

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

病理生理学

主 编 陈主初

副主编 王树人

 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

病 理 生 理 学

主 编 陈主初

副主编 王树人

编者 (以姓氏笔画为序)

尤家驛 (中南大学湘雅医学院)

王树人 (四川大学医学院)

王建枝 (华中科技大学同济医学院)

卢 建 (第二军医大学)

张启良 (上海第二医科大学)

张海鹏 (中国医科大学)

肖献忠 (中南大学湘雅医学院)(兼秘书)

陈主初 (中南大学湘雅医学院)

陈 琪 (南京医科大学)

杨惠玲 (中山医科大学)

郭恒怡 (中国协和医科大学)

殷莲华 (复旦大学医学院)

雷立权 (西安交通大学医学院)

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

病理生理学/陈主初主编. -北京:
人民卫生出版社,2001

ISBN 7-117-04074-2

I. 病… II. 陈… III. 病理生理学-医学院校-教材
IV. R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 032430 号

病 理 生 理 学

主 编: 陈 主 初

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](http://www.pmph.com)

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

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/16 印张: 26.5

字 数: 565 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 7-117-04074-2/R·4075

定 价: 32.00 元

著作权所有, 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实际需要的德、智、体全面发展的高级人才，国家教育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，编写的主要原则和基本要求为：符合七年制的培养目标，与21世纪教学内容改革相适应，以满足大部分七年制院校的实际需要，并逐步提高与完善。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；教材编写要注重启发式，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 俊 |
| △6.《系统解剖学》 | 主编 柏树令 副主编 应大君 |

2008/6/10

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

选修课教材

△38.《细胞生物学》	主编	凌谔萍
△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》	主编 丘祥兴
△42. 《康复医学》第二版	主编 南登崑
△43. 《医学文献检索》	主编 方 平
△44. 《卫生法》	主编 赵同刚
△45. 《医学导论》	主编 文历阳
△46. 《全科医学概论》	主编 杨秉辉
47. 《医学统计学》	主编 余松林

注：画△者为与五、七年制共用教材

前 言

为满足医疗卫生机构对高层次医学专门人才的需求,七年制临床医学专业(简称七年制)教育的办学规模将进一步扩大,招生人数将逐年增多,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。在教育部高教司和卫生部科教司的领导和全国高等医药院校教材建设研究会的指导下,全国 11 所高等医学院校的 13 位病理生理学专家撰写了本教材以供全国七年制教学使用。

七年制教材不同于五年制本科生教材,在体现“三基”(基础理论、基本知识、基本技能)和“五性”(思想性、科学性、先进性、启发性、适用性)的基础上注重体现“新、深、精”的内容。为此,本版教材各章都充实和反映了本学科的新进展,增加了与疾病关系密切的细胞分子生物学新知识、新概念,如基因突变与疾病、细胞信号转导与疾病、细胞增殖分化和凋亡调控障碍、自由基与疾病等。本着从机体、器官、细胞和分子水平阐明疾病发生发展过程的总体思路,全书由四部分组成:第一部分为“总论”(第一、二章);第二部分为“细胞与分子病理生理学”(第三~六章);第三部分为“基本病理过程的病理生理学”(第七~十三章),其中增加了肿瘤病理生理学,重点介绍癌基因与肿瘤的新进展;第四部分为“器官系统病理生理学”(第十四~十八章)。此外,还将有关内容作了适当调整和扩展,如将弥散性血管内凝血融入凝血与抗凝血平衡紊乱,将多器官功能衰竭并入休克中,以增强专业知识的内在联系和逻辑性。

本书编写过程中,得到了原湖南医科大学及编写人所在院校的大力支持,得到了不少病理生理学前辈的关心指导,在此一并感谢。对在审稿和定稿过程中付出辛勤劳动的中南大学湘雅医学院、湘雅医院的专家教授表示深深的谢意。

尽管本书的编写者都是全国病理生理学的专家教授,尽管书稿已经多次讨论、修改、审阅,主编也对全书进行了必要的润色和加工,但限于水平,加之病理生理学的发展较快,因此不妥或错误之处在所难免。敬请广大教师、学生和读者批评指正,以便再版时不断充实和完善。

陈 主 初

2001 年 3 月

目 录

第一篇 总 论

第一章 绪论	1
第一节 病理生理学概述	1
第二节 病理生理学主要研究方法	2
第三节 病理生理学的发展与展望	3
第二章 疾病的病因发病学	5
第一节 健康与疾病	5
一、健康	5
二、疾病	5
第二节 病因学	6
一、疾病发生的原因	6
二、疾病发生的条件	8
第三节 发病学	9
一、疾病发生的基本机制	9
二、疾病发病学的一般规律	10
三、疾病转归	12

第二篇 细胞与分子病理生理学

第三章 基因突变与疾病	15
第一节 基因突变的概述和一般特征	15
一、基因突变的概述	15
二、基因突变的一般特征	16
第二节 基因突变的原因和类型	17
一、基因突变的原因	17
二、基因突变类型	21
第三节 基因突变与分子病	24
一、分子病的概念和分类	24
二、遗传性蛋白病发生的分子机制	25
三、遗传性酶分子缺陷发生的分子机制	26
四、受体缺陷病和膜运转障碍的概述	29
第四节 基因突变与肿瘤	29

第四章 细胞信号转导与疾病	31
第一节 细胞信号转导系统概述	31
一、细胞信号	32
二、膜受体介导的跨膜信号转导	33
三、核受体介导的信号转导通路和效应	37
四、信号转导的抑制和终止	38
五、细胞信号转导和对靶蛋白调节的主要方式	40
第二节 细胞信号转导的病理学	41
一、原因和机制	41
二、信号转导异常的发生环节	42
三、信号转导异常与疾病	44
四、细胞信号转导在炎症反应中的作用	46
第五章 细胞增殖分化和凋亡调控障碍	52
第一节 细胞增殖的调控及其障碍	52
一、细胞周期的概念、分期和特点	52
二、细胞周期的调控环节	53
三、细胞周期调控的分子机制	56
四、细胞周期调控障碍与疾病	60
五、恢复细胞周期的正常调控与肿瘤治疗	63
第二节 细胞分化的调控及其障碍	64
一、细胞分化的概念和特征	64
二、细胞分化的调控	65
三、细胞分化的调控障碍与疾病	67
第三节 细胞凋亡的调控及其障碍	69
一、细胞凋亡的概念和过程及影响因素	69
二、细胞凋亡的调控机制	72
三、细胞凋亡的调控障碍与疾病	78
第六章 自由基与疾病	83
第一节 生物体中的主要自由基及其生理学意义	83
一、生物体中的主要自由基	83
二、自由基的生理学意义	86
第二节 自由基损伤	89
一、自由基对核酸的损伤	89
二、自由基对蛋白的损伤	89
三、自由基对脂质的损伤	90
第三节 自由基与疾病	91
一、自由基与放射损伤	91
二、自由基与缺血-再灌注损伤	92
三、自由基与动脉粥样硬化	92

第四节 机体的抗氧化防御机制	93
一、活性氧和自由基的清除酶系统	93
二、非酶性抗氧化剂	94

第三篇 基本病理过程的病理生理学

第七章 水、电解质代谢紊乱	97
第一节 水、电解质代谢紊乱的生理基础	97
一、体液	97
二、体液中水与电解质的运动	100
三、水、电解质平衡及其调节	102
第二节 水、钠代谢紊乱	106
一、血钠浓度正常的水、钠代谢紊乱——体液容量平衡紊乱	106
二、血钠浓度异常的水、钠代谢紊乱——渗透压平衡紊乱	110
第三节 钾代谢紊乱	114
一、正常钾代谢	114
二、钾代谢紊乱	115
第四节 钙、磷代谢紊乱	120
一、正常钙、磷代谢	120
二、钙、磷代谢紊乱	124
第五节 镁代谢紊乱	127
一、正常镁代谢	127
二、镁代谢紊乱	128
第八章 酸碱平衡和酸碱平衡紊乱	131
第一节 酸碱物质的来源及稳态	131
一、体液酸碱物质的来源	131
二、酸碱平衡的调节	132
第二节 反映酸碱平衡状况的常用指标及其意义	137
一、pH 和 H^+ 浓度	137
二、动脉血 CO_2 分压	138
三、标准碳酸氢盐 and 实际碳酸氢盐	139
四、缓冲碱	139
五、碱剩余	139
六、阴离子间隙	139
第三节 单纯性酸碱平衡紊乱	140
一、代谢性酸中毒	140
二、呼吸性酸中毒	144
三、代谢性碱中毒	146
四、呼吸性碱中毒	149
第四节 混合性酸碱平衡紊乱	152

一、双重性酸碱失衡	152
二、三重性混合性酸碱平衡紊乱	155
第九章 缺氧	157
第一节 常用血氧指标及其意义	157
第二节 缺氧的类型、原因和发病机制	158
一、低张性缺氧	158
二、血液性缺氧	159
三、循环性缺氧	160
四、组织性缺氧	161
第三节 缺氧时机体的功能代谢变化	162
一、呼吸系统的变化	162
二、循环系统的变化	163
三、血液系统的变化	165
四、脑中枢神经系统的变化	166
五、组织细胞的变化	167
第四节 影响机体缺氧耐受性的因素	169
一、代谢耗氧率	169
二、机体的代偿能力	169
第五节 氧疗与氧中毒	169
一、氧疗	169
二、氧中毒	170
第十章 发热	172
第一节 概述	172
一、正常体温的基本概念	172
二、体温升高	172
第二节 发热的原因和机制	173
一、发热激活物	173
二、内生性致热原	174
三、EP 升高体温中枢“调定点”的机制	175
第三节 发热的时相及其热代谢特点	177
一、体温上升期	177
二、高温持续期	177
三、体温下降期	178
第四节 发热时功能和代谢变化	178
一、中枢神经系统	178
二、免疫系统	179
三、消化系统	179
四、循环系统	179
五、代谢变化	180

六、急性期反应	180
第五节 发热的利与弊及发热治疗的病理生理学基础	180
一、发热的利弊观	180
二、发热治疗的病理生理学基础	181
第十一章 应激	183
第一节 概述	183
一、应激的概念	183
二、应激原	184
第二节 应激的全身性反应	184
一、神经内分泌反应与全身适应综合征	184
二、急性期反应	189
第三节 应激的细胞反应	191
第四节 应激时机体的代谢和功能变化	194
一、代谢变化	194
二、功能变化	195
第五节 应激与疾病	197
一、应激与躯体疾病	198
二、应激与心理、精神障碍	199
第六节 应激的生物学意义及临床处理原则	200
一、应激的生物学意义	200
二、病理性应激的临床处理原则	201
第十二章 休克	202
第一节 病因与分类	202
一、休克的病因	202
二、休克的分类	204
第二节 休克的分期与发病机制	205
一、休克的缺血性缺氧期	206
二、休克的淤血性缺氧期	208
三、难治性休克期	210
第三节 休克时细胞代谢改变及多器官功能障碍综合征	213
一、细胞代谢障碍	213
二、细胞的损伤与凋亡	213
三、多器官功能障碍综合征	214
四、全身炎症反应综合征	219
第四节 休克防治的病理生理基础	223
一、病因学防治	223
二、发病学治疗	223

第十三章 肿瘤病理生理	226
第一节 肿瘤病因学	226
一、环境致癌物	226
二、遗传因素	234
第二节 肿瘤发病学	236
一、癌基因与肿瘤	236
二、抑癌基因与肿瘤	244
三、DNA 修复基因与肿瘤	249
四、代谢酶基因与肿瘤	251
五、肿瘤发生的多阶段性	254
第三节 肿瘤转移的细胞和分子机制	255
一、细胞粘附分子与肿瘤转移	256
二、细胞外基质降解酶类与肿瘤转移	258
三、细胞运动因子与肿瘤转移	259
四、肿瘤血管生成因子与转移	259
五、肿瘤转移的基因调控	260

第四篇 器官系统病理生理学

第十四章 心血管病理生理	263
第一节 心力衰竭	263
一、心力衰竭的概念与始动环节	263
二、对心脏泵血功能损害的适应和代偿机制	266
三、心肌收缩和舒张性能降低的机制	273
四、心脏泵血功能障碍对机体的主要影响	280
五、心力衰竭防治的病理生理学基础	282
第二节 高血压	283
一、概述	283
二、高血压的原因	285
三、原发性高血压的发病机制	287
第十五章 肺病理生理	296
第一节 肺外呼吸功能的评价指标	296
一、肺通气功能指标	296
二、肺换气功能指标	297
第二节 呼吸衰竭	297
一、病因和发病机制	297
二、急性呼吸窘迫综合征与呼吸衰竭	303
三、慢性阻塞性肺病与呼吸衰竭	304
四、呼吸衰竭时主要代谢功能变化	305
五、呼吸衰竭的防治原则	307

第三节 肺的非呼吸功能障碍	308
一、肺的代谢功能异常与肺疾病	308
二、肺防御功能异常与疾病	310
第十六章 凝血与抗凝血平衡紊乱	312
第一节 概述	312
一、正常机体的凝血与抗凝血平衡	312
二、凝血与抗凝血平衡紊乱的基本概念和类型	315
第二节 血浆成分改变和凝血与抗凝血平衡紊乱	316
一、血浆凝血因子异常和凝血与抗凝血平衡紊乱	317
二、血浆抗凝因子异常和凝血与抗凝血平衡紊乱	318
三、纤溶功能异常和凝血与抗凝血平衡紊乱	318
四、其他血浆成分改变对血液粘度和凝血功能的影响	319
第三节 血细胞异常和凝血与抗凝血平衡紊乱	319
一、血小板异常和凝血与抗凝血平衡紊乱	319
二、白细胞及红细胞异常和凝血与抗凝血平衡紊乱	321
第四节 血管异常和凝血与抗凝血平衡紊乱	323
一、血管异常与血栓形成	323
二、血管异常与止、凝血功能障碍	324
第五节 弥散性血管内凝血(DIC)	326
一、弥散性血管内凝血的概念和病因	326
二、DIC 的发病机制	327
三、DIC 的主要临床表现	329
四、影响 DIC 发生、发展的因素	332
五、DIC 的分期和分型	333
六、DIC 诊断和防治的病理生理基础	335
第十七章 肝脏病理生理	337
第一节 概述	337
一、肝脏疾病的常见原因和发病机制	337
二、肝脏细胞与肝功能障碍	339
第二节 胆红素代谢障碍	344
一、正常胆红素代谢	344
二、肝细胞对胆汁酸的摄入、运载及排泄	347
三、黄疸	349
四、黄疸对机体的影响	353
第三节 肝性脑病	354
一、概念、分类与分期	354
二、肝性脑病的发病机制	355
三、肝性脑病的影响因素	362
四、肝性脑病防治的病理生理基础	363

第四节 肝肾综合征	363
第十八章 肾脏病理生理	365
第一节 概述	365
一、肾功能障碍的原因	365
二、肾功能障碍的基本表现	366
第二节 急性肾功能衰竭	371
一、病因与分类	371
二、发病机制	373
三、临床经过与表现	375
四、防治的病理生理学基础	377
第三节 慢性肾功能衰竭	379
一、发病过程	379
二、发病机制	380
三、功能代谢变化	381
第四节 尿毒症	385
一、发病机制	385
二、功能代谢变化	387
三、防治的病理生理学基础	389
索引	391

第一章 绪 论

病理生理学(pathophysiology)是研究疾病发生、发展和转归的规律及其机制的科学,是联系基础医学和临床医学的“桥梁”。它在整个医学教育体系中具有十分重要的作用和地位。

第一节 病理生理学概述

病理生理学与国外的疾病生理学(physiology of disease)、临床生理学(clinical physiology)和医学生理学(medical physiology)很相近,涉及的教学内容和研究范围比较广泛,凡临床各科的任何疾病以及在实验动物身上复制的任何疾病,无不都有病理生理学问题。但其主要任务是从功能与代谢变化来探讨疾病发生发展过程中的发病规律和基本病理机制,科学地揭示疾病的本质,为防病、治病提供实验和理论依据。

随着生物-医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,随着分子生物学和相关前沿生命科学向各学科间的渗透,人们对疾病本质的阐明和发病机制的研究,必然要将正常机体中形态、功能、代谢与基因、细胞、组织以及机体、环境、心理等各方面的相关知识和研究成果有机地联系在一起,进行综合分析和科学思维,才能全面正确地认识疾病过程中出现的各种变化。因此,病理生理学与分子生物学、医学遗传学、人体解剖学、生物化学、微生物学、病理学、生理学、免疫学、药理学、生物学等多种医学基础学科的关系非常密切,这些基础学科的每一个重大进展,都有力地促进了病理生理学的发展。熟悉和掌握好上述相关学科的基本理论和方法,是医学生学好病理生理学的重要条件。所以病理生理学是一门综合性很强的交叉学科。

病理生理学以人体疾病为研究对象,紧密围绕疾病的发生发展进行科学探讨,既要知道疾病(或症状)是如何发生的,又要知道为什么会发生,达到知其然,又知其所以然的目的。如果只知道疾病在表面上有哪些症状、体征和实验室检查结果异常,而不知道发生这些变化的道理,那么,要正确驾驭疾病,主动防治疾病,是难以做到的。愈来愈多的临床医师体会到,要制订出正确有效的防治方案,要使自己的医疗和研究工作做得更好,必须更多地懂得疾病发生的机制,更好地掌握病理生理学基础理论。通过病理生理学的教学,使学生把已学习掌握到的有关正常人体的知识融会贯通,并引导对患病机体生命活动规律

的认识,重点掌握疾病时功能和代谢变化的共同规律,为临床医学各学科的学习奠定坚实的理论基础,起到承前启后的作用。病理生理学在病因和发病机制方面的研究成果,常常使疾病的防治手段不断进步,甚至发生重大变革。因此,它又是一门理论性和实践性很强的桥梁学科。

人类基因组(human genome)包含 23 对染色体,共约 30 亿个碱基对,这是人类一切生命现象的分子蓝图,也是生命遗传信息的“总词典”和个体发育及细胞功能活动控制的“总程序”。随着人类基因组计划(human genome project,HGP)的完成,它必将进一步革新生物医学的思想和方法论,从根本上推动生物医学乃至生命科学的发展。同时也将进一步扩充和深化分子病理生理学的教学内容和研究手段,从根本上促进病理生理学科的发展。

第二节 病理生理学主要研究方法

病理生理学作为一门医学基础理论学科,一方面通过科学研究来探讨并不断阐明人类疾病发生、发展和转归的机制,提高疾病防治水平;另一方面通过理论课介绍疾病发生发展过程中的共同规律和基本理论,通过实验教学课让学生独立操作,观察分析实验结果,以提高独立思考、独立分析问题和解决问题的能力以及动手能力,为临床课程学习奠定基础。

用于病理生理学的研究方法很多。其中动物实验与临床观察是医学发展的两大支柱。巧妙地将二者有机地结合起来,这是现代医学发展的基本途径。

1. 动物实验 从生物学观点来看,人和动物都是由单细胞生物进化而来,人与动物既有特殊性,也有共同性。所以在动物身上进行实验研究得到的结果对阐明人类疾病发生发展规律具有重要参考意义。同时由于医学伦理和人道主义原则,不能在人体进行破坏性或创伤性实验,只能依赖于实验动物研究。因此,在动物身上复制人类疾病的模型,人为地控制各种条件,对其功能、代谢变化进行动态观察就成为病理生理学重要研究手段之一。动物实验一方面具有可严格控制实验条件,可进行各种指标观察和足够数量重复,可取出组织和器官直接进行试验等优点;另一方面也存在种属差异、主观感觉难以了解等局限性。所以动物实验结果不能机械地、简单地完全用于临床,只有把动物实验结果和临床资料相比较,综合分析后才能作为临床医学的借鉴和参考,作为探讨人类疾病病因、发病机制及防治的依据。传统的动物实验大多是通过外加致病因素、药物、手术等方法在动物身上复制疾病模型;或者利用动物的某些自发性疾病,人为地控制某些条件对疾病时的变化进行动态观察。随着分子生物学和细胞分子遗传学的发展,建立以定位转移外源基因为原理的转基因(transgene)动物模型,检测靶基因在模式生物中生物学功能的改变情况,以了解特定基因的功能。著名的转基因动物例子是 1982 年 Palmiter, 等将大鼠的生长激素基因置于小鼠的金属硫蛋白 I (metallothionein I) 启动子的控制下,注入小鼠受精卵原核中,结果生成的转基因小鼠能产生高水平的大鼠生长激素,这些转基因小鼠生长可达正常小鼠的 2 倍,且将这种遗传特征以显性方式遗传给后裔。近年来 Bik 建立以基因同源重组为原理的定时、定位基因敲除(knock out)动物模型,通过与正常动物的比较可探讨该基因的功能。

2. 临床观察 临床研究的主要对象是病人,在不损害病人健康的前提下,用B超、心电图、CT、内窥镜等无创性仪器进行检查,或收集血、尿、脑脊液、活检组织等样品进行化验测定,或直接观察患病机体及其疾病过程中的功能、代谢和分子(或基因)变化。探索疾病动态发展的规律。因此在不损害病人健康的前提下进行周密的临床观察和临床实验研究是必要的。

3. 分子生物学实验 现代医学研究证明,人类疾病都直接或间接地与基因有关。在这个意义上,人类所有疾病都可视为“基因病”。正如在第18届国际遗传学大会上科学家所指出的:“疾病是体内细胞变异的表象,细胞变异又是细胞内基因受损的表象”。可以预见:围绕人类疾病相关基因的识别和克隆,疾病相关基因的结构和功能以及疾病防治有关的基因表达、调控等将成为21世纪医学研究的主题。

分子生物学作为一门新兴学科已广泛渗透到医学各学科研究之中。因此,近年来病理生理学研究方法正在发生重大变革。人们开始采用分子生物学技术来研究细胞受体、离子通道、信号传导变化以及细胞增殖、分化和凋亡调控等在基本病理过程和疾病发生发展中的作用。

采用分子遗传学技术来分离克隆疾病基因,检测基因结构及其表达异常,研究遗传基因与环境因素在疾病发生发展过程中的关系。

4. 体外实验(in vitro) 近年来,动物和人组织细胞的培养被广泛用于分子细胞学研究,其培养方法已纳入分子生物学技术体系,充分显示了体外培养技术的突出应用价值,具体有三个层次的培养:组织培养(tissue culture)指的是从体内取出组织,模拟体内生理环境在无菌、适当温度和一定营养条件下,使之生存和生长并维持其结构和功能的方法,细胞培养(cell culture)用的也是同样的方法,培养物是单个细胞或细胞群。器官培养(organ culture)指的是应用和组织培养相似的条件,培养的是器官的原基、器官的一部分或整个器官,使之在体外生存、生长和保持一定功能的方法。利用体外培养的细胞、组织或器官作为研究对象来探索疾病发生发展规律和机制,已成为病理生理学必不可少的研究方法和手段。

总之,病理生理学采用多种研究方法,综合从细胞分子水平以及器官系统和整体水平上获得的研究结果,建立揭示疾病本质及其发生发展机制的新观点和新理论,为疾病防治开辟新思路和新方向。

第三节 病理生理学的发展与展望

病理生理学作为一门独立的学科伴随着医学实践的需要,并同人类对疾病本质的认识过程不断深化而逐步发展形成。

19世纪法国生理学家伯纳德(Claude Bernard)开始认识到,仅用临床观察和尸体解剖的方法难以全面阐明和深刻了解疾病的发生机制和发展规律,于是着手进行动物实验,用实验方法研究疾病发生的原因及疾病过程中功能代谢变化,形成了病理生理学的前身——实验病理学(experiment pathology)。并于1879年开始,先后在俄国、德国、前苏联、东欧及西方一些国家相继成立了病理生理学教研室,开设了病理生理学课程,课时数

多达 200 多学时。

我国的病理生理学作为一门独立学科,始于 50 年代。1956 年在全国省级以上医学院校先后成立了病理生理学教研室,开设了病理生理学课程,启动了病理生理学的科学研究。半个世纪来,由于广大病理生理学科技工作者的不懈努力和艰苦探索,病理生理学得到了迅速发展,在人才培养、科学研究和学科建设等方面均取得了可喜成果。如今,有了自己的学会组织:国家一级学会——中国病理生理学会;有了一支由杰出人才领头的学术队伍,自 1994 年以来有 4 位病理生理学教授当选为中科院和工程院院士;有了自己的学术刊物——中国病理生理学杂志;同时培养了一大批本科生、硕士生、博士生和博士后,获得了一批高水平科研成果。21 世纪是人才竞争更加激烈的时代,病理生理学将进一步加强教学方法、教学内容的改革,在发挥其沟通基础医学与临床医学联系的“桥梁”作用过程中,注重培养更多的高层次、高素质医学专业人才作出新的贡献。21 世纪是生命科学占主导的时代,病理生理学作为生物医学的一门独立学科,将根据医学模式的转变,临床疾病谱的变化,大力加强与生命科学、分子生物学等新兴学科的结合和渗透,积极引入新兴学科的新技术、新理论、新成果,加强疾病发生发展过程中多因素综合作用的研究,加强从分子和基因水平阐明疾病机制的变化,使病理生理学真正成为一门新兴交叉学科。

(陈主初)

主要参考文献

1. Smith LH and Their SO. Pathophysiology. The Biological Principles of disease. Saunders Comp. Philadelphia 2nd edition. 1985, 139-173
2. Childs B. A logic of disease. In: Scriver CR et al. (eds) Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 7th ed. New York: McGraw-Hill. 1995, 229
3. Green ED, Cox DR and Myers RM. The Human Genome Project and Its Impact on the Study of Human Disease, In: Vogelstein B and Kinzler kw(eds). The Genetic Basis of Human Cancer, New York: McGraw-Hill, 1998, 33-63

第二章 疾病的病因发病学

第一节 健康与疾病

疾病(disease)是相对人类健康(health)而言,二者是正常生命现象的对立统一。长期以来人类为自身的健康,同疾病进行了不懈的斗争,对疾病的认识不断提高,对健康的理解日趋全面。但是,至今人们仍很难对“健康和疾病”这两个医学中重要的基本概念作出清晰、明确而又比较公认的定义,为此本章仅就目前的认识水平给予阐述。

一、健康

长期以来人们认为“不生病”、“无病痛”就是健康,其实这种认识是很不全面的。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)指出:健康不仅是没有疾病和病痛(infermity),而且是一种躯体上、精神上和社会上处于完好圆满状态(state of complete well-being)。这就是说健康至少应具备强健的体魄和健全的心理精神状态。

自20世纪80年代以来,人们又提出了次健康或亚健康(sub-health)的概念,认为在健康与疾病之间至少还包含着三类互存联系但又有所不同的状态:①“心身轻度失调状态”,即表现为情绪低落、心情烦躁、纳呆失眠等,且时好时坏,时轻时重,呈周期性;②“潜临床状态”即表现为与某些疾病相关的高危倾向,潜伏着发展成某一类病理损害的极大可能或已启动向某些病理改变发展的态势;③“前临床状态”,即表现出明确的病理改变,但无明显的临床症状。很显然,亚健康阶段中,心身交互作用,促进着病程的进展。如果从心理、行为、生活方式各个环节及早采取干预措施,有可能阻断亚健康向临床病态的发展,真正取得预防的效果。

总之,健康不仅是没有疾病和机体残缺,而是身体、心理和社会康宁的完美状态。一个健康的人必然能与其所处的环境保持协调的关系,并具有进行有效活动和工作的能力,与此同时,健康也由生理健康扩展到心理健康,由个体健康扩展到群体健康。因此,作为今天的医学生,明天应成为促进人类健康的医生,而不仅仅是只会“看病”治病的高手。

二、疾病

什么是疾病在不同的历史阶段有不同的认识。

最早的神灵主义医学模式(spiritualism medical model)认为,疾病是鬼怪作乱或得罪上帝而遭神谴;随后的自然哲学医学模式(natural philosophical medical model)认为,疾病就是“不舒服”;祖国医学认为,疾病是气血、阴阳平衡失调;文艺复兴时期的机械论医学模式(mechanistic medical model)认为,疾病犹如机器的部件失灵。直到显微镜的发明和致病微生物的发现,特别是现代医学科学的发展,人们对疾病才有了比较直接的了解,认识

到:①疾病的发生都有其原因和条件,没有原因的疾病是不存在的。②疾病的发生是机体自稳调节(homeostasis control)功能紊乱而引起内环境失衡和生命活动障碍。③疾病的发生常可引起体内生理功能、代谢和形态结构的改变,临床表现为异常的症状、体征。④疾病过程具有发生、发展和转归的一般规律。

因此,目前一般认为,疾病是指机体在一定病因作用下,自稳调节发生紊乱导致的异常生命活动过程。

然而,科学技术的不断发展,人们对疾病的认识还在不断深入,理解还在不断更新:①随着生物医学模式(biomedical model)向生物—心理—社会医学模式(bio-psycho-social medical model)的转变,人们开始重视心理因素和社会因素在疾病发生中的作用;②随着人类疾病谱的变化,人们注意到慢性非传染性疾病已成为危害人类健康的重要威胁;③随着人类疾病与基因关系的深入研究,人们认识到疾病发生发展的本质涉及基因的作用,要彻底明确和根治疾病的发生,必须从分子生物学和分子遗传学入手去寻找解决办法。因此从分子基因水平上去探索疾病发生发展成为21世纪医学研究的主题。

第二节 病因学

病因学(etiology)是研究疾病发生的原因和条件的科学,主要回答“为什么会发病”的问题。

一、疾病发生的原因

病因即疾病原因(etiological agents)的简称。它是指作用于机体能引起疾病并赋予该疾病特征的因素,具有决定疾病特异性的特点。

引起疾病的原因很多,大致可分为以下几类:

(一) 感染性因素(infective agents)

主要包括致病微生物(细菌、螺旋体、真菌、立克体病、支原体、病毒等)和寄生虫(原虫、蠕虫等)。这类病因常引起各种传染性或感染性疾病,其致病作用主要取决于病原体侵入宿主的数量、毒力、侵袭力(invasiveness)和机体的防御、抵抗能力双方力量的对比,机体抵抗力下降,有利于病原微生物的致病作用,同时,不同病原微生物的致病力也不尽相同。

(二) 理化因素(physical and chemical agents)

1. 物理性致病因素 主要有机械性创伤、高温低温、电流和电离辐射、气压等。它们的致病程度主要取决于作用强度、部位、持续时间,而很少和机体本身的反应性有直接关系。例如环境温度接近于体温时,就会影响机体散热,人感到不舒服;温度更高时对人体产生种种不利影响,严重时可发生过热(hyperthermia)。当高温物体直接作用于人体时可引起烧伤(burn)。

2. 化学性致病因素

(1)引起接触性损伤的化学物质,如强酸、强碱等。

(2)经摄入、呼吸、皮肤等途径进入体内引起人体中毒的化学毒物(poison),如汞、砷、

氰化物、有机磷农药等。

(3)动植物毒性物质、化学毒气和药物中毒也属此类。

化学性病因的致病作用有急性和慢性之分,前者一般无潜伏期或很短,后者有一个机体内积蓄过程;对机体常有器官特异性致病作用,如 CCl_4 主要损害肝细胞; CO 主要与血红蛋白结合而作用于红细胞;致病作用主要取决于毒物剂量和机体代谢解毒及排泄毒物的功能。一般而言,剂量越大,中毒作用越强,但有的毒物毒性极强,即使剂量很少,也可导致损害或死亡(如氰化物中毒)。如果机体的解毒排泄功能发生障碍,可使体内的毒物停留时间较长,机体损害更加严重。

(三) 遗传性因素

遗传性因素直接致病主要通过染色体异常和基因突变而起作用。前者包括染色体数目异常(abnormal chromosome numbers)如多倍体(polyplod)、单体(monosomy)、非整倍体(aneuploid)和染色体结构畸变(chromosome structure aberration)如缺失(deletion)、易位(translocation)、倒位(inversion)、重复(duplication);后者包括基因缺失(gene deletion)、点突变(point mutation)、插入(insertion)和融合(fusion)。染色体异常引起的疾病已达到数百种,如常染色体数目异常(47, trisomy 21)导致 Down's 综合征,性染色体畸变(47, xxy)导致 Klinefelter's 综合征(两性畸形)。基因突变多数属正常生理范围,但有少数突变可引起遗传性疾病,如位于 11 号染色体的 β -珠蛋白基因突变可引起血红蛋白病,位于 5 号染色体的 APC 基因突变可引起家族性腺瘤息肉病(familial adenomatous polyposis),位于 X 染色体的凝血因子 VIII 基因突变可引起血友病(haemophilia)。

此外,通过疾病流行病学和家系分析,发现遗传易感性(genetic predisposition)在某些疾病的发生中起重要作用,例如某些家族中的成员具有易患精神分裂症、高血压病的倾向。所谓疾病的遗传易感性即指某种遗传缺陷(如生殖细胞突变,germline mutation)或某种基因多态性变异型(polymorphic variant)的个体容易发生某种疾病的特征。

(四) 机体因素

1. 生命必需物质的缺乏或过多

(1)营养物质的缺乏或过多:机体的正常生命活动需要有充足的、合理的营养物质来保障。这类物质包括糖、脂肪、蛋白质、维生素、无机盐以及微量元素(铁、铜、锌、钴、钼、硒、铬、镍、砷、锡、碘、氟、钒等)。营养物质的缺乏或过剩都会对机体造成损害而引发疾病。例如长期摄入营养物质(尤为糖、脂肪、蛋白质)不足可引起饥饿性营养障碍。过量摄取可引起肥胖,从而诱发或并发其它疾病;维生素摄入不足可发生相应的维生素缺乏症,摄入过多(如 vit A, vit D)可引起中毒。

(2)微量元素铁含量不足可引起缺铁性贫血,过量吸收可致肝纤维化;无机盐(钠、钾、钙、镁盐)缺乏或过剩同样可引起相应的代谢障碍和功能紊乱。

(3)其它生命必需的基本物质(如氧、水等)缺乏或过多也会引起机体患病。

2. 免疫异常 正常的免疫功能对于机体防御疾病发生具有十分重要的作用。当机体的免疫系统对某些抗原刺激发生异常强烈的反应就会导致组织细胞的损伤和生理功能障碍,引起变态反应(allergy)或超敏反应(hypersensitivity)。如异种血清蛋白(破伤风抗毒素等)、某些药物(青霉素等)可引起某些个体的过敏性休克;某些花粉、食物(虾、牛乳

等)可引起支气管哮喘、麻疹等变态反应性病。当机体对自身抗原发生免疫反应并引起自身组织损害时可导致自身免疫性病(autoimmune disease),如全身性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)等。此外,当机体的细胞或体液免疫缺陷(immunodeficiency)常易发生致病微生物的感染和恶性肿瘤的发生。

3. 先天性因素 先天性不良因素并非遗传物质的改变,而是指那些有损害于正常胚胎发育的因素。由先天性不良因素引起的婴儿出生时就已出现的疾病常称为先天性疾病,如母体在妊娠早期受到病毒(风疹病毒、麻疹病毒)感染有可能引起胎儿患先天性心脏病及无脑儿等。这种先天性疾病是不会遗传的。但有的先天性疾病(如唇裂、多指/趾)是可能遗传的。

(五) 精神、心理、社会因素

疾病本身是一种生物学现象,但是又与人们所处的社会环境、社会关系、社会活动息息相关。特别是随着改革开放的不断深入,竞争更加激烈,生活节奏更加快捷,必然对人体产生不同的精神心理效应,影响机体的内稳状态,因此,社会和心理因素在疾病发生中的作用日趋重要。医务工作者有责任告诉人们如何适应充满竞争的社会环境,以防止疾病的发生和如何防止已发生的疾病。

综上所述,疾病发生的原因是多种多样的,有的疾病完全由遗传因素(entirely genetic)决定,有的疾病是多因素(multifactorial)的、由遗传与环境因素共同作用(genetic and environmental interplay)。有的疾病则完全由环境因素(entirely environmental)所致,了解病因可进行病因学的预防和治疗。然而,目前还有不少疾病的确切病因不甚明了,相信随着医学的发展,这些疾病的病因终将得到阐明。

二、疾病发生的条件

疾病发生的条件是指病因作用于机体的前提下,决定或影响疾病发生发展的因素。例如结核杆菌是结核病的原因,但是,仅有结核杆菌的侵入,机体并不一定都患结核病,只有在各种因素(如居住环境恶劣、过度疲劳、营养不良、长期忧郁)影响下造成机体免疫防御功能下降或易感性(susceptibility)增高,为结核杆菌的致病创造了有利条件才患病。因此,条件本身并不直接引起疾病,但可以影响或促进疾病的发生。疾病发生的条件可以是多方面的。有许多条件是自然因素造成的,例如气候条件,夏季天气炎热,有利于肠道致病菌繁殖和苍蝇孳生,使致病菌容易传播,炎热的天气又可使人体消化液分泌减少,肠蠕动减弱,加之人们喜吃生冷食物,增加了致病菌接触的机会,因而易患消化道传染病。也有许多条件属于社会和环境因素,例如生活贫困、居住拥挤、生活习惯不良、卫生状况不好等可使疾病的发生增加;此外,年龄和性别也可影响某些疾病的发生而成为不可忽视的条件。例如小儿和老人易患感染性疾病,女性易患癌病、甲状腺功能亢进和泌尿道感染,男性易患动脉粥样硬化、前列腺疾病。

需要强调的是,同一个因素,对某一疾病的发生来说是条件,而对另一疾病却是原因,所以说原因和条件是相对于某一特定疾病而言,实际工作中,应当根据疾病发生发展的具体情况进行分析 and 区别对待。例如,营养不足使机体抵抗力下降,可以是多种感染

疾病发生的条件,而长期营养不足又是营养不良症发生的原因。还应当注意,并非任何疾病的发生都需要原因和条件同时存在。事实上,有的疾病在没有条件存在的情况下同样可以发生,例如机械暴力、剧毒剂(如氰化物等)作用于人体时,并不需要条件即可引起机体创伤、中毒等。

诱因或诱发因素(precipitating factor)是指能够加强某一疾病原因作用的因素,从而促进疾病发生。如昏迷病人容易吸入带菌分泌物而诱发肺炎;肝硬化食管静脉曲张破裂,使血氨突然增高而诱发肝性脑病。当某些疾病的原因、条件还分不清楚时,可笼统地将促进该疾病的因素称为危险因素(dangerous factor),如高脂血症是动脉粥样硬化的危险因素等。

第三节 发病学

发病学(pathogenesis)主要研究在原始病因作用于机体后,疾病发生的基本机制和发生、发展、转归的一般规律。

一、疾病发生的基本机制

不同的疾病,发病机制(mechanism)各不相同。但是,各种疾病发生过程中存在共同的基本机制。近年来医学基础理论的快速发展;各种新方法新技术的广泛应用,不同学科间的交叉渗透,使疾病基本机制的研究从系统水平、细胞水平逐步深入到分子基因水平。

(一) 神经机制

机体与外界环境的统一协调、机体各系统功能代谢的平衡稳定,是机体正常生命活动得以进行的基本前提和标志。因此,许多致病因素可通过影响神经系统而引起疾病的发生。有的病因刺激神经反射引起相应系统的功能和代谢变化,如腹部钝击伤引起迷走反射,可致心跳暂停,惊恐引起交感神经兴奋,发生心跳加快、血压升高、呼吸加速。有的致病因素可抑制神经递质的合成、释放、分解,或者与神经递质受体结合,阻断正常递质的作用,由此干扰神经系统的功能而导致疾病的发生,如有机磷农药可使乙酰胆碱酯酶失活,从而抑制乙酰胆碱酯酶的分解,使之持续地停留于突触和神经肌肉接头上,引起持续的兴奋。此外,精神因素也可引起大脑皮质功能活动减弱,皮质下中枢运动失调,使器官功能紊乱。

(二) 体液机制

体液是维持机体内环境稳定的重要因素,许多致病的因素可直接或间接地通过体液量和体液成分的改变,造成内环境紊乱而引起疾病的发生。例如,体液量的严重减少(脱水、出血)可引起血液循环障碍,导致休克发生;促凝血物质(如羊水、组织因子)大量进入血液可激活凝血系统引起弥散性血管内凝血。

体液调节的紊乱通常由体液中的组胺、去甲肾上腺素、前列腺素、纤溶物质、内皮素等体液因子(humoral factor)和血小板衍生生长因子(PDGF)、白介素(IL)肿瘤坏死因子(TNF)等细胞因子(cytokines)的数量和活性变化引起。其中体液因子通过内分泌(endocrine)、旁分泌(paracrine)和自分泌(autocrine)三种方式作用于靶细胞受体而发挥调节

作用。例如,激肽类物质可使局部血管扩张、抑制平滑肌收缩、增加毛细血管通透性,休克时激肽类的增多便引起血液动力学和微循环失调而出现相关症状和体征。

值得指出的是神经机制和体液机制密切相关,往往同时发生,共同参与疾病过程,所以常称神经体液机制。如体液中内分泌激素在许多疾病中起重要作用,而内分泌的功能活动是受神经机制调节的,神经系统对各器官功能代谢的调节,有许多是通过内分泌去实现的。

(二) 细胞分子机制

机体接触致病因子后,由于致病因子对组织细胞的直接或间接作用使某些细胞或其基因的功能、结构发生改变,从而引发病理过程。有的病因如高温、寄生虫等可直接损害细胞本身,有的作用于细胞后引起细胞膜或细胞器的功能障碍,如钠泵($\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP酶)、钙泵($\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+}$ ATP酶)等担负离子主动转运的离子泵功能失调,造成细胞内外离子浓度的不平衡可导致细胞水肿甚至死亡;又如线粒体功能障碍阻碍三羧酸循环,引起能量缺乏而造成细胞功能异常。有的作用于细胞后引起细胞受体功能、细胞周期调控或信号传递通路的异常而产生一系列病理生理改变,这方面的内容将在后续章节中介绍。

除致病因子直接损伤组织细胞引起功能代谢和结构改变外,绝大多数的组织细胞病变都与疾病相关基因(disease-associated gene)异常有关。其中有的由单个致病基因的引起,称单基因(mono-gene)病如多囊肾,主要是由于第16号染色体的16p^{13.3}区等位基因的缺失所致;有的是多个基因在环境因素共同作用下引起的表型改变称多基因病(multi-gene disease)或多因子病(multifactorial disease),如高血压、糖尿病等。有的是外源基因的引入所致,称获得性基因病。如某些病毒感染引起的疾病。

二、疾病发病学的一般规律

疾病发病学一般规律是指不同疾病的发生、发展过程中共同存在基本规律。这些规律主要体现在以下三个方面:

(一) 疾病过程中的损伤与抗损伤反应

损伤与抗损伤反应自始至终贯穿于疾病过程中,它们各自构成矛盾的两个方面,相互依赖,又相互斗争,推动疾病的发展和转归,成为疾病发展的基本动力。如果疾病过程中抗损伤反应占优势,则疾病向有利于机体的方向发展,直至痊愈。例如,器械暴力作用于机体,造成组织破坏、血管破裂、出血、组织缺氧等损伤性反应,而动脉血压下降和疼痛引起机体反射性交感神经兴奋,使之血管收缩,减少出血以维持一定水平的动脉血压,有利于心、脑等重要器官的动脉血液供应;同时发生心率加快,心缩加强以增加心输出量,血凝加速以利止血等抗损伤反应,如果损伤较轻,则通过上述抗损伤反应和及时有效的治疗,机体便可恢复健康;反之,损伤较重,抗损伤的各种措施不足以抗衡损伤反应,又未进行恰当治疗,则病情恶化,出现创伤性或失血性休克甚至危及生命。应当注意的是,有的损伤与抗损伤反应之间并无严格的界限,二者之间可以互相转化。如前所述创伤时的血管收缩有抗损伤作用,但同时它又可引起组织缺氧,持续缺氧导致微循环淤血,回心血量减少和动脉血压下降,这就说明原本为抗损伤的血管收缩此时已转化为损伤反应。因此,正确区分疾病过程中损伤和抗损伤的变化,对于疾病的有效治疗十分重要;在临床的疾病预防

中,原则上应尽量支持和保护抗损伤反应而消除或减轻损伤反应,一旦发现抗损伤反应转归为损伤反应,应及时消除或减轻这种变化,以使病情好转。

(二) 疾病过程中的因果转化

因果转化是指疾病过程中,原始致病因素(因)作用于机体后产生一定的损伤性变化(果);在一定条件影响下这种损伤性变化又可作为发病原因(pathogenetic cause)引起另一些新的变化,即原始病因引起的后果,在一定条件下转化为另一些变化的原因。可见这种因果互相转化的规律在疾病的发生发展过程中起着推波促浪的作用,如不及时有效地加以阻断,就可形成恶性循环(vicious cycle),使病情进一步恶化。如图 2-1 所示,外伤引起组织受损,血管破裂而导致大出血时,虽然作为原始病因的外伤作用已经消除,但大出血作为新的发病原因,可引起系列变化,其中血压下降、组织缺血缺氧、毛细血管和微静脉大量淤血、回心血量减少等可互为因果,循环不已,而每一次因果交替都将加重病情的发展。当然,图 2-1 只是一个简单的概述轮廓,实际上,外伤出血时机体内因果转化的情况要复杂得多。因此临床实践中,必须仔细观察病情变化,认真分析,有的放矢,采取有效措施及早预防或阻断发病过程中的因果交替和恶性循环,使疾病朝着有利于机体的良性循环方向发展。

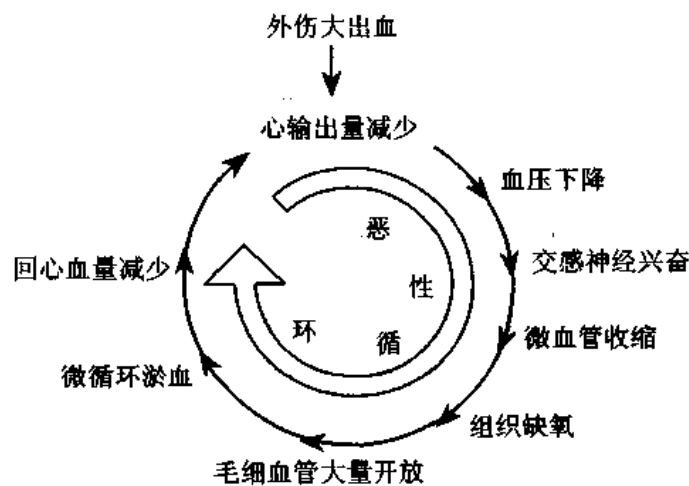


图 2-1 外伤大出血时因果转化

(三) 疾病过程中的局部与整体关系

任何疾病都有局部表现和全身反应,一方面局部的病变反应可通过神经-体液途径引起机体的整体反应。另一方面机体整体反应也可影响局部病变的发展。所以在疾病过程中,局部与整体互相影响,互相制约。例如,肺结核病的病变主要在肺、表现为咳嗽、咯血、吐痰等,但同时它会引起发热、盗汗、消瘦、乏力和血沉加快等全身反应;而另一方面,全身状态又影响着肺部病变的发展方向,当全身抵抗力下降时,肺结核病变可进一步发展,甚至扩散到全身,形成新的病灶;当全身抵抗力增强时,肺部病变则可逐渐缩小直至痊愈。同时,应该认识到疾病过程中局部和整体关系的双方可相互转化,需要透过现象看到本质,以明确是全身病变还是局部病变在疾病发生发展中起主导作用;如疔肿是局部的化脓性炎症,一般进行局部的处理就可治愈。若疔肿是糖尿病的局部表现,那么单纯的局部治

疗就不会有明显的效果,必须首先进行糖尿病治疗;总之,正确认识局部与整体的相互关系对疾病的诊治具有重要意义,切不可只顾局部,忽视全身;或只重视全身而忽视局部。

三、疾病转归

疾病的转归是指疾病过程的发展趋向和结局,它主要取决于致病因素作用于机体后发生的损伤与抗损伤反应的力量对比和正确及时有效的治疗。疾病的转归有完全康复、不完全康复和死亡三种形式。

(一) 完全康复

完全康复或痊愈(complete recovery)是指病因去除后,患病机体抗损伤反应完全消失,机体功能和代谢障碍完全恢复正常,形态结构损害完全修复,临床症状和体征完全消退,总之,这是机体的自稳调节恢复到正常状态的结果。临床上,大多数疾病都可完全康复,有的传染病痊愈后还使机体获得特异的免疫力。

(二) 不完全康复

不完全康复(incomplete recovery)是指原始病因消除后,患病机体的损伤性变化得以控制,机体通过代偿性机制来维持相对正常的生命活动,但基本病理改变仍未完全恢复正常。不完全康复的后果,一方面为疾病的复发留下隐患,当机体免疫力下降或外界环境的剧烈变化使机体抗损伤反应减弱时可引起疾病的重新发生;另一方面则留下某种不可修复的病变或后遗症,如心内膜炎治愈后留下的心瓣膜粘连,烧伤愈合留下的疤痕。因此,不完全康复的人,实际上仍应作为病人对待,给予适当的保护和照顾。

(三) 死亡

死亡(death)是生命活动的终止,也是生命的必然规律,作为疾病的转归则是疾病发生发展的最不幸的结局。

医学上一般将死亡分为生理性死亡和病理性死亡两种。生理性死亡由于机体各器官的自然老化所致,又称老死。根据长寿者的寿命和哺乳动物生长成熟期与生命期的时间比(1:5或1:7)推测,人的最高寿命估计为120~160岁。但实际上人的生理性死亡是很少见的,绝大多数属于病理性死亡。病理性死亡中通常又把6小时或24小时内因非暴力意外的突然死亡称为猝死(sudden death)。

1. 死亡分期及标志 传统的死亡概念认为,死亡是一个渐进的发展过程。根据其发展情况可分为三个阶段:

(1)濒死期(agonal stage):本期的重要特点是脑干以上的神经中枢功能丢失或深度抑制,而脑干以下的功能犹存,但由于失去了上位中枢的控制而处于紊乱状态。主要表现为意识模糊或丧失,反应迟钝或减弱,呼吸和循环功能进行性下降,能量生成减少,酸性产物增多等。

(2)临床死亡期(stage of clinical death):本期主要特点是延脑处于深度抑制和功能丧失状态,表现为各种反射消失,呼吸和心跳停止,但是组织器官仍在进行着微弱的代谢活动。如能采取紧急抢救措施,有可能使之复苏(resuscitation)或复活。

(3)生物学死亡期(stage of biological death):本期是死亡过程的最后阶段。此时,机体各重要器官的新陈代谢相继停止,并发生了不可逆转的功能和形态改变。但是,某些对

缺氧耐受性较高的器官、组织如皮肤、毛发、结缔组织等,在一定的时间内仍维持较低水平的代谢过程,随着生物死亡期的发展,代谢完全停止,则出现尸斑、尸僵和尸冷,最终腐烂、分解。

2. 脑死亡(brain death) 脑死亡是指全脑功能(包括大脑半球、间脑和脑干各部分)的不可逆的永久性丧失以及机体作为一个整体功能的永久停止,其判断标准:①不可逆的昏迷和大脑无反应性;②呼吸停止,人工呼吸15分钟仍无自主呼吸;③瞳孔散大及固定;④颅神经反射(瞳孔反射,角膜反射,咳嗽反射,吞咽反射等)消失;⑤脑电波消失;⑥脑血液循环完全停止。

有的病人大脑皮层功能已不可逆转仅在人工呼吸和人工起搏的情况下仍可处于皮层下的生存状态即植物人(vegetative state)。如果医护条件好,植物人可“生存”相当长时间,事实上脑死亡者作为整体已经死亡,不可能再恢复意识,更不可能复活。近几年来有人提出对深受疾病痛苦折磨、各种治疗手段又无法使之康复的病人实施“安乐死”(euthanasia)。“安乐死”一词原于希腊文,意指“快乐的死亡或尊严的死亡”。由于存在伦理道德、法律和适应证等问题,目前对这种“无痛苦的仁慈助死”尚有争论,并未实施。

(陈主初)

主要参考文献

1. 吴其夏,余应年,卢建主编.新编病理生理学.北京:中国协和医科大学出版社,1999,1~9
2. Cathebras P. What is disease? Rev Med Interne,1997,18(10):809
3. Raikka J. The social concept of disease. Theor Med,1996,17(4):353

第二篇 细胞与分子病理生理学

第三章 基因突变与疾病

第一节 基因突变的概述和一般特征

一、基因突变的概述

基因突变 (gene mutation) 一词是由 de vries 于 1901 年引入, 用来描述植物突然的遗传变化。人类和其它物种生物细胞的基因都能保持相对的稳定性, 且能一代一代精确复制和遗传。然而代代相传的基因并非是完全固定不变的。没有遗传物质的突变, 就没有生物的进化。因而基因突变是生物界中普遍存在的现象, 也是生物进化的源泉。但在某些情况下, 基因突变可导致基因结构和功能的改变, 也可导致某些遗传性疾病, 或与某些常见病如肿瘤发生有关联。这类基因常称为“致病基因”及/或疾病相关基因 (或称易感基因)。遗传学把在一定内外因素影响下使遗传物质基因发生变化并引起基因型及/或表型的改变, 称为突变 (mutation)。广义上讲, 突变包括染色体畸变 (chromosome aberration) 和基因突变两层涵义。基因突变是基因组 DNA 分子在结构上发生核苷酸序列或数目的改变, 有基因组 DNA 的点突变、缺失、插入或重排等。通常它涉及到基因 DNA 序列和结构的局部变化, 而不常伴有染色体数目及/或结构的改变。目前, 人们习惯将染色体的变异称为“畸变”, 而“突变”一词则专用于指基因突变。

基因突变可以发生在生殖细胞也可发生在体细胞。发生在生殖细胞的基因突变可通过受精卵将突变的遗传信息传给下一代, 并常在子代所有细胞中都存在这种改变; 由于其子代生殖细胞的遗传性状也发生了相应的改变, 故可世代相传。常见的诱变剂可使体细胞发生基因突变。对于有性生殖的生物, 这种体细胞基因的突变不会传递给子代, 但可传给由突变细胞分裂所形成的各代子细胞群, 即在细胞水平上代代相传, 在局部形成突变细胞群体, 从而成为细胞癌变的基础; 如果诱变剂的作用足够强烈和/或广泛, 体细胞突变可影响到受累细胞的特定功能, 使出现表型的改变, 即机体出现某些器官系统功能的异常, 产生某种疾病甚至导致死亡, 例如程度不同的放射病等。

二、基因突变的一般特征

基因突变具有多向性、可逆性、有害性、稀有性、重复性和随机性等基本特征。

(一) 多向性

基因突变的多向性是指同一座位(locus)上的同一祖先基因可独立发生多次突变,形成复等位基因(multiple gene)。因此当群体中同一基因的全序列上存在3个或3个以上的等位基因即可确定复等位基因的存在。例如在染色体的某一座位上存在基因A,在一定条件下,它既可突变为 a_1 ,也可突变为 a_2, a_3, \dots, a_n ,从而形成一组复等位基因。每一个人并不能具有一组复等位基因的所有成员,而只能具有其中的任意一个或两个。对于不同基因座的各种基因而言,复等位基因在数目上变化大。复等位基因数目的多少(基因突变多向性的结果)决定了基因表型的多样性和机体个体间的差异。例如,决定人类ABO血型的复等位基因有 i, I^A 和 I^B 三种,这可能是 i 基因经两次不同的突变分别形成 I^A 和 I^B 而构成,从而在人类存在 $I^A I^A, I^B I^B, ii, I^A I^B, I^A i$ 和 $I^B i$ 6种基因型及A、B、AB和O型四种不同的ABO血型的表现型。

(二) 可逆性

基因突变的方向是可逆的,突变可由一个显性基因A突变为隐性基因a,这个隐性基因a又可突变成显性基因A而恢复原来状态。前者称为正突变,后者称为回复突变,即

$A \xrightleftharpoons[\text{回复突变}]{\text{正突变}} a$ 。一般来说,正突变的突变率大于回复突变的突变率。

(三) 有害性

对人体来说,大部分基因突变是有害的,因为当基因突变的结果扰乱了人体原遗传基础的均衡性时,既可能造成个体正常的生命活动出现异常如生长发育缺陷,也可引起人类各种遗传疾病的发生,如机体生活和生育能力的降低,寿命缩短,甚至成为致死的原因。现已查明由单基因突变所引起的遗传病多达6 000余种,人类基因组测序草图的完成将使致病基因有大量新的发现。另一方面,体细胞突变常成为肿瘤发生、发展的重要基础。但是,基因突变并不总是有害的。很多突变是“静默”的;有些突变可能是中性的,它丰富了生物物种群体正常多态性(polymorphism)的内容,这类中性突变可能仅成为表明人种和个体的差异的某种遗传标志,如限制性内切酶片段长度多态性(restriction fragment length polymorphism, RFLP),可变数目串联重复序列(variable number tandem repeat, VNTR),单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)等,并不一定致病或与人体疾病有直接的联系,但存在一定的连锁关系,或能增强对生存环境变化的适应能力;有些突变虽对机体有害,但同时群体的生存有利,典型的例子是镰形红细胞贫血这种由单基因突变产生的遗传性疾病,其杂合子个体在疟疾流行区有明显高于正常人的抗疟能力,具有选择优势(selective advantage)。

(四) 稀有性

各种基因在群体中的自然突变率(spontaneous mutation rate)简称突变率。人类基因的突变率据估计为 $10^{-6} \sim 10^{-4}$ /生殖细胞/位点/代,也即对众多基因中的某个基因而言,在每代可以在1万~100万个生殖细胞中出现1次突变。基因突变率估计平均为

10×10^{-6} 。例如,人类血友病 A(hemophilia A)是血浆凝血因子Ⅷ(FⅧ)基因(AHG 基因)突变引起的一种遗传性疾病。该基因的突变涉及核苷酸取代、缺失、插入和移码,半数以上患者存在该基因的不同程度的缺失。AHG 基因的突变率为 2.0×10^{-5} ,即每代在 100 万个生殖细胞中 AHG 基因可能发生 20 次突变,产生出能表达血友病 A 性状的突变基因。由此种带有突变基因的生殖细胞所生成的子代个体,在女性常成为血友病 A 基因携带者,在男性则显示出血友病的各种出血性临床表现。

(五) 重复性

重复性是指某一基因座位的突变,总是以一定的频率在自然界中反复发生。也就是说,同种生物中相同基因的突变可以在不同个体中重复出现,例如人的白化基因突变可以在不同个体重复出现。遗传性疾病在不同种族或人群中发病率并不相同,有的只出现于某些特殊人种或民族中,如镰形红细胞贫血病只在黑人中出现。

(六) 随机性

对于不同个体、不同细胞或者不同基因来说突变的发生都是随机的,即具有相等的突变机会。例如,有人在一系列试管中连接一定量不含突变型的细菌,培养一段时间后分别测定每一试管中某一特定突变型细菌数,发现突变型细菌的数量在不同试管中的分布符合随机分布规律,即符合正态分布的特点。该实验正说明在不同的个体中基因突变是随机发生的。另外,许多实验也证明在同一个细胞中同时有两个基因发生突变的概率,等于这两个基因分别发生突变概率的乘积,从而说明对不同的基因来说,其突变也是随机发生的。

第二节 基因突变的原因和类型

一、基因突变的原因

基因突变时 DNA 分子结构的改变可以分为两类,即单个碱基改变和结构扭曲。引起 DNA 分子损伤使基因结构改变的因素很多。一般地说,有 DNA 分子本身在复制过程中发生的自发性改变,也有来自细胞内部各种代谢产物和/或外界的物理、化学与生物性因素等诱变剂(mutagens)引起的 DNA 分子的损伤。

(一) 自发性损伤

1. 复制中的损伤 指 DNA 复制过程中碱基配对时发生的误差所引起的损伤。通常 DNA 复制时碱基配对总有一定的误配率,但可以通过 DNA 聚合酶“校读”和单链结合蛋白等综合因素的作用使绝大多数误配的碱基得到修正,然而常仍然存在少数未纠正者而出现 DNA 分子的损伤。例如在大肠杆菌中, DNA 复制时发生碱基配对的误配率为 $10^{-1} \sim 10^{-2}$,经过 DNA 聚合酶作用校正后的误配率纠正至 $10^{-5} \sim 10^{-6}$,再经过 DNA 结合蛋白质的校正和其他因素的作用,误配率可降至复制完成后的 10^{-10} 。凡复制过程中诸多校正因素中的某一种发生偏差,则误配率就会增高,尤其当存在 DNA 聚合酶本身功能和/或底物的改变,或某些反应所需的二价阳离子有改变时,更易增加复制时 DNA 中碱基对的误配几率,出现较多结构异常的 DNA 分子。

2. 碱基的自发性化学改变

(1)互变异构:DNA分子中四种碱基自发发生氢原子位置改变所产生的互变异构体(fautomer)可进一步使碱基的配对形式发生改变,致使复制后子链上的碱基出现误差。例如DNA碱基配对的原则为A-T和G-C,当腺嘌呤通过H原子变位形成互变异构体(A')时,A'可以与胞嘧啶(C)配对。同样胸腺嘧啶的互变异构体(T')可与鸟嘌呤(G)配对。当DNA复制时,如果模板链上存在这些互变异构体,在子链上就可能出现与原来碱基(T或A)不同的碱基(C或G),使配对碱基发生误差,形成分子结构异常的DNA子链。

(2)碱基的脱氨基作用:胞嘧啶(C)、腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G)分子结构中都含有环外氨基,这种氨基有时会自发脱落,其结果C可变为尿嘧啶(U),A可变为次黄嘌呤(HX),G可变为黄嘌呤(X)。能与U、HX和X配对的碱基分别为A、C和C。显然,当C和A在自发脱氨基后分别形成U和HX时,经复制产生的子链中的碱基可分别由G和T改变为A和C,该链进一步复制产生的子链其碱基分别变化为T和G,使复制链的结构与原始模板不同,引起DNA的损伤。

(3)自发的脱嘌呤和脱嘧啶作用:在生理条件下,DNA可以通过自发水解使嘌呤碱和嘧啶碱从DNA的磷酸脱氧核糖骨架上脱落下来。据估计,一个哺乳动物细胞在37℃条件下,20小时内通过自发水解可以从DNA链上脱落1000个嘌呤碱和500个嘧啶碱。以高龄人为例,其神经细胞在整个生存期内自发脱落的嘌呤碱可达 10^8 个,占神经细胞DNA中总嘌呤碱数的30%,以每小时计每个细胞脱去的嘌呤碱和嘧啶碱数分别平均为580个和29个。

(4)细胞代谢产物对DNA的损伤:细胞呼吸的副产物有原子氧($O^{\cdot-}$)和 H_2O_2 ,它们的性质非常活跃,能造成DNA的氧化损伤,产生胸腺嘧啶乙二醇、胸苷乙二醇和羟甲基尿嘧啶等碱基衍生物。这些损伤基本上能被修复,因为损伤的碱基或碱基衍生物通常可经尿排出。此外,葡萄糖和碱基的氧化产物6-磷酸葡萄糖等糖分子也能与DNA反应,引起DNA分子结构和生物学性质的明显改变。

(二) 物理因素引起DNA损伤

1. 紫外线 紫外线(UV)照射使DNA损伤主要是通过形成嘧啶二聚体引起的。最易于为DNA分子吸收的UV波长为260nm。当受到大剂量UV照射时,可使相邻两个胸腺嘧啶分子间发生化学交联,使之不能与腺嘌呤配对。DNA一条链上相邻两个嘧啶核苷酸以共价键相结合,可形成不同形式的环烷嘧啶二聚体。相邻两个T、相邻两个C或C与T之间均可形成二聚体,但最容易形成的二聚体是TT。形成二聚体的反应是可逆的。一般地说,波长较长的UV(280nm)有利于二聚体的形成,较短波长的UV(240nm)则有利于二聚体的分解。DNA分子内嘧啶二聚体生成的位置和频率并非完全随机,常明显与侧翼的碱基序列有关。因此,UV光辐射大多引起点突变而很少引起结构缺陷。通常UV对体细胞DNA损伤作用见于它能诱发许多皮肤细胞的突变并发生皮肤癌瘤。在人的皮肤细胞中,每小时由于UV作用产生嘧啶二聚体的频率为 5×10^4 /细胞。

2. 电离辐射 电离辐射对DNA的作用有直接和间接两种效应。电离辐射穿透生物组织时,其辐射能量向组织传递,引起细胞内大分子物质吸收能量直接被激发电离,由此引起理化性质的改变或损伤称“直接效应”;电离辐射通过扩散的离子及自由基使能量被

生物分子所吸收,由此产生的效应或损伤称“间接效应”。大部分生物组织中存在大量水,水经辐射解离后可产生许多不稳定的具有高活性的自由基($H\cdot$ 、 $OH\cdot$ 、 e_{aq}^- 、 O_2^-)及 H_2O_2 等。这些自由基和活性氧与生物大分子作用不但可引起DNA的损伤,使核酸和染色体发生变异,而且也能引起脂质和生物膜的损伤及蛋白质和酶结构与功能的异常。电离辐射使DNA损伤的作用方式可归纳为以下三种类型:

(1)碱基破坏、脱落和戊糖分解:暴露于电离辐射后,DNA的碱基和戊糖可能发生一系列化学变化,引起碱基破坏脱落或脱氧戊糖分解。碱基的变化主要是由 $OH\cdot$ 引起,生成各种过氧化物并发生咪唑环的破坏。嘧啶碱比嘌呤碱对射线的作用更敏感;游离碱基比核苷酸中的碱基更敏感。故当电离辐射照射细胞时,由于DNA呈双螺旋结构,其中的碱基损伤程度也较轻。 $OH\cdot$ 还作用于脱氧戊糖,并能与脱氧戊糖上的每个氢原子和羟基中的氢都发生反应,从戊糖上夺取氢原子,使脱氧戊糖分解,其结果导致DNA链的断裂。

(2)链断裂:DNA受到电离辐射的另一个严重生物学后果是链断裂。DNA链断裂可以是单链断裂(Single-strand Break,SSB),也可以是双链断裂(double-strand break,DSB)。后者指两条链在同一处或紧密相邻处同时断裂。前述脱氧戊糖的分解及磷酸二酯键的水解都可引起DNA链断裂。另外,碱基的破坏或脱落也可间接引起链断裂。DNA大分子受到辐射后,SSB发生数约为DSB发生数的10~20倍。有氧条件下链断裂的发生数又可增加。此外,辐射剂量也能影响链断裂数,随着照射剂量的增大DNA链的断裂数明显增加。

(3)DNA的交联:电离辐射除了能引起DNA碱基的损伤和链断裂外,还能引起DNA交联。由于共价键的形成,在同一DNA链相邻碱基之间发生的交联称链内交联;在相邻两条DNA链的碱基之间发生的交联则称为链间交联;如果DNA与染色质蛋白质之间发生交联,被称为DNA-蛋白质交联。目前对DNA-蛋白质间的交联研究得比较清楚,促成和影响交联的因素主要有 $OH\cdot$ 的作用、氧含量、温度及染色体在细胞周期内所处状态等。对体内的各种DNA和蛋白质而言,DNA-蛋白质交联的发生还具有一定的选择性,富含转录活性的DNA经电离辐射后易形成交联。

(三) 化学因素引起的DNA损伤

1. 烷化剂对DNA的损伤 烷化剂是一类亲电子化合物,极易与生物大分子有机物的亲核位点起反应。当烷化剂作用于DNA时,可将烷基加到核酸的碱基上去,如甲硝基亚硝基胍和乙基乙烷磷酸脂分别提供的甲基和乙基(统称烷基,RH)可与DNA共价结合,形成RH-DNA(称烷化作用,alkylation)。DNA碱基的这类烷基化修饰是诱发基因突变的机制之一,因而烷化剂也属于诱变剂的一种。诱变剂作用于DNA时攻击的碱基与位置的专一性随诱变剂不同而不同,例如,黄曲霉素 B_1 、苯并芘和 α -乙酰氨基苄分别选择性攻击鸟嘌呤的 N_1 、 N_2 和 C_8 。但在中性环境中烷化剂几乎能使核苷酸链上的全部氧和氮原子(除连接在戊糖上的氮以外)发生烷化反应。DNA中主要的亲核位点有:腺嘌呤的 N_1 、 N_3 、 N_6 和 N_7 位点;鸟嘌呤的 N_1 、 N_2 、 N_3 、 N_7 和 O_6 位点;胸腺嘧啶的 N_3 、 O_2 和 O_4 位点;胞嘧啶的 N_3 、 N_4 和 O_2 位点。鸟嘌呤的 N_7 和腺嘌呤的 N_3 位点最易被烷化,DNA链上磷酸二酯键中的氧也容易被烷化。烷化剂分两类,一类为单功能烷化剂,如甲基甲烷磺酸只能与一

个碱基作用形成单加合物;另一类为双功能烷化剂,如氮芥能同时与DNA中两个不同的亲核位点反应。如果烷基化的两个位点在DNA双螺旋结构中的同一条链上,可产生一个链内交联;若两个受作用的碱基位于两条核苷酸链上,则可形成DNA的链间交联,造成DNA的损伤。甲醛、氮乙烷、氮芥等化合物可将烷基(CH₃-、C₂H₅-等)引入多核苷酸链上的任何位置,被其烷基化的核苷酸将产生错误配对引起突变。烷基化的鸟嘌呤其糖基键很不稳定,该键的裂解会导致碱基的脱落,形成DNA中的无碱基部位,复制时任何碱基都有可能插入此位点而造成碱基对的转换(transition)或颠换(transversion)。例如,烷基化的鸟嘌呤可与T配对,形成G-C→T-A的转换(图3-1)。

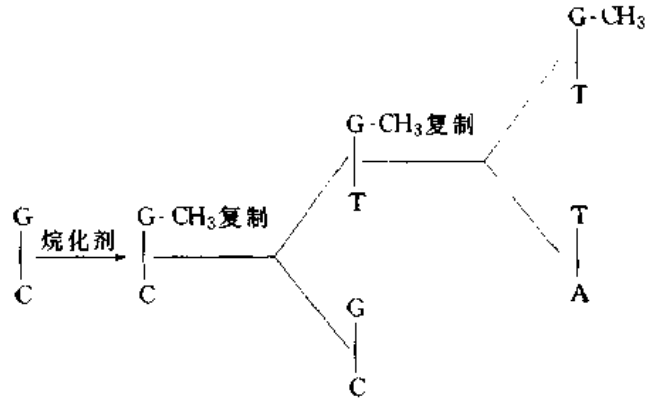


图3-1 烷化剂引起的DNA碱基改变示意图

烷基化的鸟嘌呤其糖基键很不稳定,该键的裂解会导致碱基的脱落,形成DNA中的无碱基部位,复制时任何碱基都有可能插入此位点而造成碱基对的转换(transition)或颠换(transversion)。例如,烷基化的鸟嘌呤可与T配对,形成G-C→T-A的转换(图3-1)。

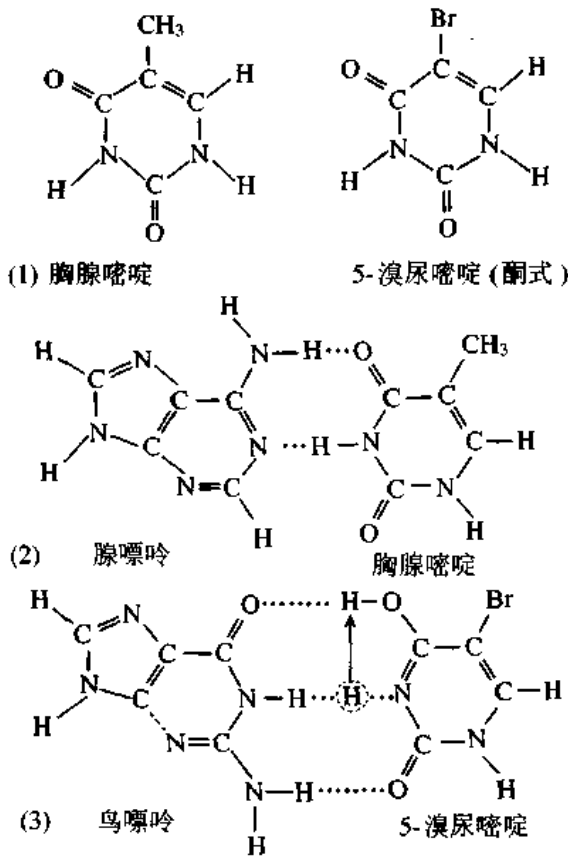


图3-2 碱基类似物5-BU替代胸腺嘧啶与腺嘌呤或鸟嘌呤的结合
(1)T和5-BU的结构相似;(2)A和T的正常配对;(3)G和5-BU的配对

2. 碱基类似物对DNA的损伤 碱基类似物是指一类结构与碱基相似的人工合成化合物。由于结构与碱基相似,当进入细胞后便能掺入到DNA链替代正常的碱基,起干扰DNA正常合成的作用。如5-溴尿嘧啶(5-BU)和2-氨基嘌呤(2-AP)能在S期与天然碱基竞争,取代其位置发生碱基置换突变。5-BU是胸腺嘧啶(T)的类似物,在DNA复制过程中酮式的5-BU代替了T,使A-T碱基对变为A-5BU,由于5-BU存在变构互变(tautomerism),酮式的5-BU可变构成为烯醇式的5-BU,如果这种DNA在再次复制过程中5-BU转变为烯醇形式时则与G配对(图3-2),于是就出现了G-C碱基对,即完成了由A-T→G-C的转换。2-AP在正常酮式状态时与T配对,在烯醇式状态下与C配对。另外,植物中能合成大量具有毒性的化学物质,其中有些是DNA的损伤剂。当含有这类植物源性毒性物质的人类食物被摄入体内后,对DNA可能造成损伤,但造成DNA损伤的频率高低不清楚。

(四) 生物因素引起的 DNA 损伤

病毒是明显具有诱发突变作用的生物性因素之一。例如流感病毒、麻疹病毒、风疹病毒和疱疹病毒等。病毒诱发基因突变的可能机制可归纳为以下两大类：

1. 病毒基因组全部或一部分整合进入宿主染色体,在结构上使基因发生三方面的改变:①病毒 DNA 的整合造成基因或转录子的中断;②改变了 DNA 的二级或三级结构,干扰了基因的表达;③整合诱发了易错重组修复过程,导致基因突变。

2. 由于病毒信息表达而引起的突变,包括:①病毒诱发染色体出现明显的或微小的重排;②修复病毒诱发的重排时发生了突变;③病毒编码了容易出错的酶如 DNA 聚合酶和修复酶等,或使已经存在的宿主的酶容易出错;④病毒诱发表型改变,如细胞膜上插入了病毒蛋白使膜通透性发生改变,从而降低了对一些药物的敏感性。

除病毒外,有些真菌和细菌所产生的毒素或代谢产物也能诱发突变,如花生霉变后可形成黄曲霉素,黄曲霉素有致突变作用并可引起癌变。

以上各种致基因突变因素作用于体细胞引起的 DNA 损伤,有可能通过多阶段的转化发展过程,使正常细胞逐渐演变成具有恶性表型的细胞(图 3-3)。

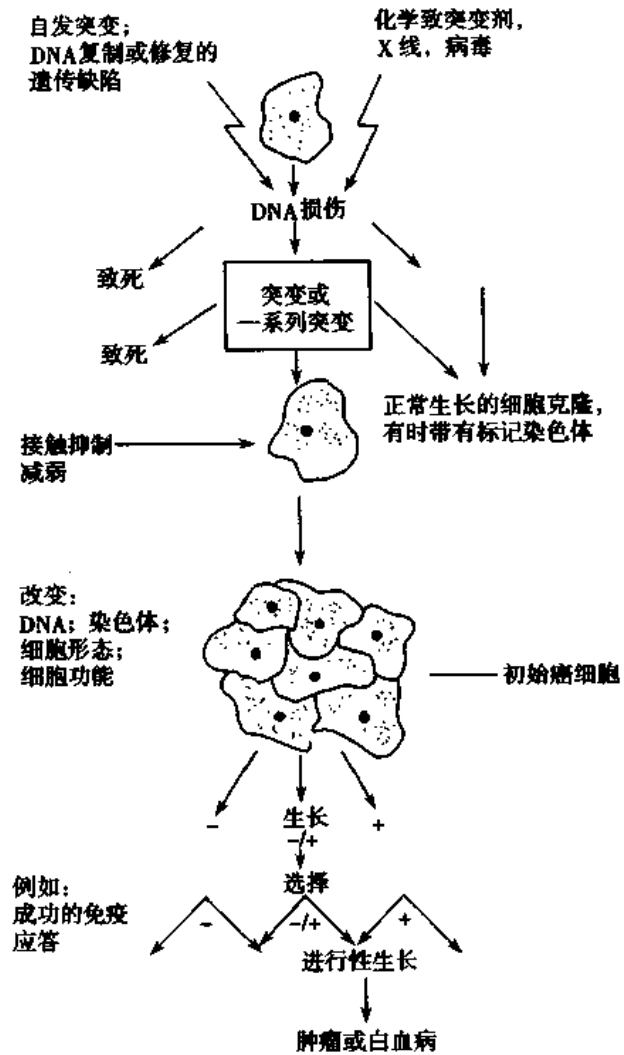


图 3-3 体细胞突变逐渐形成恶性肿瘤演变过程示意图

二、基因突变类型

根据研究角度和评估标准的不同,对基因突变类型有多种不同的分类方法。例如,根据突变发生的原因,可分为自发突变和诱发突变;根据发生突变的细胞特征,可分为发生于生殖细胞的配子突变和发生于体细胞的体细胞突变;根据基因突变对机体的影响,又有生化突变、形态突变、调节突变、条件突变和致死突变等分类。本文根据基因突变发生的机制以及突变率在生物各世代中是否稳定将其分为静态突变和动态突变,并分别予以介绍。

(一) 静态突变

一定条件下生物各世代中以相对稳定频率发生的基因突变称为静态突变。静态突变

的发生率一般在 10^{-6} 左右。静态突变又可分为点突变和片断突变两类。

1. 点突变 点突变是指 DNA 链中一个或一对碱基发生改变,包括碱基替换(base substitution)和移码突变(frame-shift mutation)两种改变形式,其中以单一碱基对取代最为常见。

(1)碱基替换:指 DNA 链中碱基之间的互相替换。碱基替换分转换(transition)和颠换(transversion)两种方式;当一种嘧啶或嘌呤碱分别被另一种嘧啶或嘌呤碱取代时称为转换;当嘌呤与嘧啶碱之间发生替代时称为颠换。因此,碱基替换实际上可能有 4 种转换和 8 种颠换的形式(图 3-4)。

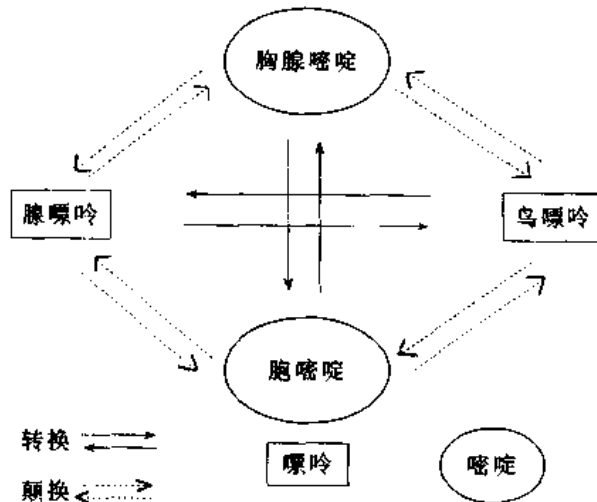


图 3-4 转换和颠换

在自然界的突变中,转换的形式多于颠换,碱基替换的结果对于最终生成的蛋白质及其肽链中氨基酸的种类和肽链长短方面的影响,可能出现以下 4 种不同的效应。

1)同义突变:指碱基被替换后,改变前后的密码子实际上仍编码同一种氨基酸,因此并不影响正常蛋白质的功能,即无表型变化的效应。新旧密码子是同义密码子,同义密码子的存在是同义突变的基础,因而同义突变的存在一定程度上减轻了碱基替换给生物机体带来的不利影响(图 3-5)。

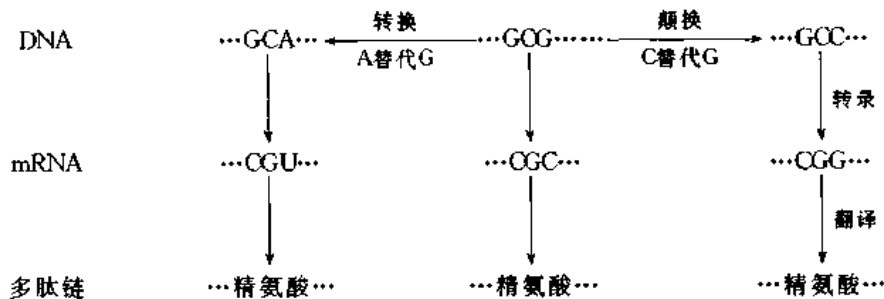


图 3-5 同义突变

2)无义突变(nonsense mutation):指碱基被替换后,使原来编码某一个氨基酸的密码子变成终止密码子,导致多肽链合成提前终止。此类突变虽不引起氨基酸编码错误,但由于终止密码子提前出现在一条 mRNA 的中间部位,故翻译时多肽链的延伸到此终止,使生成的肽链缩短。由其组装成的蛋白质分子便失去正常功能,并影响它们的基础代谢过程,甚至引起致死效应(图 3-6)。

3)错义突变(missense mutation):指碱基被替换后的密码子为另一种氨基酸的编码,从而使多肽链氨基酸种类和顺序发生改变,产生异常的蛋白质分子(图 3-7)。东南亚地区人群中出现的珠蛋白生成障碍性贫血,就是由于外显子 1 第 26 个密码子由 GAG 错义突变为 AAG,

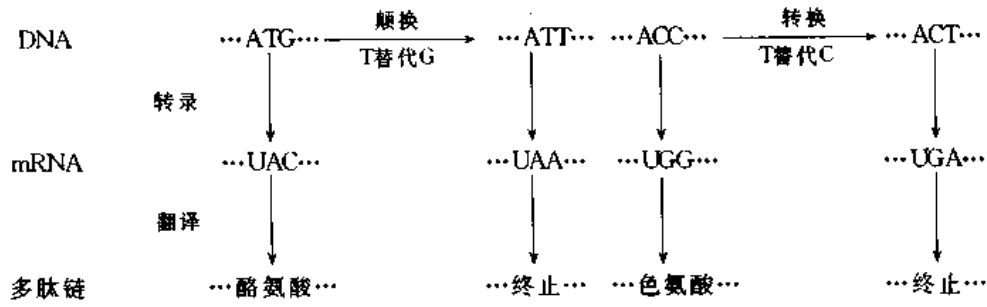


图 3-6 无义突变

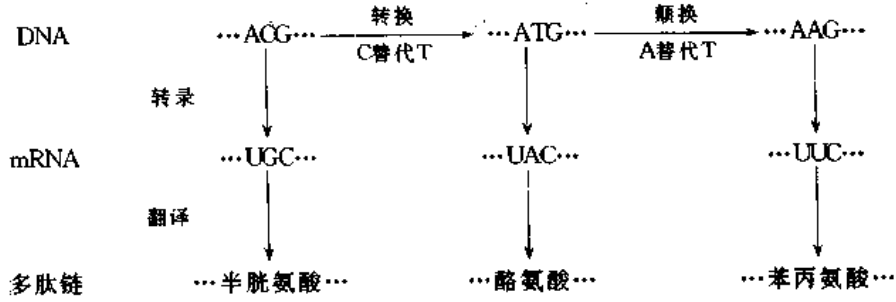


图 3-7 错义突变

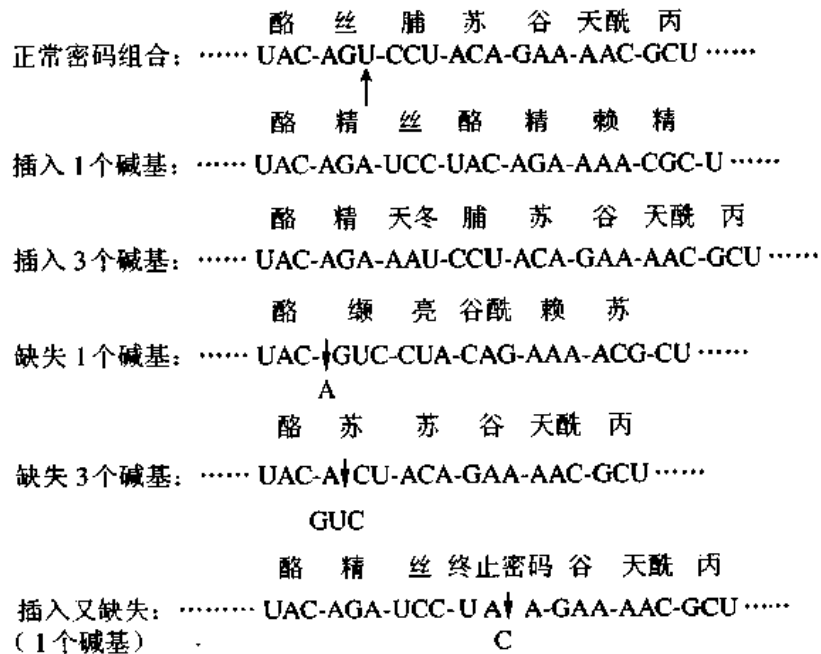


图 3-8 移码突变示意图

↑ 示插入位点, ↓ 示缺失位点, “—” 示插入或缺失的碱基

生成的多肽链第 26 位氨基酸由原来的谷氨酸改变为赖氨酸, 最终产生此病。

4) 终止密码突变: 指碱基替换后使原有的一个终止密码子变成编码某一个氨基酸的密码子, 结果形成延长的异常多肽链。如人血红蛋白的 α 链可因终止密码子发生突变, 而形成比正常多 31 个氨基酸的异常链。

(2)移码突变:指一些化合物作用于 DNA 时,使 DNA 链上插入或缺失一个或几个(3 个或 3 的倍数除外)碱基对,造成这一位置以后的一系列编码发生移位错误。移码突变使变动部分以下的多肽链氨基酸种类和顺序发生改变,影响蛋白质或酶的生物功能,干扰细胞的代谢过程(图 3-8)。

2. 片断突变 片断突变是指 DNA 链中某些小片断的碱基顺序发生缺失、重复或重排。

(1)缺失:DNA 在复制或修复时,某一片断没有被复制或修复。

(2)重复:DNA 聚合酶在复制完某一片断后又重新回到已复制的模板上再度复制,使新链中出现这一片断的重复序列。

(3)重排:DNA 链发生多处断裂的片断,若两端颠倒重接,可使其序列与原先的顺序不同。

片断突变可使染色体断裂畸变,以至造成不同程度的智力和发育障碍等严重后果。

(二) 动态突变

长期以来,人们认为单基因遗传病是由点突变引起的,并可在一定条件下在各世代中保持相对稳定的突变率。近年来研究发现,由于脱氧三核苷酸串联重复扩增也可引起单基因疾病,而且这种串联重复的拷贝数可随世代的递增而呈累加效应,这种突变方式称动态突变。目前已发现的三核苷酸重复动态突变的情况与临床疾病的关系见表 3-1 所示。

表 3-1 三核苷酸重复动态突变与临床疾病

疾病名称	基因定位	重复的三核苷酸			
		单位	位置	正常重复数	实验重复数
脆性 X 综合征	Xq27.3	CCG	5' 非翻译区	6~60	60~200
脊髓延髓肌萎缩	Xq11-12	CAG	编码区	11~33	36~66
Huntington 舞蹈病	4p16.3	CAG	编码区	9~34	36~121
脊髓小脑共济失调(SCA) I 型	6p22-23	CAG	编码区	6~39	40~81
齿状核、红核、苍白球、丘脑下部萎缩	12pter-p12	CAG	编码区	3~28	49~75
Machado-Joseph 病/SCA ₃	14q32.1	CAG	编码区	7~40	61~84
强直性肌营养不良	19q13.3	CTG	3' 非翻译区	3~37	35~2000
Friedreich 共济失调症	9q13-q21.1	CAA	内含子	7~22	200~1186

第三节 基因突变与分子病

一、分子病的概念和分类

1949 年 Pauling 发现镰形细胞贫血(sickle cell anemia, HbS)患者的血红蛋白与正常血红蛋白的电泳速率不同,提出蛋白质的遗传变异可导致一类疾病,并提出分子病这一概念。Pauling 的这一设想于 1956 年被 Ingram 用实验方法证实,即镰形细胞贫血是由于血红蛋白 β 链中单个氨基酸的置换所引起,从而在分子水平上揭示了该病的病因。分子病是由于基因突变导致蛋白质分子结构和合成量的异常,而引起机体一系列病理生理改

变的一类疾病。

分子病的种类很多,根据各种蛋白质的功能可分为血红蛋白病、血浆蛋白病、受体病、膜转运蛋白病、免疫球蛋白缺陷病等。

二、遗传性蛋白病发生的分子机制

遗传性蛋白病有好多种,其中血红蛋白病是人类单基因遗传病中研究得最深入、最透彻的一组分子病,是研究人类遗传分子机制的最好模型。

血红蛋白病分为两大类:一类是结构变异型(structural variant),主要指珠蛋白链上氨基酸顺序发生改变;另一类是地中海贫血(thalassaemia),又称珠蛋白生成障碍性贫血,是指由于珠蛋白链合成速率降低,导致一部分珠蛋白链合成过多,一部分珠蛋白链合成过少甚至缺失现象,称为珠蛋白链不平衡。

(一) 血红蛋白的分子结构和珠蛋白基因

血红蛋白是由珠蛋白(globin)和血红素(heme)组成,每个珠蛋白分子包括两条 α 链和两条非 α 链。四条链折叠并相互形成分子量为64,000的珠蛋白四聚体($\alpha_2\beta_2$)。 α 链由141个氨基酸组成, β 链由146个氨基酸组成。珠蛋白的基因分别位于11、16号染色体上,组成珠蛋白基因表家族,其表达是按特定的质量、数量和时空有规律的进行,任何一个环节缺陷(结构基因或调节基因的突变)都可能产生过多或过少的、结构上缺陷的、或“不适时的”珠蛋白,由它组成的血红蛋白不能实现正常的功能,从而导致不同血红蛋白病的发生。

(二) 血红蛋白病结构变异的分子机制

从分子水平上分析,血红蛋白病结构变异产生的机制可有以下几个方面:

1. 点突变 绝大多数血红蛋白异常都是由于点突变引起的,主要包括:

(1)错义突变:如HbS是由于HbA的 β 链基因编码的第6位密码子由CTT突变为CAT,即发生了T \rightarrow A的颠换,结果使该链第6位的谷氨酸被缬氨酸所替代。

(2)无义突变:如Hb McKees Rocks变异型,就是由于 β 链的第145位编码酪氨酸的密码子UAU突变为终止密码子UAA,这一U \rightarrow A的单个碱基突变,导致该链合成到144个氨基酸后便终止,使生成的珠蛋白 β 链在C端丢失了2个氨基酸。

(3)终止密码子突变:如HB seal Rock变异型, α 链的终止密码子UAA突变成了谷氨酸密码子GAA(U \rightarrow G),从而使生成的珠蛋白 α 链在C端多了31个氨基酸。

(4)点突变导致mRNA前体拼接障碍:当内含子的拼接接头或其邻近的几个核苷酸发生改变,可使转录的mRNA其拼接功能完全丧失,不能形成正常的具有功能的mRNA。

(5)点突变发生于启动子影响DNA转录:这又称为启动子突变型。如中国人 β -珠蛋白生成障碍性贫血的突变型中有-28位AG和-29位AG,这两类均属TATA框突变,突变后所产生的 β 链的mRNA量只是正常量的20%~30%。

2. 移码突变 由于珠蛋白基因密码子中一个或两个碱基的缺失或插入,致使其后面的碱基排列顺序依次位移而重新编码,产生新的异常血红蛋白,如Hb Wayne是由于 α 链第138位丝氨酸的密码子UCC的第3个碱基C的缺失,致使后面的链发生重新编码,肽链翻译至第147位才终止。此外,也常见于 β 链基因第41和42位密码子处有TCTT 4

个核苷酸的缺失,或第 71 号 2 位密码子之间有一个 A 的插入,结果很快出现终止密码,使肽链合成提前终止,不能合成 β 链,而形成 β 珠蛋白生成障碍性贫血。

3. 密码子的缺失和嵌入 这种突变是指在 mRNA 顺序上组成 1 个密码子的碱基同时缺失,或者在一段 mRNA 顺序上插入了 1 个或多个密码子,导致异常血红蛋白的肽链比正常缺少或增多了部分氨基酸,从而引起结构和功能异常。如 HB Gardy 是在 α 链基因上插入 3 个编码氨基酸的密码子。

4. 融合突变 融合突变是指编码 2 条不同肽链的基因在减数分裂时发生了错误联合(mistake synapsis)和非同源性交换(nonhomologous crossing over)。后者又称为不等交换(unequal crossing over),使两个基因各自融合了对对方基因中的部分顺序,而缺失了自身的一部分顺序,结果形成了两种不同的基因。如 Hb Lepore 变异型,由于基因 α 和 β 链发生错误联合和不等交换,结果使 α 链的 N 端部分和 β 链的 C 端部分融合在一起,形成 $\alpha\beta$ 链。因为 α 和 β 都有缺陷,使这两条链的合成都受到抑制,表现为 $\alpha\beta$ 珠蛋白生成障碍性贫血。

(三) 地中海贫血

地中海贫血是由于珠蛋白基因的缺陷或缺失,使某种珠蛋白肽链的合成受到抑制所引起的一组遗传性贫血。根据受影响的珠蛋白的不同,主要分为 α 和 β 地中海贫血。有关 β 地中海贫血发生的分子机制见表 3-2 所示。

表 3-2 β 地中海贫血发生的分子基础

类 型	举 例	表 型	易患群体
缺失			
融合蛋白	Hb Lepore; 7k 缺失→融合蛋白	β_0, β Lepore	意大利
珠蛋白基因缺失	619bp 缺失	β_0	印度
RNA 合成缺失			
RNA 剪接缺失	内含子 1 剪接受位异常: AG→GG	β_0	非洲
启动子突变	ATA 框突变: ATAA→GTAA	β_+	日本
RNA 加帽位点异常	RNA 加帽位点突变: A→C	β_+	亚洲
多 A 信号缺陷	AATAAA→AACAAA	β_+	非洲
无功能 RNA			
无义突变	密码子 39: CAG→UAG	β_0	地中海
移码突变	密码子 16 的单 bp 缺失: UGG GGC AAG GUG AAG→UGG GCA AGG UGA(终止)	β_0	印度
改变剪接的编码区突变			
中性突变	密码子 24: GGU→GGA	β_+	非洲
错义突变	密码子 26: GAG→AAG	β_+	东南亚

三、遗传性酶分子缺陷发生的分子机制

人体内一切代谢过程几乎都是在酶的催化下进行和调节的。先天性代谢缺陷是指由于基因突变导致酶遗传性缺陷,使酶活性降低或增多所引起的一类分子疾病,也称为遗传性酶病。基因突变引起的酶结构的改变和/或合成障碍,都有可能引起某种代谢过程的中

断和紊乱。基因突变导致酶的遗传性变异也可表现为酶活性降低、增高或活性正常,后者常是同义突变或突变部位并未对酶的活性中心产生影响的结果。目前发现的酶缺陷疾病有近 400 种。由不同的基因突变所引起的酶缺陷机制可不同。

(一) 结构基因与调节基因突变引起酶遗传性缺陷的基本机制

1. 结构基因突变引起酶结构的改变 酶一般可分为两种类型:单体酶和复合酶。前者仅由酶蛋白分子构成,后者除酶蛋白分子外,还需要某种辅助因子才能发挥其正常生理功能。但无论是哪一种类型的酶,要维持其催化活性,都必须具备与其催化反应相适应的特定的三维空间构象。

在结构基因突变中,除同义突变不致引起酶蛋白的结构变化外,其他突变形式都可引起酶分子三维空间构象不同程度的改变。错义突变引起多肽链中一种氨基酸发生变化,通常酶分子空间结构仅发生轻度改变,但若被改变的氨基酸正好是决定酶分子空间构象关键的氨基酸,也可使构象发生重大变化。无义突变由于使多肽链的合成过早结束,形成不完整的多肽链,往往可使某种酶蛋白不能形成正常的空间构象而失去活性。终止密码突变时由于形成超长的多肽链,也能在很大程度上影响蛋白质分子的构象。移码突变通常引起多肽链上若干氨基酸种类和顺序发生改变,常常导致酶分子失去活性。空间构象变化引起的酶活性改变,主要表现在以下几个方面:

(1)酶完全失去活性。

(2)酶具有一定程度的活性,但稳定性降低,容易被迅速裂解而失去活性。

(3)酶不能迅速而有效地与底物结合,使酶与底物的亲和力降低,从而使由其催化的代谢反应速度变慢。

(4)复合酶的酶蛋白分子与辅助因子的亲和力下降,使酶的生物学活性降低。

2. 调节基因突变引起酶合成速度下降 每个酶蛋白分子的结构基因都有启动子和增强子等调控序列。如果调控序列发生突变,可能使基因转录的启动出现故障而不能合成 mRNA,也可能使基因的转录水平降低,即降低了 mRNA 的合成量。突变所引起的这两方面效应,最终将导致相应的酶蛋白分子不能合成,或者合成量达不到某种代谢反应所需要的正常浓度,从而出现酶缺陷性代谢障碍。

(二) 先天性代谢缺陷病的分类

先天性代谢缺陷病是指由遗传性酶缺陷所引起的代谢障碍性疾病。根据酶缺陷所致代谢障碍发生的环节或机制不同,先天性代谢缺陷可分为以下 8 种类型。

1. 酶缺陷导致底物积累 代谢阻滞后,生化反应的底物在细胞内积累,引起细胞、器官肿大,毒性反应和代谢紊乱。如糖原累积病 I 型和粘多糖累积病 IH 型等。

2. 酶缺陷导致中间产物积累 中间产物在血和尿等的浓度增加,中间产物如有毒性,则会引起症状,如半乳糖血症和尿黑酸尿症。

3. 酶缺陷导致代谢产物缺乏 正常产物合成不足或完全不能合成,临床上出现相应症状,如白化病和家族性甲状腺肿等。

4. 酶缺陷导致旁路代谢开放而造成副产物积累 当酶缺陷导致主要代谢途径受阻时,过量的前体物可通过另一旁路代谢引起某些副产物的堆积。副产物或其分解产物如有毒性,则可引起疾病,如苯丙酮尿症。

5. 酶缺陷导致反馈抑制减弱 由于酶的遗传性缺陷,使代谢产物减少,致反馈调节功能失调,如莱施-奈恩综合征,亦称自毁容貌综合征。

6. 酶活性升高导致产物生成增多 基因突变可使个别酶活性增高,其代谢产物增多从而可引起疾病,如痛风。

7. 酶缺陷导致对药物的异常反应 药物在吸收、分布、代谢和排泄等许多环节中都与酶的作用密切相关,决定这些酶蛋白的基因变异或缺陷必将导致药物代谢发生异常反应,如葡萄糖 6 磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏症。

8. 酶缺陷导致与维生素(辅酶)间的相互作用受损 基因突变改变了某种酶蛋白使之与辅酶间的相互作用受到损害,可引起该酶活性降低并引起疾病,如甲基丙二酸尿症等维生素反应性遗传病。

(三) 苯丙酮尿症发生的分子机制

由于遗传性酶分子缺陷病的种类繁多,发生机制各异,本文以苯丙酮尿症发病分子机制为例作一简单介绍。

苯丙酮尿症是由于苯丙氨酸羟化酶缺陷所引起的氨基酸代谢病,是我国法定于新生儿期进行普查的病种之一。患儿因存在编码苯丙氨酸羟化酶的突变基因,导致苯丙氨酸羟化酶的缺陷,使苯丙氨酸不能转化为酪氨酸而在血中堆积。正常人血浆苯丙氨酸浓度为 $0.06\text{mmol/L} \sim 0.08\text{mmol/L}$,而患者的浓度则可达正常人的 17~100 倍。过量的苯丙氨酸导致其旁路代谢十分活跃,如经苯丙氨酸转氨酶的作用可生成苯丙酮酸,进一步经脱氢生成苯乳酸或经脱羧生成苯乙酸(图 3-9)。这些旁路代谢产物由尿或汗液排出,使患儿的尿液及周身有一种特殊的气味(鼠臭或霉味)。由于代谢产物在血液和脑脊液中大量积聚,使正在迅速发育的婴儿造成不同程度的神经系统损害,所以患儿出生时的智力虽可与一般新生儿无显著差别,但 3~4 个月后就逐渐出现智力发育障碍,85%可发展成苯丙酮白痴。大量苯丙氨酸不但不能转变为酪氨酸,还有抑制酪氨酸酶活性的作用,以致机体的黑色素合成减少,患者毛发、皮肤和虹膜颜色变浅。

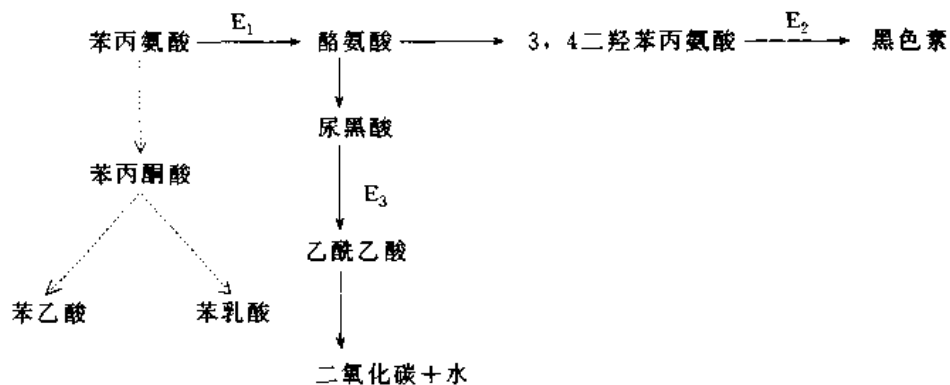


图 3-9 苯丙酮尿症与酪氨酸代谢图解
 E_1 : 苯丙氨酸羟化酶; E_2 : 酪氨酸酶; E_3 : 尿黑酸氧化酶
 —→ 正常途径; ·····→ 异常途径

迄今为止,已发现的苯丙氨酸羟化酶基因突变的类型有 180 多种,在中国人中发现有 20 种不同类型的点突变。主要包括第 12 个内含子 5' 剪接位点 GT 突变为 AT,使第

12 外显子与 13 外显子之间内含子的剪接发生缺陷,这一类型的突变占苯丙酮尿症突变的 40%左右。另一种突变是由于苯丙氨酸羟化酶辅助因子四氢生物蝶呤(tetrahydrobiopterin, BH₄)的遗传性代谢所致。

四、受体缺陷病和膜运转障碍的概述

(一) 受体缺陷病

受体缺陷病也是一种分子病,是由于受体的数量、结构或调节异常而导致的功能异常。机体有很多生理活性物质必须与受体结合才能发挥效应,因此,一旦受体发生缺陷,有关的生物活性物质就不能发挥相应的细胞效应。关于受体病在第四章将有较详尽的阐述,故本章只根据病因介绍受体缺陷病的基本分类。

(1) 遗传性受体病:如家族性高胆固醇血症、机能性甲状腺肿、肾性尿崩症等。

(2) 自身免疫性受体病:如重症肌无力、甲状腺机能亢进、恶性贫血等。

(3) 继发性受体异常:如肥胖、糖尿病、衰老、应激和休克等。

(二) 膜运转障碍

膜运转障碍常是基因突变使特异载体蛋白发生缺陷所致。这些蛋白质的缺陷常能引起相应的膜运转异常方面的疾病,研究最多的是肾小管上皮细胞膜转运功能的障碍,常见的疾病有胱氨酸尿症、肾性尿崩症、肾性糖尿病等。

胱氨酸尿症为一种遗传性疾病,由肾小管上皮细胞膜上胱氨酸载体蛋白先天性缺陷所致。基因的突变使载体蛋白功能区的氨基酸改变,从而造成转运功能的降低。患者的尿中含有大量的胱氨酸,当尿液 pH 值下降时,胱氨酸可沉淀形成结石。由于肾脏和小肠的载体蛋白有共同性,因此,胱氨酸尿症患者其小肠上皮细胞膜常有类似氨基酸载体蛋白的缺陷,表现有二氨基-羧基酸的吸收障碍,致使某些氨基酸在肠道细菌的作用下,产生一些有害的物质。

第四节 基因突变与肿瘤

人体细胞每个基因每代发生突变的频率约为 $10^{-5} \sim 10^{-7}$,但并非所有的突变都会导致疾病或癌症。体细胞突变可能是环境因素(如电离辐射,化学突变剂和病毒),也可能是内部因素(如复制和修复机制的遗传缺陷)作用的结果。对受损体细胞而言,致死性或能被修复的突变一般不会引起肿瘤。只有当突变引起正常细胞生长和调节的紊乱,具有选择优势的新的细胞克隆形成才可能导致肿瘤发生(图 3-3)。最近研究表明细胞癌变常伴有三类基因的突变:即癌基因(oncogene)、抑瘤基因(tumor suppressor gene, TS)和增变基因(mutator gene)。有关基因突变与肿瘤发生的关系详见第十三章。

(殷莲华)

主要参考文献

1. Cooper DN, Krawczak M. Human Gene Mutation, 2nd Eds. BIOS Scientific publishers, oxford, 1995
2. Hoffmann JS, Cazaux C. DNA synthesis, mismatch repair and cancer. Int J Oncol. 1998;12(2):377-382

3. Goldman R, Shields PG. Molecular epidemiology of breast cancer. *In-vivo*. 1998;12(1):43-48
4. Hirayama T, Emi M. Genetic background of malignant tumor. *Biotherapy*. 1997;11(10):(1039-1043)
5. Léonart ME, Martin Duque P, Sanchez Prieto R et al. Tumor heterogeneity: Morphological, molecular and clinical implications. *Histology and Histopathology*. 2000;15(3):881-898
6. Strauss BS. Hypermutable and silent mutations in human carcinogenesis. *Seminars in Cancer Biology*. 1998;8(6):(431-438)
7. 张玉静. 分子遗传学. 科技出版社, 2000, 405-433
8. 左俊, 张克雄. 医学遗传学. 第二版, 上海医科大学出版社, 1998, 52-58
9. 吴其夏, 余应年, 卢建. 新编病理生理学. 中国协和医科大学出版社, 1999:13-26
10. Cooper DN, Krawczak M. and Antonarakis SE. The nature and mechanisms of human gene mutation. In: Vogelstein B and Kinzler kw(eds). *The genetic basis of human cancer*. New York. McGraw-Hill. 1998, 65-94

第四章 细胞信号转导与疾病

生物细胞具有极其复杂的生命活动,这些生命活动的调控是通过细胞间通讯和细胞的信息传递来实现的。细胞信号转导系统具有调节细胞增殖、分化、代谢、适应、防御和凋亡等作用,它们的异常与疾病,特别是与一些重大疾病,如肿瘤、心血管病、糖尿病以及老年性痴呆等的发生密切相关。了解信号转导系统的组成及信号转导的机制不仅对于深入认识生命过程和揭示生命的本质具有重要意义,而且还有助于阐明疾病的发生发展机制,并可为新药的设计和发展的新的治疗方法提供思路和作用靶点,达到防病和治病的目的。

第一节 细胞信号转导系统概述

细胞信号转导系统(signal transduction system 或 cell signaling system)由能接收信号的特定受体、受体后的信号转导通路以及其作用的终端所组成。细胞信号通过受体或类似于受体的物质激活细胞内的信号转导通路,触发离子通道的开放、蛋白质可逆磷酸化反应以及基因表达改变等变化,进而导致一系列生物效应。不同的信号转导通路间具有相

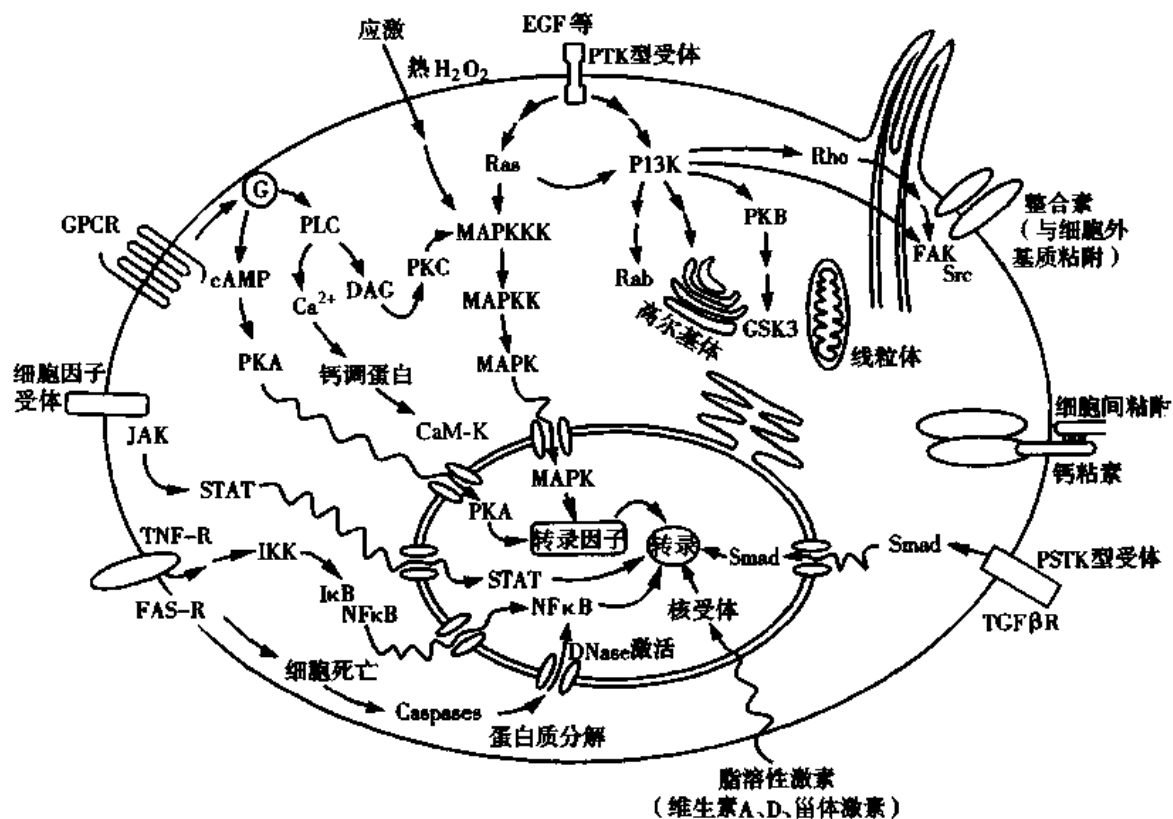


图 4-1 细胞信号转导模式图

互的联系和作用,形成复杂的网络(图 4-1)。

一、细胞信号

(一) 按信号的性质分

1. 物理刺激或信号 物理信号包括光信号、电信号、机械信号(磨擦力、压力、牵张力以及血液在血管中流动所产生的切应力等)以及与环境应激有关的信号,如热刺激、细胞容积和渗透压改变等。能感受物理刺激的有受体(如视网膜细胞中作为光受体的视紫红质)、电压敏感或牵拉敏感的离子通道(电信号和牵拉刺激能导致其开放)以及能感受机械和细胞运动刺激的由细胞外基质-粘附分子-细胞骨架组成的结构。但还有一些物理信号,如射线、紫外线等是如何接受和启动细胞内信号转导的尚不清楚。

2. 化学信号 多细胞有机体细胞间的连接和信息交流可分为细胞的直接接触、粘合、细胞的通讯连接以及细胞的间接联系。细胞的通讯连接以及细胞的间接联系都离不开化学信号。化学信号又被称为配体(ligand),它们包括:①体液因子 如激素、神经递质和神经肽、细胞生长因子和细胞因子以及局部化学介质如前列腺素等;②气味分子;③细胞的代谢产物,如 ATP、活性氧等;④进入体内的药物、包括细菌毒素在内的毒物等。化学信号被发放后,通过内分泌(endocrine)、旁分泌(paracrine)和自分泌(autocrine)方式起作用。

能识别和特异结合配体的细胞蛋白质称为受体(receptor)。按受体在细胞中的定位,可分为膜受体和核受体。它们与配体特异结合后,能启动细胞内的信号转导通路,引起特定的生物效应。

3. 其他信号 细胞之间或细胞与细胞外基质间可通过质膜结合分子(主要是细胞粘附分子)进行相互识别与结合/粘合,这是细胞间信息交流或称细胞通讯的最直接和原始的方式。已知体内多数细胞生长具有停泊依赖性,而正常细胞生长时有接触抑制现象,表明细胞直接接触或粘附可以通过引发细胞内信号转导通路,调节细胞的生长、分化和凋亡。

(二) 按信号引起的细胞生物效应分

按信号引起的细胞生物效应,可将其分为:

1. 调节细胞增殖的信号 如具有促增殖作用的细胞生长因子、细胞因子和激素等。

2. 促细胞分化的信号 如具有诱导分化作用的甾体激素和细胞因子。

3. 促进细胞凋亡的信号 如具有诱导细胞凋亡作用的 $\text{TNF}\alpha$ 、Fas 以及对细胞有害的刺激等。

4. 调节细胞代谢和功能的信号 如调节三大物质代谢的激素,导致血管平滑肌收缩的激素和活性物质,在神经细胞功能中发挥重要作用的神经递质等。

5. 诱发细胞应激反应的信号 多种对细胞具有有害作用的刺激或应激原(stressor),包括射线、活性氧、缺血缺氧、病原体及其代谢产物、温度和渗透压的改变、营养缺乏等,均能诱发细胞应激反应(cellular stress)。细胞应激是在长期进化过程中形成的细胞适应性或保护性反应。该过程包括应激原诱发细胞内信号转导,通过促进转录因子的表达或提高其活性,调节细胞基因表达,合成多种对细胞具有保护作用的非特异性和特异性的应激

性蛋白,以保护细胞免受损伤,或修复应激原已造成的损伤。但如应激原是致死性的,则会导致细胞凋亡或死亡。

二、膜受体介导的跨膜信号转导

由于绝大多数化学信号或配体是水溶性的,它们通过膜受体启动跨膜信号转导,因此,参与跨膜信号转导的成分和通路就成为细胞信号系统的主要部分。参与跨膜信号转导的典型通路是由上游、中游和下游信号转导蛋白或分子组成的链式结构,以级联反应(cascade)的方式被激活。上游成分与膜受体偶联或存在于膜内侧,通过膜受体接受来自膜外的信号;中游成分与信号的传递和放大有关;而下游成分作用于终端效应器(转录因子、酶、离子通道等细胞内的功能蛋白)。也有些信号通路组成很简单,激活的膜受体通过与其连接的信号转导蛋白直接作用于效应器,因此被称为直接通路。

已知的参与跨膜信号转导的细胞内信号转导成分和通路不仅介导了众多的膜受体的信号转导,还在某些物理刺激或应激原导致的细胞应激反应中发挥重要作用。下述的信号转导通路在介导跨膜信号转导方面具有一定的共用性。

(一) 参与跨膜信号转导的成分和通路

1. 磷脂酶信号转导通路 磷脂酶(phospholipase, PL)一般位于信号通路的上游,能介导多种受体,如G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)、受体酪氨酸蛋白激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)以及细胞因子受体家族等的信号转导。激活的磷脂酶可以分解膜磷脂,生成多种脂质信使。后者进一步激活下游的信号转导通路,在细胞的信号转导及功能代谢中发挥重要作用。

(1)磷脂酶A₂(PLA₂)信号通路:即PLA₂-花生四烯酸(AA)信号通路。PLA₂家族至少由9种不同类型的酶组成。凝血酶、肾上腺素能激动剂、缓激肽、多种生长因子和TNF α 等细胞因子都能激活PLA₂。激活的PLA₂能特异地水解磷脂Sn-2位的长链脂肪酸,产生花生四烯酸(AA),它们是脂质炎症介质,包括前列腺素、白三烯和血小板激活因子(PAF)的前体。PLA₂产物除参与细胞信号转导外,还在膜结构的重塑过程(membrane remodeling)、脂质代谢、免疫与炎症反应中发挥重要作用。

(2)磷脂酶C(PLC)信号通路:即PLC-DAG-PKC信号通路和PLC-IP₃-Ca²⁺信号通路。哺乳动物细胞内已鉴定了10种PLC,它们分为PLC- β (4种)、 γ (2种)和 δ (4种)三种类型。GPCR和RTK能分别激活PLC- β 和PLC- γ 。激活的PLC可水解磷脂酰肌醇二磷酸(PIP₂),产生两种重要的第二信使,即二酰甘油(DAG或DG)和三磷酸肌醇(IP₃)。前者能激活蛋白激酶C(PKC),通过对底物蛋白的磷酸化影响细胞的功能。后者与胞内Ca²⁺库(如内质网/肌浆网)膜上的IP₃受体(为IP₃门控的钙通道)结合,使Ca²⁺从Ca²⁺库中释放,增加胞内的游离Ca²⁺,后者与细胞内多种钙结合蛋白结合,从而激活多种Ca²⁺依赖的反应。如Ca²⁺与钙调蛋白(calmodulin, CaM)结合后,能激活Ca²⁺-CaM依赖性的蛋白激酶(CaMK)和磷酸酶,参与细胞内的信号转导并导致生物效应。

(3)磷脂酶D(PLD)信号通路:即PLD-PA-DAG信号通路 PLD能够分解磷脂酰胆碱(PC),生成磷酸胆碱和磷脂酸(PA)。后者可被PA磷酸水解酶代谢生成DAG。经这种途径产生的DAG比PLC产生的DAG能够维持更长的时间。

(4)鞘磷脂酶(sphingomyelinase, SMase)信号通路:SMase 是一种鞘磷脂特异性的磷脂酶 C 的异形体(isoform),分为中性 SM 酶(nSMase)和酸性 SM 酶(aSMase),它们能降解鞘磷脂,产生神经酰胺(ceramide)和磷酸胆碱(phosphocholine),二者均为细胞内重要的脂质信使,鞘磷脂酶信号转导通路能介导多种受体和环境应激在细胞内诱发的信号转导。

2. 磷脂酰肌醇激酶信号通路 磷脂酰肌醇激酶包括磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3K)、磷脂酰肌醇-4 激酶(PI-4K)和磷脂酰肌醇-5 激酶(PI-5K),它们分别使磷脂酰肌醇分子中的 3 位、4 位和 5 位羟基磷酸化,生成 PI(4)P、PI(4,5) P₂、PI(3,4)P₂、PI(3,4,5)P₃,这些产物作为脂质信使或脂质信使的前体,参与细胞内的信号转导。以 PI-3K-PKB 信号转导通路为例,PI-3K 家族成员多由催化亚基和调节亚基组成。它们能被多种细胞外信号所激活,活化 PI-3K 产生的 PI(3,4)P₂/PI(3,4,5)P₃ 能激活被称为 PDK 的蛋白激酶,后者再激活蛋白激酶 B(PKB),从而激活糖原合酶激酶-3(GSK-3),促进葡萄糖转运体(glucose transporter 4, GLUT4)的膜转位,在胰岛素参与的糖代谢调节中发挥重要作用。PKB 通路还能作用于参与细胞凋亡的调控蛋白,促进细胞存活和抗凋亡。此外,PI-3K 信号通路还参与调节细胞的变形和运动。

3. 三聚体 G 蛋白和小 G 蛋白 G 蛋白分为三聚体的 G 蛋白和小 G 蛋白,它们能与 GDP 或 GTP 结合,并具有内在 GTP 酶活性,能在 GTP 结合的活性形式和 GDP 结合的非活性形式间转换。细胞外信号可使其激活,活化的 G 蛋白在其内在 GTP 酶的作用下,转为 GDP 结合的非活性态而导致信号转导的终止。因此它们在跨膜的信号转导过程中起分子开关的作用。

三聚体 G 蛋白的活性受 G 蛋白偶联受体(GPCR)和其配体的调节,参与 GPCR 的信号转导。小 G 蛋白主要包括 Ras 家族、Rho 家族和 Rab 家族。它们分子量小,由一条亚基组成,其内在 GTP 酶活性比三聚体的 G 蛋白低。它们的活性受控于鸟苷酸交换因子(GEF)和 GTP 酶激活蛋白(GAP)。前者促进小 G 蛋白释放 GDP,结合 GTP,是小 G 蛋白的正调控因子;后者能提高小 G 蛋白的 GTP 酶活性,促使 GTP 水解为 GDP,是小 G 蛋白的负调控因子。多种细胞外信号可使小 G 蛋白激活,如 RTK 或非受体型酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK)能通过接头蛋白激活 Ras-Raf-ERK 信号通路。小 G 蛋白介导的信号转导通路在细胞的增殖、粘附、变形运动、膜泡运输以及细胞的胞吞和胞吐过程中发挥关键性作用,并介导细胞对应激原的反应。

4. 蛋白激酶和蛋白磷酸酶 在细胞信号转导系统中,数量最多的是蛋白激酶和磷酸酶。由蛋白激酶和磷酸酶参与的蛋白质的磷酸化可逆反应是细胞内信号转导的主要方式。

(1)蛋白激酶:蛋白激酶可分为丝/苏氨酸蛋白激酶(protein serine/threonine kinase, PSTK)和 PTK,它们可分别使底物蛋白的丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)残基和酪氨酸(Tyr)残基磷酸化。PSTK 和 PTK 都可以分为受体型和非受体型两类,受体型 PTK 主要为生长因子受体,而受体型 PSTK 为转化生长因子 β (TGF β)受体家族成员。

1)非受体型 PSTK:包括多种信使依赖性的蛋白激酶,如依赖 cAMP 的蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、依赖 cGMP 的蛋白激酶 G(PKG)、依赖 Ca²⁺ 和磷脂的蛋白激酶 C(PKC)家族、蛋白激酶 B(PKB)、Ca²⁺ /CaM 调节的钙调素激酶(CaMK)等。此外还有 G

蛋白偶联受体激酶(GRK)、核糖体 S_6 激酶(S_6K)、细胞周期蛋白依赖的蛋白激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)等,它们一般都以多种成员组成的家族形式存在。

丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)包括:①细胞外信号调节的蛋白激酶(extracellular-signal regulated kinase, ERK);②c-Jun N端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/应激激活的蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK);③P38MAPK。它们也属于非受体型 PTK。MAPK 家族酶的激活机制相似,都通过磷酸化的三级酶促级联反应(MAPKKK \rightarrow MAPKK \rightarrow MAPK)。其中 ERK 通路主要被分裂原激活,如生长因子与受体结合后,能激活小 G 蛋白 Ras,进而激活 Raf \rightarrow MEK \rightarrow ERK 通路,而 JNK/SAPK 通路和 p38MAPK 通路能被多种应激原、促炎细胞因子和炎症介质等激活。

2)非受体型的 PTK:目前已知至少有 11 个家族的 PTK。如 Src 家族、Syk/ZAP-70 家族、Csk 家族、Bruton 家族、JAK 家族及 FAK 等。它们介导多种生长因子受体、细胞因子受体、淋巴细胞抗原受体以及粘附分子整合素的信号转导。非受体型 PTK 除具有 PTK 区、与酶定位和酶的活性调节有关的区域外,还有与该家族其他成员或其他信号转导蛋白相互作用的区域,如 Src 癌基因家族同源区-2(SH2)、SH3 区和 PH 区等。

(2)蛋白磷酸酶:蛋白磷酸酶同样可分为丝/苏氨酸蛋白磷酸酶(PSTP)和酪氨酸蛋白磷酸酶(PTP)。它们可分别使蛋白质磷酸化的丝/苏氨酸残基和酪氨酸残基脱磷酸。分为 PPP 家族和 PPM 家族。迄今对蛋白磷酸酶的了解不如蛋白激酶那么清楚。此外,还有既作用于丝/苏氨酸残基,又作用于酪氨酸残基的双重专一性的蛋白激酶和磷酸酶。

(二) 膜受体介导的信号转导通路

膜受体一般为跨膜的糖蛋白,具有能与配体结合的膜外区,跨膜区和细胞内区,根据它们在结构上的同源性和信号转导模式上的类似性,可将它们分为不同的受体类型或家族。以下介绍主要膜受体介导的信号转导通路。

1. 离子通道型受体 离子通道型受体(ionotropic receptor)分为质膜的和胞内的受体,前者跨膜四次,主要存在于突触后膜和运动终板上,它们的配体通常是神经递质,亦称递质门控离子通道,其作用是介导神经信号的快速转导。后者跨膜六次,分布于质膜或内质网膜上,与配体(多为第二信使)结合部位在胞浆侧。由于这类受体既是受体又是离子通道,故当它们与配体结合后,可直接导致通道的开放,通过离子的跨膜流动转导信号。

2. G 蛋白偶联受体(GPCR) 又称七次跨膜受体,是个数量庞大的超家族,能介导多种激素、神经递质、神经肽、趋化因子、前列腺素以及光、气味等的信号转导,在细胞代谢和组织器官的功能调控中发挥重要作用,亦称为代谢型受体。此外,GPCR 还介导多种药物,如 β 肾上腺素受体阻断剂、组胺拮抗剂、抗胆碱能药物、阿片制剂等的的作用。

G 蛋白是信号跨膜转导过程中的“分子开关”。由 α 、 β 、 γ 三个亚基组成,其中 $G\alpha$ 是决定 G 蛋白功能的主要亚基,可分为 G_s 、 G_i 、 G_q 、 G_{12} 四个亚家族。G 蛋白偶联受体与激动剂结合后,能使 G 蛋白转为 GTP 结合的活性形式,并激活下游的效应酶,如腺苷酸环化酶(AC)、多种磷脂酶等,产生细胞内信使分子(如第二信使 cAMP、DAG 等),后者再激活蛋白激酶,通过磷酸化反应导致生物效应。GPCR 引发的信号转导通路有:腺苷酸环化酶

(AC)-cAMP-PKA 通路、PLC β -DAG-PKC 通路、PLC-IP $_3$ -Ca $^{2+}$ 通路以及 PI-3K-PKB 通路等。此外, GPCR-G 蛋白还能直接或间接(通过产生的第二信使或蛋白激酶)调节离子通道的开放。

3. 受体酪氨酸蛋白激酶(RTK) RTK 包括近 20 种不同的受体家族, 其中有胰岛素受体、多种生长因子受体以及与其有同源性的癌基因产物。它们在细胞的生长、分化、代谢及有机体的生长发育中发挥重要作用。配体与受体结合后, 诱导受体构象变化, 导致受体发生稳定的二聚化, 二聚体的受体相互交叉磷酸化, 在受体激酶区内形成含有磷酸化酪氨酸位点(pY)的基序, 并伴有 PTK 的激活。酪氨酸特异的磷酸化使激酶区构象稳定在激活态, 并为下游含有 SH2 区和结合磷酸化酪氨酸的功能区(phosphotyrosine binding domain, PTB)的信号转导分子提供识别、停靠和结合的部位。这些信号转导蛋白又可进一步募集含有 SH2、PTB、SH3 或 PH 区的其他效应蛋白, 在膜上组装成激活的信号转导复合物, 并导致生物效应。之后受体与其配体解离而钝化, 回到无活性的单体状态。一种 RTK 激活后, 可通过多种底物蛋白启动多条信号转导通路。如血小板衍生的生长因子(PDGF) β 受体激活后, 其胞内区能产生 8 个含 pY 的部位, 它们可分别结合 8 个不同的底物蛋白, 并激活 PLC γ -DAG-PKC 与 IP $_3$ -Ca $^{2+}$ 释放的双叉途径、PI-3K-PKB 通路、Ras-Raf-MAPK 通路等信号转导通路, 导致多种效应。

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

5. 丝/苏氨酸蛋白激酶(PSTK)型受体 转化生长因子 β (TGF β)受体超家族是具有 PSTK 活性的受体。其配体分为 TGF β 家族、活化素(activin)家族和骨形态发生蛋白(BMPs)家族。TGF β 受体超家族有近 20 个成员, 每种受体又分为 I 型和 II 型两种类型。它们的共同特征是胞内区都有 PSTK 区。该超家族受体中能单独与配体结合的是 II 型受体, II 型受体与配体结合后, 与 I 型受体形成寡聚体, 并使 I 型受体磷酸化, 激活的 I 型受体能使 Smad 蛋白家族的丝/苏氨酸残基磷酸化, 之后 Smad 以二聚体的形式转入核内, 通过促进靶基因的转录, 发挥促进细胞外基质的形成, 抑制免疫功能, 调节细胞的生长分化及激活细胞凋亡等作用。

6. TNF 受体家族 肿瘤坏死因子(TNF)受体家族迄今发现有十几个成员, 包括 1 和 2 型 TNF 受体(TNFR1 和 TNFR2)、Fas、低亲和力的神经生长因子(NGF)受体和 TNF 受体相关蛋白(TNFRp)等。它们介导其配体对细胞增殖分化、细胞保护、细胞毒、抗病毒及诱导凋亡等作用。迄今了解较多的是作为死亡受体的该家族成员, 如 TNFR1、Fas 和死亡受体 3(DR3)等。在死亡受体的胞内区具有死亡区(death domain, DD)。TNFR1 和

Fas 与其配体结合后,通过与胞内的多种接头蛋白结合,激活作为细胞凋亡执行器的 caspase 家族的酶,引发细胞凋亡。此外, TNF α 与其受体结合后,还能激活多种磷脂酶(如 PLC、PLD、PLA₂ 和 SMase)和应激激活的蛋白激酶信号转导通路,激活转录因子 NF- κ B, 触发使细胞免于凋亡的细胞保护反应。

7. 鸟苷酸环化酶(GC)受体 GC 型受体的配体有心房利钠多肽/心钠素(atrial natriuretic peptide, ANP)以及脑利钠多肽(brain natriuretic peptide, BNP),它们具有强大的排钠利尿作用,并能导致血管舒张,血压降低。受体与配体结合后,通过受体的寡聚化激活胞内区的 GC,生成 cGMP,后者再通过激活蛋白激酶 G(PKG)、cGMP 激活的磷酸二酯酶以及调节离子通道等,参与对体液平衡及血压的调节。

除了受体型的 GC 外,已知气体信使分子 NO 和 CO 能激活胞内可溶性的鸟苷酸环化酶(sGC),生成 cGMP,再通过后者发挥其扩张血管平滑肌,降低微血管壁通透性,抑制血小板活化等作用。

8. 细胞粘附分子 细胞粘附分子(cell adhesion molecule, CAM)至少有 5 大家族,即钙粘素家族、整合素家族、选择素(selectin)家族、免疫球蛋白超家族和 CD44 家族。它们介导同种或异种细胞之间以及细胞与细胞外基质的连接。如钙粘素家族介导同种细胞间的粘附,而整合素家族的某些成员和免疫球蛋白超家族成员介导白细胞和内皮细胞间的粘附。整合素家族的部分粘附分子和 CD44 家族介导细胞与细胞外基质的粘附。

多种粘附分子的胞内区通过肌动蛋白结合蛋白(actin binding protein, ABP)与骨架中由肌动蛋白组成的细肌丝相连。这种结合不仅加强了粘附的力度,还参与粘附分子介导的信号转导。如细胞的整合素与细胞外基质结合后,能通过激活胞内非受体型 PTK,如粘附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)和 Src 等,激活多条信号转导通路,包括:①磷脂酶(PLC、PLA₂)和磷脂酰肌醇激酶(PI-3K、PI-5K)通路;②蛋白激酶(PKC、ERK 和 JNK 等)通路;③小 G 蛋白 Rho 的信号转导通路,④Ca²⁺的信号转导通路等。通过蛋白质磷酸化反应,调节基因表达以及细胞骨架的组装和收缩,对细胞的表型和功能(细胞的增殖、分化和细胞向新的位点迁移等)产生明显的影响。由细胞外基质-整合素-细胞骨架组成的结构也能感受机械的(如切应力和机械牵拉)和细胞运动的刺激,导致细胞增殖及功能改变。

三、核受体介导的信号转导通路和效应

细胞胞内受体主要是核受体(nuclear receptor, NR)超家族成员,它们由经典的甾体激素受体家族、甲状腺激素受体(TR)、维甲酸受体(RAR)、1,25(OH)₂D₃受体(VDR)以及为数众多的孤儿受体(orphan receptor)组成。核受体本质上为一类配体依赖的转录调节因子,它们均为单亚基,具有 N 端区(A/B 区)、居中高度保守的 DNA 结合区(C 区)和 C 端的激素结合区(E 区)。其配体为脂溶性分子,受体与配体结合后,主要通过调节靶基因的表达产生生物效应。

近年来核受体研究的重要进展是证实了为数众多的在核受体转录激活作用中起重要作用的转录中介因子(transcriptional intermediary factor, TIF)或共调节因子(co-regulators),它们位于细胞核内,本身不能和 DNA 结合,但能与转录因子发生蛋白质-蛋白质间

的相互作用。根据 TIF 对核受体转录激活作用的影响,可以将其分为共激活因子(co-activator)和共抑制因子(co-repressor)两大类。前者能以激素依赖性的方式与核受体的转录调节区结合,明显提高核受体的转录激活作用。部分共激活因子如甾体激素受体共激活因子(SRC)家族成员和 CBP/p300,具有组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT)的活性,能使组蛋白乙酰化。后者能抑制基因转录,部分共抑制因子具有组蛋白脱乙酰化酶(histone deacetylase, HDCA)活性。

作为配体依赖性的转录因子,核受体中的甾体激素受体在未与激素结合前多存在于胞浆中,与热休克蛋白及小分子量的蛋白如亲免疫素(immunophilin)等结合。受体与配体结合后与热休克蛋白等解离而活化,并转入核中。TR、RAR 和 VDR 未与激素结合前就存在于核中,它们可能通过与共抑制因子复合体结合(其中有 HDCA 成分)而不表现活性。这类受体与配体结合后与共抑制因子脱离而活化。活化的核受体在核内能以同源或异源二聚体的形式与靶基因中的激素反应元件(hormone response elements, HREs)结合,并通过共激活因子的架桥作用与基础转录机器(basic transcription machinery)成分相互作用。共激活因子复合物中的 HAT 还能使组蛋白乙酰化,导致染色质结构的打开及 DNA 模板的裸露,使转录因子容易与 DNA 结合形成转录起始复合物,从而促进转录。一些核受体,如糖皮质激素受体(GR)等还能通过与负性 HRE(nHRE)结合,或与其他转录因子,如 AP-1 或 NF- κ B 的交互抑制或拮抗作用抑制靶基因的表达,从而发挥免疫抑制和抗炎作用。

四、信号转导的抑制和终止

细胞信号转导系统控制着细胞的几乎所有生命活动,因此它们自身也必然会受到非常严格的调控。如 GPCR 介导的信号转导通路有信号逐级放大的作用,对于这样一个具有巨大信号扩增效应的系统,如果没有严密的控制将会使细胞产生十分剧烈的代谢变化,并可能带来灾难性的后果。而如细胞生长因子受体介导的信号转导通路被过度或持续激活,则有可能导致肿瘤。此外,多种信号转导分子要在细胞内被反复使用,所以它们被激活后要迅速恢复原来的状态,以接收下一个刺激。因此将产生的胞内信号快速降解或转化灭活以及对信号的抑制是非常重要的。

(一) 信号的终止

在信号转导过程中,信号终止可以发生在信号转导的各个环节。

1. 受体与配体解离 作为第一信使,配体的浓度会因被降解或重吸收而降低,使配体与受体解离;
2. 膜受体的内化降解 与配体结合的膜受体会被细胞内化(internalization)或内吞。内吞后多数配体被降解,受体可被降解或被部分降解,剩余的受体可回到细胞膜被重新利用(受体的再循环)。受体内化可使细胞对激动剂的敏感性暂时性下降。由于受体内化降解所致的受体数量减少称为受体的向下调节(down-regulation)。
3. 激活的 G 蛋白或小 G 蛋白可因 GTP 被水解(交换)成 GDP 从而转为非活性型;
4. 被蛋白激酶磷酸化所激活的信号转导蛋白,可在蛋白磷酸酶的作用下去磷酸而失

活;生成的第二信使可被降解等。

信号的终止是信号转导中的重要环节,由于信号终止障碍造成的信号积累会导致各种疾病。

(二) 信号转导蛋白的抑制和信号通路间的拮抗

机体对细胞内信号转导蛋白存在不同层次的抑制和拮抗,反映了信号调节的严密性和精确性。

1. 存在具有抑制性作用的受体和信号转导成分 已发现体内具有抑制作用的受体,如发现了一类与 PTK 型受体作用相反的,通过酪氨酸磷酸酶介导作用的抑制性细胞表面受体(inhibitory cell surface receptors)。此外,可溶性膜受体及膜上的诱饵受体能结合配体,但不能诱导效应,也具有拮抗配体的作用。核受体中的一些同种型,如糖皮质激素受体(GR) β 对 α 也具有内源性拮抗剂样作用。细胞内的信号转导蛋白也存在相互起抑制或拮抗作用的成分,如兴奋型和抑制型 G 蛋白、蛋白激酶和磷酸酶等。近年来的研究还证实 G 蛋白偶联受体信号转导通路、JAK-STAT 通路、TGF β -Smad 通路、死亡受体介导的信号转导通路以及信号通路的不同层次,都存在相应的抑制性成分。

2. 信号转导通路的负反馈调节

(1)受体磷酸化导致其亲和力降低:受体介导的信号转导通路中激活的蛋白激酶反过来可使同种或异种受体磷酸化,导致受体与配体结合的亲和力降低。能使受体磷酸化的蛋白激酶分为两种类型。一类是受体特异性的,如使 GPCR 磷酸化的 G 蛋白偶联受体激酶(G-protein-coupled receptor kinases,GRKs)和使胰岛素受体磷酸化的胰岛素受体丝氨酸激酶。另一类是受体非特异性的,如 PKA 和 PKC,它们能磷酸化含有 PKA 和 PKC 作用位点的受体,但对受体的类型并无选择性。如 PKC 可使 EGF 受体第 654 位的苏氨酸残基磷酸化,结果使受体的亲和力降低,而 PKA 也可使 GPCR 磷酸化。已证明 PKA 和

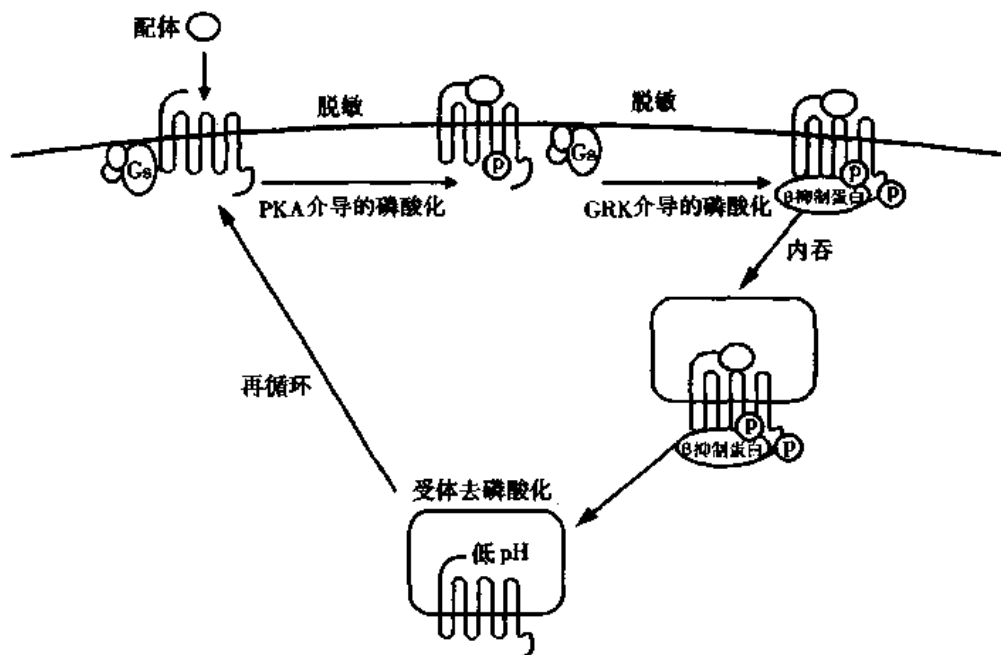


图 4-2 β_2 肾上腺素受体的磷酸化、内吞及再循环

GRK 都可使 GPCR 磷酸化,磷酸化不仅可使受体与 G 蛋白解偶联,还能促进受体与抑制蛋白(arrestin)结合,促进受体的内吞,从而导致靶细胞脱敏(desensitization)(图 4-2)。

(2)受体下调:已证明多种浓度增高的激动剂持续作用于受体时,可使受体数量下调。这种改变可缓冲体内配体,如激素水平的剧烈变动,以减少有可能导致的代谢紊乱和对细胞的损伤。受体下调与其合成速度减慢或分解速度加快,以及膜受体的内吞降解有关。

(3)受体信号通路诱导的抑制性成分:已知细胞因子-受体激活的 JAK-STAT 通路能诱导生成细胞因子诱导的 SH2 区蛋白(CIS),目前发现该类有 7 个成员,它们能结合 JAKs,抑制下游 STAT 的磷酸化,从而抑制细胞因子的信号转导和效应。

五、细胞信号转导和对靶蛋白调节的主要方式

细胞内信号转导的过程是由细胞内一系列蛋白质构象和功能的变化来实现的,信号转导蛋白都具有活性和非活性的转换装置,而控制这种装置或调节信号转导蛋白活性,以及调节靶蛋白或终端效应器活性的方式主要有以下三种:

(一)通过可逆磷酸化快速调节效应蛋白的活性

在细胞信号转导中,磷酸化主要体现在:

1. 信号的启动 如由蛋白激酶型受体与配体结合启动的信号转导通路。

2. 信号的转导 蛋白激酶和蛋白磷酸酶通过对蛋白质的可逆磷酸化修饰,控制信号转导途径中其他酶类或蛋白质的活性,导致信号的转导或终止、信号的放大或抑制、信号的发散或整合。

3. 调节靶蛋白的活性 信号转导通路中激活的蛋白激酶或磷酸酶能通过对各种效应蛋白(如代谢酶、离子通道、离子泵、运输蛋白、骨架蛋白、转录因子等)进行可逆的磷酸化修饰,快速调节它们的活性和功能,导致诸如神经的兴奋和抑制、肌肉的收缩、腺体的分泌、离子的转运、代谢等生物效应。如通过调节糖代谢中关键酶的活性调节糖代谢,典型的例子是激活的 PKA 能通过磷酸化作用分别使糖原磷酸化酶激酶激活和糖原合酶失活,从而促进糖原分解。磷酸化对转录因子的作用为:①促进原存在于胞浆的转录因子如 STAT, NF- κ B 等的激活和核转位;②增强核内转录因子 AP-1、P53 等与 DNA 的结合能力;③提高转录因子,如 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的转录活性,进而调节基因表达。可以说,蛋白质的可逆磷酸化构成了不同胞外信号所启动的信号转导过程的共同通路,是细胞代谢、生长、发育、凋亡、癌变的调控中心。

(二)通过 G 蛋白调节

三聚体的 G 蛋白在多种配体的信号转导中起分子开关的作用,并可直接调节离子通道的活性。小 G 蛋白 Rab 和 Ran 家族成员则分别参与细胞内膜泡的输送和蛋白质的核输送等。

(三)通过调控基因表达产生较为缓慢的生物效应

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

此外,信号转导通路还能在翻译水平促进基因表达。受调节的产物使细胞发生分裂、分化、细胞结构和功能的变化和应激反应等。

以上简单介绍了细胞信号系统的组成以及信号转导的一般模式。值得指出的是,细胞信号系统虽然是由一条条信号通路组成的,但这些信号通路间并不是互不相干的,而是存在交互通话(cross-talk)和作用。一种刺激往往可同时激活细胞内的数条信号转导通路,它们相互调节、相互协同和相互制约,形成高度有序的复杂的信号网络。如 Ca^{2+} 可以激活 PKC 信号通路,激活的 PKC 又可以激活 ERK 上游的 Raf,从而激活 ERK 信号通路,这是信号通路之间协同的例子。而细胞应激常可同时启动激活 NF- κ B 的信号转导通路和 caspases 通路,前者产生细胞保护,后者导致细胞凋亡,这是相互拮抗的例子。此外,某些膜受体介导的信号转导通路和核受体信号通路之间也存在交互通话。因此,细胞的最终命运是多条信号转导通路间综合作用的结果。

第二节 细胞信号转导的病理学

细胞信号转导和疾病关系的研究是当前生命科学研究中的一个热点,随着研究的深入,不仅阐明了多种遗传病的发生机制,而且证实了多种常见病,如炎症性疾病、心血管病、糖尿病、肿瘤等的发病也与信号转导异常有关。

一、原因和机制

(一) 基因突变

发生在生殖细胞的突变可导致遗传病。而体细胞的突变多与肿瘤相关。信号转导蛋白的基因突变呈现异质性,有缺失突变和多种点突变。基因突变可致以下结果:

1. 信号转导蛋白数量改变 信号转导蛋白基因突变可使蛋白表达障碍或表达的蛋白产物不能完成正常的组装或定位(如膜受体在膜中的定位),从而导致信号转导蛋白缺失或数量减少。同时也可能因基因拷贝数增加或异常高表达而导致数量增加,如在肿瘤组织中见到的情况。此外,突变导致信号转导蛋白的降解减少也是导致其数量增多的原因之一。

2. 信号转导蛋白功能改变 基因突变可改变信号转导蛋白的结构,特别是发生在蛋白质重要功能域的突变可导致其功能异常。突变对功能的影响主要为失活性突变和组成型激活突变(constitutively activate mutation),前者导致信号转导蛋白功能减弱或丧失,后者使信号转导蛋白获得了不需配体而自发激活和持续性激活的能力;有些信号转导蛋白突变后不仅自身无功能,还能抑制野生型信号转导蛋白的作用,这被称为显性负性作用(dominant negative effect)。

突变对信号转导蛋白功能的影响通常依突变发生的功能域不同而异。受体配体结合区的突变可使受体丧失配体结合能力或导致受体与配体结合特异性改变,而具有酶活性的受体(如 RTK) 激酶区的突变可导致酶活性降低或丧失,从而使受体功能丧失。

(二) 免疫功能异常

某些信号转导蛋白本身的结构并无异常,但由于机体的免疫功能紊乱,导致抗信号转

导蛋白的抗体的可以干扰信号的正常传导过程。典型的如自身免疫性受体病。

(三) 继发性异常

在病理情况下,由于代谢的改变和内环境稳态被打乱,如血液的 pH、离子浓度、细胞内某些成分(如 ATP 浓度及激素水平)发生明显变化时,可继发性地导致受体和信号转导通路异常,从而促进疾病的发生发展。

二、信号转导异常的发生环节

细胞信号转导的异常可以发生在配体水平、受体水平或受体后信号转导通路中的各个环节。受体数量减少、亲和力降低或受体后信号转导过程显著的变化,会导致细胞对特定配体的反应性降低或丧失,进而造成与这种信号转导相关的细胞代谢和功能障碍。临床报道较多的是各种激素抵抗症。抵抗症的特点是患者体内的相应激素水平并不降低,却表现出该激素减少的症状和体征。而由于疾病时某些信号转导蛋白的过度表达,或基因突变使某一信号蛋白的固有活性限制解除而成为异常的不受控制的激活状态,或者激活的癌基因产物作为信号转导蛋白的类似物参与细胞内的信号转导过程,或兴奋性受体抗体的生成等都会造成细胞内的信号转导失控,导致细胞增殖、分化、凋亡以及功能和代谢的异常。

(一) 配体异常

体内某种配体产生减少或配体的拮抗因素过多均不能充分激活相应的信号转导通路,因而影响细胞的功能。如胰岛素生成减少、体内产生抗胰岛素抗体以及应激反应时体内产生大量能拮抗胰岛素的激素(儿茶酚胺、胰高血糖素、糖皮质激素、生长激素等)都会导致血糖增高。配体产生过多导致受体和信号通路的过度激活也能导致细胞功能和代谢的紊乱。如谷氨酸/天冬氨酸为中枢神经系统重要的兴奋性神经递质,能介导其作用的 N-甲基-D-门冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体对钙离子具有高通透性。当脑缺血、缺氧或创伤时可使谷氨酸释放增加,而重摄取减少,造成谷氨酸大量聚集。如有人观察到兔全脑缺血 30 分钟,谷氨酸可增高 160 倍,其结果导致 NMDA 受体过度激活, Ca^{2+} 大量内流使细胞内 Ca^{2+} 浓度增高, Ca^{2+} 可激活酯酶和蛋白酶等,导致细胞死亡。NMDA 受体的过度激活是导致神经兴奋性毒性作用的关键因素,在脑的缺血性损伤、癫痫形成以及神经退行性变等多种病理生理过程中发挥重要作用。

配体产生异常不仅可直接导致信号转导障碍,还能继发性地导致受体或受体后信号转导通路中蛋白数量或功能的变化,如体内某种配体浓度长时间的增高可使其受体下调;反之,某种配体浓度长时间的降低也可使受体数量增多(受体上调)。

(二) 受体异常

1. 遗传性受体病 近年来报道的遗传性受体病越来越多。由于受体基因的失活性突变可导致靶细胞对特定配体不敏感而造成各种抵抗症,如 2 型抗利尿激素受体突变可致抗利尿激素抵抗性尿崩症、生长激素受体突变可致生长激素抵抗性侏儒症(Laron 型侏儒症)、雄激素受体突变引起的雄激素抵抗症(主要表现男性性分化发育异常)等。受体突变还可导致受体异常激活。以促甲状腺素受体(TSHR)为例,甲状腺分泌甲状腺素受垂体促甲状腺激素(TSH)的调节, TSHR 存在于甲状腺滤泡上皮的细胞膜上,为 Gs 和 Gq

蛋白偶联受体, TSH-与受体激活后, 通过激活 G_s , 激活 AC-cAMP 通路, 导致甲状腺素分泌。此外, TSHR 还能通过 G_q 蛋白激活磷脂酶 C, 产生 IP_3 及 DAG, 并进一步激活蛋白激酶 C, 导致促甲状腺细胞的增殖效应。已在 Plummer 病、常染色体显性遗传的甲状腺机能亢进中发现有 TSHR 的激活型突变, 导致细胞内 cAMP 增高, 结果甲状腺素释放增多。

2. 自身免疫性受体病 受体是蛋白质, 当机体免疫功能紊乱时, 可以受体为抗原, 产生抗受体抗体。目前认为受体抗体有两种来源:

(1) 直接以受体为抗原产生抗体: 受体分子一级结构改变使其抗原性改变可导致抗受体抗体的生成; 此外如某一受体蛋白与外来抗原具有共同的抗原决定簇, 可使细胞在对外来抗原产生抗体和致敏淋巴细胞的同时, 也对相应受体产生交叉免疫反应, 如已发现脊髓灰质炎病毒 VP2 与乙酰胆碱受体、乳头状瘤病毒 E2 与胰岛素受体、结肠炎耶尔森菌与促甲状腺激素受体有同源序列。当体内感染这些病原体时, 所产生的针对这些病原体的免疫应答, 有可能导致自身免疫性受体病。

(2) 抗独特型抗体: 已知抗体对抗原的特异性识别, 是由它的超变区的抗原结合部位决定的。由于各种抗体的抗原结合部位都有独特的氨基酸排列, 因而它本身又可以作为抗原(称独特型抗原), 被体内的免疫活性细胞所识别并产生抗独特型抗体。如果把某种受体的配体作为抗原, 那么机体首先产生抗该配体的抗体(Ab_1), 继而又针对该抗体的独特型产生抗独特型抗体(Ab_2), 即抗-(抗-配体抗体)抗体。由于受体与抗配体抗体(亦称受体样抗体)都具有与配体结合的相似结构, 故这种抗独特型抗体(亦称配体样抗体)不仅能与抗配体抗体结合, 而且也能与受体上的配体结合部位相结合(图 4-3)。

