,便引起通道蛋白的构象变化和通道开放。X线衍射和电镜图像分析的研究也初步了解了该通道的三维结构。每个亚单位都贯穿细胞膜并伸出膜的两侧,它们围绕垂直于膜的轴线对称排列,中心轴线即孔道所在的位置(图2-7B)。

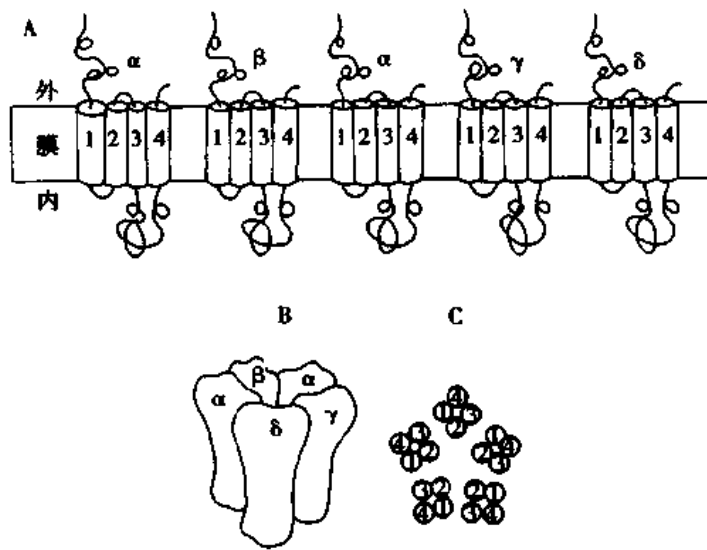


图2-7  $N_2$ 型乙酰胆碱受体阳离子通道的分子结构示意图  
A:5个亚单位二级结构的示意图;B:5个亚单位共同形成通道的三维结构示意图;C:各亚单位所含 $\alpha$ 螺旋在通道结构中的位置

(3)水通道:水分子除了以单纯扩散的方式通过膜以外,也可经水通道(water channel)跨膜流动。人们一直猜测细胞膜中有水通道的存在,但直到1992年才完成了它的分子克隆和功能鉴定。目前至少已经鉴定出10种水孔蛋白(aquaporin, AQP),即AQP0~9。其中AQP1是最早被克隆和功能鉴定的一个水通道,它是一个四聚体蛋白,但每个单体都是一个独立的通道。每个亚单位有6个跨膜 $\alpha$ 螺旋(图2-8A),即M1~6,分为前、后两部分,前半部分由M1~M3构成,后半部分为M4~M6,两部分的氨基酸序列相似,但在膜中的朝向相反。在M2与M3之间的胞内环和M5与M6之间的胞外环上都有一个由天冬酰胺(N)、脯氨酸(P)、丙氨酸(A)构成的NPA基序(NPA motif),如果使这一基序中的氨基酸发生突变,可显著改变通道对水的通透性,表明这两个NPA基序是形成孔道的关键结构,而它们所在的胞内环和胞外环分别从胞浆侧和膜外侧向膜内凹入,形成孔道内壁(图2-8B)。

每种水通道都有不同的组织分布和功能特性。例如AQP1主要分布在红细胞和肾小

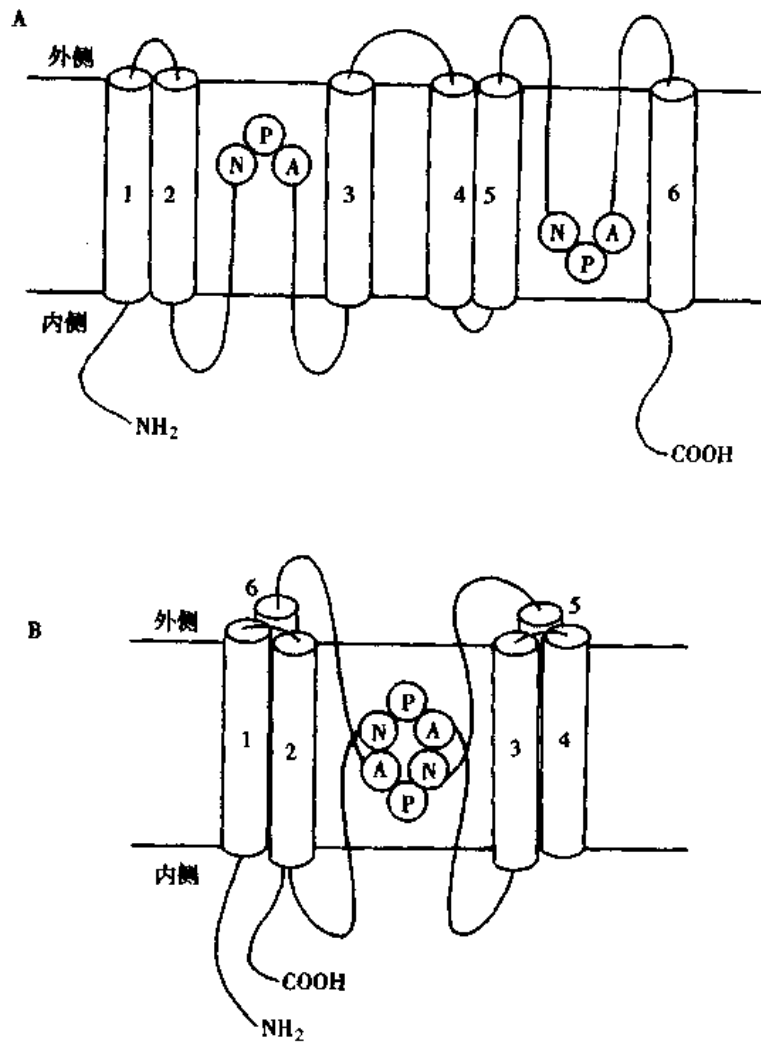


图 2-8 AQP1 分子亚单位的二级结构  
圆圈内的字母是氨基酸的一字符号, A: 丙氨酸, N: 天冬酰胺, P: 脯氨酸

管; AQP2 分布于集合管; AQP0 分布于眼的晶状体等等。

了解离子通道功能活动与分子结构的关系, 不仅有助于阐明离子本身跨膜转运的机制, 而且可以从更深层次上来认识生物电现象和信息转导过程, 揭示离子通道病的发病机制。因此, 这方面的研究已成为当前细胞生理学的一个热点。

3. 主动转运 主动转运(active transport)也称原发性主动转运(primary active transport), 是指细胞直接利用代谢产生的能量将物质逆浓度梯度或电位梯度跨膜转运的过程。介导这一过程的膜蛋白称为离子泵(ion pump)。离子泵可将细胞内的 ATP 水解为 ADP, 并利用高能磷酸键贮存的能量完成离子的跨膜转运。由于离子泵具有水解 ATP 的能力, 所以也把它称作 ATP 酶(ATP ase)。

(1) 钠-钾泵: 在哺乳动物细胞膜上普遍存在的离子泵就是钠-钾泵(sodium-potassium pump), 简称钠泵(sodium pump)。由于钠泵的活动, 使细胞内  $K^+$  的浓度为细胞外液中的 30 倍, 而细胞外液中  $Na^+$  的浓度为胞浆中的 12 倍。钠泵也称  $Na^+ \cdot K^+ \cdot ATP$  酶( $Na^+ \cdot K^+ \cdot ATPase$ ), 当细胞内  $Na^+$  浓度升高或细胞外  $K^+$  浓度升高时, 都可激活钠泵。ATP 分

解产生的能量,用于将胞内的  $\text{Na}^+$  移至胞外和将胞外的  $\text{K}^+$  移入胞内的逆浓度梯度转运,从而维持膜内、外  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  的浓度差。钠泵每分解 1 分子 ATP,可将 3 个  $\text{Na}^+$  离子移出胞外和 2 个  $\text{K}^+$  离子移入胞内(图 2-9),转运过程是通过磷酸化和去磷酸化的反应完成的。

一般认为,钠泵在转运过程中存在两种分子构象,即  $E_1$  和  $E_2$ 。 $E_1$  在胞浆侧有阳离子结合位点,且对  $\text{Na}^+$  有高度亲和力,可结合 3 个  $\text{Na}^+$ 。 $E_1$  与  $\text{Na}^+$  的结合促使它结合及分解 ATP,并导致自身的磷酸化。 $E_1$  磷酸化后构象发生改变,转变为构象  $E_2$ 。 $E_2$  的  $\text{Na}^+$  结合位点暴露于膜外表面,同时对  $\text{Na}^+$  的亲和力下降,而对  $\text{K}^+$  的亲和力提高,于是 3 个  $\text{Na}^+$  解离到胞外,同时又结合 2 个胞外的  $\text{K}^+$ 。 $E_2$  与  $\text{K}^+$  的结合可激发酶的去磷酸化反应,并发生构象变化,转变为  $E_1$ ,于是阳离子结合位点又暴露于胞浆侧并解离出  $\text{K}^+$ (图 2-9)。

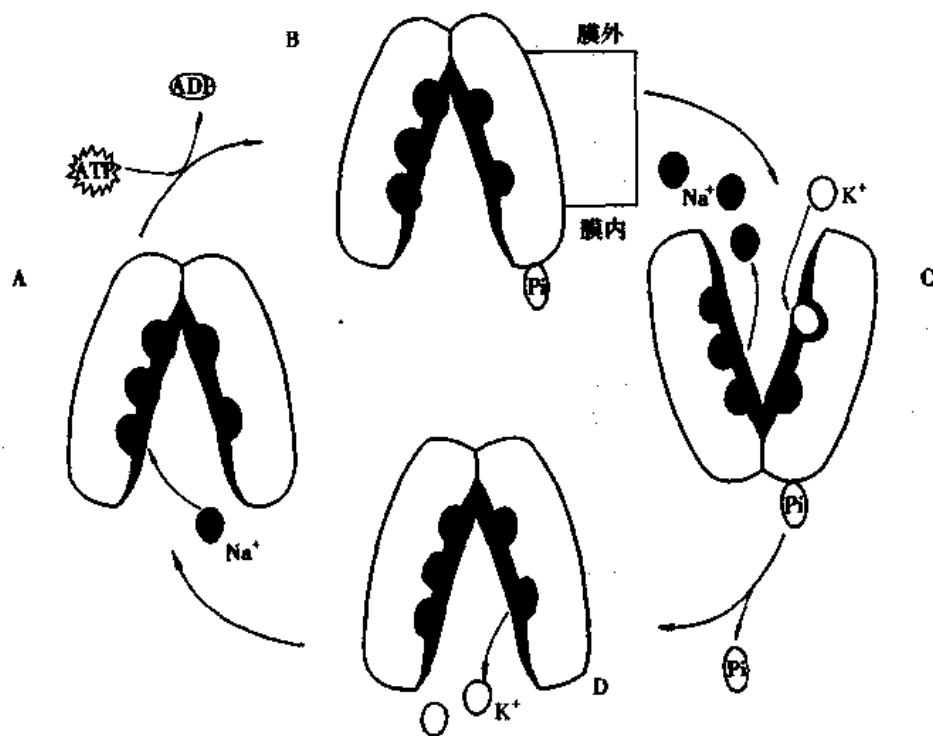


图 2-9 钠-钾泵分子两种构象的相互转换及  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  跨膜转运示意图

钠泵分子由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚单位构成,水解 ATP 的部位和与阳离子结合的部位都在  $\alpha$  亚单位。 $\alpha$  亚单位由 1022 个氨基酸构成,可能是一个 10 次穿膜的肽链(图 2-10),可分为 3 段:N 端 1/3 有 4 个跨膜段,即 H1~H4;C 端 1/3 有 6 个跨膜段,即 H5~H10;中间 1/3 没有足够长度的能跨越脂质双层的疏水段,而是在胞浆侧形成一个球形结构域。利用基因突变和化学修饰等方法已对分子的结构和功能的关系进行了大量研究,证实结合及水解 ATP 的部位和磷酸化位点都位于胞浆侧的球形结构域; $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  的结合转运位点可能位于 H5 和 H6 跨膜  $\alpha$  螺旋内;它的特异性阻断剂哇巴因(ouabain)的结合部位位于 H1~H2 之间的胞外环(图 2-10)。

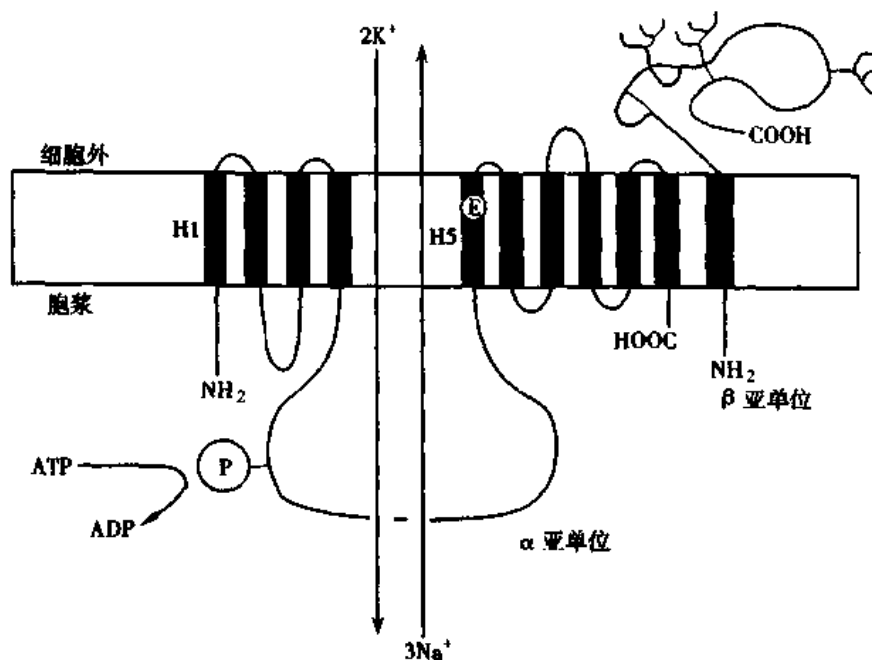


图 2-10 钠-钾泵分子二级结构示意图  
 位于 H5 的字母 E 代表 779 位的谷氨酸, 在离子转运中具有关键作用

钠泵(sodium pump)的活动具有重要的生理意义。①钠泵活动造成的细胞内高  $K^+$ , 是胞浆内许多代谢反应所必需的。例如,核糖体合成蛋白质就需要高  $K^+$  的环境。②安静状态下,尽管细胞膜对  $Na^+$  的通透性远小于对  $K^+$  的通透性,但由于膜对细胞外  $Cl^-$  的通透性很高,于是发生  $Na^+$  和  $Cl^-$  不断地向细胞内漏入。与此相反,膜对细胞内  $K^+$  的通透性虽然很高,但对胞浆内的有机负离子(胞浆内主要的负离子)几乎不能通透,因此,由于胞浆负离子静电引力的牵制,向外漏出  $K^+$  的数量相对较少。钠泵的一个重要作用就是不断将漏入的  $Na^+$  转运出胞外,以维持胞浆渗透压和细胞容积的相对稳定。钠泵被抑制后,由于  $Na^+$  以及相伴随的  $Cl^-$  内流,会使胞浆渗透压升高,细胞肿胀。③细胞内代谢产生的  $H^+$  通过  $Na^+ - H^+$  交换机制排出膜外,钠泵活动形成的膜内、外  $Na^+$  浓度差,是维持  $Na^+ - H^+$  交换的动力。因此,钠泵的活动对维持细胞内 pH 的稳定也具有重要的意义。④钠泵活动造成的膜内外  $Na^+$  和  $K^+$  的浓度差,是细胞生物电活动的前提条件(见本章第三节)。⑤钠泵每分解 1 分子 ATP,可排出 3 个  $Na^+$ ,转入 2 个  $K^+$ ,因而它的活动是生电性的,可使膜超极化,并在一定程度上影响静息电位的数值(见本章第三节)。⑥ $Na^+$  在膜两侧的浓度差也是其他物质继发性主动转运的动力(见下文)。

(2)钙泵:钙泵(calcium pump)也称  $Ca^{2+}$ -ATP 酶( $Ca^{2+}$ -ATPase)是广泛分布于细胞膜、肌浆网或内质网上的 ATP 酶。细胞膜  $Ca^{2+}$ -ATP 酶(plasma membrane  $Ca^{2+}$ -ATPase)和肌浆网  $Ca^{2+}$ -ATP 酶(sarcoplasmic reticular  $Ca^{2+}$ -ATPase)(见第四节)在转运特性、分子结构和功能调节方面有一定差异。细胞膜钙泵每分解 1 分子 ATP 可将 1 个  $Ca^{2+}$  由胞浆转运至胞外,转运机制与钠泵相似,即通过磷酸化和去磷酸化反应引起酶蛋白构象间的相互转换来完成  $Ca^{2+}$  的转运。

$\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶分子由一条肽链构成,根据疏水性测定和分析,它有 10 个跨膜  $\alpha$  螺旋,其 N 端和 C 端都位于胞浆。酶分子的 ATP 结合位点、磷酸化位点和  $\text{Ca}^{2+}$  结合位点都位于胞浆侧。此外,位于胞浆的 C 端对细胞膜  $\text{Ca}^{2+}$  泵活动的调节至关重要。C 端有能与  $\text{Ca}^{2+}$  和钙调蛋白(calmodulin, CaM)复合物相结合的结构域,对酶自身的活性具有抑制作用,即所谓自抑作用(autoinhibitory function)。胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时,生成较多的  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM 复合物,后者可以和该部位结合,并解除其对酶活性的抑制作用,从而提高酶蛋白对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲力和转运速率,加速  $\text{Ca}^{2+}$  的外排。这为细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  稳态提供了一个负反馈机制,即  $\text{Ca}^{2+}$  内流促进  $\text{Ca}^{2+}$  外排。肌浆网  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶也有类似的调节机制,但抑制酶活性的部位不在酶分子的 C 端,而是与酶分子分离,形成另一个称为受磷蛋白(phospholamban)的分子(见第四节)。

真核细胞胞浆中游离  $\text{Ca}^{2+}$  离子浓度通常都保持在  $0.1\sim 0.2\mu\text{M}$  的低水平,而细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度则高 1 万倍以上。膜内外如此大的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度梯度是通过多种机制得以维持的,包括肌浆网(或内质网) $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶、细胞膜上的  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换体和  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶的功能活动。细胞膜  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶本身是一个低容量高亲和力的酶蛋白,一般认为,这种特性决定了它转运  $\text{Ca}^{2+}$  的数量相对较少,但可以胞浆内低浓度的  $\text{Ca}^{2+}$  结合,实现对胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度持续、精细的调节。

4. 继发性主动转运 许多物质在进行逆浓度梯度或电位梯度的跨膜转运时,所需的能量并不直接来自 ATP 的分解,而是来自  $\text{Na}^{+}$  在膜两侧的浓度势能差,后者是钠泵利用分解 ATP 释放的能量建立的。这种间接利用 ATP 能量的主动转运过程称为继发性主动转运(secondary active transport)。葡萄糖和氨基酸在小肠粘膜上皮的吸收,葡萄糖和氨基酸在肾小管上皮的再吸收,甲状腺上皮细胞的聚碘, $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换, $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ - $2\text{Cl}^{-}$  同向转运等生理过程,均属于继发性主动转运。其中,溶质与  $\text{Na}^{+}$  向同一方向的转运,称为同向转运(symport);溶质与  $\text{Na}^{+}$  向相反方向的转运,称为逆向转运(antiport)或交换(exchange)。

(1) $\text{Na}^{+}$ -葡萄糖同向转运体:上皮细胞间的紧密连接(tight junction)将肠上皮细胞膜分为具有不同转运系统的两个区,一个是面向肠腔的顶端膜区(apical membrane),膜上有  $\text{Na}^{+}$ -葡萄糖的同向转运体( $\text{Na}^{+}$ -glucose symporter),后者是一个由 664 个氨基酸组成的、具有 12 个跨膜片段的糖蛋白;另一个是面向组织液的基底侧膜区,膜上有钠泵和葡萄糖载体(图 2-11)。 $\text{Na}^{+}$ -葡萄糖同向转运体在葡萄糖继发性主动转运过程中具有重要作用。钠泵活动时利用 ATP 的能量将  $\text{Na}^{+}$  由胞浆转运至组织间隙,造成细胞内低  $\text{Na}^{+}$ ,并在顶端膜区的膜内、外形成  $\text{Na}^{+}$  浓度差。膜上的同向转运体则利用  $\text{Na}^{+}$  的浓度势能,将肠腔中的  $\text{Na}^{+}$  和葡萄糖分子一起转运至上皮细胞内。这一过程中  $\text{Na}^{+}$  的转运是顺浓度梯度,是转运过程的驱动力,而葡萄糖分子的转运是逆浓度梯度,是间接利用钠泵分解 ATP 释放的能量完成的主动转运。用药物抑制钠泵的活动之后,葡萄糖的继发性主动转运也就减弱或消失。进入上皮细胞的葡萄糖分子可经基底侧膜上的葡萄糖载体扩散至组织液,完成葡萄糖在肠腔中的吸收过程。氨基酸在小肠也是以同样的模式被吸收的(图 2-11)。

(2) $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换体: $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换体( $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  exchanger)是一个由 938 个氨基酸构成的、包含 11 个疏水性跨膜片段的蛋白质,是细胞膜上的一个逆向转运系统。在大多

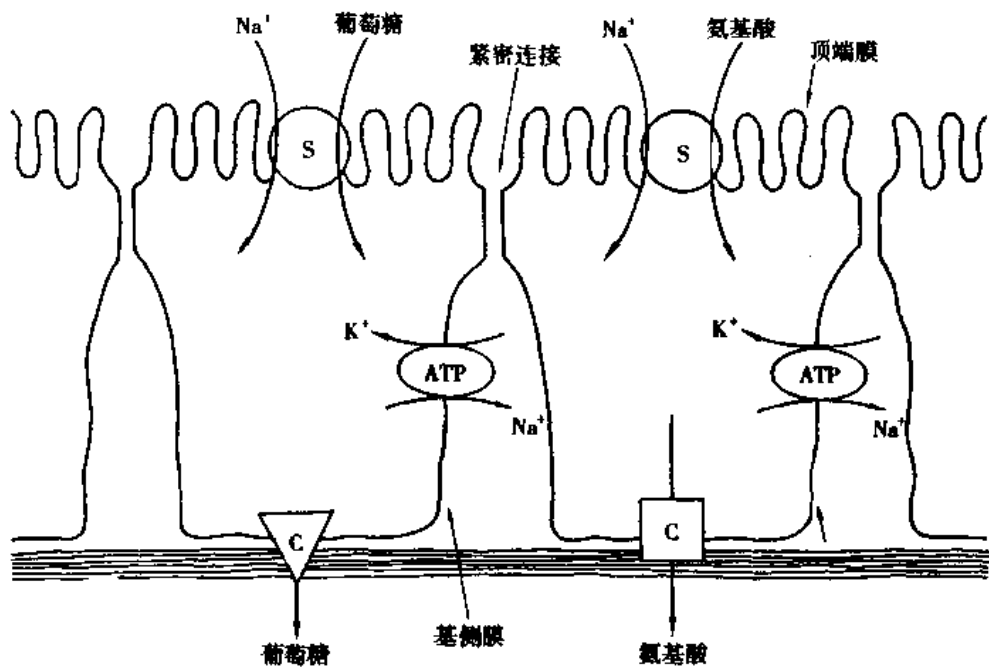


图 2-11 葡萄糖和某些氨基酸在小肠粘膜上皮细胞和肾小管上皮细胞的继发性主动转运  
S代表位于顶端膜区的  $\text{Na}^+$ -葡萄糖或  $\text{Na}^+$ -氨基酸同向转运体,C代表位于基侧膜的葡萄糖或氨基酸载体

数组织细胞,以 3 个  $\text{Na}^+$  内入和 1 个  $\text{Ca}^{2+}$  外排的化学计量进行活动。因此,它的主要功能是利用钠泵活动造成的膜两侧  $\text{Na}^+$  的浓度势能,将细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  外排,以维持胞浆内低游离  $\text{Ca}^{2+}$  的状态。这在心肌细胞有着特别重要的意义,因为心肌细胞在兴奋-收缩耦联过程中流入细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$ ,大部分是经  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换排出的(少部分由肌膜上的钙泵排出)。如果抑制钠泵的活动,将减低  $\text{Na}^+$  的跨膜浓度梯度,从而减小  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换的速率,造成细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高。

### (三) 出胞和入胞

膜蛋白可以介导水溶性小分子通过细胞膜,但它不能转运大分子,如蛋白质、多聚核苷酸等。大分子物质乃至物质颗粒的跨膜转运都是通过出胞(exocytosis)和入胞(endocytosis)完成的。

出胞是指细胞内大分子物质或物质颗粒的外排,如外分泌腺细胞将它合成的酶原颗粒和粘液排放到腺导管,内分泌腺细胞将它合成的激素分泌到组织液,神经纤维末梢突触小泡(synaptic vesicle)内神经递质的释放等。分泌物通常是在粗面内质网上的核糖体合成,再转移到高尔基复合体,被修饰成周围由质膜包裹的分泌囊泡(secretory vesicle),这些囊泡逐渐移向细胞膜的内侧,并与细胞膜发生融合、破裂,最后将分泌物排出细胞,囊泡膜随即成为细胞膜的组分(图 2-12)。出胞有两种形式:一种是胞内合成的大分子物质不间断地排出细胞,它是细胞本身固有的功能活动,如小肠粘膜上杯细胞持续分泌粘液的过程;另一种则是合成的物质先贮存在胞内,当受到化学信号或电信号的诱导时才排出细胞,所以是一种受调节的出胞活动,如神经末梢释放递质是在动作电位到达后发生的;这



种受调节的出胞过程与刺激物引起的  $\text{Ca}^{2+}$  内流有关,是胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高引发的出胞过程。

$\text{Ca}^{2+}$  引起出胞的详细机制涉及囊泡膜、质膜及胞浆中许多蛋白质之间复杂的相互作用。例如,神经轴突末梢递质的释放就是由  $\text{Ca}^{2+}$  内流引发的。轴突末梢突触小泡的外表面结合有突触蛋白 I (synapsin I),后者可阻止突触小泡与突触前膜融合和释放递质。动作电位到达轴突末梢时激活了膜上的电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道,引起  $\text{Ca}^{2+}$  内流,流入的  $\text{Ca}^{2+}$  与胞浆中的钙调蛋白 (calmodulin) 结合成复合物,并进一步激活依赖于钙调蛋白的蛋白激酶 II (calmodulin-dependent protein kinase II),后者被激活后引起突触蛋白 I 的磷酸化,磷酸化的突触蛋白 I 从突触小泡表面解离,导致出胞和递质释放。进一步的机制目前尚不完全清楚。

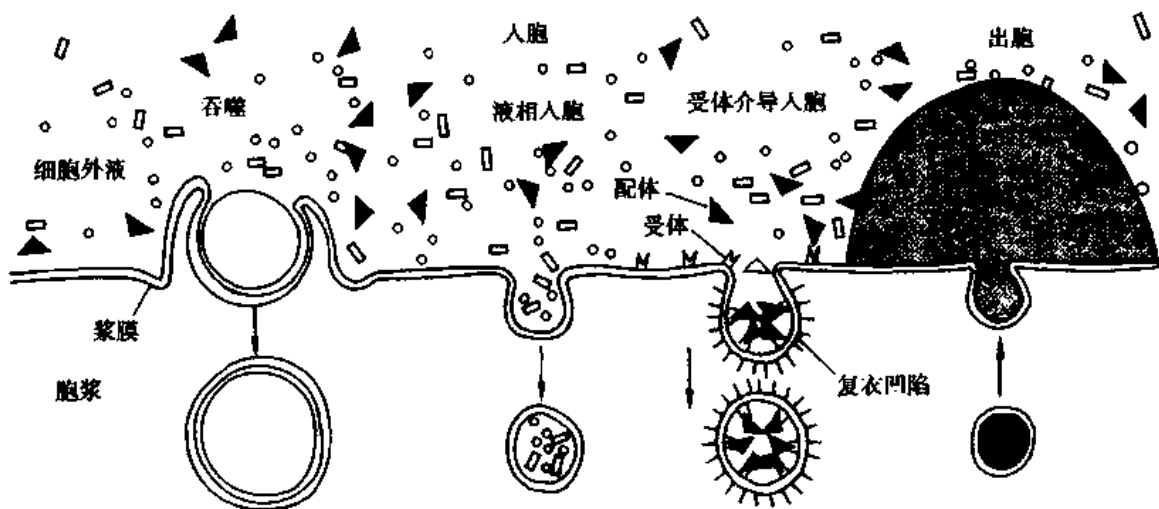


图 2-12 大分子物质跨膜转运示意图

入胞与出胞相反,是指大分子物质或物质的团块(如细菌、细胞碎片等)进入细胞的过程。这些物质在入胞时,首先与膜接触,引起接触部分的膜内陷并逐渐被膜包裹,然后与膜离断,形成包含摄入物的小泡。入胞有两种类型,分别称为吞噬(phagocytosis)和吞饮(pinocytosis)。吞噬是指物质颗粒或团块进入细胞的过程,形成的吞噬泡直径较大(1~2 $\mu\text{m}$ ),吞噬只发生在一些特殊的细胞,如巨噬细胞,中性粒细胞等(图 2-12)。吞饮过程出现于几乎所有的细胞,形成的吞饮泡直径较小(0.1~0.2 $\mu\text{m}$ )。吞饮又可分为液相入胞(fluid-phase endocytosis)和受体介导入胞(receptor-mediated endocytosis)两种。液相入胞是指细胞外液及其所含的溶质连续不断地以吞饮的方式进入胞内(图 2-12),是细胞本身固有的活动,溶质进入的量和溶质的浓度成比例。受体介导入胞则是被转运的物质分子首先与膜上的受体结合,膜受体存在于细胞膜上一些特化的凹陷区,称为复衣凹陷(coated pit),其它部位的受体与转运物结合后也可移行到复衣凹陷,当受体与其结合物聚积到一定量时,该区进一步内陷、离断,形成吞饮泡(图 2-12),此过程也称为内化(internalization)。进入细胞后,受体与其结合的配体分离,只含有受体的小泡与膜内侧接触、融合,成为膜的组分,如此可使膜受体反复利用,而膜的表面积也能保持相对恒定。受体介导入胞是一种非常有效的转运方式,当溶质被选择性地内移时,不需要同时进入大量的细胞外

液,因此即使溶质的浓度很低,也可发生有效的入胞过程。许多大分子物质都是以这种方式进入细胞的,如结合了  $\text{Fe}^{2+}$  的运铁蛋白、低密度脂蛋白、胰岛素等。

## 第二节 细胞的信号转导

多细胞生物作为一个整体,细胞间必须具备完善的信号转导(signal transduction)系统以协调所有细胞的增殖、分化,以及代谢和功能活动。细胞间传递信息的物质多达几百种,包括各种神经递质(neurotransmitter)、激素(hormone)、细胞因子(cytokine)等信号物质,它们通常是由特定的细胞合成和释放,作用于与它相接触的或邻近的靶细胞,也可通过血液循环作用于远距离靶细胞。从化学上看,这些信号分子属于蛋白质、小肽、氨基酸、核苷酸、脂肪酸衍生物、视黄醛类物质和类固醇等,其中除类固醇激素、甲状腺激素和维生素 D 可以扩散通过细胞膜而作用于细胞内受体外,其余绝大多数是水溶性分子,只能作用于细胞膜表面的受体,并引起相应的效应。然而,细胞外信号分子与膜受体结合后还要通过多级的、由信号分子构成的信号转导系统来发挥作用。这些细胞信号转导系统的功能不仅仅是简单的信号传递,同时还具有信号放大功能,使少量的细胞间信号分子可以引发靶细胞的显著反应。例如,在 G 蛋白—环—磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)介导的信号转导系统中,一个受体分子与信号分子结合后可以激活几个 G 蛋白分子,每个激活的 G 蛋白  $\alpha$  亚单位又可激活几个腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)分子,每个 AC 分子可以催化产生许多 cAMP 分子,后者又激活大量的蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA),每个 PKA 分子又可使许多靶蛋白磷酸化并引起细胞代谢和功能的变化。从理论上说,一个细胞外信号分子与膜受体结合后,可以最终导致细胞内数千个功能蛋白分子活动的改变。

目前已被克隆的膜受体有数百种,根据它们的分子结构和信号转导方式,大体可以分为三类:①G 蛋白耦联受体;②酶耦联受体;③离子通道。每类受体都通过各自不同的细胞信号分子完成信号转导。

### 一、G 蛋白耦联受体介导的信号转导

#### (一) 参与 G 蛋白耦联受体信号转导的信号分子

G 蛋白耦联受体介导的信号转导(signal transduction mediated by G protein-linked receptor)是通过膜受体、G 蛋白、G 蛋白效应器、第二信使、蛋白激酶等一系列存在于细胞膜、胞浆及核中的信号分子实现的(图 2-13)。

1. G 蛋白耦联受体 G 蛋白耦联受体(G protein-linked receptor)是最大的细胞表面受体家族,到 1998 年底,这类受体已有 300 种以上被克隆,包括肾上腺素能  $\alpha$  和  $\beta$  受体、ACh 受体、5-羟色胺受体、嗅觉受体、视紫红质以及多数肽类激素的受体。这些受体尽管所结合的细胞外信号分子(称为配体,ligand)千差万别,但它们在分子结构上属于同一个超家族(superfamily),每种受体都是由一条 7 次穿膜的肽链构成,因而也称之为 7 次跨膜受体(seven-spanning receptor)(图 2-14)。利用点突变技术及置换结构域形成嵌合体(chimera)的技术,对 7 次跨膜受体的结构-功能关系进行的研究,已证实受体分子识别和

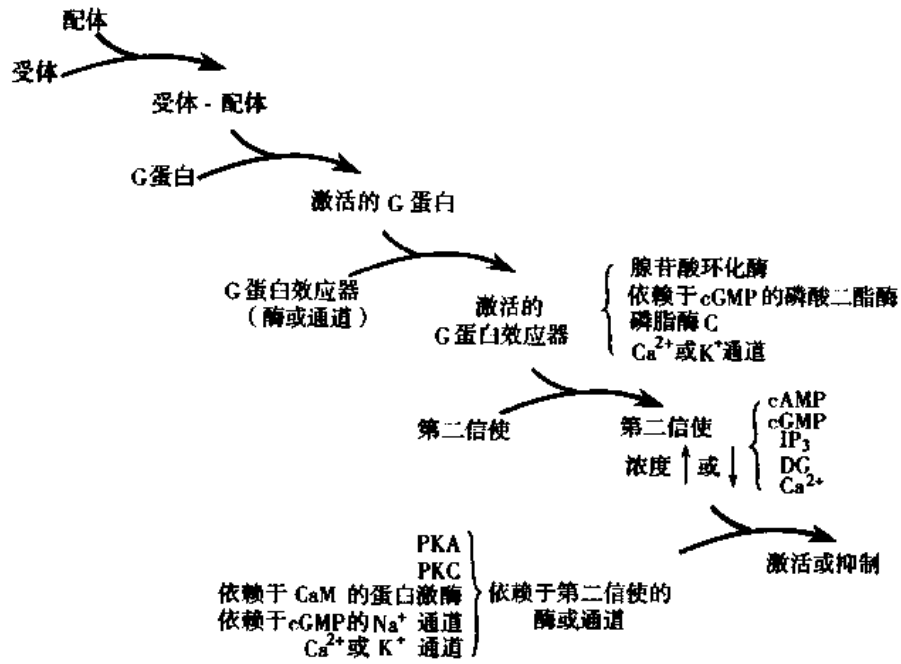


图 2-13 G 蛋白耦联受体介导的信号转导的主要步骤

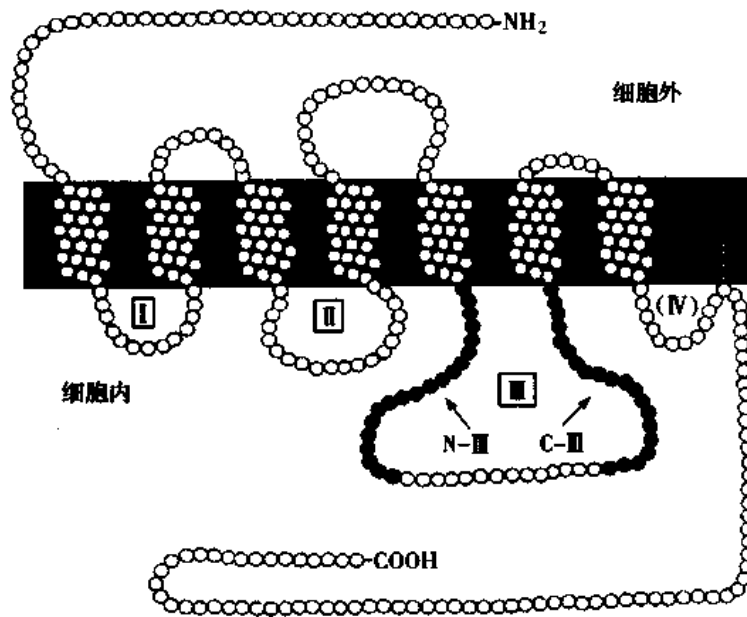


图 2-14 推衍的人肾上腺素能  $\beta_2$  受体分子的二级结构

结合配体的部位并不一致,它与配体分子的大小有关。结合促甲状腺激素释放激素、肾上腺素等小分子配体的部位,通常位于深入脂质双层的跨膜螺旋;而结合卵泡刺激素、黄体生成素、促甲状腺激素等大分子配体的部位,则位于受体分子细胞外可伸展的N端。受体结合并激活G蛋白的部位位于受体分子胞浆侧的不同部位,其中特别重要的是胞浆侧Ⅲ环(图2-14)。例如,肾上腺素能 $\alpha_2$ 受体胞内Ⅲ环被 $\beta_2$ 受体胞内Ⅲ环取代后形成的嵌合体,表现出 $\beta_2$ 受体结合G蛋白的特征;按照几个受体细胞内Ⅲ环N端(N-Ⅲ)和C端(C-

Ⅲ)氨基酸序列合成的肽段,证明有激动相应 G 蛋白的作用。此外,在某些受体胞浆侧 I 环和 II 环以及胞浆内 C 端靠近第 7 跨膜螺旋的部分也都具有结合和激动 G 蛋白的作用。可见这类受体分子的胞外侧和跨膜螺旋内部有配体的结合部位,胞浆侧有结合 G 蛋白的部位,通过与配体结合后的构象变化来结合和激活 G 蛋白。

2. G 蛋白 **GTP 结合蛋白**(GTP-binding protein)也称 **G 蛋白**(G protein),是耦联膜受体和效应器蛋白(酶或离子通道)的膜蛋白。G 蛋白有两类,即异源三聚体 G 蛋白(heterotrimeric G protein)和单体 G 蛋白(monomeric G protein)。通常所说的 G 蛋白是指三聚体 G 蛋白。目前已知的三聚体 G 蛋白有 20 种以上,它由  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  三个亚单位组成,其中  $\alpha$  亚单位具有鸟苷酸结合位点和 GTP 酶活性。激活过程如图 2-15 所示。非活化的 G 蛋白在膜内是与受体分离的,其  $\alpha$  亚单位与 GDP 相结合。当配体与受体结合后,受体发生构象改变,和 G 蛋白结合,并使之激活;激活的 G 蛋白  $\alpha$  亚单位对 GTP 具有高度亲和力,与 GTP 结合后,解离出 GDP。 $\alpha$  亚单位与 GTP 的结合使三聚体 G 蛋白分成两部分,即  $\alpha$ -GTP 复合物和  $\beta$ - $\gamma$  二聚体,两部分均可进一步激活它们的靶蛋白(G 蛋白效应器,图 2-15 中的 E)。G 蛋白的激活是很短暂的,因为  $\alpha$ -GTP 复合物一旦和它的靶蛋白结合,它的 GTP 酶就被激活,将结合的 GTP 分解成 GDP,使  $\alpha$  亚单位和它的靶蛋白双双失活。结合 GDP 的亚单位随之与  $\beta$ - $\gamma$  二聚体再次结合成非激活状态的 G 蛋白。

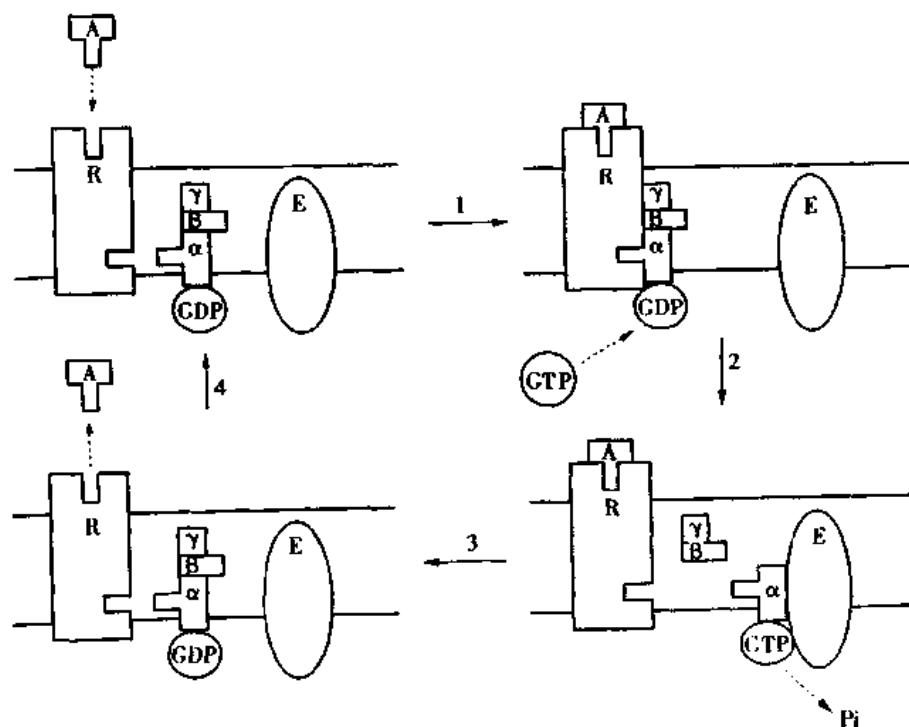


图 2-15 G 蛋白的激活过程  
图中 A:配体;R:受体;E:G 蛋白效应器

3. G 蛋白效应器 **G 蛋白效应器**(G protein effector)有两种,即催化生成第二信使的酶和离子通道。G 蛋白调控的酶主要是细胞膜上的腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC),磷脂酶 C(phospholipase C, PLC),依赖于 cGMP 的磷酸二酯酶(phosphodiesterase,

PDE),以及磷脂酶 A<sub>2</sub>(phospholipase A<sub>2</sub>),它们都是催化生成或分解第二信使的酶。G 蛋白也可直接或间接(通过第二信使)调控离子通道的活动。

4. 第二信使 第二信使(second messenger)的概念最初是在研究肾上腺素(epinephrine)对肝细胞糖代谢的实验中提出的。当时发现,将肾上腺素与肝组织切片一起孵育时,可以大大增加糖原磷酸化酶的活性,并导致肝糖原分解为葡萄糖;但是把肾上腺素加入磷酸化酶或激活该酶的磷酸化酶激酶的纯制剂中,却不能增加磷酸化酶的活性,这表明肾上腺素的激活作用有赖于完整肝细胞提供的某些因素。随后的一系列实验证明,关键因素是肾上腺素作用于细胞膜后,在胞浆内生成的一种小分子物质,即 cAMP,是它把肾上腺素的信号从细胞膜带入胞浆,进而导致肝糖原的分解,因而称它为第二信使,而把作用于细胞膜的信号分子称为第一信使(first messenger)。目前已知的第二信使物质除了 cAMP 以外,较重要的还有三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>),二酰甘油(diacylglycerol, DG),环一磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)和 Ca<sup>2+</sup> 等。第二信使是细胞外信号分子作用于细胞膜后产生的细胞内信号分子,它们调节的靶蛋白主要是各种蛋白激酶和离子通道。

5. 蛋白激酶 蛋白激酶(protein kinase)有 100 多种,根据它们磷酸化底物蛋白机制的不同可分为两大类:一类是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它们可使底物蛋白中的丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化,占蛋白激酶中的大多数;另一类是可使底物蛋白酪氨酸残基磷酸化的酪氨酸蛋白激酶,它们的数量较少,主要在酶耦联受体的信号转导路径中发挥作用。许多蛋白激酶是被第二信使激活的,根据激活它们的第二信使,又可分为依赖 cAMP 的蛋白激酶(cAMP-dependent protein kinase)或称蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA);依赖于 Ca<sup>2+</sup> 的蛋白激酶,或称蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)等。

蛋白激酶可将 ATP 分子上的磷酸基团转移至底物蛋白,使其磷酸化,磷酸化的底物其电荷量和构象发生变化,导致其生物学特性的变化。蛋白激酶的底物蛋白也可能是另一种蛋白激酶,如此便形成下游蛋白瀑布样的依次磷酸化,即磷酸化级联反应(phosphorylation cascade)。这种磷酸化反应是可逆的,因为细胞内还有大量磷酸酶(phosphatase),可使底物蛋白脱磷酸化。因此,当信号分子的作用减弱或去除时,会发生相反的脱磷酸反应。

## (二) 几种主要的信号转导方式

1. cAMP-PKA 途径 cAMP 是由膜上的腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC)环化胞浆内的 ATP 生成的,生成的 cAMP 又可被磷酸二酯酶(phosphodiesterase, PDE)迅速分解,生成 5'-AMP。正常情况下,它的生成与分解保持平衡,使胞内 cAMP 浓度保持在 10<sup>-7</sup>M 以下。细胞的配体物质可使 cAMP 水平在几秒钟之内改变 5 倍,这主要是通过调节 AC 活性实现的。有些受体,如肾上腺素 β 受体、促肾上腺皮质激素受体、胰高血糖素受体等,当它们与配体结合后,便激活一种能活化 AC 的 G 蛋白,称之为激动性 G 蛋白(stimulatory G protein),简称 G<sub>s</sub>,激活后的 G<sub>s</sub>分成两部分,即它的 α 亚单位与 GTP 形成的复合物和 β-γ 二聚体,前者与 AC 结合并使之激活,从而使胞内 cAMP 水平升高。另一些受体,如肾上腺素 α<sub>2</sub>受体、AChM<sub>2</sub>受体、生长抑素受体等,当它们与配体结合后可激活另一种能抑制 AC 活性的 G 蛋白,称之为抑制性 G 蛋白(inhibitory G protein),简称 G<sub>i</sub>。

激活的  $G_i$  使 AC 活性下降, cAMP 水平降低。

cAMP 主要通过激活蛋白激酶 A (PKA) 来实现信号转导功能。在不同类型的细胞中, PKA 的底物蛋白不同, 因此 cAMP 在不同的靶细胞中具有不同的功能。例如, 肝细胞内 cAMP 的升高可激活 PKA, PKA 又激活磷酸化酶激酶, 后者促使肝糖原分解; 在心肌细胞, PKA 可使  $Ca^{2+}$  通道磷酸化, 增加细胞膜上有效  $Ca^{2+}$  通道的数量, 因而增强心肌的收缩; 在胃粘膜壁细胞, PKA 的激活可促进胃酸的分泌。

cAMP 也可通过调节离子通道来实现第二信使的作用(见后文)。

2.  $IP_3$ - $Ca^{2+}$  途径 许多配体与受体结合后可激活另一种 G 蛋白  $G_q$ ,  $G_q$  可激活膜上的磷脂酶 C (phospholipase C, PLC), PLC 可将膜脂质中含量甚少的二磷酸磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol-bisphosphate,  $PIP_2$ ) 迅速水解为两种第二信使物质, 即三磷酸肌醇 (inositol triphosphate,  $IP_3$ ) 和二酰甘油 (diacylglycerol, DG)。 $IP_3$  是水溶性小分子物质, 它离开膜后结合于内质网或肌浆网膜上的  $IP_3$  受体,  $IP_3$  受体是一种化学门控的  $Ca^{2+}$  释放通道 ( $Ca^{2+}$  release channel), 激活后导致内质网或肌浆网中  $Ca^{2+}$  的释放和胞浆  $Ca^{2+}$  浓度升高。

$Ca^{2+}$  作为第二信使, 在信号转导中具有重要的作用。它可直接作用于底物蛋白发挥调节作用, 如在骨骼肌,  $Ca^{2+}$  与肌钙蛋白的结合可引发肌肉收缩。但是在多数场合,  $Ca^{2+}$  是和胞浆中的钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 结合生成复合物 ( $Ca^{2+} \cdot CaM$ ) 来发挥作用。CaM 分子存在于所有的细胞之中, 由一条 148 个氨基酸的肽链构成, 肽链上有 4 个高亲和力的  $Ca^{2+}$  结合位点。CaM 与  $Ca^{2+}$  生成的复合物可调节许多生理过程。例如, 在平滑肌细胞,  $Ca^{2+} \cdot CaM$  复合物可结合于肌球蛋白轻链激酶 (myosin light chain kinase, MLCK) 并使之激活, 导致肌球蛋白轻链磷酸化和平滑肌的收缩; 在血管内皮细胞,  $Ca^{2+} \cdot CaM$  复合物结合并激活一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS), NOS 将 L-精氨酸转换为 NO 和瓜氨酸, 生成的 NO 扩散至平滑肌, 引起血管舒张。在某些细胞, CaM 是作为酶分子中的亚单位存在的,  $Ca^{2+}$  和 CaM 的结合可改变酶的活性, 例如糖原磷酸化酶激酶的分子由 16 个亚单位 ( $\alpha_4 \beta_4 \gamma_4 \delta_4$ ) 组成, 其中 4 个  $\delta$  亚单位就是 CaM,  $Ca^{2+}$  与之结合后可部分激活该酶的活性。 $Ca^{2+} \cdot CaM$  复合物除了上述特异性地调节底物酶的活性之外, 更多的是通过激活依赖于 CaM 的蛋白激酶 (calmodulin-dependent protein kinase), 使底物蛋白磷酸化, 从而发挥调节作用。由于这类蛋白激酶的特异性不高, 因而底物蛋白非常广泛, 包括酶、骨架蛋白、离子通道、转录因子等。

3. DG-PKC 途径  $G_q$  耦联的膜受体可以激活 PLC, 后者分解膜磷脂中的  $PIP_2$  生成两种第二信使, 即  $IP_3$  和 DG。 $IP_3$  进入胞浆并诱发胞浆  $Ca^{2+}$  浓度升高(见前文), 而 DG 仍留在膜的内表面。存在于胞浆中的蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 可被膜内侧的 DG 和膜磷脂中的磷脂酰丝氨酸 (phosphatidylserine) 激活。PKC 有多种亚型, 它们广泛分布于不同类型的组织细胞, 激活后可使底物蛋白磷酸化, 产生多种生物效应。

4. G 蛋白-离子通道途径 G 蛋白也可直接地或通过第二信使调节离子通道 (ion channel) 的活动来实现信号转导。少数 G 蛋白可以直接调节离子通道的活动。例如, 心肌细胞膜上的  $M_2$  受体与 ACh 结合后可激活  $G_i$ ,  $G_i$  活化后生成的  $\alpha$ -GTP 复合物和  $\beta\gamma$  二聚体都能激活 ACh 门控  $K^+$  通道 ( $K_{ACh}$  通道)。在更多场合, G 蛋白是通过第二信使来影响

离子通道活动的。例如,神经细胞和平滑肌细胞中都普遍存在有  $\text{Ca}^{2+}$  激活的  $\text{K}^+$  通道(Kca 通道),细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时可激活这类通道,导致细胞膜的复极化或超极化。在视杆细胞外段的膜上有大量的 cGMP 门控  $\text{Na}^+$  通道,在暗处,胞浆中的 cGMP 维持该通道开放而使膜处于去极化状态;光照时,光量子配体与视盘中的视紫红质(膜受体)结合并激活一种称为  $G_i$  的 G 蛋白, $G_i$  进而激活附近 cGMP 依赖性的磷酸二酯酶,后者加速 cGMP 的分解而造成 cGMP 依赖性  $\text{Na}^+$  通道的关闭,遂使细胞膜超极化(hyperpolarization),形成超极化的感受器电位(receptor potential)。在嗅感受细胞,气味刺激嗅感受器而激活一种称作  $G_{olf}$  的 G 蛋白, $G_{olf}$  进而激活 AC,使胞内 cAMP 水平升高,cAMP 可激活细胞膜上 cAMP 依赖性  $\text{Na}^+$  通道,引起去极化的感受器电位。

## 二、酶耦联受体介导的信号转导

酶耦联受体可分为两类:一类受体分子具有酶的活性,即受体与酶是同一蛋白分子,称为具体酪氨酸激酶的受体;另一类受体本身没有酶的活性,但当它被配体激活时,立即与酪氨酸激酶结合并使之激活,称之为结合酪氨酸激酶的受体。

### (一) 具有酪氨酸激酶的受体

这一信号转导系统的受体都是贯穿脂质双层的膜蛋白,一般只有一个跨膜  $\alpha$  螺旋,它在膜外侧有与配体结合的受体位点,而它伸入胞浆的一端具有酪氨酸激酶的结构域,因而称之为具有酪氨酸激酶的受体(tyrosine kinase receptor)或受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase)。当细胞外的信号分子与它的受体位点结合时,就引起胞浆侧酪氨酸激酶结构域的激活,导致受体自身及(或)细胞内靶蛋白的磷酸化。这一过程与 G 蛋白无关。

大部分生长因子和一部分肽类激素都是经过受体酪氨酸激酶将信号转导致细胞核,从而引起基因转录的改变。它们包括表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF),神经生长因子(nerve growth factor, NGF),血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF),肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF),成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),胰岛素(insulin)等。这一信号转导路径也称为丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径,其主要过程如图 2-16 所示。生长因子与受体的结合,首先导致相邻两个受体的二聚化和受体分子胞浆端自身的一些酪氨酸残基磷酸化。受体自身的磷酸化形成靶蛋白结合位点,一种称为生长因子受体结合蛋白 2(growth-factor receptor binding protein 2, GRB2)的适配蛋白便与受体结合,与受体结合的 GRB2 同时又连接并激活一个称为 SOS 的底物蛋白。后者是一个鸟苷酸释放因子,它的激活可促进单体 G 蛋白 Ras 由 Ras-GDP 的失活型转变为 Ras-GTP 的激活型。单体 G 蛋白 Ras 和三聚体 G 蛋白中的  $\alpha$  单位相似,具有结合 GTP 和 GTP 酶的双重活性,然而与三聚体 G 蛋白不同的是 Ras 蛋白水解 GTP 的速度比  $\alpha$  亚单位至少慢 100 倍,从而使它能较长时间地保持激活状态。

活化的 Ras 蛋白可结合并激活胞浆的 raf 蛋白。raf 蛋白也称 MAPKKK(MAPK kinase kinase),是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,活化的 MAPKKK 进一步磷酸化并激活另一种兼有苏氨酸和酪氨酸激酶活性的蛋白激酶 MAPKK(MAPK kinase),后者通过同时磷酸化 MAPK 分子中苏氨酸和酪氨酸(这对于完全激活 MAPK 是必需的)来激活 MAPK

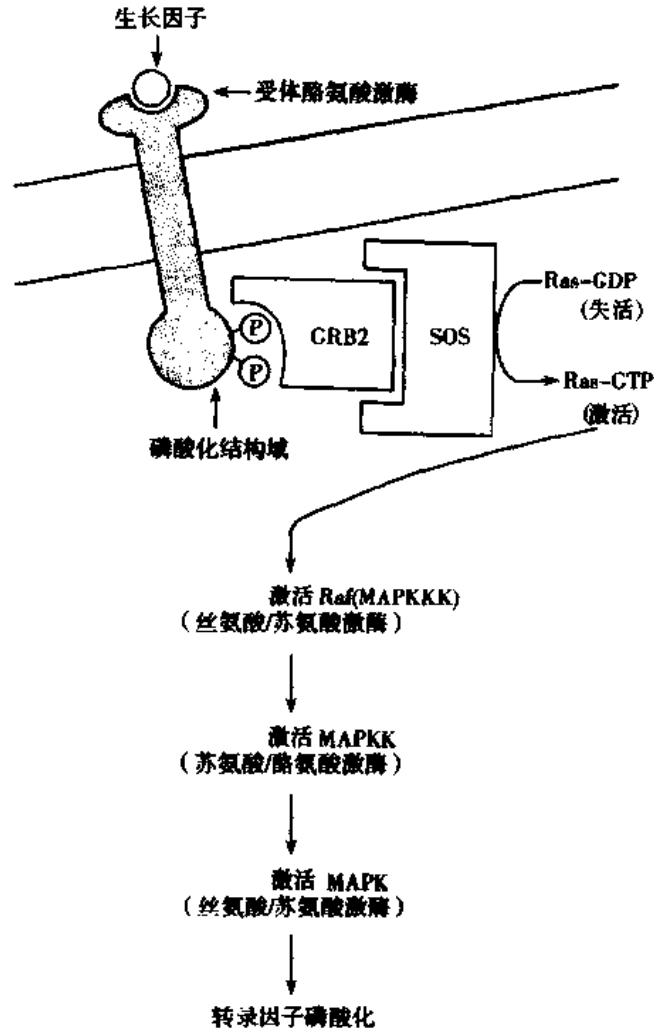


图 2-16 受体酪氨酸激酶介导的信号转导

(图 2-16)。

激活的丝裂原激活的蛋白激酶(MAPK)可以从胞浆进入核,作用于下游靶蛋白,包括胞浆中的蛋白激酶及核中的一些转录因子,并最终影响细胞的生长和增殖。

除了各种生长因子和细胞因子可通过受体酪氨酸激酶激活 MAPK 之外,许多多肽类物质也可结合 G 蛋白耦联受体,通过 DG-PKC 途径来激活 MAPK。此外,还有实验证明, cAMP 的水平也可影响 MAPK 的激活。因此,目前认为 MAPK 是与细胞生长有关的化学信号刺激细胞增殖、分化的细胞内信号转导的交汇点。

## (二) 结合酪氨酸激酶的受体

这类受体的分子结构中没有蛋白激酶的结构域,但是一旦与配体结合而被激活,就可和细胞内的酪氨酸蛋白激酶形成复合物,并通过自身和底物蛋白的磷酸化作用把信号转入细胞内。因为这类受体本身并没有蛋白激酶活性,但可结合并激活酪氨酸蛋白激酶,所以称为结合酪氨酸激酶的受体(receptor-associated tyrosine kinase)。

这类受体包括促红细胞生成素受体,生长素和催乳素受体,以及许多细胞因子和干扰



素的受体。这些受体一旦与配体结合便可进一步结合并激活细胞内的酪氨酸激酶(如 JAK),和受体结合的酪氨酸激酶就会使不同的靶蛋白磷酸化,导致细胞内效应(图 2-17)。

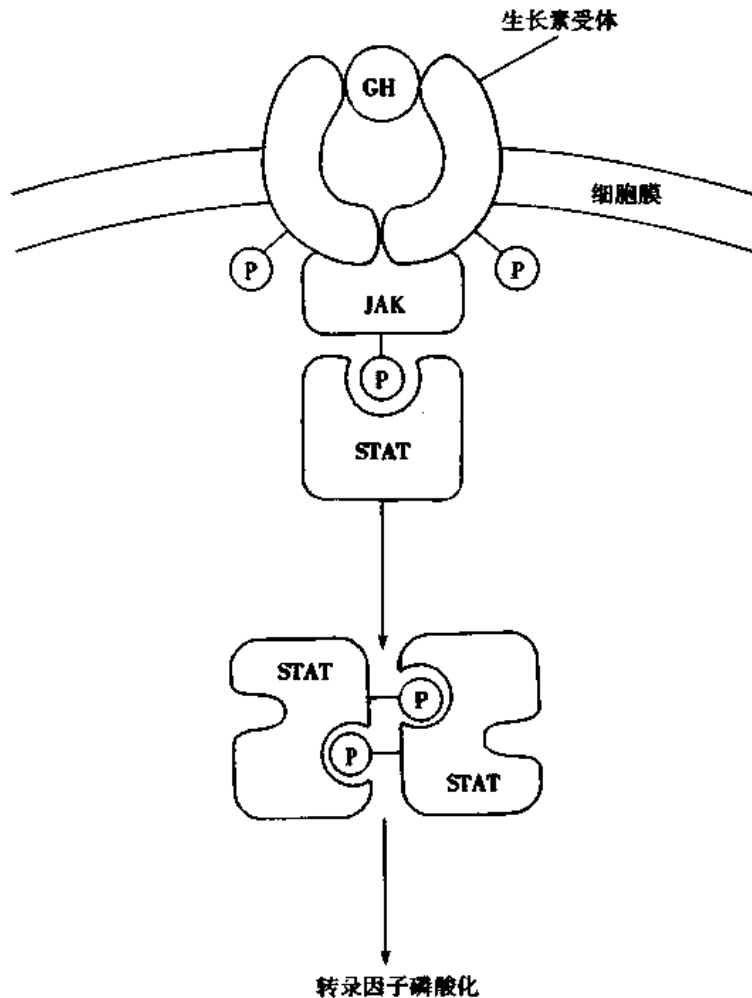


图 2-17 经生长素受体的信号转导路径

生长素(GH)与其受体结合首先诱导受体分子二聚化,二聚化的受体与酪氨酸激酶 JAK(酪氨酸激酶 Janus 家族的一个成员)结合并使之激活,引起受体和 JAK 自身的磷酸化,磷酸化的 JAK 与胞浆内另一种酪氨酸激酶 STAT(转录的信号转导与激活蛋白)结合并使之磷酸化,磷酸化的 STAT 以二聚体形式与 JAK 分离并进入胞核,激活基因转录

### (三) 具有鸟苷酸环化酶的受体

此类受体也称受体鸟苷酸环化酶(receptor-guanylyl cyclase),只有一个跨膜 $\alpha$ 螺旋,分子的 N 端有配体结合位点,位于膜外侧,C 端有鸟苷酸环化酶(guanylyl cyclase,GC),在膜内侧结构域,一旦配体结合于受体,将激活 GC 的活性。与 AC 激活不同的是此过程不需要 G 蛋白参与。GC 使胞浆内的 GTP 环化生成环一磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP),可结合并激活 cGMP 依赖性蛋白激酶 G(PKG),PKG 和 PKA 一样,也是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,使底物蛋白磷酸化。

受体鸟苷酸环化酶的一个重要配体是心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)。ANP 是由心房肌合成和释放的一类多肽,可刺激肾脏排泄钠和水,并使血管平滑肌舒张。

此外,细菌热稳定肠毒素(bacterial heat-stable enterotoxin)、海胆卵肽(sea urchin egg peptide)等肽类物质,也是这类受体的配体。

一氧化氮(nitric oxide, NO)的受体也是一种 GC,但这种 GC 存在于胞浆,称为可溶性 GC(soluble GC)。它由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚单位构成。NO 作用于可溶性 GC,使胞浆内的 cGMP 浓度和 PKG 活性升高,引起相应的细胞反应。

### 三、离子通道介导的信号转导

有些受体本身就是离子通道,例如  $N_2$ 型 ACh 受体、A 型  $\gamma$ -氨基丁酸受体和甘氨酸受体,都是细胞膜上的化学门控通道。通道的开放(或关闭)不仅决定离子本身的跨膜转运,而且能实现化学信号的跨膜转导,因而这一信号转导途径称为离子通道介导的信号转导(signal transduction mediated by ion channel)。例如,骨骼肌终板膜上 ACh 受体与 ACh 结合后,发生构象变化及通道的开放, $Na^+$  和  $K^+$  经通道的跨膜流动造成膜的去极化,并以终板电位(end plate potential)的形式将信号传给周围肌膜,引发肌膜的兴奋和肌细胞的收缩;神经元细胞膜上 A 型  $\gamma$ -氨基丁酸受体与配体结合后,造成  $Cl^-$  通道开放, $Cl^-$  的跨膜流动使膜产生抑制性突触后电位(inhibitory postsynaptic potential, IPSP),并进而引起神经元的抑制。

电压门控通道(voltage-gated ion channel)和机械门控通道(mechanically gated ion channel)通常不称作受体,但事实上,它们是接受电信号和机械信号的受体,并通过通道的开、闭和离子跨膜流动的变化把信号传递到细胞内部。例如,心肌细胞 T 管膜上的 L 型  $Ca^{2+}$  通道是一种电压门控通道,发生动作电位时,T 管膜的去极化可激活这种  $Ca^{2+}$  通道,其开放不仅引起  $Ca^{2+}$  的内流,而且内流的  $Ca^{2+}$  还作为第二信使,进一步激活肌浆网的  $Ca^{2+}$  释放通道,引起胞浆  $Ca^{2+}$  浓度的升高和肌细胞的收缩,从而实现动作电位(电信号)的跨膜信号转导;大鼠主动脉内皮细胞受到血流切应力刺激时,可激活两种机械门控通道,即非选择性阳离子通道和  $K^+$  选择性通道,两种通道的开放都有助于  $Ca^{2+}$  进入内皮细胞,胞内增多的  $Ca^{2+}$  作为第二信使可进一步激活 NO 合成酶,并引发血管舒张,从而实现应力刺激(机械信号)的跨膜转导。

本节以膜受体的特性为依据,归纳了几条重要的跨细胞膜和细胞内的信号转导途径。事实上,各条信号转导途径之间存在着错综复杂的联系,形成所谓信号网络(signaling network)或信号间的交互对话(cross-talk)。例如,经 cAMP-PKA 途径可激活骨骼肌中的糖原磷酸化酶激酶,而胞浆  $Ca^{2+}$  浓度升高也可激活该酶;酪氨酸激酶、PKC 和 PKA 都可通过激活 MAPK 来调节细胞增生;胞浆中 cAMP 和  $Ca^{2+}$  可相互影响,胞浆中的  $Ca^{2+}$  浓度可调节 AC 的活性,而 cAMP-PKA 又可使  $Ca^{2+}$  通道和  $Ca^{2+}$  泵磷酸化。研究表明,信号分子间实际存在的相互联系和作用,比目前了解的要复杂得多,还需要进一步的深入探讨。

## 第三节 细胞的生物电现象

生物电现象目前已为人们所熟知。临床上用作诊断的心电图、脑电图、肌电图和胃肠电图等都是利用体表电极将各器官的生物电活动引导至放大器和描记装置后记录到的。

而器官生物电的产生是以细胞水平上的生物电现象为基础,由大量细胞的电活动总和形成的。细胞水平的电活动主要表现在细胞膜的两侧电位差的改变,因而也称为跨膜电位(transmembrane potential)。跨膜电位包括细胞安静时出现的静息电位(resting potential)和受刺激后出现的动作电位(action potential)。

## 一、细胞的静息电位及其产生机制

### (一) 细胞的静息电位

静息电位是指细胞在未受刺激时存在于细胞膜内外两侧的电位差。记录静息电位时,要将一个电极插入细胞内,因此这种记录方法也称细胞内电位记录(intracellular potential recording)。插入细胞内的电极通常是玻璃微电极,它是凌宁和 Gerard 于 1949 首先应用的。微电极是将毛细玻璃管加热拉制而成,中间充以 KCl 溶液。由于这种电极只有尖端导电,而且尖端很细(直径通常小于  $0.5\mu\text{m}$ ),因此可以将它直接刺入离体或在体细胞内,记录细胞内电位。图 2-18A 是记录神经纤维跨膜电位的示意图,图中表明,细胞外是接地的,因此记录到的电位是以细胞外为零电位的膜内电位。绝大多数细胞的静息电位都是负电位,范围在  $-10 \sim -100\text{mV}$  之间。例如,骨骼肌细胞的静息电位约  $-90\text{mV}$ ,神经纤维为  $-70 \sim -90\text{mV}$ ,平滑肌细胞为  $-50 \sim -60\text{mV}$ ,红细胞为  $-10\text{mV}$ ,等等。静息电位通常是一种平稳的直流电位,但中枢内的某些神经细胞和具有自律性的心肌和平滑肌细胞也会出现自发性的电位波动。静息电位的大小通常是以负值的大小来判断,例如从  $-90\text{mV}$  变化到  $-70\text{mV}$ ,称为静息电位减小,反之,则称为静息电位增大。人们通常把静息电位存在时细胞膜外正内负的状态称为极化(polarization);静息电位的增大称为超极化(hyperpolarization);静息电位减小称为去极化(depolarization);细胞膜去极化后再向静息电位方向恢复,称为复极化(repolarization)。

### (二) 静息电位产生的机制

早在 1902 年, Bernstein 就提出了说明生物电产生机制的膜学说,根据这一学说,安静状态下的膜只对  $\text{K}^+$  有通透性,由于细胞内  $\text{K}^+$  浓度较高,  $\text{K}^+$  的跨膜扩散导致细胞膜外面有扩散出去的正离子;内侧面有留下的负离子,形成外正内负的极化状态。为了得到实

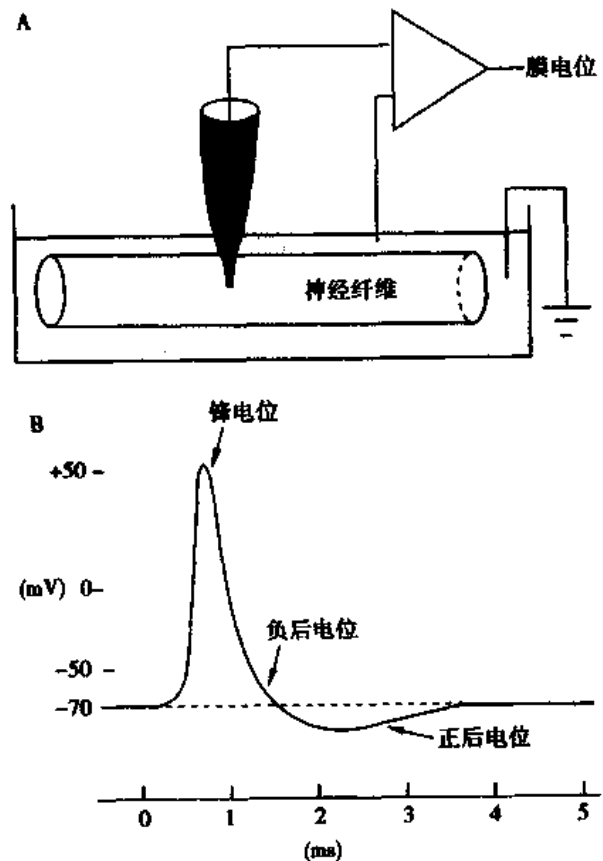


图 2-18 神经纤维跨膜电位的记录  
A: 神经纤维跨膜电位记录的实验布置;  
B: 神经纤维动作电位

表 2-1 细胞膜内、外主要离子的浓度和平衡电位

	细胞外 (mmol/L)	胞浆 (mmol/L)	平衡电位 (mV)	静息电位 (mV)
哺乳动物骨骼肌				-90
[Na <sup>+</sup> ]	145	12	+65	
[K <sup>+</sup> ]	4	155	-95	
[Cl <sup>-</sup> ]	120	3.8	-90	
有机负离子		155		
蛙骨骼肌				-90
[Na <sup>+</sup> ]	120	9.2	+67	
[K <sup>+</sup> ]	2.5	140	-105	
[Cl <sup>-</sup> ]	120	3~4	-89~-96	
有机负离子		86		
枪乌贼大神经				-70
[Na <sup>+</sup> ]	460	50	+58	
[K <sup>+</sup> ]	10	400	-96	
[Cl <sup>-</sup> ]	540	40	-68	
有机负离子		360		

验证据,需要实际测量膜两侧的电位差,看它是否与 K<sup>+</sup> 平衡电位(可通过膜内、外 K<sup>+</sup> 浓度差计算,见后文)相同。当时的主要困难是没有足够微细的电极,能够插入细胞内而又不损伤细胞。直到 1936 年,生物学家 Young 发现了头足类软体动物枪乌贼的大神经轴突,其直径可达 1mm,这与最大直径不超过 20 $\mu$ m 的脊椎动物神经纤维相比,无疑是研究跨膜电位的绝好材料。1939 年,英国剑桥的 Hodgkin 和 Huxley 将直径为 0.1mm、内部充满海水的毛细玻璃管纵向插入枪乌贼大神经轴突的断端作为细胞内电极,另一电极置于细胞浸浴的海水中,于是在毛细管尖端和细胞外电极之间记录到外正内负的电位差。这是首次直接记录到细胞膜两侧的电位差,测定的数值与 K<sup>+</sup> 平衡电位非常接近(表 2-1),从而为膜学说提供了有力的证据。

1. 离子的跨膜扩散 静息电位主要是由离子的跨膜扩散形成的。前面已经谈到, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> 泵主动转运造成的膜内、外离子的不均匀分布,是形成细胞生物电活动的基础。从表 2-1 可以看出,细胞外的 Na<sup>+</sup> 和 Cl<sup>-</sup> 浓度比细胞内高十几倍,而细胞内的 K<sup>+</sup> 要比细胞外高几十倍。除了跨膜的离子浓度差之外,离子在膜两侧分布的不同还会在膜两侧形成电位差。因此,离子跨膜扩散的驱动力有两个:跨膜的离子浓度差和电位差,两个驱动力的代数和称为电化学驱动力(electrochemical driving force)。为叙述方便,首先假设细胞膜只对 K<sup>+</sup> 有通透性。在这种情况下, K<sup>+</sup> 受到浓度差的驱动力向膜外扩散,而扩散后形成的外正内负的跨膜电位又会阻止它进一步向膜外扩散。当达到动态平衡时,跨膜电位差形成的电场力恰好对抗跨膜浓度差的驱动力,也就是说,两个作用力大小相等,方向相反,电化学驱动力为零, K<sup>+</sup> 不再有跨膜的净移动。此时的跨膜电位称为 K<sup>+</sup> 平衡电位(K<sup>+</sup> equilibrium potential, E<sub>K</sub>)。E<sub>K</sub> 的值可用 Nernst 公式来计算,即

$$E_K = \frac{RT}{ZF} \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \quad (2-1)$$

式中  $R$  是气体常数,  $T$  是绝对温度,  $Z$  是离子的化合价,  $F$  是 Farady 常数,  $[K^+]_o$  和  $[K^+]_i$  分别表示膜外和膜内  $K^+$  的浓度。如果把环境温度设定为  $29.2^\circ\text{C}$ , 同时将自然对数转换为常用对数, 则式 2-1 可简化为

$$E_K = \frac{8.31 \times (29.2 + 273) \times 10^3}{1 \times 96500} \times 2.3 \log \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} (\text{mV})$$

$$= 60 \log \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} (\text{mV}) \quad (2-2)$$

如果细胞膜真的是一种只对  $K^+$  有通透性的半透膜, 那么静息电位就应该等于  $E_K$ 。同理, 如果静息时细胞膜只对  $Na^+$  有通透性, 可以用 Nernst 公式计算出  $Na^+$  平衡电位 ( $Na^+$  equilibrium potential,  $E_{Na}$ ), 而且静息电位应等于  $E_{Na}$ 。事实上, 细胞膜除了对细胞内有机负离子几乎没有通透性外, 对  $K^+$ 、 $Na^+$  和  $Cl^-$  都是可通透的。因此, 静息电位的数值取决于对上述离子的相对通透性。细胞膜对某一种离子的通透性大, 则静息电位就更接近于该种离子的平衡电位。由于一般细胞膜对  $Cl^-$  没有主动转运, 所以  $Cl^-$  在膜两侧的分布是被动的, 主要是由静息电位决定它在膜两侧的浓度, 因此  $Cl^-$  平衡电位 ( $E_{Cl}$ ) 总是非常接近静息电位。除除了  $Cl^-$  的作用之后, 细胞膜对  $K^+$  和  $Na^+$  的通透性便成为静息电位的重要决定因素, 并可以用以下一个简单的数学模型来表示:

$$E_m = \frac{P_K}{P_K + P_{Na}} E_K + \frac{P_{Na}}{P_K + P_{Na}} E_{Na} \quad (2-3)$$

式中  $E_m$  代表静息状态下的膜电位,  $P_K$  和  $P_{Na}$  分别是膜对  $K^+$  和  $Na^+$  的通透性。由于膜对带电离子的通透性相当于膜电导 (membrane conductance), 所以该式也可表示为:

$$E_m = \frac{G_K}{G_K + G_{Na}} E_K + \frac{G_{Na}}{G_K + G_{Na}} E_{Na} \quad (2-4)$$

式中  $G_K$  和  $G_{Na}$  分别代表  $K^+$  电导和  $Na^+$  电导。该式表明, 静息电位是权重后的  $E_K$  和  $E_{Na}$  的代数和。由于细胞膜在安静状态下对  $K^+$  的通透性远大于对  $Na^+$  的通透性, 前者大约是后者的 50~100 倍, 因此式中  $E_K$  的权重明显大于  $E_{Na}$ , 故静息电位非常接近于  $E_K$ , 但比  $E_K$  略小 (表 2-1)。

静息电位小于  $E_K$  意味着电位差形成的电场力不足以对抗浓度差的驱动力, 因此, 在维持静息电位的状态下, 有一个恒定的由膜内流向膜外的  $K^+$  电流; 同时, 由于细胞对  $Na^+$  亦有一定的通透能力以及静息电位与  $E_{Na}$  间有较大的差距, 因而也存在着一个恒定的由膜外流向膜内的  $Na^+$  电流。  $K^+$  电流与  $Na^+$  电流的方向相反, 大小相等, 因而膜两侧没有正电荷的净移动, 静息电位得以保持稳定。

胞浆中还含有大量的有机负离子 (表 2-1), 如蛋白质, 有机多磷酸盐, 核苷酸等, 细胞膜对它们几乎没有通透性, 因而它们本身不形成跨膜扩散。但是这些不通透的负离子在  $K^+$  跨膜梯度的形成中具有重要作用。前面已经谈到, 细胞膜上的钠-钾泵是以每分解一个 ATP 使 2 个  $K^+$  进入膜内和 3 个  $Na^+$  由膜内排出的方式工作的, 一个合乎逻辑的推论是, 膜内、外  $Na^+$  的浓度差应大于  $K^+$  的浓度差。但事实恰好相反。这是因为膜内不通透的负离子以静电引力限制了  $K^+$  的外流, 而与膜外  $Na^+$  配对的  $Cl^-$  则很容易通过细胞膜,

尽管膜对  $\text{Na}^+$  的通透性很小,但它的漏入毕竟部分抵消了  $\text{Na}^+$  泵的作用,因而形成膜内、外  $\text{K}^+$  浓度差大于  $\text{Na}^+$  浓度差的结果。

2. 细胞膜钠-钾泵的作用 钠-钾泵除了在膜内、外离子不均匀分布的形成中具有关键作用之外,它活动时的生电作用也会直接影响静息电位。它每分解一个 ATP,能使 3 个  $\text{Na}^+$  排出和 2 个  $\text{K}^+$  入内,给膜外增加了一个正电荷,因而它的活动是生电性的,会使细胞膜超极化,但这一作用对静息电位的影响通常不超过 5mV。

总结上述静息电位的形成机制,不难看出,影响静息电位水平的因素主要有三个:①膜外  $\text{K}^+$  浓度,它与膜内  $\text{K}^+$  浓度之差决定  $E_{\text{K}}$  的值,例如细胞外高  $\text{K}^+$  可使静息电位减小;②膜对  $\text{K}^+$  和  $\text{Na}^+$  的相对通透性,对  $\text{K}^+$  的通透性增大,静息电位也增大,对  $\text{Na}^+$  的通透性增大,静息电位将减小;③钠-钾泵活动的水平。

## 二、动作电位的产生机制

### (一) 细胞的动作电位

细胞在安静状态下,细胞膜维持静息电位。在此基础上如果受到一个适当的刺激,膜电位会发生迅速的一过性的波动,这种膜电位的波动称之为**动作电位**(action potential)。不同组织细胞受刺激后产生的动作电位具有不同的形态,例如枪乌贼大神经轴突动作电位的时程仅 1ms,而心肌细胞动作电位的时程可达几百毫秒。图 2-18B 是细胞内电极记录的神经纤维动作电位。膜电位首先从  $-70\text{mV}$  迅速去极化至  $+50\text{mV}$ ,形成动作电位的升支,随后又迅速复极至接近静息电位的水平,形成动作电位降支,两者共同形成尖状电位变化,称为**锋电位**(spike potential)。锋电位持续约 1ms,随后出现膜电位低幅、缓慢的波动,称为**后电位**(after-potential)。后电位包括前面小于静息电位的部分,称为**负后电位**(negative after-potential)或去极化后电位(depolarizing after-potential),和后面大于静息电位的部分,称为**正后电位**(positive after-potential)或**超极化后电位**(hyperpolarizing after-potential)。锋电位具有动作电位的主要特征,是动作电位的标志。

**刺激**(stimulation)引起动作电位的产生需要有一定的强度,刺激达不到阈值,动作电位就不出现;刺激强度达到阈值后,就引发动作电位,而且动作电位的幅度也达最大值,而继续增大刺激强度,动作电位的幅度不再因刺激强度的增大而继续增大。这一特性称为动作电位的“**全或无**”(all or none)特性。动作电位的另一特征是它的**可扩播性**。动作电位产生后并不局限于受刺激部位,而是迅速向周围扩播(propagate),直至整个细胞的细胞膜都依次产生动作电位。动作电位的扩播是不衰减的,其幅度和波形始终保持不变。

### (二) 细胞膜的被动电学特性

动作电位的产生和传导涉及一些电学原理,所以在了解动作电位的产生和传导机制之前,首先把细胞膜作为一个电学元件来分析它的电学特性。

1. 膜电容和膜电阻 细胞膜脂质双层构成的绝缘层将含有电解质的细胞内液和细胞外液分隔开,其形式类似于一个平行板电容器,因此,细胞膜具有电容特性。由于各种细胞膜的脂质成分大致相同,因而**膜电容**(membrane capacitance)也大致相同,约为  $1.0\mu\text{F}/\text{cm}^2$ 。

单纯的脂质双层几乎是绝缘的,电阻高达  $10^6 \sim 10^9\Omega$ ,但生物膜的电阻要比纯脂质双

层小得多,只有  $10^{-3}\Omega$  左右,这主要是由于细胞膜中插入了许多通道蛋白,开放的通道蛋白有如插入脂质双层中的小导体,数量越多,膜电阻(membrane resistance)就越小。为了表达方便,膜电阻通常用它的倒数膜电导(membrane conductance)G 来表示,即  $G = 1/R$ ,单位是 Siemens,缩写为 S。由于细胞膜兼有电容和电阻的特性,因此可以把它看做是一个并联的容阻耦合电路。

2. 细胞的电缆特性 当给细胞施加一个小于阈值的刺激时,细胞膜并非没有反应,而是在局部形成一个由膜的被动电学特性所决定的电位变化,其变化规律与在电缆上发生的情况相似。

将一个由导体轴心和高电阻表层构成的物理系统浸浴于导电电解质中时,均表现出电缆特性(cable property)。描述这一系统电学特性的电缆理论最初是 Kelvin 于 19 世纪中叶为研究跨大西洋海底电缆的信号衰减而提出的。1946 年 Hodgkin 等利用这一理论中的公式成功地研究了无髓神经纤维的被动电学特性。一个理想的电缆,外周的绝缘层能够完全阻止轴心电流的外漏,信号的衰减只与轴心的纵向电阻有关。对于神经纤维和肌纤维,胞浆相当于导电轴心,细胞膜相当于外周的绝缘层。由于膜电导的存在,细胞膜并不是一个理想的绝缘层,而可以把它看作是一条绝缘不良的电缆,并用电缆理论来描述它的被动电学特性。

图 2-19 是对一条神经纤维电缆性质的测量。从  $X_0$  处向细胞内注入电流,同时在  $X_0$ 、 $X_1$  和  $X_2$  记录膜电位的变化。结果表明,在注入电流后一定时间,各点的膜电位达到稳态值  $V_0$ 、 $V_1$ 、 $V_2$  (图 2-19A); 稳态膜电位值随着和刺激点之间的距离的增加而减小(图 2-19B)。显然,每一测量点的膜电位都是时间和空间(距离)的函数。根据电缆理论,测量点瞬间的膜电位  $V$  是时间的指数函数,即:

$$V = V_X(1 - e^{-t/\tau}) \quad (2-5)$$

式中  $V_X$  是测量点  $X$  的稳态膜电位值, $t$  是注射电流后的时间, $\tau$  是时间常数(time constant),根据式 2-5,当  $t = \tau$  时, $V = V_X(1 - 1/e)$ ,因此,时间常数  $\tau$  表示  $V$  达到  $(1 - 1/e)V_0$  所需的时间。测量点稳态的膜电位值  $V_X$  也是距刺激点距离  $X$  的指数函数,即:

$$V_X = V_0 \cdot e^{-x/\lambda} \quad (2-6)$$

式中  $V_0$  是刺激点处膜电位的稳态值, $\lambda$  是空间常数(space constant),当  $X = \lambda$  时, $V_X = V_0 \cdot e^{-1}$ ,因此, $\lambda$  是  $V_X$  衰减到  $V_0$  的  $1/e$  时的纤维长度。图 2-19 中  $X_1$  测量点与  $X_0$  的距离恰好等于  $\lambda$ 。

时间常数  $\tau$  与空间常数  $\lambda$  都是由膜电容和膜电阻决定的。注入纤维内的电流可分为纵向电流  $I_i$  和横向电流(跨膜电流)  $I_m$ ,它们分别遇到纵向电阻  $r_i$  和膜电阻  $r_m$ 。 $I_i$  可中和膜内的负电荷引起膜的去极化,去极化电位随着传导距离的增加而衰减,其原因是由于  $r_i$  的存在和  $I_m$  向膜外的漏出,如果膜的  $r_i$  越小而  $r_m$  越大( $I_m$  减小),则电位扩播的距离就越长, $\lambda$  就越大。 $\lambda$  可近似地由下式计算:

$$\lambda = \sqrt{r_m/r_i} \quad (2-7)$$

哺乳动物神经纤维和肌纤维的  $\lambda$  在  $1 \sim 3\text{mm}$ 。膜电位达到稳态的时间与膜电容  $C_m$ 、膜电阻  $r_m$  和纵向电阻  $r_i$  均有关。根据膜的电学特性,时间常数  $\tau$  应为膜电容与膜电阻的乘积,

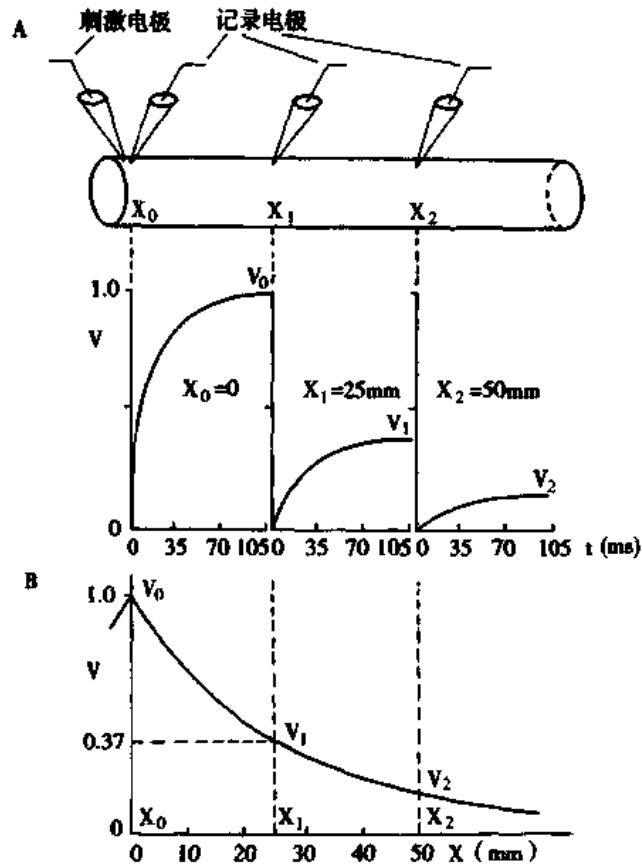


图 2-19 神经纤维的电缆特性  
 A:上方为实验布置,最左侧的电极示意刺激点,右侧3个电极示意记录膜电位的部位;下方是作为时间函数的膜电位变化。B:作为空间(距刺激点的距离)函数的膜电位变化

即:

$$\tau = \sqrt{r_m \cdot r_i} \cdot C_m \quad (2-8)$$

由细胞的电缆特性所决定的膜电位分布也称为电紧张电位 (electrotonic potential)。它的幅度,扩播的范围和速度都是由膜的被动电学特性所决定的。电紧张电位参数的变化对动作电位的产生和扩布有重要影响(见后文)。

电紧张电位可以是去极化电位,也可能是超极化电位。上述例子是用细胞内电极向膜内注入电流作为刺激产生的电变化。而事实上,更多的场合是通过细胞外电极施加刺激。当通过细胞外电极给予刺激时,负极下面的细胞膜就会发生与上述向膜内注入电流相同的变化,产生去极化电紧张电位,而正极下面的细胞膜则会发生相反的变化,产生超极化的电紧张电位。在理论上,同样强度的刺激引起的去极化电紧张电位与超极化电紧张电位的幅度和时程应该是相同的,但这只是在刺激强度较小时是正确的。刺激强度稍大时,去极化反应则大于超极化反应。这是因为膜在去极化至一定程度时可激活部分  $\text{Na}^+$  通道并导致  $\text{Na}^+$  内流,如此形成的去极化电位(膜的主动反应)叠加到原有去极化电紧张电位之上,就形成较大的去极化反应。

### (三) 动作电位的产生机制



1. 电化学驱动力 电化学驱动力(electrochemical driving force)决定离子跨膜流动的方向和速度。当膜受到刺激而发生通透性改变时,带电离子将沿着电化学驱动力(以下简称驱动力)的方向跨膜运动,并引起膜电位的波动,这是包括动作电位在内的任何膜电位变化形成的基础。如前所述,当膜电位等于某离子的平衡电位时,该离子的驱动力为零。因此,某离子的驱动力应等于膜电位与该离子平衡电位之差。假定静息电位  $E_m$  为  $-70\text{mV}$ ,  $E_{\text{Na}}$ 、 $E_{\text{K}}$  和  $E_{\text{Cl}}$  分别为  $+60\text{mV}$ 、 $-90\text{mV}$  和  $-70\text{mV}$  时,对  $\text{Na}^+$  的驱动力为:

$$E_m - E_{\text{Na}} = -70\text{mV} - (+60\text{mV}) = -130\text{mV}$$

对  $\text{K}^+$  的驱动力为:

$$E_m - E_{\text{K}} = -70\text{mV} - (-90\text{mV}) = +20\text{mV}$$

$\text{Cl}^-$  的平衡电位与膜电位相等,驱动力为零。以上数值基本反映了真实情况下上述离子在神经细胞膜两侧受到的驱动力。在这里,负值表示驱动力的方向是向膜内,即推动正电荷由膜外流入膜内,这一方向的离子电流(例如  $\text{Na}^+$  内流,  $\text{Ca}^{2+}$  内流)称为内向电流(inward current);正值表示驱动力为外向,即推动正电荷由膜内流出膜外,这一方向的离子电流(如  $\text{K}^+$  外流,  $\text{Cl}^-$  内流)称为外向电流(outward current)。内向电流使膜去极化,而外向电流使膜复极化或超极化。

以上分析表明,在静息电位条件下,  $\text{Na}^+$  受到很强的内向驱动力,不难设想,一旦膜对  $\text{Na}^+$  的通透性增大,将出现很强的内向电流,引起膜迅速去极化,这可能是形成动作电位升支的原因。最早证明这一设想的是 Hodgkin 和 Huxley 于 1949 年所做的实验,他们用等张葡萄糖溶液替代神经纤维周围海水浸浴液中的  $\text{NaCl}$  后,动作电位的幅度、去极化的速度和动作电位的传导速度都下降了,而且下降的程度与  $\text{Na}^+$  被替代的程度成比例。实验的结果很明确,但这只是膜对  $\text{Na}^+$  通透性变化的间接证明,更直接的测定来自于后来电压钳技术的应用。

2. 动作电位期间膜电导的变化 上面谈到,对于带电离子而言,膜电导就相当于膜对离子的通透性,因此,测量动作电位期间膜电导的变化,就是对离子通透性的直接测定。下面我们以  $\text{Na}^+$  电导为例来说明膜电导的测定原理。根据欧姆定律,膜的  $\text{Na}^+$  电导  $G_{\text{Na}}$  与推动力( $E_m - E_{\text{Na}}$ )和膜电流  $I_{\text{Na}}$  有如下关系:

$$I_{\text{Na}} = G_{\text{Na}} \cdot (E_m - E_{\text{Na}}) \quad (2-9)$$

其中  $E_{\text{Na}}$  在动作电位期间不会发生显著变化(见后文),如果  $E_m$  保持不变,则  $G_{\text{Na}}$  与  $I_{\text{Na}}$  成正比,因此可以通过测量  $I_{\text{Na}}$  来观察和计算  $G_{\text{Na}}$  的变化。但是在动作电位期间,  $E_m$  发生快速变化,这不仅使测量  $I_{\text{Na}}$  失去意义,而且  $E_m$  的快速变化会产生很大的电容电流,从而无法由记录的膜电流中分离出  $I_{\text{Na}}$ 。为了克服上述困难,半个世纪之前, Hodgkin 和 Huxley 首先使用电压钳(voltage clamp)技术来测定膜电流(图 2-20)。它的基本原理是通过一个反馈电路向膜内注入电流,迫使膜电位始终与指令电位保持一致,如此便可在膜电位被钳制(固定)于任何一个给定水平的状态下记录膜电流的变化,此时测定的膜电流  $I_m$  就可作为膜电导  $G$  的观察指标,或用来计算膜电导。

电压钳技术是由 Cole 和 Marmont 设计,后经 Hodgkin 和 Huxley 改进并成功应用于神经纤维动作电位研究的。图 2-20A 就是用轴向电极法对枪乌贼大神经轴突进行电压钳研究的示意图。将两根很细的银丝电极从断端纵向插入轴突内部,一根是记录膜电位的电极  $E_m$ ,它通过高阻抗前级放大器(X1)监

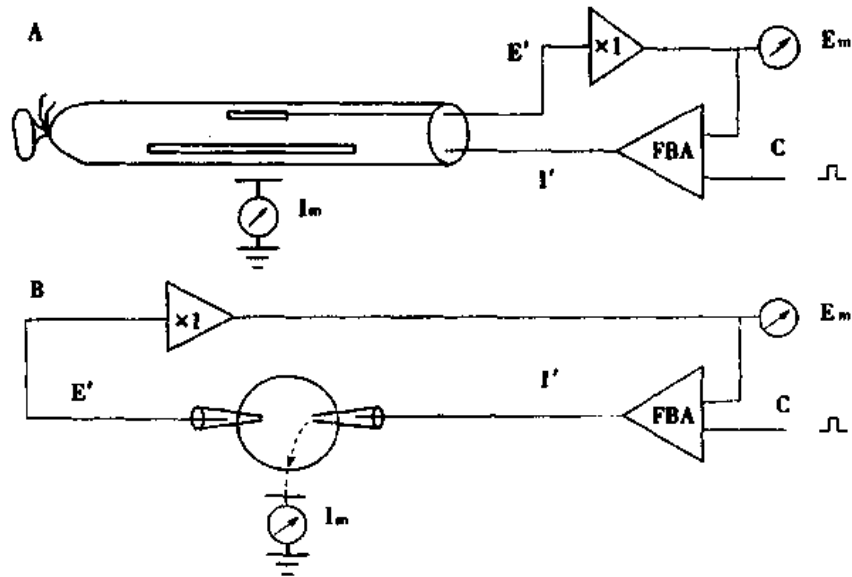


图 2-20 电压钳实验布置示意图  
A: 轴向电极法; B: 双微电极法

测膜电位  $E_m$ ，并将信号输入反馈放大器(FBA)；另一电极  $I'$  与 FBA 输出端相连，用作向细胞内注入电流。FBA 的两个输入端中一个接受电位  $E_m$  的输入，另一个接受指令电位  $C$ ，当两者电位相等时输出电流为零，当两者出现差异时，FBA 经电极  $I'$  输出向细胞内注入的电流，该电流在膜两侧产生趋向于指令电位  $C$  的电位变化，如此便构成一个使膜电位始终等于指令电位  $C$  的反馈电路。此时记录的  $I_m$  就反映膜电导  $G$  的变化。其实  $I_m$  就是经电极  $I'$  注入的电流，后者在电压钳制期间精确地对抗通道电流而使膜电位保持恒定。因此，电压钳记录的是离子电流的镜像电流。图 2-20B 是双微电极法电压钳，这种方法适用于各种直径较大的细胞，工作原理与轴向电极法相同。

图 2-21 是在枪乌贼大神经轴突上进行的一次电压钳实验的记录。膜电位由  $-60\text{mV}$  突然去极化到  $0\text{mV}$ ，并持续数毫秒，在这期间首先出现一个向下的内向电流，随后又出现一个向上的外向电流。但是单纯利用电压钳只能观察膜电流方向和幅度的变化，而不能区分电流是由哪种离子携带的，因此需要与其它研究方法结合起来，分析电流的离子成分。图 2-21B 是利用药理学方法分析膜电流的实验结果。膜电位从  $-60\text{mV}$  去极化到图中所示的不同膜电位时，可得到一组膜电流记录。当应用  $\text{Na}^+$  通道特异性阻断剂河豚毒(tetrodotoxin, TTX)后，内向电流全部消失，表明这些内向电流是  $\text{Na}^+$  电流；应用  $\text{K}^+$  通道特异性阻断剂四乙铵(tetraethylammonium, TEA)后，延迟出现的外向电流全部消失，表明这部分外向电流是  $\text{K}^+$  电流。根据被钳制的电位值和记录的膜电流值，便可计算出膜电导，即  $\text{Na}^+$  电导  $G_{\text{Na}} = I_{\text{Na}} / (E_m - E_{\text{Na}})$ ， $\text{K}^+$  电导  $G_{\text{K}} = I_{\text{K}} / (E_m - E_{\text{K}})$ 。图 2-22 是利用钳制于不同膜电位时记录的膜电流计算得到的  $G_{\text{Na}}$  和  $G_{\text{K}}$ 。结果明确显示了膜电导的两个重要特征，即它的电压依赖性和时间依赖性。无论  $G_{\text{Na}}$  还是  $G_{\text{K}}$  都是随着去极化幅度的增大而增大，这种电压依赖性对动作电位的起始是至关重要的。 $G_{\text{Na}}$  和  $G_{\text{K}}$  同时也是时间的函数。在对膜施加去极化脉冲后， $G_{\text{Na}}$  首先迅速增大到峰值，随后以较快的速度减小； $G_{\text{K}}$  则在  $G_{\text{Na}}$  达到峰值时才开始以较慢的速度增大，并达到一个近似稳态的水平。

Hodgkin 和 Huxley 还把测定的  $G_{\text{Na}}$  和  $G_{\text{K}}$  的变化进一步拟合为一系列作为膜电位和

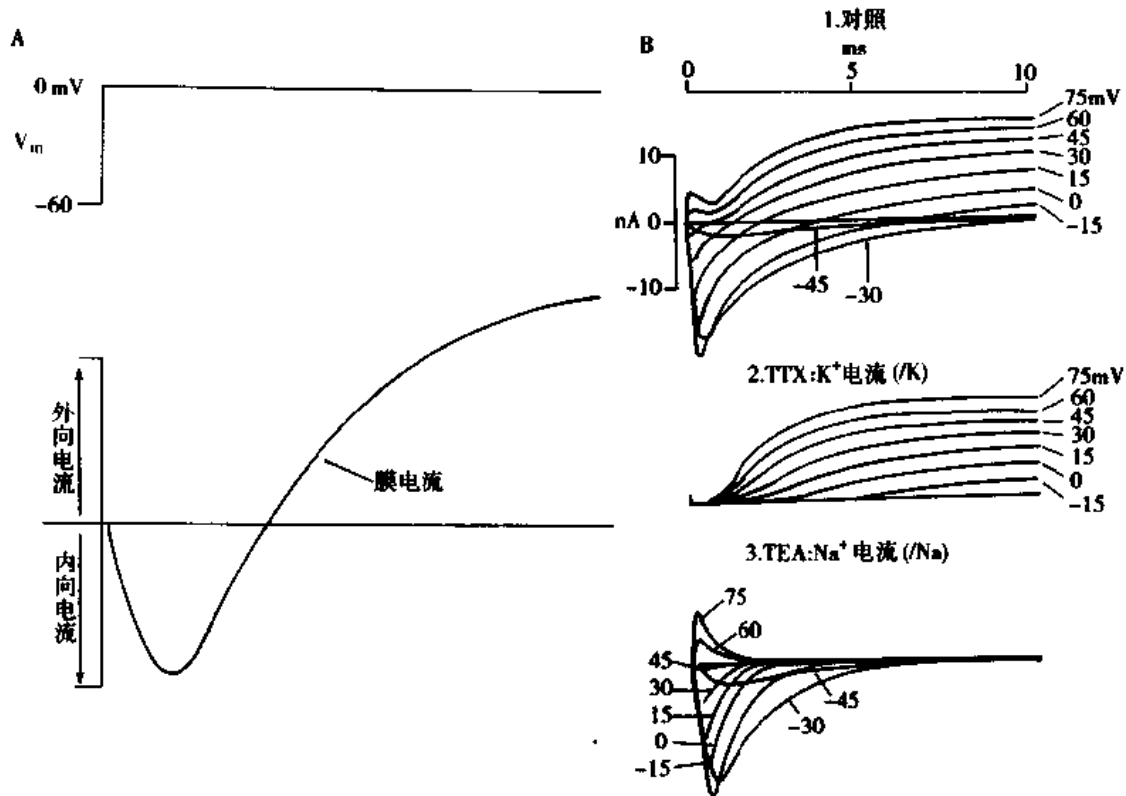


图 2-21 膜电流的记录和分析

A: 利用电压钳技术将膜电位从  $-60\text{mV}$  去极化至  $0\text{mV}$  时, 在枪乌贼神经轴突记录的膜电流;  
 B: 膜电位从  $-60\text{mV}$  去极化至不同电位 (如图中数字所示) 时记录的膜电流, TTX (河豚毒素) 和 TEA (四乙铵) 分别阻断了内向电流和延迟发生的外向电流

时间函数的经验公式, 从而可以推算出膜电位在不钳制状态下, 相应的  $\text{Na}^+$  电流和  $\text{K}^+$  电流在膜电容上引起的电位变化 (图 2-23), 推算出的膜电位变化与记录的动作电位几乎完全一致。进一步说明电压钳实验所观察到的  $G_{\text{Na}}$  和  $G_{\text{K}}$  的变化是引起动作电位的直接原因, 即首先出现的  $\text{Na}^+$  电导的迅速增加使  $\text{Na}^+$  在很强的驱动力作用下形成  $\text{Na}^+$  内向电流, 使膜迅速去极化, 构成锋电位升支; 随后  $G_{\text{Na}}$  减小而  $G_{\text{K}}$  增大, 在  $\text{K}^+$  驱动力作用下形成  $\text{K}^+$  外向电流, 使膜复极化, 构成锋电位降支。

3. 膜电导变化的机制是离子通道的活动 Hodgkin 在用电压钳记录离子电流的时候就提出了离子通道的概念, 尽管当时对离子通道的物理和化学基础还一无所知。当时认为, 离子通道是膜上一些具有离子选择性的孔道 (hole), 孔道内的闸门 (gate) 控制它的开闭; 膜电导 (membrane conductance) 的电压和时间依赖性正是电压门控通道对电压和时间依赖性的反映。

Hodgkin 和 Huxley 还提出了一个  $\text{Na}^+$  通道的门控动力学工作模型, 简称 H-H 模型, 用以描述  $\text{Na}^+$  通道的门控 (gating) 特性。根据 H-H 模型, 通道内存在着两个独立的闸门, 即激活闸门  $m$  和失活闸门  $h$ , 它们在通道内串联排列。根据两个闸门的开闭状态, 可将  $\text{Na}^+$  通道区分为三个功能状态 (图 2-24): ① 激活门  $m$  关闭和失活门  $h$  开放的静息状态 (resting state); ② 两个闸门都开放的激活状态 (active state); ③ 激活门  $m$  开放和失活门  $h$

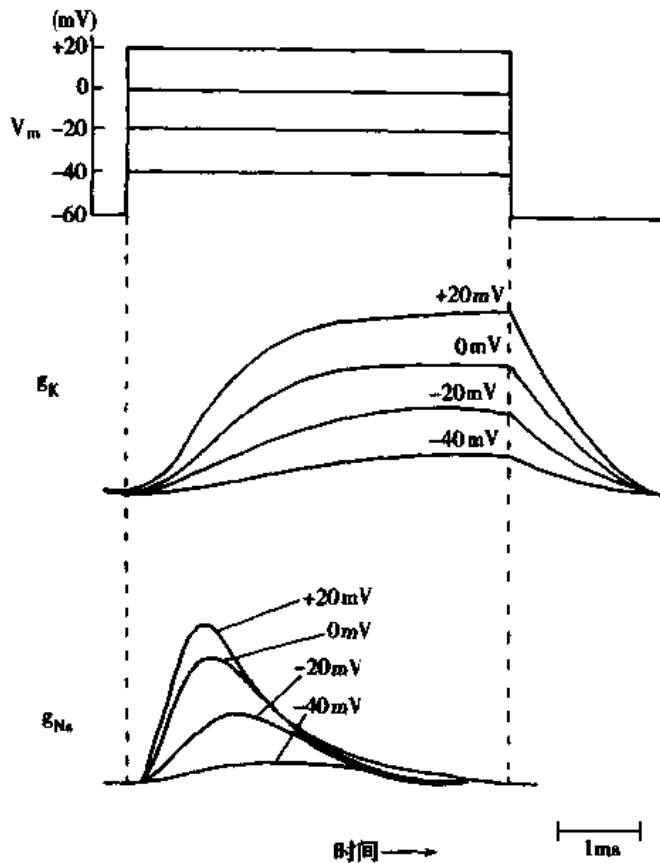


图 2-22 不同程度去极化对钠电导和钾电导的影响

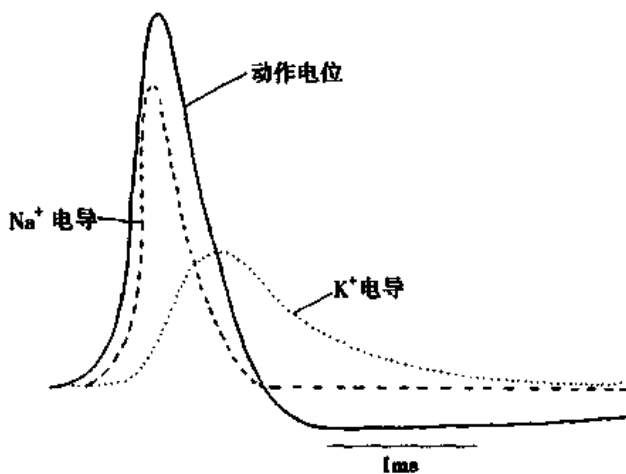


图 2-23 膜电导变化与膜电位变化的关系

关闭的失活状态 (inactive state)。静息状态和失活状态都是不导通的,只有激活状态才是导通的。两个闸门的开闭状态都是依赖于电压和时间的。它们对电压的依赖性可用  $\text{Na}^+$  通道的稳态激活和失活曲线(见图 2-29)来说明。有关曲线的特性在后文还要详细讨论,这里需要注意的是,在静息状态下(膜电位约  $-90\text{mV}$ ),激活门完全关闭 ( $m=0$ ),失活门完全开放 ( $h=1$ ),去极化至  $0\text{mV}$  左右时,激活门完全开放 ( $m=1$ ) 而失活门则完全关闭 ( $h=$

$0$ )。这表明在去极化过程中两个闸门的发生了转换。但是,两个闸门各自发生状态转换的速率相差很大,通常激活门  $m$  由关闭至开放仅需不到  $1\text{ms}$ ,而失活门  $h$  由开放至关闭需要  $5\sim 10\text{ms}$ 。当细胞膜由静息状态突然去极化时,静息状态  $\text{Na}^+$  通道中的激活门迅速开放,而处于开放状态的失活门  $h$  理应关闭(依据它的电压依赖性),但由于它的关闭比激活门开放慢得多,所以在去极化后不足  $1\text{ms}$  的瞬间形成两个闸门同时开放的激活状

态,随后失活门 h 逐渐关闭,通道遂进入失活状态(图 2-24)。通道由静息状态进入激活状态的过程称为**激活(activation)**,是膜去极化使激活门迅速开放的过程;由激活状态进入失活状态的过程称为**失活(inactivation)**,是失活门 h 缓慢关闭的过程。已经失活的通道不可能直接进入激活状态,它只能随着膜的复极化而进入静息状态,此过程称为**复活(recovery)**。H-H 模型说明了细胞膜去极化时  $\text{Na}^+$  电导的增加为什么是一过性的。 $\text{Na}^+$  电导开始的迅速增大是  $\text{Na}^+$  通道激活过程的反映,而随后相对较慢的减小是  $\text{Na}^+$  通道失活的结果。

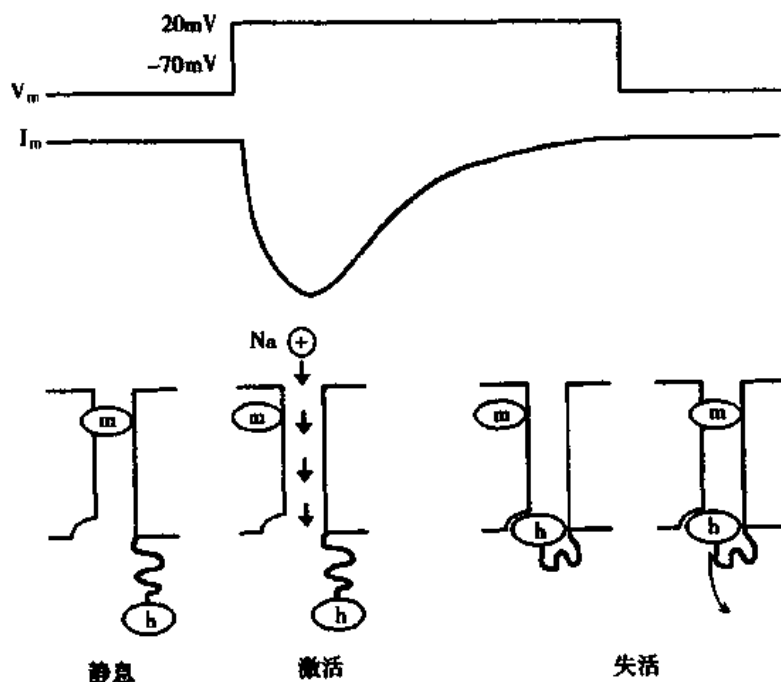


图 2-24 去极化过程中  $\text{Na}^+$  通道功能状态的变化  
 $V_m$ :膜电位;  $I_m$ :膜电流; m 和 h 分别示意  $\text{Na}^+$  通道的激活门和失活门

有些通道只有一个闸门,例如图 2-21 中记录的  $\text{K}^+$  电流是由只有一个激活闸门的  $\text{K}^+$  通道形成的。闸门的开、闭也是依赖于电位和时间的。去极化使闸门开放,通道被激活。由于闸门开放的速度较慢,所以  $\text{K}^+$  电流的增大发生在  $\text{Na}^+$  电流出现之后。而且只要去极化电位持续存在, $\text{K}^+$  通道就持续开放,直至复极时才逐渐关闭。由于这种通道关闭的机制是激活门而不是失活门的关闭,所以这一过程称为**去激活(deactivation)**。

离子通道的概念和特性被描述之后,生理学家一直想在细胞膜上记录到单个离子通道的活动,以证实离子通道的存在和它们活动的特征。这一工作最终是由 Neher 和 Sakmann 于 1976 年创建的膜片钳(patch clamp)技术完成的。膜片钳工作的基本原理与电压钳相同,不同之处在于它钳制和记录的仅仅是微吸管电极尖端所限定的一小片膜。由于电极尖端边缘与细胞膜的封接非常紧密,因而使这一小片膜与周围细胞膜在电学上完全隔离。这一小片膜上可能存在有一个或几个离子通道,因而有可能记录到单个离子通道电流。图 2-25 就是膜片钳工作原理的示意图和记录的单通道电流(single channel current)。

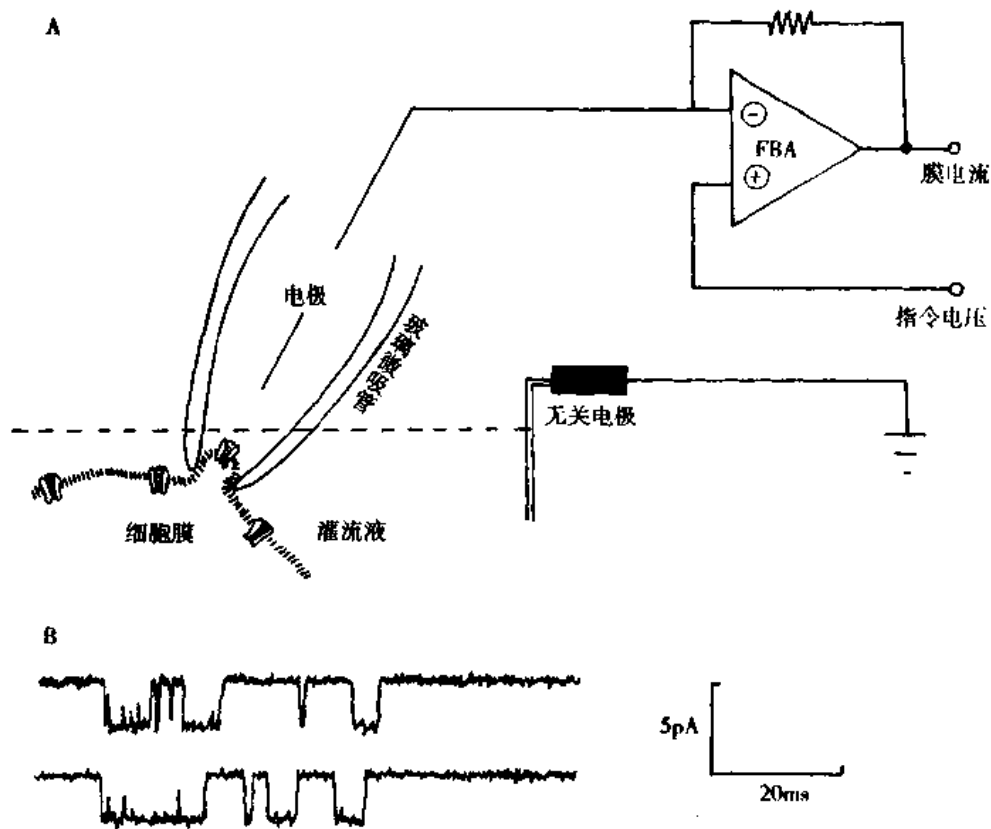


图 2-25 膜片钳方法记录离子通道电流  
A: 实验布置; B: 从骨骼肌细胞膜片上记录的由 ACh 激活的  
单通道电流, 通道开放时电流向下(内向电流)

单通道开放可产生皮安级( $\text{pA}$ ,  $10^{-12}$  安培)的电流。通道呈现关闭和开放两种状态(分子内部可能有更多的关闭或开放状态), 状态之间转换的速度非常快( $< 10\mu\text{s}$ ), 因而单通道电流表现为一个个方波。通道每次进入开放或关闭状态后, 其停留于该种状态的时间是随机的, 通常用开放概率, 平均开放时间, 平均关闭时间等统计学指标来观测通道功能的变化。

为了与单通道电流相区别, 前面所说的电压钳记录的膜电流和膜片钳全细胞记录(whole cell recording)模式所记录的膜电流也称为宏膜电流(macrosopical current)。宏膜电流其实是细胞膜上大量离子通道的单通道电流叠加形成的(图 2-26)。它与单通道电流的关系可用下式表示:

$$I = i \cdot P_o \cdot N \quad (2-10)$$

式中  $I$  为宏膜电流,  $i$  为单通道电流,  $N$  为细胞膜上有效通道的数目,  $P_o$  为该通道的开放概率。这表明, 宏膜电流幅度和时程的变化, 可能是由于单通道电导的变化, 也可能是单通道开放概率或数目发生了改变。图 2-26 显示, 利多卡因对  $\text{Na}^+$  电流的抑制作用是由于它降低了  $\text{Na}^+$  通道的开放概率。

4. 动作电位的发生 前面谈到, 当给与细胞膜一个去极化刺激时, 它引起的电紧张电位往往大于同样强度超极化刺激所引起的反应, 这是因为部分  $\text{Na}^+$  通道被激活而产生

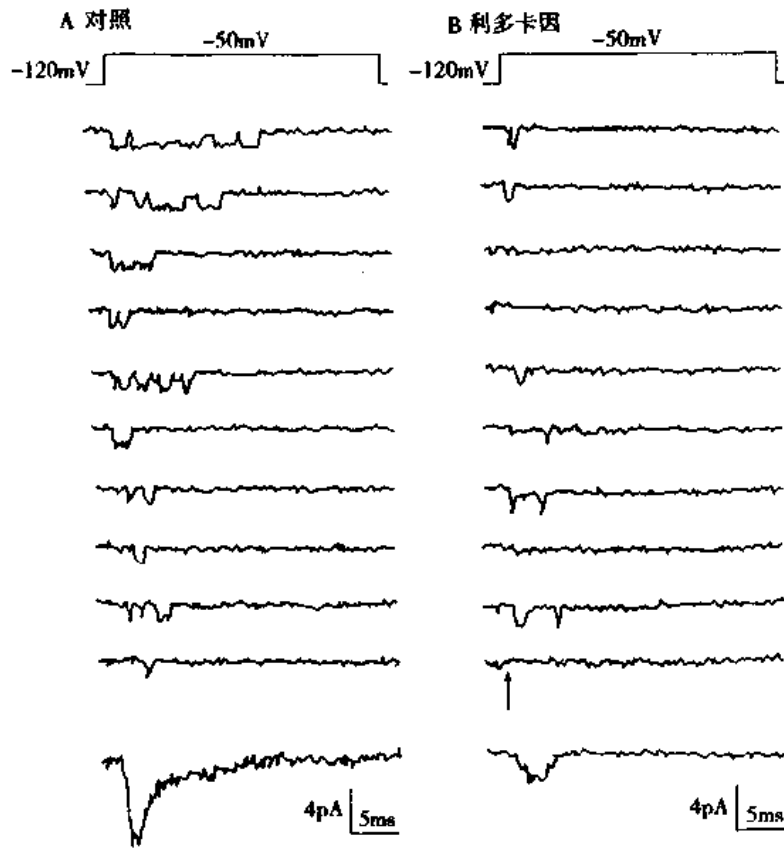


图 2-26 电压门控  $\text{Na}^+$  通道的膜片钳记录

A: 上方为去极化的电压程序; 中间是在大鼠心肌细胞膜片上连续 10 次电压钳制记录到的  $\text{Na}^+$  通道单通道电流; 下方是将连续 100 次膜片钳记录到的单通道电流进行平均叠加得到的总和 (*ensemble*) 电流, 与  $\text{Na}^+$  通道的宏膜电流非常相似。B: 给膜片应用  $5\mu\text{M}$  的利多卡因 (一种  $\text{Na}^+$  通道抑制剂) 后,  $\text{Na}^+$  通道开放的概率明显降低

的主动反应与电紧张电位发生叠加而造成的。这种叠加后形成的电位变化称为局部反应 (local response) 或局部兴奋 (local excitation)。局部反应中少量开放的  $\text{Na}^+$  通道所形成的膜去极化, 很快被因去极化而增加了驱动力的  $\text{K}^+$  外流所对抗, 因而不能进一步发展。但是  $\text{Na}^+$  电导或  $\text{Na}^+$  通道的开放是电压依赖性的 (图 2-22), 膜的去极化程度越大,  $\text{Na}^+$  通道的开放概率和  $\text{Na}^+$  内向电流也就越大, 因而当增加刺激强度使膜进一步去极化到某一临界膜电位时,  $\text{Na}^+$  的内向电流足以超过  $\text{K}^+$  的外向电流, 从而使膜进一步去极化。较强的去极化又会使更多的  $\text{Na}^+$  通道开放和形成更强的  $\text{Na}^+$  内流。如此便形成  $\text{Na}^+$  通道激活对膜去极化的正反馈, 使膜迅速 (约  $0.1\text{ms}$ ) 去极化至接近  $E_{\text{Na}}$  的电位值, 最终形成陡峭的动作电位升支。能引起这一正反馈过程的临界膜电位即阈电位 (threshold potential)。阈电位值约比静息电位小  $10 \sim 20\text{mV}$ , 例如, 枪乌贼大神经轴突的静息电位为  $-70\text{mV}$ , 阈电位为  $-55\text{mV}$ 。有人将阈电位称为燃点 (firing level), 这是非常形象的术语。因为动作电位的幅度是由膜电位、 $\text{Na}^+$  通道和  $\text{Na}^+$  电流间的正反馈过程决定的, 外加刺激仅起到触发 (点燃) 这一过程的作用。同时, 这也正是动作电位表现为“全或无”特征的原因所在。影响这一正反馈过程的因素, 如  $\text{Na}^+$  通道的密度和特性的改变,  $\text{Na}^+$  驱动力的改变等, 都

会影响动作电位的幅度。

上面谈到,强度较弱而不能使膜去极化到阈电位的刺激,虽然不能触发动作电位的发生,但可引起局部反应。局部反应可以是去极化的,也可以是超极化的。但是,不论哪种局部反应,都具有电紧张电位的共同特征,即:①反应幅度随刺激强度的增加而增大,不表现“全或无”的特征;②在局部形成电紧张电位,或称电紧张扩播(electrotonic propagation),扩播的范围从不足1毫米到几毫米,主要取决于膜的被动电学特性,但不能进行远距离的不衰减扩播;③局部反应是可以叠加的,相距较近的局部反应,只要相互在彼此的电紧张扩播范围内,就可以发生叠加或总和,称为空间总和(spatial summation);连续发生的局部反应,当频率较高时,后一次反应可以在前一次反应尚未消失的基础上发生,这种形式的叠加称为时间总和(temporal summation)。体内许多部位的电信号都具有上述局部反应的特征,如肌细胞的终板电位,感受器细胞的感受器电位和神经元突触处的突触后电位等。

#### (四) 动作电位的传导

1. 动作电位的传导机制 动作电位可以沿着细胞膜不衰减地传导,直至传遍整个细胞,这是动作电位的一个重要特征。图 2-27 示意动作电位正在沿着细胞膜从左向右传导。在动作电位的发生部位,细胞膜外的电位较前方静息部位的为负,而膜内则相对较正;由于这种电位差的存在,在动作电位的发生部位和邻接部位之间便产生如图 2-27 中箭头所示的局部电流。这个局部电流将依据膜的被动电学性质在动作电位前方的静息部位首先形成电紧张电位,电紧张电位进一步引发去极化的局部反应,并在局部反应达到阈电位时引起动作电位的发生。新发生的动作电位又通过局部电流使下游相邻的细胞膜产生电紧张电位,并进一步引发新的动作电位。这样,动作电位便通过局部电流沿细胞膜传导,并带有一个电紧张电位的波前(wave front)。由于动作电位的传导其实是沿着细胞膜不断产生新的动作电位,因而也称作动作电位的扩播(propagation)。这也正是它的幅度

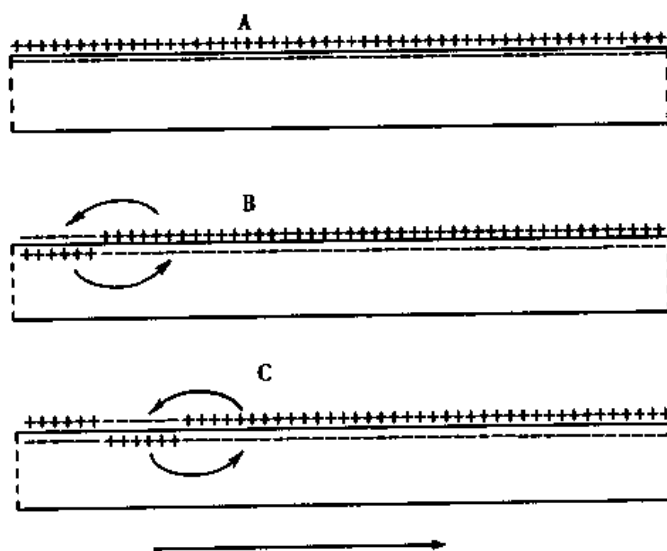


图 2-27 无髓神经纤维动作电位扩播原理的示意图  
弯箭头表示局部电流的方向,下方直箭头表示传导方向。  
A:静息时;B:左端发生兴奋;C:兴奋传导过程中



和形状在长距离传导中保持不变的原因。

上述动作电位的传导过程和机制是在神经、肌肉等细胞的细胞膜上发生的,如无髓神经纤维、肌纤维等。在有髓神经上则有所不同。它们的髓鞘由神经胶质细胞反复包绕轴突形成,每段髓鞘长约1~2mm,两段髓鞘之间有1~2 $\mu$ m的轴突膜裸露区,称为郎飞结(node of Ranvier),该处膜上的Na<sup>+</sup>通道密集,容易发生动作电位。在髓鞘区,由于有几层至一百多层的细胞膜包绕,使轴浆与细胞外液间的电位差平均分散在每层膜的两侧,使每层膜的电位波动都达不到阈电位。所以有髓神经的局部电流是在郎飞结之间发生的,即在发生动作电位的结与静息的结之间产生,使静息结产生电紧张电位和局部反应,并在达到阈电位时产生新的动作电位。动作电位的这种传导方式称为跳跃式传导(saltatory conduction)。有髓神经和跳跃式传导是生物进化的产物。在无脊椎动物,提高动作电位传导速度的方式是增加轴突直径,在枪乌贼出现直径达1mm粗的大神经轴突。而高等动物则是以轴突的髓鞘化来提高传导速度。直径600 $\mu$ m的无髓神经和直径仅4 $\mu$ m的有髓神经,都具有25m/s相同的传导速度。在有髓神经纤维,最高的传导速度可达100m/s以上,而有些无髓神经纤维的传导速度则不足1m/s。有髓神经纤维不仅提高了传导速度,而且还减少了能量消耗。由于动作电位只发生在郎飞结,因而动作电位传导过程中跨膜流入和流出的离子减少了,将它们经主动转运返回所需的能量也就减少。

## 2. 影响动作电位传导的因素

(1)细胞膜的被动电学特性:前面提到,动作电位沿细胞膜扩播时存在一个电紧张电位的波前,由它引发局部反应及新的动作电位,因此,电紧张电位的扩播范围和扩播速度(达到稳态所需的时间),都会直接影响动作电位的传导速度。根据细胞的电缆特性,决定扩播范围的空间常数 $\lambda = \sqrt{r_m/r_i}$ (式2-7),决定扩播速度的时间常数 $\tau = \sqrt{r_m \cdot r_i} \cdot C_m$ (式2-8)。任何使 $\lambda$ 增加而 $\tau$ 减小的因素都可增加传导速度。反之,则减慢传导。上两式中膜电阻 $r_m$ 的变化对 $\lambda$ 和 $\tau$ 产生同方向的影响,因此对传导速度影响不大,而胞浆电阻 $r_i$ 的变化则使 $\lambda$ 和 $\tau$ 发生相反的变化,因而是影响传导速度的重要因素。例如,细胞的直径增加时传导速度加快的主要原因就是 $r_i$ 的减小。如果我们把神经纤维或肌纤维简单地看做是一个圆柱体,则半径增加一倍, $r_i$ 就减小到原来的1/4,尽管同时 $C_m$ 增加一倍和 $r_m$ 减小一倍, $\tau$ 值仍减小到原来的1/ $\sqrt{2}$ , $\lambda$ 值则增加到原来的 $\sqrt{2}$ 倍。

神经轴突的髓鞘化显著改变了细胞膜的被动电学特性。例如,如果神经胶质细胞包绕轴突25周(50层膜),相当于50个膜电容及膜电阻的串联,总的效果是 $C_m$ 减小50倍, $r_m$ 增大50倍,最终使 $\tau$ 值减小到原来的约1/7,而 $\lambda$ 值增加到原来的 $\sqrt{50}$ 倍,从而大大增加了有髓纤维的传导速度。

(2)动作电位的去极化速度和幅度:动作电位去极化的速度越快,幅度越大,则传导速度也就越快。动作电位去极化的速度和幅度与Na<sup>+</sup>通道的功能状态和Na<sup>+</sup>驱动力等因素有关,是影响动作电位传导速度的重要生理因素。

## (五) 缝隙连接

以上讨论的是兴奋在同一细胞上的传导,一般而言,兴奋不可能由一个细胞直接传导至另一个细胞,这是由于细胞间的电阻很大,无法形成有效的局部电流。但是在某些组

织,细胞间存在**缝隙连接**(gap junction),这是一种细胞间特殊的连接方式,使兴奋可以实现在细胞间直接扩播。

在缝隙连接部位,相互耦联的两细胞的膜靠得很近( $<3\text{nm}$ )。冷冻断裂扫描电镜图像显示,每侧细胞膜上都规则地排列着一些蛋白颗粒,叫**连接体**(connexon)。每个连接体都是由6个**连接子**(connexin)单体蛋白形成的同源六聚体,中央围成一个亲水性孔道。两侧膜上的连接体端-端相连,使两个连接体的亲水孔道对接形成**连接体通道**(connexon channel)(图 2-28)。这些连接体通道通常是开放的,允许水溶性分子和离子通过,因而形成细胞间的一个低电阻区。一个细胞产生的动作电位,可通过流经缝隙连接的局部电流直接扩播到另一个细胞。连接体通道可在细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度过高或酸中毒等情况下关闭。

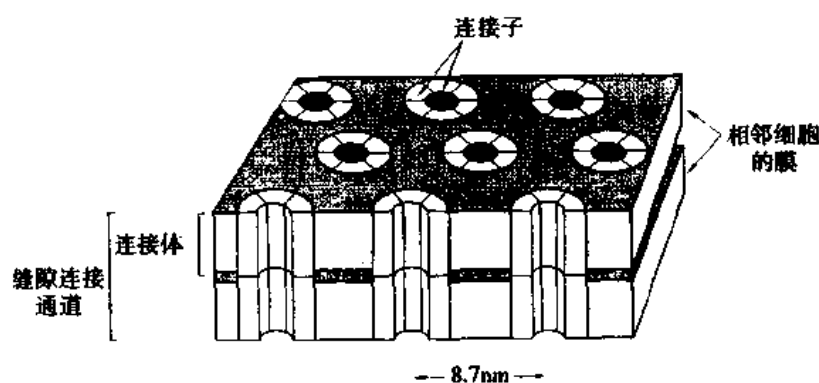


图 2-28 缝隙连接的模式图

神经细胞间的缝隙连接也称**电突触**(electrical synapse)。与化学性突触相比,它传导兴奋的速度快,没有突触延搁,且传导呈双向,因而有利于提高反射的速度,也有助于实现细胞群的同步性活动。除了神经系统之外,在肝组织、心肌组织和晶状体的上皮细胞之间也普遍存在缝隙连接。

### 三、组织的兴奋和兴奋性

#### (一) 兴奋和可兴奋细胞

在现代生理学中,兴奋(excitation)被看做是动作电位的同义语或动作电位的产生过程。并不是所有细胞受刺激后都能产生动作电位的,凡受刺激后能产生动作电位的细胞,包括神经细胞、肌细胞和部分腺细胞,称为**可兴奋细胞**(excitable cell);而不能产生动作电位的细胞称为**非可兴奋细胞**(non-excitable cell)。事实上,可兴奋细胞受刺激后首先发生的共同反应就是产生动作电位。例如,肌细胞受刺激后首先出现动作电位,然后再通过**兴奋-收缩耦联**(excitation-contraction coupling)(见第四节)产生收缩,腺细胞则是在产生动作电位后通过**兴奋-分泌耦联**(excitation-secretion coupling)产生分泌。

#### (二) 组织的兴奋性和阈刺激

可兴奋细胞受刺激后不一定发生兴奋。这一方面取决于刺激量的大小,另一方面与细胞的反应能力有关。生理学中把可兴奋细胞受刺激后产生动作电位的能力称为细胞的**兴奋性**(excitability)。

**刺激(stimulation)**是指细胞所处环境因素的变化,任何能量形式的理化因素的改变,都可能构成对细胞的刺激。但是刺激要能使细胞发生兴奋,就必须达到一定的刺激量。刺激量通常包括三个参数:刺激强度、刺激的持续时间和刺激强度对时间的变化率。在实验中经常使用的电刺激,其强度对时间的变化率是固定的,所以这里主要讨论能使细胞发生兴奋(使膜电位去极化到阈电位)所需的刺激强度(intensity)和刺激持续时间(duration)。这两个参数也是互相影响的,如果刺激持续时间较短,则使细胞发生兴奋所需的刺激强度就较大;反之,如果刺激持续时间较长,则引起细胞兴奋所需的刺激强度就较小。因此,在实际测量中,常常把这两个参数中的一个固定,只用一个参数来测定细胞的兴奋性。在多数场合,是把刺激持续时间固定,测量能使组织发生兴奋的最小刺激强度,后者称为**阈强度(threshold intensity)**。相当于阈强度的刺激称为**阈刺激(threshold stimulus)**。阈刺激或阈强度是衡量细胞兴奋性最常用的指标,阈刺激增大表示兴奋性下降;反之,表示兴奋性升高。

### (三) 细胞兴奋后兴奋性的变化

细胞在发生兴奋后,其兴奋性会出现一系列变化。在兴奋后最初的一段时间,无论施加多强的刺激也不能使它再次兴奋,这段时间称为**绝对不应期(absolute refractory period)**。处在绝对不应期的细胞,阈刺激无限大,可认为没有兴奋性。在绝对不应期之后,细胞的兴奋性逐渐恢复,在一定时间内,受刺激后可发生兴奋,但刺激强度必须大于原来的阈强度,这段时期称为**相对不应期(relative refractory period)**。相对不应期是细胞兴奋性从无到有直至接近正常的一个恢复过程。相对不应期过后,有的细胞还会出现兴奋性的轻微变化。首先出现兴奋性的轻度增高,此期称为**超常期(supranormal period)**;随后又出现兴奋性的轻度减低,此期称为**低常期(subnormal period)**。

绝对不应期大约相当于锋电位发生的时间,所以锋电位不会发生叠加,而且锋电位可能发生的最大频率受到绝对不应期的限制。如果绝对不应期为2ms,则理论上锋电位的最大发放频率为每秒500次。相对不应期和超常期大约相当于负后电位出现的时期;低常期相当于正后电位出现的时期。

出现不应期的实质是 $\text{Na}^+$ 通道功能状态的变化。在细胞兴奋后的一段时期内,膜上所有的 $\text{Na}^+$ 通道都由激活状态进入失活状态,正如前文所述,失活的 $\text{Na}^+$ 通道不可能被再次直接激活,因此绝对不应期就是由于膜上全部 $\text{Na}^+$ 通道进入失活状态造成的。相对不应期则是由于膜逐渐复极而使 $\text{Na}^+$ 通道由失活状态逐渐复活到静息状态的过程;一旦 $\text{Na}^+$ 通道全部进入静息状态,相对不应期也就结束。

### (四) 影响细胞兴奋性的因素

通常用阈刺激或阈强度来衡量细胞的兴奋性,而阈刺激就是使细胞的膜电位从静息电位水平达到阈电位水平所需的刺激强度,因此,任何能影响静息电位和阈电位之间差距的因素都可能影响细胞的兴奋性。

1. **静息电位** 静息电位减少会减小它与阈电位的差距,细胞兴奋性因而提高;反之,静息电位增大将使组织兴奋性降低。但是这一关系的前提必须是阈电位保持不变。特别是当静息电位减小时,如果减小的幅度过大,阈电位将上移,兴奋性反而会下降。例如细胞外轻度高 $\text{K}^+$ ,可引起静息电位的轻度减小和兴奋性升高;而重度的细胞外高 $\text{K}^+$ 则能

使静息电位明显减小和阈电位大幅度上移,兴奋性反而下降。

2. 阈电位 很明显,阈电位上移,则细胞兴奋性下降;阈电位下移,细胞兴奋性升高。决定阈电位的因素很多,其中最重要的是膜上  $\text{Na}^+$  通道的密度和功能状态。前面谈到,阈电位是触发  $\text{Na}^+$  通道正反馈过程所需达到的临界膜电位,因而不难想象,处于静息状态  $\text{Na}^+$  通道的密度越高,触发这一正反馈过程就变得更易,所需去极化的幅度就越低(阈电位下移);反之,如果部分  $\text{Na}^+$  通道进入失活状态,则触发这一过程就变得困难,阈电位水平则上移。因此,细胞膜上处于静息状态的和处于失活状态的  $\text{Na}^+$  通道的比例,是决定阈电位的关键因素。 $\text{Na}^+$  通道的激活和失活都是电压和时间依赖性的,它的电压依赖性可用稳态激活和失活曲线(steady-state activation and inactivation curves)来表示。图 2-29 是哺乳动物心肌  $\text{Na}^+$  通道的稳态激活和失活曲线,纵坐标表示开放概率(0~1)。当膜处于静息电位(约  $-90\text{mV}$ )时,膜上所有  $\text{Na}^+$  通道的激活门关闭( $m=0$ )而失活门开放( $h=1$ ),全部通道处于静息状态。轻度去极化(不超过  $-80\text{mV}$ )时, $m$  和  $h$  的状态大致不变,决定了阈电位基本不变,此时由于静息电位减小,导致细胞兴奋性升高;进一步去极化时, $h$  随去极化程度的增加而减小,表示有越来越多的  $\text{Na}^+$  通道进入失活状态,细胞的兴奋性随之降低,去极化至  $-50\text{mV}$  左右时, $h$  减小至 0,所有通道都进入失活状态,细胞失去兴奋性;继续去极化虽然会产生  $m$  电压依赖性的增大,但  $h$  仍为 0,通道不会进入激活状态。这就是静息电位减小幅度较大时造成  $\text{Na}^+$  通道部分或全部失活而使阈电位上移、兴奋性降低乃至消失的原因。上述过程与去极化引起  $\text{Na}^+$  通道激活的过程(见前文)并不矛盾。由于  $m$  与  $h$  的时间依赖性的不同, $m$  的开放速度比  $h$  的关闭速度快 5~10 倍以上,如果去极化过程非常迅速,以致  $m$  明显增大而  $h$  尚未减小,就可出现两个闸门同时开放的瞬间激活状态。但是,如果去极化过程十分缓慢,则  $\text{Na}^+$  通道进入失活状态的数量(或概率)就主要决定于  $h$  的电压依赖性(稳态失活曲线)。

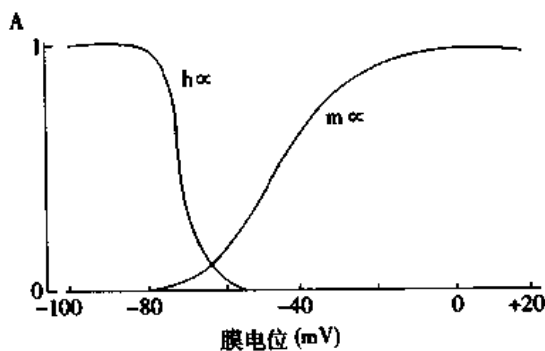


图 2-29 电压门控  $\text{Na}^+$  通道稳态激活和稳态失活曲线  
纵坐标代表开放概率(0~1); $M_{\infty}$ :稳态激活曲线;  
 $H_{\infty}$ :稳态失活曲线

3. 细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度 细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高,可使细胞的兴奋性下降。这一现象与细胞外表面固定电荷的作用有关。细胞膜表面有许多酸性磷脂,膜上的蛋白质也大多具有酸性等电点,它们在中性环境中都带负电,因而膜表面带有一层固定的负电荷。如图 2-30A 所示,固定电荷使膜的内表面和外表面都轻度变负(约几个毫伏)。在实验中实测的膜电位  $E_m$ ,实际上是膜内溶液电位  $E_i$  与膜外溶液电位  $E_o$  之差,即  $E_m = E_o - E_i$ 。而膜内、外表面之间实际存在的电位差应是  $E_m'$ ,与  $E_m$  大致相等。但是,当细胞外的

$\text{Ca}^{2+}$  中和了细胞膜外表面的负电荷时,就使  $E_m' > E_m$ (图 2-30B)。而  $\text{Na}^+$  通道依赖的膜电位实际上是  $E_m'$  而不是  $E_m$ ,因此,在细胞外高  $\text{Ca}^{2+}$  的情况下,膜上的  $\text{Na}^+$  通道处在膜超极化状态(静息电位增大),与阈电位的距离增大,因而膜的兴奋性下降。

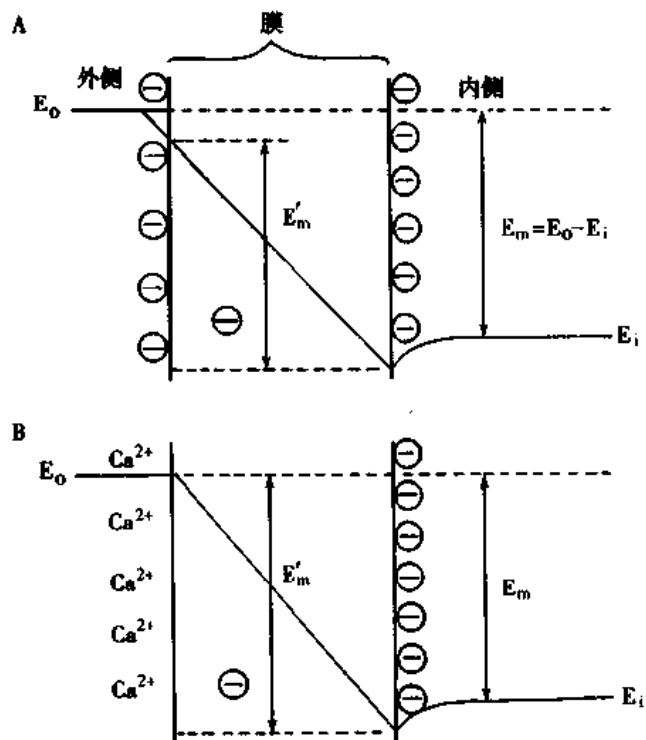


图 2-30  $Ca^{2+}$  对跨膜电位的影响  
斜线表示跨膜电位梯度。A: 膜表面固定电荷对跨膜电位的影响;  
B: 细胞外高  $Ca^{2+}$  状态下, 膜外侧固定的负电荷被  $Ca^{2+}$  中和, 膜内  
外表面的电位差增大

## 第四节 肌细胞的收缩

根据形态学特点, 可将肌肉分为横纹肌(striated muscle)和平滑肌(smooth muscle); 根据神经支配, 可将肌肉分为躯体神经支配的随意肌(voluntary muscle)和自律神经支配的非随意肌(involuntary muscle); 根据肌肉的功能特性, 又可将肌肉分为骨骼肌(skeletal muscle)、心肌(cardiac muscle)和平滑肌(smooth muscle)。本节重点讨论横纹肌的收缩。

### 一、横纹肌

横纹肌包括骨骼肌和心肌。在完整的心脏中, 心肌的收缩受自律细胞的控制, 将在第四章讨论。骨骼肌的收缩是在中枢神经系统控制下完成的, 每个肌细胞都受到来自运动神经元轴突分支的支配, 当支配肌肉的神经纤维的神经冲动传到末梢时, 兴奋经神经-骨骼肌接头传递给肌肉, 引起肌肉的兴奋和收缩。

#### (一) 神经-骨骼肌接头处兴奋的传递

神经-骨骼肌接头(neuromuscular junction)是由运动神经末梢与骨骼肌细胞膜接触形成的。神经末梢在接近肌细胞处失去髓鞘, 裸露的轴突末梢沿肌膜表面深入到一些向内凹陷的突触沟槽(synaptic trough), 这部分轴突末梢也称为接头前膜(prejunctional membrane), 与其对置的肌膜, 称为终板膜(endplate membrane)或接头后膜(postjunctional membrane), 二者之间还有间隔约 50nm 的接头间隙(junctional cleft), 其中充满细胞外液,

终板膜又进一步向内凹陷形成许多接头皱褶(junctional fold)(图 2-31)。轴突末梢中含有许多囊泡,称为突触小泡(synaptic vesicle),小泡内含有大量的 ACh(每个小泡约含有 1 万个 ACh 分子)。在终板膜上有 ACh 受体,即  $N_2$  型 ACh 受体阳离子通道( $N_2$ -ACh receptor cation channel),它们集中分布于皱褶的开口处。在终板膜的表面还分布有乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase),它可将 ACh 分解为胆碱和乙酸。

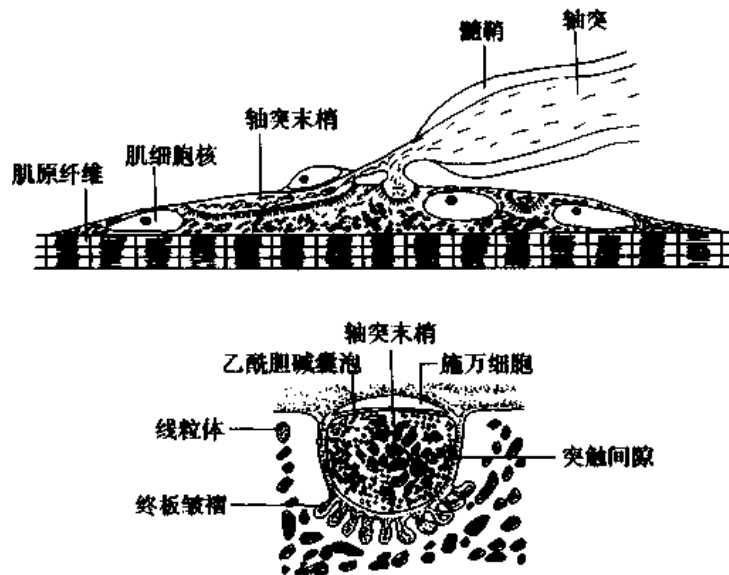


图 2-31 神经-肌肉接头处的超微结构示意图

当神经纤维传来的动作电位到达神经末梢时,造成接头前膜的去极化和膜上电压门控  $Ca^{2+}$  通道的瞬间开放, $Ca^{2+}$  借助于膜两侧的电化学驱动力流入神经末梢内,使末梢内  $Ca^{2+}$  浓度升高。 $Ca^{2+}$  可启动突触小泡的出胞(exocytosis)机制,使其与接头前膜融合,并将泡内的 ACh 排放到接头间隙中。ACh 扩散至终板膜,与 ACh 受体阳离子通道结合并使它激活,导致  $Na^{+}$  和  $K^{+}$  的跨膜流动。因为在静息状态下,细胞对  $Na^{+}$  的内向驱动力远大于对  $K^{+}$  的外向驱动力(见第三节),因而跨膜的  $Na^{+}$  内流远大于  $K^{+}$  外流,使终板膜发生去极化。这一去极化的电位变化称为终板电位(endplate potential, EPP)。终板膜本身没有电压门控  $Na^{+}$  通道,因而不会产生动作电位,但是,具有局部反应特征的 EPP 可通过电紧张电位刺激周围的肌膜产生动作电位(图 2-32 A, B),并扩播至整个肌细胞膜。EPP 的产生是很短暂的,因为接头间隙内的 ACh 可迅速被终板膜上的胆碱酯酶分解。

接头前膜处  $Ca^{2+}$  的内流对于突触小泡内 ACh 的释放是至关重要的。在没有动作电位激活接头前膜  $Ca^{2+}$  通道的情况下,利用微电极直接向膜内注射  $Ca^{2+}$ ,同样可引起 ACh 的释放和 EPP 的发生。相反,如果向接头前膜内注入  $Ca^{2+}$  螯合剂(chelator),使  $Ca^{2+}$  浓度保持在低水平,则神经纤维上正常传来的动作电位将不能引发 ACh 的释放和 EPP 的发生。在细胞外低  $Ca^{2+}$  或高  $Mg^{2+}$  时,也同样会因  $Ca^{2+}$  内流减弱而使神经-骨骼肌接头的传递功能发生障碍。

接头前膜释放 ACh 呈现量子释放(quantal release)的方式。一个突触小泡中所含的 ACh,即一“小包”ACh,称为 ACh 的一个量子(quantum)。在静息状态下,接头前膜也会

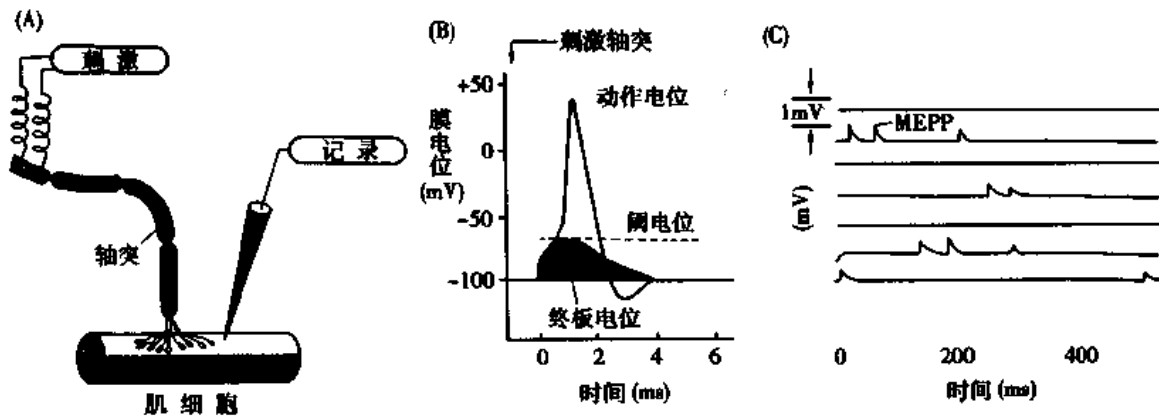


图 2-32 终板电位和微终板电位记录  
A: 实验布置; B: 终板区邻近记录到的终板电位和动作电位; C: 不施加刺激时, 自发出现的微终板电位

发生约每秒钟 1 次的 ACh 量子的自发释放, 并引起终板膜电位的变化。这种由一个 ACh 量子引起的终板膜电位变化称为微终板电位 (miniature endplate potential, MEPP) (图 2-32C)。每个 MEPP 的幅度平均仅有 0.4mV。当接头前膜产生动作电位和  $Ca^{2+}$  内流时, 大量的突触小泡几乎同步释放 ACh, 每个 ACh 量子所引起的 MEPP 此时会发生叠加, 形成平均幅度约 50mV 的 EPP。有人计算过, 产生正常 EPP 时, 约需 250 个突触小泡的释放。

许多药物或病理变化可作用于神经-骨骼肌接头兴奋传递中的不同环节, 来影响兴奋的正常传递和肌肉的收缩。例如, 筒箭毒 (tubocurarine)、 $\alpha$ -银环蛇毒 ( $\alpha$ -bungarotoxin) 可特异性地阻断终板膜上的 ACh 受体通道, 使神经-骨骼肌接头的传递功能丧失, 肌肉松弛; 临床上使用的部分肌松剂, 如弛肌碘 (flaxedil), 也具有同样的作用。重症肌无力病人的发病是由于自身免疫性抗体破坏了终板膜上的 ACh 受体通道而引起的; 而另一种称为肌无力综合征的肌病, 是由于自身免疫抗体破坏了神经末梢的  $Ca^{2+}$  通道而引起的; 肉毒杆菌中毒导致的肌无力则是由于毒素抑制了接头前膜 ACh 释放的结果。临床上使用的胆碱酯酶抑制剂, 如新斯的明, 可使 ACh 在接头间隙内蓄积, 从而能在一定程度上改善肌无力病人的症状。

## (二) 横纹肌细胞的微细结构

横纹肌细胞在结构上的主要特点是含有大量的肌原纤维和高度发达的肌管系统 (图 2-33)。

1. 肌原纤维和肌节 每个肌细胞内都含有上千条沿细胞长轴走行的肌原纤维 (myofibril)。每条肌原纤维沿长轴呈现规律的明、暗交替, 分别称为明带 (light band) 和暗带 (dark band)。细胞内每条肌原纤维的明带和暗带在横向上都位于相同水平, 因而整个肌细胞也呈现明、暗交替的横纹。暗带的中央有一段相对较亮的区域, 称为 H 带, H 带的中央, 即暗带的中央, 有一条横向的线, 称为 M 线 (M line), 明带中央也有一条线, 称为 Z 线 (Z line) 或 Z 盘 (Z disk)。两个相邻 Z 线之间的区域称为肌节 (sarcomere), 是肌肉收缩和舒张的基本单位 (图 2-33)。肌原纤维之所以出现明带和暗带, 是由于肌节中含有两套不同的肌丝。暗带中主要含有直径较大的粗肌丝 (thick filament), 直径约 10nm, 长度约

1.6 $\mu\text{m}$ ,与暗带的长度相同,中间有细胞骨架蛋白将它们固定,形成 M 线;明带主要含有直径约 5nm 的细肌丝(thin filament),每条细肌丝的长度为 1.0 $\mu\text{m}$ ,它的一端锚定在 Z 盘的骨架结构中,另一端可插入暗带的粗肌丝之间,所以暗带中除了粗肌丝之外,也含有细肌丝,M 线两侧没有细肌丝插入的部分则形成 H 带。

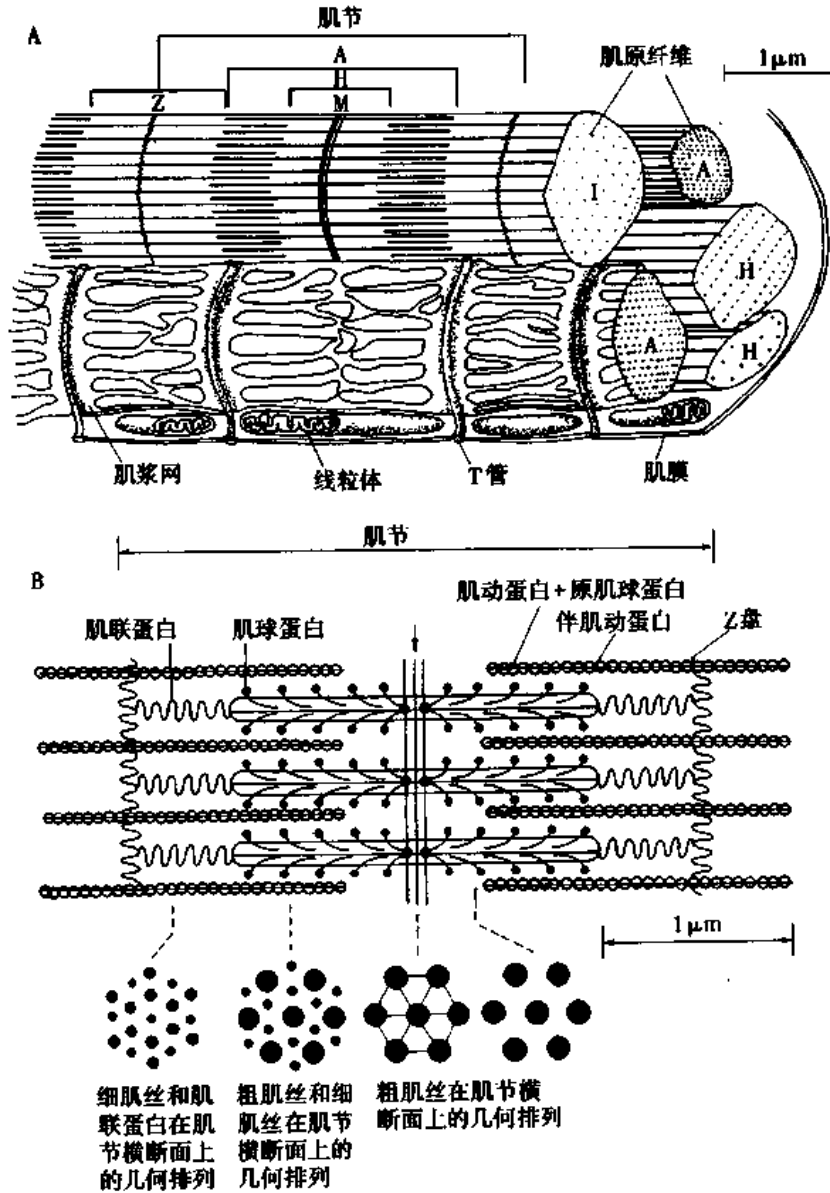


图 2-33 骨骼肌肌原纤维和肌节超微结构示意图  
A: 肌原纤维与肌管系统的超微结构; B: 肌节的超微结构

肌节中除了肌丝之外,还有维持粗、细肌丝精确几何位置和作为收缩蛋白附着点的细胞骨架(cytoskeleton)(图 2-33B)。M 线区和 Z 盘都是横向的细胞骨架,能维持粗、细肌丝的空间排列;肌联蛋白(titin)和伴肌动蛋白(nebulin),是两个主要的纵向骨架蛋白。肌联蛋白分子跨越 M 线区,与肌节两侧的 Z 盘相连,分子的中间部分作为粗肌丝形成的模板,并且是粗肌丝的成分之一;肌联蛋白位于明带中的部分富有弹性,其长度随肌节长度而变



化。伴肌动蛋白分子存在于细肌丝中,作为细肌丝形成的模板。心肌细胞中无此蛋白。从肌节的横断面来看(图 2-33B),在粗、细肌丝的重叠区,每个粗肌丝的周围有 6 根细肌丝包围,而每个细肌丝的周围有 3 根粗肌丝包围,因此细肌丝的数量是粗肌丝的 2 倍。

2. 肌管系统 横纹肌细胞有两套独立的肌管系统(sarcotubular system):一种是走行方向与肌原纤维垂直的管道,称为横管(transverse tubule)或 T 管(T tubule),它是肌膜在明、暗带交界处(骨骼肌)或 Z 线附近(心肌)向内凹陷形成的。在它凹入的肌原纤维断面上反复分支成网,包绕每条肌原纤维,细胞外液经肌膜上的开口与管内相通(图 2-33A,图 2-34)。另一种管道的走行方向与肌原纤维平行,称为纵管(longitudinal tubule),也就是肌浆网(sarcoplasmic reticulum,SR)。SR 的管道交织成网,包绕在肌原纤维周围。在肌原纤维周围的 SR 也称为纵行肌浆网(longitudinal SR,LSR);LSR 的末端变得膨大或呈扁平形状,与 T 管膜或肌膜(见于心肌)相接触(但不连接),这部分 SR 称为连接肌浆网(junctional SR,JSR)(图 2-34)。在骨骼肌,80% 的 T 管与其两侧的 JSR 形成三联管(triad)结构。JSR 内的  $Ca^{2+}$  浓度约比肌浆高 1000 倍,膜上有  $Ca^{2+}$  释放通道( $Ca^{2+}$  release channel),或称 ryanodine 受体(ryanodine receptor,RYR),与其对置的 T 管膜或肌膜上有 L 型  $Ca^{2+}$  通道(L-type  $Ca^{2+}$  channel),三联管结构在兴奋-收缩耦联过程中有重要的作用(见下文)。

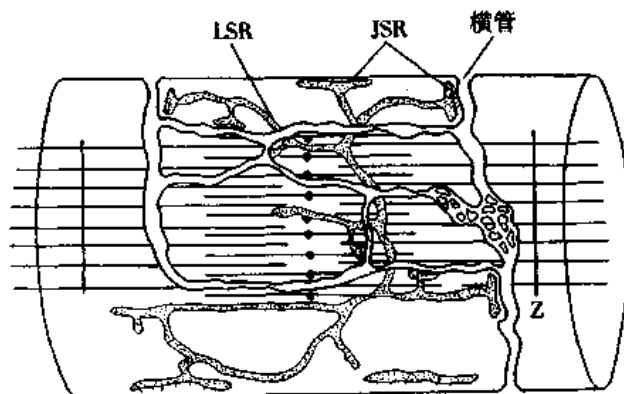


图 2-34 心肌肌管系统示意图  
JSR:连接肌浆网;LSR:纵行肌浆网

### (三) 横纹肌的收缩机制

目前公认的肌肉收缩机制是肌丝滑行理论(myofilament sliding theory),其主要内容是:横纹肌的肌原纤维是由粗、细两组与其走向平行的蛋白丝构成,肌肉的伸长或缩短均通过粗、细肌丝在肌节内的相互滑动而发生,肌丝本身的长度不变。这一理论最直接的证据是,肌肉收缩时暗带长度不变,只有明带发生缩短,同时看到 H 带相应变窄。这个理论自 1954 年由 Huxley 提出后,已累积了大量的实验证据,而且随着生物化学和细胞生物学技术的发展,肌丝滑行的机制已得到深入的了解。

1. 肌丝的分子组成 粗肌丝(thick filament)主要由肌球蛋白(myosin)分子构成。每个肌球蛋白分子呈杆状,杆的一端有两个球形的头,形似豆芽。它由 6 条肽链构成,包括一对重链和两对轻链。肌球蛋白的杆状部分由两条重链的尾部相互缠绕形成,头部由两条重链的末端分别结合两对轻链中的各一对构成(图 2-35A)。在粗肌丝中,肌球蛋白的

杆都朝向 M 线平行排列,形成粗肌丝的主干,球形的头部连同与它相连的一小段称作“桥臂”的杆状部分,一起由肌丝中向外伸出,形成横桥(cross-bridge)(图 2-35B),每条粗肌丝上伸出的横桥有 300~400 个。

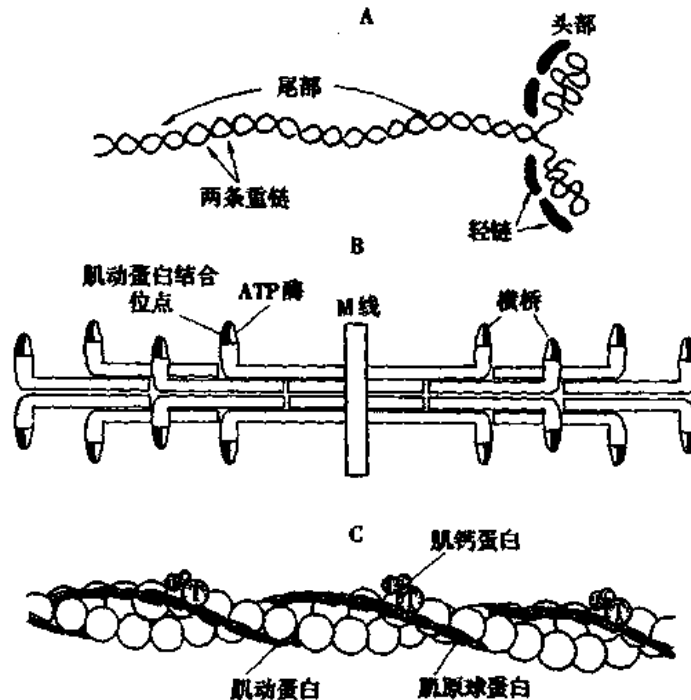


图 2-35 肌丝的分子组成  
A: 构成肌球蛋白分子的肽链; B: 肌球蛋白分子在粗肌丝中的方位; C: 细肌丝分子组成

细肌丝(thin filament)由 3 种蛋白构成,即肌动蛋白(actin)、原肌球蛋白(tropomyosin)和肌钙蛋白(troponin)(图 2-35C),它们在细肌丝中的比例为 7:1:1。肌动蛋白是球形分子,它在肌丝中聚合成两条链并相互缠绕形成螺旋,构成细肌丝的主干。原肌球蛋白是长杆状分子,也是由两条肽链形成的双螺旋分子,其长度约相当于 7 个肌动蛋白单体。在细肌丝中,原肌球蛋白分子首尾相连,走行于肌动蛋白双螺旋的浅沟附近,能阻止肌动蛋白分子与横桥头部结合,在肌肉收缩过程中起调节作用。每个原肌球蛋白分子上还结合有另一个调节蛋白,即肌钙蛋白,后者是由 3 个亚单位组成的球形分子,三个亚单位为肌钙蛋白 T(troponin T, TnT)、肌钙蛋白 I(troponin I, TnI)和肌钙蛋白 C(troponin C, TnC)。TnT 是与原肌球蛋白结合的亚单位;TnI 是与肌动蛋白结合的亚单位;TnC 是结合  $\text{Ca}^{2+}$  的亚单位,每个 TnC 可结合 4 个  $\text{Ca}^{2+}$ ,并在结合  $\text{Ca}^{2+}$  后启动收缩过程。

2. 收缩过程 肌肉收缩的基本过程,是在肌动蛋白与肌球蛋白的相互作用下将分解 ATP 释放的化学能转变为机械能的过程,能量转换发生在肌球蛋白头部与肌动蛋白之间(图 2-36)。其主要过程包括如下几个步骤(图 2-36):①横桥头部具有 ATP 酶活性,在肌肉处于舒张状态时,横桥结合的 ATP 被分解,分解产物 ADP 和无机磷酸仍留在头部,此时的横桥处于高势能状态,其方位与细肌丝垂直,并对细肌丝中的肌动蛋白有高度亲和力,但不能与肌动蛋白结合,因为肌丝上肌钙蛋白与原肌球蛋白的复合物遮盖了肌动蛋

白的活化位点。②当胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时,肌钙蛋白与  $\text{Ca}^{2+}$  结合并发生构象变化,这种变构导致 TnI 与肌动蛋白的结合减弱,使原肌球蛋白向肌动蛋白双螺旋沟槽的深部移动(图 2-37),从而暴露出肌动蛋白的活化位点,遂使肌球蛋白头部与肌动蛋白结合。③肌动蛋白与横桥头部的结合造成横桥头部构象的改变,使头部向桥臂方向摆动  $45^\circ$ ,并拖动细肌丝向 M 线方向滑动,从而将横桥头部贮存的能量(来自 ATP 的分解)转变为克服负荷的张力并使肌节缩短。在横桥头部发生变构和摆动的同时,ADP 和无机磷酸便与之分离。④在 ADP 解离的位点,横桥头部马上结合一个 ATP 分子,结合 ATP 后,横桥头部对肌动蛋白的亲合力明显降低,遂使它与肌动蛋白解离。

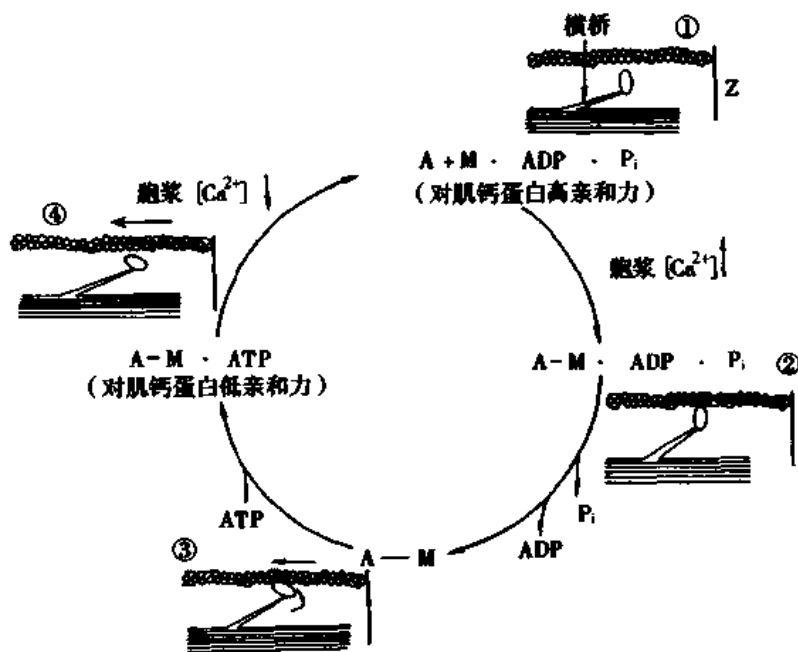


图 2-36 横桥周期

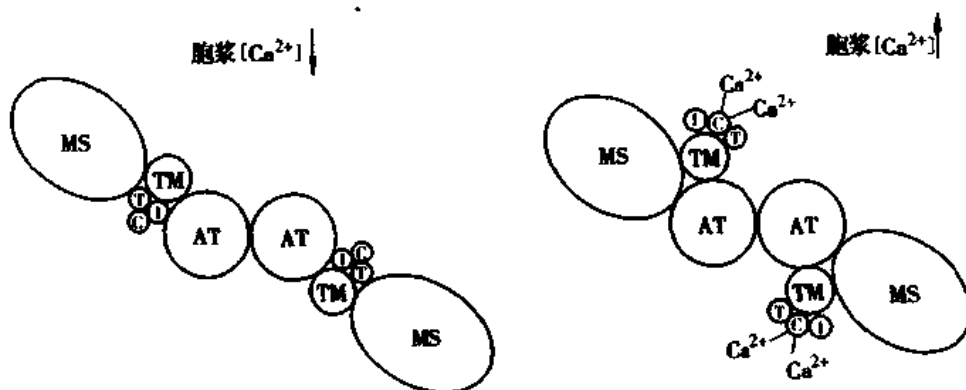


图 2-37  $\text{Ca}^{2+}$  与肌钙蛋白结合激活横桥示意图

横桥头部与肌动蛋白解离后,便分解与之结合的 ATP 为 ADP 和无机磷酸,并恢复垂直于细肌丝的高势能状态。此时如果胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度较高,便又可与下一个新的肌动蛋白活化位点结合,重复上述收缩过程。如果胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低到静息水平,则 TnC 与

$\text{Ca}^{2+}$ 解离,肌钙蛋白与原肌球蛋白复合物恢复原来的构象,竖起的横桥头部便不能与肌动蛋白上新的位点结合,肌肉进入舒张状态(步骤①)。上述横桥与肌动蛋白结合、摆动、复位、再结合的过程,称为**横桥周期**(cross-bridge cycling)。

#### (四) 横纹肌的兴奋-收缩耦联

将电兴奋和机械收缩联系起来的中介过程,称为**兴奋-收缩耦联**(excitation-contraction coupling)。上述肌肉收缩的过程表明,胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高和降低是引起肌肉收缩和舒张过程的关键,而胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的变化是一个涉及许多  $\text{Ca}^{2+}$  转运蛋白活动的复杂过程。

1. 兴奋-收缩耦联的基本过程 当一个动作电位引起肌细胞发生一次收缩时,其兴奋-收缩耦联的基本过程包括:①肌膜上的动作电位沿肌膜和肌膜延续形成的T管膜扩布至JSR,同时激活T管膜和肌膜上的L型  $\text{Ca}^{2+}$  通道(L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel);②L型  $\text{Ca}^{2+}$  通道的激活,通过变构作用(在骨骼肌)或内流的  $\text{Ca}^{2+}$  (在心肌)激活JSR膜上的**ryanodine受体**(ryanodine receptor, RYR), RYR是一种  $\text{Ca}^{2+}$  释放通道,它的激活使JSR中的  $\text{Ca}^{2+}$  释放入胞浆,胞浆内的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度由静息时  $0.1\mu\text{M}$  的水平升高至  $1\sim 10\mu\text{M}$ ;③胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高促使TnC与  $\text{Ca}^{2+}$  结合并引发肌肉收缩;④胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高的同时,激活肌浆网(sarcoplasmic reticulum, SR)膜上的钙泵,钙泵将胞浆中  $\text{Ca}^{2+}$  回收至肌浆网,遂使胞浆中  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度降低,肌肉舒张(图 2-38)。

上述过程中,胞浆内增加的  $\text{Ca}^{2+}$  绝大部分来自SR内  $\text{Ca}^{2+}$  的释放,在心肌约占90%左右,经L型  $\text{Ca}^{2+}$  通道内流的  $\text{Ca}^{2+}$  约占10%;在骨骼肌的一次单收缩(twitch)中,胞浆内增加的  $\text{Ca}^{2+}$  几乎100%来自SR释放。可见,兴奋-收缩耦联的关键环节是上述步骤②,即L型  $\text{Ca}^{2+}$  通道激活RYR引起  $\text{Ca}^{2+}$  释放的过程。

2. SR释放  $\text{Ca}^{2+}$  的机制 骨骼肌和心肌SR释放  $\text{Ca}^{2+}$  的机制是不同的。在无  $\text{Ca}^{2+}$  溶液中,心肌动作电位不能引起SR释放  $\text{Ca}^{2+}$  和肌肉收缩,而骨骼肌则不受影响。这是因为心肌细胞的兴奋-收缩耦联过程高度依赖于细胞外的  $\text{Ca}^{2+}$  离子。当去极化使L型  $\text{Ca}^{2+}$  通道激活时,内流的  $\text{Ca}^{2+}$  可激活JSR上的RYR,并引起JSR内  $\text{Ca}^{2+}$  的释放。经L型  $\text{Ca}^{2+}$  通道内流的  $\text{Ca}^{2+}$  触发SR释放  $\text{Ca}^{2+}$  的这一过程,称为**钙触发钙释放**(calcium-induced  $\text{Ca}^{2+}$  release, CICR)(图 2-38B)。骨骼肌和心肌释放  $\text{Ca}^{2+}$  的机制不相同,主要是由于L型  $\text{Ca}^{2+}$  通道和RYR分子的特性不同所致。

RYR是一种对生物碱 ryanodine 有高亲和力的  $\text{Ca}^{2+}$  释放通道,只存在于SR的JSR部分。RYR分子是由4个亚单位构成的同源四聚体,每条肽链可分为C端(占肽链的1/10)和N端(占肽链9/10)两部分。C端4次跨膜,是形成孔道的部分;N端伸出在肌浆中,形成足结构(foot structure),与T管膜或肌膜接触,可能具有传递信号的作用(图 2-39)。RYR有3个亚型,分别称为RYR1、RYR2和RYR3;分布于骨骼肌的主要是RYR1,心肌是RYR2,RYR3主要分布于脑细胞。与RYR1相比,RYR2和RYR3对  $\text{Ca}^{2+}$  较敏感,  $\mu\text{M}$  级的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度便可使它们激活。

L型  $\text{Ca}^{2+}$  通道也称**双氢吡啶受体**(dihydropyridine receptor, DHPR),因其对双氢吡啶类  $\text{Ca}^{2+}$  通道阻断剂敏感而得名。分子由5个亚单位组成,其中形成孔道的  $\alpha_1$  亚单位的二维结构与电压门控  $\text{Na}^{+}$  通道非常相似(图 2-39 上方)。肽链中包括4个同源结构域(1~

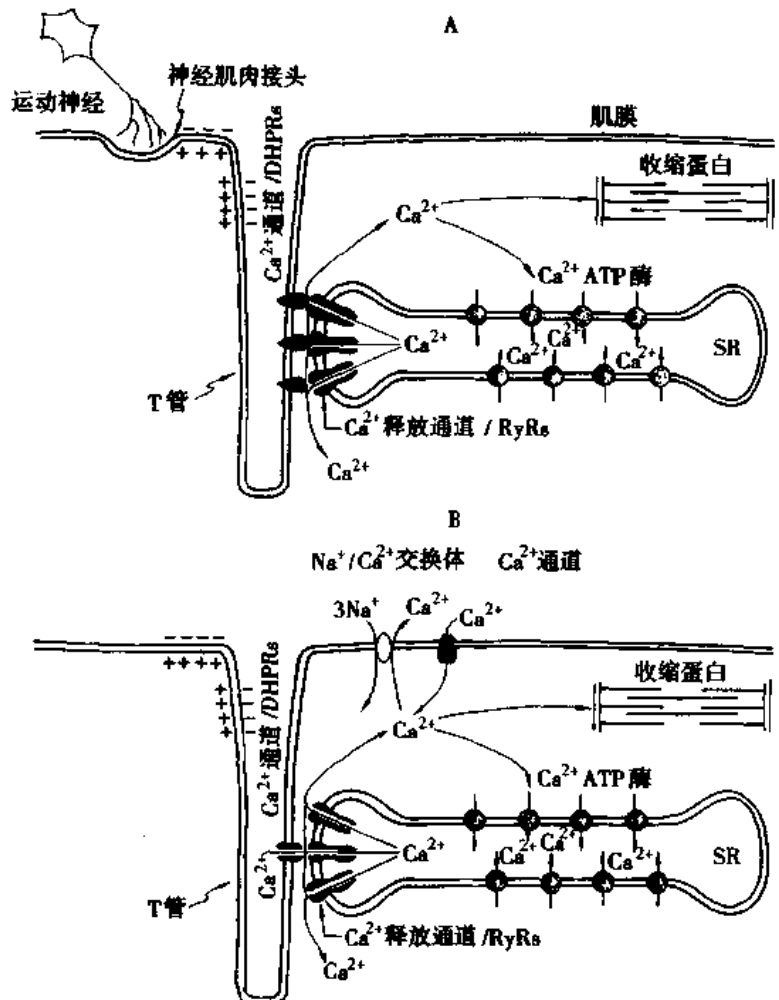


图 2-38 横纹肌肌浆网 Ca<sup>2+</sup> 释放机制

A: 骨骼肌; 来自神经-骨骼肌接头的电兴奋激活 T 管膜的 Ca<sup>2+</sup> 通道, 后者又激活 SR 膜上的 RyR, 引起 SR 内的 Ca<sup>2+</sup> 释放入胞浆。注意: 激活的 Ca<sup>2+</sup> 通道并不导通, 没有 Ca<sup>2+</sup> 经通道内流。B: 心肌; 沿 T 管膜传来的电兴奋激活 T 管膜上的 Ca<sup>2+</sup> 通道, Ca<sup>2+</sup> 经 Ca<sup>2+</sup> 通道内流, 并激活 SR 膜上的 RyR, 引起 SR Ca<sup>2+</sup> 的释放(CICR 机制)

IV), 每个结构域中包含 6 个跨膜  $\alpha$  螺旋(S1~S6)。孔道内壁由 S5 和 S6 之间细胞外环向内凹入形成; S4 是带正电的  $\alpha$  螺旋, 对膜电位变化敏感, 与通道的激活有关。膜去极化时, DHPR 分子中带正电的 S4 发生移动, 在心肌, S4 的移动迅速引发 Ca<sup>2+</sup> 通道的开放和 Ca<sup>2+</sup> 的跨膜内流, 流入的 Ca<sup>2+</sup> 对触发 SR 释放 Ca<sup>2+</sup> 是必需的(CICR); 但在骨骼肌, 从 S4 段移动至 Ca<sup>2+</sup> 通道完全开放需要长达几百毫秒的时间, 以至在动作电位持续的几毫秒期间几乎没有 Ca<sup>2+</sup> 内流。目前认为, 在骨骼肌肌膜去极化时, S4 段移动所形成的电荷移动, 直接触发了 RyR1 的构象变化, 使 Ca<sup>2+</sup> 通道开放和 Ca<sup>2+</sup> 释放。因此, DHPR 在引起骨骼肌 SR 释放 Ca<sup>2+</sup> 的过程中, 是作为一个对电位变化敏感的信号转导分子, 而不是作为离子通道来发挥作用的。

L 型 Ca<sup>2+</sup> 通道与 RYR 的比例在两种肌肉中相差很大(图 2-38)。骨骼肌快肌 T 管膜

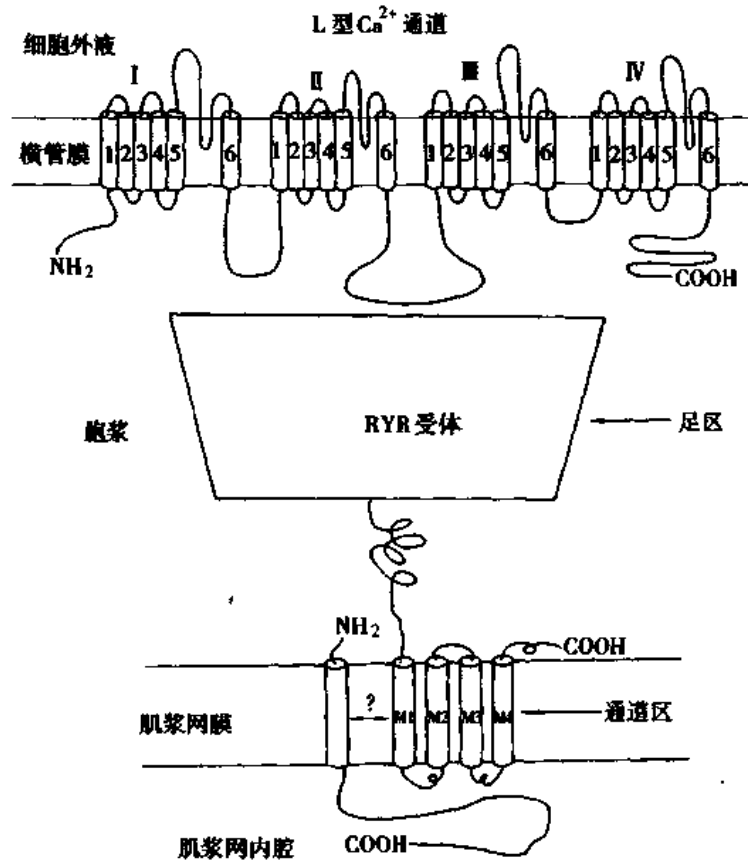


图 2-39 JSR 区 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道和 RyR 的分子结构示意图

上的 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道与 JSR 膜上 RyR 之比,多数为 1:1,这与骨骼肌 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道分子通过变构作用触发 RyR 释放  $\text{Ca}^{2+}$  的机制是一致的。在心肌的 JSR,两者的比为 1:7~10,很显然,一个 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道只有通过内流的  $\text{Ca}^{2+}$  才能触发若干个 RyR 的活动。

3. 胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低的机制 在肌肉发生单次收缩时,在胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高引发肌肉收缩的同时,也激活另一些  $\text{Ca}^{2+}$  转运蛋白,使胞浆内的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度迅速下降至静息水平。这种在兴奋-收缩耦联中出现的胞浆  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的瞬间波动称为钙瞬变 (calcium transient)。降低  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的转运蛋白主要是 SR 钙泵,此外,在心肌还与肌膜上的  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换体和钙泵有关。

SR 钙泵也称 SR  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶 (SR  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase),分布于 LSR 膜上。钙泵每水解 1 分子 ATP 可将 2 个  $\text{Ca}^{2+}$  转运至 SR 网内,转运机制与肌膜的  $\text{Ca}^{2+}$ -ATP 酶相同。SR 钙泵对  $\text{Ca}^{2+}$  的亲合力高于 TnC,因此由 SR 释放的  $\text{Ca}^{2+}$  在与 TnC 短暂结合后,最终全部被钙泵回收入 SR。

经钙泵转运至 SR 的  $\text{Ca}^{2+}$ ,流入 JSR 并与腔内的钙扣压素 (calsequestrin) 结合,钙扣压素是一种高容量(每分子可结合 40~50 个  $\text{Ca}^{2+}$ )、低亲合力 ( $K_d$  值  $1\text{mol/L}$ ) 的  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白,由于它的存在,JSR 内的游离  $\text{Ca}^{2+}$  浓度由  $20\text{mol/L}$  (如果没有  $\text{Ca}^{2+}$  结合蛋白) 降低到  $0.5\text{mol/L}$ ,有助于钙泵的转运和在 JSR 内贮存更多的  $\text{Ca}^{2+}$ 。事实上,钙泵转运能力的提高,不仅加速了胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的下降,有助于肌肉的舒张,而且由于 JSR 内  $\text{Ca}^{2+}$

贮量的增加,还能增加肌肉收缩时 SR 释放  $\text{Ca}^{2+}$  的量,从而加强肌肉的收缩能力。

在心肌和一部分骨骼肌,在钙泵分子的附近还有一种小分子蛋白,称为受磷蛋白(phospholamban),它可以受多种蛋白激酶的作用而发生磷酸化。去磷酸化的受磷蛋白对 SR 钙泵有抑制作用,磷酸化后则可解除这种抑制。因此,各种蛋白激酶对受磷蛋白的磷酸化是调节 SR 钙泵活动的主要途径。

在心肌兴奋-收缩耦联期间出现的钙瞬变,有一小部分是经 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道进入的  $\text{Ca}^{2+}$ ,这部分内流的  $\text{Ca}^{2+}$ ,是通过肌膜上  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换体和钙泵的活动排出的。

### (五) 影响横纹肌收缩效能的因素

肌肉收缩效能(performance)表现为收缩时产生的张力(force)及(或)缩短(shortening),以及产生张力或缩短的速度(velocity)。如果收缩中肌肉长度保持不变而只有张力的增加,称为等长收缩(isometric contraction);收缩中只发生缩短而张力保持不变,称为等张收缩(isotonic contraction)。

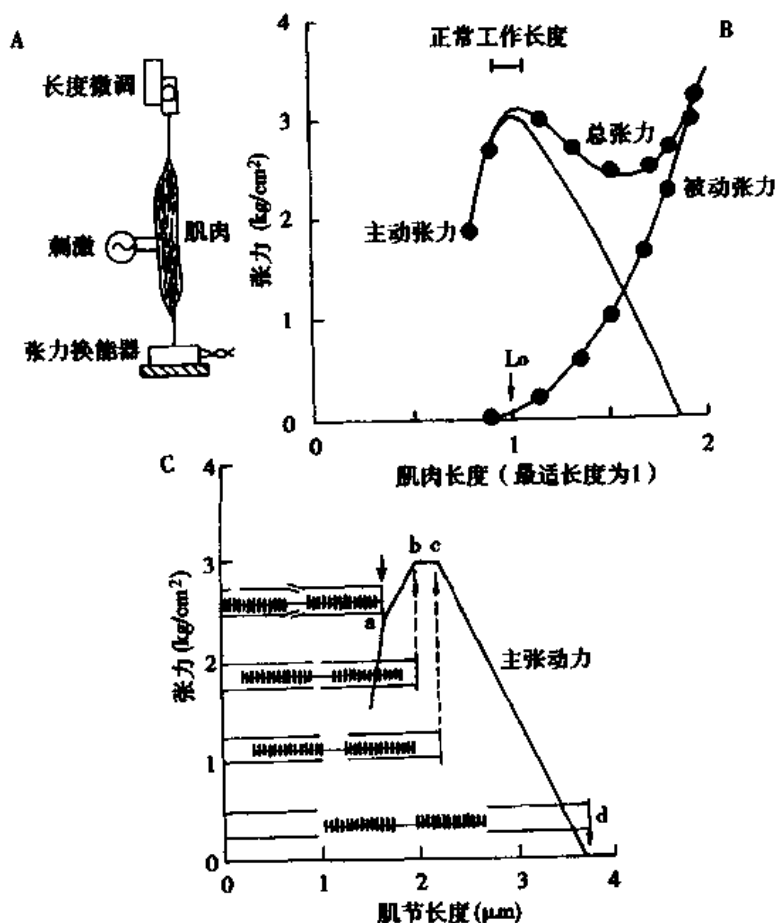


图 2-40 肌肉等长收缩时的长度-张力关系  
A: 实验布置; B: 肌肉的长度-张力关系曲线;  
C: 肌节的长度-张力关系曲线

1. 前负荷 肌肉在收缩前所承受的负荷,称为前负荷(preload)。前负荷决定了肌肉在收缩前的长度,亦即肌肉的初长度(initial length)。在生理学实验中,肌肉的前负荷可以用初长度来表示。在等长收缩的条件下,可以测定在不同的肌肉初长度的情况下肌肉

收缩产生的张力。图 2-40A 是一个测定等长收缩张力的装置,当把肌肉牵拉到一定长度时,会产生一定的**被动张力**(passive force);在施加刺激后,又可记录到一个收缩时张力,此张力为被动张力与肌肉收缩产生的**主动张力**(active force)之和,即总张力(total force)。将肌肉固定于不同的初长度,然后记录在不同初长度时的静息张力和总张力,就可得到静息张力和总张力与肌肉长度的关系曲线,将这两条曲线相减,即得到主动张力与肌肉长度的关系曲线(图 2-40B)。肌肉的长度-张力关系曲线表明,存在着一个**最适初长度**(optimal initial length),在这一初长度下,肌肉收缩可以产生最大的主动张力;大于或小于这个初长度,收缩张力都会下降。肌肉长度-张力关系曲线的这一特点是与肌节长度的变化有关的。图 2-40C 是肌节初长度与主动张力的关系曲线。在曲线的 d 点,肌节的初长度最长,粗、细肌丝完全不重叠,肌肉收缩时的主动张力为零;在曲线的 c 点和 b 点,肌节的初长度分别为  $2.2\mu\text{m}$  和  $2.0\mu\text{m}$ ,粗、细肌丝处于最适重叠状态(M 线两侧各  $0.1\mu\text{m}$  范围内无横桥),即所有的横桥都能与细肌丝接触,肌肉等长收缩时的主动张力亦达最大值;在曲线的 a 点,肌节长度为  $1.6\mu\text{m}$ ,细肌丝穿过 M 线,造成两侧细肌丝相互重叠并发生卷曲,影响了部分横桥与细肌丝的接触,肌肉收缩产生的张力相应减小。以上结果表明,肌肉收缩产生的张力是与能和细肌丝接触的横桥数目成比例的。因此,**最适肌节长度**应是  $2.0\sim 2.2\mu\text{m}$ 。肌肉的长度决定肌节的长度,因此能维持最适肌节长度的肌肉初长度,就是肌肉的最适初长度或最适前负荷。处于最适初长度时,肌肉收缩可以产生最大的主动张力。

2. 后负荷 在等张收缩的条件下,可以观测负荷对收缩张力和缩短速度的影响。图 2-41A 是一个测量等张收缩张力和缩短速度的装置,负荷通过杠杆施加于肌肉,由于螺钉的阻挡,只有一部分负荷作用于收缩前的肌肉,即**前负荷**(preload)。如前所说,前负荷决定了收缩前肌肉的初长度。在给肌肉施加刺激后,肌肉最初出现等长收缩,当收缩张力超过负荷的重力时就进入等张收缩,将负荷向上拉起。这时肌肉承受的负荷,即收缩过程中承受的负荷,称为**后负荷**(afterload)。在实验中可通过调节旋转螺钉来改变前负荷,使肌肉处于最适初长度;然后改变后负荷,同时测定在不同后负荷情况下肌肉收缩产生的张力和缩短的速度,可得到图 2-41B 所示的张力-速度曲线。该曲线表明,随着后负荷的增加,收缩张力增加而缩短速度减小。当后负荷增加到使肌肉不能缩短时,肌肉可产生**最大等长收缩张力**( $P_0$ );当负荷为零时,肌肉的缩短可达到**最大缩短速度**( $V_{\text{max}}$ )。肌肉的缩短速度取决于横桥周期的长短,而收缩张力则取决于与肌动蛋白结合的横桥的数目。横桥周期的长短决定于肌球蛋白 ATP 酶的活性和收缩时的负荷。当后负荷为零时,横桥周期最短,周期的长短只决定于肌球蛋白 ATP 酶的活性。当有后负荷存在时,横桥周期变长,主要是因为横桥与肌动蛋白结合后,利用 ATP 释放的能量,使横桥方向由  $90^\circ$  向  $45^\circ$  摆动的速度降低,这样,每瞬间就有较多的横桥处于与肌动蛋白结合的状态,故能产生和维持较大的张力来克服负荷的阻力(图 2-42)。

3. 肌肉的收缩能力 **肌肉收缩能力**(contractility)是指与负荷无关的、决定肌肉收缩效能的内在特性。很显然,肌肉收缩能力提高后,收缩时产生的张力和(或)肌肉缩短的程度,以及产生张力和缩短的速度都会提高,表现为长度-张力曲线上移和张力-速度曲线向右上移。肌肉收缩能力降低时则发生相反的情况。肌肉这种内在的收缩特性主要决定于兴奋-收缩耦联期间胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  的水平和肌球蛋白的 ATP 酶活性。许多神经递质、体液



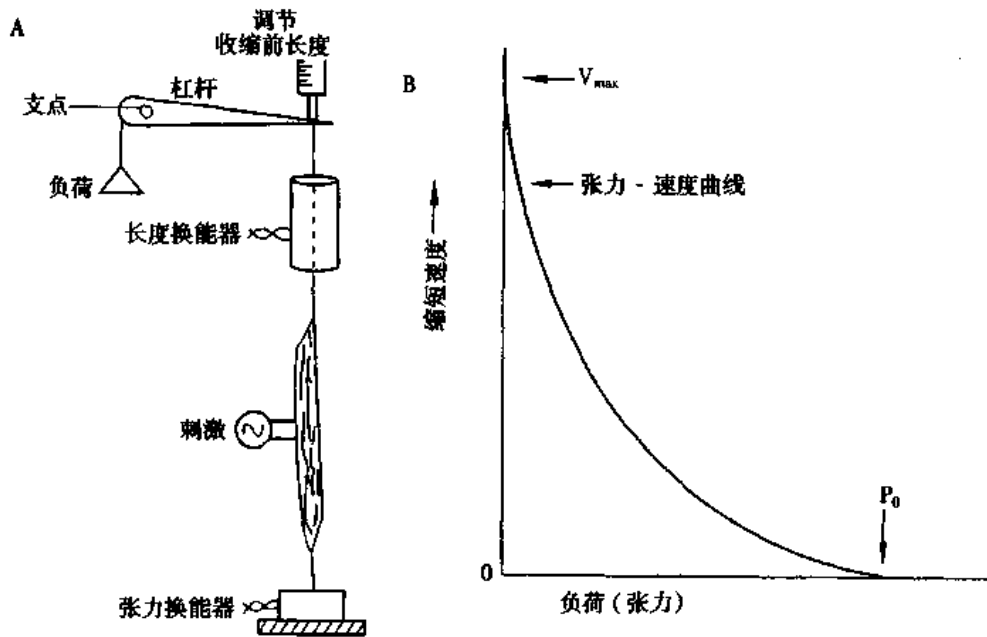


图 2-41 肌肉等张收缩时的张力-速度关系  
A: 实验布置; B: 张力-速度关系曲线。  $V_{max}$ : 负荷为零时肌肉缩短的最大速度;  $P_0$ : 肌肉收缩的最大张力

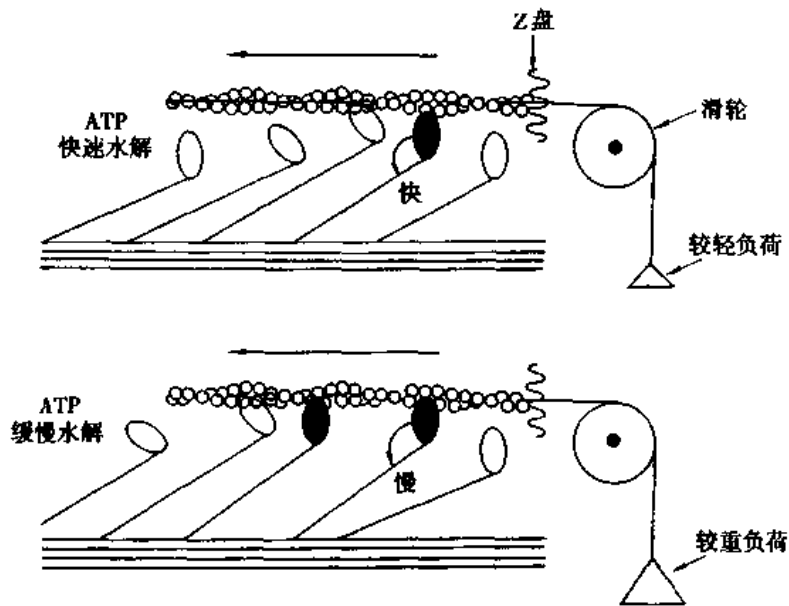


图 2-42 负荷对横桥周期的影响  
黑色的横桥代表与肌动蛋白结合后产生并承受张力的横桥。较轻负荷时(上图),横桥头部由  $90^\circ$  向  $45^\circ$  摆动并与肌动蛋白解离的速度很快(缩短速度快),每瞬间处于产生张力状态的横桥(黑色)较少;较重负荷时(下图),横桥头部由  $90^\circ$  向  $45^\circ$  摆动的速度变慢,以至横桥周期减慢,因而每瞬间有较多数量的横桥处于产生和维持张力的状态(收缩张力大)

物质、病理因素和药物,都是通过上述途径调节和影响肌肉收缩能力的,特别是对于心肌,有着重要的生理意义(见第四章)。

4. 收缩的总和 骨骼肌受到一次短促的刺激时,可发生一次动作电位,随后出现一次收缩和舒张,这种形式的收缩称为单收缩(twitch)。在一次单收缩中,动作电位的时程(相当于绝对不应期)仅1~2ms,而收缩过程可达100ms以上,因而有可能在机械收缩过程中接受新的刺激并发生新的兴奋和收缩;新的收缩可与前次尚未结束的收缩发生总和(summation)。当骨骼肌受到频率较高的连续刺激时,就可发生以上述总和过程为基础的强直收缩(tetanus)(图2-43)。如果刺激频率相对较低,总和过程发生于舒张期,会出现不完全强直收缩(incomplete tetanus);提高刺激频率,使总和过程发生于收缩期,可出现完全性强直收缩(complete tetanus)。通常所说的强直收缩是指完全性强直收缩。在等长收缩条件下,强直收缩产生的张力可达单收缩的3~4倍。这是由于单收缩时胞浆内 $Ca^{2+}$ 浓度升高的持续时间太短,被激活的收缩蛋白尚未产生最大张力时,胞浆 $Ca^{2+}$ 浓度即已开始下降,因而单收缩产生的张力不能达到与胞浆内 $Ca^{2+}$ 浓度相应的最大张力。强直收缩时,肌细胞连续兴奋,使胞浆内 $Ca^{2+}$ 浓度持续升高,故收缩张力可达到一个稳定的最大值。

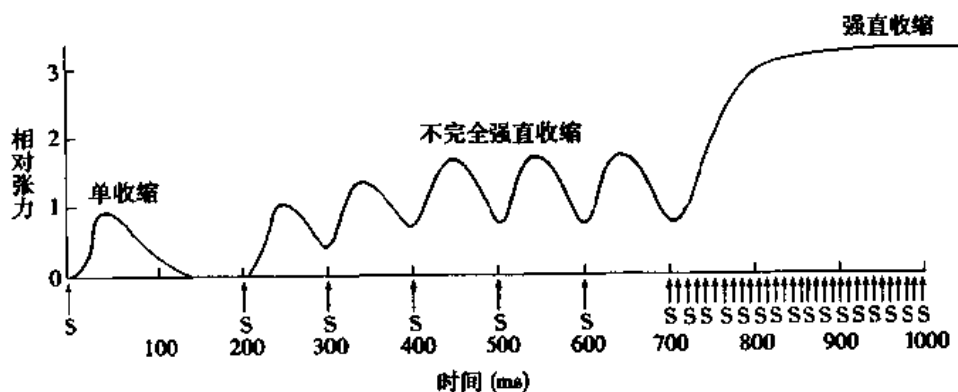


图2-43 刺激频率对骨骼肌收缩的影响

在生理条件下,支配骨骼肌的传出神经总是发出连续的冲动,所以骨骼肌的收缩几乎全是强直收缩。正是由于这个原因,通过收缩的总和来改变骨骼肌收缩效能的调节途径,并无很大的意义。心肌的兴奋则有其特殊的生理特点,不可能发生强直收缩(见第四章)。

## 二、平滑肌

平滑肌(smooth muscle)细胞是气道、消化道、血管、泌尿生殖道等器官的主要构成成分,它收缩时产生的张力和缩短,为这些器官的运动提供动力,或可改变这些器官的形状。此外,平滑肌还可产生持续性(sustained)或紧张性(tonic)的收缩,以对抗外加的负荷,保持器官的形状。平滑肌的功能特点反映了它在细胞结构和收缩机制方面与横纹肌有许多不同之处。

### (一) 平滑肌的分类

不同器官和不同部位平滑肌的功能特性有相当大的差异,因此很难对平滑肌作明确的分类。通常根据兴奋传导的特征将平滑肌分为单个单位平滑肌(single-unit smooth

muscle)和多单位平滑肌(multiunit smooth muscle)两类,但许多平滑肌的特性介于二者之间。

单个单位平滑肌也称内脏平滑肌(visceral smooth muscle),包括小血管、消化道、输尿管和子宫的平滑肌,其功能活动的形式类似于心肌,即肌肉中所有的肌纤维作为一个单位对刺激发生反应,所有细胞的电活动和机械活动近于同步。这是由于肌细胞间存在有大量缝隙连接(gap junction),电活动可以由一个肌细胞直接扩播到另一个肌细胞。这类平滑肌中还有少数细胞具有自动节律性,或称自律性(autorhythmicity),可以成为起搏点(pacemaker),带动整个肌肉的电活动和机械活动。单个单位平滑肌的另一个特征,是牵张刺激可引发肌肉的收缩反应。多单位平滑肌主要包括睫状肌、虹膜肌、竖毛肌以及气道和大血管的平滑肌,肌细胞之间很少缝隙连接,因此每个肌细胞的活动都是彼此独立的。这种平滑肌一般没有自律性,肌细胞的收缩活动受支配它们的自主神经的控制,收缩的强度取决于被激活的肌纤维数目和神经冲动的频率;牵张刺激通常不能引起这类平滑肌的收缩反应。

无论哪种类型的平滑肌,都可以产生两种形式的收缩,即时相性收缩(phasic contraction)和紧张性收缩(tonic contraction)。时相性收缩是一种间断的或节律性的收缩,如胃肠道的蠕动就是管壁环行平滑肌的时相性收缩引起的。紧张性收缩是一种持续性的收缩活动,如血管张力就是血管壁平滑肌的紧张性收缩引起的。因此,根据平滑肌的主要收缩形式,又可将平滑肌分为时相性平滑肌(phasic smooth muscle)和紧张性平滑肌(tonic smooth muscle)两大类。

## (二) 平滑肌的微细结构

平滑肌细胞呈细长的纺锤形,长约 $40\sim 600\mu\text{m}$ ,中间部最大直径 $2\sim 10\mu\text{m}$ ,细胞内充满肌丝。与横纹肌不同的是,平滑肌中细肌丝的数量明显大于粗肌丝,二者之比高达 $15:1$ (横纹肌为 $2:1$ ),且没有肌原纤维和肌节的结构,肌细胞没有横纹,但是肌丝在细胞内的排列仍然是有序的。平滑肌细胞内没有Z盘,与收缩功能有关的结构是胞浆中的致密体(dense body)和细胞膜上的致密区(dense area)(图2-43),它们是细肌丝的附着点和传递张力的结构。平滑肌内还有一种直径介于粗、细肌丝之间的中间丝(intermediate filament),它把致密体和致密区连接起来形成细胞网架(图2-44)。粗、细肌丝的走行大致与细胞长轴相一致,大约 $3\sim 5$ 根粗肌丝被周围许多细肌丝包绕,形成相互交错的排列,两侧细肌丝的末端连接于致密体或致密区,形成相当于横纹肌肌节的结构(图2-44)。

平滑肌肌膜没有向细胞内凹入的横管,而是形成

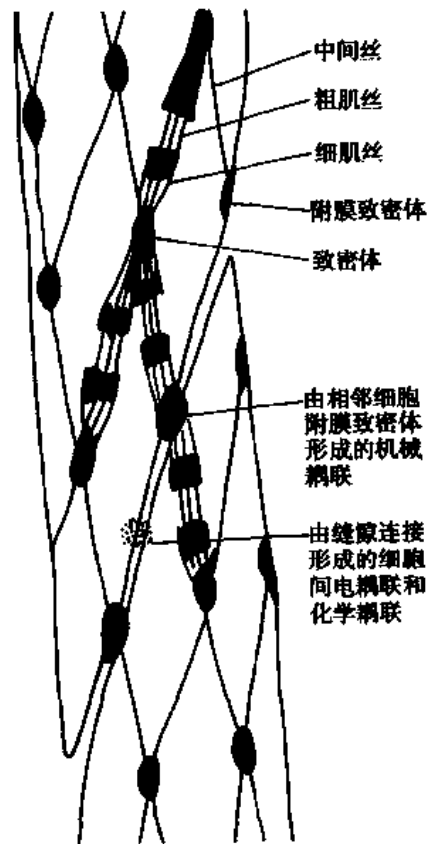


图2-44 平滑肌微细结构的模式图

一些纵向走行的袋状凹入,从而增加了肌膜的表面积。肌丝主要是被肌膜而不是肌浆网包绕,经肌膜上的  $\text{Ca}^{2+}$  通道由细胞外液进入胞浆内的  $\text{Ca}^{2+}$  离子,对激活收缩蛋白起重要的作用,它与由 SR 释放入胞浆的  $\text{Ca}^{2+}$  构成平滑肌兴奋-收缩耦联期间胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高的两个主要途径。

### (三) 平滑肌的收缩机制

实验证明,平滑肌与横纹肌具有形状相似的长度-张力关系,因而推测平滑肌内的粗肌丝和细肌丝也构成类似横纹肌肌节的结构,并通过相互滑动来实现肌肉收缩,但是引起肌丝滑动的机制与横纹肌有很大不同。尽管证明平滑肌的兴奋-收缩耦联也同样需要胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的升高,但是,体外的研究表明, $\text{Ca}^{2+}$  并不能引起纯化的平滑肌肌球蛋白与细肌丝中肌动蛋白相互作用,这是因为平滑肌的细肌丝中没有肌钙蛋白。平滑肌细肌丝主要是由肌动蛋白和原肌球蛋白构成的,粗肌丝是由肌球蛋白构成的,肌球蛋白分子与横纹肌的相似,也是由一对重链和两对轻链构成的。目前的看法是,平滑肌收缩时,横桥与细肌丝中肌动蛋白的结合是由于胞浆中肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK)使横桥头部的一对轻链磷酸化引起的,其主要过程包括:①胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高时, $\text{Ca}^{2+}$  与钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合,生成钙与钙调蛋白的复合物( $4\text{Ca}^{2+} \cdot \text{CaM}$  复合物);② $4\text{Ca}^{2+} \cdot \text{CaM}$  与 MLCK 结合,并使之激活;③活化的 MLCK 使肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)磷酸化;④MLC 磷酸化引起肌球蛋白头部的构象改变,从而导致横桥与细肌丝肌动蛋白的结合;⑤进入与横纹肌相同的横桥周期(cross-bridge cycling)并产生张力和缩短;⑥胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度下降时,MLCK 失活,MLC 在磷酸酶(phosphatase, PP)作用下脱磷酸,横桥便与细肌丝的肌动蛋白解离,肌肉舒张。

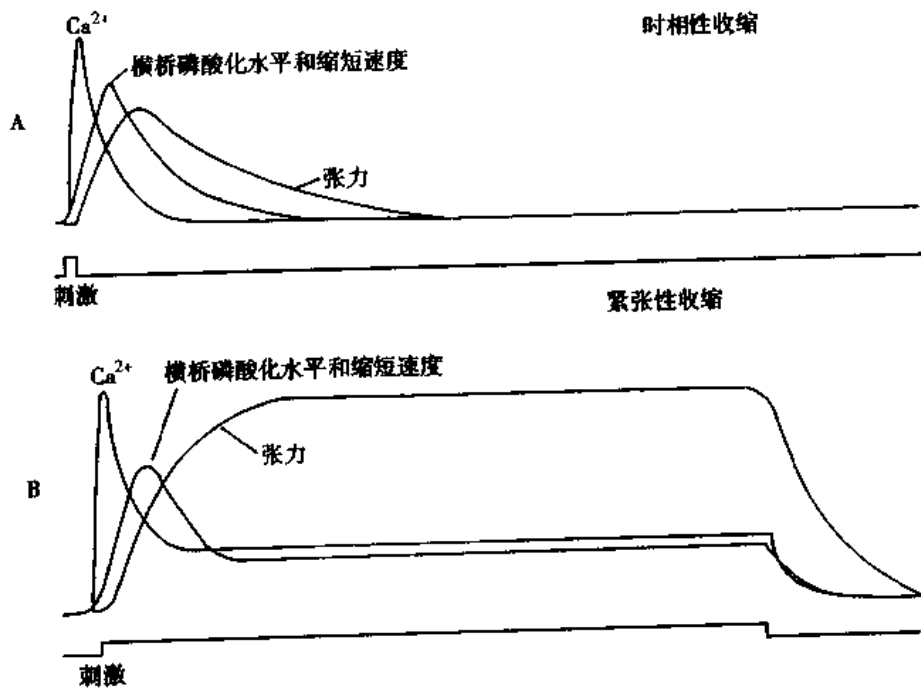


图 2-45 平滑肌  $\text{Ca}^{2+}$  瞬变、收缩张力和横桥磷酸化水平时间过程的比较

事实上,平滑肌的收缩机制比上述过程更为复杂。前面谈到,平滑肌的收缩表现为时相性收缩和紧张性收缩两种。上面描述的过程基本上及时相性收缩,收缩过程中,胞浆的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度高峰,横桥磷酸化高峰和收缩张力高峰相继发生(图 2-45A)。而在紧张性收缩的情况下,张力缓慢升高并维持在高水平,而胞浆的 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度和横桥磷酸化水平却在出现高峰之后迅速下降,并维持在最大值 20%~30%的水平(图 2-45B)。对这一现象的产生机制尚不完全清楚,一个可能的原因是,在胞浆 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度降低的情况下,已经与细肌丝肌动蛋白结合的横桥发生去磷酸化,MLC 的去磷酸化使横桥 ATP 酶活性降低,横桥与肌动蛋白作用时间延长,横桥周期延长,每瞬间处于结合状态的横桥数目增加,因而能维持较高的张力。同时,紧张性收缩时能量消耗也很少,据测定,平滑肌收缩所需能量仅为产生同样张力的骨骼肌所需能量的 1/10~1/300。这是因为每一个横桥周期只消耗一分子 ATP,而与周期的长短无关,因而横桥周期的延长可减少 ATP 的消耗。这种节省能量的紧张性收缩是与平滑肌保持空腔器官形状和内压的生理功能相适应的。

(吴博威)

## 参 考 文 献

1. 李田昌,胡大一,唐朝枢. 丝裂素活化蛋白激酶与细胞内信息传递. 生理科学进展, 1996;27:258~260
2. 王琳芳,杨克恭. 蛋白质与核酸. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1998
3. 张镜如,乔健天. 生理学. 第四版. 北京:人民卫生出版社,1996
4. 张睢扬,郭先健. 钙信号基本单位和特征的研究进展. 生理科学进展, 2000;31:109~114
5. Aidley DJ. The Physiology of Excitable Cells, 3rd edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1990
6. Ashcroft FM. Ion Channels and Disease, 1st edition, Academic Press, San Diego, 2000
7. Berne RM, Levy MN. Physiology, 4th ed, Mosby, St Louis, 1998
8. Franzini-Armstrong C, Protasi F. Ryanodine receptors of striated muscles: a complex channel capable of multiple interactions. Physiol Reviews, 1997;77:699~729
9. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, 9th edition, Saunders, Philadelphia, 1996
10. Hille B. Ion Channels of Excitable Cells, 2nd edition, Sinauer Associated, Mass, 1992
11. Hruz PW, Mueekler MM. Cysteine-scanning mutagenesis of transmembrane segment 7 of the GLUT1 glucose transporter. J Bio chem 1999; 274:36176~36180
12. Morris AJ, Malbon AC. Physiological regulation of G protein-linked signaling. Physiol Reviews, 1999; 79: 1373~1430
13. Purves D et al. Neuroscience, 1st edition, Sinauer Associated, Sunderland, Mass, 1997
14. Somlyo AP, Somlyo AV. Signal transduction and regulation in smooth muscle. Nature, 1994;372:231~236
15. Sperelakis N. Cell Physiology Source Book, Academic Press, 2nd edition, San Diego, 1998

## 第三章 血 液

血液(blood)是一种由血浆和血细胞组成的流体组织,在心血管系统内循环流动。血液对于生命的维持和机体各部分正常生理功能的实现是极其重要的。如果流经体内任何器官的血流量不足,均可能造成严重的组织损伤甚至危及生命。很多疾病可导致血液组成成分或性质发生特征性的变化,因此血液检验在医学诊断上也有重要价值。

### 第一节 概 述

#### 一、血液与内环境稳态

##### (一) 血液的形成

血液是在动物进化过程中出现的。单细胞生物最初出现在远古的海洋中。在进化为比较复杂的多细胞生物时,机体内部的细胞已不可能与浸浴着整个机体的海洋环境直接接触,这时,机体内开始出现了细胞外液(extracellular fluid)。在进化中,最初的细胞外液可能是由被包围在机体内部的那部分海水形成的,它主要是一种盐溶液。以后,机体内出现循环系统,细胞外液也进一步分化为血管内的血浆(plasma)和血管外的组织间隙液(简称组织液,interstitial fluid)。组织液仍然主要是盐溶液和少量蛋白质;而血管内的液体除盐溶液外,还含有多种蛋白质,并逐步出现各种血细胞,于是形成了血液。

##### (二) 血液在内环境稳态中的作用

血液在心血管系统中不断循环流动,是内环境中最活跃的部分,成为沟通各部分组织液以及和外环境进行物质交换的场所。血液具有运输功能,运输 $O_2$ 、营养物质和激素到各器官、细胞,运输代谢产物、 $CO_2$ 以利于排出体外;血液具有缓冲功能,它含有多种缓冲物质,可缓冲酸性代谢产物引起的pH变化;血液中的水比热较大,可以吸收大量的热量,有利于维持体温的相对恒定。因此,血液在维持机体内环境稳态中有非常重要的作用,测定血液的各种成分及其理化性质可及时地反映机体内环境的变化。此外,血液还参与生理性止血功能和机体的防御功能。

#### 二、血液的组成及理化特性

血液由血浆(plasma)和悬浮于其中的血细胞(blood cells)组成。取一定量的血液与抗凝剂混匀后,置刻度管(如比容管)中,以每分钟3000转的离心速度离心30分钟,使血细胞下沉压紧而分层。上层浅黄色的液体为血浆,下层是深红色不透明的红细胞,中间是一薄层白色不透明的白细胞和血小板(二者共约占血液总量的1%,在计算容积时常可忽略不计)。血细胞在血液中所占的容积百分比,称为血细胞比容(hematocrit)。正常人的血

细胞比容值是:成年男性为 40%~50%,成年女性为 37%~48%,新生儿约为 55%。

### (一) 血浆的化学成分

血浆的主要成分是水、低分子物质、蛋白质和  $O_2$ 、 $CO_2$  等。血浆中含水 90% 以上,水的含量与维持循环血量相对恒定有密切关系。低分子物质约占血浆总量的 2%,包括多种电解质和小分子有机化合物,如营养物质、代谢产物和激素等。血浆中的电解质含量和组织液中的基本相同(表 3-1)。由于这些小分子溶质和水分都很容易通过毛细血管壁与组织液发生交换,循环血液中各种电解质的浓度基本上代表这些物质在组织液中的浓度。临床上检测血液成分的变化有助于对许多疾病的诊断。

表 3-1 人体各部分体液中电解质的含量(mmol/L)

正离子	血浆	组织液	细胞内液	负离子	血浆	组织液	细胞内液
$Na^+$	142	145	12	$Cl^-$	104	117	4
$K^+$	4.3	4.4	139	$HCO_3^-$	24	27	12
$Ca^{2+}$	2.5	2.4	<0.001(游离) <sup>a</sup>	$HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$	2	2.3	29
$Mg^{2+}$	1.1	1.1	1.6(游离) <sup>a</sup>	蛋白质 <sup>b</sup>	14	0.4	54
				其他	5.9	6.2	53.6
总计	149.9	152.9	152.6	总计	149.9	152.9	152.6

a. 表示游离  $Ca^{2+}$  和  $Mg^{2+}$  浓度,是离子活性的一种量度。

b. 蛋白质是以当量浓度(mEq/L)表示,而不是用摩尔浓度。

(引自 Greger R & Windhorst U. 1996, p. 1652)

血浆蛋白(plasma protein)是血浆中多种蛋白质的总称。用盐析法可将血浆蛋白分为白蛋白(albumin)、球蛋白(globulin)和纤维蛋白原(fibrinogen)三类;用电泳法可将球蛋白再区分为  $\alpha_1$ -、 $\alpha_2$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -球蛋白等;用分辨率更高的方法,如免疫电泳,还可将血浆蛋白进一步区分为多达 120 个组分,图 3-1 显示几种重要血浆蛋白的电泳图。正常成人血浆蛋

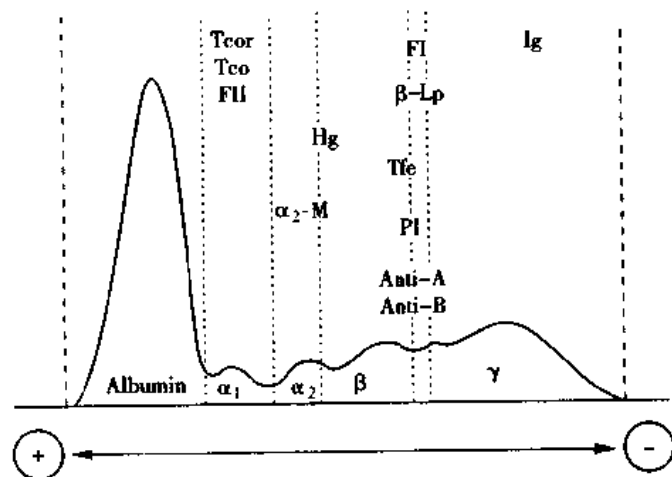


图 3-1 血浆蛋白电泳图

A: 白蛋白;  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ : 均为球蛋白; Tco: 皮质激素转运蛋白; TCo: 转钴蛋白; FII: 凝血酶原; Hg: 触珠蛋白;  $\alpha_2$ -M:  $\alpha_2$  巨球蛋白; FI: 纤维蛋白原;  $\beta$ -Lp:  $\beta$  脂蛋白; Tfe: 运铁蛋白; PI: 纤溶酶原; Ig: 免疫球蛋白; Anti-A: 抗 A 凝集素; Anti-B: 抗 B 凝集素

白含量为 60~80g/L,其中白蛋白为 40~50g/L,球蛋白为 20~30g/L,白蛋白和大多数球蛋白主要由肝脏产生(除  $\gamma$ -球蛋白外),肝病时常致白蛋白/球蛋白比值下降。

血浆蛋白的主要功能是:

1. 运输功能 蛋白质表面有许多亲脂性结合位点,它们可以与脂溶性物质结合,使其成为水溶性,便于运输;血浆蛋白可以与血液中低分子物质(如激素、各种正离子等)可逆性结合,能防止它们从肾流失,而且结合状态与游离状态的物质处于动态平衡之中,并使游离状态的这些物质在血液中的浓度维持相对稳定。

2. 营养功能 正常成人的血浆总量约为 3L,其中约含有 200g 蛋白质(主要由肝脏合成),它们起着营养储备的功能。体内的某些细胞,特别是单核吞噬细胞,可吞饮完整的血浆蛋白,然后由细胞内的酶将吞入细胞的蛋白质分解为氨基酸,这样生成的氨基酸扩散进入血液,与从消化道吸收的氨基酸一样,都可供其它细胞合成新蛋白质之用。

3. 形成胶体渗透压 血浆蛋白能形成血浆胶体渗透压,在调节血管内、外水的分布中起重要作用(见第四章)。

4. 参与凝血和抗凝血功能 绝大多数的血浆凝血因子、生理性抗凝物质,以及促进纤维蛋白溶解的物质,都是血浆蛋白。

5. 缓冲功能 血浆白蛋白和它的钠盐组成缓冲对,和其它无机盐缓冲对(主要是碳酸和碳酸氢钠)一起,缓冲血浆中可能发生的酸碱变化,保持血液 pH 的稳定。

6. 免疫功能 在免疫功能中有重要作用的免疫抗体、补体系统等,都是血浆球蛋白。  
表 3-2 列举几种重要的血浆蛋白在血浆中的浓度与主要功能。

表 3-2 几种重要的血浆蛋白

蛋白质	血浆中浓度 (g/L 血浆)	主要功能
白蛋白	40~50	①形成胶体渗透压;②转运 $\text{Ca}^{2+}$ 、脂肪酸及其它亲脂物质
$\alpha_1$ -球蛋白	2~4	①转运脂质、甲状腺素、肾上腺皮质激素;②胰蛋白酶和糜蛋白酶的抑制物
$\alpha_2$ -球蛋白	4~9	①氧化酶功能;②纤溶酶抑制物;③结合游离的血红蛋白
$\beta$ -球蛋白	6~11	①转运脂质和铁;②补体蛋白质
$\gamma$ -球蛋白	13~17	循环抗体
纤维蛋白原	30	①血液凝固(是纤维蛋白的前体);②血小板聚集
凝血酶原	1	血液凝固(是凝血酶的前体)

## (二) 血液的理化特性

1. 血液的比重 正常人全血的比重为 1.050~1.060,血液中红细胞数量愈多,则全血比重愈大;血浆的比重约为 1.025~1.030,血浆中蛋白质含量愈多,则血浆比重愈大;红细胞比重约为 1.090~1.092,与红细胞内血红蛋白的含量呈正变。

2. 血液的粘度 液体的粘滞度(viscosity)是由于液体分子的内摩擦形成的。通常在体外测定血液或血浆与水相比的相对粘度,则血液的相对粘度为 4~5,血浆的为 1.6~2.4。全血的粘度主要取决于血中所含的红细胞数,血浆的粘度主要取决于血浆蛋白质的含量。水、酒精等物理学上所谓的“理想液体”的粘度是不随切率改变的;而血液在血流速度很快时类似理想液体(如在动脉内);但当血流速度小于一定限度时,则粘度与切率呈反



变关系。这主要是由于血流缓慢时,红细胞可发生叠连或聚集成其他形式的团粒,使血液的粘度增大。在人体内,微循环的血流速度因某种疾病而显著减慢时,红细胞发生叠连和聚集,使血流阻力增大,影响循环的正常进行。

3. 血浆渗透压 溶液渗透压(osmotic pressure)的高低与溶液中溶质颗粒数目的多少呈正变,而与溶质的种类及颗粒的大小无关。血浆渗透压约为  $300\text{mmol/L}$ (即  $300\text{mOsm/kg H}_2\text{O}$ ,相当于约  $770\text{kPa}$ )。血浆的渗透压主要来自溶解于其中的晶体物质,特别是电解质。由晶体物质所形成渗透压,称为晶体渗透压(crystal osmotic pressure),80%来自  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$ 。由于血浆与组织液中晶体物质的浓度几乎相等,所以它们的晶体渗透压也基本相等。血浆中虽含有多量蛋白质,但蛋白质分子量大,分子数目少,所产生的渗透压小,不超过  $1.5\text{mOsm/kg H}_2\text{O}$ ,约相当于  $3.3\text{kPa}(25\text{mmHg})$ ,由蛋白质所形成的渗透压,称为胶体渗透压(colloid osmotic pressure)。由于组织液中蛋白质很少,所以组织液的胶体渗透压低于血浆的胶体渗透压。在血浆蛋白中,白蛋白的分子量小,其分子数量远多于球蛋白,故血浆胶体渗透压主要来自白蛋白。若白蛋白明显减少,即使球蛋白增加而血浆蛋白总量保持不变,血浆胶体渗透压也将明显降低。

血浆蛋白一般不能透过毛细血管壁,所以血浆胶体渗透压虽小,但对于血管内外的水平衡有重要作用(参见第四章第三节)。由于血浆和组织液的晶体物质绝大部分不易透过细胞膜,所以细胞外液的晶体渗透压的相对稳定,对于保持细胞内外的水平衡极为重要。

4. 血浆的 pH 正常人血浆的 pH 为  $7.35\sim 7.45$ 。血浆 pH 主要决定于血浆中主要的缓冲对,即  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$  的比值。通常这一比值为 20。血液中除  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$  外,尚有其他缓冲对,如在血浆中有蛋白质钠盐/蛋白质、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,在红细胞内尚有血红蛋白钾盐/血红蛋白、氧合血红蛋白钾盐/氧合血红蛋白、 $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{KHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$  等缓冲对,都是很有效的缓冲系统(buffer system)。一般酸性或碱性物质进入血液时,由于有这些缓冲系统的作用,对血浆 pH 的影响很小,特别是在肺和肾不断排出体内过多的酸或碱的情况下,通常血浆 pH 的波动范围极小。

## 第二节 血细胞的生成

血细胞包括红细胞、白细胞和血小板三类细胞,它们均起源于造血干细胞。血细胞的生成过程称为造血(hemopoiesis)。

### 一、血细胞生成部位的迁移

在个体发育过程中,造血中心发生变迁:在胚胎发育的早期,由卵黄囊造血;从胚胎第二个月开始,由肝、脾造血;胚胎发育到第四个月以后,肝、脾的造血活动逐渐减少,而骨髓开始造血并逐渐增强;到婴儿出生时,几乎完全依靠骨髓造血(图 3-2),但在造血需要增加时,肝、脾可再参与造血以补充骨髓功能的不足,因此,此时的骨髓外造血具有代偿作用。儿童到 4 岁以后,骨髓腔的增长速度已超过造血组织增加的速度,脂肪细胞逐步填充多余的骨髓腔。到 18 岁左右,虽然只有脊椎骨、髌骨、肋骨、胸骨、颅骨和长骨近端骨骺处才有造血骨髓,但造血组织的总量已很充裕。成年人如果出现骨髓外造血,已无代偿的意

义,而是造血功能紊乱的表现。造血中心的迁移依赖于各造血组织中造血微环境的形成。

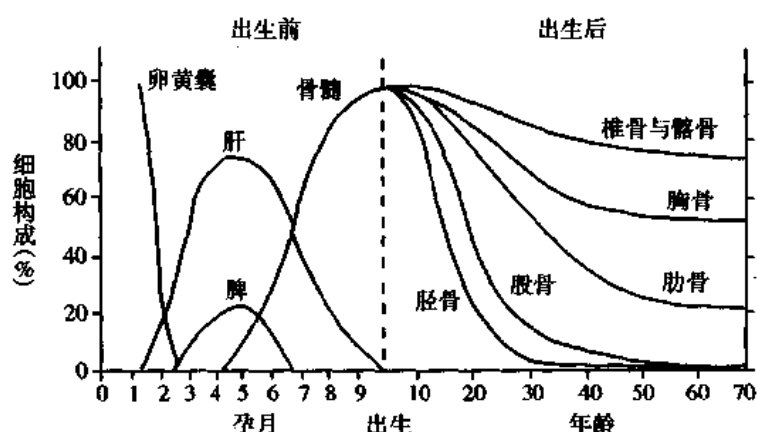


图 3-2 胚胎发育期及出生后造血部位的迁移

## 二、造血微环境

若将干细胞放置在一个单纯的营养环境中,干细胞不能增殖、分化,并最后死亡。当在人体进行造血干细胞移植时,经静脉输入含较高浓度的造血干/祖细胞,造血重建功能只发生于骨髓;若造血组织的基质受损,造血功能的恢复只能发生在基质成分重建之后。上述事实说明造血只局限于造血组织中,造血细胞的自我更新和分化过程必须在有紧邻的非造血的基质细胞的情况下才能进行,也就是说,造血需要一个特殊的造血微环境来支持。

**造血微环境** (hemopoietic microenvironment) 包括造血组织内的基质细胞 (stromal cell)、基质细胞分泌的细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 和多种造血调节因子,以及进入造血组织的神经和血管。

在骨髓中,造血基质细胞主要由成纤维细胞(也称网状细胞)、内皮细胞、外膜细胞、单核细胞、吞噬细胞、成骨细胞和破骨细胞组成;基质细胞提供造血细胞需要的两类物质,即可溶性造血生长因子以及与膜结合的粘附分子。细胞外基质由骨髓基质细胞合成和分泌,充填在细胞之间,由三类性质不同的大分子物质组成:①胶原,主要是 I、II、III、IV 型胶原;②糖蛋白,以纤维连接蛋白 (fibronectin, Fn)、层粘连蛋白 (laminin, Ln) 及造血连接蛋白 (Hn) 为主;③蛋白多糖,是由一条蛋白质链上以共价键结合氨基葡聚糖组成(如硫酸软骨素、硫酸肝素、透明质酸及硫酸皮肤素等)。

造血细胞必须粘附于基质细胞才能存活,而基质细胞分泌的胶原、纤维连接蛋白、层粘连蛋白、造血连接蛋白及蛋白多糖等,都与造血细胞的粘附有关。因此,造血细胞在造血微环境中才能定居、存活、增殖、分化与成熟(T淋巴细胞在胸腺中成熟)。

## 三、造血过程和造血干细胞

### (一) 造血过程

各类造血细胞的发育、成熟,是一个连续而又分阶段的过程(图 3-3)。首先是造血干细胞 (hemopoietic stem cells) 阶段,处于这一阶段的造血细胞为干细胞,它们既能通过自我

更新(self renewal)以保持本身数量的稳定,又能分化形成各系定向祖细胞;第二个阶段是定向祖细胞(committed progenitors)阶段,处于这个阶段的造血细胞,已经限定进一步的分化方向,它们可以区分为多系定向祖细胞(如 CFU-GEMM)、红系祖细胞(CFU-E)、粒-单核系祖细胞(CFU-GM)、巨核系祖细胞(CFU-MK)和 TB 淋巴系祖细胞(CFU-TB);第三个阶段是形态可辨认的前体细胞(precursors)阶段,此时的造血细胞已经发育成为形态上可以辨认的各系幼稚细胞,这些细胞进一步分别成熟为具有特殊功能的各类终末血细胞,然后有规律地释放进入血液循环。需要指出,每一阶段的细胞都是不均一的。

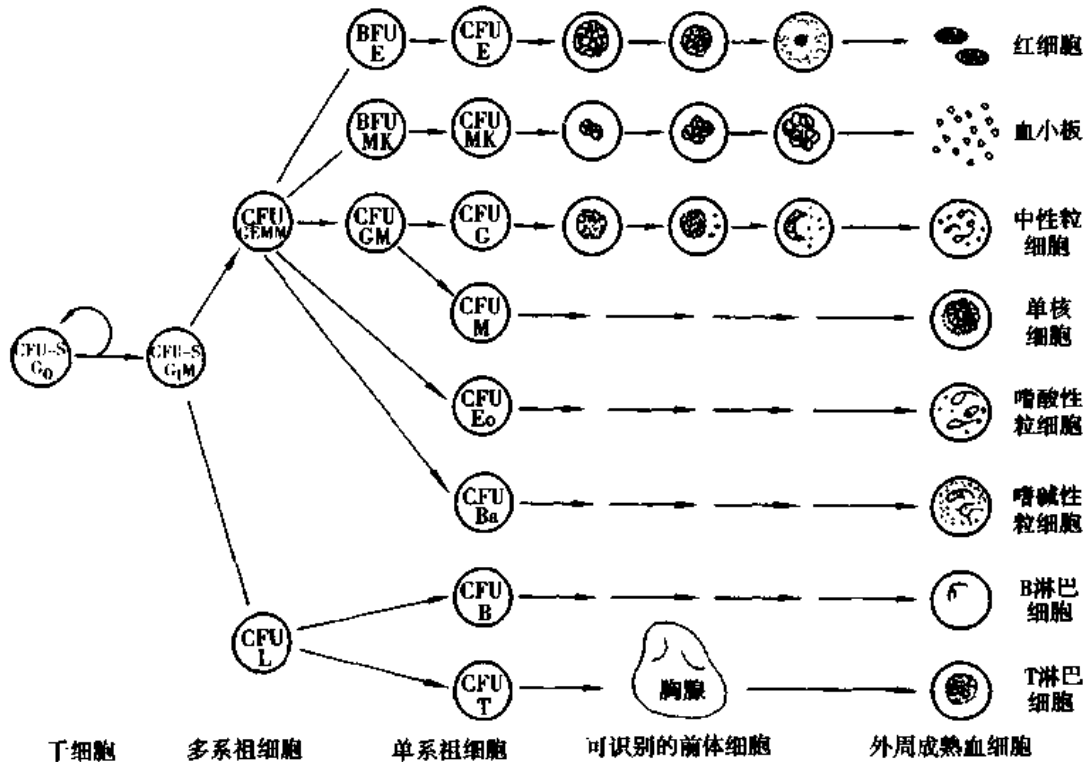


图 3-3 血细胞生成模式图

CFU-S:脾集落形成单位;CFU-GEMM:粒红巨核巨噬系集落形成单位;BFU-E:红系爆式集落形成单位;CFU-E:红系集落形成单位;BFU-MK:巨核系爆式集落形成单位;CFU-MK:巨核系集落形成单位;CFU-GM:粒单核系集落形成单位;CFU-G:粒系集落形成单位;CFU-M:巨噬系集落形成单位;CFU-Eo:嗜酸系集落形成单位;CFU-Ba:嗜碱系集落形成单位;CFU-L:淋巴系集落形成单位;CFU-B:B淋巴细胞集落形成单位;CFU-T:T淋巴细胞集落形成单位;G<sub>0</sub>:G<sub>0</sub>期;G<sub>1</sub>/M:G<sub>1</sub>期/M期

## (二) 造血干细胞的基本特点

造血干细胞是一个不均一的细胞群,具有高度自我更新、多向分化的能力,宿居于特殊部位,并具有长期处于非增殖状态的特性。

1. 高度的自我更新能力 正常人(与动物)从成年到老年,外周血细胞的数量没有显著变化,由于各种血细胞都有一定的寿命,每天约有  $1 \times 10^{11}$  个血细胞丢失与生成。因此可以认为,造血干细胞的增殖能力在一生中是不衰减的。

给受致死剂量放射线照射的小鼠输注同系小鼠的骨髓细胞,在输注 8~10 天后,受体小鼠的脾表面长出一些肉眼可见的集落,称为脾集落形成单位(colony-forming unit-spleen, CFU-S)。用 8.5Gy X 射线照射小鼠以杀死内源性造血细胞,然后输入同系小鼠的

骨髓细胞,在第6、8、10、12和15天分别检测每个脾集落中的CFU-S数目(每个CFU-S都是由一个造血干细胞经无性繁殖成数以百万计的子代细胞组成),发现随着时间的延长,每个脾集落中所含的CFU-S数增多;将单个脾集落中的细胞再移植到受致死剂量X射线照射的第二受体小鼠,其脾上又能长出多个CFU-S。可见少量造血干细胞能长期重建受致死剂量放射线照射小鼠的造血系统,说明造血干细胞具有高度的自我更新能力。关于造血干细胞高度自我更新能力,目前有两种解释:一种认为每个造血干细胞的分裂是不对称性的,所产生的两个子代细胞中,一个是未分化的具有亲代全部特征的干细胞,另一个是已分化的能产生成熟血细胞的多向及定向祖细胞;另一种解释认为每次干细胞分裂产生两个干细胞或产生两个更成熟的细胞,干细胞池的维持是干细胞分裂产生更多干细胞与产生更多更成熟的细胞之间的平衡。

2. 多向分化能力 用辐射诱发染色体畸变作为标志,发现同一个脾集落内的所有细胞具有相同的标志,故直接证明了每个脾集落内的细胞都是由一个细胞增殖分化而来的。而且,粒系、红系和巨核细胞都能存在于同一个脾集落中,表明CFU-S具有向红系、粒系和巨核细胞分化的能力。脾集落细胞也可以使受致死剂量照射的小鼠重建免疫系统,说明CFU-S可能还具有向淋巴系细胞分化的能力。有实验表明,造血干细胞还能产生某些非造血细胞,如破骨细胞、肥大细胞及表皮生发层星状细胞等。

3. 增殖潜能大 在正常生理情况下,每天由骨髓造血干细胞产生约 $1 \times 10^{11}$ 个血细胞释放入血,以补充每天由于衰老而死亡的血细胞。人类骨髓中的干细胞仅占骨髓单个核细胞的 $1/10^6 \sim 1/10 \times 10^6$ 。只需少数( $<5\%$ )造血干细胞处于细胞周期,便能保证机体恒定的造血;一旦机体需要,可以有更多的造血干细胞从 $G_0$ 期进入细胞周期。

4. 表面标志 在造血组织中的造血干细胞和造血祖细胞,由于用形态学方法无法与其它单个核细胞相区别,目前主要采用体外培养中形成各种类型的集落(称为集落形成单位, colony forming unit, CFU)来进行研究。近年来,根据造血干细胞在分化过程不同阶段出现或消失的细胞表面标志,利用单克隆抗体和流式细胞仪的荧光激活细胞分类术(flourescence-activated cell sorting, FACS)可以分离、纯化和鉴定不同阶段的造血干/祖细胞。目前医学界普遍认为,人类造血干细胞主要的表面标志是 $CD34^+ CD38^- Lin^-$ 。CD是白细胞抗原的分化群 cluster of differentiation 的缩写;Lin是指造血细胞上的系特异性抗原。最近从骨髓 $CD34^+ CD38^- Lin^-$ 造血干/祖细胞群中分离出的 $CD34^- CD38^- Lin^-$ 细胞,也具有很强的自我复制能力,在造血干细胞移植后能有效地重建造血与免疫功能。因此,关于原始造血干细胞究竟是 $CD34^+$ 还是 $CD34^-$ 仍有争论。

### 第三节 红细胞的生理

#### 一、红细胞的形态和数量

正常红细胞呈双凹圆碟形,直径约 $7 \sim 8 \mu\text{m}$ ,周边最厚处约 $2.5 \mu\text{m}$ ,中央最薄处约 $1 \mu\text{m}$ ,容积约为 $90 \mu\text{m}^3$ 。

红细胞(erythrocyte或red blood cell, RBC)是血液中数量最多的血细胞,我国成年男

性的红细胞计数为 $(4.5\sim 5.5)\times 10^{12}/L$ ,平均 $5.0\times 10^{12}/L$ ;女性为 $(3.8\sim 4.6)\times 10^{12}/L$ ,平均 $4.2\times 10^{12}/L$ ;新生儿为 $6.0\times 10^{12}/L$ 以上。红细胞内的蛋白质主要是血红蛋白(hemoglobin, Hb)。我国成年男性血红蛋白浓度为 $120\sim 160g/L$ ,成年女性为 $110\sim 150g/L$ ;新生儿(5天内)可达 $200g/L$ 以上,6月龄时降至最低值,一岁以后又逐渐升高,到青春期达成人范围。妇女在妊娠后期由于血浆量相对增多,故单位容积血液中红细胞数相对减少。高原居民红细胞数与血红蛋白量均高于海平面的居民。

## 二、红细胞的生理特性和功能

### (一) 红细胞的生理特性

红细胞膜具有选择通透性,红细胞具有可塑变形性、悬浮稳定性和渗透脆性,它们都与红细胞的双凹碟形有关。

1. 红细胞膜的通透性 红细胞膜是以脂质双分子层为骨架的半透膜。氧和二氧化碳等脂溶性气体可以自由通过,尿素也可以自由透入。在电解质中,负离子(如 $Cl^-$ 、 $HCO_3^-$ )较易通过红细胞膜,而正离子却很难通过。红细胞内 $Na^+$ 浓度远低于细胞外,而 $K^+$ 浓度远高于细胞外。这种细胞内外的 $Na^+$ 、 $K^+$ 浓度差主要是依靠细胞膜上 $Na^+$ 泵的活动来维持的。低温贮存较久的血液,血浆内 $K^+$ 浓度升高,就是由于低温下代谢几乎停止, $Na^+$ 泵不能活动的缘故。红细胞从血浆摄取葡萄糖,通过糖酵解和磷酸戊糖旁路,产生的能量主要用于供应细胞膜上 $Na^+$ 泵的活动,也用于保持红细胞膜的完整性以及细胞的双凹圆碟形。

2. 红细胞的变形性 正常成人双凹碟形的红细胞容积约为 $90\mu m^3$ ,表面积约为 $140\mu m^2$ 。若红细胞是等容积的球形,则其表面积仅 $100\mu m^2$ 。由于是双凹碟形,其增加的 $40\mu m^2$ 表面积可允许红细胞有很大的变形能力。红细胞在全身血管中循环运行,常要挤过口径比它小的毛细血管和血窦孔隙(如脾窦内皮细胞的裂隙仅 $0.5\mu m$ 宽),这时红细胞将发生变形(图3-4),在通过后又恢复原先的形状,这种变形称为可塑性变形。红细胞的

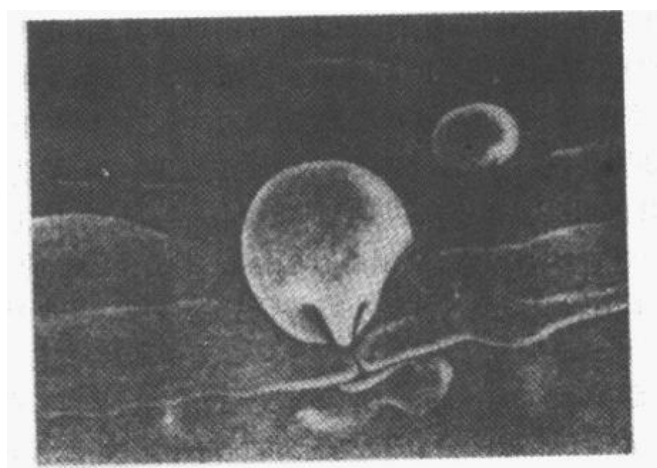


图 3-4 红细胞挤过脾窦的内皮细胞裂隙(大鼠)  
(引自 Greger R. 1996, p. 1655)

变形能力受三种因素影响:①表面积与容积的比值愈大,变形的能力愈大,故双凹圆碟形红细胞的变形能力远大于异常情况下可能出现的球形红细胞;②红细胞内的粘度愈大,变形能力愈小,血红蛋白变性或浓度过高,可使红细胞内粘度增加;③红细胞膜的弹性降低或粘度升高,也可使红细胞变形能力降低。

3. 红细胞的悬浮稳定性 将盛抗凝血的血沉管垂直静置,红细胞由于比重大于血浆,将因重力而下沉,但正常时下沉缓慢,故红细胞能相对稳定地悬浮于血浆中。红细胞的这种特性称为**悬浮稳定性**(suspension stability)。通常以红细胞在第一小时末下沉的距离表示红细胞沉降的速度,称为**红细胞沉降率**(erythrocyte sedimentation rate, ESR),简称**血沉**。用魏氏法检测红细胞沉降率的正常值,男性为0~15 mm/h,女性为0~20 mm/h。红细胞沉降率愈大,表示红细胞的悬浮稳定性愈小。

红细胞在血浆中具有悬浮稳定性,是由于红细胞与血浆之间的摩擦阻碍红细胞下沉的结果。双凹碟形的红细胞,其表面积与容积之比值较大,所产生的摩擦也较大,因此红细胞下沉缓慢。在某些疾病时(如活动性肺结核、风湿热等)血沉加快,主要是由于多个红细胞彼此能较快地以凹面相贴,形成**红细胞叠连**(rouleaux formation)。红细胞叠连之后,其表面积与容积的比值减小,与血浆的摩擦也就减小,于是血沉加快。红细胞叠连形成的快慢主要决定于血浆成分的变化,而不在红细胞本身。若将血沉快的病人的红细胞置于正常人的血浆中,则形成叠连的程度和红细胞沉降的速度并不加快;反之,若将正常人的红细胞置于血沉快的病人的血浆中,则红细胞会较快发生叠连而沉降。这就说明促使红细胞发生叠连的因素存在于血浆中。通常血浆中球蛋白、纤维蛋白原及胆固醇含量增多时,可加速红细胞叠连、沉降;血浆中白蛋白、卵磷脂含量增多时,则使红细胞叠连、沉降减慢。

4. 红细胞的渗透脆性 红细胞的**渗透脆性**(osmotic fragility)是指红细胞在低渗盐溶液中发生膨胀、破裂和溶血的特性,可用来表示红细胞对低渗盐溶液的抵抗能力。渗透脆性大,表示红细胞膜对低渗盐溶液抵抗力小,如衰老红细胞、球形红细胞等。

在临床或生理实验中使用的各种溶液,其渗透压与血浆渗透压相等的,称为**等渗溶液**(isosmotic solution,如0.85% NaCl溶液);高于或低于血浆渗透压的,则称为高渗或低渗溶液。将正常红细胞悬浮于不同浓度的NaCl溶液中可以看到:在等渗溶液中,红细胞保持正常大小和双凹碟形;在渗透压递减的一系列溶液中,红细胞逐渐胀大并双侧凸起,当体积增加30%时,红细胞成为球形,体积增加45%~60%时,则红细胞破裂而发生溶血,这时血红蛋白逸出细胞外,仅留下一个双凹圆碟形细胞膜空壳,成为影细胞(ghost cell)。正常人的红细胞一般在0.42%的NaCl溶液中开始出现溶血,在0.35% NaCl溶液中完全溶血。在某些患溶血性疾病的病人,红细胞开始溶血及完全溶血的NaCl溶液浓度均比正常人的高,表明红细胞的渗透抵抗性减小或渗透脆性增加。不同物质的等渗溶液不一定都能使红细胞的体积和形态保持正常;能使悬浮于其中的红细胞保持正常体积和形状的盐溶液,称为**等张溶液**(isotonic solution)。所谓“张力”,实际上是指溶液中不能透过细胞膜的颗粒所造成的渗透压。例如NaCl不能自由通过细胞膜,所以0.85%的NaCl溶液既是等渗溶液,也是等张溶液;但如尿素,因为它能自由通过细胞膜,故1.9%的尿素溶液虽然与血浆等渗,但红细胞置入其中后立即发生溶血,所以不是等张溶液。

## (二) 红细胞的功能

红细胞的主要功能是运输  $O_2$  和  $CO_2$ 。在血液中由红细胞运输的  $O_2$  约为溶解于血浆  $O_2$  的 70 倍;在红细胞参与下,血液运输  $CO_2$  的量约为溶解于血浆中的  $CO_2$  的 18 倍。红细胞的双凹碟形使气体交换面积较大,由细胞中心到细胞表面的距离较短,因此气体进出红细胞的扩散距离也较短,有利于  $O_2$  和  $CO_2$  的跨膜转运。红细胞运输  $O_2$  的功能是靠细胞内的血红蛋白来实现的,一旦红细胞破裂,血红蛋白逸出,即丧失运输气体的功能。每克纯血红蛋白能结合 1.39ml 的  $O_2$ ,因此正常男性每 100ml 血液的血红蛋白能携氧约 21ml,女性的约 19ml。红细胞运输  $CO_2$  的功能,主要是由于红细胞内有丰富的碳酸酐酶,后者能使  $CO_2$  和  $H_2O$  之间的可逆反应速度加快数千倍。从组织扩散进入血液的大部分  $CO_2$ ,与红细胞内的  $H_2O$  发生反应,生成  $H_2CO_3$ 。血液中的  $CO_2$ ,88% 以  $HCO_3^-$  的形式运输;7% 以氨基甲酸血红蛋白的形式运输。

此外,红细胞内有多种缓冲对,故具有一定的缓冲酸碱度的能力。

## 三、红细胞的生成及其调节

### (一) 红细胞生成所需的原料

在幼红细胞的发育、成熟过程中,细胞核的 DNA 对于细胞分裂及合成血红蛋白起重要作用。合成 DNA 必需有维生素  $B_{12}$  和叶酸作为合成核苷酸的辅因子。蛋白质和铁是合成血红蛋白的基本原料。此外,红细胞生成还需要氨基酸,维生素  $B_6$ 、 $B_2$ 、C、E 和微量元素铜、锰、钴、锌等。

1. 维生素  $B_{12}$  维生素  $B_{12}$  (vitamin  $B_{12}$ ) 是一种含钴的分子,也称钴胺素 (cobalamin),多存在于动物食品中。摄入的维生素  $B_{12}$ ,由胃粘膜壁细胞分泌的内因子 (intrinsic factor) 促进其吸收。内因子有两个特异结合部位:一个部位与维生素  $B_{12}$  结合,所形成的内因子- $B_{12}$  复合物,能抵抗小肠内蛋白酶的水解作用,因而能保护内因子- $B_{12}$  复合物不受破坏;另一个部位则可与回肠上皮细胞膜上的特异受体结合,即当内因子- $B_{12}$  复合物运行至回肠远段时,在有  $Ca^{2+}$  的条件下,与回肠粘膜上的受体结合,从而促进维生素  $B_{12}$  被吸收入门脉血流。被吸收的维生素  $B_{12}$ ,一部分贮存在肝,一部分又与运输维生素  $B_{12}$  的转钴蛋白 II (transcobalamine II) 结合,随血流到达造血组织,参与红细胞的生成过程。当胃大部分被切除或胃腺细胞损伤,机体缺乏内因子,或体内产生抗内因子的抗体时,可发生维生素  $B_{12}$  吸收障碍,影响红细胞的有丝分裂,出现巨幼红细胞性贫血,即大细胞性贫血。由于体内贮存维生素  $B_{12}$  的量约为 1000~3000 $\mu$ g,而红细胞生成每天仅需 1~3 $\mu$ g,故如维生素  $B_{12}$  吸收发生障碍,常在 3~4 年后才出现贫血。

2. 叶酸 叶酸 (folic acid) 以蝶酰单谷氨酸的形式进入小肠粘膜细胞,在双氢叶酸还原酶的催化下,形成四氢叶酸;进入组织细胞后,转变为多谷氨酸盐,才具有参与 DNA 合成的活性。叶酸吸收如发生障碍,2~7 个月内表现出叶酸缺乏,也引起与维生素  $B_{12}$  缺乏时相似的巨幼红细胞性贫血。叶酸的活化需要维生素  $B_{12}$  的参与,因此维生素  $B_{12}$  缺乏时,叶酸的利用率下降,可引起叶酸的相对不足。

3. 铁 铁 (iron) 是合成血红蛋白必需的原料。血红蛋白的合成从原红细胞开始,持续到网织红细胞。成人每天需要 20~30mg 铁用于红细胞生成,但每天只需从食物中吸

收 1mg(约 5%)以补充排泄的铁,其余均来自体内铁的再利用。再利用的铁主要来自已被破坏的红细胞。衰老的红细胞被巨噬细胞吞噬后,血红蛋白被分解,释放出血红蛋白中的  $Fe^{2+}$ 。释放出的铁与铁蛋白(ferritin)结合,结合的铁为  $Fe^{3+}$ ,聚集成铁黄素颗粒,存于巨噬细胞内。血浆中的转铁蛋白(transferrin)可以来往于巨噬细胞与幼红细胞之间,将铁运送至幼红细胞。贮存于铁蛋白中的  $Fe^{3+}$ ,先还原成  $Fe^{2+}$ ,再脱离铁蛋白,然后与转铁蛋白结合。每分子转铁蛋白可以运送两个  $Fe^{2+}$ 。此外,巨噬细胞与幼红细胞还能通过直接接触,提供合成血红蛋白所需的铁。在因造血功能增强而供铁不足时,或由于慢性出血等原因,体内贮存的铁减少,血红蛋白合成不足,引起低色素小细胞性贫血,即缺铁性贫血。

## (二) 红细胞生成的过程

红细胞生成(erythropoiesis)是从造血干细胞→多系造血祖细胞→红系定向祖细胞(BFU-E→CFU-E)→原红细胞→早幼红细胞→中幼红细胞→晚幼红细胞→网织红细胞→成熟红细胞的整个过程。

在原红细胞和中幼红细胞阶段,约经历 3~4 次有丝分裂。一个原红细胞可产生约 16 个成熟红细胞,但是,在骨髓红细胞成熟过程中,约有 5%~10%的幼红细胞不能存活进入循环。这部分在发育过程中凋亡(apoptosis)的幼红细胞为无效造血。每次有丝分裂约持续一天,网织红细胞在骨髓中停留约 2 天,因此,由原红细胞发育至网织红细胞并释放入血,约历时 6~7 天。血红蛋白的合成从原红细胞大量摄取铁开始,持续到网织红细胞释放入血(图 3-5)。

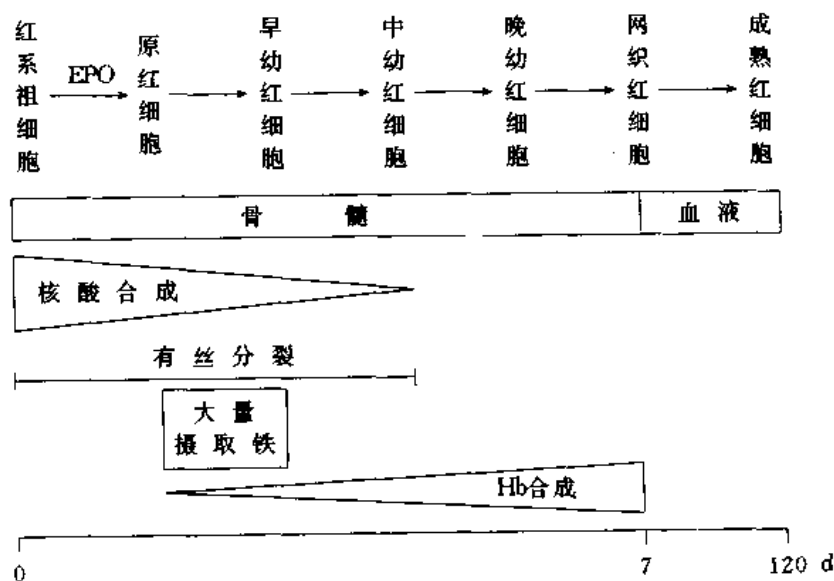


图 3-5 红细胞生成过程

## (三) 红细胞生成的调节

成年人体内约有  $25 \times 10^{12}$  个红细胞,每小时约有 0.8% 的红细胞进行更新,也就是说,每分钟约有  $160 \times 10^6$  个红细胞生成;但当机体需要时,如失血或某些疾病使红细胞寿命缩短时,红细胞的生成率还能在正常基础上增加数倍。目前已经证明有两种调节因子分别调制着两个不同发育阶段红系祖细胞的生长。早期的红系祖细胞称为爆式红系集落形成单位(burst forming unit-erythroid, BFU-E),这是因为它们在体外培养中能形成很大



的集落,组成集落的细胞散布呈物体爆炸的形状。这种早期红系祖细胞在体外形成集落依赖于一种称为爆式促进活性(burst promoting activity,BPA)物质的刺激作用。BPA是由白细胞产生的一类分子量为25000—40000的糖蛋白,以早期红系祖细胞BFU-E为作用的靶细胞,可能是促进BFU-E从细胞周期中的静息状态( $G_0$ 期)进入DNA合成期(S期),因而能使早期祖细胞加强增殖活动。晚期的红系祖细胞称为红系集落形成单位(colony forming unit-erythroid,CFU-E),它们在体外培养中只能形成较小的集落。晚期红系祖细胞对BPA不敏感,主要接受促红细胞生成素(erythropoietin,EPO)的调节。促红细胞生成素是一种分子量为34000的糖蛋白,血浆中的正常浓度约10pmol/L,半衰期约5小时。当组织中氧分压降低时,血浆中促红细胞生成素的浓度增加。由于晚期红系祖细胞上EPO受体密度最高,故EPO主要促进晚期红系祖细胞增殖,并向形态可识别的前体细胞分化,也能加速可识别的前体细胞的增殖、分化,并促进骨髓释放网织红细胞。EPO还能促进早期红系祖细胞的增殖与分化。EPO调节红细胞生成的反馈环,使血中红细胞数量保持相对稳定(图3-6)。机体在进入低氧环境几分钟至数小时后,EPO开始增加,24小时达高峰,5天后循环血中才出现新形成的红细胞,直到组织供氧足够。早在40多年前,动物实验已显示了促红细胞生成素活性的存在;以后又确定促红细胞生成素主要由肾组织产生,切除双肾后,血浆中促红细胞生成素的浓度急剧降低。用分子生物学手段从肾组织细胞中已提取出编码促红细胞生成素的mRNA。促红细胞生成素主要由肾皮质管周细胞(如成纤维细胞、内皮细胞等)产生,基因定位在7号染色体上。此外,肾外组织缺 $O_2$ 亦可促进肾分泌EPO,可能是由肾外组织产生去甲肾上腺素、肾上腺素及几种前列腺素,将信息传递到肾。近年来有迹象提示,再生障碍性贫血可能是由于红系祖细胞上促红细胞生成素受体有缺陷所致。

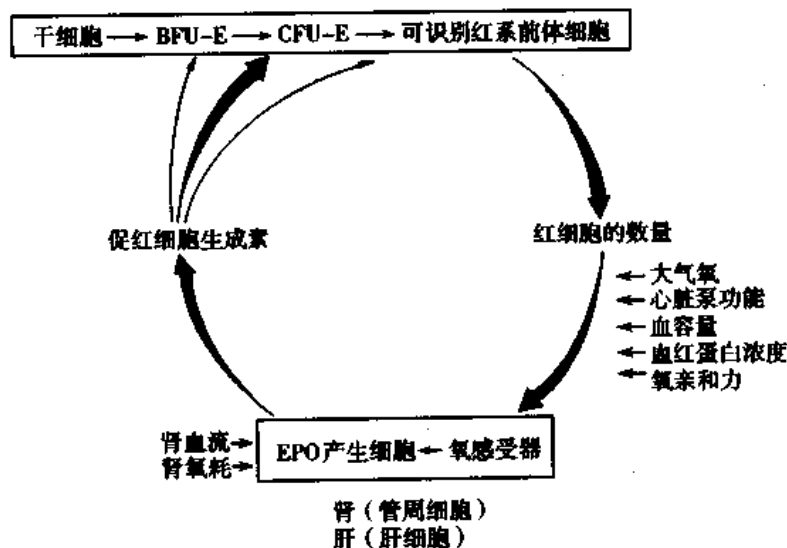


图3-6 EPO调节红细胞生成的反馈环  
(引自 Williams Hematology 1995, p. P437)

此外,肝也能生成少量EPO。晚期肾病患者,肾产生EPO已基本停止,体内仍有少量EPO促使骨髓继续产生红细胞,但生成的红细胞量只有机体需要量的1/3至1/2。

目前已有重组的人类 EPO 用于临床。另外有一些激素,包括雄激素、甲状腺激素和生长激素,也可增加红细胞生成。这可能是男性的红细胞数和血红蛋白量高于女性的原因之一。

#### 四、红细胞的寿命与破坏

红细胞在血液中的平均寿命约为 120 天。在这期间,平均每个红细胞在血管内循环流动约 27km,在其“旅途”中常常需要挤过比它小的毛细血管及孔隙,因此必须发生变形。当红细胞逐渐衰老时,细胞的变形能力减弱而脆性增加,在血流湍急处,可因机械冲击而破损(称为血管内破坏);在通过微小孔隙时也发生困难,因而特别容易停滞在脾和骨髓中,并被巨噬细胞所吞噬(称为血管外破坏)。

红细胞在血管内破损而发生溶血时,所释放的血红蛋白立即与触珠蛋白(一种血浆  $\alpha_2$ -球蛋白)结合;但当溶血达到每 100ml 血浆中有 100mg 血红蛋白时,血浆中的触珠蛋白已不够用,未能与触珠蛋白结合的血红蛋白就由肾排出。与触珠蛋白结合的血红蛋白虽不被肾排出,但被肝摄取,其脱铁血红素转变为胆色素,铁则以铁黄素的形式沉着于肝细胞内。在脾内被吞噬的衰老红细胞,经消化后,铁可被再利用,脱铁血红素则转变为胆色素,被运送到肝进行处理。

### 第四节 白细胞的生理

#### 一、白细胞的分类和数量

白细胞(leukocyte,或 white blood cell, WBC)是一类有核的血细胞。正常成年人白细胞数是  $(4.0 \sim 10) \times 10^9/L$ 。白细胞是一个不均一的细胞群,根据其形态、功能和来源可分为粒细胞(granulocyte)、单核细胞(monocyte)和淋巴细胞(lymphocyte)三大类。根据粒细胞胞浆颗粒的嗜色性质不同,又分为中性粒细胞(neutrophil)、嗜酸性粒细胞(eosinophil)和嗜碱性粒细胞(basophil),见表 3-3。

表 3-3 白细胞及其分类的正常值

	绝对值 ( $\times 10^9/L$ )	百分比 (%)		绝对值 ( $\times 10^9/L$ )	百分比 (%)
白细胞总数	4.0~10.0		嗜碱性粒细胞	0.0~0.1	0~1
中性粒细胞(杆状核)	0.04~0.5	1~5	单核细胞	0.12~0.8	3~8
(分叶核)	2.0~7.0	50~70	淋巴细胞	0.8~4.0	20~40
嗜酸性粒细胞	0.02~0.5	0.5~5			

生理情况下,血液中白细胞的数目变异范围较大,表现在以下几方面:①初生儿白细胞数较高,一般在  $15 \times 10^9/L$  左右,出生后 3~4 天到 3 个月约为  $10 \times 10^9/L$ ;初生儿血液中的白细胞主要为中性粒细胞,以后淋巴细胞逐渐增多,可达白细胞总数的 70%,3~4 岁后淋巴细胞逐渐减少,至青春期时与成人的基本相同。②有昼夜变动,下午白细胞数较清晨时高。③进食、疼痛及情绪激动也可使白细胞数显著增多。剧烈运动时可增高达  $35 \times$

$10^9/L$ ,运动停止后数小时内恢复至原来水平,这主要是循环池和边缘池的粒细胞重新分配所致。④女性在妊娠末期白细胞数波动于 $(12\sim 17)\times 10^9/L$ 之间,分娩时可高达 $34\times 10^9/L$ ,分娩后2~5天恢复到原先水平。

## 二、白细胞的生理特性和功能

除淋巴细胞外所有的白细胞都能伸出伪足作变形运动,凭藉这种运动,白细胞得以穿过血管壁,这一过程称作血细胞渗出(diapedesis)。白细胞具有趋向某些化学物质游走的特性,称为趋化性(chemotaxis)。白细胞能趋向一些物质,包括人体细胞的降解产物、抗原-抗体复合物、细菌毒素和细菌等。白细胞能游走到细菌等一些异物的周围,把异物包围起来并吞入胞浆内,这一过程称为吞噬(phagocytosis)。各类白细胞都具有某些酶,如蛋白酶、多肽酶、淀粉酶、酯酶和脱氧核糖核酸酶等。白细胞凭藉血液的运输,从它们生成的器官到达发挥作用的部位。

### (一) 粒细胞

约有60%的白细胞的胞浆内具有颗粒,因而将它们称为粒细胞。粒细胞在血流中停留的时间很短暂,一般从数小时至2天。

1. 中性粒细胞 绝大部分的粒细胞属中性粒细胞(neutrophil)。由于这些细胞核的特殊形态,又称为多形核中性粒细胞(polymorphonuclear neutrophil, PMN)。中性粒细胞在血管内停留的时间平均只有6~8小时,它们很快穿过血管壁进入组织发挥作用,而且进入组织后不再返回血液。在血管内的中性粒细胞,约有一半随血流循环,称为循环池,通常的白细胞计数仅反映这部分中性粒细胞的数量;另一半中性粒细胞附着在小血管壁上,称为边缘池,不随血液循环。另外,在骨髓中尚贮备约 $2.5\times 10^{12}$ 个成熟的中性粒细胞,在机体需要时可大量进入循环血流。

中性粒细胞在血液的非特异性细胞免疫系统中起着十分重要的作用,它处于机体抵御微生物病原体,特别是化脓性细菌入侵的第一线。当发生炎症时,它们被趋化性物质吸引到炎症部位,并吞噬细菌。中性粒细胞内含有大量溶酶体酶,能将吞噬入细胞内的细菌和组织碎片分解,这样,入侵的细菌被包围在一个局部,不能在体内扩散。当中性粒细胞吞噬了数十个细菌后,其本身即解体,释出各种溶酶体酶,后者能溶解周围组织而形成脓肿。中性粒细胞数减少到 $1\times 10^9/L$ 时,可使机体抵抗力明显降低,容易发生感染。此外,中性粒细胞还可吞噬、清除衰老的红细胞和抗原-抗体复合物等。

2. 嗜酸性粒细胞 血液中嗜酸性粒细胞(eosinophil)的数目有明显的昼夜周期性波动,清晨细胞数减少,午夜时细胞数增多,这可能与肾上腺皮质释放的糖皮质激素量的昼夜波动有关。当血液中糖皮质激素浓度增高时,嗜酸性粒细胞数减少。嗜酸性粒细胞的胞质内含有较大、椭圆形的嗜酸性颗粒,其中含有过氧化物酶和碱性蛋白质,由于缺乏溶菌酶,因此它虽有微弱的吞噬能力,但基本上无杀菌作用。嗜酸性粒细胞在体内的主要作用是:①限制嗜碱性粒细胞在速发型过敏反应中的作用。当嗜碱性粒细胞被激活时,释放趋化因子,使嗜酸性粒细胞聚集到该局部,并从三个方面限制嗜碱性粒细胞的活性:一是嗜酸性粒细胞可产生前列腺素E抑制嗜碱性粒细胞合成和释放生物活性物质;二是嗜酸性粒细胞可吞噬嗜碱性粒细胞所排出的颗粒,使其中含有的生物活性物质不能发挥作用;

三是嗜酸性粒细胞能释放组胺酶等酶类,破坏嗜碱性粒细胞所释放的组胺等活性物质。  
②参与对蠕虫的免疫反应。在已经对某种蠕虫产生了特异性的免疫球蛋白 IgE 的机体,蠕虫经过特异性 IgE 和 C<sub>3</sub>的调理作用(opsonization)后,嗜酸性粒细胞可借助于细胞表面的 Fc 受体和 C<sub>3</sub>受体粘着于蠕虫上,释放颗粒内所含的碱性蛋白和过氧化物酶等酶类,损伤蠕虫体。在有寄生虫感染、过敏反应等情况时,常伴有嗜酸性粒细胞增多。

3. 嗜碱性粒细胞 血液中嗜碱性粒细胞(basophil)的平均循环时间是 12 小时。这类细胞的胞浆中存在较大的碱性染色深的颗粒。颗粒内含有肝素、组胺、嗜酸性粒细胞趋化因子和过敏性慢反应物质。嗜碱性粒细胞释放的肝素(heparin)作为酯酶的辅基,可加快脂肪分解为游离脂肪酸的过程。嗜碱性粒细胞释放的组胺和过敏性慢反应物质,可使毛细血管壁通透性增加,支气管平滑肌收缩而引起荨麻疹、哮喘等过敏反应症状。此外,嗜碱性粒细胞被激活时还能释放一种小肽,称为嗜酸性粒细胞趋化因子 A(eosinophil chemotactic factor A),这种因子能吸引嗜酸性粒细胞,聚集于局部,以限制嗜碱性粒细胞在过敏反应中的作用。

### (二) 单核细胞

单核细胞(monocyte)胞体较大,直径约为 15~30 $\mu\text{m}$ ,胞质内没有颗粒。单核细胞来源于骨髓中的造血干细胞,并在骨髓中发育。当它们从骨髓进入血流时,仍然是尚未成熟的细胞。与其他血细胞相比较,单核细胞内含有更多的非特异性酯酶,并且具有更强的吞噬作用。单核细胞在血液中停留 2~3 天后迁移到周围组织中,细胞体积继续增大,直径可达 50~80 $\mu\text{m}$ ,细胞内所含的溶酶体颗粒和线粒体的数目也增多,成为成熟的细胞。进入组织中的单核细胞称为巨噬细胞(macrophage),激活了的单核-巨噬细胞能合成和释放多种细胞因子,如集落刺激因子(CSF)、白介素(IL-1、IL-3、IL-6 等)、肿瘤坏死因子(TNF $\alpha$ )、干扰素(INF- $\alpha$ 、 $\beta$ )等,这些细胞因子能调节其它细胞的生长;单核-巨噬细胞在特异性免疫应答的诱导和调节中起关键作用。

### (三) 淋巴细胞

淋巴细胞(lymphocyte)是免疫细胞中的一大类,在免疫应答反应过程中起核心作用。根据细胞生长发育的过程、细胞表面标志和功能的不同,可将淋巴细胞分成 T 细胞和 B 细胞两大类。在功能上,T 细胞主要与细胞免疫有关,B 细胞则主要与体液免疫有关。

## 三、白细胞的生成及其调节

白细胞与红细胞和血小板一样,都起源于骨髓中的造血细胞,在细胞发育过程中又都是经历定向祖细胞、可识别的前体细胞等阶段,然后成为具有各种细胞功能的成熟白细胞。

白细胞的分化和增殖受到一组造血生长因子(hematopoietic growth factor, HGF)的调节。这些因子是一类糖蛋白,由淋巴细胞、单核-巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞生成并分泌。由于有些造血生长因子在体外可刺激造血细胞生成集落,故又称为集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)。目前从结构到功能已经充分阐明的促进白细胞生成的集落刺激因子有 GM-CSF、G-CSF、M-CSF、Multi-CSF(即 IL-3)等多种。这些因子中,有的作用是广谱的,如 Multi-CSF 和 GM-CSF(G 是粒细胞的缩写, M 是单核细胞的缩写)的

作用可以影响多系造血祖细胞的生成和发育。GM-CSF 分子量为22 000,由活化的淋巴细胞产生。它刺激中性粒细胞、单核细胞和嗜酸性粒细胞的生成。GM-CSF 与干细胞因子(SCF,由骨髓基质细胞产生)联合作用,还可刺激早期造血干、祖细胞的增殖与分化;G-CSF 的分子量为20 000,由 IL-1、肿瘤坏死因子、内毒素等作用于巨噬细胞、内皮细胞及间质细胞而释放,G-CSF 主要促进粒系祖细胞、粒系前体细胞增殖与分化,并增强成熟粒细胞的功能活性,还能动员骨髓中干、祖细胞进入血流。IL-5 和 SCF、IL-3、神经生长因子(NGF)分别参与嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞生成的调节。GM-CSF、M-CSF、IL-3、IL-1 及 IL-6 都能诱导单核细胞的生成。此外,还有一类抑制因子,如乳铁蛋白和转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )等,它们或是直接抑制白细胞的增殖、生长,或是限制上述的一些生长因子的释放或作用。

#### 四、白细胞的破坏

白细胞的寿命较难准确判断。因为,粒细胞和单核细胞主要是在组织中发挥作用的;淋巴细胞则往返于血液、组织液、淋巴之间,而且可增殖分化。一般来说,中性粒细胞在循环血液中停留8小时左右即进入组织,一般在3~4天后即衰老死亡,或经消化道粘膜从胃肠道排出;若有细菌入侵,粒细胞在吞噬活动中可因释放出的溶酶体酶过多而发生“自我溶解”,与被破坏的细菌和组织碎片共同构成脓液。

### 第五节 血小板的生理

#### 一、血小板的形态、数量和功能

正常的血小板(platelet 或 thrombocyte)呈两面微凸的圆盘状,其平均直径2~4 $\mu\text{m}$ ,平均容积8 $\mu\text{m}^3$ 。在电子显微镜下可以见到相当复杂的超微结构,如 $\alpha$ -颗粒、致密体、溶酶体、过氧化物酶体、开放管道系统、致密管道系统及微管等(图3-7)。 $\alpha$ -颗粒是血小板中数量最多的细胞器,其中含有生长调节物、粘附蛋白、凝血因子及其它蛋白质;致密体(dense body,又称 $\delta$ -颗粒)含有ADP、ATP、5-羟色胺、 $\text{Ca}^{2+}$ 及肾上腺素等,血小板中的ADP和ATP约有65%储存在致密体中;开放管道系统又称与表面连通的管道系统,是血小板向外分泌物质及血浆物质进入血小板的通道;致密管道系统内含有 $\text{Ca}^{2+}$ ,与血小板聚集及前列腺素的合成有关。

血小板是从骨髓中成熟的巨核细胞(megakaryocyte)胞浆裂解脱落下来的具有生物活性的小块胞质。正常成年人的血小板数量是 $100 \times 10^9 \sim 300 \times 10^9/\text{L}$ 。正常人血小板计数可有6%~10%的变化,通常午后较清晨时多;冬季较春季多;静脉血较毛细血管血多;剧烈运动后及妊娠中、晚期增多。血小板有维护血管壁完整性的功能,可能是由于血小板能随时沉着于血管壁以填补内皮细胞脱落留下的空隙。用同位素标记血小板进行示踪和电子显微镜观察,也发现血小板可以融合入血管内皮细胞,表明血小板对血管内皮细胞的修复具有重要作用。如血小板过少,这些功能就难以完成而产生出血倾向。如当血小板数减少到 $50 \times 10^9/\text{L}$ 以下时,微小的创伤或仅血压增高也能使皮肤和粘膜下出现瘀

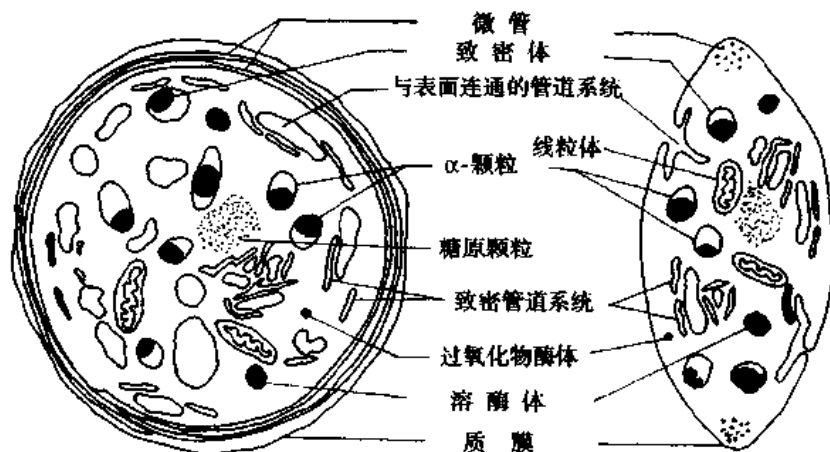


图 3-7 电子显微镜下的血小板形态示意图

点,甚至出现大块紫癜或瘀斑。循环血液中的血小板一般处于“静止”状态,但当血管受损伤时,通过表面接触和某些凝血因子的作用,血小板即转入激活状态。激活了的血小板在生理性止血过程中起重要作用。关于血小板的生理特性与止血功能见本章第六节。

## 二、血小板的生成及其调节

生成血小板的巨核细胞也是从骨髓造血干细胞分化而来的。造血干细胞首先分化生成较早期的巨核系祖细胞,也称爆式巨核系集落形成单位(burst forming unit-megakaryocyte, BFU-MK);进一步分化为较晚期的巨核系祖细胞(CFU-MK);然后再分化为形态上可以识别的巨核细胞,根据其形态与分化程度,又可分为原始巨核细胞、幼巨核细胞、颗粒型巨核细胞和产板型巨核细胞。人体细胞一般均为二倍体(2N),而巨核细胞能进行核内有丝分裂而不伴随胞浆的分裂,从而使细胞的染色体数成倍增加,形成4N、8N、16N、32N及少量的64N细胞。在巨核细胞的发育过程中,细胞膜折入胞质,形成分界膜系统(demarcation membrane system, DMS),随着细胞的成熟,最后发展成网状,使胞质被分隔成许多小区。骨髓窦壁外的成熟巨核细胞胞质伸向骨髓窦腔,并裂解脱落成为血小板,后者进入血流。巨核细胞仅占骨髓有核细胞的0.05%,但一个巨核细胞可产生200~7700个血小板。从原始巨核细胞到释放血小板入血,约需8~10天。研究发现,外周血中也有巨核细胞,而且肺动脉的血液中巨核细胞多于肺静脉血;相反,血小板的数量是肺静脉血中高于肺动脉血,因此认为有少量成熟的巨核细胞可以从骨髓直接进入血流,随血流循环到达肺,在肺内脱下分隔成小区的胞浆,从而释放血小板。进入血液的血小板,一半以上在外周血中循环,其余的贮存于脾。

近几年对巨核细胞、血小板生成调节的研究取得了较大进展。1993年Methin等证明原癌基因c-mpl表达的蛋白质Mpl仅存在于正常造血组织中的CD34<sup>+</sup>造血干/祖细胞、巨核细胞和血小板上;用c-mpl的反义寡核聚氧核苷酸与骨髓CD34<sup>+</sup>细胞进行培养,能选择性地抑制CFU-MK的形成,而不影响红系和粒系集落的形成,因此认为Mpl的配体可能是特异性调节巨核细胞系的生长因子。1994年已成功地纯化了Mpl的配体并克隆其cDNA,这种配体称为促血小板生成素(thrombopoietin, TPO)。TPO能刺激造血干

细胞向巨核系祖细胞分化,并特异地促进巨核祖细胞增殖、分化,以及巨核细胞的成熟与释放血小板,TPO也是造血干细胞的正性调节因子。

### 三、血小板的寿命与破坏

血小板进入血液后,只在最初两天具有生理功能,但平均寿命可有7~14天。在生理止血活动中,血小板聚集后本身将解体并释放出内部的活性物质;它也可能融入血管内皮细胞。因此,血小板除衰老、破坏外,还可能在发挥其生理功能时被消耗。但是在用<sup>51</sup>Cr或<sup>32</sup>P标记血小板进行观察时,发现血小板的破坏也随血小板的“日龄”而增多,即主要是衰老,然后被破坏。曾经对一些接受抗凝治疗的人进行观察,发现凝血过程虽被阻止,但血小板的寿命并不延长。这些事实倾向于说明,平时血管内凝血并不强,不至于影响血小板的平均寿命。衰老的血小板是在脾、肝和肺组织中被吞噬的。

## 第六节 生理性止血

正常情况下,小血管破损后引起的出血在几分钟内就会自行停止,这种现象称为**生理性止血**(physiological hemostasis)。临床上常用小针刺破耳垂或指尖,使血液自然流出,然后测定出血延续的时间,这段时间称为**出血时间**(bleeding time),出血时间的长短可以反映生理性止血功能的状态。正常出血时间为1~3分钟。当血小板减少或血小板功能有缺陷时,出血时间延长,甚至出血不止。

生理性止血过程主要包括血管挛缩、血小板血栓形成和纤维蛋白凝块的形成与维持三个时相。首先是受损伤局部及附近的血管挛缩,若破损不大,可使血管破口封闭。引起血管挛缩的原因,除损伤性刺激反射性地使血管收缩外,还有损伤处的血管内皮细胞以及粘附于损伤处的血小板释放一些缩血管物质,如5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、血栓烷A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>,TXA<sub>2</sub>)、内皮素(endothelin,ET)等,使血管收缩;其次是血管内膜损伤后暴露内膜下组织而激活血小板,使血小板粘附、聚集于血管破损处,形成一个松软的止血栓堵塞伤口,实现初步止血;与此同时,血浆中的凝血系统被激活,在局部迅速出现血浆凝固,以纤维蛋白网加固血栓达到二期有效止血。最后纤维组织增生,长入血凝块,达到永久性止血(图3-8)。

值得注意的是,通常在凝血系统被激活的同时,也有抗凝与纤维蛋白溶解系统的激活,以限制凝血过程,防止血凝块不断增大,确保正常的血液循环。

### 一、血管内皮细胞的止血功能

生理性止血过程涉及到血管壁的各种成分对损伤的反应,包括血管内皮细胞、内皮下基质和外膜,其中尤为重要是血管内皮细胞。血管内皮细胞不仅参与生理性止血过程,而且是一个具有多功能的“内分泌器官”。

#### (一) 血管内皮细胞的内分泌功能

**血管内皮细胞**(endothelial cell)可分泌数十种物质,其中多数与生理性止血有关。这些物质主要包括:①构成血管内皮下结构的物质:包括基膜、胶原(Ⅲ,Ⅳ)、微纤维(mi-

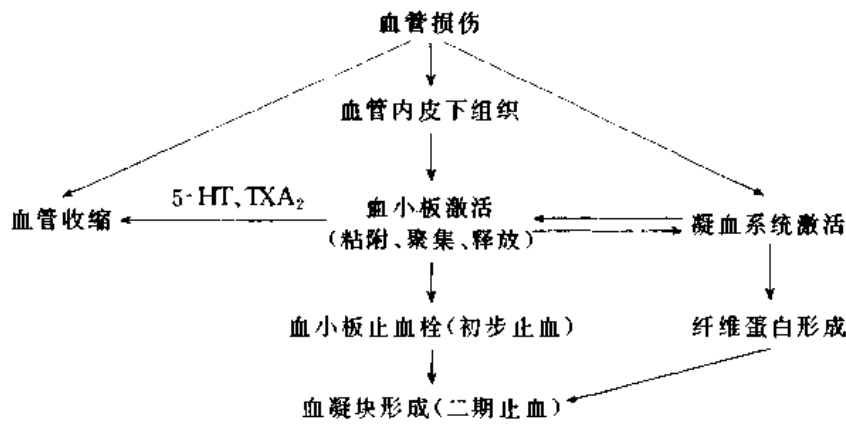


图 3-8 生理性止血过程示意图  
5-HT:5 羟色胺;TXA<sub>2</sub>:血栓烷 A<sub>2</sub>

crofibril)、弹性蛋白 (elastin)、层粘连蛋白 (laminin)、体外连接蛋白、纤维连接蛋白 (fibronectin)、[冯]维勒布兰德因子 (von Willebrand factor, vWF)、蛋白酶、蛋白酶抑制物、粘多糖;②抗凝物质:包括前列环素 (prostacyclin, PGI<sub>2</sub>)、内皮舒张因子 (endothelium-derived relaxing factor, EDRF, 一般认为即一氧化氮 nitric oxide, NO)、组织型纤溶酶原激活物 (tissue-type plasminogen activator, tPA)、尿激酶 (uPA)、ADP 酶、氨基葡聚糖、抗凝血酶 III (ATIII)、硫酸乙酰肝素 (heparin sulfate)、蛋白 C 系统和血栓调制素 (thrombomodulin, TM)、纤溶酶原激活物;③促凝物质:组织因子、vWF、因子 V、纤溶酶原激活物的抑制物 (如 PAI-1, PAI-2, ATIII)、肿瘤坏死因子 α (TNFα) 及白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1);④调节血管舒缩的物质:内皮素-1 (ET-1)、EDRF (即 NO)、PGI<sub>2</sub> 等。

## (二) 血管内皮细胞在生理性止血中的作用

血管内皮细胞在生理性止血中的作用与它的内分泌功能有关,主要体现在以下几方面:①血管内皮细胞分泌的内皮下各种成分是血液离开血管的屏障,一旦血管损伤,这一屏障便被破坏,暴露出的内皮下组织有利于血小板与内皮下组织中的胶原相互作用,引起血小板的激活,可形成血小板栓子,堵塞血管破口。②内皮细胞的损伤与血小板的激活可释放一些缩血管物质 (如 TXA<sub>2</sub>, ET-1, 5-羟色胺等),使血管挛缩,如果受损血管较小,则血管可完全闭合,达到立即止血;如果是较大血管破裂,也可减少流血。这一过程持续时间较短 (约 60 秒),但仍然有足够的时间形成血小板栓子。③血管内皮细胞受到损伤刺激后,即释放凝血物质和促凝物质,发动并加速凝血,实现第二期止血;与此同时,血管内皮细胞释放一些抗凝物质与纤溶物质,使血凝仅局限在损伤部位,可防止血管阻塞。

## 二、血小板的止血功能

血小板在生理性止血过程中起着非常重要的作用。血小板的止血功能与血小板的粘附、聚集、释放等生理特性密切相关。

### (一) 血小板的生理特性

1. 粘附 血小板与非血小板表面的粘着,称为血小板粘附 (thrombocyte adhesion)。参与血小板粘附的主要成分包括血小板膜糖蛋白 (glycoprotein, GP)、内皮下组织和血浆



成分。血小板膜糖蛋白主要有 GPIb/IX 和 GP II a/III b, 其中 GPIb 是参与粘附的主要蛋白质; 内皮下成分主要是胶原纤维; 血浆成分主要是 vWF 和纤维蛋白原。血小板膜糖蛋白缺乏, 血浆 vWF 缺乏, 或胶原纤维变性时, 血小板粘附功能受损, 也能发生出血倾向。

粘附反应的可能机制是血管受损伤后暴露血管壁胶原, vWF 首先与胶原纤维结合, 导致 vWF 变构, 然后血小板膜糖蛋白与变构的 vWF 结合。因此认为 vWF 是血小板粘附于胶原纤维上的桥梁。此外, 血小板也能粘附于损伤部位间质中的纤维蛋白原和 vWF, 这也是促进止血过程的一个重要机制。在血小板膜糖蛋白与 vWF 因子或纤维蛋白原结合过程中需要  $Ca^{2+}$  的参与。蛋白激酶 C 抑制剂可抑制粘附反应。

2. 聚集 血小板彼此粘着的现象称为血小板聚集(thrombocyte aggregation)。目前已知许多生理性因素及病理性因素均可引起血小板聚集。引起血小板聚集的这些因素, 总称为致聚剂(或诱导剂)。

生理性致聚剂主要有 ADP、肾上腺素、5-羟色胺、组胺、胶原、凝血酶、前列腺素类物质等; 病理性致聚剂如细菌、病毒、免疫复合物、药物等。血小板聚集开始, 血小板由圆盘形变成球形, 伸出一些小的伪足, 并释放血小板颗粒内的活性物质, 有这一过程通常有两个时相, 即第一聚集时相和第二聚集时相。第一聚集时相出现的血小板聚集能迅速解聚, 故也称可逆聚集相; 第二聚集时相出现的血小板聚集则不能被解聚, 故也称不可逆聚集相。

(1) ADP: ADP(adenosine diphosphate)是引起血小板聚集最重要的物质, 特别是从血小板释放出来的内源性 ADP。在实验中看到, 血小板的聚集与 ADP 剂量有关: 在血小板的悬液中加入低浓度 ADP 所引起的血小板聚集, 只出现第一聚集时相, 迅速聚集后又能很快解聚; 中等剂量的 ADP 则在第一聚集时相结束和解聚后不久, 又出现不可逆的第二聚集时相, 第二聚集时相的出现被认为是血小板释放内源性 ADP 所致; 高浓度的 ADP 则能迅速引起血小板不可逆的聚集, 即直接进入第二聚集时相。ADP 引起的血小板聚集还必须要有  $Ca^{2+}$  和纤维蛋白原的存在, 而且要消耗能量。将血小板悬浮于缺乏葡萄糖的溶液中数小时, 或用药物阻断血小板产生 ATP 的代谢过程, 或加入一定量的  $Ca^{2+}$  螯合剂 EDTA 等, 均可抑制血小板的聚集。

(2) 血栓烷  $A_2$ : 血小板质膜的磷脂中含有花生四烯酸, 血小板细胞内有磷脂酶  $A_2$ 。血小板表面被激活时, 磷脂酶  $A_2$  也被激活, 从而使花生四烯酸从质膜磷脂中分离出来。花生四烯酸在血小板的环加氧酶的作用下, 产生前列腺素  $G_2$  和  $H_2$  ( $PGG_2$  和  $PGH_2$ )。  $PGG_2$  和  $PGH_2$  都是环过氧化物, 有较强的引起血小板聚集的作用。但是  $PGG_2$  和  $PGH_2$  都很不稳定, 可分别生成  $PGE_2$  和  $PGF_2$ 。  $PGG_2$  和  $PGH_2$  在血小板内血栓烷合成酶的催化下形成大量的血栓烷  $A_2$  (thromboxane  $A_2$ ,  $TXA_2$ , 也称血栓素  $A_2$ )。  $TXA_2$  可使血小板内 cAMP 减少, 游离  $Ca^{2+}$  增多, 以致血小板脱粒释放内源性 ADP, 因此  $TXA_2$  有很强的聚集血小板和缩血管的作用。此外, 血管内皮细胞中含有前列环素合成酶, 可使  $PGH_2$  转化为前列环素 ( $PGI_2$ ),  $PGI_2$  可使血小板内 cAMP 增多、游离  $Ca^{2+}$  减少, 因而有较强的抑制血小板聚集和舒血管作用(图 3-9)。

上述几种致聚剂引起血小板聚集的机制至今尚未阐明。大量的实验证明: ①各种致聚剂在血小板膜上均有相应的受体; ②一般致聚剂可改变血小板内第二信使的浓度, 如可使 cAMP 减少, 使  $IP_3$ 、 $Ca^{2+}$ 、cGMP 增加。因此设想, 致聚剂与相应受体结合后, 可通过

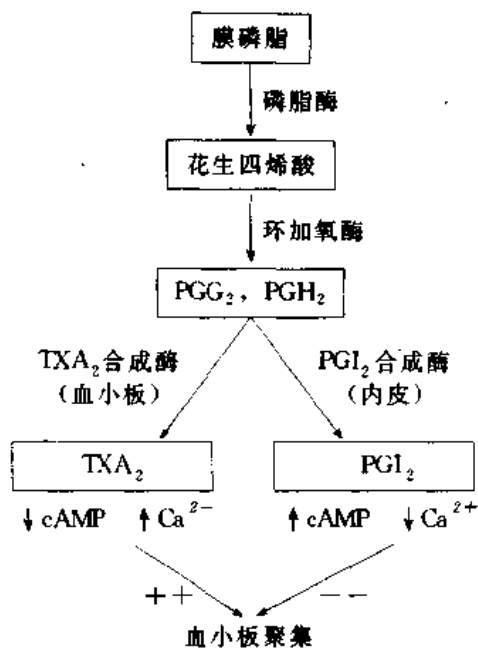


图 3-9 血小板和内皮细胞中前列腺素(PG)的代谢  
TXA<sub>2</sub>:血栓烷 A<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>:前列环素;  
cAMP:环一磷酸腺苷

细胞内信息传递引发一系列生化反应而导致血小板聚集。

(3)胶原:胶原(collagen)是一种强的致聚剂,胶原只引起血小板不可逆聚集,在聚集出现前有一个延缓期。胶原引起的血小板聚集和释放反应同时发生,因此,出现单相聚集可能与ADP的释放和前列腺素血栓烷系统代谢产物的形成有关。

(4)凝血酶:凝血酶(thrombin)也是一种较强的致聚剂,它与ADP相似,也呈剂量依赖关系。在血小板悬液中逐步增大凝血酶的剂量,可观察到从只有第一时相的可逆性聚集到出现两个时相的聚集,再到直接进入第二时相的聚集。但凝血酶不同于ADP,凝血酶使血小板脱粒的作用较强,可使血小板颗粒内的纤维蛋白原释放,因此凝血酶可使洗净了的血小板聚集,而ADP则不能使洗净了的血小板聚集,除非加入纤维蛋白原。

3. 释放 血小板受到刺激后,将贮存在致密体、 $\alpha$ -颗粒或溶酶体内的许多物质排出现象,称为

血小板释放。从致密体释放的物质主要有ADP、ATP、5-羟色胺、 $Ca^{2+}$ ;从 $\alpha$ -颗粒释放的物质主要有 $\beta$ -血小板巨球蛋白、血小板因子4(PF4)、vWF、纤维蛋白原、血小板因子V、凝血酶敏感蛋白、血小板源性生长因子(PDGF)等;从溶酶体释放的物质主要是酸性蛋白水解酶和组织水解酶。血小板释放的这些物质决定血小板具有多样和复杂的生理功能。和血小板的粘附与聚集一样,许多生理性和病理性的因素都可引起血小板的释放反应,而且血小板的粘附、聚集与释放几乎是同时发生。引起血小板释放的机制尚不十分清楚,目前认为可能与血小板内 $Ca^{2+}$ 浓度以及微管环状带和骨架蛋白的收缩有关。

## (二) 血小板在生理性止血中的作用

由于血小板有粘附、聚集和释放的特性,因此血小板参与生理性止血的全过程。在正常的血液循环中,血小板并不粘附于血管壁,只有当血管损伤,血管内皮下胶原被暴露时,血小板才迅速粘附于胶原上并迅速被激活。所谓血小板激活,是指血小板在刺激物的作用下发生变形、粘附、聚集和释放反应。血小板一旦被激活,便会立即引起血小板内 $Ca^{2+}$ 浓度升高、cAMP浓度降低,以及骨架蛋白网的重组和构建,血小板膜纤维蛋白受体表达等一系列生化反应;同时血小板失去盘状外形,出现粘性变形。粘附于内皮下组织的血小板通过释放一些物质以及磷脂代谢产物,引起血小板聚集,形成松软的血小板栓子,从而实现第一期止血。在第一期止血阶段形成的血小板栓子,以及血管损伤暴露的组织因子可启动凝血过程,形成纤维蛋白网,共同完成第二期止血。血小板在凝血过程中也有非常重要的作用。血小板的促凝活性主要包括以下几方面:①激活的血小板为凝血因子提供磷脂表面,参与内源性和外源性凝血途径因子X和凝血酶原的激活。②血小板质膜表面结合有许多凝血因子,如纤维蛋白原、FV、FXI、FXIII,这些因子的相继激活,可加速凝血

过程。据估计,FXa与血小板结合后,催化凝血酶原转变成凝血酶的速度可增加300000倍。③血小板激活后,释放颗粒的内容物,如 $\alpha$ -颗粒内纤维蛋白原的释放,可增加纤维蛋白的形成,加固血凝块。此外,血块中的血小板还有伪足伸入纤维蛋白网,血小板内的收缩蛋白收缩,使血块收缩,挤出其中的血清而成为坚实的止血栓,牢固地封住血管破口。这不仅能巩固第二期止血,而且能进入永久性止血。血小板在生理止血中的作用见图3-8。

### 三、血液凝固与抗凝系统

#### (一) 血液凝固

**血液凝固**(blood coagulation)或血凝,是指血液由流动的液体状态变成不能流动的凝胶状态的过程。血液凝固后1~2小时,血凝块会发生收缩,并释出淡黄色的液体,即血清(serum)。血清与血浆(plasma)的区别,在于前者缺乏参与凝血过程中被消耗掉的一些凝血因子,但增添了少量在血液凝固时由血管内皮细胞和血小板释放的化学物质。目前认为血液凝固是由一系列凝血因子参与的、复杂的蛋白质酶解过程。

1. 凝血因子 血浆与组织中直接参与血液凝固的物质,统称为凝血因子(blood clotting factor),参与凝血的因子有十多种,其中由国际凝血因子命名委员会根据发现的先后顺序,以罗马数字编号的有12种,即凝血因子I~XIII(简称FI~FXIII,其中FVI是血清中活化的FVa,不再视为一个独立的凝血因子)。此外,还有前激肽释放酶、高分子激肽原以及来自血小板的磷脂等,可直接参与凝血过程(表3-4)。关于这些凝血因子的结构、功能与生物学特征,可参见生物化学教材,在这里扼要说明如下几点:①除钙离子与磷脂外,其余的凝血因子均为蛋白质,而且FII、FVII、FIX、FX、FXI、FXII、FXIII和前激肽释放酶都是丝氨酸蛋白酶(内切酶),每一种酶只能对特定的肽链进行有限的水解。②除FIII(又称组织因子,TF)外,其它凝血因子均存在于新鲜血浆中,且多数在肝脏合成,其中FII、FVII、FIX、FX的生成需要维生素K参与,故它们又称依赖维生素K的凝血因子,这类凝血因子共有的生化特征是:分子中均含有 $\gamma$ -羧基谷氨酸,可以和钙离子结合后发生变构,暴露出与磷脂结合的部位,参与凝血。③血液中具有酶特性的凝血因子都以无活性的酶原形式存在,必须通过其它酶的水解作用,暴露或形成活性中心后,才具有酶的活性。这一过程称为凝血因子的激活。被激活的凝血因子,习惯上于该因子代号标上“a”(指activated),如凝血酶原(FII)被激活为凝血酶(FIIa),FX被激活后为FXa。④在凝血中起酶促作用的因子有FII、FVII、FIX、FX、FXI、FXII、FXIII,以及前激肽释放酶;除Ca<sup>2+</sup>以外,起辅因子作用的是FV、FVIII、FIII和高分子量激肽原;最后起底物作用的是纤维蛋白原(FI)。⑤在凝血中被消耗的因子是FII、FV、FVIII和FXIII,最不稳定的凝血因子是FV和FVIII。

2. 凝血过程 凝血(blood coagulation)是一系列凝血因子相继酶解激活的过程,最终结果是纤维蛋白凝块的形成,而且每步酶解反应均有放大效应。这一过程包括内源性凝血和外源性凝血两条途径。

(1)内源性凝血途径:内源性凝血途径(intrinsic pathway of blood coagulation)是指参与凝血的因子全部来自血液。通常是因血液与带负电荷的异物表面(如玻璃、白陶土、硫

表 3-4 凝血因子

因子	同义名	血浆浓度 (mg/L)	合成部位	半衰期 ( $T_{1/2}$ )	基因定位 (染色体)
I	纤维蛋白原 (fibrinogen)	3 000	肝细胞	4~5d	4
II	凝血酶原 (prothrombin)	100	肝细胞 (需 Vit. K)	3d	11
III	组织因子 (tissue factor)	-	内皮细胞和许多 细胞	-	-
IV	钙离子( $Ca^{2+}$ )	100 (2.5mmol/L)	-	-	-
V	前加速素 (proaccelerin)	10	内皮细胞和血小 板	12~15h	1
VII	前转变素 (proconvertin)	0.5	肝细胞 (需 Vit. K)	4~7h	13
VIII	抗血友病因子 (antihemophilic factor, AHF)	0.1	肝细胞	8~10h	X
IX	血浆凝血激酶 (plasma thromboplastin component, PTC)或 Christmas factor	5	肝细胞 (需 Vit. K)	24h	X
X	Stuart-Prower 因子	10	肝细胞 (需 Vit. K)	2d	13
XI	血浆凝血激酶前质 (plasma thromboplastin antecedent, PTA)	5	肝细胞	2~3d	4
XII	接触因子 (contact factor)或 Hageman factor	40	肝细胞	24h	5
XIII	纤维蛋白稳定因子 (fibrin-stabilizing factor)	10	肝细胞和血小板	8d	6,1
-	高分子量激肽原 (High-molecular weight kininogen, HMW-K)	80	肝细胞	-	3
-	前激肽释放酶 (prekallikrein, Pre-K) 或 Fletcher factor	35	肝细胞	-	4

(引自①Schiffman FJ. 1998, p165, ②Greger R. 1996, p1660)

酸酯、胶原等)接触而启动凝血,这一过程称表面激活。参与表面激活的凝血因子有 FVII、高分子量激肽原(HMW-K)、前激肽释放酶(Pre-K)和 FXI,其中 FVII、HMW-K 能直接与异物表面结合, HMW-K 又能与 FXI 及 Pre-K 结合,将 Pre-K 和 FXI 带到异物表面,使 Pre-K、FXI、FVIIa、及 HMW-K 更为接近。当血液与带负电荷的异物表面接触时,首先是 FVII 结合到异物表面,并立即激活为 FVIIa。FVIIa 生成后又裂解 Pre-K,使之成为激肽释放酶(kallikrein);该酶反过来激活 FXII,使之形成更多的 FVIIa,从而形成接触激活的正反馈效应。在 FVIIa 的作用下 FXI 转变为 FXIa。在接触激活过程中, HMW-K 起着辅因子的作用,能大大加速 FVII、Pre-K 以及 FXI 的激活。所以表面激活是指从 FVII 结合于异物表面到 FXIa 形成的全过程。表面激活所生成的 FXIa 再使 FIX 激活,成为 FIXa,这一步需要有  $Ca^{2+}$ ,在有  $Ca^{2+}$  的条件下还能与磷脂膜表面结合。但 FIX 的激活反应主要在液相中进行,激活反应的速度较慢;此外,它还能被 FVIIa 和组织因子的复合物激活。FIX 的激活能为凝血过程提供一个重要的调速步骤。FIXa 生成后再与 FVIIIa、 $Ca^{2+}$  在血小板磷脂膜上

结合成为复合物,即可使FX激活,成为FXa。磷脂膜提供一个有利于凝血因子相互作用的表面,FIXa及FX分别通过Ca<sup>2+</sup>而同时连接在磷脂膜的表面,FIXa才可激活FX。但这一激活过程非常缓慢,若能加入FVIIa,其反应速度可提高20万倍。因此FVIIa是一个十分重要的辅因子。FVII存在于血浆中,通常与vWF以非共价结合成复合物,FVII必须从这个复合物释出后才能活化成为FVIIa。FXa生成以后的凝血过程,是内源和外源两条凝血途径共同的途径。

缺乏FVII、FIX和FXI的病人,凝血过程非常缓慢,甚至微小的创伤就可导致出血不止,因此临床上将缺乏这几种因子引起的疾病分别称为甲型、乙型和丙型血友病(hemophilia A,B,C)。

(2)外源性凝血途径:外源性凝血途径(extrinsic pathway of blood coagulation)是指始动凝血的**组织因子**(tissue factor,TF)是来自组织,而不是来自血液,故又称为**凝血的组织因子途径**。组织因子是一种跨膜糖蛋白,存在于大多数组织细胞。在生理情况下,直接与循环血液接触的血细胞和内皮细胞不表达组织因子;只有当血管损伤暴露的组织因子,或血管内皮细胞、单核细胞受到细菌内毒素、补体C5a、免疫复合物、肿瘤坏死因子等刺激时,所表达的组织因子才得以与血液接触,并作为FVII和(或)FVIIa的受体,在有Ca<sup>2+</sup>的情况下,形成TF-Ca<sup>2+</sup>-FVII/FVIIa复合物,同时使少量FVII激活成为FVIIa,之后,又迅速使FIX激活为FIXa,FX激活为FXa。FVII是一分子量约50000的单链糖蛋白,含有10个γ-羧基谷氨酸残基的丝氨酸蛋白酶原,除与TF/Ca<sup>2+</sup>结合而被激活外,还可被FVIIa、FIXa、FXa、FIIa激活,以及由FVIIa自身激活。FVIIa作为蛋白酶发挥对FX分子的酶解作用,组织因子是辅因子,能使FVIIa的催化效力提高1000倍。生成的FXa又能激活FVII,成为FVIIa,因此能生成更多的FXa,形成外源性凝血途径的正反馈效应。此外,FVIIa-组织因子复合物在Ca<sup>2+</sup>的参与下,还能使FIX激活,成为FIXa,FIXa生成后,除反过来激活FVII外,还能与FVIIa等结合,形成复合物,激活FX,从而使内源性凝血途径与外源性凝血途径联系起来共同完成凝血过程。

经上述两条途径生成FXa后,其共同途径是在磷脂膜上形成FXa-Va-Ca<sup>2+</sup>-磷脂的凝血酶原酶复合物,从而激活凝血酶原为凝血酶。凝血酶(thrombin)是一多功能的凝血因子,其主要作用是使纤维蛋白原分解,使每一纤维蛋白原(fibrinogen,为四聚体)从N-端脱下四段小肽,即两个A肽和两个B肽,余下部分即为纤维蛋白单体(fibrin monomer)。然后,在FXIIIa和Ca<sup>2+</sup>的作用下,纤维蛋白单体相互聚合,形成不溶于水的交联纤维蛋白多聚体(cross linking fibrin)凝块。此外,凝血酶可激活FV、FVII、FVIII、FXI、FXII、FXIII;还可使血小板活化而提供凝血因子相互作用的有效磷脂膜表面,从而产生更多的凝血酶,使凝血过程不断扩大与加速;另一方面,凝血酶又可直接或间接激活蛋白质C系统,使FVa和FVIIa灭活,从而制约凝血过程的继续与扩大。这是使凝血过程能局限于损伤部位的机制之一。上述凝血过程可概括为图3-10。

长期以来,由于临床发现先天性缺乏FVII、FIX、FXI时会出现凝血障碍,因而认为内源性凝血途径在凝血的发生中起关键作用。但近年来的研究和临床观察表明,缺乏内源性凝血途径的启动因子FVII以及前激肽释放酶(Pre-K)或高分子激肽原(HMW-K)的患者,几乎没有出血症状;相反,单纯严重缺乏FVII的病人却会产生明显出血症状。由于发现组

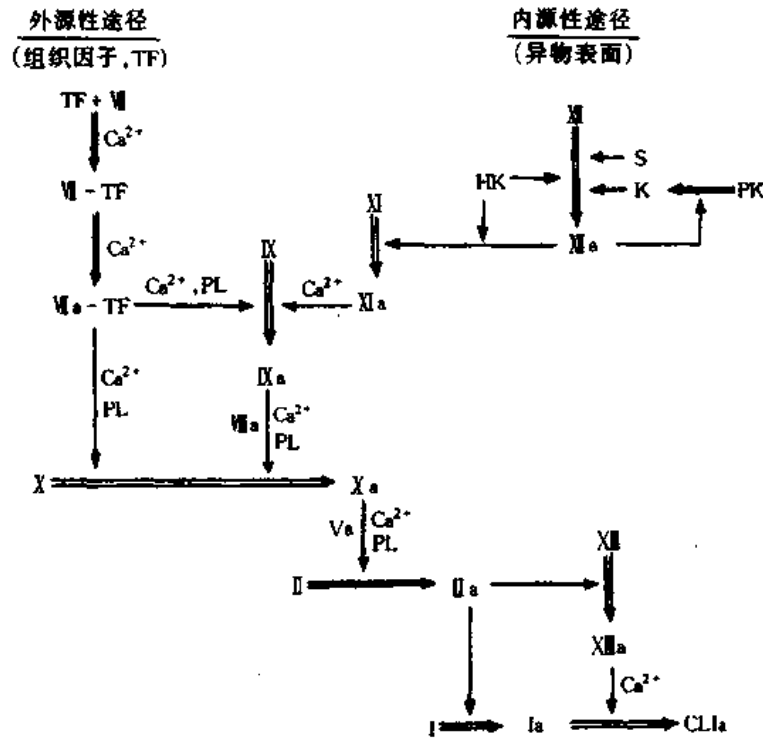


图 3-10 凝血过程示意图

催化作用 → 变化的方向 ⇨

PL: 磷脂; S: 血管内皮下组织; PK: 前激肽释放酶; K: 激肽释放酶;  
 HK: 高分子激肽原; Ia: 纤维蛋白单体; CL1a: 纤维蛋白交联成网

组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)能抑制外源性凝血过程和 FVIIa-组织因子复合物对 FIX 的激活,因此人们对传统的凝血理论提出了一些修正和补充。目前认为,外源性凝血途径在体内生理性凝血反应的启动中起关键性作用,组织因子被认为是启动者(trigger 或 initiator),由于组织因子嵌在细胞膜上,可起“锚定”作用,使凝血限于局部。但由组织因子途径生成的 FXa 或 FVIIa 的活性可被血浆中的 TFPI 所抑制,生成凝血酶的量很少,因此凝血过程由外源性凝血途径启动后,一方面通过生成的少量凝血酶反过来激活内源性凝血因子 FIX、FV、FVIII、FXI 和血小板,继续促进凝血;另一方面又通过 FVIIa-组织因子复合物直接激活 FIX,从而加强内源性凝血途径,维持和巩固凝血过程。

## (二) 抗凝系统

在生理情况下,机体不可避免地会出现血管内皮损伤,由此发生凝血,但这一过程仅限于受损的局部而不至于扩展到全身,阻碍血液循环。这意味着体内存在着与凝血系统相对抗的抗凝系统(anticoagulative system)。目前知道体内的抗凝系统包括细胞抗凝系统(如肝细胞及网状内皮系统对凝血因子、组织因子、凝血酶原复合物以及可溶性纤维蛋白单体的吞噬)和体液抗凝系统(如丝氨酸蛋白酶抑制物、蛋白质 C 系统、组织因子途径抑制物和肝素等),下面仅扼要介绍体液抗凝系统中的几个主要抗凝物质:

1. 丝氨酸蛋白酶抑制物 血浆中含有多种这类抑制物,主要有抗凝血酶 III、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、蛋白酶连接抑制素(protease nexin-1, PN-1)。其中最重要的是肝细胞和血管内皮细胞分泌的抗凝血酶 III,它通过本身

分子中的精氨酸残基与凝血因子 FⅨa、FⅩa、FⅪa、FⅫa 和凝血酶分子中活性部位的丝氨酸残基结合,从而灭活这些凝血因子,达到抗凝作用。正常情况下抗凝血酶Ⅲ的直接抗凝作用非常慢而弱,不能有效地抑制凝血,但它与肝素结合后,抗凝作用可增加约 1000~100000 倍。

2. 蛋白质 C 系统 主要包括蛋白质 C (protein C, PC)、凝血酶调制素 (thrombomodulin, TM)、蛋白质 S 和蛋白质 C 的抑制物。

蛋白质 C 是由肝合成的维生素 K 依赖因子,分子量为 62000,它以酶原形式存于血浆中,当凝血酶与血管内皮细胞上的凝血酶调制素结合后,凝血酶能从蛋白质 C 分子上裂解一个小肽,使蛋白质 C 具有生物活性,激活的蛋白质 C 主要有以下作用:①在有磷脂和  $Ca^{2+}$  的情况下,可灭活 FⅤa 和 FⅧa;②阻碍 FⅩa 与血小板上的磷脂膜结合,从而削弱 FⅩa 对凝血酶原的激活作用;③刺激纤溶酶原激活物的释放,增强纤溶酶活性,从而促进纤维蛋白溶解。血浆中的蛋白质 S 是蛋白质 C 的辅因子,可使激活的蛋白质 C 的作用大大增强。

3. 组织因子途径抑制物 目前认为,组织因子途径抑制物 (TFPI) 是体内主要的生理性抗凝物质,血浆中 TFPI 的浓度约为 1.5~3.4nmol/L,主要来自小血管的内皮细胞。它是一种相对稳定的糖蛋白,其分子中含有三个串联的 Kunitz 型抑制功能域 (K1、K2、K3)。现已明确 K2 能与 FⅩa 结合, K1 能与 FⅦa-TF 结合, K3 的作用尚未明确。TFPI 的抗凝机制分两步进行:第一步是 K2 与 FⅩa 结合,直接抑制 FⅩa 的催化活性,并使 TFPI 变构;第二步是在  $Ca^{2+}$  存在的条件下,变构的 TFPI 再与 FⅦa-TF 结合,形成 TF-FⅦa-TFPI-FⅩa 四合体,从而灭活 FⅦa-TF 复合物,发挥负反馈性抑制外源性凝血途径的作用 (图 3-11)。

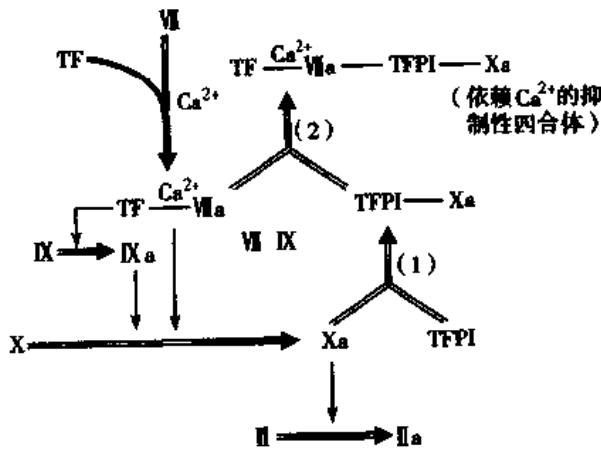


图 3-11 组织因子途径抑制物 (TFPI) 灭活 FⅦa 及 FⅩa 的两步机制  
催化作用 → 变化的方向 ⇨

结合后,肝素辅助因子Ⅱ灭活凝血酶的速度可加快 1000 倍;②可刺激血管内皮细胞大量释放 TFPI 和其它抗凝物质,从而抑制凝血过程。

肝素除有抗凝作用外,尚能增强蛋白质 C 的活性和刺激血管内皮细胞释放纤溶酶原激活物,增强纤维蛋白溶解。

4. 肝素 肝素 (heparin) 是一种酸性粘多糖,主要由肥大细胞和嗜碱性粒细胞产生。肺、心、肝、肌组织中含量丰富,但生理情况下血浆中含量甚微。肝素也是一种有效的抗凝物质,临床上把它作为一种抗凝剂广泛应用于防治血栓性疾病。肝素的抗凝机制主要有两个方面:①肝素与血浆中的一些抗凝蛋白质结合,可增强抗凝蛋白质的抗凝活性。如肝素与抗凝血酶Ⅲ结合,可使抗凝血酶Ⅲ与凝血酶的亲和力增强 100 倍,对 FⅫa、FⅪa、FⅨa、FⅩa 的抑制作用也大大增强;肝素与肝素辅助因子Ⅱ

天然肝素是一种分子量不均一的混合物,分子量为 3000~57000,分子量在 7000 以下的肝素称为低分子量肝素。低分子量肝素只能与抗凝血酶Ⅲ结合;而天然肝素除能与抗凝血酶Ⅲ结合外,还能与血小板结合,可抑制血小板表面凝血酶的形成,而且能抑制血小板的聚集与释放。天然肝素的作用较复杂,且能产生明显的出血倾向等副作用;而低分子量肝素不仅有较强的抗凝效果,且半衰期长,引起出血倾向等副作用少,所以更适于临床应用。

#### 四、纤维蛋白溶解与抗纤溶

##### (一) 纤维蛋白溶解系统

纤维蛋白溶解(fibrinolysis,简称纤溶),是指生理止血过程中所产生的局部的或一过性的纤维蛋白凝块适时溶解,从而防止血栓形成,保证血管内血流通畅;此外,纤溶系统(fibrinolytic system)还参与组织修复,血管再生等多种功能。纤溶系统包括细胞纤溶系统和血浆纤溶系统,细胞纤溶系统是白细胞、巨噬细胞、内皮细胞、间皮细胞(mesothelial cells)和血小板对纤维蛋白的吞噬和消化作用,如血小板的释放、缓激肽的形成以及纤维蛋白降解产物等化学趋向性物质诱导白细胞和巨噬细胞附着于纤维蛋白沉积处,并吞噬纤维蛋白,然后细胞内的蛋白酶和酯酶使纤维蛋白降解。此外,还可通过这些细胞释放一些纤溶酶原的激活物和抑制物对纤溶系统进行调制。血浆纤溶系统由纤维蛋白溶解酶原(plasminogen,简称纤溶酶原,又称血浆素原)、纤溶酶(plasmin,又称血浆素)、纤溶酶原激活物与纤溶抑制物所组成。纤溶的基本过程分为两个阶段,即纤溶酶原的激活与纤维蛋白(或纤维蛋白原)的降解,该系统各种成分间的相互作用可概括为图 3-12 所示。

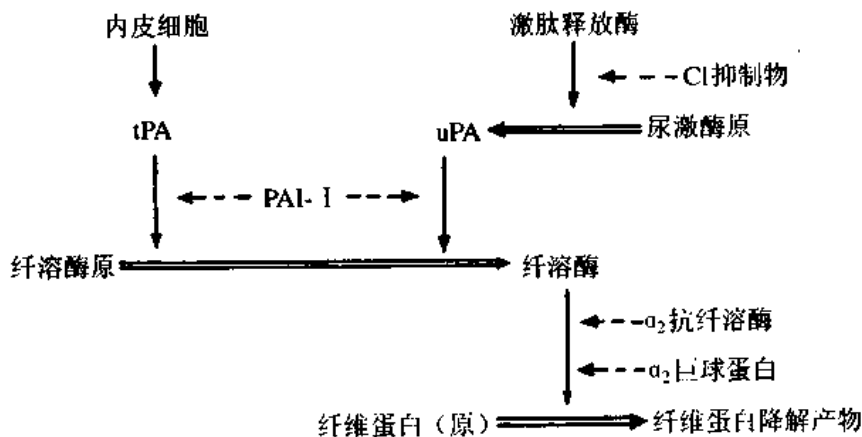


图 3-12 纤维蛋白溶解系统激活与抑制示意图  
 → 催化作用    ⇨ 变化的方向    - - - 抑制作用  
 tPA:组织型纤溶酶原激活物;uPA:尿激酶;PAI-1:纤溶酶原激活物抑制剂-1

1. 纤溶酶原的激活 纤溶酶原是 92kDa 的糖蛋白,主要在肝、骨髓、嗜酸性粒细胞与肾脏中合成。正常人血浆中的浓度约为 100~200mg/L;婴儿较少,妇女妊娠晚期增多。纤溶酶原的激活也是有限的水解过程。在激活物的作用下,纤溶酶原脱下一段肽链,成为纤溶酶。有两条途径可使纤溶酶原激活:一是通过内源性凝血系统的有关凝血因子,如 FⅦa、FⅪa、前激肽释放酶、高分子量激肽原、激肽释放酶等使纤溶酶原转变为纤溶酶,这



一途径即所谓内源性激活途径;二是通过来自各种组织和血管内皮细胞合成的**组织型纤溶酶原激活物**(tissue-type plasminogen activator, tPA)和由肾脏合成的**尿激酶**(urokinase, uPA),使纤溶酶原转变为纤溶酶,即所谓外源性激活途径。纤溶酶原主要由内皮细胞释放的 tPA 所激活。tPA 是一种丝氨酸蛋白酶,半衰期约 4 分钟。在纤维蛋白形成的早期阶段,tPA 和纤溶酶原结合到纤维蛋白束上。一旦少量的 tPA 及纤溶酶原与纤维蛋白结合,tPA 催化纤溶酶原转变成纤溶酶的作用提高许多倍,随后纤溶酶降解纤维蛋白,暴露新的赖氨酰残基,再与单链尿激酶结合,使其转变为有活性的双链尿激酶(uPA),并进一步使纤溶酶原转变为纤溶酶。尿激酶也是一种丝氨酸蛋白酶,半衰期约 7 分钟,它主要在组织中降解细胞外基质,促使细胞迁移。内源性激活途径可使凝血与纤溶相互配合,保持平衡;外源性途径可防止血栓形成,在组织修复、愈合中发挥作用。

2. 纤维蛋白与纤维蛋白原的降解 纤维蛋白原除可被凝血酶水解外,还可被纤溶酶降解。但二者的作用机制不同。凝血酶只在纤维蛋白原两对肽链的 N-端各脱下一个小肽,使纤维蛋白原变成纤维蛋白单体;而纤溶酶可使纤维蛋白或纤维蛋白原肽链分子中的赖氨酸-精氨酸键裂解,使纤维蛋白或纤维蛋白原整个分子被分割为许多可溶性的小肽,称为**纤维蛋白降解产物**。其中最大的产物称为碎片 X,它仍保留精氨酸-甘氨酸键,可被凝血酶进一步水解。另外还有比 X 碎片小的 Y、D、E 碎片。碎片 Y 作为凝血酶的竞争性抑制剂延缓纤维蛋白的聚合,碎片 D、E 则抑制血小板的聚集。纤维蛋白降解产物通常不再发生凝固,而且其中一部分还有抗凝血作用。

纤溶酶是血浆中活性最强的蛋白酶,特异性小,除能水解纤维蛋白或纤维蛋白原外,还能水解凝血酶、FV<sub>a</sub>、FVIII<sub>a</sub>、FIX<sub>a</sub>、FXII<sub>a</sub>、血小板的糖蛋白,促使血小板聚集和释放 5-羟色胺、ADP 等,激活血浆中的补体系统(C<sub>1</sub>、C<sub>3a</sub>、C<sub>3d</sub>、C<sub>5</sub>);但它的主要作用是水解纤维蛋白或纤维蛋白原。血管内出现血栓时,纤溶主要发生于血栓局部,这可能是由于血浆中有大量的抗纤溶物(即抑制物)存在,而血栓中的纤维蛋白可吸附较多的纤溶酶原及其激活物所致。在正常情况下,血管内皮表面经常有低水平的纤溶活动,很可能血管内也经常有低水平的凝血过程,两者处于平衡状态。

## (二) 纤溶抑制物及其作用

人体内存在许多可抑制纤溶系统活性的物质。主要的纤溶抑制物有:纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1), $\alpha_2$ -抗纤溶酶( $\alpha_2$ -antiplasmin), $\alpha_2$ -巨球蛋白, $\alpha_1$ -抗胰蛋白酶,抗凝血酶 III,补体 C<sub>1</sub>抑制物。PAI-1 由内皮细胞、平滑肌细胞、间皮细胞、巨核细胞产生。PAI-1 以无活性的形式储存在血小板内。凝血酶、TGF- $\beta$ 、PDGF、IL-1、TNF $\alpha$ 、胰岛素样生长因子(IGF)、糖皮质激素及内毒素可刺激其生成与释放,使止血栓局部 PAI 浓度显著增加,而激活的蛋白质 C 则可抑制它的释放。PAI-1 的主要作用是通过抑制 tPA 来限制止血栓局部的纤溶活性。在血管损伤部位,激活的血小板释放大量的 PAI-1,从而可防止纤维蛋白过早降解。 $\alpha_2$ -抗纤溶酶由肝产生,是循环血中纤溶酶的主要抑制物。它有三个特点:①作用迅速;②干扰纤溶酶原吸附于纤维蛋白;③在纤维蛋白形成时,它就与纤维蛋白的  $\alpha$  链交连在一起。先天性缺乏  $\alpha_2$ -抗纤溶酶的患者常有严重的出血现象。补体 C<sub>1</sub>抑制物主要灭活激肽释放酶和 FXII<sub>a</sub>,抑制单链尿激酶转化为双链尿激酶。此外, $\alpha_2$ -巨球蛋白、抗凝血酶 III、蛋白酶 C 抑制物、蛋白酶连接抑制素、富组

氨酸糖蛋白等,对纤溶系统也有抑制作用。

上述纤溶抑制物多数是丝氨酸蛋白酶的抑制物,特异性不高,如 $\alpha_2$ -巨球蛋白除可抑制纤溶酶外,还能抑制凝血酶、激肽释放酶等。因此,这些抑制物既可抑制纤溶又可抑制凝血,这对于凝血与纤溶局限于创伤局部有重要意义。

## 第七节 血型与输血

### 一、血型与红细胞凝集

1901年 Landsteiner 发现的第一个人类血型系统是 ABO 血型系统,从此为人类揭开了血型的奥秘,使输血成为安全度较大的临床治疗手段。

**血型**(blood group)是指红细胞膜上特异性抗原的类型。若将血型不相容的两个人的血滴放在玻片上混合,其中的红细胞即凝集成簇,这种现象称为**红细胞凝集**(agglutination)。在补体的作用下,红细胞的凝集伴有溶血。当给受血者输入血型不相容的血液时,在血管内可发生同样的情况,此凝集成簇的红细胞可以堵塞毛细血管,在补体作用下凝集的红细胞发生溶血,将损害肾小管,同时常伴发过敏反应,其结果可危及生命。

红细胞凝集的本质是抗原-抗体反应。凝集原的特异性取决于镶嵌于红细胞膜上的一些特异蛋白质、糖蛋白或糖脂,它们在凝集反应中起抗原的作用,因而称为**凝集原**(agglutinogen)即血型抗原。能与红细胞膜上的凝集原起反应的特异抗体则称为**凝集素**(agglutinin)即血型抗体。凝集素是由 $\gamma$ -球蛋白构成的,它们溶解在血浆中。发生抗原-抗体反应时,由于每个抗体上具有2~10个与抗原结合的部位,抗体在若干个带有相应抗原的红细胞之间形成桥梁,因而使它们聚集成簇。

白细胞和血小板上除了存在A、B、H、MN、P等红细胞抗原外,还有它们特有的抗原。白细胞上最强的同种抗原是人白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA),HLA系统是一个极为复杂的抗原系统,在体内分布广泛,与器官移植的免疫排斥反应密切相关。血小板也有一些特异的抗原,如PI、Zw、Ko等系统。白细胞和血小板的抗原在输血时可引起发热反应。

### 二、血型抗原和血型抗体

#### (一) 血型抗原

红细胞的**血型抗原**物质是先天遗传产生的,决定血型抗原的基因是位于一对常染色体上同一位置的等位基因(allele)。血型基因系统一般是显性基因,如某人有某特殊基因,就能在红细胞上检测到相应的抗原。某人的血型系统遗传基因的组成称为**基因型**(genotype);在红细胞上所检测到的相应基因产生的抗原,则为此人血型的**表现型**(phenotype)。但是有些血型系统的基因,在红细胞上检测不到相应的抗原,这些基因称为**无效等位基因**(amorph),即隐性基因或静止基因。血型系统的基因通过控制构建抗原成分的酶的合成而决定抗原的特异性,这些抗原成分主要是红细胞膜上的糖脂或糖蛋白。

#### (二) 血型抗体

血液中有天然产生与免疫产生的两类血型抗体。①天然抗体,是指未暴露于相关红细胞所产生的血型抗体,最普遍的是 ABO 血型系统的血型抗体,天然抗体多为 IgM, IgM 的分子量大,不能通过胎盘,一般不会引起新生儿溶血病;②免疫抗体,不是天然存在于血液中,而是由于输血或妊娠分娩时进入受血者或母体的红细胞抗原(是自身红细胞缺乏的抗原)致敏淋巴细胞后免疫产生的抗体,如 Rh、Kell、Duffy、及 Kidd 血型系统的抗体都是免疫抗体(表 3-5)。免疫抗体多为 IgG,在免疫反应早期也有 IgM。IgG 的分子量小,能通过胎盘,因此能引起新生儿溶血病。IgG 抗体是不完全抗体,尽管它可结合于红细胞上,但由于 IgG 分子太短,不足以使邻近红细胞搭桥连接(红细胞表面带负电荷,使红细胞相互之间保持一定的距离),当红细胞悬浮于生理盐水中时,IgG 抗体不能使红细胞凝集。如果用酶处理,移除红细胞膜的负电荷,降低静电斥力,则相应的 IgG 就能使红细胞凝集。用抗球蛋白的试验(Coombs 试验)也能检测到吸附于红细胞的不完全抗体。

表 3-5 几种血型系统的主要抗原和抗体

血型系统	抗 原	抗 体	抗体的产生类型
ABO	A、B、H	抗 A、抗 B	天然
Rh	C、D、E、c、e	抗 C、抗 D、抗 E、抗 c、抗 e	免疫
MNSs	M、N、S、s	抗 M、抗 N、抗 S	天然
P	P、P <sub>1</sub>	抗 P <sub>1</sub>	天然
Lutheran	Lu、Lu	抗 Lu	天然和免疫
Lewis	Le、Le	抗 Le	天然
Kell	K、k	抗 K	免疫
Duffy	Fy、Fy	抗 Fy	免疫
I	I、I	抗 I	天然
Kidd	JK、JK	抗 JK	免疫

### 三、红细胞血型

1995 年国际输血协会(ISBT)认可的红细胞血型系统有 23 个,193 种抗原。医学上较重要的血型系统是 ABO、Rh、MNSs、Lutheran、Kell、Lewis、Duff 及 Kidd 等,它们都可产生溶血性输血反应,但与临床关系最密切的是 ABO 血型系统和 Rh 血型系统。

#### (一) ABO 血型系统

1. ABO 血型的分型 ABO 血型是根据红细胞膜上是否存在凝集原 A 与凝集原 B 而将血液分为 4 种血型。凡红细胞膜上只含凝集原 A 的为 A 型;只存在凝集原 B 的为 B 型;若 A 与 B 两种凝集原都有的为 AB 型;这两种凝集原都没有的,则称为 O 型。不同血型的人的血清中含有不同的凝集素,但不含有对抗他自身红细胞凝集原的凝集素。在 A 型血的血清中,只含有抗 B 凝集素;B 型血的血清中,只含有抗 A 凝集素;AB 型血的血清中,一般没有抗 A 和抗 B 凝集素,而 O 型血的血清中则含有抗 A 和抗 B 凝集素。H 抗原形成 A、B 抗原的结构基础,四种血型的红细胞上都含有 H 抗原,但其抗原性较弱,因此血清中一般都不含有抗 H 抗体。ABO 血型系统还有亚型,与临床关系密切的是 A 型中的 A<sub>1</sub>与 A<sub>2</sub>亚型,在 A<sub>1</sub>型红细胞上含有 A 与 A<sub>1</sub>凝集原,而 A<sub>2</sub>型红细胞上仅含有 A 凝集

原;在 A<sub>1</sub>型血清中只含有抗 B 凝集素,而 A<sub>2</sub>型血清中则含有抗 B 凝集素和抗 A<sub>1</sub>凝集素(表 3-6)。虽然在我国汉族人中 A<sub>2</sub>型和 A<sub>2</sub>B 型只占 A 型和 AB 型人群的 1% 以下,但由于 A<sub>1</sub>型红细胞可与 A<sub>2</sub>型血清中的抗 A<sub>1</sub>凝集素发生凝集反应,而且 A<sub>2</sub>型和 A<sub>2</sub>B 型红细胞比 A<sub>1</sub>型和 A<sub>1</sub>B 型红细胞的抗原性弱得多,在与抗 A 抗体反应时,有时不易检测到,容易使 A<sub>2</sub>型和 A<sub>2</sub>B 型被误定为 O 型和 B 型,因此在输血时应注意 A 亚型的存在。

ABH 抗原不仅存在于红细胞膜上,也存在于淋巴细胞、血小板和大多数上皮细胞和内皮细胞的膜上。组织细胞还能分泌可溶性 ABH 抗原,进入多种体液中(如唾液、泪液、尿液、胃液、胆汁、血浆、羊水等),以唾液中含量为最多。凡体液中含有这种血型物质者为分泌型,体液中不含血型物质者为非分泌型。存在于血浆中的 ABH 抗原为糖脂,存在于分泌物中是糖蛋白,而分布在红细胞膜上的是糖脂和糖蛋白。

表 3-6 ABO 血型系统中的凝集原和凝集素

血型	红细胞上的凝集原	血清中的凝集素
A 型	A <sub>1</sub>	抗 B
	A <sub>2</sub>	抗 B+抗 A <sub>1</sub>
B 型	B	抗 A
AB 型	A <sub>1</sub> B	无
	A <sub>2</sub> B	抗 A <sub>1</sub>
O 型	无 A、无 B	抗 A+抗 B

ABO 血型系统各种血型抗原的特性取决于红细胞膜上的糖蛋白或糖脂上所含的糖链。这些糖链都是由暴露在红细胞表面的少数糖基所组成的寡糖链(oligosaccharide chain)。图 3-13 显示了 ABO 血型系统中 H、A 和 B 抗原寡糖链的结构差异。

2. ABO 血型的遗传与分布 在 5~6 周龄胚胎的红细胞上,可以检测到 A、B 凝

集原;婴儿红细胞上 A、B 凝集原的位点数约为成人的 1/3;到 2~4 岁时则完全发育。ABO 血型系统中控制 A、B、H 凝集原生成的基因位于 9 号染色体(9q34.1-q34.2)的等位基因(allele)上。在一对染色体上只可能出现上述三个基因中的两个,其中一个来自父体,另一个来自母体,而它们决定了子代血型的基因型。这两种基因型决定生成的转糖基酶的种类,转糖基酶则决定表现血型抗原特异性决定簇的寡糖链的组成,即这个人的血型

血型抗原

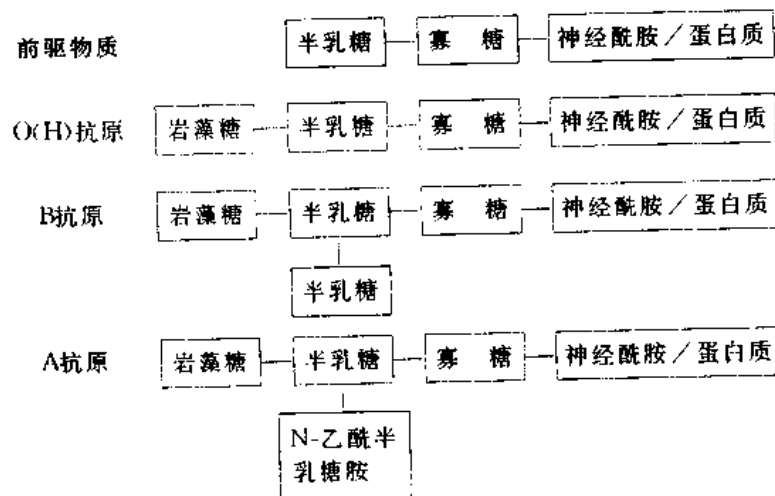


图 3-13 ABH 抗原物质的化学结构示意图

表现型。

表 3-7 显示 ABO 血型系统中决定每种血型表现型的可能基因型。从表 3-7 可以看出, A 基因和 B 基因是显性基因, O 基因则为隐性基因。因此, 红细胞上表现型 O 只可能

表 3-7 ABO 血型的基因型和表现型

基因型	表现型	基因型	表现型
OO	O	BB, BO	B
AA, AO	A	AB	AB

来自两个 O 基因, 而表现型 A 或 B 由于可能分别来自 AO 和 BO 基因型, 因而 A 型或 B 型的父母完全可能生下 O 型的子女。知道了血型的遗传规律, 就可能从子女的血型表现型来推断亲子关系(表 3-8)。例如, AB 血型的人不可能是

O 型子女的父亲或母亲。但必须注意的是, 法医学上依据血型来判断亲子关系时, 只能作为否定的参考依据, 而不能据以作出肯定的判断。由于血细胞上有许多血型系统, 测定血型的种类愈多, 作出否定性判断的可靠性也愈高。

表 3-8 ABO 血型的遗传关系

父母血型	子代可能的血型	子代不可能的血型	父母血型	子代可能的血型	子代不可能的血型
OXO	O	A, B, AB	BXA	O, A, B, AB	-
AXA	O, A	B, AB	ABXO	A, B	O, AB
AXO	O, A	B, AB	ABXA	A, B, AB	O
BXB	O, B	A, AB	ABXB	A, B, AB	O
BXO	O, B	A, AB	ABXAB	A, B, AB	O

新生儿的血液中还不具有 ABO 系统的天然抗体, 在出生后 2~8 个月开始产生, 8~10 岁时达高峰。这些抗体可以对抗自己血细胞上所没有的抗原。这类天然抗体多属 IgM, 分子量较大, 一个 IgM 具有 10 个抗原结合位点。天然抗体产生的原因尚未完全阐明, 据推测, 由于某些肠道细菌释放物及食物成分具有与红细胞相同的 A、B、H 抗原决定簇, 进入体内之后, 能够刺激针对自己所缺乏的抗原而产生抗体。

ABO 血型抗原在人群中的分布, 依地域和民族的不同而异。在中欧地区人群中, 40% 以上为 A 型, 近 40% 为 O 型, 10% 左右为 B 型, 6% 左右为 AB 型; 而在美洲土著民族中, 则 90% 属 O 型。在我国各民族中 ABO 血型的分布也不尽相同, 详见表 3-9。了解各地域、各民族的血型分布规律, 将有助于人类学研究各民族的来源和相互关系。

3. ABO 血型的检测 正确测定血型是保证输血安全的基础。在一般输血中必须 ABO 系统的血型相合才能考虑输血。测定 ABO 血型的方法是: 在玻片上分别滴上一滴抗 B、一滴抗 A、一滴抗 A-抗 B 血清, 在每一滴血清上再加一滴待测红细胞悬液, 轻轻摇动, 使红细胞和血清混匀, 观察有无凝集现象(图 3-14)。

近年来许多血型基因被克隆并在体外表达, 这不仅能用于详细研究血型基因及抗原的结构和功能, 而且可能制备鉴定血型的试剂。例如用血型抗原的 cDNA 转染入非造血细胞或非人类的哺乳动物细胞中, 并得到表达, 这些细胞就可以作为“标准细胞”来测定血型抗体。

## (二) Rh 血型系统

表 3-9 我国 16 个民族 ABO 血型的分布

调查对象	调查人数 (个)	A		B		AB		O	
		人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
汉族	40980	12831	31.31	11501	28.06	4002	9.77	12646	30.86
维吾尔族	1513	442	29.22	483	31.92	172	11.36	416	27.50
壮族	1487	316	21.25	410	27.57	58	3.90	703	47.28
回族	1355	369	27.23	384	28.34	115	8.49	487	35.94
哈萨克族	885	202	22.82	264	29.83	83	9.38	336	37.97
锡伯族	344	86	25.00	138	40.12	36	10.46	84	24.42
乌孜别克族	129	33	25.58	50	38.76	13	10.08	33	25.58
柯尔克孜族	124	23	18.54	49	39.52	9	7.26	43	34.68
塔塔尔族	37	15	40.54	13	35.14	1	2.70	8	21.62
彝族	1007	288	28.60	303	30.09	82	8.14	334	33.17
白族	500	170	34.00	117	23.40	56	11.20	157	31.40
傣族	507	112	22.08	150	29.59	40	7.89	205	40.44
蒙族	1112	251	22.57	356	32.01	124	11.15	379	34.08
景颇族	201	70	34.83	41	20.39	14	6.97	76	37.81
佤族	520	200	38.46	112	21.54	73	14.04	135	25.96
土家族*	960	362	37.71	219	22.81	61	7.19	310	32.29

上海生物制品研究所血型组:《血型与学库》第 9 页。上海人民出版社,第 1 版,1977 年

\* 湖南医学院生理教研组调查报告

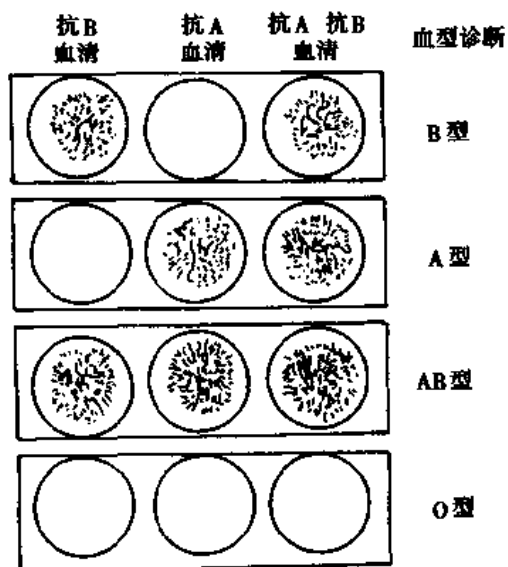


图 3-14 ABO 血型的测定

1. Rh 血型的发现与分布 1940 年 Landsteiner 和 Wiener 用恒河猴(Rhesus monkey)的红细胞重复注射入家兔体内,引起家兔血清中产生抗恒河猴红细胞的抗体,再用含这种抗体的血清与人的红细胞混合,发现在白种人中,约有 85% 的人其红细胞可被这种血清凝集,表明这些人的红细胞上具有与恒河猴同样的抗原,故称为 Rh 阳性血型;另有约 15% 的人红细胞不被这种血清凝集,称为 Rh 阴性血型。这种血型系统即称为 Rh 血型系统。在我国各族人群中,汉族和其他大部分民族的人,属 Rh 阳性的约占 99%,Rh 阴性的人只占 1% 左右。但是在某些少数民族中,Rh 阴性的人较多,可达 5% 左右。

2. Rh 血型系统的抗原与分型 Rh 血型系统是红细胞血型中最复杂的一个系统。已发现 40 多种 Rh 抗原(也称 Rh 因子),与临床关系密切的是 D、E、C、c、e 5 种。从理论上推断,有 3 对等位基因 C 与 c、D 与 d 及 E 与 e 控制着 6 种抗原。但是实际上血清中未发现单一的抗 d 抗体,因而认为 d 是静止基因,在红细胞表面不表达 d 抗原。在 5 种抗原中,D 抗原的抗原性最强。医学上通常将红细胞上含有 D 抗原者称为 Rh 阳性;而红细胞上缺乏 D 抗原者,称为 Rh 阴性。

产生 Rh 血型抗原的等位基因位于 1 号染色体,其表达产物是分子量为 30000~32000 的蛋白质,抗原的特异性取决于这种蛋白质的氨基酸序列。Rh 抗原只存在于红细胞上。

3. Rh 血型的特点及其临床意义 前面叙述 ABO 血型时已指出,从出生几个月之后,人的血清中一直存在 ABO 系统的天然抗体。但是,人的血清中不存在抗 Rh 的天然抗体;只有当 Rh 阴性的人接受 Rh 阳性的血液后,通过体液性免疫才产生抗 Rh 的抗体。这样,Rh 阴性的受血者第一次接受 Rh 阳性的血液输血后,一般不产生明显的反应;但在第二次或多次再接受输入 Rh 阳性的血液时,即可发生抗原-抗体反应,输入的 Rh 阳性红细胞即被凝集而溶血。

Rh 系统与 ABO 系统之间的另一个不同点是抗体的特征。ABO 系统的抗体一般是完全抗体 IgM;而 Rh 系统的抗体主要是不完全抗体 IgG,后者分子量较小,能通过胎盘。因此,当一个 Rh 阴性的母亲怀有 Rh 阳性的胎儿时,Rh 阳性胎儿的少量红细胞或 D 抗原可以进入母体;母体的免疫反应产生抗 D 抗体。母体的抗 D 抗体可通过胎盘进入胎儿的血液,使胎儿的红细胞发生凝集和溶血,造成新生儿溶血性贫血,严重时可导致胎儿死亡。由于一般只有在分娩时才有胎儿红细胞进入母体,而母体血液中的抗体浓度是缓慢增加的,一般需要数月的时间,因此,当 Rh 阴性的母亲生育第一胎后,常规及时输注特异性抗 D 免疫球蛋白,可防止 Rh 阳性的胎儿红细胞致敏母体。在 ABO 血型系统,如果母子的 ABO 血型不合,母亲为 O 型,胎儿为 A 型(或 B 型),也可以引起症状较轻的新生儿溶血。

## 四、血量和输血的原则

### (一) 血量

人体内血浆和血细胞量的总和,即血液的总量称为血量(blood volume)。正常成年人的血液总量约相当于体重的 7%~8%,即每公斤体重有 70~80ml 血液,因此,体重 60 kg 的人,血量约为 4.2~4.8 L。安静时,绝大部分血液在心血管中流动,称为循环血量;少部分血液滞留于肝、肺、腹腔静脉、以及皮下静脉丛等处,流动缓慢,血细胞比容较高,称为储存血量,这些储存血液的部位称为储血库。当人体在情绪激动、剧烈运动、或大量失血时,储血库的血液可补充循环血量。在正常情况下按单位体重计算的全血量,男性高于女性,幼儿高于成人,强壮者的血量较体弱者高,肥胖者低于不肥胖者,女性妊娠期血量增多,且以血浆量增多更为明显。

血量的相对恒定是维持正常机体活动的必要条件。足够的血量才能保持心血管系统一定的充盈度,维持正常的血压水平。当机体失血时,如一次失血量少于血液总量的 10%,由于反射性引起心脏活动加强、血管收缩,使心血管内血液充盈度不发生显著变化;同时,储血库的血管收缩,可释放出一部分储存血液,迅速补充循环血量,因而不出现明显的临床症状。而且,血浆中丢失的水和电解质,可在 1~2 小时内由组织液进入毛细血管而得以补充;丢失的血浆蛋白,可由肝脏加速合成而在 1~2 天内得到补充;由于失血使组织供 O<sub>2</sub>减少,则肾脏产生促红细胞生成素增多,使骨髓生成红细胞加快,红细胞数量可在一个月左右恢复正常。一般说来,正常成人一次失血 300 ml,机体通过上述调节机制,各种生理功能不会受到明显影响;但是,如果一次失血过快过多,失血量超过体内血量总量

的 20%，则血压显著降低，就会导致机体生理活动的障碍而出现一系列临床症状；若失血量超过总血量的 30%，就可能危及生命（见第四章），因此，大量失血时常需要及时输进行输血治疗。

### （二）输血的原则与交叉配血

输血(transfusion)已经成为治疗某些疾病、抢救伤员生命和保证一些手术得以顺利进行的重要手段。但是，为了保证输血的安全和提高输血的效果，必须遵守输血的原则，注意输血的安全、有效和节约。

在准备输血时，首先必须鉴定血型，保证供血者与受血者的 ABO 血型相合，因为 ABO 血型系统不相容的输血常引起严重的反应。对于在生育年龄的妇女和需要反复输血的病人，还必须使供血者与受血者的 Rh 血型相合，以避免受血者在被致敏后产生抗 Rh 的抗体。

即使在 ABO 系统血型相同的人之间进行输血，在输血前还必须进行交叉配血试验(cross-match test)，即把供血者的红细胞与受血者的血清进行配合试验，称为交叉配血主侧；将受血者的红细胞与供血者的血清作配合试验，这称为交叉配血次侧(图 3-15)。这样，既可检验血型测定是否有误，又能发现他们的红细胞或血清中是否还存在其他不相容的凝集原或凝集素。在进行交叉配血试验时，应在 37℃ 下进行，以保证可能有的凝集反应得以充分显示。如果交叉配血试验的两侧都没有凝集反应，即为配血相合，可以进行输血；如果主侧有凝集反应，则为配血不合，不能输血；如果主侧不起凝集反应，而次侧有凝集反应，则只能在应急情况下输血(如将 O 型血输给其它血型的受血者，或 AB 型受血者接受其它血型血液)，输血时不宜太快太多，并密切观察，如发生输血反应，应立即停止输注(表 3-10)。

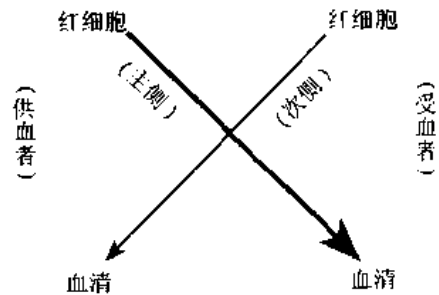


图 3-15 交叉配血试验示意图

表 3-10 ABO 血型血型抗原与血型抗体的凝集反应

红细胞上的血型抗原	血清中的血型抗体			
	O 型 (抗 A 和抗 B)	A 型 (抗 B)	B 型 (抗 A)	AB 型 (无)
O 型(无)	-	-	-	-
A 型(A)	+	-	+	-
B 型(B)	+	+	-	-
AB 型(A 和 B)	+	+	+	-

“+”有凝集反应；“-”无凝集反应

### （三）输血的类型

根据供血者的来源，输血可分为异体输血(allogenic transfusion)和自体输血(autologous transfusion)；根据输注血液的成分可分为全血输注和成分输血(transfusion of blood components)。

异体输血较为常用，但近年来自体输血正在迅速发展。自体输血是指在手术前先抽



取并保存病人自己的一部分血液,在以后进行手术时可按需要再将血液输给病人自己。在给予补充铁剂的情况下,可以根据病人的情况分次抽取血液,例如在三周时间内总共抽取 1000~1500 ml 血液并保存。由于重组人类促红细胞生成素(rhEPO)在自身供血中的应用,使自体输血更容易被接受。自体输血的主要优点是:①可减少血源传播的疾病(如艾滋病、肝炎、疟疾、大细胞病毒感染等);②防止与输注异体血细胞有关的并发症,如血型不合引起的溶血和异体白细胞引起的发热反应等;③多次取血可刺激骨髓红系造血,有利于促进取血后血细胞量的恢复。

随着医学和科学技术的进步,由于血液成分分离机的广泛应用以及分离技术和成分血的质量不断提高,输血疗法已经从原来的单纯输全血发展为成分输血,即把人血中的各种有效成分,如红细胞、粒细胞、血小板和血浆分别制备成高纯度或高浓度的制品再行输注。患不同疾病的病人对输血有不同的要求:严重贫血的患者,主要是红细胞数量不足,血液总量不一定减少,故以输注浓缩红细胞悬液为佳;大面积烧伤患者,主要是创面渗出使血浆丢失,故应输注血浆或血浆代用品如右旋糖酐溶液等;对某些出血性疾病的病人,可根据病因输入浓缩的血小板悬液,或含凝血因子的新鲜血浆,以促进止血和凝血过程。

(蒋德昭)

## 参 考 文 献

1. 张镜如,乔健天主编. 生理学. 第四版. 第 54~84 页. 北京:人民卫生出版社,1996
2. 徐有恒,王琦如,蒋德昭等. 造血生理学和造血细胞检测技术. 长沙:湖南科学技术出版社,1997
3. Guyton AC, Hall JE (ed.) Textbook of Medical Physiology. 10th edition, pp. 382 ~ 429, WB Saunders, Philadelphia, 2000
4. Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ et al. Hematology Basic Principles and Practice 3rd edition, Churchill Livingstone, New York, 1999
5. Turgeon ML. Clinical Hematology Theory and Procedures, 3rd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999
6. Schiffman FJ. Hematologic Pathophysiology, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999
7. Stinicka E, Lin N, Priestley GV et al. The effect of thrombopoietin on the proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells. Blood 1996; 87: 4998~5005
8. Rusten LS, Lyman SD, Veiby OP et al. The Flt3 ligand is a direct and potent stimulator of the growth of primitive and committed human CD34<sup>+</sup> bone marrow progenitor cells in vitro. Blood, 1996; 87: 1317
9. Williams WJ, Beutler E, Lichtman MA et al. Hematology, 5th edition, McGraw-Hill Publishing Co, New York, 1995
10. Greger R, Windhorst U. Comprehensive Human Physiology, from Cellular Mechanisms to Integration. Vol 2, Springer, 1996
11. Bray JJ, Cragg PA, Macknight ADC. et al. Lecture Notes on Human Physiology, 3rd edition, Black Well Science, 1994

## 第四章 血液循环

循环系统心脏和血管共同组成。血液作为物质运输的载体,在心血管中按一定的方向周而复始地流动,称为**血液循环**(blood circulation)。心脏是推动血液循环的动力器官,血管是输送血液的管道和血液与组织进行物质交换的场所,并具有分配血液、调节器官、组织血流量的作用。

血液循环的主要功能是完成体内的物质运输,运输代谢原料和代谢产物,使机体新陈代谢能不断进行;运送体内各内分泌腺分泌的激素及其它体液因素至相应的靶细胞,实现机体的体液调节;机体内环境理化特性相对恒定的维持和血液防卫功能的发挥,也都有赖于血液的不断循环流动。一旦血液循环发生障碍,就会导致机体内环境稳态的破坏,甚至危及生命。

### 第一节 心脏的生物电活动

**心脏**(heart)的主要功能是泵血。心脏通过不断收缩和舒张将血液从静脉吸入心室,并射入动脉,实现其泵血功能。与骨骼肌一样,细胞膜的兴奋是触发心肌收缩的始动因素。与骨骼肌不同的是,心脏具有起搏细胞和特殊传导系统,使得心脏能够自动产生节律性兴奋。心肌的动作电位也与骨骼肌动作电位有明显差异,故心脏的收缩也具有自身特点。因此,掌握心肌生物电活动的规律,对于理解心肌的生理特性、心脏收缩活动的规律及心律失常的发生机制等,都有重要意义。

心脏主要由**心肌细胞**(cardiac muscle)组成。根据其组织学和生理学特点,可将心肌细胞分为两类:一类是构成心房和心室壁的正常心肌细胞,含丰富的肌原纤维,具有收缩性、兴奋性和传导性,执行收缩功能,又称为**工作细胞**(working cardiac cell);另一类是一些特殊分化的心肌细胞,组成心脏的**特殊传导系统**(cardiac conduction system),如P细胞和浦肯野细胞(Purkinje cell),具有兴奋性、传导性和自动产生节律性兴奋的**自律性**(autorhythmicity),又称**自律细胞**(rhythmic cardiac cell)。自律细胞肌原纤维含量甚少,基本丧失收缩能力,主要功能是产生和传播兴奋,起控制心脏节律性活动的作用。如图4-1所示,特殊传导系统包括**窦房结**、**房室交界**、**房室束**(atrioventricular bundle,又称His束, bundle of His)和**末梢浦肯野纤维网**。窦房结主要含有**P细胞**(pacemaker cells)和**过渡细胞**。P细胞是自律细胞,位于窦房结的中心部分;过渡细胞位于周边部分,其作用是将P细胞产生的兴奋向外传播到心房肌。房室交界是正常情况下兴奋由心房传至心室的惟一通路,它可分为三个功能小区,自上而下分别称为**房结区**、**结区**(相当于光学显微镜所见房室结)和**结希区**,除结区无自律性外(有作者报道结区也有自律性)均有自律性。房室束主要含浦肯野细胞,分支形成左束支和右束支。

浦肯野纤维网是左右束支的最后分支，在心内膜下交织成网，并垂直向心外膜侧延伸，再与普通心室肌细胞相连接。房室束及其末梢浦肯野纤维网的作用是将心房传来的兴奋迅速传播到整个心室。

关于是否存在心房传导束的问题一直存在争论。20世纪60年代,James提出在窦房结和房室结之间有由浦肯野细胞构成的前、中、后三条结间束,其兴奋传导速度快于一般心房肌。但近20余年的研究未能证实心房内存在形态结构上不同于心房工作细胞的,由特殊传导组织组成的心房传导束。现在认为窦房结的兴奋主要由心房肌细胞传导;在窦房结与房室交界之间有一些排列比较整齐的心房肌,其传导速度较其它心房肌纤维快,从而在功能上构成心房的“优势传导通路”(preferential pathway)。

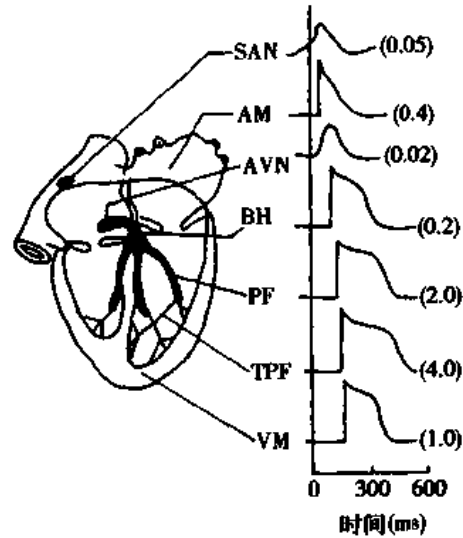


图 4-1 心脏各部分心肌细胞的跨膜电位和兴奋传导速度(括弧内的数字)  
SAN:窦房结 AM:心房肌 AVN:结区  
BH:希氏束 PF:浦肯野纤维 TPF:末梢浦肯野纤维 VM:心室肌传导速度单位 m/s

## 一、心肌细胞的跨膜电位

心肌细胞跨膜电位(transmembrane potential)产生的机制与神经和骨骼肌细胞相似,都是由跨膜离子流形成的;但心肌细胞跨膜电位的产生涉及多种离子通道,故其波形和离子机制较骨骼肌和神经纤维要复杂得多,不同类型心肌细胞的跨膜电位也不相同。各类心肌细胞电活动的不一致性,使心脏兴奋的产生以及兴奋向整个心脏传播的过程中呈现出特殊的规律。在电生理学中,电流的方向以正离子流动的方向来命名。凡细胞外正离子跨膜向细胞内流动或细胞内负离子向细胞外流动,称为内向离子电流,它可使膜内电位向正电性转化,促使膜去极化(depolarization);反之,凡是正离子外流或负离子内流,称为外向离子电流,引起膜发生复极化(repolarization)或超极化(hyperpolarization)。表 4-1 总结了心肌细胞主要的跨膜离子电流。

### (一) 工作细胞的跨膜电位及其离子基础

1. 静息电位 人和哺乳类动物心室肌细胞的静息电位(resting potential)约  $-90\text{mV}$ ,其形成机制与骨骼肌、神经纤维静息电位的形成机制相似。如表 4-2 所示,正常心肌细胞膜内  $\text{K}^+$  浓度比膜外高 35 倍,且安静状态下心肌细胞膜对  $\text{K}^+$  有较高的通透性,而对其它离子的通透性则很低,因此  $\text{K}^+$  顺浓度梯度从膜内向膜外扩散而接近  $\text{K}^+$  的平衡电位,构成静息电位的主要成分。

心肌细胞膜上有多种  $\text{K}^+$  通道(potassium ion channel),如  $\text{I}_{\text{K1}}$  通道、 $\text{I}_{\text{K}}$  通道、 $\text{I}_{\text{to}}$  通道、乙酰胆碱激活的  $\text{K}^+$  通道、ATP 依从性  $\text{K}^+$  通道等(表 4-1)。在静息状态下, $\text{I}_{\text{K1}}$  通道的通透性远大于其它离子通道,由此形成的  $\text{I}_{\text{K1}}$  电流是形成静息电位的主要离子流。由于在安静状态下,有少量  $\text{Na}^+$  不断自心肌细胞膜外漏入膜内,形成钠内向背景电流( $\text{Na}^+$ -inward background current),使静息电位总低于  $\text{K}^+$  平衡电位,达不到由 Nernst 公式计算的理论

表 4-1 心肌细胞主要的跨膜离子电流

离子电流	激活因素	阻断剂	主要作用
<b>内向离子电流</b>			
钠电流( $I_{Na}$ )	去极化达 -70mV	河豚毒(TTX)	快反应细胞 0 期去极化
T 型钙电流( $I_{Ca-T}$ )	去极化达 -50~-60mV	低浓度 $Ni^{2+}$	参与 0 期去极化 参与 P 细胞后段 4 期自动去极化
L 型钙电流( $I_{Ca-L}$ )	去极化达 -30~-40mV	维拉帕米、 $Mn^{2+}$	快反应细胞平台期 慢反应细胞 0 期去极化 触发肌浆网释放 $Ca^{2+}$
起搏电流( $I_f$ , 主要由 $Na^+$ 负载)	复极化达 -60mV(至复极 -100mV 达最大激活)	$Cs^+$	浦肯野细胞 4 期自动去极化 参与 P 细胞 4 期自动去极化
钠-钙交换电流( $I_{Na-Ca}$ )	$[Ca^{2+}]_i, [Na^+]_o$		膜内 $Ca^{2+}$ 的稳定
一过性内向电流( $I_i$ )	$[Ca^{2+}]_i$		延迟性后去极
<b>外向离子电流</b>			
内向整流电流( $I_{K1}$ )		$Ba^{2+}$ $Cs^+$	快反应细胞静息电位 快反应细胞 2、3 期复极化
延迟整流电流( $I_K$ , 主要由 $K^+$ 负载)	去极达 +20mV	$Ba^{2+}$	快反应细胞 2、3 期复极化慢 反应细胞 3 期复极 参与浦肯野细胞 4 期自动去极化, 是 P 细胞 4 期自动去极化的主要因素
一过性外向电流( $I_w$ , 主要由 $K^+$ 负载)	去极达 -20mV	4-氨基吡啶	快反应细胞 1 期复极化
泵电流( $I_p$ )	$[K^+]_o, [Na^+]_i$	哇巴因	参与形成静息电位超速压抑
乙酰胆碱激活的钾电流( $I_{K-ACh}$ )	乙酰胆碱	阿托品	超极化
ATP 依从性钾电流( $I_{K-ATP}$ )	ATP↓	格列本脲	心肌缺血时 $K^+$ 外漏

表 4-2 心肌细胞中几种主要离子的浓度及平衡电位

离子	浓度(mmol/L)		内/外比值	平衡电位(mV) (由 Nernst 公式算)
	细胞内液	细胞外液		
$Na^+$	30	140	1:4.6	+41
$K^+$	140	4	35:1	-94
$Ca^{2+}$	$10^{-4}$	2	1:20000	+132
$Cl^-$	30	104	1:3.5	-33

值 -94mV。乙酰胆碱通过激活乙酰胆碱激活的  $K^+$  通道, 可提高心肌细胞膜对  $K^+$  的通透性, 有利于  $K^+$  外流, 使膜电位负值增大, 更接近于  $K^+$  平衡电位, 引起膜超极化。此外, 膜上生电性  $Na^+-K^+$  泵(electrogenic  $Na^+-K^+$  pump) 的活动, 也可影响静息电位。  $Na^+-K^+$  泵每分解 1 分子 ATP 可泵出 3 个  $Na^+$ , 泵入 2 个  $K^+$ , 导致 1 个净正电荷外流, 即泵电流

(pump current),使膜内电位趋于更负。在正常情况下,该电流所产生的电位差不超过10mV,对静息电位影响不大;但在 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ 泵活动增强的情况下,泵电流增大,可使静息电位增大约30mV,发生超极化。洋地黄类药物可部分抑制 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ 泵活动,使心肌静息电位降低。

2. 动作电位 心室肌细胞的**动作电位**(action potential)与骨骼肌、神经纤维的动作电位明显不同,其特点是复极过程复杂,持续时间长,动作电位的升支与降支不对称。如图4-2所示,心室肌细胞的动作电位可分为0、1、2、3、4五个时相:

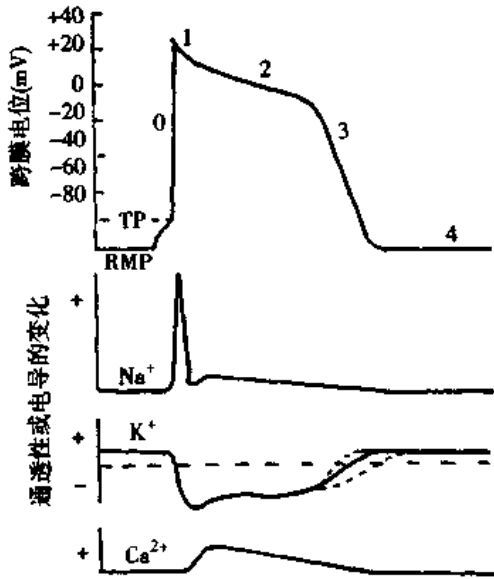


图 4-2 心室肌细胞跨膜电位及其形成的离子机制  
RMP: 静息膜电位 TP: 阈电位

(1) 去极化过程: 去极化过程 (depolarization) 又称为**0期**(phase 0)。在适宜的外来刺激作用下,心室肌细胞发生兴奋,其膜内电位由静息时的 $-90\text{mV}$ 迅速上升到 $+30\text{mV}$ 左右,形成动作电位的升支。0期去极相的时间短(仅 $1\sim 2\text{ms}$ ),去极速度快,其最大速率为 $200\sim 300\text{V/s}$ 。

0期去极化的离子机制与骨骼肌、神经纤维的一样,在外来刺激作用下,首先引起部分电压门控式 $\text{Na}^+$ 通道(sodium ion channel)开放和少量 $\text{Na}^+$ 内流,造成膜轻度去极化。当去极化达到阈电位水平( $-70\text{mV}$ )时,膜上 $\text{Na}^+$ 通道大量开放,出现再生性 $\text{Na}^+$ 内流(见第二章), $\text{Na}^+$ 顺电-化学梯度进入细胞内,使膜内电位急剧升高,直至升支顶点而接近于 $\text{Na}^+$ 平衡电位。决定0期去极化的 $\text{Na}^+$ 通道是一种快通道

(fast channel),它激活开放的速度和激活后失活关闭的速度均很快,其开放时间仅为 $1\text{ms}$ 左右。 $\text{Na}^+$ 通道的失活关闭,使 $\text{Na}^+$ 内流终止。由于 $\text{Na}^+$ 通道激活快,又有再生性循环出现,这就使得心室肌细胞0期去极速度极快,动作电位升支陡峭。通常将0期去极速度快的心肌细胞称为**快反应细胞**(如心室肌细胞、心房肌细胞、浦肯野细胞),其动作电位则称为**快反应动作电位**(fast response action potential),以区别于以后将要介绍的慢反应细胞和慢反应动作电位(slow response action potential)。

(2) 复极化过程: 从0期去极化结束到恢复静息电位或极化状态的过程称为**复极化过程**(repolarization),包括1、2、3期,历时 $300\sim 400\text{ms}$ 。

1) 1期: 1期(phase 1)又称**快速复极初期**。膜内电位由 $+30\text{mV}$ 迅速恢复到 $0\text{mV}$ 左右,历时约 $10\text{ms}$ 。0期去极和1期复极速度均较快,记录图形上表现为尖峰状,习惯上把这两部分合称为**锋电位**(spike potential)。1期复极是由一种短暂的一过性外向电流(transient outward current,  $I_{to}$ )引起。 $I_{to}$ 通道在去极化到约 $-20\text{mV}$ 时激活,约开放 $5\sim 10\text{ms}$ 。由于 $I_{to}$ 可受细胞外 $\text{Cl}^-$ 浓度的影响,过去曾被认为它是由于 $\text{Cl}^-$ 内流所致。但后来发现,当细胞外 $\text{Cl}^-$ 浓度降至正常值的10%时, $I_{to}$ 仅降低20%,二者相关性较差。另一方面,采用同位素示踪显示,1期电变化与 $^{42}\text{K}^+$ 外流加速一致,二者都可被 $\text{K}^+$ 通道选择

性阻断剂(4-氨基吡啶等)所阻断。目前认为, $K^+$ 外流是  $I_{to}$  的主要离子成分,即  $K^+$  外流所致的一过性外向电流是心室肌 1 期复极的主要原因。

2)2 期:2 期(Phase 2)又称缓慢复极期。当 1 期复极结束后,复极过程变得非常缓慢,膜内电位基本停滞于 0mV 左右,记录的图形比较平坦,常称平台期(plateau),持续约 100~150ms,是整个动作电位持续时间长的主要原因,也是心室肌细胞动作电位区别于骨骼肌细胞、神经纤维动作电位的主要特征。

平台期的形成涉及多种离子电流的参与,其中主要决定于  $Ca^{2+}$  (以及少量  $Na^+$ ) 的内流与  $K^+$  外流分别形成的内向去极化电流与外向复极化电流的互相平衡状态。在平台期初期,内向离子电流与外向离子电流处于相对平衡的状态,使膜电位稳定在 0mV 左右。随后,内向  $Ca^{2+}$  电流逐渐减弱,外向  $K^+$  电流逐渐增强,总的结果是出现一种随时间推移而逐渐增强的微弱的净外向电流,导致膜电位缓慢地复极化,形成平台期的晚期。

$Ca^{2+}$  的内流需通过  $Ca^{2+}$  通道 (calcium channel)。在心肌细胞膜上存在 L (long-lasting) 型和 T (transient) 型两种  $Ca^{2+}$  通道,两者均为电压门控通道,其中 L 型  $Ca^{2+}$  通道最为重要。T 型  $Ca^{2+}$  通道与  $Na^+$  通道相似,阈电位为  $-50\sim-60$ mV,激活和失活均快,其单通道电导小于 L 型  $Ca^{2+}$  通道,所形成的  $Ca^{2+}$  内流参与 0 期去极过程,因其电流微弱和失活快,故在 0 期去极和平台期的形成中作用不大。L 型  $Ca^{2+}$  通道激活的阈电位为  $-30\sim-40$ mV,明显正于  $Na^+$  通道的  $-70$ mV。L 型  $Ca^{2+}$  通道激活、失活和复活均慢,经 L 型  $Ca^{2+}$  通道  $Ca^{2+}$  跨膜内流起始慢,开放后持续时间长,故称为 L (long-lasting) 型,在平台期的形成中起重要作用。L 型  $Ca^{2+}$  通道可被  $Mn^{2+}$  和多种  $Ca^{2+}$  通道阻断剂(如维拉帕米)阻断,而对可阻断快  $Na^+$  通道的河豚毒(tetrodotoxin, TTX)和细胞膜内  $-50$ mV 的持续去极化状态不敏感。 $Ca^{2+}$  通道阻断剂可使平台期提前结束,并降低平台期的电位水平。

与平台期  $K^+$  外流有关的通道主要是  $I_{K1}$  和  $I_K$  通道。 $I_K$  通道是决定静息时  $K^+$  外流的主要通道。如图 4-3 所示,当膜内电位被钳制在负于  $K^+$  平衡电位  $E_K$  的水平时,由于此时促进  $K^+$  内流的电场力大于促进  $K^+$  外流的浓度势能, $K^+$  将内流; $I_{K1}$  电流强度与细胞膜电位变化成线性关系,且曲线较陡峭,表明此时  $K^+$  通透性较大。当膜内电位被钳制在正于  $E_K$  水平时,此时促进  $K^+$  外流的浓度势能大于阻碍  $K^+$  外流的电场力, $K^+$  将外流,但  $I_{K1}$  的电流强度与膜电位不成线性关系,且曲线平坦,表明膜对  $K^+$  的通透性降低,尤其是当膜电位钳制在正于  $-30$ mV 的水平时, $I_{K1}$  已接近于零。这种钾电导( $K^+$  通透性)因膜去极化而降低的现象称为内向整流(inward rectification)。 $I_{K1}$  通道的内向整流特性,使它在 0 期去极过程中关闭,并造成平台期中  $K^+$  的通透性较低,不能迅速复极化。 $I_K$  通道在  $+20$ mV 时激活, $-40\sim-50$ mV 时失活,其激活和失活缓慢,可持续数百毫秒。因为它激活缓慢,被称为延迟整流电流(delayed rectifier)。因此,尽管  $I_K$  通道在 0 期去极末开始激活,但通透性增加缓慢,从而形成平台期逐渐增大的外向  $K^+$  电流。

3)3 期:3 期(phase 3)又称快速复极末期。此期内心室肌细胞膜的复极速度加快,膜电位由平台期的 0mV 左右迅速恢复到  $-90$ mV,完成复极过程,历时 100~150ms。2 期与 3 期之间无明显界限。3 期复极是由于 L 型  $Ca^{2+}$  通道关闭, $Ca^+$  内流停止,而  $K^+$  外流

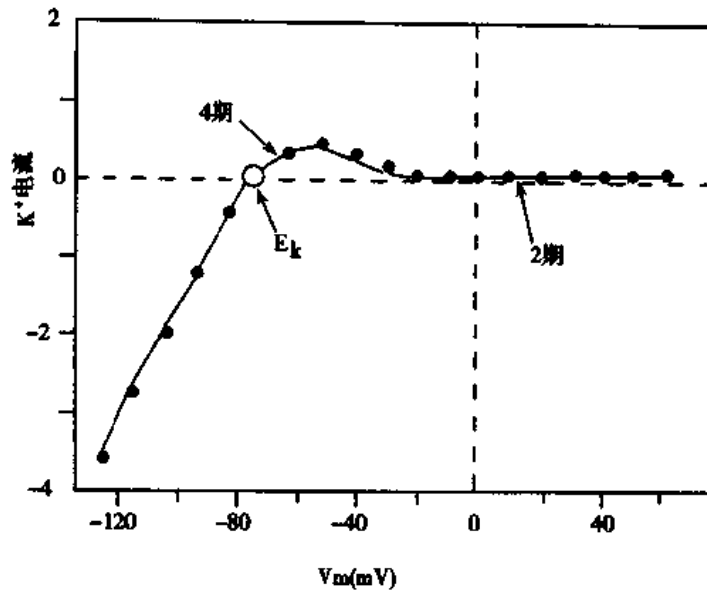


图 4-3 记录兔心室肌细胞的  $K^+$  电流,反映  $I_{K1}$ 通道的内向整流特性

$V_m$ :膜电位; $E_k$ : $K^+$ 平衡电位

(引自 Berne RM, Levy MN, Cardiovascular Physiology, 2001)

注:纵坐标正值代表外向电流,负值代表内向电流 4 期  $K^+$  外流

进行性增加所致。3 期复极的  $K^+$  外流有赖于  $I_K$  和  $I_{K1}$  通道的参与。在平台期逐渐增大的  $I_K$  电流导致平台期的终止和触发 3 期复极,直至 3 期复极膜电位降到  $-50\text{mV}$  左右才关闭。如图 4-3 所示,当膜内电位由  $-20\text{mV}$  变化到  $-60\text{mV}$  时,由于内向整流作用的减弱,  $I_{K1}$  通道开放增多,故随着膜的复极化,膜对  $K^+$  的通透性进行性增大,  $K^+$  外流不断增强,为再生性正反馈过程,导致膜快速复极化。

从 0 期去极化开始至 3 期复极化完毕的时间称为动作电位时程(action potential duration),心室肌细胞约为  $200\sim 300\text{ms}$ 。动作电位时程的长短可随心率的增快而缩短。如前所述,  $I_K$  通道失活缓慢,可持续数百毫秒,当心率增快时,在前一动作电位所激活的  $I_K$  通道尚未完全失活的基础上又发生新的动作电位,此时因膜对  $K^+$  通透性较大,  $K^+$  外流增多,故平台期和动作电位时程缩短。

4)4 期:4 期(phase 4)又称恢复期。此期内膜电位虽稳定在  $-90\text{mV}$ ,但在动作电位期间进入细胞的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  和流出细胞的  $\text{K}^+$  所造成的细胞内外离子分布的变化并未恢复。因此,在 4 期内仍有活跃的离子转运,以恢复细胞内外离子的正常浓度梯度,从而保持心肌细胞正常的兴奋性。通过膜上  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  泵的活动,每消耗 1 分子 ATP 即可主动排出 3 个  $\text{Na}^+$ ,摄取 2 个  $\text{K}^+$ 。 $\text{Ca}^{2+}$  的主动外运主要通过细胞膜上  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换体( $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  exchanger)进行。 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换体是  $\text{Ca}^{2+}$  的双向转运系统,按 3:1 的比例进行  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换。在生理状态下,每次顺  $\text{Na}^+$  浓度梯度转运入 3 个  $\text{Na}^+$ ,就有 1 个  $\text{Ca}^{2+}$  逆浓度梯度转运出细胞。因此,  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换是以跨膜  $\text{Na}^+$  电化学梯度为动力,而最终也是依赖于  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  泵提供能量。洋地黄类药物可抑制  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  泵的活性,因此可降低  $\text{Na}^+$  的跨膜电化学梯度,使  $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  交换减弱,  $\text{Ca}^{2+}$  的外排减少,从而可加强心肌的收缩力量。此外,尚有少量的  $\text{Ca}^{2+}$  可通过膜上  $\text{Ca}^{2+}$  泵(calcium pump)主动排出细胞。3:2 的

$\text{Na}^+ - \text{K}^+$  耦联主动转运产生的净正电荷外流称为**泵电流**(pump current); 而 3:1 的  $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换产生的净正电荷内流称为  **$\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  交换电流**( $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$  exchange current)。因此, 心室肌细胞 4 期膜电位虽然稳定于静息电位水平, 但并不意味着各种跨膜电流的停止。实际上, 静息电位是各种内向和外向电流综合平衡的结果。

心房肌细胞的动作电位时程较短, 历时仅 150ms 左右, 其形成机制与心室肌细胞大致相同。由于心房肌细胞膜对  $\text{K}^+$  的通透性大于心室肌, 故平台期和动作电位时程较短。

## (二) 自律细胞的跨膜电位及其离子基础

在没有外来刺激时, 工作细胞不产生动作电位, 4 期膜电位稳定。而在自律细胞, 当动作电位 3 期复极末达最大值, 即**最大复极电位**(maximal repolarization potential)之后, 4 期膜电位立即开始自动去极化, 待自动去极化达阈电位时, 即爆发新的动作电位。因此, 4 期自动去极化是自律细胞产生自动节律性兴奋的基础。4 期自动去极化的产生是由于在 4 期中发生的进行性净内向离子电流所引起的。不同类型的自律细胞, 4 期自动去极化的速度和离子基础并不相同。

1. 浦肯野细胞 浦肯野细胞为**快反应自律细胞**, 最大复极电位约为  $-90\text{mV}$ , 其动作电位的 0、1、2、3 期的形态及离子机制与心室肌工作细胞的相似。浦肯野细胞 4 期自动去极化的离子基础是  $I_{\text{K}}$  的逐渐衰减和一种随时间而逐渐增强的内向离子电流(即  $I_{\text{f}}$  电流), 形成 4 期进行性净内向离子电流, 导致自动去极化(图 4-4)。其中  $I_{\text{K}}$  的衰减在浦肯野细胞 4 期自动去极化中的作用较小。因为  $I_{\text{K}}$  约在 3 期复极至  $-60\text{mV}$  左右时开始失活, 至最大复极电位时  $I_{\text{K}}$  的失活已快完毕。  $I_{\text{f}}$  是

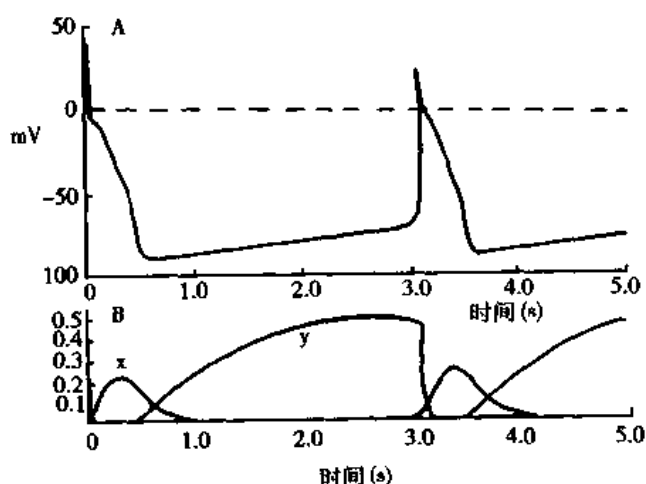


图 4-4 浦肯野细胞起搏机制

A: 跨膜电位; B: 由 x 闸门控制的  $I_{\text{K}}$  衰减以及由 y 闸门控制的  $I_{\text{f}}$ , 两者在形成起搏电位中的相对关系

一种电位和时间依从性离子电流, 主要离子成分为  $\text{Na}^+$  (也有少量  $\text{K}^+$  参与), 它在动作电位 3 期复极至  $-60\text{mV}$  左右时开始激活, 至  $-100\text{mV}$  时完全激活。  $I_{\text{f}}$  电流激活缓慢, 并随时间的延长而增大, 故在 4 期内进行性增大, 是形成浦肯野细胞 4 期进行性内向离子电流的主要成分, 故通常被称为**起搏电流**(pacemaker current)。当 4 期自动去极化达阈电位时, 便可产生新的动作电位, 而  $I_{\text{f}}$  在动作电位 0 期去极化至  $-50\text{mV}$  时因通道的失活而终止。可见动作电位的 3 期复极是启动  $I_{\text{f}}$  激活和发展的因素,  $I_{\text{f}}$  电流的产生和增强导致 4 期进行性自动去极化, 引发新的动作电位, 并进而终止  $I_{\text{f}}$ 。这一连串的过程是浦肯野细胞“自我”启动、“自我”发展, 又“自我”限制的过程, 从而周而复始地产生节律性兴奋。

$I_{\text{f}}$  通道虽主要允许  $\text{Na}^+$  通过, 但它因超极化而充分激活, 可被铯(Cs)所阻断, 不受河豚毒的影响, 这些特性与形成 0 期去极化的快  $\text{Na}^+$  通道显着不同。快  $\text{Na}^+$  通道因去极化而激活, 可被河豚毒阻断。这种因超极化而激活的奇异(funny)  $\text{Na}^+$  内流曾出于研究者的



意料之外,故称之为  $I_f$  电流。

2. 窦房结 P 细胞 P 细胞是窦房结的起搏细胞,为慢反应自律细胞。与浦肯野快反应自律细胞相比,如图 4-5 所示,其生物电活动有以下特点:①最大复极电位( $-70\text{ mV}$ )和阈电位( $-40\text{ mV}$ )均高于浦肯野细胞;②0 期去极化幅度低(仅  $70\text{ mV}$ ),速度慢(约  $10\text{ V/s}$ ),时程长( $7\text{ ms}$  左右),0 期只去极化到  $0\text{ mV}$  左右,无明显的超射比例,其动作电位的升支不如浦肯野细胞的陡峭;③无明显的复极 1 期和 2 期;④ 3 期复极去极化速度快(约  $0.1\text{ V/s}$ ),明显快于浦肯野细胞( $0.02\text{ V/s}$ )。

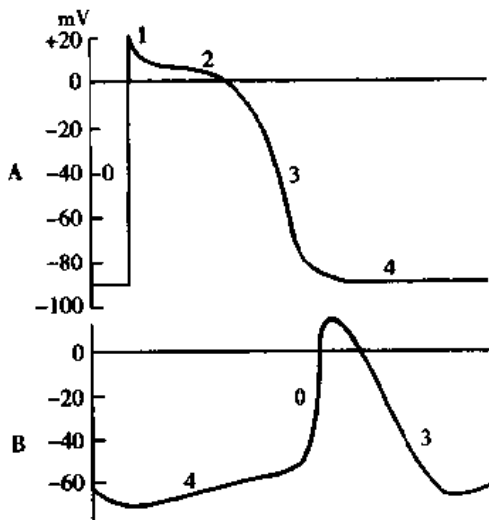


图 4-5 心室肌(A)与窦房结(B)细胞跨膜电位的比较  
注意: B 的扫描速度为 A 的一半

P 细胞 0 期去极化与细胞外  $\text{Na}^+$  浓度影响,对河豚毒不敏感,而受细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的影响,可被  $\text{Ca}^{2+}$  通道抑制剂(如维拉帕米、 $\text{Mn}^{2+}$ )阻断。因此,P 细胞 0 期去极的产生是由于  $\text{Ca}^{2+}$  内流所致。当膜电位由最大复极电位自动去极化到阈电位时,膜上 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道被激活,引起  $\text{Ca}^{2+}$  内流,导致 0 期去极化。由于 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道激活和失活缓慢,故 P 细胞 0 期去极化缓慢,持续时间长。随后,L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道逐渐失活, $\text{Ca}^{2+}$  内流相应减少,而  $I_K$  通道则开放, $\text{K}^+$  外流增加,导致 3 期复极。P 细胞也存在快钠通道,但因 P 细胞的最大复极电位仅  $-70\text{ mV}$ , $\text{Na}^+$  通道处于失活状态,0 期去极化时无明显的  $\text{Na}^+$  内流。由于 P 细胞膜上缺乏  $I_{K1}$  通道,膜对  $\text{K}^+$  的通透性相对较低,其最大复极电位显著低于  $\text{K}^+$  平衡电位。若用氨基甲酰胆碱提高膜对  $\text{K}^+$  的通透性,则可使最大复极电位增大,并可使  $\text{Na}^+$  通道复活而产生快反应动作电位。

窦房结 P 细胞 4 期自动去极化的机制比较复杂,依赖于多种离子电流的参与,一旦总内向离子电流大于总外向离子电流,就形成净内向离子电流而引起 4 期自动去极化(图 4-6)。

(1)  $I_K$ :  $I_K$  通道的激活所引起的  $\text{K}^+$  外流不仅导致 P 细胞 3 期复极,它在 P 细胞复极至接近最大复极电位( $-60\text{ mV}$ )时,因失活而逐渐关闭,导致  $\text{K}^+$  外流衰减,使其它内向离子电流能超过外向离子电流而形成 4 期自动去极化。通常认为,由于  $I_K$  通道的时间依从性逐渐失活所造成的  $\text{K}^+$  外流进行性衰减是窦房结 P 细胞 4 期自动去极化的最重要的离子基础。

(2)  $I_{Ca}$ : 在窦房结 P 细胞也存在 L(long-lasting)型和 T(transient)型二种  $\text{Ca}^{2+}$  通道。在 4 期自动去极化到  $-50\text{ mV}$  时,T 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道激活,引起少量  $\text{Ca}^{2+}$  内流  $I_{Ca}$ (T 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道的电导小于 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道),参与 4 期自动去极化后期的形成。降低细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  浓度可减少  $\text{Ca}^{2+}$  内流而减慢 4 期自动去极化的速度,从而降低 P 细胞的自律性。

(3)  $I_f$ :  $I_f$  是一种因超极化而激活的进行性增强的内向离子流,在浦肯野细胞的 4 期

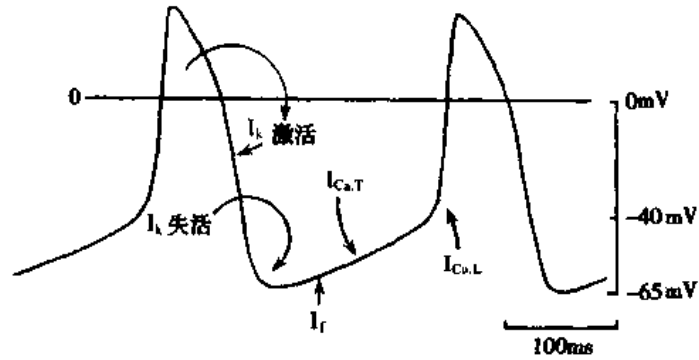


图 4-6 窦房结动作电位和起搏电位的离子机制  
 动作电位的升支由  $I_{Ca,L}$  构成,起搏电位由  $I_k$ 、 $I_f$  和  $I_{Ca,T}$  构成。 $I_k$  在动作电位完全去极化后激活, $I_k$  通道的时间依从性失活引起 4 期  $K^+$  外流的进行性衰减。在 4 期前半部分可能还有  $I_f$  的激活。在 4 期后半部分  $I_{Ca,T}$  被激活, $Ca^{2+}$  内流。当 4 期自动去极化达阈电位时, $I_{Ca,T}$  激活,形成动作电位的升支

(引自 Opie LM. The heart physiology, from cell to circulation, 1998)

自动去极化过程中发挥重要作用。但窦房结 P 细胞最大复极电位较低,只有  $-70mV$ ,而  $I_f$  通道的最大激活电位为  $-100mV$ ,故  $I_f$  通道在 P 细胞 4 期自动去极化过程中所起的作用不大。若窦房结细胞发生超极化时,则  $I_f$  可能成为起搏电流的主要成分。有人认为,窦房结细胞上的  $I_f$  通道具有保护作用,当窦房结细胞发生极度超极化时,由于  $I_f$  的激活使窦房结细胞仍能维持其自律性。

## 二、心肌的电生理特性

心肌细胞具有**兴奋性、自律性、传导性和收缩性**四种基本生理特性,其中兴奋性、自律性和传导性是以心肌细胞膜的生物电活动为基础,属电生理特性。收缩性是以收缩蛋白的功能活动为基础,是心肌的一种机械特性。在心脏内,通过电生理特性形成兴奋的产生和传导,并影响心肌的收缩特性。

### (一) 兴奋性

**兴奋性**(excitability)是指具有对刺激产生兴奋的能力或特性,兴奋性的高低可用阈值作为衡量指标。阈值高表示兴奋性低,阈值低表示兴奋性高。

1. 决定和影响心肌兴奋性的因素 心肌细胞兴奋的产生包括静息电位去极化达到阈电位水平以及  $Na^+$  通道(快反应细胞)或  $Ca^{2+}$  通道(慢反应细胞)的激活这两个基本过程。任何影响这两个基本过程的因素都可改变心肌的兴奋性。

(1)静息电位与阈电位之间的差值:静息电位(或最大复极电位)绝对值增大或阈电位水平上移,均可致二者间差值增大,将使引起兴奋所需的刺激强度增大,即兴奋性降低。反之,在一定范围内二者之间的差值减小,则兴奋性增高。例如,乙酰胆碱通过 M 受体可激活乙酰胆碱激活的  $K^+$  通道,使膜对  $K^+$  的通透性增加,促进  $K^+$  外流,细胞膜发生超极化,兴奋性降低。在通常情况下,心肌的阈电位水平较少发生改变,不如静息电位水平变化对心肌兴奋性的影响多见。奎尼丁可抑制  $Na^+$  通道的激活过程,使阈电位移上,心肌兴奋性降低。

(2)离子通道的性状:Na<sup>+</sup>通道和Ca<sup>2+</sup>通道均有备用(或称静息,resting)、激活(activation)和失活(inactivation)三种功能状态;处于何种状态,取决于当时膜电位的水平以及有关的时间进程,表现为电压依从性(voltage-dependence)和时间依从性(time-dependence)。在快反应细胞,当膜电位处于正常静息电位水平(-90mV)时,Na<sup>+</sup>通道处于关闭的备用状态;当膜电位从静息电位去极化达到阈电位水平(-70mV)时,大量Na<sup>+</sup>通道被激活开放,Na<sup>+</sup>通透性增加,其激活过程历时约1ms。Na<sup>+</sup>通道激活后即迅速失活关闭,且在一定时间内不能被再次激活,即丧失反应性,其失活过程历时数毫秒到10ms。只有在膜电位复极到静息电位时,Na<sup>+</sup>通道才完全恢复到备用状态,即恢复再兴奋的能力,此过程称为复活(reactivation)。因此,Na<sup>+</sup>通道是否处于备用状态,是快反应细胞当时是否具有兴奋性的前提,而正常静息电位水平又是决定Na<sup>+</sup>通道是否处于或复活到备用状态的关键。在慢反应细胞,L型Ca<sup>2+</sup>通道的激活、失活和复活的速度均较慢,其激活的阈电位约在-40mV,但直至+10mV时才完全失活;而其复活则需待膜电位完全复极后才开始。

2. 兴奋性的周期性变化 与神经细胞相似,心肌细胞在一次兴奋过程中,兴奋性也发生一系列的周期性变化。这种兴奋性的周期性变化主要是由于膜电位变化引起离子通道的状态发生变化的结果。现以心室肌细胞为例说明一次兴奋过程中心肌兴奋性的周期性变化。因为Na<sup>+</sup>通道激活和失活后的复活过程是从膜电位复极化到-60mV时开始,-80mV时基本完成,至-90mV时复活完毕的,这就使心室肌细胞在兴奋后复极化的不同阶段对刺激呈现不同的反应能力。如图4-7所示,心肌细胞在发生一次兴奋后其兴奋性的变化可分为以下几个时期:

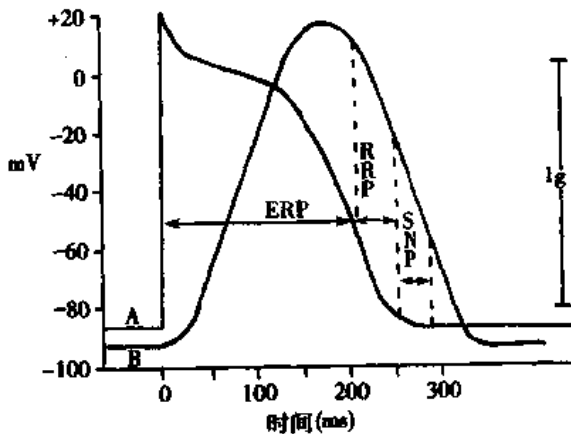


图4-7 心室肌动作电位期间兴奋性的变化及其与机械收缩的关系  
A:动作电位;B:机械收缩;ERP:有效不应期;RRP:相对不应期;SNP:超常期

(1)有效不应期:从动作电位0期去极化开始到3期复极化至-60mV的这一段时间内,即使给予很强的刺激,心肌也不会产生新的动作电位,称为有效不应期(effective refractory period, ERP)。在有效不应期的前一阶段,即从0期去极化到3期复极化至-55mV时,膜的兴奋性完全丧失,对任何强度的刺激都不产生任何程度的去极化反应,称为绝对不应期(absolute refractory period)。这是由于膜电位过低,Na<sup>+</sup>通道处于完全失活的状态。有效不应期的后一阶段,从-55mV复极化到-60mV这段时间内,因Na<sup>+</sup>通道刚开始复活,如给予强刺激可引起少量Na<sup>+</sup>通道

开放,产生局部去极化,但远没有恢复到可被激活的备用状态,仍不能产生动作电位。因此,不应期的实质就是由于膜电位绝对值过低,Na<sup>+</sup>通道完全失活或复活的数目太少。

(2)相对不应期:从复极化-60mV至-80mV的时间内,若给予阈上刺激可使膜产生动作电位,这一段时间称为相对不应期(relative refractory period)。在此期内,Na<sup>+</sup>通道

已逐渐复活,但开放能力尚未恢复正常,故心肌兴奋性仍低于正常水平。

(3)超常期:膜内电位由  $-80\text{mV}$  恢复到  $-90\text{mV}$  的这段时间内,由于  $\text{Na}^+$  通道已基本复活,而膜电位的绝对值小于静息电位值,即与阈电位之间的差距较小,故其兴奋性高于正常,称为超常期(supranormal period)

复极完毕,膜电位和兴奋性恢复正常静息水平。在相对不应期和超常期,由于  $\text{Na}^+$  通道尚未完全复活,若此时接受刺激,所产生的动作电位的0期去极幅度、速度和兴奋的传导速度均低于正常,且因正处于前一动作电位的3期内,尚存在  $\text{K}^+$  迅速外流的趋势,故此期内新产生的动作电位将因  $\text{K}^+$  外流而使平台期、动作电位时程及不应期缩短。这些变化在相对不应期内产生的动作电位更为明显。

在慢反应细胞,因  $\text{Ca}^{2+}$  通道的复活速度较慢,其有效不应期一直延续到4期内。这种不应期延长到复极化完毕之后的现象称为复极化后不应状态(postrepolarization refractoriness) 慢反应细胞无明显的超常期

3. 心肌兴奋后兴奋性变化的特点 与神经细胞、骨骼肌细胞相比,心肌细胞的有效不应期特别长,一直延续到心肌收缩活动的舒张早期开始之后。因此,心肌不会像骨骼肌那样产生完全强直收缩,而必须待舒张开始后才能产生新的收缩。这就保证了心肌收缩和舒张交替进行,有利于心室的充盈和射血,从而实现心脏的泵血功能。

在正常情况下,心房肌或心室肌分别接受由窦房结传来的兴奋进行活动。如果在心房或心室有效不应期之后,于下一次窦性兴奋达到之前,有一人工刺激或来自异位起搏点的兴奋作用于心房或心室,就可引起一次提前出现的收缩,称期前收缩(premature systole)或期外收缩(extrasystole)。期前收缩也存在自己的有效不应期。如果窦性兴奋紧接在期前兴奋之后到达心房或心室,由于正处于期前兴奋的有效不应期内,故不能引起心房或心室新的收缩,即出现一次“脱失”,需待下一次窦房结的兴奋到来才能引起心房或心室兴奋。因此,在一次期前收缩之后往往出现一段较长时间的心室舒张期,称为代偿性间歇(compensatory pause),见图4-8。但若窦性心率较慢,当期前兴奋的有效不应期结束时,期前兴奋之后的窦性兴奋传到心室,则可引起一次新的收缩而不出现代偿间歇。

## (二) 自律性

组织、细胞能够在没有外来刺激的情况下自动发生节律性兴奋的特性称为自动节律性(autorhythmicity),简称自律性。具有自动节律性的组织或细胞称为自律组织或自律细胞。自律性的高低可用单位时间(每分钟)内自动发生兴奋的次数,即自动兴奋的频率来衡量。

1. 心脏的起搏点 在心脏特殊传导系统的不同部位虽然广泛存在自律细胞,但各自律细胞的自律性存在等级差异,以窦房结P细胞自律性为最高,然后由高到低依次为房

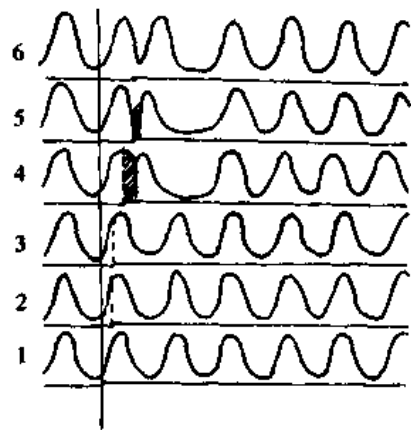


图4-8 期前收缩和代偿性间歇  
每条曲线下的电磁标记号指示给予电刺激的时间,曲线1~3,刺激落在有效不应期内,不引起反应;曲线4~6,刺激落在相对不应期内,引起期前收缩和代偿性间歇

室交界区自律细胞、房室束、末梢浦肯野纤维网,其每分钟自动节律兴奋的频率分别约为100、50、40和25次左右。心房和心室依当时自律性最高的兴奋频率而搏动。在正常情况下,窦房结的自律性最高,对心脏兴奋起主导作用,是心脏兴奋的正常开始部位,称为**正常起搏点**(normal pacemaker),所形成的心脏节律称为**窦性节律**(sinus rhythm)。而窦房结之外的其它自律组织在正常情况下并不自动产生兴奋,只起兴奋传导作用,称为**潜在起搏点**(latent pacemaker)。潜在起搏点的存在一方面是一种安全因素,即当正常起搏点的活动发生故障时,可作为备用起搏点以较低的频率继续保持心脏搏动,故具有重要的生理意义;另一方面,它也是一种潜在的危险因素,当潜在起搏点自律性增高并超过窦房结时,可引起心律失常,是心律失常发生的重要因素之一。当潜在起搏点控制部分或整个心脏的活动时,就成为**异位起搏点**(ectopic pacemaker)。

窦房结对潜在起搏点的控制通过两种方式实现:①**抢先占领**(capture),由于窦房结的自律性高于其它潜在起搏点,故当潜在起搏点4期自动去极化尚未达到阈电位水平时,已被窦房结传来的冲动所激动而产生动作电位,其自身的自律性无法表现出来。②**超速驱动压抑**(overdrive suppression),当自律细胞在受到快于其固有自律频率的刺激时,按外加的刺激频率发生兴奋,称为**超速驱动**。在外来超速驱动刺激停止后,自律细胞不能立即呈现其固有的自律性活动,需经一段静止期后才逐渐恢复其自律性。这种现象称为**超速驱动压抑**。因此,窦房结可通过超速驱动压抑机制直接抑制自律性较低的潜在起搏点的自律性。超速驱动压抑具有频率依赖性,即超速驱动频率与自律细胞固有自律频率差别越大,其抑制作用越强,超速驱动停止后停搏的时间也越长。当窦房结兴奋停止或传导受阻时,将首先由自律性相对较高,受超速驱动压抑较轻的房室交界代替窦房结成为起搏点,而不是由自律性更低的心室传导组织来代替起搏点。超速驱动压抑的生理意义在于当发生一过性的窦性频率减慢时,潜在起搏点自律性不会立即表现出来,故有利于防止异位搏动。超速驱动压抑的产生与细胞膜上生电性 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵活动增强有关。当自律细胞受到超速驱动时,每分钟内产生的动作电位数目增多,导致单位时间内 $\text{Na}^+$ 内流的量和 $\text{K}^+$ 外流的量均增多,生电性 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵活动增强,所形成的外向泵电流一方面引起细胞超极化,另一方面也直接对抗自律细胞4期逐渐增强的净内向电流,故可降低其自律性。当超速驱动停止后,增强的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵活动仍需持续一段时间才恢复到静息水平,从而引起一过性的自律性的压抑。在某些病态窦房结综合征的患者,窦房结细胞常周期性短暂地停止起搏,此时由于超速驱动压抑的作用,潜在起搏点并不能立即起搏,患者可因心脏短时停搏引起脑缺血而出现意识丧失,严重者甚至可危及生命。同样,在人工起搏的情况下,如需要暂停人工起搏器,应逐渐降低其驱动频率,以免发生心搏停止。

2. 决定和影响自律性的因素 自律细胞自动兴奋是通过4期自动去极化使膜电位从最大复极电位达到阈电位水平而引起的。因此,自律性的高低主要取决于4期自动去极化的速度及最大复极电位与阈电位之间的差距(图4-9),其中以4期自动去极化速度更为重要。

(1)最大复极电位与阈电位之间的差距:最大复极电位的绝对值变小和(或)阈电位下移,均使二者间差距缩小,如果4期自动去极化的速度不变,则自动去极化到达阈电位所需的时间缩短,自律性增高;反之则自律性降低。乙酰胆碱通过激活乙酰胆碱激活的 $\text{K}^+$

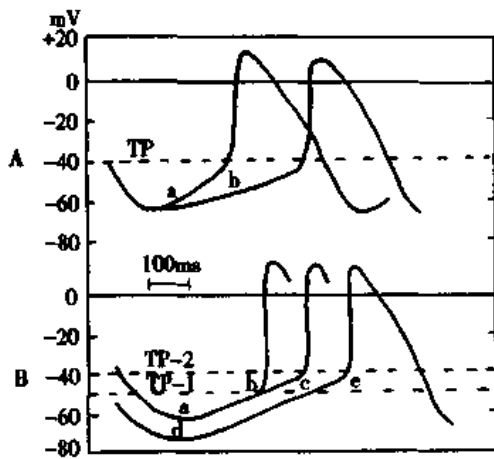


图 4-9 影响自律性的因素  
A:起搏电位斜率由 a 减小到 b 时,自律性降低;B:最大复极电位水平由 a 达到 d,或阈电位由 TP-1 升到 TP-2 时,自律性均降低;TP:阈电位

通道,可促进  $K^+$  外流,使最大复极电位值增大,故自律性降低。

(2)4 期自动去极化的速度:4 期自动去极化的速度增快,达到阈电位所需的时间就缩短,单位时间内发生兴奋的次数就增多,自律性增高,反之则自律性降低。交感神经兴奋通过释出去甲肾上腺素可促进窦房结细胞的  $I_f$  通道和  $Ca^{2+}$  通道开放,使  $I_f$  和  $I_{Ca}$  增大,故 4 期自动去极化速度和自律性增高。迷走神经兴奋时末梢释放的乙酰胆碱可提高膜对  $K^+$  的通透性,使 4 期膜对  $K^+$  的通透性增大, $K^+$  外流衰减减慢;同时,乙酰胆碱还可抑制  $I_f$  和 L 型  $Ca^{2+}$  通道的开放,均使 4 期自动去极化速度减慢,自律性降低。

**心律失常** 心脏兴奋的产生发生异常和兴奋传导

异常是引起心律失常 (arrhythmia) 的基本机制。兴奋产生异常可由自律性异常或触发性活动 (trigger activity) 引起。当窦房结起搏细胞的自律性发生改变时,可引起窦性心动过速 (安静时心率大于 100 次/分钟), 窦性心动过缓 (安静时心率低于 50 次/分钟) 及窦性心律不齐。若潜在起搏点自律性增高而控制心脏节律, 则形成异位节律。心肌缺血时由于细胞内 ATP 水平降低, 一方面可因 ATP 敏感性  $K^+$  通道开放 (该通道在细胞内 ATP 水平高时关闭),  $K^+$  大量外漏; 另一方面也因  $Na^+-K^+$  泵活动障碍,  $K^+$  的泵入减少, 均可致细胞外间隙中  $K^+$  浓度增高, 最大复极电位降低, 与阈电位差距减小, 使潜在起搏点自律性增高。例如, 心肌缺血使浦肯野细胞最大复极电位由  $-90mV$  去极化至  $-70mV$  时, 其自律性即由 12 次/分钟增至 60 次/分钟。触发性活动由后去极化引起。后去极化 (afterdepolarization) 是指在动作电位复极过程中或复极化完毕后出现的膜电位振荡。当去极化达到阈电位时即可引起一个或一连串动作电位, 即触发性活动 (图 4-10)。因此, 触发性活动不同于正常的自律活动, 即必须由一个动作电位所触发, 并非由其本身的自动去极化所致, 不可能自发地产生。若后去极化发生在动作电位的复极过程中, 即复极 2 期和 3 期, 称为早期后去极化 (early afterdepolarization, EAD); 若发生在动作电位复极完毕后 (即 4 期), 称为延迟后去极化 (delayed afterdepolarization, DAD)。缺血、缺氧、儿茶酚胺等因素可诱发 EAD 和 DAD。EAD 的离子机制尚未完全阐明。DAD 的形成与细胞内  $Ca^{2+}$  浓度升高而激活的一过性内向离子流 (transient inward current,  $I_t$ ) 有关。DAD 的幅度受动作电位频率的影响, 当驱动频率增加时, DAD 的幅度增高, 易于达到阈电位而产生触发性兴奋。因此, 高频刺激对 DAD 有促进作用, 称为超速驱动加速 (overdrive acceleration), 这不同于快速刺激对自律性的超速驱动压抑。

### (三) 传导性

心肌细胞具有传导兴奋的能力, 称为传导性 (conductivity)。传导性的高低可用兴奋的传播速度来衡量。窦房结是心脏的正常起搏点, 由窦房结发出的兴奋沿一定途径传遍整个心脏, 控制心脏的节律性活动。若心脏内兴奋传播速度和传播途径发生异常, 可导致心律失常的发生。

#### 1. 心脏内兴奋传播的特点

(1) 心肌细胞间的直接电传递: 心肌细胞间存在闰盘, 相邻细胞之间可以通过缝隙连

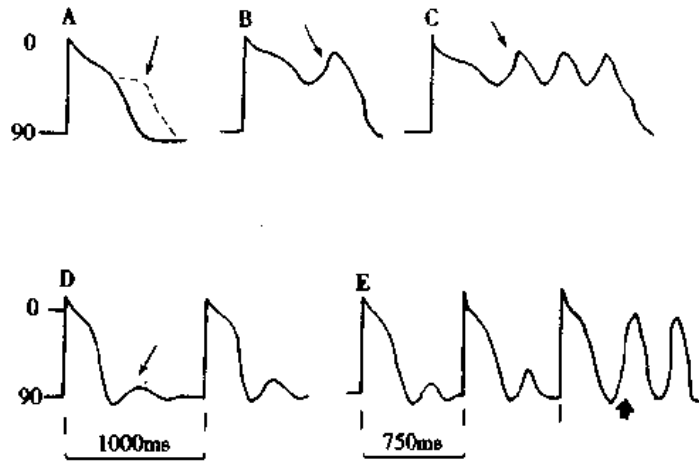


图 4-10 几种类型的后除极现象

A 为一次无效的早期后去极化;B 为一次触发的早期后去极化;  
C 为一串触发的早期后去极化;D 示延迟后除极;E 示后去极化  
达阈电位产生触发性异位激动

接(gap junction)处的细胞间通道发生相互联系。细胞间通道可允许分子量小于 1000 的物质通过,并构成细胞间的低电阻区,具有高度的通透性,兴奋可以局部电流的形式通过这些低电阻区直接进入相邻细胞,在细胞间迅速传播,实现同步性活动,使整个心室(或整个心房)构成一个功能性合胞体(functional syncytium)。由于心房和心室之间有结缔组织相隔离,在正常情况下,二者间除通过房室交界相互连接外,并无其它心肌纤维相互联系,故心房和心室各自构成一个功能单位。

(2)兴奋通过特殊传导系统的有序传播:虽然心肌细胞间存在直接电传递,但兴奋在心脏内的传播并非杂乱无章的,而是通过传导速度较快的特殊传导系统完成的。在正常情况下,由窦房结产生的兴奋通过心房肌传播到左、右心房,同时沿由心房肌组成的“优势传导通路”迅速传播到房室交界区,经房室束、左和右束支、浦肯野纤维网传播到心内膜侧心室肌,再通过心室肌将兴奋由心内膜侧向心外膜侧的心室肌扩播,引起整个心室兴奋。

(3)心脏内兴奋的传导速度:由于各种心肌细胞的传导性高低不等,兴奋在心脏各个部位传播的速度不相同。在心房,一般心房肌的传导速度较慢,约为 0.4m/s,而“优势传导通路”的传导速度较快,约为 1.0~1.2m/s,窦房结的兴奋可由此途径较快地传播到房室交界区。心室内传导系统的传导速度最快,为 2~4m/s,比心室肌的传导速度(约 1m/s)快得多,且末梢浦肯野纤维呈网状分布于心室壁,使由房室交界传入心室的兴奋能迅速传遍左、右心室,保证全部心室肌几乎完全同步收缩,产生较好的射血效果。若心室内兴奋传导速度降低,心室肌不能产生同步性收缩,其泵血效率可降低 20%~30%。房室交界区细胞的传导性很低,其中又以结区传导最慢,传导速度仅 0.02m/s。在人类,房室交界区约 2.2mm 长,但兴奋在此处传导耗时达 0.1s,而兴奋由窦房结传到房室交界边缘及在整个心室内的传播,分别仅耗时 0.06s。兴奋在房室交界区传导速度缓慢而使兴奋在此延搁一段时间的现象称为房室延搁(atrioventricular delay)。房室延搁使心室的收缩发生于心房收缩完毕之后,因而不致产生房室收缩的重叠,有利于心室充盈和射血。

(4)特殊传导系统对高频率兴奋的过滤保护作用:房室交界的细胞产生慢反应动作电位,其不应期持续到复极化完毕之后,当心房传来较高频率的兴奋(如室上性心动过速、心房颤动等)时,必定有一部分兴奋落在房室交界的不应期内而不能下传,因而可减少异常的心房节律对心室节律的干扰,保证心室有足够的充盈时间和行使泵血功能。例如当心房以 200 次/分钟频率兴奋时,大约只有一半的兴奋能下传到心室,使心室率维持在 100 次/分钟左右。在心室浦肯野纤维网的远端,兴奋时动作电位的时程和有效不应期都很长,对经房室交界下传的过早兴奋也有过滤保护作用。这一保护作用在心率较慢的情况下尤为明显。由于浦肯野细胞的动作电位时程和有效不应期的长短随心率的增快而缩短,故兴奋频率增快时,浦肯野纤维的保护效应降低。在一定范围内,房室交界细胞的有效不应期不随心率增快而缩短(甚至反而延长),故在高频率兴奋的情况下,主要由房室交界来过滤保护心室节律。此外,末梢浦肯野纤维的不应期长,也可防止心室肌的兴奋向浦肯野纤维逆向传播。可见,心脏内兴奋的传播途径和特殊传导系统的功能特点,对于保证心脏各部分有序、协调地进行收缩活动具有重要意义。

2. 决定和影响传导性的因素 心肌传导性的高低取决于心肌细胞的结构特点和电生理特性:

(1)心肌细胞的结构:肌细胞的传导性也是以其电缆特性为基础的,包括膜电阻、膜电容以及细胞内电阻和细胞外电阻等。纵向的细胞内电阻受细胞的直径及闰盘处细胞间通道的数量和开放状态的影响。细胞直径较大,则细胞内的电阻较低,空间常数较大,即兴奋部位的电位变化所引起的电紧张扩播范围较远,局部电流向前影响的范围较大,传导速度较快。心房肌、心室肌和浦肯野细胞的直径大于窦房结和房室交界的细胞,其中末梢浦肯野细胞的直径最大(牛的浦肯野细胞直径可达  $70\mu\text{m}$ ),兴奋传导最快;而窦房结细胞的直径较小(约  $5\sim 10\mu\text{m}$ ),传导速度较慢,结区细胞的直径更小(仅  $3\mu\text{m}$ ),传导速度最慢。另一方面,房室交界的细胞间通道数目较少,纵向细胞内电阻较大,局部电流难以从一个细胞进入相邻的细胞,故传导速度很慢。在心肌细胞受损、细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  或  $\text{H}^{+}$  浓度过高等情况下,细胞间通道将关闭,导致细胞间兴奋传导减慢。

(2)0 期去极化的速度和幅度:虽然心肌细胞的结构可影响心肌的传导性,但在通常情况下,心肌细胞的电生理特性是决定和影响心肌传导性的主要因素。心肌细胞兴奋的传播和神经纤维一样,也是通过形成局部电流而实现的。0 期去极化是产生局部电流的动力,在决定传导性方面起着重要作用。0 期去极的速度愈快,局部电流的形成也愈快,可促使邻近未兴奋部位膜迅速去极化并达到阈电位水平,故兴奋传导愈快。0 期去极的幅度愈大,兴奋部位与未兴奋部位之间的电位差愈大,形成的局部电流也就愈强,向前影响的范围也愈广,兴奋传导愈快。反之,则传导减慢。窦房结及房室交界区为慢反应细胞,其 0 期去极化的速度慢、幅度低,故传导速度慢。

在快反应细胞,0 期去极的速度和幅度取决于膜去极化达到阈电位水平后  $\text{Na}^{+}$  通道开放的速度和数量。 $\text{Na}^{+}$  通道被激活后开放的速度和数量称为  $\text{Na}^{+}$  通道的效率或可利用率。 $\text{Na}^{+}$  通道的效率是电压依从性的,取决于临受刺激前的静息电位值。若以 0 期去极化最大速度反映  $\text{Na}^{+}$  通道的开放速度,以膜电位值作为横坐标,分析不同膜电位水平时



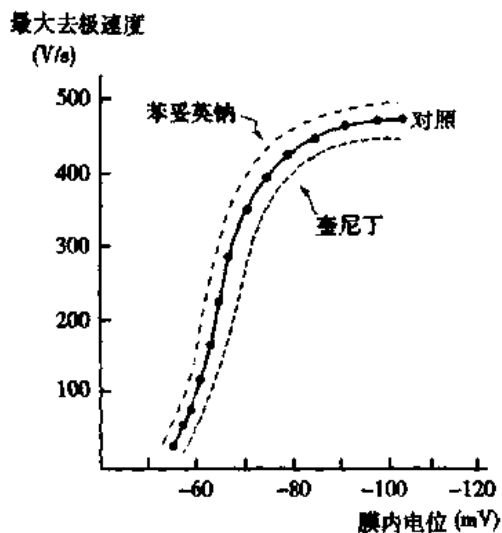


图 4-11 膜反应曲线

$\text{Na}^+$ 通道激活开放的速度,可得到膜反应曲线(membrane responsiveness curve)(图 4-11)。膜反应曲线呈 S 形。在心室肌细胞,当膜电位在正常静息水平(-90mV)时,膜受刺激后 0 期去极化最大速度达 500 V/s,但若增大膜电位值,0 期去极化速度并不因膜电位的增大而相应增加。膜电位绝对值降低时,0 期去极化速度降低,当膜电位值降低至 -55mV 时,0 期去极化速度几乎为零,即  $\text{Na}^+$ 通道处于失活状态,不能开放。上述这种现象称为  $\text{Na}^+$ 通道效率的电压依从性下降。除静息电位外, $\text{Na}^+$ 通道的开放速度还受一些药物的影响。苯妥英钠可使膜反应曲线向左上方移位,即提高传导性;奎尼丁则相反,使膜反应曲线向右下方移位,即降低

传导性。

同样,由  $\text{Na}^+$ 通道开放数量所决定的 0 期去极化幅度也依从于静息电位值。在正常静息电位下, $\text{Na}^+$ 通道开放速度快,开放数量多,动作电位 0 期去极化速度快,幅度高;若静息电位绝对值降低,则动作电位 0 期去极化速度减慢,幅度降低(图 4-12)。当膜电位降低至 -55mV 而使  $\text{Na}^+$ 通道全部失活时,则膜丧失产生快反应动作电位的能力,但由于此时  $\text{Ca}^{2+}$ 通道尚未失活,仍可产生由  $\text{Ca}^{2+}$ 内流所产生的慢反应动作电位,其传导速度也明显减慢。

由于 0 期去极化的幅度和速度主要取决于发生兴奋时的膜电位水平,在某些疾病情况下,可因膜电位水平降低而导致传导减慢或传导中断,这两种情况统称为传导阻滞(conduction block)。若不同部位心肌的膜电位因病变轻重不等而降低的程度不一,在兴奋传导过程中可因前方组织的膜电位越来越低而使传导速度越来越慢,称递减性传导(decremental conduction)。膜电位的降低可由复极化不全或部分去极化引起。如果当期前兴奋传来时,前一动作电位尚处于 3 期复极之中,则可因膜电位低而使传导减慢,称为 3 相阻滞(phase 3 block)。高血钾、心肌缺血等都可引起心肌的部分去极化,使膜电位降低而传导减慢。此外,自律细胞由于 4 期自动去极化,膜电位逐渐降低。心动过缓时,在一个长的间歇期后才有兴奋传导到这些部分去极化的区域,也可导致传导减慢,称为 4 相阻滞(phase 4 block),见图 4-13。

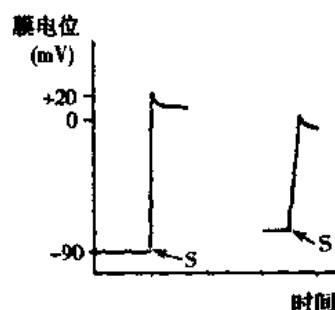


图 4-12 静息膜电位对动作电位升支速度和幅度的影响  
S: 给予刺激

(3)邻近的未兴奋部位的兴奋性:兴奋的传导是细胞膜依次产生兴奋的过程,它是由已兴奋部位与邻近的未兴奋部位之间的电位差产生的局部电流刺激邻近未兴奋部位的结果。因此,邻近的未兴奋部位的兴奋性必然影响兴奋的传导。邻近未兴奋部位的静息电位与阈电位的差距增大时,兴奋性降低,此时膜去极化达到阈电位水平所需的时间延长,故传导减慢。若邻近膜上的  $\text{Na}^+$ 通道处于失活状态(如处于有效不应期内),则不能引起兴奋,导致传导受阻;若处于部分失活状态(如处于相对不应期或超常期内),可引起 0 期

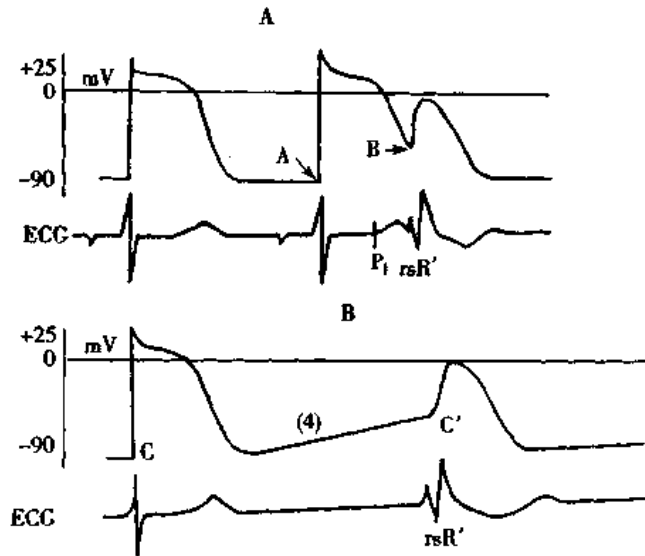


图 4-13 3 相阻滞和 4 相阻滞示意图

A 为 3 相阻滞示意图;  $P_i$  为提早进行的人工心房起搏信号。当兴奋传到心室时, 心室传导组织正处于上次动作电位的 3 期复极相, 复极尚不完全, 产生的动作电位 0 期去极速度慢, 幅度低, 传导减慢, 体表心电图示右束支传导阻滞。B 为 4 相阻滞示意图。由于室内浦肯野细胞 4 期自动去极化, 膜电位逐渐降低, 当窦房结的兴奋传来时所产生的动作电位 0 期去极速度慢, 幅度低, 传导减慢, 体表心电图示右束支传导阻滞

去极化, 产生上升缓慢、幅度低的动作电位, 传导减慢。

### 三、心脏生物电活动的检测

在正常人体, 由窦房结发出的一次兴奋, 按一定的途径和时程, 依次传向心房和心室, 引起整个心脏的兴奋。因此, 每一个心动周期中, 心脏各部分所产生的一系列生物电活动, 其传播方向、途径、顺序和时间均有一定的规律, 具有很高的可重复性和精确性, 是反映心脏各部分电生理活动状态的良好指标。由于人和动物的机体是容积导体 (volume conductor), 心脏的生物电活动可通过其周围的导电组织和体液传播到机体的任何部位, 使身体各部位在每一心动周期中也经历有规律的电变化。因此, 若将测量电极安置在人体或动物体表或体内的特定部位, 可记录到相应的各种心电变化, 如**体表心电图** (electrocardiogram, ECG)、**希氏束电图** (His bundle electrogram, HBE) 等。需要指出的是, 这些心电变化曲线仅反映心脏兴奋的产生、传导和恢复过程中的生物电变化, 而与心脏的机械活动无直接关系。

#### (一) 体表心电图

体表心电图是指将测量电极置于人体表面一定部位记录到的心电变化曲线。由于心电图波形因测量电极放置的位置和连线方式 (称导联方式) 的不同而有所不同, 在临床应用中为便于比较, 对电极的安置部位和导联方式均做了统一的规定。

1. 正常心电图的波形及其生理学意义 正常人典型的体表心电图由 **P 波**、**QRS 波群** 和 **T 波** 组成, 有时还在 T 波之后出现一个小的 **U 波** (图 4-14)。心电图记录纸上有由横线

和纵线画出的长和宽均为 1mm 的小方格。通常心电图机的灵敏度和走纸速度分别设置为 1mV/cm 和 25mm/s,故纵向每小方格代表 0.1mV,横向每小方格代表 0.04s。因此,可在记录纸上读出心电图各波的电位数值和时程。

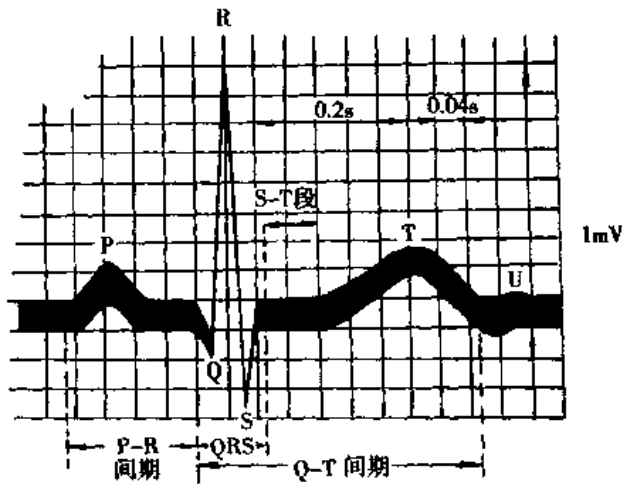


图 4-14 正常人心电模式图

(1)P 波:P 波(P wave)反映左右两心房的去极化过程。P 波波形小而圆钝,历时 0.08~0.11s,波幅不超过 0.25mV。P 波波形的改变可提示心房去极化过程发生改变。P 波之前窦房结兴奋的电变化因电位太低,在心电图上不能得到反映。

(2)QRS 波群:QRS 波群(QRS complex)反映左、右两室去极化过程的电位变化。QRS 波群通常包括 3 个紧密相连的电位波动。第一个向下的波称为 Q 波,第一个向上的波称为 R 波,第二个向下的波称为 S 波。在

不同导联中,这三个波并不一定都出现。正常 QRS 波群历时约 0.06~0.10s,各波波幅在不同导联中变化较大。QRS 波群增宽,表示兴奋在心室内传导减慢。

(3)T 波:T 波(T wave)反映心室复极过程中的电位变化,波幅一般为 0.1~0.8mV。在 R 波较高的导联中,T 波不应低于 R 波的 1/10。T 波历时 0.05~0.25s,其方向与 QRS 波群的主波方向一致。反映心房复极过程中电位变化的是 Ta 波(心房 T 波,atrial T wave),因与 P-R 段、QRS 波群和 ST 段初期重叠在一起,且波幅低( $<100\mu\text{V}$ ),在心电图上通常不能看到。

(4)U 波:在 T 波后 0.02~0.04s 有时出现一个低而宽的电位波动,称为 U 波(U wave),其方向与 T 波一致,波宽约 0.1~0.3s,波幅常在 0.05mV 以下。U 波的生理意义及成因尚不十分清楚。

(5)PR 间期:PR 间期(PR interval)是指从 P 波起点到 QRS 波起点之间的时程,代表由窦房结产生兴奋经心房、房室交界、房室束、左和右束支、浦肯野纤维传到心室并引起心室开始兴奋所需的时间,即代表从心房去极化开始至心室去极化开始所需的时间,正常值为 0.12~0.20s。房室传导阻滞时,PR 间期延长。

P-R 段是指从 P 波终点到 QRS 波起点之间的线段,通常与基线在同一水平。兴奋在通过房室交界、房室束及左、右束支和浦肯野纤维时,由于这些组织产生的综合电位变化很小,一般记录不到,故 P-R 段保持在基线水平。有时由于 Ta 波的存在,P-R 段可向与 P 波相反的方向移位。

(6)QT 间期:QT 间期(QT interval)是指从 QRS 波起点到 T 波终点的时程,代表心室开始兴奋去极化至完全复极的时间。QT 间期的长短与心率呈负相关,这主要是由于心室肌动作电位的时程因心率增快而缩短所致。

(7)ST 段:ST 段(ST Segment)是指从 QRS 波群终点到 T 波起点之间的线段。正常

心电图上 ST 段应与基线平齐。ST 段代表心室各部分心肌均已处于动作电位的平台期，各部分之间没有电位差存在，曲线恢复到基线水平。ST 段的移位临床上具有重要的诊断意义。

2. 心电图与心肌细胞动作电位的关系 心肌细胞生物电变化是心电图产生的根源。因此，心肌细胞动作电位与心电图之间有密切的联系。在时间上也有一定的对应关系，如图 4-15 所示，心房肌的除极对应于心电图的 P 波，而心房肌的复极对应于心电图的 PR 段，并部分重叠于 QRS 波；心室肌 0 期去极对应于心电图的 QRS 波，ST 段对应于平台期，T 波对应于 3 期复极。但心电图与单个心肌细胞的动作电位在波形上存在明显的差别。这是因为单个心肌细胞的电变化是采用细胞内记录法所记录到的细胞膜两侧的电位差变化，它不仅可测出膜的动作电位，也可测出膜的静息电位。心电图的记录方法则为细胞外记录法，只能测出已兴奋部位和未兴奋部位(或已复极部位)膜外两点之间的电位差。心电图反映的是整个心脏的生物电变化，心电图上每一瞬间的电位数值都是很多心肌细胞膜外电位变化在体表的综合反映。由于记录电极在心电电场中的位置和距心脏的远近不同，所记录到的心电图波形也不相同。由于各部位心肌细胞所产生的电变化的大小和方向不完全一致，彼此间可相互抵消，加之心电变化在人体容积导体中发生衰减，在体表记录到的心电电位只有心肌细胞膜电位的 1% 左右。

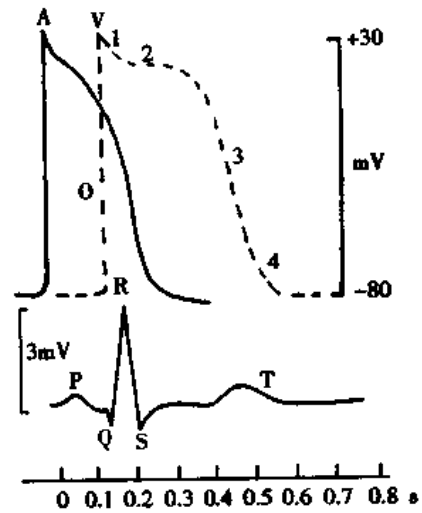


图 4-15 心肌细胞电变化曲线与常规心电图的比较  
A: 心房肌细胞电变化; V: 心室肌细胞电变化

## (二) 希氏束电图

希氏束电图(His bundle electrogram, HBE)是指应用心导管电极经静脉插入到右心房和右心室交界的希氏束邻近部位所记录到希氏束电活动。由于兴奋在心房和心室之间传导过程中的电活动主要发生于体表心电图的 P-R 段内，而体表心电图不能反映其电活动变化。希氏束电图不仅可反映希氏束的功能状况，而且可反映心脏特殊传导系统其它部位的功能状况。希氏束电图主要由心房电位、希氏束电位和心室电位三部分组成，一般把它们分别命名为 A 波、H 波和 V 波(图 4-16)。A 波和 V 波分别与体表心电图的 P 波和 QRS 波群相对应，A 波由心房去极化过程产生，V 波由心室去极化过程产生。H 波为一快速的双相或三相电位，出现在心电图 PR 间期的后三分之一期间，持续 15~25ms，代表希氏束的去极化过程。A 波与 V 波由于记录电极的位置以及记录过程中经过滤波，其形态不同于体表心电图的 P 波和 QRS 波群。对于希氏束电图的测量，通常不注重波形的分析，主要关注各间期时间的变化。在同时记录体表心电图的条件下，希氏束电图可将 PR 段分为三个间期：

(1) P-A 间期：从体表心电图 P 波起点至希氏束电图 A 波起点的时间。由于 P 波开始处相当于邻近窦房结的右心房上部去极化，而 A 波是在右心房下部所记录到的局部电变化，故在窦性心律时，P-A 间期大致代表右心房内的传导时间，P-A 间期正常值为 25~

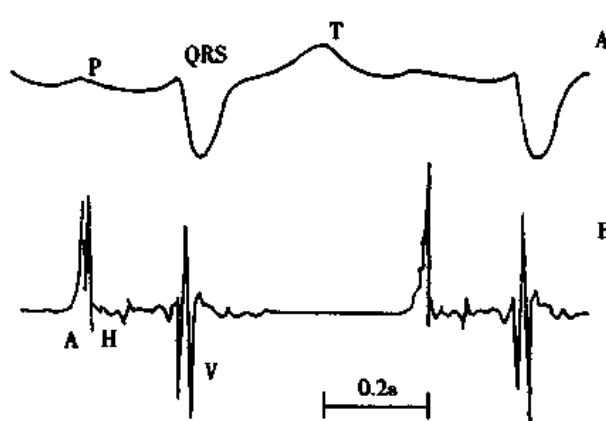


图 4-16 希氏束电图

A: 体表心电图; B: 希氏束电图。

(引自 Berne RM, Levy MN, Cardiovascular Physiology, 2001)

45ms。

(2) A-H 间期: 从希氏束电图 A 波起点到 H 波的起点的时间, 代表兴奋从心房下部达到希氏束的传导时间, 主要反映兴奋在房室交界区的传导, 正常值为 50~140ms。

(3) H-V 间期: 从希氏束电图 H 波起点到 V 波起点的时间, 代表兴奋由希氏束到达心室肌的传导时间, 主要反映希氏束、左和右束支、浦肯野纤维的传导, 正常值为 35~55ms。

希氏束电图能较为精确地反映心脏

特殊传导系统的功能活动状态。当 P-A 间期延长时, 提示传导阻滞发生在窦、房之间; A-H 间期延长, 提示传导阻滞发生在心房内; H 波时程 (正常约 15~25ms) 的延长提示传导阻滞发生于希氏束。而在体表心电图上, 上述三个部位的传导延迟均表现为 PR 间期延长, 无法区分。因此希氏束电图对临床心律失常的诊断和研究药物对心脏传导系统的影响具有重要的价值。近年来由于计算机在医学领域中的广泛应用, 通过信号叠加法以增大周期性信号的信噪比, 可以直接从体表特定部位引导并记录到体表希氏束电图。

## 第二节 心脏的泵血功能

心脏是一个由心肌组织构成并具有瓣膜结构的空腔器官, 通过它的节律性舒缩活动, 引起心腔内压的周期性变化, 以及由此而导致心瓣膜规则地开启和关闭, 因此血液沿单一方向循环流动。心脏的这种活动形式与水泵相似, 因此常把心脏视为实现泵血功能的肌器官。在心脏瓣膜周期性开闭过程中, 还产生心音。

### 一、心肌收缩的特点

心肌细胞与骨骼肌细胞一样, 含由粗、细肌丝构成的与细胞长轴相平行的肌原纤维, 其收缩原理与骨骼肌收缩相似。当胞浆内  $Ca^{2+}$  浓度升高时,  $Ca^{2+}$  与肌钙蛋白结合, 触发粗肌丝上的横桥与细肌丝的肌纤蛋白结合并发生摆动, 从而导致心肌细胞收缩。但心肌细胞的结构和电生理特性与骨骼肌的不完全相同。心肌的收缩有下述特点:

1. 对细胞外液  $Ca^{2+}$  的依赖性 在骨骼肌细胞, 触发肌肉收缩的  $Ca^{2+}$  来自肌浆网内  $Ca^{2+}$  的释放。而心肌细胞的肌浆网不如骨骼肌发达, 贮  $Ca^{2+}$  量少, 在收缩过程中有赖于细胞外  $Ca^{2+}$  的内流。在动作电位平台期, 细胞外的  $Ca^{2+}$  通过 L 型  $Ca^{2+}$  通道流入细胞内, 进入细胞内的  $Ca^{2+}$  使细胞浆内的  $Ca^{2+}$  浓度增高, 更重要的是可触发肌浆网释放大量的  $Ca^{2+}$ , 最终使胞浆内  $Ca^{2+}$  浓度升高 100 倍而发动收缩。这种由少量的  $Ca^{2+}$  引起细胞内  $Ca^{2+}$  库释放大量  $Ca^{2+}$  的机制, 称为钙诱导钙释放 (calcium-induced calcium release)。心肌肌浆网上存在两种钙释放通道 ( $Ca^{2+}$  release channel), 因分别可与 ryanodine 和三磷酸肌

醇( $IP_3$ )结合而分别称之为 ryanodine 受体和  $IP_3$  受体,其中以 ryanodine 受体更为重要。 $Ca^{2+}$  是 ryanodine 受体的特异性激活物,自细胞外内流的  $Ca^{2+}$  可与之结合而使通道开放,大量  $Ca^{2+}$  从肌浆网中释放进入胞浆。在一定范围内增加细胞外  $Ca^{2+}$  浓度,可使心肌收缩增强。临床上进行心脏复苏遇有心缩无力时,可适量使用钙剂以增强心肌收缩。若去除细胞外  $Ca^{2+}$ ,心肌仍可产生动作电位,但不能发生收缩,这一现象称之为“兴奋-收缩脱耦联”或“电-机械分离”。当心肌收缩结束时,胞浆中  $Ca^{2+}$  水平的恢复也有其自身的特点,一方面,心肌与骨骼肌一样,可通过肌浆网上的钙泵主动回收  $Ca^{2+}$  进入肌浆网;另一方面,心肌可通过生电性  $Na^+ - Ca^{2+}$  交换将  $Ca^{2+}$  排出细胞外。此外,肌膜上的钙泵也可将少量  $Ca^{2+}$  主动排出细胞。这几种机制共同使细胞内的  $Ca^{2+}$  浓度恢复到静息水平。

2.“全或无”式收缩 在骨骼肌,一个细胞产生的兴奋不能扩播到其它肌细胞,只有在支配该肌细胞的神经纤维发放神经冲动时,肌细胞才会产生收缩。若发放冲动的神经纤维数目增加,可以引起更多的肌细胞兴奋和收缩,整块肌肉的收缩增强。因此,骨骼肌收缩时,其收缩强度可因单个肌细胞收缩强度的改变而变化,也可因参与收缩活动的肌细胞数目的改变而变化。在心肌,由于闰盘的存在,兴奋可在心肌细胞间迅速直接传播,使心房或心室所有心肌细胞几乎同步地参与收缩,整个心房或整个心室构成一个功能合胞体。对于心室来说,阈下刺激不能引起心室肌收缩;而当刺激强度达到阈值后,所有心肌细胞几乎同步收缩,称为“全或无”式收缩。因此,心肌收缩的强度不像骨骼肌那样可因参加活动的肌细胞数目的改变而改变,各个心肌细胞收缩强度的变化是整块心肌收缩强度变化的唯一原因。

3. 不发生完全强直收缩 在骨骼肌细胞,当刺激频率较高时,后一次刺激引起的肌肉收缩发生在前一次刺激引起的肌肉收缩的基础之上,于是发生完全强直收缩(见第二章)。但在心肌细胞,由于心肌兴奋后有效不应期特别长,相当于整个心肌细胞的收缩期和舒张早期,因此心肌不可能在收缩期内再接受刺激产生收缩,也就是说,心肌不会发生完全强直收缩。心肌在一次收缩后必定跟随一个舒张期,从而保证心脏泵血功能的实现。

## 二、心脏的泵血机制

### (一) 心动周期的概念

心脏一次收缩和舒张构成的一个机械活动周期,称为心动周期(cardiac cycle)。在一个心动周期中,心房和心室的机械活动均可分为收缩期(systole)和舒张期(diastole)。如图 4-17 所示,心房和心室的心动周期在发生顺序上虽有先后之别,但各自周期的相同长短。由于心室在心脏泵血活动中起主要作用,故通常心动周期是指心室的活动周期。心动周期可作为分析心脏机械活动的基本单元。

心动周期的长短与心率有关。举例来说,成年人若心率为每分钟 75 次,则每个心动周期持续 0.8s。在一个心动周期中,两心房首先收缩,持续 0.1s,接着心房舒张,持续 0.7s。当心房进入舒张期后不久,心室即开始收缩,持续 0.3s,随后进入舒张期,持续 0.5s。心室舒张期的前 0.4s 期间,心房也处于舒张期,这一时期称为全心舒张期。在一个心动周期中,心房和心室活动依一定次序先后进行,左、右两侧心房或两侧心室的活动则几乎是同步的,且心房和心室的收缩期均短于舒张期。当心率增快时,心动周期缩短,

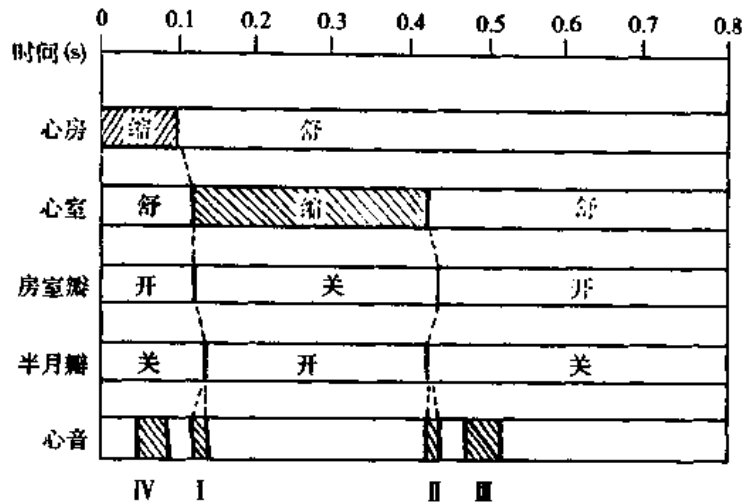


图 4-17 心动周期中心房和心室活动的顺序和时间关系

收缩期和舒张期均相应缩短,但以舒张期缩短更为明显。例如,当心率为 150 次/分钟时,心动周期为 0.4s,其中心室收缩期为 0.25s,心室舒张期仅 0.15s。由此将使心肌工作时间相对延长,休息时间相对缩短,不利于心脏持久的活动。

## (二) 心脏的泵血过程

左、右心室的活动基本相似,现以左心室为例说明心脏的泵血过程(图 4-18)。为便于描述心动周期中所发生的各种变化规律,通常把心动周期分为心室收缩期和心室舒张期。

1. 心室收缩期 **心室收缩期**(ventricular systole)可分为等容收缩期和射血期 2 个时相。

(1)等容收缩期:心房收缩结束后,心室开始收缩,室内压迅速升高,当室内压高于房内压时,房室瓣即关闭,阻止血液倒流入心房。此时由于室内压尚低于主动脉压,半月瓣仍处于关闭状态,心室成为一个封闭的腔。由于血液的不可压缩性,尽管心室肌在强烈收缩,心室容积不变,但室内压力急剧升高。从房室瓣关闭至主动脉瓣开启的这段时间,称为**等容收缩期**(isovolumic contraction phase),持续约 0.05s。

(2)射血期:随着心室的收缩,当室内压升高并超过主动脉压时,血液冲开半月瓣进入动脉,这一时期称为**射血期**(ejection phase)。射血期又可分为**快速射血期**(rapid ejection phase)和**减慢射血期**(reduced ejection phase)。

1)快速射血期:在射血期的前期,由于心室肌的强烈收缩,由心室射入主动脉的血液,其流速快,血流量约占射血期总射血量的 2/3,心室容积明显缩小,室内压继续上升达峰值。此期历时约 0.1s。

2)减慢射血期:快速射血期结束后,随着心室内血液减少以及心室肌收缩强度的减弱,心室内压自峰值逐渐下降,射血速度减慢。此期历时约 0.15s。

过去曾认为,在整个射血期内心室内压始终高于主动脉压,故能维持射血。然而,近代应用精确的压力测量方法发现,在快速射血期的中期或稍后期,心室内压已低于主动脉压(图 4-18),不过此时心室内血液因仍具有较高的动能,故能依其惯性作用逆压力梯度

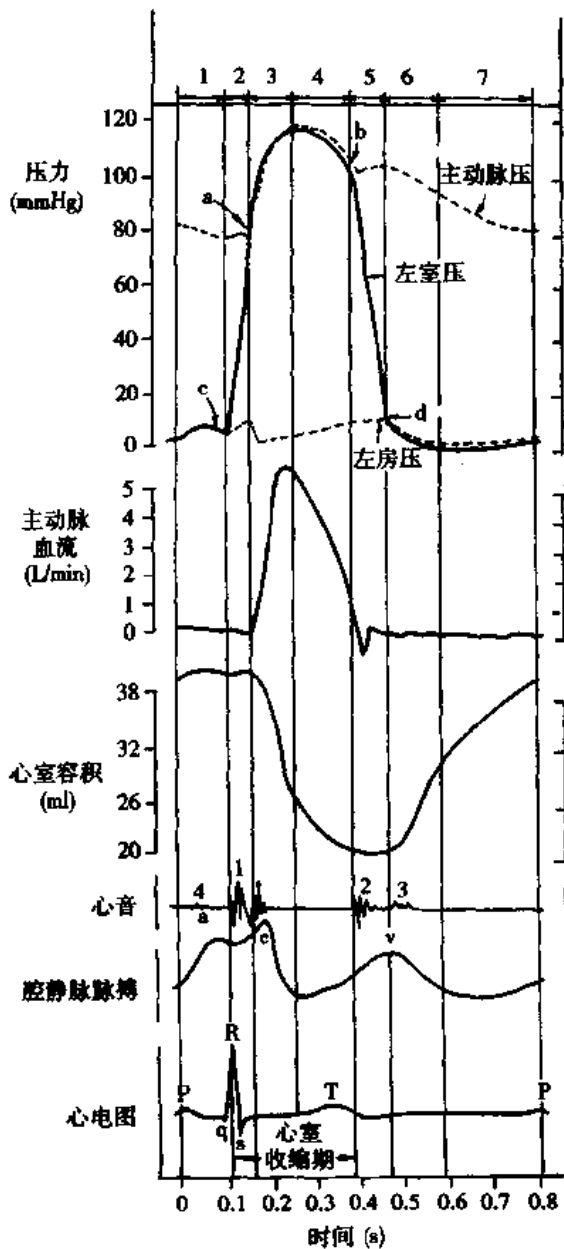


图 4-18 犬心动周期各时相中,心脏(左心)内压力、容积和瓣膜等的变化  
 1. 心房收缩期;2. 等容收缩期;3. 快速射血期;4. 减慢射血期;5. 等容舒张期;6. 快速充盈期;7. 减慢充盈期。a 和 b: 分别表示主动脉瓣开启和关闭;c 和 d: 分别表示二尖瓣关闭和开启。

液射入心室,使心室充盈量进一步增加 10%~30%。也有人将此期称为主动快速充盈相。尽管在腔静脉进入心房处无瓣膜,但在心房短暂的收缩期内,由于血液向前流动的惯性,加之腔静脉的环形肌收缩,静脉入口缩小,心房内的血液很少返流入静脉。

由上可知,推动血液在心房和心室之间以及心室和主动脉之间流动的主要动力是压力梯度。心肌的收缩和舒张是造成室内压变化从而导致心房与心室之间及心室与主动

继续射入主动脉。

2. 心室舒张期 心室舒张期(ventricular diastole)包括等容舒张期和心室充盈期,后者又可分为快速充盈、减慢充盈和心房收缩三个时相。

(1)等容舒张期:心室开始舒张,室内压下降,主动脉内血液向心室返流而推动半月瓣关闭,此时室内压仍高于心房压,房室瓣处于关闭状态,心室再次成为封闭的腔,室内压急剧下降,心室容积不变。从半月瓣关闭到房室瓣开启为止,约 0.06~0.08s,称为等容舒张期(isovolumic relaxation phase)。

(2)心室充盈期:随着心室继续舒张和室内压的下降,当心室内压低于心房压时,血液即冲开房室瓣进入心室,心室容积增大,称心室充盈期(ventricular filling phase)。

1)快速充盈期:心室充盈初期,血液快速流入心室,在此期间进入心室的血液量约占总充盈量的 2/3,是心室充盈的主要阶段,称快速充盈期(rapid filling phase),历时约 0.11s。

2)减慢充盈期:快速充盈期之后,随着心室内血液不断充盈,房-室间压力梯度逐渐减小,血液以较慢的速度进入心室,心室容积进一步增大,称减慢充盈期(reduced filling phase),历时约 0.22s。减慢充盈期内仅有很少量血液从心房进入心室。

3)心房收缩期:在心室舒张的最后 0.1s,下一个心动周期的心房收缩期(atrial systole)开始。心房收缩将少量血



脉之间产生压力梯度的根本原因。在心室舒张过程中,由于心肌的弹性回位所引起的室内压下降而对心房内血液产生的抽吸力,使心室得以快速充盈,完成心室充盈的主要部分。血液单方向的流动和室内压的急剧变化均依赖于瓣膜活动的配合。若没有瓣膜的配合,血液将发生返流,等容收缩期和等容舒张期心室内压的大幅度升降也不能实现。当瓣膜关闭不全时,势必降低心脏的泵血功能。

右心室泵血活动的过程与左心室相同,但因肺动脉压仅为主动脉压的  $1/6$ ,故右心室开始射血时面临的对抗压力较低。因此,在一个心动周期中,右心室内压变化的幅度(射血时达  $24\text{mmHg}$ )比左心室(射血时达  $130\text{mmHg}$ )要小得多。

### (三) 心房在心脏泵血活动中的作用

1. 心房的接纳和初级泵作用 心房在心动周期的大部分时间里都处于舒张状态,其主要作用是临时接纳、储存从静脉不断回流的血液。这一作用在心室收缩期尤为突出。在心室舒张的大部分时间里,心房也处于舒张状态(全心舒张期),此时,心房仅仅是作为血液从静脉返回心室的通道。只有在心室舒张期的后  $1/5$  期间,心房才收缩。因心房壁薄,收缩力量不强,收缩时间较短,故心房收缩对心室的充盈仅起辅助作用。在病理情况下,当心房发生纤维性颤动时,心房不能正常收缩,心室充盈量虽将因此有所减少,但一般不很严重。

尽管心室充盈主要依赖于心室的舒张和抽吸作用,但心房收缩时可使心室充盈再增加  $10\% \sim 30\%$ ,有利于心室的射血。另一方面,如果心房不能收缩,将导致心房内压增加,不利于静脉血液回流,从而间接影响心室射血。因此,心房收缩可起初级泵(priming pump)作用。心房的初级泵作用如丧失,对静息状态下心脏泵血功能影响不大,但在心率增快、心室顺应性下降而影响心室的被动充盈时,心房收缩的主动充盈作用在心室充盈中将变得更为重要。在此情况下,如果心房不能有效收缩,则心室舒张末期容积减少,使心输出量降低。

2. 心动周期中心房压的变化 每一心动周期中,左心房压力曲线依次出现 a 波、c 波、v 波三个小的正向波和 x 降波、y 降波两个下降波。首先,心房收缩,房内压升高,形成 a 波,随后心房舒张,压力回降。继之心室开始收缩,室内压升高,心室内血液推顶并关闭房室瓣,使瓣膜向心房腔凸起,造成房内压轻度上升,形成 c 波。随着心室射血,心室体积缩小,心底部下移,房室瓣也随之被向下牵曳,以致心房的容积趋于扩大,房内压下降,形成 x 降波。此后,因静脉血不断流入心房,而房室瓣尚未开放,血液不能进入心室,心房内血液量不断增加,房内压缓慢持续升高,直至心室等容舒张相结束,由此形成上升的 v 波。最后房室瓣开放,血液由心房迅速进入心室,房内压下降,形成 y 降波。由此可见,左心房内压变化的 a、c、v 三个波,只有 a 波是心房收缩所引起,可作为心房收缩的标志。与此同时,右心房压也产生相似的变化。由于右心房与上腔静脉直接相通,右心房内压的变化可传递至大静脉,使大静脉内压力也发生相应的波动。

在一个心动周期中,心房压力波动的幅度较小。成年人取安静平卧位时,左心房压变化的幅度为  $2 \sim 12\text{mmHg}$ ;右心房为  $0 \sim 5\text{mmHg}$ 。

### 三、心脏泵血功能的评价

心脏的主要功能是泵出血液以满足机体新陈代谢的需要,故心脏泵出血量是衡量心脏泵血功能的基本指标。但由于不同个体的身材和功能状态不同,故单纯以心输出量的多少来评定不同个体的心功能状态,具有局限性,甚至做出错误判断。因此,在心脏输出量的基础上又衍生出多项指标,以利于综合评价某一个体的心脏泵血功能。

#### (一) 心脏的输出量

1. 每搏输出量和射血分数 一侧心室在一次心搏中射出的血液量,称为**每搏输出量**(stroke volume),简称为**搏出量**。在静息状态下,正常成年人左心室舒张末期容积约为125ml,收缩末期容积约55ml,两者之差即**搏出量**,为70ml。由此可见,每次心脏搏动,心室只射出心室腔内的一部分血液。搏出量与心室舒张末期容积的百分比称为**射血分数**(ejection fraction),即

$$\text{射血分数} = \frac{\text{搏出量(ml)}}{\text{心室舒张末期容积(ml)}} \times 100\%$$

心脏在正常工作范围内活动时,搏出量始终与心室舒张末期容积相适应。当心室舒张末期容积增加时,搏出量也相应增加,射血分数基本不变,维持在55%~65%。但在心室功能减退、心室异常扩大的情况下,尽管搏出量可能与正常人没有明显差别,但它并不与已经增大的心室舒张末期容积相适应,射血分数明显下降。若此时单纯依据搏出量来评定心脏泵血功能,则可能作出错误的判断。

2. 每分输出量和心指数 一侧心室每分钟射出的血液总量,称为**每分输出量**(minute volume),简称**心输出量**(cardiac output),等于心率与每搏输出量的乘积。由于体循环与肺循环相互串联,左、右两心室的输出量基本相等。健康成年男性,静息状态下如平均心率为75次/分钟,平均搏出量为70ml(60~80ml),则每分输出量约为5L/min,(4.5~6.0L/min)。由于心输出量与机体代谢水平相适应,不同个体的心输出量可因性别、年龄及其它生理情况不同而有较大差异,女性比同体重男性的心输出量约低10%,青年人心输出量大于老年人。成人在剧烈运动时,心输出量可高达25~35L/min,全身麻醉状态下则可降至2.5L/min。

对身材大小不同的个体进行心功能的比较时,由于身体矮小者和身体高大者的新陈代谢水平不同,对心输出量的需求也不同,身材高大者的心输出量大于身材矮小者。若以心输出量的绝对值直接评价不同个体的心功能,将会得出身材高大者心脏泵血功能优于身材矮小者的错误结论。调查资料表明,人体静息时的心输出量和基础代谢率一样,并不与体重成正比,而是与体表面积成正比。以单位体表面积( $\text{m}^2$ )计算心输出量,称为**心指数**(cardiac index)。中等身材的成年人体表面积约为 $1.6\sim 1.7\text{m}^2$ ,安静和空腹情况下心输出量约 $5\sim 6\text{L}/\text{min}$ ,故心指数约为 $3.0\sim 3.5\text{L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ 。安静和空腹情况下的心指数称为**静息心指数**,是分析、比较不同个体心功能时常用的评定指标。

在不同生理条件下,由于代谢水平的变化,心指数也不同。10岁左右的少年,静息心指数最大,可达 $4\text{L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ 以上,以后,心指数随年龄增长而逐渐下降,到80岁时约为 $2\text{L}/(\text{min}\cdot\text{m}^2)$ 。肌肉运动时,心指数随运动强度的增加大致成比例地增高。妊娠、情绪激

动、进食时,心指数也有不同程度的增高。

**心输出量的测定** 心输出量可用 Fick 法、指示剂稀释法及温度稀释法等多种方法直接测定。

(1)Fick 法(Fick method):本法由 Fick 于 1870 年提出,其原理是:某一器官(或全身)在单位时间内从血液摄取某一物质的量,等于该物质在动脉血中的浓度与在静脉血中的浓度之差和(单位时间内)血流量的乘积。根据这一原理,只要知道肺动脉血和肺静脉血的氧含量,以及每分钟由肺摄入血液的氧总量,即每分钟机体的氧耗量,就可按下式计算出每分钟肺的血流量,即右心室的每分心输出量。左心室的每分输出量与右心室的相同。

$$\text{每分钟心输出量(L/min)} = \frac{\text{每分钟耗氧量(ml/min)}}{\text{肺静脉血氧含量(ml/L)} - \text{肺动脉血氧含量(ml/L)}}$$

例如,测得受试者每分钟耗氧量为 250ml,其肺静脉血氧含量为 200ml/L,肺动脉血氧含量为 150ml/L,则每分输出量为 5 L。在实际测量中,肺动脉血可用右心房的血液来代替;因肺静脉血的氧含量与体循环动脉血的氧含量相同,故可用外周动脉血代替。

(2)指示剂稀释法(indicator dilution method):1897 年 Steward 采用稀释原理测定心输出量。根据稀释原理,向液体中加入一定量的指示剂(I),待混匀后,测定溶液中 I 的浓度(C),即可计算出该液体的容积(V),即  $V = I/C$ 。将一定量的指示剂如伊文斯蓝、心绿等经心导管一次快速注入右心室或肺动脉,在血流的下游(外周动脉)连续测定染料第一次通过时的浓度变化,可见动脉血中染料浓度逐渐增高到峰值,然后逐渐下降,获得一条染料稀释曲线(图 4-19)。由此可确定一次循环时指示剂的平均浓度和通过时间,即可按下式计算出心输出量:

$$\text{心输出量(L/min)} = \frac{I \times 60}{Ct}$$

式中 I 为注入的指示剂剂量(mg),C 和 t 分别为一次循环时指示剂的平均浓度(mg/L)和通过时间(s)。但是,在动脉血染料浓度降至 0 之前,由于染料随血液循环回到心脏后,又可再次进入外周动脉,使动脉血中染料的浓度再次升高,形成第二次浓度峰值。因此,染料第一次通过的终点只能根据第一次通过时的降支的斜率外推而来。由于染料再循环的影响,不能采用此法在短时间内多次重复测定心输出量。

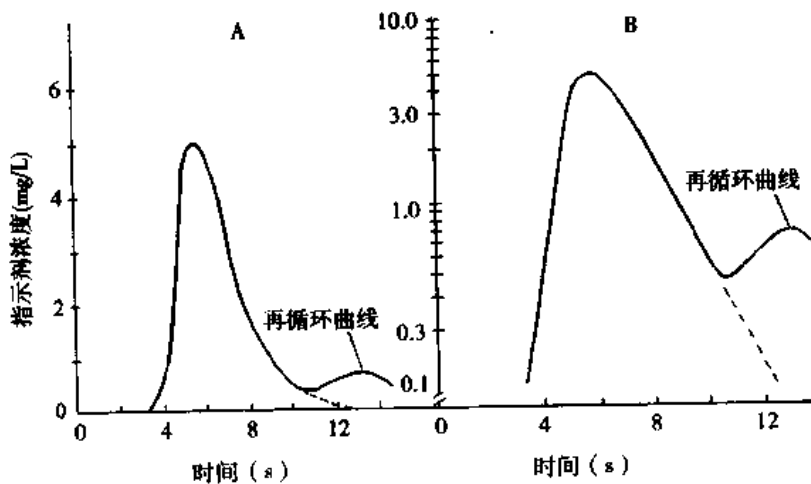


图 4-19 正常染料-稀释曲线的时间和浓度变化过程  
A 为自外周动脉实际记录到染料浓度变化过程;B 为以染料浓度的对数值重新绘制的染料-稀释曲线,可由此曲线的降支作直线外推以消除再循环的影响。

(3)温度稀释法(thermodilution method):该法为通过 Swan-Ganz 漂浮导管向右心房注入一定量的低温液体(如生理盐水或 5%葡萄糖液),使心腔内体温暂时有所降低,然后利用插入肺动脉的导管头部的温度感受器记录肺动脉体温的变化曲线,体温降低的速度与心输出量成正比,故可从体温下降的情

况计算出心输出量。由于降温的血液在回到心脏时温度已经恢复正常,其再循环对测量的影响可以忽略,故可在短时间内重复测定心输出量。此法目前已被临床广泛采用。

## (二) 心脏做功量

1. 每搏功和每分功 心脏收缩是血液循环的动力来源。心脏收缩所释放的机械能,一方面将血液由低压的静脉输送到高压的动脉,赋予血液以压强能;另一方面使血液以较快的流速向前流动,赋予血液以动能。心室一次收缩所做的功称为每搏功(搏功, stroke work),可以用搏出血液所增加的压强能和动能来表示。前者等于搏出量乘以射血压力,后者等于  $1/2(\text{血液质量} \times \text{流速}^2)$ ,即:

$$\text{每搏功} = \text{搏出量} \times \text{射血压力} + \text{动能}$$

心脏射出血液所具有的动能在整个左心室搏功中所占比例很少,安静时约占总能量的1%,这说明心肌收缩所释放的机械能主要用于维持血压,且生理情况下射出血液的流速变化不大,故一般情况下这部分能量可略而不计。射血压力为射血期左心室内压与舒张末期室内压之差,因射血期中左心室内压是不断变化的,精确计算搏功需将整个心动周期中压力与容积的变化进行积分。在实际应用中,为简化起见,可用平均动脉压代替射血期左心室内压,平均心房压(约6mmHg)代替左心室舒张末期压力,便可简化计算出每搏功:

$$\begin{aligned} \text{每搏功(J)} &= \text{搏出量(L)} \times (\text{平均动脉压} - \text{左心房平均压})(\text{mmHg}) \\ &\quad \times 13.6(\text{g/cm}^3) \times 9.807 \times (1/1000) \end{aligned}$$

例如某人搏出量为70ml,平均动脉压为92mmHg,平均心房压为6mmHg,则可按上式计算出每搏功为0.803J。

每分功(minute work)是指心室每分钟做的功,等于每搏功乘以心率。若心率为75次/分钟,每搏功为0.803J,则每分功为60.2J/min。

由于心脏收缩不仅仅是射出一定量的血液,而且赋予这部分血液以压强能和一定的动能。在维持相同搏出量条件下,随着动脉血压的增高,心肌收缩的强度和心脏的做功量将增加。实验资料表明,心肌的耗氧量与心肌的做功量相平行,其中心室射血期压力和动脉压的变动对心肌耗氧量的影响大于心输出量变动的影 响。因此,用心脏做功量来评定心脏泵血功能要比单纯用心输出量更为全面,尤其是在对动脉压高低不等的各个体之间以及同一个体动脉血压发生变动前后的心脏泵血功能进行比较时,情况更是如此。

正常情况下左、右心室输出量基本相等,但肺动脉平均压仅为主动脉平均压的1/6左右,故右心室做功量也只有左心室的1/6。

2. 心脏做功的效率 在心脏的泵血活动中,心脏消耗的能量不仅用于完成每搏功这一机械外功(external work),还将用于完成离子跨膜主动转运、室壁张力的产生、克服心肌组织内部的粘滞阻力等,这部分能量并非直接用于泵血,故称之为内功(internal work)。内功为无效功,将转化为热能而释放出来。推动血液流动不仅要求心室产生较高压力,而且在整个心室收缩期间还将维持该压力的水平。因此,内功所消耗的能量远大于外功。心脏所做外功占心脏总能量消耗的百分比称为心脏的效率(cardiac efficiency)。心肌的能量消耗主要来自物质的有氧氧化,故心脏耗氧量可作为心脏能量消耗的良好指标。心脏的效率可由下式计算:

$$\text{心脏的效率} = \frac{\text{心脏所完成的外功}}{\text{心脏耗氧量}}$$

正常心脏的最大效率为 20%~25%。在不同生理情况下,心脏的效率并不相同。实验显示,若将动脉压降低一半,而将每搏输出量增加 1 倍,或将动脉血压升高一倍,而将每搏输出量降低一半,虽然二者的每搏功相同,但前者的心肌耗氧量明显小于后者。因此,动脉血压的升高将导致心脏效率的降低。心功能不全时,一方面由于外周血管收缩,心室射血时的阻力增大,收缩期室壁张力增高;另一方面由于射血分数降低,心室舒张末期容积增大,舒张期室壁张力增高,心肌收缩时的负荷增大,均导致内功增大,心脏的效率降低,最大效率可降至 5%~10%。此时若给予扩血管药物,可降低心脏负荷,提高心脏的效率。

### (三) 心脏泵功能的贮备

健康成年人静息状态下心输出量为 5 L 左右,剧烈体力活动时心排出量可增加 5~6 倍,达 25~30 L。这表明健康人心脏泵血功能有一定的贮备,能够在机体需要时成倍增长。心输出量随机体代谢需要而增加的能力称为**泵功能贮备**或**心力贮备**(cardiac reserve)。心脏每分钟能够射出的最大血量称**最大输出量**,它可反映心脏的健康程度。训练有素的运动员,心脏的最大输出量可达 35L 以上,为静息时的 8 倍,比普通正常人能更好地耐受剧烈运动。某些心脏病患者,静息时心输出量与健康人没有明显差别,尚能满足静息状态下代谢的需要,但其最大输出量低于正常人,心力贮备明显降低,在运动时心输出量不能相应增加,将出现心悸、气急等症状。因此,心力贮备的大小可反映心脏泵血功能对机体代谢需求的适应能力。心力贮备的大小主要决定于每搏输出量和心率能有效提高的程度。

1. **搏出量的贮备** 搏出量是心室舒张末期容积和收缩末期容积之差,二者都有一定的贮备量,共同构成搏出量的贮备。正常静息时心室舒张末期容积约 125ml,搏出量约 70ml。由于心室不能过分扩大,一般只能达到 140ml 左右,因此舒张期贮备只有 15ml。而当心肌作最大收缩时,心室收缩末期容积可小至 15~20ml,使搏出量增加 35~40ml。静息状态下的心室收缩末期容积与心室作最大射血后的心室余血量之差就是收缩期贮备。收缩期贮备是心力贮备的主要组成之一。

2. **心率贮备** 在一定范围内增快心率,使心输出量增加,可达静息状态时的 2~2.5 倍。因此,心率贮备是调节心输出量和形成心力贮备的另一重要因素。但心率过快时可因每搏输出量减少而反使心输出量降低。健康成人输出量随心率加快而增多的最高心率为 160~180 次/分钟。

心功能不全的患者,由于心肌收缩减弱,搏出量减少,心室作最大射血后心室内余血量增加,心室舒张末期容积增大,其收缩期贮备和舒张期贮备均降低。此时机体为维持相对正常的心输出量,出现代偿性心率加快,即在静息状态下已经动用了心率贮备,加之心脏病患者的心率达 120~140 次/分钟时心输出量就开始下降,更使心率贮备能力降低,故心功能不全患者在静息状态下心输出量也许能维持正常,但不能满足机体运动时的代谢需要。训练有素的运动员,心肌纤维增粗,心肌收缩能力增强,射血充分,收缩期贮备增加;同时因运动员在安静状态下心率低于一般健康人,又因心肌收缩能力增强,心室射血

速度和舒张速度均明显增快,心率达 200~220 次/分钟时心输出量才开始下降,心率贮备增大。因此,经常进行体育锻炼可以有效地提高心力贮备,增强心脏的泵血功能。

#### 四、影响心输出量的因素

心输出量等于搏出量与心率的乘积。凡能影响搏出量和心率的因素均可影响心输出量。在心率不变的情况下,搏出量的多少取决于心室肌缩短的程度。后者主要受心肌收缩的力量和阻碍心肌缩短的力量之间的关系的影响。心肌收缩的力量主要决定于前负荷的大小和心肌收缩能力的高低;阻碍心肌缩短的力量则决定于后负荷的大小。

##### (一) 前负荷

前负荷(preload)是指肌肉收缩前所负载的负荷。它使肌肉在收缩前就处于某种程度的被拉长状态,使肌肉具有一定的长度,称初长度(initial length)。在完整心脏,心室肌的初长度取决于心室收缩前的容积,即心室舒张末期容积(ventricular end-diastolic volume)。因此,心室舒张末期容积是反映心室前负荷的良好指标。由于心室压力的测量比心室容积的测定较为方便和精确,且心室舒张末期容积与压力又有一定的相关性,故实际工作中常用心室舒张末期压力(ventricular end-diastolic pressure)来反映前负荷,但此法只有在心室容积变化与心室压力变化呈直线相关时才可靠。实际上,两者之间的关系呈曲线性。在不同心室舒张末期容积的基础上发生相同容积变化所引起的压力变化值并不完全相同。心室舒张末期容积与压力的关系还受心室顺应性(compliance)的影响(图 4-20)。在同一心室舒张末期容积的条件下,心室顺应性低者,舒张末期压力高;心室顺应性高者,舒张末期压力低。故在使用心室舒张末期压力作为衡量前负荷大小的指标时,要注意由此而可能引起的错误判断。

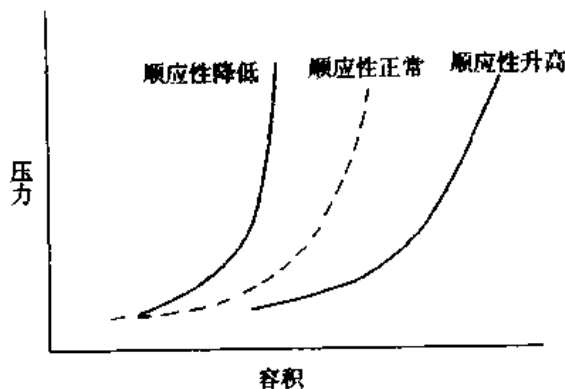


图 4-20 心室压力-容积曲线

1. 前负荷对搏出量的影响 在第二章中已经讨论过前负荷(初长度)对骨骼肌收缩的影响。在心脏,初长度同样是影响心肌收缩的重要因素,但心肌初长度和收缩功能的关系具有某些特殊性,为了分析前负荷和初长度对心脏泵血功能的影响,可以在实验中逐渐改变心室舒张末期压力或容积,并测量射血心室的搏功或等容收缩期心室内的峰压,将一系列不同心室舒张末期压力(亦称充盈压)或心室舒张末期容积条件下的搏功或室内峰压数据可绘制出

心室功能曲线(ventricular function curve)。心室功能曲线大致可分为三段:①充盈压在 12~15mmHg 的范围内(相当于约 16~20cmH<sub>2</sub>O)(图 4-21),是人体心室的最适前负荷,其左侧为心室功能曲线升支,与骨骼肌的长度-张力曲线升支相似,表明当前负荷(初长度)在达到最适水平之前,搏功或等容峰压随初长度的增加而增加。在一般情况下,左心室充盈压约 5~6mmHg,远低于其最适前负荷水平,表明心室具有较大程度的初长度贮备,可以通过增加心室舒张末期压力或容积增加搏出量。这种通过心肌细胞本身初长度

的改变而引起心肌收缩强度的变化称为**异长自身调节**(heterometric autoregulation)。而骨骼肌在体内的自然长度已接近于最适初长度,前负荷(初长度)贮备很小,即通过初长度变化调节其收缩功能的范围较小。②充盈压在 15~20mmHg(相当于约20~27cmH<sub>2</sub>O)的范围内,曲线逐渐平坦,表明前负荷在此范围内变动时对泵功能的影响不大。③随后曲线平坦或轻度下倾,并不出现明显的降支,这明显不同于骨骼肌。只有在发生严重病理变化的心室,心室功能曲线才出现降支。Starling 在 1914 年就较为全面地研究了心肌初长度对心脏泵血功能的影响,为纪念 Starling 在这方面工作中的卓越贡献,将异长自身调节也称为 Starling 机制(Starling mechanism),心室功能曲线称为 Starling 曲线。

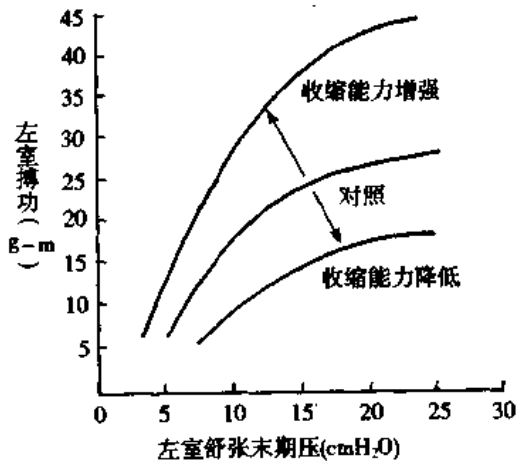


图 4-21 心室功能曲线  
(1cmH<sub>2</sub>O=0.098kPa)

与骨骼肌相似,在心肌处于最适初长时,肌节的初长度为 2.0~2.2 $\mu$ m,粗细肌丝处于最适重叠状态,故收缩力最大。在达最适水平之前,随着前负荷和肌节初长度的增加,心肌收缩强度增大,搏出量和搏功增加。因此,心室功能曲线的升支正是肌节初长度-主动张力关系的升支在整个心室功能上的一种反映。有研究显示,当心肌肌节的长度从最佳重叠状态下缩短 20% 时,其收缩力量将降低 80%,其降幅远大于骨骼肌,这提示心肌收缩的长度-张力关系尚有其它因素参与。有人观察到,心肌初长度缩短时,肌钙蛋白对 Ca<sup>2+</sup> 的亲合力下降,故收缩力量随初长度的缩短而急剧下降。

与骨骼肌不同的是,心肌细胞外间质内含有大量胶原纤维,加之心室由多层肌纤维组成,肌纤维有多种走势和排列方向,使心肌的伸展性较小。当心肌处于最适初长度时,产生的静息被动张力已经很大,从而能阻止心肌细胞被继续拉长。实验表明,即使前负荷很大时,心肌肌节的初长度一般也不会超过 2.25~2.30 $\mu$ m,故正常的心室功能曲线不像骨骼肌的长度-张力曲线那样出现降支。心肌这种能抵抗过度延伸的特性可使心脏不至于在前负荷明显增加时出现搏出量和做功能力的下降,对于维持其正常的泵血功能具有重要的意义。

异长自身调节的主要作用是对每搏输出量进行精细调节,使心室射血量与静脉回心血量相平衡,从而维持心室舒张末期容积和压力在正常范围之内。如果因某种原因造成静脉回心血量大于射血量,则心室充盈量和充盈压增高,通过异长自身调节可增加搏出量,使之与静脉回流量重新达到平衡;反之,当静脉回心血量减少时,通过异长自身调节使搏出量减少,仍维持心室射血量与静脉回心血量之间的平衡。但对于持续、剧烈的循环功能变化,例如体力活动时搏出量持久大幅度增高,则需要靠心肌收缩力的变化来调节。

2. 影响前负荷的因素 在整体条件下,心室充盈时的血量是静脉回心血量与前一次心室射血后剩余血量之和。在大多数生理情况下,心输出量的变化主要是由于静脉回心血量的变化。因此,静脉回心血量的多少是决定前负荷大小的主要因素。每次射血后,心室内的剩余血量虽可影响心室的充盈量,但其影响是复杂的。如果静脉回心血量不变,心

室内剩余血量的增加将导致心室充盈量的增加和充盈压的增高,搏出量增大;但如果心室内剩余血量增加时,心室舒张期室内压增高,静脉回心血量将因此而减少,故总充盈量不一定增加。心室舒张时接受静脉回心血量的多少受下列因素影响:

(1)心室充盈时间:心室充盈时间为心室舒张期的时程与等容舒张期时程之差。当心率增快时,心室舒张期和充盈时间均缩短,心室充盈减少,搏出量就降低。交感神经兴奋时,去甲肾上腺素释放增多,一方面引起心率增快,另一方面可使心肌舒张加速,等容舒张期缩短,在一定程度上可弥补因心室舒张期缩短对心室充盈的不利影响。这是因为去甲肾上腺素可降低肌钙蛋白对 $Ca^{2+}$ 的亲合力,促进 $Ca^{2+}$ 与肌钙蛋白解离;并可促进肌浆网重摄取 $Ca^{2+}$ 及肌膜上的 $Na^+-Ca^{2+}$ 交换,使舒张期内胞浆 $Ca^{2+}$ 浓度下降增快,心肌舒张加速。

(2)静脉回流速度:在心室充盈时间不变的情况下,静脉内血液通过心房进入心室的速度越快,心室充盈量就越大,搏出量增大。反之,静脉回流速度减慢,心室充盈量减少,搏出量降低。

(3)心包内压:正常情况下心包有助于防止心室过度充盈。但在心包积液时,心包内压增高,可妨碍心脏充盈,使心室舒张末期容积下降,搏出量减少。

(4)心室顺应性:顺应性(compliance)是指物体受外力作用能发生变形的特性。心室顺应性通常用心室在单位压力作用下所引起的容积改变( $\Delta V/\Delta P$ )来表示。如图4-20所示,心室顺应性高时,在相同心室充盈压条件下能容受的血量增多;反之,心室顺应性降低时,心室充盈量减少。心肌纤维化、心肌肥厚时,心室顺应性降低。近年来,心室舒张顺应性的改变对心脏泵血功能的影响受到高度重视。已经发现,慢性心功能不全的患者中,有三分之一是由于心肌舒张功能障碍而引起心室充盈不足,泵血减少所致。

## (二) 后负荷

后负荷(afterload)是指肌肉开始收缩时才遇到的负荷或阻力。它不增加肌肉的初长度,但能阻碍收缩时肌肉的缩短。当后负荷增加到一定程度时,肌肉收缩不再表现出缩短(等长收缩),此时肌肉收缩产生的张力达最大值。对心室而言,后负荷是指心室射血时遇到的阻力。由于心室射血必须克服大动脉压,故动脉压起着后负荷的作用。

1. 后负荷对搏出量的影响 心室发生收缩时,在室内压达到主动脉压水平之前,心室肌不能缩短,表现为等长收缩(等容收缩期)。当主动脉压升高时,等容收缩期室内压的峰值必须相应增高才能冲开主动脉瓣,故等容收缩期延长,射血期则相应缩短,同时心肌缩短的速度和幅度降低,射血速度减慢,搏出量减少。反之,如果主动脉压降低,则有利于心室射血。在整体条件下,正常人主动脉血压于80~170mmHg的范围内变动时,心输出量并无明显改变(图4-22),只有当主动脉压升高到170mmHg以上时,心输出量才开始下降。这与体内多种调节机制的存在有关。当动脉血压增高时,因搏出量减少,左心室内残余血量增多,而此时右心室仍能正常泵血,故左心室舒张末期容积增大,通过异长自身调节使心肌收缩增强,搏出量增大,心室舒张末期容积也逐渐恢复。约30s后,心室舒张末期容积恢复到正常水平。尽管此时主动脉压仍维持在高水平,但搏出量不再减少,这是心肌收缩能力增强的结果。

需要指出,虽然在一定范围内增大后负荷时,心肌通过加强收缩,搏出量的变化较小,但如果动脉压持续升高,心室肌将因收缩活动长期加强而出现心肌肥厚等病理变化,并导



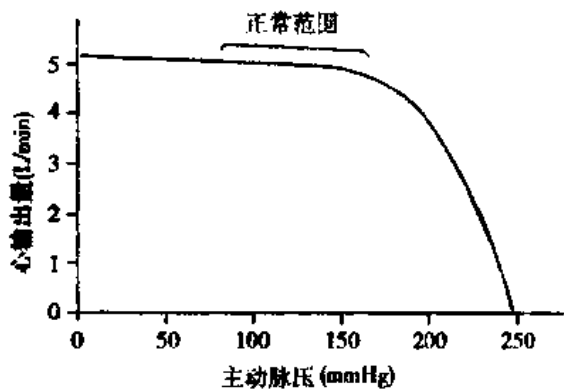


图 4-22 主动脉压变化对心输出量的影响

致泵血功能的减退。另一方面,在心力衰竭患者,由于心肌收缩功能降低,后负荷增大时心肌不能发生代偿性收缩增强,搏出量将显著降低。此时若给予扩血管药物以降低后负荷,可以提高心输出量。

2. 影响后负荷的因素 由于后负荷决定肌肉收缩时产生的张力的的大小,因此肌肉缩短前所产生的主动张力可反映后负荷的大小。从力学角度来说,心室后负荷也可定义为心室射血期的室壁张力<sup>\*</sup>。对厚壁的心室来说,其室壁张力的的大小可由

Laplace 定律进行计算,即:

$$\text{室壁张力} = \frac{\text{室内压力} \times \text{心室半径}}{2 \times \text{室壁厚度}}$$

由上式可知,心室半径和室壁厚度不变时,室内压越高,室壁张力就越大,后负荷越高;当动脉血压升高时,心室必须增强收缩,产生更大的室壁张力,才能发生射血。另一方面,室内压力和室壁厚度不变时,心室半径越大,室壁张力也越大,后负荷增高。当心室舒张末期容积增大时,舒张末期心室壁被动张力增大,阻碍心肌收缩时肌纤维缩短的负荷(即后负荷)增大,此时心肌需产生更大的力量才能发生射血。因此,心室舒张末期容积(前负荷)也是决定心室后负荷的因素,但在生理范围内,心室舒张末期容积增加引起后负荷增大的不利影响可被异长自身调节引起的心肌收缩力增强所掩盖。在心室病理性扩张时,由于心肌不能产生足够的力量来对抗舒张末期增大的室壁张力,搏出量将下降。由于心室舒张末期室壁张力增加,心室收缩时需产生更大的张力才能射血,心肌对能量的需求增加,而外功并未因此增加,因此心脏效率下降。后负荷如长期增高,可引起心室壁代偿性增厚,但心室半径并不增大,故称为向心性肥厚(concentric hypertrophy)。由 Laplace 定律可知,此时由于心室壁厚度增加,有助于降低室壁张力,从而降低心肌的能量需求。但由于此时心肌组织中毛细血管的数量并未相应增加,于是提高了心肌对缺血的敏感性,并导致心室顺应性降低。

### (三) 心肌的收缩能力

前负荷及后负荷是影响心脏泵血功能的外在因素。肌肉内部功能状态的变化也是决定肌肉收缩效果的重要因素。通常将影响肌肉收缩效果的肌肉内部功能状态的改变定义为肌肉收缩能力(contractility)的改变,以区别于肌肉收缩时外部条件改变所引起的收缩效果的变化。心肌不依赖于其负荷而能改变其力学活动(包括收缩的强度和速度)的内在特性,称为心肌收缩能力(myocardial contractility),又称为心肌的变力状态(inotropic state)。当心肌收缩能力增强时,可致长度-张力曲线向左上方移位,张力-速度曲线向右

\* 在厚壁的心室,严格地说应为应力(stress)。应力是指单位横截面积上所承受的张力(dynes/cm<sup>2</sup>);而张力(tension)是指单位长度上所承受的力(dynes/cm)。

上方移位,即心肌在某一初长条件下进行等长收缩时产生的最大张力( $P_0$ )和张力的上升速率都增加;在某一后负荷条件下进行等张收缩时,心肌缩短的速度增快。在完整心室,心肌收缩能力增强可使心室功能曲线向左上方移位(图 4-21)。这表明在同一前负荷-舒张末容积条件下,等容心室的峰压增高,射血心室容积缩小的程度增加,同时,室内压的上升速率和射血期容积缩小的速度也都增加。因此,搏出量和搏功增加,心脏泵血功能明显加强。这种通过改变心肌收缩能力调节泵血功能的机制,称为**等长自身调节**(homeometric autoregulation)。前文所述动脉血压突然升高引起心肌收缩能力增强的现象,就是由于动脉压升高引起等长自身调节的结果,称为**Anrep 效应**(Anrep effect)。它使搏动的心脏能在后负荷发生变动时不需要增加左心室舒张末期的容积(初长度)即能保持相同的搏出量,在一定范围内为搏出量的异长自身调节留下余地。但 Anrep 效应对心肌收缩能力的调节不如神经体液因素的调节重要。

心肌收缩能力受多种因素的影响。凡能影响兴奋-收缩耦联过程各个环节的因素(见第二章)都能影响收缩能力,其中活化横桥的数目和肌凝蛋白头部 ATP 酶的活性是控制收缩能力的主要因素。粗肌丝上的横桥只有与细肌丝中的肌纤蛋白分子结合,并形成横桥联接,才能活化横桥上的 ATP 酶,分解 ATP 以提供能量,拉动肌丝滑行并产生张力。在一定的初长度的条件下,仅粗、细肌丝的重叠区提供可以形成横桥联接的横桥,而不是所有横桥都会形成活化横桥。因此,在同一初长度条件下,心肌可通过增加活化横桥的数目来提高心肌的收缩力量。活化横桥与最大横桥数量的比例,取决于兴奋后胞浆内  $Ca^{2+}$  浓度升高的程度和肌钙蛋白对  $Ca^{2+}$  的亲合力。凡能增加兴奋后胞浆内  $Ca^{2+}$  浓度和(或)肌钙蛋白对  $Ca^{2+}$  亲和力的因素,均可提高活化横桥的比例,使肌肉的收缩能力增强。儿茶酚胺通过激活  $\beta$  肾上腺素能受体,可增加胞浆内 cAMP 的浓度,提高 L 型  $Ca^{2+}$  通道的通透性,促进  $Ca^{2+}$  内流,进而增强钙诱导的钙释放,使心肌兴奋后胞浆内  $Ca^{2+}$  浓度升高幅度增大,心肌收缩能力增强。一些钙增敏剂(如茶碱)可以增加肌钙蛋白对  $Ca^{2+}$  的亲合力,使肌钙蛋白对胞浆内  $Ca^{2+}$  的利用率增加,活化的横桥数目也相应增多,收缩能力增强。Anrep 效应的产生,可能与后负荷增大引起左心室壁应力增大而激活膜上某些对机械牵张敏感的离子通道,并进而提高胞浆内  $Ca^{2+}$  的浓度有关。甲状腺激素和体育锻炼能够提高肌凝蛋白的 ATP 酶活性,可增强心肌收缩能力;而老年人和甲状腺功能减退患者的心脏,则因心肌肌凝蛋白分子结构发生改变,ATP 酶活性降低,故心肌的收缩能力减弱。

#### (四) 心率

心输出量是搏出量与心率的乘积。心率增快,心输出量增加。但如果心率过快,超过 170~180 次/分钟,将因心室充盈时间明显缩短而使心室充盈量减少,于是搏出量减少,到搏出量仅为正常水平的一半左右时,心输出量开始下降。当心率增快尚未超过上述限度时,尽管心室充盈时间有所缩短,但由于心室的充盈主要在快速充盈期内完成,心室充盈量及搏出量不至于减少或过分减小,加之心率的增快,每分输出量增加。当心率太慢

---

\* 等长自身调节最初用于描述在后负荷突然变化时心肌在保持初长度恒定的条件下心肌收缩能力的变化。目前通常泛指在不伴有肌肉长度改变时所出现的心肌收缩能力变化。

时,尽管心室舒张期延长,但心室充盈早已接近最大值,再延长心室舒张时间也不能进一步增加充盈量和搏出量,反而因心率过慢而使每分输出量减少。此外,心率变化也可轻度影响心肌的收缩能力。离体实验表明,人心室肌在进行等长收缩时,随着刺激频率的增加,心肌收缩张力的峰值逐渐增大;当刺激频率在 150~180 次/分钟时,心肌收缩张力的峰值达最大。若再进一步增加刺激频率,心肌收缩能力反而降低。心率增快引起心肌收缩能力增强的现象称为**阶梯现象**(staircase phenomenon 或 treppe)。阶梯现象是心肌等长自身调节的又一表现,它有助于在心率增快的情况下维持一定的搏出量。在病变心肌,心率增快不出现阶梯现象,甚至引起心肌收缩能力降低。心率增快时可增强心肌收缩能力,其机制与细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的增加有关。心率增快时,单位时间内动作电位数目增多,  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  的内流增加,导致胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度增加;  $\text{Na}^+$  内流增多引起细胞内  $\text{Na}^+$  浓度增高,也可通过减少  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  交换而提高胞浆内  $\text{Ca}^{2+}$  的浓度,故心肌的收缩能力增强。

心率受神经体液因素控制。交感神经活动增强,体内肾上腺素、去甲肾上腺素和甲状腺激素水平增高,都可加快心率。迷走神经活动增强时,心率减慢。此外,体温也可影响心率,体温每升高  $1^{\circ}\text{C}$ ,心率将增加 12~18 次。

#### (五) 左、右心室输出量的平衡协调

左、右心室为相互串连的两个血泵,由肺循环和体循环血管系统连接。在生理情况下,两心室的泵血功能相互依赖、密切协调,一侧心室的输出量决定另一侧心室的输入量,二者保持动态平衡。在正常情况下,左、右心室的每搏输出量并非绝对相同,但经过调整,两心室的搏出量可很快取得平衡。若一侧心室搏出量在较长时间内多于或少于另一侧心室,即可出现心功能不全的相应表现。例如,假如右心室的每搏输出量仅比左心室多 1ml,如果心率为 100 次/分钟,则只要持续 10min,右心室的总射血量即超过左心室 1000ml,结果必将造成严重的肺循环瘀血、肺水肿以及体循环血容量减少,最后导致死亡。因此,两心室输出量的平衡协调,对维持机体的正常生理功能具有极其重要的意义。

1. 左、右心室间的串联性相互作用 如果一侧心室每搏输出量发生改变,引起两心室每搏输出量暂时不相等,可通过向前或向后影响另一心室而重新取得平衡。例如,当右心室回心血量和前负荷增大时,右心室每搏输出量增加,于是进入左心室的血量增多,导致左心室舒张末期容积增大,通过异长自身调节,使左心室每搏输出量增大,从而恢复左、右心室每搏输出量的平衡。左心功能不全时,由于左心室输出量减少,导致肺循环压力和阻力升高,右心室后负荷增加,于是右心室每搏输出量减少,使左、右心室的输出量取得新的平衡。

2. 室间隔的直接相互作用 左、右心室由室间隔分开,当一侧心室腔的容积和压力改变时,可通过跨室间隔压力梯度的改变,引起室间隔的移位和形态变化,从而导致对侧心室腔容积和顺应性的改变。室间隔的这种移位作用可以调节两心室的输出量。例如,左心室衰竭时,由于左心室扩张、室间隔向右移位,使右心室腔变小、静脉回流量减少,右心室前负荷降低,右心室输出量减少。

3. 心包的作用 心包是一层可扩张性较小的膜性组织,可对心脏扩张起限制作用。在生理条件下,心包对心脏扩张的限制作用较弱,只有当心脏容量增大时,心包的限制作用才明显表现出来。动物实验显示,生理范围内的右室充盈压对左室舒张期顺应性的影

响较小,只有在右室充盈压较高和容积较大时,该作用才显著,且随着心脏容积的增大而加强。由于心包的限制作用,当一侧心室腔扩大时,将使室间隔更多地向对侧移位,从而增强心室之间的相互作用,有助于左、右心室的输出量保持平衡。如果将心包去除,心室间相互作用将明显削弱,还可因心房压的升高而使房室环扩大,引起房室瓣关闭不全,造成心室内部分血液向心房返流而减少心室射血量,更加不利于左、右心室输出量平衡的调节。

## 五、心 音

心动周期中,心肌收缩、瓣膜开闭、血液加速度和减速度对心血管的加压和减压作用以及形成的涡流等因素引起的机械振动,可通过周围组织传递到胸壁。如将听诊器放在胸壁的一些部位,可听到与心搏一致的规则的声音,称为心音(heart sound)。若用换能器将这些机械振动转换成电信号记录下来,便得到心音图(phonocardiogram)。

心音发生在心动周期的某些特定时期,其音调和持续时间也有一定的规律。正常心脏搏动可产生4个心音,即第一、第二、第三和第四心音。在多数情况下,只能听到第一和第二心音。在某些健康儿童和青年人可听到第三心音,40岁以上的健康人可能出现第四心音。在某些心脏疾病时可产生杂音或其它异常心音。因此,听取心音或记录心音图对于心脏疾病的诊断有一定意义。

第一心音发生在心缩期,音调低,持续时间相对较长。在心缩期,心室射血引起大血管扩张及产生的涡流发生的低频振动,以及由于房室瓣突然关闭所引起的振动,是听诊时第一心音的主要组成成分。因此,通常可用第一心音作为心室收缩期开始的标志。第二心音发生在心室舒张期,音调较高,持续时间较短。听诊时第二心音主要与主动脉瓣和肺动脉瓣的关闭有关,可作为心室舒张期开始的标志。第三心音发生于快速充盈期末,是一种低频、低振幅的心音。它的产生可能与心室快速充盈期末血液充盈减慢,流速突然改变而使心室壁和瓣膜发生振动有关。第四心音是由于心房收缩,心室主动充盈所引起的血液和心室壁的振动,故也称心房音(atrial sound)。正常心房收缩通常听不到声音,第四心音大多见于异常有力的心房收缩和左心室顺应性降低等病理情况时。

## 第三节 血管生理

### 一、各类管的结构和功能特点

血管系统与心脏共同构成一个基本密闭的循环管道,主要起着运送血液和物质交换的作用。血管可分为动脉(artery)、毛细血管(capillary)和静脉(vein)。各类血管不仅管壁厚度不同,而且构成管壁的内皮、弹性纤维、平滑肌和胶原纤维等四种主要成分的相对比例也不相同(图4-23)。根据血管的生理功能,又可将血管分为以下几类:

1. 弹性贮器血管 弹性贮器血管(windkessel vessel)是指主动脉和肺动脉主干及其发出的最大的分支。这些血管口径粗、管壁厚,富含弹性纤维,有明显的可扩张性和弹性。心脏收缩射血时,一方面推动血液向前流动,另一方面可使主动脉扩张,容积增大,即多贮

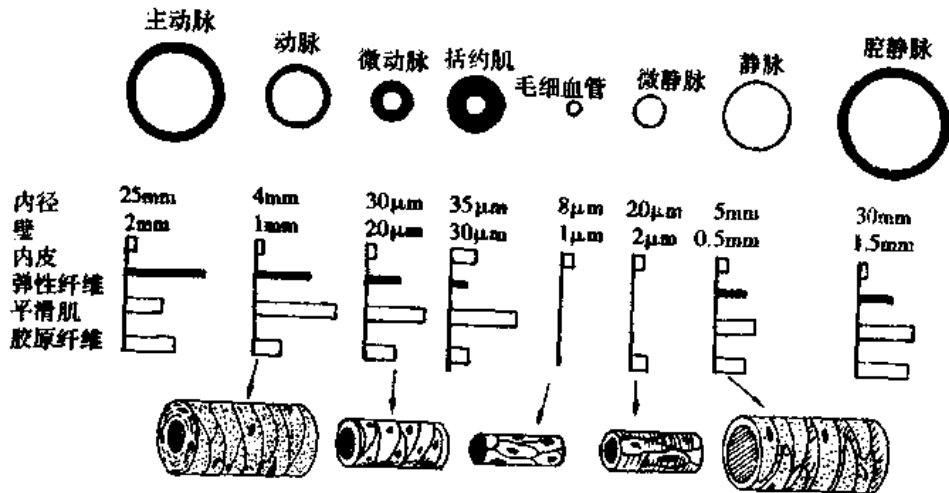


图 4-23 各类血管的管径、管壁厚度和管壁四种基本组织的比例示意图

存了一部分血液。心室舒张时,主动脉瓣关闭,主动脉管壁发生弹性回缩,将贮纳的血液继续向前推动。可见,虽然心脏的射血是间断的,但由于大动脉的“弹性贮器”作用,血管中的血流是连续的。

2. 分配血管 分配血管(distribution vessel)是指中动脉,其中膜的平滑肌较多,故管壁收缩性较强,其收缩和舒张可以调节分配到身体各部和各器官的血流量。

3. 阻力血管 阻力血管(resistance vessel)包括小动脉和微动脉,它们的管径细,对血流的阻力大,管壁含有丰富的平滑肌。血管平滑肌平时保持一定的紧张性收缩,形成血管的外周阻力,对于维持一定的动脉血压起重要作用。由于血液在血管内流动时所遇到的阻力主要发生在小动脉和微动脉部位,故称这段血管为阻力血管。在真毛细血管的起始部,有平滑肌环绕,后者称为毛细血管前括约肌(precapillary sphincter),其作用主要是控制毛细血管开放的数量。小动脉、微动脉和毛细血管前括约肌都能改变向毛细血管的血流阻力,故称为毛细血管前阻力血管(precapillary resistance vessel),其舒、缩活动可明显改变所灌流的器官、组织的血流量。

4. 交换血管 交换血管(exchange vessel)是指真毛细血管,其管壁由单层内皮细胞构成,外面只有一薄层基膜,故通透性很高,是血管内血液与血管外组织液进行物质交换的主要场所。

5. 容量血管 容量血管(capacitance vessel)是指静脉系统。与同级的动脉相比较,静脉的数量多、口径粗、管壁薄、可扩张性大、容量大,循环血量的60%~70%容纳在静脉中,因此静脉起着血液贮存库的作用。微静脉和小静脉管壁平滑肌的舒缩活动可影响毛细血管的血压、容量及滤过作用,对血流也产生一定阻力,故称为毛细血管后阻力血管(postcapillary resistance vessel)。

6. 短路血管 短路血管(shunt vessel)是指小动脉和小静脉之间的吻合支,主要分布在手指、足趾、耳廓等处的皮肤中。短路血管开放时,形成动-静脉间的短路,使血液由动脉直接流入静脉,皮肤血流量增加,故皮肤温度上升,散发量增加,短路血管关闭时,可以减少皮肤散热量。可见短路血管的功能主要是参与体温调节活动。

## 二、血流动力学

血液在心血管系统中流动的力学,即**血流动力学**(hemodynamics),主要是研究血流量、血流阻力和血压及它们之间的关系。血流动力学的基本原理与一般流体力学的原理是相同的,但是血管系统是比较复杂的弹性管道系统,血流速度又受心脏舒缩活动的影响,血液内含有血细胞和胶体等物质而不是“理想流体”。所以血液在心血管系统中的流动除服从流体力学的一般规律外,还有其自身的特点。

### (一) 理想流体的流动

具有流动性的物体,如气体和液体,称为流体,流体的各部分之间很容易发生相对运动。为研究方便,常用理想流体这一物理模型。所谓理想流体,是指绝对不可压缩的、完全没有粘滞性的流体。

1. 连续性方程 如图 4-24 所示,在流管中任意取两个与流管相垂直的横截面  $S_1$  和  $S_2$ ,流体在两横截面处的平均流速分别为  $V_1$  和  $V_2$ ,单位时间内流过管道横截面的流体体积即流量分别为  $Q_1$  和  $Q_2$ 。对于不可压缩且作稳定流动的流体,流过这两个横截面的流量应该相等,即  $Q_1 = Q_2$ ,或

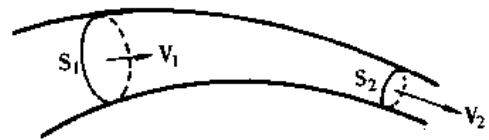


图 4-24 流管中理想流体的流动

$$S_1 V_1 = S_2 V_2 \quad (4-1)$$

式(1)称为流体的连续性方程(equation of continuity),它说明了流体的流速和流管横截面积的关系:当不可压缩的流体作稳定流动时,流速与横截面积成反比,即流管中横截面积大处的流速较慢,横截面积小处的流速较快。

2. 柏努利方程 在流管中任何横截面处,单位体积液体的动能、势能和压强三者的总和为一恒量,等于总压能,可用柏努利方程(Bernoulli equation)表示:

$$P_t = \frac{1}{2} \rho V^2 + \rho gh + P \quad (4-2)$$

式(2)中  $P_t$  为总压能,  $\rho$  为流体密度( $\text{g}/\text{cm}^3$ )  $V$  为流速( $\text{cm}/\text{s}$ ),  $g$  为重力加速度常数( $980 \text{ cm}/\text{s}^2$ ),  $h$  为测压平面与参考水平面的高度差( $\text{cm}$ ),  $P$  为静压强。式中第一项代表动能,是速度成分,当液体停止流动时为零;第二项为压力位能,是与参考高度有关的静力学因素,即高于或低于该水平的高度差;第三项为压强能。

在血管内直接测压时,若测压所用的插管开口正对血流,则所测得的血压值称为**端压**(end pressure),而插管开口垂直于血流方向时所测得的血压值称为**侧压**。由柏努利方程可知,在高度  $h$  不变的情况下,  $\frac{1}{2} \rho V^2 + P$  是一个常量,即压强与液体的流速有关,流速越快,压强就越低。在测定端压时,血流在正对插管开口处受阻,流速为零,其动能转化为压强能,故压强增大,其增大值正好相当于血液动能产生的压力。机体在安静状态下,血液在血管中流动的动能较小。心室射血期间,主动脉内血液的动能相当于  $2.7 \text{ mmHg}$ ,仅占血液总压能的 3% 左右,故测得的端压与侧压的差异较小。但在剧烈运动时,血流速度加快 5 倍,使动能增加 25 倍,可使端压值与侧压值相差 30%。这一差异在血压较低的肺动

脉处更为明显。在安静状态时,小动脉和毛细血管部分由于总横截面积扩大,故血流速度缓慢,其动能部分所占总压能的比例极小,故端压与侧压之间的差值可忽略不计。如毛细血管内血液的动能仅相当于0.000004mmHg。

重力对血压也有很大的影响。根据柏努利方程可知,在流速 $V$ 不变的情况下,压强与高度的关系为: $P = \text{常量} - \rho gh$ ,式中 $\rho gh$ 表示单位体积液体的重力势能。在管道中,处于不同高度的两点之间的压强差值即 $\rho gh$ 。由于测量血压时以心脏的位置为参考水平,故当人在直立位时,位于心脏水平以下的足部动、静脉血压都会增高相当于从心脏至足部垂直高度的一段血柱的压强值,而位于心脏水平以上的脑的动、静脉血压会减少相当于从脑至心脏垂直高度的一段血柱的压强值,颅顶部静脉窦内可以出现负压(指低于大气压)。所以在测定人的动脉血压时,应将测量部位(如上臂)置于与心脏相同的水平。

## (二) 实际流体的流动

前面讨论柏努利方程时,忽略了液体内部摩擦的作用,而对于血液等实际流体,还应考虑粘滞性在血流动力学中的作用。

1. 液体的粘滞性 可以把在管道中流动的液体设想为分成许多同轴的液层,各液层的流速不同,越靠近轴心的液层流速越快,越靠近管周的液层流速越慢,最紧靠管壁的液层流速为零(图4-25)。相邻的两层液体之间发生相互作用,流速快的液层有一向前的力作用于其紧邻的流动较慢的液层上,并使其流速加快;流速较慢的液层则有一方向相反的力作用于其紧邻的流动较快的液层,阻滞其流动。因而在流速不同的两液层的接触面上产生了摩擦。流体内部的摩擦对液层之间的相对运动有阻碍作用,这就是流体粘滞性产生的原因。当外力作用于物体时,物体只改变形状而不改变容积的运动形式称为切变(shear)。流体形变(流动)的速度称为切变速率(shear rate),它反映液体层间流动速度的变化,即速度梯度。液体只有克服了内摩擦力后才能流动,由于克服内摩擦力而使单位面积上所受的力称为流体的切变应力(stress force)或流体的粘性力。实验证明,切变应力( $F$ )的大小与其分布的面积( $S$ )成正比,与该处的切变速率( $dV/dX$ )成正比,即:

$$F = \eta \cdot S \cdot \Delta V / \Delta X \quad (4-3)$$

此公式称为牛顿粘滞性定律。式中的比例系数 $\eta$ 称为内摩擦力系数(粘滞度或粘度)。 $\eta$ 是一个常数,它不随液体的切变应力或切变速率的变化而变化。遵循牛顿粘滞性定律的流体称为牛顿流体(Newtonian fluid),水、血浆等属于牛顿流体。不遵循这一规律的流体,如血液,称为非牛顿流体(non-Newtonian fluid)。

粘度(viscosity)的单位是泊(poise, P),在血液流变学中,粘度的单位常用厘泊(cP)。按照国际单位制(SI)的规定,血液粘度单位是毫帕·秒(mPa·s)。但在实际工作中通常使用相对粘度(或称比粘度),是指在相同的温度和切变速率条件下,待测液体与水的粘度的比值。如以水的粘度为1,则全血的粘度为4.1~4.6,血浆的粘度为1.5~1.7。

影响血液粘滞度的主要因素有:①红细胞比容(hematocrit),它是决定血液粘滞度的最重要的因素。红细胞比容增高,血液的粘度会变增大。②血流的切变速率,当切变速率较高时,轴流现象(见后)明显,红细胞流动时发生的旋转及红细胞之间的相互碰撞都很少,故血液的粘度较低。反之,当切变速率较低时,红细胞可发生聚集,使血液粘度增高。③温度,温度降低时,血液的粘度增加。④血管的口径,血液在较粗的血管内流动时,血管

口径不影响血管血液粘度。但当血液在直径小于 0.2~0.3mm 的微动脉内流动时,只要切变速率足够高,则随着血管口径的进一步变小,血液的粘度也会降低。这一现象称为 Fåhræus-Lindqvist 效应。这一效应对小血管内的血液流动有明显的意义。如果没有这种效应,血液在小血管中流动的阻力将会大大增加。

2. 层流与湍流 血液在血管中的流动可分为层流和湍流两种方式(图 4-25A)。如前所述,层流(laminar flow)是指液体各质点的流动方向都一致,与血管的长轴平行,而各质点的流动速度不一,在血管轴心的流速最快,越靠近管壁越慢,从而构成由无数同轴的圆柱面构成的流体,每一层液体的所有质点的流速相同,由管道的轴心向管壁,各层液体的流速依次递减。如图 4-25A 所示,各箭头表示血流的方向,箭体的长度表示流速,在血管的纵剖面上各箭头的连线形成一抛物线。另外,当血液在小血管内以层流的方式流动时,红细胞有向中轴部位移动的趋势,这种现象称为轴流(axial flow)。轴流的形成是由于速度梯度的作用。根据柏努利定律,在轴心处的血液流速快,压强低,而靠近血管壁处的血液流速慢,压强高,故红细胞在向前流动时还会受到一个垂直指向血管中轴的附加力(即柏努利力)的作用(图 4-26),使红细胞向血管轴心集中,而在管壁附近形成无血细胞的血浆层。红细胞的轴向集中也有利于减少红细胞在流动中的损伤。由于近血管壁处的血浆层的存在,血液流经血管的分叉点时血浆倾向于流入侧支,故分支血管的血液中红细胞比容较主干血管中的低,血液的粘度也较低,这一过程称为血浆撇清(plasma skimming)。但在较粗的血管中,层流的速度梯度较小,所产生的轴向集中力量不足以使红细胞移向中心部位,故轴流一般不发生于直径大于 1mm 的血管。

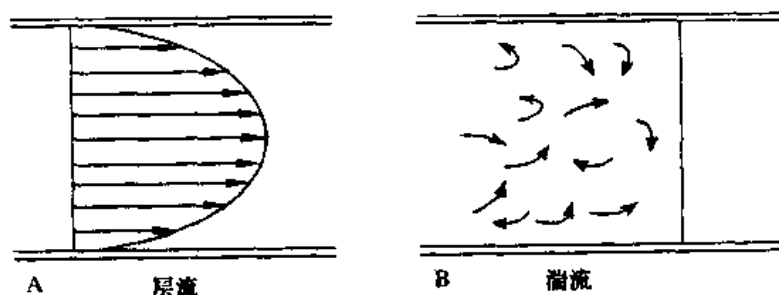


图 4-25 层流与湍流

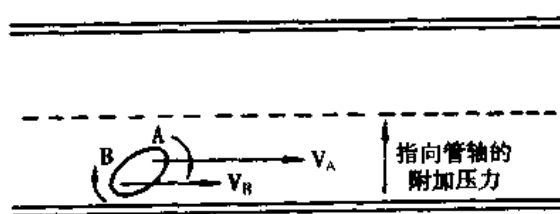


图 4-26 红细胞的轴向集中  
 $V_A$ : A 端速度;  $V_B$ : B 端速度

血液在血管内以湍流(turbulence)方式流动时,血液中各质点的流动方向不再一致(图 4-25B),血流阻力大于层流。由层流转变为湍流,与流体的平均速度( $V$ ,单位为  $\text{cm/s}$ )、流体的密度( $\rho$ ,单位为  $\text{g/cm}^3$ )、流体的粘度( $\eta$ ,单位为  $\text{P}$ )和管道的直径( $D$ ,单位为  $\text{cm}$ )有关。雷诺(Reynold)通过实验研究,

确定了流体的流动形式是层流还是湍流取决于雷诺数( $Re$ ),可按以下公式计算:

$$Re = \rho V D / \eta \quad (4-4)$$

雷诺数是一个没有量纲的纯数。一般情况下,临界的雷诺数为 2000。雷诺数小于 2000 时,流体通常为层流;大于 2000 时,往往转化为湍流。但流体如作动脉性流动,则  $Re$



小于 2000 时即可产生湍流。由雷诺数公式可知,在血流速度快、血管口径大、血液粘度低的情况下易发生湍流;另外,在血流遇到障碍,或血液流经血管分叉处和粗糙面时,也容易产生湍流。正常情况下,发生湍流的部位多在心室及主动脉;若管道中出现狭窄区等情况时,则可使该处的血流速度加快,而在其下游处形成湍流区,并产生杂音。在房室瓣狭窄、主动脉瓣狭窄等病理情况下,都可在相应的体表听诊区听到特殊的杂音。临床上用听诊法测量动脉血压也是借助于这一原理。