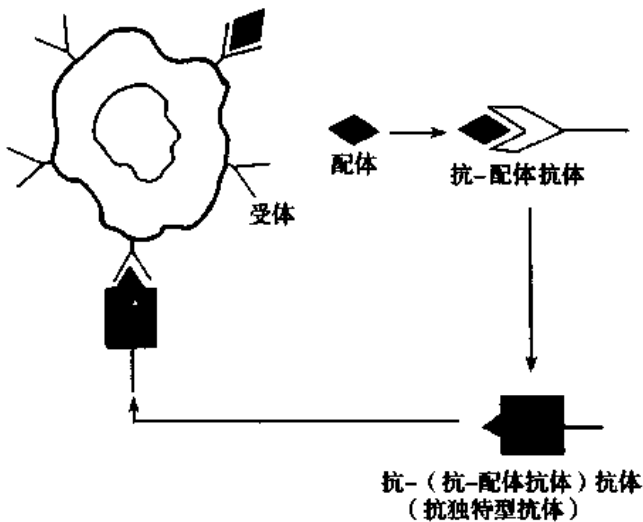


图 4-3 抗独特型抗体发挥抗受体作用的示意图
受体和抗配体抗体(Ab_1)具有能与配体结合的相似的结构。抗独特型抗体或抗-(抗-配体抗体)抗体(Ab_2), 既能与抗体也能与受体中的配体结合部位结合。抗独特型抗体可刺激受体, 也可阻断受体

抗受体抗体分为阻断型和刺激型。前者与受体结合后, 可阻断受体与配体的结合, 从而阻断受体的信号转导通路和效应, 导致靶细胞功能低下。后者可模拟信号分子或配体的作用, 激活特定的信号转导通路, 使靶细胞功能亢进。

最典型的自身免疫性受体病是甲状腺病, 可分为 Graves 病(又称 Basedow 病及毒性甲状腺肿)及桥本病(慢性淋巴细胞性甲状腺炎)两种。前者表现为甲状腺功能亢进, 后者表现为甲状腺功能低下。90% 以上的 Graves 病及 10% ~ 40% 的甲状腺萎缩粘液水肿型桥本病的发病被认为与促甲状腺激素受体(TSHR)抗体的生成有关。

自身免疫性甲状腺病患者体内至少有 3 种抗体: ①甲状腺刺激型抗体或甲状腺刺激型免疫球蛋白: 该抗体能模拟 TSH 的作用, 结果使甲状腺素持续升高引起甲

亢;②促甲状腺生长免疫球蛋白:主要刺激甲状腺腺体的生长,与患者的甲状腺肿的发生有关;③甲状腺抑制型抗体:与 TSHR 结合后可阻断 TSH 与受体结合,并抑制甲状腺的功能。在某些患者体内发现有 3 种抗体并存现象,一般而言,Graves 病患者体内以 TSAb 为主,伴有甲状腺肿大时,可同时存在 TGI;桥本病则以抑制型抗体为主。已证实正常甲状腺细胞存在 Fas 配体(FasL),当抗原抗体反应引起甲状腺炎症反应后,进入甲状腺的 T 淋巴细胞可分泌 IFN γ 、IL-1 β 等细胞因子,诱导甲状腺细胞大量表达 Fas,Fas 和 FasL 相互作用导致甲状腺细胞发生凋亡,结果导致甲状腺功能低下。

此外,在重症肌无力患者体内发现有抗 N 型乙酰胆碱受体(nAChR)的抗体,该抗体能阻断运动终板上的 nAChR 与乙酰胆碱结合,导致肌肉收缩障碍。在某些自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮患者血中可测到抗胰岛素受体的抗体,以阻断型为主,因此患者表现出糖尿病症状。

3. 继发性受体异常 最多见的是受体调节性异常。某种配体长时间的增高或降低可以导致其受体或其他受体数量、亲和力以及受体后信号转导成分的改变,造成细胞对特定配体的反应性减弱或增强。前者称为细胞减敏或脱敏(desensitization),后者称为高敏或超敏(supersensitization)。如给哮喘患者长时间用异丙肾上腺素可使支气管平滑肌上的 β 受体减少或与 G 蛋白偶联,使支气管平滑肌对药物的反应性降低(脱敏),药物的疗效下降。而甲状腺激素可使肾上腺素 β 受体,特别是心肌的 β_2 受体明显增多,这是异源性超敏的例子,可以解释甲亢患者的心肌组织何以对 β 激动剂的敏感性升高而出现心悸症状。

此外,受体本身没有异常,但受体功能所需的受体相关因子或辅助因子缺陷,也可导致受体功能异常。

(三) 受体后的信号通路成分异常

受体后信号转导通路异常可以是因基因突变所致的单个信号转导蛋白失活或异常激活。如已证明由于 Ras 基因 12、13 和 61 位密码子突变可使 ras 处于与 GTP 结合的持续激活状态,由于 Ras-MAPK 通路可引发细胞增殖,因此,该通路的异常激活与多种肿瘤的发生有关。再如 TGF β 信号通路对细胞周期具有抑制作用,并可诱发细胞凋亡。已证明在多种肿瘤中除有 TGF β 受体的突变外,还有 Smad4 或 Smad2 的突变,这些突变干扰了 TGF β 的信号转导,使细胞逃脱 TGF β 的增殖负调控从而发生肿瘤。

需要指出的是,由于细胞信号系统是一个网络,某种信号蛋白的功能丧失后,如它的作用能由别的相关信号蛋白来取代,或者功能相近的信号转导途径间发生了功能上的互补,则不会影响细胞的机能代谢。因此并非所有的信号转导蛋白异常都能导致疾病。

三、信号转导异常与疾病

信号转导成分异常可导致疾病的发生,或促进疾病的发展。而在疾病的过程中也会出现继发性的信号转导异常,这种异常可参与疾病的发展或导致另一种病理情况。

(一) 胰岛素抵抗性糖尿病

胰岛素抵抗性糖尿病系指由于胰岛素受体(insulin receptor, IR)或受体后缺陷阻碍了胰岛素在细胞中的信号转导,使靶细胞对胰岛素的反应性降低或抵抗所致。临床特征为

高胰岛素血症和高血糖症。

IR 为 PTK 型受体,为 $\alpha_2\beta_2$ 的四聚体。 α 亚基位于细胞外,是识别和结合胰岛素的部位; β 亚基为跨膜蛋白,其胞内部分具有 PTK 活性区及 C 端的自身磷酸化位点。胰岛素与 IR 结合导致受体 PTK 的激活,激活的 PTK 通过多条信号转导通路导致如下效应:促进葡萄糖转运体 4 (GLUT4) 转位到膜上,增加外周组织摄取葡萄糖的能力;激活糖原合酶,使糖原合成增加;促进细胞的增殖等。

遗传性的胰岛素抵抗性糖尿病包括 Leprechaunism 综合征、Rabson-Mendenhall 综合征和 A 型胰岛素抵抗症。患者一般有家族史,表现为严重高血糖和高胰岛素血症,多数患者还伴有黑色棘皮及多毛症,面容丑陋。迄今全世界已报道了约 50 多种胰岛素受体的基因突变,呈明显的异质性,以点突变为主,分布于受体的胞外区和酪氨酸蛋白激酶区。突变可导致受体合成障碍、受体往细胞膜运输受阻、受体与胰岛素亲和力下降、酪氨酸激酶活性降低及受体降解加快等,使得靶细胞对胰岛素反应丧失。

胰岛素抵抗性糖尿病也可继发于肥胖。一些肥胖者由于多食,血糖浓度增高,可引起血中胰岛素浓度升高,增高的胰岛素可下调 IR,导致靶细胞对胰岛素的敏感性降低,从而出现糖尿病的症状。节制饮食可阻断这一恶性循环,使胰岛素及受体水平趋于正常。此外,高葡萄糖的毒性作用也可使 IR 的 PTK 活性降低、GLUT4 转位障碍及糖原合酶活性降低,但其机制尚不清楚。

(二) 信号转导异常与肿瘤

肿瘤细胞信号转导的改变是多成分、多环节的,表现在肿瘤细胞可以自分泌生长因子(信号的改变)并可有多种受体(生长因子受体、细胞因子受体、激素受体、死亡受体等)以及受体后信号转导成分的异常。增殖过度和凋亡减弱是肿瘤细胞的重要特征。如已证明一些恶性肿瘤伴有某些生长因子受体表达的异常增多,或生长因子受体和小 G 蛋白 Ras 等突变导致它们持续性激活,使促增殖的信号转导过强。肿瘤细胞还可有 TGF β 信号转导通路的异常,使肿瘤细胞的生长负调控机制减弱。肿瘤细胞中促进细胞凋亡的信号转导通路减弱,也与肿瘤细胞的异常增殖和获得永生有关。

已知肿瘤转移是个复杂的连续过程,并具有高度选择性。其间涉及肿瘤细胞之间及肿瘤细胞与宿主组织之间一系列复杂的相互作用,参与该过程的有细胞粘附分子、基质分解酶、细胞运动因子、血管生成因子、生长因子等。这些成分或其受体的改变会提高肿瘤细胞的侵袭转移能力。如已证实肿瘤组织中有多种细胞粘附分子和细胞外基质成分的改变。

肿瘤细胞受体和信号转导的改变还与肿瘤细胞对抗癌药物的敏感性有关。已知雌激素和雄激素分别能促进某些乳腺癌和前列腺癌的发生或发展(如能促进肿瘤的增殖等)。这类肿瘤被称之为雌激素依赖性乳腺癌或雄激素依赖性的前列腺癌。用去除激素或采用激素拮抗剂治疗可使肿瘤细胞增殖停止或产生凋亡。因此肿瘤的内分泌治疗已成为激素依赖性肿瘤治疗中的重要手段之一。但临床早已发现,内分泌疗法的效果因人而异,有的肿瘤患者开始就对内分泌治疗不敏感,有的人起初效果甚佳,但在治疗过程中,疗效逐渐丧失。20 多年来,对肿瘤治疗、预后与受体关系的研究表明,在多数情况下,肿瘤组织中某种受体的含量与肿瘤组织对相应激素的反应性成正比,受体含量多的,内分泌治疗效果好,预后也好,反之受体含量少者,疗效及预后都差。但亦有部分患者的肿瘤组织受体量

正常而疗效不佳的,目前对其机制还不很清楚。已有实验证实某些抗雌激素的乳腺癌细胞、抗雄激素的前列腺癌细胞中分别有雌激素受体(ER)和雄激素受体(AR)基因突变,造成受体结构异常。这些受体除本身功能降低或丧失外,还有可能通过与正常受体竞争配体、在 DNA 上的结合部位或与之作用的转录因子等,使细胞对相应激素不产生反应。某些 ER 或 AR 的突变体甚至还可以被雌激素或雄激素的拮抗剂激活。用了激素的拮抗剂后不仅不能抑制肿瘤的增殖,反而可促进肿瘤细胞的增殖。因此了解这些肿瘤组织中受体及信号转导通路的情况不仅有助于阐明激素依赖性肿瘤的发生、发展机制,还能预测患者对内分泌治疗的敏感性,以提高内分泌治疗的疗效。

(三) 信号转导异常与心血管病

信号转导通路的异常还可促进心血管病的发展,如已证明信号转导异常参与了心衰的发生和发展。众所周知,由于持续的心肌负荷过重、心肌梗死、感染、瓣膜疾病等使心肌收缩力降低导致组织长期灌注不足,会造成循环中诸如去甲肾上腺素、血管紧张素Ⅱ等神经内分泌激素及 TNF- α 等促炎细胞因子(proinflammatory cytokine)的过度表达,这些增高的神经内分泌激素能起一定程度的代偿作用,但长期增高可以引起下述多种有害的效应。

1. 促进心肌的增生和重构 由于心肌负荷增加导致的牵拉刺激、神经内分泌激素如儿茶酚胺和血管紧张素Ⅱ等分泌增多均可激活 PKC、ERK 等信号转导通路,并使心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度增高,造成基因表达的改变,使 RNA 和蛋白质合成增多,导致心肌肥大。而心肌基质成分(如胶原纤维)的改变则可造成心室重构,降低心肌的收缩性和顺应性。

2. 促进心肌细胞凋亡 过度增高的神经内分泌激素以及在部分患者体内增高的 TNF- α 等细胞因子对心肌还有毒性作用,能够导致心肌细胞凋亡或坏死,从而促进心衰的发生。

3. 受体的继发性改变 血中去甲肾上腺素浓度过高可使 β -受体下调以及受体与 G 蛋白解偶联,使细胞内 cAMP 生成减少,导致去甲肾上腺素的正性肌力作用减弱,从而可促进心衰的发展。还发现在心肌肥厚、主动脉缩窄、心肌病和机械牵张引起心肌细胞肥大时,作为 GPCR 的血管紧张素受体 AT_1 和 AT_2 有不同程度上调。应用 AT_1 受体拮抗剂有逆转高血压导致的左心肥厚的作用。

四、细胞信号转导在炎症反应中的作用

炎症反应是多种细胞、多种因子参与的非常复杂的反应。参与炎症调节的有激素、多种体液因子(包括炎症介质、促炎或抗炎因子)以及细胞粘附分子,它们之间具有相互促进或相互拮抗的关系,共同构成了复杂的调控网络。细胞信号转导系统控制炎细胞的激活和在炎症反应中的作用,与炎症的启动、放大和反应过程密切相关。

1. 参与炎症反应的信号转导 炎症启动的特征是炎细胞的激活。炎细胞包括吞噬细胞如单核巨噬细胞、中性粒细胞(PMN)、嗜酸性粒细胞以及参与炎症反应的血小板和内皮细胞。在体内,病原体的产物如细菌内毒素、免疫复合物、补体以及创伤和坏死组织的产物能激活炎细胞。炎细胞激活后能产生多种促炎细胞因子和趋化因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素 1 (IL-1)、IL-6、IL-8 以及活性氧等,它们又可导致炎细胞进一步激活。激活的炎细胞参与炎症反应。已知参与炎症

反应的信号转导通路主要有以下几个方面：

(1)LPS受体介导的信号转导 感染期间从革兰氏阴性菌壁外膜脱落的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)与肝脏产生的作为急性期蛋白的脂多糖结合蛋白(LBP)结合,形成的 LPS-LBP 复合物能与单核巨噬细胞膜上的 CD14 高亲和力结合。但 CD14 为糖基化磷脂酰肌醇锚着的膜蛋白,无胞内区,不能独立转导信号。新近证实 Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)在 CD14 和 LBP 存在时可作为 LPS 的信号转导受体。TLR 为 I 型膜蛋白,在哺乳动物细胞中已鉴定了 10 个同源物。由于其胞内部分与 I 型 IL-1 受体(IL-1R)明显同源,在信号转导方面亦相似,因此把它们归于同一类受体家族,即 Toll/IL-1R 家族。参与哺乳动物细胞 LPS 信号转导的主要是 TLR4 和 TLR2。LPS-LBP 与 CD14 结合后,CD14 与 TLR 发生二聚化,通过接头蛋白 Myd88,激活 IL-1R 连接的激酶(IL-1 receptor associated kinase, IRAK),后者又通过 TNFR 结合因子 6 (TRAF6)激活 NF- κ B 诱导激酶(NIK),该酶能激活 I κ B α 激酶 (IKK),激活的 IKK 再磷酸化 NF- κ B 的抑制性亚基 I κ B α ,促使其与 NF- κ B 分离并被降解,导致 NF- κ B 激活。后者转入核内与多种基因启动子中含有的 κ B 序列结合,从而诱导多种细胞因子(IL-2、6、8, TNF- α 、 β , GM-CSF, IFN- β 等)、某些粘附分子以及诱导性 NO 合酶等的表达。此外, I 型 IL-1 受体(IL-1R1)与 IL-1 β 结合后,与 IL-1R 辅助蛋白(IL-1 receptor accessory protein, IL-1RacP)形成二聚体,也能通过 IRAK 和 TRAF6,激活 NIK-NF- κ B 的通路(图 4-4)。

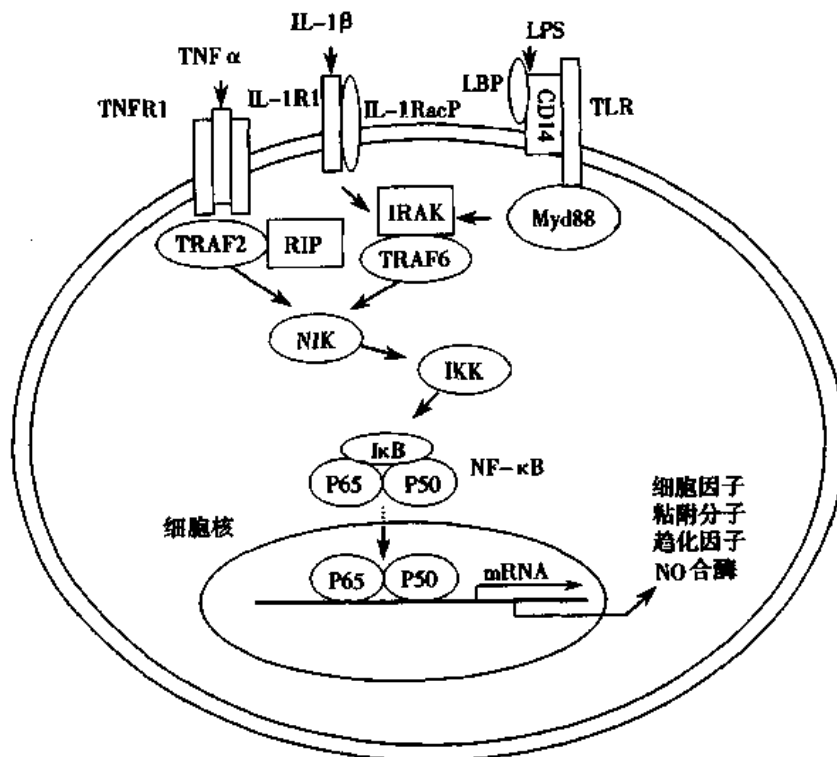


图 4-4 LPS 受体、IL-1R1 以及 TNFR1 激活 NF- κ B 的信号转导通路

同时, LPS 还能通过其受体激活细胞内的酪氨酸蛋白激酶(PTK), 如 Src 家族的某些 PTK, 启动 Ras-Raf-ERK 通路以及 MAPK 家族的其他信号转导通路, 包括应激激活的

p38MAPK 通路和 JNK/SAPK 信号通路,导致一系列转录因子,如 NF-IL-6、Elk、c-jun、ATF2 等的激活,它们进一步调控能对 LPS 反应的细胞因子的表达。激活的 ERK 还能使胞浆型的磷脂酶 A₂(PL A₂)磷酸化并使其激活。该酶激活后能产生花生四烯酸及其衍生物脂质炎症介质,包括前列腺素、白三烯(LTs)、血小板激活因子(PAF)、血栓素等。

此外,LPS 中的类脂 A 成分可以与巨噬细胞膜上类脂 A 受体结合,通过激活 G 蛋白激活多种磷脂酶信号转导通路,如激活 PLC 和 PLD 通路。LPS 还能激活 PI-3K 通路和鞘磷脂酶(SMase)-神经酰胺信号转导通路,这些通路参与调节炎细胞包括运动游走能力在内的多种功能。

总之,LPS 与其受体结合能启动炎细胞内的多条信号转导通路,激活多种转录因子和酶,从而合成和释放细胞因子(如促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 等)、趋化因子、脂质炎症介质和活性氧等。值得指出的是,由 LPS 触发巨噬细胞信号转导导致分泌的细胞因子和炎症介质,其主要作用靶点是巨噬细胞本身和其他炎细胞,如中性粒细胞(PMN)。它们通过与这些细胞膜上的受体结合,导致这些炎细胞的进一步激活和炎症反应的扩大,引起炎症瀑布反应(inflammatory cascade)。

(2) TNF α 受体介导的炎细胞的信号转导 TNF α 主要由活化的单核巨噬细胞、PMN、内皮细胞等产生。其受体分为 1 和 2 型(TNFR1 和 TNFR2)。TNF α 能诱导 TNFR1 形成三聚体,TNFR1 的胞内区通过与多种接头蛋白作用,激活作为细胞凋亡执行器的 caspase 家族酶,从而引发细胞凋亡,因此又被称为死亡受体。该受体与接头蛋白(TRADD、RIP、TRAF2)结合后,还能启动激活转录因子 NF- κ B 的信号通路(图 4-4)、鞘磷脂酶-神经酰胺信号转导通路、PLC-PKC 通路、应激激活的蛋白激酶通路等,使单核巨噬细胞分泌 PAF、IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF α 自身,出现所谓的细胞因子级联反应(cytokine cascade),使白细胞和内皮细胞表达粘附分子,并可使中性粒细胞出现吞噬活性,释放蛋白水解酶和氧自由基,从而导致炎症反应的扩大。

(3) 趋化因子受体介导的信号转导 趋化因子由活化的单核巨噬细胞、内皮细胞、血小板和成纤维细胞产生,基因编码产物是分子量为 8~10kD 的肽链,有几十种之多,构成趋化因子家族。它们对白细胞的作用有明显的特异性和选择性。如 IL-8 能选择性作用于中性粒细胞(PMN),IL-8 与 PMN 上的受体结合后能通过 G 蛋白激活 PLC β_2 ,后者可分解 PIP₂生成 IP₃和 DAG,IP₃能升高细胞内的 Ca²⁺水平,导致呼吸爆发和脱颗粒。DAG 通过激活的 PKC 磷酸化细胞骨架蛋白和肌球蛋白轻链等,导致白细胞的运动游走,并参与中性粒细胞中过氧化物的形成和溶酶体酶的释放。IL-8 还能通过受体激活小 G 蛋白 Rho、Rac 和 Ras,激活 PI-3K 通路和 Ras-Raf-MAPK 通路等,促进 PMN 与内皮细胞的粘附,以及通过诱导细胞骨架蛋白的重组,促进白细胞的趋化运动。

(4) 细胞粘附分子及其信号转导通路与炎细胞的功能 激活的炎细胞具有与血管内皮细胞粘附、穿过内皮向炎症部位趋化游走,并通过脱颗粒及呼吸爆发杀灭细菌,清除异物(如中性粒细胞)的功能。这些功能都受包括细胞粘附分子在内的受体介导的信号转导通路调节。

在静息状态下,微血管内皮细胞仅表达少量与白细胞特异结合的粘附分子,如

ICAM-2。白细胞虽表达与内皮细胞粘附的粘附分子,但表达量亦低。炎症初期,炎症部位的毛细血管后微静脉扩张,血流缓慢,导致白细胞着边,白细胞在粘附分子选择素和其配体(sLe^x)介导下,沿着血管内皮细胞滚动(rolling)。之后内皮细胞和白细胞在 TNF、IL-1、和趋化因子 IL-8 等作用下被进一步激活,细胞表面的粘附分子,如内皮细胞表面的 ICAM-1、E-选择素以及白细胞膜表面的整合素家族粘附分子 $\alpha_M\beta_2$ (Mac-1)、 $\alpha_L\beta_2$ (LFA-1) 和 $\alpha_4\beta_1$ 表达增多,白细胞与内皮细胞在增多的粘附分子的介导下(如 Mac-1—ICAM-1、LFA-1—ICAM-1、 $\alpha_4\beta_1$ —VCAM-1)发生牢固粘附(sticking)。之后,随着白细胞表面 L-选择素脱落消失,白细胞与内皮细胞的粘附作用减弱。在此过程中,白细胞释放弹性蛋白酶和胶原酶,破坏血管基底膜,穿出血管进入炎症灶。除了中性粒细胞外,单核细胞向炎症部位的浸润也经历上述滚动→牢固粘附→穿出血管的阶段进入组织,转变为巨噬细胞(图 4-5)。

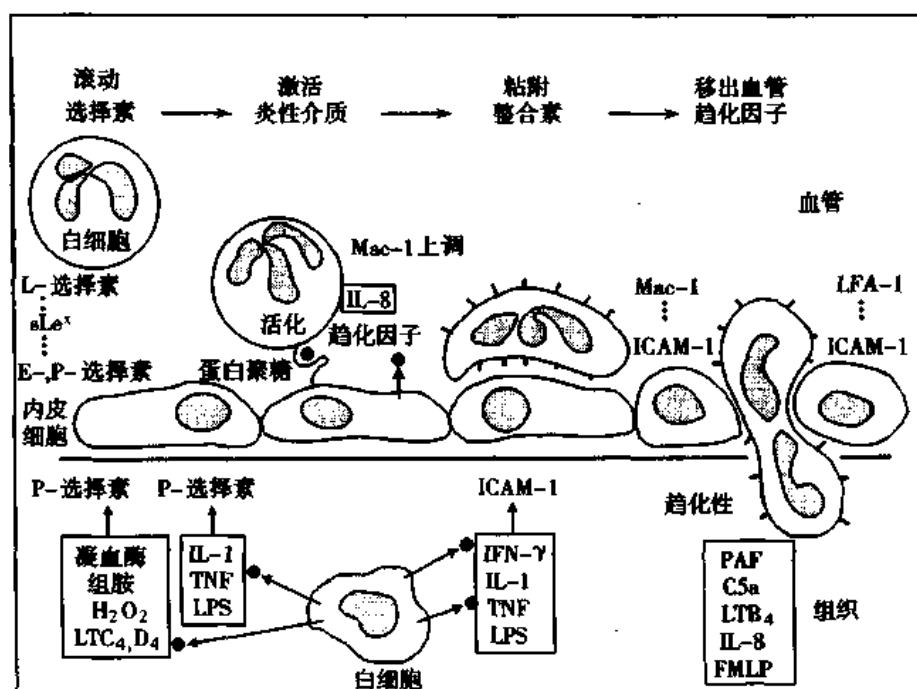


图 4-5 炎症时白细胞和血管内皮细胞粘附及移出血管的过程模式图
FMLP:具有趋化作用的细菌分解的寡肽产物

已证明白细胞通过整合素与细胞外基质结合也可启动新的细胞信号转导通路,如激活 ERK 和 JNK、PKC、PI-3K、PI-5K 和 Rho、FAK 和 Src、使细胞内 Ca²⁺ 浓度增高,导致细胞内骨架蛋白的重组,激活中性粒细胞的运动装置,使其定向游走,并刺激中性粒细胞脱颗粒及呼吸爆发。

2. 信号转导与抗炎作用 在炎症反应时,白细胞释放出的溶酶体酶、活性氧和花生四烯酸代谢产物可以造成血管内皮细胞和其他组织细胞的广泛损伤,导致类风湿性关节炎、缺血再灌注损伤、急性肺损伤等炎症性疾病。高浓度的细胞因子和介质可进入血循环,产生全身作用,如作用于下丘脑的体温调节中枢,引起发热;诱导肝细胞产生急性期蛋白的。炎症的扩散还可导致全身炎症反应综合征(SIRS),严重时甚至引起多器官障碍综

合征(详见第十二章)。为防止过度的炎症反应对机体的损害,体内具有复杂的多层次的抗炎机制。

炎细胞既能产生炎症介质,也能生成具有抗炎作用的因子,如 IL-4 和 IL-10。IL-10 因可抑制多种细胞因子的生成,被称为细胞因子合成抑制因子。此外还有 PGE₂ 和膜联蛋白-1 等,膜联蛋白-1 的主要作用是通过与磷脂底物的结合抑制 PLA₂ 的活性,使脂质炎症介质 PGs、TXA₂、LTs 和 PAF 合成减少。

体内多种应激激素对炎症、免疫都具有调节作用。其中以糖皮质激素(GC)的作用最为明显。GC 与其受体(GR)结合后,能促进膜联蛋白-1 和 IL-1 受体拮抗剂等抗炎物质的表达,并能通过 GR 在转录水平与 NF- κ B 和 AP-1 的相互拮抗抑制多种炎症介质、细胞因子、趋化因子以及诱导性 NO 合酶等的生成,因此可以将 GC 譬喻为体内调制炎症的“总开关”。

此外,能起抗炎作用的还有促炎细胞因子的可溶性受体。可溶性受体能与它们的配体,如 IL-1 和 TNF α 结合,但不能介导信号转导,因而起促炎细胞因子拮抗剂的作用。还发现 IL-1 受体有内源性拮抗剂。人的单核巨噬细胞受到抗原-抗体复合物等的活化后能产生 IL-1 受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1ra),也称为 IL-1 γ 。它和 IL-1 α 、 β (即通常简称的 IL-1) 同源,但由不同的基因编码。IL-1ra 能与 IL-1 受体特异性结合,但结合后不能启动细胞的信号转导通路,而起封闭受体的作用。正常人血浆中有低活性的 IL-1ra,经 LPS 刺激后,血浆 IL-1ra 活性可升高 100 倍。此外 IL-1 受体还有被称为“诱饵受体”(decoy receptor)的 II 型 IL-1 受体。该受体缺乏胞内区,只能结合 IL-1,但不能介导信号转导,其作用是钝化 IL-1 的生物学功能,保护组织免受过度的损害。II 型 IL-1 受体经适当刺激(如 C5a、甲酰寡肽、缺氧等刺激)后,可以脱落成可溶性的受体。

总之,人体内的抗炎因子与促炎因子能在不同的环节上相互作用,相互拮抗,形成了极其复杂的炎症调控网络。这种复杂精细调控的目的是将炎症控制在一定的限度,防止过度炎症反应对组织的损伤。

(卢建)

主要参考文献

1. 卢建. 信号转导异常与疾病. 见: 卢建, 余应年, 徐仁宝主编. 受体信号转导系统与疾病, 济南: 山东科技出版社, 1999, 577-598
2. 卢建. 炎细胞的信号转导与炎症反应. 见: 卢建, 余应年, 徐仁宝主编. 受体信号转导系统与疾病, 济南: 山东科技出版社, 1999, 558-573
3. 卢建. 细胞信号转导的病理生理. 见: 吴其夏, 余应年, 卢建主编. 新编病理生理学, 北京: 协和医科大学出版社, 1999, 28-45
4. 卢建. 细胞粘附分子和细胞外基质的病理生理. 见: 吴其夏, 余应年, 卢建主编. 新编病理生理学, 北京: 协和医科大学出版社, 1999, 82-99
5. Heldin CH and Purton M: Signal transduction. Chapman & Hall. 1996, 3-287
6. Karsan A. Tumor necrosis factor and endothelial cell Death. TCM, 1997, 8: 19
7. Chow CJ, et al. Toll-like receptor-4 mediates lipopolysaccharide-induced signal transduction. J Biol Chem,

1999,274(16):10689-10692

8. Yang RB, et al. Toll-like receptor-2 mediates LPS-induced cellular signaling. *Nature*. 1998;395(6699):284-288

9. Hoffman JA, et al: Toll and Toll-like receptor-mediated intracellular signaling. 1999,284:1313

第五章 细胞增殖分化和凋亡调控障碍

多细胞生物从组织到器官的结构形成和功能执行均取决于细胞的数量和质量,细胞通过分裂增加细胞的数量;通过分化形成特定形态和功能的细胞,组成不同的组织和器官;通过凋亡参与胚胎的形成和形态的造就,清除体内无能的、有害的、突变的或受损不能存活的细胞,以保证细胞的数量和质量。因此,细胞的增殖、分化和凋亡始终贯穿了生命的全过程,在胚胎发育和机体的稳态调节中发挥了重要作用。细胞的增殖、分化或凋亡既受细胞外信号的调控,又依靠细胞内的级联反应进行调控,使细胞增殖、分化或凋亡有序地进行,如果这些调控任一环节发生障碍,则可由于细胞增殖、分化或/和凋亡的时空错位,而导致先天性异常或成体的相关疾病,如先天性畸形、肿瘤、神经元退行性疾病、自身免疫性疾病、心血管系统的疾病等。

第一节 细胞增殖的调控及其障碍

细胞增殖(cell proliferation)是指细胞分裂和再生的过程。生命从受精卵开始通过细胞分裂增加细胞数量,同时通过细胞分化形成特定功能的细胞而逐渐发育成胚胎,最后到衰老死亡。因此细胞的增殖和分化始终贯穿了生命的全过程。细胞增殖既受细胞外信号的调控使细胞周期有序地进行,而且又依靠细胞内的级联反应进行调控。

一、细胞周期的概念、分期和特点

细胞周期(cell cycle)或称细胞增殖周期是指细胞从上一次细胞分裂结束到本次分裂终了的过程。根据细胞周期的不同时期特点,细胞周期常被分为四个期:即从上一次有丝分裂完成到本次DNA复制之前的过程称 G_1 期;随后进行DNA复制,称DNA合成期或S期;从DNA复制完成到有丝分裂开始的时间区间称 G_2 期;最后细胞进行有丝分裂称有丝分裂期或M期。不同类型细胞的细胞周期各期持续时间不同,尤以 G_1 期持续的时间变化较大(6~12h)。一般来说,增殖迅速的人类细胞其周期约24h,其中 G_1 期约为9h,S期10h, G_2 期4.5h,M期30min。在增殖细胞中其细胞周期犹如调制好的闹钟有序地进行。细胞周期的特点:①单向性,即细胞只能沿 $G_1 \rightarrow S \rightarrow G_2 \rightarrow M$ 方向推进而不能逆行;②阶段性,各期细胞的形态和代谢特点有明显的差异,细胞可因某种原因而在某时相停滞下来,待生长条件合适后,细胞又可重新活跃起来过渡到下一时相;③各时相交界面存在检查点(checkpoint);④细胞周期是否顺利推进与细胞外信号、条件等密切相关。一些细胞可离开细胞周期而停留数天、数周,处于暂时休止状态,有的细胞(如角质细胞、眼晶体细胞等)甚至永不增殖,进入分化成熟的细胞;在脊椎动物中多数有丝分裂后的细胞在 G_1 期离开细胞周期而退入 G_0 期。 G_0 期不包括在细胞周期之内,但 G_0 期细胞在特定情况下如遭遇

损伤或应激等刺激后可返回细胞周期,进行细胞增殖,例如肝细胞,在肝部分切除后 G_0 期肝细胞进入活跃的分裂状态,这类细胞增殖称为条件性更新(conditional renewing)。有些类型的细胞则始终处于增殖和死亡的动态平衡中,例如表皮细胞和骨髓细胞等,这些细胞不断地增殖以补充衰老脱落或死亡的细胞,这种更新称为稳态更新(steady-state renewing)。因此,细胞是否进入细胞周期取决于内外的因素。

二、细胞周期的调控环节

细胞周期犹如自动化机器,一经启动便可有序地进行。细胞周期不仅可通过细胞内某些物质的合成、降解或活化来调控,而且还可以通过分别处理来自细胞内外的各种信息并作出相应应答的方式来实现。

(一) 细胞周期的自身调控

它主要是通过细胞的周期素(cyclin)随细胞周期不同时相进行合成和降解,cyclin 依赖性激酶(cyclin dependent kinase,CDK)有序地磷酸化和去磷酸化,以及 CDK 抑制因子(cyclin dependent kinase inhibitor,CDI)等来实现。

1. 周期素 其因在细胞间期连续合成不断积累而出现周期性变化而得名。它是一组结构类似,能结合且调节 CDK 活性的蛋白质,统称为 cyclin 家族,现已发现哺乳动物细胞中的 cyclin 至少有 8 种,共 14 个成员,即 cyclinA、B₁、B₂、C、D₁、D₂、D₃、E、F、G₁、G₂、H、I、K 等。

cyclin 在细胞周期的不同时相程序性地合成与释放,并发挥各自的作用。如 cyclin A 在细胞周期进展至 G_1/S 转折时开始合成,并立即被转运至细胞核内。在进入 S 期不久,cyclin A 即与 CDK 结合形成复合体参与调控 DNA 复制,有助细胞通过 S 期,或与 CDK1 (或称 cdc2)结合参与 G_2/M 过渡。cyclin B 开始合成于 S 期,其浓度在通过 G_2 期时逐渐增加,M 早期达最高峰。在人细胞中它先在胞浆中集聚,M 早期核膜开始破碎前进入细胞核,并于 M 后期降低。cyclin C 的 mRNA 表达在 G_1 期达到高峰,它主要在 G_1/S 起作用。cyclin E 浓度在 S 期启动前即刻达最高值,cyclin E 在 G_1 晚期到 S 早期与 CDK2 结合形成复合体 cyclin-CDK2,负责活化 DNA 复制启动因子并诱导细胞进入 S 期。但在持续生长的哺乳类细胞,cyclin D 浓度持续维持在较高水平且并无周期依赖性波动(如图 5-1)。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)也是一种细胞周期相关蛋白,但它不与 CDK 结合,而作为 DNA 聚合酶的附属蛋白,促进 DNA 聚合酶延伸 DNA。在 S 期浓度最高,故常可作为 S 期的标志物之一。由此可见各 cyclin 的浓度周期性波动有所不同,各 cyclin 正是通过其浓度周期性的波动来参与细胞周期不同时相的调节。当达到一定浓度时,它们作为调节亚基,与不同的催化亚基(CDK)结合形成复合物(cyclin/CDK),从而通过对功能蛋白的磷酸化修饰,以调控细胞周期。

cyclin 的按时降解是通过 cyclin 的多聚泛素化修饰(polyubiquitination)来实现的。泛素(ubiquitin)或称遍在蛋白是一由 76 个氨基酸残基构成的小蛋白质,经泛素中介的蛋白质水解是一个普遍的生化过程,需多项酶促反应参与方可完成。已证明在 cyclin 特异性降解过程中有三种成分是必需的: E_1 、 E_2 和一个大的复合体(或称 E_3),后者由 cdc16、cdc27 同源蛋白和其它至少六个亚单位组成,定位于纺锤体极和微管上。cyclin 泛素化系

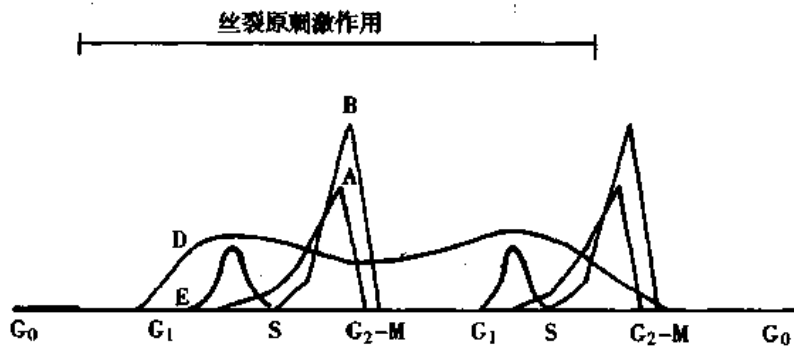


图 5-1 细胞周期进展中细胞周期素 A、B、D 及 E 的周期依赖性波动示意图

(仿自:余应年.新编病理生理学.中国协和医科大学出版社.1999)

统中的这个调节成分在 M 中期和后期转折时激活,故它又称为 M 后期促进复合体(anaphase promoting complex, APC)。cyclin 泛素化中,首先是第一个酶 E_1 利用 ATP 水解的能量使其与泛素分子间形成 γ -硫酯键,这复合物再与许多不同的 E_2 及含“破坏盒”的底物或称破坏盒识别蛋白(destruction box recognizing protein, DBRP)结合在一起,把泛素添加至接近 cyclin 破坏盒 C 末端的赖氨酸残基的侧链氨基上,而结合的泛素在其赖氨酸残基上又可进一步泛素化,从而导致 cyclin 的多聚泛素化和随后迅速被蛋白水解酶的多蛋白复合体—蛋白酶小体(proteasome)所降解。现已证明 cyclin A、 B_1 和 B_2 的降解是泛素介导的,从而使作为调节亚基的 cyclin 浓度降低,当达到一定浓度时,由于未能与不同的催化亚基结合形成 cyclin-CDK 复合物,不能启动对功能蛋白的磷酸化修饰,而使细胞停滞在细胞周期的某一时相。

2. 周期素依赖性激酶(CDK) 是一组丝氨酸/苏氨酸(serine/threonine, Ser/Thr)蛋白激酶,各成员有不同程度的同源性,故称 CDK 家族。已发现 CDK 家族有 9 种成员,分别是 CDK1~9。

CDK 激活依赖于与 cyclin 的结合和其分子中某些氨基酸残基的磷酸化状态。含催化亚基的 CDK 需要 cyclin 提供调节亚基才能显示活性,只有 cyclin 浓度升高达到阈值时,才能与相应的 CDK 结合形成 cyclin /CDK 复合物,这时 CDK 才可能被激活;同时 CDK 能否活化还与其分子中某些氨基酸残基的磷酸化状态有关,在 CDK 分子中含有二类氨基酸残基,即活化部位的氨基酸残基和抑制部位的氨基酸残基;如果两者都处于磷酸化或去磷酸化状态,则 CDK 无活性,只有前者处于磷酸化和后者处于去磷酸化状态,CDK 才显现活性。另外,CDK 的活性还受其上游的 CDK 激酶(CDK-activating kinase, CAK)的影响。CAK 正是通过使 CDK 分子中的活化部位氨基酸残基磷酸化来参与调控 CDK 的活性。CDK 的灭活,除了泛素介导的蛋白水解体系外,CDI 也可特异性抑制 CDK 的活性。

3. 周期素依赖性激酶抑制因子(CDI) 是 CDK 的抑制物,分子量较小,哺乳动物细胞的 CDI 主要包括 Ink4(inhibitor of cdk4)、kip(kinase inhibition protein, Kip)等。

(1)Ink4 是一簇 CDK4 的抑制蛋白,分子量在 15~20kD,均含有一个重复的结构域 ankyrin,可特异地与 CDK4/6 结合,防止其与 cyclin 再结合或降低 cyclin/CDK 复合物的稳定性,以抑制其激酶活性。Ink4 的成员包括 $P16^{Ink4a}$ 、 $P15^{Ink4b}$ 、 $P18^{Ink4c}$ 和 $P19^{Ink4d}$ 。其

中研究较多的为 P16,它是 p16 基因编码的含 148 个氨基酸的蛋白,在 S 期达高峰,作为 G₁/S 限制点负调控机制的重要组成部分,P16 蛋白与 cyclinD 竞争 CDK4 或 CDK6,从而控制 cyclin D/CDK6 复合物的形成量和活性,抑制其功能蛋白如视网膜母细胞瘤基因编码蛋白(P105^{Rb})的磷酸化,而未磷酸化的 P105^{Rb}与游离的 E2F-1 的结合可阻止 DNA 合成基因的转录,从而使细胞阻滞在 G₁期。这种负性反馈调节机制有利于确保基因组 DNA 稳定,如果这种调节失灵可能导致肿瘤的发生和发展。P15 是 p15 基因编码的含有 137 个氨基酸的蛋白,与 P16 有 90% 同源性,能与 CDK4 结合,抑制 CDK4 与相应的 cyclin 结合。

(2)Kip 其 N 端均含有一个保守的 80 个氨基酸序列,经非共价键与 cyclin/CDK 复合物结合,形成三元体或四元体而抑制 CDK。Kip 的成员包括 P21^{waf1}、P27^{kip1}和 P57^{kip2},其中对 P21 的功能及调节了解得比较清楚。

P21 是作用较强,作用谱较广的一种细胞周期抑制蛋白,通常写作 P21^{cip1/waf1/sdi1/pic1}, (右上方的 Cip1、Sdi1、Waf1、Pic1 等表示其来源或最早发现的途径)。P21 合成的调节主要有二条途径,一是 P53 依赖途径,即作为 P53 下游的靶分子 P21 启动子上有 P53 的结合点,P53 作为转录因子启动 P21 表达,P53 活化引起 P21 积累。例如辐射引起细胞 DNA 损伤时,在 P53⁺细胞,常有 P53、P21 表达升高,并发生 G₁期阻滞,P53⁻细胞则相反;二是 P53 非依赖性途径,例如佛波酯、 γ -干扰素(interferon γ , INF γ)等可诱导 P53⁻人白血病细胞 P21 表达,并引起单核-吞噬细胞系统生长阻滞。P21 蛋白存在于细胞核,由 164 氨基酸组成,富含精氨酸。在 G₁期 P21 抑制 cyclin D/CDK4、cyclin A/CDK2 和 cyclin E/CDK2,其机制是 P21N 端第 21~26 和 49~71 位氨基酸段分别与 cyclin、CDK 结合,使 cyclin/CDK 复合物的激酶活性丧失,使功能蛋白不能发生磷酸化,细胞阻滞于 G₁期,但 P21 对 cyclin B 组成的复合物的抑制活性较弱;P21 还可通过其 C 末端第 124~164 位氨基酸与 PCNA 结合而掩盖 PCNA 上的某些功能区,使 PCNA 不能与 DNA 聚合物 δ 形成复合物,影响 DNA 的复制;另外在细胞应激时,P21 通过抑制应激激活蛋白激酶(stress-activated protein kinase, SAPK)的活性,使 C-jun 蛋白不能磷酸化,AP-1 转录因子不能激活。SAPK 是丝裂原激活蛋白(mitogen-activated protein, MAP)家族中的重要成员,是信号转导通路中的重要组成部分,因此认为 P21 也参与细胞应激状态时的信号转导。

4. 细胞周期的检查点 在细胞周期进展中若前一期尚未彻底完成就进入下一期,对细胞来说将是灾难性的,如在 M 中期,若已复制的染色体的两个着丝点在完成附着于相对的纺锤体之前就进入 M 后期,那么所生成的子细胞将会有染色体丢失或额外增多。研究表明细胞周期中存在多种检查点,如 G₁期“起始”检查点、DNA 损伤和 DNA 复制检查点、DNA 复制保真度和复制进程检查点及纺锤体装配检查点等,这些检查点可对细胞周期中前一事件(如 DNA 复制或 DNA 完整性和损伤)作出反应,如发生细胞周期的阻滞,以保证细胞增殖按质完成。各检查点的作用不同,例如 G₁/S 交界处的检查点负责检查染色体 DNA 是否有损伤,如 DNA 受损,则把细胞阻滞(arrest)于 G₁期,要求细胞先进行 DNA 修复,然后才能复制,以免遗传信息出错。S/G₂也有检查点,其负责检查 DNA 复制是否完成,在 M 中期到后期转换的检查点能检查有功能的纺锤体形成。由于细胞周期的

检查点是细胞周期的下游事件进行和完成与否的有效监测者,当下游事件完成后产生一个信号,上游的应答元件便作出反应,故有人把它称为反馈机制或控制回路。检查点的控制回路为监视性机制,控制某一关键细胞周期事件的完成和后续细胞周期转折的发生。目前已知有内源性和外源性两种控制回路。内源性控制回路在每一细胞周期中都起作用,而外源性的控制回路则在监测到有缺陷(如 DNA 损伤)时,才被诱导而发挥作用。这种控制回路都属于信号转导通路。细胞周期检查点的控制回路由三部分组成。检测器:检测上一期进展的情况;信号转导器:将所检获的信号往下传,如磷酸激酶;效应器:细胞的反应,CDK 既是细胞周期转折的主要调节因子,也是细胞周期检查点的效应器。因此细胞周期中的某一检查点失灵、检查点的组成部件受损或检查点控制回路的调节障碍与肿瘤的发生、衰老等密切相关。

(二) 细胞外信号对细胞周期的调控

细胞外部环境可影响细胞周期。哺乳动物细胞内外存在严密的调节系统,细胞间的通讯可通过细胞-细胞接触和借助远程(如激素)或短程体液因子(如细胞因子)实现。细胞在对不同信号进行整合后作出反应,究竟休止于 G_0 期抑或进入细胞周期,主要取决于细胞调控分子的浓度和活性的对比。

细胞外信号包括增殖和抑制信号。增殖信号如细胞生长因子等可促使 G_0 期细胞进入细胞周期。实验证明去除血清或生长因子(如集落刺激因子等)的培养细胞休止于 G_0 期。如重新加入血清或这些因子,则细胞重新进入细胞周期开始分裂。这些因子与细胞膜上的受体结合,激活 cyclin D 合成,同时下调 CDI 的合成,cyclin D 与相应的 CDK 结合,使 P105^{Rb} 磷酸化而失去抑制 E2F 的作用,游离的 E2F 激活 DNA 合成基因等,使细胞进入 G_1 期,如丝裂原刺激持续存在,细胞继而进入 S 期。抑制信号使生长细胞发生周期阻滞,如转化生长因子 β (transforming growth factor, TGF- β) 在体内外均能广泛抑制正常细胞和肿瘤细胞的生长,并使细胞阻滞于 G_1 期。TGF- β 对细胞周期的调节是通过下调 cyclin 和 CDK 等的表达,主要是在 G_1 期抑制 CDK4 的表达,使 cyclin D/CDK4 复合物减少,同时 TGF- β 还可诱导 P21、P27 和 P15 等 CDI 产生,抑制 cyclin/CDK4 复合物的活性。由此可见,细胞外信号如激素、生长因子和细胞因子以及各种应激原如缺氧、温度和渗透压变化、活性氧和紫外线辐射等,通过与细胞膜上的相应受体特异性结合或尚未了解的途径激活细胞信号转导通路,导致 cyclin 等细胞周期基因的表达改变,而实现对细胞周期的调节。

细胞的增殖是细胞在对不同外来信号进行整合后作出的反应,细胞休止于 G_0 期抑或进入细胞周期并有序进展,不仅取决于外来信号的种类、强度和持续时间,而且还依靠细胞内的级联反应进行调控。各种 cyclin 和 CDI 的适时合成和降解,调节各种 CDK 的瞬间活性,并在各种细胞周期检查点对前期完成的事件进行检查、校正和作出反应以调节细胞周期进展。

三、细胞周期调控的分子机制

(一) G_1 期

1. 细胞周期的启动 G_1 期有两个检查点,一是位于 G_0/G_1 早期交界处,决定是否进

入 G₁期,另一个检查点位于 G₁/S 交界处,负责检查染色体 DNA 是否损伤,决定是否进入 S 期。细胞外信号要通过这两个检查点方能开启 DNA 合成基因等。哺乳动物细胞必须整合各种细胞外信号(如生长因子、有丝分裂原、分化诱导剂等),才能作出反应。如果接受的细胞信号为增殖信号,就可使细胞自 G₀期进入细胞周期,在 G₁期细胞内发生改变,首先表现为 cyclin D(D₁、D₂、D₃)和 cyclin E 基因的表达并合成 cyclinD 和 cyclinE。随后 cyclin D 分别与 CDK4 或 CDK6 结合形成 cyclin D/CDK4 或 cyclin D/CDK6 复合物,cyclin E 与 CDK2 结合形成 cyclin E/CDK2 复合物,这两种复合物的活性均在 G₁/S 交界处达高峰。但其对 G₁/S 转折所起的作用,cyclin E/CDK2 不如 cyclin D/CDK4 或 cyclinD/CDK6。cyclin D/CDK 复合物又通过使 P105^{Rb}磷酸化发挥效应。因为去磷酸化的 P105^{Rb}能结合转录因子 E2F,使之处于失活状态,阻止细胞周期的推进。而磷酸化的 P105^{Rb}不能结合 E2F,处于游离状态的 E2F 可进入核内结合具有特殊序列的基因启动子,促使进入 G₁/S 期 DNA 合成基因的表达,使细胞通过 G₁/S 检查点进入 S 期。研究表明是否进入 S 期,与细胞处于 G₁期产生 cyclin 的量和持续时间、P105^{Rb}的状态、模板 DNA 的结构和细胞外的微环境等密切相关。

2. G₁期的调控 G₁期的推动主要靠 cyclin D,而它的产生则是依赖有丝分裂原等的持续存在,实验提示如去除有丝分裂原的刺激,许多哺乳动物细胞可以从细胞周期退回 G₀期或被阻滞于 G₁期;D 或 E 型 cyclin 基因表达过高,可使 G₁期缩短。由于 cyclin D 产生快,衰变也快(半衰期小于 30min),因此只有生长因子等持续存在,cyclin D 才能维持中等程度的表达,且在 G₁/S 交界处达高峰,否则 cyclin D 即刻消失,使 cyclin D/CDK 活性下调,阻止细胞进入 S 期。

P105^{Rb}的状态影响细胞从 G₁期向 S 期推进,G₁期 P105^{Rb}是 CDK 的主要作用底物,它的状态即磷酸化依细胞周期而精密调控,在 G₁期初期,P105^{Rb}以去磷酸化的形式存在,而在 G₁中期 P105^{Rb}开始磷酸化,在 S 期和 G₂/M 期以高度磷酸化的形式存在,直到 M 中晚期才在蛋白磷酸酯酶 1(protein phosphatase1,PP1)的作用下发生去磷酸化,同时 CDI 通过抑制 CDK 或 cyclin D/CDK 复合物的活性,也可使 P105^{Rb}处于去磷酸化状态。因此如 PP1 或 CDI 含量减少或缺失,可使 P105^{Rb}处于磷酸化状态,G₁期缩短或促进细胞从 G₁期进入 S 期或不能阻滞在 G₁期。如遗传性运动失调性毛细血管扩张症患者的细胞经照射后不能积累 P53,而 P21 和 GADD(growth arrest and DNA damage inducible)蛋白等也不增加,故患者对电离辐射高度敏感,发生肿瘤机会极高;如 P105^{Rb}结合了肿瘤病毒的活化蛋白或由于基因的突变等而使 P105^{Rb}结构和功能发生改变导致结合的 E2F 游离出来,促进细胞进入 S 期,加快细胞增殖。另外细胞周期检查点限制 G₁期向 S 期推进。在 G₁期的两个检查点,特别是处于 G₁/S 交界处的检查点负责检查模板 DNA 是否损伤,细胞外的微环境是否有足够的可供完成细胞分裂所需的营养物质,DNA 合成的基因是否已准备好。如 DNA 有损伤,则要先修复 DNA 后才进行 DNA 的复制,否则细胞将阻滞于 G₁期。如果 G₁期检查点失灵,将导致含有异常 DNA 的细胞出现。

(二) S 期

1. DNA 的合成 S 期的主要任务是进行 DNA 的复制与合成。真核细胞 DNA 复制

是多点起始、双向复制的。G₁期细胞经过 S 期 DNA 合成前设有的检查点 START 后,产生一个 S 期启动信号 I,使 cyclin E 和 A 与 CDK2 结合形成复合物 cyclin /CDK,后者具有启动蛋白的作用,能识别存在于每条染色体 DNA 分子上的特殊序列(称复制子或称自主复制序列 autonomously replicating sequence, ARS),并与 ARS 内的核心共同序列(ARS consensus sequence, ACS)结合,从而激活复制起始点,或是通过一种多蛋白复合物(multi-protein complex)或称起始识别复合物(origin recognition complex, ORC)在消耗能量的基础上与 ARS 内的 ACS 结合、组装成复制复合物(replication complex, RC)而实现。cyclin E/CDK2 或 cyclin A/CDK 与多蛋白复合物本质上的差别仍不清。但在 S 期,这些起始点如成串地被激活,该处的双股 DNA 链螺旋被解开,在两条 DNA 单链上分别合成新的 DNA 链,这样就形成了一个复制叉(replication fork),每个复制叉以复制起始点为中心向相反的两个方向推进,直至相邻复制叉连在一起或达到染色体的末端,在整个 S 期,这一过程在整条染色体 DNA 分子的各个区段不断重复,直至整个 DNA 分子完成复制。DNA 的复制过程十分复杂,涉及的酶和蛋白质很多,而且它们之间的协同作用有待进一步探讨。

2. S 期的调控 DNA 在细胞周期中精确复制的调控机制尚未弄清,有实验结果提示 S 期 DNA 复制的起始点具有“开启”和“关闭”的机制,它既可启动 DNA 的复制,又可关闭复制,以确保每段 DNA 在一个细胞周期中只复制一次。其中启动信号 I 可能发挥重要的作用,G₁期细胞经过 START 后产生一个 S 期启动信号 I,并启动复制子引起 DNA 的复制,然而复制子开启本身就可防止该复制子受启动信号 I 的再激活,即存在再复制控制(re-replication control)机制。迄今对这种调控的细节尚了解不多。另外 CDK 活性在 S 期及 S 期以后的普遍升高阻碍复制前复合体的进一步形成而防止复制起点在一个细胞周期中被再次利用。也有学者认为激活的 RC 在完成复制后的失活在防止 DNA 再复制上也起调控作用,虽然 ORC 蛋白浓度在细胞周期中维持恒定,但与它相结合的 cdc 16/cdc 18 蛋白的浓度在 S 期末降低,它由泛素介导的蛋白水解系统降解,已证明蛋白水解有关基因的开启可防止 DNA 的再复制,而编码泛素-蛋白水解复合物组成成分的两个基因 cdc16、cdc27 的突变体酵母,不经 G₁期“起始点”的控制就可发生 DNA 的再复制。在同一种细胞内是同时存在以上几种关闭机制,还是不同种类的细胞其关闭机制不同,这些还有待探讨。

3. S 期的影响因素 目前研究比较多的是 ORC-ARS 复合物的影响因素,包括 cdc46、cdc6、DBF4/cdc7 等。cdc46 是细胞自 G₁晚期进入 S 期所必需的,在 M 末期至下一细胞周期的 S 期间浓度较高。cdc6 有 ATP/GTP 酶的活性,可能与 DNA 解旋有关,缺乏 cdc6 的细胞,虽能继续细胞周期,但不能进行 DNA 复制,而进入假有丝分裂状态,使 M 期缩短。当 cdc6 的相关蛋白 cdc18 过高时,其虽可抑制有丝分裂,但仍有 DNA 复制,因此导致多倍体细胞的出现。另外已证明 cdc7 的浓度不随细胞周期而改变,但其活性在 G₁/S 交界处达峰值,且其活性对 DBF4 有严格的依赖性,在通过 START 之后细胞产生 DBF4,后者可与 cdc7 结合并激活 ORC-ARS,如 cdc7 基因发生突变,则 DNA 复制不能启动;同时 cdc7 尚可通过修饰 cdc6、cdc46 等而影响 S 期调控。

(三) M 期

1. 有丝分裂 M 期的驱动器为有丝分裂促进因子 (mitosis promoting factor or M-phase promoting factor, MPF), MPF 由催化单位 ($P34^{cdc2}$) 和调节亚单位 (cyclin B 或 A) 组成, $P34^{cdc2}$ 水平比较恒定, 故 MPF 的活性主要随 cyclin B 波动而改变, 也与 $P34^{cdc2}$ 的第 161 位苏氨酸 (T161) 和第 14 位苏氨酸 (T14) 及第 15 位酪氨酸 (Y15) 残基的磷酸化状态有关。细胞周期中 cyclin B 合成自 G_1 初期逐渐增加, M 期之前达到激活 MPF 的阈值水平, 使细胞停止蛋白质合成, 但并不能迅速激起 MPF 活性快速上升, 要经一个时间间隙 (称延迟激活) 使 cyclin B 继续增加, 才使 MPF 快相激活并启动 M 前期, 激活的 MPF 经过一个平台后又可激活泛素介导的蛋白水解体系, 将 cyclin B 破坏, 启动 M 后期。最后 cyclin B 的破坏机制关闭, 细胞周期重新开始, cyclin B 重新积累, 周而复始。

2. M 期的调控 主要与 MPF 和纺锤体装配检查点等有关。

(1) MPF 的活化和灭活: MPF 的激活是 CDK 激活的典型例子。MPF 由 cyclin B 和 $P34^{cdc2}$ (CDK1) 组成, 其活性的调节主要通过 cyclin B 的周期性积累和降低, 以及 $P34^{cdc2}$ 的可逆性磷酸化来调节。当 cyclin B 浓度升高达到阈值时, 可与 $P34^{cdc2}$ 结合, 但能否结合, 取决于后者的磷酸化状态。 $P34^{cdc2}$ 有三个磷酸化部位, 其中一个位于其活化部位的氨基酸残基上, 即第 161 位的苏氨酸 (T161), 另二个位于其抑制部位的氨基酸残基上, 即第 14 位的苏氨酸 (T14) 和第 15 位的酪氨酸 (Y15)。CAK 能催化 $P34^{cdc2}$ T161 磷酸化, 使其处于一种特殊空间构象而与 cyclin B 结合, cyclin B 与 $P34^{cdc2}$ 结合后, 又能使其后者的空间结构发生变化, 使存在于分子内部的 T14Y15 暴露出来, 在 weel-mik1 关联蛋白的作用下与 ATP 结合而被磷酸化, 此时由于 $P34^{cdc2}$ 的活化性部位和抑制性部位的氨基酸残基都处于磷酸化状态, 故 MPF 无活性; 而 $P54.80^{cdc25}$ 可特异地夺取 $P34^{cdc2}$ T14Y15 上的磷酸根, 通过正反馈作用使 MPF 显示活性。但 $P54.80^{cdc25}$ 本身又受几种复合物的调控, 蛋白磷酸酯酶 1 可灭活 $P54.80^{cdc25}$, PP2A 可使 $P54.80^{cdc25}$ 去磷酸化而灭活, 丧失去磷酸化的功能, 形成对 MPF 的负调控。由此可见, MPF 的激活既取决于 cyclin B 的量, 又与 $P34^{cdc2}$ 磷酸化有关, 而后者又受 CAK、 $P54.80^{cdc25}$ 等的调控, 其中错综复杂, 许多参与的因素和环节仍未清楚。但由于 CAK 的活性不随细胞周期而改变, 故认为 MPF 的活性主要取决于负调控因子, 包括泛素介导的蛋白水解体系等。由于 MPF 的活性是多因素协同作用的结果, 在细胞周期的不同时期其影响因素不同, 各影响因素相互作用所产生的综合效应也不同, 使 MPF 的活性呈周期性变化, 即在 G_1 期由于 cyclin B 降解和 $P34^{cdc2}$ T161 去磷酸化, 使 MPF 无活性; $P34^{cdc2}$ T14Y15 在 S 晚期及 G_2 期发生磷酸化, MPF 仍处于无活性状态; 进入 M 期后 $P54.80^{cdc25}$ 将 $P34^{cdc2}$ T14Y15 磷酸根移去, MPF 激活, 显示 MPF 活性, 促进细胞有丝分裂。活化的 MPF 使一系列底物如核纤层蛋白 B (Lamin B)、组蛋白 H_1 、RNA 多聚酶 II、cyclin B, 特别是 MAP 激酶等磷酸化, 磷酸化的底物激活级联式反应对细胞功能进行调节, 如 MAP 激酶等的活化激起一系列生化反应使有丝分裂状态得到稳定; 核纤层蛋白 B 的磷酸化, 可能导致核膜溶解而利于在 M 期形成梭状体等。表现为染色质凝聚、细胞骨架重构、核膜崩解和细胞形状的改变。

(2) DNA 复制和纺锤体装配检查点: M 期检查点有两个, 一是位于 G_2/M 交界处的检查点, 负责检查 DNA 复制是否完成。如 DNA 复制未完成, 则可激活 weel-mik1 蛋白激酶, 使 $P34^{cdc2}$ T14Y15 发生磷酸化, 使其处于无活性状态, 此时的 $P34^{cdc2}$ 虽可与 cyclin B 结

合,但 MPF 没有活性,细胞阻滞于 G_2 期。如 DNA 复制已完成,则 *cdc25* 表达产生 *cdc25* 蛋白,使 P34^{cdc2}T14Y15 的磷酸根被水解,MPF 活化,细胞进入 M 期,如照射使 P34^{cdc2}T14Y15 的去磷酸化过程减弱或 G_2/M 期检查点失控,可使细胞停滞于 G_2 期或在 DNA 复制出错或复制不全的情况下仍然启动 M 期。另一个检查点是位于 M 中晚期的检查点,即纺锤体装配检查点。这是 M 期重要的检查点。染色体的正确分离靠有丝分裂中一系列过程完成,首先必需形成双极纺锤体;其次染色体着丝点必须与两极纺锤丝连络;再次,染色体必须聚束于纺锤体中部,形成赤道板。纺锤体装配检查点可防止 M 后期的过早发生。如纺锤体装配检查点的“探测器”检测到游离微管蛋白的量、微管组织中心功能、纺锤体极性、微管与着丝点附着、或附着在着丝点上产生的张力正常时,特别是正确的纺锤体双极附着生成的张力可导致细胞进入 M 后期。目前认为最可能的纺锤体检查点的信号转导途径为:张力缺乏或有游离微管结合部位的存在可激活一蛋白激酶,如 BUB1(budding uninhibited by benimidazole, bub 基因产物),使定位于着丝点的蛋白磷酸化,导致有丝分裂停顿缺陷蛋白 2(MAD2)的募集,再由它联接 MAD1 蛋白磷酸化和停顿信号的生成。由此可见 MPF 的活化和灭活障碍或和纺锤体装配等检查点失灵将导致有丝分裂异常。

四、细胞周期调控障碍与疾病

细胞周期调控障碍,引起细胞增殖过度、不足或异常细胞的出现,从而导致相关疾病的发生,如肿瘤、糖尿病性肾病和动脉粥样硬化成形术后再狭窄等。其中研究较多的为肿瘤。

肿瘤发生是正常细胞染色体多重损伤的复杂过程,包括抑瘤基因的失活、癌基因的不正常激活、DNA 转录表达失控、DNA 损伤等。不论何种原因造成的细胞转化,其最终表现均为细胞调控机制紊乱和分化受阻。转化细胞中的 DNA 复制、RNA 的合成较分化的正常细胞旺盛(上皮细胞、血细胞等除外)。肿瘤细胞的过度增殖主要是细胞内 CDK 活性增高所致,CDK 活性依赖于其正调节亚基 cyclin 的顺序性表达及其负调节亚基 CDI 的浓度,同时也与检查点及检查机制障碍有关。

(一) 细胞周期蛋白的异常

主要是 cyclinD、E 过度表达。cyclin 作为调节亚基与不同的催化亚基 CDK 结合形成 cyclin/CDK 复合物而参与细胞周期的调控,然而在细胞周期中各种 cyclin 既不断产生,又不断降解,使其浓度周期性的波动,从而影响 CDK 的活化。实验证实,cyclin 过量表达与肿瘤的发生有关。目前研究得较多的是 cyclinD 和 cyclinE。cyclinD 是生长因子感受器,在 D_1 、 D_2 、 D_3 三个亚型中,已知 D_1 型和 D_2 型蛋白在某些肿瘤出现过高表达。cyclin D_1 又称 PRAD1、CCND1 或 Bcl-1,是目前公认的原癌基因。cyclin D_1 基因及其表达在肿瘤细胞中的变化为:①基因扩增,如在 B 细胞淋巴瘤、乳腺癌、胃肠癌及食道癌中;②染色体倒位,如在人甲状旁腺肿瘤发生倒位 $inv(11)(p15;q13)$ 使 cyclin D_1 基因受控于 PRAD1 启动子, D_1 蛋白伴随甲状旁腺素的大量分泌而大量产生;③染色体易位,如在 B 细胞淋巴瘤,由于 Bcl-1 断裂点发生 $t(11;14)(q13;q32)$ 易位,使 cyclin D_1 基因易受免疫球蛋白重链基因增强子的影响而大量表达。此外,在 T 细胞白血病和结肠癌中 cyclin D_2 过度表达,结肠癌有 CCND2 基因的大量扩增,人乳腺癌细胞株和组织中 cyclinE 均高表达,部分病例有其基因

扩增。值得一提的是 cyclin D₁ 对于正常及某些肿瘤的 G₁ 期均必不可少,但是存在一个阈值,超过阈值,则细胞反而不会进入 S 期。CyclinD₁ 在许多肿瘤中发现有扩增,尤其在乳腺癌中,扩增可达 15%,而过表达可达 45%,基因的扩增与过表达不成比例,提示除了扩增,还可能存在着其它导致过表达的机制。尽管过量表达的 cyclin D₁ 使细胞易被转化,但是它不足以使原代细胞发生转化,须与其它癌基因协同作用,如与 Ras 协同作用能转化大鼠肾细胞或大鼠胚胎成纤维细胞,与 myc 协同作用能诱导转基因小鼠发生 B 淋巴瘤。

(二) CDK 的异常

主要是 CDK4 和 CDK6 的过量表达。CDK4 可能是 TGF- β 介导增殖抑制的靶蛋白。用 TGF- β 处理人角化细胞时可抑制 CDK4 的 mRNA 表达。MVILU 细胞用 TGF- β 处理时可引起 CDK4 减少,但不影响其 mRNA 的表达。高浓度的 CDK4 可对抗 P15 的作用。在诱导细胞分化过程中,常有 CDK4 表达的下调,而持续高表达 CDK4 则抑制细胞分化的进行。

(三) 检查点功能障碍

在细胞周期各时相存在多个检查点,决定细胞是否继续增殖还是进入静止状态。当不合适条件下,如营养匮乏,缺乏血清生长因子和抑素存在等,细胞不能通过检查点而停滞在细胞周期中。主要的检查点是 DNA 损伤检查点,分别位于 G₁/S 和 G₂/M 交界处,当它探测到 DNA 损伤包括基因组或纺锤体损伤时,就会打断细胞周期进程,正是在检查点的正确调控下,确保细胞周期精确和有序地进行。已证实电离辐射可触发细胞在 G₁/S 检查点的阻滞和减慢 S 期及阻断 G₂ 期进程,使其在进入有丝分裂之前有额外的时间用于染色体断裂的修复,其中 P53 发挥了重要作用。因为 P53 作为一个重要的 DNA 损伤检查点分子,当检查到细胞存在严重 DNA 损伤时会诱导 G₁ 期细胞阻滞使细胞有额外的时间修复 DNA 损伤,如果 DNA 损伤修复失败则触发凋亡。P53 可能直接激活诸如 Bax 等死亡基因,或下调如 Bcl-2 等抗凋亡基因,这样可以消除癌前病变细胞不恰当地进入 S 期。如 P53 丢失使细胞易于产生药物诱导的基因扩增,细胞分裂和染色体的忠实性减少。正常中心粒的复制开始于 G₁/S 转变期,没有 P53 的情况下,一个细胞周期中可产生多个中心粒,最终导致有丝分裂时染色体分离异常,遗传的不稳定性又导致染色体数目和 DNA 倍数改变,细胞进一步逃避免疫监视而演变成恶性肿瘤细胞,而且肿瘤侵袭性、转移性及最后化疗抵抗作用等都增加。例如在 Li-Fraumeni 综合征患者,其细胞 P53 有点突变,因而肿瘤高发。另外 DNA 双链断裂还可在 G₂/M 转变期激活 DNA 损伤检查点,阻止细胞进入有丝分裂,以增加修复时间和诱导修复基因转录,完成 DNA 断裂损伤的修复。如果失去 G₂/M 检查点的阻滞作用,引起染色体端粒附近 DNA 序列丢失,还导致染色体的重排和基因扩增。

(四) CDI 表达不足和突变

真核细胞的细胞周期由 cyclin 依次激活相应的 CDK 所推动。细胞能否通过检查点从 G₁ 期进入 S 期,很大程度上取决于 G₁ 期细胞内 cyclin D1、cyclinE 和 cyclin A 的积累,CDK4、CDK6 和 CDK2 与 Kip 的化学剂量关系及 InK4 的活性。Kip 和 InK4 是目前已知的两类结构不同、作用方式也不尽相同的细胞周期抑制蛋白。Kip 主要以化学剂量方式,一方面抑制与 DNA 复制相关蛋白质 mRNA 的转录;另一方面通过抑制 H1 组蛋白的磷

酸化进而抑制细胞周期。InK4 则通过抑制 CDK4 的激酶活性,间接抑制 mRNA 的合成而抑制细胞周期。当出现某种应激或损伤时,Kip 和/或 InK4 发挥作用,使带有某种类型损伤的细胞阻滞在 G₁期等。这种异常的细胞可能有三种不同的命运:①修复 DNA 损伤后,可以越过检查点继续行进完成细胞周期;②损伤不能修复,启动凋亡程序,及时清除异常的细胞;③细胞周期 G₁/S 检查点检查功能丧失,携带损伤 DNA 的细胞不发生 G₁期阻滞,若变异基因组 DNA 不能被修复,也不能启动细胞凋亡,则该有丝分裂过程称为有丝分裂灾难,而该细胞称有丝分裂灾难细胞。该细胞基因组处于经常不稳定变异中,细胞染色体脆性大,基因易突变,染色体容易易位,对致癌剂敏感性升高,增加癌变的机会。如在遗传性共济失调毛细血管扩张症患者,P21 和 GADD45 不能积累,G₁/S 期检查点出现障碍,患者对射线极其敏感,癌症发生率极高。

1. InK4 失活 已知 InK4 包括 p16^{Ink4a}、p15^{Ink4b}、p18^{Ink4c}和 p19^{Ink4d},其蛋白结构及功能具有高度相似性。InK4 与 cyclin D1 竞争结合 G₁期激酶 CDK4/CDK6,抑制其对 p105^{Rb}的磷酸化作用,使游离的 E2F-1 与未磷酸化的 p105^{Rb}结合,依赖于 E2F-1 转录的基因不能转录,InK4 间接地抑制包括 DNA 合成在内的多种生化反应,从而抑制细胞周期进展。InK4 失活将导致细胞周期调控紊乱,其中研究得较多的是 p16^{Ink4a}。迄今发现 p16^{Ink4a}基因中最常见的失活有以下几个原因:①p16 基因纯合性缺失,如在黑色素瘤、胶质瘤、胰腺癌、非小细胞肺癌和食管癌中发生率较多;②染色体异位,如在一些急性白血病细胞中存在 t(9;14)(p21;q11)造成一个无功能的 p16 嵌合蛋白表达;③p16 基因的 CpG 岛高度甲基化导致 p16 基因的表达被抑制,如一些乳腺癌、直肠癌细胞中均可见其存在。不同肿瘤,细胞株与原发肿瘤 p16^{Ink4a}基因突变及缺失率明显不同。胰腺癌、非小细胞肺癌、神经胶质细胞瘤、急性白血病、恶性黑色素瘤、鼻咽癌及恶性间皮瘤等人类肿瘤中 p16^{Ink4a}的等位缺失率较高,胰腺癌、食道鳞状上皮细胞癌、家族性恶性黑色素瘤及胆管癌等肿瘤 p16^{Ink4a}的突变率较高,而非家族性恶性黑色素瘤、恶性间皮瘤、乳腺癌、神经胶质星形细胞癌及胃癌中 p16^{Ink4a}的突变率较低。在某些白血病细胞中存在 t(9;14)(p21;q11)易位,造成无功能的嵌合蛋白表达。从 p16^{Ink4a}功能位点及 InK4 家族氨基酸序列同源性分析看,处于活动中心的氨基酸残基是完全保守的,处于活性中心的氨基酸变异与肿瘤发生相关性高于蛋白质中其它氨基酸变异。InK4 与肿瘤发生相关的基因变异以缺失为主,错义突变也是较常见的。

2. KIP 含量减少 现已知 Kip 包括 p21^{cip1}、p27^{kip1}及 p57^{kip2},它们在 N-末端具有高度的结构和功能相似性,可特异性抑制 cyclin D1/CDK4、cyclin D1/CDK6、cyclin E/CDK2 和 cyclin A/CDK2 的蛋白酶活性,但其 C-末端还具有各不相同的功能区,如 p27^{kip1}C-末端抑制 H1 组蛋白磷酸化、前活性状态的激酶和细胞周期蛋白复合物磷酸化;p21^{cip1}C 末端具有 PCNA 结合抑制作用,更直接地抑制 DNA 的合成而抑制细胞周期并促进细胞分化。其中研究得较多的是 p21^{cip1}和 p27^{kip1}。

(1)p21^{cip1}:p21 是一个双重的抑制因子,有两个功能不同的结构域,既可通过 N 端与 CDK 结合抑制细胞进入 S 期;又可通过 C 端与 PCNA 结合,阻断 DNA 复制。p21 还是 p53 下游靶分子,在肿瘤细胞常存在 p21 mRNA 表达降低,但 p21 基因突变在临床上并不常见,而调节它的 p53 基因突变在人类肿瘤中则最常见,p53 除了作为 G₁/S 交界处 DNA

损伤检查点的分子外,还可诱导 CIP 基因表达,故认为当细胞受损时,p53 诱导的 G₁期阻滞至少部分与其反式激活 P21^{cip1}有关,即 P21 作为以 p53 为主的调控机制中的一分子而参与细胞周期的调控。

(2)P27^{kip1}:P27^{kip1}是 Polyak 于 1994 年在研究 TGF-β 影响细胞生长实验中发现的另一种细胞周期抑制蛋白,能与 G₁后期所形成的 cyclin E/CDK2 结合抑制细胞周期。P27^{kip1}通过 C-末端抑制 CDK2 第 160 位苏氨酸(T160)的磷酸化而抑制其激酶活性。实验证明在 TGF-β 处理的细胞系中 P27^{kip1}表达量增加,使细胞阻滞于 G₁期。TGF-β 可能通过两方面作用调控 G₁末期胞内游离 P27^{kip1}的量,一方面通过抑制 CDK4 合成而减少 G₁中期细胞内 cyclin D₁/CDK4 浓度,使 cyclin D₁/CDK4/P27^{kip1}三元复合物中的 P27^{kip1}减少,从而使细胞内可利用的游离 P27^{kip1}相对增加;另一方面 TGF-β 可能通过抑制 cyclin E 表达而减少 G₁末期细胞内 cyclin E/CDK2 浓度,使细胞内原有的 P27^{kip1}量足以结合 cyclin E/CDK2 形成 cyclin D₁/CDK4/P27^{kip1},将 cyclin E/CDK2 浓度降低到促进细胞增殖的阈值以下而抑制细胞周期,其中起关键作用的因素是游离的 P27^{kip1}量,而不是细胞内 P27^{kip1}总量。在一些原发性结肠癌和乳腺癌细胞中,游离的 P27^{kip1}的量远远低于正常细胞中的量,且其下降水平与肿瘤不良预后有关。仅在极少数肿瘤中发现 P27^{kip1}突变,肿瘤组织中 P27^{kip1}基因突变极低的现象可能是由于其突变是致死的,而不是造成细胞转化。

五、恢复细胞周期的正常调控与肿瘤治疗

细胞周期及其调控好比一台高度自动化的机器,一经启动就按编好的程序、有时间顺序地进行。如细胞自动程序、检查机制或信息传递通路等任何一环节出现故障,都可使细胞周期失控,最终可能发展为肿瘤,因此修复缺陷细胞周期检查机制等可望为肿瘤治疗提供全新的策略。

1. 抑制 cyclin 表达 体外和裸鼠体内实验证实,向肿瘤细胞中注射抗 cyclin D1 抗体、反义寡核苷酸或导入转录反义 cyclin D1 重组体质粒均可在一定程度上抑制细胞由 G₁向 S 期过渡,改变转化细胞形态。抗 cyclin D1 抗体注射到 G₁早~中期细胞,使其多数停留在 S 期前且可逆转肿瘤细胞恶性表型。

2. 提高 CDI 的水平 CDI 基因是肿瘤抑制基因,在肿瘤中 CDI 基因有不同程度的异常,如将外源 p27 引入人星形细胞瘤细胞获得高表达,能够抑制其恶性表型和减少非整倍体细胞积累;如将 p21cDNA 导入人脑、肺、直肠癌等多种瘤细胞,可抑制其生长;如采用 TGF-β、cAMP 处理骨髓瘤细胞系、电离辐射处理成纤维细胞瘤或 1,25-二羟维生素 D₃ 处理 Hela 细胞系均可使 p27^{kip1}的表达量大为增加,p27 基因导入 G₁期肿瘤细胞可使其阻滞于 G₀/G₁。因此认为提高 CDI,修复缺陷的细胞周期调控机制可达到抑瘤作用。另外,p21^{cip1}的多功能性是其成为细胞周期强抑制剂的前提,但同时也可能带来广泛的组织损伤作用。能否将其用于肿瘤治疗,还有待其作用机制的进一步阐明。

3. 用 DNA 损伤关卡缺陷提高常规疗法的疗效 在肿瘤治疗中,尤其是 G₁/S 期和 G₂/M 期 DNA 损伤关卡均缺陷的肿瘤,可利用丧失 G₂/M 阻滞作用的特性提高治疗效果。电离辐射可引起含野生型 p53 基因的人类肿瘤细胞 G₁期和 G₂期阻滞;含突变型 p53

基因的肿瘤细胞则只有 G₂ 期阻滞。应用药物如咖啡因缩短瘤细胞 G₂ 期则可以增加含突变型 p53 基因的肿瘤细胞放射敏感性。因为大多数肿瘤 p53 基因是突变的, 这些细胞 G₁/S 期和 G₂/M 期 DNA 损伤关卡都已丧失, 而肿瘤周围正常组织仍含有野生型 p53, 这样应用缩短 G₂ 期的药物可使目前常规放疗和化疗能够选择性地杀伤肿瘤细胞而减少对正常组织的损害作用。

第二节 细胞分化的调控及其障碍

一、细胞分化的概念和特征

受精卵通过细胞分裂增殖发育成个体的同时, 细胞还向不同的方向逐步演变为具有特定形态结构、生化特征和生理功能的不同类型细胞。这种由同一起来源的细胞通过细胞分裂产生结构和功能上有特定差异的子代细胞过程称为细胞分化 (cell differentiation)。这些子细胞为适应特定的功能, 而合成特殊蛋白质, 以形成特定的形态结构, 从而形成各种不同类型的细胞。故常将细胞形态结构、生化特征和生理机能作为细胞分化的三项指标。例如已分化成熟的平滑肌细胞呈梭形, 细胞内含有肌动蛋白和肌球蛋白, 具有收缩功能。一个细胞在不同的发育阶段有不同的形态和功能的改变, 即在时间上的分化, 例如骨髓内血细胞的发生过程; 而来源于同一种细胞的子细胞因所处的位置不同, 其形态和功能也不一样, 这是空间上的分化, 例如外胚层来源的细胞可发育成表皮细胞、神经细胞等。

(一) 细胞分化过程中的稳定性和不可逆性

在许多情况下, 细胞在发生可识别的形态变化前, 就已受到约束而向着特定方向分化, 这时细胞内部已发生变化, 确定了未来发育的命运, 谓之决定 (determination)。细胞决定实际上是某些基因永久性关闭, 而另一些基因顺序表达, 使分化潜能从全能向多能、专能逐渐局限。决定之后, 分化的方向一般不会中途改变, 即细胞分化是一种相对稳定的过程, 某个细胞一旦转化为一个特定类型的细胞之后, 一般不能再逆转到未分化状态, 并将这个分化特征遗传给后代细胞, 例如表皮肌底层的细胞不再逆转为外胚层细胞。因此认为细胞分化是一种不可逆的变化, 贯穿于生物体整个生命过程。正因为分化过程的稳定性和不可逆性, 从而保证个体的发育是不可逆的。但是在特定的条件下, 这种稳定性可被破坏而失去分化特征, 故细胞分化又是可逆的, 首先该细胞应处于有利细胞分化逆转的特定环境中, 其次是分化逆转只发生在具有增殖分裂能力的细胞。因为分化细胞本身不能直接变为其它类型的细胞, 而是通过细胞分裂, 产生子代细胞, 在诱导分化因素的作用下, 象多潜能的未分化胚胎细胞一样, 抑制正常分化基因表达, 而转向新的分化途径。这种已高度分化的细胞, 通过重新分裂, 恢复到胚胎细胞状态的现象称为去分化 (dedifferentiation)。

(二) 分化细胞的全能性

受精卵的每次分裂总是将核内的物质 (包括基因) 平均地分配到每个子细胞。通过分子杂交和移植试验已证实, 高等动物已分化的细胞仍保留着同受精卵一样的全套基因组, 因为来自不同分化细胞的基因组 DNA 的序列是完全相同的, 它们又同胚胎细胞的基因

组 DNA 的序列完全相同。核移植试验也证明分化细胞的细胞核是全能的, 早年有人在爪蟾将其蝌蚪肠上皮细胞的细胞核移植于去核的未受精卵中, 这种经过核移植的卵细胞可发育成活的蝌蚪。最近英国科学家用绵羊乳腺细胞的细胞核进行类似的移植试验也获得了成活的“克隆”羊, 这进一步证明哺乳类动物中分化了的体细胞的细胞核也完整的保存着受精卵核中的遗传信息, 即提示细胞分化并不是一个不可逆的过程。

二、细胞分化的调控

细胞分化的过程是基因按序表达和选择性表达的结果, 由于基因表达的差异, 才可能出现形态和功能上不同的细胞。细胞的分化意味着不同细胞中有不完全一致的基因活性, 从而才有某些特异性的蛋白合成, 例如红细胞中的血红蛋白、浆细胞中的免疫球蛋白等。因此细胞的分化机制就是基因的按序表达和选择性表达的调控机制。

(一) 影响细胞分化的作用方式

细胞分化可以出现在生物体的整个生命过程中, 但分化最重要的时期是胚胎期。

1. 细胞核与细胞质的相互作用

(1) 细胞核的作用: 因为遗传物质存在于核内, 生物体的任何性状都是由遗传物质所决定的。分化细胞中合成特异的蛋白质是核内基因选择性表达的结果。真核细胞的基因是与蛋白质结合, 以染色体形式存在于细胞核内, 其中组蛋白对基因表达有抑制作用, 但缺乏组织特异性; 而非组蛋白具有组织特异性, 可以解除基因抑制, 表达相应的蛋白质。在不同的细胞中, 正是组蛋白和非组蛋白的含量和比值的不同, 使开放和抑制的基因各不相同, 并表现为蛋白质的差异, 从而使分化细胞的性状、结构和功能不同。

(2) 细胞质对核内基因活性的影响: 1965 年 Harris 发现将鸡红细胞与 HeLa 细胞融合后, 鸡红细胞核重新被激活, 开始合成鸡血红蛋白, 免疫荧光法证明 HeLa 细胞的胞质掺入到鸡红细胞核中, 说明核内基因的活性受核所在的环境——细胞质的控制。

2. 细胞间的相互作用 在胚胎发育过程中, 一部分细胞与邻近的另一部分细胞相互作用, 产生影响并具有决定彼此分化方向的作用, 如各胚层之间能相互促进细胞分化和组织器官发生, 这种现象称为胚胎诱导(embryonic induction)。例如脊索可诱导其顶部的外胚层发育成神经板、神经沟、神经管; 晶状体和视网膜诱导其表面外胚层形成角膜等。对其他细胞或组织起诱导作用的细胞称诱导者(inducer)或组织者(organizer), 接受影响而进行分化的一部分组织或细胞称为反应组织或细胞。胚胎诱导的机制未明, 可能是诱导者产生某些影响细胞分化的活性物质, 引起诱导, 而不需要诱导者和反应组织间有直接的细胞接触。

(二) 影响细胞分化的活性物质

高等动物细胞的分化主要是通过影响细胞分化的活性物质来实现的。活性物质经细胞信号转导系统在转录水平调节基因的表达。目前已知影响细胞分化的活性物质有下列两大类:

1. 分化诱导因子 分化诱导因子主要是生长因子、细胞因子、激素以及细胞粘附因子和细胞外基质。在成体中, 多能和单能干细胞的分化在相关分化诱导因子的作用下, 起始阶段都伴有细胞增殖过程, 由此产生的子代细胞, 部分维持干细胞的特性以做后备, 其

它的则进一步沿着已决定的某一特定方向分化直至成熟(如图 5-2)。在高等生物胚胎发育过程中,分化了的细胞还需要通过组合构成组织和器官,这也是在分化的诱导因子作用下引起一系列基因活动的结果。各种不同的分化诱导因子其作用不同。①生长因子:如 TGF- β 超家族,其中的活化素(activin)是中胚层的强力诱导因子,低浓度时诱导分化为表皮,高浓度时分化为中胚层、肌肉和脊索;骨形态发生蛋白(bone morphogenesis protein, BMP)不仅在骨的形态发生中起重要作用,而且对器官形成阶段中上皮和间充质的诱导都有不可取代的作用;其它的生长因子如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)对胎盘的组建、滋养细胞的形成、肝脏体积等均有重要作用。②细胞因子:如集落刺激因子(CSF)、白介素(IL)促进血细胞的分化。③激素:其对细胞分化的调节主要是引起靶细胞的分化。如雌激素,促进雌性第二性征的发育分化。胚胎第 10~11 周,睾丸间质细胞开始产生睾丸酮,这是中肾管存在并继续分化为输精管的必要条件;成体后,睾丸产生雄性激素,促进雄性第二性征的发育分化。④细胞粘附分子(cell adhesion molecule, CAM):如神经细胞粘附因子(N-CAM)在时间和空间上表达的变化可能促进神经外胚层的分化和神经管的形成。⑤细胞外基质:是由胶原、非胶原糖蛋白、弹性蛋白、蛋白聚糖及氨基聚糖等构成的大分子网络。细胞外基质增加细胞间粘附,在细胞间起连接、支持作用,还可影响细胞的形态,控制细胞迁移、增殖和分化等多种生物功能,如造血干细胞的分化和生精细胞的发育等。由上可见各种分化诱导因子通过作用相应的靶细胞,引起不同的效应。但多数情况下一靶细胞的分化是多种分化诱导因子综合作用的结果。例如骨的分化,首先是支持细胞的增殖,随后是骨细胞外基质的生物合成、组织和钙化的有关基因表达。在骨细胞生长和组织特异基因的顺序表达过程中,许多分化诱导因子,包括骨形态发生蛋白、TGF- β 、甲状旁腺素、雌激素、1,25-二羟维生素 D₃ 等参与了骨细胞的分化,使骨细胞表型逐渐形成。

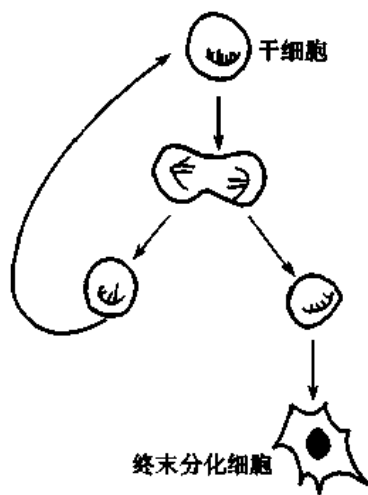


图 5-2 干细胞分裂产生子细胞的途径示意图

2. 分化抑制因子 有些细胞如囊胚泡的内细胞团、原始生殖细胞必须保持不分化,在成体中的全能、多能和单能干细胞也必须在分化过程中保持一部分增殖生成的子细胞不再进一步分化以作为后备。已知两个含有同源盒的八聚体结合蛋白 Oct3/4 和 Oct6 在维持分化的全能性起重要作用。Oct3/4 和 Oct6 一样在胚胎干细胞中表达,在分化时下调。Oct3/4 可调节在发育早期表达的基因,如成纤维细胞生长因子-4(fibroblast growth factor 4, FGF-4)等,FGF-4 可促进内细胞团的增殖但抑制分化;另一个分化抑制因子如白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)可抑制胚胎干细胞的分化和刺激原始生殖细胞的增殖,有关的机制还有待进一步阐明。

(三) 细胞分化的分子机制

细胞分化使同一起来源的细胞产生形态结构、生化特征及生理功能上的差异,从分子水平来看,是由于特定基因活化的结果。特定基因表达后,合成特异性蛋白质,执行特殊功能。因此分化实质上就是基因表达调控问题。细胞内基因按功能分为二类:管家基因(house keeping gene),是维持各种细胞基本活动所必需的结

构和功能的编码基因,是各类型细胞所共有的,其编码蛋白称管家蛋白如膜蛋白、核糖体蛋白、线粒体蛋白、糖酵解酶、核酸聚合酶等;另一类是奢侈基因(luxury gene),这类基因编码细胞特异性蛋白称奢侈蛋白,如红细胞的血红蛋白,肌细胞的收缩蛋白等,这类蛋白对细胞自身生存并无直接影响,却是细胞向特异类型分化的物质基础。这些基因的选择性表达导致细胞的分化。

已分化的细胞保留着全部的核基因组,它具有生物个体生长发育所需要的全部遗传信息,即具有全能性。然而在同时间内,有的基因有活性,有的基因无活性;在另一时间,原来有活性的基因可能继续表现活性,也可能关闭,原来不表达的基因也可能被激活,在胚胎发育中,相继出现新细胞,这是有关特定基因相继表达之结果。因此认为体细胞的分化并非由于它们丢失了基因或所含基因不同。基因的“开关”是可以“打开”或“关闭”的,分化的细胞是各自选择性地“打开”并表达不同的奢侈基因。

细胞分化既然是由于基因选择性差异表达的结果,那么选择性基因表达又是如何受调节控制呢?实验研究表明,基因调控主要在转录水平上进行,而不是在翻译水平上进行。例如脊椎动物的血红蛋白虽然都是由四条珠蛋白肽链组成的四聚体,但在胚胎发育中,珠蛋白的四聚体组成是不同的,在早期胚胎中四聚体组成为 $\alpha_2\epsilon_2$,随着胚胎发育改变为 $\alpha_2\gamma_2$,出生后成体动物主要为 $\alpha_2\beta_2$,这些肽链的氨基酸顺序基本相同,但稍有差别,不同的珠蛋白肽链分别由相应的结构基因所编码。用DNA-RNA杂交试验已查出,各型珠蛋白的出现与其编码基因的活化顺序一致,亦即不同类型的珠蛋白在发育过程依次出现是基因差别表达的结果,不同类型血红蛋白合成的调节发生在转录水平上。激素对细胞分化的作用也是在转录水平上通过影响基因选择性表达而发挥效应的,例如小分子非极性性激素可通过细胞膜扩散进入靶细胞到达细胞质内,与特异性受体结合形成复合体,产生对染色质的亲和性,进入细胞核,在一定位点上与染色质结合,有选择性地激活特定的基因,诱导特定的mRNA转录。而水溶性的多肽激素,如胰岛素等通过与分布于靶细胞膜表面的受体结合,激活膜上的腺苷酸环化酶,催化ATP转变为cAMP。cAMP作为第二信使,在细胞质内激活蛋白激酶系统,使靶蛋白磷酸化,进一步作用于核内遗传物质的特定部位,引起对转录的调控作用。

三、细胞分化的调控障碍与疾病

细胞分化的调控障碍可发生在胚胎发育期和成体中,并引起相应疾病。

(一) 畸胎瘤

畸胎瘤是胚胎发育的细胞分化调控障碍的结果。哺乳类动物早期胚胎细胞有高度适应性,半胚胎和双胚胎的嵌合体都能产生正常个体。但当环境受到严重扰乱时,胚胎细胞的增殖和分化将会失控。畸形的发生是胚胎发育分化调控异常所致,如畸胎瘤就是在错误的时空条件下进行决定和分化而形成的一种畸胎(teras)。动物的卵细胞可以未经排卵就被激活,在卵巢中进行异位发育,这时细胞的增殖和分化失控,已分化的毛发、牙、骨、腺上皮等和未分化的干细胞杂乱聚集成无组织的肿块,称畸胎瘤(teratoma)。后者有转化成畸胎癌的可能。畸胎癌能无限生长导致带瘤宿主死亡,畸胎癌干细胞持续增殖而不分化,能用在宿主间连续移植肿瘤细胞或体外培养的办法无限期保持下去。体外培养的畸

胎瘤干细胞,可被某些化学物质如维甲酸或二甲基亚砷等诱导分化为多种正常的细胞,这表明畸胎瘤细胞的转化并非由于控制细胞正常增殖的基因突变,很可能是基因调控失误而使表型异常。

(二) 恶性肿瘤

1. 癌细胞是异常分化的细胞 成体的细胞分化调控障碍突出地表现在恶性肿瘤中。在正常情况下,遗传基因按一定的时间和空间关系有顺序地选择性表达,导致不同类型细胞分化,已知细胞分化的主要特征是具有特殊的表型,停止或失去分裂增殖能力,合成具有特殊功能的蛋白质。然而,正常细胞在某些化学致癌物质、病毒的作用下,出现细胞转化、癌变和恶性生长,在形态学上表现为细胞的幼稚性和异形性,结构上失去正常排列极性,这反映了细胞的分化进程受阻。因此认为肿瘤细胞是一种分化异常的细胞。

2. 癌细胞异常分化的机制

(1)细胞的增殖和分化脱偶联:虽然仍有人认为肿瘤也可能发生在分化细胞,由于去分化而出现上述分化异常的形态学特征,但主流的意见认为肿瘤是未分化或分化不全的干细胞因增殖失控且分化进程受阻所致。细胞的分化与增殖存在着偶联,干细胞在分化的初期大量增殖,随后在有关活性物质的影响下增殖逐渐减慢而出现分化特征。可以认为细胞恶变是细胞增殖和分化间偶联失衡的结果。在体外癌细胞的增殖失去密度依赖性的抑制,即它并不因为细胞密度增加到相互接触而停止,以致在培养瓶中形成多层堆积,并能无限传代称为“永生的”细胞系;在体内不但增殖失控形成新肿块—瘤(neoplasia),而且侵袭破坏周围正常组织,进入血管和淋巴管中,转移到身体其它部位滋生继发性的肿瘤,形成广泛的播散。

(2)胚胎性和/或成体细胞基因表达失调:细胞分化的分子生物学基础是基因选择性激活、转录和翻译。在某一种基因表达过程中,任何环节出现错误,甚至只有一个核苷酸的改变,即可引起突变,这是分化异常的物质基础。当成体细胞特异性基因表达受到抑制和/或胚胎性基因重现表达时,则肿瘤发生。肿瘤细胞来源于正常细胞,具有某些来源细胞的分化特点,但更多的是缺少这种特点或完全缺如。实验发现分化程度低或未分化的肿瘤细胞缺乏正常分化细胞的功能,如胰岛细胞瘤可无胰岛素的合成;结肠肿瘤可不成粘蛋白;肝癌细胞不合成清蛋白,这些说明肿瘤细胞功能异常与成体细胞特异性基因表达受到抑制有关。而有的肿瘤细胞则出现胚胎性基因重现表达的产物,例如有些肝癌患者血中出现高浓度的胚胎性基因产物—甲胎蛋白,同时可见肝癌细胞不表达成年型醛缩酶B,而表达胎儿型醛缩酶A。

(3)瘤基因和抗瘤基因的协同失衡:瘤基因(oncogene)和抑瘤基因或称抗瘤基因(anti-oncogene)是细胞正常的基因,是调节细胞增殖和分化的互相拮抗的力量之一,机体藉着这一对立统一的机制,保证细胞的数量和质量。瘤基因包括 src、ras、sis、myc 和 myb 基因家族,当其受到各种因素(包括物理、化学、生物等因素)刺激时,通过基因突变、外源基因插入、染色体易位与基因重排、基因丢失、DNA 甲基化程度降低等方式而被激活,活化瘤基因通过其编码产物干扰细胞的分化和增殖的各个环节,最终使细胞过度增殖和恶变。瘤基因产物有的类似细胞生长因子,有的类似细胞生长因子受体,有的类似 GTP 结合蛋白,有的是 DNA 结合蛋白,可直接启动基因转录,促进那些与细胞增殖有关的基因开启,

从而产生细胞增殖效应;也有的干扰细胞骨架系统,将放大的生长信息向核内传递,从而加速或缩短了细胞内信息传递。由此提示瘤基因产物可使细胞分化和增殖失控,增加细胞恶性转化的可能性。另外抑瘤基因包括 Rb、P53、WT1 等,它们可以不同方式对抗瘤基因的作用,如 Rb 基因编码细胞核内磷蛋白,Rb 蛋白参与调节细胞分化和增殖。当其受各种因素作用而失活时,则失去抑制瘤基因的作用,增加细胞转化的可能性。在儿童的视网膜母细胞瘤(retinoblastoma,Rb)和青少年骨肉瘤可检测到带有 Rb 基因的 13 号染色体长臂 1 区 4 带(13q14)缺失。由此可见在分子水平上,正常细胞的分化和增殖,是受瘤基因和抑瘤基因的协同调节控制的,而恶性肿瘤的发生则可能是瘤基因数目增多、活性超常或者抑瘤基因缺失、失活所致。

(三) 诱导肿瘤细胞分化治疗肿瘤

癌变可能是细胞分化和增殖的脱偶联、基因表达失调、瘤基因和抑瘤基因的协同失衡所致。恢复肿瘤细胞调控正常增殖和分化的基因表达能力,癌症就有可能逆转。如有的肿瘤自然消退而治愈;畸胎瘤细胞移植到适宜环境可被诱导正常分化,有些肿瘤细胞可被药物诱导分化。已证明一些化合物如维生素类衍生物(如维甲酸和维生素 D 衍生物)、一些极性化合物(如二甲基亚砷等)、佛波醇酯、细胞因子(如 TGF β)和一些细胞内第二信使(如 cAMP 衍生物)在一些肿瘤的实验性研究中都呈不同程度的诱导肿瘤细胞分化的作用。例如全反式维甲酸应用于临床治疗急性早幼粒细胞白血病,可诱导分化受阻的幼稚粒细胞成熟分化,大部分病人(约 90%)完全缓解,收到常规化疗和放疗前所未有的疗效,且不良反应少。全反式维甲酸诱导分化治疗急性早幼粒细胞白血病的成功是白血病治疗的一个突破,亦为肿瘤诱导分化治疗树立了一个成功的范例,相信肿瘤诱导分化治疗将成为肿瘤综合治疗的重要组成部分,为防治癌症作出贡献。

第三节 细胞凋亡的调控及其障碍

一、细胞凋亡的概念和过程及影响因素

(一) 细胞凋亡的概念及其与坏死的区别

细胞死亡有坏死(necrosis)和凋亡(apoptosis, APO)两种形式,两者之间有显著差别。细胞坏死是比较强烈的有害刺激(如严重缺血、缺氧、毒物、微生物、强酸碱等)或细胞内环境严重紊乱而致细胞被动性死亡的方式,其过程首先是细胞膜通透性增加,大量水分进入细胞内,细胞或细胞器因肿胀而破裂,其内容物释放,特别是溶酶体酶释放,可诱发局部炎症反应以致组织细胞损伤进一步加重。在此过程中无新蛋白质的合成,不耗能,DNA 呈弥漫性降解,电泳时可见呈均一 DNA 片状。细胞凋亡是由体内外因素触发细胞内预存的死亡程序而引起细胞死亡的方式,又称程序性死亡(programmed cell death, PCD)。但有学者认为凋亡与程序性死亡是两个不同的概念,前者是形态学概念,后者是功能性概念。apoptosis 出自希腊语,原意为“花瓣或树叶的枯落”。这是病理学家 kerr 等人在 1972 年提出的一种不同于坏死的细胞死亡方式。细胞凋亡是由较弱刺激或机体为维持内环境稳定、确保正常生长发育而发生的生理性或病理

性细胞死亡方式，在其过程中有新蛋白质的合成及耗能。特别值得注意的是细胞凋亡是一种由基因控制的自主性的死亡，与坏死相比，其形态学的变化完全不同（如图 5-3）。发生凋亡的细胞表面微绒毛消失，胞浆浓缩，细胞膜发生空泡化（blebbing），细胞体积逐渐缩小，核染色质固缩和碎裂，晚期核质高度浓缩融合成团、边集，胞膜皱缩内陷，在激活的凋亡蛋白酶即半胱天冬蛋白酶（caspases）作用下胞浆被分隔，以形成具有完整膜结构的内含细胞器和/或核碎片的凋亡小体（apoptosis body），溶酶体相对完整。最后凋亡的细胞碎片或凋亡小体由吞噬细胞或邻近的各种细胞吞噬消化。整个凋亡过程没有细胞内容物的外漏，因而不伴有局部的炎症反应。另外在细胞内外诱导凋亡因素的作用下，经一系列胞内信号转导系统激活内源性核酸内切酶，该酶切开 DNA 而形成 180~200bp 或其整倍数的寡核苷酸片段。因此在电镜下除见凋亡细胞皱缩，染色质边集，核碎裂外，还可见典型的凋亡小体，在琼脂糖凝胶电泳中由于 DNA 规律性断裂而呈特征性的“梯”（ladder）状条带，流式细胞仪测定显示亚 G_1 峰等都是凋亡细胞的主要特征，可作为判断凋亡发生的客观指标。

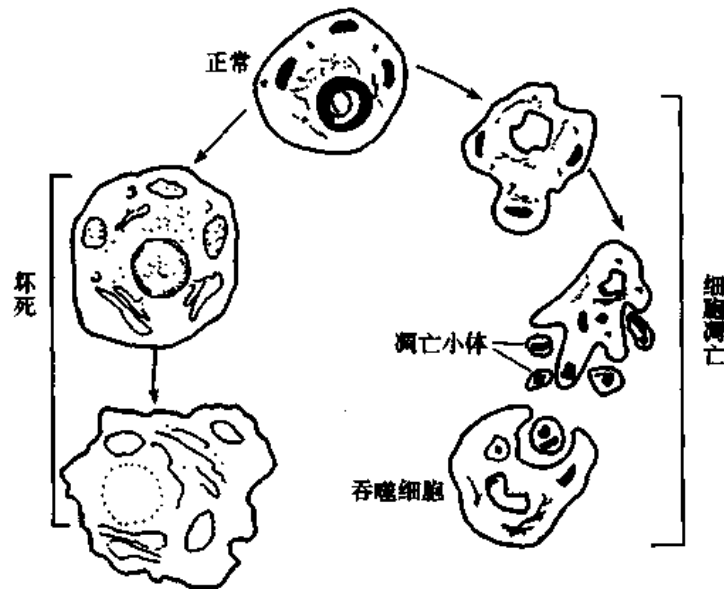


图 5-3 坏死及凋亡的形态学改变示意图
(引自:Saikumar P. et al Am J Medicine. 1999)

(二) 细胞凋亡的过程

可分为 3 个阶段：诱导期、效应期和降解期（如图 5-4）。诱导期包括细胞凋亡相关因子的作用和细胞凋亡信号转导；效应期是调控细胞凋亡的相关基因接收由信号转导途径传来的死亡信号后，按预定程序启动，合成执行凋亡所需的各种酶类及相关物质，并引起核酸内切酶（endogenous nuclease）和 caspase 家族的级联反应；降解期就是底物降解，包括核酸内切酶彻底破坏细胞生命活动所必须的全部基因，caspase 导致细胞结构的全面解体，完成细胞凋亡。

(三) 诱导细胞凋亡的相关因素

能影响细胞凋亡的因素很多，可分为诱导性因素和抑制性因素两大类。

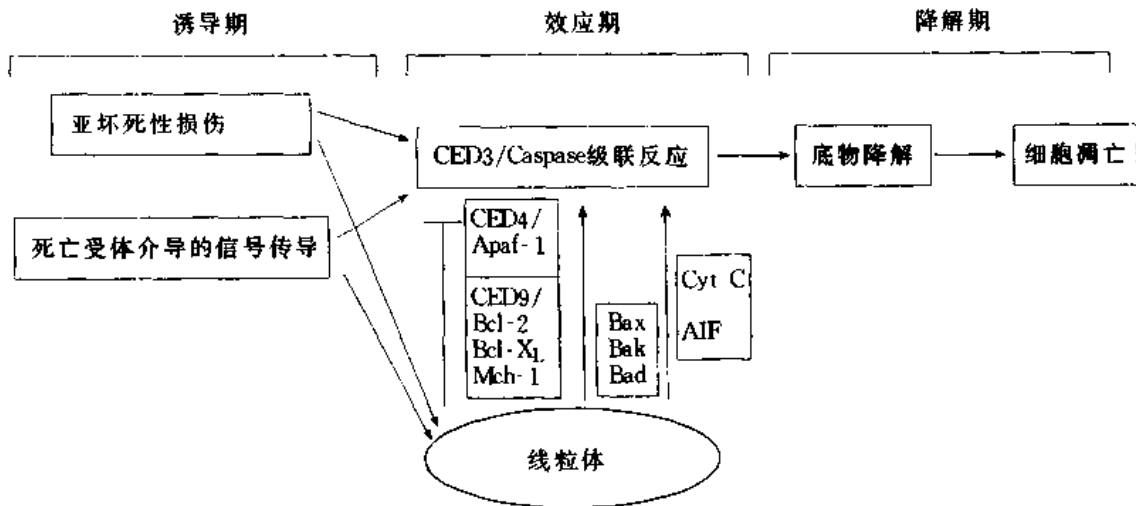


图 5-4 细胞凋亡过程及机制模式图
(引自:沈玉露等. 中华医学遗传学杂志. 1999)

1. 诱导性因素 细胞凋亡是一个程序化的过程,这个程序早已预设于活细胞中,正常情况下它并不“随意启动”,只有来自细胞内外的凋亡诱导因素才能开启。常见的诱导性因素有:

(1)理化因素:射线、高温、寒冷、强酸、强碱、乙醇、严重外伤等所引起的氧化应激状态、抗癌药等均可导致细胞凋亡。

(2)某些激素和因子失衡:生理水平的激素和生长因子等是细胞正常生长所必需,一旦缺乏或过多可导致细胞凋亡。例如强烈应激反应可引起糖皮质激素大量分泌,诱导淋巴细胞凋亡。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)过多可诱导活化的淋巴细胞凋亡,降低免疫功能。

(3)病原体因素:细菌、病毒等致病微生物及其毒素可诱导细胞凋亡。例如 HIV 感染时,可致大量的 CD₄⁺ T 细胞凋亡,引起宿主免疫功能低下,增加机会性感染和继发肿瘤的几率。细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)识别病毒或细菌感染的细胞后,可分泌粒酶,引起靶细胞凋亡。细胞感染所引起的炎症反应也可导致细胞凋亡。

2. 抑制性因素

(1)某些细胞因子:已知 IL-2, 神经生长因子(nerve growth factor, NGF)等具有抑制凋亡的作用,当其从细胞培养液中去除后依赖它们的细胞就会发生凋亡;反之在培养液中加入所需的细胞因子,由于促进细胞内存活基因表达,细胞凋亡受到了抑制。

(2)某些激素:已知促肾上腺皮质激素(ACTH)、睾丸酮、雌激素等对于防止靶细胞凋亡,维持其正常存活是必需的。如腺垂体被摘除或功能低下,肾上腺皮质细胞失去 ACTH 刺激而凋亡。此时只要给予生理维持量的 ACTH 即可抑制肾上腺皮质细胞的凋亡。睾丸酮或雌激素对于前列腺细胞或子宫平滑肌细胞有类似的作用。

(3)其它:某些二价金属阳离子(如 Zn²⁺)、药物(如苯巴比妥、半胱氨酸蛋白抑制剂)、病毒(如 EB 病毒)和中性氨基酸也具有抑制细胞凋亡的作用。

二、细胞凋亡的调控机制

(一) 细胞凋亡信号转导的调控

诱导细胞凋亡的因素虽多种多样,但其死亡的通路却相当保守。已知引起细胞凋亡的信号转导通路有:

1. 死亡因子介导的细胞凋亡 TNF 家族中的 TNF、Fas 配体(Fas ligand, FasL 或 CD95)、TNF 相关的凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL 或称 APO2L)和 APO3L 能诱导细胞凋亡,因此被称为死亡因子(death factor)。介导它们诱导凋亡作用的受体被称为死亡受体(death receptor, DR)。TNF 受体家族至少有 12 个成员,已证实它们为 I 型膜蛋白,包括 I 型 TNF 受体(TNFR1)、Fas(APO1、CD95)、死亡受体 3(DR3,或称 APO3、TRAMP、Wsl、LAED、AIR)、死亡受体 4(DR4,或称 APO2、TRAIL-R1)、死亡受体 5(DR5)和诱饵受体 DCR1(decoy receptor)等。此超家族受体的共同特征是胞外配体结合区都有半胱氨酸富集结构(cystein-rich domains, CRDs),胞浆结构域内含死亡域(death domain, DD)。死亡因子以三聚体形式与靶细胞上死亡受体结合并诱导受体的三聚化,激活的受体通过与多种具有死亡域的受体连接蛋白结合,如 Fas 与 FADD(Fas associating protein with death domain)、TNFR1 与 TRADD(TNFR1 associating death domain protein)及 FADD 的结合,其中死亡效应分子如 FADD、TRADD 分别通过其 DD 区与 Fas 和 TNFR 的胞内 DD 区相结合,形成死亡诱导信号复合体(DISC),FADD N 端(胞内)死亡效应区(death effector domain, DED)与 caspase 8 N 端的 DED 区相互作用,并与 DISC 连接同时激活 caspase 级联反应,诱发细胞凋亡。

死亡受体中的 TNFR1 和 DR3 被激活后还能激活 NF- κ B 和 c-Jun N 端激酶(JNK)信号转导通路产生对细胞的保护作用 and 抗凋亡的作用。例如激活的 NF- κ B 得以进入核内诱导多种基因,包括编码促炎症细胞因子,趋化因子、粘附因子等基因的表达,参与免疫和炎症反应。此外激活的 NF- κ B 还能促进具有细胞保护及抗凋亡作用的基因表达,产生抗凋亡的保护蛋白。已知这些基因产物为锰超氧化物歧化酶(MnSOD)、2 型纤溶酶原激活抑制物(PAI-2)以及 Bcl-2 家族成员 A1 等。MnSOD 可阻断活性氧产生,从而阻断氧化应激状态所诱导的细胞凋亡;PAI-2 可能对激活的 caspase 有阻断作用;A1 是唯一能被 TNF 诱导的 Bcl-2 家族成员,它也能阻断 TNF 诱导凋亡的作用。激活的 JNK 再通过其作用的蛋白(包括 AP-1 等多种转录因子)调节基因表达,如 c-Fos、c-Jun 的表达,产生生物效应。

已知 TNF 受体家族中的死亡受体被激活后既能通过激活 caspase 诱发细胞凋亡,又能通过激活 NF- κ B 和 JNK,促进细胞保护。诱导细胞凋亡和细胞保护作用相互对抗,但后一个过程依赖蛋白质合成。因此一般认为,当各种原因引起蛋白质合成障碍使上述受体介导的细胞保护作用减低时,细胞才发生凋亡。

另外,已证实 DCR1 是糖基磷脂酰肌醇(glucosyl phosphatidyl inositol, GPI)连接在细胞上的锚蛋白,其 C-末端缺乏明显的死亡受体胞浆部分,其细胞外结构域与 DR4 和 DR5 同源性分别达 60% 和 50%,主要表达在正常细胞,如外周淋巴细胞、脾、肺、胎盘,而不多或少表达于肿瘤细胞,其配体 APO-2L 或 TRAIL 在结构和功能上与 APO-1 配体和 TNF 相类似,但当它与 DCR1 结合后不能将死亡信号传入细胞内,并干扰死亡受体 DR4 和

DR5 的信号转导,这可解释为什么肿瘤细胞如 Raji、Hela、U937 等经 TRAIL 作用后通过 DR4 和 DR5 传递死亡信号,而正常组织则因 DCR1 的保护作用阻止死亡信号的转导,表现为 TRAIL 抵抗性。Wu 等报道 DR5 基因能被野生型 P53 诱导表达,其高表达引起肿瘤细胞凋亡,因而提示 DR5 有可能参与 P53 依赖的凋亡。由于 TRAIL 不具有 TNF 引起的严重炎症反应等,因此 TRAIL 或与传统治疗相结合有可能成为新的抗肿瘤疗法。

2. 神经酰胺介导的细胞凋亡 神经酰胺是细胞凋亡信号调控中的第二信使分子,许多诱导和刺激因素能激活细胞膜上神经鞘磷脂酶,引起细胞膜上神经鞘磷脂水解产生神经酰胺。例如 Okazaki 等用维生素 D₃ 处理 HL-60 白血病细胞后,该细胞出现早期的和可逆的神经鞘磷脂水解,同时伴有神经酰胺升高,随后发生细胞凋亡。神经酰胺产生有缺陷的一些细胞系对某些刺激诱导的凋亡有抗性作用。WEHI-231.7 JMRE 细胞在用抗 IgM 抗体处理后其神经酰胺升高的幅度很低,不足以引起细胞凋亡,但用外源性神经酰胺处理该细胞可引起凋亡;用 TNF- α 处理人成髓细胞系 KG1a 可引起神经酰胺水平下降,结果 TNF- α 不仅不能诱导该细胞凋亡反而促进其增殖;抗肿瘤药物红必霉素可激活神经酰胺合成酶引起神经酰胺升高,诱导 P388 和 U937 细胞凋亡。因此一般认为神经酰胺在凋亡的诱发中起一定的作用。

已知许多诱导和刺激因子包括 TNF- α 、Fas、离子射线、CD28、细胞因子(如 IL-1)、免疫分子、热休克蛋白、激素、抗癌药(红必霉素、长春碱等)和活性氧等能激活神经鞘磷脂循环产生神经酰胺,诱导多种细胞发生凋亡。神经酰胺介导细胞凋亡机制尚未明了,可能是通过以下几个下游靶分子并作用于不同的信号转导途径而诱导细胞凋亡:

(1)神经酰胺激活的蛋白激酶(ceramide-activated protein kinase,CAPK):此酶属于脯氨酸引导的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族中的成员。用 TNF- α 、IL-1 β 、神经酰胺类似物和细菌神经鞘磷脂酶处理完整的细胞和分离的细胞膜可加强 CAPK 活性。CAPK 能磷酸化和激活 Raf1,后者能将细胞膜表面受体所产生的信号传给细胞外调节的蛋白激酶链。

(2)神经酰胺激活的蛋白磷酸酯酶:神经酰胺能激活一种细胞浆中的丝氨酸/苏氨酸蛋白磷酸酯酶,称为神经酰胺激活的蛋白磷酸酯酶(ceramide-activated protein phosphatase,CAPP)。TNF- α 和外源性的 C2-神经酰胺能诱导 HL-60 细胞凋亡和抑制 c-myc 基因的转录,用 CAPP 特异性抑制剂(如 okadaic acid)能抑制这些作用,表明神经酰胺引起 c-myc 基因下调是通过激活下游靶分子 CAPP 介导的。

(3)调整蛋白激酶 C 家族:蛋白激酶 C(PKC)是细胞生长信号调节途径的重要成分之一,PKC 激活后通过对靶蛋白分子丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化而介导多种细胞生物效应,其中对细胞凋亡具有抑制作用。实验表明神经酰胺能抑制 Molt-4 和 Jurkat T 细胞中 PKC α 和 PKC β 活性,从而阻断 PKC α 和 PKC β 对细胞凋亡的抑制作用,这可能是通过属于 PP2A 家族成员的一个蛋白磷酸酯酶介导的。神经酰胺还能引起某些 PKC 在细胞中发生转位,用 TNF- α 和抗 Fas 抗体处理人白血病细胞系能引起神经酰胺生成和 PKC δ 和 PKC ϵ 从细胞膜转移到细胞浆,佛波醇酯 TPA 和非特异性蛋白激酶抑制剂(如 staurosporine)则能抑制此转位而阻断神经酰胺介导的凋亡。

(4)激活应激活化的蛋白激酶(SAPK/JNK):MAPK 包括 JNK(c-JUN N-terminal protein kinase)、ERK(extra cellular signal-regulated kinase)和 P38 等,其中某些可被细胞应

激反应和 TNF- α 激活,故称为 SAPK。

Verheij 等用离子射线、 H_2O_2 、TNF- α 作用于 U937 细胞,可迅速引起细胞中的神经酰胺升高和神经鞘磷脂减少,同时伴有一些细胞凋亡;用 C2-神经酰胺或神经鞘磷脂处理 U937 和 BAE 细胞,显示两者能导致浓度依赖的 SAPK/JNK 激活,与应激刺激激活 SAPK/JNK 的情况相似。说明应激刺激引起 U937 和 BAE 细胞凋亡是通过神经酰胺激活 SAPK/JNK 信号途径介导的。SAPK/JNK 对大多数有丝分裂原不感应,但可被 TNF- α 、IL-1 β 等产生的细胞应激反应所激活。ERK 路径与 SAPK/JNK、P38 路径是两条相反的路径,其动力学平衡是决定细胞生存或凋亡的关键。在大鼠 PC-12 嗜咯细胞瘤中,NGF 存在时,ERK 路径被激活,细胞增殖,分化存活,NGF 缺失时 SAPK/JNK 及 P38 路径被激活和 ERK 路径被抑制,细胞凋亡。故认为神经酰胺激活 SAPK/JNK,后者导致 AP-1 转录因子磷酸化,AP-1 刺激自身表达,增强自身活性,介导细胞凋亡。神经酰胺及其代谢产物鞘氨酸和鞘氨醇-1 磷酸酯分别激活 JNK-P38 路径和 ERK 路径,调节细胞增殖分化或凋亡。

(5)激活 ced-3/ICE 样蛋白激酶 CPP32: Mizushima 等发现神经酰胺能激活 ced-3/ICE 样蛋白激酶 CPP32;神经酰胺诱导 Jurkat 细胞凋亡的作用能被 CPP32 特异的四肽抑制剂所抑制;在一种 CPP32 激活有缺陷的变种 Jurkat 细胞对神经酰胺等诱导的细胞凋亡有抗性作用。这些结果提示 CPP32 的激活是神经酰胺诱导细胞凋亡所需要的。

由上可见神经酰胺介导细胞凋亡可能是通过多个下游靶分子,包括 CAPK、CAPP、PKC、SAPK/JNK、CPP32,还有 Bcl-2 以及顺序激活 Ras、Rac1、GADD153 信号转导链和 IL-6、IL-2 基因及 Rb、c-myc、c-fos 等。为什么一种分子会引起相反的结果,其机制不明,可能与刺激的性质、细胞类型、细胞所处的微循环和其它信号分子间的相互作用等有关。

3. p53⁺ 基因触发的细胞凋亡 实验显示野生型 P53⁺ 在射线所致的 DNA 损伤和生存必需因子短缺等触发细胞凋亡过程中起重要作用。各种类型的 DNA 损伤,包括 γ 射线在 DNA 产生的双链断裂,紫外线辐射或化学损伤后出现的 DNA 修复中间体均可激活 P53⁺, P53⁺ 也参与病毒感染、细胞瘤基因异常表达或某些肿瘤抑制基因产物缺乏所诱发的凋亡:如人乳头状瘤病毒 E7 蛋白可诱导 p53⁺ 介导的细胞凋亡。在表达 E7 的转基因小鼠视网膜光受体细胞中有广泛的凋亡发生。因此认为 p53⁺ 可介导细胞凋亡。

p53⁺ 介导细胞凋亡机制可能包括 p53 蛋白转录活性和非转录作用。已知 P53 蛋白激活转录的基因有 p21^{waf1}、bax 及胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGF-BP3)基因等。其中 bax、IGF-BP3 基因表达的激活可影响细胞进入凋亡的关键部位。p53 可使 bax 表达增加,促进细胞凋亡的发生。IGF-BP3 通过与胰岛素样生长因子(IGF)结合阻断 IGF 与受体的结合以及其后的促有丝分裂信号通路而促进凋亡。但并非所有凋亡皆有 p53 介入,如糖皮质激素或能激活 T 细胞受体的化合物能诱导 P53⁻ 小鼠胸腺细胞发生凋亡。

4. 线粒体损伤启动的细胞凋亡 过去 Kerr 因没有观察到凋亡细胞发生明显的能量代谢的变化,认为胞核是凋亡主要目标,而早期凋亡细胞线粒体的形态和功能未受到影响。1993 年 Jacobson 等人发现用溴化乙锭除去线粒体 DNA(mt DNA)诱导人成纤维细胞凋亡,表明线粒体在细胞凋亡中起作用,这使人们开始认识到细胞凋亡有胞核和胞质两条途径。越来越多的证据表明线粒体参与细胞凋亡。不同种类的细胞(神经元、成纤维细

胞、B 和 T 细胞、前 B 细胞和胸腺细胞、骨髓单核细胞)在不同凋亡诱导因子(TNF、酰基鞘氨醇、可的松等)作用下,细胞核表现特征性的凋亡之前线粒体的跨膜电位已降低。直接破坏线粒体功能如用溴化乙锭抑制 mt DNA 复制;用强力霉素抑制线粒体的蛋白合成;用鱼藤酮抑制线粒体的呼吸作用;或使线粒体的电子传递和氧化磷酸化脱偶联等均可诱导细胞凋亡。线粒体参与细胞凋亡的特点:①凋亡伴随线粒体膜电位改变和线粒体内转录及基因转录活动减少;②经地塞米松作用尚未出现凋亡变化时,鼠胸腺细胞线粒体膜电位降低,但结构仍保持正常,当细胞核呈现凋亡变化时,其线粒体结构发生改变:嵴数目减少、排列紊乱、线粒体肿胀、线粒体膜解体;③利用凋亡抑制剂可防止线粒体膜电位降低及其引起的活性氧产生,抑制细胞凋亡;④伴随着线粒体膜电位下降,凋亡胸腺细胞线粒体膜结构也改变,这可能是线粒体膜电位下降破坏了线粒体蛋白转运及心磷脂的合成,造成线粒体呼吸链成分和心磷脂的比例失调所致的膜组分变化有关。在细胞凋亡中,线粒体功能的损伤表现为:线粒体膜通透性增高,内膜的跨膜电位($\Delta\Psi_m$)下降,能量合成水平显著降低等,从而启动细胞凋亡。

线粒体损伤启动细胞凋亡的机制尚未明了。目前认为它与线粒体的功能紊乱有关,因为线粒体的功能受损可导致 ATP 不足,进而引起跨膜电位、活性氧的产生、胞内 pH、 Ca^{2+} 等方面的改变,这些变化启动细胞凋亡的发生,其机制如下:

(1)线粒体膜通透性转换(permeability transition,PT):正常时,绝大多数的细胞凋亡线粒体膜通透性转换孔(permeability transition pore,PTP)处于关闭状态。在各种诱导凋亡因子的作用下,当死亡信号到达线粒体后,可首先引起 PT。PT 是指由于 PTP 即位于线粒体内外膜相交处的线粒体亚型通道的开启,线粒体的通透性增大到可以通过 1500Da 的大分子,使线粒体膜两侧的离子可自由分布,从而造成线粒体膜电位迅速下降和电子传递脱偶联现象。同时线粒体 PTP 打开后,线粒体膜通透性升高,线粒体释出细胞凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor,AIF)、细胞色素 C(Cyt C)和凋亡蛋白酶诱导因子(Apaf)等,导致线粒体发生许多功能的致命性变化,从而启动死亡途径。AIF 是一种核基因组编码的膜蛋白,可快速激活核酸内切酶,并增强 caspase 3 水解活性。细胞色素 C 与 Apaf 相互作用可激活 caspase9。Bcl-2 具有恢复 $\Delta\Psi_m$ 和调节 PTP 功能的作用,可使线粒体膜通透性降低,阻止上述凋亡启动因子从线粒体向外释放,切断细胞凋亡级联反应中的关键环节,具有很强的抗细胞凋亡作用。

(2)活性氧的作用:线粒体是生成活性氧的主要场所,绝大部分的正常氧在线粒体内同时接受 4 个电子,形成无毒的水并释出能量,仅有 1%~4%的氧分别接受不同数目的电子而形成超氧阴离子自由基、过氧化氢、羟自由基或单线态氧等活性氧,当死亡信号到达线粒体后,由于 PT 造成电子传递脱偶联等使线粒体产生大量的活性氧。诱导细胞凋亡。其可能机制是:氧自由基引起 DNA 损伤可激活 P53 基因引起细胞凋亡;可活化聚 ADP 核糖转移酶,引起 NAD 快速耗竭,ATP 大量消耗引发细胞凋亡;氧自由基可攻击膜性结构的多不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化反应,直接造成细胞膜损伤,同时其所生成的脂质过氧化产物(如过氧羟基 24 碳四烯酸)有很强的诱发细胞凋亡作用;由于氧自由基攻击可致膜损伤,通透性增高,另外由于 ATP 缺乏,膜上 Ca^{2+} 泵失灵以致胞内 Ca^{2+} 浓度升高,激活 Ca^{2+}/Mg^{2+} 依赖的核酸内切酶,使膜出现发泡现象;自由基对线粒体膜损害导

致其通透性和膜电位的变化,也可诱导细胞凋亡;另外氧化应激可活化转录因子 NF- κ B 和 AP-1,加速一些细胞凋亡相关基因表达,诱发细胞凋亡。

(3)细胞内 Ca^{2+} 、pH 改变介导的细胞凋亡:细胞凋亡与细胞内钙离子浓度($[\text{Ca}^{2+}]_i$)和细胞内 pH(pHi)密切相关。正常时细胞内的 Ca^{2+} 浓度特别是细胞内游离的钙主要受细胞膜的电压依赖性钙通道、细胞膜上钙泵在耗能的基础上来维持的,细胞线粒体功能障碍能量供应不足,钙泵不能主动把细胞内的钙泵出细胞外;由于 ATP 不足,糖酵解的代偿性增强,使细胞内出现代谢性酸中毒,由于 PH 下降,激活了 Na^+ - Ca^{2+} 交换;活性氧增多所致的细胞膜通透性增高,使 Ca^{2+} 顺着浓度梯度进入细胞内增多,这些因素单独或协同起作用引起细胞内酸化和 Ca^{2+} 浓度增高。胞内 Ca^{2+} 可以通过调节 PT,激活 Ca^{2+} /Mg $^{2+}$ 依赖性核酸内切酶和 PKC 或诱导某些参与细胞凋亡基因的表达而介导细胞凋亡。Bcl-2 可抑制细胞内 Ca^{2+} 重新分布,减少内质网 Ca^{2+} 释放或防止核内 Ca^{2+} 浓度持续上升,从而干扰 Ca^{2+} 信号转导以及抑制细胞凋亡。糖皮质激素诱导的胸腺细胞凋亡是由于细胞内 Ca^{2+} 持续升高激活了 Ca^{2+} /Mg $^{2+}$ 依赖的核酸内切酶,其将基因组 DNA 在核小体间降解为 180~200bp 或其倍数的片段。而 Ca^{2+} 螯合剂乙二胺四乙酸(EDTA)则能防止该酶激活和细胞凋亡。Furuya 等用 Ca^{2+} 依赖性 ATP 酶抑制剂(如倍半萜内酯类药 thapsigargin, TG)与人或大鼠非雄性激素依赖性前列腺癌细胞共孵育,诱导了这两株癌细胞的凋亡。其机制可能是 TG 抑制了内质网 Ca^{2+} -ATPase 活性,内池 Ca^{2+} 进入胞浆,同时使胞外 Ca^{2+} 内流,导致细胞内 Ca^{2+} 的持续升高,激活 Ca^{2+} /Mg $^{2+}$ 依赖的核酸内切酶。Rebollo 等用撤离 IL-2 的方法诱导 IL-2 依赖性的细胞毒 T 淋巴细胞凋亡,IL-2 撤离后 12h 即可检测到基因组 DNA 的特征性降解。另外,细胞内酸化与细胞凋亡密切相关,细胞内酸化是凋亡的一个早期事件,也是激活脱氧核糖核酸酶(DNase) II 型的必备条件,且可以直接诱导凋亡,如用氢离子通道阻滞剂尼日亚菌素将细胞内 PH 降至 6.0 以下 3.5h 即可诱导 T24 细胞和 CHO 细胞凋亡。已知各种不同的刺激信号转导途径都可引起细胞内 PH 和 Ca^{2+} 的变化,这种变化取决于细胞类型的不同和刺激信号的差异。

综上所述细胞线粒体的损伤通过 PT、活性氧和钙离子及 PH 在凋亡过程中发挥作用,而后者又可加重线粒体损害,互为因果形成恶性循环,因此认为线粒体的损伤在细胞凋亡的发生机制中起关键性作用。

(二) 细胞凋亡相关基因的调控

细胞凋亡是级联式基因表达的结果,已知细胞凋亡相关基因多达数十种,根据其功能不同,分为三大类:①抑制凋亡基因,例如 Bcl-2、E1B 和 IAP;②促进凋亡的基因,例如 p53、Fas 和 ICE 等;③双向调控基因,例如 c-myc、Bclx。正常情况下前二类基因处于动态的平衡,以确保细胞生死有序。目前已发现多种基因编码的产物参与了凋亡的发生和调控,研究得较多的是 Bcl-2、p53 等。

1. Bcl-2 它是第一个被确认抑制凋亡作用的基因,Bcl-2 高表达能阻抑多种凋亡诱导因素(如射线、化学药物等)所引发的细胞凋亡;临床研究发现,当淋巴细胞性白血病人外周血淋巴细胞有 20% 以上呈 Bcl-2 阳性时,其预后不佳,因为 Bcl-2 过高表达,可导致肿瘤细胞对射线抗癌药物的耐受性增强,不易发生凋亡。Bcl-2 抗凋亡的主要机制包括:①直接抗氧化;②抑制线粒体释放促凋亡的蛋白质;③抑制促凋亡调节蛋白 Bax、Bak 的

细胞毒作用;④抑制 caspases 激活;⑤维持细胞钙稳定。

2. p53 是一种抑瘤基因,实验发现野生型 p53 基因具有诱导细胞凋亡功能,因为野生型 p53 基因编码的 P53 蛋白是一种 DNA 结合蛋白,该蛋白在 G₁期参与检查点的作用,负责检查染色体 DNA 是否有损伤,一旦发现有缺陷的 DNA,它就刺激 CIP 的表达,阻止细胞进入细胞周期,并启动 DNA 修复机制;如果修复失败,p53 蛋白则启动细胞凋亡机制。p53 蛋白是通过这种机制将那些遗传信息出错,有可能演变为恶性肿瘤细胞或衰老细胞等清除。

3. c-myc 是一种瘤基因,它能诱导细胞增殖,也能诱导细胞凋亡,具有双向调节作用。c-myc 蛋白作为重要的转录调节因子,既可激活介导细胞增殖的基因,也能激活介导细胞凋亡的基因,这取决于细胞接受某种信号以及所处的生长环境,例如在 c-myc 基因表达后,如果没有足够的生长因子持续作用,细胞就发生凋亡;反之细胞就处于增殖。

由上可见细胞内部基因可直接调控凋亡发生,细胞外部因素通过信号转导影响这些基因表达而间接调控凋亡,也可直接通过基因的剔除或基因转导等方式来调控基因表达,使两类凋亡基因比值恢复正常,而使细胞增殖与凋亡平衡。

(三) 半胱天冬蛋白酶

1. 半胱天冬蛋白酶命名和分类 目前在哺乳细胞至少发现 13 种 ICE/CED-3 蛋白酶家族成员,它们是结构特征相似的同源蛋白酶,这些蛋白酶都是特异性地在底物的天冬氨酸(aspartic acid, Asp)后切断肽键,因此该酶被称为半胱天冬蛋白酶(cysteine aspartate-specific proteinase, caspase)。“c”代表半胱氨酸蛋白酶(cysteine protease),而“aspase”表示其特异切割底物的 Asp 后肽键的能力。按其家族成员分布时间顺序编号为 1~13。根据 Caspase 的结构和其 N 端介导蛋白质-蛋白质相互作用的结构域情况可将 Caspase 分为两大类:一类为启动子 caspases,包括 caspase 1、2、4、5、8、10、11,它们激活调控和打靶;另一类为效应子 caspases,包括 caspase 3、6、7、9、12,它们能分解细胞蛋白,起凋亡执行器的作用。

2. 半胱天冬蛋白酶激活 caspases 平时以无活性酶原形式存在,细胞凋亡信号可引起 caspases 激活,如死亡因子与其受体结合后,受体接头蛋白 DED 区能与 caspase 8 前体的 DED 结合,这种结合导致后者的催化区暴露,二聚体的 caspase 8 自身催化激活,后者再激活效应子 caspases,如 caspase 3、6、7 等,其内部天冬氨酸残基酶切后形成双链,酶的活性以类似酶原激活方式呈级联放大效应,导致细胞凋亡。不同的启动子 caspase 介导不同类型凋亡信号,如 caspase 8 与死亡受体参与的凋亡相关,caspase 9 则与细胞毒因子诱发的凋亡有关。

3. 细胞凋亡时形态结构和生化改变 这些改变是 caspases 作用于底物的结果。caspases 的底物已知有 IL-1 β 前体、laminin、参与 mRNA 剪接的小核糖体蛋白颗粒 UI 蛋白,参与 DNA 复制的复制因子 C、作为 DNA 损伤修复传感分子的多聚聚合酶(PARP)、参与 DNA 修复的 DNA 依赖性蛋白激酶(DNA-PK)、共济失调性毛细血管扩张症基因(ATM)以及不均质核糖核蛋白(hnRNP),caspases 活化脱氧核糖核酸酶(CAD)的抑制物 I^{CAD}等。I^{CAD}正常情况下与 caspases 活化 CAD 形成稳定复合物,使 CAD 处于抑制状态,当 caspases 激活后可将 I^{CAD}裂解,释放出具有核酸酶活性的 CAD,后者可导致 DNA 断裂。caspases

能识别 PARP 中 DVED 序列,从而剪切 PARP。PARP 被剪切后失去正常功能,从而激活受 PARP 负调控的核酸内切酶活性,最终使核小体间 DNA 降解,形态学上出现 DNA 梯状现象。Lamin 是构成核片层的蛋白质,位于核膜内表面,caspase 6 能识别并裂解 Lamin,从而影响核包膜的完整性,这对于染色质凝聚形成凋亡小体起重要作用。可见活化的 caspases 可裂解破坏细胞必需结构成分,并通过降解 PARP、DNA-PKs 和 hn RNP 而抑制 DNA 的修复能力,或 RNA 和蛋白质的合成作用,从而引起 DNA 断裂、染色质浓缩及细胞凋亡。

4. 半胱天冬蛋白酶抑制剂 caspases 抑制剂可分为非生物性和生物性两类。非生物性 caspases 抑制剂包括特异性的 caspases 1 抑制剂和 caspases 四肽抑制剂等,这些多肽的衍生物是可逆性的抑制剂,而氨基甲基、氨基甲基、氨基氧甲基等是不可逆抑制剂。生物性的 caspases 抑制剂主要指病毒蛋白成分,如从牛痘病毒提取的 CrmA 和从杆状病毒中提取的 P35。这些都可通过抑制某个 caspase,打断 caspases 的级联反应,抑制细胞凋亡。如 CrmA 是一种丝氨酸蛋白酶,能有效地抑制 caspase 1,但在体外 μM 浓度时也抑制 caspase 3,6,而不抑制 caspase 7,而在体内抑制 caspase 1,8;CrmA 可阻止 TNF 结合和 Fas 交联,又可使粒酶 β 失活,阻止细胞毒 T 细胞杀伤功能;CrmA 阻止 caspase 2 表达及糖皮质激素引起敏感细胞凋亡。这意味着可以人为地干扰 caspases 引发的级联反应,调控细胞凋亡。

三、细胞凋亡的调控障碍与疾病

细胞凋亡清除体内无能的细胞,对机体有害的细胞、突变的细胞以及受损后不能存活的细胞,参与体内细胞数量的调节,在发育和机体的稳态调节中发挥重要作用。

(一) 先天性发育异常

先天性发育异常是胚胎发育过程细胞凋亡异常所致。细胞死亡为发育生物学的重要方面,发育性细胞死亡的方式通常是程序化的,在特定时间和部位发生的死亡,即凋亡。若这种精确调节程序改变则可能引起多种发育异常。已有大量事实表明胚胎发育中,细胞凋亡参与胚胎的形成和形态的发生。包括管腔细胞的形成,中枢神经系统、肢体、生殖细胞的发生,许多器官或组织的发生,例如人胚尾芽的消失、口咽膜或鳃膜等膜性结构的破裂、循环系统中某段动脉及静脉的定时消失,与功能相适应的正常心室结构的形成,免疫系统和造血系统的发生。因此认为细胞凋亡对胚胎正常发育、形态的形成或稳态的调节发挥着重要的作用,例如细胞凋亡参与指(趾)间空隙的造就,在淋巴细胞分化过程中,绝大多数没有功能的细胞以及能够与自身抗原起反应的细胞可通过凋亡而被清除。这种细胞凋亡是在激素(如甲状腺素、胰岛素和性激素等)和细胞因子(NGF、神经生长因子、FGF、TGF 和 CSF 等)的作用下,受基因(p53、Bcl-2 等)精确调控,使其在特定的时间按序发生。若细胞凋亡过早或过晚、过多或过少、部位异常等均可引起先天性畸形。表现为:①细胞凋亡过少或缺乏引起的畸形,如并指(趾)、先天性消化道、喉、气管、胆道、阴道、肛门狭窄或闭锁、动脉导管未闭、两性畸形、甲状舌骨囊肿等;②细胞凋亡过多引起的畸形,如气管-食管瘘、房(室)间隔缺损、唇(腭)裂、短肢畸形、尿道下裂以及多囊肾等;③细胞凋亡的异常有可能增加肿瘤发生的倾向。

已证实维甲酸(RA)、环磷酰胺(CP)、反应停等具有致畸作用。RA 可调节细胞对细

胞因子的反应,诱导细胞凋亡,这种作用阻止了完全分化的神经元和胶原细胞形成,导致先天性畸形。在肢体的发育中,RA 诱导 Pdn 基因表达和细胞凋亡,引起小鼠短肢畸形。Torchinsky 等实验发现,妊娠 12 天服用不同剂量 CP 后 24h 小鼠肢体、尾巴、肝脏等中的细胞凋亡发生率增高,且与畸形的严重性显著相关。CP 剂量为 10~40mg/kg,凋亡的细胞为 18%~78%,体、尾巴的畸形由趾畸形扩展至无肢畸形,尾巴由扭曲畸形发展到短尾或无尾畸形。CP 诱导的胚胎死亡率和胎鼠体格发育落后也与全胚胎的细胞凋亡水平相关。可见 CP 诱导细胞凋亡为其致畸的原因之一。至于 CP 诱导细胞凋亡的机制尚未明了。

(二) 免疫系统的异常

免疫系统的异常主要包括自身免疫性疾病和后天获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)等,它们是由于在胚胎发育过程或在成体中某些类型的细胞凋亡不足或过度所致。

1. 自身免疫性疾病 其主要的特征是自身抗原受到自身抗体或致敏 T 淋巴细胞的攻击,造成器官组织损伤。免疫细胞在发育过程中,存在着细胞的正负选择,即大多数 T 细胞在 $CD_4^+ CD_8^+$ 非成熟期发生细胞凋亡, $CD_4^+ CD_8^+$ 胸腺细胞通过其表面 TCR 介导与胸腺微循环内抗原提呈细胞(APC)表面的自身 MHC 相结合并加以选择。凡能限制性地与 MHC 结合并识别者发展为成熟 T 淋巴细胞(阳性选择),若引起自身细胞破坏者则发生细胞凋亡(阴性选择);绝大多数 B 淋巴细胞的祖细胞在晚期 Pro-B 及 Pre-B 期发生细胞凋亡。这样,B 细胞表面 Ig 受体高亲和力者发育成熟(阳性选择),而低亲和力者出现细胞凋亡(阴性选择)。新生成的不成熟 $IgM^+ IgD^-$ B 细胞及 $CD_4^+ CD_8^+$ T 细胞,因其可识别并破坏自身抗体,所以出现负选择引起细胞凋亡或克隆消除(clone deletion),或与自身抗体结合后使其失活。因此正常情况下,免疫系统发育过程中已将针对自身抗原的免疫细胞通过细胞凋亡方式有效清除。如果胸腺功能异常,负选择机制失调,那些针对自身抗原的 T、B 细胞就可存活,并得到不应有的增殖,进而攻击自身组织致自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、糖尿病、类风湿性关节炎、桥本甲状腺炎、多发性的硬化症等。

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病。一般认为它是多因素相互作用引起机体免疫调节紊乱,导致 B 细胞功能亢进,并被多克隆激活,产生大量自身抗体和细胞因子失衡有关,其中最主要原因是细胞凋亡紊乱。Mysler 等发现 Fas 在 SLE 病人外周血 T 细胞和 B 细胞的表达较正常对照高 2 倍,SLE 病人淋巴细胞在体外凋亡速度增加,凋亡细胞的数量与疾病活动性有关。在 SLE 病人血清中常检测到大量的抗核抗体,外周血淋巴细胞凋亡数增加,且凋亡细胞与正常细胞比例与 SLE 活动呈正比,故认为 SLE 病人自身抗体的产生可能与其淋巴细胞凋亡紊乱有关,因为过多凋亡淋巴细胞可引起大量凋亡小体(核小体)的释放,SLE 抗核小体抗体是机体对核小体抗原刺激所产生免疫应答的结果。抗核小体抗体与抗 DNA 抗体也存在交叉反应。

2. 获得性免疫缺陷综合征 AIDS 是由人类免疫缺陷病毒引起的一种具有传染性的疾病,其发病机制最关键的是宿主 CD_4^+ T 细胞被选择性破坏,导致 CD_4^+ T 细胞数目显著减少,引起相关免疫功能缺陷。有资料显示 HIV-1 感染者外周血 T 细胞的凋亡可被蛋白质合成抑制剂环孢菌素 A、蛋白酶抑制剂所抑制;HIV 的细胞致病性与诱导 CD_4^+ T 细胞

凋亡的程度呈密切相关,这表明细胞凋亡在 HIV 所致 CD_4^+ T 细胞减少中发挥重要的作用。

HIV 诱导 CD_4^+ T 细胞凋亡的可能机制有:①糖蛋白¹²⁰(gp¹²⁰)产生增多:HIV 感染的宿主膜上表达 gp¹²⁰(HIV 基因产物),后者与 CD_4^+ T 细胞表面的相应受体结合,直接启动 CD_4^+ T 细胞发生凋亡的程序引发其凋亡;②合胞体的形成:受 HIV 感染的大部分 CD_4^+ T 细胞逐渐融合形成合胞体或多核巨细胞,在合胞体的形成过程或形成后即可使其发生凋亡而解体;③Fas 基因表达上调:HIV 感染可使 CD_4^+ T 细胞的 Fas 基因表达上调,提高 CD_4^+ T 细胞对 Fas 介导的凋亡敏感性;④分子模拟:HIV 可能编码类似或部分类似宿主自身分子的病毒蛋白,产生自身抗体,通过分子模仿可启动 CD_4^+ T 细胞凋亡程序;⑤细胞因子异常:HIV 感染的巨噬细胞分泌 IL-1 减少, TNF 增多,后者可通过与 CD_4^+ T 细胞 TNF 受体结合启动程序,也可刺激 CD_4^+ T 细胞产生大量氧自由基而触发靶细胞凋亡;⑥生长因子缺乏:HIV 侵袭使生长因子生成减少,被 HIV 激活的 CD_4^+ T 细胞因缺乏细胞因子不能增殖而发生凋亡。⑦tat 蛋白的产生:感染 HIV 的细胞产生 tat 产物,这种产物能自由通过细胞膜而进入未感染细胞,通过诱导产生氧自由基,增强 Fas 抗原表达,提高细胞对凋亡的易感性。由此可见 HIV 感染可通过多因素、多途径诱导 CD_4^+ T 细胞发生凋亡,从而导致 CD_4^+ T 细胞大量减少。然而 HIV 也可感染其它免疫细胞如 B 细胞、 CD_4^+ T 细胞、巨噬细胞等并诱导其凋亡。

在 AIDS 发病过程中,细胞凋亡具有保护意义,因为凋亡可使宿主细胞的 DNA 降解,整合于其中的病毒也随着被破坏,而终止病毒复制和表达,阻止其进一步繁殖和扩散。但是 HIV 主要感染担任辅助功能的 CD_4^+ T 细胞和抗原提呈功能的单核吞噬细胞并使其丧失功能,故往往造成特异性效应细胞(CD_4^+ T 细胞)不能有效扩增或发挥杀伤效应,因此认为宿主细胞的凋亡在 HIV 感染中的有限保护作用远远不足以补偿 HIV 对整个免疫系统的致命性打击。

(三) 神经系统的异常

在神经系统的发育过程中,通过细胞凋亡可以清除那些与神经元形成连接不适当或功能有缺陷的细胞,以及未能与靶细胞建立突触联系的神经元,以保证精密、高效神经网络的构建。因此在神经系统发育过程中,如果细胞凋亡的过程中出现偏差,就可导致出生后神经系统的异常。已知许多神经性疾病是以特定神经元的慢性进行性丧失为特征的。如阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD),帕金森病(Parkinson disease),肌萎缩性侧索硬化症、色素性视网膜炎,脊肌肉萎缩以及其它形式的小脑退行性变。这些疾病的脑细胞死亡不伴有炎症反应,属于凋亡。目前认为自由基损伤、钙超载、呼吸链的毒性、存活因子的缺乏等可能参与了这些疾病的发生和发展。在神经元退行性疾病中,对 AD 研究最为广泛,积累了较多的资料。

AD 是老年痴呆的主要类型之一,又称早老性痴呆,是神经元发生时间错位的典型例子。其主要病理特征是大脑皮质及其脑区 β -淀粉样物质沉积,在培养细胞、动物模型以及 AD 病人尸解中,均发现了细胞凋亡的证据。在小鼠皮质和海马培养细胞中加入 β -淀粉样物质后,神经元出现凋亡小体,电泳见 DNA 梯状条带。以上实验结果表明 AD 中的神

神经元退行性死亡形式为细胞凋亡。其机制尚未明了,可能与下列因素有关:①Fas 抗原的介导:AD 病人死后大脑组织发现有 β -淀粉样物质沉积的老年斑及有许多 Fas 阳性细胞(主要是星形神经细胞),但大多数抗原阳性细胞的胶原纤维酸性蛋白(GFAP)呈阴性,Fas 抗原介导该星形神经细胞凋亡,GFAP 的下调加速细胞的凋亡。②P53 的活化:在转基因小鼠中观察到沉积 β -淀粉样物质的神经元和 P53 活化的关系,发现伴随神经元核内片断有 P53 的表达,在 AD 病人颞部皮质 P53 表达量高于正常,说明 P53 活化并参与 AD 病人神经胶质细胞凋亡过程。③:c-Jun 和 c-fos 及其编码蛋白的作用:在培养的海马细胞中加入 β -淀粉样物质后表达的 Jun 蛋白诱导其细胞凋亡,AD 病人海马细胞 c-fos 过度表达,这些资料显示 c-Jun 和 c-fos 在 AD 的病理过程中的重要作用;④APP695 基因突变:正常的 APP695 是 β -淀粉样物质的前体,其错义突变可由细胞膜内侧的 G 蛋白介导;⑤低亲和力神经生长因子受体(P75^{NGFR})高表达:P75^{NGFR}是 TNF 家族成员之一。研究发现其在 AD 中高度表达,且表达 P75^{NGFR}的神经对 β -淀粉样物质致损的敏感性明显提高,提示 P75^{NGFR}与神经细胞凋亡有关;⑥NF- κ B 活化:已发现 β -淀粉样物质可导致 NF- κ B 活化,用抗氧化剂可阻止该过程,因此推测在 AD 中 β -淀粉样物质可通过产生活化氧而活化 NF- κ B,后者作为一种转录因子直接或间接地参与 AD 细胞的凋亡。

(四) 肿瘤

肿瘤是细胞增殖、分化、凋亡异常的典型代表,即肿瘤不仅是细胞增殖分化异常性疾病,也是凋亡异常性疾病。

1. 细胞凋亡与肿瘤发生 肿瘤的发生通常被认为是由于原癌基因的激活和抑癌基因的失活,扰乱了正常细胞的增殖和分化的调控,导致细胞增殖过度而分化不足。但现在认为肿瘤是多途径、多步骤的,它的发生还与细胞死亡不足有关。细胞凋亡受抑制使其存活时间延长,死亡率下降,细胞数量增加,导致肿瘤的发生。实验发现细胞凋亡的抑制基因在 B 细胞淋巴瘤、前列腺癌组织中表达增高;促癌剂(如佛波醇酯)可能充当存活因子而促进肿瘤的发生。提示凋亡的减弱对肿瘤发生可能比增殖更为重要。

目前有关细胞凋亡减弱导致肿瘤发生的解释有两种:①凋亡对细胞的选择假说:在 T 淋巴细胞发育成熟过程中,大多数前 T 细胞在胸腺以凋亡形式去除,只有约 5% 的细胞通过正选择而存活下来并发育成熟。如果在发育过程中未成熟 T 细胞不发生凋亡,则将使幼稚细胞堆积易形成肿瘤。DNA 受损或不能修复,P53 就会启动细胞凋亡,从而剔除癌变的细胞。②细胞脆性增大学说:老化细胞或 DNA 分子错误复制的细胞都应死亡,如果本该凋亡的细胞继续存活,则这种细胞由于染色质不稳定,亦即脆性大,基因易突变,染色质容易易位,对致癌剂的敏感性增高,增加了癌变的几率。