### (三) 血管的顺应性

血管(blood vessel)是一可扩张的管道,其内压取决于管腔与其周围之间的压力差。跨壁压(transmural pressure)是指血管内的血液对管壁的压力与血管外组织对管壁压力之差。当血管内压力增高时可引起血管内径扩展,跨壁压将随血管内压增高而加大,而其血流阻力却相应地有所降低。根据拉普拉斯定律(Laplace Law),可扩张性管道中管壁张力(T)与跨壁压(P)及管半径(R)三者之间的关系为:

$$T = RP \quad (4-5)$$

公式(4-5)即为拉普拉斯定律,它表明管壁张力分别与管道半径和跨壁压成正比。根据计算,主动脉的管壁张力为  $1.7 \times 10^5 \text{ dyn/cm}$  ( $1 \text{ dyn} = 10^{-5} \text{ N}$ );毛细血管的半径很小,故其管壁张力很小,仅约  $16 \text{ dyn/cm}$ 。血管的管壁张力与其容积的关系不呈线性。当管壁张力增大到一定限度时,管壁难以承受增高的跨壁压,将会发生破裂。毛细血管虽然很薄,但由于其管径细,管壁张力很小,故一般情况下不会发生破裂。

另一方面,当管壁张力随跨壁压降低而减小时,流经该段血管的血流阻力增大;管壁张力减小到某一临界值时,血流便停止,此时血流阻力达无限大。引起这种现象发生的临界压力,称为临界闭合压。

血管的顺应性(compliance)是指在外力作用下,血管内的压力改变一个单位( $\Delta P$ )时该段血管容积的变化量( $\Delta V$ ),用 C 代表顺应性,则:

$$C = \Delta V / \Delta P \quad (4-6)$$

可见,血管的顺应性越大,表示在一定的跨壁压作用下更易于扩张,缓冲压力的作用就越强。整个血管系统的顺应性约  $93 \text{ ml}/(\text{mmHg} \cdot \text{kg})$  体重。静脉系统血管的容积比动脉系统的大 3 倍,其顺应性比动脉系统的大 24 倍,因此,虽然有 2500ml 血液贮存在静脉内,但静脉压并不明显升高。而在动脉系统,当贮存 500ml 血液时,血压接近于 0mmHg;而将贮血量增加到 750ml 时,则血压可高达 100mmHg。可见动脉管壁的顺应性也是影响动脉血压值的重要因素之一。主动脉和大动脉的顺应性较高,故能发挥较好的弹性贮器作用。随着年龄的增长,人体血管壁纤维组织不断增生,相邻纤维层之间形成的粘连越来越多,血管的顺应将逐渐变小,大动脉弹性贮器的作用也就相应减弱。

### (四) 血流量、血流速度、血流阻力及血压

1. 血流量 血流量(blood flow)是指单位时间内流过血管某一横截面的血量,也称为容积速度,单位为  $\text{ml}/\text{min}$  或  $\text{L}/\text{min}$ 。在电学中,根据欧姆定律,电流强度与导体两端的电位差成正比,与导体的电阻成反比。这一关系也适用于血流量与血压、血流阻力间的关系,即血流量(Q)与血管两端的压力差( $\Delta P$ )成正比,与血流阻力(R)成反比,即:

$$Q = \Delta P / R \quad (4-7)$$

按照流体力学的连续性方程,在封闭的管道系统中,各个截面的流量都是相等的。因此,在整个体循环或肺循环中,上述公式中的  $Q$  相当于心输出量(cardiac output),  $R$  相当于总外周阻力(total peripheral resistance),  $\Delta P$  相当于平均主动脉压( $P_A$ )与右心房压力之差。在正常情况下,右心房压接近于零,故  $P_A$  即可代表  $\Delta P$ ,三者的关系为:

$$Q = P_A / R \quad (4-8)$$

正常人在安静状态下的血流量(心输出量)约为 5000ml/min。在整个体循环中,动脉、静脉和毛细血管各段总的血流量都是相等的,即都等于心输出量。对于某一器官而言,则  $Q$  表示该器官的血流量。在整体内,供应不同器官血流的动脉血压基本相等,而供应某器官血流量的多少则主要取决于该器官对血流的阻力。因此,器官血流阻力的变化是调节器官血流量的主要因素。

2. 血流速度 血流速度是指血液中的一个质点在血管内流动的线速度(velocity)。根据流体的连续性方程,血液在血管内流动时,血流速度与血流量成正比,与血管的横截面积成反比。因此,主动脉中的血流速度最快(20cm/s),毛细血管中的血流速度最慢(0.03cm/s)(图 4-27)。

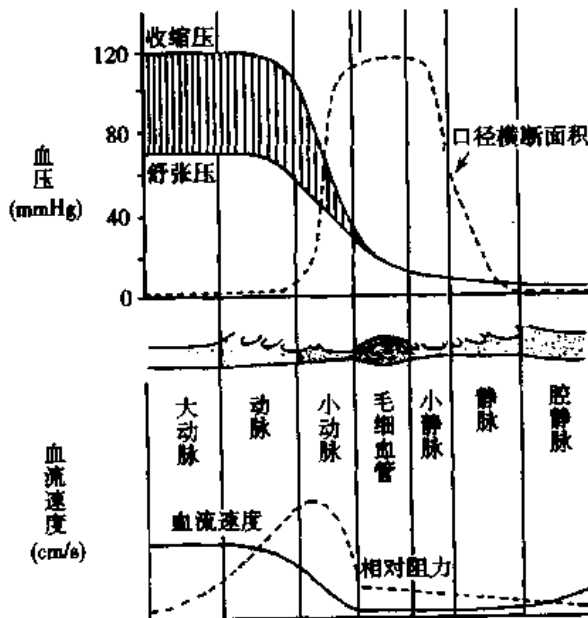


图 4-27 血流速度

3. 血流阻力 血液在血管内流动时所遇到的阻力称为血流阻力(resistance of blood flow)。血流阻力的产生,是由于血液流动时因摩擦而消耗能量,通常表现为热能。这部分热能不能再转换成血液的势能或动能,故血液在血管内流动时,因克服阻力而压力逐渐降低。在湍流时,血液中各质点的流动方向不断地改变,故消耗的能量比层流时更多,血流阻力也更大。正常时血流阻力的分配为:主动脉及大动脉占 9%,小动脉及其分支占 16%,微动脉占 41%,毛细血管占 27%,静脉系统占 7%。可见小血管(小动脉及微动脉)是产生阻力的主要部位。生理学上常把心脏及大血管称为循环系统的“中心”部分,小血管则是其

“外周”部分;故小血管阻力称为外周阻力(peripheral resistance)。

泊肃叶(Poiseuille)在研究液体在管道系统中流动的规律时,发现在管道两端一定压力差( $P_1 - P_2$ )的条件下,流量  $Q$  与管道的长度( $L$ )成反比,与管道半径( $r$ )的 4 次方成正比,即:

$$Q = K(P_1 - P_2)r^4 / L \quad (4-9)$$

此等式称为泊肃叶定律(Poiseuille law)。这一等式中的  $K$  为常数。后来维德曼(Wiedmann)推导证明这一常数等于  $\pi/8\eta$ 。因此泊肃叶定律又可写成:

$$Q = \pi(P_1 - P_2)r^4 / 8\eta L \quad (4-10)$$

如果比较泊肃叶定律方程式和  $Q = \Delta P / R$  的公式,则可得出计算血流阻力的方程式,

即：

$$R = 8\eta L / (\pi r^4) \quad (4-11)$$

这一算式表明,血流阻力与血管的长度和血液的粘度成正比,与血管半径的4次方成反比。如果血管的半径缩小一半,血流阻力将增加至原先的16倍;相反,如果血管半径扩大一倍,其血流阻力将降低至原先的1/16。在生理条件下,血管长度和血液粘度的变化很小,但血管的口径则易受神经-体液因素的影响而改变。机体主要通过控制各血管的口径而改变外周阻力,从而能有效地调节各器官的血流量。

4. 血压 血压(blood pressure)是指血管内的血流对于单位面积血管壁的侧压力,即压强。根据国际标准单位规定,压强单位为帕(Pa),即牛顿/米<sup>2</sup>(N/m<sup>2</sup>),或用千帕(kPa)表示。但通常习惯以毫米汞柱(mmHg)为单位(1mmHg=0.133kPa或133Pa)。大静脉内的压力较低,常以厘米水柱(cmH<sub>2</sub>O)为单位(1cmH<sub>2</sub>O=0.098kPa或98Pa)。

### 三、动脉血压和动脉脉搏

#### (一) 动脉血压

1. 动脉血压的形成 动脉血压(arterial blood pressure)是指血液对动脉管壁的侧压力。动脉血压一般是指主动脉压。由于在整个动脉系统中血压降落很小,故通常将在上臂测得的肱动脉压代表主动脉压。形成动脉血压的主要因素有以下四点:

(1)心血管系统内有足够的血液充盈是形成动脉血压的前提:整个心血管系统被血液充盈,其充盈程度可用循环系统平均充盈压(mean circulatory filling pressure)来表示。在用麻醉狗进行的实验中,用电刺激造成心室颤动使心脏暂时停止射血,血流暂停,此时循环系统中各部位的压力很快达到平衡,数值相等,约为7mmHg。人的循环系统平均充盈压估计也接近这一数值。循环系统平均充盈压数值的大小取决于血量与循环系统容积变小的,则循环系统平均充盈压就升高。反之,如果血量减少或循环系统容积变大,循环系统平均充盈压就会降低。

(2)心室收缩射血是形成动脉血压的必要条件:在心脏泵血前,动脉内已充盈具有一定压力的血液,它与外周阻力共同构成心室泵血的阻力。在一个心动周期中,心室收缩期射入动脉的血量(每搏输出量)多于从动脉流入毛细血管的血量(图4-28,曲线F的斜线阴影区),构成一次容积增量,使动脉血管床的容积增大(图4-28,曲线V),血液对动脉管壁施加的侧压力增大(图4-28,曲线P),此压力使动脉管壁扩展而产生的张力也

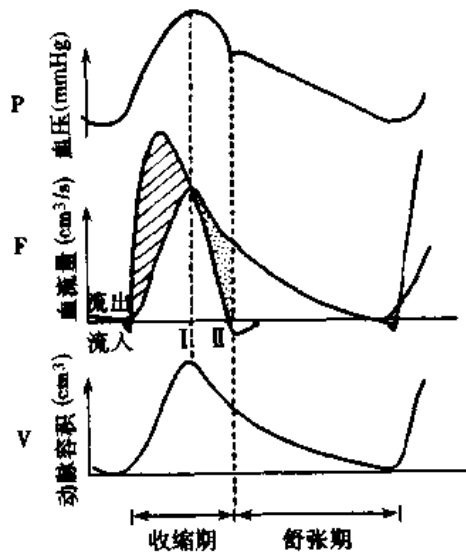


图4-28 泵入主动脉的血量和流出量的关系(F)及其对主动脉容积(V)和动脉血压(P)的影响

心室收缩期泵入主动脉的血流量多于主动脉向外周的排出量(F曲线斜线阴影区),构成主动脉一次容积增量(V),动脉压上升(P)。流入量和流出量平衡时(I),容积增量达最大值。泵血末期(I-II),流出量大于流入量(点状区)容积渐减少,动脉压下降。泵血终止(II)流入量停止,动脉回缩。继续推动血液流向外周

增大,因而动脉血压升高。在心室舒张期,心室停止射血,但由于大动脉的弹性贮器作用,在心室收缩期暂时蓄积在大动脉内的血液继续流入毛细血管,动脉中血量逐渐减少,对血管壁的侧压也逐渐减小,动脉血压降低。因此在心动周期中,动脉血压也发生周期性变化。

(3)外周阻力是形成动脉血压的充分条件;由于小动脉和微动脉对血流有较大的阻力,使心室每搏输出的血量大约只有 1/3 在心室收缩期流到外周,其余 2/3 暂时蓄积在主动脉和大动脉内,因而使动脉血压升高。如果仅有心室收缩射血而无外周阻力,则心室收缩所释放的能量将全部表现为动能,射入大动脉的血量将会迅速全部流至外周,因而不能使动脉血压升高。

(4)主动脉和大动脉的弹性能缓冲动脉血压的波动;当心脏收缩射血时,主动脉和大动脉被动扩张,能容纳一部分血液,使收缩压不至于过高。心肌收缩泵的动能,一部分消耗于向外周推动血液流动,另一部分用于扩张大动脉壁,而以势能形式贮存于被扩张了的弹性体中。当心室舒张停止射血时,被扩张的主动脉和大动脉发生弹性回缩,使贮存的势能又转变成动能以驱使血液流动,向心脏侧的血流促使主动脉瓣关闭,向外周侧的血流继续推动血液向前流动(图 4-29),并使舒张期动脉血压仍能维持一定高度。可见,大动脉的弹性贮器作用一方面可使心脏的间断射击血变为动脉内持续的血流;另一方面又能缓冲动脉血压的波动,使收缩压不致过高,并维持舒张压于一定水平。因此,在一个心动周期中动脉血压的波动幅度远小于心室内压的变动幅度。

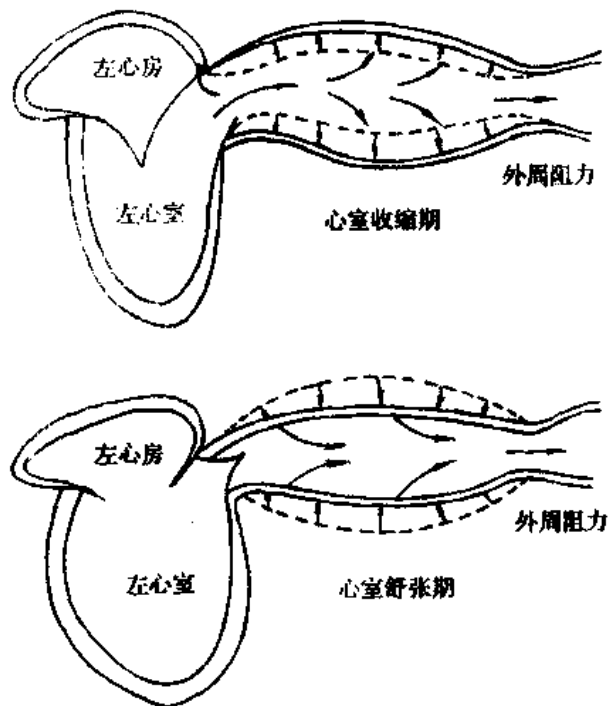


图 4-29 主动脉的弹性作用示意图

2. 动脉血压的测量方法 测量动脉血压的方法可分为直接测量法和间接测量法两种。直接测量法是将导管的一端插入动脉,将导管的另一端连于水银测压计(mercury manometer),即可读出测定部位的血压值。由于水银柱的惯性很大,不能反映动脉血压的瞬间变动,只能测出平均动脉压(mean arterial pressure)。现已有多种类型的压力换能器,可将压强能的变化转变为电能的变化并精确地测出动脉血压的瞬间数值。前已叙及,在血管内直接测量时,根据柏努利方程可知,端压的数值通常略高于侧压的数值。

在临床上常用 Korotkoff 听诊法间接测定肱动脉的血压。血压计包括一个内部是橡皮袋,外面包有布的脉

压袋,橡皮袋通出两条厚壁的胶管,一根连接打气球,另一根连接水银柱或弹簧制成的测压表。将压脉袋按规定方法缠在上臂后,即可打气入袋。然后用听诊器听取肱动脉的脉

搏声。当压脉袋内的压力升高并超过动脉收缩压时,肱动脉的血流完全被阻,听诊器里听不到脉搏声。然后将袋内压力逐渐降低,当袋内压力降低到刚刚低于收缩压时,因在每一心动周期中而可有少量血液冲过肱动脉的压迫区并在其远端形成涡流而产生血管杂音,此时袋内压力即代表收缩压。此后随着袋内压力逐渐降低,冲过压迫区的血液量越来越多,产生的血管杂音也随之增大。当袋内压降至舒张压以下时,已完全不能阻断血流,血流由断续流动变为持续性流动,血管杂音突然变小并最后消失。在儿童中测量血压时,通常以血管杂音由强突然变弱的瞬间压力读数作为舒张压;在成人则以血管杂音消失时的压力读数作为舒张压(图 4-30)。

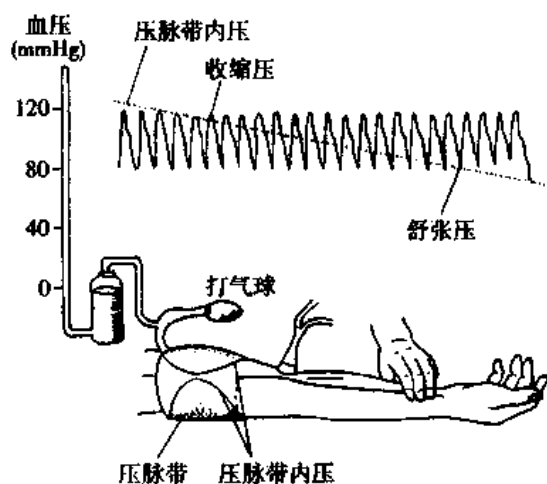


图 4-30 动脉血压测量方法

3. 动脉血压的正常值及其生理性变动在一个心动周期中,心室收缩时主动脉血压上升所达到的最高值称为收缩压(systolic pressure),心室舒张时,主动脉血压下降所达到的最低值称为舒张压(diastolic pressure);收缩压与舒张压的差值称为脉搏压(pulse pressure),简称为脉压。在一个心动周期中动脉血压的平均值称为平均动脉压(mean arterial pressure)。平均动脉压大约等于舒张压加 1/3 脉压。在安静状态下,我国健康青年人的收缩压为 100~120mmHg(13.3~16.0 kPa),舒张压为 60~80mmHg(8.0~10.6 kPa),脉压为 30~40mmHg(4.0~5.3

kPa),平均动脉为 100mmHg(13.3 kPa)左右。成年人安静时的收缩压高于 140mmHg(18.6kPa),舒张压持续高于 90mmHg(12.0 kPa),可视为高于正常水平。如果舒张压低于 60mmHg(8.0 kPa),收缩压低于 90mmHg(12.0 kPa)时,则视为血压低于正常水平。

健康人在安静状态下的血压值是比较稳定的,但有个体差异,血压随着年龄和性别而变动,还受到体重、能量代谢率、情绪及其它许多因素的影响。一般说来,肥胖者动脉血压稍高于中等体型者;女性在更年期前动脉血压较同龄男性的略低,更年期后动脉血压升高;不论男性或女性,动脉血压都随着年龄的增长而逐渐升高,收缩压的升高比舒张压的升高更为明显。运动时血压的变化与肌肉运动的方式有关,以等长收缩为主的运动,如持续握拳时,血压升高;作等张收缩为主的运动,如踏车,运动开始时血压升高,随着运动的继续,由于血流量重新分配和血浆量的改变,血压可逐渐恢复。

当血液从主动脉向外周流动时,由于不断克服血管对血流的阻力而消耗能量,血压逐渐降低。在各段血管中,血压降落的幅度与该段血管对血流阻力的大小成正比。血压在主动脉和大动脉段降落较小。例如,主动脉的平均压为 100mmHg,到直径为 3mmHg 的动脉处时,平均压仍可达 95mmHg 左右。在体循环的微动脉段血流阻力最大,其血压降落也最明显。血液从微动脉起始湍流经微动脉后,平均压可由 85mmHg 降落到 55mmHg,血流到达毛细血管起始端,平均压只有 30mmHg。从主动脉到外周动脉,血压的波动幅度(脉压)变大。和主动脉内的血压波动相比,外周动脉的收缩压较高,舒张压较

低,脉搏压较大,而平均动脉压则低于主动脉压(图 4-31)。产生这种现象的原因主要是由于血压压力波的折返。当动脉的压力波在向前传播到较小的动脉分支处,尤其是到微动脉时,因受到阻碍而发生折返。折返的压力波逆流而上,可与所遇到的下行波叠加而形成一个较大的波。在波动脉记录血压时,常可看到在一个大的波后面有一个较小的折返波(图 4-31),因此,股动脉的血压波动幅度较主动脉的大。

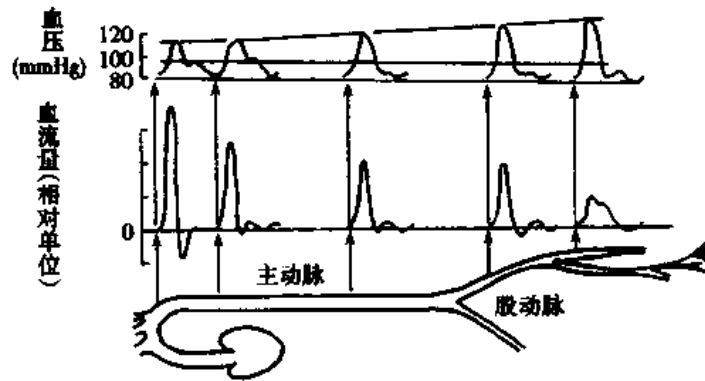


图 4-31 主动脉和外周动脉的脉搏压、平均压和血流变化

4. 影响动脉血压的因素 凡是参与形成动脉血压的因素,都能影响动脉血压。这些影响因素中,一个因素发生改变时,其它因素也可能发生变化。为了讨论简便起见,以下在分析影响动脉血压的各种因素时,都假定其它条件不变,单独讨论某一因素变化对动脉血压可能产生的影响。

(1) 每搏输出量:当心脏每搏输出量(stroke volume)增加时,心缩期射入主动脉的血量增多,动脉管壁所承受的张力增大,故收缩压明显升高。由于动脉血压升高,血流速度随之加快,在心舒末期存留在大动脉中的血量增加不多,故舒张压升高的程度较小,而脉压增大,平均动脉压也升高。当每搏输出量减少时,则主要表现为收缩压降低,脉压变小。故在一般情况下,收缩压的高低主要反映心脏每搏输出量的多少。

(2) 心率:心率(heart rate)直接影响心动周期,从而影响收缩期和舒张期的时程,与每搏输出量关系密切。心率增快时,心舒期明显缩短,血液流向外周的时间也缩短,故在心舒期末存留在主动脉内的血量增多,致使舒张压升高。由于动脉血压升高可使血流速度加快,使心缩期内存较多的血液流向外周,收缩压升高的程度较小,因而脉压变小。如果心率过快,舒张期过于缩短,使心室充盈不足,导致心输出量减少,动脉血压下降,一般当心率超过 180 次/分钟时,会引起脉压下降。相反,心率减慢时,舒张压降低的幅度比收缩压降低的幅度大,故脉压增大。

(3) 外周阻力:外周阻力(peripheral resistance)增加时,心舒期末大动脉内存留的血量增多,舒张压明显升高。由于动脉血压升高使血流速度加快,心缩期内仍可有较多的血液流向外周,因此收缩压升高的幅度比舒张压升高的幅度小,脉压变小,而平均动脉压升高。反之,当外周阻力降低时,舒张压降低的幅度比收缩压降低的幅度大,脉压也加大,平均动脉压降低。故在一般情况下,舒张压的高低主要反映外周阻力的大小。

外周阻力主要与阻力血管口径的改变有关。原发性高血压的发病主要是由于阻力血

管口径变小而造成外周阻力过高所致。此外,血液粘度增高也可增加外周阻力,使舒张压升高。

(4)主动脉和大动脉的弹性贮器作用:老年人由于大动脉硬化,管壁弹性纤维减少而胶原纤维增多,导致血管顺应性降低,对血压的缓冲作用减弱,导致收缩压升高而舒张压降低,脉压明显加大。随着年龄的增长,如果小动脉也发生不同程度的硬化,外周阻力相应增大,舒张压也升高,但升高的幅度较收缩压升高的幅度小。脉压仍较大。

(5)循环血量与血管系统容量的比例:在正常时,循环血量和血管容积是相适应的,血管系统的充盈程度变化不大,产生一定的循环系统平均充盈压(mean circulatory filling pressure)。大失血后循环血量减少,此时如果血管系统的容量改变不大,则体循环平均充盈压必然降低,回心血量减少,心输出量减少,使动脉血压降低。如果循环血量不变而血管容积大大增加(如大量毛细血管扩张),大量血液分布在扩张的血管中,导致回心血量减少,心输出量减少,动脉血压也将降低。

5. 动脉血压相对稳定的生理意义 人和动物的动脉血压,尤其是平均动脉压都是相对稳定的。动脉血压的相对稳定具有重要的生理意义。动脉血压是推动血液流动的驱动力,它必须达到一定的高度,并且保持相对稳定,才能保证全身各器官有充足的血液供应,各器官的代谢和功能活动才能正常进行。如果血压过低,即使组织中的血管扩张,血流量仍然减少,不能满足组织代谢的需要。尤其是高于心脏的部位如头部,血液供应量更少,导致脑组织缺血、缺氧,可造成严重后果。另一方面,如果动脉血压过高,对机体也不利。血压过高则心室射血时所遇到的阻力过大,心肌的后负荷加重。因此,慢性高血压病人常有左心室代偿性肥大(肺动脉高压病人则常伴有右心室代偿性肥大),最终可导致心脏扩大和心力衰竭。长期血压过高对血管壁有损伤作用,如果脑血管受损,容易发生脑溢血。动脉血压的相对稳定,是由于机体的各种调节机制的作用(见第四节)。

## (二) 动脉脉搏

在每个心动周期中,随着心脏的舒缩活动,动脉内的压力和容积发生周期性变化而导致动脉管壁发生周期性的搏动,称为**动脉脉搏**(arterial pulse),简称**脉搏**。脉搏波动可以沿着动脉血管壁向小动脉传播。

1. 动脉脉搏形成的机制 当左心室收缩时将血液射入主动脉,由于主动脉的顺应性及外周阻力的作用,使心缩期射入主动脉血液有一部分暂时存留在动脉内,故动脉管壁被动扩张;当心室舒张停止射血时,大动脉弹性回位,这样就形成了血管的搏动。

2. 脉搏波的描记及其波形 用脉搏描记仪记录出来的浅表动脉脉搏的波形,称为**脉搏图**或**脉搏波**(图 4-32)。典型的脉搏图包括以下几个组成部分:

(1)上升支:正常的脉搏波上升支较陡,是快速射血期主动脉压迅速升高使壁扩张所致。上升支的斜率(上升速度)和幅度受射血速度、心输出量及射血阻力的影响。如果阻力大,心输出量少,射血速度慢,则上升支的斜率小,幅度也低;反之,阻力小、心输出量大、射血速度快,则上升支较陡,幅度也较大。主动脉瓣狭窄时,射血阻力增大,此时上升支的斜率和幅度均减小。

(2)下降支:心室进入减慢射血期,射入动脉的血量减少,存留在动脉内的血液向外周流动,动脉管壁发生弹性回缩,动脉血压降低,形成脉搏图下降支的前段。接着,心室进入

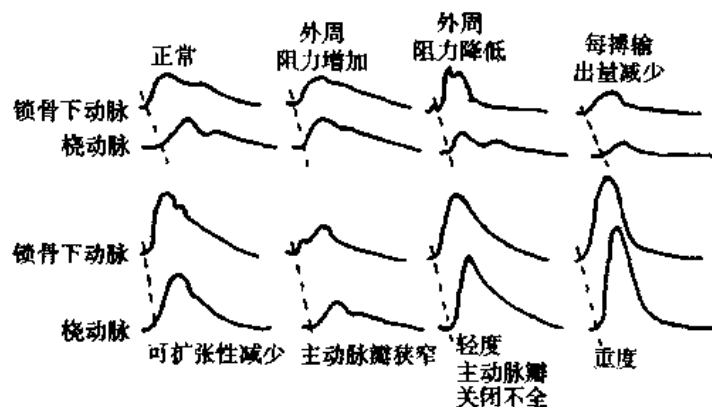


图 4.32 不同情况下锁骨下动脉与桡动脉的脉搏图

舒张期而停止射血,动脉血压继续下降,形成下降支的其余部分。下降支中的切迹称为**降中峡**(dicrotic notch),是因为心室舒张时室内压降低,主动脉内的血液向心室方向返流所形成。返流的血液使主动脉瓣迅速关闭,并使主动脉的根部容积增大,还受到闭合的主动脉瓣的阻挡作用而产生一个折返波,因而在降中峡之后形成一个向上的小波,称为**降中波**。下降支的形态可大致反映外周阻力的高低及主动脉瓣的功能状态。外周阻力增高时,脉搏波降支下降的速率变慢,降中峡的位置较高,降中波后的下降支坡度较陡,若外周阻力较低,则下降支的下降速率较快,切迹的位置较低,切迹以后的下降支坡度小,较为平坦。主动脉关闭不全时,下降支很陡,降中波不明显甚至消失。

3. 动脉脉搏波的传播速度 脉搏波是沿动脉管壁传播,而不是由血流传播的,它的传播速度远高于血流速度,并主要与血管的顺应性有关。在一定范围内,血管的顺应性愈小,脉搏波的传播速度愈快。由于主动脉的顺应性较大,故脉搏波在主动脉的传播速度较慢,约3~5m/s。老年人的动脉硬化而顺应性降低,脉搏波的传播速度可达10m/s。由于动脉脉搏与心输出量、动脉的顺应性以及外周阻力等因素密切相关,因此在某些情况下脉搏可以反映心血管系统的异常情况。

## 四、微循环

**微循环**(microcirculation)是指微动脉与微静脉之间的血液循环。血液循环最基本的功能是在进行血液与组织之间的物质交换,这一重要功能就是在微循环处实现的。微循环能控制流经组织的血流量,进而影响全身动脉血压和静脉回流量。此外,在微循环处通过组织液的生成和回流,还影响血管内外的液体分布。

### (一) 微循环的组成与通路

1. 微循环的组成 微循环部分的血管在形态上既有血管的共性,又有脏器的特征。其结构和立体构型随器官而异,各有其特点。人手指甲皱皮肤微循环的结构简单,微动脉和微静脉之间仅由袢状毛细血管相连。骨骼肌和肠系膜微循环的形态则比较复杂,以适应各自的功能需要。一个典型的微循环由**微动脉、后微动脉、毛细血管前括约肌、真毛细血管、通血毛细血管(或称直捷通路)、动静脉吻合支和微静脉**等7部分组成(图4-33)。

**微动脉**(arteriole)的管壁厚度(W)与其内径(r)的比值(W/r)较大,当管壁外层的环行



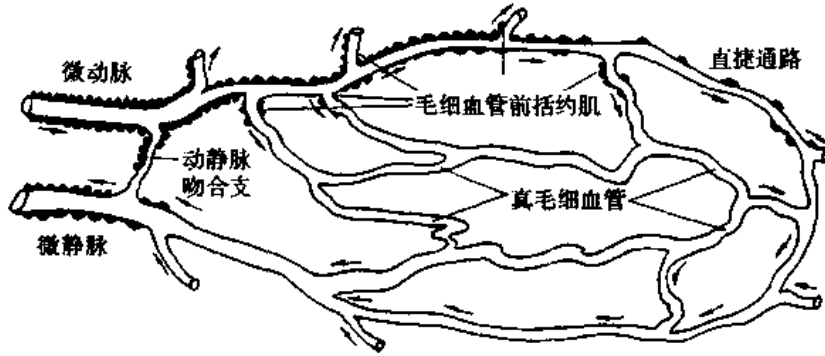


图 4-33 微循环组成模式图

肌收缩或舒张时,可使管腔内径显著缩小或扩大,起着控制微循环血流量的“总闸门”的作用。在后微动脉(metarteriole)发出的毛细血管的入口处周围有稀疏的平滑肌缠绕,称为**毛细血管前括约肌**(precapillary sphincter)。它没有神经纤维的支配,也没有结缔组织外膜被覆,易受局部代谢产物的调控,其舒缩活动可以控制所属部分毛细血管网的血流量,在微循环中起“分闸门”的作用。微动脉、后微动脉和毛细血管前括约肌三者都是微循环的“前阻力血管”。**毛细血管**(capillary)的壁由单层内皮细胞构成,外面有一薄层基膜包围,内皮细胞之间的相互连接处有微细裂隙,成为沟通毛细血管内外的孔道(图 4-34)。因此,毛细血管的通透性较大。毛细血管的数量多,与组织液进行物质交换的面积大。人体全身约有 400 亿根毛细血管,假设毛细血管的平均半径为  $3\mu\text{m}$ ,平均长度为  $750\mu\text{m}$ ,则每根毛细血管的表面积约为  $14000\mu\text{m}^2$ 。由于微静脉的起始段也有物质交换功能,估计每根毛细血管的有效交换面积为  $22000\mu\text{m}^2$ 。因此,估计全身毛细血管(包括有交换功能的微静脉)总的有效交换面积可达  $1000\text{m}^2$ 。**微静脉**(venule)在功能上是微循环的“后阻力血管”,其舒缩活动可影响毛细血管血压,从而影响毛细血管处的液体交换和静脉回心血量。在肠系膜微循环中常见一种与后微动脉直接相通的较长的毛细血管,称为**通血毛细血管**(thoroughfare channel)。在皮肤微循环中还有**动-静脉吻合支**(arteriovenous shunt)。它们都为微循环提供了一个不经真毛细血管网的快速通路,可使一部分血液由动脉迅速流入静脉而返回心脏。

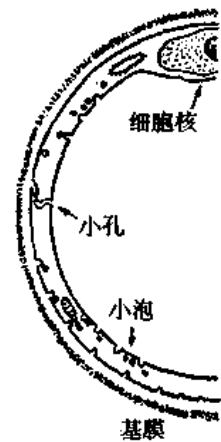


图 4-34 毛细血管壁亚显微结构示意图

## 2. 微循环的血流通路 微循环内的血液可经 3 条通路由微动脉流向静脉。

(1)迂回通路:血液由微动脉流经后微动脉进入真毛细血管网,最后汇入微静脉。该通路中的真毛细血管数量多,管壁很薄,通透性大,迂回曲折,相互交错形成网状,穿插于各细胞间隙。毛细血管中血流缓慢,是血液和组织液之间进行物质交换的主要场所。所以此通路又称为营养性通路。真毛细血管是交替开放的,其开放的数量与器官当时的代谢水平有关。在安静时,真毛细血管网的不同部分是轮流开放的,由毛细血管前括约肌的收缩和舒张来控制,在同一时间内大约有 20% 的毛细血管开放。

(2)直捷通路:血液经微动脉、后微动脉及通血毛细血管而回到微静脉。这类通路在

骨骼肌中较多。这条通路比较短而直,血流阻力较小,流速较快,经常处于开放状态。其主要功能是使一部分血液迅速通过微循环由静脉回流到心脏,以保持血流量相对恒定;其次,血液在此通路中也能与组织液进行少量物质交换。

(3)动-静脉短路:血液从微动脉直接经过动-静脉吻合支而流入微静脉。人的皮肤中有较多的动静脉吻合支。这条通路的血管壁较厚,流速快,没有物质交换功能,故又称为非营养性通路,其功能是参与体温调节。在一般情况下,皮肤的动-静脉吻合支经常处于关闭状态,有利于保存体内的热量;当环境温度升高时,动-静脉短路开放,使皮肤血流量增加,皮肤温度升高,可增加辐射散热。在感染性或中毒性休克时,动-静脉短路可大量开放,患者处于休克状态而皮肤仍较温暖,此即所谓“暖休克”,此时由于大量动脉血通过吻合支直接进入微静脉,未与组织细胞进行物质交换,则会加重组织缺氧,使病情恶化。

## (二) 微循环的生理特点

1. 血压低 血液从动脉流过小动脉及微动脉后,由于血流不断地克服阻力,因此血液进入真毛细血管后,血压明显降低。据测量,毛细血管动脉端的血压约为 30~40mmHg,毛细血管静脉端的血压只有 10~15mmHg。这为组织液在毛细血管处的生成和回流提供了动力。在微循环中,血管内的液体从毛细血管动脉端滤出,又从毛细血管静脉端被重吸收,有利于血液与细胞之间进行物质交换。

2. 血流慢 毛细血管分支多,数量大,其总的横截面积很大,因而血流最慢,仅约 0.3~0.7mm/s,约为主动脉中血流速度的 1/500,为血液与组织细胞之间进行物质交换提供了充分的时间。在休克时,毛细血管大量开放,总的横截面积增加,血流更慢,大量血液淤滞于微循环内,使血液和组织之间的物质交换发生障碍。此外,微循环中有些毛细血管口径(约 5 $\mu$ m)小于红细胞的直径(平均为 7.7 $\mu$ m),故红细胞必须变形后才能通过毛细血管。因此,红细胞能进行适当的变形,对维持微循环血流的正常以及保证器官正常的血液灌流量有重要的意义。

3. 潜在血容量大 在安静时,一个微循环功能单位中大约只有 20%的真毛细血管处于开放状态,这时毛细血管所容纳的血量约为全身血量的 10%,如果毛细血管全部开放,其潜在容量极大。

4. 灌流量易变 微循环的迂回通路是间断地轮流开放的,当其开放时,血液灌流量增多,关闭时则血流量锐减。其开放与关闭受总闸门和分闸门控制。

微循环的灌流量与动脉血压成正比,与微循环血流阻力成反比。动脉血压高时灌流量多,反之则灌流量少。但是动脉血压升高,微循环流量并不一定能增加,例如,当全身小动脉和微动脉由于交感神经兴奋而强烈收缩时,由于外周阻力增加,动脉血压可显著增高,但微循环血流量却由于“总闸门”和“分闸门”关闭而锐减。也就是说,毛细血管前阻力增加虽可提高动脉血压,但不一定能改善微循环的灌流量。相反,血管紧张度适当降低,微循环的前阻力减小,其灌流量可得到适当改善。微静脉是微循环的“后闸门”,如果微静脉持久地收缩,血液就不容易流出微循环而淤滞于真毛细血管网中,也不利于组织的供血和供氧。另外,血液的粘滞性可影响血流阻力,也影响微循环的灌流量。微循环中的血流一般为层流,当血液流经毛细血管时,由于血浆撇清作用,血液的粘度降低,故能降低血流阻力(见前)。如果血液的粘度升高,对血流的阻力加大,微循环的灌流量也会减少。

### (三) 微循环的调节

交感神经支配微动脉和微静脉,对微动脉的神经支配密度较高。当交感神经紧张性增高时,微循环的“总闸门”和“分闸门”趋于关闭,微静脉的阻力也增大,故微循环的灌流量和流出量均减少。这些血管壁的平滑肌还受组织液中的去甲肾上腺素、肾上腺素、血管升压素、血管紧张素Ⅱ等体液因素的影响,这些体液因素多数能使微循环血管收缩;局部组织的代谢产物(如 $\text{CO}_2$ 、乳酸、腺苷、组胺、 $\text{K}^+$ 、 $\text{H}^+$ 等),多数能使局部血管舒张。后微动脉和毛细血管前括约肌(“分闸门”)主要受局部代谢产物的调节。在安静状态下,组织的代谢水平较低。局部代谢产物积聚较慢,分闸门处于收缩状态,真毛细血管网关闭;但毛细血管网关闭一段时间后,局部组织中的代谢产物积聚增多,使该处的分闸门血管舒张而导致真毛细血管网开放;局部代谢产物被血流清除后,分闸门血管又收缩,使真毛细血管网重新关闭。如此周而复始。当组织活动水平增高时,代谢加快,造成代谢产物的积聚,使毛细血管网大量开放,微循环的灌流量大大增加,毛细血管与组织、细胞之间进行交换的面积增大,交换的距离缩短,以适应组织代谢的需要。总之,局部体液因素对微循环的调节是十分重要的。

### (四) 血液与组织液之间的物质交换

组织细胞之间的空隙为组织间隙,其中充满组织液(interstitial fluid)。血液与细胞之间的物质交换需要通过组织液这个中间环节来进行。毛细血管壁很薄,主要由单层内皮细胞构成,外面只有一层基膜包围,其总厚度约 $0.5\mu\text{m}$ 。内皮细胞之间相互连接处还有细微的裂隙,宽约 $6\sim 7\text{nm}$ ,称为细胞间隙。血管壁的通透性(permeability)很大,能使血液和组织液之间的物质交换得以在此处进行。通过毛细血管壁进行的血液与组织液之间的物质交换主要有扩散(diffusion)和吞饮(pinocytosis)等方式。扩散是指液体中溶质分子的热运动,是血液与组织液之间进行物质交换的主要方式。其动力是该物质在毛细血管壁两侧的浓度差,即物质从浓度高的一侧向浓度低的一侧发生净移动。扩散的速率与物质的浓度差、毛细血管对物质的通透性和毛细血管壁有效交换面积成正比,与毛细血管的厚度(扩散距离)成反比。大分子的血浆蛋白等物质可经吞饮的方式通过毛细血管壁进行交换(见第二章)。此外,血液和组织液之间还通过滤过和重吸收的方式进行物质交换。在生理学中将由于管壁两侧压力差而引起的液体及小分子物质通过毛细血管壁的小孔由毛细血管内向组织液的移动称为滤过(filtration),而将液体及小分子物质的反方向移动称为重吸收(reabsorption)。以滤过和重吸收的方式进行血液和组织液间物质交换的量,远比以扩散方式交换的量少,但在组织液的生成中起重要的作用。

## 五、组织液的生成及其影响因素

### (一) 组织液的生成与回流

组织液(interstitial fluid)存在于组织和细胞的间隙内,绝大部分呈胶冻状,不能自由流动,只有极小一部分呈液态,可自由流动。组织液中各种离子成分与血浆的相同,但蛋白的浓度比血浆的低得多。组织液是血浆中的液体从毛细血管滤过而形成的;组织液又被毛细血管重吸收。滤过和重吸收取决于以下四个因素:①毛细血管血压;②组织液静水压;③血浆胶体渗透压;④组织液胶体渗透压。血浆和组织中的蛋白质不易通过毛细血管

壁的孔隙,它们形成的胶体渗透压起“吸引”水分子的作用。因此,上述四个因素中,毛细血管血压和组织液胶体渗透压是促进液体从毛细血管内向毛细血管外滤过的力量;组织液静水压和血浆胶体渗透压则是将液体从毛细血管外重吸收入血管内的力量。在毛细血管处,促进液体滤过的压力与阻止滤过的压力的代数和称为有效滤过压(effective filtration pressure),可用下式表示:

$$\text{有效滤过压} = (\text{毛细血管血压} + \text{组织液胶体渗透压}) - (\text{组织液静水压} + \text{血浆胶体渗透压})$$

如果毛细血管血压在其动脉端为 30mmHg,静脉端为 12mmHg,组织液胶体渗透压为 15mmHg;血浆胶体渗透压为 25mmHg,组织液静水压为 10mmHg,将这些数值分别代入上式,则毛细血管动脉端的有效滤过压为 10mmHg,表明有组织液不断地生成(即滤过);毛细血管静脉端的有效滤过压为 -8mmHg,表明有组织液被重吸收(见图 4-35)。在一般情况下,流经毛细血管的血浆,大约只有 0.5%~2% 在毛细血管动脉端以滤过的方式进入组织间隙,这部分液体中,约 90% 被毛细血管静脉端重吸收回血液,其余则进入毛细淋巴管而形成淋巴液,再经由淋巴管最终汇入大静脉。在毛细血管中,滤过和重吸收之间是逐渐移行的过程,一般说来,由动脉端向静脉端滤过量逐渐减少,而重吸收量逐渐增加。

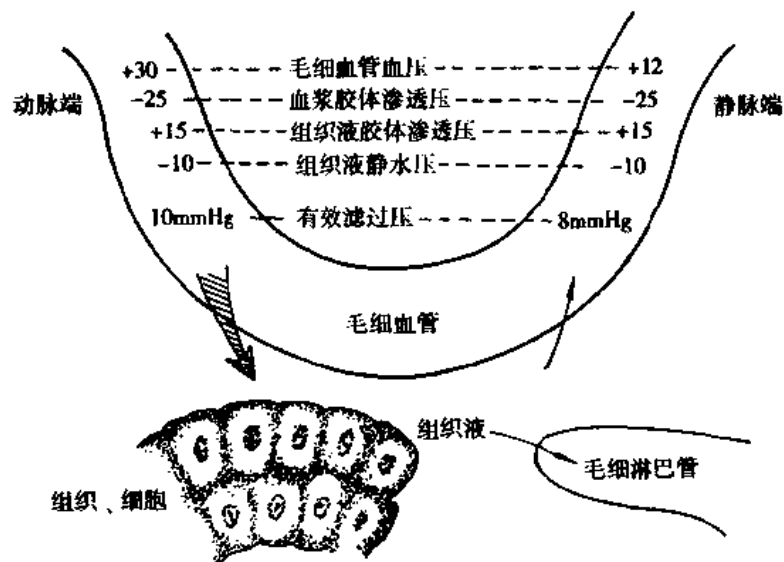


图 4-35 组织液生成与回流示意图

+ 代表使液体滤出毛细血管的力量; - 代表使液体吸收回毛细血管的力量

## (二) 影响组织液生成和回流的因素

1. 毛细血管血压 毛细血管血压的高低取决于毛细血管前、后阻力的比值。这一比值增大时,毛细血管的血压降低,组织液生成量就减少;反之,比值减小时,毛细血管血压升高,组织液生成量就增多。微动脉扩张、肌肉运动或炎症部位均可发生毛细血管血压升高。右心衰竭时,静脉回流发生障碍,可使毛细血管血压逆行升高,组织液的生成也会增加,并可产生组织水肿(edema)。

2. 血浆胶体渗透压 血浆胶体渗透压降低时,有效滤过压增大,组织液生成增多。肝脏疾病、营养不良或某些肾脏疾病时,由于血浆蛋白生成减少或大量丢失,使血浆胶体

渗透压降低,有效滤过压增大,可产生水肿。

3. 毛细血管壁的通透性 在烧伤、过敏反应时局部组织释放大量的组胺,使毛细血管壁的通透性增大,部分血浆蛋白渗出,使组织液渗透压升高,组织液生成增多而回流减少,出现水肿。

4. 淋巴回流 正常时一部分组织液经淋巴管回流入血液,保持组织液生成量和回流量的平衡。淋巴回流受阻(如丝虫病)时,组织液积聚在受阻淋巴管上游部位的组织间隙中,可出现水肿。

## 六、淋巴液的生成和回流

### (一) 淋巴液的生成和回流

组织液进入淋巴管即成为淋巴液(lymph)。毛细淋巴管的盲端始于组织间隙,互相吻合成网,其管壁由单层内皮细胞组成,管壁外无基质,故通透性极高,相邻的内皮细胞边缘呈叠瓦状互相覆盖,形成只向管内开放的单向活瓣(图 4-36),组织液及悬浮于其中的微粒(红细胞、细菌等)可通过这种活瓣进入毛细淋巴管而不能倒流。内皮细胞还以胶原纤维细丝与组织中的胶原纤维束相连。当组织液增多时,组织的胶原纤维和毛细淋巴管之间的胶原细丝可将互相重叠的内皮细胞边缘拉开,使内皮细胞之间出现较大的缝隙,便于组织液进入毛细淋巴管。另外,毛细淋巴管的内皮细胞还有吞饮的功能。毛细淋巴管的上述结构特点均有利于组织液及组织液中的蛋白质与微粒进入淋巴管。正常人安静时每天约生成 2~4L 淋巴液,大致相当于全身的血浆量。

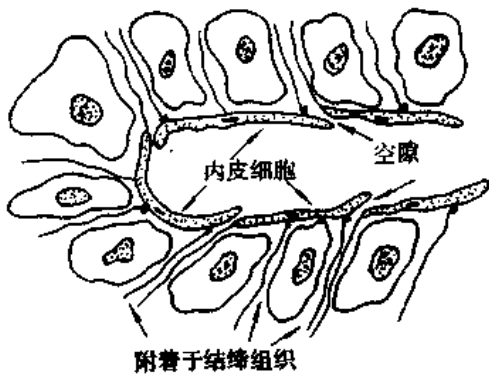


图 4-36 毛细淋巴管盲端结构示意图

组织液和毛细淋巴管内淋巴液的压力差是促进组织液进入毛细淋巴管的动力。因此凡能增加组织液压力的因素都能增加淋巴液的生成速度和回流量。如毛细血管血压升高、血浆胶体渗透压降低、组织液胶体渗透压升高、毛细血管壁通透性增加等。毛细淋巴管汇集成集合淋巴管。集合淋巴管壁平滑肌的收缩活动和淋巴管腔内的瓣膜共同构成“淋巴管泵”,能促进淋巴回流。另外,骨骼肌的节律性收缩活动、邻近动脉的搏动以及外部物体对组织的压迫和按摩

等,均能推动淋巴液的流动。全身的淋巴液经淋巴管收集,最后经右淋巴管和胸导管流入静脉。

### (二) 淋巴回流的生理意义

1. 回收蛋白质 由毛细血管动脉端滤出的少量血浆蛋白分子,只能通过毛细淋巴管进入淋巴液,再运回至血液。每天由淋巴液带回到血液的蛋白质多达 75~200g,从而能维持血浆蛋白的正常浓度,并使组织液中蛋白质浓度保持较低的水平。

2. 运输脂肪及其它营养物质 食物被消化后,营养物质经小肠粘膜吸收入淋巴液。食物中的脂肪约 80%~90% 由小肠绒毛中的毛细淋巴管吸收并运输到血液。因此,小肠的淋巴液呈乳糜状。少量胆固醇和磷脂也经淋巴管吸收并被运输进入血液循环。

3. 调节体液平衡 淋巴管系统是组织液向血液回流的一个重要辅助系统,在调节血浆量与组织液量的平衡中起重要作用。

4. 防御和免疫功能 当组织受损伤时,可能有红细胞、异物、细菌等进入组织液间隙,这些物质可被回流的淋巴液带走。淋巴液在回流的途中要经过多个淋巴结,在淋巴结的淋巴窦内有大量具有吞噬功能的巨噬细胞,能将红细胞、细菌或其它微粒清除掉。此外,淋巴结还能产生具有免疫功能的淋巴细胞,参与机体的免疫机制。

## 七、静脉血压与静脉回心血量

静脉系统的主要功能是汇集来自毛细血管网的血液流回心脏。静脉(vein)被称为容量血管(capacitance vessel),安静时体循环中60%~70%的血液量被容纳于静脉部分,起着贮血库的作用。静脉跨壁压的变化或管壁平滑肌的舒缩活动,都可引起静脉容量的改变,能有效地调节回心血量和心输出量,使循环功能可适应机体在不同生理条件下的需要。

### (一) 静脉血压

1. 外周静脉压 各器官静脉的血压称为外周静脉压(peripheral venous pressure)。其特点是:

(1) 血压低:体循环的血液流经毛细血管到达微静脉时,血压降至约15~20mmHg,到腔静脉时血压更低,到右心房时血压可接近于零。静脉对血流的阻力也很小,约占整个体循环总阻力的15%,这有利于静脉完成其贮存血液及引导血液回流到心脏的功能。

(2) 重力和体位对静脉血压的影响大:血管内血液本身的重力作用于血管壁产生一定的静水压。平卧时,身体大部分血管的位置处于和心脏相同的水平,故静水压也基本相同。当人体由平卧位改成直立位时,足部的静脉血压比卧位时高得多,其增高的部分相当于从足至心脏这段血液柱所产生的压力,约90mmHg;而高于心脏水平部位的血管内压力较平卧时低。例如脑膜矢状窦内压可降至-10mmHg(图4-37)。因此,在测量静脉压时应取平卧位,使被测静脉与心脏处于同一水平,以排除重力的影响。

(3) 静脉充盈程度受跨壁压的影响较大:跨壁压(transmural pressure)是指血液对血管壁的压力与血管外组织对管壁的压力之差。一定的跨壁压是保持血管充盈膨胀的必要条件。因为静脉的管壁薄,跨壁压减小到一定程度时,静脉就不再能保持膨胀而塌陷,此时静脉的容积和血管的横截面积均减小,对血流的阻力增大。另外,血管周围组织对静脉的压迫也可增加静脉对血流的阻力。胸腔内的大静脉由于胸膜腔内

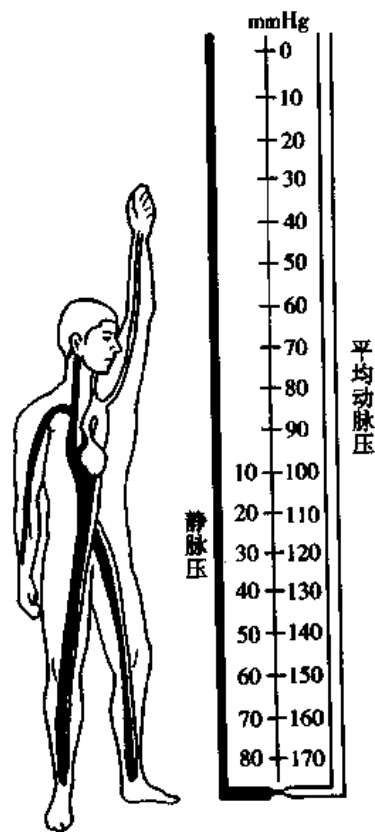


图4-37 直立体位对肢体动脉和静脉血压的影响

负压的作用,跨壁压较大,一般不会塌陷;颅腔、脊柱和肝、脾等器官内的静脉,因受到血管周围结缔组织的支持,也不会塌陷。当静脉的跨壁压增大时,静脉充盈度增大,容积增加。

2. 中心静脉压 通常将右心房和胸腔内大静脉血压称为**中心静脉压**(central venous pressure),正常值约为 $4\sim 12\text{cmH}_2\text{O}$ 。中心静脉压的高低取决于心脏射血能力和静脉回心血量之间的相互关系。如果心脏射血能力强,能及时将回流入心脏的血液射入动脉,则中心静脉压较低,反之,心脏射血能力减弱(见于心肌损害、心力衰竭),右心房和腔静脉淤血,则中心静脉压升高。另一方面,如果静脉回流量显著增多,静脉回流速度加快,中心静脉压也会升高。心室充盈度及静脉回流量也受中心静脉压的影响。中心静脉压过低,则心室充盈不足,心输出量将会减少。但中心静脉压过高又不利于静脉血流入心房。由于测定中心静脉压可以反映回心血量和心脏的功能状态,因此临床上可用以作为控制补液速度和补液量的指标。在输液过程中,如果中心静脉压仍偏低或有下降趋势,常提示输液量不足;如果中心静脉压高于正常并有进行性升高的趋势,则提示输液过多、过快或心脏射血功能不全。

## (二) 影响静脉回心血量的因素

单位时间内**静脉回心血量**(venous return)的多少取决于静脉两端的压力差,即周围静脉压与中心静脉压之差,以及静脉对血流的阻力。因此,凡能影响上述三方面的因素均可影响静脉回心血量。

1. 体循环平均充盈压 它是反映血管系统充盈程度的指标。实验证明,血管系统内血液充盈程度愈高,则静脉回心血量也愈多。当血容量增多,或交感神经兴奋使容量血管收缩,或全身骨骼肌收缩增强使静脉血管受到骨骼肌的挤压时,体循环平均充盈压升高,与右心房压之间的差值增大,静脉回心血量增多;反之,则静脉回心血量减少。

2. 心脏收缩力量 心脏收缩为推动血液在心血管内循环流动提供动力,因此静脉回心血量与心脏收缩力呈正变关系。心脏收缩力增强时,心室收缩期末容积减小,心室舒张期室内压较低,对心房和大静脉中血液的抽吸力也较大,静脉回心血量增多;反之,则回心血量减少。如右心室衰竭时,心脏收缩力量减弱,心室舒张期中室内压较高,静脉回心血量减少,血液淤积在右心房和大静脉内,患者可出现颈外静脉怒张、肝脾肿大、下肢浮肿等体征。左心衰竭时,左心房和肺静脉压升高,可引起肺淤血和肺水肿。

3. 体位改变 由于静脉可扩张性大,当体位改变时可因静脉跨壁压的改变而影响静脉回流。当从卧位转为直立时,身体低垂部分的静脉跨壁压增大,使静脉扩张,静脉的容积增大,可多容纳约 $500\text{ml}$ 血液,故回心血量减少,心输出量降低。这种变化在健康人由于中枢神经系统的迅速调节(见后)而不易觉察。久病卧床的病人由于静脉血管壁的紧张性较低,可扩张性较大,加之腹壁和下肢肌肉的收缩力量减弱,对静脉的挤压作用减小,故由卧位突然站立起来时,可因大量血液积滞在下肢,回心血量过少,心输出量减少,动脉血压下降,脑组织血液供应不足,可出现晕厥症状。

4. 骨骼肌的挤压作用 静脉具有只能向近心方向开放的瓣膜结构,能防止血液逆流。瓣膜还与骨骼肌共同组成“肌肉泵”或“静脉泵”,当骨骼肌收缩时,位于肌内和肌间的静脉受到挤压,由于瓣膜的作用,静脉内的血液被挤向心脏;当肌肉舒张时,静脉内压力降低,有利于血液从毛细血管流入静脉而使静脉充盈,当肌肉再次收缩时,又可将较多的血

液挤向心脏。在立位时,肌肉泵的作用可明显降低下肢静脉压和减少血液在下肢静脉内的淤留。例如,在站立不动时,足部的静脉压可达 90mmHg,而在步行时则可降低至 25mmHg 以下。在跑步时,两下肢肌肉泵每分钟挤出的血液可达数升,对心脏泵血起重要的辅助作用。如果肌肉不是作节律性的舒缩运动,而是保持在紧张性收缩状态,则静脉持续受压,静脉回流量反而减少。

5. 呼吸运动 呼吸运动能促进静脉回流,可称为呼吸泵。由于胸膜腔内为负压(详见第五章),故胸腔内大静脉的跨壁压较大,经常处于充盈扩张状态。吸气时胸内压进一步降低,使胸腔内的大静脉和左心房更加扩张,中心静脉压降低,有利于血液从外周静脉回流到右心房。呼气时胸内负压值减小,由静脉回流到右心房的血量也相应减少。可见,呼吸运动对静脉回流也起着辅助作用。呼吸运动对肺循环的影响与对体循环的影响不同,吸气时由于肺扩张,肺部血管容积增大,可容纳较多的血液,故回流到左心房的血量减少,呼气时的情况则相反。

### (三) 静脉脉搏

动脉有明显的脉搏波,但在抵达毛细血管时脉搏波已经消失,因此外周静脉通常没有脉搏波动。但在心动周期中右心房的血压波动可以逆行传播到与心房相连的大静脉,使它们的压力和容积发生周期性的波动而产生静脉脉搏。在正常情况下,静脉脉搏并不明显;但在心力衰竭的病人,静脉压升高,右心房内的压力波较容易逆传到大静脉,因此常可在颈部见到较明显的静脉搏动。

## 第四节 心血管活动的调节

循环系统的基本功能是维持各器官、组织适当的血流量,以适应新陈代谢的需要。当机体的活动发生改变时,主要通过神经和体液两种调节机制,使心血管活动发生相应的变化,从而使机体各部分的血流量能够适应该部分当时活动的需要。神经和体液对心脏的主要调节作用是改变心肌收缩能力和心率以调节心输出量;对血管则是改变阻力血管的口径以调节外周阻力,以及改变容量血管的口径以调节循环血量。通过这几方面的调节作用,不仅使动脉血压维持相对稳定,而且还对各器官的血流量协调地进行重新分配,从而满足各器官、组织在不同情况下对血流量的需要。

### 一、神经调节

#### (一) 心脏和血管的神经支配

1. 支配心脏的传出神经 支配心脏的传出神经为交感神经系统的心交感神经和副交感神经系统中的心迷走神经。前者使心脏活动增强,后者使心脏活动抑制。

(1) 心交感神经:心交感神经(cardiac sympathetic nerve)的节前神经元位于脊髓胸段第1~5节的中间外侧柱,在星状神经节、颈上及颈中神经节更换神经元。节后纤维在心脏附近形成心脏神经丛,支配心脏的各部分,包括窦房结、房室交界、房室束、心房肌和心室肌。两侧心交感神经在心脏上的分布有所差别。支配窦房结的交感纤维主要来自右侧的心交感神经;支配房室交界的交感纤维主要来自左侧的心交感神经;交感神经对心房肌



的支配密度比心室肌的高2~4倍;对心室外膜区的支配密度比心室内膜区的大。交感神经节后纤维的分支有大量结节状的曲张体,与心肌细胞形成接头联系。曲张体内含有大量囊泡。心交感神经节前神经元为胆碱能神经元,其末梢释放的递质为乙酰胆碱(acetylcholine, ACh),乙酰胆碱与节后神经元细胞膜上的胆碱能N受体结合,引起节后神经元兴奋。节后神经元为肾上腺素能神经元,其末梢释放的递质为去甲肾上腺素(norepinephrine, NE),它主要与心肌细胞膜上的 $\beta_1$ 受体结合,激活腺苷酸环化酶,促进ATP转化为cAMP,使细胞内cAMP增多,通过cAMP第二信使系统使离子通道蛋白磷酸化,使心肌细胞膜上的钙通道激活。心交感神经兴奋时可引起:①心率增快—正性变时作用(positive chronotropic action),主要是因为去甲肾上腺素能增强自律性细胞的跨膜内向电流 $I_f$ ,使4期自动去极化速度加快;②房室交界处传导加速—正性变传导作用(positive dromotropic action),能使慢反应细胞0期 $Ca^{2+}$ 内流加强加速,动作电位的0期上升速度和幅度均增加,因而房室交界处兴奋传导速度加快;③增强心房肌和心室肌的收缩能力—正性变力作用(positive inotropic action),由于细胞膜和肌浆网对 $Ca^{2+}$ 的通透性增高,心肌细胞动作电位2期 $Ca^{2+}$ 内流量及肌浆网 $Ca^{2+}$ 释放量增加,使肌浆中 $Ca^{2+}$ 增多,心肌张力发展速度加快,射血速度亦加快;去甲肾上腺素还能促进糖原分解,提供心肌活动所需的能量,故使心肌收缩能力增强;去甲肾上腺素可降低肌钙蛋白对 $Ca^{2+}$ 的亲合力,肌浆网钙泵对肌浆中 $Ca^{2+}$ 的回收加速,刺激 $Na^+-Ca^{2+}$ 交换,使细胞内的 $Ca^{2+}$ 外排加快,有利于粗、细肌丝的分离,加速舒张过程。另外,由于兴奋传导加速,使心肌的收缩活动更加同步,也能增强心肌收缩能力。由于交感神经兴奋能使心脏更快更完全地射血,搏出量增加,收缩压明显升高,同时由于心率加快,故每分钟输出量也明显增加(图4-38)。交感神经的正性变力作用可同时出现在左、右两心室。普萘洛尔等 $\beta$ 受体拮抗剂能阻断交感神经对心脏的兴奋作用。

心交感神经主要通过 $\beta$ 肾上腺素能受体( $\beta$ -adrenoceptor)实现对心肌的效应。心肌细胞膜上也有 $\alpha$ 肾上腺素能受体,心肌的 $\alpha$ 肾上腺素能受体被激活后,对心率的影响不大,主要引起正性变力效应,使心肌收缩张力增加,但室内压上升和下降的速率并无明显加快,故心脏的收缩期延长。心肌 $\alpha$ 肾上腺素能受体的生理功能尚不完全明了,有人认为,当 $\beta$ 肾上腺素能受体功能受损(例如长期使用 $\beta$ 肾上腺素能受体拮抗剂)时,心肌 $\alpha$ 肾上腺素能受体可继续对交感神经和儿茶酚胺起反应。

(2)心迷走神经:心迷走神经(vagus nerve)的节前神经元位于延髓的迷走神经背核和疑核区域,在不同的动物有种系差异。节前纤维下行进入心脏,与心内神经节的细胞发生突触联系,节后纤维支配窦房结、心房肌、房室交界、房室束及其分支,心室肌只有少量迷走神经纤维支配。右侧心迷走神经主要影响窦房结的活动,左侧心迷走神经主要影响房室传导功能。

心迷走神经的节前神经元和节后神经元均属于胆碱能神经元,其轴突末梢释放的神经递质为乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)。当迷走神经兴奋时,节后纤维末梢释放的递质乙酰胆碱与心肌细胞膜上的M胆碱能受体结合,M受体被激活后转而激活G蛋白,G蛋白一方面调制 $K^+$ 通道,增强 $K^+$ 外流,使心肌细胞膜处于超极化状态,抑制细胞的活动,另一方面可抑制腺苷酸环化酶的活性,降低细胞内cAMP的浓度,调制钙通道,使钙通道

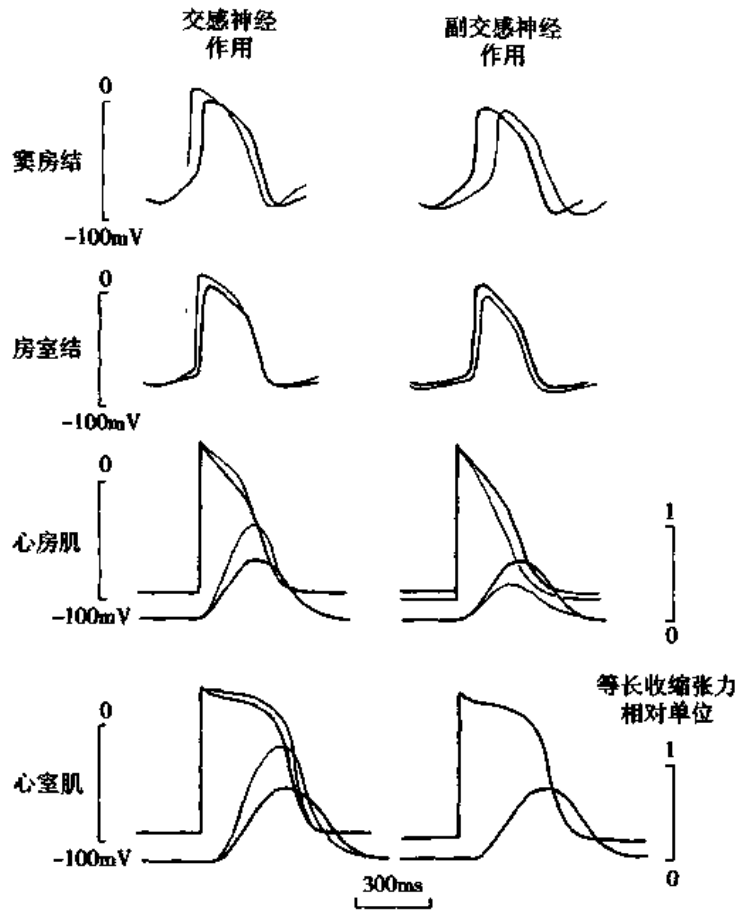


图 4-38 自主神经对心脏不同部位电活动及机械活动的影响  
粗线代表对照;细线代表相应自主神经引起的变化

关闭,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低。心迷走神经兴奋时可引起:①心率减慢—负性变时作用 (negative chronotropic action),由于窦房结起搏细胞复极过程中  $\text{K}^+$  外流增加,引起最大复极电位的绝对值增大;4期  $\text{K}^+$  外流增加,使4期自动去极化速度减慢。这两个因素都能使窦房结的自律性降低,心率减慢。②兴奋在房室交界的传导速度减慢—负性变传导作用 (negative dromotropic action),由于房室交界处慢反应细胞的钙通道受抑制,动作电位0期  $\text{Ca}^{2+}$  的内流量减少,0期去极化速度和幅度均下降,因而兴奋传导速度减慢,甚至可出现房室传导完全阻滞。③心房肌收缩能力减弱—负性变力作用 (negative inotropic action)。乙酰胆碱使  $\text{K}^+$  外流增强,3期复极加速,平台期缩短,动作电位期间进入细胞内的  $\text{Ca}^{2+}$  减少;乙酰胆碱还能直接抑制钙通道,  $\text{Ca}^{2+}$  内流减少,因而心房肌收缩能力减弱 (图 4-38)。

由以上叙述可知,心交感神经和心迷走神经对心脏的活动是相互拮抗的。但当两者同时对心脏发生作用时,其作用强度并不相等。在动物实验中,如果同时刺激迷走神经和心交感神经,常出现心率减慢效应。如果将这两种神经的作用都阻断后,则心率增快。在多数情况下,心迷走神经的作用比心交感神经的作用强。引起这一现象的机制很复杂,其原因之一是交感和副交感纤维末梢之间有相互作用。在交感神经末梢的接头前膜上存在

M型胆碱能受体,在迷走神经末梢的接头膜上有 $\alpha$ 肾上腺素能受体,迷走神经末梢释放的乙酰胆碱可作用于交感神经末梢的M型胆碱能受体,使交感神经末梢释放的递质减少;交感神经末梢释放的去甲肾上腺素也可作用于迷走神经末梢的 $\alpha$ 肾上腺素能受体,使迷走神经释放的递质减少。因此,交感和副交感神经可通过这种突触前调制(presynaptic modulation)的机制,相互影响神经末梢递质的释放量,从而可使二者的活动相互协调一致。

除心交感神经和心迷走神经对心脏有双重支配外,心脏中还有肽能神经元,其末梢可释放神经肽Y、血管活性肠肽、降钙素基因相关肽、阿片肽等肽类递质。某些肽类递质可与单胺或乙酰胆碱等共存于同一个神经元内。当神经兴奋时,肽类递质可与单胺或乙酰胆碱一起被释放,共同作用调节效应器的活动。已知血管活性肠肽对心肌有正性变力作用,对冠脉血管有舒张作用。降钙素基因相关肽能使心率明显增快。

2. 支配血管的传出神经 在血管系统中,除真毛细血管外,其它所有的血管壁均有平滑肌,有些血管平滑肌有自发性的肌源性活动,但有的平滑肌肌源性活动很少。血管平滑肌受自主神经支配,能引起血管平滑肌收缩的神经纤维称为**缩血管神经纤维**(vasoconstrictor fiber),能使血管平滑肌舒张的神经纤维称为**舒血管神经纤维**(vasodilator fiber),二者统称为**血管运动神经纤维**(vasomotor nerve fiber)。人体大多数血管只受缩血管神经的单一支配,只有一小部分血管兼有舒血管神经的支配。

(1)交感缩血管神经纤维:其节前神经元位于脊髓胸<sub>1</sub>~腰<sub>3</sub>节段灰质的中间外侧柱,由此发出的轴突在交感神经节内更换神经元,发出的节后纤维分布到除毛细血管以外的各种血管平滑肌。交感节前神经元为胆碱能性纤维,节后神经元胞体的膜受体为**N型胆碱能受体**(cholinergic receptor),节后神经纤维是肾上腺素能性的,释放的递质为**去甲肾上腺素**,可与血管平滑肌上的肾上腺素能 $\alpha$ 和 $\beta_2$ 受体相结合,若与 $\alpha$ 受体相结合,可增加膜对 $Ca^{2+}$ 的通透性,使胞浆内 $Ca^{2+}$ 浓度升高,导致血管平滑肌收缩增强;若与 $\beta$ 受体结合,则使血管平滑肌舒张。去甲肾上腺素与 $\alpha$ 受体结合的能力比与 $\beta$ 受体结合的能力强,故交感缩血管神经兴奋时主要引起血管收缩效应。用免疫细胞化学等方法证明,交感缩血管纤维中有**神经肽Y**(neuropeptide Y),与去甲肾上腺素共存,神经兴奋时二者可同时释放,神经肽Y具有极强的缩血管效应。

体内大多数血管都受交感缩血管神经的支配,但神经纤维分布的密度不均一,在皮肤与肾血管中分布的密度最高,骨和内脏血管中分布的密度次之,冠状血管和脑血管中分布较少。当失血等应急状态引起交感神经高度兴奋时,由于皮肤、内脏等血管强烈收缩,可有利于保证心、脑等重要器官优先得到血液供应。在同一器官的各段血管中交感缩血管神经纤维分布的密度也不同。动脉血管中缩血管神经纤维的密度高于静脉,动脉血管越细,缩血管神经纤维的密度越高。交感缩血管神经在阻力血管中分布的密度高,能有效地调节外周阻力。毛细血管前括约肌无神经纤维分布,其舒缩活动受局部代谢产物调控。主动脉及大动脉中的缩血管神经纤维也较少,这与大动脉作为弹性贮器的功能相一致。

安静时,交感缩血管神经也经常发放低频率(1~3次/秒种)的神经冲动,使血管平滑肌处于轻度收缩状态,称为**交感缩血管紧张**(sympathetic vasoconstrictor tone)。当这一活动增强时,血管平滑肌的收缩增强;交感紧张性活动降低时,血管平滑肌就舒张。因此中

枢神经系统可通过改变交感缩血管紧张的程度来调节血管平滑肌的舒缩活动,从而调节不同器官的血流阻力和血流量。当支配某一器官的交感缩血管纤维兴奋时可引起以下效应:①该血管的血流阻力增高,血流量减少;②毛细血管前阻力与后阻力的比值增大,毛细血管平均压降低,有利于组织液被重吸收;③容量血管收缩,静脉回流量增加。

(2)舒血管神经纤维:舒血管神经主要有以下几种:

1)交感舒血管神经纤维:交感舒血管纤维(sympathetic vasodilator fiber)只支配骨骼肌的微动脉,末梢释放的递质为乙酰胆碱,与血管平滑肌的M胆碱能受体结合而产生舒血管效应。这类神经纤维平时无紧张性活动,只有当机体处于情绪激动或准备作剧烈肌肉运动等情况时才发放冲动,使骨骼肌血管舒张,血流量增多,为肌肉活动提供充足的血流量;而其它器官则因交感缩血管神经兴奋加强而收缩,使血流量重新分配。目前认为,交感舒血管纤维可能参与机体的防御反应。这类神经纤维在调节血压中起的作用较小,但对于运动及防御反应时的血流量重新分配起重要作用。

2)副交感舒血管纤维:副交感舒血管纤维(parasympathetic vasodilator fiber)主要分布在脑、唾液腺、胃肠道腺体和外生殖器等少数器官的血管;这些器官的血管也受交感缩血管神经的支配。副交感舒血管神经的节前神经元细胞体位于脑干的某些神经核团和脊髓段的中间外侧柱,节后纤维末梢释放的递质乙酰胆碱,与血管平滑肌的胆碱能M型受体结合,引起血管舒张。副交感舒血管神经的活动只对所支配器官的血流量起调节作用。对循环系统总外周阻力的影响较小。

3)脊髓背根舒血管纤维:当皮肤受到伤害性刺激时,冲动由感觉神经纤维传入脊髓,这些神经纤维在外周末梢处有分支,冲动除向中枢传导外,还可通过分支向外周传到受刺激部位邻近的微动脉,使之舒张,局部皮肤出现红晕,这种反应称为轴突反射(axon reflex)。背根舒血管纤维的生理作用是对局部皮肤的创伤或感染发生微动脉舒张反应。如在皮肤上划痕引起局部皮肤发红(红晕),可能就是轴突反射引起的微动脉扩张。参与轴突反射的递质可能是组胺、ATP、P物质,或降钙素基因相关肽。

4)血管活性肠肽神经元:已知支配汗腺的交感神经元和支配颌下腺的副交感神经元等有血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)与乙酰胆碱共存。当这些神经元兴奋时,其末梢释放的乙酰胆碱引起腺细胞分泌,而同时释放的血管活性肠肽可使局部血管舒张,局部组织血流量增加,有利于腺体的分泌活动。

## (二) 心血管中枢

在生理学中,通常将中枢神经系统中与某一功能有关的神经元胞体集中的部位称为控制该种功能的神经中枢。因此,将中枢神经系统中与心血管反射有关的神经元集中的部位称为心血管中枢(cardiovascular center)。心血管中枢广泛地分布在由脊髓至大脑皮层的各级水平,包括脊髓灰质中间外侧柱、脑干、下丘脑、大脑边缘叶以及大脑皮层的一些部位。各级心血管中枢不是彼此分割孤立的,而是纵贯上下相互连接的一些神经结构(图4-39)。

1. 脊髓心血管神经元 脊髓胸腰段灰质中间外侧柱中有支配心脏和血管的交感神经节前神经元,它们是中枢神经系统调节心血管功能的传出信息的最后公路。脑干及脑干以下的中枢神经结构通过脊髓背外侧索和中间外侧柱神经元形成兴奋性突触,加强外

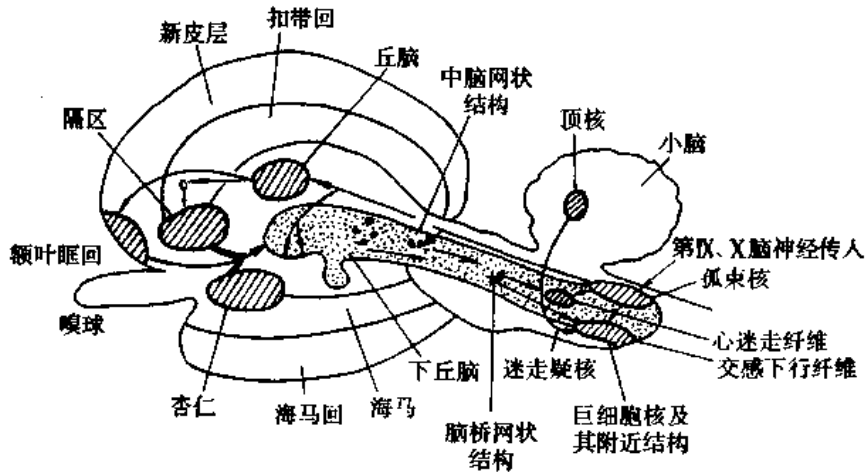


图 4-39 心血管中枢

周交感神经电活动；通过与腹外侧索、腹索及背索对中间外侧柱神经元产生抑制性影响，减弱外周交感神经活动。在脊髓骶段灰质的中间外侧柱中还有支配盆腔器官和生殖器官血管的副交感节神经元，这些神经元的活动完全受来自延髓和延髓以上神经元的控制。如果在脊髓与脑干之间离断后，脊髓中的交感节前神经仍能完成一些初级的心血管反射。例如脊动物仍有一定的缩血管紧张性；局部加温皮肤可使相应的内脏血管扩张；膀胱充盈时可引起血管收缩、血压升高等。但脊髓的神经元不能对心血管活动进行精细的整合。

2. 脑干心血管中枢 脑干是中枢神经系统调节心血管活动的重要部位。延髓是心血管活动的基本调节中枢。许多基本的心血管反射是在延髓接通的；高位中枢的作用也是通过延髓中枢下传至脊髓交感节前神经元的。如果从中脑向延髓方向逐段横断脑干，只要保存延髓与脊髓的完整及其正常联系，动脉血压可基本保持在切断前的水平。在延髓后 1/3 水平横断脑干，破坏了延髓结构的完整，即使没有离断延髓和脊髓的联系，动脉血压也将降低到近似脊动物的水平，证明控制心血管活动的基本中枢结构在延髓。

延髓腹侧面结构是脑干中维持心血管交感紧张性活动的主要部位，对维持动脉血压的相对稳定起重要作用。延髓头端腹侧面外侧部(rostral ventrolateral medulla, rVLM)的神经元，其轴突下行直接支配脊髓中间外侧柱的交感节前神经元(见图 4-40)。电刺激延髓头端腹侧面外侧部或局部微量注射兴奋性氨基酸谷氨酸，可使交感神经电活动增强，心率加快，血压升高；如作局部损毁或微量注射巴比妥钠，则交感神经放电活动明显减弱，动脉血压也降到脊动物的血压水平。延髓头端腹侧面外侧部神经元的紧张性活动，是心血管交感紧张性活动的中枢来源，其下行到脊髓交感节前神经元的神经纤维末梢释放的递质可能是谷氨酸。

位于延髓的疑核、迷走神经背核是迷走神经的中枢部位。延髓背侧凹部两旁的孤束核是来自颈动脉窦、主动脉弓及心脏的压力感受器传入纤维的第一级换元站。孤束核与延髓头端腹侧面外侧部的神经元发生联系，能抑制延髓头端腹侧面外侧部神经元的交感紧张性活动。孤束核发出纤维投射到迷走神经背核和疑核，可加强迷走神经的紧张性活动。孤束核与延髓中缝核也有神经联系，通过中缝核影响脊髓中间外侧柱神经元的活动。另外孤

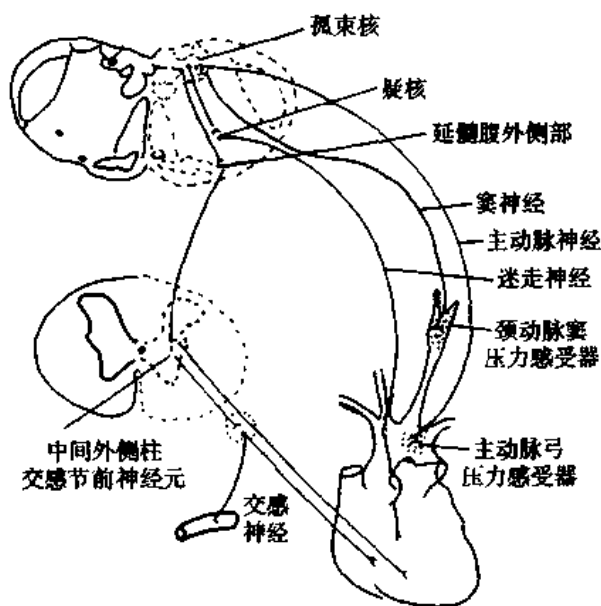


图 4-40 脑干和脊髓参与心血管神经调节的主要结构及相互联系示意图

和情绪激动相配合；经皮层整合能使心血管活动与随意运动有协调的相关效应；经下丘脑的整合使心血管活动的变化成为体温调节和防御反应的组成部分。下丘脑是机体防御反应(defence reaction)的高级整合部位。电刺激下丘脑防御反应区(defence area),动物立即处于警觉状态,骨骼肌紧张加强,表现出准备防御的姿势等行为反应。同时还出现骨骼肌血管舒张、皮肤和内脏血管收缩、心率加快、心肌收缩力增强、血压升高等一系列心血管反应。这一型式的反应可以保证机体在应急状态下不同器官对血供的需要,使骨骼肌有充足的血液供应,以适应防御、搏斗或逃跑等行为的需要。

### (三) 心血管中枢的紧张性活动

在安静情况下,自主性神经纤维上有低频的神经冲动传到效应器,称为紧张性活动(tone)。心迷走神经、心交感神经和交感缩血管神经在平时都有紧张性活动,其紧张性活动起源于延髓的心血管中枢;而脑干心血管中枢的紧张性活动一方面受高级中枢下传的和外周感受器上传的神经冲动的影 响,另一方面与中枢神经元所处的局部环境(如脑脊液,血液)中的化学物质(如  $\text{CO}_2$ 、 $\text{O}_2$ 、pH)有关。心迷走中枢的紧张性活动主要与平均动脉压有关。心脏受交感神经和迷走神经双重支配,二者在功能上互相拮抗。在安静情况下心迷走紧张占优势,心率约为 75 次/分钟,如果用阿托品与普萘洛尔同时阻断迷走神经与心交感神经的作用,心率将增至 100 次/分钟左右。而在情绪激动或运动时,心交感紧张占优势而使心率明显增快。交感缩血管纤维在平时发放节律性的低频冲动,使血管经常处于一定的收缩状态,称为缩血管紧张(vasoconstrictor tone),在维持一定的动脉血压中起重要作用。

### (四) 心血管反射

1. 颈动脉窦和主动脉弓压力感受性反射 胸部和颈部的大动脉壁中存在着许多压力感受器(baroreceptor),功能上最重要的压力感受器区域,位于颈动脉窦(carotid sinus)

束核还发出下行纤维直接投射于脊髓中间外侧柱交感节前神经元,构成抑制性通路。可见,由孤束核发出的神经联系,能抑制交感神经的紧张性活动,同时兴奋迷走紧张性活动。

3. 脑干以上的心血管中枢 在脑干以上部分,如下丘脑、大脑和小脑,都存在与心血管活动有关的神经元,它们在心血管活动调节中所起的作用较延髓心血管中枢更加高级。它们能够根据不同的环境刺激或机体功能状况对心血管活动进行更为复杂的整合,并表现为一定型式(pattern)的反应。这些不同型式的整合,使各器官间的血液分配能满足机体当时的主要功能活动的需要。例如,经边缘系统的整合能使心血管活动

和主动脉弓(aortic arch)壁的外膜下(图4-41)。

动脉的压力感受器实际上是机械感受器或血管壁牵张感受器。因为它们的适宜刺激是血液对动脉壁的机械牵张。压力感受器的主要特征有:①在一定范围(60~180mmHg)内,压力感受器的传入冲动频率与动脉血压、动脉管壁的扩张程度成正比(图4-42)。当颈动脉窦区的压力低于60mmHg时,压力感受器没有传入冲动;而当窦内压超过180mmHg时,压力感受器的活动已接近最大值,传入冲动不再增加。②正常情况下,颈动脉窦压力感受器比主动脉弓压力感受器更敏感。③压力感受器对搏动性的压力变化比对非搏动性的压力变化更为敏感。这一反应特征与正常机体动脉血压搏动性相适应。

颈动脉窦压力感受器的传入神经与

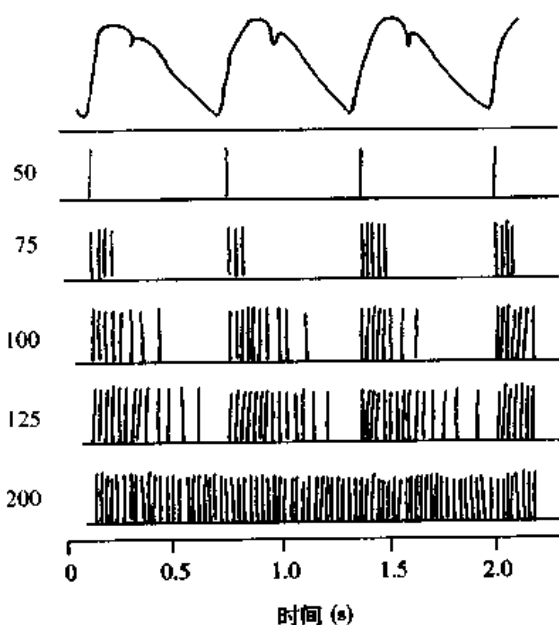


图4-42 单根窦神经压力感受器传入纤维在不同动脉压时的放电  
最上方为主动脉血压波;左方的数字为主动脉平均压(mmHg)

抑制性中间神经元,后者的轴突末梢释放抑制性递质  $\gamma$ -氨基丁酸,使延髓头端腹外侧部

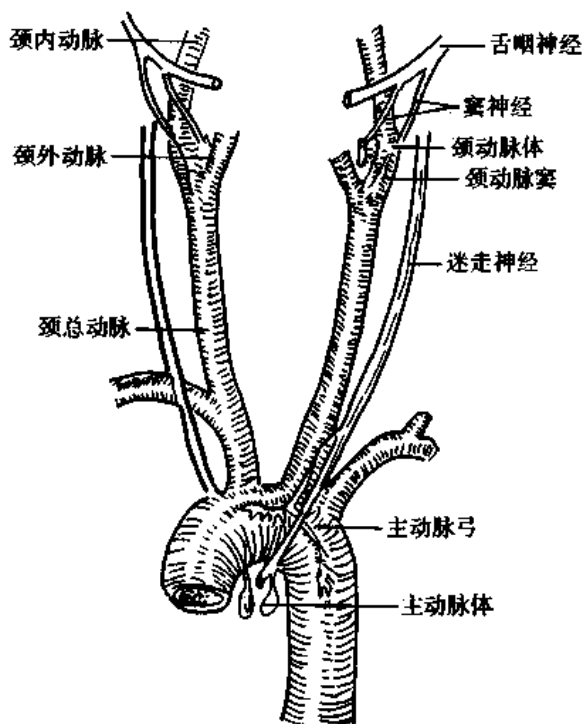


图4-41 颈动脉窦区与主动脉弓区的压力感受器与化学感受器

舌咽神经合并进入延髓,主动脉弓压力感受器的传入神经加入迷走神经后进入延髓。兔的主动脉弓压力感受器的传入神经纤维自成一束,与迷走神经和颈交感神经伴行,称为降压神经或减压神经(depressor nerve),在进入颅腔前并入迷走神经。压力感受性反射的传出神经为心迷走神经、心交感神经和交感缩血管神经,效应器为心脏和血管。

当动脉血压突然升高时,颈动脉窦和主动脉弓压力感受器受到的刺激增强,其传入神经的冲动频率明显增多。这些传入神经主要到达延髓,首先与孤束核的神经元形成第一级突触联系。换神经元后有三条主要通路:①孤束核神经元的轴突投射到延髓头端腹外侧部,通过释放兴奋性氨基酸递质,使延髓尾端腹外侧部神经元的紧张性活动增强,后者再兴奋一短轴突的

神经元的紧张性降低,从而使脊髓交感节前神经元抑制,心交感神经和交感缩血管神经的传出冲动减少。②孤束核神经元轴突投射至疑核和迷走神经背核,使迷走神经的传出冲动增加。上述两方面活动综合的结果,导致心率减慢,心肌收缩力减弱和外周血管舒张,从而使心输出量减少,外周血管阻力降低,静脉回流减少,血压回降。③孤束核神经元还可抑制下丘脑视上核与室旁核血管升压素(vasopressin)的释放,使血管舒张,外周血管阻力降低,血压回降。因此,颈动脉窦和主动脉弓压力感受性反射又称为**降压反射或减压反射(depressor reflex)**。压力感受性反射是一种典型的负反馈调节机制。如果动脉血压突然下降,压力感受器受到的刺激减弱,因此传入到延髓孤束核的冲动减少,从而对延髓头端腹外侧部的抑制作用减弱,延髓头端腹外侧部的紧张性增高;另一方面,孤束核至疑核和迷走神经背核经迷走神经传出到心脏的冲动减少;同时下丘脑视上核与室旁核释放血管升压素增多。这几方面综合的结果,导致与上述降压反射相反的效应,表现为血压回升。可见,压力感受性反射的生理意义在于维持动脉血压的稳态(homeostasis)。在平时安静状态下,动脉血压已高于压力感受器的阈值水平,因此压力感受性反射在平时就经常性地起作用。由于窦神经和主动脉神经参与的这种压力感受性反射效应能缓冲动脉血压的波动,故生理学中常将这两对神经合称为“**缓冲神经(buffer nerves)**”。在切除双侧缓冲神经的动物中,动脉血压不能保持相对稳定,容易出现大幅度的波动。在受到外界刺激或改变体位、进食和排便等情况下,血压波动幅度更大。压力感受性反射在动脉血压发生迅速改变时,对维持血压的稳态起明显的调节作用;在动脉血压缓慢升高或持续高血压等情况下,压力感受性反射的工作范围可以上移,称为压力感受性反射的**重调定(resetting)**。

在动物实验中将颈动脉窦区与体循环隔离,保留此区的传入神经与中枢的联系,用生理盐水或血液灌流颈动脉窦区,可以观察**窦内压(intrasinus pressure)**与全身动脉血压之间的关系(图 4-43)。实验结果表明:当窦内压升高时,全身动脉血压就下降;窦内压降低时,全身动脉血压就上升。将这个关系绘制成曲线图,称为**颈动脉窦反射的功能曲线(functional curve)**。当窦内压在 80~160mmHg 范围内变动时,窦内压与动脉血压之间的关系接近于线性,即动脉血压随窦内压升高而降低。窦内压高于 180mmHg 左右时,动脉血压不再下降;窦内压接近 60mmHg 左右时,动脉血压也不再升高,因此,曲线两端近于平坦,中间较陡,窦内压在 100mmHg 左右变动时压力感受器最敏感,即相当于安静时的正常平均动脉压水平,此时压力感受性反射纠正异常血压的能力最强。

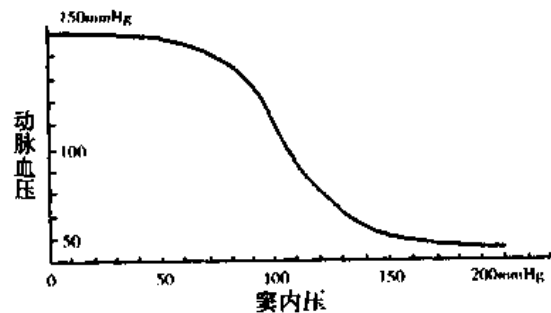


图 4-43 在实验中测得的颈动脉窦内压力与动脉血压的关系

在颈动脉窦反射的功能曲线上可以找到一点,在该点时窦内压与主动脉压相等,这个点称为**颈动脉窦反射的闭环工作点**,表示颈动脉窦区的压力与主动脉压在这个水平上通过压力感受性反射达到平衡。可以认为,这一血压水平即为压力感受性反射对动脉血压的**调定点(set point)**。高血压病人的压力感受性反射的调定点比正常血压者的高,其整



个压力感受性反射功能曲线由正常的位置向右上方移位。这种现象称为压力感受性反射的**重调定**(resetting),即压力感受性反射在血压较高的水平上进行工作,使动脉血压稳定在较高的水平。压力感受性反射可以在许多环境条件变化的情况下发生各种不同的重调定。重调定的机制,有的发生在感受器水平(感受器活动的重调定),有的发生在压力感受性反射的中枢部位(反射中枢活动的重调定),或二者兼有。

2. 颈动脉体和主动脉体化学感受性反射 在颈总动脉分叉处有**颈动脉体**(carotid body),在主动脉和肺动脉之间的组织中有分散的**主动脉体**(aortic body),均为直径1~2mm的球形小体。颈动脉体的传入纤维走行于窦神经中,加入舌咽神经,进入延髓后在孤束核换元。主动脉体的传入纤维在迷走神经中,进入延髓后也在孤束核换元。颈动脉体和主动脉体对动脉血液化学成分的变化(缺氧、CO<sub>2</sub>分压升高和H<sup>+</sup>浓度升高等)敏感而发生兴奋,引起冲动发放,因此称为**化学感受器**(chemoreceptor)。在实验条件下,人为地保持呼吸频率和深度不变,刺激颈动脉体化学感受器可引起心率减慢、心输出量减少、冠状动脉舒张、骨骼肌、腹腔内脏及肾脏的血管收缩、肾上腺髓质分泌肾上腺增加。但在自然呼吸条件下,刺激颈动脉体化学感受器会引起呼吸中枢兴奋,呼吸运动加深加快,以致造成过度通气,加之肺牵张感受器的传入冲动增多,使心迷走中枢抑制,反射性地引起呼吸、心率加快;另一方面,血液中氧含量降低以及儿茶酚胺浓度升高,又可直接使血管平滑肌收缩。因此,在完整机体内,颈动脉体化学感受器兴奋引起的心血管反射效应总的结果是:心率加快、心输出量增加,脑和心脏的血流量增加,而腹腔内脏和肾脏的血流量减少,血压升高,称为**化学感受性反射**(chemoreflex)。刺激主动脉体化学感受器引起的反应与上述颈动脉体化学感受性反射的表现相似,但其呼吸反应较弱而心血管反应较强。

一般认为,颈动脉体和主动脉体化学感受性反射的生理意义主要是调节呼吸运动(见第五章),在正常情况下对心血管活动不起明显的调节作用,只有在低氧、窒息、动脉血压过低(低于60mmHg)或酸中毒等病理情况下才发生作用。化学感受性反射对心血管活动的调节,主要是对心脏输出的血量进行重新分配:内脏、静息肌肉等处的血管收缩,血流量减少;心、脑等重要器官的血流量并不减少或反而有所增多,以在缺氧等情况下血液首先供应最重要的器官。

3. 心肺感受器引起的心血管反射 在心房、心室和肺循环大血管壁存在许多感受器,总称为**心肺感受器**(cardiopulmonary receptor)。引起心肺感受器兴奋的适宜刺激有两大类:①机械牵张,如心房、心室或肺循环大血管中压力升高或因血容量增多而使心脏或血管壁受到牵张时,这些机械或压力感受器就发生兴奋。与颈动脉窦、主动脉弓压力感受器相比较,心肺感受器位于循环系统压力较低的部位,故也称为“低压力感受器”,而动脉压力感受器则称为“高压力感受器”。在生理情况下,心房壁的牵张主要是由于血容量增大而引起的,因此心房中感受容积增大的感受器也称为**容量感受器**(volume receptor)。②化学物质,如前列腺素(prostaglandin)、缓激肽(bradykinin)等。当心肌缺血、缺氧或心肌负荷增加时,可引起前列腺素或缓激肽的释放,这些物质可刺激心肺感受器,使之兴奋。

心肺感受器的传入纤维走行于迷走神经干内,也有少数经交感神经进入中枢。大多数心肺感受器兴奋时引起的效应是使交感紧张性降低,心迷走紧张增强,导致心率减慢,血压下降,肾血流量增加,尿量和尿钠排出量增加。在人类,心肺感受器兴奋可引起骨骼

肌的交感缩血管纤维活动减弱,使骨骼肌血管舒张,血流量增多。

心肺感受器的传入冲动可抑制肾素(renin)、血管升压素(vasopressin)的释放,这两种体液因素都参与心血管活动的调节。在安静状态下,心肺感受器不断发放冲动,对心血管中枢产生抑制作用,使肾素和血压水平不致过高。另外也有一些心肺感受器的传入冲动可引起心率加快的效应。

4. 躯体感受器引起的心血管反射 刺激躯体传入神经时,可以引起各种心血管反射,其反射的效应与感受器的性质、刺激的强度和频率等因素有关。如用低强度到中等强度的低频电脉冲刺激骨骼肌的传入神经,可以降低血压;而用高强度、高频率电脉冲刺激皮肤传入神经,则常可引起升压作用。在清醒动物给皮肤以损伤性刺激,可引起类似于发生防御反应时的一系列变化;刺激温觉感受器可使支配皮肤的交感缩血管活动抑制,而支配汗腺和胃肠的交感神经活动增加;冷刺激的结果则与之相反。心交感神经则对冷、热两种刺激均发生兴奋性反应。

5. 其它内脏感受器引起的心血管反射 刺激某些内脏器官也可以引起心血管活动的反射性变化。例如当肺、胃、肠和膀胱等空腔器官被扩张时,常可引起心率减慢、外周血管舒张等效应。这些内脏感受器的传入神经纤维走行于迷走神经或交感神经内。

6. 眼-心反射与高尔兹反射 用手指压迫眼球,敲击或挤压腹部可反射性地引起心率减慢,甚至心跳暂停。前者称为眼-心反射,后者称为高尔兹反射(Goltz reflex)。临床上可用压迫眼球的方法反射性地制止室上性心动过速。

7. 脑缺血反应 当脑血流量明显减少时,心血管中枢的神经元可对脑缺血发生直接的反应,引起交感缩血管紧张显著加强,外周血管强烈收缩,动脉血压升高。这种反应称为脑缺血反应(brain ischemia response)。动脉血压过低时也可引起这种反应。脑缺血反应的机制可能是由于脑血流量明显减少时脑内 $\text{CO}_2$ 及其它酸性代谢产物堆积,直接刺激脑干中的心血管神经元所致。这种反应主要在某些紧急情况下起一定的调节作用。当由于某些原因引起脑脊液压力升高时,因脑动脉受压,使脑血流量减少,也可出现脑缺血反应,使动脉血压升高,有利于改善脑组织的血液供应。

## 二、体液调节

心血管的活动除受神经调节外,还受体液调节。所谓体液调节(humoral regulation),即血液和组织液中的某些体液化学物质对心血管活动的调节作用。有些体液因素是由内分泌细胞分泌的激素(hormone),由血液运到全身,广泛作用于血管系统;有些体液因素是在组织中形成的,主要作用于局部的血管平滑肌,对局部组织的血流量起调节作用。

### (一) 肾上腺素和去甲肾上腺素

血液循环中的肾上腺素(epinephrine,或adrenaline)和去甲肾上腺素(norepinephrine,或noradrenaline)主要来自肾上腺的分泌,少量去甲肾上腺素来自于交感神经末梢的释放。肾上腺素和去甲肾上腺素在化学结构上都含有儿茶酚胺的结构,统称为儿茶酚胺(catecholamine)。肾上腺髓质释放的儿茶酚胺中,肾上腺素约占80%,去甲肾上腺素约占20%。

肾上腺素和去甲肾上腺素对心血管活动的影响,是通过与相应的受体结合而实现的。

心肌细胞膜上的肾上腺素能受体(adrenoceptor)主要是 $\beta_1$ 受体;在皮肤、肾脏、胃肠道等器官的血管平滑肌中主要有 $\alpha$ 受体;骨骼肌和肝的血管上以 $\beta_2$ 受体为主。 $\alpha$ 受体兴奋可使血管收缩; $\beta$ 受体兴奋可使血管舒张、心率加快、心肌收缩能力增强。血液循环中的肾上腺素和去甲肾上腺素对心脏和血管的作用有许多共同点,但又有差别;主要是因为它们与肾上腺素能受体的结合能力不同:去甲肾上腺素主要激活 $\alpha$ 受体,对 $\beta$ 受体的作用较小;肾上腺素既能激活 $\alpha$ 受体,又能激活 $\beta$ 受体,但对 $\alpha$ 受体的作用不如去甲肾上腺素的强,对 $\beta$ 受体的作用则远比去甲肾上腺素的强。

1. 对心脏的作用 肾上腺素和去甲肾上腺素都能激活心肌细胞膜上的 $\beta$ 受体,引起心率加快,兴奋传导速度增加,心肌收缩能力增强,心输出量增大。由于肾上腺素对心脏的作用比去甲肾上腺素的作用强得多,故在临床上可将肾上腺素作为强心剂使用。在完整机体内注射去甲肾上腺素后,由于血压明显升高,可通过压力感受性反射使心率减慢,掩盖了去甲肾上腺素对心脏的直接效应。

2. 对血管的作用 由于去甲肾上腺素主要作用于 $\alpha$ 受体,而大多数血管平滑肌上的肾上腺素能受体为 $\alpha$ 受体,因此去甲肾上腺素能使大多数血管发生强烈收缩,导致外周阻力明显增加,血压急剧升高,故在临床上将去甲肾上腺素作为升压药。肾上腺素对血管的作用取决于在该血管平滑肌上哪一种受体占优势。对以 $\alpha$ 受体占优势的血管,如皮肤和内脏的血管等,肾上腺素使之收缩;而对以 $\beta$ 受体占优势的血管,如骨骼肌、肝脏等的血管,肾上腺素使之舒张。因此,肾上腺素的生理作用主要是调节全身中器官的血液分配,特别是在运动时,可使内脏血管收缩,骨骼肌血管舒张,骨骼肌的血流量明显增加。

## (二) 肾素-血管紧张素系统

肾素(renin)是肾小球入球小动脉壁的近球细胞合成和分泌的一种蛋白酶。多种因素可引起肾素的释放(见第八章)。肾素可使血浆中的血管紧张素原水解而生成一个十肽,称为血管紧张素 I(angiotensin I)。血管紧张素 I 经过肺循环时,可在血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的作用下转变成一种八肽,即血管紧张素 II(angiotensin II, ANG II)。血管紧张素 II 在氨基肽酶的作用下再脱去一个氨基酸残基,成为一种七肽,即血管紧张素 III(angiotensin III)。这一整个系统称为肾素-血管紧张素系统(rennin-angiotensin system)。

血管紧张素 I 的生理作用不很明显,它的主要作用是形成 ANG II。血管紧张素 I 也可刺激肾上腺髓质释放肾上腺素和去甲肾上腺素。

血管紧张素 II 是肾素-血管紧张素系统中对心血管活动直接发生作用的物质。ANG II 的作用主要有:①使全身微动脉收缩,外周阻力增大;使静脉收缩,回心血量增多,心输出量增加,两方面的共同作用使动脉血压升高;②促使肾上腺皮质球状带释放醛固酮,后者可促进肾远曲小管和集合管对 $\text{Na}^+$ 的重吸收,有保钠、保水作用,从而增加细胞外液量,并使血压升高。由于肾素、血管紧张素和醛固酮之间有密切的功能联系,因此有人提出了肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system)的概念,这一系统对动脉血压的长期调节有重要意义;③促进肾小管对钠和水的重吸收(见第八章);④作用于交感神经末梢,促进其释放去甲肾上腺素,增强交感神经的心血管效应;⑤作用于脑的某些部位,例如第四脑室的后缘区,使交感缩血管紧张活动加强,从而使外周血管阻力

增大,血压升高。有人认为,体内经常有少量的血管紧张素Ⅱ释放,对于维持交感缩血管紧张活动具有一定的意义。血管紧张素Ⅱ还可使血管升压素和促肾上腺皮质激素的释放量增加,并引起动物的觅水和饮水行为。

血管紧张素Ⅲ的缩血管作用比血管紧张素Ⅱ的弱,而它刺激肾上腺皮质球状带合成和释放醛固酮的作用较强。

### (三) 血管升压素

血管升压素(vasopressin)是由下丘脑的视上核及室旁核合成的一种九肽激素,经下丘脑-垂体束运输到神经垂体贮存,平时有少量释放入血液循环。调节血管升压素释放的因素主要有:①体液渗透压的改变。下丘脑第三脑室前壁有一些神经细胞对局部环境的渗透压变化敏感,故称为渗透压感受器(osmoreceptor),当血浆渗透压升高时,可刺激渗透压感受器,促进血管升压素的释放;②血压降低、血容量减少、低氧、伤害性刺激时,也能引起血管升压素释放增加(详见第八章)。

血管升压素对心血管的作用主要是通过作用于血管平滑肌的血管升压素受体,引起血管平滑肌收缩。在正常情况下,血管升压素在血压调节中可能不起重要作用,但当交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统等活动发生异常时,血管升压素可参与血压的调节。在禁水、失血等情况下,血管升压素释放增多,并在维持动脉血压中起作用。在正常情况下,血管中血管升压素浓度升高时主要引起抗利尿作用,所以血管升压素也称为抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)(见第八章)。

前述动脉血压的神经调节一般是快速、短期内的调节,主要通过神经反射改变阻力血管的口径及心脏的活动而实现的。当动脉血压在较长时间内(数小时至数月)发生变化时,则主要靠肾脏调节体内的细胞外液量,从而维持动脉血压相对稳定。肾脏的调节作用主要是通过血管升压素和肾素-血管紧张素-醛固酮系统等体液因素实现的。当体内细胞外液量减少时,血量减少,血压将会降低;但在这种情况下会引起血管升压素分泌增多,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活动增强,导致肾脏排水和排钠减少,血管收缩,从而使细胞外液量和动脉血压恢复。当细胞外液量增多时则发生相反的过程,使肾脏排水和排钠增加,将过多的液体排出体外,从而使细胞外液量和血压恢复到正常水平。由于肾脏和这些体液因子在动脉血压的长期调节中起重要作用,有人将这种机制称为肾-体液控制系统。

### (四) 血管内皮生成的血管活性物质

血管内皮细胞可合成多种血管活性物质,对血管平滑肌的活动起调节作用,其中重要的有前列环素、内皮舒张因子和内皮素。

1. 前列环素 前列环素(prostacyclin)也称为前列腺素 $I_2$ ( $PGI_2$ ),是血管内皮细胞产生的前列腺素家族中的一种舒血管物质, $PGI_2$ 也是一种局部激素,其作用是降低细胞内的 $Ca^{2+}$ 浓度,使血管舒张。血小板合成的血栓素 $A_2$ (thromboxane  $A_2$ ,  $TXA_2$ )能促进血小板粘附和聚集,并使血管收缩;而 $PGI_2$ 则能与 $TXA_2$ 相拮抗,抑制血小板的粘附和聚集。

2. 内皮舒张因子 多数人认为,内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)就是一氧化氮(nitric oxide, NO)。血管内皮细胞中的L-精氨酸在NO合成酶的催化下合成NO。ATP、ADP、组胺、P物质、凝血酶、缓激肽、乙酰胆碱、去甲肾上腺素、血管

升压素、血管紧张素Ⅱ等多种物质,以及血流对血管壁的切变应力,均可刺激血管内皮细胞合成并释放 NO。NO 也是乙酰胆碱引起血管舒张的中介物质。NO 可使血管平滑肌细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度降低,导致血管舒张。血管内皮细胞在静息时就有持续性的 NO 基础释放,可与前列环素等舒血管物质共同对抗交感神经末梢释放的去甲肾上腺素及其它缩血管物质的作用,保持正常血压与器官灌流量。

3. 内皮素 内皮素(endothelin, ET)有 3 种异构体,即  $\text{ET}_1$ 、 $\text{ET}_2$  和  $\text{ET}_3$ ,均由 21 个氨基酸残基组成,三者间有高度的同源性。ET 是目前已知最强烈的缩血管活性多肽。内皮素的受体有两种亚型:① $\text{ET}_A$ 受体,存在于大多数血管平滑肌及其它组织,激活后能引起血管和支气管收缩,促进醛固酮分泌;② $\text{ET}_B$ 受体,存在于血管内皮细胞,激活后能使内皮细胞释放 NO 和  $\text{PGI}_2$  而舒张血管。给人或动物注射  $\text{ET}_1$ ,可产生持久的外周血管收缩。在离体实验中, $\text{ET}_1$ 可产生持久的缩血管效应,表明  $\text{ET}_1$ 与血管的  $\text{ET}_A$ 受体亲和力大,结合牢固,离解缓慢。 $\text{ET}_1$ 对血压的影响是先短暂降压,然后持久升压。其起初的降压效应可能是血液循环中的  $\text{ET}_1$ 受体先与血管内皮细胞接触,作用于  $\text{ET}_B$ 受体而引起 NO 和前列环素释放的结果。继而作用于平滑肌细胞的  $\text{ET}_A$ 受体,促进  $\text{Ca}^{2+}$ 池释放  $\text{Ca}^{2+}$ ,并增强胞外的  $\text{Ca}^{2+}$ 内流,使血管强烈收缩。在生理情况下, $\text{ET}_1$ 可能作为自分泌,从内皮细胞生成,又作用于内皮细胞的  $\text{ET}_B$ 受体,而使血管舒张。正常人血浆中  $\text{ET}_1$ 的浓度极低,仅约 1 pg/ml,不足以引起血管收缩,但可作用于  $\text{ET}_B$ 受体,引起血管舒张。高浓度的  $\text{ET}_1$ 也可作为旁分泌作用于其下的血管平滑肌细胞,使之收缩。在正常情况下, $\text{ET}_1$ 也可能作为一种局部激素发挥作用。

#### (五) 心房钠尿肽

心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)又称为心钠素(cardionatrin)、心房肽(atriopeptide),是心房肌细胞分泌的多肽类激素。心房容积扩张可刺激心房肌释放心房钠尿肽,ANP 主要作用于肾脏,可抑制  $\text{Na}^+$ 的重吸收,增加尿量,表现为强大的利尿钠(natriuresis)和利尿(diuresis)作用(见第八章)。ANP 还可抑制肾素的分泌,降低肾素活性,从而使  $\text{ANG II}$ 的生成减少。对心血管系统,ANP 有较强的舒血管效应,使外周阻力降低;也可使每搏输出量减少,心率减慢,因而心输出量减少。总之,心房钠尿肽是体内调节水盐平衡的一种重要的体液因素,在调节心血管活动以及维持体液与电解质稳态中起重要作用。

#### (六) 阿片肽

体内的阿片肽(opioid peptide)有多种,其中有一种是  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -endorphin)。垂体释放的  $\beta$ -内啡肽和促肾上腺皮质激素来自同一个前体。在应激等情况下, $\beta$ -内啡肽和促肾上腺皮质激素一起被释放入血液。血浆中的  $\beta$ -内啡肽可进入脑内,作用于某些与心血管活动有关的神经核团,使交感神经活动减弱,心迷走神经活动增强,导致血压降低。阿片肽家族中的脑啡肽(enkephalin)也可作用于外周血管壁上的阿片受体,使血管平滑肌舒张。交感神经缩血管纤维末梢也存在接头前阿片受体,当其被阿片肽激活时,可使交感神经释放的递质减少。休克时  $\beta$ -内啡肽水平明显升高,它可能是休克发病的一个重要体液因素。针刺穴位也可引起脑内阿片肽的释放,这可能是针刺降低高血压的机制之一。

#### (七) 激肽

激肽(kinin)是一类具有血管活性的多肽类物质,最常见的有缓激肽(bradykinin)和血管舒张素(kallidin)。在血浆和某些腺体(汗腺、唾液腺和胰腺等)细胞中含有无活性的激肽释放酶(kallikrein),随腺体分泌被释放到腺体周围的组织液中并被激活,激活的激肽释放酶可使淋巴液和血液中的 $\alpha_2$ 球蛋白激肽原(kininogen)水解,产生一个十肽,即为血管舒张素。血管舒张素在氨基肽酶作用下脱去一个氨基酸,成为缓激肽。

血管舒张素和缓激肽都有强烈的舒血管作用,并能增加毛细血管壁的通透性,参与对血压和局部组织血流量的调节。当它们使腺体附近局部的血管舒张时,能增加腺体分泌时的血流量,为腺细胞的分泌活动提供充足的代谢原料。循环血液中的血管舒张素和缓激肽能使血管舒张,外周阻力降低,血压下降,因而也参与对动脉血压的调节。激肽对其它平滑肌的作用则是引起它们收缩。

#### (八) 组胺

组胺(histamine)是组氨酸在脱羧酶的作用下产生的。在许多组织,特别是皮肤、肺和肠粘膜的肥大细胞中含有大量的组胺。当这些组织受到损伤或炎症和过敏反应时,都可释放组胺。组胺有强烈的舒血管作用,并使毛细血管和微静脉管壁的通透性增加,血浆漏入组织,可引起局部组织水肿。

#### (九) 前列腺素

前列腺素(prostaglandin, PG)是一组活性很强、种类繁多、功能各异的脂肪酸衍生物,是由花生四烯酸经环氧化酶的氧化作用生成的二十碳不饱和脂肪酸,存在于全身各种组织中。前列腺素对心血管系统的主要作用有:①调制交感神经递质及其它激素的血管效应。当去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ等物质作用于血管平滑肌的相应受体时,引起血管收缩,同时血管平滑肌生成前列腺素 $E_2$ ( $PGE_2$ ),使血管平滑肌对去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅱ的敏感性降低,因此血管平滑肌不致过度收缩。如果先给予前列腺素合成酶抑制剂,再给予去甲肾上腺素或血管紧张素Ⅱ,则去甲肾上腺素或血管紧张素Ⅱ的缩血管效应明显增强。 $PGE_2$ 还可作用于神经-平滑肌接头的交感神经末梢的前列腺素受体,抑制交感神经末梢释放递质,这也是一种接头前调制机制。②调节血压和局部组织的血流量。某些前列腺素在体内与激肽共同作用,对抗血管紧张素Ⅱ和儿茶酚胺的升压作用,可能对维持动脉血压稳定起重要作用。在生理或病理情况下,前列腺素被释放到局部组织中,可使局部血管舒张,对局部组织的血流量有调制作用。

### 三、自身调节

在没有外来神经和体液因素影响的情况下,各器官组织的血流量仍通过局部血管的舒缩活动得到适当的调节,这种调节机制是在器官组织或血管本身,故称为自身调节(autoregulation)。心脏的自身调节已于前述,下面简述血管的自身调节机制。

#### (一) 肌源学说

该学说认为,血管平滑肌经常保持一定程度的紧张性收缩,称为肌源性活动(myogenic activity)。当器官血管的灌注压突然升高时,血管平滑肌因受到牵张刺激而使肌源性活动加强,这种现象在毛细血管前阻力血管中特别明显,能使该器官的血流阻力增大,从而能保持该器官的血流量不致因灌注压升高而增多;当器官灌注压突然降低时,血管的

肌源性活动减弱,血管平滑肌舒张,器官的血流阻力减小,能使器官血流量不致因灌注压降低而减少。如用罂粟碱等药物抑制血管平滑肌的活动后,自身调节现象就会消失。这种肌源性自身调节现象在肾血管中最为明显(见第八章),在脑、心、肝、肠系膜和骨骼肌的血管中也存在,但皮肤血管一般没有这种表现。

## (二) 局部代谢产物学说

该学说认为,器官血流量的自身调节主要是由局部组织中代谢产物(metabolite)的浓度决定的。当局部代谢产物(如腺苷、乳酸、 $\text{CO}_2$ 、 $\text{H}^+$ 、 $\text{K}^+$ 等)在组织中的浓度升高时,能使局部血管舒张。氧分压降低时也能使局部血管舒张。当局部代谢产物浓度较低时,局部血管收缩。因此,当器官灌注压突然升高时,器官血流量暂时增多,但由于血流量增加,组织中的代谢产物被血流带走,导致血管收缩,血流阻力增大,从而使血流量恢复到原先的水平。当器官灌注压突然降低时,则发生相反的过程,器官血流量仍能保持相对稳定。

## 四、肌肉运动时心血管活动的调节

肌肉运动时,骨骼肌和心脏的耗氧量明显增加。机体通过对心血管活动的调节,一方面增加心输出量,另一方面对各器官、组织的血流量进行重新分配(redistribution),使心肌和运动的肌肉可以得到较多的血量分配,以满足其对氧和营养物质的需求,并及时运走过多的代谢产物。

1. 心输出量增加 肌肉运动时,颈动脉窦和主动脉弓的压力感受性反射受到抑制,使心迷走紧张降低,交感紧张增高,肾上腺髓质分泌活动增强,血液中儿茶酚胺浓度升高,因而心率加快,心收缩能力增强,心输出量增加。另一方面,由于肌肉节律性舒缩活动(肌肉泵作用)和呼吸运动加强(呼吸泵作用),加上交感缩血管神经兴奋,使容量血管收缩,静脉回心血量显著增加,从而为心输出量的增加打好基础。正常人安静时的心输出量约5L/min,在剧烈运动时可达到30L/min。训练有素的运动员,心脏最大输出量可高达35L/min以上。

2. 血流量重新分配 肌肉运动时,交感缩血管神经兴奋,使不参加运动的肌肉和内脏器官的血管收缩,血流量减少,可以省出大约3L/min的血流量,以保证有较多的血流量分配给运动的肌肉和心脏。运动开始时,皮肤的血管也收缩,但持续运动时,由于肌肉产热增加,体温升高,可反射性地使皮肤血管舒张,增加散热(见第七章)。运动时大脑皮层运动区使交感舒血管神经兴奋,引起参与运动的骨骼肌血管舒张。运动时骨骼肌和心肌的代谢活动增强,局部代谢产物增多而积聚,使血管舒张,血流量增加,开放的毛细血管数量增多,血液与肌肉组织进行交换的面积增大,气体扩散的距离缩短,使运动的肌肉和心肌能得到较多的氧和营养物质。

运动时血流量的重新分配还有利于维持一定的动脉血压。运动的肌肉血管舒张可使外周阻力大大下降,而不活动的器官血管收缩,能使外周阻力有所增加。二者相抵,可使总外周阻力不致过低。另外,运动的肌肉中毛细血管前、后阻力的比值变小,故毛细血管血压升高,组织液生成增多,而血浆总量减少;在相对不活动的器官,阻力血管收缩,毛细血管前、后阻力的比值增大,毛细血管血压降低,有利于组织液被重吸收回血液。二者相

抵,可使血浆总量不致减少过多。例如人在蹬自行车时,约有 1100ml 血浆进入两下肢肌肉的组织间隙内,而在其它器官中,组织液的重吸收量约增加 500ml,结果血浆总重只减少 600ml。这些情况有利于运动时动脉血压的维持。

## 第五节 血量的调节

正常人的血液总量约为体重的 7%~8%,一个体重 70 kg 的男子,全身血量约 5~5.5L,女子的血量略少于男子。正常血量是在神经和体液因素的调节下保持相对恒定的。血量的调节包括血细胞量的调节和血浆量的调节,前者已在血液章中叙述,本节主要讨论机体对血浆总量的调节。

### 一、神经和体液对血量的调节

#### (一) 神经调节

当血量(blood volume)发生改变时而引起血压明显变化时,可通过压力感受器、化学感受器和容量感受器反射性地对血量进行调节。当血量增加使体循环平均充盈压(mean circulatory filling pressure)升高时,位于左心房和胸腔大静脉处的容量感受器(volume receptor)兴奋,反射性地使交感缩血管紧张降低,血管舒张,因而体循环平均充盈压回降。此时肾交感神经活动减弱,肾血管舒张,肾血流量增加,肾小管对  $\text{Na}^+$  和水的重吸收减少,排尿量增加,使机体细胞外液量减少(见第八章)。当血量减少而使动脉血压降低时,颈动脉窦和主动脉弓压力感受器(baroreceptor)的传入冲动减少,交感缩血管紧张加强,此时毛细血管前、后阻力的比值增大,于是毛细血管压降低,组织液生成减少而回流增多,循环血量增加。在大量失血时,动脉血压下降,流经颈动脉体和主动脉体的血量减少,出现局部缺氧和  $\text{CO}_2$  分压升高,使化学感受器(chemoreceptor)兴奋,反射性地引起交感缩血管紧张增强,阻力血管收缩,毛细血管压降低,有利于组织液被重吸收进入血液以增加血量。

#### (二) 体液调节

当血量增加时,容量感受器兴奋,传入冲动增多,可抑制下丘脑视上核血管升压素(vasopressin)的分泌,肾小管对水的重吸收减少,排尿量增加,因而细胞外液和循环血量减少。血量增加又可使心房肌释放 ANP,后者又能促进肾排钠、排水。当血量减少时,血压降低,容量感受器和压力感受器的传入活动减少,使肾交感神经活动加强。肾交感神经活动可引起肾素释放增多,使肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活动加强,由于血管紧张素 II 强烈的缩血管作用,使组织液重吸收增多;醛固酮可促进肾远曲小管和集合管对  $\text{Na}^+$  和水的重吸收,从而增加细胞外液量和血容量(见第八章)。

### 二、急性失血时的生理反应

失血引起的生理反应以及对机体造成的影响,因失血量的多少和失血速度的不同而异。如果一次失血量不超过血液总量的 10%,可通过上述神经调节和体液调节机制使血量逐渐恢复正常,不出现心血管功能障碍和临床症状。健康成人一次献血 200~300ml,



对健康无影响。若一次失血量达到血液总量的 20% 时,将出现一系列的临床症状。如果在短时间内丧失的血量达全身总血量的 30% 或者更多,如不能得到及时的处理和治疗,就可能危及生命。

人在急性失血时,首先通过神经反射活动使血管收缩,血管床的容积减小,循环血量与血管床容积相匹配,因而血压回升;接着,通过一系列体液调节及自身调节作用,使循环血量恢复;最后,通过肝脏和造血器官的代偿作用,使血液成分也逐渐恢复至正常水平。具体反应过程如下:

1. 交感神经系统兴奋 在失血后 30s 内,全身交感神经活动增强,其主要效应为:①大多数器官的阻力血管收缩,总外周阻力增加;②心率明显加快;③容量血管收缩。这些反应的总的结果是回心血量和心输出量增加,血压回升,同时,器官血流量发生重新分配,优先保证脑和心脏等重要器官的血液供应。

2. 血管的自身调节 当血量明显减少时,血管平滑肌所受的牵张降低,故可通过自身调节机制引起血管收缩,使体循环平均充盈压回升。这一自身调节机制在失血后 10min 至 1 h 内出现。

3. 毛细血管对组织液的重吸收增加 由于阻力血管收缩,毛细血管血压降低,并且毛细血管前、后阻力的比值增大,故组织液回收增多,使血浆量有所恢复。该反应也在失血 1 h 内发生。

4. 血管紧张素、醛固酮和血管升压素的生成和释放增加 这些激素有的能使血管收缩,有的能促进肾远曲小管和集合管对钠、水的重吸收,有利于血量的恢复。这些反应在失血后 1 h 发生。

5. 血浆蛋白和红细胞的恢复 失血所损失的一部分血浆蛋白,可在一天或更长的时间内由肝脏加速合成而逐渐恢复。损失的红细胞由骨髓造血组织加速生成,约需时数周。这样,血量及血液成分均恢复正常。

## 第六节 器官循环

体内各器官的血流量一般与灌注该器官的动、静脉之间的压力差成正比,与该器官血管对血流的阻力成反比,即泊肃叶定律所表述的关系。由于各器官的结构和功能不同,器官血管的分布也各有特点。因此,器官血流量的调节除遵循前述的一般规律外,还有各自的特殊规律。本节主要讨论心、肺、脑的血循环特点。

### 一、冠脉循环

#### (一) 冠脉循环的解剖特点

**冠脉循环**(coronary circulation)是营养心脏本身的血液循环。左、右冠状动脉由主动脉根部分出,其主干行于心脏的表面,小分支常以垂直于心脏表面的方向穿入心肌,并在心内膜下层分支成网。这种分支方式使冠脉血管在心肌收缩时易受压迫。心脏的毛细血管网分布极为丰富,毛细血管数与心肌纤维数的比例为 1:1。但当心肌纤维因负荷过大而发生代偿性肥大时,毛细血管的数量不能相应增多,故肥大的心脏较易发生相对缺血。

冠状动脉之间的侧支吻合较细小,血流量很少,因此当冠状动脉突然阻塞时不易很快建立侧支循环,常可导致心肌梗死。但是如果冠脉阻塞是缓慢形成的,冠脉侧支可逐渐扩张,建立新的侧支循环,起一定的代偿作用。

## (二) 冠脉循环的生理特点

1. 途径短 冠脉循环的途径短,血流快,血液从主动脉根部起,经全部冠状血管回流右心房,只需几秒钟就可完成。

2. 血压较高 冠状动脉直接开口于主动脉根部,加上整个冠状血管血流途径短,因此在其分支较小的血管内,血压仍能维持较高的水平。

3. 血流量大 在安静状态下,人冠脉血流量约为 225ml/min,占心输出量的 4%~5%,而心脏的重量只占体重的 0.5%。肌肉运动时冠脉血流量可达到静息时的 4 倍。心肌耗氧量多,需要较多的血液供应。

4. 平静时动-静脉血含氧量差很大 心肌富含肌红蛋白,摄氧能力很强。动脉血流经心脏后,其中 65%~70%的氧被心肌摄取,比骨骼肌的摄氧率约大一倍,从而能满足心肌的耗氧量。因此,经冠脉毛细血管后,冠状静脉血液中的氧含量较低。当机体进行剧烈运动时,心肌耗氧量增加,心肌靠提高从单位血液中摄取氧的潜力较小,主要依靠冠脉血管的扩张来增加其血流量,以满足心肌对氧的需求。

5. 血流量受心肌收缩的影响 由于冠脉的分支大部分深埋于心肌组织之中,故心肌的节律性收缩对冠脉血流量有很大影响(图 4-44),左冠状动脉血流受心肌收缩的影响更为显著,右心室肌层较薄,心肌收缩对其血流量的影响没有左心室明显。左心室在等容收缩期开始时,心室壁张力升高,将肌纤维之间的小血管压闭,左冠状动脉血流量突然减少,甚至发生逆流。随着左心室射血,主动脉压升高,冠状动脉压也随之升高,冠脉血流量增加;但进入减慢射血期时,冠脉血流量又减少。在等容舒张期开始时,心肌对冠脉的挤压作用减弱或消失,冠脉血流阻力减小,血流量迅速增加,到舒张早期冠脉血流量最多,然后逐渐减少。由此可见,主动脉舒张压的高低及心脏舒张期的长短是影响冠脉血流量的重要因素。当主动脉舒张压升高时,冠脉流量增加;心率加快时,由于舒张期明显缩短,冠脉血流量减少。由于冠状动脉开口于主动脉根部,当心室射血时,血流迅速通过主动脉瓣膜口,可引起侧压强下降,不利于冠脉供血。

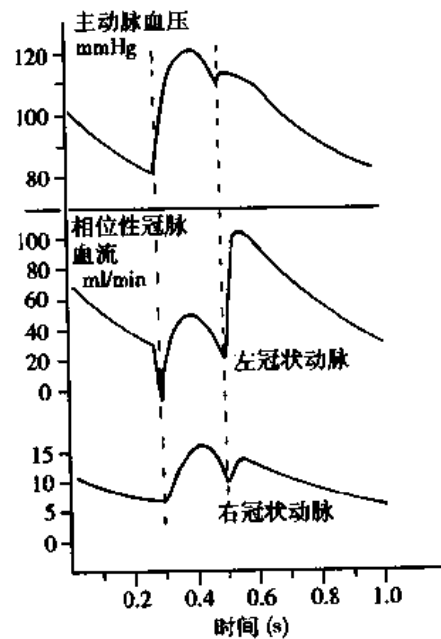


图 4-44 一个心动周期中左、右冠状动脉血流变化情况

在主动脉瓣狭窄时,血液以更高的速度射出,根据柏努利方程,侧压强急剧下降,甚至低于冠状动脉压而引起冠状动脉主干内的血液倒流,可引发心绞痛。此外,在大的冠状动脉内,正常情况下血流的动能仅相当于 0.1mmHg,而当动脉粥样硬化而使管腔直径狭窄到只有正常的 1/5 时,即横截面积为原先的 1/25,通过狭窄部位的流速将增快 25 倍,则动能增加 625 倍,相当于

62.5mmHg, 其侧压强相应下降 62.4mmHg。若狭窄处压力降至低于血管外压力时, 则血管可发生塌陷。当血流停止, 动能消失时, 该处的侧压强增高, 狭窄的血管又能重新开放。如此周而复始, 导致冠脉血管周期性的开、闭, 可严重影响心肌血液供应。

### (三) 冠脉血流量的调节

1. 心肌代谢水平对冠脉血流量的调节 心肌收缩的能量来源几乎只依靠氧化代谢。实验证明, 冠脉血流量与心肌代谢水平成正比, 切断支配心脏的神经后也是如此。也就是说, 当心肌耗氧量增加或心肌组织中的氧分压降低时, 都可引起冠脉舒张, 增加心肌血流量。

心肌组织中氧分压降低引起的冠脉血管舒张, 是由于心肌的某些代谢产物引起的。在各种代谢产物中, 腺苷(adenosine)起主要作用。当心肌代谢增强而使局部组织中氧分压降低时, 心肌细胞中的 ATP 分解为 ADP 和 AMP。存在于冠脉血管周围间质细胞中的 5-核苷酸酶可使 AMP 分解产生腺苷, 腺苷对小动脉有强烈的舒张作用。心肌的其它代谢产物如  $H^+$ 、 $CO_2$ 、乳酸、缓激肽、前列腺素 E 等, 也有舒张冠脉的作用。

2. 神经对冠脉血流量的调节 在冠状动脉的平滑肌上有交感神经和迷走神经的分布。冠状动脉平滑肌上有  $\alpha$  和  $\beta$  肾上腺素能受体。 $\alpha$  受体被激活时引起冠脉收缩,  $\beta$  受体被激活则引起冠脉舒张。在一般情况下,  $\alpha$  受体的作用占优势; 但在整体中, 心交感神经活动加强时却引起冠脉血流量增加。这是由于交感神经兴奋时释放去甲肾上腺素, 虽然通过  $\alpha$  受体使血管收缩, 但去甲肾上腺素还有增强心肌代谢的作用, 通过局部代谢产物的刺激作用引起冠脉舒张, 因而冠脉血流量增加, 也就是说, 交感神经对血管平滑肌的直接收缩效应可在短时间内被局部代谢产物的舒血管效应所掩盖。迷走神经一方面能使冠脉舒张, 另一方面又使心脏活动减弱, 心肌代谢率降低, 继发性引起冠脉收缩。这两方面的作用互相抵消, 所以在整体中刺激迷走神经时对冠脉血流量的影响较小。在整体情况下, 安静时神经因素对冠脉血管的舒缩活动影响不大。在剧烈运动或大量失血等情况下, 交感神经兴奋使全身血管收缩而冠脉血管(及脑血管)不收缩, 可保证心肌有相当量的血液供应。但在病理情况下, 如果冠脉本身较狭窄, 则可因中枢神经活动过度紧张而导致冠脉痉挛。

3. 激素的调节 肾上腺素和去甲肾上腺素主要通过增强心肌代谢活动和耗氧量使冠脉血流量增加; 也可直接作用于冠脉血管上的肾上腺素能受体, 引起冠脉血管收缩或舒张。甲状腺激素增多时, 使心肌代谢水平提高, 耗氧量增加, 冠状动脉舒张, 因而冠脉血流量增加。大剂量血管升压素和血管紧张素 II 能使冠状动脉收缩, 冠脉血流量减少。

## 二、肺 循 环

肺循环(pulmonary circulation)是指右心室射出的静脉血通过肺泡壁与肺泡气进行气体交换而转变成动脉血并返回左心房的血液循环。其主要功能是从肺泡气中摄取  $O_2$ , 并向肺泡排出  $CO_2$ , 即通过肺的呼吸实现机体与外界环境之间的气体交换。呼吸性小支气管以上的部分由体循环的支气管动脉供血。肺循环和支气管动脉末梢之间有吻合支相通, 因此有一部分支气管静脉血可经这些吻合支进入肺静脉和左心房, 使主动脉的血液中掺入 1%~2% 的静脉血。

## (一) 肺循环的生理特点

1. 循环途径短,血流阻力小 肺动脉主干长约4cm,随即分为左、右两支,再分为许多小支,分布至细支气管和肺泡,形成毛细血管网,最后汇入肺静脉并到达左心房。整个肺循环途径比体循环短得多,而且由于肺循环的血管口径较粗,总横截面积大,加上肺循环的全部血管都位于比大气压低胸腔内,因此肺循环的血流阻力很小。

2. 血压较低 因右心室的收缩力较左室弱,肺循环的血压较低,仅为体循环的 $1/6\sim 1/5$ 。在正常人,右心室收缩压平均约为22mmHg,舒张压约为0~1mmHg。肺动脉的收缩压与右心室的收缩压相同,舒张压约为8mmHg,平均肺动脉压约为13mmHg。用间接法测得肺循环毛细血管平均血压为7mmHg,肺静脉和左心房内压为1~4mmHg,平均静脉压为2mmHg。可见肺循环的血压较低。由于肺毛细血管的压力(7mmHg)低于血浆的胶体渗透压(25mmHg)。因此肺泡间隙中基本上没有组织液。另外,由于肺部组织液的压力为负压,使肺泡膜与毛细血管壁相互紧密相贴,有利于肺泡与血液之间的气体交换。在左心衰竭时,肺静脉压及肺毛细血管压升高,可导致液体积聚在肺泡的组织间隙中而形成肺水肿。

3. 肺血管顺应性大,血容量变化大 与体循环相比较,肺组织和肺血管的顺应性(compliance)大。肺部平静时的血容量约为450ml,占全身总血量的9%。用力呼气时,肺的血容量可减少至200ml左右;而在深吸气时可增加到1000ml左右。肺循环的血容量大,变化范围也大,故肺循环有“贮血库”的作用,机体发生失血时,肺循环中的一部分血液可被转移到体循环中,起一定的代偿作用。肺循环的血容量还受呼吸的影响。吸气时由于胸膜腔内负压加大,由腔静脉回流入右心房的血量增多,右心室的射血量也增多,肺循环的血管被扩张,容量增大,但由肺静脉回流入左心房的血量减少;然后,随着肺血管被充盈,流入左心房的血量也逐渐增多。在呼气时发生相反的过程。因此,在一个呼吸周期中,吸气开始时动脉血压下降,到吸气相的后半期降至最低点;以后逐渐回升,在呼气相的后半期达到最高点。在呼吸周期中出现的这种血压波动,称为动脉血压的呼吸波。

## (二) 肺循环血流量的调节

1. 局部化学因素的作用 肺循环血管平滑肌可对局部环境中某些化学因素的改变起反应,其中最重要的是低氧(hypoxia)。血液氧分压降低可使体循环血管舒张,而肺部血管则相反,当一部分肺泡气体中的氧分压降低时,肺泡周围的微动脉收缩,局部血流阻力增大,血流量减少。这一反应有利于较多的血液流经通气充足的肺泡,进行有效的气体交换。肺泡气氧分压降低引起肺血管收缩的原因还不完全清楚,可能是缺氧时局部肺组织产生某些缩血管物质,如白三烯、血小板激活因子等,引起缺氧局部的肺血管收缩。人在登高山时,由于大气压低,空气中的氧分压低,可以引起肺循环血管广泛收缩,导致肺动脉血压升高。

2. 神经体液性调节 肺血管受交感神经和迷走神经支配。刺激交感神经可产生缩血管作用,肺血管阻力增大;刺激迷走神经可引起轻度的舒血管作用,肺血管阻力稍有降低。肾上腺素、去甲肾上腺素、血管紧张素II、5-羟色胺和组胺等能引起肺血管收缩,而前列环素(PGI<sub>2</sub>)、乙酰胆碱等可引起肺血管舒张。

### 三、脑 循 环

脑的血液供应来自颈内动脉和椎动脉,大脑半球的前 2/3 由颈内动脉供血,后 1/3 及小脑和脑干由椎动脉供血。脑静脉汇入静脉窦,主要通过颈内静脉注入腔静脉。脑循环主要是为脑组织供氧、供能,和清除代谢产物,维持脑内环境中各种成分的稳态。

#### (一) 脑循环的特点

1. 血流量大,耗氧量多 正常人在安静状态下,每 100g 脑组织的血流量约为 50~60ml/min。脑的重量仅占体重的约 2%,但脑的血流量却占心输出量的 15% 左右,每 100g 脑组织的耗氧量为 3~3.5ml/min,占机体总耗氧量的 20%。脑组织的代谢率高,耗氧量大,脑的能量贮存却十分有限,主要依靠血液中的葡萄糖供能,因此对血流供应的依赖程度高。脑组织必须不断地得到血液供应,能及时得到组织代谢活动所需的氧和葡萄糖,脑血流中断 10s 左右,即可导致意识丧失,停止血流的时间若超过 5min,将引起永久性的脑损伤。

2. 血流量的变动范围小 脑位于颅腔内,容积较为固定。颅腔内为脑、脑血管和脑脊液所充满,由于脑组织是不可压缩的,故脑血管的舒缩程度受到相当的限制,血流量的变动范围较小。当平均动脉压在 60~140mmHg 范围内变动时,通过脑血管的自身调节作用可使脑血流量保持相对恒定。平均动脉压低于 60mmHg 时,脑血流量明显减少,导致脑功能障碍。当平均动脉压高于自身调节的上限时,可因脑毛细血管压过高而引起脑水肿。

3. 局部化学因素对血管舒缩活动的影响大 当血液中  $\text{CO}_2$  分压升高时, $\text{CO}_2$  进入脑组织,与水分子结合生成  $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,后者再离解出  $\text{H}^+$ 。 $\text{H}^+$  引起脑血管舒张,血流阻力减小,血流量增多,可将过多的  $\text{H}^+$  和  $\text{CO}_2$  清除,使脑组织的酸碱度保持相对恒定。脑血管对血氧减少很敏感,当  $\text{O}_2$  分压降低时,可引起脑血管舒张,血流量增多; $\text{O}_2$  分压升高时,会引起脑血管中等程度的收缩。

4. 神经因素对脑血管活动的调节作用较小 脑血管也接受交感缩血管纤维和副交感舒血管纤维的支配,但其分布量较少,作用也不明显。切断支配脑血管的交感神经或副交感神经后,脑血流量没有明显的变化。在多种心血管反射中,脑血流量所受的影响较小。

5. 许多物质不易进入脑组织 这是由于有血-脑脊液屏障和血-脑屏障的缘故。

#### (二) 血-脑脊液屏障和血-脑屏障

在脑室和蛛网膜下隙中充满脑脊液(cerebrospinal fluid)。成年人脑脊液总量约为 150ml,主要由脑室脉络丛上皮细胞和室管膜细胞分泌,还有一部分来自软脑膜血管和脑的毛细血管滤过的液体。脑脊液主要经蛛网膜绒毛进入硬膜静脉窦的血液。脑脊液的功能有:①保护作用,能在脑、脊髓和颅腔、椎管之间起缓冲作用,当头部受到外力冲击时,可因脑脊液的缓冲而大大减少脑的震荡或移位。②作为脑、脊髓神经组织与血液之间物质交换的媒介。③由于脑周围有脑脊液包围,对脑有一定的浮力,使脑的重量减轻到仅 50g 左右,也就减轻了因脑对颅底部神经和血管的压迫。④因脑组织中没有淋巴管,由毛细血管壁漏出的少量蛋白质可随脑脊液回流入血液,成为回收蛋白质的一个途径。

脑脊液与血浆的成分不同。脑脊液中蛋白质含量极微,葡萄糖含量也较血浆的少,但 $\text{Na}^+$ 和 $\text{Mg}^{2+}$ 的浓度较血浆中的高, $\text{K}^+$ 、 $\text{HCO}_3^-$ 和 $\text{Ca}^{2+}$ 的浓度则比血浆中的低,表明脑脊液的形成不是简单的血浆滤过,而是主动转运(active transport)过程。可见在血液与脑脊液之间有一道屏障,称为血-脑脊液屏障(blood-cerebrospinal fluid barrier)。这一屏障的组织学基础是无孔的毛细血管壁的脉络丛细胞中存在着运输各种物质的特殊载体系统。

血液与脑组织之间也存在着特殊的屏障,可限制物质在血液和脑组织之间的自由交换,称为血-脑屏障(blood-brain barrier)。脂溶性物质如 $\text{CO}_2$ 、 $\text{O}_2$ 、某些麻醉剂以及乙醇等,很容易通过血-脑屏障。不同的水溶性物质的通透性则不同。葡萄糖和氨基酸的通透性较高,而甘露醇、蔗糖和许多离子的通透性则很低,甚至不能通透。这说明脑内毛细血管处的物质交换也是一个主动转运过程。在电子显微镜下可见,脑内大多数毛细血管表面都被星状胶质细胞伸出的终足包围,而毛细血管内的血液与神经细胞之间进行物质交换时,都必须通过神经胶质细胞。所以有人认为,毛细血管内皮细胞、基膜和星状胶质细胞的终足可能就是血-脑屏障的结构基础。另外,毛细血管对某些物质的特殊的通透性也与血-脑屏障的特性有关。

血-脑脊液屏障和血-脑屏障对于保持脑组织的内环境理化因素的相对稳定和防止血液中有毒物质进入脑组织有重要意义。在脑组织缺氧、损伤以及脑肿瘤部位,毛细血管的通透性增高,可使平时不易通过血-脑屏障的物质进入病变部位,并导致脑脊液的理化性质、血清学和细胞学特性发生改变。临床上检查脑脊液标本,对神经系统某些疾病的诊断有重要参考价值。在临床上还可将不易通过血-脑屏障的药物直接注入脑脊液,使之能较快地进入脑组织。

(罗自强 余承高)

## 参 考 文 献

1. 徐丰彦,张镜如主编. 人体生理学. 北京:人民卫生出版社,1989
2. 张镜如,乔健天主编. 生理学. 第四版. 北京:人民卫生出版社,1995
3. 何瑞荣主编. 心血管生理学. 北京:人民卫生出版社,1987
4. 苏静怡,李激,苏哲坦主编. 心脏-从基础到临床. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1999
5. 姚素. 中枢神经系统对血压的调节. 生理科学进展. 1989;20:276~283
6. 文允镒. 动脉血压及其调节. 生理科学进展. 2000;31:85~92
7. 丁报春,王萍. 延髓腹外侧区在降压反射中的作用. 生理科学进展. 1998;29:271~274
8. Berne RM, Levy MN. Principles of physiology. 3rd edition, St. Louis, Mosby, 2000
9. Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol Rev 1994; 74:323~364
10. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 19th edition, Stamford, Appleton & Lange, 1999
11. Greger R, Windhost U. Comprehensive Human Physiology, Springer, 1996, pp. 1747~2014
12. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 10th edition, Philadelphia, WB Saunders, 2000
13. Irisawa H, Brown HF, Giles W. Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. Physiol Rev 1993; 73:197~227

14. Katz AM. *Physiology of the Heart*. 2nd edition, New York, Raven Press, 1992
15. Opie LH. *The heart physiology, from cell to circulation*. 3rd edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998
16. Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 1996; 76: 193~244
17. Reis DJ, Golanov EV, Ruggiero DA, Sun MK. Sympatho-excitatory neurons of the rostral ventrolateral medulla are oxygen sensors and essential elements in the tonic and reflex control of the systemic and cerebral circulations. *J Hypertension* 1994; 12 (suppl 10): S159~S180

## 第五章 呼 吸

**呼吸**(respiration)是指机体与外环境之间进行的  $O_2$  和  $CO_2$  气体交换过程。机体生命活动中所消耗的能量来自细胞的新陈代谢,细胞在新陈代谢过程中不断地消耗  $O_2$ ,并产生  $CO_2$ 。呼吸的主要意义就是排出细胞新陈代谢过程中产生的过多的  $CO_2$ ,补充其消耗的  $O_2$ ,使细胞新陈代谢和其他生命活动能正常进行。单细胞生物(如细菌)可借助气体扩散直接从外界环境摄取氧,并把  $CO_2$  直接排到外环境中。冬眠的青蛙也可通过流经皮肤毛细血管的血液与外环境进行气体交换而获得  $O_2$ ,排出  $CO_2$ 。高等动物和人体的结构复杂,体内的细胞不可能直接与外环境进行气体交换。人的整个呼吸过程包括肺与外界的气体交换(肺通气)、肺泡与血液间的气体交换(肺换气)、气体在血液的运输、血液与组织细胞间的气体交换(组织换气)以及组织呼吸等几个相互联系的环节。**组织呼吸**主要是指细胞内进行的营养物质生物氧化中氧的利用和二氧化碳的生成过程,也称**内呼吸**(internal respiration),属生物化学研究的范畴。肺通气与肺换气合称为**外呼吸**(external respiration)。通常所称的“呼吸”,一般是指外呼吸。呼吸过程中的任何一个环节发生故障,均可影响细胞新陈代谢和其他生理功能。一旦呼吸停止,生命也将随之终止。

### 第一节 肺 通 气

气体经呼吸道进出肺的过程称为**肺通气**(pulmonary ventilation)。

#### 一、肺通气的功能结构

实现肺通气的基本结构包括呼吸道、肺、胸廓、呼吸肌以及密闭的胸膜腔。呼吸道是气体进出肺的通道,呼吸肌舒缩引起胸廓的节律性运动是实现肺通气的原动力,位于胸廓和肺之间的密闭胸膜腔把肺和胸廓两个弹性结构耦联在一起,共同组合成实现肺通气的结构基础。

##### (一) 呼吸道和肺

**呼吸道**是包括鼻道(nasal passage)、咽(pharynx)、喉(throat)、气管(trachea)及其各级分支、直至终末细支气管(terminal bronchiole)的整个通道。气管分为左、右主支气管;主支气管又逐级分为叶支气管、段支气管、支气管、细支气管、终末细支气管。临床上常将鼻、咽、喉称为上呼吸道,气管至终末细支气管为下呼吸道。终末细支气管再逐级分为**呼吸性细支气管**(respiratory bronchiole)、肺泡管(alveolar duct)、肺泡囊(alveolar sac)(图 5-1)。肺泡囊为膨大的盲端,每个肺泡囊大约由 17 个肺泡组成。

气管分支进入肺内,经逐级分支,数目越来越多,管径越来越小,管壁越来越薄,管壁组织结构也发生移行性改变。气管有 U 形软骨环支撑,所有肺内支气管也都有软骨片,



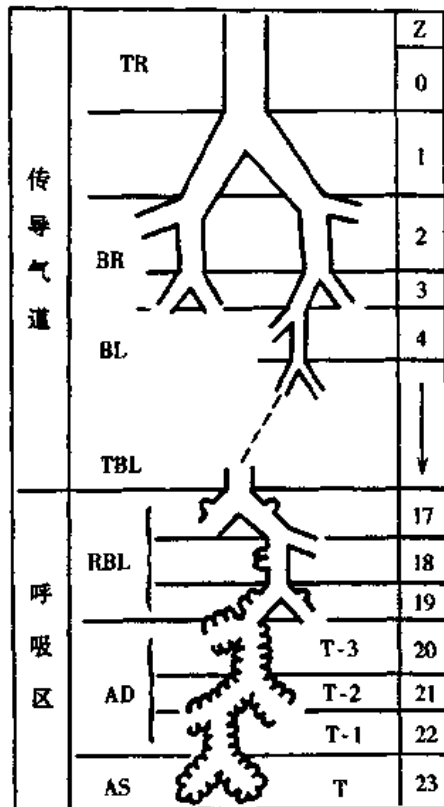


图 5-1 气管支气管树分级示意图  
 TR:气管;BR:支气管;BL:细支气管;  
 TBL:终末细支气管;RBL:呼吸性细支  
 气管;AD:肺泡管;AS:肺泡囊(由  
 Weibel ER. 1963)

但其数量逐渐减少,并逐渐变细;至直径在 1mm 以下的细支气管处,软骨完全消失,而管壁中平滑肌则相对增多。由于细支气管壁含平滑肌比例较大,结缔组织中含更多的弹性纤维,又缺乏软骨的支持,其口径易受气道内、外的压力差和外力牵张、平滑肌舒缩的影响,并容易发生塌陷。

呼吸道平滑肌受迷走神经和交感神经的双重支配。迷走神经末梢释放的乙酰胆碱作用于呼吸道平滑肌细胞 M 型胆碱能受体,引起平滑肌收缩,呼吸道口径缩小,增大气道阻力;交感神经末梢释放的去甲肾上腺素,作用于呼吸道平滑肌的  $\beta_2$  受体,引起平滑肌舒张,使呼吸道口径增大,减小气道阻力。 $SO_2$ 、 $O_3$ 、 $NH_3$ 、 $NO_2$  等气体作用于呼吸道时,可通过迷走神经反射地引起呼吸道平滑肌收缩。许多影响平滑肌活动的生物活性物质,如组胺(histamine)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、缓激肽(bradykinin)等可引起呼吸道平滑肌的强烈收缩;而肾上腺素(epinephrine),特别是异丙肾上腺素(isoproterenol)则可引起呼吸道平滑肌舒张。在人类呼吸道平滑肌离体研究中,已经证明有非肾上腺素能抑制系统使收缩的肌肉舒张,这种非肾上腺素能抑制系统的缺乏可能是引起哮喘患者气道反应性增大的因素之一。

呼吸道上没有肺泡,不能进行气体交换,因而从气体交换角度将呼吸道的容积称为解剖无效腔。呼吸道的主要功能是传送气体进出肺,并具有调节吸入气体的温度和湿度、净化吸入气体的作用,以及防御和保护功能。

呼吸性细支气管为具有肺泡的第一级分支,肺泡(alveolus)是进行气体交换的场所,故终末细支气管以下的分支形成肺的呼吸部。相邻肺泡间以肺泡隔相连接。在肺泡隔内,除有密集的毛细血管网外,还有丰富的弹性纤维和胶原纤维,它们使肺具有较好的可扩张性(distensibility)和弹性(elasticity)。这些弹性组织还与邻近的呼吸道和肺小叶的结缔组织连成一体,有助于维持肺泡和气道的开放。相邻的肺泡之间有孔,称为肺泡孔,也称 Kohn 孔。肺泡扩张时,肺泡孔开放,呈圆形或卵圆形,直径  $10 \sim 15 \mu m$ 。肺泡孔起着沟通与均衡相邻肺泡内气体的作用。细支气管远端与邻近肺泡之间也有小管道交通,称为支气管-肺泡交通或 Lambert 管道,直径约  $20 \sim 30 \mu m$ ;在细支气管与细支气管之间也有直径达  $120 \mu m$  的孔道相通,这些通道均起侧支通气的作用。

胎儿在出生前,肺内不含气体,肺泡是萎陷的,里面充满称为“肺液”的液体;尽管也有呼吸运动,但并不使肺泡扩张。胎儿的气体交换器官是胎盘。出生时,突然中断脐带血流后,呼吸中枢受到来自多方面的刺激,引起第一次强有力的呼吸。在极度用力吸气下,肺

才第一次膨大,肺泡张开。在生长过程中,肺泡数目由新生儿时的 1000 万个左右发展到成年时的约 3 亿个,使肺容积增大。这种肺泡数目的增加主要发生在出生后的最初 8 年。此后肺容积的增加主要依靠肺泡体积的增大。吸气时肺容积的增加也主要是由肺泡容积的改变所致。

## (二) 胸廓与呼吸肌

1. 胸廓 胸廓(thorax)由肋骨、胸骨、胸椎形成的骨架以及附着的软组织构成其四壁,底部由膈肌封闭。从功能的角度,胸廓应包括肺容积变化时被牵动的所有结构,这些结构包括胸壁、膈肌、纵隔等。整个胸廓在没有呼吸肌活动的情况下,也是一个具有弹性的中空结构,无论从何方向压迫使其变形,取消施加的压力后,胸廓均可回到原来的位置。

2. 呼吸肌 引起呼吸运动的肌肉统称为呼吸肌(respiratory muscle)。呼吸运动(respiratory movement)是指胸廓的扩大与缩小的运动。呼吸运动引起肺扩大与缩小,改变肺内压形成肺内压与大气压间气压差;该气压差推动气体进出肺,实现肺通气。因此,肺内压与大气压之间气压差是肺通气的直接动力,而呼吸运动是肺通气的原动力。

(1)吸气肌:使胸廓扩大引起吸气的肌肉,称为吸气肌(inspiratory muscle)。最重要的吸气肌是膈肌。膈肌形似钟罩,静止时向上隆起。膈肌收缩时,膈顶下移,从而增加胸腔的上下径。膈下移的距离视其收缩强度而异。平静吸气时,下移约 1~2cm;深吸气时,下移可达 12cm。膈下移时,还使肋骨缘向上、向外运动(图 5-2A),增大胸廓左右径。另一重要的吸气肌是肋间外肌。肋间外肌起于上一肋骨近脊椎端的下缘,斜向前下方走行,止于下一肋骨近胸骨端的上缘。肋间外肌收缩时,由于椎骨的位置固定,斜向前下方的肋骨绕椎骨连接处旋转上抬,使胸骨和肋骨的胸骨端向前上方运动,同时肋弓向外侧旋转,从而增大胸腔的前后径和左右径(图 5-2B)。肺随着胸腔的扩大而扩张,肺内压下降,当肺内压下降至低于大气压时,外界气体进入肺内,引起吸气。由于胸廓呈不规则的圆锥形,其下部的横截面积明显大于上部。因此,膈肌稍下降即可大大增加胸腔的容积。在平静呼吸(eupnea)时,由膈肌收缩而增加的胸腔容积约占总通气量的 4/5。膈肌收缩下移时,腹腔内器官受压迫下移而使腹壁突出;膈肌舒张时,腹腔内脏和腹壁恢复原位。这种膈肌舒缩伴有腹壁起伏的呼吸运动,称为腹式呼吸(abdominal breathing);而由肋间肌舒缩使肋骨和胸骨运动产生的呼吸运动,称为胸式呼吸(thoracic breathing)。腹式呼吸和胸式呼吸常同时存在。婴幼儿的肋骨趋于水平位置,倾斜度小,主要表现为腹式呼吸;在妊娠晚期以及其他原因造成胸廓或腹部活动受到限制时,也可呈现以某种呼吸形式为主或单一形式的呼吸。

斜角肌和胸锁乳突肌是主要的辅助吸气肌。斜角肌收缩时能提高第 1、2 肋骨。肌电图记录显示,正常人平静呼吸时有一些斜角肌单位有低频放电,但实际上辅助呼吸肌几乎不参与平静呼吸。机体在安静时,如出现明显的斜角肌活动或胸锁乳突肌活动,表明呼吸阻力增大。

(2)呼气肌:使胸廓缩小引起呼气的肌肉,称为呼气肌(expiratory muscle)。平静呼吸时,吸气主要是由膈肌和肋间外肌收缩引起的主动过程;而呼气则是膈肌和肋间外肌舒张,胸廓和肺弹性回位,使肺内压升高至超过大气压,肺内气体被排出,无需呼气肌参与,

因此可以认为是一个被动过程。只有在用力呼吸或呼吸困难等情况下,呼气肌才参与呼气过程。腹壁的肌肉和肋间内肌是重要的呼气肌。腹壁肌肉收缩时,腹内压升高,压迫腹腔脏器,推动膈上移,同时牵拉下部肋骨向下向内移位,使胸腔容积缩小;肋间内肌走行方向与肋间外肌的相反,收缩时使肋骨向下向内移位,同时向内侧旋转,使胸腔前后径及左右径均缩小,从而使肺缩小,肺内压升高,故能加强呼气。

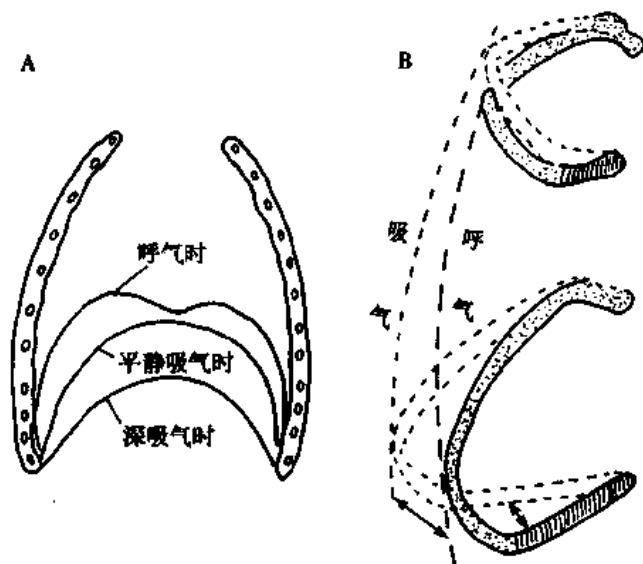


图 5-2 呼吸肌活动引起的胸腔容积变化示意图  
A:膈肌和腹肌收缩引起的变化;B:肋间内、  
外肌收缩引起的变化

### (三) 胸膜腔

1. 胸膜腔的形成 覆盖于肺表面的脏层胸膜与紧贴于胸廓内壁的壁层胸膜在肺门处互相延续,在胸腔两侧各形成一密闭的间隙,称为胸膜腔(pleural cavity)。由于胸膜毛细血管和胸膜腔之间的压力差通常小于血浆胶体渗透压,故胸膜腔内液体回流入胸膜毛细血管的力量较强,胸膜腔内多余的液体被吸收入血;胸膜淋巴管也帮助重吸收,从而能防止液体蓄积于胸膜腔内。正常胸膜腔内没有气体,只有少量浆液起润滑作用,使胸膜腔成为一密闭的潜在腔隙,加之浆液分子的内聚力作用,使壁层和脏层胸膜紧贴在一起,从而把肺和胸廓两个弹性结构耦联在一起,当其中一个的容积发生改变时,将引起另一个的容积也随之发生相应的变化。

2. 胸内压 胸腔内除纵隔外,余下的空间均被肺充满。假如肺的自然容积与胸廓的自然容积相符,由胸膜腔耦联在一起的肺和胸廓之间不会产生牵拉作用。但是,在人的生长发育过程中,由于胸廓的发育比肺快,肺的自然容积和胸廓的自然容积之间就出现差异。在成年人,胸廓的自然容积比肺的自然容积大得多。因此,由胸膜腔耦联在一起的肺的容积和胸廓的容积均发生了改变,即肺被扩张,其容积大于自然容积;而胸廓则被压缩,其容积小于自然容积。被扩张的肺产生的回缩力使肺趋于缩小,恢复其自然容积;被压缩的胸廓产生的外弹力使胸廓趋于扩大,回到其自然容积的位置。因此,在动物实验中如打开胸腔,肺就立即缩小而胸廓则扩大,各自恢复其自然容积。正是由于肺的弹性回缩和胸

廓的弹性回位这两个相反方向的力作用于脏层胸膜和壁层胸膜,因此在胸膜腔内形成负压(指其压力低于大气压),称为胸膜腔负压(negative pressure of pleural space),简称胸内负压(intrapleural negative pressure)(图 5-3)。

肺和胸廓处于平静呼气末的位置时,肺回缩力和胸廓外扩力这两个相反方向的力处于平衡状态。这个位置既决定胸内负压的大小,也决定功能余气量的大小。如果某种疾患造成肺和胸廓的弹性改变,这两个力相互作用的平衡位置就会发生移动。当肺回缩力下降时(如肺气肿),胸廓外扩,胸廓外形呈桶状,肺扩大,功能余气量增加;由于作用于胸膜脏层和壁层使之分开的力变小,故胸膜腔负压值减小。相反,当肺回缩力增加(如肺纤维变)时,肺将胸廓拉向新的平衡位置,胸廓被压缩的程度增大,肺缩小,功能余气量减少;而胸廓向外的弹性回位力增大,故胸膜腔负压值加大。

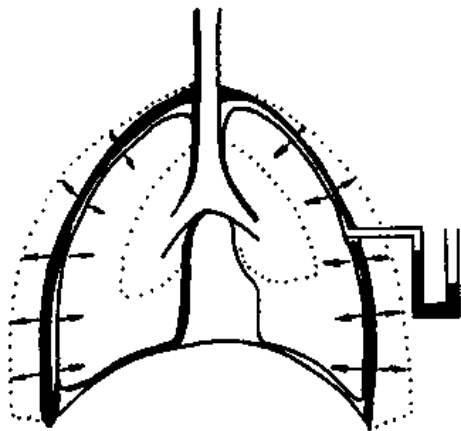


图 5-3 肺与胸廓弹性回位和胸内负压的形成  
虚线表示自然容积,实线表示胸廓外弹力与肺回缩力平衡位置

胸内负压在垂直方向上呈现梯度差异。健康人直立时,胸膜腔顶部的负压值最大,从顶部至底部,胸内压逐渐加大,即负压值逐渐减小,压力梯度约为  $0.3\text{cmH}_2\text{O}/\text{cm}$  ( $1\text{cmH}_2\text{O} = 0.098\text{kPa}$ )。仰卧位时,则胸膜腔从前向后胸内压负值逐渐减小。胸内压的垂直梯度差异是由于不同部位肺弹性回缩力的方向与重力的方向之间的关系发生变化而造成的。在胸膜腔顶部,肺弹性回缩力向下,肺的重力也向下,对脏层胸膜的牵引力大,该处胸膜腔内的负压值较大。在胸膜腔底部,肺的重力方向与肺弹性回缩力的方向相反,部分抵消了肺弹性回缩力对胸膜的牵引,故该处的胸内负压值较小。

作用于胸膜并形成胸膜腔负压的力,同样作用于胸腔内其他组织结构,使胸腔内中空结构的内压降低。例如:作用于胸腔内的大静脉和心房,可降低中心静脉压,促进静脉血回流入心脏;作用于食管,形成食管内负压,因此可以采用食管内压作为胸内压的指标。

如果气体进入胸膜腔,将两层胸膜分开,这种情况称为气胸(pneumothorax)。在气胸时,肺将因其弹性回缩而塌陷,胸廓则因其向外弹性回位而膨突。这些变化的程度因进入胸膜腔内的气体量的多少而异。在开放性气胸时,胸膜腔的耦联作用解除,呼吸运动不能将肺扩张与缩小,因而不能实现肺通气功能。

## 二、呼吸阻力

呼吸阻力(respiratory resistance)是指在肺通气过程中遇到的阻力,可分为弹性阻力(elastic resistance)和非弹性阻力(non-elastic resistance)两种。

### (一) 弹性阻力

呼吸的弹性阻力来自胸廓和肺的弹性回位力。它们在呼吸气流停止时仍可存在,故为静态阻力。

1. 弹性阻力与顺应性 弹性体在外力作用下变形时,具有对抗变形和自动回位的倾

向,称为弹性(elasticity)。其对抗变形能力的大小,常用弹性阻力表示。对于肺和胸廓这样的中空弹性结构,受外力作用时,其变形表现为容积(即扩张程度)的改变。中空弹性体的可扩张性,可用顺应性(compliance)来表示,即单位压力变化( $\Delta P$ )所引起的容积变化( $\Delta V$ ),单位是 L/cmH<sub>2</sub>O,即

$$\text{顺应性}(C) = \frac{\text{容积变化}(\Delta V)}{\text{压力变化}(\Delta P)}$$

顺应性与弹性阻力成反变关系。如容易被扩张,表示顺应性大,弹性阻力小;反之,如不易被扩张,表示顺应性小,弹性阻力大。一般都用顺应性来表示肺和胸廓的弹性特征。

## 2. 肺的弹性

(1)肺弹性阻力的来源:如果将动物的肺从胸腔取出,并保持呼吸道开放,则可见肺内气体被逐渐排出,肺就缩小。这表明肺具有弹性回缩力。如果向排尽空气的肺内加压充气,则加压必须达到一定程度时肺才开始扩张充气,随着充气压力的进一步增加,肺逐渐充盈,到肺扩大至其最大容积为止(图 5-4 中由圆圈连成的曲线)。然后将充气压力撤除,肺因弹性回缩而塌陷,但其压力-容积曲线为图 5-4 中由实点连成的曲线,显然与扩张时的曲线不同。当充盈压降至零时,肺仍有少量的气体充盈。肺充气和塌陷的压力-容积曲线(pressure-volume curve)间的这种差异,以及变形后不能很快回到其原来的状态,称为滞后现象(hysteresis)。如果用生理盐水代替空气充盈肺时,则在较低的压力时肺即开始扩张,肺扩张充盈均匀,而且只需较小的压力就能使肺完全充盈;充盈后排空时的滞后现象也不明显(见图 5-4)。

比较图 5-4 中分别用生理盐水和空气充盈离体猫肺的压力-容积曲线,可见用空气充盈所需压力比用生理盐水充盈时大得多。出现这种差异的主要原因是,用空气充盈时在空气-肺泡液界面存在的表面张力。所以肺的弹性回缩力有肺组织本身的弹性回位力和肺泡液-气界面的表面张力两个成分:

1)肺组织成分的作用:在成人肺,肺组织细胞的弹性回缩力很小;但在胎儿和新生动物的肺,特别是比较厚的肺泡上皮细胞,可能是产生肺弹性回缩力的一个重要因素。用弹性蛋白酶处理肺以溶解弹性纤维,再用生理盐水灌注肺,则可观察到肺组织的回缩力几乎完全丧失,表明肺组织的弹性主要是由弹性纤维产生的。弹性纤维与胶原纤维相连,胶原纤维的主要作用是作为弹性纤维的支架,可限制弹性纤维的过度伸展。网状纤维广泛分布于肺内,尤其是肺泡隔中,这种纤维在化学上类似于胶原纤维,其力学意义不大清楚。

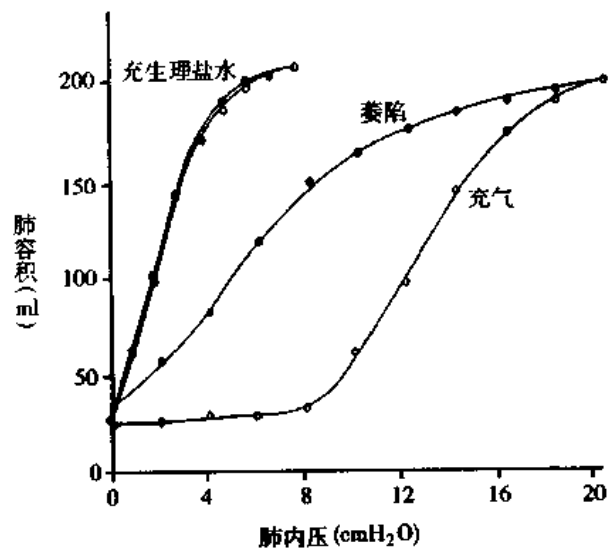


图 5-4 离体猫肺压力-容积曲线  
A:用空气充盈;B:用生理盐水充盈  
(1cmH<sub>2</sub>O=0.098kPa)

2)肺表面张力:组成物质的分子之间存在着吸引力和排斥力。在液体和气体的界面上,液体分子之间沿表面方向的引力大于斥力,这种引力引起液体表面收缩,称为**表面张力**(surface tension, T),为表面的单位长度上产生的回缩力,单位是牛顿/米(N/m)。表面张力 T 的大小可用下式表示:

$$T = \alpha L$$

式中 L 为液面周界长度,  $\alpha$  为表面张力系数。表面张力系数的大小与液体的性质有关(表 5-1),并随温度升高而降低,还与液体中存在杂质的性质及数量有关。

由于表面张力的方向与液面相切,在凸形的弯曲液面上,表面张力形成一个指向液体内部的合力;而在凹形的液面,则形成指向液体外面的合力。该合力相当于对液面施加了一个外加压强,压强的大小可用 Laplace 方程式计算出。对于中空的球形液面,形成的指向球心的附加压强与表面张力成正比,与曲率半径成反比,即:

$$P = \frac{2T}{R}$$

式中 P 为附加压强,单位为  $\text{dyn/cm}^2$ ; R 为曲率半径,单位为 cm。

在肺泡表面有一液体分子层,这层液体与肺泡内的气体形成液-气界面,这一界面上存在的肺泡表面张力形成的回缩压,是指向肺泡腔的,使肺泡趋于缩小。肺泡表面张力产生的附加压强(回缩压)可按 Laplace 方程式计算出。肺泡表面张力是肺回缩力的主要来源,约占肺回缩力的 2/3。

表 5-1 几种液体在液体-空气交界面的表面张力系数(20℃)

液体	$\alpha(\text{dyn/cm})$	液体	$\alpha(\text{dyn/cm})$
纯水	72	汞	540
血浆	60	酒精	22

(2)肺表面活性物质:从肺内提取的液体表面张力仅约为水表面张力的 1/7。表明在肺泡内存在能降低肺泡表面张力的活性物质,称为**肺表面活性物质**(pulmonary surfactant)。

肺表面活性物质是脂质和蛋白质等组成的复杂混合物,主要由肺泡 II 型细胞合成并分泌。其中起主要作用的成分是二棕榈酰卵磷脂(dipalmitoyl phosphatidyl choline, DPPC),其分子具有一个亲水端和两个疏水端,亲水端与肺泡的液体相吸,疏水端朝向肺泡内的气体,并在肺泡的液-气界面形成一个单分子层,掩盖下面的液体使其不与肺泡气接触。表面活性物质分子之间以及其所在的液体分子间的吸引力很小,因此能降低肺泡表面张力。

肺表面活性物质具有重要的生理意义:①降低肺泡表面张力、减小肺回缩力,增大肺顺应性,可减少扩张肺所需作的呼吸功。②减少肺组织液的生成,使肺泡保持“干燥”。因为肺泡表面张力的向内作用力使肺组织间隙的静水压降低,趋于吸引肺泡壁毛细血管中的液体进入肺组织间隙和肺泡,严重时可引起肺水肿。肺表面活性物质使表面张力降低,从而减弱肺泡表面张力对肺毛细血管中液体的吸引作用,故能防止肺水肿。③稳定肺泡回缩压,增加肺泡的稳定性。按 Laplace 公式计算肺表面张力形成的回缩压,如果大、小

肺泡的表面张力相同,肺泡回缩压将随肺泡半径增大而减小,小肺泡的回缩压大,而大肺泡的回缩压小。如果大小不同的肺泡彼此相通,小肺泡中的气体将流入大肺泡,使大肺泡进一步扩大,而小肺泡趋于塌陷,势必不利于肺泡的稳定(图 5-5)。同样,在呼吸过程中,整个肺的回缩压也发生周期性变化。吸气时肺扩大,回缩压降低;呼气时肺缩小而回缩压升高。但是,由于在呼吸过程中肺表面活性物质的密度将随肺泡半径的减小而增大,随肺泡半径的增大而减小。因此,小肺泡的表面活性物质密度较大,降低表面张力的作用较强,表面张力较小;而大肺泡的表面活性物质密度较小,降低表面张力的作用较弱,表面张力较大。因此肺表面活性物质可维持不同大小肺泡回缩压的平衡,有利于维持肺泡的稳定性,也可避免呼吸过程中肺容积变化所引起的肺回缩压的变化。

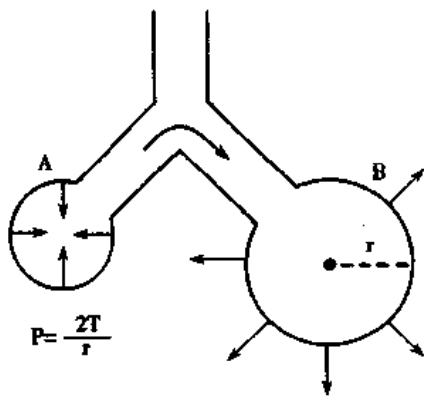


图 5-5 不同大小肺泡回缩压及其连通时气流方向示意图

由于在妊娠 30 周左右才有肺表面活性物质分泌到肺泡表面,故在此之前出生的早产儿常因缺乏表面活性物质而发生呼吸困难。早产儿因缺乏肺表面活性物质,肺泡表面张力增大,加之缺氧,肺毛细血管通透性增大,血浆中一些蛋白质和液体可透出毛细血管,在肺泡表面沉淀形成透明样物质,从而妨碍肺的扩张和肺气体交换,形成所谓新生儿呼吸窘迫综合征(neonatal respiratory distress syndrome, NRDS)。

(3) 肺的顺应性:根据顺应性定义,肺顺应性(lung compliance,  $C_L$ )是指单位跨肺压(transpulmonary pressure)变化( $\Delta P_{tp}$ )引起的肺容积(lung volume)变化( $\Delta V$ ),即:

$$C_L = \frac{\Delta V}{\Delta P_{tp}}$$

用不同的跨肺压变化与相应的肺容积变化作图,得到的压力-容积曲线,可获得肺弹性的一些重要知识。

在人体测量时,计算肺顺应性的跨肺压为肺泡压(alveolar pressure,  $P_A$ )和胸内压(intrapleural pressure,  $P_{ip}$ )之差。肺泡压不能直接测定,但是在屏气或用气流阻断器阻断气流(即保持胸廓位置不变,使气流停止)和声门开放情况下, $P_A$ 等于口腔内压力( $P_{mo}$ ),如果口腔与大气相通,则口腔压等于大气压,即为零。在此情况下,跨肺压等于胸内压。实验表明,在呼吸过程中胸内压和食管压的变化是一致的,故胸内压常用食管压( $P_{es}$ )代替。因此,只要测定肺泡压为零时的肺容积变化和相应的食管压变化,便可计算出相应的肺顺应性,可表示为:

$$C_L = \frac{\Delta V}{\Delta P_{tp}} = \frac{\Delta V}{\Delta(P_A - P_{ip})} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{ip}} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{es}}$$

测定时,先吸气至肺总量的容积,记录下此时的肺容积与食管内压。随后分段呼气,用肺量计或通气流速仪测定每次呼气时肺容量的变化( $\Delta V$ ),同时测定每次屏气时的食管压的变化( $\Delta P_{es}$ )。用分段呼气测得的肺容积变化与相应的食管压力变化做图,即可得到肺的压力-容积曲线(图 5-6A)。因为这种压力-容积曲线是在无气流时测定的,故称为静

**态顺应性**(static compliance,  $C_{st}$ )曲线。肺顺应性的正常值约为  $0.2L/cmH_2O$ 。肺静态顺应性曲线的斜率反映某一肺容量时肺顺应性的大小。在高肺容量时,曲线斜率逐渐变小,表示肺顺应性逐渐减小,肺弹性阻力逐渐增大。而在功能余气量水平(约为肺总量 40%左右),曲线斜率比较大,即肺的顺应性大,弹性阻力小。

肺顺应性受许多因素的影响,主要有以下几方面:

1)肺容积的大小:从图 5-6 的特点可清楚地看到,正常肺的顺应性随肺容积的大小不同而变化。在潮气量范围内,曲线斜率大,肺顺应性大;在肺容积增大至肺总量时,曲线斜率小,肺顺应性小。不难理解,在相同跨肺压变化下,大鼠肺容积的变化一定比象的肺容积变化小得多,由此计算得出象肺的顺应性比大鼠肺的顺应性大得多,但实际上两者的肺顺应性并无明显差异。同样,手术切除一侧肺的病人,其肺顺应性也必然减小。因此,为了排除肺容积大小对肺顺应性的影响,提出了**比顺应性**(specific compliance,  $C_{sp}$ )的概念。比顺应性是指单位肺容积的顺应性。如果在平静呼吸时,从功能余气量位置开始测定,则

$$\text{比顺应性} = \frac{\text{平静呼吸的顺应性}(L/cmH_2O)}{\text{功能余气量}(L)}$$

不同性别的正常人和儿童肺的比顺应性基本相同。如果比顺应性发生明显变化,表明肺的可扩张性发生了改变;

2)呼吸时相:正如离体肺充气和萎陷时的压力-容积曲线不同一样,在吸气相和呼气相测得的肺顺应性亦有所不同。这是肺的滞后现象造成的。在正常呼吸频率和潮气量的情况下,滞后现象的影响不大,但是在呼吸频率减慢或深吸气时,则影响较为明显。

3)体位:由直立位变为平卧位时,由于纵隔内容物重力的压迫和腹腔内容物向胸腔方向对膈肌的挤压,使肺扩张受限,因而肺顺应性降低。同时,由于功能余气量也减少,故肺比顺应性不变。

4)肺组织疾病和肺表面活性物质异常,使肺顺应性发生相应改变。

3. 胸廓的弹性 前面已经指出,在没有呼吸肌活动的情况下,胸廓为一中空的弹性结构。**胸廓的顺应性**(thoracic compliance,  $C_T$ )是指单位跨壁压变化( $\Delta P_{cw}$ )引起的肺容积变化( $\Delta V$ ),即

$$C_T = \frac{\Delta V}{\Delta P_{cw}}$$

跨壁压  $P_{cw}$  为胸内压  $P_{ip}$  与体表压  $P_{bs}$  之间的压力差。体表压  $P_{bs}$  为大气压,等于零。胸内压常用食管压  $P_{es}$  代替。因此,只要测定呼吸肌松弛时的食管压,即可得到跨壁压  $P_{cw}$ 。

测定时,在受试者呼吸过程中,于不同肺容积时用气流阻断器阻断气流,让受试者放松呼吸肌,记录不同肺容积时的食管压  $P_{es}$ 。用连续测得的食管压  $P_{es}$  对肺容积  $\Delta V$  作图,可绘制出胸廓的压力-容积曲线(图 5-6B)。曲线上某一点的斜率( $\Delta V/\Delta P_{cw}$ )代表该处肺容积时胸廓的顺应性。胸廓顺应性的正常值约为  $0.2L/cmH_2O$ 。

从图 5-6B 中可知,曲线中段斜率大,顺应性大,阻力小;肺容积过大或过小时,曲线斜率小,弹性阻力增大。当肺容积约为肺总量的 70% 时,跨壁压为 0,即胸廓处于自然容积的位置;肺容积超过此肺总容量时,胸廓被扩大而产生向内的弹性回位力;而在肺容积小于此肺总容量时,胸廓被压缩而产生向外的弹性回位力。胸廓骨关节异常、畸形、痉挛性



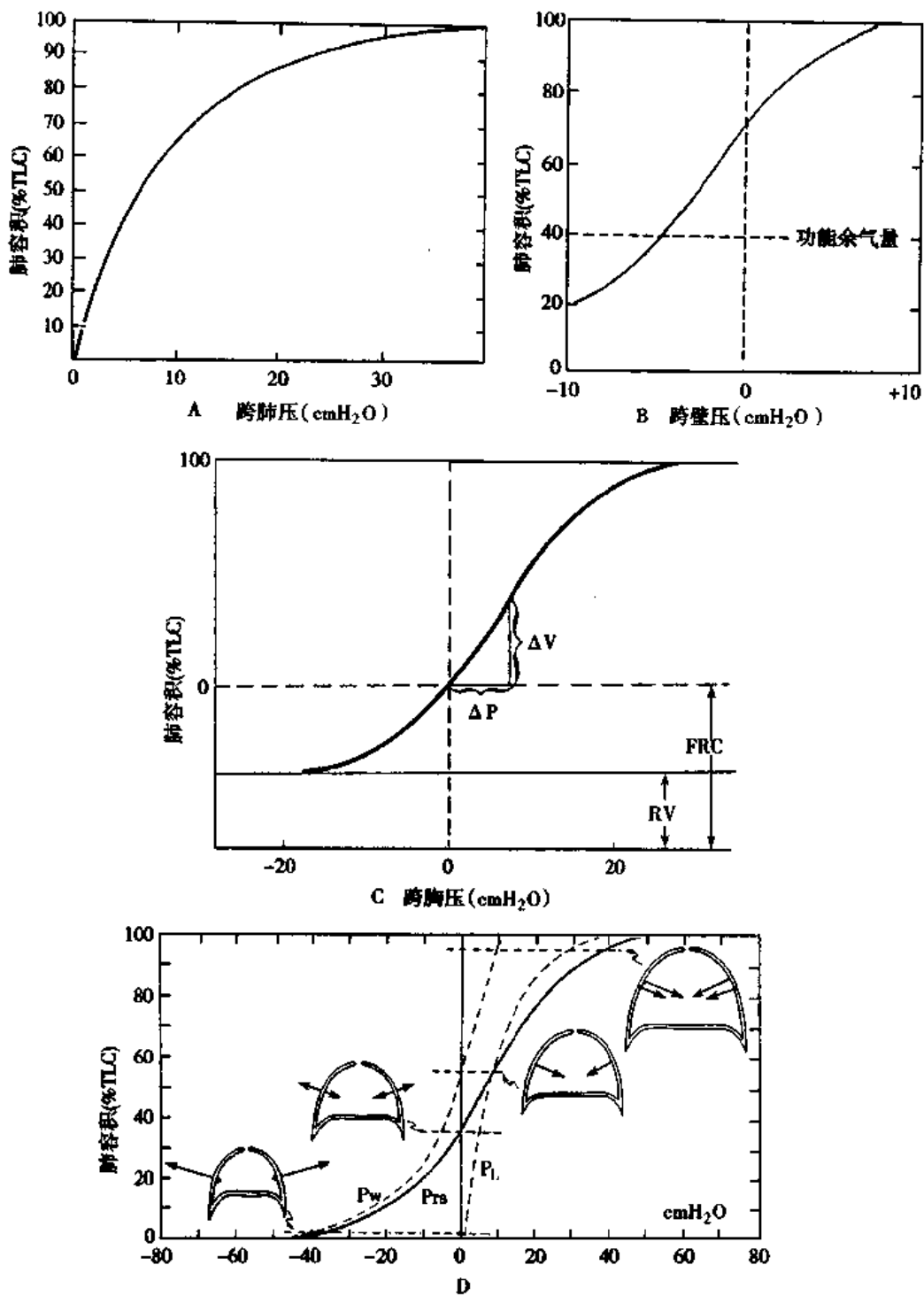


图 5-6 肺、胸廓、胸廓和肺顺应性曲线  
 A:肺顺应性曲线;B:胸廓顺应性曲线;C:肺-胸廓总顺应性曲线;D:将肺、胸廓、肺-胸廓顺应性表示在同一压力容积曲线图中(1cmH<sub>2</sub>O=0.098kPa)

骨骼肌疾病、肥胖等都可能降低胸廓顺应性。

4. 肺和胸廓的总顺应性 由密闭的胸膜腔耦联在一起的肺和胸廓呈串联关系,肺通

气的总弹性阻力为肺弹性阻力与胸廓弹性阻力之和,肺和胸廓的总顺应性(lung-thorax compliance,  $C_{LT}$ )与肺和胸廓顺应性的关系可用下式表示:

$$\frac{1}{C_{LT}} = \frac{1}{C_L} + \frac{1}{C_T}$$

因此,在测得肺顺应性  $C_L$  和胸廓顺应性  $C_T$  后,即可计算出肺和胸廓的总顺应性  $C_{LT}$ 。也可用松弛法测定肺和胸廓的总顺应性。根据顺应性定义,肺和胸廓的总顺应性  $C_{LT}$  为单位跨胸廓压( $\Delta P_{th}$ )引起的肺容积变化( $\Delta V$ ),即

$$C_{LT} = \frac{\Delta V}{\Delta P_{th}}$$

跨胸廓压  $P_{th}$  为肺泡压  $P_A$  与胸廓体表压  $P_{bs}$  之差。 $P_{bs}$  为大气压,等于零。即跨胸廓压实际上等于肺泡压  $P_A$ 。所以,测得呼吸肌松弛时的肺泡压  $P_A$ ,便得到跨胸廓压  $P_{th}$ 。

测定过程与测胸廓顺应性基本相同。测定时,夹闭受试者鼻孔,让受试者呼吸一定量气体( $\Delta V$ );受试者嘴唇密闭测压仪接口周围,阻断气流后,放松呼吸肌,在气流停止后,测得的口腔压即为该肺容积时的肺泡压  $P_A$ 。在不同肺容积时,阻断气流,放松呼吸肌,记录其相应的口腔压用以代替肺泡压  $P_A$ 。用肺泡压  $P_A$  对相应的肺容积作图可得到胸廓和肺的压力-容积曲线(图 5-6C)。曲线上不同肺容积处的斜率( $\Delta V/\Delta P_{th}$ )反映该肺容积处呼吸系统的总顺应性。

肺和胸廓总顺应性的正常值约为 0.1L/cmH<sub>2</sub>O。从曲线不同段的斜率可知,不同肺容积时的顺应性是不同的,在正常平静呼吸时,呼吸系统的顺应性最大(曲线斜率最大),弹性阻力最小。

将肺顺应性  $C_L$ 、胸廓顺应性  $C_T$ 、肺和胸廓总顺应性  $C_{LT}$  表示在同一压力-容积曲线图中,可得到图 5-6D。在呼吸系统总顺应性曲线上,肺向内的弹性回缩力与胸廓向外回位力的正常静息平衡位置在肺总量 40% 左右的水平,该平衡点确定了功能余气量的大小;肺-胸廓总顺应性曲线上任一点的斜率均比相应肺容积时肺或胸廓压力-容积曲线的斜率小,即总顺应性小,总阻力大。

## (二) 非弹性阻力

非弹性阻力包括惯性阻力,粘滞阻力和气道阻力。惯性阻力是气体在发动、变速、转向时气流惯性所产生的阻止运动的因素,除高频呼吸外,惯性阻力所占比例较少。粘滞阻力来自呼吸时器官、组织相对移位产生的摩擦。气道阻力是非弹性阻力的主要成分,约占非弹性阻力的 80%~90%。非弹性阻力只有在气体流动时才存在,故属动态阻力。以下只讨论气道阻力。

1. 气道阻力的产生与测量 气体流经呼吸道时所产生的阻力,称为呼吸道阻力或气道阻力(airway resistance,  $R_{aw}$ )。气道阻力主要是由气体在气道内流动时气体分子间以及气体分子与气道管壁间产生的摩擦,其表现为流过气道的单位气体流量所需的驱动压,可用下式表示:

$$R_{aw} = \frac{\Delta P_{aw}}{V} = \frac{P_A - P_{mo}}{V} \quad (5-1)$$

式中  $P_{aw}$  代表驱动压(cmH<sub>2</sub>O),  $V$  代表气流量(L/s),  $P_A$  为肺泡压(cmH<sub>2</sub>O),  $P_{mo}$  代表口腔

压(cmH<sub>2</sub>O)。

用气体流速仪测定气流量  $V$ 。口腔压  $P_{mo}$  容易测得。用气流阻断法测定肺泡压  $P_A$ ，即在吸气和呼气流量的峰值时，突然阻断气流，肺泡压与口腔压很快平衡，阻断后的口腔压便代表肺泡压，阻断前的口腔压仍代表口腔压。将测得的肺泡压、口腔压和气流量代入上式便可计算出吸气和呼气时的气道阻力。

健康成人，气流量为 0.5L/s 的平静呼吸时测得的总气道阻力约为 2~3cmH<sub>2</sub>O/L·s<sup>-1</sup>。气流量增大时，气道阻力亦增大。

2. 影响气道阻力的因素 影响气道阻力的因素很多，主要有以下几个方面：

(1) 对流加速阻力：由气体对流的加速引起的气道阻力增加，称为对流加速阻力(convective acceleration of resistance)。按流体连续流动原理，单位时间内流过呼吸道截面  $A_1$  的流量  $\dot{V}_1$  等于该处的线速度  $V_1$  与  $A_1$  的乘积，即  $\dot{V}_1 = A_1 V_1$ ；流过截面  $A_2$  的流量  $\dot{V}_2 = A_2 \cdot V_2$  ( $V_2$  为流过  $A_2$  处的线速度)。在单位时间内流过  $A_1$  处的流量  $\dot{V}_1$  与流过  $A_2$  处的流量  $\dot{V}_2$  相同的情况下，管道的横截面积越大，其线速度越小，产生的阻力越小；反之，横截面积越小，线速度越大，阻力也越大。因此，从气管到呼吸道末端，由于总横截面积逐渐加大，气流线速度逐渐减小，气流阻力逐渐下降。而从呼吸道末端到气管开口处，总横截面积逐渐减小，气流线速度增加，气流阻力加大。

(2) 气流形式：呼吸道内气流形式有层流(laminar flow)和湍流(turbulent flow)两种形式，其产生的阻力也分别称为层流阻力(laminar resistance)与湍流阻力(turbulent resistance)。

1) 层流阻力：在管壁光滑、长、直、无分支的管道内，气流一般为层流。按泊肃叶定律(Poiseuille's law)，层流时的流量  $\dot{V}$  可用下式表示：

$$\dot{V} = \frac{\pi r^4 \cdot P}{8L\eta} \quad (5-2)$$

式中  $r$  为气道半径， $P$  为驱动压， $L$  为管长， $\eta$  为气体粘滞度或粘滞系数，将(2)式代入(1)式，得

$$R_{aw} = \frac{8L\eta}{\pi r^4} \quad (5-3)$$

由式(5-3)可知，层流阻力与气道的长度和气体粘滞度成正比，而与气道半径的 4 次方成反比。由于各种气体粘滞度差异不大，气体粘滞度对层流阻力的影响不大。

2) 湍流阻力：气体流经呼吸道时，在线速度大、气道口径改变或出现分支、使气流发生撞击或改变方向等情况下易出现湍流。湍流时气体流动不规则，分子间的摩擦阻力加大。其流动不再服从泊肃叶定律。湍流时的阻力  $R'$  可用下式计算：

$$R' = \frac{fL}{4\pi^2 r^5} \quad (5-4)$$

式中  $L$ 、 $r$  意义同(5-3)式， $f$  为摩擦因素(friction factor)，与呼吸道管壁是否光滑和雷诺数(Reynold's number,  $Re$ )有关。雷诺数用下式计算：

$$Re = \frac{\rho VD}{\eta} \quad (5-5)$$

式中  $\rho$  为气体密度， $V$  为气流线速度， $D$  为气道直径， $\eta$  为气体粘滞度， $Re$  为无单位的实际

值。发生湍流的条件常用雷诺数来衡量。实验表明,  $Re$  大于 2000 时, 常发生湍流;  $Re$  小于 2000 时, 多为层流。由于大气道的口径大, 线速度快, 其中的气流主要为湍流。

由于气体密度影响雷诺数, 呼吸低密度气体可降低雷诺数, 使湍流变为层流, 减小气道阻力。临床上对于大气道阻塞的患者可用低密度的氮代替空气中较重的氧(密度与单位体积内气体分子数和气体分子的重量有关), 配成 80% 氮和 20% 氧混合气体给病人吸入, 以减少呼吸道阻力, 改善肺的通气功能。对于本来就是层流的小气道阻塞患者, 则无此效应。

(3) 气道口径: 层流时, 气道阻力与气道半径的 4 次方成反比; 湍流时, 气道阻力与半径 5 次方成反比, 因此气道管径是影响气道阻力、从而影响流速的主要因素。如果其他因素保持不变, 气道半径加倍时, 气流阻力降至原来的  $1/16$ , 流量增至原来的 16 倍。因此当由于分泌物、水肿、支气管收缩等引起气道口径轻微减小时, 就会明显地增加呼吸道阻力; 在此情况下要维持流量不变, 就需要加大驱动压。

(4) 肺容积: 气道阻力与肺容积呈双曲线关系(图 5-7)。与肺实质一样, 气道具有弹性, 可被压缩或扩张。肺容积对胸内气道阻力的影响主要有两方面: 一是肺实质对气道壁的牵张作用; 二是气道内外压力差即跨气道壁压对气道的压迫作用。胸内气道周围的压力与胸内压有关, 并接近胸内压水平。肺容积增大时, 肺扩张对管壁的牵引力增大; 胸内负压增大, 使跨气道壁压也增大, 因此气道扩张, 气流阻力下降。肺容积减小时, 则发生相反的变化, 气道缩小, 气流阻力加大。如果肺泡壁破坏(如肺气肿)使肺弹性回缩力减小, 则在任何肺容积时对气道壁的牵张和跨壁压都相应减小, 气道变窄, 气流阻力增大。由于肺容积对气道阻力的影响较大, 一般以功能残气量位时的气道阻力为标准。

跨气道壁压对气道口径的影响取决于气道的顺应性, 而这是由气道的结构决定的。气管有环状软骨环支撑, 即使气管周围压大于管内压也不会引起气管塌陷。支气管的不完整软骨环和软骨片的支撑作用较差, 而细支气管完全缺乏软骨支撑, 当管外压力超过管内压时, 管道将受压而变窄。此外, 气道平滑肌的收缩也可改变气道的口径和顺应性。

3. 气道阻力的分布 由于多方面的因素, 使气道阻力在各处的分布不均匀。大部分气道阻力存在于上呼吸道。故气管切开术可大大减少气道阻力, 改善肺通气功能。鼻腔的阻力最大, 约为气道总阻力的 50%, 是经口腔呼吸的 2~3 倍, 故呼吸困难时, 常张口呼吸。直径小于 2mm 的外周小气道阻力占气道总阻力的比例较小, 故常规肺功能测定不能发现这些部位的早期病变。

4. 动态顺应性 在气体流动时测定的肺和胸廓的顺应性称为动态顺应性(dynamic compliance,  $C_{dyn}$ )。在动态情况下, 气道压是弹性和气流阻力的反映。因此, 动态顺应性  $C_{dyn}$  和静态顺应性  $C_{st}$  两者之差可反映存在的气道阻力的大小。

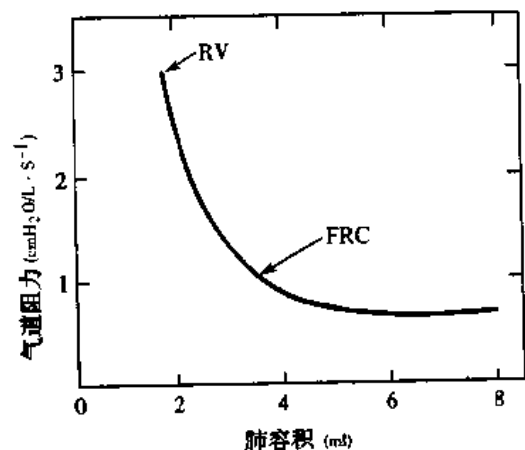


图 5-7 肺容积和气道阻力之间的关系  
(1cmH<sub>2</sub>O=0.098kPa)

图 5-8 表示在呼吸肌处于完全静息状态下,用机械正压向肺内充气时肺的静态顺应性和动态顺应性曲线。从功能余气量水平(A 点)开始,实线 ADC 为静态顺应性曲线,是在肺容积逐渐增大过程中短暂阻断气流并保持短暂休息至所有气流停止下做成的。实线 ABC 为动态绘制出的在一次不中断的肺充气过程中肺容积增加时的压力变化,该动态顺应性曲线反映了摩擦阻力的影响。如果在动态曲线的 B 点突然停止肺充气,则不再有摩擦阻力,由此产生的压力消失,压力降至静态曲线的 D 点。在 D 点处的压力仅表示在该肺容积时的弹性回位力,而 B 点处的压力则为弹性回位力与气流阻力之和,因此 B 点处的压力减去 D 点处的压力就代表克服气道阻力所需的压力。图中斜线面积代表静态弹性阻力,阴暗部分面积(吸气环)代表与吸气流速有关的摩擦阻力,断线(呼气环)代表呼气摩擦阻力。临床上用的正压机械通气机可以用图解方式显示压力-容积环(顺应性曲线),使呼吸监护人员能了解肺通气的弹性阻力与摩擦阻力。

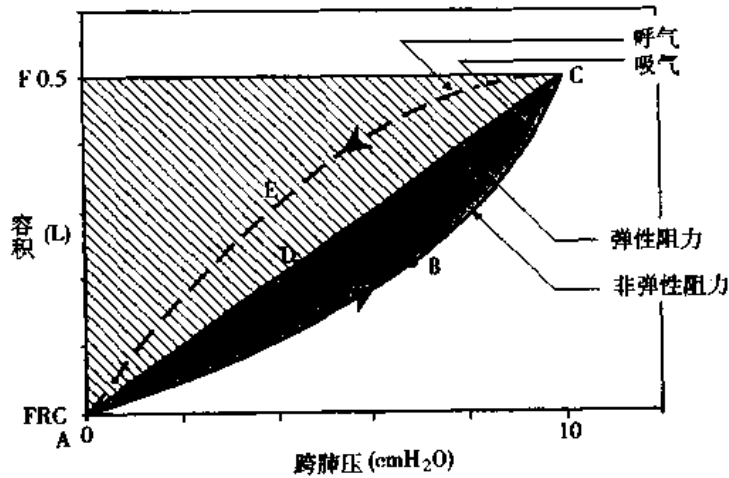


图 5-8 正压被动通气的压力-容积曲线  
(1cmH<sub>2</sub>O=0.098kPa)

### (三) 呼吸功

呼吸功(work of breathing)是指呼吸过程中,呼吸肌克服呼吸阻力实现肺通气所做的功;包括呼吸时克服呼吸器官弹性阻力和气道与组织非弹性阻力所做的机械功(图 5-9A)。

呼吸功与呼吸的能量消耗是不同的。呼吸的能量消耗可由呼吸的氧耗量确定。氧耗量测定方法是,先测定安静时的氧消耗量,然后测自主增强呼吸时的氧消耗量,假设没有其他因素增加氧耗量,则在加强呼吸时增加的氧消耗量就反映呼吸肌活动增加的耗氧量。呼吸的氧消耗通常约为每升通气消耗 1 ml 氧,不到机体总耗氧量的 5%。

呼吸肌的能量消耗与机械功的比值称为呼吸肌的效率,即:

$$\text{呼吸肌效率} = \frac{\text{机械功}}{\text{能量消耗}}$$

呼吸肌的效率通常只有 5%~10%。在胸部和肺部疾病时,呼吸肌的效率更低。就一定水平的肺通气而言,呼吸功的大小与呼吸的频率及深度有关(图 5-9B)。深慢呼吸时弹性功增大而阻力功减小,浅快的呼吸则使阻力功增大而弹性功减小。自然呼吸时,采用

的呼吸频率和潮气量均趋于使呼吸功减到最小。顺应性降低者常呈浅快呼吸,而呼吸道阻塞患者常为深慢呼吸,这样的呼吸调整均有利于减少呼吸功。

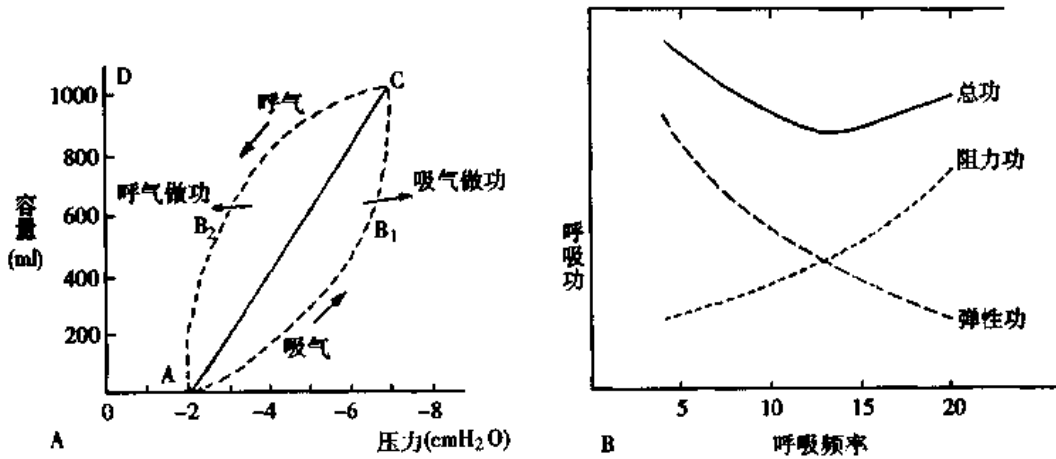


图 5-9 呼吸功、呼吸功与呼吸频率的关系  
A:克服弹性阻力和非弹性阻力所做机械功的动态压力-容积曲线;B:呼吸功与呼吸频率的关系

### 三、肺容量与肺通气量

#### (一) 肺容量

肺容量可分为静态肺容量(static lung volume)和动态肺容量(dynamic lung volume)。

1. 静态肺容量 静态肺容量是反映静态或不考虑时间因素的情况下肺功能的极限。由于静态肺容量不受时间限制,所以不能全面反映肺的通气功能。常将静态肺容量分为以下几部分(图 5-10)。

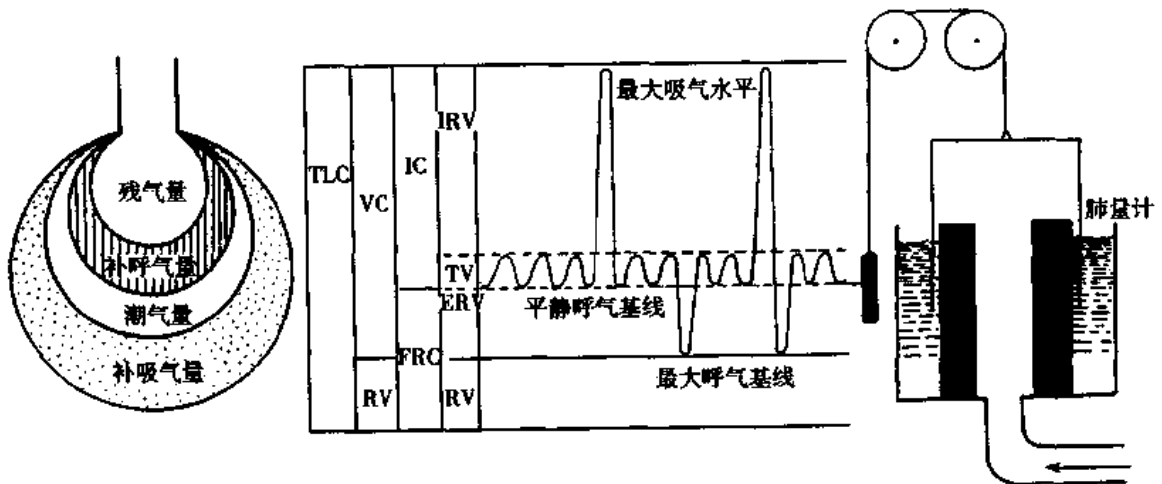


图 5-10 肺静态容量示意图  
TV:潮气量;TLC:肺总容量;RV:余气量;IC:深吸气量;  
FRC:功能余气量;IRV:补吸气量;ERV:补呼气量

(1) 潮气量:潮气量(tidal volume,  $V_T$ )是指平静呼吸时,每次吸入或呼出的气体量。

潮气量可用肺量计或通气流速仪直接测量,正常成人约为 400~500ml。因为潮气量的生理变异大,单独测定潮气量并不能用来评定肺的通气功能。

(2)补吸气量与深吸气量:补吸气量(inspiratory reserve volume, IRV)是指平静吸气末,再用力吸气时所能吸入的最大气体量。正常成人约为 1500~2000ml。补吸气量易受意识影响,变化较大,故实际常测定深吸气量。在平静呼气末用力吸气时所能吸入的最大气体量,称为深吸气量(inspiratory capacity, IC)。深吸气量常与肺活量呈平行变化。

(3)补呼气量:补呼气量(expiratory reserve volume, ERV)是指平静呼气末用力呼气时所能呼出的最大气体量。正常成人约为 900~1200ml。用力呼气量的个体差异较大,在同一个体也随姿势不同而变化,故临床诊断价值不大。

(4)肺活量:肺活量(vital capacity, VC)是指在最大吸气后,再用力呼气所能呼出的最大气体量。肺活量等于  $V_T$ 、IRV 和 ERV 三者之和。正常成人男性约为 3500ml,女性约为 2500ml。肺活量的大小反映一次呼吸时肺所能达到的最大通气量,即肺和胸廓在静态下可达到的最大胀缩程度。它的测量方法简单,可重复性好,故可作为肺通气功能的指标之一。但不同个体间肺活量的正常变异范围大,故肺活量一般适于作自身比较。

(5)余气量和功能余气量:余气量(residual volume, RV)也称残气量,是指补呼气末仍残留在肺内不能被呼出的气体量。正常成人,男性约为 1500ml,女性约为 1000ml。目前认为,余气量的存在是由于在最大呼气末细支气管,特别是呼吸性细支气管关闭所致。由于胸廓向外的弹性回位力,也使肺不可能回缩至其自然容积。余气量不能用直接的肺量测定法测定,因此凡包括有 RV 的肺容量也都不能直接测定。一般可通过测定功能余气量(functional residual capacity, FRC)来推算 RV。FRC 是指平静呼气末存留于肺内的气体量,它等于 ERV 与 RV 之和,因此用 FRC 减去 ERV,就可得到 RV。FRC 可用氮稀释法、氮洗出法、体积描记法等测定。FRC 为肺弹性回缩力和胸廓外弹力平衡时的肺容积,故不受主观意识的影响。正常时,这一对反向力的大小比较稳定,故 FRC 也相对稳定。FRC 增大,表示肺膨胀过大,可由肺弹性回缩力降低或气道部分阻塞引起。由支气管痉挛引起的气道部分阻塞,在支气管痉挛解除后,FRC 可恢复正常。由于肺弹性回缩力永久性丧失而引起的 FRC 增大是不可逆的。引起 FRC 和 VC 减少的因素包括肺部的因素和肺外的因素,如肺纤维化、肺表面活性物质减少、胸廓畸形等。

(6)肺总容量:肺总容量(total lung capacity, TLC)是指用力作最大吸气后肺内所容纳的气体量。肺总容量为上述  $V_T$ 、IRV、ERV 和 RV 四个基本肺容量之和。在正常成人,男性约为 5000ml,女性约为 3500ml。由于 TLC 包含有 RV,故不能直接测定,而是在测得 FRC 后通过计算求得(如  $FRC + IC$ )。TLC 是静态肺容量指标中判断是否存在肺限制性疾病和疾病程度的重要指标。肺限制性疾病时,TLC、RV、FRC 均减小。

2. 动态肺容量 动态肺容量可以反映肺内气流的情况,常用以评定气道阻塞情况和肺的力学状态。高速气流的产生依靠强有力的肌肉收缩、气道的开放以及完好的神经功能。

(1)用力肺活量:用力肺活量(forced vital capacity, FVC)是指用力吸气到 TLC 位置后,用力以最快速度呼气所能呼出的最大气体量;FVC 和 VC 的区别,在于测定 VC 时不规定呼气的速度。在气道阻力正常的人,FVC 和 VC 是十分接近的;有严重气道阻塞者,

FVC明显小于VC。在气道阻塞患者,气体流速增加,加大气道阻力的影响,使支气管塌陷提早发生,使FVC变小。

(2)用力呼气量(forced expiratory volume, FEV):在测定FVC的基础上,再分别测定呼气的最初1秒、2秒、3秒时间内呼出的气体量,分别称为 $FEV_1$ 、 $FEV_2$ 、 $FEV_3$ (图5-11),常以它们各占FVC的百分数来表示。最常测定的是 $FEV_1$ ,即用力呼气时第一秒内呼出的气体量,以及它所占FVC的百分数。阻塞性肺病患者, $FEV_1$ 降低。在限制性肺部疾病患者,因FVC降低,故 $FEV_1$ 也降低。将 $FEV_1$ 与FVC比较( $FEV_1/FVC$ ,或 $FEV_1\%$ ),在阻塞性肺部病变患者, $FEV_1$ 和 $FEV_1\%$ 均降低;而在有限制性肺部病变者, $FEV_1$ 降低,但 $FEV_1\%$ 正常或升高。因此 $FEV_1$ 是用于评定慢性阻塞性肺病(chronic obstructive lung disease, COPD)严重程度的一个指标。

正常健康成人的 $FEV_1\%$ 约为83%, $FEV_2\%$ 约为96%, $FEV_3\%$ 约为99%。 $FEV_1\%$ 如低于65%,提示有一定程度的气道阻塞。 $FEV_1$ 、 $FEV_2$ 和 $FEV_3$ 也是鉴别限制性和阻塞性肺部疾患最常用的指标。

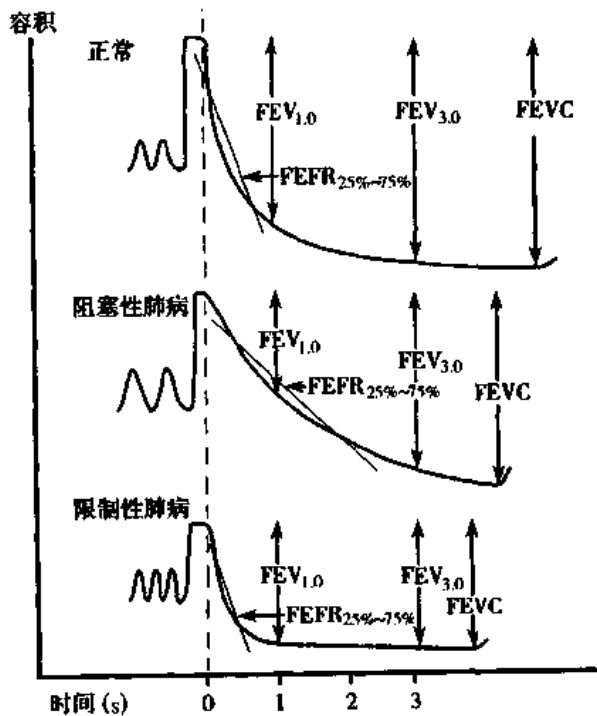


图 5-11 用力肺活量

## (二) 肺通气量

1. 每分通气量 每分通气量 (minute ventilation volume,  $V_E$ )是指每分钟进入肺的气体总量。这也意味着有等量的气体流出肺。每分通气量等于潮气量乘呼吸频率。平静呼吸时,正常成人呼吸频率约为12~18次/分,潮气量约为500ml,故每分通气量约为6~9L。每分通气量受性别、年龄和身材等因素的影响。

最大随意通气量(maximal voluntary ventilation,  $M_V$ ),又称最大通气量,指单位时间内(1min)以最快速度和最大用力呼吸时所能达到的通气量。测定10s(或15s),分别乘以6(或4),即得每分钟最大随意通气量。最大随意通气量反映肺通气所有结构包括呼吸肌收缩强度、耐力、气道功能、胸肺顺应性以及神经机制

所有功能的整合,因此最大随意通气量是一种非特异性的测定,它反映在连续通气状态下肺的最大通气能力和贮备能力,从而可反映受试者能从事或胜任的活动强度。在正常人 $M_V$ 的变异较大,为70~120L。

2. 肺泡通气量 肺泡通气量(alveolar ventilation,  $V_A$ )是指每分钟吸入肺泡与血液进行气体交换的新鲜气体总量,为每分肺通气量的有效部分。肺泡通气量等于每分肺通气量减去每分无效腔通气量,即:

$$\text{肺泡通气量} = (\text{潮气量} - \text{无效腔量}) \times \text{呼吸频率}$$



正常成人在安静时,肺泡通气量约 4.2L,相当于每分肺通气量的 70%。无效腔量对肺泡通气量的影响较大,而在正常人,无效腔的变化不大,影响肺泡通气量的主要是呼吸频率和潮气量。

值得注意的是,即使潮气量小于解剖无效腔量,一部分吸入气仍可以到达肺泡的气体交换表面,原因之一是气体以层流通过小气道,在气道的轴心部分流速快。

3. 无效腔通气 无效腔(dead space)是指有通气但不进行气体交换的区域,包括解剖无效腔和肺泡无效腔。

(1)解剖无效腔:解剖无效腔(anatomical dead space)是指由鼻或口腔直至终末细支气管的整个气体通道。这部分呼吸道对吸入气体有加温、加湿、净化等作用,并在调节呼吸阻力方面有重要作用,但其中的气体未与血液进行气体交换,吸气末留在解剖无效腔内的新鲜气体在下次呼气时被呼出。除特殊情况外,在呼吸过程中,解剖无效腔无明显变化,成人解剖无效腔的容积平均约为 150ml。

在吸气末和呼气末,解剖无效腔气体的组成是不同的。在吸气末,解剖无效腔中的气体为新鲜空气;在呼气末,解剖无效腔中的气体与肺泡气相同。于呼气末在口腔内采集的气体标本为肺泡气。平静呼吸时呼出的气体(即呼出气)是无效腔气体与肺泡气的混合气体,其二氧化碳分压( $P_{CO_2}$ )比肺泡气  $P_{CO_2}$  低。

(2)肺泡无效腔和生理无效腔:肺泡无效腔(alveolar dead space)是指无肺血流灌注的肺泡的容积。由于重力作用,人直立时,肺尖处血流量的减少大于通气量的减少,使肺尖处有部分气体因血流量的相对不足而不能进行气体交换。这部分进入肺泡内而不能与血液进行气体交换的新鲜气体量,称为肺泡无效腔。正常人的肺泡无效腔很小,平卧时更小,因此正常人的肺泡无效腔接近于零。但任何减少肺血流量的因素(如心输出量极度减少和肺血栓)均可增大肺泡无效腔。生理无效腔(physiological dead space,  $V_d$ )包括肺泡无效腔和解剖无效腔。正常人平卧时生理无效腔接近于解剖无效腔。

无效腔与潮气量的比值( $V_d/V_T$ )称为无效腔效应,它反映肺通气的效率。浅的肺通气可增大  $V_d/V_T$  的比值,从而降低肺通气效率;深的肺通气降低  $V_d/V_T$  的比值,使进入肺泡的有效通气量增大。

## 第二节 呼吸气体交换

呼吸气体交换(respiratory gases exchange)包括肺换气和组织换气。肺换气指肺泡与肺毛细血管血液之间  $O_2$  和  $CO_2$  的交换,组织换气指血液与组织细胞之间  $O_2$  和  $CO_2$  的交换。肺换气和组织换气都是通过扩散(diffusion)方式实现的。气体扩散的方向取决于换气组织两侧该气体的分压差。在混合气体的总压力中,某种气体所占有的压力,称为该气体的分压(partial pressure)。气体的分压可用混合气体的总压力乘以该气体在混合气体中所占的容积百分比求得。气体与液体相遇时,气体分子可溶解于液体中,溶解在液体中的气体也可以从液体中逸出。溶解的气体分子从液体中逸出的力,称为张力(tension)。也可以说气体的张力就是气体在液体中的分压。表 5-2 列出空气、肺泡气、血液和组织中各种气体的分压。

表 5-2 海平面空气、肺泡气、血液和组织内 O<sub>2</sub>和 CO<sub>2</sub>的分压(mmHg)(1mmHg=0.133 kPa)

	空气	肺泡气	动脉血	混合静脉血	组织
P <sub>O<sub>2</sub></sub>	159	104	100	40	30
P <sub>CO<sub>2</sub></sub>	0.3	40	40	46	50

## 一、肺 换 气

肺内气体交换是通过同时进行的肺通气、肺血流以及肺泡与肺毛细血管血液之间的气体扩散等过程实现的。因此,任何能引起肺通气、肺血流和扩散障碍的因素,都可能影响肺的气体交换功能。

### (一) 肺的通气与血流

1. 肺通气-血流比值 要实现肺内适宜的气体交换,除有足够的肺泡通气量和肺血流量外,还要求这两者间有恰当的比值。每分钟肺泡通气量( $V_A$ )和每分钟肺毛细血管血流量( $Q_C$ )之间的比值称为**通气-血流比值**(ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_C$ )。健康成人安静时(消耗 O<sub>2</sub>量约 250ml/min,产生 CO<sub>2</sub>量约为 200ml/min),每分钟约 4.2L 的肺泡通气量恰好使 5.0L 混合静脉血(安静时的心输出量)全部动脉化,此时的  $V_A/Q_C$ 值等于 0.84,因此认为 0.84 是最适宜的比值。如果因肺泡通气量减少或肺血流量增多,  $V_A/Q_C$ 值小于 0.84,则由于静脉血相对过多而不能被有效地动脉化,可出现动脉血 P<sub>O<sub>2</sub></sub>降低,类似于出现动静脉分流的情况(相对分流);相反,肺泡通气量增加或肺血流量减少使  $V_A/Q_C$ 值大于 0.84 时,静脉血被充分动脉化,过多的肺泡通气量成为无效通气,形成肺泡无效腔。从气体交换角度,这两种情况下的换气效率都较差;如果肺内某一区域或整个肺的肺泡通气量和血流量按比例同向变化,保持  $V_A/Q_C$ 值为 0.84,就能维持最适宜的气体交换效率。

2. 通气-血流比值的区域性差异 即使在正常生理情况下,人肺内气体和血流的分布也是不均匀的。人取直立位时,从肺底部到肺顶部,肺泡通气量和肺血流量都逐渐减少,但重力作用对肺血流垂直梯度的影响比对肺泡通气量的影响大,使肺血流量的变化大于肺泡通气量的变化。从肺顶部至肺底部,血流量增加 10 倍左右,但肺底部的通气量仅约为肺顶部通气量的 3 倍。因此,从肺底部到顶部,  $V_A/Q_C$ 值逐渐增加(图 5-12)。肺尖部  $V_A/Q_C$ 值为 3.3 左右,该区域的过度通气使肺泡气 P<sub>O<sub>2</sub></sub>约为 130mmHg,接近肺底部的  $V_A/Q_C$ 值仅 0.63 左右,呈相对通气不足,肺泡气 P<sub>O<sub>2</sub></sub>仅 90mmHg 左右。肺部疾病患者肺局部区域可出现异常的肺泡通气和血流,使  $V_A/Q_C$ 比值的變化更加复杂。所以,从肺泡通气量和心输出量(肺血流量)计算整个肺的  $V_A/Q_C$ 值,不能反映肺内不同部位气体交换的真实情况。

造成正常人肺的不同部分通气分布不均的生理性原因有以下几方面:①胸廓的结构特点;②吸气时膈肌向下运动使肺下部的扩张大于肺上部的扩张;③直立时,即使在同一水平,吸气引起周围区域肺组织的扩张度比深部肺组织的大;④重力作用使胸内压存在区域性差异。造成肺血流分布不均匀的原因是多方面的。首先,肺循环是一个低压系统,血流量大,血管壁薄,重力和血管周围压力都会明显影响肺内血流的分布,在直立位时,肺底

在左心房水平的下方,因静水压的原因可使肺底部血管的跨壁压增大,故血管扩张,血流阻力减小,血流量增大;其次,胸内压和肺泡扩张程度的区域性差异可加大肺血流的不均分布。在体位改变时,血流的区域性差别也发生改变。例如在仰卧位时,肺血流区域性差异明显减小。当健康人从仰卧位转为坐位或站位时,由于肺血管内静水压梯度引起的肺血流分布不均加大,可在一定程度上影响肺内气体交换而使动脉血  $P_{O_2}$  略有降低。再有,右肺动脉从肺总动脉分支处成直角,每一瞬间流入左肺动脉的血液相对较多。当血流速度加快时,例如心输出量增加或肺动脉收缩时,这种差异加大。因此,即使在肺的同一水平,血流量的分布也是不均匀的。某些病理因素也会加大肺血流分布不均。

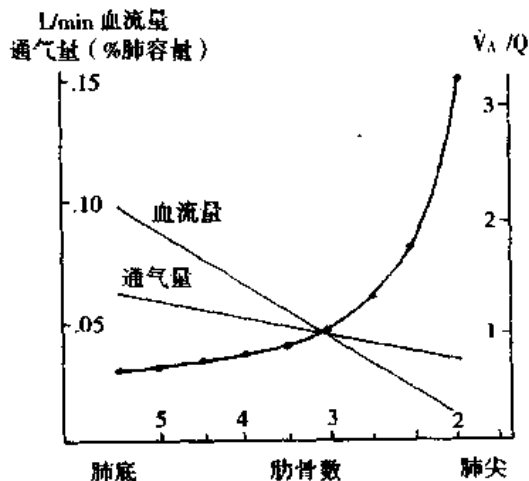


图 5-12 人体直立时,肺尖至肺底  $V_A/Q$  和  $V_A/Q_c$  值的变化

3. 正常肺对  $V_A/Q_c$  区域性差异的生理性调节 正常肺对  $V_A/Q_c$  值存在自身调节。在血流量增多或肺泡通气量减少的区域,  $V_A/Q_c$  值低,肺毛细血管血液摄取的  $O_2$  较多,肺泡内气体  $P_{O_2}$  降低,静脉血不能被充分动脉化;局部的低氧血可引起该区域肺血管收缩,减少血流量,使血液分配到通气良好的肺泡区域。局部血管很轻微的收缩就可以明显影响肺血流的重新分布。相反,若某区域肺泡通气量增加或血流量减少,  $V_A/Q_c$  值偏高,该处通气超过血液动脉化需要,肺泡气  $P_{CO_2}$  降低。局部  $CO_2$  过低可导致支气管收缩,从而减少局部肺泡通气量,使通气分布到  $V_A/Q_c$  值低的区域,使原来  $V_A/Q_c$  值偏低区域的通气得到改善。通过肺对  $V_A/Q_c$  值区域性差异的生理性自身调节,可以减小肺内不同区域的  $V_A/Q_c$  值偏离  $V_A/Q_c$  平均值的幅度,维持肺内高效率的气体交换。此外,  $CO_2$  和  $O_2$  解离曲线的特征也是维持正常高效率肺换气的因素之一。由于以上因素的调节作用,虽然正常肺各局部的  $V_A/Q_c$  值有一定的差异,气体交换效率仍然很高,据估计可达最大理论值的 97%~98%。

## (二) 肺内气体交换

肺换气时,  $O_2$  和  $CO_2$  必须经过肺泡与肺毛细血管血液之间的结构,即呼吸膜(respiratory membrane)。呼吸膜由六层结构组成(图 5-13):①含表面活性物质的液体层;②肺泡上皮细胞层;③肺泡上皮细胞基膜层;④肺泡上皮和毛细血管基膜之间的间隙;⑤毛细血管基膜层;⑥毛细血管内皮细胞层。这六层结构很薄,总厚度不到  $1\mu m$ ,有些部位仅  $0.2\mu m$ ,故通透性大,气体分子很容易扩散通过。

肺泡气与肺毛细血管血液之间  $O_2$  和  $CO_2$  的交换是通过扩散过程完成的,不存在分泌和主动转运机制。但有证据表明,  $O_2$  通过呼吸膜的扩散不完全是单纯物理扩散。附着于上皮细胞内质网的细胞色素  $P_{450}$  对  $O_2$  通过呼吸膜和胎盘膜能起易化扩散作用。一些干扰细胞色素  $P_{450}$  的药物会阻碍这种  $O_2$  的转移机制。

气体扩散的动力是两点间同一气体的分压差,气体分子总是从分压高处向分压低处扩散。肺内  $O_2$  的交换从呼吸性细支气管到肺泡,穿过呼吸膜进入肺毛细血管,直至进入

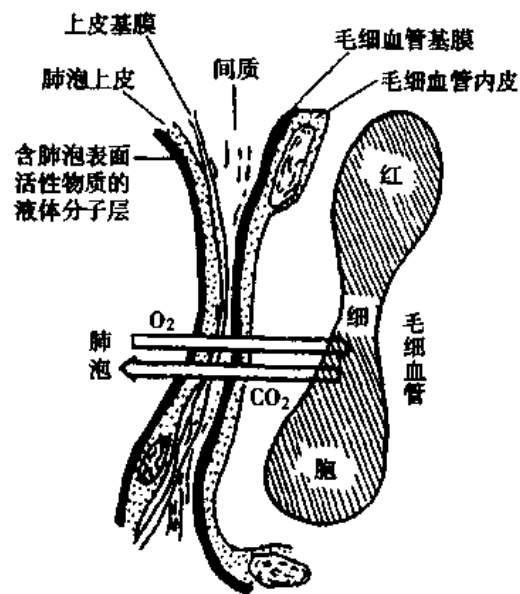


图 5-13 呼吸膜示意图

红细胞与血红蛋白(hemoglobin, Hb)结合为止;肺内  $\text{CO}_2$  的交换包括红细胞中氨基甲酸血红蛋白和缓冲物(主要是  $\text{HCO}_3^-$ )释放出  $\text{CO}_2$ , 释放出的  $\text{CO}_2$  穿过红细胞的细胞膜、血浆、呼吸膜进入肺泡, 然后扩散到呼吸性细支气管。因此, 肺内气体交换可分为肺泡内气相扩散、穿越呼吸膜的液相扩散以及血液中的化学反应三部分。

### (三) 影响肺内气体交换的因素

单位时间内交换的气体体积取决于三个因素: ①气体的理化性质; ②气体的分压差; ③肺的特点。

#### 1. 气体的性质

(1)分子量: 无论是在气相还是在液相中, 气体分子愈大, 扩散愈慢。扩散速率(diffusion

rate)与气体分子量的平方根成反比。 $\text{O}_2$  的分子量为 32,  $\text{CO}_2$  分子量为 44, 二者扩散的相对速率为:

$$\frac{\text{O}_2 \text{ 扩散速率}}{\text{CO}_2 \text{ 扩散速率}} = \frac{\sqrt{\text{CO}_2 \text{ 分子量}}}{\sqrt{\text{O}_2 \text{ 分子量}}} = \frac{\sqrt{44}}{\sqrt{32}} = \frac{6.63}{5.66} \approx 1.17$$

由此可知, 由于分子量不同,  $\text{O}_2$  的扩散速率比  $\text{CO}_2$  扩散速率大, 约为  $\text{CO}_2$  的 1.17 倍。

(2)气体的温度: 气体温度升高时, 扩散加快。扩散速率与绝对温度成正比。在健康人, 肺内温度保持在  $37^\circ\text{C}$  左右, 变化不大, 因此一般可不考虑温度变化对肺内气体扩散的影响。

(3)溶解系数: 气体跨越生物膜或体液的扩散速率与该气体在体液中的溶解系数成正比。溶解度愈大, 气相与液相表层间保持的浓度梯度愈大, 扩散速率愈快。在  $37^\circ\text{C}$  和  $760\text{mmHg}$  气压下,  $1\text{ml}$  血浆中溶解  $\text{O}_2$   $0.024\text{ml}$ , 溶解  $\text{CO}_2$   $0.49\text{ml}$ 。虽然  $\text{CO}_2$  分子量较大, 但其溶解度大得多。在单位分压差下,  $\text{CO}_2$  通过呼吸膜的扩散速率比  $\text{O}_2$  快 20 倍左右。

2. 气体的分压差 单位时间内, 肺泡与肺毛细血管内血液之间气体交换的量与肺泡与血液间气体分压差成正比, 气体分压差愈大, 单位时间内扩散的气体体积也愈大。影响气体分压差的因素有以下三方面:

(1)肺泡通气量: 肺泡通气量愈大, 肺泡气的组成愈接近于吸入气的组成。正常的肺泡通气使肺泡气  $P_{\text{O}_2}$  维持在  $100\text{mmHg}$  左右,  $P_{\text{CO}_2}$  维持在  $40\text{mmHg}$  左右, 可使肺泡内的  $\text{O}_2$  扩散入血, 血中的  $\text{CO}_2$  向肺泡扩散。影响肺泡通气量的因素都可影响肺泡气分压, 进而影响肺换气。

(2)肺毛细血管血流量: 静脉血流过肺毛细血管时, 肺泡中的  $\text{O}_2$  扩散入毛细血管血液, 使血中  $P_{\text{O}_2}$  升高。当肺血流量增加时, 肺毛细血管血液  $P_{\text{O}_2}$  的上升速率减慢, 有利于肺泡内的  $\text{O}_2$  向血液扩散。而肺毛细血管血流量增多时, 肺毛细血管中血液  $P_{\text{CO}_2}$  的下降速度

减慢,保持较高的  $\text{CO}_2$  分压差,使更多的  $\text{CO}_2$  从血液扩散入肺泡。可见,肺毛细血管血流量增加时, $\text{O}_2$  和  $\text{CO}_2$  的交换量相应增加,反之,肺血流量减少时,气体交换也减少。

(3) 化学反应速度:扩散入血浆中的  $\text{O}_2$  迅速与红细胞中的血红蛋白结合而被除去,使血液在摄取大量  $\text{O}_2$  的同时,血液的  $P_{\text{O}_2}$  升高不多,这有助于维持  $\text{O}_2$  扩散所需的  $P_{\text{O}_2}$  差。但血液释放  $\text{CO}_2$  的速率比  $\text{O}_2$  与 Hb 结合的速率慢。碳酸氢盐( $\text{HCO}_3^-$ )进入红细胞,转变为碳酸,再解离释放出  $\text{CO}_2$  的速度是比较慢的(因为催化该反应的碳酸酐酶主要存在于红细胞中),这不利于维持  $\text{CO}_2$  扩散的分压差,使  $\text{CO}_2$  扩散速率减小,故成为  $\text{CO}_2$  扩散的限速因素。因此, $\text{O}_2$  和  $\text{CO}_2$  之间扩散速率的差别比单纯依据气体溶解度计算的小。 $\text{CO}_2$  的实际扩散速率甚至可能比  $\text{O}_2$  的扩散速率小。所以,在肺换气中, $\text{CO}_2$  交换达到平衡所需的时间比  $\text{O}_2$  平衡所需的时间长。

### 3. 肺的特性

(1) 呼吸膜面积:单位时间通过呼吸膜扩散的气体量受呼吸膜面积的限制,扩散速率与有气体交换功能的呼吸膜面积成正比。肺的大小以及肺泡通气量和肺血流量的分布及其相互配合关系(通气-血流比值)都是决定有效气体交换面积的重要因素。

(2) 扩散距离:扩散的速率与肺泡和肺毛细血管内血液之间的距离成反比。曾有人以肺泡管到肺泡周围的扩散距离为 0.5mm 计算,则正常肺泡内有 80% 的气体扩散可在 0.002s 内完成。正常人的肺泡直径平均只有 100 $\mu\text{m}$  左右,气体扩散可在更短的时间内消除肺泡中心与其周围之间的任何浓度差或分压差。因此,一般认为肺泡内的气体与新吸入的气体是充分混合的,故肺的气相扩散不是肺换气的限速因素。但在肺气肿时,肺泡壁破裂,甚至形成气囊或大泡,气体扩散距离增大,气体扩散效率将受影响。正常呼吸膜的平均厚度不到 1 $\mu\text{m}$ ,对气体分子的通透性很大。因此,正常呼吸膜对  $\text{O}_2$  和  $\text{CO}_2$  扩散的屏障作用可忽略不计。但在病理情况下,如肺炎、肺间质水肿、肺纤维化等使呼吸膜增厚,通透性降低。

(3) 扩散介质的粘滞度:气体扩散速率与其扩散通过的液体介质的粘滞度成反变关系。但通常将肺换气中气体扩散通过的液相介质的粘滞度看作是比较恒定的。

综上所述,可用下式表示影响肺换气的因素。

$$V \propto \frac{T \cdot A \cdot S \cdot \Delta P}{D \cdot \sqrt{M_w} \cdot \eta}$$

式中  $V$  为气体扩散容积速度, $T$  为绝对温度, $A$  为有效的气体交换面积, $S$  为气体的溶解度, $\Delta P$  为气体分压差, $D$  为扩散的距离, $M_w$  为气体分子量, $\eta$  为扩散介质的粘滞度。

### (四) 肺扩散容量

在 1mmHg 分压差作用下,每分钟通过呼吸膜扩散的某气体的总量(ml),称为该气体的肺扩散容量(pulmonary diffusion capacity,  $D_L$ ),用公式表示为:

$$D_L = \frac{V}{\bar{P}_A - \bar{P}_C}$$

式中  $V$  为每分钟通过呼吸膜扩散的气体容积(ml/min), $\bar{P}_A$  为肺泡气中该气体的平均分压, $\bar{P}_C$  为肺毛细血管内该气体的平均分压。计算结果  $D_L$  的单位为  $\text{ml}/\text{min} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ 。影响肺扩散容量的因素如下:

1. 体位 卧位测定的  $D_L$  值比直立体位  $D_L$  值大 15%~20%，其原因可能是：①卧位时肺血量增多；②肺血流分布较均匀，与肺通气的匹配更好，从而提供较大的有效扩散面积。

2. 个体大小 因为身材大小(包括身高和体重)与肺容积有很好的相关性，肺容积的大小决定有效呼吸膜的面积，而呼吸膜面积可影响  $D_L$ ，所以  $D_L$  与身材大小有很好的相关性。

3. 肌肉活动 健康人肌肉活动时  $D_L$  增加 25%~35%。引起这种增加的原因有：①某些肺区域的通气增加；②肺血流增加，并改善  $V_A/Q_c$  的比率，而且肺毛细血管血流量增加本身就能使  $D_L$  增加；③由于交感-肾上腺髓质系统兴奋，脾收缩，将红细胞释放入血，血液中 Hb 浓度升高，扩散容量轻度增加；④剧烈运动时，混合静脉血  $P_{O_2}$  降低，可以减少  $O_2$  对 Hb 的结合。

4. 肺部病变 肺部病变可从两个方面降低  $D_L$ ：一是减少有效扩散面积，见于肺叶切除、肺不张、肺血管栓塞、 $V_A/Q_c$  比值改变等；二是增加扩散距离，包括肺内液体滞留、呼吸膜增厚、毛细血管内扩散距离增加等。

### (五) $O_2$ 和 $CO_2$ 扩散的时程及其特点

血液流过肺毛细血管的平均时间仅 0.75s，而  $O_2$  达到扩散平衡的时间仅约 0.25s， $CO_2$  约 0.4s，分别占血液流经肺毛细血管平均时间的三分之一到二分之一左右。这表明正常人的肺具有较大的扩散时间贮备，即使在血流速度加快时，也能达到扩散平衡。

1.  $O_2$  的扩散 静脉血进入肺毛细血管时，血液  $P_{O_2}$  和血氧饱和度都低。扩散入血液的  $O_2$  迅速与 Hb 结合，故在最初的 0.1s 内血浆  $P_{O_2}$  的升高缓慢，肺泡和肺毛细血管血液之间保持较高的  $P_{O_2}$  差，有利于驱使  $O_2$  较快扩散通过呼吸膜。此时，影响  $O_2$  交换的主要因素是扩散阻力的膜成分。任何使呼吸膜厚度增加或通透性降低而减缓  $O_2$  的跨膜扩散速度的因素，都会使血浆  $P_{O_2}$  保持在较低的水平，延长达到  $O_2$  扩散平衡的时间。

2.  $CO_2$  的扩散 血液流经肺毛细血管时，静脉血的  $P_{CO_2}$  与肺泡气  $P_{CO_2}$  的差驱动血中的  $CO_2$  向肺泡扩散，血浆中  $P_{CO_2}$  很快降低，但要经过约 0.4s 才与肺泡气达到平衡，明显比  $O_2$  平衡时间长。红细胞的  $P_{CO_2}$  降低得更慢，直到毛细血管末端时才趋于平衡。这是因为：①血液中  $CO_2$  的容量很高，超过  $O_2$  容量 6 倍以上；②血浆中缺乏碳酸酐酶，血浆中的  $HCO_3^-$  释放  $CO_2$  的化学反应速率缓慢。

## 二、组织换气

### (一) 组织换气过程

在组织中，由于细胞有氧代谢不断地消耗  $O_2$ ，产生  $CO_2$ ，故组织中  $P_{O_2}$  较低，而  $P_{CO_2}$  较高。从表 5-2 可知，组织内的  $P_{O_2}$  低于动脉血  $P_{O_2}$ ，而其  $P_{CO_2}$  高于动脉血  $P_{CO_2}$ 。所以，当动脉血液流经组织毛细血管时， $O_2$  由血液向组织细胞扩散， $CO_2$  则从组织细胞向血液内扩散，形成组织换气。结果使流经组织的含  $O_2$  较多，含  $CO_2$  较少的动脉血变成含  $O_2$  较少、含  $CO_2$  较多的静脉血。

## (二) 影响组织换气的因素

1. 细胞和毛细血管间的距离 细胞和毛细血管间的距离越小,换气就越充分;距离增大,则影响换气。组织水肿时,气体扩散的距离增大,换气量减少。此外,如果水肿使组织的压力增高,足以压迫一些毛细血管,会更进一步阻碍气体的交换。

2. 组织代谢 组织代谢水平与组织换气量呈正相关。代谢活跃的组织, $O_2$ 的利用多, $CO_2$ 的产生也多,故局部  $P_{O_2}$  低,  $P_{CO_2}$  高,因此和毛细血管血液间的气体分压差大;同时,由于局部代谢产物较多,使开放的毛细血管数量增加,故该组织与毛细血管血液进行气体交换的量较多。

3. 毛细血管的血流速度 毛细血管的血流速度过快,没有充分的时间进行气体交换;毛细血管血流过慢,单位时间内输送到组织的  $O_2$  和带走的  $CO_2$  都会减少。因此毛细血管的血流速度过快或过慢都会使组织换气量减少。

## 第三节 呼吸气体在血液中的运输

### 一、气体在血液中运输的形式

肺换气进入血液中的  $O_2$  必须经血液输送至各组织器官,组织换气进入血液的  $CO_2$  也必须经血液运送到肺才能排出体外。 $O_2$  和  $CO_2$  进入血液时,首先溶解于血液中。根据 Henry-Dalton 定律,溶解的气体量(浓度)取决于该气体的分压(P)和溶解系数( $\alpha$ )。在  $37^\circ C$  和  $760mmHg$  气压的条件下,  $O_2$  在血液中的溶解系数为  $0.024ml/ml$  血,  $CO_2$  为  $0.490ml/ml$  血。生活在海平面的正常人,在动脉血  $P_{O_2}$  为  $100mmHg$  条件下,每  $100ml$  血液仅能溶解  $O_2$  约  $0.024ml \times 100 \times 100/760$ , 即  $0.31ml$ ; 静脉血  $P_{CO_2}$  在  $46mmHg$  的条件下,  $100ml$  静脉血也只能溶解  $CO_2$  约  $0.49ml \times 100 \times 46/760$ , 即  $2.96ml$ 。安静时的心输出量约为  $5l/min$ , 每分钟以物理溶解方式到达各组织的  $O_2$  量仅约  $15ml$ , 到达肺的  $CO_2$  量约为  $150ml$ ; 而在安静情况下, 机体每分钟的  $O_2$  耗量约为  $250ml$ ,  $CO_2$  生成量约为  $200ml$ 。实际上,除了物理溶解方式外,血液还以化学结合的方式运输  $O_2$  和  $CO_2$ 。尽管物理溶解的量很少,但进入血液的气体要先溶解后才能发生化学结合,化学结合的气体也要先转变为物理溶解的方式才能从血液中逸出。表 5-3 为静息状态下正常人血液中物理溶解和化学结合的气体量。

表 5-3 正常人血中  $O_2$  和  $CO_2$  含量( $ml/100ml$  血液)

	化学结合		物理溶解	
	动脉血	静脉血	动脉血	静脉血
$O_2$	20.0	15.2	0.31	0.12
$CO_2$	46.4	50.0	2.62	2.96

### 二、氧的运输

正常时经肺换气进入血液中的  $O_2$ , 除大约  $1.5\%$  以物理溶解方式运输外, 约  $98.5\%$

与红细胞中的血红蛋白结合并进行运输。因此,在正常情况下, $O_2$ 几乎完全是由血红蛋白输送的。

### (一) 血红蛋白的结构与性质

血红蛋白分子由4个亚单位聚合形成。每个亚单位由带有一个色素基团—血红素(heme)的多肽链组成。图5-14表示血红素为中央含有一个二价铁( $Fe^{2+}$ )原子的原卟啉, $Fe^{2+}$ 与原卟啉的4个吡咯环相连,由第5键与一条珠蛋白链结合, $Fe^{2+}$ 的第6键可以与 $O_2$ 和CO结合。正常成人的Hb为HbA型(A来自adult),其4条珠蛋白链由2条 $\alpha$ 多肽链(含141个氨基酸,血红素附着于第87位的组氨酸残基上)和2条 $\beta$ 链(含146个氨基酸,血红素附着于第92位的组氨酸残基上)组成 $\alpha_2\beta_2$ 结构。胎儿的Hb为HbF(F来自Fetal),由2条 $\alpha$ 多肽链和2条 $\gamma$ 多肽链(在 $\beta$ 链位置处有另一种氨基酸排列的多肽)组成 $\alpha_2\gamma_2$ 结构。HbF对 $O_2$ 的亲合力比HbA高,这有利于子宫内的胎儿在低 $P_{O_2}$ 下运输 $O_2$ 。出生后4个月,HbF几乎全被HbA取代。

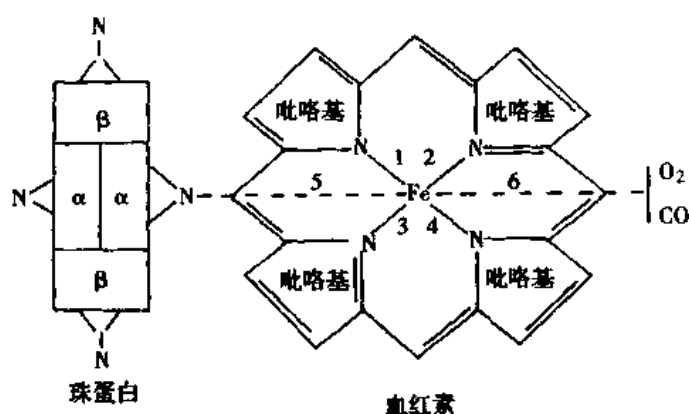


图5-14 血红蛋白组成示意图

$O_2$ 与Hb的结合有下述特征:

1.  $O_2$ 与Hb结合的反应进行快、可逆、不需酶催化,反应的方向取决于 $P_{O_2}$ 的高低。当血液流经 $P_{O_2}$ 高的肺部时,Hb与 $O_2$ 结合,生成**氧合血红蛋白**(oxyhemoglobin,  $HbO_2$ )将 $O_2$ 运走;当血液流经 $P_{O_2}$ 低的组织时, $HbO_2$ 释放出携带的 $O_2$ 供给组织,变为**去氧血红蛋白**(deoxyhemoglobin)。Hb与 $O_2$ 反应的这种特点使其成为良好的运氧载体。

2. Hb的 $Fe^{2+}$ 与 $O_2$ 结合仍保持其低铁形式,没有离子价变化,故称为**氧合**(oxygenation),而不是氧化。当 $Fe^{2+}$ 被氧化为 $Fe^{3+}$ 时,Hb丧失与 $O_2$ 可逆结合的能力。

3. 不同的Hb对不同光谱的吸收能力不同,氧合血红蛋白吸收短波光谱(如蓝光)区域光线的的能力比还原血红蛋白强,而吸收长波光谱(如红光)区域光线的的能力则比还原血红蛋白弱。溶液的颜色是由不同波长的透射光综合决定的。因此,血液的颜色既与Hb的含量有关,也与Hb的性质有关。动脉血含 $HbO_2$ 较多,大量短波光线被吸收而不易通透,长波的红光被吸收较少,而易通透,故呈鲜红色;静脉血含还原血红蛋白较多而呈紫红色。当皮肤浅表血管内血液中的还原血红蛋白含量达50 g/L以上时,皮肤、粘膜、指甲床等可呈青紫色,称为**发绀**(cyanosis)。在严重贫血者,由于还原血红蛋白浓度不容易达到50g/L,在缺氧时可以无紫绀;相反,红细胞增多或Hb浓度异常增高的人,在不缺氧时也可以出现紫绀,因此紫绀不一定是缺氧的标志。在CO中毒时,CO与Hb结合形成一氧



化碳血红蛋白(carboxyhemoglobin, HbCO),血液呈樱桃红色,在CO深度中毒时,可以其血液的樱桃红色加以辨认,立即进行人工呼吸或吸纯O<sub>2</sub>以挽救生命。

### (二) 血红蛋白结合氧的能力

当P<sub>O<sub>2</sub></sub>足够高,全部Hb都与O<sub>2</sub>结合变成Hb(O<sub>2</sub>)<sub>4</sub>时,1mol Hb最多可结合4mol O<sub>2</sub>。Hb的分子量约为64500,根据理想气体的摩尔容积(22.4L)计算,1g Hb可以结合1.39ml O<sub>2</sub>(4×22.4L/64,500=0.00139L)。但在体内,实际上不可能达到这一理想的极大值。在体情况下,阻止达到该极大值的因素包括循环血液中有少量HbCO和无活性的Hb(例如高铁血红蛋白, methemoglobin)。故血气分析值略小于理论值,通常采用每1g Hb结合1.34ml O<sub>2</sub>进行计算。

如果健康人每升血液含有150g Hb,按1g Hb结合1.34ml O<sub>2</sub>计算,则最多可结合O<sub>2</sub> 200ml左右。每升血液中的Hb所能结合的最大O<sub>2</sub>量,称为Hb的**氧容量**(oxygen capacity)。Hb实际结合的O<sub>2</sub>量随P<sub>O<sub>2</sub></sub>的变化而改变,每升血中Hb实际结合的O<sub>2</sub>量称为Hb的**氧含量**(oxygen content),Hb的氧含量占Hb氧容量的百分比称为Hb的**氧饱和度**(oxygen saturation)。由于在常压下血液中溶解的O<sub>2</sub>量很少,可忽略不计,因此通常将Hb氧容量、Hb氧含量和Hb氧饱和度视为血氧容量、血氧含量和血氧饱和度。

### (三) 氧解离曲线

Hb的氧饱和度取决于当时的P<sub>O<sub>2</sub></sub>。以横坐标表示P<sub>O<sub>2</sub></sub>,纵坐标表示Hb氧饱和度绘制的反映P<sub>O<sub>2</sub></sub>与Hb氧饱和度关系的曲线,称为**氧解离曲线**(oxygen dissociation curve)。

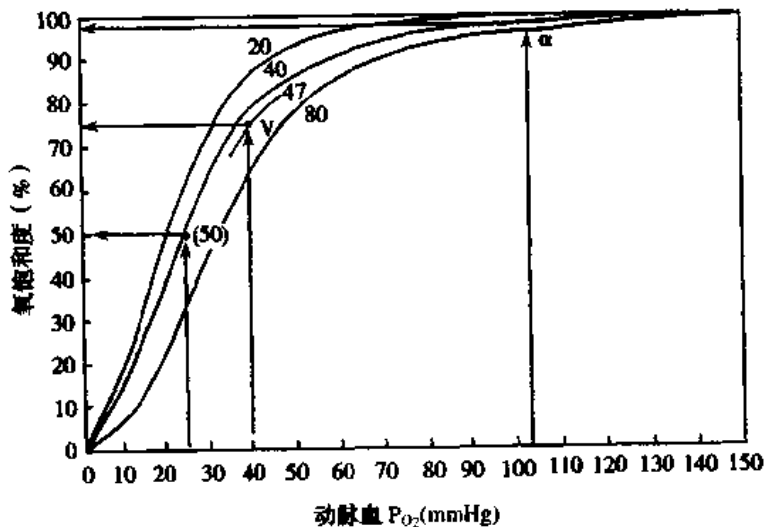


图 5-15 血红蛋白氧离曲线

(实线是在 pH 7.4, P<sub>CO<sub>2</sub></sub> 40mmHg、温度 37℃时测定的, 1mmHg=0.133kPa)

1. Hb 氧解离曲线的形态特征 如图 5-15 所示,氧解离曲线呈特殊的“S”形。氧解离曲线的“S”形状具有重要的生物学意义。为分析方便,可以人为地把氧解离曲线分为上下两段:

(1) 氧离曲线上段:相当于 P<sub>O<sub>2</sub></sub> 在 60mmHg 以上水平,曲线较平坦,表明 P<sub>O<sub>2</sub></sub> 在此范围内变化时,对 Hb 氧饱和度和动脉血携氧量的影响不大。例如,正常健康成人在海平面呼

吸空气,肺泡  $P_{O_2}$  达 100mmHg,动脉血的  $O_2$  饱和度为 97.4%,血液的携  $O_2$  量接近 Hb 的氧容量,约为  $20mlO_2/100ml$  血;当  $P_{O_2}$  降至 60mmHg 时,Hb 的  $O_2$  饱和度仍可保持在 90% 以上,100ml 血液的携  $O_2$  量仍达 18ml 左右。因此,即使处于高原或高空吸入气的  $P_{O_2}$  较低,或由于呼吸系统、心血管疾病影响肺换气功能时,只要动脉血  $P_{O_2}$  能达到 60mmHg 以上,血液仍可携带足够的  $O_2$  而不致发生明显的组织缺  $O_2$ 。

(2)氧离曲线下段:相当于  $P_{O_2}$  在 60mmHg 以下的部分,该段曲线陡直,斜率大,意味着血中  $P_{O_2}$  的较小变化就可以引起 Hb 氧饱和度和血氧含量的明显改变。这有利于动脉血在  $P_{O_2}$  较低的组织中释放  $O_2$ ,供给组织代谢的需要。例如,每 100ml 动脉血(携带 20ml  $O_2$ )流过  $P_{O_2}$  为 40mmHg(相当于安静时混合静脉血的  $P_{O_2}$ )的组织时,Hb 的氧饱和度降至 75%,血氧含量降至 14.4ml/100ml 血,即每 100ml 血释放出约 5ml  $O_2$ ;以安静时心输出量为 5L 计算,释放出的  $O_2$  量足以满足人体每分钟约 250ml 的耗氧量;当组织代谢活动增强,耗氧量增多而组织中  $P_{O_2}$  进一步降低时,流过的血液的氧饱和度进一步降低,血氧含量大大减少,能释放出更多的  $O_2$ ;在  $P_{O_2}$  降至 5mmHg 时,100ml 动脉血可释放 15ml  $O_2$  供给组织。另一方面,当氧含量低的静脉血流经肺时, $P_{O_2}$  轻度升高,就会使 Hb 氧饱和度明显升高,血氧含量大大增加,使流经肺的血液携带足够的  $O_2$ 。因此这一特征也为临床上慢性高碳酸血症患者持续吸入低  $O_2$  提供了理论基础。

2. 氧离曲线的偏移 有许多因素可以影响 Hb 和  $O_2$  的结合与解离,使在相同  $P_{O_2}$  下 Hb 的氧饱和度发生改变,导致氧解离曲线发生移位(图 5-16)。但是,无论何种因素引起的氧离曲线移位,都是对曲线陡直段的影响更为明显,因此,通常用  $P_{50}$  作为对氧离曲线移位程度进行定量估计的指标。 $P_{50}$  指 Hb 氧饱和度达 50% 时的  $P_{O_2}$ 。正常血液的  $P_{50}$  为 26.5mmHg。如果曲线右移, $P_{50}$  升高,表明 Hb 对  $O_2$  的亲合力降低,Hb 达 50% 氧饱和度所需的  $P_{O_2}$  升高;如果曲线左移, $P_{50}$  降低,表明 Hb 对  $O_2$  的亲合力增大,Hb 达 50% 氧饱和度所需的  $P_{O_2}$  降低。

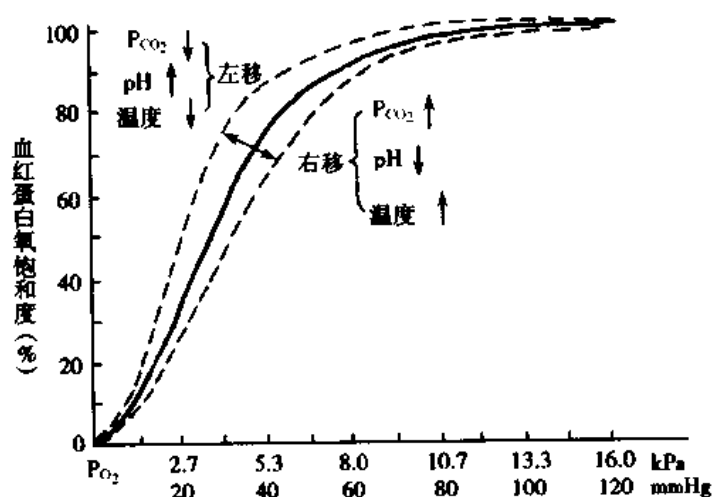


图 5-16 影响氧离曲线的因素  
(1mmHg=0.133kPa)

#### (四) 影响血红蛋白运输 $O_2$ 的因素

许多因素可以影响 Hb 对 O<sub>2</sub> 的运输,主要的有以下几方面:

1. 血红蛋白的质和量 因为 1g Hb 可以结合 1.34ml O<sub>2</sub>, 血液的氧含量不仅与 P<sub>O<sub>2</sub></sub> 有关,也取决于 Hb 的浓度。在任一 P<sub>O<sub>2</sub></sub> 下,Hb 浓度的增加将使血 O<sub>2</sub> 含量成比例地升高。在亚硝酸盐中毒产生的高铁血红蛋白血症、或由于缺少二磷酸吡啶核苷酸硫辛酰胺脱氢酶(diphosphopyridine nucleotide diaphorase)引起的先天性高铁血红蛋白血症(congenital methemoglobinemia)时,Hb 中的铁变为三价而不能与 O<sub>2</sub> 结合。氰化物离子(cyanide ion)与血中正常存在的少量高铁血红蛋白(<1%)中的 Fe<sup>2+</sup> 结合,使平衡向高铁血红蛋白形式偏移,从而形成大量稳定的氰化高铁血红蛋白,影响 Hb 运输 O<sub>2</sub>。CO 能迅速地与 Hb 结合生成 HbCO,从而妨碍 Hb 运输 O<sub>2</sub> 的功能;CO 与 Hb 的亲合力比 O<sub>2</sub> 与 Hb 的亲合力大 200~300 倍,因此只要少量的 CO 就可侵占血中大量的 Hb,使其不能运输 O<sub>2</sub>。例如,当含有 0.1% CO 的空气与血液达平衡时,血中有 50% 的 Hb 与 CO 结合形成 HbCO,在这种情况下,尽管血液 P<sub>O<sub>2</sub></sub> 和 Hb 浓度可能是正常的,但血 O<sub>2</sub> 含量大大降低。CO 不仅容易取代 Hb 中的 O<sub>2</sub>,而且使氧合血红蛋白解离曲线左移,从而进一步妨碍 O<sub>2</sub> 的运输。

2. 血液的 pH 和 P<sub>CO<sub>2</sub></sub> 血液的 pH 降低或 P<sub>CO<sub>2</sub></sub> 升高,可使氧离曲线右移,Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力降低,在相同的 P<sub>O<sub>2</sub></sub> 下,血 O<sub>2</sub> 含量降低;相反,血液 pH 升高或 P<sub>CO<sub>2</sub></sub> 降低时,使氧离曲线左移,Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力增加,在任一 P<sub>O<sub>2</sub></sub> 下,血液的携 O<sub>2</sub> 量增多。pH 和 P<sub>CO<sub>2</sub></sub> 对氧合血红蛋白解离曲线的影响,称为波尔效应(Bohr effect)。波尔效应的机制与 H<sup>+</sup> 浓度变化引起 Hb 不同构型间平衡的改变有关。H<sup>+</sup> 浓度增加时,可促使 Hb 构型转向 T 型(紧密型),降低 Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力;H<sup>+</sup> 浓度降低时,可促使 Hb 变为 R 型(疏松型),从而增加 Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力。由 CO<sub>2</sub> 引起的氧离曲线移位,主要是由于 P<sub>CO<sub>2</sub></sub> 引起红细胞内 H<sup>+</sup> 浓度变化引起的,CO<sub>2</sub> 与 Hb 结合形成氨基甲酸血红蛋白产生的效应对氧离曲线移位的影响较小。

波尔效应可提高 Hb 运输 O<sub>2</sub> 的效率。当血液流经肺时,血液中的 CO<sub>2</sub> 扩散入肺泡,使血中 P<sub>CO<sub>2</sub></sub> 降低,H<sup>+</sup> 浓度也随之降低,两者均使氧离曲线左移,增大 Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力,Hb 氧饱和度升高,血液携氧量(血氧含量)增多。当血液流经组织时,组织中的 CO<sub>2</sub> 扩散入血液,血中 P<sub>CO<sub>2</sub></sub> 升高,H<sup>+</sup> 浓度增加,使氧离曲线右移,Hb 对 O<sub>2</sub> 亲合力降低,促使 O<sub>2</sub> 的释放,降低血氧含量,因此能使血液输送给组织更多的 O<sub>2</sub>。

3. 温度 温度升高时,Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力下降,氧离曲线右移,血氧含量降低;温度下降时,Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力升高,氧离曲线左移,血氧含量增高。在恒温动物,这种温度效应的生物学意义不大;但在某些特殊情况下,例如在肌肉运动时,肌肉的温度升高可促进 HbO<sub>2</sub> 释放 O<sub>2</sub>;在低温麻醉手术时,低温有利于降低组织耗氧量,但是温度降低至 20℃ 时,P<sub>O<sub>2</sub></sub> 在 60mmHg 水平,Hb 被 O<sub>2</sub> 完全饱和;组织 P<sub>O<sub>2</sub></sub> 低至 40mmHg,Hb 的氧饱和度仍在 90% 以上;O<sub>2</sub> 的释放量很少,因此可导致组织低氧和细胞损害。

由此可见,在血液循环过程中经历着 P<sub>O<sub>2</sub></sub>、P<sub>CO<sub>2</sub></sub>、pH 和温度的变化,这些变化可影响 Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力和血氧含量,有利于血液在流经肺时能携带更多的 O<sub>2</sub>,而在流经组织时可释放出更多的 O<sub>2</sub>,因此能提高 Hb 运输 O<sub>2</sub> 的效率。

4. 2,3-二磷酸甘油酸 在红细胞中含有丰富的磷酸盐,其中 ATP 和 2,3-二磷酸甘油

酸(2,3-diphosphoglycerate, 2,3-DPG)可明显影响 Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力。由于 ATP 含量少,仅为 2,3-DPG 的五分之一,故 ATP 的作用较小。在正常人的红细胞中,2,3-DPG 的浓度约为 5mmol/L。红细胞中 2,3-DPG 浓度升高时,Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力降低,有利于组织毛细血管血液中 O<sub>2</sub> 的释放;2,3-DPG 浓度降低时,Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力增加。在慢性缺 O<sub>2</sub>、贫血、高山缺 O<sub>2</sub> 等情况下,红细胞内无氧糖酵解加强,生成的 2,3-DPG 增多,在相同的 P<sub>O<sub>2</sub></sub> 下,组织毛细血管中的 HbO<sub>2</sub> 可释放出更多的 O<sub>2</sub> 供给组织。血库贮存血液的红细胞,由于糖酵解停止,2,3-DPG 含量逐渐减少,Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力增大,因此如果给病人输入大量长期贮存的血液,可出现氧离曲线左移,影响 Hb 运 O<sub>2</sub> 的功能。但通常在几小时内可以恢复正常。

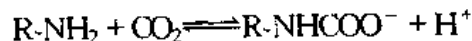
2,3-DPG 的作用机制可能是与 Hb 的 β 链结合,使 Hb 的空间构型发生改变,Hb 趋于稳定,降低对 O<sub>2</sub> 的亲合力。另外,红细胞膜对 2,3-DPG 不通透,大量带负电荷的 2,3-DPG 积聚在红细胞内,导致红细胞内 pH 降低,从而降低 Hb 对 O<sub>2</sub> 的亲合力,使 O<sub>2</sub> 离曲线右移。

### 三、二氧化碳的运输

在安静状态下,每分钟组织细胞新陈代谢产生约 200ml CO<sub>2</sub> 需要通过血液输送到肺,并排出体外。CO<sub>2</sub> 从组织进入毛细血管后,立即发生物理和化学反应,并以各种不同形式存在于血液中,相互之间处于动态平衡。

#### (一) 二氧化碳的运输形式

1. 血浆中的 CO<sub>2</sub> CO<sub>2</sub> 进入血液后,首先溶于血浆中。少量溶解的 CO<sub>2</sub> 与水进行缓慢的反应生成 H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,生成的 H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 解离成 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 和 H<sup>+</sup>,产生的 H<sup>+</sup> 由血浆缓冲系统缓冲。溶解于血浆中的 CO<sub>2</sub> 也与各种血浆蛋白的自由氨基(free amino group)发生反应,生成氨基甲酸化合物(carbamino compounds),该反应速度快、可逆、不需酶催化。可表示为:



2. 红细胞内的 CO<sub>2</sub> 从组织进入血浆的 CO<sub>2</sub>,绝大部分进入红细胞。在红细胞内发生三种情况:①少量 CO<sub>2</sub> 以溶解状态存在于红细胞内;②一部分 CO<sub>2</sub> 与 Hb 的自由氨基结合,生成氨基甲酸血红蛋白(carbaminohemoglobin),该反应无需酶的催化,反应快、可逆;③部分 CO<sub>2</sub> 与水结合生成 H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>,H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 解离成 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 和 H<sup>+</sup>。由于在红细胞内含有较高浓度的碳酸酐酶(carbonic anhydrase),在此酶的催化下,反应速率可增加约 5000 倍,反应过程在不到 1s 内几乎完全达到平衡。该反应中产生的 H<sup>+</sup> 亦被 Hb 分子中的功能基团缓冲,可保持 pH 的相对稳定,去氧 Hb 能促进该缓冲作用。

随着上述反应的进行,将引起红细胞内 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 的积聚。部分 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 扩散入血浆,在红细胞和血浆之间形成 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 的平衡。如果有等量的正离子伴随 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 扩散,就可以维持红细胞内的电平衡。但是,红细胞膜不允许阳离子自由通过,因此 Cl<sup>-</sup> 从血浆扩散入红细胞,以维持其电平衡,这种移动现象称为氯转移(chloride shift)。此外还有水进入红细胞,以保持渗透压平衡,因此,静脉血的红细胞轻度“肿胀”,使静脉血的红细胞比容大于动脉血。

在肺毛细血管中,则发生与上述相反方向的反应,从红细胞和血浆中释出  $\text{CO}_2$ ,并排入肺泡。

血浆运输的  $\text{HCO}_3^-$  几乎都是在红细胞中生成的,因为红细胞中含有高浓度的碳酸酐酶,而血浆中含量少。 $\text{HCO}_3^-$  是血液运输  $\text{CO}_2$  的主要形式,约占血中  $\text{CO}_2$  含量的 80% 左右。因此,碳酸酐酶的活性对  $\text{CO}_2$  运输十分重要。碳酸酐酶的活性既影响组织毛细血管中  $\text{CO}_2$  分子转变为  $\text{HCO}_3^-$  的过程,也影响肺毛细血管中  $\text{CO}_2$  分子从血液中释放的过程,如果没有碳酸酐酶的参与,完成相同过程所需的时间将长达 200s。因此在使用碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺(acetazolamide)时,应注意到它可能影响  $\text{CO}_2$  的排出。

### (二) 二氧化碳解离曲线

$\text{CO}_2$  解离曲线(carbon dioxide dissociation curve)是指反映血液  $P_{\text{CO}_2}$  与  $\text{CO}_2$  含量关系的曲线。在生理范围内,二者的关系基本上呈线性,不存在饱和现象(图 5-17)。曲线的水平受血液  $P_{\text{O}_2}$  的影响。血液  $P_{\text{O}_2}$  升高时, $\text{CO}_2$  解离曲线向下移位,在同一  $P_{\text{CO}_2}$  分压下,血中  $\text{CO}_2$  含量降低;血液  $P_{\text{O}_2}$  降低时,曲线向上移位,血中  $\text{CO}_2$  含量增加。因此,静脉血  $\text{CO}_2$  解离曲线的水平高于动脉血的  $\text{CO}_2$  解离曲线。 $P_{\text{O}_2}$  变化引起  $\text{CO}_2$  解离曲线位置的变化,称为霍尔登效应(Haldane effect)。产生霍尔登效应的原因主要是由于去氧 Hb 比氧合 Hb 能结合更多的  $\text{H}^+$ ,还能形成氨基甲酸血红蛋白。由于这一效应,在组织中静脉血能携带较多的  $\text{CO}_2$ ,而在肺部则释放  $\text{CO}_2$ 。

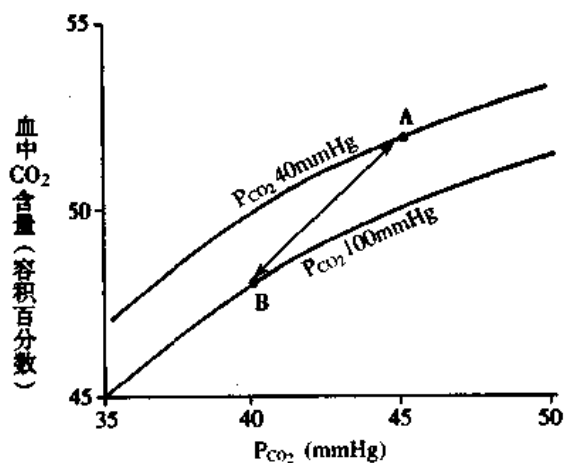


图 5-17  $\text{CO}_2$  解离曲线  
A: 静脉血; B: 动脉血(1mmHg = 0.133kPa)

### (三) $\text{O}_2$ 和 $\text{CO}_2$ 运输的相互联系

在体循环毛细血管中, $\text{O}_2$  的释放和  $\text{CO}_2$  的摄取是一个相互促进的过程。组织中  $P_{\text{CO}_2}$  的升高,Hb 对  $\text{O}_2$  的亲合力降低,促进  $\text{O}_2$  的释放,即波尔效应; $\text{HbO}_2$  将  $\text{O}_2$  释放给组织后,形成的去氧 Hb 对  $\text{CO}_2$  的亲合力增大,故  $P_{\text{O}_2}$  的降低又促进  $\text{CO}_2$  的摄取,增加血中  $\text{CO}_2$  含量,即霍尔登效应。在肺毛细血管内则发生相反的变化,即  $\text{CO}_2$  排出后,血液  $P_{\text{CO}_2}$  降低增加 Hb 对  $\text{O}_2$  的亲合力,促进  $\text{O}_2$  的吸收;血液摄取  $\text{O}_2$  后,血  $P_{\text{O}_2}$  升高,又降低 Hb 对  $\text{CO}_2$  的亲合力,促进  $\text{CO}_2$  的排出。

## 第四节 呼吸运动的调节

呼吸的主要功能是供给机体代谢所需的  $\text{O}_2$  并排出过多的  $\text{CO}_2$ ,因此呼吸活动首先必须适应机体物质代谢的需要。例如,肌肉运动时,机体耗氧量和  $\text{CO}_2$  生成量均增加,在此情况下必须改变呼吸运动的频率和深度,相应地增加肺通气量来适应机体代谢活动增强的需要。其次,在某些特殊情况下(如吞咽、说话、唱歌等),呼吸的形式也发生相应的改变。

## 一、节律性呼吸运动的起源

正常的呼吸运动是一种自动节律性活动,又能受意识的控制。呼吸运动是由呼吸肌的持续不断的节律性收缩和舒张引起的。呼吸肌属于骨骼肌,没有自动节律性。在动物实验中,切断支配呼吸肌的神经,呼吸即停止。这表明节律性呼吸运动起源于中枢神经系统。在中枢神经系统内,产生和调节呼吸运动的神经细胞群的所在部位,称为**呼吸中枢**(respiratory center)。

动物实验中,在延髓下方横断脊髓与脑的联系,呼吸运动即停止,说明脊髓不能产生节律性呼吸运动,即呼吸节律起源于脑。脊髓的主要作用是通过其支配呼吸肌的运动神经(膈神经和肋间神经等)起着联系脑和呼吸肌的中继站以及完成某些呼吸反射(如本体感受性反射等)的初级整合作用。如在中脑和脑桥之间横断动物脑干,但保留脑干和脊髓的联系,则节律性呼吸无明显变化,表明节律性呼吸运动产生于低位脑干(脑桥和延髓),高位脑不是形成节律性呼吸所必需的。高位中枢,包括大脑皮层、边缘系统和下丘脑等,对呼吸运动可进行精细的调节;大脑皮层还可以在一定程度内随意控制呼吸。大脑皮层对呼吸的随意调节系统是通过皮层脊髓束和皮层脑干束直接控制呼吸运动神经元的活动而实现的,与低位脑干的自动呼吸节律调节系统的下行通路是分开的。临床上有时可以观察到自动呼吸和随意呼吸分离的现象。在脑桥和延髓之间横断脑干(图 5-18),保留延髓和脊髓的联系,动物的呼吸节律不规则,有时呈喘息样呼吸(gasping),这表明自动节律性呼吸产生于延髓。后来的研究证明,延髓有产生原始呼吸节律的基本中枢,脑桥有呼吸调整中枢(pneumotaxic center),它们共同形成基本正常的呼吸节律。

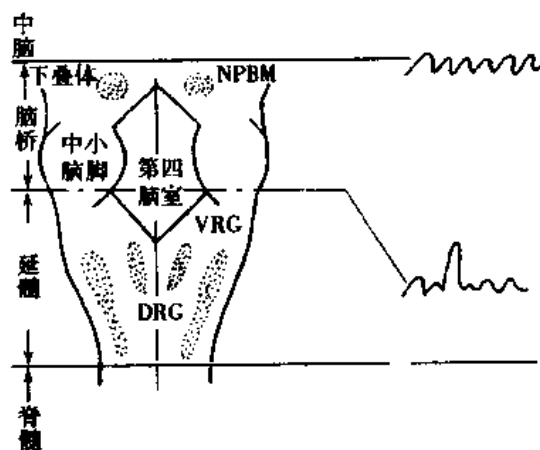


图 5-18 在脑干不同平面横切引起的呼吸变化

延髓中存在有几种呼吸相关神经元(respiratory-related neurons),主要集中在背侧呼吸组(dorsal respiratory group, DRG)和腹侧呼吸组(ventral respiratory group, VRG)两个区域。这些神经元群呈双侧对称分布,每个区域都含有吸气神经元(inspiratory neuron)和呼气神经元(expiratory neuron)。

DRG 的神经元位于延髓背侧孤束核的腹外侧区域,主要为吸气神经元。这些神经元发放冲动到脊髓的膈肌运动神经元和肋间外肌运动神经元,为吸气肌提供主要的兴奋来源。DRG 神经元接受来自中枢和外周

化学感受器、肺牵张感受器、本体感受器以及高位脑中枢的输入,可调节吸气的速率和深度。

VRG 的神经元位于双侧疑核、后疑核和面神经后核及其附近区域,形成长柱状的结构。疑核主要含有吸气神经元,其轴突下行与支配膈肌和肋间外肌的运动神经元联系,兴奋时引起吸气;疑核也通过舌咽神经和迷走神经支配咽喉肌,兴奋时引起喉部声带外展,

减小吸气阻力。后疑核区域的神经元主要是呼气神经元,它们与支配肋间内肌和腹部呼气肌的运动神经元联系;这些神经元仅在呼吸加强时才发生活动,引起主动呼气。面神经后核区域主要为呼气神经元,其神经纤维主要投射到延髓内侧部和脊髓,抑制吸气神经元的活动。近来有实验证明在位于疑核和外侧网状核之间的前包钦格复合体(pre-Böttinger complex)有起搏样放电活动,并认为它们可能起呼吸节律发生器的作用。

DRG 和 VRG 吸气神经元的放电频率在呼气相末即逐渐增加,引起吸气肌逐渐增强的收缩,并逐步地扩张肺,而不是骤然发放爆发式的冲动引起喘息样吸气。当吸气神经元的活动增强时,抑制吸气神经元的放电频率也增加,大约 2s 后,吸气神经元的活动被突然切断,于是产生呼气。这种机制称为**吸气切断机制**(inspiratory off switch),被用来解释吸气和呼气之间的交替,或节律性呼吸的形成。起切断吸气作用的**吸气抑制神经元**受脑桥**呼吸调整中枢**和肺牵张感受器等传入冲动影响。呼吸调整中枢位于双侧脑桥上部的臂旁内侧核(nucleus parabrachialis medialis, NPBM)和 Kölliker-Fuse 核。呼吸调整中枢控制吸气信号的切断点,其主要功能是限制吸气的持续时间,即控制吸气的深度。

## 二、呼吸的反射性调节

起源于脑的节律性呼吸运动受到来自各种感受器传入信息的反射性调节,使呼吸运动的频率、深度和形式等发生相应的改变。这些反射可分为化学感受性反射、机械感受性反射和防御性反射三类。

### (一) 化学感受性反射

呼吸的作用在于维持机体内适当的  $P_{O_2}$ 、 $P_{CO_2}$  和  $H^+$  浓度。动脉血中  $P_{O_2}$ 、 $P_{CO_2}$  和  $H^+$  浓度发生变化时,可通过化学感受性反射对呼吸运动进行调节,改变肺通气量,以维持血液中  $P_{O_2}$ 、 $P_{CO_2}$  和  $H^+$  浓度的相对稳定。

1. 化学感受器 化学感受器是指其适宜刺激为某些特殊的化学物质的感受器。参与呼吸调节的化学感受器依其所在部位不同,分为**外周化学感受器**(peripheral chemoreceptor)和**中枢化学感受器**(central chemoreceptor)。

(1)中枢化学感受器:**中枢化学感受器**位于延髓腹外侧的浅表部位。在动物实验中,如把浸有酸性溶液的滤纸片置于延髓腹外侧表面,可引起呼吸运动加强;在延髓腹外侧表面进行局部冷却或放置普鲁卡因,则呼吸抑制。中枢化学感受器的生理刺激物是脑脊液和局部细胞外液中的  $H^+$ ,而不是  $CO_2$  分子。在动物实验中,用含高浓度  $CO_2$  的人工脑脊液灌流脑室时,呼吸增强;如果保持人工脑脊液的 pH 不变,则含高浓度  $CO_2$  的人工脑脊液不但不能使呼吸增强,反而使肺通气量变小。中枢化学感受器不直接与动脉血接触(图 5-19),而是浸浴在脑脊液中。血脑屏障将脑脊液与血液分开。可限制  $H^+$  和  $HCO_3^-$  通过,但允许  $CO_2$  自由通透。当动脉血  $P_{CO_2}$  升高时, $CO_2$  迅速通过血脑屏障进入脑脊液,与水发生反应并生成  $H^+$  和  $HCO_3^-$ 。由此产生的  $H^+$  可刺激中枢化学感受器。中枢化学感受器的兴奋通过一定的神经联系,能刺激呼吸中枢,增强呼吸运动。

由于脑脊液中碳酸酐酶含量很少, $CO_2$  与水的反应慢,所以对  $CO_2$  的反应有一定的时间延搁。血中的  $H^+$  不易通过血脑屏障进入脑脊液,故血液 pH 变化对中枢化学感受器的

直接作用不大。中枢化学感受器不感受缺  $O_2$  的刺激。

(2)外周化学感受器:外周化学感受器位于颈动脉体和主动脉体内。在动脉血  $P_{O_2}$  降低、 $P_{CO_2}$  升高以及 pH 降低时,外周化学感受器的放电频率增加,反射性地引起呼吸加深、加快和血液循环变化。绝大多数外周化学感受器位于颈动脉体,其发放的冲动经舌咽神经传送到延髓中与呼吸有关的核团;而主动脉体经迷走神经将其发放的冲动传送到延髓。颈动脉体对呼吸中枢的影响远大于主动脉体。

颈动脉体的血液供应非常丰富,每分钟供血量约为颈动脉体重量的 20 倍。如此大的血流量意味着几乎没有时间引起颈动脉体血液的氧含量明显降低,因此离开颈动脉体的静脉血的氧含量与进入颈动脉体的动脉血氧含量几乎相同。也就是颈动脉体一直暴露于动脉血(不是静脉血),它们感受的是动脉血(而不是静脉血) $P_{O_2}$ 。在  $CO$  中毒时,血  $O_2$  含量虽然下降,但血液的  $P_{O_2}$  正常,在血流量充足的情况下,感受器传入冲动并不增加,故组织缺氧也不引起呼吸反射。由此可见,外周化学感受器感受的刺激是  $P_{O_2}$ ,而不是血氧含量。

## 2. $CO_2$ 、 $H^+$ 和低 $O_2$ 对呼吸的调节

(1) $CO_2$ 对呼吸的调节: $CO_2$ 对呼吸有很强的刺激作用,它是维持正常呼吸的重要生理刺激。在麻醉动物或人,动脉血  $P_{CO_2}$ 降低时可发生呼吸暂停。吸入气中  $CO_2$ 浓度适当增加时,可加强呼吸(图 5-20)。例如,在海平面,吸入气中  $CO_2$ 浓度增高到 1%时,肺通气量即明显增加;吸入气  $CO_2$ 浓度增高到 4%时,肺通气量将加倍;但吸入气  $CO_2$ 浓度进一步增高并超过一定水平时,肺通气量不再相应增加,故肺泡气和动脉血的  $P_{CO_2}$ 增高, $CO_2$ 堆积在体内,反而会压抑中枢神经系统包括呼吸中枢的活动,产生呼吸困难、头痛、头昏,甚至昏迷,出现  $CO_2$ 麻醉。

$CO_2$ 对呼吸的刺激作用是通过两条途径实现的:一是刺激外周化学感受器,神经冲动传入延髓,兴奋延髓呼吸中枢,反射性加快加深呼吸;另一途径是刺激中枢化学感受器,兴奋延髓呼吸中枢,使呼吸加深加快。这两条途径中,后一条途径是主要的。因为切断动物外周化学感受器的传入神经后,吸入  $CO_2$ 仍能发生呼吸加强反应,而且与完整动物的反应相似。动脉血中  $P_{CO_2}$ 只需升高 2mmHg 就可通过中枢化学感受器增强呼吸;而刺激外周化学感受器, $P_{CO_2}$ 需升高 10mmHg。但是,外周化学感受器对动脉血  $P_{CO_2}$ 升高发生反应比中枢化学感受器快 5 倍,当动脉血  $P_{CO_2}$ 突然增高时,外周化学感受器在引起快速的呼吸反应中起重要作用。

(2) $H^+$ 对呼吸的调节:动脉血  $H^+$ 浓度增高时,呼吸加深加快; $H^+$ 浓度降低时,呼吸被抑制。 $H^+$ 对呼吸的调节也是通过外周化学感受器和中枢化学感受器实现的。但是,由于

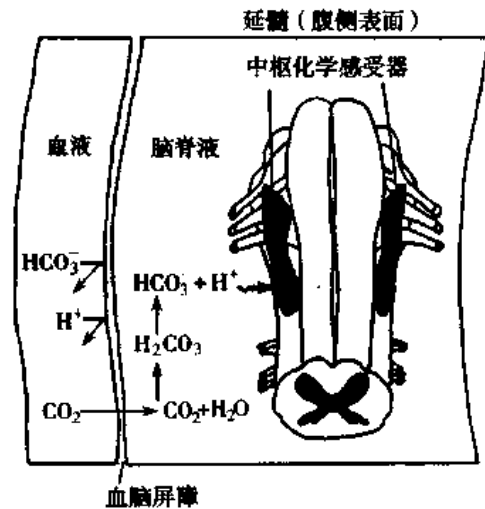


图 5-19  $CO_2$  经形成的  $H^+$  刺激延髓中枢化学感受器



H<sup>+</sup>不易通过血脑屏障,限制了血液中H<sup>+</sup>浓度升高对中枢化学感受器的作用。

(3)低O<sub>2</sub>对呼吸的调节:吸入气中P<sub>O<sub>2</sub></sub>降低时,肺泡气和动脉血的P<sub>O<sub>2</sub></sub>也随之降低,呼吸加深加快,肺通气量增加(见图5-27)。

血液P<sub>O<sub>2</sub></sub>降低引起呼吸加强,完全是通过外周化学感受器实现的。切断外周化学感受器的传入神经或摘除颈动脉体后,急性低氧的呼吸刺激作用完全消失。低O<sub>2</sub>对呼吸中枢的直接作用是抑制,这种抑制效应随着低O<sub>2</sub>程度的加深而逐渐加强。在低O<sub>2</sub>的情况下,外周化学感受器的传入冲动能对抗低O<sub>2</sub>对呼吸中枢的直接抑制作用;但在严重缺O<sub>2</sub>时,外周化学感受器的传入冲动不能对抗缺O<sub>2</sub>对呼吸中枢的直接抑制作用,呼吸就减弱,甚至停止。

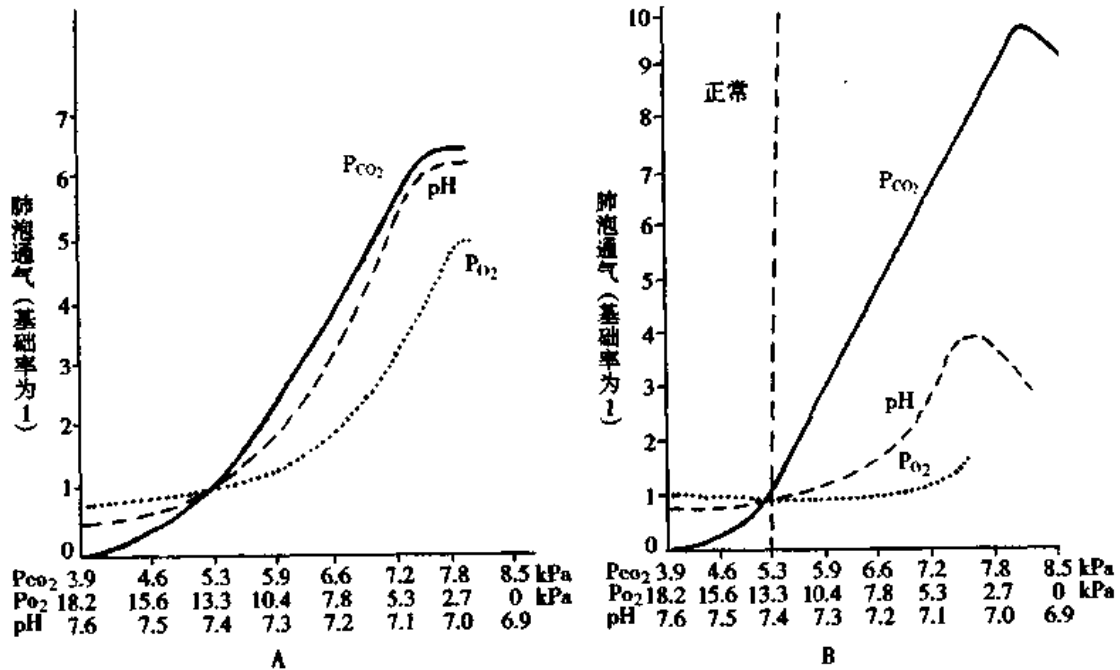


图5-20 动脉血P<sub>CO<sub>2</sub></sub>升高、P<sub>O<sub>2</sub></sub>降低、pH降低对肺泡通气反应的影响

(1mmHg=0.133kPa) A:改变一种因素,控制另两种因素不变;

B:改变一种因素,不控制另两种因素

3. CO<sub>2</sub>、H<sup>+</sup>和低O<sub>2</sub>在呼吸调节中的相互作用 图5-20A表示,只改变P<sub>CO<sub>2</sub></sub>、pH和P<sub>O<sub>2</sub></sub>三个因素中的一个因素,而其余两个因素保持不变时,它们各自对肺泡通气反应的影响都很明显。但是,在自然呼吸情况下,当其中一种因素发生变化时,往往同时伴有其它因素的改变,此时的肺泡通气反应是几种因素综合影响的结果。如图5-20B所示,CO<sub>2</sub>对呼吸的刺激作用明显增强,H<sup>+</sup>的作用比单独作用时减弱,低O<sub>2</sub>的作用更弱。CO<sub>2</sub>增多时,血中H<sup>+</sup>浓度也随之升高,两者对呼吸的刺激产生协同效应,使肺泡的通气反应比CO<sub>2</sub>单因素的作用更明显;H<sup>+</sup>浓度增加时,刺激呼吸运动,肺呼出CO<sub>2</sub>增加,血中CO<sub>2</sub>减少,从而部分抵消H<sup>+</sup>的刺激作用,使肺泡通气反应比H<sup>+</sup>浓度单因素的作用小;血液P<sub>O<sub>2</sub></sub>降低时,也因刺激呼吸而使CO<sub>2</sub>的排出增多,导致血液中CO<sub>2</sub>含量减少和H<sup>+</sup>浓度降低,从而减弱低O<sub>2</sub>对呼吸的刺激效应。一般在动脉血P<sub>O<sub>2</sub></sub>降低至80mmHg以下时,才会出现可觉察的肺通气增加。

## (二) 机械感受性反射

1. 肺牵张反射 1868年 Hering 和 Breuer 在麻醉动物实验中观察到,持续充气扩张肺时引起吸气抑制,呼吸停止在呼气状态;而从肺中抽气使肺萎陷时,则吸气活动加强;切断双侧迷走神经后,上述反应消失,说明上述现象是迷走神经参与的反射过程。此反射被称为**黑伯反射(Hering-Breuer reflex)**或**肺牵张反射(pulmonary stretch reflex)**。肺牵张反射可包括肺扩张反射和肺萎陷反射两个成分。

(1)肺扩张反射:**肺扩张反射(pulmonary inflation reflex)**是由位于大气道平滑肌中的牵张感受器引起的。这些感受器为慢适应感受器,即只要刺激存在,感受器的活动就持续进行。吸气时,肺被扩张,气道的牵张感受器受刺激,发放冲动通过迷走神经到达延髓,切断吸气神经元的活动,使吸气过程中止。因此肺扩张反射的生理意义是在吸气过程中及时切断吸气,转入呼气。在动物实验中,如切断双侧迷走神经,动物的呼吸幅度加深,频率变慢。但是在人类,成年人的肺扩张反射只在潮气量明显增加(800~1000ml或更多)时才被激活,因此在平静呼吸时对吸气切断并不重要;但在中度到剧烈运动时,该反射在调节呼吸深度和频率中起重要的作用。在肺顺应性降低的病人,用力吸气时,产生比正常时更低的胸内压,使跨气道壁的扩张压增大,刺激肺牵张感受器,引起肺扩张反射,从而缩短吸气相而使呼吸频率增加。

(2)肺萎陷反射:肺萎陷时引起的吸气反射,称为**肺萎陷反射(pulmonary deflation reflex)**。在动物实验中,如从动物肺内抽出气体并使肺保持在萎陷状态,则引起吸气肌强烈的收缩。肺萎陷反射的感受器也在气道平滑肌内,传入神经纤维走行于迷走神经干中。肺萎陷反射在肺明显缩小时才出现。在平静呼吸时,呼气向吸气的转变并不是肺萎陷反射发动的。肺萎陷反射可能与气胸时发生的呼吸增强有关。

2. 本体感受器反射 肌肉、肌腱和关节中的本体感受器以及肌肉和皮肤中的痛感受器受刺激时,都可发送冲动到延髓刺激呼吸中枢,增强吸气活动,使呼吸运动增强。因此,运动肢体、拍打皮肤以及痛刺激可促进肺通气。用冷水刺激皮肤也具有同样的效果。关节和肌腱中的本体感受器可能在运动开始时以及运动过程中使肺通气量增加起重要的作用。在麻醉动物和清醒的人,使肢体作被动运动(即活动关节),也能引起呼吸频率的增加。另外,针刺(acupuncture)某些穴位(如位于上唇的人中穴等)可引起呼吸加强,常被用于呼吸暂停时的急救。

膈肌和肋间肌(尤其是肋间肌)的肌梭在呼吸肌负荷改变时能发动呼吸反射。肌梭与梭外肌纤维呈并联排列。梭外肌由 $\alpha$ 神经支配,梭内肌受 $\gamma$ 运动纤维支配, $\gamma$ 运动神经元起着调节肌梭敏感性的作用。当 $\gamma$ 运动神经元兴奋时,肌梭敏感性增加。肌梭感受器兴奋发送冲动经传入神经进入脊髓,与脊髓 $\alpha$ 运动神经元构成单突触联系, $\alpha$ 运动神经元再发送冲动到梭外肌,使梭外肌收缩,这一神经联系称为 $\gamma$ -环路。这样的组织结构有利于产生 $\alpha$ - $\gamma$ 联合效应。在呼吸运动中, $\alpha$ 运动神经元兴奋引起梭外肌收缩并缩短时, $\gamma$ 运动神经元也兴奋,使梭内肌发生相同比例的缩短,从而使肌梭感受器受牵张的程度保持不变,即肌梭的敏感性能保持不变。当由于肺顺应性或气道阻力等改变而使呼吸肌负荷发生改变,引起呼吸肌收缩超过或低于预定速度时,都可以通过 $\gamma$ 环路的伺服作用而得到自动纠正,使呼吸肌的收缩力量与呼吸阻力的改变相适应。

3. 激惹感受器引起的呼吸反射 **激惹感受器(irritant receptors)**为快适应感受器,位于较大的气道上皮内,感受器的传入纤维行走于迷走神经干中。吸入刺激物或机械因素使激惹感受器兴奋,可反射性引起支气管收缩、咳嗽、喷嚏、呼吸急促,以及声门缩窄。有些反射的传出纤维也行走于迷走神经干中,发生反射时可引起喉痉挛和心跳减慢等效应,故称为**迷走-迷走反射(vagovagal reflex)**。气管内插管、气

道抽吸以及支气管镜检查时容易引起这一反射。

4. J-感受器引起的呼吸反射 肺毛细血管附近的肺实质有些 C 纤维能感受某些刺激,称为**肺毛细血管旁感受器(juxtacapillary receptors)**或**J-感受器**。肺炎、肺血管充血和肺水肿时都可引起 J-感受器兴奋,从而引起浅快呼吸、呼吸困难、呼气性声门缩窄以及心率减慢、血压降低等效应。

### (三) 防御性呼吸反射

1. 咳嗽反射 **咳嗽反射(cough reflex)**是由位于呼吸道粘膜的感受器受到刺激时引起的反射动作,其传入冲动主要经迷走神经传入延髓咳嗽中枢。咳嗽反射时,先发生短暂的深吸气,接着声门紧闭(约 0.2s),此时呼气肌强劲收缩使胸腔肺内压和腹内压上升,随后关闭的声门突然打开,气体以高速冲出,使粘附于气管壁的分泌物或异物易于脱落并咳出。

咳嗽反射在健康成人是很敏感的,能有效地清除呼吸道中的分泌物。在咳嗽机制受损害者(如呼吸肌麻痹、胸膜显著增厚、胸壁外伤)、咳嗽中枢被抑制者(如醉酒、不适当应用麻醉药、镇咳药或镇静药)、支气管和肺受严重损害者(慢性支气管炎、支气管扩张、肺气肿或囊性纤维化等)、咳嗽反射弧尚未发育完全的婴幼儿,以及体质虚弱者,咳嗽的排痰作用有不同程度的减弱。

2. 喷嚏反射 鼻粘膜的感受器受刺激性刺激时可引起**喷嚏反射**,冲动由三叉神经传入脑干中枢,反射性引起腭垂下垂、舌根压向软腭,使气流经鼻冲出,以清除鼻腔中的刺激物。

3. 屏气反射 突然吸入冷空气或有害气体时,可发生**屏气反射**,引起呼吸暂停。屏气反射主要表现为声门关闭,支气管平滑肌收缩。该反射为机体对理化刺激侵入呼吸器官的一种防御性反射。

## 三、异常呼吸

常见的异常呼吸型式有以下几种:

### (一) 陈-施呼吸

**陈-施呼吸(Cheyne-Stokes respiration)**的特点是呼吸逐渐增快增强,达到最强后,又逐渐减慢减弱,呈周期性的变化,也可与呼吸暂停交替出现,每个周期约 45s 到 3min。

产生陈-施呼吸的原因之一是肺-脑循环时延长,多发生于心输出量减低时,使呼吸中枢部位  $P_{CO_2}$  的变化滞后于动脉血  $P_{CO_2}$  的变化(图 5-21)。当高  $P_{CO_2}$  的血液到达脑时,刺激呼吸,肺通气量增加,呼出过多的  $CO_2$ ,肺静脉血液和动脉血中的  $P_{CO_2}$  下降;待这种低  $P_{CO_2}$  的血液到达脑部时,呼吸中枢因缺少  $CO_2$  的刺激而受到抑制,于是呼吸变慢变浅直至呼吸暂停;呼吸的抑制又使血液  $P_{CO_2}$  升高,但因血流缓慢,脑内  $P_{CO_2}$  的升高发生较迟,待脑内的  $P_{CO_2}$  升高时, $CO_2$  又刺激呼吸,开始一个新的周期。上述过程周而复始地进行,产生陈-施呼吸。由于脑损伤等原因致使呼吸中枢对  $P_{CO_2}$  变化反应敏感时也可引起陈-施呼吸,此时  $P_{CO_2}$  轻度升高即可引起肺通气量显著增加,而  $P_{CO_2}$  降低则明显抑制延髓呼吸中枢,因此也可出现周期性呼吸。

### (二) 比奥呼吸

**比奥呼吸(Biot breathing)**类似于陈-施呼吸,不同的是每次呼吸的深度(潮气量)是相同的(图 5-21)。其发生的机制尚不清楚。比奥呼吸见于颅内压升高、脑损伤、脑膜炎等疾病时,往往是死亡前出现的危急征兆。

### (三) 呼吸暂停

**呼吸暂停(apnea)**是指呼吸运动出现短暂的停止。一般在数秒至数十秒内自动恢复节律性呼吸活动。呼吸暂停可见于吞咽、睡眠等正常生理情况时。异常情况下引起呼吸

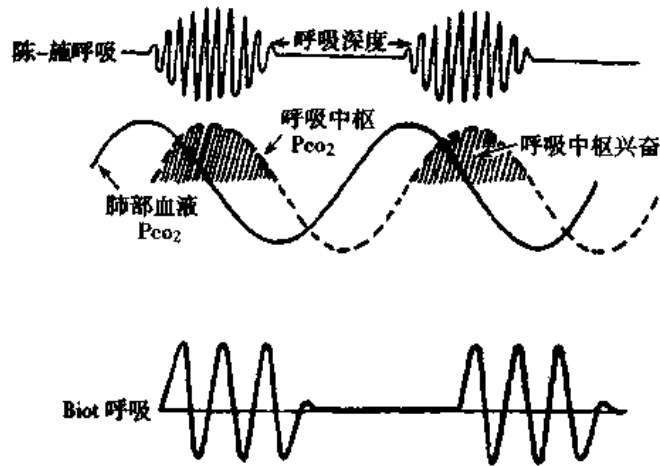


图 5-21 周期性呼吸型式示意图

暂停的原因主要有三方面:①传入呼吸中枢的兴奋性刺激减少。例如麻醉时人工呼吸给予过度通气(hyperventilation),使血中化学性刺激因素减少,传入呼吸中枢的兴奋性刺激减少,一旦中止人工呼吸,可出现呼吸暂停,直至血液中的化学刺激因素增加到足够程度时,又引起节律性呼吸运动。②抑制性传入刺激对呼吸中枢的作用。例如持续扩张肺时,肺牵张感受器传入冲动反射性引起吸气抑制,使呼吸运动停止于呼气状态。③呼吸神经元对刺激的反应性降低。临床上用吸入性麻醉药时出现的呼吸暂停,是兴奋性传入刺激减少和中枢反应能力降低共同作用的结果。

(吕广能)

## 参 考 文 献

1. 徐丰彦,张镜如. 1989. 人体生理学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1989
2. R. F. 施密特等著,王复周等译. 人体生理学. 北京:科学出版社,1991
3. Beachey Will. Respiratory care anatomy and physiology: Foundatin for clinical practice. St Louis. , Mosby, 1998
4. Berne RM, Levy MN. Physiology. 4th edition. St Lours, Mosby, 1998
5. Forster RE, DuBoic, AB, Briscoe, WA, et al. The Lung: Physiologic basis of pulmonary function tests, 3rd edition, Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986
6. Guyton AC, Hall JE. 1996. Textbook of medical physiology. 9th edition, Philadelphia, WB Saunders, 1996
7. Jacques JA. Respiratory Physiology. New York, McGraw-Hill, 1979
8. Slonim NB, Hamilton LH. Respiratory physiology. 4th edition, St Louis. , Mosby, 1981
9. Drazen JM, Gaston B, Shore SA. Chemical regulation of pulmonary airway tone. Ann Rev Physiol 1995; 57:151-170
10. Floros J, Kala P. Surfactant proteins: Molecular genetics of neonatal pulmonary disease. Ann Rev Physiol 1998; 60:365-384
11. Rekling JC, Feldman JL. Pre-Bötzinger complex and pacemaker neurons: Hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. Ann Rev Physiol 1998; 60:385-405
12. West JB. Ventilation perfusion relationships. Am Rev Respir Dis 1997; 116:919-943

# 第六章 消化与吸收

## 第一节 概 述

人体的消化器官由口腔、咽、食管、胃、小肠、大肠、直肠、肛门及与其相连的消化腺等组成。消化器官的主要生理功能是对食物进行消化和吸收,为人体提供营养物质、水和电解质,以保证新陈代谢的需要。

**消化(digestion)**是指食物在消化道内被分解为可吸收的小分子物质的过程,如蛋白质被分解为氨基酸。消化道对食物的消化方式分为两种:一种是**机械性消化**,即通过消化道的运动把食物磨碎,使之与消化液充分混合,并不断地将食物推送到消化道远端,最后把不能消化和吸收的食物残渣以粪便的形式排出体外。另一种是**化学性消化**,是指通过消化腺分泌的消化液对食物中的营养物质进行化学分解的过程。消化液中含有各种消化酶,能分别对食物中的蛋白质、脂肪和糖类进行化学分解,使其成为可被吸收的小分子物质。

**吸收(absorption)**是指食物的成分或其消化后的产物通过消化道粘膜的上皮细胞进入血液和淋巴循环的过程。

消化和吸收是两个紧密联系的过程,受神经因素和体液因素的调节,如果消化或(和)吸收功能发生障碍,就会引起消化系统疾病。

### 一、消化道平滑肌的生理特性

消化道中,除口腔、咽、食管上段和肛门外括约肌为骨骼肌(横纹肌)组成外,其余部分都是由平滑肌组成。胃肠道平滑肌的收缩和舒张与食物的机械性消化、化学性消化和吸收过程密切相关。平滑肌舒张可使胃张力减弱,贲门括约肌开放,允许食物进入胃内。胃窦平滑肌收缩和舒张能使食物颗粒变小,成为食糜。消化道平滑肌收缩能产生推进力,使食物沿着消化道不断移动,并与消化酶充分接触,有助于小肠粘膜将小分子营养物质吸收。结肠平滑肌运动还能促进水分的吸收,将肠内容物推进至直肠。

消化道平滑肌具有肌肉组织的共同特性,如兴奋性、传导性和收缩性,但又有其自身的特点。

#### (一) 消化道平滑肌的一般特性

与心肌和骨骼肌比较,消化道平滑肌的兴奋性较低,收缩的潜伏期、收缩期和舒张期较长,而且变异较大。消化道平滑肌的伸展性大,胃的伸展性变化尤其明显。进食后,它可容纳数倍于其原初体积的食物,这对于一个中空的容纳器官来说,能够适应食物容量的变化,故具有重要的生理意义。消化道平滑肌的另一特性是经常处于一种微弱的持续收缩状态,即紧张性,这使消化道内经常维持一定的基础压力,有利于胃肠保持一定的形状

和位置,使胃肠的容量与食物的容积相适应。消化道平滑肌对电刺激不敏感,但对温度变化、化学和机械或牵张刺激很敏感,如温度升高,微量的乙酰胆碱或牵拉均能引起其明显收缩;而微量的肾上腺素及温度降低,则使其舒张。许多部位的消化道平滑肌具有自动节律性,但其节律性收缩比心肌缓慢且不稳定。

## (二) 消化道平滑肌的电生理特性

与体内其他可兴奋组织一样,消化道平滑肌也有生物电现象,归纳起来,主要有三种电生理变化,即静息膜电位、慢波电位和动作电位。

1. 静息膜电位 在静息状态下,消化道平滑肌正常的静息膜电位(resting membrane potential)幅值为 $-50 \sim -60\text{mV}$ 。有实验结果表明,猫肠环行肌的细胞外液和细胞内液的 $\text{K}^+$ 浓度分别为 $4\text{mmol/L}$ 和 $164\text{mmol/L}$ ,如只考虑静息膜电位与 $\text{K}^+$ 在膜内外的浓度差有关,那么按照Nernst公式计算, $\text{K}^+$ 平衡电位应为 $-101\text{mV}$ ,与上述实测值相差较大,这提示平滑肌的静息电位形成还与其他离子和机制有关。由于细胞膜两侧还有其他离子分布,特别是 $\text{Na}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ 。静息时,膜对 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 等也有一定的通透性,表明不仅有 $\text{K}^+$ 跨膜扩散,也会有 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 跨膜扩散。但根据恒电场公式计算,静息膜电位仅为 $-37\text{mV}$ ,仍小于实测静息电位的绝对值。进一步研究提示, $\text{Ca}^{2+}$ 的跨膜扩散和膜内 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ 泵的生电作用也参与静息电位的形成过程。有研究者用 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ 泵抑制剂哇巴因(ouabain)处理实验标本后,记录到的静息电位值由 $-60\text{mV}$ 变为 $-40\text{mV}$ ,如将哇巴因冲洗后,静息电位又恢复到 $-60\text{mV}$ ,表明生电性 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ 泵在静息电位的形成中起着重要的作用,其机制是 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ 泵能排出3个 $\text{Na}^+$ 而摄入2个 $\text{K}^+$ ,故产生一个净正电荷外流,从而也产生跨膜电位差。这一电位差与前述的 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 跨膜扩散形成的电位差相加,而使膜电位绝对值加大。因此,实测静息电位值超过恒电场公式的计算值。

2. 慢波电位 用细胞外或细胞内记录方法,可观察到消化道平滑肌细胞在静息膜电位的基础上产生自发性去极化和复极化的节律性电位波动,由于其频率较慢,故称为慢波(slow wave)电位。因慢波决定平滑肌的收缩节律,又称为基本电节律(basic electrical rhythm, BER),也称电控制活动或起步电位。慢波波幅为 $5 \sim 15\text{mV}$ ,人的不同部位消化道平滑肌的慢波频率变化介于每分钟 $3 \sim 12$ 次,如胃平滑肌慢波频率为每分钟3次,十二指肠为每分钟12次,回肠为每分钟8或9次。因此,胃的收缩节律约为每分钟3次,以此类推。

因切断支配胃肠平滑肌的神经,或用药物阻断神经冲动后,慢波依然出现,说明慢波的发生可能是肌源性的,但神经和激素可影响慢波的发生。

关于慢波的产生机制尚未明了,可能与 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ 泵活动的周期性缓慢波动有关。除胃之外,通常大部分消化道的慢波本身不引起肌肉收缩,它主要控制动作电位的周期性产生,而动作电位则引起肌肉收缩。

3. 动作电位 当消化道平滑肌的慢波去极化超过阈电位时(如 $-40\text{mV}$ ),就可产生动作电位。与慢波比较,动作电位的时程很短,约 $10 \sim 20\text{ms}$ ,故又称为快波(fast wave)。平滑肌动作电位经常叠加于慢波之上,可以是单个,也可以成簇出现( $2 \sim 10$ 次/秒),其可以自发产生,也可由一些刺激因素引起。为探讨平滑肌动作电位的产生机制,有学者用快 $\text{Na}^+$ 通道阻断剂河豚毒素(TTX)作用于肠肌,其动作电位不受影响,但如果将肠肌浸入无

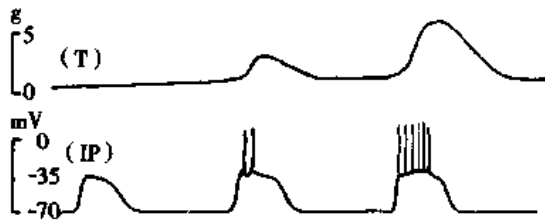


图 6-1 消化道平滑肌的电活动

下面的曲线为细胞内电极记录的基本电节律,在第二和第三个波的去极化期,出现数目不同的动作电位;上面的曲线为肌肉收缩,收缩波只出现在有动作电位时,动作电位数目越多,收缩的幅度也越大。

T:张力;IP:细胞内电位

$Ca^{2+}$  (如以  $Co^{2+}$  替换  $Ca^{2+}$ ) 溶液中,在 10 分钟内,肠肌的动作电位和机械活动均消失;如把钙离子拮抗剂  $D_{600}$  或钙螯合剂 EGTA 加入浸浴液中,也可使肠肌的动作电位消失。上述实验结果表明,平滑肌动作电位的产生主要与钙内流有关。现在认为,平滑肌细胞膜缺乏快  $Na^+$  通道,但存在一种开放和关闭速度都比快  $Na^+$  通道慢的钙-钠通道 (calcium-sodium channel)。这种慢通道允许  $Ca^{2+}$  和少量的  $Na^+$  通过,致使  $Ca^{2+}$  和  $Na^+$

内流,引起去极化,产生动作电位。大量的  $Ca^{2+}$  内流可引起平滑肌收缩,动作电位的频率越高,肌肉收缩的幅度和张力愈大。

总的来说,慢波、动作电位和肌肉收缩三者是紧密联系的。在慢波去极化的基础上产生动作电位,由动作电位再引起平滑肌收缩(图 6-1)。慢波本身虽不能触发平滑肌收缩,但决定着蠕动的方向、节律和速度。

## 二、消化的神经调节

消化道功能是在神经、体液调节下完成的。支配消化道的神经包括外来神经系统 (extrinsic nervous system) 和内在神经系统 (intrinsic nervous system) 两大部分(图 6-2)。

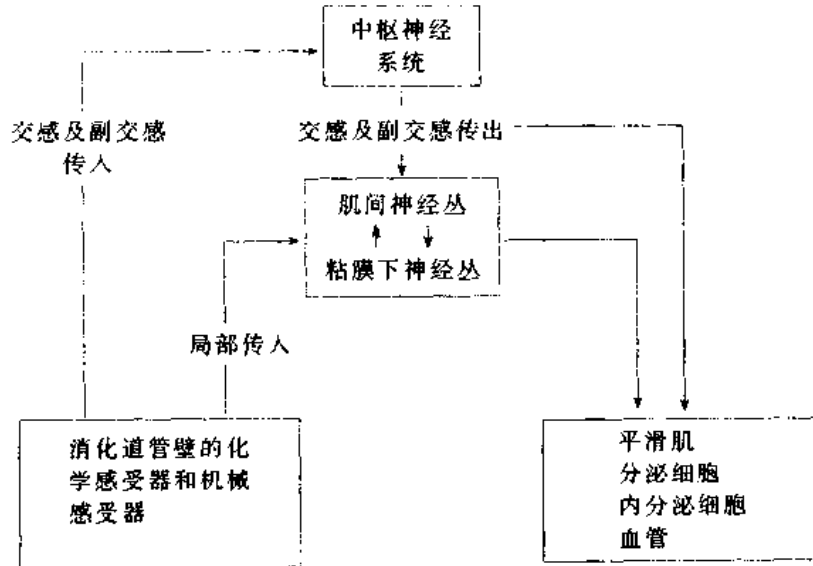


图 6-2 消化系统的局部和中枢性反射通路

### (一) 中枢神经系统对消化道功能的调节作用

临床研究表明,脑干肿瘤可引起慢性、难以解释的呕吐,并伴有胃肠动力和胃排空异常;视、听、味、嗅觉等特殊感觉也可引起消化液分泌的改变;愤怒、恐惧、忧虑等可使胃排空延长。这些事实均提示中枢神经系统对消化道活动有重要的

调节作用。

下丘脑是调节消化道功能的较高级中枢,其不同部位对消化道运动功能有不同的作用。下丘脑外侧区存在摄食中枢、腹内侧核存在饱中枢。刺激下丘脑前部和外侧区可促进胃运动,刺激下丘脑后部和腹内侧区则抑制胃运动。下丘脑的功能却受大脑边缘系统控制,如海马、杏仁核、隔区、前额皮层等对下丘脑活动有重要的调节作用。延髓是调节消化道运动的另一重要部位,对消化道大部分区域有兴奋和抑制作用。动物实验证实,只要延髓及其以下的神经结构完整,消化道运动就基本上维持正常。

中枢神经系统通过两条途径调节消化道功能:①直接作用:通过交感、副交感神经(主要是迷走神经);②间接作用:通过体液途径即激素或神经内分泌途径,如下丘脑的生长抑素分泌细胞分泌的生长抑素(somatostatin, SS)具有明显的消化道兴奋作用;脑啡肽则对消化道有抑制作用。

## (二) 内在神经系统

内在神经系统又称为肠神经系统(enteric nervous system),由分布在从食管至直肠的消化道器官内数目巨大的神经元和初级、次级、第三级神经纤维组成的神经网络构成。肠神经系统的神经元数目约  $10^8$  个,几乎等于脊髓内的神经元总数,这表明该系统对调节胃肠功能的重要性。Dogiel 按神经元的形态学特征将其分为三类:① I 型细胞,属运动性神经元,其轴突终止于肌纤维和腺体;② II 型细胞,属感觉性神经元,其轴突在 I 型细胞周围形成短反射弧的成分;③ III 型细胞,属联络性神经元,其突起终止于周围神经元的树突。此外,也有根据神经元的电生理学特性及其释放的递质进行分类。

肠神经系统最突出的一个特点是在去除中枢神经控制的情况下仍能通过感觉神经元、中间神经元和运动神经元对消化道实现一定程度的局部整合功能。这表明肠神经系统并非以往认为的仅仅是调节消化道功能的神经通路的中继站,而是一个具有独立调节消化道的运动、分泌、吸收及血液循环等功能的系统。但是,在完整机体内,肠神经系统仍接受外来神经调节。以往认为肠系统的神经递质为乙酰胆碱和去甲肾上腺素。近年的研究表明,肠神经系统的神经元内几乎存在所有中枢神经系统中的递质和调质(表 6-1)。

表 6-1 肠内在神经系统的主要神经递质及作用

神经递质名称	分布及作用
乙酰胆碱(ACh)	是支配胃肠道平滑肌、肠上皮细胞、壁细胞、某些肠道内的内分泌细胞以及神经突触的主要兴奋性递质
胆囊收缩素(CCK)	存在于某些分泌调节性神经元和中间神经元,可能参与兴奋性传递,与肌肉兴奋有关
5-羟色胺(5-HT)	可能参与兴奋性神经元突触传递
神经肽 Y(NPY)	存在于分泌调节性神经元,可能抑制水和电解质的分泌;也见于中间神经元及某些抑制性肌肉运动神经元
血管活性肠肽(VIP)	是分泌调节神经元的兴奋性递质;也可能是肠道内血管舒张神经元的递质,与肠内抑制性肌肉运动神经元的信息传递有关
一氧化氮(NO)	是肠内抑制性肌肉运动神经的共存递质,也可能是神经元突触传递的递质



续表

$\gamma$ -氨基丁酸(GABA)	因动物种属及部位不同,存在于不同类型的神经元
胃泌素释放肽(GRP)	对胃泌素细胞有兴奋作用,也存在于支配肌肉的神经纤维和中间神经元
去甲肾上腺素(NE)	具有抑制非括约肌部位的运动、收缩括约肌、抑制分泌调节反射、收缩肠道小动脉等作用
生长抑素	广泛分布于肠神经元,但作用未明
降钙素基因相关肽(CGRP)	存在于某些分泌调节性神经元和中间神经元,作用不详
三磷酸腺苷(ATP)	可能与肠内抑制性肌运动神经元的信息传递有关
速激肽	速激肽包括P物质、神经激肽A、神经激肽K等,是肠道兴奋性肌肉运动神经元的主要递质,也可能是肠道初级感觉神经元的递质

肠神经系统主要由两类神经丛组成:①肌间神经丛(myenteric plexus),或称欧氏丛,位于纵行肌和环行肌之间,该神经丛由许多相互连接成直链的神经元组成,两条平行的神经元链通过外侧纤维互相连接及与深层的粘膜下神经丛联系。由于肌间神经丛存在于肠道平滑肌的纵行肌与环行肌之间,并呈直线状排列,故被认为主要与调节肠运动有关,包括增加肠壁的张力性收缩;增加节律性收缩的强度;轻度增加收缩节律的频率;增强肠壁兴奋波的传导速度,引起较多的快速蠕动波。肌间神经丛具有兴奋和抑制双重作用,其中的兴奋性神经元能释放乙酰胆碱和P物质(substance P),一些抑制性神经元能释放血管活性肠肽(vasoactive intestinal polypeptide, VIP)和一氧化氮(NO)。②粘膜下神经丛(submucosal plexus),又称麦氏丛,位于消化道粘膜下,其中的运动神经元释放乙酰胆碱和VIP。与肌间神经丛不同,粘膜下神经丛主要调节胃肠道的分泌和局部的血流量。

大脑皮层与肠神经系统对胃肠活动的调节是互相联系的,较明显的例子是对食物的反应,如视、味、嗅等特殊感觉传入到大脑,再通过迷走神经调节肠神经系统进而影响摄食过程。另一方面,大脑皮层接受肠神经丛传递的消化活动感觉信息,并进行分析整合。大脑皮层与胃肠相互作用的概念,将从根本上影响对胃肠运动功能障碍性疾病的诊断和治疗,临床医生需按照这种概念,从客观上对真正的胃肠动力障碍性疾病与一些精神性疾病或单纯性瘧病加以鉴别,并给予对症用药。

### (三) 外来神经系统

外来神经系统包括交感神经和副交感神经。支配消化道的交感神经指内脏大、小神经及腹下神经。交感神经节前纤维发自脊髓胸、腰段侧角,在脊柱两侧形成交感干,经过腹腔神经节、主动脉肾神经节,肠系膜上、下神经节或腹下神经节更换神经元后,发出节后纤维分布到胃肠各部分。交感神经的节后纤维属肾上腺素能纤维(释放去甲肾上腺素),主要分布于内在神经元,或直接支配胃肠道平滑肌、血管平滑肌和胃肠道腺细胞。来自脊髓第5~12胸段侧角的纤维经椎前神经节换元后,节后纤维支配肝、脾、肾、胰等器官及结肠左曲以上的消化道和盆腔内脏。交感神经兴奋时能抑制胃肠活动,减少腺体分泌,其作用途径有二:①小范围内通过去甲肾上腺素直接抑制平滑肌;②大范围内通过去甲肾上腺素抑制肠神经系统的神经元。

副交感神经来自迷走神经和盆神经。迷走神经的节前纤维支配胃、小肠、盲肠、阑

尾、升结肠、横结肠。盆神经支配横结肠右 1/3 以下部位。迷走神经和盆神经的节前纤维与上述消化道内的内在神经元形成突触，发出节后纤维支配腺细胞、上皮细胞和平滑肌细胞。副交感神经对胃肠道的作用与交感神经相反，其兴奋时大多数节后纤维释放乙酰胆碱，引起胃肠运动增强，增加腺体分泌。近年发现，小部分副交感神经的节后纤维是非胆碱能、非肾上腺素能纤维，其末梢释放的递质可能为肽类物质，如 VIP、生长抑素、脑啡肽、P 物质等，因而称为肽能神经，其作用可能与平滑肌、血管等的舒张活动有关。

### 三、消化腺的分泌功能

消化道的不同部位都存在消化腺，如位于消化道附近的消化腺有唾液腺、胰腺、肝脏等；位于消化道粘膜内的有胃腺与小肠腺。人体各种消化腺每日分泌的消化液总量约为 6~8L。大部分消化液的分泌与食物消化有关，在消化道的某些部位，消化液中消化酶的类型与其他成分随食物的变化而改变。消化液的主要功能有：①通过淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶等消化酶分解食物的各种成分，如唾液的  $\alpha$ -淀粉酶将淀粉水解为麦芽糖；胃液的胃蛋白酶把蛋白质水解为胨、胨和多肽；胰液中的胰脂肪酶将甘油三酯分解为脂肪酸、甘油和甘油酯；②稀释食物，使其渗透压与血浆渗透压相等，利于消化产物的吸收；③改变消化道内的 pH 环境，以适应消化酶分解作用的需要；④消化液中的粘液、抗体和大量液体，具有保护消化道粘膜免受化学性和物理性的损伤作用。

消化腺分泌消化液的过程是主动的，受神经、体液因素的影响。位于胃肠道某节段的食物通常引起该部位及邻近部位的消化腺分泌中等至大量消化液。这种局部作用部分与食物直接刺激表面腺细胞有关。另外，刺激上皮细胞也可兴奋肠神经系统，通过神经反射使粘液细胞和腺细胞增加分泌。

### 四、消化道的内分泌功能

胃肠道不仅是体内的消化器官，也是迄今已知的最大最复杂的内分泌器官。现已发现，胃肠道粘膜下分布着 40 余种内分泌细胞，其总量超过体内所有内分泌腺细胞的总和。这些内分泌细胞能合成、释放具有生物活性的化学物，统称为**胃肠激素** (gastrointestinal hormone)。

胃肠激素的概念是在 20 世纪初由 Bayliss 和 Starling 两位生理学家首先提出的。他们发现把盐酸注入去神经的空肠肠祥后，可引起胰液分泌，阿托品不能阻断这种作用。随后把用盐酸处理过的十二指肠粘膜提取物注入动物静脉，也能引起胰液的大量分泌；如果把盐酸直接注入血液则不起作用。他们根据这些研究结果，认为肠粘膜内存在一种特殊物质，在盐酸的作用下，它被释放入血循环，通过血流到达胰腺并兴奋胰腺细胞引起胰液分泌。Bayliss 和 Starling 称这种物质为**胰泌素** (secretin)。这是首次在胃肠道发现胃肠激素，开创了内分泌学的新领域，证明神经和体液因素对胃肠功能的调节是不可分的。

#### (一) 胃肠内分泌细胞

胃肠内分泌细胞常单个散布于胃肠道粘膜上皮细胞之间,不同类型的内分泌细胞的分布各异。胃肠内分泌细胞可分为两类:

1. 开放型细胞 细胞呈锥形,细胞核大,密度低,线粒体散布于分泌颗粒之间。细胞顶端有微绒毛突起伸入胃肠道管腔(图 6-3),直接受胃肠道内容物和 pH 的刺激而分泌,分泌颗粒集中于细胞基底部。颗粒膜与细胞膜相融合,将内容物向细胞外释出,成为胃肠激素。

2. 闭合型细胞 少数内分泌细胞顶端无微绒毛,与胃肠腔无直接联系。该类细胞呈卵圆形、锥形,位于基膜上,核居中,核下聚集有分泌颗粒。胃肠腔的机械作用(如压力)、温度变化以及组织液、血液等局部内环境的变化,可刺激闭合型细胞分泌,分泌物从细胞基部释出。

除胃底和胃体的泌酸区和胰腺的内分泌细胞属闭合型外,胃肠道的内分泌细胞多为开放型细胞。

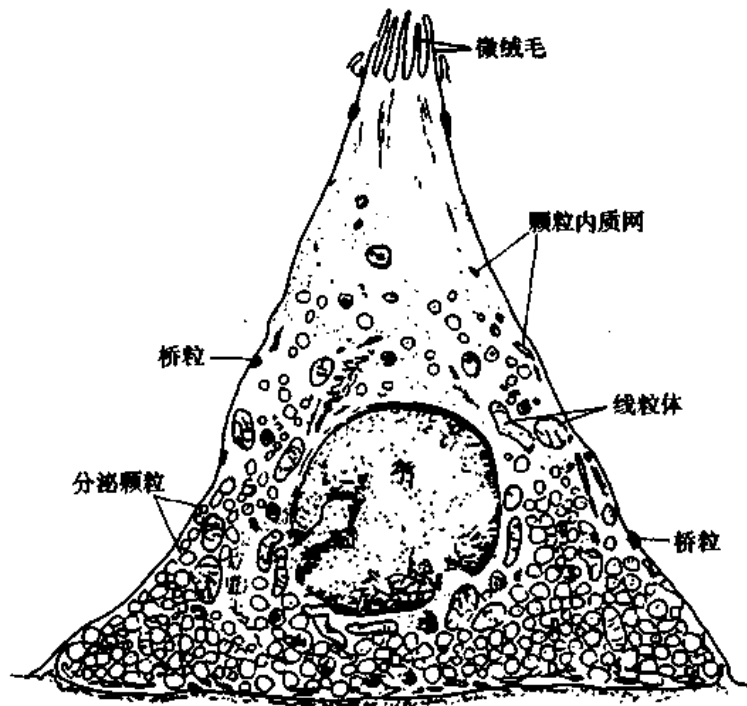


图 6-3 胃窦粘膜内的 G 细胞(开放型细胞)  
示细胞顶端的微绒毛

## (二) 胃肠激素的分泌方式

1. 内分泌 胃泌素、抑胃肽、胆囊收缩素、胰泌素等多肽类胃肠激素直接释放进入血液,通过血液循环运送到远处靶细胞而起作用,所以是内分泌(endocrine)。可用放射免疫测定法检测血中此类多肽的浓度。

2. 旁分泌 胃肠激素通过细胞间隙,从发源细胞扩散到邻近靶细胞而发挥作用,是旁分泌(paracrine),如生长抑素等。

3. 神经分泌 胃肠激素作为神经递质或神经调质起作用的,属于神经分泌(neuro-

crine)。

4. 自分泌 胃肠激素分泌到细胞外,扩散到细胞间隙,再作用于分泌该激素的细胞之细胞膜上的受体而发挥作用,称为自分泌(autocrine)。

5. 腔分泌 内分泌细胞把胃肠激素直接分泌入胃肠腔内发挥作用,称为腔分泌(exocrine),如胃泌素、胰多肽等。这种分泌方式的发现,不仅使人们对胃肠激素的性质有了新的认识,而且为探索其在体内作用的机制开辟了新的领域。有研究结果表明,胃液中的胃泌素具有刺激胃酸分泌的生物活性,提示胃液胃泌素可能参与胃酸分泌的调节。目前,有关胃肠腔内的胃肠激素生理和病理生理意义尚不明了。

### (三) 胃肠激素的作用

胃肠激素的数量较多,生理作用较广泛,归纳起来其对消化器官的作用主要有以下三方面:

1. 调节消化腺的分泌和消化道的运动 这种作用的特点是一种激素对多种胃肠功能有调节作用,而一种胃肠功能又受多种胃肠激素的影响。如胃泌素对胃酸、胰酶、胆汁、小肠液等分泌有刺激作用,又能促进食管-胃括约肌、胃平滑肌、小肠平滑肌、胆囊平滑肌的收缩;而胃酸的分泌既受胃泌素、胆囊收缩素的兴奋作用的影响,又被胰泌素、抑胃肽等抑制。

2. 营养作用 具有促进胃肠道组织的代谢和生长作用,即营养作用(trophic action)。有学者发现胃泌素能刺激胃泌酸腺区和十二指肠粘膜细胞生长;进一步的实验还证实,给大鼠注射人工合成的五肽胃泌素后,动物的胃、十二指肠组织中的RNA、DNA合成明显增加。临床研究也观察到,切除胃窦的病人出现血清胃泌素水平下降及胃粘膜萎缩;相反,胃泌素瘤的患者,其血清胃泌素的水平很高并多伴有胃粘膜增生。这些研究也表明胃泌素有促进胃粘膜生长的作用。

3. 对其他激素释放的调节作用 如胆囊收缩素(CCK)能促进胰岛素、胰多肽和肠抑胃肽(GIP)的释放,加强由胰泌素引起的降钙素释放;生长抑素能抑制胃泌素、胰泌素、胆囊收缩素、肠抑胃肽、血管活性肠肽、胃动素、肠高血糖素(enteroglucagon)、胰岛素、胰多肽和胰高血糖素的释放。

### (四) 脑-肠肽

现已证明,一些经典的胃肠激素也存于中枢神经系统内;相反,一些原先被认为只存在于中枢神经系统中的神经肽也存在于消化道。因而这些双重分布的肽类被称为脑-肠肽(brain-gut peptide)。迄今已发现的脑-肠肽有20多种,例如胃泌素、生长抑素、胆囊收缩素、P物质等。

## 第二节 口腔内的消化

食物的消化过程是从口腔开始的。一般来说,食物在口腔停留约15~20s,经过咀嚼,食物被磨碎,并与唾液混和形成食团,通过吞咽进入食管、胃。在口腔,食物中的淀粉被唾液初步分解。

## 一、唾液及其生理作用

唾液是无色无味的低渗液体,由唾液腺分泌。人的口腔内有三对主要的唾液腺:腮腺、颌下腺和舌下腺。另外,口腔粘膜中还有许多小的唾液腺(称为颊腺)。这些大、小唾液腺分泌的混合液就是唾液。每天唾液的分泌量约为0.8~1.5L。

### (一) 唾液的性质和成分

唾液(saliva)是近于中性(pH 6.0~7.0)的液体,水分约占99%,比重为1.002~1.012。唾液中的有机物主要为粘液细胞分泌的粘蛋白,还有免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、 $\alpha$ -唾液淀粉酶、溶菌酶和血型物质等;无机物有 $K^+$ 、 $HCO_3^-$ (此二者量较多)、 $Na^+$ 、 $Cl^-$ 等。安静时, $Na^+$ 和 $Cl^-$ 的浓度约为15mmol/L,是其血浆浓度的1/7~1/10;相反, $K^+$ 浓度约为30mmol/L,是血浆浓度的7倍。由于唾液中 $K^+$ 浓度较高,当唾液因异常情况较长时间丢失时,会导致低血 $K^+$ 。

### (二) 唾液的生理作用

唾液具有多种生理作用:①化学性消化作用, $\alpha$ -唾液淀粉酶能把淀粉分解为麦芽糖,这是淀粉类食物在口中咀嚼时间较长时产生甜感觉的原因;②对口腔起清洁和保护作用,唾液的分泌和吞咽,可清除口腔中的细菌和食物颗粒,溶菌酶等蛋白水解酶和免疫球蛋白有杀菌和杀病毒作用,因此,如唾液分泌不足,口腔组织易受感染及发生龋齿;③湿润口腔,利于说话与吞咽;④溶解食物引起味觉。

### (三) 唾液分泌的调节

除睡眠时间外,人体在安静时仍不断分泌少量唾液以清洁和湿润口腔,分泌量约为0.5ml/min,此称为基础分泌。

总的说来,唾液分泌的调节属于神经反射性调节,包括非条件反射(unconditioned reflex)和条件反射(conditioned reflex)两种。进食时,食物对口腔产生机械的、化学的和温度的刺激,使口腔粘膜和舌的感受器兴奋,传入冲动经第V、Ⅵ、Ⅸ、X对脑神经传入,引起各级神经中枢反应,再通过副交感和交感神经的传出纤维抵达唾液腺,引起唾液分泌,这称为非条件反射性分泌。另外,进食前,食物的颜色、形状、气味、进食环境及有关的语言描述等都能产生条件反射,引起唾液分泌,称为条件反射性分泌。进食时,唾液的非条件反射性分泌与条件反射性分泌同时存在。

调节唾液分泌的基本中枢在延髓(涎上核、涎下核),能对来自舌、口腔其他部位和咽的味觉和触觉传入刺激产生反应。下丘脑和大脑皮层等存在更高级的唾液分泌调节中枢。条件反射性唾液分泌是在大脑皮层的参与下完成的。

支配唾液腺的传出神经以副交感神经为主,其末梢释放乙酰胆碱(图6-4)。乙酰胆碱作用于M受体后,能使胞内释放 $IP_3$ ,导致胞内钙库 $Ca^{2+}$ 释放,使腺细胞分泌活动加强,唾液分泌增多。当注射M受体阻断剂阿托品后,唾液分泌被明显抑制,产生口渴感觉,表明乙酰胆碱是通过与唾液腺腺细胞膜上的M受体结合而起作用的。

交感神经的传出纤维兴奋也能引起唾液分泌中等增加,但比副交感神经的作用弱。支配唾液腺的交感神经在颈上神经节换元后发出节后纤维支配唾液腺,其末梢释放去甲肾上腺素,通过与腺细胞膜上的 $\beta$ 受体结合,使细胞内的cAMP增多,引起唾液腺分泌增

加。交感神经对唾液腺分泌的兴奋作用因动物种属和唾液腺的不同而异,如人的颈交感神经兴奋时,不引起腮腺分泌,但能引起颌下腺和舌下腺分泌蛋白质含量多而粘稠的唾液。

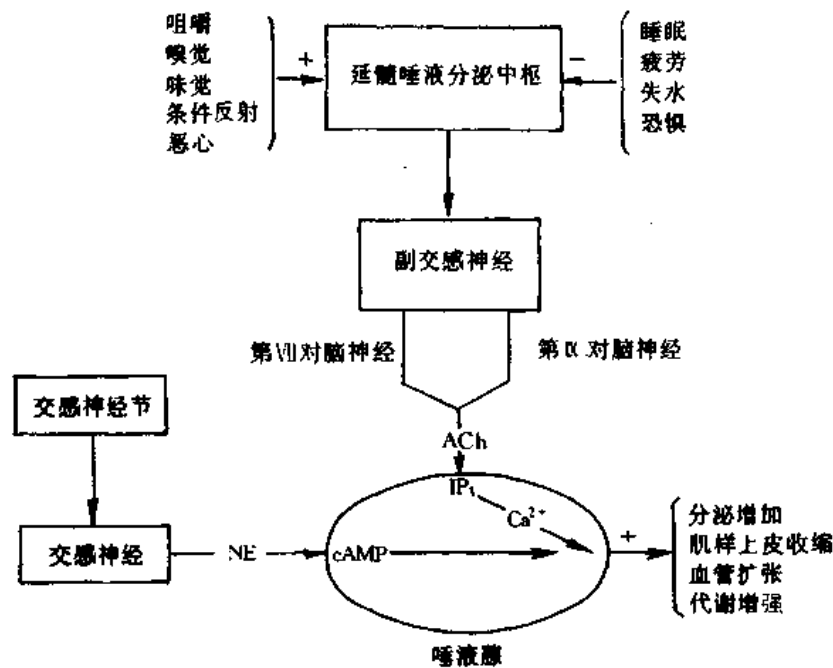


图 6-4 唾液分泌的神经调节

## 二、咀嚼

**咀嚼**(mastication)是随意运动,通过咀嚼肌群有顺序地收缩而完成。大多数咀嚼肌由第 V 对脑神经的运动支支配。邻近脑干味觉中枢的网状结构兴奋时能引起节律性咀嚼运动;当刺激下丘脑、杏仁核甚至靠近大脑皮层味觉和嗅觉区的部位时也能引起咀嚼。咀嚼时,由于牙齿的咬切和研磨,舌的搅拌,使食物与唾液混合,形成食团,便于吞咽。咀嚼对食物的消化很重要,特别是对大部分水果及粗纤维蔬菜的消化,因为这些食物有不易被消化的纤维素膜包裹着营养部分,所以需通过咀嚼撕破这层膜才有利于食物消化。另一方面,将食物研碎成为很细的颗粒,可避免胃肠道表皮损伤,并使食物容易从胃排空到小肠。咀嚼还能反射性地引起胃、肝、胆、胰等消化器官活动加强,为食物的进一步消化作准备。

## 三、吞咽

**吞咽**(swallowing 或 deglutition)是把口腔内的食团经咽和食管送入胃的过程,由一系列高度协调的反射活动组成。根据食团经过的部位不同,可将吞咽动作分为三期:

第一期为**口腔期**,指食团从口腔进入咽。主要通过舌的运动把食团从舌背推入咽部,这些运动是在大脑皮层控制下的随意运动,因此这期又称为随意期。

第二期为**咽期**,指食团从咽进入食管上端。当软腭和咽部的触觉感受器受到食团的

刺激时,神经冲动经迷走神经和舌下神经反射性地引起咽部肌肉收缩,使软腭和腭垂上举,咽肌向前凸,封闭鼻咽通路;声带内收使声门关闭,喉头上移贴紧会厌,使咽与气管之间的通道封闭,呼吸暂停,防止食物进入呼吸道。由于喉头上移,咽肌收缩,食管上括约肌舒张,使食团从咽进入食管。

第三期为**食管期**,指食团从食管上端经贲门进入胃内。当食团经过食管上括约肌后,引起该括约肌反射性收缩,食管产生由上而下的蠕动,将食团推送入胃。**蠕动**(peristalsis)是消化道平滑肌的一种运动形式,是一种向前推进的波形运动。蠕动的传播速度平均约为5cm/s,食团通过食管全程一般需要6~7s。食管的蠕动是一种反射性运动,是由食团刺激软腭、咽和食管等部位的感受器,兴奋通过三叉神经、舌咽神经和迷走神经传入到延髓的基本反射中枢,传出冲动通过迷走神经传到食管而引起。

正常情况下,食管存在两种蠕动运动:①原发性蠕动,是指起始于咽部并传播到食管的连续蠕动;②继发性蠕动,如果原发性蠕动未能把食团从食管送入到胃,则残留的食团便会扩张食管而引起继发性蠕动,直到全部食团排入胃内为止。此类蠕动的产生,部分与食管肌间神经系统的神经环路有关,部分与迷走反射有关。继发性蠕动的生理意义在于增强原发性蠕动的推进力,清除由于吞咽或胃内容物反流后停留在食管中的残留物。

在食管的下段,距离与胃连接处约2~5cm的部位,其内压比胃内压约高5~10mmHg,可阻止胃内容物逆流入食管,发挥类似生理括约肌的作用,称为**食管下括约肌**(lower esophageal sphincter, LES)。食管下括约肌受迷走神经抑制性和兴奋性纤维双重支配。当食管壁感受器受食团刺激时,迷走神经的抑制性纤维发放冲动增多,其末梢释放VIP和NO,引起食管下括约肌舒张,便于食团通过;随后兴奋性纤维兴奋,其末梢释放乙酰胆碱,使食管下括约肌收缩,防止胃内容物反流入食管。此外,食管下括约肌的张力也受体液因素调节,食物进入胃后能引起胃泌素、胃动素等释放,从而加强该括约肌的收缩。而胰泌素、胆囊收缩素、前列腺素A<sub>2</sub>、咖啡因、酒精等则使食管下括约肌舒张。

当食管下2/3部的肌间神经丛受损时,食管下括约肌不能弛缓,导致食管推送食团入胃受阻,从而出现食物吞咽困难,胸骨下疼痛,反流等症状,称为**食管失弛缓症**(achalasia of esophagus)。

### 第三节 胃内消化

**胃**(stomach)是消化道中最膨大的部分,是具有消化、吸收和内分泌功能的器官。胃的消化功能包括胃液的化学作用和胃运动的机械作用,进入胃内的半固体状食物被胃液水解和胃运动研磨,变成糊状,即**食糜**(chyme),然后逐渐进入十二指肠。胃还有暂时贮存食物的功能,成人的胃一般可容纳1~2L食物。

#### 一、胃液的分泌

##### (一) 胃粘膜的分泌细胞

胃粘膜是胃完成化学消化功能的最重要的结构,含有两类分泌细胞。

1. 外分泌细胞 外分泌细胞组成外分泌腺。外分泌腺主要有三种:①**贲门腺**,位于胃

与食管连接处的环状区内,主要由粘液细胞组成,分泌碱性粘液,其分泌活动不受神经调节。②**泌酸腺**(oxyntic gland),分布在胃底和胃体部,由粘液颈细胞、主细胞和壁细胞组成。粘液颈细胞主要分泌粘液,也分泌一些胃蛋白酶原;主细胞则分泌大量的胃蛋白酶原;而壁细胞分泌**盐酸**和**内因子**,后者与维生素 B<sub>12</sub>的吸收有关。③**幽门腺**(pyloric gland),分布于幽门部,主要分泌粘液,但也分泌少量的胃蛋白酶原和**胃泌素**(gastrin)。胃液的主要成分是由这三种外分泌腺的分泌物组成的。

2. **内分泌细胞** 胃粘膜的内分泌细胞又分为多种:①**G 细胞**,分布于胃窦部,能分泌胃泌素和 ACTH 样物质;②**D 细胞**,分布于胃体、胃底、胃窦,能分泌生长抑素。胃内 D 细胞与 G 细胞有一定的比例,通常为 1:3。D 细胞对胃泌素和胃酸分泌起调节作用;③**肠嗜铬样细胞**(enterochromaffin-like cell, ECL),分布于胃底胃体,能合成和释放组胺。

## (二) 胃液的性质、成分和作用

纯净的胃液是一种无色的酸性液体, pH 约为 0.9~1.5。正常成人每日胃液分泌量约为 1~2.5L。胃液中除含大量水外,主要成分包括无机物,如盐酸、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  等,以及有机物如胃蛋白酶原、粘蛋白、内因子等。

1. **盐酸** 又称为胃酸,是由泌酸腺中的壁细胞分泌。盐酸在胃液中以两种形式存在:一种是解离状态的**游离酸**;另一种是与蛋白质结合的**盐酸蛋白盐**,称为**结合酸**。两者酸度的总和称为**总酸度**。纯胃液中游离酸占绝大部分。正常人空腹时,盐酸的排出量为 0~5mmol/h(基础酸排出量)。食物或某些药物(如组胺或胃泌素)可使盐酸的排出量明显增加,盐酸的最大排出量可达 20~25mmol/h。盐酸的排出量除受上述因素影响外,还与壁细胞的数量和功能状态密切相关。

(1) **盐酸分泌的细胞机制**:胃液和血浆中  $\text{H}^+$  及  $\text{Cl}^-$  浓度的测定结果表明,胃液中  $\text{H}^+$  的最高浓度可达 150mmol/L,比血浆的  $\text{H}^+$  浓度高约 300 万倍;胃液中  $\text{Cl}^-$  浓度为 170mmol/L,而血浆的  $\text{Cl}^-$  浓度为 108mmol/L,前者为后者的约 1.7 倍,提示胃液中的  $\text{H}^+$  和  $\text{Cl}^-$  不可能是由血浆被动扩散而来的,而是由壁细胞逆浓度差主动分泌的,因此需要消耗能量。研究表明, $\text{H}^+$  的主动分泌与细胞顶膜上的**质子泵**(proton pump)的作用有关。质子泵是一种镶嵌于膜内的转运蛋白,具有转运  $\text{H}^+$ 、 $\text{K}^+$  和水解 ATP 的功能。一般认为,壁细胞分泌的  $\text{H}^+$  来自胞浆中  $\text{H}_2\text{O}$  的解离,生成  $\text{H}^+$  和  $\text{OH}^-$ 。 $\text{H}^+$  在质子泵的作用下,主动转运到小管腔内;而留在细胞内的  $\text{OH}^-$  在碳酸酐酶的催化下,与  $\text{CO}_2$  结合生成  $\text{HCO}_3^-$ 。在细胞的基底侧, $\text{HCO}_3^-$  与  $\text{Cl}^-$  进行交换, $\text{HCO}_3^-$  进入血液,而  $\text{Cl}^-$  则进入细胞内;在细胞顶膜, $\text{Cl}^-$  通过膜上特异的  $\text{Cl}^-$  通道进入小管腔,与  $\text{H}^+$  形成 HCl。当需要时, HCl 由壁细胞分泌入胃腔。小管腔内存在  $\text{K}^+$ ,是质子泵主动转运  $\text{H}^+$  的先决条件。质子泵每降解 1 分子 ATP 所获得的能量,可把一个  $\text{K}^+$  从小管腔转入到细胞内,同时把一个  $\text{H}^+$  从细胞内主动转运到小管腔内;而小管腔内的  $\text{K}^+$  是壁细胞受刺激时通过细胞顶膜上的  $\text{K}^+$  通道从胞浆转运到小管腔内的。为了不断补充这部分丢失到小管腔内的  $\text{K}^+$ ,在细胞底侧膜上的  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP 酶可通过细胞外的  $\text{K}^+$  与细胞内的  $\text{Na}^+$  交换的方式,把细胞外的  $\text{K}^+$  转运到胞内(图 6-5)。

通过上述的离子交换过程,可以看出质子泵在壁细胞泌酸过程中的重要作用。现已证实,质子泵是各种因素引起胃酸分泌的最后通路。



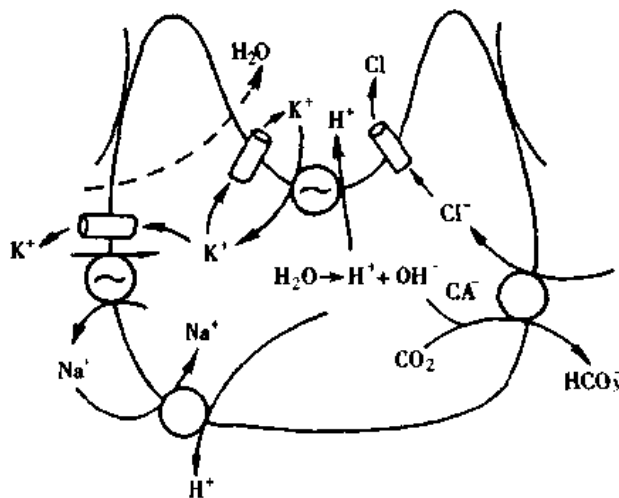


图 6-5 壁细胞分泌盐酸的一种假设  
(仿自 Johnson LR, 1998) CA: 碳酸酐酶

(2)盐酸的主要生理作用:盐酸的主要作用是①把无活性的胃蛋白酶原激活为有活性的胃蛋白酶,并为胃蛋白酶提供分解蛋白质所需要的酸性环境;②杀死随食物进入胃的细菌;③盐酸进入小肠后,引起胰泌素、胆囊收缩素等激素的释放,促进胰液、胆汁和小肠液的分泌;④有利于小肠对铁和钙的吸收。盐酸分泌过多时会对胃和十二指肠粘膜产生侵蚀作用,使粘膜层受损,严重者会诱发胃溃疡和十二指肠溃疡。

## 2. 胃蛋白酶原 除主细胞能合成

和分泌胃蛋白酶原(pepsinogen)外,粘液颈细胞、贲门腺和幽门腺的粘液细胞及十二指肠近端的腺体也能分泌胃蛋白酶原。在盐酸作用下或在酸性环境中,胃蛋白酶原被激活成有活性的胃蛋白酶(pepsin),胃蛋白酶又能反过来对胃蛋白酶原起激活作用(自我激活),形成局部正反馈。胃蛋白酶属内切酶,能水解食物中的蛋白质,形成肽、胨以及少量的氨基酸和多肽。胃蛋白酶的最适 pH 为 2.0~3.5,当 pH 升高时,胃蛋白酶的活性便随着降低,当 pH 超过 5 时,胃蛋白酶便发生不可逆性的变性而失去活性。当由于胃酸分泌不足而导致消化不良时,可服用稀盐酸和胃蛋白酶。

3. 粘液 胃的粘液(mucus)由胃粘膜表面的上皮细胞、粘液颈细胞、贲门腺和幽门腺共同分泌,其主要成分是糖蛋白。粘液覆盖在胃粘膜表层,形成一层厚约 500 $\mu$ m 的凝胶保护层,约等于胃粘膜上皮厚度的 10~20 倍。胃粘液具有润滑作用,能保护胃粘膜免受到粗糙食物的机械性损伤。

由于胃内  $H^+$  浓度较高,pH 低至 0.8~1.5,胃蛋白酶原被激活为具有分解食物蛋白质作用的胃蛋白酶,但由于胃存在着自我保护的机制,尤其是碳酸氢盐的分泌,对胃粘膜起重要的保护作用,因此由蛋白质、脂类等有机物构成的胃粘膜在体内不会被消化。

现一般认为, $HCO_3^-$  中和  $H^+$  的作用发生在胃粘膜表面的粘液层。粘液具有较强的粘滞性和形成凝胶的特性,其粘滞度为水的 30~260 倍,它具有非流动层(unstirred water layer)的作用,可显著减慢  $H^+$ 、 $HCO_3^-$  等离子在粘液层的扩散速度。因此,当胃液中的  $H^+$  通过粘液层向胃粘膜上皮细胞扩散时,其扩散速度受到上述作用的影响而显著减慢,并不不断地被从粘液底层向表面扩散的  $HCO_3^-$  中和,在粘液层形成一个 pH 梯度。图 6-6 示粘液层靠近胃腔面一侧呈酸性,pH 约为 2.0,邻近上皮细胞一侧的粘液则呈中性或稍偏碱性,pH 约为 7.0。这样的 pH 梯度不仅避免了  $H^+$  对胃粘膜的直接侵蚀作用,也使胃蛋白酶原在上皮细胞侧不能被激活,可有效地防止胃蛋白酶对胃粘膜的消化作用。这种由粘液和  $HCO_3^-$  共同构筑的抗损伤屏障,被称为粘液-碳酸氢盐屏障(mucus-bicarbonate barrier)。

4. 内因子 内因子(intrinsic factor)是由壁细胞分泌的一种糖蛋白,分子量在

50000~60000 之间,其作用是促进维生素 B<sub>12</sub> 的吸收(详见血液章)。维生素 B<sub>12</sub> 是红细胞成熟所必需的辅酶,当体内产生抗内因子的抗体或内因子分泌不足时,会出现维生素 B<sub>12</sub> 缺乏症,引起巨幼红细胞性贫血。

### (三) 胃液分泌的调节

在空腹时,胃的运动较弱,胃液分泌很少,每小时约几毫升,而且这时的胃液几乎是非酸性的,主要由粘液和少量的胃蛋白酶原组成。进食时和进食后,胃的运动增强,胃液分泌增多,这种适应性变化是在神经和体液因素包括中枢神经系统、肠神经系统、激素、旁分泌物质及胞内信使等的调节下完成的。

1. 中枢神经系统的调节作用 为探讨中枢神经系统对胃酸分泌的调节,可采用电刺激或损毁中枢神经核团等方法。当电刺激下丘脑外侧区时,能引起麻醉或清醒大鼠分泌胃酸;切除迷走神经可阻断该刺激的作用。电损毁下丘脑腹内侧区(VMH)则能使胃酸和胃泌素分泌明显增多。研究结果表明,与胃酸分泌调节有关的主要神经中枢有迷走神经运动背核、下丘脑和孤束核。

引起胃酸分泌的神经冲动约有半数来源于迷走神经运动核。这些神经冲动通过迷走神经首先传到胃壁的肠神经系统,然后抵达胃腺。但分布到胃的迷走神经传出纤维中也有部分来自疑核,后者主要与胃运动调节有关。迷走神经运动核能对下丘脑的中枢感觉传入和孤束核的内脏感觉传入进行整合,从而调节胃酸分泌。

至于有哪些中枢神经递质参与对胃酸分泌的调节,有学者进行了不同方面的探索。如在侧脑室注射乙酰胆碱或抗胆碱酯酶物质四乙基焦磷酸酯,都可使狗和猫的胃酸分泌增多;而注射阿托品则抑制胃酸分泌。上述研究结果表明,乙酰胆碱在神经中枢调节胃液分泌过程中起着重要的兴奋作用。类似的研究证实,神经中枢的胃泌素、促甲状腺素释放激素(TRH)、生长抑素和胆囊收缩素等均具有促进胃酸分泌作用,而 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素、蛙皮素、阿片肽类物质、降钙素等均能抑制胃酸分泌。

2. 调节胃酸分泌的主要内源性物质 在胃和小肠,有许多内源性物质可直接或间接地作用于壁细胞,促进或抑制其分泌胃酸。

(1) 促进胃酸分泌的物质

1) 乙酰胆碱:支配胃的大部分迷走神经末梢和部分肠壁内在神经末梢都释放乙酰胆碱(acetylcholine)。乙酰胆碱与壁细胞膜上的 M<sub>3</sub> 型毒蕈碱受体结合后,通过一种 GTP 结合蛋白与磷脂酶 C 耦联,一旦激活后者,即催化磷脂酰二磷酸肌醇(PIP<sub>2</sub>)转变为三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)和二酰甘油(DG)。IP<sub>3</sub> 则引起胞内钙库释放 Ca<sup>2+</sup>,使 Ca<sup>2+</sup> 浓度升高,从而导致质子泵激活,H<sup>+</sup> 分泌增多。在胃窦部,乙酰胆碱能兴奋 G 细胞释放胃泌素,后者通过血液循环刺激胃底和胃窦部的肠嗜铬样(ECL)细胞分泌组胺,组胺与壁细胞上的 H<sub>2</sub> 受体结合,使胃酸分泌增多。乙酰胆碱还可抑制 D 细胞释放生长抑素而增强对 G 细胞的直接刺

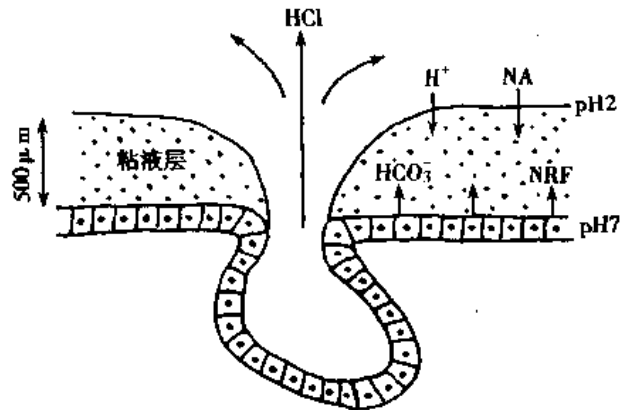


图 6-6 胃粘液-碳酸氢盐屏障模式图

激作用。可见,乙酰胆碱可直接或间接地作用于壁细胞而促进胃酸分泌,其中通过兴奋 ECL 细胞释放组胺的作用途径更为重要。

此外,乙酰胆碱也能引起主细胞分泌胃蛋白酶原及粘液细胞分泌粘液。

2)组胺:在胃泌酸区粘膜内,存在两种能分泌组胺(histamine)的细胞,即肥大细胞和肠嗜铬样细胞(ECL 细胞)。以往认为胃酸是引起肥大细胞分泌组胺的刺激物。现在认为,肥大细胞及其释放的组胺与炎症反应有关;而 ECL 细胞分泌的组胺与壁细胞的 H<sub>2</sub>型组胺受体结合后,有很强的促进胃酸分泌的作用。ECL 细胞上存在着乙酰胆碱受体、胃泌素受体和 β-肾上腺素受体。乙酰胆碱和胃泌素作用于各自的受体后,可通过胞内 [Ca<sup>2+</sup>]来调节 ECL 分泌组胺;而肾上腺素与其受体结合后则通过改变 cAMP 进行调节。另外,ECL 细胞上也有生长抑素受体,生长抑素作用于其受体,能抑制胃泌素引起的组胺释放。

3)胃泌素:胃泌素(gastrin)是由 Edkins 于 1905 年首次发现并命名的,主要由胃窦和十二指肠粘膜的 G 细胞分泌。胃泌素属于肽类激素,在体内主要有两种分子形式:一种是含有 34 个氨基酸的大胃泌素(G-34),另一种是含 17 个氨基酸的小胃泌素(G-17)。G-17 的含量较多且刺激胃酸分泌的作用比 G-34 大 5~6 倍。人的 G-17 分子 C 端的 4 个氨基酸是胃泌素的最小活性片段。根据这个原理,目前已人工合成具有天然胃泌素活性的四肽或五肽胃泌素。

胃泌素的作用较广泛,主要是:①刺激胃酸分泌,也能引起少量胃蛋白酶原分泌。另有报道指出,胃泌素也可使内因子适度增加;②促进胃肠道粘膜生长及刺激胃、肠、胰的蛋白质、RNA 和 DNA 合成增加,称为营养作用(trophic action);③其他作用:加强胃肠运动和胆囊收缩,促进胰液、胆汁分泌。

食物进入胃后,可通过中枢神经系统活动、扩张胃窦及食物化学成分引起胃泌素的生理性释放。迷走神经兴奋和局部肠神经系统反射可引起胃泌素分泌。同时,在迷走神经的控制下,胃泌素可被释放入胃窦腔,但其生理意义尚未明了。近年证实,蛙皮素(bombesin)也可使胃泌素释放增加。相反,生长抑素、抑胃肽、血管活性肠肽等则抑制胃泌素释放。当胃内食糜酸化到 pH<3 时,胃泌素的释放可完全被抑制。

4)乙酰胆碱、胃泌素和组胺在引起胃酸分泌中的相互作用:因为当单独应用乙酰胆碱或胃泌素或组胺时,仅引起不多的胃酸分泌,所以推测,只当有这三种内源性物质的受体同时兴奋时,才能引起胃酸的有效分泌(图 6-7)。另有研究表明,用抗组胺药物拮抗组胺的作用后,无论是乙酰胆碱或胃泌素都不能引起胃酸分泌明显增多,表明组胺是引起胃酸有效分泌的重要因素。

## (2)抑制胃酸分泌的物质

1)生长抑素:生长抑素(somatostatin)是由胃窦、胃底以及小肠粘膜内的 D 细胞所释放,对胃酸分泌的抑制作用很强。生长抑素可通过直接抑制壁细胞泌酸、抑制 G 细胞分泌胃泌素及抑制 ECL 细胞释放组胺等多种途径使胃酸分泌减少。在离体灌流的胃,生长抑素抗血清能明显促进胃酸分泌,表明正常情况下,生长抑素对胃泌素、组胺等引起的胃酸分泌有紧张性的抑制作用。

2)胰泌素:胰泌素由小肠上部粘膜的 S 细胞释放,其主要的生理作用是促进胰液中碳

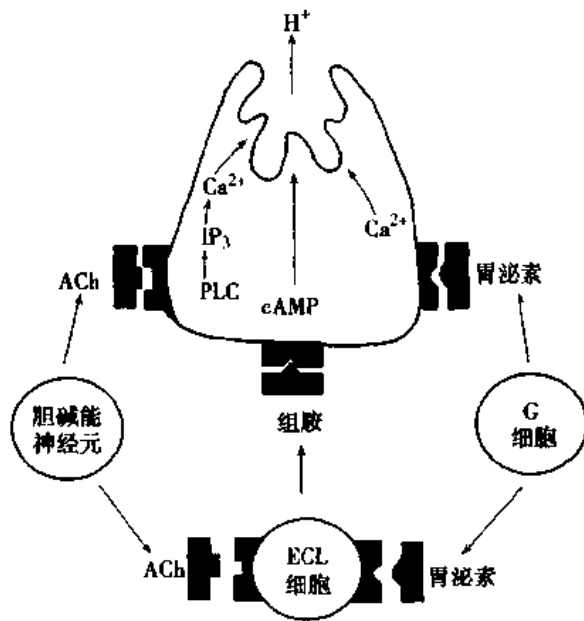


图 6-7 组胺、胃泌素、乙酰胆碱对壁细胞的作用及其相互关系(仿 Johnson LR, 1998)

馈机制中起重要作用。

3. 消化期胃液分泌的调节 进食后,胃液分泌开始增多,此即消化期的胃液分泌。一般按感受食物刺激的部位不同,人为地将胃液分泌分为头期、胃期和肠期,事实上,这三个时期是互相重叠的,可同时发生,而且都受神经和体液因素的双重调节。

(1)头期:此期因引起胃液分泌的传入冲动都来自头部感受器(眼、耳、鼻、口腔、咽、食管等),故称为头期。为探讨头期胃液分泌的机制,可在施行过食管切断术,并有胃痿的狗进行实验。当食物经过口腔进入食管,但随即从食管切口处流出,食物虽然未能进入胃内(此过程称为假饲),却引起大量的胃液分泌(图 6-8)。进一步的研究表明,头期的胃液分泌包括条件反射和非条件反射性分泌。与食物有关的形状、气味、声音等刺激信号可刺激视、嗅、听等感受器而引起条件反射性胃液分泌。当食物在口腔被咀嚼和吞咽时,兴奋了口腔和咽部等部位的机械和化学感受器。神经冲动经第 V、VI、IX、X 对脑神经抵达延髓、下丘脑、边缘叶以至大脑皮层等反射中枢,经过分析整合,传出冲动经迷走神经到达胃腺细胞,引起胃液分泌,这就是非条件反射性的胃泌素分泌。在切断迷走神经干后的狗,可完全永久性地消除头期的胃液分泌,表明迷走神经是头期泌酸效应的唯一传出通路。

近年的研究表明,头期的胃液分泌并非是纯神经反射性的,因为神经-体液因素在其中也发挥重要的作用。一方面,迷走神经通过其末梢直接作用于壁细胞引起胃酸分泌;另一方面,迷走神经还可作用于胃窦部的 G 细胞引起胃泌素分泌,间接地刺激胃腺分泌。使用阿托品能阻断迷走神经支配的壁细胞分泌胃酸,但不能阻断迷走神经冲动引起的胃泌素分泌,表明作用于壁细胞的迷走神经末梢释放的神经递质为乙酰胆碱,而作用于 G 细胞的迷走神经末梢释放的是非乙酰胆碱物质,现认为这种物质是蛙皮素。

头期胃液分泌的特点是酸度高、量多,胃蛋白酶原的含量高,因而消化力强。

酸氢盐和  $H_2O$  的分泌,但也具有明显抑制胃泌素和胃酸分泌的作用。周吕等在大鼠离体胃灌流胰泌素时证实,胰泌素对胃泌素引起的胃酸分泌有明显的抑制作用,此抑制作用是由前列腺素 E(PGE)和前列环素(PGI<sub>2</sub>)调制的。

3) 5-羟色胺: 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是存在于肌间神经丛中的神经递质,能抑制胃泌素和氨甲酰胆碱引起的胃酸分泌,但对基础胃酸分泌无抑制作用。

4)前列腺素:前列腺素存在于胃粘膜和肌层中。迷走神经兴奋和胃泌素均可引起前列腺素分泌增多。前列腺素对进食、胃泌素、组胺等引起的胃液分泌具有显著的抑制作用,在胃液分泌的负反

(2)胃期:胃期的胃液分泌是指食物进入胃后,通过对胃的机械性和化学刺激作用,继续引起的胃液分泌。其主要的机制如下:①胃底、胃体部的感受器受到扩张刺激,产生的兴奋性冲动通过迷走-迷走神经长反射和壁内神经丛的短反射,直接或通过胃泌素间接引起胃腺分泌;②胃幽门部的感受器受到扩张刺激,通过壁内神经丛作用于G细胞而引起胃泌素分泌;③食物的化学成分,

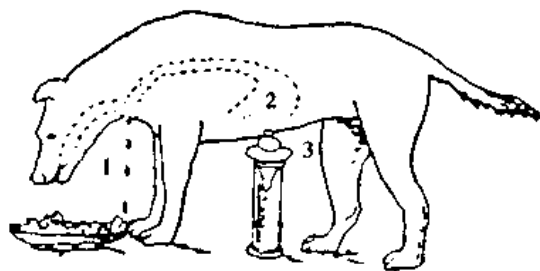


图 6-8 假饲实验方法  
1. 食物从食管切口流出;2. 胃;3. 从胃瘘收集胃液

主要是蛋白质的消化产物,如色氨酸,苯丙氨酸等,可直接作用于G细胞,促进胃泌素的分泌。此外,咖啡、茶等饮料对胃酸分泌都有很强的刺激作用,高浓度乙醇也能明显促进胃酸分泌。

(3)肠期:食物在小肠内也能刺激胃酸分泌。如将蛋白胨液、肉的提取液等通过瘘管灌注入十二指肠,可引起胃液分泌增加;游离的空肠袢受到机械扩张刺激时,也可促进胃液分泌。食物进入小肠上段(主要是十二指肠)所引起的胃液分泌称为肠期分泌。

当切断支配胃的迷走神经后,不能消除肠期的胃液分泌,提示在肠期胃液分泌过程中神经调节的作用并不重要,而主要是通过体液因素调节。当食物进入小肠后,可通过其化学性和机械性刺激作用,使十二指肠粘膜的G细胞释放胃泌素。在切除了胃窦的患者中观察到,进食后血中胃泌素浓度仍然升高,表明十二指肠粘膜分泌的胃泌素是调节肠期胃液分泌的体液因素之一。小肠粘膜还能释放一种称为肠泌酸素(enteroxyntin)的调节因子促进胃酸分泌。此外,静脉注射氨基酸也可使胃酸分泌增加,表明氨基酸也可能部分参与肠期胃液分泌的调节。

肠期胃液分泌的特点是分泌量少,约占进食后胃液分泌总量的1/10,胃蛋白酶原的含量也较少。

综上所述,在消化期的胃液分泌的三个时相中,头期和胃期的胃液分泌是主要的,而肠期的胃液分泌较次要。

4. 在消化期抑制胃液分泌的主要因素 在进食过程中,胃液分泌受兴奋性因素和抑制性因素共同调节。抑制因素中除了上述抑制胃酸分泌的几种物质外,还有如下几种:

(1)盐酸:盐酸由胃腺分泌,当其使胃和小肠内的pH降低到一定程度时,会对胃液分泌起抑制作用,这是一种负反馈调节机制,对维持胃酸水平的调节具有重要的生理意义。

当胃窦内的pH降低到1.2~1.5时,盐酸可通过两条途径抑制胃酸分泌:①盐酸直接抑制胃窦粘膜中的G细胞,使胃泌素释放减少。临床上胃粘膜萎缩的患者胃酸分泌很少,但其血浆胃泌素浓度却比正常人的高2~30倍,向病人胃内注入盐酸,血浆胃泌素浓度即下降;②盐酸刺激胃粘膜的D细胞分泌生长抑素,通过后者间接地抑制胃泌素和胃液的分泌。

当十二指肠内的pH降低到2.5以下时,盐酸也可通过两种途径抑制胃酸分泌:①盐酸作用于十二指肠粘膜,促进胰泌素释放,通过后者抑制胃泌素引起的胃酸分泌;②盐酸刺激十二指肠球部释放出一种抑制胃酸分泌的肽类激素,即球抑胃素(bulbogastrone)。

(2)脂肪:脂肪及其消化产物是抑制肠期胃液分泌的主要因素之一。我国生理学家林可胜在20世纪30年代从小肠粘膜中提取出一种能抑制胃液分泌和胃运动的物质,并将其命名为**肠抑胃素**(enterogastrone)。由于目前尚不能提纯出肠抑胃素,因此它可能并不是单一的一种激素,很可能是胰泌素、神经降压素、抑胃肽和酪酪肽(PYY)等肽类物质的总称。有研究观察到,用脂肪灌流小肠能引起抑胃肽和PYY分泌增多;抑胃肽对去神经小胃的胃酸分泌有显著的抑制作用。

(3)高张溶液:高张溶液是抑制肠期胃液分泌的另一重要因素。在十二指肠内,高张溶液可通过两条途径抑制胃液分泌:①兴奋小肠内渗透压感受器,通过**肠-胃反射**(enterogastric reflex)抑制胃液分泌;②刺激小肠粘膜释放一种或几种能抑制胃酸分泌的激素。

## 二、胃的运动

根据胃运动的功能特点可把胃分为两大部分:①近端胃,包括胃底和胃体近端1/3(又称为头区),其主要功能是容纳和贮存食物、调节胃内压及促进液体排空;②远端胃,包括胃体远端2/3和胃窦(又称为尾区),其主要功能是混合、研磨并加快固体食物的排空。

### (一)胃运动的形式及其调节

在非消化期和消化期间,胃运动形式及其调节机制有不同的特点。

#### 1. 消化期的胃运动

(1)胃运动的主要形式:胃运动的形式主要有容受性舒张、蠕动和紧张性收缩。

1)容受性舒张:进食时,由于食物对咽、食管等部位的感受器产生刺激作用,使近端胃和食管下括约肌立即舒张,胃腔的容量由空腹时的约50ml增大到1.5L,以利于胃容纳食物,这种舒张形式称为**容受性舒张**(receptive relaxation)。当食物进入胃后,胃内压上升,刺激胃内压力感受器,通过迷走神经反射使近端胃舒张,故胃内压升高不明显,这种活动被称为**适应性舒张**。

2)蠕动:食物进入胃后约5分钟,便产生胃的**蠕动**(peristalsis)。蠕动从胃中部开始,频率约为每分钟3次。蠕动波初起时较小,但在向幽门方向传播的过程中,其波幅和传播速度逐渐增加,在近幽门处增加更明显,可将约1~2ml的食糜排入十二指肠,这种作用也被称为“**幽门泵**”。当蠕动收缩波超越胃内容物抵达胃窦终末部时,由于该部位的平滑肌收缩增强,可将部分食糜反向推回到近侧胃窦或胃体(图6-9)。食糜被这种蠕动活动反复推回胃体,有利于食糜与胃液充分混合,并被进一步研磨成直径约为0.1~0.5mm的颗粒。

可见,胃蠕动的主要生理作用是磨碎固体食物;促进食物与胃液混合,加强化学性消化;将食糜从胃体向幽门部推进,并排入十二指肠。

3)紧张性收缩:**紧张性收缩**是指胃壁平滑肌经常处于一定程度的持续收缩状态,其对维持胃的位置与形态及促进化学性消化具有重要的生理作用。如胃的紧张性收缩降低过度,会引起胃下垂或胃扩张,导致消化功能障碍。

#### (2)胃的排空及其控制

1)胃排空的过程:食糜由胃排入十二指肠的过程称为**胃排空**(gastric emptying)。近端胃紧张性收缩及远端胃收缩是胃排空的动力,而幽门及十二指肠的收缩是排空的阻力。

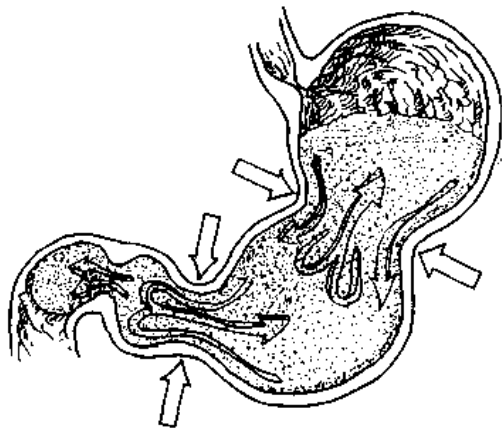


图 6-9 胃的蠕动

示小部分液体食糜被推挤过幽门进入十二指肠,大部分食糜则被强力推向到胃体进一步磨碎及混匀

胃排空的速率取决于胃、十二指肠之间的压力差及幽门阻力。食物入胃后 5 分钟,一般即有少量食糜从胃排入十二指肠。胃排空的速率还与食糜的物理性状和化学成分有关。一般来说,稀薄的、流体食物比粘稠的、固体食物排空快;颗粒小的食物比颗粒大的食物排空快;等渗溶液比非等渗溶液排空快。在三种营养物质中,排空速度的快慢依次为糖类、蛋白质、脂肪。混合食物由胃完全排空约需 4~6 小时。

2)胃排空的控制:胃的排空是间断进行的,受来自胃和十二指肠两方面因素的影响:①胃内促进排空的因素,胃内食物量增大可促进胃的排空,一般来说,胃排空的速率与胃内食物量的平方根成正比。

胃内食物量变化促进胃排空的主要机制是食物对胃壁产生扩张刺激,通过壁内神经反射或迷走-迷走神经反射(vagovagal reflex)促进的胃运动,而与胃内压增加的关系不大。在正常范围内,食物量的增加不会引起胃内压明显增加。另一方面,食物的扩张刺激和某些化学成分,特别是肉类的消化产物,能引起胃窦部分泌胃泌素。胃泌素在引起胃酸分泌的同时,可促进胃的运动,特别是增强“幽门泵”的活动,从而促进胃排空。②十二指肠内抑制排空的因素,十二指肠壁上存在化学感受器和机械感受器,这些感受器受到酸、脂肪、渗透压和机械扩张刺激时,可反射性地抑制胃的运动,使胃的排空减慢,此反射称为肠-胃反射。该反射对十二指肠内的刺激物和胃酸特别敏感,当十二指肠内食糜的 pH 降低到约 3.5~4 时,该反射便抑制胃排空,延缓酸性的胃内容物进入十二指肠,直到十二指肠内的食糜被胰液和其他分泌物中和为止。肠-胃反射的传出冲动可通过肠神经系统、迷走神经、交感神经等多条神经路径抵达胃,减缓或抑制胃的排空。不仅起源于十二指肠的神经反射能抑制胃的排空,而且当过量的食糜、特别是酸性或脂肪食糜进入十二指肠后,也可引起上段小肠释放多种激素,例如胆囊收缩素、胰泌素、抑胃肽等,抑制胃的运动和胃的排空。

综上所述,胃内的因素如胃的充盈度和胃泌素等能促进胃的排空,但十二指肠内的反馈机制包括肠胃神经系统和体液因素反馈,可能对胃的排空起更重要的调节作用。当小肠内的食糜过多或食糜过酸、含有较多的未经分解的蛋白质或脂肪、食糜呈低渗性、高渗性或刺激性等均可通过这两种抑制性反馈机制抑制胃的排空。

2. 非消化期的胃运动 空腹时,人胃的容量约为 50ml 左右,而且胃弛缓,胃内压的变化较小。非消化期胃运动的特点在于其周期性,呈现以间歇性强力收缩并伴较长的静息期为特征的周期性运动,这种运动称之为移行性复合运动(migrating motor complex, MMC)。MMC 的每一周期约 90~120 分钟,分为 4 个时相。I 相为运动静止期,没有胃肠收缩,持续约 45~60 分钟;II 相有间断不规则的收缩;III 相出现连续强烈收缩,持续约 5~10 分钟;IV 相是从 III 相转至下一周期 I 相之间的短暂过渡期,持续约 5 分钟。

胃的 MMC 变化始于胃体上部,并向肠道方向扩布。空腹时咽下的唾液、胃粘液、剥落的细胞及未消化的大颗粒食物是在 MMC III 相时排空的。因此,空腹时胃的排空是间

断性的,始于 MMC 的 II 相,III 相时排空达到高潮。与消化期的胃排空不同,当蠕动波抵达幽门时,幽门并不关闭而保持开放状态,使胃内残留物可连续排入十二指肠。

非消化期的胃的排空呈现明显的昼夜节律性变化,夜间胃的排空速率明显减缓。

## (二) 呕吐

呕吐(vomiting)是经过一系列复杂的反射活动,把胃肠的内容物从口腔排出的过程。呕吐前,常出现恶心、呼吸急促和心跳加快等症状。呕吐时,胃和食管下端舒张,膈和腹肌强烈收缩,挤压胃体,使胃内容物通过食管经口吐出。由于呕吐时胃舒张而十二指肠收缩,压力差倒转,故十二指肠内容物倒流入胃,这是呕吐物中常混有胆汁和小肠液的原因。

引起呕吐的原因很多,如胃肠道炎症、肾绞痛、胆绞痛、视觉及内耳前庭器官的感受器受到刺激等等。胃肠道等处的感受器兴奋时,感觉冲动经迷走神经和交感神经传入延髓的呕吐中枢,传出冲动沿迷走神经、交感神经、膈神经和脊神经传到胃、小肠、膈肌和腹壁肌肉,引起呕吐。颅内压升高(由脑肿瘤、颅脑损伤、脑膜炎等引起)可直接刺激呕吐中枢。在解剖和功能上,呕吐中枢与呼吸中枢、心血管中枢均有密切联系,因而呕吐中枢兴奋时常能影响它们的活动,产生呼吸和心血管方面的反应。

在第四脑室的两侧,分别存在一个称为化学感受器触发区(chemoreceptive trigger zone)的部位,该区与呕吐中枢之间存在神经联系。某些中枢性催吐剂如阿朴吗啡能直接刺激化学感受器触发区而引起呕吐。破坏此区能阻断这种类型的呕吐,但不能阻断由胃肠道刺激引起的呕吐。

呕吐是一种具有保护意义的防卫反射,可将胃内有害的物质排出。临床上对食物中毒的病人,可借助催吐方法把胃内有毒物质排出。但剧烈而频繁的呕吐会影响进食和正常的消化功能,并由于大量的消化液丢失,会导致体内水盐代谢和酸碱平衡失调。

## 第四节 小肠内消化

食糜由胃进入小肠后,即开始小肠内消化。食糜在小肠内一般停留约 3~8 个小时,受到胰液、胆汁、小肠液的化学性消化和小肠运动的机械性消化,使营养物质分解为可被吸收的小分子物质。食糜通过小肠后,消化、吸收过程基本完成,未被消化的食物残渣则从小肠进入大肠。因此,小肠内消化是食物消化和吸收的重要部位。

### 一、胰液的分泌

胰腺(pancreas)是参与食物消化过程最重要的器官之一,具有内分泌和外分泌双重功能。胰腺的外分泌部分主要由腺泡细胞和导管细胞组成,其分泌物胰液具有很强的消化脂肪、蛋白质、碳水化合物等营养物质的作用。胰腺的内分泌功能将在内分泌章论述。

#### (一) 胰液的成分和作用

胰液是无色、无臭的碱性液体, pH 为 7.8~8.4, 渗透压与血浆相等。成人每日分泌量约 1~2L。胰液由无机成分和有机成分组成。无机成分主要为水、碳酸氢盐和多种离子;有机成分主要是胰淀粉酶、胰脂肪酶、胰蛋白酶、核糖核酸酶等多种消



化酶。

1. 胰液的无机成分和作用 胰液的无机成分中,水占的比例最大,约为 97.6%。胰液中的主要负离子为  $\text{HCO}_3^-$  和  $\text{Cl}^-$ 。在小管细胞内, $\text{CO}_2$ 和水在碳酸酐酶的作用下生成碳酸,碳酸再分解为  $\text{HCO}_3^-$ 和  $\text{H}^+$ 。 $\text{Cl}^-$ 则由腺泡细胞分泌。 $\text{HCO}_3^-$ 和  $\text{Cl}^-$ 在胰液中的浓度与胰液分泌速度有关。在一定范围内,分泌速率越快, $\text{HCO}_3^-$ 的浓度也越高,而  $\text{Cl}^-$ 的浓度则降低,这对于保持胰液中两种负离子总量的恒定具有一定的意义。 $\text{HCO}_3^-$ 的主要作用是作为小肠内多种消化酶的活动提供最适 pH 环境(pH 7~8),并由于中和了进入十二指肠的胃酸,故可保护肠粘膜免遭强酸的侵蚀。

胰液中的主要正离子是  $\text{Na}^+$ 和  $\text{K}^+$ ,它们在胰液中的浓度比较稳定,不随分泌速率而改变,与血浆中的浓度相近。

2. 胰液的有机成分和作用 胰液的有机成分主要是由胰腺腺泡细胞分泌的多种消化酶,还有一些抑制因子。主要的消化酶如下:

(1)碳水化合物水解酶:胰淀粉酶(pancreatic amylase)是一种  $\alpha$ -淀粉酶,能水解淀粉、糖原和大部分其他碳水化合物(纤维素除外)为双糖和少量的三糖。胰淀粉酶水解淀粉的效率很高,与淀粉接触 10 分钟,即可把淀粉完全水解。

(2)脂类水解酶:胰脂肪酶(lipase)能分解中性脂肪为脂肪酸、甘油一酯和甘油。它的最适 pH 为 7.5~8.5。现认为,胰脂肪酶需在辅酯酶(colipase)存在的条件下才能发挥作用。辅酯酶也是由胰腺分泌的,它与胰脂肪酶在甘油三酯的表面形成一种高亲和力的复合物,紧紧地粘附在脂肪颗粒的表面,避免胆盐把胰脂肪酶从脂肪表面置换下来。

此外,胰腺还分泌胆固醇酯酶和磷脂酶  $\text{A}_2$ ,它们分别分解胆固醇酯和磷脂。

(3)蛋白质水解酶:胰液中较重要的蛋白质水解酶分别是胰蛋白酶(trypsin)、糜蛋白酶(chymotrypsin)和羧基肽酶(carboxypolypeptidase),其中胰蛋白酶的含量最多。胰蛋白酶和糜蛋白酶能使蛋白质分解为多种大小不等的多肽,而不是氨基酸。相反,羟基多肽酶却能分解一些多肽为氨基酸。胰蛋白酶和糜蛋白酶均以无活性的酶原形式存在于胰液中。小肠液中的肠致活酶(enterokinase)可以激活胰蛋白酶原,使其成为具有活性的胰蛋白酶。而胰蛋白酶一方面可正反馈地自我激活胰蛋白酶原,另一方面又能激活糜蛋白酶原为有活性的糜蛋白酶。此外,胃酸、组织液等也能激活胰蛋白酶原。

除上述三种蛋白质水解酶外,胰液中还含有核糖核酸酶、脱氧核糖核酸酶等多种水解酶。它们均以酶原形式存在,被胰蛋白酶所激活。核糖核酸酶和脱氧核糖核酸酶可水解核蛋白为单核苷酸。

正常情况下,胰液中的蛋白水解酶之所以不消化胰腺本身,除了因为它们是以酶原的形式分泌外,还因为在分泌胰蛋白酶的同时,腺泡细胞还分泌另一种称为胰蛋白酶抑制物(trypsin inhibitor)的物质。该抑制物是一种多肽,在腺细胞的胞浆中包裹着蛋白水解酶颗粒,在分泌细胞内以及在胰腺管内均可防止胰蛋白酶原被激活。由于胰蛋白酶可激活其他的蛋白质水解酶,因此,胰蛋白酶抑制物也防止了这些水解酶被激活,从而避免胰腺发生自身消化。然而,当胰腺严重受损或导管阻塞导致大量的胰液积聚在受损的胰腺部位时,胰蛋白酶抑制物的作用便会丧失,从而出现胰腺组织的自身消化,发生急性胰腺炎。

综上所述,由于胰液中存在能消化蛋白质、脂肪和碳水化合物的水解酶,所以是所有消化液中消化力最强、消化功能最全面的一种消化液。尽管其他消化腺功能正常,只要胰液分泌障碍,就会影响蛋白质与脂肪的消化和吸收以及脂溶性维生素 A、D、E 和 K 的吸收,但一般不影响糖的消化和吸收。

## (二) 胰液分泌的调节

1. 胰液分泌的时相 空腹时,胰液是不分泌的。当进食后 1~3 分钟,就开始分泌胰液,此过程受神经和体液因素双重调节。按感受食物刺激的先后,胰液分泌可分为头期、胃期和肠期。

(1) 头期:头期又称神经期,主要通过迷走神经来调节胰液分泌。当给人或实验动物看、嗅或进食食物时,可通过条件反射或非条件反射引起分泌量少但含酶量高的胰液。在狗,头期的胰液分泌约占进食引起胰腺分泌量的 25%。切断迷走神经或用阿托品阻断乙酰胆碱的作用,均可使胰液分泌明显减少。迷走神经兴奋除了直接作用于胰腺外,也可通过胃泌素分泌间接地引起胰腺腺泡细胞分泌,但对导管细胞的作用较弱。

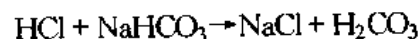
(2) 胃期:胃期的胰液分泌是受多种因素调节的结果:①食物扩张胃体和胃底,通过迷走-迷走反射——胃胰反射作用于胰腺,直接引起胰液分泌。另外,食物或酸、碱溶液扩张胃窦部可引起窦胰反射(antral-pancreatic reflex),促进胰酶和碳酸氢盐分泌。阿托品可阻断这种反射,表明这是胆碱能受体参与的。②蛋白质的消化产物能刺激胃泌素释放而引起胰酶分泌增多。③胃内食糜的成分,特别是胃酸,可影响碳酸氢盐的分泌。

(3) 肠期:肠期的胰液分泌是胰液分泌活动中最重要的环节。肠腔内食糜中的蛋白质、多肽、脂肪酸和酸性物质是引起胰液分泌的重要刺激物;胆囊收缩素和胰泌素是调节该期胰液分泌的两种主要胃肠激素。此外,小肠粘膜上广泛分布着各种感受器,可激发迷走神经反射来调节胰液分泌。

### 2. 胰泌素和胆囊收缩素对胰液分泌的调节

(1) 胰泌素:如前所述,胰泌素(secretin)除具有明显抑制胃泌素和胃酸分泌的作用外,还能作用于胰腺小导管的上皮细胞,促进水分和碳酸氢盐分泌,使胰液分泌量明显增多,但胰酶的含量不多。盐酸是引起胰泌素分泌最强的刺激因素。当 pH 小于 4.5~5.0 的酸性食糜从胃进入十二指肠时,即可引起十二指肠和空肠粘膜内的 S 细胞释放胰泌素。其他可刺激胰泌素分泌的因素为脂肪酸和蛋白质分解产物。

胰泌素的分泌和作用有两方面的意义,首先,当十二指肠内容物的 pH 低于 4.5~5.0 时,由于胰泌素释放引起富含碳酸氢钠的胰液大量分泌,从而产生化学反应如下:



接着,碳酸迅速分解为  $\text{CO}_2$  和水,前者从肺排出体外,这样就保留了呈中性的氯化钠溶液于十二指肠内,使原为酸性的内容物转变成中性,阻断了胃酸对十二指肠的消化作用,防止发生十二指肠溃疡;其次,碳酸氢盐的分泌使小肠内的 pH 呈弱碱性或中性,有利于胰酶的功能活动。

(2) 胆囊收缩素:胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是一个由 33 个氨基酸组成的多肽,由十二指肠和上段空肠粘膜内的 I 细胞所释放。引起 CCK 释放的因素由强至弱为:蛋白质分解产物(肽和胨)、脂肪酸、盐酸、脂肪。糖类没有此作用。最近发现上段小肠粘

膜还能分泌一种 CCK 释放肽,可作用于 I 细胞,促进 CCK 释放。胰蛋白酶可使该肽失活。另有研究指出,蛋白胨刺激十二指肠粘膜的嗜铬细胞分泌 5-HT。5-HT 刺激粘膜下丛的感觉细胞,兴奋经胆碱能中间神经元传到粘膜下胆碱能神经元,最终刺激 CCK 释放肽细胞释放 CCK 释放肽。

CCK 具有促进胰液、胆汁和小肠液分泌及促进胆囊平滑肌收缩等多种生理作用。CCK 可直接作用于胰腺腺泡细胞上的 CCK-A 受体引起胰酶分泌,因此,分泌的胰液特点是酶多而碳酸氢盐和水含量少。

近年的研究观察到,急性切断迷走神经或在迷走神经周围使用辣椒素,可阻断生理剂量的 CCK 激发的胰酶分泌反应,表明 CCK 作用于迷走神经传入纤维,通过迷走-迷走反射刺激胰腺分泌。进一步的研究发现,在生理水平,CCK 能作用于迷走神经的传入纤维,超生理剂量的 CCK 则作用于胰腺内神经元,甚至直接作用于腺泡细胞而引起胰酶分泌。

3. 激素间和激素与神经之间在胰液分泌中的协同作用 调节胰液分泌的各种激素之间和激素与神经因素间存在着协同作用。实验证明,同时使用胰泌素与胆囊收缩素时,对促进胰液分泌的效应明显大于分别使用时所得效应之和。胰泌素和胆囊收缩素二者的

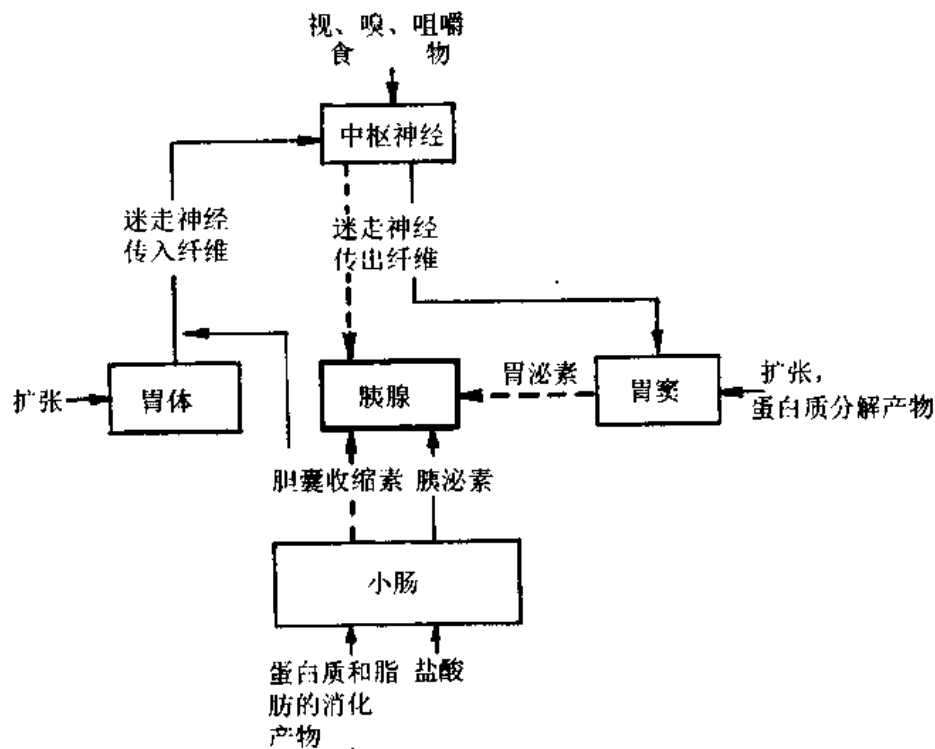


图 6-10 胰液分泌的神经体液调节  
(粗实线代表水样分泌;粗虚线代表酶的分泌)

作用机制不同。胰泌素是以 cAMP 为第二信使,而胆囊收缩素则以磷酸肌醇为第二信使,在  $Ca^{2+}$  介导下发挥作用。如在注射胰泌素的同时刺激迷走神经,则可使胰液分泌量显著增加,胰液分泌量远远超过它们分别作用时效应的总和。总之,胃肠激素间的相互影响和激素与神经因素之间的协同作用,对于有效地调节胰液的分泌具有重要的生理意义。图 6-10 综合了胰液分泌的神经体液调节过程。

4. 胰液分泌的抑制和反馈调节 调节胰液分泌的刺激因素与抑制因素可发生相互作用,使胰液分泌处于稳定状态。体内有多种抑制胰液分泌的因素。在人及动物实验中观察到,胰高血糖素能抑制胰泌素和 CCK 刺激胰腺分泌的作用。胰多肽可抑制基础胰腺分泌及刺激迷走神经所引起的胰液分泌,它还可能在肠、胰反馈性调节餐后胰腺分泌中起重要作用。生长抑素也可抑制胰泌素和 CCK 促胰腺分泌的作用。

在体内还存在避免胰酶过度分泌的负反馈性调节机制。在人,向小肠内注入胰蛋白酶或糜蛋白酶可抑制 CCK 释放,并部分阻断餐后或肠道内氨基酸引起的胰酶分泌。有活性的胰蛋白酶、胰淀粉酶、胰脂肪酶或碳酸氢钠均可反馈性地抑制胰酶分泌。

## 二、胆汁的分泌与排出

胆汁(bile)由肝细胞连续分泌。在非消化期,胆汁生成后,经肝管流出,或即经肝总管流入十二指肠,或经肝管、胆囊管进入胆囊内浓缩、贮存;在消化期,在神经和体液因素影响下,胆囊收缩,奥狄(Oddi)括约肌舒张,胆汁排入十二指肠,参与小肠内的消化过程。

### (一) 胆汁的性质和成分

胆汁味苦有色。刚从肝细胞分泌出来的胆汁称肝胆汁,呈金黄色或桔棕色,pH 约为 7.2~7.7,在胆囊内贮存过的胆汁称胆囊胆汁,因水分和  $\text{HCO}_3^-$  等成分吸收而被浓缩,故颜色变深,pH 约为 6.8,呈弱酸性。成人每日胆汁分泌量约 600~1200ml。

胆汁的成分很复杂,除含大量水分外,有机成分有胆盐、胆色素、胆固醇、脂肪酸和卵磷脂等,无机成分有  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HCO}_3^-$  和少量的重金属离子如  $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$  等。胆汁中无消化酶。

胆色素是血红蛋白的分解产物,包括胆红素及其氧化物(胆绿素)。胆色素的种类和浓度决定了胆汁的颜色。人的肝脏可利用胆固醇合成胆酸和鹅脱氧胆酸两种胆汁酸,均属游离胆汁酸。胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合形成的钠盐或钾盐称为胆盐(bile salt)。

### (二) 胆汁的作用

胆汁中不含消化脂肪的消化酶,胆汁对脂肪的消化和吸收作用主要有赖于胆盐。

1. 促进脂肪的消化和吸收 胆汁中的胆盐、胆固醇和卵磷脂等都可作为乳化剂以乳化脂肪,降低脂肪的表面张力,使其成为直径约为 3~10 $\mu\text{m}$  的脂肪微滴,增加与胰脂肪酶的接触面积,从而促进脂肪的分解与消化。这种作用称之为胆盐的乳化功能。

胆盐另一种更重要作用是帮助脂肪酸、胆固醇、甘油一酯及其他脂类从小肠粘膜吸收。胆盐与这些脂类物质结合,形成一种称为微胶粒(micelles)的复合物。由于胆盐的电荷特性,微胶粒具有高度水溶性,因此,胆盐便成为不溶于水的脂肪分解产物通过小肠粘膜而被吸收的运载工具。如小肠内缺乏胆盐,食入的脂类物质约有 40% 不能被吸收,由此导致物质代谢缺陷。

2. 促进脂溶性维生素(A、D、E、K)的吸收。

3. 防止胆固醇沉积 胆汁酸参与胆固醇代谢的调节,胆汁酸(或胆盐)、胆固醇和卵磷脂在胆汁中保持适当的比例是胆固醇处于溶解状态的必要条件,胆盐、卵磷脂合成减

少,或胆固醇过多,胆固醇便易沉积在胆囊,这是形成胆结石的原因之一。

4. 促进胆汁合成和分泌 胆盐是临床上用来治疗胆结石的药物,其中鹅脱氧胆酸的利胆作用更大,它能促进胆汁分泌,胆酸生成增多,从而降低胆囊内胆固醇的浓度。

5. 排泄功能 胆红素等有机物或某些药物可从胆汁中排出。

此外,胆汁在十二指肠内还可中和部分胃酸,为多种消化酶发挥作用提供弱碱性环境。

### (三) 胆汁分泌和排出的调节

胆汁分泌和排出的机制与其他消化液分泌的调节相似,受神经因素和体液因素的双重调节。在非消化期,肝胆汁大部分流入胆囊内贮存。胆囊的最大容量仅为 30~60ml,然而因为水分、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  和大部分其他电解质不断地被胆囊粘膜吸收,胆盐、胆固醇、卵磷脂及胆色素等有机成分也被浓缩,使胆汁被浓缩 5~20 倍。在消化期,当食物进入胃肠上部时,胆囊通过有节律的收缩,开始排空。同时,Oddi 括约肌舒张,共同完成胆汁排出过程。因此,食物是引起胆汁分泌和排出的自然刺激物,高蛋白质食物引起胆汁流出最多,高脂肪或混合食物次之,糖类食物的作用最小。

1. 神经因素的作用 组织学和免疫组织化学的研究显示,在胆囊、胆管和 Oddi 括约肌平滑肌组织中有丰富的交感和副交感神经纤维分布,提示神经因素在胆汁的分泌和排出调节中具有重要的作用。食物的信号、进食动作以及食物对胃、小肠等部位的机械和化学性刺激,可通过条件反射和非条件反射方式引起胆汁分泌少量增加,胆囊收缩轻度增强。反射的传出神经是迷走神经,切断双侧迷走神经可阻断这种反应。交感神经兴奋时则引起胆囊舒张。

#### 2. 体液因素的作用

(1) 胆囊收缩素:胆囊收缩素(CCK)是引起胆囊收缩作用最强的胃肠道激素,它在引起胆囊强烈收缩的同时,降低 Oddi 括约肌的紧张性,可促使大量胆汁排入十二指肠。但是 CCK 对 Oddi 括约肌的作用存在种系差异,例如 CCK 能使人、狗、猫等的 Oddi 括约肌紧张性降低,而兔和北美负鼠则表现为收缩频率和峰值升高。免疫组织化学研究显示,CCK 特异性受体广泛分布于胆囊、胆管和 Oddi 括约肌上。胆囊 CCK 受体的数目或受体敏感性下降与胆囊紧张性降低成正比。另有研究指出,胆囊炎症可导致胆囊 CCK 受体水平下降或 CCK 受体敏感性降低;胆囊 CCK 受体数目减少可能是胆囊结石形成的原因之一。

另外,CCK 对胆管上皮细胞也有一定的兴奋作用,可使胆汁流量和  $\text{HCO}_3^-$  的分泌轻度增加。

(2) 胃泌素:胃泌素在结构上与 CCK 有许多相似之处,二者具有同样的 C 末端 5 肽酰胺和酪氨酸残基,但胃泌素的酪氨酸残基位于第 6 位,而 CCK 的位于第 7 位。由于结构上相似,胃泌素可表现出部分胆囊收缩素样的活性,如作用于肝细胞和胆囊,促进肝胆汁分泌和胆囊收缩。胃泌素也可通过促进胃酸分泌,后者作用于十二指肠,促进胰泌素释放而再促进肝胆汁分泌。但也有报道认为,胃泌素对胆道动力的作用很弱或无作用;胃泌素对胆道系统的作用可能是药理作用,而不是生理作用,理由是试验所用的胃泌素剂量比刺激胃酸分泌所用的剂量要大得多。

(3)胰泌素:胰泌素具有促进肝胆汁分泌的作用,其主要作用于胆管系统而不是肝细胞,所以分泌的胆汁中胆盐含量增加不多,主要是水分和碳酸氢盐明显增多。胰泌素还有加强 CCK 收缩胆囊的作用,但也存在着种系差异。

(4)生长抑素:生长抑素既是神经递质,又是胃肠激素。在胆囊、胆管和 Oddi 括约肌和肌间神经节上含有丰富的生长抑素受体,提示它对胆道动力和胆汁分泌的调节起重要的作用。生长抑素能抑制胆汁的生成和进餐后胆汁的分泌,增加胆汁中胆固醇的饱和度。临床研究表明,生长抑素有较强的促胆囊结石形成的作用,并具有拮抗 CCK 对胆囊和 Oddi 括约肌的作用,这可能是其促进胆囊结石形成的主要原因之一。

(5)胆盐:胆盐或胆汁酸被排入小肠后,约 94% 被小肠粘膜重吸收,其中一半在小肠的上段通过扩散方式被吸收,而另一半在回肠末端经主动转运方式被吸收。它们通过门静脉又回流到肝脏,再在肝细胞内生成胆汁分泌入小肠。通过这种方式,约 94% 的胆盐在随粪便排出体外之前,平均经过 18 次再循环。胆汁的这种再循环过程称为胆盐的肠-肝循环(enterohepatic circulation)(图 6-11)。由于胆盐有刺激肝胆汁分泌的作用,每天肝胆汁的分泌量高度依赖于胆盐从肠-肝循环中的回收量,胆盐的再循环量越大,胆汁的分泌也越多。但胆盐无明显收缩胆囊的作用。

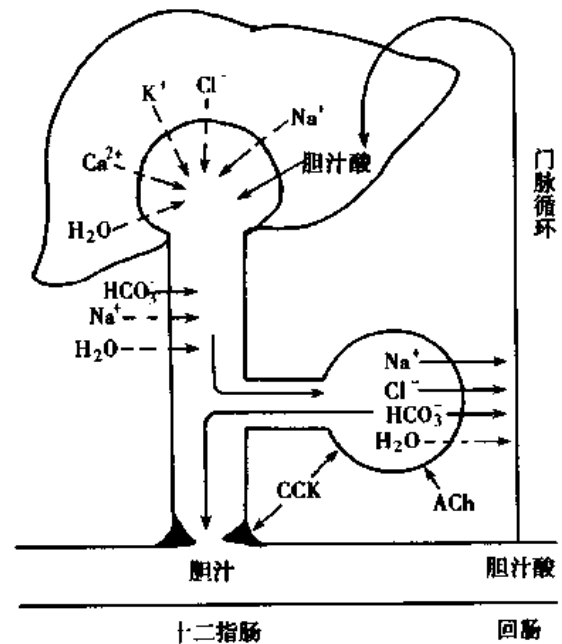


图 6-11 胆汁的分泌及肠肝循环  
(实线代表主动转运;虚线代表被动转运)

### 三、小肠液的分泌

小肠液是由十二指肠腺和小肠腺分泌的。十二指肠腺又称勃氏腺(Brunner glands),主要分布于幽门与十二指肠乳头之间长约几厘米的肠粘膜下层内。当十二指肠腺受到机械性刺激或化学性刺激、迷走神经刺激及胃肠激素特别是胰泌素作用时,能分泌粘稠度很高的碱性液体。小肠腺又称李氏腺(crypts of Lieberkühn),分布于全部小肠的粘膜层内,它能分泌成分接近细胞外液的液体。

#### (一) 小肠液的性质和成分

小肠液是消化液中分泌量最多的一种,成人每天分泌量约为 1~3L。由于其分泌量变化大,所以有时较稀,有时较稠。小肠液呈弱碱性,pH 约为 7.6,渗透压与血浆相近。

小肠液中除大量水分外,无机成分有  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$  等。 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  和总的负离子浓度很稳定,与血浆的非常接近。有机成分有粘蛋白、IgA 和肠致活酶(见胰液的分泌)等。IgA 是从肠上皮细胞分泌入肠腔的。小肠液中还含有由肠腺内的 Paneth 细胞所分泌的溶菌酶、脱落的肠上皮细胞及白细胞。

在肠上皮细胞内存在消化特殊食物的消化酶,例如能分解小肽为氨基酸的肽酶,把双糖分解为单糖的蔗糖酶、麦芽糖酶、异麦芽糖酶和乳糖酶,少量的肠酯酶等。它们的作用主要是在食物的终产物被吸收前在微绒毛的外表面催化相应成分的进一步水解。

## (二) 小肠液的作用

1. 保护作用 十二指肠分泌的碱性粘稠粘液,可起润滑作用,并保护十二指肠粘膜免受胃酸侵蚀。肠上皮细胞分泌的 IgA 可使小肠免受有害抗原物质的损害。溶菌酶可溶解肠壁内的细菌。

2. 消化作用 十二指肠腺受到胰泌素作用时,可分泌富含碳酸氢离子的分泌液,这些碳酸氢离子与肝胆汁等可中和十二指肠内的胃酸,造成弱碱性环境,为小肠内多种消化酶提供适宜的 pH 环境。正如前述,肠致活酶可激活胰蛋白酶原为具有活性的胰蛋白酶,促进蛋白质的消化、分解。另外,肠上皮细胞内所含有的肽酶、肠酯酶、蔗糖酶、麦芽糖酶、异麦芽糖酶、乳糖酶等分别对多肽、脂肪、碳水化合物起化学性消化作用。

3. 稀释作用 大量的小肠液可稀释肠内消化产物,使其渗透压降低,有利于消化产物的消化和吸收。

## (三) 小肠液分泌的调节

在调节小肠液分泌的诸多因素中,最重要的因素是各种局部神经反射,特别是由机械性或化学性刺激引起的局部反射以及由肠神经系统活动增强(与胃肠运动有关)引起的局部反射,由此可以看出食糜对小肠液分泌调节的重要性,小肠内的食糜量越大,分泌也越多。

另外,一些能使胃肠道其他消化液分泌增加的激素,同样能使小肠液分泌增加,特别是胰泌素和 CCK。

## 四、小肠的运动

小肠(small intestine)介于胃与盲肠之间,是消化道最长的器官,长约 5~7m,小肠运动对食物的消化与吸收有重要作用,其主要功能是进一步研磨、搅拌及混合食糜,推送食糜向大肠方向移动,促进食糜的消化和吸收。此外,小肠运动有利于清除肠道内的食物残渣、分泌物和细菌;在特殊情况下,还可促进肠内容物快速移动,如感染性腹泻,可起保护作用。

小肠肠壁外层有较薄的纵行肌,内层有较厚的环行肌,小肠运动就是靠这两层平滑肌的舒缩完成的。与胃肠道的其他部位相似,小肠的运动主要分为混合收缩(分节运动)和推进收缩(蠕动),但这种分类是人为的,因为小肠所有的运动都在一定程度上表现为这两种收缩的结合。

### (一) 非消化期小肠的运动形式

在非消化期,小肠运动的主要形式是周期性移行性运动复合波(migrating motor complex, MMC)。小肠的 MMC 与远端胃的 MMC 时相相同,即由四个时相组成:Ⅰ相为静止期,小肠无明显的肌肉收缩;Ⅱ相为间断性收缩;Ⅲ相为强有力的节律性收缩;Ⅳ相为Ⅲ相与下一周期之间的短暂过渡期(图 6-12)。小肠 MMC 的特点是:①从十二指肠到回肠

末端,MMC 扩播速度逐渐减慢;②十二指肠 MMC 的Ⅲ相收缩时程约为 8 分钟,越远端Ⅲ相时程逐渐延长;③ MMC 的Ⅲ相收缩最大频率(相当于慢波频率)也呈递减趋势。

有人认为小肠的 MMC 起源于胃。胃的Ⅲ相蠕动收缩波通常以每分钟 5~10 cm 的速度由胃体移至胃窦、十二指肠和空肠,约 90 分钟后可抵达回肠末端。但另一观点认为 MMC 起源于近端小肠。

小肠 MMC 受神经、体液因素调节。肠神经系统启动和协调 MMC 的发生和扩播。切断双侧迷走神经或交感神经均不能阻断 MMC 循环,提示 MMC 的发生与中枢神经系统的调控无关。另一方面,由十二指肠粘膜细胞释放的胃动素(motilin)与 MMC 的关系密切。注射外源性胃动素可引起期外的 MMC 发生;而在自发性 MMC 周期中,血中胃动素的浓度变化周期与 MMC 的周期基本一致。此外,生长抑素和胰多肽等可能也参与小肠 MMC 周期活动的调节。

人小肠 MMC 的生理意义在于驱使小肠残留物、脱落细胞和肠道分泌物进入结肠,保持小肠干净并限制肠内细菌过度生长。

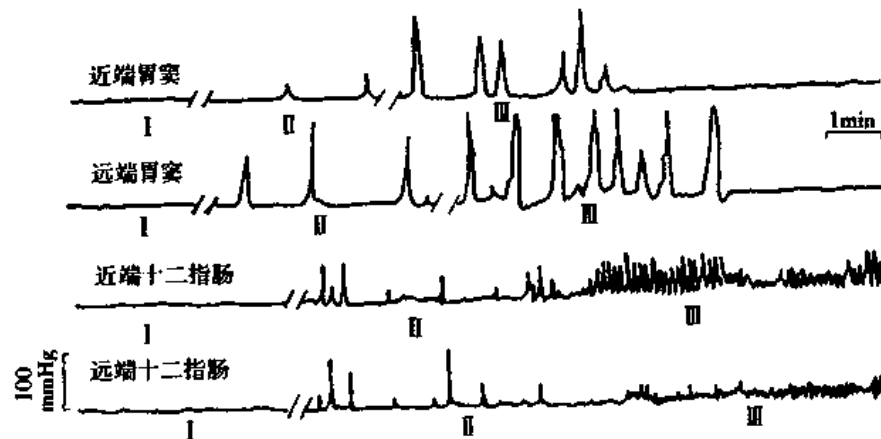


图 6-12 从胃窦和十二指肠记录到的消化期间移行性复合运动(MMC)的不同时相变化  
图示Ⅲ相波从近端胃窦移行至远端胃窦并扩布到十二指肠。  
Ⅱ相波为短暂过渡时相。本图没有显示Ⅳ相  
(引自 周吕,1999)

## (二) 消化期小肠的运动形式及其功能

1. 紧张性收缩 平滑肌的紧张性收缩是小肠保持其基本形状,进行其他形式运动的基础。当小肠平滑肌的紧张性收缩增强时,有利于小肠内容物的混合和运送;相反,小肠平滑肌的紧张性收缩减弱时,肠腔易于扩张,肠内容物的混合和运送减慢。

2. 分节运动 分节运动(segmentation contraction)是小肠环行肌的节律性收缩和舒张运动。空腹时几乎不存在,进食后分节运动才逐步增强。在有食糜的一段肠管上,环行肌以一定的间隔在许多点同时收缩或舒张,将食糜和肠管分成许多点同时收缩或舒张,把食糜和肠管分成许多节段。数秒钟后,收缩处与舒张处交替,原收缩处舒张,而原舒张处收缩,使原来的节段又分为两半,邻近的两半又混合成一新的节段。如此反复循环(图 6-13)。分节运动的作用是:①使消化液与食糜充分混合,有利于消化酶对食物进行消化;②使食糜与小肠壁紧密接触,促进消化分解产物的吸收;③由于挤压肠壁,可促进血液和



淋巴液回流。

分节运动的频率在小肠各段呈现频率梯度,即小肠上段的频率较高,下段的频率较低。人十二指肠的分节运动频率约为 11 次/分钟,这与小肠平滑肌的基本电节律存在频率梯度有关。

当肠神经系统的兴奋性活动被阿托品阻断后,分节运动变得非常弱,这一结果提示,即使平滑肌的慢波与分节运动有关,但如果没有肠神经系统,特别是肌间神经丛的参与,分节运动仍不能启动。

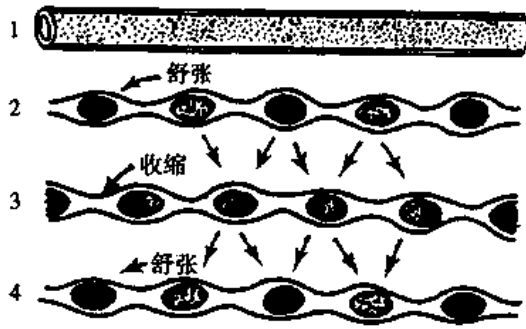


图 6-13 小肠的分节运动模式图  
1:肠管表面观;2.3.4:肠管纵切面。表示不同阶段的食糜节段分割与合拢的情况

3. 蠕动 蠕动(peristalsis)是由小肠的环行肌和纵行肌由上而下依次发生的推进性收缩运动。在小肠的任何部位均可发生蠕动,其速度约为 0.5~2.0cm/s,近端小肠的蠕动速度较快,远端小肠的蠕动速度较慢。小肠的蠕动很弱,通常仅蠕动 3~5cm 便消失。实际上,小肠内食糜的净移动平均仅为 1cm/min,因此,食糜从幽门部移动到回盲瓣大约历时 3~5 小时。小肠蠕动的意义在于推进食糜,使受分节运动作用过的食糜到达一个新的肠段,再继续开始分节运动。小肠蠕动

时,在腹部用听诊器可听到咕噜声(或气过水声),称肠鸣音,它可作为临床手术后肠运动功能恢复的一个客观指征。肠鸣音的强弱可反映肠蠕动的状况。任何原因引起腹泻时,肠蠕动增强,肠鸣音亢进;相反,肠麻痹时,肠鸣音减弱或消失。

小肠还有一种强有力、快速(约 2~25cm/s)、传播远的蠕动,称为蠕动冲(peristaltic rush),它可将食糜从小肠始段推送到末端,甚至到达大肠。引起蠕动冲的主要因素有:①当小肠粘膜受到强刺激,感觉信号经外来神经传入到自主神经节和脑干后,再传出到小肠而引起;②直接增强肌间神经丛反射而引起。

### (三) 小肠运动的调节

1. 自身调节 自身调节是指小肠平滑肌的电活动控制小肠的节律性收缩。一般认为小肠的慢波(基本电节律)控制小肠运动的节律。在兴奋性神经递质的作用下,在慢波平台上产生动作电位,从而引起小肠的收缩活动。

2. 肠神经系统的调节作用 肠神经系统是由胞体位于肠壁内的神经元和神经纤维组成的网络结构,其中肠肌间神经丛的大部分神经元控制小肠的收缩活动。这些神经元主要分为两类:①胆碱能兴奋性神经元,其末梢释放兴奋性神经递质乙酰胆碱;②非肾上腺素非胆碱能抑制性神经元,它们释放的抑制性神经递质性质尚不清楚,其中一氧化氮(NO)可能是主要的抑制性神经递质,其他抑制性神经递质可能还有血管活性肠肽、生长抑素等,但它们亦可能通过一氧化氮而起作用。

体内有许多局部反射可调节小肠运动。如摄食可使远端回肠的运动和肌电增多,称为胃-回肠反射;胃扩张可消除十二指肠和空肠的空腹型运动,称为胃-肠反射;直肠扩张可抑制小肠向盲肠排空消化物,称为抑制性结肠-小肠反射。

3. 外来神经的调节作用 迷走神经和交感神经是调节小肠运动的主要外来神经。小肠的迷走神经传入纤维可感受小肠内机械和化学性刺激,并将信息传入中枢神经系统。支配小肠的迷走神经传出运动纤维来自延髓迷走神经背核。电刺激迷走神经可引起小肠收缩加强。支配小肠的交感神经来自肠系膜上神经节和下神经节。交感神经兴奋时,其神经末梢释放去甲肾上腺素,抑制小肠收缩。此外,外来神经在肠壁内与肠神经丛形成突触,通过调节肠神经系统的活动间接地影响小肠运动。

4. 体液因素的调节作用 近年的研究表明,胃肠激素在调节小肠运动中起重要的作用。胃泌素、5-HT、CCK 和胃动素能加强小肠收缩;而胰泌素、胰高血糖素、血管活性肠肽和抑胃肽等则抑制小肠运动。在这些激素中,CCK 和胃动素可能是最重要的。

#### (四) 回盲括约肌的功能

在回肠末端与盲肠交界处,环行肌明显增厚,起着括约肌的作用,称为回盲括约肌。平时回盲括约肌保持轻度的收缩,可防止回肠内容物过快进入大肠,延长食糜在小肠内的停留时间,有利于小肠内容物的完全消化和吸收。当蠕动波到达回肠末端时,回盲括约肌便舒张,约有 4ml 食糜从回肠排入结肠。回盲括约肌还受到反馈调节。当盲肠扩张时,回盲括约肌收缩加强,回肠蠕动受抑制,可延缓回肠内食糜的排空。从盲肠到回盲括约肌及回肠的反射性调节,是由肠壁的肌间神经丛和外来神经共同介导的。此外,回盲括约肌还具有活瓣样作用,可阻止大肠内容物向回肠倒流,这将保护小肠免遭细菌过度繁殖、生长所产生的有害作用。

## 第五节 大肠内消化

正常成年人的大肠每天接受来自回肠的半流体内容物约 0.5~1.5L,其中主要成分是水、食物残渣和电解质。人类的大肠无重要的消化功能,它的主要生理功能为:①吸收肠内容物中的水分和电解质,参与机体对水、电解质平衡的调节;②对食物残渣进行加工,形成粪便并暂时贮存;③吸收由大肠内某些细菌合成的维生素 B 复合物和维生素 K。

### 一、大肠液及其作用

大肠液由大肠粘膜表面的柱状上皮细胞和杯状细胞分泌,pH 约 8.3~8.4。大肠液的主要成分为粘液和碳酸氢盐,还可能含有少量的二肽酶和淀粉酶,但它们的消化作用意义不大。大肠粘液的分泌主要由粘膜细胞直接接受的触觉刺激及局部神经反射所调节。刺激盆神经副交神经纤维也可显著地增加粘液的分泌。情绪活动引起副交感神经强烈兴奋时,常可引起大肠大量粘液分泌。

大肠液的主要作用是通过粘液蛋白保护肠壁和润滑粪便。另外,还由于它的粘性可帮助粪便成形。

### 二、大肠内细菌的活动

大肠内有大量的细菌。据估计,粪便中活的和死的细菌量约占粪便固体重量的

20%~30%。大肠内的细菌主要来自食物和空气。由于大肠内的温度和 pH 较适合一般细菌的生长,所以细菌能在大肠内大量繁殖。细菌含有能分解食物残渣的酶,可将糖类发酵为乳酸、醋酸、CO<sub>2</sub>和沼气等;将脂肪分解发酵成脂肪酸、甘油及胆碱等;蛋白质被细菌分解后,产生硫化氢、氨、组胺和吲哚等腐败产物。因此,大肠内的物质分解是由细菌完成,而不是大肠液的作用。

大肠内的某些细菌还能利用肠内较为简单的物质合成 B 族维生素和维生素 K,被人体吸收利用。若长期使用肠道抗菌药物,可抑制肠内细菌,引起 B 族维生素和维生素 K 缺乏。

### 三、大肠的运动和排便

大肠的运动性疾病较多,因此对大肠运动的生理学及病理生理学的研究早就受到重视。但由于对人大肠运动的研究存在一定困难,而且大肠的运动形式也比消化道其他部位的复杂且多变,所以对人类结肠运动的了解比对消化道其他部位的了解少得多。

#### (一) 大肠的运动形式

1. 袋状往返运动 这种运动是由环行肌不规则的自发收缩引起的,在空腹时最常见。袋状往返运动的作用是使结肠袋中的内容物向两个相反的方向作短距离的往返移动,而不是向远端结肠推进,这有利于研磨及混合肠内容物,使其与肠粘膜充分持久接触,促进水和电解质的吸收。

2. 分节推进运动和多袋推进运动 分节推进运动是指环行肌有规则的收缩,将一个结肠袋的内容物推移到邻近肠段,收缩结束后,肠内容物不返回原处。如果在一段结肠同时发生多个结肠袋协同收缩,并使其内全部或部分内容物向更远处推移,这种运动则称为多袋推进运动,多见于餐后或结肠受刺激时。分节推进运动的功能是结肠在挤捏和搓揉粪便的同时缓慢地把粪便推向远端,而多袋推进运动将肠内容物推移的距离比分节推进运动的更远。

3. 蠕动 大肠的蠕动是结肠环行肌位相性收缩向远端传播的表现,由许多稳定向前推进的收缩波组成。收缩波远端的平滑肌舒张,近段的平滑肌则保持收缩状态,从而使该肠段排空并闭合,可持续 5 分钟至 1 小时。除了这种一般的蠕动外,大肠还有一种快速、推进较远的蠕动,称为**集团蠕动**(mass peristalsis),也称集团运动。通常始于横结肠,也可由盲肠开始,常见于进食后,可能是食物进入胃及十二指肠后,引起**十二指肠—结肠反射**的结果。集团蠕动可将部分肠内容物快速推送到乙状结肠和直肠。结肠受到刺激时也可引起强烈的集团蠕动,如溃疡性结肠炎。

#### (二) 排便

肠内容物从回肠进入大肠后,其中部分水、无机盐等被大肠粘膜吸收,而经过细菌发酵和腐败作用过的食物残渣、脱落的肠粘膜上皮细胞、大量的细菌及肝排出的胆色素衍生物等共同形成粪便(feces)。

正常情况下,直肠内通常无粪便,粪便主要储存在结肠下部。当粪便进入直肠后,便引起**排便反射**(defecation reflex)。其中一个反射是由局部肠神经系统调控的,称**固有反射**(intrinsic reflex)。其过程如下:粪便扩张直肠壁,刺激壁内的感受器,传入冲动经肌间

神经丛传播;在降结肠、乙状结肠和直肠产生蠕动波,推送粪便进入直肠;当蠕动波抵达直肠下段时,肛门内括约肌被肌间神经丛抑制而舒张,如果肛门外括约肌在意识控制下也同时舒张,便产生排便。

固有排便反射的排便作用是较弱的,要引起有效的排便反射,通常必须被另一类排便反射——副交感排便反射所加强。

通常认为,当集团蠕动将粪便推入直肠,刺激直肠壁内的感受器,冲动经盆神经和腹下神经传至脊髓腰骶段的初级排便中枢,同时再上传至大脑皮层,产生便意。大脑皮层可以控制排便活动,如条件允许,传出冲动经盆神经传出,使降结肠、乙状结肠和直肠收缩,肛门内括约肌舒张,同时阴部神经传出冲动减少,肛门外括约肌舒张,使粪便排出体外。另外,排便时,腹肌和膈肌收缩,使腹内压升高,可促进粪便排出。如果条件不允许,大脑皮层便发出冲动,抑制脊髓排便中枢,以抑制排便。此时还可出现直肠逆蠕动,使粪便退回到降结肠。

正常情况下,当直肠内粪便产生的压力达到一定阈值时,便可产生便意。如经常有意识地抑制排便反射,就会使直肠对粪便的压力刺激不敏感,阈值升高,加之粪便在大肠内停留过久,水分吸收过多而变得干硬,可引起便秘。

#### 四、大肠活动的调节

大肠活动的调控机制比较复杂。中枢神经系统、自主神经系统和肠神经系统都参与对结肠运动的调控。

控制大肠运动的中枢神经信号起自大脑,但是中枢神经系统的主要作用是在排便时协调结肠运动、肛门括约肌舒张及腹肌收缩,而对正常大肠运动的影响较小。有研究指出,精神压力或情绪反应可刺激乙状结肠运动,睡眠可使结肠运动及集团运动减弱或消失。

刺激副交感神经或应用拟副交感药物,可使结肠运动增强和分泌增多。相反,刺激交感神经可使结肠运动减弱和分泌减少。电刺激盆神经能引起全结肠的环行肌和纵行肌收缩,注射阿托品不能阻断这种反应,提示其神经末梢可能释放非胆碱能的兴奋性神经递质。

肠肌间神经丛有结肠平滑肌兴奋性神经元和抑制性神经元,粘膜下神经丛的神经元可通过与肌间神经丛的突触连接而间接影响平滑肌活动。兴奋性与抑制性神经元释放的神经递质的数量和时间比,能决定结肠平滑肌是收缩还是舒张。兴奋性神经递质主要为乙酰胆碱,抑制性神经递质可能为去甲肾上腺素、一氧化氮和血管活性肠肽。

在人类,有时进食后不久便有很强的便意,多见于早餐后,婴儿较成人表现更明显。这也是一种反射,称为胃-结肠反射,是食物进入胃后引起结肠或直肠运动增强的结果。在全胃切除的患者,因食物直接进入十二指肠也可引起结肠运动增强,故也出现餐后便意。

近年有证据显示,食物中的纤维素能刺激肠运动,缩短粪便在肠内停留的时间及增加粪便的容积;大部分多糖纤维可与水结合形成凝胶,限制水分吸收,从而使肠内容积增大。

## 第六节 吸 收

### 一、吸收过程概述

除对食物进行消化外,消化道的另一个重要的生理功能就是吸收(absorption)。吸收是指食物的成分或其消化后的产物、水分、无机盐和维生素通过消化道粘膜的上皮细胞进入血液和淋巴液的过程。人体每天完成各种活动,消耗许多能量,需要通过进食补充各种被消耗的营养物质、水分和电解质等。但是食物中的糖、脂肪和蛋白质等营养物质必须先经过消化、分解才能被吸收。所以吸收是在消化的基础上进行的。

由于消化道不同部位的组织结构不同,食物在消化道各部位内被消化的程度以及停留的时间也不同,所以消化道的不同部位具有不同的吸收能力和吸收速度。在口腔和食管,食物几乎不被吸收。胃组织没有典型的绒毛样的吸收膜,因此吸收功能很弱,仅能吸收少量的水分和一些高度脂溶性的物质(如酒精)等。在大肠,由于其内容物已无多少可被吸收的营养物质,所以大肠主要是吸收水分和无机盐。据估计,结肠可吸收其内容物中 80% 的水分和 90% 的  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$ 。因此,吸收营养物质的主要部位是小肠。单糖、双糖、甘油、脂肪酸、氨基酸和  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Fe}^{2+}$  等电解质及胆盐、维生素  $\text{B}_{12}$  等均在小肠内被吸收(图 6-14)。以下重点介绍小肠对主要营养物质的吸收。

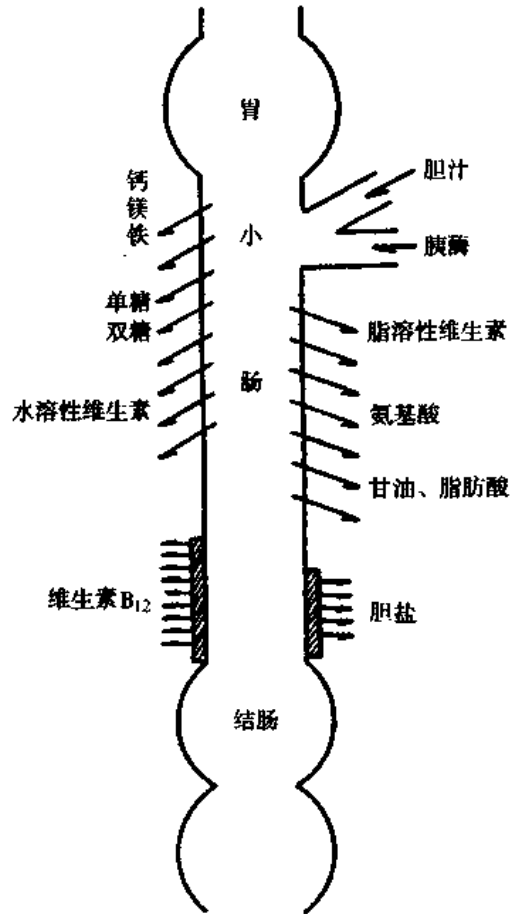


图 6-14 各种主要营养物质在小肠的吸收部位

### 二、小肠的吸收

#### (一) 吸收的形态学基础

1. 粘膜皱襞、绒毛和微绒毛增加吸收面积 小肠之所以具有很强的吸收营养物质的能力,与其具有很大的吸收面积密切相关。小肠粘膜形成许多环形皱褶(folds of Kerckring),使其吸收表面积增加约 3 倍。在环形皱褶上,又有由固有层和粘膜上皮伸向肠腔而形成的大量长 0.5~1.5mm 的绒毛(villi),使表面积又增大约 10 倍。在显微镜下,可见到每一条绒毛的外面是一层柱状上皮细胞,其顶端有明显的纵纹。在电子显微镜下进一步观察到,该纵纹就是柱状细胞顶端膜的突起,称为微绒毛(microvilli)。每一柱

状上皮细胞约有 1700 条微绒毛。它们又进一步使小肠的吸收面积增加至少 20 倍。通过以上的三级放大, 最终使小肠粘膜的表面面积增加约 600 倍或更多, 达到约  $200 \sim 250\text{m}^2$  (图 6-15)。

小肠绒毛内有毛细血管、毛细淋巴管、平滑肌纤维及神经纤维网等结构。在空腹时, 绒毛不活动, 进食时则可引起绒毛产生节律性伸缩和摆动, 能促进绒毛内血液和淋巴液的流动, 有利于吸收。小肠绒毛的运动受神经体液因素调节。肠内容物对肠粘膜的机械性和化学性刺激, 可引起局部反射, 加强绒毛运动。刺激内脏神经也有此作用, 而刺激迷走神经则对绒毛运动无明显影响。小肠粘膜释放一种胃肠激素——绒毛收缩素(vil-likinin), 对绒毛运动有增强作用。

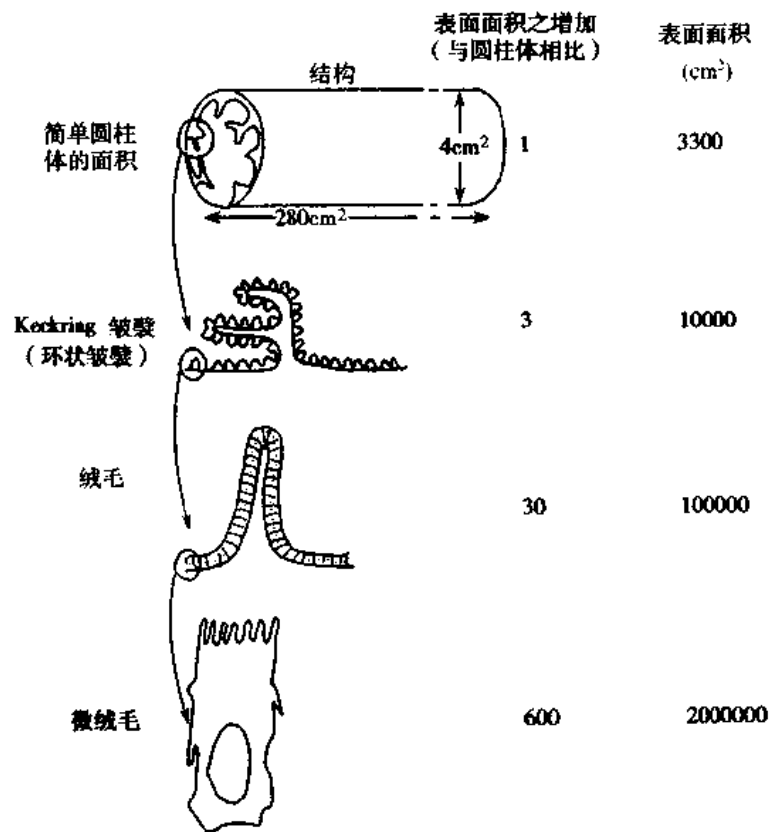


图 6-15 增加小肠表面面积的绒毛结构

2. 绒毛上皮高度分化 小肠绒毛上皮细胞的顶端膜不仅形成许多微绒毛, 增加了吸收面积, 还具有许多与吸收功能有关的转运蛋白质, 有的蛋白质作为载体参与  $\text{Na}^+$ 、葡萄糖或氨基酸的转运。上皮细胞内的许多细胞器也参与对被吸收物质的加工、贮存、代谢和转运。例如粗面内质网、滑面内质网和高尔基复合体共同参与脂肪吸收后的转运过程。

### (二) 吸收的途径和方式

在消化道, 营养物质和水可通过两条途径进入血液或淋巴液: 一条是通过绒毛柱状上皮细胞腔面膜进入细胞内, 再经细胞的基底-侧膜进入血液或淋巴, 称为跨细胞途径; 另一条是通过细胞间的紧密连接进入细胞间隙, 再进入血液或淋巴, 称旁细胞途径(图 6-16)。

营养物质通过细胞膜的方式有三种: 主动转运、被动转运(包括扩散、渗透和滤过)和

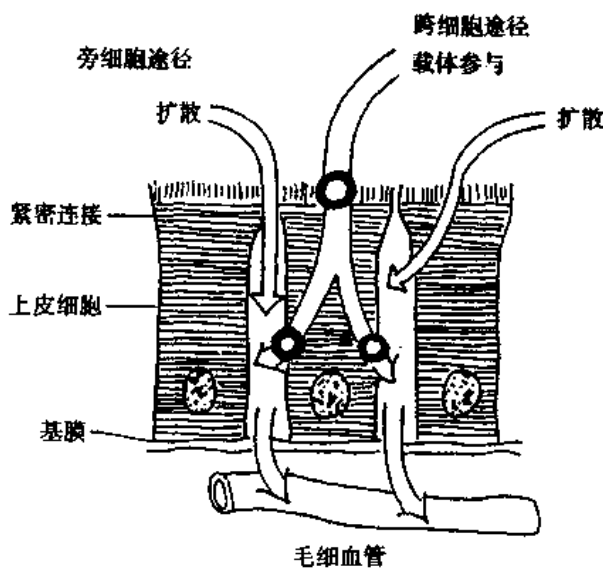


图 6-16 小肠粘膜吸收水和小的溶质的两条途径

入胞、出胞(见第二章)。

值得注意的是,有些物质需经几种方式配合才被吸收,例如, $\text{Na}^+$ 从肠腔进入上皮细胞是经被动转运,而从细胞进入组织液和血液是经主动转运。另一方面,一种物质(例如水,某些小离子)可同时经两条途径被吸收。

### (三) 小肠内主要营养物质的吸收

1. 水的吸收 消化道内大部分的水在小肠上段即被吸收,在回肠吸收的水量较少。正常情况下,人的结肠每日可从回肠接受 0.5~1 L 水,其中 80% 可被吸收,因此,随粪便排出的水仅为 0.1~0.2 L。

水是通过扩散方式被吸收的,这种扩散服从渗透定律。当肠腔内的食糜较稀时,水以渗透方式通过小肠粘膜进入绒毛的血液。另一方面,当高渗性内容物从胃流入十二指肠时,水能从血浆转运入肠腔食糜。数分钟内,通过渗透,足量的水可使食糜与血浆等渗。

各种溶质,特别是  $\text{NaCl}$  的主动转运造成的渗透梯度,是水吸收的主要动力,由于细胞膜和细胞间的紧密连接对水的通透性都很大,所以,水可以同时通过跨细胞和旁细胞两条途径而被吸收。

#### 2. 无机盐的吸收

(1) 钠的吸收:正常时,每天约有 20~30g 钠被分泌到小肠液;另外,正常人每天约摄入 5~8g 钠。可以看出,小肠每天必须吸收约 25~35g 钠,这个数量约相当于体内总钠量的 0.5%。

小肠对钠的吸收是主动的。肠上皮细胞的底膜侧膜存在钠泵,由于钠泵的活动将胞内的  $\text{Na}^+$  主动转运入血液,使胞内  $\text{Na}^+$  浓度降低。肠腔内的  $\text{Na}^+$  借助于纹状缘上的载体,通过易化扩散的形式进入细胞内(图 6-17)。这种主动转运钠的方式服从主动转运的原理,即需要消耗能量。由于单糖或氨基酸的转运往往也是借助转运钠的载体,因此,钠的吸收为单糖和氨基酸的吸收提供动力。相反,单糖和氨基酸的存在也促进  $\text{Na}^+$  的吸收。另外,有一部分钠是同时与氯离子一起被吸收的。

(2) 铁的吸收:铁主要在十二指肠和空肠被吸收。每日膳食中约含铁 10~15mg,但仅有约 1mg 的铁被吸收。小肠对铁的吸收与机体对铁的需要等因素密切相关。当人体缺铁时,如缺铁性贫血、急性失血等,小肠吸收铁的能力增强。食物中的铁大部分是三价铁( $\text{Fe}^{3+}$ ),不易被吸收,需还原为亚铁( $\text{Fe}^{2+}$ )后才能被吸收。维生素 C 能使  $\text{Fe}^{3+}$  还原为  $\text{Fe}^{2+}$ ,其造成的酸性环境也使铁易于溶解,均可促进铁的吸收。慢性萎缩性胃炎或胃大部分切除患者,常因胃酸减少而并发缺铁性贫血。食物中的植酸、草酸、磷酸等可与铁形成不溶性的化合物而妨碍铁的吸收。

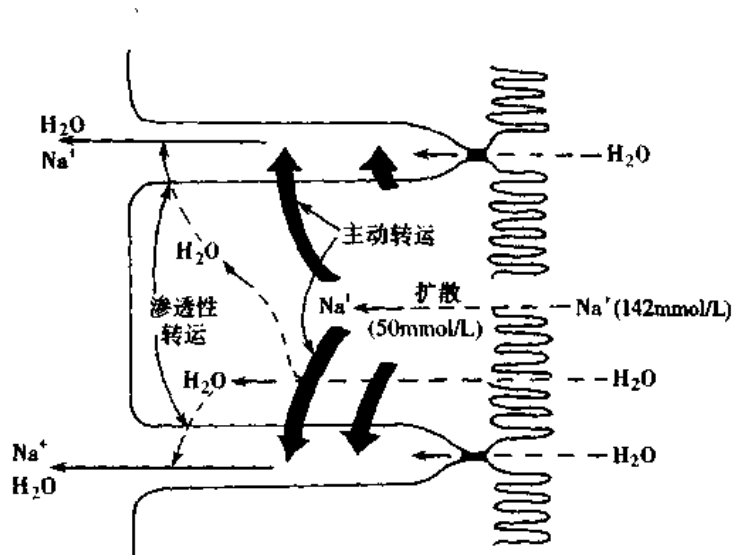


图 6-17 小肠粘膜对钠和水的吸收

现在认为肠上皮细胞释放的**转铁蛋白** (transferrin) 在铁的吸收过程中起重要的作用 (图 6-18)。转铁蛋白在肠腔内与铁离子结合为复合物后, 通过以受体介导的内吞方式进入胞内; 在胞内, 转铁蛋白受体从复合物中被释放, 进入受体再循环; 而转铁蛋白也在释放出与其结合的  $\text{Fe}^{2+}$  后, 再分泌到肠腔, 进入下一个吸收铁的过程; 进入胞内的铁则有两个去处: 一部分从细胞的底膜侧膜通过主动转运进入血液, 其余部分则与胞内的**铁蛋白** (ferritin) 结合, 保留在细胞内, 避免铁被过量吸收。

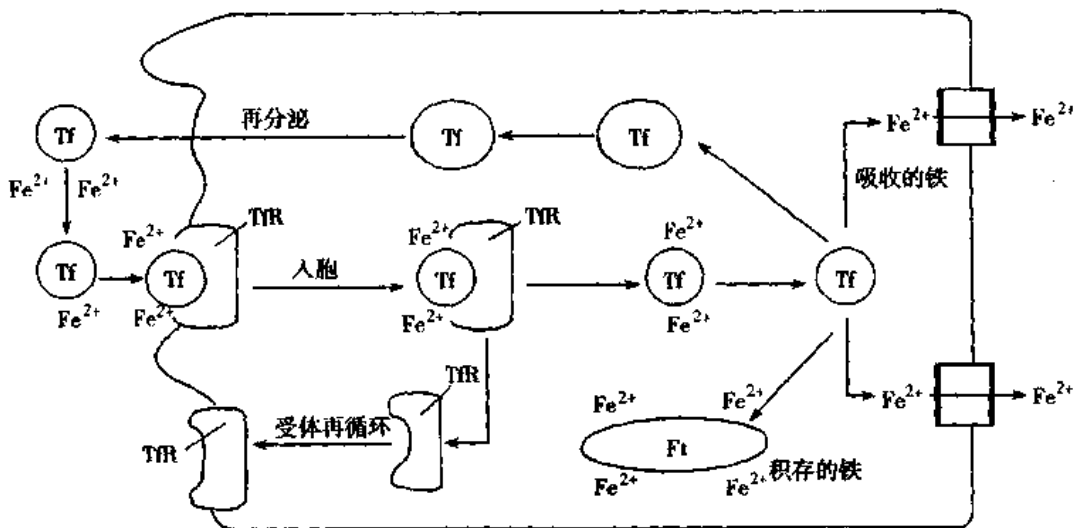


图 6-18 铁的吸收过程  
Tf 转铁蛋白; TfR 转铁蛋白受体; Ft 铁蛋白

(3) 钙的吸收: 食物中的钙只有小部分被吸收。吸收钙的主要部位是十二指肠。钙盐只有在水溶液状态才能被吸收。影响钙吸收的因素有: ① 机体对钙的需求: 儿童、孕妇和乳母因对钙的需要量增多而使钙被吸收增多; ② 维生素 D: 能促进小肠对钙的吸收; ③ 肠腔内的酸度: 由于钙易溶于酸性液体, 因此, 肠内容物的 pH 为 3 时, 钙呈离子状态, 最易



被吸收;④胆汁酸:可将脂肪酸与钙结合生成的钙皂变为水溶性复合物,促进钙的吸收;  
⑤磷酸盐:可与钙形成不溶性的磷酸钙而阻碍钙的吸收。

钙的吸收是主动过程,由位于粘膜上皮细胞基底侧膜上的钙泵将胞内钙转运入血液。

(4)负离子的吸收: $\text{Cl}^-$ 和 $\text{HCO}_3^-$ 是肠腔内容物中的主要负离子。肠腔内的正离子(主要是 $\text{Na}^+$ )通过主动转运产生的电位差,可促进负离子向细胞内移动而被吸收。另有人认为,负离子还可被单独转运。

3. 糖的吸收 糖类要分解为单糖才能被小肠上皮细胞吸收。在被吸收的单糖中主要是葡萄糖,约占总量的80%。葡萄糖是膳食中量最大的碳水化合物的最终消化产物。其余的单糖几乎完全是半乳糖和果糖。

所有单糖的吸收是通过主动转运或继发性主动转运。葡萄糖基本上是通过一种与钠共同转运的机制而被吸收。钠的主动转运又分两个过程:首先,肠上皮细胞的基底侧膜上的 $\text{Na}^+$ 泵将胞内的 $\text{Na}^+$ 主动转运出胞,导致胞内 $\text{Na}^+$ 浓度较低,然后使肠腔内的 $\text{Na}^+$ 以易化扩散的方式通过肠上皮细胞的纹状缘进入胞内。在这个过程中,载运钠的转运蛋白必须与葡萄糖等物质结合后才具有转运钠的能力,因此,葡萄糖便与钠同时被同一个转运蛋白转运入胞内。一旦葡萄糖进入胞内,其他的转运蛋白和酶便引起葡萄糖以易化扩散的形式通过细胞的基底侧膜出胞。可见,钠的主动转运为葡萄糖的转运提供了动力,钠和钠泵对葡萄糖的吸收是必需的,钠泵的抑制剂哇巴因能抑制糖的吸收。

4. 蛋白质的吸收 食物的蛋白质经过消化分解为氨基酸后,几乎全部被小肠吸收。氨基酸的吸收机制与葡萄糖的相同,也是通过钠依赖性转运系统以继发性主动转运的方式进入小肠上皮细胞内。但也有非钠依赖性的氨基酸转运系统。不同种类的氨基酸有不同的转运系统。在小肠粘膜内存在着选择性地转运中性、碱性、酸性氨基酸以及亚氨基酸和甘氨酸的转运系统。不同的转运系统转运氨基酸的速度也不同,其中中性氨基酸转运系统的转运速度比酸性和碱性氨基酸转运系统的快。

近年的研究表明,小肠的纹状缘上存在能继发性主动转运二肽和三肽的钠依赖性转运系统,这表明在蛋白质的消化产物中,除了氨基酸外,二肽和三肽也可被小肠上皮细胞完整地吸收。在细胞的胞浆内,二肽和三肽分别被二肽酶和三肽酶分解为氨基酸后,再转运入血液。研究还表明,二肽和三肽转运系统的转运效率高于氨基酸转运系统。

此外,还有少量完整的蛋白质通过入胞和出胞方式被小肠上皮细胞吸收进入血液,成为抗原而引起过敏反应。

5. 脂肪的吸收 膳食中的脂肪多为甘油三酯。在肠腔内,甘油三酯被胰脂肪酶水解为甘油、脂肪酸和甘油一酯。由于含有10~12个碳原子以上的长链脂肪酸和甘油一酯不是水溶性的,所以不能直接进入血液,而是通过淋巴途径被吸收,其具体过程如下:

在肠腔内,长链脂肪酸、甘油一酯与胆盐结合形成水溶性混合微胶粒,然后透过小肠绒毛膜面的非流动水层到达微绒毛。在该处,脂肪酸和甘油一酯从混合微胶粒中释出,透过微绒毛的脂蛋白膜进入粘膜细胞。而胆盐因不能通过细胞膜,一部分留在肠腔内被再利用,另一部分在回肠经主动转运入血液。

进入上皮细胞内的长链脂肪酸和甘油一酯,在滑面内质网内被重新合成为甘油三酯,并与载脂蛋白和磷脂结合,形成乳糜微粒(chylomicron)。乳糜微粒又进入高尔基复合体

被进一步处理,许多乳糜微粒被包裹在一个囊泡里。囊泡离开高尔基复合体移行到细胞的基底侧膜,乳糜微粒以出胞的形式释放到组织间隙,再进入淋巴,这就是脂肪吸收的淋巴途径(图 6-19)。

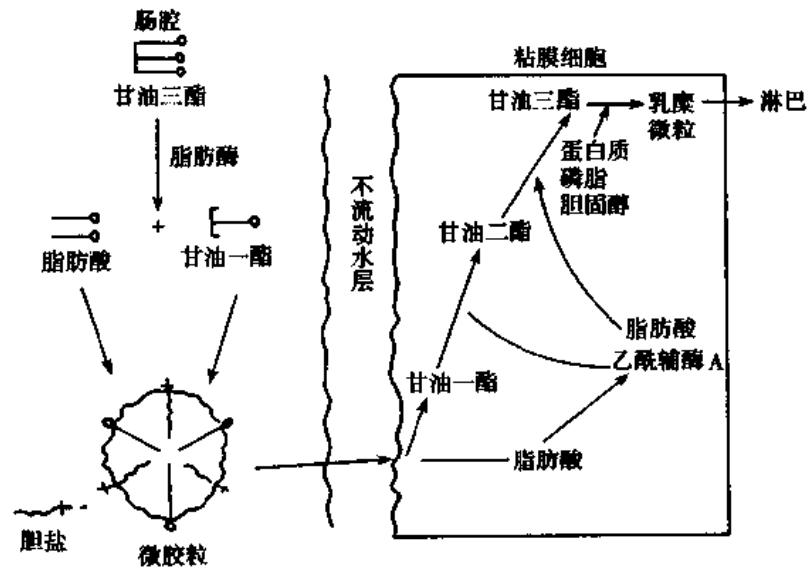


图 6-19 脂肪在小肠内消化和吸收的主要方式

由于中、短链的脂肪酸及其甘油一酯是水溶性的,在十二指肠和空肠,可通过扩散直接进入血液。

6. 胆固醇的吸收 肠腔的胆固醇主要分为两类:一类是游离胆固醇,来自胆汁;另一类是酯化胆固醇,来自食物。只有游离的胆固醇才能被吸收。消化液中存在胆固醇酯酶,把酯化的胆固醇水解为游离的胆固醇。

游离胆固醇的吸收机制与长链脂肪酸及其甘油一酯的类似,也是以混合微胶粒的方式进入粘膜细胞,在胞内被酯化成胆固醇酯,再形成乳糜微粒,经淋巴途径而被吸收。

体内有不少因素可以影响胆固醇的吸收。膳食中的胆固醇含量越多,吸收胆固醇也越多,但二者不存在直线关系。食物内的脂肪和脂肪酸也可促进胆固醇的吸收。血液中的胆固醇含量过高,会导致动脉粥样硬化,诱发心、脑血管疾病。为预防这类疾病的发生,措施之一是要注意食物的搭配,少摄食高脂肪、高胆固醇的食物,适当多进食含纤维素多的或含植物固醇丰富的食物,因为纤维素和各种植物固醇均可减少胆固醇的吸收。

(冯鉴强)

## 参 考 文 献

1. 姚泰主编. 生理学(第五版). 北京:人民卫生出版社,2000
2. 陈元方, Yamada T 主编. 胃肠肽类激素基础与临床. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1997
3. 郑芝田主编. 消化性溃疡. 北京:人民卫生出版社,1998
4. 周吕主编. 胃肠生理学. 北京:科学出版社,1991
5. 朱思明主编. 医学生理学. 北京:人民卫生出版社,1998

6. 侯晓华主编. 消化道运动学. 北京: 科学出版社, 1998
7. Greger R, Windhorst U. *Comprehensive Human Physiology*. Vol 2, Springer, Berlin, 1996
8. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 9th edition. W. B. Saunders, Philadelphia, 1996
9. Johnson LR. *Physiology of Gastrointestinal Tract*. 3rd edition. Raven Press, New York, 1994
10. Johnson LR. *Essential Medical Physiology*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1998
11. Li Y, C Owyang. Pancreatic secretion evoked by cholecystokinin and non-cholecystokinin-dependent duodenal stimuli via vagal afferent fiber in the rat. *J Physiology (London)*, 1996; 494: 773~782
12. Yamada T. *Textbook of Gastroenterology*. Lippincott, 1995

# 第七章 能量代谢和体温

## 第一节 能量代谢

**新陈代谢**(metabolism)是生命最基本的特征。在新陈代谢过程中,一方面机体从外界摄取营养物质以合成机体新的物质,并贮存能量(合成代谢);另一方面也不断分解体内物质,释放出能量供给各种生命活动(分解代谢)。机体内的物质合成与分解总是伴随着能量的转移过程。生物体内物质代谢过程中所伴随着能量的贮存、释放、转移和利用,称为**能量代谢**(energy metabolism)。本章主要讨论生物体能量的来源和利用、测定能量代谢的原理和方法以及能量平衡等问题。

### 一、机体能量的来源和利用

#### (一) 机体能量的来源

人体不能直接利用太阳能、电能等形式的能量,只能利用食物中蕴藏的化学能。机体的能量主要来自糖、脂肪和蛋白质三大营养物质所蕴藏的化学能。这些营养物质在分解代谢过程中,碳和氢分别被氧化为 $\text{CO}_2$ 和水,在碳氢键断裂时将能量释放出来。在一般情况下,糖是主要的供能物质,它供给人体所需能量的70%左右;其余的能量由脂肪提供。脂肪是体内能源物质贮存的主要形式。在糖和脂肪供能不足时,蛋白质才分解供给生命活动所必需的能量。

在供氧充足的条件下,糖可经有氧氧化分解成 $\text{CO}_2$ 和水,同时释放出能量。在供氧不足时,糖经无氧酵解只能分解到乳酸阶段,释放出的能量很少(约为有氧氧化的1/19),乳酸经血液循环输送到肝脏合成糖原。在一般生理条件下,糖通过有氧氧化提供能量。剧烈运动时,骨骼肌耗氧明显增加而处于相对缺氧状态,糖酵解加强以供给部分急增的能量需求。脑组织所需能量一般均来自糖的有氧氧化,而且氧化所消耗的糖主要依靠从血糖中摄取,因此脑组织对缺氧非常敏感,脑的功能对血糖水平依赖性高,缺氧或低血糖可导致意识障碍,甚至昏迷。

贮存的脂肪在需要时可迅速分解为甘油和脂肪酸,由血液输送至各种组织细胞供其利用。甘油主要在肝脏经磷酸化,再经三羧酸循环氧化供能;脂肪酸与辅酶A结合后,经 $\beta$ 氧化分解成乙酰辅酶A,再经三羧酸循环氧化分解成 $\text{CO}_2$ 和水,同时释放出能量。脂肪酸可在肝内生成酮体后再供其它组织利用。1g脂肪氧化所释放的能量为1g糖氧化时释放能量的2倍,所以脂肪不仅是主要的贮能物质,也是重要的供能物质。

蛋白质主要由氨基酸组成。氨基酸在体内主要经过脱氨作用或转氨基作用分解为非氮成分和氨基,氨基主要在肝脏合成尿素而解毒。非氮成分( $\alpha$ -酮酸)进一步氧化供能。

#### (二) 能量的转移和利用

物质分解代谢释放的能量,约有 50% 以上迅速转化为热能,其余不足 50% 转移到三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的高能磷酸键中贮存。组织细胞在生命活动中,不能直接利用物质分解释放的能量,只能利用 ATP 中贮存的能量,因此 ATP 既是机体的重要贮能物质,又是直接的供能物质。除了 ATP 外,还有另一种含有高能磷酸键的贮能化合物——磷酸肌酸(creatine phosphate, CP)。机体内 CP 的贮存量比 ATP 多,特别是肌肉中更多。但是 CP 不能直接提供给细胞生命活动所需的能量。当体内物质分解生成的能量多,形成的 ATP 浓度高时,ATP 将高能磷酸键转移给肌酸,生成 CP 而将能量贮存起来;当细胞耗能增加,ATP 被消耗而减少时,CP 又将贮存的能量转移给二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP),生成新的 ATP。

机体组织细胞利用 ATP 提供的能量完成各种功能活动,包括:①合成细胞的各种组成成分、生物活性物质等,通过合成代谢将 ATP 提供的部分能量贮存起来;②供给生物“泵”转运物质,腺体分泌,肌肉收缩等所需的能量。

综上所述,机体内的能量来源于体内物质的分解氧化。其释放的能量一部分迅速转化为热能,一部分经 ATP 提供给组织细胞以完成各种功能活动。物质分解释放的能量的最终去路有三条:①转变为热能;②肌肉收缩完成机械外功;③细胞合成代谢中贮备的化学能。图 7-1 表示机体内能量的释放、转移、贮存和利用关系。

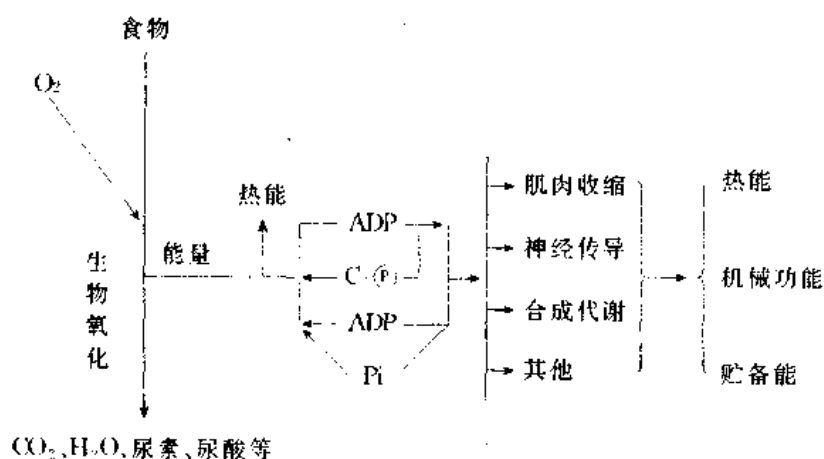


图 7-1 体内能量的释放、转移、贮存和利用  
C:肌酸;C-Ⓟ:磷酸肌酸;Pi:无机磷酸

## 二、能量代谢的测定

能量代谢测定是指定量测定机体单位时间所消耗的能量,即能量代谢率(energy metabolic rate)。从上述机体内能量的来源和去路,可以从理论上找到多种不同的方法来测定能量代谢率。这些方法可分为两类:直接测热法和间接测热法。

### (一) 直接测热法

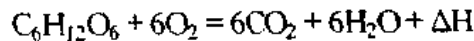
直接测热法(direct calorimetry)是指通过收集机体在一定时间内散发出的总热量求得能量代谢率的方法。直接测热法所依据的原理就是能量守恒定律。机体内能量代谢也遵循这一普遍规律。根据前面叙述的物质分解释放的能量的三条去路,可以理解,能量代

谢率,即单位时间释放的能量,等于单位时间内消耗的能量,包括热能、机械功和化学贮备能三者之和。如果在测定能量代谢率的时间内,化学贮备能极少而可以忽略不计,骨骼肌处于静息状态,没有作机械外功,则能量代谢率等于单位时间内散发的热量。若在测定能量代谢率时肌肉作机械外功,则可将其折算为热量(1 kg·m 的功相当于 0.024 kcal 热,1 kcal=4.1868kJ)。

测定方法是使被测者处于一特制的隔热装置内,测定其在一定时间内散发出的总热量,求出其能量代谢率。由于直接测热法的仪器设备复杂,操作繁琐,故极少使用。

## (二) 间接测热法

1. 间接测热法的原理 间接测热法所依据的基本原理是物质化学反应的“定比定律”。即在一般的化学反应中,反应底物的量和反应产物的量之间有一定的比例关系。因此,在不能直接测定反应释放的能量,的情况下,根据定比定律仍可在一定条件下计算出体内物质氧化反应释放的能量,求得能量代谢率。例如,1mol 葡萄糖氧化时,消耗 6mol 氧,产生 6mol CO<sub>2</sub>和 6mol 水,同时释放出一定的能量(ΔH)。用化学反应式表示为:



物质在机体内氧化分解和在体外氧化分解(燃烧)都服从于这一规律。

### 2. 与间接测热法有关的几个概念

(1)食物热价:1g 食物分解氧化时所释放的热量,称为该食物的热价(thermal equivalent of food)。食物在体外氧化分解(或燃烧)时测得的热价称为物理热价,食物在机体内分解氧化时测定的热价称为生理热价。从表 7-1 可以得知,糖和脂肪的物理热价和生理热价是相同的,而蛋白质的生理热价比物理热价少,这是由于蛋白质在体内不能被彻底分解氧化,其一部分以尿素、尿酸等含氮化合物形式从尿中排出。根据食物的热价,如果知道被分解氧化的各种食物的量,即可计算出这些食物氧化时释放出的总能量,计算出能量代谢率。

(2)食物的氧热价:某种食物分解氧化时消耗 1L 氧所释放的热量,称为该食物的氧热价(thermal equivalent of oxygen)。表 7-1 分别列出糖、脂肪、蛋白质的氧热价。根据食物的氧热价,如果知道单位时间内用于氧化分解某种食物所消耗的氧量,就可以计算出释放的能量。

(3)呼吸商与非蛋白呼吸商:食物在氧化分解过程中,在消耗 O<sub>2</sub>的同时产生 CO<sub>2</sub>,因此机体不断从外界摄取 O<sub>2</sub>并排出 CO<sub>2</sub>。一定时间内机体的 CO<sub>2</sub>生成量与耗 O<sub>2</sub>量的比值,称为呼吸商(respiratory quotient, RQ)。即

$$RQ = \frac{\text{产生的 CO}_2 \text{ mol 数}}{\text{消耗的 O}_2 \text{ mol 数}} = \frac{\text{产生的 CO}_2 \text{ ml 数}}{\text{消耗的 O}_2 \text{ ml 数}}$$

糖、脂肪、蛋白质氧化时产生的 CO<sub>2</sub>量和耗氧量各不相同,它们具有不同的呼吸商(表 7-1)。氧化糖时产生的 CO<sub>2</sub>分子数与消耗 O<sub>2</sub>的分子数相同,在同一温度时,具有相同分子数的不同气体的体积是相同的,因此糖的呼吸商等于 1。根据蛋白质分子中碳和氢被氧化所需的 O<sub>2</sub>和生成的 CO<sub>2</sub>间接计算出的蛋白质的呼吸商为 0.8。脂肪氧化时耗氧量较多,其呼吸商仅约 0.71 左右。在日常生活中,进食的是糖、脂肪、蛋白质混合膳食,机体有几种食物同时分解氧化,整体的呼吸商将变动于 0.71~1.00 之间,具体值取决于机体内

三种营养物质氧化分解的比例。同时还受机体酸碱平衡调节时 CO<sub>2</sub>排出量和肺通气量的影响。一般情况下,混合膳食者的呼吸商约为 0.85。

将一定时间内产生的 CO<sub>2</sub>量和耗氧量减去氧化分解蛋白质产生的 CO<sub>2</sub>量和耗氧量,剩下的是氧化糖和脂肪产生的 CO<sub>2</sub>量和耗氧量。一定时间内,氧化糖和脂肪产生的 CO<sub>2</sub>量和耗氧量的比值,称为非蛋白呼吸商(non-protein respiratory quotient, NPRQ)。利用非蛋白呼吸商可以从表 7-2 查出氧化糖的量和氧化脂肪的量以及相应的氧热价,进而计算出能量代谢率。

表 7-1 几种营养物质在体内氧化时的几种数据

营养物质	生理热价 (kJ/g)	耗 O <sub>2</sub> 量 (L/g)	产生的 CO <sub>2</sub> (L/g)	氧的热价 (kJ/L)	呼吸商
淀粉	17.61	0.83	0.83	21.19	1.00
葡萄糖	13.15	0.75	0.75	20.98	1.00
脂肪	38.52	2.01	1.43	19.75	0.71
蛋白质	18.42	0.96	0.77	19.26	0.81

表 7-2 非蛋白呼吸商和氧的热价

非蛋白呼吸商	氧的热价 kJ(kCal)/LO <sub>2</sub>	氧化的糖%:氧化的脂肪%
0.71	19.62(4.69)	0:100
0.75	19.84(4.74)	15.6:84.4
0.80	20.10(4.801)	33.4:66.6
0.81	20.15(4.813)	36.9:63.1
0.82	20.20(4.825)	40.3:59.7
0.83	20.26(4.838)	43.8:56.2
0.84	20.31(4.850)	47.2:52.8
0.85	20.36(4.862)	50.7:49.3
0.86	20.41(4.875)	54.1:45.9
0.87	20.46(4.887)	57.5:42.5
0.90	20.62(4.924)	67.5:32.6
0.95	20.87(4.985)	84.0:16.0
1.00	21.13(5.047)	100.0:0

### 3. 间接测热方法 间接测热法按以下步骤进行:

(1)测定机体在一定时间内的耗氧量和 CO<sub>2</sub>排出量。耗氧量和 CO<sub>2</sub>排出量的测量方法有闭合式测定法和开放式测定法两种。闭合式测定法是让受试者通过接口器、呼吸活瓣与一密闭容器相连。容器中装有氧气,受试者不断从容器中摄取氧,根据容器中氧气的减少量算出单位时间内的耗氧量。呼出气中的 CO<sub>2</sub>被安置在气体回路中的 CO<sub>2</sub>吸收剂吸收,根据实验前、后 CO<sub>2</sub>吸收剂重量的差,算出单位时间内排出的 CO<sub>2</sub>量。开放式测定法是在呼吸空气的条件下测定机体的耗氧量和 CO<sub>2</sub>排出量。方法是收集受试者一定时间内呼出气,测定呼出气的量及其中 CO<sub>2</sub>和 O<sub>2</sub>的容积百分比。从呼出气和吸入气(空气)中 O<sub>2</sub>和 CO<sub>2</sub>的容积百分比的差值和呼气量计算出单位时间的耗氧量和 CO<sub>2</sub>排

出量。

(2)测定一定时间内从尿中排出的氮量,根据尿氮量计算氧化分解的蛋白质量(1g 尿氮相当于氧化分解 6.25g 蛋白质),从分解的蛋白质量查表 7-1 计算出其产热量、耗氧量和 CO<sub>2</sub>生成量。

(3)从测定的总耗氧量和 CO<sub>2</sub>排出量中减去蛋白质氧化分解的耗氧量和 CO<sub>2</sub>生成量,余下的是氧化分解糖和脂肪的耗氧量和 CO<sub>2</sub>生成量,由此可以计算出非蛋白呼吸商,再查表 7-2,得出与该非蛋白呼吸商值对应的氧热价,算出非蛋白食物的产热量。

(4)计算出总的产热量和能量代谢率,总的产热量等于蛋白质代谢产热量与非蛋白食物产热量之和。

下面举例说明间接测热法的测算方法:

1)首先测定受试者在一定时间内的耗氧量和 CO<sub>2</sub>排出量,以及尿氮排出量:假定某受试者 24 小时的耗氧量为 400L,CO<sub>2</sub>排出量为 340L(已换算成标准状态的气体容积),尿氮排出量为 12g。

2)蛋白质代谢:蛋白质分解量 = 12g × 6.25 = 75g  
产热量 = 18.42kJ/g × 75g = 1381.5kJ  
耗氧量 = 0.96L/g × 75g = 72L  
CO<sub>2</sub>产生量 = 0.77L/g × 75g = 57.8L

3)非蛋白代谢:耗氧量 = 400L - 72L = 328L  
CO<sub>2</sub>排出量 = 340L - 57.8L = 282.2L  
非蛋白呼吸商 = 282.2 ÷ 328 = 0.86

查表 7-2,非蛋白呼吸商为 0.86 时的氧热价为 20.41kJ/L。

非蛋白代谢产热量 = 20.41kJ/L × 328L = 6694.5kJ

4)24 小时的产热量:

24 小时产热量 = 1381.5kJ + 6694.5kJ = 8076kJ

即受试者 24 小时的能量代谢值为 8076kJ。

尽管上述间接测热法需要测定的数据多,计算步骤多;而且由于血液的缓冲作用,所测得的 CO<sub>2</sub>排出量不一定与当时物质代谢生成的 CO<sub>2</sub>量相等。但是在一般情况下,上述间接测热法得到的结果是比较准确的,所要求的条件比直接测热法简单,而且也便于测定劳动或运动等情况下的能量代谢率。对于普通的临床实践,上述操作和计算均较繁多,通常采用更简便的方法。

#### 4. 临床应用的简便方法

(1)测定受试者在一定时间内的耗氧量和 CO<sub>2</sub>排出量,求出呼吸商(混合呼吸商)。用此呼吸商查非蛋白呼吸商表(表 7-2)得到其相应的氧热价。用查到的氧热价乘以耗氧量,便得到该时间内的产热量。将前面例子的测定值计算如下:

$$\text{呼吸商} = \frac{\text{CO}_2 \text{ 排出量}}{\text{耗 O}_2 \text{ 量}} = \frac{340\text{L}}{400\text{L}} = 0.85$$

查表 7-2,呼吸商为 0.85 时的氧热价是 20.36kJ,故 24 小时的产热量 = 20.36kJ/L × 400L = 8144kJ。按这种简化法计算值与前面间接测热法计算的值很近似,误差不到 1%。



该方法不测尿氮、不考虑蛋白质代谢的影响,故也称为省略尿氮法。不考虑蛋白质代谢部分的原因主要有两方面:一是简化测量和计算步骤;二是蛋白质不是主要的供能物质,而且非蛋白呼吸商在 0.71~1.00 的范围内氧热价的变动在 7% 左右。将非蛋白呼吸商作为混合呼吸商计算的结果,其误差一般在 1%~2%。

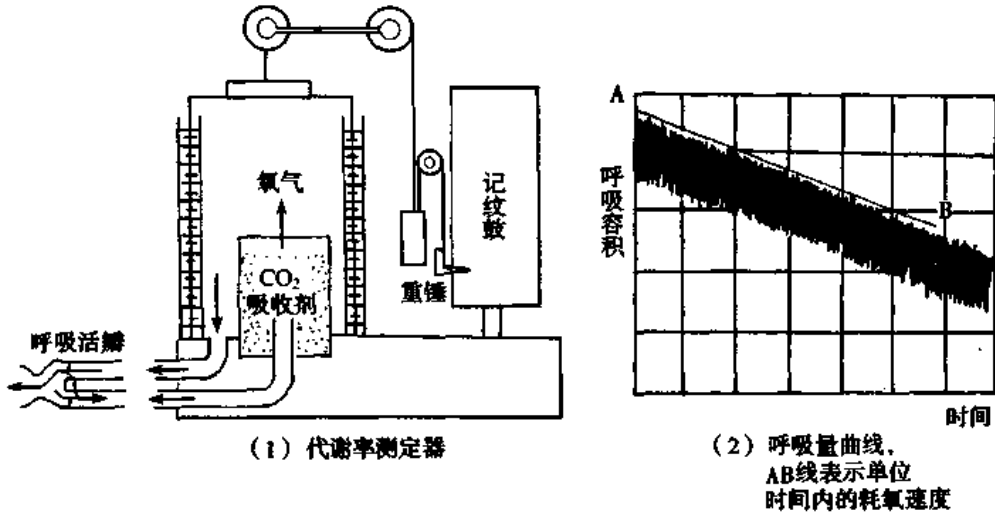


图 7-2 代谢率测定结构模式图

(2)用代谢测定仪(图 7-2)测定受试者一定时间内(通常为 6min)的耗氧量( $V_{O_2}$ ),将混合膳食者的呼吸商定为 0.82,呼吸商为 0.82 的氧热价是 20.20kJ。按下式计算出该时间内的产热量:

$$\text{产热量} = 20.20\text{kJ/L} \times V_{O_2}\text{L}$$

该方法简单实用。虽然设定呼吸商为 0.82 会带入较大误差,但机体没有贮  $O_2$  机制,只要没有氧债,在测定时间内摄入的氧量与机体的耗氧量是一致的,它比测定的其它数值更为可靠。

### 三、影响能量代谢的因素

许多因素可以影响机体的能量代谢。主要有以下几方面:

#### (一) 个体因素

1. 体表面积 实验证明,小动物每 kg 体重的产热量比大动物的多,但以单位体表面积的产热量进行比较,则不同大小的动物 24 小时内每平方米体表面积的产热量几乎相同。在人也是如此,身材瘦小的人每公斤体重的产热量明显高于身材高大的人,但二者在单位时间内每平方米体表面积的产热量是很接近的。所以,一般都以单位体表面积的产热量为衡量能量代谢的标准,以排除身材大小的影响。表示为  $\text{kJ}/(\text{h} \cdot \text{m}^2)$ 。

我国人的体表面积可应用下列公式推算:

$$\text{体表面积}(\text{m}^2) = 0.0061 \times \text{身高}(\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体重}(\text{kg}) - 0.1529$$

在实际应用中,根据受试者的身高和体重,可从图 7-3 直接查出其体表面积。

2. 性别与年龄 同龄男性的能量代谢率高于女性。处于生长发育阶段的儿童和少

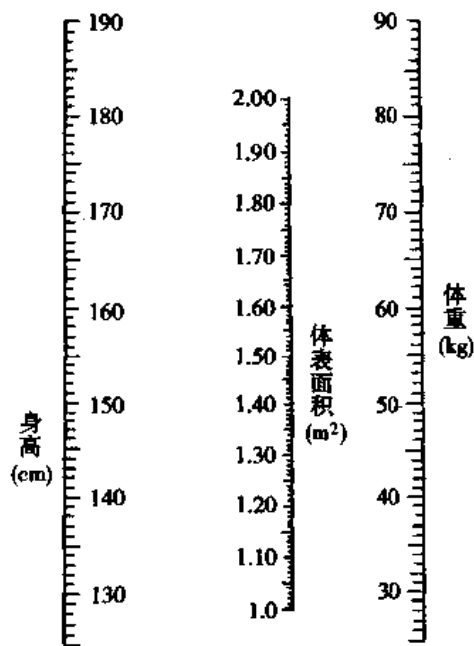


图 7-3 体表面积测算用图  
使用时将受试者的身高和体重两点连成的直线与体表面积尺度交点的数值,即为受试者的体表面积

年,新陈代谢旺盛,能量代谢率特别高,随着年龄的增长,机体能量代谢率逐渐下降,年龄越大,代谢率越低。

## (二) 生理活动和环境因素

1. 睡眠 由于睡眠时骨骼肌的紧张性和交感神经系统活动下降,能量代谢率也降低,熟睡时的代谢率比安静清醒时低 8%~10%。

2. 肌肉活动 肌肉活动对能量代谢的影响最明显。有人曾经观察到每隔几秒钟举手到前额或每 20s 使两腿交叉一次,可使耗氧量从 200ml/min 分别增加到 210ml/min 和 220ml/min。由此可见,轻微的肌肉活动即可增加机体的耗氧量,影响能量代谢;运动强度越大,耗氧量增加愈多。人在剧烈运动时,通过呼吸、循环功能活动的加强仍不能满足当时机体对氧的需要时,造成骨骼肌的相对缺氧状态,即产生氧债(oxygen debt)。肌肉运动停止后一定时间内,为偿还氧债,机体的耗氧量仍维持在较高水平。因此,测定能量代谢时,应避免肌肉运动,应使受试者全部肌肉放松并处于一种舒适的姿势。起床、穿衣、步行到实验室等运动对测定的影响不大,测定前休息 30min 可恢复到基础水平。

3. 环境温度 有人曾测定受试者在 0~45℃ 环境温度时的代谢率。在 20~30℃ 的环境温度中,人在安静时的能量代谢最为稳定,环境温度过高或过低时,能量代谢都增加。在 0℃ 时,耗氧量为 330ml/min;在 30℃ 时减少至 240ml/min;但温度升至 40℃ 时,耗氧量增至 260ml/min。环境温度低时,由于肌肉颤抖和肌张力增强,使能量代谢增高;环境温度过高时,可能由于细胞内化学反应速度加快,以及出汗、呼吸和心脏活动增强等原因,能量代谢也增高。

4. 食物的特殊动力效应 很早就有人发现,进食每一种食物——糖、脂肪或蛋白质后,都会产生一种“额外”的产热效应。在全蛋白质餐后,静息时的产热增加,其所增加的产热量可相当于进食的蛋白质热值的 25%~30%。糖类和脂肪也具有类似的影响,只是产热量的升高不如蛋白质的显著,约为 4%~6%,混合性食物的约为 10%。这种由食物引起机体产生“额外”能量消耗的现象,称为食物的特殊动力效应(food specific dynamic effect)。蛋白质的食物特殊动力效应在进食后 1~2h 开始,持续时间可达 8h 左右,糖类仅持续 2~3h。由于食物具有的特殊动力效应,进食量必须满足基础代谢和机体各种生理活动的需要量以及食物特殊动力效应的需要量,才能达到机体能量的收支平衡。

目前尚不清楚产生食物特殊动力效应的机制。实验证明它不是由于消化道的运动引起的,因为服用泻剂不引起这种效应;口服氨基酸与静脉注射氨基酸可产生几乎相同的代谢增强效应,切除肝脏后,此效应消失。目前认为,食物的特殊动力效应主要与肝脏处理吸收的营养物质有关,特别是与氨基酸在肝脏内进行的氧化脱氨基作用有关。

5. 精神紧张 人体处于激动、恐惧和焦虑等紧张状态下,能量代谢率可显著增加。精神紧张可引起骨骼肌紧张性升高,增加产热量;也可引起甲状腺、肾上腺髓质等分泌激素增多,促进细胞代谢活动,从而增加产热量。

### (三) 其他因素

有人曾测定体温升高对代谢的影响,发现体温每升高 1℃,代谢率约增加 13%。营养不足或过度、气候(季节)、职业、疾病等均可影响能量代谢。

综上所述,能量代谢除受体表面积、年龄、性别等个体因素影响外,主要受肌肉活动、环境温度、食物特殊动力效应以及精神紧张的影响。因此,在测定能量代谢时,要消除这些影响,所测得的结果才具有可比性。

## 四、基础代谢

### (一) 基础代谢的定义

基础代谢 (basal metabolism) 是指人体在基础状态下的能量代谢。单位时间内的基础代谢称为基础代谢率 (basal metabolic rate, BMR)。所谓基础状态是指室温在 20~25℃、清晨、空腹、清醒而又极其安静的状态。在这种状态下,排除了肌肉活动、环境温度、食物特殊动力效应和精神紧张等因素的影响,各种生理活动都比较稳定,体内的能量消耗主要用于维持基本的生命活动,代谢率比较稳定。因此,临床测定基础代谢时,规定在以下条件下进行:①清晨空腹,餐后 12h 以上,前次进餐为素食,且不宜过饱,以排除食物特殊动力效应的影响;②室温保持在 20~25℃,排除环境温度的影响;③测定前避免剧烈活动,休息 30 分钟左右;测定时平卧、放松全身肌肉,以排除肌肉活动影响;④要求受试者消除紧张、焦虑、恐惧等,排除精神紧张的影响;⑤受试者体温正常。

### (二) 基础代谢率的测定与表示方法

1. 测定 临床上通常采用只测耗氧量的简略法来测定基础代谢率。即用代谢测定仪测定受试者一定时间内(6min)的耗氧量( $V_{O_2}$ );取混合膳食者基础状态下的呼吸商为 0.82,其氧热价为 20.20kJ,然后按产热量 =  $20.20 \times V_{O_2}$  的公式计算出每平方米体表面积每小时的产热量(kJ/(h·m<sup>2</sup>))。

2. 表示方法 在排除体表面积影响后,将测定值与同年龄和同性别组正常平均值(表 7-3)比较,以排除年龄和性别的影响,并用实测值与正常平均值相差百分比表示,以便对结果进行判断。即:

$$\text{基础代谢率} = \frac{\text{实测值} - \text{正常平均值}}{\text{正常平均值}} \times 100\%$$

在一般情况下,基础代谢率的实测值与正常平均值比较,相差在 ±10% ~ ±15% 以内属于正常,相差值超过 ±20%,才可能有病理变化。甲状腺功能改变对基础代谢的影响最明显。甲状腺功能低下时,基础代谢率可低于正常值的 20% ~ 40%;甲状腺功能亢进时,基础代谢率可比正常值高 25% ~ 80%(图 7-4)。此外,肾上腺皮质、脑垂体功能变化等也常伴有基础代谢率的改变。因此,测定基础代谢率是临床常用的辅助诊断手段之一。

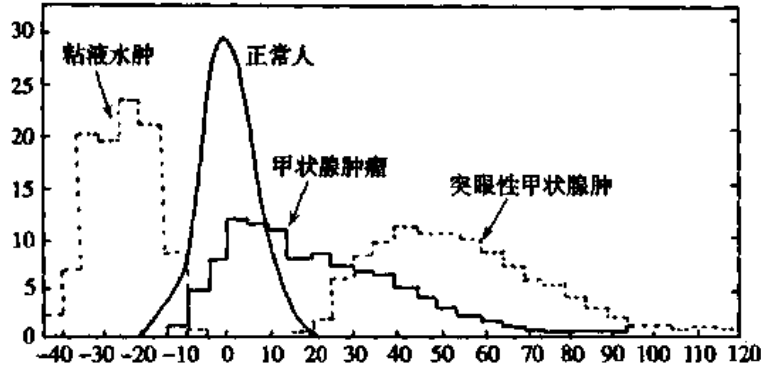


图 7.4 甲状腺患者的基础代谢与正常人基础代谢的比较  
纵坐标表示受检人数;横坐标的 0 代表正常人平均值,  
-10 表示比正常平均值低 10%, +10 表示高 10%

表 7.3 我国人正常的基础代谢率平均值(kj/(h·m<sup>2</sup>))

年龄(岁)	11~15	16~17	18~19	20~30	31~40	41~50	51 以上
男性	195.5	193.4	166.2	157.8	158.7	154.0	149.0
女性	172.5	181.7	154.0	146.5	141.7	142.4	138.6

## 第二节 体温及其调节

### 一、人体的正常体温及其生理波动

#### (一) 体温的概念

正常情况下,机体内产生的热量主要通过体表散失到周围环境中。根据物理学原理,接近机体表面部分的温度比机体中心部位的温度低。接近体表部分的温度称为**表层温度**(shell temperature),其中最外层皮肤表面的温度为**皮肤温度**(skin temperature)。表层温度不稳定,形成从里至外的温度下降,并且由于机体几何形状不规则而形成不同部位之间的复杂的温度差;表层温度也易受环境温度等因素的影响而变动,特别是皮肤和四肢末端的温度波动更大。机体深部(中心部位)的温度,称为**体核温度**(core temperature)。体核温度较体表温度高,而且比较稳定,各部位之间的差异也小。体核温度范围和表层温度范围的相对比例可随环境温度变化而发生较大改变。在寒冷环境中,体核温度范围缩小至机体的深部;在炎热环境中,体核温度可扩展到四肢(图 7-5)。

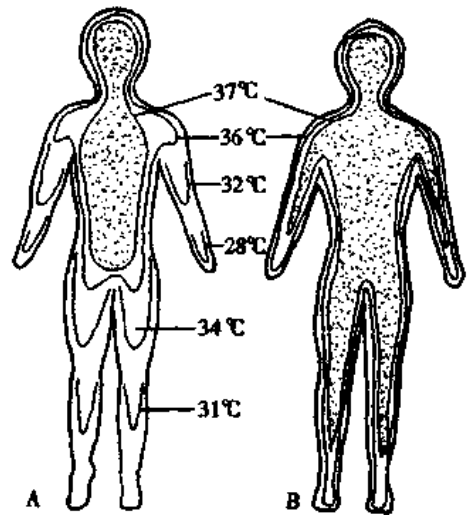


图 7.5 不同环境温度下人体体温分布图  
A:环境温度 20°C;B:环境温度 35°C

生理学所说的**体温**(body temperature)是指体核温度,即机体深部的平均温度。

## (二) 体温的测定

虽然体核温度比较稳定,但仍存在时间和空间上的变动,变动幅度约为 $0.2\sim 1.2^{\circ}\text{C}$ 。任何内脏和组织的温度,主要取决于三个因素:①局部的代谢水平;②通过该部位的血流量和血液的温度;③与周围组织间温度梯度的大小。由于各个部位的温度都不相同,因此不可能用一个单一的数值来表示体温。由于血液不停地循环,使体内各组织器官的温度趋于一致。因此机体深部的血液温度,特别是右心血液的温度可代表机体深部的平均温度。但为了实用的目的,必须取从一个固定部位测量的温度作为体核温度的代表。临床上通常采用测定直肠温度、口腔温度、腋窝温度来反映体温。

直肠封闭良好,热容量大,不易受外界环境因素的影响,应优先选择测量直肠温度。但是,直肠内温度的波动也可达 $1^{\circ}\text{C}$ 。直肠静脉丛和肛门区皮下静脉丛之间的吻合能影响直肠的温度。温度计插入 $6\text{cm}$ 以上测得的温度比较接近体核的温度。

口腔温度测定方便,是常用的测定部位。但是,口腔内也存在温度梯度,故应选择测定舌下温度。口腔温度易受吸入空气温度的影响。

在上臂紧贴胸廓使腋窝密闭的情况下,局部吸收热量增加,体核温度范围逐渐向腋窝移动,在这种情况下,可以把腋窝温度视作体核温度。如果上臂不紧贴胸廓,测得的只是腋窝的皮肤温度。还应注意,腋窝部位的温度上升达到接近体核温度之前,必须吸收相当多的热量,故需要一定的时间。如果环境温度低或血管收缩(如处于发热上升期),则测量腋窝温度所需的时间更长。

在研究工作中,可用弯曲的测量探头测量食管中段的温度。食管温度比直肠温度约低 $0.3^{\circ}\text{C}$ 。食管中段温度与右心温度基本相同,其温度变化过程也与体温调节反应的时间过程基本一致。鼓膜温度的变化与下丘脑温度变化一致,实验中可选用鼓膜温度作为脑组织温度的指标。

## (三) 体温的正常值及其生理波动

1. 正常体温 一般认为,直肠温度的正常值为 $36.9\sim 37.9^{\circ}\text{C}$ ,口腔(舌下)温度的平均值比直肠温度低 $0.2\sim 0.3^{\circ}\text{C}$ ,腋窝温度比口腔温度低 $0.3\sim 0.4^{\circ}\text{C}$ 。人类的体温必须维持在 $35\sim 41^{\circ}\text{C}$ 这一狭小的范围内。因为只有维持内环境温度相对稳定,才能维持细胞的正常结构和功能。人的新陈代谢是一系列的酶促反应,这些酶都有其适宜温度范围,最佳温度在 $37^{\circ}\text{C}$ 左右。一般情况下,体温低于 $34^{\circ}\text{C}$ 可引起意识的丧失,低于 $25^{\circ}\text{C}$ 可能心跳停止或发生心室纤维性颤动,而体温高于 $42^{\circ}\text{C}$ 时可引起细胞实质损害,高于 $45^{\circ}\text{C}$ 将有生命危险。

2. 体温的生理波动 虽然体温是保持相对恒定的,但有许多因素可引起体温的生理性波动。以下是影响体温的主要因素:

(1)昼夜变化:正常人的体温呈现明显的周期性昼夜变化。清晨 $2\sim 5$ 时最低,午后 $2\sim 5$ 时最高,波动幅度一般不超过 $1^{\circ}\text{C}$ 。体温的这种周期性昼夜变化称为**昼夜节律**或**日节律**(circadian rhythm)。在夜间活动的动物,最高体温出现在夜间。新生儿体温无昼夜节律,在体温调节功能完善时才出现昼夜节律;在消除所有外周传入信息后,仍保持体温的日节律,只是时间不再恰好是24小时。因此,体温的日节律是机体的一种内在的节律。

一般认为它与下丘脑的生物钟(biological clock)功能有关。不过,这种昼夜节律是与外界传入信息特别是地球自转有关。

(2)性别:成年女性的体温平均比男性高 $0.3^{\circ}\text{C}$ ,这可能与女性皮下脂肪较多,散热较少有关。女性体温随月经周期呈现节律性波动(图 7-6)。月经期的平均温度最低,随后轻度升高,排卵日又降低,排卵后体温升高(约 $0.2\sim 0.5^{\circ}\text{C}$ )。排卵后的体温升高,一般认为是由于黄体分泌孕酮的生热效应,但也有人认为是下丘脑体温调节中枢的调定点(set point)发生重调定(resetting)的结果。

(3)年龄:儿童、青少年的体温较高,随着年龄的增长体温逐渐降低,老年人的体温低于青、壮年人。新生儿体温不规则,无日节律性变化。新生儿的体温调节机制发育不完善,体温调节能力差,其体温易受环境温度变化的影响。老年人代谢率降低,活动少,其他系统的功能也降低,对外界温度变化代偿的能力较差,因此应注意保暖。

(4)情绪和体力活动:情绪紧张时,肌肉张力增加和激素的作用,使产热量增多,体温升高,个别可升高 $2^{\circ}\text{C}$ 左右。体力活动时,产热量增加,如长时间运动而散热不及时,体温可升高至 $40^{\circ}\text{C}$ 左右。

(5)季节和地区影响:一般夏季的体温较冬季体温高。在我国对纬度相差 $17^{\circ}$ 的两地区进行的调查表明,南方小儿的腋温四季都比北方小儿高,春夏季更明显,最大均值差达 $0.5^{\circ}\text{C}$ 。

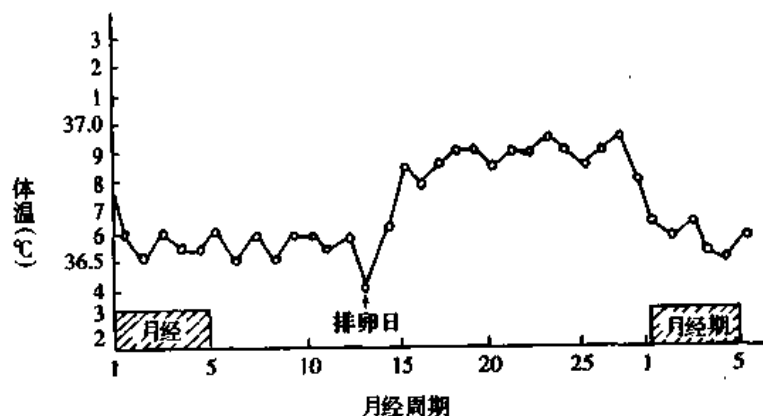


图 7-6 女子月经周期中基础体温曲线

## 二、产热与散热

人体体温的相对稳定,是在体温调节机制控制下,产热和散热之间达到动态平衡的结果。

### (一) 体热平衡

机体产热和散热之间保持相对平衡的状态,称为体热平衡(body heat equipoise)。机体内所容纳的热量,称为机体热含量(body heat content)。机体的热含量可按下式计算:

$$\text{机体热含量} = \text{体重}(\text{kg}) \times 0.83 \times \text{平均体温}(\text{°C})$$

式中 $0.83$ 为人体组织的比热。机体热含量与体重和平均温度成正比关系,当机体产热增多或散热不足时,机体热含量增加,平均体温升高;反之,当产热量不足或散热过多时,机

体热含量减少,平均体温下降。只有当产热和散热保持平衡时,即产热等于或接近散热时,体温才能相对恒定。就个体而言,由于比热和体重两个因素相对固定,只要测定平均体温,便可计算出机体的热含量及其增减。平均体温( $\bar{T}_b$ )可由下面公式求出:在寒冷环境中, $\bar{T}_b \approx 0.67T_y + 0.33 \bar{T}_{sk}$ ;在温暖环境中, $\bar{T}_b \approx 0.9T_y + 0.1 \bar{T}_{sk}$ 。式中  $T_y$  为鼓膜温度,  $\bar{T}_{sk}$  为平均皮肤温度(mean skin temperature)。体表各部位皮肤温度的差异较大,要精确地测定皮肤的平均温度几乎是不可能的。只有尽可能多测一些皮肤部位,再求其平均值,结果会更精确。在实践中,可将体表划分为几个大区域,例如小腿、大腿、上臂、胸部等,在每区选一个测定点,分别代表小腿、大腿、上臂、胸部四处的皮肤温度,代入下式即可求得皮肤平均温度:

$$\bar{T}_{sk} \approx 0.2(\text{小腿皮肤温度} + \text{大腿皮肤温度}) + 0.3(\text{上臂皮肤温度} + \text{胸部皮肤温度})$$

式中的 0.2 和 0.3 分别为各区占体表总面积的比例系数。上述方法为 4 点法,还有 10 点法、8 点法、6 点法等。用 4 点法与 8 点法计算的值几乎相同。

## (二) 产热

前面已经讨论,体内物质分解代谢释放的能量,除了肌肉作的机械外功部分外,最终均转化为热能。这些热量就是维持体温的体热来源。机体也可从环境中热的物体摄取热量。虽然体热均来自机体内的物质代谢,但是引起产热的因素是多种多样的。人体内产热的基本方式有以下几种:

(1)基础代谢产热:从表 7-3 我国人正常基础代谢率平均值可以知道,即使机体处于基础状态下,产热量也是相当大的。有 70% 左右的基础代谢产热量来自于内脏和脑等深部组织器官,它们是基础状态下主要的产热器官。肝脏和脑的代谢水平高,产热多,温度也较高,接近 38℃。

(2)食物特殊动力效应产热(见前文)。

(3)骨骼肌运动产热:肌肉运动时,骨骼肌代谢明显增加,产热量增多。步行时骨骼肌的产热量比安静时增加 3 倍,剧烈运动时可增加 10~20 倍。因此,骨骼肌是肌肉运动时主要的产热器官,其产热量可占机体总产热量的 90%(表 7-4)。

表 7-4 几种组织器官的产热百分比

组织器官	占体重百分比(%)	产热量(%)	
		安静状态	劳动或运动
脑	2.5	16	1
内脏	34.0	56	8
骨骼肌	56.0	18	90
其他	7.5	10	1

(4)寒战产热与非寒战产热:在寒冷环境中,机体散热量显著增多,机体将通过寒战产热(shivering thermogenesis)和非寒战产热(non-shivering thermogenesis)两种方式来增加产热量,维持体温的相对稳定。

1)寒战产热:机体受到寒冷刺激时,最初骨骼肌出现寒冷性肌紧张而增加产热量,以维持体温。在寒冷刺激继续加强时,伸肌群和屈肌群同时发生不随意的节律性收缩,即

寒战(shivering)。骨骼肌不作机械外功,所消耗的能量全部变为热能,其最大产热率可达41kJ/(min·kg),产热量可增加4~5倍,有利于保持寒冷环境中的体热平衡,维持体温的相对稳定。

2)非寒战产热:机体处于寒冷环境中时,除寒战产热外,体内还会发生广泛的代谢产热增加,这一现象称为非寒战产热。例如,将大鼠暴露在15~20℃的中等冷环境中数天,然后继续暴露在2~4℃(本来是致死的温度)环境中,大鼠仍能生存。这是由于动物在冷环境中发展了一种不产生寒战的产热过程,使这些动物减少寒战仍能保持体温。这种非寒战产热通常是由褐色脂肪(brown fat)的代谢产生的。在寒冷环境中,交感神经兴奋,可使褐色脂肪迅速分解产热。新生婴儿有褐色脂肪贮存,非寒战产热对新生儿非常重要;但其褐色脂肪在数周内即消失。澳洲土著人可在接近冰点的气温和几乎毫无衣着的情况下过夜而且不发生寒战;朝鲜和日本的珍珠女在水温约10℃时仍能连续数小时潜入水中;有研究表明,连续数日多次暴露于寒冷刺激,每次30~60min,寒战的阈值可向较低的温度变动。

### (三) 散热

如果机体没有良好的散热机制,代谢产生的热能以及从外环境中摄取的热量将使体温不断升高。

1. 人体的散热途径 在一般环境温度下,人体内的热量约有1.5%随排出的粪、尿从机体散失,约有14%在呼吸过程中从呼吸道散失,这两部分的散热量较少,约为总散热量的15%,而且不受体温调节机制的调控。机体的大部分热量(约85%)是通过皮肤散发的(表7-5)。因此,皮肤是人体的主要散热部位,而且皮肤散热量受机体体温调节机制的调控,故皮肤散热在维持体温的稳定中起重要的作用。

表 7-5 温和气温时机体散热方式及其所占比例

散热方式	散热量(kJ)	百分比(%)	散热方式	散热量(kJ)	百分比(%)
辐射、传导、对流	8792	70.0	加热吸人气	314	2.5
皮肤水分蒸发	1821	14.5	尿、粪	188	1.5
呼吸道水分蒸发	1005	8.0	合计	12560	100.0
呼气	440	3.5			

2. 机体内热量到达皮肤的途径 机体内的热量通过热传导和血液循环两条途径到达皮肤,再从皮肤散发到外环境中。

(1)热传导:机体深部的热量可以通过热传导(heat conduction)的方式到达机体表面的皮肤。机体多数组织的导热性与水的导热性相同,脂肪的导热性只有肌肉或骨骼的1/2。因此,热传导的效率不高,尤其是女性或肥胖的男性,皮下脂肪较多,近似于在皮下形成一隔热层,使体内的热量不易通过传导到达皮肤。

(2)皮肤血液循环:机体深部的热量主要通过到达皮肤的血液循环带到皮肤。单位时间内,由血液循环传递到皮肤的热量等于血液的比热、流过皮肤的血量、以及流到皮肤的动脉血与从皮肤流回的静脉血的温度差三者的乘积。血液的比热大,与水的比热基本相同。



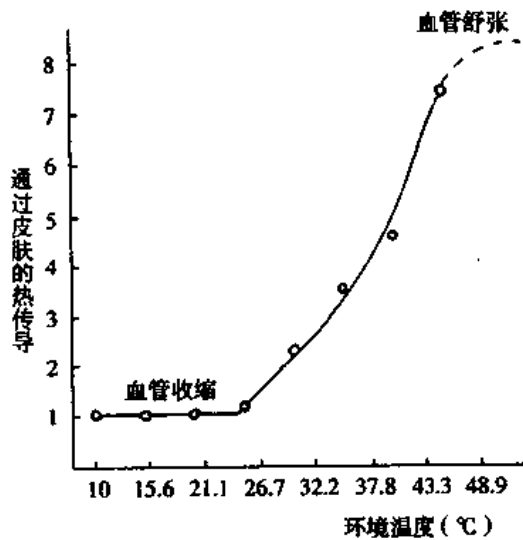


图 7-7 环境温度变化对体热从深部传送到体表皮肤的影响  
(血管完全舒张时由皮肤血流传到皮肤的热量约为血管完全收缩时的 8 倍)

分布到皮肤的动脉穿过皮下脂肪等隔热组织,在乳头下层形成动脉网,皮下毛细血管异常弯曲,皮下静脉丛丰富,在皮下动脉和静脉之间有大量吻合支;皮肤血管口径受交感神经紧张性变化的调节。所有这些特点使皮肤血流量可以在很大范围内变动,从而能通过增减皮肤的血流量改变皮肤的温度,调节皮肤散热量。在炎热的环境中,交感神经紧张性降低,皮肤血管舒张,动-静脉吻合支开放,皮肤血流量增多,机体深部的热量由血液输送到体表,使皮肤温度升高,皮肤的散热量增加。相反,在寒冷的环境中,交感神经紧张性增加,皮肤血管收缩,皮肤血流量减少,由血液带到体表的热量减少,皮肤温度下降,皮肤的散热量减少(图 7-7)。

3. 皮肤散热方式 转移到体表的热量,通过辐射(radiation)、传导(conduction)、对流(convection)和蒸发(evaporation)四种方式散失到外环境中。

(1)辐射:物体温度大于绝对零度时,都能以热射线形式向周围放射能量,这称为辐射散热。辐射散热不需要导热介质,能量可通过真空从热的物体辐射到冷的物体。辐射散热量取决于皮肤温度和周围物体表面温度之间的温度差、有效的辐射面积以及物体的颜色等因素。温度差越大,辐射散热量越多;温度差减小,辐射散热量减少。当把手掌置于面部前很近距离时,面部会产生热的感觉,这是由于辐射散热减少所致。辐射能被吸收后转变为热能。当环境温度高于体表温度时,机体将从辐射物体获得热量。在与环境进行辐射散热的交换中,有些体表区域的皮肤表面与另一些体表区域的皮肤交换热量。例如两腿之间、手指之间,从一侧辐射出的热被对侧皮肤表面吸收,实际上热量没有散失到环境中。在人站立,两臂放在身体两侧的情况下,人体有效辐射面积约为总辐射面积的 75%;当两臂和两腿伸张时,有效辐射面积可达总面积的 85%;身体尽量蜷曲时,有效面积可减少至体表总面积的 50%。在常温和安静状态下,机体热量的约 60%通过辐射散发。

(2)传导:传导是指相互接触的物质分子层的传热现象,不伴有物质分子的流动。热流方向取决于温度。机体是按热流离开或进入皮肤来识别冷的或热的物体的。当机体与冷的物体接触时,热量直接流向较冷的物体而发生散热。传导散热的效率取决于皮肤表面与接触物表面的温度差、物体的热导率、接触面积等。在静息时,通过固体物传导散热的量很少。金属的热导率一般都较高,而空气的热导率则很低。衣着使接触皮肤的静止空气层变温暖,形成一隔热层而起到绝热保暖作用。水的热容量大,热导率比空气高。衣服被浸湿后,传导散热大大增加(可增加 20 倍或更多)。因此临床上可用冰帽、冰袋使高热病人降低体温。

(3)对流:接触机体表面的气体通过热传导获得热后,因运动增加而流走,冷的气体则可取代其位置而进入。这样通过冷、热空气的对流使机体散热,称为**对流散热**。这种自然的空气对流散热量受外界空气流速,即风速的影响。一般地说,风速越大,散热量越多;风速小则散热量少。但是,风速增加与散热量变化不成比例关系。风速低时,散热量增加快;风速较快时,散热量的增加减慢;风速很大时(60~80km/h),风的变化几乎不再影响对流散热;在极高风速时,空气摩擦产生的热可使热流倒流。

(4)蒸发:在常温下,1g水从体表汽化蒸发时可吸收2.4kJ的热量。因此,蒸发散热是机体的一条有效散热途径。临床用酒精给高热病人擦浴,可增加散热以降低体温。人体的蒸发分为**不感蒸发**(insensible perspiration)和**发汗**两种形式。**不感蒸发**是指机体中的水分直接渗透到体表汽化蒸发的现象。这种蒸发不被人们察觉,并持续不断地进行。虽然不感蒸发也是参与体热平衡的因素之一,但是不受人体生理性体温调节机制的控制。人体每日约有600~800ml水透过皮肤被蒸发,约有200~400ml水随呼吸而被蒸发。**发汗**是指汗腺的分泌活动。汗腺分泌汗液是人们可以感觉到的,因此汗液的蒸发称为**可感蒸发**(sensible evaporation)。值得注意的是,汗液必须在皮肤表面汽化,才能吸收机体的热量,达到散热的效果。汗腺分泌的汗液如被擦掉,就不能起到使机体散热的作用。蒸发散热受环境温度、风速、空气湿度等因素的影响。因为一个湿的物体表面的湿度总是大于周围空气的湿度,因此蒸发散热在人类生活的任何温度下都能进行,尤其是在环境温度等于或高于皮肤温度的情况下,辐射、传导、对流散热已不再能进行,蒸发散热成为机体唯一的散热方式。

穿衣对散热的影响在于衣服内有很小的空气间隙,其内的空气没有明显流动,热量通过导热很差的空气以传导方式散热速率很慢;同时衣着也阻碍水蒸汽从皮肤散发到周围空气环境中而起绝热作用。

4. **发汗** 发汗(sweating)是指汗腺分泌汗液的活动。人体的汗腺分为大汗腺和小汗腺。大汗腺主要集中于腋窝、乳头和阴部等处,开口于毛根附近。小汗腺分布于全身皮肤,手掌和脚底最多,其次是头部,躯干和四肢比较稀少。汗腺总数的个体差异很大,约有200~250万个,总重量约相当于一个肾脏的重量。小汗腺的分泌管开口于表皮。小汗腺有活动汗腺与非活动汗腺之分,额、颈、躯干前后和手背的汗腺较活跃,泌汗量较多。汗腺分泌时,汗腺导管内压力升高,实验测得可高达250mmHg以上,表明泌汗时汗液不是简单地从血浆滤出,而是汗腺的分泌所形成。

小汗腺受交感胆碱能神经的支配。因此注射乙酰胆碱可引起发汗,而阿托品可阻断发汗。此外,面部的小汗腺还受面神经和三叉神经支配,有一些手掌心和足底的汗腺也受肾上腺能神经支配。一些体液因素也可影响汗腺分泌,如肾上腺素可以加强乙酰胆碱对汗腺分泌的刺激作用。大汗腺不受神经支配,其分泌也不被阿托品阻断,但血中肾上腺素可刺激其分泌。

汗腺的分泌可由温热性刺激和精神紧张等刺激引起。由体内外温热性刺激引起的汗腺分泌,称为**温热性发汗**(thermal sweating)。温热性发汗是一种全身的小汗腺都分泌汗液的现象,其生理意义在于蒸发散热,调节体温。下丘脑的发汗中枢在温热性发汗中起重要作用。当体温升高刺激下丘脑发汗中枢时,该中枢的活动最终由交感神经传至全身的

汗腺,引起温热性发汗。当皮肤内的温感觉神经末梢受到刺激时,也可以反射性引起温热性发汗。由精神紧张或情绪激动引起的发汗称为精神性发汗(mental sweating)。精神性发汗与体温调节无关,一般无潜伏期。精神性发汗主要发生于掌心、足底和腋窝,它是由高级中枢(大脑皮层运动前区)发出的传出冲动引起的。这种精神性发汗可被阿托品或神经节阻断剂阻断;切除交感神经也可消除精神性发汗。温热性发汗和精神性发汗经常以混合形式同时出现,而不能截然分开。在进食辛辣食物时,口中的痛觉神经末梢受到刺激也可反射性地引起头部和颈部发汗,称为味觉性发汗(gustatory sweating)。此外,在晕厥、低血糖、窒息等情况下,也可由于交感神经兴奋引起发汗。

汗液中水分占 99%, 固体成分不到 1%。主要的固体成分有 NaCl、KCl、尿素、乳酸等,汗液的组成与血浆组成有明显差异(表 7-6)。汗液的 pH 为 6~8。肾功能障碍时,汗液中尿素含量增加。汗腺细胞分泌出的汗液的渗透压与血浆渗透压相等,故为等渗液。当汗液流经汗腺导管后,NaCl 被重吸收,醛固酮(aldosterone)能调节汗腺导管对 NaCl 重吸收的功能。由于汗液中的 NaCl 被重吸收,最后排出的汗液是低渗的。大量出汗时,机体丧失的水分比电解质多,引起体液的晶体渗透压升高,导致高渗性脱水。另外,在大量出汗时,汗腺导管来不及重吸收 NaCl,有大量 NaCl 随汗液排出而丧失。因此在大量出汗时,在补充水分的同时要补充 NaCl,否则会引起电解质紊乱,重者影响神经肌肉的兴奋性而出现“热痉挛”。

表 7-6 汗液与血浆化学成分的比较(mmol/L)

物质	汗液	血浆	物质	汗液	血浆
钠	80	142	尿素氮	15	15
钾	5	5	葡萄糖	2	100
钙	1	2.5	乳酸	35	15
氯	86.5	103	蛋白质	0	7

### 三、体温调节

在外界环境温度发生变化时,机体的体温仍能保持相对稳定,这是由于机体具有体温的调节机制。要自动将一个系统的温度维持在一稳定的水平上,就需要有测量器不断测定被调节系统的温度并将测量结果传送到中枢调节器;中枢调节器对输入的温度信息进行加工并产生输出信号,控制执行机构,调节控制变量以对抗各种干扰引起的温度偏差,由此形成一负反馈回路。机体的体温调节系统就是由温度感受器、体温调节中枢和效应器组成的自动控制环路(图 7-8),从而维持人体体温的相对稳定。下面分别描述这一调节系统的各个环节。

#### (一) 温度感受器

温度感受器(temperature receptor)是感受机体各个部位温度变化的特殊结构。按其感受的刺激可分为冷感受器(cold receptor)和热感受器(warm receptor)两种;按其分布的位置又可分为外周温度感受器(peripheral temperature receptor)和中枢温度感受器(central temperature receptor)。

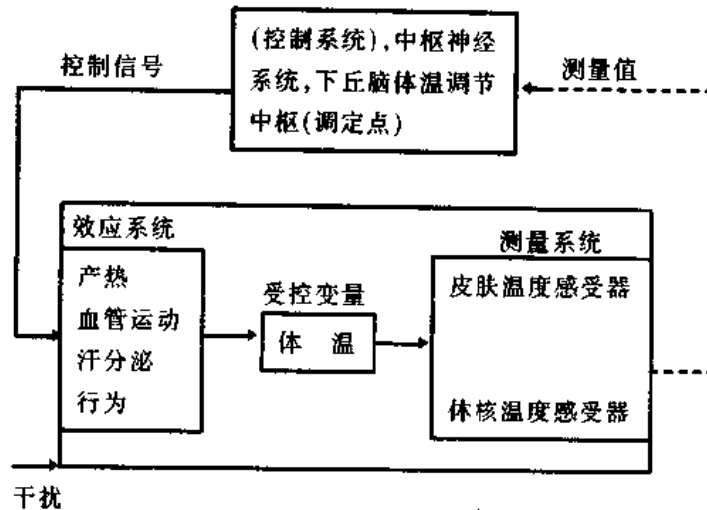


图 7-8 体温调节方框示意图

1. 外周温度感受器 外周温度感受器泛指分布于中枢神经系统以外的温度感受器,广泛分布于全身皮肤、粘膜、内脏和肌肉等各处。皮肤温度感受器感受皮肤温度的变化,并引起温度感觉。皮肤温度在  $30^{\circ}\text{C}$  时使人产生冷觉,皮肤温度在  $35^{\circ}\text{C}$  左右则引起温觉。皮肤的冷感受器数量较多,约为热感受器数量的 4~10 倍,这提示皮肤温度感受器在体温调节中主要是感受外界环境的冷刺激,防止体温下降。有实验证据表明,内脏也有温度感受器存在。在实验中将电热器固定于绵羊腹腔的腹面和侧面,观察到当加热至  $43\sim 44^{\circ}\text{C}$  时,动物的呼吸频率和蒸发散热迅速增加;加热 3~5min 后,动物开始喘息;在此同一时间内,靠近加热器部位的皮肤温度仅升高约  $1^{\circ}\text{C}$ ,其他部位的皮肤温度无明显改变;而从外部加热靠近该内脏组织的皮肤区域,并不能改变动物的呼吸速率和蒸发散热。这一观察结果表明在绵羊腹腔内加热时引起的体温调节效应起源于被加热的内脏,证明有内脏温度感受器存在。在大静脉周围也存在温度感受器。

2. 中枢温度感受器 中枢温度感受器指分布于脊髓、延髓、脑干网状结构以及下丘脑等处的与体温调节有关的温度敏感神经元。对下丘脑前部区域内局部加温或冷却可分别引起散热和产热的增加。用电生理学记录单纤维放电方法观察到,因局部加热时放电活动增加的神经元称为热敏神经元(warm-sensitive neuron),因局部冷却时放电频率增加的神经元称为冷敏神经元(cold-sensitive neuron)。实验表明,下丘脑的温度敏感神经元对局部温度变化非常敏感,仅  $0.1^{\circ}\text{C}$  的变化就能引起这两种温度敏感神经元放电频率的改变,而且不出现适应现象。下丘脑的视前区-下丘脑前部(preoptic anterior hypothalamus, PO/AH)中某些温度敏感神经元还能对下丘脑以外部位传入的温度变化信息发生反应。这表明来自中枢和外周温度感受器的信息都会聚于这些神经元。此外,致热原(pyrogen)、单胺类物质以及多种多肽类物质都可直接作用于这些神经元,引起体温的变化。

直接加温或冷却狗的脊髓可引起体温调节反应。加热狗的脊髓引起气喘、血管舒张和产热抑制,冷却脊髓则引起寒战和血管收缩。实验表明在下丘脑、脑桥、延髓及大脑皮层

的一些区域也有温度敏感神经元分布。

## (二) 体温调节中枢与调定点

调节体温的中枢结构存在于从脊髓到大脑皮层的整个中枢神经系统内,但是体温调节的基本中枢位于下丘脑。在恒温动物中进行实验,用在不同水平横断脑干的方法可以观察到,只要保持下丘脑及其以下结构完整,体温调节可以保持正常。去除下丘脑(在中脑近嘴端横切猫的脑干),动物的表现像变温动物,在适当条件下,这种变温动物能存活很久。实验进一步表明,PO/AH区是体温调节中枢整合的关键部位。主要的证据有:①破坏PO/AH区,体温调节反应明显减弱或消失;②PO/AH区既能感受局部温度的微小变化,也可接受机体各个不同部位传入的温度信息的会聚而引起相应的体温调节反应;③致热原等化学物质能直接作用于PO/AH区的温度敏感神经元引起体温调节反应。

由PO/AH区发出的指令性传出信号可通过不同途径调节效应器的活动,以维持体温的稳定。这些途径包括:①通过躯体神经引起行为性体温调节活动和骨骼肌紧张性的改变;②通过交感神经调节皮肤血流量、汗腺分泌和无寒战产热;③通过内分泌腺活动调节机体的代谢水平。

关于体温调节中枢维持体温相对稳定的机制,有的生理学者用“调定点”学说给予解释。该学说认为,在下丘脑PO/AH区中有一个控制体温的调定点(set point for temperature control),并认为PO/AH区的温度敏感神经元可能是起调定点作用的结构基础。所谓控制体温的调定点是指机体设定的一个温度值,当体温处于这一温度值时,热敏神经元和冷敏神经元的活动处于平衡状态,产热和散热过程处于平衡状态,因此体温能维持在调定点设定的温度值水平。任何原因引起调定点水平改变时,热敏神经元和冷敏神经元的活动便发生相应改变,使机体的产热与散热活动也随之发生变化,从而引起体温的变化;当体温变化到调整后的调定点设定的温度值时,热敏神经元和冷敏神经元的活动在新的体温水平重建平衡,使产热和散热又处于动态平衡,体温也被稳定在这一新水平上。例如致热原引起发热( fever),可以解释为体温调定点上移,PO/AH区的热敏神经元对温度反应的阈值升高,而冷敏神经元的阈值降低,因此体内产热活动加强,散热活动减弱,于是体温升高。