2. 细胞凋亡与肿瘤发展 如果按癌细胞增殖速度预测肿瘤的生长,发现实测值低于预测值,这是由于肿瘤细胞除了增殖外还伴有一定程度的凋亡。因此认为肿瘤的发展是细胞增殖和凋亡的比例失调所致。表现为①细胞增殖过度 and 细胞凋亡减弱并存;②细胞增殖并不增强,但细胞凋亡显著减弱;③细胞增殖和凋亡都增强,但前者明显超过后者。

3. 细胞凋亡与肿瘤转移 正常细胞的存活需要特定的微环境(如生长因子),这种依赖性可以防止细胞在非生理环境继续存活,当微环境不适宜时,细胞就会凋亡。肿瘤细胞尤其是转移性肿瘤细胞失去上述特性,将对生理性刺激诱导的凋亡反应降低,可移行到远

离起源组织的地方,并在那里定居存活。

4. 细胞凋亡与肿瘤治疗 诱导细胞凋亡是肿瘤治疗的新思路,临床上对癌症所采用的治疗方法,如化疗、放疗、热疗以及一些生物性治疗的重要机制是诱发癌细胞凋亡。放射线、细胞周期阻断剂、DNA 复制所必需的拓扑异构酶抑制剂等负调控因子也是通过诱导癌细胞凋亡而发挥抗肿瘤作用。

(杨惠玲)

主要参考文献

1. 杨惠玲,潘景轩,吴伟康主编.高级病理生理学.北京:科学出版社,1998,39-83,499-521,542-568
2. 余应年.与细胞增殖、分化及凋亡有关的信号转导.见:卢建,余应年,徐仁宝主编.受体信号转导系统与疾病,济南:山东科学技术出版社,1999,429-458
3. 吴伟康,细胞凋亡与疾病.见:金惠铭主编.病理生理学.第五版.北京:人民卫生出版社,2000,178-190
4. Kathryn Ann Caudel. Alterations in cell differentiation. In:Carol Mattson Porth. Pathophysiology. Fifth edition. New York:Lippincott-Raven Publishers,1998,79-107
5. Pumin Zhang. The cell cycle and development:redundant roles of cell cycle regulators. Curr opin cell Biol, 1999,11(6):655-662
6. Lundberg AS,Weinberg RA. Control of the cell cycle and apoptosis. European J Canaer. 1999,35(4):531-539
7. Eastman A,Rigas JR. Modulation of apoptosis signaling pathways and cell cycle regulation. Seminars Oncology,1999,26(5):7-16
8. Robertson JD,Orrenius S,Zhivotovsky B. Review:nuclear events in apoptosis. J Structure Biology,2000,129:346-358
9. Nagata S. Apoptotic DNA fragmentation. Experimental Cell Research. 2000,256:12-18
10. Cloyd MW,Chen JJY,Wang LQ. How does HIV cause AIDS? The homing theory. Molecular medicine Today. 2000,6:108-111
11. Reed JC. Dysregulation of apoptosis in cancer. J Clinical Oncology. 1999,17(9):2941-2953
12. Lowe SW,Lin AW. Apoptosis in cancer. Carcinogenesis. 2000,21(3):485-495
13. Mates JM,Sanchez-Jimenez FM. Role of reactive oxygen species in apoptosis:implications for cancer therapy. International J Biochemistry&Cell Biology. 2000,32:157-170
14. Saikumar P,Dong Zh,Mikhailov V,etal. Apoptosis:definition,mechanisms,and relevance to disease. Am J Medicine. 1999,107:489-506
15. Jacquelin Bromberg and James E Darnell Jr. The role of STATs in transcriptional control and their impact on cellular function. Oncogen,2000,19:2468-2473

第六章 自由基与疾病

自由基(free radical)指含有未配对电子的原子、原子团或分子。生命过程中的许多化学反应都有自由基的参与,如氧化还原反应、光合作用等,它在机体的生命活动中扮演着重要的角色。但同时,自由基损伤又是组织损伤的重要分子机制之一,由于自由基的高度化学活泼性,它极易与相邻的物质发生电子的得、失交换,一旦自由基生成的数量或时空定位出现异常,超出了机体的调控、保护能力,自由基必将造成组织的损伤,包括核酸、蛋白质、脂质和各种生物大分子都是极易受自由基攻击的目标。目前发现,许多疾病的损伤机制中都有自由基的参与。

第一节 生物体中的主要自由基及其生理学意义

一、生物体中的主要自由基

(一) 氧中心自由基

生物体中生成最多,与机体的生理、病理生理过程关系最密切的自由基是以氧为中心的氧自由基。地球上的绝大多数生物都是需氧生物,利用氧化反应获取能量。氧是这种生物代谢反应中的终末电子受体,一分子氧最多可接受四个电子而被还原为水, $O_2 + 4e + 4H^+ \rightarrow 2H_2O$ 。但在生命化学中,氧分子的还原并不总是一步到位的,常常会出现单电子或双电子还原,从而生成超氧阴离子 O_2^- (单电子还原),过氧化氢 H_2O_2 (双电子还原),以及羟自由基 $OH\cdot$ (三电子还原)等等,这些氧源性活性基团通过自由基链反应又生成其它自由基。

1. 超氧阴离子(superoxide radical) 体内 O_2^- 的主要生成途径如下:

(1) 细胞色素 P_{450} (Cyt P_{450}): Cyt P_{450} 是一种加单氧酶,附着于细胞的各种膜相结构上(如内质网),对营养物质、药物、毒物的代谢起重要作用。其催化的反应是将一个氧原子插入 $C-H$ 中,形成 $C-OH$ 键(加单氧),使底物氧化、羟化。另一个氧原子则还原为 H_2O ,此过程需要有氧的活化,生成活性氧分子(O_2^- 和 H_2O_2)。这是机体产生 O_2^- 的重要途径。

(2) 线粒体:通常线粒体的电子传递链通过细胞色素 C 氧化酶连续从还原型细胞色素 C 供给 4 个电子用以还原 1 分子氧, $4CytC^{2+} + 4H^+ + O_2 \rightarrow 4CytC^{3+} + 2H_2O$ 。但辅酶 Q(泛醌)和细胞色素在传递电子时,可出现“电子漏”,生成包括 O_2^- 在内的各种活性氧; $FADH$ 在向 NAD^+ 递氢的过程中也可将电子传递给分子氧,生成 O_2^- 。据测算,即使在生理状态下也大约有 2% 的氧量生成活性氧。线粒体遭受损伤时,如细胞色素 C 氧化酶活

性下降时电子漏增大, O_2^- 生成增多。

(3)吞噬细胞的呼吸爆发:吞噬细胞被激活时耗氧量明显增加,被称为呼吸爆发,又称氧爆发(oxidative burst),其增加的耗氧量基本上都用于生成 O_2^- 。呼吸爆发中催化 O_2^- 生成的酶主要是 NADPH 氧化酶、DADH 氧化酶和髓过氧化物酶。

(4)黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase):黄嘌呤氧化酶是嘌呤核苷酸的分解代谢酶,催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤,再氧化为尿酸,而以分子氧为电子受体。根据反应条件的不同(如 pH 值、氧分压、黄嘌呤的浓度),分子氧可被单电子还原生成 O_2^- ,或双电子还原生成 H_2O_2 ,体内嘌呤核苷酸的分解代谢主要在肝脏、小肠及肾脏中进行,黄嘌呤氧化酶在这些脏器中活性较高。血管内皮细胞含黄嘌呤脱氢酶(xanthine dehydrogenase),亦可催化次黄嘌呤氧化为黄嘌呤,再氧化为尿酸,但以 NAD^+ 和 $NAPD^+$ 为电子受体,生成 NADH 和 NADPH,而不生成 O_2^- 或 H_2O_2 。但当黄嘌呤脱氢酶受到一定程度的降解或分子内的某些—SH 基被氧化后(如在缺血-再灌注损伤时),则转化出黄嘌呤氧化酶的活性,亦可生成 O_2^- 或 H_2O_2 。

2. 过氧化氢(hydrogen peroxide H_2O_2) H_2O_2 不是自由基,其分子结构中无未配对电子,但由于其 O—O 键较弱,且很易通过 Fenton 反应生成生物体内化学性质最活泼的羟自由基 $OH\cdot$,因此也是一个较强的氧化剂,被称为活性氧(reactive oxygen)。在本章的后续讨论中,氧自由基和活性氧将被同等看待。生物体内的 H_2O_2 主要来源于以下几条途径:

(1) O_2^- 的歧化反应: $2O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ 真核细胞的胞浆和线粒体中都含有超氧化物歧化酶,催化上述反应大大加速,所以凡是生成 O_2^- 的地方都可以通过歧化反应生成 H_2O_2 ,这是机体生成 H_2O_2 的主要方式。

(2)酶促反应:催化 O_2 双电子还原生成 H_2O_2 的酶有黄嘌呤氧化酶、单胺氧化酶、尿酸氧化酶等等。其中的单胺氧化酶具有较重要的生理和病理生理意义,它主要催化机体的芳香胺氧化脱氨,如肾上腺素、多巴胺等儿茶酚胺类神经递质以及酪胺、苯乙胺等的分解代谢。该酶定位于线粒体的外膜,由其所催化生成的 H_2O_2 可造成线粒体的损伤,并可能与神经系统的某些退行性疾病有关。

(3)羟自由基(hydroxyl radical, $OH\cdot$):细胞代谢本身并不直接生成 $OH\cdot$,机体内的 $OH\cdot$ 基本上都是由 O_2^- 和 H_2O_2 经 Haber-Weiss 反应生成的: $O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH\cdot + OH^-$ 。此反应的速度很慢,速率常数仅为 $0.13\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ 。但当有 Fe^{2+} 或 Cu^+ 存在时,反应速度将极大的加快, $O_2 + H_2O_2 \xrightarrow{Fe^{2+}} O_2 + OH\cdot + OH^-$,被称为 Fenton 型 Haber-Weiss 反应。 $OH\cdot$ 是体内最具损伤性的自由基, O_2^- 和 H_2O_2 对活组织的损伤基本上都是由经 Fenton 反应生成 $OH\cdot$ 后造成的,若无 Fe^{2+} 或 Cu^+ 存在, O_2^- 和 H_2O_2 对活组织的直接损伤是非常有限的。

(4)单线态氧 1O_2 (singlet oxygen):普通(基态)氧分子 O_2 的外层 π 键轨道上,2 个电子分别占据两个电子轨道,并保持自旋平行,因此其自旋多重度为 3[自旋多重度 = 2 乘以各电子自旋量子数代数和加 1, $2 \times (1/2 + 1/2) + 1 = 3$],被称为三重态氧。按照自由基的概念,普通氧分子是一个双自由基,但 2 个未成对电子相距很近,使 O—O 键长较短,而键能

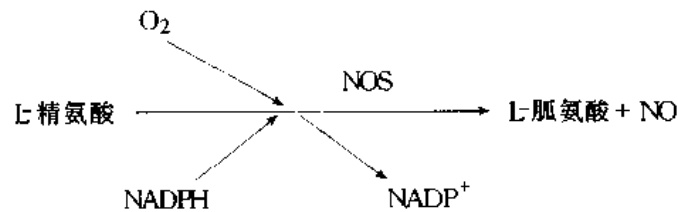
较低,因此是一个稳定的自由基。当普通(基态)氧分子 O_2 吸收一定能量后,2个未成对电子受激发从自旋平行转变为自旋反平行,占据同一个轨道或仍然各占一个轨道,由于自旋相反,其自旋多重度为 $1[2 \times (-1/2 + 1/2) + 1 = 1]$,故称为单线态氧(或单重态氧)。单线态氧是基态氧分子的激发态,其化学反应活性明显升高,因此也是一种活性氧分子。

单线态氧在体内可有如下几条生成途径,①自由基反应,如 $O_2 + OH \cdot \rightarrow {}^1O_2 + OH^-$ ②髓过氧化物酶,白细胞呼吸爆发时经髓过氧化物酶可生成次氯酸 OCl^- 和 H_2O_2 ,后两者反应生成 1O_2 : $OCl^- + H_2O_2 \rightarrow {}^1O_2 + Cl^- + H_2O$ 。③光敏反应,光敏化合物可吸收一定波长的光子后变为激发态,该激发能可传递给氧分子生成 1O_2 ,而光敏分子返回基态。生物体内常见的光敏化合物包括:核黄素及黄素蛋白 FMN、FAD,胆红素,视黄醛以及叶绿素和卟啉类化合物。

(二) 氮中心自由基

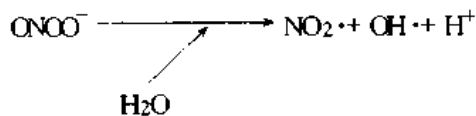
1. 一氧化氮(nitric oxide NO) $NO \cdot$ 是体内的一种信号分子,具有广泛的生理功能,但同时也是一个自由基,生成过量时也会造成组织的损害。通常在书写一氧化氮时,人们常常省略 \cdot 而写成 NO。

NO 在体内由一氧化氮合酶(NOS)催化生成,底物为 L-精氨酸和 O_2 ,NADPH 供电子,总反应式如下:



不同组织可表达不同的 NOS,目前已证实有三种不同类型的 NOS,分别为 eNOS、iNOS、cNOS, NOS 不同,其催化生成的 NO 量、诱导因子、辅因子等等皆有不同,其所生成的 NO 也常常发挥不同的生理功能。

2. 过氧亚硝基阴离子(peroxynitrite $ONOO^-$) 过氧亚硝基阴离子是 NO 的衍生物,由 NO 与 O_2^- 反应生成, $NO + O_2^- \rightarrow ONOO^-$ 。 $ONOO^-$ 不是自由基,但却具有很强的氧化能力,因其在偏酸条件下极易自发分解,



该反应不需 Fe^{2+} 参与即能迅速进行,生成的 $NO_2 \cdot$ 和 $OH \cdot$ 都是极活泼的自由基,主要产生损伤效应,目前尚未发现 $ONOO^-$ 具杀菌、杀肿瘤外的其它生理功能。

(三) 半醌类自由基(semiquinone radical)

生物体内的半醌类自由基通常指黄素类蛋白(FAD、FMN)和辅酶 Q(泛醌)的单电子还原(或氧化)型式。该两类化合物在电子传递链中起着特殊的作用,因供氢体(如 NADH)每次供 2 个电子,而细胞色素每次只传递 1 个电子,两者之间须由黄素类蛋白(FAD、FMN)和辅酶 Q 相关联,因为它们既可以半醌自由基的形式传递单电子,又可以氢

醌型(或醌型)传递 2 个电子,从而在供氢体和细胞色素之间形成了有效的桥连。半醌类自由基是线粒体中执行重要生理功能的一类自由基。

二、自由基的生理学意义

生命过程中的许多化学反应都有自由基的参与,如线粒体中半醌类自由基的电子传递,氨基酸的氧化脱氨,胶原蛋白合成过程中脯氨酸和赖氨酸的羟化,花生四烯酸经环氧合酶催化生成前列腺素的过程,等等,都有自由基反应,但自由基通常只是这些反应的中间产物。而自由基作为一种独立的“分子”行使生理功能的主要见于以下几方面。

1. 蛋白质活性的调控 巯基(-SH, cysteinyl residues)在蛋白质的活性中心常常是一个重要的功能基团,其氧化(形成二硫键, disulfide)或还原对蛋白质的构象和活性是一种重要的调控方式,两者的平衡受细胞内氧化-还原态(redox statue)的调控,细胞内保有丰富的氧化-还原态(redox statue)调控物质以维持巯基的正常状态,其中还原/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)起着关键的作用。GSSG 增加时,巯基趋向于形成二硫键,从而引起蛋白质构象和活性的改变。正常时,人红细胞内 GSH/GSSG 比值约为 400~600/1。当 H_2O_2 增加时,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase)催化如下反应: $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + 2H_2O$,使 GSSG 增多,从而使许多蛋白质活性中心的巯基状态改变,蛋白质构象改变,活性亦改变。

通过此种或与此类似(如 $NAD^+ + NADP/NADH^+ + NADPH$ 比值的改变)的方式,活性氧可调节许多生物大分子的活性,如转录因子 NF- κ B, 激活物蛋白(activator protein, AP-1, AP-2), 蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC), Ca^{2+} -ATP 酶, 胶原酶(collagenase), 酪氨酸激酶(tyrosine kinases)等等,从而参与对生物大分子的活性、信号转导、基因转录等许多生命过程的调控。

(1) 氧张力感受: 主动脉、颈动脉体都有 PO_2 感受器, 氧张力降低时发放神经冲动。目前认为这与低氧引起的外向钾电流减小有关, PO_2 的降低很可能通过 NAD(P)H 氧化酶产生活性氧 O_2^- 和 H_2O_2 , 引起钾通道的修饰, 使外向钾电流减小, 而 Na^+ 和 Ca^{2+} 的内向电流不受 PO_2 降低的影响, 从而引起细胞去极化, 产生兴奋; Ca^{2+} 内流还引起内质网的储存 Ca^{2+} 释放, 进而促进神经递质的释放。

(2) 黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶的转化: 血管内皮细胞主要含黄嘌呤脱氢酶, 此点与肝、肾、小肠等不同, 后者主要含黄嘌呤氧化酶。但当黄嘌呤脱氢酶中的某些-SH 被氧化后则转化成黄嘌呤氧化酶, 显示出活性氧对酶活性的调控作用。黄嘌呤氧化酶生成的 O_2^- 据认为可参与对 NO 介导的血管松弛效应的反馈调控, 但更多的证据显示, 该酶特性的此种转化常常发生在缺血-再灌注损伤, 并参与该损伤的发生。

受氧化-还原态调控的生理、生化过程还有许多, 如前列腺素的合成、可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)的活性、钾通道等等。

2. 自由基作为信号分子对基因转录的调控

(1) 转录因子 AP-1 的激活: AP-1 是具有亮氨酸拉链和碱性结构域(leucine zipper/basic domain)的转录因子家族的总称, 是即早反应基因家族(immediate-early response gene families) fos 和 jun 的蛋白产物。AP-1 控制着许多基因的表达, 包括编码细胞周期素 D

(cyclin D)、转化生长因子-1 β (transforming growth factor-1 β , TGF-1 β)、胶原酶、和许多细胞因子的基因。AP-1 的活性依赖于以下 4 种与活性氧相关的机制。

1) FOS/JUN 蛋白可逆氧化-还原态的转化调控 AP-1 的活性: AP-1 蛋白中某些关键部位半胱氨酸残基保持还原态(-SH)为其与 DNA 结合所必需,若被氧化则失去与 DNA 的结合能力。活性氧是这些半胱氨酸残基氧化-还原态的重要调控因子。

2) Ca²⁺ 依赖的 AP-1 蛋白的转录诱导: Ca²⁺ 是诱导 AP-1 蛋白转录表达的重要第二信使,活性氧通过多种机制升高胞浆的 Ca²⁺ 浓度,促进 AP-1 的表达。

3) 通过花生四烯酸代谢介导的 AP-1 的表达: 花生四烯酸及其衍生物 HETE (hydroperoxyeicosatetraenoic acid, 氢过氧化廿碳四烯酸, 白三烯的前体) 可诱导 FOS 和 JUN 的表达,而细胞受活性氧攻击后可在数秒钟内激活磷脂酶 A₂,使膜磷脂的水解和花生四烯酸的释放,并进而促进 AP-1 的表达。

4) 经丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)介导的 AP-1 的激活和 FOS/JUN 基因的表达: AP-1 蛋白中 JUN 亚基的激活需要 JUN 激酶(JNKs, 属 MAPK 家族)对其某些部位的磷酸化,从而使其 DNA 结合域暴露出来,显现其转录因子的活性,而 JNKs 受活性氧的激活;另一方面, fos 和 jun 基因启动子的一段序列(血清反应成分, serum response element SRE) 可受氧化剂、短波紫外线以及细胞因子的激活,从而诱导 fos 和 jun 基因的转录。

(2) 对核转录因子 KappaB(NF- κ B)的调控: 在机体的防御、免疫、炎症反应中, NF- κ B 是一个关键的转录因子,各种细胞因子(如 TNF、ILs、各种生长因子、IFN 等等)、粘附分子基因的启动子中都有 NF- κ B 结合位点。甚至某些逆转录病毒,如 HIV-1,其基因启动子内亦有 NF- κ B 结合位点,利用宿主的 NF- κ B 启动病毒的复制。

未激活前, NF- κ B 在胞浆中与 κ B 抑制因子(I κ B)形成复合体(NF- κ B/I κ B),无活性。许多病原性、炎症性刺激都可激活 NF- κ B,如细菌、病毒感染、脂多糖、短波紫外线、电离辐射、IL-1、TNF 等等。对 NF- κ B 的激活依赖 I κ B 激酶(I κ B kinase),该酶使 I κ B 序列中 32 和 36 位的丝氨酸残基磷酸化,并与 NF- κ B 解聚, NF- κ B 迅即向核内移位,并与基因启动子中的相应位点结合,激活基因转录。活性氧可以激活 I κ B 激酶,从而激活 NF- κ B;而且几乎所有激活 NF- κ B 的刺激都可被某种抗氧化剂所抑制,如 L-半胱氨酸、VitE 及其衍生物等等,这进一步表明活性氧在 NF- κ B 激活中的重要作用。

但活性氧对 NF- κ B 的作用并不仅仅表现为激活,已有证据显示: NF- κ B 的 p50 亚基的 Cys-62(62 位的半胱氨酸残基)的 -SH 被氧化可抑制 NF- κ B 与 DNA 的结合,从而抑制 NF- κ B 的活性。因此,活性氧对 NF- κ B 的作用并不仅仅是激活,许多细节尚有待更深入细致的探索。

活性氧在信号转导、基因调控方面还有许许多多的例子,对上面两种转录因子的调控仅是一个范例,限于篇幅,不再一一枚举。

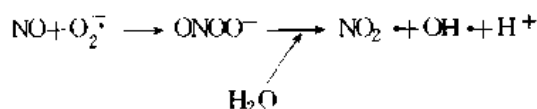
3. 氮自由基 NO 的生理功能 NO 激活鸟苷酸环化酶 GC,产生第二信使 cGMP,进而产生广泛的生理效应。且 NO 为一小分子气体分子,极易扩散通过生物膜,其生物半衰期 3~5 秒,这足以使它在细胞间传递广泛的信息。

(1) 内皮依赖的血管松弛因子: 许多血管扩张剂的扩血管效应都依赖于血管内皮细胞

的 NO 合成,如乙酰胆碱 Ach、ATP、缓激肽等,它们通过 Ca^{2+} 依赖的机制激活血管内皮细胞的 eNOS,生成的 NO 扩散到血管平滑肌和血小板,激活 GC,经 cGMP 门控通道和 cGMP 依赖的蛋白激酶通路降低细胞内 Ca^{2+} 浓度,松弛血管平滑肌,降低血压,并抑制血小板的活性。通过此种方式,血液内的信号被传递参与血压和血流的调控,成为机体调控血压、血流的一种重要方式。临床上常用的硝酸酯类扩血管药的作用机制即主要在于其能在体内释出 NO。

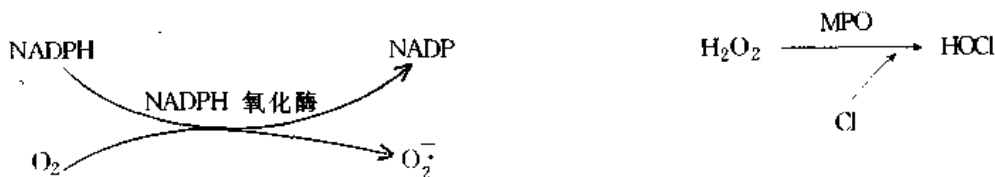
(2)神经信使分子:①非肾上腺能、非胆碱能(NANC)神经递质 在支配胃肠道、盆腔内脏、气管、心血管平滑肌的自主神经系统中,其内在神经丛的神经元多数为 NANC 神经元,NO 是这些神经元的主要递质,参与肠蠕动、阴茎勃起、排尿节制等等许多植物性生理功能的调节。②学习和记忆的信使分子 在学习和记忆的诸多神经机制中,海马的长时程(突触效应)增强机制(long-term potentiation, LTP)可能是其中最重要的一种,它可以使某个刺激的突触效应持续数小时、数天甚至数周,NO 是该过程的重要信使分子之一。产生 LTP 的传入神经末梢释放谷氨酸,经 NMDA(N-methyl-D-aspartate, N-甲基-D-门冬氨酸)受体通道使 Ca^{2+} 内流,产生一系列 Ca^{2+} 依赖的神经生化过程。同时,又使 Ca^{2+} 、钙调蛋白依赖的 cNOS 激活,释放 NO,NO 扩散返回到传入神经末梢,激活 GC,经 cGMP 通路促进谷氨酸的进一步释放,不断反复,从而产生突触效应的长时程增强。

(3)免疫效应分子:单核吞噬细胞、白细胞等非特异免疫效应细胞中的 NOS 为诱导型 NO 合酶(inducible NOS, iNOS),可受病原菌、内毒素、TNF、IL-1 等多种细胞因子的诱导,产生大量的 iNOS,其生成的 NO 在 $\text{nmol NO}/\text{min}\cdot\text{mgPr}$ 水平(eNOS, cNOS 产生的 NO 在 pmol 水平),大量生成的 NO 此时主要显示其自由基的杀伤效应,杀菌、杀肿瘤细胞,成为一种重要的免疫效应分子。NO 的杀伤机制可能有二,其一是 NO 对金属离子、特别 Fe^{2+} 有非常强的配位结合能力,而体内不少酶都是金属蛋白,NO 可使其失活。其二是生成过氧亚硝基阴离子,吞噬细胞呼吸爆发时,常同时释放 O_2^- 和 NO,两者虽然都是自由基,但氧化毒性都不很强,但两者却易于发生如下反应:



生成的 $\text{NO}_2\cdot$ 、 $\text{OH}\cdot$ 则都具有极强的氧化杀伤能力。

4. 免疫保护效应中的自由基机制 多形核白细胞、单核吞噬细胞、淋巴细胞激活后的呼吸爆发可产生活性氧,活性氮和卤系强氧化物,这些强氧化剂是上述细胞杀灭病原微生物的主要手段之一。催化这些反应的酶主要是 NADPH 氧化酶和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)。其主要反应如下:



生成的 O_2^- 再经歧化、Fenton 等反应生成 H_2O_2 、 $\text{OH}\cdot$ 等其它活性氧,而次氯酸 HOCl 本身

则是一个强氧化剂,活性氮由 iNOS 催化生成。上述强氧化剂即可杀灭病原微生物,但也可造成组织损伤。

第二节 自由基损伤

氧自由基的生成通常是在机体的严格调控之下,需氧生物都有一整套完善的自由基防御清除系统,厌氧生物在有氧环境中不能生存,就是因为它们缺乏这一套活性氧清除系统。当活性氧的生成超出了生理范围和机体的抗氧化防卫能力时,则会造成细胞的损伤。这种情况被称为氧化应激(oxidative stress)。自由基损伤被认为是组织损伤的主要分子机制之一。

一、自由基对核酸的损伤

造成 DNA 损伤的主要自由基是 $\text{OH}\cdot$,它对碱基、脱氧核糖、磷酸二酯键骨架都能造成损伤,依据损伤程度的不同,可引起突变、凋亡、或坏死等。据有关专家估计,DNA 的氧化损伤频率可达:10000 次/每个基因组·每个细胞·每天。

1. DNA 骨架损伤 $\text{OH}\cdot$ 通常攻击脱氧核糖的 C4'位,造成相邻的磷酸二酯键骨架断裂,链断裂被认为是 DNA 氧化损伤的标志之一,其在基因突变、原癌基因的活化中可能有重要意义。因为修复 DNA 断裂的酶也会受自由基攻击而降低保真度,造成 DNA 修复时碱基的错配或丢失,引起突变。而某些原癌基因的活化则需要 N-末端的丢失, $\text{OH}\cdot$ 引起的链断裂则正可引起其 N-末端的缺失,如原癌基因 C-Raf-1 的活化即需 N-末端的缺失,将其置于 $\text{OH}\cdot$ 生成系统中,即可观察到原癌基因 C-Raf-1 向癌基因的转化;此外,抑癌基因 p53 受 $\text{OH}\cdot$ 攻击失活,也促进肿瘤的发生。

2. 碱基修饰 $\text{OH}\cdot$ 对碱基的修饰最容易发生在嘌呤的 C8 位,形成 8-羟基鸟嘌呤或 8-羟基腺嘌呤,其中以 8-羟基鸟嘌呤最常见,其与脱氧核糖构成的 8-羟基鸟嘌呤脱氧核苷(8-OHdG)可作为 DNA 氧化损伤的重要检测指标;嘧啶碱基的氧化损害常发生在 C5、C6 位,形成相应位置的羟基嘧啶(或二羟基嘧啶)。修饰碱基引起 DNA 复制时的碱基错配,如胸腺嘧啶二醇常导致 T→C 的转换,8-羟基嘌呤则主要诱导 G→T 转换,碱基的错配导致突变、诱发癌变等等。

3. DNA-DNA、DNA-蛋白交联(cross-links) 自由基对 DNA 的化学修饰也可在 DNA 与 DNA 之间,DNA 与蛋白质之间形成共价结合,引起交联,染色体破坏,导致细胞的损伤、甚至死亡。

二、自由基对蛋白的损伤

蛋白质是自由基攻击的主要目标,特别是肽链中的蛋氨酸、酪氨酸、色氨酸、脯氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸等残基,更易受到攻击,引起氨基酸残基的修饰、交联、肽链断裂、蛋白质变性等等。

1. 蛋白质活性部位的修饰 最易被氧化修饰的是巯基,已如前述,因此细胞内含有丰富的还原型谷胱甘肽 GSH 以修复被氧化的巯基。色氨酸的氧化常发生在 C5 位,生成

5-羟色氨酸,然后进一步氧化成犬尿氨酸。蛋氨酸的氧化则主要在-硫甲基位,生成甲硫氨酸亚砷;等等。各种氨基酸残基的修饰不但破坏蛋白质的活性中心,且可引起肽链的交联、甚至断裂。

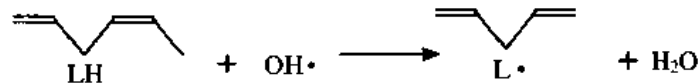
2. 蛋白质分子的聚合、断裂 $\text{OH}\cdot$ 攻击蛋白质分子常常是夺电子反应(氢抽提),受攻击后的蛋白质分子则在分子内部或分子间发生电子转移(氢传递),最后常在肽链的 α 碳原子位形成酰氨基。如酪氨酸受 $\text{OH}\cdot$ 攻击后形成酪氨酰基,两个酪氨酰基交联可发生在分子内,也可发生在分子间,形成稳定的二酚化合物。蛋白质一级结构的修饰、交联进一步引起二级、三级结构的破坏,疏水结构暴露,分子发生非共价聚合、蛋白质变性。

α 碳原子的氢抽提也可产生肽链的断裂;二级、三级结构的改变使原来被屏蔽的肽键暴露,从而易遭受蛋白水解酶的降解,进一步引起蛋白质分子的破坏。

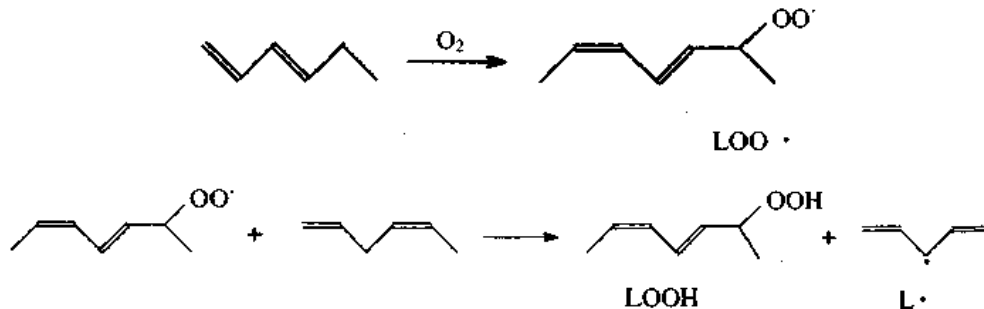
三、自由基对脂质的损伤

油脂久存以后会酸败,其本质即是脂质的过氧化。生物体内含有大量的脂质,特别是各种膜相结构含有丰富的不饱和脂肪酸,更易遭受自由基攻击,引起体内的脂质过氧化,从而造成一系列的生理、生化过程的紊乱。

脂质过氧化过程常是一个自由基链式反应,生成一系列脂自由基。在多不饱和脂肪酸(LH)中,与双键相连的碳原子的 C—H 键较弱,此位置易发生 $\text{OH}\cdot$ 的夺氢氧化反应, $\text{OH}\cdot$ 被还原成 H_2O , LH 则成为脂自由基 $\text{L}\cdot$ (lipid free radical),



作为自由基, $\text{L}\cdot$ 很易与 O_2 反应生成脂过氧自由基 $\text{LOO}\cdot$ (lipid peroxide radical), 脂过氧自由基又可与其它脂质分子 LH 形成新的脂自由基 $\text{L}\cdot$, 和脂氢过氧化物 LOOH ,



LOOH 有类似于 H_2O_2 的 Fenton 反应: $\text{LOOH} + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{LO}\cdot + \cdot\text{OH} + \text{Fe}^{3+}$ 此反应的速度比 H_2O_2 的 Fenton 反应速度还快几个数量级,被称为类 Fenton 反应。上述的链式反应可引起自由基损伤的不断扩大,但同时机体内也有不断的自由基清除反应,以及上述各种脂质自由基的降解和终止反应,生成各种小分子的醛、酮、羧酸等产物。丙二醛(malondialdehyde MDA)即是过氧化脂质的一种重要分解产物,常被用以作为脂质过氧化程度的检测指标。

膜脂质的氧化可引起细胞的多种损伤,如:

1. 膜结构的破坏 不饱和脂肪酸的过氧化使膜的流动性降低,破坏了膜的流动镶嵌

结构,导致膜受体、膜的离子通道、膜通透性等的功能障碍。

2. 脂自由基对蛋白质分子的进攻 脂自由基 $L\cdot$ 、 $LO\cdot$ 、 $LOO\cdot$ 亦易对蛋白质分子发生夺氢氧化反应,生成蛋白质自由基,最终导致蛋白质分子的聚合、变性。



3. 过氧化脂质羰基产物对蛋白质分子的交联作用 过氧化脂质的降解常形成一些醛类化合物,如丙二醛,其两个羰基很易与蛋白质分子的氨基发生加成反应,导致蛋白质的分子内或分子间的交联,蛋白质凝集。蛋白质分子中的巯基也是此类醛类化合物容易进攻的目标。

此外,脂质的过氧化还可引起脂质信号分子的生成异常(如 PGs 、 IP_3 、 DG)、细胞外基质中的大分子交联等等。

第三节 自由基与疾病

一、自由基与放射损伤

放射损伤效应的主要机制即自由基损伤,因为各种分子的辐射分解是产生自由基的主要化学途径之一。本章第一部分所论及的生物体内的自由基生成都是酶促体系或非酶体系的单电子氧化-还原反应,反应在温和条件下进行,且受到机体的严格调控,除非在病理条件下,一般并不对机体构成明显威胁。但各种高能射线(X 、 γ 射线)却几乎能使所有受攻击的分子发生辐射分解,产生各种各样的自由基;即使能量较低的紫外线,也可以寻致光化学反应,或通过光敏化合物将能量传递给生物大分子,引起共价键断裂,使生物大分子受损,或产生自由基进而损伤组织。

辐射分解引起的共价键断裂可为均裂,即原来成键的共用电子对均裂为两个不成对电子,产生两个自由基,水的均裂产物即是放射损伤中产生的一类主要自由基,如下式: $H_2O \rightarrow OH\cdot + H\cdot$,同时形成了羟自由基和氢自由基。辐射分解引起的共价键断裂亦可为异裂,原来成键的共用电子对断裂时为其中的一个原子团独占,分子断裂形成正、负两个离子,如水的异裂: $H_2O \rightarrow OH^- + H^+$ 。

1. 高能射线的直接损伤作用 指高能射线直接作用于生物大分子使其激发、电离。激发、电离的分子经分子内或分子间的能量传递、分子重排,最后形成稳定的损伤分子,如 DNA 常常是辐射直接损伤的靶分子,形成 DNA 自由基($\cdot DNA$),并进而引起 DNA 分子的一系列损伤,如碱基破坏、断链、解聚、交联等等。

2. 高能射线的间接损伤作用 高能射线作用于溶剂分子后产生各种活性基团,后者再作用于生物大分子,产生次级损伤。生物体的基本溶剂是水,水占体重的 60% 以上,因此,放射损伤的多数效应是高能射线作用于 H_2O 后的间接损伤所致。 H_2O 受辐射后的原始分解产物包括: $H_2O \rightarrow OH\cdot + H\cdot + H_2 + H_2O_2 + e_{aq}^-$ (水合电子) + H_3O^+ (水合 H^+),其中

的 $\text{OH}\cdot$ 和 e_{aq}^- 是造成射线间接损伤的主要自由基。

3. 放射损伤的继发效应 急性放射病人在遭受辐射损伤后的短时间内出现初期症状,随后进入或长或短的假愈期,约2~3周后进入极期,出现多个系统的受损害症状,这表明辐射效应在生物体脱离辐射源后仍继续造成损害。目前认为,引起放射损伤继发效应的主要机制仍然是自由基。在生理条件下,活性氧的生成和清除保持动态平衡,机体有一整套完善的自由基防御和清除系统,如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽转硫酶、铁蛋白等等(详见后述),辐射损伤不但直接产生大量自由基,且可严重伤害自由基的防御和清除机制,使内源性活性氧的生成失去制约,造成显著的氧化应激态,引起继发损伤。

放射损伤除引起急性、慢性放射病外,也是一类重要的致癌、致畸、致突变因素。

二、自由基与缺血-再灌注损伤

组织经历一定时间的缺血后恢复血流供应,可能出现缺血性损伤进一步加重的现象,被称为缺血-再灌注损伤。再灌注反使损伤加重的主要机制之一,即在于一定时间的缺血后再灌注会使氧自由基的生成明显增加,缺血-再灌注时的氧自由基生成增多主要有以下几条途径。

1. 毛细血管内皮细胞的黄嘌呤氧化酶 毛细血管内皮细胞正常时主要含黄嘌呤脱氢酶。缺血时ATP不足使 Ca^{2+} 泵功能低下,胞浆的 Ca^{2+} 浓度升高,激活 Ca^{2+} 依赖的蛋白酶,使黄嘌呤脱氢酶发生一定程度的降解,转化为黄嘌呤氧化酶。再灌注时大量 O_2 的涌入和缺血时ATP渐次分解产生的次黄嘌呤和黄嘌呤的堆积,使黄嘌呤氧化酶有了丰富的底物,从而生成大量的 O_2^- 和 H_2O_2 。

2. 线粒体 缺血使线粒体受损,“电子漏”增大,再灌注时大量 O_2 的涌入使“电子漏”更形增大,产生大量自由基。

3. 白细胞 组织缺血可引起白细胞激活,再灌注时大量的 O_2 和激活的白细胞涌入缺血组织,出现显著的呼吸爆发,产生大量自由基。

4. 儿茶酚胺的氧化 缺血时交感-肾上腺髓质系统激活,释放大量的儿茶酚胺,经单胺氧化酶生成活性氧。

缺血-再灌注损伤常发生在医疗过程中,如溶栓治疗、动脉搭桥术、体外循环心脏手术、器官移植、休克治疗进程中等等,它可引起再灌注心律失常、心肌舒缩功能障碍、脑功能、肾功能、肠功能等许多脏器的损伤,成为影响缺血治疗效果的一个重要因素。

三、自由基与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化表现为大、中动脉内膜的脂质沉积,平滑肌细胞和基质增生,炎细胞浸润,内膜增厚,血栓形成,最终导致管腔狭窄甚至闭塞。本病长期以来都被认为是一种老年性、退行性疾病,但近年来对本病有了许多全新的认识,一个根本性的变化就是对动脉粥样硬化性质的看法,认为本病实质上是大、中动脉内膜的慢性炎症性病变。而造成该慢性炎症病变的主要致病因素之一是脂蛋白的氧化修饰,特别是氧化修饰的低密度脂蛋白(oxidative LDL, oxLDL)和氧化应激对血管内皮细胞的损伤。oxLDL主要通过以下几条

途径促进动脉粥样硬化的发生发展。

1. 泡沫细胞的形成 当吞噬细胞、平滑肌细胞负荷了大量脂质后,细胞核和各种细胞器被脂肪颗粒挤到了细胞的一隅,细胞中充满了形如泡沫的脂肪颗粒,被称为泡沫细胞,动脉粥样硬化最早期的形态学变化即是巨噬细胞源的泡沫细胞在动脉内膜中的沉积,它是动脉内膜中脂质沉积的开始,而 oxLDL 则可能是诱导此种异常的主要致病因素。正常时 LDL 被 LDL 受体识别、内吞,脂质被摄入细胞内,摄入的脂质对 LDL 受体在细胞表面的表达有反馈抑制作用,从而避免细胞内脂质过负荷。但当 LDL 被活性氧修饰形成 oxLDL 后,则不被 LDL 受体识别,而被吞噬细胞的清道夫受体(scavenger)识别,但清道夫受体无反馈抑制调节,从而造成脂质的过度摄入,形成泡沫细胞。泡沫细胞的生命活力明显降低,在内膜沉积,并极易死亡、破碎,将无定形脂质释放到内膜中,形成脂质斑块。

2. oxLDL 的致动脉粥样硬化特性 oxLDL 本身是一种趋化因子,可吸引吞噬细胞向内膜中积聚;oxLDL 还具有了免疫原性,引起内膜的炎症;oxLDL 对内皮细胞具有刺激和损伤作用,使内皮细胞表达粘附蛋白、分泌生长因子,促进更多炎细胞的浸润和平滑肌细胞的增生;oxLDL 是磷脂-胆固醇酰基转移酶(lecithin-cholesterol acyltransferase LCAT)的抑制剂,此酶的抑制会明显损伤胆固醇的逆向转运(即将胆固醇从内膜向血浆(HDL)的转运);等等。oxLDL 的上述特性都具有明确的致动脉粥样硬化作用,因此,脂蛋白的氧化修饰被认为是高脂血症致动脉粥样硬化的主要机制之一。

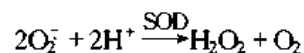
此外,自由基与肿瘤、炎症和细胞凋亡关系也十分密切。如许多化学致癌物在体内经酶转化生成自由基而致癌;吞噬细胞呼吸爆发产生的 O_2^- 是杀灭病原微生物的关键因子,但氧自由基产生过度也可以损伤组织;氧自由基也是引起细胞凋亡的病理性信号等。

第四节 机体的抗氧化防御机制

需氧生物离不开氧,也就不得不面对活性氧的威胁和损伤,因此,需氧生物都有一整套抗氧化防御机制。人类的两大主要防御机制为:清除各种活性氧和自由基的酶系统,和提供还原当量的各种脂溶性、水溶性化合物。

一、活性氧和自由基的清除酶系统

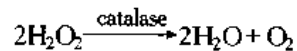
1. 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD) SOD 属于金属酶,其活性中心含过渡金属元素 Cu、Zn、Mn、或 Fe,哺乳类动物的细胞浆和血浆中含 Cu、Zn-SOD,线粒体中含 Mn-SOD,而 Fe-SOD 仅存在于原核生物中。SOD 的主要功能是催化超氧阴离子的歧化反应,



由于 O_2^- 常是活性氧生成过程中的初始产物,因此 SOD 也被看作为活性氧防御的第一线。SOD 在各种组织中的活性可有较大差异,以肝、肾上腺、肾、脾等脏器中含量较高,人血红细胞中 Cu、Zn-SOD 的含量大约为 $460 \pm 10 \mu\text{g/gHb}$ 。

2. 过氧化氢酶(catalase) 过氧化氢酶亦是金属酶,其活性中心含有 Fe-原卟啉辅基。

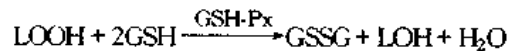
主要功能为催化过氧化氢分解为水和氧,



过氧化氢酶广泛存在于动物的各种组织中,以肝和红细胞中最多,但脑和精子中缺乏该酶。

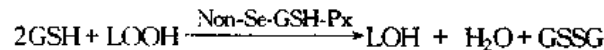
3. 谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px) GSH-Px 不含过渡金属元素,但含硒(Selenium Se)。GSH-Px 可催化 H_2O_2 分解为 H_2O 和 O_2 , 作用与过氧化氢酶相似,但其效率低于后者,在缺乏过氧化氢酶的脑和精子中可替代该酶。

GSH-Px 的主要功能在于清除各种生物大分子的过氧化物,几乎所有的有机氢过氧化物都可被 GSH-Px 还原为醇类 ROH,特别是脂氢过氧化物,如下式:



本反应的递氢体为还原型谷胱甘肽 GSH,生成的氧化型谷胱甘肽 GSSG 经谷胱甘肽还原酶(GSH reductase)催化还原: $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{GSH reductase}} 2\text{GSH} + \text{NADP}^+$, GSH 遂可重复利用。该酶对于保护细胞的膜相结构和各种生物大分子起着重要的作用。

4. 谷胱甘肽转硫酶(glutathione S-transferase GST) GST 为一种多功能酶,具有清除有机氢过氧化物和解毒等多种功能。其清除有机氢过氧化物的催化功能与 GSH-Px 相似,亦以 GSH 为递氢体,但 GST 不含硒,故又被称为不含硒的谷胱甘肽过氧化物酶(Non-Se-GSH-Px)。



GST 的更主要功能是解毒,此时它催化 GSH 的巯基转移,与许多亲电性药物结合,发挥解毒作用。

5. 铜蓝蛋白(ceruloplasmin) 铜蓝蛋白是细胞外液中的一种主要抗氧化物,又具有运输铜的功能,故名之。其主要的抗氧化机制在于防止 Fenton 反应的发生,铜蓝蛋白具铁氧化酶(ferroxidase)活性: $\text{CP} - \text{Cu}^{2+} + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{CP} - \text{Cu}^+ + \text{Fe}^{3+}$,生成的 $\text{CP} - \text{Cu}^+$ 再将 O_2 还原为水: $4\text{CP} - \text{Cu}^+ + \text{O}_2 + 4\text{H}^+ \rightarrow 4\text{CP} - \text{Cu}^{2+} + 2\text{H}_2\text{O}$ 。因 Fenton 反应需 Fe^{2+} 催化,生成最具伤害性的羟自由基 $\cdot\text{OH}$,而 Fe^{3+} 不具催化 Fenton 反应的能力,因此,具氧化酶活性的铜蓝蛋白通过使二价铁氧化成三价铁,反而显示出重要的抗氧自由基特性。

此外,铁蛋白(ferritin)、转铁蛋白(transferritin)、乳铁蛋白(lactoferrin)等虽然不是酶,但它们对于 Fe^{2+} 的固定,避免游离 Fe^{2+} 通过催化 Fenton 反应产生组织损伤,也发挥着重要的作用。

二、非酶性抗氧化剂

1. 维生素 E 维生素 E 又名生育酚,分为 α 、 β 、 γ 、 δ 四种,以 α -生育酚的抗氧化活性最强。维生素 E 属脂溶性维生素,因此只存在于细胞膜、血浆脂蛋白和脂肪细胞的脂滴中。其主要的生理功能是自由基清除剂,由于其脂溶性特点,特别表现为脂质过氧化作用的阻断剂效应。

维生素 E 含一个二氢吡喃醇结构,易被自由基夺一个电子(夺氢)而将自由基淬灭;

自身则形成自由基,如 α -生育酚自由基。 α -生育酚自由基相当稳定,半寿期达几个小时,并不对正常脂质构成氧化应激的威胁,但却易与反应活性极高的氧自由基和脂过氧自由基反应,最终被氧化成 α -生育醌,从而在机体的脂质相(细胞膜、脂蛋白)发挥重要的自由基清除剂作用。

2. 胡萝卜素(β -carotenoids) 胡萝卜素包括 α 、 β 、 γ 胡萝卜素和玉米黄素,也是一类脂溶性抗氧化剂。胡萝卜素是维生素A的前体,后者与光感受有关。人体中主要含 β 胡萝卜素,其分子结构中有9个共轭双键,具有较强的清除单线态氧的能力,在保护细胞免受光、光敏色素的损伤中具重要作用。 β 胡萝卜素和维生素E在清除自由基方面有相互增效作用,在低氧压时, β 胡萝卜素的抗氧化作用较强,而正常氧压时,维生素E的抗氧化作用较强。

3. 维生素C 维生素C是水溶性维生素,是组织水相液体中的主要自由基清除剂,可清除 $\text{OH}\cdot$ 、 $\text{O}_2\cdot$ 和 $^1\text{O}_2$;水溶性的维生素C还能与膜表面的维生素E偶联,还原已被氧化的维生素E。血浆维生素C的平均浓度约介于 $25\mu\text{mol/L}\sim 51\mu\text{mol/L}$ 之间,是血浆中最主要的抗氧化剂,而组织中的维生素C浓度要高得多,可达 mmol 水平,如肾上腺、垂体的维生素C浓度可达 2.5mmol/L 。

但维生素C作为一种还原剂,可将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,给铁超负荷的病人维生素C时,有可能通过Fenton反应生成大量 $\text{OH}\cdot$,造成组织的明显损伤。

4. 谷胱甘肽(glutathione GSH) GSH是细胞合成的抗氧化剂,通过其巯基氧化-还原态的转换,作为可逆的供氢体,主要在细胞内的水相提供抗氧化保护。谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽转硫酶、脱氢抗坏血酸还原酶等催化的反应都需要GSH作为供氢体;含巯基/二硫键的酶的活性也受细胞内GSSG/GSH比值的影响,其作用原理如下式:



细胞内的GSH浓度远大于GSSG的浓度,人红细胞的GSSG/GSH比值约为 $0.15\%\sim 0.25\%$,其GSH浓度达 2mmol/L 左右,GSSG仅约 $4\mu\text{mol/L}$ 左右,肝细胞的GSH浓度可达 7.8mmol/L 。GSH还可以复活被活性氧损伤的巯基酶;与脂相的 α -生育酚自由基偶联,将其还原为维生素E,参与对抗脂质的过氧化损伤。

机体还有许多其它的抗氧化损伤防御机制,所有这些抗氧化防御机制与氧化应激间的平衡左右着氧化损伤的程度。随着对氧自由基生理功能和氧自由基损伤认识的深入,调节机体氧化-还原平衡、抗氧化损伤的药物正越来越多的进入临床,在本领域的进展必将对增进人类的健康发挥越来越大的作用。

(王树人)

主要参考文献

1. 孙存普,张建中,段绍谨. 自由基生物学导论. 中国科学技术大学出版社,1999
2. 赵克然等. 氧自由基与临床. 中国医药科技出版社,2000
3. Scandalios J. G.: Oxidative stress and the molecular biology of antioxidant defenses. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1997
4. Dalton T. P., Shertzer H. G., Puga A.: Regulation of gene expression by reactive oxygen. Annu Rev Pharmacol

Toxicol, 1999; 39: 67-101

5. Cross A. R., Henderson L., Jones O. T. G et al: Involvement of an NAD(P)H oxidase as a PO₂ sensor protein in the rat carotid body. *Biochem J* 1990; 272: 743-747
6. Bunn H. G & Poyton R. O: Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiological Reviews* 1996; 76: 839-885
7. Zhang J, Velsor L. W, Patel J. M et al: Nitric oxide-induced reduction of lung cell and whole lung thioredoxin expression is regulated by NF- κ B. *Am J Physiol*, 1999, 277: L787-L793

第三篇 基本病理过程的病理生理学

第七章 水、电解质代谢紊乱

第一节 水、电解质代谢紊乱的生理基础

一、体 液

水是机体内含量最多的重要构成物质。水在机体内具有重要的生理功能:水是体内一切生化反应进行的场所;水是良好的溶剂,有利于营养物质及代谢产物的运输;水能维持产热与散热的平衡,对体温调节起重要作用。人如果不喝水,几天就会出现严重的功能紊乱。完全断绝水的供应,一周左右生命就会受到威胁。

体内并无纯水,体内的水与溶解在其中的物质共称为体液,其化学组成类似于海水,反映人类进化上的起源。体液不仅构成细胞的环境,同时也是构成细胞本身必不可少的成分。所有细胞的正常活动要求体液的组成相对恒定。

体液中的溶质包括电解质与非电解质两大类。后者为在溶液中不解离,因而不带电荷的溶质,包括蛋白质、尿素、葡萄糖、氧、二氧化碳和有机酸等。各种盐在水中解离为带一个或多个电荷的颗粒(离子),称之为电解质。体内主要的电解质有 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 、 HPO_4^{2-} 和 SO_4^{2-} 等。电解质的主要功能为:①维持体液的渗透压和酸碱平衡;②维持神经、肌肉、心肌细胞的静息电位,参与其动作电位的形成;③参与新陈代谢等生理活动。

水、电解质平衡意味着体内水与电解质的总量以及在身体各部分的分布正常。水与电解质的平衡唇齿相依,其一异常,另一必然受到影响。体内水、电解质及酸碱平衡的动态维持是通过多种系统协调运作的复杂生理机制完成的。体外环境的变化,机体物质代谢的障碍和调节水、电解质及酸碱平衡的神经-内分泌功能异常等都可引起或伴有水、电解质及酸碱平衡紊乱。临床上,水、电解质及酸碱平衡紊乱是多种基本疾患最常见的表现,如果得不到及时纠正,水、电解质及酸碱平衡紊乱本身又可使全身各器官系统,特别是心血管、神经系统的功能和机体的物质代谢发生相应的紊乱,严重时常导致死亡。通过了解水、电解质及酸碱平衡的生理调节与产生水、电解质及酸碱平衡紊乱的病理生理机制可大大帮助对它们的识别与处理,对临床防治实践有很大帮助。

(一) 体液容量及其分布

体液占体重的百分比因年龄、性别和胖瘦而异。新生儿水占体重的百分比最高,达80%左右,婴幼儿约占70%,学龄前儿童约为65%。青春期以前水占体重的百分比无性别差异,而在年青人及成年人性别差异明显。一般成年男性水约占体重的60%,女性皮下脂肪比较丰富,而脂肪组织的含水量较小,仅为10%~30%,故女性水仅约占体重的50%。同样,肥胖者水占体重的比例较瘦人要小。一个极度肥胖的人,水占体重的百分比仅不到40%。老年人水占体重的百分比也仅为45%左右,故极度肥胖和老年患者对缺水性疾病均较难耐受。

体内各种各样的膜将体液分隔成两大部分。在成人约占体重40%,即体液2/3的水在细胞内,称为细胞内液(intracellular fluid, ICF)。其余1/3体液,约占体重20%的水在细胞外,称为细胞外液(extracellular fluid, ECF)。细胞外液又可进一步划分为分布在细胞之间,约占体重15%的间质-淋巴液(interstitial-lymph fluid, ISF)和位于血管内,约占体重5%的血管内液(intravascular fluid, IVF),即血浆。细胞外液中还有一些特殊的分泌液,如脑脊液、关节囊液及胃肠分泌液等,仅占细胞外液的极小部分(约为体重的1%~2%),有时将其统称为透细胞液或穿细胞液(transcellular fluid)。这一部分体液如大量丢失也会引起细胞外液容量减少。此外,存在于结缔组织、软骨和骨质中的水虽然也属于细胞外液,但它们与细胞内液的交换十分缓慢,故称慢交换液,生理情况下变化不大,临床意义相对较小。

(二) 体液中主要电解质及其分布

体液中主要的电解质有 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 、 HPO_4^{2-} 和 SO_4^{2-} 等。细胞外液中主要的阳离子是 Na^+ ,主要的阴离子是 Cl^- 和 HCO_3^- ;而在细胞内液主要的阳离子是 K^+ ,主要的阴离子是 HPO_4^{2-} 。细胞膜两侧 K^+ 和 Na^+ 浓度的悬殊差异依靠细胞膜上的 Na^+ - K^+ -ATP酶的作用得以保持,使细胞膜两侧维持电荷梯度,在神经及肌肉动作电位的产生中起重要作用。不同部位体液中电解质的组成及各自的浓度各不相同,但正常情况下,均处于动态平衡,保持相对稳定(表7-1,图7-1)。

(三) 体液的渗透压

无论是晶体液还是胶体液,其渗透压的大小仅取决于溶液中渗透活性颗粒(osmotically active particles)的数目,而与颗粒的大小、电荷或质量无关。体液中起渗透作用大的溶质主要是电解质。体液的渗透压90%~95%来源于 Na^+ 、 Cl^- 和 HCO_3^- ,其余5%~10%由 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等其它离子、葡萄糖、氨基酸、尿素以及蛋白质等构成。由蛋白质等大分子(胶体颗粒)形成的渗透压,称为胶体渗透压(colloid osmotic pressure, COP);而由 Na^+ 、 K^+ 等离子(晶体颗粒)形成的渗透压,称为晶体渗透压(crystalloid osmotic pressure)。血浆总的渗透压是由血浆中电解质与非电解质等所有溶质颗粒加在一起所表现出来的渗透效应,血浆渗透压中由血浆蛋白质产生的胶体渗透压仅占血浆渗透压的1/200,血浆中晶体物质的百分浓度尽管仅不足10g/L,但其颗粒的质量很小,颗粒数目比蛋白质多得多,故血浆渗透压主要决定于离子,尤其是 Na^+ 等浓度的高低。血浆渗透压一般可用下列公式估算:

$$P_{\text{osm}} = 2 \times \text{血浆}[\text{Na}^+] + \frac{\text{葡萄糖}}{18} + \frac{\text{尿素}}{2.8}$$

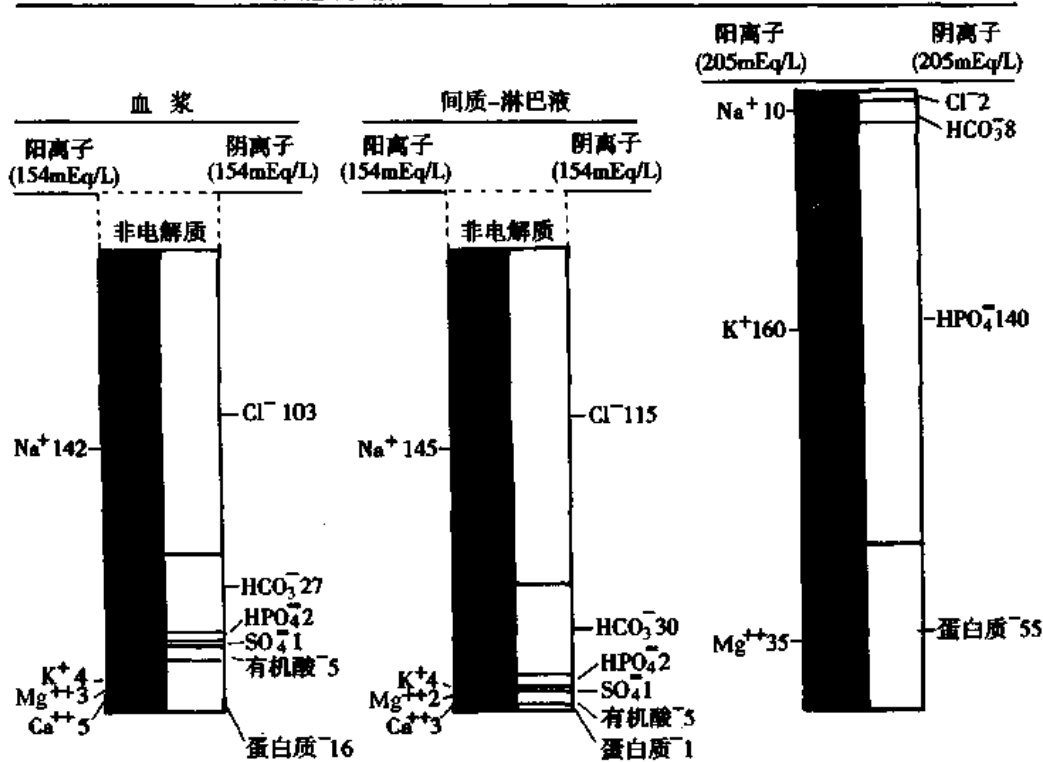


图 7-1 体液中主要电解质含量

(仿 Price SA and Wilson LM: Pathophysiology—clinical concepts of disease processes, 4th ed, St. Louis, Mosby-year Book, 1992)

表 7-1 体液中主要电解质含量

	血 浆		间质-淋巴液		细胞内液	
	mmol/L	mEq/L	mmol/L	mEq/L	mmol/L	mEq/L
阳离子						
Na^+	142	142	145	145	10	10
K^+	4	4	4	4	160	160
Ca^{2+}	2.5	5	1.5	3	极微	极微
Mg^{2+}	1.5	3	1	2	17.5	35
阳离子总量	150	154	151.5	154	187.5	205
阴离子						
Cl^-	103	103	115	115	2	2
HCO_3^-	27	27	30	30	8	8
HPO_4^{--}	1	2	1	2	70	140
SO_4^{--}	0.5	1	0.5	1		
有机酸		5		5		
蛋白质		16		1		55
阴离子总量		154		154		205

附:关于溶质的度量单位 我国已从1991年起全面实行法定计量单位。物质的量,适用单位为国际单位制(SI)基本单位摩尔(尔) mol。物质的量浓度,适用单位为SI导出单位摩尔(尔)每升 mol/L,可按习惯用SI词头构成分数单位毫摩尔(尔) mmol及毫摩尔(尔)每升 mmol/L。本书遵循这一规定。采用摩尔(尔)这个国际制单位后,过去使用的“克原子”、“克当量”以及“克分子浓度(M)”“当量浓度(N)”等术语均被废止。由于各部位体液的组成成分不一,但各种溶质所带电荷总和遵守电中性规律,用毫摩尔(尔)每升 mmol/L 来表示各溶质的浓度,不如用毫当量每升 mEq/L,更能直观地体现电中性,所以本书表 7-1 中同时列出两种不同单位。

血浆渗透压的正常范围为 280~310mOsm/kg(280~310mmol/L),称为等渗。低于 280mOsm/kg(280mmol/L)为低渗,高于 310mOsm/kg(310mmol/L)为高渗。

二、体液中水与电解质的运动

体液中的水及其溶解于其中的物质处于不停的流动状态。这种运动以转运和(或)交换等形态发生于机体与外环境以及体内血管内液-间质淋巴液-细胞内液之间。水与溶质在体液各部位的运动涉及主动转运与被动转运两种不同的机制。前者逆浓度或电荷梯度转运,需要消耗能量;而后者则以弥散与渗透等形式顺浓度或电荷压力梯度进行。

(一) 溶质在各部位体液之间的运动

血管内液与间质-淋巴液之间有毛细血管壁相隔,除蛋白质外,水和小分子溶质(葡萄糖、氨基酸、尿素及电解质)均可自由通过,其浓度基本相同。因此,通常以血浆电解质浓度代表细胞外液电解质浓度。

溶质在间质-淋巴液与细胞内液之间运动的主要屏障是细胞膜。由脂蛋白组成的细胞膜允许尿素、氧及二氧化碳等脂溶性物质直接通过;而细胞膜上的一些小孔则允许水及较小的水溶性物质,如葡萄糖、离子等通过,较大的蛋白质分子则不易通过。大多数溶质的运动通过弥散的方式进行。影响弥散的因素包括膜的通透性(permeability)、溶质的浓度、电位、压力梯度等。所谓膜的通透性反映弥散物质颗粒与细胞膜上小孔直径的相对大小。水及离子等小颗粒非常容易通过细胞膜上的小孔弥散。而葡萄糖、氨基酸等较大的颗粒则必须经过一个所谓易化的弥散(facilitated diffusion)过程才能通过细胞膜。在此过程中被转运的分子要与一定的载体蛋白结合。由于一部分溶质不能通过细胞膜自由移动,再加上 Na^+ - K^+ -ATP 酶等的作用,细胞外液与细胞内液的化学组成、电解质含量差异很大。

(二) 水在各部位体液之间的运动

水可以自由地通过体内所有的膜,水在各部位体液之间的运动是由渗透压与静水压(hydrostatic pressure)两种力控制的。

1. 细胞内、外水的交换 细胞膜是一种半透膜,水在细胞外液与细胞内液之间的运动主要取决于细胞内、外渗透压的高低。

细胞外液主要的阳离子是 Na^+ ,细胞内液主要的阳离子是 K^+ , Na^+ 与 K^+ 分别在决定细胞外液与细胞内液的渗透压,并决定细胞外液与细胞内液的容量中起重要作用。正常情况下,细胞内液与细胞外液渗透压是相等的。当出现渗透压差时,主要依靠水的移动来维持细胞内液与细胞外液之间渗透压的平衡。若细胞外液渗透压升高,水就从细胞内液流向细胞外液;若细胞外液渗透压降低,水就从细胞外液转移至细胞内液。静脉滴注等渗盐水(0.9%NaCl 溶液,俗称“生理盐水”),进入体内后全部保留在细胞外液,细胞内液的容量及渗透压均无改变;5%葡萄糖溶液在体外虽然是等渗的,但输入体内后由于葡萄糖迅速代谢而变为低渗,相当于向细胞外液输入较多的水,细胞外液渗透压降低,水向细胞内液转移,大约只有 1/3 的输入量保留在细胞外液,2/3 则进入细胞内液;反之,如果输入高渗(3%)的 NaCl,则导致细胞外液渗透压升高,不仅输入的 NaCl 全部保留在细胞外液,还因细胞内液相对低渗,使细胞内液中的水向细胞外液转移(图 7-2)。

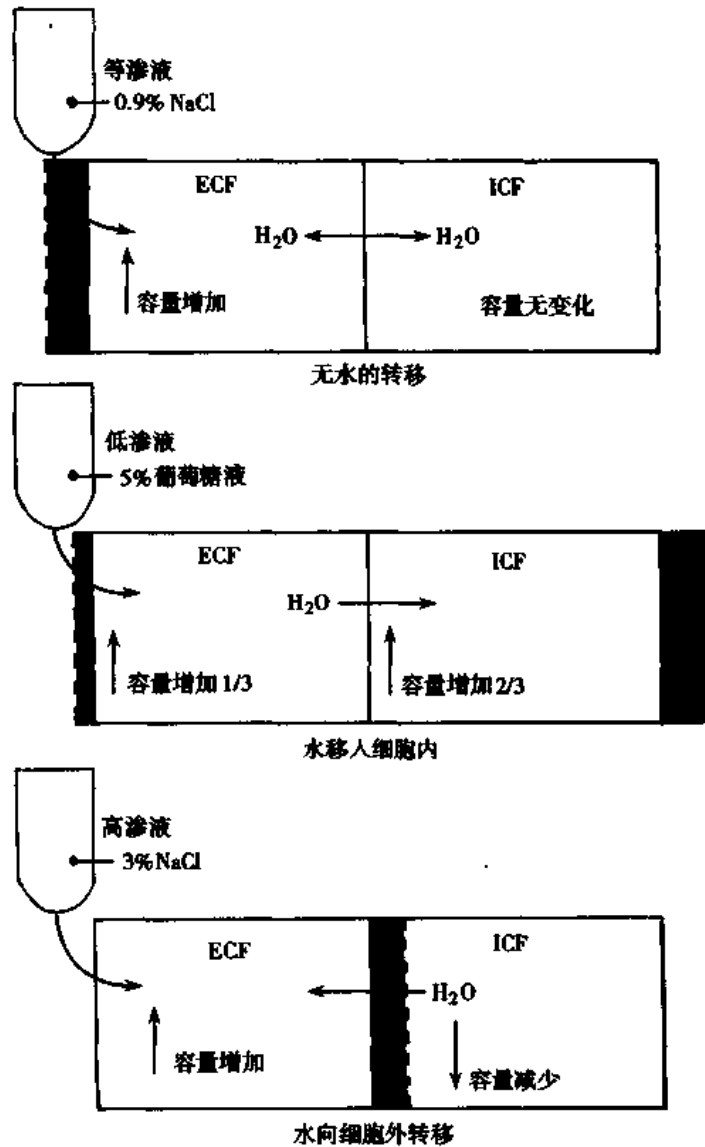


图 7-2 静脉输入等渗、低渗及高渗液体对水在细胞内、外分布的影响

(仿 Price SA and Wilson LM: Pathophysiology—clinical concepts of disease processes, 4th ed, St. Louis, Mosby-year Book, 1992)

2. 水在血管内、外(血浆与间质-淋巴液之间)的运动 血浆与间质-淋巴液中 Na^+ 的浓度几乎相同,故由 Na^+ 产生的晶体渗透压对水在血浆与间质-淋巴液之间的运动不起重要作用。与此相反,由血浆蛋白所产生的胶体渗透压虽然仅占血浆总渗透压的 1/200,却与由心脏的泵血作用而产生的毛细血管静水压一起,左右着水在血管内外的分布,并在水肿的发生中起重要作用。

3. 水和钠与外环境的交换

(1)水的摄入与排出:体内水与电解质总量的动态平衡取决于摄入与排出之间的平衡。一般情况下,正常成人每天进出水量均约为 2000~2500ml。

1)水的主要来源:①饮水:每天波动在 1000~1500ml,平均约 1200ml;②食物含水:每

天随食物摄入的水约 700~1200ml,平均约 1000ml;③食物代谢内生水:食物在体内氧化的最后阶段产生的水称为内生水,每天约 300ml 左右。

2)水排出主要的途径:①经肾随尿排出:肾是最重要的排水器官,每天随尿排出水量约 1200~1500ml。正常成人每天尿中的固体物质(主要是蛋白质代谢终末产物和电解质)一般不少于 35g,它们在尿液中的最大浓度为 6%~8%,故成人每天最少需排尿 400~500ml,才能将体内代谢终末产物完全排出,否则就会在血液中滞留;②经胃肠道随粪排出:每天随粪排出水量约 150ml;③经肺由呼出气排出:每天约 350ml 左右;④经皮肤出汗及不感觉失水:每天直接透出皮肤不显出汗约 500ml 左右;当气温达 28℃时,汗腺开始排汗(显性出汗),出汗多少与活动量有关,汗液量变化范围很大。

(2)钠的平衡:正常成人体内含钠总量的 40%与骨骼的基质结合,是不可交换的;其余 50%在细胞外液,10%在细胞内液,是可以交换的。血清钠浓度的正常范围为 130~150mmol/L。

一般成人每天所需的钠约为 4~6g,钾约为 2~3g。天然食物中含钾丰富,但含钠甚少,故人们摄入的钠主要来自食盐。每天从食物(食盐)中得到的钠往往超过机体的需要,多余的钠由肾排出。摄入多、排出亦多,摄入少、排出也少。如果完全吃无钠饮食数天至数十天,则尿钠排出几乎为零。此外,汗液为低渗液,其中的溶质主要是 NaCl,浓度变化很大,约为 0.15%~0.50%,平均约 0.30%,故随汗液亦可排出少量的钠,如大量出汗,则钠的丢失较多。因此,高温环境下体力劳动而大量出汗时应补充水和少量 Na⁺和 K⁺。

三、水、电解质平衡及其调节

机体内水与盐(NaCl)的平衡紧密相关,同时影响细胞外液的渗透压和容量。血浆的渗透压取决于钠与水的比例,而其容量则决定于存在于其中的钠与水的绝对量。调节血浆渗透压与血浆容量的机制,即水与钠平衡的调节是不同的:水平衡着眼于维持血浆等渗,主要由渴感及抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)调节;而钠平衡则主要受醛固酮调节,着眼于维持细胞外液的容量及组织灌流。

(一) 水平衡与渗透压调节

水平衡主要由渴感及 ADH 调节,通过下丘脑、垂体及肾小管进行。ADH 是一种在下丘脑视上核合成、贮存于垂体的肽类物质。在下丘脑同时还有对血浆渗透压敏感的感受器及渴感中心。血钠浓度增加,血浆渗透压增高,刺激分布在下丘脑以及颈内动脉的渗透压感受器,引起渴感及 ADH 释放。渴感导致饮水,而 ADH 改变肾集合管的通透性,增加水的重吸收,排出较少量高渗尿。结果使体内水的容量增加,血钠浓度因而降低,血浆渗透压恢复正常。反之,若血浆渗透压降低则引起相反的反应,抑制渴感和 ADH 的释放。因此,渗透压的调节是通过改变水平衡,影响血钠浓度来实现的(图 7-3)。

此调节机制中 ADH 的释放对血浆渗透压的变化极为敏感,血浆渗透压只要偏离正常 1%~2%就能引起明显的反应。非渗透性刺激,如血容量和血压的变化虽然也能通过左心房和胸腔大静脉处的容量感受器及颈动脉窦、主动脉弓的压力感受器而影响 ADH 的分泌,但相比之下,细胞外液容量要有 5%~10%较大幅度的减少才能刺激渴感和 ADH 释放。

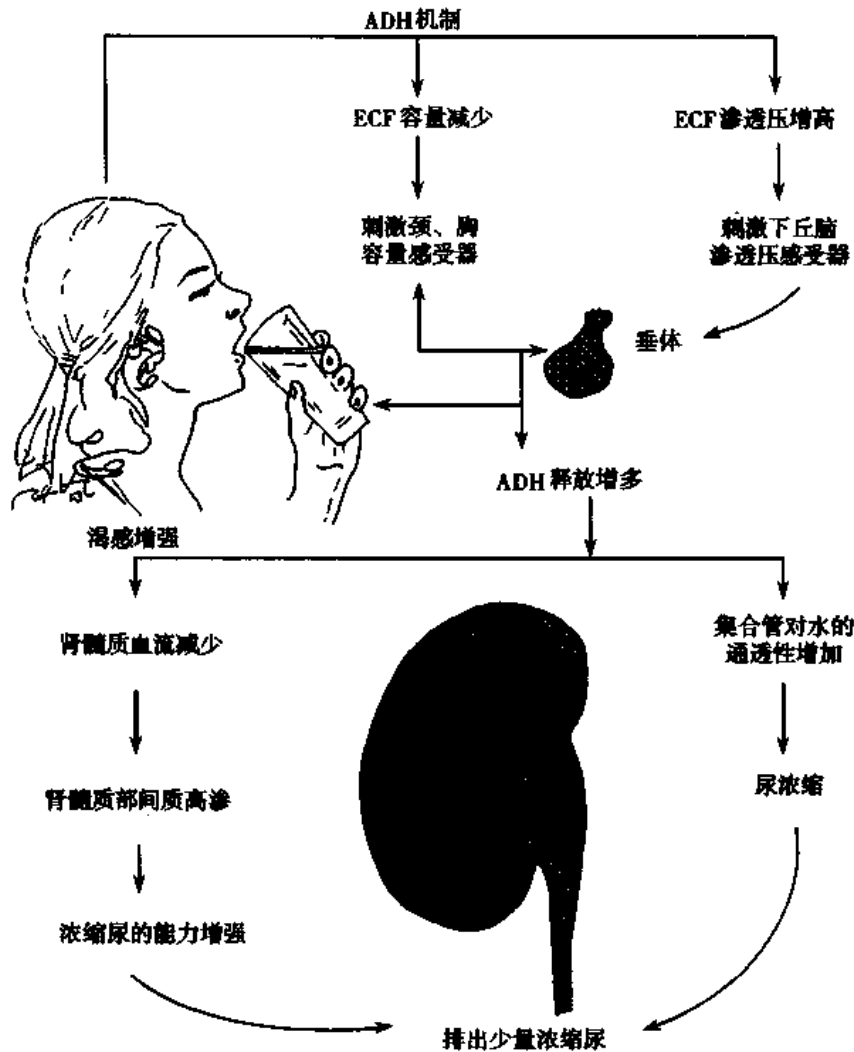


图 7-3 调节血浆渗透压的抗利尿激素机制
 (仿 Price SA and Wilson LM: Pathophysiology—clinical concepts of disease processes, 4th ed, St. louis, Mosby-year Book, 1992)

(二) 钠平衡与容量调节

血容量的维持对组织灌流至为重要,细胞外液的容量直接随有效循环血量(effective circulating volume)的变化而改变。所谓有效循环血量指的是能有效地灌流组织的血管内液容量,通常无法准确测定,但一般和心输出量的大小成正比,它与钠平衡的调节密切相关。心输出量减小时,肾保留钠和水,以恢复循环血量。

在细胞外液容量的调节中,肾脏通过肾素-血管紧张素-醛固酮(renin-angiotensinal-dosterone, R-A-A)系统控制钠的排出,使体内钠的绝对保有量有所增加,并继而保留较多的水,对循环血量的恢复起重要作用。

醛固酮受位于肾入球小动脉的压力感受器的反射性刺激,由肾上腺皮质球状带分泌。有效循环血量减少,刺激位于肾入球小动脉的压力感受器,引起球旁细胞分泌肾素,肾素使血管紧张素原裂解为血管紧张素Ⅰ,后者在肺中转变为血管紧张素Ⅱ,血管紧张素Ⅱ刺激肾上腺皮质球状带细胞分泌醛固酮,醛固酮作用于肾集合管,保钠、保水。此外,血管紧

张素Ⅱ还可引起小动脉血管平滑肌收缩。这两种机制均有助于恢复有效循环血量。不难看出,血容量调节的目的在于维持组织灌流,这时主要调节的是肾对钠的排出,维持体内钠保有的绝对量而不是渗透压。

与血容量相比,血钠浓度降到仅为4~5mmol/L时虽然也能刺激醛固酮的释放,但其作用甚为有限。因为正常个体由于血钠浓度受ADH的调节保持相对稳定,一般不可能降低到仅为4~5mmol/L。事实上,即使存在低钠血症,它对醛固酮的影响也常常被同时存在的细胞外液容量的改变所产生的影响掩盖。因此,同为低钠血症,如血容量减少,患者醛固酮分泌增多;若血容量增多,患者醛固酮分泌则减少。

水与钠平衡两种调节机制中唯一的主要交叉是,低容量血症除主要影响钠的保留外,当其达到一定程度(有5%~10%较大幅度的减少)也能刺激渴感和ADH释放。

(三) 肾在维持水、电解质平衡中的作用

肾脏是在维持内环境稳定中起关键作用的重要器官。肾脏通过滤过流经肾脏的血,选择性重吸收水、电解质、非电解质及泌尿而调节机体的体液、电解质及酸碱平衡。

肾脏的主要功能是维持细胞外液的容量与组成于正常范围之内,这是通过肾小球的滤过与肾小管及集合管的重吸收与分泌而完成的。

1. 肾小球的超滤 尿的形成开始于肾小球的滤过。肾血流量(renal blood flow, RBF)约等于心输出量(cardiac output, CO)的1/4,即1200ml/min左右。正常血球比积约为45%,肾血浆流量(renal plasma flow, RPF)为660ml/min左右。其中约1/5可经肾小球滤过,即125ml/min左右,称之为肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),相当于每天有170~180L液体(原尿)滤过肾小球。尽管如此,这一过程却完全是依赖于肾小球毛细血管与肾小管之间的压力梯度完成的,并不消耗任何能量。

2. 肾小管的重吸收与分泌 在肾小球有三类物质滤出:电解质(Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 HCO_3^- 、 Cl^- 及 HPO_4^{2-})、非电解质(糖、氨基酸及尿素、尿酸、肌酸)和水。尿形成的第二步是滤过物质的选择性重吸收,又从肾小管回到肾小管周围的血管。此外,还有一些物质则从肾小管周围的血管分泌至肾小管。这种选择性重吸收及分泌过程通过主动与被动两种机制完成(图7-4)。

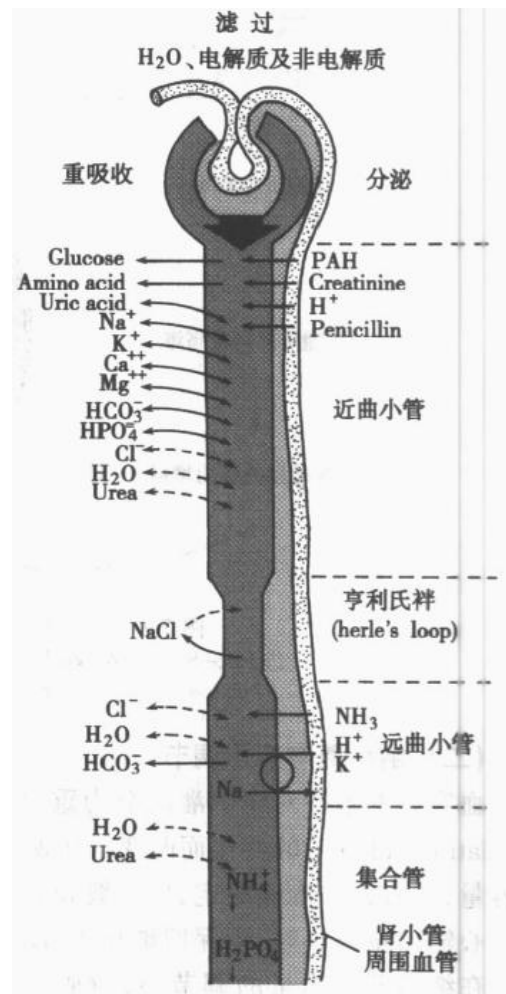


图7-4 肾小管的重吸收与分泌
(仿 Price SA and Wilson LM: Pathophysiology—clinical concepts of disease processes, 4th ed. St. Louis, Mosby-year Book, 1992 注:实箭头表示主动转运,虚箭头表示被动转运。)

(1)近曲小管中的等张重吸收:肾小球滤过液刚进入近曲小管时与血浆等渗。在近曲小管有多达 80% 的滤过液被等张重吸收至肾小管周围毛细血管,约 20% (35L 左右)滤过液保留在肾小管内。在作为终尿排出体外之前还需进一步通过浓缩机制,大大减少容量。

(2)尿的浓缩与稀释:正常个体尽管饮水与排尿的量变化很大,但体液中总的溶质浓度维持十分恒定,这是通过排出浓缩或是稀释的尿来进行调节的。摄入大量液体,导致体液稀释,尿亦稀释,大量的水迅速排出体外;相反,饮水短缺或摄入溶质过量,导致体液中溶质浓度增高,则尿高度浓缩,使溶质的排出相对超过水的排出,保留下来的水有助于体液中溶质的浓度趋于正常。

肾脏的作用正是保持体液的渗透压恒定在 285mOsm/kg(285mmol/L)左右。

肾脏中有皮质肾单位与近髓肾单位两类不同的肾单位。近髓肾单位的亨利氏袢(herle's loop)长得多(图 7-5),在尿的浓缩中起更为重要的作用。经浓缩后,原尿中 99%~

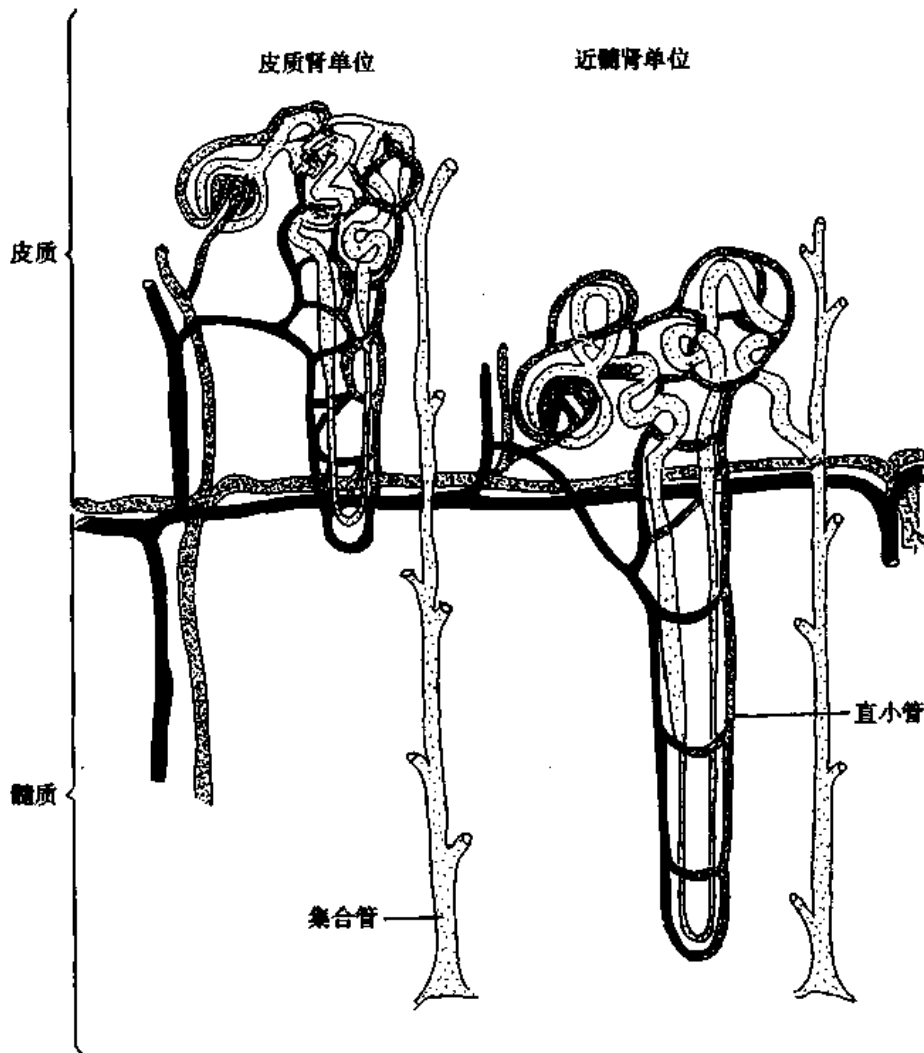


图 7-5 皮质肾单位与近髓肾单位
(仿 Price SA and Wilson LM: Pathophysiology—clinical concepts of disease processes, 4th ed, St. louis, Mosby-year Book, 1992)

99.5%的水均被重吸收,仅有大约0.5%~1%的滤过液(约1200~1500ml)最后作为终尿排出体外。

第二节 水、钠代谢紊乱

水、钠代谢紊乱是临床上最常见的水、电解质平衡紊乱,常导致体液的容量和渗透压改变。

体液容量平衡紊乱主要影响细胞外液。钠和水的得失比例基本相当,导致细胞外液过量或不足。例如,急性腹泻丢失大量等渗细胞外液,导致细胞外液容量明显减少,而细胞内液容量即使有变化也微不足道,只要细胞内、外渗透压保持一致,水就不会在细胞内、外发生转移。体液分布方面的变化还见于细胞外液逸失于体内某些非功能性空间(non-functional space)。例如等张体液逸失于烧伤渗出、腹水或肌肉创伤等处。这些部位称之为第三腔(third space,既非细胞外液,又非细胞内液)。不过由于体液分布的这种变化,终究会导致细胞外液容量的改变,因此通常与细胞外液一并考虑。

渗透压平衡紊乱,主要影响细胞内液,钠和水得失的比例与其在血浆中的比例不同。即使仅丢失或仅补充水也会导致细胞外液中渗透活性颗粒浓度改变。 Na^+ 是细胞外液中最重要渗透活性颗粒,血钠浓度的高低与渗透压的改变密切相关,渗透压平衡紊乱通常伴有低钠血症或高钠血症。细胞外液中钠浓度减小,细胞外液渗透压降低,水就会从细胞外液向渗透压正常但相对于细胞外液高渗的细胞内液转移,导致细胞肿胀;反之,若细胞外液中钠浓度增大,细胞外液渗透压增高,水则从细胞内液向细胞外液转移而导致细胞萎缩。

细胞外液中其它离子浓度的改变,主要引起细胞外液组成的改变,渗透压无明显变化。例如,血钾浓度由正常的 4mmol/L 升高至 8mmol/L 对心肌功能可产生明显影响,但并不明显影响血浆渗透压。

由于肾在维持体液平衡中起至关重要的作用,只要肾功能正常,体液中水和电解质的紊乱,尤其是其变化不甚急促时,总可使之影响减至最小。

一、血钠浓度正常的水、钠代谢紊乱——体液容量平衡紊乱

若患者钠和水的得失比例与血浆基本相当,血钠浓度不会改变,但得失的量超过一定限度,会影响体液容量平衡,导致细胞外液过量或不足。

(一) 细胞外液容量不足

细胞外液容量不足(extracellular fluid volume deficit),通常称作低容量血症(hypovolemia),是指体液中的钠与水按血浆中的比例丢失。细胞外液容量不足曾被称之为脱水(dehydration)。实际上,“脱水”应当仅用于描述相对纯净的水的丢失而导致的高钠血症(hypernatremia)。本书不再沿用“等渗性脱水”、“高渗性脱水”、“低渗性脱水”等名词。

1. 低容量血症的病因与发病机制 低容量血症在临床各科均极为常见,它几乎总是与体液经肾或肾外的途径丢失有关。若体液异常丢失的同时伴任何原因引起的饮水减少,则低容量血症的发生更为迅速。

(1)肾外丢失:胃肠分泌量达 8L/d。剧烈呕吐、腹泻是等张性体液容量不足(isotonic fluid volume deficit)最常见的原因。其它一些常见的原因包括软组织损伤、大面积烧伤、腹膜炎及胃肠梗阻时大量体液隔绝在第三腔,其量可达 4~5L 甚至 10L 左右,隔绝在第三腔的体液不易与细胞外液交换,基本上不能为机体所利用。

(2)经肾丢失

1)急性肾功能衰竭多尿期,由于肾小管功能尚未恢复,对钠、水的重吸收减少,可导致水、钠大量丢失;

2)某些主要累及肾小管的慢性肾脏疾患,如失盐性肾疾患(salt-losing renal disease),由于肾小管对醛固酮的反应性降低,钠重吸收减少;

3)肾上腺皮质功能不全,如 Addison 病,由于醛固酮分泌不足,肾小管对钠的重吸收减少;

4)长期连续使用高效利尿药,如呋塞米(速尿)、依他尼酸(利尿酸)、噻嗪类等。

2. 低容量血症对机体的影响 细胞外液容量不足使回心血流减少,心输出量降低。由于平均动脉压(MAP) = 心输出量(CO) × 总外周阻力(TPR),心输出量降低导致血压降低。降低的血压为压力感受器所感受,并传至脑干的血管运动中枢,然后引起交感系统反应,包括外周血管收缩、心率加快、心肌收缩力增大等。这些都有助于恢复正常的心输出量和组织灌注。交感神经系统兴奋导致肾血管收缩,肾灌注减少,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统。血管紧张素 II 增强全身血管收缩,而醛固酮增加肾对钠和水的重吸收。这些变化通过恢复有效循环血量而恢复心输出量,使血压趋向正常。

体液容量轻度减少(500ml 以下),通过激活交感神经系统基本上就能恢复心输出量,血压接近正常,心率可能会有所加快;如果体液容量不足比较严重(1000ml 或更多),交感神经激活和血管紧张素 II 引起明显的血管收缩,血液重分布,减少肾脏、胃、皮肤、肌肉的血流,相应保证心、脑的血液供应。这也许可以维持平卧位时的血压,但突然起坐或站立时则有可能发生体位性低血压及晕厥。

低容量血症的原因通常可由病史得知。然而,并无特异性的电解质测定可指明体液容量不足的存在与发展。诊断低容量血症主要依靠对患者仔细的临床检查。

可供参考的实验室检查结果有:血清钠浓度一般正常、血球比积增大、尿比重增高,尿钠浓度可低(低于 10mmol/L,见于肾外原因引起者)、可高(高于 20mmol/L,见于经肾丢失引起者)。

3. 低容量血症治疗的病理生理基础 治疗等张性体液容量不足的目的是恢复正常血容量,并处理任何可能并发的酸碱或电解质紊乱。导致血容量减少的基本原因如出血、呕吐、腹泻等必须积极控制。

轻度低容量血症,若不是由胃肠功能紊乱所引起,则通过增加盐和水的摄入就足以纠正。

若体液容量不足比较明显,则需静脉补液。可先给等张盐水(0.9% NaCl)以扩充血容量,一旦血压恢复,应改用半张盐水(0.45% NaCl),以提供较多的水,使之易于进入细胞内,有助于排除代谢废物。

若严重低容量血症的患者少尿,甚至无尿,则需首先判断肾功能是否正常。可先给一

定量静脉输液作冲击试验,若尿量增加,则表明是因肾血流减少、肾灌注不足引起的功能性尿量减少,处理起来比较容易;若尿量不增,则表明尿量减少系因器质性肾衰(如急性肾小管坏死)所致,处理起来比较复杂(参阅:第十八章《肾脏病理生理学》)。

静脉补液所需的量较难精确决定,可从病史、出入量、体重记录等方面估算体液丢失的幅度,参考表 7-2 估计需要补充的液体。

表 7-2 24 小时每平方米体表面积(BSA)所需液量

1. 维持机体基本需要	1500ml/m ² BSA
2. 中等程度容量不足 + 维持(体重减轻 < 5%)	2400ml/m ² BSA
3. 严重体液容量不足 + 维持(体重减轻 > 5%)	3000ml/m ² BSA

例 1. 患者体重 60kg,完全不能口服,亦无异常体液丢失,为维持其基本需要

24 小时应补液量 = 1500ml × 1.65 = 2500ml

例 2. 患者体重原为 70kg,因呕吐两天,体重减轻为 67kg(有中等程度的体液丢失)

24 小时应补液量 = 2400ml × 1.76 = 4250ml

(二) 细胞外液容量过多

1. 体液容量过多的病因 钠和水以与其在血浆中大致相同的比例滞留于体内则导致细胞外液容量过多。常见于充血性心力衰竭、肝硬化、肾病综合征、肾功能衰竭、Cushing 综合征或皮质醇治疗、饥饿或营养不良(低蛋白血症)以及医源性快速输入生理盐水等。一般说来,体液容量的扩大总是继发于体内钠总量的增多,后者进一步导致水滞留。

过量的等张液体存留在血管内称之为高容量血症(hypervolemia),通常见于容量依赖性高血压。若液体转移至组织间隙则引起水肿(Edema)。

2. 水肿发生的基本机制 水肿是指过多的液体在组织间隙中积聚。水肿可以是局部的,也可以是全身性的。水肿发生的基本机制包括体内外水分交换的异常(水钠滞留)以及在血管内外分布的异常(组织间液的生成大于回流)两个方面。

(1) 体内外水分交换的异常——钠、水滞留

正常人钠、水的摄入量和排出量处于动态平衡状态,从而保持体液的相对恒定。

在水肿形成过程中,肾对钠与水的滞留来源于有效循环血量不足和原发性肾功能不全这两个基本机制之一。

在充血性心力衰竭、肾病综合征等患者,肾的泌尿功能实际上是正常的。由于有效循环血量不足,心输出量减小,交感神经系统以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增高,使之对钠和水的重吸收增强。即肾保留钠和水,以恢复循环血量。

而在进行性肾功能衰竭患者,除有效循环血量不足外,同时还因广泛的肾小球病变,肾小球滤过率明显降低,原发性肾功能不全使钠水滞留变得更为严重。

肾在调节钠、水平衡中起重要的作用。如前所述,平时经肾小球滤过的原尿总量中只有 0.5%~1% 左右排出体外,99%~99.5% 被肾小管重吸收,其中约 70%~80% 由近曲小管等张重吸收。而远曲小管和集合管对钠、水吸收主要受激素调节,这些调节因素保证了球-管的平衡,即肾小球滤过减少,肾小管重吸收相应减少。所谓球-管平衡失调指的是当肾小球滤过减少时,肾小管重吸收不相应减少,甚至反而增加。球-管平衡失调,主要表现为:

1) 肾小球滤过率下降:常见原因有:①广泛的肾小球病变,如急性肾小球肾炎,炎性渗

出物和内皮细胞肿胀或慢性肾小球肾炎肾单位严重破坏,肾小球滤过面积明显减少等;
②有效循环血量明显减少,如充血性心力衰竭、肾病综合征等使有效循环血量减少、肾血流量下降以及继发的交感-肾上腺髓质系统、肾素-血管紧张素系统兴奋,使入球小动脉收缩,肾血流量进一步减少,肾小球滤过率下降。

2)近曲小管重吸收增多;常见原因有:①房钠肽(atrial natriuretic polypeptide, ANP)分泌减少:如有效循环血量明显减少时,心房的牵张感受器兴奋性降低,致使 ANP 分泌减少;②肾小球滤过分数(filtration fraction, FF)增加:FF 为肾小球滤过率(GFR)与肾血浆流量(RPF)之比,即 $FF = GFR/RPF$,正常时约有 20%的肾血浆流量经肾小球滤过。充血性心力衰竭或肾病综合征时,肾血流量及肾血浆流量随有效循环血量的减少而下降,由于出球小动脉收缩比入球小动脉明显,肾小球滤过率相对增高,因此 FF 增加。此时由于无蛋白滤液相对增多,而通过肾小球后,流入肾小管周围毛细血管的血液,其蛋白和血浆胶体渗透压也相应增高,同时由于血流量的减少,流体静压下降,于是,近曲小管重吸收钠和水增加。

3)远曲小管和集合管重吸收钠水增加;常见原因为醛固酮及 ADH 分泌增多、灭活减少。

4)肾血流重分布:通过皮质肾单位的血流明显减少,而较大量的血流转移至近髓肾单位。皮质肾单位因髓袢短,不能进入髓质高渗区,对钠、水的重吸收较少;近髓肾单位因髓袢长,其肾小管深入髓质高渗区,对钠、水的重吸收较多。肾血流重分布使肾小管对钠、水的重吸收增多。

(2)血管内外体液分布的异常——组织间液生成大于回流

血管内外体液交换受多种因素调控,以维持组织间液生成与回流的平衡。影响血管内外液体交换的因素主要有:

1)驱使血管内液向外滤出的力量是平均有效流体静压:

$$\text{平均有效流体静压} = \text{平均毛细血管压}(2.33\text{kPa}) - \text{组织间液流体静压}(-0.87\text{kPa}) = 3.20\text{kPa};$$

2)促使组织间液回流至毛细血管的力量是有效胶体渗透压:

$$\text{有效胶体渗透压} = \text{血浆胶体渗透压}(3.72\text{kPa}) - \text{组织间液胶体渗透压}(0.67\text{kPa}) = 3.05\text{kPa}。$$

两者之差即为净滤过压,或称有效滤过压:

$$\text{有效滤过压} = 3.20\text{kPa} - 3.05\text{kPa} = 0.15\text{kPa}。$$

可见,正常时组织间液的生成略大于回流。但由于不断生成的少量组织间液随即被毛细淋巴管运走,再进入血液循环,所以血管内外体液交换处于动态平衡。

血管内外体液分布的异常在于控制体液在毛细血管与组织间隙之间转移的几个关键因素发生了变化,主要有:①毛细血管内流体静压增高:毛细血管内流体静压增高可使有效流体静压增高,有效滤过压增大,组织间液生成增多。②血浆胶体渗透压降低:血浆蛋白含量减少,血浆胶体渗透压下降,使有效胶体渗透压减小,有效滤过压增大,组织间液生成增多。③毛细血管通透性增大:毛细血管内外存在很大的胶体渗透压梯度。毛细血管通透性增高时,血浆蛋白从毛细血管滤出,血浆胶体渗透压降低,而组织间液胶体渗透压

增高,有效滤过压增大,组织间液生成增多。④淋巴回流受阻:正常时淋巴回流不仅能把组织间液及其所含蛋白质回收入血液循环,而且在组织间液生成增多时还能代偿回流,具有重要的抗水肿作用。淋巴回流受阻,含蛋白的水肿液在组织间隙中积聚。

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

3. 细胞外液容量过多对机体的影响 细胞外液容量过多对机体的影响有血压升高、颈静脉充盈、中心静脉压增高及皮下组织水肿等。

实验室检查可见血球比积减小、血浆蛋白浓度降低、血清钠浓度一般正常,而尿钠排出减少(少于10mmol/d)。不过这些结果对细胞外液容量增多的诊断帮助不大。

一般说来,体重急剧增加是细胞外液容量增多最好的指征。因为多达几升的体液潴留可能仍没有明显可见的水肿。

全身性水肿的好发部位通常受重力的影响,心性水肿通常发生在毛细血管静水压最高处,如直立位的脚踝,卧床患者主要为背部等。而非心源性水肿,如肾性水肿等则好发于组织间隙压力最低处,如眼睑。急性肺水肿通常见于左心衰竭患者,特征为肺毛细血管静水压增高,需紧急处理。而在肝硬化、肾病综合征等患者,水肿的发生则常与血浆胶体渗透压降低有关。

4. 细胞外液容量过多治疗的病理生理基础 治疗等张性体液容量过多的目的是纠正钠水潴留,除适当限制钠水的摄入外,可选用适当的利尿药(包括渗透性利尿药)。

二、血钠浓度异常的水、钠代谢紊乱——渗透压平衡紊乱

若患者钠和水的得失比例与其在血浆中的比例差别较大,血钠浓度会改变,发生低钠血症(hyponatremia)或高钠血症(hypernatremia)。由于 Na^+ 是细胞外液中最主要的渗透活性颗粒,血钠浓度异常导致渗透压平衡紊乱。低渗通常由水过量和钠缺失而引起;高渗则因水短缺或钠过量所致。大多数病例两方面的原因兼而有之。渗透压平衡紊乱与体液中溶质的浓度有关,即使仅丢失或仅补充水也会导致细胞外液中渗透活性颗粒浓度改变。在绝大多数病例低渗代表低钠血症,而高渗则代表高钠血症。一个明显的例外是因糖尿病引起的高血糖(高渗但不高钠)。

渗透压平衡紊乱影响细胞外液与细胞内液之间水的分布。水从渗透压较低的一侧向渗透压较高的一侧转移,直至细胞内外的渗透压相等。低渗引起细胞内液中水过量(细胞肿胀),高渗则引起细胞内液中水短缺(细胞萎陷)。

(一) 低钠血症

正常血清钠水平为130~150mmol/L,血清钠水平低于130mmol/L称之为低钠血症。

1. 低钠血症的病因及发病机制 低钠血症形成的机制主要有二,即水潴留或钠丢失。

(1)水过量:水过量引起的低钠血症特征为细胞外液容量扩张,称之为稀释性低钠血症(dilutional hyponatremia),也称水中毒(water intoxication)。

饮水过多是发生稀释性低钠血症必要的前提,常见于肾脏排水能力降低的同时,不断

摄入液体,尤其是低渗液体。

充血性心力衰竭、肾病综合征、肝硬化时有效循环血量减少,主要经静脉低压感受器刺激 ADH 释放,即使存在血浆低渗也不排出稀释的终尿。ADH 还刺激渴感,导致饮水。如果细胞外液绝对量减少使血浆渗透压倾向于增高,ADH 的释放可以认为是合适的,因其有助于增加体内水的含量、降低血浆渗透压,维持组织灌流。然而,如果并不存在血浆高渗,有效循环血量减少或其他刺激导致 ADH 释放则“不合时宜”(“inappropriate”)。因此,临床上称这种类型低钠血症患者有 ADH 分泌不当综合征(syndrome of inappropriate ADH, SIADH)。SIADH 往往与肿瘤、肺及中枢神经系统疾患伴发,实际上较以前人们所认识的更为常见。

稀释性低钠血症中,ADH 分泌增多的原因主要有:

1)下丘脑 ADH 生成增多:见于①中枢神经系统功能紊乱,如头部损伤,脑血管意外,脑部肿瘤等;②肺功能紊乱,如肺炎、结核、机械通气;③内分泌功能紊乱,如甲状腺功能低下、Addison 病;④术后,尤其是心脏手术后、过度疼痛、呕吐等。

2)病理性(非下丘脑源)ADH 生成过多:见于恶性肿瘤,尤其是肺癌。

3)外源性给药(ADH 样药物):血管加压素、催产素引产,尤其是和无钠静脉输液一起给药。

4)药物导致内源性 ADH 释放增多或增强 ADH 的作用:见于口服降血糖药、三环抗抑郁药、吗啡、巴比妥、胆碱类药物、抗癌药、抗惊厥药、降脂药、异丙基肾上腺素、阿司匹林及吲哚美辛(消炎痛)等前列腺素抑制剂。

稀释性低钠血症还可见于肾衰,此时肾的稀释功能受到损伤,肾脏排水能力降低。

精神性多饮比较少见,其特点是过量饮水,有时甚至可达 15~20L/d。精神性多饮患者肾功能虽然正常,但饮水太多,超过了肾脏排水的能力,也可导致中等程度的稀释性低钠血症。

(2)钠丢失:钠丢失导致的低钠血症称为消耗性低钠血症(depletional hyponatremia),其特征为细胞外液容量减少,曾被称之为“低渗性脱水”,常因丢盐而引起,有经肾与肾外两种途径。

1)肾性失钠:常见的肾性失钠多见于长期应用利尿药而又进低盐饮食者。患者本身罹患丢盐性肾脏疾患(salt-losing renal disease)引起者较为少见。

2)肾外失钠:通常随体液丢失而发生,如呕吐、腹泻或肾上腺皮质功能低下(低醛固酮)等。此种类型丢钠导致的低钠血症分两步:首先是钠的丢失降低钠水比例,血钠浓度有所降低;其次较为间接,钠的丢失使细胞外液渗透压倾向于降低,水向相对高渗的细胞内液转移,细胞外液容量减少程度加重,导致 ADH 释放,ADH 防止稀释的低渗尿排出,若饮水则有可能导致低钠血症。同样,等张性体液容量不足患者,治疗中如只补水(如 5%葡萄糖)不补钠,则在体液容量不足纠正之前会导致消耗性低钠血症;如继续大量补水,则进一步发展为稀释性低钠血症。

2. 低钠血症对机体的影响 从临床的角度来考虑,低钠血症本身并不具有什么意义。临床很少见到单纯因血钠浓度降低而使渗透压下降超过 15mOsm/kg 者,低钠血症对机体的影响主要由同时存在的细胞外液容量改变所致。

轻度低钠血症患者主要有味觉减退、肌肉痉挛、头痛、个性改变、虚弱、恶心、呕吐；重度低钠血症(血清钠浓度低于 120mmol/L)则可出现昏迷、反射消失。低钠血症若进展迅速(24小时内),死亡率达50%；若进展缓慢(几天至数周),患者表现比较和缓。

诊断低钠血症需丰富的临床经验,因为低钠血症对机体的影响大多是非特异性的。低钠血症意味着钠为相对过量的水所稀释。低钠一般伴有低渗,并导致水向细胞内转移,若脑细胞肿胀,则可导致颅内压升高。

实验室检查:血清钠浓度低于 130mmol/L (在SIADH,可非常低,甚至低于 100mmol/L),血浆渗透压低于 280mOsm/kg ,尿渗透压可低(见于精神性多饮,排水正常,尿低渗 $<100\text{mOsm/kg}$,尿比重 <1.004)、可高(见于其他原因,在血浆低渗的同时,尿高渗 $>100\text{mOsm/kg}$,尿比重 >1.004),尿钠浓度亦可低(若伴水肿或因肾外原因血容量不足,尿钠浓度 $<10\text{mmol/L}$)、可高(若因肾性失钠、肾衰伴水潴留或SIADH,尿钠浓度 $>20\text{mmol/L}$)。

3. 低钠血症治疗的病理生理基础 治疗低钠血症的目的是在病因治疗的同时,提高血钠至正常水平。取决于原发病变及低钠的严重程度,可采用限水及补钠两条基本措施。

因胃肠道或经肾丢失而导致血容量减少伴轻度低钠血症患者,首先要纠正低容量血症。可口服NaCl或静脉滴注生理盐水,补充血容量,抑制ADH释放,使肾能排出过量的水,而纠正低钠血症。当然,同时还要注意血清钾的变化。

血容量减少伴比较严重的低钠血症患者,可给高渗盐水(速度控制在使血清钠浓度每小时升高 0.5mmol/L)直到血清钠浓度达到 120mmol/L 左右,使病人脱离危险。输高渗盐水时,应特别小心。血清钠水平提升不能太快,以免造成严重的心、脑损伤。

而在细胞外液容量扩张,即稀释性低钠血症患者,除控制原发病外,只要可能,首先要限制饮水。此时如仍给钠,可使病情恶化。一般说来,限制饮水量,使之少于排出尿量,通常就足以纠正稀释性低钠血症。在比较严重的病例,则可在利尿的同时给少量高渗盐水以较快地提升血钠浓度。

至于糖尿病患者,低钠血症的发生是因高血糖导致细胞外液渗透压增高,细胞内液的水向细胞外液转移,血钠水平因稀释而相对降低,体内钠的总量并未减少。所以,治疗中应着眼于用胰岛素来控制糖尿病,降低血糖水平。

(二) 高钠血症

血清钠水平高于 150mmol/L 称之为高钠血症。高钠血症时总是伴有高渗,并导致细胞内液的水向细胞外液转移,使得细胞内液中水短缺,细胞萎缩。

1. 高钠血症的病因及发病机制 导致高钠血症的原因有两个方面:

(1) 水的丢失超过钠的丢失:机体丢失的是低渗体液,可经肾外或肾脏两条途径。

1) 肾外丢失:正常情况下经呼吸道和皮肤丢失的低渗性体液(水或汗液)在 1L/d 之下。但发热、过度换气和暴露于高温环境,这种体液丢失会大大增加。此外,严重的呕吐、腹泻,尤其是婴幼儿慢性腹泻排出大量钠浓度低的水样便,亦可经胃肠道丢失大量低渗体液。

2) 经肾丢失:①中枢神经系统或头部疾患,如创伤、神经外科手术、感染等可影响ADH分泌或其对肾脏的作用,减弱肾脏保水的能力,导致肾脏排水多于排钠;②渗透性利尿

尿。不仅可见于糖尿病患者的血糖,还见于静脉高营养所给的高蛋白输液以及反复静脉内输注甘露醇、高渗葡萄糖等。

丢失大量低渗体液后若不及时补充,可导致细胞外液钠浓度相对升高而发生伴细胞外液容量不足的高钠血症。不过,渴感正常者在可以得到水喝和能够喝水的情况下,这种高钠血症较少发生。

(2)钠的摄入超过水的摄入:因摄钠过多而引起的高钠血症较饮水不足、失水过多引起者少见。偶见于饮用海水或意外的口服大量食盐,如误将食盐当作食糖加入婴幼儿饮用的牛奶。医源性的有静脉输入过量盐水。因此,临床上应慎用高渗盐水快速扩容,有使用不当而导致患者死亡的。

高钠血症时细胞外液容量可基本正常,见于不感蒸发只丢失不太多的水;亦可伴有细胞外液容量减少,通常见于经肾外或肾脏丢水多于丢钠,曾被称作“高渗性脱水”;也有可能伴有细胞外液容量增多,通常发生于钠的摄入超过水的摄入。

2. 高钠血症对机体的影响 高钠血症及高渗性平衡紊乱最常见的表现在神经精神方面,系由细胞特别是脑细胞脱水所引起。包括早期的疲乏、步态不稳等,严重时可出现嗜睡甚至昏迷、死亡。

渴感是高钠血症最主要的症状,不过渴感丧失或无法表达则往往是高钠血症最基本的病因。其他临床表现有皮肤潮红、口舌粘膜干燥及体温升高等。

实验室检查:可见血清钠浓度高于 150mmol/L 。血浆渗透压高于 310mOsm/kg 。尿渗透压通常高于 800mOsm/kg ,尿比重大于 1.030 。

小儿高钠血症的发病率及病死率均很高,不经治疗有的死亡率可达 45% ,存活者中 $2/3$ 有严重的神经精神方面的后遗症。在成人,若血清钠急剧升高,死亡的机制是因脑细胞脱水、萎缩引起脑出血,脑血管渗漏(tearing of cerebral blood vessels)。

3. 高钠血症治疗的病理生理基础 高钠血症治疗的主要目的是逐步降低血钠浓度至正常范围,并恢复正常的血浆渗透压。治疗的途径取决于引起高钠血症的基本病理生理机制。

首先,也是最重要的,要防患于未然。对有发生高钠血症倾向的患者要注意观察。防止高钠血症的主要机制是渴感引起饮水和血钠浓度升高导致 ADH 分泌增多,使肾能保留较多的水。若无渴感障碍,通常不易发生严重的高钠血症,因此要注意给患者提供足够的水。

纯因水的丢失而引起的高钠血症,若血容量基本正常可口服补水或静脉点滴 5% 葡萄糖。

血容量减少的高钠血症患者,可静脉点滴等渗盐水以恢复正常血压和组织灌流,然后再给低渗(0.45%)盐水以提供较多的水,并纠正高钠血症。

当患者既有高钠血症,血容量又增多,治疗的目的则在于移除过量的钠,可同时给利尿剂和 5% 葡萄糖,若肾功能损伤则需透析。给低渗液体纠正高钠血症不宜操之过急。大多学者建议,以最大 2mmol/小时 的速度使血清钠浓度降至正常。给低渗液体过快可使细胞外液短暂低渗,水从细胞外液移向细胞内液,可引起脑水肿,甚至导致死亡。至于 ADH 分泌障碍者,可给外源性 ADH。

第三节 钾代谢紊乱

一、正常钾代谢

钾是细胞内液中最主要的阳离子,正常成人体内含钾量为 $50 \sim 55 \text{mmol/kg}$ 。体内 98% ($3000 \sim 4000 \text{mmol}$) 的钾在细胞内液(浓度约 $140 \sim 160 \text{mmol/L}$),其余 2% (约 70mmol) 在细胞外液(浓度为 4.2mmol/L 左右)。

钾占细胞内溶质大部分,在维持细胞容量方面起重要作用。细胞外液中的钾,虽然仅占钾总量的极小部分,但对神经肌肉功能的影响极大。细胞内、外钾离子浓度梯度高达 $35:1$,是由细胞膜上的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶通过耗能的主动转运过程维持的。细胞内、外钾离子浓度比是心肌、骨骼肌等可兴奋组织细胞膜电位的主要决定因素,对神经肌肉传导,特别是心肌传导有至关重要的调制效应。由于细胞外液中钾浓度 ($[\text{K}^+]_e$) 较之细胞内液中钾浓度 ($[\text{K}^+]_i$) 低很多,细胞外液中钾浓度较小的变化就能明显改变 $[\text{K}^+]_e / [\text{K}^+]_i$ 浓度比;反之,只有细胞内液中钾浓度发生较大的变化,才对此浓度比有所影响。因此,严重高钾血症时可用适当的方法促使 K^+ 由细胞外液向细胞内液转移,作为缓解高钾有害作用的紧急处置措施。

体内血钾浓度的相对恒定是由其在细胞内液与细胞外液之间的分布及其摄入与排出之间的平衡来维持的。

健康成人饮食中钾的摄入量约为 100mmol/d 。进食后数分钟内几乎全部吸收了钾均首先转移至细胞内,其后在数小时内主要经由尿排出体外(约为 90mmol/d),其余小部分(约为 10mmol/d) 由汗液及粪便排出(图 7-6)。

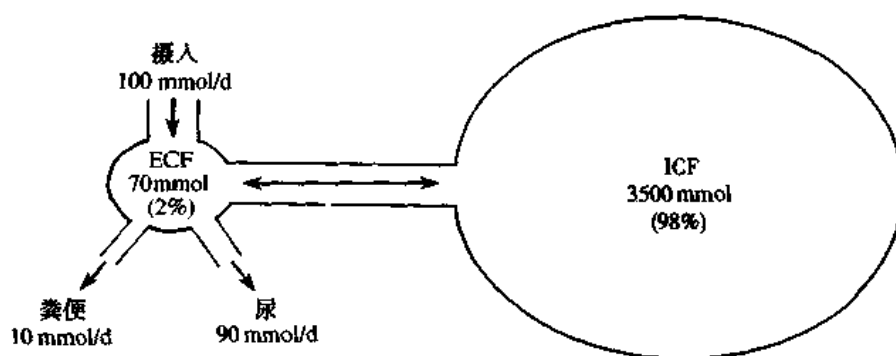


图 7-6 钾的摄入与排出及其在细胞内、外液之间的分布
(仿 Kaufman CE and McKee PA: Essentials of Pathophysiology, Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 1996)

进食后直至排出体外,钾转移至细胞内是防止发生危险的高钾血症的重要机制。

肾是排钾的主要器官。肾脏排钾的特点是多吃多排,少吃少排,不吃也排。在钾摄入量极少或几乎无钾摄入的情况下,肾脏每天仍能排出 $20 \sim 40 \text{mmol}$ 的钾,如此持续两周后,每天仍有 $5 \sim 10 \text{mmol}$ 的钾排出。因此,临床上低钾血症比高钾血症更为多见。

肾对钾的排泄受醛固酮、远曲小管中的钠及尿液的流量和流速的影响。血钾水平增高超过正常,醛固酮分泌增多;而血钾水平降低,则抑制醛固酮分泌。大部分由肾小球滤

出的 K^+ 在近曲小管重吸收,醛固酮增多导致较多的 K^+ 分泌至远曲小管与 Na^+ 、 H^+ 交换。 Na^+ 、 H^+ 重吸收, K^+ 经尿排出体外。远曲小管中尿液的流量和流速增加,尿液中钾离子浓度相应降低,尿液和肾小管细胞内液钾离子浓度梯度增大,促进钾的排泄。

钾在细胞内、外液的分布受酸碱平衡和激素的影响。酸中毒时钾由细胞内外逸,而碱中毒有利于钾由细胞外向细胞内转移。一般说来,pH 升、降 0.1,血钾浓度相应降低、增高 0.5~0.6mmol/L。但对钾在细胞内、外液分布而言,代谢性酸碱平衡紊乱较呼吸性酸碱平衡紊乱影响程度更大,碱中毒较酸中毒的影响程度更大。就激素对钾在细胞内、外液分布的影响而言,胰岛素和肾上腺素促使钾向细胞内转移,而 α -激动剂损害细胞对钾的摄取。

二、钾代谢紊乱

钾代谢紊乱主要是指细胞外液中 K^+ 浓度的异常变化,尤其是血钾浓度的变化,包括低钾血症和高钾血症。水、电解质平衡紊乱中很少有象钾平衡紊乱那样经常和立即产生危及生命的影响。通常情况下,血钾浓度基本上能反映体内钾的总体水平。但在异常情况下,两者之间并不一定呈平行关系,而临床表现主要取决于血钾浓度异常变化的速度和程度。

测定血钾可取血浆或血清。血清钾浓度的正常范围为 3.5~5.5mmol/L。血浆钾浓度通常比血清钾约低 0.3~0.5mmol/L,这与凝血过程中血小板释放出一定数量的钾有关。

(一) 低钾血症

血清钾浓度低于 3.5mmol/L 称之为低钾血症 (Hypokalemia),而缺钾 (potassium depletion) 指的是细胞内钾的缺失、体内钾的总量减少。低钾血症患者体内钾的总量并不一定减少。换言之,低钾血症与缺钾可以,但并不一定同时发生。

1. 低钾血症的病因及发病机制

(1) 饮食中摄入的钾减少:一般食物含钾丰富,足够机体需要,单纯由于摄入不足导致的低钾血症比较少见。只有在胃肠道梗阻或昏迷不能进食,胃肠手术后禁食,胃肠外营养病例未同时补钾或补钾不够才会导致缺钾和低钾血症。

(2) 钾排出过多:钾可经不同途径丢失。主要有:

1) 经胃肠道丢失:消化液中所含钾浓度均高于或接近于血钾浓度,经胃肠道丢失钾可能是小儿低钾血症最常见的原因之一。见于频繁呕吐、严重腹泻、胃肠减压、肠痿、输尿管乙状结肠吻合术后以及久用缓泻剂或灌肠剂等。

2) 经肾丢失:肾是排钾的主要脏器,经肾丢失钾是成人失钾最重要的原因。见于:①长期、过量应用排钾利尿剂,如乙酰唑胺抑制近曲小管碳酸酐酶活性;呋塞米、依他尼酸、噻嗪类抑制肾小管对 Cl^- 和 Na^+ 的重吸收,使钾的排出增多;②渗透性利尿,如急性肾衰多尿期肾小管液内尿素增多所致的渗透性利尿以及高血糖、甘露醇之类渗透性利尿剂所致的利尿增加伴有尿排钾增多等;③肾小管性酸中毒、糖尿病酸中毒时肾小管上皮细胞排 H^+ 减少,使 Na^+ - K^+ 交换增多而致尿排钾增加;④盐皮质激素过多,如原发性或继发性高醛固酮血症,细胞外液容量减少,Cushing 综合征,皮质激素治疗及食入甘草(具醛固酮

样活性)等。因 Na^+ 、水潴留,尿排钾增加;⑤镁缺失,影响 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶激活和髓袢升支对钾的重吸收;⑥羧苄西林(carbenicilin)及氨基甙类抗生素阳离子,增加钾的排出。

3)经皮肤汗液失钾:汗液中含钾约为 $5\sim 10\text{mmol/L}$,大量出汗丢失较多的钾,若未及时补充可致低钾血症。

(3)钾分布异常:钾向细胞内转移,可导致低钾血症,但体内钾总量并不减少。见于:

1)急性碱中毒,缓冲中细胞内、外离子交换(H^+ 外移, K^+ 移入细胞内)增加,肾小管上皮细胞 H^+-Na^+ 交换减少、 Na^+-K^+ 交换增多。应该指出的是,碱中毒导致的低钾血症一般并不严重,代谢性碱中毒伴有低钾血症,主要是由于代谢性碱中毒的原因中呕吐、利尿剂、高醛固酮血症等均能引起 H^+ 与 K^+ 的共同丢失。

2)应用大剂量胰岛素及葡萄糖治疗糖尿病酮症酸中毒,意在促使更多的葡萄糖合成糖原,而每合成一克糖原,需同时动员 0.15mmol 的 K^+ 从细胞外液向细胞内液转移。

3)低钾血症型周期性麻痹,骨骼肌对 K^+ 的摄取异常增多,机制仍未完全明了。最近有学者提出,骨骼肌麻痹可能与骨骼肌细胞膜上的电压操纵的钙通道(voltage-operated channels, VOCs)的某些基因突变, Ca^{2+} 内流改变,破坏了细胞内的 Ca^{2+} 稳态有关。

4)甲亢、钡中毒,前者与甲状腺素过度激活 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶,使细胞摄钾过多有关;后者可导致钾通道阻滞,使细胞内 K^+ 外流受阻。

2. 低钾血症对机体的影响 低钾血症可引起多种功能和代谢变化,但低钾血症对机体的影响经常被原发病和水、钠代谢紊乱所掩盖。低钾血症对机体的影响在不同个体有很大差异,影响的大小固然与血钾降低的程度有关,但更取决于血钾降低的速度。低钾血症的主要临床表现是神经和横纹肌、平滑肌及心肌等肌肉的功能障碍。

(1)对神经、肌肉的影响:神经、肌肉等可兴奋组织细胞的兴奋性由静息膜电位(E_m)与阈电位(E_t)之间的距离决定。静息膜电位除了与细胞内、外钾的绝对浓度有关外,更取决于细胞内外钾离子浓度的比值 $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$,即:

$$E_m = -61 \log \frac{r[\text{K}^+]_i + 0.01[\text{Na}^+]_i}{r[\text{K}^+]_e + 0.01[\text{Na}^+]_e}$$

其中, $r=3:2$,为 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的主动转运比; 0.01 为 Na^+ 对 K^+ 的相对膜通透性。血钾与血钠浓度均正常时,静息膜电位为:

$$E_m = -61 \log \frac{3/2[160] + 0.01[12]}{3/2[4.5] + 0.01[145]} = -88\text{mV}$$

急性低钾血症时, $[\text{K}^+]_e$ 急剧降低,而细胞内的 K^+ 在短时间内尚未外逸,细胞内、外钾浓度差增大, $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$ 比值增高,静息膜电位增大(负值增大),静息膜电位与阈电位之间的距离($E_m - E_t$)变大,可兴奋组织细胞的兴奋性降低,即发生超极化阻滞(hyperpolarized block,图 7-7)。

这种变化发生于不同组织可有不同的表现:

1)中枢神经系统:早期精神萎靡、神情淡漠、倦怠,重者反应迟钝、定向力减弱、嗜睡甚至昏迷。这些表现除因脑细胞兴奋性降低外,还与缺钾影响糖代谢,使 ATP 生成减少以及 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性下降有关。

2)骨骼肌:四肢软弱无力,甚至出现软瘫,通常下肢重于上肢。轻者丧失劳动力,重者

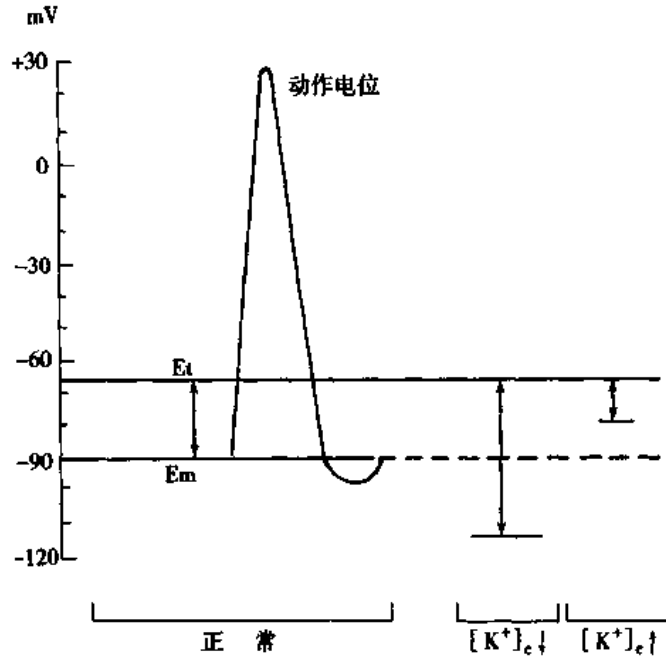


图 7-7 细胞外液钾浓度对可兴奋组织细胞静息膜电位及兴奋性的影响

累及躯干,甚至导致呼吸肌麻痹。后者是低钾血症患者死亡的主要原因,但较为少见。除因肌细胞兴奋性降低外,还与低钾使丙酮酸激酶和 ATP 酶活性降低,能量的产生和利用障碍,肌肉收缩力减弱有关。严重低钾($< 2.5\text{mmol/L}$)患者,肌肉运动时细胞内不能释放出足够的钾,血管扩张受限,供血不足,可导致肌肉痉挛,加之肌细胞内代谢障碍,甚至发生缺血性坏死和横纹肌溶解。

3) 胃肠道:胃肠运动减弱,轻者食欲不振、消化不良、恶心呕吐、便秘,严重者可出现麻痹性肠梗阻。与平滑肌细胞超极化阻滞、ATP 产生和利用障碍,导致兴奋性降低、收缩力减弱有关。

4) 心血管系统:低钾血症,尤其是早期、程度不甚严重时,有明显的心律失常。低钾血症时心肌细胞的自律性增高(快反应自律细胞的自动去极化加速)、传导性降低(心肌细胞兴奋的扩布减慢)、兴奋性增高(心肌细胞膜的钾电导降低、细胞内 K^+ 外流减少,静息膜电位降低,兴奋所需阈刺激减小)、收缩性先增强后减弱(低钾时, K^+ 对复极化 2 期 Ca^{2+} 内流的抑制作用减弱,心肌收缩性增强;严重而持久的低钾血症,心肌细胞内也有钾的缺失,心肌收缩性则减弱),因此易于发生以心率加快、节律不整为主要特征的心律不齐。此外,由于阻力血管收缩不良,有可能发生体位性低血压。

应该指出的是,慢性低钾血症发展缓慢,同时细胞内钾逐渐外移,使细胞内、外钾离子浓度均有所降低,而 $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$ 比值仍在正常范围,静息电位无明显变化,对神经、肌肉的影响不明显。

(2) 肾脏:慢性缺钾时,因集合管和远曲小管上皮细胞受损,对 ADH 反应性降低和髓祥升支受损,对 Na^+ 、 Cl^- 的重吸收减少,尿浓缩功能障碍,出现多尿、低比重尿。

(3) 其它:缺钾和低钾血症本身往往倾向于引起代谢性碱中毒,但低钾血症患者的酸

碱平衡状态因原发疾病或引起低钾血症的原因不同而有所变化。如原发疾病为肾小管性酸中毒、腹泻导致缺钾时,则常伴有代谢性酸中毒。此外,低钾血症时胰岛素分泌抑制,影响糖原合成和糖的利用,糖耐量降低,易致高血糖;缺钾可引起负氮平衡,成为儿童生长障碍的原因之一。

心电图检查:常可发现 T 波压低、增宽、倒置,ST 段压低、明显 U 波等较为特征性的表现。

实验室检查:血清钾浓度 $< 3.5\text{mmol/L}$, $\text{pH} > 7.45$ (低血钾常与代谢性碱中毒伴发, HCO_3^- 增多)。

临床实践中应牢记利尿药常导致低血钾,低血钾增强洋地黄的毒性作用,低血钾和洋地黄中毒常导致致命性的心律失常。服用强心、利尿药的患者一旦出现心律异常,应及时检查血钾。

3. 低钾血症治疗的病理生理基础 如有可能,缺钾应以尽早恢复进食富钾正常饮食来纠正。

低钾血症严重、临床表现明显者应及时补钾,并遵循以下原则:见尿补钾,最宜口服,不能口服或情况紧急,可考虑静脉滴注,但应低浓度 ($30 \sim 40\text{mmol/L}$),慢滴速 ($10 \sim 20\text{mmol/hr}$),宜在心电图监护下进行。

应该特别强调的是,补钾不能操之过急。因为正常人细胞外液总钾量仅 70mmol ,细胞内液钾含量高达 $3000 \sim 4000\text{mmol}$,缺钾主要是细胞内缺钾。心衰、缺氧可出现低钾血症,但补入的钾进入细胞内并达到分布平衡,所需时间较正常时延长。因此,宜数日、甚至数周间断补充,使缺钾逐步得以恢复。

(二) 高钾血症

血清钾浓度高于 5.5mmol/L 称之为高钾血症(Hyperkalemia)。诊断时应注意除外假性高钾血症(pseudohyperkalemia),最常见的原因因为静脉穿刺不当或血标本溶血,虽然血标本钾浓度增高,但受测者血钾实际浓度并不高。

1. 高钾血症的病因及发病机制

(1)摄入过多:肾功能正常者因高钾饮食引起高钾血症极为罕见,偶见于肾功能不全、肾性水肿而应用食盐替代品考虑不周者;临床上更为多见的是,肾功能欠佳者静脉输注钾盐或贮存较久的血液过多、过快。最危险者为医疗事故中误将钾盐静脉推注。

(2)排出减少:肾排钾减少是导致血钾升高最主要的原因。见于:

1)肾功能衰竭,急性肾衰(包括功能性肾衰)少尿期最为多见,此时肾内尿流速率降低、功能性肾小管数量减少,排钾功能明显障碍;慢性肾衰时尿钾排出可很好代偿,但慢性肾衰末期当肾小球滤过率低于 15ml/min 也可发生高钾血症。

2)肾上腺皮质功能不全,如低醛固酮血症、Addison 病等。

3)保钾利尿剂,如螺旋内脂甾酮(spironolactone)竞争性阻断醛固酮的作用,氯苯噻啉(triamterene)抑制远曲小管和集合管对 K^+ 的分泌、导致钾滞留。

4)洋地黄过量,抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,导致肾小管泌钾障碍并使组织细胞摄钾减少,而致血清钾升高。

(3)细胞内钾大量逸出,主要见于:

1)大量溶血、组织坏死,如血型不合的输血、挤压综合征,细胞内大量 K^+ 逸出。

2)组织缺氧、酸中毒,前者因 ATP 生成不足,细胞膜 Na^+-K^+ -ATP 酶功能障碍;后者与缓冲反应中的细胞内、外离子交换(H^+-K^+ 交换)增加及肾小管上皮细胞 H^+-Na^+ 交换增多、 Na^+-K^+ 交换减少有关。

3)胰岛素缺乏和高血糖,影响细胞膜 Na^+-K^+ -ATP 酶功能,妨碍 K^+ 进入细胞内。

4)过量应用 β -阻断剂,如心得安,干扰 β -激动剂促进 K^+ 进入细胞内的作用,引起暂时的高钾血症。

5)高钾血症型周期性麻痹,机制不清,可能与肌细胞膜异常,激烈运动和应激后 K^+ 从细胞内释出有关。

2. 高钾血症对机体的影响 主要表现在因可兴奋组织细胞膜电位异常所引发的障碍。

(1)对神经、肌肉的影响:急性高钾血症时, $[K^+]_e$ 增高,而细胞内的 $[K^+]_i$ 改变不大,细胞内、外钾浓度差减小, $[K^+]_i/[K^+]_e$ 比值降低,静息膜电位减小(负值减小),静息膜电位与阈电位之间的距离($E_m - E_t$)变小,可兴奋组织细胞的兴奋性增高;但严重高钾血症时, $[K^+]_e$ 明显增高,细胞内、外钾浓度差明显减小, $[K^+]_i/[K^+]_e$ 比值明显降低,静息膜电位过小,以至于静息膜电位与阈电位之间的距离($E_m - E_t$)几乎消失,可兴奋组织细胞丧失形成兴奋的能力,即处于去极化阻滞(depolarized block)状态。

骨骼肌:轻度高钾血症肌肉兴奋性增强,可出现肌肉轻度震颤,手足感觉异常,但不明显,常被原发病掩盖而被忽视;重度高钾血症(血清钾浓度 $>7\sim 8\text{mmol/L}$),因去极化阻滞四肢软弱无力,腱反射减弱甚至消失,出现弛缓性麻痹,常先累及四肢,然后向躯干发展,甚至波及呼吸肌。

应该指出的是,高钾血症型周期性麻痹患者,血清钾浓度有时不到 5.5mmol/L 便出现肌无力或肌麻痹,可能与其基本缺陷是肌细胞膜功能异常有关。

(2)心脏:高血钾时心肌的自律性降低,传导性降低(兴奋扩布减慢),兴奋性轻度时增高、重度时降低,收缩性因兴奋收缩偶联作用减弱而降低。高钾血症对机体的主要危险在于可能引起严重的传导阻滞,室颤甚至心搏骤停。

心电图改变:T波高尖,且基底变窄,Q-T间期缩短(与复极化3期加速有关)、P波压低增宽,P-R或P-Q间期延长、R波降低、QRS综合波增宽,反映兴奋扩布减慢,传导时间延长。

实验室检查:血清钾浓度 $>5.5\text{mmol/L}$ 。

3. 高钾血症治疗的病理生理基础 急性高钾血症需及时明确诊断并紧急处置,以避免致命性的心律失常甚至心搏骤停。

轻度高钾血症去除引发高钾血症的原因,积极治疗原发病,并限制高钾饮食,多能自行缓解。

重症高钾血症应采取紧急措施降低血钾以保护心脏。主要从两个方面入手:

(1)对抗钾对心肌的毒性作用:可在心电图监测下缓慢(2~3分钟内)静注10%葡萄糖酸钙10ml,正常在5分钟内见效,但仅维持有效约30分钟; $44\sim 88\text{mmol NaHCO}_3$ 静注,纠正酸中毒;500ml 10%葡萄糖加10单位胰岛素静滴促进糖原合成,促使 K^+ 向细胞内转

移,正常在 30 分钟内见效,可维持几个小时。

(2)排出过多的钾:严重高钾血症患者,最有效的措施为血液透析或腹膜透析。无透析条件或病情尚不十分紧急者,可用聚苯乙烯磺酸钠之类阳离子交换树脂经口服或灌肠,在肠内通过 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换,促进体内钾的排出。

临床上虽然高钾血症不如低钾血症常见,但由于高钾血症可导致致命性的心搏骤停,对机体的危害较低钾血症更大,故对钾一般应宁缺勿滥。

第四节 钙、磷代谢紊乱

一、正常钙、磷代谢

钙和磷都是人体的重要元素成分,在维持人体正常结构与功能中起重要作用。

(一) 体内钙、磷的含量及分布

成年男性体内含钙总量约 1000~1300g。正常人体内绝大多数的钙存在于细胞内液,主要以骨盐的形式存在于骨和牙中:约 99% 在骨骼,0.5% 在牙齿,0.5% 在软组织。存在于细胞外液的钙仅占总钙量的 0.1%,约 1g 左右:0.70g 在血管外液,0.35g 在血浆。绝大多数骨钙不参与细胞外液钙浓度的日常调节,主要是提供对身体的结构性支持。

成年男性体内约含磷 700~800g,其中 85% 以上存在于细胞内液,约 650g 左右在骨骼,3g 在牙齿,100g 在软组织。存在于细胞外液的磷仅约 2g 左右。与钙明显不同,磷以无机磷(P_i)及含磷化合物,如磷脂、磷蛋白、核苷酸以及碳水化合物代谢的中间产物等,广泛存在于体内各组织。骨中的无机磷主要与钙结合,以磷灰石(Ca hydroxyapatite)的形式存在,不过也有一些非三价的无定形 Ca-P_i 复合物。

(二) 钙、磷平衡

日常饮食中摄入的钙约为每天 20mmol(800mg)。牛奶含钙较多,约为 1.37mg/ml,故应提倡多喝牛奶及食用乳制品。若食物中不包含乳制品,每天食物中摄入的钙则可能降至 5mmol(200mg)。饮食中摄入的钙约 20%~30% 在肠中吸收,其余随粪便排出。钙的吸收受 1,25-二羟胆钙化醇(活性维生素 D_3)的调节,吸收的钙弥散进入中心钙池,并与可交换钙池中的钙迅速交换,同时参与骨组织中钙盐的更新。此外,每天约 270mmol 的钙经肾小球滤出,其中约 266mmol 被重吸收,故尿中排出的钙约为 4mmol(图 7-8)。

饮食中每天摄入的磷约为 850mg,主要由乳制品、谷类和动物蛋白提供。饮食中的磷 50%~60% 在小肠吸收,1,25-二羟胆钙化醇起重要的,但不是唯一的调节作用。慢性肾功能不全患者,1,25-二羟胆钙化醇水平降低至无法测出,仍能吸收磷。每天约 300mg 磷随粪排出,550mg 磷随尿排出,磷主要在近曲小管重吸收,未经治疗的肾衰患者会发生明显的高磷血症,提示肾在血磷浓度的调节中起重要作用。

(三) 钙、磷稳态的维持

虽然日常钙、磷的摄入量和排出量经常变动,但人体细胞内、外液中钙、磷的浓度依靠多种调节机制的协同作用维持相对恒定。

1. 细胞内的钙

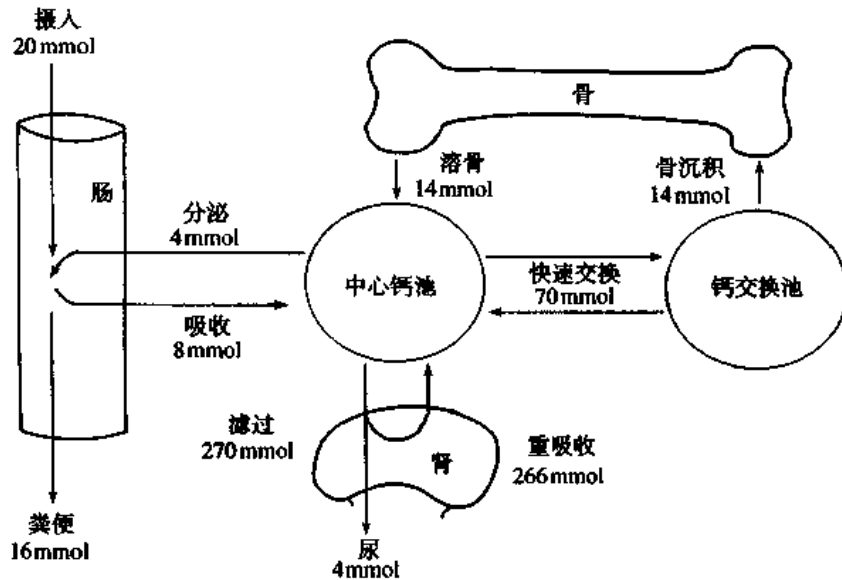


图 7-8 钙的摄入与排出及其在体内的分布

(仿 Kaufman CE and McKee PA: *Essentials of Pathophysiology*, Philadelphia, Lippincott William & Wilkins, 1996)

(1)钙在细胞内的存在形式:有贮存钙、结合钙和游离钙三种。①贮存钙:细胞内的钙大部分贮存在内质网、肌浆网、线粒体、高尔基体、胞核等细胞器内;②结合钙:细胞内约10%~20%的钙分布在胞浆中,主要与可溶性胞浆蛋白和细胞膜结合;③胞浆游离 Ca^{2+} 仅占0.1%或更低,但作为细胞内一种主要的第二信使参与调节细胞的增殖、分化、运动、神经兴奋、肌肉收缩、激素分泌等生命活动过程。就浓度而言,细胞器内贮存钙的浓度大大超过胞浆游离 Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$)。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 维持于低水平(10~100nmol/L)为细胞正常活动所必需,当 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 因细胞内贮存钙释放和细胞外 Ca^{2+} 内流而短暂升高(可达500~1000nmol/L)时,细胞即被激活,细胞内游离 Ca^{2+} 充当第二信使触发或调控多种细胞内事件。内质网、肌浆网、线粒体等细胞内 Ca^{2+} 贮存器通过对 Ca^{2+} 的摄取、贮存和释放能快速调控 $[\text{Ca}^{2+}]_i$,使之既能对刺激作出快速反应,又可防止 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 过高而对细胞造成损害。

(2)细胞内 Ca^{2+} 的稳态:细胞依靠多种机制确保细胞内 Ca^{2+} 的稳态(图7-9)。细胞通过细胞膜上的钙通道开放使细胞外 Ca^{2+} 内流以及细胞内 Ca^{2+} 贮存系统(细胞器)膜上的钙通道将贮存的 Ca^{2+} 转运到胞浆,称为钙开启机制(Calcium-ON mechanisms);通过钙泵将 Ca^{2+} 泵出细胞或泵回细胞器以及通过钙结合蛋白缓冲细胞内 Ca^{2+} ,称为钙关闭机制(Calcium-OFF mechanisms)。

1)钙开启机制:依赖于 Ca^{2+} 通道激活。 Ca^{2+} 通道控制细胞外 Ca^{2+} 内流及细胞内贮存 Ca^{2+} 的释放。

细胞内钙通道位于 Ca^{2+} 贮存系统的膜上,主要有肌醇1,4,5-三磷酸受体(Inositol 1,4,5-triphosphate receptors, InsP_3Rs)和ryanodine受体(ryanodine receptors, RyRs)两类,它们能将细胞器内贮存的 Ca^{2+} 转运到胞浆。

细胞膜上调控细胞外 Ca^{2+} 内流的钙通道主要有:①电压操纵的钙通道(voltage-oper

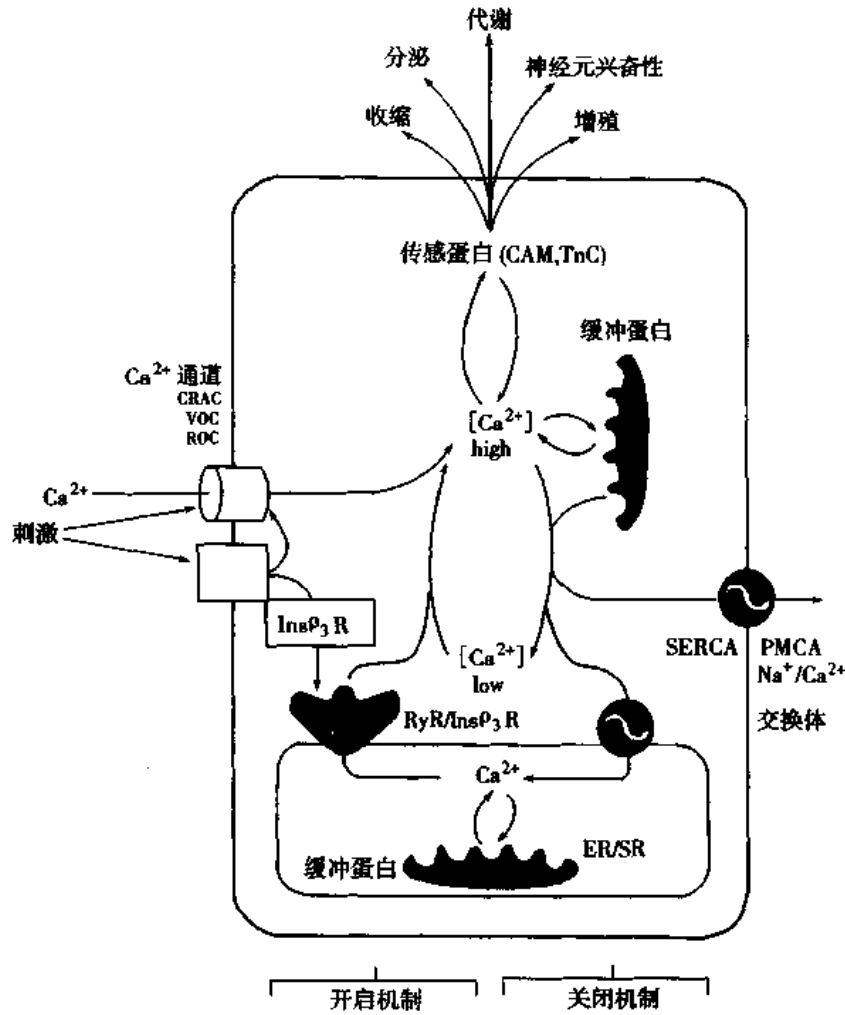


图 7-9 调控细胞内 Ca^{2+} 浓度的开启及关闭机制
(引自吴其夏、余应年、卢建:新编病理生理学.北京:中国协和医科大学出版社,1999)

ated channels, VOCs):主要发现于神经、肌肉及某些内分泌细胞,是此类细胞 Ca^{2+} 内流的重要途径。VOCs 可分为低电压激活性 VOC(T 型)和几种高电压激活性 VOCs(L、N、P、Q 及 R 型)。T 型(transient)及 L 型(long lasting) VOCs 最常见,两者常同时表达。②受体操纵的钙通道(receptor-operated channels, ROCs):通过与细胞外激动剂,通常为神经递质,如谷氨酸等结合而被激活,但其特性尚未完全明了。③钙释放激活的钙通道(calcium-release activated Ca^{2+} channels, CRACs):受内质网中 Ca^{2+} 贮存量的多少间接调控。内质网中 Ca^{2+} 贮存量多时,CRACs 转运的 Ca^{2+} 内流受抑制;内质网释出 Ca^{2+} 贮存量减少时,CRACs 被激活而开启,细胞外 Ca^{2+} 内流。但细胞膜上 CRACs 的开闭受内质网中 Ca^{2+} 贮存量的多少调控的机制还不清楚。

除钙通道外, Ca^{2+} 的内流还与 Na^{+} - Ca^{2+} 交换及泄漏系统(leaked system)有关。 Na^{+} - Ca^{2+} 交换呈双向交换的方式进行:当胞浆 $[Na^{+}]$ 增高时,通过此交换机制使细胞外 Ca^{2+} 内流,而胞浆 Na^{+} 交换至细胞外。相反,当胞浆 $[Ca^{2+}]$ 升高达到一定阈值,该交换机制将胞浆 Ca^{2+} 转运出细胞外的同时,将 Na^{+} 交换至细胞内。至于泄漏系统,虽然正常时

$[Ca^{2+}]_i$ 远低于 $[Ca^{2+}]_e$,两者相差4个数量级,但细胞膜对 Ca^{2+} 有屏障作用,细胞外 Ca^{2+} 难以随意进入细胞内,只有极少量 Ca^{2+} 通过泄漏系统渗入细胞,且迅速被细胞器摄取或被蛋白结合,故不会引起胞浆 $[Ca^{2+}]_i$ 升高。但高血压、缺氧、缺血等病理情况下,细胞膜的稳定性恶化,通过泄漏系统进入细胞内的 Ca^{2+} 明显增多,可导致胞浆 $[Ca^{2+}]_i$ 升高。

2)钙关闭机制:一旦钙开启机制转运 Ca^{2+} 进入胞浆生成 Ca^{2+} 信号,钙关闭机制即启动,主要依靠钙泵(Ca^{2+} -ATP酶)转运 Ca^{2+} 回到细胞内贮存系统或移出细胞外,从而恢复细胞内 Ca^{2+} 的稳态。细胞中的钙泵主要有:①细胞膜 Ca^{2+} -ATP酶(plasma membrane Ca^{2+} -ATPases, PMCA)利用ATP提供的能量逆细胞膜两侧高的电化学梯度泵出 Ca^{2+} 。PMCA受多种因子,包括钙调蛋白(calmodulin, CAM)、酸性磷脂及蛋白激酶,如PKA、PKC的调控;②细胞器(肌浆网及内质网) Ca^{2+} -ATP酶(sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases, SERCA):位于细胞内 Ca^{2+} 贮存系统(细胞器)膜上,能蓄集胞浆 Ca^{2+} 到细胞器腔中。SERCA和PMCA在结构和功能上有许多相似性,主要差异是SERCA缺乏调节性CAM结合结构域,其功能调节依赖于一种辅助性跨膜蛋白——受磷蛋白,后者通过阻塞SERCA的活性位置而抑制其活性,受磷蛋白被PKA等激酶磷酸化,这种抑制作用即消失。

2. 细胞外液中的钙

(1)细胞外液中钙的存在形式:有非扩散蛋白结合钙、可扩散结合钙和可扩散游离钙(Ca^{2+})三种。成人血浆总钙量中约40%与血浆蛋白(主要是白蛋白)结合为非扩散蛋白结合钙,这部分钙在肾小球是不可滤过的;其余约60%则以碳酸钙、草酸钙、柠檬酸钙、磷酸钙、乳酸钙、硫酸钙等可扩散的低分子量钙复合物(low-molecular-weight Ca complexes)以及游离钙的形式存在,可经肾小球滤过。这三种形式的血钙处于动态平衡,不断交换之中。

临床上,血钙总浓度及血清游离钙浓度($[Ca^{2+}]$)均可测定,并认为 $[Ca^{2+}]$ 与血pH有关。如pH=6.8时, Ca^{2+} 约占血钙总量的58.3%;pH=7.8时,则占37.5%。其关系遵循:

$[Ca^{2+}] = k \cdot [H^+] / [HCO_3^-] \cdot [HPO_4^{2-}]$ 。为准确起见,一般认为 $[Ca^{2+}]$ 应该用 Ca^{2+} 敏感的电极测定。

正常人,血钙总浓度为2.10~2.60mmol/L,其血清游离钙浓度在1.12~1.23mmol/L。

(2)血清游离钙浓度的调节:细胞外液中的钙具有广泛的生物活性,参与心肌传导、神经肌肉活动、凝血及酶活性的调节等。由于只有 Ca^{2+} 才起直接的生理作用,内分泌对钙平衡调节的焦点是保持血清游离钙浓度的稳定。

血清游离钙浓度受甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、降钙素(calcitonin),1,25-二羟胆钙化醇通过对影响细胞外液 $[Ca^{2+}]$ 的靶器官——肠、肾、骨骼等的作用而调节。

甲状旁腺激素(PTH)的基本生理功能为动员骨钙,排出尿磷,维持血钙水平,同时促进1,25-二羟胆钙化醇的生成,并通过后者进一步调节钙、磷代谢。

降钙素的基本作用为降低血钙,其作用与PTH相反,主要抑制破骨细胞的形成和活性,并促进破骨细胞转变为成骨细胞,促进骨质钙化。此外,降钙素促进尿钙、尿磷排出,阻碍1,25-二羟胆钙化醇的生成。

血清游离钙浓度升高、降低即刻抑制或刺激PTH的分泌,而1,25-二羟胆钙化醇水平高低对PTH生物合成的影响则常需数小时至数日才显效,(PTH)与 $[Ca^{2+}]$ 及(1,25-二羟胆钙化醇)之间存在反馈调节。