## (三) 体温调节反应

当机体处于过热和过冷环境中,可通过增加散热量和产热量以维持体温的相对稳定。

1. 散热调节反应 机体处于过热时,可通过以下方式增加散热:

(1)血管调节反应:在炎热环境中,交感神经紧张性降低,皮肤血管舒张,动-静脉吻合支大量开放,使皮肤血流量增加,皮肤温度升高而增加皮肤散热量。在寒冷环境中则发生相反的变化,以减少体热的散失。

(2)发汗:在炎热环境中,发汗增加。图7-9中的实线表示当体核温度升高至临界温度(37℃)以上时,由发汗引起的蒸发散热急剧增加。体温升高1℃,可引起发汗散热量增加相当于机体基础产热率的10倍。

(3)减少产热量:在炎热的环境中,代谢产热明显受抑制

2. 产热调节反应

(1)寒战:机体受到寒冷刺激时,下丘脑体温调节中枢发出的神经冲动下传到脊髓运

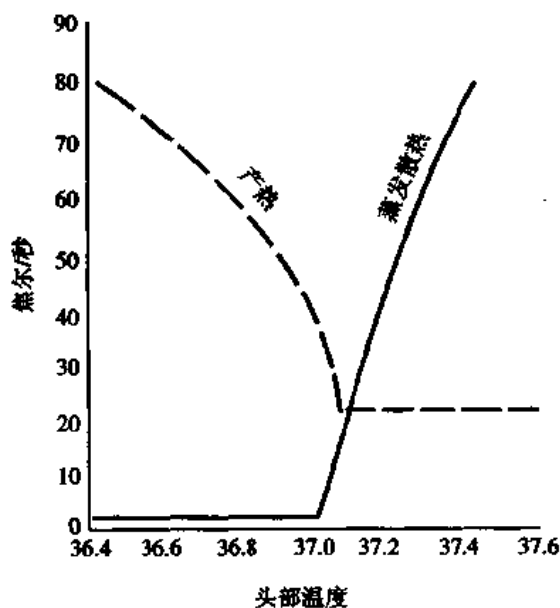


图 7-9 下丘脑温度对蒸发散热和主要由肌肉活动和寒战引起的产热的影响

动神经元,引起全身骨骼肌张力升高,当超过某一临界水平时,即发生寒战(图 7-9)。在强烈寒战时,产热量可升高达正常的 4~5 倍。

(2)交感神经兴奋:交感神经兴奋或血中肾上腺素和去甲肾上腺素增加可立即使细胞代谢加强,增加机体产热量。这种产热至少部分地是由于肾上腺素和去甲肾上腺素的氧化磷酸化解联作用引起的,它使物质氧化时以热的形式释放能量而不形成 ATP。此种产热可称为非寒战产热。非寒战产热量与动物组织中的褐色脂肪量成正比。褐色脂肪中有大量特殊的线粒体,氧化磷酸化解联作用就发生于这些线粒体中。这些细胞有丰富的交感神经支配,使用神经节阻断剂或肾上腺素能  $\beta$  受体阻断

剂阻断交感神经的作用后,可使非寒战产热效应消失。

(3)甲状腺激素分泌增多:机体受到寒冷刺激时,下丘脑释放的促甲状腺激素释放激素(TRH)增多,TRH 经垂体门脉使腺垂体分泌促甲状腺激素(TSH)增加,TSH 促使甲状腺分泌甲状腺激素增多,甲状腺激素引起全身细胞代谢率增加,使机体产热量增多。这种代谢性产热增加需要在持续寒冷的环境中数周才有明显表现。

(吕广能)

## 参 考 文 献

1. 徐丰彦,张镜如.人体生理学.第二版.北京:人民卫生出版社,1989
2. R.F. 施密特, G. 特夫斯著.(王复周等译)人体生理学.北京:科学出版社,1991
3. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 18th edition, Appleton & Lange, Stamford, 1997
4. Guyton AC, Hall. J.E. Textbook of Medical Physiology. 9th edition. WB Saunders, Philadelphia, 1996

## 第八章 尿的生成和排出

尿的生成(urine formation)是在肾中进行的。血浆在肾小球处滤过(filtration),滤过液在流经肾小管和集合管的过程中经过重吸收(reabsorption)和分泌(secretion),最后形成尿液,再经肾盂、输尿管、膀胱和尿道被排出体外。肾脏通过尿的生成和排出可实现其以下功能:①排泄代谢废物和被摄入体内的异物;②调节体内水和电解质的平衡并维持体液渗透压的稳态;③调节酸-碱平衡。

此外,肾脏也是一个内分泌器官,能合成与释放肾素(renin)、促红细胞生成素(erythropoietin)和激肽(kinins);还能生成1,25-二羟胆骨化醇(1,25-dihydroxycholecalciferol)和前列腺素(prostaglandins)。因此,肾脏还在心血管活动的调节、造血和骨代谢中起重要作用。

机体内体液的容量及其组成成分的稳态,对于正常生命活动的维持来说是十分重要的。在正常情况下,机体在一定时间内摄入的水和电解质质量应和排出的水和电解质的量相等,否则就会发生体内水分滞留或失水。每天水和电解质的摄入量受许多因素影响而可有很大的变动;水和电解质的排出可得到机体的调节而发生相应的变动,与摄入量之间取得平衡。水的摄入(water intake)是通过饮水和进食时摄取食物中的水分。水的排出则有多种途径:①通过皮肤和呼吸道的不感失水(insensible water loss),每天共约400~600ml;②通过出汗失水,这部分失水量因体力活动和环境温度的不同可发生很大的变动;③粪便中包含的水分,一般每天仅100ml左右;④通过肾脏生成并排出尿液,只有这个途径能够对水和电解质的排出进行调节(regulation),也就是说,机体通过调节尿液的量及其所含的电解质来实现体内水和电解质的稳态(water and electrolytes homeostasis)。这是肾脏的重要功能之一。

### 第一节 肾的功能解剖

在肾(kidney)的剖面上,可看到肾分为皮质(cortex)和髓质(medulla)两部分。每个肾的髓质形成若干个锥形部分,称为肾锥体(renal pyramid),锥体的顶部称为肾乳头(renal papilla)。在肾单位和集合管生成的尿液,经集合管在肾乳头处的开口进入肾小盏,再进入肾大盏和肾盂(pelvis)。肾盂内的尿液经输尿管(ureter)进入膀胱(urinary bladder)。在排尿(micturition)时,膀胱内的尿液经尿道(urethra)排出体外。

#### 一、肾单位

##### (一) 肾单位的构成

每个肾小体(renal corpuscle)及与之相连的肾小管(renal tubule)构成肾的一个功能单位,称为肾单位(nephron)。肾小体由肾小球(glomerulus)和肾小囊(Bowman capsule)组成

(图 8-1)。肾小球是位于入球小动脉(afferent arteriole)和出球小动脉(efferent arteriole)之间的一团经分支又再吻合的毛细血管网(glomerular capillaries);整团毛细血管被上皮细胞包裹,这种上皮细胞称足细胞(podocyte),形成肾小囊的脏层。肾小囊的壁层与近球小管壁相连续,脏层和壁层之间即肾小囊的囊腔。肾小球毛细血管内的血浆经滤过进入肾小囊,然后进入近端肾小管。肾小管按其部位和形态可分为近球小管(proximal tubule)、髓祥(loop of Henle)和远球小管(distal tubule)。髓祥按其走向又分为降支(descending limb)和升支(ascending limb)。髓祥的降支包括近球小管的直段和髓祥降支细段(thin segment of descending limb);髓祥的升支则包括升支细段(thin segment of ascending limb)和升支粗段(thick segment of ascending limb)。远球小管经过连接小管(connecting tubule)与集合管(collecting duct)相通。

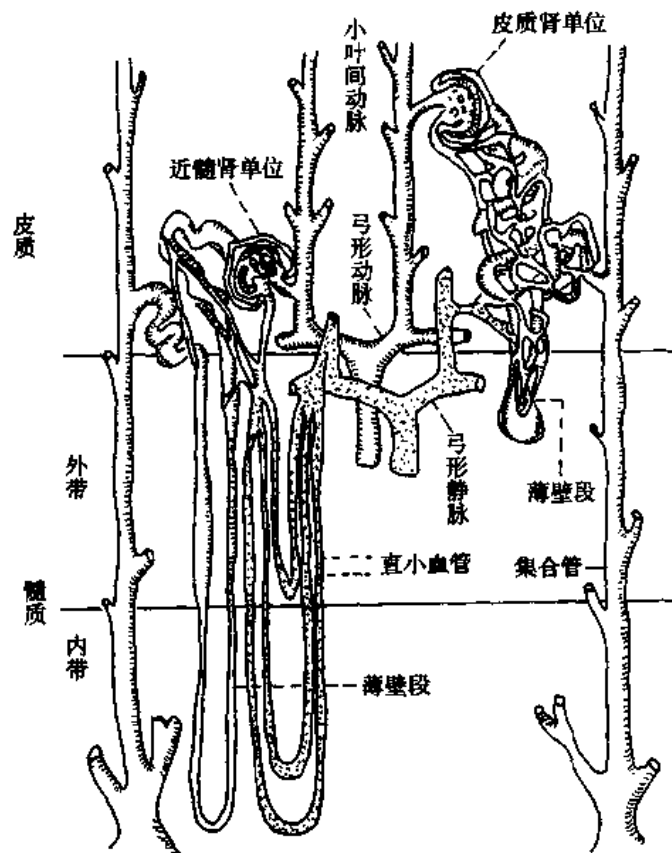


图 8-1 肾单位和肾血管示意图  
示皮质肾单位和近髓肾单位结构的差别

人的每个肾脏有 100 万至 120 万个肾单位。肾单位在受到损伤后,一般不能再生;老年人肾脏中有功能的肾单位的数量逐渐减少。在这些情况下,留存的肾单位能进行功能上的代偿。

## (二) 皮质肾单位和近髓肾单位

肾小体位于肾皮质外层的肾单位,其髓祥较短,只有很短的一段进入肾髓质,最短的甚至不进入髓质。这些肾单位称为皮质肾单位(cortical nephron)。皮质肾单位的出球小



动脉分支形成小管周围毛细血管网,包绕在整个肾小管的外面。另有一些肾单位,其肾小体位于肾皮质内层靠近髓质的部分,称为近髓肾单位(juxtamedullary nephron)。这些肾单位具有长的髓袢,深入到肾髓质的深部,最长的可到达肾乳头。近髓肾单位的特点是其出球小动脉的分支除形成小管周围毛细血管网外,还形成特殊的直小血管(vasa recta),后者也深入至肾髓质并与髓袢及集合管伴行;直小血管也形成袢,其升支将血液带回至肾皮质。这样的形态特征,使直小血管在尿液的浓缩和稀释中起重要作用。在人,近髓肾单位的数量约占全部肾单位的15%。

### (三) 滤过膜的构成

血液流经肾小球毛细血管网时,其血浆通过滤过膜滤过,进入肾小囊。滤过膜,即滤过屏障(filtration barrier),由毛细血管的内皮细胞(endothelial cell)、内皮细胞外的基膜(basement membrane)和肾小囊脏层足细胞的足突(foot process)构成。肾小球毛细血管内皮有许多小孔,称窗孔(fenestration),其直径为70~90nm,远远大于肌肉等组织的毛细血管连续内皮的细胞间隙,水、小分子溶质(如各种离子及尿素、葡萄糖以至小分子量的蛋白质等有机物质),都能自由地通过这些微孔;但内皮细胞表面有糖蛋白,后者带负电荷,因此能阻碍带负电荷的蛋白质通过。基膜是一层有孔的基质,含有IV型胶原蛋白、层粘连蛋白、纤维连接蛋白以及一些带负电荷的蛋白质,膜上有直径为2~8nm的多角形网孔,成为阻碍血浆蛋白质滤过的一个重要的屏障。足细胞有很长的突起,其末端分支成指状的足突,包绕在肾小球毛细血管的表面;相邻足细胞的足突互相交错对插,在突起之间形成滤过裂隙膜(filtration slit membrane),其宽度约25nm(图8-2)。在电子显微镜下可见滤过裂隙膜上有直径为6~11nm的小孔。有些肾脏疾病,如肾病综合征,可使滤过膜的通透性变大,一部分血浆蛋白可以滤过,故尿液中出现较多的蛋白质,称为蛋白尿(proteinuria)。

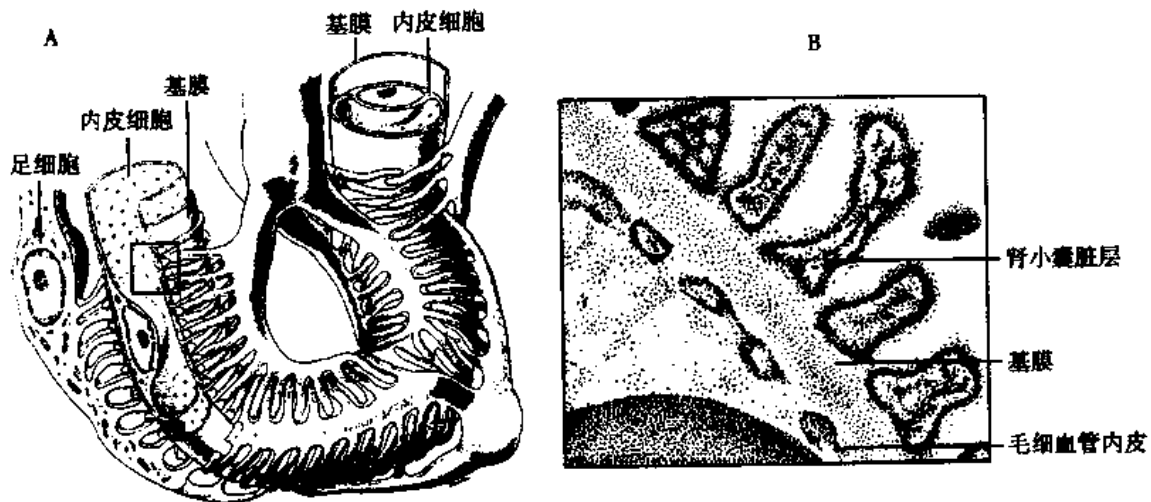


图 8-2 滤过膜示意图

A: 示足细胞的足突和滤过裂隙的形成(引自 Ganong, Review of Medical Physiology 18th edition); B: 为 A 中左侧小方框内的图形放大

此外,肾小体中还有一种细胞,称为系膜细胞(mesangial cell),系膜细胞分布在肾小球毛细血管的周围,成为毛细血管的支持结构;系膜细胞能分泌细胞外基质,也能合成与分泌前列腺素及一些细胞因子,并有吞噬功能;系膜细胞内有肌丝,故有收缩能力,当收缩

时能影响毛细血管血流,并使肾小球滤过膜面积减小,故滤过系数( $K_f$ 值)减小,从而使肾小球滤过率降低(见后文)。

## 二、集合管

在形态学上,集合管不属于肾单位;但在功能上,集合管与肾小管(如远球小管)有许多共同点,特别是在尿液的浓缩过程中起重要的作用。集合管从肾皮质外层到肾乳头可人为地分为皮质集合管、外髓部集合管和内髓部集合管三段。

## 三、近球小体

近球小体(juxtaglomerular apparatus)由以下几部分组成:

1. 致密斑 致密斑(macula densa)是髓袢升支粗段的远端部分与该同一肾单位的人球和出球小动脉相接触处的一些特殊分化的上皮细胞,其形态呈高柱状。
2. 系膜细胞 包括肾小球系膜细胞和肾小球外的系膜细胞。
3. 颗粒细胞 颗粒细胞是指入球小动脉和出球小动脉中一些特殊分化的平滑肌细胞,也称近球细胞(juxtaglomerular cell),能合成、储存和分泌肾素(renin)。

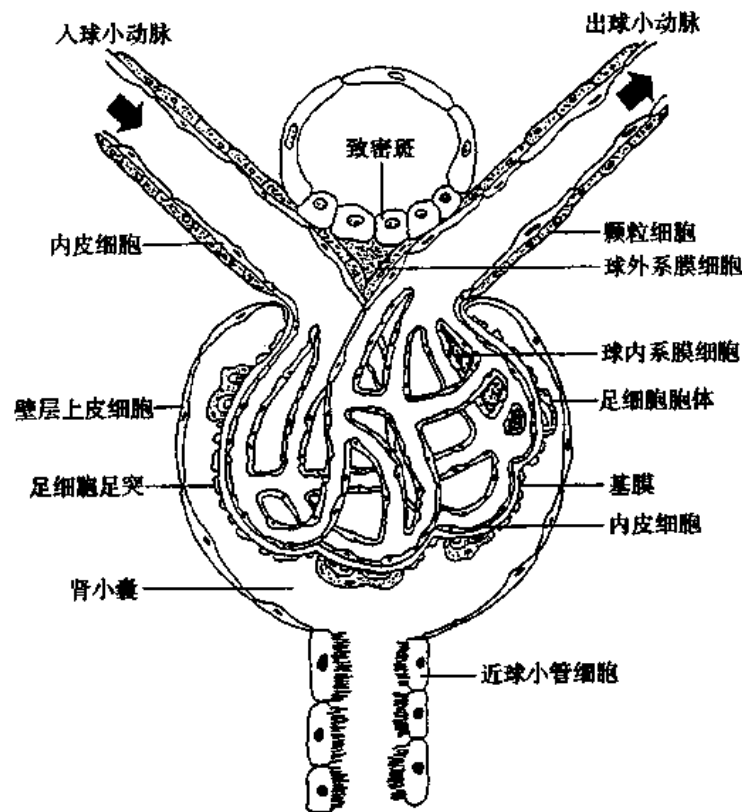


图 8-3 肾小球和近球小体示意图

由于近球小体的特殊结构以及各种组成细胞在部位上非常接近,因此它能够将髓袢升支粗段内小管液的成分变化的信息传递到该肾单位的起始部分,即肾小球,从而调节该肾单位近球细胞肾素的释放和肾小球滤过率,这一过程即称为管球反馈(tubulo-glomeru-

lar feedback)。

## 四、肾的血管分布

在正常成人,两个肾的血流量约 1200ml/min,接近心输出量的 1/4。

肾动脉由腹主动脉分出,经肾门进入肾内,然后依次分支成为叶间动脉,弓状动脉,小叶间动脉,入球小动脉。入球小动脉分支形成肾小球毛细血管网。毛细血管内的血浆在此处经滤过进入肾小囊。每个肾小球毛细血管网的远端又汇合成为出球小动脉。出球小动脉再分支形成肾小管周围毛细血管网,后者汇入静脉。肾的静脉与相应的动脉伴行,从小叶间静脉至弓状静脉,再至叶间静脉,最后汇入肾静脉,从肾门出肾,汇入下腔静脉。

可见,肾脏血管分布的特点是有两个串联的毛细血管网,二者之间由出球小动脉相连。在体内,惟有肾小球的毛细血管网之后连接动脉,即出球小动脉。这样的结构使肾小球毛细血管的血压较高,可达到主动脉平均压的 40%~60%,这对于肾小球处的血浆滤过是很重要的;出球小动脉的管径较小,阻力较大,血液流经该段时血压降落较大,故肾小管周围毛细血管的血压较低,仅十几个毫米汞柱,而这对于肾小管的重吸收也是很重要的。

## 五、肾的神经支配

### (一) 从中枢至肾的传出神经纤维

1. 肾交感神经 肾交感神经节前神经元的细胞体位于脊髓第 12 胸段至第 2 腰段的中间外侧柱内;发出的节前纤维进入腹腔神经节和主动脉、肾动脉部的神经节。节后纤维与肾动脉伴行,由肾门进入肾内。肾交感神经末梢的递质主要是去甲肾上腺素(nor-epinephrine)。这类末梢在入球小动脉、近球小体周围分布最为密集。起初人们以为去甲肾上腺素末梢主要分布于血管平滑肌,其功能是引起血管收缩,调节肾脏的血流量;20 世纪 70 年代,有人用组织化学方法和电子显微镜观察,才明确肯定肾小管(尤其是靠近近球小体的近球和远球小管)的上皮细胞也有去甲肾上腺素末梢分布。以后的生理实验进一步证明,这种神经支配可以直接促进上皮细胞对  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  等离子重吸收。此外,去甲肾上腺素末梢还支配近球细胞,引起肾素的释放。

除去甲肾上腺素末梢外,有人还证明肾神经中有一些纤维释放的递质为多巴胺(dopamine)。肾脏的血管平滑肌也存在多巴胺受体,后者被激动时引起肾血管舒张。

2. 迷走神经纤维 一般认为肾脏没有迷走神经末梢分布。至今也未能证实肾脏有乙酰胆碱介导的神经性舒血管效应。

### (二) 肾的传入神经

肾的传入神经纤维末梢是无特殊分化的游离末梢,所以从形态学上很难与传出神经纤维末梢相区分。有人认为肾皮质中的有髓鞘纤维以及肾盂和输尿管交界部粘膜和粘膜下的神经末梢可能都是传入性神经纤维。肾脏的传入纤维可能感受机械性(例如肾盂内的压力等)和化学性(例如肾组织缺氧)刺激,将这些信息传达到中枢神经系统。有人报告,肾脏的传入纤维可以追溯至下丘脑。在动物实验中,刺激肾脏的传入神经纤维可以诱发下丘脑外侧部和室旁核的神经元放电。一侧肾的传入神经活动也可在脊髓水平影响另

一侧肾神经的放电,从而改变对侧肾脏的活动,这就是肾-肾反射(renorenal reflex)的神经解剖学基础。

## 第二节 肾脏功能的研究方法

研究各个器官的功能都需要用某些特殊的研究方法,例如研究心脏的功能需要记录心肌的动作电位、心肌的收缩力和缩短速度、心输出量、心室内压的变化幅度和变化速率,等等;研究呼吸功能需要测定呼吸气体和血液中 $O_2$ 和 $CO_2$ 的含量和分压,等等。同样,研究肾脏的功能也需要特殊的研究方法,所以在叙述肾脏的滤过、重吸收和分泌等功能前,先介绍一些肾脏功能的研究方法,可帮助初学者理解人们对于肾脏功能的知识是怎样得来的。用于对肾脏功能研究的方法很多,其中最重要的是肾清除率(renal clearance)和肾单位微穿刺(micropuncture)。有人认为,现代肾脏生理学知识即起始于这两种研究方法的应用。

### 一、肾清除率的测定

20世纪初叶,人们对肾脏生理的研究进展到分析肾脏对各种物质排出的速率。有人发现,当人的尿量足够多时,则每小时尿中排出的尿素量和血浆中尿素的浓度成一定的比例关系。这一观察后来发展到肾清除率概念的形成。

#### (一) 肾清除率的定义

肾清除率是指每分钟尿中排出的某一物质来自多少毫升的血浆;换句话说,通过两肾的活动,每分钟使多少毫升血浆中的某一物质通过尿生成的过程进入尿液,然后排出体外。由于尿生成是通过肾小球滤过及肾小管重吸收和分泌的过程完成的,而血浆中各种不同的物质在肾小管的重吸收和分泌是不同的,因此各种不同物质的肾清除率是不同的。

肾清除率这一名词首先被用于对尿素排出的研究。有人报告,当尿量多于 $2\text{ml}/\text{min}$ 时,尿素的清除率( $C_{\text{urea}}$ )等于尿中尿素浓度( $U_{\text{urea}}$ )和血浆中尿素浓度( $P_{\text{urea}}$ )的比值与尿量( $V$ )的乘积,即

$$C_{\text{urea}} = \frac{U_{\text{urea}}}{P_{\text{urea}}} \times V$$

任何一种物质(X)的清除率( $C_X$ )都可用此公式计算,即

$$C_X = \frac{U_X}{P_X} \times V$$

#### (二) 用肾清除率方法测定肾小球滤过率

有了测定肾清除率这一方法后,人们开始寻找一些物质,如果它们能在肾小球处随血浆自由地滤过,而在肾小管中又不被重吸收和分泌,则这类物质的肾清除率就可以代表肾小球滤过率。一种理想的物质,也称为标记物(marker),应符合以下几个条件:①不与血浆蛋白结合,在肾小球可自由滤过;②在肾小管中不被合成或分解;③在肾小管中不被重吸收和分泌;④体内不能生成,不被破坏,也无生理功能;⑤能准确地测定其在血浆和尿中的浓度。经过对多种物质的比较,后来证明菊糖(inulin)符合上述各个条件,至今菊糖仍

被认为是测定肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的金标准品(gold standard)。

测定菊糖清除率的方法,是通过静脉注射菊糖使血浆菊糖浓度( $P_{In}$ )维持在一稳定的水平,然后定时收集尿液,测定每分钟尿量( $V$ )和尿液中菊糖的浓度( $U_{In}$ ),就可算出菊糖的清除率( $C_{In}$ ),即

$$C_{In} = \frac{U_{In}}{P_{In}} \times V$$

目前一般都用  $C_{In}$  的值来表示肾小球滤过率(GFR)。为对不同个体的 GFR 进行比较,可以用单位体表面积(body surface area)的 GFR 来表示。如以人的体表面积平均值为  $1.73 \text{ m}^2$ ,则有人测定 20~40 岁的正常男子 GFR 值为  $127 \sim 130 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ,正常女子 GFR 值为  $118 \sim 120 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ;但是 GFR 值的个体差异较大,一些生理因素如运动、情绪性应激、饮食、昼夜变化、年龄和妊娠等均可能影响 GFR 的值。有人报告正常成人(不分性别)GFR 的变动范围为  $93 \sim 159 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

用菊糖清除率  $C_{In}$  来表示 GFR 时,要注意一个问题,即血浆的约 8% 是由血浆蛋白质构成的,后者绝大部分不能在肾小球滤过。因此,  $C_{In}$  的测定值略大于实际的 GFR 值。

内生肌酐(endogenous creatinine)清除率的值很接近 GFR,故临床上常用它来推测 GFR。但因肾小管能分泌少量肌酐,也有少量重吸收,所以肌酐并不符合前述其清除率能代表 GFR 的物质的条件,因此要准确测定肾小球滤过率时,不能用内生肌酐清除率的值来代替。

### (三) 用肾清除率方法测定肾血浆流量和推算肾血流量

如果血浆流经肾脏一次后,其中所含的某种物质完全被清除,换句话说,经过肾小球滤过和肾小管分泌,该物质在肾静脉血液中的浓度为零。则这种物质的清除率可以代表每分钟流过两肾的血浆量,即肾血浆流量(renal plasma flow, RPF)。对氨基马尿酸(para-aminohippuric acid, PAH)可几乎完全被肾脏清除,因此认为 PAH 清除率( $C_{PAH}$ )的值很接近于 RPF。实际上肾静脉血中 PAH 的浓度并不是零;特别是因为肾动脉的血液有一小部分是供应肾单位以外的肾组织的,如肾脏被膜、肾盏、肾盂等,因此  $C_{PAH}$  的值可用来表示有效肾血浆流量(effective renal plasma flow),即指每分钟流经两肾全部肾单位的血浆量。如果要计算全部的肾血浆流量,则必须准确测定肾动脉血的血浆中 PAH 的提取率(extraction ratio),用  $E_{PAH}$  表示。 $E_{PAH}$  的计算公式为

$$E_{PAH} = \frac{\text{肾动脉血 PAH 浓度} - \text{肾静脉血 PAH 浓度}}{\text{肾动脉血 PAH 浓度}}$$

有人测定  $E_{PAH}$  的值为 0.91,也就是说,动脉血经过肾脏一次后,其血浆中的 PAH 有 91% 进入尿液。因此

$$\text{全肾血浆流量} = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}}$$

有人报告正常成人的  $C_{PAH}$  值,男性为  $654 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ;女性为  $592 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ;如以  $E_{PAH}$  为 0.91,则可推算全肾血浆流量,男性为  $720 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ;女性为  $660 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

测得了肾血浆流量,再测定血液的红细胞比容(hematocrit),就可以用下式计算肾血

流量(renal blood flow, RBF):

有效肾血流量 =  $C_{PAH}/(1 - \text{红细胞比容})$

全肾血流量 =  $C_{PAH}/E_{PAH}(1 - \text{红细胞比容})$

#### (四) 用肾清除率方法推测肾小管功能

由于  $C_{in}$  的值可以用来代表肾小球滤过率,因此如果某一种物质(X)的肾清除率( $C_X$ )大于  $C_{in}$ ,则表示该物质在肾小球滤过后,在肾小管内有净分泌(net tubular secretion);反之,如果某物质的  $C_X$  小于  $C_{in}$ ,则表示该物质在肾小球滤过后,在肾小管内有净重吸收(net tubular reabsorption)。这里要注意两点:①用肾清除率的方法不能确定某物质在肾小管内被重吸收或分泌的情况,而只能确定其净重吸收(重吸收量大于分泌量)或净分泌(分泌量大于重吸收量);②某一物质如能进入红细胞内,或者与血浆蛋白结合,则用其  $C_X$  值来推测净重吸收或净分泌就不准确。

用清除率方法还可以推断某物质在肾小管中的被动转运(passive transport)或主动转运(active transport)。尿素(urea)是第一个根据其清除率  $C_{urea}$  而确定在肾小管中被动重吸收的物质,因为尿素在肾小管中的重吸收没有上限,表明其转运不需酶或载体参与,而是根据其在小管液中的浓度和在血浆中的浓度之差以扩散(diffusion)的方式进行的。事实上,尿素在尿液中的浓度总是高于在血浆中的浓度。另一些物质在肾小管中的转运由一定的酶或载体介导,并且是逆浓度梯度进行的,为主动转运。葡萄糖(glucose)和对氨基马尿酸(PAH)分别是典型的主动重吸收和主动分泌的物质。 $C_{glucose}/C_{in} < 1$ ,故葡萄糖是净重吸收; $C_{PAH}/C_{in} > 1$ ,故 PAH 是净分泌。由于主动转运的转运率(rate of transport,即单位时间内净转运某一物质的量)会达到饱和,故各种物质都有一个最大转运率(maximal rate of transport),即  $T_{m-x}$ ,X 表示某种物质。例如在成年人,葡萄糖的最大转运率  $T_{m-G}$  平均为  $375\text{mg}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ,  $T_{m-PAH}$  平均为  $80\text{mg}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ,而被动重吸收的尿素则不存在  $T_m$  值。凡主动转运的物质,当其在血浆中的浓度足够高时,其清除率  $C_X$  就接近于  $C_{in}$ 。以葡萄糖为例,其清除率  $C_G = U_G \cdot V/P_G$ ;而  $U_G \cdot V = P_G \cdot C_{in} - T_{m-G}$ 。将后式代入前式,并在等式两边都除以  $C_{in}$ ,则

$$C_G/C_{in} = 1 - \frac{T_{m-G}}{P_G \cdot C_{in}}$$

当  $P_G$  很大时,  $C_G/C_{in}$  的比值接近于 1。

在生理学中,将与  $T_{m-G}$  相对应的血浆葡萄糖浓度( $P_G$ )称为葡萄糖的肾阈(renal threshold),也就是说,当  $P_G$  达到某一水平时,每分钟两肾全部肾小球滤过葡萄糖的量等于  $T_{m-G}$  值,即  $P_G \cdot C_{in} = T_{m-G}$ ,则该  $P_G$  水平即为葡萄糖的肾阈。当  $P_G$  的水平超过肾阈时,  $P_G \cdot C_{in} > T_{m-G}$ ,于是  $U_G \cdot V > 0$ ,即尿中出现葡萄糖。

#### (五) 自由水清除率

自由水清除率(free-water clearance,  $C_{H_2O}$ )是用肾清除率方法来定量测定肾脏排水的一个指标。本章后面将要讨论的肾脏对尿液的浓缩和稀释,其中有一个过程是将溶质和水分分开,形成“无溶质水”(solute-free water)。所谓“无溶质水”是这样一概念,即指在每分钟内必须从尿中除去(重吸收)或向尿中加入的一定量的纯水(即无任何溶质的水),才能使尿液的渗透压与血浆渗透压相等。反过来说,如果肾脏排出的是浓缩尿,则表示肾

脏从尿中抽提了一定量的无溶质水回到血液循环;如果肾脏排出的是稀释尿,则表示肾脏从体内提取了一定量的无溶质水加入尿中。自由水清除率就是用来对肾脏产生无溶质水的能力进行定量的一个指标。

为了计算自由水清除率,必须先算出肾脏对血浆中全部溶质的清除率(clearance of total solute)。由于血浆中的溶质形成血浆的渗透压,因此计算渗透单位清除率(osmolar clearance,  $C_{\text{osm}}$ )就可以反映血浆溶质的清除率。 $C_{\text{osm}}$ 可用一般的肾清除率测定方法测得,即分别测定血浆渗透压( $P_{\text{osm}}$ )、尿液渗透压( $U_{\text{osm}}$ )和尿量( $V$ ),用肾清除率的算式计算:

$$C_{\text{osm}} = \frac{U_{\text{osm}}}{P_{\text{osm}}} \times V$$

$C_{\text{H}_2\text{O}}$ 等于尿量( $V$ )和  $C_{\text{osm}}$ 的差,即

$$C_{\text{H}_2\text{O}} = V - C_{\text{osm}}$$

可见,当尿液为低渗时, $C_{\text{osm}}$ 的值很小, $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 为正值;反之,当尿液为高渗时, $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 为负值。肾脏生理学中将负值的  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 称为自由水重吸收量(free-water reabsorption),用  $T_{\text{H}_2\text{O}}^c$ 来表示,因为这是肾小管保留水分的能力(tubular conservation of water)的一个指标。在后面将要讨论,血管升压素(vasopressin,也称抗利尿激素 antidiuretic hormone, ADH)可促使肾脏重吸收无溶质水,所以使  $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 的值降低,尿液为高渗。当血管升压素发挥最大抗利尿作用时, $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 值可降至  $-1.3 \text{ ml/min}$ (或  $-1.9\text{L/d}$ );而在缺乏血管升压素时, $C_{\text{H}_2\text{O}}$ 值可高达  $14.5\text{ml/min}$ (或  $20.9\text{L/d}$ )。

## 二、微穿刺和微灌流技术

### (一) 微穿刺

微穿刺(micropuncture)技术是在解剖显微镜下用显微操纵器将一尖端直径为几个微米的微吸管(micropipette)插入肾小管内,收集肾小管内的液体,再测定小管液的流量、小管液内不同物质的浓度。如果在肾小管的不同段进行穿刺并收集小管液,则比较两个部位小管液成分的差别,就可以推知在两个穿刺点之间的一段肾小管对小管液进行处理的情况。

一般的大鼠,其肾脏表面没有肾小球;肾脏浅表部的肾小管大多数是近球小管,少数是远球小管,故微穿刺只能在近球和远球小管中进行。有一种大鼠(慕尼黑 Wistar 大鼠),其肾脏表面也有一些肾小球分布,因此成为一种很有用的实验动物,可直接穿刺其浅表肾小球的毛细血管,测量毛细血管的血压;也可穿刺肾小囊和近球小管的起始段。

### (二) 微灌流

微灌流(microperfusion)技术是在同一肾单位的肾小管插入两个微吸管,将已知成分的溶液以一定流量从一个微吸管注入,从另一微吸管收集流出液,比较二者之间的差别,就可以知道灌流液在经过这一段肾小管时发生的变化,从而推断该段肾小管对小管液中各种物质的转运情况。后面将要讨论的管球反馈(tubuloglomerular feedback)现象就是用微灌流技术证实的。微灌流实验也可在离体条件下进行,即从肾脏解剖出一个肾单位,在一段肾小管的两端各插入一个微吸管,就可以进行微灌流实验。离体微灌流实验的优点是肾小管内和肾小管外的溶液都可以人为控制。

### 三、细胞内微电极记录

用细胞内微电极(intracellular microelectrode)可以记录单个肾小管上皮细胞的电学性质,并研究细胞膜对各种物质进行转运的特性。用这种技术可以研究在肾小管上皮细胞顶端膜(apical membrane)和基底侧膜(basolateral membrane)上各种带电荷的物质的转运机制,如生电泵、载体、离子通道等的特性。

用特殊的离子选择电极还可以测定细胞内各种离子的浓度。

### 四、膜片钳

膜片钳(patch clamp)实验是将尖端仅 $1\sim 2\mu\text{m}$ 的玻璃微吸管置于细胞的表面,用轻度的吸力,使微吸管电极尖端和细胞膜之间紧密接触,形成极高的电阻,在这种情况下,由微吸管电极覆盖的那片细胞膜上存在的单个离子通道的离子流就可以被测量出(详见第二章)。用膜片钳技术可研究单个离子通道的电导和选择性,通道开放和关闭的时间等。

### 五、分子生物学技术

近年来随着分子生物学(molecular biology)技术的发展,该技术也已用于对肾脏的研究,特别是肾脏中各种受体、酶、离子通道及其他膜转运蛋白的基因的DNA序列测定、基因表达的调控等研究。分子生物学技术还用于探讨某些遗传性疾病的分子生物学基础。转基因动物和基因敲除也已被用于研究某些基因的功能。

## 第三节 肾小球的滤过功能

血液流经肾小球毛细血管时,其血浆成分(除蛋白质分子外)在此处发生超滤(ultrafiltration),进入肾小囊。这是肾脏生成尿液的第一步骤。用微穿刺方法取得肾小囊液体,分析其所含各种晶体物质的成分及浓度,发现与血浆的基本相同,还含有少量小分子量的血浆蛋白。由此人们认识到,在肾小球处发生的过滤是超滤而不是分泌,肾小囊内的液体是血浆的超滤液(ultrafiltrate)。由于滤过膜的结构特征,不带电的中性分子如直径小于 $4\text{nm}$ ,可以自由滤过,直径大于 $8\text{nm}$ 的分子则很难通过;对于蛋白质来说,如果分子量小,且带正电荷,则能滤过,如带负电荷,则不易通过。例如分子直径为 $7\text{nm}$ 的白蛋白,由于带负电荷,就不易通过。故肾小囊液中的蛋白质含量极低,其浓度不及血浆中蛋白质浓度的 $0.2\%$ 。有人估计,一天中大约有 $7\text{g}$ 白蛋白在肾小球滤过,但在肾小管中可被重吸收,故尿中不含蛋白质。

在研究肾小球滤过功能时,十分重要的是要了解单位时间内有多少血浆通过滤过膜进入肾小囊。在完整机体,每分钟两个肾脏全部肾小球滤过的液量称为肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。如前所述,可以用菊糖(inulin)的清除率 $C_{\text{in}}$ 代表GFR的值。用微穿刺的方法则可以在单个肾单位(single nephron)的水平上测定GFR,称为单个肾单位肾小球滤过率(SNGFR)。成人的GFR平均值为 $125\text{ml}/\text{min}$ ,故每天经过两肾滤过的血浆超滤液总量可达 $180\text{L}$ 。



需要指出,流经肾小球的血浆,仅有一部分经滤过进入肾小囊。单位时间内滤过的液量(即 GFR)与肾血浆流量(RPF)的比值,称为滤过分数(filtration fraction, FF)。如果 RPF 为 660ml/min, GFR 为 125ml/min 则可算出 FF 为 19%。根据测定结果,当血液流经肾小球时,其血浆的 15%~20% 经滤过进入肾小囊。

## 一、决定肾小球滤过的因素

血浆在肾小球毛细血管处的超滤过程与身体其他部位毛细血管处组织液的生成一样,决定滤过的因素是:①有效滤过压(effective filtration pressure);②滤过系数(filtration coefficient,  $K_f$ )。

### (一) 有效滤过压

在肾小球毛细血管上的任何一点,超滤的动力是有效滤过压,其数值等于跨毛细血管静水压差( $\Delta P$ )和跨毛细血管胶体渗透压差( $\Delta \Pi$ )的差值,即  $\Delta P - \Delta \Pi$ 。

1.  $\Delta P$  跨毛细血管静水压差是指毛细血管血压  $P_{GC}$  和肾小囊内静水压  $P_T$  的差,即  $P_{GC} - P_T$ 。用微穿刺方法在正常血容量的 Munich-Wistar 大鼠直接测量浅表肾小球的毛细血管血压,平均值为 45~50 mmHg,约为主动脉平均压的 40%。一般认为,其他哺乳类动物的肾小球毛细血管平均压大约也在这一范围内。

在正常血容量的情况下,肾小球毛细血管两端(即入球小动脉端和出球小动脉端)之间的血压降落很小;肾小囊内的静水压平均为 10~12 mmHg;肾小球跨毛细血管静水压  $\Delta P$  平均为 33~35 mmHg。

2.  $\Delta \Pi$  跨毛细血管胶体渗透压差是指毛细血管内血浆的胶体渗透压  $\Pi_{GC}$  和肾小囊内液体胶体渗透压  $\Pi_T$  的差,即  $\Pi_{GC} - \Pi_T$ 。

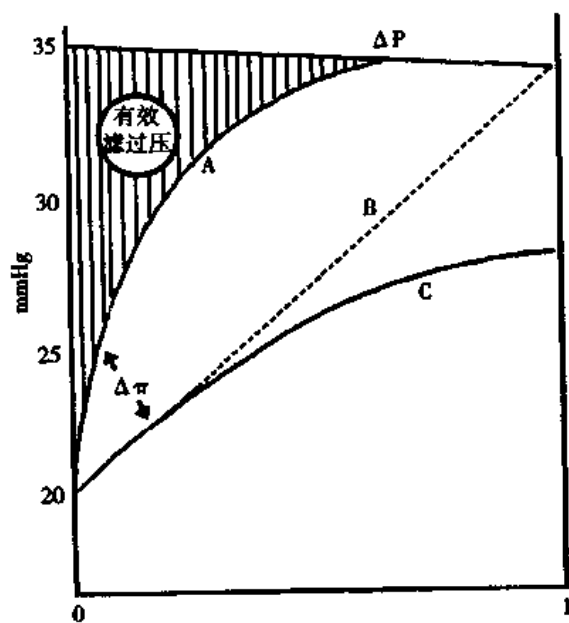


图 8-4 肾小球毛细血管血压、胶体渗透压和囊内压对肾小球滤过率的影响  
图中横坐标 0.1 分别示肾小球毛细血管的入球端和出球端

在大鼠的实验中证实,肾小球毛细血管入球端和出球端血浆中蛋白质的浓度是不同的,因此胶体渗透压也不相同。毛细血管入球端血浆蛋白的浓度  $C_A$  和动脉血的一致,为 5~6 g/dl;由此可计算出血浆胶体渗透压  $\Pi_A$  为 20 mmHg。毛细血管出球端血浆蛋白的浓度  $C_E$  一般为 8~9 g/dl,血浆的胶体渗透压  $\Pi_E$  约 35 mmHg。发生这种情况的原因,是由于只有极微量的蛋白质在肾小球毛细血管处滤过,因此,随着血浆的滤过,从入球小动脉端至出球小动脉端血浆中蛋白质的浓度逐渐升高,血浆胶体渗透压也逐渐升高。在出球小动脉端,血浆的胶体渗透压升高到 35 mmHg,已达到  $\Delta P$  的水平;由于仅有极微量的蛋白质滤过,故肾小囊内液体的胶体渗透压常可忽略不计,因此在出球小动脉端有效滤

过压  $\Delta P - \Delta \Pi$  的值为零,也就是说,已没有血浆滤过。这种情况称为滤过压平衡状态(filtration pressure equilibrium)。在一根肾小球毛细血管从入球小动脉端至出球小动脉端,其  $\Delta P$  值仅有很小的降低,而  $\Delta \Pi$  值逐渐升高,因此有效滤过压逐渐降低。由于在毛细血管每一点上的滤过速率与该处的有效滤过压成正比,因此  $\Delta \Pi$  的上升不呈线性。在入球小动脉端,有效滤过压  $\Delta P - \Delta \Pi$  的值较高,故滤过较快,毛细血管内血浆胶体渗透压上升的速率较大,如图 8-4 中曲线 A 所示。如果肾血浆流量(RPF)增大,则毛细血管内血浆胶体渗透压升高的速率变慢,到出球小动脉端血浆胶体渗透压仍低于  $\Delta P$ (见图 8-4 中曲线 C),因此就不会出现滤过压平衡状态,也就是说,在整根毛细血管上都有滤过发生。

在大鼠实验中观察到的滤过压平衡现象,并非普遍存在于所有的哺乳类动物。由于在许多动物中,特别是人类,目前还不可能直接测量肾小球的  $\Delta P$  值,故不能直接观察是否有滤过压平衡状态出现。一般可以用观察 GFR(或 SNGFR)对肾血浆流量(或肾小球血浆流量)的依赖程度来推测是否有滤过压平衡状态的发生。目前尚未肯定在正常情况下人的肾小球中是否有此现象。

## (二) 滤过系数

滤过系数是指在单位有效滤过压的驱动下,单位时间内经滤过膜滤过的液量。一般认为,决定滤过系数  $K_f$  值的两个主要因素是滤过膜的有效通透性系数  $k$  值和滤过膜的面积  $s$ 。对滤过系数的测定一般是在大鼠的单个肾单位进行的。在 Munich-Wistar 大鼠中用微穿刺方法测得  $K_f$  值为  $0.08 \text{ nl}/(\text{s} \cdot \text{mmHg})$ 。有人计算大鼠的一个肾小球的滤过面积平均为  $0.0019 \text{ cm}^2$ 。由于  $K_f$  等于  $k$  和  $s$  的乘积,故大鼠肾小球毛细血管的通透性系数  $k$  约为  $42.1 \text{ nl}/(\text{s} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mmHg})$ 。这个数值比其他组织中的毛细血管通透性系数高 1~2 个数量级。因此,虽然平均有效滤过压常不到  $10 \text{ mmHg}$ ,但肾小球处的滤过率仍相当高。

## (三) 各种因素的改变对肾小球滤过率的影响

从前面的叙述可以得知,肾小球滤过率等于滤过系数  $K_f$  与平均有效滤过压  $(\overline{\Delta P} - \overline{\Delta \Pi})$  的乘积。在单个肾单位,其肾小球滤过率也可同样计算,即

$$\begin{aligned} \text{SNGFR} &= K_f(\overline{\Delta P} - \overline{\Delta \Pi}) \\ &= k \cdot s [(\overline{P_{GC}} - P_T) - (\overline{\Pi_{GC}} - \Pi_T)] \end{aligned}$$

由上式可知,凡能影响肾小球毛细血管血压、血浆胶体渗透压、滤过膜面积和滤过膜通透性系数的因素,都可能影响 SNGFR,从而影响 GFR;另外,如前所述,肾小球血浆流量也是影响 SNGFR 的重要因素。

1. 肾小球血浆流量 在大鼠中,肾小球血浆流量  $Q_A$  较低时,由于有滤过压平衡现象,毛细血管的后段无血浆滤过。在实验中可看到,当  $Q_A$  值低于  $130 \text{ nl}/\text{min}$  时, SNGFR 随着  $Q_A$  增加而增加,二者之间呈线性关系。这主要是因为  $Q_A$  发生改变时可影响有效滤过压。当  $Q_A$  增加到滤过压平衡现象消失,则  $Q_A$  再增高时引起 SNGFR 增加的幅度就很小。狗在正常情况下无滤过压平衡现象,因此肾血浆流量的改变对 GFR 的影响不大。

2. 滤过系数 滤过系数  $K_f$  值可以用肾小球滤过膜的有效通透性系数  $k$  和面积  $s$  的乘积来表示。在正常情况下,  $K_f$  值的变化很小。在正常大鼠中,  $K_f$  值已经足够大,故能出现滤过压平衡现象。在这种情况下, SNGFR 仅取决于有效滤过压的大小;  $K_f$  值的变化对

SNGFR 的影响不大。当  $K_f$  值小于  $0.07 \text{ nl}/(\text{s}\cdot\text{mmHg})$  时, SNGFR 才明显降低, 并与  $K_f$  值成正比关系。

在狗, 由于没有滤过压平衡现象, 因此  $K_f$  值的变化对 GFR 的影响比在大鼠中明显。

3. 跨毛细血管静水压差 如前所述, 只有当  $\Delta P$  值高于  $\Delta \Pi$  值时, 才能发生滤过; 也就是说, 如果  $\Delta P$  等于或小于  $\Delta \Pi$  (约  $20 \text{ mmHg}$ ), 就没有滤过发生, 即 SNGFR 等于零。SNGFR 随  $\Delta P$  的增大而增大, 但二者之间并不呈线性关系。因为当  $\Delta P$  增大时, 随着滤过率增加, 毛细血管内血浆胶体渗透压就升高, 因此有效滤过压不能与  $\Delta P$  的增大成比例地增加。

在后面将要叙述, 肾小球滤过有自身调节现象, 因此在许多情况下有效滤过压是比较恒定的, 它对 SNGFR 的影响不如  $Q_A$  明显。

4. 入球小动脉血液中血浆蛋白的浓度 在一定范围内, SNGFR 与动脉血中血浆蛋白浓度  $C_A$  成反变关系。  $C_A$  降低时,  $\Pi_A$  就较低, 因此有效滤过压就增大。当  $\Pi_A$  升高到等于甚至高于  $\Delta P$  ( $35 \text{ mmHg}$ ) 时, 有效滤过压等于零, 就没有滤过发生。

5. 入球小动脉和出球小动脉的阻力 入球小动脉和出球小动脉呈串联关系, 其间为肾小球毛细血管。假设仅某一个因素发生改变而其他因素无明显变化, 则入球小动脉阻力  $R_A$  升高时, 会导致  $Q_A$  和  $\overline{P_{GC}}$  降低, 从而使 SNGFR 降低; 而出球小动脉阻力  $R_E$  升高时, 对  $Q_A$  和  $\overline{P_{GC}}$  的效应是相反的, 即  $Q_A$  降低, 而  $\overline{P_{GC}}$  则增高, SNGFR 可能增大。

## 二、肾血流量和肾小球滤过率的自身调节

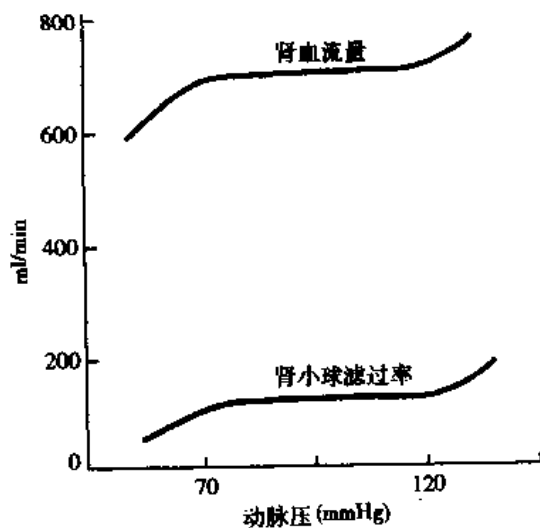


图 8-5 肾血流量和肾小球滤过率的自身调节

肾脏有一个特性, 即当肾动脉灌注压在一个相当大的范围内 (一般在  $80 \sim 160 \text{ mmHg}$  之间) 发生变化时, 肾血流量 RBF 能保持相对恒定 (图 8-5)。这就是说, 当肾动脉灌注压降低时, 肾血管阻力会相应降低; 反之, 当肾动脉灌注压升高时, 肾血管阻力会相应增大, 因此 RBF 能保持恒定。在将肾神经完全去除和将肾脏血流与全身循环隔离后, 上述现象仍旧能够保持。所以说这是肾脏血管对其血流量的一种自身调节 (autoregulation)。当肾动脉灌注压的变化超出上述范围后, RBF 就随灌注压的改变而发生相应的变化。肾脏的血管阻力主要取决于入球小动脉、出球小动脉和小叶间动脉的阻力; 在自身

调节中, 入球小动脉阻力的变化起主要作用。

### (一) 肌源性机制

一般认为, 肾血流量的自身调节是由肾脏小动脉血管平滑肌的特性决定的, 称为肌源性机制 (myogenic mechanism)。当动脉压降低时, 肾脏入球小动脉壁的张力降低, 即血管平滑肌所受的牵张减低, 平滑肌就舒张 (见循环章), 因此入球小动脉的阻力  $R_A$  降低。反

之,当动脉血压升高时, $R_A$ 也增高。

肾血流量、肾血浆流量是影响肾小球滤过率的重要因素。肾血流量的自身调节机制也同时成为肾小球滤过率自身调节的机制。也就是说,在一定的动脉血压变动范围内,GFR能保持相对恒定(图 8-5)。

RBF 和 GFR 的自身调节有重要的生理意义,机体在进行各种活动时,动脉血压常会发生变化。如果 RBF 和 GFR 很容易随动脉血压的变化而发生变化的话,则肾脏对水分和各种溶质的排出就会发生改变,从而影响体内水和电解质的平衡。因此,RBF 和 GFR 的自身调节的生理意义即在于使肾脏的功能不随动脉血压的变化而改变,使水和电解质的排出保持稳定。需要指出的是,自身调节只能使 RBF 和 GFR 保持相对的稳定;另外,RBF 和 GFR 还受多种神经和体液因素的调节,以适应机体不同生理活动的需要。

## (二) 管球反馈

管球反馈的全称是肾小管-肾小球反馈(tubulo-glomerular feedback, TGF),它实际上是 GFR 自身调节的另一种机制,即当肾小管内液体的流量发生改变时,可以通过这一反馈机制调节同一肾单位的 SNGFR,使后者发生改变,从而使流经肾小管远端部分(如致密斑部位)的小管液的成分仅能在一个较狭小的范围内变动。

对 TGF 的现象和机制的认识,也是用微穿刺(micropuncture)和微灌注(microperfusion)的方法得到的。图 8-6 表示研究 TGF 的一种实验制备,即在同一肾单位的不同部位作若干微穿刺,在近球小管中注入液态石蜡,将小管内的液流阻断,在其近端的穿刺点可收集肾小球滤过液,在其远端可通过两个穿刺点进行肾小管(髓样部分)微灌注。用这一实验制备证明,当人为地将肾小管微灌注的流量从 0 nl/min 逐渐增加到 40 nl/min 时,该肾单位的 SNGFR 减少 30%~40%,二者之间的关系见图 8-7。

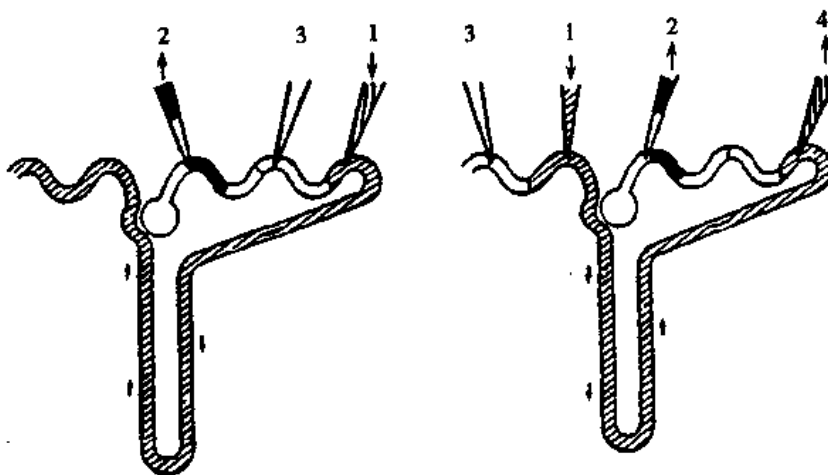


图 8-6 管球反馈实验装置示意图

顺向微灌注;逆向微灌注

微吸管 2 用于收集肾小球滤过液,微吸管 1 用于注入灌流液

用微灌注实验证明,TGF 的感受部位是致密斑。在解剖学上,致密斑与肾小球、远球小管、入球和出球小动脉都很靠近,因此当小管液的流量和成分发生改变时,其信息被致密斑感受后,即可发动 TGF 机制,改变肾小球的滤过活动。致密斑处感受的信息主要是

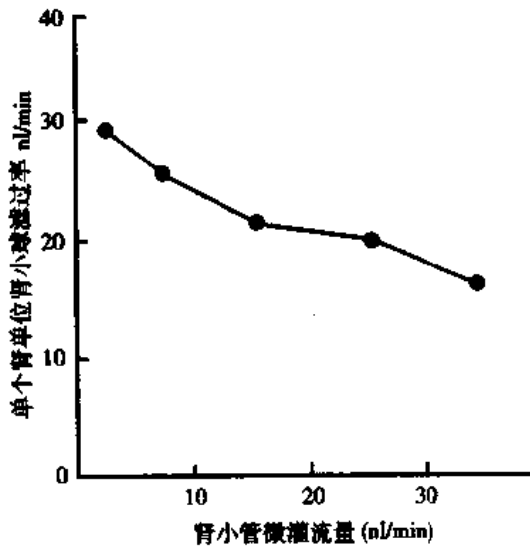


图 8-7 肾小管微灌流的流量对单个肾单位肾小球滤过率的影响

$\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  等离子的转运速率。小管液流量增加时,这些离子的转运速率增加,就可通过 TGF 机制使入球和出球小动脉收缩,故  $Q_A$  值减小;同时也可使系膜细胞收缩,故滤过膜面积缩小,  $K_f$  值降低,最终结果是使 SNGFR 减少,于是肾小管内小管液的流量可趋向恢复。有人认为,致密斑部位  $\text{Cl}^-$  离子的转运增加在 TGF 中起重要作用。在上述微灌流实验中,如果用甘露醇(mannitol)或其他负离子(如  $\text{SO}_4^{2-}$ )取代  $\text{Cl}^-$ ,则在增加小管液流量时 TGF 现象就不能出现。实际上,在髓祥升支和致密斑处  $\text{Cl}^-$  的转运主要是由  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  共同转运(cotransport)机制进行的,因此 TGF 是与该转运机制的活动有关的。

TGF 的机制也与肾脏局部的肾素-血管紧张素系统有关。小管液流量增加时,肾内的肾素-血管紧张素系统活动加强,生成的 ANG II 增多,使  $Q_A$  和  $K_f$  值变小。此外,肾脏局部的前列腺素(prostaglandin)、腺苷(adenosine)和一氧化氮(nitric oxide, NO)等可能也参与 TGF 的过程。需要指出,腺苷在多数血管床是引起血管舒张的,但在入球小动脉则引起血管收缩。

### 三、肾血流量和肾小球滤过率的神经体液调节

#### (一) 神经调节

入球小动脉和出球小动脉的血管平滑肌都受肾交感神经末梢支配。交感神经在平时有紧张性活动(sympathetic tone),使血管平滑肌有一定程度的收缩。在某些情况下,如血容量减少、强烈的伤害性刺激或情绪激动,交感神经活动就会加强,使入球小动脉明显收缩,导致 RBF 和 GFR 减少;反之,当血容量增加时,交感神经活动减弱,RBF 和 GFR 增加。

肾交感神经末梢释放的递质为去甲肾上腺素(norepinephrine),后者作用于血管平滑肌的  $\alpha$ -肾上腺素受体( $\alpha$ -adrenoceptor),引起血管收缩。肾交感神经中也有少量末梢释放递质多巴胺(dopamine),后者使小动脉舒张,RBF 和 GFR 增加。

#### (二) 体液调节

体内有许多体液因素可改变肾脏入球小动脉、出球小动脉等血管平滑肌的舒缩状态,并能改变  $K_f$  值,从而改变 RBF 和 GFR。在不同的生理状态下,不同的体液因素对 RBF 和 GFR 起调节作用。

1. 血管紧张素 II 全身和肾脏局部的肾素-血管紧张素系统都能生成血管紧张素 II (ANG II),后者使血管平滑肌收缩,从而使 RBF 降低。ANG II 对 GFR 的影响比较复杂,取决于入球和出球小动脉收缩的程度。实验证明,出球小动脉对 ANG II 的敏感性较

高,在 ANG II 浓度较低时,主要引起出球小动脉收缩。在这种情况下,虽然肾血流阻力有所增加,使 RBF 减少,但是肾小球毛细血管压升高,滤过分数增大,因此 GFR 变化不大。ANG II 浓度较高时,入球小动脉也明显收缩,则 GFR 降低。此外,ANG II 还能使系膜细胞(mesangial cell)收缩,故  $K_f$  值减小,也能使 GFR 降低。

失血时,血容量减少,肾素-血管紧张素系统活动加强,ANG II 生成增多,使 RBF 和 GFR 降低。在失血的情况下,ANG II 还与交感神经活动增强及去甲肾上腺素、肾上腺素的增加发生协同作用,对于维持动脉血压和保留体液起重要的作用。

ANG II 也参与 GFR 自身调节的机制。当肾动脉血压降低时,肾内 ANG II 的生成增加,使出球小动脉收缩,故滤过分数增大,GFR 能维持正常。用血管紧张素转换酶抑制剂使 ANG II 的生成减少后,GFR 的自身调节现象就明显减弱。

2. 前列腺素 前列腺素  $E_2$ (prostaglandin  $E_2$ ,  $PGE_2$ ) 和前列环素(prostacyclin,  $PGI_2$ ) 能在肾组织内生成,可使肾脏小动脉舒张,RBF 增加;但 GFR 无明显改变,主要是因为  $PGE_2$  和  $PGI_2$  同时能使系膜细胞收缩,故  $K_f$  值降低。

交感神经兴奋,末梢释出去甲肾上腺素(NE)增加,或组织局部 ANG II 增多时,都能使肾组织生成  $PGE_2$  和  $PGI_2$  增加; $PGE_2$  和  $PGI_2$  能反过来调制 NE 和 ANG II 的缩血管效应,使血管收缩不致过强。如果先用消炎痛(indomethacin)等药物阻断前列腺素的合成,然后再刺激交感神经或给予 ANG II,则引起的缩血管效应明显加强。

3. 一氧化氮 一氧化氮(NO)由血管内皮细胞产生,能使血管平滑肌舒张。在肾脏,NO 使入球和出球小动脉舒张。血流对小动脉血管内皮的切应力增大时,内皮细胞生成 NO 就增加。一些体液因素,如乙酰胆碱、缓激肽、组胺等,作用于内皮细胞,也能使 NO 生成增加。

4. 内皮素 内皮素(endothelin)也可由肾脏血管内皮细胞分泌,引起强烈的缩血管效应,使入球和出球小动脉收缩,并使 RBF 和 GFR 降低。

5. 缓激肽 肾脏组织中的激肽释放酶(kallikrein)可使激肽原裂解,产生缓激肽(bradykinin)。缓激肽在肾脏产生舒血管作用,也能引起 NO 和前列腺素的生成,其结果是使 RBF 和 GFR 增加。

6. 心房钠尿肽 血压升高和血容量增加时,都能使心房细胞释放心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)增加。ANP 使入球小动脉舒张,但使出球小动脉收缩,故肾小球毛细血管血压升高,滤过分数增加;ANP 还能使系膜细胞舒张,故  $K_f$  值增大。所以 ANP 能使 GFR 增加。

## 第四节 肾小管和集合管的物质转运功能

血浆在肾小球处发生超滤(ultrafiltration),是生成尿液的第一步;肾小管内的液体(tubular fluid)还要经过重吸收(reabsorption)和分泌(secretion)的过程,最后成为尿液(urine)。重吸收是指肾小管(tubule)和集合管(collecting duct)上皮将小管液中的水分和各种溶质重新转运回血液;分泌则是指相反的过程,即血液中的某些溶质被转运入小管液。所以重吸收和分泌都是指跨肾小管和集合管上皮的物质转运(transport)过程,是不

同的小管上皮细胞的功能。

一般地说,成人每天经两肾全部肾小球的超滤液总量约 180L;如果一天的尿量为 1.5L,则最终的尿量不到超滤液总量的 1%。可见,肾小球超滤液中的水分,在经过肾小管和集合管后,99%以上被重吸收,仅有不到 1%被排出体外。其他溶质也发生不同程度的重吸收和分泌,因此最终形成的尿液成分与血浆的成分有很大不同。肾小管和集合管的这种功能,在维持机体体液的总量(body fluid volume)、渗透压(osmolality)、pH,以及各种溶质成分的相对稳定中起重要作用。

对于血浆中的任何一种溶质 X 来说,单位时间(每分钟)在肾小球滤过的量等于该溶质在血浆中的浓度  $P_X$  和肾小球滤过率(GFR)的乘积,即  $GFR \times P_X$ 。小管液在流经肾小管和集合管时经过重吸收和分泌,因此单位时间(每分钟)随尿液排出该溶质的量等于溶质在尿液中的浓度  $U_X$  和单位时间(每分钟)尿量(V)的乘积,即  $U_X \times V$ 。 $GFR \times P_X$  和  $U_X \times V$  之间的差值,即表示单位时间内肾小管和集合管对该溶质重吸收和(或)分泌的净转运量(net amount transferred),可用  $T_X$  表示。也就是说,每分钟尿中排出溶质 X 的量  $U_X \times V$  等于每分钟该溶质滤过的量  $GFR \times P_X$  和  $T_X$  值之和。如果  $GFR \times P_X > U_X \times V$ ,表示该溶质为净重吸收, $T_X$  为负值,例如葡萄糖;如果  $GFR \times P_X < U_X \times V$ ,表示为净分泌, $T_X$  为正值,例如对氨基马尿酸。对于菊糖来说,在肾小管中无重吸收,也无分泌,故  $GFR \times P_X = U_X \times V$ ,即  $T_X = 0$ 。

## 一、肾小管和集合管中物质转运的方式

在第二章已经讨论过跨膜物质转运的几种基本形式。在肾小管和集合管,也存在各种被动的和主动的物质转运过程,从而实现重吸收和分泌的功能。

### (一) 被动转运

**被动转运**(passive transport)是指不需要由代谢直接供能就可进行的跨膜物质转运。例如电中性物质从浓度高的一侧向浓度低的一侧扩散(diffusion),负离子向膜的带正电荷的一侧移动,正离子向带负电荷的一侧移动,水分子从渗透压低的一侧向渗透压高的一侧的渗透(osmosis)等,都是被动转运的例子。膜上的某些通道(channel)蛋白在一定条件下可选择性地使某种离子顺电化学梯度快速通过,称为易化扩散(facilitated diffusion)。膜上还存在某些转运蛋白,能选择性地转运某一种分子,如尿素和葡萄糖,称为单一转运(uniport)。当水分子被重吸收时,有些溶质可随着水分子一起被转运,称为溶剂拖曳(solvent drag)。上述扩散、渗透、易化扩散、溶剂拖曳等过程都属于被动转运。

### (二) 主动转运

**主动转运**(active transport)是指需要由某种代谢过程(如 ATP 的分解)来直接供能的跨膜物质转运,一般都是使溶质逆电化学梯度移动。肾脏中最重要的主动转运就是**钠-钾-ATP 酶**(即钠泵,sodium pump)对  $Na^+$  和  $K^+$  的逆电化学梯度转运;另外还有**氢泵**( $H^+$ -ATPase,也称质子泵 proton pump)和**钙泵**( $Ca^{2+}$ -ATPase)等。

肾小管上皮也存在许多**联合转运**(coupled transport 或 cotransport)的机制,即一种**转运体**(transporter)同时进行两种或两种以上物质的转运。如果几种物质向同一方向由膜的一侧移向膜的另一侧,则称为**同向转运**(symport),如  $Na^+$  和葡萄糖、 $Na^+$  和氨基酸、

$\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  等的同向转运;反之,如果不同的物质向相反方向发生跨膜转运,则称为**逆向转运**(antiport),如  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  等逆向转运。在联合转运的情况下,通常至少有一种物质是逆电化学梯度移动的;其逆电化学梯度移动所需的能量则是由另一种(或几种)物质的顺电化学梯度移动提供的。例如后文将要讨论的近球小管的  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  逆向转运,  $\text{H}^+$  从上皮细胞内经顶端膜逆电化学梯度转运入小管液,其所需的能量是由小管液中的  $\text{Na}^+$  顺电化学梯度经顶端膜进入上皮细胞内提供的;而  $\text{Na}^+$  的跨膜电化学梯度是由基底侧膜上的钠泵不断将  $\text{Na}^+$  从细胞内泵出基底侧膜而建立的。可见,  $\text{H}^+$  逆电化学梯度转运所需的能量是间接从钠泵做功形成的  $\text{Na}^+$  跨膜电化学势能得来的,因此这种形式的物质转运也称为**继发性主动转运**(secondary active transport)。

此外,肾小管上皮细胞还可通过**入胞**(endocytosis)的机制将小管液中的小分子蛋白质等物质重吸收。

### (三) 物质通过肾小管上皮转运的途径

各种物质可通过肾小管上皮的不同部位进行转运。肾小管上皮细胞的顶部,细胞之间形成**紧密连接**(tight junction)。紧密连接将上皮细胞的细胞膜分为形态和功能不同的两部分:在形态上,上皮细胞的管腔面,或称**顶端膜**(apical membrane),有大量微绒毛,形成**刷状缘**(brush border),使膜的表面积增大 35~40 倍;上皮细胞的侧面和基底面则称为**基底侧膜**(basolateral membrane)。在功能上,这两部分细胞膜上分布着不同的转运体,因此对物质的转运有不同的特性,例如在基底侧膜有  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶,即钠泵;在顶端膜则无钠泵,但存在几种其他形式的钠转运机制,可允许小管液内的  $\text{Na}^+$  顺电化学梯度进入上皮细胞内。如图 8-8 所示,在近球小管上皮的顶端膜有钠和其他物质的联合转运机制,小管液内的  $\text{Na}^+$  可通过**跨细胞转运途径**(transcellular pathway)被重吸收。这一途径实际上包含两个过程,即小管液中的  $\text{Na}^+$  经顶端膜进入上皮细胞内;上皮细胞内的  $\text{Na}^+$  被基底侧膜上的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶逆电化学梯度转运至细胞外,并进入管周毛细血管。经上皮物质转运的另一途径是**细胞旁转运途径**(paracellular transport),例如小管液内的水分子和  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Na}^+$  可以通过上皮的紧密连接直接进入上皮的细胞间隙而被重吸收;在此过程中有些溶质(如  $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等离子)可随着水的转移以溶剂拖曳的方式被重吸收。

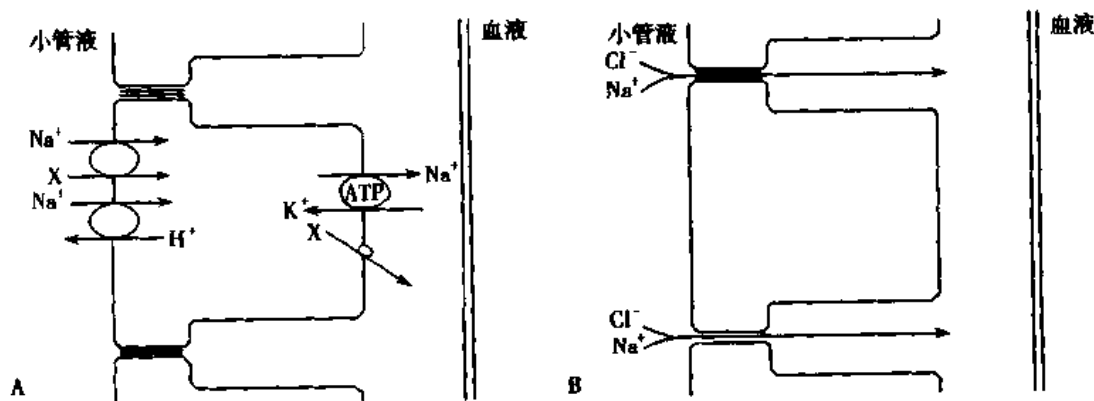


图 8-8 近球小管重吸收  $\text{NaCl}$  示意图  
A:近球小管前半段, X 表葡萄糖、氨基酸、磷酸盐等;  
B:近球小管后半段



## 二、肾小管和集合管中各种物质的转运

在肾小管各段以及集合管中,各种物质的转运情况和机制不同。以下将对不同物质在肾小管及集合管的不同部分的转运进行讨论。

### (一) $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 和水的重吸收

从物质转运的量来说, $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 和水的重吸收是肾小管及集合管最主要的活动。同时,许多其他溶质的转运也直接或间接与钠的重吸收有关。在钠的重吸收中起关键作用的是上皮细胞基底侧膜的 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶,即钠泵。由钠泵工作建立的跨细胞膜 $\text{Na}^+$ 浓度梯度实际上成为一种电化学能源,为其他许多物质转运提供能量。

1. 近球小管中的重吸收 小管液流经近球小管时,其中 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{K}^+$ 等溶质和水的将近70%被重吸收;其中约2/3经跨细胞转运途径,1/3经细胞旁途径被重吸收。

(1) 钠和氯的重吸收:即使在近球小管,不同小管段落对 $\text{Na}^+$ 的重吸收方式或机制也不同:在近球小管的起始段, $\text{Na}^+$ 与 $\text{HCO}_3^-$ 以及一些有机分子如葡萄糖、氨基酸、乳酸等一起被重吸收;在该段中, $\text{Cl}^-$ 不被重吸收,故小管液中 $\text{Cl}^-$ 的浓度上升,高于周围组织液中的 $\text{Cl}^-$ 浓度;在近球小管的后段, $\text{Na}^+$ 主要和 $\text{Cl}^-$ 一起被重吸收。图8-9表示小管液在流经近球小管的过程中各种溶质浓度的变化情况,实际上反映了近球小管各段对各种物质重吸收的情况。由图8-9曲线可见,葡萄糖、氨基酸等有机分子在近球小管的前段就几乎绝大部分被重吸收。

近球小管各段对 $\text{Na}^+$ 重吸收的不同,是由于在不同段落上分布的转运体不同。在近球小管起始段, $\text{Na}^+$ 的重吸收并非通过钠通道,而是通过 $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ 逆向转运以及 $\text{Na}^+$ 与葡萄糖、氨基酸、乳酸等有机分子和磷酸氢根离子等的同向转运而进入细胞内(图8-8)。如前所述,进入细胞内的 $\text{Na}^+$ 被细胞基底侧膜上的钠泵转运至细胞间隙,然后被吸收入血液。进入细胞的葡萄糖等分子在基底侧膜由单一转运(uniport)机制转运入细胞间隙。在后文将要叙述, $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ 逆向转运与 $\text{HCO}_3^-$ 的重吸收有重要关系。

在近球小管的后段,有 $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$ (或其他负离子)两类相伴的逆向转运机制,其结果是 $\text{Na}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ 进入细胞, $\text{H}^+$ 和 $\text{HCO}_3^-$ 进入小管液。小管液中的 $\text{HCO}_3^-$ (和其他负离子)可重新进入细胞。进入细胞内的 $\text{Cl}^-$ 与 $\text{K}^+$ 一起,由基底侧膜上的 $\text{K}^+$ - $\text{Cl}^-$ 同向转运机制转运入细胞间隙,再被吸收入血液。在近球小管后段, $\text{Na}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ 还可通过细胞旁途径进入细胞间隙(图8-8)。

(2) 水的重吸收:近球小管中 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 等物质的重吸收在上皮两侧建立起一个渗透浓度梯度,从而使水分子以渗透的方式被重吸收。水的重吸收也是通过跨细胞转运和细胞旁两种途径进行的。现在知道,体内许多种细胞(包括肾小管和集合管上皮细胞)存在水通道(water channel),可允许水分子快速通过细胞膜。许多水通道已被克隆,并被命名为水孔蛋白(aquaporin, AQP)。近球小管上皮细胞的水孔蛋白为AQP-1。在水的重吸收过程中,又可以溶剂拖曳方式携带一些溶质(特别是 $\text{Ca}^{2+}$ 和 $\text{K}^+$ )一起被重吸收。溶质和水进入细胞间隙后,使细胞间隙内的静水压升高,从而有利于溶质和水进入毛细血管。

2. 髓袢 在肾小球处滤过的 $\text{NaCl}$ 约有20%在髓袢被重吸收,且主要在升支粗段(thick ascending limb)中进行。在髓袢的薄壁段(包括降支和升支),钠泵的活性很低,细

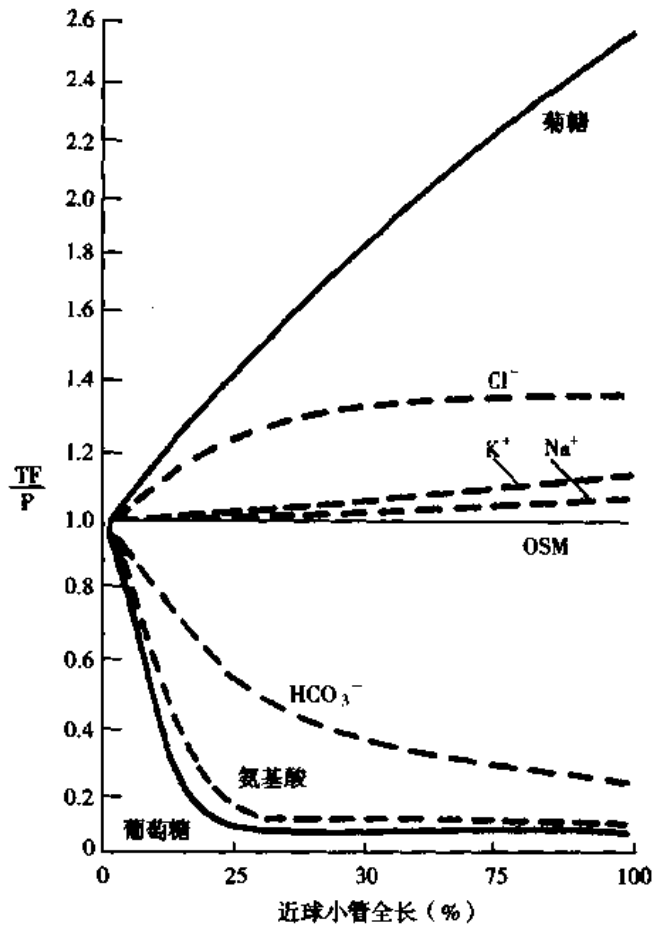


图 8-9 近球小管各段对各种溶质的重吸收  
 纵坐标为各种溶质在小管液中的浓度(TF)和血浆中的浓度(P)之比;  
 横坐标为近球小管全长(从 0 至 100)

胞对  $\text{Na}^+$  的吸收也极少。与近球小管相同,升支粗段上皮细胞基底侧膜的钠泵活动对溶质的重吸收起重要作用。用哇巴因抑制钠泵后, $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  的重吸收也就明显减少。升支粗段的顶端膜上有电中性的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  同向转运体,该转运机制使小管液中 1 个  $\text{Na}^+$ 、1 个  $\text{K}^+$  及 2 个  $\text{Cl}^-$  同向进入细胞。在此过程中, $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  顺电化学梯度移动,释放出能量,使  $\text{K}^+$  能逆电化学梯度移动。呋喃苯胺酸(furosemide, 速尿)可抑制  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  同向转运,从而抑制  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  的重吸收。小管液中的  $\text{Na}^+$  也有一部分由顶端膜上的  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  逆向转运机制运入细胞,与细胞内的  $\text{H}^+$  发生交换。此外,由  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  同向转运进入细胞的  $\text{K}^+$ ,经由顶端膜上的  $\text{K}^+$  通道重新回到小管液,并使小管液带正电位(指小管液的电位较管周毛细血管内血液的电位为正),这一电位差又成为使小管液中  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等正离子经细胞旁途径被重吸收的动力(图 8-10)。升支粗段中  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{K}^+$  等离子重吸收,约 50% 经跨细胞转运途径,50% 经细胞旁途径。进入细胞内的  $\text{Na}^+$  由  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶泵出细胞; $\text{Cl}^-$  则经  $\text{Cl}^-$  通道顺电化学梯度进入细胞间隙,也可由  $\text{K}^+ - \text{Cl}^-$  同向转运体转运入细胞间隙。

髓袢中水的重吸收机制与  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  等不同,水主要在髓袢降支薄壁段以渗透方式被重吸收。薄壁段降支上皮细胞的水孔蛋白也是 AQP-1。肾小球滤过的水,约 15% 在该段

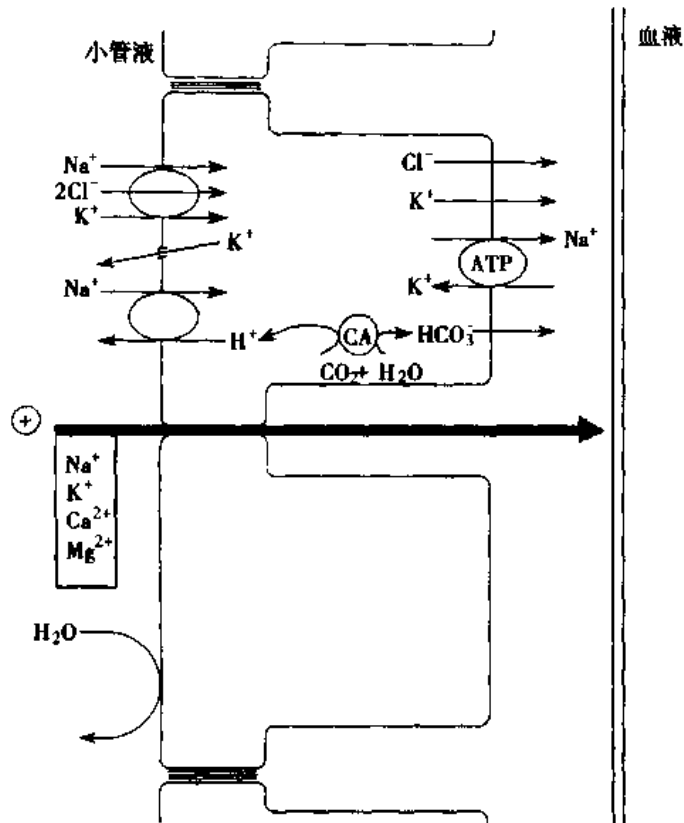


图 8-10 NaCl 在髓袢升支粗段中重吸收的机制  
(引自 Berne, Levy, Physiology, 4th edition)

被重吸收。髓袢升支对水是不通透的,故随着小管液中  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  等溶质被重吸收,髓袢升支中小管液的渗透压降低。呋喃苯胺酸因抑制  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ - $2\text{Cl}^-$  同向转运,即抑制髓袢升支处  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  等的重吸收,因而使肾髓质中组织液的渗透压降低,水的重吸收也就减少(详见后文尿的稀释和浓缩节)。所以呋喃苯胺酸可用作利尿剂,称髓袢利尿剂(loop diuretics)。

3. 远球小管和集合管 在肾小球处滤过的 NaCl,约 7% 在远球小管中被重吸收;最后有不到 3% 在集合管中被重吸收。因此,尿中排出的 NaCl 不到滤过量的 1%。远球小管和集合管段对水的重吸收量可有较大的变动,并与血浆中血管加压素(vasopressin)的浓度有关。

在远球小管的起始段,上皮对水仍不通透;小管液中的  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  由  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  同向转运机制进入细胞。因此在此段肾小管中小管液的渗透压进一步降低。进入细胞的  $\text{Na}^+$  由钠泵将之转运入细胞间隙, $\text{Cl}^-$  则通过基底侧膜上的  $\text{Cl}^-$  通道进入细胞间隙。噻嗪类(thiazide)利尿剂可抑制此处的  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  同向转运。

远球小管后段和集合管的上皮有两类不同的细胞,即主细胞(principal cell)和闰细胞(intercalated cell)。主细胞基底侧膜上的钠泵将  $\text{Na}^+$  泵出细胞,故细胞内  $\text{Na}^+$  浓度低,于是小管液中的  $\text{Na}^+$  通过顶端膜上的钠通道进入细胞。闰细胞的顶端膜可分泌  $\text{H}^+$ ,与尿液的酸化及体液的酸碱平衡有关(图 8-11)。由于  $\text{Na}^+$  被重吸收,小管液的电位为负,这

一负电位又驱使小管液内的  $\text{Cl}^-$  经细胞旁途径被重吸收。

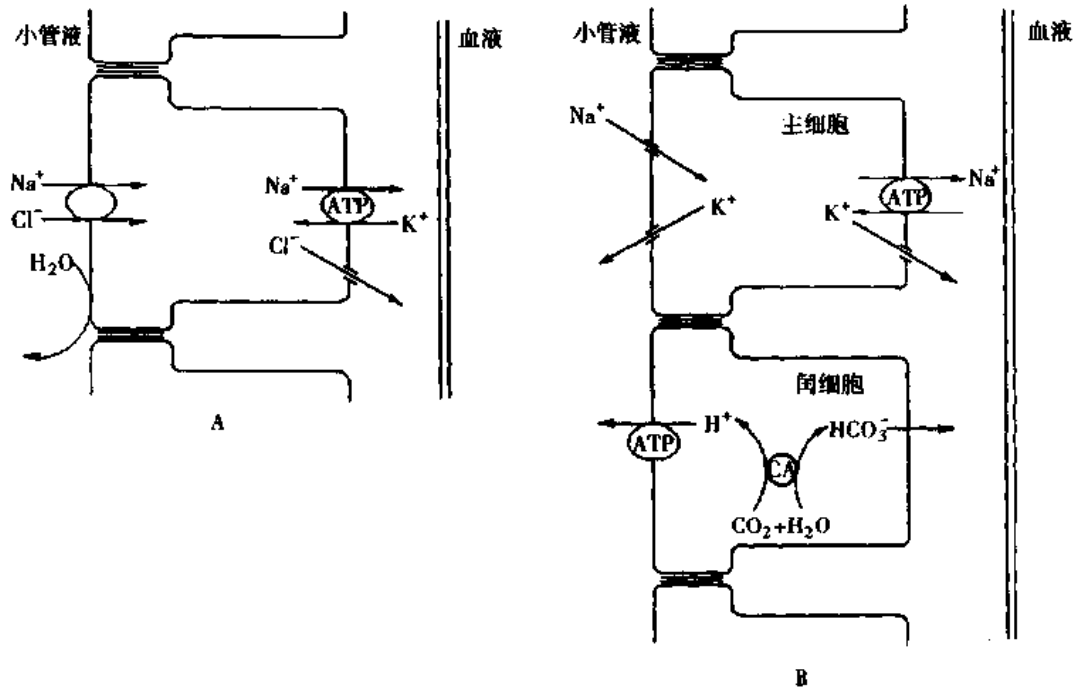


图 8-11 远球小管和集合管重吸收  $\text{NaCl}$ 、分泌  $\text{K}^+$  和  $\text{H}^+$  示意图  
A: 远球小管初段; B: 远球小管后段和集合管

氨氯吡咪(amiloride)可抑制远球小管和集合管顶端膜的钠通道,从而抑制  $\text{Na}^+$  的重吸收;由于  $\text{Na}^+$  的重吸收减少,小管液的负电位较小,所以  $\text{Cl}^-$  的重吸收也减少。

关于集合管中水的重吸收,现在已知集合管上皮细胞的管腔侧胞浆的囊泡内有水孔蛋白 AQP-2,而在基底侧膜有 AQP-3 和 AQP-4 分布。在后文将要讨论,AQP-2 是血管升压素诱导的水通道(vasopressin-inducible water channel),当不存在血管升压素时,含 AQP-2 的囊泡主要分布在细胞的胞浆内;而血管升压素可使这些囊泡插入上皮细胞的顶端膜,形成跨膜水通道,故管腔液中的水分子即经由水通道进入细胞内。如果再撤除血管升压素,则顶端膜上的 AQP-2 囊泡又可通过入胞(endocytosis)的方式进入胞浆,顶端膜对水的通透性就明显降低。进入集合管上皮细胞的水,可经由基底侧膜上的 AQP-3 和 AQP-4 水孔蛋白进入细胞间隙而被收入毛细血管内。

## (二) $\text{K}^+$ 的重吸收和分泌

体内  $\text{K}^+$  的量也是保持相对稳定的。一般来说,体内总的  $\text{K}^+$  量约为  $50 \text{ mmol/kg}$  体重;其中绝大部分位于细胞内。细胞内  $\text{K}^+$  的浓度平均为  $150 \text{ mmol/L}$ ,而细胞外液中  $\text{K}^+$  的浓度仅  $4 \text{ mmol/L}$ 。细胞内、外  $\text{K}^+$  的浓度差也是由  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP 酶的活动来维持的。血浆中的  $\text{K}^+$  在肾小球毛细血管随血浆自由滤过;在肾小球滤过的  $\text{K}^+$ ,将近 70% 在近球小管中被重吸收,约 20% 在髓袢被重吸收,这些比例是比较固定的;而且,在肾小管的这些段落没有  $\text{K}^+$  的分泌。在远球小管和集合管则同时有  $\text{K}^+$  的重吸收和分泌,其重吸收及分泌的速率可受若干因素的调节而发生改变。

远球小管和集合管主细胞基底侧膜上的  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP 酶将细胞内的  $\text{Na}^+$  泵出细胞,

同时将细胞外的  $K^+$  泵入细胞,形成细胞内高的  $K^+$  浓度,使细胞内的  $K^+$  在顶端膜顺电学梯度通过  $K^+$  通道进入小管液,此即  $K^+$  的分泌(secretion)过程(图 8-11)。应该指出,在基底侧膜上也有  $K^+$  通道,但它对  $K^+$  的通透性不及顶端膜上的  $K^+$  通道,且  $K^+$  的电化学梯度也有利于  $K^+$  经顶端膜进入小管腔,故细胞内的  $K^+$  主要经顶端膜的  $K^+$  通道分泌入小管液。因此,凡能影响钠泵、跨顶端膜  $K^+$  电学梯度以及  $K^+$  通道开放程度的因素,都能影响  $K^+$  的分泌。例如前述氨氯吡咪可抑制顶端膜的  $Na^+$  通道,使小管液对细胞内液的负电位值减小,因此在减少  $Na^+$  和  $Cl^-$  重吸收的同时,也减少  $K^+$  的分泌。所以氨氯吡咪是一种“保钾”利尿剂( $K^+$ -sparing diuretics)。而另一些利尿剂由于增加远球小管和集合管中的小管液流量,使小管液中的  $K^+$  较快地被带至小管的下游,因此能刺激  $K^+$  的分泌。

### (三) $Ca^{2+}$ 的重吸收

在肾小球随血浆滤过的  $Ca^{2+}$ ,约 70% 在近球小管,20% 在髓祥,9% 在远球小管,<1% 在集合管被重吸收,故仅不到 1% 最后在尿中排出体外。肾脏对  $Ca^{2+}$  的重吸收也受到体内若干机制的调节,使体内的  $Ca^{2+}$  量维持稳态。

在近球小管, $Ca^{2+}$  的重吸收约 20% 经由跨细胞途径。由于上皮细胞内  $Ca^{2+}$  的浓度很低,约仅小管液  $Ca^{2+}$  浓度的万分之一;而且细胞内电位相对小管液电位为负,故此电学梯度可促使小管液内的  $Ca^{2+}$  经顶端膜的  $Ca^{2+}$  通道进入细胞。细胞内的  $Ca^{2+}$  则由细胞膜上的  $Ca^{2+}$ -ATP 酶和  $3Na^+$ - $Ca^{2+}$  逆向转运机制逆电学梯度转运出细胞。近球小管中的  $Ca^{2+}$  的重吸收约 80% 由溶剂拖曳方式经细胞间的紧密连接(即细胞旁途径)进入细胞间隙;小管液的相对正电位也有利于  $Ca^{2+}$  经细胞旁途径的重吸收。

在髓祥, $Ca^{2+}$  仅在升支粗段被重吸收。而在远球小管,由于小管液为负电位,故  $Ca^{2+}$  的重吸收是跨细胞途径的转运过程,与上述近球小管中的跨细胞转运机制相同。

### (四) $HCO_3^-$ 和 $H^+$ 的转运

体内代谢产生酸性和碱性的产物。在一般的膳食情况下,代谢的酸性产物多于碱性产物。代谢产生的  $CO_2$  以气体形式由肺排出体外;代谢产生的非挥发性酸(如硫酸、盐酸等)在体内缓冲系统(buffer system)的作用下生成酸的钠盐和  $CO_2$ ,在此过程中消耗细胞外液中的  $HCO_3^-$ 。肾脏通过对  $HCO_3^-$  的重吸收和  $H^+$  的分泌,在维持体内的酸-碱平衡(acid-base balance)中起重要的作用。此外,肾脏还能通过生成和分泌铵( $NH_4^+$ ),回收  $HCO_3^-$ ,这也是维持酸-碱平衡的一个重要机制。

1.  $HCO_3^-$  的重吸收和  $H^+$  的分泌 正常成人每天经肾小球滤过的  $HCO_3^-$  的总量约 4320 mmol;而滤过的  $HCO_3^-$  在经过肾小管和集合管后几乎全部被重吸收,也就是说,尿中已几乎没有  $HCO_3^-$ 。肾小管滤过的  $HCO_3^-$ ,80% 以上在近球小管被重吸收;约 15% 在髓祥升支粗段被重吸收,其余的在远球小管和集合管被重吸收。 $HCO_3^-$  的重吸收在酸-碱平衡中起重要的作用,而仅仅通过肾小管重吸收  $HCO_3^-$ ,还不足以补偿用于缓冲代谢产生的非挥发性酸的  $HCO_3^-$ ,在肾中还能生成  $HCO_3^-$ 。

(1)近球小管中  $HCO_3^-$  重吸收的机制:如图 8-12 所示,由肾小球滤过的  $HCO_3^-$  与小管液中的  $H^+$  结合,形成碳酸。碳酸形成后,又很快离解为  $CO_2$  和水。这一反应由于上皮

细胞顶端膜表面存在碳酸酐酶(carbonic anhydrase)而得到催化。 $\text{CO}_2$ 和水很容易通过顶端膜进入细胞内。在细胞内, $\text{CO}_2$ 和 $\text{H}_2\text{O}$ 又在碳酸酐酶的催化下形成碳酸,后者很快离解为 $\text{H}^+$ 和 $\text{HCO}_3^-$ 。所以,小管液中的 $\text{HCO}_3^-$ 是通过 $\text{CO}_2$ 的形式而被重吸收的。由于碳酸酐酶在上述过程中起重要的作用,因此该酶的抑制剂,如乙酰唑胺(acetazolamide),可抑制 $\text{H}^+$ 的分泌。

$\text{H}^+$ 的分泌是通过顶端膜上的 $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ 逆向转运,使 $\text{Na}^+$ 顺电化学梯度进入细胞,同时将细胞内的 $\text{H}^+$ 逆电化学梯度转运入管腔,这也是一种继发性主动转运。另外,小部分 $\text{H}^+$ 可以由顶端膜上的质子泵(proton pump,即 $\text{H}^+$ -ATP酶)转运入管腔。细胞内的 $\text{HCO}_3^-$ 并不能以简单的扩散方式通过基底侧膜,而是与其他离子以联合转运的方式被转运出细胞。大部分 $\text{HCO}_3^-$ 以 $\text{Na}^+$ - $\text{HCO}_3^-$ (1个 $\text{Na}^+$ 与3个 $\text{HCO}_3^-$ )共同转运的方式进入细胞间隙;小部分则通过 $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$ 逆向转运的方式发生跨膜交换。需要指出的是,上述几种逆向和同向转运机制所需的能量也都来自基底侧膜上的 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶。

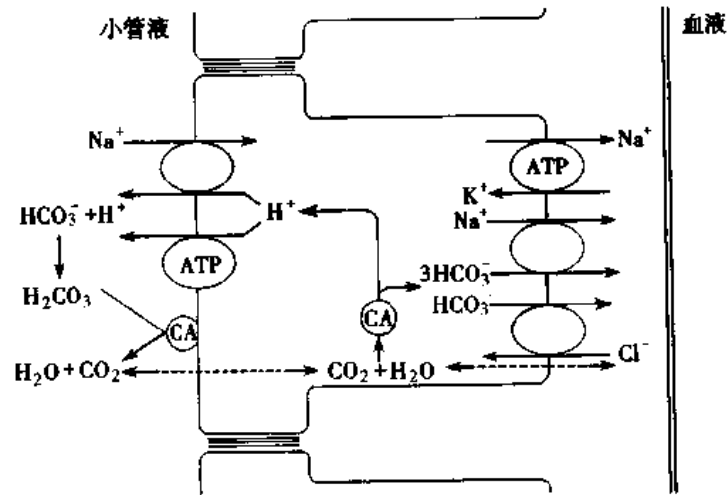


图 8-12 重吸收  $\text{HCO}_3^-$  的细胞机制  
CA:碳酸酐酶

(2)髓袢:髓袢对 $\text{HCO}_3^-$ 的重吸收主要发生在升支粗段(thick ascending limb)。上皮对 $\text{HCO}_3^-$ 重吸收的机制与近球小管处大致相同,主要是顶端膜的 $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$ 逆向转运和基底侧膜上的 $\text{Na}^+$ - $\text{HCO}_3^-$ 同向转运及钠泵。

(3)远球小管和集合管:前面已经提到,集合管的闰细胞可分泌 $\text{H}^+$ 。在细胞内, $\text{CO}_2$ 和 $\text{H}_2\text{O}$ 在碳酸酐酶的催化下生成 $\text{H}_2\text{CO}_3$ ,后者即离解为 $\text{H}^+$ 和 $\text{HCO}_3^-$ 。顶端膜上有两种分泌 $\text{H}^+$ 的机制:①质子泵,即 $\text{H}^+$ -ATP酶(见图 8-11),这些细胞的胞浆中有许多囊泡(vesicle),囊泡中包含 $\text{H}^+$ -ATP酶。囊泡插入顶端膜,就能发挥质子泵排 $\text{H}^+$ 的功能。在某些情况下,如细胞内 $\text{H}^+$ 浓度升高时,插入顶端膜的质子泵的数量增加。② $\text{H}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶,可将细胞内的 $\text{H}^+$ 转运入管腔,同时将小管液中的 $\text{K}^+$ 转运入细胞。细胞内的 $\text{HCO}_3^-$ 则在基底侧膜通过 $\text{Cl}^-$ - $\text{HCO}_3^-$ 逆向转运机制被转运入细胞间隙。进入细胞 $\text{Cl}^-$ 又通过基底侧膜上的 $\text{Cl}^-$ 通道回到细胞间隙。

在肾小管和集合管中,  $H^+$  分泌的量与小管液的酸碱度有关。小管液的 pH 降低时,  $H^+$  的分泌减少。当小管液的 pH 降至 4.5 时,  $H^+$  的分泌停止。由于小管液中存在缓冲物质, 所以游离的  $H^+$  可与缓冲剂发生反应而被带走, 因此小管上皮细胞可不断分泌  $H^+$ 。小管液中的  $H^+$  发生的反应有三类: ①与  $HCO_3^-$  反应, 形成  $CO_2$  和水; ②与  $HPO_4^{2-}$  反应, 形成  $H_2PO_4^-$ ; ③与  $NH_3$  反应, 形成  $NH_4^+$ 。在近球小管, 由于上皮细胞刷状缘有碳酸酐酶存在, 可促使小管液中的  $H_2CO_3$  离解为  $CO_2$  和  $H_2O$ , 因此小管液 pH 的降低较少 (pH 约 6.5); 而在远球小管和集合管, 由于小管液中水的重吸收, 故磷酸盐浓度较高,  $H^+$  与  $HPO_4^{2-}$  生成  $H_2PO_4^-$  的反应主要在此段小管中进行;  $H^+$  与  $NH_3$  生成  $NH_4^+$  的反应则在近球小管和远球小管、集合管中都能进行。

需要指出, 集合管中还有一些闰细胞能分泌  $HCO_3^-$ 。这些细胞的顶端膜上有  $Cl^-$ - $HCO_3^-$  逆向转运体, 使小管液中的  $Cl^-$  进入细胞内,  $HCO_3^-$  则分泌入管腔; 而在基底侧膜上则存在质子泵。在正常情况下, 集合管中以分泌  $H^+$  的活动为主, 小管液的酸化主要是在这里发生的。在代谢性碱中毒 (metabolic alkalosis) 时, 则分泌  $HCO_3^-$  的活动加强。

2.  $NH_3$  的分泌与  $H^+$ 、 $HCO_3^-$  转运的关系  $NH_3$  的分泌过程与肾脏内生成  $HCO_3^-$  有关。肾小管上皮细胞内谷氨酰胺 (glutamine) 在谷氨酰胺酶的作用下发生脱氨, 生成谷氨酸根 (glutamate) 和  $NH_4^+$ , 谷氨酸根又在谷氨酸脱氢酶的作用下生成  $\alpha$ -酮戊二酸 (二价阴离子) 和  $NH_4^+$ ;  $\alpha$ -酮戊二酸的代谢用去 2 个  $H^+$ , 生成 2 个  $HCO_3^-$ 。在细胞内,  $NH_4^+$  与  $NH_3 + H^+$  两种形式之间处于一定的平衡状态。 $NH_4^+$  可通过上皮细胞的顶端膜进入小管腔, 其机制是  $NH_4^+$  替代  $H^+$ , 由  $Na^+$ - $H^+$  逆向转运体转运。 $NH_3$  是脂溶性分子, 可通过细胞膜自由扩散进入小管腔, 也可通过基底侧膜进入细胞间隙。在小管液内,  $NH_3$  与  $H^+$  结合, 成为  $NH_4^+$ 。髓袢升支粗段能重吸收  $NH_4^+$ , 其机制是  $NH_4^+$  替代  $K^+$ , 由  $Na^+$ - $K^+$ - $2Cl^-$  同向转运体转运; 也有一部分  $NH_4^+$  经细胞旁途径被重吸收。重吸收的  $NH_4^+$  被保留在肾髓质的组织间隙中, 也是与  $NH_3$  之间处于平衡状态。肾髓质组织间隙中的  $NH_3$  又通过集合管上皮扩散, 进入集合管的管腔内。由于集合管上皮细胞没有转运  $NH_4^+$  的机制, 对  $NH_4^+$  的通透性也很低, 而管内液体呈酸性 (pH 可低至 4.5), 所以进入集合管腔内的  $NH_3$  与  $H^+$  结合成为  $NH_4^+$ , 并随尿液排出体外。小管液中的  $NH_3$  浓度降低, 于是能保持细胞内与管腔液之间的  $NH_3$  浓度梯度, 使细胞内的  $NH_3$  向管腔扩散。从上述的化学过程可知, 尿中每排出一个  $NH_4^+$ , 就有一个  $HCO_3^-$  被重吸收回血液。

$NH_3$  的分泌与  $H^+$  的分泌密切相关。如果集合管  $H^+$  的分泌被抑制, 尿中排出的  $NH_4^+$  也就减少;  $NH_4^+$  被重吸收回血液。

### (五) 葡萄糖和氨基酸的重吸收

经肾小球滤过的葡萄糖和氨基酸都在近球小管, 特别是其前半段, 被重吸收。它们重吸收的方式都是继发性主动转运, 即其能量都是由基底侧膜上的  $Na^+$ - $K^+$ -ATP 酶主动转运  $Na^+$  和  $K^+$  供应的。

1. 葡萄糖的重吸收 用微穿刺实验证明, 滤过的葡萄糖在近球小管中几乎全部被重吸收, 换句话说, 在正常情况下, 尿中几乎没有葡萄糖。假如血浆中葡萄糖的浓度  $P_G$  为

80 mg/dL, 则每分钟两肾滤过的葡萄糖量为  $80 \text{ mg/dL} \times \text{GFR}$ 。设 GFR 为 125 ml/min, 则每分钟滤过的葡萄糖量为 100 mg。近球小管重吸收葡萄糖的量与滤过的量成正比。当滤过量达到或超过近球小管对葡萄糖的最大转运率(maximal rate of transport for glucose,  $T_{m-G}$ )时, 尿液中就出现葡萄糖。一般认为, 正常成年男子的  $T_{m-G}$  为  $375 \text{ mg}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ , 如果 GFR 为 125 ml/min, 则可推测, 当  $P_G$  达到 300 mg/dL 时, 尿中开始出现葡萄糖; 因此, 葡萄糖的肾阈(renal threshold for glucose)似应为 300 mg/dL ( $P_G$ ), 但实际上, 动脉血的  $P_G$  达到 200 mg/dL (临床上常测定静脉血的葡萄糖浓度, 则为 180 mg/dL) 时, 尿中已开始出现葡萄糖, 因此这是葡萄糖的实际肾阈。出现这一差别的原因, 是由于各肾单位的  $T_{m-G}$  是不同的。有些肾单位的  $T_{m-G}$  较低, 当  $P_G$  为 200 mg/dL 时, 这些肾单位的近球小管转运葡萄糖的速率已达最大限度, 不能将滤过的葡萄糖完全重吸收; 而在近球小管以后的肾小管没有重吸收葡萄糖的能力, 所以未被重吸收的葡萄糖就出现在尿液中。当  $P_G$  升高至 300 mg/dL 时, 则全部肾单位转运葡萄糖的速率都达到最大限度, 此时每分钟葡萄糖的滤过量达到两肾重吸收葡萄糖的最大速率, 即  $T_{m-G}$ 。

近球小管上皮细胞重吸收葡萄糖的机制, 与小肠上皮重吸收葡萄糖的机制(见第六章)基本相同, 在顶端膜上存在  $\text{Na}^+$  与葡萄糖同向转运(symport)的机制, 即钠依赖性葡萄糖转运体(sodium-dependent glucose transporter, SGLT), 肾小管上皮细胞的 SGLT 为 SGLT2。进入细胞内的葡萄糖, 由基底侧膜上的葡萄糖转运体 2(glucose transporter 2, GLUT2)转运入细胞间隙。细胞内的  $\text{Na}^+$  则由基底侧膜的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶泵出细胞, 进入细胞间隙。

SGLT2 转运右旋葡萄糖(D-glucose)的速率远大于转运左旋葡萄糖的速率。胰岛素(insulin)对肾小管上皮转运葡萄糖并无影响。在糖尿病人, 肾小管对葡萄糖的重吸收基本正常。根皮苷(phlorhizin, 一种植物糖苷)能与右旋葡萄糖竞争与 SGLT2 的结合, 从而抑制葡萄糖的重吸收。

2. 氨基酸的重吸收 血浆中各种氨基酸在肾小球滤过后, 也和葡萄糖一样, 主要在近球小管的前段被重吸收。其重吸收的方式也是继发性主动转运, 在肾小管上皮细胞的顶端膜有钠依赖性氨基酸转运体, 即  $\text{Na}^+$  与氨基酸同向转运; 基底侧膜的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶将细胞内的  $\text{Na}^+$  泵出, 细胞内氨基酸经基底侧膜扩散入细胞间隙。

## 第五节 尿液的稀释和浓缩

前一节的内容是讨论在肾小管和集合管中各种溶质及水的转运过程及其机制; 在这一节中主要讨论排出的尿液中溶质和水的关系, 即尿液的稀释和浓缩, 表现为单位时间排出的尿量(urine volume)和尿液的渗透浓度(urine osmolality)。24 小时中大约有 180L 血浆在两肾的肾小球滤过, 而最终排出的尿量仅 1.5L 左右。实际上, 24 小时的尿量可以受许多因素影响而发生很大的变动: 可以减少至 500ml 或更少, 而尿液的渗透浓度高达 1200mOsm/L, 即浓缩的尿液(concentrated urine); 也可以增加至 20L 或更多, 而尿液的渗透浓度低至仅 50mOsm/L, 即稀释的尿液(dilute urine)。这些情况说明, 肾脏对小管液中的水和溶质是可以分别进行处理的。前一节已讨论过, 在近球小管中, 溶质的重吸收和水



的重吸收是按一定比例进行的;微穿刺实验也证明,在近球小管末端取得的小管液,与血浆是等渗的。因此近球小管并不是对水和溶质分别处理的部位。对水和溶质能分开处理的主要场所是髓祥,特别是髓祥升支粗段。

## 一、髓祥对小管液中水和溶质的重吸收

如前所述,近球小管末端的小管液仍与血浆等渗。髓祥降支细段对水是高度通透的,而NaCl及尿素则不易通透。由于肾髓质的组织间隙是高渗的(见后),髓祥降支中的水被重吸收(被动渗透),故小管液的渗透浓度升高,与其周围的髓质组织液的渗透浓度相近;但小管液中NaCl的浓度高于周围组织液,而尿素浓度则低于周围组织液。

髓祥升支细段对水和溶质的通透情况与降支正好相反,即对水不通透,而NaCl和尿素则能通透。由于小管液NaCl的浓度高于周围组织液,故NaCl被重吸收;而小管液尿素的浓度低于周围组织液,故尿素扩散进入小管内。在升支细段中,重吸收的NaCl量多于进入小管内的尿素量,而小管液量不变,故该段中小管液被稀释,渗透浓度降低。

髓祥升支粗段对水和尿素都不通透,但能重吸收NaCl,故小管液继续被稀释。至升支粗段末端,小管液为低渗(对血浆渗透浓度而言),约150 mOsm/L。

## 二、尿液的稀释

在有些情况下,可发生尿液的稀释。例如在饮大量清水后,血浆渗透压降低,使血管升压素(vasopressin)释放减少,引起水利尿(water diuresis)。

尿液的稀释主要是在远球小管和集合管中发生的。如前所述,髓祥升支粗段末端的小管液是低渗的。到远球小管和皮质部集合管,尿素不易通透,NaCl则被重吸收;而水的重吸收取决于血管升压素的水平。水利尿时,血管升压素水平很低,上皮对水的通透性很低,由于小管液中NaCl被重吸收而水不被重吸收,因此小管液的渗透浓度继续降低,可降低至约100 mOsm/L。

髓质部集合管在没有血管升压素的情况下,仍重吸收NaCl,但能使水和尿素有小量的通透,因此有少量尿素进入集合管,少量水被重吸收。

因此在水利尿的情况下,可排出大量低渗的尿液。

## 三、尿液的浓缩

在失水、禁水等情况下,血浆渗透压升高,血管升压素的水平升高,引起抗利尿(anti-diuresis)效应,发生尿液的浓缩。

肾脏中水的转运只有被动的方式,即渗透。尿液的浓缩要求小管液中的水分被重吸收而溶质仍留在小管内,因此就必定要求小管周围的组织液是高渗的。事实上,肾皮质的组织液渗透浓度与血浆渗透浓度是相同的,二者之比为1:1;而肾髓质的组织液是高渗的,由外髓部至内髓部(肾乳头),组织液的渗透浓度逐渐升高,与血浆渗透浓度之比可逐渐升高至4:1(图8-13)。在肾乳头处组织液的渗透浓度可高达1200 mOsm/L。

### (一) 肾髓质渗透浓度梯度的形成

肾髓质渗透浓度梯度的形成,主要是由髓祥(特别是升支粗段)的形态和功能特性决

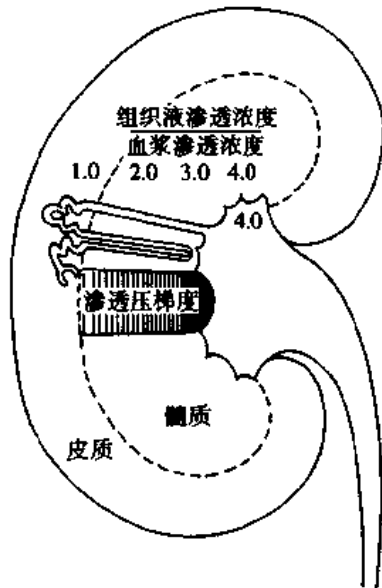


图 8-13 肾髓质渗透梯度示意图  
图中髓质部的横线条密度愈高表示渗透浓度愈高

定的。髓祥升支的细段和粗段对 NaCl 能重吸收,被重吸收的 NaCl 可滞留在肾髓质的组织间隙中,从而使组织液的渗透浓度升高。由于髓祥的形态结构和小管液的流动,以及髓祥各部分小管对溶质和水的通透性的特点,通过逆流倍增(countercurrent multiplication)的机制在肾髓质内形成渗透浓度由外髓部向内髓部逐渐升高的渗透梯度。肾髓质组织液中形成渗透压最主要的溶质是 NaCl 和尿素(urea),其他溶质如  $K^+$ 、 $NH_4^+$  等起的作用很小。所以下面主要讨论 NaCl 和尿素在形成肾髓质渗透梯度中的逆流倍增过程。

髓祥实际上是一个逆流倍增器(countercurrent multiplier)。作为一个逆流系统,所需要的条件是流体在两个相互平行而且靠紧的管道中以相反的方向流动。髓祥和直小血管都符合这些条件。髓祥之能成为一个逆流倍增器,还需靠以下几个因素:①髓祥升支粗段将小管内的 NaCl 主动转运入组织间隙;②髓祥降支和升支对溶质和

水的通透性特点(表 8-1);③小管液由近球小管流入,经过髓祥,再流入远球小管。

下面再对肾髓质内渗透梯度的形成过程进行讨论。

1. 升支粗段 由于髓祥升支粗段主动重吸收 NaCl,而对水不通透,因此升支粗段内的小管液在流向远球小管时,渗透浓度逐渐降低;由于主动转运的 NaCl 滞留在小管周围组织中,故髓质组织液渗透浓度升高。

2. 降支细段 髓祥降支细段对水通透,而对 NaCl 和尿素不通透,由于髓质中的高渗透浓度,降支细段中的水进入组织间隙,故降支细段内的小管液渗透浓度逐渐升高。

表 8-1 髓祥、远球小管和集合管各段对溶质和水的转运和通透性

小管段	NaCl	尿素	水	备注
髓祥				
降支细段	不易通透	不易通透	高度通透	
升支细段	高度通透	中等通透	不通透	
升支粗段	不易通透,但高度主动吸收	不通透	不通透	
远球小管	不易通透,但主动吸收	不通透	不通透	有 VP* 时水易通透
集合管				
皮质部	不易通透,但主动吸收	不通透	不通透	有 VP* 时水易通透
髓质部	不易通透,但主动吸收	易通透	不易通透	有 VP* 时水易通透,并增加尿素通透

\* VP 为血管升压素(vasopressin)

3. 升支细段 髓祥升支细段对水不通透,而对 NaCl 和尿素则能通透,故 NaCl 顺其浓度梯度进入组织液。升支细段中的小管液在向粗段流动时,渗透浓度逐渐降低。

由于上述几个过程不断进行,而且等渗的小管液不断由近球小管流入,而低渗的小管

液进入远球小管,因此髓质中形成高渗(图 8-14)。髓袢的长度愈长,这种逆流倍增过程愈明显。近髓肾单位的髓袢可深入至肾乳头部,故该部分的渗透浓度最高。

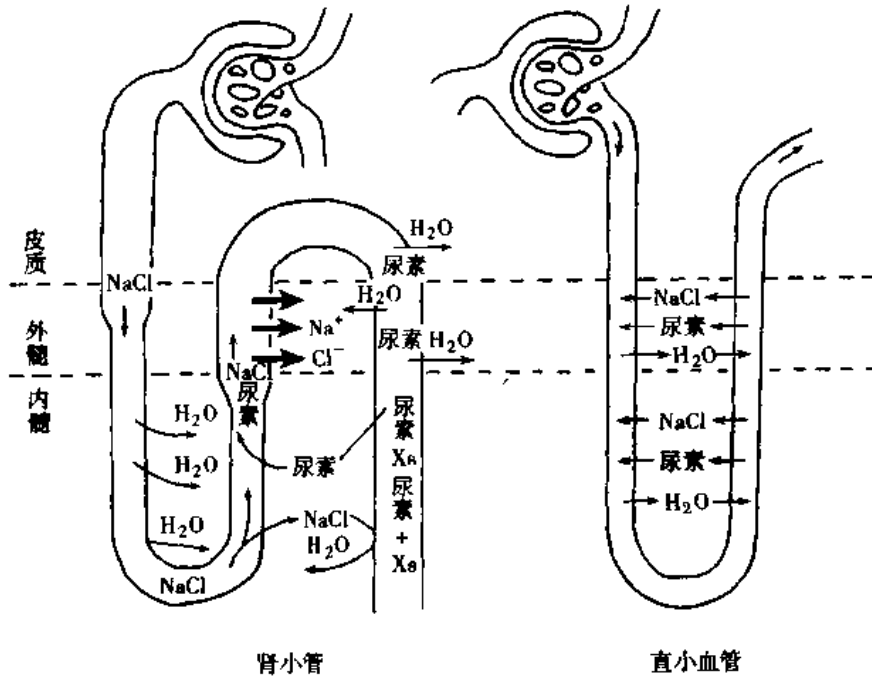


图 8-14 尿的浓缩机制

粗箭头表示升支粗段对  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$  的重吸收;  $X_n$  表示未被重吸收的溶质

4. 尿素的作用 除  $\text{NaCl}$  外,尿素在内髓部高渗的形成和集合管小管液的浓缩中也起重要的作用。在近球小管中,尿素可被动转运;但在近球小管之后,除内髓部集合管对尿素可通透外,其余各段对尿素均不能通透或只有较低的通透性(升支细段)。由于髓袢和远球小管内的水被重吸收,小管液中尿素的浓度逐渐升高。到髓质部集合管,由于上皮对尿素能通透,尿素就顺其浓度梯度进入髓质的组织液(图 8-14)。血管加压素(vasopressin)可以促进集合管中尿素向髓质组织液的转运。由于尿素进入组织液,就进一步增高髓质的渗透浓度。在尿液浓缩的情况下,假如肾乳头处的渗透浓度为  $1200 \text{ mOsm/L}$ ,则  $\text{NaCl}$  和尿素起的作用大约各占一半,即各形成  $600 \text{ mOsm/L}$ ;而在肾髓质和皮质的交界处,组织液与血浆接近等渗,其渗透浓度约  $300 \text{ mOsm/L}$ ,此处的渗透浓度则几乎全部由  $\text{NaCl}$  形成。从外髓部至内髓部,  $\text{NaCl}$  和尿素的浓度都逐渐升高,形成各自的浓度梯度。

由于升支细段对尿素有一定的通透性,故髓质中的一部分尿素可以进入升支细段,并随着小管液重新进入内髓部集合管,再扩散入髓质的组织液。这个过程称为尿素的再循环(urea recycling),有利于尿素滞留在肾髓质内。

在另一种情况下,如果尿液稀释,尤其是当尿液稀释持续时间较长时,则进入内髓部集合管的小管液中尿素的浓度较低,于是髓质组织液中的尿素进入集合管,肾髓质的渗透浓度就会降低。体内的尿素是由蛋白质代谢产生的,经肾小球滤过,进入肾小管。肾髓质内尿素的量以及尿中排出尿素的量,取决于每天蛋白质的摄入量。因此,高蛋白饮食可使肾髓质内尿素浓度增高,从而增强浓缩尿液的能力;反之,低蛋白饮食则使肾浓缩尿液的

能力降低。

5. 直小血管的作用 直小血管对于肾髓质内高渗(即 NaCl 和尿素等渗透物质)的维持起着重要的作用。假如经过上述的过程在肾髓质内形成了高渗环境,但肾髓质内的渗透物质不断被血流带走,渗透物质不能在肾髓质内滞留,则高渗环境也就不能持久。这种情况所以不会发生,是由于直小血管起着逆流交换器(countercurrent exchanger)的作用。直小血管是为肾髓质供血的毛细血管,它和髓袢相似,也在髓质中形成袢(见图 8-1),符合前述逆流系统的条件。直小血管壁对水和溶质都是高度通透的,在直小血管的降支,肾髓质组织液中的溶质(NaCl 和尿素等)扩散入血管,而水则由血管进入组织液,因而直小血管内血浆的渗透浓度与周围组织液的渗透浓度达到平衡。由于直小血管升支在肾髓质内向皮质方向折返,因此血浆中的溶质和水发生与降支中相反方向的转运。这一逆流交换过程使肾髓质的渗透梯度能得以维持,直小血管升支仅把肾髓质中多余的溶质和水带回血循环(图 8-14)。

直小血管的这一作用与其血流量有关。当直小管的血流量增加时,可将肾髓质中的溶质带走,从而使渗透梯度变得不明显;反之,当直小管的血流量减少时,肾髓质的供氧量降低,肾小管中的物质转运,特别是升支粗段主动吸收 NaCl 的功能受损,故肾髓质中的渗透浓度梯度也不能维持。

## (二) 尿液浓缩的过程

理解了上述肾髓质渗透浓度梯度的形成,就容易理解尿液浓缩的过程。由于髓袢升支粗段及远球小管中 NaCl 被重吸收,而水不能通透,故进入集合管的小管液是低渗的,而集合管周围的组织液为高渗。在存在血管升压素的情况下,集合管上皮对水的通透性增加,水就因渗透而由小管液进入组织液,于是小管液的渗透浓度就升高,即尿液得到浓缩。内髓部集合管中小管液可达到的最高渗透浓度,就是其周围肾髓质组织液的渗透浓度,用前面所给的例子,即 1200 mOsm/L。

## 第六节 尿生成的调节

尿生成的过程包括肾小球的滤过和肾小管、集合管的重吸收和分泌。机体对尿生成的调节,就是通过对滤过、重吸收和分泌的调节改变尿液的成分和量,使内环境保持相对稳定。关于肾小球滤过的调节在第三节已经叙述,故本节着重讨论机体对肾小管和集合管物质转运功能的调节,包括自身调节、神经调节和体液调节。应该指出,神经调节和体液调节之间有着密切的联系,各种体液因素之间又有相互的联系。神经和体液在调节尿生成的同时,也对肾脏的其他功能(如内分泌功能等)进行调节。

### 一、肾内自身调节

在第三节中已讨论肾血流量、肾小球滤过率的自身调节和管球反馈。对于肾小管的重吸收,也存在自身调节的机制,例如渗透性利尿和球管平衡。

#### (一) 渗透性利尿

渗透性利尿(osmotic diuresis)是指当肾小管内有大量未被重吸收的溶质存在时,会使

尿量增加。在近球小管内,由于未被重吸收的溶质形成的渗透浓度,会保留一部分水在小管内。另外,小管内  $\text{Na}^+$  的重吸收要求在上皮的两侧有一定的  $\text{Na}^+$  浓度差。当小管液因溶质浓度过高而限制水的重吸收时,  $\text{Na}^+$  的浓度就相对降低,即降低了上皮两侧  $\text{Na}^+$  的浓度差。当这一  $\text{Na}^+$  浓度差减小到一定限度时,  $\text{Na}^+$  的重吸收就停止,于是较多的  $\text{Na}^+$  留在小管液内,并通过渗透的作用留住相应的水。在这种情况下,单位时间内进入髓祥的小管液的量增多,进入髓祥的小管液的渗透浓度与血浆的渗透浓度接近,但  $\text{Na}^+$  的浓度较低,因此升支粗段中  $\text{Na}^+$  的重吸收( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  同向转运)减少,水的重吸收也相应减少。 $\text{Na}^+$  的重吸收减少导致肾髓质的渗透浓度降低。由于最后进入远球小管和集合管的流量增多,而肾髓质的渗透浓度较低,因此尿量明显增加,尿中  $\text{Na}^+$  和其他溶质的排出量也增加。体内许多物质,当其在肾小管内的量超过了肾小管的重吸收能力时,就会产生渗透性利尿效应。进食大量葡萄糖后,肾小球滤过葡萄糖的量超过了近球小管对葡萄糖的最大转运率  $T_{m,G}$ ,不仅尿中出现葡萄糖,而且尿量增加。糖尿病人有多尿(polyuria)的症状,也是由于渗透性利尿的原因所致。

在肾小球毛细血管滤过但不被肾小管重吸收的物质,可产生上述渗透性利尿的效应。甘露醇(mannitol)等物质因具有这种特性,在临床上被用作渗透性利尿剂。

渗透性利尿与前一节讨论的水利尿(water diuresis)不同,在水利尿时,近球小管中重吸收水的量是正常的,尿量增多的原因是由于集合管中水的重吸收减少。而在渗透性利尿的情况下,近球小管和髓祥中水的重吸收减少,因此尿量的增加更为明显。

## (二) 球管平衡

**球管平衡(glomerulotubular balance)**是指一种现象,即当肾小球滤过率(GFR)增加时,肾小管(主要是近球小管)中溶质(特别是  $\text{Na}^+$ )的重吸收也会增加,同时水的重吸收也相应增加。实验证明,当GFR发生改变时,近球小管中  $\text{Na}^+$  和水重吸收的量占滤过量的百分比能保持不变,即大约70%。这一现象称为近球小管的**定比重吸收**,也就是说,肾小管对  $\text{Na}^+$  等溶质的重吸收量与肾小球滤过的量之间能保持一定的平衡关系。在GFR发生改变之后,数秒钟内近球小管的重吸收量就可以发生相应的改变。现在认为产生这一现象的原因主要与肾小管周围毛细血管的血浆胶体渗透压(oncotic pressure)的变化有关。假定肾血流量不变而GFR增加,则由出球小动脉进入管周毛细血管的血浆胶体渗透压升高,有利于近球小管内  $\text{Na}^+$  和水的重吸收。

球管平衡的生理意义在于尿中  $\text{Na}^+$  和水的排出不会因GFR的变化而发生大的变化。举例来说,假定GFR为125 ml/min时尿量为1 ml/min;如果没有球管平衡机制,则当GFR增加到126 ml/min时(仅增加0.8%),尿量就会增加一倍(2 ml/min),  $\text{Na}^+$  的排出也增加一倍。在前述渗透性利尿的情况下,正常的球管平衡状态被破坏,于是尿量和尿中  $\text{Na}^+$  的排出明显增加。

## 二、神经调节

肾脏受交感神经支配。在19世纪中叶就已经知道,刺激肾交感神经可引起肾脏血管收缩;但是关于肾交感神经对肾小管中物质转运的作用,直到20世纪后期才被认识。

### (一) 肾交感神经对肾脏功能的作用

很早就有人报告,在麻醉的狗中切除一侧内脏神经可导致同侧肾脏排尿量和排钠量增加;刺激内脏神经的远端可以使肾脏排水和排钠减少。但当时对这些现象的解释,认为交感神经对肾脏排水、排钠的作用是继发于其对肾脏血管的收缩作用的,因为在当时的动物实验中常常看到,切除肾交感神经后肾血流量(RBF)和肾小球滤过率(GFR)都增加,而在刺激肾交感神经时 RBF 和 GFR 都减少。

20 世纪 70 年代,有人用新的实验技术,如组织化学、荧光显微、放射自显影和电子显微镜等,证实肾交感神经末梢不仅支配肾脏的血管平滑肌,也支配肾小管上皮细胞,在近球小管、髓袢升支粗段和远球小管远端,神经末梢的分布密度较高。此外,肾交感神经末梢还分布到近球小体(juxtaglomerular apparatus)。

以后有人在实验中用低频脉冲刺激动物的肾神经,在不影响 RBF 的情况下,观察到肾脏排钠量和尿量都明显减少,因此推测交感神经的作用可以使肾小管对  $\text{Na}^+$  的重吸收增加。用微穿刺实验也证实,刺激肾神经时  $\text{Na}^+$  的重吸收增加, $\text{Cl}^-$  和  $\text{HCO}_3^-$  等负离子的重吸收也随着增加;而在切除肾神经后,肾小管对  $\text{Na}^+$  的重吸收减少,这也说明在生理情况下肾交感神经对肾小管重吸收钠起着紧张性的作用。

现在认为,肾交感神经对肾脏功能的作用有三方面:①通过激活  $\alpha$  受体,使入球和出球小动脉血管平滑肌收缩,RBF 和 GFR 减少;②通过激活  $\alpha$  受体,使肾小管(主要是近球小管)对  $\text{Na}^+$  等溶质的重吸收增加;③通过激活  $\beta$  受体,使近球细胞释放肾素(renin)。

肾交感神经的作用对于维持体内  $\text{Na}^+$  和水的稳态有重要的意义。实验证明,增加血容量引起的利尿钠(natriuresis)和利尿(diuresis)反应,在切除两侧肾神经的动物中明显减弱;切除肾神经的动物,在限制摄盐的情况下肾脏保留钠的能力较低;特别是在严格禁盐的情况下,肾神经在减少肾脏排钠中起的作用更显得重要。

## (二) 肾交感神经参与的反射

1. 心肺感受器引起的反射 在循环章中已经讨论过,血容量增多时可刺激心肺感受器(cardiopulmonary receptor,或称容量感受器, volume receptor),其反射效应是交感神经活动抑制;在各部分交感神经中,以肾交感神经活动的抑制最为显著,其结果是 RBF 增加,肾脏排钠和排水增多。

动脉血压升高时,刺激颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器(baroreceptor),也能反射性地引起交感神经(包括肾交感神经)活动抑制,产生利尿钠和利尿效应。

2. 肾-肾反射 肾脏内的机械感受器(mechanoreceptor)和化学感受器(chemoreceptor)的传入纤维也行走于肾神经内,进入中枢(见本章第一节)。刺激一侧肾脏的传入神经纤维,可反射性地改变对侧或同侧肾交感神经的活动,从而改变肾脏的功能,这一反射称为肾-肾反射(renorenal reflex)。

在动物实验中可以看到,切除一侧肾神经可导致同侧肾脏排钠和排水增加,同时对侧肾脏排钠和排水减少;如切断对侧肾神经,则对侧肾脏排钠和排水减少的反应不出现。这一观察说明肾脏的传入神经活动能紧张性地抑制对侧肾交感神经的活动,促进对侧肾脏排钠和排水。在大鼠的实验中证明,刺激一侧肾脏的机械感受器(升高输尿管内压力)或化学感受器(用 0.9 M 的 NaCl 逆行灌流肾盂)都可使该侧肾脏的传入神经活动加强,对侧肾交感传出活动减弱,对侧肾脏排钠、排水增多。

### 三、体液调节

肾脏的滤过、重吸收和分泌功能都受体内许多体液因素的调节。各种体液因素并不是孤立地起调节作用,而是相互联系、相互配合,并与神经调节关联。为叙述方便,下面对各种体液因素分别进行讨论,表 8-2 是对有关的体液因素的作用作一概括。

表 8-2 各种体液因素对肾脏的作用

体液因素	引起生成或分泌的刺激	主要作用部位	主要效应
血管紧张素 II	肾素	小动脉、近球小管	小动脉收缩, Na <sup>+</sup> 、水重吸收增加
醛固酮	血管紧张素 II, 血浆 K <sup>+</sup> 浓度升高	升支粗段, 远球小管和集合管	Na <sup>+</sup> 重吸收, K <sup>+</sup> 分泌
缓激肽	激肽释放酶	小动脉, 集合管	小动脉舒张, Na <sup>+</sup> 、水重吸收减少
心房钠尿肽	血容量增多	小动脉, 集合管	小动脉舒张, Na <sup>+</sup> 、水重吸收减少
尿舒张肽	血容量增多	集合管	Na <sup>+</sup> 、水重吸收减少
内皮素	血管内皮切应力, 血管紧张素 II, 缓激肽	小动脉, 集合管	小动脉收缩, Na <sup>+</sup> 重吸收减少
一氧化氮	血管内皮切应力, 乙酰胆碱, 缓激肽	小动脉	小动脉舒张
血管升压素	血浆渗透压升高, 血容量减少	远球小管和集合管	水重吸收增加
去甲肾上腺素和肾上腺素	血容量减少, 交感神经兴奋	近球小管, 升支粗段	Na <sup>+</sup> 、水重吸收增加
多巴胺	血容量增加	近球小管	Na <sup>+</sup> 、水重吸收减少
前列腺素	交感神经兴奋, 血管紧张素 II, 缓激肽	小动脉, 升支粗段, 集合管	小动脉舒张, Na <sup>+</sup> 、水重吸收减少

#### (一) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统

在循环章已经讨论, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system) 在心血管活动的调节中起重要作用; 它在肾脏功能的调节中也有重要作用。

肾脏的近球细胞 (juxtaglomerular cell) 是合成、储存和释放肾素 (renin) 的部位。肾素是一种酸性蛋白酶, 在血循环中可作用于血浆中的血管紧张素原 (angiotensinogen), 产生一个十肽, 即血管紧张素 I (angiotensin I, ANG I), 后者在血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 的作用下脱去二个氨基酸, 成为八肽, 即血管紧张素 II (angiotensin II, ANG II)。ANG II 是有高度活性的物质, 能对血管和肾小管发生生物活性作用; ANG II 还能作用于肾上腺皮质球状带细胞, 促使后者合成和分泌醛固酮 (aldosterone)。ANG II 在血管紧张素酶 A (angiotensinase A) 的作用下, 再失去一个氨基酸, 成为七肽血管紧张素 III (angiotensin III, ANG III)。ANG III 也能刺激肾上腺皮质合成和释放醛固酮。在肾组织中也存在肾素-血管紧张素系统的各个成分, 因此能在局部组织中生成

ANG II,称为肾内的(intrarenal)肾素-血管紧张素系统,以区别于全身性的(systemic)肾素-血管紧张素系统。

### 1. 血管紧张素 II 的生理作用

(1)血管平滑肌:ANG II 作用于血管平滑肌,可产生强烈的缩血管作用,使外周阻力增大,动脉血压升高。在肾脏,ANG II 可使出球小动脉收缩,系膜细胞收缩。在入球小动脉,ANG II 可使血管平滑肌生成前列环素和 NO,这些物质能减弱 ANG II 的缩血管作用。前文已提及,肾内的 ANG II 还参与肾脏对 GFR 的自身调节机制。

(2)肾小管:ANG II 可促进近球小管重吸收  $\text{Na}^+$ 。但 ANG II 对肾小管重吸收  $\text{Na}^+$  的效应较为复杂,取决于其对肾小管上皮细胞的直接作用和改变肾血血流动力学等间接作用的综合结果。

(3)肾上腺:ANG II 作用于肾上腺皮质球状带细胞,可刺激后者合成和释放醛固酮。醛固酮可刺激髓祥升支粗段、远球小管和集合管上皮重吸收  $\text{Na}^+$ 。在远球小管和集合管,醛固酮可进入上皮中的主细胞,与胞浆内的醛固酮受体结合,形成激素和受体的复合物,再进入细胞核,调节一些蛋白质的 mRNA 的转录,其结果是:①促进小管液内的  $\text{Na}^+$  经顶端膜的钠通道进入细胞内;②加强基底侧膜上钠泵的活动,将细胞内的  $\text{Na}^+$  泵入细胞间隙。由于  $\text{Na}^+$  的重吸收,又造成管腔内的相对负电位增高,故促进  $\text{K}^+$  的分泌和  $\text{Cl}^-$  的重吸收。

(4)神经系统:ANG II 作用于脑内一些部位(主要是室周器,如穹窿下器和后缘区)的 ANG 受体,可引起血管升压素释放,促肾上腺皮质激素(ACTH)释放,和交感神经活动加强,并可引起渴觉(thirst)和饮水行为。

总之,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的生理作用在于当体内细胞外液量不足时可通过增加外周血管阻力和控制肾脏排钠和排水,促使细胞外液量的恢复,并保持各器官毛细血管一定的灌注压。

2. 肾素释放的调节 上述 ANG II 和醛固酮的调节作用是通过机体对肾素释放的调节来实现的。肾素释放增加,导致 ANG II 和醛固酮增多。刺激近球细胞合成和释放肾素的主要因素有:①肾动脉灌注压降低;②低钠。例如:急性失血、肾动脉狭窄、细胞外液量减少,以及心力衰竭时,都可使肾素释放增加;反之,血容量增多和高盐饮食可使肾素释放减少。

对肾素释放进行调节的机制主要有以下三方面:

(1)肾内机制:指在肾脏内可完成的调节机制,主要有两种:①入球小动脉的牵张程度。当肾动脉灌注压降低时,入球小动脉管壁受到的牵张程度降低,可刺激肾素释放;反之,牵张程度增高时,则肾素释放减少。②致密斑。当小管液中  $\text{Na}^+$  量减少时,通过致密斑的  $\text{Na}^+$  量也减少,肾素的释放就增加;反之,通过致密斑的  $\text{Na}^+$  量增加时,肾素释放减少。

(2)神经机制:肾交感神经兴奋时释放的去甲肾上腺素作用于近球细胞的  $\beta$  肾上腺素受体,可刺激肾素释放。当人体的体位由平卧转为直立时,交感神经活动加强,肾素释放增加。

(3)体液机制:许多体液因素能影响近球细胞释放肾素,其中最重要的是前列腺素。



肾脏内合成的  $\text{PGE}_2$  和  $\text{PGI}_2$  能促进肾素释放。循环血液中的肾上腺素和去甲肾上腺素也能刺激肾素释放。另一些激素如  $\text{ANG II}$ 、血管升压素、内皮素、心房钠尿肽,可抑制肾素释放。内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF, 即 NO)也可抑制肾素释放。

## (二) 肾内激肽释放酶-激肽系统

在肾脏内,激肽释放酶(kallikrein)作用于底物激肽原(kininogen),可生成一个十肽,即血管舒张素(kallidin),也称赖氨酸缓激肽(lysylbradykinin);血管舒张素在氨基肽酶作用下成为九肽,即缓激肽(bradykinin)。

缓激肽可使肾脏的小动脉舒张。在集合管,缓激肽可以抑制上皮对  $\text{Na}^+$  和水的重吸收,产生利尿钠(natriuresis)和利尿效应。

## (三) 心房钠尿肽

心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)是由心房细胞合成和释放的一种含 28 个氨基酸的多肽,其主要的生理作用是使血管平滑肌舒张和促进肾脏排钠、排水。当体内血容量增加时,心房壁受到的牵张程度增大,可导致 ANP 的释放。ANP 对肾脏的作用主要有以下几方面:

(1)肾小球:ANP 可使入球小动脉舒张,GFR 增高,故  $\text{Na}^+$  的滤过率也增加。

(2)集合管:ANP 通过其第二信使 cGMP 抑制髓质部集合管上皮细胞顶端膜上的钠通道,从而抑制  $\text{Na}^+$  的重吸收,水的重吸收也减少。ANP 也能对抗血管升压素对集合管重吸收水的作用,使尿量增多。

(3)近球细胞:ANP 可抑制肾素的分泌,故  $\text{ANG II}$  的生成减少。

(4)肾上腺:ANP 可抑制肾上腺球状带细胞分泌醛固酮,从而间接地抑制  $\text{Na}^+$  的重吸收。

(5)脑:在脑内,ANP 可以抑制血管升压素的释放,导致肾脏排水增加。

此外,肾脏的远球小管和集合管可以释放一种 32 个氨基酸的多肽,称为尿舒张素(urodilatin)。尿舒张素的氨基酸序列和 ANP 很接近,其生理作用也与 ANP 相似,但仅限于肾内,即抑制髓质部集合管对  $\text{Na}^+$  和水的重吸收。

## (四) 内皮素

内皮素(endothelin, ET)是由血管内皮细胞合成和释放的一族肽类物质,分子中含有 21 个氨基酸,是已知最强烈的缩血管物质之一。在肾脏中,ET 的作用主要有:①使小动脉收缩,血管阻力升高;②使 RBF 减少,系膜细胞收缩, $K_f$  值减小,故 GFR 降低;③能轻度抑制集合管上皮的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性,故当 GFR 变化不大时, $\text{Na}^+$  的重吸收减少。此外,ET 还可刺激心房细胞释放 ANP,间接引起尿钠排出增多。

ET 在内皮细胞内合成后不能储存,而是立即被释放。内皮所受的切应力增加时,ET 释放增多。此外,若干体液因素,如  $\text{ANG II}$ 、缓激肽、儿茶酚胺、凝血酶等,也可刺激 ET 释放;而 NO、ANP、 $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGI}_2$  等则能抑制其释放。

## (五) 一氧化氮

一氧化氮(nitric oxide, NO)是由血管内皮细胞合成和释放的一种舒血管物质,一般认为内皮舒张因子(endothelium-derived relaxing factor, EDRF)就是 NO。血管内皮受到

的切应力增大时,NO的释放增多,可对抗ANG II和NE等的缩血管作用。在肾脏,NO可使入球和出球小动脉舒张。在糖尿病人,NO的生成增多,由于入球小动脉舒张,使肾小球毛细血管压升高,肾小球滤过率增大。

### (六) 血管升压素

前面已多次提到,血管升压素(vasopressin, VP)使集合管上皮对水的通透性增高,也使上皮对尿素的通透性增加。由于VP有明显的抗利尿作用(antidiuresis),所以也被称为抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)。当VP缺乏时,集合管上皮对水的通透性很低,集合管内水的重吸收很少,故尿量增多。

VP是一种九肽,由下丘脑视上核及室旁核等部位的一些神经元合成。在这些神经元内,先合成VP的前体,包含VP、运载蛋白和糖肽;前体被包装在分泌颗粒中,然后沿轴突由下丘脑-垂体束(hypothalamo-hypophysial tract)进入垂体后叶,VP与运载蛋白分离,并被释放入血。这一过程称为神经分泌(neurosecretion)。

血管升压素的受体有两类,即 $V_1$ 和 $V_2$ 受体。 $V_1$ 受体分布在血管平滑肌,被激动后引起血管平滑肌收缩;在脑内室周器的一些部位也存在 $V_1$ 受体。 $V_2$ 受体分布在肾脏集合管,被激动后可通过兴奋性G蛋白( $G_S$ )使细胞内cAMP增加,然后通过蛋白激酶A使胞浆内的水孔蛋白AQP-2插入顶端膜,形成水通道(vasopressin-inducible water channel),管腔内的水即可经水通道被重吸收。

体内对垂体后叶释放VP的调节,主要通过以下两个机制:

1. 体液渗透压 细胞外液的渗透浓度(osmolality)变化是调节VP释放的最重要的因素。正常人血浆的渗透压平均为280~290mOsm/L。当血浆渗透压升高时,可使VP的释放增加,导致尿量减少;此外还可引起渴觉和饮水行为。血浆渗透压达到一定水平,可以引起VP释放,这一渗透压水平即为引起VP释放的阈值,也可以认为是血浆渗透压水平的一个调定点(set point)。在正常人,该调定点平均为280mOsm/L。血浆渗透压低于这一水平时,VP就停止释放。由于VP在血浆中很快降解,故在VP停止释放后数十分钟,血浆中的VP浓度可接近于零。

在一般生理情况下,血浆中VP的浓度为0~4pg/ml。当血浆渗透压达到引起VP释放的阈值后,则渗透压每升高1%,血浆中VP的浓度大约可升高1pg/ml。当血浆中的水分减少2%,血浆渗透压升高至295mOsm/L时,就会产生明显的渴觉。渴觉的程度随着血浆渗透压的升高而增加,并且不会产生适应现象。需要指出,在不同的生理情况下,控制VP释放的调定点是可以改变的。

体液渗透压的改变,能被一些部位的感受装置感受,然后引起上述一系列反应。这类感受装置称为渗透压感受器(osmoreceptor)。现在认为,脑内的渗透压感受器对检测体液渗透压的改变最为重要,其部位可能是在下丘脑第三脑室的终板血管器(organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT),见图8-15。

2. 血容量 当体内血容量减少时,会引起VP释放增加。这一反射的感受装置是心血管系统中的心肺感受器(cardiopulmonary receptor),也称容量感受器(volume receptor)。在正常生理情况下,容量感受器接受的信息经迷走神经传入至延髓后,再上行至下丘脑,可紧张性地抑制VP的释放;在血容量减少时,容量感受器的传入冲动减少,对VP释放

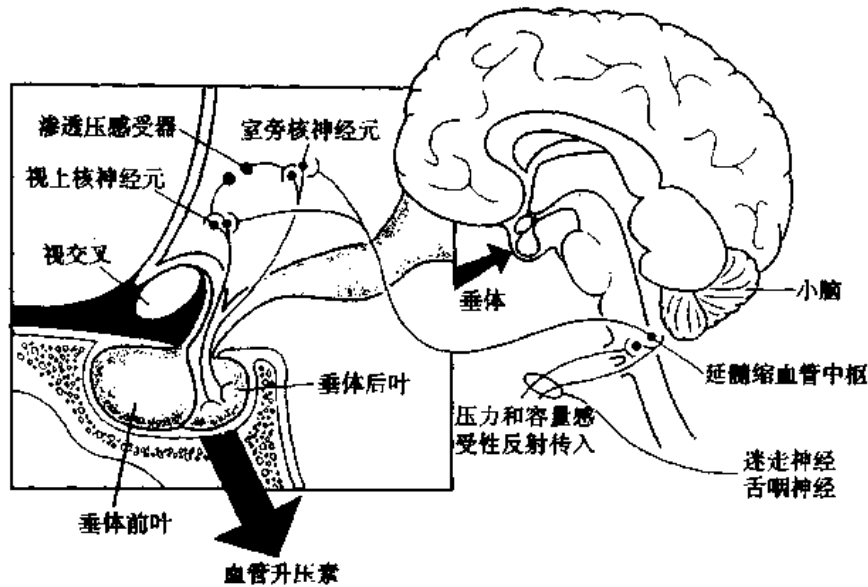


图 8-15 血管升压素释放的调节机制

的抑制减弱或被取消,故 VP 的释放增加。动脉压力感受器(baroreceptor)的传入冲动也有类似的效应,即在正常动脉血压时,压力感受器的传入冲动对 VP 的释放起抑制作用,而当动脉血压降低时,VP 释放增加。容量感受器和压力感受器反射在调节 VP 释放中的敏感性比渗透压感受器的低,一般要到血容量或血压降低 5%~10% 时才能刺激 VP 释放。但血容量或血压降低时,可以使引起 VP 释放的血浆渗透压阈值(调定点)降低,即在较低的血浆渗透压水平就可刺激 VP 释放;反之,当血容量或血压升高时,可以使调定点提高。

上述的体液渗透压和血容量,实际上是从两个方面提供有关体液的信息,前者是反映体液的成分,即体液中溶质的多少;后者是反映体液的容积。这两方面的信息传入中枢后,都引起 VP 释放的改变,从而改变尿量。可见 VP 释放的调节对于体液渗透压和容积的稳态起着重要的作用。

除体液渗透压和血容量外,还有一些因素可影响 VP 的释放,例如疼痛、应激性刺激、恶心、呕吐等可刺激 VP 释放,ANG II 也能刺激 VP 释放,而 ANP、乙醇则能抑制 VP 释放。

### (七) 儿茶酚胺

肾上腺髓质释放的肾上腺素(epinephrine)和交感神经末梢释放的去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)都能促进近球小管和髓祥升支粗段等部位  $\text{Na}^+$  和水的重吸收。多巴胺(dopamine)的作用则相反,能抑制近球小管对  $\text{Na}^+$  和水的重吸收。

### (八) 前列腺素

在动物实验中,从肾动脉内灌注前列腺素  $\text{E}_2$  (prostaglandin  $\text{E}_2$ ,  $\text{PGE}_2$ ) 或前列环素(prostacyclin,  $\text{PGI}_2$ ),都能导致肾脏小动脉舒张,故 RBF 增加。一般认为,在正常、安静的情况下,前列腺素并不对肾血管产生舒血管作用;给予前列腺素合成酶的抑制剂(如消炎痛,indomethacin),RBF 并不发生明显的改变。在交感神经活动或肾素-血管紧张素系统

活动加强时(例如失血、低  $\text{Na}^+$ 、禁水等),去甲肾上腺素(NE)或  $\text{ANG II}$  增多,这两种物质都能在肾脏内刺激  $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGI}_2$  生成, $\text{PGE}_2$  和  $\text{PGI}_2$  可反过来减弱 NE 和  $\text{ANG II}$  的缩血管作用,使 NE 和  $\text{ANG II}$  的缩血管作用不致过强。如果先给予消炎痛抑制前列腺素的合成,则刺激交感神经或肾素-血管紧张素系统引起的缩血管效应会非常强,甚至引起肾脏缺血。

在肾脏内, $\text{PGE}_2$  和  $\text{PGI}_2$  还能抑制近球小管和髓祥升支粗段对  $\text{Na}^+$  的重吸收,导致尿钠排出增多;在集合管, $\text{PGE}_2$  和  $\text{PGI}_2$  能对抗 VP 的作用,导致尿量增加。对于近球小体, $\text{PGE}_2$  和  $\text{PGI}_2$  能刺激近球细胞释放肾素。

## 第七节 尿的排放

尿液是连续不断生成的,由集合管进入肾盏、肾盂。肾盂内的尿液经输尿管进入膀胱。尿液在膀胱内贮存,达到一定量时,发生排尿(micturition),将尿液经尿道排出体外。

### 一、膀胱的充盈

输尿管壁的平滑肌可发生规则的(1~5次/分)周期性蠕动性收缩,将尿液送入膀胱。输尿管斜行穿过膀胱壁,该段输尿管平时受膀胱壁压迫而关闭,仅在蠕动波到达时才开放。膀胱内压升高时尿液不会从膀胱倒流入输尿管和肾盂。

### 二、膀胱的排空

#### (一) 膀胱和尿道的神经支配

排尿时膀胱壁中的逼尿肌(detrusor muscle)收缩,将膀胱排空。尿道壁也有平滑肌,它虽不呈环形排列,但在收缩时也可起内括约肌的作用。

膀胱逼尿肌和内括约肌受副交感神经及交感神经的双重支配(图 8-16)。副交感神经节前纤维由第 2~4 骶段脊髓发出,走行于盆神经中;在膀胱壁内与节后神经元发生突触联系。副交感神经节后神经元末梢释放的递质为乙酰胆碱(acetylcholine, ACh),后者激动逼尿肌的 M 胆碱受体,使之收缩,但内括约肌则舒张,故促进排尿。交感神经纤维由腰段脊髓发出,经腹下神经到达膀胱。刺激交感神经可使膀胱逼尿肌松弛(通过  $\beta$  肾上腺素受体),内括约肌则收缩(通过  $\alpha$  肾上腺素受体),故能阻抑膀胱内尿液的排放。

膀胱外括约肌是横纹肌,由骶段脊髓前角发出的躯体神经纤维经阴部神经支配,其活动可受人的意识控制。排尿反射时,阴部神经活动抑制,使外括约肌松弛。

膀胱内感受器的传入神经纤维也在交感、副交感神经中进入脊髓,并可上行至脑。尿道的传入神经纤维行于阴部神经内。

#### (二) 膀胱容量和膀胱内压的关系

尿液由输尿管进入膀胱,膀胱被逐渐充盈。膀胱平滑肌和其他平滑肌具有相同的特性,即当被牵拉时,起初平滑肌的张力增大,以后平滑肌则松弛,张力恢复到原先水平。当

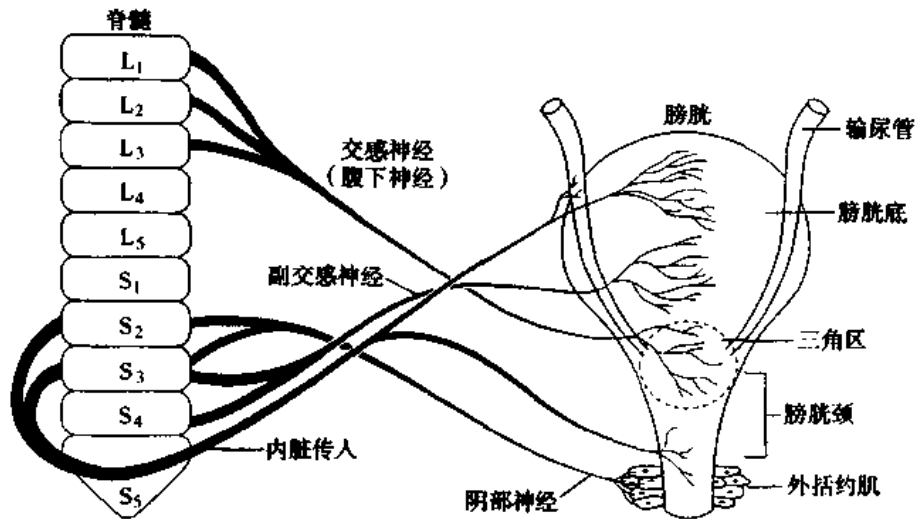


图 8-16 膀胱的神经支配

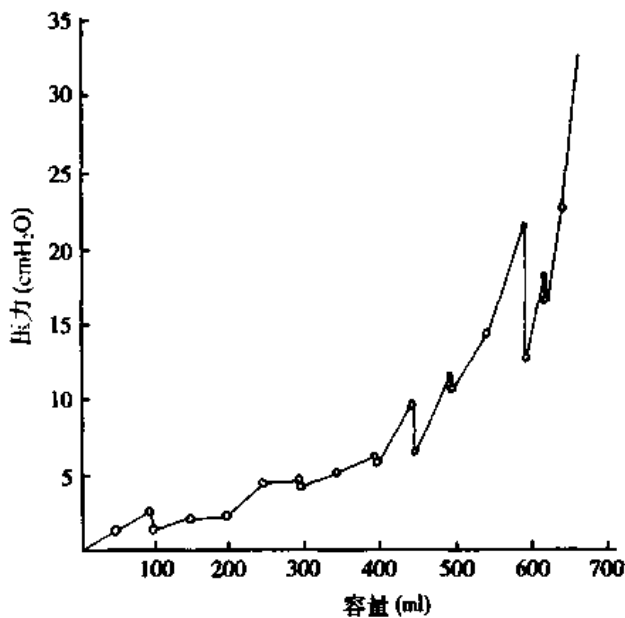


图 8-17 人膀胱充盈过程中膀胱容量与压力的关系

膀胱被尿液充盈时,膀胱内压 (intravesical pressure) 起初有所升高,取决于膀胱的充盈程度,即膀胱的容积;但一定时间后,膀胱壁的平滑肌松弛,张力降低,故膀胱内压也回降。在人体,可以将导尿管插入膀胱,然后测定膀胱容量与膀胱内压之间的关系,并画出膀胱内压图 (cystometrogram) (图 8-17)。当膀胱完全排空时,内压为零。当膀胱液体的容积为 30~50ml 时,膀胱内压开始升高;膀胱内液体的容积继续增加至 200~300 ml 时,由于膀胱壁上述的特性,膀胱内压虽有升高,但升高并不明显。一般要到膀胱的容积大于 300~400ml 时,膀胱内压才会明显增高。

### (三) 排尿反射

**排尿反射 (micturition reflex)** 是一种脊髓反射 (spinal reflex), 并且受脑的高级中枢控制, 可以由意识抑制或促进。

当膀胱被充盈时,膀胱壁的牵张感受器被牵拉,其传入神经纤维将此信息经盆神经传入脊髓骶段,其传出神经纤维 (副交感神经) 由盆神经到达逼尿肌,使逼尿肌收缩。如果膀胱充盈的程度较低,则逼尿肌进行短暂收缩后即自行舒张,膀胱内压也不会明显升高。膀胱继续被充盈,上述排尿反射就频繁发生,逼尿肌收缩加强,膀胱内压升高。一般情况下,交感神经在排尿反射中并不起重要作用。

膀胱充盈的传入信息传入脑的高级部位,能引起主观感觉。通常当膀胱内尿液的容

量达到大约 150ml 时, 开始引起尿意; 当尿液容量达到约 400ml 时, 可产生较强的尿意。但是人可以有意识地控制排尿, 脑干和大脑皮层的一些部位可以抑制或者易化排尿反射。在多数情况下, 高级中枢对脊髓骶段的排尿反射低位中枢保持一定的抑制作用, 甚至在排尿已经进行时也能有意识地通过使膀胱外括约肌加强收缩而中止排尿。有意识排尿时, 高位中枢对低位中枢发生易化作用, 膀胱逼尿肌强烈收缩, 而内括约肌舒张, 同时阴部神经的传出活动抑制, 外括约肌舒张, 于是发生排尿。即使在膀胱内尿液很少时, 也可有意识地排尿。排尿的开始, 往往先是腹部肌肉收缩, 盆底肌肉松弛, 于是腹腔内脏器对膀胱产生向下的压力, 使膀胱逼尿肌 (特别是膀胱颈部) 受到牵拉, 激起排尿反射。

排尿一旦开始, 会产生一种“自我再生”现象 (self-regeneration), 即正反馈 (positive feedback), 因为排尿时膀胱的收缩和尿流进入后尿道, 能刺激膀胱和后尿道壁上的感受器, 通过反射再进一步加强膀胱逼尿肌的收缩和外括约肌的松弛, 这一过程不断反复进行, 直到膀胱完全排空为止。一般在一次排尿完毕后, 膀胱内残留的尿液很少会多于 5~10ml。排尿后残留在尿道内的尿液, 在男性可通过球海绵体肌的几次收缩将其排尽; 在女性则依靠重力排尽。

#### (四) 神经系统损害引起的排尿异常

由于排尿是一个反射活动, 所以当该反射弧的任何组成部分发生损害后, 都能造成排尿的异常。例如, 当膀胱的传入神经被损伤 (在动物实验中可将骶段脊髓的背根切断) 后, 则膀胱仅有其平滑肌自身的张力, 而不能由反射引起张力增加, 故膀胱充盈膨胀, 膀胱壁张力低下, 在过度充盈时可发生尿液滴流, 称为溢流性尿失禁 (overflow incontinence); 如果支配膀胱的副交感神经或骶段脊髓的排尿反射中枢受损, 则排尿反射不能发生, 膀胱也变得松弛扩张, 大量尿液滞留在膀胱内, 导致尿潴留 (urine retention); 骶段上方的脊髓损伤引起脊休克 (spinal shock, 见神经系统章) 的期间, 由于低位排尿反射中枢失去高位中枢的控制, 反射活动消失, 膀胱壁失去张力而变得非常松弛, 膀胱可充盈膨胀, 主观意志不能控制排尿, 但可发生溢流性尿失禁。在脊休克期 (数天至数周) 过去后, 低位排尿中枢的反射活动可以恢复, 但由于脊髓下行通路中断, 排尿活动仍不能受意识控制。在有些脊髓损伤的病人, 由于低位排尿反射中枢失去来自高位中枢的抑制性影响, 排尿反射变得过强, 膀胱壁肥厚而膀胱容积变小, 膀胱稍被充盈, 就发生排尿反射, 临床上称之为痉挛性神经性膀胱 (spastic neurogenic bladder)。

(姚 泰)

### 参 考 文 献

1. 林善铤 (分主编). 体液、泌尿生理. 见: 徐丰彦、张镜如主编, 人体生理学. 第二版. 第十篇. 第 1641~1765 页. 北京: 人民卫生出版社, 1989
2. 何小瑞, 姚泰. 管球反馈对肾小球血流动力学的影响机制. 生理科学进展. 1991; 22: 216~220
3. Stanton BA, Koeppen BM. The Kidney. In: Berne RM, Levy MN. (ed.) Physiology, 4th edition, Mosby, St. Louis, 1998

4. Ganong WF. (ed.) Review of Medical Physiology, 19th edition, Appleton & Lange, Stamford, 1999
5. Guyton AC, Hall JE. (ed.) Textbook of Medical Physiology, 9th edition, WB Saunders, Philadelphia, 1996
6. Brenner BM, Rector FC, Jr. (ed.) Kidney, 4th edition, WB Saunders, Philadelphia, 1991
7. Seldin DW, Giebisch G. (ed.) The Kidney: Physiology and Pathophysiology, 2nd edition, Raven Press, New York, 1992
8. DiBona GF, Kopp UC. Neural control of renal function. *Physiological Reviews*, 1997; 77:75~197

## 第九章 感觉器官的功能

人类生活的外界环境和机体的内环境经常处于变化之中,内、外环境的变化首先作用于机体的各种感受器或感觉器官,再转化为相应的神经冲动,经过一定的神经传导通路到达大脑皮层的特定部位,产生相应的感觉。可见,感觉的产生是由感受器或感觉器官、神经传导通路和皮层中枢(包括部分皮层下结构)三部分的整体活动来完成的。需要指出的是,并不是所有从感受器发出的信息都可以到达中枢神经系统的高级部位并引起感觉;有些感受器一般只是向中枢神经系统提供内、外环境中某些因素改变的信息,引起调节性反应,在主观上并不产生特定的感觉。例如,肌梭的冲动并不传向中枢的高级部位,但能引起反射;位于颈动脉窦和主动脉弓血管外膜下的压力感受器,通过感受血管牵张的程度而引起压力感受性反射,也不引起特殊的感受。人体主要的感觉有视觉、听觉、嗅觉、味觉、躯体感觉(包括皮肤感觉与深部感觉)和内脏感觉等。

### 第一节 感受器和感觉器官的一般生理

#### 一、感受器、感觉器官的定义和分类

**感受器(receptor)**是指分布在体表或组织内部的专门感受机体内、外环境变化的结构或装置。感受器的结构形式是多种多样的:最简单的感受器就是外周感觉神经末梢本身,如体表或组织内部与痛觉感受有关的游离神经末梢;有些感受器是在裸露的神经末梢周围包绕一些结构和功能上都高度分化了的感受细胞,如视网膜中的视杆和视锥细胞是光感受细胞,耳蜗中的毛细胞是声感受细胞等,这些感受细胞连同它们的附属结构,构成各种复杂的感受器官。高等动物中最重要的感受器官有眼(视觉, vision)、耳(听觉, hearing)、前庭(平衡感觉, equilibrium)、嗅上皮(嗅觉, smell)、味蕾(味觉, taste)等器官,这些感受器官都分布在头部,称为**特殊感受器官(special sense organ)**。

机体的感受器种类繁多,有不同的分类方法。根据感受器分布部位的不同,可分为内感受器和外感受器。内感受器感受机体内部的环境变化,而外感受器则感受外界的环境变化。外感受器还可进一步分为距离感受器(如视觉、听觉和嗅觉)和接触感受器(如触觉、压觉、味觉及温度觉等)。内感受器也可再分为平衡感受器、本体感受器和内脏感受器。生理学上常根据感受器所接受的刺激的性质,将感受器分为以下五类:①**机械感受器(mechanoreceptor)**,对感受器部位或邻近组织的机械变形敏感;②**温度感受器(thermoreceptor)**,对温度的变化敏感,有些感受器对温热刺激敏感,另一些感受器对冷刺激敏感;③**伤害性感受器(nociceptor)**,对组织的伤害性刺激敏感;④**电磁感受器(electromagnetic receptor)**,对视网膜上的光刺激敏感;⑤**化学感受器(chemoreceptor)**,对某些特殊的化学



物质敏感,如对食物的味道、气体的气味、动脉血中氧和二氧化碳的分压、体液的渗透压敏感等(表 9-1)。

表 9-1 感受器的分类

机械感受器	温度感受器
皮肤(表皮、真皮)感受装置	冷觉感受装置
游离神经末梢	冷感受器
梅克尔盘及其它变形体	温觉感受装置
鲁菲尼小体	温感受器
麦斯纳小体	
克劳斯小体	
毛终器	
深部组织感受装置	
游离神经末梢	
Merkel 盘	
Ruffini 末梢	
环层小体及少数变形体	
肌梭	
高尔基腱器官	
听觉感受装置	
耳蜗声感受器	
平衡觉感受装置	
前庭感受器	
动脉压力感受装置	
颈动脉窦、主动脉弓压力感受器	
伤害性感受器	电磁感受器
痛觉感受装置	视觉感受装置
游离神经末梢	视杆细胞
	视锥细胞
	化学感受器
	味觉感受装置
	味蕾
	嗅觉感受装置
	嗅上皮细胞
	动脉血 O <sub>2</sub> 、CO <sub>2</sub> 分压感受装置
	主动脉体、颈动脉体化学感受器
	渗透压感受装置
	终板血管器
	血液二氧化碳感受装置
	延髓内或表面的感受器
	血糖、氨基酸、脂肪酸感受装置
	下丘脑的感受器

## 二、感受器的一般生理特性

### (一) 感受器的适宜刺激与特异敏感性

在动物的长期进化过程中,各种感受器因分布部位不同、结构不同和所接受的刺激不同而分化成为只对一定性质的刺激高度敏感,而对其它种类的刺激则不敏感或根本不感受。感受器的这种特性称为**特异敏感性**(differential sensitivity)。因此,每种感受器都有一定的**适宜刺激**(adequate stimulus)。例如一定波长的电磁波是视网膜光感受细胞的适宜刺激,一定频率的机械震动是耳蜗毛细细胞的适宜刺激,等等。适宜刺激必须具有一定的刺激强度才能引起感觉。引起某种感觉所需要的最小刺激强度称为**感觉阈**(sensory threshold)。另外,某些感受器并不只是对它们的适宜刺激起反应,对于一些非适宜刺激也可发生反应,但所需的刺激强度常常要比适宜刺激大得多。正因为如此,机体内、外环境中所发生的各种形式的变化,总是先引起和它们相对应的那种感受器发生兴奋。这是因为动物在长期进化过程中逐步形成了具有各种特殊结构和功能的感受器以及相应的附

属结构,从而能对内、外环境中一些有意义的变化进行感受并进行分析。

## (二) 感受器的换能作用和感受器电位

各种感受器在功能上的一个共同特征,是能把作用于它们各种形式的刺激的能量最后转换为传入神经的动作电位,这种能量转换过程称为感受器的换能作用(transduction)。因此,可以把感受器看成生物换能器。在换能过程中,感受器一般不能直接把刺激的能量转变为神经冲动,而是先在感受器细胞或感觉神经末梢引起相应的电位变化,前者称为**感受器电位**(receptor potential),后者称为**启动电位或发生器电位**(generator potential)。作用于感受器的刺激,其强度与作用时间必须达到一定的阈值,才能引起感受器兴奋,即产生感受器电位。

和体内一般的细胞一样,所有感受器细胞对外来不同刺激信号的跨膜转换,主要是通过具有特异结构的通道蛋白或膜的特异受体-G蛋白-第二信使系统,改变感受器膜对离子的通透性,从而引起感受器跨膜电位的变化。例如,肌梭感受器电位的产生,是由于机械牵拉造成肌梭感觉神经末梢变形,从而使机械门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放和  $\text{Ca}^{2+}$  内流所致;视杆和视锥细胞对光的感受则是由于光量子被视盘膜上的受体蛋白(如视紫红质)吸收后,再通过特殊的 G-蛋白和作为效应器酶的磷酸二酯酶的作用,引起光感受细胞外段胞浆中 cGMP 分解,最后使外段膜出现感受器电位。由此可见,所有感受性神经末梢和感受器细胞出现的电位变化,都是通过跨膜信号转换,把不同能量形式的外界刺激转换成跨膜电位变化的结果。

感受器电位和发生器电位与神经-肌肉接头的终板电位一样,是一种过渡性慢电位,它们的大小在一定范围内与刺激强度成比例,不具有“全或无”的性质,可以发生时间性总和和空间性总和,并能以电紧张的形式沿所在细胞的细胞膜作短距离扩播。所以,感受器电位和发生器电位的幅度、持续时间和波动方向能够反映外界刺激的某些特性,即外界刺激信号所携带的信息在换能过程中转移到这种过渡性电位变化的各种参数之中。

发生器电位和感受器电位的产生并不意味着感受器功能的完成,只有当这种过渡性电变化使该感受器的传入神经纤维发生去极化并产生“全或无”式的动作电位时,才标志着这一感受器或感觉器官功能的完成。但感觉性刺激引起的主观感受,机体对外界刺激信号的精确分析、信息储存以及最后发生的应答等过程,则是传入纤维所传输的神经信号到达中枢以后发生的过程,将在第十章中论述。

## (三) 感受器的编码功能

感受器把外界刺激转换成神经动作电位时,不仅仅是发生了能量形式的转换,更重要的是把刺激所包含的环境变化的各种信息也转移到了动作电位的序列之中,这就是感受器的**编码**(encoding)功能。

不同感受器所产生的传入神经冲动,都是一些在波形和产生原理上十分相似的动作电位,并无本质上的差别。因此,感受器对于不同性质的外界刺激不可能通过动作电位的幅度或波形特征来进行编码。实验和临床实践都证明,不同种类的感觉的引起,不但取决于刺激的性质和接受刺激的感受器,也取决于传入冲动所到达的大脑皮层的特定部位。例如,用电刺激人的视神经,使其产生传向枕叶皮层的传入冲动,或者直接刺激枕叶皮层使之产生兴奋,都会引起光亮的感觉;临床上某些肿瘤或炎症等病变刺激听神经时,会产

生耳鸣的症状;与痛觉有关的传入通路或中枢的刺激性病变,也常会引起身体一定部位的疼痛感觉。这些事实都说明,感觉的性质决定于传入冲动所到达的高级中枢的部位,而不是由于动作电位的波形或序列特性的差别,也就是说,不同性质感觉的引起,是由某一专用线路(labeled line)将冲动传到脑的特定部位所致。在生理状态下,由于感受器细胞在进化过程中高度分化,使某一种感受器细胞能选择性地只对某种特定性质的刺激发生反应,由此而产生的传入冲动又只能循着特定的途径到达特定的皮层结构,引起特定的感觉。

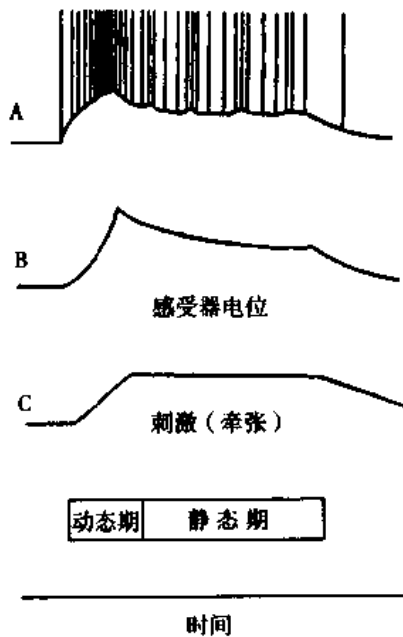


图 9-1 蛙肌梭中刺激强度的编码模式图

在同一感觉系统或感觉类型的范围内,感受器对外界刺激的量或强度也能进行编码。图 9-1 显示蛙肌梭对刺激强度的编码。实验中所施加的刺激是对肌肉的牵拉,刺激强度在牵拉的动态期和静态期不同:在动态期中牵拉刺激的强度逐渐增加,而在静态期中牵拉刺激的强度保持恒定(图 9-1,C)。为了观察单纯的感受器电位,可用河豚毒(tetrodotoxin, TTX)人为地阻遏动作电位的产生。在这种情况下可以看到,随着刺激强度(牵拉力量)的增加,感受器电位的振幅逐渐增大,在动态牵拉终了时达到峰值,然后逐渐下降;在静态牵拉期内降至一个较低的稳定水平(图 9-1,B)。在自然情况下,可同时记录到感受器电位和传入动作电位(图 9-1,A)。动作电位频率与感受器电位的幅度密切相关,当感受器电位的幅度随刺激强度逐渐增大时,动作电位频率也逐渐增加。刺激强度除了可通过单一神经纤维上动作电位的频率高低进行编码外,还可以通过参与信息传输的神经纤维数目的多少进行编码。在实

验中,给皮肤的触、压感受器施以触、压刺激时,随着触、压力量的增大,传入纤维上动作电位的频率逐渐增高,发生动作电位的传入纤维的数目也逐渐增多。需要指出的是,编码过程并不是仅仅发生在感受器部位,传入信息在中枢神经元网络的传输和处理过程中,也不断地进行编码。

#### (四) 感受器的适应

当刺激作用于感受器时,一个常见的现象是,虽然刺激继续存在,但由其所诱发的传入神经纤维上的冲动频率逐渐下降,这一现象称为感受器的适应(adaptation)。适应是所有感受器的一个功能特点,但适应开始出现的时间和适应的程度因感受器的类型不同而有很大的差别。通常可把感受器分为快适应感受器(rapidly adapting receptor)和慢适应感受器(slowly adapting receptor)两大类(图 9-2)。快适应感受器又称为速率感受器(rate receptor)、位相性感受器(phasic receptor)。皮肤触觉感受器是快适应感受器的典型代表。例如给皮肤的环层小体施加恒定的压力刺激时,仅在刺激开始的短时间内有传入冲动发放,以后虽然刺激仍继续,但其传入冲动的频率却很快下降到零。显然这种感受器不能用于传递持续性的信息,但是对于刺激的变化却十分灵敏,故适于传递快速变化的信息。这

对生命活动是十分重要的,可用以探索新异的物体或障碍物,有利于感受器及中枢再接受新的刺激。慢适应感受器也称为紧张性感受器(tonic receptor),以肌梭、颈动脉窦压力感受器和关节囊感受器为代表。它们的共同特点是,在刺激持续作用时,一般只是在刺激开始后不久出现冲动频率的某些下降,以后可以较长时间维持在这一水平。以肌梭为例,当一个刺激持续地施加于肌梭时,所产生的感受器电位可持续相当长的时间,衰减得很慢(图 9-2)。

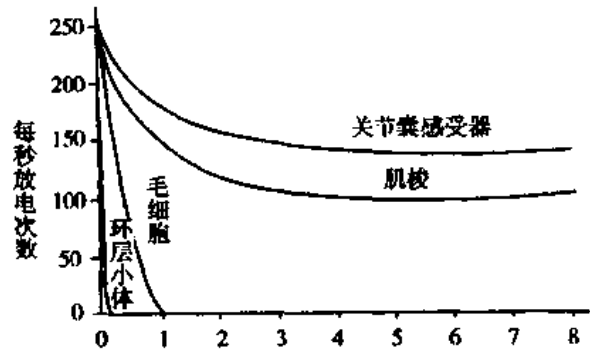


图 9-2 不同类型感受器的适应：  
图示某些感受器的快速适应和另  
一些感受器的慢速适应

感受器的这种慢适应过程对动物的生命活动也具有重要的意义,它有利于机体对某些功能状态如姿势、血压等进行长期持续的监测,并根据其变化随时调整机体的功能。适应并不是由于疲劳而引起的,因为当感受器对某一强度的刺激发生适应后,如果再增加刺激的强度,又可以使传入冲动增加。

感受器适应的发生机制比较复杂,它可发生在感觉信息转换的不同阶段。感受器的换能过程、离子通道的功能状态以及感受器细胞与感觉神经纤维之间的突触传递特性等,均可影响感受器的适应。不同类型的感受器产生适应的机制也各不相同。例如,视网膜的视杆细胞和视锥细胞是通过改变它们的化学组成发生适应的;再如,环层小体的环层结构就与快适应有关,如果剔除环层结构,再以同样强度的触、压刺激直接施加于裸露的神经末梢时,仍可引起传入冲动发放,但是在这种情况下,感受末梢变得不易适应,与剔除环层结构前表现的快适应明显不同。这是因为环层结构具有一定的弹性,当压力直接作用于环层结构表面时,由于环层结构受压变形导致神经末梢产生感受器电位,但是内面的环层很快恢复原状,环层内的液体也重新分布,使神经末梢受到的压力很快就减轻或消失,感受器电位也随之减小或消失。

## 第二节 视觉器官

视觉(vision)是指通过视觉系统的外周感觉器官接受外界环境中一定波长范围内的电磁波刺激,经中枢有关部分进行编码、加工和分析后获得的主观感觉。人类的视觉高度发达,自然界形形色色的物体、文字以及图形等,通过视觉系统在人脑得到反映,据估计,人脑所获得的关于周围环境的信息中,大约 95% 以上来自视觉。

引起视觉的外周感觉器官是眼(eye)。眼是一个具有粗略分析功能的外周感受机构,它由含有感光细胞的视网膜(retina)和作为附属结构的折光系统(refractive system)等部分组成。人眼的适宜刺激是波长为 370~740nm 的电磁波,在这个可见光谱的范围内,来自外界物体的光线,透过眼的折光系统,在视网膜上成像;人脑接受来自视网膜的传入信息,可以分辨出视网膜像的不同亮度和色泽,因而可以看清楚视野内发光或反光物体的轮廓、形状、大小、颜色、远近和表面细节等情况。

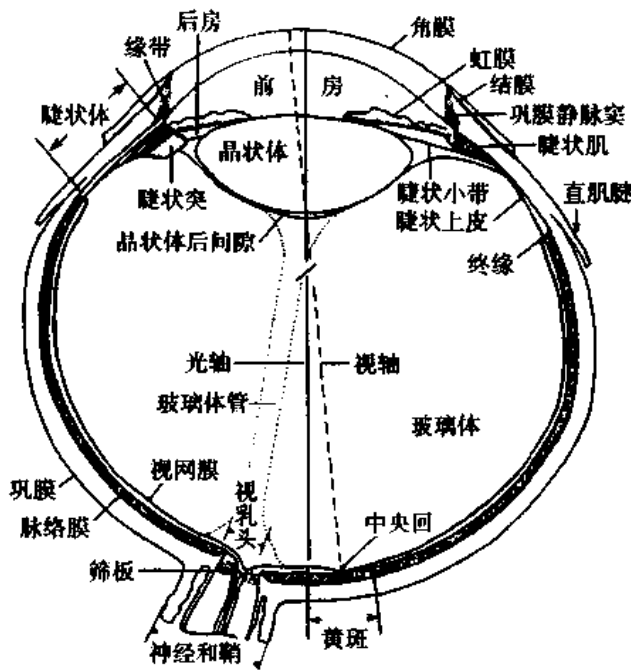


图 9-3 眼球的水平切面(右眼)

人眼的基本结构如图 9-3 所示。人类的眼球为前五分之一略突出的球形。前后径略长,约为 24mm;横径及上下径均略短。眼球壁主要由三层不同性质、结构的膜构成,由外向内为:①巩膜-角膜层;②脉络膜层;③视网膜层。眼球内充填了三种折光物质:房水、晶状体及玻璃体。眼内与视觉功能直接有关的结构,是位于眼球中线上的折光系统和位于眼球后部的感光系统,即视网膜。空气与角膜前表面的界面以及角膜、房水、晶状体、玻璃体以及它们之间的界面,构成了眼内的折光系统。折光系统透明而无血管分布,来自外界的光线经折光系统发生折射,最后成像在视网膜上。视网膜具有类似于神经

组织的复杂结构,含有对光刺激高度敏感的视杆细胞(rod)和视锥细胞(cone)。能将外界光刺激所包含的视觉信息转变成电信号,并在视网膜内进行初步处理,最后以视神经纤维动作电位的形式传向大脑。

## 一、眼的折光功能

### (一) 与眼的折光成像有关的光学原理

当光线由空气进入由另一媒质构成的单球面折光体时,它进入该物质时的折射情况取决于该物质与空气界面的曲率半径  $R$  和该物质的折光指数  $n_2$ ;若空气的折光指数为  $n_1$ ,则其关系式为

$$\frac{n_2 R}{n_1 - n_2} = F_2 \quad (9-1)$$

$F_2$ 称为后主焦距或第 2 焦距(空气侧的焦距为前主焦距或第一焦距),指由折射面到后主焦距的距离,用以表示这一折光体的折光能力。表示折光体的折光能力还可用一种方法,即把主焦距以  $m$ (米)作单位来表示,再取该数值的倒数,后者就称为该折光体的焦度(diopter)。如某一透镜的主焦距为 10cm,即 0.1m,则该透镜的折光能力为 10 焦度(10D)。通常规定凸透镜的焦度为正值,凹透镜的焦度为负值。

主焦距是一个折光体最重要的光学参数,由它可计算出位于任何位置的物体所形成的折射像的位置。以薄透镜为例,如果物距  $a$  是已知的,则像距  $b$  可由下式算出:

$$\frac{1}{a} + \frac{1}{b} = \frac{1}{F_2} \quad (9-2)$$

由式(2)可以看出,当物距  $a$  趋于无限大时,  $1/a$  趋近于零,于是  $1/b$  接近于  $1/F_2$ ,亦

即像距  $b$  差不多和  $F_2$  相等;这就是说,当物体距一个凸透镜无限远时,它成像的位置即在后主焦点的位置。同样不难看出,凡物距小于无限大的物体,它的像距  $b$  恒大于  $F_2$ ,即它们将成像在比主焦点更远的地方。

另外,根据光学原理,主焦点的位置是平行光线经过折射后聚焦成一点的位置。每一个物体的表面,都可认为是由无数的发光点或反光点组成的;而由每一个点发出的光线都是辐散的,只有当这些点和相应的折射面之间的距离趋于无限大时,由这些点到达折射面的光线才能接近于平行,于是它们经折射后在主焦点所在的面上聚成一点,而整个物体就在这个面上形成物像。实际上,对于人眼和一般光学系统来说,来自 6m 以外物体的各光点的光线,都可以认为是近于平行的,因而可以在主焦点所在的面上形成物像。

### (二) 眼折光系统的光学特性

眼球并非一个薄透镜或单球面折光体,而是由一系列折光率和曲率半径都不相同的折光体所组成的折光系统。显然,人眼折光系统的后主焦距不能简单地由式(1)算出。按几何光学原理进行较复杂的计算,可以追踪出光线经眼内多个折光面行进的途径,并确定由这些折光率不同的折光体所组成的复合透镜所决定的后主焦点的位置。

计算结果表明,当正常成人的眼处于安静状态而不进行调节时,它的折光系统后主焦点的位置,恰好是视网膜所在的位置。这对于理解正常眼的折光成像能力十分重要。由于对人眼和一般光学系统来说,来自 6m 以外物体的各发光点的光线,都可以认为是近乎平行的,因而可以在视网膜上形成图像。当然,人眼并非无条件的能看清任意远处的物体,例如,人眼可以看清楚月亮(或其他更远的星体)表面较大的阴影,但不能看清楚这些星体表面较小的物体或特征。其原因是,如果来自某物体的光线过弱,或它们在空间和眼内传播时被散射或吸收,那么,光线到达视网膜时其强度已减弱到不足以兴奋感光细胞的程度,因此就不可能被感知;另外,如果物体过小或离眼的距离过远,则在视网膜上成像就过小,如果小于视网膜的分辨能力的限度时,也不能被感知。

### (三) 眼内光的折射与简化眼

眼的折光系统是由多个折光体所构成的复合透镜,其节点、主面的位置与薄透镜不相同,要用一般几何光学的原理画出光线在眼内的行进途径和成像情况时,显得十分复杂。因此,有人根据眼的实际光学特性,设计了与正常眼在折光效果上相同,但更为简单的等效光学系统或模型,称为简化眼(reduced eye)。简化眼只是一个假想的人工模型,但其光学参数和其他特征与正常眼等效,故可用来分析眼的成像情况和进行其他计算。简化眼模型由一个前后径为 20mm 的单球面折光体构成,折射率为 1.333,外界光线只在由空气进入球形界面时折射一次,该球面的曲率半径为 5mm,即节点在球形界面后方 5mm 的位置,后主焦点正相当于此折光体的后极。这个模型和正常安静时的人眼一样,使平行光线正好聚焦在视网膜上(图 9-4)。

利用简化眼可以方便地计算出不同远近的物体在视网膜上成像的大小。如图 9-4 所示,  $AnB$  和  $anb$  是具有对顶角的两个相似三角形,因而

$$\frac{AB(\text{物体的大小})}{Bn(\text{物体至节点的距离})} = \frac{ab(\text{物像的大小})}{nb(\text{节点至视网膜的距离})}$$

式中  $nb$  固定不变,相当于 15mm,因此,根据物体的大小和它与眼的距离,就可算出

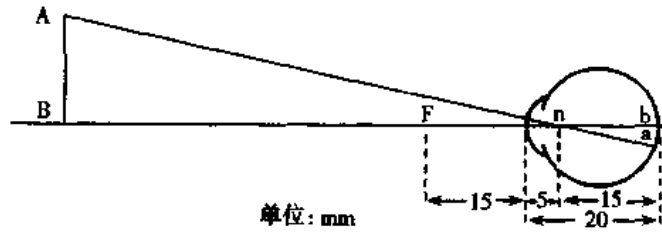


图 9-4 简化眼及其成像情况  
 $n$  为结点,  $AnB$  和  $anb$  是两个相似三角形; 如果物距为已知, 就可由物体大小算出物象大小, 也可算出两三角形顶角(即视角)的大小

物像的大小。此外, 利用简化眼还可以算出正常人眼能看清的物体在视网膜上成像的大小。正常人眼在光照良好的情况下, 如果在视网膜上的像小于  $5\mu\text{m}$ , 一般不能产生清晰的视觉, 表明正常人的视力或视敏度(visual acuity)有一个限度。这个限度只能用人所能看清的最小视网膜像的大小来表示, 而不能用所能看清的物体的大小来表示。因为视网膜上物像的大小不仅与物体的大小有关, 也与物体和眼之间的距离有关。人眼所能看清的最小视网膜像的大小, 大致相当于视网膜中央凹处一个视锥细胞的平均直径。

#### (四) 眼折光功能的调节

当眼在看远处物体(6m 以外)时, 从物体上一点发出的所有进入眼内的光线可认为是平行光线, 对正常眼来说, 不需任何调节就能成像在视网膜上; 当眼看近物(6m 以内)时, 则从物体上一点发出的进入眼内的光线不是平行的, 而是呈不同程度的辐散, 通过眼的折光系统后, 将成像在视网膜的后方。由于光线到达视网膜时尚未聚焦, 因而视网膜上的物像是模糊的, 由此只能产生一个模糊的视觉形象。但正常眼在看近物时也非常清楚, 这是由于眼在看近物时已进行了调节(accommodation), 使进入眼内的光线经过较强的折射, 最终仍能成像在视网膜上。人眼的调节亦即折光能力的改变, 主要靠晶状体形状的改变来实现; 此外, 瞳孔的调节及两眼球的会聚也起着重要的作用。



图 9-5 眼调节前后  
 睫状体位置和晶状体形状的改变

1. 晶状体折光能力的调节 晶状体由晶状体囊和晶状体纤维组成, 是一个透明、双凸透镜形、有弹性的半固体物, 晶状体囊附着于悬韧带上, 后者又系在睫状体上。当眼看远物时, 睫状肌处于松弛状态, 这时悬韧带保持一定的紧张度, 晶状体受悬韧带的牵引, 其形状相对扁平; 当看近物时, 可反射性地引起睫状肌收缩, 导致连接于晶状体囊的悬韧带松弛, 晶状体由于其自身的弹性而变凸(以前突较为明显), 使晶状体前面的曲率半径增加, 折光能力增大, 从而使物像前移, 成像在视网膜上(图 9-5)。

如上所述, 晶状体形状的改变, 是通过反射实现的, 其过程如下: 当模糊的视觉图像到达视觉皮层时, 由此引起的下行冲动经锥体束中的皮层-中脑束到达中脑的正中核, 再到达发出动眼神经中副交感节前纤维的有关核团, 最后再经睫状神经节到达眼内睫状肌, 使其环行肌收缩, 故悬韧带被放松, 使晶状体由于其自身的弹性而向前方和后方凸出。物体距眼睛越近, 入眼光线的辐散程度越大, 需要晶状体作更大程度的变凸。调节反射进行时, 同时还出现瞳孔的缩小和两眼视轴向鼻中线的会聚。

晶状体的调节能力是有限度的,而且随着年龄的增加,晶状体自身的弹性下降,变形能力逐渐降低。晶状体曲率半径变化的最大能力可用眼能看清物体的最近距离来表示,这个距离或限度称为近点(near point of vision)。近点越近,表明晶状体的弹性越好,即它在悬韧带放松时可以作较大程度的变凸,因而使距离更近的物体也能成像在视网膜上。例如,8岁左右儿童的近点平均约为8.6cm,20岁左右成人约为10.4cm,而60岁时可增大到83.3cm。

2. 瞳孔的调节 正常人眼瞳孔的直径可变动于1.5~8.0mm之间,瞳孔的大小可以调节进入眼内的光量。看近物时,可反射性地引起双侧瞳孔缩小,称为瞳孔近反射(near reflex of the pupil)或瞳孔调节反射(pupillary accommodation reflex)。瞳孔缩小可减少入眼的光线量并减少折光系统的球面像差和色像差,使视网膜成像更为清晰。

3. 眼球会聚 当双眼注视近物时,发生两眼球内收及视轴向鼻侧聚拢的现象,称为眼球会聚(convergence)。眼球会聚是由于两眼球内直肌反射性地收缩所致,也称为辐辏反射(convergence reflex)。辐辏反射可使双眼看近物时物体成像于两眼视网膜的对称点上,从而产生清晰的视觉而避免复视。

### (五) 眼的折光能力和调节能力异常

正常眼的折光系统无需进行调节就可使平行光线聚焦于视网膜上,因而可以看清远物;经过调节的眼,只要物体离眼的距离不小于近点,也能在视网膜上形成清晰的像,称为正视眼(emmetropia)。若眼的折光能力异常,或眼球的形态异常,使平行光线不能在安静未调节的眼的视网膜上成像,则称为非正视眼(ametropia),包括近视、远视和散光眼。有些人眼静息时折光能力正常,但由于年龄的增长,晶状体弹性减弱,看近物时调节能力减弱,称为老视(presbyopia)。

1. 近视 近视(myopia)的发生是由于眼球的前后径过长(轴性近视)或折光系统的折光能力过强(屈光性近视),故远物发出的平行光线被聚焦在视网膜的前方,而在视网膜上形成模糊的图像(图9-6,M)。近视眼看近物时,由于近物发出的是辐散光线,故眼不需调节或只作较小程度的调节,就能使光线聚焦在视网膜上。因此,近视眼的近点较正视眼的近。纠正近视可用凹透镜。

2. 远视 远视(hyperopia)的发生是由于眼球的前后径过短(轴性远视)或折光系统的折光能力过弱(屈光性远视),故来自远物的平行光线聚焦在视网膜的后方(图9-6,H)。

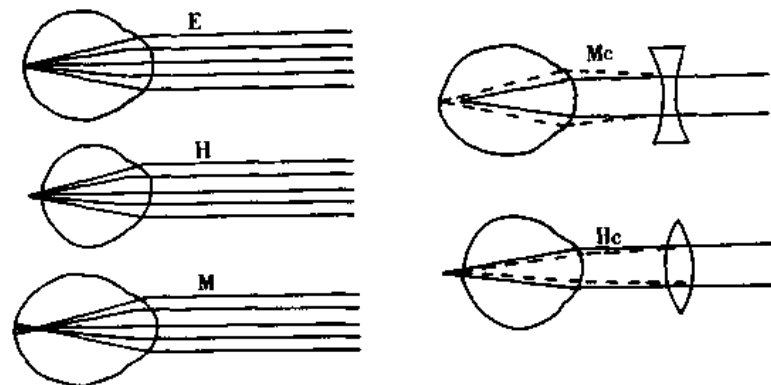


图9-6 眼的折光异常及其矫正

E: 正视眼; H: 远视眼; M: 近视眼; Mc: 近视眼的矫正; Hc: 远视眼的矫正



远视眼在看远物时,也需经过眼的调节才能使人眼光线聚焦在视网膜上。远视眼看近物时,需作更大程度的调节才能看清物体。由于晶状体的调节是有限度的,因此远视眼的近点距离比正视眼的远。远视眼不论看近物还是看远物都需要进行调节,故易发生疲劳。纠正远视可用凸透镜。

3. 散光 正视眼的折光系统,其各个折光面都是正球面。散光(astigmatism)是指眼的角膜表面不呈正球面,即角膜表面不同方位的曲率半径不相等,平行光线进入眼内不能在视网膜上形成焦点,而是形成焦线,造成视物不清或物像变形。除角膜外,晶状体表面曲率异常也可引起散光。纠正散光可用柱面镜。

## 二、视网膜的感光功能

来自外界物体的光线,通过眼的折光系统在视网膜上形成物像,这还是一种物理范畴的像,它与外界物体通过照相机中的透镜组在底片上成像并无原则上的区别。但视觉系统最终在主观意识上形成的“像”,则是属于意识或心理范畴的主观映象,它来自视网膜的神经信息最终在视觉中枢内形成。作为眼睛的感光部分,视网膜的基本功能是感受光刺激,并将其转换为神经纤维上的电活动。

### (一) 视网膜的结构特点

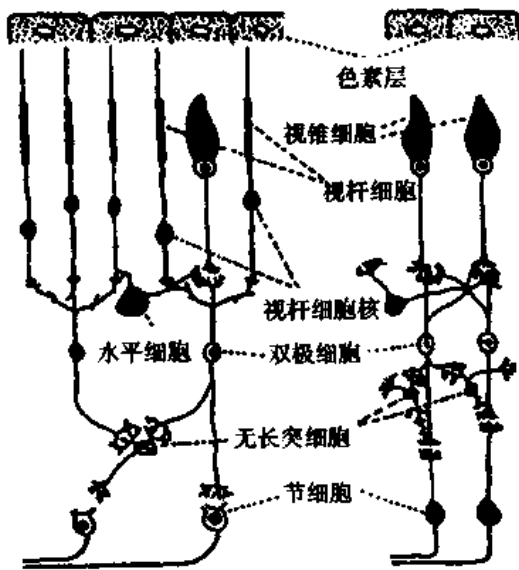


图 9-7 视网膜的细胞层次及其联系模式图  
(左半部示周围区域,右半部示中央凹)

视网膜(retina)是一层透明的神经组织膜,仅0.1~0.5mm厚,但结构非常复杂。组织学将其由外向内分为10层,但按主要的细胞层次可简化为四层来描述(图9-7)。视网膜的最外层是色素上皮层,这一层的来源不属于神经组织,其血液供应也来自脉络膜一侧,与视网膜其他层接受来自视网膜内表面的血供有所不同。临床上见到的视网膜脱离即发生在此层与其他层之间。色素上皮层具有多种复杂的生化功能及支持光感受器活动的色素屏障作用,并具有对视网膜外层传递来自脉络膜的营养及对光感受器细胞外段脱落的膜盘和代谢产物进行吞噬的作用。色素上皮细胞在强光照射视网膜时可伸出伪足样突起,包被视杆细胞外段,使其相互隔离。只

有在暗光条件下,视杆外段才被暴露。色素上皮的这种活动受膜上的多巴胺受体控制。色素上皮层的内侧为感光细胞层。感光细胞分视杆细胞(rod)和视锥细胞(cone)两种,它们都含有特殊的视色素,是真正的光感受器细胞。视杆和视锥细胞在形态上都可分为四部分,由外向内依次为外段、内段、胞体和终足(图9-8)。其中外段是视色素集中的部位,在感光换能中起重要作用。视杆细胞外段呈长杆状,视锥细胞外段呈短圆锥状。两种感光细胞都通过终足与双极细胞层内的双极细胞发生突触联系,双极细胞再与神经节细胞层中的节细胞联系。视网膜中除了这种纵向的细胞间联系外,还存在着横向的联系,如在

感光细胞层和双极细胞层之间有水平细胞,在双极细胞层和神经节细胞层之间有无长突细胞。这些细胞的突起在两层细胞间横向延伸,在水平方向传递信号;有些无长突细胞还可直接向节细胞传递信号。

近年来发现,视网膜内还存在一种网间细胞,其胞体位于内网状层与外网状层之间,这种细胞从内网状层逆向传递抑制性信号至外网状层,据认为可通过外网状层的水平细胞来控制视觉信号向外侧的扩播,其作用可能与视觉成像对比度的控制有关。

此外,视网膜中除了有通常的化学性突触外,还存在大量的电突触。可见,视网膜各级细胞间存在着复杂的联系。视觉信息最初在感光细胞层换能变成电信号后,将首先在视网膜复杂的神经元回路中受到处理与加工。

**盲点** 视网膜由黄斑向鼻侧约 3mm 处有一直径约 1.5mm、境界清楚的淡红色圆盘状结构,称为视乳头,这是视网膜上视觉神经纤维汇集穿出眼球的部位,是视神经的始端,该处无光感受细胞,故无视觉感受,在视野中形成**生理盲点(blind spot)**。但正常时由于用两眼观看物,一侧盲点可被对侧视觉补偿,人们并不觉得在自己的视野中有一处无视觉感受的区域。

## (二) 视网膜的两种感光换能系统

从对视网膜结构与功能的研究得知,在人和大多数脊椎动物的视网膜中存在着两种感光换能系统。一种由**视杆细胞(rod)**和与它们相联系的双极细胞以及神经节细胞等组成,它们对光的敏感度较高,能在昏暗的环境中感受弱光刺激而引起视觉,但视物无色觉而只能辨别明暗。该系统产生的视觉只有较粗略的轮廓,分辨率低,称为**视杆系统或晚光觉(scotopic vision)系统**;另一种由**视锥细胞(cone)**和与它们相联系的双极细胞及神经节细胞等组成,它们对光的敏感性较差,只有在强光条件下才能被激活,但视物时可以辨别颜色,且对物体的细节及轮廓都能看清,有高分辨能力。这一系统称为**视锥系统或昼光觉(photopic vision)系统**。

证明这两种相对独立的感光换能系统存在的主要依据是:①人视网膜中视杆和视锥细胞在空间上的分布极不均匀。愈近视网膜周边部,视杆细胞愈多而视锥细胞愈少;愈近视网膜中心部,视杆细胞愈少而视锥细胞愈多;在黄斑中心的中央凹处,仅有视锥细胞而无视杆细胞。与上述细胞分布相对应,人眼视觉的特点正是中央凹在亮光处有最高的视敏度和色觉,在暗处则较差;相反,视网膜周边部则能感受弱光的刺激,但无色觉且清晰度较差。②两种感光细胞和双极细胞以及节细胞形成信息传递通路时,其联系方式有所不同。视杆系统普遍存在会聚现象,即多个视杆细胞与同一个双极细胞联系,而多个双极细胞再与同一个神经节细胞联系的会聚式排列;在视网膜周边部,可看到多达 250 个视杆细胞经少数几个双极细胞会聚于一个神经节细胞。这样的感受系统不可能有高的精细分辨能力,但这样的聚合系统是刺激得以总和的结构基础。相比之下,视锥系统细胞间联系的



图 9.8 哺乳动物光感受器细胞模式图

会聚却少得多。在中央凹处甚至可看到一个视锥细胞只同一个双极细胞联系,而该双极细胞也只同一个神经节细胞联系的情况。这种低程度会聚或无会聚的“单线联系”,使视锥系统具有较高的分辨能力。新近的资料提示,视锥系统还存在有辐散式联系。③从动物种系的特点来看,某些只在白昼活动的动物如爬虫类和鸡等,视网膜中仅有视锥细胞而无视杆细胞;而另一些只在夜间活动的动物如猫头鹰等,视网膜中不含视锥细胞而只有视杆细胞。④视杆细胞只含有一种视色素,即视紫红质(rhodopsin),而视锥细胞却含三种吸收光谱特性不同的视色素,这是同视杆系统无色觉而视锥系统有色觉的事实相一致的。

### (三) 视杆细胞的感光换能机制

19世纪末,有人就从视网膜中提取出了一定纯度的视色素,即视紫红质,它在暗处呈紫红色。实验中还可以证明,提取出来的这种视色素对不同波长光线的吸收光谱,基本上和晚光觉对光谱不同部分的敏感性曲线相一致。这一事实十分重要,它提示这种视色素的光化学作用可能是晚光觉的基础。

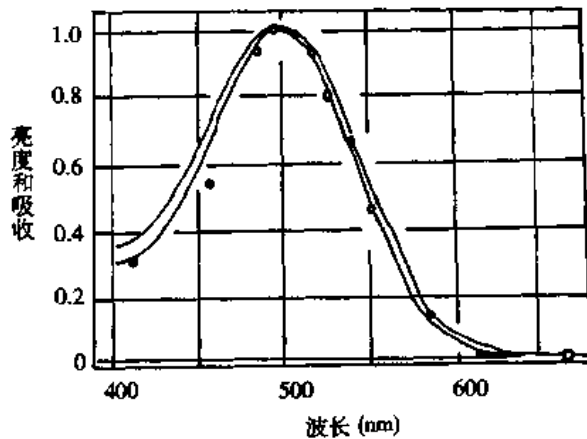


图 9-9 弱光条件下人眼所感到的光谱亮度曲线和实验条件下视紫红质对光谱不同部分的吸收曲线  
视觉中最明亮的区域和视紫红质吸收能力最强的部分都在 500nm 的波长附近

1. 视紫红质的光化学反应及其代谢  
视杆细胞主要与暗视觉有关,而在所有的视杆细胞中都发现了同样的视紫红质,它对蓝光有最大吸收能力,而这与人眼在弱光条件下对光谱上蓝绿光区域(相当于 500nm 波长附近)感觉最明亮(不是感到了蓝绿色)的事实相一致(图 9-9),说明人的暗视觉与视杆细胞中所含的视紫红质的光化学反应有直接的关系。

视紫红质是一种结合蛋白质,由一分子称为视蛋白(opsin)的蛋白质和一分子称为视黄醛(retinal, 11-顺视黄醛)的生色基团组成。视蛋白的肽链中有 7 段跨膜结构,主要由疏水性氨基酸组成的  $\alpha$ -螺旋区段,它具有与激活 G 蛋白的膜受体家族相似的分子结构,与蛋白质家族中  $\beta$ -肾上腺素受体的氨基酸序列具有显著的同源性。视黄醛是由维生素 A 在酶的作用下氧化而成的。

如图 9-10 所示,视紫红质在光照时迅速分解为视蛋白和视黄醛,这是一个多阶段反应。目前认为,首先是由于视黄醛分子在光照时发生分子构象的改变,即它在视紫红质分子中本来呈 11-顺型(一种较为弯曲的分子构象),而在光照时变为全反型(一种较为直分子构象)。视黄醛分子构象的这种改变,可导致视蛋白分子构象也发生改变,经过较复杂的信号传递系统的活动,诱发视杆细胞出现感受器电位。据计算,一个光量子被视紫红质吸收,可以使生色基团变为全反型的视黄醛,导致视紫红质最后分解为视蛋白和视黄醛。

在亮处分解的视紫红质,在暗处又可重新合成,这是一个可逆反应,其反应的平衡点决定于光照的强度。视紫红质的再合成是全反视黄醛(all-trans-retinal)变为 11-顺视黄醛

(11-cis-retinal)。而 11-顺视黄醛的合成需要一种异构酶(isomerase),在视网膜色素上皮中有这种异构酶存在,所以全反视黄醛必须从视杆细胞中释放出来,被色素上皮摄取,再异构化为 11-顺型的视黄醛,并返回到视杆细胞,与视蛋白重新结合。此外,全反型的视黄醛转变为 11-顺视黄醛还可通过另一条化学途径。全反视黄醛首先转变为全反视黄醇(all-trans-retinol),它是维生素 A 的一种形式。然后,在异构酶的作用下转变为 11-顺视黄醇(11-cis-retinol),最后转变为 11-顺视黄醛,并与视蛋白结合形成视紫红质。另一方面,贮存在色素上皮中的维生素 A,即全反视黄醇,同样可以转变为 11-顺视黄醛。所以,在正常情况下,维生素 A 可被

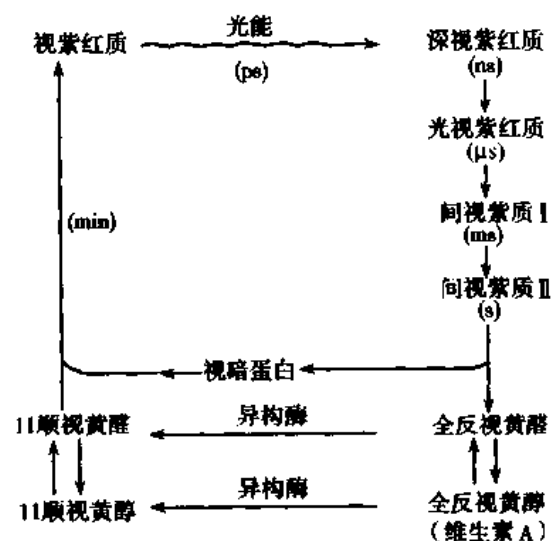


图 9-10 视杆细胞中视紫红质-视黄醛-视黄醇循环的光化学

用于视紫红质的合成与补充,但这个过程进行的速度较慢,不是促进视紫红质再合成的即时因素。另外,视网膜中过多的视黄醛也可以逆转为维生素 A 以降低光敏色素的量,这对于视网膜长期适应不同的光强度是特别重要的。人在暗处视物时,既有视紫红质的分解,又有它的合成,这是人在暗光处能不断视物的基础;光线愈暗,合成过程愈超过分解过程,视网膜中处于合成状态的视紫红质数量也愈多,视网膜对弱光愈敏感;相反,人在亮光处时,视紫红质的分解增强,合成过程甚弱,这就使视网膜中有较多的视紫红质处于分解状态,使视杆细胞几乎失去感受光刺激的能力。事实上,人的视觉在亮光处是靠视锥系统来完成的,视锥系统在弱光时不足以被刺激,而在强光条件下视杆细胞中的视紫红质较多地处于分解状态时,视锥系统就代之而成为强光刺激的感受系统。然而视紫红质的分解速度比合成速度要快得多,在光刺激下,视紫红质分解为游离的视蛋白和全反型视黄醛的速度可以被另外两种过程加快:一是阻抑蛋白(arrestin)与之结合;二是视蛋白被视蛋白激酶(opsin kinase)磷酸化。这些步骤有助于阻止视蛋白和生色基团的再结合。在视紫红质分解和再合成的过程中,有一部分视黄醛被消耗,这最终要靠由食物进入血液循环(相当部分贮存于肝)中的维生素 A 来补充。长期维生素 A 摄入不足,会影响人在暗光时的视力,引起夜盲症(nyctalopia)。

2. 视杆细胞外段的超微结构和感受器电位的产生 感光细胞的外段是进行光电转换的关键部位。视杆细胞外段具有特殊的超微结构(图 9-11)。在外段部分,膜内的细胞浆甚少,绝大部分为一些整齐重叠成层的圆盘状结构所占据,这些圆盘称为视盘(optic disk)。每一个视盘是一个扁平状的囊状物,囊膜的结构和细胞膜类似,具有一般的脂质双分子层结构,但其中镶嵌着的蛋白质绝大部分是视紫红质,视杆细胞所含的视紫红质实际上几乎全部集中在视盘膜中。视盘的数目在不同动物的视杆细胞中相差很大,人的每个视杆细胞外段中视盘的数目近千个;每一个视盘所含的视紫红质分子约有 100 万个。这样的结构显然有利于使进入视网膜的光量子有更多的机会在外段中碰到视紫红质分

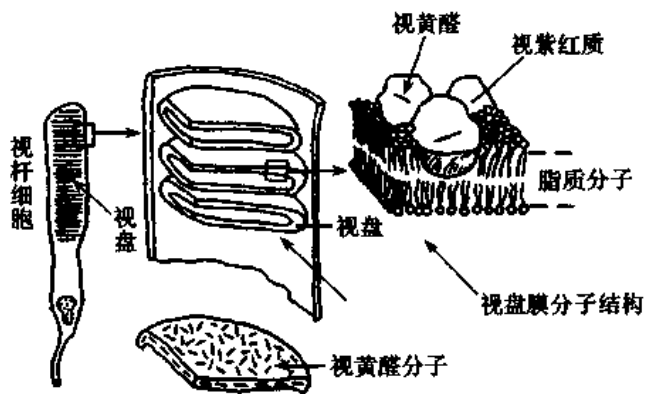


图 9-11 视杆细胞外段的超微结构示意图

子。另外,视杆细胞的外段比视锥细胞的外段更长,所含的视色素较多,因此单个视杆细胞可以对更大角度入射的光线起反应,由于视杆细胞对视锥细胞对光的反应慢,有利于更多的光反应得以总和,这样的结构特征在一定程度上提高了单个视杆细胞对光的敏感度,使视网膜能察觉出单个光量子的强度。

有人用细胞内微电极技术研究了视杆细胞外段膜内外的电位差在

光照前后的变化,发现在视网膜未经照射时,视杆细胞的静息电位只有  $-30 \sim -40 \text{ mV}$ ,比一般细胞的小得多。经分析表明,这是由于外段膜在无光照时就有相当数量的  $\text{Na}^+$  通道处于开放状态并有持续的  $\text{Na}^+$  内流所造成的。而内段膜的  $\text{Na}^+$  泵持续活动将  $\text{Na}^+$  移出膜外,维持膜内外一定的  $\text{Na}^+$  离子浓度差。当视网膜受光照时,可看到外段膜电位短暂地向超极化的方向变化,因此视杆细胞的感受器电位(视锥细胞也一样)表现为一种超极化型的慢电位,而其他类型的感受器电位一般都表现为膜的暂时去极化。

光子的吸收引起外段膜出现超极化电反应的机制已基本了解,即光量子被作为膜受体的视紫红质吸收后,可以使生色基团变为全反型的视黄醛,这种构象改变可以产生一种称为变视紫红质 II 的短寿命的中介物,它能激活视盘膜中一种称为传递蛋白(transducin) Gt 的中介物(G 蛋白),进而激活附近的磷酸二酯酶,导致外段部分胞浆中的 cGMP 分解,而胞浆中 cGMP 的分解能使未受刺激时结合于外段膜上的 cGMP 也被分解;而 cGMP 在膜上的存在正是膜上化学门控式  $\text{Na}^+$  通道开放的条件,随着膜上 cGMP 的减少, $\text{Na}^+$  通道开放的数目也减少,通透性下降,导致膜电位与最初吸收光量子的数量成比例下降,因此光照的结果出现了超极化型感受器电位。据估计,一个视紫红质被激活时,可使约 500 个传递蛋白分子被激活;虽然传递蛋白激活磷酸二酯酶是一对一的,但是一个激活了的磷酸二酯酶在 1 秒钟内大约可使 4 千多个 cGMP 降解。由于酶系统的这种生物放大作用,可以说明 1 个光量子的作用何以能在外段膜上引起大量化学门控式  $\text{Na}^+$  通道的关闭,从而引起一个足以为人的视觉系统所感知的超极化型电位变化。

感光细胞的钠通道是化学门控式的,它的通透性完全是由 cGMP 来调节的。视杆细胞通过产生反映 cGMP 增减水平的分级性电位来对光量子的增减作出反应。视杆细胞外段和整个视杆细胞都没有产生动作电位的能力,故光刺激在外段膜上引起的感受器电位只能以电紧张的形式扩播到细胞的终足部分,影响终足处的递质释放。

视杆细胞的钠通道也允许  $\text{Ca}^{2+}$  通过, $\text{Ca}^{2+}$  可提供一个反馈环路来调节 cGMP 的合成。在弱光条件下,胞浆中 cGMP 水平升高,通道处于开放状态,于是  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  进入细胞内,钠内流使细胞处于相对去极化状态;进入细胞的  $\text{Ca}^{2+}$  则抑制鸟苷酸环化酶的活性。这样,cGMP 水平可保持相对稳定。光量子的增加能降低 cGMP 水平,使通道对  $\text{Na}^+$  和  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性下降。

既然视蛋白与膜受体具有相似的分子结构,与 $\beta$ -肾上腺素受体具有显著同源性的氨基酸序列,因此可以在化学传递与光转导之间进行类推。视网膜色素上皮产生一种配体(11-顺视黄醛)与位于视盘膜上的膜受体视蛋白结合,在光作用下发生构象改变和配体的解离,导致G蛋白的激活,而G蛋白控制细胞膜的通透性,并决定视杆细胞释放到第二级神经元双极细胞上的神经递质的量。从这个观点来看,解释光转导的细胞机制与普用来解释其他信号传导的细胞机制是相似的,不同之处在于它是由对光敏感的受体和配体相互作用而完成的。

#### (四) 视锥系统的换能和颜色视觉

视锥细胞外段具有与视杆细胞相类似的盘状结构,也含有特殊的视色素。大多数脊椎动物都具有三种不同的视锥色素,分别存在于三种不同的视锥细胞中。三种视锥色素都含有同样的11-顺视黄醛,只是视蛋白的分子结构稍有不同。正是由于视蛋白分子结构中的这种微小差异,决定了与它结合在一起的视黄醛分子对某种波长的光线最为敏感,因而才有视杆细胞中的视紫红质和视锥细胞中三种不同的视锥色素的区别。光线作用于视锥细胞外段时,在它们的外段膜两侧也发生同视杆细胞类似的超极化型感受器电位,作为光电转换的第一步,最终在相应的神经节细胞上产生动作电位,其机制与视杆细胞外段的换能机制相似。

视锥细胞功能的重要特点是它具有辨别颜色的能力。颜色视觉(color vision)是一种复杂的物理心理现象,颜色的不同,主要是不同波长的光线作用于视网膜后在人脑引起不同的主观印象。正常视网膜可分辨波长400~750nm之间的约150种不同的颜色,每种颜色都与一定波长的光线相对应。因此,在可见光谱的范围内,波长长度只要有3~5nm的增减,就可被视觉系统分辨为不同的颜色。显然,视网膜中不可能存在上百种对不同波长的光线起反应的视锥细胞或视色素。关于颜色视觉的形成,最早人们提出用视觉的三原色学说(trichromacy theory)解释。该学说认为在视网膜上分布有三种不同的视锥细胞,分别含有对红、绿、蓝三种光敏感的视色素;当某一定波长的光线作用于视网膜时,以一定的比例使三种视锥细胞分别产生不同程度的兴奋,这样的信息传至中枢,就产生某一种颜色的感觉。例如,红、绿、蓝三种视锥细胞兴奋程度的比例为4:1:0时,产生红色的感觉;

三者的比例为2:8:1时,产生绿色的感觉,等等。

近年来,三原色学说已被许多实验所证实。例如,有人用不超过单个视锥细胞直径的细小单色光束,逐个检查并绘制在体视锥细胞的光谱吸收曲线,发现有三种类型,其吸收峰值分别在560nm、530nm和430nm处,正好相当于红、绿、蓝三色光的波长。用微电极记录单个视锥细胞感受器电位的方法也观察到,不同单色光照射引起超极化感受器电位,其幅度在不同的视锥细胞是

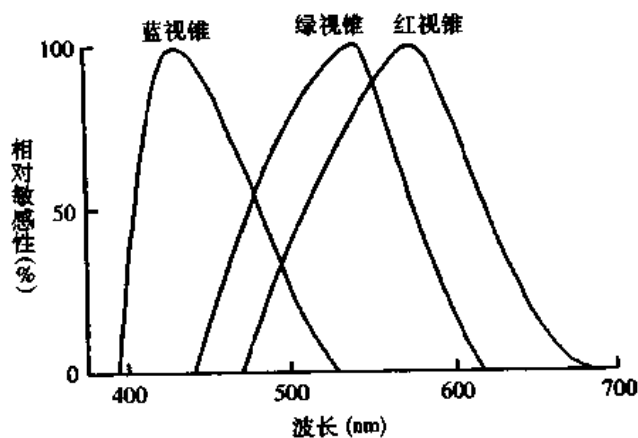


图 9-12 人视网膜中三种不同视锥细胞的光谱敏感性

不同的(图 9-12),峰值出现的情况也符合三原色学说。

### 三、视网膜的信息处理

视杆与视锥细胞在视网膜外表面有规律的交织排列,它们是视觉通路中的第一级感觉神经元,双极细胞和神经节细胞则分别为第二级和第三级感觉神经元。在光刺激作用下,由视杆和视锥细胞产生的电信号,在视网膜内经过复杂的神经元网络的传递,最后由神经节细胞发出的神经纤维以动作电位的形式传向中枢。视网膜的神经元构筑及其回路既错综复杂又高度有序。视觉信息由感光细胞向节细胞的传递,要经过复杂的中间神经元的联系中介,且与细胞间信息传递有关的递质种类繁多,故视觉信息在视网膜的传递过程中,必然要经历种种改变。这实际就是视网膜本身对视觉信息的初步处理。这一过程是在视网膜特定的细胞构筑与化学构筑的网络中按照某些规律进行的,但对这些规律的了解还比较肤浅。目前比较肯定的是,在视网膜的神经通路中,只有神经节细胞及少数无长突细胞具有产生动作电位的能力。所以,在信号到达节细胞之前,视觉信息的传递主要依赖电紧张性扩播的方式。当光线照射到感光细胞时,通过光化学作用而在两种感光细胞引起感受器电位,与其他感受器不同的是,这种感受器电位是超极化型慢电位而非去极化型慢电位。这种超极化型慢电位以电紧张性扩播到达突触前膜,引起末梢释放递质于突触间隙,从而引起下一级细胞产生慢电位变化。只有当这种慢电位变化传到神经节细胞时,经过总和,使节细胞的静息膜电位去极化达到阈电位水平,才能产生动作电位,作为视网膜的最后输出信号传向视觉中枢(图 9-13)。

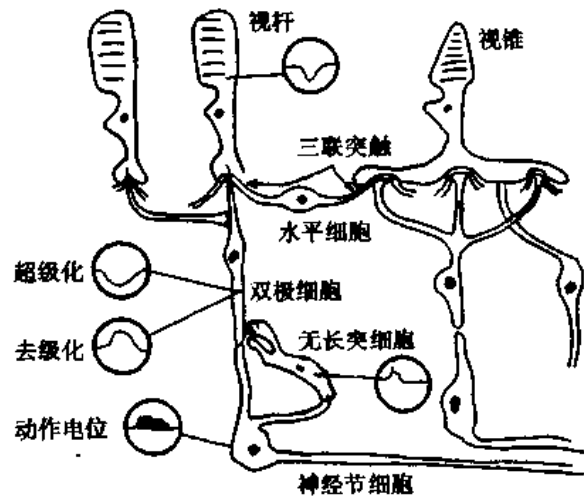


图 9-13 视网膜中各类细胞排列及其产生的电反应类型示意图  
只有神经节细胞能产生动作电位

目前比较明确的是,视杆与视锥细胞以及双极细胞间的信息传递是由谷氨酸介导的;谷氨酸在双极细胞引起的电反应呈两种不同的形式:一些双极细胞的膜电位去极化,而另一些双极细胞的膜电位则出现超极化。对这一差异,以往有两种解释:一种解释是,视网膜存在两种截然不同的双极细胞,一种对感光细胞释放的谷氨酸呈去极化反应,另一种双极细胞则呈超极化反应;另一解释是,部分双极细胞接受感光细胞的直接输出,而另一部分双极细胞与感光细胞之间的信息传递需由插入其间的水平细胞介导,由于水平细胞是抑制性细胞,故电反应的极性被反转。近年来的研究证实,这两种不同的反应是因为不同的双极细胞膜上的受体不同,一种是去极化型谷氨酸受体,而另一种则是超极化型谷氨酸受体。不论这一现象产生的机制如何,可以认为这两种相反的电反应的意义在于为视网膜内的神经元网络提供了一种比较机制,这一机制有助于视觉信号到达皮层时对比度增加而不易失真。

发出视神经纤维的神经节细胞，大致可分为三类。一种类型节细胞的感受野较小，大致相当于一个或一小组双极细胞的感受野，这类节细胞能对视野中物体的形状和表面特征的信息进行编码；另一类节细胞有相当大范围的感受野，其大小相当于几百个双极细胞感受野的总和，这类节细胞携带的是对视野内物体定位的信息，而非辨别物体细节的信息；对第三种类型的节细胞所知不多，它们对移动的物体反应较强。

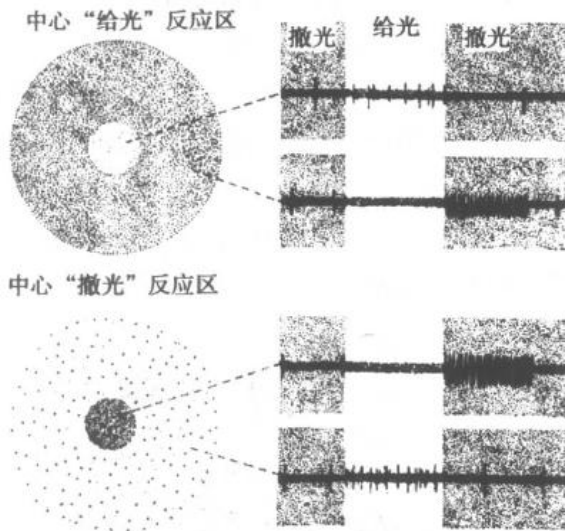


图 9-14 视神经纤维的感受野和放电特征

有的研究曾用小的光点刺激猫的视网膜，并同时记录单根视神经纤维动作电位，观察到发出视神经纤维的节细胞大致可分为三类，分别称为 X、Y 和 W 细胞。X 和 Y 细胞的特点是都具有大致呈同心圆式的“中心-周边感受野”，感受野受到刺激时可以使该节细胞发生反应；这两种细胞的感受野都由两部分构成：当光线作用于感受野的中心部分时节细胞放电增加，而当光线作用于环绕该中心的一定范围内的视网膜部分时，节细胞的放电减少（图 9-14 上），这类节细胞称为中心给光反应细胞；另一些节细胞则具有与之类似而性质正好相反的感受野，即当感受野的中心部分接

受光刺激时节细胞放电数减少，而刺激其周边部分时细胞放电增多，这类节细胞称为中心撤光反应细胞（图 9-14 下）。

X 和 Y 细胞都可以有上述两种类型的感受野，它们之间的区别是，X 细胞的感受野较小，对刺激的反应是持续的；Y 细胞的感受野较大，而反应是时相性的，与刺激呈非线性关系。在猴的实验中还发现，不同的 X 细胞对不同波长的光线反应不同，但对光的强度变化不敏感；而 Y 细胞则对光照的强度变化敏感，对光线的波长变化不敏感。W 细胞的感受野比 X 细胞和 Y 细胞的感受野大得多，它们或者在给光时放电，或者在撤光时放电，但对刺激的反应比较迟缓，一般没有反应相反的周边视野区域。形态学研究指出，X 细胞和 Y 细胞主要接受来自双极细胞的传入，而 W 细胞则主要接受来自无长突细胞的传入。

上述现象说明，每一根视神经纤维上的神经冲动并不是简单地反映视网膜某一部分受到光照或撤去光照，以 X 细胞为例，它的最强放电出现在其感受野的中心部分受到光照而外周部分全无光照，或外周部分受到光照而中心部分全无光照时；如果中心和外周部同时受到光照，此节细胞的放电反而无大变化或仅稍有增加。另外，有事实表明，视网膜像经视网膜处理后，被分解为不同的“像素”，有些节细胞向中枢传递有关图像中的波长的信息；有的节细胞传输有关亮度的信息；有的节细胞则传输有关光强度的短暂变化。需要指出的是，视觉也和别的感觉一样，视网膜对光信息的处理也还是初步的，更复杂的信息处理与加工发生在中枢，尤其是高级中枢。



## 四、与视觉有关的其他现象

### (一) 暗适应和明适应

人从亮光处进入暗室时,最初看不清楚任何东西,经过一定时间,视觉敏感度才逐渐增高,恢复在暗处的视力,这种现象称为**暗适应**(dark adaptation)。相反,从暗处突然进入亮光处时,最初感到一片耀眼的光亮,不能看清物体,稍待片刻后才能恢复视觉,这种现象称为**明适应**(light adaptation)。

暗适应是人眼在暗处对光的敏感度逐渐提高的过程。一般在进入暗室后的最初约7分钟内,阈值明显下降;以后阈值再进一步下降。在进入暗室后约25~30分钟时,阈值下降到最低点,并维持在这一水平。暗适应可分为两个阶段,第一阶段主要与视锥细胞色素的合成增加有关;第二阶段,即暗适应的主要构成部分,与视杆细胞中视紫红质的合成增强有关。

明适应出现较快,约需一分钟即可完成。其机制是:在暗处时,视杆细胞内积蓄了大量的视紫红质,进入亮处时受到强光刺激,视紫红质迅速分解,因而产生耀眼的光感。只有在较多的视杆细胞色素迅速分解之后,对光较不敏感的视锥细胞色素才能在亮光环境中感光。

### (二) 瞳孔对光反射

瞳孔的大小可随光线的强弱而改变,弱光下瞳孔散大,强光下瞳孔缩小,称为**瞳孔对光反射**(pupillary light reflex),反射过程如下:强光照射视网膜时产生的冲动,经视神经传到中脑的顶盖前区更换神经元,然后到达双侧的动眼神经核,再沿动眼神经中的副交感神经纤维传出,使瞳孔括约肌收缩,瞳孔缩小。瞳孔对光反射的效应是双侧性的,光照一个眼时,两眼瞳孔同时缩小,因此称为**互感性对光反射**(consensual light reflex)。瞳孔对光反射的潜伏期比躯体反射的潜伏期长得多。瞳孔对光反射还有适应现象,如用适当强度的光照射视网膜,开始时瞳孔缩小较明显,但持续照射数分钟后,瞳孔缩小的程度就减轻。瞳孔对光反射是眼的一种重要的适应功能。通过这一反射,可使射入眼内的光线量限制在一定范围内,使视网膜不致因光线过强而受到损害;瞳孔对光反射还可使人在较暗的照明条件下产生视觉。瞳孔对光反射的中枢在中脑,因此临床上常把它作为判断中枢神经系统病变部位、麻醉的深度和病情危重程度的一个指标。

### (三) 视野

当用眼固定注视前方一点时,该眼所能看到的范围,称为**视野**(visual field)。对视野的界限是以它和视轴形成的夹角的大小来表示的。用单眼注视视野中某一点时,此点的像正好落在视网膜黄斑的中央凹处,连接这两点的假想线即称为**视轴**。在同一光照条件下,用不同颜色的目标物测得视野的大小不同,白色视野最大,其次为黄蓝色,再次为红色,绿色视野最小。视野的大小可能与各类感光细胞在视网膜中的分布范围有关。另外,由于面部结构(鼻和额)阻挡视线,也影响视野的大小和形状,如一般人颞侧和下方视野较大,鼻侧与上方视野较小。临床上检查视野可帮助诊断视神经、视觉传导通路和视网膜的病变。

### (四) 双眼视觉和立体视觉

人的双眼都在面部前方,两眼视野有很大一部分重叠,称为**双眼视觉**(binocular vision)。双眼视物时,在两眼的视网膜上各形成一个完整的物像,视网膜不同部分的像又

各循专一的神经通路传向中枢。但正常时,人在主观感觉上只产生一个物体的感觉。这是由于从物体同一部分来的光线成像于两眼视网膜的对称点上。例如两眼的黄斑部就互为对称点。一眼的颞侧视网膜和另一眼的鼻侧视网膜互相对称;一眼的鼻侧视网膜和另一眼的颞侧视网膜互相对称。

双眼视觉可以弥补单眼视野中的盲区缺损,扩大视野,并可产生立体视觉。一般说来,用单眼视物时,只能看到物体的平面,而用双眼视物时还能感知物体的“厚度”,形成立体视觉(stereopsis)。立体视觉形成的原因,主要是因为同一物体在两眼视网膜上形成的像并不完全相同,左眼看物体时对它的左侧面多看到一些,右眼对它的右侧面多看到一些,这样,来自两眼的图像信息经过视觉高级中枢处理后,便产生一个有立体感的物体的形象。在单眼视物时,有时也能产生一定程度的立体感觉。这种立体感觉的产生与生活经验,物体表面的阴影等有关。

### 第三节 听觉器官

听觉的外周感受器官是耳(ear),它由外耳、中耳和内耳的耳蜗(cochlea)组成。由声源振动引起空气产生的疏密波,通过外耳和中耳组成的传音系统传递到内耳,经内耳的换能作用将声波的机械能转变为听神经纤维上的神经冲动,后者传送到大脑皮层听觉中枢,产生听觉(hearing)。听觉对动物适应环境和人类认识自然有着重要的意义;在人类,有声语言是交流思想、互通往来的重要工具。

听觉生理的中心问题是声音怎样通过外耳、中耳的传音装置传到耳蜗的,耳蜗的感音装置又是如何把声波的机械能转换成为神经冲动的。

#### 一、人耳的听阈和听域

耳的适宜刺激是空气振动的疏密波,但振动的频率必须在一定范围内,并且达到一定强度,才能产生听觉。通常人耳能感受的振动频率范围为20~20000Hz,强度范围为

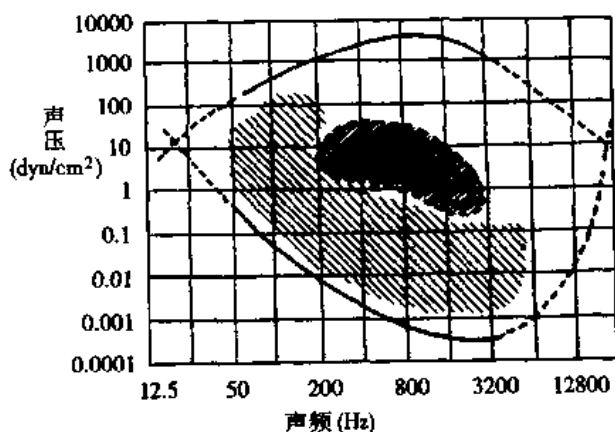


图 9-15 人的正常听域图  
中心斜线区:通常的语言区;下方斜线区:次要的语言区  
( $1\text{dyn} = 10^{-5}\text{N}$ )

$0.0002 \sim 1000\text{dyn}/\text{cm}^2$ 。对于每一种频率的声波,都有一个刚能引起听觉的最小强度,称为听阈(hearing threshold)。当强度在听阈以上继续增加时,听觉的感受也相应增强,但当强度增加到某一限度时,它引起的将不单是听觉,同时还会引起鼓膜的疼痛感觉,这个限度称为最大可听阈。人耳的听阈随着声音的频率而变化,而且每一种振动频率都有它自己的听阈和最大可听阈,因而就能绘制出表示人耳对振动频率和强度的感受范围的坐标(图 9-15)。图 9-15 中下方的曲线表示

不同振动频率的听阈,上方的曲线表示它们的最大可听阈,两条曲线所包围的区域称为听域(frequency range of hearing)。从听域图上可以看出,人耳最敏感的频率在 1000 ~ 3000Hz 之间。日常说话的频率较此略低,而语音的强度在听阈和最大可听阈之间的中等强度处。

## 二、外耳和中耳的功能

### (一) 外耳的功能

**外耳**(external ear)由耳廓和外耳道组成。耳廓的形状有利于收集声波,有采音作用;耳廓还可帮助判断声源的方向。有些动物的耳廓可以转动,能探测声源的方向。人耳耳廓的运动能力已经退化,但可通过头部转动来判断声源的位置。

外耳道是声波传导的通路。其一端开口于耳廓,另一端终止于鼓膜。外耳道长约 2.5cm,根据物理学原理,它作为一个共鸣腔的最佳共振频率约在 3500Hz 附近,这样的声音由外耳道传到鼓膜时,其强度可以增强约 10 倍。

### (二) 中耳的功能

**中耳**(middle ear)由鼓膜、听骨链、鼓室和咽鼓管等结构组成。中耳的主要功能是将空气中的声波振动能量高效地传递到内耳淋巴液,其中鼓膜和听骨链在声音传递过程中起着重要作用。

**鼓膜**(tympanic membrane)呈椭圆形,面积约  $50 \sim 90\text{mm}^2$ ,厚度约 0.1mm。它的形状如同一个浅漏斗,其顶点朝向中耳,内侧与锤骨柄相连。鼓膜很像电话机受话器中的振膜,是一个压力承受装置,具有较好的频率响应和较小的失真度。据观察,当频率在 2400Hz 以下的声波作用于鼓膜时,鼓膜可以复制外加振动的频率,其振动可与声波振动同始同终。

**听骨链**(ossicular chain)由锤骨、砧骨及镫骨依次连接而成。**锤骨**(malleus)的柄附着于鼓膜,**镫骨**(stapes)的脚板与卵圆窗膜相接,**砧骨**(incus)居中,将锤骨和镫骨连接起来,使三块听小骨形成固定角度的杠杆。锤骨柄为长臂,砧骨长突为短臂。杠杆的支点刚好在听骨链的重心上,因而在能量传递过程中惰性最小,效率最高。鼓膜振动时,如锤骨柄内移,则砧骨的长突和镫骨柄也作相同方向的内移,如图 9-16 中的点线所示。

声波由鼓膜经听骨链到达卵圆窗膜时,其振动的压强增大,而振幅稍减小,这就是中耳的增压作用。其原因是:①鼓膜的实际振动面积约为  $55\text{mm}^2$ ,而卵圆窗膜的面积只有  $3.2\text{mm}^2$ ,二者之比为 17.2:1。如果听骨链传递时总压力不变,则作用于卵圆窗膜上的压强为鼓膜上压强的 17.2 倍。②听骨链杠杆的长臂与短臂之比为 1.3:1,这样,通过杠杆的作用在短臂一侧的压力将增大为原来的 1.3 倍。通过以

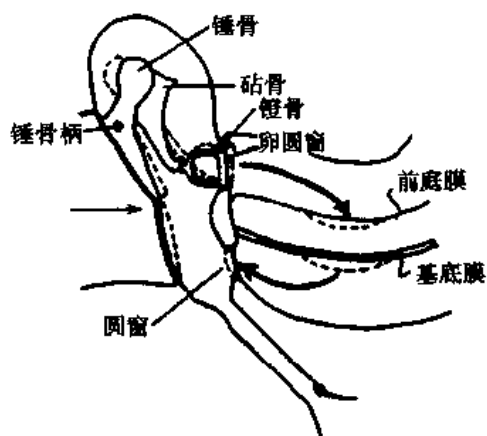


图 9-16 人中耳和耳蜗关系模式图  
点线表示鼓膜向内侧震动时各有关结构的移动情况

上两方面的作用,在整个中耳传递过程中的增压效应为  $17.2 \times 1.3$  倍,即 22.4 倍。

与中耳传音功能有关的,还有中耳内的鼓膜张肌和镫骨肌。当声强过大时(70dB 以上),可反射性地引起这两块肌的收缩,结果使鼓膜紧张,各听小骨之间的连接更为紧密,导致听骨链传递振动的幅度减小,阻力加大,可阻止较强的振动传到耳蜗,从而对感音装置具有某种保护作用。但是这种反射有一定的潜伏期,所以对突发性爆炸声的保护作用不大。

咽鼓管是连接鼓室和鼻咽部之间的通道,其鼻咽部的开口常处于闭合状态,在吞咽、打哈欠时开放。咽鼓管的主要功能是调节鼓室内的压力,使之与外界大气压保持平衡,这对于维持鼓膜的正常位置、形状和振动性能有重要意义。咽鼓管因炎症阻塞后,鼓室内空气被吸收,可造成鼓膜内陷并影响听力。

### (三) 声波传入内耳的途径

声音是通过空气传导与骨传导两种途径传入内耳的。在正常情况下,以气传导为主。

1. 气传导 声波经外耳道引起鼓膜振动,再经听骨链和卵圆窗膜进入耳蜗,这一条声音传导的途径称为**气传导**(air conduction),是声波传导的主要途径。此外,鼓膜的振动也可引起鼓室内空气的振动,再经圆窗传入耳蜗。这一气传导途径在正常情况下并不重要,而在当听骨链运动障碍时可发挥一定的传音作用,但这时的听力较正常时明显降低。

2. 骨传导 声波可引起颅骨的振动,再引起位于颞骨骨质中的耳蜗内淋巴(endolymph)的振动,这种传导途径称为**骨传导**(bone conduction)。骨传导的敏感性比气传导低得多,因此在正常听觉的引起中其作用甚微。但是当鼓膜或中耳病变引起传音性耳聋时,气传导明显受损,而骨传导却不受影响,甚至相对增强;当耳蜗病变引起感音性耳聋时,气传导和骨传导将同样受损。因此,临床上可通过检查患者气传导和骨传导受损的情况来判断听觉异常的产生部位和原因。

## 三、内耳的功能

内耳(inner ear)又称**迷路**(labyrinth),由**耳蜗**(cochlea)和**前庭器官**(vestibular apparatus)组成。耳蜗的主要作用有两个方面:①传音功能,即将前庭窗所受的声能传送到毛细胞;②感音功能,即将螺旋器受到的声能转化为蜗神经的冲动。故耳蜗与听觉密切相关,前庭器官则与平衡感觉有关。本节主要叙述耳蜗的功能。

### (一) 耳蜗的结构

耳蜗是由一条骨质管腔围绕一锥形骨盘旋转  $2\frac{1}{2} \sim 2\frac{3}{4}$  周所构成。在耳蜗的横断面上有两个分界膜,一为斜行的前庭膜,一为横行的基底膜,此二膜将管道分为三个腔,分别称为前庭阶、鼓阶和蜗管(图 9-17)。前庭阶在耳蜗底部与卵圆窗膜相接,内充外淋巴(perilymph);鼓阶在耳蜗底部与圆窗膜相接,也充满外淋巴,后者在耳蜗顶部与前庭阶中的外淋巴相交通。蜗管是一个充满内淋巴(endolymph)的盲管。基底膜上有声音感受器——**螺旋器**(也称**柯蒂器**,organ of Corti),螺旋器由内、外毛细胞(hair cell)及支持细胞

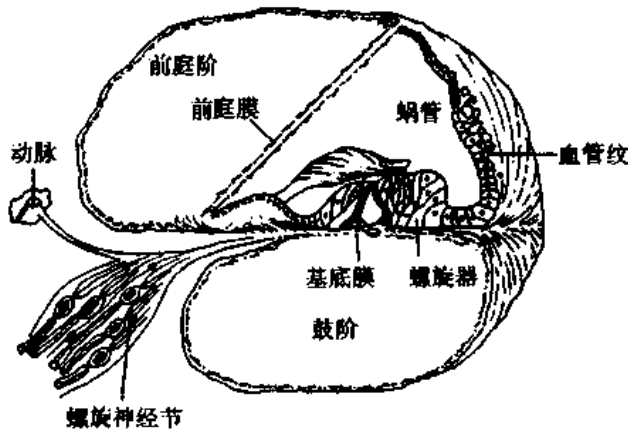


图 9-17 耳蜗管的横断面图

窗膜时,压力变化立即传给耳蜗内的液体和膜性结构。如果卵圆窗膜内移,前庭膜和基底膜也将下移,由于鼓阶内的外淋巴压迫,使圆窗膜外移;相反,当卵圆窗膜外移时,整个耳蜗内的液体和膜性结构又作反方向的移动,如此反复,形成振动。在正常气传导的过程中,圆窗膜起着缓冲耳蜗内压力变化的作用,是耳蜗内结构发生振动的必要条件。内淋巴的振动从基底膜的底部开始,按照物理学中的行波(travelling wave)原理向耳蜗的顶部方向传播。不同频率的声波引起的行波都是从基底膜的底部开始,但声波频率不同,行波传播的远近和最大振幅出现的部位也不同。声波频率愈高,行波传播愈近,最大振幅出现的部位愈靠近卵圆窗处;相反,声音频率愈低,行波传播的距离愈远,最大振幅出现的部位愈靠近基底膜顶部(图 9-18)。由于每一种振动频率在基底膜上都有一个特定的行波传播范围和最大振幅区,因此与该区域有关的毛细胞和听神经纤维就会受到最大的刺激,于是,来自基底膜不同区域的听神经纤维的冲动传到听觉中枢的不同部位,就可引起不同音调的感觉,这就是耳蜗对声音频率初步分析的基本原理。由此可以理解,临床上观察到耳蜗底部受损时主要影响对高频声波的听力,而耳蜗顶部受损时主要影响对低频声波的听力。

如图 9-19 所示,外毛细胞顶端的听毛有些埋植于盖膜的胶状物中,有的则与盖膜的下面相接触;由于基底膜与盖膜的附着点不在同一个轴上,故当行波引起基底膜振动时,

等组成。在蜗管的近蜗轴侧有一行纵向排列的内毛细胞,靠外侧有 3~5 行纵向排列的外毛细胞。每一个毛细胞的顶部表面都有上百条排列整齐的听毛,外毛细胞中较长的一些纤毛埋植于盖膜的胶冻状物质中。盖膜在内侧连耳蜗轴,外侧则游离在内淋巴中。毛细胞的顶部与内淋巴接触,其底部则与外淋巴相接触。毛细胞的底部有丰富的听神经末梢。

## (二) 基底膜的振动和行波理论

当声波振动通过听骨链到达卵圆

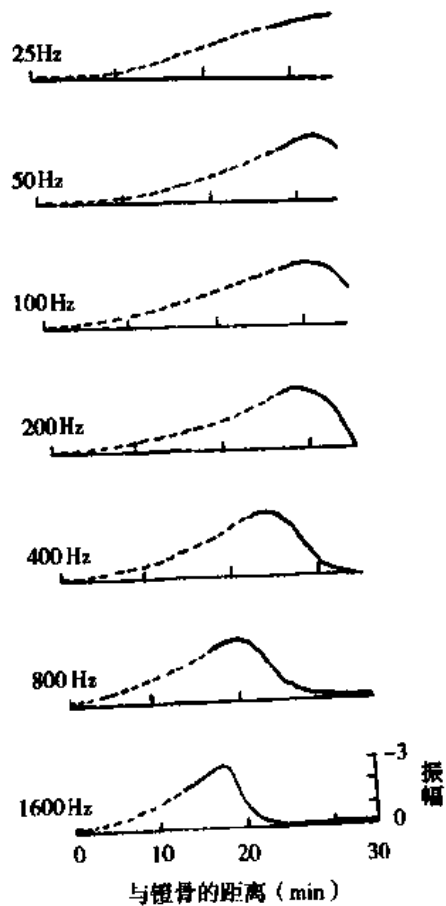


图 9-18 不同频率的声音引起的行波在基底膜上传递的距离以及行波最大振幅的出现部位

盖膜与基底膜便各自沿着不同的轴而上、下移动,于是两膜之间便发生交错的移行运动,使听毛受到一个剪切力 (shearing force) 的作用而弯曲(图 9-19, 下),引起毛细胞兴奋,并将机械能转变为生物电变化。

### (三) 耳蜗的生物电现象

如前所述,由于基底膜的振动引起毛细胞听纤毛的弯曲变形,这是耳蜗将机械能转变为神经电信号的开端,由此引起耳蜗内一系列过渡性的电变化,最后引起听神经纤维产生动作电位,完成耳蜗的换能作用。

在耳蜗未受刺激时,如果以鼓阶外淋巴为参考零电位,那么便可测出蜗管内淋巴中的电位为 +80mV 左右,称为耳蜗内电位(endocochlear potential),又称内淋巴电位(endolymphatic potential)。在静息情况下,毛细胞膜内电位为 -70 ~ -80mV,由于毛细胞顶端的浸浴液为内淋巴,因此该处毛细胞膜内外的电位差可达 160mV 左右。而毛细胞周围的浸浴液为外淋巴,该处膜内外的电位差只有 80mV 左右;这是毛细胞电位与一般细胞电位不同之处。内淋巴中正电位的产生和维持,与蜗管外侧壁的血管纹结构的细胞活动密切相关。实验证明,血管纹细胞膜含有丰富的活性很高的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  依赖性 ATP 酶,它们具有钠泵的作用,依靠分解 ATP 获得能量,将血浆中的  $\text{K}^+$  泵入内淋巴,将内淋巴中  $\text{Na}^+$  离子泵入血浆,由于被转运  $\text{K}^+$  的量超过  $\text{Na}^+$  的量,因此内淋巴中有大量的  $\text{K}^+$  蓄积,从而保持较高的正电位。内淋巴中较高的  $\text{K}^+$  浓度与维持毛细胞对机械性刺激的敏感性有关;另外,耳蜗内电位对缺氧或哇巴因( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶抑制剂)非常敏感,缺氧可使 ATP 的生成及  $\text{Na}^+$  泵的活动受阻,因而使内淋巴的正电位不能维持,可导致听力障碍。

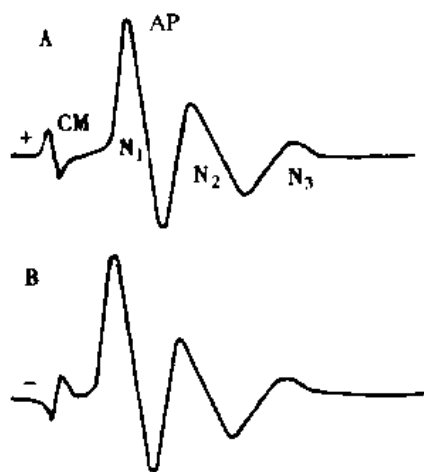


图 9-20 由短声刺激引起的微音器电位和听神经动作电位  
CM: 微音器电位; AP: 耳蜗神经动作电位

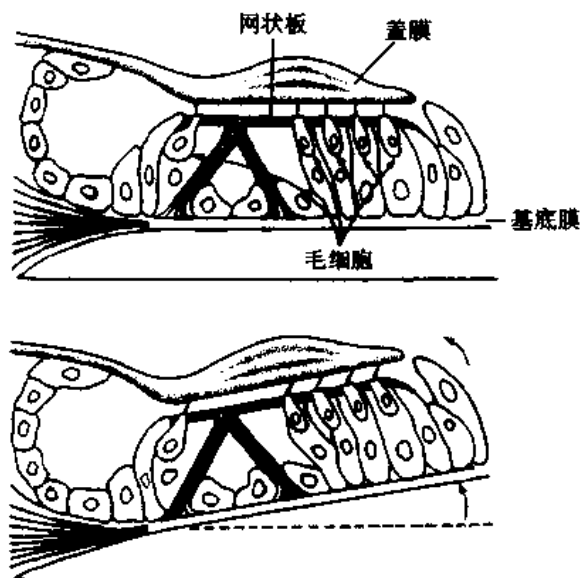


图 9-19 基底膜和盖膜震动时毛细胞顶部听毛受力情况  
上: 静止时; 下: 震动时基膜上移, 与盖膜之间发生切向运动, 纤毛向蜗管的外侧方向弯曲

当耳蜗受到声音刺激时,在耳蜗及其附近结构还可记录到一种具有交流性质的电变化,这种电变化的频率和幅度与作用于耳蜗的声波振动完全一致,称为微音器电位(microphonic potential)(图 9-20)。微音器电位无真正的阈值,潜伏期极短,小于 0.1 ms,没有不应期,在一定范围内,微音器电位的振幅随声压的增大而增大,并且对缺氧和深麻醉相对不敏感。

实验证明,所谓微音器电位就是多个毛细胞在接

受声音刺激时所产生的感受器电位的复合表现。每个毛细胞有多根静纤毛(stereocilia),在其排列方向上,每根纤毛的长度依次增加。在记录单一毛细胞跨膜电位的情况下,发现纤毛只要有 $0.1^\circ$ 的角位移,就可引起毛细胞出现感受器电位,而且电位变化的方向与纤毛受力的方向有关,即当纤毛向长纤毛的方向弯曲时,毛细胞出现去极化电位;反之,当纤毛向相反的方向弯曲时,则毛细胞出现超极化电位。这就说明为什么微音器电位的波动能够同声波振动的频率和幅度相一致。

#### 四、听神经动作电位

听神经动作电位是耳蜗对声音刺激所产生的一系列反应中最后出现的电变化,是耳蜗对声音刺激进行换能和编码的总结果。根据引导方法不同,可以记录听神经复合动作电位或单一听神经纤维动作电位。图9-20中的 $N_1$ 、 $N_2$ 、 $N_3$ ……是从整根听神经上记录到的复合动作电位,它是听神经中所有纤维活动的综合结果,动作电位的振幅取决于声音的强度、发生兴奋的纤维数目及各纤维放电的同步化程度。

如果把微电极刺入听神经纤维内,可记录到单一听神经纤维的动作电位,它是一种“全或无”式的反应,安静时有自发放电,在有声音刺激时放电增加。仔细分析每一根听神经纤维的放电特性和声音频率之间的关系时可以发现,单一听神经纤维对某一特定频率的纯音只需很小的刺激强度便可发生兴奋,这个频率称为特征频率(characteristic frequency)或最佳频率。随着声音强度的增加,能引起单一听神经纤维放电的频率范围增大。每一根纤维最佳反应频率的高低,决定于该纤维末梢在基底膜上的分布位置,而这一位置正好是该频率的声音所引起的最大振幅行波的所在位置。由此可以认为,当某一频率的声音强度较弱时,神经信息由少数对该频率最敏感的神经纤维传向中枢,当这一频率的声音强度增大时,能使更多的纤维兴奋,由这些纤维传递的神经冲动,共同向中枢传递这一声音的频率和强度的信息。在自然情况下,作用于人耳声音的频率和强度的变化十分复杂,因此,基底膜的振动形式和由此而引起的听神经纤维的兴奋及其组合也很复杂,这可能是人耳能区别不同音色的生理基础。

### 第四节 前庭器官

人和动物生活在外界环境中,必须保持正常的姿势,这是人和动物进行各种活动的必要条件。正常姿势的维持,依赖于前庭器官、视觉器官和本体感觉感受器的协同活动。其中前庭器官的功能最为重要。前庭器官由内耳中的三个半规管以及椭圆囊和球囊组成,是人体对自身运动状态和头部在空间位置的感受器,在保持身体的平衡中起重要的作用。

#### 一、前庭器官的感受装置和适宜刺激

前庭器官(vestibular apparatus)的感受细胞都称为毛细胞(hair cell),它们具有类似的结构和功能。这些毛细胞有两种纤毛,其中有一根最长,位于细胞顶端的一侧边缘处,称为动纤毛(kinocilia);其余的纤毛较短,数量较多,称为静纤毛(stereocilia)。每个细胞约有

静纤毛 60~100 根,在其排列上逐根变长,呈阶梯状。毛细胞的基底部有感觉神经纤维末梢分布。实验证明,各类毛细胞的适宜刺激是与纤毛的生长面平行的机械力的作用。当纤毛都处于自然状态时,细胞膜的静息电位约  $-80\text{mV}$ ;同时,与毛细胞相连的神经纤维上有一定频率的持续放电。如果由于外力作用使静纤毛朝向动纤毛的方向弯曲,细胞膜电位值就减小(去极化),达到一定阈值(约  $-60\text{mV}$ )时,支配毛细胞的传入神经冲动发放的频率增加,表现为兴奋效应;相反,当外力使动纤毛朝向静纤毛的方向弯曲时,则毛细胞膜电位值增大(超极化),同时传入冲动减少,表现为抑制效应(图 9-21)。这是前庭器官中所有毛细胞感受外界刺激时的一般规律,其换能机制与前面叙述的耳蜗毛细胞相似。在正常情况下,机体的运动状态和头部在空间位置的改变都能以特定的方式改变毛细胞纤毛弯曲的方向,使相应神经纤维的放电频率发生改变,这些信息传到中枢后,能引起特殊的运动觉和位置觉,并出现各种躯体和内脏功能的反射性变化。

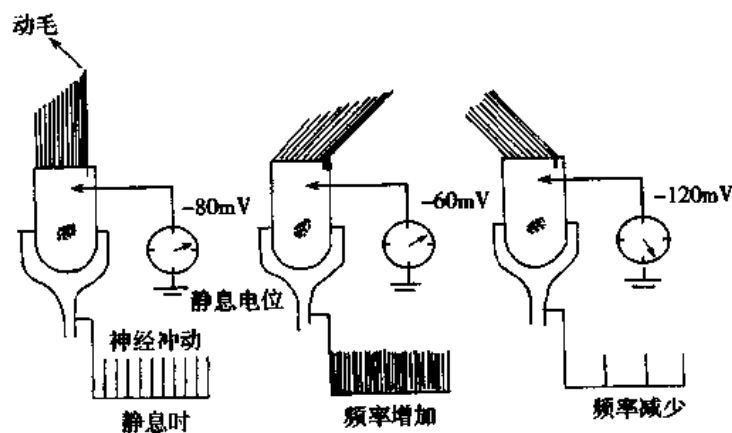


图 9-21 前庭器官中毛细胞顶部纤毛受力情况影响细胞静息电位和神经纤维冲动发放频率的实验示意图

人体两侧内耳各有三个相互垂直的半规管(semicircular canal),分别代表空间的三个平面。当头向前倾  $30^\circ$ 时,外侧半规管与地面平行,其余两个半规管与地面垂直。每个半规管与椭圆囊连接处都有一个膨大的部分,称为壶腹(ampulla),壶腹内有一块隆起的结构称壶腹嵴,其中有一排毛细胞,面对管腔,毛细胞顶部的纤毛都埋植在一种胶质的圆顶形终帽(cupula)之中。毛细胞上动纤毛与静纤毛的相对位置是固定的,例如在水平半规管内,当内淋巴由管腔向壶腹的方向移动时,能使毛细胞的静纤毛向动纤毛一侧弯曲,于是引起该壶腹的传入神经向中枢发放大量的神经冲动。

半规管壶腹嵴的适宜刺激是角加速度运动。在人,其感受阈值为  $2^\circ/\text{s}^2$ 。当人体直立并在水平方向作旋转运动时,水平半规管的感受器受刺激最大。旋转开始时,由于管腔中内淋巴的惯性,它的启动将晚于人体和半规管本身的运动。如果人体向左旋转,开始时左侧水平半规管中的内淋巴压向壶腹的方向,使该侧毛细胞兴奋而产生较多的神经冲动;与此同时,右侧水平半规管中的内淋巴压力作用的方向是由壶腹向半规管,于是由该侧壶腹传向中枢的冲动减少。当旋转达到匀速状态时,管腔中的内淋巴与整个管腔呈同步运动,因此两侧壶腹中的毛细胞都处于不受力状态,中枢获得的信息与不进行旋转时相同。当旋转停止时,由于内淋巴的惯性,两侧壶腹中毛细胞的受力方向和冲动发放情况正好与旋