3. 血磷的调节 血磷浓度不如血钙稳定,波动较大,文献中血磷浓度正常范围不一,儿童的血磷浓度一般较成人为高。与血钙明显不同,血磷中约85%为游离的无机磷,约15%与蛋白结合。临床上所测的血磷浓度通常是指血清中以无机磷酸盐形式存在的磷。正常成人血磷浓度范围为0.8~1.6mmol/L,血细胞和血磷脂中所含的磷浓度远大于此,但一般不将其包含在血磷之中。

血磷浓度及其组成亦受体液酸碱平衡状态的影响,pH 7.4时 HPO_4^{2-} 与 $NaHPO_4^-$ 两者之和约占游离无机磷 P_i 的85%, $H_2PO_4^-$ 约占15%。

血磷浓度日常的变化幅度可达50%,是由肠的吸收与尿的排出之间的平衡调节的。磷的吸收主要在空肠进行,第一步为依赖于Na的 P_i 摄取,血浆1,25-二羟胆钙化醇水平升高促进 P_i 的吸收,反之则抑制。进食后血磷浓度明显升高,过多的 P_i 在PTH的调节下经肾排出,PTH能抑制近曲小管对 P_i 的摄取,而增加尿中 P_i 的排出。

二、钙、磷代谢紊乱

血清钙、磷浓度异常会导致生命活动过程出现一系列紊乱。由于正常人血中的磷酸根主要是 HPO_4^{2-} ,而 $CaHPO_4$ 是难溶电解质,故 $[Ca^{2+}]$ 和 $[HPO_4^{2-}]$ 之乘积等于一常数。正因如此,血钙与血磷其中之一浓度异常,另一必然受到牵连。

(一) 低钙血症

低钙血症一般指离子钙浓度低于正常值。血清蛋白浓度正常时,血钙浓度低于2.10mmol/L,血清游离钙浓度低于1.12mmol/L,称为低钙血症(hypocalcemia)。酸中毒或低蛋白血症时蛋白结合钙降低,而碱中毒或高蛋白血症时蛋白结合钙增高,血清游离钙浓度均仍可正常。

1. 低钙血症的病因和发病机制 低钙血症常因肠道吸收不良,维生素D代谢障碍,甲状旁腺功能减退及肾功能衰竭所致。

(1) 维生素D代谢障碍:由于维生素D不足,肠吸收钙减少,尿丢失钙增加,导致低钙血症及钙缺乏。主要见于:①食物中缺少维生素D或接触阳光过少,见于儿童营养不良性佝偻病;②肠吸收障碍,慢性腹泻、脂肪泻使维生素D吸收障碍;③维生素D羟化障碍,肝硬化、遗传性 1α 羟化酶缺乏,体内生成1,25-二羟胆钙化醇减少;④维生素D分解加速,苯巴比妥、苯妥英钠等抗癫痫药可增加肝微粒体氧化酶活性,使维生素D加速分解为无活性的代谢产物。

(2) 甲状旁腺功能减退:有原发与继发之分。原发者较少见,原因有先天性甲状旁腺发育不全或不发育,体内有PTH抗体等;继发者较多见,常为甲状腺手术、放射治疗伤及甲状旁腺。

(3)肾功能衰竭:慢性肾功能衰竭常发生低钙血症,其主要发病机制有:①高血磷,因肾小球滤过率降低,磷酸盐排出减少,血磷升高,导致血钙降低;②维生素D羟化障碍,钙吸收减少。③骨对抗PTH,骨钙动员减少。

此外,急性胰腺炎时释放出脂肪酸与钙结合成皂钙,血钙暂时降低;氟中毒时,大量氟与钙结合成不易溶解的氟化钙;大量输注库存血时,枸橼酸与钙结合,也可诱发低钙血症。

2.低钙血症对机体的影响 低钙血症对机体的影响与血钙降低的程度可不完全一致,而与血钙降低的速度有关。慢性轻、中度的低钙血症可无明显临床表现,但血清游离钙浓度严重而迅速的下降则可出现明显异常。

(1)神经肌肉:Ca²⁺可降低神经肌肉兴奋性,低钙血症时,神经肌肉兴奋性增高,出现手足抽搐、肠痉挛、喉鸣、惊厥,严重者可致癫痫大发作。儿童长期低钙血症有精神萎靡、智力发育迟缓;成人则常有烦躁不安、记忆力减退。

(2)骨骼:低钙血症伴钙缺乏可致骨钙化障碍。小儿多表现为佝偻病,成人则表现为骨质疏松、骨质疏松。

(3)心脏:低钙血症时细胞膜内、外[Ca²⁺]差减小,Ca²⁺内流减慢,同时Na⁺-Ca²⁺交换减少,心肌收缩力下降。新生儿严重低钙血症可致心力衰竭。

(4)其他:长期低钙血症,皮肤粗糙,色素沉着,毛发稀疏,指甲易脆,白内障,免疫功能降低等。

心电图表现:Q-T间期延长、ST段延长、T波平坦或倒置。

实验室检查:血钙浓度<2.10mmol/L,血清游离钙浓度<1.12mmol/L。

(二) 高钙血症

血清蛋白浓度正常时,血钙浓度高于2.60mmol/L,血清游离钙浓度高于1.23mmol/L,称为高钙血症(hypercalcemia)。

1.高钙血症的病因和发病机制

(1)甲状旁腺机能亢进:原发性甲状旁腺功能亢进是高钙血症最常见的病因,常见于甲状旁腺腺瘤和甲状旁腺增生,少数为甲状旁腺癌。PTH是调节钙代谢的重要激素,分泌过多可促进破骨细胞活性,骨钙释放增多,引起血钙升高。

(2)恶性肿瘤:如乳腺癌、骨肿瘤、脾癌、卵巢癌、多发性骨髓瘤、急性淋巴性白血病等,引起高血钙的发生率仅次于原发性甲状旁腺功能亢进。导致血钙升高的原因主要有二:①骨转移性肿瘤,引起骨质破坏,骨钙释放,血钙升高;②非骨转移性肿瘤细胞可释放PTH相关蛋白(PTH-related protein, PTH-rp),具有PTH活性,引起血钙升高。

(3)肠吸收钙增多:见于维生素D中毒,过量的维生素D一方面使肠吸收钙增加,另一方面使骨组织破骨活跃,骨钙外流,导致血钙增高。

此外,甲状腺功能亢进,肾上腺皮质功能减退,噻米齐特(Tiamizide)利尿等亦常可引起高血钙。

2.高钙血症对机体的影响

(1)神经肌肉:高血钙对中枢及外周神经系统均有抑制,轻度表现为记忆力减退、抑郁、易疲劳,严重者失忆、极度衰弱、精神障碍甚至精神分裂,以至木僵、昏迷。外周方面主要有四肢肌肉松弛,张力减退,腱反射抑制等。

(2)心血管:高血钙时心肌钠内流受抑制,心肌兴奋性、传导性均降低,表现为心动过缓,心肌快反应细胞动作电位平台期缩短,复极加速,易致心律不齐,严重者可发生致命性心律失常或心搏骤停。此外,高血钙患者即使肾功能正常也常有高血压,提示高血钙可导致外周血管阻力增高。钙有正性心力作用,可使心输出量增高。

(3)肾:高血钙可致肾血流减少,严重时可导致肾衰。肾对高血钙相当敏感,肾小管受累较为多见,有水肿、坏死、基底膜钙化等改变,使浓缩功能减退,出现多尿、夜尿。有时钙化管型甚至阻塞肾小管而导致无尿,严重者甚至发展为尿毒症。

(4)其他:血钙升高可导致多处异位钙化,如血管钙化,关节周围钙化,软骨钙化,结膜、鼓膜钙化等,并引起相应器官功能障碍。

血钙超过 4.5mmol/L 可发生高血钙危象,表现为多饮、多尿、严重脱水、高热、心律紊乱、意识不清等,若抢救不力,患者常死于肾衰及循环衰竭。

心电图表现:房室传导阻滞, Q-T 间期缩短,但严重者 Q-T 间期延长、T 波变宽。

实验室检查:血钙浓度 $>2.60\text{mmol/L}$,血清游离钙浓度 $>1.23\text{mmol/L}$ 。

(三) 低磷血症

血清磷浓度低于 0.8mmol/L ,称低磷血症(hypophosphatemia)。由于正常血清磷浓度波动较大,血清磷浓度并不是一个能够灵敏而特异地反映机体磷平衡的指标。

1. 低磷血症的病因和发病机制 低磷血症一般见于因磷向细胞内液转移,由肠道进入细胞外液的磷减少和(或)经肠道或肾排出的磷增多。

(1)摄入减少:正常膳食中含磷足够多,因摄入减少而导致低磷血症者甚为少见。但剧烈呕吐或过量应用可与磷结合的抗酸药,如氧化铝、碳酸铝等可导致磷摄入减少。

(2)磷向细胞内转移:是低磷血症最常见的原因,与 6-磷酸葡萄糖,1,3-二磷酸甘油酸以及 ATP 等高能磷酸化合物的形成有关。

(3)甲状旁腺激素过多:抑制近曲小管对磷的重吸收可引起低磷血症。

2. 低磷血症对机体的影响 严重低磷血症对机体既有即刻影响又有长期后果。

(1)急性影响:有红细胞功能障碍,有时导致溶血。细胞内 2,3-二磷酸甘油酸和 ATP 缺乏起重要作用。正常时 2,3-二磷酸甘油酸使氧解离曲线右移,有利于组织对氧的利用。细胞内 2,3-二磷酸甘油酸减少,损害向周围组织供氧,而红细胞内 ATP 水平降低,可能不足以维持细胞膜结构而导致溶血。

(2)长期后果:严重低磷血症患者可能发生肌无力,累及膈肌可引起呼吸衰竭。严重缺磷亦可导致充血性心力衰竭和中枢神经系统功能紊乱,表现为过度兴奋、软弱无力、感觉异常、反应迟钝、癫痫发作及昏迷。

实验室检查:血清磷浓度 $<0.8\text{mmol/L}$ 。

(四) 高磷血症

成人血清磷浓度高于 1.6mmol/L ,儿童血清磷浓度高于 1.9mmol/L ,称为高磷血症(hyperphosphatemia)。

1. 高磷血症的病因和发病机制

(1)肾功能衰竭:急、慢性肾衰是高磷血症最常见的原因。此时肠道吸收的磷超过肾排出磷的能力,导致血清磷升高。

(2)骨磷释放增加:在某些继发性甲状旁腺功能亢进患者,因PTH溶骨作用增强,骨磷释放增加,也可导致血清磷升高。

(3)磷进入细胞外液增多:外源性者见于口服含磷化合物,应用含磷缓泻药或灌肠剂,维生素D中毒,输注贮存血以及白磷烧伤患者。此外,磷在细胞内、外液的重新分布,亦可导致内源性细胞外液磷增加而导致高磷血症,见于呼吸性酸中毒,糖尿病酮症酸中毒,乳酸酸中毒、肿瘤的细胞毒性药物化疗细胞损伤以及溶血等。

2. 高磷血症对机体的影响

严重急性高磷血症可导致低钙血症,与血中 $[Ca][P]$ = 常数有关,常发生迁移性钙化(metastatic calcification)累及肾、心肌蒲金斯纤维、肺泡膜、皮下组织、胃肠道和小动脉及静脉等,可导致心律失常、心衰、低血压、休克、肾衰、急性多发性关节痛、肢端坏死等。

实验室检查 血清磷浓度 $>1.6\text{mmol/L}$ (或儿童 $>1.9\text{mmol/L}$)。

(五) 钙、磷代谢紊乱的防治

1. 低血钙、高血磷防治的病理生理基础

病因防治,针对病因防患于未然,如佝偻病、软骨病给予维生素D、甲状腺手术避免损伤甲状旁腺。

补充钙剂,对低血钙者予以补钙,有PTH抵抗仅给维生素D无效者,可用1,25-二羟胆钙化醇。

降低肠对磷的吸收,可口服氢氧化铝凝胶与磷形成不易吸收的复合物。肾功能衰竭所致的高血磷,必要时可用透析疗法。

2. 高血钙、低血磷防治的病理生理基础

一般疗法,可限制钙的摄入,大量输液以纠正水、电解质平衡紊乱,促进钙的排出。

病因治疗,针对不同病因积极控制原发病,如维生素D中毒者停用维生素D,手术治疗原发甲状旁腺功能亢进。但高钙血症者易发生麻醉意外,故选择外科手术治疗前宜先行内科治疗,降低血钙。

降钙治疗,有多种方法可供选择,如依他尼酸、呋塞米等髓祥性利尿剂,降钙素、糖皮质激素、无机磷,以及腹膜或血液透析等。

低血磷通常无特异性的表现,易被原发病的临床表现所掩盖,故应保持警惕、及时识别,有时难以纠正的高血钙适当补磷常可奏效。

第五节 镁代谢紊乱

一、正常镁代谢

镁是机体内含量仅次于钙、钠、钾,占第四位的阳离子。在细胞内,镁的含量仅次于钾而占第二位。

正常成人内含镁总量约为 1.1mol (27g),其中99%的镁分布于细胞内。细胞内的镁50%~60%(约 $13\sim 17\text{g}$)存在于骨骼中,20%~30%(约 $6\sim 8\text{g}$)存在于肌肉组织,10%~15%(约 $3\sim 4\text{g}$)存在于其他软组织。镁在不同组织细胞内的含量不一致,其中

80%~90%为结合形式,与蛋白质及带负电荷的分子结合,主要存在于细胞核、线粒体、内质网和细胞浆中。胞浆中80%左右的镁与ATP形成复合物,浓度相对恒定。游离镁与结合镁构成细胞内的平衡体系,可互相交换保持动态平衡。心、肝、肾中镁的交换远大于骨骼肌、红细胞和脑。体内的镁仅大约1%分布在细胞外,血管外液中约170mg,血浆中约60mg。正常血清镁浓度为0.80~1.20mmol/L。血浆中的镁有三种存在形式:①约55%为离子化的 Mg^{2+} ,有生物活性;②32%与蛋白质,主要为白蛋白,少量为球蛋白非特异结合;③13%与 HCO_3^- 、 HPO_4^{2-} 和 SO_4^{2-} 等阴离子形成含镁复合物。

通常镁的摄入量为每天10~20mmol,其中30%~50%可被肠道吸收,其余随粪便排出体外。吸收的多少与镁的摄入量有关:摄入量少,吸收增加;摄入量多,吸收减少。正常成人每日镁的最低需要量为10~12mmol,一般以每日摄入12~15mmol为宜。镁普遍存在于天然食物中,坚果、谷类、绿叶蔬菜和肉类中含量丰富。只要正常进食,机体一般不至于缺镁。

肾是调节镁平衡的主要器官,通过滤过和重吸收保持镁的平衡,每日约有4mmol经尿排出。

甲状旁腺激素(PTH)促进肠道对镁的吸收和肾小管对镁的重吸收,并通过负反馈机制参与血清镁浓度的调控。维生素D及其代谢产物1,25-二羟胆钙化醇可增强肠道对镁的吸收,而食物中过多的磷酸盐、草酸、纤维和游离脂肪酸则可与 Mg^{2+} 结合为不溶解的复合物,影响镁的吸收。

镁参与体内多种酶促反应,是数百种酶系统的辅因子,为底物(如MgATP)的形成所必需,是一种酶的变构激活剂,可保持膜的稳定性,腺苷酸环化酶、 Na^+ - K^+ -ATP酶有赖于镁的存在。镁对糖酵解、氧化磷酸化、核苷酸代谢、磷酸肌醇代谢和蛋白质合成等生物过程具有广泛而重要的影响。

二、镁代谢紊乱

(一) 低镁血症

血清镁浓度低于0.8mmol/L,称为低镁血症(hypomagnesemia)。

1. 低镁血症的病因及发病机制

(1)摄入不足:见于长期营养不良、禁食、厌食或长期胃肠外营养治疗未注意镁的补充者。

(2)吸收不良:镁可被整个肠道吸收,以回肠空肠最多。小肠切除,严重腹泻,局限性肠炎、小肠或胆管瘘、持续的胃肠吸引,以及慢性酒精中毒、吸收不良综合征、高磷膳食(如牛奶喂养的婴儿)可使镁经消化道吸收减少而排出增多。

(3)肾排镁增多:肾是调节镁平衡的主要器官。正常时,肾小球滤出的镁20%~30%在近曲小管被动重吸收,60%~70%在髓袢升支和远曲小管通过主动转运吸收,随尿排出的镁大约相当于摄入镁量的30%~60%。下列情况下肾排镁增多:

1)利尿药:呋塞米、丁苯氧酸、依他尼酸等髓袢利尿药抑制髓袢对镁的重吸收,甘露醇、高渗葡萄糖、尿素通过渗透性利尿,使镁随尿排出增多。

2)高钙血症:钙对肠道吸收镁没有影响,但钙与镁在肾小管中被重吸收时相互竞争,

高钙血症可使镁在肾小管的重吸收减少。

3)氨基糖甙类抗生素及强心甙:引起可逆性肾小管损害,导致肾保镁功能减退,排镁增多。

4)内分泌及代谢异常:醛固酮增多、严重甲状旁腺功能亢进、治疗后的甲状旁腺功能减退、糖尿病渗透性利尿及酮症酸中毒,均能使肾小管吸收镁减少,而使镁随尿排出增多。

(4)细胞外液镁过多进入细胞内:胰岛素治疗糖尿病酸中毒,因糖原合成增加,镁与钾一道较多进入细胞内,往往导致低镁血症。

2. 低镁血症对机体的影响

(1)神经肌肉:往往表现为兴奋性增高,出现小束肌纤维收缩、震颤、手足搐搦等,严重者可有癫痫大发作。其机制主要有三:①镁具有稳定神经轴突的功能,低镁血症时轴突兴奋的阈值下降并提高神经传导速度,兴奋性增高;②镁通过竞争性抑制影响神经肌肉接头神经递质的释放,低镁血症时钙离子大量流入突触前神经末梢,导致大量递质释放,提高神经肌肉的反应性;③镁影响肌肉细胞的钙运转,低镁血症时肌浆网周围 $[Mg^{2+}]$ 降低,肌肉细胞中激发更多的 Ca^{2+} 从肌浆网中释放,提高肌肉的收缩性。

(2)心脏:低镁可引起血管痉挛,包括冠脉痉挛,可加重心绞痛,甚至引起急性心肌梗死。缺镁时心肌的兴奋性和自律性均升高,故易发生心律失常,可以很严重,甚至也可发生心室纤维颤动。临床上用镁治疗急性心肌梗死可减少梗死范围,降低心律失常的发生率和心肌梗死病死率。

(3)低钾血症:低镁血症时常可出现低钾血症,与低镁时肾保钾功能减退有关。因髓祥升支对钾的重吸收有赖于肾小管上皮细胞中的 Na^+-K^+-ATP 酶,此酶需 Mg^{2+} 的激活。低镁可能是某些持续的难治性低钾血症的原因,如只补钾不补镁,低钾很难纠正。

(4)低钙血症:中重度低镁血症常可引起低钙血症,与甲状旁腺激素分泌不足有关。血钙浓度降低刺激甲状旁腺激素分泌,使血钙回升。这一过程由腺苷酸环化酶介导,此酶亦需 Mg^{2+} 激活,低镁使此酶不易激活,血钙进一步降低导致低钙血症。

心电图改变:P-R间期或Q-T间期延长,T波高耸。

实验室检查:血清镁浓度 $< 0.80 \text{ mmol/L}$

3. 低镁血症防治的病理生理基础

除积极防治原发病外,应视缺镁的程度选择不同的补镁途径和剂量。轻症者可口服或肌注补镁;严重低镁血症有抽搐、癫痫发作和心律失常等表现者,应及时静脉补镁。静脉补镁应谨慎进行,不仅要防止镁对肾功能的损害,同时要注意镁可能使外周小动脉扩张,而导致血压降低。

(二) 高镁血症

血清镁浓度高于 1.20 mmol/L ,称为高镁血症(hypermagnesemia)。

1. 高镁血症的病因及发病机制 由于镁代谢受肠、肾及甲状旁腺等的共同调节,经肠吸收的镁大部分由肾排出,因此一般不易发生血镁浓度过高,肾功能减退往往是排镁障碍的主要原因。

(1)肾排镁减少:见于①肾衰伴少尿或无尿,肾小球滤过功能减退;②甲状腺功能减退或Addison病,因甲状腺素或醛固酮对肾小管重吸收镁的抑制作用减弱导致排镁减少。

(2)细胞内镁外逸:见于严重糖尿病酮症酸中毒、烧伤、创伤和横纹肌溶解等。

(3)镁制剂应用过量:多见于静脉补镁过多、过快,尤以肾功能受损者更易发生。用镁盐治疗子痫不仅引起孕妇,同时导致胎儿发生高镁血症。过量应用制酸剂和轻泻剂(通常为镁制剂),有时也可引起高镁血症。

2. 高镁血症对机体的影响

(1)神经肌肉:镁过多可使神经-肌肉接头处释放乙酰胆碱减少,抑制神经-肌肉兴奋传递,高浓度的镁有箭毒样作用。血清镁浓度 $>3\text{mmol/L}$ 可发生深腱反射消失,血清镁 $>5\text{mmol/L}$ 可发生显著肌无力,甚至弛缓性麻痹,若累及呼吸肌可导致死亡。

(2)心脏:高镁可抑制房室及心室内传导,降低心肌兴奋性,可致传导阻滞,心动过缓;血清镁 $>7.5\text{mmol/L}$ 可发生心搏停止。

(3)平滑肌:高镁抑制血管平滑肌和血管运动中枢,可使小动脉、微动脉等阻力血管扩张,外周阻力降低,血压下降。对内脏平滑肌的抑制可引起暖气、呕吐、便秘、尿潴留等。

心电图改变:表现为P-R间期或Q-T间期延长,应该注意的是,低镁常引起低钾血症,其心电图改变及心律失常的发生亦应考虑低钾血症的作用。

实验室检查:血清镁浓度 $>1.20\text{mmol/L}$

3. 高镁血症防治的病理生理基础 积极防治原发病,注意改善肾功能,警惕镁过多,适当利尿增加肾脏排镁。若肾功能低下,可用透析排除过多的镁,若病情紧急可静注葡萄糖酸钙以拮抗镁的有害作用。人工呼吸抢救呼吸肌麻痹者。因高镁常伴高钾,应及时查血钾以期及时发现高血钾并积极治疗。

(郭恒怡)

主要参考文献

1. 吴其夏、余应年、卢建. 新编病理生理学. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999
2. 金惠铭. 病理生理学. 第五版. 北京: 人民卫生出版社, 2000
3. Kaufman CE and McKee PA: Essentials of Pathophysiology. Philadelphia. Lippincott William & Wilkins. 1996
4. Price SA and Wilson LM: Pathophysiology——clinical concepts of disease processes. 4th ed. St. louis. Mosbyyear Book. 1992

第八章 酸碱平衡和酸碱平衡紊乱

机体的代谢活动必须在适宜的酸碱度体液内环境中才能正常进行。体液酸碱度的相对恒定,是维持内环境稳态的重要组成部分之一。正常情况下,尽管机体经常摄入一些酸性或碱性食物,在代谢过程中不断生成酸性或碱性物质,但体液的酸碱度依靠体内的缓冲和调节的功能仍稳定在正常范围内,人体适宜的酸碱度用动脉血 pH 表示是 7.35~7.45,平均值为 7.40,变动在范围很窄的弱碱性环境。这种维持体液相对稳定的过程,称为酸碱平衡(acid-base balance)。

病理情况下可引起酸碱超负荷或严重不足或调节机制障碍,导致体液内环境酸碱稳态破坏,形成酸碱平衡紊乱(acid-base disturbance)。及时发现和正确处理常常是治疗成败的关键。近 20 年来由于对酸碱平衡的认识不断深化,血气分析等诊疗技术不断提高,酸碱状态判断已成为临床日常诊疗的基本手段。

本章以细胞外液的酸碱状态为基础,在阐述正常机体酸碱调节机制之后,叙述各种类型酸碱失衡的常见原因、代偿功能以及对机体的影响,为临床的防治提供理论基础。

第一节 酸碱物质的来源及稳态

一、体液酸碱物质的来源

体液中的酸性或碱性物质主要是细胞内物质在分解代谢过程中产生的,食物中也含有酸性或碱性物质,但量不多,在普通膳食条件下,酸性物质产生量远远超过碱性物质。

(一) 两种酸及其来源

1. 挥发酸(volatile acid) 机体在代谢过程中产生最多的酸性物质是碳酸。糖、脂肪和蛋白质在其分解代谢中,氧化最后阶段的终产物是 CO_2 , CO_2 与水结合生成碳酸,碳酸可释出 H^+ ,也可以形成气体 CO_2 ,从肺排出体外,所以称为挥发酸。



CO_2 和水结合为碳酸的可逆反应虽可自发地进行,但主要是在碳酸酐酶的作用下进行的,碳酸酐酶主要存在于红细胞、肾小管上皮细胞、肺泡上皮细胞及胃粘膜细胞中。

组织细胞代谢产生的 CO_2 的量是相当可观的,成人在安静状态下每天可产生 300~400L,如果全部与水合成 H_2CO_3 ,并释放 H^+ ,相当于每天产 H^+ 13mol~15mol 左右。运动时和代谢率增加时 CO_2 生成量显著增加,挥发酸可以通过肺进行调节,增加 CO_2 排出,称为酸碱的呼吸性调节。

2. 固定酸(fixed acid) 是指不能变成气体由肺呼出,而只能通过肾由尿排出的酸性物质,又称非挥发酸(unvolatile acid),指 H_2CO_3 以外的酸。如蛋白质分解代谢产生的硫

酸、磷酸和尿酸；糖酵解生成的甘油酸、丙酮酸和乳酸，糖氧化过程生成的三羧酸；脂肪代谢产生的 β -羟丁酸和乙酰乙酸等。

上述酸性物质离解产生的 H^+ 每天仅有 $50 \sim 100\text{mmol}$ ，与每天产生的挥发酸相比要少得多。固定酸可以通过肾进行调节，称为酸碱的肾性调节。

(二) 碱的来源

在体内代谢过程中也可产生碱性物质，如氨基酸脱氨基所产生的氨，这种氨经肝脏代谢后生成尿素，正常时并不是碱的主要来源，但酸中毒时，肾小管细胞泌氨可以中和原尿中的 H^+ 。食物中特别是蔬菜、瓜果中所含的有机酸盐，如柠檬酸盐、苹果酸盐和草酸盐，均可与 H^+ 起反应，分别转化为柠檬酸、苹果酸和草酸， Na^+ 或 K^+ 则可与 HCO_3^- 结合生成碱性盐。人体碱的生成量与酸相比则少得多。（见图 8-1）

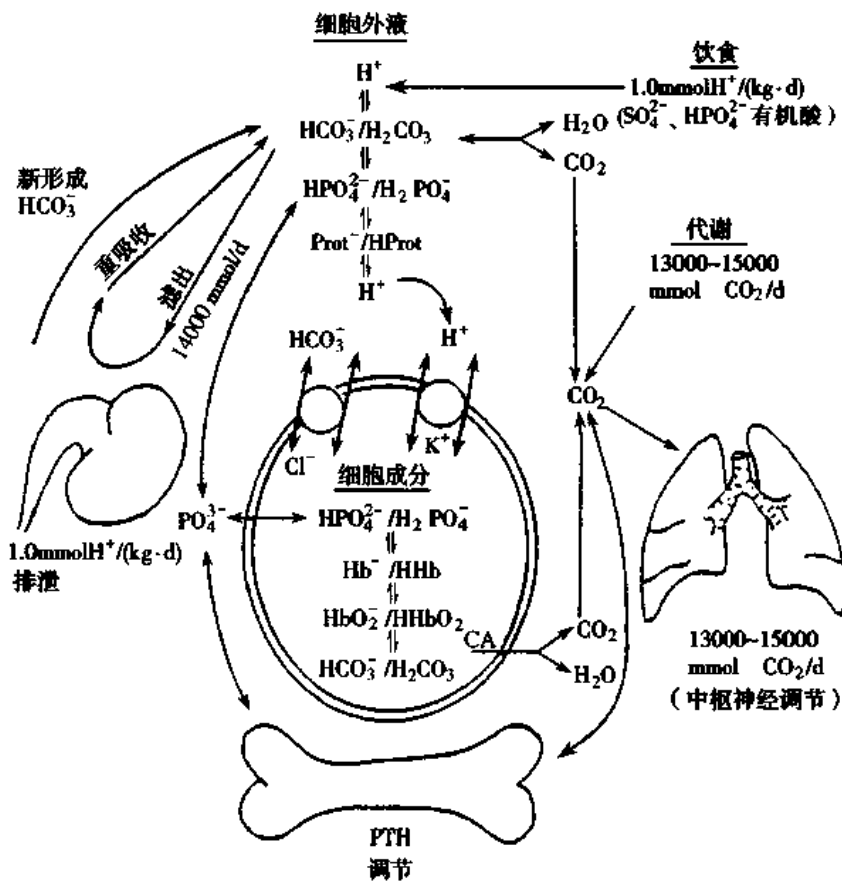


图 8-1 酸碱的生成、缓冲与调节

二、酸碱平衡的调节

尽管机体不断生成和摄取酸碱物质，但血液 pH 值并不发生显著变化，这是由于体液中的缓冲系统可以减轻 pH 的显著变化以及一系列的肺和肾调节的作用，保持了酸碱的稳态。

(一) 血液的缓冲作用

血液缓冲系统 由弱酸(缓冲酸)及其相对应的共轭碱(缓冲碱)组成，血液的缓冲系

统主要有碳酸氢盐缓冲系统、磷酸盐缓冲系统、血浆蛋白缓冲系统、血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲系统五种(表 8-1)。

表 8-1 全血的五种缓冲系统

缓冲酸		缓冲碱
H_2CO_3	\rightleftharpoons	$HCO_3^- + H^+$
$H_2PO_4^-$	\rightleftharpoons	$HPO_4^{2-} + H^+$
HPr	\rightleftharpoons	$Pr^- + H^+$
HHb	\rightleftharpoons	$Hb^- + H^+$
HHbO ₂	\rightleftharpoons	$HbO_2^- + H^+$

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

血液缓冲系统可以立即缓冲所有的固定酸,其中以碳酸氢盐缓冲系统最重要,这是因为:①含量最多,占血液缓冲总量的 1/2 以上

(见表 8-2),②该系统可进行开放性调节—碳酸能和体液中溶解的 CO_2 取得平衡而受呼吸的调节,碳酸氢盐能通过肾调节,而增加其缓冲能力。

但碳酸氢盐缓冲系统不能缓冲挥发酸,挥发酸的缓冲主要靠非碳酸氢盐缓冲系统,特别是 Hb^- 及 HbO_2^- 缓冲。

表 8-2 全血中各缓冲体系的含量与分布

缓冲体系	占全血缓冲系 %
HCO_3^- 缓冲系统	53
血浆 HCO_3^-	35
细胞内 HCO_3^-	18
非 HCO_3^- 缓冲系统	47
HbO_2 及 Hb	35
磷酸盐	5
血浆蛋白	7

(二) 肺在酸碱平衡中的调节作用

肺在酸碱平衡中的作用是通过改变肺泡通气量来控制挥发酸(H_2CO_3)释出 CO_2 的排出量的,使血浆中 HCO_3^- 与 H_2CO_3 比值接近正常,以保持 pH 值相对恒定。

肺泡通气量是受延髓呼吸中枢控制的,呼吸中枢接受来自中枢化学感受器和外周化

学感受器的刺激。呼吸之所以能调节 $PaCO_2$ 是因为呼吸中枢化学感受器对 $PaCO_2$ 变动非常敏感, $PaCO_2$ 升高,虽不能直接刺激中枢的化学感受器,但因 CO_2 是脂溶性物质容易透过生物膜,可以改变脑脊液的 pH 值,使 H^+ 增加,刺激位于延髓腹外侧表面对 H^+ 有极高反应的中枢化学感受器,从而兴奋呼吸中枢,明显增加肺的通气量。 $PaCO_2$ 的正常值为 40mmHg(5.32kPa),若增加到 60mmHg(8kPa)时,肺通气量可增加 10 倍,结果导致 CO_2 呼出量显著增加,从而降低血中 H_2CO_3 或 $PaCO_2$ 浓度,实现反馈调节。但如果 $PaCO_2$ 进一步增加到 80mmHg(10.7kPa)以上时,呼吸中枢反而受到抑制,称 CO_2 麻醉。

呼吸中枢也接受外周化学感受器的刺激,主动脉体特别是颈动脉体感受器,能感受缺氧、pH 和 CO_2 的刺激,但较迟钝, PaO_2 只有低于 60mmHg(8kPa)时,才能刺激外周化学感受器,反射性引起呼吸加深加快,增加肺泡通气量。但 PaO_2 过低对呼吸中枢的直接作用是抑制效应。总之,外周化学感受器与中枢化学感受器相比,反应较不敏感,所以 $PaCO_2$ 升高或 pH 降低时,主要是通过延髓中枢化学感受器感受。

(三) 肾在酸碱平衡调节中的作用

肾脏主要调节固定酸,通过排酸或保碱的作用来维持 HCO_3^- 浓度,调节 pH 值使之相对恒定。

1. 近端肾小管泌 H^+ 保碱

(1) Na^+ - H^+ 反向转运体 (Na^+ - H^+ antiporter) 泌 H^+ 保碱。肾小管细胞泌氢的同时, 常伴有 HCO_3^- 的重吸收, 肾小管细胞内含有碳酸酐酶 (carbonic anhydrase, CA), 能催化 H_2O 和 CO_2 结合生成 H_2CO_3 , H_2CO_3 可部分解离出 H^+ 和 HCO_3^- , H^+ 由小管细胞分泌到肾小管腔内, H^+ 分泌与 Na^+ 重吸收相关联, 即泌 H^+ 时需与管腔中的 Na^+ 交换, 两者转运方向相反, 称 H^+ - Na^+ 交换或 H^+ - Na^+ 反向转运。 Na^+ - H^+ 反向转运是继发性主动转运所需能量是从 Na^+ - K^+ ATP 酶酶解 ATP 而来, 此酶使 Na^+ 泵出多于 K^+ 泵入, 使细胞内 Na^+ 处于一个较低浓度, 因此有利于细胞外 Na^+ 泵入而 H^+ 泵出。 Na^+ 进入细胞内后与小管内形成的 HCO_3^- 结合为 NaHCO_3 , 由基侧膜 Na^+ - HCO_3^- 载体同向重吸收到血循环。其结果是在碳酸酐酶作用下, 小管上皮向管腔分泌 1mol H^+ , 也同时在血浆增加 1mol HCO_3^- , 酸中毒时碳酸酐酶活性增高, 泌 H^+ 及保碱的作用加强。肾小球滤过的 HCO_3^- , 90% 在近曲小管被重吸收, 这是因为近曲小管刷状缘也富含碳酸酐酶。小管分泌的 H^+ 和肾小球滤过的 HCO_3^- 结合成 H_2CO_3 , H_2CO_3 在 CA 的作用下生成 CO_2 和 H_2O , CO_2 弥散进入细胞内, 和细胞内 H_2O 结合, 在 CA 作用下生成 H_2CO_3 。小管液中的 H_2O , 则随尿排出对尿液 pH 变化不大。 Na^+ - H^+ 转运体泌 H^+ 量约占近端肾小管总泌 H^+ 量的 $2/3$ 。髓祥升支粗段和远曲小管泌 H^+ 重吸收 HCO_3^- 盐, 也是由 Na^+ - H^+ 反向转运体所完成的。

(2) 近端肾小管主动泌 H^+ , 即通过管腔膜 H^+ -ATP 酶主动耗能将 H^+ 泌至肾小管腔。实验证明约 $1/3$ 泌 H^+ 是通过这一方式完成的。这种泌 H^+ 的功能随着酸中毒加重可不断增加, 并可可将管腔滤液中碱性 HPO_4^{2-} 变为酸性 H_2PO_4^- 使尿液不断酸化 (图 8-2)。

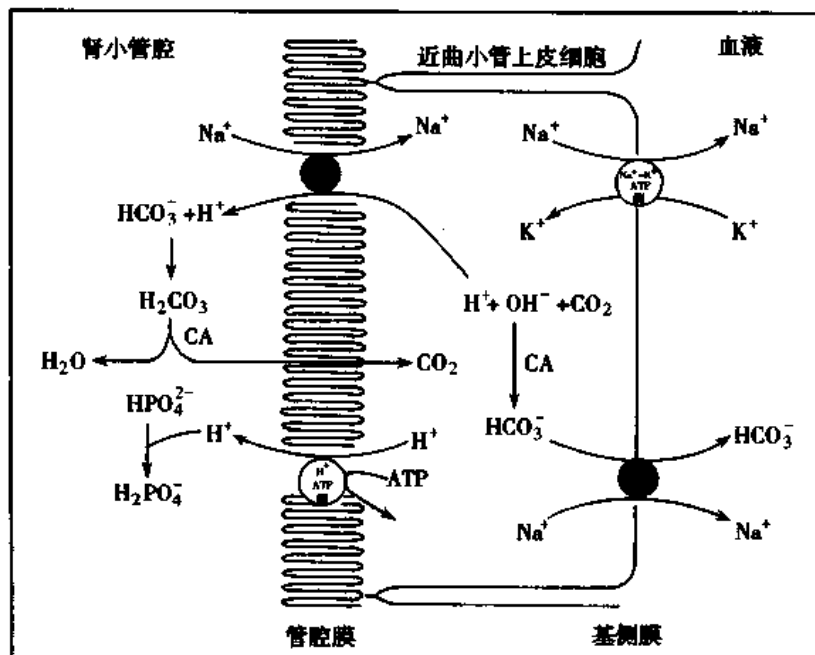


图 8-2 近曲小管泌 H^+ 重吸收 HCO_3^- 示意图
○表示主动转运 ●表示继发性主动转运 CA 碳酸酐酶

2. 远端肾单位集合管的泌氢 尿液酸化和 HCO_3^- 重吸收 远端肾单位是由致密斑

开始的,包括远曲小管、连结段和集合管,远端酸化作用(distal acidification)是由集合管的闰细胞承担的。闰细胞位于集合管上皮细胞之间又称泌氢细胞,它并不能转运 Na^+ , 是一种非 Na^+ 依赖性的泌氢,是借助于管腔膜 H^+ -ATP 酶泵向管腔泌 H^+ 的,也可以 H^+ - K^+ ATP 酶主动泌 H^+ 并交换 K^+ 使尿液酸化。在基侧腔以 Cl^- - HCO_3^- 交换的方式再生成 HCO_3^- (见图 8-3)。在集合管管腔泌出的 H^+ 与 HPO_4^{2-} 结合生成 H_2PO_4^- , 如尿液 pH 降到 4.8 左右时, H_2PO_4^- 与 H_2PO_4^- 两者比例由正常 4:1 变为 1:99, 此时尿液中所有磷酸盐已全部转变为 H_2PO_4^- 。在尿液中,磷酸盐几乎都不能发挥缓冲作用了,并与弥散入管腔的 NH_3 结合成 NH_4^+ , 从尿中排出,使尿液酸化。

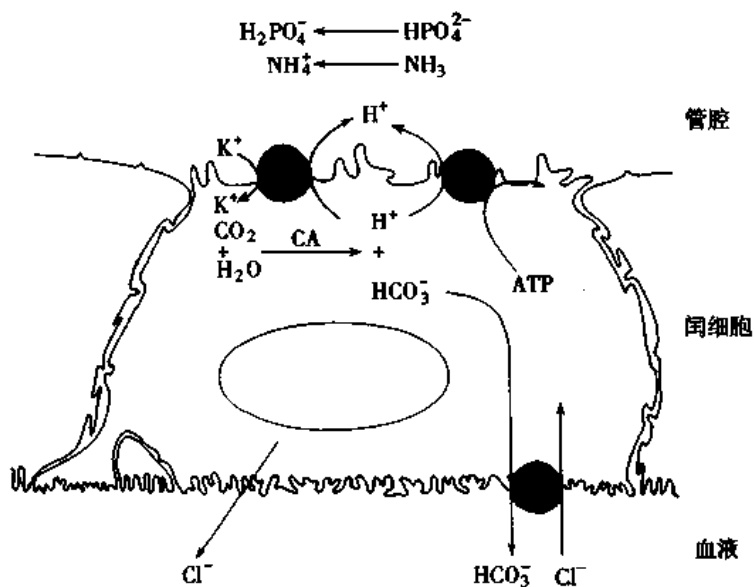


图 8-3 集合管闰细胞泌氢保碱示意图

3. 泌 NH_3 泌 NH_4^+ 保碱 氨(NH_3)和铵(NH_4^+)的生成和排出是 pH 依赖性的,即酸中毒越严重,尿排 NH_4^+ 量越多。近曲小管上皮细胞是产 $\text{NH}_3 \cdot \text{NH}_4^+$ 的主要场所,线粒体内由谷氨酰胺酶(glutaminase, GT)水解谷氨酰胺(glutamine)产生谷氨酸,谷氨酰胺 \rightarrow NH_3 谷氨酸,而谷氨酸 \rightarrow $\text{NH}_3 + \alpha$ -酮戊二酸。酸中毒越严重,谷氨酰胺酶的活性也越高,产生氨和产生 α -酮戊二酸也越多。 α -酮戊二酸进而生成 2HCO_3^- , 由基侧膜 Na^+ - HCO_3^- 同向转运进入循环;而 NH_3 与细胞内碳酸离解的 H^+ 结合成 NH_4^+ , 通过 NH_4^+ - Na^+ 交换进入管腔,由尿中排出。 Na^+ 又与 HCO_3^- 同向转运进入血循环(图 8-4)。

NH_3 是脂溶性的,近曲小管可以通过非离子扩散泌 NH_3 和 Na^+ - NH_4^+ 离子运转,泌 $\text{NH}_3 \cdot \text{NH}_4^+$ 同时保碱。泌 NH_4^+ 保 Na^+ 方式和 Na^+ - H^+ 反向运转相似,其能量都是从 Na^+ - K^+ -ATP 酶酶解而来。当酸中毒严重时,磷酸盐缓冲系统不能行使缓冲功能,可由肾单位泌 NH_3 , 中和尿液中 H^+ , 并结合成 NH_4^+ 从尿中排泄。肾小管中的 NH_4 在髓袢升支粗端可再分解为 H^+ 与 NH_3 , H^+ 再通过远曲小管 Na^+ - H^+ 反向交换体泌出。而 NH_3 则弥散到集合管。与集合管上皮泵出 H^+ 结合由尿排出,使尿液进一步酸化(图 8-5)。

总之,肾脏对酸碱的调节主要是通过肾小管细胞的活动来实现的。肾小管细胞中的

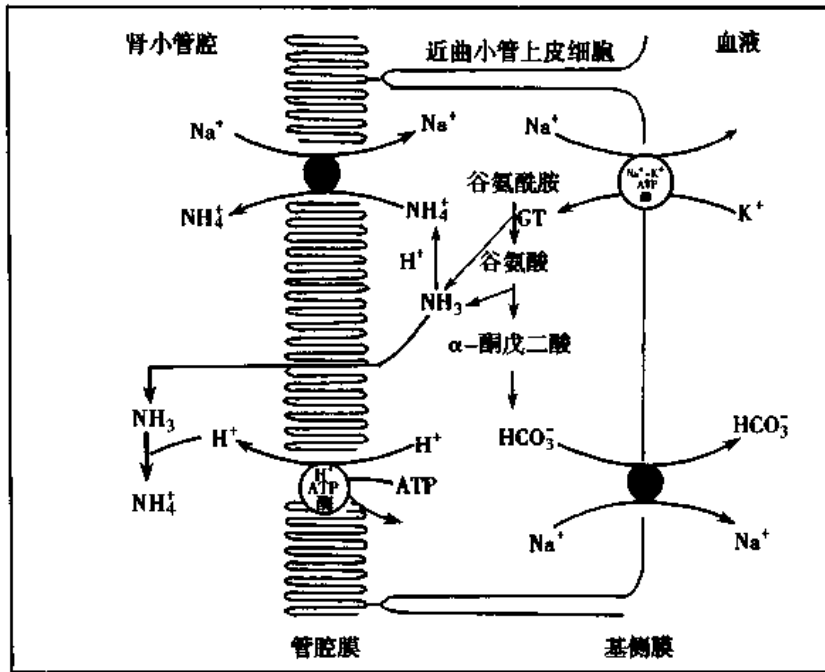


图 8-4 近曲小管泌 NH_4^+ 重吸收 HCO_3^- 示意图
 ○表示主动转运 ●表示继发性主动转运 GT表示谷氨酰胺酶

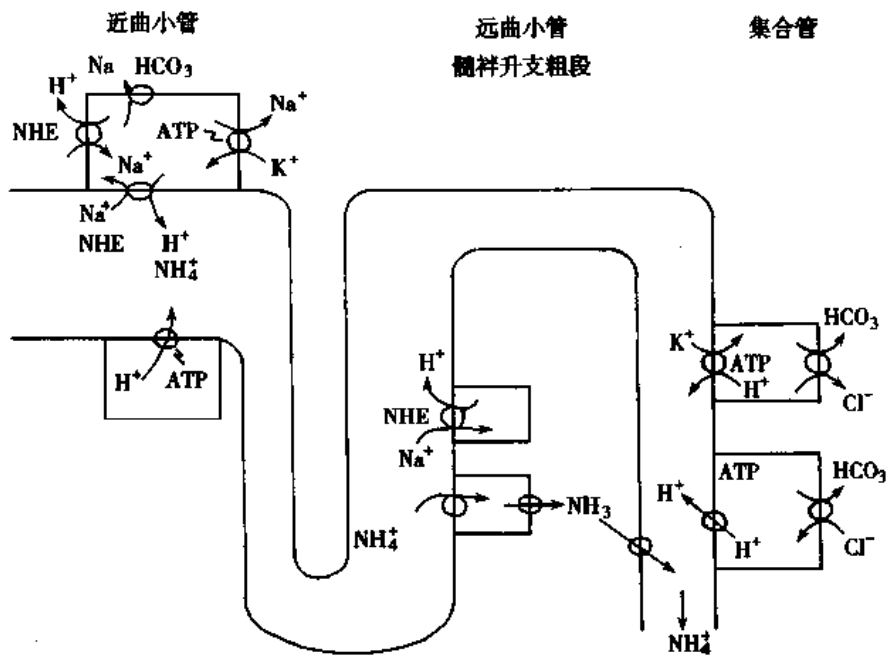


图 8-5 肾脏对酸碱平衡离子运转调节 $\text{NH}_3 \cdot \text{NH}_4^+$ 运转图
 (注 NHE 指 $\text{Na}^+ \cdot \text{H}^+$ 转运体)

碳酸酐酶高效地催化 CO_2 和 H_2O 合成 H_2CO_3 , 由 H_2CO_3 解离出来的 HCO_3^- 被回收到血浆中, 而 H^+ 则通过 $\text{H}^+ \cdot \text{Na}^+$ 交换分泌到肾小球滤液中。在近曲小管处分泌的 H^+ 与滤液中的 HCO_3^- 结合, 在刷状缘碳酸酐酶的作用下, 滤液中的 H_2CO_3 全部形成 CO_2 和水, 没有

H⁺ 排出,因而小管液 pH 改变也不大。但近曲小管和集合管处也有主动泌 H⁺ 功能,肾小管分泌的 H⁺ 首先和 HPO₄²⁻ 结合,形成 H₂PO₄⁻,尿的 pH 下降,随着酸中毒加重,近曲管泌 NH₄⁺ 增加,集合管泌 NH₃ 增加并与 H⁺ 结合以 NH₄⁺ 的形式排出,可调节尿中的酸度,使排 H⁺ 保碱的功能前后呼应,达到相当完善的程度。在碱中毒时碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性下降,泌 H⁺ 和泌 NH₃ 减少,HCO₃⁻ 排出增多,同时集合管也可以排出 HCO₃⁻,维持酸碱稳态。见表 8-3。

表 8-3 肾小管离子转运体分布

转运体	存在部位	抑制剂
Na ⁺ -H ⁺ 反向转运体	近端肾小管、髓祥升支粗段、远曲小管	氨氯吡咪 (Amiloride)
H ⁺ -ATP 酶	近端肾小管、集合管	巴菲罗霉素 A (Bafilomycin A)
H ⁺ -K ⁺ 酶	集合管	
Cl ⁻ -HCO ₃ ⁻ 交换体	集合管	
Na ⁺ -HCO ₃ ⁻ 同向转运体	近端肾小管、髓祥升支粗段	二硫酸、二苯乙烯

(四) 组织细胞对酸碱平衡的调节作用

机体大量组织细胞内液也是酸碱平衡的缓冲池,细胞的缓冲作用主要是通过离子交换进行的,如 H⁺-K⁺,H⁺-Na⁺,Na⁺-K⁺ 交换以维持电中性,如细胞外液 H⁺ 增加时,H⁺ 弥散入细胞内,而细胞内 K⁺ 则移出细胞外,所以酸中毒时,往往有高血钾。Cl⁻-HCO₃⁻ 的交换也很重要。因为 Cl⁻ 是可以自由交换的阴离子,当 HCO₃⁻ 升高时,它的排泄只能由 Cl⁻-HCO₃⁻ 交换来完成。

此外肝脏可以通过尿素的合成清除 NH₃ 调节酸碱平衡,骨骼的钙盐分解有利于对 H⁺ 的缓冲,如:Ca₃(PO₄)₂ + 4H⁺ → 3Ca²⁺ + 2H₂PO₄

上述四方面的调节因素共同维持体内的酸碱平衡,但在作用时间上和强度上是有差别的。血液缓冲系统反应迅速,但缓冲作用不能持久;肺的调节作用效能最大,缓冲作用于 30 分钟时达最高峰;细胞的缓冲能力虽较强,但约 3~4 小时后才发挥作用,肾脏的调节作用更慢,常在数小时之后起作用,3~5 天才达高峰,对排出非挥发酸及保留 NaHCO₃ 有重要作用。

第二节 反映酸碱平衡状况的常用指标及其意义

一、pH 和 H⁺ 浓度

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

正常人动脉血 pH 值为 7.35~7.45 平均值是 7.40,相当于 H⁺ 浓度 45~35nmol/L,动脉血 pH 值和[H⁺]关系见表 8-4:

表 8-4 pH 与 [H⁺] 对照表

pH	7.80	7.70	7.60	7.50	7.40	7.30	7.20	7.10	7.00	6.90	6.80
[H ⁺] nmol/L	16	20	26	32	40	50	63	80	100	125	160

凡 pH 低于 7.35 为酸血症或酸中毒 (acidosis); 凡 pH 高于 7.45 为碱血症或碱中毒 (alkalosis), 动脉血 pH 受血液缓冲对的影响, 特别是 H₂CO₃ 及其共轭碱 HCO₃⁻ 的影响。

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

血液缓冲对以 H₂CO₃ 缓冲对为主, 根据 Henderson-Hasselbalch 方程式。

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

H₂CO₃ 由 CO₂ 溶解量 (dCO₂) 决定, 而 dCO₂ = 溶解度 (α) × PaCO₂ (Henry 定律)

所以上述公式可改写为:

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

以上公式反映了 pH、HCO₃⁻ 和 PaCO₂ 三者参数的相互关系。

血气分析仪可直接用 pH 和 CO₂ 电极测出 pH 或 [H⁺] 及 PaCO₂, 并根据 Henderson-Hasselbalch 方程式 (已知其二即可知其三) 计算出 HCO₃⁻ 量。

Kassier 等将此方程式简化为以下公式:

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

式中 [H⁺] 的单位是 nmol/L

PaCO₂ 的单位是 mmHg (不以 kPa 计算), HCO₃⁻ 的单位是 mmol/L。

从以上公式可得出 pH 或 H⁺ 主要取决于 HCO₃⁻ 与 H₂CO₃ (α · PaCO₂) 比值, 但动脉血 pH 本身不能区分酸碱平衡紊乱的类型, 不能判定是代谢性的还是呼吸性的。所以进一步测定 PaCO₂ (计算出 H₂CO₃) 和 HCO₃⁻ 是非常重要的。

二、动脉血 CO₂ 分压

动脉血 CO₂ 分压是血浆中呈物理溶解状态的 CO₂ 分子产生的张力。由于 CO₂ 通过呼吸膜弥散快, 动脉血 CO₂ 分压 (PaCO₂), 相当于肺泡气 CO₂ 分压 (P_ACO₂), 因此测定 PaCO₂ 可了解肺泡通气量的情况, 即 PaCO₂ 与肺泡通气量成反比, 通气不足, PaCO₂ 升高; 通气过度, PaCO₂ 降低, PaCO₂ 属呼吸的指标。根据 Henderson-Hasselbalch 公式, 如原发性 PaCO₂ 升高 (呼吸抑制) 引起的 pH 降低, 称呼吸性酸中毒; 而原发性 PaCO₂ 降低 (呼吸过度) 引起 pH 升高, 称呼吸性碱中毒。PaCO₂ 是反映呼吸性酸碱平衡紊乱的重要指标。正常值为 33~46mmHg (4.39~6.25kPa), 平均值为 40mmHg (5.32kPa)。如 PaCO₂ > 46mmHg (6.25kPa) 时, 表示有 CO₂ 潴留, 见于呼吸性酸中毒或代偿后的代谢性碱中毒; 如 PaCO₂ < 33mmHg (4.39kPa) 时, 表示 CO₂ 呼出过多, 见于呼吸性碱中毒或代偿后的代谢性酸中毒。

三、标准碳酸氢盐和实际碳酸氢盐

标准碳酸氢盐(standard bicarbonate, SB)是全血在标准条件下(即血液温度在 38℃, 血红蛋白氧饱和度为 100%, 用 PaCO₂ 40mmHg 的气体平衡, 所测得的血浆 HCO₃⁻ 含量。由于标准化后 HCO₃⁻ 不受呼吸因素的影响, 因此是判断代谢因素的指标。正常值为 22~27mmol/L, 平均为 24mmol/L。SB 在代谢性酸中毒时降低, 在代谢性碱中毒时升高。但在呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒时, 由于肾脏的代偿, 也可以发生继发性增高或降低。

实际碳酸氢盐(actual bicarbonate, AB)是指隔绝空气的血液标本, 在实际 PaCO₂, 实际体温和血氧饱和度条件下测得的血浆 HCO₃⁻ 浓度。AB 受呼吸和代谢两方面因素的影响。正常情况下 PaCO₂ 为 40mmHg(5.32kPa)时 AB=SB, 如果 AB>SB, 则表明 PaCO₂>40mmHg(5.32kPa), 可见于呼吸性酸中毒及代偿后的代谢性碱中毒; 反之 AB<SB, 则表明 PaCO₂<40mmHg(5.32kPa), 见于呼吸性碱中毒或代偿后的代谢性酸中毒。

四、缓冲碱

缓冲碱(buffer base, BB)是指血液中一切具有缓冲作用的负离子缓冲碱的总和。包括血浆和红细胞中的 HCO₃⁻、Hb⁻、HbO₂⁻、Pr⁻ 和 HPO₄²⁻, 通常以氧饱和的全血在标准情况下测定, 正常值为 45~51mmol/L(平均值为 48mmol/L)。缓冲碱也是反映代谢因素的指标, 代谢性酸中毒时 BB 减少, 而代谢性碱中毒时 BB 升高。

五、碱剩余

碱剩余(base excess, BE)也是指标准条件下(PaCO₂ 为 40mmHg, 血液温度为 38℃, Hb 的氧饱和度为 100%), 用酸或碱滴定全血标本至 pH7.40 时所需的酸或碱的量(mmol/L)。若用酸滴定, 使血液 pH 达 7.40, 则表示被测血液的碱过多, BE 用正值表示; 如需用碱滴定, 说明被测血液的碱缺失, BE 用负值来表示。

全血 BE 正常值范围为 -3.0~+3.0mmol/L, BE 不受呼吸因素的影响, 是代谢成分的指标, 代谢性酸中毒时 BE 负值增加; 代谢性碱中毒时 BE 正值增加。

BE 也可由全血 BB 和 BB 正常值(NBB)算出:

$$BE = BB - NBB = BB - 48$$

以上指标均可通过血气分析仪测得。

Na ⁺ (140)	Cl ⁻ (104)
	HCO ₃ ⁻ (24)
UC (11)	UA (23)

图 8-6 血浆阴离子间隙图解
(单位 mEq/L)

六、阴离子间隙

阴离子间隙(anion gap, AG)是一项近年广泛重视的酸碱指标。AG 指血浆中未测定的阴离子(undetermined anion, UA)与未测定的阳离子(undetermined cation, UC)的差值, 即 AG=UA-UC。由于细胞外液阴阳离子总当量数相等, 两者保持电中性, 故 AG 可用血浆中常规测定的阳离子(Na⁺)与常规测定的阴离子(Cl⁻ 和 HCO₃⁻) 的差算出, 由于 Na⁺+UC=HCO₃⁻+Cl⁻+UA, AG=UA-UC=Na⁺-(HCO₃⁻+Cl⁻)=

$140 - (24 + 104) = 12\text{mEq/L}$, 波动范围是 $12 \pm 2\text{mEq/L}$ (图 8-6)。

AG 可增高也可降低, 但增高的意义较大, 目前国内外文献多以 $\text{AG} > 16\text{mEq/L}$, 作为判断是否有 AG 增高代谢性酸中毒的界限。常见于以下情况: 磷酸盐和硫酸盐潴留、乳酸堆积、酮体过多及水杨酸中毒、甲醇中毒等。AG 增高还可见于混合性酸碱失衡如代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒, 三重酸碱失衡以及与代谢性酸中毒无关的情况下, 如脱水, 使用大量含钠盐的药物和骨髓瘤病人释出本周氏蛋白过多的情况下。

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

第三节 单纯性酸碱平衡紊乱

病理情况下, 由于器官功能障碍或细胞代谢障碍, 使 pH 发生变动, 并超过了机体调节能力的范围, 必然伴有血液 pH、代谢指标和呼吸指标三个参量的变动。根据原发的改变是代谢成分还是呼吸成分, 是单一的失衡, 还是两种以上的酸碱失衡同时存在, 酸碱平衡紊乱可分为单纯型酸碱平衡紊乱 (simple types of acid-base disturbance) 和混合型酸碱平衡紊乱 (mixed types of acid-base disturbance)。单纯型酸碱平衡紊乱分为四种类型: ①代谢性酸中毒、②呼吸性酸中毒、③代谢性碱中毒、④呼吸性碱中毒。

一、代谢性酸中毒

代谢性酸中毒 (metabolic acidosis) 是指原发性 HCO_3^- 减少而导致 pH 下降。

(一) 原因

1. HCO_3^- 从肠与肾直接丢失过多 常见于严重腹泻、肠道瘘管或肠道引流等含 HCO_3^- 的碱性肠液大量丢失时。大量使用碳酸酐酶抑制剂, 可使肾小管对 HCO_3^- 回收减少, 引起 HCO_3^- 从尿液中丢失; 和大面积烧伤时大量血浆渗出, 也伴有 HCO_3^- 丢失。

2. HCO_3^- 被缓冲丢失, 见于固定酸产生过多, 如代谢固定酸产生过多或外源固定酸摄入过多时, 常见于:

(1) 乳酸酸中毒 (lactic acidosis): 任何原因引起的缺氧, 都可以使细胞内糖的无氧酵解增强而引起乳酸增加, 发生乳酸性酸中毒。常见于休克、心搏骤停、低氧血症、严重贫血、肺水肿、一氧化碳中毒和心力衰竭等。此外严重的肝疾患使乳酸利用障碍均可引起血浆乳酸过高。

(2) 酮症酸中毒 (keto-acidosis): 见于体内脂肪被大量动员的情况下, 常见于糖尿病、饥饿和酒精中毒等。糖尿病时由于胰岛素不足, 使葡萄糖利用减少, 脂肪分解加速, 大量脂肪酸进入肝脏, 形成过多的酮体 (其中 β -羟丁酸和乙酰乙酸为酸性物质), 超过了外周组织的氧化能力及肾排出能力时可发生酮症酸中毒。在饥饿或禁食情况下, 当体内糖原消耗后, 大量动用脂肪供能, 也可出现酮症酸中毒。

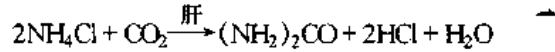
(3) 肾功能衰竭, GFR 严重降低, 体内固定酸不能由尿中排泄, 特别是硫酸和磷酸在体内积蓄, H^+ 浓度增加导致 HCO_3^- 缓冲丢失, 硫酸根和磷酸根浓度在血中增加。

(4) 外源性固定酸摄入过多:

1)水杨酸中毒:大量摄入阿司匹林(乙酰水杨酸)可引起酸中毒和胃炎,经缓冲 HCO_3^- 浓度下降,水杨酸根滞留。

2)甲醇中毒。

3)含氯的成酸性药物摄入过多:使用过多稀盐酸和含氯盐类药物,如氯化铵、盐酸精氨酸或盐酸赖氨酸,在体内可解离出 HCl 。如氯化铵,经肝脏合成尿素,并放出 HCl 。



3. 肾 HCO_3^- 重吸收和重生成减少,见于

(1)近端肾小管酸中毒(renal tubular acidosis - II, RTA II型)的发病环节是近端肾小管上皮细胞重吸收 HCO_3^- 功能下降,正常情况下,由肾小管滤出的 HCO_3^- 90%在近曲小管重吸收,II型肾小管酸中毒由于 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 转运体功能障碍,碳酸酐酶活性降低, HCO_3^- 在近曲小管重吸收减少,尿中排出增多导致血浆 HCO_3^- 浓度降低。

(2)远端肾小管性酸中毒(RTA I)型发病环节是集合管的泌 H^+ 功能降低, H^+ 在本内蓄积,导致血浆 HCO_3^- 浓度进行性下降。

4. HCO_3^- 被稀释 见于快速输入大量无 HCO_3^- 的液体,如葡萄糖或生理盐水,使血液中 HCO_3^- 稀释,造成稀释性代谢性酸中毒。

5. 高血钾 各种原因引起细胞外液 K^+ 增多时, K^+ 与细胞内 H^+ 交换,引起细胞外 H^+ 增加,使 HCO_3^- 减少,导致代谢性酸中毒。这种酸中毒时体内 H^+ 总量并未增加, H^+ 从细胞内逸出,造成细胞内 H^+ 下降,故细胞内呈碱中毒,在远曲小管由于小管上皮泌 H^+ 减少,尿液呈碱性,引起反常性碱性尿。

(二) 分类

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

1. AG 增高型 是指除了含氯以外的任何固定酸的血浆浓度增大时的代谢性酸中毒。如乳酸酸中毒、酮症酸中毒、磷酸和硫酸排泄障碍在体内蓄积和水杨酸中毒等。其固定酸的 H^+ 被 HCO_3^- 缓冲,其酸根(乳酸根、 β -羟丁酸根、乙酰乙酸根、 H_2PO_4^- 、 SO_4^{2-} 、水杨酸根)增高。这部分酸根均属没有测定的阴离子,所以 AG 值增大,而 Cl^- 值正常。故又称正常血氯性代谢性酸中毒。(图 8-7C)

2. AG 正常型 当 HCO_3^- 浓度降低,而同时伴有 Cl^- 浓度代偿性升高时,则呈 AG 正常型或高血氯性代谢性酸中毒(图 8-7B)。常见于消化道直接丢失 HCO_3^- ;轻度或中度肾功能衰竭泌 H^+ 减少;肾小管性酸中毒 HCO_3^- 重吸收减少或泌 H^+ 障碍,使用碳酸酐酶抑制剂以及含氯的酸性盐摄入过多的情况下。

许多复杂的情况临床也可见混合型,如严重腹泻病人合并休克,出现 AG 增高型合并高血氯性代谢性酸中毒。

(三) 机体的代偿

1. 血液的缓冲及细胞内的缓冲代偿调节作用 代谢性酸中毒时,机体各种缓冲调节功能都参与代偿。细胞外液 H^+ 增加后,血浆缓冲系统立即进行缓冲, HCO_3^- 及其他缓冲碱不断被消耗,反映酸碱平衡的代谢指标包括 AB、SB、BB 均降低,BE 负值增大,pH 降

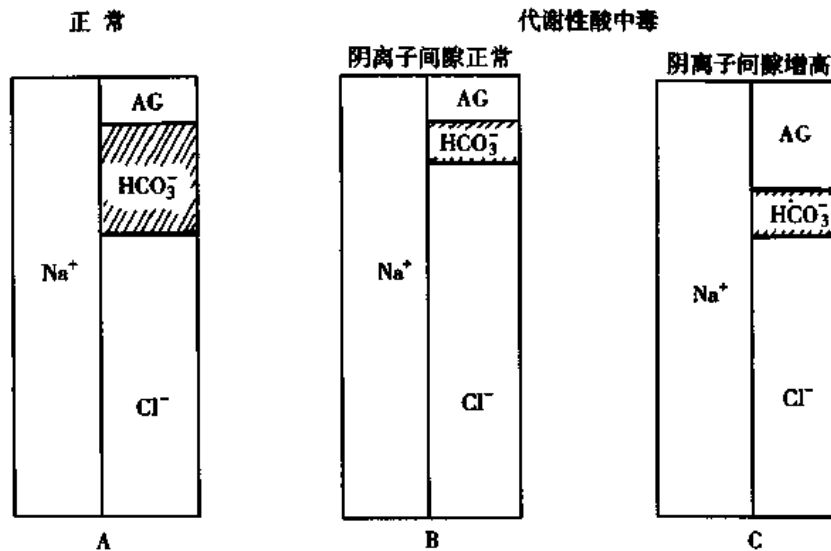


图 8-7 正常和代谢性酸中毒时阴离子间隙
 A. 正常情况下 AG B. AG 正常型(高血氯型)代谢性酸中毒
 C. AG 增高型(正常血氯型)代谢性酸中毒

低。2~4 小时后,约 $1/2$ H^+ , 通过离子交换方式进入细胞内被细胞内缓冲系统缓冲, K^+ 从细胞内逸出, 导致高钾血症。

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

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

代谢性酸中毒越严重, 呼吸的代偿也越强, 其原发性 HCO_3^- 降低与继发性 $PaCO_2$ 代偿性降低在单纯代谢性酸中毒时呈一定比值, 即 HCO_3^- 原发性降低 $1mmol/L$, $PaCO_2$ 继发性代偿降低 $1.2mmHg$, 代偿的预测公式是 $\Delta PaCO_2 (mmHg) = 1.2 \Delta HCO_3^- \pm 2$ 或 $PaCO_2 (mmHg) = 1.5 \times HCO_3^- + 8 \pm 2$ 。单纯性代谢性酸中毒, 实测的 $PaCO_2$ 下降的值, 都是在代偿预测公式范围内。如实测的 $PaCO_2$ 值超出预测代偿的最大值, 则可能合并有呼吸性酸中毒; 如实测的 $PaCO_2$ 值小于预测代偿的最低值, 则可能合并有呼吸性碱中毒。

3. 肾脏的代偿调节作用 在代谢性酸中毒时, 肾脏通过加强泌 H^+ 、泌 NH_3 泌 NH_4^+ 及回收 HCO_3^- , 使 HCO_3^- 在细胞外液的浓度有所提高, 使减低的 HCO_3^- 有所恢复。在代谢性酸中毒时, 肾小管上皮细胞中的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性增强, 使尿中可滴定酸和 NH_4^+ 排出增加, 并重新生成 HCO_3^- , 但肾脏的代偿作用较慢, 一般要 3~5 天才能达高峰, 肾代偿的容量虽不大但可以排出固定液, 只有在肾功能障碍引起的代谢性酸中毒时, 肾

脏的纠酸作用才几乎不能发挥作用。

代谢性酸中毒的血气参数如下：

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

(四) 对机体的影响

代谢性酸中毒主要引起心血管系统和中枢神经系统的功能障碍和呼吸的代偿性增强。

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

(1) 心肌收缩力减弱:尽管酸中毒时肾上腺髓质释放肾上腺素有正性肌力作用,但酸中毒时又阻断肾上腺素对心脏的作用,使心肌收缩力减弱,心肌弛缓,心输出量减少,尤其在 $\text{pH} < 7.20$ 时更为明显。酸中毒引起心肌收缩力减弱的机制可能是:① H^+ 可竞争地抑制 Ca^{2+} 与肌钙蛋白钙结合亚单位的结合,影响兴奋-收缩偶联;② H^+ 影响 Ca^{2+} 内流;③ H^+ 影响心肌细胞肌浆网释放 Ca^{2+} 。

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

(3) 血管系统对儿茶酚胺的反应性降低:尤其是毛细血管前括约肌最为明显,使血管容量不断扩大,回心血量减少,血压下降,所以休克时,首先要纠正酸中毒,才能改善血流动力学的障碍,不然会导致休克加重。

2. 中枢神经系统 代谢性酸中毒时引起中枢神经系统的代谢障碍,主要表现为意识障碍、昏迷,最后可因呼吸中枢和血管运动中枢麻痹而死亡,其发生机制与酸中毒时谷氨酸脱羧酶活性增强,使抑制介质 γ -氨基丁酸生成增多,以及酸中毒影响氧化磷酸化导致 ATP 生成减少,脑组织能量供应不足有关。

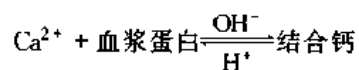
3. 呼吸加深加快,有利于 CO_2 代偿性呼出。

(五) 防治的病理生理基础

预防和治疗原发病,去除引起代谢性酸中毒的发病原因,是治疗代谢性酸中毒的病因学防治原则。代谢性酸中毒发生后,针对原发性 HCO_3^- 减少,治疗的主要措施是补充碱性药物,首选的碱性药物是碳酸氢钠,补碱的剂量和方法,应根据酸中毒的严重度区别对待,一般主张在血气监护下分次补碱,即根据血气测定的碱缺失(BE 负值)程度和 HCO_3^- 减少的程度,一般地说,每负一个 BE,每公斤体重应补 NaHCO_3 0.3mmol,对大多数情况来说,补充 HCO_3^- 量宜小不宜大,一般轻度代谢性酸中毒 $\text{HCO}_3^- > 16\text{mmol/L}$ 时,也可以少补,甚至不补,因为肾脏有排酸保碱的能力,约有 50% 的酸,要靠非碳酸氢盐缓冲系统来调节。其他碱性药物如乳酸钠等也是常用来治疗代谢性酸中毒的药物,通过肝脏可转化为 HCO_3^- ,但肝功能不良或乳酸酸中毒时不能使用。

纠正酸中毒的同时,应注意同时纠正水、电解质紊乱,如纠正低血钾和低血钙,如严重腹泻造成的酸中毒时由于细胞内 K^+ 外流,往往掩盖了低血钾,补碱纠正酸中毒后, K^+ 又

返回细胞内,可明显地出现低血钾。酸中毒时游离钙增多,酸中毒纠正后,游离钙明显减少,有时可出现手脚抽搐,因为 Ca^{2+} 与血浆蛋白在碱性条件下可生成结合钙,使游离钙减少,而在酸性条件下,结合钙又可离解为 Ca^{2+} 与血浆蛋白,使游离钙增多。



二、呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒(respiratory acidosis)是指原发性 PaCO_2 (或血浆 H_2CO_3) 升高而导致 pH 下降。

(一) 原因

引起 PaCO_2 原发性升高导致呼吸性酸中毒的原因不外乎外环境 CO_2 浓度过高,吸入 CO_2 过多(如通风不良)导致 PaCO_2 升高;但更多见的是由于外呼吸通气障碍而致的 CO_2 排出受阻,临床上常见的通气障碍的原因如下:

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

2. 呼吸肌麻痹 急性脊髓灰白质炎、脊神经根炎、有机磷中毒、重症肌无力、家族性周期性麻痹及重度低血钾时,呼吸运动失去动力,可造成 CO_2 排出障碍。

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

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

5. 肺部疾患 如成人呼吸窘迫综合征,心源性急性肺水肿,重度肺气肿、肺部广泛性炎症或肺组织广泛纤维化等,均可因通气障碍而发生呼吸性酸中毒。

6. 呼吸机使用不当,通气量过小。

(二) 分类

呼吸性酸中毒按病程可分为两类:

1. 急性呼吸性酸中毒 常见于急性气道阻塞,急性心源性肺水肿,中枢或呼吸肌麻痹引起的呼吸骤停,及成人呼吸窘迫综合征等。

2. 慢性呼吸性酸中毒 见于气道及肺部慢性炎症引起的 COPD 及肺广泛性纤维化或肺不张时,一般指 PaCO_2 高浓度滞留持续达 24 小时以上者。

(三) 机体的代偿调节

呼吸性酸中毒时由于肺通气功能障碍,所以呼吸系统往往不能发挥代偿作用,产生的大量 H_2CO_3 (或 PaCO_2),也不能靠碳酸氢盐缓冲系统缓冲,而主要靠血液非碳酸氢盐缓冲系统和肾脏代偿。

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

急性呼吸性酸中毒时由于 CO_2 在体内滞留,使血浆 H_2CO_3 浓度不断升高,而 HCO_3^-

对 H_2CO_3 并无缓冲能力, H_2CO_3 离解为 H^+ 和 HCO_3^- , H^+ 与细胞内 K^+ 进行交换, 进入细胞内的 H^+ 可被蛋白质缓冲, 血浆 HCO_3^- 浓度可有所增加, 有利于维持 $[\text{HCO}_3^-]$ 与 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值; 此外血浆中的 CO_2 通过弥散迅速进入红细胞, 并在碳酸酐酶的催化下生成 H_2CO_3 , 而 H_2CO_3 又解离为 H^+ 和 HCO_3^- , H^+ 主要被血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲, 而 HCO_3^- 则进入血浆与 Cl^- 交换, 又使血浆中 HCO_3^- 浓度有所增加。但这种离子交换和缓冲十分有限, 往往 PaCO_2 每升高 $10\text{mmHg}(1.3\text{kPa})$, 血浆 HCO_3^- 仅增高 $0.7\sim 1\text{mmol/L}$, 不足以维持 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 的正常比值, 所以急性呼吸性酸中毒时 pH 往往低于正常值, 呈失代偿状态。

2. 慢性呼吸性酸中毒时, 由于肾脏的代偿, 有可能是代偿性的。慢性呼吸性酸中毒时由于 PaCO_2 和 H^+ 浓度升高, 可增强肾小管上皮细胞内碳酸酐酶和线粒体中谷氨酰胺酶活性, 促使小管上皮排泌 H^+ 和泌 NH_3 和 NH_4^+ , 同时增加对 HCO_3^- 的重吸收。这种作用的充分发挥常需 $3\sim 5$ 天才能完成, 因此急性呼吸性酸中毒来不及代偿, 而在慢性呼吸性酸中毒时, 由于肾脏的保碱作用较强大, 而且随 PaCO_2 升高, HCO_3^- 也呈比例增高, 大致 PaCO_2 每升高 $10\text{mmHg}(1.3\text{kPa})$, 血浆 HCO_3^- 浓度增高 $3.5\sim 4.0\text{mmol/L}$, 能使 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 比值接近 $20:1$, 因而在轻度和中度慢性呼吸性酸中毒时有可能代偿。

慢性呼吸性酸中毒代偿的预测公式是:

$$\Delta\text{HCO}_3^- = 0.4 \times \Delta\text{PaCO}_2 \pm 3 \text{ 或 预测 } \text{HCO}_3^- = 24 + 0.4\Delta \times \text{PaCO}_2 \pm 3$$

单纯性慢性呼吸性酸中毒, 实测的 HCO_3^- 值应在代偿预测的范围内; 如实测的 HCO_3^- 值超过预测的最大值, 则表明合并代谢性碱中毒; 如实测的 HCO_3^- 值小于预测的最小值, 则表明合并代谢性酸中毒。 HCO_3^- 继发性代偿升高最大的代偿的时间为 $3\sim 5$ 天, 代偿的限度为 45mmol/L 。

呼吸性酸中毒时血气参数如下:

PaCO_2 原发性增高, pH 降低。通过肾脏等代偿后, 代谢性指标继发性增加, AB 、 SE 、 BB 值均升高, $\text{AB} > \text{SB}$, BE 正值加大。

(四) 对机体的影响

呼吸性酸中毒时, 由于 PaCO_2 升高可引起一系列血管运动和神经精神方面的障碍。

1. CO_2 直接舒张血管的作用 CO_2 有直接扩血管作用, 但高浓度 CO_2 能刺激血管运动中枢, 间接引起血管收缩, 其强度大于直接的扩血管作用。但由于脑血管壁上无 α -受体, 故 CO_2 滞留可引起脑血管舒张, 脑血流量增加, 常引起持续性头痛, 尤以夜间和晨起更严重。此外 H^+ 浓度增加也会引起心肌收缩力减弱及高血钾引起心律失常。

2. 对中枢神经系统功能的影响 高碳酸血症对中枢神经系统的影响, 可出现多种精神神经系统功能异常, 常见于 PaCO_2 大于 80mmHg 时, 其早期症状包括头痛、不安、焦虑, 进一步发展可出现震颤、精神错乱、嗜睡, 甚至昏迷, 后者称之为“ CO_2 麻醉”, 如因呼吸衰竭引起的以中枢神经系统功能紊乱为主的精神神经综合征, 临床称为肺性脑病 (pulmonary encephalopathy)。肺性脑病的发生机制详见呼吸衰竭章。

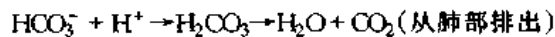
(五) 防治的病理生理基础

1. 病因学治疗 如去除呼吸道梗阻使之通畅或解痉, 使用呼吸中枢兴奋药或人工呼

吸器,对慢性阻塞性肺疾患采用控制感染、强心、解痉和祛痰。

2. 发病学治疗 发病学治疗原则是改善通气功能,使 PaCO₂ 逐步下降,但对肾脏代偿后代谢因素也增高的患者,切忌过急地使用人工呼吸器使 PaCO₂ 迅速下降到正常,而肾脏对 HCO₃⁻ 升高的代偿功能还来不及作出反应,结果又会出现代谢性碱中毒,使病情复杂化。更应避免过度人工通气,使 PaCO₂ 降低到更危险的严重呼吸性碱中毒情况。

呼吸性酸中毒时,由于有肾脏保碱的代偿作用,HCO₃⁻ 可以代偿升高,此时应该慎用碱性药物,特别是通气尚未改善前,错误地使用碱性药物,可并发引起代谢性碱中毒,病情加重,死亡率增高。



在通气改善后也可谨慎地补给一种不含钠的有机碱——三羟甲基氨基甲烷(THAM)。

三、代谢性碱中毒

代谢性碱中毒(metabolic alkalosis)是指原发性 HCO₃⁻ 增多而导致的 pH 升高。

(一) 原因

1. H⁺ 丢失 血浆 HCO₃⁻ 原发性升高,主要见于 H⁺ 丢失,这些 H⁺ 是由细胞内 H₂CO₃ 解离生成的,因此每丢失 1nmol 的 H⁺,必然同时生成 1nmol HCO₃⁻,后者返回血液引起 HCO₃⁻ 增多造成代谢性碱中毒。H⁺ 丢失主要通过以下两个途径。

(1) 经胃丢失:常见于剧烈呕吐及胃液抽吸,引起含 HCl 胃液大量丢失。正常情况下胃粘膜壁细胞富含碳酸酐酶,能将 CO₂ 和 H₂O 催化生成 H₂CO₃,H₂CO₃ 解离为 H⁺ 和 HCO₃⁻,然后 H⁺ 与来自血浆中的 Cl⁻ 合成 HCl,进食时分泌到胃腔中,而 HCO₃⁻ 则返回血液,造成血浆中 HCO₃⁻ 一过性增高,称为“餐后碱潮”,直到酸性食糜进入十二指肠后,在 H⁺ 刺激下,十二指肠肠上皮细胞与胰腺分泌的大量 HCO₃⁻ 与 H⁺ 中和。病理情况下,剧烈呕吐,使胃腔内 HCl 丢失,血浆中 HCO₃⁻ 得不到 H⁺ 中和,造成血浆 HCO₃⁻ 浓度升高,发生代谢性碱中毒。

(2) 经肾丢失

1) 应用利尿药:肾小管上皮细胞也富含碳酸酐酶,使用髓祥利尿剂(呋塞米或依他尼酸)利尿时,H⁺ 经肾大量丢失使 HCO₃⁻ 大量被重吸收,以及因丧失大量含 Cl⁻ 的细胞外液形成浓缩性碱中毒。

利尿药排 H⁺ 的机制主要是抑制了髓祥升支对 Cl⁻、Na⁺ 和 H₂O 的重吸收,使远端流速增加,由于冲洗作用,使小管内 H⁺ 浓度急剧降低,促进了 H⁺ 的排泄。

2) 盐皮质激素过多:尤其是醛固酮可通过刺激集合管泌氢细胞的 H⁺-ATP 酶促进 H⁺ 排泄,也可通过保 Na⁺ 排 K⁺ 促进 H⁺ 排泄,而造成低钾性碱中毒。临床上可见于原发性醛固酮增多症(肾上腺皮质增生或肿瘤)及由于有效循环血量不足导致的继发性醛固酮增多症。

此外糖皮质激素过多如 Cushing 综合征也可发生代谢性碱中毒,因为皮质醇也有盐皮质激素活性。

2. HCO_3^- 过量负荷 常见于消化道溃疡病患者服用过多的 NaHCO_3 , 或矫正代谢性酸中毒时滴注过多的 NaHCO_3 之后。此外大量输入含柠檬酸盐抗凝的库存血。脱水时只丢失 H_2O 和 NaCl 造成浓缩性碱中毒 (concentration alkalosis) 均可使血浆 NaHCO_3 浓度升高。但应指出, 肾脏具有较强的排泄 NaHCO_3 的能力, 正常人每天摄入 1000mmol 的 NaHCO_3 , 两周后血浆内 HCO_3^- 浓度只是较轻微上升, 只有当肾功能受损后服用大量碱性药物时才会发生代谢性碱中毒。

3. H^+ 向细胞内移动 低钾血症时因细胞外液 K^+ 浓度降低, 引起细胞内 K^+ 向细胞外转移, 同时细胞外的 H^+ 向细胞内移动, 可发生代谢性碱中毒, 这种代谢性碱中毒时, 细胞内 H^+ 增多, 肾脏泌 H^+ 增多, 尿液呈酸性称为反常性酸性尿。

4. 肝功能衰竭时, 血氨过高, 尿素合成障碍也常导致代谢性碱中毒。

(二) 分类

目前通常按给予盐水后代谢性碱中毒能否得到纠正而将其分为两类, 即盐水反应性碱中毒 (saline-responsive alkalosis) 和盐水抵抗性碱中毒 (saline-resistant alkalosis)。

1. 盐水反应性碱中毒 主要见于呕吐、胃液吸引及应用利尿剂时, 由于伴随细胞外液减少、有效循环血量不足, 也常有低钾和低氯存在, 而影响肾排出 HCO_3^- 能力, 使碱中毒得以维持, 给予等张或半张的盐水来扩充细胞外液, 补充 Cl^- 能促进过多的 HCO_3^- 经肾排出使碱中毒得到纠正。

2. 盐水抵抗性碱中毒 常见于全身性水肿使用利尿药后、原发性醛固酮增多症、严重低血钾和血容量减少引起继发性醛固酮增多症以及 Cushing 综合征等, 维持因素是盐皮质激素的直接作用低血容量和低 K^+ , 这种碱中毒病人给予盐水没有治疗效果。

(三) 机体的代偿调节

1. 体液的缓冲和细胞内外离子交换 代谢性碱中毒时, H^+ 浓度降低, OH^- 浓度升高, OH^- 可被缓冲系统中弱酸 (H_2CO_3 、 HHbO_2 、 HHb 、 Hpr 、 H_2PO_4^-) 所缓冲, 使 HCO_3^- 及非 HCO_3^- (Buf^-) 浓度升高, 同时细胞内外离子交换, 细胞内 H^+ 逸出, 而细胞外液 K^+ 进入细胞内, 从而产生低钾血症。但代谢性碱中毒主要的代偿靠肺和肾, 尤其是肺。

2. 肺的代偿调节 由于 H^+ 浓度降低, 呼吸中枢受抑制, 呼吸变浅变慢, 使通气量减少, PaCO_2 或血浆 H_2CO_3 继发性升高, 以维持 $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$ 的比值接近正常, 使 pH 有所降低。呼吸的代偿反应是较快的, 往往数分钟即可出现, 12~24 小时后即可达代偿高峰。但这种代偿是有限度的, 很少能达到完全的代偿, 因为呼吸抑制所致 PaO_2 降低和 PaCO_2 上升均能刺激呼吸中枢, 减少代偿作用。当 PaO_2 低于 60mmHg , 即 8.0kPa 时, 即可反射性刺激呼吸中枢, 引起呼吸加深加快, 特别是 PaCO_2 上升, 即可直接兴奋呼吸中枢, 引起通气量增多。因而即使严重的代谢性碱中毒时, PaCO_2 也极少能超过 55mmHg , 即很少能达到完全代偿。 55mmHg 是 PaCO_2 继发性上升的代偿极限。

原发性 HCO_3^- 升高与继发性 PaCO_2 增高有以下规律: $\Delta\text{PaCO}_2 = 0.7 \times \Delta\text{HCO}_3^- \pm 5$, 或预测的 $\text{PaCO}_2(\text{mmHg}) = 40 + 0.7 \times \Delta\text{HCO}_3^- \pm 5$ 。

单纯的代谢性碱中毒, 实测的 $\text{PaCO}_2(\text{mmHg})$ 值应在预测的 PaCO_2 范畴之内, 如实测

的 PaCO_2 值超出预测的 PaCO_2 的最高值,则说明合并了呼吸性酸中毒,反之如实测的 PaCO_2 值小于预测的 PaCO_2 最低值,则说明合并了呼吸性碱中毒。

3. 肾脏的代偿调节 肾脏的代偿作用发挥较晚,血浆 H^+ 减少和 pH 升高使肾小管上皮的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性受到抑制,故泌 H^+ 、泌 NH_3 泌 NH_4^+ 减少, HCO_3^- 重吸收减少,使血浆 HCO_3^- 浓度有所下降,由于泌 H^+ 和泌 $\text{NH}_3 \cdot \text{NH}_4^+$ 减少, HCO_3^- 排出增多,一般代谢性碱中毒尿液呈碱性,但在低钾性碱中毒时,由于细胞内酸中毒,泌 H^+ 增多,尿液反而呈酸性(反常性酸性尿)。肾脏在代谢性碱中毒时对 HCO_3^- 排出增多的代偿时限往往要 3~5 天,所以在代偿中不起主要作用。

以上通过体液缓冲,肺和肾的代偿,代谢性碱中毒的血气参数变化规律如下:各种原因可引起原发性代谢性指标增加,表现为 AB、SB、及 BB 均升高, $\text{AB} > \text{SB}$, BE 正值加大, pH 升高。代偿主要通过肺,由于呼吸抑制,通气量下降,使 PaCO_2 继发性升高,但这种代偿是有限的,代偿极限是 55mmHg,肾也有部分代偿作用,有利于 HCO_3^- 排出。

(四) 对机体的影响

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

1. 中枢神经系统功能改变 严重代谢性碱中毒患者常有烦躁不安、精神错乱、谵妄、意识障碍等中枢神经系统症状。其发生机制可能主要在于抑制性神经介质 γ -氨基丁酸生成减少。血浆 pH 升高时,脑组织内 γ -氨基丁酸转氨酶活性增高而谷氨酸脱羧酶活性降低,故 γ -氨基丁酸分解加强而生成减少。 γ -氨基丁酸减少则对中枢神经系统的抑制作用减弱,因此出现中枢神经系统兴奋症状。其次,也同碱中毒时血红蛋白氧离曲线左移引起的脑组织缺氧有关。

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

2. 血红蛋白氧离曲线左移 血液 pH 升高可使血红蛋白与 O_2 的亲合力增强,以致相同氧分压下血氧饱和度可以增加,血红蛋白氧离曲线左移,血红蛋白不易将结合的 O_2 释出,而造成组织供氧不足。

3. 血浆游离钙降低 严重的急性碱中毒时,神经肌肉的应激性增高,可出现面部和肢体肌肉的抽动,手足搐搦和惊厥等症状。一般认为其发生机制是由于 pH 升高引起的血浆中游离钙 (Ca^{2+}) 浓度降低所致。

4. 低钾血症 代谢性碱中毒时常伴有低钾血症。这是由于碱中毒时,细胞外 H^+ 浓度降低,细胞内 H^+ 逸出而细胞外 K^+ 向细胞内移动;同时,由于肾小管上皮细胞排 H^+ 减少,故 $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换减弱而 $\text{K}^+ - \text{Na}^+$ 交换增强,故排 K^+ 增多导致低钾血症。低钾血症除可引起神经肌肉症状外,严重时还可以引起心律失常。

(五) 防治的病理生理基础

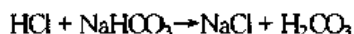
纠正代谢性碱中毒的根本途径是促使血浆中过多的 HCO_3^- 从尿中排出。但是即使是肾功能正常的患者,也不会自发地完成。因此代谢性碱中毒的治疗方针应该是在进行基础疾病治疗的同时去除代谢性碱中毒的难治因素。

1. 盐水反应性碱中毒 对盐水反应性碱中毒患者,只要口服或静注等张或半张的盐水即可恢复血浆 HCO_3^- 浓度。机制是:①由于扩充了细胞外液容量,则消除了“浓缩性碱中毒”成分的作用;②由于有效循环血量得以恢复,则增强肾小管重吸收 HCO_3^- 的因素已不存在,血浆中过多的 HCO_3^- 从尿中排出;③由于远端肾单位小管液中 Cl^- 含量增加,则使皮质集合管分泌 HCO_3^- 增强。

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

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

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



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

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

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

四、呼吸性碱中毒

呼吸性碱中毒(respiratory alkalosis)是指血浆 H_2CO_3 浓度或 PaCO_2 原发性减少,而导致 pH 升高。

(一) 原因

肺通气过度是各种原因引起呼吸性碱中毒的基本发生机制。原因如下:

1. 低氧血症 外呼吸障碍如肺炎、间质性肺疾病、肺水肿等,以及吸入气氧分压过低,均可因 PaO_2 降低而引起通气过度。

2. 肺疾患 许多肺疾患可以引起呼吸性碱中毒,如急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、肺炎、肺梗塞、间质性肺疾病等。其发生机制与低氧血症有关,但给 O_2 并不能完全纠正过度通气,说明还有其他因素参与。实验资料表明,牵张感受器和肺毛细血管旁感受器在肺疾患时过度通气的发生机制中具有重要意义。

3. 呼吸中枢受到直接刺激 精神性通气过度见于癔病发作时过度通气、中枢神经系统疾病如脑血管障碍、脑炎、脑外伤及脑肿瘤等均可刺激呼吸中枢引起过度通气。某些药物如水杨酸、氨可直接兴奋呼吸中枢致使通气增强。革兰氏阴性杆菌败血症也是引起过度通气的常见原因。高热、甲状腺功能亢进等因机体代谢过高可使肺通气功能增强。

4. 人工呼吸机使用不当 常因通气量过大而引起严重呼吸性碱中毒。

(二) 分类

呼吸性碱中毒也可按发病时间分为急性呼吸性碱中毒和慢性呼吸性碱中毒两类。

1. 急性呼吸性碱中毒 常见于人工呼吸机过度通气、癔病、高热和低氧血症时,一般指 PaCO_2 在 24 小时内急剧下降而导致 pH 升高。

2. 慢性呼吸性碱中毒 常见于慢性颅脑疾病,肺部疾患,肝脏疾患,缺氧和氨兴奋呼吸中枢引起持久的 PaCO_2 下降而导致 pH 升高。

(三) 机体的代偿调节

当有效肺泡通气量超过每日产生的 CO_2 排出的需要时,可使血浆 H_2CO_3 浓度降低, pH 升高。由低碳酸血症而致的 H^+ 减少,可由血浆 HCO_3^- 浓度的降低而得到代偿。这种代偿作用包括迅速发生的细胞内缓冲和缓慢进行的肾排酸减少。

1. 急性呼吸性碱中毒 急性呼吸性碱中毒时,血浆 H_2CO_3 浓度迅速降低,故 HCO_3^- 浓度相对增高。约在 10 分钟内, H^+ 从细胞内移出至细胞外并与 HCO_3^- 结合,因而血浆 HCO_3^- 浓度下降, H_2CO_3 浓度有所回升。这些进入血浆的 H^+ 来自细胞内的血红蛋白、磷酸和蛋白等非碳酸氢盐缓冲物: $\text{HBuf} \rightarrow \text{H}^+ + \text{Buf}^-$, 也来自细胞代谢产生的乳酸,因为碱中毒能促进糖酵解使乳酸生成增多,其机制可能与碱中毒影响血红蛋白释放氧,从而造成组织缺氧和糖酵解增强所致。此外,部分血浆 HCO_3^- 进入红细胞与红细胞内 Cl^- 交换,进入红细胞内的 HCO_3^- 与 H^+ 结合,并进一步生成 CO_2 , CO_2 自红细胞进入血浆形成 H_2CO_3 , 使血浆 H_2CO_3 浓度有所回升。

一般 PaCO_2 每下降 10mmHg (1.3kPa), 血浆 HCO_3^- 浓度降低 2mmol/L。

PaCO_2 原发性下降与 HCO_3^- 继发性降低的关系可遵循下列公式: $\Delta\text{HCO}_3^- = 0.2 \times \Delta\text{PaCO}_2 \pm 2.5$ 或预测 HCO_3^- 值 = $24 + 0.2 \times [\text{实测的 } \text{PaCO}_2 (\text{mmHg}) - 40] \pm 2.5$ 。由于这种缓冲作用十分有限,所以急性呼吸性碱中毒往往是失代偿的。

2. 慢性呼吸性碱中毒 由于肾的代偿调节是个缓慢的过程,因此急速发生通气过度时肾的代偿调节作用尚来不及发挥。低碳酸血症持续存在的情况下,肾代偿性的泌 H^+ 减少,故尿中 HCO_3^- 及可滴定酸和 NH_4^+ 量降低,血浆 HCO_3^- 浓度降低。

慢性呼吸性碱中毒时,由于肾的代偿调节和细胞内缓冲,平均 PaCO_2 每降低 10mmHg (1.3kPa), 血浆 HCO_3^- 浓度下降 5mmol/L, 从而有效地避免了细胞外液 pH 发生大幅度变动。

原发性 PaCO_2 下降与继发性肾代偿性 HCO_3^- 降低的关系如下:

$\Delta\text{HCO}_3^- = 0.5 \times \Delta\text{PaCO}_2 \pm 2.5$, 以上公式也可改写为预测 HCO_3^- 值 = $24 + 0.5 \times [\text{实测 } \text{PaCO}_2 (\text{mmHg}) - 40] \pm 2.5$ 。

如单纯性慢性呼吸性碱中毒,实测的 HCO_3^- 值应在预测 HCO_3^- 的范围内。如实测的 HCO_3^- 值超出预测 HCO_3^- 的最大值,则表明合并代谢性碱中毒;反之实测的 HCO_3^- 值小于预测 HCO_3^- 最低值,则表明合并代谢性酸中毒。

(四) 对机体的影响

呼吸性碱中毒比代谢性碱中毒更易出现眩晕,四肢及口周围感觉异常,意识障碍及抽搐等。抽搐与低 Ca^{2+} 有关。神经系统功能障碍除与碱中毒对脑功能的损伤外,还与脑血流量减少有关,因为低碳酸血症可引起脑血管收缩。据报道 PaCO_2 下降 20mmHg (2.6kPa) 脑血流量可减少 35%~40%。当然,精神性过度换气患者的某些症状,如头痛、气急、胸闷等,属精神性的,与碱中毒无关。

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

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

(五) 防治的病理生理基础

首先应防治原发病和去除引起通气过度的原因。急性呼吸性碱中毒患者可吸入含 5% CO_2 的混合气体,或用纸袋罩于患者口鼻使其再吸入呼出的气体以维持血浆 H_2CO_3 浓度。对精神性通气过度患者可用镇静剂。

小 结

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

1. 根据 pH 或 H^+ 的变化,可判断是酸中毒还是碱中毒。凡 $\text{pH} < 7.35$ 或 $\text{H}^+ > 45\text{nmol/L}$ 则为酸中毒;凡 $\text{pH} > 7.45$ 或 $\text{H}^+ < 35\text{nmol/L}$,则为碱中毒。

pH 与 H^+ 的对应关系如下 ($\text{pH} 7.35 \sim 7.45$) (表 8-5)

表 8-5 pH 值与 (H^+) 的对应关系

pH	碱中毒	7.45	7.43	7.41	7.39	7.37	7.35	酸中毒
$[\text{H}^+](\text{nmol/L})$		35	37	39	41	43	45	

2. 根据病史和原发性失衡可判断为呼吸性还是代谢性失衡。

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

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

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

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

3. 根据代偿情况可判断为单一性酸碱失衡还是混合性酸碱失衡。

代偿的规律是代谢性酸碱失衡主要靠肺代偿,而呼吸性酸碱失衡主要靠肾代偿,单一性酸碱失衡继发性代偿变化与原发性变化同向,但继发性代偿变化一定小于原发性变化,其代偿公式见表 8-6。

表 8-6 常用单纯性酸碱失衡的预计代偿公式

原发失衡	原发化学变化	代偿反应	预计代偿公式	代偿时限	代偿极限
代谢性酸中毒	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$\text{PaCO}_2 = 1.5 \times [\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2$ $\Delta \text{PaCO}_2 = 1.2 \times \Delta [\text{HCO}_3^-] \pm 2$	12-24 小时	10mmHg
代谢性碱中毒	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$\Delta \text{PaCO}_2 = 0.7 \times \Delta [\text{HCO}_3^-] \pm 5$	12-24 小时	55mmHg
呼吸性酸中毒	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$	急性: 代偿引起 HCO_3^- 增高 3-4mmol/L $\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.1 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 1.5$	几分钟	30mmol/L
			慢性: $\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.4 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 3$	3-5 天	42~45mmol/L
呼吸性碱中毒	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$	急性: $\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.2 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	几分钟	18mmol/L
			慢性: $\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.5 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	3-5 天	12~15mmol/L

注:①“ Δ ”者为变化值,无“ Δ ”表示绝对值。
②代偿极限:指单纯型酸碱失衡代偿所能达到的最小值或最大值。
③代偿时限:指体内达到最大代偿反应所需的时间。

第四节 混合性酸碱平衡紊乱

由于血气分析在临床的广泛应用,并有明确的代谢因素指标和呼吸因素指标,发现在一个病人不只存在单一的原发酸碱失衡,也存在两种以上混合性的酸碱失衡(mixed acid-base disorders),随后 Emmett 提出阴离子隙(AG)的概念,Narins 又进一步提出混合性代谢性酸中毒(高 AG 性加正常 AG 性)、高 AG 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒,三重性酸碱失衡(Triple acid-base disorders),即一种呼吸性失衡,再同时有高 AG 的代酸和代碱。临床混合性酸碱失衡的主要类型归纳见表 8-7。

表 8-7 临床混合性酸碱失衡的主要类型

双重性酸碱失衡	呼酸合并代酸	呼酸合并代碱
	呼碱合并代酸	呼碱合并代碱
	高 AG 代酸合并代碱	高 AG 代酸合并高氯性代酸
三重性酸碱失衡	呼酸合并高 AG 代酸 + 代碱	
	呼碱合并高 AG 代酸 + 代碱	

一、双重性酸碱失衡

双重性酸碱失衡(double acid-base disorders)可分为两类:一类为呼吸性和代谢性混合型:包括呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒;呼吸性碱中毒合并代谢性碱中毒;呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒;呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒。另一类为代谢性混合型:主要有高 AG 型代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒和高 AG 代谢性酸中毒合并高氯性代谢性酸中毒。

(一) 呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒

1. 原因 常见于①心跳和呼吸骤停;②急性肺水肿;③慢性阻塞性肺疾患严重缺氧;④严重低血钾累及心肌及呼吸肌;⑤药物及一氧化碳中毒。

2. 特点 由于呼吸性和代谢性因素指标均朝酸性方面变化,因此 HCO_3^- 减少时呼吸不能代偿, PaCO_2 增多时,肾脏也不能代偿,两者不能相互代偿,呈严重失代偿状态,pH明显减低,并形成恶性循环,有致死性后果,患者SB、AB及BB均降低、 $\text{AB} > \text{SB}$,血浆 K^+ 浓度升高,AG增大。

3. 判断 按代谢性酸中毒或呼吸性酸中毒代偿公式计算,实测值超出代偿范围,符合呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒者。

(二) 代谢性碱中毒合并呼吸性碱中毒

1. 原因 常见于各种危重病人,引起呼碱的病因有机械通气过度、低氧血症、败血病、颅脑外伤、肝脏疾患、妊娠中毒症等,引起合并代碱的病因有呕吐、胃肠引流、大量输入库存血及碱性药物、频繁使用利尿剂等。

2. 特点 因呼吸性和代谢性因素指标均朝碱性方面变化, PaCO_2 降低,血浆 HCO_3^- 浓度升高,两者之间看不到相互代偿的关系,呈严重失代偿,不论原因如何,预后都极差。血气指标SB、AB、BB均升高, $\text{AB} < \text{SB}$, PaCO_2 降低,pH明显升高,血浆 K^+ 浓度降低。

3. 判断 按单纯的呼碱或代碱代偿公式计算,超出代偿范畴,符合呼碱合并代碱者。

(三) 呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒

1. 原因 常见于慢性阻塞性肺疾患或慢性肺源性心脏病病人,在通气未改善之前滥用 NaHCO_3^- ,或过急地过度人工通气,或大量使用利尿剂之后。

2. 特点 PaCO_2 和血浆 HCO_3^- 浓度均升高而且升高的程度均已超出彼此正常代偿范围,AB、SB、BB均升高,BE正值加大,pH变动不大,略偏高或偏低,也可以在正常范围内。

3. 判断 按慢性呼吸性酸中毒代偿公式计算, HCO_3^- 值超出预测的最大值者。

(四) 代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒

1. 原因 可见于:①糖尿病、肾功能衰竭或感染性休克及心肺疾病等危重病人伴有发热或机械通气过度。②慢性肝病,高血氨,并发肾功能衰竭。③水杨酸或乳酸盐中毒,有机酸(水杨酸、酮体、乳酸)生成增多,水杨酸盐刺激呼吸中枢可发生典型的代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒的混合性酸碱失衡。

2. 特点 HCO_3^- 和 PaCO_2 均降低,两者不能相互代偿,均小于代偿的最低值,pH变动不大,甚至在正常范围。

3. 判断 按代谢性酸中毒代偿公式计算,实测的 PaCO_2 低于预测的 PaCO_2 的最低值者。

上述酸碱图(acid-base map)是各种不同酸碱紊乱时动脉血pH(或 H^+ 浓度)、 PaCO_2 及 HCO_3^- 浓度三个变量关系的相关坐标图。迄今,已有种类繁多的酸碱图问世,为酸碱平衡的正确诊断提供简便而准确的手段,图8-8为其中之一,纵坐标代表 PaCO_2 ,横坐标代表pH或 $[\text{H}^+]$,根据这两项参数,根据这两项的交点,与斜形的等位线平行,可查出中线的血浆 HCO_3^- 值和左上角的BE值,并根据两参数的交点可判断单纯性或双重性酸碱失

衡。单纯型酸碱平衡紊乱落在其相应的线区内；线区外为呼吸性和代谢性混合型酸碱平衡紊乱(表 8-8)。

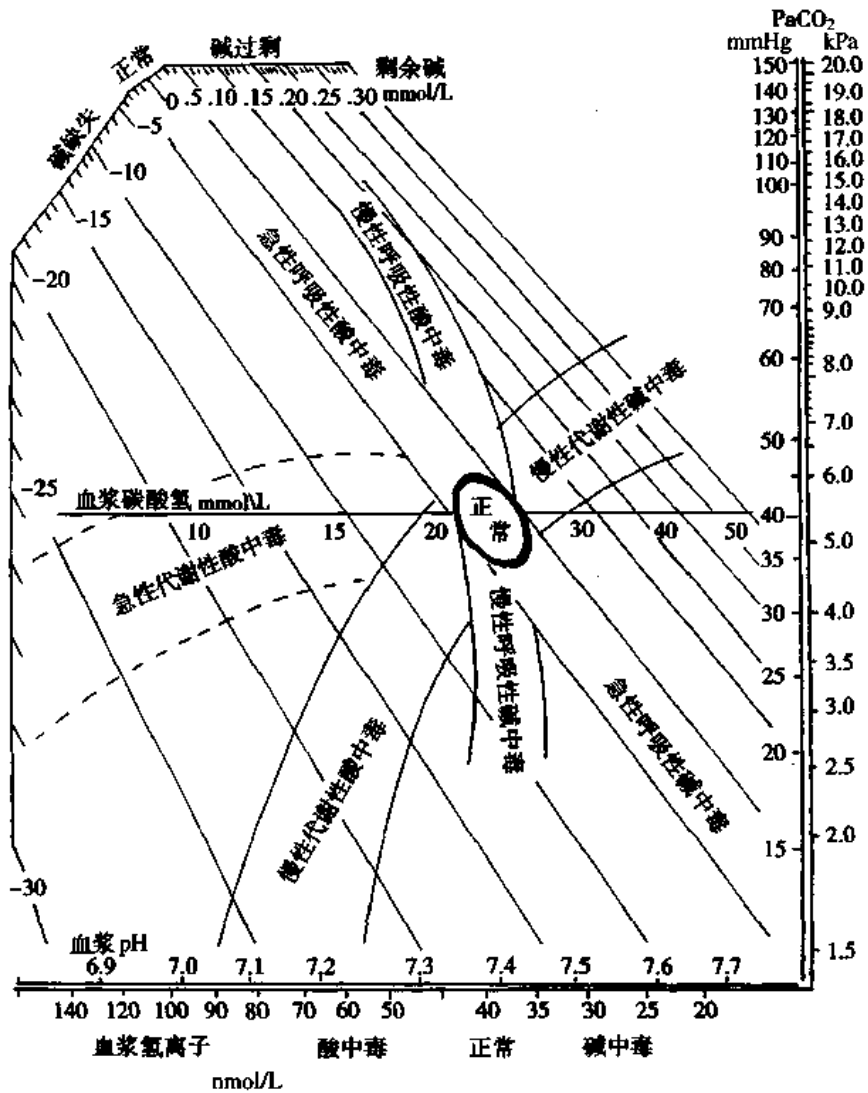


图 8-8 各种类型酸碱平衡紊乱时血浆 pH、PaCO₂、HCO₃⁻ 变化

表 8-8 代谢与呼吸混合型双重酸碱平衡

类型	pH	HCO ₃ ⁻	PaCO ₂	判断原则
代酸合并呼酸	↓↓	↓	↑	按代酸预测代偿公式计算, 实测 PaCO ₂ > 预测最大值
呼酸合并代酸	↓↓	↓	↑	按呼酸预测代偿公式计算, 实测 HCO ₃ ⁻ < 预测最小值
代碱合并呼酸	可正常	↑↑	↑↑	按代碱预测代偿公式计算, 实测 PaCO ₂ > 预测最大值
呼酸合并代碱	可正常	↑↑	↑↑	按呼酸预测代偿公式计算, 实测 HCO ₃ ⁻ > 预测最大值
代酸合并呼碱	可正常	↓↓	↓↓	按代酸预测代偿公式计算, 实测 PaCO ₂ < 预测最大值
呼碱合并代酸	可正常	↓↓	↓↓	按呼碱预测代偿公式计算, 实测 HCO ₃ ⁻ < 预测最小值
代碱合并呼碱	↑↑	↑	↓	按代碱预测代偿公式计算, 实测 PaCO ₂ < 预测最小值
呼碱合并代碱	↑↑	↑	↓	按呼碱预测代偿公式计算, 实测 HCO ₃ ⁻ > 预测最大值

例 1: 某糖尿病患者血气分析测得 $\text{pH}=7.32$ 、 $\text{PaCO}_2=30\text{mmHg}$, 横坐标与纵座标的交点落在慢性代谢性酸中毒范围内, 沿交点与等位线平行向左上方移动与血浆碳酸氢盐相交得出 HCO_3^- 为 16mmol/L , 再沿等位线上移与碱缺失左上角线相交, 得 BE 为 -10mmol/L 。

例 2: 某肺心病患者血气分析测得 $\text{pH}=7.22$ $\text{PaCO}_2=50\text{mmHg}$ 交点落在呼吸性酸中毒与代谢性酸中毒范围以外, 但在两者中间。沿等位线下移可知 HCO_3^- 为 20mmol/L 。沿等位线上移 BE 为 -5mmol/L 。可诊断为呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒。

(五) 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒

1. 原因 常见于: ①严重胃肠炎时呕吐加腹泻并伴有低钾和脱水。②尿毒症病人或糖尿病病人剧烈呕吐。

2. 特点 由于导致血浆 HCO_3^- 升高和降低的原因同时存在, 彼此相互抵消, 常使血浆 HCO_3^- 及血液 pH 在正常范围内, PaCO_2 也常在正常范围内或略高略低变动。对 AG 增高性的代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒时, 测量 AG 值对诊断该型有重要意义, AG 增大部分 (ΔAG) 应与 HCO_3^- 减少部分 (ΔHCO_3^-) 相等, 但因为合并有代谢性碱中毒, HCO_3^- 过高, 实测 HCO_3^- 仍不降低, 有时还正常甚至增高, 与理论上 AG 增高导致 HCO_3^- 降低不符, 故可诊断为代酸合并代碱。但 AG 正常型代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒则无法用 AG 及血气分析来诊断, 需结合病史全面分析。

3. 判断 根据 $\Delta\text{AG} = \Delta\text{HCO}_3^-$, 对高 AG 型代酸合并代碱可作出诊断。

此外, 近年来还报道有 AG 增高性代谢性酸中毒合并高氯性代谢性酸中毒混合性代谢失衡, 常见于心衰休克糖尿病或肾衰病人合并腹泻、低血钾或大量输入葡萄糖和生理盐水后。其特点是 AG 增高, 血氯增高, HCO_3^- 降低。降低的 HCO_3^- 值等于增加的 AG 和血氯之和, 可概括 $\Delta\text{HCO}_3^- = \Delta\text{AG} + \Delta\text{Cl}^-$ 来判断。

其他还有混合性 AG 增高的代谢性酸中毒: (如高乳酸血症合并酮血症)、混合性高氯性代谢性酸中毒 (如腹泻合并稀释性酸中毒) 等。

二、三重性混合性酸碱平衡紊乱

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

(一) 呼吸性酸中毒合并 AG 增高性代谢性酸中毒和代谢性碱中毒。该型的特点是 PaCO_2 明显增高, $\text{AG} > 16\text{mmol/L}$, HCO_3^- 一般也升高, Cl^- 明显降低。

(二) 呼吸性碱中毒合并 AG 增高性代谢性酸中毒和代谢性碱中毒, 该型的特点是 PaCO_2 降低, AG 大于 16mmol/L , HCO_3^- 可高可低, Cl^- 一般低于正常。

三重性混合性酸碱失衡比较复杂, 必须在充分了解原发病情的基础上, 结合实验室检查进行综合分析后才能得出正确结论, 诊断步骤是 ①根据病史及 PaCO_2 变化, 决定是呼吸性酸中毒还是呼吸性碱中毒。②计算 AG 值是否升高, 决定是否有 AG 增高性代谢性酸中毒, 因三重性混合性酸碱失衡 AG 值应大于 16mmol/L 。③根据 $\Delta\text{AG} = \Delta\text{HCO}_3^-$, 计算出未被固定酸中和前实际 HCO_3^- 值, 即实测 HCO_3^- 值 + ΔAG 值 (mmol/L)。④根据呼

酸或呼碱的代偿公式,计算预测的 HCO_3^- 的最大值,根据 $\text{HCO}_3^- + \Delta\text{AG}$ 值是否大于此最大值,以诊断是否合并代谢性碱中毒。

(尤家驷)

主要参考文献

1. 江正辉主编. 临床水、电解质及酸碱平衡. 重庆出版社出版,1992
2. 李和泉. 酸碱平衡与紊乱. 见王迪浔, 金惠铭主编. 病理生理学. 北京:人民卫生出版社,1994,271~300
3. 毛宝龄, 郭先健主编. 临床血气分析. 人民军医出版社,1985
4. 陈南明, 张祖贻主编. 临床血气酸碱研究新进展. 南京大学出版社,1993
5. 陈敏章, 蒋朱明主编. 临床水与电解质平衡. 第二版. 北京:人民卫生出版社,2000
6. Halperin ML and Goldstein MB. (ed) Fluid, Electrolyte, and Acid-Base physiology 3rd Edition Harcourt Publishers Limited. 1999
7. Narins RG et al: Simple and mixed acid-base disorders: A practical approach. *Medicine* 1980,59:161
8. Dubose TD: Clinical approach to patients with acid-base disorders. *Med Clin Nor Am* 1983,21(3):135
9. Brewer E D. Disorders of acid-base balance, *Pediatric Clin Nor Am*. 1990,37(2):429
10. Hanna JD et al: The kidney in acid-base balance. *Pediatric Clin Nor Am* 1995,42(6):1365

第九章 缺 氧

缺氧 (hypoxia) 指组织供氧不足或用氧障碍, 从而引起其代谢、功能以致形态结构发生异常变化的病理过程。氧为生命活动所必需。成人静息时需氧量约为 250ml/min, 而体内贮存的氧仅约 1.5L。因此, 一旦呼吸、心跳停止, 数分钟内就可能死于缺氧。缺氧常见于临床多种疾病, 也是航天飞行, 宇宙医学, 高原适应与习服的一个重要研究课题。

氧的获得和利用是一个复杂的过程, 包括外呼吸、气体运输和内呼吸。组织的供氧量 = 动脉血氧含量 × 组织血流量, 组织的耗氧量 = (动脉血氧含量 - 静脉血氧含量) × 组织血流量。因此, 血氧参数是反映组织的供氧量与耗氧量的重要指标。

第一节 常用血氧指标及其意义

1. 氧分压 (partial pressure of oxygen, PO_2) 指溶解于血液的氧所产生的张力。正常动脉血物理溶解的氧约为 0.3ml/dl, 动脉血氧分压 (P_aO_2) 约为 100mmHg (13.3kPa), 静脉血氧分压 (P_vO_2) 约为 40mmHg。 P_aO_2 主要取决于吸入气体的氧分压和肺的呼吸功能, 而 P_vO_2 则可反映内呼吸状况。

2. 氧容量 (oxygen binding capacity, CO_{2max}) 指 100ml 血液中 Hb 被氧充分饱和时的最大带氧量, 若按每 100ml 血液含 15g Hb 计算, 正常血 CO_{2max} 约为 20ml/dl。 CO_{2max} 的大小取决于血液中 Hb 的量及其与 O_2 结合的能力。

3. 氧含量 (oxygen content CO_2) 为 100ml 血液的实际带氧量, 包括 Hb 实际结合的氧和血浆中物理溶解的氧。正常动脉血氧含量 (C_aO_2) 约为 19ml/dl, 静脉血氧含量 (C_vO_2) 约为 14ml/dl。氧含量取决于氧分压和氧容量。

4. 氧饱和度 (oxygen saturation, SO_2) 指 Hb 结合氧的百分数。

$$SO_2 = \frac{\text{氧含量} - \text{溶解的氧量}}{\text{氧容量}} \times 100\%$$

正常动脉血氧饱和度 (S_aO_2) 约为 95%, 静脉血氧饱和度 (S_vO_2) 约为 70%。 SO_2 主要取决于 P_aO_2 , 二者之间呈氧合 Hb

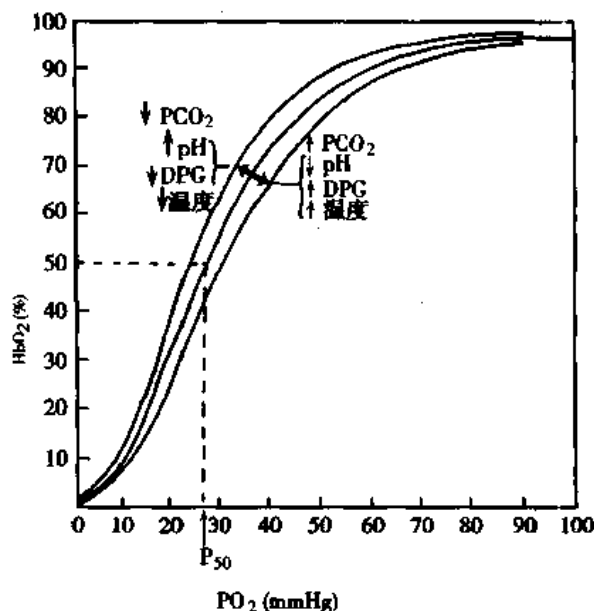


图 9-1 氧合 Hb 解离曲线及其主要影响因素

解离曲线的关系。

5. 氧离解曲线(oxygen dissociation curve, ODS) 由于Hb结合氧的生理特点,氧解离曲线呈“S”形。红细胞内2,3-二磷酸甘油酸(2,3-diphosphoglyceric acid, 2,3-DPG)增多、酸中毒、CO₂增多及血温增高可使Hb与O₂的亲合力降低,以至在相同P_aO₂下血氧饱和度降低,氧解离曲线右移,反之则左移(图9-1),反映氧解离曲线左移或右移的指标是P₅₀。

P₅₀指Hb氧饱和度为50%时的氧分压。P₅₀代表Hb与O₂的亲合力,正常值为26~27mmHg。ODC右移时P₅₀值增大,ODC左移时P₅₀减少,如当红细胞内2,3-DPG浓度增高1μmol/g Hb时,P₅₀将升高约0.1kPa。

6. 动-静脉血氧含量差 指C_aO₂与C_vO₂的差数。在各种类型的缺氧都有变化。正常动-静脉血氧含量差约为5ml/dl,即通常100ml血液流经组织时约有5ml氧被利用,当Hb含量减少,Hb与氧的亲合力异常增强,组织氧化代谢减慢或存在动-静脉分流时,动-静脉血氧含量差变小;反之则可增大。

第二节 缺氧的类型、原因和发病机制

外界氧被吸入肺泡、弥散入血液,再与Hb结合,由血液循环输送到全身,最后被组织细胞摄取利用。其中任一环节发生障碍都能引起缺氧。根据缺氧的原因和血氧变化,一般将缺氧分为四种类型。

一、低张性缺氧

低张性缺氧(hypotonic hypoxia)指由P_aO₂降低引起的组织供氧不足。

(一) 原因

引起低张性缺氧的常见原因为①吸入气氧分压过低:多发生于海拔3000m以上高原或高空,或通风不良的矿井、坑道,或吸入被惰性气体或麻醉药过度稀释的空气时,又称大气性缺氧(atmospheric hypoxia)。②外呼吸功能障碍:即肺通气或换气功能障碍,又称呼吸性缺氧(respiratory hypoxia)。③静脉血分流入动脉:多见于先天性心脏病,如室间隔缺损伴肺动脉狭窄或肺动脉高压时,由于右心压力高于左心,出现右向左分流,导致P_aO₂降低。

(二) 血氧变化的特点与组织缺氧的机制

低张性缺氧时P_aO₂降低,由于肺或组织进行气体交换时,进入血液的氧总是先溶解,提高分压,再出现化学结合,故P_aO₂降低可直接导致C_aO₂和S_aO₂降低;如果Hb无质或量的异常变化,CO_{2max}一般正常。氧从血液向组织弥散的动力是二者之间的氧分压差,正常动脉血氧分压约为100mmHg,细胞内的氧分压为6~40mmHg,若动脉血氧分压过低,则使氧的弥散速度减慢,最终导致组织缺氧。根据氧和Hb解离曲线的特点,即氧分压在60mmHg以上时氧合Hb解离曲线近似水平线,在60mmHg以下曲线斜率较大,所以P_aO₂降至60mmHg以下才会使S_aO₂及C_aO₂显著减少,才可能引起组织缺氧。低张性缺氧时,由同量血液弥散给组织利用的氧量减少,故动-静脉血氧含量差减小。若慢性缺氧使组

织利用氧的能力代偿性增强,则动-静脉血氧含量差也可变化不显著。

通常毛细血管中脱氧 Hb 平均浓度为 2.6g/dl。低张性缺氧时,动脉血与静脉血的氧合 Hb 浓度降低,毛细血管中氧合 Hb 必然减少,脱氧 Hb 浓度则增加。如毛细血管中脱氧 Hb 平均浓度增加到 5g/dl 以上可使皮肤与粘膜呈青紫色,称为发绀(cyanosis)。发绀是缺氧的表现,但缺氧的病人不一定都有发绀,如血液性缺氧可无发绀;有发绀的病人也可以无缺氧,如红细胞增多症患者。

二、血液性缺氧

血液性缺氧(hemic hypoxia)指 Hb 量或质的改变,导致 C_aO_2 降低或 Hb 结合的氧不易释出所引起的组织缺氧。血液性缺氧时 C_aO_2 大多降低而 P_aO_2 正常,故又称为等张性低氧血症(isotonic hypoxemia)。

(一) 原因

1. 贫血 Hb 数量减少所致的缺氧,又称贫血性缺氧(anemic hypoxia)。

2. CO 中毒 Hb 与 CO 结合形成碳氧 Hb(carboxyhemoglobin, HbCO),从而失去运氧功能。CO 与 Hb 结合的速率虽仅为 O_2 与 Hb 结合速率的 1/10,但 HbCO 的解离速度却为 Hb O_2 解离速度的 1/2100。因此,CO 与 Hb 的亲合力比 O_2 大 210 倍。当吸入气中有 0.1% 的 CO 时,血液中的 Hb 可能有 50% 为 HbCO;CO 还能抑制红细胞内糖酵解,使其 2,3-DPG 生成减少,氧离曲线左移,Hb O_2 中的氧不易释出;一个 Hb 分子可同时与 CO 和 O_2 结合,这种 Hb 所带的 O_2 也很难释放。因此,CO 中毒既妨碍 Hb 与 O_2 的结合,又妨碍氧的解离,从而造成组织严重缺氧。在正常情况下,当红细胞崩解,亚铁血红素的吡咯环裂解时,可产生少量 CO,故正常人血中可有 0.4% 的 HbCO。当吸入含 0.5% CO 的气体时,血中 HbCO 仅在 20~30min 就可高达 70%,中毒者将死于心脏和呼吸衰竭。

3. 高铁 Hb 血症 Hb 中的二价铁在氧化剂的作用下可氧化成三价铁,形成高铁 Hb (methemoglobin, HbFe $^{3+}$ OH, MHb),也称变性 Hb 或羟化 Hb。高铁 Hb 中的三价铁因与羟基牢固结合而丧失携氧能力,加上 Hb 分子的四个二价铁中有一部分氧化为三价铁后还能使剩余的 Fe $^{2+}$ 与氧的亲合力增高,导致氧离曲线左移,使组织缺氧。生理情况下,血液中不断形成极少量高铁 Hb,又不断被血液中的还原剂如 NADH、抗坏血酸、还原型谷胱甘肽等还原为二价铁 Hb,使正常血液中高铁 Hb 含量只占 Hb 总量的 1%~2%。亚硝酸盐、过氯酸盐等氧化剂中毒时,如血中高铁 Hb 含量增加至 20%~50%,就可出现头疼、衰弱、昏迷、呼吸困难和心动过速等症状。较常见的是食用大量含硝酸盐的腌菜后,经肠道细菌作用将硝酸盐还原为亚硝酸盐,后者吸收导致高铁 Hb 血症,称为肠源性紫绀(enterogenous cyanosis)。

4. Hb 与氧的亲合力异常增强 如输入大量库存血液,由于库存血中红细胞 2,3-DPG 含量低,可使氧合 Hb 解离曲线左移;输入大量碱性液体,使血液 pH 升高,在短时间内通过 Bohr 效应也可使 Hb 与 O_2 的亲合力增强;此外, Hb 肽链中氨基酸替代(如 α 链第 92 位精氨酸被亮氨酸取代),也可大大增强 Hb 与 O_2 的亲合力,从而使组织缺氧。

(二) 血氧变化的特点与组织缺氧的机制

血液性缺氧时,由于外呼吸功能正常,故动脉血氧分压及血氧饱和度正常,但因 Hb

数量减少或性质改变,使血氧容量降低,因而血氧含量也减少。

CO中毒时,病人血氧含量降低。将血取出在体外用氧充分饱和后,测得的血氧容量则是正常的,因为此时 O_2 已完全取代CO, HbCO已不复存在。

毛细血管床中氧向组织、细胞弥散的动力是血液与组织、细胞之间的氧分压梯度,在毛细血管动脉端血液 PO_2 高,故 O_2 向血管外弥散速度快。血液由动脉端流向静脉端时,血氧含量逐渐减少, PO_2 逐步下降,氧向组织的弥散速度逐步减慢,故组织获得的氧量取决于毛细血管中的平均氧分压与组织细胞的氧分压差。贫血病人虽然 P_aO_2 正常,其毛细血管床中平均血氧分压却低于正常,故使组织缺氧。例如,一贫血病人Hb为正常值的一半,则其血氧容量为10ml/dl,100ml血液流入毛细血管床,释出1ml氧后, SO_2 由95%降至85%, PO_2 由100mmHg降至53mmHg;而正常人100ml血液释出1ml O_2 后, SO_2 由95%仅降至90%。 PO_2 仅降至63mmHg。可见,贫血病人血液流经毛细血管时,血氧分压降低较快,氧向组织弥散的速度也很快减慢,导致组织缺氧和动-静脉血氧含量差低于正常。

Hb与 O_2 亲和力增强引起的血液性缺氧较特殊,其动脉血氧容量和氧含量可不低,甚至有的还高于正常。这时的组织缺氧是由于Hb与氧的亲和力较大,结合的氧不易释出所致,其动-静脉血氧含量差小于正常。

血液性缺氧的病人可无发绀。严重贫血的病人面色苍白,即使再加上低张性缺氧,毛细血管中脱氧Hb仍然达不到5g/dl,故不会出现发绀;CO中毒者血液中HbCO增多,故皮肤、粘膜呈樱桃红色,严重缺氧时由于皮肤血管收缩,皮肤、粘膜呈苍白色;高铁Hb呈咖啡色或青石板色,故使患者皮肤和粘膜呈咖啡色或类似于发绀的颜色;单纯由Hb与 O_2 亲和力增高引起的缺氧,毛细血管中脱氧Hb量少于正常,因此无发绀。

三、循环性缺氧

循环性缺氧(circulatory hypoxia)指组织血流量减少引起的组织供氧不足,又称低动力性缺氧(hypokinetic hypoxia)。循环性缺氧还可分为缺血性缺氧(ischemic hypoxia)和淤血性缺氧(congestive hypoxia)。前者是由于动脉压降低或动脉阻塞使毛细血管床血液灌注量减少;后者则由于静脉压升高使血液回流受阻,导致毛细血管床淤血所致。循环性缺氧时血流量减少可为全身性的,也可为局部的。

(一) 原因

1. 全身性循环障碍 见于休克和心力衰竭。休克病人心输出量的减少比心力衰竭者更严重,全身性缺氧也更严重,病人可死于因心、脑、肾等重要器官严重缺氧而发生的功能衰竭。

2. 局部性循环障碍 见于栓塞、血管病变如动脉粥样硬化或脉管炎与血栓形成等。局部血液循环障碍的后果主要取决于发生部位,心肌梗死和脑血管意外是常见的致死原因。

(二) 血氧变化的特点与组织缺氧的机制

单纯性循环性缺氧时,动脉血氧分压、氧饱和度和氧含量是正常的。由于血流缓慢,血液流经毛细血管的时间延长,从单位容量血液弥散给组织的氧量较多,静脉血氧含量降低,致使动-静脉血氧含量差大于正常;但是单位时间内流过毛细血管的血量减少,故弥

散到组织、细胞的氧量减少,导致组织缺氧。由于静脉血的氧含量和氧分压较低,毛细血管中平均脱氧 Hb 可超过 5g/dl,因而可引起发绀。全身性循环障碍累及肺,如左心衰竭引起肺水肿,或休克引起急性呼吸窘迫综合征时,则可合并有呼吸性缺氧,使动脉血氧分压与氧含量降低。

四、组织性缺氧

组织性缺氧(histogenous hypoxia)由组织细胞利用氧障碍所致,又称氧利用障碍性缺氧(dysoxidative hypoxia)。

(一) 原因

1. 细胞中毒 如氰化物、硫化物、鱼藤酮等和某些药物使用过量可引起组织中毒性缺氧(histotoxic hypoxia),最典型的是氰化物中毒。各种氰化物如 HCN、KCN、NaCN、NH₄CN 可由消化道、呼吸道或皮肤进入体内,迅速与氧化型细胞色素氧化酶的三价铁结合为氰化高铁细胞色素氧化酶,中断呼吸链,组织用氧障碍。0.06g HCN 即可使人死亡。硫化氢、砷化物和甲醇等中毒也是通过抑制细胞色素氧化酶而抑制细胞的氧化过程。鱼藤酮和巴比妥等可抑制电子从 NADH 向 CoQ 传递;抗霉菌素 A 和苯乙双胍等可抑制电子从细胞色素 b 向细胞色素 c 的传递,均可阻断呼吸链,引起中毒性缺氧。

2. 细胞损伤 如大量放射线照射、细菌毒素作用等可损伤线粒体,引起氧的利用障碍。吸入高压氧(氧分压超过半个大气压)可能通过氧自由基生成过多而损伤线粒体;组织供氧严重不足,使细胞线粒体氧分压低于 1mmHg 时,也可抑制线粒体呼吸功能,甚至使其结构破坏,从而导致氧的利用障碍。

3. 呼吸酶合成障碍 如硫胺素为丙酮酸脱氢酶的辅酶成分,尼克酰胺组成的 NAD⁺及 NADP⁺和核黄素组成的黄素辅酶,均为许多氧化还原酶的辅酶,这些维生素的严重缺乏可能导致氧的利用障碍。

(二) 血氧变化的特点

组织性缺氧时动脉血氧分压、氧饱和度和氧含量一般均正常。由于内呼吸障碍使组织不能充分利用氧,故静脉血氧含量和氧分压较高,动-静脉血氧含量差小于正常。由于组织利用氧障碍,毛细血管中氧合 Hb 的量高于正常,患者皮肤、粘膜常呈鲜红色或玫瑰红色。

临床所见的缺氧常为混合性缺氧。例如感染性休克时主要是循环性缺氧,内毒素还可引起组织利用氧的功能障碍而发生组织性缺氧,并发休克肺时可有呼吸性(低张性)缺氧。现将各型缺氧的特点总结如图 9-2,表 9-1。

表 9-1 各型缺氧的血氧变化

缺氧类型	动脉血氧分压	动脉血氧饱和度	血氧容量	动脉血氧含量	动-静脉氧含量差
低张性缺氧	↓	↓	N	↓或 N	↓或 N
血液性缺氧	N	N	↓或 N	↓或 N	↓
循环性缺氧	N	N	N	N	↑
组织性缺氧	N	N	N	N	↓

↓降低 ↑升高 N正常

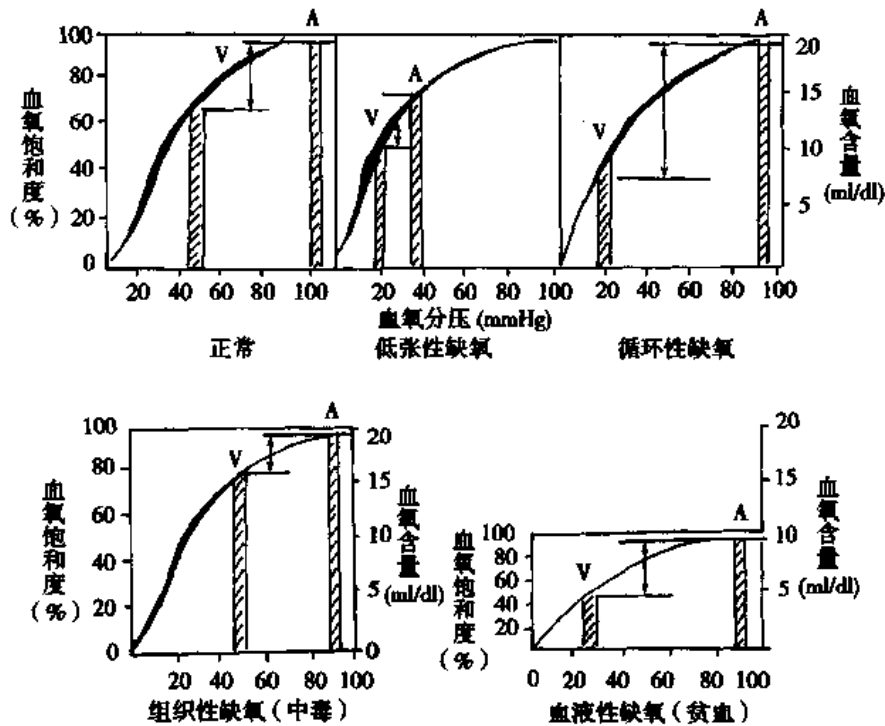


图 9-2 各型缺氧的血氧变化特点
(A 动脉 V 静脉)

第三节 缺氧时机体的功能代谢变化

缺氧对机体的影响,取决于缺氧发生的程度、速度、持续时间和机体的功能代谢状态。轻度缺氧主要引起机体代偿性反应,快速严重的缺氧而机体代偿不全时,则出现代谢功能障碍,并可引起不可逆损伤,甚至死亡。机体在急性缺氧与慢性缺氧时的代偿反应有区别。急性缺氧时由于机体来不及代偿较易发生功能代谢障碍。以下以低张性缺氧为例说明缺氧对机体的影响。低张性缺氧时,动脉血氧分压一般要降至 60mmHg 以下才引起机体的代偿反应; P_aO_2 低于 30mmHg 可导致严重的代谢功能障碍。

一、呼吸系统的变化

(一) 代偿性反应

当 P_aO_2 低于 60mmHg 时可刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器,反射性引起呼吸加深加快,从而使肺泡通气量增加,肺泡气氧分压升高, P_aO_2 也随之升高。胸廓呼吸运动的增强使胸内负压增大,还可促进静脉回流,增加心输出量和肺血流量,有利于氧的摄取和运输。但过度通气使 P_aCO_2 降低,减低了 CO_2 对延髓的中枢化学感受器的刺激,可限制肺通气的增强。最近报道缺氧直接作用于大鼠及猫的下丘脑神经元,使其发放冲动增加,可能与呼吸反应也有关。

低张性缺氧所引起的肺通气变化与缺氧持续的时间有关。如人到达 4000m 高原后,

肺通气量立即增加,但仅比在海平面高 65%;数日后,肺通气量可高达在海平面的 5~7 倍;但久居高原后,肺通气量逐渐回降,至仅比海平面者高 15%左右。在急性缺氧早期肺通气增加较少,可能因过度通气形成的低碳酸血症和呼吸性碱中毒对呼吸中枢的抑制作用,使肺通气的增加受阻。2~3 日后,通过肾代偿性排出 HCO_3^- ,脑脊液内的 HCO_3^- 也逐渐通过血脑屏障进入血液使脑组织中 pH 逐渐恢复正常,此时方能充分显示缺氧兴奋呼吸的作用。世居高原使肺通气量回降,可能与外周化学感受器对缺氧的敏感性降低有关。据观察,久居高原者颈动脉体的体积平均比世居海平面者大 6.7 倍,患慢性阻塞性肺病的病人的颈动脉体比正常人大 1 倍以上。电镜观察表明,在慢性低张性缺氧的早期,颈动脉体增大,其中 I 型细胞增多,因 I 型细胞中嗜铬体含儿茶酚胺类神经介质,其增多可能具代偿意义。但在缺氧晚期,在增大的颈动脉嗜铬体的中心(core)缩小,晕轮(halo)加宽,有时整个嗜铬体被空泡所取代,这可能是颈动脉体化学感受器敏感性降低的原因。长期缺氧使肺通气反应减弱,这也是一种慢性适应过程,因为肺通气每增加 1L,呼吸肌耗氧增加 0.5ml,从而可加剧机体氧的供求矛盾,故长期呼吸运动增强显然是对机体不利的。

肺通气量增加是对急性缺氧最重要的代偿性反应。此反应的强弱存在显著的个体差异,代偿良好的肺通气增加较多, $P_a\text{O}_2$ 比代偿不良者高, $P_a\text{CO}_2$ 也较低。

血液性缺氧和组织性缺氧因 $P_a\text{O}_2$ 不低,故呼吸一般不增强;循环性缺氧如累及肺循环(如心力衰竭引起肺淤血和肺水肿时),可使呼吸加快。

(二) 呼吸功能障碍

急性低张性缺氧,如快速登上 4000m 以上的高原时,可在 1~4 天内发生肺水肿,表现为呼吸困难、咳嗽、血性泡沫痰、肺部有湿性啰音、皮肤粘膜发绀等。因高原肺水肿的动物模型难以复制成功,故其发病机制至今尚不清楚。根据肺水肿与肺动脉高压呈正相关,有人强调肺毛细血管压力增高的作用,即缺氧引起外周血管收缩使回心血量增加和肺血量增多,加上缺氧性肺血管收缩反应使肺血流阻力增加,导致肺动脉高压。由于肺血管收缩强度不一,致使肺血流分布不均,在肺血管收缩较轻或不收缩的部位肺泡毛细血管血流增加,毛细血管压增高,从而引起压力性肺水肿。也有人强调肺微血管壁通透性增高的作用,因为患者支气管肺泡洗出液中蛋白质含量较高,并有大量肺泡巨噬细胞,可测得补体 $\text{C}_3\alpha$ 、 LTB_4 、 TXB_2 等血管活性物质。肺内血压高和流速快对微血管的切应力(流动的血液作用于血管壁的力与管壁平行方向的分力)可能是导致微血管内皮损伤和血管通透性增高的一个因素。肺水肿影响肺的换气功能,可使 $P_a\text{O}_2$ 进一步下降。 $P_a\text{O}_2$ 过低可直接抑制呼吸中枢,使呼吸抑制,肺通气量减少,导致中枢性呼吸衰竭。

二、循环系统的变化

(一) 代偿性反应

低张性缺氧引起的代偿性心血管反应主要表现为心输出量增加、血流分布改变、肺血管收缩与毛细血管增生。

1. 心输出血量增加 进入高原(6100m)30 天的人心输出量比平原居民高 2~3 倍。在高原久居后,心输出量逐渐减少。心输出量增加可提高全身组织的供氧量,故对急性缺氧有一定的代偿意义。心输出量增加主要是由于①心率加快:过去认为心率加快是颈动

脉体和主动脉体化学感受器受刺激反射性地引起。但实验证明:在控制呼吸不变的情况下,缺氧刺激血管化学感受器却使心率变慢。因此缺氧时心率加快很可能是通气增加所致肺膨胀对肺牵张感受器的刺激,反射性地通过交感神经引起的。然而呼吸运动过深反而通过反射使心率减慢,外周血管扩张和血压下降。②心肌收缩性增强:缺氧作为一种应激原,可引起交感神经兴奋,作用于心脏 β -肾上腺素能受体,使心肌收缩性增强。③静脉回流量增加:胸廓呼吸运动及心脏活动增强,可导致静脉回流量增加和心输出量增多。

2. 血流分布改变 器官血流量取决于血液灌注的压力(即动静脉压差)和器官血流的阻力。后者主要取决于开放的血管数量与内径大小。缺氧时,一方面交感神经兴奋引起血管收缩;另一方面组织因缺氧产生的乳酸、腺苷、 PGI_2 等代谢产物则使缺氧组织的血管扩张。这两种作用的平衡关系决定该器官的血管是收缩或扩张,以及血流量是减少或增多。急性缺氧时,皮肤、腹腔器官因交感神经兴奋,缩血管作用占优势,使血管收缩;而心、脑血管因受局部组织代谢产物的扩血管作用使血流增加。这种血流分布的改变显然对于保证生命重要器官氧的供应是有利的。

3. 肺血管收缩 肺血管对缺氧的反应与体血管相反。肺泡缺氧及混合静脉血的氧分压降低都引起肺小动脉收缩,从而使缺氧肺泡的血流量减少。由肺泡通气量减少引起的局部肺血管收缩反应有利于维持肺泡通气与血流的适当比例,使流经这部分肺泡的血液仍能获得较充分的氧,从而维持较高的 P_aO_2 。此外,正常情况下由于重力作用,肺尖部的肺泡通气量与血流量的比值过大,肺泡气中氧不能充分被血液运走。当缺氧引起较广泛的肺血管收缩导致肺动脉压升高时,肺上部的血流增加,肺上部的肺泡通气能得到更充分的利用。

缺氧引起肺血管收缩的机制较复杂,尚未完全阐明,研究结果也有矛盾。当前倾向性的观点是:①交感神经作用:缺氧所致交感神经兴奋可作用于肺血管的 α 受体引起血管收缩反应。②体液因素作用:缺氧可促使肺组织内肥大细胞、肺泡巨噬细胞、血管内皮细胞甚至血管平滑肌细胞等产生血管活性物质,其中有的能收缩肺血管,如白三烯(leukotriene, LTs)、血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)、内皮素(endothelin, ET)、血管紧张素- II (AGT- II)等,有的能舒张肺血管,如前列环素(prostacyclin, PGI_2)、一氧化氮(NO)及组胺等。在肺血管收缩反应中,缩血管物质生成与释放增加,起介导作用;扩管物质的生成释放也可增加,起调节作用。两者力量对比决定肺血管收缩反应的强度。③缺氧直接对血管平滑肌作用:缺氧使平滑肌细胞钾通道关闭使外向性 K^+ 电流减少,膜电位下降,膜去极化,再导致电压依赖性钙通道开放, Ca^{2+} 内流引起肺血管收缩。可见,缺氧性肺血管收缩反应是多因素综合作用的结果。

血管对缺氧反应的异质性 不同的血管对缺氧的反应不相同,还与血管平滑肌细胞的钾通道分布有关。血管平滑肌细胞上有电压依赖性钾通道(Kv), Ca^{2+} 激活性钾通道(Kca)和ATP敏感性钾通道(K_{ATP})。缺氧使 Kv 关闭引起平滑肌收缩;胞浆游离钙增加致 Kca 开放;ATP减少使 K_{ATP} 开放,后两者均可增加外向钾电流,引起细胞膜过极化,致平滑肌松弛和血管舒张。肺小动脉平滑肌细胞以含 Kv 为主的多,故对缺氧呈收缩反应;心、脑血管平滑肌细胞以含 Kca 和 K_{ATP} 为主,故对缺氧呈舒张反应。

4. 毛细血管增生 长期缺氧可促使血管内皮生长因子(VEGF)等基因表达增加,使

毛细血管增生,尤其是脑、心和骨骼肌的毛细血管增生更显著。毛细血管的密度增加可缩短血氧弥散至细胞的距离,增加对细胞的供氧量。

(二) 循环功能障碍

严重的全身性缺氧时,心脏可受累,如高原性心脏病、肺原性心脏病、贫血性心脏病等,甚而发生心力衰竭。现以高原性心脏病为例说明缺氧引起循环障碍的机制。

1. 肺动脉高压 肺泡缺氧所致肺血管收缩反应可增加肺循环阻力,导致严重的肺动脉高压。慢性缺氧使肺小动脉长期处于收缩状态,可引起肺血管壁平滑肌细胞和成纤维细胞的肥大和增生,血管硬化,从而形成持续的肺动脉高压。另外,缺氧引起红细胞增多,使血液粘度增高也可增加肺血流阻力。肺动脉高压增加右室射血的阻力,导致右心室肥大,甚至心力衰竭。

2. 心功能结构异常 严重缺氧可降低心机的舒缩功能,甚而使心肌发生变性、坏死。也可引起窦性心动过缓、期前收缩,甚至发生心室纤颤致死。心动过缓可能为严重的 P_aO_2 降低对颈动脉体化学感受器的刺激,反射性地兴奋迷走神经所致。期前收缩与室颤的发生与心肌细胞内 K^+ 减少、 Na^+ 增加,使静息膜电位降低、心肌兴奋性及自律性增高、传导性降低有关。缺氧部位的心肌静息电位降低,使其与相邻较完好的心肌之间形成电位差,而产生“损伤电流”,也可成为异位激动的起源。严重的心肌受损可导致完全的传导阻滞。

3. 静脉回流减少 脑严重缺氧时,呼吸中枢的抑制使胸廓运动减弱,可导致静脉回流减少。全身性极严重而持久的缺氧使体内产生大量乳酸、腺苷等代谢产物,后者可直接舒张外周血管,使外周血管床扩大,大量血液淤积在外周,回心血量减少,使心输出量减少。

三、血液系统的变化

缺氧可使骨髓造血增强及氧合 Hb 解离曲线右移,从而增加氧的运输和 Hb 释放氧。

1. 红细胞增多 移居到 3600m 高原的男性居民红细胞计数通常约为 $6 \times 10^{12}/L$ ($6 \times 10^6/mm^3$), Hb 约为 210g/L,慢性缺氧所致红细胞增多主要是骨髓造血增强所致。当低氧血流经肾脏时,刺激肾小管旁间质细胞,使生成并释放促红细胞生成素(erythropoietin),后者促使干细胞分化为原红细胞,并促进其分化、增殖和成熟,加速 Hb 的合成,并使骨髓内的网织红细胞和红细胞释放入血液。当血浆中促红细胞生成素增高到一定水平时,因红细胞增多使缺氧缓解,肾促红细胞生成素的产生因而减少,通过这种反馈机制控制着血浆促红细胞生成素的含量。红细胞增多可增加血液的氧容量和氧含量,从而增加组织的供氧量。

2. 氧合 Hb 解离曲线右移 缺氧时,红细胞内 2,3-DPG 增加,导致氧离曲线右移,即 Hb 与氧的亲合力降低,易于将结合的氧释出供组织利用。但是,如果 P_aO_2 低于 60mmHg,则氧离曲线的右移将使血液通过肺泡时结合的氧量减少,使之失去代偿意义。

2,3-DPG 是红细胞内糖酵解过程的中间产物。缺氧时红细胞中 2,3-DPG 增多是因为①低张性缺氧时氧合 Hb 减少,脱氧 Hb 增多,前者中央孔穴小不能结合 2,3-DPG;后

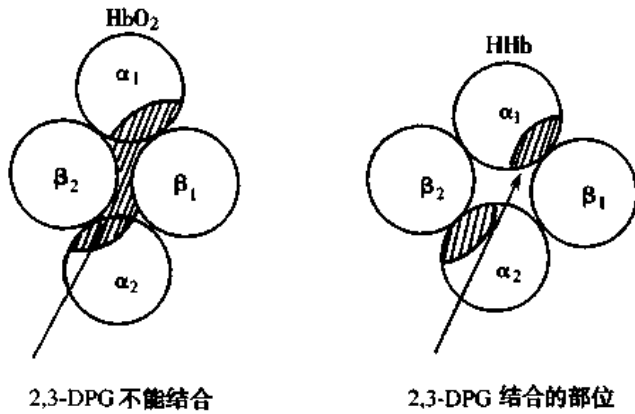


图 9-3 2,3-DPG 中央孔穴与 Hb 结合特性示意图

者中央孔穴较大，可结合 2,3-DPG (图 9-3)。故当脱氧 Hb 增多，红细胞内游离的 2,3-DPG 减少，使 2,3-DPG 对磷酸果糖激酶及二磷酸甘油酸变位酶 (diphosphoglycerate mutase, DPGM) 的抑制作用减弱，从而使糖酵解增强，2,3-DPG 生成增多。②低张性缺氧时出现的代偿性肺过度通气所致呼吸性碱中毒，以及缺氧时大量存在的脱氧 Hb 稍偏碱性，使 pH 增高从而激活磷酸果糖激酶，使糖酵解增强，2,3-DPG 合成增加。此外，pH 增高还可抑制 2,3-DPG 磷酸酶 (2,3-DPG phosphatase, 2,3-DPGP) 的活性，使 2,3-DPG 的分解减少 (图 9-4)。

2,3-DPG 增多使氧离曲线右移，因为 ① 2,3-DPG 与脱氧 Hb 结合，可稳定后者的空间构型，使之不易与氧结合；② 2,3-DPG 是一种不能透出红细胞的有机酸，增多时可降低红细胞内 pH，而 pH 下降通过 Bohr 效应可使 Hb 与氧的亲合力降低。

四、脑中中枢神经系统的变化

在机体所有器官中，脑氧耗最高。脑重约为体重的 2%，而脑血流量约占心输出量之 15%，脑耗氧量约为总耗氧量的 23%。所以脑对缺氧十分敏感。脑灰质比白质的耗氧量多 5 倍，对缺氧的耐受性更差。正常人脑静脉血氧分压约为 34mmHg，当降至 28mmHg 以下时可出现精神错乱等，降至 19mmHg 以下时可出现意识丧失，低达 12mmHg 时将危及生命。急性缺氧可引起头痛、情绪激动、思维力、记忆力、判断力降低或丧失以及运动不协调等。缺氧引起的脑组织形态学变化主要是脑细胞肿胀、变性、坏死及脑间质水肿。这些损伤往往在缺氧几分钟内发生，且不可逆。然而，也有人认为：大脑皮层的某些区域正常情况下便处于低氧状态，只要皮层神经元 P_{aO_2} 不低于 5mmHg，尚可维持正常的脑功能。有人发现呼吸中枢和血管运动中枢虽然对缺氧最敏感，但阻断血流 30 分钟后功能仍可恢复。

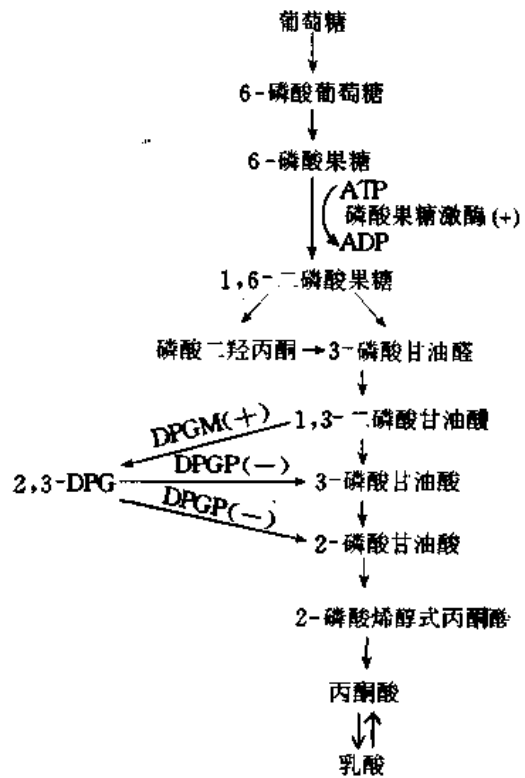


图 9-4 2,3-DPG 的生成与分解途径
DPGM: 二磷酸甘油酸变位酶 DPGP: 二磷酸甘油酸磷酸酶 (+) pH 增高时促进反应 (-) pH 增高时抑制反应

缺氧引起中枢神经系统功能障碍的机制较复杂。神经细胞膜电位降低、神经递质合成减少、ATP生成不足、酸中毒、细胞内游离 Ca^{2+} 增多、溶酶体酶的释放以及细胞水肿等,均可导致神经系统功能障碍,神经细胞结构破坏。 P_aO_2 低于 50mmHg 可使脑血管扩张。缺氧与酸中毒还使脑微血管通透性增高,从而导致脑间质水肿。脑血管扩张、脑细胞及脑间质水肿可使颅内压增高,由此引起头痛、呕吐等症状。

五、组织细胞的变化

(一) 代偿性反应

在供氧不足的情况下,组织细胞可通过增强用氧能力和无氧酵解,以获取维持生命活动所必需的能量。

1. 细胞用氧能力增强 慢性缺氧时,细胞内线粒体数目和膜表面积均增加,呼吸链中的酶如琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶可增加,使细胞的内呼吸功能增强。如胎儿在母体内处于相对缺氧的环境,其细胞线粒体的呼吸功能为成年动物的 3 倍,于出生后 10~14 天,线粒体呼吸功能才降至成年动物水平。

2. 无氧酵解增强 缺氧时,ATP 生成减少,ATP/ADP 比值下降,以致磷酸果糖激酶活性增强。该酶是控制糖酵解过程最主要的限速酶,其活性增强可促使糖酵解过程加强,在一定的程度上可补偿能量的不足。

3. 肌红蛋白(Mb)增加 慢性缺氧可使肌肉中 Mb 含量增多。Mb 和氧的亲和力较大。当氧分压为 10mmHg 时,Hb 的氧饱和度约为 10%,而 Mb 的氧饱和度可达 70%,当氧分压进一步降低时,Mb 可释出大量的氧供细胞利用。Mb 增加可能具有储存氧的作用(图 9-5)。

4. 低代谢状态 缺氧可减弱细胞的耗能过程,如各种合成代谢和离子泵功能均降低,使细胞处于低代谢状态,有利于在缺氧下生存。细胞内酸中毒可能是合成代谢降低的原因之一。

肺通气及心脏活动的增强可在缺氧时立即发生,但这些代偿活动本身消耗能量和氧。红细胞的增生和组织用氧能力增强需较长的时间,但为较经济的代偿方式。急性缺氧时以呼吸系统和循环系统的代偿反应为主。慢性缺氧者,如久居高原的居民,主要靠增加组织用氧能力和血液运送氧的能力以适应慢性缺氧,其肺通气量、心率及心输出量并不多于居海平面者。

细胞对缺氧反应的机制 这是当今研究的热点。细胞缺氧时不仅有能量代谢改变使细胞适应在缺氧环境中生存,有些组织细胞还对缺氧发生特有的反应,有利于整体的生存,例如颈动脉体化学感受器在缺氧时分泌神经介质,引起反射性呼吸运动增强;血管平

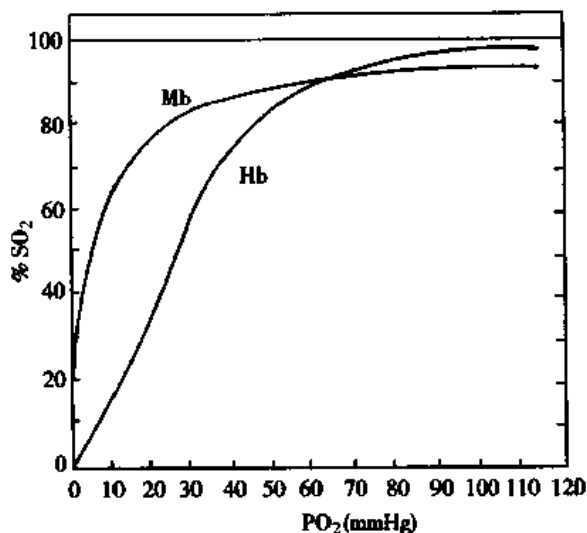


图 9-5 Hb 和 Mb 的氧解离曲线(38°C, pH7.4)

平滑肌细胞对缺氧发生的舒、缩反应,可改变血流分布;肾小管间质细胞缺氧时产生促红细胞生成素,使骨髓红细胞生成增多;细胞缺氧时血管内皮生长因子等基因表达增强,促进血管增生等,这些细胞反应可提高机体对缺氧的适应能力。至于细胞如何感受缺氧的刺激?又如何对缺氧产生反应?近年不少研究提示:缺氧通过改变细胞的氧化还原状态,活性氧生成的减少、NAD(P)H/NAD(P)和 GSH/GSSH 比例增高,使胞浆内缺氧诱导因子-1 (hypoxia induced factor-1, HIF-1)活性增高,进入核内与促红细胞生成素基因的 3' 端增强子结合,从而增强组织红细胞生成素的基因表达,致促红细胞生成素增多。已测得 HIF-1 不仅存在于肾间质细胞,几乎存在于所有被测的各种器官的细胞,不仅与促红细胞生成素的生成有关,也可诱导其他与细胞缺氧反应有关的基因,如 VEGF、血红素氧合酶-1、一氧化氮合酶、糖酵解酶、醛缩酶 A、烯醇化酶、乳酸脱氢酶 A、磷酸果糖激酶、磷酸葡萄糖酸激酶-1、环氧合酶、血栓素合酶等基因表达。除 HIF-1 外,细胞缺氧时还可能有肝脏因子-4(HNF-4)和其他转录因子被激活,与基因增强子或启动子结合,对基因表达起促进作用,基因表达导致蛋白质合成的改变,从而影响细胞的代谢功能,引起细胞的缺氧反应。此外,缺氧时细胞氧化还原状态改变也可能直接影响离子通道的开关,导致细胞膜电位及功能变化。

(二) 细胞损伤

缺氧性细胞损伤(hypoxic cell damage)主要为细胞膜、线粒体及溶酶体的变化。

1. 细胞膜的变化 在细胞内 ATP 含量减少以前,细胞膜电位已开始下降,其原因为细胞膜对离子的通透性增高,导致离子顺浓度差通过细胞膜。①Na⁺内流:使细胞内 Na⁺浓度增加,可激活 Na⁺-K⁺泵以泵出 Na⁺,从而消耗 ATP,ATP 消耗增多使线粒体氧化磷酸化增强。严重缺氧时,ATP 生成减少,以致 Na⁺-K⁺泵不能充分运转,使细胞内 Na⁺增多,促使水进入细胞致细胞水肿。血管内皮细胞肿胀可堵塞微血管,加重组织缺氧。②K⁺外流:使细胞内缺 K⁺,而 K⁺为合成代谢所必需。细胞内缺钾导致合成代谢障碍,酶的生成减少,将进一步影响 ATP 的生成和离子泵的功能。③Ca²⁺内流:细胞外钙浓度比胞浆中钙约高 10000 倍,细胞内 Ca²⁺外流、肌浆网及线粒体摄 Ca²⁺均为逆浓度差的耗能过程。当严重缺氧使细胞膜对 Ca²⁺的通透性增高时, Ca²⁺内流增加。ATP 减少将影响 Ca²⁺的外流和被摄取,使胞浆 Ca²⁺浓度增高。Ca²⁺增多可抑制线粒体的呼吸功能;可激活磷脂酶,使膜磷脂分解,引起溶酶体的损伤及其水解酶的释出;还可使黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶,从而增加自由基的形成,加重细胞的损伤。

2. 线粒体的变化 细胞内的氧约有 80%~90%在线粒体内用于氧化磷酸化生成 ATP,仅 10%~20%在线粒体外用于生物合成、降解及生物转化作用等。轻度缺氧或缺氧早期线粒体呼吸功能是增强的。严重缺氧则降低线粒体的呼吸功能,使 ATP 生成更减少,严重时可出现线粒体肿胀、嵴崩解、外膜破碎和基质外溢等病变。

3. 溶酶体的变化 缺氧时因糖酵解增强使乳酸生成增多和脂肪氧化不全使酮体增多,导致酸中毒。pH 降低和胞浆游离钙增加可引起磷脂酶活性增高,使溶酶体膜磷脂被分解,膜通透性增高,结果使溶酶体肿胀、破裂和大量溶酶体酶释出,进而导致细胞及其周围组织的溶解、坏死。

除以上所述的神经、呼吸与循环系统功能障碍外,肝、肾、胃肠道、内分泌等的功能均可因严重缺氧而受损害。

第四节 影响机体缺氧耐受性的因素

影响机体对缺氧耐受性的因素很多,可归纳为两点,即代谢耗氧率与机体的代偿能力。

一、代谢耗氧率

基础代谢高者,如发热或甲状腺功能亢进的病人,由于耗氧多,对缺氧的耐受性较低,寒冷、体力活动、情绪激动等可增加机体耗氧量,也使对缺氧的耐受性降低。体温降低、神经系统的抑制则因能降低机体耗氧率使对缺氧的耐受性升高,故低温麻醉可用于心脏外科手术,以延长手术所必需的阻断血流的时间。

二、机体的代偿能力

机体通过呼吸、循环和血液系统的代偿性反应能增加组织的供氧。通过组织、细胞的代偿性反应能提高利用氧的能力。这些代偿性反应存在着显著的个体差异,因而各人对缺氧的耐受性很不相同。有心、肺疾病及血液病者对缺氧耐受性低,老年人因为肺和心的功能储备降低、骨髓的造血干细胞减少、外周血液红细胞数减少,以及某些呼吸酶活性降低等,均可导致对缺氧的适应能力下降。另外,代偿能力是可以通过锻炼提高的。轻度的缺氧刺激可调动机体的代偿能力,如登高山者若采取缓慢的阶梯性上升要比快速上升者能更好的适应;慢性贫血的病人 Hb 即使很低仍能维持正常生命活动,而急性失血使 Hb 减少至同等程度就可能引起严重的代谢功能障碍。

第五节 氧疗与氧中毒

一、氧 疗

各类缺氧的治疗,除了消除引起缺氧的原因以外,均可给病人吸氧。但氧疗的效果因缺氧的类型而异。氧疗对低张性缺氧的效果最好。由于病人的 P_aO_2 及 S_aO_2 明显低于正常,吸氧可增高肺泡气氧分压,使 P_aO_2 及 S_aO_2 增高,血氧含量增多,因而对组织的供氧增加。但由静脉血分流入动脉引起的低张性缺氧,因分流的血液未经过肺泡而直接掺入动脉血,故吸氧对改善缺氧的作用较小。

血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧者 P_aO_2 和 S_aO_2 正常,因为可结合氧的 Hb 已达 95% 左右的饱和度,故吸氧虽然可明显提高 P_aO_2 ,而 S_aO_2 的增加却很有限,但吸氧可增加血浆内溶解的氧。通常在海平面吸入空气时,100ml 血液中溶解的氧仅 0.3ml;吸入纯氧时,可达 1.7ml/dl;吸入 3 个大气压的纯氧时,可增至 6ml/dl。而通常组织从 100ml 血液中摄氧量平均约为 5ml,故吸入高浓度氧或高压氧使血浆中溶解氧量增加能改善组织

的供氧。组织性缺氧时,供氧一般虽无障碍,而组织利用氧的能力降低,通过氧疗提高血浆与组织之间的氧分压梯度以促进氧的弥散,也可能有一定治疗作用。一氧化碳中毒者吸入纯氧,使血液的氧分压升高,氧可与CO竞争与Hb结合,从而加速HbCO的解离,促进CO的排出,故氧疗效果更好。

二、氧中毒

O₂虽为生命活动所必需,但0.5个大气压以上的氧却对细胞有毒性作用,引起氧中毒(oxygen intoxication)。一般认为氧中毒时细胞受损的机制与活性氧的毒性作用有关(参阅自由基损伤章)。氧中毒的发生取决于氧分压而不是氧浓度。吸入气的氧分压(P_iO₂)与氧浓度(F_iO₂)的关系为: $P_iO_2 = (PB - 47) \times F_iO_2$, 式中PB为吸入气压力(mmHg), 47mmHg(6.27 kPa)为水蒸气压。潜水员在深50m(PB≈4560mmHg)海水下作业时,虽然F_iO₂正常(0.21), P_iO₂却高达948mmHg,因而可导致氧中毒;相反,宇航员在1/3大气压环境中工作,即使吸入纯氧(F_iO₂ = 1), P_iO₂也仅206mmHg,不会出现氧中毒。当吸入气的氧分压过高时,因肺泡气和动脉血的氧分压随着增高,使血液与组织细胞之间的氧分压差增大,氧的弥散加速,组织细胞因获得过多氧而中毒。

人类氧中毒有两型①肺型氧中毒(pulmonary oxygen intoxication):发生于吸入约一个大气压的氧8小时以后,出现胸骨后疼痛、咳嗽、呼吸困难、肺活量减少、P_aO₂下降。肺部呈炎性病变,有炎性细胞浸润、充血、水肿、出血和肺不张。氧疗的病人如发生氧中毒,可使P_aO₂下降,加重缺氧,故氧疗时应控制氧的浓度和时间。②脑型氧中毒(cerebral oxygen intoxication):由吸入2~3个大气压以上的氧引起,病人主要出现视觉和听觉障碍、恶心、抽搐、晕厥等神经症状,严重者可昏迷、死亡。高压氧疗时,病人出现神经症状,应区分脑型氧中毒与由缺氧引起的缺氧性脑病。前者病人先抽搐后昏迷,后者则先昏迷后抽搐。对氧中毒者应控制吸氧,但对缺氧性脑病者则应加强氧疗。

(王建枝 王迪浔)

主要参考文献

1. 于江洲,王迪浔. 缺氧诱导因子-1. 生理科学进展, 1997;28(4):331-333
2. 罗德成. 高原适应与高原病. 见:王迪浔,金惠铭主编. 病理生理学. 北京:人民卫生出版社, 1994, 563-581
3. 董传仁. 氧的利用障碍. 见:王迪浔,金惠铭主编. 病理生理学. 北京:人民卫生出版社, 1994;193-201
4. Archer SL. Diversity of phenotype and function of vascular smooth muscle cell. J Lab Clin Med, 1996;127:524-529
5. Carrille C, Adnot S, et al. Induction of nitric oxide synthase activity in pulmonary arteries from normoxic and chronically hypoxic rats. Eur Respir J, 1997;10:437-445
6. Horn EM, Waldrop TG. Oxygen-sensing neurons in the caudal hypothalamus and their role in Cardio-respiratory control. Respir Physiol, 1997;110(2-3):219-228
7. Nunn JF. Nunn's Applied Respiratory Physiology 4th Ed. Cambridge, Butterworth-Heinemann Ltd. 1993; 247-305, 529-536

8. Schoene RB. Adaptation and Maladaptation to high Altitude. In Gerald L. Bump et al (Eds). *Textbook of pulmonary diseases* sixth Ed. Philadelphia Lippincott Raven, 1998;883-900
9. Stenmark KR, Mecham RP. Cellular and molecular mechanism of pulmonary vascular remodeling. *Ann Rev Physiol*, 1997;59:89-144
10. Weir KE, Reeve HL, et al. Pulmonary vasoconstriction, oxygen sensing, and the role of ion channels. *Chest* 1998;114:17S-22S

第十章 发 热

第一节 概 述

发热是一个历史最久远的医学问题之一,但也是一个迄今还有许多疑点尚未解开、甚至还有许多模糊概念的问题。

一、正常体温的基本概念

37.0℃(98.6°F)是正常体温的标准值,这不但见诸于各种医学文献、书籍、词典中,且已成为普通人群的公共概念。该数据最早出自于 Wunderlich 1868 年出版的一本书, Wunderlich 分析、综合了约 25000 人、一百万个腋窝温度数据,得出 37.0℃(98.6°F)为成年人正常体温均值的概念,这一经典数据对于正常体温和发热的认识发挥了巨大的作用,并沿用至今。1974 年北京朝阳医院测量了 1030 名正常体温,腋窝温度为 $36.8 \pm 0.4^\circ\text{C}$,口腔温度为 $37.2 \pm 0.3^\circ\text{C}$,直肠温度为 $37.5 \pm 0.3^\circ\text{C}$,证明国人的测量值与之接近。正常成人体温维持在 37℃ 左右,尽管在一昼夜间人体体温呈现周期性波动,清晨 2~5 点钟体温最低,午后 2~5 点钟体温最高,但波动幅度一般不超过 1℃。

同时,人体温度存在性别、年龄差异。女性的平均体温略高于男性(0.2℃)。与健康青年人相比,健康老年人的口腔、腋窝温度偏低,但直肠温度无差异。即老年人核心体温与青年人相似,仅体表温度偏低。

二、体温升高

1. 发热(fever) 在致热原作用下使体温调定点上移而引起调节性体温升高,一般超过正常体温 0.5℃ 即为发热。发热并不是单纯的体温升高,它是由致热性细胞因子介导的机体一系列生理、内分泌、免疫功能激活的综合反应,而体温升高仅是机体发热反应的一个组分。一般认为,发热的概念应包含如下三方面的内容:

(1) 尽管正常体温存在昼夜波动,但目前临床上都取一固定 37.5℃ 作为判断发热的标准。

(2) 发热的体温升高是由体温调节中枢“调定点”上移所引起的调节性体温升高。

(3) 发热反应是机体对疾病的一组复杂的病理生理反应,包括核心体温的升高,内分泌、免疫和大量生理功能的广泛激活、急性期反应物的生成等。核心体温的升高仅是机体发热反应的一个组分,仅从体温升高的角度来认识发热反应是不全面的。

2. 过热(hyperthermia) 过热不涉及致热性细胞因子导致的“调定点”上移,属病理性、非调节性体温升高。见于①过度产热:如癫痫大发作剧烈抽搐,甲状腺功能亢进,某些全身性麻醉药(如氟烷、甲氧氟烷、琥珀酰胆碱等)导致的恶性高热等。②散热障碍:如先天性汗腺缺陷症,环境温度过高妨碍散热(中暑)等。③体温调节中枢功能障碍丧失调节

能力:如下丘脑的损伤、出血、炎症等。过热的发生机制与发热不同,治疗原则也不同。有些临床书籍为讨论诊断和鉴别诊断的方便,将发热和过热放在一起论述。但鉴于两者发生机制的重大差异,本书在讨论发热时将不涉及过热。

3. 生理性体温升高 剧烈运动时体温可升至 38℃ 甚至更高,系产热过多所致。女性在排卵后(月经前期)、妊娠期也可有体温的轻度上升,可能与孕激素分泌增多有关。生理性体温升高随生理过程结束自动恢复正常体温,不对机体产生危害,也无需治疗。

第二节 发热的原因和机制

发热是由于某些外源性或内源性的物质刺激机体产生致热性细胞因子,后者间接或直接作用于体温中枢,使“调定点”(set point)上移,从而将体温上调;致热性细胞因子同时还作用于其它靶细胞,产生一系列内分泌、免疫和生理功能的改变以及头昏、乏力、厌食、恶心等症状。

一、发热激活物

凡能刺激机体产生致热性细胞因子的物质都称为发热激活物(pyrogenic activator)。

1. 微生物及其产物 是人类面临的主要发热激活物,多数发热性疾病都是由病原微生物及其产物引起的。包括:

(1)革兰阴性菌:革兰阴性菌致热的主要成分是其胞壁的脂多糖(LPS),亦称内毒素,由 O-抗原多糖侧链、核心多糖和脂质 A 三部分组成,其中的脂质 A 是其致热性和毒性的主要组分。内毒素有极强的致热性,其致热性有一定的种属差异。内毒素有较强的耐热性(通常需 160℃,干热 2 小时方能将其彻底破坏),且在自然界中分布极广,因此是外环境中主要的热源性物质。

(2)革兰阳性菌:①外毒素:许多革兰阳性菌都能分泌外毒素,包括葡萄球菌毒性休克综合征毒素-1(TSST-1),葡萄球菌肠毒素,链球菌致热外毒素 A、B、C(SPE-A、B、C,曾被称为猩红热毒素)等,上述毒素都有显著的致热性。②肽聚糖:肽聚糖是革兰阳性菌细胞壁的骨架,在激活炎症反应上有与革兰阴性菌细胞壁的 LPS 相似的性质,亦具致热性。

(3)病毒:人类的致病病毒多数为包膜病毒(enveloped virus),包膜中的脂蛋白可能是病毒的主要致热性物质,用脂溶剂处理病毒,可除去包膜,病毒即失去感染性和致热性。有些病毒包膜组分中含有能凝集人、鸡、豚鼠等多种红细胞的糖蛋白,被称为血凝素(hemagglutinin),实验证明血凝素具致热性。流感病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、流行性乙型脑炎病毒、出血热病毒等,皆含有血凝素。

(4)其它:立克次体、衣原体、钩端螺旋体等致病微生物的胞壁中亦含有脂多糖,其致热性可能与此有关。此外,尚有许多病原微生物并不产生特异的致热物质或其致热物质尚不清楚。它们引起发热的可能机制之一是在体内繁殖引起相应的抗原表达或细胞自身抗原的变异,启动免疫反应,使单核吞噬细胞、淋巴细胞、受染细胞等激活、合成、释放 IFN、TNF α 、IL-1、IL-6 等致热性细胞因子,进而引起发热。

当然,病原微生物的发热激活物尚有许多未被人们认识的领域,因为不同的致病微生物

物常可引起其特征性的发热类型(热型),表明其发热激活物的性质、释放方式、作用强度等等都可能具有自身的特点。

2. 非微生物发热激活物

(1)抗原-抗体复合物:许多自身免疫性疾病都有顽固的发热,如系统性红斑狼疮、类风湿、皮炎等,循环中持续存在的抗原-抗体复合物可能是其主要的发热激活物。

(2)非传染性致炎刺激物:尿酸盐结晶、硅酸盐结晶可刺激单核吞噬细胞等分泌致热性细胞因子,阻断吞噬过程并不影响其致热性。

某些极细的微粒被吞噬时可激活单核吞噬细胞使其分泌致热性细胞因子,如胶体、二氧化钍、金,甚至脂肪的细微颗粒直接进入循环时,亦可引起发热,但阻断吞噬过程可阻断其致热性,此点与尿酸盐结晶、硅酸盐结晶不同。将细菌加热灭活后的全菌体静脉注射,亦可引起发热,其致热机制亦可能系激活吞噬过程所致。

组织坏死过程也可能释放某些发热激活物,或者系组织坏死引起的无菌性炎症释放某些发热激活物,其性质尚不清。这见于心肌梗死、脾梗死、肺梗死等,亦见于手术后发热(非伤口感染)。

(3)致热性类固醇:本胆烷醇酮(etiocholanolone)是睾丸酮的代谢产物,给人肌注可引起明显的发热,与人的外周血白细胞共同孵育,亦可刺激白细胞(主要是单核细胞)释放致热性细胞因子。本胆烷醇酮可能与某些不明原因的周期性发热有关,但其与人类发热性疾病的确切病理生理学关系尚未最终确立。

二、内生性致热原

发热激活物并不直接作用于体温中枢,它们通过激活免疫系统的一些细胞,使其合成、分泌某些致热性细胞因子,后者再作用于体温中枢引起发热。这些致热性细胞因子被称为内生性致热原(endogenous pyrogen, EP)。

具致热性的细胞因子种类繁多,许多细胞因子注入实验动物体内都可引起发热,如白介素-1、白介素-2、白介素-6、白介素-8(IL-1、IL-2、IL-6、IL-8),肿瘤坏死因子- α 、肿瘤坏死因子- β (TNF- α 、TNF- β),粒细胞-巨噬细胞克隆刺激因子(GM-CSF),干扰素(IFN),巨噬细胞炎症蛋白-1(MIP-1)等等。但截止目前,仅有四种细胞因子被基本确认为内生性致热原,与人类的发热性疾病相关。

1. TNF- α 、TNF- β TNF α 主要由单核-巨噬细胞分泌,TNF β 主要由活化的T淋巴细胞分泌,故TNF β 又被称为淋巴毒素(lymphotoxin)。除此以外,内皮细胞、嗜中性核细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、星形胶质细胞、某些肿瘤细胞等亦能分泌TNF。在内毒素导致的发热和肿瘤病人的发热中,TNF可能是一种主要的内生性致热原。

TNF除引起体温中枢调定点上移外,还作用于众多的靶位,引起许多生物学效应,如:激活棕色脂肪组织使其耗氧量明显增加,产热量增加;激活破骨细胞使骨质分解、脱钙;激活吞噬细胞增强其杀菌、杀肿瘤活性;TNF又被称为恶液质素(cachectin),引起明显的分解代谢过旺、负氮平衡;TNF还引起厌食、软弱等临床症状。因此,在机体的发热过程中,许多功能代谢的变化并不都是体温升高引起的,而是由EP直接引起的。这亦表明发热的概念不是单纯的体温升高,而是由致热性细胞因子介导的机体一系列生理、内分

泌、免疫功能激活的综合反应。

2. IL-1 IL-1 亦主要由单核-巨噬细胞分泌,内皮细胞、成纤维细胞、星形胶质细胞、树突胶质细胞、角质形成细胞等亦能分泌 IL-1。IL-1 除引起体温中枢调定点上移外,亦有众多的生物学效应,包括急性期反应物的诱导,淋巴细胞的活化,增殖,吞噬细胞杀菌功能的增强等。

3. IL-6 能分泌 IL-6 的细胞包括单核-巨噬细胞、B-淋巴细胞、T-淋巴细胞、内皮细胞、成纤维细胞、角质形成细胞、某些肿瘤细胞等。IL-6 除作为内生性致热原外,也具有众多的生物学效应,如急性期反应物的诱导,B 淋巴细胞的增殖和分化、IgG 的合成,细胞毒 T-淋巴细胞(CTL)的诱导。

4. 干扰素(interferon, IFN) IFN 由 T-淋巴细胞、成纤维细胞、NK 细胞、白细胞等分泌,特别是受病毒感染后可明显促进 IFN 的表达和分泌。IFN 可能是病毒感染发热的重要 EP,此外,IFN 还具有抗病毒、增强 TNF、增强 NK 细胞活性的作用。

三、EP 升高体温中枢“调定点”的机制

1. EP 信号进入体温中枢的途径 血循环中的 EPs 都是一些大分子蛋白(MW 15000~30000Da),不易透过血脑屏障,目前认为,它们可通过以下三种途径将信号传人体温中枢。

(1)通过下丘脑终板血管器 (organum vasculosum laminae terminalis, OVLT): 在下丘脑第三脑室周边和延髓后缘有一些特化的神经区,被称为室周器官 (circumventricular organs CVOs), 这些区域的毛细血管属有孔毛细血管,无专有的血脑屏障功能,许多循环激素即可通过这些部位进入脑内,将血源性信号送达中枢神经系统,如血管紧张素 II、某些肽类物质等。OVLT 即是位于第三脑室壁视上隐窝处的 CVO,紧邻视前区-下丘脑前部 (preoptic anterior hypothalamus, POAH) 的体温调节中枢,OVLT 的神经元与 POAH 的神经元有纤维联系,目前认为这可能是内生性致热原作用于体温中枢的主要通路。

(2)通过迷走神经:迷走神经的传入纤维可将外周的致热信号传入 CNS,大鼠腹腔注入 LPS 可在脑内检测到 IL-1 生成的增多,而膈下切断迷走神经的传入纤维则可阻断腹腔注入 LPS 所引起的脑内 IL-1 mRNA 的转录和发热反应。目前认为胸、腹腔的致热信号可以经迷走神经传入 CNS。

(3)经血脑屏障直接进入 CNS:EPs 虽然是一些难以透过血脑屏障的大分子,但血脑屏障也存在有对蛋白质分子的饱和转运机制,正常情况下,该机制转运的 EPs 量极微,不足以引起发热。但当血脑屏障的通透性异常增大时,如慢性感染、颅脑的炎症、损伤等,则可能使此条途径成为 EPs 进入 CNS 的一条有效通路。

2. EP 升高“调定点”的机制 参与体温调控的神经结构涉及到从脊髓、脑干、下丘脑直到大脑边缘皮层的广泛区域,但基本中枢位于下丘脑,特别是 POAH 区有较集中的温度敏感神经元。用一种简化的方式表达,即:热敏神经元(warm sensitive neuron)兴奋性升高时,放电频率增加,促进散热;冷敏神经元(cold sensitive neuron)兴奋性升高时则促进产热,两者的平衡点可能即是“调定点”的基本位置。但 EPs 如何升高“调定点”的细节机

制却还有许多疑点有待解决,目前被认可的机制包括:

(1) PGE₂的作用:PGE₂降低热敏神经元的点燃率(firing rate),使其放电频率降低;而使冷敏神经元的点燃率升高,放电频率增加。从而使两者的平衡点改变,“调定点”上移。由于热敏神经元的放电频率降低,抑制散热;而冷敏神经元的放电频率增加,增加产热,体温升高。当体温升到使两类神经元的放电频率重新达到平衡时,即达到发热的新体温点。

正常时,脑内的某些神经元有环氧合酶(cyclooxygenase COX,PGs合成的关键酶)的表达,而血管周围的小胶质细胞和脑膜的巨噬细胞并不表达COX;但静脉摄入LPS后,神经元的COX未见明显变化,而血管周围的小胶质细胞和脑膜的巨噬细胞却出现明显的COX表达。因此EPs很可能是通过激活OVLT区的小胶质细胞和巨噬细胞表达COX,使其释放PGE₂,PGE₂作用于紧邻的温度敏感神经元,从而升高“调定点”。TNF α 和IL-1都已被证实可促进磷脂酶A₂(PLA₂)和COX的合成。

动物实验中,用微注射PGE₂进入POAH区的方法证实,最低阈剂量的(1ng)PGE₂准确进入POAH区的腹正中视前核(ventromedial preoptic nucleus VMPO)、前腹室周核(anteroventral periventricular nucleus AVPV)、中央视前核(median preoptic nucleus MDPO)、室旁核(paraventricular nucleus PVN)和终板血管器OVLT,可引起发热。但偏离这些核区500 μ m即不能引起发热;且这些核区含有最高浓度的PGE₂结合位点。因此,在POAH区域的PGE₂生成可能是发热机制不可缺少的一环。

(2)促皮质素释放激素(corticotropin releasing hormone,CRH):CRH主要由室旁核的小细胞神经元分泌,目前发现有些EPs引起发热可能是CRH介导的,如IL-1 β 、IL-6;而TNF α 、IL-1 α 引起发热则是经由PGE₂介导的。IL-1 β 引起的发热可用CRH抗体阻断,却不受环氧合酶(COX)抑制剂的影响;因此,各种EPs引起发热可能在脑内存在有不止一条的通路和机制。受PGE₂激活的腹正中视前核(VMPO)与分泌CRH的室旁核(PVN)的小细胞神经元有直接和间接的神经纤维联系,因此,PGE₂激活的信息也可能通过这些神经联系进一步激活分泌CRH的神经元。

(3)cAMP和Ca²⁺:cAMP和Ca²⁺都是细胞内的第二信使,在EPs升高“调定点”的过程中,它们很可能也是重要的中间环节,但由于尚有许多细节机制不详,不再赘述。

3. 体温的负反馈调节 体温表的上限通常为42 $^{\circ}$ C,因为发热(非过热)时的体温很少超过41 $^{\circ}$ C,这种发热时体温上升的高度被限制在一特定范围以下的现象称为热限(febrile ceiling)。有关热限成因的学说众多,但体温的负反馈调节可能是其基本机制。

发热时的体温仍然受到体温中枢的有效调控,只不过“调定点”设在了较高的位置上。发热时将“调定点”调控在一特定的高位而不任其过度升高有赖于体温的负反馈调控,它也是发热反应总机制的重要一环。在负反馈调控中,脑内生成的一些内源性降温物质可能起着主要的作用,它们被称为“内生性致冷原”(endogenous cryogens),目前较为肯定的“内生性致冷原”有两个:

(1)精氨酸加压素(arginine vasopressin AVP):加压素又称抗利尿激素(ADH),主要由视上核(supraoptic nucleus)、室旁核(PVN)的大细胞神经元合成,经神经轴突运输至垂体后叶,较显著的生理作用是抗利尿。在下丘脑腹隔区(ventral septal area VSA)的神经纤维和神经终端中都证实有AVP的存在,发热时从上述神经终端有AVP的释放,阻断其释

放则引起持续的发热。

室旁核(PVN)的小细胞神经元分泌的 CRH 参与致热,其大细胞神经元分泌的 AVP 参与抗发热,CRH 通过 ACTH 促进的糖皮质激素(GC)分泌又具有解热作用(GC 可抑制炎症细胞分泌 EPs……),CRH 在促进 ACTH 分泌的同时又释放出另一个“内生性致冷原” α -黑素细胞刺激素(α -MSH),因为 α -MSH 系由 ACTH 分解而来。因此,室旁核(PVN)和前述的腹正中视前核(VMPO)可能是下丘脑参与体温调节和发热的最基本神经结构。

(2) α -黑素细胞刺激素(α -melanocyte-stimulating hormone α -MSH): α -MSH 为一个十三肽的激素,由 ACTH 分解而来,具极强的解热作用,其解热作用比醋氨酚(扑热息痛)大 25000 倍。

此外, $\text{TNF}\alpha$ 在一些特定的情况下也具有“内生性致冷原”的作用,降低体温而不是升高体温。因此,在发热的调控机制中,正调节因素(EPs、 PGE_2 、CRH…)和负调节因素(AVP、 α -MSH…)很可能在发热过程中同时或先后被激活,共同控制着“调定点”的上升。即发热又不至过高。

第三节 发热的时相及其热代谢特点

发热可分为三个时相:体温上升期,高温持续期,体温下降期。

一、体温上升期

“调定点”升高后发放神经信号使产热增加、散热减少,体温升高至新“调定点”水平的一段时间为体温上升期(fervescence period),短者数分钟,长者数天。

产热增加来源于以下几条途径:①寒战:寒战的神经指令由下丘脑发出,经脊髓侧索的网状脊髓束和红核脊髓束下传,再经运动神经引起骨骼肌紧张度升高和不随意收缩,此种方式可使产热量迅速增加 4~5 倍,是此期热量增加的主要来源。②棕色脂肪组织(brown adipose tissue):棕色脂肪组织是一种高度特化的脂肪组织,有丰富的血流供应、线粒体大而多,呈浅棕色。其细胞内富含解偶联蛋白-1(uncoupling protein-1 UCP-1),该蛋白使氧化磷酸化脱偶联,底物氧化所释放的能量基本上都转变为热能而不转变为化学能。新生儿和冬眠动物有较多的棕色脂肪组织,而成年人很少。受 EPs(如 $\text{TNF}\alpha$)刺激时,棕色脂肪细胞内的脂质快速分解和氧化,从而大量产热。新生儿发热时没有明显的寒战反应,产热增加主要来源于棕色脂肪组织的氧化。③代谢率升高:中心体温升高后,温度升高引起的化学反应速度加快使代谢率升高,大约为体温上升 1°C ,代谢率升高 13%。此外,内生性致热原如 $\text{TNF}\alpha$ 、IL-1 等直接作用于外周组织,可使代谢率升高。

散热减少的信号主要由交感神经发出,使皮肤血管收缩,从而减少经皮肤的热发散。皮肤血流量减少使皮肤显苍白,交感神经兴奋还使竖毛肌收缩,出现“鸡皮”现象。皮肤表层温度下降刺激体表的冷感受器,病人遂有畏寒的感觉,也会主动加衣、添被减少热发散。

二、高温持续期

当体温上升到与新的调定点水平相适应的高度后,就波动于该高度附近,是为高温持

续期(persistent febrile period)。该期短者数小时(如疟疾),长者可达二周以上。

该期的产热和散热维持在一个较高的平衡水平。由于体温已与新的调定点水平相适应,下丘脑不再发出“冷反应”冲动,病人遂不再有寒战和皮肤血管收缩。此期产热的增加主要来源于升高的代谢率;血温升高使皮肤温度升高,且皮肤血管也扩张,散热亦因此增加。因皮肤温度升高刺激温觉感受器,病人遂自觉“发热”。

三、体温下降期

当发热激活物、内生致热原得到控制和清除,或依靠药物使“调定点”恢复到正常水平后,机体出现明显的散热反应,是为体温下降期(defervescence period)。

对于已恢复到正常水平的“调定点”,此时的血温仍偏高,热敏神经元受刺激,发放冲动促进散热;而冷敏神经元受抑制,减少产热。散热反应除血管扩张将深部的体热带到表层散发外,常伴有较明显的发汗反应,通过汗液的蒸发可散发掉大量的体热,使体温下降。

第四节 发热时功能和代谢变化

发热反应中存在许多的代谢和功能变化,有些变化是由致热性细胞因子直接引起的。

一、中枢神经系统

发热时的主要症状大部分集中在中枢神经系统,病人感不适、头疼、头晕、嗜睡,呈病态表现(sickness behavior)。这些症状基本上是由致热性细胞因子直接引起的。将 PGE_2 导入第三脑室引起嗜睡、慢波睡眠,脑电图(EEG)呈同步化改变。EPs 沿皮质血管和脑膜诱生的 PGs 则引起头疼、头晕(PGs 可引起痛觉过敏);外周迷走神经感受区的炎症、感染(如胸、腹腔)亦可经迷走神经上达孤束核、下丘脑,引起脑内 PGs 的合成和相应的疾病表现,如图 10-1 所示。

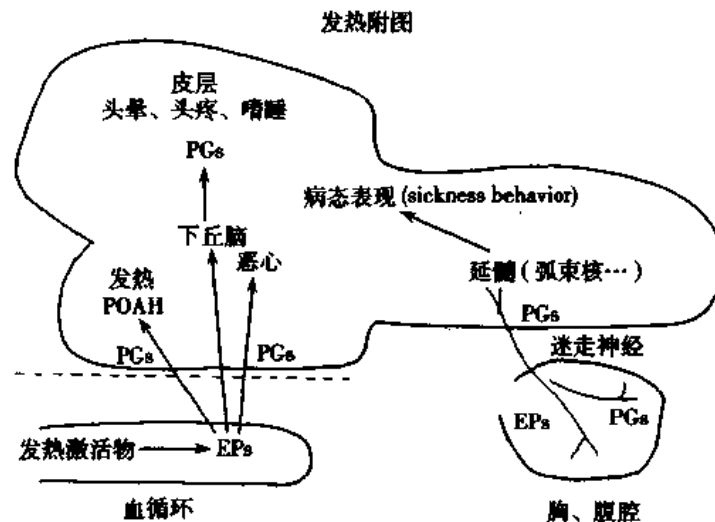


图 10-1 致热性细胞因子对 CNS 影响示意图

高热惊厥(febrile convulsion)多发生于6个月至4岁的幼儿,通常在高热24小时内出现,发病率相当高,约占儿童期惊厥的30%,且可在相当数量的患儿中(约1/3)造成脑损伤,如智力落后,甚至癫痫。其发生机制不详,可能与下列因素有关:①遗传因素:高热惊厥可在部分家族表现为单一基因的常染色体显性遗传。②脑缺氧:高热引起的代谢率升高可引起脑细胞缺氧,而缺氧是小儿惊厥和脑损伤的重要因素,高热时可出现动-静脉氧差增大及其它缺氧的证据。③较高浓度的EPs:具有致痫活性(epileptogenic activity),特别是在海马区。④高热使部份敏感神经元过度兴奋,引起异常放电导致惊厥。

二、免疫系统

内生性致热本身即是一些免疫调控因子,如IL-1的旧名称为“淋巴细胞活化因子”,可刺激T、B淋巴细胞的增殖和分化,增强吞噬细胞的杀菌活性。IL-6的旧名称为“B细胞分化因子”,促进B细胞的分化,并促进肝细胞产生急性期蛋白,诱导细胞毒淋巴细胞(CTL)的生成。IFN是机体的一种主要抗病毒体液因子,除抗病毒外,还增强天然杀伤细胞(NK)与吞噬细胞的活性;TNF具抗肿瘤活性,增强吞噬细胞的杀菌活性,促进B淋巴细胞的分化,并诱导其它细胞因子的生成。一定程度的体温升高也可使吞噬细胞的吞噬活力增强。因此,发热时免疫系统的功能总体表现是增强的。

但持续高热也可能造成免疫系统的功能紊乱,因各种细胞因子具有复杂的网络关系,过度激活将引起它们的平衡关系紊乱。

三、消化系统

发热病人常有食欲不振、厌食、恶心的表现,一方面由于发热时交感神经兴奋使消化液分泌减少、胃肠蠕动减慢,导致食物在胃肠道停滞、消化不良,致使食欲不振、厌食、恶心;另一方面,EPs通过对下丘脑PGs的诱导也在中枢直接引起厌食、恶心的感受。此外,5-羟色胺(5-HT)也可能参与发热病人恶心的发生,5-HT也可能在发热中起一定的作用。因为在下丘脑的体温调控中枢,有丰富的单胺能神经末梢,第三脑室注入微量的5-HT即可在猴、狗等动物引起发热,此外5-HT可通过5-HT₃受体致呕吐,在引起发热的同时也引起恶心、呕吐的症状。

由于食物在胃肠道停滞,发热病人也常出现腹胀、便秘。由于唾液分泌减少,则出现口干、口腔异味(因唾液对口腔有清洁、除菌作用)等。

四、循环系统

体温升高1℃,心率平均增加18次/分。但此值在某些疾病可例外,如伤寒,体温40℃,心率可仅为80次/分~90次/分。发热时的心率增快可能主要是致热性细胞因子导致的交感-肾上腺髓质系统兴奋所致;体温升高本身也可使窦房结的兴奋性升高,促进心率加快,但据测试,单纯血温升高(无EPs诱导的整个发热反应)对心率的作用为:体温升高1℃,心率增加4~5次/分,该值相当稳定。同样的温度升高在不同的疾病所表现出的心率增快的差异,也可能与致热性细胞因子密切相关。

发热病人的心输出量通常是增加的,这有利于向代谢旺盛的发热机体供应更多的氧

和代谢底物。但同时心脏的负荷也加重,在原有心功能低下的病人,发热就可能成为心力衰竭的诱因,特别是有些发热激活物(如内毒素)、EPs(如 TNF)可直接造成心肌和血管功能的损害,导致循环功能不全。

五、代谢变化

体温升高 1℃,基础代谢率约升高 13%,这主要是致热性细胞因子的直接作用,特别是 TNF α 和 IL-1,它们可直接刺激外周组织使蛋白质、糖原、脂肪分解,引起明显的分解代谢过旺。体温升高本身也使代谢率升高,将大鼠置于热环境中使其体温被动升高,可观察到明显的静脉血氧饱和度下降,1 个小时就使肝糖原降低 20%,显示体温升高本身即可引起明显的耗氧量增加和糖原的分解。

分解代谢的旺盛引起组织的明显消耗,肌肉消瘦与负氮平衡。糖原大量分解、血糖升高,代谢率的明显增大使部分组织相对缺氧,血乳酸升高。脂肪被大量分解,血自由脂肪酸浓度亦升高;维生素、特别是水溶性维生素的消耗明显增大。发热时水的蒸发量明显加大,应注意水分的适当补充,以免引起脱水。

六、急性期反应

发热病人多数都有急性期反应,除体温升高外,还表现有血浆中急性期蛋白的升高,外周血白细胞、特别是嗜中性粒细胞升高,CRH、ACTH 及肾上腺皮质激素的升高等等。这是机体的非特异防御反应,发热反应常常是机体总防御反应的一部分。有关急性期反应的细节,请参见“应激”章。

第五节 发热的利与弊及发热治疗的病理生理学基础

一、发热的利弊观

发热有利有弊。但如何看待发热的利弊,长期以来不但在理论上存在着争议;在医疗实践中更是一个看似简单、但实际上却常常颇难应对的两难问题。

1. 有利方面 总体来看,一定程度的发热有利于机体抵抗感染、清除对机体有害的致病因素。这方面已经积累了大量的事实依据。①从生物进化角度看,发热是一个相当古老的机体反应,不但恒温的哺乳动物、鸟类有发热反应,非恒温的爬行类、两栖类、鱼类亦有发热反应。一个在进化上保守的反应常常对机体的生存和种族延续具有重要的意义。②动物实验和临床观察基本上都支持发热有利于抗感染,这方面的例证很多。如用嗜水气单胞菌感染爬行类动物沙鬣蜥,其存活率与体温正相关,若用水杨酸钠抑制其发热反应,则死亡率明显增加;感染水痘(chicken pox)的儿童服用扑热息痛(acetaminophen)降温后,结痂时间延长;感染鼻病毒的成年人服用阿司匹林或扑热息痛解热后,鼻部症状和排病毒时间延长。③从机制上看,内生性致热原都是一些免疫调节的细胞因子,它们可强化机体的特异与非特异免疫反应以及体液与细胞的免疫反应,其作用已如前述。

2. 有害方面 包括体温升高本身的危害,以及发热激活物、内生性致热原和发热性中枢介质(PGs...)的不利作用,两者之间很难截然分开。①发热明显增大组织的能量消耗,加重器官的负荷。发热时机体处于一种明显的分解代谢过旺的状态,持续高热必定引起机体能量物质过度消耗,脏器的功能负荷加重。在原有疾病的基础上,发热甚至可能诱发相关脏器的功能不全。②高热常使一些代谢旺盛的细胞出现颗粒变性(又称浊肿),以肾、肝、心肌等脏器的实质细胞较易受累。电镜下可见线粒体肿胀、内质网扩张、核蛋白体丢失、糖原颗粒减少等。动物实验证实,高热时,肝组织的氧自由基生成增多,这可能与高热引起的组织损伤有关。③发热可导致胎儿的发育障碍,是一个重要的致畸因子,因此孕妇应尽量避免发热。④发热是一个使患者极不舒适的症状,并可能导致功能损害(如高热惊厥),所以常常成为患者就诊的主要原因之一。这表明发热引起了机体的一系列内环境紊乱,其中的许多紊乱是由 EPs 或 PGs 直接引起的,由于作用的多样性,它们在引起防御反应的同时也常常产生出一定的损害,并导致相应的症状。

二、发热治疗的病理生理学基础

除病因学治疗外,针对发热的治疗即退热治疗应尽可能谨慎地权衡利和弊。

1. 发热是一个重要的疾病信号,典型的热型(不同疾病所具有的特征性体温曲线)还常常具有重要的诊断价值,且适度发热有利于增强机体的免疫功能。因此,一般发热不必急于用退热疗法,以免延误诊断或抑制机体免疫功能。

2. 当发热的不利影响占主导地位时,如持续高热可能造成机体过度消耗,或诱发心力衰竭,或幼儿高热惊厥时,则应及时退热。

3. 关于物理降温 从发热的机制看,物理降温有害无益,因为“调定点”未降之前用物理方法(冷敷,酒精擦浴...)强行降低体温,会引起机体更明显的产热反应。但当过高的体温将损害中枢神经系统时,头部的局部性物理降温可能有助于保护大脑。

4. 关于退热药物 从发热的机制看,退热药物应具备下述机制之一:①抑制致热性细胞因子的生成,如糖皮质激素可抑制 $TNF\alpha$ 、IL-6 等的合成。②抑制 PGs 的合成,如环氧合酶抑制剂消炎痛,乙酰水杨酸类解热镇痛药。③促进致冷原的生成,非甾体抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs NSAID)如乙酰水杨酸,水杨酸钠等,它们也可能通过增强精氨酸加压素的释放发挥解热作用。

(王树人)

主要参考文献

1. 李楚杰. 发热. 见:杨惠玲等,高级病理生理学,科学出版社,1998,86-112
2. Mackowiak P. A., Wasserman S. S., Levine M. M.: A critical appraisal of 98.6°F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA 1992; 268:1578-1580
3. Mackowiak P. A.: Concept of fever. Arch Intern Med 1998; 158:1870-1881
4. Elmquist J. K., Scammell T. E., Saper C. B.: Mechanisms of CNS response to systemic immune challenge: the febrile response, Trends Neurosci 1997; 20:565-570
5. Rothwell N. J., Hopkins S. J.: Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action 1995;

18:130-136

6. Kluger M.J: Fever; role of pyrogens and cryogens. *Physiological Reviews* 1991; 71:93-127
7. Mackowiak P. A, Bartlett J. G, Borden E. C: Concepts of fever; recent advances and lingering dogma. *Clinical Infections Diseases* 1997; 25:119-138
8. Luheshi G. N, Hammond E, Van Dam A. M: Cytokines as messengers of neuroimmune interactions. *TINS*1996; 19:46-47
9. Hall D.M, Baumgardner K.R, Oberley T.D et al: Splanchnic tissues undergo hypoxic stress during whole body hyperthermia. *Am. J. Physiol* 1999; 276:G1195-G1203

第十一章 应 激

第一节 概 述

一、应激的概念

应激是指机体在受到内外环境因素及社会、心理因素刺激时所出现的全身性非特异性适应反应。任何种类的刺激,如高温、寒冷、感染、中毒、创伤、大手术、缺氧、恐怖及愤怒等,当达到一定强度时,除了引起与刺激因素直接相关的特异性变化外,都可引起一组与刺激因素性质无关的非特异性适应反应。生物机体对上述刺激因素的非特异性反应称为应激(stress)或应激反应(stress response),而这些刺激因素称为应激原(stressor)。

根据对机体影响的性质及程度,应激可分为生理性应激和病理性应激。生理性应激指应激原不十分强烈,且作用时间较短的应激(如体育竞赛,饥饿,考试等),是机体适应轻度的内外环境变化及社会心理刺激的一种重要防御适应反应,它有利于调动机体潜能又不致对机体产生严重影响。而病理性应激是指应激原强烈且作用较久的应激(如休克、大面积烧伤等),它除仍有一定防御代偿意义之外,将会引起机体的非特异性损伤,甚至导致应激性疾病(stress disease)。根据应激原的性质不同,应激可分为躯体应激(physical stress)及心理应激(psychological stress)。前者为理化、生物因素所致,而后者为心理、社会因素所致。心理应激又有良性应激(eustress)和劣性应激(distress)之分,前者可由中奖、晋升等因素引起,而后者可由失败、受挫等因素引起。

应激反应是一种十分原始的反应。原核或真核单细胞生物(如细菌及酵母)遭遇各种明显的环境变化时,亦能产生一系列基因表达及代谢的改变,以对抗环境变化所导致的细胞损伤。当单细胞生物进化至多细胞生物及哺乳动物后,各器官系统展示出良好的分化,并由神经-内分泌系统协调机体对环境的反应。但单细胞生物所具备的某些最原始的抗损伤机制却一直保留下来,成为高等动物应激反应的组成部分之一。在人类,高级精神、神经活动在生命活动中占据重要地位。除了各种躯体因素之外,许多心理、社会因素亦可对机体产生重要影响。同时,躯体的应激反应亦可导致精神、神经活动的明显改变。因此,人类的应激反应可以表现在基因、细胞、器官、全身乃至精神活动等多个水平,而应激研究也必然涉及细胞及分子生物学、病理生理学、神经内分泌学、临床医学、心理学及精神病学等诸多学科。

应激的主要意义是抗损伤。它有助于机体抵抗各种突发的有害事件,有利于机体在紧急状态下的格斗或逃避(fight or flight)。如应激原过于强烈,机体的各种适应、代偿反应不足以克服应激原的影响时,机体将迅速出现衰竭、甚至死亡。另一方面,应激反应也对机体带来不利影响,可诱发或加重某些躯体及精神疾患。如休克及严重创伤病人常发生消化道溃疡。经历过残酷而恐怖的战争之后,军人可出现心理及精神的障碍等。

二、应 激 原

任何刺激,只要其强度足够引起应激反应,都可成为应激原。根据其来源不同,可将应激原大致分为三类:

1. 外环境因素 如高热、寒冷、射线、噪声、强光、低氧、病原微生物及化学毒物等。
2. 内环境因素 如贫血、休克、器官功能衰竭及酸碱平衡紊乱等。
3. 心理、社会因素 如紧张的工作,不良的人际关系,离婚、丧偶等打击,愤怒、焦虑及恐惧等情绪反应等。

应当指出,由于在遗传素质、个性特点、神经类型及既往经验方面存在千差万别,不同个体对同样的应激原存在不同的敏感性及耐受性,因而强度相同的应激原可在不同个体引起程度不同的应激反应。

第二节 应激的全身性反应

一、神经内分泌反应与全身适应综合征

如前所述,高等生物对应激的反应已不局限于细胞水平,而是通过神经-内分泌系统的协调作用对应激作出整体反应。20世纪20年代,Cannon即提出高等生物在紧急状态下,依靠交感神经兴奋来维持机体内环境的稳定,他把这种反应称为紧急反应(emergence reaction)。20世纪30~40年代,Selye等研究发现,动物在创伤、寒冷、高热及毒物等的作用下,出现以垂体-肾上腺皮质功能变化为主的全身性适应反应。此后,神经-内分泌反应一直是应激研究的中心内容。随着60年代放射免疫技术的发展及70年代放射配体结合法的建立,应激的研究逐渐深入至激素及受体水平。80年代后期至今所发展的基因工程动物(包括转基因动物及基因敲除动物)为研究应激的全身性反应提供了新的工具,促进了对应激时神经-内分泌变化的进一步阐明。目前已知,当机体受到强烈刺激时,神经-内分泌系统的主要变化为蓝斑-交感-肾上腺髓质系统及下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的强烈兴奋,并伴有其它多种内分泌激素的改变(图11-1)。

(一) 蓝斑-交感-肾上腺髓质系统

1. 基本组成单元 蓝斑-交感-肾上腺髓质系统是应激时发生快速反应的系统,其中枢整合部位主要位于脑桥蓝斑。蓝斑是中枢神经系统对应激最敏感的部位,其中的去甲肾上腺素能神经元具有广泛的上、下行纤维联系。其上行纤维主要投射至杏仁复合体、海马、边缘皮质及新皮质,是应激时情绪变化,学习记忆及行为改变的结构基础。蓝斑中肾上腺素能神经元的下行纤维主要分布于脊髓侧角,调节交感神经张力及肾上腺髓质中儿茶酚胺的分泌。

2. 主要中枢效应 应激时蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的中枢效应主要是引起兴奋、警觉及紧张、焦虑等情绪反应,这与上述脑区中去甲肾上腺素的释放有关。采用利血平耗竭脑内儿茶酚胺可引起抑郁症状,而丙咪嗪等三环化合物可治疗抑郁症与其阻断脑内儿茶酚胺的重摄取,使受体部位儿茶酚胺浓度升高有关。

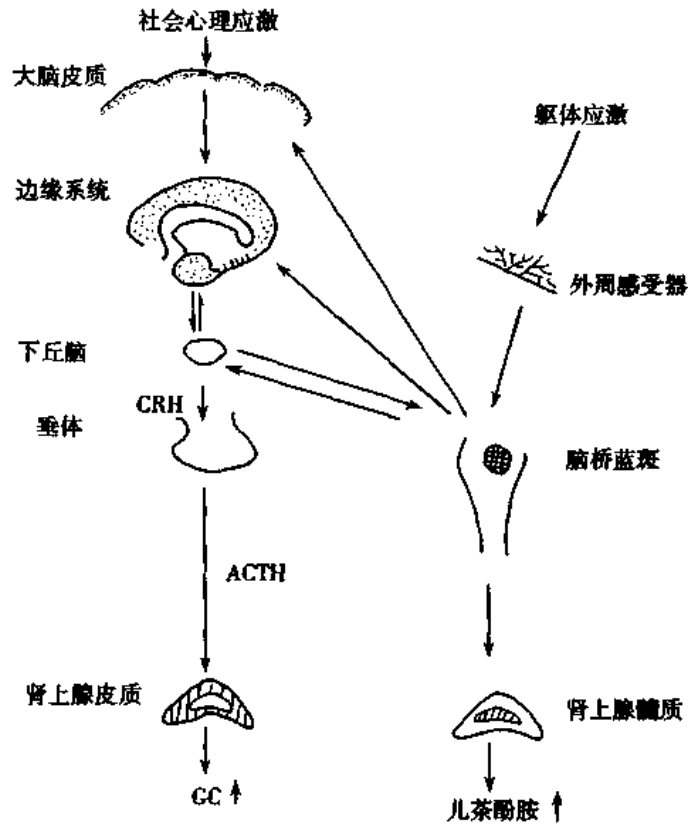


图 11-1 应激时的神经内分泌反应

3. 主要外周效应 应激时蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的外周效应主要表现为血浆中肾上腺素、去甲肾上腺素及多巴胺等儿茶酚胺浓度的迅速升高。已发现多种应激原可激活该系统,使各种组织、血液及尿液中儿茶酚胺水平升高。如低温、缺氧可使血浆去甲肾上腺素升高 10~20 倍,肾上腺素升高 4~5 倍;失血性休克时血浆肾上腺素浓度可升高 50 倍,去甲肾上腺素可升高 10 倍;即将执行的死刑犯血浆去甲肾上腺素可升高 45 倍,肾上腺素升高 6 倍。随应激原的性质、强度、作用时间的不同及个体的差异,上述变化的幅度可有差异,其恢复至正常水平的时间亦不一致。如运动员比赛结束后一个多小时,血浆中儿茶酚胺可恢复正常。大面积烧伤患者在烧伤半个月后,尿中儿茶酚胺排出量仍高达正常人的 7~8 倍。应激时,儿茶酚胺不单是释放增加,其生物合成速度也明显增加。这是应激时肾上腺髓质中酪氨酸羟化酶,多巴胺 β -羟化酶及苯乙醇胺 N-甲基转移酶等儿茶酚胺生物合成酶基因表达增加的结果。采用酪氨酸羟化酶基因启动子调控的报道基因来制备转基因小鼠,进一步证明了应激时酪氨酸羟化酶基因表达增多是由于其转录速率增加所致。

4. 与下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的联系 位于脑桥蓝斑的去甲肾上腺素能神经元还与下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴有密切联系。这些神经元与下丘脑室旁核分泌促皮质释放激素(CRH)的神经元之间有直接纤维联系,前者释放去甲肾上腺素后,刺激室旁核神经元上的 α -肾上腺素能受体而使 CRH 释放增多,从而启动下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能。选择性损伤去甲肾上腺素能神经元的上行通路、抑制 NE 的合成或采用 α -肾上腺

素受体阻断剂可阻止某些应激原对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的兴奋作用,使下丘脑 CRH 释放减少,垂体的 ACTH 及肾上腺皮质类固醇生成减少。

5. 防御代偿意义

(1)对心血管的兴奋作用:交感兴奋及儿茶酚胺释放可使心率加快,心肌收缩力增强,心输出量增加。由于外周血管中 α 受体分布密度的差异,儿茶酚胺除使血压上升外,还导致血液重新分配,使心、脑等重要器官的血液灌流得到保证。在与格斗及逃避有关的应激反应中,骨骼肌的血液灌流亦明显增加。

(2)对呼吸的影响:儿茶酚胺引起支气管扩张,有利于增加肺泡通气量,以满足应激时机体对氧的需求。

(3)对代谢的影响:儿茶酚胺通过兴奋 α 受体而使胰岛素分泌减少,通过兴奋 β 受体而使胰高血糖素分泌增加,结果使糖原分解增加,血糖升高,并促进脂肪动员,使血浆中游离脂肪酸增加,从而满足应激时机体增加的能量需求。

(4)对其它激素分泌的影响:儿茶酚胺还可促进 ACTH、生长激素、肾素、促红细胞生成素及甲状腺素等的分泌,以便更广泛地动员机体各方面的机制来应付应激时的各种变化。

6. 对机体的不利影响 强烈及持续的交感-肾上腺髓质系统兴奋也可对机体造成明显损害。

(1)腹腔内脏血管的持续收缩可导致腹腔内脏器官缺血,胃肠粘膜的糜烂、溃疡、出血。

(2)外周小血管的长期收缩可使血压升高。这可能是精神、心理应激诱发高血压的重要机制之一。

(3)儿茶酚胺可使血小板数目增多及粘附聚集性增强,也可使白细胞数及纤维蛋白原浓度升高,从而增加血液粘滞度,促进血栓形成。

(4)心率增快,心肌耗氧量增加,导致心肌缺血。

(二) 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴

1. 基本组成单元 下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic pituitary adrenal axis, HPA)主要由下丘脑的室旁核(PVN)、腺垂体及肾上腺皮质组成。室旁核作为该神经内分泌轴的中枢部位,与边缘系统的杏仁复合体、海马结构及边缘皮层有广泛的往返联系,下行神经纤维则通过 CRH 控制腺垂体 ACTH 的释放,从而调控肾上腺糖皮质激素(GC)的合成和分泌。同时,室旁核 CRH 的释放也受到脑干蓝斑中去甲肾上腺素能神经元的影响。

2. 中枢效应 应激时 HPA 轴兴奋可产生明显的中枢效应。这些效应主要由 CRH 分泌增多引起。CRH 在应激时的情绪行为反应中发挥主要作用。实验表明,脑室内注入 CRH 可引起剂量依赖性的情绪反应。而脑室内注入 CRH 拮抗剂 α -螺旋 CRH 则可抑制应激所诱发的上述情绪行为反应。过度表达 CRH 的转基因小鼠展现以“格斗或逃避”为特征的表型,出现抑郁、焦虑及厌食等情绪行为改变,采用迷宫试验证实其学习与记忆能力下降。采用反义(antisense)技术或基因敲除(gene knock out)技术灭活脑内 CRH 或 CRH 受体,或采用 CRH 结合蛋白转基因小鼠以结合 CRH,则动物表现为代

偿性的抗焦虑样特征。上述研究表明, CRH 在应激所致的心理、精神障碍中发挥重要作用。CRH 介导的应激时的情绪行为反应可能与其作用于杏仁复合体有关。杏仁复合体是应激时情绪反应的关键脑区。PVA 的 CRH 神经元与杏仁复合体的中心核团有致密的神经纤维联系。动物实验表明: 杏仁复合体的破坏可阻滞 CRH 脑室内注射所诱导的情绪反应, 而杏仁复合体内直接注射 CRH 可引起明显情绪反应, 且其引起反应的剂量只需脑室内注射剂量的 1%。此外, CRH 还可促进内啡肽的释放, 并促进蓝斑中去甲肾上腺素能神经元的活性, 使 HPA 轴与蓝斑-交感-肾上腺髓质轴发挥交互作用。

3. 外周效应 应激时 HPA 轴兴奋的外周效应主要由 GC 引起。正常人 GC 分泌量为 25~37mg/d, 应激时 GC 分泌量迅速增加。如外科手术后, GC 分泌量可增加 3~5 倍, 达到或超过 100 mg/d。若应激原已排除 (如手术完成且无并发症), 血浆 GC 可于 24h 内恢复至正常水平。如应激原持续存在, 则 GC 浓度可持续升高。如大面积烧伤病人, 血浆 GC 浓度增高可维持 2~3 个月。临床上通过测定血浆皮质醇浓度及尿中 17-羟类固醇排出量来判断应激的强度或术后并发症的存在。

4. 防御代偿意义 GC 分泌增多是应激反应中最重要的环节。动物实验表明, 摘除双侧肾上腺的动物只能在没有应激的状态下生存, 轻微的有害刺激即可导致其死亡。但如仅除去肾上腺髓质而保留肾上腺皮质, 则动物的生存能力增强。给摘除肾上腺的动物注射 GC, 可使动物恢复抗损伤的能力。应激时 GC 分泌增多具有多方面的防御代偿意义: ①促进蛋白质分解及糖原异生, 补充肝糖原储备。同时, GC 通过降低肌肉组织对胰岛素的敏感性而抑制外周组织对葡萄糖的利用, 提高血糖水平, 保证重要器官的葡萄糖供应。②保证儿茶酚胺及胰高血糖素的脂肪动员作用。③维持循环系统对儿茶酚胺的反应性。GC 本身并不导致心肌及血管平滑肌收缩, 但必须有其存在, 儿茶酚胺才能发挥其对心血管活性的调节作用。④稳定细胞膜及溶酶体膜。GC 能诱导产生分子量为 40~45 kD 的巨皮质素 (macrocortin), 又称脂调蛋白 (lipomodulin)。巨皮质素能抑制磷脂酶 A₂ 的活性, 故可减少膜磷脂的降解, 减少花生四烯酸、前列腺素及白三烯的生成, 对细胞发挥保护作用。⑤具有强大的抗炎作用。GC 的抗炎作用早被公认, 但其分子机制的认识则直至近年才有了明显进展。目前已知, GC 可抑制多种促炎介质的产生, 并诱导多种抗炎介质的产生。GC 对上述促炎及抗炎介质基因表达的调控作用主要是通过糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 而实现的。GR 广泛存在于多种组织细胞之中, 由 777 个氨基酸残基组成, 属核受体家族成员之一, 具有转录因子 (transcription factor) 的结构特点。当未与 GC 结合时, GR 主要存在于胞质, 与分子量为 90kD 的热休克蛋白 (HSP90) 结合, 不能进入核内。当 GC 与 GR 结合后, GR 发生构象变化, 与 HSP90 解离, 再经过进一步的磷酸化及二聚化后转入细胞核中, 与某些基因 5' 调控区的糖皮质激素反应元件 (glucocorticoid response element, GRE) 直接结合或通过某些转录中介因子 (transcriptional intermediary factors) 之间的蛋白质-蛋白质相互作用而实现其对促炎及抗炎介质基因表达的调控。目前已知有数十种基因受到 GC 的调控 (表 11-1)。

5. 对机体的不利影响 应激时 GC 的持续增高亦对机体产生诸多不利影响。

表 11-1 受 GC 调控的炎症介质

分类	受 GC 抑制的炎症介质	受 GC 诱导的炎症介质
细胞因子	IL-1, IL-2, IL-3, IL-4 IL-5, IL-11, IL-12, IL-13, TNF- α , GM-CSF, 干细胞因子	IL-10, IL-1 受体拮抗剂, IL-1 受体 2(诱饵受体)
趋化因子	IL-8, MIP-1 α , MCP-1, MCP-3, MCP-4	
蛋白酶	iNOS, PLA ₂ , 胶原酶, COX-2, 溶基质素	
细胞粘附分子	ICAM-1, E-选择素	
其它	缓激肽, 5-羟色胺, 纤溶酶原激活 物, 前列腺素, 白三烯, 血栓素 A ₂	巨皮质素, I κ B α

IL—白细胞介素; MIP—巨噬细胞炎性蛋白; MCP—巨噬细胞趋化蛋白; COX—环氧合酶

(1)免疫反应受抑:动物实验表明,在各种严重应激时,动物的胸腺细胞凋亡,胸腺萎缩,淋巴结缩小。在临床病人及动物实验均观察到,慢性应激后多种细胞因子及炎症介质生成减少,免疫力下降,易并发感染。

(2)生长发育迟缓:慢性应激时由于 CRH 的作用使生长激素分泌减少,由于 GC 增高而使靶细胞对胰岛素样生长因子(IGF-1)产生抵抗,从而导致生长发育迟缓,伤口愈合不良等。

(3)性腺轴受抑:GC 可抑制促性腺素释放激素(GnRH)及黄体生成素(LH)的分泌,并使性细胞对上述激素产生抵抗,因而导致性功能减退,月经不调或停经,哺乳期妇女泌乳减少等。

(4)甲状腺受抑:GC 可抑制 TRH 及 TSH 的分泌,并阻碍 T₄在外周转化为活性更强的 T₃。

(5)行为改变:如抑郁症、异食癖及自杀倾向等。

(三) 其它激素

应激时会导致多方面的神经内分泌变化。水平升高的有: β -内啡肽,抗利尿激素(ADH),醛固酮,胰高血糖素,催乳素等;降低的有:胰岛素, TRH, TSH, T₄, T₃, GnRH, LH 及 FSH 等;而生长激素则在急性应激时分泌增多,在慢性应激时分泌减少。

1. β -内啡肽 β -内啡肽(β -endorphin)主要在腺垂体合成,亦在全身其他组织表达。多种应激原(如创伤、休克、严重感染等)均能引起血浆 β -内啡肽明显升高,达正常的 5~10 倍。 β -内啡肽的升高程度与 ACTH 平行,因为二者均为其共同前体前阿黑皮质素原的衍生物,都在下丘脑 CRH 的刺激下释放,亦受到血浆 GC 水平的反馈调节,输注 β -内啡肽可使血浆中 ACTH 及 GC 水平降低,而输注阿片受体拮抗剂纳络酮(naloxone)则使 ACTH 及 GC 水平升高。 β -内啡肽在应激反应的调控中发挥重要作用。一方面,它抑制 ACTH 与 GC 的分泌,可避免应激时 HPA 的过度兴奋。另一方面,它亦能抑制交感-肾上腺髓质系统的活性,使血压降低,心输出量减少及心率减慢。这在某些程度上减轻了交感-肾上腺髓质系统的过度兴奋,但其对心血管系统的过度抑制作用也可导致休克发生。同时, β -

内啡肽具有很强的镇痛作用,可诱导患者产生兴奋及愉快的感觉,这可减轻创伤病人的疼痛,缓解因疼痛诱发的其他不良应激反应。

2. 胰高血糖素与胰岛素 应激时交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺作用于胰岛 α 细胞上的 β 受体而使胰高血糖素分泌增加,通过作用于胰岛 β 细胞上的 α 受体而抑制胰岛素的分泌。上述两方面的综合结果使得血糖水平明显升高,有利于满足机体在应激时增加的能量需求。

3. 抗利尿激素与醛固酮 情绪紧张,运动,手术,创伤,感染及休克等应激原均可引起抗利尿激素(ADH)的分泌增多,应激时的交感-肾上腺髓质系统兴奋可使肾血管收缩而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使血浆醛固酮水平升高。上述变化均可导致肾小管对钠、水重吸收增多,尿量减少,有利于应激时血容量的维持。

(四) 全身适应综合征

20世纪30~40年代,加拿大生理学家 Selye 等采用剧烈运动、毒物、寒冷、高温及严重创伤等应激原处理动物,发现尽管应激原的性质不同,所引起的全身性非特异反应却大致相似。他把这种反应称为全身适应综合征(general adaptation syndrome, GAS)。GAS可分为三个时期:

1. 警觉期(alarm stage) 警觉期在应激原作用后立即出现,为机体防御机制的快速动员期。其神经-内分泌改变以交感-肾上腺髓质系统兴奋为主,并伴有肾上腺皮质 GC 的分泌增多。这些变化的病理生理意义在于使机体处于“应战状态”,有利于机体进行搏斗或逃避。本期持续时间较短。如应激原持续存在,且机体依靠自身的防御代偿能力度过了此期,则进入损伤与抗损伤的第二阶段。

2. 抵抗期(resistance stage) 抵抗期中,以交感-肾上腺髓质兴奋为主的反应将逐步消退,而肾上腺皮质开始肥大,GC分泌进一步增多。在本期中,GC在增强机体的抗损伤方面发挥重要作用。但免疫系统开始受到抑制,胸腺萎缩,淋巴细胞数目减少及功能减退。

3. 衰竭期(exhaustion stage) 机体在经历持续强烈的应激原作用后,其能量贮备及防御机制被耗竭,虽然 GC 水平可仍然升高,但 GR 的数目及亲和力可下降,机体内环境严重失调,相继出现一个或多个器官衰竭,最后归于死亡。

GAS 是对应激反应的经典描述,体现了应激反应的全身性及非特异性。其主要理论基础是应激时的神经内分泌反应,特别是交感-肾上腺髓质系统及 HPA 轴的作用。GAS 的提出对于理解应激反应的基本机制是有益的。其基本观点至今仍然是正确的。但 GAS 只强调了应激的全身性反应,没能顾及到应激时器官、细胞、基因水平变化的特征。而且,建立在动物实验基础之上的 GAS 未能对精神心理应激进行足够的阐述。因此,GAS 对于应激的描述是不够全面的。最近 20 年来在急性期反应、热休克蛋白等领域的研究进展及医学模式的转变为从多个水平认识应激的本质提供了更丰富的资料。

二、急性期反应

1930年,Tillet 与 Francis 发现急性感染病人血清中出现一种能与肺炎双球菌荚膜

成分 C-多糖起反应的蛋白质,即 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。后来进一步发现,除感染之外,各种炎症、烧伤、手术、创伤等应激原都可迅速诱发机体产生以防御为主的非特异反应,如体温升高,血糖升高,分解代谢增强,负氮平衡及血浆中的某些蛋白质浓度迅速升高。这种反应被称为急性期反应(acute phase response, APR),这些蛋白质被称为急性期蛋白(acute phase protein, APP);实际上,APR 与 GAS 一样,所描述的都是应激反应的一部分,但 GAS 描述的重点是应激时的神经-内分泌反应,而 APR 则强调应激时血浆蛋白成分的变化。

正常血浆中 APP 浓度较低。在多种应激原作用下,有些 APP 浓度可升高 1000 倍以上,如 CRP 及血清淀粉样蛋白 A 等;有些 APP 只升高数倍,如 α_1 -抗胰蛋白酶, α_1 -酸性糖蛋白, α_1 -抗糜蛋白酶,纤维蛋白原等;有些 APP 只升高 50%左右,如铜蓝蛋白,补体 C₃等;少数蛋白质在 APR 时反而减少,如白蛋白,前白蛋白,运铁蛋白等,称为负 APP(表 11-2)。

表 11-2 几种重要的急性期反应蛋白

名称	反应时间 (h)	分子量	成人正常参考值 (mg/ml)	可能功能
第 I 组:应激时增加 <1 倍				
血浆铜蓝蛋白	48-72	132000	0.20-0.60	减少自由基产生
补体成分 C ₃	48-72	180000	0.75-1.65	趋化作用,肥大细胞脱颗粒
第 II 组:应激时增加 2-4 倍				
α_1 -酸性糖蛋白	24	41000	0.6-1.2	为淋巴细胞与单核细胞的膜蛋白,促进成纤维细胞生长
α_1 -抗胰蛋白酶	10	54000	1.1-2.	抑制丝氨酸蛋白酶(特别是弹性蛋白酶)活性
α_1 -抗糜蛋白酶	10	68000	0.3-0.6	抑制组织蛋白酶 G
结合珠蛋白	24	86000	0.5-2.0	抑制组织蛋白酶 B、H、L
纤维蛋白原	24	340000	2.0-4.0	促血液凝固及组织修复时纤维蛋白基质的形成
第 III 组:应激时增加达 1000 倍				
C-反应蛋白	6-10	110000	0.068-8.0	激活补体,调理作用,结合磷脂酰胆碱
血清淀粉样蛋白 A	6-10	180000	<10	清除胆固醇?

APP 主要由肝脏产生,单核-巨噬细胞,血管内皮细胞,成纤维细胞及多形核白细胞亦可产生少量。关于应激时 APP 产生的机制,目前认为主要与单核-巨噬细胞所释放的细胞因子有关。在炎症、感染等应激状态下,单核-巨噬细胞中的核因子 κ B (NF- κ B) 被激活后进入核内,与许多细胞因子及炎症介质基因 5' 端调控区的 κ B 序列结合而启动这些基因的转录,使其血浆水平明显升高。目前已发现 150 多种刺激因素可诱导 NF- κ B 的激活,也有 150 多种细胞因子及炎症介质靶基因受到 NF- κ B 的调控。细胞因子产生增多后,通过目前还不明了的细胞内信号转导途径,刺激肝细胞与其它细胞产生及释放 APP。如白细胞介素-1 (IL-1) 及肿瘤坏死因子 (TNF) 可刺激 CRP、血清淀粉样蛋

白及补体 C₃的产生, 而白细胞介素-6 (IL-6) 可刺激纤维蛋白原, α_1 -抗胰蛋白酶及铜蓝蛋白等的产生。

由于 APP 种类繁多, 其生物学功能十分广泛, 可大致包括下述几个方面:

1. 抑制蛋白酶活化 在炎症、创伤、感染等应激状态下, 体内蛋白水解酶增多, 可导致组织细胞损伤。APP 中的多种蛋白酶抑制剂(如 α_1 -抗胰蛋白酶, α_1 -抗糜蛋白酶及 α_2 -巨球蛋白等)可抑制这些蛋白酶活性, 从而减轻组织损伤。

2. 清除异物和坏死组织 在炎症、感染、创伤等应激状态下, 血浆中 CRP 常迅速增高。它可与细菌的细胞壁结合, 起抗体样调理作用。它能激活补体经典途径, 促进吞噬细胞功能, 抑制血小板磷脂酶, 减少其炎症介质的释放等。动物实验表明, CRP 转基因小鼠能明显抵抗肺炎双球菌的感染, 表现为菌血症发生率降低, 死亡率降低, 生存时间延长。因 CRP 的血浆水平与炎症的活动性有关, 临床上常测定 CRP 以判断炎症及疾病的活动性。

3. 抑制自由基产生 APP 中的铜蓝蛋白能促进亚铁离子的氧化(使 Fe^{2+} 转变成 Fe^{3+}), 故能减少羟自由基的产生。

4. 其它作用 血清淀粉样蛋白 A 能促进损伤细胞的修复。纤维连接蛋白(fibronectin)能促进单核巨噬细胞及成纤维细胞的趋化性, 促进单核细胞膜上 FC 受体及 C3b 受体的表达, 并激活补体旁路, 从而促进单核细胞的吞噬功能。

然而, 正像神经内分泌反应一样, 急性期反应及急性期蛋白对机体亦具有某些不利影响, 如引起代谢紊乱, 贫血, 生长迟缓及恶病质等。在某些慢性应激病人, 血清淀粉样蛋白 A 浓度升高可能导致某些组织发生继发性淀粉样变。

第三节 应激的细胞反应

当暴露于各种理化及生物性损伤因素时, 任何生物细胞(从单细胞生物到高等哺乳动物细胞)都将出现一系列适应代偿反应。这些反应包括与损伤因素的性质有关的特异性反应及与损伤因素的性质无关的非特异性反应。如, 当生物细胞受到氧自由基威胁时, 其抗氧化酶(如超氧化物歧化酶, 过氧化氢酶等)的表达可能增加, 当暴露于低氧环境时, 细胞中的低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)及其所调控的靶基因的表达可能增加; 当遭遇重金属毒害时, 细胞中金属硫蛋白(metallothionein)可表达增多。与此同时, 生物细胞亦可出现与损伤因素的性质无关的非特异反应。因特异性反应涉及诸多因素, 应在相应疾病或病理过程中加以讨论, 本章仅就细胞的非特异反应进行阐述。

1962年, Ritossa 首先发现当果蝇暴露于热环境(热休克)后, 其唾液腺多丝染色体上某些部位出现膨突(puff), 提示这些区域中某些基因的转录被激活。1974年, Tissieres 采用聚丙烯酰胺凝胶电泳从遭受热休克的果蝇唾液腺中分离出6种新的蛋白质。生物机体在热环境下所表现的以基因表达变化为特征的反应称为热休克反应(heat shock response, HSR), 而这些新合成的蛋白质称为热休克蛋白(heat shock proteins, HSP)。后来的许多研究表明, 除热休克外, 许多其它的物理、化学、生物应激原及机

体内环境变化（如放射线、重金属、能量代谢抑制剂、氨基酸类似物、乙醇、自由基、细胞因子、缺血、缺氧、寒冷、感染、炎症、饥饿及创伤等）都可诱导 HSP 的产生（图 11-2）。因此，HSP 又称为应激蛋白（stress proteins, SP）。很显然，热休克反应也具有应激反应的基本特征，即非特异性和防御适应性。

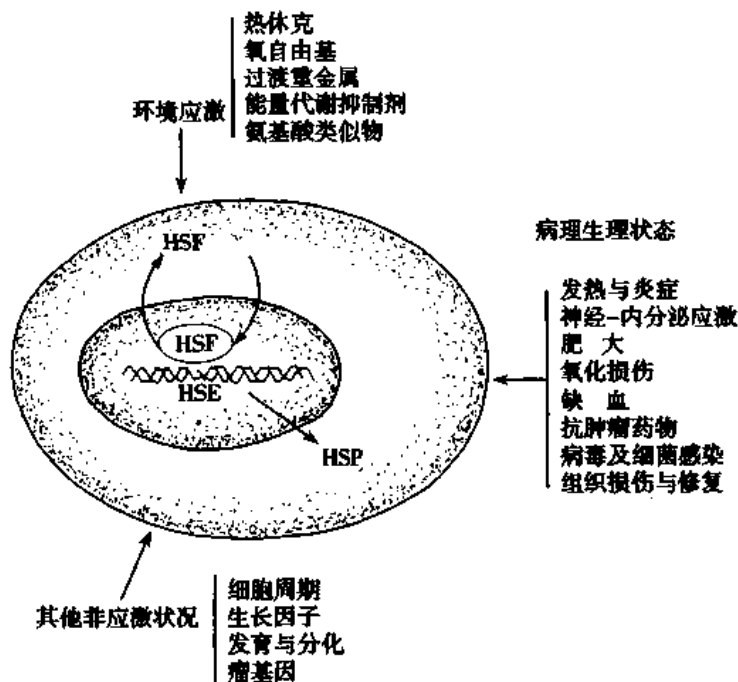


图 11-2 诱导 HSP 产生的因素

HSP 具有下述显著生物学特点：

1. 诱导的非特异性 许多不同性质的应激原都可诱导 HSP 基因的表达。
2. 存在的广泛性 HSP 广泛存在于从单细胞生物(如细菌、酵母)至哺乳动物的整个生物界(亦包括植物细胞)。
3. 结构的保守性 HSP 在进化过程中存在明显的结构保守性。如人类 HSP90(即分子量为 90kD 的 HSP)的氨基酸顺序与酵母 HSP90 有 60% 的同源性,与果蝇 HSP90 相比具 78% 的同源性,真核生物的 HSP70 与大肠杆菌 HSP70 类似物 dnaK 相比具 50% 的同源性。

上述特点表明,HSP 是在长期生物进化过程中所保留下来的,具有普遍生物学意义的一类蛋白质。

目前已知,HSP 是一个具有多个成员的大家族。根据其分子量的大小可将其分为 HSP110、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40、小分子 HSP、HSP10、泛素等多个亚家族,每个亚家族可含有 1 个或多个成员(表 11-3)。

在正常状态下,有些 HSP 在细胞中具有一定量的基础表达(constitutive expression),如 HSP90 β 、HSC70、GRP78、HSP60、HSP27 及 α B-晶状体蛋白等,在应激状态下,上述 HSP 的诱导表达(inducible expression)可进一步增多。有些 HSP 在正常状态下表达量很少,在应激状态下,其诱导表达急剧增加,如 HSP70。

表 11-3 热休克蛋白的分类与功能

主要 HSP 家族成员	分子量	细胞内定位	可能的生物学功能
HSP110 亚家族	~110000		
HSP110		核仁, 胞浆	热耐受, 交叉耐受
HSP105		胞浆	蛋白质折叠
HSP90 亚家族	~90000		
HSP90 α (HSP86)		胞浆	与类固醇激素受体结合, 热耐受
HSP90 β (HSP84)		胞浆	与类固醇激素受体结合, 热耐受
Grp94		内质网	分泌蛋白质的折叠
HSP70 亚家族	~70000		
HSC70(组成型)		胞浆	蛋白质折叠及移位
HSP70(诱导型)		胞浆, 核	蛋白质折叠, 细胞保护作用
HSP75		线粒体	蛋白质折叠及移位
GRP78(Bip)		内质网	新生蛋白质折叠
HSP60 亚家族	~60000		
HSP60		线粒体	蛋白质的折叠
TriC		胞浆	蛋白质的折叠
HSP40 亚家族	~40000		
HSP47		内质网	胶原合成的质量控制
HSP40(hdj-1)		胞浆	蛋白质折叠
小分子 HSP 亚家族	20000~30000		
HSP32(HO-1)		胞浆	抗氧化
HSP27		胞浆, 核	肌动蛋白的动力学变化
AB-晶状体蛋白		胞浆	细胞骨架的稳定
HSP10	~10000	线粒体	为 HSP60 的辅因子
泛素(ubiquitin)	~8000	胞浆, 核	蛋白质的非溶酶体降解

Bip: 免疫球蛋白重链结合蛋白(immunoglobulin heavy chains binding protein)

GRP: 葡萄糖调节蛋白(glucose regulation protein, 在低糖时表达增多)

hdj: 人类 Dnaj 类似物(human Dnaj homologue)

HSC70: 热休克同族蛋白(heat shock cognate)

HO-1: 血红素氧化酶-1(heme oxygenase-1)

TriC: TCP-1 环形复合物(Tailless complex polypeptide 1 ring complex)

HSP 的主要生物学功能是帮助蛋白质的折叠(folding)、移位(translocation)、复性(re-naturation)及降解(degradation)。由于其本身不是蛋白质代谢的底物或产物,但始终伴随着蛋白质代谢的许多重要步骤,因此被形象地称为“分子伴娘”(molecular chaperone)。在正常状态下,从核糖体上新合成的蛋白质多肽链尚未经过正确的折叠而形成具有一定空间构形的功能蛋白质,其疏水基团常暴露在外。如果没有 HSP 分子伴娘的存在,这些蛋白质可通过其疏水基团互相结合、聚集而失去活性。HSP 通过其 C 末端的疏水区与这些新合成的多肽链结合,从而防止其聚集,并帮助其在折叠酶的作用下逐步完成正确折叠。在蛋白质折叠完成后,HSP 分子伴娘即脱离蛋白质底物。折叠成具有一定空间构型的蛋白质可通过囊泡转运至高尔基体,或经 HSP 的帮助转运至线粒体或其他细胞器发挥作用。在应激状态下,各种应激原导致蛋白质变性(denaturation),使之成为伸展的(unfold-

ed)或错误折叠的(misfolded)多肽链,其疏水区域可重新暴露在外,因而形成蛋白质聚集体,对细胞造成严重损伤。基础表达及诱导表达的 HSP 充分发挥分子伴侣功能,防止这些蛋白质的变性、聚集,并促进已经聚集蛋白质的解聚及复性。如蛋白质损伤过于严重,无法再解聚及复性时,HSP 家族成员泛素(ubiquitin)将会与其共价结合,再经过蛋白酶体(proteasome)将其降解,以恢复细胞的正常功能。

关于 HSP 基因表达的调控研究,近二十年来有了诸多进展。目前认为,HSP 的基础表达受 HSP 基因 5'端的普通启动子(如 TATA 盒,CCAAT 盒,GC 盒等)的调控,但对其详细机制目前尚不明了。而 HSP 的诱导表达则是细胞中的热休克因子(heat shock factor,HSF)与 HSP 基因 5'端的诱导型启动子—热休克元件(heat shock element, HSE)相互作用的结果。目前已知,在几乎所有 HSP 基因 5'端的启动子区,都含有 HSE(其核心序列为 nGAAnn TTCn)。在正常状态下,HSF 以无活性的单体形式存在于细胞浆中,并与某些 HSP 结合在一起。在各种应激原作用下,胞浆中的变性蛋白质增多。这些变性蛋白的折叠发生改变,暴露出分子内部的疏水区域,从而导致 HSP 与其结合。HSP 与受损伤蛋白质结合后释放出 HSF 单体,HSF 单体再聚合成具有转录活性的三聚体。经过磷酸化修饰,HSF 三聚体向核内转移并结合至 HSP 基因启动子区的 HSE,激活 HSP 基因的转录,使 HSP 产生增多(图 11-3)。增多的 HSP 一方面可增强细胞的抗损伤能力,同时又可与 HSF 结合,抑制其继续活化,对细胞的应激反应进行负反馈调控。热休克蛋白的发现及其功能与表达调控研究深化了人们对应激反应的认识,使应激反应的研究从整体水平深入至细胞、分子水平。

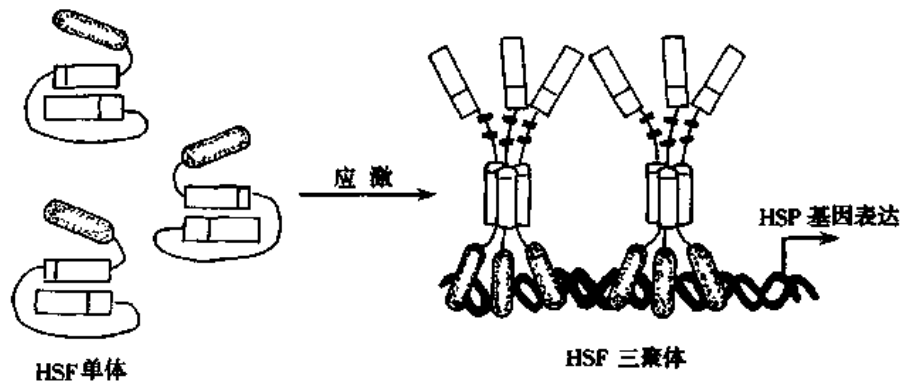


图 11-3 HSP 基因表达的调控

第四节 应激时机体的代谢和功能变化

一、代谢变化

应激时代谢的特点是分解增加,合成减少,代谢率明显升高。如大面积烧伤病人每日能量需求高达 5000kcal(而正常人安静状态下每日能量需求约 2000kcal),相当于重体力劳动时的代谢率。应激时此种高代谢率由儿茶酚胺、糖皮质激素、胰高血糖素及某些炎症介质(如肿瘤坏死因子、白介素-1)大量释放及胰岛素的分泌减少等变化所引起。采用反

义技术抑制糖皮质激素受体基因表达并制备成转基因小鼠,发现该小鼠在正常及应激状态下的能量摄取及消耗明显低于对照组,其脂蛋白酯酶活性及 NE 浓度亦低于对照组,表明 HPA 轴在能量代谢平衡中具有重要作用。在糖代谢方面,应激时糖原的分解及糖异生明显增强,使血糖明显升高,甚至可超过肾糖阈而出现糖尿,称为应激性高血糖及应激性糖尿。在严重创伤及大面积烧伤时,这些变化可持续数周,称为创伤性糖尿病。应激时,机体脂肪分解增加,使血液中游离脂肪酸及酮体有不同程度的增加,同时机体对脂肪酸的利用亦增加。严重创伤后,机体所消耗的能量有 75%~95% 来自脂肪的氧化。应激时蛋白质分解代谢增强,血浆中氨基酸水平升高,尿氮排出增多,出现负氮平衡(图 11-4)。

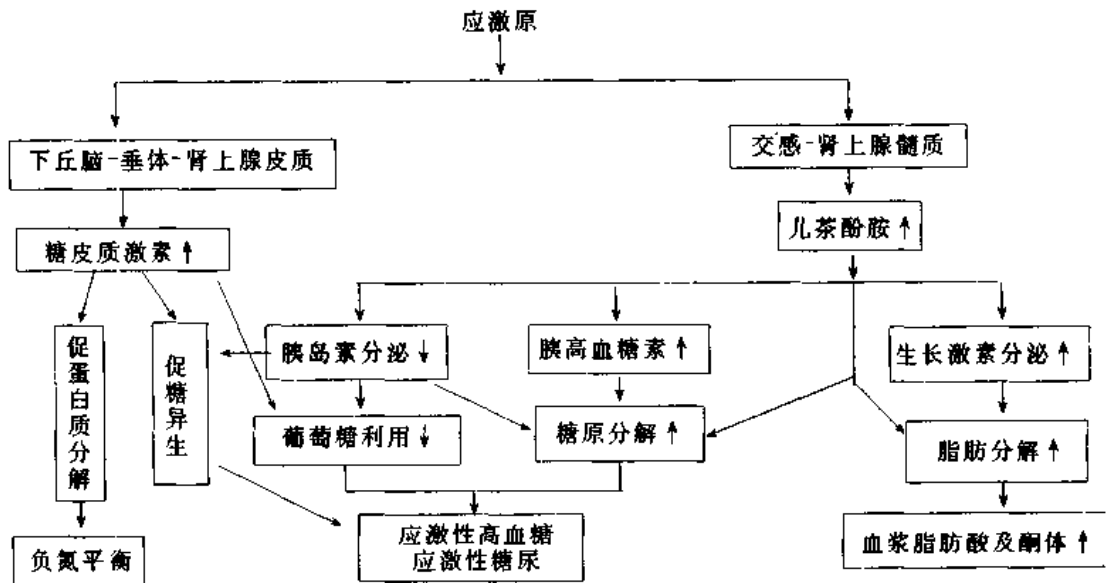


图 11-4 应激时糖、脂肪及蛋白质代谢的变化

上述代谢变化为机体应付“紧急情况”提供了足够的能源,血浆中氨基酸水平的升高为机体合成 APP 及 HSP 提供了原料。但持续的应激状态可使机体能源物质大量消耗,消瘦,贫血,抵抗力下降,创面愈合迟缓。如患者已患糖尿病,则其病情可恶化。在处理上述病人时,除了给予充分的营养支持外,还应当适当调整机体的应激反应,使用某些促进合成代谢的生长因子等。

二、功能变化

1. 中枢神经系统(CNS)的变化 应激所涉及的 CNS 部位主要为大脑皮层、边缘系统、下丘脑及脑桥的蓝斑等。动物实验及临床观察表明,丧失意识的动物在遭受躯体创伤时,神经-内分泌反应较轻;动物经全身麻醉后对某些应激原的敏感性降低;昏迷病人对某些应激原的反应性亦减轻。这表明大脑皮层的认识功能在应激反应中具有一定意义。边缘系统主要由大脑半球内侧的扣带皮质、海马、杏仁复合体等结构组成,与情感活动关系密切,并与下丘脑及脑桥蓝斑之间具有广泛的纤维联系,在应激时出现活跃的神经传导。应激时脑桥蓝斑的去甲肾上腺素(NE)神经元激活,使其上行纤维投射区(下丘脑、海马、杏仁复合体、扣带皮质及新皮质等)的 NE 水平升高,使机体出现兴奋、紧张、焦虑、恐惧及

愤怒等情绪反应。同时,其下行纤维则分布于脊髓侧角,使交感-肾上腺髓质系统兴奋。下丘脑的室旁核与边缘系统亦有广泛联系,应激时从下丘脑室旁核分泌的 CRH 可通过边缘系统而导致情绪行为变化,通过垂体门脉系统进入腺垂体而激活 HPA 轴,同时 CRH 又通过与脑桥蓝斑的联系而促进蓝斑-交感-肾上腺髓质系统的活性。

2. 心血管系统 应激时,由于交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺分泌增多,心血管系统的主要变化为心率增快,心肌收缩力增强,总外周阻力增高及血液重分布等。这些改变有利于增加心输出量,升高血压,保证心脑血管的血液供应。但在格斗或剧烈运动等应激状态下,由于骨骼肌血管明显扩张,总外周阻力可表现为下降。交感-肾上腺髓质系统的强烈兴奋亦可对心血管系统产生不利影响,可导致冠脉痉挛,血小板聚集,血液粘滞度升高而导致心肌缺血及心肌梗死。强烈的精神应激可引起心律失常及猝死。

3. 消化系统 应激时,消化系统的典型变化为食欲减退。于大鼠脑室内注射 CRH 拮抗剂可部分逆转应激所致的进食减少,表明应激时的食欲减退与 CRH 分泌增多有关。应激时,部分病例可出现进食增加,甚至诱发肥胖症,其机制可能与下丘脑中内啡肽及单胺类介质(如 NE、多巴胺及 5-羟色胺)水平升高有关。由于交感-肾上腺髓质系统的强烈兴奋,胃肠血管收缩,血流量减少,可导致胃肠粘膜受损,出现“应激性溃疡”。

4. 免疫系统 急性应激时,机体非特异性免疫反应常有增加,如外周血嗜中性粒细胞数目增多,吞噬活性增强,补体系统激活,CRP 增多,细胞因子、趋化因子及淋巴因子等释放增多等。但持续强烈的应激将导致机体免疫功能的抑制。

上述免疫系统的变化受到神经内分泌系统的调节。许多神经内分泌激素通过作用于免疫细胞膜上的受体而调节免疫反应(表 11-4)。由于应激时神经-内分泌系统最明显的变化为 GC 与儿茶酚胺的大量释放,二者对免疫系统具有强烈抑制作用,因而持续强烈的应激表现为免疫功能的抑制。动物实验表明:CRH 转基因小鼠的免疫细胞数目及免疫反应性明显降低,当切除其肾上腺后,小鼠恢复了免疫反应,这表明 CRH 通过 GC 而抑制了免疫反应。

表 11-4 神经内分泌激素对免疫功能的影响

因子	对免疫功能的影响
糖皮质激素	抑制抗体、细胞因子的生成及 NK 细胞活性
儿茶酚胺	抑制淋巴细胞增殖
β -内啡肽	增强/抑制抗体生成、巨噬细胞、T 细胞的活性
加压素	增强 T 细胞增殖
ACTH	增强/抑制抗体、细胞因子的生成、NK、巨噬细胞的活性
GH	增强抗体生成、巨噬细胞激活
雄激素	抑制淋巴细胞转化
雌激素	增强淋巴细胞转化
CRH	增强细胞因子生成

另一方面,免疫系统对神经内分泌系统亦具有调节作用。免疫细胞可释放多种神经-内分泌激素(表 11-5),这些激素可在局部或全身发挥作用,参与应激反应的调控。

表 11-5 免疫细胞产生的神经-内分泌激素

免疫细胞	生成的激素
T-cell	ACTH、内啡肽、TSH、GH、催乳素、IGF-1
B-cell	ACTH、内啡肽、GH、IGF-1
巨噬细胞	ACTH、内啡肽、GH、IGF-1、P 物质
脾细胞	LH、FSH、CRH
胸腺细胞	CRH、LHRH、AVP、催产素

IGF-1—胰岛素样生长因子-1; AVP—精氨酸加压素; LH—黄体生成素; FSH—卵泡刺激素; LHRH—黄体生成素释放激素

5. 血液系统

急性应激时,血液凝固性升高,表现在血小板数目增多,粘附与聚集性加强,纤维蛋白原、凝血因子 V、Ⅷ浓度升高,凝血时间缩短。应激时血液纤溶活性亦可增强,表现为血浆纤溶酶原、抗凝血酶Ⅲ升高、纤溶酶原激活物增多。同时,还可见多形核白细胞数目增多、核左移,骨髓检查可见髓系及巨核细胞系的增生。此外,应激导致血液粘滞性增加,红细胞沉降率加快等。上述改变具有抗感染及防止出血的作用,但也具促进血栓形成,诱发 DIC 等不利影响。

慢性应激时,病人常出现贫血。其特点为低色素性。其血清铁降低,类似于缺铁性贫血。但与缺铁性贫血不同的是其骨髓中铁含量正常甚至增加,用补铁治疗无效。其机制可能与单核-吞噬细胞系统对红细胞的破坏加速有关。

6. 泌尿生殖系统 应激时泌尿系统的主要变化是尿少,尿比重升高及尿钠浓度降低。引起这些变化的机制是:①交感-肾上腺髓质的兴奋及肾素-血管紧张素系统的激活导致肾入球小动脉收缩,使肾小球滤过率下降;②醛固酮及抗利尿激素分泌增加,导致肾小管对钠、水的重吸收增多。这些变化类似于休克早期所出现的功能性急性肾衰,如应激得到缓解,肾脏血液灌流恢复,上述泌尿功能变化可完全恢复。如应激原强烈且持续存在,则可导致肾小管坏死。

应激对下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)及垂体的黄体生成素(LH)的分泌具有抑制作用,从而引起性功能减退,月经紊乱或闭经,使哺乳期妇女乳汁分泌减少。在精神心理应激(如工作压力过大、恐惧或丧失亲人等)时,上述变化亦很明显。

第五节 应激与疾病

许多疾病或病理过程都伴有应激反应。习惯上,常将由应激所直接引起的疾病称为应激性疾病,如应激性溃疡(stress ulcer),而将那些以应激作为条件或诱因,在应激状态下加重或加速发生发展的疾病称为应激相关疾病,如原发性高血压、动脉硬化、冠心病、自身免疫性疾病、糖尿病等。

应激可由躯体因素引起,亦可由精神、心理因素引起。而应激反应既可对躯体造成损害,亦可导致精神、心理的障碍。

一、应激与躯体疾病

(一) 应激性溃疡

应激性溃疡是指在大面积烧伤、严重创伤、休克、败血症、脑血管意外等应激状态下所出现的胃、十二指肠粘膜的急性损伤,其主要表现为胃及十二指肠粘膜的糜烂、溃疡、出血。其病变常较表浅,少数溃疡可较深甚至穿孔。当溃疡侵犯大血管时,可导致消化道大出血。应激性溃疡可在严重应激原作用数小时内出现,其发病率可达80%以上。如应激原逐步解除,溃疡可在数日内愈合,而且不留疤痕。如严重创伤、休克及败血症等病人并发应激性溃疡大出血,则其死亡率可明显升高。

应激性溃疡的发生机制主要涉及以下几个方面:

1. 粘膜缺血 应激时由于交感-肾上腺髓质系统兴奋,血液发生重分布而使胃和十二指肠粘膜小血管强烈收缩,血液灌流显著减少。粘膜缺血使粘膜上皮能量代谢障碍,碳酸氢盐及粘液产生减少,使粘膜细胞之间的紧密连接及覆盖于粘膜表面的碳酸氢盐-粘液层所组成的粘膜屏障受到破坏。与此同时,胃腔中的 H^+ 将顺浓差弥散进入粘膜组织中。在胃粘膜缺血的情况下,这些弥散入粘膜内的 H^+ 不能被血液中的 HCO_3^- 中和或随血流运走,从而使粘膜组织的 pH 值明显降低,导致粘膜损伤。

2. 糖皮质激素的作用 应激时明显增多的糖皮质激素一方面抑制胃粘液的合成和分泌,另一方面可使胃肠粘膜细胞的蛋白质合成减少,分解增加,从而使粘膜细胞更新减慢,再生能力降低而削弱粘膜屏障功能。

3. 其它因素 应激时发生的酸中毒可使胃肠粘膜细胞中的 HCO_3^- 减少,从而降低粘膜对 H^+ 的缓冲能力。同时,十二指肠液中的胆汁酸(来自于胆汁)、溶血卵磷脂及胰酶(来自于胰液)返流入胃,在应激时胃粘膜保护因素被削弱的情况下,亦可导致胃粘膜损伤。此外,胃肠粘膜富含黄嘌呤氧化酶,在缺血-再灌注时,生成大量氧自由基,可引起粘膜损伤。

(二) 应激与心、脑血管疾病

各种应激,尤其是精神心理应激可诱发或加重多种心、脑血管疾病,如高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死、严重心律失常及脑血管意外等。

1. 高血压 高血压的发病涉及遗传及环境因素。流行病学调查显示,在长期精神心理应激原(如噪声、工作紧张、焦虑等)作用下,高血压的发病率明显上升。上述应激原诱发或加重高血压的机制涉及以下因素:①交感-肾上腺髓质兴奋,血管紧张素及血管加压素分泌增多,使外周小动脉收缩,外周阻力增加;②醛固酮、抗利尿激素分泌增多,导致钠、水潴留,增加循环血量;③糖皮质激素分泌增多使血管平滑肌对儿茶酚胺更加敏感。

2. 动脉粥样硬化 动脉粥样硬化的危险因子主要有:高血压,高血脂,糖尿病等。各种应激原,特别是社会心理应激原可直接或间接地升高上述危险因子的水平,因而容易导致动脉粥样硬化的发生。如应激时的高血压可导致动脉内皮损伤,促进脂质沉积及血小板粘附与聚积;应激时分泌增加的多种激素可致脂肪分解加强,血脂水平升高。这些变化都能促进脂质沉积及动脉粥样硬化斑块形成。

3. 心肌梗死与猝死 动物实验表明,刺激交感神经可诱发心室纤颤。无器质性心脏

病的正常人受到强烈精神应激时,亦可产生不同程度的房室传导阻滞,ST段降低、室性心律不齐,甚至室性纤颤。在已有冠脉动脉病变或心肌损伤的基础上,应激更易诱发心肌梗死、严重心律失常及猝死(sudden death)。临床上发现,在严重创伤、感染、情绪紧张、惊恐、愤怒等应激状态下,某些病人发生严重心律失常及猝死。尸解可发现广泛性心肌出血、坏死,收缩带形成。上述变化主要由儿茶酚胺升高所致。儿茶酚胺可增加心肌耗氧量,使冠脉痉挛及血小板聚集,通过刺激 β 受体使 Ca^{2+} 内流增加而导致钙过荷,并通过其氧化产物及其在自氧化过程中所产生的氧自由基而导致心肌损伤。

4. 脑血管意外 在已有脑血管病变的基础上,应激所致的血压升高,血管痉挛、血小板聚集、血栓形成或栓子脱落堵塞都可导致脑血管栓塞或脑溢血的发生。

(三) 应激与其它躯体疾病

1. 免疫和风湿性疾病 临床研究发现,妊娠、紧张等应激原都可诱导系统性红斑狼疮发生或使病情稳定者突然发作。这可能与应激时免疫系统功能紊乱有关。此外,近年发现,系统性红斑狼疮、类风湿关节炎及胰岛素依赖性糖尿病的发病与机体产生针对分枝杆菌 HSP 65 的抗体及 T 淋巴细胞有关。当分枝杆菌感染机体时,其 HSP 65 作为抗原,可刺激机体产生具有针对性的抗 HSP 65 及 T 淋巴细胞。由于细菌 HSP 65 与人类 HSP 60 在结构上的高度保守性(同源性达 65%),而人类 HSP 60 又与多种人类其他蛋白质(如角蛋白及 DNA 结合蛋白等)的某些结构域有相同序列,这些针对分枝杆菌的抗 HSP 65 抗体及 T 淋巴细胞亦与机体本身的 HSP 60 及其他蛋白质分子(如角蛋白及 DNA 结合蛋白等)的相似结构域发生免疫反应,从而导致上述疾病的发生。其详细机制尚有待进一步研究。

2. 老年性痴呆 老年性痴呆又称为阿尔茨海默氏疾病(Alzheimer's disease),是一种神经系统退行性疾病。病人表现为记忆力减退,学习能力下降,行为改变。其主要病理改变为大脑皮层弥漫性萎缩,神经纤维缠结,神经细胞间有大量不溶性 β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, $A\beta$)沉积而形成老年斑。这些 β -淀粉样蛋白沉积物来自于一种 β -淀粉样前体蛋白(β -amyloid precursor protein, β -APP)。虽然目前对可溶性 β -APP转变为不溶性 $A\beta$ 的分子机制尚不完全清楚,但在体内外研究均发现细胞因子 IL-1、IL-6 可促进 β -APP 基因表达,而且在淀粉样沉积物中,除了 $A\beta$ 外,还发现有急性期蛋白(如抗糜蛋白酶、 α_2 -巨球蛋白、C-反应蛋白及补体成分等)的存在,表明应激反应中上调的上述细胞因子及急性期蛋白在 β -淀粉样蛋白沉积过程中可能发挥重要作用。分子生物学研究发现,在 β -APP 基因的 5'调控区(-371bp 处),具有热休克元件 HSE 的核心顺序,表明 β -APP 的表达受到 HSF 的调控。在多种应激状态下,HSF 被激活,与 β -APP 基因调控区的 HSE 结合而使 β -APP 表达增多。上述研究表明,老年性痴呆是遗传因素及环境因素共同作用的结果,而应激可能在其中发挥重要作用。

二、应激与心理、精神障碍

应激除了引起躯体疾病之外,还与许多功能性精神疾病的发病有关。某些应激原(特别是社会心理应激原)能直接导致精神疾患,或加重病情和加速病程发展。应激所致的心理、精神障碍与边缘系统(如扣带皮质、海马、杏仁复合体)及下丘脑等部位关系密切。

1. 应激对认知功能的影响 良性应激可使机体保持一定的唤起状态,对环境变化保持积极反应,因而增强认知功能。但持续的劣性应激可损害认知功能。如噪音环境的持续刺激可使儿童学习能力下降。

2. 应激对情绪及行为的影响 动物实验证明:慢性精神、心理应激可引起中枢兴奋性氨基酸的大量释放,导致海马区锥体细胞的萎缩和死亡,从而导致记忆的改变及焦虑、抑郁及愤怒等情绪反应。愤怒的情绪易导致攻击性行为反应,焦虑使人变得冷漠,抑郁可导致自杀等消极行为反应。

3. 急性心因性反应 急性心因性反应(acute psychogenic reaction)是指由于急剧而强烈的心理社会应激原作用后,在数分钟至数小时内所引起的功能性精神障碍。患者可表现为伴有情感迟钝的精神运动性抑制,如不言不语,对周围事物漠不关心,呆若木鸡。也可表现为伴有恐惧的精神运动性兴奋,如兴奋,激越,恐惧,紧张或叫喊,无目的地外跑,甚至痉挛发作。上述状态持续时间较短,一般在数天或一周内缓解。

4. 延迟性心因性反应 延迟性心因性反应(delayed psychogenic reaction)又称创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD),是指受到严重而剧烈的精神打击(如经历恐怖场面、恶性交通事件、残酷战争、凶杀场面或被强暴等)而引起的延迟出现或长期持续存在的精神障碍,一般在遭受打击后数周至数月后发病。其主要表现为:①反复重现创伤性体验,做恶梦,易触景生情而增加痛苦;②易出现惊恐反应,如心慌,出汗,易惊醒,不敢看电视电影,不与周围人接触等。大多数患者可恢复,少数呈慢性病程,可长达数年之久。

第六节 应激的生物学意义及临床处理原则

一、应激的生物学意义

如前所述,应激本质上是一种防御适应反应。应激可调动机体的潜能,帮助机体完成某些艰巨的任务。如应激原过于强烈和持久,机体的各种反应虽然仍然具有某些防御适应意义,但其主要作用则转变为导致机体功能代谢障碍及组织损伤。应激研究的主要目的即是阐明其发生机制,尽量减少或避免应激的有害影响,并充分利用应激反应对机体的防御保护作用。

目前应激的研究已深入至分子水平,人们对 HSP 基因表达及其分子伴侣作用有了进一步的认识。能否利用 HSP 这一细胞内在的抗损伤机制来保护细胞,引起了许多学者的关注。早期的研究是采用 42℃ 高温处理动物,以诱导组织细胞中 HSP 的表达,24h 后观察到机体对损伤的耐受性明显增加。但由于病人不可能耐受 42℃ 的高温处理,这些研究离临床应用尚有差距。自 90 年代以来,数位学者先后将 HSP70、HSP25 及 α B-晶状体蛋白基因转入细胞,或制备成 HSP70 转基因动物,发现上述 HSP 能明显保护细胞或器官抵抗致死性的缺血缺氧损伤。如采用基因敲除技术破坏小鼠 HSF 基因,则各种 HSP 的诱导表达被废除,小鼠及其细胞对多种损伤的敏感性明显增加。最近有学者报道,经 39℃ 的温和热休克处理 24h 后,细胞中 HSP 的表达及其对损伤的耐受性均明显增加。在花生四烯酸的存在下,诱发细胞产生热休克反应的温度阈值降低。这些研究为探讨热休克反

应的调控机制及其应用前景提供了新的线索。近年来,亦有学者在试验某些对机体无损害、又可诱导 HSP 表达的小分子药物,用以保护机体细胞抵抗各种损伤。

缺血预适应(ischemic preconditioning, IP)是利用应激反应保护组织细胞的典型例子。IP 是指组织器官在遭受短暂缺血后,能明显增强其对随后严重缺血损伤耐受性的现象。这种现象首先在狗的心脏发现,随后扩展至脑、肾、肝、肠等器官,并在人类心肌亦观察到类似效应。由于缺血预适应由缺血所诱发,其本身对机体的损害作用不容忽视。因此,不少学者在探讨其机制的同时,试图采用某些毒副作用小的药物对组织器官进行药理学预适应(pharmacologic preconditioning)处理,来启动机体的内源性保护机制。上述研究对于利用应激反应来防病治病,进行了有益探索,并展示了一定应用前景。

二、病理性应激的临床处理原则

1. 排除应激原 当应激原的性质十分明确时,应尽量予以排除。如控制感染,修复创伤,清除有毒物质等。

2. 糖皮质激素的应用 在严重创伤,感染,败血症休克等应激状态下,糖皮质激素的释放是一种重要的防御保护机制。在生命受到威胁的紧要关头,补充糖皮质激素可能帮助机体渡过危险期。其保护作用已在许多动物实验及临床实践中获得了证实。

3. 补充营养 应激时的高代谢率及脂肪、糖原与蛋白质的大量分解,对机体造成巨大消耗。可经胃肠道或静脉补充氨基酸、GIK 液或白蛋白等。

4. 综合治疗 对于精神、心理应激原所导致的躯体疾患或精神、心理障碍(如消化性溃疡、高血压、失眠等)可采用抗焦虑药、抗抑郁药治疗,心理治疗及生物反馈治疗(biofeedback therapy)。此外,针灸、理疗、音乐疗法及气功、太极拳等亦证明是行之有效的方法。

(肖献忠)

主要参考文献

1. 王树人. 应激. 见金惠铭主编, 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 2000, 107-121
2. 肖献忠. 心肌保护研究的新领域——热休克蛋白与缺血预处理. 见孙秉庸, 李楚杰, 赵修竹, 卢兴主编. 病理生理学进展(五). 北京: 科学技术文献出版社, 1993, 441-454
3. Xiao X-Z, Benjamin IJ. Stress-response proteins in cardiovascular disease. *Am J Hum Genet*, 1999, 64(3):685-690
4. Cem G, Irving K. Mechanisms of disease: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999, 340(6):448-454
5. Robert N. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax*, 2000, 55(7):603-613
6. Krantz DS, Sheps DS, Carney RM et al. Effects of mental stress in patients with coronary artery disease. *JAMA*, 2000, 283(14):1800-1802
7. Bornstein S, Bottner A, Chrousos G. Knocking out the stress response. *Mol Psychiatry*, 1999, 4(5):403-407
8. Heinrichs SC. Stress-axis, coping and dementia: gene-manipulation studies. *TIPS*, 1999, 20:311-315

第十二章 休 克

休克是英语 shock 的音译,它是临床各科常见的危重病症和战伤主要的死亡原因。由于死亡率高,发病机制尚未完全阐明,一直受到医学界的重视。

Shock 的原意是震荡或打击,1731 年法国 Le Dran 首次将法语 secousseuc 译成英语 shock 并应用于医学,并认为休克是由于中枢神经系统功能严重紊乱而导致循环及其他器官功能衰竭的一种危重状态。19 世纪 Warren 对休克病人的临床症状经典地描述为“面色苍白或紫绀、四肢湿冷、脉搏细速、脉压小、尿量少、神志淡漠”,随后 Crile 补充了重要的体征:低血压。这是从整体水平对休克的症状与体征作出的生动描述,临床称为休克综合征(shock syndrome),至今仍指导休克的诊断。在第一次及第二次世界大战期间,由于大量伤员死于休克,迫使人们对休克机制进行了较系统的研究。当时,虽然对创伤性休克时血量减少是否起主导作用的想法不一,但各家均认为休克是急性循环紊乱所致,而血管运动中枢麻痹和小动脉血管扩张引起血压下降是休克发生发展的关键,并主张使用肾上腺素类血管收缩药治疗休克。但随后临床实践发现,使用这类升压药后,部分休克病人获救,但有些患者病情并没有逆转,甚至反而恶化。20 世纪 60 年代 Lillehei 通过大量实验,测定了多种休克时器官血流量和血流动力学,并提出休克的微循环学说。该学说认为各种不同原因引起的休克,都有一个共同的发病环节,即交感-肾上腺系统强烈兴奋,导致微循环障碍。休克发病的关键不在于血压,而在于血流,其机制不是交感-肾上腺系统衰竭或麻痹,而是交感-肾上腺系统强烈兴奋。特别在休克早期,由于代偿机制的作用,血压可维持正常,但微循环灌流量减少,肾动脉和椎动脉灌流降低。根据这一学说,目前临床上治疗措施有了根本性改变,结合补液应用血管活性药,甚至用血管扩张药改善微循环,使休克病人抢救的成功率大大提高。20 世纪 80 年代以来研究的热点从低血容量性休克转向败血症休克,从单一器官功能障碍转向多器官功能障碍,发现休克的发生与许多促炎的和抗炎的细胞体液因子有关,并开始从细胞、亚细胞和分子水平来研究休克,并研究这些因子对微循环、细胞和多器官功能障碍的影响。现代休克的研究表明:休克是各种强烈致病因子作用于机体引起的急性循环衰竭,其特点是微循环障碍、重要脏器的灌流障碍和细胞与器官功能代谢障碍,是一种危重的全身性病理过程。

第一节 病因与分类

一、休克的病因

休克是强烈的致病因子作用于机体引起的全身危重病理过程,常见的病因有:

(一) 失血与失液

1. 失血 大量失血可引起失血性休克(hemorrhagic shock),见于外伤、胃溃疡出血、食管静脉曲张出血及产后大出血等。休克的发生取决于失血量和失血速度。一般15分钟内失血少于全血量的10%时,机体可通过代偿使血压和组织灌流量保持稳定;若快速失血超过总血量的20%左右,即可引起休克;失血超过总血量的50%则往往迅速导致死亡。

2. 失液(fluid loss) 剧烈呕吐或腹泻、肠梗阻、大汗淋漓等导致体液丢失,也可引起有效循环血量的锐减,过去称为虚脱(collapse),现在认为,虚脱与失血性休克的本质和表现相似,都是由于低血容量所致。

这些病因引起细胞外液减少,有效循环血量不足,导致心输出量和血压降低,减压反射抑制,交感神经-肾上腺髓质系统兴奋,出现典型的休克表现,如面色苍白、四肢湿冷、脉搏细速、尿量减少和血压下降。

(二) 烧伤

大面积烧伤可伴有大量血浆丢失,引起烧伤性休克(burn shock),烧伤性休克早期与疼痛及低血容量有关,晚期因继发感染可发展为败血症休克。

(三) 创伤

严重创伤可导致创伤性休克(traumatic shock)。尤其是在战争时期多见,这种休克的发生与疼痛和失血有关。

以上三种休克共同环节都有血容量降低,都属于低血容量性休克(hypovolemic shock)。

(四) 感染

严重感染特别是革兰氏阴性细菌、革兰氏阳性细菌、立克次体、病毒和霉菌感染,均可引起感染性休克(infectious shock)。在革兰氏阴性细菌引起的休克中,细菌内毒素(脂多糖)起着重要作用。给动物静脉注入内毒素可引起内毒素休克(endotoxic shock)。感染性休克常伴有败血症,故又称败血症休克(septic shock)。感染性休克按血流动力学的特点分为两型:低动力型休克和高动力型休克。低动力型休克即低排高阻型休克,又称冷休克(cold shock),高动力型休克即高排低阻型休克,又称暖休克(warm shock)。

(五) 过敏

给过敏体质的人注射某些药物(如青霉素)、血清制剂或疫苗可引起过敏性休克(anaphylactic shock),这种休克属I型变态反应。发病机制与IgE和抗原在肥大细胞表面结合,引起组胺和缓激肽大量入血,引起血管床容积扩张,毛细血管通透性增加有关。

过敏性休克和感染性休克都有血管床容积增加。感染性休克时,血细胞粘附,引起微循环淤滞。高动力型的感染性休克和过敏性休克时血管扩张,血管床容积增加,有效循环血量相对不足,导致组织灌流及回心血量减少。

(六) 急性心力衰竭

大面积急性心肌梗死、急性心肌炎、心包填塞及严重的心律紊乱(房颤与室颤),引起心输出量明显减少,有效循环血量和灌流量显著下降,称为心源性休克(cardiogenic shock)。

(七) 强烈的神经刺激

常见于剧烈疼痛,高位脊髓麻醉或损伤引起血管运动中枢抑制,血管扩张,外周阻力降低,回心血量减少,血压下降,可导致神经源性休克(neurogenic shock)。这种休克预后较好,常不需治疗而自愈。有人称这种状况为低血压状态(hypotensive state),而不是休克。

二、休克的分类

常见分类是按病因和发生的起始环节来分的。

(一) 按病因分类

失血性休克、烧伤性休克、创伤性休克、感染性休克、过敏性休克、心源性休克和神经源性休克。

(二) 按发生休克的起始环节分类:

尽管休克的原始病因不同,但有效灌流量减少是多数休克发生的共同基础。而实现有效灌流的基础是:①需要足够血量。②需要正常血管舒缩功能。正常时大部分毛细血管处于关闭状态,如果全部舒张,血管床容积加大,血量就相对不足,组织灌流明显减少。③需要正常心泵功能。各种病因一般通过以上三种环节而影响组织有效灌流量。

1. 低血容量性休克 由于血量减少导致静脉回流不足,心输出量和血压下降。由于减压反射受抑制,交感神经兴奋,外周血管收缩,组织灌流量进一步减少。

2. 血管源性休克 血管床的总容积很大,毛细血管内表面积达 6000m^2 以上。正常毛细血管是交替开放的,大部分处于关闭状态,毛细血管血量仅占总血量的 6% 左右。如果全部开放,仅肝毛细血管就可以容纳全身血量。过敏性休克时,组胺、激肽、补体和慢反应物质等作用,使后微动脉扩张,微静脉收缩,微循环淤血,通透性增加。高动力型休克时由于扩血管因子的作用大于缩血管因子的作用,出现高排低阻的血流动力学特点。感染性休克和过敏性休克的发生发展主要与血管容积急骤增加有关。而神经源性休克是由于麻醉、损伤或强烈的疼痛抑制交感缩血管功能,引起一过性的血管扩张和血压降低,此时微循环灌流量不一定明显减少,有人认为不属于真正的休克。

3. 心源性休克 心源性休克是由于急性心泵功能衰竭或严重的心律紊乱而导致的休克,常见于大面积急性心肌梗死、心外科手术、心缺血再灌注损伤等。心源性休克发病急骤,死亡率高,预后差。

心源性休克发病的中心环节是心输出量迅速降低($CI < 2.2\text{L}/\text{min}\cdot\text{m}^2$),血压显著下降。多数病人外周阻力增高(低排高阻型),这是因为血压降低,使主动脉弓和颈动脉窦的压力感受器的冲动减少,反射性引起交感神经兴奋和外周小动脉收缩,可使下降的血压有一定程度的代偿。少数病例外周阻力降低(低排低阻),使血压显著下降,主要见于大面积心肌梗死患者。由于心输出量显著降低使血液淤滞在心室,心室壁牵张感受器受牵拉,引起反射性交感中枢抑制,使交感神经传出的冲动减少,外周阻力降低,引起血压进一步下降。

心源性休克的死亡率可高达 80%。心肌梗死面积大小不同引起休克的预后也不同。预防和治疗急性心肌梗死是临床亟待解决的重大问题。

第二节 休克的分期与发病机制

1964年Lillehei作了一系列经典实验,提出休克的微循环障碍学说。Lillehei复制狗失血性休克模型,从股动脉放血使血压维持在35mmHg 4小时后再输回原血,结果10条狗中有9条狗在失血10小时后死亡,同时发现休克越严重,外周阻力越高,血中儿茶酚胺含量也越高,肠系膜上动脉、肾动脉和椎动脉的灌流量都降低,其中以肠系膜的灌流量减少最明显,而椎动脉的灌流量减少相对较小。休克时尿量、心输出量也减少,而血细胞压积(血比容)在休克早期降低,晚期升高(见图12-1)。此外,Lillehei还复制了其它类型休克并进行实验治疗。此后许多实验与临床观察进一步证实并丰富了该学说的理论,使对休克的认识从临床表现逐步深入到本质,认识到休克是一个以急性微循环障碍为主的综合征。事实说明:休克时交感-肾上腺髓质不是衰竭而自始至终是兴奋的,血管外周阻力不是降低而是增加的。交感兴奋儿茶酚胺增加通过血管口径减少,使灌流量降低

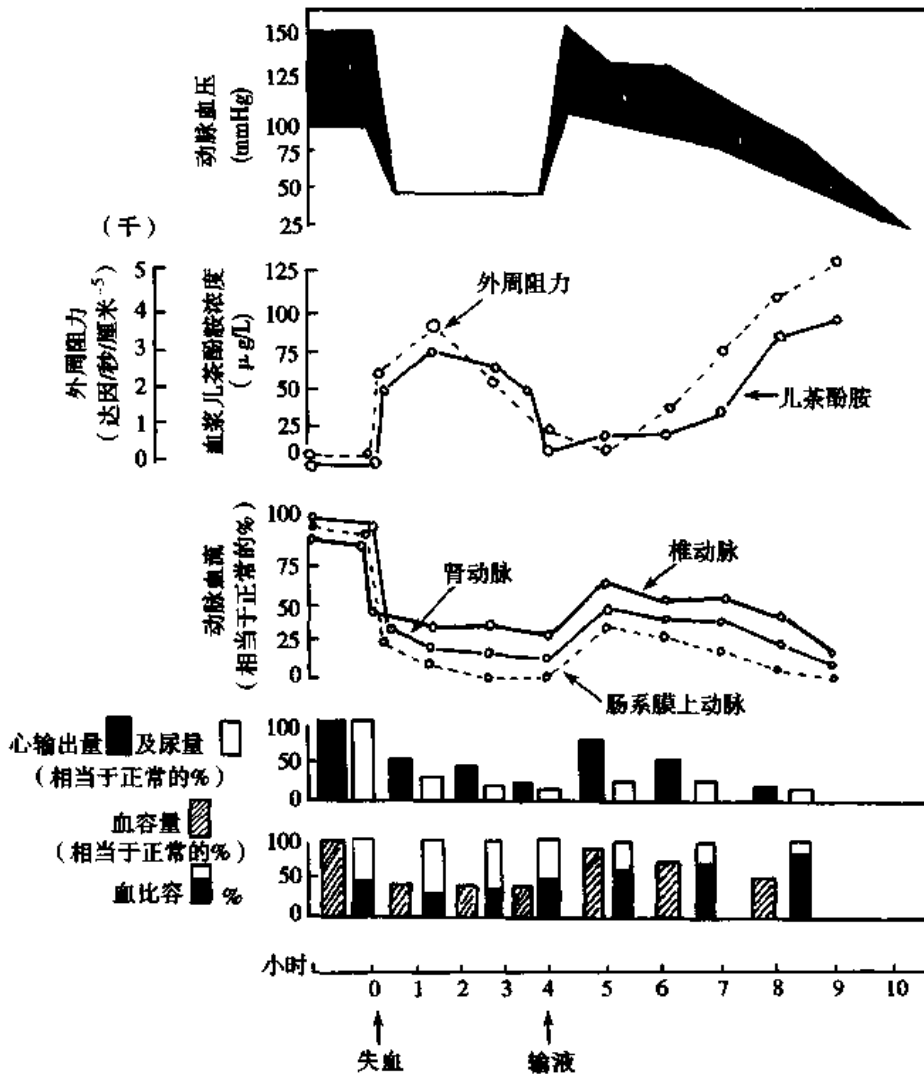


图 12-1 狗失血性休克时的机能变化

($Q \propto P \cdot r^4$),这不仅解释了交感神经兴奋后为什么组织灌流量反而降低,而且也解释了为什么大量用升压药可能引起休克恶化。各类不同病因的休克其共同特征是体内重要器官微循环处于低灌流状态,按微循环障碍学说的观点,休克是由于有效循环血量减少,引起重要生命器官血液灌流不足和细胞功能紊乱。

微循环(microcirculation)一词是指微动脉与微静脉之间微血管的血液循环,是循环系统中血液和组织进行物质代谢交换的基本结构和功能单位。这一单位主要受神经体液的调节,交感神经支配小动脉、微动脉和微静脉平滑肌上的肾上腺能 α -受体, α -受体兴奋时血管收缩,血流减少。微血管壁上平滑肌包括毛细血管前括约肌也受体液因素的影响,如儿茶酚胺、血管紧张素II、血管加压素、TXA₂和内皮素等引起血管收缩;而组胺、激肽、腺苷、乳酸、PGI₂、内啡肽、肿瘤坏死因子和一氧化氮则引起血管舒张。

正常生理情况下,全身血管收缩物质浓度很少变化,微循环血管平滑肌,特别是毛细血管前括约肌有节律地收缩与舒张,主要由局部产生的舒血管物质进行反馈调节,以保证毛细血管交替性开放(图12-2)。

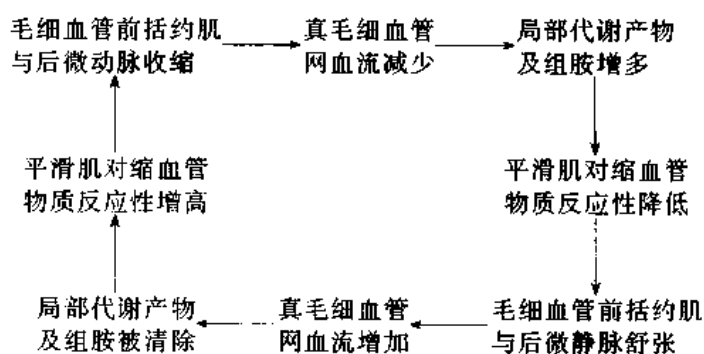


图12-2 毛细血管灌流的局部反馈调节示意图

以典型的失血性休克为例休克时按微循环的改变大致可分为以下三期:

一、休克的缺血性缺氧期(休克代偿期)

1. 微循环及组织灌流 在休克早期微血管系统包括小动脉、微动脉、后微动脉、毛细血管前括约肌和微静脉、小静脉都持续痉挛,口径明显变小,毛细血管前阻力显著增加,微血管运动增强,同时大量真毛细血管网关闭。此时微循环内血流速度显著减慢,流态由线流变为粒线流,甚至粒流,不时出现齿轮状运动。开放的毛细血管减少,毛细血管血流限于直捷通路,动静脉吻合支开放,组织灌流量减少,出现少灌少流,灌少于流的情况。Lillehei称该期为缺血性缺氧期(ischemic anoxia phase)(图12-3B)。

2. 微循环障碍的机制 出现微循环血管持续痉挛的始动因素是交感-肾上腺髓质系统兴奋,已证明休克的各种原始病因,都可导致应激性交感神经兴奋,血中儿茶酚胺含量比正常高几十倍甚至几百倍。不同的病因引起交感-肾上腺髓质系统兴奋的机制可不同:低血容量性休克、心源性休克由于血压低,减压反射被抑制,引起心血管运动中枢及交感-肾上腺髓质兴奋,儿茶酚胺大量释放,使小血管收缩;烧伤性或创伤性休克时由于疼痛刺激引起交感-肾上腺髓质系统兴奋,血管收缩往往比单纯失血为甚;败血症

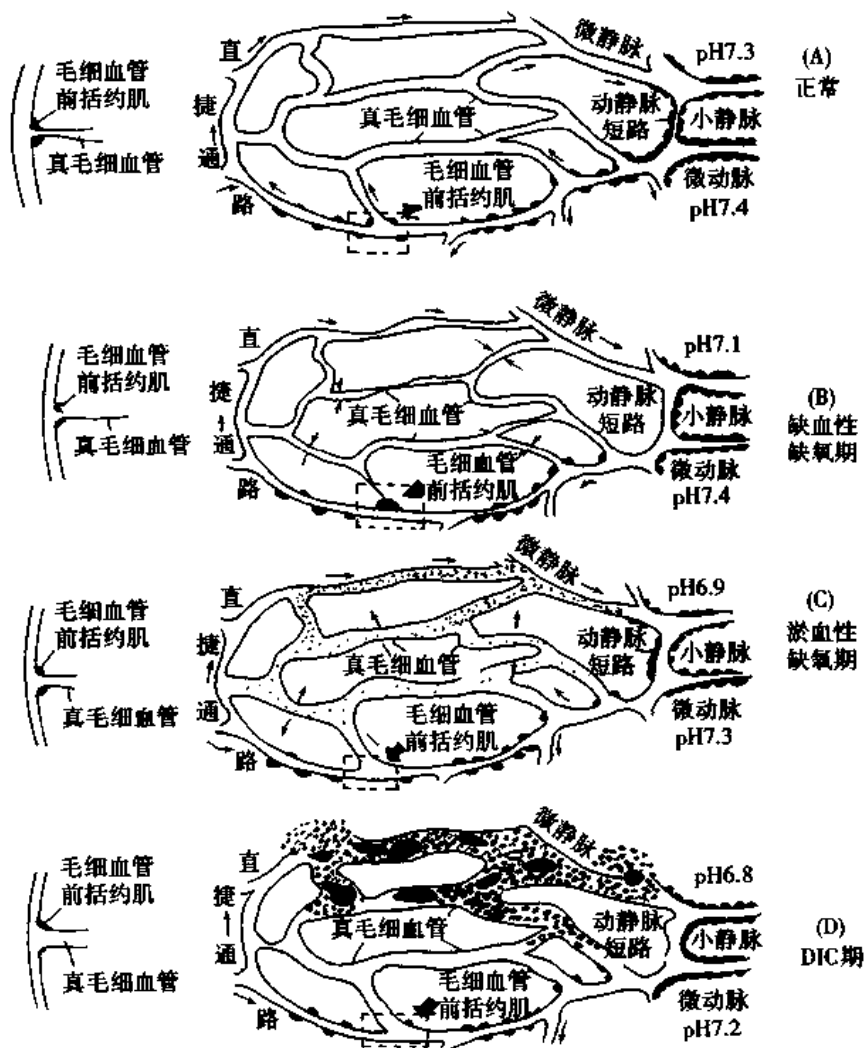


图 12-3 休克各期微循环变化示意图
左侧小图为右图中方框部分的放大

休克时，血浆儿茶酚胺的浓度也明显升高，有人解释可能与内毒素有拟交感神经系统的作用有关。休克时儿茶酚胺大量释放，既刺激 α -受体，造成皮肤、内脏血管明显痉挛，又刺激 β -受体，引起大量动静脉短路开放，构成了微循环非营养性血流通道，使器官微循环血液灌流锐减。

此外，休克时体内产生的其他体液因子，如血管紧张素 II 、加压素、血栓素、内皮素、心肌抑制因子和白三烯类物质等也都有收缩血管的作用。

3. 本期微循环变化的代偿意义 Zweifach 称该期为代偿期(compensatory stage)，其代偿意义表现在以下几个方面：

(1) 肌性微静脉和小静脉收缩，肝脾储血库收缩：可以迅速而短暂地增加回心血量，减少血管床容量，以利于动脉血压的维持。因为静脉系统属于容量血管，可容纳总血量的60%~70%，这种代偿起到“自身输血”的作用，是休克时增加回心血量的“第一道防线”。

(2) 组织液返流入血：由于微动脉、后微动脉和毛细血管前括约肌比微静脉对儿茶酚胺更敏感，导致毛细血管前阻力比后阻力更大，毛细血管中流体静压下降，促使组织液进

入血管,起到“自身输液”的作用,这是休克时增加回心血量的“第二道防线”。据 Moore 测定,中度失血的病例,毛细血管再充盈量每小时达 50~120ml,成人组织液入血总共可达 1500ml。此时血液稀释,血细胞压积降低。

(3)微循环反应的不均一性导致血液重新分布:由于不同器官的血管对儿茶酚胺反应不一,皮肤、内脏、骨骼肌、肾的血管 α 受体密度高,对儿茶酚胺的敏感性较高,收缩明显;而脑动脉和冠状动脉血管则无明显改变。平均动脉压在 50~140mmHg 范围内,微血管的自我调节,使灌流量稳定在一定水平。这种微循环反应的不均一性,保证了心、脑主要生命器官的血液供应。

交感-肾上腺髓质系统的兴奋,也增强了心收缩力,增加了外周阻力,减轻了血压下降的程度。

4. 临床表现 该期病人的临床表现为脸色苍白、四肢冰凉、出冷汗、脉搏细速、脉压减小、尿量降低、烦躁不安(图 12-4),结合病史即可考虑早期休克的诊断。该期血压可骤降(如大失血),也可略降,甚至正常(经代偿),所以收缩压下降并不是判断早期休克的指标。由于血液的重新分配,心脑血管灌流可以正常,所以早期休克的病人,神志一般是清楚的,应指出,早期休克不一定有昏迷,休克与昏迷两者不能混淆,即休克病人不一定有昏迷,昏迷可以是重度休克的一种表现,但昏迷并不一定存在休克。

该期为休克的可逆性代偿期(reversible compensatory stage),治疗上应尽早消除休克的动因,控制促进休克发展的条件,及时补足血容量,恢复足量有效循环灌流,防止向休克期发展。

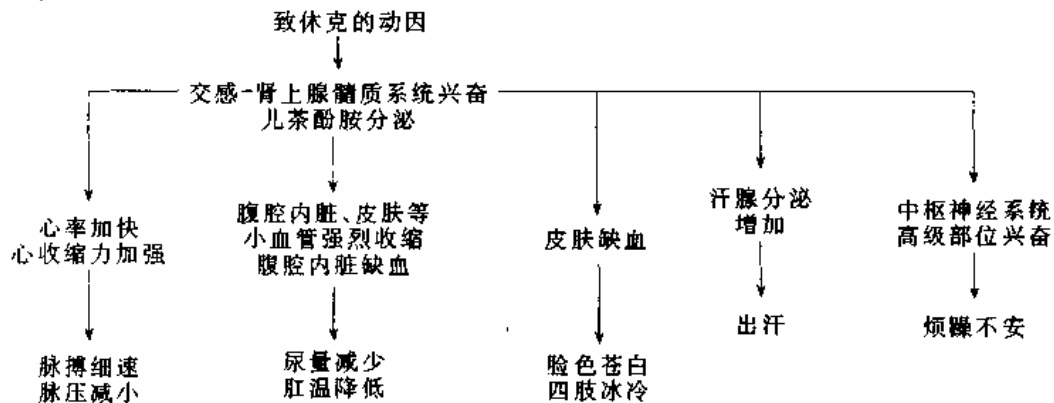


图 12-4 休克缺血缺氧期的临床表现及机制

二、休克的淤血性缺氧期(可逆性失代偿期)

如果休克的原始病因不能及时除去,病情继续发展,交感-肾上腺髓质系统长期过度兴奋,组织持续缺血和缺氧,病情可发展到休克淤血性缺氧期,或称休克期。

1. 休克期的微循环及组织灌流 早期休克持续到一定的时间,内脏微循环中的血管运动现象首先消失,终末血管床对儿茶酚胺的反应性降低,此时血液不再局限于通过直捷通路,而是经过开放的毛细血管前括约肌大量涌入真毛细血管网,同时微动脉和后微动脉痉挛也较前减轻,内脏微循环出现灌而少流和血液淤滞的现象,称为淤血性缺氧期(stag-

nant anoxia phase)。用显微电视测定发现,在失血性休克和创伤性休克时,该期微静脉往往扩张而并非见到持续收缩的现象,微循环的淤滞是由于微静脉端血流缓慢、发生红细胞聚集、白细胞滚动、贴壁与嵌塞、血小板聚集、血粘度增加、引起血流缓慢和微血流流态的改变,此期毛细血管的后阻力大于前阻力、组织灌而少流,灌大于流。真毛细血管开放数目虽然增多,但血流更慢,甚至“泥化”(sludge)淤滞,使组织处于严重的低灌注状态,缺氧更为加重(见图 12-3C)。

2. 微循环淤滞的机制

(1)长期缺血和缺氧引起组织氧分压下降、 CO_2 和乳酸堆积,发生酸中毒。酸中毒导致平滑肌对儿茶酚胺的反应性降低。

(2)长期缺血和缺氧使局部扩血管的产物增多,组织渗透压增高,组胺释放,ATP分解的产物腺苷和细胞分解时释出的 K^+ 增多,激肽类物质生成增多,这些都可以造成血管扩张。此外,当细胞内ATP浓度降低及其衍生产物增多时,ATP敏感 K^+ 通道开放, K^+ 外流增加导致血管平滑肌细胞超极化,致使电压门控性钙通道受抑制,因而造成钙内流减少,引起血管反应性与收缩性降低,这也是此期出现微血管扩张的重要原因。

(3)内毒素作用:除病原微生物感染引起的败血症外,休克后期常有肠源性细菌移位和脂多糖(LPS)入血。LPS和其他毒素可以通过激活巨噬细胞,产生细胞因子(TNF、NO)等多种途径,引起血管扩张和持续性低血压。

(4)血液流变学的改变:血液流变学(hemorheology)研究表明,血液流变学的改变,在休克期微循环淤滞的发生发展中起着非常重要的作用。休克期血流变慢,白细胞贴壁、滚动并粘附于内皮细胞上,加大了毛细血管的后阻力,这种粘附是通过细胞表面粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)所介导的。白细胞和内皮细胞的相互反应,首先是二者可逆性粘附,这是选择素介导的,P选择素和E选择素均介导白细胞滚动(rolling),并引起白细胞激活。然后两者紧密粘附,参与血细胞粘附的白细胞粘附分子(Leu-CAMs)属整合素家族,即 $\text{CD}_{11}/\text{CD}_{18}$,它存在于白细胞膜上,受PAF、 LTB_4 、 C_{3a} 、 C_{5a} 、 TXA_2 及佛波醇脂激活后产生;而内皮细胞在TNF、IL-1、LPS及氧自由基刺激下,产生细胞间粘附分子1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和内皮细胞-白细胞粘附分子(endothelial leukocyte adhesion molecule, ECAM),起着 $\text{CD}_{11}/\text{CD}_{18}$ 的粘附受体的作用,使白细胞紧密粘附在内皮细胞上,粘附并激活的白细胞通过释放氧自由基和溶酶体酶导致内皮细胞和其他组织细胞损伤,进一步引起微循环障碍及组织损伤。此外还有血液浓缩,血浆粘度增大,血细胞压积增大,红细胞聚集,血小板粘附聚集,都是造成微循环血流变慢,血液泥化、淤滞,甚至血流停止的重要因素(图 12-5)。

3. 恶性循环的形成 该期属失代偿期(decompensatory stage),由于微循环血管床大量开放,血液被分隔并淤滞在内脏器官如肠、肝和肺内,造成有效循环血量的锐减,静脉充盈不良,回心血量减少,心输出量和血压进行性下降。此期交感-肾上腺髓质更为兴奋,组织血液灌流量进行性下降,组织缺氧日趋严重,形成恶性循环。

由于毛细血管后阻力大于前阻力,血管内流体静压升高,自身输液停止,血浆外渗到组织间隙。此外,由于组胺、激肽、前列腺素E和心肌抑制因子等引起毛细血管通透性增高,使血浆外渗,加上组织间液亲水性增加,大量血浆和体液组分被封闭和分隔在组织间

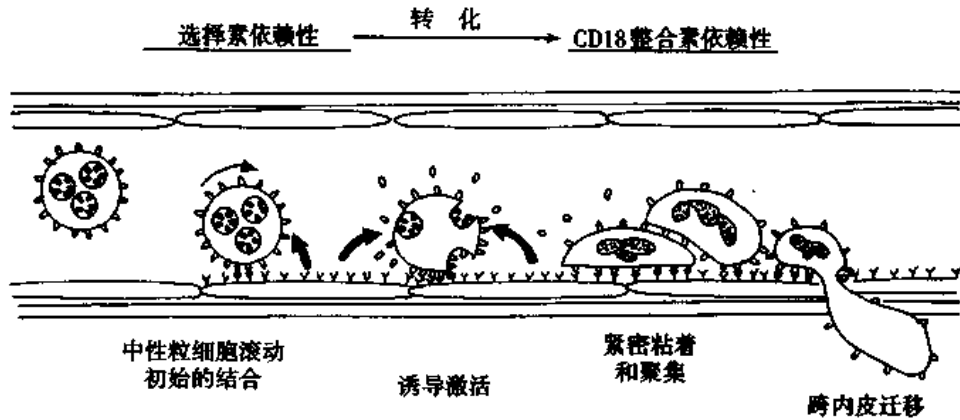


图 12-5 白细胞与内皮细胞粘附示意图

隙,引起血液浓缩,血细胞压积上升,血液粘滞度进一步升高,促进了红细胞聚集,造成有效循环血量进一步减少,加重了恶性循环。

由于回心血量进行性下降,血压进行性下降,当平均动脉压 $< 50\text{mmHg}$ 时,心脑血管失去自身调节,冠状动脉和脑血管灌注不足,出现心脑血管功能障碍,甚至衰竭。

4. 临床表现 休克期病人的主要临床表现是血压进行性下降,可低于 50mmHg ,心搏无力,心音低钝,病人神志淡漠并转入昏迷,肾血流量严重不足,出现少尿甚至无尿,脉搏细弱频速,静脉塌陷,皮肤紫绀,可出现花斑(图 12-6)。

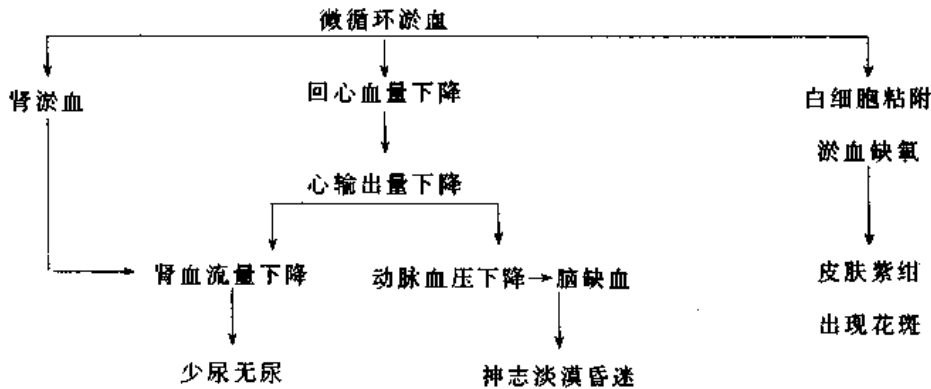


图 12-6 休克淤血性缺氧期临床表现及机制

研究该期的全身微循环和血流动力学变化对防治休克有重要的指导作用,改变了过去认为该期是不可逆的观点,在临床上对该期治疗除了病因学治疗外,针对微循环淤滞的特点,采用纠正酸中毒以提高血管对活性药物的反应;充分输液以扩充血容量,在低容量性休克时,不但要补充已丢失的血量,而且要补足血浆外渗滞留在组织间隙的血浆量;使用血管活性药物甚至用扩血管药物疏通微循环,而不是长期滥用拟交感的缩血管药物。以上治疗可以收到很好的效果,大大降低休克病人的死亡率,所以这一期仍为可逆性失代偿期。

三、难治性休克期(refractory shock stage)

该期微血管平滑肌麻痹,对任何血管活性药物均失去反应,所以又称为微循环衰竭期

(microcirculatory failure stage)。由于发生弥散性血管内凝血(DIC)或重要器官功能衰竭,甚至发生多系统器官障碍,故又称难治性休克期或不可逆休克期(irreversible shock stage)。

1. DIC 形成 当休克进入淤血性缺氧期后,由于血液浓缩,血细胞压积和纤维蛋白原浓度增加,血细胞聚集,血液粘滞度增高。加上血流速度显著变慢,酸中毒越来越严重,血管内皮细胞受损,可能发生弥散性血管内凝血。特别是败血症休克,感染的病原微生物与毒素直接和通过单核-巨噬细胞分泌促炎性细胞因子,均可刺激单核细胞和内皮细胞表达/释放组织因子,从而激活凝血系统;严重的创伤性休克,组织因子入血,直接启动外源性凝血途径(组织因子途径);异型输血引起溶血释放的氨基酸磷脂和红细胞素,也容易诱发 DIC。

此时微循环内微血管扩张,有大量微血栓阻塞,随后由于血小板和凝血因子耗竭,纤溶活性亢进,出现出血,甚至微循环血流停止,不灌不流,组织得不到足够的氧气和营养物质供应(见图 12-3D)。

休克一旦并发了 DIC,将使病情恶化,并对微循环和各器官功能产生严重影响:①DIC时微血栓阻塞了微循环通道,使回心血量锐减。②凝血与纤溶过程中的产物,纤维蛋白肽和纤维蛋白降解产物(FDP)和某些补体成分,增加了血管通透性,加重了微血管舒缩功能紊乱。③DIC时出血,导致血量进一步减少,加重了循环障碍。④器官栓塞梗死,加重了器官急性功能衰竭,这给治疗造成极大的困难。

但应当指出,并非所有休克患者都一定发生 DIC;也就是说, DIC 并非休克的必经时期。

2. 重要器官功能衰竭 许多休克病人,包括败血症休克病人在重度持续性低血压后,血流动力学障碍和细胞损伤越来越严重,各重要器官,包括心、脑、肝、肺、肾功能代谢障碍也更加严重,酸中毒、缺氧、休克时的许多体液因子,特别是溶酶体酶、活性氧和细胞因子的作用,可能使重要生命器官发生“不可逆性”损伤,甚至发生多系统器官功能障碍甚至衰竭(multiple system organ dysfunction and failure)。详见多系统器官功能障碍。

目前认为休克的难治期与肠道严重缺血缺氧,屏障和免疫功能降低,内毒素入血及肠道细菌转位入血,作用于 CD14 细胞(单核巨噬细胞和中性粒细胞)引起全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)有关。活化的炎症细胞过度表达炎症

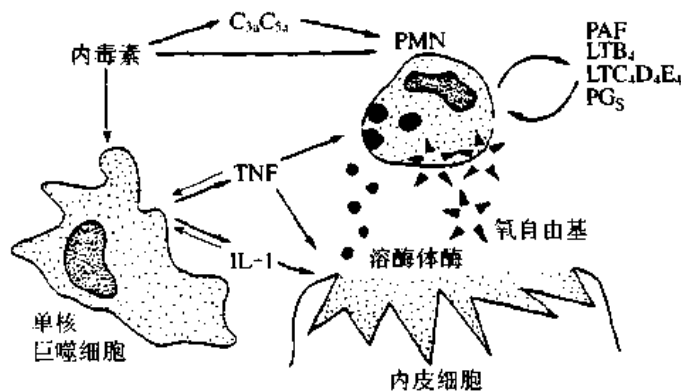


图 12-7 内毒素引起休克机制示意图

介质(TNF、IL-1、IL-6等)并泛滥入血,引起失控性的炎症。过度表达抗炎介质(IL-4、IL-10、IL-13等)引起代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)。促炎介质与抗炎介质稳态失衡以及氧自由基和溶酶体酶的损伤作用导致内皮细胞和实质脏器细胞的损伤和多器官功能障碍(图12-7)。

休克发展到DIC或生命重要器官功能衰竭对临床治疗带来极大的困难,通常称该期为“不可逆”性休克(irreversible shock)或难治性休克(refractory shock)。

休克发病机制小结如下:(图12-8)

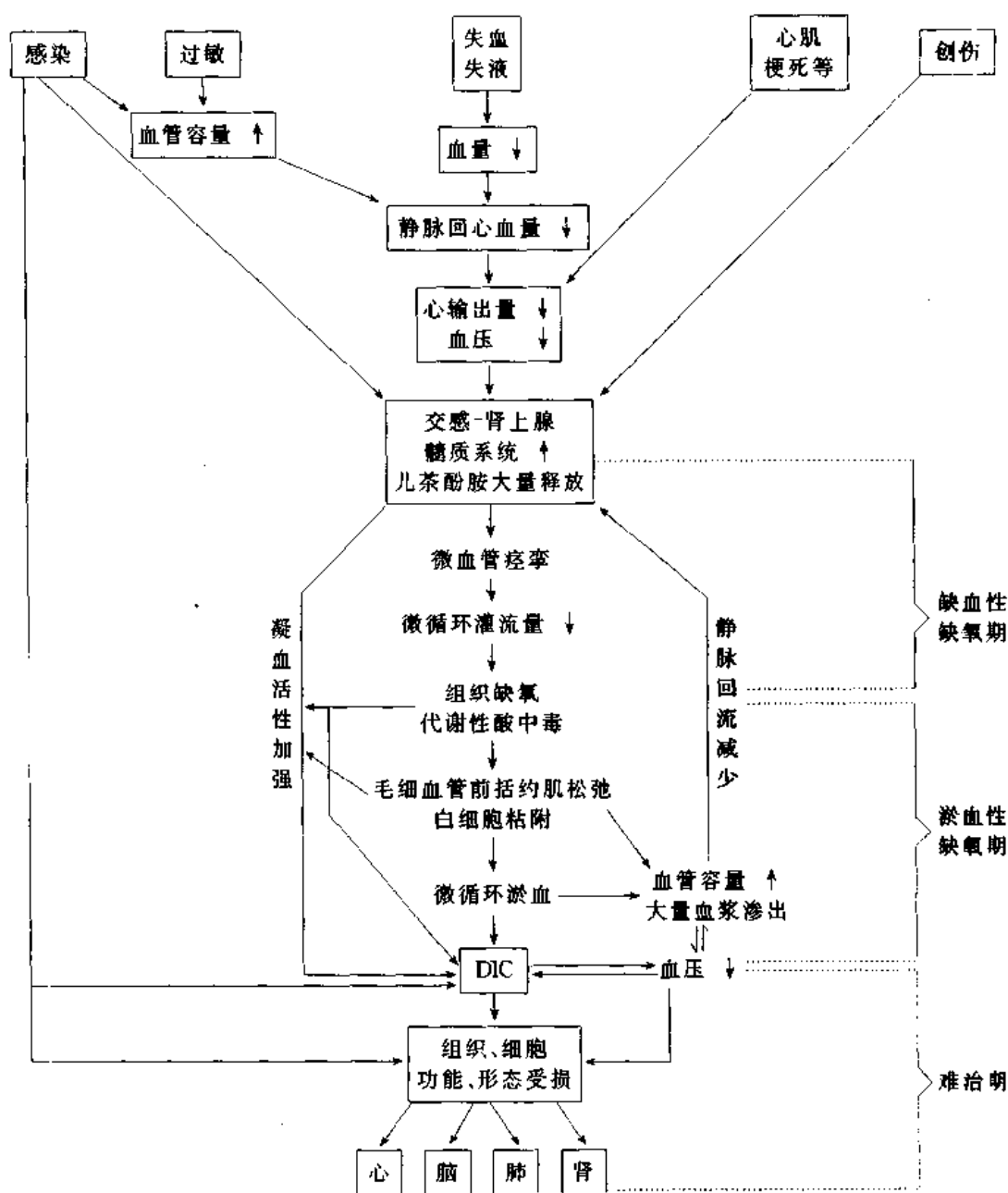


图12-8 休克发病机制示意图

第三节 休克时细胞代谢改变及 多器官功能障碍综合征

自从 20 世纪 60 年代提出休克的微循环障碍学说以来,休克的发病机制得到进一步阐明,临床治疗取得了突破性进展。微循环障碍学说认为细胞代谢障碍是继发于微循环障碍之后发生的,是由于缺氧和酸中毒引起的损伤。但随后一些研究发现:①休克时细胞膜电位变化发生在血压降低之前;②细胞功能恢复可促进微循环恢复;③器官微循环灌注恢复后,器官功能却没有恢复;④促进细胞功能恢复的药物,取得了抗休克的疗效。以上说明休克时细胞损伤可以继发于微循环障碍,但也可以是原发的,即由于休克原始动因直接损伤所致的,因此近年来特别重视休克发生发展中的细胞机制,提出了休克细胞(shock cell)的概念,并认为细胞损伤是器官功能障碍的基础,标志着对休克本质的认识逐步深入到细胞和分子水平。