转开始时相反。人脑正是根据来自两侧水平半规管传入信号的差别来判定旋转的方向和旋转状态的。内耳迷路的其它两对半规管分别接受在它们所处平面上的旋转变速运动的刺激。

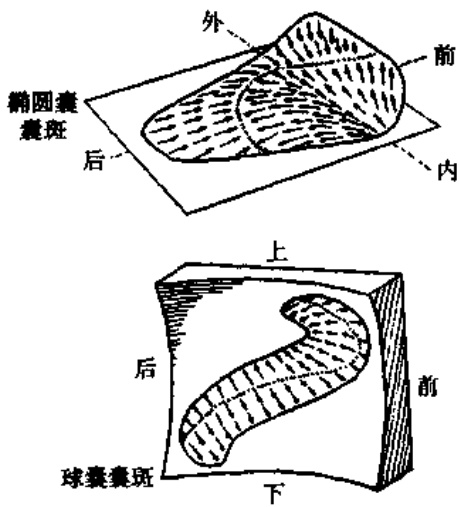


图 9-22 椭圆囊和球囊中囊斑的位置以及毛细胞顶部纤毛的排列方向。箭头所指方向是该处毛细胞顶部动毛所在位置，箭尾是同一细胞的静毛所在位置，当机体所作直线加速运动的方向与某一箭头的方向一致时，该箭头所代表的毛细胞表面静毛向动毛侧的弯曲最明显，与此毛细胞有关的神经纤维有最大频率的冲动发放。

椭圆囊(utricle)和球囊(sacculle)的适宜刺激是直线加速度运动。它们的毛细胞位于囊斑(cyst macula)上,毛细胞的纤毛埋植于耳石膜中。耳石膜(otolithic membrane)是一种胶质板,内含耳石(otolith),主要由蛋白质和碳酸钙构成,比重大于内淋巴。在这两个囊斑的平面上,几乎每个毛细胞的排列方向都不完全相同(图 9-22)。当人体站立不动时,椭圆囊的囊斑平面与地面平行,耳石膜在毛细胞纤毛的上方;球囊的囊斑平面则与地面垂直,耳石膜悬在纤毛的一侧。毛细胞纤毛的这种配置有利于分辨人体在囊斑所处平面上进行各种方向的直线变速运动。例如,当人体在水平方向作直线变速运动时,由于耳石的惯性作用,使毛细胞与耳石膜的相对位置发生改变,因此在椭圆囊的囊斑上总会有一些毛细胞发生静纤毛向动纤毛一侧弯曲,于是引起某些特定的传入神经纤维上冲动发放增加。神经信息传到中枢后,一方面引起相应的感觉,同时反射性地引起肌张力改变,以保持身体的

平衡。球囊囊斑上的毛细胞则以类似的机制感受头部在空间的位置,同时也反射性地引起肌张力改变,以调整身体的姿势(见第十章)。

## 二、前庭反应和眼震颤

来自前庭器官的传入冲动,除引起运动觉和位置觉外,还可引起各种姿势调节反射和自主性神经功能的改变。例如,当人乘电梯,电梯启动上升时,会出现下肢伸肌紧张性降低而双腿屈曲;当电梯突然下降时,下肢伸肌收缩而双腿伸直。又如,当汽车突然加速时,会引起颈背肌紧张性增强而出现后仰的姿势;车突然停止时则出现相反的情况。这些都是前庭器官对直线变速运动反应而引起的姿势反射(postural reflex),其意义在于维持机体一定的姿势和保持身体平衡。另外,如果前庭器官受到过强或过长的刺激,或刺激未过量而前庭功能过敏时,常会引起恶心、呕吐、眩晕、皮肤苍白等现象,称为前庭自主神经反应,严重时可导致晕船、晕车和航空病。

前庭反应中最特殊的是当躯体作旋转运动时产生角加速度引起的眼球运动,称为眼震颤(nystagmus)。临床上检查这一反应,常用于判定前庭功能是否正常。眼震颤主要是由半规管受刺激而引起的。在生理情况下,两侧水平半规管受到刺激时,引起水平方向的眼震颤,上、后半规管受刺激时引起垂直方向的眼震颤。人类在水平面上的活动较多(如转身、回顾等),故以水平方向的眼震颤为例说明眼震颤出现的情况。当头与身体向左旋

转时,由于内淋巴的惯性,使左侧壶腹嵴内的毛细胞受刺激增强,而右侧正好相反,反射性地引起某些眼外肌的兴奋和另一些眼外肌的抑制,于是出现两侧眼球向右侧移动,称为眼震颤的慢动相(slow component);当眼球移动到两眼裂右侧端时,又快速返回到眼裂正中,称为眼震颤的快动相(quick component)。以后再出现新的慢动相和快动相,反复不已,这就是眼震颤。当旋转变变为匀速转动时,旋转虽在继续,但由于内淋巴与身体的旋转速度相同,故壶腹中的毛细胞回到未旋转时的位置,因此眼震颤停止。当旋转突然停止时,由于内淋巴的惯性而又出现眼震颤,但其慢动相和快动相的方向与旋转开始时正好相反(图 9-23)。眼震颤慢动相的方向与旋转方向相反,是由于对前庭器官的刺激而引起的;而快动相的运动方向与旋转方向一致,是中枢矫正性运动。临床上常用快动相来表示眼震颤的方向。

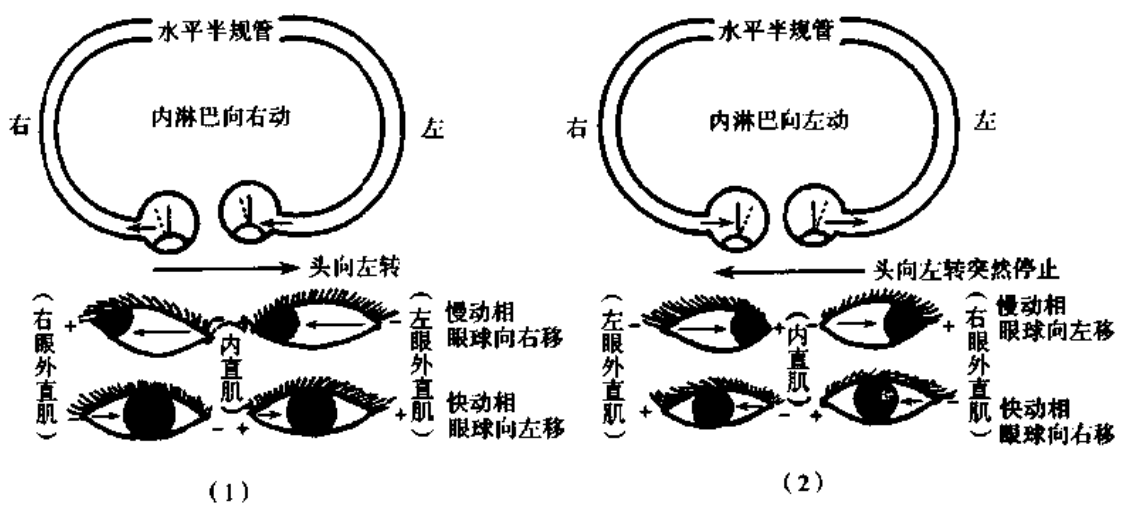


图 9-23 旋转变速运动时两侧水平半规管壶嵴毛细胞受刺激情况和眼震颤方向示意图  
(1)头前倾 30°、旋转开始时的眼震颤方向;(2)旋转突然停止后的眼震颤方向

## 第五节 嗅觉和味觉感受器

### 一、嗅觉感受器和嗅觉的一般性质

嗅觉感受器即嗅细胞(olfactory cell),是惟一的起源于中枢神经系统且能直接接受环境中化学物质刺激的神经元。嗅细胞是双极细胞,位于上鼻道及鼻中隔后上部的嗅上皮中,两侧总面积约 5 cm<sup>2</sup>。嗅上皮由嗅细胞、支持细胞、基底细胞和 Bowman 腺组成。嗅细胞顶部有 6~8 条短而细的纤毛,埋于 Bowman 腺所分泌的粘液之中;细胞的底端(中枢端)是由无髓纤维组成的嗅丝,穿过筛骨直接进入嗅球(图 9-24)。

嗅觉感受器的适宜刺激是空气中有气味的化学物质,通过呼吸,这些分子被鼻腔中的粘液吸收,并扩散到嗅纤毛,与纤毛表面膜上的受体蛋白结合,这种结合可通过 G-蛋白引起第二信使类物质(例如 cAMP)产生,最后导致膜上门控式 Na<sup>+</sup> 通道开放,引起 Na<sup>+</sup> 的内流,在嗅细胞的胞体膜上产生去极化型的感受器电位,后者以电紧张方式触发轴突膜产生

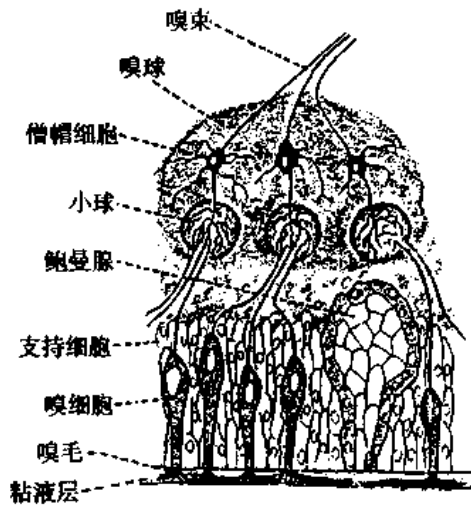


图 9-24 嗅粘膜的结构

动作电位,动作电位沿轴突传向嗅球,进而传向更高级的嗅觉中枢,引起嗅觉。

自然界能够引起嗅觉的有气味物质可达两万余种,而人类能够明确辨别的气味约 2000~4000 种或更多。目前认为,嗅觉的多种感受是由至少 7 种基本气味组合而形成的,这 7 种基本气味是:樟脑味、麝香味、花草味、乙醚味、薄荷味、辛辣味和腐腥味。实际上,基本气味(或称原初气味)远不止 7 种,而可能有数百种。实验发现,每一个嗅细胞只对一种或两种特殊的气味起反应,而且嗅球中不同部位的细胞也只对某种特殊的气味起反应。嗅觉系统也和其他感觉系统类似,不同性质的气味刺激有其专用的感受位点和传输线路,各

种基本气味是由于它们在不同的传输线路上引起不同数量的神经冲动的组合,在中枢引起特有的主观嗅觉感受。

嗅觉的一个特点是阈值很低,空气中只要含有极微量的某一种气味物质,即可引起相应的嗅觉。例如,空气中甲硫醇(产生大蒜的特殊气味)的浓度低至 500pg/L 时也能被嗅到。不同动物的嗅觉敏感程度差异很大,例如狗被认为是嗅觉敏锐动物,人和其他灵长类动物的嗅觉则较迟钝,然而人对醋酸的感觉阈值却比狗高 1000 万倍;另外,同一动物对不同气味物质的敏感程度也不相同。嗅觉的另一个明显特点是适应较快,当某种气味突然出现时,可引起明显的嗅觉,如果这种气味的物质继续存在,感觉很快减弱,甚至消失。嗅觉还能引起情绪活动(emotion),有些气味可引起愉快的情绪,另一些气味则引起不愉快或厌恶的情绪。

## 二、味觉感受器和味觉的一般性质

味觉的感受器是味蕾(taste bud),主要分布在舌背部表面和舌缘,口腔和咽部粘膜的表面也有散在的味蕾存在。分布在人的舌部的味蕾平均为 5235 个,每一个味蕾都由 50~100 个味细胞(gustatory receptor cell)、支持细胞和基底细胞组成。味细胞的顶端有纤毛,称味毛,是味觉感受的关键部位。味细胞的更新率很高,平均每 10 天更新一次,图 9-25 示一个典型的味蕾结构。

人舌表面的不同部位对不同味刺激的敏感程度不一样,一般是舌尖部对甜味比较敏感,舌两侧对酸味比较敏感,而舌两侧的前部则对咸味比较敏感,软腭和舌根部对苦味比较敏感。味觉的敏感度往往受食物或刺激物本身温度的影响,在 20~30℃ 之间,味觉的敏感度最高。另外,味觉的辨别能力也受血液化学成分的影响,例如肾上腺皮质功能低下的人,血液中低钠,喜食咸味食物。

人类的味觉系统能够感受和区分多种味道。很早以前就知道,众多的味道都是由四种基本的味觉组合而形成的,这就是酸、甜、苦、咸。不同物质的味道与它们的分子结构形式有关,但也有例外。通常 NaCl 能引起典型的咸味, H<sup>+</sup> 是引起酸感的关键因素,有机酸

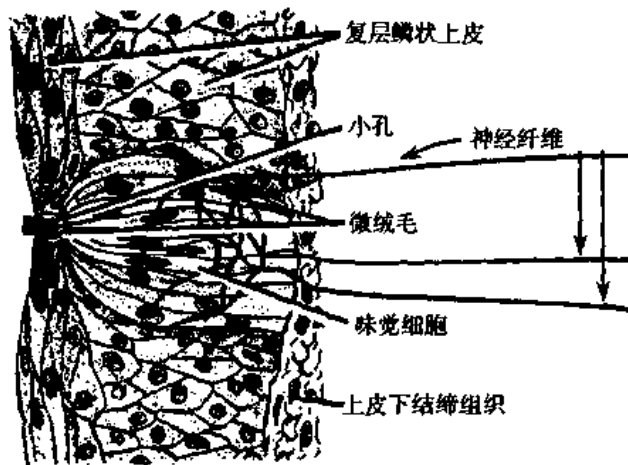


图 9-25 味蕾

的味道也与它们带负电的酸根有关；甜觉的引起与葡萄糖的主体结构有关；而奎宁和一些植物的生物碱的结构能引起典型的苦味。另外，即使是同一种味质，由于其浓度不同所产生的味觉也不相同，如  $0.01 \sim 0.03 \text{ mol/L}$  的食盐溶液呈微弱的甜味，而浓度为  $0.04 \text{ mol/L}$  时呈甜咸味，浓度大于  $0.04 \text{ mol/L}$  时才纯粹是咸味。

目前已成功地用微电极在动物的单一味细胞上记录到感受器电位。

实验证明，有的味细胞可对一种以上的味质起反应，而有的味细胞则可对酸、甜、苦、咸均发生反应，但振幅不同。有趣的是，四种基本味觉的换能或跨膜信号的转换机制并不完全一样， $\text{Na}^+$  盐作用于舌表面的味毛时， $\text{Na}^+$  通过特殊的化学门控式  $\text{Na}^+$  通道从味毛进入细胞内引起味细胞产生感受器电位。这种  $\text{Na}^+$  通道的特点是对利尿剂氨氯吡咪 (amiloride) 非常敏感，如果将该药直接置于舌部，可阻断  $\text{Na}^+$  通道而使咸味感觉消失。糖与细胞膜的特异性受体结合后，激活  $G_s$  蛋白，进而激活腺苷酸环化酶，使细胞内 cAMP 增多，结果导致味细胞基底外侧膜的  $\text{K}^+$  电导减小而产生感受器电位。酸的换能机制与  $\text{Na}^+$  盐类似。苦味则由于物质结构不同而通过上述两种形式换能。总之，引起各种味觉的物质种类很多，目前对其换能机制的了解还不十分清楚。味感受器细胞没有轴突，它产生的感受器电位通过突触传递引起感觉神经末梢产生动作电位，传向味觉中枢，中枢可能通过来自传导四种基本味觉的专用线路上的神经信号的不同组合来认知各种味觉。

味觉也是一种快适应感受器，某种味质长时间刺激时，味觉的敏感度迅速降低。如果通过舌的运动移动味质的部位，则适应变慢。

## 第六节 皮肤感受器

皮肤内分布着多种感受器，能引起多种感觉。一般认为皮肤感觉主要有四种，即由对皮肤的机械刺激引起的触-压觉，由温度刺激引起的冷觉和温觉，以及由伤害性刺激引起的痛觉。用不同性质的点状刺激检查人的皮肤感觉时发现，不同感觉的感受区在皮肤表面呈相互独立的点状分布；如用纤细的毛轻触皮肤表面时，只有当某些特殊的点被触及时，才能引起触觉。用类似的方法可以找到冷点、温点和痛点等。组织学研究表明，皮肤内存在大量游离神经末梢和数种感觉小体(图 9-26)。皮肤感受器的换能机制除对触-压觉研究得比较清楚外，对其他皮肤感受器的换能机制目前尚不清楚。

### (一) 触-压觉

给皮肤施以触、压等机械刺激所引起的感觉，分别称为触觉(touch)和压觉(pressure)。由于两者在性质上类似，可统称为触-压觉(touch-pressure)。触点和压点在皮肤表

面的分布密度和该部位对触-压觉的敏感程度成正比,如鼻、口唇、指尖等处密度最高,腹、胸部次之,手腕、足等处最低;与其相应,触-压觉的阈值也是鼻、口唇和指尖等处最低,而腕、足部最高。触-压觉的两点辨别阈(即分辨加于皮肤上的两个刺激点的最小距离)是手指最低,口唇、脚趾、足背、腹、胸、背等依次增高。

触-压觉感受器可以是游离神经末梢、毛囊感受器或带有附属结构的环层小体(pacinian corpuscle)、麦斯纳小体(Meissner corpuscle)、鲁菲尼小体(Ruffini ending)和梅克尔盘(Merkel disk)等。不同的附属结构可能决定它们对触-压刺激的敏感性或适应出现的快慢。触-压觉感受器的适宜刺激是机械刺激。机械刺激引起感觉神经末梢变形,导致机械门控式  $\text{Na}^+$  通道开放和  $\text{Na}^+$  内流,产生感受器电位,当感受器电位使神经纤维膜去极化达阈电位时,就产生动作电位,传入大脑皮层感觉区,产生触-压觉。

### (二) 温度感觉

冷觉(cold)和温觉(warmth)合称温度感觉,分别由冷、温两种感受器的兴奋所引起。皮肤上分布着冷点和温点,其分布密度远比触-压点低。如用  $40^\circ\text{C}$  的温度刺激皮肤时,可找到皮肤的温点;用  $15^\circ\text{C}$  的温度刺激可找到冷点。皮肤的温度感觉受皮肤的基础温度、温度的变化速度以及被刺激的皮肤范围等因素的影响,在  $25\sim 40^\circ\text{C}$  之间,皮肤温度越高,温觉的阈值越低;反之,皮肤温度越低,冷觉的阈值越低。在  $30\sim 36^\circ\text{C}$  之间,温度感觉产生适应。 $36^\circ\text{C}$  以上或  $30^\circ\text{C}$  以下,即使皮肤温度没有变化,也常常会有温或冷的感觉。另外,某些化学物质亦可引起温度感觉,如给皮肤上涂抹薄荷油会产生冷感;将  $\text{Ca}^{2+}$  剂注入静脉会有温热感觉。

冷点下方主要分布有游离神经末梢,由Ⅲ类纤维传导神经冲动;温感受器可能也是游离神经末梢,由无髓鞘的Ⅳ类纤维传导传入冲动。

### (三) 痛觉

痛觉(pain)由可能引起损伤或已经造成皮肤损伤的各种性质的刺激引起,它们除引起痛的感觉外,常伴有强烈的情绪反应。这类感受器都是游离神经末梢,传入纤维属于Ⅲ、Ⅳ类纤维(详见第十章)。

(阎剑群)

## 参 考 文 献

1. 张镜如,乔健天主编.生理学.第四版.北京:人民卫生出版社,1996
2. 本利宪,广重力.标准生理学.东京:医学书院,1996
3. 星猛林秀生.医科生理学展望.东京:丸善株式会社,1998
4. 姚泰,乔健天主编.生理学.第五版.北京:人民卫生出版社,2000
5. 严密主编.眼科学.第四版.北京:人民卫生出版社,1995
6. 黄选兆主编.耳鼻咽喉科学.第四版.北京:人民卫生出版社,1995
7. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 9th edition, WD Saunders, Philadelphia, 1996
8. Johnson LR. Essential Medical Physiology. 2nd ed, Lippincott-Raven Publisher's, Philadelphia, 1998
9. Hackney CM, Furness DN. Mechanotransduction in vertebrate hair cells: structure and function of the stereociliary bundle. Am J Physiol, 1995;268:cl-c13
10. Scott SA, Sensory Neurons: Diversity, Development and Plasticity, New York, Oxford University Press, 1992

# 第十章 神经系统的功能

神经系统(nervous system)是人体内占主导地位的调节系统。体内各器官和系统,尽管功能各异,但都在神经系统的直接或间接调控下,统一协调地完成整体功能活动,并对体内、外各种环境变化作出迅速而完善的适应性改变,共同维持正常生命活动。神经系统由**中枢神经系统**(central nervous system)和**周围神经系统**(peripheral nervous system)组成。神经系统的调节功能主要依靠中枢神经系统来完成。本章着重介绍中枢神经系统的生理功能。

## 第一节 神经元与神经胶质细胞的一般功能

### 一、神经元

#### (一) 神经元的分类

人类中枢神经系统内约含有 1000 亿个神经细胞。神经细胞又称为**神经元**(neuron),是构成神经系统的结构和功能的基本单位。神经元由胞体和突起两部分组成,突起又分为**树突**(dendrite)和**轴突**(axon)。各类神经元在形态和功能上存在较大的差异,根据突起的数目,可将神经元分为:①**假单极神经元**(pseudounipolar neuron),如脊神经节细胞,从胞体发出一个突起,但很快形成“T”字形分支,一支(周围突)进入周围组织形成感觉末梢,另一支(中枢突)进入脊髓。②**双极神经元**(bipolar neuron),如视网膜双极细胞,从胞体相对的两端各伸出一支突起,一支(树突)与感光细胞相连接;另一支(轴突)与神经节细胞相连接。③**多极神经元**(multipolar neuron),如脊髓运动神经元,具有一支轴突和多支树突。根据功能上的差异或在反射弧中的位置,又可将神经元分为:①**感觉神经元**(sensory neuron)或**传入神经元**(afferent neuron),它们接受体内、外的刺激,并将兴奋传到中枢神经系统。一般来说,假单极神经元和双极神经元都属于传入神经元。②**运动神经元**(motor neuron)或**传出神经元**(efferent neuron),它们把兴奋从中枢传至肌肉或腺体等效应器,如脊髓运动神经元。③**联络神经元**(associated neuron)或**中间神经元**(interneuron),它们主要在中枢内起中间连接作用,如脊髓中的闰绍细胞。传出神经元和中间神经元都属于多极神经元。此外,还可根据所含递质的不同将神经元分为**胆碱能神经元**(cholinergic neuron)、**肾上腺素能神经元**(adrenergic neuron)等。

#### (二) 神经元的一般结构与功能

在神经系统中,大多数神经元为多极神经元,脊髓运动神经元(图 10-1 甲)为其典型代表。神经元的树突分支上可有大量多种形状的**树突棘**(dendritic spine),常为形成突触的部位。胞体发出轴突的部位称为**轴丘**(axon hillock)。轴突起始的部分称为**始段**(initial segment);轴突的末端分成许多分支,每个分支末梢的膨大部分称为**突触小体**(synaptic knob)或**末梢小结**(terminal button)或**轴突终端**(axon telodendria),它与另一

个神经元的树突或胞体相接触而形成突触(synapse)。轴突和感觉神经元的长树突二者统称为轴索(axis-cylinder or axon),轴索外面包有髓鞘(myelin sheath)或神经膜(neurilemma),成为神经纤维(nerve fiber)。神经纤维可分为有髓神经纤维(myelinated nerve fiber)和无髓神经纤维(unmyelinated nerve fiber)。神经纤维末端称为神经末梢(nerve terminal)。

神经元在功能上可分为四个部位(图 10-1 乙):①受体部位,主要分布在胞体和树突膜上;②产生动作电位的起始部位,如脊髓运动神经元的始段,或皮肤感觉神经元的起始郎飞结;③传导神经冲动的部位,主要是轴突;④引起递质释放的部位,主要是神经末梢。

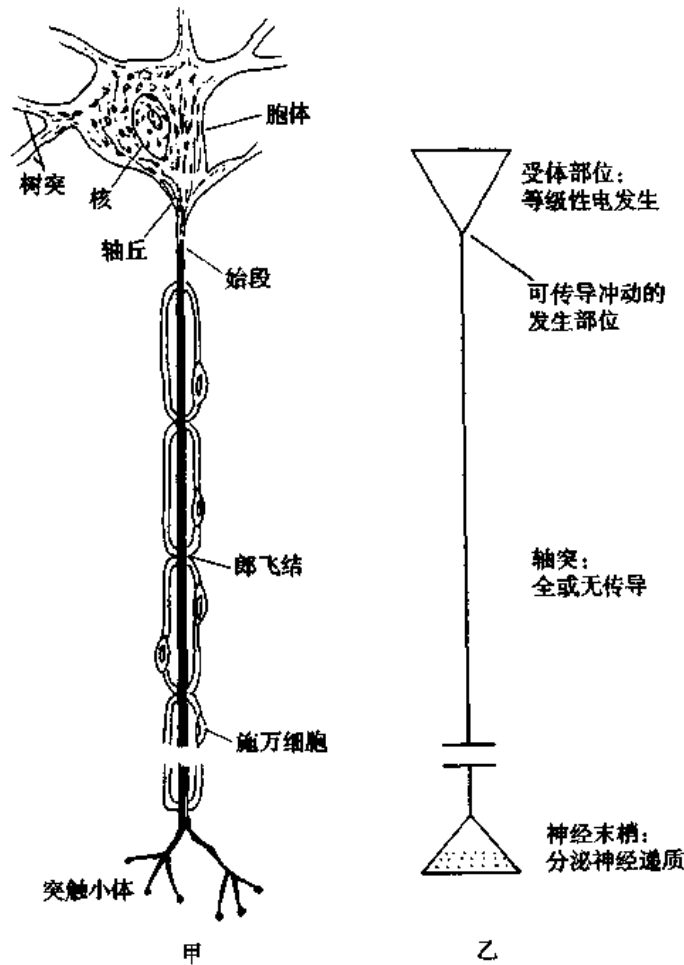


图 10-1 有髓运动神经元及神经元的功能分段示意图  
甲:有髓运动神经元;乙:神经元的功能分段

神经元是高度分化的细胞,其主要功能有:①感受体内、外各种刺激而引起兴奋或抑制;②对不同来源的兴奋或抑制进行分析综合,反射中枢的神经元通过传入神经接受来自机体内、外环境变化的信息并对这些信息加以分析、综合或贮存,再经过传出神经把信号传给所支配的器官和组织,产生一定的生理调节和控制效应。此外,有一些神经元,如下丘脑中的某些神经元还能分泌激素,它们将某些由中枢其他部位传来的神经信号转变为

体液信号。

### (三) 树突的功能

树突可传播衰减性的去极化和超极化过程,但一般不产生“全或无”式扩布的锋电位。多年来,树突仅被看做是胞体扩展其整合作用面积的延伸。另外,如果树突的分支很多,表面积很大,则它可与许多末梢形成突触联系,因此也是神经元参与兴奋性和抑制性活动的一个很大的空间。

最新资料表明,在树突上可记录到动作电位,动作电位在其始段产生并以衰减的方式传导。此外,有人在哺乳类动物神经元的树突棘附近发现有  $\text{Ca}^{2+}$  池形成,这可能与学习和记忆过程中发生局部突触传递效应增强的机制有关。

### (四) 神经纤维的兴奋传导与纤维类型

神经纤维的主要功能是传导神经冲动。神经冲动(nerve impulse)是指沿神经纤维传导着的兴奋或动作电位。神经纤维的兴奋传导依靠局部电流而完成。

#### 1. 神经纤维传导兴奋的特征

(1)完整性:神经纤维之所以能够传导兴奋,其必要条件是结构和功能需保持完整。如果神经纤维受损伤或被切断,或局部应用麻醉药物,均可使兴奋传导受阻。因为局部电流不能很好通过这些结构和功能上不完整的部位。

(2)绝缘性:一根神经干中含有许多神经纤维,但各纤维传导兴奋时基本上互不干扰。这是因为细胞外液中含有大量电解质,由于电解质溶液对电流的短路作用,局部电流主要在一条纤维的膜上构成回路。此外,各纤维之间存在的结缔组织,可能也起到一定的隔绝作用。

(3)双向性:人为刺激神经纤维上任何一点所引发的兴奋均可沿神经纤维向两端传导。因为局部电流可在兴奋处的两端发生,并朝两个方向传播。但在整体内,由于突触传递只能由突触前膜传向突触后膜,因此轴突总是将神经冲动由胞体传向末梢,从而表现为传导的单向性。

(4)相对不疲劳性:在实验条件下连续电刺激神经数小时至十几小时,神经纤维始终保持其传导兴奋的能力。相对突触传递而言,神经纤维的兴奋传导表现为不易发生疲劳。这是因为冲动传导所耗能量要比突触传递少得多,且不涉及到递质耗竭的问题。

2. 神经纤维传导兴奋的速度 不同种类的神经纤维,其传导兴奋的速度有很大的差别。这与神经纤维的直径、有无髓鞘、髓鞘的厚度以及温度有密切关系。一般而言,神经纤维的直径越大,其传导速度越快,这是因为直径较大时,神经纤维的内阻较小,局部电流的强度和空间跨度较大。有髓神经纤维的传导速度与其直径成正比,传导速度( $\text{m/s}$ ) $\approx 6 \times$ 直径( $\mu\text{m}$ ),这里的直径是指包括轴索和髓鞘在一起的总直径;而轴索直径与总直径的比例与传导速度又有密切关系,最适宜的比例为 0.6 左右,这是髓鞘厚度的影响。有髓神经纤维传导速度比无髓神经纤维快得多,这是因为在有髓神经纤维上的兴奋传导是跳跃式传导(见第二章)。此外,温度在一定范围内升高可使传导速度加快,如恒温动物神经纤维的传导速度要比变温动物的同类纤维传导速度快;相反,动物麻醉时,随体温下降神经纤维传导速度也将减慢。

用电生理方法记录神经纤维的动作电位,可以精确地测定各种神经纤维的传导速度。



据测定,人的上肢正中神经的运动神经纤维和触-压觉纤维的传导速度分别为 58m/s 和 65m/s。当周围神经发生病变时,传导速度减慢,因此测定神经的传导速度有助于诊断神经纤维的疾患和估计神经损伤的预后。

### 3. 神经纤维的分类 通常有以下两种分类法。

(1)根据电生理学的特性分类:主要根据传导速度和锋电位时程等方面的差异,Er-langer 和 Gasser 将哺乳类动物的周围神经纤维分为 A、B、C 三类。其中 A 类纤维又分为  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$  四个亚类(表 10-1)。

表 10-1 哺乳类动物周围神经纤维的类型

纤维类型	功 能	纤维直径 ( $\mu\text{m}$ )	传导速度 (m/s)	锋电位时程 (ms)	绝对不应期 (ms)
A					
$\alpha$	本体感觉、躯体运动	12~20	70~120	0.4~0.5	0.4~1.0
$\beta$	触-压觉	5~12	30~70	0.4~0.5	0.4~1.0
$\gamma$	收缩梭内肌	3~6	15~30	0.4~0.5	0.4~1.0
$\delta$	痛、温度、触觉	2~5	12~30	0.4~0.5	0.4~1.0
B	自主神经节前纤维	<3	3~15	1.2	1.2
C					
后根	痛、温度觉、某些机械性刺激感受、反射反应	0.4~1.2	0.5~2.0	2.0	2.0
交感	交感节后纤维	0.3~1.3	0.7~2.3	2.0	2.0

A 和 B 类纤维为有髓神经纤维;C 类纤维为无髓神经纤维。

(2)根据纤维直径和来源分类:主要是对传入纤维的分类,共分为 I、II、III、IV 四类。I 类纤维中又包括  $I_a$  和  $I_b$  两个亚类(表 10-2)。

表 10-2 感觉传入神经纤维的罗马数字分类法

罗马数字分类	来 源	直径( $\mu\text{m}$ )	纤维类型
I <sub>a</sub>	肌梭的环绕形末梢*	12~22	A <sub><math>\alpha</math></sub>
I <sub>b</sub>	腱器官*	12 左右	A <sub><math>\alpha</math></sub>
II	肌梭的花枝状末梢*、触-压觉感受器	5~12	A <sub><math>\beta</math></sub>
III	痛、温度、深部触-压觉感受器	2~5	A <sub><math>\delta</math></sub>
IV	痛、温度觉感受器和其他感受器	0.1~1.3	C 类后根

\* 参见第五节牵张反射。

神经纤维的上述两种分类间存在交叉重叠,如 I 类纤维相当于 A <sub>$\alpha$</sub>  纤维,II 类纤维相当于 A <sub>$\beta$</sub>  纤维,III 类纤维相当于 A <sub>$\delta$</sub>  纤维,IV 类纤维相当于 C 类纤维,但又不完全等同,因此在实际使用中造成一些混乱。目前通常对传出纤维采用第一种分类法,而对传入纤维采用第二种分类法。

### (五) 神经元的蛋白合成与轴浆运输

神经元是一种分泌细胞,但不同于其他分泌细胞,它们的分泌部位通常位于轴突终端而远离胞体。然而,胞体内具有高速合成蛋白质的结构,而核糖体却几乎不存在于轴突和神经末梢内,所有必需的蛋白质都是在胞体的粗面内质网和高尔基复合体内合成,然后通过轴浆流动(axoplasmic flow)的运输过程,将这些蛋白质运输到神经末梢的突触小体。用同位素标记的氨基酸注射到蛛网膜下隙中,可观察到注射物质首先出现在神经元的胞体

中,然后依次在轴突的近(胞体)端和远(胞体)端轴浆内出现。实验还证明,轴突内的轴浆是经常在流动的,且为双向性流动,既可从胞体流向末梢,也可从末梢流向胞体。结扎神经纤维,发现轴突的近端和远端均有物质堆积,而近端的堆积大于远端。用显微镜观察组织培养或在体的神经纤维,也见到确有颗粒在轴浆内双向流动。如果切断轴突,不仅轴突远端部分发生变性,即产生沃勒变性(Wallerian degeneration),而且轴突近端部分,甚至胞体也将发生变性。可见,胞体对维持轴突解剖和功能的完整性十分重要;而胞体的蛋白质合成也受逆向轴浆流动的反馈控制。

自胞体向轴突末梢的顺向轴浆运输(anterograde axoplasmic transport)分两类:一类是快速轴浆运输(fast axoplasmic transport),是指具有膜结构的细胞器,如线粒体、递质囊泡和分泌颗粒等囊泡的运输。在猴、猫等动物坐骨神经内的快速运输速度约410 mm/d。其机制可能是通过一种被称为驱动蛋白(kinesin)的分子运动物质(molecular motor)而实现的(图10-2)。驱动蛋白非常类似于肌凝蛋白(myosin),它具有一个杆部和两个头部,其杆部能连结被运输的细胞器;而两个头部构成横桥(cross-bridges),具有ATP酶活性,并能与微管上的微管结合蛋白(microtubule-binding proteins)相结合。当其中一个头部结合于微管时,ATP酶即能分解ATP而获能,使驱动蛋白的颈部发生扭动,于是另一个头部与微管上的下一个位点结合。如此不停地交替进行,被输送细胞器即能沿微管向其正端(指形成端;另一端称为负端,为分解端)移动,最终被输送到轴突末梢。另一类是慢速轴浆运输(slow axoplasmic transport),指的是由胞体合成的蛋白质所构成的微管和微丝等结构不断向前延伸,其他轴浆的可溶性成分也随之向前运输,其速度为1~12mm/d。

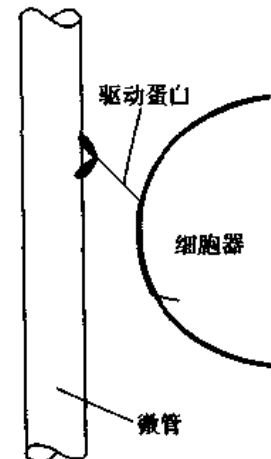


图10-2 驱动蛋白沿微管运输细胞器的示意图

此外,还有自末梢到胞体的逆向轴浆运输(retrograde axoplasmic transport),其速度约205mm/d。它可能通过另一种存在于胞浆中的分子运动物质胞浆动力蛋白(cytoplasmic dynein)而实现,其作用方式与驱动蛋白非常相似;不同的是被输送物朝着微管的负端移动,最终被输送到胞体。有些物质通过入胞作用被末梢摄取,包括神经生长因子、有些病毒(如狂犬病病毒)和毒素(如破伤风毒素)等,也被逆向运输到胞体。近年来应用辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)方法研究神经纤维的发源部位,其机制也是因为它能被轴突末梢摄取,并由轴浆流动转运到神经元胞体。

#### (六) 神经的营养性作用和神经营养性因子

1. 神经的营养性作用 神经对所支配的组织除能发挥调控其功能活动的功能性作用(functional action)外;还能通过其末梢经常性地释放某些物质,持续地调整被支配组织的内在代谢活动,影响其持久性的结构、生化和生理的变化,称为神经的营养性作用(trophic action)。神经的营养性作用在正常情况下不易被觉察,但在神经被切断后就能够明显地表现出来。如实验切断运动神经后,神经轴索、甚至胞体发生变性,神经所支配的肌肉内糖原合成减慢,蛋白质分解加速,肌肉逐渐萎缩,这是由于肌肉失去了神经的营养性作用的缘故;如将神经缝合,经过神经再生,则肌肉内糖原和

蛋白质合成加速,肌肉萎缩逐渐恢复,这是肌肉重新得到神经的营养性作用的结果。脊髓灰质炎患者,如果受损的前角运动神经元丧失功能,则所支配的肌肉因失去运动神经的营养性作用而发生萎缩。脊髓运动神经元麻痹时,出现明显肌肉萎缩也是这个道理。

目前认为,神经的营养性作用是通过神经末梢经常释放某些营养性因子,作用于所支配的组织而完成的。如果神经切断的部位靠近肌肉,则肌肉的内在代谢改变出现较早;如果切断的部位远离肌肉,则内在代谢改变出现较迟。因为前一种情况营养性因子耗尽较快,而后一种情况耗尽较慢。营养性因子可能是借助于轴浆流动由神经元胞体流向末梢的,尔后由末梢释放到所支配的组织中。持续用局部麻醉药阻断神经冲动的传导,并不能使所支配的肌肉发生内在代谢改变,表明神经的营养性作用与神经冲动无关。

2. 神经营养性因子 神经元能生成营养性因子维持所支配组织的正常代谢与功能,反过来所支配组织和星形胶质细胞也能产生支持神经元的**神经营养性因子(neurotrophin, NT)**。这些因子的本质都是蛋白质。目前已发现并分离出多种神经营养性因子,其中较重要的有**神经生长因子(nerve growth factor, NGF)**、**脑源性神经营养性因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)**、**神经营养性因子 3(NT-3)**和**神经营养性因子 4/5(NT-4/5)**等。NGF是最早被发现的神经营养性因子,它对交感神经元和某些感觉神经元的生长和支持是必需的。它广泛存在于多种动物,包括人类,并在许多不同组织内被发现。NGF是一个由两个 $\alpha$ 、两个 $\beta$ 和两个 $\gamma$ 亚单位构成的二聚体。 $\beta$ 亚单位的分子量为13200,结构与胰岛素相似,具有全部的促进神经生长的活性; $\alpha$ 亚单位具有胰蛋白酶样活性;而 $\gamma$ 亚单位则是丝氨酸蛋白酶。这些酶的功能尚不清楚。NGF是在神经所支配的脑外器官自神经末梢被摄取,经逆向轴浆流动的方式被转运到神经元胞体。它也出现在脑内,可能对前脑基底和纹状体胆碱能神经元的生长和支持起作用。将NGF的抗血清注入新生的动物可导致几乎所有的交感神经节受损。NGF、BDNF、NT-3和NT-4/5在保持神经元的不同类型、阻止细胞凋亡(apoptosis)等方面有不同的作用,但也有些交叉或重叠。以破坏基因的方法消除NT-3可引起皮肤触-压觉感受器的明显缺失;BDNF缺乏的小鼠会使周围感觉神经元数量减少,前庭神经节严重变性以及长时程增强作用减弱。最近又发现NT的新成员**神经营养性因子 6(NT-6)**。

现已查明,NT产生作用是通过神经末梢的特异性受体所介导的。NT与受体结合后被摄入末梢,再经逆向轴浆运输抵达胞体,促进胞体生成有关蛋白质,从而维持神经元的生长、发育和功能的完整性。迄今已发现神经末梢存在三种神经营养性因子受体,它们分别被命名为Trk A、Trk B和Trk C受体。NGF的高亲和力受体为Trk A受体;BDNF和NT-4/5的高亲和力受体为Trk B受体;NT-3主要与Trk C受体结合,而较少与其他两种受体结合。各种受体都以其两个单体聚合为二聚体,这可促发受体胞浆酪氨酸激酶组分发生磷酸化。此外,还有一种低亲和力NGF受体,它是一种75kD的蛋白质,称为p75<sup>NTR</sup>。这种受体能以相同的亲和力与NGF、BDNF、NT-3和NT-4/5结合。有证据表明,p75<sup>NTR</sup>可与Trk A单体形成二聚合体而增强与NGF特异结合的亲和力;但由两个p75<sup>NTR</sup>聚合而成的二聚体与NT结合,则可导致相反的生理效应,甚至引起细胞凋亡。

影响神经元生长的因子还有许多。例如,施万细胞和星形胶质细胞产生**睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)**能促进受损伤的和胚胎的脊髓神经元存活,并在治疗人类运动神经元变性疾病中有重要价值。又如,**胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)**在离体实验中能支持中脑多巴胺能神经元的生存,在各种帕金森病动物模型上可提高多巴胺能神经元存活率和神经末梢密度而改善其症状。此外,促进神经元生长的还有**白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)**、**胰岛素样生长因子 I (insulin like-growth factor- I, IGF- I)**、**转化生长因子(transforming**

growth factor, TGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)和血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等。

## 二、神经胶质细胞

在神经系统中,除神经元外,还有大量神经胶质细胞(neuroglia)。人类约含10000亿~50000亿个神经胶质细胞,约为神经元数量的10~50倍。神经胶质细胞广泛分布于中枢和周围神经系统。在周围神经系统,有包绕轴索形成髓鞘的施万细胞和脊神经节中的卫星细胞;在中枢神经系统,有星形胶质细胞、少突胶质细胞和小胶质细胞。它们也有突起,但无树突和轴突之分,与相邻的细胞不形成化学性突触,但在所有神经胶质细胞之间普遍存在缝隙连接。它们也有随细胞外液 $K^+$ 浓度改变而改变的膜电位,但不能产生动作电位。在星形胶质细胞膜上还存在着多种神经递质受体,如胆碱能受体、肾上腺素能受体、多巴胺受体、5-羟色胺受体以及一些神经肽受体。这些受体激活后产生的生理效应极为复杂。目前对神经胶质细胞的功能仍知之甚少,主要有以下几方面的假设。

### (一) 支持作用

中枢神经系统内,除了在小血管周围以外,没有结缔组织。纤维性星形胶质细胞以其长突起在脑和脊髓内交织成网,或互相连接构成支架,支持神经元的胞体和纤维。在人、猴的大脑和小脑皮层发育过程中,可见到神经元沿神经胶质细胞突起的方向迁移,直至它到达其定居部位为止。

### (二) 修复和再生作用

神经胶质细胞具有分裂能力,尤其在脑或脊髓受伤时能大量增生。当神经元由于疾病、缺氧或损伤而发生变性时,可见局部出现许多巨噬细胞,吞噬变性的神经组织碎片。除来源于血液中的单核细胞和血管壁上的巨噬细胞外,小胶质细胞能够转变为巨噬细胞,共同参与碎片的清除。碎片被清除后留下的缺损,则由胶质细胞特别是星形胶质细胞的增生来充填,从而起到修复和再生的作用。但增生过强时,可成为脑瘤发病的原因。在周围神经再生过程中,轴突则沿着施万细胞所构成的索道生长。

### (三) 免疫应答作用

当神经系统发生感染性病变时,除发生上述单核-吞噬细胞系统进入受损区,以及小胶质细胞转变为吞噬细胞发挥吞噬作用外,星形胶质细胞作为中枢神经系统中的抗原呈递细胞,其细胞膜上存在特异性的主要组织相容性复合物Ⅱ(MHCⅡ)类蛋白分子,后者能与经处理过的外来抗原相结合,将其呈递给T淋巴细胞,从而产生中枢神经系统的免疫应答作用。

### (四) 物质代谢和营养性作用

中枢神经系统的细胞间隙较为狭窄,可能不利于神经元的物质交换。星形胶质细胞的少数较长的突起,末端膨大而形成周足,终止于毛细血管壁上;其余的突起则穿行于神经元之间,贴附于神经元的胞体和树突上,可能对神经元起到运输营养物质和排除代谢产物的作用。此外,神经胶质细胞还能产生多种神经营养性因子,来维持神经元的生长、发育和生存,并保持其功能的完整性。

### (五) 绝缘和屏障作用

在周围神经系统,施万细胞包绕轴索而形成髓鞘;在中枢神经系统,神经纤维的髓鞘则由少突胶质细胞形成。它们均可防止神经冲动传导时的电流扩散,使神经元活动互不干扰。但实际上细胞间隙充满着体液,由于电流的短路作用,已达到限制电流扩散的效果。因此神经胶质细胞的绝缘作用可能不是主要的。此外,神经胶质细胞参与血-脑屏障(blood-brain barrier)的形成。在电子显微镜下观察,星形胶质细胞的部分突起末端膨大而形成血管周足,与毛细血管的内皮紧密相接,其间夹有一层厚约20nm的基膜,这些血管周足大约包绕了毛细血管表面85%的面积,是构成血-脑屏障的重要组成部分。

#### (六) 稳定细胞外 $K^+$ 浓度,维护神经元正常活动

神经元的电活动可引起  $K^+$  外流增加,使细胞外液  $K^+$  浓度升高;而星形胶质细胞则通过加强自身膜上的钠泵活动,把细胞外液中积聚的  $K^+$  泵入细胞内,再通过缝隙连接将其分散到其他神经胶质细胞,从而缓冲了细胞外液中  $K^+$  的过分增多,有助于神经元电活动的正常进行。当损伤所造成的神经胶质细胞过度增生时,神经胶质细胞泵  $K^+$  的能力减弱,细胞外高  $K^+$  将导致神经元去极化,兴奋性增高,从而形成局部癫痫病灶。

#### (七) 参与神经递质及生物活性物质的代谢

脑内星形胶质细胞能摄取神经递质谷氨酸和  $\gamma$ -氨基丁酸,再通过细胞内谷氨酰胺合成酶的作用,将它们转换为谷氨酰胺而运送到神经细胞内,从而消除了氨基酸递质对神经元的持续作用,同时又为神经元提供了合成谷氨酸和  $\gamma$ -氨基丁酸的前体物质。此外还发现,无脊椎动物神经-肌接头处的施万细胞及大鼠视网膜的神经胶质细胞也能摄取  $\gamma$ -氨基丁酸;哺乳类动物的背根神经节、脊髓、自主神经节中的神经胶质细胞均能重摄取神经递质。神经胶质细胞也能合成和分泌某些神经递质或生物活性物质。例如,在慢性去神经支配的骨骼肌,处于神经末梢部位的施万细胞能分泌乙酰胆碱,用较强的电流刺激施万细胞也能引起递质释放。交感神经节及背根神经节中的神经胶质细胞在高  $K^+$  环境中能释放  $\gamma$ -氨基丁酸,这是由于高  $K^+$  引起神经胶质细胞去极化所致。已经证明星形胶质细胞能合成并分泌血管紧张素原、前列腺素、白细胞介素(interleukin, IL)如 IL-1, IL-3, IL-6 等,以及多种神经营养因子。神经胶质细胞通过对神经递质或生物活性物质的摄取、合成和分泌,发挥其对神经元活动的调节作用。

## 第二节 突触和接头传递

如前所述,神经系统内含有大量形态、功能各异的神经元。神经系统要对全身各器官、系统的功能进行精细的调节,神经元与神经元之间,神经元与效应器细胞之间必然要按照一定的方式建立起一定形式的联系。兴奋从一个神经元传递给另一个神经元依靠突触(synapse)传递而完成;而兴奋从一个神经元传递给效应器细胞(如肌细胞或腺细胞)则通过接头(junction)而实现。

## 一、经典的突触传递

一个经典的突触由突触前膜、突触间隙和突触后膜三部分组成。前一神经元的轴突末梢可分成若干小支,小支末端膨大而形成突触小体,贴附在后一神经元的胞体或树突(有时也为轴突末梢)表面。突触前膜为前一神经元轴突末梢的一部分轴突膜,而突触后膜是后一神经元与突触前膜相对的一部分膜,两膜之间的间隙则称为突触间隙。一个神经元可通过突触传递作用于许多其他神经元;也能接受许多来自不同神经元的突触小体而形成突触联系。按每个神经元平均发出约 1000 个突触末梢计算,人类中枢神经系统中约有  $10^{14}$  个突触。

### (一) 突触的分类

根据接触的部位,通常将突触分为三类:

①轴突-树突式突触,为前一神经元的轴突与后一神经元的树突相接触而形成的突触。这类突触最为多见,多形成于树突的树突棘处。②轴突-胞体式突触,为前一神经元的轴突与后一神经元的胞体相接触而形成的突触。这类突触也较常见。③轴突-轴突式突触,为前一神经元的轴突与后一神经元的轴突相接触而形成的突触(图 10-3)。

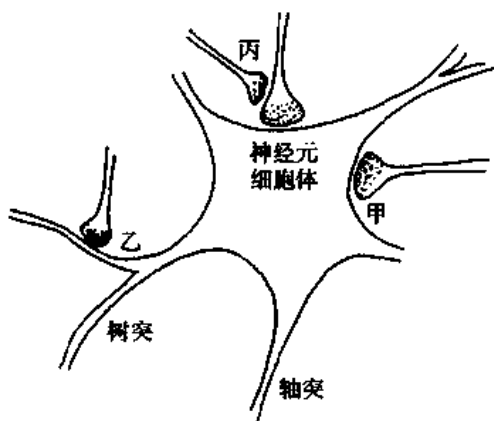


图 10-3 突触的基本类型示意图

甲:轴突-胞体式突触;乙:轴突-树突式突触;丙:轴突-轴突式突触

随着研究的深入,尤其是对局部神经元回路(见后文)的研究,已发现除上述三类突触外,还有树突-树突式、树突-胞体式、树突-轴突式、胞体-树突式、胞体-胞体式、胞体-轴突式突触,以及两个突触或与电突触组合而成的**串联性突触**(serial synapses)、**交互性突触**(reciprocal synapses)、**混合性突触**(mixed synapses)等(图 10-4)。

### (二) 突触的微细结构

在电子显微镜下观察到,突触前膜和突触后膜较一般神经元膜稍增厚,约 7.5nm,突触间隙宽 20~40nm,间隙内有粘多糖和糖蛋白。在突触小体的轴浆内,含有较多的线粒体和大量聚集的囊泡,后者又称为**突触小泡**(synaptic vesicle)。突触小泡直径为 20~80nm,内含高浓度的神经递质。不同的突触内所含突触小泡的大小和形态不完全相同,突触小泡一般分为三类:①小而清亮透明的小泡,内含乙酰胆碱、甘氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸或谷氨酸等;②小而具有致密中心的小泡,内含儿茶酚胺类;③大而具有致密中心的小泡,内含神经肽类。上述第一、第二类突触小泡分布在轴浆内靠近突触前膜的部位,与膜融合并释放其内容物至突触间隙的过程十分迅速,而且递质释放仅限于形态学上与其他部位具有明显区别的特定膜结构区域——**激活区**(active zone),在其相对应的突触后膜上则存在着相应的特异性受体或化学门控式通道。上述第三类突触小泡则均匀分布于突触前末梢内,并可从突触前末梢膜的所有部位通过出胞作用而释放(图 10-5)。

### (三) 突触传递的过程

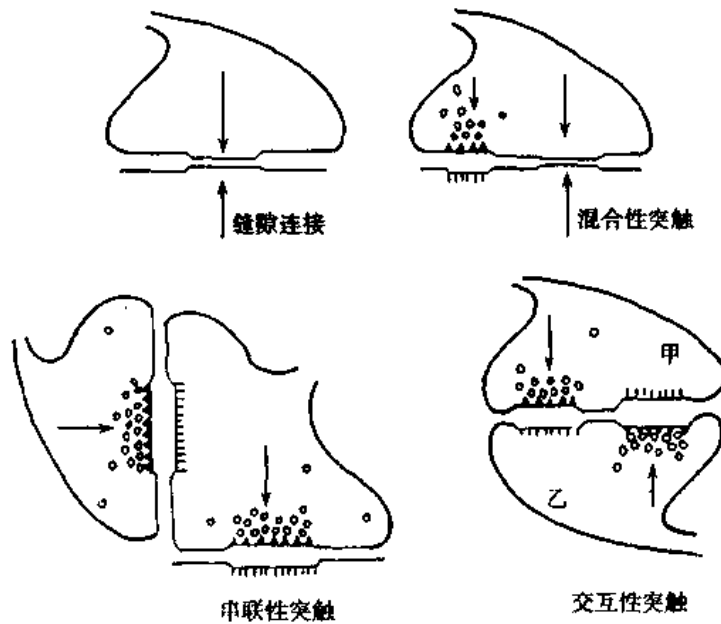


图 10-4 几种特殊型式突触的模式图  
箭头示传递方向

当突触前神经元兴奋时,通过动作电位的全或无式传导,兴奋很快传到神经末梢。神经末梢的动作电位可以使突触前膜发生去极化,当去极化达到一定水平时,则引起前膜上的一种电压门控式  $Ca^{2+}$  通道开放,于是细胞外液中的  $Ca^{2+}$  进入突触前膜。 $Ca^{2+}$  进入前膜后可能发挥两方面的作用,一方面是降低轴浆的粘度,有利于突触小泡的位移;另一方面是消除突触前膜内侧的负电位,促进突触小泡和前膜接触、融合及胞裂,最终导致神经递质的释放。然后, $Ca^{2+}$  在突触末梢内的浓度很快恢复到静息时的水平。这是因为末梢内  $Ca^{2+}$  浓度的升高触发了膜的

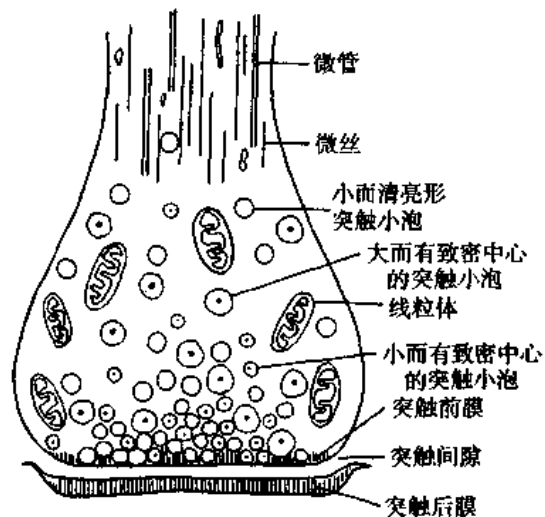


图 10-5 突触超微结构模式图

的  $Na^+ - Ca^{2+}$  逆向转运,把轴浆内的  $Ca^{2+}$  转运到细胞外。如果细胞外液中  $Ca^{2+}$  浓度降低,或  $Mg^{2+}$  浓度增高,神经递质的释放将受到抑制;反之,则神经递质释放增多。

递质释放后进入突触间隙,在间隙中经扩散到达突触后膜,作用于突触后膜上的特异性受体或化学门控式通道,引起突触后膜上某些离子通道通透性的改变,导致某些带电离子进入突触后膜,从而使后膜发生一定程度的去极化或超极化。这种突触后膜上的电位变化称为突触后电位 (postsynaptic potential)。

从以上全过程看,突触传递是一个电-化学-电过程,即由突触前神经元的生物电变化,通过突触末梢的化学物质释放,最终引起突触后神经元的生物电改变。这个过程与神经-肌接头的传递过程非常相似。

#### (四) 突触后神经元的电活动变化

1. 突触后电位 根据突触后膜发生去极化或超极化可将突触后电位分为兴奋性和抑制性突触后电位两种;而根据其电位时程的长短则可分为快、慢突触后电位两种。以下主要介绍快突触后电位(fast postsynaptic potential)。

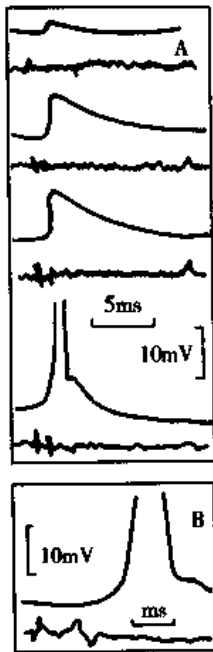


图 10-6 兴奋性突触后电位  
A:脊髓运动神经元胞内电位,由传入神经冲动引起,传入冲动增多则兴奋性突触后电位加大,最后出现锋电位;B:扫描加快以显示兴奋性突触后电位转化为锋电位。上线:细胞内电位记录;下线:后根传入神经电位

(1)兴奋性突触后电位:突触后膜电位在递质作用下发生去极化,使该突触后神经元对其他刺激的兴奋性升高,这种电位变化称为**兴奋性突触后电位**(excitatory postsynaptic potential, EPSP)。例如,脊髓前角运动神经元接受来自肌梭的传入神经纤维的投射而形成突触联系,由于其结构简单,所以常用来进行突触传递的研究。如将微电极插入脊髓前角运动神经元胞体,可测得膜内电位约为 $-70\text{mV}$ 。当电刺激相应肌梭的传入神经时,可观察到兴奋冲动进入脊髓后约 $0.5\text{ms}$ ,运动神经元胞体突触后膜即发生去极化,并在 $1.0\sim 1.5\text{ms}$ 时达到最大值,然后呈指数下降。刺激强度较小时,所引起的EPSP的去极化程度很小,不足以引发突触后神经元的动作电位;当刺激强度加大时,由于同时参与活动的突触数增多,EPSP可以发生总和,以致突触后电位的幅度加大而爆发动作电位(图 10-6)。由此可见,EPSP也和终板电位一样,乃是突触后膜产生局部兴奋的表现。形成EPSP的机制是:某种兴奋性递质作用于突触后膜上的受体,导致膜上 $\text{Na}^+$ 或 $\text{Ca}^{2+}$ 通道开放,产生内向电流,使局部膜发生去极化。

(2)抑制性突触后电位:突触后膜电位在递质作用下产生超极化,使该突触后神经元对其他刺激的兴奋性降低,这种电位变化称为**抑制性突触后电位**(inhibitory postsynaptic potential, IPSP)。例如,脊髓前角运动神经元有的支配伸肌,有的支配屈肌。来自伸肌肌梭的传入冲动,能兴奋伸肌运动神经元,也能同时通过抑制性中间神经元转而抑制屈肌运动神经元。如将微电极插入屈肌运动神经元胞体内,并刺激伸肌肌梭的传入神经使屈肌运动神经元发生抑制,此时其胞体突触后膜发生超极化,膜电位数值向 $-80\text{mV}$ 水平靠近。IPSP的变化与EPSP的变化在时程上极为相似,但电位变化的方向恰好相反(图 10-7)。产生IPSP的机制为:某种抑制性递质作用于突触后膜,使膜上 $\text{Cl}^-$ 通道开放,引起 $\text{Cl}^-$ 内流,从而使膜电位发生超极化。有人认为,IPSP的产生也与 $\text{K}^+$ 通道开放和 $\text{K}^+$ 外流增加,以及 $\text{Na}^+$ 或 $\text{Ca}^{2+}$ 通道的关闭有关。

(3)慢突触后电位:除了上述快EPSP和快IPSP以外,在自主神经节和大脑皮层的神经元中还记录到慢EPSP和慢IPSP,这些突触后电位的潜伏期为 $100\sim 500\text{ms}$ ,并可持续几秒钟。一般认为,慢EPSP是由于 $\text{K}^+$ 的膜电导(即通透性)降低所引起,而慢IPSP则是由于 $\text{K}^+$ 的膜电导增高所致。还有,在交感神经节的神经元中还发现一种迟慢的EPSP,它的潜伏期有 $1\sim 5\text{s}$ ,持续时间可达 $10\sim 30\text{min}$ 。关于这种迟慢EPSP的形成,目前倾向于认为,部分是由于 $\text{K}^+$ 的膜电导降低所致,而引起这种迟慢EPSP的神经递质则是一种肽,这种肽可能与下丘脑释放的一种调节性多肽(促性腺激素释放激素)相同。

2. 动作电位在突触后神经元的产生 在中枢神经系统中,一个神经元常与其他多个



末梢构成许多突触,这些突触有的产生 EPSP,有的产生 IPSP。因此,突触后神经元的胞体就像个整合器,突触后膜上电位改变的总趋势取决于同时产生的 EPSP 和 IPSP 的代数和。当突触后神经元的膜电位去极化到一定程度(如膜电位从  $-70\text{ mV}$  去极化到  $-52\text{ mV}$  左右)时,就足以达到阈电位水平而引发扩布性动作电位(图 10-6)。但是,动作电位首先并不在胞体产生,而是在轴突的始段产生。这是因为突触的始段比较细小,当胞体出现 EPSP 时,该部位出现跨膜电流的密度较大,因此始段是第一个爆发动作电位的部位。爆发的动作电位再向两个方向扩布,即沿轴突扩布至末梢和逆向传到胞体,从而使整个神经元发生一次兴奋。逆向兴奋胞体的意义,可能在于消除细胞此次兴奋前不同程度的去极化或超极化,使其状态得到一次刷新。

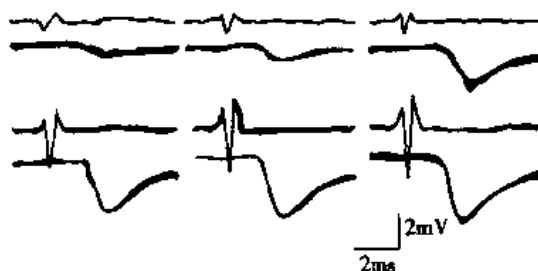


图 10-7 抑制性突触后电位  
每组曲线的下线为某一屈肌运动神经元细胞内电位记录。上线为刺激拮抗伸肌传入神经时的后根电位记录。当刺激强度逐渐加大时,后根电位逐渐增大,超极化电位也逐渐增大

爆发的动作电位再向两个方向扩布,即沿轴突扩布至末梢和逆向传到胞体,从而使整个神经元发生一次兴奋。逆向兴奋胞体的意义,可能在于消除细胞此次兴奋前不同程度的去极化或超极化,使其状态得到一次刷新。

### (五) 突触的抑制和易化

在中枢神经系统中,突触后神经元除发生兴奋外,还表现为抑制。根据其机制发生在突触后还是突触前,抑制可分为**突触后抑制**(postsynaptic inhibition)和**突触前抑制**(presynaptic inhibition)两类。所谓**易化**(facilitation),就是使得某些生理过程变得容易,因此与抑制正好相反。突触的易化也分为**突触后易化**(postsynaptic facilitation)和**突触前易化**(presynaptic facilitation)两类。

#### 1. 突触的抑制

(1)突触后抑制:在哺乳类动物中,所有的突触后抑制都是由抑制性中间神经元的活动引起的,抑制性中间神经元释放抑制性神经递质,使与之发生突触联系的突触后神经元产生 IPSP,从而使突触后神经元发生抑制。突触后抑制有两种形式:①传入冲动沿神经纤维进入中枢后,一方面通过突触联系引起某一中枢神经元产生 EPSP 并经总和后发生兴奋;另一方面通过侧支以同样的方式兴奋一抑制性中间神经元,再经过抑制性中间神经元释放抑制性递质,转而引起另一中枢神经元产生 IPSP。这种抑制形式称为**传入侧支性抑制**(afferent collateral inhibition),也称为**交互抑制**(reciprocal inhibition)。例如,伸肌肌梭的传入冲动进入脊髓后,直接兴奋伸肌的  $\alpha$  运动神经元,同时通过侧支兴奋一个抑制性中间神经元,转而抑制屈肌的  $\alpha$  运动神经元,导致伸肌收缩而屈肌舒张(图 10-8)。这种形式的抑制不仅存在于脊髓,脑内也存在。这种抑制能使不同中枢之间的活动协调起来。②某一中枢神经元兴奋时,其传出冲动沿轴突外传,同时又经轴突侧支去兴奋一抑制性中间神经元,该抑制性中间神经元兴奋后,其轴突释放抑制性递质,反过来抑制原先发生兴奋的神经元及同一中枢的其他神经元,这种抑制形式称为**回返性抑制**(recurrent inhibition)。例如,脊髓前角运动神经元发出轴突支配骨骼肌运动,同时轴突也发出侧支到达脊髓内的闰绍细胞;而闰绍细胞是抑制性中间神经元,它兴奋后释放甘氨酸,甘氨酸为一种抑制性递质,经其轴突回返作用于脊髓前角运动神经元,抑制原先发动运动的神经元和

其他神经元(图 10-9)。其意义在于使神经元的活动及时终止,也促使同一中枢内许多神经元之间的活动步调一致。用甘氨酸受体拮抗剂士的宁或破伤风毒素破坏闰绍细胞的功能,将出现强烈的肌痉挛。回返性抑制也见于海马和丘脑,这些脑区神经元的同步化活动就是由于这种抑制形式形成的。

(2)突触前抑制:这种抑制形式的结构基础是轴突-轴突式突触和轴突-胞体式突触的联合。如图 10-10 所示,轴突末梢 A 与运动神经元构成轴突-胞体式突触,当神经冲动到达末梢 A,能够引起运动神经元产生 EPSP。轴突末梢 B 与末梢 A 构成轴突-轴突式突触,而不与运动神经元直接构成突触联系(图 10-10 甲)。当仅有末梢 B 兴奋冲动达到时,该运动神经元并不产生反应。如果末梢 B 先兴奋,间隔一定时间后兴奋末梢 A,则运动神经元产生的 EPSP 较原先没有末梢 B 参与情

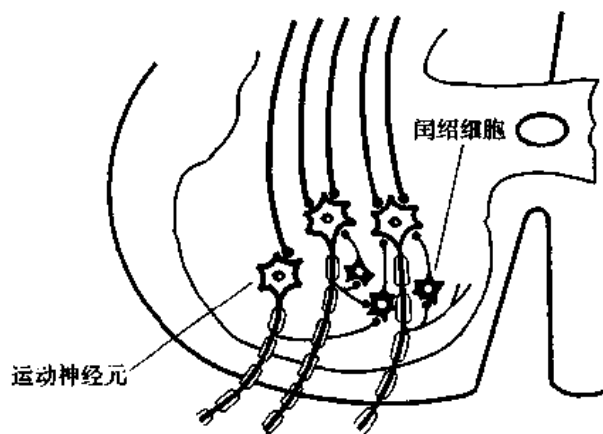


图 10-9 回返性抑制示意图

况下明显减小。突触前抑制的产生机制是:末梢 B 兴奋时释放某种递质,使末梢 A 发生去极化,从而使传到末梢 A 的动作电位幅度变小,由此再引起进入末梢 A 的  $Ca^{2+}$  数量减少,因此末梢 A 释放的兴奋性递质质量减少,最终导致运动神经元的 EPSP 变小(图 10-10 乙上)。

进一步的分析表明,进入突触前末梢(指末梢 A)的  $Ca^{2+}$  数量减少的原因有以下三种可能:①末梢 B 兴奋时释放递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA),激活末梢 A 上的  $GABA_A$  受体,引起末梢 A 的  $Cl^-$  电导增加,使传到末梢 A 的动作电位幅度变小,因而使进入末梢 A 的  $Ca^{2+}$  数量减少。②在脊髓的初级神经元(指脊髓后角的感觉传入神经元)和交感神经末梢(如图 10-10 中的末梢 A)存在着  $GABA_B$  受体,GABA 与它结合后,通过 G-蛋白的介导,末梢 A 膜上  $K^+$  通道开放引起  $K^+$  外流,也将减少  $Ca^{2+}$  内流进入末梢 A。③其他递质也能通过 G-蛋白影响  $Ca^{2+}$  通道和  $K^+$  通道的功能而介导突触前抑制。

上述引起末梢 A 的  $Cl^-$  电导增加,使末梢 A 的动作电位幅度变小的机制尚不完全清楚。已知 GABA 作为一个抑制性神经递质,可使胞体膜超极化。然而当 GABA 作用于突触前末梢时,却引起末梢去

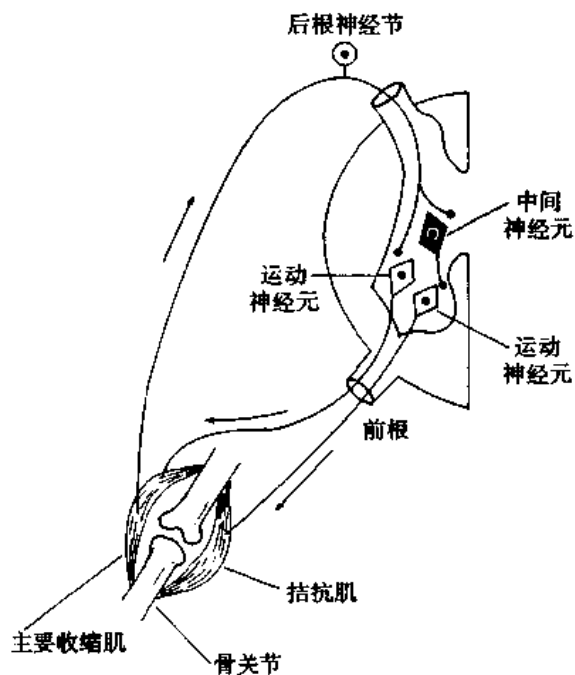


图 10-8 传入侧支性抑制示意图

当来自肌梭的传入冲动进入脊髓后,一方面直接兴奋支配该肌(主要收缩肌)的运动神经元,引起该肌的收缩;另一方面通过侧支兴奋脊髓中的抑制性中间神经元(黑色神经元),转而抑制支配拮抗肌的运动神经元,引起拮抗肌的舒张,从而导致关节的活动

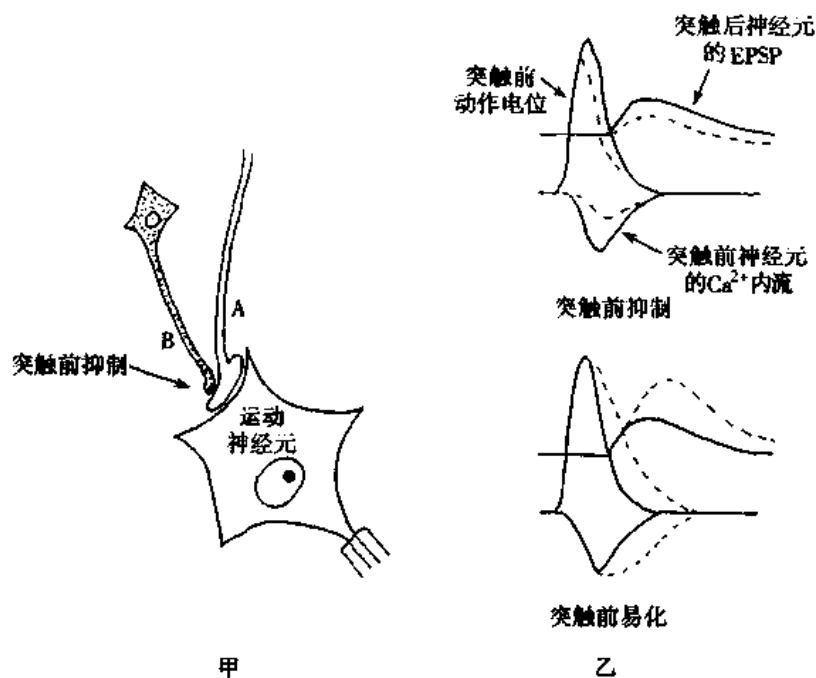


图 10-10 突触前抑制和突触前易化的神经元联系方式及机制  
(引自 Ganong 第 19 版医学生理学概论)  
甲: 神经元联系方式; 乙: 机制

极化,从而使末梢 A 的动作电位幅度变小。有人认为, GABA 使胞体膜  $\text{Cl}^-$  电导增高,由于细胞外  $\text{Cl}^-$  浓度比细胞内高,于是  $\text{Cl}^-$  由细胞外进入细胞内,因此产生超极化;而在轴突末梢,由于轴浆内  $\text{Cl}^-$  浓度比轴突外高,  $\text{Cl}^-$  电导增高则使  $\text{Cl}^-$  由轴浆内流向轴突外,因此产生去极化。所以,  $\text{GABA}_A$  受体通道的开放究竟造成膜的超极化还是去极化,取决于  $\text{Cl}^-$  在细胞膜两侧的浓度差。

突触前抑制在中枢广泛存在,尤其多见于感觉传入途径中,对调节感觉传入活动具有重要作用。突触前抑制可发生在各类感受器传入活动之间,也可发生在同类感受器的不同感受野活动之间,即一个感觉传入纤维的兴奋冲动进入中枢后,它本身沿特定的传导路径传向高位中枢,同时通过多个神经元接替,转而对其旁的感觉传入纤维的活动发生突触前抑制,限制其他的感受器传入活动。由于突触前抑制产生的潜伏期比较长,因此认为传入神经必须通过两个以上中间神经元的多突触接替,才能与其他感觉传入神经末梢形成轴突-轴突型突触联系。突触前抑制一般约在刺激传入神经后 20 ms 左右发展到高峰,而后其抑制作用逐渐减弱,整个抑制过程可持续 100~200 ms。

2. 突触的易化 突触后易化表现为 EPSP,由于后膜的去极化使得膜电位靠近阈电位水平,从而使动作电位容易爆发。突触前易化是在与突触前抑制同样的结构基础上,由于到达末梢 A 的动作电位时程延长,  $\text{Ca}^{2+}$  通道开放的时间增加时,运动神经元上的 EPSP 变大而产生的。在对海兔 (*Aplysia*) 的研究中发现,5-羟色胺在轴突-轴突式突触末梢的释放可引起细胞内 cAMP 水平升高,结果使  $\text{K}^+$  通道发生磷酸化而关闭,从而延缓动作电位的复极化过程,于是进入末梢 A 的  $\text{Ca}^{2+}$  数量增多,末梢 A 释放递质也增多,最终导致运动神经元上的 EPSP 增大(图 10-10 乙下)。

#### (六) 突触传递的调制

突触前神经元和突触后神经元之间的突触传递可受多种因素的调制(见后文)。概括起来,主要是对突触前末梢递质释放和突触后膜上受体功能两方面的调制。

1. 对递质释放的调制 突触前神经末梢递质的释放量主要取决于进入末梢的  $Ca^{2+}$  量,因此凡能调制  $Ca^{2+}$  内流的因素都能间接地调节递质的释放量,如前文所述的突触前抑制和突触前易化,以及后文将述的强直后增强、习惯化和敏感化都能改变突触前末梢  $Ca^{2+}$  的内流量,从而发挥对突触传递的调制。近年来发现,在突触前末梢上也分布有某些受体,它们可在某些神经调质(见后文)或由该末梢释放的递质作用下直接改变递质的释放量。如某些交感神经末梢上存在着某些阿片受体,阿片肽作为一种调质可作用于这些突触前受体来促进或抑制末梢释放去甲肾上腺素;有些末梢也可通过自身释放的去甲肾上腺素反过来作用于末梢自身的肾上腺素能受体( $\alpha_2$ 受体),减少末梢释放去甲肾上腺素,从而对突触传递发挥调制作用。此外,突触前膜还能通过加速或减慢对所释放递质的重摄取和酶促代谢过程来调制突触传递。

2. 对后膜受体的调制 在对激素或递质受体进行深入研究后发现,细胞膜上受体蛋白不是一成不变的,其数量和与配体结合的亲和力在不同的生理或病理情况下均可发生改变。当激素或递质分泌不足时,受体的数量将逐渐增加,亲和力也将逐渐升高,称为受体的上调(up regulation);反之,当这些化学信使物质释放过多时,则受体的数量逐渐减少,亲和力也逐渐降低,称为受体的下调(down regulation)。有些膜受体的下调是通过内化(internalization)而实现的,当受体与配体结合后,形成的配体-受体复合物可通过受体介导的内吞作用进入胞浆,以此减少膜上受体的数量。有些内化的受体经膜的再循环又回到细胞膜上,而另一些则在胞内被一些新合成的受体所替代。另一种下调形式是受体的脱敏,受体蛋白可经某种修饰(如发生磷酸化)后降低其反应性。

### (七) 突触的可塑性

突触的可塑性(plasticity)是指突触传递的功能可发生较长时程的增强或减弱。这些改变在中枢神经系统神经元的活动中,尤其是脑的学习和记忆等高级功能中具有重要意义。突触的可塑性有以下几种形式。

1. 强直后增强 当突触前末梢接受一短串强直性刺激后,突触后神经元的突触后电位发生明显增强的现象,称为强直后增强(posttetanic potentiation)。强直后增强的持续时间可长达 60 s 之久。其机制是强直性刺激使  $Ca^{2+}$  在突触前神经元内积累,以至于胞浆内保持低  $Ca^{2+}$  的细胞内结合位点全部被占据,因此突触前末梢便持续释放神经递质,从而导致突触后电位的增强。

2. 习惯化和敏感化 当一种较为温和的刺激一遍又一遍地重复时,突触对刺激的反应逐渐减弱甚至消失,这种可塑性称为习惯化(habituation)。敏感化(sensitization)则表现为重复性刺激(尤其是有害刺激)使突触对刺激的反应性增强,传递效能增强。习惯化是由于重复刺激使  $Ca^{2+}$  通道逐渐失活, $Ca^{2+}$  内流减少,突触前末梢递质释放减少所致。习惯化可能是短时程的,但如果温和的刺激多次重复,其时程也可能延长。与此相反,敏感化则是由于激活了腺苷酸环化酶,cAMP 产生增多, $Ca^{2+}$  内流增加,突触前末梢递质释放增多所致。所以,敏感化可能就是突触前易化。

3. 长时程增强和长时程抑制 长时程增强(long-term potentiation, LTP)是突触前

神经元在受到短时间内快速重复性刺激后,突触后神经元所产生的一种快速形成的和持续性的突触后电位增强。它很像是强直后增强,但它的持续时间要长得多,最长可达数天之久。其形成机制也不同于强直后增强,而是由突触后神经元细胞内  $Ca^{2+}$  的增加(而不是突触前神经元细胞内的  $Ca^{2+}$  增加)而引起。近年来,LTP在许多中枢部位,尤其在海马等与学习记忆有关的脑区内发现。因此,不少人把它看做是学习与记忆的神经基础。长时程抑制(long-term depression, LTD)则与 LTP 的情况相反,是指突触传递效率的长时程降低。已在海马、小脑皮层和新皮层等脑区内观察到 LTD 的存在。LTD 可能与 LTP 有相似的产生机制,都是由  $Ca^{2+}$  进入突触后神经元而引起,但不同的是产生 LTD 时仅有少量  $Ca^{2+}$  内流,神经元仅发生轻度( $<20$  mV)去极化;而产生 LTP 时需要大量  $Ca^{2+}$  内流,去极化程度也大得多。LTD 在不同部位的产生机制不尽相同。有关 LTD 详细确切的生理学作用也有待于进一步研究。

## 二、电突触传递

电突触传递(electrical synaptic transmission)与上述经典的突触传递有着本质上的差别,它不属于化学性传递(chemical transmission),而是一种电传递(electrical transmission)。电突触的结构基础是缝隙连接(gap junction)(见第二章)。在两个神经元紧密接触的部位,两层膜仅间隔  $2\sim 3$  nm,连接部位的神经细胞膜并不增厚,膜两侧近旁胞浆内不存在突触小泡,两侧膜上有沟通两细胞胞浆的水相通道蛋白,允许带电小离子和小于  $1.0\sim 1.5$  kD 或直径小于  $1.0$  nm 的小分子物质通过。局部电流和 EPSP 也可通过电紧张扩布的形式从一个细胞传递给另一个细胞。由于无突触前膜和后膜之分,因而传递一般为双向的;又由于这种通道的电阻低,因而传递速度快,几乎不存在潜伏期。电突触已在大脑皮层感觉区星状细胞、小脑皮层篮状细胞和星状细胞、视网膜水平细胞和双极细胞、嗅球僧帽细胞等处被发现,主要存在于树突与树突、胞体与胞体、轴突与胞体、轴突与树突之间。电突触传递主要在同类神经元之间发生,其功能可能是促进不同神经元的同步化活动。

## 三、接头传递

兴奋从神经细胞传递给效应器细胞的机制与上述化学突触传递十分相似。在第二章中已经介绍了神经-骨骼肌接头的兴奋传递,以下主要介绍自主神经元和平滑肌及心肌之间的接头传递。

### (一) 神经-平滑肌和神经-心肌接头传递结构

以乙酰胆碱或去甲肾上腺素为递质的自主神经节后纤维在所支配的各种平滑肌细胞之间穿行或沿其表面走行。应用荧光组织化学等方法进行观察,发现肾上腺素能神经元的轴突末梢分成许多分支,分支上形成串珠状膨大结构,这种结构称为曲张体(varicosity)。两个相邻曲张体约隔开  $5\mu\text{m}$ ,每个神经元约有 20000 个曲张体。曲张体外无施万细胞包裹,内含大量小而具有致密中心的突触小泡(图 10-11),小泡内含高浓度的去甲肾上腺素。曲张体是递质释放的部位,但它与邻近的平滑肌膜之间并不形成神经突触样联系,平滑肌膜上也无骨骼肌终板样结构。曲张体沿末梢分支分布于平滑肌细胞近旁,当神经

冲动到达曲张体时,递质从曲张体释放出来,通过扩散到达平滑肌膜受体,使平滑肌细胞发生反应。这样的结构能使一个神经元支配许多平滑肌细胞,因此称为**突触过路站**(synapse en passant),而这种传递方式称为**非突触性化学传递**(non-synaptic chemical transmission)。推测在以乙酰胆碱为递质的自主神经-平滑肌接头传递也是通过类似的方式进行的。

在心脏,胆碱能和肾上腺素能神经与心室肌之间的接头结构也与上述平滑肌中的相似,但神经末梢和窦房结、房室结细胞之间的接头结构至今仍不清楚。

业已探明,非突触性化学传递也存在于中枢神经系统内。例如,在大脑皮层内有直径很细的无髓鞘的去甲肾上腺素能纤维,其分支上有许多曲张体,这种曲张体绝大部分不与其相联的神经元形成经典的突触,所以其传递属于非突触性化学传递。在黑质中,多巴胺能纤维也有许多曲张体,且绝大多数也能进行非突触性化学传递。此外,中枢内5-羟色胺能纤维也能进行非突触性化学传递。由此看来,单胺类神经纤维都能进行非突触性化学传递。已知非突触性化学传递也能在轴突末梢以外的部位进行,如有的轴突膜能释放乙酰胆碱,有的树突膜能释放多巴胺。

非突触性化学传递与突触性化学传递相比,具有以下几个特点:①不存在突触前膜与后膜的特化结构;②不存在一对一的支配关系,一个曲张体能支配较多的效应器细胞;③曲张体与效应器细胞间的距离一般大于20 nm,远的可达几十微米;④由于递质扩散距离较远,因此传递所费时间可大于1s;⑤释放的递质能否产生效应,取决于效应器细胞上有无相应受体。

### (二) 神经-平滑肌和神经-心肌接头后膜电反应

当肾上腺素能神经纤维上冲动传来引起递质释放时,受支配产生兴奋的平滑肌膜上可产生散在的轻度去极化,这种电位改变非常类似于小终板电位,称为**兴奋性接头电位**(excitatory junction potential, EJP)。EJP可因重复刺激支配神经而发生总和。EJP在受胆碱能神经作用而兴奋的平滑肌膜上也能产生。而当肾上腺素能神经纤维兴奋引起平滑肌活动抑制时则产生膜的超极化,这种电位改变称为**抑制性接头电位**(inhibitory junction potential, IJP)。上述电反应已在多种平滑肌细胞中记录到,但它们的潜伏期长短不一,这与突触过路站的先后出现是一致的,也可能是因为传递通过低电阻的缝隙连接或因为递质扩散距离远近不等而致。此外,上述电反应在其大小和时程上也有很大不同,这可能与递质扩散距离不等有关。

## 四、神经递质和受体

### (一) 神经递质

**神经递质**(neurotransmitter)是指由突触前神经元合成并在末梢处释放,经突触间隙

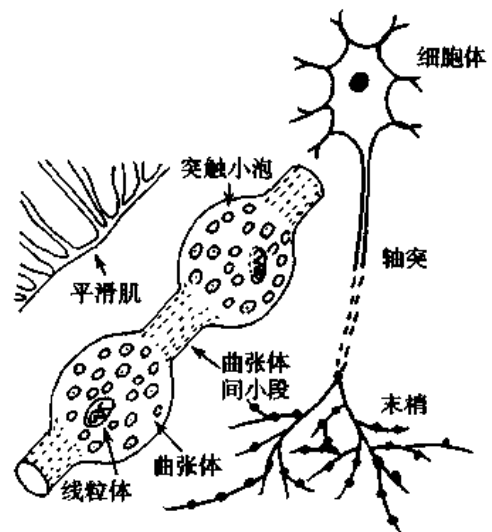


图 10-11 交感肾上腺素能神经元通过非突触性化学传递作用于平滑肌的示意图

扩散,特异性地作用于突触后神经元或效应器细胞上的受体,引起信息从突触前传递到突触后的一些化学物质。无论是经典的突触传递还是非突触性化学传递,均有神经递质的参与,因而神经递质是化学传递的物质基础。

奥地利药理学家 Loewi 于 1921 年在作蛙心灌流实验时观察到,刺激迷走神经时,蛙心活动受到抑制,如将此灌流液再灌流另一个去迷走神经支配的蛙心时,也能抑制该蛙心的活动,因而推测迷走神经兴奋时会释放某种化学物质,使蛙心活动抑制,当时他把这种物质称为“迷走素”。1926 年他初步把迷走递质确定为乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)。英国生理学家、药理学家 Dale 又于 1929 年发现乙酰胆碱是动物体内一个正常物质,进一步支持 Loewi 的上述观点。这就是最早被鉴定的神经递质。Loewi 和 Dale 因在神经冲动的化学传递研究方面的成就而共同获得 1936 年的医学和生理学诺贝尔奖。关于交感神经释放神经递质的设想,1904 年英国剑桥大学医学院学生 Elliott 在生理学会上宣读的论文中就提出可能是肾上腺素,理由是肾上腺素对效应器的广泛作用与交感神经的作用极为相似,但最终未能得到证实。美国生理学家 Cannon 于 1921 年发现,刺激交感神经时释放的物质,虽与肾上腺素十分相似,但也有差别,于是把它称为“交感素”,直到 1949 年被瑞典神经科学家 von Euler 鉴定为去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)。

1. 递质的鉴定 随着神经科学的迅速发展,目前被认为是神经递质的化学物质已增加到几十种。但有人认为神经元内存在的化学物质,不一定是神经递质。神经递质应符合或基本符合以下几个条件:①突触前神经元应具有合成递质的前体和酶系统,并能合成该递质;②递质贮存于突触小泡内,当兴奋冲动抵达末梢时,小泡内的递质能释放入突触间隙;③递质释出后经突触间隙作用于后膜上的特异受体而发挥其生理作用,人为施加递质至突触后神经元或效应器细胞旁,应能引起相应的生理效应;④存在使该递质失活的酶或其他失活方式(如重摄取);⑤有特异的受体激动剂和拮抗剂,并能够分别拟似或阻断该递质的突触传递作用。事实上,用实验方法全部验证上述条件是很困难的,因此关于递质的鉴定标准,意见仍有分歧。

根据上述原则,要证实一个神经递质,可用放射免疫分析(radioimmunoassay)等方法测定某特定脑区所释放的某种递质;或用微电泳(microiontophoresis)等方法将该递质注入到靶神经元邻旁,观察能否产生预期效应;或检查该递质及其合成酶、代谢酶和相应受体在神经系统中的分布。许多递质及其合成酶及代谢酶的分布可通过免疫细胞化学(immunocytochemistry)技术加以识别,其方法是将标记过的某种抗体注入脑内或其他组织,抗体能结合到被测物上而将后者显示出来,从而可在光学显微镜或电子显微镜下进行观察。此外,原位杂交组织化学(*in situ* hybridization histochemistry)技术可用来定位分析特定合成酶或受体的 mRNA,也是一种十分有用的实验手段。

2. 调质的概念 在神经系统中有一类化学物质,虽由神经元产生,也作用于特定的受体,但它们并非在神经元之间起直接传递信息的作用,而是调节信息传递的效率,增强或削弱递质的效应,因此把这类化学物质称为神经调质(neuromodulator),并将调质所发挥的作用称为调制作用(modulation),以区别于递质的信息传递作用。如阿片肽对交感末梢释放 NA 的调制作用,血管壁的交感神经末梢上分布有  $\delta$  和  $\kappa$  型阿片受体,如果阿片肽作用于  $\delta$  受体,可促进交感末梢释放 NA;如果阿片肽作用于  $\kappa$  受体,则可抑制交感末梢释放 NA。但一般而论,递质和调质并无明确的界限。一方面,调质是从递质中派生出来的概念,不少情况下,许多递质也起着调质的作用;另一方面,有些化学物质在有些情况下发

挥着递质作用,而在另一情况下又发挥着调质作用。

3. 递质和调质的分类 根据神经递质和调质的化学结构可将神经递质和调质大致分成若干个大类或家族(表 10-3)。

表 10-3 哺乳类动物神经系统内神经递质和神经调质分类

分 类	家 族 成 员
胆碱类	乙酰胆碱
胺类	多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素、5-羟色胺、组胺
氨基酸类	谷氨酸、门冬氨酸、甘氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸
肽类	下丘脑调节肽* (CRH、TRH、GnRH、GHRH、GHRiH)、血管升压素、催产素、P物质及其他速激肽、阿片肽( $\beta$ -内啡肽、脑啡肽、强啡肽)、脑-肠肽(血管活性肠肽、胃泌素、促胰液素、胆囊收缩素、神经降压素、胃动素、胰高血糖素、胃泌素释放肽等)、血管紧张素II、心房钠尿肽、降钙素基因相关肽、神经肽 Y等
嘌呤类	腺苷、ATP
气体类	一氧化氮、一氧化碳
脂类	花生四烯酸及其衍生物(前列腺素类)、神经类固醇

\* 下丘脑调节肽后面括号内英文缩写参见内分泌章。

4. 递质的共存 长期以来,一直认为一个神经元内只存在一种递质,其全部神经末梢均释放同一种递质。这一原则称为戴尔原则(Dale principle)。近年来应用免疫细胞化学方法,观察到一个神经元内可以存在两种或两种以上递质(包括调质),即为递质共存(neurotransmitter coexistence),因此认为戴尔原则需要修改。递质共存的意义在于协调某些生理过程。如支配猫唾液腺的副交感神经内 ACh 和血管活性肠肽(VIP)共存,ACh 引起唾液腺分泌唾液,并不增加唾液腺的血供;而 VIP 并不直接影响唾液腺分泌,却能增加唾液腺血供,增加唾液腺上 ACh 受体的亲和力,从而增强 ACh 分泌唾液的作用。又如支配大鼠输精管的交感神经末梢内 NA 和神经肽 Y(NPY)共存,NA 的作用是使输精管平滑肌收缩,NPY 不能直接收缩输精管,但可通过抑制突触前 NA 的释放量来调节输精管收缩的强度,同样起到协调作用。

5. 递质的代谢 包括递质的合成、贮存、释放、降解、再摄取及再合成等步骤。乙酰胆碱和胺类递质的合成是在有关酶的催化下进行的,合成多在胞浆中进行,然后被摄入突触小泡内贮存。肽类递质的合成由基因调控,并在核糖体上通过翻译而合成。突触前膜释放递质的过程称为出胞或胞裂外排,在这一过程中, $Ca^{2+}$  的转移具有重要的作用。小泡破裂释出递质后,其外膜可经过再循环而反复利用,它们经历了在末梢内装载递质、通过出胞作用释放递质、通过入胞作用再利用、融入胞内体(endosome)、从胞内体出芽而分离、再充填递质等一系列过程,从而完成一次循环(图 10-12)。递质作用于受体产生效应后很快被消除,其消除过程是多途径的,如 ACh 的消除依靠突触间隙中的胆碱酯酶,胆碱酯酶能迅速水解 ACh 为胆碱和乙酸,胆碱则被重摄取回末梢,用于重新合成 ACh;NA 的消除则通过末梢的重摄取和酶解失活,重摄取是其消除的主要方式,也符合生物学的“节能原则”;肽类递质的消除主要依靠酶促降解。

## (二) 受体

受体(receptor)是指细胞膜或细胞内能与某些化学物质(如递质、调质、激素等)发生特异性结合并诱发生物效应的特殊生物分子。位于细胞膜上的受体是带有糖链的跨膜蛋



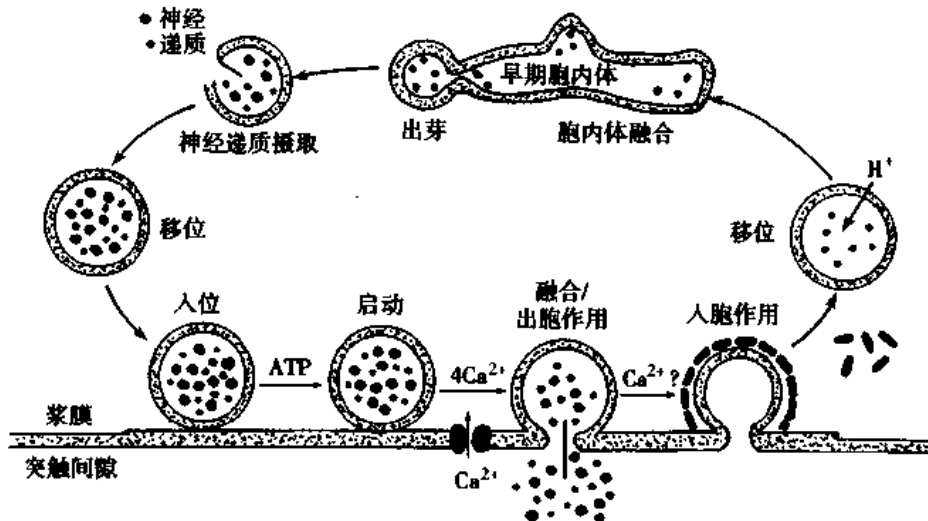


图 10-12 突触前神经末梢轴浆内突触小泡循环  
(引自 Ganong 第 19 版医学生理学概论)

白质分子。能与受体发生特异性结合并产生生物效应的化学物质称为**激动剂**(agonist), 只发生特异性结合, 但不产生生物效应的化学物质则称为**拮抗剂**(antagonist), 两者统称为**配体**(ligand)。一般认为受体与配体的结合具有以下三个特性: ①**特异性**, 特定的受体只能与特定的配体结合, 激动剂与受体结合后能产生特定的生物效应, 特异性结合并非是绝对的, 而是相对的。②**饱和性**, 分布于细胞膜上的受体数量是有限的, 因此它能结合配体的数量也是有限的。③**可逆性**, 配体与受体的结合是可逆的, 可以结合, 也可以解离, 但不同配体的解离常数是不同的, 有些拮抗剂与受体结合后很难解离, 几乎为不可逆结合。目前克隆和分子生物学技术的兴起, 极大地推动了神经递质及受体和其他化学信使受体的结构及功能的研究, 根据研究进展, 对神经递质受体有以下一些认识。

1. **受体亚型** 对每个配体来说, 都有数个受体亚型。例如, NA 可作用于  $\alpha$  受体和  $\beta$  受体,  $\alpha$  受体可分为  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  受体,  $\beta$  受体也可分为  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  和  $\beta_3$  受体。显然, 这样可使一个特定的递质能对更多的效应器细胞作出选择性结合, 并产生多样化效应。

2. **突触前受体** 受体除了存在于突触后膜外, 还存在于突触前膜。这类受体称为**突触前受体**(presynaptic receptor)或**自身受体**(autoreceptor)。它们与配体结合后, 多数是抑制突触前递质的进一步释放, 因而对递质释放起负反馈的控制作用。例如, NA 作用于突触前  $\alpha_2$  受体来抑制 NA 的分泌(图 10-13)。也有些突触前受体能易化神经递质的释放。

3. **受体的分类与作用机制** 从递质受体的激活引起突触后神经元产生生物效应的机制来看, 可将受体分

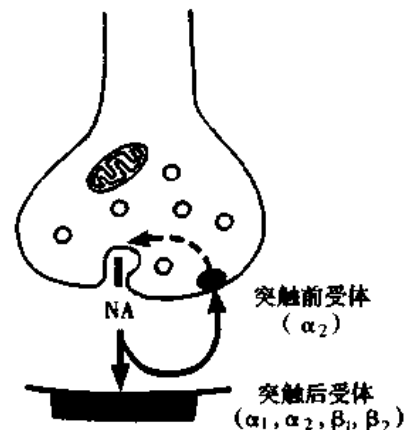


图 10-13 突触前受体调节递质释放的示意图

示去甲肾上腺素能神经末梢释放递质去甲肾上腺素(NA), NA一方面作用于突触后受体( $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ )引起生理效应, 另一方面反过来作用于突触前受体( $\alpha_2$ ), 抑制前膜的递质释放(图中以虚线表示), 从而调制突触传递的效率

为两大家族:①与离子通道相耦联的受体,这类受体又称为化学门控通道(chemically gated channel),如神经-肌接头处的 N 型 ACh 门控通道(见第二章)。目前已经肯定的这类受体为数不多,除上述 N 型 ACh 门控通道外,ACh 作用于自主神经节后神经元膜上的受体,以及氨基酸类递质如谷氨酸、门冬氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸和甘氨酸的促离子型受体(见后文),也是化学门控通道超家族中的成员。②通过激活 G-蛋白和蛋白激酶途径而产生效应的受体,这类受体蛋白质分子都七次穿越细胞膜。目前已知的神经递质受体中,多数属于这个超家族的成员,如交感和副交感神经节后纤维作用于效应器细胞上的受体等。部分递质、受体的作用机制如表 10-4 所示。

表 10-4 部分递质、受体的作用机制

递 质	受 体	第二信使	纯通道效应
乙酰胆碱	N	—	$\uparrow \text{Na}^+$ , 其他小离子
	M <sub>1</sub>	$\uparrow \text{IP}_3, \text{DG}$	$\uparrow \text{Ca}^{2+}$
	M <sub>2</sub> (心)	$\downarrow \text{cAMP}$	$\uparrow \text{K}^+$
	M <sub>3</sub>	$\downarrow \text{cAMP}$	
	M <sub>4</sub> (腺体), M <sub>5</sub>	$\uparrow \text{IP}_3, \text{DG}$	
多巴胺	D <sub>1</sub> , D <sub>5</sub>	$\uparrow \text{cAMP}$	
	D <sub>2</sub>	$\downarrow \text{cAMP}$	$\uparrow \text{K}^+, \downarrow \text{Ca}^{2+}$
	D <sub>3</sub> , D <sub>4</sub>	$\downarrow \text{cAMP}$	
去甲肾上腺素	$\alpha_{1A}, \alpha_{1B}, \alpha_{1D}$	$\uparrow \text{IP}_3, \text{DG}$	$\downarrow \text{K}^+$
	$\alpha_{2A}, \alpha_{2B}, \alpha_{2C}$	$\downarrow \text{cAMP}$	$\uparrow \text{K}^+, \downarrow \text{Ca}^{2+}$
	$\beta_1, \beta_2, \beta_3$	$\uparrow \text{cAMP}$	
5-羟色胺 <sup>1</sup>	5-HT <sub>1A</sub>	$\downarrow \text{cAMP}$	$\uparrow \text{K}^+$
	5-HT <sub>1B</sub>	$\downarrow \text{cAMP}$	
	5-HT <sub>1D</sub>	$\downarrow \text{cAMP}$	$\downarrow \text{K}^+$
	5-HT <sub>2A</sub>	$\uparrow \text{IP}_3, \text{DG}$	$\downarrow \text{K}^+$
	5-HT <sub>2C</sub>	$\uparrow \text{IP}_3, \text{DG}$	
	5-HT <sub>3</sub>	—	$\uparrow \text{Na}^+$
	5-HT <sub>4</sub>	$\uparrow \text{cAMP}$	
腺苷	A <sub>1</sub>	$\downarrow \text{cAMP}$	
	A <sub>2</sub>	$\uparrow \text{cAMP}$	
谷氨酸	促代谢型 <sup>2</sup>		
	促离子型		
$\gamma$ -氨基丁酸	AMPA, KA	—	$\uparrow \text{Na}^+$
	NMDA	—	$\uparrow \text{Na}^+, \text{Ca}^{2+}$
	GABA <sub>A</sub>	—	$\uparrow \text{Cl}^-$
	GABA <sub>B</sub>	$\uparrow \text{IP}_3, \text{DG}$	$\uparrow \text{K}^+, \downarrow \text{Ca}^{2+}$

1: 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>5B</sub>, 5-HT<sub>6</sub>和 5-HT<sub>7</sub>受体已被克隆。

2: 促代谢型谷氨酸受体已有 11 种亚型被鉴定, 其中除了一个增加 cAMP 以外, 其余亚型都降低 cAMP 或增加 IP<sub>3</sub> 和 DG。

4. 受体的脱敏现象 受体较长时间暴露于配体时, 大多数受体会失去反应性, 即产生脱敏现象。脱敏有两种类型: 同源脱敏(homologous desensitization)和异源脱敏(heterologous desensitization)。同源脱敏仅丧失细胞对特殊配体的反应性, 而保持对其他配体的反应性; 异源脱敏使细胞对其他配体也无反应性。对  $\beta$  肾上腺素能受体脱敏现象的研究表明, 其机制可能与受体蛋白 C-端区的磷酸化有关, 而 C-端区的磷酸化是在特异的  $\beta$

肾上腺素能受体激酶( $\beta$ -ARK)和另一个蛋白 $\beta$ -arrestin的作用下发生的,也能在蛋白激酶A的作用下发生。此外,延长暴露于配体的时间, $\beta$ 肾上腺素能受体可发生内化(internalization),并由此触发受体 mRNA 的加速降解,因而受体数量减少。

### (三) 主要的递质、受体系统

1. 乙酰胆碱及其受体 在周围神经系统,释放 ACh 作为递质的神经纤维,称为**胆碱能纤维**(cholinergic fiber)。所有自主神经节前纤维、大多数副交感节后纤维(除少数纤维释放肽类外)、少数交感节后纤维(引起汗腺分泌和骨骼肌血管舒张的舒血管纤维),以及支配骨骼肌的运动神经纤维,都属于胆碱能纤维。

在中枢神经系统,以 ACh 作为递质的神经元,称为胆碱能神经元。胆碱能神经元在中枢的分布极为广泛,如脊髓的前角运动神经元是胆碱能神经元,其轴突末梢到达骨骼肌,形成神经-肌接头;其轴突还发出侧支支配脊髓内的闰绍细胞,这一突触联系也是以 ACh 为递质的。用电生理微电泳方法将 ACh 作用于闰绍细胞,能引起后者放电;用相应受体拮抗剂阻断后,ACh 的兴奋作用消失。位于丘脑后部腹侧的特异性感觉投射神经元也是胆碱能神经元,它们和相应的皮层感觉区形成的突触是以 ACh 为递质的,如刺激视神经,则枕叶皮层 17 区等处的 ACh 释放增多。脑干网状结构上行激动系统(见第四节)的各个环节都存在 ACh,例如,脑干网状结构内某些神经元对 ACh 敏感;刺激中脑网状结构使大脑皮层出现快波时,皮层的 ACh 释放量明显增多;用组织化学方法显示脑干网状结构的 ACh 上行通路,发现其与脑干网状结构上行激动系统通路有相似之处。尾核含有丰富的 ACh、胆碱乙酰移位酶和胆碱酯酶,尾核内有较多的神经元对 ACh 敏感,壳核与苍白球内某些神经元也对 ACh 敏感。由此看来,纹状体内存在 ACh 递质系统。此外,边缘系统的梨状区、杏仁核、海马内某些神经元对 ACh 也起兴奋反应,这种反应能被胆碱能受体拮抗剂阿托品所阻断,说明这些部位也可能存在 ACh 递质系统。

以 ACh 为配体的受体称为**胆碱能受体**。根据其药理特性,胆碱能受体可分为:①**毒蕈碱受体**:毒蕈碱是一种从有毒伞菌科植物中提取的生物碱,对自主神经节中的受体几乎没有作用,但能模拟 ACh 对心肌、平滑肌和腺体的刺激作用。所以这些作用称为**毒蕈碱样作用**(muscarine-like action, M 样作用),相应的受体称为**毒蕈碱受体**(muscarinic receptor, M 受体)。它的作用可被**阿托品**(atropine)阻断。现在知道,大多数副交感节后纤维(除少数纤维释放肽类外)、少数交感节后纤维(引起汗腺分泌和骨骼肌血管舒张的舒血管纤维)所支配的效应器细胞膜上的胆碱能受体都是 M 受体。当 ACh 作用于这些受体时,可产生一系列自主神经节后胆碱能纤维兴奋的效应,包括心脏活动的抑制、支气管平滑肌的收缩、胃肠平滑肌的收缩、膀胱逼尿肌的收缩、虹膜环行肌的收缩、消化腺分泌的增加,以及汗腺分泌的增加和骨骼肌血管的舒张等。②**烟碱受体**:这类受体存在于所有自主神经节神经元的突触后膜和神经-肌接头的终板膜上。小剂量 ACh 能兴奋自主神经节神经元,也能引起骨骼肌收缩,而大剂量 ACh 则阻断自主神经节的突触传递。这些效应不受阿托品影响,但可被从烟草叶中提取的烟碱所模拟,因此这些作用称为**烟碱样作用**(nicotine-like action, N 样作用),其相应的受体称为**烟碱受体**(nicotinic receptor, N 受体)。胆碱能受体的分布及效应见表 10-5。

表 10-5 胆碱能受体的分布及效应

效 应 器		受 体	效 应
自主神经节		N <sub>1</sub>	节前-节后神经元兴奋传递
骨骼肌		N <sub>2</sub>	神经-骨骼肌兴奋传递
眼	虹膜环行肌	M	收缩(缩瞳)
	睫状体肌	M	收缩(视近物)
心	窦房结	M	心率减慢
	传导系统	M	传导减慢
	心房肌	M	收缩力减弱,传导加快(经常性)
	心室肌	M(少量)	收缩力减弱(作用很弱)
动脉	冠状血管	M	收缩
	皮肤粘膜血管	M	舒张
	骨骼肌血管	M	舒张(交感胆碱能舒血管纤维)
	脑血管	M	舒张
	肺血管	M	舒张
	唾液腺血管	M	舒张
呼吸道	支气管平滑肌	M	收缩
	支气管腺体分泌	M	促进
胃肠	胃平滑肌	M	收缩,运动和张力增强
	小肠平滑肌	M	收缩,运动和张力增强
	括约肌	M	舒张(经常性)
	腺体分泌	M	促进
胆	胆囊和胆道	M	收缩
膀胱	逼尿肌	M	收缩
	三角区和括约肌	M	舒张
输尿管	平滑肌	M	收缩,运动和张力增强(?)
子宫	平滑肌	M	可变*
性器官	男性	M	阴茎勃起
皮肤	汗腺	M	分泌汗液(交感胆碱能纤维)
肾上腺	髓质	M	分泌 A 和 NA(交感神经节前纤维)
胰	腺泡	M	分泌增加
	胰岛	M	胰岛素和胰高血糖素分泌增加
唾液腺		M	分泌大量,稀薄唾液
泪腺		M	分泌
鼻咽腺		M	分泌

\*因月经周期、循环血中雌、孕激素水平、妊娠以及其他因素而发生变动。

神经-肌接头处的 N 受体已在第二章中描述,过去一直称为 N<sub>2</sub>受体,但它实际上是一种离子通道,因此称为 N 型 ACh 门控通道,它是由 4 种异质的亚单位,即两个 α<sub>1</sub>亚单位、一个 β<sub>1</sub>亚单位、一个 γ 亚单位、一个 δ 亚单位构成的五聚体(见第二章)。自主神经节神经元的 N 受体是由异质的 α<sub>3</sub>、α<sub>5</sub>、α<sub>7</sub>、β<sub>2</sub>和 β<sub>4</sub> 5 个亚单位组成的五聚体,这种受体过去称为 N<sub>1</sub>受体,但现在知道它也是一种配体化学门控通道,也应称为 N 型 ACh 门控通道。为了区别上述两种离子通道或受体,现将神经-肌接头处的 N 型 ACh 门控通道称为**肌肉型烟碱受体**(muscle-type nicotinic receptor),而将中枢神经系统内和自主神经节神经元上的化学门控通道称为**神经元型烟碱受体**(neuronal-type nicotinic receptor)。在周围神经系统,筒箭毒碱(tubocurarine)可阻断肌肉型和神经元型烟碱受体的功能,十烃季铵(decamethonium)主要阻断肌肉型烟碱受体的功能,而六烃季铵(hexamethonium)则主要阻断神经元型

烟碱受体的功能,从而拮抗 ACh 的 N 样作用。

在中枢神经系统的烟碱受体,已有 8 个  $\alpha$  ( $\alpha_2 \sim \alpha_9$ ) 亚单位和 3 个  $\beta$  ( $\beta_2 \sim \beta_4$ ) 亚单位被鉴定。中枢神经元的烟碱受体是由这些亚单位不同组合而构成的,而且很可能多数为五聚体。现已探明,自主神经节的烟碱受体是由  $\alpha_3$ 、 $\alpha_5$ 、 $\beta_2$  和  $\beta_4$  亚单位所组成。可能有两种突触后烟碱受体。中枢神经系统内有一些烟碱受体是突触后受体,而其余的则是突触前受体。脑内烟碱受体的一个重要功能是在突触前易化其他神经递质的释放。很可能烟碱受体由异质的  $\alpha_4$  和  $\beta_2$  亚单位所组成,但同质的  $\alpha_7$ 、 $\alpha_8$  和  $\alpha_9$  亚单位也能形成通道。同质体对  $\alpha$ -银环蛇毒敏感,但脑内其他烟碱受体对之却不敏感。神经元型烟碱受体的突出特性是其对  $\text{Ca}^{2+}$  具有高度的通透性,提示这类受体在突触易化和学习中具有重要作用。

毒蕈碱受体的结构、功能以及作用机制与烟碱受体有很大差别。已发现有 5 种 M 受体亚型,由 5 个不同的基因编码,并已被克隆出来,它们分别称为  $M_1$ 、 $M_2$ 、 $M_3$ 、 $M_4$  和  $M_5$  受体。但  $M_5$  受体的确切情况仍不清楚。其余 4 种亚型在结构上,不但氨基酸顺序高度相似,而且二级结构和在细胞膜上的形象图也完全相同,都七次穿越膜结构;作用机制也十分相似,它们都经 G-蛋白与腺苷酸环化酶、 $\text{K}^+$  通道耦联或与磷脂酶 C 耦联。已发现  $M_1$  受体在脑内含量丰富, $M_2$  受体存在于心脏, $M_4$  受体在胰的腺泡和胰岛组织中介导胰酶和胰岛素的分泌, $M_3$  和  $M_4$  受体则见于平滑肌中。但 M 受体亚型的命名法尚未标准化。

2. 去甲肾上腺素和肾上腺素及其受体 去甲肾上腺素(noradrenaline, NA 或 norepinephrine, NE)和肾上腺素(adrenaline, Adr 或 epinephrine, E)都属于儿茶酚胺(catecholamine, CA)类物质。在周围神经系统,至今尚未发现释放 Adr 作为递质的神经纤维,Adr 只是由肾上腺髓质合成和分泌的一种内分泌激素。多数交感神经节后纤维释放的递质是 NA,以 NA 作为递质的神经纤维,称为肾上腺素能纤维(adrenergic fiber);而少数引起汗腺分泌和骨骼肌血管舒张的交感舒血管节后纤维则为胆碱能纤维。

在中枢神经系统,以 Adr 为递质的神经元称为肾上腺素能神经元,其胞体主要分布在延髓。von Euler 于 1946 年首先提出 Adr 在哺乳动物脑内存在,但由于其含量极少,仅为 NA 的 1%~2%,以一般荧光组织化学技术难以区分肾上腺素能和去甲肾上腺素能神经元,所以很难肯定脑内存在独立的肾上腺素能神经元通路。直至 20 世纪 70 年代后发展了免疫荧光组织化学法,肾上腺素能神经元及其通路在脑内的存在才得以肯定。以 NA 为递质的神经元称为去甲肾上腺素能神经元。绝大多数的去甲肾上腺素能神经元位于低位脑干,尤其是中脑网状结构、脑桥的蓝斑以及延髓网状结构的腹外侧部分。按其纤维投射途径的不同,分上行部分、下行部分和支配低位脑干部分。上行部分的纤维投射到大脑皮层、边缘前脑和下丘脑;下行部分的纤维下达脊髓后角的胶质区、侧角和前角;支配低位脑干部分的纤维,分布在低位脑干内部。

能与 Adr 和 NA 结合的受体称为肾上腺素能受体(adrenergic receptor)。肾上腺素能受体主要分为  $\alpha$  型肾上腺素能受体( $\alpha$  受体)和  $\beta$  型肾上腺素能受体( $\beta$  受体), $\alpha$  受体又能分为  $\alpha_1$  和  $\alpha_2$  受体两个亚型,而  $\alpha_1$  受体亚型可再分为  $\alpha_{1A}$ 、 $\alpha_{1B}$  和  $\alpha_{1D}$  三个亚亚型, $\alpha_2$  受体亚型也可再分为  $\alpha_{2A}$ 、 $\alpha_{2B}$  和  $\alpha_{2C}$  三个亚亚型; $\beta$  受体则能分为  $\beta_1$ 、 $\beta_2$  和  $\beta_3$  受体三个亚型。近年来通过重组 DNA 等新技术,令人惊奇地发现肾上腺素能受体与 M 受体具有高度的同源性,这一类受体都来源于同一祖先基因,其蛋白质的一级结构、二级结构以及在细胞膜上的形

象图十分相似,也由七个跨膜单位组成,作用机制也都是通过不同的 G-蛋白介导,再影响某些酶的活性,改变第二信使系统,最终产生各种不同的生物效应。

肾上腺素能受体的分布极为广泛。在周围神经系统,多数交感节后纤维末梢到达的效应器细胞膜上都有肾上腺素能受体,但在某一效应器官上不一定都有  $\alpha$  和  $\beta$  受体,有的仅有  $\alpha$  受体,有的仅有  $\beta$  受体,也有的兼有两种受体。肾上腺素能受体也不仅对交感末梢的递质起反应,对肾上腺髓质分泌进入血液的 Adr 和 NA,以及进入体内的儿茶酚胺类药物(如异丙肾上腺素等)也起反应。肾上腺素能受体激动后产生的效应也较为复杂,既有兴奋性的,也有抑制性的(表 10-6)。效应的不同,与以下因素有关:①受体的特性:一般而言,Adr 和 NA 与  $\alpha$  受体(主要是  $\alpha_1$  受体)结合后产生的平滑肌效应主要是兴奋性的,包括血管收缩、子宫收缩、虹膜辐射状肌收缩等,但也有抑制性的,如小肠舒张;Adr 和 NA 与  $\beta$  受体(主要是  $\beta_2$  受体)结合后产生的平滑肌效应是抑制性的,包括血管舒张、子宫舒张、小肠舒张、支气管舒张等,但与心肌  $\beta_1$  受体结合产生的效应却是兴奋性的。②配体的特性:NA 对  $\alpha$  受体的作用较强,对  $\beta$  受体的作用较弱;Adr 对  $\alpha$  和  $\beta$  受体的作用都强;异丙肾上腺素主要对  $\beta$  受体有强烈作用。③器官上两种受体的分布情况:如血管平滑肌上有  $\alpha$  和  $\beta$  两种受体,在皮肤、肾、胃肠的血管平滑肌上  $\alpha$  受体在数量上占优势,Adr 的作用是产生收缩效应;在骨骼肌和肝的血管, $\beta$  受体占优势,Adr 的作用主要产生舒张效应。

表 10-6 肾上腺素能受体的分布及效应

	效应器	受体	效应
眼	虹膜辐射状肌	$\alpha_1$	收缩(扩瞳)
	睫状体肌	$\beta_2$	舒张(视远物)
心	窦房结	$\beta_1, \beta_2$	心率加快
	传导系统	$\beta_1, \beta_2$	传导加快
	心房肌	$\beta_1, \beta_2$	收缩力增强,传导加快
	心室肌	$\beta_1, \beta_2$	收缩力增强
动脉	冠状血管	$\alpha_1, \alpha_2$	收缩
		$\beta_2$ (为主)	舒张
	皮肤粘膜血管	$\alpha_1, \alpha_2$	收缩
	骨骼肌血管	$\alpha_1$	收缩
		$\beta_2$ (为主)	舒张
	脑血管	$\alpha_1$	收缩
	肺血管	$\alpha_1$	收缩
		$\beta_2$	舒张
	腹腔内脏血管	$\alpha_1$ (为主)	收缩
		$\beta_2$	舒张
	唾液腺血管	$\alpha_1, \alpha_2$	收缩
	肾血管	$\alpha_1, \alpha_2$	收缩
静脉	全身	$\beta_1, \beta_2$	舒张
		$\alpha_1, \alpha_2$	收缩
呼吸道	支气管平滑肌	$\beta_2$	舒张
	支气管腺体分泌	$\alpha_1$	抑制
		$\beta_2$	促进
胃肠	胃平滑肌	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	舒张,运动和张力减弱(经常性)
	小肠平滑肌	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$	舒张,运动和张力减弱(经常性)

	效应器	受体	效应
	括约肌	$\alpha_1$	收缩(经常性)
胆	腺体分泌	$\alpha_2$	抑制
	胆囊和胆道	$\beta_2$	舒张
膀胱	逼尿肌	$\beta_2$	舒张(经常性)
	三角区和括约肌	$\alpha_1$	收缩
输尿管	平滑肌	$\alpha_1$	收缩,运动和张力增强(经常性)
子宫	平滑肌	$\alpha_1$	收缩(有孕)
		$\beta_2$	舒张(有孕和无孕)
性器官	男性	$\alpha_1$	射精
皮肤	竖毛肌	$\alpha_1$	收缩
	汗腺	$\alpha_1$	手和足掌少量分泌(精神性发汗)
脾	被膜	$\alpha_1$	收缩
		$\beta_2$	舒张
肝		$\alpha_1, \beta_2$	糖原分解
		$\alpha$	分泌减少
胰	腺泡	$\alpha_2$	胰岛素和胰高血糖素分泌减少
	胰岛	$\beta_2$	胰岛素和胰高血糖素分泌增加
唾液腺		$\alpha_1$	分泌少量、粘稠唾液
		$\beta$	分泌唾液淀粉酶
泪腺		$\alpha$	分泌
肾	近球细胞	$\beta_1$	促进肾素分泌
松果体		$\beta$	促进褪黑素合成和分泌
脂肪组织		$\alpha_1, \beta_1, \beta_3$	脂肪分解

凡目前未能肯定受体亚型的,表中仅笼统地标为 $\alpha$ 或 $\beta$ 。

3. 多巴胺及其受体 多巴胺(dopamine, DA)也属于儿茶酚胺类物质。多巴胺递质、受体系统主要位于中枢,包括三个部分:黑质-纹状体部分、中脑边缘系统部分、结节-漏斗部分。黑质-纹状体部分的多巴胺能神经元位于中脑黑质,其神经纤维投射到纹状体。脑内的DA主要由黑质制造,沿黑质-纹状体投射系统分布,在纹状体贮存,其中以尾核含量最多。破坏黑质或切断黑质-纹状体束,纹状体中DA的含量即降低。用电生理微电泳方法将DA作用于纹状体神经元,主要起抑制反应。中脑边缘部分的多巴胺能神经元位于中脑脚间核头端的背侧部分,其神经纤维投射到边缘前脑。结节-漏斗部分的多巴胺能神经元位于下丘脑弓状核,其神经纤维投射到正中隆起。此外,在自主神经节内有一种称为强荧光小细胞(small intensely fluorescent cell)的中间神经元可产生DA,DA在自主神经节中主要通过 $D_2$ 受体介导一种慢IPSP。

现已克隆到5种多巴胺受体,分别为 $D_1$ 、 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $D_4$ 、 $D_5$ 受体,它们都是与G-蛋白耦联并七次跨膜的蛋白质分子。其中 $D_1$ 、 $D_5$ 受体激活后升高cAMP水平;而 $D_2$ 、 $D_3$ 、 $D_4$ 受体则降低cAMP水平。

4.5-羟色胺及其受体 5-羟色胺(serotonin or 5-hydroxytryptamine, 5-HT)浓度最高是在血小板和胃肠道,因为在胃肠道中发现有丰富的肠嗜铬细胞和肌间神经丛;其次是脑和视网膜。中枢神经系统中的5-羟色胺神经元主要集中在低位脑干近中线的中缝核内。按其纤维投射途径的不同,也可分为三部分:上行部分、下行部分和支配低位脑干部分。

上行部分的神经元位于中缝核上部,神经纤维投射到纹状体、丘脑、下丘脑、边缘前脑和大脑皮层。脑内 5-羟色胺主要来自中缝核上部,破坏该区可使脑内 5-羟色胺含量明显降低。下行部分的神经元位于中缝核下部,神经纤维下达脊髓后角的胶质区、侧角和前角。支配低位脑干部分的纤维,分布在低位脑干内部。

5-羟色胺受体非常多而复杂,被克隆和了解的受体种数很多。到目前为止,已知的有 5-HT<sub>1</sub> ~ 5-HT<sub>7</sub> 7 种,并且在 5-HT<sub>1</sub> 受体中又分出 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1E</sub>、5-HT<sub>1F</sub> 5 种亚型,在 5-HT<sub>2</sub> 受体中分出 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>2B</sub>、5-HT<sub>2C</sub>(以前称为 5-HT<sub>1C</sub>) 3 种亚型,在 5-HT<sub>3</sub> 受体中分出 5-HT<sub>3A</sub>、5-HT<sub>3B</sub> 两种亚型。这些受体大多数是与 G-蛋白和腺苷酸环化酶或磷脂酶 C 耦联,但 5-HT<sub>3</sub> 受体是离子通道。这些受体中有些是突触前受体,如部分 5-HT<sub>1A</sub> 受体。5-HT<sub>2A</sub> 受体介导血小板的聚集和平滑肌的收缩;破坏小鼠的 5-HT<sub>2C</sub> 受体基因可导致过度摄食而出现肥胖以及易引起致命的癫痫发作;在胃肠道和延髓极后区的 5-HT<sub>3</sub> 受体与呕吐有关;5-HT<sub>4</sub> 受体分布于胃肠道和脑内,胃肠道的分泌与蠕动与 5-HT<sub>4</sub> 受体有关;脑内 5-HT<sub>6</sub> 和 5-HT<sub>7</sub> 受体分布于边缘系统,5-HT<sub>6</sub> 受体与抗抑郁药具有高度的亲和力。

5. 组胺及其受体 下丘脑后部的结节乳头核内存在组胺能神经元的胞体,它们发出的投射纤维到达中枢内几乎所有部分,包括大脑皮层和脊髓。此外,组胺还存在于胃粘膜和含有肝素的肥大细胞中。已知中枢和外周存在 H<sub>1</sub>、H<sub>2</sub> 和 H<sub>3</sub> 3 种组胺受体。多数 H<sub>3</sub> 受体属于突触前受体,它们通过 G-蛋白介导抑制组胺或其他递质的释放;组胺与 H<sub>1</sub> 受体结合后能激活磷脂酶 C;而与 H<sub>2</sub> 受体结合后则能提高细胞内 cAMP 浓度。组胺能系统在中枢内的功能尚未确定,可能与觉醒、性行为、腺垂体激素的分泌、血压、饮水和痛觉等调节有关。

6. 氨基酸类递质及其受体 氨基酸类递质主要存在于中枢神经系统,现已明确的主要有谷氨酸(glutamate)、门冬氨酸(aspartate)、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)和甘氨酸(glycine),前两种为兴奋性氨基酸,后两种为抑制性氨基酸。

(1) 兴奋性氨基酸:谷氨酸在脑和脊髓内分布极为广泛,但在大脑皮层和脊髓背侧部分含量相对较高。用电生理微电泳法将谷氨酸作用于皮层神经元和脊髓运动神经元,可引起突触后膜出现类似 EPSP 的反应,并可导致神经元放电。因此设想,谷氨酸可能是感觉传入纤维(粗纤维类)和大脑皮层内的兴奋性递质。有两类谷氨酸受体:促代谢型受体(metabotropic receptor)和促离子型受体(ionotropic receptor)。促代谢型受体属于 G-蛋白耦联受体,激活这类受体可使细胞内三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP<sub>3</sub>)和二酰甘油(diacylglycerol, DG)水平增高,使细胞内 cAMP 水平降低。这类受体已有 11 种亚型被鉴定。它们广泛分布于脑内,尤其是在海马和小脑,可能参与突触的可塑性活动。若破坏编码这类受体的 mGluR1 基因可严重损害运动协调和空间认知能力。促离子型受体属于配体化学门控通道。这类受体也是由不同基因编码的多个亚单位所构成,但确切的亚单位数目和每个亚单位的形象图均未被确定。促离子型受体通常分为 3 个类型,分别命名为海人藻酸(kainic acid, KA)受体、AMPA( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate)受体和 NMDA(N-methyl-D-aspartate)受体。KA 受体和 AMPA 受体开放时,允许 Na<sup>+</sup> 内流和 K<sup>+</sup> 外流,使膜发生去极化,产生快 EPSP。NMDA 受体也是阳离子通道,除对 Na<sup>+</sup> 和 K<sup>+</sup>



通透外,还允许大量  $\text{Ca}^{2+}$  通过通道,也使膜发生去极化,但产生慢 EPSP。值得注意的是,甘氨酸也能与 NMDA 受体结合并起易化作用,这是谷氨酸作用于 NMDA 受体产生效应所必需的。NMDA 受体在海马的密度较高,阻断此处的 NMDA 受体可阻止 LTP 的发生,可见这些受体可能也参与学习和记忆的机制。AMPA 受体广泛分布于脑内,谷氨酸所能作用的大多数神经元上同时存在 AMPA 受体和 NMDA 受体。KA 受体存在于能分泌 GABA 的神经末梢突触前膜和其他多数神经元的突触后膜上。KA 受体和 AMPA 受体也可存在于神经胶质细胞膜上,但 NMDA 受体仅出现在神经元细胞膜上。

门冬氨酸主要存在于大脑皮层锥体细胞和视皮层的有棘星形细胞,但目前对它的研究资料尚不多。

(2)抑制性氨基酸: $\gamma$ -氨基丁酸在大脑皮层的浅层和小脑皮层的浦肯野细胞层含量较高。用电生理微电泳方法将 GABA 作用于大脑皮层神经元和前庭外侧核神经元(直接受小脑皮层浦肯野细胞支配),可引起突触后膜超极化。由此设想,GABA 可能是大脑皮层部分神经元和小脑皮层浦肯野细胞的抑制性递质。此外,纹状体-黑质的纤维也释放 GABA 递质。GABA 受体也和谷氨酸受体一样,分为促代谢型受体和促离子型受体两类。前者称为  $\text{GABA}_B$  受体,其作用是通过 G-蛋白介导而增加  $\text{K}^+$  通道电导,抑制腺苷酸环化酶和减少  $\text{Ca}^{2+}$  内流;后者称为  $\text{GABA}_A$  受体,是一种  $\text{Cl}^-$  通道,通常是由异质的亚单位所构成的五聚体,有时也可为同质的亚单位所构成,亚单位数也可少于 5 个。已有 13 种编码亚单位的基因被鉴定,它们能产生 6 种  $\alpha$ 、3 种  $\beta$ 、3 种  $\gamma$  和 1 种  $\delta$  亚单位。上述微电泳 GABA 引起突触后膜超极化可能就是通过  $\text{GABA}_A$  受体介导的。GABA 及其受体在突触前抑制中的作用已在前文叙述。

甘氨酸是中枢内另一种抑制性氨基酸递质,用电生理微电泳方法将甘氨酸作用于脊髓运动神经元,可引起突触后膜出现类似 IPSP 的反应。闰绍细胞轴突末梢释放的递质就是甘氨酸,它对运动神经元起抑制作用。甘氨酸受体与  $\text{GABA}_A$  受体类似,也是一种  $\text{Cl}^-$  通道,它是由  $\alpha$  亚单位和  $\beta$  亚单位构成的五聚体。甘氨酸受体可被士的宁(strychnine)阻断。此外,甘氨酸也能结合于 NMDA 受体,但此时产生兴奋效应。

7. 肽类递质及其受体 人们早就发现中枢和周围神经系统中存在许多肽类物质,如下丘脑调节肽、脑-肠肽等,但长期以来这类物质一直被视为激素。自 20 世纪 70 年代始,人们对神经肽的研究有了长足的进步,其成员也迅速猛增,从而对一些经典观点产生了重大的冲击和突破。目前认为,神经肽可能是激素,也可能是调质或递质。以下简单介绍一些目前了解较多的神经肽。

(1)P 物质和其他速激肽:P 物质(substance P)是发现最早的神经肽,由 von Euler 和 Gaddum 于 1931 年从马的小肠中提取出来。后来知道,P 物质除分布于小肠外,还广泛存在于周围和中枢神经系统中。P 物质具有引起肠平滑肌收缩、血管舒张和降低血压的作用。从其肽链分子排列次序知道,P 物质是一种称为速激肽(tachykinin)的哺乳动物多肽六个成员家族中的一员。速激肽族多肽包括:P 物质、神经激肽 A(neurokinin A)、神经肽 K(neuropeptide K)、神经肽  $\alpha$ (neuropeptide  $\alpha$ )、神经激肽 A(3-10)[neurokinin A(3-10)]和神经激肽 B(neurokinin B)。这些多肽的 C-末端都含有一段基本相同的肽段:Phe-X-Gly-Leu-Met-NH<sub>2</sub>(其中 X 可为 Val、His、Lys 或 Phe)。前 5 个多肽都由 P 物质/神经激肽 A 基

因编码,最后1个则由神经激肽B基因编码。已发现3种神经激肽受体并已成功克隆,它们分别称为NK-1、NK-2和NK-3受体,分别对P物质、神经肽K和神经激肽B敏感,并已证明它们都是G-蛋白耦联受体,通过激活磷脂酶C增加IP<sub>3</sub>和DG而引起生物效应。已发现P物质在脊髓初级传入神经元的神经末梢中含量丰富,很可能是慢痛传入通路中第一级突触的调质;在黑质-纹状体通路中浓度也很高,其含量与多巴胺成正比;而在下丘脑,它可能起神经内分泌调节作用。如果注入皮肤,P物质可引起局部红肿,因而推测它可能是发生轴突反射时由神经末梢释放的调质;在小肠,它还可能参与肠肌反射。其余速激肽的功能尚不十分清楚。

(2)阿片肽:脑内具有吗啡样活性的肽类物质称为阿片肽(opioid peptides)。阿片肽包括β-内啡肽(β-endorphin)、脑啡肽(enkephalin)和强啡肽(dynorphin)三类。β-内啡肽来源于前体前阿黑皮原(pro-opiomelanocortin),前体经酶分解而同时产生β-内啡肽、促肾上腺皮质激素和β-促黑激素。β-内啡肽主要分布于下丘脑、丘脑、脑干、视网膜和腺垂体等处,主要起抑制性调制作用。脑啡肽有甲硫氨酸脑啡肽(met-enkephalin)和亮氨酸脑啡肽(leu-enkephalin)两种。脑啡肽在脑内和胃肠道多处神经末梢被发现,因此可能发挥神经递质的作用。脑啡肽在脊髓后角胶质区浓度很高,它可能与痛觉传入活动的调节有关。此外,还具有减弱小肠运动的作用。在脑内,脑啡肽与阿片受体常相伴而存在,微电泳脑啡肽可使大脑皮层、纹状体和中脑导水管周围灰质神经元的放电抑制。强啡肽在中脑导水管周围灰质、延髓头端腹侧和脊髓后角胶质区浓度较高。现已确定的阿片受体有μ、κ和δ受体。它们的药理特性、脑内及各处的分布,以及对各种阿片肽的亲合力均不同。三种受体都是G-蛋白耦联受体,并且都抑制腺苷酸环化酶活性。此外,μ和κ受体可能存在亚型。激活μ受体可增加K<sup>+</sup>电导,引起中枢神经元和初级传入的超极化;激活κ和δ受体,则导致Ca<sup>2+</sup>通道关闭。μ受体主要的自然配体是β-内啡肽;δ受体的自然配体是强啡肽。但阿片受体的功能是复杂多变的,不同阿片受体对同一器官可产生完全相反的调节效应,如激动纹状体内μ受体可促进多巴胺释放而增强肌肉活动,激动κ受体则产生相反作用。

(3)下丘脑调节肽和神经垂体肽:下丘脑调节腺垂体功能的肽类激素称为下丘脑调节肽(hypothalamic regulatory peptides, HRP)。业已查明,大部分下丘脑调节肽及其受体存在于不同脑区,如促甲状腺激素释放激素(TRH)能在下丘脑以外的脑区直接影响神经元的放电活动,提示它可能具有激素和神经递质的双重功能。生长抑素(somatostatin)也在许多脑区发挥神经递质的作用,参与感觉传入、运动传出和智能活动等方面的调节。已知有5种不同的生长抑素受体,即SSTR1~SSTR5受体,其中SSTR2受体可能介导智能活动和抑制生长素的分泌,而SSTR5受体可能参与抑制胰岛素分泌的调节。生长抑素受体都是G-蛋白耦联受体,并通过抑制腺苷酸环化酶活性而引起不同的生理效应。

此外,室旁核有向脑干和脊髓投射的纤维,具有调节交感和副交感神经活动的作用,并能抑制痛觉,其递质分别为神经垂体肽催产素和血管升压素。

(4)脑-肠肽:在胃肠道和中枢神经系统双重分布的肽类物质称为脑-肠肽(brain-gut peptide),如胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、胃泌素(gastrin)、神经降压素(neurotensin)、甘丙肽(galanin)、胃泌素释放肽

(gastrin-releasing peptide)等。脑内存在两种 CCK, CCK-4(四肽)和 CCK-8(八肽),以及两种 CCK 受体, CCK-A 和 CCK-B 受体。CCK-8 可作用于两种 CCK 受体,而 CCK-4 仅作用于 CCK-B 受体。CCK 在脑内具有抑制摄食行为等多种作用。神经降压素受体和 VIP 受体也已经被克隆并且表明均为 G-蛋白耦联受体。已发现 VIP 存在于血管运动神经纤维并具有舒张血管的作用,许多胆碱能神经元中也含有 VIP,它可能具有加强 ACh 作用的功能。引起胃容受性舒张的迷走神经纤维释放的递质也可能是 VIP。此外,在下丘脑发现存在大胃泌素(34 肽)和小胃泌素(17 肽)。

(5)降钙素基因相关肽:在大鼠和人类存在两种形式的降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP),即 CGRP $\alpha$  和 CGRP $\beta$ 。人类的这两种 CGRP 仅有三个氨基酸残基不同,但由不同的基因编码。在大鼠(也可能在人类),CGRP $\beta$  分布于胃肠道,而 CGRP $\alpha$  存在于初级传入神经元、投射至丘脑的味觉传导神经元和内侧前脑束的神经元,也与 P 物质共存于初级传入纤维的侧支到达血管附近。循环系统具有 CGRP 样免疫反应性,注射 CGRP 能引起血管舒张。CGRP $\alpha$  和降钙素都是降钙素基因的产物,但在甲状腺只产生编码降钙素的 mRNA,而在脑内却产生编码 CGRP $\alpha$  的 mRNA。CGRP 对 Ca<sup>2+</sup> 代谢的作用极小,而降钙素的舒血管作用也很弱。

(6)神经肽 Y:神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)与胰多肽关系密切。它存在于许多脑区和自主神经系统,尤其在交感肾上腺素能神经元。它在高频刺激时释放,能增强 NA 的缩血管作用。它在下丘脑还能增进食欲和摄食行为。

8. 嘌呤类递质及其受体 嘌呤类递质主要有腺苷(adenosine)和 ATP,ADP 也可能包括在内。腺苷是中枢神经系统中的一种抑制性调质。咖啡和茶的中枢兴奋效应是由于咖啡因和茶碱抑制腺苷的作用而产生的。腺苷也能引起心脏的血管的舒张。此外,它还在全身具有广泛作用。它作用于 4 种受体:A<sub>1</sub>、A<sub>2A</sub>、A<sub>2B</sub> 和 A<sub>3</sub> 受体。所有受体都是 G-蛋白耦联受体,激活 A<sub>2A</sub> 和 A<sub>2B</sub> 受体能增加 cAMP 浓度;而激活 A<sub>1</sub> 和 A<sub>3</sub> 受体却降低 cAMP 浓度。ATP 在体内也有广泛的受体介导作用。与 ATP 结合的 4 种嘌呤能受体现已清楚:P<sub>2Y</sub> 和 P<sub>2U</sub> 受体,能通过结合 G-蛋白激活磷脂酶 C;P<sub>2X</sub> 和 P<sub>2Z</sub> 受体为配体门控离子通道。P<sub>2X</sub> 受体的 3 种亚型已被鉴定,即 P<sub>2X<sub>1</sub></sub>、P<sub>2X<sub>2</sub></sub> 和 P<sub>2X<sub>3</sub></sub> 受体。P<sub>2X<sub>1</sub></sub> 和 P<sub>2X<sub>2</sub></sub> 受体存在于脊髓后角;而 P<sub>2X<sub>3</sub></sub> 受体仅在后根和三叉神经节内发现。表明 ATP 在感觉传入过程中起作用。此外,还有可被 ADP 激活的 P<sub>2T</sub> 受体,该受体可能是一种离子通道。现已了解 ATP 介导了自主神经系统的快速突触反应和纤核的快反应。嘌呤能受体也存在于神经胶质细胞。

9. 其他可能的递质 一氧化氮(nitric oxide, NO)作为一个生物活性物质或神经递质,是近年来神经科学领域中的重要发现。药理学家和神经科学家 Furchgott, Ignorro 和 Murad 为此而获得 1998 年诺贝尔医学和生理学奖。NO 是一种由血管内皮细胞释放的内皮舒张因子(EDRF),也在脑内产生。某些神经元含有一氧化氮合酶,它能使精氨酸生成 NO。NO 和其他递质不同,是一种气体分子,很容易透过细胞膜,直接结合并激活鸟苷酸环化酶。NO 可能在形成 LTP 和 LTD 中起重要作用,因而与突触的可塑性有关。使用一氧化氮合酶抑制剂后,海马的 LTP 被完全阻断。

一氧化碳(carbon monoxide, CO)是另一种可能作为脑内递质的气体分子,它是在血

红素代谢过程中由血红素氧合酶的作用而形成的。其作用与 NO 相似,也能激活鸟苷酸环化酶。

神经系统中也发现有前列腺素(prostaglandin, PG)存在,如前列腺素可从脑匀浆的神经末梢碎片中分离出来或从离体神经组织中释放出来。有人报道神经细胞膜上可能存在 12 次跨膜的前列腺素转运体。但前列腺素可能不是作为一个递质而是通过由 cAMP 介导的调制作用而产生效应。

此外,有许多类固醇激素可称为神经活性类固醇(neuroactive steroid),这是因为它们能影响脑的功能。通常它们并不被认为是递质,但循环血中的类固醇激素非常容易进入中枢,脑内神经元上也存在许多性激素、肾上腺糖皮质激素受体。除了作用于核内受体外,这些神经活性类固醇还可产生快速效应,因此很可能是由膜受体介导的。有证据表明脑内能将一些比较简单的类固醇前体转化为具有生物活性的神经活性类固醇。已知孕酮能易化髓鞘的形成,但大多数类固醇对脑功能的调节仍有待于进一步研究。

### 第三节 神经反射

如前所述,人体中枢神经系统中的神经元数量及其突触联系极为庞大复杂,递质、受体系统也多种多样。然而,错综复杂的神经活动是有规律可循的,实现神经系统调节功能的基本方式是反射。

#### 一、反射与反射弧

##### (一) 反射的概念和分类

**反射(reflex)**是指在中枢神经系统参与下,机体对内、外环境变化所作出的规律性应答。17 世纪笛卡儿(Descartes, 1596—1650)注意到机体对于一些环境刺激具有规律性反应。例如异物碰到角膜即引起眨眼反应。当时他借用物理学中反射的概念,认为动物的活动都是对外界一定刺激的反射。

俄罗斯和前苏联生理学家巴甫洛夫(Pavlov, 1849—1936,因在消化生理学上的贡献而于 1904 年获得首位医学和生理学诺贝尔奖)在前人的基础上,进一步研究了大脑皮层的功能,提出了条件反射学说,并将反射分为非条件反射和条件反射两类。**非条件反射(unconditioned reflex)**是指生来就有、数量有限、比较固定和形式低级的反射活动,包括防御反射、食物反射、性反射等。非条件反射是人和动物在长期的种系发展中形成的。它的建立可无需大脑皮层的参与,通过皮层下各级中枢就可形成。它使人和动物能够初步适应环境,对于个体生存和种系生存具有重要意义。**条件反射(conditioned reflex)**是指通过后天学习和训练而形成的反射。它是反射活动的高级形式,是人和动物在个体生活过程中,按照所处的生活条件,在非条件反射的基础上不断建立起来的,其数量无限,可以建立,也能消退。在高等动物形成条件反射的主要中枢部位在大脑皮层。

##### (二) 反射弧的组成

反射的结构基础和基本单位是**反射弧(reflex arc)**。反射弧包括感受器、传入神经、神经中枢、传出神经和效应器五个组成部分(图 10-14)。感受器的概念已在第九章中介绍。

效应器是指产生效应的器官。反射的中枢部分通常是指中枢神经系统内调节某一特定生理功能的神经元群。反射中枢的范围可以相差很大。一般而言,较简单的反射活动,参与的中枢范围较窄。例如,膝反射的中枢在腰段脊髓,角膜反射的中枢在脑桥。但要调节一个复杂的生命活动,参与的中枢范围则很广。例如,调节呼吸运动的中枢分布在延髓、脑桥、下丘脑,以至大脑皮层等部位内。传入神经由传入神经元的突起(包括周围突和中枢突)所构成,这些神经元的胞体位于背根神经节或脑神经节内,它们的周围突与感受器相连,感受器接受刺激转变为神经冲动,冲动沿周围突传向胞体,再沿其中枢突传向中枢。传出神经是指中枢传出神经元(如脊髓前角运动神经元)的轴突构成的神经纤维。

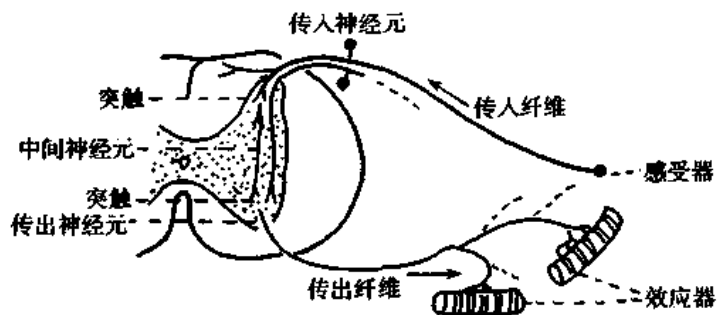


图 10-14 反射弧示意图

### (三) 反射的基本过程

反射的基本过程是这样进行的:一定的刺激被一定的感受器所感受,感受器即发生兴奋;兴奋以神经冲动的形式经传入神经传向中枢;通过中枢的分析和综合活动,中枢产生兴奋过程;中枢的兴奋又经一定的传出神经到达效应器;最终效应器发生某种活动改变。如果中枢发生抑制,则中枢原有的传出冲动减弱或停止。在自然条件下,反射活动需要反射弧结构和功能的完整,如果反射弧中任何一个环节中断,反射将不能进行。

在整体情况下发生反射活动时,感觉冲动传入脊髓或脑干后,除了在同一水平与传出部分发生联系并发出传出冲动外;还有上行冲动传导到更高级的中枢部位,乃至大脑皮层,进一步通过高级中枢的整合,再发出下行冲动来调整反射的传出冲动。因此,在反射发生时,既有初级水平的整合活动,也有较高级水平的整合活动,通过多级水平的整合后,反射活动便具有更大的复杂性和适应性。

神经中枢的活动可通过神经纤维直接作用于效应器。在某些情况下,传出神经也可作用于内分泌腺,通过内分泌腺分泌激素,再间接作用于效应器,这时内分泌调节成为神经调节的延伸部分。反射效应在内分泌腺的参与下,往往变得比较缓慢、广泛而持久。例如,强烈的痛刺激可反射性地兴奋交感神经而引起肾上腺髓质激素分泌增加,从而产生广泛的反应。

## 二、中枢神经元的联系方式

神经元依其在反射弧中的位置可分为传入、传出和中间神经元。人类中枢神经系统传出神经元约有数十万个,传入神经元较传出神经元多 1~3 倍,而中间神经元数目最多,

仅大脑皮层就有 140 亿个左右。神经元不仅数目巨大,而且相互联系非常复杂。中枢神经元之间的基本联系方式主要有以下几种。

### (一) 辐散和聚合式联系

一个神经元的轴突可通过分支与其他许多神经元建立突触联系,称为**辐散 (divergence) 式联系**。这种联系方式可使一个神经元的兴奋引起许多神经元的同时兴奋或抑制。相反,同一神经元的胞体和树突可以接受来自许多神经元的突触联系,称为**聚合 (convergence) 式联系**(图 10-15)。这种联系方式能使许多神经元的作用都引起同一个神经元的兴奋而发生总和,也能使许多来源于不同神经元的兴奋和抑制在同一神经元上发生整合。

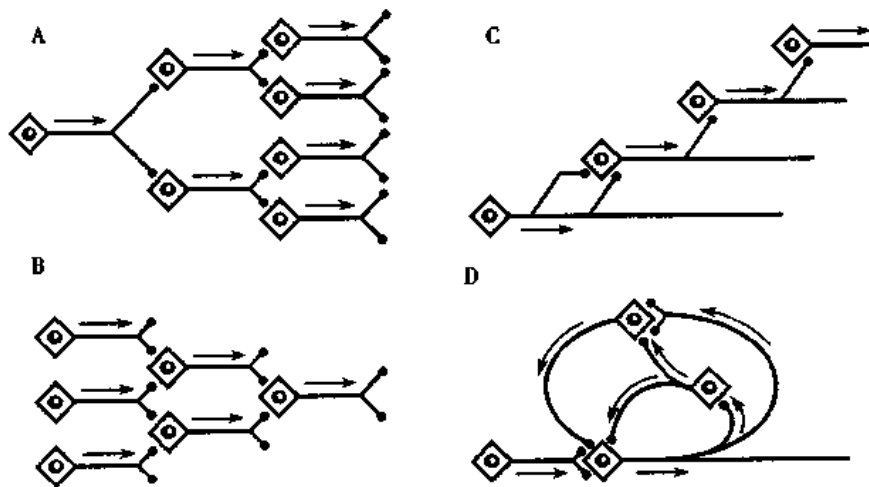


图 10-15 中枢神经元的联系方式模式图  
A: 辐散式联系; B: 聚合式联系; C: 链锁状联系; D: 环状联系

在脊髓,传入神经元的纤维进入中枢后,除以分支与本节段脊髓的中间神经元及传出神经元发生联系外,又有上升与下降的分支,并以其侧支在各节段脊髓与中间神经元发生突触联系。因此,在传入神经元与其他神经元发生突触联系中主要表现了辐散式联系;传出神经元接受不同轴突来源的突触联系,主要表现为聚合式联系。

### (二) 链锁状和环状联系

神经通路上由于中间神经元的加入,使神经元之间的联系形式呈现多种多样。由于多种联系方式的不同组合,如辐散与聚合式联系可同时存,从而产生**链锁(chain circuit)状联系**和**环(recurrent circuit)状联系**(图 10-15)。兴奋冲动通过链锁状联系,可扩大作用的空间范围。兴奋冲动通过环状联系,一方面由于回返的抑制性反馈(负反馈),可使活动及时终止;另一方面由于反复的兴奋反馈(正反馈),能使兴奋得到增强和延续,即使原先刺激已经停止,传出通路仍可在一定时间内持续发放冲动,这种现象称为**后发放或后放或后放电(after discharge)**。后发放现象还见于各种神经反馈活动中。

## 三、单突触反射和多突触反射

根据反射弧中传入、传出和中间神经元之间联系方式的不同,可将反射弧分为**单突触**

**反射弧**(monosynaptic reflex arc)和**多突触反射弧**(polysynaptic reflex arc)。单突触反射弧是指传入神经元和传出神经元之间只有一个突触的反射弧,是最简单的反射弧。通过单突触反射弧所发生的反射,称为**单突触反射**(monosynaptic reflex)。机体内唯一的单突触反射是**腱反射**。如果在传入神经元和传出神经元之间插入一个或更多的中间神经元,则形成二个以上突触构成的多突触反射弧,通过多突触反射弧所发生的反射,称为**多突触反射**(polysynaptic reflex)。多突触反射的典型例子是**屈肌反射**。

#### 四、局部回路神经元和局部神经元回路

中枢神经系统中存在长轴突的神经元,也有大量的短轴突和无轴突的神经元。长轴突的神经元是**投射性神经元**,它们投射到远隔部位,起到联系各中枢部位功能的作用,其轴突末梢通过经典的突触联系和非突触性化学传递的方式完成神经元之间的相互作用。短轴突和无轴突的神经元不投射到远隔部位,它们的轴突和树突仅在某一中枢部位内起联系作用,这些神经元称为**局部回路神经元**(local circuit neurons)。局部回路神经元数量极大,广泛存在于神经系统各个部位,如脊髓的中间神经元、丘脑的无轴突神经元、小脑皮层的星状细胞、篮状细胞和海马的篮状细胞、视网膜的水平细胞、嗅球的颗粒细胞等。从进化的角度看,动物越高等,局部回路神经元数量越多,其突起越发达。人类的局部回路神经元与投射性神经元之比约为3:1。局部回路神经元的活动可能与高级神经功能(如学习和记忆)密切相关。

由局部回路神经元及其突起构成的神经元间相互作用的联系通路,称为**局部神经元回路**(local neuronal circuit)。这种回路可有三种类型:①由多个局部回路神经元构成,如小脑皮层内的颗粒细胞、篮状细胞、星状细胞等构成的回路;②由一个局部回路神经元构成,如脊髓闰绍细胞构成的抑制性回路;③由局部回路神经元的部分结构构成,如嗅球颗粒细胞树突和僧帽细胞树突之间构成的交互性突触。这种突触的结构不同于前述经典突触,而是两树突接触处的邻近部位形成两个相反方向的树突-树突式突触,树突甲通过其中一个树突-树突式突触作用于树突乙,而树突乙又通过附近的另一个树突-树突式突触反过来作用于树突甲。这样甲乙两树突通过交互性突触构成相互作用的局部神经元回路。这种回路不需要整个神经元参与活动就能起整合作用。此外,局部回路神经元及其突起还可两两组合或与电突触组合成串联性突触和混合性突触(见图10-4)。

#### 五、中枢兴奋传布的特征

神经冲动在中枢传布时,往往需要通过一次以上的突触接替,由于突触结构和化学递质参与等因素的影响,因而其兴奋传递明显不同于神经纤维上的冲动传导。中枢兴奋传布的特征主要表现为以下几个方面。

##### (一) 单向传布

兴奋在神经纤维上传导是双向性的,但兴奋通过突触传递只能作**单向传布**(one-way conduction)。这是因为在突触部位,只有突触前膜能释放神经递质,因而兴奋不能逆向传布。但是近年来的研究指出,突触后的靶细胞也能释放一些物质(如一氧化氮、多肽等)逆向传递到突触前末梢,改变突触前神经元的递质释放过程。因此,从突触前后的信息沟通

角度来看是双向的。

## (二) 中枢延搁

兴奋通过中枢部分比较缓慢,称为**中枢延搁**(central delay)。据测定,兴奋通过一个突触所需的时间为 $0.3\sim 0.5\text{ms}$ ,比神经冲动在神经纤维上传导通过同样的距离要慢得多。这是因为突触传递过程比较复杂,包括突触前膜释放递质和递质扩散发挥作用等多个环节,因此兴奋通过突触部分耗时较长。在反射活动中,当兴奋通过中枢部分时,往往需要通过多个突触的接替,因此延搁时间常达 $10\sim 20\text{ms}$ ,与大脑皮层活动相联系的反射,可达 $500\text{ms}$ 左右。

## (三) 总和与阻塞

在突触传递中,突触后神经元发生兴奋需要有多个 EPSP 加以**总和**(summation),才能使膜电位的变化达到阈电位水平,从而爆发动作电位。兴奋的总和包括空间性总和与时间性总和。如果总和未到达阈电位,此时处于局部阈下兴奋状态的神经元,与其处于静息状态下相比,兴奋性有所提高,对原来不易激发其产生兴奋的刺激的敏感性提高,因此表现为易化。

冲动在神经元网络中传布,还会出现下述情况。如图 10-16 所示,如果重复刺激神经元 A,神经元 X 和 Y 将会因时间性总和达到阈电位而发生兴奋;如果重复刺激神经元 B,神经元 Y 和 Z 将会兴奋;如果同时重复刺激神经元 A 和 B,则神经元 X、Y 和 Z 都将兴奋。显然,一起刺激神经元 A 和 B 只能引起三个神经元兴奋,总效应小于单独刺激 A 和 B 各自兴奋两个神经元的相加值四个神经元。这是因为 A 和 B 的末梢都到达神经元 Y,从而使预期效应减弱,这种现象称为**阻塞**(occlusion)。除上述**时间性阻塞**(temporal occlusion)外,还可发生**空间性阻塞**(spatial occlusion)。阻塞现象可发生在任何神经通路上,发生在传入通路上则更为多见,因而可用以解释牵涉痛等重要现象。

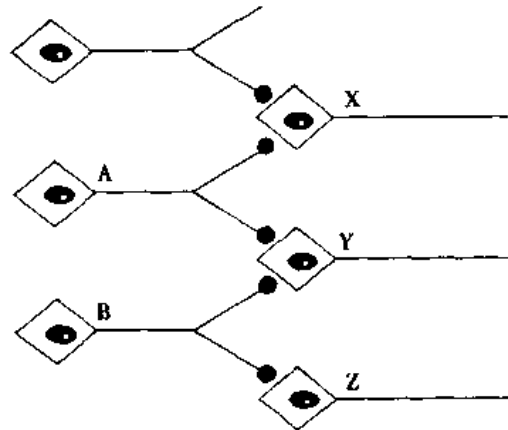


图 10-16 时间性阻塞示意图

## (四) 兴奋节律的改变

在反射弧传入神经(突触前神经元)与传出神经(突触后神经元)上分别记录其放电频率,可测得两者的频率不同。首先,突触后神经元的兴奋节律既受突触前神经元传入冲动频率的影响,又与其本身的功能状态有关。其次,一个神经元常与其他多个神经元发生突触联系,即接受多途径来的信息,经整合后再发出传出信息。再次,即使是同一途径来的信息也常由多个中间神经元活动接替,而这些中间神经元的功能状态和联系方式也各不相同。因此,最后传出冲动的节律取决于综合各种因素后的总结果。

## (五) 后发放

如前所述,后发放可发生在兴奋经过环状联系的反射通路中。此外,在各种神经反馈活动中,如发动随意运动时,兴奋达到骨骼肌引起收缩后,骨骼肌内肌梭不断发出返回冲



动将其本身的运动状态和位置的信息又传入中枢,这些反馈信息用于纠正和维持原先的反射活动,这也是产生后发放的原因之一。

#### (六) 局限化与扩散

感受器在接受一个适宜的阈刺激后,一般仅引起较局限的神经反射,而不产生广泛的活动,称为反射的**局限化**(localization)。例如,电刺激脊蛙(破坏脑而保留脊髓的蛙)的后肢,可出现蛙腿屈曲的屈肌反射,但过强地刺激皮肤或内脏(如过度充胀肠或膀胱),均会引起机体的广泛活动,称为反射的**扩散**(generalization)。这是因为过强的刺激可通过神经元的辐散式联系方式,引起大部分或整个脊髓节段产生大量神经元放电而出现广泛的反应,包括机体大部分屈肌强烈收缩、出现排尿和排便、血压升高以及大量出汗等**群体反射**(mass reflex)。

#### (七) 对内环境变化敏感和易疲劳

突触部位易受内环境理化因素变化的影响,如缺氧、二氧化碳、麻醉剂以及某些药物等均可作用于突触传递的某些环节,改变突触部位的传递能力。因为突触间隙与细胞外液相沟通,细胞外液中许多物质能到达突触间隙而发生影响。此外,突触部位是反射弧中最易发生疲劳的环节。实验表明,用较高频率连续刺激突触前神经元时,几毫秒或几秒钟后,突触后神经元的放电频率即很快减少,反射活动也明显减弱;相比之下,重复快速刺激神经纤维,一般在数小时内,其放电频率不会减少。突触传递易疲劳的原因可能与递质耗竭有关。

## 六、反射活动的一般特性

### (一) 适宜刺激

**适宜刺激**(adequate stimulus)是感受器的生理特性之一(见第九章),自然也是反射活动的重要生理特性之一。每一特定的神经反射需要一种恰当形式的刺激才能发生,这是刺激引起反射的必要条件。例如,当昆虫在狗的皮肤上爬行,这种线状接触皮肤的刺激可引起狗发生强烈的搔痒反射,并且伸出的脚爪能非常准确地到达刺激部位。如果刺激不呈线状,而是在各处分散的,如跳蚤从一处跳到另一处,这种刺激将不会引起搔痒反射。

### (二) 最后公路

脊髓前角运动神经元及其轴突是骨骼肌运动反射弧的最后传出通路。神经调节的所有信息都最终通过这条通路而影响肌肉收缩,因此称为**最后公路**(final common path)。投射到运动神经元的纤维数量非常巨大,平均每个运动神经元表面约有1万个突触小体与之形成突触,来自脊髓同脊段的纤维投射至少有5个。此外,来自脊髓其他脊段和脑内的兴奋性或抑制性下行纤维投射,通常由中间神经元接替,最后也都会聚到运动神经元,并调整最后公路的活动。

### (三) 中枢兴奋状态与中枢抑制状态

刺激引起的EPSP可在脊髓内上、下传播,IPSP和突触前抑制也能进行传播,但这些作用通常都十分短暂。在脊髓内,有时存在较长时间的兴奋,这可能是由于环状联系或突触传递调制的作用。中枢在较长时间内兴奋性影响超过抑制性影响的状态,称为**中枢兴奋状态**(central excitatory state)。反之,中枢在较长时间内抑制性影响超过兴奋性影响的

状态,则称为**中枢抑制状态**(central inhibitory state)。当中枢处于高度兴奋状态时,兴奋性冲动可辐散到许多躯体神经元区和自主神经元区,引起反射的扩散,导致群体反射的出现。

#### (四) 反射反应的习惯化和敏感化

**反射反应**(reflex response)的型式是固定的,这并不排除可被修改的可能性,例如习惯化和敏感化。这些内容已在前文关于突触的可塑性中叙述。

#### (五) 反射活动的反馈调节

前文已论述反射的基本过程为:感受器→传入神经→神经中枢→传出神经→效应器,似为一开放通路,而实际上反射活动是一个闭合回路形成的自动控制系统。刺激引起感受器兴奋到效应器产生效应后,效应器的输出变量中部分信息反过来又不断地改变中枢或其他环节的活动状态,用以纠正反射活动中出现的偏差,以实现调节的精确性。这种受控部分发出信息反过来加强或减弱控制部分活动的调节方式称为**反馈调节**(feedback regulation)。反馈调节有**负反馈**(negative feedback)和**正反馈**(positive feedback)两种方式(详见第一章)。

## 第四节 神经系统的感觉分析功能

人体对外界事物和机体内环境中的各种各样的刺激,首先是由感受器或感觉器官感受,然后将各种刺激形式的能量转换为感觉传入神经的动作电位,并通过各自的神经通路传向中枢。经过中枢神经系统的分析和综合,从而形成各种各样的感觉。

### 一、感觉传导通路

在第九章中已经讨论了各种感受器和感觉器官的装置及其感受原理。躯体感觉传入神经元的胞体位于后根神经节或脑神经节中,其周围突与感受器相连,中枢突进入脊髓和脑干,以多突触反射的方式在不同水平与运动神经元相连接,并经过多次换元接替与大脑皮层相连接。

#### (一) 脊髓与脑干

$A_{\beta}$ 类纤维传导机械刺激引起的触-压觉传入冲动; $A_{\delta}$ 类纤维传导温度觉、痛觉和触-压觉传入冲动; $C$ 类纤维传导痛觉、温度觉以及触-压觉传入冲动。传导精细触觉(辨别两点间距离和感受物体表面性状及纹理等)和肌肉本体感觉的纤维( $A_{\alpha}$ 类纤维)在同侧后索上行至延髓下部,在薄束核和楔束核更换神经元,换元后的第二级神经元再发出纤维交叉到对侧,经内侧丘系抵达丘脑的后腹核以及相关的特异感觉接替核。这个上行系统通常称为**后索**(脊髓部分)和**内侧丘系**(脑干部分)。另一些触觉纤维与传导痛觉、温度觉的纤维( $A_{\delta}$ 类纤维和 $C$ 类纤维)进入脊髓后均在后角更换神经元,换元后的第二级神经元再发出纤维在中央管前交叉至对侧,在脊髓的前外侧 $1/4$ 部分形成**前外侧系**的上行纤维,其中传导痛觉、温度觉的纤维走行于**脊髓丘脑侧束**,而传导触-压觉的纤维走行于**脊髓丘脑前束**。这些纤维中一部分抵达丘脑的特异感觉接替核(图 10-17),另一部分经中脑网状结构投射到丘脑中线区和髓板内的非特异投射核。

来自头面部的痛觉、温度觉冲动主要由三叉神经脊束核中继,而触觉与肌肉本体感觉主要由三叉神经的主核和中脑核中继。自三叉神经主核和脊束核发出的二级纤维越至对侧组成**三叉丘系**,它与脊髓

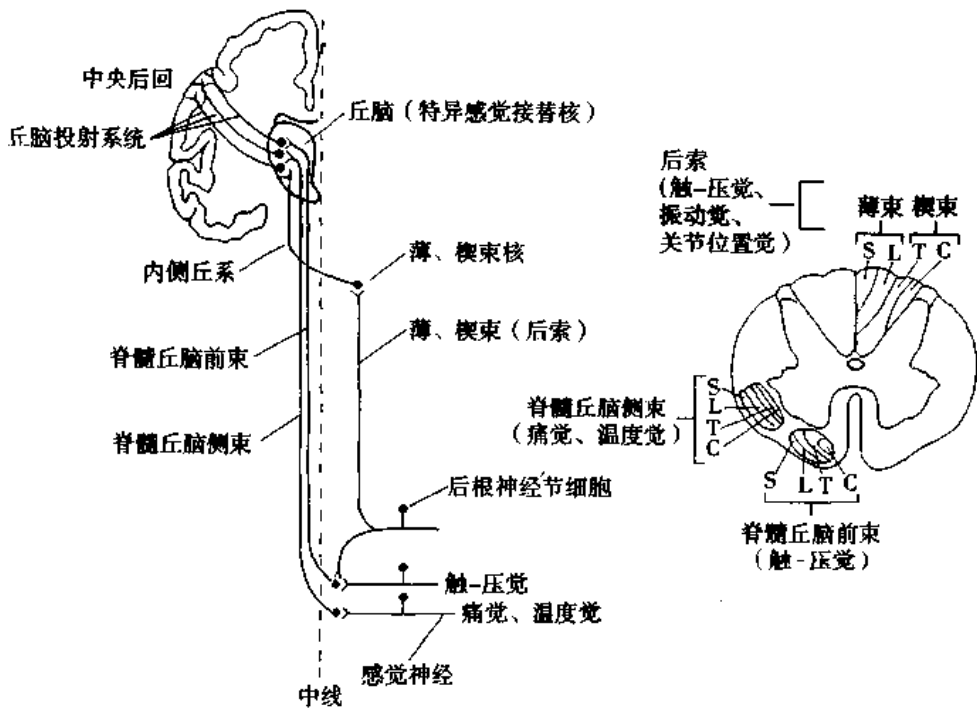


图 10-17 四肢和躯干的体表感觉传导通路及脊髓横断面示意图  
S:骶;L:腰;T:胸;C:颈

丘脑束毗邻上行,终止于丘脑的后内侧腹核。

## (二) 丘脑的核团

丘脑是除嗅觉以外的各种感觉纤维向大脑皮层投射的重要中继站,同时也能对感觉传入进行初步的分析和综合。丘脑内含有许多神经核团(图 10-18),根据其发生上的新旧,我国神经生理学家张香桐将它们大致分为以下三大类。

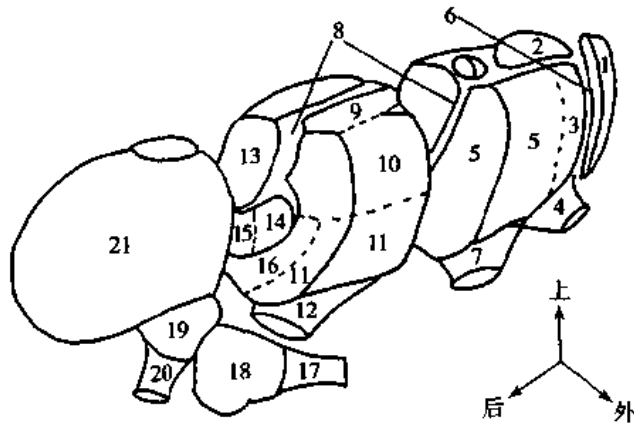


图 10-18 右侧丘脑主要核团示意图

1. 网状核(大部分已除去,只显示前面一部分);2. 前核;3. 前腹核;4. 苍白球传来纤维;5. 外侧腹核;6. 外髓板;7. 小脑传来纤维;8. 内髓板及髓板内核群;9. 背外侧核;10. 后外侧核;11. 后外侧腹核;12. 内侧丘系;13. 背内核;14. 中央中核;15. 束旁核;16. 后内侧腹核;17. 视束;18. 外侧膝状体;19. 内侧膝状体;20. 外侧丘系;21. 丘脑枕

1. 第一类细胞群 在发生上为旧核团。它们接受第二级感觉投射纤维,换元后进一步投射到大脑皮层感觉区,称为**特异感觉接替核**(specific sensory relay nucleus)。例如后腹核,其外侧部分后外侧腹核为脊髓丘脑束与内侧丘系的换元站,与躯体感觉的传达有关;其内侧部分后内侧腹核为三叉丘系的换元站,与头面部感觉传导有关。后腹核发出的纤维投射到大脑皮层感觉区。不同部位传来的纤维在后腹核内换元有一定的空间分布,下肢感觉在后腹核的最外侧,头面部感觉在后腹核内侧,而上肢感觉在中间部位(图 10-19),这种空间分布与大脑皮层感觉区的空间定位相对应。此外,内侧膝状体是听觉传导通路的换元站,发出的纤维向听皮层投射;外侧膝状体是视觉传导通路的换元站,发出的纤维向视皮层投射。

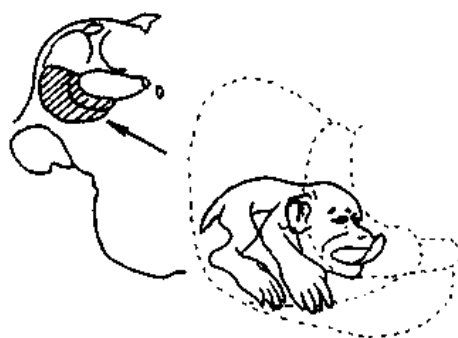


图 10-19 猴体表在左侧丘脑后腹核(后外侧腹核和后内侧腹核)的投射

2. 第二类细胞群 在发生上为新核团。它们接受来自特异感觉接替核及其他皮层下中枢的纤维,换元后投射到大脑皮层的特定区域,在功能上与各种感觉在丘脑和大脑皮层水平的联系协调有关,称为**联络核**(associated nucleus)。例如,丘脑前核接受下丘脑乳头体来的纤维,并发出纤维投射到大脑皮层的扣带回,参与内脏活动的调节;丘脑的外侧腹核主要接受小脑、苍白球和后腹核来的纤维,并发出纤维投射到大脑皮层的运动区,参与皮层对肌肉运动的调节;丘脑枕核接受内侧膝状体与外侧膝状体来的纤维,并发出纤维投射到大脑皮层顶叶、枕叶和颞叶的中间联络区,参与各种感觉的联系功能。此外,丘脑还有许多细胞群,发出纤维向下丘脑、大脑皮层前额叶和眶区或顶叶后部的联络区等区域投射。

3. 第三类细胞群 是靠近中线的所谓内髓板以内的各种结构,主要是髓板内核群,包括中央中核、束旁核、中央外侧核等,是最古老的核团,称为**非特异投射核**(nonspecific projection nucleus)。一般认为,非特异投射核通过多突触换元接替后,弥散地投射到整个大脑皮层,起着维持和改变大脑皮层兴奋状态的重要作用。束旁核可能与痛觉有关,刺激人的丘脑束旁核可加重疼痛感觉,而毁损此区可缓解疼痛,动物电生理研究也表明该核内存在对伤害性刺激传入冲动敏感的细胞。

### (三) 感觉投射系统

根据丘脑各部分向大脑皮层投射特征的不同,可把**感觉投射系统**(sensory projection system)分为以下两类(图 10-20)。

1. 特异投射系统 丘脑第一类细胞群及其投射至大脑皮层的神经通路称为**特异投射系统**(specific projection system)。它们投向大脑皮层的特定区域,具有点对点的投射关系。第二类细胞群在结构上大部分也与大脑皮层有特定的投射关系,也可归入该系统。一般认为,经典的感觉传导道由三级神经元接替而完成。第一级神经元位于脊神经节或有关的脑神经节内,第二级神经元位于脊髓后角或脑干有关神经核内,第三级神经元就在丘脑特异感觉接替核内。但特殊感觉(视、听、嗅)的传导道情况比较复杂,视觉传导道包括视杆细胞和视锥细胞在内,为四个神经元接替;听觉传导道则由更多的神经元接替;而

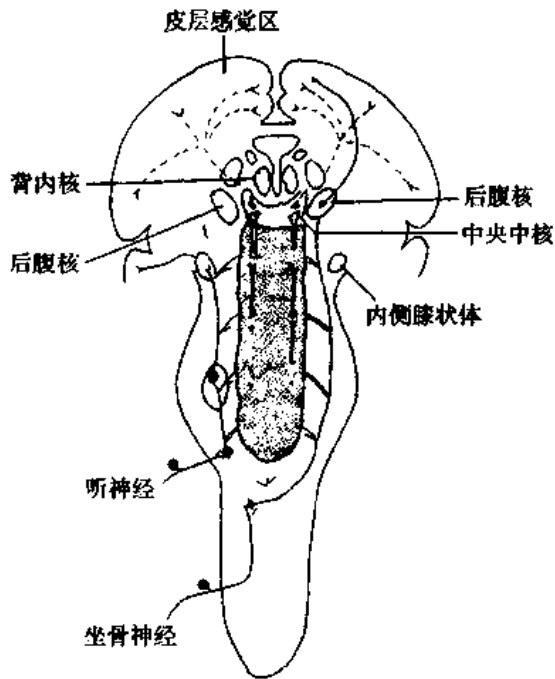


图 10-20 感觉投射系统示意图  
 黑色区代表脑干网状结构,实线代表特  
 异投射系统,虚线代表非特异投射系统

嗅觉传导道与丘脑特异感觉接替核无关。所以,一般经典的感觉传导道是通过特异投射系统而作用于大脑皮层的。来自特异投射系统的纤维主要终止于皮层的第四层,形成丝球结构,与第四层内神经元形成突触联系,并通过若干中间神经元接替,转而与大锥体细胞形成突触联系,诱发其兴奋。其功能是引起特定感觉,并激发大脑皮层发出传出神经冲动。

2. 非特异投射系统 丘脑第三类细胞群及其投射至大脑皮层的神经通路称为**非特异投射系统**(non-specific projection system)。它们弥散地投射到大脑皮层的广泛区域,不具有点对点的投射关系。上述经典传导道中第二级神经元的纤维在通过脑干时,发出侧支与脑干网状结构内的神经元发生突触联系,在网状结构内反复换元上行,抵达丘脑第三类细胞群,然后弥散性

投射到大脑皮层的广泛区域。所以,这一感觉投射系统失去了专一的特异性感觉传导功能,是各种不同感觉的共同上传途径。非特异投射系统的上行纤维进入皮层后分布在各层内,以游离末端的方式与皮层神经元的树突形成突触联系,其功能是维持和改变大脑皮层的兴奋状态。

用微电极记录大脑皮层神经元单位放电的实验证明,当刺激丘脑后腹核时,皮层感觉区内神经元通常只放电一次,即使增加刺激强度也不能使神经元连续放电超过2~3次;当刺激丘脑第三类细胞群时,则很难使大脑皮层感觉区神经元放电,但如果在该刺激后紧接着刺激丘脑后腹核,神经元便会连续放电4~5次以上。由此可见,非特异投射系统本身不能单独激发皮层神经元放电,但其传入冲动能易化神经元的放电活动。

在另一些实验中观察到,刺激动物中脑网状结构,能唤醒动物,脑电波呈现去同步化快波;而在中脑头端切断网状结构时,出现类似睡眠的现象,脑电波呈现同步化慢波(图10-21)。由此说明,在脑干网状结构内存在具有上行唤醒作用的功能系统,这一系统称为**网状结构上行激动系统**(ascending reticular activating system)。目前知道,上行激动系统主要是通过非特异投射系统而发挥作用的。由于该系统经多突触接替,因此易受药物的影响而发生传导阻滞,如巴比妥类催眠药的作用可能就是由于阻断了这一系统的传导;一些全身麻醉药,如乙醚也可能是首先抑制了该系统 and 大脑皮层的活动而发挥作用的。

## 二、大脑皮层的感觉代表区

### (一) 感觉代表区的分区与功能

1. 体表感觉代表区 主要有以下两个。

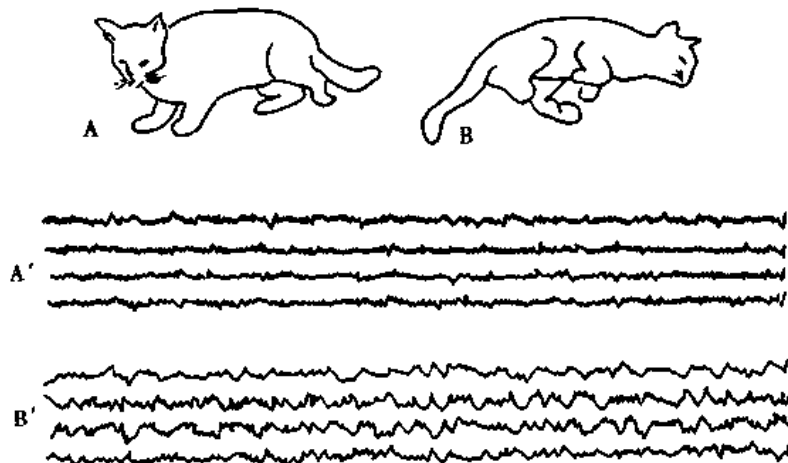


图 10-21 切断特异性传导道和非特异性传导道后猫的行为与脑电图变化  
A: 切断特异性传导道而不损伤非特异性传导道的猫, 处于觉醒状态, A' 为其脑电图; B: 切断非特异性传导道的猫, 处于昏睡状态, B' 为其脑电图

(1) 第一感觉区: 大脑皮层中央后回为**第一感觉区**(somatic sensory area I), 相当于 Brodmann 分区(图 10-22)的 3-1-2 区。通过在灵长类动物引导皮层诱发电位的研究, 找出中央后回的感觉投射规律为: ① 躯体感觉传入冲动向皮层投射具有交叉的性质, 即身体一侧传入冲动向对侧皮层投射, 但头面部感觉的投射是双侧性的。② 投射区域的大小与不同体表部位的感觉分辨精细程度有关, 分辨愈精细的部位在中央后回的代表区也愈大, 例如拇指和示指的代表区面积比胸部十二根脊神经传入的投射代表区总面积大几倍, 说明分辨精细的部位具有较大量的感受装置, 皮层上与其相联系的神经元数量也必然较多, 有利于精细的感觉分析。③ 投射区域具有一定的分野, 下肢代表区在顶部, 膝部以下的代表区在皮层内侧面, 上肢代表区在中间部, 头面部代表区在底部, 总的安排是倒置的, 然而头面部代表区内部的安排是正立的(图 10-23)。在脑外科手术过程中, 用适宜强度的电刺激来刺激皮层, 可观察到刺激中央后回顶部时引起似乎来自下肢的主观感觉, 刺激中央后回底部可以引起似乎来自面部的感觉。这种主观感觉通常是麻木的似有无数根细小针尖扎刺样的感觉, 而极少有温觉、冷觉或痛觉的主观感受; 而且这种主观感觉并不清晰, 与人为刺激感觉神经时相似, 但和自然状态下由感受器兴奋所引起的主观感觉不同。

用微电极记录方法研究皮层 3-1-2 区细胞的体表感觉定位投射, 还观察到各类感觉传入的投射也有一定的规律。中央沟底部前壁的 3a 区是运动区和感觉区的移行部分, 是肌肉牵张感觉的投射区; 3 区主要是慢适应感觉的投射区; 1 区主要是快适应感觉的投射区; 2 区是关节、骨膜、筋膜等感觉的投射区。因此, 中央后回从前到后, 分别接受不同的躯体感觉投射; 从上到下, 则分别接受不同躯体部位的投射。

对中央后回皮层结构和功能的研究发现, 细胞以纵向的柱状排列构成感觉皮层的最基本功能单位, 称为**感觉柱**(sensory column)。柱状结构内的神经元都对同一感受野的同一类感觉刺激发生反应, 一个柱状结构是一个传入-传出信息整合处理单位, 传入冲动先进入第四层, 并由第四层和第二层细胞在柱内垂直扩布, 最后由第三、第五、第六层细胞发出传出冲动离开大脑皮层。第三层细胞的水平纤维还有抑制相邻细胞柱的作用, 因此一

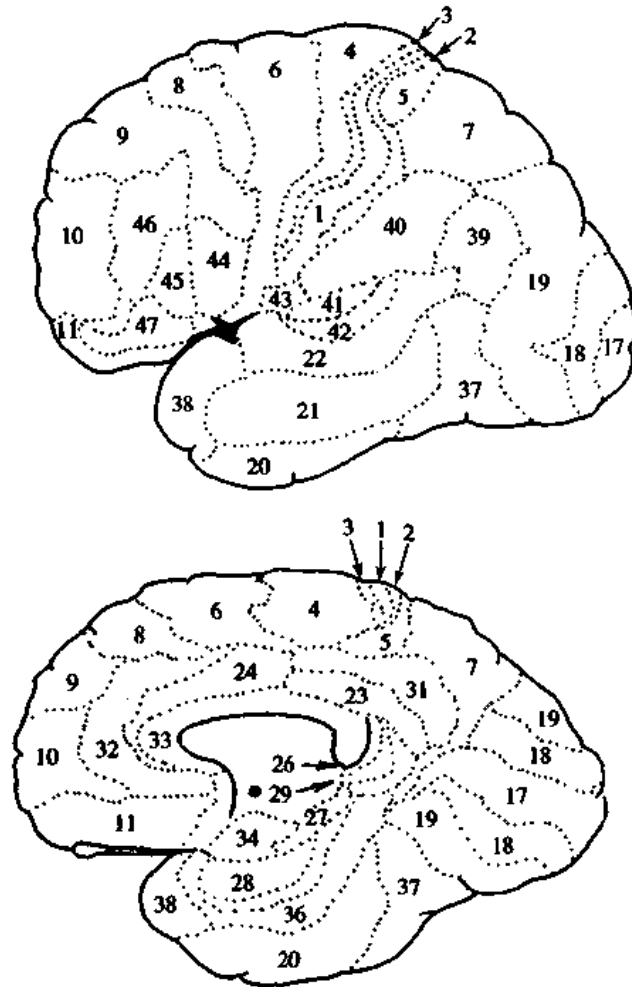


图 10-22 人类大脑皮层的 Brodmann 分区  
上: 大脑半球外侧面; 下: 内侧面

个细胞柱发生兴奋时,其相邻细胞柱则受到抑制,形成兴奋和抑制镶嵌模式。这种柱状结构的形态和功能特点,在第二感觉区、视区、听区和运动区皮层也同样存在。

(2)第二感觉区:在人脑,第二感觉区(somatic sensory area II)位于中央前回与脑岛之间,面积远比第一感觉区小。区内的投射分布安排是正立的,但身体各部分的代表区不如中央后回那么完善和具体。刺激人脑第二感觉区可引起体表一定部位产生主观上的麻木感,这种麻木感具有双侧性。但切除人类的第二感觉区并不产生显著的感觉障碍。第二感觉区可能接受痛觉传人的投射。

2. 本体感觉代表区 中央前回(4区)是运动区,也是肌肉本体感觉投射区。切除动物的运动区,由本体感受刺激作为条件刺激建立起来的条件反射就发生障碍;刺激人脑中央前回,也会引起受试者企图发动肢体运动的主观感觉。在较低等的哺乳类动物(如猫、兔等),体表感觉区与运动区基本重合在一起,称为感觉运动区(sensorimotor area)。该区既是体表感觉区和肌肉本体感觉代表区,又是运动区。在灵长类动物(如猴、猩猩等),体表感觉区和运动区逐渐分离,前者位于中央后回,后者位于中央前回,但这种分化也是相

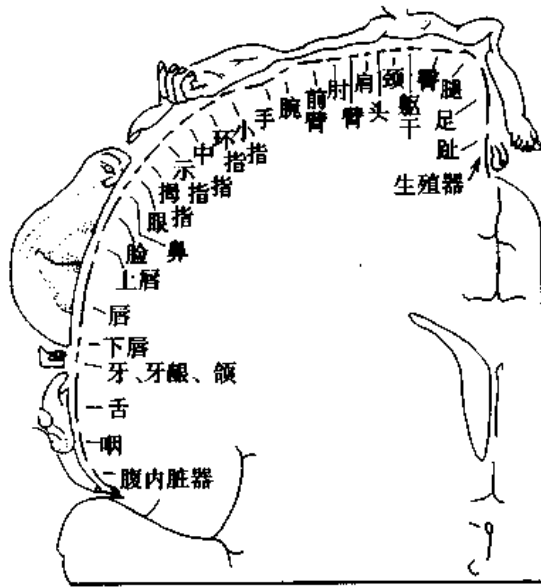


图 10-23 体表各部位感觉在中央后回感觉皮层的投射分布规律示意图

对的。在人脑,刺激中央沟周围皮层时发现,产生运动反应的机会会有 20% 发生在中央后回,而 80% 左右发生在中央前回,总的说来,运动区主要在中央前回。在灵长类动物,关节和肌肉感觉传入可投射到运动区。应该指出,运动区主要接受从小脑和基底神经节传来的反馈投射,这可能与随意运动的形成有关(见第六节)。

3. 内脏感觉代表区 接受内脏感觉的皮层代表区混杂在体表感觉代表区之中。电生理研究指出,刺激内脏大神经的快速传入纤维可在相应的躯干水平体表感觉代表区引出皮层诱发电位;刺激盆神经的传入纤维可在下肢体表感觉代表区引出皮层诱发电位。人脑的第二感觉区和运动辅助区(supplementary motor area)都与内脏感觉有

关,刺激第二感觉区及其邻近部位会产生味觉、恶心或排便感等,刺激运动辅助区会产生心悸、脸部发热感等。此外,边缘系统的皮层部位也是内脏感觉的投射区。

4. 视觉代表区 初级视皮层位于枕叶皮层内侧面的距状裂上、下缘(17区)。视神经入颅后,来自两眼颞侧视网膜的纤维不交叉,来自鼻侧视网膜的纤维则发生交叉而形成视交叉。因此,自左眼颞侧视网膜和右眼鼻侧视网膜来的纤维汇聚成左侧视束,投射到左外侧膝状体,再投射到左侧视皮层;自右眼颞侧视网膜和左眼鼻侧视网膜来的纤维汇聚成右侧视束,投射到右外侧膝状体,再投射到右侧视皮层。视网膜上半部投射到距状裂的上缘,下半部投射到下缘;视网膜中央的黄斑区投射到距状裂的后部,视网膜周边区投射到距状裂的前部(图 10-24)。电刺激人脑的距状裂上、下缘,受试者可产生简单的主观光感觉,但不能引起完善的视觉形象。

5. 听觉代表区 初级听皮层位于颞叶上部(41区),在人脑位于颞横回和颞上回(41和 42区)。听觉联络区与听皮层毗邻且范围较广,一直延伸到脑岛。听觉的投射是双侧性的,即一侧听皮层与双侧耳蜗感受功能有关。电刺激人脑听皮层能引起受试者产生铃声或吹风样的主观感觉。

6. 嗅觉和味觉代表区 嗅皮层随进化而渐趋缩小,在高等动物仅存在于边缘叶的前底部区域,包括梨状区皮层的前部和杏仁核的一部分。刺激人脑这些结构可引起焦橡胶嗅味的主观感觉。味皮层位于中央后回底部(43区),但有人认为,味觉无独立的皮层投射区,它与第一感觉区面部代表区的吻部重合分布。

## (二) 感觉皮层的可塑性

现已知道,感觉代表区神经元之间的广泛联系可以发生较快的改变。如果截去猴的一个手指,皮层代表区上原来那个被截手指所占据的区域就会被其邻近手指的代表区蔓延过来而占据。反之,如果切除皮层上某个手指的代表区,那么该手指的感觉投射就将移



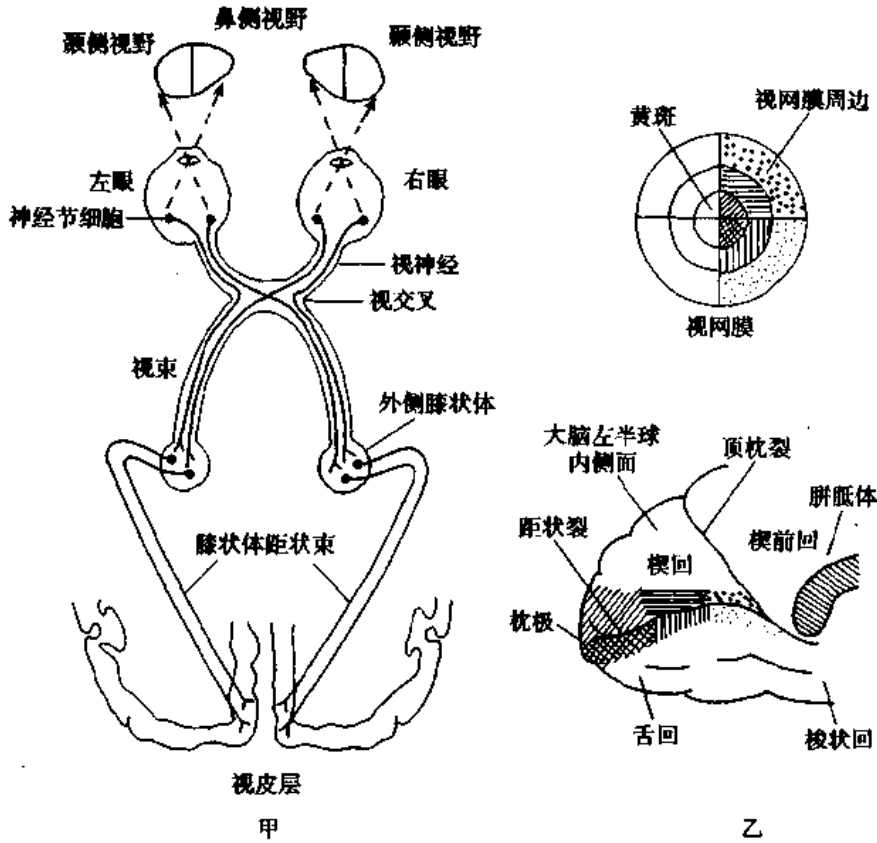


图 10-24 视觉传入通路及视网膜各部分在视皮层投射规律示意图  
甲:视觉传入通路;乙:视网膜各部分在视皮层投射规律

向这个已被切除的代表区的周围皮层。长时间去除肢体传入将引起皮层躯体感觉代表区的功能改变,此时皮层该肢体代表区能对触摸面部的刺激作出反应。相反,如果训练猴的手指,使之具有良好的辨别不同振动的感觉,那么该手指在皮层的代表区将会扩大。这些可塑性改变同样能发生在成年猴。对这些可塑性改变的解是,感觉单位与其他皮层之间可能具有广泛的聚合及辐散式联系,这些联系在废用时减弱,在频繁使用时则增强。

这种类型的可塑性不仅发生在皮肤感受器的传入系统,也发生在其他感觉系统。例如,在猫的视网膜上造成一个小点状损害,于是皮层区的盲点(受损视网膜的原投射区)开始对光照视网膜其他区域发生反应。

上述在实验性动物中所观察到的可塑性改变也发生在人类。例如,在一些截去手臂的人们中发现,触摸其脸部可引起似乎是来自已失去的手臂的感觉。又如,盲人在接受触觉和听觉刺激时,其视皮层的代谢活动增加;而耳聋患者对刺激视皮层周边区域的反应比正常人更为迅速而准确。可塑性也可发生在运动皮层。这些发现表明大脑具有较好的适应能力。

### 三、躯体感觉和内脏感觉

各种躯体感觉的感知,取决于大脑皮层兴奋的特定部位。感觉的强度则取决于:①感觉神经纤维上动作电位的频率;②参与反应的感受器数目。此外,皮肤感觉(包括触-压

觉、温度觉、痛觉等)与感受器的点状分布密切有关。只有在分布有感受器处的皮肤,刺激才能引起相应的感觉。

### (一) 触-压觉

触-压觉感受器呈点状分布,由于在皮肤上分布不均匀,所以不同部位的皮肤触-压觉敏感性不同。如四肢皮肤比躯干敏感,手指尖的敏感性更大。触-压觉在内侧丘系和前外侧系两条通路中上行,只有当中枢损伤非常广泛时,触-压觉才可能被完全阻断。这两个系统中传导的触-压觉类型不同,当后索毁损时,振动觉(可认为是一种节律性的压觉)和肌肉本体感觉降低,触-压觉阈值升高,皮肤上触-压觉敏感区的数量减少,触-压觉的定位也受损。脊髓丘脑束损害时,也有触-压觉阈值升高和皮肤上触-压觉敏感区减少的表现,但触-压觉的缺损较轻微,触-压觉的定位仍然正常。所以,经内侧丘系传导的触-压觉与刺激的具体定位、空间和时间的型式等有关,而经脊髓丘脑束传导的触-压觉仅有粗略定位的功能。

### (二) 肌肉本体感觉

本体感觉(proprioception)就是深部感觉,包括位置觉和运动觉。它主要来自躯体深部的肌肉、肌腱、骨膜和关节等处的组织结构,主要是对躯体空间位置、姿势、运动状态和运动方向的感觉。来自肌肉的这些感觉即为肌肉本体感觉,其感受器为肌梭。本体感觉经脊髓后索上行,大量本体感觉传入冲动进入小脑,但有些冲动经内侧丘系和丘脑投射到大脑皮层。后索疾患时产生运动共济失调是因为本体感觉至小脑的传导受阻。也有部分本体感觉传入冲动在脊髓前外侧系内上行。躯体各部空间位置的知觉,部分来自关节和关节周围感受器的传入冲动。这些感受器、加上触-压觉感受器、肌梭的传入冲动在大脑皮层进行综合,对躯体的空间位置形成一个清晰的图像。用微电极的研究表明,感觉皮层的许多神经元主要对运动时的体位,而不是对静止时的体位起反应。

### (三) 温度觉

冷感受器对 $10\sim 38^{\circ}\text{C}$ 的温度起反应,而温感受器对 $30\sim 45^{\circ}\text{C}$ 的温度起反应。温度觉感受器也呈点状分布,在皮肤上的分布也不均匀,总体上讲冷点多于热点,躯干皮肤对冷的敏感性高于四肢皮肤。感觉传导道在脊髓上行时,传导痛觉、温度觉和部分触-压觉的传导路径先交叉后上行,而肌肉本体感觉和部分触-压觉传导路径则先上行后交叉。所以在脊髓半离断的情况下,痛觉、温度觉和部分触-压觉的障碍发生在离断的对侧,而本体感觉和部分触-压觉障碍则发生在离断的同侧。在脊髓空洞症患者,如果较局限地破坏中央管前交叉的感觉传导路径可出现痛觉、温度觉和触-压觉障碍的分离现象。这是因为痛觉、温度觉传入纤维进入脊髓后,在进入水平的 $1\sim 2$ 个节段内更换神经元交叉到对侧,而部分触-压觉传入纤维进入脊髓后分成上行和下行纤维,分别在多个节段内更换神经元交叉到对侧,因此仅出现相应节段双侧皮节的痛觉、温度觉发生障碍,而触-压觉基本不受影响。

### (四) 痛觉

1. 快痛和慢痛 伤害性刺激作用于皮肤时,可先后出现两种性质不同的痛觉,即快痛(fast pain)和慢痛(slow pain)。快痛在刺激时很快发生,是一种尖锐而定位清楚的“刺痛”;慢痛是一种定位不明确的“烧灼痛”,一般在刺激过后 $0.5\sim 1.0\text{ s}$ 才能被感觉到,痛

感强烈而难以忍受,撤除刺激后还持续几秒钟,并伴有情绪反应及心血管和呼吸等方面的变化。伤害性刺激作用的部位离脑愈远,先后出现的两种痛觉之间的间隔时间愈长。现已知道,快痛由 A<sub>δ</sub>类纤维传导,而慢痛则由 C类纤维传导。深部组织(如骨膜、韧带和肌肉等)和内脏的痛觉,一般也表现为慢痛。内脏痛还常常放射到其他部位。

2. 感受器与传导通路特点 痛觉感受器是游离神经末梢,现在认为痛觉感受器是特异性的,痛觉不是由于过度刺激其他感受器所引起的。但它的特异性不如别的感受器,因为它也可以对其他各种强刺激起反应。例如,温热性刺激也可以引起痛觉,但温热形式的刺激引起痛觉感受器兴奋的阈值比引起温度感受器兴奋的阈值高约 100 倍以上。痛觉感受器也能对电、机械以及化学能量的刺激起反应。皮内注射 ATP 能引起疼痛,ATP 能作用于感受器上 P2X 受体使配体门控通道开放,因此 ATP 可能是体内引起痛觉的自然刺激物。此外,还可能有一种能作用于辣椒素受体(capsaicin receptor)的内源性配体。辣椒素受体是一种非选择性的离子通道,激活时允许 Na<sup>+</sup> 和 Ca<sup>2+</sup> 内流,导致膜去极化。此通道也能被温热性刺激激活,因此也称为温热受体(warmth receptor)。

痛觉传入纤维进入脊髓后在后角换元,后角神经元与痛觉传入纤维间形成的突触具有相当大的可塑性。因此,后角是调控痛觉信号的“闸门”,这就是 Melzack 和 Wall 于 1965 年提出的闸门学说(gated theory)(图 10-25)。该学说认为,痛觉传入纤维进入脊髓后角与痛觉传递细胞形成突触联系,后角胶状质细胞则与痛觉传入纤维末梢之间形成轴突-轴突式突触,对痛觉传导起突触前抑制作用。此外,后根中的粗纤维发出侧支与胶状质细胞形成兴奋性突触联系,而后根中的细纤维发出侧支与胶状质细胞则形成抑制性突触联系。刺激粗纤维可兴奋胶状质细胞,转而抑制痛觉传导;相反,刺激细纤维则抑制胶状质细胞,转而易化痛觉传导,即产生次级痛觉过敏。

人类痛觉投射皮层有三个区域:第一感觉区、第二感觉区和扣带回。扣带回主要与慢痛有关。此外,许多痛觉纤维先抵达脑干网状结构,再进入丘脑的第三类细胞群,最后投射到皮层的广泛区域;还有的投射到下丘脑和中脑导水管周围灰质,这些部位也与痛觉有关。

3. 初级和次级痛觉过敏 如果局部体表组织受伤或注射致痛物质辣椒素,此时只要轻触该创伤或注药局部体表就能产生痛觉,而在正常情况下,这样的轻触不会产生痛觉,这种现象称为初级痛觉过敏(primary hyperalgesia)。此外,在创伤和注药部位的周边区也发生类似情况,该区域虽未直接受损,但痛敏感性也有所增加,这种现象称为次级痛觉过敏(secondary hyperalgesia)。初级痛觉过敏是由于损伤引起组织释放某些增强痛敏感性的化学物质所致;而次级痛觉过敏的部位无此改变,故次级痛觉敏感起源于中枢。有人认为,次级痛觉过敏是由于脊髓后角神经元的突触前易化所致。

4. 躯体深部痛 与体表痛相比较,伤害刺激引起深部痛的特点是定位不明确,可伴有恶心、出汗和血压的改变。在骨、肌腱和关节损伤出现痛感时,可反射性地引起邻近骨骼肌收缩,肌肉的持续收缩导致缺血,而缺血又使疼痛进一步加剧。缺血引起肌肉痛的机制尚不清楚,可能是肌肉收缩时局部组织释放一种致痛的化学物质(Lewis' P 因子)。当肌肉持续收缩而发生痉挛时,血流受阻而该物质在局部堆积,刺激了痛觉感受器,于是形成恶性循环,使痉挛进一步加重。当血供恢复后,该致痛物质被带走或降解,痛觉就减轻

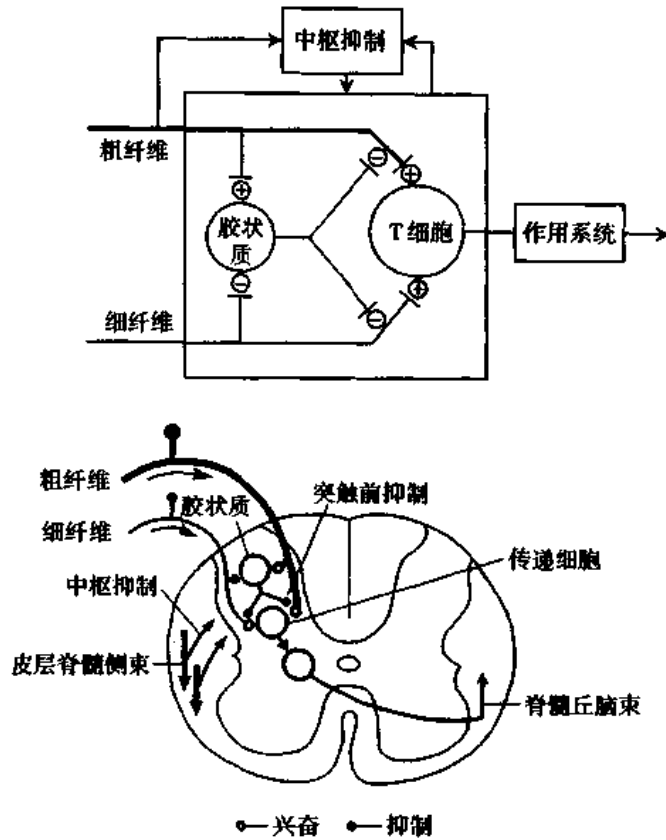


图 10-25 痛觉传入的闸门学说示意图  
T 细胞:传递细胞

或消除。P 因子的本质尚未被识别,有人认为它可能是  $K^+$ 。

5. 内脏痛与牵涉痛 内脏无本体感觉,温度觉和触觉也很少,主要是痛觉,但其感受器分布明显比躯体稀疏。内脏痛觉通过自主神经内的传入纤维传入,沿着躯体感觉的同一通路上行,也经脊髓丘脑束和感觉投射系统到达皮层。

由于内脏中痛觉感受器数量相对较少,所以内脏痛定位不明确。内脏痛主要表现为慢痛,有时可以非常剧烈。中空内脏器官壁上的感受器对扩张性刺激和牵拉性刺激十分敏感。内脏痛也能产生初级痛觉过敏和次级感觉过敏;内脏痛特别能引起不愉快的情绪反应,这可能是由于内脏痛的传入通路与引起恶心、呕吐及其他自主神经效应的通路之间有密切的联系。

内脏疾患除了引起患病脏器本身的疼痛外,还能引起邻近体腔壁骨骼肌的痉挛和疼痛。此外,胸膜或腹膜受到炎症等刺激时,由于体腔壁浆膜受到刺激而产生疼痛,称为体腔壁痛(parietal pain)。这种痛与躯体痛相类似,也是由躯体神经,如膈神经、肋间神经和腰上部脊神经传入的。

此外,某些内脏疾病往往引起远隔的体表部位发生疼痛或痛觉过敏,这种现象称为牵涉痛(referred pain)。例如,心肌缺血时,可发生心前区、左肩和左上臂的疼痛;胆囊病变时,右肩区会出现疼痛;阑尾炎时,常感上腹部或脐区疼痛等(表 10-7)。躯体深部痛也有牵涉痛的表现。

表 10-7 常见内脏疾病牵涉痛的部位和压痛区

患病器官	心(绞痛)	胃(溃疡)、胰(腺炎)	肝(病)、胆囊(炎)	肾(结石)	阑尾(炎)
体表疼痛部位	心前区 左臂尺侧	左上腹 肩胛间	右肩胛	腹股沟区	上腹部 脐区

现在通常以会聚学说(convergence theory)和易化学说(facilitation theory)来解释牵涉痛。

①会聚学说:由于牵涉痛往往放射到与疼痛原发内脏具有相同胚胎来源节段和皮节的体表部位,发生牵涉痛的躯体组织与患病内脏的传入纤维在进入脊髓时位于同一水平,加上外周感觉纤维数目远多于脊髓丘脑束中所含的纤维数目这一事实,因而推测来自内脏和躯体的痛觉传入纤维可会聚到同一个脊髓后角神经元。由于躯体痛较内脏痛更为频发,因此中枢神经系统可能误以为疼痛原发于体表而不是内脏(图 10-26 上)。②易化学说:内脏和躯体的痛觉传入纤维也可能到达脊髓后角同一区域内彼此非常接近的不同神经元,由患病内脏传来的冲动可提高邻近的躯体感觉神经元的兴奋性,从而对体表传入冲动产生易化作用,因而较弱的躯体传入也能引起痛觉(图 10-26 下)。如果单独以会聚学说解释,那么局部麻醉有关的躯体部位,将不会影响牵涉痛的产生;如果仅以易化学说解释,那么局部麻醉将会使牵涉痛消失。实际情况是局部麻醉有关躯体部位的效应是可变的,严重的牵涉痛通常不受影响,而轻微的牵涉痛则可被完全取消。看来,上述会聚和易化对产生牵涉痛都起作用。

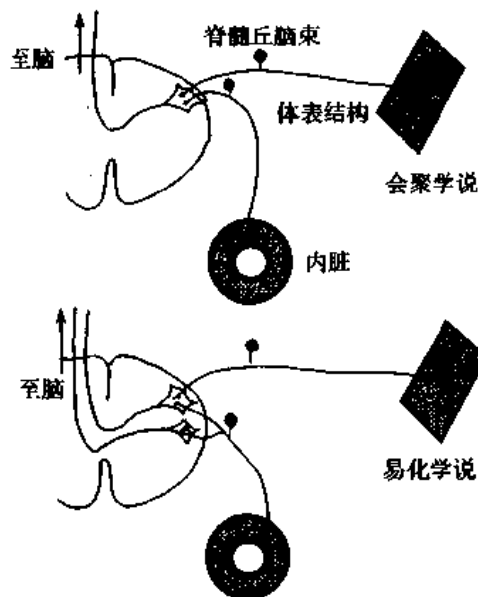


图 10-26 牵涉痛的会聚学说和易化学说示意图 (引自 Ganong 第 19 版医学生理学概论)

如果单独以会聚学说解释,那么局部麻醉有关的躯体部位,将不会影响牵涉痛的产生;如果仅以易化学说解释,那么局部麻醉将会使牵涉痛消失。实际情况是局部麻醉有关躯体部位的效应是可变的,严重的牵涉痛通常不受影响,而轻微的牵涉痛则可被完全取消。看来,上述会聚和易化对产生牵涉痛都起作用。

## 四、特殊感觉的中枢分析

### (一) 视觉

1. 外侧膝状体及至视皮层的通路 视网膜神经节细胞轴突在外侧膝状体的投射具有一定的空间分布规律。灵长类动物的外侧膝状体可分成 6 层。背侧 4 层(3~6 层)为小细胞层,腹侧 2 层(1~2 层)为大细胞层。1、4、6 层接受对侧眼视网膜的投射纤维,而 2、3、5 层接受同侧眼视网膜的投射纤维。每一层与视网膜都有点对点的投射关系,并且整齐地叠在一起,所以各层垂直线上的细胞的感受野几乎完全相同。值得一提的是外侧膝状体仅有 10%~20% 的输入来自视网膜,其余大多数的输入来自视皮层和其他脑区,显然它与皮层之间存在着反馈通路。

视网膜有两种神经节细胞:一种是大节细胞(M 节细胞),能增强来自不同种视锥细胞的输入并与移动和立体视觉有关;另一种是小节细胞(P 节细胞),可减弱由一种类型的视锥细胞一一相传而来的输入并与颜色、质地、形状和微细结构等视觉有关。M 节细胞

投射到外侧膝状体的大细胞部分,而P节细胞则投射到外侧膝状体的小细胞部分。外侧膝状体的大、小细胞分别通过各自的通路,即M通路(M pathway)和P通路(P pathway)投射到视皮层。外侧膝状体层间区的细胞,可能通过其穿透到小细胞层去的树突,也接受来自P节细胞的输入,它们的投射纤维加入P通路而到达视皮层的Blob细胞(图10-27)。

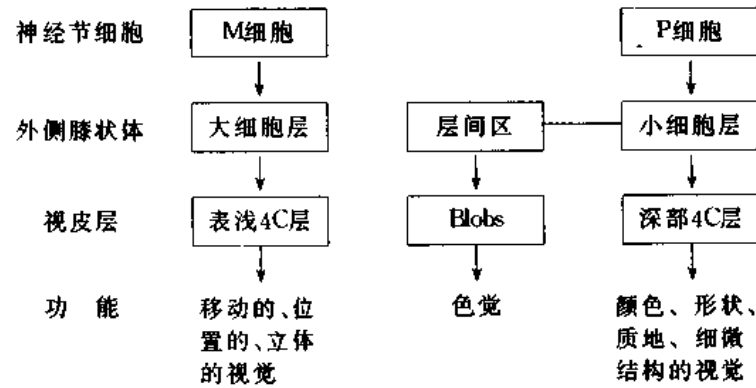


图 10-27 中枢视觉通路及其功能示意图

2. 视皮层 外侧膝状体与初级视皮层(17区)之间也具有点对点的投射关系。视皮层也有6层结构,来自M通路的投射纤维到达视皮层的第四层,尤其是其最深部分4C层。许多来自P通路的纤维也投射到4C层,但来自层间区的纤维投射到第二、三层。第二、三层内含有多个直径约为0.2mm明显不同于邻近的细胞,并含有高浓度的线粒体酶细胞色素氧化酶。多簇的细胞即称为Blob细胞,与色觉有关。但P通路也携带对抗色觉的信息到达第四层深部。

与节细胞和外侧膝状体神经元一样,第四层的神经元对感受野刺激的反应也是给光时中心兴奋而周围抑制或撤光时中心抑制而周围兴奋。用一小条光带能有效地刺激这些神经元,因为其全部中心都能被照亮而很少影响周围。光带刺激无最佳的方向要求,即在任意角度都是等效的。其他各层神经元的反应有明显的不同,有一种细胞称简单细胞(simple cell),它们对直线形和徐徐移动的光带都能作出反应,但只有当它们在特定的方向时才能作出最佳反应。例如,当一光带自其最佳方向转动 $10^\circ$ 时,简单细胞的放电频率即降低;如果转动更大角度,则反应完全消失。另一种细胞称复杂细胞(complex cell),与简单细胞相似,在特定的方向时能对直线形的光刺激作出反应,但比简单细胞和第四层神经元的定向依赖性要小,它们在直线形光刺激作平移而不作转向移动时的反应较大,它们可能接受来自简单细胞的输入(图10-28)。

如果将一微电极插入视皮层,测定某一垂直线上各层细胞的放电频率,将会发现它们的最佳方向都是相同的。所以,视皮层与躯体感觉皮层一样,都是以相同功能而纵向柱状排列的。视皮层的感受柱称为定向柱(orientation column)。每个定向柱约1mm直径。在视皮层上每跨越一个定向柱,其感受的最佳方向就相差 $5^\circ \sim 10^\circ$ 。因此,如果将视皮层上相隔很小角度的所有定向柱集合起来,就构成一个具有对 $360^\circ$ 方向上都能感受的完整的感受野。由于简单细胞和复杂细胞具有对刺激的特征进行检测的功能,因此被称为特

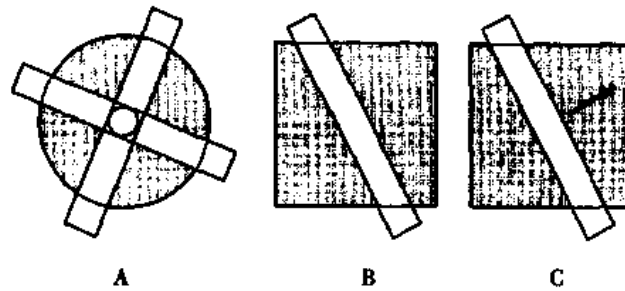


图 10-28 视觉神经元感受野示意图

(引自 Ganong 第 19 版医学生理学概论)

A: 示神经节细胞、外侧膝状体细胞和初级视皮层(17区)4层的神经元对感受野刺激的反应,给光时中心兴奋而周围抑制或撤光时中心抑制而周围兴奋;B: 示简单细胞对直线形的光带在特定方向时才能作出最佳反应;C: 示复杂细胞对直线形的光带在特定方向时能作出反应,但它们在直线形光刺激作平移时(如箭头所示)的反应较大

征检测器(feature detector)。

视皮层的另一特征是表现为眼的优势柱(ocular dominance column)。如果膝状体细胞和视皮层第四层细胞仅从一侧眼接受刺激输入,则发现在第四层能导出电活动的细胞与接受另一侧眼输入的细胞相间隔地排列。如果将大量放射活性标记的氨基酸注入一侧眼,氨基酸将掺和进蛋白质并被轴浆运送至节细胞末梢,再跨过膝状体突触并沿着膝状体-距状纤维到达视皮层,在第四层则相间出现注射侧眼的标记末梢和未注射侧眼的未标记末梢。图 10-29 是在恒河猴右侧视皮层部分第四层细胞显示出来的眼的优势柱情况,黑白相间的条纹分别代表左眼与右眼的优势柱。

大约有一半的简单细胞和复杂细胞接受来自双眼的输入,此输入在参与的感受野和最佳方向等方面是相同或相似的。但在强度上并不相同,因此在完全接受同侧或对侧眼输入的细胞间存在着一个受双眼不同程度影响的细胞系列。

3. 其他皮层区 来自初级视皮层以及许多其他方面视觉信息通过平行的通路到达皮层的许多区域。例如,有关运动视觉的信息在人脑的顶叶皮层处理,与色觉有关的信息在枕叶梭状回和舌回,以及 V1 和 V2 区处理。颞前下皮层对识别被视物是必需的。此外,额叶也与视觉信息的处理有关。

## (二) 听觉

1. 中枢听觉通路 听神经传入纤维首先在同侧脑干的耳蜗神经核换元,而后发出纤维大部分交叉到对侧,于对侧上橄榄核再次换元后形成外侧丘系上行,小部分不交叉的纤维在同侧上橄榄核换元,还有些不换元的纤维直接沿外侧丘系上行。外侧丘系的部分纤维直接终止于内侧膝状体,部分纤维经下丘换元后再抵达内侧膝状体,后者发出听放射最

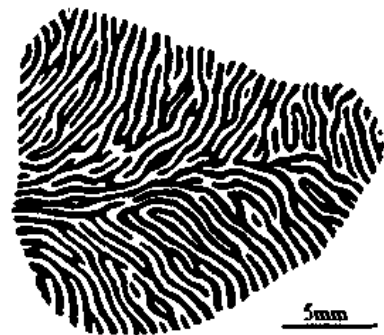


图 10-29 猴视皮层的眼的优势柱

(引自 Ganong 第 19 版医学生理学概论)

黑白相间的条纹分别表示左眼和右眼的优势柱

终到达听皮层。由于上橄榄核以上神经通路接受来自双耳的听觉冲动,所以一侧外侧丘系、听放射或听皮层损伤,不会产生明显的听觉障碍。此外,外侧丘系中一部分纤维在下丘换元后主要参与组成顶盖脑干束和顶盖脊髓束,终止于脑干和脊髓运动神经元,完成刺激听神经所引起的听觉反射,如突如其来的声音可引起瞬时性闭眼等反射性活动。

2. 听皮层 在动物听皮层,音调定位(tonal localization)的组织形式就像耳蜗被展开。在人类,低音调组分分布于听皮层的前外侧,而高音调组分分布于后内侧。这是指音调而不是指在听皮层编码的频率本身,因为当出现一个不易觉察其基本音调的复合声音时,受刺激的皮层部位是那些与觉察出来的音调有关的区域。所以音调中纯粹频率方面的处理必定发生在皮层以下水平。

听皮层的各个神经元能对听觉刺激的激发、持续时间、重复频率的诸参数,尤其是传来的方向作出反应。在这方面,它们与视皮层的某些神经元相似。在哺乳动物实验中,破坏听皮层不仅不能引起耳聋,而且也不能消除以某种确定频率的声音刺激建立起来的条件反射。但听皮层与音调型式的识别、声音性质的分析和声音定位(sound localization)有关。毁损猴的听觉联络皮层颞上回,可出现短时程听觉记忆的损害,而视觉记忆并不受损;毁损颞下回则可导致短时程视觉记忆受损,而不影响听觉短时程记忆。

声源的空间定位是根据声音到达两耳的时间差和两侧声波的相位差,以及两耳感受到的声强差。如有  $20\mu\text{s}$  的时间差便足以能作出判断。听皮层的大多数神经元接受两耳的输入,它们能对声音达到一侧耳迟于到达另一侧耳的时间长短作出大小不同的反应。此外,来自前方和后方的声音在声音的性质上也有差别,因为耳廓的阻挡和反射作用,使声波遇到耳廓后发生方向改变,所以耳廓在声音的定位上具有十分重要的作用。人类和哺乳类动物的声音定位功能可因毁损听皮层而招致明显破坏。

### (三) 平衡觉

前庭神经与耳蜗神经一起组成位听神经到达脑桥的前庭神经核,后者发出的纤维相当一部分参与组成内侧纵束上行或下行,部分进入小脑,还有部分与颞、顶、额叶皮层、脑干网状结构、迷走与舌咽神经核等联络,完成眼震颤、各种姿势反射和自主神经反应。人体的平衡觉主要与头部的空间定向(spatial orientation)有关。空间定向在很大程度上决定于前庭感受器的输入;但视觉的提示作用也很重要;输入也来自关节囊本体感受器的传入冲动,它提供了身体不同部分的相对位置;输入还包括皮肤的外感受器,尤其是触-压觉感受器的传入冲动。以上四种输入在皮层水平进行综合,成为整个躯体的连续的空间定向图像。

### (四) 嗅觉

嗅细胞的中枢突组成嗅丝,后者穿过筛孔即进入嗅球。在嗅球内,嗅丝的轴突末梢与僧帽细胞(mitral cell)的树突形成突触,这些突触和僧帽细胞的树突构成嗅小球(olfactory glomerular)。平均约 2.6 万个嗅细胞轴突会聚到一个嗅小球。短轴突丛状细胞(tufted cell)和小球周围细胞(periglomerular cell)也参与形成嗅小球,并提供嗅小球之间的横向通路。嗅球内信息处理的一个重要特征是抑制现象的广泛存在。在僧帽细胞树突与小球周围细胞之间、僧帽细胞与颗粒细胞之间都存在着交互性突触联系,前者可能调制局部树突反应;后者则可能抑制僧帽细胞锋电位的产生。实验表明,在不同嗅小球嗅刺激引起的活动程度有明显的差异,这可能是会聚到嗅小球的嗅觉感受器的活动程度不同所致。每一个嗅觉感受器仅对少数嗅味产生反应,因此它们仅使有限的一小群嗅小球兴奋,从而产生不同嗅小球的活动程度不一。

僧帽细胞发出的轴突形成嗅束到达嗅皮层,终止于锥体细胞的顶树突。在嗅皮层内,嗅前核经前连



合连接两侧嗅球,可将嗅觉信号从一侧脑传向另一侧;嗅结节投射到丘脑背内侧核,转而投射到眶额皮层;梨状区为人类的主要嗅觉区,用力吸气使嗅味刺激嗅粘膜能激发梨状区活动加强,但不论用力吸气与否,嗅味总能激发额叶的眶额回外侧部和前部活动加强。眶额皮层的活动一般右侧大于左侧,所以两侧嗅皮层是不对称的。此外,嗅觉纤维还投射到杏仁核和海马,它们可能与嗅觉记忆和情绪反应有关。

### (五) 味觉

舌前 2/3 的味蕾的感觉传入纤维行于面神经鼓索支中,舌后 1/3 的味蕾的传入纤维加入舌咽神经中,而舌其他部位味蕾的传入纤维经迷走神经上传。三条传入通路都首先到达延髓孤束核,换元后轴突跨越中线加入内侧丘系,与触-压觉、痛觉和温度觉纤维伴行终止于丘脑特异感觉接替核(后内侧腹核),最后投射到中央后回底部(43区)味皮层。

味觉的信息处理可能在孤束核、丘脑和味皮层等不同空间区域中进行。但这种空间上的分离是相对的。对味质的感知既依赖于特异的通路,又依赖于不同部位活动模式的比较。味皮层中有些神经元仅对单一味质发生反应,有些还对别的味质或其他刺激发生反应,表现为一定程度的信息整合。此外,还发现存在味觉的皮层下通路。例如,电生理研究发现,电刺激面神经鼓索支或用标准味溶液刺激舌部,可在脑桥找到一些对此反应敏感的神经元;又如,放射自显影(autoradiography)研究表明,脑桥味觉区不仅向丘脑味觉区,也向杏仁的中央核发出投射纤维,这些区域的活动与摄食行为的关系颇为人们所关注。

## 第五节 脑的电活动与觉醒、睡眠机制

大脑皮层的神经元具有生物电活动。应用电生理学方法,在大脑皮层可记录到两种不同形式的脑电活动,一种是感觉传入系统受刺激时,在皮层上某一局限区域引出的形式较为固定的电位变化,称为皮层诱发电位(evoked cortical potential);另一种是在无明显刺激情况下,大脑皮层经常性地自发地产生的节律性电位变化,称为自发脑电活动(spontaneous electric activity of the brain)。脑电活动的形成机制,除了大脑皮层神经元本身的电生理特性外,前者与特异感觉投射系统的活动有关,而后者则与非特异感觉投射系统的活动有关。

### 一、皮层诱发电位

在动物实验中,当人工刺激某一感觉传入系统(可以是感觉器官、感觉神经或感觉传导途径上的任何一点)时,即可在皮层相应的感觉区表面引出皮层诱发电位。皮层诱发电位一般分为两个部分:①主反应:为一先正后负的电位变化,出现在一定的潜伏期之后。潜伏期的长短决定于刺激部位离皮层的距离、神经纤维的传导速度和所经过的突触数目等因素。②后发放:为一系列正相的周期性电位波动(图 10-30)。由于皮层诱发电位常出现在自发脑电活动的背景上,因此较难分辨,运用计算机将电位变化叠加和平均处理则能使皮层诱发电位突出地显示出来。用

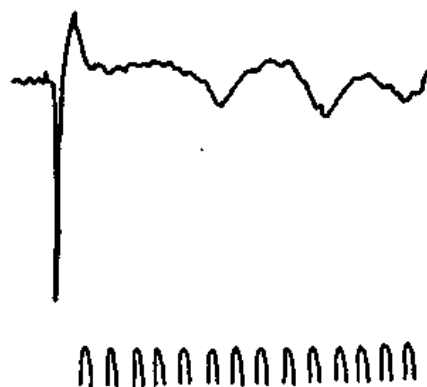


图 10-30 家兔大脑皮层

感觉运动区诱发电位

上线:诱发电位记录,向下为正,向上为负;下线:时间,50ms。第一个向上小波为刺激挠浅神经记号,间隔10ms后即出现先正后负的主反应,再间隔100ms左右相继出现正相波动的后发放

这种方法记录到的电位称为平均诱发电位(averaged evoked potential)。利用记录诱发电位的方法,有助于了解各种感觉投射的定位,皮层感觉代表区的投射规律就是应用诱发电位的方法而获得的。诱发电位也可在颅外头皮上记录到。临床常用的诱发电位有体感诱发电位(somatosensory evoked potential)、听觉诱发电位(auditory evoked potential)和视觉诱发电位(visual evoked potential)等,对于中枢损伤部位的诊断具有一定价值。此外,诱发电位的概念有所扩展,如在动物实验中,电刺激脊髓前根,冲动沿运动神经逆向传至脊髓前角引出的电位变化,也可称为诱发电位。

## 二、脑电图

临床上在头皮表面引出的自发脑电活动称为脑电图(electroencephalogram, EEG)(图 10-31)。在动物将颅骨打开或在病人进行脑外科手术时,直接在皮层表面引导的电位变化,称为皮层电图(electrocorticogram, ECoG)。

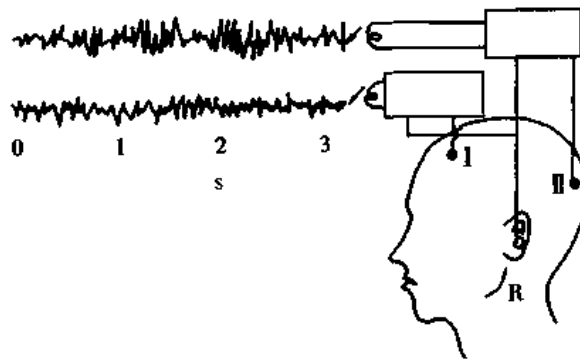


图 10-31(1) 脑电图记录示意图  
无关电极放置在耳廓(R),由额叶(I)电极导出的脑电波振幅低,由枕叶(II)导出的脑电波振幅高,频率较慢

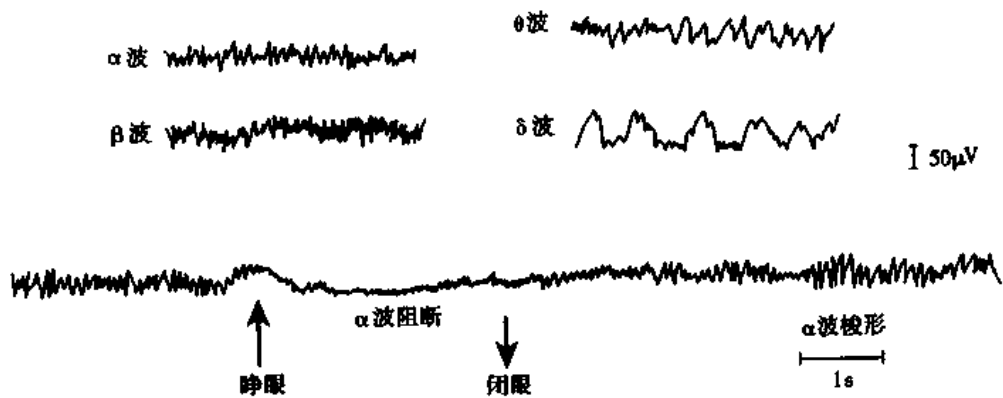


图 10-31(2) 正常脑电波各种波形

### (一) 脑电图的波形

脑电图的波形分类,主要依据其频率的不同来划分。各种波形都可在皮层的不同区域引出,但在不同脑区和在不同条件下的表现可有显著的差别。

1.  $\alpha$ 波 频率为每秒 8~13 次,波幅为 20~100 $\mu$ V。 $\alpha$ 波是成年人处于安静状态时的

主要脑电波。 $\alpha$ 波在清醒、安静并闭眼时即出现,波幅先由小逐渐变大,再由大变小,如此反复而形成梭形,每一梭形持续 $1\sim 2s$ 。 $\alpha$ 波在枕叶的脑电图记录中最为显著。睁开眼睛或接受其他刺激时, $\alpha$ 波立即消失而呈现快波,这一现象称为 $\alpha$ 波阻断( $\alpha$ -block)。当再次安静闭眼时,则 $\alpha$ 波又重现。

2. 其他波形 频率为每秒 $14\sim 30$ 次,波幅为 $5\sim 20\mu V$ 的脑电波称为 $\beta$ 波,当新皮层处在紧张活动状态时出现,在额叶和顶叶比较显著。有时 $\beta$ 波与 $\alpha$ 波同时出现在一个部位, $\beta$ 波重合在 $\alpha$ 波上。频率为每秒 $4\sim 7$ 次,波幅为 $100\sim 150\mu V$ 的波形称为 $\theta$ 波,在成年人,一般在困倦时出现。频率为每秒 $0.5\sim 3$ 次,波幅为 $20\sim 200\mu V$ 的波形称为 $\delta$ 波,在成年人,常在睡眠状态下出现,当极度疲劳时或在麻醉状态下也可出现。

人类脑电图在安静时的主要波形可随年龄而发生变化。在婴儿时期,可有 $\beta$ 样的快波活动,但在枕叶常见到的是每秒 $0.5\sim 2$ 次的慢波,此慢波的频率在整个儿童时期逐渐增快,在幼儿时期,一般常见到 $\theta$ 样波形,到青春期开始出现成人型的 $\alpha$ 波。不同生理情况下脑电波也有变化,例如,在血糖、体温和糖皮质激素处于低水平,以及动脉血氧分压处于高水平时, $\alpha$ 波的频率减慢;在与上述情况相反的条件下, $\alpha$ 波的频率加快。

临床上,癫痫患者或皮层有占位病变(如肿瘤等)的病人,脑电波会发生改变,如癫痫患者常产生异常的高频高幅脑电波或在高频高幅波后跟随一个慢波的综合波形。因此,利用脑电波改变的特点,并结合临床资料,可用来诊断癫痫或探索肿瘤所在的部位。

## (二) 脑电波形成的机制

用微电极记录皮层神经元细胞内的电位变化,发现当皮层表面出现类似 $\alpha$ 波节律的电位变化时,细胞内记录到的突触后电位变化出现相一致的节律改变(图 10-32)。因此认为,皮层表面的电位变化由突触后电位变化所形成。但单一神经元的突触后电位显然不足以引起皮层表面强大的电位改变,需有大量的神经元同步发生突触后电位,才可能总和起来而形成皮层表面电位改变。已知锥体细胞在皮层排列整齐,其顶树突相互平行并垂直于皮层表面,因此其同步电活动易于发生总和而形成强大电场,从而改变皮层表面的电位。

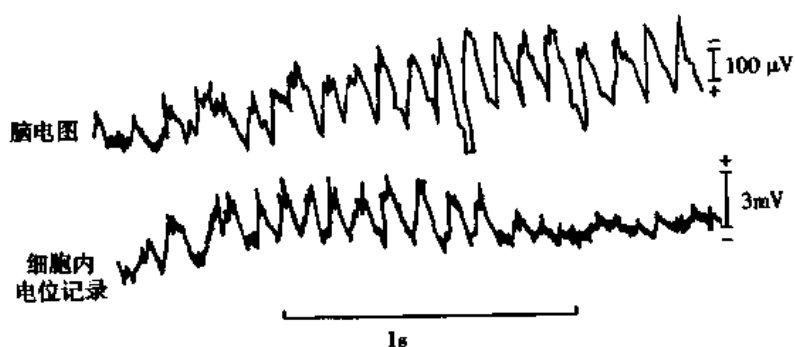


图 10-32 脑电图与皮层神经元细胞内电位记录的关系

此外发现,大量皮层神经元的同步电活动依赖于丘脑的功能。在中度麻醉的动物,即使没有其他感觉传入的刺激,皮层也会出现每秒 $8\sim 12$ 次的自发脑电活动。这种脑电活动与人脑电波中的 $\alpha$ 波节律极为相似。如果切断皮层与丘脑之间的纤维联系,上述类似

$\alpha$ 波的电活动就明显减小。若给予丘脑非特异投射核每秒8~12次的节律性电刺激,皮层则会出现类似 $\alpha$ 波的电活动。可见,某些自发脑电的形成是由皮层与丘脑非特异投射核之间的交互作用所致,一定同步节律的丘脑非特异投射核的活动能促进皮层电活动的同步化。

若以每秒60次的节律性电刺激来刺激丘脑非特异投射核,则上述皮层类似 $\alpha$ 波的自发脑电活动立即消失而转成快波。这可理解为高频刺激对同步化活动的扰乱,导致脑电出现去同步化现象。 $\alpha$ 波阻断即由同样的机制所产生。

### 三、觉醒与睡眠的产生机制

#### (一) 觉醒状态的维持

各种感觉冲动的传入对觉醒状态的维持十分重要。选择性破坏动物中脑网状结构的头端,动物即进入持久的昏睡状态,脑电波表现为同步化慢波。如在中脑水平切断特异传导途径,而不破坏中脑网状结构,则动物仍可处于觉醒状态。因此,觉醒状态的维持与脑干网状结构上行激动系统的作用有关。静脉注射阿托品能阻断脑干网状结构对脑电的唤醒作用,因而认为,参与脑干网状结构上行唤醒作用的递质系统可能是乙酰胆碱。

进一步的研究观察到,动物在注入阿托品后,脑电呈现同步化慢波而不出现快波,但在动物的行为上并不表现为睡眠。看来,觉醒状态的维持比较复杂,即脑电觉醒状态(呈现快波)和行为觉醒状态的维持有不同的机制。在动物实验中观察到,单纯破坏中脑黑质多巴胺递质系统后,则动物对新异刺激无探究行为,即在行为上不表现为觉醒,但脑电仍有快波出现。因此认为,行为觉醒的维持可能与黑质多巴胺递质系统的功能有关。此外还发现,破坏蓝斑上部(去甲肾上腺素递质系统)后,动物脑电快波明显减少,但如有感觉传入冲动时,仍能被唤醒,脑电呈现快波,不过这种唤醒作用很短暂,刺激一停止,唤醒作用即终止。所以,蓝斑上部去甲肾上腺素递质系统与脑电觉醒的维持也有关系,可能起持续的紧张性作用;而脑干网状结构上行激动系统(乙酰胆碱递质系统)的作用是时相性的,它能调制去甲肾上腺素递质系统的脑电觉醒作用。

#### (二) 睡眠的时相

通过对整个睡眠过程的仔细观察,发现睡眠具有两种不同的时相。一是脑电波呈现同步化慢波的时相,称为慢波睡眠(slow wave sleep, SWS);二是脑电波呈现去同步化快波的时相,称为快波睡眠(fast wave sleep, FWS)或异相睡眠(paradoxical sleep, PS)或快速眼球运动(rapid eye movements, REM)睡眠。慢波睡眠的一般表现为:①嗅、视、听、触等感觉功能暂时减退;②骨骼肌反射活动和肌紧张减弱;③伴有一系列自主神经功能的改变,例如血压下降、心率减慢、瞳孔缩小、尿量减少、体温下降、代谢率降低、呼吸变慢、胃液分泌可增多而唾液分泌减少、发汗功能增强等。异相睡眠的表现有:各种感觉功能进一步减退,以致唤醒阈提高,骨骼肌反射活动和肌紧张进一步减弱,肌肉几乎完全松弛。除了以上的基本表现外,异相睡眠期间还有间断的阵发性表现,例如出现眼球快速运动、部分躯体抽动,在人类还伴有血压升高和心率加快、呼吸加快而不规则等。

睡眠过程中两个时相互相交替。成年人睡眠开始后首先进入慢波睡眠,持续80~120分钟后转入异相睡眠,后者维持20~30分钟,又转入慢波睡眠。整个睡眠过程中,这

种反复转化 4~5 次,越接近睡眠后期,异相睡眠持续时间越长。在成年人,慢波睡眠和异相睡眠均可直接转为觉醒状态,但在觉醒状态下只能进入慢波睡眠,而不能直接进入异相睡眠。在异相睡眠期间,如果将其唤醒,被试者往往会报告他正在做梦。据统计,在 191 例被试者异相睡眠期间唤醒后,报告正在做梦的有 152 例,占 80% 左右;而在 160 例被试者慢波睡眠期间唤醒后,报告正在做梦的只有 11 例,占 7% 左右。因此,一般认为做梦是异相睡眠的特征之一。

人体生长素的分泌与睡眠的不同时相有关。在觉醒状态下,生长素分泌较少,慢波睡眠时,生长素分泌明显增多;转入异相睡眠后,生长素分泌又减少。看来,慢波睡眠有利于促进生长、促进体力恢复。

异相睡眠为正常生理活动所必需。实验观察到,若连续几天剥夺受试者的异相睡眠,即在睡眠中一出现异相睡眠就将其唤醒,他们将变得较易激动;然后,任受试者自然睡眠而不予唤醒,开始几天内异相睡眠明显增加,以补偿前阶段异相睡眠的不足。在这种情况下,觉醒状态可直接进入异相睡眠。在动物实验中观察到,异相睡眠期间,脑内蛋白质合成加快。因此认为,异相睡眠有益于幼儿神经系统的发育成熟,并对建立新的突触联系和促进学习记忆十分重要。看来,异相睡眠可促进精力的恢复。但异相睡眠期间可出现间断的阵发性表现,这可能与某些疾病在夜间发作有关,例如心绞痛、哮喘、阻塞性肺气肿缺氧发作等。有人报道,夜间心绞痛发作的病人常因夜梦中情绪激动,伴呼吸加快、血压升高、心率加快,以致心绞痛发作而觉醒。

### (三) 睡眠发生机制

从以上事实不难看出,睡眠不是脑活动的简单抑制,而是一个主动过程。但目前关于睡眠发生机制的资料仍十分有限,以下主要介绍一些可能的机制。

1. 慢波睡眠的产生 慢波睡眠至少可由刺激以下三个皮层下脑区而引起。①间脑睡眠区:位于下丘脑后部、丘脑髓板内核群邻旁区和丘脑前核。引起慢波睡眠的最佳刺激频率为 8 次/秒钟左右,高频刺激则引起觉醒。②延髓同步化区:位于孤束核水平的延髓网状结构。与刺激间脑睡眠区一样,低频刺激引起睡眠,而高频刺激引起觉醒。有人将其称为上行抑制系统(ascending inhibitory system)。这一系统上行至丘脑后,可进一步上传达大脑皮层,并与上行激动系统的作用相拮抗,从而调节睡眠与觉醒的相互转化。③前脑基底部睡眠区:包括视前区和 Broca 斜带区。与其他两个区不同的是,低频和高频刺激均能引起同步化慢波睡眠。此外,发现视前区腹外侧部分的神经元有纤维投射到下丘脑结节乳头核和下丘脑后部的间脑睡眠区。

有关脑内 5-羟色胺神经元对睡眠的作用,目前还有很多争论。但有证据表明,在人类应用 5-羟色胺受体激动剂可抑制睡眠,而给予 5-羟色胺受体拮抗剂 ritanserin 则能促进慢波睡眠。此外发现,脑内腺苷随觉醒延长而蓄积,在睡眠时则减少,因此腺苷可能是一种促眠因子。这和众所周知的咖啡因具有醒脑作用是一致的,因为咖啡因是一种腺苷受体拮抗剂。前列腺素  $D_2$ ( $PGD_2$ ) 可能是另一种促眠因子,它在下丘脑内侧视前区的释放可引起慢波睡眠和异相睡眠的增加;相反,前列腺素  $E_2$ ( $PGE_2$ ) 则可引起觉醒。

2. 异相睡眠的产生 产生异相睡眠的主要脑区位于脑桥网状结构。在异相睡眠时,可记录到两种类型的深部脑电波:一种是海马  $\theta$  波,另一种是棘波,在脑桥网状结构、外侧

膝状体和枕叶皮层都可以记录到,所以称为 PGO 锋电位(ponto-geniculo-occipital spike),这种波在猫和猴最显著。目前认为,PGO 锋电位是异相睡眠的启动因素,因为它与快速眼球运动几乎同时出现,在觉醒时和慢波睡眠中相对处于静止状态或明显减少,而在异相睡眠中显著增强。PGO 锋电位起源于脑桥被盖的外侧区,是由胆碱能神经元的放电所引起。当这些胆碱能神经元兴奋产生 PGO 锋电位促发异相睡眠时,那些产生觉醒作用的脑桥蓝斑去甲肾上腺素能神经元和中脑中缝核 5-羟色胺神经元则处于静止状态。药物利血平(reserpine)能耗尽 5-羟色胺和儿茶酚胺,因而可增强 PGO 锋电位活动,但又能阻断慢波睡眠和某些异相睡眠,这些矛盾的结果还有待于进一步研究。此外,巴比妥类药物也能减少异相睡眠。

## 第六节 神经系统对姿势和运动的调节

人和动物的各种躯体运动,都是在神经系统的控制下进行的。神经系统对各种姿势和随意运动的调节,都是复杂的反射活动。骨骼肌一旦失去神经系统的调节,就会发生麻痹。然而,躯体运动的神经调节机制极为复杂,尚不完全清楚。有些机制不得不借助于对某些临床疾病的观察与分析来加以探讨。

### 一、运动调节的基本机制

#### (一) 脊髓运动神经元与运动单位

在脊髓的前角中,存在大量运动神经元,即  $\alpha$ 、 $\gamma$  和  $\beta$  运动神经元。它们的轴突经前根离开脊髓直达所支配的骨骼肌。 $\alpha$  运动神经元的大小不等,胞体直径从几十到  $150\mu\text{m}$ ,大  $\alpha$  运动神经元支配快肌纤维,小  $\alpha$  运动神经元支配慢肌纤维。 $\alpha$  运动神经元接受来自皮肤、肌肉和关节等外周传入的信息,也接受从脑干到大脑皮层等高位中枢下传的信息,产生一定的反射传出冲动,因此  $\alpha$  运动神经元是躯体骨骼肌运动反射的最后公路(final common path)。

$\alpha$  运动神经元的轴突末梢在所支配的肌肉中分成许多小支,每一小支支配一根肌纤维。正常情况下,当一个  $\alpha$  运动神经元兴奋时,可引起受支配的所有肌纤维收缩。由一个  $\alpha$  运动神经元及其所支配的全部肌纤维所组成的功能单位,称为运动单位(motor unit)。一个运动单位中所含肌纤维数目的多少有很大的差异。例如,一个眼外肌运动神经元只支配 6~12 根肌纤维,而一个四肢肌的运动神经元所支配的肌纤维数目可达 2000 根。前者有利于肌肉进行精细的运动,而后者则有利于产生巨大的肌张力。同一个运动单位的肌纤维,可以和其他运动单位的肌纤维交叉分布,使其所占有的空间范围比该单位肌纤维截面积的总和大 10~30 倍。因此,即使只有少数运动神经元活动,在肌肉中产生的张力也是均匀的。

$\gamma$  运动神经元的胞体分散在  $\alpha$  运动神经元之间,其胞体较  $\alpha$  运动神经元小。 $\gamma$  运动神经元的轴突也经前根离开脊髓,支配骨骼肌内的梭内肌纤维。 $\gamma$  运动神经元的兴奋性较高,常以较高的频率持续放电。在安静和麻醉的动物中观察到,即使  $\alpha$  运动神经元无放电,一些  $\gamma$  运动神经元仍持续放电。和  $\alpha$  运动神经元一样, $\gamma$  运动神经元末梢释放的递质

也是乙酰胆碱。在一般情况下,当 $\alpha$ 运动神经元活动增加时, $\gamma$ 运动神经元的活动也相应增加,从而调节肌梭对牵张刺激的敏感性。此外,还有较大的 $\beta$ 运动神经元,它们发出的纤维对骨骼肌的梭内肌和梭外肌都有支配。

## (二) 牵张反射

**牵张反射(stretch reflex)**是指骨骼肌在受到外力牵拉时能引起受牵拉的同一肌肉收缩的反射活动。

1. 牵张反射的类型 有**腱反射(tendon reflex)**和**肌紧张(muscle tonus)**两种。

(1)**腱反射**:是指快速牵拉肌腱时发生的牵张反射。例如,叩击膝关节下的股四头肌肌腱,股四头肌即发生一次收缩,是为膝反射;又如,叩击跟腱使小腿腓肠肌发生一次收缩的牵张反射称为跟腱反射;而肘反射是指叩击肱二头肌引起的肘部屈曲的牵张反射。腱反射的传入纤维直径较粗(12~22 $\mu\text{m}$ ),传导速度较快(90 m/s以上),反射的潜伏期很短(约0.7ms),只够一次突触接替的时间延搁,因此腱反射是单突触反射。腱反射的感受器是肌梭,中枢在脊髓前角,效应器主要是收缩较快的快肌纤维,故又称**位相性牵张反射(phasic stretch reflex)**。

(2)**肌紧张**:是指缓慢持续牵拉肌腱时发生的牵张反射,其表现为受牵拉的肌肉发生紧张性收缩,阻止被拉长。肌紧张是维持躯体姿势最基本的反射活动,是姿势反射的基础。例如,人体取直立姿势时,由于重力的作用,头部将向前倾,胸和腰将不能挺直,髋关节和膝关节也将屈曲,但由于骶棘肌、颈部和腰部某些肌群以及下肢的伸肌群等的肌紧张加强,就能抬头、挺胸、伸腰、直腿,从而保持直立的姿势。肌紧张的感受器也是肌梭,但中枢的突触接替可能不止一个,为多突触反射,效应器主要是收缩较慢的慢肌纤维。肌紧张的反射收缩力量并不大,只是抵抗肌肉被牵拉,表现为同一肌肉的不同运动单位进行交替性的收缩,而不是同步收缩,不表现为明显的动作,所以又称为**紧张性牵张反射(tonic stretch reflex)**。肌紧张能持久地进行而不易发生疲劳。

牵张反射主要是使受牵拉的肌肉发生收缩,但同一关节的协同肌也能发生兴奋,而同一关节的拮抗肌则受到抑制(交互抑制),但并不影响其他关节的肌肉。伸肌和屈肌都有牵张反射,但脊髓的牵张反射主要表现在伸肌。屈肌的牵张反射表现不明显,主要表现为它的拮抗肌(即伸肌)受到抑制。牵张反射,尤其是肌紧张的主要生理意义在于维持站立姿势,因此伸肌比屈肌的牵张反射明显符合生理情况。

在整体内,牵张反射受高位中枢的调节,且可建立条件反射。腱反射的减弱或消失,常提示反射弧的传入、传出通路或脊髓反射中枢的损害或中断;而腱反射的亢进,则提示高位中枢可能有病变。因此,临床上通过对腱反射的检查可了解神经系统的功能状态。

2. 牵张反射的机制 腱反射和肌紧张的感受器主要是**肌梭(muscle spindle)**。肌梭是一种感受肌肉长度变化或感受牵拉刺激的特殊的梭形感受装置,属于本体感受器。肌梭(图10-33)长约几毫米,外层为一结缔组织囊,肌梭囊内一般含6~12根肌纤维,称为**梭内肌纤维(intrafusal fiber)**,而囊外一般肌纤维则称为**梭外肌纤维(extrafusal fiber)**。整个肌梭附着于梭外肌纤维,并与后者平行排列呈并联关系。梭内肌纤维的收缩成分位于纤维的两端,而感受装置位于其中间部,两者呈串联关系。因此,当梭外肌纤维缩短时,梭内肌感受装置所受牵拉刺激减少;而当梭内肌收缩成分收缩时,梭内肌感受装置对牵拉刺激

的敏感性增高。梭内肌纤维分两类：①细胞核集中于中央部，称为核袋纤维(nuclear bag fiber)；②细胞核分散于整个纤维，称为核链纤维(nuclear chain fiber)。肌梭的传入神经纤维也有两类。一类为直径较粗的(12~22 $\mu\text{m}$ ) I<sub>a</sub>类纤维，其末梢环绕在核袋纤维及核链纤维的感受装置部位；另一类为直径较细的(5~12 $\mu\text{m}$ ) II类纤维，其末梢呈花枝样分布于核链纤维的感受装置部位。两类纤维都终止于脊髓前角的 $\alpha$ 运动神经元。 $\alpha$ 运动神经元发出 $\alpha$ 传出纤维(直径12~20 $\mu\text{m}$ )支配梭外肌纤维，而 $\gamma$ 运动神经元发出 $\gamma$ 传出纤维(直径3~6 $\mu\text{m}$ )支配梭内肌纤维。 $\gamma$ 传出纤维的末梢有两种组织学类型，一种为板状末梢，支配核袋纤维；另一种为蔓状末梢，支配核链纤维。此外， $\beta$ 运动神经元发出的纤维同时支配梭内肌和梭外肌(图10-34)。

肌梭能产生动态和静态两种感觉神经型式。 $\gamma$ 和 $\beta$ 运动轴突可能都参与以下两种反应类型。

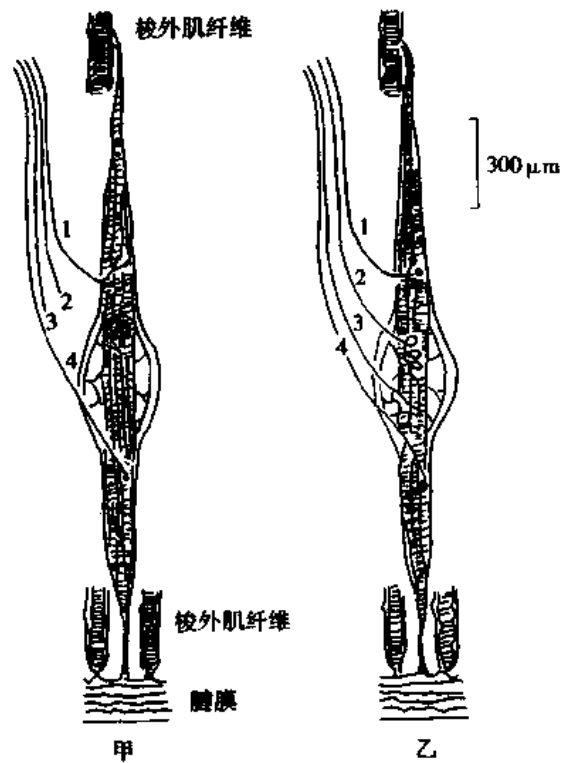


图10-33 肌梭模式图

甲：显示传出神经支配；乙：显示传出和传入神经支配。  
1,4： $\gamma$ 传出纤维；2：I类传入纤维；3：II类传入纤维

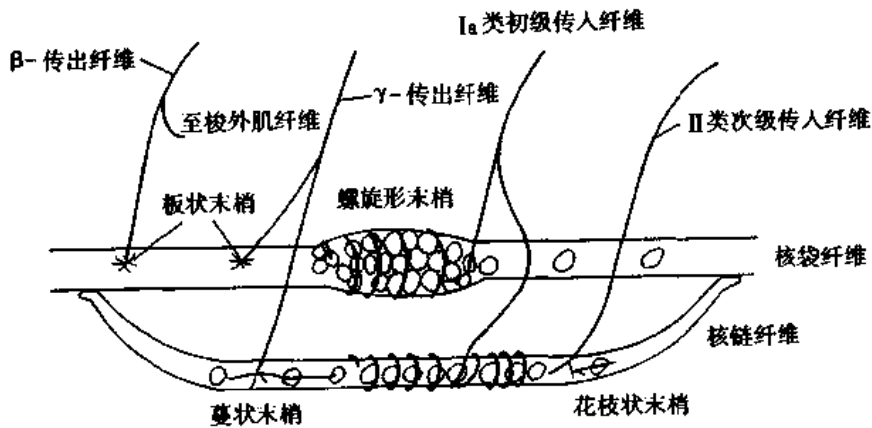


图10-34 哺乳类动物肌梭主要组成部分示意图

刺激动态肌梭运动轴突(dynamic fusiform axon)可增加动态的反应，刺激静态肌梭轴突(static fusiform axon)则能增加在长度不变状态下的静态放电。当梭内肌被牵拉时，核袋纤维及核链纤维上的螺旋形末梢(I<sub>a</sub>类纤维感觉末梢)都受到刺激而兴奋，但神经反应的类型不同。核袋纤维上螺旋形末梢表现为动态性反应，即在牵张速率增加的过程中放电频率显著增加，而在维持一定牵张刺激强度但牵张速率不变时，放电频率虽比刺激强度增加前有所增加，但不如在牵张速率增加时的增加显著。核链纤维上螺旋形末梢则表现为静态性反应，即不论在牵张速率增加时，还是在刺激增强后维持一定牵张强度而牵张速率不变时，其放电频率的增加呈平稳状态(图10-35)。所以，螺旋形末梢对肌梭长度的改变和牵张速率的



改变都起反应。螺旋形末梢对位相的和静态的牵张反射具有重要意义,因为在调节肌肉长度的反馈环路中因传导延搁而引起震荡,而迅速、显著的位相反应有助于衰减这种震荡,使肌肉运动趋于平稳。核链纤维上花枝状末梢(Ⅱ类纤维感觉末梢)的功能可能与本体感觉有关。现在知道,Ⅰ<sub>a</sub>和Ⅱ类纤维的传入冲动进入脊髓后,除产生牵张反射外,还通过侧支和中间神经元接替上传到小脑和大脑皮层感觉区。

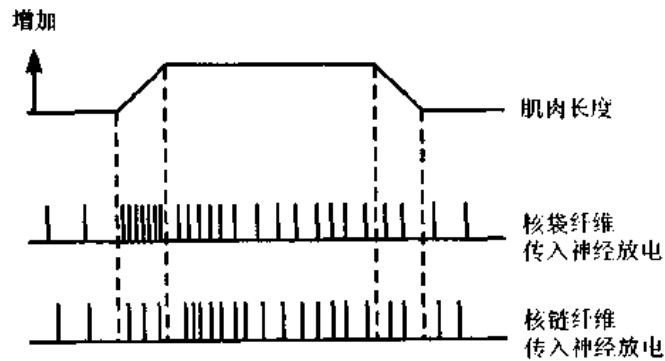


图 10-35 不同类型肌梭对牵张刺激的不同反应型式  
(引自 Ganong 第 19 版医学生理学概论)  
上线表示肌肉受牵张刺激而长度增加;中线和下线分别表示核袋纤维及核链纤维传入神经放电频率的改变,核袋纤维传入纤维表现为动态性反应,而核链纤维传入纤维则表现为静态性反应