一、细胞代谢障碍

(一) 供氧不足、糖酵解加强

休克时微循环严重障碍,组织低灌注和细胞缺氧,细胞内最早发生的代谢变化是从优先利用脂肪酸供能转向优先利用葡萄糖供能。由于缺氧,糖有氧氧化受阻,使 ATP 生成显著减少,无氧酵解增强,乳酸生成显著增多。

(二) 能量不足、钠泵失灵、钠和水内流

无氧情况下,糖酵解供能远比有氧时经三羧酸循环供能少。1 分子葡萄糖经酵解只产生 2 个 ATP,而经三羧酸循环可产生 36 个 ATP。ATP 不足,细胞膜上的钠泵($\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶泵)运转失灵,因而细胞内 Na^+ 增多,而细胞外 K^+ 增多,导致细胞水肿和高钾血症。

(三) 局部酸中毒

缺氧时糖酵解加强,丙酮酸不能氧化转变为乳酸,肝脏也不能充分摄取乳酸转变为葡萄糖,高乳酸血症是造成局部酸中毒的原因。由于灌注障碍, CO_2 不能及时清除,也加重了局部酸中毒。

二、细胞的损伤与凋亡

(一) 细胞的损伤

1. 细胞膜的变化 微电极和电镜观察发现,细胞膜是休克时最早发生损伤的部位。缺氧、ATP 减少、高钾、酸中毒及溶酶体酶的释放、自由基引起膜的脂质过氧化、其它炎症介质和细胞因子都会造成细胞膜的损伤,出现离子泵功能障碍,水、 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流,细胞内水肿,跨膜电位明显下降。

2. 线粒体的变化 休克时线粒体肿胀,致密结构和嵴消失,钙盐沉集,线粒体破坏。线粒体损伤后,造成呼吸链障碍,氧化磷酸化障碍,能量物质进一步减少。

3. 溶酶体的变化 休克时缺血、缺氧和酸中毒,引起溶酶体酶释放,溶酶体肿胀,有空泡形成。血浆溶酶体酶主要来自缺血的肠、肝、胰等器官。溶酶体酶包括酸性蛋白酶(组织

蛋白酶)和中性蛋白酶(胶原酶和弹性蛋白酶)和 β 葡萄糖醛酸酶,其主要危害是引起细胞自溶,消化基底膜,激活激肽系统,形成心肌抑制因子(MDF)等毒性多肽,引起心肌收缩力下降,加重血流动力学障碍。其非酶性成分可以引起肥大细胞脱颗粒,释放组胺以及增加毛细血管通透性和吸引白细胞,加重休克的病理过程(图 12-9)。

(二) 细胞凋亡

各种休克动因包括感染与非感染性因子,引起机体损伤,机体的损害反应主要是炎症反应。已知病原微生物及其毒素,创伤、烧伤、变性坏死组织、

缺血缺氧、免疫复合物和急性胰腺炎均可通过激活核酸内切酶引起炎症细胞的活化。主要的炎症细胞包括各种白细胞、单核-巨噬细胞、血小板和内皮细胞。活化后的细胞可产生细胞因子、分泌炎症介质、释放氧自由基攻击血管内皮细胞、嗜中性粒细胞、单核-巨噬细胞、淋巴细胞和各脏器实质细胞,除了可发生变性坏死外,均可能发生凋亡(apoptosis)。用非致死量的 TNF、IL-1、 H_2O_2 、NO 攻击内皮细胞可导致内皮细胞、嗜中性粒细胞和巨噬细胞凋亡,电泳可出现细胞凋亡的 DNA 断裂的梯状图带,小鼠腹腔注射内毒素 6~8h 后用末端标记法(TUNEL 法)证实肠粘膜上皮细胞 DNA 链断裂,发生凋亡,盲肠结扎穿刺造成败血症模型 18~24h 后肺泡上皮细胞、肝星状细胞、肾小管上皮细胞及心肌细胞均发生凋亡。休克时细胞凋亡是细胞损伤的一种表现,也是重要器官功能衰竭的基础。如致死量细胞因子和氧自由基攻击可导致细胞坏死(necrosis)。

三、多器官功能障碍综合征

(一) 概述

休克时由于细胞受损可以出现主要器官的功能障碍和衰竭。休克是战伤的主要死因,休克的研究也是与战伤的研究紧密相关的,而战伤的死因随着医学理论和医疗技术的进步发生了明显的变化。第一次世界大战期间,战伤的死因是低血容量性休克和创伤性休克。第二次世界大战后期,1/3 休克患者死于急性肾功能衰竭(休克肾)。到 70 年代,由于器官支持疗法的发展,危重病人包括休克肾病人的存活率明显增加,出现了两个以上的器官功能障碍与衰竭。1975 年 Baue 提出了多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)。MOF 的发生往往是一个器官衰竭,接着又一个器官衰竭,有序贯性(相继性),故又称序贯性(相继性)器官衰竭(sequential multiple organ failure, SMOF)。由于有的器官早期只有功能障碍,不一定衰竭,1991 年美国胸科和危重医学会会议建议改用多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)取代 MOF。并说明障碍是指不能维持机体的稳态(homeostasis),强调医生应早期发现和早期治疗病人以提高存活率。

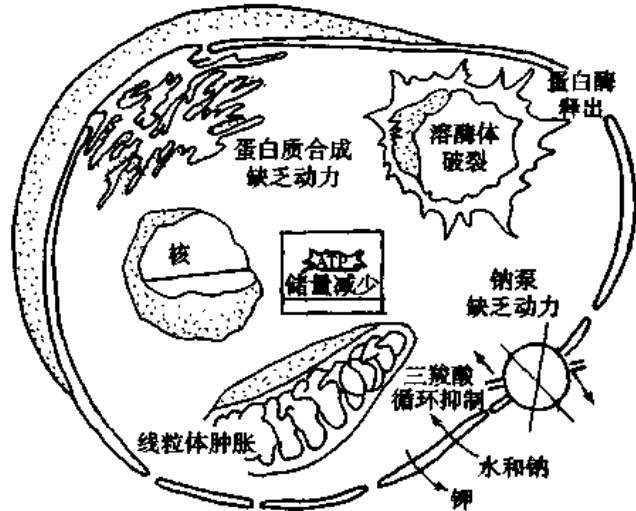


图 12-9 休克时钠泵障碍,ATP 减少,导致细胞器肿胀、蛋白质合成不足

MODS是指在严重创伤、感染和休克时,原无器官功能障碍的患者相继出现两个以上系统和器官功能障碍时,称多器官功能障碍综合征。它主要表现在急性的危重临床病人,对那些原患有某些器官衰竭的慢性病患者以后继发引起另一器官衰竭(如肺源性心脏病、肺性脑病、慢性心衰引起肾衰、肝肾综合征和肝性脑病)均不属于 MODS。

(二) 病因与分类

1. 病因 分感染性病因和非感染性病因两种。

(1)感染性病因:常见于腹腔内严重感染、胆道严重感染和创面严重感染。各种病原微生物包括细菌、病毒、霉菌、立克次体、衣原体、支原体甚至原虫(疟原虫)的感染,尤其是病原微生物及其毒素入血,导致的毒血症、菌血症和败血症是引起 MODS 最主要的病因。70%的 MODS 都是由感染引起的。

(2)非感染病因:严重创伤、大手术后、烧伤、缺血-再灌注损伤、低血容量性休克、抗原-抗体复合物、严重缺血缺氧、肿瘤和变性坏死的组织以及急性胰腺炎等都可以使炎症细胞活化,产生大量炎症介质,成为 MODS 的原因。

2. 临床类型 从临床发病形式来看,MODS 可分为两种不同类型:

(1)速发单相型(rapid single-phase):这一型 MODS 是由损伤因子直接引起的,如多发性创伤直接引起两个以上的器官功能障碍或原发损伤先引起一个器官功能障碍,随后又导致另一个器官功能障碍,后者如重度休克引起急性肾功能衰竭后又引起尿毒症性消化道功能障碍。该型病情发展较快,只有一个时相,损伤只有一个高峰。

(2)迟发双相型(delayed two-phase):此型患者常在创伤、失血、严重感染和休克原发因子(第一次打击)作用经过一定时间后,甚至在休克复苏后或支持疗法后,出现一个较稳定的缓解期,而在第一次打击 1~3 周以后又受到致炎因子的第二次打击(second hit)后发生的多器官功能障碍。病情发展成双向,病程中出现两个高峰,接受了双重打击。第一次打击可以是较轻的、可以恢复的;而第二次打击常为严重失控,如休克复苏后出现的休克肺(shock lung)和休克肾(shock kidney),或 MODS。其病情较重,可能有致死的危险。

(三) 常见的器官功能障碍

各系统器官功能障碍 MODS 发生过程中,每个重要的系统和器官几乎均可被累及。现将几个最常发生功能障碍的器官简述如下:

1. 肺功能障碍(pulmonary dysfunction) 肺是 MODS 中最常累及的器官,据统计其发生率高达 83%~100%。如损伤较轻可称为急性肺损伤(acute lung injury, ALI),病情进一步发展可导致急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。

(1)发生机制

1)肺是全身静脉血液的滤器,从全身各器官组织来源的许多代谢产物、活性物质、血中的异物和活化的炎症细胞都要经过肺,有的被扣留在肺,有的被肺吞噬、灭活和转化,尤其是活化粘附的粒细胞和肺泡巨噬细胞释放活性氧和溶酶体酶及其他炎症介质,因此极易引起肺损伤。

2)肺富含巨噬细胞,巨噬细胞在促炎介质的作用下释放许多细胞因子,包括 TNF 和 IL-1 引起级联放大(inflammatory cascade)。

(2)主要病理变化:肺部急性炎症导致呼吸膜损伤。突出表现为小血管内 PMN 聚

集、粘附,内皮细胞受损,肺毛细血管内可形成微血栓,活化 PMN 释放氧自由基、弹力蛋白酶和胶原酶,进一步损伤内皮细胞,使毛细血管通透性增加,出现间质性肺水肿,刺激毛细血管旁 J 感受器反射性引起呼吸迫促(呼吸窘迫),可造成呼吸性碱中毒,这是急性肺损伤的特征性病变。当损伤进一步累及肺泡上皮(I 型上皮和 II 型上皮)时,肺泡上皮的屏障功能降低,肺顺应性降低,引起肺泡型水肿,同时 II 型上皮板层体数目减少,肺泡表面活性物质合成降低,出现肺泡微萎陷,血浆蛋白透过毛细血管沉着在肺泡腔,形成透明膜。肺泡微萎陷、透明膜形成、肺泡内毛细血管 DIC 和肺水肿形成是 ARDS 四种主要病理特点。其结果 V/Q 比值严重失调,气体弥散障碍,引起进行性低氧血症和紫绀,造成呼吸性酸中毒。所以 ARDS 过程中可表现出由 I 型呼吸衰竭发展为 II 型呼吸衰竭,后者由于肺顺应性下降,病人需借助机械辅助通气,才能维持呼吸。

(3)肺功能障碍的临床表现 以进行性呼吸困难、进行性低氧血症、紫绀、肺水肿和肺顺应性降低为特征的急性呼吸衰竭。

(4)肺功能障碍临床分级 按轻到重,临床分为三级: I 级:呼吸窘迫, $\text{PaCO}_2 < 33\text{mmHg}$,但 $\text{PaO}_2 > 60\text{mmHg}$ 。 II 级: $\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$,紫绀。 III 级:需吸 50% 的氧并借助机械通气 5 天, $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$, PaCO_2 升高。

2. 肝功能障碍(hepatic dysfunction) 由于肝脏的解剖部位和组织学的特征,MODS 时肝功能障碍发生率也很高,据统计可高达 95% 左右。

(1)发生机制

1)由肠道移位吸收入血的细菌和毒素,通过门脉循环后首当其冲地作用于肝脏,并损伤肝细胞。

2)肝脏的枯否氏细胞占全身巨噬细胞总量的 85% 左右,枯否氏细胞活化分泌 IL-8 引起 PMN 趋化和粘附,分泌的 TNF、IL-1 和释放的氧自由基,可损伤相邻的肝细胞。

3)肝脏富含黄嘌呤氧化酶,在肝脏缺血-再灌注损伤时可释出大量氧自由基,并损伤肝细胞。

(2)病理改变:肝窦内 PMN 扣留,枯否氏细胞活化,肝细胞有脂变和空泡变性,肝线粒体氧化磷酸化功能障碍。

(3)临床表现:病人往往在 5 天左右出现黄疸,血胆红素增加,由于肝脏有强大的代偿功能,肝性脑病的发生率并不高。

(4)临床分级:按胆红素的浓度分为三级: I 级:胆红素 $> 2.0\text{mg/dl}$ 。 II 级:胆红素 $> 4.0\text{mg/dl}$ 。 III 级:胆红素 $> 8.0\text{mg/dl}$ 。

除胆红素外,肝功能检查,谷丙转氨酶、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶均超过正常上限数值的 2 倍。

3. 肾功能障碍(renal dysfunction) MODS 易发生急性肾功能障碍,其发生率仅次于肺和肝。重度休克引起的急性肾衰多发生在休克后 1~5 天内,属于速发单相型。而严重感染和败血症引起的急性肾衰常发生在感染 5 天以后。病人一般经临床治疗以后,败血症病情稳定,甚至有所好转,当再次出现恶化时,即属迟发双相型。

(1)发生机制与病理变化

1)由于休克时血液重分布的特点,肾脏是最早被牺牲的器官之一,休克时,交感神经-

肾上腺髓质系统兴奋,以及致密斑受到高钠刺激,引起肾素-血管紧张素过多释放,导致肾灌注不足。大鼠静脉注入内毒素后,肾小球滤过率(GFR)降低 50%,但尿量和尿钠排出量却明显增多,说明早期同时存在肾血流量减少,除 GFR 降低外还有肾小管重吸收功能降低,属于功能性肾衰(functional failure)。

2)病情继续发展出现急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN),其机制既与肾持续缺血有关,又有肾毒素(包括物、血红蛋白、肌红蛋白)的作用,也与 PMN 活化后释放氧自由基以及肾微血栓形成有关。此期称器质性肾衰(parenchymal renal failure)。

(2)临床表现:少尿、氮质血症、水电解质和酸碱电解质平衡紊乱,但由于非少尿型的急性肾衰在临床上发生有增多的趋势。少尿并不是肾衰的关键表现。

(3)肾功能障碍的临床分级:按血浆肌酐(plasma creatinine, Pcr)的浓度可分为三级。Ⅰ级:Pcr>1.8mg/dl。Ⅱ级:Pcr>2.5mg/dl。Ⅲ级:Pcr>5.0mg/dl,并需人工肾透析维持。

MODS 时,如发生急性肾功能衰竭,预后往往不好。经统计,即使有三个器官功能障碍,但没有肾衰的病人也可存活,但如发生肾衰病人往往难以存活。

4. 胃肠道功能障碍(gastrointestinal dysfunction) MODS 时,胃肠道缺血常引起胃肠粘膜损伤。

(1)发生机制

1)应激反应引起胃肠道缺血。

2)缺血再灌注损伤时,由于胃肠道富含黄嘌呤氧化酶,可产生大量氧自由基。

3)长期静脉营养,胃肠道粘膜萎缩,屏障功能降低,细菌和毒素吸收入血,引起枯否氏细胞活化,分泌细胞因子。

(2)病理变化:主要表现为胃粘膜损伤,应激性溃疡和肠道缺血。溃疡形成与消化液反流引起自身消化以及缺血再灌注氧自由基损伤有关。病变早期只有粘膜表层损伤称糜烂,如损伤穿透到粘膜下层甚至破坏血管。可引起溃疡和出血。

(3)临床表现:腹痛、消化不良、呕血和黑便等。内窥镜发现胃肠道缺血、糜烂、浅溃疡和深溃疡等。

(4)胃肠道功能衰竭的指征:病人胃肠道出血量 24 小时超过 600ml。

5. 心功能障碍(cardial dysfunction) MODS 时,心功能障碍发生率只有 10%~23%,因为除了心源性休克外,其它类型的休克早期心功能一般均正常,在晚期可发生心功能障碍。

(1)发生机制

1)心肌高代谢率、高耗氧率在冠脉供血不足时会出现供求的矛盾。

2)酸中毒和高血钾的作用。

3)脂多糖、TNF 及 IL-1 的作用。

(2)病理变化:可发生心肌局灶性坏死,线粒体减少和心内膜下出血。

(3)心功能的测定:测定休克时的心功能比较复杂,既受原发疾病影响,也受前后负荷的影响。休克时前后负荷均发生迅速变化。Sagawa 从心室收缩末期压力(P_{ES})—容积($V_{ES}-V_d$)关系提出心肌收缩性能的新指标,并测定各种不同前后负荷下压力—容积曲

线可连成一条直线，这一直线的斜度称为收缩末期弹性（end-systolic elastance, E_{ES} ）。 $E_{ES} = P_{ES} / (V_{ES} - V_d)$ 。 E_{ES} 作为心收缩性能的指标，它与其他心肌力学指标相比，更少受前后负荷的干扰，改变前负荷时，虽然环的形状改变，但左上方拐点位置不变，说明这一点位置不受前负荷影响；改变后负荷时，左上拐点随负荷增加向右上方移动，但其左上拐点都在一条直线上，故 E_{ES} 斜度对后负荷也不敏感（见图 12-10）。动物用去甲肾上腺素后，心肌收缩性能增加，其斜度上移，而注入内毒素 1~2 小时后心肌收缩性能下降，其斜度下移（图 12-11）。

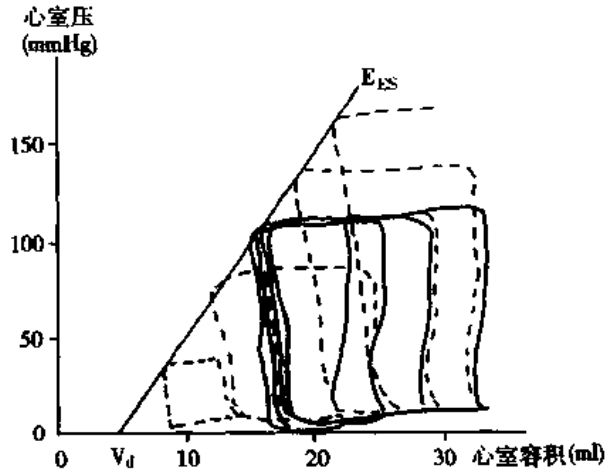


图 12-10 E_{ES} 反映心室收缩末期压力-容积关系， E_{ES} 不受前后负荷的影响
实线示不同前负荷压力-容积环
虚线示不同后负荷压力-容积环

Goldforb 曾用此指标测内毒素休克前及注入细菌后 30min、60min 和 120min 时心肌收缩性能的变化，发现凡 E_{ES} 斜度降低者往往死亡。 E_{ES} 斜度未降者存活率高，说明心功能障碍严重影响休克的预后。

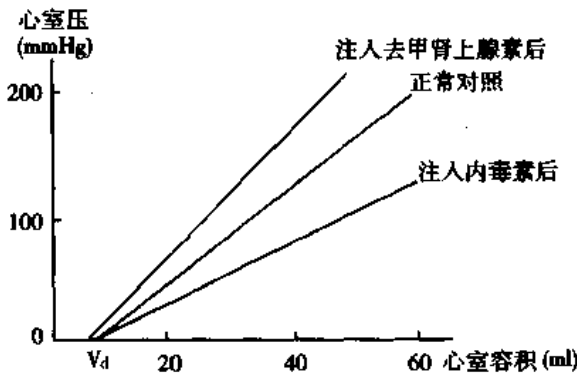


图 12-11 狗注入去甲肾上腺素后， E_{ES} 斜度上移；注入内毒素后， E_{ES} 斜度下移

(4) 临床表现：心指数 (CI) 下降，需要正性肌力药物维持，按心肌指数将心功能障碍分为三级：Ⅰ级：CI < 3.0L/min·m² 如此。Ⅱ级：CI < 2.0L/min·m²。Ⅲ级：CI < 1.5L/min·m²，并需要药物维持。

6. 其它

(1) 免疫系统抑制：某些 MODS 病人由于 IL-4、IL-10 和 IL-13 等抗炎介质的表达，使免疫系统处于全面抑制状态。抑制单核-巨噬细胞和淋巴细胞产生细胞因子如 TNF、INF、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-2 等，并使 PMN 及单核巨噬细胞吞噬功能受到抑制，杀菌功能降低，B 细胞产生抗体的能力降低，特异性免疫功能降低，CD₄⁺/CD₈⁺ 比值降低，机体出现难以控制的感染，引起菌血症和败血症。

(2) 凝血功能障碍：血小板计数进行性下降，凝血酶原时间延长，纤维蛋白原小于 200mg/dl，并有纤维蛋白降解产物增多，凝血酶时间延长，出现 DIC 的临床表现。

(3) 中枢神经系统功能障碍：当休克血压降低到 50mmHg 以下时，中枢神经系统血流失去自我调控或脑血管内出现 DIC 时，脑组织缺血缺氧，可出现中枢神经系统功能障碍。表现为反应迟钝，意识和定向力障碍，以致出现进行性昏迷。

四、全身炎症反应综合征

(一) 概述

休克与多器官功能障碍的发病机制除了组织灌注障碍(包括应激引起的微循环障碍和缺血-再灌注障碍)以外,近年来,十分重视炎症失控学说。众所周知,炎症的本质是活体组织对损伤的反应,一般来说,炎症是局限在局部组织中的,但如果炎症失控、炎症介质泛滥,可发展为全身性炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)。

SIRS是指机体失控的自我持续放大的和自我破坏的炎症。表现为播散性炎症细胞活化(disseminated activation of inflammatory cell)和炎症介质泛滥(inflammatory mediator spillover)到血浆并在远隔部位引起全身性炎症。

SIRS的主要临床体征①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$ 。②心率 >90 次/min。③呼吸 >20 次/min或 $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ 。④WBC计数 $>12 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4 \times 10^9$ 。⑤全升高代谢状态。

(二) 病因

1. 严重感染 感染引起的SIRS与败血症含义相似。
2. 非感染性打击 包括变性坏死组织、缺血和缺氧、免疫复合物、严重创伤和烧伤、缺血-再灌注损伤和急性胰腺炎等见图12-12。

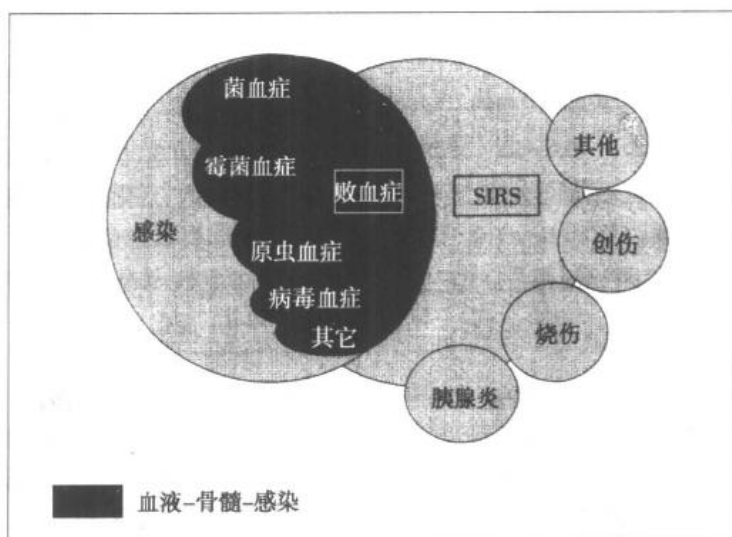


图 12-12 全身炎症反应综合征的病因

(三) 发病机制

1. 炎症细胞活化与播散 炎症细胞主要包括各种白细胞、血中的单核细胞和组织的巨噬细胞(简称单核-巨噬细胞)、血小板和内皮细胞。

感染和非感染因子都可活化炎症细胞,感染因子除了外源性感染外,还包括来自肠屏障功能降低后肠道细菌转位(bacterial translocation from intestinal tract)。通常炎症细胞活化只出现在损伤局部,活化后产生炎症介质和氧自由基,分泌溶酶体酶和凝血物质以及表达粘附分子(adhesion molecule, AM),产生的炎症介质又可以进一步活化炎症细胞,引起炎症自我放大的级联反应和损伤。

(1)活化单核-巨噬细胞(M ϕ):M ϕ 活化后产生的促炎介质主要有TNF、IFN、IL-1、IL-6、IL-8、PAF、LTB₄、TXA₂、溶酶体酶(弹性蛋白酶、胶原酶和组织蛋白酶)、活性氧(超氧阴离子自由基、羟自由基和过氧化氢)和组织因子等。

(2)活化中性粒细胞(PMN):PMN产生促炎介质如活性氧、溶酶体酶、LTB₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄、TNF、PAF,表达粘附分子如 β_2 整合素(integrins)即CD₁₁/CD₁₈和L选择素。

(3)活化内皮细胞:内皮细胞主要表达TNF、NO、PAF、组织因子及ICAM-1、P选择素、E选择素等。

(4)活化血小板:血小板主要释放PF₃、PF₄、ADP、TXA₂和P选择素。

炎症细胞大量活化后,也可播散到远隔部位肺和肝等,从而造成远隔部位的损伤。

2. 促炎介质的泛滥(proinflammatory mediators spillover)

活化的炎症细胞突破了炎症细胞产生炎症介质的自限作用,通过自我持续放大的级联反应(cascade),产生大量的促炎介质。这些促炎介质泛滥入血并形成迟发双向型SIRS第二次打击的主要因子(表12-1)。

表 12-1 参与 SIRS 主要促炎介质及其作用

促炎介质	来源	主要作用
TNF	巨噬细胞、淋巴细胞	活化内皮细胞、PMN及巨噬细胞、发热
IL-1	巨噬细胞	活化内皮细胞、活化巨噬细胞、发热
IL-2	淋巴细胞	活化T淋巴细胞、活化巨噬细胞
IL-6	巨噬细胞	活化内皮细胞、活化巨噬细胞
IL-8	巨噬细胞	PMN趋化、释放整合素(CD ₁₁ /CD ₁₈)
IFN	巨噬细胞、淋巴细胞	活化巨噬细胞、抗病原微生物
LTB ₄	中性粒细胞	PMN趋化
LTC ₄ D ₄ E ₄	中性粒细胞	平滑肌收缩
PAF	白细胞、血小板、巨噬细胞、内皮细胞	活化血小板、PMN、巨噬细胞、内皮细胞
AM	白细胞、内皮细胞、血小板	促进白细胞、血小板与内皮细胞粘附
活性氧	内皮细胞、PMN、吞噬细胞	损伤血管内皮细胞、杀灭病原微生物
溶酶体酶	PMN、巨噬细胞	损伤弹性纤维、胶原纤维
组织因子	内皮细胞、单核细胞、吞噬细胞	促进凝血
TXA ₂	血小板、巨噬细胞	血小板聚集和活化、血管收缩
血浆源介质	活化血浆前体物质	促进凝血、纤溶、激肽、补体活化

泛滥入血的促炎介质越多,持续时间越长,MODS的死亡率越高。给动物注入TNF可引起发热、休克、DIC、肾小管坏死和急性肺损伤。证明SIRS时促炎介质泛滥是引起休克和多器官功能障碍的主要机制。

3. 抗炎介质泛滥引起代偿性抗炎反应综合征(compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS) 在SIRS发展过程的同时,体内也产生许多内源性抗炎介质,如IL-4、IL-10、IL-13等。这些抗炎介质抑制巨噬细胞产生细胞因子,有利于调控炎症介质,使炎症介质不至于产生过多泛滥并引起自限过程,有助于控制炎症,维持机体稳态,这

是一种损伤的代偿反应。但如抗炎介质产生过量并泛滥入血,可产生免疫功能过度抑制,并增加以感染的易感性。主要的抗炎介质有:可溶性 TNF 受体(soluble TNF receptor, sTNFR)、IL-1 受体拮抗剂(IL-1 receptor antagonist, IL-1ra)、IL-4、IL-10、IL-13、PGE₂、PGI₂、脂氧素(lipoxin)、NO 和膜联蛋白-1(annexin-1),后者又称脂皮质素(表 12-2)。

表 12-2 参与 CARS 的主要抗炎介质及其作用

抗炎介质	来源	主要作用
STNFR	巨噬细胞	TNF 受体离解后入血,可降低血中 TNF 浓度
IL-1ra	巨噬细胞	与 IL-1 同源,但无活性,可占据 IL-1 受体位置
IL-4	巨噬细胞	抑制巨噬细胞产生细胞因子
IL-10	Th ₂ 巨噬细胞	抑制巨噬细胞和 PMN 产生细胞因子
IL-13	Th ₂	抑制巨噬细胞产生 TNF、IL-1
PGI ₂ PGE ₂	内皮细胞等	刺激 IL-10,对抗 TXA ₂
Lipoxin	PMN	由 15 脂加氧酶产生,抑制 LTB ₄
NO	内皮细胞、巨噬细胞	与氧自由基结合成过氧亚硝酸盐,扩血管
Annexin-1	细胞膜	抑制磷脂酶 A ₂ 活性,抑制巨噬细胞活化

Bone(1996)提出 SIRS 与 CARS 平衡失控的理论,认为感染与非感染因子作用于机

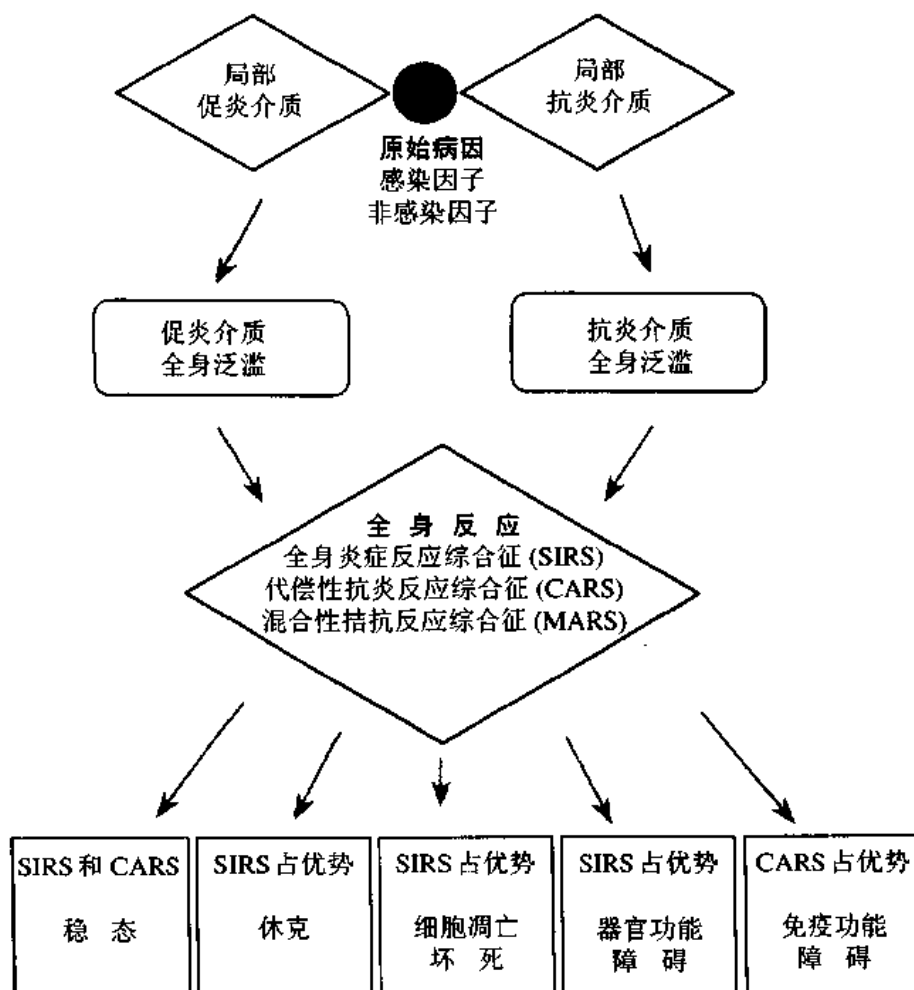


图 12-13 全身炎症反应综合征临床发病过程

体在局部既可产生促炎介质又可产生抗炎介质,如炎症加重两种介质均可泛溢入血,导致 SIRS 与 CARS。当 SIRS 与 CARS 两者平衡,则机体能维持稳态。如 SIRS > CARS,即 SIRS 占优势时,可导致休克、细胞凋亡和多器官功能障碍。如 CARS > SIRS 即 CARS 占优势时,可导致免疫功能全面抑制。当 SIRS 与 CARS 同时并存又相互加强,则会形成对机体产生更强的损伤,导致炎症和免疫的更严重障碍,称为混合性拮抗反应综合征(mixed antagonist response syndrome, MARS)。SIRS、CARS 与 MARS 均是引起多器官功能障碍综合征甚至多器官功能衰竭的发病基础见(图 12-13)。

近年来,人们试图人工合成许多抗炎介质拮抗药来治疗 MODS,并希望促使 SIRS 与 CARS 平衡,但临床试验的结果并不理想。因此人们试图从控制炎症失控和炎症细胞的

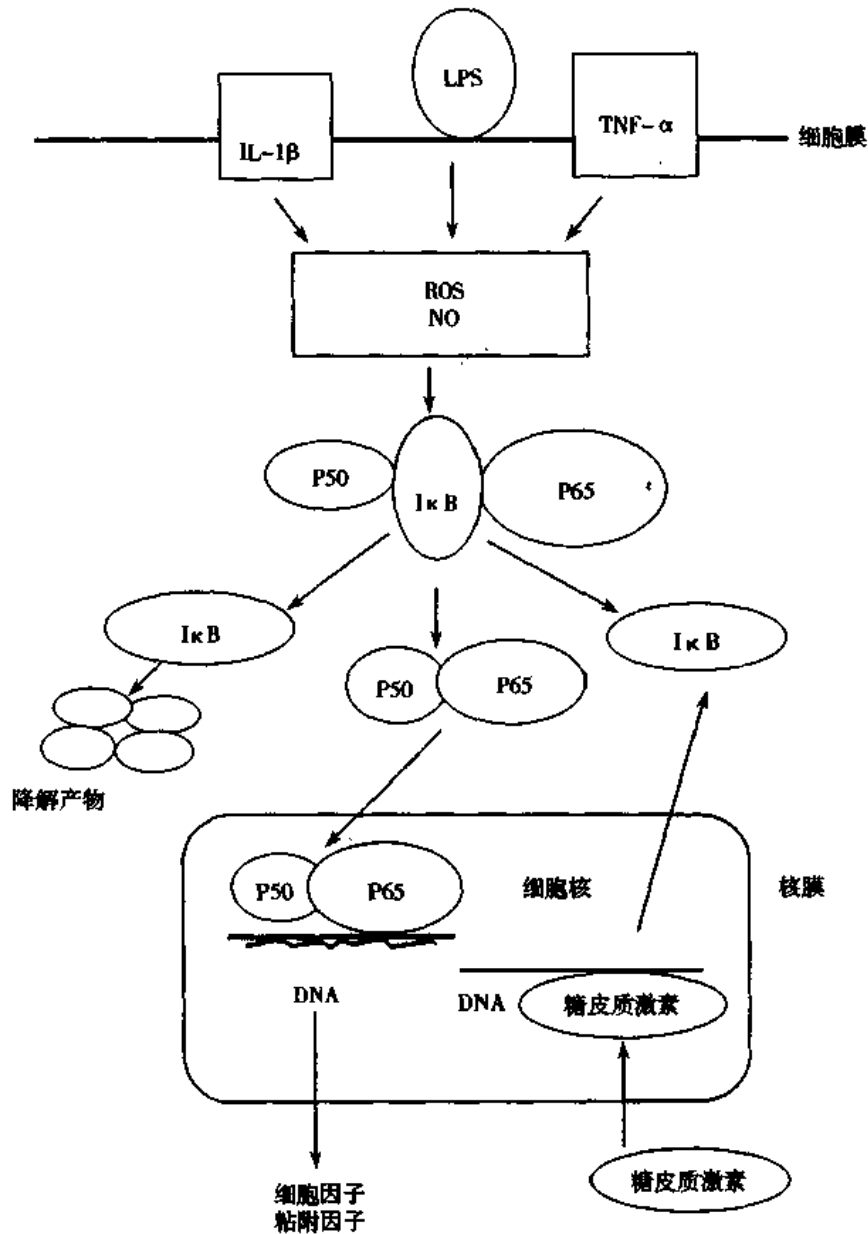


图 12-14 核因子 κ B 跨膜转导

自我级联放大着手,来阻断炎症细胞合成更多炎症介质的正反馈过程,即控制跨核膜信号转导的总开头—核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF κ B)。现已证明:NF κ B是控制炎症和免疫的主要核转录因子, NF κ B/Rel蛋白共有5种亚型,可分为2组:A组有P₅₀(NF κ B₁)、P₃₂(NF κ B₂),其前体分别为P₁₀₅和P₁₄₀。B组有P₆₅(RelA)、RelB和cRel。NF κ B以二聚体形式(如P₅₀—P₅₀、P₆₅—P₆₅以及P₆₅—P₅₀)出现,当炎症细胞受到炎症介质的刺激活化时,NF κ B则由胞浆进入核内,与特异性DNA序列结合,不同细胞因子的表达由不同的NF κ B二聚体及不同DNA结合序列调控(见表12-3)。

表 12-3 不同的细胞因子的
NF κ B和DNA结合序列

细胞因子	NF κ B	结合序列
TNF	P50/P50	5'-CGGTTTCTCC-3'
IL-6	P50/P65	5'-GGGATTTTCC-3'
IL-8	P65/P65	5'-TGGAAATTTCC-3'

未活化的NF κ B存在于胞浆内与抑制性 κ B(inhibitory κ B, I κ B)以三聚体非活性形式出现,在I κ B激酶作用下,I κ B降解,NF κ B才能以二聚体的形式进入核内与DNA序列结合并启动细胞因子合成。巴知许多炎性刺激,通过不同信号转导通路,活化I κ B激酶,催化I κ Bser32/36残基发生磷酸化,使相邻赖氨酸残基泛素化,使I κ B降解。

NF κ B跨核膜进入核内。临床病人凡NF κ B入核增多,往往预后不良,而糖皮质激素及其它抗炎药物可上调I κ B水平,阻断NF- κ B核移位,从而抑制TNF、IL-1、IL-6和IL-8、LTs、PGs、PAF、AM等细胞因子合成和表达(图12-14)。

第四节 休克防治的病理生理基础

一、病因学防治

积极防治引起休克的原发病,去除休克的原始动因(如止血、控制感染、输液、镇痛等)。

二、发病学治疗

1. 纠正酸中毒 休克时缺血和缺氧,必然导致乳酸血症性酸中毒,临床应根据酸中毒的程度及时补碱纠酸。如酸中毒不纠正,由于酸中毒时H⁺和Ca²⁺的竞争作用,将直接影响血管活性药物的疗效,也影响心肌收缩力。酸中毒还可导致高血钾。

2. 扩充血容量 各种休克都存在有效循环血量绝对或相对不足,最终都导致组织灌流量减少。除了心源性休克外,补充血容量是提高心输出量和改善组织灌流的根本措施。输液应强调及时和尽早,因为休克进入微循环淤滞期,需补充的量会更大,病情也更严重。

关于补液量,以往遵循的“失多少,补多少”原则。现在认为这个原则显然是不够的,低血容量性休克发展到第二期,微循环淤血,血浆外渗,补充的量应大于失液量,感染性休克和过敏性休克血管床容量扩大,虽然无明显的失液,有效循环量也显著减少,因此正确的输液原则是“需多少,补多少”,采取充分扩容的方法。

充分扩容不等于超量补液,超量输液会带来肺水肿。因此建议在扩容时,正确地估计

补液的总量,量需而入。

动态地观察静脉充盈程度、尿量、血压和脉搏等指标,可作为监护输液量多少的参考指标。有条件时应动态地监测中心静脉压(central venous pressure, CVP)和肺动脉楔入压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)。CVP 和 PAWP 超过正常,说明补液过多;反之 CVP 和 PAWP 低于正常,说明血容量不足,可以继续补液。CVP 测定比较简便,一般医院都能进行,但它只能反映进入右心的血量和功能;而 PAWP 要采用心导管插入测定,可以反映进入左心的血量和左心功能,是更好的监护指标。

在补充血容量的时候,尚需考虑纠正血液流变学的障碍,参考血细胞压积的变化决定输血和输液的比例,选择全血、胶体或晶体溶液,使血细胞压积控制在 35%~40% 范围。

3. 合理使用血管活性药物 血管活性药物分为缩血管药物(阿拉明、去甲肾上腺素、新福林等)和扩血管药物(阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱、异丙肾上腺素和酚妥拉明等)。血管活性药物,必须在纠正酸中毒的基础上使用,从微循环学说的观点,选用血管活性药物的目的必须提高组织微循环血液灌流量。反对单纯追求升压而过长时间大量使用血管收缩剂,导致灌流量明显下降。

(1)扩血管药物选择:对低排高阻型休克,或应用缩血管药物后血管高度痉挛的患者,休克中晚期体内儿茶酚胺浓度过高的病人,可使用血管扩张剂。我国钱潮在 1958 年,首次用大剂量阿托品抢救中毒性休克病人获得很好的疗效,近 20 年来用山莨菪碱治疗暴发性流行性脑膜炎和中毒性休克,成功地降低了这类病人休克的死亡率。证明该药能减轻微循环的淤滞,提高组织灌流。扩血管药物可以使血压出现一过性降低,因此必须在充分扩容的基础上使用。

(2)缩血管药物选择:对过敏性休克和神经源性休克,治疗使用缩血管药物是最佳的选择。早期轻型的休克或高排低阻型休克,在综合治疗的基础上,也可采用缩血管药物。血压过低,降低到心脑血管临界关闭压(50mmHg)以下,扩容又不能迅速进行时,应使用缩血管剂升压,用来保证心脑血管重要器官的灌流。总之,针对不同情况合理性配合使用缩血管和扩血管药物,可起到相辅相成的作用。

4. 细胞损伤的防治 休克时细胞损伤有的是原发的,有的是继发于微循环障碍之后发生的。改善微循环是防止细胞损伤的措施之一。此外,尚可用稳膜和能量补充的治疗。对细胞功能障碍的纠正应引起重视。

5. 促炎介质拮抗剂的作用 如 TNF 单克隆抗体; captopril 等拮抗肾素-血管紧张素系统; 苯海拉明拮抗组胺; 抑肽酶能减少激肽的生成; 皮质激素也能抑制磷脂酶 A₂ 以减少前列腺素和白三烯的生成,减少血小板激活因子和一氧化氮的生成,可抑制 NF- κ B 跨核膜运转。非甾体类药物(阿司匹林、消炎痛等)能抑制环氧合酶,减少前列腺素的生成,也能抑制 NF- κ B 跨核膜运转。纳络酮可拮抗内啡肽, SOD 是 O₂⁻ 的清除剂,别嘌呤醇是黄嘌呤氧化酶的抑制剂,均能减少氧自由基对机体的损伤。以上物质在实验性治疗阶段中均已显示有一定的抗休克疗效。

6. 防止器官功能障碍与衰竭 应预防 DIC 及重要器官功能衰竭,如一旦出现,除采取一般的治疗外,还应针对不同器官衰竭采取不同的治疗措施。如出现急性心力衰竭时,除停止和减少补液外,尚应强心、利尿,并适当降低前、后负荷;如出现休克肺时,则正压给

氧,改善呼吸功能;如出现肾功能衰竭时,应尽早利尿和进行透析等措施,并防止出现多系统器官功能衰竭。

(尤家驷)

主要参考文献

1. 罗正曜. 休克学,天津:天津科技出版社,2001
2. 徐仁宝. 全身炎症反应综合征和多器官障碍综合征,见吴其夏等主编. 新编病理生理学,北京:协和医科大学出版社,1999
3. 金惠铭. 多器官功能障碍与衰竭. 见金惠铭主编. 病理生理学,第5版,北京:人民卫生出版社,2000
4. 尤家驷. 休克与细胞凋亡. 当代医师,1998,3(12):3-5
5. 尤家驷. 糖皮质激素抗炎的新机制. 见王永铭等主编. 药理学进展(2000). 北京:科学出版社,2000
6. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C et al. Septic shock in humans. *Ann Intern Med* 1990,143:227
7. Bone RC; Sir Isaac Newton sepsis SIRS and CARS. *Crit Care Med* 1996;24(7):1125
8. Ueda N and Shah SV; Apoptosis. *J Lab Clin Med*, 1994, 124:169
9. Buchanan TG, Abello PA, Smith EH et al. Induction of heat shock response leads to apoptosis in endothelial cell previously exposed to endotoxin. *Am J Physiol*. 1993, 265:H165
10. Pericle FL, Liu JH, Diaz JI et al. Interleukin-2 prevention of apoptosis in human neutrophils. *Eur J Immunol*, 1994,24:440
11. Beishuizen A, Vermes I, Haanen C. Endogenous mediators in sepsis and septic shock . *Advances in clinical chemistry* .1999,33:55
12. Mantovani A, Bussolino F , introna M. Cytokine regulation of endothelial cell function. *Immunology today* , 1997,18(5):231

第十三章 肿瘤病理生理

恶性肿瘤(malignant tumor)或称癌症(cancer)是目前危害人类生命健康最严重的疾病之一,在多数国家的人口死亡率中,癌症已仅次于心血管疾病而占第二位;同时又是危害人类健康的常见病、多发病,几乎涉及临床各个学科、机体各个器官系统。尽管不同个体、不同肿瘤有其特殊性,但在病因发病学方面仍有着共同的规律。这就是本章将重点介绍的内容。

第一节 肿瘤病因学

多年来,通过大量的临床观察、流行病学调查和实验肿瘤学研究,已发现了不少环境致癌物(carcinogen);同时,越来越多的事实证明,机体的遗传因素在肿瘤发生、发展中起着重要作用。为此,本节主要讨论环境致癌物和遗传因素与肿瘤的关系。

一、环境致癌物

根据致癌物性质的不同,环境致癌因素可分为化学病因、物理病因与生物病因三大类。

(一) 化学致癌因素

化学致癌因素即化学致癌物(chemical carcinogen),是指能引起人或动物形成肿瘤的化学物质。目前已发现有 2000 余种化学物质对动物有致癌作用,其中有些可能和人类肿瘤的形成有关。化学致癌物已成为最主要的肿瘤病因,约占人类肿瘤病因的 80%~85%。

1. 化学致癌物的分类

(1) 根据作用方式分为

1) 直接致癌物(direct carcinogen):指那些进入机体后不需代谢、直接与体内细胞作用而诱导正常细胞癌变的致癌物。这类致癌物的致癌力较强,致癌作用快速。如各种致癌性烷化剂、亚硝酰胺类致癌物等。

2) 间接致癌物(indirect carcinogen):指那些进入体内后经微粒体混合功能氧化酶代谢活化、继而成为化学性质活泼、具有致癌作用的终致癌物(ultimate carcinogen)的物质。这是一类为数最多、危害极广的化学致癌物,常见的有多环芳烃、芳香胺类、亚硝胺及黄曲霉毒素等。

(2) 根据致癌物与人类肿瘤的关系分为

1) 肯定致癌物:是指经流行病学调查确定并且临床医师和科研工作者都承认对人和动物有致癌作用,其致癌作用具有剂量反应关系的化学致癌物。

2) 可疑致癌物:具有体外转化能力,而且接触时间与癌症发生率相关,动物致癌实验阳性,但结果不恒定,虽有临床个案报道,但缺乏流行病学方面的证据。

3)潜在致癌物:一般在动物实验中可获某些阳性结果,但在人群中尚无资料证明对人具有致癌性。

(3)根据化学结构不同分为(图 13-1)

1)多环芳烃类(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH):PAH 是有机物在高温(600℃~1000℃)乏氧条件下经过不完全燃烧而形成的,是迄今已知的致癌物中数量最多(达 400 种致癌性 PAH 或其衍生物)、分布最广、与人的关系最密切、对人的健康威胁最大的一类环境致癌物。如 3,4-苯并(α)芘、3-甲基胆蒎、二苯并(α,h)芘等。这类致癌物主要存在于焦油、煤烟、沥青、碳黑、煤气和焦炭等生产场所以及汽油、天然气、煤等燃烧过程中,是污染大气的主要成分之一,既可造成职业性暴露,又可造成公众的空气源性被动暴露。该类化合物多为间接致癌物。

2)亚硝基化合物(N-nitroso compounds, NOC):NOC 是一类具有 R-N(NO)-R'结构的化合物,分为亚硝胺和亚硝酰胺两类,能溶于水和脂肪中,具有分布广、致癌性强、能够引起多种动物多种脏器肿瘤的特点,它可在人体内外环境中合成。亚硝胺化学性质稳定,在紫外线照射下可发生光解作用,在哺乳动物体内经酶作用转化成具有致癌作用的代谢产物,属间接致癌物。如二甲基亚硝胺、二亚硝基哌嗪等。而亚硝酰胺,化学性质活泼,属直接致癌物。如甲基硝基亚硝基胍(MNNG)、甲基亚硝基脲等。

3)烷化剂类(alkylating agents):这是一类具有烷化作用、化学性质活泼、极不稳定且易于分解的有机物。其生物学特性类似于 X 射线,素有“化学射线”之称,可引起基因突变、染色体畸变和细胞癌变。常见的有芥子气、工业原料中的异丙油、硫酸二甲酯、氯丁二烯和药物氮芥、环磷酰胺等。

4)芳香胺类(aromatic amines):芳香胺主要作为染料合成、杀虫剂等药物化工的重要原料,分为芳香胺(如 β-萘胺、联苯胺、4-氨基联苯)和芳香酰胺(如 2-乙酰氨基苄)。前者存在于各种着色剂及人工合成染料中,可引起职业性膀胱癌。后者为一种杀虫剂,可诱发大鼠多种器官的肿瘤。此类物质均为间接致癌物,实验发现当氨基位于多环芳烃中相当于萘的 2 位和联苯的对位上的化合物有较强的致癌性;胺基位于 1 位或联苯的间位上的化合物致癌性减弱;氨基位于联苯邻位上的化合物似乎无致癌性;芳香烃环中氨基的对位或邻位的氢被甲基、甲氧基、氟、氯取代的化合物,则致癌性增加。

5)偶氮染料(azodyes):是一类分子结构中含有偶氮基团(-N=N-)的化合物,广泛用作纺织品、食品、饮料等工业生产中的着色剂如奶油黄、偶氮萘和酸性猩红等。其作用的靶器官常为肝和膀胱,主要引起职业性肝脏肿瘤,为间接致癌剂。

6)生物毒素(biotoxins):生物毒素类致癌物主要来自于植物和微生物,往往是生物体内的正常组分,经代谢活化能发挥致癌作用,主要引起消化系统肿瘤。多数植物致突变物会在植物死亡过程中被破坏,只有那些不易分解的物质才对人体有害。微生物源性毒素有真菌性和放线菌性毒素,前者如黄曲霉毒素、杂色曲霉毒素、镰刀菌毒素等,后者如阿霉素、放线菌素 D、博来霉素、丝裂霉素 C 等。

7)无机元素及其化合物(inorganic elements and their compounds):铬、镉、砷、镍、铍及其化合物均为人类确定致癌物。这些物质可通过职业性暴露、周边环境污染或食物摄入途径而使相关人群的患癌率升高,主要诱发皮肤肿瘤和呼吸系统肿瘤。

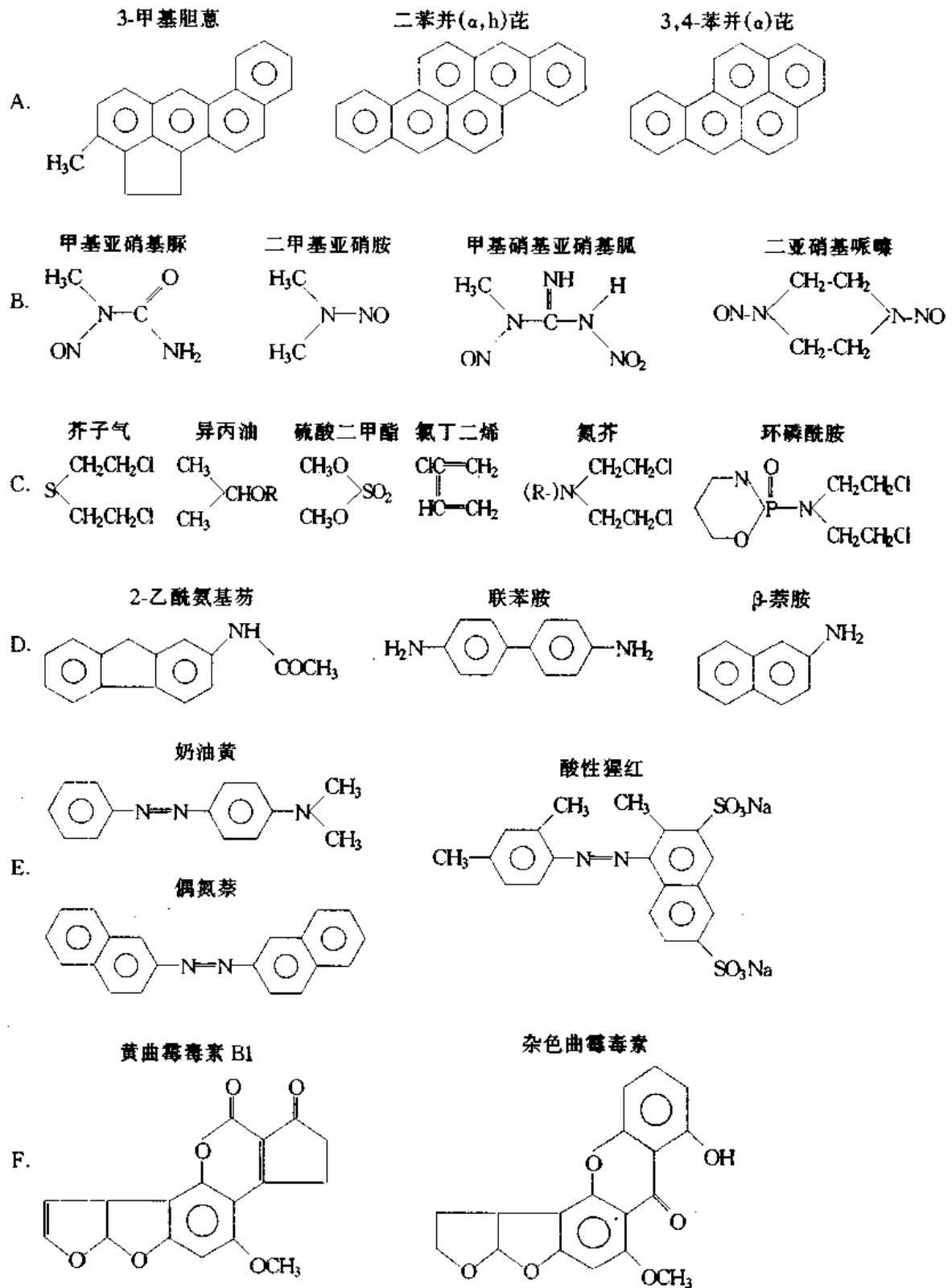


图 13-1 常见化学致癌物的分子结构
 A. 多环芳烃类 B. 亚硝基化合物 C. 烷化剂类
 D. 芳香胺类 E. 偶氮类 F. 生物毒素类

2. 化学致癌的特点

(1)受化学致癌物分子结构的影响:不同种类的化学致癌物的分子结构不同,其致癌活性也不同。例如多环芳烃类以4~5个环的致癌性最强,而小于3个环或大于7个环的致癌性较弱。又如亚硝基化合物中的亚硝酸胺为间接致癌物,而亚硝酸酰胺为直接致癌物,化学性质活泼。

(2)具有量效关系:机体接受致癌物的剂量越大,肿瘤出现得就越早,个体发生肿瘤的数目就越多,群体肿瘤发生率就越高。量效关系是评价致癌物危害性的最主要依据,常用有效剂量(effective dose)来表示机体接受致癌物剂量的大小。

(3)具有累积、协同和拮抗作用:累积作用(summation effect)是指两种或多种致癌物同时或相继作用于机体,其复合效应等于单独作用之和。协同作用(synergistic effect)是指两种或多种致癌物同时或相继作用于机体,其复合效应超过单独作用之和。例如将二乙基亚硝酸胺和4-二甲基氨基偶氮苯一起喂饲大鼠,诱发肝细胞癌所需要的总剂量为使用单个致癌物的66%,说明两者有协同作用。拮抗作用(antagonistic effect)是指两种或多种化学致癌物同时或相继作用于机体,其复合效应低于单独作用之和,也即一种致癌物能抑制另一种致癌物的致癌效应。例如 Ito 在用 N-丁基-(4-羟基)亚硝酸胺诱发大鼠膀胱癌的过程中,若在给药前或给药后加用 N-亚硝基哌啶、亚硝基吗福林、二乙基亚硝酸胺 4 周时,可明显减少膀胱癌的发生。

(4)可垂直传播:化学致癌物所造成的细胞损伤在细胞分裂过程中可遗传到子代细胞。如果这种损伤发生在生殖细胞,还能遗传给所形成的胚胎,引发流产、先天畸形或儿童恶性肿瘤。

3. 化学致癌的机制

(1)化学致癌物的代谢:直接致癌物以其原形与生物大分子(DNA、RNA 和蛋白质)结合,或自动降解活化为亲电子的终致癌物。体内酶系统不参与这类致癌物的活化,但可能参与其灭活,如血液中的酯酶能加速 MNNG 的灭活。间接致癌物需要经过体内代谢酶包括细胞色素 P450 和 P448 在内的混合功能氧化酶系统的活化,转变为终致癌物才有致癌性。其灭活也在上述酶系统的催化下进行。肝脏是化学致癌物活化和灭活的主要场所,肾、肺、脑等肝外组织也不同程度的存在各类代谢酶。致癌物代谢活化往往有种属和器官特异性。例如豚鼠无活化芳香胺的 N-羟化酶,所以对这类致癌物不敏感。又如食管含有活化亚硝酸胺的 α -C-羟化酶,而成为此类致癌物的靶器官。此外,体内还存在多种灭活途径,例如维生素 E、胡萝卜素和谷胱甘肽,可与游离基(终致癌物)结合而使 DNA 免受损伤;含还原型巯基的化合物可与亚硝基类化合物结合而使其灭活。

(2)终致癌物与生物大分子结合形成加合物:终致癌物分子上有一个未配对的外层电子,带正电荷,是亲电子剂,化学性质活泼,极易与生物大分子中富含电子的分子基团(亲核位点,如—SH、—OH、—N—等)发生共价结合形成加合物或交联分子而造成损伤。
①对蛋白质的损伤:蛋白质的氨基酸残基存在许多亲核位点,特别是在维持蛋白质高级结构、构成酶的特异性和活性中心时起重要作用的半胱氨酸、蛋氨酸、酪氨酸和组氨酸一旦受到致癌物攻击,就会因催化功能受损、生化代谢异常而构成对机体的危害。
②对 DNA 的损伤:每个核酸的碱基都含有多个亲核位点,是终致癌物攻击的主要目标。其中鸟嘌呤

最易受到攻击。由于致癌物种类的不同,在鸟嘌呤上共价结合的部位也具有特殊性如烷化剂与霉菌毒素主要在 N-7、亚硝酸为 O-6、芳香胺在 C-8、多环芳烃在 N-7 和 C-2。致癌物-DNA 加合物形成后可造成多种形式的 DNA 损伤。鸟嘌呤 O-6 被结合会影响 DNA 分子中的碱基配对而导致点突变;C-8 结合易造成移码突变;生物毒素、多环芳烃和芳香胺类致癌物可使 DNA 的立体构象发生改变,阻断受损部位 DNA 的复制和转录;烷化剂和亚硝基化合物使碱基发生甲基化、乙基化等烷化加成反应,容易导致碱基错误配对,产生移码突变和点突变等。DNA 损伤还常发生在磷酸核糖骨架上,表现为磷酸二酯键断裂,往往引起染色体重排或缺失。化学致癌物除了与细胞核 DNA 结合外,还可与线粒体 DNA 发生相互作用,形成致癌物修饰的线粒体 DNA。③对 RNA 的损伤:终致癌物对 RNA 的烷化作用,既可影响 tRNA 携带氨基酸的能力,又可影响对密码的识别能力,因而影响蛋白质的生物合成。

(3)DNA 损伤修复异常与基因改变:细胞 DNA 损伤修复在维持种属遗传稳定性、延缓衰老和抗致癌剂的损伤方面起着极其重要的作用。当修复机制存在缺陷而 DNA 损伤时可导致肿瘤形成。DNA 损伤的修复是在一系列酶的参与下完成的,当这些酶的合成和功能有缺陷时, DNA 损伤修复将受到影响。化学终致癌物对蛋白质具有亲和性,可与 DNA 聚合酶、RNA 聚合酶和错配修复酶形成加合物,阻止 DNA 损伤修复,使碱基突变的频率增加;同时,致癌物也可攻击修复酶的基因,造成基因的异常改变而使修复酶合成障碍。研究证实化学致癌物可引起癌基因、抑癌基因等发生点突变、扩增、易位、重排、缺失或过表达,使癌基因活化、抑癌基因失活,导致细胞的增殖、分化、凋亡功能异常,而发生恶性转化。

(二) 物理致癌因素

物理致癌因素的种类很多,已证明有的具直接致癌作用,有的只有促癌作用。物理因素引起的肿瘤在人类恶性肿瘤中所占比例很小,约为 5%。其致癌作用有三个共同特点:①致癌潜伏期长,②癌的发生率低,③致癌的原因容易明确,防护易见成效。

1. 物理致癌因素的主要种类

(1)电离辐射:电离辐射是指能量大于 10eV 可以引起电离的粒子射线,如质子(2Mev)、电子(1~1000Mev)、 α 粒子(5Mev)、中子(2.5~14Mev)、X-射线和 β -射线等。长期接触放射性同位素如镭、铀、钴、铯等可引起恶性肿瘤。如居里夫人母女长期接触放射性镭而先后患白血病;长期吸入含有放射钴、氢或其它放射性粉尘的矿工,肺癌发生率明显增高;日本长崎、广岛在第二次世界大战时受原子弹爆炸后幸存的居民,30 年后粒细胞白血病发病率升高。

电离辐射是引起医源性肿瘤的重要因素。如广泛用于诊断和治疗的 X 线,用于甲状腺疾病诊断的¹³¹I,用于红细胞增多症治疗的³²P 等均有可能引发白血病等多种恶性病变。

(2)紫外线:研究发现经紫外线照射或日光长期曝晒可致人或动物的皮肤癌,特别在白种人和照射后色素不增加的有色人种中容易发生,多见于皮肤的外露部位。着色性干皮病患者在紫外线或日光照射下往往有患皮肤癌的倾向。

(3)极低频或极高频电磁场:极低频电磁场的波长范围为 30Hz~60Hz,主要来源于电线、电缆、电器;极高频电磁场的频率为 300MHz,主要来源于无线电话、电视发射台、微波

炉等。流行病学资料表明它们可能对人体有致癌性。如长期过量极低频电磁场暴露会增加白血病、淋巴瘤、神经系统肿瘤的发病风险。

(4)纤维性和非纤维性致癌物:这类致癌物的化学惰性较大,其致癌性主要与其物理性状有关,主要包括纤维性(石棉纤维和石棉样纤维)、非纤维性(钴、镍金属粉末和晶体硅及水不溶性或微溶性的碟形、块状、薄膜状的金属、合金、合成材料和天然物体等)。人类对纤维性致癌物存在职业暴露。在开采和生产加工过程中接触石棉,可引起人肺癌和胸膜间皮瘤等。一份调查报告显示:一家 17800 人的石棉绝缘厂,5 年内死于肺癌 275 人,间皮瘤 94 人,胃肠道癌 61 人。

2. 物理致癌的机制 不同物理致癌因素的致癌机制不同,目前对危害较大的电离辐射和紫外线的致癌机制研究较多。

(1)电离辐射:电离辐射损伤生物靶的机制主要是产生电离,形成高度活泼的自由基,这种自由基能与 DNA、RNA 等遗传物质发生共价结合造成损伤。DNA 的损害主要是单链断裂和碱基结构的改变。电离辐射引起的 DNA 断裂主要表现为断裂、缺失、易位、倒位、互换、重复等染色体畸变。染色体畸变的形成直接影响结构基因在基因组内的正常排列,造成基因片段的丢失或重排,甚至可能改变基因的调控机制。当这些损伤超过正常细胞 DNA 损伤修复能力时,那些尚有复制能力的受损 DNA 在复制过程中把未修复的碱基损伤以错误配对的方式固定为碱基突变,引发癌基因如 c-myc、k-ras 的激活或抑癌基因的失活,导致细胞癌变。

(2)紫外线:主要来自于日光和紫外灯,其光子的能量在 2~10eV 之间,可使分子内的共价键断裂,诱发与邻近分子间的结合反应,形成异常的聚合物。一般将紫外线分为 UVA(320~400nm)、UVB(290~320nm)和 UVC(240~290nm)三个波段。DNA 的最大吸收峰波长为 260nm,蛋白质和 RNA 为 280nm,所以 UVA 主要通过其它分子产生活性氧等游离基间接损害 DNA 中的单个碱基,而 UVB 和 UVC 则直接被 DNA 分子吸收,使分子中的某些键断裂,导致分子内和分子间发生交联、DNA 链内或链间交联、DNA 与蛋白质间的交联。嘧啶二聚体是通过交联光聚合反应形成的,可转变为环丁烷嘧啶二聚体和嘧啶-嘧啶酮二聚体,后者可进一步转化为杜瓦嘧啶酮。在人体细胞中主要通过切除修复来对嘧啶二聚体损伤进行修复,但转变后的环丁烷嘧啶二聚体的修复速度比嘧啶二聚体慢很多,因而造成基因突变。紫外线所致的基因突变形式包括 G:C→A:T 碱基置换、碱基缺失和插入。着色性干皮病患者因缺乏嘧啶二聚体修复功能,在紫外线照射下极易发生 DNA 修复基因和肿瘤相关基因的突变,引发细胞癌变。

(三) 生物致癌因素

自从 20 世纪初证实人类某些肿瘤与病毒有关,特别是病毒癌基因的发现,使生物致癌因素成为肿瘤病因学研究的一个重要内容。

1. 生物致癌因素的种类

(1)寄生虫感染:某些具有明显区域性分布的寄生虫感染与该区域中其宿主的肿瘤发生有关。例如埃及血吸虫感染是埃及膀胱癌的病因之一;非洲疟原虫感染(常伴有 EB 病毒感染)是非洲伯基特氏淋巴瘤高发的原因之一。

(2)真菌感染:真菌产生的黄曲霉毒素、杂色曲霉素等生物毒素是某些癌症的主要病

因。这些毒素的化学结构较明确,已被归类于化学致癌物(见化学致癌)。

(3)细菌感染:目前发现幽门螺杆菌感染与人胃 MALT 淋巴瘤和胃腺癌的高发有关。

(4)病毒感染:迄今已发现 150 余种能引起动物和人类肿瘤的病毒。大量资料证实病毒基因在哺乳动物细胞内表达是启动细胞恶性转化的关键事件,这些能在人或动物引起肿瘤或体外使细胞恶性转化的病毒都称为肿瘤病毒。

肿瘤病毒分为 RNA 肿瘤病毒和 DNA 肿瘤病毒。RNA 肿瘤病毒所含核酸为 RNA,具有包膜,编码逆转录酶,因而又称逆转录病毒,在宿主细胞中复制和增殖时不导致宿主细胞死亡,转化细胞的效率很高,有时一个病毒分子即可转化,并可垂直传播;DNA 肿瘤病毒所含核酸为 DNA,不一定具有包膜,不含有逆转录酶,其感染细胞的方式分为增殖性和非增殖性感染,前者指病毒在细胞中繁殖复制产生具有感染能力的子代病毒,导致细胞裂解死亡,整个病毒复制所需的基因得以充分表达,但病毒失去寄生场所,这种细胞称为允许性细胞,不会存在癌变问题;后者是指病毒在不敏感细胞中不能繁殖,宿主细胞照样存活,并非所有的病毒基因都表达,而是以某种方式存在于细胞中,可导致细胞的转化,这种细胞称为非允许性细胞。DNA 肿瘤病毒细胞转化率较低,一般需要 10~100 个病毒分子才能实现。

肿瘤病毒为数众多,但真正与人类肿瘤直接相关的却很少,表 13-1 为目前已知的在人类肿瘤发生发展中起作用的肿瘤病毒。

2. 生物致癌的机制 不同生物有不同的致癌特点,因此,生物致癌机制十分复杂,下面以目前研究较多的幽门螺杆菌和肿瘤病毒为例予以说明。

(1)幽门螺杆菌感染致癌:流行病学证据发现幽门螺杆菌的感染与胃癌发生呈正相关,对其机理的探讨目前尚局限于感染后炎症反应的继发效应方面:①在炎症过程中炎性细胞(单核细胞、粒细胞和巨噬细胞)释放的内源性一氧化氮(NO)和 H_2O_2 等自由基,可诱发 DNA 损伤和细胞恶性转化,具有微弱的遗传毒性作用。②炎症过程中产生空泡毒素使胃粘膜上皮细胞变性坏死,同时诱发细胞(如胃峡部干细胞)再生,有类似有丝分裂原刺激细胞增殖的作用。③改变体内局部环境,如胃腺泌酸减少,胃液 pH 升高,抗坏血酸含量减少,从而影响化学致癌物(如亚硝酸胺)的内源性合成、活化、灭活和排泄,起到辅助致癌因素的作用。

(2)肿瘤病毒致癌:RNA 肿瘤病毒和 DNA 肿瘤病毒都可以将其自身的病毒基因序列整合到宿主细胞基因组中,通过改变细胞基因的转录水平、结构完整性等影响细胞的增殖、分化和凋亡,使之获得恶性转化表型。但两者的致癌机制并不完全相同。

1)RNA 肿瘤病毒:RNA 肿瘤病毒感染时首先吸附到宿主细胞膜上,以其鞘膜外侧的糖蛋白与宿主细胞表面特异性的膜相关蛋白受体结合并产生细胞膜融合,向细胞内释放出病毒核心颗粒。后者进一步解聚释放出病毒 RNA 基因组,在逆转录酶的作用下合成前病毒 DNA,并整合进入细胞染色体。这种整合的前病毒 DNA 极其稳定,可长期驻留于宿主及子代细胞的基因组中,且不杀死宿主细胞。它们能在特定的细胞系中垂直传播,一旦感染生殖细胞,还将成为生物体的永久性遗传部分。整合 DNA 的转录、复制活动完全依赖于宿主细胞,细胞静止时,病毒也静止,反之亦然。目前认为 RNA 肿瘤病毒主要是通过转导细胞癌基因和插入活化细胞癌基因等机制使宿主细胞癌变。

表 13-1 与人类肿瘤有关的肿瘤病毒

种类	类型	略称	相关的肿瘤	辅助因素
RNA 肿瘤病毒				
逆转录病毒	人 T 细胞白血病病毒-1	HTLV-1	成人 T-淋巴细胞白血病	
	人 T 细胞白血病病毒-2	HTLV-2	毛发细胞白血病	
	艾滋病病毒	HIV	卡波氏肉瘤	免疫缺陷、EBV
	小鼠乳腺肿瘤病毒	MMTV	人类乳腺癌?	
DNA 肿瘤病毒				
乳多空病毒	人乳头状瘤病毒	HPV-16, 18, HPV-33, 39	宫颈癌、皮肤癌、咽乳头状瘤、头颈部鳞状细胞癌	吸烟、HSV? 遗传缺陷、阳光
	BK 病毒	BKV	神经瘤? 胰岛细胞癌?	
	JC 病毒	JCV	神经瘤? 胰岛细胞癌?	
	猴空泡病毒 40	SV40	可致人体外培养细胞恶性转化,未发现与人肿瘤病因学的关系	
	多瘤病毒	PY	有广泛动物致癌能力,未发现与人肿瘤相关	
乙型肝炎病毒	乙肝病毒	HBV	原发性肝细胞癌	黄曲霉毒素、酒精、吸烟
疱疹病毒	单纯疱疹病毒	HSV	宫颈癌、外阴癌	
	巨细胞病毒	CMV	前列腺癌、宫颈癌	Kaposi 肉瘤
	EB 病毒	EBV	鼻咽癌、Burkitt 淋巴瘤、Hodgkin 病	亚硝酸、HLA 基因型、疟疾
腺病毒	人类腺病毒有 3, 7, 11, 12, 14, 16, 18, 21, 31 型等	ADV	可致动物肉瘤和淋巴瘤,无致人肿瘤的依据	
痘病毒	猴肿瘤病毒	YMTV	灵长类的良性皮肤瘤	

2)DNA 肿瘤病毒:DNA 肿瘤病毒能将基因直接整合到宿主细胞染色体 DNA 中,复制后以溶胞的方式释放到胞外再感染其它细胞,由于它们引起宿主细胞死亡,限制了它们在宿主细胞中长期存在。因此 DNA 肿瘤病毒往往使不能复制病毒的细胞转化,这种细胞既可能是允许性细胞,也可能是非允许性细胞。不同 DNA 肿瘤病毒的靶细胞,致癌潜伏期和致癌机制并不相同。目前其致癌机理尚未完全认识,此处仅以 HBV 诱发肝癌为例略述。当 HBV DNA 整合到细胞染色体后可激活和影响细胞基因的转录,也可能通过编码 X 蛋白等因子对细胞的生长调控发生影响,这些因子能激活其他癌基因,也能使抑癌基因失活。HBV 感染还能诱导肝细胞坏死,继而产生炎症反应、再生和纤维化,并在错误的时间和部位释放细胞因子(cytokines)而激活机体的免疫系统。总之,整合入肝细胞中的 HBV DNA 使细胞的遗传性状发生改变,细胞的代谢和调节功能发生紊乱,使肝细胞的分裂、增殖失去控制。

二、遗传因素

如前所述, 80%~90%以上的人类肿瘤主要是由环境因素引起, 但生活在同一环境、接触相同致癌物的人群, 并不一定都会发癌。而且, 有些肿瘤具有明显的种族分布差异和家族聚集性, 某些遗传缺陷易导致肿瘤形成或常伴有肿瘤发生。例如日本人患松果体瘤比其他民族高 10~12 倍; 中国人的鼻咽癌居世界首位; 部分儿童期肿瘤(如视网膜母细胞瘤)、恶性黑色素瘤、乳腺癌、胃癌、肾癌、胰腺癌、大肠癌、卵巢癌、前列腺癌等均有家族聚集现象; 某些呈孟德尔显性或隐性遗传的综合征如家族性多发性息肉病、着色性干皮病等属于有恶变倾向的癌前疾病。这些都充分说明, 遗传因素在肿瘤发生中起着十分重要的作用。当然在不同个体的肿瘤发生中, 遗传因素和环境因素所起作用的大小不同。存在某种遗传缺陷即生殖细胞突变(germline mutation)或基因多态性改变(polymorphic variant)的个体在相同生活条件下具有更易发生肿瘤的倾向性, 称为肿瘤遗传易感性(tumor genetic susceptibility)。肿瘤遗传易感性反映了遗传变异对环境致癌因素的敏感程度, 其物质基础是遗传基因的差异。现有的资料表明, 肿瘤易感性是可以遗传的, 控制肿瘤遗传易感性的基因, 称为肿瘤易感基因(tumor susceptibility gene)。近十余年来, 运用现代分子遗传学方法特别是连锁分析(linkage analysis)使许多肿瘤易感基因相继被定位和克隆, 这一研究已成为当前生命科学领域最激动人心的进展之一。

(一) 肿瘤的遗传易感性

1. 染色体异常(结构与数目畸变)是肿瘤遗传易感性重要的依据之一。21号染色体三体综合征(Down氏综合征)患者易患白血病, 其发病风险是正常同龄儿童的 20~30 倍。染色体不稳定综合征, 如 Bloom 综合征, Fanconi 贫血、共济失调性毛细血管扩张症等患者的自发性或诱发性染色体畸变率都高于正常人群, 临床上容易发生白血病和淋巴网状系统的恶性肿瘤。

2. 代谢酶活性异常或多态性是肿瘤遗传易感性的又一重要依据。如细胞色素 P450 酶 CYP2E1, 在癌变过程中能把亚硝酸类前致癌物活化为致癌物, 编码该酶的基因对多种限制性内切酶存在多态性, 又如肺癌患者多态性与正常人群比较差异显著, 这种多态性在不同民族也表现出遗传上的差别。此外 DNA 损伤修复酶类的缺失或活性过低, 与肿瘤易感性也有密切联系。特别是近年来发现 DNA 错配修复(mismatch repair, MMR)基因的生殖细胞突变, 是造成遗传性非息肉性结直肠癌(HNPCC)易感的主要原因。

3. 免疫缺陷使肿瘤发病率增加也是肿瘤易感性的一种表现。先天性免疫缺陷的儿童罹患肿瘤的几率比同龄的正常儿童高出千倍至万倍。体液免疫缺陷(如 X 连锁的丙种球蛋白缺乏症)和细胞免疫缺乏均可以使人对肿瘤易感, 其肿瘤的类型主要以血液系统恶性肿瘤为主, 亦有报道易发生胃癌或乳腺癌等。人类白细胞抗原(HLA)与某些人类恶性肿瘤的遗传易感性密切相关。HLA 受人 6 号染色体短臂上的 HLA 位点所控制, HLA 位点有 A、B、C、D、DR 等。在鼻咽癌的流行病学调查中, 发现 HLA-2 和 Sin2(现名为 HLA-BW46)的表达频率高于正常人群。据此, 有人采用患者同胞对连锁分析方法, 将鼻咽癌易感基因定位于 6 号染色体 HLA 区域。

(二) 肿瘤易感基因

肿瘤易感性受控于肿瘤易感基因。无论是染色体异常、酶活性异常及免疫缺陷都是遗传基因改变所致。随着分子遗传学方法的飞速发展,特别是人类基因组计划的实施,肿瘤易感基因的染色体定位及克隆取得了重大的突破。迄今已有 25 个肿瘤易感基因相继被克隆(表 13-2)。除 3 种癌基因(RET、MET、CDK4)外,大多数肿瘤易感基因为抑癌基因或 DNA 修复基因,与 Knudson 的“两次打击”假说(two hit hypothesis)相一致。所谓“两次打击”假说是指遗传性肿瘤或肿瘤综合征的发生至少需要经过两次打击即突变事件。以视网膜母细胞瘤(Rb)为例,遗传性的 Rb 第一次突变发生于生殖细胞(双亲中一方的配子),第二次突变发生于含有第一次突变的子代体细胞,从而解释了遗传性肿瘤发生年龄早,呈双侧性和多发性;而非遗传的 Rb 两次突变均发生于体细胞,因此肿瘤发病较晚,且多为单侧性。两次突变理论不仅可以解释罕见的遗传性肿瘤,也为常见肿瘤的遗传易感性的研究提供了一个很好的模型(图 13-2)。研究发现,相当

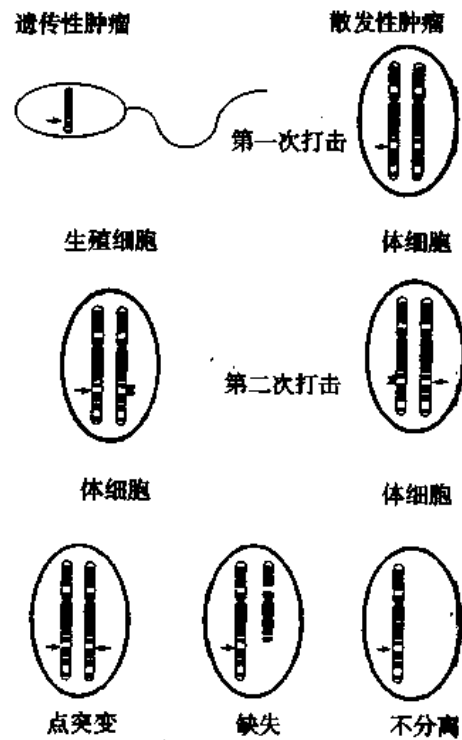


图 13-2 Knudson 的两次打击假说

一部分常见肿瘤的遗传易感性是按孟德尔方式遗传的,可通过对肿瘤家系的连锁分析来定位肿瘤易感基因。同时根据两次打击学说,通过检测肿瘤细胞中染色体上等位基因的丢失也可以确定肿瘤易感基因的染色体位置。

(三) 肿瘤的多基因遗传

虽然某些遗传性肿瘤和遗传性肿瘤综合征属于单基因遗传,但遗传性肿瘤和肿瘤综合征在人群中发生的频率很低,不超过 5%。绝大多数肿瘤如乳腺癌和结肠癌等符合多基因遗传规律。所谓多基因遗传是指遗传因素与环境因素共同作用,涉及的基因不是单一的,而是 2 对或更多,这些基因是共显性的,它们要在某些环境因素作用下,综合产生较大的总效应,从而导致肿瘤的发生。

表 13-2 已知的肿瘤易感基因及其相应的遗传性肿瘤和肿瘤综合征

基 因	染色体定位	遗传性肿瘤、综合征	原发肿瘤
Rb	13q14	家族性视网膜母细胞瘤	视网膜母细胞瘤、软组织肉瘤
WT-1	11p13	Wilm 瘤	胚胎肾细胞瘤
Ret	10q11	多发性内分泌肿瘤 II 型 (Sipple 综合征; MEN II)	嗜铬细胞瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺腺瘤
Met	11q13	多发性内分泌肿瘤 I 型 (Wermer 综合征; MEN I)	胰岛细胞腺瘤、甲状旁腺、垂体和肾上腺腺瘤、恶性神经鞘瘤

基因	染色体定位	遗传性肿瘤、综合征	原发肿瘤
hMLH1 hMSH2 hPMS1 hPMS2	3p21 2p15-16 2q31 7p22	遗传性非息肉性结肠癌	结直肠癌
BRCA1 BRCA2	17q12 13q12-13	乳腺-卵巢综合征	乳腺癌、卵巢癌
APC	5q21	家族性腺瘤样肠息肉、Gardner 综合征	结直肠癌、骨瘤、纤维瘤、法特壶腹瘤、胰、甲状腺和肾上腺瘤
P53	17p13	Li-Fraumeni 综合征	肉瘤、乳腺癌、脑瘤
PTC	9q22	痣样基底细胞癌综合征 (Gorlin 综合征)	基底细胞癌、卵巢纤维瘤
SRY	Yp11.2	Swyer 症	性母细胞瘤、无性细胞瘤
ATM	11q23	共济失调性毛细血管扩张症	白血病、胃癌、脑瘤、淋巴网状内皮细胞增生症
FAA FAC	9q22.3 16q24.3	Fanconi 贫血	急性单核粒细胞性白血病、粘膜皮肤交界处鳞状细胞瘤、肝细胞癌、腺瘤
BLM	15q26.1	Bloom 综合征	造血系统肿瘤
WRN	8p12	Werner 综合征	软组织肉瘤、骨肉瘤、甲状腺癌等
p57 ^{kip2}	11p15.5	Beckwith-Wiedemann 综合征	肾上腺皮质肿瘤、肾母细胞瘤
TSC1 TSC2	9q34 16p13.3	结节性硬化症	脑星形细胞瘤、肾细胞癌、血管或淋巴管肌瘤、错构瘤等
WASP	Xp11.23	Wiskott-Aldrich 综合征	淋巴网状内皮细胞增生症
VHL	3p25	Von-Hippel-Lindau 综合征	视网膜血管瘤、小脑血管母细胞瘤、嗜铬细胞瘤、肾上腺瘤
NF-1	17q11.2	多发性神经纤维瘤 I 型	肉瘤、神经瘤、神经鞘瘤、脑膜瘤、眼神经胶质细胞瘤、嗜铬细胞瘤、白血病
NF-2	22q12	多发性神经纤维瘤 II 型	皮脂腺瘤、纤维瘤、神经胶质细胞瘤、心脏横纹肌肉瘤、肾、肝肿瘤

第二节 肿瘤发病学

肿瘤发病学主要研究肿瘤发生和发展的机制。人们对肿瘤发生机制的认识经历了一个漫长的历史过程。直到 20 世纪 70 年代,由于癌基因的发现,人们才清楚地认识到,肿瘤从本质上讲是一种遗传病(更准确地说是一种基因病)。尽管肿瘤发病的原因相当复杂,但关键是体内的基因改变导致肿瘤的发生。环境因素只有通过与其体内的基因相互作用,引起基因结构、表达和/或功能异常,才能发挥致癌作用。近十余年的研究表明,肿瘤的发生是一个受多因素作用、表现为多阶段的复杂过程,涉及多种基因(包括癌基因、抑癌基因、DNA 修复基因和与化学致癌物活化相关的代谢酶基因等)的改变。

一、癌基因与肿瘤

(一) 癌基因的概念及发现

癌基因(oncogene)是存在于病毒或细胞基因组中的一类在一定条件下能使正常细胞转变为恶性细胞的核苷酸序列。根据其来源的不同可分为病毒癌基因(viral oncogene, v-onc)和细胞癌基因(cellular oncogene, c-onc)。病毒癌基因根据其来自 RNA 肿瘤病毒或 DNA 肿瘤病毒,又分为 RNA 病毒癌基因和 DNA 病毒癌基因。细胞癌基因在正常细胞内以未活化的形式存在,称原癌基因(proto-oncogene)。原癌基因在正常情况下不但不会引起肿瘤,而且具有重要的生理功能,是细胞进行正常生命活动所必需的。原癌基因一旦被活化,即成为具有转化活性的细胞癌基因。

癌基因的发现源自用禽类和啮齿类动物进行的肿瘤移植试验。经证实这种能引起实验性肿瘤的因子是一种病毒,即 RNA 肿瘤病毒(也称逆转录病毒),并推测其基因组中含有能转化正常细胞为肿瘤细胞的遗传信息,这就是所谓的 RNA 病毒癌基因。以后人们发现某些 DNA 病毒也与肿瘤的发生有关,并从感染了病毒的肿瘤组织标本中分离到能直接导致细胞转化的病毒基因,因而又提出了 DNA 病毒癌基因的概念。与 RNA 病毒癌基因不同,DNA 病毒癌基因并不一定在细胞基因组中有同源类似物,它们的功能也不尽相同,但多数主要发挥转录活化因子(transcription activator)的作用。

细胞癌基因首先是以病毒癌基因序列为探针,通过与细胞基因组 DNA 进行核酸杂交找到的,后来则大多经 DNA 转染实验得以鉴定。DNA 转染实验常以鼠类成纤维细胞(如 NIH/3T3)为受体细胞,经转染后受体细胞发生恶性转化来确定转染 DNA 中的转化基因即癌基因。经此方法鉴定的细胞癌基因与原癌基因相比大多为突变型。另外,有些细胞癌基因是通过分析肿瘤细胞的染色体异常而分离得到的。肿瘤细胞常见的染色体异常包括易位(translocation)、缺失(deletion)、均匀染色区(homogeneously staining region, HSR)和双微核(double minutes, DM)等。其中易位、均匀染色区和双微核主要为癌基因活化的方式,而缺失多与抑癌基因的失活有关(图 13-3)。

由于癌基因最先发现于逆转录病毒(即 RNA 肿瘤病毒),因此大多数癌基因的命名往往与它们最初被确定时所在的逆转录病毒及其引发的肿瘤有关,一般用 3 个小写字母表示,并冠以小写字母 v 表示来自病毒基因组,如 v-src 为 Rous 肉瘤病毒癌基因,src 为肉瘤的缩写。如果在高等脊椎动物细胞中有类似结构的基因,则冠以小写字母 c 表示是细胞癌基因,如 c-src。以后由于癌基因鉴定方法的改进,直接从肿瘤细胞中发现的癌基因越来越多,有些细胞癌基因并未找到相应的病毒癌基因,其命名也就不再局限于上述法则,如 lck、RET、PRAD1、Bcl-2 等。

表 13-3 癌基因分类

亚细胞定位	功能	癌基因
分泌性 胞膜	生长因子	sis, hst, int-2 等
	生长因子受体	erbB, trk, met, fms, kit 等
	非受体酪氨酸激酶	src, fgr, yes, lck, fyn, abl 等
	GTP 结合蛋白	H-ras, K-ras, N-ras 等
胞浆	丝氨酸/苏氨酸激酶	akt/PKB, cot, mos, raf, pim-1 等
胞核	核蛋白或转录因子	c-myc, N-myc, L-myc, fos, jun, erbA, rel, myb, ets, ski 等

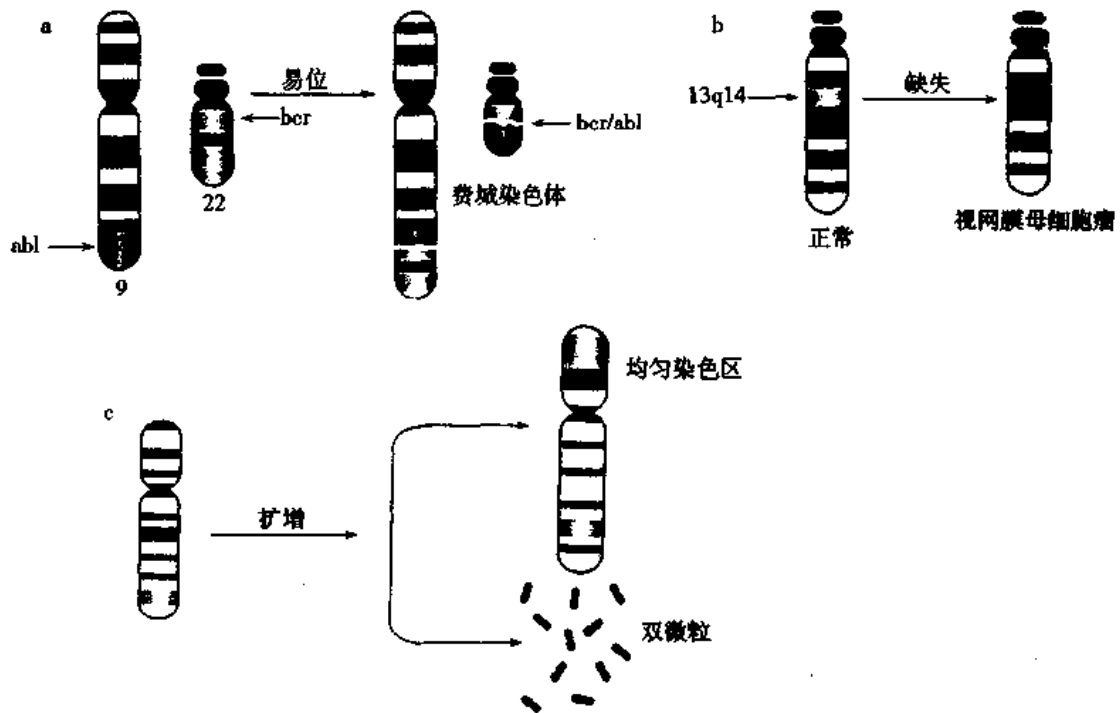


图 13-3 肿瘤染色体的改变
a. 染色体易位 b. 染色体缺失 c. DNA 扩增

目前已知的癌基因有上百个,按照癌基因的结构、表达产物的亚细胞定位及其功能的相似性,可将常见的癌基因分为四大类:①生长因子;②生长因子受体及非受体蛋白激酶;③GTP 结合蛋白;④核蛋白或转录因子(表 13-3)。

(二) 癌基因的活化方式

在正常细胞中,癌基因以未活化的形式存在,其表达水平和产物活性受到严格的调控。在化学、物理及生物致癌因素作用下,正常细胞癌基因的结构或调控发生改变,导致细胞生长、分化失控而发生恶性转化。此过程就称为癌基因的活化(activation),也称功能获得(gain of function)。癌基因活化的方式多种多样,同一癌基因可通过不同的方式活化,不同癌基因也可以通过同一种方式活化,归纳起来,常见的癌基因活化方式有以下几种:

1. 转导和插入激活 RNA 肿瘤病毒基因组中含有与病毒复制、装配有关的基因 gag、pol 与 env,它们分别编码病毒的结构蛋白、逆转录酶及病毒外壳。在病毒基因组的两端有长末端重复序列(LTR),它含有与病毒基因表达有关的转录启动子及增强子。根据 RNA 肿瘤病毒在动物体内致瘤的潜伏期长短和有无体外转化细胞的能力分为急性和慢性转化型 RNA 病毒。前者诱发动物产生肿瘤的潜伏期较短(3~4 周),并具有体外转化细胞的能力。这类病毒基因组中的结构基因常有部分丢失,而由宿主来源的一段基因序列取代了丢失部分,这一过程被称为转导(transduction)。宿主来源的这段基因序列在转导人病毒后,随病毒复制去掉内含子并产生突变,即成为有转化活性的病毒癌基因。慢性转化型 RNA 病毒在动物中需经较长潜伏期(4~12 个月)才能诱发肿瘤,对培养细胞无转化能力,因此它本身不携带致癌基因。当它感染宿主后,其 RNA 首先逆转录成 DNA(前

病毒),再整合到宿主细胞基因组内,由于前病毒的插入,致使细胞内某些原癌基因在病毒LTR的控制下过度表达而发癌,这就是所谓的前病毒插入激活。前病毒的插入和转导一样,都是癌基因活化的方式之一。典型的例子是禽类白细胞增多症病毒(ALV)插入激活c-myc癌基因和小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)插入激活int-1和int-2癌基因。病毒DNA插入激活与人类肿瘤发生有关的报道尚不多见,但已有人发现乙型肝炎病毒(HBV)DNA可插入至细胞周期素A(cyclin A)基因的一个内含子中,使肝细胞的cyclin A mRNA转录增加,这可能与原发性肝癌的发生有一定关系。

2. 基因突变 基因突变(包括点突变、基因内的插入和缺失突变等)也是癌基因活化的一种主要方式。1983年从人膀胱癌细胞株T24中分离出的第一个人类肿瘤来源的癌基因就是突变型H-ras癌基因。序列分析证明人膀胱癌细胞中的H-ras癌基因在第12位密码子处发生一个碱基的点突变,由GGC变为GTC,即由甘氨酸变为缬氨酸(图13-4),从而使该基因的编码蛋白具有转化潜能。当人们用正常细胞的DNA(含c-H-ras原癌基因)和膀胱癌细胞DNA(含突变的H-ras癌基因)分别转染NIH/3T3细胞,仅后者使受体细胞产生了恶性表型,说明癌基因的突变才能引起细胞恶性转化。

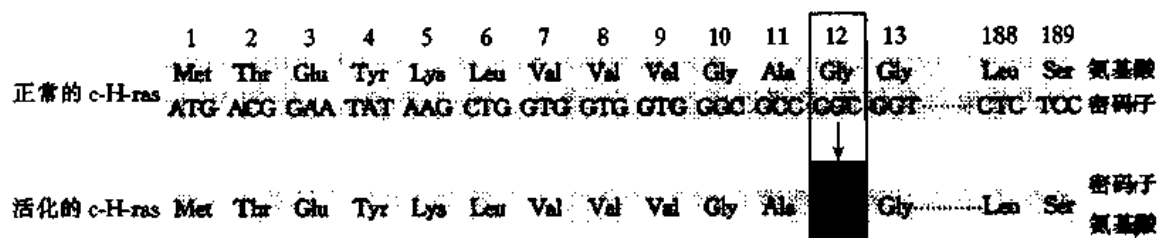


图 13-4 活化的 c-H-ras 癌基因第 12 位密码子点突变

3. 基因重排 由于染色体易位造成不同染色体基因间的重排(rearrangement),是癌基因活化的另一重要方式,其结果是形成新的具有细胞癌基因特征的融合基因或使某一原癌基因的转录去调节(deregulation)而过表达。早在 60 年代人们就发现多数慢性粒细胞性白血病(CML)病人白细胞中有费城染色体(Philadelphia chromosome),它是染色体9q34与22q11易位的结果。1983年人们才发现这种染色体易位导致染色体9q34的c-abl与22q11的bcr基因相连,形成bcr-abl融合基因。在此过程中,abl基因丢失了5'端的启动子和部分编码序列,bcr基因则丢失了3'部分基因区。bcr-abl融合基因的产物具有较高的酪氨酸激酶活性,体外能恶性转化细胞;而正常细胞中的c-abl基因序列虽与酪氨酸激酶家族有同源性,但其蛋白质体外试验不具有激酶活性,说明易位激活了c-abl原癌基因。另一基因重排的典型例子是人Burkitt淋巴瘤。该肿瘤细胞中已发现三种不同的染色体易位,分别是t(8;14)(q24;q32)、t(2;8)(p12;q24)和t(8;22)(q24;q11),所有这些易位均涉及位于8q24的原癌基因c-myc。由于染色体易位,使c-myc基因与位于14q32的IgH或位于2p12的Igx或位于22q11的Igl基因发生了重排,造成c-myc基因转录去调节,即c-myc基因在Ig基因的启动子/增强子控制之下过度转录,导致细胞增殖、分化紊乱,从而引起肿瘤。

4. 基因扩增 基因扩增(amplification)在细胞遗传学上的表现形式是均匀染色区和

双微核。基因扩增时基因拷贝数大量增加,相应的 mRNA 产量增多,表达增强。目前发现许多原癌基因可通过扩增激活,如 *c-erbB/EGFR*、*Her-2/neu*、*myc* 家族等。一般来说,基因扩增往往发生在肿瘤形成的后期,与病程的演进有关。值得一提的是,双微核和/或均匀染色区是早期用来判断基因扩增较为直观的方法,但后来发现并非所有的基因扩增都有这样的表现。随着分子遗传学技术的发展,特别是染色体间期 FISH(荧光原位杂交)和多色 FISH 方法的应用,FISH 已成为当前基因扩增研究和临床检测最直接和最准确的方法。

(三) 癌基因产物的功能及其致癌机制

癌基因序列在自然界中的广泛分布和进化上高度保守,提示它们的表达产物在正常的生理活动过程中具有基本的生物学作用。弄清癌基因产物即癌蛋白(oncoprotein)的生理功能,不仅有助于认识活化的癌基因如何引起细胞转化,而且对阐明正常细胞代谢、生长和分化的调节机制也有十分重要的生物学意义。研究表明:癌基因一旦活化,其表达产物将发挥生长因子、生长因子受体及非受体蛋白激酶、GTP 结合蛋白或核转录因子样的作用,在细胞信号传导途径的不同环节上改变或扰乱细胞正常代谢、生长和分化等基本过程,从而引起细胞转化直至形成肿瘤。以下分别举例说明。

1. 癌基因产物与生长因子 某些癌基因产物具有生长因子样作用,能以自分泌或旁分泌的方式刺激自身细胞或邻近细胞生长、增殖。1983 年 Doolittle 和 Waterfield 等分别报道猴肉瘤病毒癌基因 *v-sis* 的蛋白产物 $p28^{v-sis}$ 与血小板源性的生长因子(PDGF)B 链 N 端的氨基酸序列极为相似(同源性高达 92% 以上),随后 Chiu 等证实人 *c-sis* 原癌基因即编码 PDGF B 链的结构基因,*v-sis* 是人 *c-sis* 基因的不完整的变异型, $p28^{v-sis}$ 可与 PDGF 竞争性结合 PDGF 受体,起到 PDGF 样的作用。已知 PDGF 是一种主要作用于结缔组织的细胞有丝分裂原,在结缔组织来源的肿瘤(如纤维肉瘤、胶质瘤等)中 *c-sis* 原癌基因通常过表达。这是人们首次从分子水平证明癌基因产物与细胞生长因子的关系。此后,人们又陆续发现小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)插入激活的癌基因 *int-2* 以及分别从人胃肿瘤 DNA 中克隆的癌基因 *hst/KS3* 与成纤维细胞生长因子(FGF)有 40%~50% 的同源性。FGF 广泛存在于多种组织,可促进多种细胞增殖。

2. 癌基因产物与生长因子受体 生长因子受体是一个跨膜的蛋白质,分为胞外区、跨膜区和胞内区三个部分,胞内部分一般具有酪氨酸蛋白激酶(Tyr-PK)活性。禽类成红细胞增多症病毒(AEV)的癌基因产物 $p65^{v-erbB}$ 是第一个被发现有生长因子受体样功能的癌蛋白,其氨基酸序列与表皮生长因子(EGF)受体的跨膜区和胞内的 Tyr-PK 活性区有 90% 的同源性。已知 EGF 受体由三个功能区构成,即胞外的 EGF 结合区、跨膜区和胞内的酪氨酸激酶活性区。EGF 受体就是 *c-erbB* 原癌基因的蛋白产物, $p65^{v-erbB}$ 实际上是一个没有 EGF 结合区和自身磷酸化位点的截短了的 EGF 受体。这样, $p65^{v-erbB}$ 作为一个残缺的 EGF 受体而异常增加,产生类似于 EGF 和受体结合后所发出的生长信号,引起细胞分裂、增殖。除 *v-erbB* 外,现已证实癌基因 *v-fms*、*met*、*trk*、*kit*、*ros*、*ret*、*mas* 等分别与集落刺激因子-1(CSF-1)受体、肝细胞生长因子/扩散因子(HGF/SF)受体、神经生长因子(NGF)受体、造血干细胞因子(SCF)受体、胰岛素受体、胶质细胞来源的神经生长因子(GDNF)受体、血管紧张素受体等有不同程度的同源性。

3. 癌基因产物与蛋白激酶 蛋白磷酸化与去磷酸化是调节蛋白质功能的主要方式, 分别由蛋白激酶和磷酸酶催化。蛋白质磷酸化的位点主要是丝氨酸和苏氨酸残基, 一小部分是酪氨酸残基。蛋白质酪氨酸磷酸化在生长因子与其受体结合所介导的信号传导中起重要作用。许多受体(如 EGF 受体)均具有酪氨酸激酶活性, 能使其自身或其他蛋白质酪氨酸残基磷酸化。除受体酪氨酸激酶(RTK)外, 还存在一类非受体的酪氨酸激酶, Rous 肉瘤病毒癌基因 v-src 的蛋白产物 p60^{v-src}就是最早发现的具有酪氨酸激酶活性的非受体蛋白质。现已知 src 类非受体酪氨酸激酶是一个大家族, 其成员包括 src、fes、fps、fgr、fyn、hck、lck、yes、yrk 等, 它们在结构上很相似, 大多通过 N 末端内豆蔻酸化的甘氨酸与质膜相连, 但并非跨膜蛋白。除 C 末端都有酪氨酸激酶活性区外, 在其 N 末端均存在被称之为 SH2 和 SH3(src homology 2 and 3)的结构域, SH2 和 SH3 分别能与磷酸化的酪氨酸激酶蛋白/非激酶蛋白和富含脯氨酸的信号传导分子/细胞骨架蛋白结合, 介导细胞的信号传导和蛋白质相互作用。

abl 代表了另一类非受体酪氨酸激酶, 它在胞核和胞浆中均有分布, 其活化是通过形成融合的癌基因产物 Bcr-abl。Bcr 能以受体类癌蛋白相似的方式介导 Bcr-abl 的寡聚体化, 使 abl 激酶不再进入核内, 从而持续活化并与下游信号分子相连。此外, 研究还发现某些癌基因产物如 v-crk 只含有 SH2 和 SH3 结构域, 而不含有酪氨酸激酶活性, 称为胞浆接头(adaptor)蛋白, 它们通过 SH2 与活化的 RTK 或其他激酶的磷酸化酪氨酸残基结合, 并通过 SH3 与其他蛋白质结合, 从而形成异源的蛋白质复合物, 使复合物中的蛋白质被激酶进一步磷酸化, 逐渐将信号从细胞表面传递至核内。

如前所述, 丝氨酸、苏氨酸是蛋白质磷酸化的主要位点, 这种蛋白磷酸化是由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶来完成的。除 TGF β 受体和蛋白激酶 C(PKC)等少数蛋白质外, 大多数已知的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是可溶性的胞浆蛋白, 参与体内广泛的生理活性调节与信号传导。属于这类的癌基因有 akt/PKB、raf、mos、pim-1、cot 等。原癌基因 c-raf 蛋白产物的 C 端为激酶功能区, N 端为负性调节区, N 端调节区的缺失是 raf 活化的原因之一。v-raf 蛋白激酶正是由于缺少了 N 端的调节序列而呈持续活化状态。正常情况下 c-raf 蛋白的磷酸化是受到严格调控的, 有丝分裂原(如生长因子)的刺激或 PKC 的催化均能导致 raf 蛋白磷酸化及激酶活性的增加。PKC 的分子结构与 raf 蛋白类似, 也有 N 端负性调节区和 C 端激酶功能区。某些促癌物(如佛波醇酯类)可通过 PKC 使 raf 蛋白激酶活化而促进细胞转化。

4. 癌基因产物与 GTP 结合蛋白 GTP 结合蛋白简称 G 蛋白, 是指那些能与三磷酸鸟苷(GTP)结合并具有 GTP 酶活性的蛋白质, 分为激活性 G 蛋白(Gs)和抑制性 G 蛋白(Gi)两大类, 它们都是由 α 、 β 、 γ 三种不同亚基构成的异源三聚体, 均具有特异性结合 GTP 或 GDP 的位点以及 GTP 酶活性, 可使 GTP 水解成 GDP, 当其结合 GDP 时为非活性状态, 结合 GTP 时为活性状态。ras 是第一个被发现其编码产物为 G 蛋白的癌基因。v-ras 有两种, 分别来自 Harvey 和 Kirsten 大鼠肉瘤病毒, 前者称 v-H-ras, 后者称 v-K-ras, 它们的编码产物分子量均为 21kD(即 p21^{ras}), 对应的细胞癌基因则用 c-H-ras 和 c-K-ras 表示。后来通过 DNA 转染实验又从神经母细胞瘤中克隆了一个与 c-H-ras 和 c-K-ras 同源的基因, 被命名为 N-ras。这样, ras 癌基因成为了一个家族。除 ras 家族外, 到目前为止, 还鉴

定出了数十种与 Ras 相关的蛋白质,根据序列和功能的相似性又分为 Rho、Rab、Rap 家族等,它们的分子量一般在 21kD~26kD 之间,人们将它们与 Ras 一起统称为小 G 蛋白。虽然它们与 Ras 的同源性达 30%~50%,但各自的生物学功能却不尽相同,如 Ras 作为癌基因产物能引起细胞转化,Rho 和 Rac 则调节细胞骨架蛋白的重排,与 Ras 转化细胞的形态改变有关。

在所有已知的小 G 蛋白中,由于 Ras 与许多肿瘤的发生密切相关,因此对 Ras 的研究最为广泛和深入。研究表明,Ras 蛋白定位于胞膜的内表面,与胞膜的连接对于其功能的发挥至关重要。Ras 与经典 G 蛋白的不同之处在于它只有 α 亚基,缺少 β 、 γ 亚基。Ras 蛋白的活性主要受两类因子的调节。一类为负调节因子即 GTP 酶活化蛋白(GAP)。GAP 与 Ras 结合后,能极大地提高 Ras 蛋白 GTP 酶活性,使 Ras 很快回到 GDP 结合的静止状态,但 GAP 不能激活突变的 Ras 蛋白的 GTP 酶活性,所以突变的 Ras(如 v-ras)蛋白始终处于活化状态;另一类为正调节因子即鸟嘌呤核苷交换因子(GEF),这类因子促使 Ras 蛋白释放 GDP,而与 GTP 结合进入活化状态(图 13-5)。GEF 是一个大家族,除 Ras-GEF 外,Ras 相关的 Rho 类小 G 蛋白也有相应的 GEF。现已将 Rho 类 G 蛋白的 GEF 视为一个新的癌基因家族,因为 Dbl、Ost、Tiam-1、Vav、Lbc 等癌基因产物都是 Rho 样 G 蛋白的 GEF。迄今发现的这类 Rho 样 G 蛋白的 GEF 均含有一个 dbl 同源结构域,可能通过活化 Rho 样 G 蛋白介导细胞骨架的重组来引起细胞形态转化。

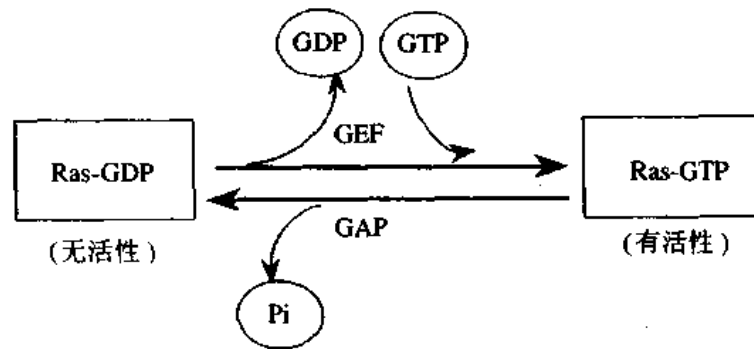


图 13-5 Ras 蛋白的活性调节

5. 癌基因产物与转录因子 某些癌基因产物位于细胞核内,可直接与 DNA 结合,起到转录因子样的作用,故称核癌基因,包括 *erbA*、*ets*、*fos*、*jun*、*myb*、*myc*、*rel*、*ski* 等。一般认为,细胞外的生长刺激信号通过胞内的信号传导系统激活核癌基因的表达,表达的核癌蛋白作为反式作用因子(即转录因子)可促进与细胞增殖、分化有关的基因开放,从而调节细胞的生长、分化等生物学行为。与其它转录因子一样,核癌蛋白含有两个功能区域,即 DNA 结合区和转录活化区,通过蛋白质与 DNA 或蛋白质与蛋白质的相互作用使转录启动。禽类成红细胞增多症病毒癌基因 *v-erbA* 是第一个被发现产物为转录因子的核癌基因。正常细胞内的 *c-erbA* 原癌基因编码的产物为甲状腺激素核内受体,与类固醇激素受体、维甲酸受体共同组成一个大家族。*v-erbA* 和 *c-erbA* 的产物均位于核内,通过其固有的富含半胱氨酸的所谓“锌指”(zinc finger)结构与 DNA 中的特定序列结合而启动基因转录,只是 *v-erbA* 的产物失去了与甲状腺素结合的效应区,它与 DNA 的结合不依赖于甲状

腺素的存在。v-erbA 基因在体外并不具备致癌的能力,但在体内能完全阻止成红细胞的分化,最后表现为促进细胞增殖。

1983 年日本学者 Maki 从禽肉瘤病毒株 17(ASV17)分离出一种新的病毒癌基因 v-jun(jun 源自 junana,即日语 17),其在脊椎动物细胞中的对应物为 c-jun。c-Jun 蛋白通常与细胞癌基因产物 c-Fos 蛋白,依靠各自的“亮氨酸拉链”(leucine zipper)结构形成异源二聚体而发挥转录因子的作用, Fos 和 Jun 结合形成的转录因子称为 AP-1。AP-1 在佛波醇酯类促癌物或血清刺激细胞后能上调许多含有 AP-1 结合位点的基因表达。Jun 蛋白与酵母菌中的转录活化因子 GCN4 有明显的同源性,可与 DNA 中的特定序列(TGACTCA)结合,Jun 与 Jun 自身可形成同源二聚体,但同源二聚体与 DNA 的亲合力很有限;而 Fos 蛋白本身并不能与 DNA 结合,Fos 之间也不能形成二聚体,只有同 Jun 形成异源二聚体后才能与上述 DNA 序列特异性结合。不分裂的静止细胞经丝裂原刺激后,jun、fos 等基因的转录很快增加,提示这些基因的表达是细胞从静止期(G_0)向 G_1 期转变所必需的,jun 或 fos 持续过度表达均可引起细胞的转化。

与 jun 和 fos 一样,myc 癌基因也是细胞从静止期(G_0)向 G_1 期转变所必需的,其编码产物也是一种转录因子。已知 myc 是一个多基因家族,成员包括 c-myc、N-myc、L-myc 等。myc 家族的编码蛋白均能通过其 C 端含有的亮氨酸拉链和“螺旋-环-螺旋”(helix-loop-helix, HLH)结构组成二聚体,并与 DNA 的特定序列(CACGTG)结合。Max 是 Myc 的调节蛋白,而 Mad 又为 Max 的调节蛋白,它们本身无转录活化功能,在细胞内 Myc 主要以 Myc-Max 异源二聚体的形式启动转录,Max-Max 同源二聚体和 Max-Mad 异源二聚体则抑制 Myc 蛋白启动转录。

6. 癌基因产物与细胞周期及凋亡的调控 细胞周期(cell cycle)与细胞癌变貌似两个分割的事件,其实二者之间关系密切。不同的癌基因可表达生长因子、生长因子受体、蛋白激酶、G 蛋白以及核内转录因子等,从而在多种水平上对细胞的增殖产生影响。近来人们发现某些细胞癌基因和周期素(cyclin)基因相同,如甲状旁腺癌基因 PRAD1 经证明即是周期素 D1;癌基因 bcl-1 也与周期素 D1 基因序列相同。c-mos 癌基因产物作为一种丝氨酸/苏氨酸激酶也参与细胞周期的调控。mos 蛋白的异常表达将导致四倍体细胞的形成,这可能与 mos 蛋白能激活 MAPK(mitogen-activated protein kinase)家族的丝氨酸激酶和影响微管蛋白的重组从而干扰细胞有丝分裂纺锤体的组装及定位有关。

研究证明肿瘤的发生发展不仅仅是细胞增殖和分化的失控,还决定于细胞凋亡(apoptosis)的速度。细胞凋亡受基因的调控。现已知道某些癌基因参与调节细胞凋亡的过程。来自滤泡状 B 细胞淋巴瘤的 bcl-2 基因就是其中之一。将 B 细胞在体外培养时,如果阻断细胞因子的供应,会引起细胞死亡;但如果将 bcl-2 基因转染 B 细胞,此时 B 细胞就可以在无细胞因子的条件下存活,说明 bcl-2 基因具有阻断细胞凋亡的作用,这可能是 bcl-2 基因参与细胞癌变的重要的作用机制。另一个与细胞凋亡有关的癌基因是 c-myc。c-myc 基因不但与细胞增殖有关,后来发现 c-myc 还参与细胞凋亡的调控。c-myc 基因产物究竟发挥哪个功能则取决于它接受什么信号。如果它接受的是生存信号,它将行使细胞增殖功能;反之则启动导致细胞凋亡的功能。

二、抑癌基因与肿瘤

(一) 抑癌基因的概念及其存在的证据

肿瘤抑制基因(tumor suppressor gene)简称抑癌基因,又称抗癌基因(antioncogene)或隐性癌基因(recessive oncogene),是存在于细胞基因组内的一类能够抑制肿瘤发生的核苷酸序列。与癌基因不同,抑癌基因通过其自身的丢失或失活而具有致癌作用,其作用方式大多是隐性的。自从1986年Friend等发现视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)基因以来,抑癌基因已成为肿瘤发病学研究的新热点。随着越来越多的抑癌基因被发现和克隆,人们正在逐步弄清抑癌基因的本质和作用机制。特别是近来发现抑癌基因与细胞周期和凋亡的调节有关,使人们对于肿瘤的发病机理有了更深刻、更全面的认识。

抑癌基因存在的证据主要有三个方面。第一方面的证据来自体细胞杂交实验。1969年Harris等将鼠的正常二倍体细胞与同基因型鼠肿瘤细胞融合,融合后的杂交细胞失去了恶性表型。由于杂交细胞的核型不稳定,这种杂交细胞在体外培养传代过程中,不断出现染色体丢失,当丢失了某些来自正常细胞的染色体后,又恢复了恶性表型。以后用人-鼠异种杂交细胞和同种异源的人杂交细胞都得到了类似的结果。这说明在正常细胞的特定染色体上存在抑制细胞恶性表型或阻止肿瘤形成的基因(即抑癌基因)。第二方面的证据来自遗传性肿瘤的研究。Knudson对视网膜母细胞瘤进行遗传流行病学分析后指出,正常视网膜细胞中可能存在抑癌基因。在家族性视网膜母细胞瘤中该基因发生两次突变,一次突变发生于生殖细胞,而另一次突变发生于体细胞。因此,肿瘤发生时间较早;而散发性视网膜母细胞瘤中,两次突变均发生于体细胞,因而肿瘤发生较晚。后来人们从视网膜母细胞瘤中克隆出第一个抑癌基因Rb,为抑癌基因的存在提供了最为直接的证据。第三方面的证据来自于体细胞杂合性丢失的研究。正常体细胞染色体上的基因都是双拷贝成对存在,称为等位基因。当等位基因的一个拷贝异常以后,即呈现杂合(heterozygosity)状态,此时若携带野生型等位基因的染色体片段通过细胞分裂时发生的重组、倒位等被携带突变型等位基因的染色体片段所取代,这样杂合状态就变成了两个等位基因均异常的纯合(homozygosity)状态。此外,杂合状态也可能因细胞分裂丢失野生型等位基因而造成只剩一个突变型等位基因的半合(hemizyosity)状态。这种等位基因由杂合状态转变为纯合或半合状态的现象被称为杂合性丢失(loss of heterozygosity, LOH)或等位基因丢失(allelic loss)。目前LOH已成为克隆抑癌基因的重要手段,如果某种肿瘤中持续出现某一特定染色体位点的LOH,则提示该染色体部位可能存在着一个抑癌基因。例如在视网膜母细胞瘤中,常常表现出特定染色体部位即13q14.1的LOH,结果从该染色体位点确实分离出了视网膜母细胞瘤(Rb)基因。

(二) 常见的抑癌基因及其作用机制

目前已知的抑癌基因和候选抑癌基因有近20个(表13-4)。其可能具有的功能包括:①编码转录因子或作为细胞周期调节因子参与细胞增殖、分化的调控。这类基因有WT1、VHL、Rb、p53和p16/INK4a等。②参与DNA损伤后的修复、复制,保证DNA遗传的稳定性。这类基因的典型代表是p53、BRCA1和BRCA2等。③与细胞内骨架蛋白相连和/或参与细胞内外的信号传递,如APC、NF2、DPC4/Smad4、PTC等。④基因产物

为细胞粘附分子,如 DCC 基因。⑤编码 GTP 酶活化蛋白或磷酸酶,通过阻断癌基因产物如 Ras 蛋白或蛋白激酶的活性而发挥抑癌效应,如 NF1、PTEN 等。

表 13-4 常见的抑癌基因和候选抑癌基因及其相关肿瘤

基因名称	染色体定位	产物功能	相关肿瘤
Rb	13q14	转录因子	视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、软组织肉瘤
p53	17p13	转录因子	Li-Fraumeni 综合征、软组织肉瘤、乳腺癌
WT1	11p13	转录因子	肾母细胞瘤
VHL	3p25-26	转录延长因子	肾透明细胞瘤、嗜铬细胞瘤、血管母细胞瘤
p16/INK4a	9p21	周期素依赖性激酶抑制子	黑色素瘤、胰腺癌
p57/Kip2	11p15	周期素依赖性激酶抑制子	Beckwith-Wiedemann 综合征、肾上腺皮质癌
BRCA1	17q21	锌指蛋白	乳腺癌、卵巢癌
BRCA2	13q12-13	未知	乳腺癌(男、女性)
TSC2	16p13	GTP 酶活化蛋白	结节硬化症、血管或淋巴管肌瘤、脑和肾肿瘤
NF1	17q11	GTP 酶活化蛋白	神经纤维瘤、胶质细胞瘤
NF2	22q11-13	细胞骨架蛋白	神经鞘瘤、脑膜瘤
APC	5q21	与 β -Catenin 相关	腺瘤样多发性肠息肉、胃及十二指肠癌
DPC4/Smad4	18q21	参与 TGF- β 信号通路	胰腺癌、结肠癌
PTC	9q22	跨膜糖蛋白	皮肤基底细胞瘤
PTEN	10q23	磷酸酶	Cowden 综合征、乳腺癌、甲状腺癌
DCC	18q21	细胞粘附分子	结直肠癌、脑瘤
FHIT	3p14	二腺苷三磷酸水解酶	肺癌、胃癌、肾癌

按上述功能的分类,将一些常见的抑癌基因和候选抑癌基因分别介绍如下:

1. Rb 基因 Rb 基因定位于染色体 13q14.1,有 27 个外显子,DNA 长度为 190kb,转录产生 4.7 kb 的 mRNA,编码产物是一个由 928 个氨基酸残基组成的分子量为 105kD 的核蛋白。正常情况下 RB 蛋白未磷酸化时,能与 E2F 特异性结合,使 E2F 转录因子的功能丧失,不能提供实现 S 期所需的基因产物,细胞阻滞于 G1 期;当有丝分裂原刺激周期素合成并活化细胞周期素依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)时,RB 蛋白作为 CDK 的底物被磷酸化,磷酸化的 RB 蛋白不再与 E2F 结合,E2F 恢复其转录因子活性,促使基因表达,细胞得以进入 S 期完成整个细胞周期。因此,RB 蛋白作为一种重要的细胞周期调节因子,其磷酸化是调节细胞生长分化的主要方式。Rb 基因与视网膜母细胞瘤的易感性有关,家族性视网膜母细胞瘤病人的生殖细胞中存在 Rb 基因的异常,主要表现为等位基因缺失和基因点突变。Rb 基因的异常还见于骨肉瘤、软组织肉瘤、乳腺癌、肺癌和膀胱癌等多种人类肿瘤。

2. p53 基因 人 p53 基因定位于 17p13.1,全长约 20kb,有 11 个外显子,编码一个由 393 个氨基酸残基组成的分子量为 53kD 的核蛋白,因此而得名。早期的研究发现在 SV40 转化的细胞中 P53 能与 SV40 大 T 抗原形成复合物,用分离到的 p53 基因与 ras 癌基因可共同转化细胞,所以曾将 p53 视为癌基因。后来才发现,原先分离到的是突变型 p53 基因,野生型(wild type)p53 基因并无转化细胞的能力,而是起抑制肿瘤细胞生长的

作用。现已明确 p53 的生化功能为转录因子,其 N 末端(1~43 氨基酸残基)是转录活化区,中段(100~300 氨基酸残基)为 DNA 结合区,C 末端(300~393 氨基酸残基)与 p53 相互间形成四聚体有关,p53 的四聚体形式能更有效地与 DNA 结合。p53 的生物学功能则为细胞 DNA 损伤的“检查点”(checkpoint),参与细胞周期和凋亡的调控。若细胞 DNA 受损,p53 表达水平很快升高,并激活其下游的 p21/WAF1/CIP1(wild-type p53-activated fragment 1/cdk-interacting protein 1)基因表达,p21 对多种 CDK 的酶活性均有抑制作用,从而使细胞阻滞在 G1 期,以便细胞进行 DNA 损伤后的修复;当 DNA 损伤过于严重不能修复时,就触发细胞凋亡。已有资料证明约 50% 以上的人类肿瘤与 p53 基因的改变有关。这些肿瘤包括肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、膀胱癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胶质细胞瘤、软组织肉瘤、淋巴造血系统肿瘤等。此外,在一种罕见的遗传病 Li-Fraumeni 综合征的家系中存在生殖细胞的 p53 基因突变,该综合征患者早年易发多种肿瘤,包括乳腺癌、软组织肉瘤、骨肉瘤、脑瘤、白血病等。

3. p16 基因 p16 基因又称 MTS1(multiple tumor suppressor 1)或 CDKN2(cyclin-dependent kinase inhibitor 2)基因。人 p16 基因位于染色体 9p21,全长 8.5Kb,由两个内含子和三个外显子组成,编码一种分子量为 15.8kD 的蛋白质,简称 p16。已知 p16 是一种 CDK4 和 CDK6 的特异性抑制子,其生物学功能与细胞周期的调控有关。p16 能与 CDK4 或 CDK6 直接结合,抑制周期素 D(cyclin D)与 CDK4 或 CDK6 形成的复合物的激酶活性,使 RB 蛋白不能被磷酸化,继续保持与转录因子 E2F 的结合,从而阻止细胞从 G1 期进入 S 期,起到抑制细胞增殖的作用。p16 基因与肿瘤的关系最早是在恶性黑色素瘤的研究中发现的,通过连锁分析首先将家族性黑色素瘤的易感基因定位于染色体 9p13-22 区域,然后在黑色素瘤细胞系中经染色体缺失作图(deletion mapping)和突变分析确定位于染色体 9p21 的 p16 基因为候选的抑癌基因,并在家族性黑色素瘤病人中发现存在 p16 基因的生殖细胞突变,从而证实 p16 为恶性黑色素瘤的抑癌基因。尔后在肺癌、胰腺癌、膀胱癌、脑瘤、头颈部肿瘤及白血病等多种人类肿瘤中证实都存在 p16 基因的异常。

4. BRCA1 和 BRCA2 基因 BRCA1(breast cancer susceptibility gene-1, BRCA1)基因定位于人染色体 17q21, DNA 全长约 100kb,有 23 个外显子,编码一个含 1863 个氨基酸残基、分子量为 220kD 的核蛋白。BRCA2 基因定位于人染色体 13q12-13,全长 70kb,有 26 个外显子,编码一个由 3418 个氨基酸残基组成的核蛋白。BRCA1 和 BRCA2 基因序列完全不同,但在生物学功能方面有许多相似之处:都是核蛋白,均含有转录活化区,可作为转录因子参与基因的表达调控;都是早期发育所必需,均能与 Rad51 蛋白(大肠杆菌 rccA 蛋白的同源类似物)相互作用,在 DNA 损伤修复过程中起重要作用;都是遗传性乳腺癌的易感基因, BRCA1 与 40%~50% 的遗传性乳腺癌有关, BRCA2 与 30%~40% 的遗传性乳腺癌有关。但二者也有所不同,除乳腺癌外,携带有 BRCA1 基因(生殖细胞)突变的家系还经常发生卵巢癌,携带有 BRCA2 基因突变的家系增加了男性乳腺癌发生的危险性。

5. NF1 和 NF2 基因 神经纤维瘤病(neurofibromatosis, NF)分为 1 型和 2 型,均为常染色体显性遗传性综合征。神经纤维瘤病 1 型多发生周围神经系统的神经纤维瘤,与之相关的抑癌基因称为 NF1。该基因定位于人染色体 17q11.2,编码一个由 2818 个氨基

酸残基组成的大分子蛋白。NF1 蛋白同 GTP 酶活化蛋白(GAP)催化部位的序列有同源性,在功能上类似于 GAP,可与 p21^{ras}结合,激活其 GTP 酶活性,而下调其介导细胞信号传递的活性。NF1 蛋白功能的丧失,可导致细胞内 p21^{ras}介导细胞信号传递活性的升高,进而使细胞生长失控,形成肿瘤。NF1 基因除在神经纤维瘤病 1 型中存在生殖细胞突变外,在其他非神经纤维瘤病 1 型的肿瘤(如恶性黑色素瘤、神经母细胞瘤等)中也发现突变,说明 NF1 基因与这些肿瘤的发生有一定关系。

神经纤维瘤病 2 型在人群中的发病率远低于神经纤维瘤病 1 型,其发生的肿瘤与神经纤维瘤病 1 型不同,多为中枢神经系统的神经纤维瘤(如神经鞘瘤和脑膜瘤等),与之相关的抑癌基因称为 NF2。NF2 基因定位于人染色体 22q12,编码一个由 587 个氨基酸残基组成的磷酸化蛋白。NF2 蛋白的氨基酸序列与一个被称为 4.1 蛋白家族的成员有相似性,该家族的大多数成员与稳定细胞骨架和细胞骨架同质膜相连有关,因此推测 NF2 蛋白也有类似的功能,但目前尚无确切的实验证据。NF2 基因突变除见于神经纤维瘤病 2 型病人的生殖细胞和散发性神经鞘瘤/脑膜瘤病人体细胞外,在恶性间皮瘤病人中也发现了高频率的突变,表明 NF2 基因在其他非神经纤维瘤病 2 型的肿瘤发生过程中起重要作用。

6. APC 基因 腺瘤样多发性息肉病(adenomatous polyposis coli, APC)基因定位于人染色体 5q21,有 15 个外显子,蛋白产物由 2843 个氨基酸残基组成,分子量约 300kD。已知 APC 蛋白可与一种被称为 β -catenin 的细胞骨架蛋白结合并调节其水平。 β -catenin 有两方面的功能,一方面它能与 E 型钙粘蛋白(E-cadherin)的胞内部分结合,为钙粘蛋白介导的细胞粘附所必需;另一方面 β -catenin 是细胞 WNT 信号传递通路的一个重要成员, β -catenin 能与 Tcf-4 转录因子结合,激活相应的基因表达。因此,APC 蛋白可能通过与 β -catenin 结合,参与细胞内的信号传导和细胞间粘附,从而发挥抑癌作用,主要与结直肠癌的发生有关。生殖细胞 APC 基因突变引起家族性腺瘤样多发性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)。FAP 是一种呈常染色体显性遗传的癌前病变,患有 FAP 的病人如不及时进行结肠切除,几乎 100%地发展成为结直肠癌。除 FAP 外,60%~80%的散发性结直肠癌也有 APC 基因的体细胞突变。

7. PTEN 基因 PTEN(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)基因又称 MMAC1(mutated in multiple advanced cancer 1)或 TEP1(TGF-regulated and epithelial cell-enriched phosphatase 1)基因。该基因定位于人染色体 10q23.3,有 9 个外显子,编码一个由 403 个氨基酸残基组成的蛋白质。PTEN 蛋白根据其序列推测是一种蛋白酪氨酸磷酸酶,但后来发现 PTEN 蛋白虽是一种磷酸酶,其作用的主要底物并非蛋白质,而是磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)。已知 PIP3 是细胞内重要的信号传导分子,它既能促进细胞生长,也能阻止细胞凋亡。PTEN 蛋白可使 PIP3 去磷酸化,减慢细胞的生长和加快细胞的凋亡,从而起到抑制肿瘤发生的作用。PTEN 的生殖细胞突变与 Cowden 综合征有关。Cowden 综合征是一种常染色体显性遗传疾病,以发生多种错构瘤、乳腺癌及甲状腺癌为特征。除 Cowden 综合征外,PTEN 基因还与胶质母细胞瘤、前列腺癌、肺癌、膀胱癌等多种肿瘤的进展有关。

除上述抑癌基因外,还有一类候选抑癌基因。这里简单介绍目前研究较多的 DCC 和

DPC4/Smad4 基因。

DCC(deleted in colorectal cancer)基因定位于 18q21.3,编码产物为一个细胞表面的膜蛋白,属于免疫球蛋白(Ig)超家族成员,与神经细胞粘附分子(NCAM)有同源性,具有介导细胞粘附的功能。DCC 基因在 70% 以上的结直肠癌中存在缺失和/或突变,在大多数结直肠癌组织和癌细胞系中 DCC 蛋白表达降低甚至消失。迄今为止,尚未发现 DCC 基因的生殖细胞突变。

DPC4(deleted in pancreatic cancer, Locus 4)基因是 1996 年新发现的与胰腺癌相关的首选抑癌基因。该基因定位于 18q21.1,与 DCC 基因相邻,编码一个与果蝇蛋白 Mad (mothers against dpp)相似的蛋白质。果蝇 dpp(decapentaplegic complex)蛋白是生长因子 TGF β 超家族的一个成员, Mad 是果蝇中 dpp 信号传递必需的下游效应分子;在线虫(*C. elegans*)中 Mad 的同源基因称为 Sma,为便于研究后来统一命名为 Smad(Sma 和 Mad 的组合)。因此 DPC4 蛋白又称人 Smad4 蛋白,其主要功能是参与 TGF β 的信号传递。已知 90% 的胰腺癌染色体 18q 存在 LOH,其中约 50% 证实有 DPC4 基因的缺失和/或突变。除胰腺癌外,部分结直肠癌和胆管癌中也发现有 DPC4 基因的点突变,但未发现 DPC4 基因的生殖细胞突变。

(三) 抑癌基因失活的方式

抑癌基因的致瘤效应是通过功能丢失(loss of function),也称失活(inactivation)的方式表现出来的,抑癌基因失活的方式主要有以下几种:

1. 点突变 点突变是最常见的抑癌基因失活方式之一。以 p53 为例,p53 基因的点突变在 50% 以上的人类肿瘤中都存在,而且绝大多数的突变是错义突变。人类肿瘤中,p53 基因突变频率最高的位点依次为第 175、248、249、273 和 282 位密码子,特定类型的肿瘤有其特定的突变热点(hot-spot)。如在中国南方所发生的肝癌中,53% 的病例有第 249 位密码子的突变。在某些肿瘤中,p53 的一个等位基因是正常的野生型,而另一个等位基因发生了突变。突变的 p53 等位基因获得了显性癌基因的特征,使另一个正常的野生型等位基因丧失抑癌作用,这就是所谓的显性负突变(dominant negative mutation)。此外,Rb、PTEN 基因在多种肿瘤中也发现有点突变。

2. 等位基因缺失 等位基因缺失是肿瘤中抑癌基因失活的又一重要方式,如 p53 基因的活性除通过突变的方式进行调节以外,还以等位基因缺失的方式进行调节。p53 等位基因缺失常见于乳腺癌、卵巢癌、肺癌和结直肠癌等肿瘤中。又如肾母细胞瘤中常有 WT1 的两个等位基因的缺失。新近克隆的抑癌基因 MTS1/p16 在多种肿瘤如星形细胞瘤、神经胶质瘤、乳腺癌、黑色素瘤中存在高频率的等位基因缺失。很显然,等位基因缺失后,抑癌基因的抑癌作用就会降低或消失。

3. 抑癌基因产物与癌基因产物结合 如前所述,p53 基因参与 DNA 损伤修复。当损伤被修复后,细胞内有一种机制能使 p53 基因产物失活。这一过程是由一种称之为 mdm2 的癌基因产物介导的。DNA 损伤修复后,MDM2 蛋白水平升高。MDM2 与 p53 蛋白结合而使后者丧失阻滞细胞周期的功能。突变型的 p53 蛋白可结合野生型的 p53 蛋白,使后者丧失抑癌功能。某些 DNA 致癌病毒可编码核内致癌蛋白,它们可与抑癌基因产物结合而使其失活。例如,人乳头状瘤病毒 HPV-16 和 HPV-18 的转化基因产物 E6 和

E7 以及腺病毒 E1B 和 E1A 蛋白可分别与位于核内的抑癌基因产物 p53 和 RB 蛋白结合使它们失活;猴空泡病毒 SV40 大 T 抗原既能与 p53 蛋白又能与 RB 蛋白结合而使它们丧失抑癌活性。

此外,DNA 甲基化异常也可能与抑癌基因的失活有关。DNA 甲基化异常为肿瘤细胞的一大特点,常表现为细胞基因组普遍性低甲基化和局部区域的高甲基化共存。目前认为 DNA 甲基化异常主要通过影响表达或引起突变,使癌基因激活和/或抑癌基因失活而参与肿瘤的发生发展。例如,Rb、VHL 和 MTS1/p16 等在缺乏这些基因突变或缺失的肿瘤中呈高甲基化,提示 DNA 甲基化可能是这些抑癌基因失活的另一种重要方式。

三、DNA 修复基因与肿瘤

(一) DNA 损伤与修复

DNA 损伤(damage)主要包括碱基、脱氧核糖和磷酸基团的损伤,不同类型的 DNA 损伤的修复机制不尽相同,现简要介绍如下:

1. DNA 损伤的类型

(1)碱基损伤:包括碱基转换(A→G 或 C→T)、颠换(A→C 或 G→T)、缺失、插入、烷化(甲基化或乙基化)以及碱基脱落(去嘌呤或去嘧啶)等。另外,紫外线(UV)引起的嘧啶二聚体和 DNA 交联也属于碱基损伤的范围。

(2)DNA 链断裂:分为 DNA 单链断裂(SSB)和双链断裂(DSB)两种,主要由电离辐射如 X 射线、放射性同位素等引起。

(3)DNA 磷酸酯化:烷化剂作用于 DNA 磷酸根处,可形成磷酸三酯。

DNA 不同程度的损伤,可引起不同的后果。碱基缺失、碱基插入性损伤可引起移码突变;碱基转换、碱基颠换可产生点突变;嘧啶二聚体、DNA 磷酸根的酯化可以改变碱基构型和 DNA 链的构象,复制时发生碱基配对错误;脱嘌呤或脱嘧啶可能导致 DNA 单链或双链断裂,DNA 链断裂可产生更严重的后果,如基因大片断丢失、染色体畸变或染色体重排等;DNA 交联损伤阻碍链的解旋而影响 DNA 的复制与转录。

2. DNA 损伤的修复

(1)切除修复(excision repair):切除修复分为碱基切除修复(base excision repair, BER)和核苷酸切除修复(nucleotide excision repair, NER)。

前者主要修复 DNA 的碱基损伤。后者有两条亚通路(subpathway)。一条亚通路为转录偶联修复(transcription-coupled repair),可完全消除结构基因转录链上的损伤,另一条亚通路称为全基因组修复(global genome repair),主要消除基因组剩余的 DNA 损伤,包括基因非转录链的损伤。

(2)重组修复(recombination repair):重组修复又称复制后修复(postreplication repair),实际上并非 DNA 损伤修复方式,而是一种损伤耐受机制,它不能使损伤从 DNA 链上清除,而是使损伤保留在 DNA 链上,因此是一种有错误倾向的(error-prone)修复方式,往往导致基因突变。

(3)错配修复(mismatch repair, MMR):错配修复主要修复 DNA 重复序列中因 DNA 复制产生的单碱基错配(如 T-G)或 4 个及 4 个以下不配对碱基形成的环状突出(loop-

outs)。其过程是:首先由特定的 MMR 蛋白复合物识别并结合新生的 DNA 链中的错配碱基,再由解旋酶解旋 DNA,核酸外切酶切除错配碱基,留下的缺口服 DNA 聚合酶催化填补,最后 DNA 连接酶封口。

除了上述 DNA 修复系统外,还有光复活修复(photoreactivation repair)、可诱导修复(inducible repair)或称 SOS 修复、DNA 链断裂修复和烷化碱基的适应性修复等。

(二) DNA 修复基因

如前所述,DNA 损伤修复是一个涉及许多酶和蛋白质的复杂过程。编码修复酶或蛋白质的基因称为 DNA 修复基因(DNA repair gene)。DNA 修复基因进化上高度保守,但多种多样,数量庞大。这里以人类 DNA 修复基因为例,概述 DNA 修复基因的结构和功能。

至今已克隆出数十个人类 DNA 修复基因,下面重点介绍核苷酸切除修复(NER)基因和错配修复(MMR)基因中比较重要的基因结构和功能(表 13-5)。

1. ERCC (excision repair cross complementing)基因 1984 年 Westerveld 等用 DNA 转染结合 UV 照射筛选的方法分离到一个能弥补 CHO 突变细胞系 DNA 切除修复缺陷表型的基因,并命名为 ERCC1。以后用同样的方法又相继克隆了 ERCC2~ERCC8 等多个切除修复基因。将这些克隆的基因转入着色性干皮病、Cockayne 综合征病人不同互补群细胞中,证实 ERCC2、ERCC3、ERCC4、ERCC5、ERCC6 和 ERCC8 分别是 XP-D、XP-B、XP-F、XP-G、CS-B 和 CS-A 互补群细胞的致病基因。

2. XPA 基因 XPA 基因由 Tanaka 于 1989 年克隆,因该基因能特异性地纠正 XP 互补群 A 病人细胞的 DNA 修复缺陷而得名。其与酵母 Rad4 基因高度同源,编码产物由 270 个氨基酸残基组成,分子量约 13kD,含有一个锌指结构和核定位区,是一个 DNA 结合蛋白。

3. HHR23A 和 HHR23B 基因 HHR23A 和 HHR23B 基因(human homolog of yeast Rad23, HHR23)是通过计算机同源性比较从 DNA 数据库(database)中找到的酵母 NER 基因 Rad23 的人同源类似物,它们的编码产物都含有泛素(ubiquitin)样的 N 端和两个泛素蛋白相关的区域,其中 HHR23B 蛋白能与 XPC 蛋白形成复合物,直接参与人的 NER 过程。

4. 人类错配修复(MMR)基因 MMR 是在原核和真核细胞中普遍存在的一种 DNA 修复机制。MMR 基因异常的主要表现为微卫星不稳定性(microsatellite instability, MI)。微卫星(MS)是一类不编码的、数目可变的短 DNA 重复序列,长度在 10~60bp 之间,以 2~6 个核苷酸为重复单位,常见重复为双核苷酸,如(CA)_n/(GT)_n 等,平均每 30~60kb 就分布一个。研究表明 MS 本身很少突变,但其重复单位数目增多或减少(即出现 MI)时,常常意味着 MMR 基因发生了突变。因此当发现人类遗传性非息肉病性结直肠癌(HNPCC)中存在 MI 时,人们很自然地就联想到 HNPCC 的发病可能与人类 MMR 基因失活有关。事实上第 1 个被确定的 HNPCC 基因就是人类 MMR 基因之一的 hMSH2,该基因是大肠杆菌 MMR 基因 MutS 的同源物。以后又克隆了 3 个与 HNPCC 有关的基因 hMLH1、hPMS1 和 hPMS2,它们都是大肠杆菌 MMR 基因 MutL 的同源物。迄今,已克隆的人类 MMR 基因有 10 余个,但只有上述 4 个人类 MMR 基因是 HNPCC 的致病基因。

表 13-5 已克隆的人类 NER 基因和 MMR 基因

基 因	染色体定位	产物大小 (氨基酸)	同源基因 (细菌/酵母)	产物功能
ERCC1	19q13	297	RAD10	5'核酸内切酶
ERCC2(XPD)	19p13.2	760	RAD3	5'→3'DNA解旋酶
ERCC3(XPB)	2q21	782	RAD25	3'→5'DNA解旋酶
ERCC4(XPF)	16p13.3	905	RAD1	5'核酸内切酶
ERCC5(XPG)	13q32-33	1186	RAD2	3'核酸内切酶
ERCC6(CSB)	10q11-21	1493	RAD26	DNA依赖性ATP酶
ERCC8(CSA)	5	396	RAD28	未定
HHR23A	19p13.2	363	RAD23	泛素蛋白?
HHR23B	3p25.1	409	RAD23	泛素蛋白?与XPC形成复合物 结合ssDNA
XPA	9q34	273	RAD14	锌指蛋白
XPC	3p25.1	940	RAD4	ssDNA结合蛋白
XPE	11	1140	未知	损伤DNA结合蛋白
hMSH2	2p15-16	909	MutS/MSH	与hMSH6或hMSH3的复合物 识别错配碱基
hMLH1	3p21	756	MutL/MLH1	与hPMS2的复合物识别新生 DNA链
hPMS1	2q31	932	MutL/PMS1	未定
hPMS2	7p22	862	MutL/PMS2	与hMLH1的复合物识别新生 DNA链

四、代谢酶基因与肿瘤

(一) 化学致癌与代谢酶

化学致癌物除少数为直接致癌物外,大多数为间接致癌物。间接致癌物进入机体后,需经代谢酶(metabolizing enzymes, MEs)的活化才具致癌性。参与体内化学致癌物代谢的酶类主要包括Ⅰ相代谢酶和Ⅱ相代谢酶。

1. Ⅰ相代谢酶 主要指细胞色素 P450(cytochrome P450, CYP450)酶系统。目前已鉴定出 74 个基因家族,共 481 个 CYP450 基因和 22 个假基因。其中在哺乳类已发现 15 个 CYP450 基因家族和 29 个亚家族(包括人类的 36 个 CYP450 基因和 10 个假基因)。CYP450 不仅在不同种属的动物中存在,在同种动物的不同组织中也能检测到其活性。人类肝脏是 CYP450 含量最丰富的器官,此外在皮肤、肺、消化道等部位也有 CYP450 的存在。

CYP450 代谢的底物十分广泛,能催化外源性的致癌物、药物、毒物、抗氧化剂以及某些内源性的甾醇、脂肪酸、类花生四烯酸等的代谢;CYP450 对底物的作用方式有环氧化、脱烷基化、羟化、过氧化、氧化、还原、结合以及水解等多种类型。就对致癌物的代谢而言,CYP450 的功能具有双重性。有些致癌物经其代谢活化而具有致癌活性,有些致癌物经其代谢后则转化、分解成水溶性的解毒产物而排出体外。

2. II相代谢酶 II相代谢酶主要参与体内对致癌物的解毒过程,包括环氧化物水解酶、谷胱甘肽转硫酶(glutathione S-transferases, GSTs)、N-乙酰基转移酶(N-acetyltransferases, NATs)、UDP-葡萄糖醛酸基转移酶(UDP-glucuronosyltransferases)等。进入体内的致癌物经上述酶类作用后与尿苷酶、谷胱甘肽等结合形成水溶性物质而被排出体外。

(二) 代谢酶基因多态性与肿瘤易感性

参与致癌物代谢的许多酶类的基因存在遗传多态性,而且不同种族人群的多态性存在明显差异,因此,化学致癌物代谢酶基因多态性与肿瘤易感性的相关性研究受到人们的重视。

1. I相代谢酶基因多态性与肿瘤

(1)CYP1A1(cytochrome P450 1A1)基因多态性:CYP1A1具有芳香烃羟化酶(arylhydrocarbon hydroxylase, AHH)活性。主要代谢活化多环芳烃类(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)化学致癌物。该基因定位于人染色体 15q22-ter,有四个多态性位点,即 Msp I 多态性、Ile-Val 多态性、AA 多态性和外显子 7 的第 4887 位核苷酸的多态性。

有关 CYP1A1 基因多态性与肿瘤易感性关系的研究主要集中在多环芳烃类致癌物密切相关的肿瘤如肺癌、口腔癌等。早在 1991 年 Nakachi 等就发现日本人群中 CYP1A1 基因 Msp I 多态性和 Ile-Val 多态性与肺鳞状细胞癌危险性相关,具有突变型纯合子 m2/m2 基因型(C 基因型)的个体患肺鳞癌的危险性是其它基因型个体的 7.3 倍。而且,相对高剂量吸烟患者而言,携带 C 基因型的低剂量吸烟个体的相关危险性更显著。最近的研究发现这种相关性也存在于中国和朝鲜人群中。由于 GSTM1 能特异性地灭活经 CYP1A1 介导活化的 PAH 二醇环氧化物,Nakachi 等人进一步研究了 CYP1A1/GSTM1 基因多态性对肿瘤发生的影响,发现日本吸烟人群中同时携带 CYP1A1(m2/m2)或(Val/Val)及 GSTM1(0/0)基因型的个体患肺鳞状细胞癌的风险增高。随后,Kihara 等在研究 CYP1A1 和 GSTM1 的多态性与鳞状细胞和小细胞肺癌的关系时也发现,若只考虑 CYP1A1,吸烟男性癌症患者的 CYP1A1(m2/m2)或(Val/Val)基因频率与吸烟男性的正常对照群体基本相同,但对个体进行 CYP1A1 结合 GSTM1 基因分型,病例组中同时携带 CYP1A1(m2/m2)和 GSTM1(0/0)的频率显著高于对照组。以上结果表明,CYP1A1 结合 GSTM1 多态性与肺癌易感性可能是药物代谢酶多态性决定肿瘤遗传易感性的一个较好的模式。

(2)CYP2D6(cytochrome P450 2D6)基因多态性:CYP2D6 基因属 CYP2 基因家族,定位于人染色体 22q13.1,此酶主要在肝脏中表达。人群中 CYP2D6 可分两种表型,大部分个体具有至少一个完整的 CYP2D6 等位基因及其功能,称为强代谢者(extensive metabolizers, EMs);小部分个体有基因功能缺陷或基因缺失,称为弱代谢者(poor metabolizers, PM)。

CYP2D6 EM 和 PM 表型与肿瘤易感性的研究显示,EM 表型与某些代谢产物具有遗传毒性的前致癌物所引起的肿瘤有关,PM 表型则特异地与一些未经代谢却有致癌效应的化学物质所致的肿瘤有关。在不同的组织,针对不同的底物,CYP2D6 的活性不同,故而在特定的组织,CYP2D6 多态性可能通过如下机制影响癌变:低 CYP2D6 活性使毒性化学物质累积致组织坏死,同时,CYP1A1 介导的遗传毒性致癌物如 PAHs 的活化增强,组

织坏死所引起的细胞增生与活性 PAHs 所致的 DNA 突变协同作用诱发癌变;相反, CYP2D6 的过表达使亚硝胺类的活化潜能超过了 PAHs 的活化,已知亚硝胺类及 PAHs 对靶细胞的亲和性不同,因此特定组织细胞对特定致癌物的优势活化必将引起特定组织的肿瘤发生。研究资料显示,EM 表型与肺癌和膀胱癌有关,而 PM 表型则与白血病与神经星形细胞瘤和脑脊膜瘤的易感性相关,这些资料再次证实了 CYP2D6 在决定癌变发生中作用的多样性。

(3)CYP2E1(cytochrome P450 2E1)基因多态性;CYP2E1 在肝脏含量丰富,近年发现其在食道、胃、肠、肾、鼻腔等许多肝外组织有不同程度的表达,可通过去烷基或去硝基等反应使亚硝胺类致癌物代谢活化。其基因定位于人染色体 10q24.3-qter,全长 11413bp,分为 9 个外显子和 8 个内含子;cDNA 全长 1479bp,编码一个由 493 个氨基酸残基组成的功能蛋白。

CYP2E1 基因多态性与肺癌易感性关系的研究取得了较多成果。早期的研究大多集中在 CYP2E1 基因内含子 6Dra I 位点的多态性,发现在不同人群中该位点多态性与肺癌易感性有不同程度的相关。Uemastu 等发现,肺癌病例和对照的 Dra I 基因型分布存在显著差异,且肺癌病人的吸烟量与 Dra I 突变基因型的分布有关。Wu 等通过对 126 例肺癌病人和 193 例正常对照人基因分型的比较发现,CYP2E1 DD 基因型与肺癌危险性增高显著相关,同其它基因型相比,DD 个体发生肺癌的风险高约 2.4 倍。还发现 CYP2E1 Dra I DD 基因型、吸烟以及二者的结合与肺癌危险性的相关系数分别为 1.5、8.5 和 22.7,显示 DD 基因型对吸烟所致肺癌发生有重要影响,而且以上相关性似乎均存在于男性群体。

此外, Lin 等在中国食管癌高发区河南林县人群中的病例-对照研究发现,野生型 Rsa I 等位基因纯合子个体发生恶性表皮增生和食管癌的危险性比其他个体高 4 至 6 倍,这表明 CYP2E1 多态性可能是食管癌发生有关的遗传易感因素之一。

2. II 相代谢酶基因多态性与肿瘤

(1)GSTs 基因多态性:GSTs 即谷胱甘肽转硫酶(glutathione S-transferases, GSTs),是一个多功能的二聚体蛋白家族,主要催化还原型谷胱甘肽(GSH)与亲电子物质间的结合反应,使其失去 DNA 结合活性,此即 II 相代谢酶的解毒功能。

GSTs 可分为 α (GSTA)、 μ (GSTM)、 π (GSTP)和 θ (GSTT)四类,其中 GSTM1 和 GSTT1 能催化 CYP450 酶类代谢活化的产物或由氧化应激所造成的脂质或 DNA 过氧化物的解毒过程,提示二者之间可能存在协同作用及人群中存在其编码基因完全缺失的多态性现象。

GSTs 多态性与肿瘤易感性的关系早已受到重视。1986 年就有人报道 GSTM 的表达缺失使肺癌危险性增加;随后的研究发现完整的 GSTM1 基因对化学物质所致的肺组织细胞遗传学损伤和 DNA 加合物形成有保护作用。进一步的实验发现,男性吸烟患者中肺 DNA 加合物水平较女性更大程度地受 GSTP1 多态性的影响,携带至少一个 GSTP1 突变型等位基因(酶活性相应下降)的吸烟个体 DNA 加合物水平显著高于对照组,而 GSTM1(-/-)基因型个体仅有轻度 DNA 加合物水平的升高。

除与肺癌有潜在相关性外,GSTM1 缺失还与其它肿瘤如头颈部、膀胱和结肠癌的危

险性有关。许多作者报道 GSTM1 的缺失使头颈部肿瘤危险性增高。Kihara 等发现日本人群中,患头颈部肿瘤(特别是鳞状细胞癌)的吸烟人群,其 GSTM1(-/-)基因频率显著升高;另一方面,Jahnke 等人发现喉鳞状细胞癌易感性与 GSTT1(-/-)基因型有关,而 GSTM1 A/B 杂合子及 GSTM3 B/B 纯合子(即 GSTM3 高表达型)对喉癌的发生有特异的保护作用。最近还发现 GSTM1 多态性与皮肤癌患病的危险性增加有关。如 Heagerty 等人发现 GSTM1 A/B 对皮肤基底细胞癌(basal cell carcinoma, BCC)有保护作用,而 GSTM1(-/-)则是易患 BCC 的危险因素。

(2) NATs 基因多态性: N-乙酰基转移酶(N-acetyltransferases, NATs)能将乙酰基转移至芳香胺或联苯胺的氮原子以及芳香胺羟化物的氧原子上,通过以上反应完成通常所说的 N-乙酰解毒反应和经 CYP450 催化形成的 N-羟基芳基胺的 O-乙酰化。NATs 多态性所致的不同组织癌易感性与不同的代谢途径有关。人体暴露于芳香胺和杂环胺后胺对肿瘤的易感性与 NATs 和其他酶类(如 CYP1A2、UDP-葡萄糖醛酸基转移酶和 β -葡萄糖醛酸酶等)作用之间的平衡有关,此外还与下列因素有关:①代谢底物的属性及其在肝脏经 NATs 催化的 N-乙酰化与经 CYP450 酶类催化的 N-羟基化的相对速率;②代谢物的排泄途径及其作用靶组织的类型;③代谢物在靶组织经 NATs 介导的活化和水解速率等。

人体有两种 NATs,分别为 NAT1 和 NAT2,都定位于 8 号染色体短臂上,两者约有 85% 的核苷酸相同 NAT1 和 NAT2 基因都有慢代谢型和快代谢型,广泛分布于多种不同组织。

NATs 多态性主要与芳香胺类所致肿瘤的易感性有关,这种易感性随不同组织致癌物暴露类型以及 NATs 与其它代谢酶之间的相互作用而异。实验证实 NATs 可介导杂环胺的原位活化,因此 NAT1 和 NAT2 快代谢型被认为与结肠癌危险性增加有关。对膀胱癌危险性的影响,一般认为 NAT1 快代谢型能增加危险性,NAT2 快代谢型则降低相关危险性。在肝脏,NAT2 能介导芳香胺的 N-乙酰化,该反应与 CYP1A2 介导的 N-羟基化反应相竞争,这就是膀胱致癌物的肝解毒过程,因此低活性的 NAT2 乙酰化使 N-羟化芳香胺含量增加。N-羟化芳香胺经循环系统到达膀胱上皮,经 NAT1 介导的 O-乙酰化而转化成 N-乙酰氧酯。芳香胺 N-乙酰氧酯有 DNA 结合活性,可引起突变。事实上在膀胱组织只检测到 NAT1 活性,其活性与膀胱组织芳香胺-DNA 加合物水平正相关,而 NAT2 则主要在肝内表达。

五、肿瘤发生的多阶段性

肿瘤的发生(癌变)是一个受多因素作用、表现为多阶段的复杂过程。20 世纪 40 年代 Berenblum 等人的小鼠皮肤诱癌实验证实:癌变至少由两个既有区别又有联系阶段构成。第一个为激发(initiation)阶段,由致癌物(如 3,4-苯并芘等)引起,使正常细胞转变为潜伏性癌细胞,此过程是不可逆的;第二个为促进(promotion)阶段,由促癌物(如巴豆油等)促使潜伏性癌细胞进一步发展成为肿瘤,初期具有可逆性,后期是不可逆的。以后 Foulds 又提出肿瘤进展(progression)的概念。这就是肿瘤发生的多阶段学说(multistage hypothesis)。有人通过对常见肿瘤的流行病学资料进行统计分析和数学推导后,指出癌变为受累细胞多次突变的结果,并认为正常细胞需经过 3~7 次突变才能发展成癌。近十

余年来,对人类肿瘤(如结肠癌)发病过程的系统研究,逐步阐明了癌变多阶段过程涉及多个基因(包括癌基因、抑癌基因和 DNA 修复基因等)的改变,癌瘤的形成是这些基因突变累积的结果。

以人结肠癌为例,人结肠癌的形成经历了正常肠粘膜上皮过度增生、早中晚期腺瘤、腺癌、转移六个阶段。Vogelstein 等根据对结肠癌的遗传学研究和不同阶段的结肠癌标本中抑癌基因与癌基因的分析,提出了肿瘤多阶段的分子模型(图 13-6),发现①抑癌基因 APC 的丢失或突变是肿瘤发生的早期事件;②在早期腺瘤向中晚期腺瘤转变过程中出现癌基因 K-ras 的突变;③约 50%的晚期腺瘤和癌中存在 18q 的 LOH,涉及的基因可能是 DCC 和 DPC4/Smad4;④癌而不是腺瘤,具有高频率的 p53 基因突变;⑤癌转移还需要其他基因(如转移相关基因)的改变;⑥错配修复基因的作用与结肠癌变的特定阶段不直接相关,而是通过增加其他基因突变的频率使各阶段之间的转变更快。根据 Vogelstein 等的模型,人类结肠癌的发生是从抑癌基因 APC 的杂合性丢失开始的,APC 的缺失可以发生于生殖细胞或体细胞,导致逐渐增大的良性腺瘤。在良性腺瘤中常常有一个或几个细胞发生 ras 癌基因突变而导致进一步的克隆性生长。随后发生的抑癌基因 DCC/DPC4 和 p53 缺失或突变则完成了良性到恶性的演变过程。

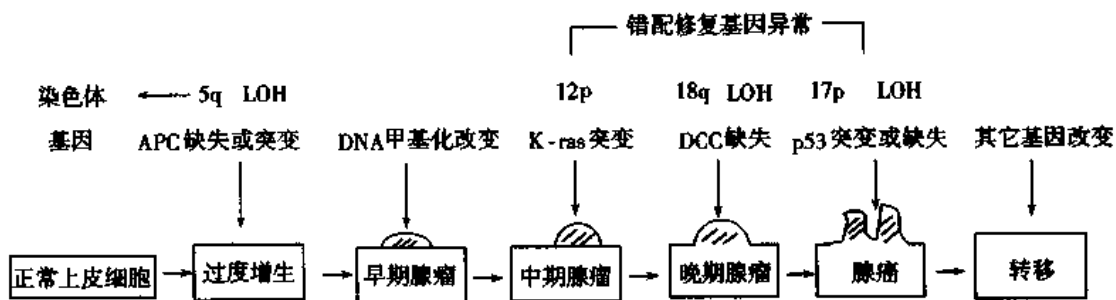


图 13-6 结直肠癌变过程的多基因改变

上述模型将结肠癌的病理形态与基因改变联系起来,同时也与癌变的多阶段学说相吻合,因而得到众多学者的重视。继结肠癌之后,在人类其他肿瘤如胃癌、卵巢癌等的研究中也得出了类似的模型。大量研究证明,单个基因的突变难以使正常细胞获得癌变所必需的全部性状,多个基因突变的累积效应(这种累积并非简单无序的,而是有一定的顺序及相互间的协同,且表现出一定的组织特异性)才是肿瘤发生的根本原因。这一认识对指导肿瘤的预防和治疗有重要意义。人们完全可在彻底弄清肿瘤发生机制之前,根据已掌握的肿瘤相关基因改变情况对肿瘤进行有针对性的基因预防和基因治疗,为人类最终控制和征服肿瘤奠定基础。

第三节 肿瘤转移的细胞和分子机制

肿瘤细胞不仅可在肿瘤原发部位无限制地生长,对瘤体邻近组织产生浸润性破坏;还可进入静脉、淋巴或神经鞘膜等体内的自然管道而转移(metastasis)至机体其它部位,形成新的继发性肿瘤。近年来,由于肿瘤转移动物模型的建立和细胞及分子生物学技术的

发展,肿瘤转移的研究已从单纯的形态学观察深入到了细胞分子水平。目前一般认为,肿瘤转移是一个多步骤过程,包括:①肿瘤细胞从原发部位脱离并向周围组织侵袭;②穿入血管或淋巴管,在循环系统中存活、转运;③到达远处靶组织后停驻,直至穿出管腔;④在靶组织中克隆生长,新血管生成,最终形成转移瘤。其中每一个步骤都涉及肿瘤细胞与宿主细胞及细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的相互作用,需要细胞粘附分子、运动因子、细胞外基质降解酶、血管生成因子等的参与。

一、细胞粘附分子与肿瘤转移

细胞粘附分子(cell adhesion molecules, CAMs)是指由细胞合成并组装于细胞表面或分泌至胞外基质(ECM)可促进细胞粘附的一类分子。目前已知的细胞粘附分子主要分为四大类(表 13-6),不同的粘附分子分别介导细胞间的同型(homotypic)或异型(heterotypic)粘附,以及瘤细胞和细胞外基质的粘附。粘附分子以表达上调(up-regulation)、下调(down-regulation)和它们在细胞膜上分布极性的变动而影响肿瘤细胞的转移表型。

表 13-6 部分与肿瘤转移有关的细胞粘附分子

粘附分子	相关肿瘤、肺癌	在肿瘤转移中的改变
整合素		
$\alpha_2\beta_1$	乳腺癌、肺癌	增加或减少
$\alpha_4\beta_1$	黑色素瘤	增加
$\alpha_5\beta_1$	乳腺癌、小细胞肺癌	减少
$\alpha_7\beta_1$	黑色素瘤	增加
$\alpha_V\beta_3$	黑色素瘤、乳腺癌	增加或减少
$\alpha_{IIb}\beta_1$	黑色素瘤	增加
$\alpha_6\beta_1$	结肠癌	增加
钙粘蛋白		
E-钙粘蛋白	乳腺癌、头颈部肿瘤	减少
免疫球蛋白超家族		
DCC	结直肠癌	减少
ICAM-1	黑色素瘤	增加
CEA	结肠癌	增加
其它因子		
选择素		增加
CD44	淋巴瘤	增加
67kD层粘蛋白受体	乳腺癌、结直肠癌、肺癌	增加

(一) 整合素

整合素(integrins)是一类广泛分布的具有二价阳离子依赖性的细胞表面糖蛋白。每种整合素分子都是由 α 、 β 亚基以非共价键缔合而成的异源二聚体。现已发现 14 种 α 亚基和 11 种 β 亚基,可组成 20 种不同的整合素分子,其配体分别为 I 型和 IV 型胶原、层粘连蛋白(laminin, LN)、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)、vitronectin, fibrinogen 等。整合素主要通过识别“精-甘-天冬氨酸”(GRD)三肽序列与配体特异性结合而介导细胞间或细

胞与 ECM 之间的粘附反应。最近有证据表明,细胞表面的整合素分子与配体结合后,可通过细胞内的某些蛋白激酶如蛋白激酶 C(PKC)、局灶粘附激酶(focal adhesion kinase, FAK)等传递信号并影响细胞运动,还对细胞分泌生长因子和酶类等活动起调节作用。实验研究发现,整合素的表达水平或分子结构随肿瘤转移的不同阶段而改变。在肿瘤转移的早期(即瘤细胞从原发肿瘤脱落),降低瘤细胞与基底膜或间隙基质蛋白的粘附,因此瘤细胞表面的某些整合素分子如 $\alpha_5\beta_1$ (FN 受体)的表达减弱;而当肿瘤细胞进入循环系统后,瘤细胞表面整合素分子如 $\alpha_2\beta_1$ (胶原/LN 受体)表达增强有助于转移灶的最终形成。

(二) 钙粘蛋白

钙粘蛋白(cadherins)是一类 Ca^{2+} 依赖性的细胞跨膜糖蛋白,主要介导同型细胞间的粘附,参与细胞分化、细胞极性和形态发生等过程。除已知的 E-、P-、N-、L-钙粘蛋白外,最近又发现了一些新成员,如 V-、M-、B-、R-及 T-钙粘蛋白等。与整合素分子一样,钙粘蛋白利用其胞外结构中“组-丙-缬氨酸”(HAV)序列来识别和介导同型细胞间的粘附反应。目前认为,E-钙粘蛋白基因是候选的转移抑制基因之一,它可能通过促进同型细胞间的粘附,使肿瘤细胞相互之间紧密相连,难以脱离原发部位进入周围的组织或血管,从而抑制转移的发生。研究表明,E-钙粘蛋白表达下调是多种恶性肿瘤如乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌等发生淋巴结转移的原因之一。体外基因转染实验证实,E-钙粘蛋白可限制或逆转恶性肿瘤细胞的侵袭行为。

(三) 免疫球蛋白超基因家族

这一类分子的细胞外结构中含有免疫球蛋白样折叠,因此被视为免疫球蛋白(Ig)的同源类似物。这类分子主要包括神经细胞粘附分子(NCAM)、I 型血管细胞粘附分子(VCAM-1)、I 型细胞间粘附分子(ICAM-1)和血小板源性生长因子受体(PDGFR)等。人们熟悉的癌胚抗原(CEA)和 DCC(deleted in colon cancer)基因产物亦属此类。这类分子中大多数成员参与非 Ca^{2+} 依赖性的细胞间粘附反应,与恶性肿瘤的转移有关。

(四) 选择素

选择素(selectins)是一类新发现的以糖基如唾液酸化路易斯 a 和 x 抗原(SLe^a 和 SLe^x)为其识别配体的跨膜蛋白。已发现至少三类选择素分子,即 E-、P-和 L-选择素。它们均具有一个独特的类似凝集素样的细胞外结构,该结构决定选择素参与神经氨酸酶敏感的糖基介导的识别过程。研究表明 E-和 P-选择素在决定进入循环的肿瘤细胞识别并停留于靶器官血管内皮细胞的过程中起重要作用。因此选择素可能与肿瘤转移的器官选择性有关。

除上述几类细胞粘附分子外,还有许多其它的细胞表面分子也介导细胞粘附反应,如 CD44、67kD LN 受体等。CD44 分子由于 RNA 剪接的不同,至少有 9 种 CD44 变异分子,其中表达外显子 V6 者和肿瘤转移的关系比较密切。有证据表明,肿瘤细胞表达 CD44 变异分子可作为一种“分子伪装”,以逃避宿主免疫系统的监视和杀伤,而达到转移的目的。67kD LN 受体是另一种能与 LN(层粘连蛋白)结合的非整合素类粘附分子,能识别 LNB₁ 链的“酪-异亮-甘-丝-精氨酸”(YIGSR)序列而与之特异性结合。正常上皮的 67kD LN 受体极化在基底膜表面,并与基底膜上的 LN 结合,使细胞附着于基底膜上;而转移性瘤细胞受体数量急剧增加,散布于整个瘤细胞表面,使瘤细胞能结合更多的 LN,从而促进瘤

细胞与基底膜的粘附,为穿过基底膜创造条件。

二、细胞外基质降解酶类与肿瘤转移

细胞外基质(ECM)包括基底膜和间隙基质(interstitial stroma),是细胞移动的天然屏障,主要由胶原(collagens)、非胶原糖蛋白(noncollagenous glycoproteins)、蛋白多糖(proteoglycans, PG)和氨基葡聚糖等大分子组成。胶原是ECM的主要组分,其中I、II、III型胶原主要存在于结缔组织和间隙基质中,IV型胶原是基底膜的主要成分。ECM中的糖蛋白包括LN、FN、内动蛋白(entactin)和成巢蛋白(nidogen)等。有证据表明,转移性的肿瘤细胞可产生或诱导产生降解ECM的水解酶(蛋白水解酶、内、外切糖苷酶及透明质酸酶等)。

与ECM降解有关的蛋白水解酶分为四大类,①丝氨酸蛋白酶如纤维蛋白溶酶及其酶原活化因子(plasminogen activator, PA);②基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)如胶原酶和基质溶解素(stromelysins, SLs);③弹力蛋白酶;④半胱氨酸蛋白酶如组织蛋白酶(cathepsins)B、L等。各种肿瘤中蛋白水解酶水平与其转移潜能相平行。如小鼠黑色素瘤中高转移的F10亚系瘤细胞质膜中组织蛋白酶B的活性比低转移的F1亚系瘤细胞高数倍。PA可将纤维蛋白溶酶原转变为纤维蛋白溶酶(plasmin)。后者除能破坏血纤维蛋白引起血凝块溶解外,还可降解ECM中的FN、LN和PG的蛋白核心,但不降解胶原和弹力蛋白。PA有尿激酶型(u-PA)和组织型(t-PA)两种形式,前者与大多数肿瘤的转移有关。如在肺癌、乳腺癌及其它人类肿瘤中,u-PA过度表达的癌细胞具有较强的转移能力。进一步研究还发现,u-PA本身也具有蛋白酶活性,可直接降解FN和其它ECM蛋白以及某些细胞因子前体如pro-HGF(肝细胞生长因子)等,并与细胞表面的u-PA受体结合,介导信号传递从而影响细胞分裂、粘附和迁移。

基质金属蛋白酶类(MMPs)是降解ECM的所有酶类中最重要的一类蛋白水解酶,具有以下特点:①酶活性部位含有一个Zn离子,去除Zn离子会明显抑制酶活性;②各种MMPs之间有序列同源性;③均以无活性的酶原形式产生,经有限的蛋白水解而被激活;④可被特异性金属蛋白酶组织抑制物(TIMPs)所抑制。MMPs按其作用的底物可分为三类:①间质胶原酶(又称I型胶原酶或MMP1)及多形核细胞胶原酶(MMP8);②IV型胶原酶或明胶酶,有72kD(MMP2)和92kD(MMP9)两种;③基质溶解素(SLs),包括SL-1(蛋白多糖酶或MMP3),SL-2(MMP10)、PUMP-1(matrilysin或MMP7)和SL-3等。在乳腺癌、结直肠癌和头颈部鳞状细胞癌中,MMPs的表达和酶活性水平随肿瘤恶性程度增加而显著增强。

应该明确的是在机体的正常条件下,各种蛋白水解酶的合成、分泌及其降解活性在时间和空间上都受到严格调控。蛋白酶及其抑制物往往是同时存在的,并保持一定的平衡。这对于蛋白酶参与正常的生理过程是必需的。而在恶性肿瘤的演进过程中,蛋白酶及其抑制物之间是不平衡的,通常抑制物表达降低,使各种蛋白酶活性得以增强,从而发生ECM的降解,促进肿瘤细胞侵袭周围组织和向远处转移。已知许多蛋白水解酶都有各自的特异性抑制物。除上述的TIMPs外,PAI特异性地抑制PA的活性,cystatins特异性抑制半胱氨酸蛋白酶如组织蛋白酶B、L等的活性。蛋白酶对其抑制物的调控非常敏感,例

如,高转移的乳腺癌细胞与其亲代细胞相比,TIMP mRNA 的表达较低,尽管两者分泌等量的胶原酶,但前者的胶原酶活力较高。此外,各种蛋白水解酶之间还存在某种形式的协同作用,并以瀑布式级联反应来完成 ECM 的降解过程。例如,PA 的激活可能是蛋白酶级联反应的中心环节,PA 活化产生的纤维蛋白溶酶可通过有限的蛋白水解激活 MMPs,使酶促反应进一步扩大。

三、细胞运动因子与肿瘤转移

活跃的细胞运动能力是影响肿瘤转移过程(尤其是穿入和穿出血管)的重要因素之一。现知许多因子可影响细胞的运动能力,如生长因子及其受体、ECM 成分和宿主来源的扩散因子(SF)等。晚近,Liotta 等又发现癌细胞能分泌一种刺激癌细胞本身运动的促进因子,称为自分泌运动因子(autoocrine motility factor, AMF),其分子量约 60kD,能特异性增强肿瘤细胞运动能力,其受体则为对百日咳毒素(PT)敏感的分子量为 78kD 的细胞表面糖蛋白(gp78),该受体的信号传导受 G 蛋白调节,但 cAMP 不是必需的第二信使。最近又分离出一种新的运动刺激因子 autotaxin (ATX),其分子量为 120kD,氨基酸序列与已知的生长因子或其它促运动因子无同源性,可能是 AMF 家族的一个新成员,也是通过 G 蛋白偶联的细胞表面受体介导而发挥作用。

1970 年 Hayashi 提出癌细胞可能有趋化性。后来日本学者从大鼠腹水型肝癌中分离出分子量分别为 78kD 和 14kD 的两种趋化因子,合并应用能使癌细胞定向运动。近来证明,层粘连蛋白(LN)作为一种化学趋化物质刺激癌细胞移动,高转移的癌细胞表面具有内源性 LN 受体,而低转移癌细胞表面则缺如。体外培养的癌细胞在外源性 LN 存在时,转移性明显增加。

此外,前面讨论过的许多细胞粘附分子都与细胞骨架蛋白相连,除影响细胞形态外,对细胞运动也有重要作用。

四、肿瘤血管生成因子与转移

原发瘤(主要是实体瘤)形成初期常无血管生成,瘤细胞获取营养主要通过弥散途径,但肿瘤长至直径 2~3mm、细胞数达 10^7 左右时,特别是肿瘤的中央部分单靠弥散途径已无济于事。必须有新生的毛细血管和小血管生长来提供营养物质和氧。转移瘤细胞到达靶器官静脉周围基质约 2~3 小时后开始生长,18 小时后即有新生的毛细血管从已存在的小静脉壁长出,以营养新长成的瘤结。用动物实验和体外研究都证明肿瘤的生长离不开毛细血管的形成。

癌细胞之所以能吸引新生的毛细血管长入,是因为宿主细胞和瘤细胞本身能分泌促进血管形成的可溶性物质,即肿瘤血管生成因子(Tumor angiogenesis factor, TAF)。这些因子能促进宿主毛细血管和小静脉内皮细胞的分裂并刺激毛细血管的生长,为肿瘤(含转移瘤)提供继续增殖和播散的条件。血管生成因子很多,常见的有肽类细胞因子如 aFGF、bFGF、EGF、TGF α 、TGF β 、IL1 α 、IL8、TNF α 和非肽类生长因子如肝素、前列腺素 E1/E2 等。目前又发现了一些较特异的血管生成因子,如 1985 年 Fett 等从结肠癌细胞株 HT-29 培养上清液中分离出一种分子量为 14kD、等电点 >9.5 的单链蛋白,称为血管

生长素(angiotenin),有强烈的诱发血管生成作用。随后人们克隆了血管生成素的基因,发现它与人胰核糖核酸酶有35%同源。血管内皮细胞生长因子(VEGF)是从垂体细胞培养液中分离的一种分泌性糖蛋白,能与肝素结合,特异性地促内皮细胞分裂,并增加血管的通透性。

在血管生成因子刺激下内皮细胞不断分裂增殖,血管就可持续生长;但实际上,正常和肿瘤组织内血管生长总是能达到一种平衡状态,说明除促血管生成因子外,还存在抑制血管生成的因子。近年来在分离血管生成抑制因子方面有了重大进展。例如从肿瘤细胞中分离出来的血管生成抑制因子 angiostain,具有强烈的抑制肿瘤血管生成的作用,并表现出明显的抑制肿瘤转移的能力。最近又从鼠内皮细胞分离出一种称为 endostatin 的蛋白质,其效应与 angiostain 相似。此外,肝素酶、软骨源性抑制因子(CID)、IFN α 、IFN β 、TIMPs 等都具有抑制血管生成的作用。了解血管生成抑制因子,不仅有助于阐明血管生长的调控机制,也为肿瘤的治疗开辟了新途径。

五、肿瘤转移的基因调控

肿瘤的转移涉及多种基因及其产物的作用。按其作用性质可分为两大类(表 13-7):一类是诱发或促进肿瘤转移的基因,称为转移基因(metastasis genes 或 metastogenes);一类是抑制肿瘤转移的基因,称为转移抑制基因(metastasis suppressor genes)。

表 13-7 部分与肿瘤转移相关的基因

转移相关的基因	转染实验用的细胞
诱发或促进转移的基因	
Ras	NIH/3T3 细胞
mos, fes, fms, src	NIH/3T3 细胞
Myc	神经母细胞瘤细胞
Fos	src 转染的大鼠瘤细胞
p53(突变型)	鼠膀胱瘤细胞
HER2/neu	大鼠结肠腺瘤细胞
抑制转移的基因	
腺病毒 2 型 E1A	ras 转染的大鼠胚胎成纤维细胞
MHC class 1	ras 转染的大鼠胚胎成纤维细胞
TIMP-1	鼠 Swiss 3T3 细胞
Nm23	鼠 K-1735 TK 黑色素瘤细胞

(一) 转移基因

实验证明,肿瘤的转移性和致瘤性(tumorigenicity)是相对独立的,它们应由不同的遗传因子所决定。由此推想,肿瘤的转移基因应不同于癌基因或抑癌基因。然而在癌基因的研究过程中发现,转移基因大多与癌基因有关。将某些癌基因转染至合适的受体细胞可引起完全的转移表型。例如,活化的 ras 基因转染人、鼠多种类型的细胞(包括二倍体细胞)都可产生有高转移性的转化细胞,并在裸鼠中致瘤和转移。其它癌基因包括 v-mos、v-raf、v-src、v-fes 和 v-fms,以及突变型 p53 等均能使合适的受体细胞产生转移表型。

此外还发现 N-myc 基因和 HER2/neu 基因的扩增、L-myc 基因的限制性酶切片断长度多态性(RFLPs)及 DCC 基因的 LOH 等与某些人体肿瘤的转移有关。

可是同样是 ras 癌基因、突变型 p53 基因转染某些细胞,却不能使其转染的细胞发生转移。用 2 型腺病毒 E1a 基因和 c-Ha-ras 基因共转染大鼠胚细胞可抑制单独用 c-Ha-ras 基因转染引起的转移能力,但不抑制停滞非依赖性生长和裸鼠的致瘤性。这些结果提示癌基因本身可能与转移表型没有直接的因果关系,而是通过其下游途径在肿瘤转移中发挥作用,而且某一特定癌基因的作用还取决于宿主细胞的遗传背景。

多数癌基因产物都是细胞信号传导系统的组成成分。可以设想,癌基因通过其产物参与跨膜信号传递途径,以调节细胞内一系列效应基因的表达,从而影响细胞表型发生恶性改变(如致瘤、转移等)。利用某些癌基因(主要是 ras)转染细胞的实验模型,已发现确实存在一些能应答癌基因的转移效应基因产物,其中包括蛋白酶及其抑制物(如 IV 型胶原酶、TIMP 等)、钙结合蛋白和与细胞运动有关的细胞因子等。这些效应基因被癌基因激活或抑制,以某种协同方式共同诱导转移的形成。同时也发现由于一些转移效应基因对癌基因信号不应答或应答错误,使得癌基因无法诱导细胞发生转移。这些实验从不同方面说明,癌基因产物作为信号传导者在肿瘤转移过程中起着某种间接的促进作用。

(二) 转移抑制基因

体细胞融合、DNA 转染、RFLPs 分析和递减杂交(subtractive hybridization)等实验都显示肿瘤转移过程中存在着转移抑制基因。如前面所述的 E 型钙粘蛋白(E-cadherin)、2 型腺病毒 E1A 基因等均属于转移抑制基因的范畴,但目前研究最多也最具特征的转移抑制基因主要有两类,即 nm23 基因和金属蛋白酶组织抑制物(TIMPs)基因。

1. nm23 基因 nm23 基因(nm 为 nonmetastatic 的缩写)是 1988 年 Steeg 等在 K-1735 鼠黑色素瘤细胞系中用递减杂交法分离出的一种与肿瘤转移有关的基因。该基因在 K-1735 低转移细胞株中的表达强度是高转移细胞株的 10 倍。亚硝基甲基脲(NMU)诱发的大鼠乳腺肿瘤、ras 和 2 型腺病毒 E1a 基因共转染的大鼠胚胎成纤维细胞中,也证实 nm23 mRNA 水平的降低与转移表型密切相关。

人基因组中存在两个与 nm23 同源的基因,均位于 17q21。它们编码两个分子量为 18.5kD 和 17kD 的蛋白,分别用 nm23-H1 和 nm23-H2 表示。在人乳腺癌中,nm23-H1 的表达与淋巴结转移呈负相关。最近有证据表明,nm23 基因的突变和扩增与神经母细胞瘤和结肠癌的恶性表型增强有关。在部分人结肠癌、神经母细胞瘤、前列腺癌中 nm23-H1 基因并不表现为转移抑制基因,相反,其表达水平升高与癌细胞增生有关。1993 年还发现 nm23-H2 基因编码产物是一种转录因子 PuF(purine binding factor),能激活 c-myc 癌基因。这说明,nm23 基因作为一种转移抑制基因的角色受到了挑战。

nm23 基因的生化功能目前尚未完全阐明。有证据表明,人 nm23 基因产物 NM23 蛋白氨基酸序列同果蝇的异常翼盘(abnormal wing discs, awd)基因产物有 78% 同源。已知 awd 基因突变不影响果蝇的胚胎发育,但影响以后许多组织的形态发生,引起分化异常甚至细胞坏死等。在小鼠胚胎发育中也发现,nm23 基因的表达与上皮细胞分化过程密切相关。因此,nm23/awd 基因不表达或表达降低可导致发育和分化异常以及肿瘤演进至转移状态。另一重要发现是 NM23 的序列与二磷酸核苷激酶(NDPK)高度同源,其本身

也具有 NDPK 的活性。NDPK 的改变,一方面可引起纺锤体异常,导致非整倍体形成,从而促使肿瘤演进;另一方面可通过细胞骨架和细胞对信号反应的改变,促进细胞运动而参与转移过程。

总之 nm23 基因的功能包括:①NM23-H2 的序列与转录因子 PuF 99%同源,可体外启动 c-myc 基因的转录;②NM23 蛋白具有细胞因子样活性,可影响免疫细胞的分化;③nm23基因产物表达于细胞表面,并具有整合素结合基序(integrin binding motif)的功能,其数量变化影响瘤细胞的粘附能力,从而与肿瘤转移过程相关。

2. 金属蛋白酶组织抑制物基因 金属蛋白酶组织抑制物(TIMPs)可特异性抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的蛋白水解活性。已知 TIMPs 有两种,TIMP-1 是一种分子量为 28.5kD 的糖蛋白,可与活化的间质胶原酶、基质溶解素和活化及未活化的 92kD IV型胶原酶以 1:1 比例结合,其编码基因位于人 Xp11。TIMP-2 是新发现的一种分子量为 21kD 的非糖蛋白,其氨基酸序列与 TIMP-1 有 37%一致和 65.6%同源,但两者在免疫学上是独立的。TIMP-2 的编码基因也已定位于鼠 11 号染色体和人 17q25。Northern 杂交表明,TIMP-2 和 TIMP-1 基因的转录模式不同,提示两种基因有各自不同的表达调控方式。从 MMPs 的作用来看,TIMP-2 比 TIMP-1 更易与 72kD IV型胶原酶结合。

许多实验证实 TIMPs 表达改变与肿瘤细胞的转移能力相关。例如,加入重组 TIMP-2 或引入 TIMP-2 基因并使其高度表达,可使多种体外培养的恶性肿瘤细胞的转移能力降低;而用反义 TIMP-1 RNA 转染鼠 3T3 细胞使 TIMP-1 表达下调,可导致转染细胞体外侵袭力增强,并在裸鼠体内形成转移。这些实验从不同方面证明 TIMP mRNA 含量与肿瘤细胞的转移能力呈负相关,TIMPs 基因可能是一种转移抑制基因。最近有实验表明,TIMPs 还具有抑制血管生成的作用。

(陈主初)

主要参考文献

1. 曾益新主编. 肿瘤学. 北京:人民卫生出版社,1999
2. 来茂德主编. 医学分子生物学. 北京:人民卫生出版社,1999
3. 曹世龙主编. 肿瘤学新理论与新技术. 上海:上海科技教育出版社,1997
4. Bishop JM and Weinberg RA, Molecular Oncology, New York, Scientific American Library Inc. 1996
5. Vogelstein B and Kinzler KW, The Genetic Basis of Human cancer, New York, McGraw-Hill Companies Inc. 1998
6. Devita VT, Hellman S and Rosenberg SA, Cancer-Principles & Practice of Oncology, 5th Edition New York, Lippincott-Raven Publishers, 1997
7. Tripathy D, Neoplasia, In: Pathophysiology of Disease, 3rd Edition, McPhee S, Lingappa VR Ganong WF et al(eds). New York, McGraw-Hill companies Inc. 2000, p79-97

第四篇 器官系统病理生理学

第十四章 心血管病理生理

心脏和血管组成的循环系统,其基本功能是以一定的血流量灌注各器官组织,以保证氧、代谢底物、调控物质的输送以及代谢产物的清除。导致血流灌注异常的主要病理过程有休克、高血压、低血压、动脉粥样硬化、心律失常及心力衰竭等。据世界卫生组织估计,至2020年以心力衰竭及脑卒中为代表的心血管病将成为全球第一位的致死和致残原因。为此,本章主要围绕以下两个问题展开讨论:①各种心脏病何以使心脏由适应(代偿)走向衰竭;②高血压时血压为何被保持在对机体有害的高水平上。

第一节 心力衰竭

一、心力衰竭的概念与始动环节

(一) 基本概念

1. 循环衰竭、心力衰竭与心肌衰竭 生理条件下,心脏的泵血功能能够广泛适应机体不同水平的代谢需求,表现为心排出量(即心输出量,cardiac output, CO)可随机体代谢率的增高而增加。这主要是通过对三个变量的调控实现的:①心室充盈量;②心肌舒缩活动的强度和速度;③心率。这三个环节中任一因素的调控障碍都可能使CO减少(表14-1)。

表 14-1 心排出量减少的原因及机制

原 因	机 制
1. 血容量减少或(和)血管容量增大	静脉回心血量减少(外周循环衰竭)
2. 心包疾病及二尖瓣狭窄等	心室充盈受限
3. 严重心律失常	心(室)率过慢或过快
4. 心室负荷急剧增加	心室射血能力相对不足
5. 持续的心室负荷过重	继发性心肌收缩或(和)舒张性能降低
6. 心肌病变或(和)心肌代谢障碍	原发性心肌收缩或(和)舒张性能降低

血液循环中某个组分异常,包括心脏、血管、血容量以及血液的改变等,所致的心排出量绝对或相对不足,统称为循环衰竭(circulatory failure)。由于心脏自身的泵血功能严重

受损,表现为心排出量减少,不能满足组织的代谢需求,以及神经-体液调节活动异常的病理过程,称为心力衰竭(heart failure)。心泵功能受多种因素影响,心肌以外的原因,包括表 14-1 所列之 2、3、4 项原因(如急性二尖瓣反流),也可导致心力衰竭。但心脏作为一个肌肉器官,导致其泵血功能严重受损最根本的机制是心肌收缩能力(contractility)或(和)舒张性能(diastolic properties)的原发性或继发性降低。导致心力衰竭的心肌舒缩性能严重降低即称心肌衰竭(myocardial failure)。

2. 心室功能异常及充血性心力衰竭 泵功能包括舒张期充盈和收缩期射血两个方面。舒张功能异常(受损)是指在高于正常水平的充盈压下才能使心室达正常的充盈量,而收缩功能异常(受损)是指在增高的充盈量下,搏出量正常甚至减少。两者均可由心室充盈-射血活动的机械性异常(如缩窄性心包炎、主动脉瓣反流等)所引起。但通常是指心肌收缩能力或舒张性能降低。心泵功能损害的初期,通过各种代偿活动可使 CO 维持在相对正常水平。即静息状态下 CO 正常,仅在体力活动时泵功能储备可降低。此时无明显体力活动受限及临床症状,称为心室功能异常(ventricular dysfunction),包括收缩或(和)舒张功能异常。进一步发展到出现心排出量减少和充盈压升高所致的临床症状及体征时,即称心力衰竭。约 30%~40% 的心力衰竭病人,其心室收缩功能正常(射血分数(EF)≥50%),而有舒张功能异常所致的心室充盈受损或心室舒张末压升高,称为舒张性心力衰竭(diastolic heart failure)。心室收缩功能明显降低者(EF≤45%),称为收缩性心力衰竭。后者大多伴有不同程度的舒张功能异常及心室舒张末容量增大,因此一般即称为心力衰竭。大多数心力衰竭,尤其是呈慢性经过时,由于钠、水潴留和血容量增加,使静脉淤血及组织水肿都表现得十分明显,心腔也通常扩大,称为充血性心力衰竭(congestive heart failure)。

3. 心房衰竭与心室衰竭 心力衰竭通常指心室泵血功能严重受损,即心室衰竭。高血压性心脏病及左侧心瓣膜病等通常引起左心室泵血功能障碍,称为左心衰竭。肺源性心脏病(肺心病)、右侧心脏瓣膜病等可导致右心室泵血功能障碍,即右心衰竭。心肌炎、心肌病等心肌病变可同时累及两心室,左心衰竭可发展到合并右心衰竭,此时两心室泵血功能均受损,即全心衰竭。临床上左心衰竭与右心衰竭的区分,主要是依据肺循环淤血及体循环淤血何者为主,因为单纯的一侧心室衰竭通常是不存在的。这是由于:①一侧心室排血量一般不会显著高于另一侧;②一侧心室功能异常可通过神经内分泌及旁(自)分泌调节机制引起另一侧心室异常;③一侧心室功能异常(如舒张末压升高)可通过心室相互依赖机制(ventricular interdependence),即由于完整心包的限制作用及共用室间隔导致心室相互作用,而影响另一侧心室。

心房收缩在心室充盈中起着初级泵作用。心房收缩时排入心室的血量约占心室充盈量的 15%~20%,心动过速时此比例会显著增大。心房收缩功能的降低或缺失,在正常人及轻症心脏病患者,一般不会对心室泵血功能造成明显影响。但在泵功能储备显著降低的心脏病者,则可导致心室充盈受损及心排出量减少。心房排血能力绝对或相对不足导致或诱发心泵功能障碍,称为心房衰竭。常见原因有:①心律失常如房颤或心房扑动;②二尖瓣或三尖瓣狭窄;③心房肌损伤。

4. 高排出量性和低排出量性心力衰竭 多数心脏病发展到心力衰竭时,CO 显著低

于正常,即低排出量性心力衰竭。某些原因,如甲状腺功能亢进、严重贫血、严重 VitB₁₂ 缺乏(脚气病)及动-静脉瘘等引起的心脏病,发展到心力衰竭时,CO 可正常甚或高于正常水平,但较心力衰竭前即代偿阶段显著降低,不能满足上述病因造成的高水平的代谢需求,称为高排出量性心力衰竭(图 14-1)。

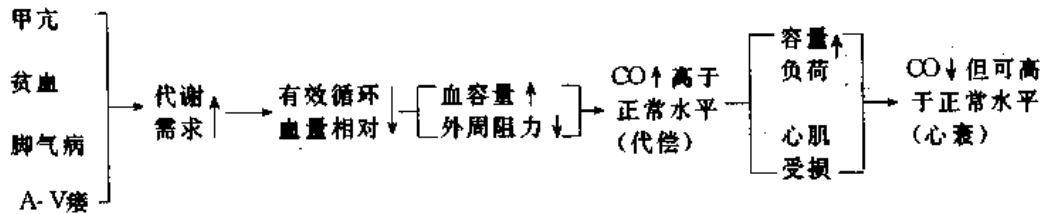


图 14-1 高排出量性心力衰竭的原因及机制

(二) 心力衰竭的始动环节

心力衰竭的病因很多,除前述心肌衰竭以外的一些原因可直接导致心力衰竭外,大多数心脏病是通过心肌受损及负荷过重两个环节,妨害心脏的泵血功能、启动心力衰竭发展进程并最终导致心力衰竭的。部分心肌受损可使未受损心肌负荷加重,而长期负荷过重又可导致心肌细胞丧失(后述)。因此若病因持续作用,各种心脏病最终均可能发展到心力衰竭。

1. 心肌受损 心肌本身的结构性或代谢性损害可致受累的心肌舒缩性能原发性降低。常见原因有:

(1) 心肌病变:心肌梗死、心肌炎以及各种心肌病等,由于心肌细胞变性、坏死及心肌组织纤维化,导致心肌舒缩性能原发性降低。

(2) 心肌代谢障碍:心肌缺血(冠心病)、缺氧(肺心病、严重贫血)以及严重维生素 B₁ 缺乏等,不仅可引起心肌能量代谢障碍,久之可导致心肌病变(如缺血性心肌病),从而使心肌舒缩性能原发性降低。

2. 心室负荷长期过重 原本正常的心肌,面临过重的工作负荷时,会发生适应性改建过程并最终导致心肌舒缩性能的继发性降低。

(1) 压力负荷过重:又称为后负荷过重。动脉血压升高(如高血压、肺动脉高压)、瓣膜狭窄(如主动脉瓣或肺动脉瓣狭窄)、以及流出道阻力增大(如主动脉缩窄)均可使心室收缩时的阻力负荷(即压力负荷)增大。

(2) 容量负荷过重:又称前负荷过重。主要见于下列原因导致的心室舒张末容量增大:①瓣膜反流(如主(肺)动脉瓣关闭不全);②心内分流(如房间隔缺损或室间隔缺损);③高动力循环(如甲状腺功能亢进、贫血、脚气病等)。

临床观察和对心力衰竭动物模型的研究均一致表明,在上述病因(如急性心肌梗死)作用下并不一定立即引起心力衰竭。尤其是高血压和各种器质性心脏病造成的慢性负荷过重,常有一代偿阶段。啮齿动物持续数月,人可能维持多年,此期间并无心力衰竭的临床表现。这是由于体内多种适应性和代偿性调节机制被激发、动员起来,从而使心脏泵血功能可在一段时间内维持在相对正常水平。

二、对心脏泵血功能的适应和代偿机制

心泵功能损害会引起体内相互关联的三方面的适应性变化：①心脏对工作负荷增加及神经-体液调节改变的适应；②神经-体液调节机制对心泵功能损害所引发的血流动力学稳态破坏趋势的适应；③组织对低灌注状态的适应。这些适应性调节变化，在最初的心功能代偿阶段（即急性期与代偿期），对于维持心泵功能、血流动力学稳态及重要器官的血流灌注，起着十分重要的代偿作用。然而随着时间的推移，它们有害作用的一面逐渐显现出来，反而成为促使心泵功能损害加重及心力衰竭进展的重要因素。

（一）动用泵功能储备

心脏的适应机制包括迅速启动的代偿机制（功能性调整）和缓慢持久的适应机制（结构性改建）。快速启动的代偿活动实际上是机体对生理应激（如运动、失血）的反应，即通过对前述三个变量的调控动用泵功能储备（图 14-2）。

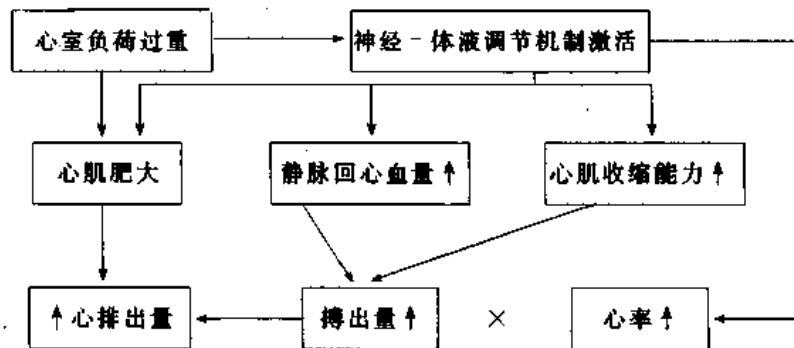


图 14-2 支持心脏泵血功能的代偿机制

1. 增加前负荷，通过心泵功能的自身调节（Starling 机制）使搏出量增加 心室的前负荷主要取决于心室舒张末压力（即充盈压）。在心室顺应性不变的情况下，它是由心室舒张末容量所决定的。神经-体液调节机制（下述）通过钠、水潴留和容量血管收缩使体循环平均充盈压升高，静脉回心血量增加，从而使心室舒张末容量及充盈压增大。以左心室为例，左室充盈压由通常的 0.7~0.8kPa（5~6mmHg，1kPa=7.5mmHg，以下均用 mmHg 表示）增大到 12~15mmHg 时，心肌的初长度达最适水平。肌小节的长度也由 1.7~1.9 μm 增加到 2.0~2.2 μm 。此时粗细肌丝处于最佳重叠状态，肌丝对钙的敏感性增高。因此在 Ca^{2+} 浓度瞬间升高幅度不变的条件下，使心肌细胞收缩强度增大，搏出量增加。

心泵功能的自身调节（异长调节）通常是在心肌收缩能力绝对或相对降低（如后负荷剧增），引起回心血量与搏出量不相适应时，发挥快速、应急性调节作用。由于左室充盈压 >18mmHg 时，心室僵硬程度剧增，舒张末容量不再增加，因此在未发生心室结构性扩张时，左室舒张末容量只能增加 10%，此机制的代偿作用有限。随着心肌收缩能力降低（衰竭期），心室功能曲线趋于低平，即搏出量低而固定（图 14-3）。此时充盈压升高非但不能使搏出量显著增加，反而使它的三个有害作用充分地表现出来：①充盈压过度增加使静脉淤血加重；②心腔半径增大使收缩期室壁应力增加，导致心肌耗氧量增大；③舒张末压升高和心肌静息张力增大，增加了舒张期心脏血液灌注阻力，可致心内膜下心肌缺血。

性适应不只是有量的增加(心肌肥大),还伴随着质的变化(细胞表型改变);②不只是心肌细胞,非心肌细胞(成纤维细胞、血管平滑肌细胞及内皮细胞等)及细胞外基质(主要是胶原纤维)也发生了深刻的变化。由于这三方面(心肌细胞、非心肌细胞及细胞外基质)在基因表达改变的基础上所发生的变化,使心脏的结构、代谢和功能都经历了一个模式改建的过程,称为心室重塑(ventricular remodeling),或心肌改建(myocardial remodeling)。

1. 心肌肥大 心肌细胞重塑包括心肌细胞肥大和心肌细胞表型改变,心肌肥大实际上是表型改变的后果之一。

(1)概念:器官生长通常受两个基本因素控制:①与所在个体的整体大小相匹配;②与所承受的功能负荷相匹配。功能负荷增加导致器官大小与机体大小的比值增大称为肥大(hypertrophy)。心肌肥大在细胞水平是指心肌细胞体积增大(myocyte hypertrophy);在组织水平是指心肌质(重)量增加(myocardial hypertrophy)。临床上常可用各种无创性方法检测心室壁厚度,因此心肌肥大又称为心室肥厚(ventricular hypertrophy)。

在胚胎发育阶段及新生儿期,心脏的生长过程是通过心肌细胞增殖(hyperplasia)和心肌肥大两种方式完成的。绝大多数学者认为,哺乳类动物于出生后不久,心肌细胞即丧失了有丝分裂能力而成为终末分化细胞。因此心肌肥大主要指心肌细胞体积增大伴非心肌细胞及细胞外基质相应增多所致的心室质(重)量或(和)室壁厚度增加。

(2)类型:依据原因可将心肌肥大分为两大类:部分心肌细胞丧失时发生的心肌肥大称为反应性心肌肥大(reactive hypertrophy);长期负荷过重引起的心肌肥大称为超负荷性心肌肥大(overloading hypertrophy)。后者又可区分为压力超负荷性及容量超负荷性两个基本类型。压力超负荷性的特征是心室壁显著增厚而心腔容积正常甚或减小,使室壁厚度与心腔半径之比增大,又称为向心性肥大(concentric hypertrophy)。容量超负荷性则是心腔半径显著增大而室壁厚度成比例的增大,室壁厚度/腔半径比值正常,又称为离心性肥大(eccentric hypertrophy)。这两种不同类型的形成机制是:压力超负荷时,收缩期室壁应力的急剧增加导致增多的肌节及肌原纤维平行排列,使心肌细胞增粗而使室壁增厚;而容量超负荷时,舒张期室内压升高,舒张期室壁应力增大引起肌小节串联性增生,导致心肌细胞长度增加而使心腔容积增大。心腔半径增大又使收缩期室壁应力增大(见下文Laplace定律),接着如同压力超负荷一样,刺激肌节并联性增生,再引起与心腔半径成比例的室壁增厚。

(3)代偿意义与不良后果:两种心肌肥大都是对室壁应力变化的适应并最终使室壁应力“正常化”。依Laplace定律, $S = pr/2h$ 。压力超负荷性心肌肥大时,在心肌收缩产生的室壁应力(S)不变的条件下,由于室壁厚度(h)增大而心腔半径(r)变化不大,即可使室内压(p)显著增大,因而可克服增大的射血阻抗(如高血压)而维持搏出量正常。而容量超负荷性心肌肥大时,由于心室的结构扩张,心室舒张末容量增大而舒张末压(P)可保持正常,且r/h比值正常,因而可使舒张期室壁应力(S)保持正常。同时,由于心室容积增大及心室腔内周径增大,在每个收缩单位缩短程度不变(此时射血分数不变)的条件下,即可使搏出量增大而满足机体增高了的代谢需求(如甲状腺功能亢进)。

然而由于两种肥大本身的内在缺陷,如向心性肥大可致心肌缺血及舒张功能异常,而离心性肥大可致功能性二(三)尖瓣反流(后述)及收缩功能异常;更重要的是由于心肌细

胞表型改变及间质胶原增生,肥大心肌最终会由于继发的舒缩性能降低而走向衰竭,两类心肌肥大都会转向进行性心腔扩大。

2. 心肌细胞表型改变 表型(phenotype)改变即由于所合成的蛋白质的种类变化所致的心肌细胞“质”的改变。表型改变的主要机制是同工型转换(isoform switches)。几乎所有已研究过的心脏蛋白质均各自属于一个同工型家族,即完成同样功能而一级结构略有差异,因而活性不同的一组蛋白质。如肌钙蛋白 C 有两个同工型,而肌球蛋白重链则有 10 个同工型。这些同工型可能是不同基因表达的产物,如肌球蛋白重链。有的则是选择性剪接形成的,如肌钙蛋白 T 亚单位。在不同的发育阶段(如胎儿期与成人期)、不同的组织(如骨骼肌与心肌、心房与心室)及不同的功能状态下,通常只主要表达一种同工型。表达的同工型由另一种替换即称同工型转换。在引起心肌肥大的机械信号和化学信号刺激下,通常在成年个体心脏处于静止状态的胎儿期基因被激活,并表达胎儿型蛋白质;而另一些基因的表达则受到压制,从而发生同工型转换而使细胞表型改变。转型的心肌细胞和非心肌细胞由于分泌活动增强,还通过它们分泌的细胞因子和局部激素而相互作用,进一步促进细胞生长、增殖及表型改变,从而使细胞器(包括细胞膜、线粒体、肌浆网、肌原纤维及细胞骨架)发生了在蛋白质分子水平的变化。因此表型改变是肥大心肌舒缩功能降低的主要机制(后述)。

除上述同工型转换属于正常基因的表达改变(失活或活化)外,心肌在分子水平的重塑,还可能是某些基因表达过度、缺失或突变的结果。值得注意的是线粒体基因(mtDNA)无组蛋白及自身修复系统,极易受到氧自由基等因素损伤而引起突变。mtDNA 与核基因(nDNA)共同编码氧化磷酸化系统(OXPHOS)5 个酶复合体的多肽链。由于两部分基因的调控机制不同,可能使 mtDNA 转录落后于 nDNA 转录,从而导致蛋白质水平的改变。新近发现有些基因突变对机体是有利的,可以解释心力衰竭进展的个体差异。如一磷酸腺苷脱氢酶-I 基因突变的病人其心力衰竭发展较慢,存活时间较同等程度心力衰竭而无此基因突变(野生型等位基因纯合子)的病人要长。可能是基因突变后,该酶将 AMP 降解为 IMP 的活性降低,使由 AMP 生成的腺苷增多而发挥保护作用。

3. 非心肌细胞增生及细胞外基质改建 心脏由心肌细胞(占细胞总数 1/3,心肌体积 70%),非心肌细胞(占细胞总数 2/3,包括成纤维细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等)及细胞外基质(extracellular matrix,ECM)组成。ECM 是存在于细胞间隙、肌束之间及血管周围的结构糖蛋白、蛋白多糖及糖胺聚糖的总称。其中最主要的是纤维状的 I 型和 III 型胶原。它们与少量的其它胶原(IV、V、VI 等)组成的胶原网络,包绕并连接心肌细胞(肌内膜)、心肌束(肌束膜)以及血管,并延续成心外膜及心内膜(肌外膜),最终附着于由致密结缔组织、室间隔膜部、纤维三角与纤维环组成的心纤维骨架上。这样一个网络结构,不仅构成使心肌细胞、血管及神经末梢能有序组合起来的骨架和网络,而且参与力的传递及整合,因而是决定心肌伸展及回弹性能(僵硬度)的重要因素。

在心肌细胞肥大的同时,间质中的多潜能成纤维细胞也在机械负荷及化学信号的刺激下迁移、活化,成为有增殖和分泌能力的心脏成纤维细胞(Myofbs)。心脏成纤维细胞一方面表达生长因子(TGF- β_1 、FGF 等)及其受体(Ang II、TGF- β 及 ET 的受体等)使其增殖;表达 α -肌节肌动蛋白(α -SMA)和粘附分子使其能迁移、收缩。另一方面分泌大量不同

类型的胶原及 ECM 其它成分,同时又合成降解胶原的间质胶原酶(基质金属蛋白酶 1, MMP-1)、明胶酶(基质金属蛋白酶 2 和 9)以及组织 MMP 抑制剂(TIMP),从而通过对胶原合成与降解稳态的调控,使胶原网络结构的生物化学组成(如 I 型与 III 型胶原的比值)和空间结构都发生了改变,称为胶原网络的生化改建(biochemistic remodeling)及结构改建(structural remodeling)。

胶原改建也是一种适应。III 型胶原主要包绕心肌细胞并构成心肌细胞之间及肌束之间纤细的、具弹簧样螺旋结构的侧向连接,它的伸展性及回弹性较好。改建早期在胶原降解增强的同时,III 型胶原常明显增多。这对于心肌细胞肥大、肌束组合的重新排列及心室的结构扩张无疑是十分有利的。而 I 型胶原是与心肌束平行排列的粗大胶原纤维的主要成分,它的增加可提高心肌的抗张强度,以防止在室壁应力过高的情况下,心肌细胞侧向滑动而造成室壁变薄和心腔扩大。故在改建后期常以 I 型胶原增加为主。然而胶原量的增多,不仅使心肌的僵硬程度增大,而且是心肌收缩性降低的因素之一。随着心肌细胞的死亡(后述),胶原进行性增多,结果使心肌舒缩障碍进一步恶化。

4. 心室重塑的机制 离体心脏于负荷增加 2 小时内即可检出 RNA 及蛋白质合成增加。但血流动力学负荷增加的信息如何传递到核内,使基因表达改变及蛋白质合成增强,仍不清楚。主要环节是:①刺激信号:包括机械牵拉;神经-内分泌信号(如 NE);代谢信号(如缺氧或 NAD/NADH);心肌细胞及非心肌细胞释放的局部激素及细胞因子(Ang II、TGF β_1 、ET-1 等)。②跨膜信号传递:化学信号通过各自的受体及细胞内信使激活相应的蛋白激酶(如 PKC、TPK 等);机械信号通过刺激生长因子释放(如 Ang II)、激活应力感受器(包括牵拉激活的离子通道、整合素等)以及细胞骨架将信号传递至核内。③即刻早期反应基因激活:激活的蛋白激酶通过多种细胞内信号转导通路(见第四章)使某些转录因子磷酸化(如三元复合因子 p62^{TCF});或细胞内[Ca²⁺]增高,钙-钙调蛋白依赖的磷酸酶(calcineurin)激活,使某些转录因子(如活化 T 细胞核因子, NFAT)脱磷酸。经磷酸化或脱磷酸修饰的转录因子移位入细胞核,激活即刻早期反应基因,如原癌基因(c-fos、c-myc、c-jun、egr1)及热休克基因。它们再通过表达转录调节因子、生长因子及信号转导途径的蛋白质而调控下游基因表达。④表达功能或结构蛋白质的基因,尤其是通常在胎儿期表达的基因(如心房利钠多肽基因)表达增强,蛋白质合成增加(图 14-4)。

近年来对人类心脏病的分子遗传学研究及转基因动物模型的研究表明,心肌细胞重塑(表型改变)还可能是基因突变启动的。某些基因突变不仅可直接导致细胞器的原发性异常,如肌节病(肥厚性心肌病)、细胞骨架病(扩张性心肌病)等,还可导致其它基因表达改变,引起分子和细胞水平的适应。例如过度表达一种肌浆网钙结合蛋白(钙隐蛋白, calsequestrin)的小鼠会发生适应性左室肥厚;而过度表达人 β_2 肾上腺素受体的小鼠,其心肌收缩能力显著增强,不发生左室肥厚,同时导致受磷蛋白基因表达下调(继发性),舒张性能也增强。因此心肌细胞适应(重塑)可由内在(基因异常)和外部(调节信号)两类因素启动。

(三) 神经-内分泌系统激活

血液循环保持两个基本的协调关系,即心排出量与机体总的代谢水平相适应及器官的血流量与其功能状态相适应,依赖于神经-内分泌系统不断的调控活动。心泵功能损

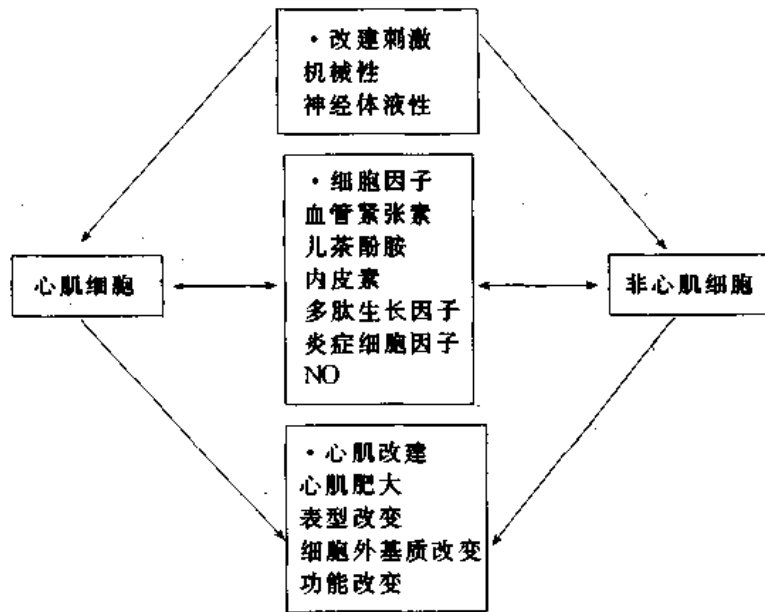


图 14-4 心室重塑的机制

害危及血流动力学稳态（心排出量减少或动脉血压降低），势必通过多种信息传递途径，使神经-内分泌系统的调控活动改变。包括 SNS 活性增强及血浆 CA 浓度升高；肾素-血管紧张素系统（RAS）激活；血管加压素释放增多；血浆利钠多肽、生长激素、肿瘤坏死因子、内皮素水平升高及 NO 代谢改变等。其中最重要的就是 SN-CA 系统及 RAS 激活。

1. 交感神经系统活性增强及血浆儿茶酚胺浓度升高

(1) 机制：心力衰竭时 SNS 活性增强不仅反映在心率加快上，还有人应用电生理学方法证明，心力衰竭病人肢体的肾上腺素能神经发放冲动的频率显著增加。静息状态下，心力衰竭病人血浆 NE 水平约为正常人的 2~3 倍，同时伴有不同程度的多巴胺及肾上腺素水平升高。24h 尿 NE 排出量也明显增加。这主要是抑制性传入信号减弱和兴奋性传入信号增强造成的。

交感和副交感心血管中枢的调节活动受来自两类感受器的传入信号反馈调节。一类是位于主动脉弓及颈动脉窦的压力感受器及位于心房、心室及胸腔大血管的心肺感受器。它们属于对 SNS 紧张性活动起抑制性作用的感受器。另一类是位于主动脉体和颈动脉体的化学感受器以及位于肌肉组织的代谢感受器 (metaboreceptors)。它们的功能是感受化学刺激 (PO_2 及代谢产物等)，发放冲动传入心血管运动中枢，引起增压反射，属于兴奋性感受器。心力衰竭时，由于持续的刺激减弱或增强，使压力感受器的敏感性降低，对 SNS 紧张性活动的抑制作用减弱；而由于低灌注状态所造成的缺氧、 $[H^+]$ 增高及代谢产物增多，使代谢感受器及化学感受器传入的兴奋性冲动增加。结果使 SNS 处于过度激活状态，而副交感神经系统则被抑制。交感肾上腺素能神经末梢 NE 释放增多而再摄取减少，使泛滥 (spillover) 到血管的 NE 增多；肾上腺髓质的分泌活动也增强，结果使血浆 CA 浓度显著升高。

(2)意义:如前所述(图 14-2),交感神经-肾上腺髓质系统激活,①通过正性变力及变时作用,使心肌收缩能力增强、心率增快;②通过 RAS 激活(下述)、肾血管收缩、血管加压素释放增加,使钠水潴留,此与容量血管收缩相配合而使静脉回心血量增加;③通过阻力血管收缩以维持血压并保证重要器官的血流灌注。这些效应在短时间内,尤其是急性心力衰竭时,对泵功能及血流动力学稳态无疑起着极为重要的支持作用。但长期的 SNS 过度激活,由于心肌 NE 含量显著减少及心肌 β -肾上腺素受体减敏,因而其正性变力作用不能有效发挥,而它的一些负面效应成为使心力衰竭恶化的重要因素。包括:①使心室的前、后负荷加重及心肌耗氧量增大;②通过肾上腺素受体介导的直接作用,使心肌细胞肥大,促进心室重塑;③诱发心律失常;④CA 浓度过高时可能使心肌细胞内 Ca^{2+} 过多及自由基产生增多而对心肌细胞发挥直接的毒性作用。此外,交感神经系统过度激活的有害作用还和它激活 RAS,促使血浆血管升压素和内皮素水平升高有关。

2. 肾素-血管紧张素系统激活 心排出量减少可通过三个途径激活 RAS:①交感神经兴奋,刺激肾小球旁器 β_1 -肾上腺素受体;②肾血流量减少激活肾血管的压力感受器;③滤过率降低及交感神经兴奋所致的近端小管重吸收率增高使致密斑的钠负荷降低。因此无症状的心室功能异常的病人血浆肾素活性即已高于正常水平,且随着心力衰竭的发展而进一步升高。

血管紧张素 II 具有强大的缩血管作用,它还能刺激醛固酮的释放并增强交感神经释放 NE,因此可使心室的前、后负荷均明显增加(详见第二节)。20 世纪 80 年代以来血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂(ACEI)应用于治疗心力衰竭取得了引人注目的效果,然而应用其它扩血管药物使心室的前、后负荷降低到相同程度却不能与 ACEI 同样地改善病人的预后。进一步的研究发现,ACE 抑制剂的作用,除了使循环 RAS 活性降低,减轻心脏的前、后负荷以外,更重要的是通过抑制组织 RAS 实现的。

已知 RAS 的所有成分,包括血管紧张素原、肾素、ACE 及其它使 Ang I 转化为 Ang II 的蛋白酶、Ang I 和 Ang II、降解 Ang II 的蛋白酶以及 Ang II 受体等,均存在于心、血管、脑及肾等组织中。Ang II 可在局部组织生成并独立发挥调控作用。实验研究表明,肥大心肌中血管紧张素原及 ACE 的表达,以及 Ang II 含量均明显增加。Ang II 可通过其受体,刺激心肌细胞肥大和成纤维细胞增殖并使两者的表型改变。因此局部 RAS 激活是代偿期心室重塑继续发展的主要因素,而衰竭期循环 RAS 再度激活是心力衰竭恶化进展的重要因素之一(图 14-5)。ACEI 主要是通过干预心室重塑而改善病人预后的。

此外,心力衰竭病人血浆血管加压素(抗利尿激素,ADH)水平升高,它不但与钠、水潴留和外周血管阻力升高有关,还可通过心脏的 V_1 受体发挥负性变力作用。心脏组织及血浆中的利钠多肽(心房利钠多肽及脑利钠多肽,ANP 及 BNP)水平虽也增高,但病人对 ANP 的血流动力学效应(扩血管)及利尿排钠效应的反应性均较正常人为低,机制尚不清楚。近年来还发现内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等体液因子以及氧应激也参与了心力衰竭的发生和发展过程。

(四) 外周组织对低灌注的适应

在低灌注所致的缺氧刺激下,红细胞中的 2,3-DPG 含量增加,组织中代谢产物及 $[H^+]$ 也增加,使血红蛋白的氧解离曲线右移。加之血流缓慢,结果动-静脉氧含量差增

大。然而由于心力衰竭病人的血管内皮功能受损,缺血或运动引起的扩血管反应减弱,远不能抗衡神经-内分泌激活所致的外周血管收缩,动-静脉氧含量差增大不足以维持全身各组织的氧需求。骨骼肌的血液灌注不足,以及长期低灌注所致的骨骼肌的下调性或称去适应性(deconditioning)变化,如萎缩、氧化酶活性降低及线粒体数减少等,成为心力衰竭病人承受体力活动能力降低的外周机制。此外,血液系统及组织细胞也会发生对缺氧的适应(见第九章)。

综上所述,①心泵功能损害启动两种主要的适应机制:心室重塑以适应工作负荷,神经-激素系统激活以维持器官血流灌注;②适应本身具有两面性:适应(adaptation)和适应不良(maladaptation);③适应发生于心力衰竭的全过程,适应的两面性推动心力衰竭发展进程,并使其表现出阶段性(代偿→衰竭)。如图 14-5 所示,在心泵功能损害的急性期(如急性心肌梗死或急性主动脉瓣反流),神经-内分泌系统激活,维持血压、器官血流灌注,同时在负荷增加和神经-内分泌刺激驱动下,心室重塑也迅速启动。随着代偿性心肌肥大使室壁应力“正常化”,心功能维持于相对正常水平,神经-内分泌系统激活也逐渐平息,此时即进入一相对稳定阶段——代偿期。由于心室重塑仍在持续、缓慢而隐匿的进行,其有害的一面随时间推移而积累,终于导致心肌衰竭,从而发展到出现临床症状的衰竭期。此期由于血流动力学稳态破坏,使神经-体液调控机制再度激活,心室重塑向适应不良方向急剧进展,三者互动形成恶性循环。因此,心力衰竭一旦出现,15%的病人于一年内死亡(其中重度 HF 50%死亡),80%于 6 年内死亡,且近半数主要由于肥大心肌的电生理重塑(electrophysiological remodeling)而猝死于心律失常。由代偿走向衰竭的关键环节是心肌衰竭。

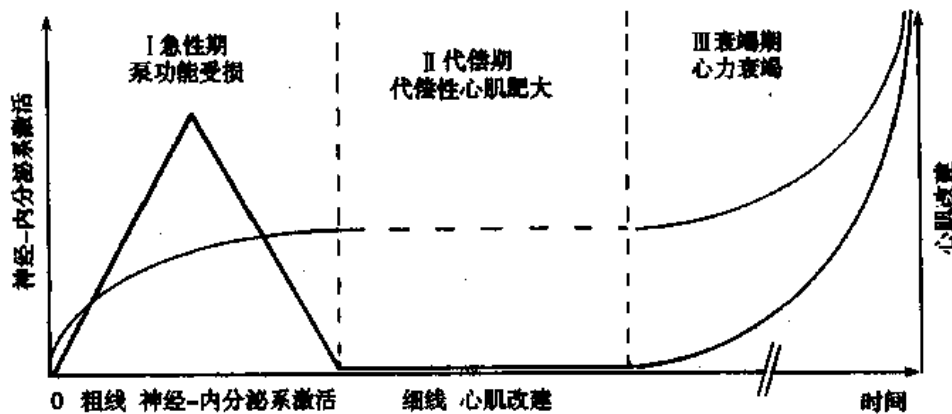


图 14-5 心力衰竭发展进程与代偿、适应机制
(仿 Mercadier JJ, 2000, ref. 13)

三、心肌收缩和舒张性能降低的机制

各种心脏病最终发展到心力衰竭的机制尚未完全阐明,但都和三个共同的因素所造成的心肌收缩和舒张性能进行性降低导致心力衰竭有关:①原因的持续作用及诱因的促进作用;②神经-体液调控机制过度激活的有害作用;③心室重塑的有害作用(图 14-6)。

(一) 心肌收缩能力降低的机制

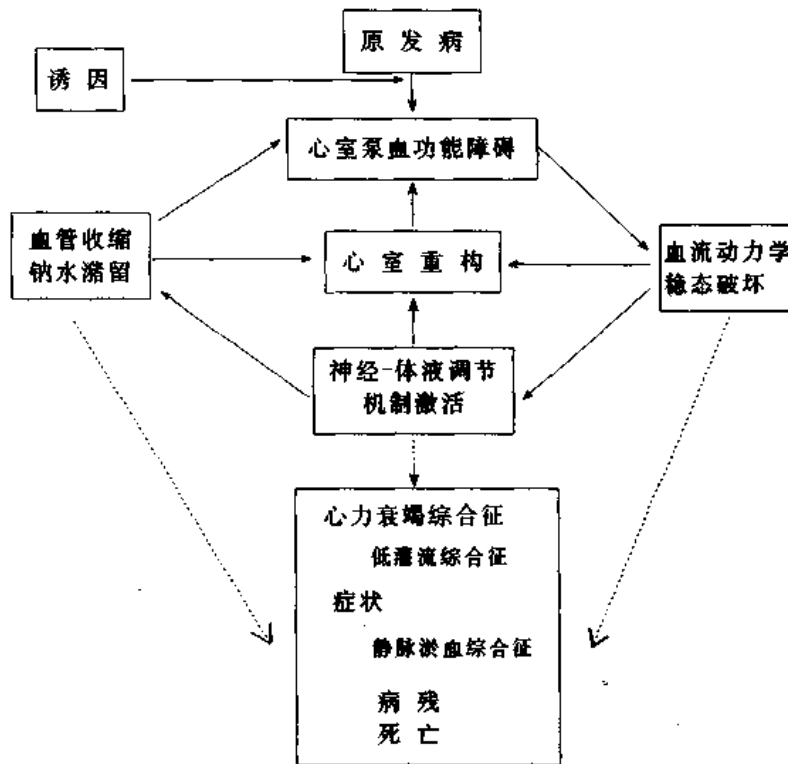


图 14-6 心力衰竭发生与进展的机制

心肌收缩能力(又称为心肌收缩性)是指心肌不依赖于负荷而改变其收缩活动强度和速度的内在特性,它是决定心排出量的四个因素中(还有前、后负荷及心率)最关键的的因素。心肌收缩时产生的张力大小主要决定于活化横桥(即处于牢固结合或产力状态的横桥)数,它取决于兴奋后心肌胞浆 Ca^{2+} 浓度的瞬间升高程度及肌丝对钙瞬变(Ca^{2+} transient)的敏感性。心肌缩短的速度决定于横桥周期的转换率,简言之,横桥摆动的速率。它主要取决于肌球蛋白 ATP 酶的活性及充足的能量供应。此外,心脏作为一个收缩活动的整体,肌小节之间及收缩蛋白与细胞骨架蛋白之间的有序整合;心肌细胞之间及心肌细胞与胶原网络之间的有序整合;心室各部分收缩活动在时间和强度上的高度协调以及心室腔的几何构型等因素,都在心室收缩活动中对力的产生、传递及整合发挥重要影响。以下主要从结构基础(细胞机制)、能量代谢(生物化学机制)、钙转运及其调控(分子机制)三个角度分析心肌收缩性降低的基本机制。

1. 心肌细胞数量减少及细胞、组织和心室水平的结构改变 心肌的原发性损害(如心肌炎、心肌梗死及心肌病等)可导致心肌细胞变性、坏死、萎缩、肌原纤维丧失以及纤维化等结构改变,造成原发性心肌收缩能力降低。因长期负荷过重而改建的心肌,发展一定时间后也会发生类似改变,Katz 称之为过度负荷性心肌病(cardiomyopathy of overload),其机制是:

(1)心肌细胞坏死:可因①缺血与缺氧:前、后负荷增大使心肌耗氧量增大;肥厚的心室由于心肌间质压力升高、血管周围纤维化、血管重塑及钠、水潴留所致的管壁僵硬程度增大、以及内皮功能受损导致的扩血管反应降低等因素,使冠脉血流储备(即通过血管扩张

增加血流量的能力)减少;心率加快又进一步使耗氧量增大而舒张期缩短,因而可致部分心肌细胞,尤其是心内膜下心肌细胞坏死。②心肌细胞周围纤维化:心肌改建过程中间质胶原的过度增加,不但使心肌细胞如身披铠甲一样舒缩活动的阻力增大,而且会妨碍它与组织液之间的物质交换而造成窒息性(strangle)死亡。③体液因子对心肌细胞的直接毒性作用:高浓度的NE及Ang II可通过直接的毒性作用导致心肌损伤,甚至坏死。肥厚和衰竭的心肌表达肿瘤坏死因子等促炎症细胞因子,也可致心肌细胞坏死。

(2)心肌细胞凋亡:细胞凋亡(apoptosis)是指在一定的基因调控下的细胞主动性死亡过程(见第五章)。在多种心力衰竭动物模型及心力衰竭病人(如急性心肌梗死、扩张型心肌病)的心脏中都证实有细胞凋亡现象存在。心肌细胞坏死和凋亡是在老年心脏和衰竭心脏观察到的心肌细胞数减少的原因。在代偿期,细胞凋亡可致心肌肥厚与后负荷不匹配,使室壁应力增大并进一步刺激重塑与凋亡。在衰竭期,心肌细胞凋亡及坏死又可致室壁变薄,心室进行性扩大。因此干预凋亡已成为心力衰竭治疗的一个重要目标,生长激素用于治疗扩张性心肌病伴心力衰竭的病人已取得较好疗效。

心力衰竭时细胞凋亡的机制不清。值得注意的是:①凋亡与生长有共同的刺激信号(如 $[Ca^{2+}]_i$ 增高、应力、Ang II、TNF- α 等)及信号转导途径(如JNK及p38MAPKs),因此凋亡是细胞应激的后果之一,凋亡途径激活及生长机制衰竭两种因素都可能起作用;②在心力衰竭病人的心室中还观察到抗凋亡蛋白Bcl-2表达增强。因此除生长-凋亡失衡外,凋亡还可能是由于促凋亡-抑凋亡失衡的结果。

此外,于冠状动脉阻塞性病变导致的局部心肌缺血,心室中还可能存在存活而工作能力低下的心肌细胞,即处于顿抑(stunning)或冬眠(hibernating)状态的心肌。神经-内分泌过度激活及不适当的使用正性变力剂可能使这部分细胞坏死或凋亡。

(3)心肌细胞和心肌组织的结构改变:心肌细胞体积增大的初期,线粒体数目增多且体积增大,肌原纤维增多,细胞核增大,而细胞内的组织结构与正常无异。心肌细胞的进一步肥大,尤其是增粗时,肌丝不成比例的(与线粒体相比)增加,造成的肌节不规则叠加,加上显著增大的细胞核对邻近肌节的挤压,使肌原纤维排列紊乱。细胞骨架中的微管密度增大并平行于肌原纤维排列,可使心肌细胞内肌丝滑行的阻力增大。心肌肥大晚期,心肌结构紊乱加剧,突出表现是肌原纤维减少及部分心肌细胞萎缩。同时胶原含量增加,使间质/心肌比值增大,发生两类纤维化:替代性纤维化(修复坏死区)及反应性纤维化(存在于血管周围及间质)。此外,弥散性细胞死亡、肥大与萎缩并存、以及纤维化等所造成的心脏的不均一性(heterogeneity)也是心肌收缩能力降低及心律失常的结构基础。

(4)心室扩张:心室腔扩大并使心室腔构形趋于球形是心肌衰竭的突出表现。与代偿期时的离心性肥大不同,此时心腔扩大而室壁变薄。其发生机制是:①心肌细胞数减少;②细胞骨架改变引起肌丝重排,心肌细胞体积不变而长度增大;③室壁应力增大可使基质金属蛋白酶的表达和活性均升高,胶原降解增强,导致心肌细胞之间发生侧向滑动与错位(slippage)。心室扩张不仅可使后负荷增大,而且可造成功能性二尖瓣反流(由于乳头肌不能锚定二尖瓣或(和)瓣环扩大),从而可造成心室收缩功能进一步受损。心排出量减少所致的神经-内分泌激活,又通过前负荷、尤其是后负荷增大进一步使心室扩张,从而形成恶性循环。

者是在等容舒张期及快速充盈期,通过使横桥迅速失活,细胞骨架于收缩时蓄积的能量释放,使心肌主动伸展而使心室内压迅速降低的过程。后者是在减慢充盈期及心房收缩期,由于心肌的被动伸展性能,能容纳较多血液而室内压增加幅度不大的力学性能。绝大多数心力衰竭病人均有心肌舒张异常。它不但可使充盈受损导致搏出量减少,而且是充盈压升高的重要原因。

1. 心肌的主动松弛异常

(1)心肌缺血:心肌松弛的速率主要取决于SR摄取 Ca^{2+} 的速率及SL上 Na^+-Ca^{2+} 交换蛋白向细胞外转运钙的速率,因而是一个主动的耗能过程。心肌缺血导致ATP减少可使松弛延缓。

(2)心肌肥大:前已述及肥大心肌SR摄取 Ca^{2+} 能力降低,可使钙瞬变时程延长(即胞浆 Ca^{2+} 浓度处于高水平的时间延长),从而使张力下降延缓。

2. 心肌的顺应性降低:心肌的顺应性也即它的可伸展性(distensibility),顺应性与僵硬(stiffness)互为倒数。心室的顺应性主要取决于心肌的固有僵硬(即单位质量心肌的被动伸展性能)及心肌的总质量和厚度。

(1)心肌质量及室壁厚度增大:压力超负荷性心肌肥大时,由于心肌质量增加,尤其是室壁厚度增加,需要较大的充盈压才能使心腔容积相应增大(达正常充盈量),即心室僵硬增大(参见前文Laplace定律)。

(2)心肌的固有僵硬增大:心肌纤维化、肥大心肌中的胶原含量增加、心肌缺血均可使心肌的被动伸展性能降低,僵硬增大。上述两种情况均表现为压力-容量环上移,即在同样的容量下室内压比正常时升高(图14-8)。

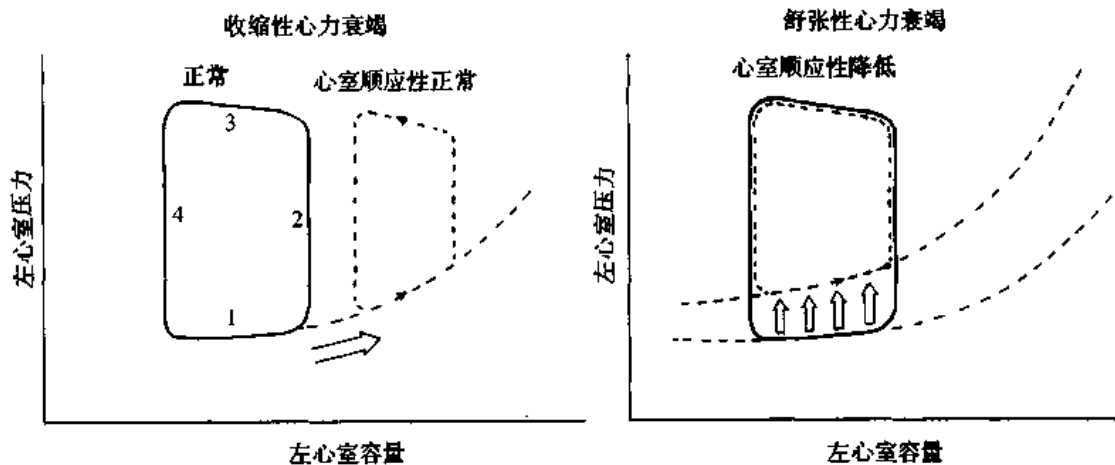


图 14-8 心室压力-容量环改变

1. 充盈相 2. 等容收缩相 3. 射血相 4. 等容舒张相 虚线示衰竭心室
 图示两型心力衰竭均有左室充盈压升高,但机理不同。收缩性 HF 是由于 EF 降低,舒张末容量增大;而舒张性 HF 是由于心室顺应性降低,与正常相比,达同样容量的充盈压升高。前者是同一压力-容量曲线上工作点右移;后者是曲线上移。(仿 Schlant RC, 1998, ref. 6)

此外,心肌细胞骨架的改变、室壁应力(后负荷)过大、心率过快、心室显著扩张以及心室的相互作用也会影响心室舒张功能。局部心肌缺血时,可致节段性室壁收缩异常,并造

成该区域心肌舒缩活动与心室其余部分在空间上及时间上的不协调性,从而影响心泵功能。

四、心脏泵血功能障碍对机体的主要影响

心脏泵血功能障碍及神经-体液调节机制过度激活可引起两个主要的血流动力学异常,并相应地表现为两类症候群。

(一) 低排出量综合征(前向衰竭, forward failure)

1. 心脏泵血功能降低

(1)心排出量(CO)减少及心指数(CI)降低:心泵功能受损的早期阶段,泵功能储备减少,表现为最大排出量降低。随着心力衰竭的发展,搏出量显著降低,心室功能曲线趋于低平,心排出量常常依赖升高的充盈压或(和)增快的心率才能达满足组织代谢需求的水平。重度心力衰竭时,卧床静息时的CO也显著降低,多数病人CO低于 $3.5\text{L}/\text{min}$,CI低于 $2.2\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 。反映心泵功能的其它指标,如搏出量、每搏功及每分功等,均显著降低。见图14-3。

(2)射血分数(ejection fraction, EF)降低:EF是指搏出量(SV)占心室舒张末容量(VEDV)的百分比。因此它较少受VEDV的影响,能较好地反映心肌收缩能力的变化。心力衰竭时心室功能曲线右下移位且低平(图14-3),尽管VEDV增大,但SV正常或降低而心室收缩末容积增大,因此EF降低(图14-8)。无症状性心室收缩功能异常时,左室EF已降至正常以下($<50\%$)。此外,反映心肌收缩能力的指标(如等容相心室内压上升的最大速率 $+dp/dt\text{ max}$ 等)及心肌舒张性能的指标(如等容相心室内压下降的最大速率 $-dp/dt\text{ max}$ 等)也有不同程度的降低。

(3)充盈压升高和心室舒张末容积增大:由于①EF降低,心室射血后剩余血量(即心室收缩末容积, VESV)增多;②容量负荷增大;③心肌舒张性能降低或心室充盈受限,心力衰竭早期阶段即可有心室充盈压(即舒张末压, VEDP)升高或(和)VEDV增大。(见图14-8)。通常以肺毛细血管楔嵌压(PCWP)及中心静脉压(CVP)分别反映左心房压、左心室舒张末压(LVEDP)及右心房压、右心室舒张末压。PCWP正常值为 $6\sim 12\text{mmHg}$,CVP正常值为 $4\sim 12\text{cmH}_2\text{O}$ 。其它充盈相指标改变,如充盈速率峰值(peak filling rate, PFR)降低,达PFR的时间(TPFR)延长,也反映出心室充盈受损。

(4)心率增快:由于交感神经系统激活,心力衰竭早期阶段即有明显的心率增快。随SV的进行性降低,CO的维持对心率增快的依赖程度增大。因此心悸常是心力衰竭病人最早的和最明显的症状。如前所述,心率过快不但可使CO转而降低,且可造成心肌缺血、缺氧而加重心肌损害。

2. 器官血流重分配 前已述及,对CO减少的神经-内分泌反应,主要是交感神经活动增强、血浆NE水平增高及RAS激活,导致体循环阻力血管的广泛收缩。由于外周阻力增大的代偿作用,慢性心力衰竭时动脉血压通常维持在正常水平。器官血流量取决于灌注压及灌注阻力,灌注压(血压)正常而各器官的阻力血管收缩程度不一,导致了器官血流量的重分配。心、脑血流量可维持在正常水平,而皮肤、骨骼肌、肾脏及内脏血流量显著减少。

见内科学。

4. 单基因病型高血压 已明确 4 种:①糖皮质激素可治的醛固酮增多症(glucocorticoid-remediable aldosteronism);②Liddle 综合征;③外显的盐皮质激素增多症(apparent mineralcorticoid excess);④短指(趾)畸形伴常染色体显性高血压(autosomal dominant hypertension with brachydactyly)。

三、原发性高血压的发病机制

从理论上分析,血压升高可能由 CO 增大或(和)PR 增大两个因素所致。有人曾对一组青年高血压患者进行 20 年的随访观察,发现血流动力学的演变,是由最初的 CO 轻度增加而 PR 正常,发展为 CO 进行性下降而伴之以 PR 升高。CO 增高可能与心肌收缩性增强、血容量增大及静脉收缩有关。但绝大多数研究表明,EH 患者 CO 正常或降低,主要血流动力学异常是 PR 持续、进行性增大。这是由于:①尽管有钠代谢障碍,但绝大多数 EH 病人并不存在体内钠总量明显增加和钠、水潴留;②绝大多数 EH 患者血容量与动脉压水平呈负相关,少部分血容量与动脉压水平呈正相关者,CO 也在正常范围;③心肌收缩性增强与微静脉收缩的同时,更突出的异常是同一调控机制介导的微动脉收缩。因此 EH 的发病机制可概括为遗传因素与环境因素相互作用,通过下述三个基本环节导致外周阻力升高。PR 升高的始动环节是血管张力升高,自我维持机制是血管重塑。而肾脏对体液容量的调节障碍在 PR 的升高和维持中均起重要作用。

(一) 肾对体液容量的调节障碍——肾排钠能力低下

1. 肾功能异常是 EH 的始发及维持机制之一 肾脏通过泌尿活动和内分泌功能,不仅维持体液稳态,而且在血容量、心排出量和血压三个方面参与循环稳态的调控。许多证据表明:肾脏不只是血压升高的受害者,而且在 EH 发病中扮演了启动或维持血压升高的角色。如:①EH 患者血压正常的子女,已存在多种肾内血流动力学异常;②将高血压个体(人或动物)的一个肾移植给另一血压正常个体,可致后者发生高血压;反之,有人报告 6 例 EH 病人,在接受血压正常者的一个肾脏后,于 5 年内血压恢复正常;③已查明盐敏感性 EH 的基本发病环节是肾排钠的遗传性缺陷。

2. 血压的盐敏感性与盐敏感性高血压 不同的人群间,钠摄入量与人群平均血压水平及高血压的患病率呈显著的正相关关系。有些钠摄入量很低的群体($<60\text{mmol/d}$),不存在见于绝大多数国家或地区的血压随增龄升高的现象。但人群内个体间对盐负荷或限盐呈现不同的血压反应。表现为约 30%~40%的个体,对盐负荷的增压反应显著高于其它个体,而约 20%的个体对限盐呈血压升高反应。这种对盐负荷或限盐呈现不同的血压反应,称为血压的盐敏感性。相对高盐摄入所引起的血压升高,称为盐敏感性高血压。少部分盐敏感性高血压属于继发性高血压。盐敏感性 EH 病人表现出一系列涉及血压调控的内分泌及生化代谢异常,如胰岛素抵抗、钠和钙代谢异常等,但中心环节是肾潴钠倾向。

3. 肾潴留钠倾向的机制 ①肾排钠的遗传性缺陷;②肾脏压力利钠机制的重调定(resetting)。压力利钠机制是通过血压升高的直接促肾排钠效应,使细胞外液容量减少、血压恢复的长时程血压调节机制。这一机制的重调定,是以血压水平调高为代价,维持钠摄入量与排出量的平衡。表现为压力—排钠曲线右移(图 14-10)。其机理可能与 SNS 活

动增强、RAS 活性升高及肾脏对其反应性异常等因素所致的肾血管收缩有关(后述);
③先天性或获得性肾脏滤过面积减少。

4. 肾潴钠倾向导致血压升高的机制 ①使血容量增多,通过外周血管的自身调节机制,使 PR 增大;②使小动脉和微动脉平滑肌细胞内 Na^+ 增多, Na^+ - Ca^{2+} 交换受抑(排出一个 Ca^{2+} 换入 3 个 Na^+),细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 增高,平滑肌的反应性增强;③刺激内源性哇巴因(EO)分泌,它虽可抑制肾小管重吸收钠,却使 PR 增大(后述)。这些效应的最终结果是使血压维持于高水平,以克服肾排钠能力低下的缺陷,维持体液容量稳态与钠平衡。

(二) 神经-内分泌系统对血管张力的调节障碍

1. 交感神经系统活性增强 青年高血压患者其循环 CA 水平有升高倾向,支配肌肉的 SN 活动增强,心率加快且血管对 NE 反应性增强。这都表明 SNS 活性增高。推测与青年高血压患者有遗传有关的情绪过分激动的倾向,以及反复的精神应激、焦虑、愤怒的表达被压抑等精神因素有关。中老年病人也有 SNS 活动增强的表现,如其血压水平相比,心率相对加快,可能与脑动脉粥样硬化所致的脑缺血有关。此外高盐饮食也可使 SNS 活动增强。

目前一般认为至少在部分高血压患者中, SNS 活动增强是高血压的始动因素。SNS 活动增强可通过多种途径使血压升高(图 14-9)。①使心率加快,心肌收缩能力增强;②使肾血管收缩及近端小管重吸收增强致钠水潴留,同时容量血管收缩,结果使回心血量增多;①、②共同使 CO 增加;③使阻力血管收缩、外周阻力增大;④激活 RAS;⑤刺激平滑肌细胞增生、肥大。血压升高后便可逐渐摆脱对 SNS 的依赖而发展下去。此与三个因素有关:①动脉压力感受器的重调定,即在较正常高的血压水平上进行调节;②肾脏对体液容量的调节障碍;③血管细胞的生长-分泌活动异常。此外,精神因素导致的血压升高还可能与迷走神经活动减弱有关。

2. 肾素-血管紧张素系统激活 RAS 是血压长时程调控的重要调节机制。当钠摄入量减少或有效循环量降低时, RAS 激活使 Ang II 增多。其主要作用有:①通过缩血管作用及促 NE 释放作用使 PR 增大。②通过肾血管收缩使 GFR 降低;通过滤过分数增大使近端小管对钠、水重吸收增强;刺激醛固酮释放使远端小管保留钠、水增加。③对心脏有正性变力及促心肌肥大作用。④在中枢它有刺激渴感、促抗利尿激素释放及增强延髓交感神经活动的作用。因此在血压、细胞外液(ECF)容量及钠平衡调节中 RAS 是一个主要

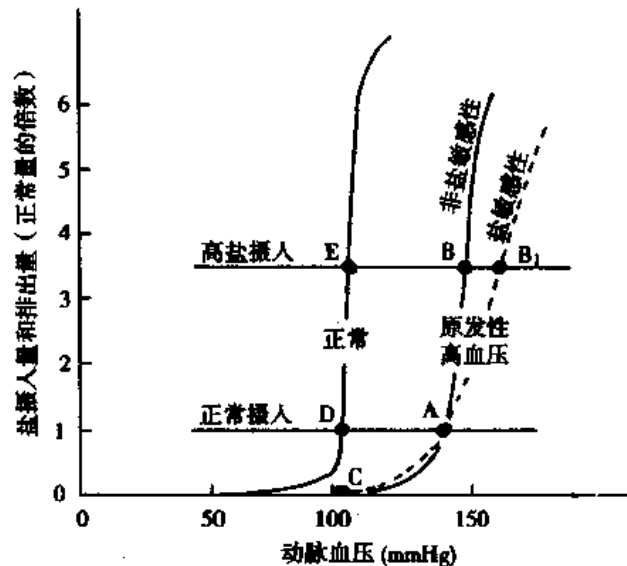


图 14-10 肾脏压力利钠机制的重调定

图示正常,盐敏感性及盐不敏感性原发性高血压者的压力-排钠曲线。曲线与盐摄入量(横线)的交点(如D)表示在该血压水平肾排钠量与摄入量平衡。两型高血压病人曲线均右移,即重调定。说明肾排钠能力低。盐敏感者于钠摄入量增加时,需保持更高的血压水平才能保持钠平衡。(仿 Guyton, 1980)

的滞钠、升压系统。由于肾素的释放受血压和钠平衡的负反馈调节,因此血压升高理当伴随有血浆肾素水平降低。然而检测结果证明:在钠摄入量相同的条件下,原发性高血压患者仅30%为低肾素活性型,50%为正常肾素活性型,另20%属高肾素活性型,表明多数病人(70%)血压升高与RAS调控异常有关。

(1)低肾素活性型原发性高血压:此型属容量依赖型高血压。由于ECF容量增大故血压升高的同时肾素活性也降低,利尿剂的降压效果特别明显。ECF容量扩大的机制与肾上腺皮质对Ang II的反应性异常增强有关。因此尽管肾素活性受抑而醛固酮(ALD)水平正常。钠摄入量增多时可导致血压升高,属盐敏感性高血压。但肾上腺和肾血管对Ang II的反应性仍受盐负荷调节,限盐可使血压降低,称为调节型(modulating)盐敏感性高血压。此型病人血压升高还与PHF有关。PHF是甲状旁腺分泌的一种能增加血管平滑肌钙通道活性的循环激素。血 $[Ca^{2+}]$ 降低时,其分泌增加,因此增加钙摄入及用钙拮抗剂对本型EH有效。

(2)正常肾素活性型及高肾素活性型原发性高血压:两型的特点是血压升高与肾素活性绝对或相对升高有关,且血压升高对肾素分泌的反馈抑制减弱,利尿剂无效而ACEI降压效果明显。其机制是:①Sealey认为肾脏正常的肾单位间可能混杂有缺血的肾单位。缺血的原因可能是入球动脉异常收缩或固有的狭窄。缺血的肾单位释放肾素增多,或使血浆肾素维持在高水平并引起高血压;或虽不足以使血浆肾素活性明显升高,但“正常”水平的肾素足以妨碍正常肾单位代偿性排钠增多,导致压力利钠机制重调定及肾滞钠而引起高血压。此称为肾单位异质性(nephron heterogeneity)学说。②肾上腺皮质及血管平滑肌对Ang II的反应性调节障碍。正常人这两个反应性受钠摄入量的调节,表现为钠摄入量低时(此时肾素释放增多)肾上腺皮质对Ang II的反应性升高,ALD的分泌增强;而血管平滑肌对Ang II的反应性降低,增压反应减弱。钠摄入量高时则相反。这是一种对钠负荷的适应性调节反应,有利于机体在钠负荷改变时主要通过ALD分泌改变,而不是血压改变及肾血流量改变来保持钠平衡。Hollenberg等发现许多高血压病人这种对钠摄入量的适应性发生改变。钠摄入量低时,血管收缩反应增强;而高盐饮食时,会引起钠滞留,因而导致血压升高。称为非调节型(nonmodulating)盐敏感性高血压。可能与遗传性排钠缺陷有关。

近年来发现在心、脑、肾、血管等许多组织存在着局部的RAS系统。它们通过旁分泌及自分泌机制参与了高血压的发生和发展(后述)。

3.高胰岛素血症与胰岛素抵抗 人们早就发现高血压与高胰岛素血症有关。表现为①肥胖,尤其是中心型(腹型)肥胖是一个重要的致高血压因素。弗明汉研究(Framingham study)表明,体重每增加10%,收缩压相应升高约6.5mmHg。但肥胖与非肥胖的高血压病人均有高胰岛素血症。②肥胖(以体重指数(BMI)衡量)、糖耐量降低、高胰岛素血症均与血压水平相关。进一步的研究发现原发性高血压不只是血流动力学变化,而且伴有明显的代谢异常,包括胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、糖耐量下降、高胰岛素血症、高尿酸血症及脂质代谢异常等。由于中心环节是胰岛素抵抗,现称之为胰岛素抵抗综合征。

IR是指在正常的胰岛素水平下,其促进外周组织(主要是骨骼肌)利用葡萄糖的能力

降低。可能在葡萄糖运抵骨骼肌(受体前)、进入骨骼肌细胞(受体水平)并在细胞内利用(受体后)的某个环节发生障碍,因此引起继发的血浆胰岛素水平升高。

IR 与高胰岛素血症引起高血压的主要机制是胰岛素的扩血管效应缺陷。正常情况下胰岛素对血管具有收缩和舒张的双重作用。缩血管作用是通过激活交感神经以及抑制内皮细胞分泌具扩血管作用的 C 型利钠多肽(CNP)介导的。而扩血管作用是通过作用于血管内皮细胞上的受体,增加 NO 的生成而实现的。EH 病人可能由于胰岛素的扩血管效应缺陷,不能抗衡它的缩血管效应。一方面使抵达骨骼肌的葡萄糖减少而引起 IR 及继发性高胰岛素血症。另一方面血浆胰岛素水平升高又使缩血管作用增强而导致血压升高(图 14-11)。此外胰岛素还有抑制平滑肌细胞膜上的钙泵、促平滑肌细胞增殖及增加肾脏重吸收钠的作用。中枢也存在胰岛素及胰岛素受体,可能通过对摄食活动及交感神经活性的影响,参与高血压的发生。

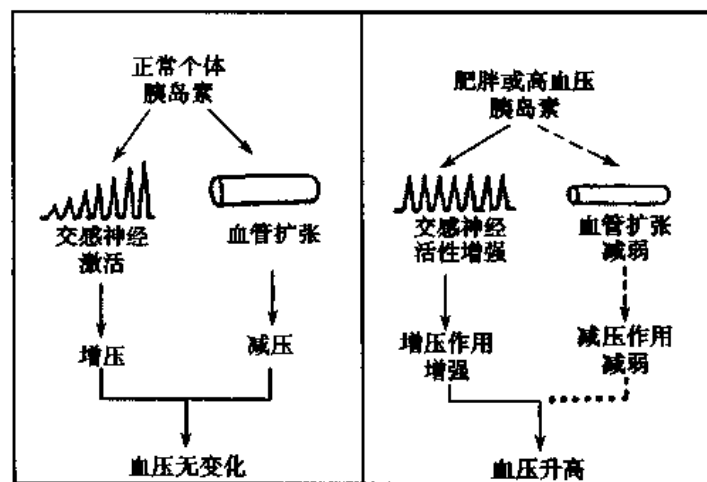


图 14-11 胰岛素抵抗和高胰岛素血症引起高血压的机制
(仿 Anderson EA, 1993)

此外,45%的 EH 病人血浆 EO 水平升高。EO 是 20 世纪 60 年代发现的利钠因子,曾称为内源性洋地黄类物质或利钠激素。近年来的研究表明它是一种由肾上腺皮质球状带及中枢神经系统分泌的固醇类激素,分子结构和理化性质与哇巴因(一种 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶抑制剂)无法区别,其分泌受 ECF 容量反馈调节。在外周它通过抑制钠泵、使细胞内 $[\text{Na}^+]$ 增高及继发的 $[\text{Ca}^{2+}]$ 增高,发挥促肾脏排钠、收缩血管、正性变力作用(对心脏)。在中枢神经系统,它具有增高 SN 活性的作用。部分 EH 病人由于 ECF 容量扩大,引起继发性 EO 分泌增多。在矫正钠潴留的同时,使血管张力升高而引起高血压。还有许多其它调控血管张力的内分泌素可能参与了高血压的形成和维持(表 14-4)。

(三) 血管对各种缩血管刺激的反应性增高

1. 遗传性细胞膜离子转运缺陷 早在 1934 年就有人发现对冷加压试验的高反应性是 EH 的一个特点,且具有家族遗传倾向。近年来的研究发现,自发性高血压大鼠(SHR)及 EH 病人的多种血细胞及血管平滑肌细胞(VSMC)内 $[\text{Na}^+]$ 、 $[\text{Ca}^{2+}]$ 增高而 $[\text{K}^+]$ 降低。其机制是①细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵活性降低;② $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 协同转运(由内向外)受抑;

③ Na^+ - Li^+ 逆向转运及 Na^+ - H^+ 逆向转运(Na^+ 进入细胞耦联 Li^+ 、 K^+ 、 H^+ 转运出细胞)活性增强;④细胞膜 Ca^{2+} 泵活性降低。

上述膜缺陷(①、②、③)使细胞内 $[\text{Na}^+]$ 增高,膜部分去极化,平滑肌的兴奋性增高。 $[\text{Na}^+]$ 增高使 Na^+ - Ca^{2+} 交换受抑,钙泵活性又低,使 VSMC 内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 增高,结果使血管反应性增高。 $[\text{Na}^+]$ 增高还可引起 VSMC 水肿,使血管壁僵硬增大。 $[\text{Ca}^{2+}]$ 增高及 Na^+ - H^+ 转运增强导致的细胞内 pH 升高又是刺激 VSMC 增殖的因素。因此,遗传性膜离子转运缺陷也是血管口径的结构性狭窄的内在基础。

2. 局部肾素-血管紧张素系统与激肽释放酶-激肽系统失衡 VSMC 通过其膜受体接受化学信号及细胞膜牵张的机械信号而改变其舒缩活动及生长-分泌活动。化学信号来自①神经递质;②循环激素;③非内皮细胞,包括 VSMC 自身产生的局部激素;④内皮细胞分泌的局部激素。局部激素(local hormone)通过旁分泌、自分泌和细胞内分泌三种方式控制血管张力。

前已述及,Ang II 可以不依赖于循环 RAS 而在局部组织产生,并独立地发挥调控作用。很多证据表明,在血压升高以前局部 RAS 已经激活,并在高血压发展过程中继续发挥作用。主要有:①刺激心肌肥大及心室重塑;②刺激 VSMC 肥大和增殖;③刺激成纤维细胞及肾小球系膜细胞的增殖和分泌活动;④影响其它介质的合成和释放,如刺激肾上腺皮质合成和释放 EO,刺激内皮细胞合成和释放 ET 等;⑤局部(如在肾脏)缩血管作用。与局部 RAS 关系密切并相互制衡的是激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS)。

KKS 是体内主要的内源性降压系统。它由激肽原、激肽(kinin)、激肽释放酶(原)、激肽释放酶原活性物、降解激肽的激肽酶 I、II(即 ACE)及激肽受体等构成。它与 RAS 一样,可分为循环 KKS 及局部 KKS。循环 KKS 主要与凝血及炎症有关,其作用主要由 β_1 激肽受体介导。组织(局部)KKS 主要在肾脏及心血管发挥抗衡 RAS 的作用,主要为 β_2 激肽受体介导的扩血管、排钠效应。

在 EH 病人及多种遗传性高血压动物模型中,都观察到尿中激肽释放酶水平显著下降,并且与高血压的严重程度密切相关。ACEI 的作用(降低血压、抑制心血管重塑等)除与 Ang II 减少有关外,还与激肽增多有关。

3. 内皮细胞功能受损——扩血管-缩血管因子失衡 内皮细胞(EC)通过它所产生的扩血管因子(EDRFs)和缩血管因子(EDCFs)实现对血管张力的调控(图 14-12)。其中最主要的是内皮素(ET-1)及内皮依赖的舒张因子(NO)。

(1)内皮细胞产生的缩血管因子:切应力、Ang II、AVP、凝血酶等分别作用于各自在 EC 的受体,使 ET-1 基因表达增强,分泌 ET-1 增多而使 VSMC 收缩。ET-1 作用于 VSMC 膜上的 A 型受体(ET_A),产生两个第二信使,DG 及 IP_3 ,使细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 增高及 PKC 激活而引起平滑肌收缩,是已知最强大的缩血管物质。EC 分泌的缩血管物质还包括花生四烯酸代谢产生的 PGH_2 、 TXA_2 及超氧阴离子等。

(2)内皮细胞产生的扩血管因子:张力、乙酰胆碱、缓激肽、P 物质、组胺、5-羟色胺及 ATP(ADP)等,分别通过各自在 EC 上的受体,激活原生型 NO 合酶,将 L-精氨酸转变为 NO 和胍氨酸,从而使 NO 生成增多。而细胞因子如 TNF- α 及 IL-1 等,则通过其受体,使

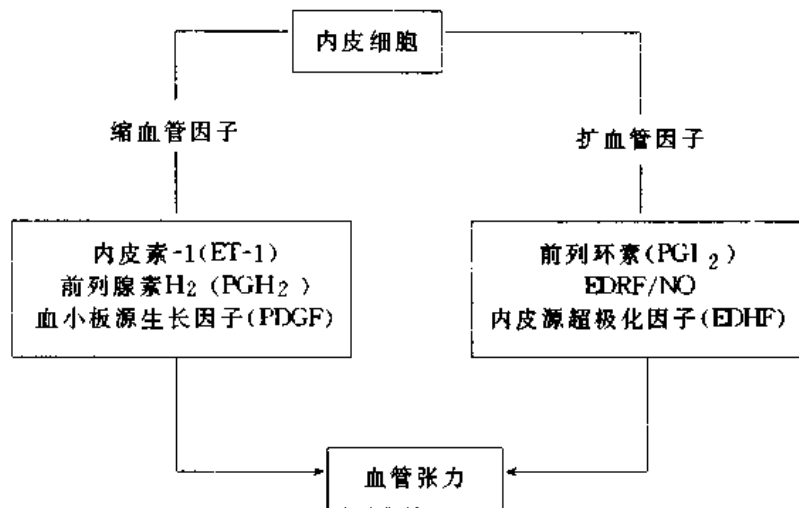


图 14-12 内皮细胞对血管张力的控制

诱生型 NO 合酶基因表达增强,也使 NO 生成增多。NO 扩散入 VSMC,通过 cGMP 增多,使胞浆内 $[Ca^{2+}]$ 降低而引起平滑肌舒张。PGI₂也是 EC 分泌的作用很强的扩血管物质,它通过 cAMP 增多而引起平滑肌舒张。此外 EC 还产生内皮源的超极化因子及内源性一氧化碳等扩血管物质。

(3)内皮细胞功能受损的机制及作用:很多证据表明 EH 病人的内皮功能受损,如 EH 病人与正常血压者相比,前壁血管对依赖内皮发挥扩血管作用的介质(ACh,缓激肽,P 物质等)的反应性降低。内皮功能受损的机制是:①遗传因素;②血压升高本身的损伤作用;③高脂血症;④年龄因素:即衰老是人类内皮功能障碍的重要原因,年龄相关的 NO 合酶-NO 系统障碍于 30 岁开始,EDRFs(NO)改变在 60 岁后才出现,而 EH 患者这一进程分别提前到 18 岁及 30 岁;⑤氧自由基的作用:高血压时血管壁中氧自由基主要产自两个途径,即 NADH/NADPH 氧化酶途径(可被 Ang II 激活)及内皮细胞 NO 合酶途径(可被切应力及低密度脂蛋白激活)。氧自由基不但可灭活 NO,而且可刺激缩血管前列腺素的生成,因此具有损伤 EC 及收缩血管两方面的作用。至于 NO 合酶系统何以由产生保护性的 NO,转向产生损伤性的 O₂,仍不清楚。

生理情况下,EC 释放的舒-缩血管因子相互作用,处于动态平衡。舒张因子占有优势,可以抑制血管的收缩反应及血小板激活,从而对循环系统起到了保护作用。EH 时,可能因原发的或继发的内皮功能受损,扩血管因子与缩血管因子分泌失衡。缩血管因子占优势,表现为血管对神经-内分泌缩血管因子的反应性增强,从而使血管张力增大。通常缩血管因子也具有促平滑肌生长作用,结果导致血管由功能改变(张力升高)发展为结构改变(血管重塑)。

(四) 血管重塑及其在高血压维持和发展中的作用

1. 高血压血管重塑 血管对管腔内压力、流量的变化及血管壁损伤的结构适应性改变,称为血管重塑(vascular remodeling)(或改建)。它可以发生在动-静脉瘘、有斑块狭窄的冠状动脉、球囊扩张冠脉成形术后等病理情况下,尤其是高血压时。

高血压时血管改建有三种形式:①血管壁厚度增大,管腔直径变小,二者之比增大。

这是最主要的一种,其发生基础是 VSMC 肥大(主要在分配血管)或增生(主要在阻力血管)。细胞外基质的胶原、弹性蛋白以及糖胺聚糖也增加。从而使管壁组织的质量增加,中层尤其明显。②壁厚度无明显变化,管腔直径变小,二者之比也增大。见于阻力血管,是由于 VSMC、其它细胞及细胞外基质成分重新组合造成的,不伴有组织质量增加。③组织质量不变,但重新组合的后果是内外径均增大,血管扩张,壁厚度/腔直径比值变小。见于血流量增大的大血管。

2. 高血压血管重塑的机制

(1)遗传因素:遗传性高血压动物 SHR 在高血压形成以前和 WKY 大鼠(一种与 SHR 品系相近,但无高血压的大鼠)相比,其第三级肠系膜动脉已有 VSMC 增生。SHR 出生后其主动脉平滑肌也已存在肥大和增生,提示血管改建可能有遗传背景,可能与膜离子转运缺陷所致的细胞内 $[Ca^{2+}]$ 增高有关。

(2)血压因素:增加质量以适应负荷增重是肌肉组织共同的生物学属性。如同心室重塑,壁厚度增加或腔半径缩小是对血压升高所致的管壁应力增加的适应。而管腔直径增大是对流量增加的适应。另一方面平滑肌过度增生,细胞外基质成分改变也可能是对损伤性刺激的反应。血压升高可通过损伤 EC 及促血液成分进入动脉壁而形成损伤性刺激。一些动物实验证明血管壁增厚与血压直接相关。

(3)神经-体液因素 缩血管介质通常兼具生长促进因子的作用,而扩血管介质则多具有生长抑制因子作用。如 NE、Ang II、ET、AVP、TXA₂等有刺激 VSMC 肥大、增殖作用。而 NO、PGI₂、ANP 等则有抑制 VSMC 增殖作用。缩血管因子占优势时,一方面使胞浆 $[Ca^{2+}]$ 升高介导缩血管效应;另一方面通过 $[Ca^{2+}]$ 增高本身,以及多种肽类生长因子分泌增多,介导刺激细胞增生、肥大作用。

3. 血管重塑在高血压维持和进展中的作用

(1)对血流动力学的影响:管壁增厚、管腔变窄使外周阻力增大的同时,血管顺应性也降低。器官血液灌注对血压的依赖程度增大,导致血压波动变小且保持高水平,并有进行性升高趋势。

(2)对血管损害的影响:血管口径变小使切应力增大易致内皮损伤,通过血液成分(脂质、凝血系统)、血细胞(单核吞噬细胞、血小板)与血管细胞的相互作用,推动动脉粥样硬化的形成与发展。纤维化及管壁增厚又造成血管本身的滋养障碍,血管壁的改变因而由适应性变化转变为损伤性变化,引起透明样变、玻璃样变、管壁硬化甚至坏死。

由于上述不利作用,血管重塑不仅是外周阻力升高的加强和自我维持因素,而且是推动高血压向器质性损害方向发展的主要原因。血管张力调控障碍、肾排钠障碍及血管改建引起高血压的机制总结为图 14-13。

从系统论观点来看,血压的调控本身是一个复杂系统。而血压调控机制又和体液容量调控机制、代谢调控机制(氧和代谢底物供应)乃至器官功能和生长调控机制(心、血管、肾)耦合起来。由此看来原发性高血压不大可能是一种单纯的疾病。而是一种异质性紊乱(heterogeneous disorder),更符合病理过程的概念。因此原发性高血压可能包含若干组整合形式的病因-发病机制组合,即遗传因素与环境因素共同作用于血管张力、体液容量或血管细胞生长调控的某个环节,导致血压升高的启动与维持。在原发性高血压人群中

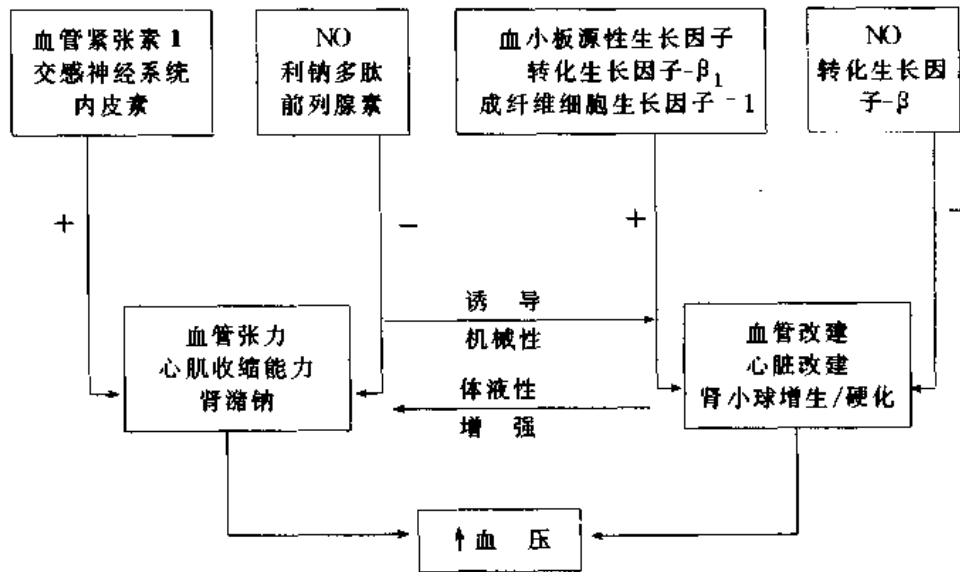


图 14-13 血管张力、肾排钠及血管生长调控失衡导致高血压的机制
+ :增强 - :抑制

鉴定并区分出这些不同的发病机制整合形式必将使人们对高血压的认识提高到一个新的水平。

(雷立权)

主要参考文献

1. 雷立权. 心血管功能调节障碍. 见: 吴其夏, 余应年, 卢建主编. 新编病理生理学. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999, 324-351
2. 雷立权. 心力衰竭的研究进展. 见: 吴立玲主编. 心血管病理生理学. 北京: 北京医科大学出版社, 2000: 68-81
3. 刘治全. 血压的盐敏感性及盐敏感性高血压. 见: 赵光胜主编. 现代高血压学. 北京: 人民军医出版社, 1999, 174-190
4. Carretero A, Oparil S. Essential hypertension Part I definition and etiology. *Circulation*, 2000; 101: 329-335
5. Frohlich E, Re RN. Pathophysiology of systemic arterial hypertension. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *Hurst's The heart*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1998, 1635-1650
6. Schlant RC, Sonnenblick EH, Katz AM. Pathophysiology of heart failure. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *Hurst's The heart*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1998, 687-727
7. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N, et al. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications. *J Am Cardiol.*, 2000; 35: 596-582
8. McIntyre M, Bohr DF, Dominiczak AF. Endothelial function in hypertension. The role of superoxide anion. *Hypertension*. 1999; 34: 539-545
9. Weber KT, Sun Yao. Remodeling of the cardiac interstitium in ischemic cardiomyopathy. In: Hosenpud JD and Greenberg BH eds. *Congestive heart failure*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 117-136
10. Mercadier JJ. Progression from cardiac hypertrophy to heart failure. In: Hosenpud JD and Greenberg BH.

Eds. Congestive heart failure. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 41-65

11. Stanley WS, Hoppel CL. Mitochondrial dysfunction in heart failure: potential for therapeutic interventions? *Cardiovasc Res.* ,2000;45:805-806
12. Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the Pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:537-544

第十五章 肺病理生理

肺籍外呼吸功能不断给机体提供 O_2 , 排出 CO_2 , 以维持机体血气平衡和内环境稳定。肺还具有代谢和防御等非呼吸功能(non-respiratory function)。许多病理性因素可导致肺的上述功能发生改变, 从而导致肺部疾病和生命活动的异常。

第一节 肺外呼吸功能的评价指标

肺的外呼吸功能包括肺通气和肺换气。肺通气指肺与外界环境的气体交换过程。肺通气过程中, 肺内压的周期性变化取决于呼吸动力和阻力。肺的呼吸动力籍吸气肌的正常活动维持; 肺的呼吸阻力包括弹性阻力和非弹性阻力, 前者是吸气时肺和胸廓在扩张过程中产生的一种弹性回缩力, 后者则是气体在气道内流动过程中, 内部分子之间和气流与气道内壁之间发生磨擦而产生的一种对抗气体流动的力量, 即气道阻力。肺换气指肺泡与血液之间的气体交换过程。肺换气功能的正常有赖于气体通过肺泡膜的有效弥散, 充足的肺泡通气量和充足的肺血流量以及两者间的恰当比例。

一、肺通气功能指标

常用肺通气功能的评价指标及其意义: ①肺总容量(total lung capacity, TLC)指肺所能容纳的总气量, 正常成年男性约为 5000ml, 女性约 3500ml。TLC 主要取决于呼吸肌收缩能力、肺和胸廓的弹性以及有效的肺泡通气数目等。②用力肺活量(forced vital capacity, FVC)指最大吸气后用力呼出的气量, 正常成年男性平均 FVC 为 3500ml, 女性为 2500ml。各种影响肺通气功能的因素均可影响 FVC。③残气量(residual volume, RV)指最大呼气末气道内残留的气量, 正常男性约 1500ml, 女性约 1000ml。功能残气量(functional residual capacity, FRC)指平静呼气末肺内残留的气量, 正常成人约 2300ml。FRC 和 RV 升高见于气道阻力增加; 降低常见于肺顺应性下降。④死腔量(dead space volume, V_D)指进入气道但不参加气体交换的气量。肺泡通气量(alveolar ventilation, \dot{V}_A)指参与气体交换的通气量。 V_D 增高见于支气管扩张和呼吸浅快时, \dot{V}_A 降低则见于各种原因引起的肺泡通气不足时。⑤肺顺应性(compliance)指外来压力克服弹性阻力所引起的肺或胸廓容量的变化, 常用肺容量变化值(L)/胸内压变化值($cm H_2O$)表示。在呼吸周期中不阻断气流条件下测得的肺顺应性称动态肺顺应性(dynamic compliance)。呼吸器官的总顺应性反映了对抗肺和胸廓扩张的弹性阻力的总量, 对于维持正常的肺通气功能非常重要。⑥小气道阻力的指标小气道病变在许多肺部疾病, 特别是慢性阻塞性肺疾患时出现最早。然而, 一般方法却难以发现, 现多采用闭合气量和等流速肺容量进行检测。

二、肺换气功能指标

常用肺换气功能的评价指标及其意义:①肺弥散量(diffusing capacity)指气体在1mmHg分压差下,每分钟经肺泡膜弥散的容量。其正常值为188ml/min·kPa。它反映了肺换气的效率,常以一次呼吸法测定CO的弥散量(Dco)。Dco受体表面积、体位、 $P_{A}O_2$ 等因素的影响。②肺泡气-动脉血氧分压差 [$P_{(A-a)}O_2$]可反映肺泡膜氧交换状态。正常 $P_{(A-a)}O_2 \leq 15$ mmHg,且随年龄增长而增加。病理性增大见于换气障碍时。

第二节 呼吸衰竭

呼吸衰竭(respiratory failure)指外呼吸功能严重障碍,导致 PaO_2 降低伴有或不伴有 $PaCO_2$ 增高的病理过程。诊断呼吸衰竭的主要血气标准是 PaO_2 低于60mmHg(8kPa), $PaCO_2$ 高于50mmHg。正常人 PaO_2 随年龄、运动及所处海拔高度而异,成年人在海平面静息时 PaO_2 的正常范围为 $(100 - 0.32 \times \text{年龄}) \pm 5$ mmHg。 $PaCO_2$ 的正常范围为 40 ± 0.5 mmHg, $PaCO_2$ 极少受年龄影响。呼吸衰竭必定有 PaO_2 降低。根据 $PaCO_2$ 是否升高,可将呼吸衰竭分为低氧血症型(I型)和高碳酸血症型(II型);根据主要发病机制不同,分为通气性和换气性;根据原发病变部位不同,分为中枢性和外周性;根据发病的缓急,分为慢性和急性呼吸衰竭。

一、病因和发病机制

呼吸衰竭的病因和发病机制是肺通气或(和)肺换气功能障碍。

(一) 肺通气功能障碍

正常成人在静息时有效通气量约为4L/min。当肺通气功能障碍使肺泡通气不足时可发生呼吸衰竭。肺通气障碍包括限制性和阻塞性通气不足。

1. 限制性通气不足(restrictive hypoventilation) 指吸气时肺泡的扩张受限引起的肺泡通气不足。通常吸气运动是吸气肌收缩引起的主动过程,呼气则是肺泡弹性回缩和肋骨与胸骨借重力作用复位的被动过程。主动过程更易发生障碍。其原因有:①呼吸肌活动障碍:中枢或周围神经的器质性病变如脑外伤、脑血管意外、脑炎、脊髓灰质炎、脊神经根炎等;由过量镇静药、安眠药、麻醉药所引起的呼吸中枢抑制;呼吸肌本身的收缩功能障碍如由长时间呼吸困难和呼吸运动增强所引起的呼吸肌疲劳、由营养不良所致呼吸肌萎缩;由低钾血症、缺氧、酸中毒等所致呼吸肌无力等,均可累及吸气肌收缩功能而引起限制性通气不足。②胸廓的顺应性降低:严重的胸廓畸形、胸膜纤维化等可限制胸部的扩张,③肺的顺应性降低:如严重的肺纤维化或肺泡表面活性物质减少可降低肺的顺应性,使肺泡扩张的弹性阻力增大而导致限制性通气不足。④胸腔积液和气胸:胸腔大量积液或张力性气胸压迫肺,使肺扩张受限。

2. 阻塞性通气不足(obstructive hypoventilation) 指气道狭窄或阻塞所致的通气障碍。成人气道阻力正常约为0.1~0.3kPa·s/L,呼气时略高于吸气时。影响气道阻力的因素有气道内径、长度和形态、气流速度和形式等,其中最主要的是气道内径。管壁痉挛、

肿胀或纤维化,管腔被粘液、渗出物、异物等阻塞,肺组织弹性降低以致对气道管壁的牵引力减弱等,均可使气道内径变窄或不规则而增加气流阻力,从而引起阻塞性通气不足。生理情况下气道阻力80%以上在直径大于2mm的支气管与气管,不足20%位于直径小于2mm的外周小气道。因此,气道阻塞可分为中央性与外周性:①中央性气道阻塞:指气管分叉处以上的气道阻塞。阻塞若位于胸外(如声带麻痹、炎症、水肿等),吸气时气体流经病灶引起的压力降低,可使气道内压明显低于大气压,导致气道狭窄加重;呼气时则因气道内压大于大气压而使阻塞减轻,故患者表现为吸气性呼吸困难。如阻塞位于中央气道的胸内部位,吸气时由于胸内压降低使气道内压大于胸内压,故使阻塞减轻;用力呼气时由于胸内压升高而压迫气道,使气道狭窄加重,病人表现为呼气性呼吸困难(图15-1)。②外周性气道阻塞:内径小于2mm的小支气管软骨为不规则的块片,细支气管无软骨支撑,管壁薄,又与管周围的肺泡结构紧密相连,因此随着吸气与呼气,由于胸内压的改变,其内径也随之扩大和缩小。吸气时随着肺泡的扩张,细支气管受周围弹性组织牵拉,其口径变大和管道伸长;呼气时则小气道缩短变窄。慢性阻塞性肺疾患主要侵犯小气道,不仅可使管壁增厚或痉挛和顺应性降低,而且管腔也可被分泌物堵塞,肺泡壁的损坏还可降低对细支气管的牵引力,因此小气道阻力大大增加,患者主要表现为呼气性呼吸困难。

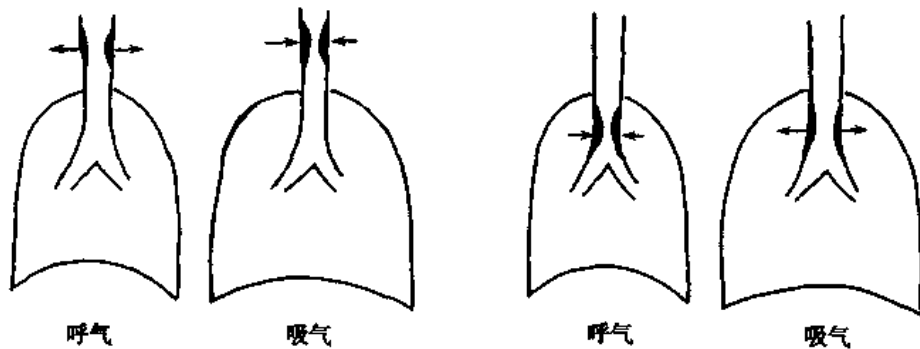


图 15-1 不同部位气道阻塞呼吸困难的特征

病人用力呼气时,小气道甚至闭合,使肺泡气难以呼出。这是因为用力呼气时胸内压大于大气压。此时气道压也是正压,压力由小气道至中央气道逐渐下降,在呼出的气道上必然有一部位气道内压与胸内压相等,称为等压点。等压点下游端(通向鼻腔的一端)的气道内压低于胸内压,气道可能被压缩。但正常人的等压点位于软骨性气道,气道不会被压缩,而慢性支气管炎病人由于小气道阻力异常增大,用力呼气时小气道压降更大,等压点因而上移(移向小气道);或肺气肿病人由于肺弹性回缩力降低,使胸内压增高,致等压点上移,等压点移至无软骨支撑的膜性气道,导致小气道受压而闭合(图15-2)。

3. 肺泡通气不足时的血气变化 总肺泡通气量不足会使肺泡气氧分压(alveolar PO_2 , P_{AO_2})下降和肺泡气二氧化碳分压(alveolar PCO_2 , P_{ACO_2})升高,因而流经肺泡毛细血管的血液不能充分动脉化,必然导致 PaO_2 降低和 $PaCO_2$ 升高,而且 $PaCO_2$ 的增值与 PaO_2 降低成一定比例关系,其比值相当于呼吸商(respiratory quotient, R)。因为:

$$R = \frac{P_{ACO_2} \times V_A}{(P_{IO_2} - P_{AO_2}) \times V_A}$$

P_iO_2 为吸入气氧分压(PO_2 of inspired gas),在海平面为 150mmHg, \dot{V}_A 为肺泡通气量(alveolar ventilation)。由上式可得:

$$P_{A}O_2 = P_iO_2 - \frac{P_A CO_2}{R}$$

当 \dot{V}_A 减少一半时, $P_A CO_2$ 由正常的 40mmHg 增加至 80mmHg, 在 R 为 0.8 时, $P_{A}O_2$ 就由正常的 100mmHg 降低至 50mmHg。 $P_A CO_2$ 升至 80mmHg, 比正常升高 40mmHg, $P_{A}O_2$ 比正常降低 50mmHg, 两变化值之商为 0.8, 相当于呼吸商, 这是单纯性肺低通气时血气变化的特点(图 15-3)。

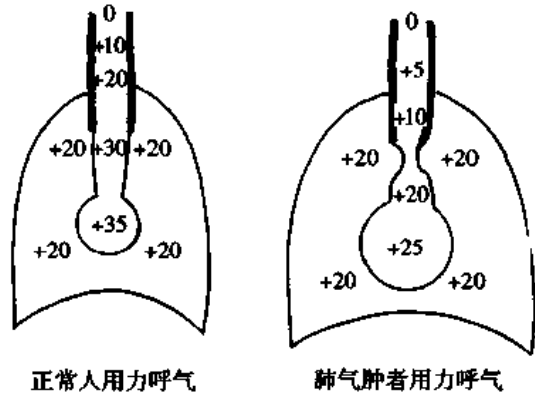


图 15-2 气道等压点上移与气道闭合 (压力单位为 cmH_2O , $1cmH_2O=0.098kPa$)

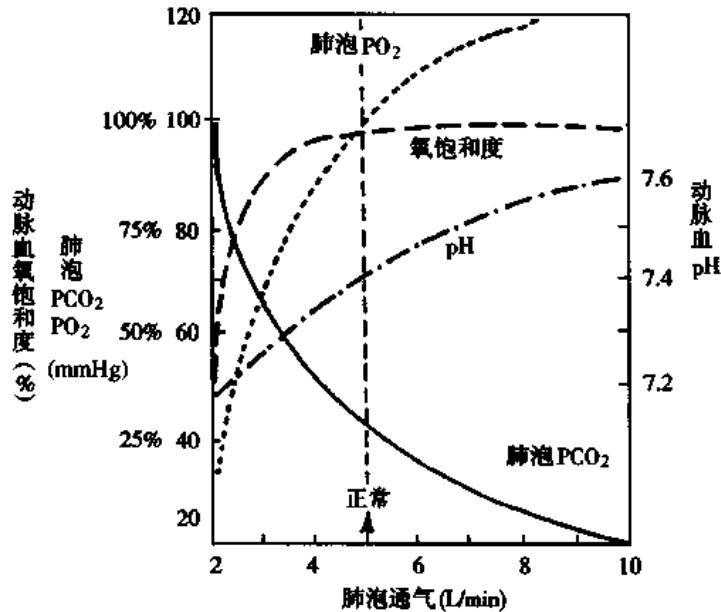


图 15-3 肺泡通气与肺泡 PO_2 、 PCO_2 、动脉血氧饱和度和 pH 的关系

$P_A CO_2$ 为反映总肺泡通气量变化的最佳指标。 $P_A CO_2$ 取决于每分钟肺泡通气量(\dot{V}_A , L/min)与体内每分钟产生的二氧化碳量(carbon dioxide production, VCO_2 , ml/min), 可以下式表示:

$$P_A CO_2 = P_A CO_2 = \frac{0.863 \times VCO_2}{\dot{V}_A}$$

VCO_2 为体内每分钟产生的 CO_2 量(ml/min)。

$$VCO_2 = F_A CO_2 \times \dot{V}_A$$

$F_A CO_2$ 为肺泡气中 CO_2 的浓度。

$$F_A CO_2 = \frac{P_A CO_2}{(P_B - 47)}$$

P_B 为大气压, 47 为肺泡气饱和水蒸气压 47mmHg。

V_A 为在体温 37°C 和水蒸气饱和状态(BTPS)的肺泡气的通气量, 换算成标准状态

(STPD)即 0°C, 760mmHg 和干燥的气体容量, 当乘以 $\frac{273}{273+37} \times \frac{(P_B-47)}{760}$

则 $V_{CO_2} = F_A CO_2 \times V_A = \frac{P_A CO_2}{(P_B-47)} \times V_A \times \frac{273}{273+37} \times \frac{(P_B-47)}{760}$

$P_A CO_2 = \frac{V_{CO_2}}{\dot{V}_A} \times \frac{310}{273} \times 760 = \frac{V_{CO_2}(L/min)}{\dot{V}_A(L/min)} \times 863$

V_{CO_2} 常用单位为 ml/min, 化为 L/min 应除以 1000。可见, 如 V_{CO_2} 不变, \dot{V}_A 减少必然引起 $P_A CO_2$ 相应地增高。

(二) 肺换气功能障碍

肺换气功能障碍包括弥散障碍、肺泡通气与血流比例失调以及解剖分流增加。

1. 弥散障碍(diffusion impairment) 指由肺泡膜面积减少或肺泡膜异常增厚和弥散时间缩短引起的气体交换障碍。肺泡气与肺泡毛细血管血液之间的气体交换是一个物理弥散过程。气体弥散速度取决于肺泡膜两侧的气体分压差、气体的分子量和溶解度、肺泡膜的面积和厚度。气体弥散量还取决于血液与肺泡接触的时间。

(1) 弥散障碍的常见原因: ①肺泡膜面积减少: 正常成人肺泡总面积约为 $80m^2$ 。静息时参与换气的面积约为 $35\sim 40m^2$, 运动时增大。由于储备量大, 只有当肺泡膜面积减少一半以上时, 才会发生换气功能障碍。肺泡膜面积减少见于肺实变、肺不张、肺叶切除等。②肺泡膜厚度增加: 肺泡膜的薄部为气体交换的部位, 它是由肺泡上皮、毛细血管内皮及两者共有的基底膜所构成, 其厚度不到 $1\mu m$ 。虽然气体从肺泡腔到达红细胞内还需经过肺泡表面的液体层、血管内血浆和红细胞膜, 但总厚度不到 $5\mu m$, 故正常气体交换很快。当肺水肿、肺泡透明膜形成、肺纤维化及肺泡毛细血管扩张或稀血症导致血浆层变厚时, 可因弥散距离增宽使弥散速度减慢。

(2) 弥散障碍时的血气变化: 肺泡膜病变患者在静息时一般不出现血气异常。因为正常静息时, 血液流经肺泡毛细血管的时间约为 0.75s, 而血液氧分压只需 0.25s 就可升至肺泡气氧分压水平(图 15-4)。肺泡膜病变时虽然弥散速度减慢, 但在静息时气体交换在 0.75s 内仍可达到血气与肺泡气的平衡, 因而不发生血气的异常。在体力负荷增加等使心输出量增加和肺血流加快时, 血液和肺泡接触时间过于缩短, 导致低氧血症。肺泡膜病变加上肺血流增快只会引起 PaO_2 降低, 不会使 $PaCO_2$ 增高。因为 CO_2 在水中的溶解度比 O_2 大, 故弥散速度比 O_2 快, 能较快地弥散入肺泡使 $PaCO_2$ 与 $P_A CO_2$ 取得平衡。只要病人肺泡通气量正常, 则可保持 $PaCO_2$ 与 $P_A CO_2$ 正常。如果存在代偿性通气过度, 则可使 $P_A CO_2$ 与 $PaCO_2$ 低于正常。

2. 肺泡通气与血流比例失调 血液流经肺泡时能否获得足够的氧和充分地排出 CO_2 , 使血液动脉化, 还取决于肺泡通气量与血流量的比例。如肺的总通气量正常, 但肺通气或(和)血流不均匀, 造成部分肺泡通气与血流比例失调(ventilation-perfusion imbalance), 也可引起气体交换障碍, 导致呼吸衰竭。这是肺部疾患引起呼吸衰竭最常见最重要的机制之一。

正常成人在静息状态下,肺泡每分钟通气量(\dot{V}_A)约为 4L,每分钟肺血流量(Q)约为 5L,两者的比率(\dot{V}_A/Q)约为 0.8。健康人肺各部分通气与血流的分布也是不均匀的。直立位时,由于重力的作用,胸腔内负压上部比下部大,故肺尖部的肺部扩张的程度较大,肺泡顺应性较低,因而吸气时流向上肺肺泡的气量较少,使肺泡通气量自上而下递增。重力对血流的影响更大,上肺与下肺的血流量差别更大,故使肺部的 \dot{V}_A/Q 自上而下递减。正常青年人肺尖部 \dot{V}_A/Q 可高达 3.0,而肺底部仅有 0.6,且随年龄的增长,这种差别更大。这种生理性的肺泡通气与血流比例不协调是造成正常 P_{aO_2} 比 P_{AO_2} 稍低的主要原因。肺有病时,由于肺病变轻重程度与分布的不均匀,使各部分肺的通气与血流比例不一,可能造成严重的肺泡通气与血流比例失调,导致换气功能障碍(图 15-5)。

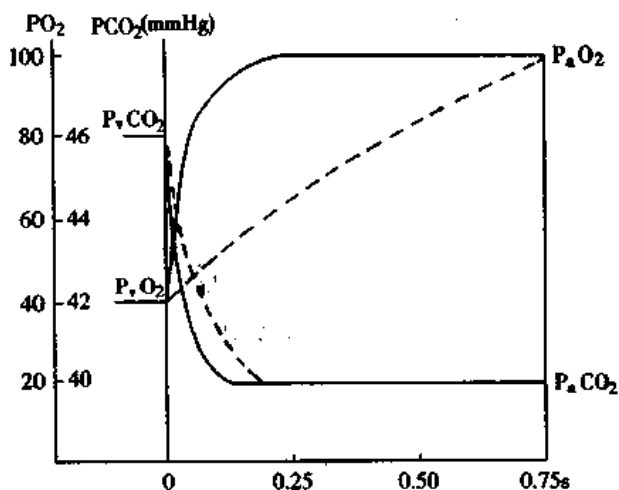


图 15-4 血液通过肺泡毛细血管时的血气变化 (实线为正常人,虚线为肺泡膜增厚者)

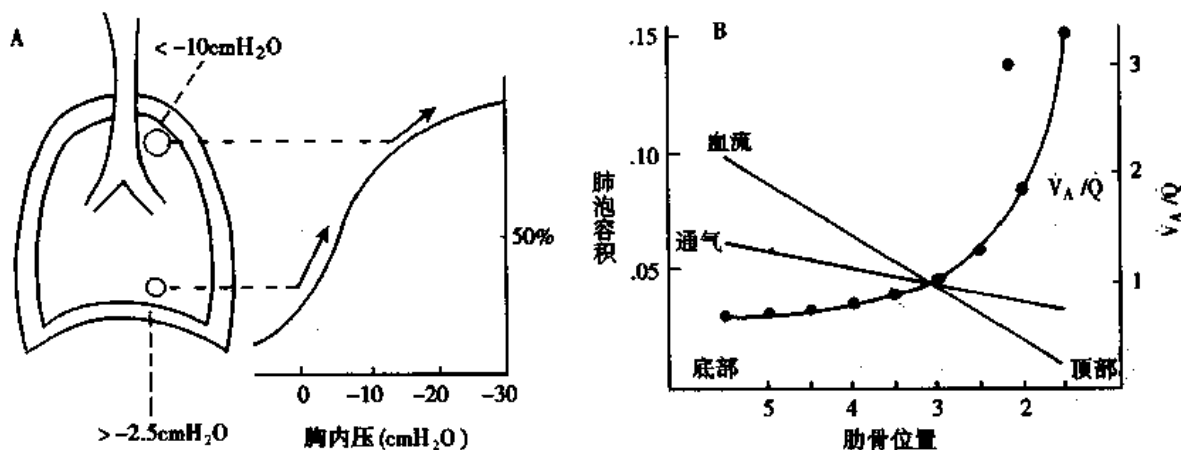


图 15-5 直立体位时肺泡通气分布的特点(A)及生理性通气血流比例改变(B)

(1)部分肺泡通气不足 支气管哮喘、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿等引起的气道阻塞,以及肺纤维化、肺水肿等引起的限制性通气障碍的分布往往是不均匀的,可导致肺泡通气的严重不均。病变重的部分肺泡通气明显减少,而血流未相应减少,甚至还可因炎性充血等使血流增多(如大叶性肺炎早期),使 \dot{V}_A/Q 显著降低,以致流经这部分肺泡的静脉血未经充分动脉化便掺入动脉血内。这种情况类似动-静脉短路,故称功能性分流(functional shunt),又称静脉血掺杂(venous admixture)。正常成人由于肺内通气分布不均匀形成的功能性分流约占肺血流量的 3%,慢性阻塞性肺疾患严重时,功能性分流可增加到占肺血流量的 30%~50%,从而严重地影响换气功能。

(2)部分肺泡血流不足 肺动脉栓塞、弥散性血管内凝血、肺动脉炎、肺血管收缩等,

都可使部分肺泡血流减少, \dot{V}_A/\dot{Q} 可显著大于正常, 患部肺泡血流少而通气多, 肺泡通气不能充分被利用, 称为死腔样通气 (dead space like ventilation)。正常人的生理死腔 (dead space, V_D) 约占潮气量 (tidal volume, V_T) 的 30%, 疾病时功能性死腔 (functional dead space, V_{Df}) 可显著增多, 使 V_D/V_T 高达 60% ~ 70%, 从而导致呼吸衰竭 (图 15-6)。

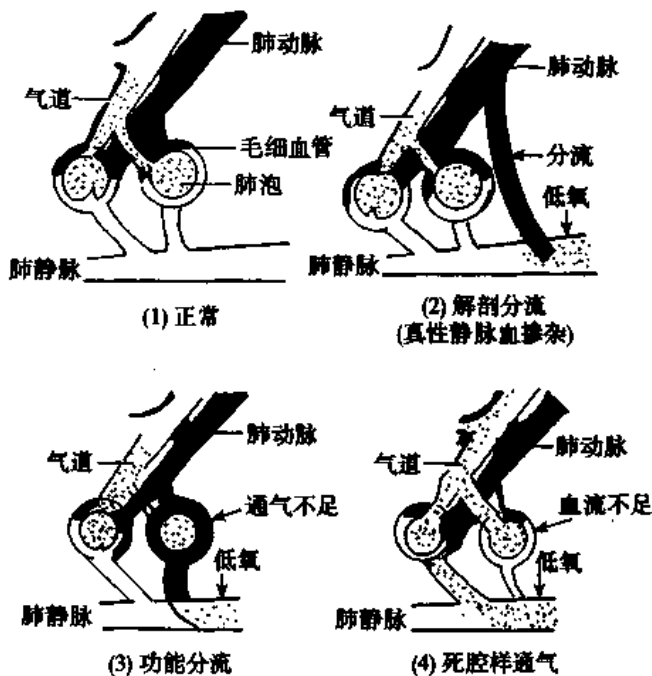


图 15-6 肺泡通气与血流比例失调模式图

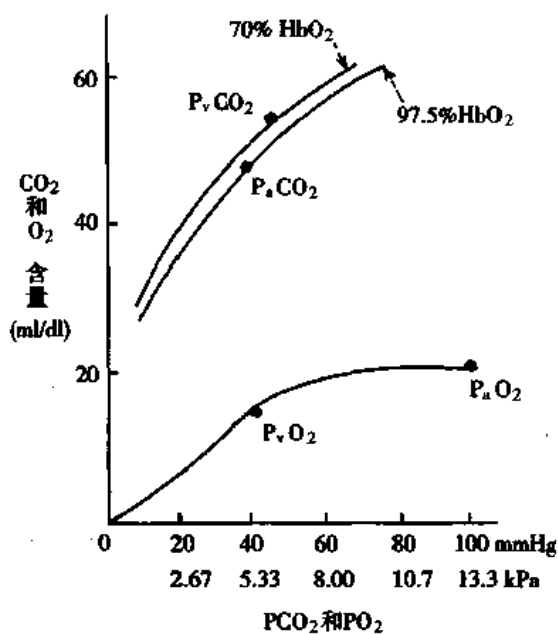


图 15-7 血液氧和二氧化碳解离曲线

(3) 肺泡通气与血流比例失调时的血气变化: 无论是部分肺泡通气不足引起的功能性分流增加, 还是部分肺泡血流不足引起的功能性死腔增加, 均可导致 P_{aO_2} 降低, 而 P_{aCO_2} 可正常或降低, 极严重时也可升高。

部分肺泡通气不足时, 病变肺区的 \dot{V}_A/\dot{Q} 可低至 0.1 以下, 流经此处的静脉血不能充分动脉化, 其氧分压与氧含量降低而二氧化碳分压与含量则增高。这种血气变化可引起代偿性呼吸运动增强和总通气量增加, 主要是使无通气障碍或通气障碍较轻的肺泡通气量增加, 以致该部分肺泡的 \dot{V}_A/\dot{Q} 显著大于 0.8。流经这部分肺泡的血液 PO_2 异常升高, 但氧含量则增加很少 (氧离曲线特性决定), 而二氧化碳分压与含量均明显降低 (二氧化碳解离曲线决定, 图 15-7)。

来自 \dot{V}_A/\dot{Q} 降低区与 \dot{V}_A/\dot{Q} 增高区的血液混合而成的动脉血的氧含量和氧分压都是降低

的,二氧化碳分压和含量则可正常。如代偿性通气增强过度,尚可使 PaCO_2 低于正常。如肺通气障碍的范围较大,加上代偿性通气增强不足,使总的肺泡通气量低于正常,则 PaCO_2 高于正常(表 15-1)。

表 15-1 功能性分流时肺动脉血的血气变化

	病变肺区	健康肺区	全 肺		病变肺区	健康肺区	全 肺
V/Q	<0.8	>0.8	≈0.8	PaCO_2	↑↑	↓↓	N↓↑
PaO_2	↓↓	↑↑	↓	C_aCO_2	↑↑	↓↓	N↓↑
C_aO_2	↓↓	↑	↓				

部分肺泡血流不足时,病变肺区肺泡 \dot{V}_A/Q 可高达 10 以上,流经的血液 PaO_2 显著升高,但其氧含量却增加很少;而健康肺区却因血流量增加而使其 \dot{V}_A/Q 低于正常,这部分血液不能充分动脉化,其氧分压与氧含量均显著降低,二氧化碳分压与含量均明显增高。最终混合而成的动脉血 PaO_2 降低, PaCO_2 的变化则取决于代偿性呼吸增强的程度,可以降低、正常或升高(表 15-2)。

表 15-2 死腔样通气时肺动脉血的血气变化

	病变肺区	健康肺区	全 肺		病变肺区	健康肺区	全 肺
V/Q	>0.8	<0.8	≈0.8	PaCO_2	↓↓	↑↑	N↑↓
PaO_2	↑↑	↓↓	↓	C_aCO_2	↓↓	↑↑	N↑↓
C_aO_2	↑	↓↓	↓				

3. 解剖分流增加 生理情况下,肺内也存在解剖分流,即一部分静脉血经支气管静脉和极少的肺内动-静脉交通支直接流入肺静脉。这些解剖分流(anatomic shunt)的血流量正常约占心输出量的 2%~3%。支气管扩张症可伴有支气管血管扩张和肺内动-静脉短路开放,使解剖分流量增加,静脉血掺杂异常增多,而导致呼吸衰竭。解剖分流的血液完全未经气体交换过程,故称为真正分流(true shunt)。在肺实变和肺不张时,病变肺泡完全失去通气功能,但仍有血流,流经的血液完全未进行气体交换而掺入动脉血,类似解剖分流。吸入纯氧 30min 后可有效地提高功能性分流的 PaO_2 ,而对真正分流的 PaO_2 则无明显作用,用这种方法可对二者进行鉴别

在呼吸衰竭的发病机制中,单纯通气不足,单纯弥散障碍,单纯肺内分流增加或单纯死腔增加的情况较少见,往往是几个因素同时存在或相继发生作用。例如休克肺(即急性呼吸窘迫综合征),既有由肺不张引起的肺内分流,有微血栓形成和肺血管收缩引起的死腔样通气,还有由肺水肿引起的气体弥散功能障碍。

二、急性呼吸窘迫综合征与呼吸衰竭

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是由急性肺损伤引起的一种急性呼吸衰竭。急性肺损伤(acute lung injury, ALI)的原因很多,可以是化学性因素,如吸入毒气、烟雾、胃内容物等;物理性因素,如肺部感染;或全身性病理过程,如休

克、大面积烧伤、败血症等；或由某些治疗措施，如作体外循环血液透析等所致。

(一) 急性肺损伤的发生机制

ARDS时的急性肺损伤是一种广泛的肺泡-毛细血管膜损伤，是ARDS的病理基础。急性肺损伤的发生机制很复杂，尚未完全阐明。有些致病因子可直接作用于肺泡膜引起肺损伤；有的则主要通过激活白细胞、巨噬细胞和血小板间接地引起肺损伤。大量中性粒细胞在趋化因子(TNF- α 、IL-8、脂多糖、 C_{5a} 、 LTB_4 、 TXA_2 、PAF、FDP等)作用下聚集于肺、粘附于肺泡毛细血管内皮，释放氧自由基、蛋白酶和炎性介质等，损伤肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞。血管内膜的损伤和中性粒细胞及肺组织释放的促凝物质，导致血管内凝血，形成微血栓，后者通过阻断血流进一步引起肺损伤，通过形成纤维蛋白降解产物及释放 TXA_2 等血管活性物质进一步使肺血管通透性增高。

(二) 急性肺损伤引起呼吸衰竭的发病机制 见休克章。

三、慢性阻塞性肺病与呼吸衰竭

慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)指由慢性支气管炎和肺气肿引起的慢性气道阻塞，简称“慢阻肺”，其共同特征是管径小于2mm的小气道阻塞和阻力增高。

(一) 慢性支气管炎引起气道阻塞的机制

慢性支气管炎时，大支气管内粘液腺增生，小气道壁炎性充血水肿、炎症细胞浸润、上皮细胞与纤维母细胞增生、细胞间质增多，二者均可引起气道管壁增厚狭窄；气道高反应性和炎症介质可引起支气管痉挛；炎症累及小气道周围组织，引起组织增生和纤维化可压迫小气道；气道炎症使表面活性物质减少，表面张力增加，使小气道缩小而加重阻塞；粘液腺及杯状细胞分泌增多可加重炎性渗出物形成粘痰堵塞小气道。慢性支气管炎的病人由于小气道有阻塞，用力呼气时，气体通过阻塞部位形成的压差较大，使阻塞部位以后的气道压低于正常，以致等压点由大气道上移至无软骨支撑的小气道，引起呼气性呼吸困难。

(二) 肺气肿引起小气道阻塞的机制

肺气肿时，由于蛋白酶与抗蛋白酶失衡，如炎症细胞释放的蛋白酶过多或抗胰蛋白酶不足，可导致细支气管与肺泡壁中弹性纤维降解，肺泡弹性回缩力下降。此时胸内负压降低，用力呼气时可使等压点上移至小气道，引起小气道受压闭合。此外，肺气肿患者肺泡扩大而数量减少，使细支气管壁上肺泡的附着点减少，肺泡壁通过密布的附着点牵拉支气管壁是维持细支气管的形态和口径的重要因素，附着点减少则牵拉力减弱，可引起细支气管缩小变形，阻力增加，气道阻塞。

(三) COPD引起呼吸衰竭的机制

COPD是引起慢性呼吸衰竭(chronic respiratory failure)的最常见的原因。其机制涉及①阻塞性通气障碍：因炎细胞浸润、充血、水肿、粘液腺及杯状细胞增殖、肉芽组织增生引起的支气管壁肿胀；因气道高反应性、炎症介质作用引起的支气管痉挛；因粘液分泌多、纤毛细胞损伤引起的支气管腔堵塞；因小气道阻塞、肺泡弹性回缩力降低引起的气道等压点上移。②限制性通气障碍：因Ⅰ型上皮细胞受损活性物消耗过多引起的肺泡表面活性物质减少；因营养不良缺氧、酸中毒呼吸肌疲劳引起的呼吸肌衰竭。③弥散功能障碍：因肺