当肌肉受到外力牵拉时,梭内肌感受装置被动拉长,使螺旋形末梢发生变形而导致Ⅰ<sub>a</sub>类纤维的神经冲动增加。神经冲动的频率与肌梭被牵拉的程度成正比。肌梭的传入冲动引起支配同一肌肉的 $\alpha$ 运动神经元的活动和梭外肌收缩,从而形成一次牵张反射反应。刺激 $\gamma$ 传出纤维并不能直接引起肌肉的收缩,因为梭内肌收缩的强度不足以使整块肌肉缩短;然而, $\gamma$ 传出活动可使梭内肌收缩,使核袋感受装置部分受牵拉,并引起Ⅰ<sub>a</sub>类传入纤维放电,从而导致肌肉收缩。所以, $\gamma$ 传出放电增加可增加肌梭的敏感性。前文已提到存在动态和静态的 $\gamma$ 和 $\beta$ 传出,刺激动态传出将增加肌梭对牵张频率改变的敏感性,而刺激静态传出将增加肌梭对稳定、持续牵张刺激的敏感性。所以,有可能各自调节肌梭对位相的和静态的牵张引起的反应。此外, $\gamma$ 和 $\beta$ 传出系统的运动神经元在很大程度上还受到来自许多高位中枢下传通路的调节,由此而改变身体不同部位肌梭的敏感性和牵张反射的阈值,以适应姿势调控的需要。

除了肌梭以外,还有一种分布于肌腱胶原纤维之间的牵张感受装置,称为**腱器官**(tendon organ)。它的传入神经是直径较细(约 $12\mu\text{m}$ )的Ⅰ<sub>b</sub>类纤维。腱器官与梭外肌纤维呈串联关系。当梭外肌纤维发生等长收缩时,腱器官的传入冲动发放频率增加,而肌梭的传入冲动不变;当梭外肌纤维发生等张收缩时,腱器官的传入冲动发放频率不变,而肌梭的传入冲动减少;当肌肉受到被动牵拉时,腱器官和肌梭的传入冲动发放频率均增加。因此腱器官是一种张力感受器,而肌梭是一种长度感受器。腱器官的传入冲动对同一肌肉的 $\alpha$ 运动神经元起抑制作用,而肌梭的传入冲动对同一肌肉的 $\alpha$ 运动神经元起兴奋作用。腱器官的阈值要比肌梭低,但由于肌肉组织较肌腱组织更富有弹性,因此当整块肌肉受牵拉时,有更多的张力加在肌肉组织上,而加在肌腱组织上的张力则较小。一般情况下,当肌肉受到牵拉时,首先兴奋肌梭而发动牵张反射,引起受牵拉的肌肉收缩;当牵拉力

量进一步加大时,则可兴奋腱器官而抑制牵张反射,这样可以避免被牵拉肌肉的受伤。

### (三) 随意运动的产生和协调

躯体运动最终决定于脊髓运动神经元和脑干运动神经元所发出的冲动的型式和频率,因为这些神经元是运动传出通路上的最后公路。然而,这些神经元受到许多来自外周传入信息和高位中枢下传信息的调控,许多兴奋性和抑制性信息最终都会聚到这些运动神经元上,并在此发生整合,然后经传出纤维支配骨骼肌的运动。会聚到运动神经元的各种神经冲动,可能有以下三方面的作用:①引发随意运动;②调节姿势,从而为运动提供一个稳定的背景或基础;③协调不同肌群的活动,从而使运动能够平稳和精确地进行。

关于随意运动的产生,至今仍有许多问题未搞清楚。例如,要使手臂完成一个动作,需由脑进行“设计”,即组织多个不同关节同时执行相应的动作,并在设计和执行之间的进行反复的比较来调整动作。这个系统是通过“作”来“学习”的,即通过多次重复进行某一动作而使该动作完成得更好。如图 10-36 所示,随意运动的指令起源于皮层联络区(cortical association area),运动的设计在大脑皮层、基底神经节和小脑外侧部进行,基底神经节和小脑外侧部将设计好的运动信息经丘脑外侧腹核输送到大脑运动皮层和运动前区。运动皮层发出的动作指令由皮层脊髓束和皮层脑干束经多次接替输送到脊髓和脑干的运动神经元。此外,这些通路还发出侧支和一些直接起源于运动皮层的纤维一起终止于脑干某些神经核团,而这些脑干核团的纤维再投射到脑干运动神经元和脊髓运动神经元,参与随意运动的调节。运动又能使来自肌肉、肌腱、关节和皮肤的感觉传入冲动发生变化,这些反馈信息被传送到运动皮层和小脑中间内侧部,再由小脑投射到脑干,可以对运动进行调整,使动作变得平稳和精确。参与姿势调节和协调运动的主要脑干通路是红核脊髓束、网状脊髓束、顶盖脊髓束和前庭脊髓束以及相应的投射到脑干运动神经元的纤维系统。

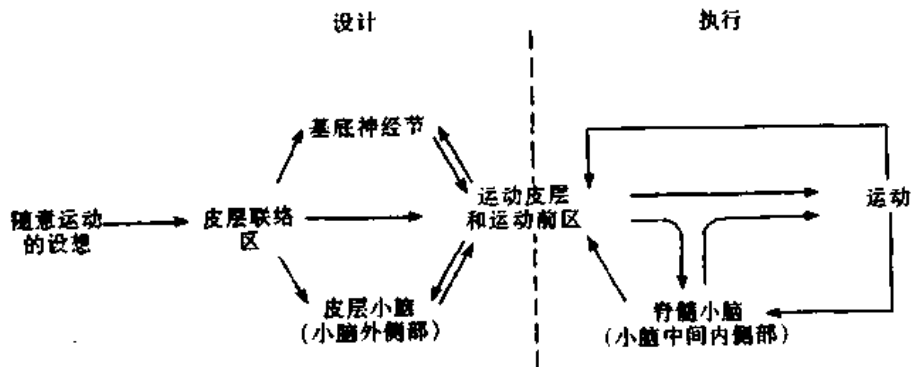


图 10-36 产生和调节随意运动的示意图  
(引自 Ganong 第 19 版医学生理学概论)

## 二、运动调节系统的功能

### (一) 大脑皮层的运动区

1. 主要运动区 在灵长类动物,大脑皮层运动区主要位于中央前回和运动前区,相当于 Brodmann 分区的 4 区和 6 区。它们接受来自关节、肌腱及骨骼肌等深部的感觉冲

动,以感受身体在空间的姿势、位置以及身体各部分在运动中的状态,并根据这些运动器官的状态来控制全身的运动。运动区具有下列功能特征:①对躯体运动的调节为交叉性支配,即一侧皮层支配对侧躯体的肌肉。但在头面部,除下部面肌和舌肌主要受对侧面神经和对侧舌下神经支配外,其余多数部分为双侧性支配,如参与咀嚼运动、喉运动及上部面肌运动的肌肉都受双侧运动神经支配。因此,当一侧内囊损伤产生麻痹时,头面部多数肌肉并不完全麻痹,但对侧下部面肌和舌肌发生麻痹。②具有精细的功能定位,即刺激一定部位的皮层引起一定肌肉的收缩。功能代表区的大小与运动的精细复杂程度有关,运动愈精细、复杂的肌肉,其代表区面积愈大。

例如,手与五指所占皮层区域的面积几乎与整个下肢所占区域的面积相等。③从运动区定位的上下分布来看,总体安排是倒置的,即下肢的代表区在皮层顶部,膝关节以下肌肉的代表区在皮层内侧面;上肢肌肉的代表区在中间部;而头面部肌肉的代表区在底部,但头面部代表区内部的安排仍为正立的。从运动区定位的前后分布来看,躯干和肢体近端肌肉的代表区在前部(6区),肢体远端肌肉的代表区在后部(4区),手指、足趾、唇和舌的肌肉的代表区在中央沟前缘(图 10-37)。测定人脑局部血流观察到,足或手指运动能使皮层相应代表区的血流增加。

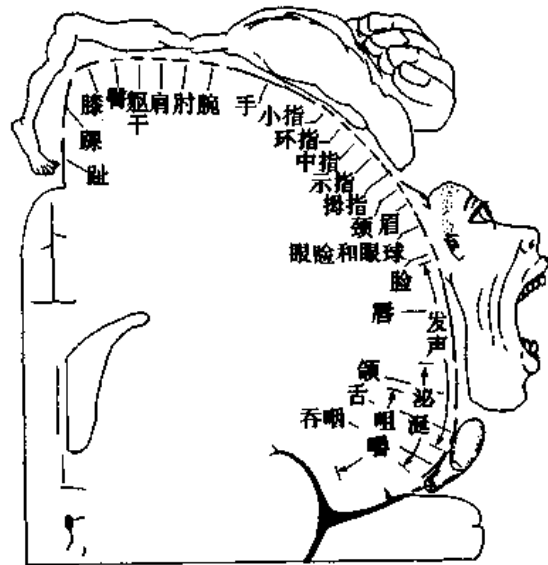


图 10-37 中央前回运动皮层对身体各部分运动控制的分布规律示意图

2. 其他运动区 在人与猴的大脑皮层,运动辅助区位于两半球纵裂的内侧壁,扣带回沟以上,4区之前的区域。电刺激该区可引发肢体运动和发声,反应一般为双侧性的。破坏该区可使猴难以完成双手协调性动作,在做复杂动作时显得笨拙。刺激第一感觉区、第二感觉区等后部顶叶皮层也能产生某些躯体运动,破坏第一感觉区可导致已学得的操作性运动能力(如用刀、叉吃饭)的缺失。已知5区的某些神经元与手伸向目标物体并调节这一动作的运动有关,7区的一些神经元与手和眼的协调运动有关。此外,刺激8区可引起眼外肌的运动反应,刺激18、19区也可获得微弱的眼外肌运动反应等。有证据表明,主要的运动传导通路皮层脊髓束和皮层脑干束中约40%的纤维来自后部顶叶皮层,尤其是来自感觉皮层;约有30%的纤维来自6区;仅约30%的纤维来自4区。这些事实与上述观察是一致的。

在大脑皮层运动区的垂直切面上,可见到该区细胞和感觉区类似,也呈纵向柱状排列,组成大脑皮层的基本功能单位,称为运动柱(motor column)。一个运动柱可控制同一关节几块肌肉的活动,而一块肌肉可接受几个运动柱的控制。

大脑皮层运动区也与感觉皮层一样,具有可塑性。例如,训练猴作快速手指运动,经过1~4周的学习过程,可引起对侧皮层手运动代表区的面积扩大。当运动学习还包括其他肌肉训练时,支配这些肌肉的皮层面积也增大。反之,当猴大脑皮层的手运动代表区上

发生一小块局部缺血性损害时,则该手运动代表区将迁移至邻近的未损区。所以,运动皮层的图像也是可以改变的。

## (二) 运动传导通路

由皮层发出,经内囊、脑干下行到达脊髓前角运动神经元的传导束,称为**皮层脊髓束**;而由皮层发出,经内囊到达脑干内各脑神经运动神经元的传导束,称为**皮层脑干束**。皮层脊髓束中约80%的纤维在延髓锥体跨过中线到达对侧,在脊髓外侧索下行,纵贯脊髓全长,是为**皮层脊髓侧束**;其余约20%的纤维不跨越中线,在脊髓同侧前索下行,为**皮层脊髓前束**。前束一般只下降到胸部,大部分逐节段经白质前连合交叉,终止于对侧的前角运动神经元。在人类,皮层脊髓前束在种系发生上较古老,它们通过中间神经元的接替后,再与脊髓前角内侧部分的运动神经元形成突触联系。脊髓前角内侧部分的运动神经元控制躯干和四肢近端的肌肉,尤其是屈肌,与姿势的维持和粗大的运动有关。相反,皮层脊髓侧束在种系发生上较新,它们的纤维终止于脊髓前角外侧部分的运动神经元,而这些神经元控制四肢远端的肌肉,与精细、技巧性的运动有关。

此外,上述通路发出的侧支和一些直接起源于运动皮层的纤维,经脑干某些核团接替后形成的**顶盖脊髓束**、**网状脊髓束**和**前庭脊髓束**,它们的功能和皮层脊髓前束相似,参与近端肌肉有关粗大运动和姿势的调节;而**红核脊髓束**的功能可能和皮层脊髓侧束相似,参与四肢远端肌肉有关精细运动的调节。

皮层脊髓和皮层脑干传导系统是发起随意运动的初级通路。这并不意味着没有它就不可能进行运动。非哺乳类的脊椎动物基本上没有皮层脊髓和皮层脑干系统,但它们的运动非常灵巧。猫和犬即使完全破坏了这一系统,仍能站立、行走、奔跑和进食,仅在灵长类动物中破坏后或在人类由于某些疾病受损后才产生相当明显的运动缺陷。在灵长类动物实验中,仔细地横切延髓锥体,高度选择性地破坏皮层脊髓侧束,动物迅速出现并持久地丧失用两手指夹起细小物品的能力,但仍保留腕部以上部位的运动能力,动物仍能大体上应用其手,并能站立行走。这些缺陷与失去神经系统对四肢远端肌肉精细的、技巧性的运动控制是一致的。另一方面,损伤皮层脊髓前束后,由于近端肌肉失去神经控制,身体平衡、行走和攀登均发生困难。

横切猴的延髓锥体后出现肌张力降低和**柔软性麻痹**(flaccid paralysis,软瘫),而不呈现**痉挛性麻痹**(spastic paralysis,硬瘫)。所谓软瘫是指随意运动丧失并伴有牵张反射减退或消失的表现;而硬瘫是指随意运动丧失并伴有牵张反射亢进的表现。在人类,单侧中央前回受损后,对侧肢体完全失去随意运动的能力,手和脚的肌肉常完全麻痹。关于皮层运动区损伤后究竟产生硬瘫还是软瘫,这个问题已争论多年。目前知道,严格局限于4区的损伤,一般表现为软瘫;损伤6区后则肢体近端肌肉出现硬瘫;若整个主要运动区损伤,则肢体全部肌肉表现为硬瘫。有人认为,出现硬瘫可能是由于损伤了姿势调节通路,而不是由皮层脊髓束和皮层脑干束损伤所致。

损伤人类皮层脊髓侧束将出现**巴宾斯基征**(Babinski's sign)阳性体征:以钝物划足趾外侧时,出现脚趾背屈和其他四趾外展呈扇形散开的体征。从生理学角度看,这一反射属于屈肌反射,因为当刺激加强时还可伴有踝、膝、髋关节的屈曲。平时脊髓在高位中枢控制下,这一原始的屈肌反射被抑制而不表现出来。在婴儿的锥体束未发育完全以前,以及

成人在深睡或麻醉状态下,也可出现巴宾斯基征阳性。临床上常用来检查皮层脊髓侧束功能是否正常。

在以往的教科书上,一般将运动传导通路分为**锥体系**(pyramidal system)和**锥体外系**(extrapyramidal system)两大部分。锥体系指的是皮层脊髓束和皮层脑干束,其名称的由来是因皮层脊髓束在下行途径中大部分纤维经过并组成延髓锥体。然而,真正符合其名称的仅皮层脊髓侧束,皮层脊髓前束和皮层脑干束都不经过延髓锥体。锥体外系是指锥体系以外所有控制脊髓运动神经元活动的下行通路。经典的锥体外系与大脑皮层无关。但后来发现,锥体外系的皮层下核团不仅直接接受大脑皮层下行纤维的联系,而且接受锥体系下行纤维侧支的联系;此外,还经过丘脑对大脑皮层有上行的纤维联系。由于锥体系和锥体外系在皮层的起源上相互重叠,以及两者在脑内下行途径中不断发生纤维联系,所以,从皮层到脑干之间,由于种种病理过程产生的运动障碍往往难以分清是属于锥体系还是锥体外系的功能缺损。如临床上所谓的锥体束综合征,实际上是锥体系和锥体外系合并损伤的结果。只有到达延髓尾端水平,锥体束出现相对独立性,该处延髓锥体的损伤效应才可以认为主要是锥体系功能缺损。所以,近年来在生理学和临床医学已很少再用锥体系和锥体外系这样的概念。

此外,运动系统中运动神经元常被分为**上运动神经元**(upper motor neuron)和**下运动神经元**(lower motor neuron)。下运动神经元是指脊髓运动神经元和脑运动神经元,它们直接支配骨骼肌的运动,受损后将出现软瘫、肌肉萎缩、反射反应消失等一系列症状。而所谓上运动神经元是脑内控制下运动神经元活动的那些神经元,其概念与锥体系的概念基本相同。它们不只是一个神经元,从运动皮层的神经元到下运动神经元之间还间隔有一个以上的中间神经元。曾认为上运动神经元损伤将引起所谓“中枢性瘫痪”,即表现为硬瘫、肌肉不萎缩和牵张反射活动过强的锥体束综合征。现在知道,损伤如局限于皮层脊髓束和皮层脑干束仅引起**不全性麻痹**(paresis)而不是完全瘫痪,受累肌肉一般表现为肌张力降低。如前所述,锥体束综合征往往是合并损伤锥体外系的结果,出现硬瘫可能是由于姿势调节通路的损伤所致。所以区分上、下运动神经元的概念在临床上也已失去意义。

### 三、姿势调节系统的功能

神经系统对姿势的调节不仅保持了人体的直立和平衡,而且对随意运动的产生提供稳定的背景或基础。中枢神经系统内存在一个姿势调节系统,分散于从脊髓到大脑皮层的各级水平。

#### (一) 脊髓的整合功能

1. 脊休克 有许多反射可在脊髓水平完成。然而脊髓经常在高位中枢的控制之下,故本身独自的功能不易表现出来。为了解脊髓本身的功能,常在动物中采用离断脊髓与延髓联系的方法进行研究。为了保持动物的呼吸功能,常在第5节颈脊髓水平以下切断脊髓,以保留膈神经对膈肌呼吸运动的传出支配。这种脊髓与高位中枢离断的动物称为**脊动物**(spinal animal)。与高位中枢离断的脊髓,在手术后暂时丧失反射活动的的能力,进入无反应状态,这种现象称为**脊休克**(spinal shock)。

脊休克的主要表现为:在横断面以下的脊髓所支配的骨骼肌肌紧张性减低甚至消失,

血压下降,外周血管扩张,发汗反射不出现,直肠和膀胱内粪、尿积聚,说明动物躯体与内脏反射活动均减退以至消失。脊休克现象只发生在切断水平以下的部分。以后,一些以脊髓为基本中枢的反射活动可以逐渐恢复。脊反射恢复出现所需的时间与动物种类有关:低等动物如蛙在脊髓离断后数分钟内反射即恢复;在犬需数天;而在人由于外伤等原因出现脊休克后则需数周以至数月才能恢复出现脊反射。显然,反射恢复的速度与不同动物脊髓反射依赖于高位中枢的程度有关。反射恢复过程中,首先是一些比较简单、比较原始的反射先恢复,如屈肌反射、腱反射等,然后比较复杂的反射逐渐恢复,如对侧伸肌反射、搔爬反射等。反射恢复后的动物,血压也逐渐上升到一定水平,动物可具有一定的排粪与排尿反射,说明内脏反射活动也能部分恢复。反射恢复后,有些反射反应比正常时加强并广泛扩散,例如,屈肌反射、发汗反射等。脊髓离断后,将导致离断水平以下永久性地失去知觉和随意动作的能力。这是由于脊髓离断后,脊髓内上行与下行的神经束很难重新接通,因为离断部位的大量胶质细胞浸润并逐步形成瘢痕,使轴突再生受阻。

脊休克的产生并不是由于切断损伤的刺激所引起的,因为反射恢复后如果第二次切断脊髓,则不会再次引起脊休克。所以,脊休克的产生原因是由于离断的脊髓突然失去了高位中枢的调节,主要是失去从大脑皮层到低位脑干(如前庭核、脑干网状结构等)的下行纤维对脊髓的控制作用。

脊休克的产生与恢复,说明脊髓可以完成某些简单的反射活动,但正常时它们是在高位中枢的控制下进行活动的。高位中枢对脊髓反射既有易化作用,也有抑制作用。例如,切断脊髓后,伸肌反射往往减弱,说明高位中枢对脊髓伸肌反射中枢有易化作用;而屈肌反射比正常时增强,说明高位中枢对脊髓屈肌反射中枢有抑制作用。

脊髓离断后,屈肌反射增强,而伸肌反射则减弱,故屈肌反射常相对占优势,这不利于瘫痪肢体支持体重。因此,在低位脊髓横贯性损伤的病人,通过站立姿势的积极锻炼以发展伸肌反射很重要。通过锻炼,使下肢伸肌具有足够的紧张性,使下肢能伸直,以便能依靠拐杖站立或行走;同时,通过锻炼充分发挥其他未瘫痪肌肉的功能,例如背阔肌等有脊髓离断水平以上的神经支配,且又附着于骨盆,这样就有可能使病人在借助拐杖行走时摆动骨盆。

2. 脊髓对姿势的调节 中枢神经系统调节骨骼肌的紧张度或产生相应的运动,以保持或改正身体在空间的姿势,这种反射活动称为**姿势反射**(postural reflex)。前述的牵张反射就是最简单的姿势反射,而肌紧张是维持站立姿势最基本的反射活动。此外,在脊髓还能够完成对侧伸肌反射、节间反射等。

(1) 屈肌反射和对侧伸肌反射:在脊动物的皮肤接受伤害性刺激时,受刺激一侧的肢体出现屈曲的反应,关节的屈肌收缩而伸肌弛缓,称为**屈肌反射**(flexor reflex)。屈肌反射具有保护性意义。屈肌反射的强度与刺激强度有关,例如,对足部较弱的刺激只引起踝关节屈曲,刺激强度加大,则膝关节及髌关节也可发生屈曲;如刺激强度更大,则可在同侧肢体发生屈肌反射的基础上出现对侧肢体伸肌的反射活动,称为**对侧伸肌反射**(crossed extensor reflex)。对侧伸肌反射是一种姿势反射,当一侧肢体屈曲造成身体失衡时,对侧肢体伸直以支持体重,所以在保持身体平衡中具有生理意义。

(2) 节间反射:脊动物在反射恢复的后期,可出现较复杂的**节间反射**(intersegmental

reflex)。节间反射是指脊髓某节段神经元发出的轴突与邻近上下节段的神经元发生联系,通过上下节段之间神经元的协同活动所进行的一种反射活动。如刺激动物腰背皮肤,可引起后肢发生一系列节奏性搔爬动作,称为搔爬反射(scratching reflex)。

(二) 脑干对肌紧张和姿势的调节

1. 脑干对肌紧张的调节 在狗或猫的中脑上、下丘之间切断脑干的去大脑动物(decerebrate animal),由于脊髓与低位脑干相连接,因此不出现脊休克现象,很多躯体和内脏的反射活动可以完成,血压不下降,但肌紧张出现亢进现象,动物四肢伸直,坚硬如柱,头尾昂起,脊柱挺硬,称为去大脑僵直(decerebrate rigidity)(图 10-38)。去大脑僵直主要是一种伸肌紧张亢进状态。



图 10-38 去大脑僵直示意图

在去大脑动物,如以局部麻醉药注入某一肌肉中,或切断相应的脊髓后根,以消除肌梭传入冲动进入中枢,则该肌的僵直现象即消失。可见去大脑僵直是在脊髓牵张反射的基础上发展起来的,是一种增强的牵张反射(肌紧张)。

有人用电刺激动物脑干网状结构的不同区域,观察到网状结构中存在抑制肌紧张和肌运动的区域,称为抑制区(inhibitory area);还有加强肌紧张和肌运动的区域,称为易化区(facilitatory area)。抑制区较小,位于延髓网状结构的腹内侧部分;易化区较大,包括延髓网状结构的背外侧部分、脑桥的被盖、中脑的中央灰质及被盖;此外,下丘脑和丘脑中线核群等部位也具有对肌紧张和肌运动的易化作用,因此也包括在易化区的概念之中(图 10-39)。从活动的强度来看,易化区的活动较强,抑制区的活动较弱,因此在肌紧张的平衡调节中,易化区略占优势。

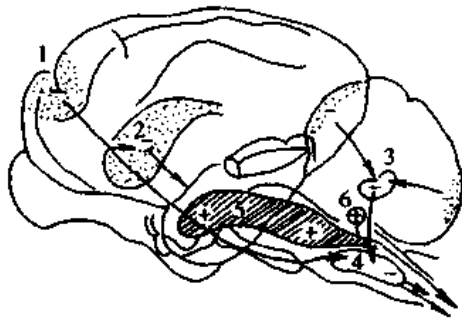


图 10-39 猫脑内与肌紧张调节有关的脑区及其下行路径示意图

下行抑制作用(-)路径:4为网状结构抑制区,发放下行冲动抑制脊髓牵张反射,这一区接受大脑皮层(1)、尾核(2)和小脑(3)传来的冲动;下行易化作用(+)路径:5为网状结构易化区,发放下行冲动加强脊髓牵张反射;6为延髓前庭核,有加强脊髓牵张反射的作用

此外,在脑干以外其他部位也存在着调节肌紧张的区域与核团。如抑制区还包括大脑皮层运动区、纹状体、小脑前叶蚓部等区域;而易化区还有前庭核、小脑前叶两侧部等部位。这些抑制区和易化区与脑干内的有关结构具有功能上的联系。例如,刺激小脑前叶蚓部,可在网状结构抑制区内获得诱发电位,因此小脑前叶蚓部的作用可能是通过网状结构抑制区来完成的;又如,大脑皮层运动区和纹状体的作用可能也是通过网状结构抑制区来完成的。这些脑干以外的抑制区,不仅可通过加强网状结构抑制区的活动抑制肌紧张,而且能控制网状结构易化区的活动,使之受到抑制。小脑前叶两侧部可通过对网状结构易化区的作用来加强易化作用。

根据以上分析,不难看出,出现去大脑僵直的现象是由于切断了大脑皮层和纹状体等部位与网状结构的功能联系,造成抑制区和易化区之间活动的失衡,易化区活动明显占优势的结果。去大脑僵直主要由抗重力肌的肌紧张加强所致。狗和猫的抗重力肌是伸肌,

所以表现为伸肌肌紧张加强。而有的动物，如南美洲的树懒(Sloth)，栖于森林中，经常悬挂在树上，其抗重力肌为屈肌，这类动物发生去大脑僵直时，则表现为屈肌肌紧张明显加强。人在某些疾病中，也可出现类似现象。例如，蝶鞍上囊肿引起皮层与皮层下失去联系时，可出现明显的下肢伸肌僵直及上肢的半屈状态，称去皮层僵直(decorticate rigidity)。因为人的正常体位是直立的，所以上肢的半屈状态是抗重力肌肌紧张增强的表现。人类的去大脑僵直，有时可在中脑疾患时出现，表现为头后仰，上下肢均僵硬伸直，上臂内旋，手指屈曲(图 10-40)。临床上患者如出现去大脑僵直的表现，往往提示病变已严重侵犯脑干，是预后不良的信号。

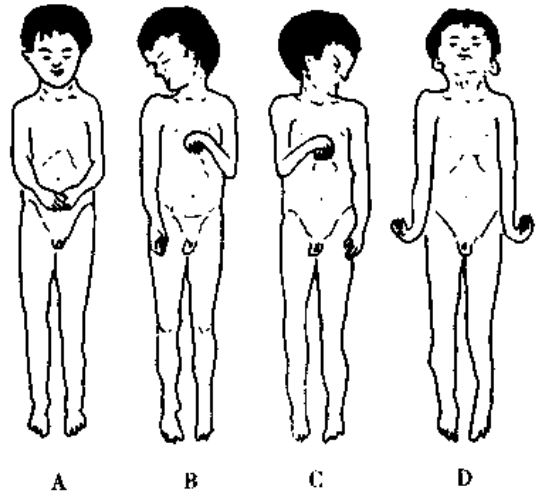


图 10-40 人类去皮层僵直及去大脑僵直  
A,B,C: 去皮层僵直, A: 仰卧, 头部姿势正常时, 上肢半屈; B和C: 转动头部时的上肢姿势; D: 去大脑僵直, 上下肢均僵直

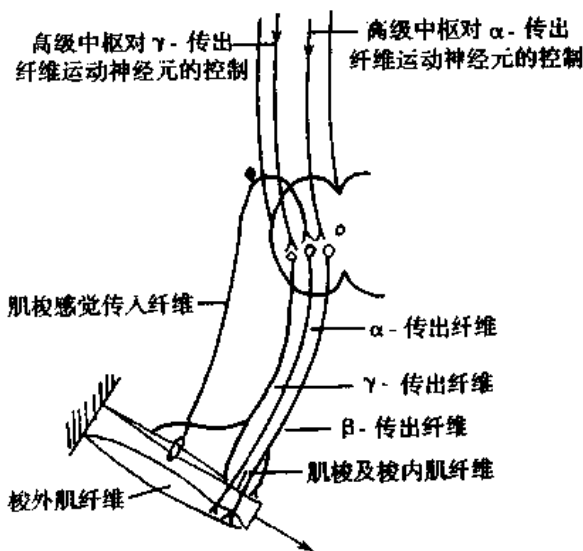


图 10-41 高级中枢对骨骼肌运动控制的模式图  
进一步切断第Ⅷ对脑神经，以消除由内耳半规管和前庭传到前庭核的冲动，则僵直再次消失，说明α僵直主要是通过前庭脊髓束而实现的。而γ僵直则主要是通过网状脊髓束而实现的，因为当刺激完整动物网状结构易化区时，肌梭传入冲动增加，由于肌梭传入冲动的增加可以反映梭内肌纤维的收缩加强，因此认为，当易化区活动增强时，下行冲动首先改变γ运动神经元的活动。

2. 脑干对姿势的调节 由脑干整合而完成的姿势反射有状态反射、翻正反射、直线和旋转加速度反射(见第九章)等。

(1) 状态反射: 头部在空间的位置改变以及头部与躯干的相对位置改变时，可以反射性地改变躯体肌肉的紧张性，这种反射称为状态反射(attitudinal reflex)。状态反射包括迷路紧张反射(tonic labyrinthine reflex)和颈紧张反射(tonic neck reflex)。迷路紧张反射是内耳迷路的椭圆囊和球囊的传入冲动对躯体伸肌紧张性的反射性调节。其

从牵张反射的原理分析，去大脑僵直的产生机制有两种: α僵直(α-rigidity)和γ僵直(γ-rigidity)。前者是由于高位中枢的下行性作用，直接或间接通过脊髓中间神经元提高α运动神经元的活动而出现的僵直;而后者是高位中枢的下行性作用，首先提高γ运动神经元的活动，使肌梭的传入冲动增多，转而增强α运动神经元的活动而出现的僵直(图 10-41)。实验证明，在猫中脑上、下丘之间切断造成去大脑僵直时，如切断动物腰骶部后根以消除肌梭传入的影响，则可使后肢僵直消失，说明经典的去大脑僵直主要属于γ僵直;如果在上述切断后根的去大脑猫，进一步切除小脑前叶，能使僵直再次出现，这种僵直属于α僵直，因为此时后根已切断，γ僵直已不可能发生。如在此基础上进一步



反射中枢主要是前庭核。在去大脑动物中,当动物取仰卧位时伸肌紧张性最高,而取俯卧位时伸肌紧张性则最低。这是在头部位置不同时,由于重力对耳石膜的作用,囊斑上各毛细胞顶部不同方向排列的纤毛所受到的刺激不同,因而引起内耳迷路的刺激不同所致。颈紧张反射是颈部扭曲时颈上部椎关节韧带和肌肉本体感受器的传入冲动对四肢肌肉紧张性的反射性调节。其反射中枢位于颈部脊髓。当头向一侧扭转时,下颏所指一侧的伸肌紧张性加强;如头后仰时,则前肢伸肌紧张性加强,而后肢伸肌紧张性降低;如头前俯时,则前肢伸肌紧张性降低,而后肢伸肌紧张性加强。人类在去皮层僵直的基础上,也可出现颈紧张反射,即当颈部扭曲时,下颏所指一侧上肢伸直,而对侧上肢则处于更屈曲状态(图 10-40)。在正常人,由于高级中枢的存在,状态反射常被抑制而不易表现出来。

(2) 翻正反射:正常动物可保持站立姿势,如将其推倒则可翻正过来,这种反射称为**翻正反射(righting reflex)**。如将动物四足朝天从空中落下,则可清楚地观察到动物在下坠过程中,首先是头颈扭转,然后前肢和躯干跟随着扭转过来,最后后肢也扭转过来,当坠落到地面时则四肢着地。这一反射包括一系列的反射活动,最先是头部位置的不正常,刺激视觉与内耳迷路,从而引起头部的位置翻正;头部翻正后,头与躯干的位置不正常,刺激颈部关节韧带和肌肉,从而使躯干的位置也翻正。

### (三) 大脑皮层对姿势的调节

大脑皮层对姿势反射也有调节作用。前已述及,皮层与皮层下失去联系时可出现明显的去皮层僵直。此外,在去皮层动物中观察到两类姿势反应受到严重损害,即**跳跃反应(hopping reaction)**和**放置反应(placing reaction)**。跳跃反应是指动物(如猫)在站立时受到外力推动时产生的跳跃动作,其生理意义是保持四肢的位置,以维持身体平衡。放置反应是指动物将腿牢固地放置在一支持物体表面的反应。例如,将动物用布带蒙住眼睛并悬吊在空中,让动物足部的任何部分或动物的口鼻部或触须接触某一个支持平面(如桌面),动物马上会将它的两前爪放置在这个支持平面上。这两个姿势反应的整合需要大脑皮层的参与。

## 四、基底神经节的功能

### (一) 结构

基底神经节在解剖学上包括纹状体、屏状核和杏仁核。而在功能学上则包括纹状体、丘脑底核及黑质。纹状体又分为尾核、壳核及苍白球三部分。苍白球在发生上较古老,称为旧纹状体;而尾核及壳核则较新,称为新纹状体。尾核、壳核、苍白球与丘脑底核、黑质在结构与功能上紧密联系。其中苍白球是纤维联系的中心,尾核、壳核、丘脑底核、黑质均发出纤维投射到苍白球,而苍白球也发出纤维与丘脑底核、黑质相联系。

### (二) 功能

基底神经节有重要的运动调节功能。它对随意运动的产生和稳定、肌紧张的调节、本体感受传入冲动信息的处理都有关系。例如在清醒猴记录苍白球单个神经元的放电活动,可观察到当肢体进行随意运动时神经元放电有明显的改变,说明其与随意运动有关。又如在电刺激动物大脑皮层运动区时,再刺激尾核或苍白球,可使皮层运动区发出的运动反应立即被抑制,并且抑制效应在刺激停止后可维持一定时间。

此外还观察到,单侧毁损猴苍白球可使对侧上肢的运动不如同侧上肢的运用灵便。记录基底神经节神经元放电的研究发现,它们与小脑半球外侧部的神经元极为相似,即放电发生在运动开始之前。这些观察,以及分析人类基底神经节疾病和在动物中用药物破坏多巴胺能神经元的实验结果,可以得出这样一个概念,即基底神经节参与运动的设计和程序编制,就是将一个抽象的设计转换为一个随意运动(图 10-36)。它们发出的冲动经丘脑外侧腹核到达运动皮层,运动皮层再发出冲动经皮层脊髓束和皮层脑干束传送到脊髓和脑干的运动神经元。

### (三) 与基底神经节有关的疾病

对基底神经节功能的认识,许多知识是从对患基底神经节疾病病人的临床观察得来的。临床上基底神经节损害的主要表现可分为两大类:①运动过少而肌紧张过强,如帕金森病(Parkinson disease);②运动过多而肌紧张不全,如亨廷顿病(Huntington disease)和手足徐动症(athetosis)等。

1. 帕金森病 又称震颤麻痹(paralysis agitans)。该病的症状首先由英国医生 James Parkinson (1755—1824)描述,主要表现为全身肌紧张增高、肌肉强直、随意运动减少、动作缓慢、面部表情呆板。此外,患者常伴有静止性震颤(static tremor),这种震颤多见于上肢(尤其是手部),其次是下肢与头部,震颤节律为每秒钟 4~6 次,静止时出现,情绪激动时增加,进行自主运动时减少,入睡后停止。病理学研究表明,帕金森病患者的中脑黑质有病变,并且脑内多巴胺含量明显下降。在动物中,如用药物(利血平)使儿茶酚胺(包括多巴胺)耗竭,则动物会出现类似帕金森病的症状,如进一步给予多巴胺的前体左旋多巴(L-dopa)治疗,则症状好转。此外,早已知道,用 M 受体拮抗剂东莨菪碱或安坦等也能治疗帕金森病,说明帕金森病的产生与乙酰胆碱递质系统的功能过强有关。在帕金森病患者进行苍白球破坏手术治疗过程中,如将乙酰胆碱直接注入苍白球,可导致对侧肢体症状加剧,而注入 M 受体拮抗剂则症状减退。总结以上观察结果,目前认为,黑质上行抵达纹状体的多巴胺递质系统的功能在于抑制纹状体内乙酰胆碱递质系统的功能。而帕金森病的产生,是因为黑质的多巴胺递质系统功能受损,导致纹状体内乙酰胆碱递质系统功能亢进所致(图 10-42)。此外,应用左旋多巴治疗帕金森病对静止性震颤无明显疗效,提示此症状的产生与多巴胺递质系统功能的扰乱关系不大。

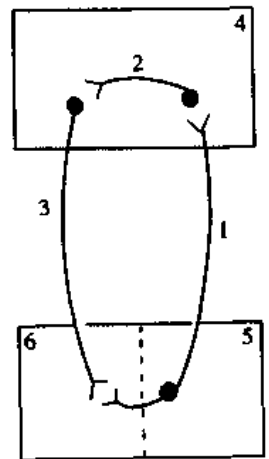


图 10-42 黑质-纹状体环路示意图

1. 多巴胺能神经元;2. 胆碱能神经元;3.  $\gamma$ -氨基丁酸能神经元;4. 纹状体;5. 黑质致密部;6. 黑质网状部

实际上,帕金森病的发病机制并非如此简单,近年来关于帕金森病发病机制的研究已取得较大的进展。目前对基底神经节内兴奋和抑制失衡关系的认识大致如图 10-43 所示。由于黑质-纹状体多巴胺系统受损,使壳核到苍白球外侧部的抑制性输出增强,因此后者对丘脑底核和苍白球内侧部的抑制性输出减少,丘脑底核增加其对苍白球内侧部的兴奋性输出,再通过苍白球内侧部发出到丘脑的抑制性输出增加,从而导致丘脑传向大脑皮层的兴奋性输出减少。这样,皮层对脊髓和丘脑底核的兴奋性输出也减少,从而导致症状的出现。苍白球内侧部的过度兴奋也能通过脑桥脚核而作用于脊髓。适度破坏苍白球内侧部,可在一定程度上缓解帕金森病的症状。

此外,近年来对帕金森病的分子病理基础也有很多新发现。除有多种神经递质和调质功能紊乱参与发病外,还发现与一种药物 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPIP)有关。MPIP 在体内经单胺氧化酶-B 的作用而转变为 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP<sup>+</sup>),MPP<sup>+</sup> 可诱发动物尤其是灵长类动物产生类似帕金森病的病理及临床特征。MPP<sup>+</sup> 的作用机制可能是阻断了线粒体呼吸链中线粒体复合物 I (mitochondrial complex I) 的活性。而线粒体功能缺陷也会导致线粒体复合物 I 活性降低。已发现帕金森

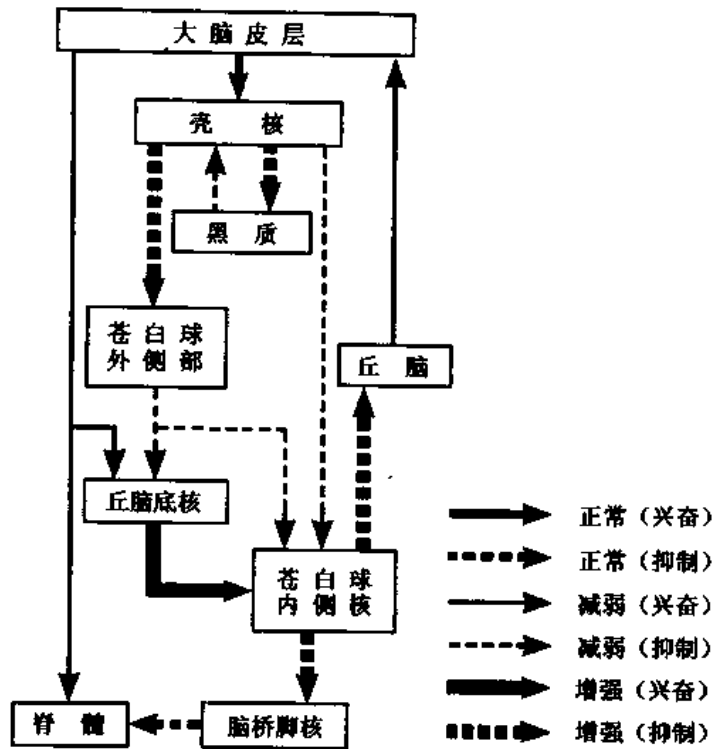


图 10-43 帕金森病发病机制示意图

病患者黑质中线粒体复合物 I 活性降低 30%~38%。

2. 亨廷顿病 又称舞蹈病(chorea)。该病首先由英国外科医生 Jonathan Huntington(1828—1913) 于 1872 年报道。亨廷顿病主要表现为不自主的上肢和头部的舞蹈样动作,并伴有肌张力降低等。病理学研究表明,遗传性亨廷顿病患者有明显的纹状体神经元病变,新纹状体严重萎缩,但黑质-纹状体通路完好,脑内多巴胺含量也正常。给予这类患者左旋多巴反而加剧其症状,而用利血平耗竭多巴胺则能缓解症状。神经生化研究发现,亨廷顿病患者纹状体中胆碱能和  $\gamma$  氨基丁酸能神经元的功能明显减退。目前认为,黑质与纹状体之间存在环状联系(图 10-42),黑质的多巴胺能神经元的轴突上行抵达纹状体,控制纹状体中胆碱能神经元的活动,转而改变纹状体中  $\gamma$  氨基丁酸能神经元的活动,而纹状体内的  $\gamma$  氨基丁酸能神经元的轴突下行抵达黑质,反馈控制多巴胺能神经元的活动。亨廷顿病的发病主要是纹状体内胆碱能和  $\gamma$  氨基丁酸能神经元的功能减退,而使黑质多巴胺能神经元功能相对亢进所致。

## 五、小脑的功能

小脑对于维持姿势、调节肌紧张、协调和形成随意运动均有重要作用。根据小脑的传入、传出纤维联系,可将小脑分成三个主要的功能部分,即前庭小脑、脊髓小脑和皮层小脑(图 10-44)。

### (一) 前庭小脑

**前庭小脑**(vestibulocerebellum)主要由绒球小结叶构成,与身体姿势平衡功能有密切关系。实验观察到,切除绒球小结叶的猴不能保持身体平衡,由于站立不稳,只得在墙角里依墙而站立,但其随意运动仍很协调,能很好地完成进食动作。第四脑室附近患有肿瘤的病人,由于肿瘤压迫绒球小结叶,病人不能站稳,但其肌肉运动仍能协调。绒球小结叶

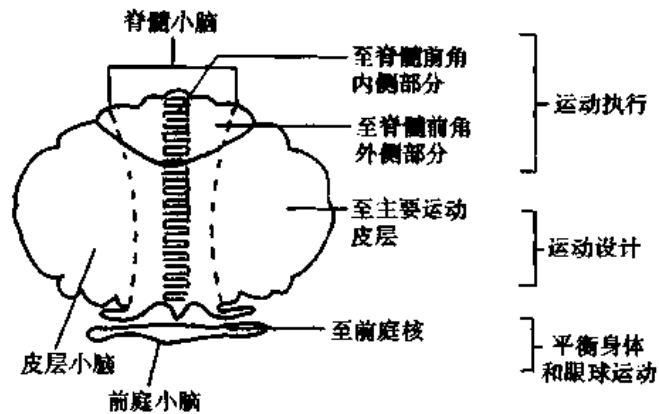


图 10-44 小脑的功能分区示意图

说明:脊髓前角内侧部的运动神经元控制躯干和四肢近端的肌肉,与姿势的维持和粗大的运动有关;而脊髓前角外侧部的运动神经元控制四肢远端的肌肉,与精细的、技巧性的运动有关

的身体平衡功能与前庭器官及前庭核活动有密切关系,其反射途径为:前庭器官→前庭核→绒球小结叶→前庭核→脊髓运动神经元→肌肉。在动物实验中还观察到,切除犬的绒球小结叶后,不再出现运动病;切除猫的绒球小结叶后,可出现位置性眼震颤(positional nystagmus),当头位固定于特定位置时即出现眼震颤。

## (二) 脊髓小脑

**脊髓小脑**(spinocerebellum)由小脑前叶(包括单小叶)和后叶的中间带区(旁中央小叶)构成。这部分小脑主要接受脊髓小脑束传入纤维的投射,其感觉传入冲动主要来自肌肉与关节等处的本体感受器,但前叶还接受视觉、听觉的传入信息,而后叶的中间带区还接受脑桥纤维的投射。前叶的传出纤维主要在顶核换元,转而进入脑干网状结构,后叶中间带区的传出纤维经间置核到红核,有一些纤维再投射到丘脑外侧腹核,最后抵达大脑皮层运动区。

前叶与肌紧张调节有关。在去大脑动物,刺激前叶蚓部可抑制同侧伸肌紧张,使去大脑僵直减退,因此前叶蚓部有抑制肌紧张的作用。抑制肌紧张的区域在前叶蚓部有一定的空间分布,前叶蚓部的前端与动物尾部及下肢肌紧张的抑制功能有关,前叶蚓部的后端及单小叶部位与上肢及头面部肌紧张的抑制功能有关,其分布安排是倒置的。前叶蚓部抑制肌紧张的作用,可能是通过延髓网状结构抑制区转而改变脊髓前角运动神经元活动的。刺激猴小脑前叶两侧部有加强肌紧张的作用,肌紧张易化区也有一定的空间分布,安排也是倒置的,其作用可能是通过网状结构易化区转而改变脊髓前角运动神经元活动。因此,小脑前叶对肌紧张的调节既有抑制作用,也有易化作用。在进化过程中,前叶的肌紧张抑制作用逐渐减退,而易化作用逐渐占主要地位。

后叶中间带也有控制肌紧张的功能,刺激该区能使双侧肌紧张加强。由于后叶中间带还接受脑桥纤维的投射,并与大脑皮层运动区之间有环路联系,因此在执行大脑皮层发动的随意运动方面有重要作用。当切除或损伤这部分小脑后,随意动作的力量、方向及限度将发生紊乱,同时肌张力减退,表现为四肢乏力。受害动物或患者不能完成精巧动作,

肌肉在完成动作时抖动而把握不住动作的方向,称为**意向性震颤(intention tremor)**,行走摇晃呈蹒跚状,动作越迅速则协调障碍越明显。患者不能进行拮抗肌轮替快复动作(如上臂不断交替进行内旋与外旋),但在静止时则无肌肉异常运动。因此,这部分小脑的功能是在肌肉运动进行过程中起协调作用。小脑损伤后出现的这种动作性协调障碍,称为**小脑性共济失调(cerebellar ataxia)**。

### (三) 皮层小脑

**皮层小脑(cerebrocerebellum)**是指后叶的外侧部,它不接受外周感觉的传入信息,仅接受由大脑皮层广大区域(感觉区、运动区、联络区)传来的信息。这些区域的下传纤维均经脑桥核换元,转而投射到对侧的后叶外侧部,后叶外侧部的传出纤维经齿状核换元,再经丘脑外侧腹核换元,然后投射到皮层运动区。皮层小脑与大脑皮层运动区、感觉区、联络区之间的联合活动与运动计划的形成及运动程序的编制有关。精巧运动是在学习过程中逐步形成并熟练起来的。在开始学习的阶段,大脑皮层通过皮层脊髓束和皮层脑干束所发动的运动是不协调的,这是因为小脑尚未发挥其协调功能。在学习过程中,大脑皮层与小脑之间不断进行联合活动,同时小脑不断接受感觉传入冲动的信息,逐步纠正运动过程中所发生的偏差,使运动逐步协调起来。精巧运动逐渐熟练完善后,皮层小脑就贮存了一整套程序。当大脑皮层发动精巧运动时,首先通过下行通路从皮层小脑中提取贮存的程序,并将它回输到大脑皮层运动区,再通过皮层脊髓束和皮层脑干束发动运动。此时所发动的运动可以非常协调而精巧,而且动作快速几乎不假思索。例如学习体操动作或演奏乐器,都是这样的过程。

### (四) 小脑内局部神经元回路

小脑皮层各区的组织结构都是相似的。进入小脑皮层的纤维只有攀缘纤维和苔藓纤维两类,两者均起兴奋作用。小脑皮层内有五类神经元,即颗粒细胞、高尔基细胞、篮状细胞、星状细胞和浦肯野细胞。除颗粒细胞为兴奋性神经元外,其余均为抑制性神经元。浦肯野细胞的轴突是小脑皮层唯一的传出纤维,它与小脑深部核团(顶核、间置核、齿状核)发生突触联系,抑制这些核团兴奋性神经元的紧张性放电活动。攀缘纤维主要来自延髓的下橄榄核,进入小脑皮层后直接与浦肯野细胞发生突触联系,对浦肯野细胞起兴奋性作用。苔藓纤维是进入小脑皮层的主要传入纤维,来源很广泛,进入小脑皮层后与颗粒细胞发生突触联系,对颗粒细胞起兴奋性作用。颗粒细胞的轴突进入小脑皮层浅层后形成平行纤维,转而兴奋其他神经元。例如兴奋高尔基细胞,高尔基细胞兴奋后即反馈抑制颗粒细胞的活动。由于高尔基细胞轴突的分布比较广泛,能同时抑制许多颗粒细胞的活动,造成颗粒细胞的兴奋反应在空间上局限起来。也就是说,由苔藓纤维直接兴奋的颗粒细胞处在兴奋状态,而其外围的颗粒细胞处在抑制状态。又如平行纤维可兴奋浦肯野细胞、篮状细胞和星状细胞,而篮状细胞和星状细胞能抑制浦肯野细胞的活动,由于篮状细胞的轴突分布较广,浦肯野细胞受抑制的范围较大,造成浦肯野细胞的兴奋反应在空间上局限起来。也就是说,由平行纤维直接兴奋的浦肯野细胞处在兴奋状态,其邻旁的浦肯野细胞则处在抑制状态。因此,通过上述局部神经元回路的作用,使许多不同来源的苔藓纤维的冲动进入小脑后,出现许多兴奋与抑制的区域,这对于小脑精确地调节不同部位肌肉的肌紧张

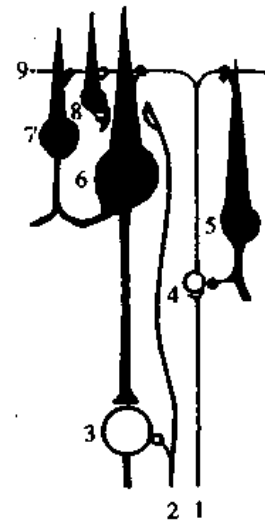


图 10-45 小脑内局部神经元回路示意图

1. 苔藓纤维; 2. 攀缘纤维; 3. 小脑深部核团细胞; 4. 颗粒细胞; 5. 高尔基细胞; 6. 浦肯野细胞; 7. 篮状细胞; 8. 星状细胞; 9. 平行纤维。黑色细胞均为抑制性神经元

或协调随意运动都是很重要的(图10-45)。

## 第七节 神经系统对内脏活动的调节

### 一、自主神经系统的功能

自主神经系统的功能是调节内脏活动,所以自主神经系统也称内脏神经系统。自主神经系统也受中枢神经系统的控制。事实上,自主神经系统应包括传入神经和传出神经,但习惯上仅指支配内脏器官的传出神经,且将其分为交感神经(sympathetic nerve)和副交感神经(parasympathetic nerve)两部分(图 10-46)。

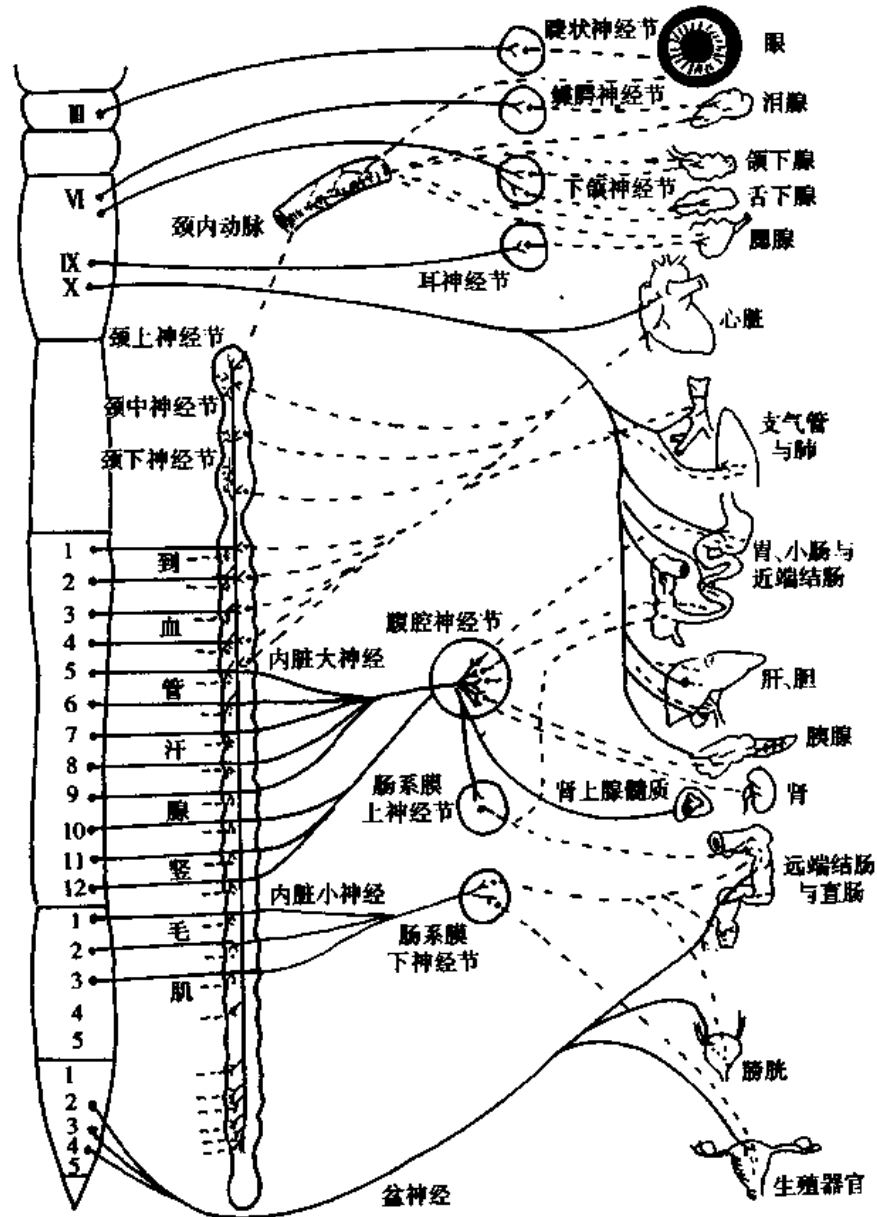


图 10-46 自主神经分布示意图  
实线:节前纤维;虚线:节后纤维

## (一) 交感和副交感神经的结构特征

自主神经由节前和节后两个神经元组成。节前神经元的胞体位于中枢,其轴突组成节前纤维(preganglionic fiber),从中枢发出后进入外周神经节内交换神经元;节后神经元的轴突组成节后纤维(postganglionic fiber),支配效应器官。支配肾上腺髓质的交感神经为一例外,相当于交感节前纤维。节前纤维属B类纤维,传导速度较快;节后纤维属C类纤维,传导速度较慢。交感神经节离效应器官较远,因此节前纤维短而节后纤维长;副交感神经节离效应器官较近,有的神经节就在效应器官壁内,因此节前纤维长而节后纤维短(图10-47)。

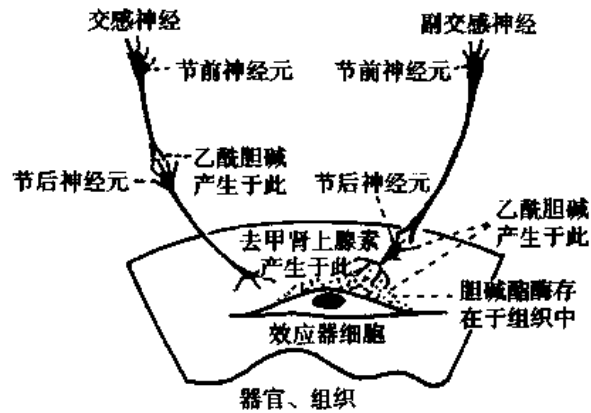


图10-47 交感和副交感神经节前、节后纤维及有关递质

交感神经起自脊髓胸腰段灰质侧角的中间外侧柱;副交感神经的起源比较分散,一部分起自脑干的脑神经核,包括缩瞳核、上唾液核、下唾液核、迷走背核、疑核等,另一部分起自脊髓骶部灰质相当于侧角的部位。交感神经的分布广泛,几乎全身所有内脏器官都受其支配;而副交感神经的分布较局限,某些器官不具有副交感神经支配,例如皮肤和肌肉内的血管、一般的汗腺、竖毛肌、肾上腺髓质、肾都只有交感神经支配。

刺激交感神经节前纤维引起的反应比较弥散;刺激副交感神经节前纤维引起的反应则比较局限。因为一根交感神经节前纤维往往与多个节后神经元发生突触联系;而副交感神经则不同。例如,猫的颈上神经节内交感节前与节后纤维之比为1:11~1:17,而睫状神经节内的副交感节前与节后纤维之比为1:2。

通过荧光组织化学的研究,发现哺乳类动物中交感神经节后纤维并不都是支配效应器细胞的。在心脏和膀胱中,少量交感节后纤维支配器官壁内的神经节细胞。由此看来,交感和副交感神经的相互作用,可以发生在器官壁内神经节细胞水平上,而不一定发生在效应器细胞水平上。

## (二) 交感和副交感神经系统的功能特征

自主神经系统的功能在于调节心肌、平滑肌和腺体(消化腺、汗腺、部分内分泌腺)的活动。交感和副交感神经系统的不同生理功能,是通过它们不同的神经纤维所含的不同递质作用于不同的受体而产生的。交感和副交感神经节前纤维、绝大多数副交感和少数交感神经节后纤维以乙酰胆碱为递质,多数交感神经节后纤维以去甲肾上腺素为递质,两种递质作用于相应的两大类受体而产生各种不同的生理作用(这些内容已详细表达在本章第二节的表10-5和表10-6中)。此外,交感和副交感神经还受中枢神经系统的调控。从总体上看,交感和副交感神经系统的活动具有以下特征。

1. 对同一效应器的双重支配 除少数器官外,一般组织器官都接受交感和副交感神经的双重支配。在具有双重支配的器官中,交感和副交感神经的作用往往相互拮抗。如在心脏,迷走神经具有抑制作用;而交感神经具有兴奋作用。又如,在小肠平滑肌,迷走神

经能增强其运动;而交感神经则抑制其活动。这种安排使神经系统能够从正反两方面调节内脏的活动,从而使内脏的工作状态能适合机体当时的需要。这是内脏功能调节的特点之一。有时交感和副交感神经的作用也可以是一致的,例如对唾液腺的分泌,交感和副交感神经都有促进作用。但两者的作用也有差别,前者引起的唾液分泌量少而粘稠;而后者引起的唾液分泌量多而稀薄。

2. 紧张性支配 自主神经对效应器的支配,一般具有紧张性作用。例如,切断心迷走神经,心率即加快;切断心交感神经,心率则减慢,说明两种神经对心脏的支配都具有紧张性活动。又如,切断支配虹膜的副交感神经,瞳孔即散大;切断其交感神经,瞳孔则缩小,也说明具有紧张性。一般认为,自主神经的紧张性来源于中枢,而中枢具有紧张性的原因是多方面的,其中有反射性和体液性原因。例如,来自主动脉弓和颈动脉窦压力感受器的传入冲动,对维持自主神经的紧张性活动具有重要作用;而中枢神经组织内 $\text{CO}_2$ 浓度,对维持交感缩血管中枢的紧张性活动也有重要作用。

3. 效应器所处功能状态的影响 自主神经的外周性作用与效应器本身的功能状态有关。例如,刺激交感神经可使动物无孕子宫运动受到抑制,而对有孕子宫却可加强其运动(因为作用的受体不同,见表10-6)。又如胃幽门,如果原来处于收缩状态,刺激迷走神经能使之舒张;如果原来处于舒张状态,则刺激迷走神经能使之收缩。

4. 对整体生理功能调节的意义 在环境急骤变化的条件下,交感神经系统可以动员机体许多器官的潜在功能力量以适应环境的急变。例如,在剧烈肌肉运动、窒息、失血或寒冷环境等情况下,机体出现心率加速、皮肤与腹腔内脏血管收缩、血液贮存库排出血液以增加循环血量、红细胞计数增加、支气管扩张、肝糖原分解加速以及血糖浓度上升、肾上腺素分泌增加等现象。交感神经系统活动具有广泛性,但对于一定的刺激,不同部分的交感神经的反应方式和程度是不同的,表现为不同的整合形式(见第四章)。

副交感神经系统的活动相对比较局限。其整个系统的活动主要在于保护机体、体整恢复、促进消化、积蓄能量以及加强排泄和生殖功能等方面,例如,机体在安静时副交感神经活动往往加强,此时心脏活动抑制、瞳孔缩小、消化功能增强以促进营养物质吸收和能量补充等。

## 二、内脏活动的中枢调节

### (一) 脊髓对内脏活动的调节

交感神经和部分副交感神经发源于脊髓灰质侧角的中间外侧柱,因此脊髓可以成为内脏反射活动的初级中枢。前文已介绍,脊休克过去后,脊动物的血压可以上升到一定水平,说明脊髓中枢可以完成基本的血管张力反射,能维持血管的紧张性,保持一定的外周阻力;脊动物还具有一定的反射性排粪与排尿的能力,说明基本的排便反射和排尿反射也可以在脊髓内完成。脊髓高位离断的病人,脊休克过后,也可见到血管张力反射、发汗反射、排尿反射、排便反射、勃起反射的恢复。但这种反射调节功能是初级的,不能很好适应生理功能的需要。例如,脊髓离断的病人,由平卧位转成直立位时即感到头晕,因为此时体位性血压反射的调节能力很差,外周血管阻力不能及时发生改变。又如,病人虽有一定的反射性排尿能力,但排尿不受意识控制,且排尿也不完全。



## (二) 低位脑干对内脏活动的调节

由延髓发出的副交感神经传出纤维(含于Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ对脑神经中)支配头面部的所有腺体、心、支气管、喉、食管、胃、胰腺、肝和小肠等;同时,脑干网状结构中存在着许多与内脏活动功能有关的神经元,其下行纤维支配脊髓,调节脊髓的自主神经功能,所以,许多基本生命现象(如循环、呼吸等)的反射调节在延髓水平已能初步完成,因此延髓有生命中枢之称。此外,中脑是瞳孔对光反射的中枢部位。有关内容已在前面各章叙述。

## (三) 下丘脑对内脏活动的调节

下丘脑大致可分为前区、内侧区、外侧区和后区。前区的最前端为视前核,严格讲,它应属于前脑的范畴,稍后为视上核、视交叉上核、室旁核,再后是下丘脑前核;内侧区又称结节区,紧靠下丘脑前核,其中有腹内侧核、背内侧核、结节核与灰白结节,还有弓状核与结节乳头核;外侧区有分散的下丘脑外侧核,其间穿插有内侧前脑束;后区主要是下丘脑后核及乳头体核。

下丘脑与边缘前脑及脑干网状结构有紧密的形态和功能联系,共同调节内脏的活动。进入下丘脑的传入冲动可来自边缘前脑、丘脑、脑干网状结构,其传出冲动也可抵达这些部位。下丘脑还可通过垂体门脉系统和下丘脑-垂体束调节腺垂体和神经垂体的活动(详见本章第九节和第十一章)。下丘脑是较高级的内脏活动调节中枢,能对多种内脏反射活动进行调节;除此之外,它还能把内脏活动和其他生理活动联系起来,完成一些复杂的生理功能调节。下丘脑的主要功能列于表 10-8 中。本节只介绍下丘脑的部分功能,其余功能将分别在后两节中介绍。

表 10-8 下丘脑的主要功能

功 能	信号来源	整合区域
体温调节	皮肤、深部组织、脊髓、下丘脑和其他脑区的温度感受器	视前区-下丘脑前部
神经内分泌控制:		
儿茶酚胺	与情绪有关的边缘系统	下丘脑背外侧区
血管升压素	渗透压感受器、容量感受器、其他	视上核、室旁核
催产素	乳房、子宫、生殖器触觉感受器	室旁核、视上核
TSH* (受 TRH* 控制)	婴儿温度感受器、其他	室旁核及其邻旁区
ACTH* 和 $\beta$ -内啡肽 (受 CRH* 控制)	边缘系统(情绪刺激)、网状结构(应激刺激)、对血中皮质醇水平敏感的下丘脑和腺垂体细胞、视交叉上核(日周期节律)	室旁核
FSH* 和 LH* (受 GnRH* 控制)	对雌激素敏感的下丘脑细胞、眼、皮肤和生殖器触觉感受器	视前区
催乳素(受 PRF* 和 PIF* 控制)	乳房触觉感受器、其他未知感受器	弓状核、其他区(下丘脑抑制分泌)
生长素(受 GHRH* 和 GHRIH* 控制)	未知感受器	室周核、弓状核
行为欲:		
渴觉	渗透压感受器(血浆晶体渗透压) SFO*、OVLT* (血管紧张素 II)	下丘脑上外侧部脑室周围器官
食欲	对葡萄糖利用率敏感的细胞、瘦素受体、其他多肽受体	下丘脑腹内侧区、弓状核、室旁核、下丘脑外侧部

功能	信号来源	整合区域
性欲	对血中雌激素和雄激素敏感的细胞、其他	下丘脑前腹侧部、梨状皮层(在男性)
防御反应(恐惧、发怒)	感觉器官和新皮层(通路未知)	边缘系统和下丘脑(弥散)
控制各种内分泌和节律性活动	视网膜下丘脑纤维	视交叉上核

\* 为下丘脑调节肽和腺垂体激素的英文缩写,详见内分泌章。

\*\* SFO 为穹窿下器;OVL 为终板血管器。

1. 与自主神经系统功能的关系 刺激下丘脑能产生自主神经反应,但又似乎并不与内脏功能调节有直接的关联,而多半为更复杂的生理活动(如调节体温、摄食行为、水平衡、情绪活动、生物节律等)中的一部分。刺激下丘脑前上侧部可引起膀胱收缩,但很少引起其他副交感神经兴奋的反应。刺激下丘脑某些部位可引起心律失常。刺激下丘脑不同部位,尤其是下丘脑外侧区可产生弥散性交感神经放电,肾上腺髓质激素释放增多,类似于发生应急反应时的情况。有人认为下丘脑内存在分别控制肾上腺素和去甲肾上腺素释放的区域,在一定刺激下也可引起这两种儿茶酚胺激素的不同分泌,但对它们的选择性不高。由此看来,下丘脑内存在副交感和(或)交感中枢的证据不很充足。

2. 与睡眠的关系 引起慢波睡眠的两个脑区(间脑睡眠区和前脑基底部睡眠区)都含有部分区域在于下丘脑范围内。如前文所述,刺激这些区域可引起睡眠或觉醒,产生不同的效应与刺激的频率不同有关。

3. 与生物节律的关系 机体内的各种活动按一定的时间顺序发生变化,这种变化的节律称为生物节律(biorhythm)。人和动物的生物节律,按其频率的高低,可分为高频(周期低于一天,如心动周期、呼吸周期等)、中频(日周期)和低频(周期长于一天,如月经周期)三种节律。日周期节律(circadian rhythm)是最重要的生物节律。人体许多生理功能都有日周期,如血细胞数、体温、促肾上腺皮质激素分泌等。这种节律可能是生物在长期的进化及适应的过程中形成的。早期的研究发现,摘除大鼠所有的内分泌器官,其摄食、饮水、运动等日周期节律依然存在;而毁损局部脑区,当下丘脑腹内侧区被破坏后,大鼠的上述日周期节律即消失,因而证实日周期的振荡源在下丘脑。进一步的研究指出,下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus)可能是日周期节律的控制中心。例如,正常大鼠全天摄食量中白昼仅占 10%;切断视交叉上核与摄食行为有关中枢之间的纤维联系,则白昼摄食量可增至 50%。又如,在摘除双眼而处于自由行走的大鼠,其睡眠白昼多于夜间的节律仍然存在,如再破坏其视交叉上核,这种日周期节律则完全丧失。研究表明,视交叉上核可通过视网膜-视交叉上核束与视觉感受装置发生联系,因此外界的昼夜光照变化可影响视交叉上核的活动,从而使体内日周期节律和外环境的昼夜节律同步起来。控制生物节律的传出途径既有神经性的,也有体液性的。随着日周期的变化过程,松果体激素褪黑素(melatonin)可能对体内器官起着时钟指针的作用。如人为改变每日的光照和黑暗的时间,可使一些机体功能的日周期位相发生移动。

4. 水平衡调节 损坏下丘脑可导致动物烦渴与多尿,说明下丘脑能调节对水的摄入与排出。下丘脑通过对饮水行为和肾排水两方面的调节而实现其对水平衡的调节。关于

对饮水行为的调节将在第八节中介绍。

下丘脑对肾排水的调节是通过控制视上核及室旁核合成与释放抗利尿激素而实现的。下丘脑前部存在着渗透压感受器(brain osmoreceptor),它能按血液中的渗透压变化来调节抗利尿激素的分泌。将少量高渗盐水注入动物的颈内动脉,能刺激抗利尿激素的分泌;如注入低渗盐水则抑制抗利尿激素的分泌。抗利尿激素的分泌调节还受其他多种因素影响(详见第八章)。

5. 体温调节 在哺乳类动物,于间脑以上水平切除大脑皮层,其体温基本能保持相对稳定;如在下丘脑以下部位横切脑干,动物则不能维持其体温的相对稳定。现在知道,视前区-下丘脑前部存在着温度敏感神经元,它们既能感受所在部位的温度变化,也能对传入的温度信息进行整合。当超过或低于调定点(set point,正常时约为 36.8℃)水平,即可通过调节散热和产热活动,使体温能保持稳定(详见第七章)。

#### (四) 大脑皮层对内脏活动的调节

1. 新皮层 电刺激动物的新皮层,除能引起躯体运动外,也能引起内脏活动的改变。例如,刺激皮层内侧面 4 区一定部位,会产生直肠与膀胱运动的变化;刺激皮层外侧面一定部位,会引发呼吸、血管运动的变化;刺激 4 区底部,会发生消化道运动及唾液分泌的变化;刺激 6 区一定部位,会出现竖毛、出汗,以及上、下肢血管的舒缩反应;刺激 8 区和 19 区等,除可引起眼外肌运动外,还能产生瞳孔的反应。电刺激人类大脑皮层也能见到类似的结果。

2. 边缘叶 大脑半球内侧面皮层与脑干连接部和胼胝体旁的环周结构,曾被称为边缘叶(图 10-48)。这部分结构在发生上较古旧,其最内圈的一环状结构,包括海马、穹窿等,为古皮层;较外圈的一环状结构,包括扣带回、海马回等,为旧皮层。由于边缘叶在结构和功能上与大脑皮层的岛叶、颞极、眶回等,以及皮层下的杏仁核、隔区、下丘脑、丘脑前核等密切相关,于是有人把边缘叶连同这些结构统称为边缘系统(limbic system)。更有人因中脑中央灰质、被盖等与上述结构也有双向纤维联系,于是把这些中脑结构也包括进

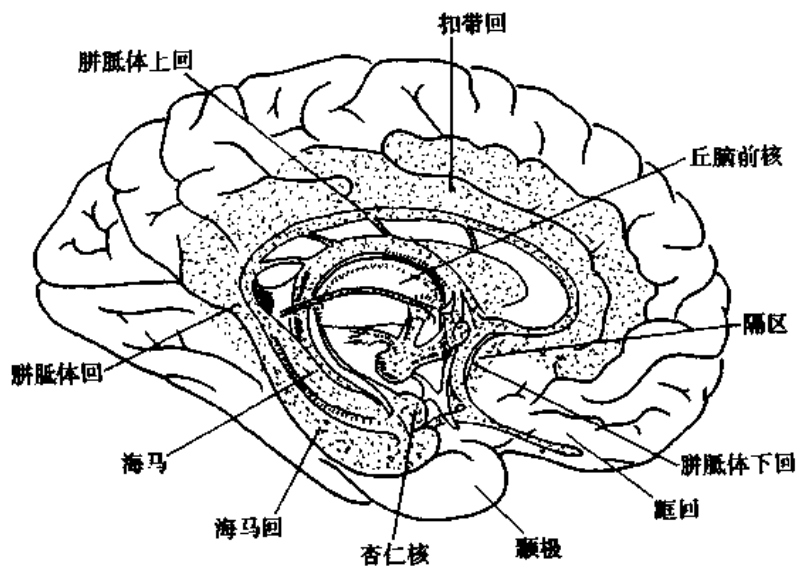


图 10-48 大脑内侧面示边缘系统各部分

去,从而形成**边缘前脑**(limbic forebrain)与**边缘中脑**(limbic midbrain)的概念。前者包括海马、穹窿、海马回、扣带回、杏仁核、隔区、梨状区、岛叶、颞极、眶回等结构;后者指中脑的中央灰质、被盖的中央部及外侧部、脚间核等。边缘前脑的功能较为复杂,除嗅觉功能外,主要参与摄食行为、性行为、情绪活动、学习记忆及内脏活动等的调节。

边缘前脑对内脏活动具有调节作用,但刺激所获结果比较复杂。例如,刺激扣带回前部可出现呼吸抑制(刺激过强则出现呼吸加速)、血压下降或上升、心率减慢、胃运动抑制、瞳孔扩大或缩小;刺激杏仁核出现咀嚼、唾液和胃液分泌增加、胃蠕动增强、排便、心率减慢、瞳孔扩大;刺激隔区出现阴茎勃起、血压下降或上升、呼吸暂停或加强。可以想象,边缘前脑是高级中枢,它能调节许多初级中枢的活动,其调节作用复杂而多变。

## 第八节 本能行为和情绪的神经基础

**本能行为**(instinctive behavior)是指动物在进化过程中形成而遗传固定下来的,对个体和种族生存具有重要意义的行为,如摄食行为、饮水行为和性行为等。**情绪**(emotion)是指人类和动物对客观环境刺激所表达的一种特殊的心理体验和某种固定形式的躯体行为表现。情绪有恐惧、焦虑、发怒、平静、愉快、痛苦、悲哀和惊讶等多种表现形式。发生本能行为和情绪时常伴有自主神经系统和内分泌系统活动的改变。人类的本能行为和情绪与动物有明显的差别,人类受后天学习和社会因素的影响十分巨大。

### 一、与本能行为和情绪有关的神经解剖结构

本能行为和情绪主要与下丘脑和边缘系统的活动有关。下丘脑对摄食、饮水和性行为的驱使、对恐惧、发怒等情绪的产生均有重要的作用。这与下丘脑和边缘前脑各脑区以及脑干网状结构有广泛的纤维联系有关,边缘前脑可能是管理本能行为和情绪的高级中枢,而下丘脑与网状结构的联系则使其能接受内脏感觉与躯体感觉的输入,并通过网状结构到达脑干和脊髓的内脏和躯体运动神经元,产生情绪行为的自主神经活动和躯体运动。

Papez 于 1937 年最早提出边缘系统内存在参与情感、行为活动的环状神经通路:海马通过穹窿与下丘脑乳头体相连,后者发出纤维组成乳头体-丘脑束抵达丘脑前核,丘脑前核发出的纤维投射到扣带回,扣带回再发出纤维回到海马。这个环路称为 **Papez 环路**(Papez circuit),又称为**海马环路**(hippocampus circuit)。但到目前为止,此环路中仅发现个别脑区与情绪密切有关,如海马与扣带回有纤维直接或间接投射到下丘脑,对下丘脑的情绪活动起调节作用。

现在知道,**杏仁核**(amygdaloid nucleus)是产生各种行为动机和情绪活动的重要结构。杏仁核是由多个神经核团组成的**杏仁复合体**(amygdaloid complex),位于颞叶前下方,壳核深面,尾端与尾核相连接,主要分**皮层内侧核群**(corticalmedial nuclear group)和**基底外侧核群**(basolateral nuclear group)。视、听、嗅、味和躯体感觉都可以通过皮层下结构传入杏仁核。杏仁核的传出纤维主要起自内侧核群的终纹,投射至下丘脑内侧区;基底外侧核群发出的通路投射到额叶皮层、纹状体、伏隔核与下丘脑。杏仁核内部各亚核之间也有纤维联系,最后发出纤维与下丘脑和脑干的自主神经系统发生联系。因此,杏仁核提供了感

觉系统和情绪行为执行系统之间的解剖学联系。

此外,中脑中央灰质也参与情绪和自主神经活动的调节。有人认为杏仁核、下丘脑都有纤维到达中脑中央灰质,调制后者的情绪调节功能。

## 二、本能行为的神经基础

### (一) 摄食行为的调节

摄食行为是动物维持个体生存的基本活动。成年动物和人的体重决定于能量摄入和消耗之间的平衡,这种平衡一般需要较长时间的调节才能达到。如果以强制性喂养的方法使动物发胖后,允许动物自由摄食,动物将自动减少摄入量,直至它们的体重降回到原先对照水平;相反,如果让动物经历一段时间饥饿并使体重有所降低,此时再允许动物自由摄食,动物将自动增加摄入量,直至它们的体重又回升到原先对照水平。可见,摄食调节存在一个调定点(set point)。资料表明,摄食行为的调节主要发生在下丘脑和边缘系统。

1. 下丘脑 用埋藏电极刺激动物下丘脑外侧区,可引起动物多食,而破坏此区域后,则动物拒食;刺激下丘脑腹内侧核,可引起动物拒食,而破坏此核后,则动物食欲增大而逐渐肥胖。因此认为,下丘脑外侧区存在摄食中枢(feeding center),而腹内侧核存在饱中枢(satiety center),并且后者可以抑制前者的活动。用微电极分别记录下丘脑外侧核及腹内侧核的神经元放电,观察到动物在饥饿情况下,前者放电频率较高而后者放电频率较低;静脉注射葡萄糖后,则前者放电频率减少而后者放电频率增多。说明摄食中枢与饱中枢的神经元活动具有相互制约的关系。

目前对下丘脑摄食调节的神经递质和有关分子已有一定了解。一个重要的因子是神经肽 Y,如将它注射至下丘脑则可引起摄食增加;应用神经肽 Y 抗体对抗其作用和抑制其合成,将引起摄食减少。形态学研究发现,下丘脑弓状核内存在神经肽 Y 能神经元,并有纤维投射到室旁核。下丘脑内神经肽 Y 的 mRNA 于摄食时增加而在饱食后减少。已有两种神经肽 Y 受体,即 Y1 和 Y5 受体被鉴定,并发现 Y5 受体在下丘脑内侧区和外侧区均含量丰富。但破坏神经肽 Y 基因并不产生显著的厌食效应,这表明可能还有其他通路的参与。若在一种缺乏瘦素(leptin)的 *ob/ob* 小鼠破坏神经肽 Y 基因后则能引起动物的摄食减少和能量消耗增加。

瘦素是一种含有 167 个氨基酸的蛋白质类激素,存在于循环血液中,且循环血液中的瘦素可进入脑组织和脑脊液中。瘦素可作用于下丘脑减少摄食而增加能量消耗,也许与它能减少神经肽 Y 基因的表达有关,但也不能排除是通过改变下丘脑神经元对神经肽 Y 的敏感性所致。上面提到的 *ob/ob* 小鼠是一种 *ob* 基因有缺陷的纯合子小鼠,由于缺乏瘦素而食欲大增,并产生肥胖和糖尿病。瘦素的受体则由另一个基因,即 *db* 基因编码而产生。缺乏瘦素受体的 *db/db* 小鼠也会变得肥胖,但它们因缺乏相应受体而使血液中的瘦素含量明显增多。已知下丘脑的瘦素受体只有单个跨膜区,加上一个细胞内区域。瘦素受体也存在于脉络丛和脑外多种组织中,其作用尚不明白。

此外,参与摄食调节的因素还有儿茶酚胺、脑-肠肽(包括胃泌素释放肽、胰高血糖素、生长抑素和胆囊收缩素等)、葡萄糖等。

2. 边缘系统 杏仁核与摄食行为的调节也有关,它可能是下丘脑有关摄食行为调节的上一级中枢。实验观察到,破坏杏仁核的猫,由于摄食过多而致肥胖;用埋藏电极刺激杏仁核的基底外侧核群,可抑制摄食活动;同时记录杏仁核基底外侧核群和下丘脑外侧区(摄食中枢)的神经元放电,可见到两者的自发放电呈相互制约的关系,即当一个核的神经元放电增多时则另一个核的神经元放电减少。由此看来,杏仁核基底外侧核群能够易化下丘脑饱中枢并抑制摄食中枢的活动。此外,刺激隔区也可易化饱中枢和抑制摄食中枢的活动。

### (二) 饮水行为的调节

与摄食行为一样,饮水也是一种本能行为。人类和高等动物通过产生渴觉而引起饮水行为。血浆晶体渗透压升高和细胞外液量明显减少均可通过增加下丘脑视上核(为主)和室旁核合成与释放血管升压素而产生渴觉。此外,动脉血压降低引起的压力感受器反射减弱、疼痛、情绪紧张等因素也能引起血管升压素合成与释放增加。血浆晶体渗透压升高引起渴觉是通过下丘脑前部的渗透压感受器而起作用的;细胞外液量明显减少引起渴觉则部分是经肾素-血管紧张素系统介导的。肾素在低血容量刺激下分泌增加,结果引起循环血液中血管紧张素Ⅱ含量增高,后者可作用于位于间脑与产生渴觉有关的特殊感受区穹窿下器官(subformical organ, SFO)和终板血管器(organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT)。这些区域是血-脑屏障较为薄弱且具有高通透性的脑室周围器官,因此,循环血液中的血管紧张素Ⅱ能够达到这些区域产生作用。但是,以血管紧张素Ⅱ的阻断剂并不能完全阻断低血容量性渴反应,所以推测压力感受器调节也参与此反应。

此外,进食时饮水量也增加,这种膳食性饮水(prandial drinking)的调节机制尚不十分清楚。可能是由于食物的可溶性而导致进食后血浆晶体渗透压升高,也可能是由于激活了一种或多种胃肠激素,后者与血管紧张素Ⅱ一样可直接作用于穹窿下器官的神经元。

### (三) 性行为的调节

交配是动物的本能行为,是动物维持种系生存的基本活动。神经系统中的许多部位参与了这个过程。交媾本身是由一系列的反射在脊髓和低位脑干中进行整合的;但伴随它的行为成分、交媾的欲望、发生在雌性和雄性动物一系列协调的顺序性调节,在很大程度上是在边缘系统和下丘脑进行的。

1. 下丘脑 刺激大鼠、猫、猴等动物内侧视前区,雄性或雌性动物均会出现性行为;破坏该部位,则出现对异性的冷漠、性行为的丧失。在该区注入性激素也可诱发性行为。

2. 边缘系统 杏仁核的活动也与性行为有密切关系。切除猫、鼠等动物的杏仁核后性行为亢进;去除杏仁核上方的梨状区皮层也获得同样的结果。说明梨状区皮层和杏仁核在正常情况下可能对性行为具有抑制作用。实验还观察到,杏仁核的各核群对性行为的影响不同。如毁损杏仁外侧核,动物的性行为亢进;毁损双侧基底外侧核,可引起雌性小鼠持续地分泌黄体生成素及性行为亢进。刺激杏仁皮层内侧核群以及终纹,可使雄性猕猴出现阴茎勃起反应;而使雌性猕猴发生排卵,切断终纹后排卵反应消失。因此认为,杏仁外侧核以及基底外侧核是抑制性行为的部位;而杏仁皮层内侧核群是兴奋性行为的部位。

### 三、情绪活动的神经基础

#### (一) 恐惧和发怒

**恐惧(fear)和发怒(rage)**与边缘系统的关系最早由 Klüver 和 Bucy 通过切除猴双侧颞叶皮层而得到证实。这样处理过的动物称为 Klüver-Bucy 动物,它们变得非常温顺,并有视觉认识不能(类似于人类的失读症,见后)的表现。它们反复地搬动周围环境中能被移动的物体,并强制性地摆弄每一件物品,或吻,或舔,或咬,然后将它抛弃,除非是可食之物。但是不一会儿,被抛弃了的东西又被重新捡起并重复先前的动作,就好像从未见过或玩过一般。

引发恐惧和发怒的环境刺激具有相似之处,一般都是对动物的身体或生命可能或已经造成伤害和威胁的信号,但这两种情绪活动的外部表现并不完全相同。动物在恐惧时表现为出汗、瞳孔扩大、蜷缩、左右探头企图寻找逃遁机会和逃跑;而在发怒时表现为攻击行为,如猫在发怒时发出嘶嘶声、呼噜呼噜声或咆哮声,并且竖毛,瞳孔散大,咬与抓。这两种反应有时可以混合在一起。当动物受到某种危险时,通过快速判断后作出抉择,或者逃避,或者格斗。恐惧和发怒的情绪活动是一种本能的**防御反应(defense reaction)**。这个反应也称为**格斗-逃避(fight-flight)**反应。这个反应首先由 Cannon 于 1929 年观察并全面系统地进行研究,并导致了“交感素”的发现。

1. **恐惧和焦虑** 刺激清醒动物的下丘脑、杏仁核、扣带回某些部位可产生恐惧反应,刺激中脑中央灰质背侧部也可产生相同效应;但毁损杏仁核则动物并不出现相反效应,其自主神经和内分泌活动也都正常。下面一个十分有趣的实验说明颞叶皮层在产生恐惧反应中的作用:将切除双侧颞叶的 Klüver-Bucy 猴接触蛇,正常时猴怕蛇,但此时猴不再害怕,它们毫不犹豫地抓起蛇来便吃。有证据表明杏仁核与编码那些引起恐惧的记忆有关,如果中断通往杏仁核通路上的 LTP,则可阻断恐惧记忆的形成。在人类,如果损伤杏仁核,将会丧失对恐怖性听觉和视觉的反应。在人类,**焦虑(anxiety)**是一种对可能发生的威胁性事件感到焦急忧虑而又无法妥善处理的情绪活动,是一种程度较轻而持续时间较长的恐惧反应。研究发现,人类发生焦虑时,两侧颞叶前端疏松部的血流量增加。

2. **发怒和平静** 多数动物和人类在发怒及其对立面**平静(placidity)**之间保持平衡状态。但一定部位的脑区受损将会破坏这种平衡状态。在间脑水平以上切除大脑的猫,只要给予微弱的刺激,就能激发出强烈的防御反应,通常表现为张牙舞爪的模样,好似正常猫在搏斗时的表现,这一现象称为**假怒(sham rage)**。这是因为平时下丘脑的这种活动受到大脑皮层的抑制而不易表现出来,切除大脑后则抑制解除。研究表明,下丘脑内存在**防御反应区(defence area)**,主要位于下丘脑近中线的腹内侧区。在清醒动物中,电刺激该区可出现防御性行为。此外,电刺激下丘脑外侧区可引起动物出现攻击厮杀行为,电刺激下丘脑背侧区则出现逃避性行为。人类下丘脑疾病也往往伴随不正常的情绪活动。

除下丘脑外,刺激中脑中央灰质背侧部也能引起防御反应。在清醒动物中刺激杏仁核,可引起动物停止原来的自发活动,显得困惑、焦虑、退缩和发生攻击行为等。刺激杏仁核群不同部位可产生不同的反应。如刺激外侧部,动物出现恐惧和逃避反应;刺激内侧部和尾侧部,则出现攻击行为。相反,双侧毁损猴的杏仁核后,动物变得温顺驯服(异常的平

静)。这种因破坏杏仁核引起的温顺驯服,可被接着破坏下丘脑腹内侧核后转为发怒;有人试图用下丘脑与边缘系统之间的神经回路中其他未被破坏的部位(如下丘脑外侧区、中脑中央灰质等)的活动过敏来解释上述现象。性激素可能影响攻击性行为,在雄性动物,去势能减少攻击行为,而给予雄激素则攻击行为增多。

## (二) 愉快和痛苦

**愉快**(pleasure)是一种积极的或正性的情绪,通常由那些能够满足机体需要的刺激所引起,如在饥饿时得到美味的食物;而**痛苦**(agony)则是一种消极的或负性的情绪,一般由那些伤害机体肉体 and 精神的刺激或因那些渴望得到的需求得不到满足而产生,如机体严重创伤、饥饿、寒冷等。动物实验研究愉快和痛苦的情绪活动通常采用以下方法:预先在动物脑内特定部位埋藏一刺激电极,并事先在笼内安装一控制刺激器电源的踏板或杠杆,这种装置能够让动物很快学会踩动踏板或按动杠杆,一旦动物踩动踏板或按动杠杆,就能给予动物脑内特定部位一次电刺激。这种实验方法称为**自我刺激**(self-stimulation)。实验表明,如果把电极预先埋藏在大鼠脑内近中线,即从前脑皮层通过下丘脑到中脑被盖的一条束状脑组织内,只要无意中有一次自我刺激的体验后,动物将会一遍又一遍地进行自我刺激,很快地发展到连续自我刺激占据了该动物的大部分时间;有些动物可不食不饮,一直继续刺激下去,因此变得十分疲倦和衰弱,甚至死亡。如果把电极预先埋藏在大鼠下丘脑后部的外侧部分、中脑的背侧和内嗅皮层等部位,无意的一次自我刺激,使动物出现退缩、回避等表现,且以后不再去接触踏板和杠杆。这个现象最早是由 Olds 等人(1956)在用慢性脑内埋藏电极刺激大鼠大脑“唤醒系统”以观察行为变化时偶然发现的。

现已有关于人体慢性埋藏电极及病人进行自我刺激报道,大多数被试者是精神分裂症患者和癫痫患者,但也有一些是患肿瘤并有头痛的病人。与动物一样,这些病人也反复地按杠杆。他们一般诉说刺激引发的感受是令人愉快和舒服的;他们应用诸如“安静”、“放松”和“减轻压力”的语词来描述他们的体验,而很少用“欢欣”和“入迷”之类的说法;也有一些病人自我刺激频率很高,却又说不出他们为何要一直不停地按杠杆。当电极被置于那些产生嫌恶感的区域,病人诉说他们感受到不明确的恐惧和不同程度的惊吓。

有人将动物反复进行自我刺激的脑区称为**奖赏系统**(reward system)或**趋向系统**(approach system),而将引起回避反应的脑区称为**惩罚系统**(punishment system)或**回避系统**(avoidance system)。据统计,在大鼠脑内奖赏系统所占脑区约为全脑的 35%;惩罚系统区约为 5%;而既非奖赏系统又非惩罚系统区约占 60%。现在知道,奖赏系统中从腹侧被盖区到伏隔核的多巴胺能通路可能最为重要。 $D_2$ 多巴胺能受体拮抗剂可减少自我刺激的频率,而  $D_2$ 受体激动剂则能增加自我刺激频率,有关受体可能主要存在于伏隔核。

## (三) 情绪生理反应

人类和动物在情绪活动过程中,常伴随着发生一系列生理活动变化,这些生理活动变化称为**情绪生理反应**(emotional physiological reaction)。情绪反应主要通过自主神经系统和内分泌系统活动的改变而引起。

情绪反应的自主神经系统活动改变可表现为交感神经系统活动的相对亢进,但交感神经系统活动有不同的整合形式。例如,猫对痛刺激产生情绪反应时,可出现心率加快、



血压升高、胃肠运动抑制、脚掌出汗、竖毛、瞳孔散大、脾被膜收缩而血液中红细胞计数增加、血糖浓度升高,同时呼吸也往往加深加快。又如动物在发动防御反应时,除了心率加快、血压升高、皮肤和小肠血管收缩以及其他交感活动增强外,一个最具特征性的反应是支配骨骼肌的交感舒血管神经纤维兴奋,骨骼肌血管舒张而使血供更为充足,以利于动物进行格斗或逃跑。人类发怒时也有类似表现。在某些情况下,情绪反应的自主神经系统活动改变也可表现为副交感神经系统活动的相对亢进。例如,食物性嗅觉刺激可引起消化液分泌增加和胃肠道运动加强;动物发生性兴奋时则生殖器官血管舒张;人类焦急不安时排尿和排便频数增加;忧虑时消化液分泌增多;悲伤时则流泪;某些人受惊吓时会引起心率减慢。

情绪反应的内分泌活动改变涉及的激素种类很多。例如在创伤、疼痛等原因引起应激(详见内分泌章)出现痛苦、恐惧和焦虑等情绪反应中,血中促肾上腺皮质激素(ACTH)和肾上腺糖皮质激素浓度明显升高,肾上腺素、去甲肾上腺素、甲状腺激素、生长素和催乳素等也升高。又如情绪受多种因素干扰而出现波动时,性激素分泌也会出现紊乱,并出现性欲的异常亢进或冷淡,尤其是在育龄期女性,情绪波动往往会引起月经失调和性周期紊乱。

## 四、激发行为的动机和成瘾

### (一) 激发行为的动机

人类和动物所有的行为都不是偶然发生的,即使本能行为也都是在一一定的欲望(appetite)驱使下产生的,如摄食由食欲所驱使,饮水由渴觉所驱使,性行为则为性欲所驱使。欲望可被看做是一种特殊的情绪。此外,恐惧可引起动物尖叫和逃避;发怒可使动物咆哮并发动进攻;愉快、痛苦、焦虑和悲哀都能促使人们流泪和出现各种不同的脸部表情,不一而足。可见,情绪与行为之间的关系十分密切。脑内奖赏系统和惩罚系统不仅对情绪的产生十分重要,而且在激发和抑制行为的动机(motivation)方面具有重要意义,几乎所有的行为都在某种程度上与奖赏或惩罚有一定的关系。上述对奖赏和惩罚的研究提供了这样的生理学依据,即行为的激发不仅通过减弱或阻止不愉快的情绪,而且通过奖赏的作用,就像刺激脑内奖赏系统所产生的效应一样。人和动物在学习走迷宫或执行其他任务时,可能就是通过刺激奖赏系统产生有效的动机而进行的。

### (二) 成瘾

成瘾(addiction)是泛指不能自我控制并不顾其消极后果地反复将某种物质摄入体内。在药理学中,成瘾是特指连续反复多次使用毒品所造成的慢性中毒。目前被视为毒品的主要有吗啡、海洛因、可卡因、安非他明(苯丙胺)等。这些物质对脑产生的影响方式各不相同,但实际上都能增加脑内的多巴胺,后者作用于伏隔核神经元上的D<sub>2</sub>受体,因而促成它们对脑内奖赏系统的自我刺激。成瘾者对这些物品存在耐受性和依赖性,即需要加大剂量才能达到初期使用的效果,而一旦停止使用则会产生戒断症状:出现烦躁不安、失眠、疼痛加剧、肌肉震颤、呕吐、腹痛腹泻、瞳孔散大、流泪流涕、出汗等,如给药则症状立即消除。成瘾者意志消退、人格丧失,为了获得这类毒品,常不择手段,甚至犯罪。因此人类必须远离毒品。对药物产生依赖性的原因可能与某些神经元的cAMP系统和多种受体的上调或下调有关。戒断症状的出现可解释为不同脑区内谷氨酸、去甲肾上腺素和促肾上腺皮质激素释放激素的撤退所致。但成瘾的机制十分复杂,仍有待进一步研究。

## 第九节 神经系统对内分泌和免疫的调节

近年来发现,神经、内分泌和免疫功能之间具有密切的关系。一方面,神经系统对内分泌系统和免疫系统具有调节作用;另一方面,内分泌系统和免疫系统也反过来影响神经系统的功能。此外,内分泌系统与免疫系统之间也能发生相互作用。因此,三者共同构成了一个完整的调节网络。

### 一、神经系统对内分泌的调节

#### (一) 神经内分泌和神经激素

1. 神经内分泌 神经和内分泌是体内的两大调节系统。在相当长的时间里,人们一直未把两者联系起来。德国科学家 Scharer 首先于 1928 年提出神经内分泌(neuroendocrine)的概念。他是在就读慕尼黑大学时的博士论文中提出此概念来的。他在一个小硬骨鱼(*Phoxinus laevis*)的下丘脑视前核(相当于高等脊椎动物的视上核和室旁核)中经常可找到一些高度特化的神经细胞,这些神经元具有明显的腺体细胞特征。Scharer 称这些细胞为“神经内分泌神经元”,并将这种分泌方式称为“神经分泌”。他还设想,这些特殊的神经元不仅有内分泌的性质,而且还可能与下丘脑的功能有联系。后来这些设想都得到了证实,并且证明从昆虫、无脊椎动物、脊椎动物到人,神经分泌是普遍存在的现象。1950 年前后,在 Scharer 工作的基础上,德国科学家 Bargmann 等利用当时的新方法 Gomori 组织染色法,清晰地显示出连接下丘脑细胞和神经垂体的神经纤维束。此后,血管加压素和催产素的化学结构于 1954 年被确定,从而阐明了下丘脑和神经垂体的功能性联系。神经内分泌系统(neuroendocrine system)的重要概念也从此被得到公认。神经内分泌学的又一个里程碑是神经内分泌轴的确立。英国学者 Harris 和 Green 于 1955 年成功地观察到下丘脑通过垂体门脉系统控制腺垂体的功能,如果切断垂体柄以阻断下丘脑与腺垂体之间的血管联系,将导致生殖器官的萎缩;当垂体门静脉再生后,生殖功能又可得到恢复。但对下丘脑神经元产生的促垂体因子的定位研究却比较困难,直到 20 世纪 80 年代出现免疫细胞化学技术以后,才有了长足的发展。

2. 神经激素 神经激素(neurohormone)是指由神经内分泌细胞分泌的激素。目前认为,下丘脑产生的神经激素共有 11 种,其中 2 种是由视上核及室旁核的神经内分泌大细胞合成的肽类激素血管加压素(VP)和催产素(OXT),这两种神经激素在下丘脑-垂体束的轴突中运输到神经垂体贮存。另外 9 种能控制腺垂体激素的释放,包括促甲状腺素释放激素(TRH)、促性腺素释放激素(GnRH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、生长素释放激素(GHRH)、生长素释放抑制激素(GHRIH,生长抑素)、催乳素释放因子(PRF)、催乳素释放抑制因子(PIF)、促黑素细胞激素释放因子(MRF)和促黑素细胞激素释放抑制因子(MIF)(见第十一章)。它们由下丘脑促垂体区的神经分泌小细胞合成分泌,因为都是肽类物质,所以称为下丘脑调节肽(hypothalamus regulatory peptide, HRP)。这些肽类物质在合成后即经轴浆运输并分泌到正中隆起,由此经垂体门脉系统到达腺垂体,促进或抑制某腺垂体激素的分泌。此外,下丘脑内还存在着一些神经元,称为监察细胞,它们能感受血液中某些激素浓度的变化,从而反馈调节下丘脑调节肽的分泌。

#### (二) 神经递质对内分泌功能的调节

内分泌系统包括内分泌腺和散在的内分泌细胞,其中由下丘脑、腺垂体和内分泌腺组成的从上到下三级管理的功能轴,即下丘脑-腺垂体-甲状腺功能轴、下丘脑-腺垂体-肾上

腺皮质功能轴和下丘脑-腺垂体-性腺功能轴是内分泌系统的主要部分。神经系统在各个层次对内分泌活动进行调节。此外,神经系统对散在的内分泌细胞也有一定的支配。

1. 对下丘脑-腺垂体-甲状腺功能轴的调节 已发现在下丘脑 TRH 能神经元胞体集中的室旁核和背内侧核都有密集的去甲肾上腺素能纤维支配。当机体在寒冷刺激下,下丘脑体温调节中枢可通过一定的神经通路使上述支配 TRH 能神经元的去甲肾上腺素能纤维兴奋,后者释放去甲肾上腺素,导致 TRH 释放增加,再通过下丘脑-腺垂体-甲状腺功能轴增加甲状腺激素的释放,增强机体对寒冷的抵御能力。与此相反,多巴胺却能抑制冷刺激引起的 TRH 和 TSH 的释放,近年来发现这一作用是通过下丘脑释放 GHRIH 实现的。此外,甲状腺接受外周交感神经的支配,交感神经兴奋时,末梢释放去甲肾上腺素,也能引起甲状腺激素的释放。

2. 对下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质功能轴的调节 实验表明,切除动物垂体后,下丘脑 CRH 神经元受腺垂体 ACTH 的负反馈抑制作用被解除而使 CRH 释放增多,此时下丘脑正中隆起内去甲肾上腺素的更新率加快,而其他部位未见明显改变,提示正中隆起的去甲肾上腺素对 CRH 的释放可能起抑制作用。5-羟色胺也能影响 CRH 和 ACTH 的分泌,但作用不一。有人在下丘脑后部或视前区注入 5-羟色胺可促进 CRH 和 ACTH 的分泌,但也有人用药物耗竭脑内 5-羟色胺后,血中皮质激素浓度升高。此外,中枢乙酰胆碱系统能促进下丘脑 CRH 的分泌。

3. 对下丘脑-腺垂体-性腺功能轴的调节 下丘脑内的去甲肾上腺素能纤维能促进 GnRH 的释放;而下丘脑弓状核和正中隆起外侧区的多巴胺能纤维则能抑制 GnRH 的释放。此外,弓状核和视前区的  $\beta$ -内啡肽具有抑制下丘脑释放 GnRH 和腺垂体分泌 LH。5-羟色胺也能抑制 LH 的分泌,参与性周期的调节。

4. 对神经垂体激素的分泌调节 脑内乙酰胆碱可促进血管加压素的分泌,它不仅在下丘脑水平刺激后者的分泌,而且在神经垂体水平刺激后者的释放。此外, $\beta$ -内啡肽和强啡肽能促进神经垂体释放血管加压素和催产素,其促进作用比高渗盐水强而且持久。

5. 其他调节 据目前所知,几乎所有下丘脑激素的分泌都受神经系统的调节。腺垂体、内分泌腺和散在的内分泌细胞也不同程度地接受神经系统的调节。例如,甲状腺腺泡受交感神经纤维支配;肾上腺髓质受交感节前纤维的支配;肾近球小体分泌肾素的颗粒细胞受交感神经纤维的支配;许多分泌胃肠激素的细胞,如分泌胃泌素的 G 细胞、分泌胰岛素和胰高血糖素的胰岛 B 细胞和 A 细胞都受迷走和交感神经纤维的双重支配,不一而足。

### (三) 激素对神经系统功能的影响

神经系统能调节内分泌系统的功能;反过来,内分泌激素也能影响神经系统的功能。许多激素存在于中枢和周围神经系统,调节突触传递的效率,使神经调节功能更加准确和有效。

1. 对中枢神经系统功能的影响 应用免疫细胞化学的方法,已经证实脑内存在多种通常被认为是激素的一类物质。例如,TRH 除了作为激素控制腺垂体分泌 TSH 外,还广泛分布于其他脑区,参与抗抑郁、促觉醒、促运动和升体温等神经调节活动。TRH 在神经垂体浓度较高,可能与血管加压素的分泌调节有关。又如,CRH 神经元胞体集中在室旁

核,但其纤维除分布于正中隆起外,还分布于神经垂体、下丘脑外侧部、大脑皮层和脑干等处,参与行为和自主神经等活动调节,如加快心率、升高血压和血糖浓度等。另外,视上核及室旁核分泌血管加压素和催产素的神经元除发出纤维到达神经垂体外,还发出纤维到达正中隆起外侧部、第三脑室底部、脑干和脊髓等处。还有,视交叉上核、下丘脑背内侧核、纹状体、杏仁核、脑桥蓝斑等处也发现存在能产生血管加压素和催产素的神经细胞。血管加压素的中枢作用有行为调节、自主神经调节(升高血压、加快心率)、促进腺垂体分泌 ACTH 以及促进学习记忆等功能。催产素则能对抗血管加压素在学习和记忆方面的作用。此外,生长抑素广泛分布于脑内外,并普遍地起抑制性作用。中枢神经系统中还有许多其他激素,如胃肠激素、血管紧张素 II、钠尿肽、类固醇激素(包括肾上腺皮质激素和性激素)等都在脑内被发现,并在脑内找到相应的受体,其中有些激素的作用已比较清楚,但有些还知之甚少,有待进一步研究。

2. 对周围神经系统功能的影响 许多激素在神经末梢可调节突触传递效率,如血管紧张素 II 能作用于分布在血管平滑肌的交感神经末梢,促进去甲肾上腺素的释放,导致血管收缩加强;而前列腺素( $PGE_2$ 和 $PGI_2$ )则能抑制去甲肾上腺素的释放,并降低血管平滑肌对去甲肾上腺素和血管紧张素 II 的敏感性,从而使血管口径的改变能更好地适合于血压的调节。激素还可通过其允许作用(见内分泌章)来影响神经调节,如交感神经末梢释放大去甲肾上腺素作用于血管平滑肌使之收缩,这一作用需有肾上腺糖皮质激素的存在,否则,去甲肾上腺素将不能很好地发挥其调节作用。

## 二、神经系统对免疫的调节

随着神经科学的发展,已有越来越多的资料表明,神经系统和免疫系统不再是两个互不关联的独立系统。神经系统对免疫系统具有调节作用;反过来,免疫系统也能影响神经系统的功能。

### (一) 神经系统产生的免疫分子及受体

1. 免疫分子 现已发现,中枢神经系统中的神经内分泌细胞和神经胶质细胞能产生细胞因子(cytokine)和补体(complement)等免疫分子。

(1)细胞因子:是指那些通常以旁分泌的方式调节免疫反应的激素样多肽或蛋白质分子,不仅淋巴细胞和巨噬细胞可以分泌,而且血管内皮细胞、神经元、神经胶质细胞以及其他细胞都能产生。大多数细胞因子开始时都以其功能命名,如 B 细胞分化因子、B 细胞刺激因子等,但一旦其(指人类细胞因子的)氨基酸排列顺序被阐明,则应按国际会议命名法改称白细胞介素(interleukin, IL),如 B 细胞分化因子即为白细胞介素-4(IL-4)。这个领域的发展十分迅速,现在已经发现的白细胞介素有十几种。应用分子杂交(molecular hybridization)和逆转录聚合酶链反应(reversal transcript-polymerase chain reaction, RT-PCR)技术证实,星形胶质细胞和小胶质细胞能产生 IL-1、IL-3、IL-6 等细胞因子。运用免疫细胞化学方法可显示视前区、下丘脑、脑室周围区以及视交叉后区都有 IL-1 $\beta$  免疫阳性反应的胞体存在,在大脑皮层、视前区、海马、下丘脑、弓状核和脑室周围区存在免疫阳性反应的神经纤维。用原位杂交组织化学技术也显示海马、下丘脑和小脑等部位有 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达。

除白细胞介素外,细胞因子还有另一个超家族成员**化学因子(chemokine)**,它是指能趋化中性粒细胞和其他白细胞向感染或免疫反应部位游走的一类化学物质,包括补体中的  $C_{5a}$ 、白细胞三烯(leukotriene)和来自淋巴细胞、肥大细胞和嗜碱性粒细胞的多肽。中枢神经系统损伤局部可释放某些化学因子,通过化学性诱导,吸引血管内白细胞。

(2)补体:是指一种能部分承担天然性和获得性免疫细胞杀伤作用的血浆蛋白酶。补体共有 11 种,分别为  $C_{1q}$ 、 $C_{1r}$ 、 $C_{1s}$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 和  $C_9$ 。用分子杂交和 PCR 定量的方法,发现星形胶质细胞能产生上述所有的补体成分。

2. 细胞因子受体 细胞因子是通过与靶细胞膜上的特异性受体结合后产生效应的。许多细胞因子的受体和血细胞生长因子受体、催乳素受体以及生长素受体都是细胞因子受体超家族中的成员,共有三类亚型(图 10-49):①亚型 1:是由两个相同的蛋白质组成的同源二聚体,IL-4 和 IL-7 可作用于这类受体,此外,促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、生长素和催乳素也可作用于这类受体;②亚型 2:是由两个不同的蛋白质组成的异源二聚体,IL-3、IL-5、IL-6 和 IL-11 能与这类受体结合,此外,睫状神经营养因子、白血病抑制因子、oncostatin M(OSM)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子也通过这类受体起作用;③亚型 3:由两个不同的蛋白质构成的异源二聚体,再加上一个无亲缘关系的称为 Tac 抗体的蛋白质所组成,IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 可作为这类受体的配体。亚型 3 受体都有相同的  $\gamma$  链。同源和异源亚单位的细胞外区域都含有糖基保护的半胱氨酸残基,加上一个糖基保护的 Trp-Ser-X-Trp-Ser 区域,尽管细胞内部分并不含酪氨酸激酶催化区域,但当它们与配体结合后能激活胞浆内的酪氨酸激酶。用放射自显影和原位杂交组织化学等技术研究表明,小鼠的海马束状回、脑膜和腺垂体均有多种高密度的细胞因子受体及受体 mRNA 的表达,它们主要分布于神经元、神经胶质细胞和神经内分泌细胞。

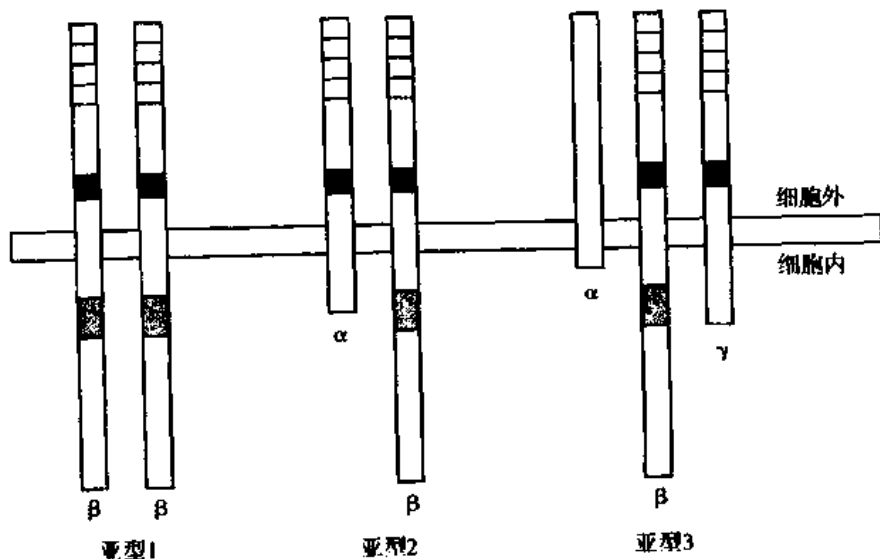


图 10-49 三类细胞因子受体亚型的分子结构示意图

亚型 1: 为同源二聚体;亚型 2: 为异源二聚体;亚型 3: 由异源二聚体,再加上一个无亲缘关系的称为 Tac 抗体的蛋白质所组成。除亚型 3 受体的  $\alpha$  亚单位外,其他所有亚单位的细胞外段都含有糖基保护的半胱氨酸残基(顶部 4 个空白段),加上一个糖基保护的 Trp-Ser-X-Trp-Ser 结构域(细胞外黑色段),细胞内部分不含酪氨酸激酶催化结构域,但含有一调节结构域(细胞内灰色段)。当受体与配体结合后能通过调节结构域而激活胞浆内的酪氨酸激酶

## (二) 神经系统对免疫功能的调节

1. 中枢神经系统对免疫功能的调节 中枢神经系统产生的肽类物质可诱导免疫细胞产生神经肽或激素,以旁分泌的方式调节局部免疫细胞的功能。如 TRH 能使 T 细胞释放 TSH,后者可促使 B 细胞产生抗体。又如 CRH 能诱导 B 淋巴细胞合成前阿黑皮原,经酶切而生成 ACTH 和  $\beta$ -内啡肽,后者可增强 NK 细胞的杀伤活力。进一步的研究表明,CRH 诱导合成前阿黑皮原是巨噬细胞产生 IL-1 介导的。实验表明,中枢神经系统内阿片肽对免疫功能有重要调节作用,但反应结果有增强,也有抑制,原因尚不清楚。

2. 自主神经系统对免疫功能的调节 形态学有力地证实,人类和动物的淋巴器官都受交感和副交感神经的支配。如胸腺中交感神经纤维广泛地分布于被膜下皮质和髓质交界区,并与胸腺细胞、T 细胞、B 细胞、单核细胞接触,通过细胞表面的肾上腺素能受体,促进胸腺细胞的发育、T 细胞的成熟、改变 T 细胞表面的表型表达。交感神经纤维末梢也进入骨髓调节血细胞进入循环。此外,脾和淋巴结也受交感肾上腺素能纤维的支配。但交感神经的活动主要对免疫反应起抑制性调节作用。用 6-羟多巴胺化学切断支配颌下腺淋巴结的颈交感神经纤维,该侧颈淋巴结中的淋巴细胞的抗体分泌能力加强。交感神经切除后还能增强 NK 细胞的杀伤活力。副交感神经和乙酰胆碱则能增强免疫功能。在离体人 T 细胞悬液中加入乙酰胆碱可使活性玫瑰花环形成细胞明显增多(表示细胞免疫能力加强),细胞毒 T 细胞杀伤肿瘤细胞的能力加强。乙酰胆碱还能使淋巴细胞和巨噬细胞数量增加。

## (三) 免疫细胞产生的神经肽及其受体

1. 免疫细胞产生的神经肽 如前所述,B 细胞可以产生 ACTH 和  $\beta$ -内啡肽,这也是最早发现的免疫细胞所产生的神经肽。以后又证明 B 细胞还能产生 GH 和胰岛素样生长因子(IGF-1);T 细胞能产生 ACTH、GH、TSH、绒毛膜促性腺激素、 $\beta$ -内啡肽、甲硫脑啡肽、甲状旁腺相关蛋白、IGF-1;巨噬细胞能产生 ACTH、GH、 $\beta$ -内啡肽、P 物质、IGF-1。此外,如脾细胞、肥大细胞、中性粒细胞、单核细胞、胸腺细胞等都能产生某些神经肽,至今已发现有 20 多种神经肽能为免疫细胞所产生。免疫细胞产生神经肽在多方面与神经细胞有所不同:①是作为免疫应答的一个方面,刺激因素可能为病原体或异体蛋白;②由于其游走性,因而通常以旁分泌的形式进行;③每个细胞的分泌量一般较少,但由于其细胞数量巨大,所以能补偿此差异。

2. 免疫细胞膜上的受体 业已查明,大多数免疫细胞,特别是淋巴细胞和巨噬细胞膜上存在多种特异性、高亲和力的多肽受体、激素受体和神经递质受体。例如淋巴细胞上有类固醇激素受体、肾上腺素能受体(包括  $\alpha$ 、 $\beta$  受体)、胆碱能受体(包括 M、N 受体)、多巴胺受体、组胺受体(包括  $H_1$ 、 $H_2$  受体)、阿片受体(包括  $\beta$ -内啡肽、甲硫脑啡肽受体)等。免疫细胞膜上的受体与神经受体、激素受体的结构和作用机制基本相同。

## (四) 细胞因子对神经系统功能的影响

免疫系统对神经系统功能的影响主要通过细胞因子而起作用。细胞因子对神经系统功能的影响有很多方面,下面仅介绍主要的几个方面。

1. 发热 IL-1 和 IL-6 都是内源性致热原。IL-1 与相应受体结合后,可激活磷脂酶水解膜磷脂,生成花生四烯酸,后者经环氧酶水解生成前列腺素。前列腺素作用于下丘脑

体温调节中枢,提高温度调定点,从而导致发热。

2. 增加慢波睡眠 引起这一作用的是 IL-1 和 IL-2。病原感染发热时易产生嗜睡,可能与 IL-1 含量明显增高有关。此外,IL-1 也能延长慢波睡眠的时间。

3. 厌食 引起这一作用的是 IL-1。在急性感染性疾病或发生炎症时 IL-1 含量明显增高,IL-1 在引起发热、嗜睡的同时还引起厌食。

4. 增加 CRH 分泌 引起这一作用的是 IL-1 和 IL-6。

### 三、内分泌系统和免疫系统的相互影响

神经系统、内分泌系统和免疫系统三者之间的关系,除了上述神经系统与内分泌系统之间,神经系统与免疫系统之间发生相互作用和影响以外,内分泌系统和免疫系统之间也有的相互作用和影响。

研究表明,CRH 能直接促使人外周白细胞(经内毒素预处理后)产生 ACTH 和  $\beta$ -内啡肽。ACTH、糖皮质激素和性激素(包括雌激素、孕激素和雄激素)一般均能抑制免疫系统的功能;而 TRH、TSH、甲状腺激素、生长激素均有增强免疫功能的作用。

反之,IL-1 能作用于下丘脑而增加血中 ACTH 和糖皮质激素的含量。较低浓度的 IL-1 还能使胰岛 B 细胞分泌胰岛素增加。在大鼠中观察到,注入羊红细胞诱导的免疫反应达高峰时,血中糖皮质激素含量上升而甲状腺激素含量下降,这一机制可能是一种负反馈调节,使免疫反应受到压抑而不致过分。此外,免疫细胞也具有内分泌细胞样功能。一方面,免疫细胞分泌的各种免疫分子均为多肽或蛋白质,可以认为多数免疫分子是免疫细胞产生的内分泌样物质。另一方面,免疫细胞还可产生一般的激素。例如,巨噬细胞经内毒素处理后能分泌 ACTH、 $\beta$ -内啡肽和脑啡肽,外周淋巴细胞在葡萄球菌毒素 A 的刺激下可产生 TSH。

## 第十节 脑的高级功能

脑的高级功能包括学习、记忆、判断、语言和其他心理活动功能。长期以来对这些功能的研究手段十分有限。近年来新发展起来并被广泛应用的阳离子射线断层摄像(positron emission tomography, PET)扫描和功能性磁共振影像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)及其相关技术给脑的高级功能研究带来了一场革命。PET 扫描的工作原理是:由于血流与脑的代谢密切相关,因此局部脑组织摄入 2-脱氧葡萄糖的情况能较好地指示脑血流的情况。如果用短半衰期同位素<sup>18</sup>F、<sup>11</sup>O 和<sup>15</sup>O 标记 2-脱氧葡萄糖,那么,它在不同脑区的浓度即能被 PET 在活体颅骨外进行无创性扫描。fMRI 则是基于对不同组织在磁场中的共振信号所作的检测。由于还原血红蛋白变为顺磁质,因此改变了血液的发射信号,结果使氧合血红蛋白和去氧血红蛋白的数量可被测定,从而提供了血流变化的指标。此外,也可在外科手术中(如果病人同意)或在灵长类动物实验中,用埋藏电极直接记录皮层神经元的放电活动来获得有用资料。

### 一、学习与记忆

学习(learning)和记忆(memory)是两个有联系的神经活动过程。学习是指人和动物依赖于经验来改变自身行为以适应环境的神经活动过程。记忆则是学习到的信息的贮存和“读出”的神经活动过程。

## (一) 学习的形式

1. 非联合型学习 **非联合型学习**(nonassociative learning)不需要在刺激和反应之间形成某种明确的联系。不同形式的刺激使突触发生习惯化和敏感化的可塑性改变就属于这种类型的学习。

2. 联合型学习 **联合型学习**(associative learning)是两个事件在时间上很靠近地重复发生,最后在脑内逐渐形成联系,如经典的条件反射和操作式条件反射则属于这种类型的学习。

(1)经典条件反射:在 Pavlov 的经典动物实验中,给狗喂食物可引起唾液分泌,这是非条件反射,食物就是**非条件刺激**(unconditioned stimulus);而给狗以铃声刺激则不会引起唾液分泌,因为铃声与食物无关,这种情况下铃声为**条件刺激**(conditioned stimulus)。但是,如果每次喂食物之前先出现一次铃声,然后再给食物,这样多次结合以后,当铃声一响,动物就会出现唾液分泌。因此,条件反射是条件刺激与非条件刺激在时间上的结合而建立起来的。这个过程称为**强化**(reinforcement)。

在上述经典条件反射建立后,如果反复应用条件刺激(铃声)而不给予非条件刺激(喂食)强化,条件反射(唾液分泌)就会减弱,最后完全不出现。这称为条件反射的**消退**(extinction)或**内抑制**(internal inhibition)。如果在给动物条件刺激(铃声)后立即以一外来信号进行扰乱,则条件反射(唾液分泌)也不再能发生,这称为条件反射的**外抑制**(external inhibition)。条件反射的消退不是条件反射的简单丧失,而是中枢把原先引起兴奋性效应的信号转变为产生抑制性效应的信号。实验表明,非条件刺激若不能激动奖赏系统或惩罚系统,条件反射将很难建立;如果非条件刺激能通过这两个系统引起愉快或痛苦的情绪活动,则条件反射就比较容易建立。愉快性强化称为**正性强化**(positive reinforcement),而痛苦性强化则称为**负性强化**(negative reinforcement)。

(2)操作式条件反射:这种条件反射是要求动物在执行一定的操作后才能建立起来的。例如,先训练动物使它学会踩动杠杆而得食的操作。然后,以灯光或其他信号为条件刺激建立条件反射,即在出现某种信号后去踩杠杆才能得到食物,称为**操作式条件反射**(operate conditioned reflex)。得到食物是一种奖赏性刺激,称为**趋向性条件反射**(conditioned approach reflex);如果预先在食物中注入一种不影响食物色香味且动物食用后会发呕吐或其他不适的药物,则动物在多次强化后,便在见到信号后就不再愿意去踩动杠杆。由于得到惩罚而产生的抑制性条件反射,称为**回避性条件反射**(conditioned avoidance reflex)。

## (二) 记忆的形式

1. 根据记忆的贮存和回忆的方式分类 可分为以下两类。

(1)陈述性记忆:**陈述性记忆**(declarative memory)也称**清晰记忆**(explicit memory),它与觉知或意识有关,依赖于记忆在海马、内侧颞叶及其他脑区内的滞留时间。陈述性记忆可分为两个亚类:①对一件具体事物或一个场面的**情景式记忆**(episodic memory);②对文字、法律和语言等的**语义式记忆**(semantic memory)。

(2)非陈述性记忆:**非陈述性记忆**(nondeclarative memory)也称**含糊记忆**(implicit memory),它和觉知或意识无关,也不涉及到在海马的滞留,如某些技巧性的动作、习惯性



行为和条件反射等。

这两种记忆形式是可以转化的,如学习骑自行车过程中需要对某些情景有陈述性记忆,但一旦学会后,就变成一种技巧性动作,此时陈述性记忆即转变为非陈述性记忆。

2. 根据记忆保留时间的长短分类 进入大脑的信息量相当大,但能保留较长时间记忆的仅占1%左右,根据保留时间的长短可将记忆分为以下三类。

(1)短时程记忆:短时程记忆(short-term memory)也称为工作性记忆(working memory),其保留时间的长短仅能满足完成某项极为简单的工作的需要,如打电话时的拨电话号码,拨完后记忆就马上消失。记忆保留的时间仅几秒钟到几分钟。

(2)中间时程记忆:中间时程记忆(intermediate-term memory)保留时间自几分钟到几天,记忆在海马和其他脑区内进行处理,并能转变为长时程记忆。

(3)长时程记忆:长时程记忆(long-term memory)的信息量相当大,保留时间自几天到数年,有些内容,如与自己 and 最为接近的人密切有关的信息,甚至可终生保持记忆。

### (三) 人类的记忆过程

人类的记忆过程可以分成四个阶段(图 10-50),即感觉性记忆、第一级记忆、第二级记忆和第三级记忆。前两个阶段相当于上述的短时程记忆,后两个阶段相当于长时程记忆。感觉性记忆是指通过感觉系统获得信息后,首先在脑的感觉区内贮存的阶段,这阶段贮存的时间很短,一般不超过1秒钟,如果没有经过注意和处理就会很快消失。如果信息在这阶段经过加工处理,把那些不连续的、先后进来的信息整合成新的连续的印象,就可以从短暂的感觉性记忆转入第一级记忆。这种转移一般可通过两种途径来实现,一种是通过把感觉性记忆的资料变成口头表达性的符号(如语言符号)而转移到第一级记忆,这是最常见的;另一种是非口头表达性的途径,这在目前还了解得不多,但它必然是幼儿学习所必须采取的途径。但是,信息在第一级记忆中停留的时间仍然很短暂,平均约几秒钟。通过反复运用学习,信息便在第一级记忆中循环,从而延长信息在第一级记忆中停留的时间,这样就使信息容易转入第二级记忆之中。第二级记忆是一个大而持久的贮存系统。发生在第二级记忆内的遗忘似乎是由于先前的或后来的信息的干扰所造成的,这种干扰分别称为前活动性干扰和后活动性干扰。有些记忆的痕迹,如自己的名字和每天都在进行操作的手艺等,通过长年累月的运用,是不易遗忘的,这一类记忆贮存在第三级记忆中。

### (四) 遗忘

遗忘(loss of memory)是指部分或完全失去回忆和再认的能力。遗忘是一种正常的生理现象。遗忘在学习后就开始,最初遗忘的速率很快,以后逐渐减慢。例如,在学习20分钟之后,遗忘就达到41.8%,可是经过一个月,遗忘也不过达到78.9%。遗忘并不意味着记忆痕迹的消失,因为复习已经遗忘的材料总比学习新的材料容易。产生遗忘的原因,一是条件刺激久不强化、久不复习所引起的消退抑制;二是后来信息的干扰。

临床上将疾病情况下发生的遗忘称为记忆障碍或遗忘症(amanesia),并分为顺行性遗忘症(anterograde amnesia)和逆行性遗忘症(retrograde amnesia)两类。顺行性遗忘表现为不能保留新近获得的信息。该症多见于慢性酒精中毒,其发生机制可能是由于信息不能

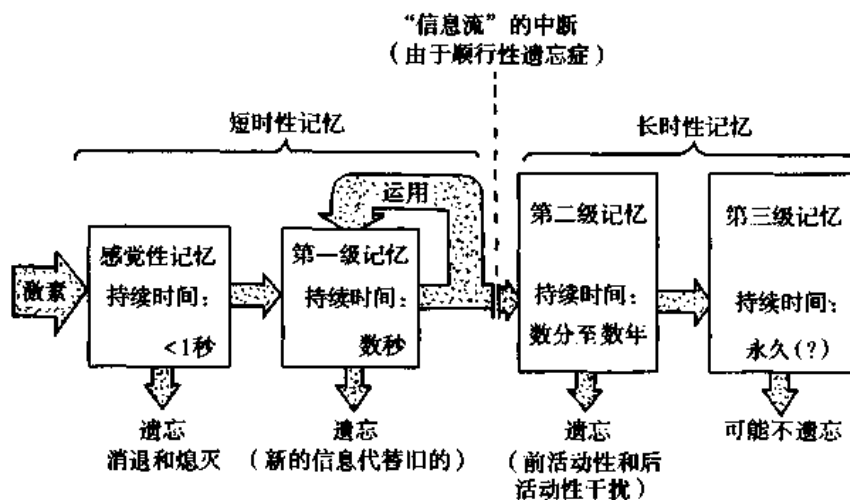


图 10-50 从感觉性记忆至第三级记忆的信息流图解  
图示在每一级记忆内贮存的持续时间以及遗忘的可能机制。只有一部分的贮存材料能够到达最稳定的记忆之中。复习(运用)使得从第一级记忆转入第二级记忆更为容易

从第一级记忆转入第二级记忆。逆行性遗忘表现为不能回忆脑功能障碍发生之前一段时间内的经历,多见于脑震荡,其发生机制可能是第二级记忆发生了紊乱,而第三级记忆却未受影响。

### (五) 学习和记忆的机制

1. 学习和记忆的脑功能定位 Lashley 曾应用毁损局部脑区来探查记忆痕迹(memory trace)的贮存部位,结论是脑内没有专一的部位损伤可以使学习和记忆能力永远丧失,损伤对学习和记忆的影响,仅与脑损伤范围的大小有关,所以学习和记忆是许多神经元集体活动的结果。20 世纪 50 年代后上述理论开始受到质疑,临床有报道,切除癫痫病人的双侧颞叶内侧部后出现严重记忆障碍。随着科学技术的进步,有较多的事实表明学习和记忆在脑内有一定的功能定位。近年来发展的 PET 和 fMRI 技术更是推动脑功能定位的有力武器。目前已知与记忆功能有密切关系的脑内结构有大脑皮层联络区、海马及其邻近结构、杏仁核、丘脑和脑干网状结构等。

(1) 大脑皮层联络区:该区是指感觉区、运动区以外的广大皮层区。它们之间有广泛的纤维联系,可以集中各方面的信息,并进行加工、处理,成为记忆痕迹的最后贮存区域。破坏联络区的不同区域可引起各种选择性的遗忘症(包括各种失语症和失用症,见后)。有人观察到,用电刺激清醒的癫痫病人颞叶皮层外侧表面,能诱发对往事的回忆;刺激颞上回,病人似乎听到了以往曾听过的音乐演奏,甚至还似乎看到乐队的映像。顶叶皮层可能贮存有关地点的映像记忆。额叶皮层在短时程记忆中起重要作用。

(2) 海马及其邻近结构:大量实验资料和临床观察表明,海马与学习记忆有关。由于治疗的需要而手术切除双侧颞叶的病人,如损伤了海马及其邻近结构,则引起近期记忆能力的丧失,手术后对日常遇到的事件丧失记忆能力,丧失的程度常决定于损伤部位的大小。临床上还观察到,由于手术切除第三脑室囊肿而损伤穹窿后,也能使患者丧失近期记忆能力;下丘脑乳头体或乳头体丘脑束的疾患也会导致近期记忆能力的丧失。因此,与近期记忆功能有关的神经结构就是海马环路。

(3)其他脑区:丘脑的损伤也可引起记忆丧失,但损伤主要引起顺行性遗忘,而对已经形成的久远记忆影响较小,表明丘脑不是长时程记忆的贮存部位。杏仁核是参与情绪活动的重要部位,因而参与情绪有关的记忆。杏仁核对学习记忆的作用主要通过控制而对海马的控制而实现。

## 2. 陈述性记忆和非陈述性记忆的形成机制

(1)陈述性记忆的机制:中、短时程的陈述性记忆需要大脑皮层联络区和海马的参与,海马环路是其形成的重要结构基础。陈述性记忆的神经通路大致是:视、听、触-压觉冲动进入大脑感觉皮层后到达皮层联络区,而味、嗅觉冲动主要经颞叶和额叶的边缘皮层到达皮层联络区,两路信息再经内侧颞叶边缘系统、丘脑内侧核团、额叶腹内侧部分进入基底-前脑胆碱能系统,最后又回到大脑皮层联络区。

(2)非陈述性记忆的机制:参与非陈述性记忆的主要中枢结构是大脑皮层-纹状体系统,小脑、脑干和脊髓也参与部分活动。技巧性运动记忆通常在训练完成后由大脑皮层转移到较低级的中枢部位。如破坏猴的大脑皮层可阻断对新技巧操作的学习,但不会影响已经学会的动作。非陈述性记忆的神经通路大致是:感觉冲动进入感觉皮层后先到达皮层联络区,经颞叶皮层进入纹状体,又经纹状体-黑质通路进一步到达脑干运动系统,这一通路在协助锥体系完成已经学会的运动中具有重要意义。此外,从大脑皮层、边缘系统经伏隔核到纹状体苍白球的通路在运动学习的动机形成中起重要作用。

3. 记忆的细胞、分子基础 近年来对突触可塑性的研究发现,突触发生习惯化、敏感化、强直后增强、长时程增强和长时程抑制等现象存在于中枢神经系统的许多区域,尤其在海马等与学习记忆有关的脑区内。在训练大鼠进行旋转平台的空间分辨学习中,发现记忆能力强的大鼠海马的长时程增强反应大,而记忆能力差的大鼠反应小。所以,许多学者认为这些突触的可塑性改变可能是学习和记忆的神经生理学基础。

在海兔,以电击其尾部为非条件刺激,可引起防御性反射,鳃发生较强收缩,而以轻触其水管为条件刺激,则引起较弱的缩鳃反射。若在给予非条件刺激前约1s给条件刺激,经强化训练后,仅给条件刺激所引起的缩鳃反射明显增强。其作用机制是突触的敏感化,亦即突触前易化:条件刺激作用于突触前末梢,可促使腺苷酸环化酶长时程被激活,cAMP生成增多,引起 $K^+$ 通道关闭,动作电位延长,结果末梢 $Ca^{2+}$ 内流增加。但以上过程都非常短暂,较难解释长时程记忆的产生机制。

一般认为,长时程记忆与蛋白质的合成有关。蛋白质的合成和基因的激活通常发生在从短时程工作记忆起到长时程记忆的这段时间里。在动物,如果在每次学习训练后的5分钟内,让动物接受麻醉、或电击、或低温处理、或给那些能阻断蛋白质合成的药物、抗体、寡核苷酸,则长时程记忆反应将不能建立。如果这种干预由5分钟一次改为4小时一次,则长时程记忆的建立将不受影响。在人类,类似于这种情况的是脑震荡或电休克治疗后出现的逆行性遗忘症。

长时程记忆还与形态学改变有关。例如在海兔,正常时40%的感觉末梢含有激活区;而经习惯化处理后,则仅10%的感觉末梢含有激活区;经敏感化动物处理后则上升为65%的感觉末梢含有激活区。

此外,长时程记忆还可能与建立新的突触联系有关:动物实验中观察到,生活在复杂

环境中的大鼠,其皮层的厚度大;而生活在简单环境中的大鼠,其皮层的厚度小,说明学习记忆活动多的大鼠,其大脑皮层发达,突触的联系多。

## 二、两侧大脑皮层功能的相关

两侧大脑皮层之间有许多连合纤维。在哺乳类动物中最大的连合纤维结构是胼胝体,进化愈高等则胼胝体愈发达,人类的胼胝体估计含有 100 万根纤维。1950 年,美国加州理工学院的 Sperry 对动物失去连合纤维的后果进行了系列研究:事先切断猫视交叉的交叉纤维,使一侧眼的视网膜传入冲动仅向同侧皮层投射,然后将该动物一眼蒙蔽,用另一眼学习对图案的鉴别能力,待其学会后将该眼蒙蔽,测定先前被蒙蔽眼的图案鉴别能力,见到先前被蒙蔽的眼也具有这种鉴别能力。如果事先切断这个动物的胼胝体,则这种现象就不能出现。因此,两侧大脑皮层的感受分析功能是相关的,胼胝体连合纤维能将一侧皮层的活动向另一侧传送。电生理研究指出,刺激一侧皮层某一点可以加强另一侧皮层对应点的感受传入冲动引发的诱发电位,即起着易化作用。这一易化作用是通过胼胝体连合纤维完成的,而且这类纤维主要联系两侧皮层相对应的部位。在人类,两侧大脑皮层的功能也是相关的,两半球之间的连合纤维对完成双侧的运动、一般感觉和视觉的协调功能有重要作用。右手学会了一种技巧运动,左手虽然没有经过训练,但在一定程度上也会完成这种技巧运动,说明一侧皮层的学习活动功能可以通过连合纤维向另一侧传送。

## 三、大脑皮层的语言中枢

与语言有关的脑区位于大脑侧裂附近。在颞上回后端有一区域称为 Wernicke 区,与理解听觉和视觉信息有关。它有纤维通过弓状束投射到紧挨运动皮层前端之前的 Broca 区,Broca 区能将来自 Wernicke 区的信息处理为具体的和协调的发声形式,然后将此形式通过一个与运动皮层连接的位于脑岛的说话区,由此来启动唇、舌、喉的运动而发出声音。当人们看到某一物体并说出该物体名称时,整个信号传递过程可能按图 10-51 中所示的顺序进行。在 Wernicke 区后面的角回可能是将来自阅读文字形式的信息转化为 Wernicke 区能接受的听觉文字形式的信息。临床发现,人类大脑皮层一定区域的损伤(图 10-52),可引起各种特殊的语言活动功能障碍:①流畅失语症(fluent aphasia),由 Wer-

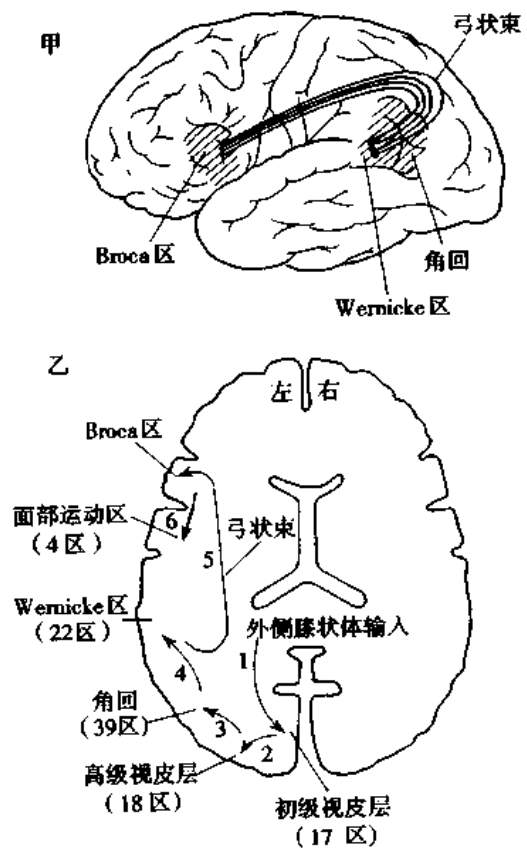


图 10-51 语言中枢传送和处理视觉输入信息的有关脑区和纤维联系示意图  
甲:语言功能活动有关的脑区部位和纤维联系;  
乙:看见某物体后到能说出其名称时的语言信息  
传送路径(按图中1→6的顺序进行,详见文中叙述)

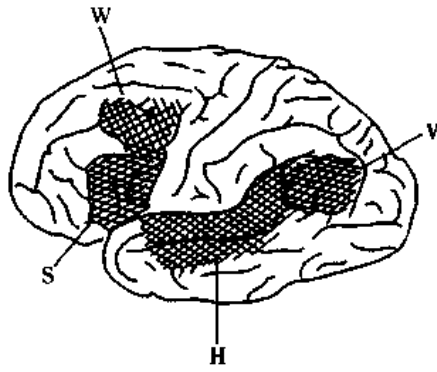


图 10-52 人类大脑皮层有关语言功能区域受损引起相应失语症示意图  
V 区损伤不能认识词义;H 区损伤不能听懂话  
语;S 区损伤不能说话;W 区损伤不能写字

nicke 区受损所致,有两种不同表现:一种是病人说话正常,但有时说话过度,话中充满杂乱语和新创词,病人也不能理解别人的说话和书写的含义;另一种流畅失语症是有条件的,病人说话相当好,也能很好地理解别人的说话,但对部分词不能很好组织或想不起来,这种失语症称为**传导失语症**(conduction aphasia)。

②**运动失语症**(motor aphasia),若中央前回底部前方的 Broca 三角区(44 区,图 10-52S 区)受损,病人可以看懂文字与听懂别人的谈话,但自己却不会说话,不能用语词来口头表达自己的思想;与发音有关的肌肉并不麻痹。

③**失写症**(agraphia),因损伤额中回后部接近中央前回的手部代表区(图 10-

52W 区)所致,病人可以听懂别人说话,看懂文字,自己也会说话,但不会书写;手部的其他运动并不受到影响。

④**感觉失语症**(sensory aphasia),由颞上回后部(图 10-52H 区)的损伤所致,病人可以讲话及书写,也能看懂文字,但听不懂别人的谈话;病人并非听不到别人的发音,而是听不懂谈话的含义,好像听到不懂的外国语一样。

⑤**失读症**(alexia),如果角回(图 10-52V 区)受损,则病人看不懂文字的含义;但他的视觉和其他语言功能(包括书写、说话和听懂别人谈话等)均健全。由此看来,语言活动的完整功能与广大皮层区域的活动有关,各区域的功能是密切相关的,严重的失语症可同时出现上述多种语言活动功能的障碍。

此外,还发现一些语言活动功能障碍,如局限于左颞极(38 区)的损害,可出现不能回想起某些地名和人名,而回想起动词和形容词的能力却都正常。

#### 四、大脑皮层功能的一侧优势

在主要使用右手的成年人,若产生上述各种语言活动功能的障碍,通常是由于其左侧大脑皮层的损伤所致,而右侧大脑皮层的损伤并不产生明显的语言活动功能障碍。这种左侧大脑皮层在语言活动功能上占优势的现象,反映了人类两侧大脑半球功能是不对等的。这种**一侧优势**(laterality cerebral dominance)的现象仅出现于人类。

人类左侧大脑皮层在语言活动功能上占优势的现象,虽然与一定的遗传因素有关,但主要是在后天生活实践中逐步形成的,这与人类习惯使用右手有密切关系。小儿在 2~3 岁之前,如果发生左侧大脑半球损害时,其语言活动功能的紊乱和右侧大脑半球损害时的情况没有明显的差别,说明此时尚未建立起左侧优势,双侧大脑半球均与语言活动功能有关。10~12 岁时,左侧优势逐步建立,但在左侧大脑半球损害后,尚有可能在右侧大脑皮层再建立起语言活动中枢。在发育为成年人后,左侧优势已经形成,如果发生左侧大脑半球损害,就很难在右侧大脑皮层再建立起语言活动的中枢。在主要使用左手的人中,则左右双侧的皮层有关区域都可能成为语言活动中枢。有人统计 48 例使用右手的人中,语言中枢在左侧的为 43 例,在右侧的为 5 例;而在 51 例使用左手的人中,语言中枢在左侧的为 22 例,在右侧的为 25 例,左右双侧均有关的为 4 例;在 20 例左右手混用的人中,语言

中枢在左侧的有 12 例,在右侧的有 2 例,左右双侧均有关的有 6 例。

由于左侧大脑半球在语言活动功能上占优势,因此一般称左侧半球为优势半球(dominant cerebral hemisphere)或主要半球,右侧半球为次要半球。但研究指出,右侧半球也有其特殊的重要功能。目前知道,右侧皮层在非语词性的认知功能上占优势,如对空间的辨认、深度知觉、触觉认识、音乐欣赏分辨等。右侧大脑皮层顶叶损伤的病人,由于非语词性认识能力的障碍,常表现为穿衣失用症(apraxia),患者虽然没有肌肉麻痹,但穿衣困难,他会将衬衣前后穿倒或只将一个胳膊伸入袖内。右侧大脑皮层顶叶、枕叶、颞叶结合处损伤的病人,常分不清左右侧,穿衣困难,不能绘制图表。右侧大脑半球颞叶中部的病变,常发生视觉认识障碍,患者不能辨认别人的面部,他们只能根据语音来辨认熟人,有的病人甚至不能认识镜子里自己的面部,这种功能障碍称为面容失认症(prosopagnosia)。病人往往伴有对颜色、物体、地方的认识障碍。在应用 fMRI 和 PET 扫描检查中风和脑外伤病人中,还发现额顶部分的损伤可引起失算症(acalculia),病人表现为数学计算能力的损害。

上述两侧大脑半球对不同认识功能的优势现象,还可通过裂脑(split brain)实验研究加以证实。在患有顽固性癫痫发作的病人,为了控制癫痫在两半球之间传布发作,常将患者的胼胝体连合纤维切断。手术后,患者对出现在左侧视野中的物体(视觉投射到右侧半球)不能用语词说出物体的名称,而对出现在右侧视野中的物体(视觉投射到左侧半球)却能说出物体的名称,说明语言活动中枢在左侧半球。但是,患者右侧半球的视觉认识功能是良好的。譬如,先给患者的左侧视野看一把钥匙的图像,他不能用语言说出这一图像是“钥匙”;但是患者可以闭着眼借助于触觉用左手从几件不同的物品中找出一把钥匙,表明他能认识图像所示的物品。在正常人,虽然语言活动中枢在左侧半球,但能对左侧视野中的物体说出其名称,这是因连合纤维将两侧半球的功能联系起来的结果。

一侧优势是指人脑的高级功能向一侧半球集中的现象,左侧半球在语词活动功能上占优势,右侧半球在非语词性认知功能上占优势。但是,这种优势也不是绝对的,而是相对的,因为左侧半球也有一定的非语词性认知功能,右侧半球也有一定的简单的语词活动功能。

(朱大年)

## 参 考 文 献

1. 徐丰彦,张镜如主编.人体生理学.第二版.北京:人民卫生出版社,1989
2. 姚泰主编.生理学.第五版.北京:人民卫生出版社,2000
3. 韩济生主编.神经科学原理.第二版.北京:北京医科大学出版社,1999
4. 路长林主编.神经肽基础与临床.上海:第二军医大学出版社,2000
5. 许绍芬主编.神经生物学.第二版.上海:上海医科大学出版社,1999
6. 王志均.神经内分泌的发现故事.王志均编著.生命科学今昔谈.北京:人民卫生出版社,1998,35~39
7. 韩启德.肾上腺素受体研究进展.生理科学进展.1995;26:103~109
8. 梅镇彤.学习和记忆的神经生物学.上海:上海科技教育出版社,1997
9. Aminoff MS, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. 3rd edition, Appleton and Lange, 1996
10. Cordo P, Harnaud S. Movement Control. Cambridge Univ Press, 1994

11. D' Andrea AD. Cytokine receptors in congenital hematopoietic disease. *N Engl J Med*, 1994;330:839-846
12. Dubois B, Billion B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *J Neurol*, 1997;224:2-7
13. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. 19th edition, Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1999
14. Grafton ST, DeLong M. Tracing the brain's circuitry with functional imaging. *Nat Med*, 1997;3:602-603
15. Hardman JG. et al. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th edition, McGraw-Hill, 1996
16. Hoffman JE, Jamieson JD. *Handbook of Physiology*. Oxford University Press, 1997
17. Howard J. Molecular motors: Structural adaptations to cellular functions. *Nature*, 1997;389:561-567
18. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. *Essentials of Neural Science and Behavior*. Appleton and Lange, 1995
19. Logothetic NK, Sheinberg DL. Visual object recognition. *Annu Rev Neurosci*, 1996;19:577-621
20. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. *Neuroscience*. Sinauer Associates Inc, Sunderland Massachusetts, 1997
21. Raymond JL, Lisberger SG, Mank MD. The cerebellum: A neuronal learning machine. *Science*, 1996; 272:1126-1131
22. Robertson D, Lowe PA, Polinsky RJ. *Primer on the Autonomic Nervous System*. Academic Press, 1996
23. Routtenberg A. The reward system of the brain. *Sci Am (Nov)1978;239:154-165*
24. Sudhof TC. The synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions. *Nature*, 1995; 375:645-653
25. Wall PJ, Melzack R. *Textbook of Pain*. Mosby, 1994

# 第十一章 内分泌系统

## 第一节 概 述

**内分泌系统**(endocrine system)是由机体各内分泌腺以及散布于全身的内分泌细胞(endocrine cell)共同构成的信息传递系统,是通过释放具有生物活性的化学物质——**激素**(hormone)来调节靶细胞(或者靶组织、靶器官)活动的。激素对**靶细胞**(target cell)作用所产生的效应往往又可反馈地影响内分泌细胞的活动。因此就整体功能而言,内分泌系统是包括靶细胞等在内的一个庞大的稳态调节系统。

**内分泌**(endocrine)的概念是相对于**外分泌**(exocrine)而言的。**外分泌腺体**(exocrine gland)是指消化腺一类的腺体,如唾液腺、胃腺等,其细胞的分泌物需要通过固定的管道结构释放到体外发挥作用。**内分泌腺体**(endocrine gland)发挥作用时则无类似的管道结构,腺细胞所分泌的活性物质直接释放到体液中,并藉此为媒介在体内传播信息。

**内分泌腺**是指内分泌细胞集中的组织,经典的内分泌腺主要包括腺垂体、甲状腺、甲状旁腺、胰岛、肾上腺、性腺以及松果腺和胸腺等。散在的**内分泌细胞**则广泛分布于体内许多组织器官中,如心、肺、肾等组织,消化道粘膜,皮肤以及胎盘等部位。在脑组织中,尤其是下丘脑中存在兼有内分泌功能的神经元。所有的内分泌细胞均通过各自所分泌的激素在细胞之间传递信息发挥调节作用。

内分泌系统在维持机体内环境相对稳定的过程中具有极其重要的地位,与神经系统一样,也是机体适应内、外环境变化、实现机体功能调节的关键系统之一。内分泌系统既能独立地,又能在神经系统的整合下与神经系统密切联系,相互协调,传递信息,共同调节机体的各种功能活动。人体的内分泌系统具有广泛的作用,可概括为以下四方面:①维持内环境的稳态,激素可直接或间接参与水电解质平衡、酸碱平衡、体温、血压等调节过程;②调节新陈代谢,多数激素都参与物质代谢以及能量代谢的调节;③促进组织细胞分化成熟,保证各器官的正常生长发育和功能活动;④调控生殖器官发育成熟和生殖活动。

内分泌系统与神经系统都是体内的调节信号发送系统,它们在功能上存在许多共同之处:①所有神经元和内分泌细胞都具有分泌功能;②神经元和内分泌细胞均能产生动作电位;③部分细胞分泌的物质既可充当神经递质也可作为激素;④神经递质与激素均需要与靶细胞的相应受体相互结合后才能发挥作用。

近年的研究发现内分泌系统与神经系统和免疫系统的关系十分密切,这三大系统通过体内一些共同的信息物质,相互联系,构成机体既复杂又严密的神经-内分泌-免疫调节网络。它们既可分别从不同的角度,又能相互协调,共同完成机体功能活动的高级整合作用,维持机体内环境的相对稳定(见第十章)。

**激素**(hormone)是指由内分泌细胞所分泌,可传递信息的高效能生物活性物质。1902



年, Bayliss 和 Starling 在实验研究过程中发现, 盐酸可以刺激切除了神经的小肠袢粘膜分泌一种化学物质, 这种物质可进入血液, 进一步刺激胰腺分泌胰液, 它就是促胰液素(secretin)。促胰液素的发现使人们意识到机体的功能活动除了通过神经反射调节之外, 还受到血源性化学信息的调控, 存在一种所谓“化学反射”, 即以化学物质传递信息的调节方式。随后, Bayliss 和 Starling 不仅准确地提出了内分泌(endocrine)的概念, 还创用了起源于希腊文“hormoneien”(意为“刺激”)的“hormone”一词, 即激素。从此开创了内分泌学研究的新领域。

随着对激素研究的深入和广泛, 激素的概念不断更新。传统的激素含义已不适用于某些生理现象的解释。新的概念认为, 激素是由某些特殊细胞所分泌, 能够传递信息的化学物质。它可以从这一细胞传递到另一细胞, 也可以从一个细胞的这一部分传递到同一细胞的另外部分。激素的新定义除了强调激素是一种化学物质外, 更强调激素传递信息的作用。不论通过血液循环、组织间液或细胞间液, 都可以进行传递。新定义扩大了激素的范围, 使激素包括: ①循环激素(circulating hormone), 如胰岛素、肾上腺皮质激素等; ②组织激素(tissue hormone), 如前列腺素、激肽等; ③局部激素(local hormone), 如生长抑素、神经递质和神经调质, 以及外激素(pheromone)等。新的激素概念也将激素和维生素加以区别, 激素具有多层次的生物活性作用, 而维生素虽然也有生物活性但只与机体的代谢有关。

## 一、激素的化学分类

在机体内, 分泌激素的部位十分广泛, 而且激素分子形式多样, 来源与性质都十分复杂(表 11-1)。尽管一种内分泌细胞通常只分泌一种激素, 但同一种内分泌腺可以合成和分泌多种激素, 同一种激素又可由多种内分泌腺或者内分泌细胞合成与分泌, 也有极少数内分泌细胞可以合成和分泌一种以上的激素。目前一般根据激素的化学结构将其分为三大类: 即胺类、多肽与蛋白质类和脂类激素。

### (一) 胺类激素

**胺类激素**(amine hormone)主要为酪氨酸衍生物, 包括甲状腺激素、儿茶酚胺类(catecholamine)激素(肾上腺素、去甲肾上腺素等)和褪黑素等。此类激素的生成过程较为简单, 在血液中的运输方式和对细胞的作用原理与肽类激素等类似。

### (二) 多肽/蛋白质类激素

**多肽/蛋白质类激素**(peptide/protein hormones)是一类形式多样、分子量差异大、生成和分布范围广泛的激素, 都是由氨基酸残基构成的肽链。此类激素的合成过程需要通过基因转录、翻译并合成肽链, 先形成称为前激素原(preprohormone)的较大分子的蛋白质前体, 再进一步裂解为激素原(prohormone), 最后经高尔基复合体包装和降解, 形成有生物活性的激素并储存在细胞内的囊泡中, 在机体需要时由细胞内释放。由于这类激素的分子量大, 且水溶性强, 需要先与靶细胞的膜受体(membrane receptor)结合, 才能进一步发挥调节作用。肽类激素主要包括下丘脑激素、降钙素、胰岛素以及胃肠激素(gastrointestinal hormone)等; 蛋白质类激素主要有生长素、催乳素、促甲状腺素、甲状旁腺激素等。

### (三) 脂类激素

**脂类激素**(lipid hormones)均为脂质衍生物, 主要包括类固醇激素(steroid hormones)、固醇激素(sterol hormones)和脂肪酸衍生物(fatty acid derivatives)。这类激素的分子量

小,而且都是非极性分子,脂溶性强,可以直接透过靶细胞膜,多与胞内受体结合发挥生物调节作用。在血液中需要与相应的运载蛋白结合,降低其脂溶性。

1. 类固醇激素 类固醇激素是具有环戊烷多氢菲(cyclopentanoperhydrophenanthrene)母核的一类物质,在特定的内分泌腺体中衍生为多种有特定生物活性的激素。胆固醇(cholesterol)是类固醇激素的前体,为含有四环结构的27碳化合物。经胆固醇合成类固醇激素的过程十分复杂,由于不同腺体细胞或同一腺体不同细胞内所含酶系的差异,所以它们的产物多种多样。因此,从生物效应来看,这些激素除了自身特有的作用外,也有部分交叉或重叠。类固醇激素主要包括肾上腺皮质分泌的激素和性腺分泌的性激素,如醛固酮、皮质醇、雄激素、雌激素和孕激素等。

2. 固醇激素 在人类体内固醇激素主要为由皮肤、肝和肾等器官转化并活化的胆固醇衍生物——1,25-双羟维生素D<sub>3</sub>(1,25-dihydroxycholecalciferol)。

3. 脂肪酸衍生物 脂肪酸衍生物主要是指廿烷类(eicosanoids),即一类衍生于二十碳脂肪酸的激素,都含有长链脂肪酸,这一类激素的前体是细胞膜的脂质成分——膜磷脂。主要包括由花生四烯酸(arachidonic acid)转化的前列腺素类(prostaglandins, PG)、血栓素类(thromboxanes, TX)和白细胞三烯类(leukotrienes, LT)等生物活性物质,它们均可作为短程信使参与细胞的代谢活动。其中前列腺素种类繁多,且广泛存在于机体许多组织之中,主要在局部组织发挥其生物效应。

根据激素溶解的性质,也可以将激素分成亲水激素(hydrophilic hormones)和亲脂激素(lipophilic hormones)两大类。亲水激素主要为肽类、蛋白质类及儿茶酚胺类激素等;亲脂激素则为类固醇激素、甲状腺激素和前列腺素等。两类激素在血液中的运输以及对靶细胞的作用机制等各不相同。亲水激素多可直接在血液中运输,而亲脂激素则需要与血浆蛋白质结合。一般而言,亲水激素多与靶细胞膜表面的受体结合,再经跨膜信号转导系统,激活细胞内酶系统起作用;而多数亲脂激素则直接进入细胞内,与细胞内受体结合,发挥生物学效应。当然也有例外。

此外,还可以根据激素作用的机制分为胞膜受体结合激素和胞内受体结合激素等。

表 11-1 主要的激素及其化学性质

分泌部位	激素名称(英文缩写)	主要靶细胞	化学性质	
下丘脑	促甲状腺激素释放激素(TRH)	腺垂体	3 肽	
	促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)	腺垂体	41 肽	
	促性腺激素释放激素(GnRH)	腺垂体	10 肽	
	生长素释放抑制激素(GHRIH/生长抑素 SS)	腺垂体	14 肽	
	生长素释放激素(GHRH)	腺垂体	44 肽	
	催乳素释放因子(PRF)	腺垂体	肽类	
	催乳素释放抑制激素(PIH)	腺垂体	多巴胺	
	促黑(素细胞)激素释放因子(MRF)	腺垂体	肽类	
	促黑(素细胞)激素释放抑制因子(MIF)	腺垂体	肽类	
	血管加压素(VP/抗利尿激素 ADH)	肾、血管	9 肽	
	催产素(OXT)	子宫、乳腺等	9 肽	
	腺垂体	促甲状腺激素(TSH)	甲状腺	糖蛋白
		促肾上腺皮质激素(ACTH)	肾上腺	39 肽

续表

	卵泡刺激素(FSH)	性腺	糖蛋白
	黄体生成素(LH/间质细胞刺激素 ICSH)	性腺	糖蛋白
	生长素(GH)	骨、软组织	191 肽
	催乳素(PRL)	乳腺等	199 肽
	促黑(素细胞)激素(MSH)	黑素细胞	肽类
松果腺	褪黑素(MT)	多种组织	胺类
甲状腺腺泡	甲状腺素(四碘甲腺原氨酸)(T <sub>4</sub> )	全身组织	胺类
	三碘甲腺原氨酸(T <sub>3</sub> )	全身组织	胺类
甲状腺 C 细胞	降钙素(CT)	骨、肾等	32 肽
甲状旁腺	甲状旁腺激素(PTH)	骨、肾等	84 肽
胸腺	胸腺素	T 淋巴细胞	肽类
胰岛	胰岛素	多种组织	51 肽
	胰高血糖素	肝、脂肪组织	29 肽
	生长抑素(SS)	消化器官等	14 肽
	胰多肽(PP)	消化器官	36 肽
肾上腺皮质	糖皮质激素(如皮质醇)	多种组织	类固醇
	盐皮质激素(如醛固酮)	肾等	类固醇
肾上腺髓质	肾上腺素(E)	多种组织	胺类
	去甲肾上腺素(NE)	多种组织	胺类
睾丸	睾酮(T)	男性生殖器官及全身组织	类固醇
	抑制素(卵巢也可产生)	腺垂体	糖蛋白
卵巢、胎盘	雌二醇(E <sub>2</sub> )	女性器官	类固醇
	雌三醇(E <sub>3</sub> )	及其全身组织	类固醇
	孕酮(P)	子宫等	类固醇
胎盘	人绒毛膜促性腺激素(hCG)	卵巢等	糖蛋白
	人绒毛膜生长激素(hCS)	母体及胎儿	191 肽
胃肠等	促胃液素	消化器官等	17 肽
	胆囊收缩素-促胰酶素(CCK-PZ)	消化器官等	33 肽
	促胰液素	消化器官等	27 肽
心房	心房钠尿肽(ANP)	肾脏、血管	28 肽
肝	生长素介质(SM/胰岛素样生长因子 IGF)	多种组织	70/67 肽
肾	促红细胞生成素(EPO)	骨髓	165 肽
其它	血管紧张素(ANG)	血管、肾上腺皮质	小分子肽
	前列腺素(PG)	周身组织	廿烷类
	瘦素(LP)	脂肪组织	146 肽

## 二、激素作用的特征

各种激素对靶细胞调节作用产生的效应虽然不同,但激素在发挥调节作用的过程中,表现一些共同的作用特征。

### (一) 激素作用的特异性

激素由内分泌细胞分泌后即进入体液发挥相应作用。虽然多数激素通过血液循环可

广泛接触各部位的组织、细胞,但有一些激素只选择性地作用于某些特定的器官、组织和细胞,表现为激素作用的特异性。被激素选择作用的特定部位犹如“靶”,故将相应的器官、组织和细胞分别称为该激素的**靶器官**(target organs)、**靶组织**(target tissues)和**靶细胞**(target cells)。激素选择作用的特定内分泌腺体,则称为该激素的**靶腺**(target glands)。激素作用的特异性与靶细胞相应的受体有关。目前已经分离得到的激素受体都属于蛋白质类。蛋白质和肽类激素的受体多分布于靶细胞膜上,而类固醇激素与甲状腺激素等的受体则位于细胞内。但近年来在细胞膜上也发现存在类固醇激素的膜受体,其结构及功能与相应的胞内受体不同,详细机制有待进一步阐明。激素与靶细胞的特异关系是内分泌系统发挥调节功能的基础。各种激素的作用范围存在很大差异,有些激素仅作用于较少的特定目标,如促甲状腺激素只作用于甲状腺;有些激素作用范围广泛,如生长素、甲状腺激素和性激素等,这主要取决于各种激素的受体在体内分布的范围。

**激素与受体的关系** 激素与受体之间可以相互作用。在细胞膜受体蛋白质的胞外结构域含有多种糖基结构,是识别与结合激素的部位。激素分子和靶细胞膜受体的胞外结构域均由许多功能基团构成极为复杂而又可变的立体构型。激素和受体可以相互诱导而改变本身的构型,以适应对方的构型,这是激素与受体发生专一性结合的基础。激素与受体的结合力称为亲和力(affinity)。通常受体对激素的亲和力与激素的生物学作用一致,但激素的类似物也可与受体结合,竞争性地阻碍激素与相应的受体结合,从而阻断激素的正常生物效应。激素与相应受体的亲和力还可随生理条件的变化而发生变化,如在动物性周期的不同阶段,卵巢颗粒细胞上的卵泡刺激素(FSH)受体的亲和力是变化的。激素在与受体结合时,其邻近受体的亲和力也可出现增高或降低的现象。此外,激素还可调节与其特异结合的受体的数量。大剂量激素使其特异受体数量减少的现象称为**减量调节**,简称**下调**(down regulation)。例如长期使用大剂量胰岛素时,不仅受体亲和力降低,还出现胰岛素受体数量的减少;当减量使用胰岛素后,受体的数量与亲和力又可恢复。许多激素,如促甲状腺激素、绒毛膜促性腺激素、黄体生成素、卵泡刺激素等都存在下调现象。相反,激素减少时可使其特异性受体的数量增多,称为**增量调节**,简称**上调**(up regulation)。如催乳素、卵泡刺激素、血管紧张素等都可出现上调现象。由于激素量对靶细胞受体数量调节,使受体的合成与降解能保持动态平衡,最终维持靶细胞对激素的敏感性与反应强度的稳态。

## (二) 激素的信息传递作用

激素发挥作用的方式犹如信使传递信息。内分泌细胞发出的信息以激素这种化学的方式传送给靶细胞。任何与胞膜受体结合的激素,都不能对靶细胞直接发挥调节作用,而只能作为“**第一信使**”(first messenger)先引起胞浆中“**第二信使**”(second messenger)生成的变化,第二信使充任细胞内酶类的激活物或抑制物,再改变细胞的功能。各种激素所携带的信息只是调节靶细胞原有的生理生化过程,加强或减弱其反应和功能活动。在发挥作用的过程中,激素对其所作用的细胞既不增加新功能,也不提供额外能量,仅在体内细胞之间传递生物信息,充当“信使”作用。例如,生长素促进生长发育,甲状腺激素增强代谢过程,胰岛素降低血糖等,都是触发靶细胞固有的功能。

此外,激素或胞浆第二信使也可首先激活某些快反应基因(即刻早期基因,immediate early gene, IEG),并通过其表达蛋白质(转录因子)在细胞核内选择性地作用于次级靶基因(target gene)并使其表达,进而发挥生物学效应。*fos*、*jun*、*ery*等原癌基因(protooncogene)即属于这类快反应基因,被激活后可以快速而短暂表达。相应的蛋白质半衰期很短,可以跨过核膜将信号传入核内,具有信号分子的特征,即所谓的“**第三信使**(third messenger)”。这些即早基因的表达产物作为转录调节因子(transcription regulatory factor),参与细胞内的信息传递过程。

### (三) 激素的高效生物活性

激素是体内高效能的生物活性物质。在生理状态下,血液中激素的浓度都很低,多为纳摩尔(nmol/L),甚至为皮摩尔(pmol/L)数量级。激素与受体结合后,可引发细胞内一系列酶促反应,并逐级扩大其后续效应,形成效能极高的生物放大系统,称为激素的放大效应。所以,虽然体液中激素含量甚微,但其作用却十分显著,如一分子胰高血糖素使一个分子的腺苷酸环化酶激活后,通过cAMP-蛋白激酶,可激活10000个分子的磷酸化酶;0.1 $\mu$ g促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)可使腺垂体释放1 $\mu$ g促肾上腺皮质激素(ACTH),再进一步引起肾上腺皮质分泌40 $\mu$ g糖皮质激素,生物效能可放大400倍。此外,有的激素还可同时促进细胞内多种第二信使的生成,因而可从不同角度改变靶细胞的活动,这是激素放大效应的又一种体现。可见,体内激素水平一旦偏离正常范围,不论过多或者过少,势必将引起机体功能活动一系列的异常变化。因此,激素浓度必须保持的相对稳定,才能保证机体功能活动的正常进行,也就是说,机体对激素分泌的调节是十分重要的。

### (四) 激素间的相互作用

激素在发挥作用时,彼此联系、相互影响,错综复杂。当多种激素共同参与同样生理活动调节时,激素之间常表现协同作用(synergistic action)和拮抗作用(antagonistic action),这种现象对于维持特定生理活动的相对稳定起着重要作用。比如,生长素、肾上腺素、糖皮质激素与胰高血糖素等在升高血糖方面具有协同作用;相反,胰岛素可降低血糖,与前述激素的升血糖效应有拮抗作用。激素之间的协同作用与拮抗作用的发生机制比较复杂,可以发生在激素作用机制的多个环节。此外,某些激素虽然不能对某些器官、组织或细胞直接发挥作用,但其存在却是另一种激素发挥作用的前提,这种现象即为允许作用(permissive action)。糖皮质激素对儿茶酚胺类激素的允许作用就是典型的例子。糖皮质激素对心肌和血管平滑肌并无直接增强收缩的作用,但是只有在糖皮质激素存在的情况下,儿茶酚胺类激素才能充分发挥对心血管活动的调节作用。这可能是由于糖皮质激素能够调节儿茶酚胺类激素靶细胞膜上肾上腺素能受体的数量,或者调节受体中介的细胞内信息传递过程,如影响腺苷酸环化酶的活性以及cAMP的生成过程等,从而表现对另一种激素作用的调节和支持。再如甲状腺激素可以协助脂肪细胞合成肾上腺素能受体,有助于肾上腺素促进脂肪组织释放脂肪酸的作用等。

## 三、激素信息的传递方式

激素只是在机体细胞间传递信息的一种化学信号分子,必须借助于体液为媒介才能在体内传输化学信息。目前已知激素可通过多种方式在体内细胞之间传递信息。

1. 内分泌方式 经典的内分泌(endocrine)方式是指激素经血流运输至距离分泌部位较远的靶组织发挥作用,这种方式又称为远距分泌(telecrine),如腺垂体分泌的各种激素、甲状腺激素等。

2. 旁分泌方式 某些激素分泌后可经组织液直接扩散并作用于相邻近的细胞,这种方式称为旁分泌(paracrine),如胃肠激素。

3. 自分泌方式 激素分泌到细胞外后又反转作用于分泌该激素的细胞自身,发挥自我反馈调节作用,这种方式称为自分泌(autocrine),如前列腺素等。

4. 神经分泌方式 神经分泌(neurocrine)或神经内分泌(neuroendocrine)是指形态和功能都具有神经元特征的一些神经细胞,其轴突末端能向细胞间液分泌激素,分泌的激素称为神经激素(neurohormone)。目前已知的神经激素都属于神经肽(neuropeptide)。下丘脑神经肽等就是通过神经分泌的方式传输信息的(图 11-1)。

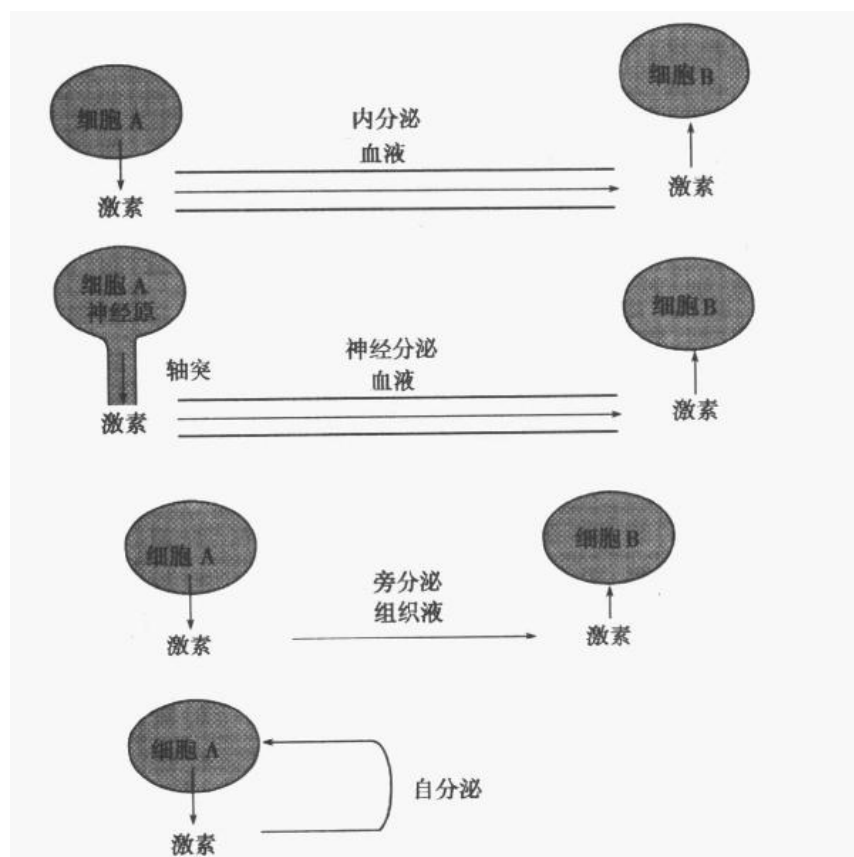


图 11-1 激素传输信息的方式  
(仿 Berne, RM: Principles of Physiology, 3rd ed. 1996)

#### 四、激素的作用机制

激素作用机制的实质是细胞信号转导的过程。20 世纪 60 年代, 研究者们曾经先后提出了“第二信使学说”和“基因表达学说”, 分别用来概括含氮激素和类固醇激素的作用机制。随着分子生物学的发展, 以往关于激素作用机制的学说及理论不断得到修正和完善。作为信息物质的激素在体内对靶细胞发挥作用, 至少需要经过三个基本环节: ①靶细胞受体对激素的识别和结合; ②激素-受体复合物转导调节信号; ③所转导的信号引起靶细胞的生物效应, 以及激素作用的终止。激素对靶细胞的作用是通过受体介导的, 不同结构及特性的激素可以分别与细胞膜受体(简称胞膜受体)或者细胞内受体(简称胞内受体)结合, 并通过不同的信号转导途径最终引起靶细胞的生物效应。

## (一) 胞膜受体的介导机制

**胞膜受体**(membrane receptor)是指镶嵌在细胞膜上的受体。现在已经明确,多肽和蛋白质类、儿茶酚胺类激素以及前列腺素等是通过与靶细胞膜受体结合而发挥作用的。多肽和蛋白质类、儿茶酚胺类激素为非脂溶性物质,不能穿透细胞膜,只能与细胞膜上的受体结合;而脂肪酸衍生物,如前列腺素等则能够透过细胞膜并与细胞内侧面的受体结合。这些激素先与膜受体结合,再通过激发细胞内生成第二信使而实现其调节效应。1965年,Sutherland学派提出了第二信使学说,其主要内容是:①携带调节信息的激素作为第一信使,先与靶细胞膜上具有立体构型专一性的受体结合;②激素与受体结合后,可以激活膜上的腺苷酸环化酶(adenylate cyclase);③在 $Mg^{2+}$ 存在的条件下,腺苷酸环化酶催化ATP转变成环一磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP);④cAMP再充当第二信使,继续使胞浆中无活性的蛋白激酶等逐级活化,并进一步引起细胞的生物效应,实现细胞内信息传递作用。以后的研究证实,除了cAMP外,cGMP、三磷酸肌醇( $IP_3$ )、二酰甘油(DG)和 $Ca^{2+}$ 等也可作为第二信使。但也有一些胞膜受体介导的反应过程中没有明确的第二信使产生。胞膜受体与激素结合并被激活后,相继的反应途径主要可分为如下几种:

**1. G蛋白耦联受体途径** **G蛋白耦联受体**(G-protein-coupled receptor)是目前所发现作用最为广泛的胞膜受体,涉及机体的各个组织细胞。体内大多数激素的效应是经过这类受体介导,最终实现对相应靶细胞功能的调节。虽然与G蛋白耦联的受体种类繁多,但都由一条肽链组成,含有7个由疏水氨基酸片段构成的跨膜 $\alpha$ 螺旋,并由胞膜内侧面的羧基端与G蛋白耦联。G蛋白在胞膜受体和效应器酶之间发挥跨膜信号转导作用。

**G蛋白**是鸟苷酸结合蛋白(guanine nucleotide-binding protein)的简称。G蛋白的种类繁多,但其结构和功能有许多共性。G蛋白由 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 三个亚单位组成,其中 $\alpha$ 亚单位通常起催化作用。 $\alpha$ 亚单位上有鸟苷酸结合位点,且具有GTP酶的活性。膜受体未与激素结合时,G蛋白的三个亚单位呈聚合状态, $\alpha$ 亚单位与GDP结合;在受体与相应的激素结合后,GTP取代GDP, $\alpha$ 亚单位与 $\beta$ 、 $\gamma$ 亚单位分离,表现G蛋白的活化。但当G蛋白上的GTP水解为GDP时则失去活性。G蛋白活化后的主要功能是激活或抑制效应器酶的活性。效应器酶(effector enzyme)主要包括腺苷酸环化酶(AC)、cGMP磷酸二酯酶(PDE)、磷脂酶C(PLC)和磷脂酶 $A_2$ ( $PLA_2$ )等等。G蛋白通过调节效应器酶的活性改变胞浆内第二信使的浓度,第二信使的含量则可分别影响胞浆内各种蛋白激酶(protein kinase)的活性,再引起细胞内一系列的变化(图11-2)。

**腺苷酸环化酶**是G蛋白最重要的效应器酶之一。G蛋白可分为**兴奋型G蛋白**( $G_s$ )和**抑制型G蛋白**( $G_i$ )。 $G_s$ 激活腺苷酸环化酶,使胞浆内cAMP的含量增多;而 $G_i$ 则抑制腺苷酸环化酶,使cAMP含量减少。cAMP随后使蛋白激酶A(PKA)激活,PKA一方面可以使细胞内的功能蛋白质磷酸化而产生细胞固有的生理反应,如肌细胞的收缩、腺细胞的分泌和神经细胞的兴奋等;另一方面还可进入细胞核,激活某些转录因子,调控DNA的转录过程。通过AC和PKA进行信号转导的激素有多种,如肾上腺素、胰高血糖素、CRH、TSH、LH、GHRH、VP等。

**磷脂酶C**是G蛋白(如 $G_q$ )的另一重要的效应器酶,激活后可以使由细胞膜脂质成分磷脂酰肌醇(PI)二次磷酸化生成的二磷酸肌醇( $PIP_2$ )被分解为**1,4,5-三磷酸肌醇**(in-

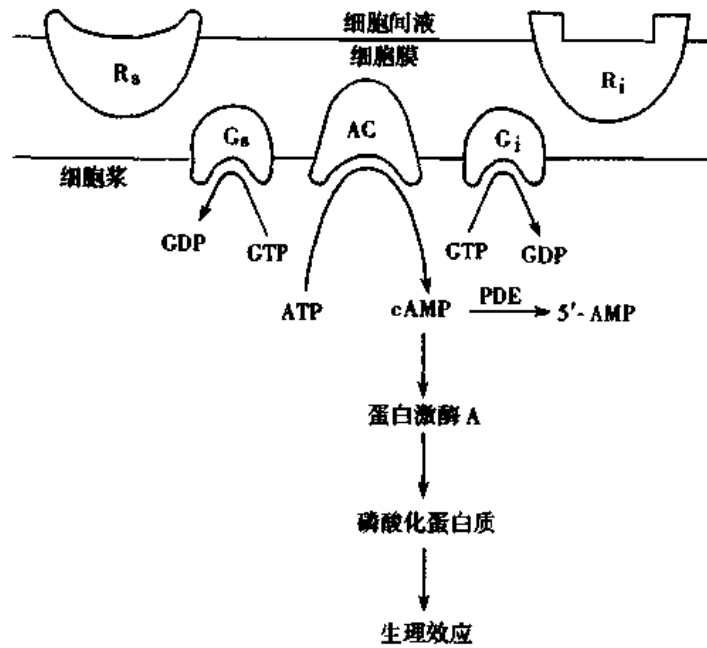


图 11-2 激素通过膜受体-cAMP 信号转导系统的作用机制

Rs: 兴奋性受体; Ri: 抑制性受体; Gs: 兴奋型 G 蛋白;  
Gi: 抑制型 G 蛋白; PDE: 磷酸二酯酶; AC: 腺苷酸环化酶  
(引自 Ganong, WF: Review of medical physiology,  
16<sup>th</sup>ed. 1993)

ositol triphosphate,  $IP_3$ ) 和二酰甘油 (diacylglycerol, DG),  $IP_3$  和 DG 则作为第二信使分别参与细胞内的信号转导过程。 $IP_3$  生成后进入胞浆, 激活内质网和细胞膜的  $Ca^{2+}$  通道等, 促使内质网短暂释放  $Ca^{2+}$  和其后较长时间细胞外  $Ca^{2+}$  的内流, 导致胞浆中游离态  $Ca^{2+}$  浓度显著升高。 $Ca^{2+}$  与细胞内的钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 结合激活蛋白激酶, 促进功能蛋白质磷酸化, 从而调节细胞的功能活动。DG 则仍留在细胞膜内, 其主要作用是特异性激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), PKC 的激活依赖于  $Ca^{2+}$  的存在。与激活的 PKA 一样, PKC 可使多种蛋白质或酶发生磷酸化反应, 进而调节细胞的生物效应 (图 11-3)。另外, DG 的降解产物花生四烯酸 (arachidonic acid) 又是合成前列腺素的原料, 花生四烯酸与前列腺素的过氧化物又参与鸟苷酸环化酶 (guanylate cyclase) 的激活, 促进 cGMP 的生成。cGMP 作为另一种第二信使, 通过激活 PKC 而改变细胞的功能。利用这种途径实现信号传递的激素有 OXT、GnRH 等。

当然 G 蛋白耦联受体与激素结合后所激活的效应器酶不只前述的两种, 由于效应器酶的不同, 细胞内信号转导成分的构成也有差别。

2. 受体酪氨酸激酶途径 有些激素 (如胰岛素、生长素、促红细胞生成素及某些生长因子等) 可通过受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase) 调控靶细胞的功能。这一信号转导途径没有 G 蛋白参与, 也没有第二信使的产生和胞浆中蛋白激酶的激活。这类膜受体结构较为简单, 只有一个跨膜结构域 (domain), 膜内结构域具有酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 的活性。当受体与激素结合后, 导致受体聚合并形成二聚体, 互相磷酸化彼此的酪氨酸残基, 发生自身磷酸化 (autophosphorylation) 过程, 可催化底物蛋白质上的酪氨酸残



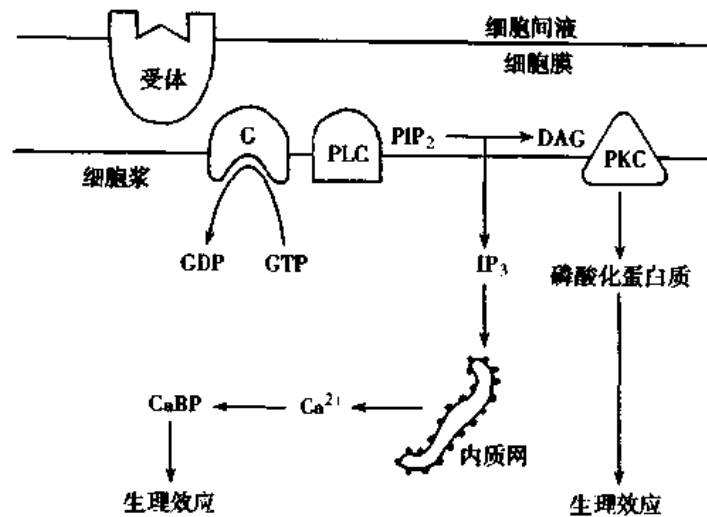


图 11-3 激素通过膜受体-IP<sub>3</sub>、DG 信号转导系统的作用机制  
 G:G 蛋白;PLC:磷脂酶 C;PIP<sub>2</sub>:二磷酸肌醇;DAG:二酰基甘油;  
 PKC:蛋白激酶 C;IP<sub>3</sub>:三磷酸肌醇;CaBP:钙结合蛋白(引自  
 Ganong,WF:Review of medical physiology,16<sup>th</sup>ed.1993)

基磷酸化。随后激活细胞内一系列信息传递的级联反应,最后作用于细胞核内的转录因子,影响基因的转录以及相应的细胞功能。

在这一类受体中,有的受体本身并没有酪氨酸激酶活性的膜内结构域,但其相邻的胞浆蛋白(如 Janus kinase, JAK)则具有酪氨酸激酶活性。当受体与激素结合后可吸附这种蛋白,并使其中的酪氨酸残基磷酸化,形成复合体并与一类转录因子(如 STATs, signal transducers activators of transcription)结合,使之活化。活化的 STATs 进入核内,诱导相应基因的表达。

3. 鸟苷酸环化酶受体途径 **鸟苷酸环化酶受体**(guanylate cyclase receptor)只有一个跨膜结构域,由结合亚单位(combining subunit)和催化亚单位(catalysis subunit)组成。胞内结构域具有鸟苷酸环化酶结构。当受体与相应激素(如心房钠尿肽等)结合后,受体分子构型变化导致鸟苷酸环化酶活化,催化 GTP 生成 cGMP。cGMP 则激活依赖 cGMP 的蛋白激酶 C(cGMP-dependent protein kinase, PKG),导致底物蛋白的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化,并引起细胞产生生物效应。

## (二) 胞内受体的介导机制

类固醇一类的激素并不与细胞膜受体结合,而是直接进入细胞内,与细胞内受体结合成复合物,直接起介导靶细胞效应的信使作用。这类激素进入细胞后,经过与胞内受体(intracellular receptor)结合,经两个步骤影响基因表达,增加新的酶和功能蛋白质而发挥作用,故将此种作用机制称为二步作用原理,或“基因表达学说”。胞内受体分为胞浆受体与核内受体(intranuclear receptor)。类固醇、维生素 D 和甲状腺激素等亲脂性激素的受体位于细胞内,而且多为细胞核内受体。这类激素的分子为非极性分子,呈脂溶性,分子量小(仅 300 左右),可透过脂质细胞膜与细胞内受体结合。一般认为,类固醇激素的作用机制分为两个阶段。第一步是激素与胞浆受体结合,形成激素-胞浆受体复合物。在靶细胞

胞浆中存在着类固醇激素的受体,激素进入细胞内后,可特异地与相应激素结合,形成激素-胞浆受体复合物,受体蛋白发生构型变化,激素-胞浆受体复合物获得进入核内的能力,并移至核内。第二步是与核内受体结合,形成激素-核受体复合物,附着于DNA上,从而触发基因的转录过程,生成新的 mRNA,诱导新蛋白质合成,再引起细胞相应的生物效应(图 11-4)。由于激素的这种作用机制是诱导新蛋白质的合成,所以引起细胞的最终效应需要较长时间。如有人曾研究雌二醇一次注射对子宫蛋白质合成的影响,结果发现 RNA 水平在几分钟内即达到高峰,而核蛋白体和新形成的蛋白质则在数小时后才相继上升。

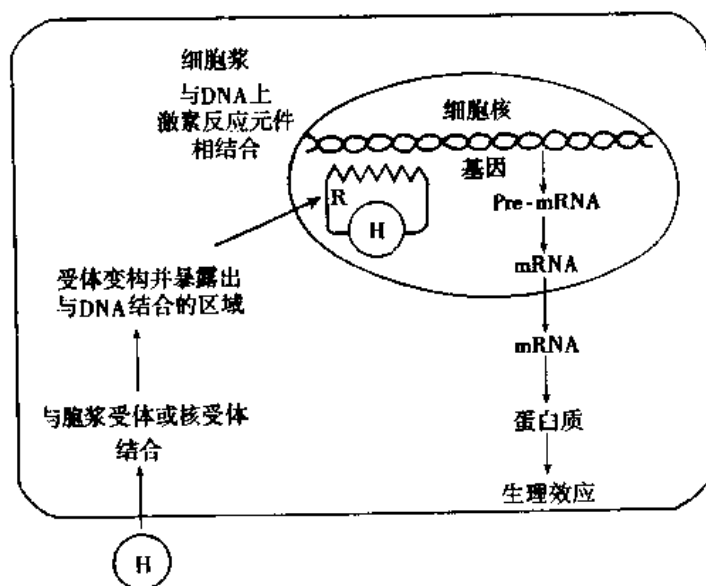


图 11-4 细胞内受体介导的激素作用机制  
H:激素;R:受体;pre-mRNA:mRNA 前体。(引自 Ganong,  
WF: Review of medical physiology, 16<sup>th</sup> ed. 1993)

需要指出,激素的作用涉及细胞信号转导机制,故十分复杂。此外,已有实验证实,有的激素可以通过多种机制发挥作用。例如有些类固醇激素既可通过核内受体影响靶细胞 DNA 的转录过程发挥作用,但也可迅速调节神经细胞的兴奋性,显然是通过作用于胞膜受体以及离子通道所引起的快速反应。如孕激素可以与 GABA<sub>A</sub>受体结合,影响 Cl<sup>-</sup>电导。值得指出的是,类固醇激素和生长因子受体在结构上和某些原癌基因(proto-oncogene)如 *sac* 和 *erb-B* 的产物非常相似,如甲状腺 T<sub>3</sub> 的高亲和力受体本身就是 *c-erb-A* 癌基因蛋白。

## 五、激素分泌的调节

激素是调节机体内环境稳态的重要因素,其分泌总量随机体的需要而发生相应的变化,所以对内分泌细胞分泌激素而言,负反馈调节(negative feedback regulation)是最普遍的生理调控方式(图 11-5)。

### (一) 激素作用的效应物对激素分泌的调节

许多激素的分泌活动直接受其作用所引起的终末效应物的调节。如胰岛素可以调节血

糖浓度,而血糖浓度的升高则可刺激胰岛B细胞分泌胰岛素增加,血糖浓度降低又可使胰岛素的分泌减少。同样,血液中 $K^+$ 浓度升高和 $Na^+$ 浓度降低,都可直接刺激肾上腺皮质的球状带细胞分泌醛固酮,血液中 $Ca^{2+}$ 浓度的变化则可调节甲状旁腺激素和降钙素等的分泌。这种激素作用效应物对激素分泌的影响,可以较为迅速、直接地维持血液中某种物质浓度的稳态。

### (二) 激素对激素分泌的调节

下丘脑-腺垂体-靶腺轴调节系统是体内激素分泌互相影响的典型例子。在这种调节系统中,激素的作用表现为等级性的相互影响关系,构成三级水平的功能调节中心,并受到更高级的中枢如海马、大脑皮层等部位的调节。通常高位内分泌细胞分泌的激素对下位内分泌细胞的活动有促进作用;而下位内分泌细胞分泌的激素对高位内分泌细胞的活动又表现反

馈调节作用,而且多数为抑制效应(负反馈调节)。这样形成的闭合环路可以维持血液中各效应激素水平的相对稳定。如甲状腺、肾上腺和性腺等激素的调节均以此为基础,分别形成下丘脑-腺垂体-甲状腺轴、下丘脑-腺垂体-肾上腺轴、下丘脑-腺垂体-性腺轴,调节环路中的任何一个环节发生故障,都将破坏血液中激素水平的稳态。此外,有些激素的分泌直接受功能相关的激素的影响。如胰高血糖素和生长抑素可分别通过旁分泌作用刺激和抑制胰岛素的分泌。

### (三) 神经对激素分泌的调节

许多内分泌腺体有直接的神经支配,如胰岛、肾上腺髓质等。所以,当支配内分泌腺体的神经活动发生变化时,内分泌腺的活动也发生相应改变。如交感神经系统活动增强时,肾上腺髓质分泌的儿茶酚胺类激素增加,可配合交感神经系统动员全身的功能活动;而在睡眠期间,迷走神经活动的优势可促进胰岛B细胞分泌胰岛素。下丘脑通过其广泛的神经联系以及它含有的许多神经内分泌细胞,在对整个内分泌系统以及机体的许多功能活动的整合中起重要的调节作用。

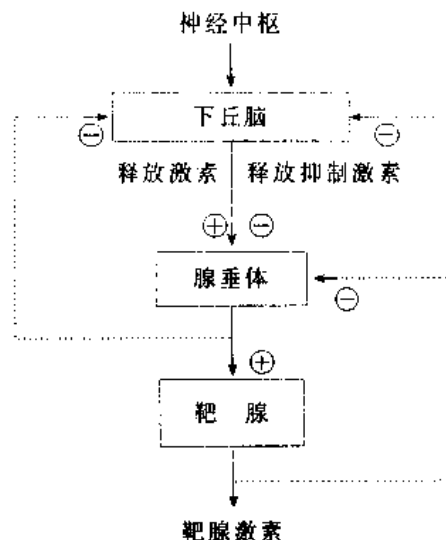


图 11-5 激素分泌的调控  
—→促进    - - -→抑制

## 第二节 下丘脑的内分泌功能

下丘脑(hypothalamus)位于丘脑的下部、第三脑室周围,与其它中枢之间有十分广泛、复杂的联系,是极重要的中枢神经结构。下丘脑中许多神经元能分泌激素(神经激素),因而又有内分泌功能。下丘脑通过垂体门脉系统(hypophyseal portal system)与腺垂体之间发生联系;下丘脑视上核(supraoptic nucleus)和室旁核(paraventricular nucleus)神经元的轴突延伸至神经垂体,形成下丘脑-垂体束(hypothalamohypophyseal tract)。下丘脑的神经细胞可接受大脑和中枢神经系统其他部位传来的神经信息,并将其转变为调控垂体激素释放的信息,通过调控垂体激素的释放,进而影响全身的功能活动。这样就以下

丘脑为枢纽,使神经调节与体液调节两种调节方式紧密地联系起来。

## 一、下丘脑的神经内分泌细胞

下丘脑的神经内分泌细胞(neuroendocrine cell)是指下丘脑具有内分泌功能的神经元,由于这些神经内分泌细胞都能分泌肽类激素或神经肽,故统称为**肽能神经元**(peptidergic neuron)。下丘脑肽能神经元大致可以分为两类:**神经内分泌大细胞**(magnocellular neuroendocrine cell, MgC)和**神经内分泌小细胞**(parvocellular neuroendocrine cell, PvC)。PvC的胞体较小,主要位于下丘脑的内侧基底部,如视前区(preoptic area)、腹内侧核(ventromedial nucleus)、视交叉上核(suprachiasmatic nucleus)、弓状核(arcuate nucleus)及室周核(periventricular nucleus)等区域,它们的轴突末梢终止于正中隆起(median eminence)处垂体门脉系统的初级毛细血管网,其分泌的激素可直接释放到毛细血管血液中,调节腺垂体的分泌活动。MgC位于视上核、室旁核等处,轴突末梢终止于神经垂体,其分泌的激素经轴突输送到神经垂体贮存,机体需要时由垂体释放(图 11-6)。

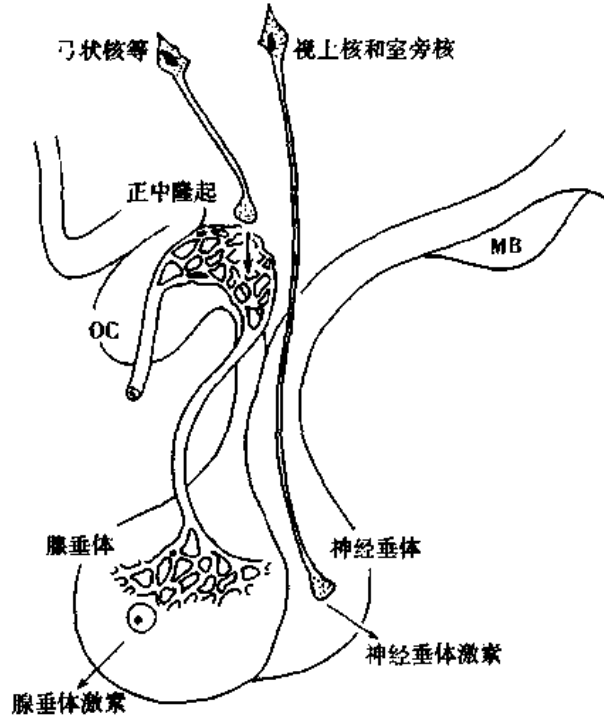


图 11-6 下丘脑与垂体之间的关系  
OC: 视交叉; MB: 乳头体。  
(引自 Ganong, WF; Review of medical physiology, 16<sup>th</sup>ed. 1993)

## 二、下丘脑-腺垂体系统

### (一) 垂体门脉系统与下丘脑促垂体区

下丘脑与腺垂体虽无直接的神经联系,但存在一套独特的血管系统——垂体门脉系统。供应垂体血液的动脉进入正中隆起,先形成初级毛细血管网,然后汇集成数条微静脉进入垂体,并再次形成次级毛细血管网。垂体的微静脉及其两端的毛细血管网共同构成的垂体门脉系统,是下丘脑与腺垂体功能联系的结构基础(图 11-6)。

由于下丘脑的正中隆起等部位可以分泌调节腺垂体内分泌活动的激素,故又称其为**下丘脑促垂体区**(hypophysiotrophic area)。下丘脑促垂体区分分泌两种性质的调节激素:**释放激素**(releasing hormone)和**释放抑制激素**(release-inhibiting hormone)。

### (二) 下丘脑调节肽

下丘脑促垂体区肽能神经元所分泌的肽类激素的主要作用是调节腺垂体活动,因此

又称为下丘脑调节肽(hypothalamic regulatory peptide)。

目前已知,下丘脑促垂体区可分泌9种调节激素,绝大部分是肽类物质(图11-7)。它们除了可调节腺垂体的功能外,同时还具有垂体外的作用。1968年Guillemin的实验室从30万只羊的下丘脑中成功地分离出几毫克的促甲状腺激素释放激素(TRH),并在一年后确定其化学结构为三肽。Schally实验室于1971年从16万头猪的下丘脑中提纯出促性腺激素释放激素(GnRH),又经过6年的努力,阐明了GnRH化学结构为十肽。此后,生长素释放抑制激素(GHRIH,SS)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)与生长素释放激素(GHRH)相继分离成功,并确定了化学结构。目前还有三种对腺垂体催乳素和促黑素分泌起调节作用的物质尚未弄清其化学结构,因此暂称为因子。

TRH 促甲状腺激素释放激素  
(pyro)Glu-His-Pro-NH<sub>2</sub>

GnRH 促性腺激素释放激素  
(pyro)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>

Somatostatin 生长抑素  
S-----S  
Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys

GRH 生长激素释放激素  
Tyr-Ala-Asp-Ala-Ile-Phe-Thr-Asn-Ser-Tyr-Arg-Lys-Val-Leu-Gly-Gln-Leu-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Leu-Gln-Asp-Ile-Met-Ser-Arg-Gln-Gln-Gly-Glu-Ser-Asn-Gln-Glu-Arg-Gly-Ala-Arg-Ala-Arg-Leu-NH<sub>2</sub>

CRH 促肾上腺皮质激素释放激素  
Ser-Glu-Glu-Pro-Pro-Ile-Ser-Leu-Asp-Leu-Thr-Phe-His-Leu-Leu-Arg-Glu-Val-Leu-Glu-Met-Ala-Arg-Ala-Glu-Gln-Leu-Ala-Gln-Gln-Ala-His-Ser-Asn-Arg-Lys-Leu-Met-Glu-Ile-Ile-NH<sub>2</sub>

PIH 催乳素释放抑制激素  
多巴胺

图 11-7 下丘脑主要调节激素的基本组成

下丘脑释放的激素与垂体靶细胞膜受体结合,通过Ca<sup>2+</sup>、磷脂酰肌醇产物和cAMP等第二信使转导信号发挥作用。释放激素促进靶细胞中激素颗粒的出胞过程,还在基因转录水平促进激素的合成,并通过翻译后修饰增强其生物活性。释放抑制激素则表现相反的作用。

### 1. 生长素释放激素和生长抑素

(1)生长素释放激素:生长素释放激素(growth hormone releasing hormone,GHRH)是最初从一例患胰腺癌伴发肢端肥大症患者的癌组织中提取并纯化的,是一种四十四肽。GHRH在整体或离体实验条件下均显示有促进生长素(growth hormone,GH)分泌的生物活性。从大鼠下丘脑中提纯的GHRH<sub>43</sub>对人的腺垂体也有很强的促GH分泌作用。产生GHRH的神经元主要分布在下丘脑弓状核及腹内侧核,其轴突投射到正中隆起,终止于垂体门脉初级毛细血管。在腺垂体生长素分泌细胞的膜上有GHRH受体,GHRH与其受体结合后,通过增加细胞内的cAMP和Ca<sup>2+</sup>促进GH分泌。GHRH呈脉冲式释放,相应腺垂体的GH分泌也呈脉冲式。

(2)生长抑素:生长抑素(somatostatin,SS或称生长素释放抑制激素 growth hormone

release-inhibiting hormone, GHRIH)为十四肽,其神经元主要分布在室周核及弓状核。生长抑素在体内是作用比较广泛的一种神经肽,其主要作用不仅是抑制腺垂体生长素的基础分泌,也抑制其它刺激腺垂体分泌 GH 的因素(如运动、进餐、应激、低血糖等)所引起的反应。生长抑素还可抑制 TSH、LH、FSH、PRL 及 ACTH 等的分泌。生长抑素在与腺垂体生长素分泌细胞的膜受体结合后,通过减少细胞内的 cAMP 和  $Ca^{2+}$  而发挥作用。生长抑素在体内分布广泛,如中枢神经系统的大脑皮层、纹状体、杏仁核、海马、脊髓等部位,以及胃肠道、胰岛、肾、甲状腺与甲状旁腺等组织都存在生长抑素。生长抑素的垂体外作用比较复杂,在神经系统中可能起递质或调质的作用;对胃肠运动与消化道激素的分泌均有不同程度的抑制作用;还可抑制胰岛素、胰高血糖素、肾素、甲状旁腺激素以及降钙素等的分泌。血液中 GH 和胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor I, IGF-I)浓度升高可促进生长抑素分泌。

2. 促甲状腺激素释放激素 促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)为三肽,是最小的肽类激素之一。分泌 TRH 的神经元主要分布于下丘脑中间基底部,如损毁这个区域则引起 TRH 分泌的减少。在下丘脑以外的中枢神经部位,如大脑和脊髓,也有 TRH 存在,其作用可能与传递神经信息有关。下丘脑分泌的 TRH 主要作用于腺垂体,促进促甲状腺激素(TSH)释放,血中甲状腺激素( $T_4$ 和  $T_3$ )随 TSH 浓度的升高而增加。TRH 也促进催乳素的释放。TRH 的分泌受多种因素调节,除了  $T_3$ 可反馈地抑制 TRH 的分泌外,去甲肾上腺素和多巴胺可分别促进和抑制 TRH 的分泌。

3. 促肾上腺皮质激素释放激素 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)为四十一肽。分泌 CRH 的神经元主要分布在下丘脑室旁核,其轴突多投射到正中隆起。杏仁核、海马、中脑等部位以及松果腺、胃肠、胰腺、肾上腺、胎盘组织等均发现有 CRH 存在。CRH 与腺垂体促肾上腺皮质激素细胞膜上的 CRH 受体结合,通过增加细胞内的 cAMP 与  $Ca^{2+}$ ,促进腺垂体合成和释放促肾上腺皮质激素(ACTH)及  $\beta$ -内啡肽( $\beta$ -endorphin)。

CRH 的分泌主要受生物节律(biological rhythm)和应激刺激的调节。下丘脑 CRH 的分泌呈脉冲式和昼夜周期节律,其白天释放水平较高,在午夜最低(0 点左右),在早晨达高峰(7~9 点钟之间),与 ACTH 及皮质醇的分泌节律同步。当机体处于应激状态时,如低血糖、失血、剧痛以及精神紧张等,下丘脑 CRH 神经元分泌增加,同时刺激腺垂体分泌 ACTH,引起腺垂体-肾上腺皮质系统反应增强,使肾上腺皮质激素大量分泌,进而全面提高机体对伤害性刺激的耐受能力。血液中肾上腺皮质激素升高时,可反馈地抑制 CRH 的分泌。

4. 促性腺激素释放激素 促性腺激素释放激素(gonadotropin releasing hormone, GnRH)是十肽激素。在人类, GnRH 主要分布在下丘脑的弓状核、内侧视前区与室旁核等处。在其他脑区,如间脑、边缘叶以及松果腺、睾丸、卵巢、胎盘等组织中也有 GnRH 分布。GnRH 的主要作用是促进腺垂体合成和分泌促性腺激素。腺垂体的促性腺激素细胞的膜上有 GnRH 受体, GnRH 在与其受体结合后,很可能是通过磷脂酰肌醇信息传递系统使细胞内  $Ca^{2+}$  浓度增加而发挥效应的。

下丘脑的 GnRH 也呈现脉冲式释放,致使血中促性腺激素的浓度也呈现相应的波动。由恒河猴垂体门脉血管采集血样测定 GnRH 含量发现, GnRH 呈现阵发性时高时低

的现象,每隔 1~2h 发生一次波动。在大鼠,GnRH 每隔 20~30min 释放一次,如果给大鼠注射抗 GnRH 血清,则血中 LH 与 FSH 浓度的脉冲式波动消失,说明血中 LH 与 FSH 的脉冲式波动是由下丘脑 GnRH 脉冲式释放决定的。

虽然 GnRH 可以通过腺垂体释放的 LH 的和 FSH 调节性腺的活动,但其对性腺的直接作用则是抑制性的。GnRH 可抑制卵巢的卵泡发育和排卵,使雌激素与孕激素生成减少;也能抑制睾丸的生精作用和睾酮的分泌。尤其是药理剂量的 GnRH,抑制作用更为显著。

5. 催乳素释放因子和催乳素释放抑制激素 下丘脑通过分泌催乳素释放因子(prolactin releasing factor,PRF)和催乳素释放抑制激素(prolactin release-inhibiting hormone,PIH)分别促进和抑制腺垂体催乳素(prolactin,PRL)的分泌,通常以抑制作用为主。目前对 PRF 的化学结构尚未确认。下丘脑的 TRH、VIP 以及一些肽类物质也都有刺激 PRL 分泌的作用。因为实验中发现多巴胺可直接抑制腺垂体 PRL 分泌,注射多巴胺可使正常人或高催乳素血症患者血中的 PRL 明显下降,而且在下丘脑和垂体又存在多巴胺,因此有人认为 PIH 实际就是多巴胺。

6. 促黑素释放因子和促黑素细胞激素释放抑制因子 促黑素细胞激素释放因子(melanophore-stimulating hormone releasing factor,MRF)和促黑素细胞激素释放抑制因子(melanophore-stimulating hormone release-inhibiting factor,MIF)的结构尚未最后确认,可能都是小分子肽类物质。MRF 和 MIF 分别能促进和抑制腺垂体 MSH 的释放。

### 三、下丘脑-神经垂体系系统

下丘脑视上核、室旁核等部位的神经内分泌大细胞,细胞体积大,轴突较长,经过下丘脑-垂体束一直延伸到神经垂体。因此下丘脑与神经垂体之间存在直接的神经联系,构成下丘脑-神经垂体系系统。视上核、室旁核主要分泌血管升压素和催产素,暂时贮存于神经垂体,在适宜的刺激下释放入血,发挥作用。

### 四、下丘脑激素分泌的调节

下丘脑激素的分泌主要受到两方面影响,即神经和激素的调节。

#### (一) 神经调节

下丘脑的肽能神经元不仅接受来自其它脑区的神经纤维,也接受来自外周感觉神经传入的信息。神经系统感受的各种刺激都可能传送到下丘脑,通过一系列的机制调节下丘脑激素的释放。如在应激状态下,应激刺激的传入信息可作用于下丘脑,促进 GHRH 的分泌,使血中 GH 及 IGF 等浓度升高,有助于提高机体对伤害性刺激的耐受力和适应力。此外,GHRH 以及 GH 的分泌又受到生物节律的控制。

神经的调节作用最终通过神经递质实现。下丘脑的神经递质的分布也比较复杂,包括单胺类物质(多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺)、肽类物质(脑啡肽、 $\beta$ -内啡肽、神经降压素、P 物质、血管活性肠肽及胆囊收缩素等)和乙酰胆碱等。不同的神经递质对下丘脑调节肽分泌的调节作用也很复杂。例如单胺能神经元可直接或间接与释放调节肽的肽能神经元发生突触联系,通过释放单胺类递质调节肽能神经元的活动。单胺类递质较集中

地分布在下丘脑“促垂体区”正中隆起附近,它们对下丘脑调节肽分泌的调节作用见表 11-2。

表 11-2 三种单胺类递质对下丘脑调节肽和相关激素分泌的影响

单胺类递质	TRH(TSH)*	GnRH(LH,FSH)	GHRH(GH)	CRH(ACTH)	PRF(PRL)
NE	↑	↑	↑	↓	↓
DA	↓	↓(-)	↑	↓	↓
5-HT	↓	↓	↑	↑	↑

\*括弧内为腺垂体分泌的激素。↑加强,↓减弱,(-)不变。

同样,下丘脑的肽类递质对肽能神经元活动的调节作用也十分复杂。例如注射脑啡肽或 $\beta$ -内啡肽可以抑制 CRH、GHRH 的释放,但能促进 TRH 和 GnRH 的释放。

### (二) 激素调节

分泌调节肽的下丘脑肽能神经元从功能上与相关的下级内分泌腺体和靶组织之间构成调节环路,可维持各种激素水平的稳态,保持机体功能活动的正常进行。如在下丘脑-垂体-靶腺轴三级水平的调节中,下级腺体和靶组织的终末激素常以负反馈的机制调节下丘脑调节肽的分泌活动。通常表现为长反馈、短反馈和超短反馈三个层次的调节活动。**长反馈**(long-loop feedback)是指调节环路中终末靶腺或靶组织所分泌激素对上级腺体活动的反馈调节作用,如血中的皮质醇浓度升高时对 CRH 分泌的抑制;**短反馈**(short-loop feedback)是指垂体分泌的激素对下丘脑分泌活动的反馈调节作用,如 ACTH 对 CRH 分泌的抑制;**超短反馈**(ultrashort-loop feedback)则指下丘脑肽能神经元受其所分泌调节肽的调节作用,如肽能神经元可通过调节其自身受体的数量发挥作用。

## 第三节 垂体的内分泌

**垂体**(pituitary)位于大脑底部,按其胚胎发育、形态和功能的不同,可分为垂体前叶和垂体后叶两大部分。垂体前叶(anterior pituitary)即**腺垂体**(adenohypophysis),由多种具有内分泌功能的腺细胞和密集的毛细血管网组成;垂体后叶(posterior pituitary)即**神经垂体**(neurohypophysis),实际是由下丘脑组织延伸而成。腺垂体可分三个区域:远侧部,占腺垂体重量的 75%;结节部,是包绕漏斗的部分;中间部,是紧靠神经垂体的狭窄部分,也称垂体中叶(intermediate lobe),在人类已经退化,但从功能上常将其视作腺垂体的部分。神经垂体分神经部和漏斗两部分。下丘脑与垂体不论从结构上还是功能上的联系都非常密切,故常将它们看作一个功能单位。

腺垂体与神经垂体的内分泌功能虽然各不相同,但在两者之间存在短门脉血管(short portal vessels),有很少量的血液从神经垂体流向腺垂体,并可能影响腺垂体的内分泌活动。

### 一、腺垂体激素

腺垂体远侧部主要由腺细胞构成,是体内十分重要的内分泌腺。此外还有少量不具



备内分泌功能的细胞。已经确认的腺细胞包括:呈嗜酸性染色的生长素细胞和催乳素细胞;呈嗜碱性染色的促甲状腺激素细胞、促肾上腺皮质激素细胞和促性腺激素细胞。腺垂体至少分泌7种垂体激素:生长素(growth hormone, GH)、催乳素(prolactin, PRL)、促甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone, TSH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH)、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和促黑(素细胞)激素(melanocyte-stimulating hormone, MSH)。在这些激素中, TSH、ACTH、FSH和LH均作用于各自的内分泌靶腺,因此都属于促激素(tropic hormones),构成下丘脑-垂体-靶腺轴形式的三级水平调节。而GH、PRL和MSH则分别直接作用于靶细胞或靶组织发挥调节作用。中间部还含有阿黑皮素原(pro-opiomelanocortin, POMC),是多种垂体激素(如ACTH、MSH及 $\beta$ -促脂素等)的前体。

### (一) 生长素

#### 1. 生长素与胰岛素样生长因子

(1)生长素:人的生长素(human growth hormone, hGH)由191个氨基酸残基构成(图11-8),分子量为22000,其化学结构与人催乳素十分相似,故二者除了本身所具有的特定作用外,它们的作用还互有交叉。GH是腺垂体中含量最多的促激素,成人每日分泌量约在500~800 $\mu$ g之间。在安静空腹状态下,正常成年男子血清中的GH浓度不超过5 $\mu$ g/L,成年女子不超过10 $\mu$ g/L。循环中GH的半衰期只有6~20分钟。生长素的基础分泌呈节律性的脉冲式释放,通常1~4小时出现一次脉冲。一般入睡后一小时出现分泌高峰,以后逐渐降低。青春期脉冲波峰最高,成年后则逐渐降低。GH的分泌在机体应激状态下增加。GH具有种属的特异性,不同种属动物的生长素,其化学结构与免疫性质等差别较大。除猴的生长素外,由其他动物垂体提取的生长素对人类无效。

GH对机体有广泛的影响,其最主要作用是刺激肝以及骨骼肌、肾、心、肺等器官靶组织产生生长介质。

(2)生长素受体:GH通过细胞膜上的生长素受体的介导发挥作用。现在已知GH受体是620个氨基酸残基构成的跨膜蛋白质,与催乳素受体同属受体酪氨酸激酶家族成员。GH受体第43位的精氨酸是灵长类特有的,这一特点可能决定了GH的种属特异性。机体的多数组织都有GH受体,如肝、软骨、脑、骨骼肌、心、肾、肺、胃肠、胰等等。GH分子结构上有两个可以与GH受体结合的位点,所以一分子GH可以结合两分子GH受体的单体,使之成为二聚体。GH受体与GH结合后随即同与之相耦联的JAK2(Janus kinase 2,为胞浆中具有酪氨酸激酶活性的Janus家族成员)相互磷酸化,从而激活JAK2-STAT(signal transducers and activators of transcription)途径。STAT是一族无活性的胞浆转录因子,可被JAK磷酸化而激活,继而移入核内并激活各种基因,引起靶细胞的生物效应。此外,GH受体还可通过其他跨膜信号转导系统介导,如PLC-DG系统等。

(3)胰岛素样生长因子:GH能诱导靶细胞产生一种具有促生长作用的肽类物质,因此认为GH促进生长作用是通过这一物质间接实现的,所以称之为生长素介质(somatomedin, SM),由于其化学结构与胰岛素(insulin)相似,故又称为胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)。目前已分离出两种生长素介质,即IGF-I(somatomedin C)和IGF-II,二者肽链的氨基酸组成有62%相同,分子量都是7500。循环

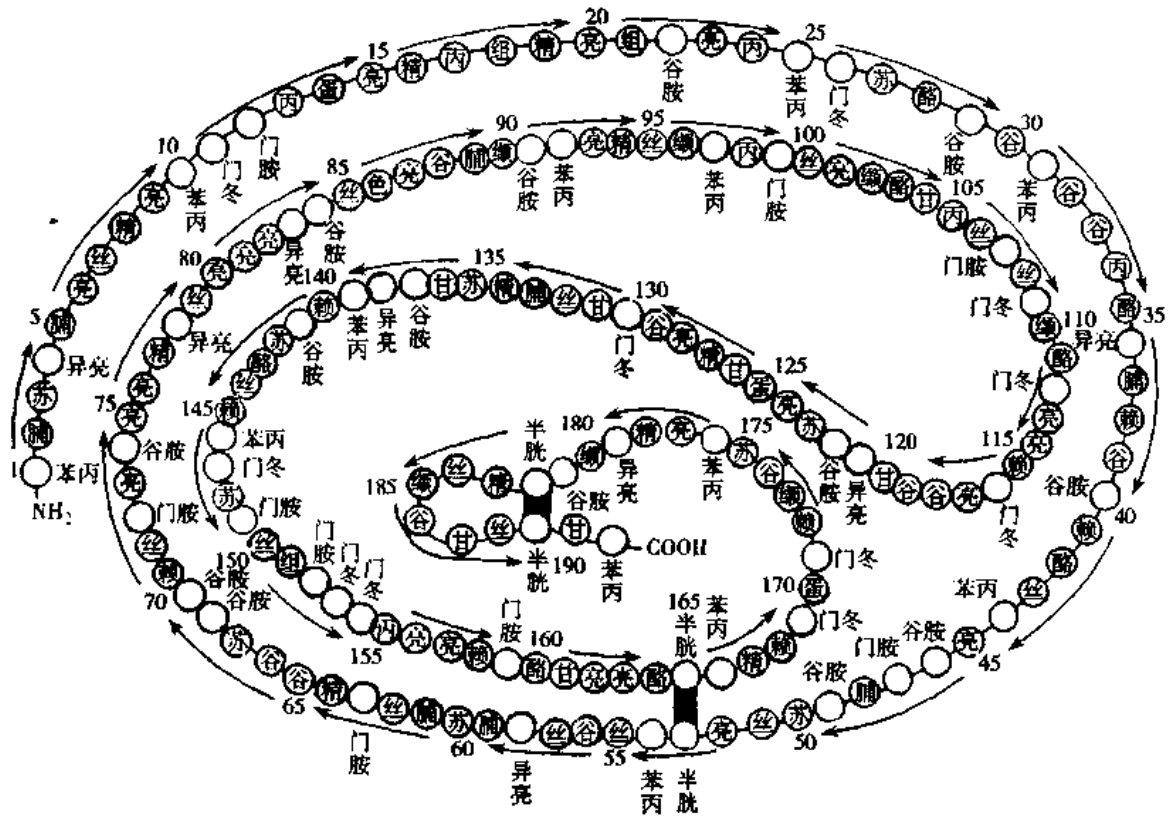


图 11-8 人生长激素的化学结构

血液中 95% 的 IGF 是由肝产生的,其余由软骨、肌肉、脊髓及其它组织合成。IGF- I 是含有 70 个氨基酸残基的多肽,GH 的促生长作用主要是通过 IGF- I 介导实现的。IGF- I 具有刺激生长的活性,可在 GH 的刺激下分泌。血浆中 IGF 的水平随年龄而变化,童年期升高,青春期达高峰,老年期降低。IGF- II 是含有 67 个氨基酸残基的多肽,主要在胚胎期产生,对胎儿的生长起重要作用。另外,在血液中存在多种 IGF 结合蛋白(IGF binding protein,IGFBP),可作为 IGF 的运载和贮存形式,在 IGF 与受体的结合中参与作用。

IGF 受体(IGF receptor)有两种类型,即 IGF- I 受体和 IGF- II 受体。IGF- I 受体与胰岛素受体有 50%~60% 的同源性,基本结构十分相似,是由两个  $\alpha$  和两个  $\beta$  亚单位所构成的四聚体。 $\alpha$  亚单位是完全位于膜外侧的肽链,含有激素结合位点; $\beta$  亚单位跨膜穿行,通过二硫键与  $\alpha$  亚单位联结,其膜内结构域含有酪氨酸激酶的活性。IGF- II 受体只有一条肽链,也跨膜穿行,膜外侧肽链较长,但膜内结构域短且无 PTK 活性,可能通过 G 蛋白在细胞内传递信息。IGF- I 受体可以同 IGF- I、IGF- II 以及胰岛素结合,但是与 IGF- I 的亲合力高;IGF- II 受体可与两种 IGF 结合,但对 IGF- II 的亲合力高。胰岛素也可以与这两种 IGF 受体结合。

IGF 的全身作用主要是胰岛素样代谢作用,但二者降低血糖的机制不尽相同。IGF- I 主要通过抑制蛋白质的分解从而维持氮平衡,它不影响肝糖原分解,在脂肪代谢上的作用较弱,且只刺激外周组织对葡萄糖的摄取和利用。IGF 有直接的促生长作用,在生理情况下,出生后长骨的生长需要 IGF- I 协同作用。IGF 还能抑制细胞凋亡(apoptosis),这是 IGF 促进器官生长的重要机制。此外,IGF- I 能延长原红细胞、某些 T 淋巴细胞和神经细胞的存活期,并促进一些特殊蛋白质的合成从而诱导某些细胞的分化。

2. 生长素的作用 生长素的主要生理作用是促进物质代谢和生长,可广泛地影响机

体各种组织和器官,尤其是对骨骼、肌肉及内脏器官的作用更为显著,因此生长素也称为**躯体刺激素**(somatotropin)。生长素还参与机体的应激反应(stress response),是机体重要的“应激激素”之一。

(1)促进机体生长:机体的生长过程受多种激素的复杂影响,但GH是起关键作用的调节因素。对于骨骼未融合的动物,其生长过程可因切除垂体而受到抑制,如及时补充GH,则可使其恢复生长。人幼年时期如缺乏GH,将出现生长停滞,身材矮小,导致侏儒症(dwarfism);如GH分泌过多,则患巨人症(gigantism)。IGF还可刺激细胞外基质的合成,使胶原合成增加。成年后GH分泌过多可导致肢端肥大症(acromegaly),结缔组织中的透明质酸和硫酸软骨素聚集,病人面部和肢端呈现肥大,内脏器官也增大。巨人症与肢端肥大症患者血中GH浓度可明显增高。GH促生长的作用是由于它能促进骨、软骨、肌肉以及其他组织细胞分裂增殖和促进机体蛋白质合成量增加。

GH对生长、软骨和蛋白质代谢的作用取决于它与IGF的关系。在离体培养软骨的实验中,如将GH加入去垂体动物的软骨培养液,对软骨无促进生长的效应,如加入正常动物的血浆则有促生长效应,说明GH对软骨的生长并无直接促进作用,而在正常动物血浆中存在某种有促进生长作用的因子。实验证明这种因子就是IGF。IGF通过作用于软骨和软组织促进机体的生长。现在认为,GH刺激长骨生长是通过多个步骤实现的。首先是GH直接刺激骨骼生长板的前软骨细胞或生发层细胞,使之分化成软骨细胞;同时GH使IGF-I基因开始表达IGF-I。IGF-I合成增加,并通过自分泌和旁分泌的方式作用于软骨细胞的IGF-I受体,使软骨细胞扩增、肥大,成为骨细胞,从而使骨骼生长。

血液中IGF-I的含量依赖于GH的水平,摘除垂体的大鼠血中IGF-I含量降低,注射GH后,血中IGF-I含量增加,并与GH呈剂量依赖关系。给幼年动物注射IGF能明显地刺激动物生长,身长和体重都增加。IGF-II的促生长作用比IGF-I更强。实验证明,GH的作用主要是刺激肝等靶器官及靶组织产生IGF。各组织产生的IGF,绝大部分与血液中的IGF结合蛋白结合,可被运送到全身各处发挥作用或者以自分泌和旁分泌的方式在局部发挥作用。

(2)调节新陈代谢:GH可加速蛋白质合成代谢,通过IGF促进氨基酸进入细胞,软骨、骨、肌肉、肝、肾、肺、肠、脑及皮肤等组织的蛋白质合成均增强,机体呈正氮平衡。GH可加速脂肪分解,对抗胰岛素刺激脂肪合成的作用,使肢体等组织中脂肪含量减少,加强脂肪分解,提供能量;GH还可抑制外周组织摄取与利用葡萄糖,减少葡萄糖消耗,因而具有升血糖效应。此外,GH还能刺激胰岛素基因表达,缺乏GH时,胰岛素分泌减少。

(3)参与免疫反应:GH可促进胸腺基质细胞分泌胸腺素,参与调节机体的免疫功能。

### 3. 生长素分泌的调节

(1)下丘脑激素的调节作用:腺垂体GH的分泌受下丘脑GHRH与GHRIH的双重调节,GHRH神经元主要位于弓状核等处,GHRIH神经元主要位于室周区前部。GHRH可促进GH分泌,GHRIH则抑制GH的分泌。GH的脉冲式分泌是由于下丘脑GHRH的脉冲式释放决定的。在一般情况下GHRH的调节作用占优势;GHRIH只是在应激状态下GH分泌过多时发挥抑制性调节作用。

有研究表明,血中的IGF-I能刺激下丘脑释放GHRIH,从而抑制GH的分泌,实现

对 GH 分泌的负反馈调节作用。IGF- I 还能直接抑制体外培养的腺垂体细胞的 GH 基础分泌及 GHRH 刺激所引起的 GH 分泌,说明 IGF- I 可分别通过下丘脑和腺垂体两个水平对 GH 的分泌进行负反馈调节。

(2)代谢因素的影响:能量物质的缺乏和血液中某些氨基酸的增加都可促进 GH 分泌,低血糖对 GH 分泌的刺激作用最强。实验中,当静脉注射胰岛素使血糖降至500mg/L 以下时,经 30~60min,血中 GH 的浓度可增加 2~10 倍。反之,血糖升高可使 GH 浓度降低。有人认为,在血糖降低时,下丘脑 GHRH 神经元兴奋性提高,释放 GHRH 增多, GH 分泌增加,可减少外周组织对葡萄糖的利用,而脑组织对葡萄糖的利用可基本不受影响。高蛋白饮食和血中氨基酸与脂肪酸增多时可引起 GH 分泌增加,有利于机体对这些物质的代谢与利用。此外,运动和禁食时 GH 分泌增加。

(3)激素的影响:甲状腺激素、胰高血糖素、雌激素与雄激素均能促进 GH 分泌。在青春期,血中雌激素或睾酮浓度增高,可明显地增加 GH 分泌,这是在青春期中 GH 分泌较多的一个重要因素。皮质醇则抑制 GH 分泌。

(4)睡眠的影响:人在觉醒状态下, GH 分泌较少;进入慢波睡眠状态后 GH 分泌明显增加。入睡后一小时左右,血中 GH 浓度达到高峰。转入异相睡眠(REM 睡眠)后, GH 分泌又减少。这种现象在青春期中尤为显著。由此可见,在慢波睡眠期 GH 分泌增多,对促进生长和体力恢复是有利的。50 岁以后, GH 的这种分泌峰消失。

## (二) 催乳素

催乳素(prolactin, PRL)由 199 个氨基酸残基和三个二硫键构成,分子量为 23000,其分子结构与 hGH 十分相似。在垂体中, PRL 的含量只有 GH 的 1/100。成人血浆中 PRL 的浓度在男性约为 5ng/ml,女性约为 8ng/ml,半衰期约为 20 分钟。在血中还存在较大分子的 PRL,可能是 PRL 的前体或多个 PRL 分子的聚合体。

### 1. 催乳素的生理作用

(1)对乳腺的作用:在人类,催乳素主要是发动泌乳,使充分成熟的腺小叶向腺腔内分泌乳。但催乳素对乳腺的发育和维持亦是不可或缺的。PRL 可与雌激素、孕激素、生长素、糖皮质激素、胰岛素、甲状腺激素等协同促进女性青春期中乳腺的发育。在妊娠过程中,随着 PRL、雌激素与孕激素分泌增多,使乳腺组织进一步发育,但由于血中雌激素与孕激素水平很高,可抑制 PRL 的泌乳作用,所以乳腺虽然具备泌乳能力却并不泌乳。妊娠 10 周时,血浆催乳素水平开始逐渐增高,至分娩时可升至最高峰,约 200ng/ml。妊娠期 PRL 才分泌的显著增加,可能与雌激素刺激腺垂体催乳素细胞的分泌活动有关。分娩后 8 天,血浆 PRL 即降至妊娠前的水平。此时由于血中雌激素和孕激素的水平已大大降低, PRL 能发挥始动和维持泌乳的作用。乳汁的三种主要成分酪蛋白、乳糖和脂肪的合成受 PRL 的影响。分娩后,乳腺 PRL 受体数目增加约 20 倍。PRL 可使乳汁中脂肪增加,还可促进淋巴细胞进入乳腺,向乳汁中释出免疫球蛋白。妇女每次哺乳时,婴儿吸吮乳头等刺激可反射性地引起 PRL 大量分泌,哺乳开始后 30 分钟,血中 PRL 水平可上升 10~100 倍,哺乳后恢复原有水平。

(2)对性腺的调节作用: PRL 对性腺的调节作用比较复杂。PRL 可能在卵巢水平抑制促性腺激素作用的发挥,其生理意义在于防止哺乳期女性的排卵。

PRL对卵巢黄体功能的影响可能有三方面:①调控卵巢内LH的数量,刺激LH受体的生成;②促进孕酮生成,其方式可能是促进脂蛋白与膜上受体形成脂蛋白受体复合物,为孕酮的生成提供底物;③降低孕酮的分解过程。在哺乳类动物,如啮齿类,虽然PRL与LH共同促进黄体形成并维持其分泌孕激素,但大剂量的PRL又能使黄体溶解。PRL对人类卵巢的生卵功能也有一定影响,随着卵泡的发育成熟,卵泡内的PRL含量逐渐增加,并在次级卵泡发育成为排卵前卵泡的过程中,在FSH的刺激下颗粒细胞上出现PRL受体。PRL与其受体结合,可刺激LH受体的形成,LH与其受体结合后,促进排卵、黄体生成及孕激素与雌激素的分泌。实验表明,少量的PRL对卵巢雌激素与孕激素的合成起允许作用,而大量的PRL则有抑制作用。

PRL对男性性腺的功能也有影响。在睾酮存在的条件下,PRL能促进前列腺及精囊的生长,还可以增强LH对睾丸间质细胞的作用,使睾酮的合成增加。

(3)参与应激反应:在应激状态下,血PRL水平有不同程度的升高,而且通常与ACTH和GH浓度的升高同时出现,刺激停止数小时后才逐渐恢复到正常水平。可见,PRL可能与ACTH及GH一样,是应激反应中腺垂体分泌的三大激素之一。

(4)免疫调节作用:早就发现在人和鼠的单核细胞、B淋巴细胞、T淋巴细胞、胸腺上皮细胞以及红细胞上都有PRL结合的部位和受体。PRL协同一些细胞因子促进淋巴细胞的增殖,直接或间接促进B淋巴细胞分泌IgM和IgG,导致抗体产量的增加。此外,PRL还可影响其它免疫相关细胞的功能,在离体实验中证实,高浓度的PRL可以刺激小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能。此外,免疫细胞(如T淋巴细胞和胸腺淋巴细胞)可以产生PRL,以自分泌或旁分泌的方式发挥作用。免疫细胞分泌PRL同垂体一样,受免疫因子的调控,在受到免疫活化刺激时,人T淋巴细胞和垂体释放的PRL都增加。

2. 催乳素分泌的调节 下丘脑分泌的PRF与PIH可分别促进和抑制腺垂体分泌PRL。通常PRL处于下丘脑紧张性的抑制作用之下,因为切断垂体柄可使循环中PRL增加。现在认为PIH就是多巴胺。PRL可易化正中隆起多巴胺的分泌,并作用于下丘脑,通过负反馈机制调节PRL的分泌。在妊娠期间,血PRL水平显著升高,直至分娩后才下降,可能与大量雌激素促进腺垂体的活动有关。此外,TRH、VIP、5-HT、内源性阿片肽等也可能刺激PRL分泌。

婴儿吮吸哺乳期妇女乳头的刺激可传入神经冲动,通过脊髓上传至下丘脑,导致PRF神经元发生兴奋,PRF释放增多,促使腺垂体分泌PRL增加,这是一个典型的神经内分泌反射。

### (三) 促黑激素

促黑激素(melanophore stimulating hormone, MSH)主要由垂体中叶分泌。MSH是垂体中叶细胞和促肾上腺皮质激素细胞所产生的一种前体蛋白质——阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)的衍生物,包括 $\alpha$ -MSH、 $\beta$ -MSH和 $\gamma$ -MSH三种,分别为十三、十八和十二肽,但在人垂体中主要是 $\beta$ -MSH。血 $\beta$ -MSH浓度为20~110ng/L,半衰期为10分钟左右。

在动物,MSH的主要生理作用是刺激黑色素细胞(melanocyte),促进细胞内的酪氨酸转化为黑色素(melanin),同时使黑色素颗粒在细胞内的分散。在黑暗背景下,MSH分泌

不受抑制,动物(如鱼类)皮肤的颜色变深;在白色背景下,MSH分泌抑制,动物皮肤的颜色则变亮。在人类,黑色素可使皮肤、虹膜和毛发等的颜色变深。但MSH的生理作用仍不完全清楚,迄今的研究表明,MSH可能参与生长激素、醛固酮、CRH、胰岛素、LH等的分泌调节。MSH的分泌主要受下丘脑分泌的MRF和MIF双重调节,二者可分别促进和抑制垂体MSH的分泌。

#### (四) 腺垂体促激素

腺垂体分泌的促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)四种激素,均相应作用于下级具有内分泌功能的终末靶腺,故将它们统称为促激素(tropic hormone)。它们分别形成下丘脑-腺垂体-甲状腺轴、下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴和下丘脑-腺垂体-性腺(卵巢或睾丸)轴,构成激素活动的三级水平调节。有关促激素的具体作用将在后文和第十二章中叙述。

## 二、神经垂体激素

神经垂体来自间脑底部的漏斗,主要由下丘脑-垂体束的神经纤维和由神经胶质细胞分化而成的神经垂体细胞组成。神经垂体不含腺细胞,不能合成激素。神经垂体激素实际是指在下丘脑视上核、室旁核的神经内分泌大细胞中合成,再沿轴突运输并贮存于神经垂体的血管加压素(vasopressin, VP)和催产素(oxytocin, OXT)。在机体需要时,神经垂体将这两种激素释放入血液循环。

下丘脑的视上核(supraoptic nucleus)及室旁核(paraventricular nucleus)都可产生血管加压素与催产素,二者以相似的方式合成、贮存和分泌。血管加压素和催产素都是九肽,前者分子量1084,后者为1007,二者的区别只是氨基酸序列第3位与第8位的氨基酸残基不同。由于人类血管加压素的第8位氨基酸为精氨酸,故称为精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)(图11-9)。

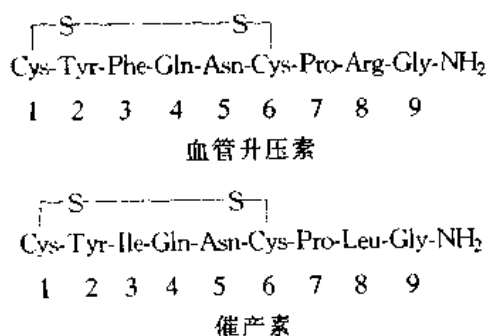


图11-9 血管加压素与催产素氨基酸顺序

生成血管加压素与催产素的mRNA十分相似,可先合成前激素原(preprohormone)。它们的前激素原除了分别含有血管加压素或催产素的片段外,还包含有特色的小分子蛋白质——神经垂体激素运载蛋白(neurophysin, NP)。神经垂体激素运载蛋白分为两种,神经垂体激素运载蛋白-1(NP-1)由92个氨基酸组成,与催产素结合;神经垂体激素运载蛋白-2(NP-2)由97个氨基酸组成,可与血管加压素结合。催产素与血管加压素分别同各自的运载蛋白一起包装于神经分泌颗粒中。运载蛋白可沿神经轴突运输神经激素。在轴突

内,分泌颗粒以每天2~3mm的速度运送至神经垂体。在适宜的刺激下,视上核或室旁核神经元发生兴奋,神经冲动即沿下丘脑-垂体束传导至位于神经垂体的神经末梢,末梢发生去极化,导致 $\text{Ca}^{2+}$ 进入末梢内,促使末梢的分泌颗粒以出胞(exocytosis)的方式释放神经激素。神经垂体的轴突末梢有两型 $\text{Ca}^{2+}$ 通道(L型和N型),属高阈值电压激活的 $\text{Ca}^{2+}$ 通道,均与分泌有关。在此过程中激素与其相应的NP分离,各自独立地进入毛细血管。

神经垂体激素不仅在下丘脑-垂体束系统内存在,而且也存在于下丘脑正中隆起与第三脑室附近的神经元轴突中。在大鼠和猴的垂体门脉血液中可检测出血管升压素,其浓度远高于外周血液。注射大剂量血管升压素还能引起腺垂体ACTH分泌增加,提示神经垂体激素可能影响腺垂体的分泌活动。

### (一) 血管升压素

循环血液中血管升压素浓度为0~4ng/L,在血浆中的半衰期为6~10min。生理状态下血管升压素的浓度很低,故对正常血压的调节不起重要作用。但在失血等情况下,VP释放明显增加,对升高和维持血压有重要作用。通常在生理情况下,VP与肾集合管上皮细胞膜的VP受体结合,通过对水通道的调节而使其对水的通透性增大,促进水的重吸收,表现抗利尿的作用,因此又称为抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)。血管升压素通过影响肾脏对水的重吸收,调节细胞外液总量,对于机体的水平衡和血容量的维持具有重要的意义。

血浆渗透浓度和血容量变化是调节血管升压素分泌的两个最重要的因素,尤其是前者。下丘脑的渗透压感受器(osmoreceptor),对血浆渗透浓度的变化十分敏感,只要有1%~2%的变化,即可影响血管升压素的分泌。渗透压感受器感受的阈值约为280mOsm/kg,体液渗透浓度升高3mOsm/kg,血浆中血管升压素浓度即增加约1pg/ml。低血容量等因素对血管升压素分泌的刺激作用不如渗透浓度的作用明显,需要血容量、心输出量、血压等降低5%~10%时才能影响其分泌。血管升压素的分泌也受生物节律的控制,清晨最高,以后逐渐降低,至傍晚最低。

垂体分泌血管升压素障碍时可出现尿崩症(diabetes insipidus),患者的尿量可大大增加,如不能及时补充水分,可造成机体脱水。

有关血管升压素的作用机制和分泌的调节,详见第四章和第八章。

### (二) 催产素

催产素(oxytocin, OXT)能刺激子宫平滑肌和乳腺的肌上皮细胞收缩;在分娩过程中能促进子宫收缩及减少分娩后出血;分娩后,OXT则参与哺乳,促进乳汁排出。因催产素与血管升压素的化学结构相似,它们的生理作用也有一定程度的重叠。例如,催产素对犬的抗利尿作用相当于血管升压素的1/200,而血管升压素对大鼠离体子宫的收缩作用为催产素的1/500左右。与血管升压素不同,催产素没有明显的基础分泌,只在分娩、授乳、性交等情况下才通过神经反射引起分泌。催产素经催产素酶降解,半衰期为3~4分钟。

1. 催产素的生理作用 催产素最主要的生理作用是促进子宫收缩和乳腺排乳。

(1)促进子宫收缩:催产素促进子宫平滑肌收缩的作用与子宫的功能状态有关。催产素对非孕子宫的作用较弱,而对妊娠子宫的作用较强。孕激素能降低子宫肌对催产素的敏感性,而雌激素则相反,经雌激素处理过的子宫对催产素极其敏感,雌激素可促进催产

素与催产素受体结合,因此雌激素对催产素具有允许作用。低剂量的催产素引起子宫节律性收缩,高剂量的催产素则导致子宫强直收缩。催产素促进子宫收缩的机制是使细胞外的  $\text{Ca}^{2+}$  进入子宫平滑肌细胞内,提高胞浆内的  $\text{Ca}^{2+}$  浓度,通过钙调蛋白(calmodulin, CaM)的作用,并在蛋白激酶的参与下,诱发肌细胞收缩。催产素虽然能刺激子宫收缩,但它并不是发动分娩时子宫收缩的决定因素。在分娩过程中,胎儿刺激子宫颈可反射性地引起催产素释放,促使子宫收缩进一步增强,因而具有“催产”作用。此外,在性活动过程中催产素的反射性释放可能有助于精子的运行。

(2)促进乳腺排乳:乳腺排乳过程必须有催产素的存在,因此催产素是排乳的关键激素。哺乳分为两个过程:乳腺腺泡产生乳汁和乳汁的排出。哺乳期乳腺可不断分泌乳汁,并贮存于腺泡中。乳汁的排出是典型的神经内分泌反射——射乳反射(milk-ejection reflex)。在乳腺腺泡周围有肌上皮细胞,乳腺导管含有平滑肌细胞,它们的收缩可使腺泡内压增高,乳汁由腺泡通过输乳管经乳头射出。射乳反射的过程是:婴儿吸吮乳头的感觉信息经传入神经传至下丘脑,兴奋催产素神经元,神经冲动沿下丘脑-垂体束下行至神经垂体,使催产素释放入血,引起乳腺肌上皮细胞收缩,乳腺排乳。催产素对乳腺也具有营养作用,可维持哺乳期的乳腺不萎缩。

催产素受体也存在于卵巢、睾丸等,对生殖功能有一定调节作用。此外,OXT对神经内分泌功能、体液渗透压调节、血管活动、消化、体温调节、痛觉调制,以及学习和记忆等也有一定的影响。

2. 催产素分泌的调节 催产素分泌的调节是通过下丘脑进行的,属于神经内分泌调节方式。乳头和乳晕含有丰富的感觉神经末梢,吸吮及触觉等刺激均可通过传入神经引起催产素的分泌,已如前述。射乳反射很容易建立条件反射,如母亲见到自己的婴儿、听到其哭声或抚摸婴儿等,均可引起条件反射性射乳。

在射乳反射中,GnRH的释放减少,引起腺垂体促性腺激素分泌减少,可导致哺乳期月经周期暂停。GnRH释放减少可能是由于吸吮乳头的刺激引起下丘脑多巴胺神经元兴奋,释放多巴胺所致;也可能与下丘脑的 $\beta$ -内啡肽有关, $\beta$ -内啡肽可促进催乳素分泌,又可抑制GnRH的释放。

子宫颈及阴道的扩张性刺激等都可通过神经反射途径经下丘脑引起催产素分泌,对于分娩以及精子的运行可能具有一定的生理意义。

## 第四节 甲状腺的内分泌

甲状腺(thyroid)是人体最大的内分泌腺,平均重量为20~30g。甲状腺的血液供应十分丰富。甲状腺主要分泌甲状腺激素(thyroid hormones)和降钙素(calcitonin)。甲状腺激素是一类含碘的酪氨酸衍生物,由甲状腺腺泡上皮细胞合成与分泌。与其它内分泌腺体相比较,甲状腺构造十分特殊,是由大约300万个直径50~500 $\mu\text{m}$ 的圆形或椭圆形腺泡所组成。腺泡由单层上皮细胞所围成,腺泡腔内充满以胶状质形式贮存的甲状腺激素。胶状质是由腺泡上皮细胞分泌的一种含碘糖蛋白——甲状腺球蛋白(thyroglobulin)。腺泡腔的胶状质实际是甲状腺激素的贮存库。腺泡上皮细胞的形态及胶状质的含量随甲状



腺功能状态的不同,可发生相应的变化。腺泡上皮细胞通常为立方形,当甲状腺受到TSH刺激而分泌活跃时(分泌相),细胞变高呈低柱状,胶状质减少,腺泡缩小;在非活动状态下(平静相),细胞呈扁平状,胶状质增多,腺泡增大。由于甲状腺激素通过影响细胞新陈代谢调节机体的功能,其作用范围十分广泛。

降钙素是多肽激素,由甲状腺滤泡旁细胞(parafollicular cell)所分泌,滤泡旁细胞分布在腺泡和腺泡上皮细胞之间,又称C细胞(clear cell)。降钙素是参与机体骨代谢的重要激素。

## 一、甲状腺激素的合成与代谢

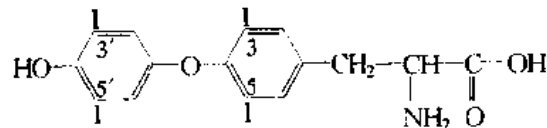
甲状腺激素都是酪氨酸碘化物,主要有两种,即甲状腺素(thyroxine),又称四碘甲状腺原氨酸(3,5,3',5'-tetraiodothyronine,  $T_4$ )和三碘甲状腺原氨酸(3,5,3'-triiodothyronine,  $T_3$ ) (图 11-10)。 $T_3$ 的活性约是 $T_4$ 的5倍。另外,甲状腺也可合成极少量的逆-三碘甲状腺原氨酸(3,3',5'-triiodothyronine  $T_3$ ,或 reverse  $T_3$ ,  $rT_3$ ), $rT_3$ 不具有甲状腺激素的生物活性。

### (一) 甲状腺激素的合成

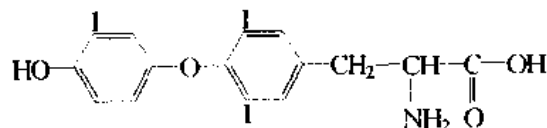
甲状腺激素的基本合成过程是对甲状腺球蛋白上的酪氨酸残基进行碘化,所以合成甲状腺激素需要碘和酪氨酸。

碘是饮食中的要素,人每天从食物中大约摄取100~200 $\mu\text{g}$ 碘,大约有1/3的碘进入甲状腺。但随地区的不同,各种食物含碘量的差异很大。正常血浆碘浓度约0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ,每日维持甲状腺正常功能至少需要75 $\mu\text{g}$ 碘。甲状腺含碘总量为800 $\mu\text{g}$ ,占全身含碘总量的90%,其余分布于全身的细胞外液,因此甲状腺与碘代谢的关系极为密切。食物中的碘主要以碘化物(iodide,  $\text{I}^-$ )的形式经肠粘膜吸收。在稳定的情况下,甲状腺每日释放碘约80 $\mu\text{g}$ ,其中90%以 $T_4$ 的形式分泌。

甲状腺球蛋白(thyroglobulin)是分子量为670000的糖蛋白,由两个亚单位组成,分子中含有123个酪氨酸残基,但其中只有4~8个酪氨酸残基可用来合成甲状腺激素。甲状腺球蛋白在甲状腺腺泡上皮细胞粗面内质网内合成,通过出胞过程释放入胶状质中。甲状腺激素始终与甲状腺球蛋白结合,直至分泌。在分泌时,胶状质被腺泡细胞摄取,肽键水解,释放 $T_3$ 和 $T_4$ 进入毛细血管。可见甲状腺腺泡细胞具有三方面功能:转运和浓集碘;合成甲状腺球蛋白并分泌到胶状质中;由甲状腺球蛋白水解出甲状腺激素并分泌到血液中。碘对于甲状腺的正常功能至关重要,碘过少或过多都将抑制甲状腺的功能。



3,5,3',5'-四碘甲状腺原氨酸(甲状腺素,  $T_4$ )



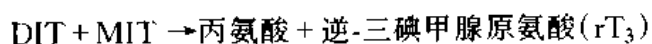
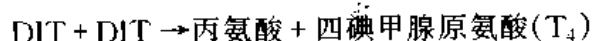
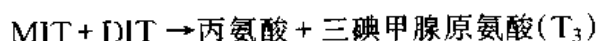
3,5,3'-三碘甲状腺原氨酸( $T_3$ )

图 11-10 甲状腺激素( $T_4$ 、 $T_3$ )的结构

1. 腺泡细胞聚碘 碘的转运是甲状腺激素合成的第一个重要环节。甲状腺腺泡上皮细胞具有浓集碘或聚碘的能力。甲状腺内  $I^-$  的浓度比血液高 20~25 倍,甚至更高,而且甲状腺腺泡上皮细胞膜静息电位为  $-50mV$ ,低于细胞间质和腺泡腔的胶状质,因此甲状腺上皮细胞先逆电-化学梯度将碘浓集于细胞内,碘再顺电-化学梯度经细胞顶端进入腺泡腔。腺泡上皮细胞聚碘的过程属于继发性主动转运,是由位于腺泡上皮细胞基底面的钠-碘共同转运体(sodium-iodide symportor)介导的过程。钠-碘共同转运体依赖  $Na^+ - K^+ - ATP$  酶活动所提供的能量,借助于  $Na^+$  梯度差,在  $Na^+$  顺电-化学梯度内流时,碘与钠耦联,以  $1 I^- / 2 Na^+$  协同运输完成  $I^-$  的主动转运。用哇巴因(ouabain)抑制  $Na^+ - K^+ - ATP$  酶后,腺泡细胞聚碘作用立即发生障碍。有些离子,如过氯酸盐的  $ClO_4^-$ 、硫氰酸盐的  $SCN^-$  能与  $I^-$  竞争转运机制,因此能抑制甲状腺的聚碘作用。摘除垂体可降低聚碘能力,而给予 TSH 则促进聚碘,提示 TSH 能调节甲状腺腺泡细胞的聚碘能力。在临床上,常用注入放射性碘的示踪法检查与判断甲状腺的聚碘能力及其功能状态。

2. 酪氨酸碘化 酪氨酸碘化(iodination)是活化碘取代酪氨酸残基苯环上氢离子的过程。因此碘的活化是酪氨酸碘化的先决条件。碘的活化是在腺泡上皮细胞顶端膜的微绒毛与腺泡腔的交界处进行的。摄入腺泡细胞的  $I^-$  经甲状腺过氧化酶的催化作用,被氧化为  $I^0$ (碘原子)。 $I^0$  原子随即取代甲状腺球蛋白酪氨酸残基上的氢原子,在过氧化酶的催化下使甲状腺球蛋白上的酪氨酸残基碘化,生成一碘酪氨酸残基(monoiodotyrosine, MIT)和二碘酪氨酸残基(diiodotyrosine, DIT)。

3. 碘化酪氨酸缩合 缩合(condensation)是指在甲状腺球蛋白上已生成的一碘酪氨酸残基(MIT)和二碘酪氨酸残基(DIT)分别耦联成四碘甲腺原氨酸(甲状腺素,  $T_4$ )和三碘甲腺原氨酸( $T_3$ )的过程。MIT 与 DIT 耦联生成  $T_3$ ,两个 DIT 耦联生成  $T_4$ 。含碘酪氨酸的缩合过程也是由甲状腺过氧化酶所催化的。此外还能合成极少量的  $rT_3$ (图 11-11)。基本反应如下:



正常成人甲状腺内有机碘化物的大致比例为 MIT 占 23%、DIT 占 33%、 $T_3$  占 7%、 $T_4$  占 35%,其余为  $rT_3$  等成分。

在甲状腺激素的合成过程中,过氧化酶在碘活化、酪氨酸残基碘化以及碘化酪氨酸的缩合等环节方面均起重要催化作用。甲状腺过氧化酶由甲状腺腺泡上皮细胞合成,属于含铁卟啉的蛋白质,分子量为 60000~100000,在腺上皮细胞顶端的微绒毛处分布最多。甲状腺过氧化酶的生成和活性可受 TSH 的调节。实验中摘除大鼠垂体 48 小时后,甲状腺过氧化酶活性消失,注入 TSH 后则此酶活性恢复。因为硫脲类物质抑制甲状腺过氧化酶的活性,因而可抑制甲状腺激素的合成,常用于作为治疗甲状腺功能亢进的药物。

## (二) 甲状腺激素的贮存

甲状腺激素在甲状腺球蛋白上形成后,即以胶状质的形式在腺泡腔内贮存。在内分泌系统中,这是一种十分特殊的贮存方式,即大量贮存于内分泌细胞外,可供机体长时间

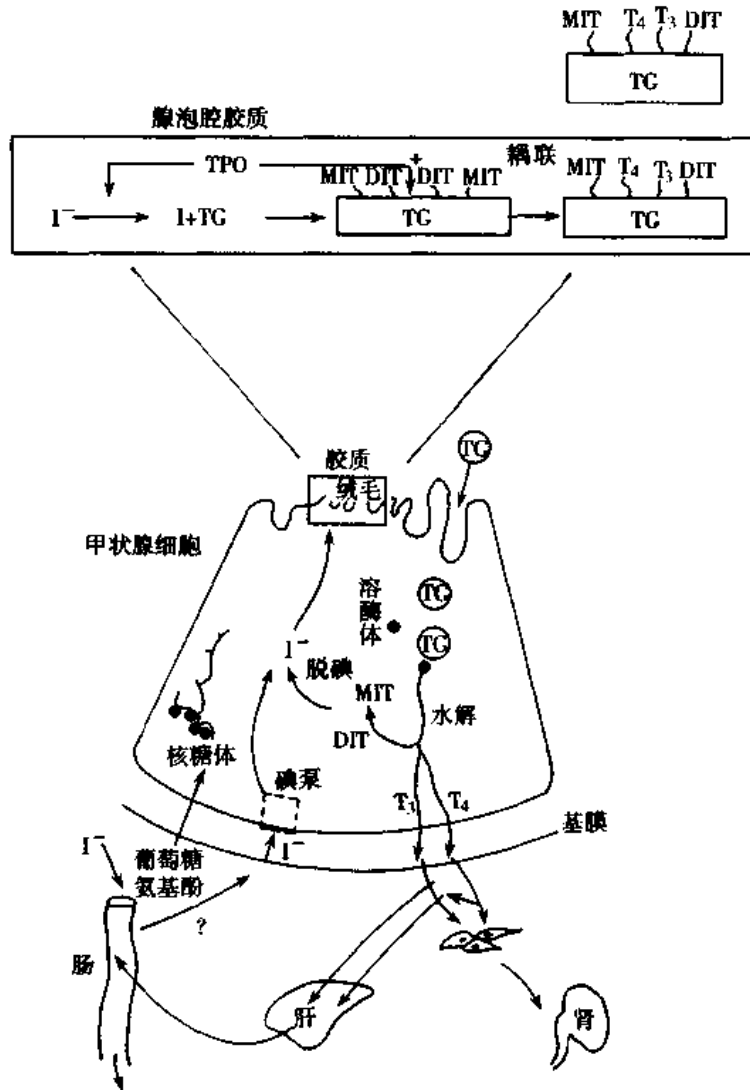


图 11-11 甲状腺激素的合成和代谢  
TPO:过氧化酶;TG:甲状腺球蛋白

(50~100天)利用。因此在临床应用抗甲状腺药物时,需要用药较长时间才能奏效。

### (三) 甲状腺激素的分泌

TSH调控甲状腺激素的分泌过程。在TSH的作用下,甲状腺腺泡细胞顶端(靠腺泡腔侧)伸出伪足,将含有多种碘化酪氨酸残基的甲状腺球蛋白胶质小滴吞饮入腺细胞内。吞入细胞内的胶状质小泡随即与溶酶体融合而形成吞噬泡,并在溶酶体蛋白水解酶的作用下,断开甲状腺球蛋白的肽键,释放含碘酪氨酸( $T_4$ 、 $T_3$ 以及MIT和DIT等)。进入胞浆中的MIT和DIT迅速在微粒体碘化酪氨酸脱碘酶的作用下脱碘,释出的碘大部分能贮存在甲状腺内并再利用,只有小部分从腺泡上皮细胞释放进入血液,所以缺乏脱碘酶的患者,尿中可出现MIT和DIT,导致碘缺乏。腺泡内的脱碘酶不破坏甲状腺激素, $T_4$ 和 $T_3$ 可迅速进入血液循环中。甲状腺球蛋白分子较大,一般不易进入血液循环。已经脱去 $T_4$ 、 $T_3$ 、MIT和DIT的甲状腺球蛋白,则被溶酶体中的蛋白水解酶所水解。

甲状腺分泌的甲状腺激素主要是  $T_4$ , 约占总量的 90% 以上,  $T_3$  的分泌量较少, 但  $T_3$  的生物活性约为  $T_4$  的 5 倍。

#### (四) 甲状腺激素的运输

循环中  $T_4$  和  $T_3$  几乎全部与血浆蛋白质结合, 只有极少量呈游离状态。血中游离的甲状腺激素与血浆及组织中结合状态的激素之间可互相转化, 维持动态平衡, 例如甲状腺分泌减少引起游离  $T_4$  的暂时降低, 结合状态的  $T_4$  可迅速转化为游离的形式, 反之亦然。所以结合状态的激素实际是游离形式激素的储备状态。虽然游离状态的甲状腺激素在血液中比例甚微, 但只有这部分激素才能对靶细胞发挥生理作用, 结合形式的甲状腺激素不能发挥生物学活性。血液中能与甲状腺激素结合的血浆蛋白有甲状腺素结合球蛋白 (thyroxine-binding globulin, TBG)、甲状腺素结合前白蛋白 (thyroxine-binding prealbumin, TBPA) 和白蛋白 (albumin) 三种。由于亲和力的差异, 它们分别可与  $T_4$  和  $T_3$  发生不同程度的结合。血液中 99.8% 的  $T_4$  与蛋白质结合,  $T_4$  与 TBG 的亲合力强, 其中 67% 的  $T_4$  与 TBG 结合, 20% 与 TBPA 结合, 其余 13% 与白蛋白结合。 $T_4$  与 TBG 的结合受 TBG 与  $T_4$  含量的影响, TBG 在血浆中的浓度为 10mg/L, 可以结合  $T_4$  100~260 $\mu$ g。 $T_3$  与各种运输蛋白的亲合力都很低, 主要以游离形式存在。

甲状腺激素与血浆蛋白结合的意义主要有两方面: ①在血液循环中形成  $T_4$  的储备库, 缓冲甲状腺分泌功能的急剧变化, 例如切除甲状腺 1 周后, 血液中  $T_4$  的浓度也只降低 50%, 而且可在结合的与游离状态的激素之间起缓冲作用; ②防止  $T_4$  和  $T_3$  在肾小球滤过, 避免由尿中丢失。

正常成人血浆中  $T_4$  的水平约为 85~142 nmol/L,  $T_3$  浓度为 1.2~3.4 nmol/L。因为激素在血液中的存在形式不同, 所以  $T_4$  与  $T_3$  的半衰期不同, 血浆  $T_4$  半衰期约为 7 天,  $T_3$  半衰期约为 1.5 天。

#### (五) 甲状腺激素的降解

肝、肾、骨骼肌是甲状腺激素降解的主要部位。脱碘是  $T_4$  与  $T_3$  降解的主要方式。80% 的  $T_4$  在外周组织经脱碘酶的作用下脱碘, 是  $T_4$  降解的主要途径。5'-脱碘酶催化  $T_4$  外环脱碘形成  $T_3$  (占 45%), 5-脱碘酶则催化  $T_4$  内环脱碘形成  $rT_3$  (占 55%)。 $T_4$  脱碘转化为  $T_3$  实际是活化的过程。 $T_4$  脱碘究竟转化为  $T_3$  还是  $rT_3$ , 取决于机体的状态, 当生理活动需要更多的甲状腺激素时, 如寒冷的状态下,  $T_4$  脱碘产生的  $T_3$  多于  $rT_3$ ; 相反, 妊娠、饥饿、应激、代谢紊乱、肝疾病、肾功能衰竭等状况下,  $T_4$  转化为  $rT_3$  增多。5'-脱碘酶的活性是  $T_3$  或  $rT_3$  分布变化的主要调节物。血液中 87% 的  $T_3$  来源于  $T_4$  的脱碘, 其余来自甲状腺分泌。由于  $T_3$  的作用是  $T_4$  的 5 倍左右, 因此组织脱碘酶的活性可影响  $T_4$  对组织的作用。 $T_3$  或  $rT_3$  可经再脱碘作用转变成二碘、一碘以及不含碘的甲状腺氨酸。

大约 15% 的  $T_4$  与 15% 的  $T_3$  在肝内与葡萄糖醛酸或硫酸结合后, 经胆汁排入肠腔, 绝大部分被小肠内细菌进一步分解, 随粪排出。大约 5% 的  $T_4$  与 5% 的  $T_3$  在肝和肾组织脱去氨基和羧基, 分别形成四碘甲状腺醋酸与三碘甲状腺醋酸等, 随尿排出体外。

## 二、甲状腺激素的生理作用

甲状腺激素在体内具有广泛的生理作用, 其主要作用是促进能量与物质代谢, 促进生

长和发育过程,目前认为其多数作用是继发于激素促进机体的耗氧过程。在机体生长发育的不同阶段,未完全分化和已分化的组织对甲状腺激素的反应不同;成年后,不同组织对甲状腺激素的敏感性也有差别。

### (一) 细胞作用的机制

$T_4$ 与 $T_3$ 通过能量依赖性的载体介导方式转运进入细胞内,大部分 $T_4$ 被脱碘转变为 $T_3$ ,它们均被转运到细胞核内,与核内受体结合。 $T_3$ 与核内受体的亲和力高于 $T_4$ 。 $T_3$ 核内受体复合物与DNA相互作用,促进或抑制mRNA的转录和翻译。mRNA则直接增加或减少不同组织中特殊蛋白质的合成过程,如酶的活性、肌凝蛋白链、TSH、甚至 $T_3$ 的受体等。

近年的研究表明,甲状腺激素除了与核内受体结合外,在核糖体、线粒体、以及细胞膜上都有其结合位点,因此对转录后的过程、线粒体的生物氧化作用以及膜的转运功能均有影响。所以,甲状腺激素作用的机制十分复杂。

甲状腺激素的显著作用是刺激 $O_2$ 的消耗和物质的利用, $T_3$ 可以使线粒体的数量、大小、膜的面积和某些关键的呼吸酶增加。甲状腺激素也促进 $Na^+-K^+-ATP$ 酶的活性,参与细胞膜对阳离子的转运过程。由于 $T_4$ 多在外周组织中转化为 $T_3$ ,后者活性更高,所以曾认为 $T_4$ 仅是 $T_3$ 的激素原,只有脱碘为 $T_3$ 后才有作用。但现在认为, $T_4$ 不仅可作为 $T_3$ 的激素原,本身也是重要的激素,其活性约占全部甲状腺激素作用的35%左右。临床观察发现,部分甲状腺功能低下患者的血中 $T_3$ 水平虽正常,而 $T_4$ 水平却明显降低;离体实验也表明, $T_4$ 刺激大鼠红细胞生成的作用强于 $T_3$ ;另外,在甲状腺激素作用的细胞核受体上,既存在 $T_3$ 结合位点,也有 $T_4$ 结合位点, $T_3$ 或 $T_4$ 与其结合位点的亲和力不同, $T_3$ 比 $T_4$ 高10倍。所以 $T_4$ 与 $T_3$ 都具有生理作用。

### (二) 对机体新陈代谢的作用

1. 对能量代谢的调节 甲状腺激素具有显著的生热效应(calorigenic effect),可提高机体的耗氧量(oxygen consumption)(图11-12)。正常成人安静时的耗氧量为225~250 ml/min,甲状腺激素缺乏时可低至150 ml/min,过多时耗氧量可高达400 ml/min,基础代谢率(BMR)则可相应变动于-40%~+80%之间。研究表明,1mg  $T_4$ 使组织产热增加 $4.18 \times 10^6$  J(1000 kcal), BMR提高28%。若皮下注射1mg  $T_3$ ,给药一天内即可使粘液性水肿(甲状腺功能减退)患者的BMR从-20%上升至+10%,给药第4天时可升至20%。除了成人的脑、睾丸、子宫、淋巴结、脾和垂体前叶等组织外,甲状腺激素几乎可影响机体所有代谢活跃组织的耗氧率,使产热量增加。由于甲状腺激素对细胞作用的机制,给动物注射后,要经过较长的潜伏期才能出现生热效应, $T_4$ 约需24~48h,  $T_3$ 需18~36h,甚至需数天。 $T_3$ 的生热效应比 $T_4$ 高3~5倍,但持续作用时间较短。在胚胎期,甲状腺激素可提高胎儿大脑组织的耗氧率,但出生以后,大脑组织就失去了这种反应能力。尽管 $T_3$ 不能刺激脑组织的耗氧量,但是仍能增加脑内特殊蛋白和功能蛋白的合成。

甲状腺激素的生热效应部分是因为脂肪动员,促进脂肪酸氧化,释放大量的热能。也有研究表明,给动物注入甲状腺激素后,心、肝、肾和骨骼肌等组织出现生热效应时,伴随 $Na^+-K^+-ATP$ 酶活性的明显升高,若使用该酶的抑制剂哇巴因,则可完全消除甲状腺激

素的生热效应。实验性甲状腺功能低下的大鼠,不仅血中甲状腺激素水平下降,其肾组织细胞膜的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性也相应减弱;若给予  $\text{T}_4$ ,该酶的活性可恢复甚至增加。可见,甲状腺激素的生热作用与其诱导  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶的活性密切相关。机体的许多反应可继发于甲状腺激素的生热效应,比如在摄食量不增加的情况下,由于  $\text{T}_4$  和  $\text{T}_3$  可提高代谢率而使尿氮的排出量增加,表明蛋白质分解代谢的继发性加强。

2. 对物质代谢的调节 甲状腺激素对物质代谢的影响较为复杂,甚至常表现双相作用。

(1) 蛋白质代谢:在生理情况下,  $\text{T}_4$  和  $\text{T}_3$  均可作用于靶细胞的核内受体,通过 DNA 转录过程影响 mRNA 的形成及各种蛋白质与酶的生成,肌肉、肝与肾的蛋白质合成明显增加,细胞数量增多,体积增大,尿氮减少,表现为正氮平衡(positive nitrogen balance)。甲状腺激素分泌不足时,蛋白质合成减少,肌肉收缩无力,但组织间的粘蛋白增多,可结合大量的正离子和水分子,引起粘液性水肿(myxedema)。但甲状腺激素分泌过多时,外周组织蛋白质分解加速,尿氮增加,呈负氮平衡(negative nitrogen balance)。骨骼肌蛋白的分解增强,肌酐含量降低,肌肉收缩无力,尿酸含量增加;骨骼蛋白质分解,导致血钙升高,骨质疏松,尿钙排出增加。

(2) 糖代谢:甲状腺激素使肠粘膜糖吸收率增加,糖原分解增强,肝产生糖原增加。同时甲状腺激素能增强肾上腺素、胰高血糖素、皮质醇和生长素的生糖作用。因此,甲状腺激素有升高血糖的趋势。但  $\text{T}_4$  与  $\text{T}_3$  可同时加强外周组织对糖的利用,也可降低血糖。甲状腺功能亢进患者进食后,血糖迅速升高,甚至出现糖尿,但随后又快速降低。

(3) 脂类代谢:甲状腺激素促进脂肪酸的氧化,并增强儿茶酚胺与胰高血糖素等的脂解作用。 $\text{T}_4$  与  $\text{T}_3$  虽然促进胆固醇的合成,又可通过加速血液胆固醇由肝脏移除的过程。所以,甲状腺功能亢进患者血中的胆固醇含量低于正常。

### (三) 对生长发育的作用

甲状腺激素是正常生长和发育所必需的激素,具有促进组织分化、生长与发育成熟的作用,这种效应可能继发于其对 GH 的作用。早期研究发现,用甲状腺激素处理过的蝌蚪,可提前发育变态为蛙;切除甲状腺的蝌蚪,生长发育障碍,只能长成大蝌蚪而不能变成蛙,若及时给予甲状腺激素,又可恢复生长发育。在人类和哺乳动物,甲状腺激素是维持正常生长与发育不可缺少的激素,对脑和骨的发育尤其重要。在胚胎期,  $\text{T}_4$  和  $\text{T}_3$  可诱导神经因子的合成,促进神经元的分裂、突起的形成和胶质细胞以及髓鞘的生长等。缺碘造成甲状腺激素缺乏或出生后甲状腺功能低下,均导致脑发育显著障碍。目前倾向性的看法认为,  $\text{T}_3$  似乎并非神经元发育所必需,其主要作用之一是促进神经元细胞骨架的发育,而大脑皮质和小脑神经元的发育则更多地依赖于甲状腺功能。甲状腺激素还可刺激骨化

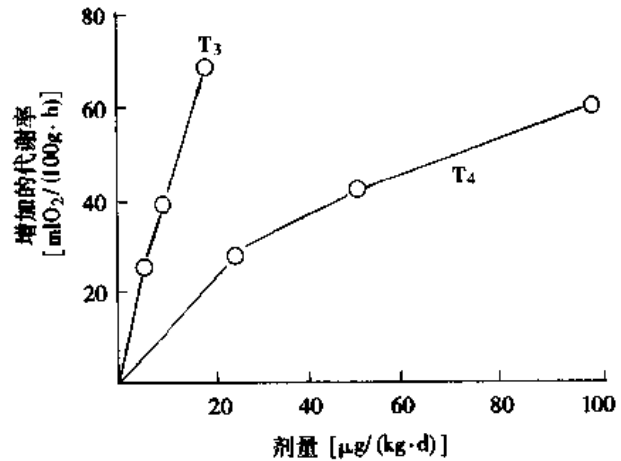


图 11-12 甲状腺切除的大鼠中  $\text{T}_3$ 、 $\text{T}_4$  的生热效应

中心的发育,使软骨骨化,促进长骨和牙齿的生长。但胚胎期胎儿骨的生长并不必需甲状腺激素,所以,患先天性甲状腺发育不全的胎儿,出生时身长可基本正常,但脑的发育受到了不同程度的影响,在出生后数周至3~4个月后才显现出智力的低下和长骨生长停滞。

#### (四) 对器官系统的作用

1. 对神经系统活动的影响 甲状腺激素不但影响胚胎期脑的发育,对已分化成熟的神经系统活动也有作用。成年阶段,甲状腺激素对神经系统的主要作用在于易化儿茶酚胺的效应(允许作用),表现为交感神经系统效应的亢进。大剂量应用甲状腺激素时使精神活动活跃、容易激动和烦躁不安;甲状腺功能低下时,出现精神活动迟钝和脑脊液蛋白水平降低,应用甲状腺激素则可逆转这些变化。

甲状腺激素还对外周神经系统的某些活动造成影响,如甲状腺功能亢进时牵张反射反应时间缩短。甲状腺激素还可以直接触发神经元死亡。此外,甲状腺激素也影响学习和记忆的过程。

2. 对心血管活动的影响 甲状腺激素对心脏的活动有明显影响。 $T_4$ 与 $T_3$ 可使心率增快,心肌收缩力增强,心输出量与心脏做功增加。甲状腺功能亢进患者心动过速,可因过度耗竭而致心力衰竭。离体培养的心肌细胞实验表明,甲状腺激素可直接作用于心肌,表现正性变力作用和变时作用。 $T_3$ 能增加心肌细胞膜上 $\beta$ -肾上腺素能受体的数量与亲和力,提高心肌对儿茶酚胺的敏感性。甲状腺激素促进心肌细胞肌质网释放 $Ca^{2+}$ ,激活与心肌收缩有关的蛋白质,增强肌凝蛋白重链ATP酶的活性,从而加强收缩力。由于生热效应引起的热负荷增加,使外周血管舒张,可携带更多的热量送至体表散失。

3. 对生殖功能的影响 甲状腺功能低下的妇女,月经不规则,甚至闭经,不育,即使受孕也易流产。甲状腺功能亢进的妇女,月经稀少,甚至闭经。动物实验发现,甲状腺功能不足时,卵巢萎缩,动情周期延长,甚至缺如,附性器官退化。幼年发生甲状腺功能低下的患者,生殖系统发育不全,甚至睾丸不下降。甲状腺功能降低的动物精曲小管发生退行性变化,而喂以甲状腺干粉的动物睾丸活动紊乱,重量减轻,内分泌和生精作用均降低。

此外,甲状腺激素对其它的内分泌腺体、肾、胃肠道等均有不同程度的影响。

### 三、甲状腺功能的调节

甲状腺功能活动主要受下丘脑与垂体的调节。下丘脑、垂体和甲状腺共同构成三级水平调节系统,即下丘脑-腺垂体-甲状腺轴(hypothalamus-adenohypophysis-thyroid axis)。此外,甲状腺还有一定程度的自身调节(autoregulation)(图11-13)。

#### (一) 下丘脑-腺垂体-甲状腺轴

在下丘脑-腺垂体-甲状腺轴调节系统中,下丘脑释放的促甲状腺激素释放激素作用于腺垂体,促使腺垂体分泌促甲状腺激素,促甲状腺激素能刺激甲状腺增生和分泌 $T_3$ 、 $T_4$ ,血液中游离的 $T_3$ 和 $T_4$ 达到一定水平时,又能反馈地抑制促甲状腺激素释放激素和促甲状腺激素的分泌。

1. 促甲状腺激素释放激素的作用 促甲状腺激素释放激素(thyrotropin releasing hormone, TRH)是下丘脑-腺垂体-甲状腺轴中最高位的激素,一分子TRH可促使垂体分泌约1000分子促甲状腺激素。TRH直接控制腺垂体促甲状腺激素细胞的分泌活动。下

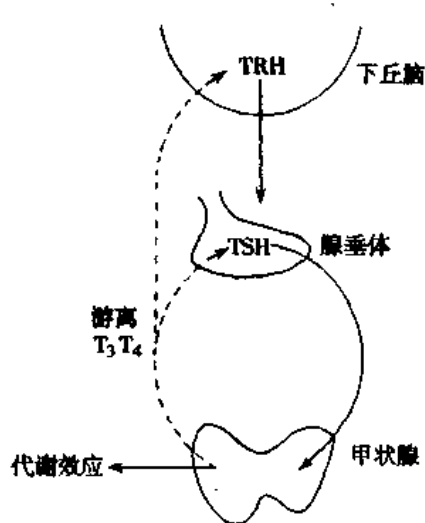


图 11-13 甲状腺激素分泌的调节  
TRH:促甲状腺激素释放激素;TSH:促甲状腺激素  
腺激素——促进作用——抑制作用  
(引自 Ganong, WF: Review of medical physiology, 19<sup>th</sup> ed. 1999)

丘脑 TRH 神经元可接受神经系统其他部位传来的信息,释放 TRH,作用于腺垂体。如寒冷刺激的信息传入到下丘脑体温调节中枢以及与其相邻近的 TRH 神经元,促进 TRH 的释放,进而使腺垂体促甲状腺激素分泌增加。去甲肾上腺素在这一过程中是重要的神经递质,使 TRH 神经元分泌 TRH 增多,若阻断去甲肾上腺素的合成,则机体对寒冷刺激所引起的这一适应性反应明显减弱。

此外,下丘脑还可通过生长抑素的作用减少或终止 TRH 的合成与分泌。例如外科手术和严重创伤等应激性刺激都可引起生长抑素的释放,从而使腺垂体促甲状腺激素分泌减少, $T_4$ 与 $T_3$ 的分泌水平相应降低。

2. 促甲状腺激素的作用 促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)是直接调节甲状腺功能的关键激素。TSH 是含 211 个氨基酸残基、分子量为 28000 的糖蛋白激素,由  $\alpha$  和  $\beta$  两个亚单位组成。

TSH 的生物活性主要取决于其中的  $\beta$  亚单位,但单独的  $\beta$  亚单位只有微弱活性,只有  $\alpha$  亚单位与  $\beta$  亚单位结合在一起共同作用,才能显出全部活性。 $\alpha$  亚单位的氨基酸顺序与 LH、FSH 和 hCG 的  $\alpha$  亚单位相似; $\beta$  亚单位的顺序与这三种激素的  $\beta$  亚单位完全不同。TSH 虽然有种属间差异,但其他动物的 TSH 对人也有生物效应。

血清中 TSH 浓度为  $2\sim 11\mu\text{U}/\text{ml}$ ,日分泌量约  $165\mu\text{U}$ ,半衰期约 60 min。TSH 的分泌呈脉冲式,每  $2\sim 4\text{h}$  出现一次波动,并以此为基础呈现近日周期的变化,在睡眼前几个小时开始升高,午夜和凌晨 4 时之间达高峰,以后下降,上午  $9\sim 12$  时之间达最低值。TSH 的分泌受甲状腺功能状态、禁食及视交叉上核的活动的影响。

在甲状腺腺泡上皮细胞膜上存在 TSH 受体,是含有 750 个氨基酸残基的膜蛋白,分子量为 85000。TSH 与其受体结合后,通过引起 TSH 构象的变化,激活细胞内的信号转导机制。在人,TSH 与受体结合后既可以通过  $G_s$  蛋白激活 AC-cAMP-PKA 机制,又可通过  $G_q$  蛋白激活 PLC- $\text{IP}_3$  及 DG-PKC 机制。cAMP 机制促进碘化物的聚集和分泌,DG 及钙机制促进碘化及激素合成。

TSH 的作用是促进甲状腺激素的合成与释放。TSH 对甲状腺的作用有短期和长期效应之分。给予 TSH 后,最早出现的效应是甲状腺球蛋白水解与  $T_4$ 、 $T_3$  的释放。给 TSH 数分钟内,甲状腺腺泡上皮细胞靠吞饮把胶质小滴吞入细胞内,加速  $T_4$  与  $T_3$  的释放,随后增强碘的摄取和甲状腺激素的合成。TSH 还能促进腺泡上皮细胞的葡萄糖氧化,尤其经己糖氧化旁路,可提供过氧化酶作用所需要的还原型辅酶 II (NADPH)。TSH 的长期效应是刺激甲状腺细胞增生,使腺体增大,这是由于 TSH 刺激腺泡上皮细胞核酸与蛋白质合成增强的结果。TSH 作为甲状腺细胞生存因子,能保护细胞不发生凋亡。切除垂体之后,血中 TSH 迅速消失,甲状腺发生萎缩,甲状腺激素分泌明显减少。

有些甲状腺功能亢进的患者血中可出现人甲状腺刺激免疫球蛋白(human thyroid-



stimulating immunoglobulin),其化学结构与 TSH 相似,并通过与 TSH 竞争甲状腺腺泡细胞膜的受体而刺激甲状腺,引起甲状腺功能亢进。

3. 甲状腺激素的反馈调节 血中游离甲状腺激素的升降,对 TSH 的分泌具有经常性的反馈调节作用。甲状腺激素对 TSH 分泌的负反馈效应,部分是通过下丘脑水平实现的,因为  $T_4$  与  $T_3$  可以阻断由 TRH 引起的 TSH 分泌。但大部分还是通过抑制腺垂体实现的,并且只有血中游离的  $T_4$  或  $T_3$  水平增高时,才能抑制腺垂体 TSH 的分泌。实验表明,甲状腺激素抑制 TSH 分泌的作用,是由于其刺激腺垂体促甲状腺激素细胞产生一种抑制性蛋白,导致 TSH 的合成与分泌减少,同时降低腺垂体对 TRH 的反应性。甲状腺激素对 TSH 的调节是通过核内受体实现的。腺垂体促甲状腺细胞核内有  $T_3$  受体,该受体对  $T_3$  的亲合力比  $T_4$  大 20 倍,当甲状腺激素与  $T_3$  受体结合后,可直接引起 TSH 亚单位基因转录的改变。 $T_4$  与  $T_3$  比较, $T_3$  对腺垂体 TSH 分泌的抑制作用较强,可能与核内甲状腺激素受体的亲合力及影响基因转录的速度有关。血中  $T_4$  与  $T_3$  对腺垂体的反馈抑制作用与 TRH 对腺垂体的刺激作用相互拮抗,相互影响,决定腺垂体 TSH 的分泌水平。

另外,有些激素也可影响腺垂体分泌 TSH,如雌激素可增强腺垂体对 TRH 的反应,使 TSH 分泌增加,而生长素与糖皮质激素则对 TSH 的分泌有抑制作用。图 11-13 概括了下丘脑-腺垂体-甲状腺轴活动的调节。

### (二) 甲状腺的自身调节

甲状腺还可根据血碘水平调节其自身对摄取碘及合成甲状腺激素的能力。这是甲状腺活动的自身调节,因为在 TSH 水平降低和不变的情况下这种调节仍能进行。血碘水平升高初期,甲状腺激素的合成有所增加,当血碘量超过一定限度后,甲状腺激素的合成在维持一段高水平后即明显下降。当血碘水平超过  $1\text{mmol/L}$  时,甲状腺聚碘能力开始下降,若血碘水平达到  $10\text{mmol/L}$  时,聚碘作用完全消失,表现高碘阻断现象。血碘水平过高产生的阻断甲状腺聚碘能力的作用,称为碘阻断效应(Wolff-Chaikoff 效应),即过量碘的抗甲状腺效应。高血碘还可以抑制甲状腺分泌激素的能力。但若持续加大供碘量,则抑制  $T_4$  与  $T_3$  合成的现象就会消失,激素的合成反而再次增加,表现对高碘的适应,即碘阻断逃逸(escape)现象;相反,当血碘水平低下时,甲状腺的碘转运机制增强,甲状腺激素的合成加强。过量的碘抑制碘转运的机制尚不十分清楚。碘对甲状腺活动的调节具有重要的意义,可以缓冲食物中摄入碘量的改变对甲状腺激素合成与分泌的影响。

在碘供应充足的条件下,甲状腺产生的  $T_4$  与  $T_3$  的比例为 20:1,但在缺碘情况下,这一比例向  $T_3$  偏移, $T_3$  比例升高,这种比例的变迁也是机体自身调节的一种形式。

### (三) 自主神经的调节作用

甲状腺内分布有交感神经和副交感神经纤维的末梢,而且腺泡细胞膜上含有  $\alpha$ -和  $\beta$ -肾上腺素能受体和 M-胆碱能受体。电刺激交感神经和副交感神经可分别促进和抑制甲状腺激素的分泌。目前认为,甲状腺的功能不仅受下丘脑-腺垂体-甲状腺轴的调节,而且还受交感神经-甲状腺轴和副交感神经-甲状腺轴的调节。这几种调节途径具有不同的意义,下丘脑-腺垂体-甲状腺轴主要调节各效应激素的稳态;交感神经-甲状腺轴的作用是在内外环境急剧变化时确保应急情况下对高水平激素的需求;副交感神经-甲状腺轴则在激素分泌过多时发挥调节作用。

## 第五节 甲状旁腺、甲状腺 C 细胞 内分泌及维生素 D<sub>3</sub>

钙和磷是对机体正常功能活动至关重要的元素。例如,血钙水平的高低直接关系到各种可兴奋组织正常兴奋性的维持以及骨代谢的平衡等一系列生理过程。直接参与钙和磷代谢调节的激素主要有三种:甲状旁腺分泌的甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、甲状腺 C 细胞分泌的降钙素(calcitonin, CT)以及 1,25-双羟维生素 D<sub>3</sub>(1,25-dihydroxycholecalciferol,)共同调节钙、磷代谢,控制血浆中钙和磷的水平,参与影响骨代谢。此外,糖皮质激素、生长素、雌激素、胰岛素等均参与骨和钙代谢活动的调节。

### 一、甲状旁腺的内分泌

甲状旁腺(parathyroid gland)是分散嵌于甲状腺背侧上、下部的两对小内分泌腺体,主要由主细胞和嗜酸细胞组成。主细胞合成和分泌甲状旁腺激素,嗜酸细胞的功能尚不清楚。

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是含有 84 个氨基酸残基的直链多肽,分子量为 9500,其生物活性取决于氨基端的第 1~27 位氨基酸残基。在甲状旁腺主细胞内先合成一个含有 115 个氨基酸残基的前甲状旁腺激素原(prepro-PTH),以后再脱掉氨基端二十五肽,生成九十肽的甲状旁腺激素原(pro-PTH),再脱去 6 个氨基酸,转变成 PTH。氨基端表现 PTH 的活性,其氨基端 34 个氨基酸残基的肽片段具有与 PTH 相同的生物活性。

正常人血浆 PTH 的浓度为 10~50ng/L,半衰期为 20~30min。PTH 主要在肝内水解灭活,其代谢产物经肾排出体外。

近年从鳞状上皮癌伴发高血钙患者的癌组织中分离出一种在化学结构上类似 PTH 的肽,称为甲状旁腺激素相关肽(parathyroid hormone related peptide, PTHrp),并进一步发现,正常组织如皮肤、乳腺、血管平滑肌以及胎儿甲状旁腺中也存在这种肽。PTHrp 是 144 个氨基酸残基构成的多肽,PTHrp 与 PTH 从来源上看是同族的,尤其是二者的 N 端 1~13 位氨基酸残基中有 8 位完全相同,均可与 PTH/PTHrp 受体结合。PTHrp 除了具有 PTH 活性和能影响钙、磷代谢外,还有其它的作用。

#### (一) 甲状旁腺激素的生理作用

在 PTH 的靶细胞上目前发现三种甲状旁腺激素受体,其中可与 PTH 和 PTHrp 结合的 PTH/PTHrp 受体最为重要。PTH 对靶器官的作用可通过 cAMP 和 PLC 途径发挥作用。与 PTH 结合后,PTH 受体通过与其相耦联的 G<sub>s</sub> 蛋白激活腺苷酸环化酶,使 cAMP 增加;也可通过 G<sub>q</sub> 蛋白激活 PLC,再经 DG 激活蛋白激酶 C 和 IP<sub>3</sub>,提高细胞内 Ca<sup>2+</sup> 的浓度,从而发挥作用。

PTH 是体内维持血钙稳态的主要激素,总的效应是升高血钙和降低血磷水平。摘除实验动物的甲状旁腺后,血钙浓度逐渐降低,而血磷含量则逐渐升高,直至动物死亡。在人类,如在甲状腺手术中不慎误将甲状旁腺摘除,可引起严重的低血钙(hypocalcemia)。钙离子对维持神经和肌肉组织的正常兴奋性有重要作用,血钙浓度降低时,神经和肌肉的兴奋性异常增高,可发生手足搐搦,严重时可引起呼吸肌痉挛而造成窒息。

1. 对骨组织的作用 骨是体内最大的钙库,PTH 可动员骨钙入血,升高血钙水平,其

作用表现为快速效应和延缓效应两个时相的效应。快速效应在 PTH 作用后几分钟即出现,使骨中的钙被转运至血液中。骨中含有的  $\text{Ca}^{2+}$  约为细胞外液中的  $1/3$ ,PTH 通过迅速提高骨细胞膜对  $\text{Ca}^{2+}$  的通透性,使骨中的钙进入细胞内,并在骨细胞膜上钙泵 (calcium pump) 的作用下将  $\text{Ca}^{2+}$  转运到细胞外液中。延缓效应要在 PTH 作用后 12~14h 出现,常在几天甚至几周后达到高峰,这一效应是通过刺激破骨细胞的活动而实现的。PTH 不仅使破骨细胞的溶骨活动增强,还能促进破骨细胞的生成过程。破骨细胞向周围骨释放蛋白水解酶等,使骨组织溶解,骨钙大量入血,可长时间保持较高的血钙水平。

2. 对肾和小肠的作用 PTH 可促进肾远球小管对钙的重吸收,使尿钙减少,血钙升高。PTH 抑制近球小管对磷的重吸收,经尿排出的磷酸盐增加,使血磷降低。PTH 对肾的一个重要作用是可以激活  $1\alpha$ -羟化酶,催化  $25\text{-(OH)}\text{D}_3$  转变为活性更高的  $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 。 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  可刺激小肠细胞钙结合蛋白的形成,进而促进钙、镁、磷等的吸收

## (二) 甲状旁腺激素分泌的调节

1. 血钙浓度的调节作用 循环血液中的钙离子可直接作用于甲状旁腺,以负反馈方式调节 PTH 的分泌。血钙水平只要有轻度的降低,就可使 PTH 的分泌迅速增加。血钙水平的降低直接刺激甲状旁腺细胞分泌 PTH,PTH 通过动员骨钙入血,增强肾对钙离子的重吸收等作用,使血钙水平迅速回升。相反,血钙水平升高时,可抑制甲状旁腺的活动,使 PTH 合成减少,而且释放到循环中的无活性 PTH 片段增多,因此钙盐的沉积作用占优势。当血钙水平升高至  $55\text{mg/L}$  时,PTH 的分泌停止。因此,长时间的低血钙刺激可以使甲状旁腺细胞增生,腺体肥大;而长时间的高血钙则可使甲状旁腺萎缩。因此血钙水平是调节甲状旁腺分泌的最主要的因素(图 11-14)。

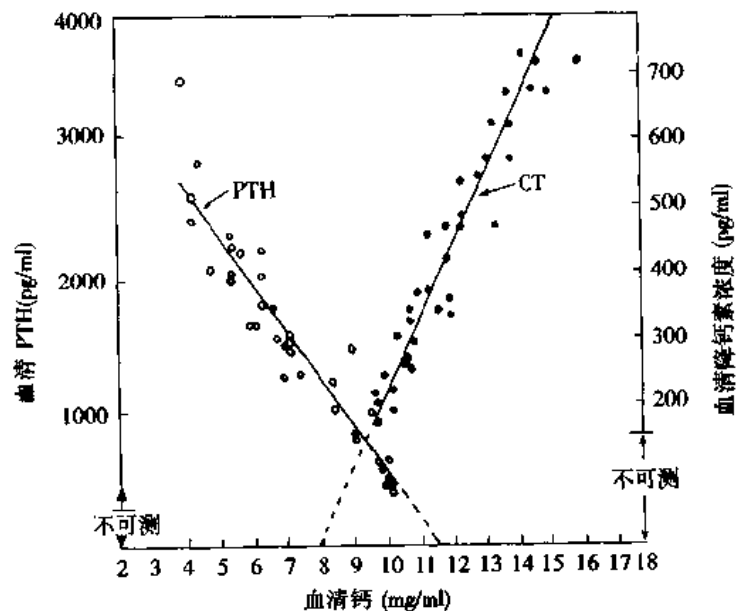


图 11-14 血钙水平对甲状旁腺激素和降钙素分泌的影响

2. 其他因素的调节作用 PTH 的分泌还受其他一些因素的影响。 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$  可直接作用于甲状旁腺,使前 PTH 原 mRNA 减少。 $\text{Mg}^{2+}$  对甲状旁腺有直接抑制效应,血

中  $Mg^{2+}$  水平降低,可刺激 PTH 分泌。血磷升高可使血钙降低而刺激 PTH 的分泌。生长抑素能抑制 PTH 的分泌。

## 二、甲状腺 C 细胞的内分泌

甲状腺 C 细胞分泌降钙素(calcitonin,CT)。人降钙素分子量为 3500,含有 32 个氨基酸残基。降钙素分子的完整是激素活性所必需的。正常人血清中降钙素水平为 10~20ng/L,血中半衰期不足 10 分钟,主要在肾降解并排出。此外,在甲状腺 C 细胞以外的组织也发现了 CT,如神经组织。在人的循环血液中还存有降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide,CGRP),可能来自外周血管神经轴突。CGRP 具有强烈的舒张血管和对心脏的变力效应。

### (一) 降钙素的生理作用

降钙素的受体主要在骨和肾分布。降钙素的基本作用是降低血钙和血磷,其作用是通过直接抑制破骨细胞的活性和增加尿中钙、磷的排出而实现的。

1. 对骨组织的作用 降钙素抑制破骨细胞活动,使溶骨过程减弱,同时还使成骨过程增强,钙、磷沉积增加,血钙与血磷水平因此下降。降钙素抑制溶骨作用的出现很快,应用大剂量降钙素后的 15min 内破骨细胞的活动即减弱 70%。在给降钙素 1h 后,成骨细胞的活动增强,骨组织释放的钙、磷减少,且可持续数天。降钙素还可以提高碱性磷酸酶的活性,促进骨的形成和钙化过程。

对于成人,降钙素调节血钙的作用较小,因继发性的血钙水平下降,可强烈刺激 PTH 分泌,PTH 的作用则可抵消降钙素的效应。成人破骨细胞向细胞外液释放钙的量也十分有限,每天只能提供 0.8g。在儿童,由于骨的更新速度快,通过破骨细胞的活动每天可向细胞外液提供 5g 以上钙,相当于细胞外液总钙量的 5~10 倍,所以降钙素对儿童血钙的调节作用更为重要。

2. 对肾脏的作用 降钙素能减少肾小管对钙、磷、镁、钠及氯等离子的重吸收,导致这些离子从尿中排出的量增多。

### (二) 降钙素分泌的调节

与 PTH 相同,降钙素的分泌主要受血钙水平调节(图 11-14)。降钙素与 PTH 共同参与体内钙代谢的稳态,它们对血钙的调节效应正相反。放射免疫法测定证实,当血钙水平达到约 95mg/L 时,降钙素开始分泌。在此水平以上,降钙素的分泌与血钙水平呈比例关系,随着血钙的升高,降钙素的分泌增加,从而使血钙水平降低。

与 PTH 相比,降钙素对血钙的调节作用快速而短暂,即启动快,在 1h 内即可达到高峰,但是持续作用时间较短,很快被 PTH 的作用所抵消。由于降钙素的作用特点,能快速调节高钙饮食所引起的血钙升高,使血钙降至正常水平。进食后,胃肠激素可刺激降钙素的分泌,促胃液素、胆囊收缩素、胰高血糖素以及促胰液素等都有促进降钙素分泌的作用。其中以促胃液素的作用为最强。

## 三、维生素 D<sub>3</sub>

### (一) 维生素 D<sub>3</sub> 的生成

体内的维生素 D<sub>3</sub> (vitamin D<sub>3</sub>, VD<sub>3</sub>), 也称胆钙化醇 (cholecalciferol), 主要来源于皮肤以及动物性食物。皮肤中的 7-脱氢胆固醇 (7-dehydrocholesterol) 在日光中紫外线的作用下, 其结构中的 B 环被打开, 并迅速转化成维生素 D<sub>3</sub> 原 (provitamin D<sub>3</sub>), 然后再慢慢转化为维生素 D<sub>3</sub>。VD<sub>3</sub> 可同血浆中与其亲和力高的维生素 D 结合蛋白 (vitamin D-binding protein, DBP) 结合, DBP 将 VD<sub>3</sub> 由皮肤移入血液循环。VD<sub>3</sub> 需要经过羟化酶的催化才具有生物活性。羟化过程分两步进行, VD<sub>3</sub> 先在肝内 25-羟化酶的作用下羟化形成 25-羟维生素 D<sub>3</sub>, 然后在肾脏的近球小管 1 $\alpha$ -羟化酶的催化下再次羟化, 成为活性更高的 1,25-双羟维生素 D<sub>3</sub> (图 11-15)。1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可由皮肤、胎盘、巨噬细胞等合成。在正常情况下, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的血浆浓度为 0.03ng/ml (约 100nmol/L), 25-(OH)D<sub>3</sub> 为 30ng/ml。血浆 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的浓度主要受 PTH 的调节, 低血钙时 PTH 分泌增加, 可促进 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的合成。

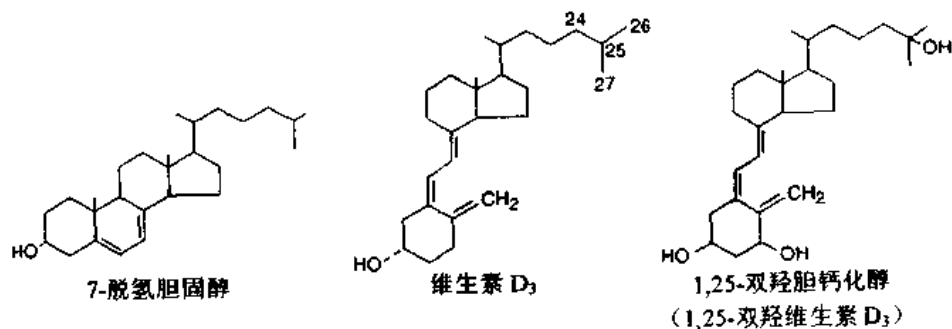


图 11-15 7-脱氢胆固醇、维生素 D<sub>3</sub> 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 结构

## (二) 维生素 D<sub>3</sub> 的生理作用

1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 与靶细胞内的受体结合, 通过影响基因表达发挥作用。1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的受体除了存在于小肠、肾脏和骨外, 在皮肤、淋巴细胞、单核细胞、骨骼肌、心肌、乳腺和垂体前叶等部位也有分布。

1. 对小肠的作用 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可促进小肠粘膜上皮细胞对钙的吸收。1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 进入小肠粘膜上皮细胞内, 可通过促进 DNA 转录过程, 生成与钙有很高亲和力的钙结合蛋白-D (calcibindin-D)。钙结合蛋白-D 参与小肠吸收钙的转运过程。此外, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 还可促进肾小管对钙的重吸收。

2. 对骨的作用 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 对动员骨钙入血和钙在骨中沉积均有作用。1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 通过增加成熟破骨细胞的数量动员 Ca<sup>2+</sup> 和 PO<sub>4</sub><sup>3-</sup>, 提高血钙、血磷水平; 同时刺激成骨细胞的活动, 促进骨盐沉积和骨的形成、钙化; 但净效应仍是动员骨钙入血, 使血钙浓度升高。另外, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 可增强 PTH 的作用, 如果缺乏 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 则 PTH 对骨的作用明显减弱。缺乏 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>

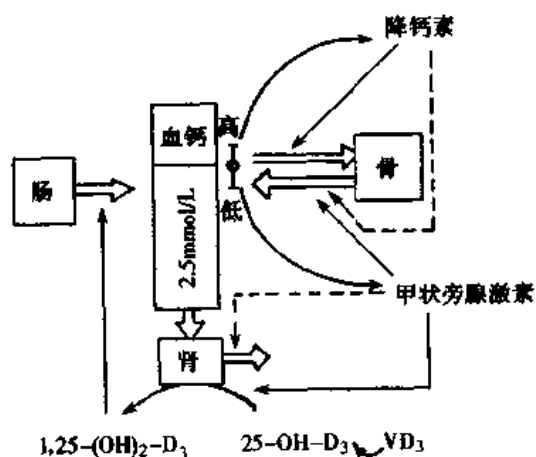


图 11-16 PTH、VD<sub>3</sub> 和 CT 对血钙调节的关系  
—→ 促进作用    - - - -> 抑制作用

D<sub>3</sub>,在儿童会导致佝偻病;在成人则引起骨质疏松症。

PTH、CT 和 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>三者共同维持血钙的稳态,三者的相互关系见图 11-16。

## 第六节 胰腺的内分泌

胰腺兼有外分泌和内分泌功能,其内分泌功能是通过胰腺腺泡之间散在的胰岛实现的。**胰岛**(pancreatic islet)是实质性的细胞团块,主要包括 A 细胞、B 细胞、D 细胞及 PP 细胞(或称 F 细胞)。B 细胞最多,占胰岛细胞总数的 60%~70%,分泌**胰岛素**(insulin);A 细胞约占 20%,分泌**胰高血糖素**(glucagon);D 细胞占 10%,分泌**生长抑素**(somatostatin);PP 细胞数量很少,分泌**胰多肽**(pancreatic polypeptide)。胰岛细胞分泌的胰岛素和胰高血糖素,以及两者之间的相互关系,对于维持机体各种物质正常的新陈代谢尤为重要。

### 一、胰 岛 素

#### (一) 胰岛素及其受体

**胰岛素**是含有 51 个氨基酸残基的小分子蛋白质,分子量为 6000。胰岛素分子由 A 链(二十一肽)和 B 链(三十肽)组成,其间靠两个二硫键形成的“桥”平行连接,如果二硫键被打开,则失去活性(图 11-17)。胰岛 B 细胞首先合成一个大分子的前胰岛素原(pre-proinsulin),以后加工修饰成 86 肽的胰岛素原(proinsulin),在分泌颗粒中再经酶的作用水解为胰岛素以及游离的连接肽,后者称为**C 肽**(C-peptide)。

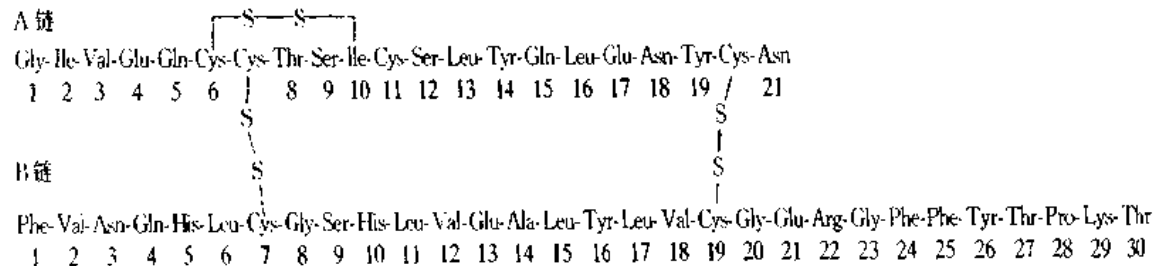


图 11-17 胰岛素氨基酸顺序

C 肽虽无胰岛素活性,但与胰岛素一同释放入血。由于 C 肽的形成与胰岛素的合成同步,其数量与胰岛素分泌量平行,因此测定血中 C 肽的含量可反映 B 细胞的分泌功能。胰岛 B 细胞分泌时也有少量胰岛素原进入血液,但其生物活性只有胰岛素的 3%~5%。正常人空腹状态下血清胰岛素水平为 35~145 pmol/L。胰岛素在血中的半衰期只有 5min。胰岛素主要在肝内灭活,肌肉与肾等组织也能使胰岛素失活。

**胰岛素受体**(insulin receptor)的分布十分广泛,几乎体内所有细胞的细胞膜上都存在胰岛素受体。但是不同组织细胞的受体数量存在显著差异,如每个肝或脂肪细胞可含有 20 万个胰岛素受体,而每个红细胞则只有 40 个。胰岛素受体属于具有酪氨酸激酶活性的一类受体,是由两个  $\alpha$  亚单位和两个  $\beta$  亚单位构成的四聚体( $\alpha_2\beta_2$ )。全部暴露在细胞膜外侧面的  $\alpha$  亚单位由 719 个氨基酸残基组成,是胰岛素结合的主要部位。 $\beta$  亚单位是由 620 个氨基酸残基组成的跨膜肽链,分三个结构域:N 端 194 个氨基酸残基处于细胞膜外侧;中间的跨膜结构域含有 23 个氨基酸残基;C 端的氨基酸残基是膜内结构域,具有酪氨

酸激酶活性。 $\alpha$ 与 $\beta$ 亚单位之间以及 $\alpha$ 亚单位之间靠三个二硫键连接。当胰岛素与其受体结合后,膜内结构域酪氨酸激酶发生自身磷酸化而激活,进而催化底物蛋白质上的酪氨酸残基磷酸化。随后的一系列反应相当复杂,尚不十分清楚。值得注意的是,胞浆中存在一类称为胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRS)的物质,可能充当细胞内信使的角色,对跨膜信息传递和实现胰岛素的细胞效应起着十分重要的作用(图 11-18)。胰岛素受体的数量与亲和力受到多种因素的影响,例如在胰岛素增加的情况下,受体的浓度降低(下调),胰岛素水平降低时受体的亲和力增强;在饥饿的情况下,每个细胞的胰岛素受体数量增加,而在肥胖或肢端肥大症患者则胰岛素受体数量减少;肾上腺功能不足时胰岛素受体数量增加,而糖皮质激素分泌过多时则胰岛素受体数量减少。胰岛素受体的半衰期约为 7 小时。

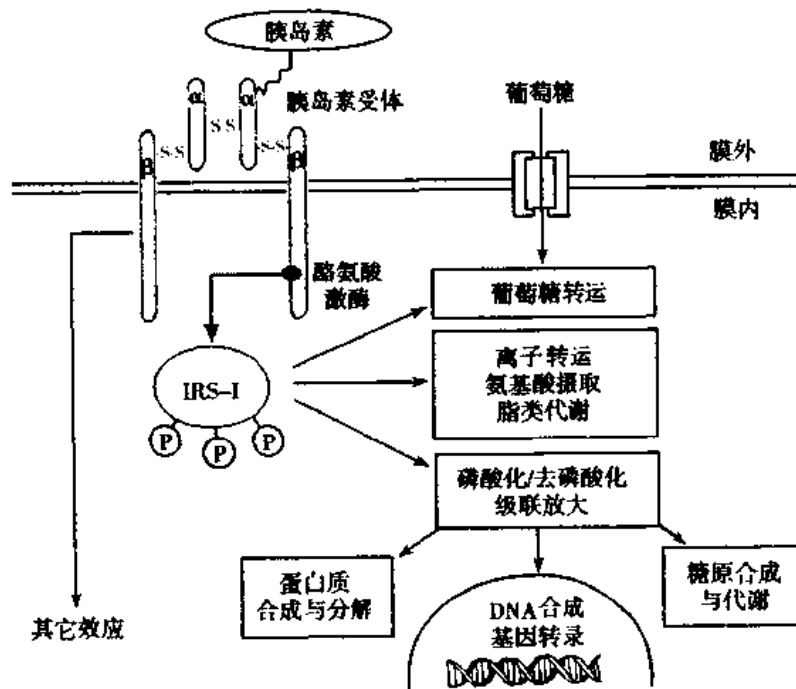


图 11-18 胰岛素受体及其作用机制  
IRS-1:胰岛素受体底物(仿 Ganong, WF: Review of medical physiology, 19<sup>th</sup> ed. 1999)

## (二) 胰岛素的生理作用

胰岛素是体内促成合成代谢的关键激素,在机体新陈代谢中发挥独特的作用。

按照引起效应的时间顺序,胰岛素先后以急速作用(rapid action,以秒计)、快速作用(intermediate action,以分计)和延缓作用(delayed action,以小时计)调节靶细胞的活动。急速作用在于促进葡萄糖、氨基酸以及  $K^+$  向细胞内的转运;快速作用表现在促进蛋白质合成、抑制蛋白质分解、促进糖酵解和糖原合成、抑制糖原分解和糖原异生;出现最迟的作用是通过影响 mRNA 形成,促进成脂过程等反应。

1. 调节糖代谢 胰岛素通过增加糖的去路与减少糖的来源,降低血糖。主要有四方面的作用:①促进组织细胞摄取血液中的葡萄糖,并加速葡萄糖在细胞中的氧化、利用;②促进糖原合成,抑制糖原分解;③抑制糖原异生;④促进葡萄糖转变为脂肪酸,并贮存于

脂肪组织。胰岛素对糖代谢最初的调节作用是促进细胞摄取葡萄糖,在小肠和肾脏通过继发性主动转运完成,在肌肉和脂肪等组织则通过葡萄糖转运体(glucose transporter, GLUT)参与的易化扩散方式完成。

葡萄糖转运体(GLUT)是参与葡萄糖易化扩散转运方式的一类蛋白质,可分为 GLUT<sub>1</sub>~ GLUT<sub>7</sub>等多种类型。存在于胰岛素敏感靶细胞(骨骼肌、心肌、脂肪组织等)内的是 GLUT<sub>4</sub>。当胰岛素敏感细胞暴露于胰岛素时, GLUT<sub>4</sub>迅速通过胞排作用进入膜结构,胰岛素刺激停止时,通过胞吞作用返回胞浆。葡萄糖进入肝细胞不是通过 GLUT 数量的增加,而是诱导 6-磷酸激酶使磷酸化葡萄糖增加,细胞内葡萄糖浓度降低,葡萄糖易于进入细胞内。

2. 调节脂肪代谢 脂肪组织是对胰岛素敏感的组织。胰岛素调节脂肪代谢的作用表现在:①促进葡萄糖进入脂肪细胞,可转化为  $\alpha$ -磷酸甘油,并合成为脂肪,也就是将葡萄糖的能量以脂肪的形式贮存于脂肪细胞中;②抑制脂肪酶的活性,减少体内脂肪的分解;③促进肝合成脂肪酸,并转运到脂肪细胞中贮存。此外,在胰岛素作用下脂肪细胞可合成少量脂肪酸。

3. 调节蛋白质代谢及生长 胰岛素促进蛋白质合成,并抑制蛋白质分解。胰岛素主要作用于蛋白质合成的三个环节:①使氨基酸经膜转运进入细胞的过程加速;②使细胞核 DNA 和 RNA 生成的过程加快;③使核糖体的翻译过程加强,蛋白质合成增加。体外实验证实,胰岛素对核糖体的作用最为重要。此外,胰岛素还可抑制蛋白质分解和糖原异生,使原用于糖原异生的氨基酸用于合成蛋白质。

胰岛素增强蛋白质的合成过程与 GH 有协同作用,因此对机体的生长也有促进作用。但胰岛素单独作用时促生长的效应不强,只有在与生长素共同作用时,才能发挥明显的效应。

### (三) 胰岛素分泌的调节

#### 1. 底物的调节作用

(1) 血糖水平:在刺激胰岛素分泌的多种因素中,血液中的葡萄糖水平是反馈调节胰岛素分泌的最重要的因素。B 细胞对血糖的变化十分敏感,血糖水平低于 500 mg/L 时,胰岛素分泌极少或无分泌,血糖水平高于 2500 mg/L 时,胰岛素分泌达到最大限度。血糖水平升高时,胰岛素分泌增加,使血糖水平降低;当血糖水平降至正常时,胰岛素分泌也迅速恢复到基础水平。高血糖的持续刺激作用下,胰岛素的分泌可分两个时相变化:开始 5 min 内,胰岛素分泌迅速增加约 10 倍,为第一相;5~10 min 后,分泌下降 50%,15 min 后,胰岛素的分泌再度升高,在 2~3 h 时达高峰,持续时间较长,分泌速率也快,为第二相。有人认为,第一相的分泌可能是由于葡萄糖作用于 B 细胞的葡萄糖受体,使 cAMP 和 Ca<sup>2+</sup> 增加,引起 B 细胞内贮存的激素释放;第二相的分泌可能是细胞内葡萄糖代谢发出某种信息,刺激 B 细胞的胰岛素合成酶系,促进胰岛素的合成与释放。长时间的高血糖刺激可刺激 B 细胞增殖,胰岛素分泌将进一步增加。

(2) 血液氨基酸和脂肪酸水平:氨基酸和血糖对刺激胰岛素分泌有协同作用。氨基酸单独作用时只有轻微的刺激分泌作用,但当血糖和氨基酸水平都升高时,胰岛素的分泌成倍增加。在多种氨基酸中以精氨酸和赖氨酸的促分泌作用为最强。血中脂肪酸和酮体大



量增加时,也可促进胰岛素分泌。

## 2. 其它激素的调节作用

(1)胃肠道激素:在胃肠道激素中,促胃液素、促胰液素、胆囊收缩素和抑胃肽均有促进胰岛素分泌的作用。但目前认为只有抑胃肽(GIP)或称依赖葡萄糖的促胰岛素肽(glucose-dependent insulin-stimulating polypeptide)才是生理刺激物。在小肠吸收葡萄糖过程中,GIP是小肠粘膜所分泌的主要肠促胰岛素因子。除了葡萄糖外,氨基酸、脂肪酸及盐酸等都能刺激GIP的释放,进而促进胰岛素分泌。胃肠道激素与胰岛素分泌之间的关系被称为“肠-胰岛轴”,其重要的生理意义在于,当食物尚在肠道内时,胰岛素分泌即已增多,以便机体能预先准备应付处理即将被吸收的各种营养物质。

(2)生长素、甲状腺激素、皮质醇:  
生长素、甲状腺激素、皮质醇等都可通过升糖作用间接刺激胰岛素分泌。

(3)胰高血糖素和生长抑素:胰岛A细胞分泌的胰高血糖素和D细胞分泌的生长抑素(SS)可分别通过旁分泌作用刺激和抑制B细胞分泌胰岛素(图11-19)。胰岛素对B细胞也具有抑制效应。

(4)儿茶酚胺:肾上腺素和去甲肾上腺素都可通过B细胞的 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体抑制胰岛素分泌,但人工合成的 $\beta$ -肾上腺素能受体激动剂异丙基肾上腺素却有促进胰岛素分泌的作用。

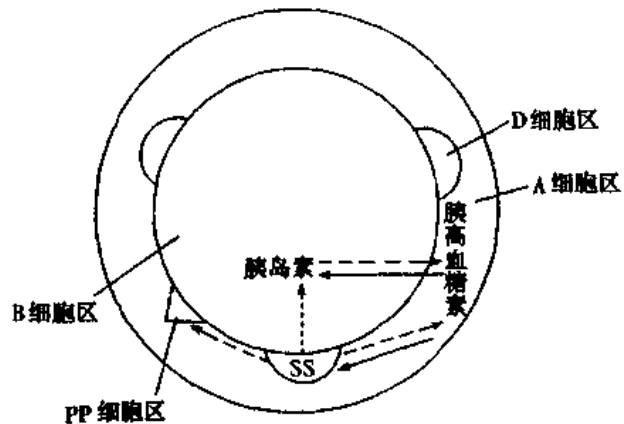


图11-19 胰岛细胞的分布及有关激素分泌的相互影响  
促进——→ 抑制——→

3. 神经调节 胰岛内有迷走神经和交感神经末梢分布。刺激右侧迷走神经,既可通过乙酰胆碱作用于M-胆碱能受体,直接促进胰岛素的分泌,也可通过其刺激胃肠激素释放,间接引起胰岛素分泌。交感神经兴奋可通过释放去甲肾上腺素作用于B细胞的 $\alpha_2$ -肾上腺素能受体,抑制胰岛素分泌。但若阻断 $\alpha_2$ 受体,则去甲肾上腺素可通过 $\beta_2$ -肾上腺素能受体增加胰岛素的分泌。

## 二、胰高血糖素

**胰高血糖素**(glucagon)由胰岛的A细胞分泌,也是由一个大分子前体裂解而来。人胰高血糖素是由29个氨基酸残基组成的直链多肽,分子量为3485,在氨基端第1~6位的氨基酸残基是其生物活性所必需的。胰高血糖素在血清中的水平为50~100ng/L,在血浆中的半衰期为5~10 min,主要在肝内灭活,在肾中也可降解。胰高血糖素受体的分子量为19000,在肝脏通过Gs转导引起cAMP水平升高,激活PKA发挥作用。

### (一) 胰高血糖素的生理作用

胰高血糖素被认为是促进分解代谢的激素。与胰岛素相反,胰高血糖素最显著的效应是升高血糖。胰高血糖素的基本作用是促进糖原分解、糖原异生、脂肪分解和生酮作用。胰高血糖素的靶器官主要是肝。

胰高血糖素与肝细胞膜受体结合后,通过 cAMP-PKA 系统,激活肝细胞内一系列生物化学反应;还可通过激活 PLC 途径使胞浆中的  $\text{Ca}^{2+}$  增加,促进糖原分解。肝细胞内磷酸化酶的激活,可加速肝糖原的分解,1 mol 胰高血糖素可使糖原分解,释出  $3 \times 10^6$  mol 葡萄糖。糖原异生作用的增强是由于胰高血糖素加速氨基酸进入肝细胞,同时激活与糖原异生过程相关的酶系。糖原分解和糖原异生作用的增强,使血糖明显升高。胰高血糖素不引起肌肉组织的糖原分解。胰高血糖素还表现生热效应,可能是由于肝内氨基酸的脱氨作用所致。胰高血糖素可激活脂肪酶,促进脂肪分解,同时又能加强脂肪酸的氧化,使酮体生成增多。

胰岛内各种激素之间可通过旁分泌方式发生相互影响。胰高血糖素可分别促进 B 细胞分泌胰岛素和 D 细胞分泌生长抑素,胰岛素和生长抑素的分泌又可反过来抑制胰高血糖素的分泌。

## (二) 胰高血糖素分泌的调节

1. 底物的调节作用 与胰岛素分泌的调节相同,血糖水平是调节胰高血糖素分泌的重要因素。当血糖水平降低时,可促进胰高血糖素分泌;反之,血糖升高时胰高血糖素分泌即减少。高蛋白餐或静脉注入各种氨基酸均可刺激胰高血糖素分泌,说明血液氨基酸水平可调节胰高血糖素的分泌,其效应与葡萄糖相反。氨基酸对胰岛素分泌的调节作用可能有一定的保护性意义,氨基酸通过促进胰岛素分泌降低血糖,同时还能刺激胰高血糖素分泌提高血糖,有利于防止低血糖的发生。

### 2. 其它激素的调节作用

(1)胰岛素:胰岛素虽然可通过降低血糖间接刺激胰高血糖素分泌,但 B 细胞分泌的胰岛素和 D 细胞分泌的生长抑素则可直接作用于相邻的 A 细胞,抑制胰高血糖素的分泌(图 11-19)。

胰岛素与胰高血糖素是对底物作用相拮抗的一对激素,都可与血糖水平之间构成负反馈调节环路。所以,当机体处在不同功能状态时,血中胰岛素与胰高血糖素的摩尔比率(insulin-glucagon molar ratio, I-G ratio)也发生相应变化。在平衡饮食的条件下, I-G 比率为 2.3;长时间饥饿或运动以及新生儿, I-G 比率可降至 0.5 以下;相反,在摄食或葡萄糖负荷后, I-G 比率可升至 10 以上。在机体需要动员能源性底物时, I-G 比率变小,即胰岛素分泌减少,而胰高血糖素分泌增多,糖原分解和糖原异生加强,有利于维持血糖水平和脂肪分解,增强脂肪酸的氧化供能,以适应心、脑功能对葡萄糖和能量的需求。相反,机体需要储备能源性底物时, I-G 比率增大,如摄食或葡萄糖负荷后, I-G 比率可升至 10 以上,表明胰岛素分泌增加,而胰高血糖素分泌减少,胰岛素的作用占优势,使底物在体内贮存。葡萄糖负荷加蛋白餐甚至可使 I-G 比率升高至 70。单独进食高蛋白后则 I-G 比率变小。

(2)胃肠道激素:口服氨基酸引起的胰高血糖素分泌反应比静脉注射氨基酸引起的反应强,提示刺激胰高血糖素分泌的因素可能与胃肠粘膜有关。现在已知,胆囊收缩素和促胃液素可刺激胰高血糖素分泌,而促胰液素则抑制胰高血糖素分泌。

此外,血液中的长链脂肪酸和丙酮等也能抑制胰高血糖素分泌。

## 三、生长抑素和胰多肽

胰岛 D 细胞分泌的生长抑素(somatostatin, SS)有  $\text{SS}_{14}$  和  $\text{SS}_{28}$  两种,其主要作用是通

过旁分泌方式抑制胰岛其它三种细胞的分泌活动,参与胰岛激素分泌的调节。

胰岛 PP 细胞分泌的**胰多肽**(pancreatic polypeptide, PP)是含有 36 个氨基酸残基的直链多肽。在人类,胰多肽的主要作用是减慢食物的吸收过程,但其确切的生理作用尚不清楚。在自主神经系统和小肠分别发现了两种与 PP 相关的三十六肽,即**神经肽 Y**(neuropeptide Y, NPY)和**多肽 YY**(polypeptide YY, PYY),这些肽类物质在机体的能量平衡中具有一定生理作用。

## 第七节 肾上腺的内分泌

肾上腺实际是由两种内分泌腺体所组成,周围部为皮质,中央部为髓质,分别称为**肾上腺皮质**(adrenal cortex)和**肾上腺髓质**(adrenal medulla)。二者无论在胚胎起源、细胞成分、激素种类、神经支配还是生理功能等方面均不相同,但二者之间存在血管联系。肾上腺皮质分泌类固醇激素,这些激素作用广泛,对机体基本生命活动的维持十分重要。肾上腺髓质细胞(adrenal medullary cell)可被看成是无轴突的交感节后神经元,其分泌的儿茶酚胺类激素在交感神经-肾上腺髓质系统参与的机体应急反应中具有重要的作用。

### 一、肾上腺皮质的内分泌

肾上腺皮质由上皮样细胞(epithelioid cell)构成。肾上腺皮质组织可分为三层:**球状带**(zona glomerulosa)较薄,占皮质厚度的 15%;**束状带**(zona fasciculata)最厚,约占 78%;**网状带**(zona reticularis)最薄,占 7%。不同带的细胞分泌不同的激素。

#### (一) 肾上腺皮质激素的合成和运输

1. 肾上腺皮质激素的种类 肾上腺皮质激素均属于类固醇激素,简称为皮质激素,其结构的母核为环戊烷多氢菲(cyclopentanoperhydrophenanthrene)。皮质激素可分为三类,即**盐皮质激素**(mineralocorticoids)、**糖皮质激素**(glucocorticoids)和**性激素**(gonadal hormones),分别由肾上腺皮质不同层带的细胞所分泌。最外层的球状带细胞分泌盐皮质激素,参与机体水和无机盐代谢,主要为**醛固酮**(aldosterone);中间层束状带细胞分泌糖皮质激素,参与机体物质代谢,主要是**皮质醇**(cortisol);内层的网状带细胞主要分泌少量性激素,如**脱氢表雄酮**(dehydroepiandrosterone)和**雌二醇**(estradiol)。盐皮质激素与糖皮质激素是含 21 个碳原子的类固醇,雄激素含有 19 个碳原子,雌激素含有 18 个碳原子(图 11-20)。

2. 肾上腺皮质激素的合成和运输 胆固醇是合成肾上腺皮质激素的基本原料,绝大部分来自胆固醇酯。在肾上腺皮质细胞内胆固醇酯酶的催化作用下生成游离的胆固醇,随即被固醇转运蛋白转运入线粒体内,经胆固醇侧链裂解酶的作用,使胆固醇先变成孕烯醇酮,然后再在线粒体和滑面内质网中其它酶系的作用下进一步转化为各种皮质激素。由于肾上腺皮质各层带细胞内的酶系不尽相同,所以合成的皮质激素也有差异(图 11-21)。

进入血液的皮质激素,90%为结合型,游离型很少,但仅游离型激素可进入靶细胞并产生生物效应。结合型与游离型激素之间可相互转化,维持动态平衡。75%~80%的皮质醇与皮质类固醇结合球蛋白(corticosteroid-binding globulin, CBG, 或称皮质激素运载蛋

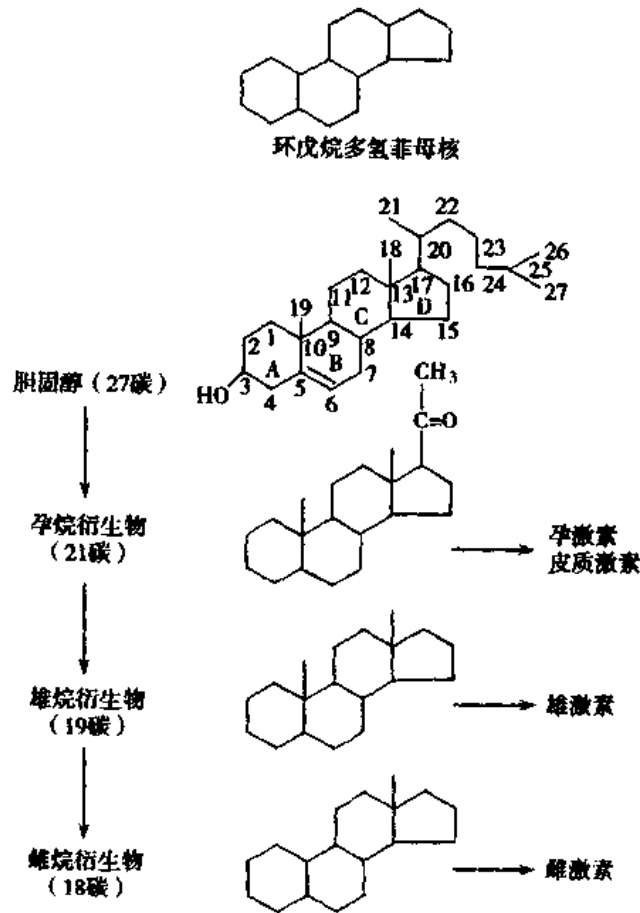


图 11-20 肾上腺皮质激素的基本结构

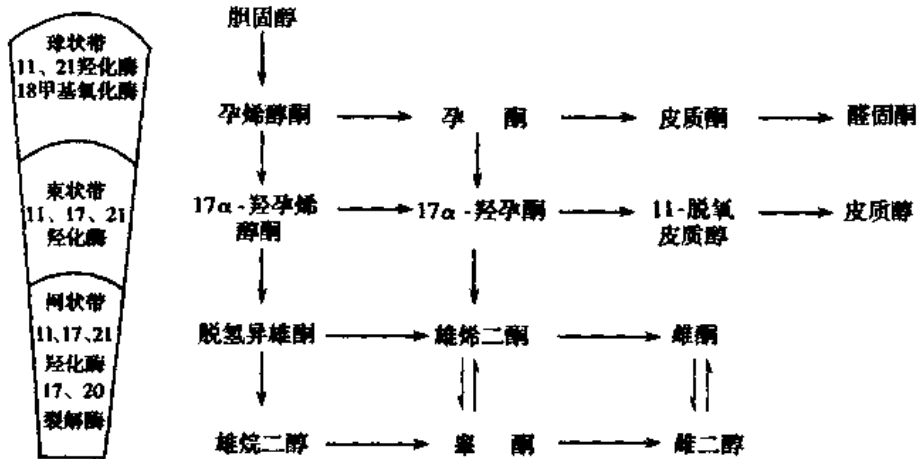


图 11-21 肾上腺皮质激素合成的主要步骤

白, transcortin) 结合, 15% 与血浆白蛋白结合, 5% ~ 10% 是游离型的。CBG 是由肝产生的  $\alpha_2$  球蛋白, 分子量为 52000, 血浆中的浓度为 30 ~ 50 mg/L。CBG 与皮质醇有较强的亲和力, 每 100ml 血浆中的 CBG 大约可结合 20 $\mu$ g 皮质醇。在某些情况下, 如妊娠, 血浆中 CBG 增加, 可结合较多的皮质醇, 故即使血液总皮质醇水平升高, 游离的皮质醇仍在正常

水平,因此不会表现肾上腺皮质功能的亢进;反之,在另一些情况下,如肝硬化时,血浆中CBG减少,结合的皮质醇减少,而游离的皮质醇仍可正常,因此虽然血液中总皮质醇水平降低,但并不表现肾上腺皮质激素缺乏的症状。可见CBG在运载皮质醇的同时可起缓冲皮质醇水平的作用。醛固酮主要以游离形式存在,可以和血浆中的醛固酮结合球蛋白(aldoosterone-binding globulin)结合,也可与血浆白蛋白和CBG结合。

通常情况下,成人肾上腺平均每天产生20mg皮质醇,血浆水平约为 $135\mu\text{g/L}$ ( $375\text{nmol/L}$ )。在应激状态下,由于ACTH的分泌,可促使皮质醇的日分泌量多于100mg。醛固酮的日分泌量为 $100\mu\text{g}$ ,血浆水平极低,约为 $0.06\mu\text{g/L}$ ( $0.17\text{nmol/L}$ ),在严重缺钠的情况下可以增高4~5倍。血浆中皮质醇的半衰期为60~90min,醛固酮为20min。皮质激素主要在肝内降解,皮质醇先被加氢还原形成双氢皮质醇,随后产生无生物活性的四氢皮质醇,再与葡萄糖醛酸或硫酸结合,随尿排出体外。四氢皮质醇是皮质醇的主要代谢产物,占尿中排出的皮质醇代谢产物总量的45%~50%。四氢皮质醇还可进一步代谢生成皮五醇,占尿中排出量的20%左右。四氢皮质醇和皮五醇的 $\text{C}_{17}$ 上均有羟基,均属于17-羟类固醇,故尿中17-羟类固醇的含量可反映肾上腺皮质激素的分泌水平。在 $\text{C}_{17}$ 位脱去侧链,即生成17-氧类固醇,占尿中排出量的10%左右。醛固酮主要也是通过类似途径代谢,少量游离形式的激素可直接经肾小球滤过,由尿排出,所以醛固酮的半衰期较皮质醇短。

网状带皮质细胞分泌的性激素主要是脱氢异雄酮,与睾酮的代谢产物同属17-氧类固醇。因此,男性尿中出现的17-氧类固醇可分别来源于睾丸分泌的睾酮和肾上腺皮质分泌的皮质醇及雄激素(见第十二章)。

## (二) 糖皮质激素

很早就观察到摘除肾上腺后动物很快便衰竭死亡;但如给予肾上腺皮质提取物,则可以维持动物生命。可见肾上腺皮质对于生命是十分重要的器官。肾上腺皮质分泌的激素主要表现在两方面:一是调节机体水盐代谢,维持循环血量和动脉血压等;二是调节体内糖、蛋白质、脂肪等物质代谢,提高机体对伤害性刺激的抵抗力。这两大方面的作用分别是通过盐皮质激素和糖皮质激素实现的。

1. 糖皮质激素的生理作用 在人体血浆中的糖皮质激素主要是皮质醇,平均水平为 $135\mu\text{g/L}$ ,皮质酮平均含量约为 $8\mu\text{g/L}$ ,仅为皮质醇的 $1/20\sim 1/10$ 。皮质醇与皮质酮分泌的比率与动物种属有关,在人为10:1。皮质酮的生物活性为皮质醇的35%。

### (1) 对物质代谢的调节作用

1) 糖代谢:糖皮质激素具有显著的升血糖效应,是调节体内糖代谢的重要激素之一。主要是使氨基酸进入肝内,促进肝内糖原异生酶的活性,糖原异生加强,肝糖原增加;同时糖皮质激素有抗胰岛素的作用,能降低肌肉、脂肪等组织对胰岛素的反应性,减少外周组织对葡萄糖的利用,最终导致血糖升高。如糖皮质激素分泌过多,可使血糖升高,甚至出现糖尿;相反,肾上腺皮质功能低下时,可出现低血糖。

2) 蛋白质代谢:糖皮质激素促进肝外组织,尤其是肌肉组织的蛋白质分解,并加速氨基酸入肝生成肝糖原。糖皮质激素分泌过多时,由于蛋白质分解增强,合成减少,可出现肌肉消瘦、骨质疏松、皮肤变薄、淋巴组织萎缩等。

3)脂肪代谢:糖皮质激素促进脂肪分解,加强脂肪酸在肝内的氧化过程,有利于糖原异生,可使脂肪呈现特殊的分布形式。糖皮质激素分泌过多时,由于糖皮质激素对身体不同部位的脂肪作用不同,面、肩、背及腹部的脂肪合成增加,四肢的脂肪组织分解增强,以致呈现圆面、厚背、躯干发胖而四肢消瘦,出现“向心性肥胖”的特殊体形。

4)水盐代谢:增加肾小球血浆流量,肾小球滤过增加,促进水的排泄。糖皮质激素分泌减少时,可以造成机体排水功能障碍,严重时可导致水中毒,低血钠,全身肿胀;补充糖皮质激素后上述症状可得到缓解,而补充盐皮质激素则无效。排水功能的降低可能是由于肾小球的滤过减少,亦或是肾小管对水的通透性升高,水的重吸收增加。有人发现肾上腺皮质功能不足时血管升压素水平升高,集合管对水的重吸收增加,应用糖皮质激素后可使其降低。

## (2)对功能系统的作用

1)血液系统:糖皮质激素可不同程度地增加血液中中性粒细胞、血小板、单核细胞和红细胞的数量,而使淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞减少。作用机制各不相同,骨髓造血功能增强使红细胞和血小板增多;附壁中性粒细胞进入血液循环,使中性粒细胞增加;糖皮质激素能抑制淋巴细胞 DNA 的合成过程,抑制胸腺与淋巴组织细胞分裂,导致淋巴细胞减少。糖皮质激素还能促进淋巴细胞和嗜酸性粒细胞的破坏。

2)血管系统:糖皮质激素对于维持正常血压是必需的。一方面,糖皮质激素能提高血管平滑肌对儿茶酚胺的敏感性(即允许作用),可能是由于糖皮质激素能增加血管平滑肌细胞膜上儿茶酚胺受体的数量和调节细胞内的信息传递过程,并抑制前列腺素的合成;另一方面,糖皮质激素能降低血管内皮的通透性,有助于维持血容量。

3)神经系统:糖皮质激素可提高中枢神经系统的兴奋性。肾上腺皮质功能低下时,出现脑力疲乏、萎靡郁闷以及神经质等表现,可以用糖皮质激素纠正。大量的皮质激素则可引起欣快、躁动、幻觉、失眠。

4)消化系统:糖皮质激素可以促进包括胃液、胃蛋白酶在内的各种消化液和消化酶的分泌。还能提高胃腺对迷走神经和促胃液素的反应性,使胃酸与胃蛋白酶原分泌增加。糖皮质激素分泌降低时,可出现胃肠功能障碍,如食欲不振、恶心、便秘等。虽然糖皮质激素有助于消化功能,但长期连续应用可使胃粘膜对胃酸的抵抗力下降,诱发溃疡病。

5)其它:糖皮质激素可抑制骨的形成,促进其分解,使骨骼肌收缩力增强;但是过多的糖皮质激素可以使骨骼肌蛋白质消耗,肌肉萎缩。糖皮质激素对胎儿多器官系统的发育成熟具有允许作用,如可促进胎儿肺表面活性物质的合成等。

(3)对应激反应的调节作用:当机体受到伤害性刺激时,可以发生一系列适应性和耐受性的反应,称为应激(stress)。应激反应过程中,血中 ACTH 水平迅速增加,糖皮质激素也相应增多。能够引起 ACTH 与糖皮质激素分泌增加的各种刺激均称为应激刺激,如创伤、手术、饥饿、疼痛、缺氧、寒冷以及过度的精神活动等。应激过程中有多种激素参与反应,可以从多方面调整机体对应激刺激的适应和抵御能力,这对于机体保护自身、抵抗和耐受伤害性刺激极其重要。目前已经知道,除垂体-肾上腺皮质系统外,交感-肾上腺髓质系统也参与应激反应过程,因此,血中儿茶酚胺含量也相应增加。此外,血液中生长素、催乳素、血管升压素、 $\beta$ -内啡肽、胰高血糖素及醛固酮等均可增加。应激反应的机制十分复

杂,是机体各系统功能活动整合的体现;ACTH-糖皮质激素在应激反应中发挥重要的作用。

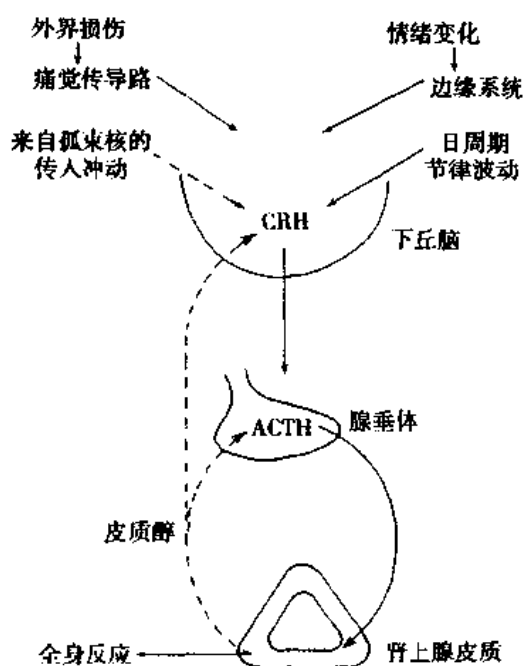


图 11-22 糖皮质激素分泌的调节  
 (CRH:促肾上腺皮质激素释放激素  
 —→促进作用 —→抑制作用  
 (引自 Ganong,WF:Review of medical physiology, 19<sup>th</sup> ed. 1999)

2. 糖皮质激素分泌的调节 下丘脑、腺垂体、肾上腺皮质三者共同构成相互协调的反馈调节系统,即下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴 (hypothalamus-adrenohypophysis-adrenal cortex axis)。有资料表明,海马也是下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴的重要组成部分,海马不仅参与平静状态下下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴的昼夜节律调节,而且参与应激反应状态下下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴的负反馈调节;机体处在不同状态时,皮质醇可以通过海马抑制下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴的活动水平,防止下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴过度的应激反应。

(1)下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴:下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴是维持正常状态下血中糖皮质激素稳态和在不同状态下激素水平适应性变化的基础(图 11-22)。

1)促肾上腺皮质激素:促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrop hormone, ACTH)是由

腺垂体 ACTH 细胞合成、分泌的,为 39 个氨基酸残基的多肽,分子量为 4500。ACTH 分子第 1~24 位氨基酸为其生物活性所必需,25~39 位氨基酸具有保护激素、延缓降解的作用。许多动物的 ACTH 的前 24 位氨基酸序列相同,所以从牛、羊、猪等动物腺垂体提取的 ACTH 对人也有效。垂体的 ACTH 与其相关的肽是由阿黑皮素原(POMC)分解而来,同时产生的还有  $\beta$ -MSH,ACTH 可再分解生成  $\alpha$ -MSH。ACTH 也具有 MSH 的活性。

ACTH 的日分泌量为 5~25 $\mu$ g,在紧张情况下分泌增加,血液中的半衰期约为 10~25 分钟,主要在血液中被氧化或通过酶解灭活。

ACTH 的分泌呈日周期节律,在清晨觉醒前即达到分泌高峰,白天总体上维持较低水平,夜间入睡后 ACTH 分泌逐渐减少,午夜时最低,随后又逐渐增多。ACTH 分泌的日节律使糖皮质激素的分泌也呈现相应的波动。ACTH 分泌的日节律受下丘脑 CRH 节律性分泌活动控制。

ACTH 最重要的生理功能是促进肾上腺皮质的生长发育和刺激糖皮质激素的合成及分泌。ACTH 对肾上腺皮质不同部位的作用程度不同,可使束状带与网状带细胞糖皮质激素分泌增加 50 倍,但球状带细胞的分泌只增加两倍。ACTH 调控糖皮质激素的基础分泌和应激状态下的分泌。切除动物的垂体后,束状带与网状带细胞萎缩,糖皮质激素的分泌显著减少;及时补充 ACTH,可使已萎缩的束状带与网状带基本恢复,糖皮质激素的分泌回升。

ACTH 对肾上腺皮质细胞的调节首先出现快速反应:ACTH 与靶细胞的受体结合后几秒钟至几分钟内,即通过 cAMP-蛋白激酶途径作用激活多种蛋白激酶,有些酶激活胆固醇酯酶使脂滴内的胆固醇游离,胆固醇进入线粒体内;ACTH 动员 P450<sub>scc</sub> 催化胆固醇转变为孕烯醇酮;ACTH 还可以增大线粒体膜对孕烯醇酮的通透性,使其易于透出并进一步合成皮质激素;有的蛋白激酶可以促进葡萄糖 6-磷酸脱氢酶活性,生成还原型辅酶 II (NADPH),加速羟化过程促进皮质醇的生成(图 11-23)。ACTH 还表现慢速调节反应,可使肾上腺皮质中合成酶系(如 P450s)的合成增加。

ACTH 的分泌除了受下丘脑 CRH 的促进作用外,还受血中糖皮质激素水平的负反馈调节。

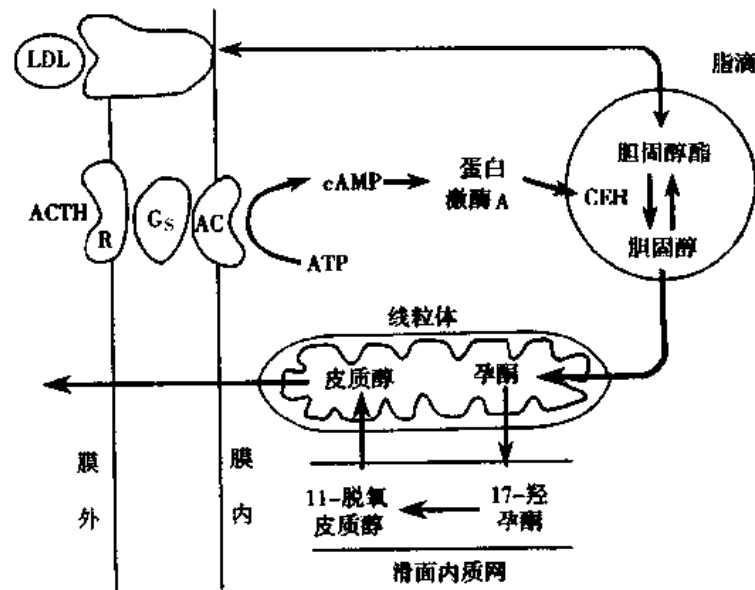


图 11-23 促肾上腺皮质激素的作用机制  
 LDL: 低密度脂蛋白(转运内源性胆固醇) ACTH: 促肾上腺皮质激素; R: 受体; Gs: 兴奋型 G 蛋白; AC: 腺苷酸环化酶; CEH: 胆固醇酯酶(引自 Ganong, WF: Review of medical physiology, 19<sup>th</sup> ed. 1999)

2) 促肾上腺皮质激素释放激素的作用: ACTH 可调节糖皮质激素的分泌, 而垂体 ACTH 的分泌又受下丘脑 CRH 的控制与糖皮质激素的反馈调节。下丘脑 CRH 神经元与其他调节肽神经元一样, 受脑内神经递质的调控。应激刺激可作用于神经系统的不同部位, 最后通过神经递质将信息汇集于 CRH 神经元, 然后由 CRH 控制腺垂体的促肾上腺皮质激素细胞分泌 ACTH。

(2) 反馈调节作用: 血中糖皮质激素水平可反馈地调节 CRH 和 ACTH 的分泌。实验中发现, 糖皮质激素可以抑制应激刺激所致的下丘脑 CRF 的释放; 切除肾上腺皮质后, CRF 和 ACTH 过度分泌, 注射皮质醇则可使之抑制。说明糖皮质激素在下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴中有负反馈调节作用。此外, ACTH 也可反馈抑制 CRH 神经元的活动。

### (三) 盐皮质激素

肾上腺皮质分泌的盐皮质激素主要包括醛固酮、11-去氧皮质酮、11-去氧皮质醇, 其



中醛固酮的生物活性最大。

1. 盐皮质激素的生理作用 盐皮质激素的主要生理作用是通过肾的贮钠、排钾作用,调节机体的水盐平衡,进而影响细胞外液和循环血量,以及整体的循环功能。

醛固酮的作用是促进靶细胞内醛固酮诱导蛋白(aldosterone-induced protein)的合成,醛固酮诱导蛋白可提高肾小管上皮细胞对  $\text{Na}^+$  的通透性,还能促进钠泵活性,使  $\text{Na}^+$  的重吸收增加。 $\text{Na}^+$  重吸收后肾小管腔液呈负电性质,使  $\text{K}^+$  和  $\text{H}^+$  由细胞释放到管腔中。由于保钠作用,水被继发性重吸收,使细胞外液增加,对于保持血液容量有决定性的意义。

2. 盐皮质激素分泌的调节 肾素-血管紧张素系统、血液钠和钾的水平和垂体分泌的 ACTH 等,对肾上腺皮质球状带均有调节作用。

(1) 肾素-血管紧张素系统:醛固酮的分泌主要受肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)调节。

(2) 底物的调节作用:醛固酮作用于肾小管,通过保钠、排钾作用,可调节血  $\text{K}^+$  和  $\text{Na}^+$  的水平。血钾升高或血钠降低又可直接刺激球状带,促进醛固酮的分泌,从而维持血  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$  水平的稳态(见第四章与第八章)。

此外,在应激情况下 ACTH 对醛固酮的分泌也有一定的调节和支持作用。

## 二、肾上腺髓质的内分泌

### (一) 肾上腺髓质激素

肾上腺髓质的嗜铬细胞主要分泌肾上腺素(epinephrine, E 或 adrenaline)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE 或 noradrenaline)和多巴胺(dopamine),都属于儿茶酚胺(catecholamine)类物质。

肾上腺髓质激素的合成过程与肾上腺素能纤维合成去甲肾上腺素基本一致,区别在于肾上腺髓质嗜铬细胞胞浆中存在苯乙醇胺氮位甲基移位酶(phenylethanolamine-N-methyl-transferase, PNMT),可使去甲肾上腺素甲基化而成肾上腺素。肾上腺髓质激素是酪氨酸在一系列特异酶的作用下,先转变为多巴、多巴胺,然后在多巴胺  $\beta$ -羟化酶作用下形成去甲肾上腺素,再经 PNMT 形成肾上腺素。肾上腺素与去甲肾上腺素均贮存在髓质细胞囊泡内,前者占 85%,后者占 15%。在血液循环中的去甲肾上腺素主要来自肾上腺素能神经纤维末梢,其次是肾上腺髓质;而血中的肾上腺素主要来自肾上腺髓质。

血中游离的肾上腺素水平约为 30ng/L,去甲肾上腺素为 300ng/L,它们的半衰期为 2min。体内的肾上腺素与去甲肾上腺素可在单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)与儿茶酚-O-甲基移位酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)的作用下灭活。

近年发现,肾上腺髓质嗜铬细胞还可分泌一种多肽类激素——肾上腺髓质素(adrenomedullin, AdM),对机体有广泛作用。人类的 AdM 为五十二肽,并在第 16 和第 12 位氨基酸间经二硫键连接,形成环状结构。实验发现,AdM 不仅有明显的降低血压的效应,还可以减少肾小管对  $\text{Na}^+$  的重吸收,具有利尿和利尿钠作用。AdM 可能与  $\text{NO}$ 、 $\text{PGI}_2$ 、C 型钠尿肽等都属于血管内皮细胞生成的血管舒张因子,主要通过旁分泌方式直接调节平滑肌的张力。由于 AdM 具有舒张血管、降低外周阻力、抑制  $\text{ANG II}$  的释放、降低动脉血压等作用,可能在高血压的发病中起一定的作用。

### (二) 肾上腺素和去甲肾上腺素的生理作用

1. 代谢调节作用 肾上腺素与其受体结合后,通过 cAMP 激活磷酸化酶,促进糖原分解,使血糖显著升高。肌糖原分解形成的乳酸可以随之氧化,并补充肝糖原。肾上腺素和去甲肾上腺素都能动员脂肪,而且可使机体氧耗量增加,产热量增加,基础代谢率升高。

2. 对器官活动的调节 由于  $\alpha$ -和  $\beta$ -肾上腺素能受体在机体分布广泛,所以肾上腺素和去甲肾上腺素对各器官、组织的作用也十分广泛,已在各有关章节中讨论。

3. 参与应急反应 应急反应(emergency reaction)是指机体遭遇紧急情况时,交感-肾上腺髓质系统功能紧急动员的过程。引起应急反应的各种刺激,实际也是应激反应的刺激,两种反应同时发生,共同维持机体的适应能力。应激反应偏重于加强机体对伤害刺激的基础耐受能力,应急反应则偏重于提高机体的警觉性和应变能力。生理学家 Cannon 早先对交感-肾上腺髓质系统进行过全面研究,曾提出应急学说(emergency reaction hypothesis),认为当机体遭遇特殊紧急情况时,如畏惧、焦虑、剧痛、失血、脱水、乏氧、暴冷、暴热以及剧烈运动等,交感-肾上腺髓质系统能即刻调动起来,由于儿茶酚胺类物质大量分泌并作用于中枢神经系统,使机体处于反应机敏、高度警觉的状态下。

### (三) 肾上腺髓质激素分泌的调节

1. 交感-肾上腺髓质系统 肾上腺髓质细胞受交感神经胆碱能节前纤维支配,其末梢释放乙酰胆碱,作用于髓质嗜铬细胞的 N 型胆碱能受体,引起肾上腺素与去甲肾上腺素的释放。若交感神经持续兴奋,则有关的合成酶系活性增强,促进儿茶酚胺的合成。

2. ACTH 的调节 ACTH 可能间接通过糖皮质激素或直接提高肾上腺髓质细胞中多巴胺  $\beta$ -羟化酶和 PNMT 的活性,从而促进肾上腺髓质合成儿茶酚胺。

3. 自身反馈调节 肾上腺髓质细胞内的去甲肾上腺素或多巴胺含量达到一定水平时,可抑制酪氨酸羟化酶的活性,肾上腺素合成量增多时可抑制 PNMT 的作用,从而可限制儿茶酚胺的合成。儿茶酚胺由细胞内释放到血液中后,胞浆内的含量减少,即可解除对上述合成酶的负反馈性抑制,儿茶酚胺激素的合成随即又增加。

## 第八节 其他器官的内分泌功能和激素

### 一、松果腺的内分泌

松果腺(pineal gland)也称松果体,位于第三脑室后部。松果腺虽然在胚胎发育阶段中起源于脑,但出生后就失去了与脑组织的延续关系,但松果腺细胞仍有交感神经节后神经末梢的分布,并可调控松果腺活动。很早就有人观察到松果腺能抑制性腺的现象,以后才认识到松果腺是一个内分泌器官,不仅对生殖系统,而且对中枢神经系统、内分泌系统、免疫系统以及生物节律和体温等都有调节作用。松果腺可分泌褪黑素和肽类激素。

1917 年就有人观察到青蛙进食牛松果腺后皮肤变白,五十多年后, Lerner 等人在前人观察的启发下,成功地提取并分离出一种可使青蛙皮肤褪色的物质,命名为褪黑素(melatonin),其化学名称为

N-乙酰-5-甲氧基色胺。在松果腺内，色氨酸经过羟化酶、脱羧酶、乙酰移位酶及甲基移位酶的作用，成为褪黑素。在人类，出生后3个月开始分泌，6岁达到高峰，青春发育期以后，随着年龄的增长分泌逐渐降低。

褪黑素的合成分泌与日照周期同步，呈现出极显著的昼低夜高的生理性节律波动。实验证明，持续光照可造成大鼠松果腺重量减轻，细胞缩小，褪黑素的合成酶系活性明显降低，褪黑素合成减少。相反，致盲大鼠或连续在黑暗环境中生存的大鼠，松果腺合成褪黑素的酶系活性增强，褪黑素的合成也增加。摘除动物眼球或切断支配松果腺的交感神经后，则褪黑素分泌的昼夜交替节律不再出现。可见光-暗刺激对松果腺活动的影响与视觉和交感神经有关。损毁动物的视交叉上核，褪黑素分泌的昼夜节律性消失。因此认为视交叉上核是控制褪黑素昼夜节律性分泌的中枢。在黑暗环境中，视交叉上核可发出神经冲动传到颈上交感神经节，其节后纤维末梢释放去甲肾上腺素，作用于松果腺细胞膜的 $\beta_1$ -肾上腺素能受体，激活腺苷酸环化酶-cAMP-系统，使褪黑素合成酶系的活性增强，褪黑素合成和分泌增加。但在光亮条件下，光刺激经视网膜传入的冲动可抑制交感神经节后纤维末梢释放去甲肾上腺素，使褪黑素的合成和分泌减少。因此，交感神经节后纤维末梢释放的去甲肾上腺素是实现光-暗影响褪黑素分泌的中介物。

褪黑素具有广泛的生理功能：①对下丘脑-腺垂体-性腺轴和下丘脑-腺垂体-甲状腺轴活动有抑制作用。褪黑素与性激素之间的关系呈负相关，参与调节性腺发育、性腺激素的释放以及生殖周期活动；②对神经系统的作用，主要表现为镇静、催眠，镇痛，抗惊厥、抗抑郁等作用；③通过多种途径参与对机体免疫系统的调节；④其它作用，如对心血管、肾、肺、消化系统等均有一定作用。

## 二、胸腺的内分泌

胸腺是一个免疫器官，兼有内分泌功能。胸腺位于胸腔，出生后可继续发育，但青春后期后发育停止，并逐渐萎缩。胸腺的上皮细胞等能分泌多种肽类激素，如胸腺素(thymosin)、胸腺生长素(thymopoietin)、胸腺刺激素(thymulin)等。这些激素可促进由骨髓迁徙入胸腺的前胸腺细胞分化成熟为T细胞，并获得免疫活性。胸腺还和机体其它内分泌腺体或系统之间保持密切的功能联系和相互影响。

## 三、前列腺素

### (一) 前列腺素的分布和类型

前列腺素(prostaglandin, PG)因最初是在精液中发现的，并首先由前列腺(prostate)提取，被认为是前列腺所分泌，故名前列腺素。实际上，精液中的前列腺素大部分来自精囊。以后的研究发现，PG是广泛存在于动物和人体内的一族重要的激素。PG是含有20个碳原子的不饱和脂肪酸衍生物——前列腺烷酸(prostanotic acid)，其基本的化学构架是具有一五碳环以及两条分别含七、八个碳的脂肪酸侧链。根据其分子中五碳环功能基团的差异，可将PG分为A、B、C、D、E、F、G、H、I等9种类型。其中除了 $PGA_2$ 和 $PGI_2$ 在血液中浓度较高可以循环激素(circulating hormone)的形式发挥作用外，多数类型的PG在体内代谢极快，在血浆中的半衰期通常仅为1~2分钟，所以只能在组织局部产生和释放，调

节局部组织的功能,因此多数 PG 被视为组织激素(tissue hormone)。

几乎全身组织都可以产生 PG。细胞的膜磷脂在磷脂酶 A<sub>2</sub> 的作用下,生成 PG 族的前体——花生四烯酸(arachidonic acid)。花生四烯酸在环氧化酶的催化下,先形成 PGG<sub>2</sub>,然后经前列腺素合成酶催化转变为 PGH<sub>2</sub>。PGH<sub>2</sub> 在异构酶或还原酶的作用下,分别形成 PGE<sub>2</sub> 或 PGF<sub>2</sub> 等。PGG<sub>2</sub> 和 PGH<sub>2</sub> 又可在前列环素合成酶的作用下,转变为前列环素(prostacyclin, PGI<sub>2</sub>),在血栓素合成酶的作用下变成血栓素 A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) (图 11-24)。

花生四烯酸还可在脂氧化酶的作用下,形成 5-氢过氧酸,进而经代谢生成白细胞三烯(leukotriene, LT)。

PG、TX 和 LT 同属于廿烷类(eicosanoids)激素,在调节细胞代谢等方面具有重要作用。尤其是 PG,因为几乎机体所有的组织都可合成 PG,所以其作用几乎无所不在。

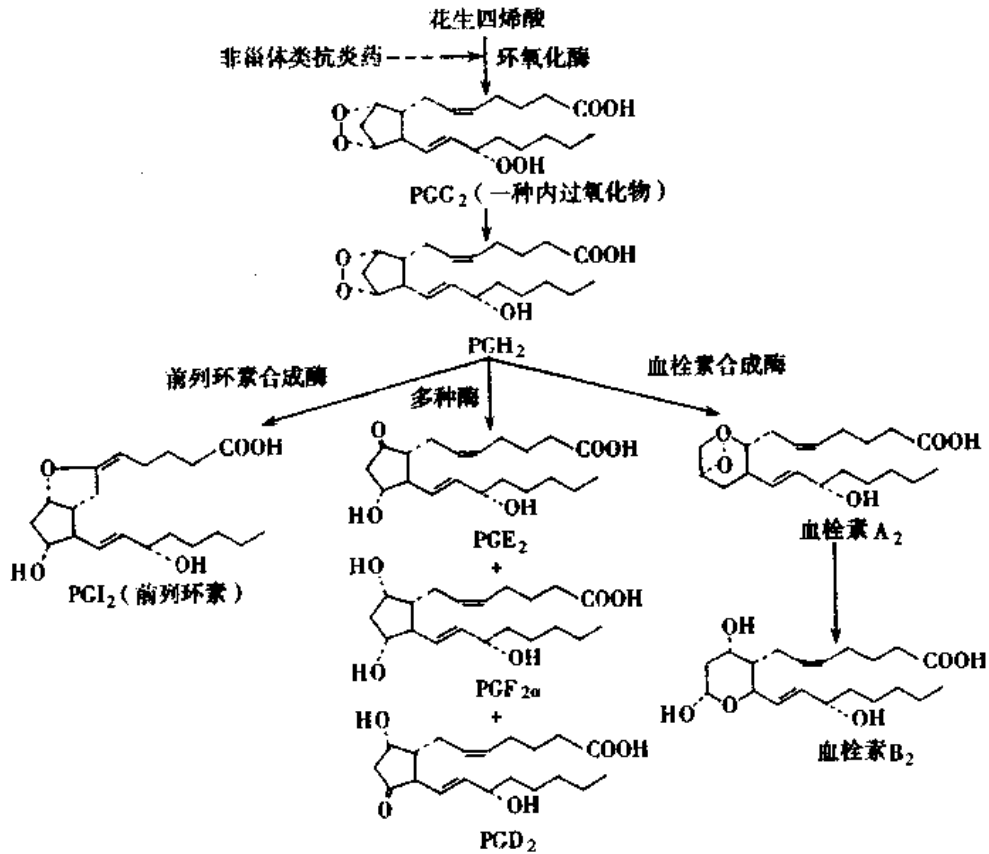


图 11-24 主要前列腺素的合成  
(仿 Ganong, WF: Review of medical physiology, 19<sup>th</sup> ed. 1999)

## (二) 前列腺素的生理作用

PG 既可与 G 蛋白耦联膜受体结合,通过 PKA、PLC 或者 Ca<sup>2+</sup> 等信号转导途径实现其作用;也可通过胞核受体影响基因的转录而影响靶细胞功能。

前列腺素的生物学作用广泛复杂,可以影响机体各个系统的功能活动(表 11-3)。例

如,血小板产生的TXA<sub>2</sub>能使血小板聚集,还有使血管收缩的作用。相反,血管内膜产生的PGI<sub>2</sub>能抑制血小板聚集,并有舒张血管的作用。PGE<sub>2</sub>可使支气管平滑肌舒张,降低肺通气阻力,而PGF<sub>2α</sub>却使支气管平滑肌收缩。PGE<sub>2</sub>有明显抑制胃酸分泌的作用,可能是胃液分泌的负反馈抑制物。PGE<sub>2</sub>可增加肾血流量,促进肾脏排钠和排水。此外,PG对体温调节、神经系统、以及内分泌与生殖系统的活动都有影响。

表 11-3 前列腺素对机体各系统的基本作用

系 统	主 要 作 用
循环系统	促进或抑制血小板聚集、影响血液凝固,使血管收缩或舒张
呼吸系统	使气管收缩或舒张
消化系统	抑制胃腺分泌,保护胃粘膜,刺激小肠运动
泌尿系统	调节肾血流量,促进水、钠排出
神经系统	调制神经递质的释放和作用,影响下丘脑体温调节,参与睡眠活动,参与疼痛与镇痛过程
内分泌系统	促进皮质醇的分泌,增强组织对激素的反应性,参与神经内分泌调节过程
生殖系统	促进精子在男、女性生殖道的运行,参与调制月经、排卵、胎盘及分娩等生殖活动
脂代谢	抑制脂肪分解
防御系统	参与炎症反应,如发热和疼痛的发生等

#### 四、心房钠尿肽

起初有人从心房肌提取到一种能促进肾脏排水和排钠的因子,称之为心房利钠因子(atrial natriuretic factor, ANF)。该提取物具有明显的降低血压和利尿、利尿钠作用。以后该提取物被分离、纯化,明确其结构是多肽,故称之为心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP),也称心钠素(cardionatrin)。人类的心房钠尿肽主要是由心房肌及心室肌细胞分泌的,是由 28 个氨基酸残基构成的一种环状多肽类激素。以后又相继发现了 32 肽的脑钠尿肽(brain natriuretic peptide, BNP)、22 肽的 C 型钠尿肽(C-type natriuretic pep-

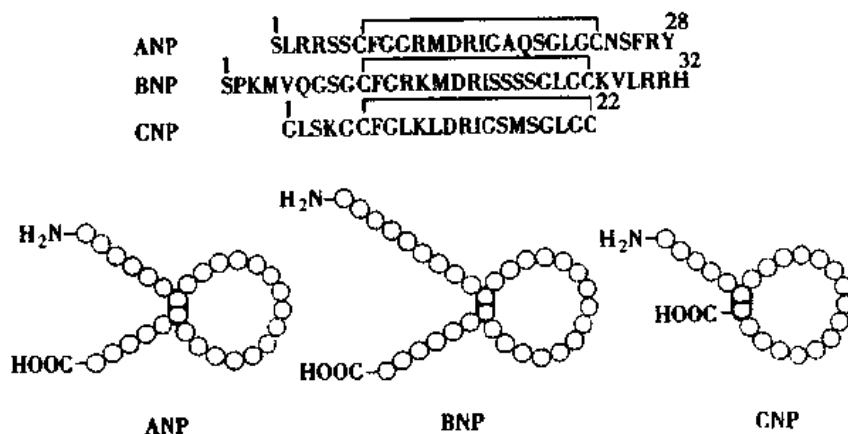


图 11-25 ANP、BNP 和 CNP 的结构

ptide, CNP)以及尿舒张素(urodilatin)等有类似结构和特定作用的一族化合物(图 11-25)。

ANP 通过与细胞膜的鸟苷酸环化酶受体结合调节细胞的活动。ANP 具有强大的利尿、利钠、舒张血管和降低血压的效应。心房钠尿肽可作用于肾脏,通过增加肾血流量、减少肾小管对水的重吸收等发挥利尿作用。值得注意的是,ANP 可以通过中枢和外周等多种途径对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统和血管升压素的作用,在体内构成与肾素-血管紧张素系统及血管升压素相抗衡的因素。这对于维持机体的体液平衡,特别是循环功能的稳态具有重要的意义。

## 五、胃肠道激素

**胃肠道激素**(gastrointestinal hormone)又称**消化道激素**(gut hormone),是指由消化系统器官内分泌细胞分泌的一类多肽激素,分子量多在 2000~5000 之间。胃肠道的内分泌细胞虽散在分布,但由于胃肠道粘膜面积巨大,所以胃肠道被认为是体内最大的内分泌器官。胃肠道可分泌促胰液素、促胃液素、胆囊收缩素-促胰酶素、胰岛素、生长抑制素等数十种胃肠道激素。它们的作用不仅可以通过激素传输的多种方式,如内分泌、旁分泌等方式实现,还能以神经递质的形式广泛调节机体多种功能活动。胃肠道激素的主要作用是通过调控消化系统的功能活动,调节机体的营养供应和维持能量平衡等。在消化系统以外的组织中(如脑)也存在能分泌胃肠道激素的细胞,它们的作用很广泛,也很复杂(见第六章)。

## 六、瘦素

分子生物学研究证实,瘦素(leptin)是由脂肪组织特异性合成,具有降低体内脂肪沉积的作用。虽然早在 1950 年人们就已经发现了肥胖基因(obesity gene),然而直到近几年,随着分子生物学技术的发展,才发现肥胖基因的表达产物——瘦素(leptin)。瘦素是由 167 个氨基酸残基构成的多肽,其中 21 个氨基酸残基为信号肽。在人类循环血液中的瘦素为 146 个氨基酸残基构成的肽,分子量为 16000,其结构序列与小鼠、大鼠之间的同源性可达 83%,说明其种属的保守性。瘦素作用于细胞膜上具有酪氨酸激酶活性的受体。在体内,瘦素可通过三条途径发挥作用:①作用于下丘脑,抑制食欲,减少机体对外界能量的摄入;②作用于中枢神经系统,提高交感神经系统的活性,动员体内贮存能量的转化和释放;③直接作用于机体的脂肪细胞,抑制脂肪组织中的脂肪合成。瘦素不仅是调节能量稳态的激素,还与体内其它激素的分泌活动互相影响,直接或间接参与机体新陈代谢的调节。已有证据表明,瘦素与生殖系统的功能也有关。

(王卫国)

## 参 考 文 献

1. 徐丰彦,张镜如主编.人体生理学.第二版.北京:人民卫生出版社,1989
2. 姚泰主编.生理学.第五版.北京:人民卫生出版社,2000
3. 杨钢主编.内分泌生理与病理生理学.天津:天津科学技术出版社,2000
4. 蛮好江. JAK2/STAT 途径在生长激素信号传递中的作用. 国外医学-内分泌学分册. 2000;20:88~91
5. 武晓泓. 生长因子与甲状腺. 国外医学-内分泌学分册. 2000;20:63~65
6. 谢启文主编.现代神经内分泌学.第一版.上海:上海医科大学出版社,1999

7. 连晓媛,张均田. 海马与下丘脑-垂体-肾上腺轴功能. 国外医学-内分泌学分册. 1998;18:169
8. 焦凯,贾弘提. 核内受体超家族的结构与机能分析. 生理科学进展. 1994; 25:27~30
9. 许绍芬主编. 神经生物学. 第二版. 上海:上海医科大学出版社,1999
10. 张庆柱等. 褪黑素与垂体-性腺轴的相互作用及对青春期发育的影响. 国外医学-内分泌学分册. 1998;18:34
11. Berne, RM. Principles of Physiology, 2nd edition. Mosby: St. Louis, 1996
12. Besedovsky, HO. Del. Ry A. Immuno-neuro-endocrine interactions: facts and hypothesis. Endocrinol Rev 1996; 17:64~101
13. Carrasco N. Iodide transport in the thyroid gland. Biochem Biophys Acta 1993;1154:65~82
14. Ganong, W F. Review of Medical Physiology, 19th edition. Appleton & Lange, California, 1999

## 第十二章 生 殖

**生殖**(reproduction)是指生物体发育成熟后一定阶段,产生与其本身相似的子代个体,并借以繁殖种族的生理功能。一切生物个体的寿命都十分有限,必然要经过生长、发育、成熟、衰老,最终死亡的过程。而生物新个体的产生将确保种族延续,所以生殖是生物种系繁衍的重要生命活动,也是区别于非生物的基本特征之一。在较高等动物,生殖过程是经过两性生殖系统的共同活动实现的。生殖过程包括两性生殖细胞(精子和卵子)的形成、交配和受精过程以及胚胎发育等一系列阶段。在体内,这些活动的的能力取决于下丘脑、腺垂体、生殖器官和性激素靶器官的错综关系,受到神经和内分泌系统的调控。

在高等动物的**生殖系统**(reproductive system)中,能够产生**生殖细胞**(germ cell)的器官称为**主性器官**(primary sexual organ),而其余生殖器官均为**附属性器官**(accessory sexual organ),常简称**附性器官**。在人类,男性的主性器官是**睾丸**(testis),女性的主性器官是**卵巢**(ovary),可分别产生**精子**(spermatozoon)和**卵子**(ovum)。睾丸和卵巢还可分泌**性激素**(gonadal hormone),因而同时具有内分泌的功能,故又称两者为**性腺**(gonad)。由于体内主要性激素种类和作用的差异,致使胚胎期发生性分化和青春期后男女体征外貌等表现的显著差别。男女两性体征和外貌的差异称为**第二性征**(secondary sexual characteristics)或**副性征**,为区分性别的一般特征。男女两性附性生殖器官的基本功能是输送精子或卵子、参与受精过程、维持胚胎发育成熟、直至分娩,完成一个新个体的诞生。

虽然生殖功能对于机体内环境稳态和个体生存的维持并非绝对需要,但在人类个人的生活中仍然发挥重要的作用,特别是具有较为特殊的社会效应。人类生殖研究所涉及的范围十分广泛,不仅仅是生物学科领域的基本课题,还涉及到社会科学领域的许多方面。因此对生殖生理的学习研究具有特殊的意义。

### 第一节 男性生殖

男性的生殖功能包括成熟精子(spermium)的生成、输送和性激素的合成与分泌。

男性生殖系统的主要性器官是**睾丸**,睾丸具有精子生成和激素分泌的双重功能。其它结构如**附睾**、**输精管**、**精囊**、**前列腺**、**尿道球腺**和**阴茎**等附性器官的功能是完成精子的成熟、贮存、运输及排射。

#### 一、睾丸的功能

成人的**睾丸**重约20~40g,由数百条**精曲小管**与**间质细胞**(Leydig cell)所组成,分别占**睾丸**总体积的80%和20%。精曲小管是在**睾丸**内盘曲、长约50~80cm的细管,估计总长度可达250m,其管壁由不同发育阶段的**生精细胞**(spermatogenic cell)和支持细胞



(Sertoli cell)共同构成,是产生精子的部位。间质细胞则分布于精曲小管之间,具有合成和分泌雄性激素等功能。

### (一) 睾丸的生精功能

睾丸的生精作用(spermatogenesis)是指精原细胞(spermatogonium)发育为成熟精子的过程。从精原细胞发育成为精子的整个过程为一个生精周期(spermatogenic cycle)。人类的生精周期平均约需74天。在一个生精周期中,一个精原细胞经过约7次分裂能产生近百个精子,一克睾丸组织一天可产生约1000万( $10^7$ )个精子。

生精作用是在睾丸精曲小管上皮生精细胞(spermatogenic cell)进行的,精曲小管上皮由生精细胞和支持细胞构成。原始的生精细胞称为精原细胞,精原细胞有多种类型,紧贴精曲小管的基底膜分布。由青春期开始后,在卵泡刺激素和黄体生成素的刺激作用下,睾丸生精细胞开始减数分裂(meiosis),出现生精周期,精原细胞即可分化发育成为精子。精原细胞经历初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞、精子等约5~6代的分裂发育阶段最终形成成熟精子。各发育阶段的生精细胞均贴附着支持细胞(图12-1),在精曲小管管壁中按照一定顺序规律排列,自管周基底膜至管腔方向,依次排列为精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞和精子。精子发育成熟后最终脱离支持细胞进入管腔中。从初级精母细胞到次级精母细胞的减数分裂过程中,染色体数目减半,由原先的双倍体( $2n=46$ )变为单倍体( $n=23$ ),其中性染色体也发生分离,含有X或Y性染色体的精子各占半数,在受精后将决定胎儿的性别,并保证两性生殖细胞结合后形成的新个体子代体细胞内染色体数目与亲代相同。

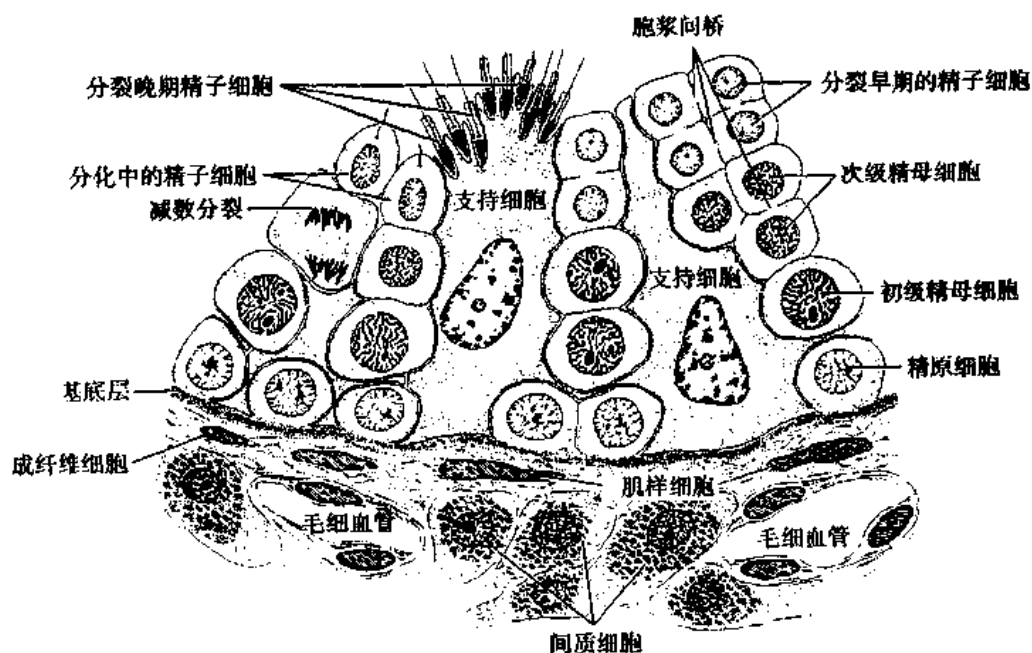


图 12-1 睾丸精曲小管生精过程

(引自 Ganong, WF: Review of Medical physiology, 19<sup>th</sup> ed. 1999)

新生的精子本身并没有运动能力,在被释放进入精曲小管腔后,精子靠精曲小管周围肌样细胞的收缩和管腔液的移动被输送至附睾内进一步成熟。精子在附睾内停留约18~

24 小时后,才获得初步运动能力。精子运动能力的进一步改善需要松弛素(relaxin)的作用,松弛素可能由前列腺分泌。附睾内可贮存少量精子,大量精子则贮存于输精管中。如精子在附睾内滞留时间过久,可以老化而失去授精能力。在性交过程中,随着输精管的蠕动精子被输送至后尿道,与附睾、精囊、前列腺及尿道球腺的分泌液混合形成精液(semen)。

睾丸内的温度可影响生精过程。通常睾丸内的温度约保持在 32℃,低于腹腔温度,是精子生成的适宜温度环境。阴囊具有调节睾丸温度的作用,主要与阴囊周围空气的循环及其内部动静脉的逆流热交换结构有关。隐睾症患者的睾丸停留在腹腔内或腹股沟内而未降入阴囊,则精曲小管细胞不能正常分化发育,也无精子生成。实验中加温处理发育成熟动物的睾丸,或施行实验性隐睾术,可观察到睾丸生精细胞的退化、萎缩。此外,有证据表明季节对生精作用也有影响,冬天精子数量较多。

精曲小管管壁中的支持细胞(Sertoli cell)具有多方面的作用:①胞浆内含有糖原和脂肪,为各发育阶段的生精细胞提供营养、支持和保护作用;②吞噬死亡和受损的细胞,如变性的生精细胞;③形成精曲小管液;④维持生精细胞分化发育微环境的稳态等。支持细胞形成的血睾屏障(blood-testis barrier)可防止生精细胞的抗原物质进入血液循环而引起自体免疫反应。此外,支持细胞还分泌多种激素及其他特定功能的蛋白质,如抑制素(inhibin)、雄激素结合蛋白(androgen-binding protein, ABP)等,抑制素可以抑制 FSH 的分泌,ABP 与雄激素结合能提高生精细胞环境中雄激素的浓度,均参与男性生殖过程的调节。支持细胞不能产生雄激素,但含有芳香化酶,可使睾酮转化为雌二醇,其意义可能是反馈地抑制间质细胞合成和分泌睾酮。

## (二) 睾丸内分泌功能

睾丸主要分泌雄激素,此外还能生成抑制素、雌激素等。

1. 雄激素 睾丸的间质细胞分泌雄激素,主要有睾酮(testosterone, T)、双氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)、脱氢异雄酮(dehydroisoandrosterone, DHIA)、雄烯二酮(androstenedione)几种。其中睾酮的生物活性最强,而后二者的活性仅及睾酮的 1/5。

(1) 睾酮的合成、运输和代谢:睾酮是含 19 个碳原子的类固醇激素,在碳 17 位含有一个 OH 基。在间质细胞内,胆固醇经羟化、侧链裂解,形成孕烯醇酮,碳 17 位再经羟化并脱去侧链,形成睾酮(图 12-2)。睾酮进入其靶器官(如附睾和前列腺)细胞内,与细胞内的受体形成激素-受体复合物,并与 DNA 结合,通过促进基因转录而发挥作用。在部分靶细胞内,睾酮经 5 $\alpha$ -还原酶作用形成双氢睾酮后再发挥作用。与睾酮相比,双氢睾酮与受体结合形成的复合物稳定性较强。睾酮还可在支持细胞内经芳香化酶(aromatase)的作用转变为雌二醇。

正常成年男性每日睾酮分泌量约为 4~9 mg(13.9~31.2 $\mu$ mol/d),血浆睾酮总浓度约为 5.25 $\mu$ g/L(18.2nmol/L)。在不同的年龄阶段,血中睾酮的水平明显不同。成年期则更表现有年节律、日节律以及脉冲式分泌的现象。55 岁以后,随年龄增长血浆睾酮浓度趋向快速降低。

血液中 98% 的睾酮都与血浆蛋白质结合。65% 的睾酮与血浆中存在的性激素结合球蛋白(gonadal steroid-binding globulin, GBG 或 sex steroid-binding globulin, SSBG)结

合,其余 33%的睾酮与血浆白蛋白结合。GBG 是分子量为 88000 的  $\beta$  球蛋白,与睾酮的亲合力高,也可结合雌激素等。游离形式的睾酮仅为 1%~3%。结合形式的睾酮作为血浆中的贮存库,而游离形式的才能发挥生物学功能。

睾酮主要在肝内灭活,多数可转变为 17-酮类固醇,占尿中该化合物总量的 1/3(其余 2/3 来源于肾上腺皮质激素的代谢)并经尿排出,少量经粪便排出。循环中少量的睾酮还可转变为雌二醇。

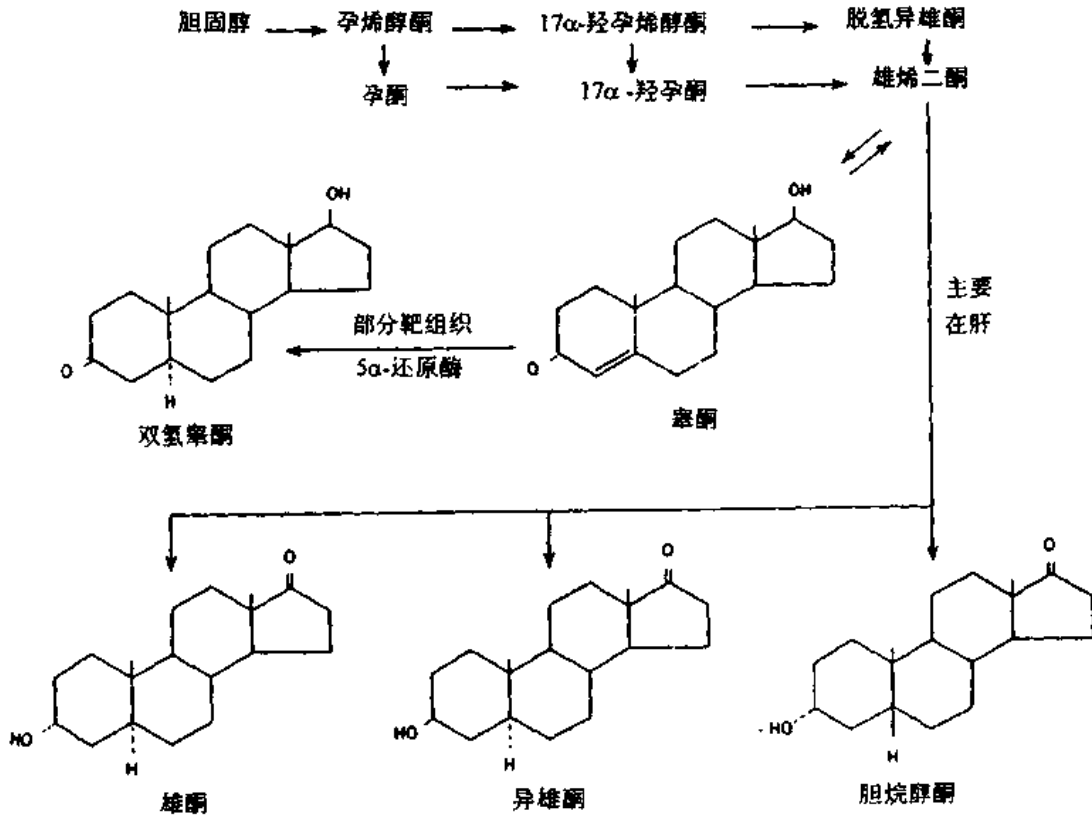


图 12-2 雄激素的合成与代谢

(2) 睾酮的生理作用: 睾酮在胚胎期性分化、青春期性成熟、生精和调节促性腺激素分泌等方面发挥作用,同时对机体的代谢活动也具有调节作用。

1) 影响胚胎发育: 在雄激素的诱导下,含有 Y 染色体的胚胎朝向男性方面分化发育。胚胎 7 周时分化出睾丸,并分泌雄激素,诱导有关结构分化为男性内、外生殖器。胚胎期间睾酮主要促进附睾、输精管、精囊等内生殖器的发育;而双氢睾酮主要刺激阴茎、阴囊等外生殖器的发育。神经系统分化的性差异等也与雄激素的作用有关。此外睾酮对睾丸的下降也起重要作用。

2) 维持生精作用: 实验中发现,摘除垂体的成年大鼠因间质细胞萎缩,睾酮分泌减少,而使睾丸缩小,生精过程停滞,若及时注射睾酮可恢复生精功能。现在认为 FSH 与睾酮对睾丸的生精过程具有协同作用,FSH 起始动作用,睾酮则起维持作用。睾酮进入精曲小管,可直接转变为活性更强的双氢睾酮,与生精细胞的雄激素受体结合,促进生精细胞的分化和精子的生成过程。此外,支持细胞在卵泡刺激素的作用下生成的雄激素结合蛋

白( androgen-binding protein, ABP), 对睾酮和双氢睾酮的亲合力很强, 在与睾酮或双氢睾酮结合后, 可提高雄激素在精曲小管中的局部浓度, 有助于生精过程。

3) 维持男性第二性征和性欲: 睾酮不仅在胚胎期间的性分化中起作用, 而且刺激和维持出生后男性内、外生殖器官的生长发育和正常功能, 尤其是青春期的附性器官对睾酮作用十分敏感。睾酮刺激阴茎增长, 阴囊色素沉着, 出现皱褶等; 刺激前列腺、精囊、尿道球腺等增大并分泌; 刺激体毛的生长, 并呈现男性的分布特征, 但却使头顶的头发减少; 此外, 还能引起喉结突起, 声带变长、增厚, 嗓音低沉、皮脂腺分泌增多、骨骼粗壮、肌肉发达、肌力增强等有关男性第二性征的出现和维持。睾酮还与男性的性行为 and 正常性欲的维持有关。实验中观察到, 在阉割后的雄性小鼠腹肌内壁植入异体睾丸后, 移植的异体睾丸增大, 该小鼠的体貌、性行为和对雌鼠的行为表现仍如雄鼠。用阉割的雌鼠进行实验, 也得到类似的结果。在人类, 青春期前切除睾丸的阉人, 在成年后体貌体态等近似女性, 音调较高, 阴茎等附性器官处于童年状态, 且性欲极低; 若成年后切除睾丸, 附性器官和第二性征也将逐渐退化, 性欲显著降低。

4) 促进同化代谢: 睾酮可加强蛋白质的合成代谢, 减弱其分解, 从而加速机体生长, 尤其对肌肉和生殖器组织的同化作用更为明显。睾酮能引起骨骺愈合, 最终终止长骨的生长过程, 但新的观点认为骨骺愈合主要还是雌激素的作用。睾酮也参与水和电解质的代谢, 引起钠、钾、钙、硫、磷及水等的适度潴留。此外, 睾酮还有促进红细胞的生成, 使基础代谢率升高等效应。

5) 调节腺垂体促性腺激素的分泌: 血液中的睾酮浓度升高时, 可反馈性抑制腺垂体促性腺激素细胞分泌黄体生成素, 从而维持血液中睾酮水平的稳态, 在大剂量时有抑制卵泡刺激素分泌的作用。

2. 抑制素 抑制素(inhibin)是由睾丸精曲小管支持细胞所分泌的一种分子量约为32000的糖蛋白激素, 分别由 $\alpha$ 亚单位(分子量18000)和 $\beta$ 亚单位(分子量14000)两个亚单位组合而成。由于 $\beta$ 亚单位的差异( $\beta_A$ 和 $\beta_B$ )分抑制素A( $\alpha\beta_A$ )和抑制素B( $\alpha\beta_B$ )两种形式。两种抑制素均可直接作用于腺垂体, 主要对卵泡刺激素的分泌有强烈的抑制作用。女性体内的抑制素由卵巢的颗粒细胞分泌。

在性腺还发现存在一类称为激活素(activin)的物质, 由构成抑制素的两种 $\beta$ 亚单位组合成同源二聚体或杂二聚体, 可促进腺垂体FSH的分泌, 与抑制素的作用正相反。

## 二、睾丸功能的调节

睾丸的双重功能——生精功能和内分泌功能均受下丘脑-腺垂体的调节。下丘脑、腺垂体、睾丸在功能上密切联系, 互相影响, 构成下丘脑-腺垂体-睾丸轴(hypothalamus-adenohypophysis-testes axis)调节系统。下丘脑-腺垂体分泌的激素可调节睾丸的功能, 睾丸分泌的激素又可反馈地影响下丘脑和腺垂体相关激素的分泌, 从而维持生精过程和各种激素水平的稳态。同时, 在睾丸内部的生精细胞、支持细胞与间质细胞彼此之间, 还存在旁分泌方式的局部调节活动。

下丘脑弓状核等部位神经内分泌细胞分泌的促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)经垂体门脉血管直接作用于腺垂体, 促进腺垂体促性腺激素细

胞合成和分泌卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 与黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)。在男性, FSH 与 LH 各有分工, FSH 的靶细胞主要是精曲小管的生精细胞与支持细胞, LH 则主要作用于间质细胞。因此, FSH 又称为精子生成素, 而 LH 又称间质细胞刺激素 (interstitial cell-stimulating hormone, ICSH)。若人类下丘脑病变涉及到 GnRH 神经元所在部位, 或在动物实验中损毁动物下丘脑有关区域, 均可导致睾丸萎缩, 相应的功能丧失。幼年动物在摘除垂体后, 睾丸及附性器官均不能发育成熟, 而保持幼稚状态。若将成年雄性动物的垂体摘除, 则睾丸发生萎缩, 生精细胞和间质细胞均发生退变, 数量减少, 生精过程停止, 雄激素等分泌减少, 附性器官萎缩。如果给这些动物及时补充垂体促性腺激素, 则可以避免或逆转这些现象。

### (一) 生精功能的调节

FSH 和 LH 对生精过程都有调节作用(图 12-3)。生精过程受 FSH 与睾酮协同调控; LH 对生精的调控则是通过睾酮间接实现的。支持细胞膜上存在 FSH 受体, 受体与 FSH 结合后, 经 cAMP-蛋白激酶途径的信号转导系统, 促进支持细胞蛋白质的合成过程, 其中可能包括启动和促进精子生成的某些成分。因此在 FSH 作用下, 支持细胞分泌 ABP, ABP 可与睾酮和双氢睾酮结合并转运至精曲小管内, 提高精曲小管内雄激素的局部浓度, 辅助生精过程。实验表明, FSH 在生精过程中发挥始动作用, 睾酮则维持生精的效应。同时, FSH 还能刺激支持细胞分泌抑制素, 抑制素只对腺垂体 FSH 的分泌具有负反馈性调节作用, 而下丘脑不存在抑制素受体 (inhibin receptor)。由于抑制素通过抑制 FSH 的分泌抑制睾丸的生精功能, 而不影响 LH 的分泌, 所以不会影响性欲, 目前已经有人将其开发作为男性节育药物。

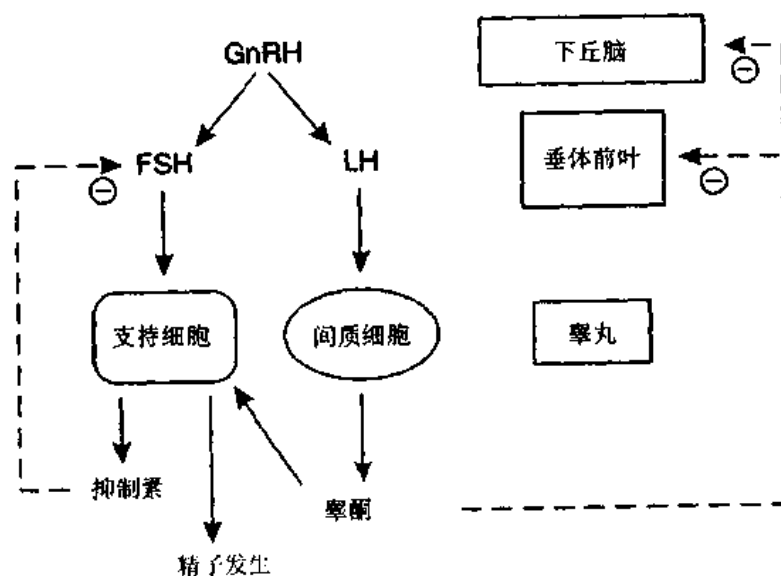


图 12-3 下丘脑-腺垂体对睾丸功能的调节  
GnRH: 促性腺激素释放激素; FSH: 卵泡刺激素; LH: 黄体生成素。实线表示促进作用; 虚线表示抑制作用

此外, FSH 还可激活支持细胞内的芳香化酶, 促进睾酮转变为雌二醇, 雌二醇可作用于睾丸的间质细胞, 并在局部调节睾酮的分泌; 雌二醇还可降低腺垂体对 GnRH 的反应

性,通过腺垂体-睾丸轴发挥对睾丸活动的调控作用。

## (二) 激素分泌的调节

睾酮的分泌受下丘脑和腺垂体活动的调控。睾丸间质细胞膜上存在 LH 受体。当腺垂体分泌的 LH 与间质细胞膜上的 LH 受体结合后,经  $G_s$  激活腺苷酸环化酶,使 cAMP 的形成增加,加强细胞内 cAMP - 蛋白激酶信号转导系统的反应,加速细胞内功能蛋白质的磷酸化过程。cAMP 使胆固醇酯转化为胆固醇增加,并通过蛋白激酶 A 使胆固醇转化为孕烯醇酮增加,合成睾酮增加。当血中睾酮浓度达到一定水平后,可作用于下丘脑和腺垂体,通过负反馈机制抑制 GnRH 和 LH 的分泌。睾酮可与下丘脑和腺垂体的雄激素受体 (androgenic receptors) 结合,降低下丘脑 GnRH 神经元的放电频率,使垂体前叶对 GnRH 的反应性降低,从而使血中睾酮的浓度保持在机体所需的相对稳定的水平。在下丘脑的控制下,睾酮的分泌呈现出一种昼夜节律 (circadian rhythm) 波动,其分泌是较规则的脉冲性释放 (约间隔 3 小时),血中睾酮的浓度在每天的午夜和正午之间达到高峰。与女性生殖周期明显不同的是,睾酮的分泌并无明显的月周期节律,且睾酮对 GnRH 分泌的调节主要是通过负反馈机制实现的,尚未观察到其对 GnRH 的分泌存在正反馈效应。

## 三、阴茎勃起和射精

### (一) 阴茎勃起

**阴茎勃起**(erection)是阴茎动脉扩张,海绵体组织充血,压力升高而造成的,从而能在性交 (sexual intercourse) 过程中将阴茎插入阴道。阴茎勃起是心理性和外生殖器局部机械性刺激等因素通过脊髓引起的反射性活动——**勃起反射** (erection reflex)。阴茎内的小血管受自主神经的双重支配,副交感神经纤维释放乙酰胆碱和血管活性肠肽 (VIP),使阴茎内血管舒张。勃起反射发生时,副交感舒血管神经活动增强,使阴茎小动脉血舒张,导致阴茎海绵体组织充血。在参与勃起的神经中还有非胆碱能和非肾上腺素能纤维,这些神经纤维中含有一氧化氮合酶 (NO synthase),此酶可催化一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的形成。NO 激活鸟苷酸环化酶,使 cGMP 生成增加,cGMP 具有强烈的舒血管效应。在动物实验中,注射 NO 合酶抑制剂可以阻止刺激盆神经引起的勃起。勃起时阴茎静脉受压,血液回流受阻,可进一步促进勃起。勃起发生时尿道球腺等分泌少量粘液,可经尿道口排出,起润滑作用。交感神经缩血管纤维的传出冲动可以终止勃起。

### (二) 射精

**射精**(ejaculation)是交配过程中将精子与各附性腺分泌液的混合物排出体外的过程。射精过程分为**移精**(emission)和**排射**(expulsion)两个时相。当腹下神经兴奋时,附性腺 (附睾、精囊、前列腺等)分泌,精子与分泌液混合成为精液,同时输精管和精囊壁的平滑肌收缩,将精液移送至尿道中,此过程为移精。随后出现的精液排射为出现性高潮 (orgasm) 时的反应,是由于阴部神经的反射性活动,使环绕阴茎基底部的尿道球海绵体肌 (为骨骼肌) 发生节律性收缩,强力压迫尿道使精液排射出尿道。

## 第二节 女性生殖

卵巢也具有双重功能——产生卵子和分泌性激素。与男性不同的是,在下丘脑-腺垂体-卵巢轴(hypothalamus-adenohypophysis-ovaries axis)系统的调控下,成熟女性生殖系统的活动呈现规则性的月周期变化,形成明显的生殖周期,称为性周期(sexual cycle)。成年女性在生殖年龄阶段,子宫内膜发生周期性剥落,导致阴道流血,即月经(menstruation)现象,所以性周期即月经周期(menstrual cycle)。除了灵长类以外,其它哺乳动物的生殖周期活动则称为动情周期(estrous cycle)。

在青春期前,下丘脑 GnRH 神经元尚未发育成熟,而且由于 GnRH 神经元对卵巢激素的反馈抑制作用较为敏感,中枢神经系统 GABA 能神经元对下丘脑 GnRH 神经元存在一种紧张性抑制作用,所以 GnRH 的分泌很少,腺垂体促性腺激素的分泌以及卵巢的活动均处于低水平状态。至青春期时,随着下丘脑的 GnRH 神经元发育成熟,而且对卵巢激素的反馈抑制作用敏感性明显降低,GABA 能神经元对下丘脑 GnRH 神经元的抑制作用减弱或解除,GnRH 的分泌活动增强,随之腺垂体促性腺激素分泌也增加,卵巢功能开始活跃。GnRH 的分泌在青春期呈现出一种明显的昼夜节律,表现为 LH 的分泌脉冲在睡眠时更高。启动青春期发育的确切机制目前尚不清楚,但生长代谢的一些信号可能在其中起作用。对于青春期前的女性来说,体重达到一定程度是卵巢功能开始发育、月经出现的必需条件。

### 一、卵巢的生卵功能

卵巢的生卵作用(oogenesis)是在下丘脑-腺垂体以及卵巢自身分泌的激素作用下进行的,是成熟女性最基本的生殖功能。成年女性双侧卵巢重约 10~20 g,卵巢中含有许多发育不同阶段的卵泡(ovarian follicle)。女性在性成熟以后,一个生殖周期中虽然有 15~20 个原始卵泡同时开始生长发育,但是通常只有 1~2 个可发育为优势卵泡,最后优势卵泡发育成熟并排卵,而其余卵泡均在发育过程中先后退化,形成闭锁卵泡。卵巢在腺垂体促性腺激素的直接调控下,其生卵功能呈现明显的周期性变化,通常以卵巢排卵之日为界,将卵巢的周期活动分为两个阶段:①卵泡期(follicular phase),是卵泡发育成熟的阶段;②黄体期(luteal phase),是排卵后卵泡塌陷转化为黄体的阶段。卵巢在周期性活动中所分泌的雌性激素是月经周期形成的基础。

#### (一) 卵巢的周期活动

1. 卵泡期 在卵泡期,分布于卵巢皮质的原始卵泡经初级卵泡(primary follicle)与次级卵泡(secondary follicle)阶段,最后发育为成熟卵泡(mature follicle),直到成熟卵子脱离卵巢排出(图 12-4)。

每个原始卵泡均由一个卵母细胞及其周围的单层颗粒细胞组成。原始卵泡直径约为 40 $\mu$ m,成熟卵泡直径可增大至 12~16 mm,卵泡中的卵细胞也由 15~20 $\mu$ m 增至 150 $\mu$ m。在卵泡期,卵泡的发育成熟可分为三个阶段:初级卵泡期、次级卵泡期和三级卵泡期。在初级卵泡期,原始卵泡的单层颗粒细胞开始增殖,并分泌糖蛋白包绕卵母细胞形成透明带。同时卵泡基底膜外周的卵巢间质细胞则分化增生为内膜细胞层和外膜细胞层,尤其是出现了内膜细胞层,可为卵泡分化发育提供支持作用。从原始卵泡到

初级卵泡的早期发育取决于卵泡自身内在因素,不受垂体促性腺激素的控制。在初级卵泡发育晚期,颗粒细胞和内膜细胞分别出现 FSH 和 LH 受体,卵泡的发育成熟才受到促性腺激素的控制。在次级卵泡期,颗粒细胞上的 FSH 受体数量进一步增加,FSH 在雌激素的协同作用下,诱导颗粒细胞出现 LH 受体,并随着卵泡发育成熟,颗粒细胞与内膜细胞上的 LH 受体不断增加。在 FSH 和 LH 的作用下,卵泡生长加速,在卵泡细胞群中出现空隙,形成含有卵泡液的卵泡腔,卵细胞偏离卵泡中心,形成卵丘。随着内膜细胞和颗粒细胞的成熟,就具备合成性激素的能力。内膜细胞在 LH 的作用下可合成雄激素,FSH 则刺激颗粒细胞将雄激素转化为雌激素。颗粒细胞分泌雌激素具有自分泌调节作用,对自身的生长和分泌具有正反馈调节作用。三级卵泡期的时间只有 30 小时。在此期初,LH 高峰的出现解除了抑制卵母细胞分裂的因素,经减数分裂过程,初级卵母细胞分裂为次级卵母细胞(即成熟卵子)和第一极体。

当卵泡发育为成熟卵泡后,其中的卵细胞在多种激素的作用下由卵巢表面排放。成熟卵泡壁出现破裂,卵细胞与透明带、放射冠及卵泡液等被排出,这一过程称为排卵(ovulation)。排出的卵子随即被输卵管伞所摄取,并送入输卵管中。

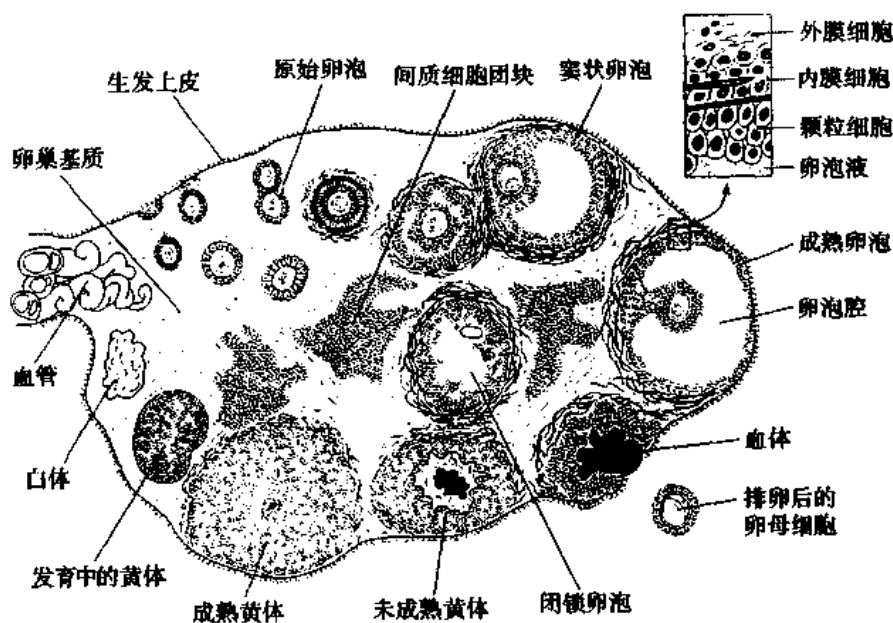


图 12-4 卵巢生卵过程示意图

(引自 Ganong, WF: Review of medical physiology, 19<sup>th</sup> ed. 1999)

2. 黄体期 排卵后,卵巢破裂口被纤维蛋白封闭,残余的卵泡壁内陷,血液填充泡腔并凝固,形成血体。随着血液被吸收,新生血管长入,残留卵泡细胞增殖,胞浆中出现黄褐色颗粒,血体转变为血管丰富的内分泌腺细胞团,因外观呈黄色,故称**黄体**(corpus luteum)。在 LH 的作用下,颗粒细胞和内膜细胞分别转化为粒黄体细胞和膜黄体细胞。LH 通过 cAMP-蛋白激酶系统,促使黄体细胞分泌大量的孕激素与雌激素。

在黄体期,子宫内膜呈分泌期变化,为受精卵的植入做准备。若排出的卵子未能受精,在排卵后第 9~10 天黄体细胞开始变性,分泌颗粒减少,血管减少,黄体逐渐被结缔组织取代,成为**白体**而退化。这就导致血液中孕激素与雌激素水平的急剧下降,对分泌期子宫内膜的维持作用减弱,内膜崩溃脱落,子宫内膜进入**月经期**(menstrual phase)。

进入青春期时,卵巢中有 30 万~40 万个卵泡,但女性一生中只有 300~400 个卵泡



可在育龄期成熟排卵,其余均在卵泡发育的不同阶段退化萎缩。

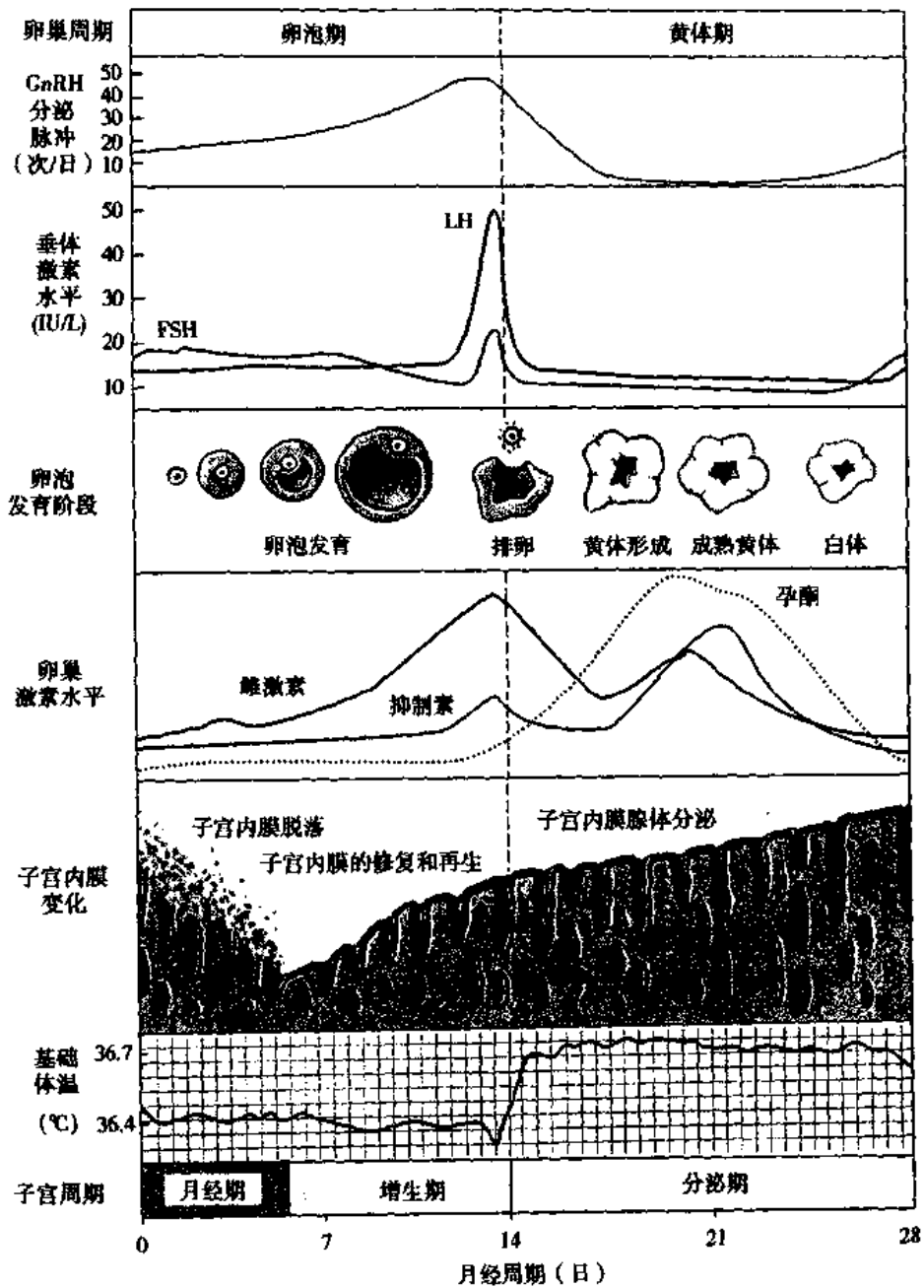


图 12-5 月经周期中血中相关激素的变化  
 GnRH: 促性腺激素释放激素; FSH: 卵泡刺激素; LH: 黄体生成素。  
 (仿 Matini, FH: Fundamentals of anatomy and physiology, 4<sup>th</sup> ed. 1998)

## (二) 卵巢功能的激素调节

卵巢的功能活动以及月经周期的表现是下丘脑-腺垂体-卵巢轴系统调节的结果(图 12-5, 12-6)。

1. 卵泡期阶段 在卵泡期之初, 卵泡分泌能力低, 血中的性激素均处于低水平, 对腺

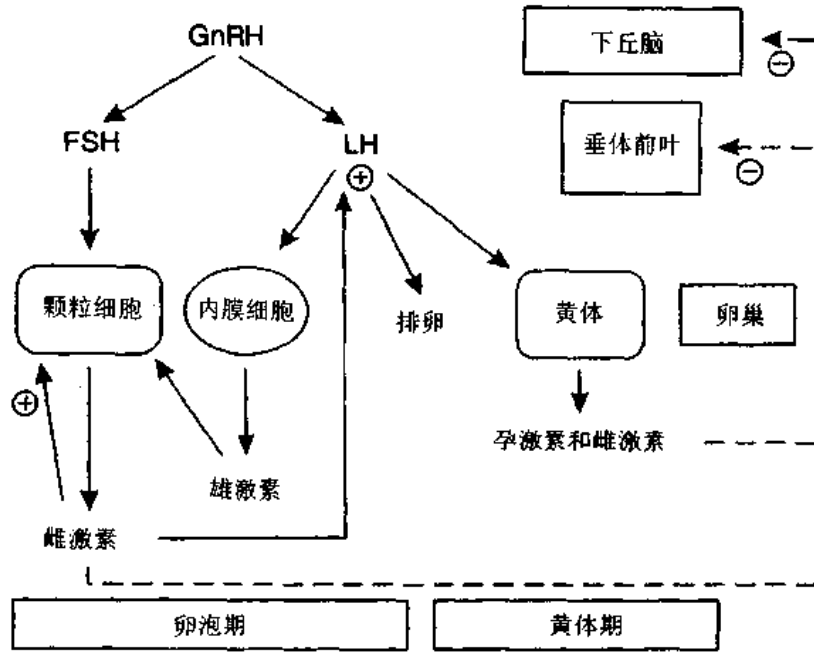


图 12-6 下丘脑-腺垂体对卵巢活动的调节  
GnRH: 促性腺激素释放激素; FSH: 卵泡刺激素; LH: 黄体生成素。实线表示促进作用; 虚线表示抑制作用

垂体 FSH 与 LH 分泌的反馈性抑制作用也较弱,所以在 GnRH 脉冲性(16~20 次/天)分泌作用下,FSH 的分泌呈现逐渐增高的趋势。随着卵泡的发育,雌激素分泌增加,可抑制 LH 分泌。FSH 的基本作用是促进卵泡成熟和发育,特别是颗粒细胞。在生长发育过程中的卵泡颗粒细胞上,除 FSH 受体增多外,还出现胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)及表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的受体,这些因子都与细胞的增殖有关。LH 则与内膜细胞上的 LH 受体结合,通过 cAMP-蛋白激酶系统,促使胆固醇合成为雄激素。在 FSH 与各种生长因子的作用下,颗粒细胞明显发育与分化,同时产生芳香化酶,可以将由内膜细胞产生并通过扩散转运至颗粒细胞内的雄激素(主要为雄烯二酮)转化为雌激素。这种由内膜细胞产生雄激素,而在颗粒细胞转化为雌激素的现象,称为雌激素分泌的双重细胞学说。在卵泡成熟和发育过程中,卵泡液中还存在一种可促进 FSH 分泌的蛋白质,称为促 FSH 释放蛋白(FSH-releasing protein),可能对 FSH 的分泌增加有一定作用。

在排卵前一周左右,卵泡的内分泌能力增强,使血中雌激素的浓度迅速上升,与此同时,血中 FSH 的水平则有所下降,这主要是因为:①高浓度的雌激素可反馈性地抑制垂体分泌 FSH;②颗粒细胞产生的抑制素也对 FSH 的分泌发挥抑制作用。虽然 FSH 浓度暂时处于低水平,但血中雌激素的浓度并不因此而减少,相反却持续增加。因为,雌激素可以促进内膜细胞的分化与生长,并使其 LH 受体数量增加,从而加速雄激素的合成及转化为雌激素的过程。

排卵前一天左右,血中雌激素水平达到顶峰,使下丘脑 GnRH 的分泌脉冲增加(约 36 次/日),GnRH 经垂体门脉刺激 LH 与 FSH 的分泌,尤其以 LH 的分泌增加更为明显,形

成 LH 高峰(LH surge)。实验证实此时的 LH 高峰是由高浓度雌激素所诱导的,因为事先用抗雌激素血清处理动物, LH 峰则不再出现。在排卵前雌激素促进垂体大量分泌 LH 的作用,是雌激素的正反馈效应。这种效应的产生可能是因为雌激素通过某种中间神经途径间接影响下丘脑 GnRH 神经元的分泌活动,进而促进 LH 高峰的出现(图 12-7)。这种正反馈效应的发生需要血液中的雌激素至少达到 200 pg/ml,并维持一定时间。

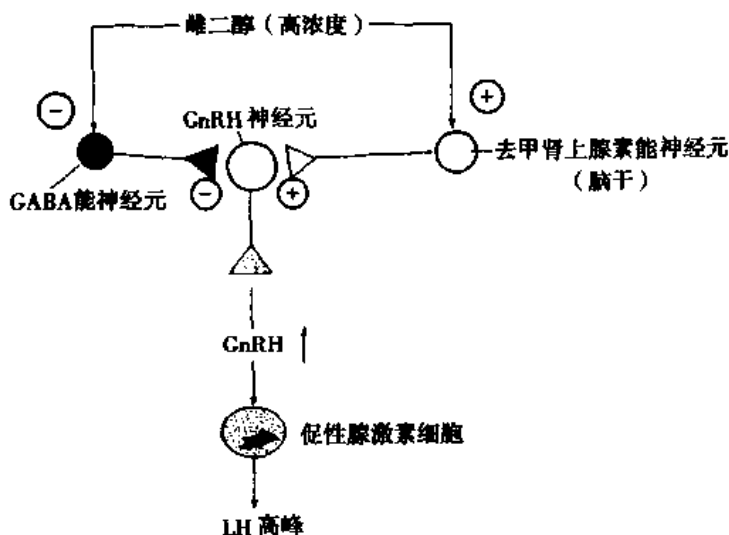


图 12-7 雌激素的正反馈作用机制  
GnRH: 促性腺激素释放激素; LH: 黄体生成素  
(引自 Longstaff, A. Instant Notes in Neuroscience, 2000)

LH 高峰是引发排卵的关键因素。在 LH 高峰出现之前,卵母细胞已基本发育成熟,但由于卵丘的细胞可分泌一种卵母细胞成熟抑制因子(oocyte maturation inhibitor, OMI),使卵母细胞的成熟分裂暂时中断于初级卵母细胞。当 LH 高峰出现时,高浓度的 LH 立即抵消 OMI 的抑制作用,使卵母细胞分裂为次级卵母细胞和第一极体。成熟卵泡突出于卵巢表面,形成透明的卵泡小斑。LH 高峰出现后 12 小时,在孕酮的配合下,使卵泡壁溶解酶(如纤溶酶与胶原酶等)的活性增强,导致卵泡壁溶化和松解。同时 LH 还可使卵泡分泌前列腺素,后者促使卵泡壁肌样细胞收缩,引起排卵。实验中如果使用大剂量的孕激素可消除 LH 高峰,排卵也被抑制;如果注射外源性 LH 或人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG),则能诱发排卵,可见 LH 高峰在排卵发生中的重要作用。

2. 黄体期阶段 排卵后, LH 刺激黄体细胞分泌大量的孕激素与雌激素,血中孕激素与雌激素水平因此而快速升高。在一次月经周期中,血中雌激素浓度曲线形成驼峰样特征,第一次高峰发生在卵泡期末,第二次升高发生在黄体期中,升高的程度低于前一次。在黄体期,较高水平的雌激素有增加黄体细胞上 LH 受体的作用,故有利于促进孕酮的合成,使孕酮维持于高水平。但随着孕酮和雌激素水平的进一步升高,使下丘脑与腺垂体的分泌活动受到抑制,GnRH 释放减少,FSH 和 LH 在血中的浓度也相应下降。

排卵后,若卵子未受精,黄体逐渐退化,血中孕激素与雌激素水平显著下降。由于雌

激素和孕激素分泌的减少,对下丘脑和腺垂体的负反馈抑制作用解除,FSH与LH的分泌又开始增加,卵巢开始一个新的周期活动。如卵子受精,则随着妊娠的进程,胎盘(placenta)分泌绒毛膜促性腺激素(hCG),后者可继续维持黄体的内分泌功能,以适应妊娠的需要。

## 二、卵巢的内分泌功能

卵巢主要分泌雌激素和孕激素,此外,卵巢还分泌抑制素和少量的雄激素。雌激素和孕激素分别是含18个和21个碳原子的类固醇激素,人类卵巢分泌的雌激素有雌二醇(estradiol, E<sub>2</sub>),雌酮(estrone)和雌三醇(estriol)。雌二醇的生物活性最强,雌酮的生物活性仅为雌二醇的10%,雌三醇的活性最低。孕激素主要为孕酮(progesterone, P),20 $\alpha$ -羟孕酮(20 $\alpha$ -hydroxyprogesterone)和17 $\alpha$ -羟孕酮(17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone),以孕酮的生物活性为最强(图12-8)。类固醇激素是亲脂激素,需要与血浆蛋白质结合后进行运输。血中约有70%的雌二醇与性激素结合蛋白相结合,25%与血浆白蛋白结合,其余为游离型;血中孕酮约有48%与皮质类固醇结合球蛋白结合,50%与血浆白蛋白结合,其余为游离型。雌二醇和孕酮主要在肝内降解,雌三醇和孕二醇分别是雌二醇和孕酮的主要代谢产物,这些代谢产物经形成葡萄糖醛酸盐及硫酸盐后,随尿、粪排出体外。

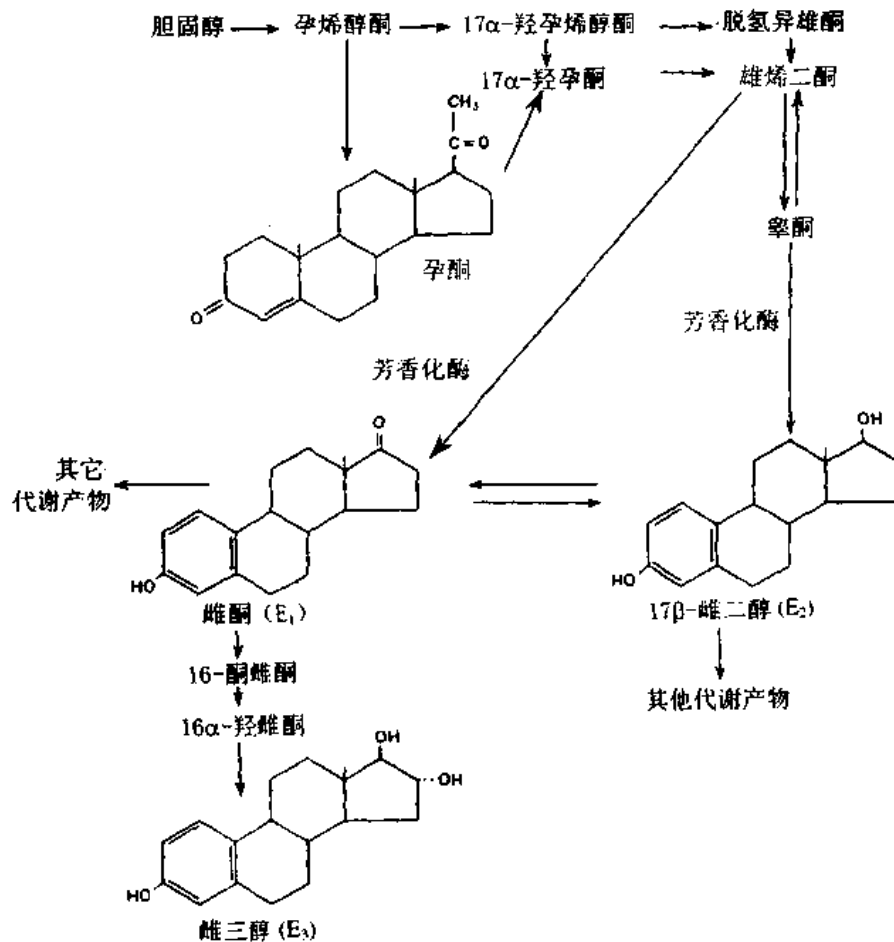


图 12-8 雌激素的合成与代谢

雌激素主要随着卵泡的成熟发育以及黄体的形成而分泌,卵泡的颗粒细胞、内膜细胞和黄体细胞都可分泌雌激素。孕激素则主要由黄体细胞分泌。由于下丘脑-腺垂体-卵巢轴的周期性活动,血中雌激素和孕激素的水平也呈现周期性的改变。在一次生殖周期,即月经周期中,雌二醇两次出现分泌高峰,而孕酮则在排卵后 5~10 天内形成一次分泌高峰。

### (一) 雌激素的生理作用

雌激素的主要作用是促进女性生殖器官的发育和第二性征的出现,并维持其在正常状态。此外,雌激素对机体的代谢也有明显的影响。

1. 对生殖器官的作用 雌激素与卵巢、输卵管、子宫以及阴道粘膜上靶细胞的受体结合,引起细胞 DNA、RNA 和蛋白质合成增加,促进细胞分裂与增殖,使靶器官生长发育,并维持其正常功能。如青春期前雌激素分泌过少,生殖器官不能正常发育成熟;雌激素过多则会引引起性早熟现象。

(1)卵巢:雌激素可经下丘脑-腺垂体反馈调节卵巢的活动,也能直接调节卵巢活动。实验证明,雌激素不仅可加速离体培养的卵巢组织生长,还可协同 FSH 促进卵泡发育。FSH 在雌激素的协同下,诱发并增加卵泡上的 LH 受体,从而使卵泡对 LH 的敏感性增加。排卵前雌激素高峰的出现,可诱导排卵前 LH 峰的出现,还可协同 FSH 使卵泡上的 LH 受体增加,有利于 LH 与其受体结合,并诱发排卵。因此,雌激素在卵泡发育、成熟和排卵的发生中都是不可缺少的调节因素。

(2)输卵管:雌激素可促进输卵管上皮细胞增生,促进输卵管的节律性收缩,使分泌细胞和纤毛细胞的活动增强,有助于精子与卵子的运送。

(3)子宫:雌激素可促进子宫肌增生,使肌细胞内收缩蛋白成分含量增加,子宫肌的兴奋性增高,提高子宫肌对催产素的敏感性,有助于分娩。雌激素可使子宫内膜发生增生期变化,内膜的腺体、血管和基质细胞增生。同时,子宫颈分泌大量清亮、稀薄的粘液。宫颈粘液中的粘蛋白沿宫颈管纵行排列,有利于精子的穿行。

(4)阴道:雌激素使阴道上皮细胞增生,糖原含量增加,表层细胞角化,粘膜增厚并出现皱褶。糖原分解产物可使阴道分泌物呈酸性(pH 4~5),有利于阴道乳酸杆菌的生长,抑制其它微生物繁殖,维持阴道的自净作用,因此雌激素可增强阴道的抵抗力。因阴道粘膜脱落上皮细胞的类型可随月经周期出现周期性的变化,用涂片检查脱落上皮细胞,可反映血液中雌激素的水平。阴道涂片上以表层细胞为主,雌激素水平愈高,则表层细胞的角化程度愈明显。

2. 对第二性征和乳腺的作用 青春期后,雌激素可促使脂肪沉积于乳腺、臀部等部位,毛发分布呈女性特征以及发音声调较高等。对于乳腺,雌激素可刺激乳腺导管和结缔组织的增生,促进乳腺发育。

3. 对代谢的调节作用 雌激素对代谢的影响比较广泛,主要表现为:①增强成骨细胞的活动,促进钙、磷在骨质沉积,加速骨的生长,尤其是促进骨的成熟,使骨骺愈合。因而在青春期女性身高的增长较男性快,但最终身高矮于男性;②降低血浆中胆固醇与 $\beta$ 脂蛋白的含量;③促进醛固酮的分泌,进而导致体内水、钠潴留。

4. 对垂体激素分泌的调节 在一个月经周期中,血中雌二醇浓度两度形成分泌高

峰。排卵前夕的高峰对下丘脑、腺垂体的分泌有正反馈调节作用,特别是促进 LH 的分泌,从而引发排卵;黄体期出现的后一高峰则反馈地抑制垂体激素的分泌,于是子宫内膜进入月经期。

## (二) 孕激素的生理作用

孕激素主要作用于子宫内膜和子宫平滑肌等,为受精卵的着床和妊娠的维持提供基本保障作用。因靶细胞内孕酮受体的含量受雌激素调节,所以孕酮必须在雌激素作用的基础上才能发挥作用。

### 1. 对生殖器官的作用

(1)子宫:在月经周期中,于雌激素作用的基础上,孕酮可促使原处于增生期的子宫内膜进一步增厚,并发生分泌期的改变。一旦排出的卵子受精,可为受精卵的生存和着床提供适宜的环境。在受精卵着床后,孕酮可促进子宫内膜基质细胞转化为蜕膜细胞。蜕膜细胞体积较大,胞浆内富含糖原颗粒,为胚泡提供丰富的营养物质。另外,孕酮能使实验动物的子宫肌细胞膜发生超极化,兴奋性降低,阈值升高,并降低子宫肌对催产素的敏感性,防止子宫收缩,保持胚胎生长的环境。孕酮还可抑制母体的免疫排斥反应,避免将胚胎排出子宫。与雌激素的作用相反,孕酮使宫颈粘液分泌减少,粘度增大,粘蛋白分子交织成网,形成粘液栓,阻止精子穿行。

(2)输卵管和阴道:孕酮抑制输卵管细胞的增生、分泌,减弱输卵管的节律性收缩。孕酮使阴道上皮细胞角化减少,上皮细胞脱落增加,但脱落的主要为中层上皮细胞。

2. 对乳腺的作用 在雌激素作用的基础上,孕酮可促进乳腺腺泡的发育、成熟。并可与其他相关激素一起,为分娩后的泌乳作充分准备。

3. 产热作用 女性的基础体温(basal body temperature, BBT)在卵泡期较低,排卵前夕最低,排卵后可升高 $0.3\sim 0.6^{\circ}\text{C}$ ,在黄体期一直维持于这一水平。女性在绝经后或卵巢摘除后,这种基础体温的特征性变化消失。注射孕酮则可使基础体温升高。孕酮的作用可能与其对体温调节中枢的作用有关。临床上常将女性基础体温变化作为判定排卵的标志之一。

4. 对垂体激素分泌的调节 排卵前,孕酮有协同雌激素诱发腺垂体 LH 分泌高峰的作用;排卵后,孕酮对垂体激素的分泌表现负反馈调节作用。

## (三) 雄激素的作用

女性体内有少量的雄激素,是由卵泡的内膜细胞和肾上腺皮质网状带细胞产生的。适量的雄激素配合雌激素可刺激阴毛及腋毛的生长。雄激素过多时,可出现男性化特征及多毛症。

## 三、子宫周期

子宫周期(uterine cycle)或者月经周期,是成熟女性生殖功能活动状态的体现和标志。健康女性的月经周期约为 $21\sim 35$ 天,平均为 $28$ 天,可分为三个时期:月经期(menses)约 $1\sim 8$ 天,通常多为 $3\sim 5$ 天;增生期(proliferative phase)和分泌期(secretory phase)。月经期和增生期处于卵巢的卵泡期中,分泌期则对应于黄体期。月经周期的表现是由于卵巢分泌激素的周期性波动,引起子宫内膜发生周期性的变化。

在卵泡期早期,血液中雌激素和孕激素都处在最低水平,子宫内膜剥落出血,即月经期。随着卵泡发育成熟,雌激素等水平逐渐升高,子宫内膜得以修复,逐渐增厚,子宫腺体、血管逐渐增多并变长,故称为增生期。在黄体期,子宫内膜在增生期的基础上又受到孕激素的刺激,内膜细胞体积增大,糖原含量增加,内膜的腺管和血管由直变弯,分泌含糖原的粘液,故称分泌期。分泌期的子宫内膜为受精卵的植入提供了适宜的环境。如果排出的卵子未受精,由于黄体退化,血液中孕激素与雌激素的骤然下降,子宫内膜血管即刻发生痉挛性收缩,内膜缺血,并崩漏出血,进入月经期。如此周而复始,直至45~55岁,月经不复再现,进入绝经期。绝经期的到来是由于卵巢功能的衰退,而下丘脑-腺垂体-卵巢轴的功能仍保持正常。

在子宫周期中,除了子宫内膜的显著变化外,子宫颈、阴道以及乳腺等都发生周期性的变化。

## 四、妊 娠

妊娠(pregnancy)是新个体的孕育和产生的过程,包括受精、着床、妊娠的维持、胎儿的生长以及分娩。

### (一) 受精

**受精(fertilization)**是指精子穿入卵子并相互融合。在阴道中的精子需要经过子宫颈、子宫腔、输卵管,并在输卵管壶腹部与卵子相遇,故受精通常发生在输卵管的壶腹部。精子与卵子相融合即成为受精卵。精子和卵子各含23条染色体,受精卵则含有23对染色体,携带父母双方(亲代)的遗传特性。

1. 精子运行 射入阴道内的精子到达输卵管与卵子相遇的过程比较复杂。精子的运行除了依靠其自身的运动外,子宫颈、子宫体和输卵管对精子的运行都有一定的作用。精液射入阴道后穹窿后,很快(约1min)就被凝固成胶冻状态,可暂时避免精液流出体外,并能保护精子免受阴道酸性环境的破坏。但进入阴道内的精子绝大部分还是受到阴道内酶的作用而失去活力。在雌激素的作用下,处于排卵期间的宫颈粘液稀薄,其中粘液蛋白分子纵行排列成行,有助于精子穿行;而在黄体期孕激素分泌逐渐增加的情况下,宫颈粘液变得粘稠,粘液蛋白分子卷曲,交织成网,形成粘液栓,致使精子难以通过宫颈。阴道内的精子只有少部分能通过自身的运动以及射精刺激引起的子宫节律收缩活动而进入宫腔;精液中含有高浓度的前列腺素,也可刺激子宫发生收缩。子宫收缩间期出现的松弛则使宫腔内形成负压,有助于将精子吸入宫腔。精子在输卵管中的运行主要受输卵管蠕动的影响,在雌激素的作用下,排卵期间的输卵管由子宫朝向卵巢方向蠕动,推动精子由峡部向壶腹部运行;黄体期分泌的大量孕酮则抑制输卵管的蠕动。在人类,通常在性交射精后30~60分钟精子即能到达受精部位。一次射精能排出数以亿计的精子,但最后只有数十个能到达受精部位,而其中一般只有一个精子可能使卵子受精。

2. 精子获能 人类和大多数哺乳动物的精子必须在女性(或雌性动物)生殖道内停留一段时间,才能获得使卵子受精的能力,称为精子获能(capacitation of spermatozoa)。精子经过在附睾中的发育,虽然已经具备了受精的能力,但由于附睾和精浆中的去能因子与精子结合,能妨碍精子对卵子的识别,阻止顶体反应发生,使精子丧失受精能力,以致

精、卵不能结合,此现象为精子去能(decapacitation)。当精子进入雌性生殖道后,去能因子的顶体抑制作用被解除,暴露精子表面与卵子的识别装置,使精子能够穿入卵子,从而恢复精子的受精能力。使精子获能的主要部位在子宫,其次是输卵管等处。

3. 顶体反应 在输卵管壶腹部,精子与卵子相遇后仍不能立即结合。有证据表明,人类的卵子可分泌吸引或趋化因子,具有吸引精子的作用。透明带是一种环绕于卵子周围的膜性结构,含有糖蛋白成分。许多精子与透明带上一种称为 ZP3 的受体结合后,精子顶体破裂,使卵子外围的放射冠及透明带溶解,这一过程称为顶体反应(acrosome reaction)。参与顶体反应的酶有多种,多属于蛋白酶,其中放射冠穿透酶可使放射冠的颗粒细胞松解,脱离卵细胞外围;颗粒细胞脱落后,在透明带周围仍残留一层放射冠基质,透明质酸酶可分解这些基质,暴露透明带;顶体素(acrosin)的作用可使透明带发生局部水解,最终使精子突破透明带,穿入卵细胞内。当一个精子穿越透明带后,精子即与卵细胞膜接触并与之融合,这种融合提供了受精卵发育的始动信号。此外,融合作用可降低卵细胞的膜电位,使其他精子难以再穿越透明带进入卵细胞内。精子进入卵细胞后,立即激发卵细胞完成第二次减数分裂,并形成第二极体(second polar body)。进入卵细胞的精子尾部迅速退化,细胞核膨大,形成雄性原核(male pronucleus),随即与雌性原核(female pronucleus)融合,形成一个具有 23 对染色体的受精卵。

受精卵在输卵管的蠕动和纤毛的作用下,逐渐运行至子宫腔。受精卵在运行途中,边移动,边分裂,经胚球和桑椹期阶段,发育为胚泡(blastocyst)。受精后约 3 天,桑椹胚或早期胚泡进入子宫腔,桑椹胚在子宫腔内继续分裂,变成胚泡。胚泡在子宫腔内停留 2~3 天,胚泡外面的透明带逐渐变薄,直至消失,因此胚泡可直接从子宫内膜分泌的液体中吸取营养。

## (二) 着床

着床(implantation)是指胚泡植入子宫内膜的过程,包括定位、粘着和穿透三个阶段。成功着床的关键在于胚泡与子宫内膜的同步发育。子宫仅在一个极短的时期内允许胚泡着床,此期为子宫的敏感期或接受期。在此期间内,子宫内膜受到雌激素与孕激素的协同作用,还可能分泌某些物质,激活胚泡着床。胚泡的分化与到达子宫的时间必须与子宫内膜的发育程度相吻合,胚泡过早或过迟到达,都将因失同步而使着床率明显降低,甚至不能着床。在着床过程中,胚泡不断发出信息,使母体能识别胚泡并发生相应的改变。胚泡可产生多种激素和化学物质,如绒毛膜促性腺激素能刺激月经黄体转变为妊娠黄体,继续分泌妊娠所必需的孕激素。近年发现,受精后 24 小时的受精卵便可产生早孕因子(early pregnancy factor),能抑制母体淋巴细胞的活动,使胚泡避免受母体排斥。

引起子宫内膜着床反应的机制尚不十分清楚,可能与胚泡刺激子宫内膜产生某种激肽(如胚激肽)、释放组胺,或胚泡分泌的蛋白水解酶和产生的  $\text{CO}_2$  等有关。胚泡产生的  $\text{CO}_2$  扩散到子宫内膜,可使滋养层细胞和子宫内膜上皮细胞表面的粘蛋白粘性增高,有利于着床时胚泡的粘着并植入。 $\text{CO}_2$  还能刺激子宫内膜的基质发生蜕膜反应等。

## (三) 妊娠的维持与激素调节

人类的妊娠时间从受精开始计算,平均约 270 天(若从月经周期第一天开始计算约为 284 天)。正常妊娠的维持主要有赖于垂体、卵巢和胎盘分泌的各种激素的相互协调。在



受精与着床前夕,由于腺垂体的促性腺激素的调节作用,卵巢黄体能分泌大量的孕激素与雌激素,维持子宫内膜分泌期的变化,这些变化是妊娠的准备阶段。如果受孕,则在受精后第6天左右,胚泡滋养层细胞开始分泌绒毛膜促性腺激素,并随妊娠过程逐渐增多,刺激原卵巢黄体转化为妊娠黄体,继续分泌孕激素和雌激素,以适应妊娠的需要。胎盘形成后,胎盘不仅是母体与胎儿之间进行物质交换的重要器官,而且是妊娠期间重要的内分泌器官,可大量分泌蛋白质激素、肽类激素和类固醇激素,调节母体与胎儿的代谢活动(图12-9)。

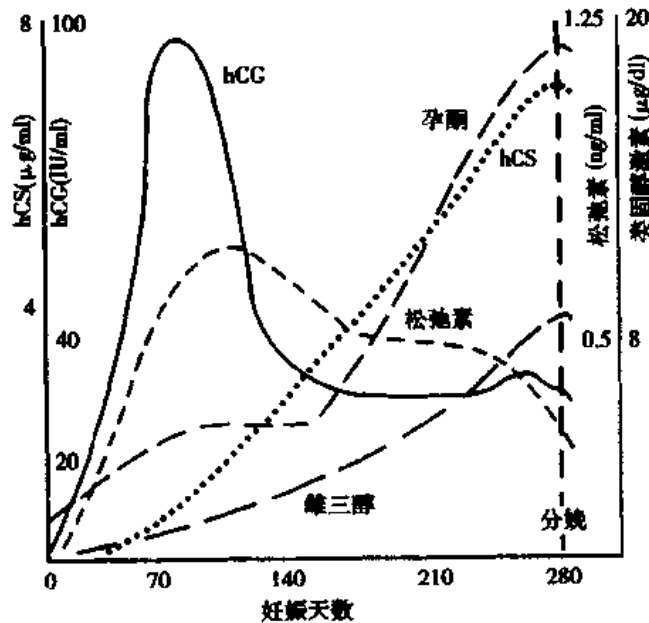


图 12-9 妊娠期间激素水平  
 hCG:人绒毛膜促性腺激素释放激素;hCS:人绒毛膜生长激素。(引自 Ganong, WF: Review of medical physiology, 16<sup>th</sup>ed. 1993)

1. 人绒毛膜促性腺激素 人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)是由胎盘绒毛组织的合体滋养层细胞分泌的一种糖蛋白激素,由 $\alpha$ 亚单位与 $\beta$ 亚单位构成,分子量分别为18000和28000。hCG的 $\alpha$ 亚单位氨基酸的数量与序列几乎与几种垂体的促激素(TSH、FSH、LH等)的 $\alpha$ 亚单位相同;其 $\beta$ 亚单位的组成则很大部分与LH相同,只是在其羧基端的约30个氨基酸片段是独特的,由于hCG与LH有的高度同源性,它们的生物学作用与免疫学特性也基本相同。受精后第6天左右,胚泡形成滋养层细胞,开始分泌hCG。妊娠早期绒毛组织形成后,合体滋养层细胞即分泌大量的hCG,分泌量以指数的速度增长;至妊娠8~10周,hCG的分泌达到高峰,随后开始下降;到妊娠20周左右降至较低水平,并一直维持至妊娠末期。分娩后,如无胎盘残留,在产后4天血中hCG就消失。在妊娠早期,hCG可以发挥类似LH的作用,使卵巢的月经黄体转变成妊娠黄体。妊娠黄体的寿命只能维持约12周,以后便萎缩。但与此同时,胎盘分泌的孕激素和雌激素逐渐取代妊娠黄体的作用。

2. 其他蛋白质激素和肽类激素 胎盘还可分泌人绒毛膜生长素、绒毛膜促甲状腺激

素、ACTH、TRH、GnRH, 以及  $\beta$ -内啡肽等。人绒毛膜生长素 (human chorionic somatomammotropin, hCS) 为合体滋养层细胞分泌的单链多肽, 含 191 个氨基酸残基, 其中 96% 与人生长素相同, 因此具有生长素的作用, 可调节母体与胎儿的糖、脂肪与蛋白质代谢, 促进胎儿生长。HCS 在妊娠第 4 周开始分泌, 第 34 周达到高峰, 直至分娩; 其促进生长的作用远低于 GH, 但是在血液中维持高浓度对于母体和胎儿的合成代谢十分重要。

3. 类固醇激素 胎盘本身虽然不能独立合成类固醇激素, 但可以将母体和胎儿提供的前身物质转化成孕激素和雌激素并分泌。

(1) 孕激素: 由胎盘的合体滋养层细胞分泌。胎盘内有活性很强的  $3\beta$ -羟脱氢酶, 能将母体和胎儿提供的孕烯醇酮转变为孕酮。在妊娠期期间, 母体血中孕酮的浓度随着孕期的增长而稳步上升。胎盘在妊娠第 6 周开始分泌孕酮, 第 12 周以后血中孕酮含量迅速增加, 足以替代卵巢黄体的分泌, 到妊娠末期时达高峰, 是黄体分泌峰值的 10 倍。

(2) 雌激素: 胎盘分泌的雌激素有三种, 即雌酮、雌二醇和雌三醇, 前二者的生成量少, 主要是雌三醇。雌三醇的合成过程较为特殊, 首先需要在胎儿的肾上腺等部位转化成前体物质  $16\alpha$ -羟脱氢异雄酮硫酸盐, 随血液进入胎盘后, 又通过一系列酶的作用最后转变为雌三醇。所以雌三醇是胎儿和胎盘共同参与合成的。检测母体血中雌三醇的含量, 可了解胎儿的存活状态。

#### (四) 分娩

分娩 (parturition) 是指成熟胎儿从母体子宫自然产出的过程。分娩是极其复杂的生理过程, 其发生动因、确切机制和激素调控至今仍不完全清楚。目前认为, 分娩是在众多激素的协同作用下实现的。动物实验表明, 糖皮质激素、雌激素、孕激素、催产素、松弛素和儿茶酚胺类激素等都参与了分娩的启动和完成。

胎儿从母体子宫自然娩出的主导动力是子宫的节律性收缩, 其节律性收缩又是多种因素造成的: ①分娩前子宫肌中孕激素/雌激素的比率下降, 导致前列腺素的分泌, 触发子宫肌收缩; ②子宫蜕膜和胎盘也可分泌催产素, 同时子宫肌催产素受体的数目显著上升, 都可促进分娩过程中以及胎盘与子宫蜕膜分离后子宫肌的强烈收缩; ③分娩时的疼痛和紧张刺激可以引起肾上腺素大量分泌, 也能增强子宫肌的收缩强度。另外, 卵巢的妊娠黄体及胎盘与子宫蜕膜都可分泌一种肽类激素——松弛素 (relaxin)。松弛素在分娩中的主要作用在于松弛产妇的骨盆韧带以及子宫颈, 从而有助于分娩。也有人认为, 分娩前子宫蜕膜和胎盘可分泌白细胞介素-8 (interleukin-8), 后者可吸引中性粒细胞在子宫蜕膜和胎盘两种组织之间聚集, 并刺激这些细胞分泌胶原酶, 使蜕膜与胎盘的连接变松弛; 同时开放子宫颈, 减少子宫颈对胎头娩出的阻碍。

自然分娩的过程可分为三个阶段: 分娩的第一期可长达数小时, 由子宫底部向子宫颈的收缩波频繁发生, 推动胎头部紧抵子宫颈; 第二期持续约 1~2 个小时, 胎儿由宫腔排出, 经子宫颈和阴道到母体外; 第三期约 10 分钟, 胎盘与子宫分离并排出母体。随后子宫肌强烈收缩, 压迫血管, 可防止过量失血。在胎盘由母体排出后的 2~3 天, 母体血液中与分娩有关的激素恢复至妊娠前的水平。

#### (五) 授乳

在婴儿娩出后 24 小时, 母体的乳腺即可分泌富含蛋白质的初乳 (colostrum), 并进行

授乳(lactation)。分娩后1周,乳汁量约为500 ml/d,最高可达2000 ml/d。母乳含有百余种营养物质,其中的各种蛋白质激素和生长因子等既可直接作用于婴儿的胃肠道,促进婴儿消化系统的生长发育,也可被吸收进入婴儿的血液循环,作用于其他组织器官;母乳中的免疫球蛋白可增强婴儿的免疫力。因此,母乳喂养对于婴儿的正常发育十分重要。

乳腺的分泌过程是由神经体液进行调节的。在妊娠时,血液中催乳素(prolactin)的水平逐渐升高,在高浓度的雌激素和孕酮的共同作用下,使乳腺小叶腺泡发育,为分娩后授乳作准备。分娩后,婴儿吸吮乳头等刺激,经传入神经到达中枢神经系统,可使下丘脑催乳素释放因子(prolactin-releasing factor, PRF)神经元分泌PRF增加,刺激垂体释放催乳素,使乳腺处于分泌状态;同时通过下丘脑-垂体束释放催产素,促进腺泡肌上皮细胞和乳腺导管平滑肌收缩,引起射乳反射(milk ejection reflex),将乳汁排至婴儿口内。所以乳汁是在正压作用下主动排放的。

(王卫国)

### 参 考 文 献

1. 徐丰彦,张镜如. 人体生理学. 第二版. 北京:人民卫生出版社,1989
2. 姚泰,乔健天. 生理学. 第五版. 北京:人民卫生出版社,2000
3. Berne, R M. Principles of Physiology, 2nd edition. St. Louis, Mosby, 1996
4. Ganong, W F. Review of Medical Physiology, 19th edition. Stamford, Appleton & Lange, 1999
5. Longstaff, A. Instant Notes in Neuroscience. BIOS Scientific Publishers, 2000

# 索引

## A

- abdominal breathing  
ABO blood group system  
absolute refractory period  
absorption  
accessory sexual organ  
accommodation  
acetylcholine, ACh  
    muscarine-like action  
    nicotine-like action  
    trophic action  
acromegaly  
acrosin  
acrosome reaction  
actin  
action potential  
activation  
active force  
active transport  
active zone  
activin  
acupuncture  
adaptation  
addiction  
adenohypophysis  
adenosine  
adenosine diphosphate, ADP  
adenosine triphosphate, ATP  
adenylate cyclase, AC  
adequate stimulus  
adrenal cortex  
adrenal medulla  
adrenaline, Adr
- 腹式呼吸 182  
ABO血型系统 95  
绝对不应期 47,111  
吸收 217,249  
附属性器官 500  
调节(眼折光) 323  
乙酰胆碱 14,50,157,230,363,367  
    毒蕈碱样作用(M样作用) 367  
    烟碱样作用(N样作用) 367  
    营养性作用 350  
肢端肥大症 463  
顶体素 516  
顶体反应 516  
肌动蛋白 54  
动作电位 34,105,218  
激活 14,41  
主动张力 60  
主动转运 16,291  
激活区 354  
激活素 504  
针刺 214  
适应 319  
成瘾 429  
腺垂体 460  
腺苷 175,375  
二磷酸腺苷 16,85,257  
三磷酸腺苷 16,257  
腺苷酸环化酶 22,451  
适宜刺激 317,381  
肾上腺皮质 487  
肾上腺髓质 487  
肾上腺素 166,363,369,493

adrenergic fiber 肾上腺素能纤维 369  
 adrenocorticotrophic hormone ACTH 促肾上腺皮质激素 461,491  
 adrenomedullin, AdM 肾上腺髓质素 493  
 afferent arteriole 入球小动脉 276  
 after discharge 后发放(后放或后放电) 378  
 afterdepolarization 后去极化 114  
 afterload 后负荷 60,132  
 after-potential 后电位 34  
     depolarizing, 去极化后电位 34  
     hyperpolarizing, 超极化后电位 34  
 agglutinin 凝集素 94  
 agglutininogen 凝集原 94  
 agonist 激动剂 365  
 air conduction 气传导 336  
 airway resistance 气道阻力 190  
 aldosterone 醛固酮 307,487,492  
 aldosterone-binding globulin 醛固酮结合球蛋白 489  
 aldosterone-induced protein 醛固酮诱导蛋白 493  
 all or none 全或无 34,43,122,339  
 all-trans-retinal 全反视黄醛 327  
 all-trans-retinol 全反视黄醇 328  
 alveolar dead space 肺泡无效腔 197  
 alveolar pressure 肺泡压 187  
 alveolar surfactant 肺泡表面活性物质 186  
 alveolar ventilation 肺泡通气 196  
 ametropia 非正视眼 324  
 $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA  $\gamma$ -氨基丁酸 372  
 amnesia 记忆障碍(遗忘症) 437  
     anterograde, 顺行性遗忘症 437  
     reterograde, 逆行性遗忘症 437  
 amygdaloid nucleus 杏仁核 424  
 anatomic dead space 解剖无效腔 181,197  
 androgen 雄激素 502  
 androgen-binding protein, ABP 雄激素结合蛋白 502  
 androstenedione 雄烯二酮 502  
 angiotensin 血管紧张素 167,289,307  
 antagonist 拮抗剂 365  
 anticoagulative system 抗凝系统 90  
 antidiuretic hormone 抗利尿激素 168,310,467  
 antiport 逆向转运 19,292  
 antral-pancreatic reflex 窦胰反射 238  
 anxiety 焦虑 427

aphasia  
     conduction,  
     fluent,  
     motor,  
     sensory,  
 apical membrane  
 apnea  
 apoptosis  
 appetite  
 approach system  
 aquaporin, AQP  
 aqueous pathway  
 arrestin  
 arterial blood pressure  
 arterial pulse  
 ascending inhibitory system  
 ascending reticular activating system  
 associated nucleus  
 astigmatism  
 atrial natriuretic peptide, ANP  
 atrial systole  
 atrioventricular bundle (bundle of His)  
 atropine  
 autoocrine  
 autoinhibitory function  
 autologous transfusion  
 autoregulation  
 autorhythmicity  
 avoidance system  
 axial flow  
 axon  
     axon hillock  
     axon telodendria  
     dynamic fusimotor axon  
     static fusiform axon  
 axon reflex  
 axoplasmic flow  
 axoplasmic transport  
     anterograde,  
     fast,  
     retrograde,  
     slow,  
 失语症 440  
     传导失语症 441  
     流畅失语症 440  
     运动失语症 441  
     感觉失语症 441  
 顶端膜 19,249,292  
 呼吸暂停 215  
 细胞凋亡 351  
 欲望 429  
 趋向系统 428  
 水孔蛋白 15,296  
 水相孔道 12  
 阻抑蛋白 328  
 动脉血压 143  
 动脉脉搏 147  
 上行抑制系统 401  
 网状结构上行激动系统 385  
 联络核 384  
 散光 325  
 心房钠尿肽 29,169,290,309,497  
 心房收缩期 124  
 房室束 102  
 阿托品 225,238,367  
 自分泌 224,450  
 自抑作用 19  
 自体输血 100  
 自身调节 4,131,134,170,287,304,477  
 自律性 63,102,112  
 回避系统 428  
 轴流 140  
 轴突 346  
     轴丘 346  
     轴突终端 346  
     动态肌梭运动轴突 404  
     静态肌梭轴突 404  
 轴突反射 160  
 轴浆流动 349  
 轴浆运输 350  
     顺向轴浆运输 350  
     快速轴浆运输 350  
     逆向轴浆运输 350  
     慢速轴浆运输 350

## B

- Babinski's sign  
bacterial heat stable enterotoxins  
baroreceptor  
baroreflex  
basal body temperature, BBT  
basal metabolic rate, BMR  
basal metabolism  
basic electrical rhythm  
basolateral membrane  
basophil  
Bernoulli equation  
bile  
bile salt  
binocular vision  
biologic clock  
biological rhythm  
Biot breathing  
bleeding time  
blind spot  
 $\alpha$ -block  
blood  
blood-brain barrier  
blood-cerebrospinal barrier  
blood circulation  
blood clotting factor  
blood coagulation  
blood flow  
blood group  
blood pressure  
blood-testis barrier  
blood transfusion  
blood volume  
body fluid  
body heat equipoise  
body temperature  
Bohr effect  
bone conduction  
Bowman's capsule  
bradykinin  
巴宾斯基征 408  
细菌热稳定肠毒素 30  
压力感受器 162,172,311  
压力感受性反射 162  
基础体温 514  
基础代谢率 263  
基础代谢 263  
基本电节律 218  
基底侧膜 19,250,292  
嗜碱性粒细胞 80  
柏努利方程 138  
胆汁 240  
胆盐 240,242  
双眼视觉 333  
生物钟 266  
生物节律 422,458  
比奥呼吸 215  
出血时间 83  
盲点 326  
 $\alpha$ 波阻断 399  
血液 66  
血脑屏障 177,353  
血-脑脊液屏障 177  
血液循环 102  
凝血因子 87  
血液凝固 87  
血流量 141  
血型 94  
血压 143  
血睾屏障 502  
输血 99  
血量 99,172,310  
体液 3,275  
体热平衡 267  
体温 264  
波尔效应 207  
骨传导 336  
肾小囊 275  
缓激肽 170,290,309

brain gut peptide  
brain ischemia response  
brain natriuretic peptide, BNP  
brain-derived neurotrophic factor, BDNF  
brown fat  
bulbogastone  
burst-forming unit-erythroid, BFU-E  
burst forming unit-megakaryocyte, BFU-MK  
burst promoting activator

脑肠肽 224,374  
脑缺血反应 166  
脑钠素 497  
脑源性神经营养性因子 351  
褐色脂肪 268,274  
球抑胃素 233  
爆式红系集落形成单位 76  
爆式巨核系集落形成单位 82  
爆式促进活性物质 77

## C

Ca<sup>2+</sup> release channel  
calcitonin  
calcitonin gene-related peptide, CGRP  
calcium  
calcium-induced Ca<sup>2+</sup> release, CICR  
calcium pump  
calcium-sodium channel  
calcium transient  
calmodulin, CaM  
calmodulin-dependent protein kinase  
calorigenic effect  
calsequestrin  
capacitance vessel  
capacitation  
carbaminohemoglobin  
carbon dioxide dissociation curve  
carbon monoxide, CO  
carbonic anhydrase  
carboxyhemoglobin  
cardiac conduction system  
cardiac cycle  
cardiac efficiency  
cardiac index  
cardiac muscle  
cardiac output  
cardiac reserve  
cardiopulmonary receptor  
cardiopulmonary receptor reflex  
cardiovascular center

钙释放通道 53  
降钙素 480  
降钙素基因相关肽 375,480  
钙 26,121,253,297  
钙触发钙释放 56,121  
钙泵 17,58,107,253,479  
钙钠通道 218  
钙瞬变 58  
钙调蛋白 19,26,452  
依赖于钙调蛋白的蛋白激酶 21,26  
生热效应 473  
钙扣压素 58  
容量血管 137,154  
精子获能 515  
氨基甲酸血红蛋白 208  
CO<sub>2</sub>解离曲线 209  
一氧化碳 375  
碳酸酐酶 208,298  
一氧化碳血红蛋白 204  
心脏传导系统 102  
心动周期 122  
心脏的效率 128  
心指数 126  
心肌 102  
心输出量 126  
心力贮备 129  
心肺感受器 165,310  
心肺感受器反射 165  
心血管中枢 160



- cardiovascular reflex
- carrier
- catecholamine, CA
- cell
  - complex,
  - mitral,
  - periglomerular,
  - simple,
  - small intensely fluorescent,
  - tufted,
- cell membrane
- center
  - feeding,
  - satiety,
- central chemoreceptor
- central delay
- central nervous system
- central temperature receptor
- central venous pressure
- cerebellum
  - cerebrocerebellum
  - spinocerebellum
  - vestibulocerebellum
- cerebrospinal fluid
- channel
  - Ca<sup>2+</sup> release,
  - chemically gated ion,
  - connexon,
  - facilitated diffusion through ion,
  - ion,
  - ligand-gated ion,
  - L-type Ca<sup>2+</sup>,
  - mechanically gated ion,
  - N<sub>2</sub>-ACh receptor cation,
  - voltage-gated ion,
  - water,
- characteristic frequency
- chemically gated ion channel
- chemokine
- chemoreceptive trigger zone
- chemoreceptor
- 心血管反射 162
- 载体 11
- 儿茶酚胺 166,311,369,445,493
- 细胞 8
  - 复杂细胞 394
  - 僧帽细胞 396
  - 小球周围细胞 396
  - 简单细胞 394
  - 强荧光小细胞 371
  - 丛状细胞 396
- 细胞膜 8
- 中枢 4,376
  - 摄食中枢 425
  - 饱中枢 425
- 中枢化学感受器 211
- 中枢延搁 380
- 中枢神经系统 346
- 中枢温度感受器 272
- 中心静脉压 155
- 小脑 415
  - 皮层小脑 417
  - 脊髓小脑 416
  - 前庭小脑 415
- 脑脊液 177
- 通道 13
  - 钙释放通道 26,53,121
  - 化学门控通道 13,329,344,366
  - 连接体通道 46
  - 经通道的易化扩散 13
  - 离子通道 13,26,39,111
  - 载体门控通道 14
  - L-型钙通道 30,53,56,111
  - 机械门控通道 13
  - N<sub>2</sub>型乙酰胆碱阳离子通道 14
  - 电压门控通道 13
  - 水通道 15,293,296
- 特征频率 339
- 化学门控通道 13,366
- 化学因子 433
- 化学感受器触发区 236
- 化学感受器 165,172,211,306,316

chemoreflex	化学感受性反射 165,211
Cheyne-Stokes respiration	陈-施呼吸 215
chloride shift	氯转移 208
cholecalciferol	胆钙化醇 481
cholecystokinin, CCK	胆囊收缩素 238,241,374
cholesterol	胆固醇 254
cholinergic fiber	胆碱能纤维 367
chronotropic action	变时性作用 157
chymotrypsin	糜蛋白酶 237
ciliary neurotrophic factor, CNTF	睫状神经营养因子 351
circadian rhythm	昼夜节律(日节律) 236,265,422,506
11-cis-retinal	11-顺视黄醛 327
coated pits	复衣凹陷 21
cold receptor	冷感受器 271,345
cold-sensitive neuron	冷敏神经元 272
collecting duct	集合管 278,296,298
colloid osmotic pressure	胶体渗透压 69,285
colony-forming unit, CFU	集落形成单位 71
colony-forming unit-erythroid, CFU-E	红系集落形成单位 71,77
colony stimulating factor	集落刺激因子 80
color vision	颜色视觉 330
colostrum	初乳 518
committed progenitor	定向祖细胞 71
compensatory pause	代偿性间歇 112
competitive inhibition	竞争抑制 12
complement	补体 432
complete tetanus	完全性强直收缩 62
compliance	顺应性 130,132,141,184
conduction block	传导阻滞 117
conductivity	传导性 114
cone	视锥细胞 325,330
connexin	连接子 46
connexon	连接体 46
consensual light reflex	互感性对光反射 333
contractility	收缩能力 60,133
convection	对流 269
convergence	会聚 378
convergence reflex	辐辏反射 324
convergence theory	会聚学说 393
core temperature	体核温度 264
coronary circulation	冠脉循环 173
corpus luteum	黄体 508

corpus luteum of menstruation  
corpus luteum of pregnancy  
cortical association area  
corticotropin releasing hormone, CRH  
cortisol  
cotransport  
countercurrent multiplication  
creatine phosphate  
creatinine  
cross-bridge  
cross-bridge cycling  
cross-talk  
crystal osmotic pressure  
C-type natriuretic peptide  
cyanosis  
cyclic adenosine monophosphate, cAMP  
cyclic guanosine monophosphate, cGMP  
cytokine  
cytoskeleton

月经黄体 508  
妊娠黄体 517  
皮层联络区 406  
促肾上腺皮质激素释放激素 458  
皮质醇 487, 489  
同向转运 289, 291  
逆流倍增 302  
磷酸肌酸 257  
肌酐 281  
横桥 54, 350  
横桥周期 54  
交互对话 30  
晶体渗透压 69  
C-型钠尿肽 497  
发绀 204  
环一磷酸腺苷 22, 25, 451  
环一磷酸鸟苷 25, 29, 329  
细胞因子 22, 432  
细胞骨架 52

## D

Dale's principle  
dark adaptation  
deactivation  
decapacitation  
defecation reflex  
defence reaction  
defence zone  
deglutition  
dehydroepiandrosterone  
dehydroisoandrosterone  
dendrite  
dendritic spine  
dense area  
dense body  
deoxyhemoglobin  
depolarization  
depolarizing after-potential  
depressor reflex  
desensitization  
heterologous,

戴尔原则 364  
暗适应 333  
去激活 41  
精子去能 516  
排便反射 247  
防御反应 162, 427  
防御反应区 427  
吞咽 226  
脱氢表雄酮 487  
脱氢异雄酮 502  
树突 346  
树突棘 346  
致密区 63  
致密体 63  
去氧血红蛋白 204  
去极化 31, 105  
去极化后电位 34  
降压反射(减压反射) 164  
脱敏 366  
异源脱敏 366

homologous,  
 diacylglycerol, DG  
 diapedesis  
 diastolic pressure  
 aortic notch  
 differential sensitivity  
 diffusion  
 diffusion rate  
 digestion  
 dihydropyridine receptor, DHPR  
 dihydrotestosterone(DHT)  
 1,25-dihydroxycholecalciferol  
 2,3-diphosphoglycerate, 2,3-DPG  
 direct calorimetry  
 distribution vessel  
 diuresis  
 dominant cerebral hemisphere  
 dopamine, DA  
 dorsal respiratory group, DRG  
 down regulation  
 dromotropic action  
 dynamic compliance  
 dynamic lung volume  
 dynorphin

同源脱敏 366  
 二酰甘油 25,372,452  
 血细胞渗出 79  
 舒张压 145  
 降中峡 148  
 特异敏感性 317  
 扩散 11,151,199  
 扩散速率 200  
 消化 217  
 双氢吡啶受体 56  
 双氢睾酮 502  
 1,25-双羟维生素 D<sub>3</sub> 446,478  
 2,3-二磷酸甘油酸 207  
 直接测热法 257  
 分配血管 137  
 利尿 169  
 优势半球 442  
 多巴胺 311,371,493  
 背侧呼吸组 210  
 减量调节,下调 360,448  
 变传导作用 157  
 动态顺应性 192  
 动态肺容量 195  
 强啡肽 374

## E

early pregnancy factor  
 ectopic pacemaker  
 effective filtration pressure  
 effective refractory period  
 efferent arteriole  
 eicosanoids  
 ejaculation  
 ejection fraction  
 ejection phase  
 elastic resistance  
 electrical synapse  
 electrocardiogram ,ECG  
 electrochemical driving force  
 electrocorticogram, EcoG  
 electroencephalogram, EEG

早孕因子 516  
 异位起搏点 113  
 有效滤过压 152,285  
 有效不应期 111  
 出球小动脉 276  
 廿烷类 446,496  
 射精 506  
 射血分数 126  
 射血相 123  
 弹性阻力 184  
 电突触 46,361  
 心电图 118  
 电化学驱动力 32,37  
 皮层电图 398  
 脑电图 398

electromagnetic receptor	电磁感受器 316
electrotonic potential	电紧张电位 36
electrotonic propagation	电紧张扩播 44
emergency reaction	应急反应 494
emission	移精 506
emmetropia	正视眼 324
emotion	情绪 424
emotional reaction	情绪反应 428
encoding	编码 318
endocochlear potential	耳蜗内电位 338
endocrine	内分泌 223,444,449
endocytosis	入胞 20,253
endolymphatic potential	内淋巴电位 338
$\beta$ -endorphin	$\beta$ -内啡肽 169,374
endothelin	内皮素 83,169,290,309
endothelium-derived relaxing factor, EDRF	内皮舒张因子 84,168,309,375
endplate potential, EPP	终板电位 50
energy metabolic rate	能量代谢率 257
energy metabolism	能量代谢 256
enkephalin	脑啡肽 374
leu-enkephalin	亮氨酸脑啡肽 374
met-enkephalin	甲硫氨酸脑啡肽 374
enteric nervous system	肠神经系统 220
enterochromaffin-like cell	肠嗜铬样细胞 228,230
enterogastric reflex	肠-胃反射 234,235
enterogastrone	肠抑胃素 234
enteroglucagon	肠高血糖素 224
enterokinase	肠致活酶 237
entero-oxyntin	肠泌酸素 233
eosinophil	嗜酸性粒细胞 79
epidermal growth factor	表皮生长因子 27,510
epinephrine	肾上腺素 25,166,311,369
erection	勃起 506
erection reflex	勃起反射 506
erythrocyte; red blood cell, RBC	红细胞 73
erythrocyte sedimentation rate, ESR	红细胞沉降率 74
erythrocyte suspension stability	红细胞悬浮稳定性 74
erythropoiesis	红细胞生成 76
erythropoietin, EPO	促红细胞生成素 77
estradiol	雌二醇 512
estriol	雌三醇 512
estrone	雌酮 512

eupnea  
evaporation  
exchange vessel  
excitability  
excitable cell  
excitation  
excitation-contraction coupling  
excitation-secretion coupling  
exocrine  
exocytosis  
expiratory neuron  
expiratory reserve volume  
external respiration  
extinction  
extracellular fluid  
extracellular matrix, ECM  
extrafusal fiber  
extrapyramidal system  
extrasystole

平静呼吸 182  
蒸发 269  
交换血管 137  
兴奋性 46,110  
可兴奋细胞 46  
兴奋 46  
兴奋-收缩耦联 46,56  
兴奋-分泌耦联 46  
腔分泌 224  
出胞 20,50  
呼气神经元 210  
补呼气量 195  
外呼吸 180  
消退 436  
细胞外液 3,66  
细胞外基质 70  
梭外肌纤维 403  
锥体外系 409  
期外收缩 112

## F

facilitated diffusion  
    facilitated diffusion through ion channel  
    facilitated diffusion via carrier  
facilitation  
    postsynaptic,  
    presynaptic,  
facilitatory area  
feedback  
    negative,  
    positive,  
feedback control  
feed-forward control  
ferritin  
fertilization  
fibrinogen  
fibrinolytic system  
fibroblast growth factor, FGF  
fight-flight reaction  
filtration  
filtration coefficient,  $K_f$

易化扩散 11  
    经通道的易化扩散 13  
    经载体的易化扩散 11  
易化 357  
    突触后易化 357  
    突触前易化 357  
易化区 411  
反馈 6  
    负反馈 6,382  
    正反馈 7,229  
反馈控制 6  
前馈控制 7  
铁蛋白 76,252  
受精 515  
纤维蛋白原 89  
纤维蛋白溶解系统 92  
成纤维细胞生长因子 27,352  
格斗-逃避反应 427  
滤过 284  
滤过系数 286

filtration pressure equilibrium  
final common path  
firing level  
first messenger  
fluid mosaic model  
fluid phase endocytosis  
folic acid  
follicle-stimulating hormone, FSH  
food specific dynamic effect  
force-velocity curve  
forced expiratory volume  
forced vital capacity  
free-water clearance  
frequency range of hearing  
FSH-releasing protein  
functional residual capacity

G protein  
heterotrimeric,  
inhibitory,  
monomeric,  
stimulatory,  
G protein effector  
G protein-linked receptor  
galanin  
gap junction  
gasping  
gastric emptying  
gastric inhibitory polypeptide, GIP  
gastrin  
gastrointestinal hormone  
gated theory  
generator potential  
glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF  
glomerular filtration  
glomerular filtration barrier  
glomerular filtration rate  
glomerulotubular balance  
glomerulus  
glucagon

滤过压平衡 286  
最后公路 381,402  
燃点 43  
第一信使 25,448  
液态镶嵌模型 8  
液相入胞 21  
叶酸 75  
卵泡刺激素 505  
食物特殊动力效应 262  
张力-速度曲线 60  
用力呼气量 196  
用力肺活量 195  
自由水清除率 282  
听域 335  
促FSH蛋白 510  
功能余气量 195

## G

G蛋白 22,318,451  
异源三聚体G蛋白 24  
抑制性G蛋白 25,451  
单体G蛋白 24  
激动性G蛋白 25,451  
G蛋白效应器 24  
G蛋白耦联受体 22,451  
甘丙肽 374  
缝隙连接 45,63,114,361  
喘息样呼吸 210  
胃排空 234  
抑胃肽 485  
胃泌素 231,241,374  
胃肠激素 222,498  
闸门学说 391  
发生器电位 318  
胶质细胞源性神经营养因子 351  
肾小球滤过 284  
肾小球滤过屏障 277  
肾小球滤过率 280,284,287  
球管平衡 305  
肾小球 275  
胰高血糖素 485

glucocorticoids  
 glucose transporter, GLUT  
 glutamate  
 glycine  
 Goltz reflex  
 gonadal hormone  
 gonadal steroid-binding globulin  
 gonadotropin releasing hormone, GnRH  
 gonads  
 granulocyte  
 growth-factor receptor binding protein 2, GRB2  
 growth hormone, GH  
 growth hormone release-inhibiting hormone GHRH  
 growth hormone releasing hormone, GHRH  
 GTP-binding protein  
 guanine nucleotide-binding protein  
 guanylate cyclase  
 guanylate cyclase receptor  
 gustatory sweating

糖皮质激素 487, 489  
 葡萄糖转运体 12, 300, 484  
 谷氨酸 372  
 甘氨酸 372  
 高尔兹反射 166  
 性激素 500  
 性激素结合球蛋白 502  
 促性腺激素释放激素 458  
 性腺 500  
 粒细胞 79  
 生长因子受体结合蛋白 2 27  
 生长素 461  
 生长素释放抑制激素 457  
 生长素释放激素 457  
 GTP结合蛋白, G蛋白 24  
 鸟苷酸结合蛋白 22, 451  
 鸟苷酸环化酶 29, 452, 506  
 鸟苷酸环化酶受体 453  
 味觉性发汗 270

## H

H<sup>+</sup>-ATPase  
 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase  
 habituation  
 Haldane effect  
 hearing threshold  
 heart rate  
 heart sound  
 heat conduction  
 hematocrit  
 hematopoietic growth factor, HGF  
 hemodynamics  
 hemoglobin, Hb  
 hemopoiesis  
 hemopoietic microenvironment  
 hemopoietic stem cell  
 hemostasis  
 heparin  
 hepatocyte growth factor, HGF  
 Hering-Breuer reflex  
 heterotrimeric G protein

氢ATP酶 298  
 氢-钾-ATP酶 298  
 习惯化 360  
 霍尔登效应 209  
 听阈 334  
 心率 122, 146  
 心音 136  
 热传导 268  
 血细胞比容 66  
 造血生长因子 80  
 血流动力学 138  
 血红蛋白 73, 204  
 造血 69  
 造血微环境 70  
 造血干细胞 70  
 止血 83  
 肝素 80, 91  
 肝细胞生长因子 27  
 黑伯反射 214  
 异源三聚体G蛋白 24



hippocampus circuit  
 His bundle electrogram, HBE  
 histamine  
 homeostasis  
 hopping reaction  
 hormone  
 human chorionic gonadotropin, hCG  
 human chorionic somatomammotropin  
 human growth hormone, hGH  
 human leukocyte antigen, HLA  
 humoral regulation  
 Huntington's disease  
 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone  
 5-hydroxytryptamine, 5-HT  
 hyperalgesia  
   primary,  
   secondary,  
 hyperopia  
 hyperpolarization  
 hyperpolarizing after-potential  
 hypophyseal portal system  
 hypophysiotrophic area  
 hypothalamus  
 hypothalamus-adenohypophysis-adrenal cortex axis  
 hypothalamus-adenohypophysis-ovaries axis  
 hypothalamus-adenohypophysis-testes axis  
 hypothalamus-adenohypophysis-thyroid axis  
 hypoxia  
 hysteresis

海马环路 424  
 希氏束电图 120  
 组胺 170,230,231,372  
 稳态 3  
 跳跃反应 413  
 激素 5,22,444  
 人绒毛膜促性腺激素 511,512,517  
 人绒毛膜生长素 518  
 人生长素 461  
 人白细胞抗原 94  
 体液调节 4,166  
 亨廷顿病 414  
 17 $\alpha$ -羟孕酮 512  
 5-羟色胺 83,232,371  
 痛觉过敏 391  
   初级痛觉过敏 391  
   次级痛觉过敏 391  
 远视 324  
 超级化 31,103  
 超级化后电位 34  
 垂体门脉系统 456  
 下丘脑促垂体区 456  
 下丘脑 455  
 下丘脑-腺垂体-肾上腺皮质轴 491  
 下丘脑-腺垂体-卵巢轴 507  
 下丘脑-腺垂体-睾丸轴 504  
 下丘脑-腺垂体-甲状腺轴 475  
 低氧 176  
 滞后现象 185

## I

implantation  
 inactivation  
 incomplete tetanus  
 inhibin  
 inhibition  
   afferent collateral,  
   external,  
   internal,  
   postsynaptic,  
   presynaptic,

着床、植入 516  
 失活 14,41  
 不完全性强直收缩 62  
 抑制素 502,504  
 抑制 357  
   传入侧支性抑制 357  
   外抑制 436  
   内抑制 436  
   突触后抑制 357  
   突触前抑制 357

reciprocal,	交互抑制 357
recurrent,	回返性抑制 357
inhibitory area	抑制区 411
inhibitory G protein	抑制性 G 蛋白 25
initial length	初长度 59,130
initial segment	始段 346
inositol triphosphate, IP <sub>3</sub>	三磷酸肌醇 25,372,452
inotropic effect	变力作用 157
insensible evaporation	不感蒸发 270
inspiratory capacity	深吸气量 195
inspiratory neuron	吸气神经元 210
inspiratory reserve volume	补吸气量 195
instinctual behavior	本能行为 424
insulin	胰岛素 482
insulin like-growth factor- I , IGF- I	胰岛素样生长因子 I 351,458,461,510
insulin receptor	胰岛素受体 482
interleukin, IL	白细胞介素 84,853,518
internal environment	内环境 3
internal respiration	内呼吸 180
internalization	内化 21,360,367
interstitial cell-stimulating hormone	间质细胞刺激素 505
interstitial fluid	组织液 151
intracellular fluid	细胞内液 3
intrafusal fiber	梭内肌纤维 403
intrapleural pressure	胸内压 184,187
intravesical pressure	膀胱内压 312
intrinsic factor	内因子 75,229
inulin	菊糖 280
inward current	内向电流 37
ion channel	离子通道 13,26,30,39
ion pump	离子泵 16
iron	铁 75,251
irritant receptor	激惹感受器 214
isometric contraction	等长收缩 59
isosmotic solution	等渗溶液 74
isotonic contraction	等张收缩 59
isotonic solution	等张溶液 74
isovolumetric contraction phase	等容收缩期 123
isovolumetric relaxation phase	等容舒张相 124

junctional cleft  
juxtacapillary receptor  
juxtaglomerular apparatus  
juxtaglomerular cell

$K^+$  equilibrium potential,  $E_K$   
kallidin  
kallikrein  
kallikrein-kinin system  
kinesin  
kinin  
kinocilia

lactation  
laminar flow  
laminar resistance  
Laplace's law  
laterality cerebral dominance  
learning  
    associative learning  
    nonassociative learning  
length-tension curve  
leptin  
leukemia inhibitory factor, LIF  
leukocyte; white blood cell, WBC  
leukotriene  
LH-surge  
ligand  
ligand-gated ion channel  
light adaptation  
limbic forebrain  
limbic midbrain  
limbic system  
lipase  
lipid bilayer

## J

接头间隙 49  
J-感受器(毛细血管旁感受器) 215  
近球小体 278  
近球细胞 278

## K

$K^+$ 平衡电位 32  
血管舒张素 170  
激肽释放酶 170,309  
激肽释放酶-激肽系统 170,309  
驱动蛋白 350  
激肽 169,309  
动纤毛 339

## L

授乳 518  
层流 140,191  
层流阻力 191  
拉普拉斯定律 133,141  
一侧大脑半球优势 441  
学习 435  
    联合型学习 436  
    非联合型学习 436  
长度-张力曲线 60  
瘦素 425,498  
白血病抑制因子 351  
白细胞 78  
白细胞三烯 433,446,496  
LH高峰 511  
配体 22  
配体门控通道 14  
明适应 333  
边缘前脑 424  
边缘中脑 424  
边缘系统 423  
胰脂肪酶 237  
脂质双层 8

$\beta$ -lipotropin, LPH  
local excitation  
local neuronal circuit  
local response  
longitudinal tubule  
long-term depression, LTD  
long-term potentiation, LTP  
loop of Henle  
low-density lipoprotein, LDL  
L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel  
lung compliance  
lung-thorax compliance  
lung volume  
luteinizing hormone, LH  
lymph  
lymphocyte

$\beta$ -促脂素 461  
局部兴奋 43  
局部神经元回路 379  
局部反应 43  
纵管 53  
长时程抑制 361  
长时程增强 360  
髓祥 276,293,301  
低密度脂蛋白  
L-型钙通道 53,56  
肺顺应性 187  
肺胸总顺应性 190  
肺容积 187,194  
黄体生成素 505  
淋巴液 153  
淋巴细胞 80

macula densa  
magnocellular neuroendocrine cell, MgC  
mass peristalsis  
mastication  
maximal repolarization potential  
maximal voluntary ventilation  
mean circulatory filling pressure  
mean skin temperature  
mechanically-gated ion channel  
mechanoreceptor  
megakaryocyte  
melanocyte-stimulating hormone, MSH  
melanophore-stimulating hormone  
    release-inhibiting factor, MIF  
melanophore-stimulating hormone  
    releasing factor, MRF  
melatonin  
membrane capacitance  
membrane conductance  
membrane resistance  
membrane responsiveness curve  
memory  
    declarative,

## M

致密斑 278  
神经内分泌大细胞 456  
集团蠕动 247  
咀嚼 226  
最大复极电位 108  
最大随意通气 196  
循环系统平均充盈压 143,147  
平均皮肤温度 267  
机械门控通道 13  
机械感受器 235,306,316  
巨核细胞 81  
促黑素细胞激素 461  
促黑素细胞激素释放抑制因子 459  
  
促黑素细胞激素释放因子 459  
  
褪黑素 422,494  
膜电容 34  
膜电导 33,35,37  
膜电阻 35  
膜反应曲线 117  
记忆 435  
    陈述性记忆 436

episodic,  
 explicit,  
 first-grade,  
 implicit,  
 intermediate-term,  
 long-term,  
 loss of,  
 memory trace  
 nondeclarative,  
 second-grade,  
 semantic,  
 sensory,  
 short-term,  
 third-grade,  
 working,  
 menstrual cycle  
 menstruation  
 mental sweating  
 mesangial cell  
 metabolism  
 methemoglobin  
 microcirculation  
 microiontophoresis  
 microperfusion  
 microphonic potential  
 micropuncture  
 microtubule-binding protein  
 microvilli  
 micturition  
 micturition reflex  
 migrating motor complex  
 milk-ejection reflex  
 mineralocorticoids  
 miniature endplate potential, MEPP  
 minute ventilation volume  
 minute volume  
 mitogen-activated protein kinase, MAPK  
 modulation  
 molecular motor  
 monocyte  
 monomeric G protein  
 motilin  
 情景式记忆 436  
 清晰记忆 436  
 第一级记忆 437  
 含糊记忆 436  
 中间时程记忆 437  
 长时程记忆 437  
 遗忘 437  
 记忆痕迹 438  
 非陈述性记忆 436  
 第二级记忆 437  
 语义式记忆 436  
 感觉性记忆 437  
 短时程记忆 437  
 第三级记忆 437  
 工作性记忆 437  
 月经周期 507  
 月经 507  
 精神性发汗 270  
 系膜细胞 277  
 新陈代谢 256  
 高铁血红蛋白 207  
 微循环 148  
 微电泳 363  
 微灌流 283,288  
 微音器电位 338  
 微穿刺 283,288  
 微管结合蛋白 350  
 微绒毛 249  
 排尿 312  
 排尿反射 313  
 移行性复合运动 235,243  
 射乳反射 468,518  
 盐皮质激素 487,492  
 微终板电位 51  
 每分通气量 196  
 每分输出量 126  
 丝裂原激活的蛋白激酶 27  
 调制作用 363  
 分子运动物质 350  
 单核细胞 80  
 单体 G 蛋白 24  
 胃动素 244

motivation  
motor column  
motor unit  
mucus bicarbonate barrier  
multiunit smooth muscle  
muscle spindle  
muscle tonus  
myelinated nerve fiber  
myenteric plexus  
myocardial contractility  
myofilament sliding theory  
myopia  
myosin  
myosin light chain, MLC  
myosin light chain kinase, MLCK

动机 429  
运动柱 407  
运动单位 402  
粘液-碳酸氢盐屏障 229  
多单位平滑肌 63  
肌梭 214,403  
肌紧张 403  
有髓神经纤维 347  
肌间神经丛 221  
心肌收缩能力 133  
肌丝滑行理论 53  
近视 324  
肌凝蛋白 53,350  
肌球蛋白轻链 53,64  
肌球蛋白轻链激酶 64

## N

$N_2$ -ACh receptor cation channel  
 $Na^+$ - $Ca^{2+}$  exchanger  
 $Na^+$  equilibrium potential,  $E_{Na}$   
 $Na^+$ -glucose symporter  
 $Na^+$ - $H^+$  exchange  
 $Na^+$ - $K^+$ -ATPase  
natriuresis  
near point of vision  
near reflex of the pupil  
nebulin  
negative feedback  
negative pressure of pleural space  
nephron  
nerve growth factor, NGF  
nerve  
    nerve impulse  
    nerve terminal  
    parasympathetic nerve  
    sympathetic nerve  
nervous regulation  
neuroactive steroid  
neurocrine  
neuroendocrine

$N_2$ 型乙酰胆碱受体阳离子通道 14,50  
钠-钙交换体 19,58,107,297  
 $Na^+$ 平衡电位 33  
钠-葡萄糖同向转运体 19  
钠-氢交换 298  
钠-钾-ATP酶 16,293,338,473  
利尿钠 169,309  
近点 324  
瞳孔近反射 324  
伴肌动蛋白 52  
负反馈 6,382,454  
胸膜腔负压 184  
肾单位 275  
神经生长因子 27,351  
神经 347  
    神经冲动 348  
    神经末梢 347  
    副交感神经 222,418  
    交感神经 156,221,246,305,418  
神经调节 4  
神经活性类固醇 376  
神经分泌 223,450  
神经内分泌 430,450

- neuroendocrine system 神经内分泌系统 430
- neuroglia 神经胶质细胞 352
- neurohormone 神经激素 430,450,456
- neurohypophysis 神经垂体 466
- neurokinin 神经激肽 373
- neurokinin A 神经激肽 A 373
- neurokinin A(3-10) 神经激肽 A(3-10) 373
- neurokinin B 神经激肽 B 373
- neuromodulator 神经调质 363
- neuromuscular junction 神经肌肉接头 49
- neuron 神经元 346
- adrenergic neuron 肾上腺素能神经元 346
- afferent neuron 传入神经元 346
- associated neuron 联络神经元 346
- bipolar neuron 双极神经元 346
- cholinergic neuron 胆碱能神经元 346
- efferent neuron 传出神经元 346
- interneuron 中间神经元 346
- local circuit neuron 局部回路神经元 379
- motor neuron 运动神经元 346
- multipolar neuron 多极神经元 346
- pseudounipolar neuron 假单极神经元 346
- sensory neuron 感觉神经元 346
- neuropeptide 神经肽 373
- neuropeptide Y, NPY 神经肽 Y 159,375,487
- neurophysin, NP 神经垂体运载蛋白 466
- neurosecretion 神经分泌 4,310
- neurotensin 神经降压素 374
- neurotransmitter 神经递质 22,362
- neurotransmitter coexistence 递质共存 364
- neurotrophin, NT 神经营养性因子 351
- neutrophil 中性粒细胞 79
- Newtonian fluid 牛顿流体 139
- nitric oxide, NO 一氧化氮 30,84,168,290,309,375,506
- NO synthase 一氧化氮合酶 506
- nociceptor 伤害性感受器 316
- node of Ranvier 郎飞结 45
- non-elastic resistance 非弹性阻力 184,190
- non-excitabile cell 非可兴奋细胞 46
- non-protein respiratory quotient 非蛋白呼吸商 259
- non-shivering thermogenesis 非寒战产热 268,274
- non-specific projection system 非特异投射系统 385

noradrenaline, NA  
norepinephrine, NE  
nuclear bag fiber  
nuclear chain fiber  
nyctalopia  
nystagmus

去甲肾上腺素 166,363,369  
去甲肾上腺素 157,166,311,369,493  
核袋纤维 404  
核链纤维 404  
夜盲症 328  
眼震颤 341

## O

occlusion  
    spatial occlusion  
    temporal occlusion  
oocyte maturation inhibitor  
opioid peptide  
opsin  
opsin kinase  
optimal initial length  
optimal preload  
organum vasculosum of the lamina terminalis, OVLT  
osmoreceptor  
osmotic diuresis  
osmotic fragility  
osmotic pressure of plasma  
ouabain  
outward current  
ovarian follicle  
ovary  
overdrive acceleration  
overdrive suppression  
ovulation  
ovum  
oxygen capacity  
oxygen consumption  
oxygen content  
oxygen debt  
oxygen dissociation curve  
oxygen saturation  
oxyhemoglobin  
oxyntic gland  
oxytocin, OXT

阻塞 380  
    空间性阻塞 380  
    时间性阻塞 380  
卵母细胞成熟抑制因子 511  
阿片肽 169,374  
视蛋白 327  
视蛋白激酶 328  
最适初长度 60  
最适前负荷 60  
终板血管器 310,317,426  
渗透压感受器 168,310,423,467  
渗透性利尿 304  
渗透脆性 74  
血浆渗透压 69  
哇巴因 17,218,338,473  
外向电流 37  
卵泡 507  
卵巢 500  
超速驱动加速 114  
超速驱动压抑 113  
排卵 508  
卵子 500  
氧容量 205  
耗氧量 473  
氧含量 205  
氧债 262  
氧解离曲线 205  
氧饱和度 205  
氧合血红蛋白 204  
泌酸腺 228  
催产素 467



## P

- pacemaker  
 pacemaker cell  
 pain  
   fast,  
   parietal,  
   referred,  
   slow,  
 pancreatic amylase  
 pancreatic polypeptide, PP  
 Papez circuit  
 paracrine  
 paralysis  
   flaccid,  
   paralysis agitans  
   spastic,  
 parasympathetic nerve  
 parathyroid gland  
 parathyroid hormone, PTH  
 paresis  
 Parkinson's disease  
 parturition  
 parvocellular neuroendocrine cell, Pvc  
 passive force  
 passive transport  
 patch clamp  
 pepsin  
 peptide  
   brain-gut,  
   calcitonin gene-related, CGRP  
   gastrin-releasing,  
   hypothalamic regulatory peptide, HRP  
   neuropeptide  $\alpha$   
   neuropeptide K  
   neuropeptide Y  
   opioid peptide  
   vasoactive intestinal polypeptide, VIP  
 peptidergic neuron  
 peripheral chemoreceptor  
 peripheral temperature receptor  
 起搏点 63,113  
 P细胞 109  
 痛(觉) 345,390  
   快痛 390  
   体壁痛 392  
   牵涉痛 392  
   慢痛 390  
 胰淀粉酶 237  
 胰多肽 487  
 Papez 环路 424  
 旁分泌 5,223,450  
 麻痹 408  
   柔软性麻痹(软瘫) 408  
   震颤麻痹 414  
   痉挛性麻痹(硬瘫) 408  
 副交感神经 222,418  
 甲状旁腺 478  
 甲状旁腺激素 478  
 不全性麻痹 409  
 帕金森病 414  
 分娩 518  
 神经内分泌小细胞 456  
 被动张力 60  
 被动转运 11,291  
 膜片钳 41,284  
 胃蛋白酶 229  
 肽 224  
   脑-肠肽 224,374  
   降钙素基因相关肽 375,480  
   胃泌素释放肽 375  
   下丘脑调节肽 374,430  
   神经肽  $\alpha$  373  
   神经肽 K 373  
   神经肽 Y 159,375,487  
   阿片肽 373  
   血管活性肠肽 160,374  
 肽能神经元 456  
 外周化学感受器 212  
 外周温度感受器 272

peripheral venous pressure 外周静脉压 154  
 peristalsis 蠕动 227,234,245,247  
 peristaltic rush 蠕动冲 245  
 permeability 通透性 151  
 pH (of plasma) 血浆 pH 69  
 phagocytosis 吞噬 21,79  
 phasic contraction 时相性收缩 63  
 phasic receptor 位相性感受器 319  
 phasic smooth muscle 时相性平滑肌 63  
 phosphatidylinositol 磷脂酰肌醇 8  
 phosphatidylinositol-bisphosphate, PIP<sub>2</sub> 二磷酸磷脂酰肌醇 26,452  
 phosphodiesterase, PDE 磷酸二酯酶 24  
 phospholamban 受磷蛋白 18,59  
 phospholipase A<sub>2</sub> 磷脂酶 A<sub>2</sub> 25  
 phospholipase C, PLC 磷脂酶 C 24,26,451  
 phospholipid 磷脂 9  
 phosphorylation cascade 磷酸化级联反应 25  
 photopic vision 昼光觉 326  
 physiological dead space 生理无效腔 197  
 physiology 生理学 1  
 pineal gland 松果腺 494  
 pinocytosis 吞饮 21  
 pituitary 垂体 460  
 placenta 胎盘 512  
 placidity 平静 427  
 placing reaction 放置反应 413  
 plasma 血浆 66  
 plasma protein 血浆蛋白 67  
 plasma skimming 血浆撇清 140  
 plasmin 纤维蛋白溶解酶原 92  
 plasticity 可塑性 360  
 platelet 血小板 81  
 platelet-derived growth factor, PDGF 血小板源生长因子 27,352  
 pleural cavity 胸膜腔 183  
 pneumotoxic center 呼吸调整中枢 210  
 pneumothorax 气胸 184  
 Poiseuille's law 泊肃叶定律 142,191  
 polarization 极化 31  
 polypeptide YY, PYY 多肽 YY 487  
 ponto-geniculo-occipital spike PGO 锋电位 402  
 positive after-potential 正后电位 34  
 positive feedback 正反馈 7,229

postcapillary resistance vessel 毛细血管后阻力血管 137  
 postganglionic fiber 节后纤维 419  
 postjunctional membrane 接头后膜 49  
 postsynaptic potential 突触后电位 355  
     excitatory, EPSP 兴奋性突触后电位 356  
     inhibitory, IPSP 抑制性突触后电位 356  
 posttetanic potentiation 强直后增强 360  
 potassium 钾 296  
 potential 电位 31  
     auditory evoked potential 听觉诱发电位 398  
     averaged evoked potential 平均诱发电位 398  
     evoked cortical potential 皮层诱发电位 397  
     excitatory junction potential, EJP 兴奋性接头电位 362  
     excitatory postsynaptic potential, EPSP 兴奋性突触后电位 356  
     fast postsynaptic potential 快突触后电位 356  
     inhibitory junction potential, IJP 抑制性接头电位 362  
     inhibitory postsynaptic potential, IPSP 抑制性突触后电位 356  
     postsynaptic potential 突触后电位 355  
     slow postsynaptic potential 慢突触后电位 356  
     somatosensory evoked potential 体感诱发电位 398  
     visual evoked potential 视觉诱发电位 398  
 precapillary resistance vessel 毛细血管前阻力血管 137  
 precapillary sphincter 毛细血管前括约肌 137,149  
 preferential pathway 优势传导通路 103  
 preganglionic fiber 节前纤维 419  
 pregnancy 妊娠 515  
 prejunctional membrane 接头前膜 49  
 preload 前负荷 59,130  
 premature systole 期前收缩 112  
 preoptic anterior hypothalamus, PO/AH 视前区-下丘脑前部 272  
 presbyopia 老视 324  
 presynaptic modulation 突触前调制 159  
 primary active transport 原发性主动转运 16  
 progesterone 孕酮 512,514  
 prolactin, PRL 催乳素 464,519  
 prolactin release-inhibiting hormone, PIH 催乳素释放抑制激素 459  
 prolactin releasing factor, PRF 催乳素释放因子 459,519  
 pro-opiomelanocortin, POMC 前阿黑皮原 374,465  
 proprioception 本体感觉 390  
 prostacyclin, PGI<sub>2</sub> 前列环素 84,168,290,311,496  
 prostaglandin, PG 前列腺素 170,232,290,311,376,446,495  
 protein kinase 蛋白激酶 22,25,452

calmodulin-dependent,  
cAMP-dependent,  
mitogen-activated,  
protein kinase A, PKA  
protein kinase C, PKC  
proton pump  
pulmonary circulation  
pulmonary deflation reflex  
pulmonary diffusion capacity  
pulmonary inflation reflex  
pulmonary stretch reflex  
pulmonary surfactant  
pulmonary ventilation  
pulse pressure  
punishment system  
pupillary accommodation reflex  
pupillary light reflex  
Purkinje cell  
pyramidal system

quantal release

radiation  
rage  
rapid ejection phase  
rapid filling phase  
rapidly adapting receptor  
reabsorption  
receptive relaxation  
receptor  
receptor  
adrenergic,  
AMPA( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-  
4-isoxazolepropionate),  
autoreceptor  
capsaicin,  
cholinergic,  
ionotropic,

依赖于钙调蛋白的蛋白激酶 21,26  
依赖于 cAMP 的蛋白激酶 25  
丝裂素激活的蛋白激酶 27  
蛋白激酶 A 22,25  
蛋白激酶 C 25  
质子泵 228,298  
肺循环 175  
肺萎陷反射 214  
肺扩散容量 201  
肺扩张反射 214  
肺牵张反射 214  
肺表面活性物质 186  
肺通气 180  
脉搏压 145  
惩罚系统 428  
瞳孔调节反射 324  
瞳孔对光反射 333  
浦肯野细胞 102,108  
锥体系 409

## Q

量子释放 50

## R

辐射 269  
发怒 427  
快速射血相 123  
快速充盈相 124  
快适应感受器 319  
重吸收 290,293,297,299,301  
容受性舒张 234  
感受器 316  
受体 14,364,448  
肾上腺素能受体 369  
AMPA 受体 372  
自身受体 365  
辣椒素受体 391  
胆碱能受体 367  
促离子型受体 372

kainic acid,  
 metabotropic,  
 muscarinic,  
 muscle-type nicotinic,  
 neuronal-type nicotinic,  
 nicotinic,  
 NMDA(N-methyl-D-aspartate),  
 presynaptic,  
 receptor-mediated endocytosis  
 receptor potential  
 receptor tyrosine kinase  
 red blood cell, RBC  
 reduced ejection phase  
 reduced eye  
 reduced filling phase  
 reflex arc  
   monosynaptic,  
   polysynaptic,  
 reflex  
   attitudinal,  
   conditioned approach,  
   conditioned avoidance,  
   conditioned,  
   crossed extensor,  
   flexor,  
   intersegmental,  
   mass,  
   monosynaptic,  
   operant conditioning,  
   phasic stretch,  
   polysynaptic,  
   postural,  
   righting,  
   scratching,  
   stretch,  
   tendon,  
   tonic labyrinthine,  
   tonic neck,  
   tonic stretch,  
   unconditioned  
 refractive system  
 refractory period  
 海人藻酸受体 372  
 促代谢型受体 372  
 毒蕈碱受体(M受体) 367  
 肌肉型烟碱受体 368  
 神经元型烟碱受体 368  
 烟碱受体(N受体) 367  
 NMDA受体 372  
 突触前受体 365  
 受体介导的内吞 21  
 感受器电位 318  
 受体酪氨酸激酶 27,452  
 红细胞 73  
 减慢射血相 123  
 简化眼 322  
 减慢充盈相 124  
 反射弧 4,376  
   单突触反射弧 379  
   多突触反射弧 379  
 反射 376  
   状态反射 341,412  
   趋向性条件反射 436  
   回避性条件反射 436  
   条件反射 376  
   对侧伸肌反射 410  
   屈肌反射 410  
   节间反射 410  
   群体反射 381  
   单突触反射 379  
   操作式条件反射 436  
   位相性牵张反射 403  
   多突触反射 379  
   姿势反射 410  
   翻正反射 413  
   搔爬反射 411  
   牵张反射 403  
   腱反射 403  
   迷路紧张反射 412  
   颈紧张反射 412  
   紧张性牵张反射 403  
   非条件反射 376  
 折光系统 320  
 不应期 47,111

reinforcement	强化 436
negative,	负性强化 436
positive,	正性强化 436
relative refractory period	相对不应期 47,111
relaxin	松弛素 502,518
renal blood flow	肾血流量 281,287
renal clearance	肾清除率 280
renal plasma flow	肾血浆流量 281
renal threshold	肾阈 300
renin	肾素 167,278,307
renin-angiotensin-aldosterone system	肾素-血管紧张素-醛固酮系统 167,307,493
renorenal reflex	肾-肾反射 306
repolarization	复极化 31,105
reproduction	生殖 500
resetting	重调定 164,266
residual capacity	余气量 195
resistance of blood flow	血流阻力 142
resistance vessel	阻力血管 137
respiration	呼吸 180
respiratory center	呼吸中枢 210
respiratory gases exchange	呼吸气体交换 197
respiratory membrane	呼吸膜 199
respiratory movement	呼吸运动 182
respiratory muscle	呼吸肌 182
respiratory quotient, RQ	呼吸商 258
respiratory-related neuron	呼吸相关神经元 210
respiratory resistance	呼吸阻力 184
resting potential	静息电位 31,103,218
retina	视网膜 320,325
retinal	视黄醛 327
reward system	奖赏系统 428
Reynold's number	雷诺数 140,191
Rh blood group system	Rh 血型系统 97
rhodopsin	视紫红质 327
rigidity	僵直 411
decerebrate rigidity	去大脑僵直 411
decorticate rigidity	去皮层僵直 412
$\alpha$ -rigidity	$\alpha$ 僵直 412
$\gamma$ -rigidity	$\gamma$ 僵直 412
rod	视杆细胞 325,327
rouleaux formation	叠连 74
ryanodine receptor, RYR	ryanodine 受体 53,56,122

## S

- saliva
- saltatory conduction
- sarcomere
- sarcoplasmic reticulum, SR  
     junctional,  
     longitudinal,
- sarcotubular system
- scotopic vision
- second messenger
- secondary active transport
- secondary sexual characteristics
- secretin
- secretion
- self-stimulation
- sensible evaporation
- sensorimotor area
- sensory column
- sensory projection system
- serotonin
- set point
- seven-spanning receptor
- sex steroid-binding globulin
- sexual cycle
- sham rage
- shell temperature
- shivering
- shivering thermogenesis
- shunt vessel
- signal transduction
- simple diffusion
- single channel current
- single twitch
- single-unit smooth muscle
- sinus rhythm
- skeletal muscle
- skin temperature
- sleep  
     fast wave, FWS  
     paradoxical, PS
- 唾液 225
- 跳跃式传导 45
- 肌节 51
- 肌浆网 53  
     连接肌浆网 53  
     纵行肌浆网 53
- 肌管系统 53
- 晚光觉 326
- 第二信使 25,448
- 继发性主动转运 19,292
- 第二性征 500,513
- 胰泌素 222,231,238,242,445
- 分泌 290,297,299
- 自我刺激 428
- 可感蒸发 270
- 感觉运动区 387
- 感觉柱 386
- 感觉投射系统 384
- 见 5-hydroxytryptamine, 5-HT 371
- 调定点 164,266,273,423,425
- 7次跨膜受体 22
- 性激素结合球蛋白 502
- 性周期 507
- 假怒 427
- 体表温度 264
- 寒战 268,273
- 寒战产热 267
- 短路血管 137
- 信号转导 22
- 单纯扩散 11
- 单通道电流 41
- 单收缩 62
- 单个单位平滑肌 62
- 窦性节律 113
- 骨骼肌 49
- 皮肤温度 264
- 睡眠 400  
     快波睡眠 400  
     异相睡眠 400

rapid eye movements (REM),  
 slow wave, SWS  
 slowly adapting receptor  
 smooth muscle  
   multiunit,  
   phasic,  
   single-unit,  
   tonic,  
   visceral,  
 sodium  
 sodium-potassium pump  
 sodium pump  
 somatic sensory area I  
 somatic sensory area II  
 somatomedin, SM  
 somatostatin  
 spatial summation  
 special sense organ  
 specific compliance  
 specific projection system  
 spermatogenesis  
 spermatozoon  
 spike potential  
 spinal shock  
 split brain  
 staircase phenomenon (treppe)  
 Starling curve  
 static compliance  
 static lung volume  
 stereocilia  
 stimulation  
 stimulus  
   adequate,  
   conditioned,  
   unconditioned,  
 stress  
 striated muscle  
 stroke volume  
 subformical organ, SFO  
 submucosal plexus  
 subnormal period  
 substance P  
 快速眼球运动睡眠 400  
 慢波睡眠 400  
 慢适应感受器 319  
 平滑肌 62  
   多单位平滑肌 63  
   时相性平滑肌 63  
   单个单位平滑肌 62  
   紧张性平滑肌 63  
   内脏平滑肌 63  
 钠 293  
 钠-钾泵 16,34,291,473  
 钠泵 16,291  
 第一感觉区 386  
 第二感觉区 387  
 生长素介质 461  
 生长抑素 231,242,374,457,486  
 空间总和 44  
 特殊感觉器官 316  
 比顺应性 188  
 特异投射系统 384  
 生精作用 501  
 精子 500  
 锋电位 34,105  
 脊休克 409  
 裂脑 442  
 阶梯现象 135  
 Starling 曲线 131  
 静态顺应性 187  
 静态肺容量 194  
 静纤毛 339  
 刺激 34,47  
   刺激 47  
     适宜刺激 381  
     条件刺激 436  
     非条件刺激 436  
 应激 490  
 横纹肌 49  
 每搏输出量 126,146  
 穹窿下器官 426  
 粘膜下神经丛 220  
 低常期 48  
 P 物质 372



summation  
   spatial,  
   temporal,  
 supplementary motor area  
 suprachiasmatic nucleus  
 supranormal period  
 swallowing  
 sweating  
 sympathetic nerve  
 sympathetic vasoconstrictor tone  
 symport  
 synapse  
   mixed synapses  
   reciprocal synapses  
   serial synapses  
   synapse en passant  
 synapsin I  
 synaptic knob  
 synaptic transmission  
 synaptic vesicle  
 systolic pressure

总和 44,62,380  
   空间总和 44  
   时间总和 44  
 运动辅助区 388  
 视交叉上核 422  
 超常期 48,112  
 吞咽 226  
 发汗 270  
 交感神经 156,221,246,305,418  
 交感缩血管神经紧张 159  
 同向转运 19,291,300  
 突触 347,353  
   混合性突触 354  
   交互性突触 354  
   串联性突触 354  
   突触过路站 362  
 突触蛋白 1 21  
 突触小体 346  
 突触传递 354  
 突触小泡 20,50,354  
 收缩压 145

## T

T tubule  
 tachykinin  
 temperature receptor  
 temporal summation  
 tendon organ  
 terminal bronchiole  
 testis  
 testosterone  
 tetanus  
   complete,  
   incomplete,  
 tetraethylammonium, TEA  
 3,5,3',5'-tetraiodothyronine, T<sub>4</sub>  
 tetrodotoxin, TTX  
 thermal equivalent of food  
 thermal equivalent of oxygen  
 thermal sweating  
 thermoreceptor

T管 53  
 速激肽 373  
 温度感受器 271  
 时间总和 44  
 腱器官 405  
 终末细支气管 180  
 睾丸 500  
 睾酮 502  
 强直收缩 62  
   完全性强直收缩 62  
   不完全性强直收缩 62  
 四乙铵 38  
 甲状腺素,四碘甲腺原氨酸 469  
 河豚鱼毒素 38,218,319  
 食物的热价 258  
 氧热价 258  
 温热性发汗 270  
 温度感受器 316

thick filament	粗肌丝 51
thin filament	细肌丝 52
third messenger	第三信使 449
thoracic breathing	胸式呼吸 182
thoracic compliance	胸廓顺应性 188
threshold intensity	阈强度 47
threshold potential	阈电位 43,48
threshold stimulus	阈刺激 47
thrombin	凝血酶 86,89
thrombocyte	血小板 81
thrombocyte adhesion	血小板粘附 84
thrombocyte aggregation	血小板聚集 85
thrombopoietin, TPO	促血小板生成素 82
thromboxane A <sub>2</sub>	血栓素 A <sub>2</sub> 83,85,168,446,496
thymosin	胸腺素 495
thyroid	甲状腺 468
thyroid hormones	甲状腺激素 468
thyroid-stimulating hormone, TSH	促甲状腺激素 274,461,476
thyrotropin releasing hormone, TRH	促甲状腺素释放激素 274,458,475
tidal volume	潮气量 194
tight junction	紧密连接 19
tissue factor pathway inhibitor, TFPI	组织因子途径抑制物 89,91
titin	肌联蛋白 52
tonic contraction	紧张性收缩 63,234,244
tonic receptor	紧张性感受器 320
tonic smooth muscle	紧张性平滑肌 63
total lung capacity	总肺容量 195
transducin	传递蛋白 329
transferrin	转铁蛋白 76,252
transforming growth factor, TGF	转化生长因子 352
transfusion	输血 100
transmembrane potential	跨膜电位 31,103
transmission	传递 353
chemical,	化学性传递 361
electrical synaptic,	电突触传递 361
electrical,	电传递 361
non-synaptic chemical,	非突触性化学传递 362
transmitter	递质 362
transmural pressure	跨壁压 141,154
transporter	转运体 291
transpulmonary pressure	跨肺压 187
transverse tubule	横管 53

travelling wave  
triad  
3,5,3'-triiodothyronine, T<sub>3</sub>  
3,3',5'-triiodothyronine, reverse T<sub>3</sub>  
trophic hormones  
tropomyosin  
troponin  
    troponin C, TnC  
    troponin I, TnI  
    troponin T, TnT  
trypsin  
trypsin inhibitor  
tubular reabsorption  
tubular secretion  
tubulo-glomerular feedback  
turbulent flow  
turbulent resistance  
twitch  
tympanic membrane  
tyrosine kinase receptor

行波 337  
三联管 53  
三碘甲腺原氨酸 469  
r-T<sub>3</sub>逆-T<sub>3</sub> 469  
促激素 466  
原肌球蛋白 54  
肌钙蛋白 54  
    肌钙蛋白 C 54  
    肌钙蛋白 I 54  
    肌钙蛋白 T 54  
胰蛋白酶 237  
胰蛋白酶抑制物 237  
肾小管重吸收 290,293,297,299  
肾小管分泌 290,297  
管球反馈 278,288  
湍流 140,191  
湍流阻力 191  
单收缩 62  
鼓膜 335  
具有酪氨酸激酶的受体 27

## U

unmyelinated nerve fiber  
up regulation  
urea  
urine concentration  
urine dilution  
urine formation  
urodilatin  
uterine cycle

无髓神经纤维 347  
增量调节,上调 360,448  
尿素 303  
尿液浓缩 300,304  
尿液稀释 300  
尿生成 275  
尿舒张素 309,497  
子宫周期 514

## V

vagovagal reflex  
vagus nerve  
varicosity  
vasa recta  
vasoactive intestinal polypeptide, VIP  
vasoconstrictor fiber  
vasodilator fiber  
vasopressin

迷走-迷走反射 214,235  
迷走神经 157,246  
曲张体 361  
直小血管 304  
血管活性肠肽 160,374  
缩血管神经纤维 159  
舒血管神经纤维 159  
血管升压素 168,301,310,467

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51



venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51



venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
 ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
 ventral respiratory group, VRG  
 ventricular diastole  
 ventricular function curve  
 ventricular systole  
 villikinin  
 visceral smooth muscle  
 viscosity  
 vision  
 visual acuity  
 visual angle  
 visual field  
 vital capacity  
 vitamin B<sub>12</sub>  
 voltage clamp  
 voltage-gated ion channel  
 volume receptor  
 vomiting

静脉回心血量 155  
 通气-血流比值 198  
 腹侧呼吸组 210  
 心室舒张期 124  
 心室功能曲线 130  
 心室收缩期 123  
 绒毛收缩素 250  
 内脏平滑肌 63  
 粘滞性 68, 139  
 视觉 320  
 视敏度 323  
 视角 323  
 视野 333  
 肺活量 195  
 维生素 B<sub>12</sub> 75  
 电压钳 37  
 电压门控通道 13  
 容量感受器 165, 172, 310  
 呕吐 236

## W

warm receptor  
 warm sensitive neuron  
 water channel  
 water diuresis  
 white blood cell, WBC  
 Windkessel vessel  
 work of breathing

热感受器 271, 345  
 热敏神经元 272  
 水通道 15, 296, 310  
 水利尿 301  
 白细胞 78  
 弹性贮器血管 136  
 呼吸功 193

## Z

Z disk  
 Z line

Z 盘 51  
 Z 线 51



venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
 ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
 ventral respiratory group, VRG  
 ventricular diastole  
 ventricular function curve  
 ventricular systole  
 villikinin  
 visceral smooth muscle  
 viscosity  
 vision  
 visual acuity  
 visual angle  
 visual field  
 vital capacity  
 vitamin B<sub>12</sub>  
 voltage clamp  
 voltage-gated ion channel  
 volume receptor  
 vomiting

静脉回心血量 155  
 通气-血流比值 198  
 腹侧呼吸组 210  
 心室舒张期 124  
 心室功能曲线 130  
 心室收缩期 123  
 绒毛收缩素 250  
 内脏平滑肌 63  
 粘滞性 68, 139  
 视觉 320  
 视敏度 323  
 视角 323  
 视野 333  
 肺活量 195  
 维生素 B<sub>12</sub> 75  
 电压钳 37  
 电压门控通道 13  
 容量感受器 165, 172, 310  
 呕吐 236

## W

warm receptor  
 warm sensitive neuron  
 water channel  
 water diuresis  
 white blood cell, WBC  
 Windkessel vessel  
 work of breathing

热感受器 271, 345  
 热敏神经元 272  
 水通道 15, 296, 310  
 水利尿 301  
 白细胞 78  
 弹性贮器血管 136  
 呼吸功 193

## Z

Z disk  
 Z line

Z 盘 51  
 Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51



venous return  
 ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
 ventral respiratory group, VRG  
 ventricular diastole  
 ventricular function curve  
 ventricular systole  
 villikinin  
 visceral smooth muscle  
 viscosity  
 vision  
 visual acuity  
 visual angle  
 visual field  
 vital capacity  
 vitamin B<sub>12</sub>  
 voltage clamp  
 voltage-gated ion channel  
 volume receptor  
 vomiting

静脉回心血量 155  
 通气-血流比值 198  
 腹侧呼吸组 210  
 心室舒张期 124  
 心室功能曲线 130  
 心室收缩期 123  
 绒毛收缩素 250  
 内脏平滑肌 63  
 粘滞性 68, 139  
 视觉 320  
 视敏度 323  
 视角 323  
 视野 333  
 肺活量 195  
 维生素 B<sub>12</sub> 75  
 电压钳 37  
 电压门控通道 13  
 容量感受器 165, 172, 310  
 呕吐 236

## W

warm receptor  
 warm sensitive neuron  
 water channel  
 water diuresis  
 white blood cell, WBC  
 Windkessel vessel  
 work of breathing

热感受器 271, 345  
 热敏神经元 272  
 水通道 15, 296, 310  
 水利尿 301  
 白细胞 78  
 弹性贮器血管 136  
 呼吸功 193

## Z

Z disk  
 Z line

Z 盘 51  
 Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51

venous return  
ventilation-perfusion ratio,  $V_A/Q_c$   
ventral respiratory group, VRG  
ventricular diastole  
ventricular function curve  
ventricular systole  
villikinin  
visceral smooth muscle  
viscosity  
vision  
visual acuity  
visual angle  
visual field  
vital capacity  
vitamin B<sub>12</sub>  
voltage clamp  
voltage-gated ion channel  
volume receptor  
vomiting

warm receptor  
warm sensitive neuron  
water channel  
water diuresis  
white blood cell, WBC  
Windkessel vessel  
work of breathing

Z disk  
Z line

静脉回心血量 155  
通气-血流比值 198  
腹侧呼吸组 210  
心室舒张期 124  
心室功能曲线 130  
心室收缩期 123  
绒毛收缩素 250  
内脏平滑肌 63  
粘滞性 68, 139  
视觉 320  
视敏度 323  
视角 323  
视野 333  
肺活量 195  
维生素 B<sub>12</sub> 75  
电压钳 37  
电压门控通道 13  
容量感受器 165, 172, 310  
呕吐 236

## W

热感受器 271, 345  
热敏神经元 272  
水通道 15, 296, 310  
水利尿 301  
白细胞 78  
弹性贮器血管 136  
呼吸功 193

## Z

Z 盘 51  
Z 线 51