泡壁损伤、肺泡膜炎性增厚引起的肺泡弥散面积减少。④肺泡通气与血流比例失调:因气道阻塞不均引起的部分肺泡低通气;因微血栓形成引起的部分肺泡低血流(图 15-8)。

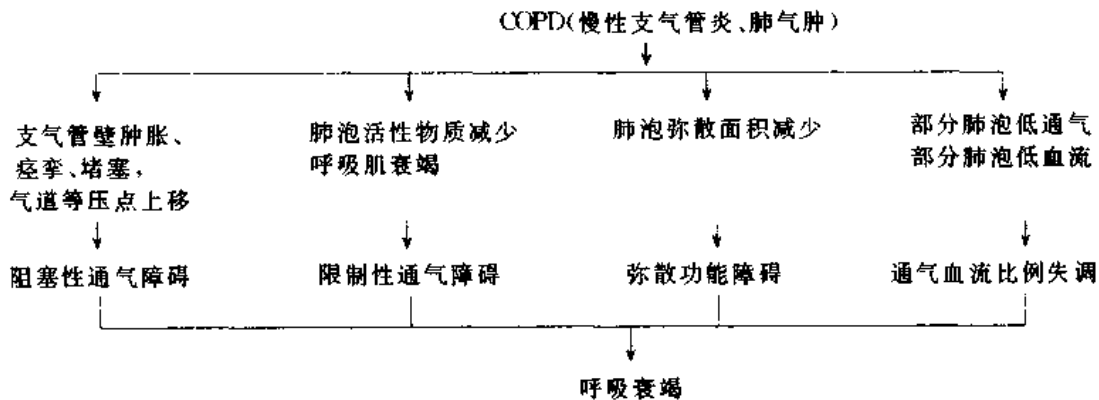


图 15-8 COPD 引起呼吸衰竭的机制

四、呼吸衰竭时主要代谢功能变化

呼吸衰竭时发生的低氧血症和高碳酸血症可影响全身各系统的代谢和功能,首先是引起一系列代偿适应性反应,以改善组织的供氧,调节酸碱平衡,和改变组织器官的功能、代谢以适应新的内环境。呼吸衰竭严重时,如机体代偿不全,则可出现严重的代谢功能紊乱。

(一) 酸碱平衡及电解质紊乱

外呼吸功能障碍可引起呼吸性酸中毒、代谢性酸中毒、呼吸性碱中毒,也可合并代谢性碱中毒,常见的多为混合性酸碱平衡紊乱。

1. 呼吸性酸中毒 II型呼吸衰竭时,大量二氧化碳潴留可引起呼吸性酸中毒。此时血液电解质主要有以下变化:①血清钾浓度增高:由于酸中毒可使细胞内 K^+ 外移及肾小管排 K^+ 减少,导致血清钾增高;②血清氯浓度降低:高碳酸血症使红细胞中 HCO_3^- 生成增多,后者与细胞外 Cl^- 交换使 Cl^- 转移入细胞;酸中毒时肾小管上皮细胞产生 NH_3 增多, $NaHCO_3$ 重吸收增多,使尿中 NH_4Cl 和 $NaCl$ 的排出增加,均使血清 Cl^- 降低。

2. 代谢性酸中毒 严重缺氧时无氧代谢加强,乳酸等酸性产物增多,可引起代谢性酸中毒。此外,呼吸衰竭时可能出现功能性肾功能不全,肾小管排酸保碱功能降低,以及引起呼吸衰竭的原发病或病理过程,如感染、休克等均可导致代谢性酸中毒。存在代谢性酸中毒时,由于 HCO_3^- 降低可使肾排 Cl^- 减少,故当呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒时血 Cl^- 可正常。

3. 呼吸性碱中毒 I型呼吸衰竭的病人如有肺过度通气,可发生呼吸性碱中毒。此时血钾浓度可降低,血氯浓度则可增高。

(二) 呼吸系统变化

外呼吸功能障碍造成的低氧血症和高碳酸血症必然影响呼吸功能。 PaO_2 降低作用于颈动脉体与主动脉体化学感受器,反射性增强呼吸运动,此反应要在 PaO_2 低于 60mmHg 才明显, PaO_2 为 30mmHg 时肺通气最大。缺氧对呼吸中枢有直接的抑制作用,

当 PaO_2 低于 30mmHg 时,此作用可大于反射性兴奋作用而使呼吸抑制。 PaCO_2 升高主要作用于中枢化学感受器,使呼吸中枢兴奋,引起呼吸加深加快。当 PaCO_2 超过 80mmHg 时,反而抑制呼吸中枢。此时呼吸运动主要靠动脉血低氧分压对血管化学感受器的刺激得以维持。在这种情况下,氧疗只能吸入 30% 的氧,以免缺氧完全纠正后反而呼吸抑制,使高碳酸血症更加重,病情更恶化。

引起呼吸衰竭的呼吸系统疾病本身也会导致呼吸运动的变化。如中枢性呼吸衰竭时呼吸浅而慢,可出现潮式呼吸、间歇呼吸、抽泣样呼吸、叹气样呼吸等呼吸节律紊乱。其中最常见者为潮式呼吸,可能由于呼吸中枢兴奋过低而引起呼吸暂停,从而使血中 CO_2 逐渐增多, PaCO_2 升高到一定程度使呼吸中枢兴奋,出现呼吸运动,由呼吸排出 CO_2 ,使 PaCO_2 降低到一定程度又可导致呼吸暂停,如此形成周期性呼吸运动。在肺顺应性降低所致限制性通气障碍的疾病,因牵张感受器或肺毛细血管旁感受器(juxtapulmonary capillary receptor, J 感受器)受刺激而反射性地引起呼吸运动变浅而快。阻塞性通气障碍时,由于气体受阻,呼吸运动加深,由于阻塞的部位不同,表现为吸气性呼吸困难或呼气性呼吸困难。

在生理情况下,肺通气 1L 呼吸肌耗氧约 0.5ml。在静息时呼吸运动的耗氧量约占全身耗氧量的 1%~3%。呼吸衰竭时,如存在长时间增强的呼吸运动,使呼吸肌耗氧增加,加上血氧供应不足,可能导致呼吸肌疲劳,使呼吸肌收缩力减弱,呼吸变浅而快。呼吸浅则肺泡通气量减少,可加重呼吸衰竭。

(三) 循环系统变化

一定程度的 PaO_2 降低和 PaCO_2 升高可兴奋心血管运动中枢,使心率加快、心缩力增强、外周血管收缩,加上呼吸运动增强使静脉回流增加,导致心输出量增加。但缺氧和二氧化碳潴留对心、血管的直接作用是抑制心脏活动,并使血管扩张(肺血管例外)。一般器官的血管运动通常主要受神经调节,但脑血管与冠脉在呼吸衰竭时则主要受局部代谢产物,如腺苷等的调节,从而导致血流分布的改变,有利于保证心、脑的血液供应。

严重的缺氧和二氧化碳潴留可直接抑制心血管中枢和心脏活动,扩张血管,导致血压下降、心收缩力下降、心律失常等严重后果。

呼吸衰竭可累及心脏,主要引起右心肥大与衰竭,即肺源性心脏病。肺源性心脏病的发病机制较复杂:①肺泡缺氧和 CO_2 潴留所致血液氢离子浓度过高,可引起肺小动脉收缩(CO_2 本身对肺血管起扩张作用),使肺动脉压升高,从而增加右心后负荷;②肺小动脉长期收缩,缺氧均可引起无肌型肺微动脉肌化,肺血管平滑肌细胞和成纤维细胞肥大增生,胶原蛋白与弹性蛋白合成增加,导致肺血管壁增厚和硬化,管腔变窄,由此形成持久的稳定的慢性肺动脉高压;③长期缺氧引起的代偿性红细胞增多症可使血液的粘度增高,也会增加肺血流阻力和加重右心的负荷;④有些肺部病变如肺小动脉炎、肺毛细血管床的大量破坏、肺栓塞等也能成为肺动脉高压的原因;⑤缺氧和酸中毒降低心肌舒、缩功能;⑥呼吸困难时,用力呼气则使胸内压异常增高,心脏受压,影响心脏的舒张功能,用力吸气则胸内压异常降低,即心脏外面的负压增大,可增加右心收缩的负荷,促使右心衰竭。

呼吸衰竭是否可累及左心尚有争论,目前倾向于可累及左心。肺源性心脏病病人心功能失去代偿时有半数肺动脉楔压增高,说明有左心功能不全,其中也可能有部分病例合并有冠心病;急性呼吸窘迫综合症的死亡病例中也有半数发生左心衰竭,这些都支持肺部

疾病可累及左心的观点。其机制为：①低氧血症和酸中毒同样能使左室肌收缩性降低；②胸内压的高低同样也影响左心的舒缩功能；③右心扩大和右心室压增高将室间隔推向左心侧，可降低左心室的顺应性，导致左室舒张功能障碍。

（四）中枢神经系统变化

中枢神经系统对缺氧最敏感，当 PaO_2 降至 60mmHg 时，可出现智力和视力轻度减退。如 PaO_2 迅速降至 40~50mmHg 以下，就会引起一系列神经精神症状，如头痛、不安、定向与记忆障碍、精神错乱、嗜睡，以致惊厥和昏迷。 CO_2 潴留使 PaCO_2 超过 80mmHg 时，可引起头痛、头晕、烦躁不安、言语不清、扑翼样震颤、精神错乱、嗜睡、抽搐、呼吸抑制等，称 CO_2 麻醉(carbon dioxide narcosis)。

由呼吸衰竭引起的脑功能障碍称为肺性脑病(pulmonary encephalopathy)。Ⅱ型呼吸衰竭患者肺性脑病的发病机制为：

1. 酸中毒和缺氧对脑血管的作用 酸中毒使脑血管扩张。 PaCO_2 升高 10mmHg 约可使脑血流量增加 50%。缺氧也使脑血管扩张。缺氧和酸中毒还能损伤血管内皮使其通透性增高，导致脑间质水肿。缺氧使细胞 ATP 生成减少，影响 Na^+ - K^+ 泵功能，可引起细胞内 Na^+ 及水增多，形成脑细胞水肿。脑充血、水肿使颅内压增高，压迫脑血管，更加重脑缺氧，由此形成恶性循环，严重时可导致脑疝形成。此外，脑血管内皮损伤尚可引起血管内凝血，这也是肺性脑病的发病因素之一。

2. 酸中毒和缺氧对脑细胞的作用 正常脑脊液的缓冲作用较血液弱，其 pH 也较低 PCO_2 比动脉血高。因血液中的 HCO_3^- 及 H^+ 不易通过血脑屏障进入脑脊液，故后者的酸碱调节需时较长。呼吸衰竭时脑脊液的 pH 变化比血液更为明显。当脑脊液 pH 低于 7.25 时，脑电波变慢，pH 低于 6.8 时脑电活动完全停止。神经细胞内酸中毒一方面可增加脑谷氨酸脱羧酶活性，使 γ -氨基丁酸生成增多，导致中枢抑制；另一方面增强磷脂酶活性，使溶酶体水解酶释放，引起神经细胞和组织的损伤(见缺氧章)。

部分肺性脑病患者表现为神经兴奋、躁动，可能因发生代谢性碱中毒所致。然而酸中毒的病人也有 1/3 表现为神经兴奋，其机制尚不清楚。

（五）肾功能变化

呼吸衰竭时肾可受损，轻者尿中出现蛋白、红细胞、白细胞及管型等，严重时可发生急性肾功能衰竭，出现少尿、氮质血症和代谢性酸中毒。此时肾结构往往并无明显改变，为功能性肾功能衰竭。肾功能衰竭的发生是由于缺氧与高碳酸血症反射性地通过交感神经使肾血管收缩，肾血流量严重减少所致。

（六）胃肠变化

严重缺氧可使胃壁血管收缩，因而能降低胃粘膜的屏障作用， CO_2 潴留可增强胃壁细胞碳酸酐酶活性，使胃酸分泌增多，加之有的患者还可合并弥散性血管内凝血、休克等，故呼吸衰竭时可出现胃肠粘膜糜烂、坏死、出血与溃疡形成等病变。

五、呼吸衰竭的防治原则

（一）防止与去除呼吸衰竭的原因

如慢性阻塞性肺疾患的病人如发生感冒与急性支气管炎，可诱发呼吸衰竭与右心衰

竭,故应注意预防,一旦发生呼吸道感染应积极进行抗感染治疗。

(二) 提高 PaO₂

呼吸者必有低张性缺氧,应尽快将 PaO₂提高到 50mmHg 以上。I 型呼吸只有缺氧而无 CO₂潴留,可吸入较高浓度的氧(一般不超过 50%)。II 型呼吸患者的吸氧浓度不宜超过 30%,并控制流速,使 PaO₂上升到 50~60mmHg 即可。

(三) 降低 PaCO₂

PaCO₂增高是由肺总通气量减少所致,应通过增加肺泡通气量以降 PaCO₂。增加肺通气的方法包括:①解除呼吸道阻塞:如用抗生素治疗气道炎症,用平喘药扩张支气管,用体位引流,必要时行气管插管以清除分泌物。②增强呼吸动力:如用呼吸中枢兴奋剂尼可刹米等,对原发于呼吸中枢抑制所致限制性通气障碍是适用的,但对一般慢性呼吸衰病人用中枢兴奋剂,在增加肺通气的同时也增加呼吸肌耗氧量和加重呼吸肌疲劳,反而得不偿失。③人工辅助通气:用人工呼吸维持必需的肺通气量,同时也使呼吸肌得以休息,有利于呼吸肌功能的恢复,这也是治疗呼吸肌疲劳的主要方法。呼吸肌疲劳是由呼吸肌过度负荷引起的呼吸肌(主要是膈肌)衰竭,表现为收缩力减弱和收缩与舒张速度减慢,往往出现在 PaCO₂升高之前,是 II 型呼吸的重要发病因素。④补充营养:慢性呼吸衰病人由于呼吸困难影响进食量、和胃肠消化及吸收功能差,常有营养不良,导致体重和膈肌重量减轻,膈肌萎缩也可使其收缩无力,更易发生呼吸肌疲劳,故除呼吸肌休息外,还应补充营养以改善呼吸肌功能。

(四) 改善内环境及重要器官的功能

如纠正酸碱平衡及电解质紊乱,预防与治疗肺原性心脏病与肺性脑病等。

第三节 肺的非呼吸功能障碍

肺除主要完成外呼吸功能外,还具有代谢和防御等非呼吸功能。非呼吸功能的异常与某些疾病特别是肺部疾病的发生发展密切相关。

一、肺的代谢功能异常与肺疾病

肺参与许多生物活性物质的合成、释放、激活、转化或灭活。如 I 型肺泡上皮细胞糖酵解较活跃;II 型肺泡上皮细胞磷脂代谢很活跃,能合成和分泌表面活性物质;血管内皮细胞参与血管活性物质的代谢;位于肺小血管周围、肺泡间质和支气管壁的肥大细胞富含嗜碱颗粒,肺泡巨噬细胞富含溶酶体和蛋白水解酶,参与肺防御功能;肺神经内分泌细胞可合成、代谢和分泌生物胺和多肽类激素。总之,肺的代谢功能相当广泛,其代谢功能异常与多种肺部疾病的发生有关。以下就其主要方面加以介绍:

(一) 肺表面活性物质代谢异常与肺部疾病

表面活性物质(pulmonary surfactant, PS)是一种脂蛋白,由 II 型肺泡上皮细胞的微粒体合成,经高尔基体运输,贮存于板层体(kanekkar body),再向肺泡腔分泌,以单分子层铺于肺泡最表面。PS 的主要作用包括①降低肺泡表面张力,防止肺泡萎陷;②保持肺组织适宜的顺应性;③对抗液体漏入肺泡,防止肺水肿;④促进肺泡巨噬细胞吞噬异物,或使

细菌局限于肺泡表层,以利于排出。

PS减少常见于①合成减少:病毒性肺炎、慢性缺氧、氧中毒等可破坏Ⅱ型肺泡上皮细胞;肺血管痉挛、栓塞或血栓形成均降低PS的合成;休克、创伤、严重感染等引起的ARDS均伴有PS的减少或功能障碍;新生儿呼吸窘迫综合征(respiratory distress of the newborn)亦是因患儿肺发育不成熟,PS形成不足所致。②消耗增多:常见于各种原因引起的肺泡通气过度,如ARDS时呼吸窘迫、创伤、休克、毒血症、酸中毒、人工通气不当等。③破坏增多:吸入毒气、强酸强碱、细菌性肺炎、脂肪栓塞后分解形成的游离脂肪酸以及急性胰腺炎时释放的卵磷脂酶等均可破坏PS;吸烟引起的碳酸过多、溺水和体外循环时,也会使PS破坏增加。④稀释作用:严重肺水肿和肺出血等可稀释PS。PS缺乏可造成肺不张,严重时因大量血液流经肺泡不张区,造成肺内功能性分流增加,PaO₂降低。各种原因导致的PS减少可导致肺泡萎陷、肺不张及肺水肿,促进新生儿呼吸窘迫综合征及ARDS的发生。另一方面,PS增多则可引起肺泡蛋白沉积症。

(二) 肺血管活性物质

肺参与了多种血管活性物质的代谢过程,如合成和释放前列腺素(PG)、组胺、5-HT、过敏性慢反应物质(SRS-A)、过敏性嗜酸性粒细胞趋化因子(ECF-A)、血小板活化因子(PAF);活化Ang-I;灭活5-HT、缓激肽(BK)、PGE、PGE₂、PGF_{2α}、乙酰胆碱,和部分灭活去甲肾上腺素、胃泌素。上述血管活性物质的代谢异常与多种疾病发生有关。

1. PG与肺部疾病 ①支气管哮喘:哮喘发作时,有PGF_{2α}释放增加,血清PGF_{2α}浓度高出正常人;PGF_{2α}可降低细胞cAMP水平,提高cGMP水平,而PGE则有相反作用;PGF_{2α}引起的哮喘病人支气管收缩反应强度高出正常人8000倍。提示PG与支气管哮喘的发病密切相关。②肺栓塞:肺栓塞可引起PGF_{2α}释放和肺血管、气管痉挛,PGF_{2α}释放后又可进一步促进血小板聚集和释放PG、5-HT及组胺等介质,导致肺血管和支气管痉挛进一步加重,给予吲哚美辛可减轻上述反应。PGE₁可抑制血小板聚集,扩张肺血管和支气管,对肺栓塞有治疗作用。③调节通气血流比例:肺过度膨胀可引起PG释放,进而引起肺血管舒缩效应,故PG可参与肺泡通气血流比例的调节。如局部通气过度可刺激PGE₁的合成和释放,导致局部肺血管扩张,从而保持通气血流比例的正常。④其他:缺氧时肺释放PG,同时增强组织对PG的反应;肺水肿时有PG的释出;ARDS发病中,PG、组胺和激肽等也参与发挥作用;癌性胸水和结核性胸膜炎时,血清和胸水PGF_{2α}和PGE₁都明显高于正常;慢性肝病时因不能充分清除血PG活性,致使肺血管扩张和动-静脉短路开放,肺内分流增加而出现低氧血症等。

2. 血管紧张素(angiotensin, AGT)代谢异常 肺组织中含丰富的血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE),故肺是Ang-I转化为Ang-II的主要场所。ACE主要存在于内皮细胞的质膜中,其活性因种属而异,且与Ang-II浓度相关。肺水肿时,因ACE活性降低以及ACE的释出,使Ang-II生成减少,可能是肺水肿时血压下降的原因之一。休克时肺内释放的组胺等介质可使ACE释放,从而使Ang-I活化及血压回升。此外,许多慢性肺部疾病如肺癌、肺结核、肺气肿和支气管哮喘等都有ACE活性的降低。

3. 缓激肽(bradykinin, BK)可引起体循环血管扩张,肺静脉明显收缩和肺动脉被动扩张,对气管平滑肌有先收缩后舒张的作用。肺内富含激肽释放酶原,在某些因素的作用

下转变为激肽释放酶,使BK生成增多。灭活激肽的酶有激肽酶Ⅰ和激肽酶Ⅱ,肺以激肽酶Ⅱ为主,且主要位于血管内皮细胞。BK通过一次肺循环,可被灭活90%。有人提出肺内激肽酶Ⅱ与ACE是同一种酶,即肺在活化Ang-Ⅱ的同时可灭活BK。在某些病理情况下,如支气管哮喘、肺水肿、变态反应、胰腺炎、感染、烧伤、休克及输液反应等时,血小板释放凝血因子Ⅻ增多,使激肽释放酶原大量活化,BK生成大大增加,参与上述疾病的发生和发展。

4. 组胺 组胺是与变态反应密切相关的血管活性物质,它可经H₁受体引起血管通透性升高和支气管等平滑肌收缩。肺内富含组胺,主要存在于肥大细胞内,后者既将组氨酸变成组胺,也能摄取组胺。肺内还含非肥大细胞组胺库。通过肺循环的组胺不能被灭活。肺内组胺释放在IgE介导的变态反应如支气管哮喘、过敏性休克等的发病机制中有重要作用,它可引起支气管平滑肌收缩、粘膜水肿、粘液腺分泌增加、肺血管收缩、肺内血小板聚集和释放PG等介质,内皮细胞肿胀脱落、微血栓形成等病理过程。肺栓塞时的支气管痉挛也与组胺的作用有关。慢性缺氧时,肥大细胞数目增加,且有脱颗粒现象,提示组胺也是缺氧时肺释放的重要介质之一。

5. 5-羟色胺(5-HT) 变态反应时,肺也可释放5-HT,它与组胺、SRS-A一起引起支气管平滑肌收缩、粘膜水肿、粘液腺分泌和肺血管收缩,其中肺血管收缩主要是5-HT对血管平滑肌的直接作用。肺栓塞时呼吸道痉挛和肺血管收缩也和5-HT的释放有关,此时5-HT可来自血栓中的血小板成分,也可来自肥大细胞。

二、肺防御功能异常与疾病

正常成人肺泡表面积高达80m²,每天接触的空气高达15000L,与外界接触的机会远大于任何其他器官。为防止各种微生物、变应原、毒素和粉尘等有害颗粒的侵入,肺与呼吸道共同构成了一整套完善的防御机制,将这些致病因子净化、灭活、清除。但若致病因子过多过强及(或)上述防御功能降低,则会导致疾病的发生。

慢性支气管炎、支气管扩张、烟雾、有害气体如SO₂和NO₂等、囊性纤维变、长期吸入未经鼻咽粘膜充分温化的气体等均可使粘液变稠或纤毛细胞受损,从而降低或损害纤毛运载系统的功能,妨碍气道表面异物的清除,从而促进肺部感染及尘肺等的发生。

(王建枝 王迪浔)

主要参考文献

1. 王迪浔. 慢性阻塞性肺疾病的病理生理. 临床内科杂志, 2000, 17: 264-265
2. 陈荣昌, 钟南山. 呼吸肌肉疲劳. 见: 罗慰慈主编. 现代呼吸病学. 北京: 人民军医出版社, 1997, 1010-1023
3. 王迪浔. 肺动脉高压. 见: 王迪浔, 金惠铭主编. 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1994, 534-545
4. 金威塔. 呼吸衰竭. 见: 王迪浔, 金惠铭主编. 病理生理学. 北京: 人民卫生出版社, 1994, 499-521
5. 杨永宗, 陈新. 肺脏病理生理学. 见: 杨永宗等主编. 病理生理学. 上海科学技术出版社, 1989, 291-325
6. Mackin L and Bullock BL. Pulmonary function. In: Focus on Pathophysiology. Edited by Bullock BA and Henze RL. Lippincott. 2000, 527-586
7. Prendergast TJ and Ruoss SJ. Pulmonary Disease—An Introduction to Clinical Medicine. The 3rd Ed,

- Edited by Mcphee SJ et al. Lange Medical Books/McGraw-Hill. Health Profesional Division. 2000, 184-221
8. Mendelson CR. Endocrinology of the Lung—Development and Surfactant Synthesis. Humana Press. 2000, 59-254
 9. Criner GJ. Respiratory Failure. In: Pulmonary Pathophysiology. 1st Ed, edited by Griner GJ & Alonzo GED. Fence Creek Publishing. 1999, 171-190
 10. Piantadosi CA, et al. Respiratory function of the lung. In: Textbook of Pulmonary Disease, 6th Ed, edited by Baum GL et al. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, 64-116
 11. West JB. Pulmonary Pathophysiology. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, 131-142
 12. Cutler LR, Rotherham ITU. Acute respiratory distress syndrome. Intensive Crit Care Nurs. 1996, 12 (6): 316-326
 13. Phillipson EA. Ventilationsstorungen. In: Harrisons Innere Medizin 13 Auflage. Berlin, Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1995, 1450-1461
 14. F.-V. Khl und P. von Wichert. Lunge und Atmung. In: Walter Siegenthler (Ed). Klinische Pathophysiologie. Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 1994, 610-624
 15. Nunn JF. Nunn's Applied Respiratory Physiology 4th Ed. Cambridge, Butterworth-Heinemann Ltd, 1993, 518-528

第十六章 凝血与抗凝血平衡紊乱

第一节 概 述

一、正常机体的凝血与抗凝血平衡

凝血与抗凝血平衡是机体抗损伤机制的重要组成部分。正常情况下,机体凝血激活和止血栓形成是一旦出血时防止血液过度流失的主要机制之一,但只有通过凝血与抗凝血(包括纤溶功能)之间的平衡,才确保在受损血管局部形成止血栓,其它部位无血栓形成,并保证血液循环的畅通。

维持机体凝血与抗凝血平衡的基本要素包括以下相互有密切联系的四个方面:①血浆成分(凝血及抗凝、纤溶相关因子)量和(或)质的正常;②血细胞量和(或)质的正常;③血管结构和血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)功能的正常;④血液流变学的正常。但是,凝血与抗凝血平衡的核心是机体凝血系统和抗凝系统间的功能平衡,以及VEC对凝血与抗凝血平衡的调节。

(一) 凝血系统的构成及基本生理功能

凝血系统由各种凝血因子(常以F表示)构成,如FV、FⅥ、FⅦ、FⅧ、FⅨ、FⅩ、FⅪ、FⅫ、FⅬ、凝血酶原(FⅡ)和纤维蛋白原(fibrinogen, Fbg),原称FⅠ,可简称为“纤原”等。凝血因子大多在肝脏合成,各以酶原形式并以一定浓度存在于血浆中,其中凝血酶原、FⅦ、FⅨ和FⅩ需依赖维生素K才能被合成为具有潜在功能的酶原。血浆Ca²⁺曾被叫做FⅣ。FⅢ通常称为组织因子(tissue factor, TF),是存在于细胞膜上既作为FⅦ的受体、又是FⅦ辅因子的一种糖蛋白。

凝血系统的基本生理功能是在血管损伤引起出血时,通过血液凝固的链式酶切反应(图16-1),使可溶性Fbg转化为纤维蛋白单体(FM),聚合成可溶性纤维蛋白(soluble fibrin),再交联并最终形成不溶性纤维蛋白(fibrin, Fbn)。在血管壁受损局部,继血小板粘附、聚集和形成血小板血栓(一期止血)之后,由Fbn包绕血小板及其他血细胞形成坚固的血栓(二期止血)。目前认为,TF是凝血系统激活最重要的生理性启动因子。当TF暴露于血浆成分并与FⅦa/FⅦ结合形成FⅦa/FⅦ-TF复合物时,如图16-1所示可分别激活FⅨ或FⅩ(活化的凝血因子,在因子符号后加“a”)。在血小板膜磷脂(PL)上,FⅨa可形成FⅨa-FⅦa-Ca²⁺-PL复合物,使FⅩ活化为FⅩa。FⅩa再形成FⅩa-FⅤa-Ca²⁺-PL复合物,可激活凝血酶原生成凝血酶。凝血酶是凝血系统激活过程中的关键酶。它在催化Fbg生成FM的同时使FⅬ活化以介导Fbn的形成,导致血液凝固;它能反馈地使凝血所必需的两种辅因子FV和FⅦ激活,也能反馈地激活FⅫ、FⅪ、FⅨ、FⅩ等因子和血小板,刺激VEC表达TF,起加速凝血反应的作用。

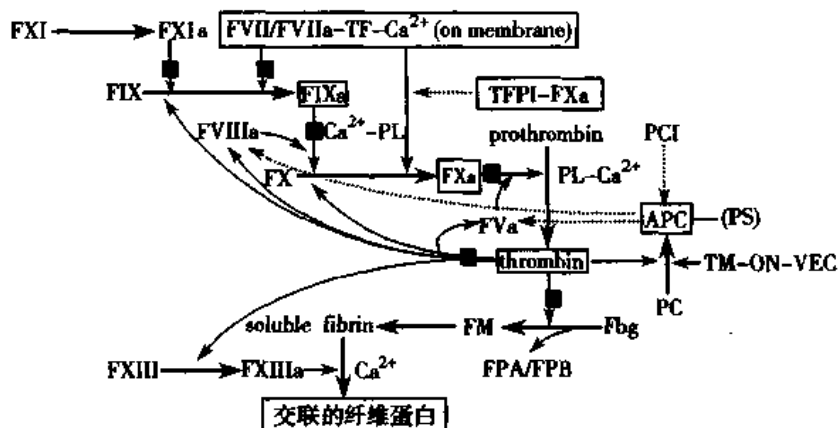


图 16-1 凝血系统激活的“反馈模型”和主要抗凝因素的作用环节
 “()”中的因子为辅助因子;“—”激活或释放;“→”转化;“—”抑制;“■”:ATⅢ发挥抑制作用的主要部位。图中英文及缩写的意义为:prothrombin,凝血酶原;thrombin,凝血酶;FⅤ、FⅥ、FⅦ、FⅧ、FⅨ、FⅩ、FⅪ、FⅫ为用罗马字表示的不同凝血因子,后加“a”的表示活化的因子。TF,组织因子;PL,磷脂;Fbg,纤维蛋白原;FM,纤维蛋白单体;soluble fibrin,可溶性纤维蛋白;FPA/FPB,纤维蛋白肽A/纤维蛋白肽B;PC,蛋白C;PS,蛋白S;APC,活化蛋白C;PCI,蛋白C抑制物;VEC,血管内皮细胞;TM,凝血酶调节蛋白

以往认为凝血系统激活存在内源性和外源性两条途径。FⅫ、前激肽释放酶(PK)、激肽释放酶(KK)和高相对分子质量激肽原(HMW-K)构成启动内源性凝血途径的表面接触活化系统。经表面接触使FⅫ活化曾被认为是血管内皮损伤时激活凝血系统的主要机制。数年前已修正了这一理论。在体内,FⅫ对生理性凝血激活过程几乎不起作用。相反,FⅫ和KK系统主要有促进纤溶和抗凝作用。

(二) 机体的抗凝作用

机体的抗凝作用包括细胞抗凝和体液抗凝两方面。细胞抗凝指单核吞噬细胞系统及肝细胞所具有的非特异性抗凝作用。巨噬细胞可清除各种促凝物质,吞噬活化凝血因子或纤溶酶(plasmin, PLn)与相应抑制物形成的复合物。肝细胞能摄取并灭活活化的凝血因子。正常VEC具有很强的抗凝功能,但它的主要作用是对凝血与抗凝血平衡的调节。体液抗凝指血液的抗凝系统,由血浆中具有抑制或水解活化凝血因子使其灭活的体液因子所构成。各种与Fbn溶解(简称“纤溶”)相关的因子构成纤溶系统,其主要功能是水解Fbn,实际上属于广义的抗凝系统的一部分,故本章将纤溶系统列于抗凝系统中一并介绍。因此,体液抗凝可分为血浆中的抗凝物质、蛋白C(protein C, PC)系统和纤溶系统三部分,它们分别在一定条件下在不同环节起抗凝作用。

1. 血浆中的抗凝物质 血浆中的抗凝物质主要有组织因子途径抑制物(TFPI)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)和肝素辅因子Ⅱ(HCⅡ)及其它多种血浆抑制物,如肝素和肝素样物质[硫酸乙酰肝素(HS)和硫酸皮肤素B(DS-B)]、α₂巨球蛋白(α₂-MG)、α₁抗胰蛋白酶(α₁-AT)、C₁抑制物和蛋白酶连接素Ⅰ等。TFPI为糖蛋白,主要由内皮细胞合成,是生理性凝血反应中最重要的抑制性调节物。其作用是在Ca²⁺参与并在极微量FXa存在条件下灭活FⅦa,也能与FXa结合并起灭活作用。ATⅢ是主要由肝脏合成的一种α₂球蛋白,能以1:1形成复合物抑制FXa和凝血酶,也能抑制FⅨa、FⅫa、PLn、胰蛋白酶和KK等。肝素和

HS能通过高度增强ATⅢ活性起抗凝作用。ATⅢ-肝素也可有效抑制FⅦa-TF的促凝活性。ATⅢ是血液中最重要抗凝物质之一,对凝血酶灭活作用的70%~80%由它完成,但可能也包括HCⅡ的作用在内。

2. PC系统 PC系统是由维生素K依赖性由肝脏产生并释放入血液的PC和蛋白S(PS),在VEC膜上表达的血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM),以及血浆中的蛋白C抑制物(PCI)等构成的一个凝血活化抑制系统。这一系统的作用以凝血酶形成为前提。在 Ca^{2+} 参与下,PC和生成的凝血酶分别与VEC膜上的TM结合,由凝血酶激活PC生成活化的PC(APC)。APC以血浆中游离型PS为辅因子,可使FⅤa或FⅧa从膜磷脂上脱落,灭活FⅤa和FⅧa;也能阻碍FⅩa与血小板膜上FⅤa的结合,使FⅩa的凝血活性降低。APC还能刺激VEC释放组织纤溶酶原活化素(t-PA),灭活纤溶酶原活化素的抑制物(纤溶酶原活化素抑制物,PAI),使纤溶活性增强以利于Fbn/Fbg的溶解。APC的天然抑制物是PCI。血浆中的 α_1 -AT、 α_2 巨球蛋白(α_2 -MG)和 α_2 抗纤溶酶(α_2 -AP)也能抑制APC活性。所以,该系统实质上是凝血酶生成后对凝血系统活化有负反馈作用的一个调节系统。

3. 纤溶系统 纤溶系统由纤溶酶原(plasminogen, PLg)、纤溶酶原活化素(或激活物,PAAs)、PAIs和 α_2 -AP等因子构成。PLg可经外激活途径由组织细胞产生的t-PA或尿激酶型纤溶酶原活化素(u-PA,即尿激酶(UK))激活,生成PLn;也可经内激活途径由FⅦa、Ⅺa、KK和凝血酶直接激活。PLn具有广泛的丝氨酸酶水解活性,不仅能水解凝血的终产物Fbn,而且能水解各种血浆蛋白,包括Fbg在内的各种凝血因子,以及其他组织蛋白质。这一系统不仅在血液,而且在各种器官组织内存在,具有较广泛的生理作用。在血液系统,t-PA的作用使纤溶系统激活是维持凝血与抗凝血平衡和防止血栓形成的主要因素之一。正常情况下,t-PA和(或)u-PA以及激活生成的PLn的作用,可分别受到PAIs(其中主要为PAI-1)以及 α_2 -AP等抑制物的制约。其它纤溶系统抑制物尚有 α_2 -MG、C₁抑制物和富含组氨酸糖蛋白(HRG)。

VEC、血小板和粒细胞膜上存在为数众多的 Zn^{2+} 依赖性激肽原(kininogens)受体。受体结合的激肽原能阻断凝血酶诱导血小板聚集;PK与VEC膜上的HMW-K结合后,可被活化为KK。KK能使单链u-PA转化为高活性的双链u-PA(tcu-PA),使局部微环境的PA活性超过VEC分泌的PAI-1;KK也能激活激肽原使生成缓激肽(BK),BK可刺激VEC并促进其合成前列环素(PGI₂)、形成超氧阴离子(O₂⁻)和释放t-PA。因此,在血管-血液系统内,还存在由受体介导的、非FⅦa依赖性的、促进纤溶和抗凝功能的机制。

(三) 凝血与抗凝血平衡的调节因素

1. 凝血、抗凝相关因子大多以非活化形式存在于血浆中,需经一定的活化过程才能发挥其生物学功能,且它们都有特异与非特异的抑制物,经负向调节能确保其发挥生物学活性的精确性。

2. 凝血、抗凝与纤溶、补体和激肽四个系统间相互联系、互相制约,加上这些系统与VEC、血小板、单核巨噬细胞、白细胞等多种细胞间有密切联系,在是否发生凝血反应、反应强度、维持时间长短和范围大小等方面,都存在着精细的调节。

3. 正常情况下,凝血、抗凝血相关因子各有其产生、释放、血管内外交换和代谢清除的平衡过程,使它们血浆浓度在生理范围内维持稳定。肝脏能产生多种这类因子,又具

有代谢转换功能,对凝血与抗凝血平衡也有重要作用。脾脏通过扣押、释放血小板起调节作用。

4.VEC对凝血与抗凝血平衡调节起关键作用。VEC覆盖于血管内面,不使流动血液与外界接触,其负电表面亦提供了不与血细胞尤其血小板和白细胞接触的条件。正常VEC具有强大的抗凝作用,也具有潜在的促凝活性。VEC对血管舒缩活性的调节也是使血液正常流动和防止血管内发生凝血反应的重要因素之一。

(1)VEC的抗凝作用:正常VEC具有的强大抗凝作用主要为:①分泌、释放t-PA,细胞膜上有大量激肽原受体,使VEC有很强的促进纤溶的功能。②VEC表面的肝素、HS和DS-B等物质可大量吸附TFPI、ATⅢ和HCⅡ,并加强它们的抗凝作用。③VEC本身能产生多种抗凝物质,包括TFPI、AT-Ⅲ、 α_2 -MG和蛋白酶连接素I等。④VEC表达膜上TM,除经PC系统起抗凝作用外,能使结合于TM的凝血酶对Fbg、FV和FⅧ的激活或对PS的灭活作用受抑。TM又能抑制凝血酶原被激活并促进凝血酶的内吞与灭活。此外TM可加速ATⅢ灭活凝血酶。⑤VEC生成和释放PGI₂、NO、6-酮-前列腺素E₁(6-O-PGE₁)等活性物质,并在膜上表达ADP酶活性,有助于抑制血小板的活化和聚集。

(2)VEC的促凝作用:正常VEC能分泌释放vW因子(vWF),其结构的多聚化程度直接影响FⅧ促凝活性,它又是血小板粘附于内皮下以及血小板粘附延伸的重要粘附分子,VEC膜表面的vWF可吸附FⅧ。在受刺激或损伤时,VEC可在以下几方面促进局部的凝血反应:①VEC膜上有结合FⅨa和FⅩa的位点,防止激活的凝血因子进入循环。②VEC分泌多种粘附分子,包括纤维连接蛋白(FN)、玻璃连接蛋白(VN)、ICAM-1、VCAM-1、胶原和凝血酶敏感蛋白(TSP)等。FN和VN可介导Fbg的结合,进而引起血小板的粘附;ICAM-1和VCAM-1能介导VEC与白细胞间的粘附,两种活化细胞间或通过介质血小板活化因子(PAF)、白介素1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)等直接或间接地相互作用,促进TF大量表达。③VEC机械性受损能分泌表达FV;VEC尚可表达FⅧ。④VEC能合成、分泌PAI-1、u-PA和t-PA,在VEC受损时PAI-1产生增多,明显抑制纤溶功能。

(3)VEC对血管舒缩活性的调节:VEC能摄取血小板产生的PGH₂以合成PGI₂,对抗血小板产生的血栓素A₂(TXA₂)的缩血管作用;VEC分泌EDRF和6-O-PGE₁等使血管扩张,还能产生缩血管物质内皮素(ET)。通过调节血管舒缩功能VEC对保持正常血液流动性起作用。这种调节若发生紊乱,可明显影响凝血与抗凝血的平衡。

二、凝血与抗凝血平衡紊乱的基本概念和类型

(一)凝血与抗凝血平衡紊乱的基本概念

凝血与抗凝血平衡紊乱是指由于血液或血液系统外某些因素的作用,使机体的凝血和抗凝血间的平衡失调,表现为两者之一的功能异常增高或降低,或两种功能同时发生相反的变化,临床上出现相应症状和体征的病理过程。

(二)凝血与抗凝血平衡紊乱的基本类型

在许多疾病或病理过程中,机体可能存在原发性或继发性的、局部或全身性凝血与抗凝血平衡紊乱。这一平衡的紊乱有两种基本类型。其一为血栓形成。凝血与抗凝血平衡紊乱

的特点是血液凝固性增高和(或)抗凝血功能减弱。其二为止、凝血功能障碍,引起出血倾向。凝血与抗凝血平衡紊乱的特点是血液凝固性降低和(或)抗凝血功能增强,其病理变化大多是全身性的。血液凝固性增高引起血管内凝血在一定条件下也能使机体发生止、凝血功能障碍,弥散性血管内凝血(DIC)典型地反映了这种凝血与抗凝血平衡的异常变化。

1. 血栓形成的概念和分类 血栓形成是指流动血液中血液成分在血管或心脏内膜形成病理性非匀质性凝块或沉积物的病理过程。所形成的血栓可以使血管内血流发生完全性(微小血管及中等大小狭窄的动脉)或不完全性阻塞(大动脉),影响血液流动。血栓形成与止血栓形成的基本过程相似,但血栓性质和意义可有明显不同。止血栓形成是一种生理性抗损伤反应,因血管壁损伤较轻,止血栓的形成有一定受限性,且血液始终能流经其表面,故血管的阻塞大多为不完全性。

血栓形成根据病因和发生部位不同,形成的血栓可分为六类:①血小板血栓,大多发生于微血管。②白色血栓,主要发生于流速较快的动脉内。③红色血栓,常见于血流淤滞的静脉内,与血管壁粘附不牢固,易脱落。④混合血栓,由白色血栓的头部、红、白血栓的体部和红色血栓的尾部构成。⑤微血栓,存在于小动脉至后微动脉以及小静脉中,主要由纤维蛋白构成,又称透明微血栓。⑥感染性血栓,因感染使VEC损伤,引起带灰黄色或绿色的血栓,含细菌、白细胞及白细胞分解物。

2. 止、凝血功能障碍的概念和出血性疾病的基本特点 止、凝血功能障碍是指由先天性或获得性原因引起的、以止、凝血功能降低和(或)抗凝功能异常增强为特征的一种病理过程,机体存在出血倾向(或称为出血素质),易出现自发性出血、轻微损伤后过度出血或出血不止。由于机体存在止、凝血功能障碍,因病因不同,可发生各种严重程度不等的出血性疾病。

出血性疾病具有以下基本特点:①以往或近期有原因未明的反复发生的自发性出血、轻微损伤后过度出血或出血不止为特征的病史;②出血发生时,出血程度与频度常与局部损伤程度不相符合;③一般性止血治疗疗效差,在经出凝血实验室检查发现病因后,作特殊的或特异性治疗可有明显疗效;④基本发病环节为血管和(或)血小板异常、血液凝血功能障碍、循环中抗凝物质增多等。先天性或遗传性因素作为病因的患者占相当比例。临床常见的出血有三类,即皮肤和(或)粘膜下出血、深部组织出血和内脏出血。出血对机体影响的严重程度与出血量、出血部位和出血的发生速度有关。

第二节 血浆成分改变和凝血与抗凝血平衡紊乱

血浆成分改变通常指血浆凝血因子异常及血浆(体液)抗凝和纤溶功能异常,可引起机体凝血与抗凝平衡的紊乱。血浆凝血因子异常包括凝血因子量和(或)质的异常,可导致血栓形成或出血倾向;血浆抗凝因子的减少和缺乏,或者由于血浆中出现干扰抗凝作用的异常成分,可导致血栓形成倾向;血液中出现病理性抗凝物质则可引起出血倾向;纤溶功能异常时,有血栓形成或出现出血倾向两种可能。血浆成分的某些改变可能导致血液流变学改变,也可成为影响血栓形成的因素之一。

一、血浆凝血因子异常和凝血与抗凝血平衡紊乱

1. 血浆凝血因子量的改变 有凝血因子增多和减少两种情况。前者常为获得性的,后者有遗传性缺乏与获得性减少之分。凝血因子增多常与血液高凝状态和血栓形成相联系;除先天性 FⅧ和 PK 缺乏可引起血栓形成外,其他血浆凝血因子减少通常都可能引起出血倾向。

(1)凝血因子增多:血浆凝血因子增多往往是在多种病理性因素影响下产生的结果,其中血浆 Fbg 浓度和 FⅧ活性增高对血栓形成,尤其对发生心肌缺血性病变有重要意义,与血浆 Fbg 浓度增高相关的因素有糖尿病、肥胖、高脂血症、高血压和吸烟等。Fbg 浓度增高使血液凝固性增高的机制为:①增高血浆和全血粘度,提高血流对 VEC 的切变应力;②Fbg 与 LDL 结合能促进动脉粥样硬化(AS)形成;③Fbg 是凝血酶的底物,也是血小板聚集或其他细胞间相互粘附时的重要粘附分子;④Fbg 是 VEC、纤维母细胞和血管平滑肌细胞(VSMC)的趋化成分。FⅧ活性增高见于恶性肿瘤、糖尿病伴微血管病变、吸烟、酗酒和口服避孕药等。肾病综合征患者可有 Fbg、FV、Ⅷ和Ⅸ等凝血因子血浆水平的增高,故易发生血栓形成。

(2)凝血因子减少

1)遗传性凝血因子缺乏几乎可发生于任何凝血因子。其中以缺乏 FⅧ和 vWF 为多见,可分别引起血友病甲和血管性假血友病(vWD)。后者常同时存在因子Ⅷ促凝活性降低和血小板粘附功能障碍。FIX 缺乏引起血友病乙。Fbg 缺乏可分为无或低 Fbg 血症两种,部分低 Fbg 血症可伴有异常 Fbg 血症。先天性 FⅧ和 PK 缺乏与前述遗传性凝血因子缺乏不同,主要引起血栓形成而不是出血倾向,而且临床上以静脉血栓形成和肺栓塞为多见。

2)获得性凝血因子减少常见于肝脏疾患,各种凝血因子合成减少,且与疾病严重程度成正比。维生素 K 吸收不良、肝脏疾病、口服维生素 K 拮抗剂和某些新生儿因维生素 K 缺乏可使凝血酶原、FⅡ、FⅢ和 FⅣ合成减少。急性白血病或输入大量库存血可有 FV 缺乏。获得性 FⅧ缺乏见于肝病、白血病、系统性红斑狼疮(SLE)和类风湿关节炎等。DIC 时由于广泛微血栓形成,使各种凝血因子大量消耗,是 DIC 由血液凝固性增高转变为低凝(消耗性低凝)的机制之一。

2. 凝血因子结构异常 常见者为遗传性异常 Fbg 血症和 FⅧ分子异常。在已发现的 140 种异常 Fbg 血症中,约 1/5 有反复血栓栓塞症,1/4 有出血症状,7%两种病理变化都存在,半数无症状。发生遗传性 Fbg 分子缺陷时,当某些位点氨基酸残基被取代后,由这种 Fbg 形成的 Fbn 对 PLn 的降解不敏感(即产生抗性),可出现血栓形成倾向;如果分子缺陷使所形成的 FM 彼此不易聚合,可导致凝血功能降低。FⅧ分子异常由点突变引起,使对 APC 产生抗性,常易发生血栓形成。一种 FV 的点突变(Arg⁵⁰⁶→Gln)可使该因子在活化后具有抗 APC 水解灭活的性能,静脉血栓形成的发病率可高达 40%。

3. 凝血因子活化 凝血因子的过度活化,常是多数血栓形成病理过程发生发展的重要机制之一。引起凝血因子活化的原因和机制,主要与组织损伤、血管内皮损伤和其它因素作用于凝血活化链式反应的不同环节,引起凝血激活和(或)抗凝与纤溶功能相对或绝对降低有关(详见第五节)。

二、血浆抗凝因子异常和凝血与抗凝血平衡紊乱

1. 抗凝因子减少或缺乏与血栓形成 抗凝因子减少或缺乏,有遗传性或获得性原因引起的 ATⅢ减少或缺乏、HCⅡ缺乏、PC 或 PS 缺乏与缺陷等不同种类。

(1)ATⅢ减少或缺乏:因 ATⅢ基因异常引起的遗传性 ATⅢ缺乏症,血浆的 ATⅢ浓度或活性明显降低,使血液凝固性增高,常在早年(35 岁前)发病,反复发生静脉血栓。获得性 ATⅢ缺乏的原因与 ATⅢ的合成减少、丢失过多或消耗过多有关。合成减少见于严重肝病、口服避孕药或因某些消化道疾病时由于蛋白质吸收障碍所致。丢失过多见于肾病经尿丢失大量蛋白质时。消耗过多见于 DIC 和肝素治疗患者。严重烧伤时血管通透性增高,因随蛋白质漏出血管外使血浆 ATⅢ水平降低。

(2)HCⅡ缺乏:遗传性 HCⅡ缺乏为常染色体显性遗传,可反复发生静脉或动脉血栓形成,发病年龄较早。获得性 HCⅡ缺乏见于肝病、DIC、肾移植等,常与消耗增加有关。

(3)PC 和 PS 缺乏与缺陷:PC 和 PS 遗传性缺乏或缺陷大多为常染色体显性遗传,主要引起静脉血栓和栓塞,但动脉血栓形成包括心肌梗死、脑梗死的发生率也可达 20%~23.5%。PS 遗传性缺乏或缺陷主要特点是血浆游离型 PS 活性明显降低。获得性 PC 缺乏与合成减少、消耗过多或活化障碍有关。合成减少见于严重肝病、维生素 K 缺乏或使用抗维生素 K 药物;消耗过多见于 DIC、大手术和深静脉血栓形成;活化障碍常发生于有严重 VEC 损伤和使 TM 减少的各种病理过程中。获得性 PS 缺乏见于妊娠、口服避孕药、急性炎症和维生素 K 缺乏等。

2. 干扰抗凝因子作用的异常成分与血栓形成 主要指血液中产生抗磷脂抗体和高同型半胱氨酸血症。①抗磷脂抗体包括抗心磷脂抗体(ACA)和狼疮抗凝物质(LA),各存在原发性和继发性两类临床综合征。除原发性 LA 血症时动脉血栓较少见外,一般都可引起动、静脉血栓形成。ACA 能干扰 VEC 释放 PGI_2 ,干扰 TM 的功能使 PC 活化受阻,抑制 ATⅢ活性,引起血小板活化和抑制 t-PA 释放。LA 的本质为免疫球蛋白,能与磷脂结合而影响磷脂依赖性的各种凝血反应。②高同型半胱氨酸血症是由几种基因缺陷引起的代谢性疾病。血浆中同型半胱氨酸增多,可降低 ATⅢ活性,干扰胶原交联,引起 VEC 损伤与血小板激活,使凝血活性增强,抗凝及纤溶活性降低。患者易发生心、脑和周围血管动脉血栓形成。

3. 病理性抗凝物质与出血倾向 循环中出现病理性抗凝物质易导致出血倾向。①抗凝血因子的抗体:大多见于血友病甲、血友病乙和 vWD 患者。当多次使用富含所缺乏凝血因子的相应血浆制剂后,患者易产生针对所补充凝血因子的抗体。抗 FⅢ抗体还见于类风湿关节炎、溃疡性结肠炎、青霉素反应、产后及某些老年人。②肝素样抗凝物质:严重肝脏疾病、急性白血病、SLE、恶性肿瘤等疾病或服用某些药物后,在循环内可能出现肝素样抗凝物质,但也可见于无明显疾病的老年人。③其他抗凝物质:DIC 时当继发性纤溶功能增强,生成的各种纤维蛋白(原)降解产物(FDP/FgDP)中的某些成分,具有很强的抗凝和抗血小板聚集的作用(见第五节)。

三、纤溶功能异常和凝血与抗凝血平衡紊乱

1. 纤溶功能降低与血栓形成 遗传性原因引起纤溶功能降低有三种类型:①PLg 异

常:由于基因点突变使 PLg 的结构异常,虽然异常者之中有人出现血栓形成,而统计学分析结果表明异常者血栓形成的发生率与正常人群无差异。②PA 释放障碍:有两份报告各有一个家族存在 PA 释放障碍,使纤溶功能降低,约半数以上家族成员发生静脉血栓形成和(或)肺栓塞。③PAI 过多:PAI 过多可能与 PAI-1 合成增多或代谢清除机制缺陷有关,血浆 PAI-1 抗原和活性都增高,常引起静脉血栓。获得性 PAs 分泌减少和(或)PAI-1 过多引起纤溶功能降低,在动脉和静脉血栓形成患者中很常见,常与各种原因使 VEC 损伤有关。

2. 纤溶功能亢进与出血倾向 先天性或遗传性纤溶亢进主要有:①先天性循环中 PA 增多,主要为 t-PA 水平增高;②遗传性 α_2 -AP 缺乏症;③先天性或遗传性 PAI-1 结构异常所致抑制活性降低。患者因纤溶系统功能亢进存在出血倾向,在轻微外伤及拔牙之类小手术后可发生过度出血。获得性纤溶亢进有原发性和继发性之分。引起原发性纤溶亢进的原因为:①过量 KK 形成并激活 PLg;②大量 PAs 释放进入血液循环;③纤溶系统抑制物减少,包括 α_2 -AP 缺乏及 PAI 或 HRG 减少,使纤溶功能调节障碍,发生纤溶亢进。当富含 PAs 的器官组织如心、肺、脑、子宫或脾等损伤或进行大手术时,或患有某种恶性肿瘤(前列腺癌或急性早幼粒细胞白血病)时,可因大量 PAs(主要是 t-PA)进入血循环,引起纤溶亢进。肝硬化、肝癌、肝叶切除或肝移植无肝期等均有严重肝功能障碍,也可因 t-PA 灭活减少及纤溶抑制物减少或活性受抑引起纤溶亢进,出现出血倾向。继发性纤溶亢进则最常见于 DIC 的继发性纤溶亢进期。DIC 时随着凝血激活和微血栓形成,可同时或相继引起纤溶功能增强,其发生机制详见第五节。

纤溶功能异常也见于用 t-PA 或 u-PA 等作溶栓(外源纤溶激活途径)治疗时。由于血栓溶解过程中可释放某些促凝成分,为提高疗效临床上常合并使用 ATⅢ 一类抗凝剂。全身性抗凝、纤溶功能过强时有可能引起其它部位出血。

四、其他血浆成分改变对血液粘度和凝血功能的影响

在糖尿病、肥胖、高脂血症、高血压和恶性肿瘤等患者,常因某些血浆成分的改变影响血液粘度(blood viscosity),并进一步引起凝血功能增强。例如血浆中 Fbg 增多,Fbg 是不对称大分子蛋白质,而且又能起桥连作用使红细胞聚集性增强,故能明显使血粘度增加。 α_2 -MG、IgM 也有类似作用。血浆中脂类(胆固醇及甘油三脂)与脂蛋白增多也能使血粘度增高,红细胞变形性和聚集性改变也常与脂类增多有关。血浆粘度和红细胞比容增高常是全血粘度增高的两个主要因素。血液粘度异常增高使血液在血管内流动缓慢,有利于血细胞集聚、Fbn 沉降和引起 VEC 损伤,因而也是参与血栓形成的重要因素之一。

第三节 血细胞异常和凝血与抗凝血平衡紊乱

一、血小板异常和凝血与抗凝血平衡紊乱

血小板主要有止、凝血方面的生理功能。此外,正常时血小板对 VEC 的再生、修复也有促进作用,血小板亦能填补因 VEC 脱落所造成的空隙,维持血管壁的完整性。血小板

异常指血液中血小板数量的改变(增多或明显减少)和质的异常变化(血小板结构和代谢的异常)。这类变化或引起血栓形成倾向,或引起出血素质,或两者兼有之,但主要是引起机体止、凝血功能障碍,即发生出血倾向。在某些病理条件下,如缺氧、酸中毒、内毒素血症或循环中出现其他各种促凝物质或微量凝血酶,体内血小板的活化程度明显增高,则主要与血栓形成倾向有关。

(一) 血小板活化在血栓形成中的作用

血小板在止血栓形成中有十分重要的作用。当血管损伤或发生出血时,循环血小板便与暴露的内皮下成分发生粘附,同时通过粘附延伸和聚集形成血小板血栓,达到堵塞伤口和一期止血的目的。血小板在变形、粘附和聚集时发生释放反应。释放的致密颗粒内容物 ADP、 Ca^{2+} 和 5-HT 等能使更多血小板激活;释放的 α 颗粒内容物含有许多促进凝血的成分(如血小板第 4 因子即 PF_4 和 β 血小板球蛋白即 βTG)及凝血因子(如 FV、FVIII 和 Fbg)。血小板活化时在膜上表达参与凝血反应的磷脂(PF_3)。因此,血小板的一期止血反应与凝血反应(二期止血)有紧密的联系。在存在血栓形成的病理条件下,血小板的上述活化反应同样发生作用。

在动脉和微小血管血栓形成时,血小板激活和发生聚集是具有重要病理意义的一种变化。除前述经粘附、聚集形成血小板栓子并促进凝血活化外,血小板在受损血管壁局部还有以下作用:①血小板花生四烯酸(AA)代谢的产物 PGG_2 、 PGH_2 、 TXA_2 和凝血过程中产生的凝血酶是血小板的激动剂。②活化血小板还释放神经肽 Y(NPY)、5-HT 和 PAF。NPY、 TXA_2 、PAF 和 5-HT 有缩血管作用,尤其 NPY 和 TXA_2 的缩血管作用极强。③PAF 能使粒细胞激活,并引起粒细胞依赖性的血小板与 VEC 间的粘附。④血小板的释放产物如 5-HT、ADP、组胺、 PGE_2 和阳离子蛋白能损伤 VEC; βTG 能抑制动脉 VEC 生成 PGI_2 。因此,由于粘附、聚集和释放反应在促进凝血的同时还能引起血管收缩、刺激白细胞激活、损伤 VEC 和使血管通透性增高,故血小板活化是血栓形成的重要机制之一。

(二) 血小板异常与止、凝血功能障碍

1. 血小板数量异常

(1)血小板增多:血小板增多可以是特(原)发性的,也可以是继发性的。只有前者可能发生止、凝血功能障碍,其原因与来源于异常干细胞的血小板大多存在功能缺陷有关,患者常有自发性出血现象,如胃肠道出血、鼻粘膜与齿龈出血或血尿等。但原发性血小板增多症由于血小板数增多,且血小板易于活化,其血栓栓塞的发生率也可达 13.3%~20%。

(2)血小板减少:引起血小板减少的原因很多,可归纳为三类:①血小板生成减少;②血小板破坏过多;③血小板分布异常。血小板减少时毛细血管的脆性增加。临床上出血的严重性常与血小板减少的程度有关。

1)血小板生成减少:因遗传因素引起者如先天性缺乏巨核细胞或骨髓再生低下,使血小板或同时有其他各种血细胞的生成减少。因自身抗体抑制巨核细胞造血干细胞,或因电离辐射或药物抑制使造血功能受损,可使血小板生成发生障碍。再障和各种感染亦会导致血小板生成减少。

2)血小板破坏过多:主要与免疫损伤反应有关。①特发性血小板减少性紫癜(ITP)的发生机制,是因为某些致病因素引起血小板免疫原改变,血小板内部某些异常抗原表达,通

过免疫反应使大量血小板破坏。②感染、药物或其它全身性疾病发生异常免疫反应时,也可引起继发性血小板减少。③微血管血栓-出血综合征,包括血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)和溶血性尿毒症综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS),患者存在血管的原发或继发性免疫损伤,同时血浆中产生了使 PGI_2 迅速降解的因子,造成弥散性血小板聚集、微血管损伤和血栓形成。消耗性血小板减少、血小板功能降低与血管损伤是该征发生止、凝血功能障碍的重要原因。DIC时也存在类似情况。

3)血小板分布异常:主要见于输注大量缺少血小板的库血,起稀释作用;也见于脾功能亢进,使循环血小板明显减少。

2. 血小板质的异常 血小板质的异常是指血小板结构或代谢异常所引起的血小板功能缺陷,有遗传性和获得性两大类,通常可发生在以下环节:

(1)遗传性血小板功能缺陷:①粘附功能缺陷。这种缺陷的原因是血小板膜异常,如缺乏 GP I b-IX 复合物,可引起血小板粘附及粘附延伸障碍;血小板膜 GP I b 分子异常时,血小板能过度吸附vWF,使血浆中这种高分子多聚物减少,血小板粘附功能降低,称为血小板型vWD。②聚集功能缺陷。由于血小板膜 GP II b/III a 缺乏或质的异常,使血小板由Fbg、FN、vWF和层粘连素(LN)介导的聚集及粘附功能降低,血小板膜吸附的 Ca^{2+} 量也减少。③释放功能缺陷。其原因之一是血小板内颗粒结构的缺失,如遗传性致密颗粒缺乏,血小板中ADP含量减少,以多种激动剂刺激血小板时其聚集反应降低。又如遗传性 α 颗粒缺乏, α 颗粒内容物明显减少的同时存在信号传导障碍,引起血小板的聚集异常。原因之二是花生四烯酸释放缺陷、环氧化酶或 TXA_2 合成酶缺失,血小板的聚集功能也降低。环氧化酶缺乏症见于遗传性阿司匹林样缺陷。此外,环氧化酶功能受抑使血小板聚集性降低则是继发于服用阿司匹林、消炎痛等非类固醇抗炎药一定时间内常见的现象。④促凝功能缺陷。遗传性血小板病存在 PF_3 缺失或有效性减低。在各种诱导剂刺激时,血小板上 FV a 和 FVII a 的结合位点、促进 FX 和凝血酶原活化的能力、 PF_3 的暴露及血小板微颗粒的产生都明显减少,使血小板加速凝血过程的能力降低。

(2)获得性血小板功能缺陷:常见病因为慢性肝肾疾患、DIC、慢性骨髓增生性疾病和异常蛋白血症等。遗传性血小板功能缺陷一般只发生于血小板功能的某一个环节,而获得性者常多见功能联合缺陷。例如慢性肾功能衰竭伴尿毒症时,由于代谢产物胍琥珀酸的抑制,血小板的粘附、聚集和释放反应都可减弱, PF_3 也可减少。在骨髓增生性疾病中,血小板对ADP的聚集反应减弱, PF_3 也常减少。

二、白细胞及红细胞异常和凝血与抗凝血平衡紊乱

(一) 白细胞异常

1. 白细胞异常与血栓形成 白细胞是血栓中的一个成分。近年来白细胞在血栓形成中的作用颇受重视,甚至认为心肌梗死后白细胞计数在正常范围内的增加,类似于血压或血清胆固醇增高,是对再次发生梗死有预报意义的指标。白细胞参与血栓形成的机制与静脉血流淤滞、小动脉受压闭塞和血管内皮损伤时白细胞的粘附和聚集有关。

(1)白细胞数增多对血液流变性的影响:与其他血细胞相比,白细胞数量最少,对血粘度的影响也小。但白细胞体积大又不易变形,故不易通过毛细血管,易使血流减慢或暂

停,正常情况下这只发生在少数毛细血管,而且被认为是调节毛细血管开放和关闭的一个因素。当病理情况下白细胞数明显增高,可使大量毛细血管的血流受阻,由微循环的障碍间接影响凝血与抗凝血平衡。在微静脉和毛细血管静脉端,白细胞常有趋边行为,白细胞在通过毛细血管时也有一个被动变形过程,这种性质使白细胞在一定病理情况下容易粘附贴壁和活化,特别在微循环障碍时由于血液切变应力降低,这种影响更明显。

(2)白细胞趋化、粘附和聚集作用:凝血、激肽、补体和纤溶等系统激活以及血小板活化时产生的一些物质如 TXA_2 、白三烯 B_4 (LTB_4)、PAF、羟花生四烯酸 (HETE)、 C_3a 、 C_5a 和 FDP,以及感染时产生的细菌脂多糖 (LPS),都是白细胞趋化因子。白细胞与 VEC 可通过表面粘附受体发生粘附作用。中性粒细胞 (PMN) 和单核细胞能表达 $\text{CD}_{11}/\text{CD}_{18}$, 包括 Mac-1 ($\text{CD}_{11}\text{b}/\text{CD}_{18}$)、淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1, $\text{CD}_{11}\text{a}/\text{CD}_{18}$) 和 $\text{P}_{150,95}$ ($\text{CD}_{11}\text{c}/\text{CD}_{18}$) 三种亚单位,它们经与 VEC 膜上粘附分子 ICAM-1、E-选择素和 Fbg 等使白细胞和 VEC 发生粘附,同时也可招募更多白细胞发生聚集。

(3)白细胞对 VEC 和其它组织细胞和组织成分的损伤作用:①白细胞释放溶酶体酶,其中弹性蛋白酶和胶原酶对弹性蛋白、胶原和 FN 有很强的水解作用,PMN 激活时又能产生化学性质十分活泼的次氯酸 (HOCl), HOCl 氧化 α_1 -AT,使对弹性蛋白酶和胶原酶的抑制作用降低。这两种酶能破坏基底膜和基质,损伤 VEC 和增加血管通透性,又能激活凝血系统和补体系统,加重血管内凝血并促进白细胞聚集。外白细胞还释放碱性磷酸酶和组胺损伤血管。②白细胞的花生四烯酸代谢产物 C_5 脂氧酶代谢物和 LTB_4 使白细胞趋化并增高 VEC 通透性,使血浆外渗; LTB_4 、 LTC_4 和 LTD_4 使小血管收缩,血管阻力增高,血流减少。③白细胞激活时发生自由基反应,产生大量 O_2^- 和羟自由基 (OH^\cdot),可损伤蛋白质、核酸和脂质并破坏细胞;在细胞膜脂质形成烷自由基的同时, PGI_2 - TXA_2 间的平衡也被破坏,引起血管收缩和血小板聚集。④激活的 PMN、单核细胞和 T 细胞能通过炎性介质 TNF、IL-1、PAF、干扰素 (IFN) 和 O_2^- 损伤 VEC;VEC 也能释放 PAF、INF、IL-1 和 IL-8 反作用于这些细胞,使之趋化和激活。在这种细胞间相互作用过程中,VEC、单核细胞和粒细胞都可能表达膜上 TF,从而促进包括凝血在内各种反应。此外,PMN 的可塑性和可变性降低,如前所述,由于通过毛细血管的时间延长,也有利于血栓形成。

2. 白细胞异常与止、凝血功能障碍 白细胞异常引起出血多见于白血病,主要是急性早幼粒白血病、粒-单核和粒细胞白血病,出血发生率为 40%~70%。其机制为:①大量纤溶酶原激活物释放;②血小板减少和功能异常;③广泛转移和 TF、癌促凝物质等释放引起 DIC 一类病理变化,因继发性纤溶功能亢进导致止、凝血功能障碍;④肝素样物质的作用;⑤发生血管壁内的髓外造血使血管受损。

(二) 红细胞异常

1. 红细胞异常与血栓形成 在心肌梗死和恶性肿瘤等疾病中,循环中有成堆的红细胞聚集体,影响微循环血液灌流。真性红细胞增多症中有 1/3 患者发生血栓形成。红细胞异常易发生血栓形成的机制为:①血液中红细胞的数目最多,对血粘度的影响较大。红细胞比容增高,细胞变大,形态异常,红细胞膜流动性降低或血红蛋白浓度增高及性质改变所致变形性减弱,红细胞膜上负电性降低、血浆中 Fbg 一类大分子蛋白质增多、作用于红细胞的切应力减小(如血液流经微静脉及毛细血管静脉端)时,红细胞的聚集性增加,这

些因素都能引起血粘度增高。血粘度增高时因血流阻力增大,流速减慢,由于组织缺血、缺氧易引起血管内皮和组织损伤。②红细胞数增多和红细胞变形能力降低也能促进血小板粘附、聚集和释放反应。因为这时红细胞对血小板的碰撞,增加了血小板与管壁接触的速度和频率;在高切应力下红细胞释放 ADP 可诱导血小板聚集;红细胞释放的少量血红蛋白也可形成自由基诱导血小板发生聚集。

2. 红细胞异常与止、凝血功能障碍 大量溶血见于严重输血反应、大面积烧伤时的微溶血和恶性疟疾等。由红细胞释放的 ADP 和红细胞素可分别激活血小板和启动凝血过程引起 DIC,导致止、凝血功能障碍和出血倾向。尚有一种较少见的自身红细胞致敏性紫癜,由于机体对自身红细胞膜成分致敏,可发生紫癜,严重时可有消化道出血、血尿和颅内出血。

第四节 血管异常和凝血与抗凝血平衡紊乱

正常血管具有抗栓和止血双重功能。血管的抗栓功能主要与 VEC 的结构完好并具有调节凝血与抗凝平衡的良好功能有关;血管止血功能有赖于血管壁结构与血管周围支撑性组织功能的正常,也与血管收缩、血小板和凝血系统功能有关。如果血管的结构和上述功能异常,就可能发生血栓形成或出血倾向。此外,血管的形状变化使血液流场变化,也是引起血管壁损伤和发生血栓形成的因素之一。

一、血管异常与血栓形成

(一) VEC 损伤的原因和在血栓形成中的作用

1. VEC 损伤的原因 临床上多种疾病或病理过程存在各种因素能直接或间接地损伤 VEC(表 16-1)。血管内皮损伤除明显内皮剥脱引起血管功能的改变外,可由于内皮细胞功能障碍引起生长因子和细胞因子的高表达、对白细胞粘附性增强、通透性改变和凝血与纤溶功能平衡失调等变化(内皮的非适应性变化)。

表 16-1 VEC 损伤的常见原因和机制

损伤因素	机制	临床疾病或病理过程
血液动力学异常	VEC 损伤*、血管通透性增高(凝血酶、Fbg、LDL 浸润使内膜平滑肌增生)	高血压、Ang II、ET
CO、低氧血症	VEC 损伤*	吸烟
儿茶酚胺	血管收缩、血小板聚集	应激、吸烟
代谢产物	VEC 损伤*	同型半胱氨酸血症、尿毒症、黄疸
内毒素和其它		
细菌毒素	VEC 损伤*、血小板活化	急性或慢性细菌感染
免疫复合体	血小板聚集、凝血亢进、VEC 损伤*	血清病、移植排斥反应、胶原病
病毒感染	VEC 损伤*	病毒血症
机械性损伤	VEC 损伤*、血小板粘附聚集、局部通透性增高	血管导管手术
高脂血症	血小板聚集、血液动力学异常、内皮损伤*、通透性增高	家族性高胆固醇血症、肾病、糖尿病、甲状腺功能减低症、肥胖

注:机制项内标明“*”者,是指病因对 VEC 具有直接损伤作用。

2. VEC 损伤在血栓形成中的作用

(1) 促进血小板粘附和聚集: 血管内皮损伤时, 血小板粘附于内皮下成分(胶原、FN、微纤维、vWF)是血栓形成的早期反应。血浆 vWF 主要来自 VEC, 对介导血小板与胶原的粘附和高切变应力下血小板聚集起作用。在 VEC 基底膜中的 vWF 是分子量异常巨大的一种 vWF, 与血小板膜上 GPIIb/IIIa 亲和力较高, 可直接与血小板作用。当内皮损伤使 VEC 脱落时, 血管内表面失去原有的负电荷, 膜上的 ATP 和 ADP 酶及分泌的 PGI₂ 减少, 都有利于血小板在局部粘附聚集。

(2) 血管壁的促凝作用增强: 正常血管壁的止血作用在病理状态下成为促进血栓形成的因素, 如表达 TF, 膜上的位点结合 F^{IX}a 和 F^Xa, VEC 与血小板、PMN、单核细胞间发生反应等, 使 VEC 的促凝作用增强。

(3) 血管壁的抗凝和纤溶活性降低: 内皮损伤和 VEC 脱落时, VEC 分泌 TFPI 减少, 经膜上 HS 浓集的 AT^{III} 明显减少或消失, TM 的含量和功能也明显降低。已知 IL-1、TNF、凝血酶、内毒素、 α 脂蛋白和糖皮质激素能在基因转录水平上提高 VEC 合成 PAI-1 的能力。VEC 受损时释放 t-PA 和 PAI-1 失调使后者占优势, 导致纤溶功能明显降低。抗凝和纤溶功能降低有利于血栓形成。

(4) 血管收缩和痉挛: VEC 分泌的 ET 有强烈收缩血管的作用, 其作用比血管紧张素 (Ang) 强 10 倍。VEC 损伤时产生 PAF, 能促进血小板聚集并引起血管收缩。VEC 产生的 PGI₂ 和 NO 可使血管扩张。血管壁合成 PGI₂ 的能力大小为动脉 > 静脉 > 毛细血管, 血管壁内层 > 中层 > 外层, 上肢血管 > 下肢血管。血管内皮损伤时, 局部 PGI₂ 和 NO 减少 (与 VEC 的 NO 合成酶异常有关), ET 和 PAF 增加, 再加上血小板产生的 PGG₂、PGH₂ 和 TXA₂ 的缩血管作用, 使血管的舒缩调节功能失常。血管收缩和痉挛是血栓形成以及在原有血栓形成病理基础上使血管闭塞、组织缺血梗死的重要原因。

(二) 血管形状变化与血栓形成

血管形状变化如血管狭窄、分叉、弯曲甚至内膜有微小突起和在静脉瓣部位, 都构成血流的特殊流场。与血栓形成有关的血液流场变化主要有两种情况: ① 血管狭窄部使血流切应力大大增高, 流经该部的血小板易聚集, 但因切应力的作用时间短, 血小板只形成不稳定的聚集块, 但在紧靠狭窄部的血流前方血液形成涡流区, 红细胞等血细胞由血流中央进入切应力变小的这一区域, 细胞间碰撞机会增多, 激活的血小板很易发生聚集和粘附于管壁, 同时, 红细胞在涡流处发生聚集。这可以解释为什么在 AS 病灶及静脉瓣膜囊深部容易发生血栓形成。② 在血管分叉部, 分支的迎流侧管壁处切应力最大, 对侧管壁处很小, 该处常可见血小板间碰撞、聚集和粘附、红细胞聚集和 Fbg 析出, 血流异常的这种部位常使 VEC 受损并形成血栓。

二、血管异常与止、凝血功能障碍

(一) 血管的止血功能

血管在止血过程中起重要作用, 当这一作用发生障碍机体会出现出血倾向。但如果血管止血功能正常, 即使有血小板减少或凝血因子缺乏, 也不一定会出血。血管的止血作用主要表现为: ① 血管收缩作用。血管收缩是对其损伤引起出血时的一种生理性防御反

应。小血管受损时,可在数秒内通过神经轴突反射收缩,使伤口缩小或闭合;中间微动脉、毛细血管前括约肌在儿茶酚胺、5-HT、Ang、加压素等体液因子作用下收缩,血管壁相互贴近,毛细血管开放数减少,都有利于止血。受损小血管局部 VEC 损伤时,局部缩血管介质作用相对较强,也有利于血管收缩。②血小板激活和启动凝血反应:血管壁受损局部可产生损伤电流,使血小板发生不可逆性聚集,形成微栓子,堵塞伤口;暴露的内皮下成分胶原和微纤维也进一步使血小板粘附、粘附延伸和聚集,使止血栓逐步增大。血液与损伤管壁接触,经 TF/FVII 启动凝血系统,形成的凝血酶在使 Fbg 转变为 Fbn 的同时,进一步使血小板活化,后者又反馈地加速凝血过程,最终形成坚固的止血栓。③血粘度增高:在血管受损局部随凝血活化 KK 系统也被激活,产生的 BK 使 VEC 间隙增大,通透性增加;活化血小板释放血小板血管通透因子和 PAF,PAF 使血管通透性增高的作用比 BK 更强。当血浆大量外渗时局部血液的粘度增高,血流变慢,故更有利于止血。

(二) 血管止血功能障碍的原因与机制

血管止血功能障碍主要由于血管壁结构异常或受损,也与血管周围支撑性组织功能异常或受损有关。这类病损可由先天或遗传性因素引起,但多数继发于免疫性或非免疫性病理变化。非免疫性病理变化常与感染、化学因子作用和代谢异常有关。某些患者血管止血功能障碍的原因和机制未明。

1. 先天或遗传性因素引起的血管止血功能障碍

(1)遗传性毛细血管扩张症:存在先天性血管弹性纤维和平滑肌缺乏,患者的血管壁很薄,小动脉和小静脉仅由一层 VEC 构成,周围由少量无肌肉、无弹性的结缔组织包围支持。由于血流冲击,小血管产生瘤状扩张。这种血管既脆弱又缺乏收缩功能,故轻微外伤后常出血不止,或发生自发性出血。

(2)IV型艾-唐氏综合征:Ⅲ型和Ⅳ型胶原是血管壁和血管周围支架组织的重要组成部分。胶原合成障碍使血管脆性和通透性明显增加。Ⅳ型艾-唐氏综合征(Ehler-Danlos syndrome)因Ⅲ型胶原合成减少,导致血管脆性增加,易发生皮下出血,常见大片瘀斑及血肿,也会发生致命的大动脉破裂和胃肠道穿孔。

2. 获得性血管止血功能障碍

(1)血管壁的免疫性损伤:由于细菌、病毒感染或异种蛋白过敏,某些药物如青霉素、磺胺、异烟肼等过敏,或植物花粉、寒冷、外伤等引起机体过敏,可发生变应性紫癜。变态反应引起小动脉和毛细血管的无菌性脉管炎,使血管壁通透性和脆性增加,常出现变应性紫癜或器官出血症状。发生免疫损伤的机制主要为Ⅰ型(速发型)和Ⅲ型(抗原-抗体复合物反应型)超敏反应。前者由 BK、组胺、5-HT 及过敏慢反应物质(SRS-A)等多种介质参与;后者因免疫复合物沉积于血管壁,经补体产物 C_3a 、 C_5a 、 C_567 以及吞噬细胞溶酶体酶的作用,引起血管壁损伤。

(2)血管壁的非免疫性损伤:①代谢性因素:见于维生素 C 缺乏、老年人和长期应用肾上腺皮质激素时。营养不良、酗酒和血液透析等可造成维生素 C 缺乏、血管脆性和通透性增加并出现全身性出血倾向。其机制与赖氨酸及脯氨酸的羟化受阻,导致胶原合成障碍和血管结构异常有关。老年人皮下结缔组织中胶原、弹性蛋白和脂肪等组织发生退行性变化,血管脆性增高,易致出血(老年性紫癜)。长期应用肾上腺皮质激素使蛋白质分

解增加,小血管壁变薄,发生的紫癜称为类固醇紫癜。②其它损伤因素:某些细菌、病毒、寄生虫及其毒素损伤血管内皮,小血管常有微小血栓形成,可引起皮下出血(感染性血管性紫癜);DIC时,血管损伤也是引起出血的因素之一。异常蛋白血症时存在血管内皮损伤、血小板减少与质的异常及凝血功能的障碍,出现的紫癜称为异常蛋白血症性血管性紫癜。

第五节 弥散性血管内凝血(DIC)

一、弥散性血管内凝血的概念和病因

(一) 弥散性血管内凝血的概念

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是一种继发性的、以广泛微血栓形成并相继出现止、凝血功能障碍为病理特征的临床综合征。DIC发生的始动环节是机体凝血系统的激活。在某些疾病或病理过程发生、发展过程中,由于大量促凝物质进入循环,促发凝血系统活化,首先在微循环中广泛地形成主要由Fbn和聚集血小板构成的微血栓,导致凝血因子和血小板大量消耗,加上继发性纤溶活性增强,使机体的止、凝血功能发生明显障碍。临床上DIC的主要表现是出血、多系统器官功能障碍和休克,某些患者也可出现微血管病性溶血性贫血。DIC发病可呈急性、亚急性和慢性经过。病变主要为全身性的,也可局限于某一器官。

DIC曾有“消耗性凝血病”、“去纤维蛋白综合征”等多种名称。其原发病病种类繁多,常见于内科、外科、小儿科和产科的一些疾病。急性DIC发病急,预后差,死亡率高。DIC发病率约0.2%~0.5%,死亡率高达50%~60%,因而受到基础研究和临床工作者的高度重视。

(二) DIC的病因

引起DIC的基础疾病或病理过程称为DIC的病因,或称之为病因性疾病。DIC作临床诊断时必须考虑患者有无能引起DIC的基础疾病,遇到有容易发生DIC的疾病,且存在无法以现有临床证据解释的出血症状时,应想到是否存在DIC的可能。表16-2为DIC的常见原发病,其中以感染、恶性肿瘤、急性早幼粒白血病并发DIC者为多见,产科意外并发急性DIC者其病情常十分凶险。

表 16-2 引起 DIC 的原发疾病

分 类	主要临床疾病或病理过程
感染性疾病	败血症、内毒素血症
广泛组织损伤	大手术、大面积挫伤或烧伤
产科并发症	羊水栓塞、胎盘早剥、宫内死胎滞留
恶性实体瘤	肺、消化及泌尿系癌肿,尤其在转移性癌肿多见
急性白血病	急性早幼粒白血病
休克	大出血、变应性或内毒素性休克
肝、肾疾患	急性肝炎、肝硬化、肾小球肾炎、肾移植排斥反应
胶原性疾病	类风湿关节炎、SLE、硬皮病、新生儿硬肿症
代谢性疾病	糖尿病、高脂血症
心血管疾病	急性心肌梗死、巨大海绵状血管瘤、心室或大动脉瘤
血管内溶血	不适输血
其它	主动脉内气囊装置、体外循环、顽固性腹水作静脉分流时、某些毒素或动物毒素

无论在何种原发病条件下,DIC 往往通过一个或几个因素使凝血系统激活,触发和促进 DIC 发生、发展。这类因素被称为 DIC 的触发因素(triggering factor)。DIC 的主要触发因素是:①组织损伤,释放 TF;②VEC 损伤;③细菌内毒素;④抗原-抗体(Ag-Ab)复合物;⑤蛋白水解酶类;⑥颗粒或胶体物质;⑦病毒或其它病原微生物。此外,尚有血管内溶血、补体活化成分、血管舒缩活性(α 肾上腺素能受激或低血压)、缺氧或低氧血症、自由脂肪酸或脂类物质入血等。

二、DIC 的发病机制

DIC 发生、发展的机制十分复杂,许多方面至今仍未完全清楚。无论在何种原发病或触发因素作用下发生 DIC,必定有如下经过:①触发凝血活化,产生大量 Fbn,血小板被激活;②生成的 Fbn 须能在微血管内沉降下来,且纤溶活性不足以完全水解形成的 Fbn;③在 DIC 发生、发展过程中存在纤溶功能的变化,而且这种变化与微血栓形成和引起出血倾向等病理变化密切相关(图 16-2)。

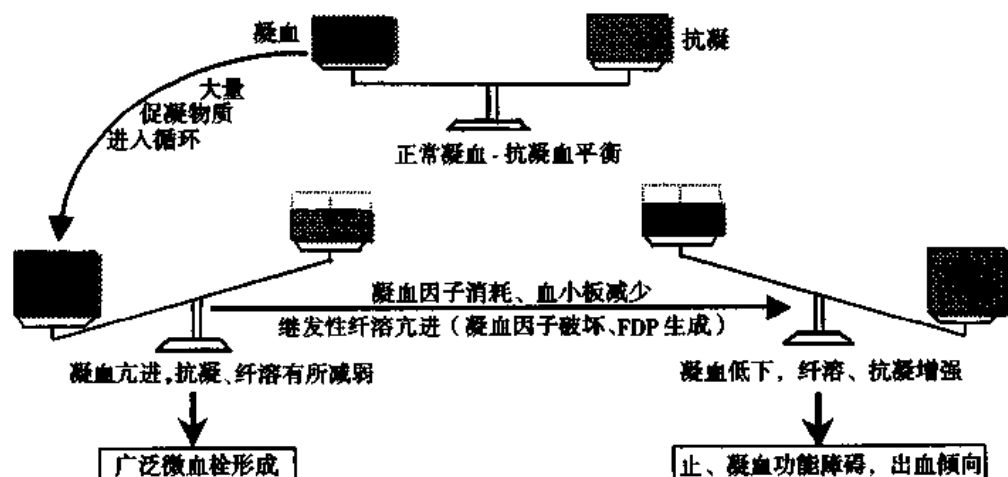


图 16-2 DIC 时凝血-抗凝血平衡紊乱的演变过程模式图

(一) 凝血系统的激活

凝血系统活化既存在顺序性瀑布反应(cascade)的特征,又存在正、负反馈使凝血反应放大或受到一定限制的特征。在正常生理性凝血反应中,主要由 TF 释放和(或)表达并经 Ca^{2+} 与 FVIIa/FVII 结合共同激活 FX,启动凝血活化过程。在不同病理因素作用下,只要引起凝血瀑布链不同环节凝血因子的活化,如大量 TF 进入循环,或 VEC 与白细胞损伤、激活,使大量表达 TF,或 FX 大量活化和凝血酶生成,都可以通过凝血瀑布反应的正反馈放大作用,或由于抗凝作用相对或绝对的降低,引起过度的凝血反应。

发生 DIC 时,微血栓是循环中生成的 Fbn 在微血管部分沉降后形成的,还是直接在微血管内产生的 Fbn 所形成的,尚无定论。但是,微循环部位开放的微血管床总容量与上游动脉系统的血管容量比较明显增大,血液通过该部时流速明显变慢,血液与管壁内皮细胞的接触面也增大,加上微血管内皮细胞的性质也与较大血管内皮细胞的性质不尽相同,所以,大量促凝物质或各种对 VEC 有损伤作用的因素进入循环,易于在微血管部分使

凝血系统激活,引起凝血与抗凝血平衡失调,导致微血栓形成。

凝血系统激活作为 DIC 发生的始动环节,其原因和机制可归纳为以下三点:

1. 组织损伤 TF 广泛地存在于各部位组织细胞,以脑、肺、胎盘等组织最丰富。当血管损伤后,TF 与血液接触后引起凝血系统激活。因此,在严重创伤和烧伤、外科手术、产科意外、病变器官组织大量坏死、癌组织坏死或广泛血行转移、白血病放疗或化疗使大量细胞破坏等,都可释放大量 TF 入血。TF 可与 FⅦ/FⅦa 构成复合物,经激活 FIX 和 X 进而使凝血酶原激活为凝血酶(图 16-1)。在凝血酶作用下,生成大量 Fbn 并使血小板活化、聚集,于是在微循环内形成 Fbn 和血小板微血栓。

组织损伤时,组织细胞破坏,释放的溶酶体酶也可促进凝血系统的活化。

少量 Fbn 形成有促进 VEC 释放 t-PA 的作用,经纤溶系统外激活途径形成 PLn,对 Fbn 起溶解作用。这种作用能否防止微血栓形成,主要取决于 Fbn 生成量和 VEC 释放 PAs 和 PAI 的功能状态。大量 Fbn 能损伤 VEC,使 VEC 的抗栓功能降低而有利于微血栓形成。

2. 血管内皮损伤 临床上当存在感染、内毒素血症、Ag-Ab 复合物、持续缺血缺氧、酸中毒或颗粒与胶体物质进入循环时,可损伤血管内皮,尤其是微血管的 VEC,使表达 TF 并起激活凝血系统的作用。实验表明用 TFPI 可完全阻断内毒素性 DIC 的发生,说明内毒素的作用主要与 TF-FⅦa/FⅦ启动凝血活化有关。除 TF 的作用外,内皮损伤暴露内皮下组织,能引起血小板的粘附、聚集和释放反应,使凝血反应加剧。上述刺激因素同时能激活单核巨噬细胞、PMN 和(或)T 淋巴细胞,使释放 TNF、IL-1、IFN、PAF、补体成分 C_{3a}、C_{5a} 和 O₂⁻,加重 VEC 损伤和释放 TF。因此,上述触发因素引起内皮损伤和凝血激活是涉及 VEC 和多种血细胞共同作用的结果。

3. 其它激活凝血系统的途径 在某些病理情况下,尚有其它凝血激活途径,如:①单核巨噬细胞和白细胞激活时除能表达 TF 外,破坏时能释放溶酶体酶;②某些恶性肿瘤细胞不但能表达 TF,而且能分泌恶性表型特有的促凝蛋白质,如癌促凝物质(cancer procoagulant, CP)和某种粘蛋白,可直接激活 FX;③出血性胰腺炎或胰体、胰尾部恶性实质性肿瘤时,可因大量胰蛋白酶进入循环使凝血酶原直接被激活;④外源性毒素如某些蜂毒或蛇毒能直接激活 FX、凝血酶原或直接使 Fbg 转变为 Fbn;⑤大量溶血时,由红细胞释放的 ADP 可激活血小板,而释出的红细胞素具有 TF 样促凝作用。

必须指出,尽管表面接触活化系统在启动生理性凝血激活的作用已被否定,然而一旦凝血系统活化后,并不排除反馈激活的 FⅦa、KK 以及 HMW-K 有促进凝血反应的可能性。因为这些因子的血浆水平在恶性肿瘤并发 DIC 的患者较无 DIC 并发症者明显低下;败血症患者的 FⅦ也明显降低。

(二) 血管运动活性和血液流动性改变在 DIC 发生、发展过程中的作用

在原发病发生、发展以及不同触发因素作用的过程中,常存在交感-肾上腺髓质兴奋和(或)引起血管舒缩调节活性的改变,如损伤 VEC 产生 EDRF 和 PGI₂减少,ET 生成增加;血小板产生的 TXA₂增加。这些介质直接影响微血管的舒缩状态,从而影响微血管内血流。无论血管收缩、血流减少,还是血管舒张、血流淤滞,都不利于促凝物质和活化凝血因子从局部清除,相反,有利于 Fbn 在局部沉降。反应过程中产生的 PAF、组胺和 BK 又

能增加血管通透性,使局部血液变浓,粘度增高,同样有利于微血栓的形成。

(三) 纤溶功能失调在 DIC 发生、发展过程中的作用

1. 纤溶活性降低 各种因素使 VEC 受损是 DIC 发生、发展的关键。损伤 VEC 失去了正常时的抗栓功能,例如 VEC 表面负电性降低;生成和吸附的 TFPI、ATⅢ 一类抗凝物质减少;VEC 膜上的 TM 减少、促进 PC 活化的能力降低;VEC 产生 PAI-1 的增多和分泌 t-PA 减少等。这些都使局部的抗凝和纤溶功能降低。有利于 Fbn 形成和在局部沉积。尽管局部纤溶活性无明显降低,也可能由于微血管内凝血过度亢进,局部纤溶活性不足以发挥作用及时降解和清除生成的 Fbn,使之得以沉降。因此,局部抗凝活性降低和纤溶性绝对或相对低下,是透明微血栓得以形成和保留的又一重要条件。

2. 继发性纤溶功能增强 DIC 时,可同时存在原发性和继发性纤溶功能增强。继发性纤溶(secondary fibrinolysis)是指在凝血系统活化后相继引起纤溶系统激活的过程。其生理意义在于发挥溶解凝血活化产物 Fbn 的作用以限制其生成量,维持凝血与纤溶的相对平衡。DIC 时继发性纤溶功能过度增强,在使微血栓溶解的同时,加剧了机体止、凝血功能的障碍而引起出血,具有病理性作用。

DIC 发生、发展过程中,可以在凝血功能亢进的同时或相继引起机体纤溶功能增强。其机制是:①凝血活化时产生 FⅪa、凝血酶和 KK,或经凝血酶激活 FⅪ,这些活化因子都能促使 PLg 转化为 PLn(内激活途径)。②在微血管内相对正常的 VEC 仍对凝血过程产生的 Fbn、BK 等刺激发生反应,分泌释放 t-PA;PK 与 VEC 膜上的 HMW-K 结合,经 HMW-K 作用转化为 KK, KK 使 u-PA 成为高活性的 u-PA。t-PA 和 u-PA 作用于 PLg 生成 PLn(外激活途径)。③凝血酶经 VEC 膜上的 TM 介导,激活 PC 为 APC, APC 有抗凝和促进纤溶的作用。应当指出, DIC 的发生发展是一动态过程,微血栓形成与溶解两者在时相上并不截然分开,前后间可有不同程度的重叠。DIC 发生、发展的机制以及对机体的影响如图 16-3 所示。

三、DIC 的主要临床表现

DIC 的临床症状主要为出血、多脏器功能障碍、微循环障碍(休克)和贫血。其中最常见者为出血。急性 DIC 时以前三种症状为多见。

1. 出血 DIC 患者约有 70%~80% 以程度不同的出血为初发症状,如皮下出血、采血部位出血、手术创面出血、紫癜、血泡、皮下血肿、外伤性出血和内脏出血等。出血的机制有以下四方面:

(1)凝血物质大量消耗:广泛微血栓形成使 Fbg、FV、FⅧ、FIX 和 FX 等凝血因子及血小板大量消耗,故 DIC 又称为消耗性凝血病(consumptive coagulopathy)。

(2)继发性纤溶功能增强:产生的大量 PLn 不但能降解 Fbn/Fbg,还能水解各种凝血因子,使凝血因子进一步减少,加剧凝血功能障碍并引起出血。

(3)纤维蛋白(原)降解产物的抗凝作用:PLn 降解 Fbg/Fbn 生成分子大小不等的各种 FgDP/FDP 组分,其中 X、Y 片段可与纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)形成可溶性 FM 复合物(soluble fibrin monomer complex, SFMC),阻碍 FM 相互间交联和形成大分子纤维蛋白;片段 Y、E 有抗凝血酶作用;D 片段对 FM 交连聚合有抑制作用;大部分成分能

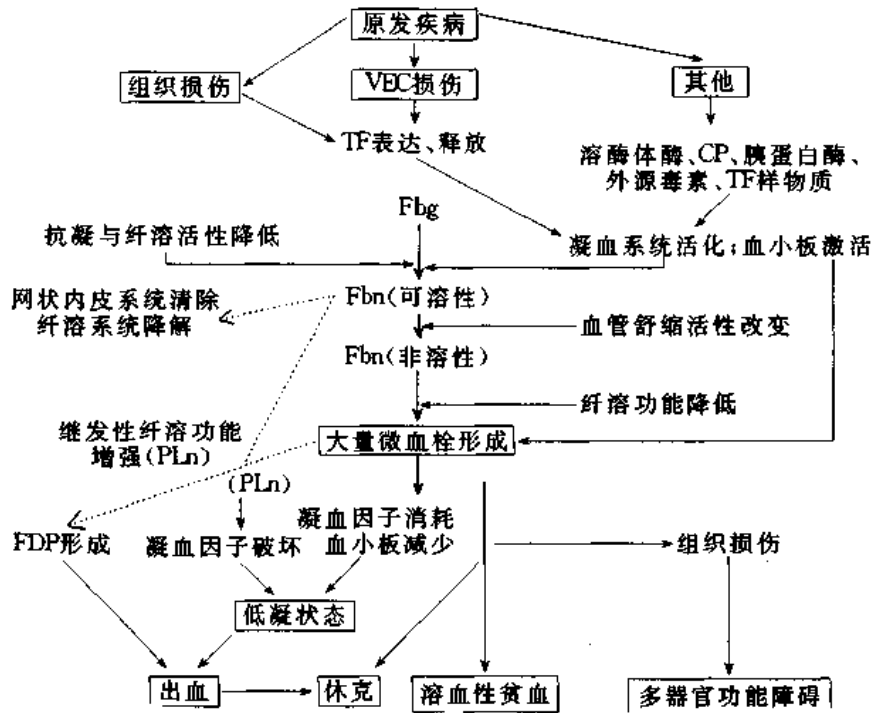


图 16-3 DIC 发生、发展的机制以及对机体影响的模式图

抑制血小板粘附和聚集。DIC 时通过 FgDP/FDP 各种成分产生强大的抗凝和抗血小板聚集作用,加剧机体凝血与抗凝血间的失平衡,使在凝血功能降低的同时病理性抗凝作用明显增强(图 16-2)。所以,这是 DIC 时引起出血的一种非常重要的机制。

(4)血管损伤:DIC 发生发展过程中,各种原始病因和继发性引起的缺氧、酸中毒、细胞因子和自由基等多种因素的作用,可导致微小血管管壁的损伤,也是 DIC 时发生出血的机制之一。

2. 微循环障碍(休克) 引起 DIC 的某些原发病可以与引起某些种类休克的病因相同,如内毒素血症和严重烧伤等。在这种情况下,根据不同触发因素对凝血活化或引起微循环功能障碍作用严重程度的不同,也由于不同个体内在条件的差异,可以首先出现 DIC 或者休克所具有的特征性病理变化,然而有时也会几乎同时出现这两类病理变化。DIC 或休克在发展过程中也能产生一些因素分别引起休克或 DIC。如因脑膜炎双球菌败血症引起休克时,可伴有华-弗氏综合征(Waterhouse-Friderichsen syndrome)。该征是肾上腺皮质出血引起相应功能衰竭的临床综合征,患者出现大片皮肤瘀斑,本质上属于典型的 DIC。

DIC 时有许多因素与引起休克有关。①微血栓形成,使回心血量减少。②出血可使血容量降低。③DIC 时可引起肾上腺素能神经兴奋;也可通过激活激肽和补体系统产生血管活性介质如激肽和组胺,使外周阻力降低,引起血压下降。④FDP 小片段成分 A、B、C 能增强激肽和组胺的作用,使微血管扩张,通透性增高,血浆外渗。⑤心功能降低。心内微血栓形成可直接影响心泵功能;肺内微血栓形成导致肺动脉高压,增加右心后负荷;DIC 时组织器官缺血、缺氧引起代谢性酸中毒,酸中毒时心肌舒缩功能发生障碍。由于前

述的因素使血容量减少、回心血量降低、心功能降低和心输出量减少,加上血管扩张和外周阻力降低,则血压可明显降低。

3. 多系统器官功能障碍 由于 DIC 发生的原因和受累脏器及各脏器中形成微血栓的严重程度不同,故不同器官系统发生代谢与功能障碍或缺血性坏死的程度也可不同,受累严重者可导致脏器功能障碍甚至衰竭。临床上常同时或相继出现两种或两种以上脏器功能障碍的不同症状,如呼吸困难、少尿、无尿、恶心、呕吐、腹部或背部疼痛、发热、黄疸、低血压、意识障碍(严重者发生昏迷)及各种精神神经症状。DIC 时引起多器官功能障碍(MOD)的机制,与微循环灌注障碍、缺血再灌注损伤、白细胞激活和炎症介质的损伤作用,以及器官功能障碍作为后果对其它脏器产生的影响等有关。MODS 常是 DIC 引起死亡的重要原因。

DIC 时出现器官功能障碍和相应症状,可与以下三方面因素有关。

(1)原发病引起的病理变化和症状:如严重肝脏病变引起的黄疸,大量溶血引起的肾小管坏死及肾功能障碍,肺部炎症引起的呼吸功能障碍等。应把这些由原发病引起的病理变化和症状与由 DIC 为基本病理基础引起的病理变化和症状区别开来。因为只有后者才可作为 DIC 诊断时的依据。

(2)器官内广泛微血栓形成:因广泛微血栓形成累及脏器组织细胞,使发生缺血、缺氧和代谢、功能障碍,严重者发生缺血坏死和脏器功能衰竭。例如肺内广泛微血栓形成,可引起肺泡-毛细血管膜损伤,出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)一类呼吸衰竭的临床症状;肾内广泛微血栓形成,可引起两侧肾皮质坏死和急性肾功能衰竭,导致少尿、血尿和蛋白尿等;消化系统病变可有恶心、呕吐、腹泻和消化道出血等症状;肝内微血栓形成可引起门静脉高压和肝功能障碍,出现消化道淤血、水肿、黄疸和其他相关症状及体征;心功能障碍时心肌收缩力减弱,检测可见心输出量降低、心脏指数减低、肺动脉楔压增高($>10\text{mmHg}$,即 $>1.33\text{kPa}$)、肌酸磷酸激酶和乳酸脱氢酶明显增高;由败血症累及肾上腺,可引起前述的华-弗氏综合征;垂体坏死可引起席汉综合征(Sheehan's syndrome);神经系统病变则出现神志不清、嗜睡、昏迷、惊厥等非特异性症状。

(3)由器官系统间相互影响引起的病理变化:当 DIC 引起某器官发生病变时,可出现该器官功能障碍的症状。由于机体在神经体液调节下各器官系统的代谢和功能间存在密切的协调关系,所以一个脏器(尤其心、肺、肝或肾等重要脏器)的代谢和功能的明显异常可影响其他器官系统的功能并出现相应的临床症状。这也是 DIC 时引起多个器官功能障碍的原因之一。例如羊水栓塞引起 DIC 时,常首先在肺内广泛形成微血栓,导致出血、肺间质水肿、肺泡水肿和肺泡-毛细血管膜损伤等病理变化和急性呼吸功能障碍。肺循环障碍可累及右心引起右心衰竭;呼吸功能障碍使动脉血氧分压降低可引起全身组织细胞缺氧和酸中毒,缺氧和酸中毒又是引起其他各重要脏器功能障碍乃至衰竭的重要病理基础;肺的清除功能障碍则细菌、毒素、其它促凝物质或某些介质可进入体循环并到达其它器官引起病变和损伤。心功能衰竭引起循环功能障碍;肝功能障碍引起代谢和解毒、激素灭活等功能障碍,都可以累及其他脏器引起代谢和功能变化。因此,DIC 引起 MODS 时,某些脏器的病理变化可能不是主要地由于 DIC 原始病因直接作用的结果,也并非一定是由于微血栓形成引起缺血性损伤所致。

4. 微血管病性溶血性贫血 DIC时红细胞可被阻留于微血管内。当红细胞通过沉着的Fbn细丝或VEC裂隙处时受到血流的冲击和挤压,引起红细胞的机械性损伤,因而在循环中出现各种形态特殊的变形红细胞或呈盔形、星形、多角形和小球形等不同形态的红细胞碎片,称为裂体细胞(schistocyte)。这些红细胞及细胞碎片的脆性明显增高,很易破裂发生溶血。慢性DIC及有些亚急性DIC往往因出现溶血性贫血的临床症状,被称为微血管病性溶血性贫血。DIC早期溶血较轻,不易察觉,后期易于在外周血发现有特殊的畸形红细胞。周围血破碎红细胞数大于2%对DIC有辅助诊断意义。必须指出,这种红细胞碎片并非仅见于DIC。

四、影响DIC发生、发展的因素

(一) 单核吞噬细胞系统功能受损

单核巨噬细胞不但具有清除一定量促凝物质的作用,如细菌内毒素、含TF的细胞碎片、Ag-Ab复合物和ADP。在凝血系统激活过程中,单核巨噬细胞能吞噬清除生成的纤维蛋白(Fbn)、活化凝血因子及其与抑制物形成的复合物、纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)与Fbg、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)成分或补体成分等形成的复合物和红、白细胞碎片等。因此,任何使单核-吞噬细胞系统功能减低或受损的因素都能促进DIC的发生。早在1924年, Sanarelli报道以亚致死剂量霍乱菌滤液作静脉注射给动物24h后,再注射大肠杆菌或变形杆菌滤液,家兔则因休克而死亡。这被称为全身性Shwartzman反应(generalized Shwartzman reaction, GSR)。Shwartzman现象的病理变化特点是组织的出血性坏死。全身性Shwartzman反应的机制是全身性单核吞噬细胞系统被封闭,使再次注入内毒素时容易引起DIC样病理变化。临床上长期大量应用糖皮质激素、反复感染或严重肝脏疾病时,单核吞噬细胞系统功能可明显减低,可能成为某些患者发生DIC的一种诱因。

(二) 严重肝功能疾病

引起肝脏病变的一些因素如肝炎病毒、Ag-Ab复合物和某些药物等可引起凝血系统激活。急性肝坏死时可大量释放TF和溶酶体酶,肝硬化晚期常有部分肠源性毒性物质(包括内毒素)直接进入循环,都可能激活凝血系统。严重肝功能障碍使肝脏产生凝血因子和抗凝血因子(ATⅢ、PC、PS)的能力降低,肝细胞灭活活化凝血因子及单核巨噬细胞非特异性的清除功能也降低,使机体的凝血与抗凝血平衡处在很低的水平。因此,严重肝脏疾病时,一旦有促凝物质进入体内或有血管损伤,极易造成血栓形成或出血倾向。

(三) 血液高凝状态

血液高凝状态是指在某些生理或病理条件下,血液凝固性增高,使有利于血栓形成的一种状态。原发性高凝状态见于遗传性ATⅢ、PC和PS缺乏症,或FV结构异常引起的PC抵抗症等;继发性高凝状态见于各种血液和非血液性疾病,如肾病综合征、恶性肿瘤(尤其转移时)、白血病、妊娠中毒症等。高年或妊娠后期可有生理性高凝状态。妊娠动物单次注射内毒素就能引起Shwartzman反应。妊娠后期妇女血浆的FV、FⅧ、FⅨ、FⅩ、凝血酶原和Fbg浓度增高,血小板数增多,血浆PLg水平和ATⅢ都降低,PAI活性增高,故一旦发生产科意外(如羊水栓塞、胎盘早期剥离或宫内死胎)时易引起急性或亚急性

DIC。酸中毒使 VEC 受损,肝素抗凝活性减弱,凝血活性和血小板聚集性增高,是严重缺氧(如循环系统功能障碍)时引起血液高凝状态的重要原因之一。

(四) 微循环障碍

休克时常导致微循环障碍,微循环内血流缓慢,血液粘度增高,血流淤滞。在原始动因(如菌血症与内毒素血症)或严重缺氧、酸中毒和白细胞介质作用下使 VEC 受损。因此,微循环障碍时易引起 DIC 的原因可归纳为:①凝血系统的激活;②活化凝血因子不易被清除,在局部积聚;③由于肝、肾功能降低,更无法清除活化凝血因子和纤溶产物;④血管舒缩调节功能的障碍和血管反应性的降低或消失,有利于 Fbn 的沉着和微血栓生成。

(五) 机体纤溶系统功能降低

由前述 DIC 发生发展的机制可知,机体纤溶系统功能降低有利于 DIC 的发生。在高龄、吸烟、妊娠后期和糖尿病患者等,机体的纤溶功能可降低。动物实验表明,单用凝血酶、内毒素、蛇毒或可溶性 Fbn 作静脉注射,形成的 Fbn 微血栓在存活动物的微循环中保留的时间很短,约 1h;若同时使用纤溶抑制剂 6-氨基己酸(EACA),则微血栓能被保留下来。临床上不恰当地使用 EACA 或对羧基苄胺(PAMBA)等纤溶功能抑制药物,在过度抑制机体纤溶功能的情况下,若一旦发生感染、创伤等事件,也就容易引起 DIC。

五、DIC 的分期和分型

(一) DIC 的分期

根据 DIC 的发病机制和临床特点,典型的 DIC 病程可分为以下三期:

1. 高凝期 此期系发病之初,机体的凝血活性增高,各脏器微循环可有严重程度不同的微血栓形成。部分患者可无明显临床症状,尤其急性 DIC 时该期极短,不易发现。该期实验室指标变化的特点为凝血和复钙时间缩短,血小板粘附性增高。

2. 消耗性低凝期 该期患者已有严重程度不等的出血症状,也可能有休克或某脏器功能障碍的临床表现。机体凝血功能障碍主要因大量凝血因子消耗和血小板减少引起,也与继发性纤溶增强有关。实验室检查可见血小板明显减少,血浆 Fbg 含量明显减少,凝血和复钙时间明显延长。部分病人有纤溶功能指标的异常。

3. 继发性纤溶功能亢进期 该期大多有严重程度不同的临床出血症状,严重病人有休克及 MODS 的临床症状。该期除仍有前一期实验室指标变化的特征外,继发性纤溶功能亢进相关指标的变化十分明显,主要表现为以下方面:

(1)凝血块或优球蛋白溶解时间缩短:血浆中部分 t-PA、u-PA 和 PLg 可被吸附在 Fbg 上。因 DIC 患者血浆中 PA 活性增高,取全血制成的凝血块(含 Fbn)或优球蛋白(含 Fbg)内可形成较多 PLn 而使纤溶活性增强,自发性溶解所需时间可比正常者明显减少,分别称为凝血块溶解时间缩短与优球蛋白溶解时间(euglobulin lysis time, ELT)缩短。

(2)凝血酶时间延长:DIC 患者在继发性纤溶亢进期其血浆中存在大量具抗凝作用的 FgDP/FDP 成分。所以,以正常血浆为对照,用一定量凝血酶使患者血浆凝固所需的时间明显延长,称为凝血酶时间(thrombin time, TT)延长。

(3)3P 试验阳性:凝血酶先使 Fbg 形成 FM,FM 相互聚集并在 FⅢa 作用下才形成不溶性纤维蛋白。继发性纤溶亢进期 DIC 患者血浆中存在大量 FgDP 成分(X、Y、D、E 等片

段),其中 X 片段能与 FM 形成可溶性纤维蛋白单体复合物(soluble fibrin monomer complex, SFMC),从而阻断了 FM 间的聚集。换言之,患者血浆内有较多 X-FM 构成的 SFMC,这种血浆在体外试验时当加入硫酸鱼精蛋白后,可以使 X-FM 解离,被游离的 FM 重新发生聚集,实验中可见血浆自动凝固,该试验叫做血浆鱼精蛋白副凝固试验(plasma protamine paracoagulation test),简称 3P 试验。根据血浆絮状沉淀多少,可记做 3P 试验“+~++++”,表明 X-FM 的多少和继发性纤溶的亢进程度。但是,当纤溶活性过强而血浆中 FgDP 的大分子成分如 X 片段被完全分解为小分子片段时,X-FM 就明显减少,3P 试验反可转阴。

(4)血浆中出现 Fbn 的特异降解产物:继发性纤溶是指在凝血活化(形成 Fbn)的同时或相继发生的纤溶系统激活。因此,所形成的 PLn 不但水解 Fbg,而且水解 Fbn(如 DIC 时微血栓的溶解)。由 PLn 水解 Fbn 产生的 FDP 组分是以多聚体形式存在的,如 D-二聚体,其抗原性与 PLn 水解 Fbg 所形成的单体 FgDP 成分中的 D 片段有所不同。可以用特定的免疫学方法测定 DIC 患者血浆中存在的 D-二聚体或它的含量,从而特异地证明病人存在继发性纤溶,或定量地估计继发性纤溶的亢进程度。此外,Fbn 的特异降解产物还包括纤维蛋白水解片段 B β 15~42。

(二) DIC 的分型

由于引起 DIC 的病因和 DIC 发生、发展的速度不同,临床上 DIC 的表现形式也不同。故 DIC 可有如下分型:

1. 按 DIC 发生的快慢分型

(1)急性 DIC:常见于严重感染和休克、严重创伤、羊水栓塞、血型不合的输血和急性移植排异反应等。DIC 可在数小时或 1~2 天内发生,临床表现明显,以出血和休克为主,病情严重,变化迅速,分期不明显。

(2)亚急性 DIC:常见于恶性肿瘤转移和宫内死胎等患者,DIC 可在数天内逐渐发生,临床表现介于急性和慢性 DIC 之间。

(3)慢性 DIC:常见于恶性肿瘤、胶原性疾病和慢性溶血性贫血等。DIC 发病缓慢,病程较长,临床表现不明显,可有某些实验室检查异常和某脏器功能不全的表现。有些病例只在尸检中才发现或证实存在慢性 DIC。

2. 按 DIC 发生后机体的代偿情况分型 在 DIC 发生、发展过程中,血浆凝血因子和血小板不断消耗,但同时存在一定的代偿性反应,如骨髓生成和释放血小板,肝脏产生 Fbg 和其它凝血因子等。根据代偿状况不同,DIC 分为以下三型。

(1)失代偿型:主要见于急性 DIC。凝血因子和血小板迅速大量消耗,机体来不及代偿。实验室检查血浆 Fbg 含量明显降低,血小板计数明显减少。

(2)代偿型:主要见于轻症 DIC。凝血因子和血小板的消耗与代偿生成之间呈平衡状态。临床症状和实验室检查常无明显异常,也可仅有轻度出血或血栓形成的症状。诊断较困难。

(3)过度代偿型:主要见于慢性 DIC 或 DIC 的恢复期。经代偿凝血因子(Fbg、FV、FVII、FVIII 和 FX)的生成有时可多于消耗,实验室检查血浆 Fbg 浓度有暂时性增高;血小板计数减少有时并不明显。患者的临床症状不明显。

局部 DIC 见于器官移植后的排异反应、血管瘤和心脏室壁瘤等。常常表现为某一脏器的多发性微血栓形成和微小血管出血。主要在病变局部发生凝血激活,即使有全身性 DIC 样病理变化也较轻微。

六、DIC 诊断和防治的病理生理基础

(一) DIC 诊断的病理生理基础

DIC 的诊断基本上根据 DIC 的病因学、发病学和临床表现特点,通过确定引起 DIC 的原发病、临床症状和实验室检查结果作综合分析,进行判断。总的来说,DIC 的诊断有以下三项原则。①应有引起 DIC 的原发病。②存在 DIC 的特征性临床症状和体征,如出血、循环功能障碍或某个或某些器官功能障碍的症状或检查的阳性结果。③实验室出凝血指标的阳性结果,最基本的是血小板明显减少,Fbg 明显减少(过度代偿型除外),凝血酶原时间(prothrombin time, PT)明显延长,凝血酶时间延长,3P 试验阳性和血凝块溶解时间缩短等。如检查结果出现矛盾,需要增加更具特异性的指标。

在诊断 DIC 时,实验室诊断十分重要。由于 DIC 病因复杂,临床表现变化多样,影响实验室检查结果的因素较多,故对 DIC 的实验室诊断标准,各国、各地区有一定差别,大多是以 Colman 早期所订标准为基础的。Colman 的诊断标准是:血小板计数低于正常,PT 延长,Fbg 低于 2g/L。如果这三项中只有两项符合,必须补做一项纤溶指标。例如 3P 试验是否阳性,TT 是否延长达 3 sec 以上,或血浆 ELT 是否缩短(<70min)。

(二) DIC 防治的病理生理基础

DIC 的防治要采取综合措施,主要原则如下:

1. 早期诊断和治疗 早期治疗需以早期诊断为基础。及早诊断和早期合理治疗是提高 DIC 救治率的根本保证。例如对超急性的 DIC,如产科意外引起的 DIC,真木正博主张采用床边检查。当血沉 1h 值 <15mm 或 15min 值在 0~4mm,在肯定基础疾病条件下这种变化常与 Fbg 降低有关。床边检查血栓弹力图(thromboelastography, TEG),有助于较快地同时分析机体凝血与纤溶两方面的基本状况,并有助于确定治疗措施。

2. 积极防治原发病 预防及迅速去除引起 DIC 的病因是防治 DIC、提高治愈率的重要措施之一。例如,认真对孕妇进行出、凝血指标检查和产程监护;针对病因作抗白血病和抗癌治疗、抗菌治疗、抗休克治疗及保肝治疗等。

3. 抗凝治疗 DIC 的基本发病机制是凝血亢进,故使用 ATⅢ、肝素或其它新型抗凝剂以阻断凝血反应的恶性循环,是 DIC 的主要治疗手段之一。

4. 脏器功能的维持和保护 严重 DIC 所致死亡常与发生 MODS 有关,故 DIC 防治需注意主要脏器的功能保护。明显的器官功能障碍应当采用适当的人工辅助装置,如血液透析、人工心肺机等。

5. 补充支持疗法 指在适当情况下应用新鲜全血或血浆、浓缩血小板血浆或各种凝血因子制剂,可能有助于纠正机体的凝血-抗凝血平衡。但若在没有很好阻断凝血反应恶性循环的情况下使用这类制剂反而会加重病情,故必须注意配合抗凝治疗时才能使用。

6. 抗纤溶治疗 一般把抗纤溶疗法列为 DIC 的禁忌。但在急性早幼粒白血病当有明显纤溶亢进和出血倾向时可考虑使用该法,有时会有很好的效果。现认为,急性早幼

粒白血病主要因原发性纤溶亢进引起出血,故应用抗纤溶治疗能有显效。

(张启良)

主要参考文献

1. 王振义. 血管及血管内皮细胞的止血促栓和抗栓功能. 见:王振义,李家增,阮长耿主编. 血栓与止血, 基础理论与临床. (第二版). 上海:上海科技出版社, 1996, 1-17
2. Bjarne sterud. Tissue factor: a complex biological role. *Thromb Haemost*, 1997, 78:755
3. Alvin H. Schmaier. Contact activation: a revision. *Thromb Haemost*, 1997, 78:101
4. Roger JA. Grand, Andrew S. Turnell and Peter W. Grabham. Cellular consequences of thrombin-receptor activation. *Biochem J.*, 1996, 313:353
5. Slack SM, Cui Y, Turitto VT. The effects of flow on blood coagulation and thrombosis. *Thromb Haemost*, 1993, 70:129
6. Francis CW, Marder VJ. Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. In: Colman RV, Hirsh J, Marder VJ, et al. eds. *Haemostasis and Thrombosis. Basic Principle and Clinical Practice*. 3rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Comp, 1994, 1076-1103

第十七章 肝脏病理生理

第一节 概 述

肝脏是人体最大的腺体,参与体内的消化、代谢、排泄、解毒以及免疫等功能。特别是从胃肠吸收的物质几乎均进入肝脏,在肝内进行合成、分解、转化、贮存。因此,肝脏是最大的代谢器官。肝损害的各种病因作用于肝组织后,可引起不同程度的细胞损害及肝功能障碍,产生肝功能不全,晚期往往发展致肝功能衰竭。近年来对各种肝疾病时肝细胞损害及其机制逐渐重视。特别是证实:肝细胞通过自分泌和(或)旁分泌可引起细胞因子网络的激活,细胞因子网络的激活在肝细胞的损害、纤维化、再生以及肝功能障碍的发生、发展中有重要作用。

一、肝脏疾病的常见原因和发生机制

(一) 生物性因素

目前已发现7种病毒可导致病毒性肝炎,分别是:甲型肝炎病毒(HAV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、丁型肝炎病毒(HDV)、戊型肝炎病毒(HEV)、己型肝炎病毒(HFV)和庚型肝炎病毒(HGV)。其中除己型肝炎病毒外,其他各型均已确定。病毒性肝炎的发病与病毒感染的量、毒力以及侵入途径有关。而病毒感染后所引起的细胞免疫及体液免疫反应,一方面可以杀灭病毒;另一方面也可攻击感染的肝细胞,使肝细胞受损。一般认为,T细胞介导的细胞免疫反应是引起肝细胞损伤的主要因素。

以丙型肝炎为例,HCV侵入肝细胞内经细胞质中的低分子量多肽(low molecular mass polypeptide, LMP)酶解为多肽片段即抗原肽后,经内质网膜上的抗原递呈相关载体(transporter associated with antigen processing, TAP),将其转运至内质网(ER)腔内,再与新合成的MHC-I类分子结合成抗原肽-MHC I类分子复合物,经高尔基体转运至细胞膜表面。 CD_8^+ T细胞(CTL)通过其膜表面的TCR- CD_3 复合体识别该抗原肽-MHC I类分子复合物,并被激活。

在CTL激活中,抗原提呈细胞(APC)有重要作用。被HCV激活的APC,一方面,可通过MHC-I类抗原分子将抗原提呈给CTL使其激活;另一方面,也可通过MHC-II类抗原分子将抗原提呈给 CD_4^+ T细胞(Th0细胞,静止的Th细胞),使Th0细胞增殖、分化为Th1、Th2细胞,后者分泌相应的各种细胞因子进一步激活CTL。

CTL是清除HCV感染的肝细胞的主要效应细胞。特异的CTL可通过细胞毒作用直接杀伤被HCV感染的肝细胞,也可通过CTL和其他细胞分泌的各种细胞因子作用于肝细胞。目前认为,GM-CSF、 $TNF-\alpha$ 、IL-2、 $IFN-\gamma$ 、IL- 1α 、 $TGF-\beta_1$ 、及粘附分子、趋化因子

等细胞因子在肝细胞的损伤机制中均有重要作用。细胞凋亡也是肝细胞死亡的一种形式,被激活的 CTL 表面可表达 Fas 配体(FasL),而被 HCV 感染的肝细胞膜表面可表达 Fas,通过 Fas/ FasL 系统,诱导被感染的肝细胞凋亡。近年研究认为, TNF- α 也可通过 TNFR1 诱导肝细胞凋亡。此外, 枯否细胞释放的氧自由基等也参与肝损伤。总之,肝细胞的损害机制尚不完全清楚,除直接损害外,由于肝脏细胞自分泌、旁分泌的各种炎症性细胞因子也有十分重要的作用(图 17-1)。

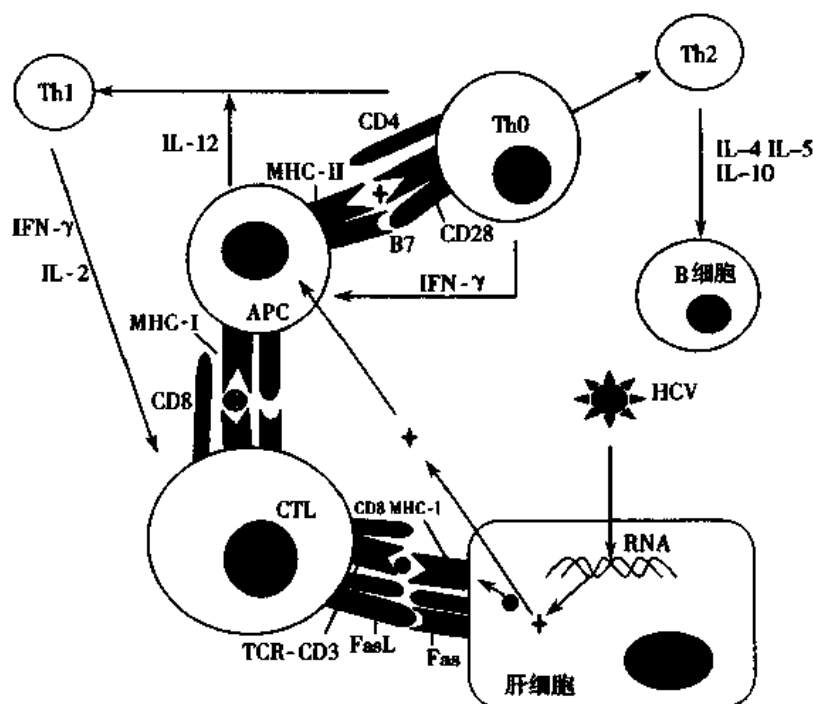


图 17-1 HCV 损害肝细胞机制
Th0: 静止的 T 细胞 Th1、Th2: 辅助 T 细胞亚群 APC: 抗原提呈细胞 CTL: 杀伤性 T 细胞 HCV: 丙型肝炎病毒

除肝炎病毒外,某些细菌及阿米巴滋养体可引起肝脓肿;某些寄生虫如肝吸虫、血吸虫等可累及肝脏,造成一定程度的肝损害。

(二) 理化性因素

主要是工业毒物、药物、酒精等所致的肝损害。工业毒物如含砷的杀虫剂、磷、锑、四氯化碳、三氯乙烯、氯仿、硝基苯和三硝基甲苯。其中四氯化碳常用于复制肝损伤的动物模型。

目前已知有 200 余种药物,如抗生素类、中枢神经类药及麻醉剂等,可引起程度不同的肝损害。进入体内的药物,一般均经过肝代谢或解毒。因此,药物本身或其代谢产物可损害肝细胞,其程度取决于药物的剂量和毒性等。药物所致肝损害一般分为过敏性肝损害与中毒性肝损害。

通常,药物或毒物摄入后,与肝细胞内的细胞色素 P450 酶系及一些基团,如葡萄糖醛酸、硫酸酯甲基、巯基、甘氨酸、谷氨酸、芳香基等结合,而被解毒。如果此防御功能失效,有毒产物也可与蛋白质等结合,引起脂质过氧化、蛋白质硫代氧化等,最终导致细胞崩

解、死亡。

酒精的代谢与分解主要在肝脏进行,酒精可直接或通过其代谢产物乙醛损害肝脏。此外,嗜酒所致的营养缺乏也起一定作用。慢性中毒可引起脂肪肝、酒精性肝炎和肝硬化。

(三) 营养性因素

单纯由于营养缺乏不能导致肝病的发生,但对肝病的发生、发展可能有促进作用。如营养缺乏、饥饿时,肝糖原、谷胱甘肽等减少,可使肝脏的解毒功能降低或使毒物损害肝的作用增强。此外,有时随食物一起摄入的黄曲霉毒素、亚硝酸盐和毒蕈等,也可促进肝病的发生。

(四) 遗传因素

遗传性肝病虽然少见,但很多肝病的发生、发展与遗传因素有关。很多遗传性代谢缺陷及分子病等可累及肝脏造成肝炎、脂肪肝和肝硬化等。如:肝豆状核变性也称 Wilson 病,是铜代谢障碍的常染色体隐性遗传病。过量的铜在肝沉积可导致肝硬化。原发性血色病是一种遗传性铁代谢病,主要是由于含铁血黄素在体内的沉积而导致的肝损害。糖、脂肪、氨基酸等遗传性代谢病,如半乳糖血症、I ~ III 型高脂血症、酪氨酸血症(肝肾型)等也可导致肝炎、肝硬化等。

(五) 免疫性因素

近年来大量研究证明:肝细胞及各种非实质肝细胞自分泌和(或)旁分泌的很多炎症性细胞因子,在肝细胞的损害及肝功能障碍中有重要作用。特别是肝病中常见的病毒性肝炎和某些自身免疫性肝病,如原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎和原发性硬化性胆管炎等,其发病机制主要是由于激活了以 T 淋巴细胞为介导的细胞免疫功能。其中杀伤性 T 细胞(CTL)是最重要的效应细胞。

二、肝脏细胞与肝功能障碍

肝脏是由肝实质细胞即肝细胞和非实质细胞所构成。肝非实质细胞包括:肝巨噬细胞即枯否细胞、肝星状细胞即贮脂细胞、肝脏相关淋巴细胞(liver-associated lymphocytes, LAL),即 Pit 细胞和肝窦内皮细胞。

肝脏是体内产生细胞因子的主要器官,也是诸多细胞因子作用的靶器官之一。肝细胞通过自分泌和(或)旁分泌的各种生物活性物质及细胞因子等,相互传递信息、调节肝脏的功能和代谢。因此,细胞因子网络的平衡失调在肝细胞损害及肝功能障碍的发生、发展中有重要作用。

(一) 肝细胞损害与肝功能障碍

肝细胞可合成多种蛋白质,如白蛋白、纤维蛋白原、凝血酶原、脂蛋白、补体蛋白以及多种载体蛋白等;合成胆汁及胆红素和参与脂类与激素的代谢和生物转化等。机体代谢过程中产生的某些有毒产物或从肠道吸收的有害物质也经肝细胞解毒。此外,还参与某些药物的代谢。肝细胞是完成肝脏功能的主要细胞。

由于肝细胞的损害可导致肝脏功能障碍,表现在:

1. 代谢障碍

(1)糖代谢障碍:肝糖原是血糖的主要来源,其合成与分解受胰高血糖素和胰岛素的调节,肝细胞在维持血糖稳定中有重要作用。肝细胞的功能障碍可导致低血糖。其机制可能与下列因素有关:①肝细胞大量死亡可使肝糖原贮备明显减少。②受损肝细胞内质网葡萄糖-6-磷酸酶活性降低,肝糖原转变为葡萄糖过程障碍。③肝细胞灭活胰岛素功能降低,可使血中胰岛素含量增加,出现低血糖。个别肝功能障碍患者可出现糖耐量降低。

(2)蛋白代谢障碍:主要是低蛋白血症,肝脏中氨基酸占总代谢库的10%,但由于肝脏的体积小,故其游离氨基酸的浓度很高,氨基酸的代谢也很旺盛。肝对血中氨基酸浓度相对稳定有重要作用。

近31种血浆蛋白是在肝细胞合成,特别是白蛋白,每天合成约12g,肝细胞的大量死亡和肝细胞的代谢障碍使白蛋白合成减少,产生低蛋白血症,一方面可使血浆胶体渗透压下降,导致水肿;另一方面,白蛋白所担负的多种物质的运输功能也受到影响。此外,肝细胞合成多种运载蛋白功能障碍(如运铁蛋白、铜蓝蛋白等),也可导致相应的病理改变。

(3)电解质代谢紊乱:肝硬化晚期出现大量腹水后,使有效循环血量减少,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统。肝细胞损伤又使醛固酮灭活减少,均可导致肾排钾增多而致低钾血症。严重肝病出现腹水,此时体内已有钠、水潴留,且由于有效循环血量减少引起抗利尿激素分泌增加,而肝功能障碍又使其灭活减少,可造成稀释性低钠血症。由于细胞外液渗透压降低,水进入细胞内,导致细胞内水肿,脑细胞水肿可产生中枢神经系统功能障碍。

2. 胆汁分泌和排泄障碍 胆红素的摄取、运载、酯化、排泄等功能均由肝细胞完成。肝细胞损害,可产生高胆红素血症和肝内胆汁淤积症(见胆红素代谢障碍)。

3. 凝血功能障碍 凝血因子绝大多数都由肝细胞合成,重要的抗凝物质如蛋白C、抗凝血酶Ⅲ等也由肝细胞合成,肝细胞还合成纤溶酶原、抗纤溶酶等。此外,很多激活的凝血因子和纤溶酶原激活物等也由肝细胞清除,这些足可说明肝细胞在凝血与抗凝过程中的重要性。肝功能严重障碍可诱发DIC。

4. 生物转化功能障碍

(1)药物代谢障碍:很多药物可损害肝细胞,降低了肝细胞对药物的代谢能力,从而增加药物的毒、副作用,易发生药物中毒。肝细胞功能障碍所致的血清白蛋白减少使血中游离型药物增多,药物在体内的分布、代谢及排泄等发生变化。此外,肝硬化侧支循环的建立,可使药物绕过肝脏而免于被肝细胞代谢。因此,肝病患者的用药要慎重。

(2)解毒功能障碍:肝细胞损害可使解毒功能障碍,特别是来自肠道的有毒物质,由于肝细胞解毒功能降低,使毒物入血,甚至导致肝性脑病。

(3)激素灭活减弱:肝细胞在激素灭活中有重要作用,同时也是很多激素作用的靶细胞。肝细胞受损后,可使激素的灭活功能障碍,出现相应的临床表现。如胰岛素的灭活减少在低血糖和肝性脑病的发病中有重要作用。醛固酮、抗利尿激素灭活减少,在水肿的发病中有重要作用。雌激素灭活减弱,可产生月经失调、男性患者女性化及小动脉扩张等变化。肝病患者的很多临床表现与激素灭活功能障碍有关。

(二) 肝枯否细胞与肠源性内毒素血症

枯否细胞是肝窦内的巨噬细胞,在全身的巨噬细胞中约占 80%,它来源于骨髓及血液中的单核细胞,约占肝总细胞数的 11%。

枯否细胞在吞噬、清除来自肠道的细菌、病毒及异物等方面起着重要作用。并参与监视、抑制、杀伤肿瘤细胞,也参与清除衰老、破碎的红细胞。在抗原提呈、T 细胞增殖等功能方面也具有重要作用。在一定条件下,枯否细胞还会产生一系列生物活性物质和多种细胞因子,在肝细胞的损害和肝功能障碍中有重要作用。

枯否细胞清除异物的机制目前认为,细胞膜上有清道夫受体(scavenger receptor),通过该受体摄入异物,在细胞内这些受体-配体复合物介助于 Ca^{2+} -钙调蛋白、肌动-球蛋白系统,移向并进入溶酶体,在溶酶体内被酸性磷酸酶、组织蛋白酶 D、 β -葡萄糖醛酸酶、 β -葡萄糖苷酶、 β -半乳糖苷酶、弹性蛋白酶、纤溶酶原激活物、透明质酸酶、蛋白酶、胶原酶等蛋白分解酶、水解酶等分解、处理。此外,脂蛋白,包括天然 LDL(native LDL)、和氧化的 LDL(oxidative LDL,oxLDL)也摄入枯否细胞进行代谢。

枯否细胞在吞噬细菌或菌体成分后,借助于受细菌激活的活性氧: O_2^- 、 H_2O_2 、 $OH\cdot$ 等杀菌。内毒素可激活枯否细胞产生活性氧和 NO,多数肝病模型中,被 LPS 激活的枯否细胞产生活性氧增多,给与抗氧化剂可使肝损害减轻。产生活性氧的细胞主要是枯否细胞和肝内浸润细胞。然而给与抗氧化剂并不能完全防止肝损害,说明这只是肝损害的机制之一。枯否细胞也可产生花生四烯酸产物。这些产物调控肝细胞和肝窦细胞的功能。如产生的 PGE_2 可使 Pit 细胞功能降低。在半乳糖胺、蝇蕈素性肝损害时,给与脂氧化酶阻断剂可使损害减轻,提示肝损害与白三烯也有关。

枯否细胞可产生多种细胞因子,如 TNF、IL-1、IL-6、IL-10 等。TNF 是枯否细胞产生的重要的细胞因子,有细胞损害作用。与 LPS 相关的肝损害模型中,用 TNF 可取代 LPS 的作用。在这些模型中,用抗 TNF 抗体可减少肝损害。在 ConA 诱发的小鼠急性肝损害的模型中,TNF 被认为是造成肝损害的必备因素,但其毒性作用还有赖于其他细胞因子和内毒素的存在。

TNF 可诱导肝细胞凋亡。TNF- α 以三聚体形式存在,它与 TNF 受体 1(TNFR1)结合后,TNFR1 胞浆段的死亡区与 TNF 受体相关死亡区(TNFR-associated death domain TRADD)蛋白和 Fas 相关死亡区(Fas-associated death domain,FADD)结合,激活 caspases 家族酶,诱导肝细胞凋亡。TNF- α 也同时激活 NF- κ B,激活的 NF- κ B 可诱导能阻止凋亡级联反应的编码蛋白的表达,从而抑制肝细胞凋亡,这是一种对 TNF- α 诱导的凋亡的负反馈调节机制。

TNF 还可促进肝窦内皮细胞表达粘附分子,使浸润炎细胞粘附激活,从而引发肝损害。

在肝细胞的损害中,枯否细胞分泌增多的 IL-1、TNF,通过旁分泌作用,可诱导肝细胞的 NO 产生,NO 可抑制肝细胞的蛋白质合成;还可使肝细胞产生 IL-8 增多,IL-8 作为一种高分子的趋化性蛋白,可使炎症细胞如粒细胞、单核-吞噬细胞等聚集在肝脏。IL-1、TNF 又可使肝脏的这些浸润吞噬细胞激活,诱导活性氧等产生增多。这样一来,细胞因子在肝损害中形成恶性循环。IL-2 可使枯否细胞对 LPS 的敏感性增强,这也成为肝损害的恶性循环中的一环。

此外,枯否细胞释放促凝物质-组织因子,引起血液凝固,造成肝微循环障碍,也可间接引起肝损害。

枯否细胞功能障碍可导致肠源性内毒素血症。严重肝病、肝硬化时由于大量侧支循环的建立,可使来自肠道的内毒素绕过肝脏,不能被枯否细胞清除;加之,严重肝病时肠粘膜屏障功能障碍,这些均使内毒素入血增加,由于严重肝病时,枯否细胞功能受抑制,如肝内淤滞的胆汁酸、胆红素等可使枯否细胞功能抑制,因此,严重肝病时可出现肠源性内毒素血症。而 LPS 的增多又可进一步激活枯否细胞,加重肝损害。

(三) 肝星形细胞与肝纤维化

肝星形细胞即贮脂细胞,约占肝细胞总数的 5%,存在于肝脏的 Disse 腔。细胞质中有很多脂肪滴,其中含有酯型 Vit A(约占体内 Vit A 的 80%~90%)。该细胞沿肝窦内皮细胞的外侧面伸出树枝状突起,包围肝窦内皮细胞,也与肝细胞相连。其胞体可以舒缩,使肝窦内径发生变化以调节肝窦血流。

在正常肝脏,星形细胞处于静止期,当肝脏受损后,星形细胞的形态和功能发生很大变化。特别是在坏死灶内及周边区,星形细胞在失去脂肪滴、并增殖的同时,也开始产生大量的 I 型胶原等细胞外基质。这一系列变化称为星形细胞的活化。此时星形细胞高度表达平滑肌 α 肌动蛋白,从而具有了肌细胞的特征,即向所谓肌成纤维细胞(myofibroblast)转化。星形细胞的激活与肝纤维化有直接关系。活化的星形细胞胞体变大、突起形成显著、细胞内粗面内质网及高尔基体发达,反映了蛋白合成功能旺盛。胞内脂肪滴消失,Vit A 的含量减少。同时细胞内肌动蛋白细丝合成增加,增强了星形细胞的收缩能力。

活化的星形细胞产生的细胞外基质蛋白在肝纤维化中也是很重要的。正常肝脏的细胞外基质成分主要是由星形细胞产生的 III、IV 型胶原、层粘连蛋白等,星形细胞激活后细胞外基质产生增多,同时其成分也以 I 型胶原为主。活化的星形细胞 DNA 合成增加、增殖活跃,这些增殖而增多的细胞使细胞外基质的产生进一步增多,这是导致肝纤维化的主要原因。同时,星形细胞激活后,细胞外基质的分解酶-基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的表达降低;而该酶阻断剂-金属蛋白酶组织抑制物(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)的表达增强。这一功能变化也促进了肝纤维化的作用。

星形细胞自分泌和旁分泌的很多细胞因子在肝纤维化中也有重要作用,主要有:转化生长因子(TGF- β)、碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)、内皮素(endothelin, ET)和血管内皮生长因子(VEGF)等,同时也表达这些因子的受体。

星形细胞的激活机制尚不清楚,目前认为,与细胞因子和氧化应激有关。

首先,在肝坏死灶,由于枯否细胞激活和大量巨噬细胞的浸润,以及损害的肝细胞产生很多细胞因子,如 TNF- α 、IL-6 和其他活性物质的作用,静止期星形细胞表达转化生长因子受体、血小板源性生长因子(PDGF)受体等的功能处于亢进状态,此时,星形细胞已具有对细胞因子及刺激的反应性,称转变期(transitional stage),也称为启动阶段。然后,在枯否细胞、浸润的巨噬细胞及血小板等产生的 TGF- β 、PDGF 的作用下,星形细胞向肌成纤维细胞转化。而被激活的星形细胞自身也产生 TGF- β 、b-FGF 等,通过自分泌作用维持其活化持续状态,称活化期(activated stage),也称持续阶段。此外,在维持其活化状态

中,激活的星形细胞分泌的 ET-1 以及表达的 FGF、VEGF 受体等也有一定作用。VEGF 与 PDGF 和 b-FGF 一起可促进毛细血管内皮细胞增殖,促进肝窦的毛细血管化。(图 17-2)

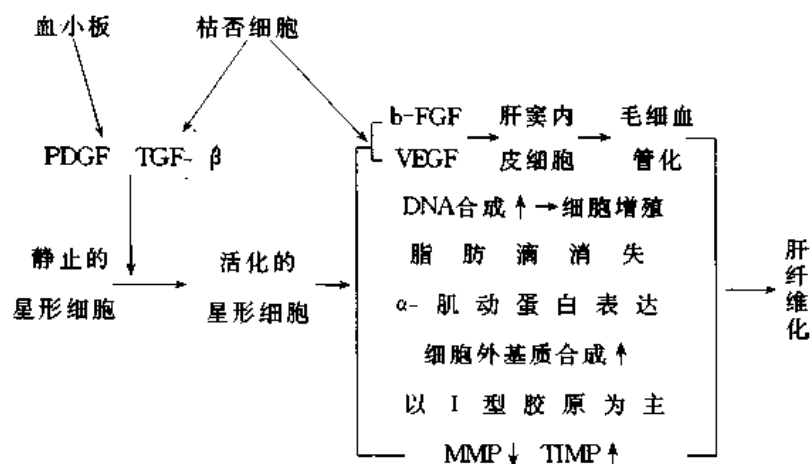


图 17-2 星形细胞的激活与肝纤维化
MMP-基质金属蛋白酶 TIMP-金属蛋白酶组织抑制物
PDGF-血小板源性生长因子 TGF- β -转化生长因子

用 FeSO_4 、抗坏血酸或 MDA 刺激培养的星形细胞, $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 等转录因子激活, DNA 以及 α 肌动蛋白合成增加, 这一过程可被抗氧化剂—Vit E 所减轻, 因此认为, 氧化应激可能对星形细胞的激活也有重要作用。而且星形细胞激活时脂滴的消失, 使有抗氧化作用的 Vit A 减少, 也可促进氧化应激作用。氧化应激所致星形细胞激活在慢性给与乙醇和血色素症时所伴发的肝纤维化中有重要作用。

应当指出, 肝纤维化最终虽可导致肝硬化, 但肝纤维化也是对因坏死而脱落的肝组织的修复, 因此, 实际上也是一种代偿反应。

(四) 肝窦内皮细胞与肝功能障碍

肝窦内皮细胞占肝脏细胞总数的 13%, 是覆盖肝窦表面的细胞。与一般血管内皮细胞一样, 也产生抗凝因子, 但其血栓调节蛋白(thrombomodulin)表达低下, 故其抗凝活性也低。因此, 比一般毛细血管内皮易产生凝血。肝窦内皮细胞缺乏基底膜, 该细胞可见很多 100nm 的小孔, 并聚集成筛板, 这些小孔受肌动-球蛋白系统的调节, 借助于小孔, 物质可由窦内向 Disse 腔移动。即调节血液-肝细胞间的物质交换。

肝窦内皮细胞有 220kD 的清道夫受体, 也有糖蛋白、脂蛋白及粘多糖等受体, 通过入胞作用, 可摄入这些物质, 并参与其代谢。

肝窦内皮细胞可产生一些生物活性物质和细胞因子, 如可产生 PGD_2 、 PGE_2 以及 IL-1、TGF- β 等; 表达粘附分子, 如: ICAM-1、与炎症相关的 ICAM-2、LFA-3、VAP-1 等, 这些粘附分子也介导枯否细胞与内皮细胞的粘附。此外, 由于 IL-1 的作用, 可以使内皮细胞产生粘附分子增多, 可使肿瘤细胞与内皮细胞的粘附增强, 可能与肝肿瘤的转移有关。与其他内皮细胞一样, 肝窦内皮细胞也产生内皮素、肝细胞生长因子、NO 等。此外, 肝窦内皮细胞还表达 VEGF 的受体(flt-1、KDR/flt-1), 受 VEGF 刺激可增殖。此与肝切除后的肝再生时血管内皮细胞增殖及肝癌时瘤组织血管形成有关。

慢性肝病时肝窦内皮细胞的形态和功能均可发生变化,在形态上可见小孔减少并减小,内皮细胞下基底膜形成,胞浆中出现 WP 小体。WP 小体来源于高尔基体,长约 $3\mu\text{m}$,厚约 $0.1\mu\text{m}$,外有单位膜包绕的棒状结构,其中有平行排列的小管状结构。正常肝窦内皮细胞无该小体,它主要由 vW 因子(von Willebrand factor)及其断裂下来的前序列组成。小孔变小、数量减少以及基底膜形成可使营养和气体交换发生障碍;而 WP 小体的形成,可使肝脏微循环障碍加重,因为 WP 小体在凝血酶、组胺等刺激下可释放促凝物质和血管活性物质,如 vW 因子可促进血小板粘附,而释放的 ET 增多,又可作用星形细胞,影响肝窦的血液灌注。肝脏微循环障碍,造成肝细胞缺血缺氧,进一步加重肝细胞损害和肝功能障碍。

(五) 肝脏相关淋巴细胞(Pit 细胞)与肝功能障碍

肝脏相关淋巴细胞(liver-associated lymphocytes, LAL)也称 Pit 细胞、肝大颗粒淋巴细胞。占肝脏细胞总数的约 0.5%。它是粘附在肝窦壁的淋巴细胞,其特征是有致密颗粒和杆状核心小泡(rod-cored vesicles),致密颗粒是由粗面内质网合成的,其中含有穿孔素、颗粒酶、蛋白聚糖分子等物质,在致穿孔机制中有重要作用。而小泡的核心中可能含有强杀伤性物质。

LAL 是不受 MHC 限制的,它具有 NK 活性和抗体依赖细胞毒性作用。它可以杀伤和溶解靶细胞,也可通过 Fas/FasL 系统诱导靶细胞凋亡。在防止肝脏肿瘤细胞的出现和增殖方面具有重要作用。慢性肝炎时,LAL 也可通过粘附分子的作用粘附于肝窦内皮细胞和肝细胞,从而杀伤携带病毒的肝细胞。

总之,各种病因作用于肝脏后,除了直接损害肝细胞外,往往同时也激活了其他非实质肝细胞,尤其是枯否细胞的激活,释放诸多细胞因子,通过肝脏的各种细胞的自分泌和(或)旁分泌作用,激活了细胞因子网络,有些细胞因子还可吸引更多的巨噬细胞、单核细胞,并使其增殖、激活,释放更多的细胞因子参与对肝脏的损害,最终导致肝功能障碍。因此,可以说细胞因子使肝细胞损害和肝功能障碍形成了恶性循环。其中枯否细胞及其释放的细胞因子起到十分重要的作用。其释放的 TNF 往往是引起其他细胞激活的始动因子。而免疫系统的激活,特别是 CTL 可直接杀伤感染病毒的肝细胞。

第二节 胆红素代谢障碍

一、正常胆红素代谢

(一) 胆红素的来源和生成

体内的血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素、过氧化氢酶、过氧化物酶等均为含血红素的蛋白质,其分解可产生胆红素。但是由于肌红蛋白更新率低,其分解产生的胆红素很少,因此,体内胆红素的来源主要是衰老红细胞的破坏后,产生的胆红素,约占 80%~85%,其余则为旁路胆红素(shunt bilirubin)即细胞色素和含血红素酶的分解所产生,以及骨髓中无效造血时的原料血红蛋白分解而产生。

机体内的衰老红细胞膜发生变化,可被单核吞噬细胞识别并吞噬,在吞噬细胞内分解

为珠蛋白和血红素,其中珠蛋白分解为氨基酸,可被重新利用。而血红素则在细胞内质网的血红素氧化酶(heme oxygenase)的作用下,生成胆绿素。血红素氧化酶有两种,其中血红素氧化酶Ⅰ受血红素诱导,主要存在于肝、脾及单核吞噬细胞系统,负责降解来自红细胞的血红素。而血红素氧化酶Ⅱ为非诱导型,广泛分布于人体组织,以脑表达最多。进入胞液中的胆绿素在胆绿素还原酶作用下,生成胆红素。正常成人每天大约有6g血红蛋白转变为胆红素。

(二) 非酯型胆红素的血液运输

上述生成的非酯型胆红素,为脂溶性易透过细胞膜而进入血液。在血液中主要与血浆白蛋白结合为复合物而运至肝脏。与白蛋白结合后则不易透过细胞膜和血脑屏障,因而减少了对细胞的毒性作用。这一过程受血浆白蛋白含量和某些有机阴离子及氢离子等影响,可使游离的非酯型胆红素增多,而对细胞,特别是脑细胞产生毒性。

(三) 肝细胞对胆红素的摄取、运载、酯化

1. 肝细胞摄入、运载胆红素 在Disse腔胆红素与白蛋白分离,在肝细胞的肝窦侧细胞膜处被摄入细胞内。胆红素是疏水性很强的有机阴离子,可以扩散形式进入肝细胞。但近年研究认为,胆红素主要是载体依赖性转运。已证实,摄入酯型胆红素的载体是:人肝特异载体/有机阴离子运载多肽2(human liver specific transporter/organic anion transporting polypeptide 2,HLST/OATP2)。而能摄入非酯型胆红素的载体目前还不清楚(表17-1)。

表 17-1 胆红素及胆汁酸载体

	摄取 (肝窦侧细胞膜)	运载 (细胞内)	排泄 (毛细胆管侧细胞膜)
胆红素	HLST/OATP2	Y蛋白(GST)	cMOAT/MRP2
	NTCP	Y蛋白(GST)	BSEP/SPGP
胆汁酸	HLST-1/OATP2	Y'蛋白	cMOAT/MRP2
	OATP?	Z蛋白	

HLST:人肝特异载体 OATP:有机阴离子转运多肽 NTCP:Na⁺/牛磺胆酸盐同向转运多肽 Y蛋白:谷胱甘肽S-转移酶(GST) Y'蛋白:3 α -羟类固醇脱氢酶 Z蛋白:脂肪酸结合蛋白 cMOAT:小管多特异性有机阴离子载体 MRP:多耐药相关蛋白 BSEP:胆汁酸盐输出泵 SPGP:P糖蛋白相似物

摄入肝细胞内的胆红素与胞浆中的配体-Y蛋白,即谷胱甘肽S-转移酶(glutathione S-transferase,GST)结合,被转运至内质网(图17-3)。

2. 肝细胞对胆红素的酯化 胆红素在内质网的胆红素-UDP葡萄糖醛酸基转移酶(bilirubin UDP-glucuronyl transferase,bilirubin-UGT)的作用下被酯化。这一反应是在内质网腔内进行的,所以提示在内质网膜上可能也存在某种运载胆红素和UDP-葡萄糖醛酸的转运蛋白,但目前尚不清楚。酯型胆红素亲水性强,在水溶液中溶解度高。酯型胆红素与胞浆中的GST结合再运往肝细胞的毛细胆管侧的胞膜处,被排泄。酯型胆红素过多时,运输小泡也可能起到一定的作用(图17-3)。

(四) 肝细胞对胆红素的排泄

肝细胞毛细胆管侧的胞膜上存在有机阴离子排泄通路,在毛细胆管膜上有排泄胆汁的载体,即ATP依赖的一次性主动转运载体,这一载体,除运载酯型胆红素外,也可运载

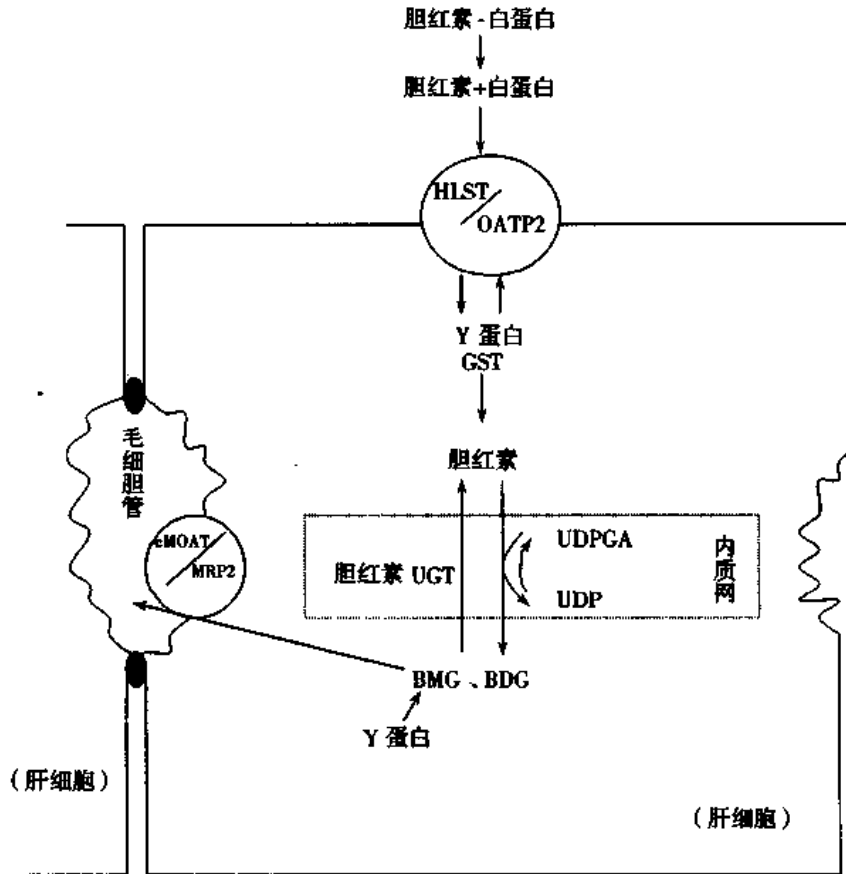


图 17-3 胆红素的摄取、运载、酶化、排泄

cMOAT:小管多特异性有机阴离子载体 MRP2:多耐药相关蛋白 2
 HLST:人肝特异载体 OATP2:有机阴离子运载多肽 2 Y 蛋白:
 谷胱甘肽 S-转移酶 BMG:胆红素单酯 BDG:胆红素双酯

药物和谷胱甘肽的葡萄糖醛酸基结合物以及白三烯 C_4 (LTC_4) 等。由于其底物为多样性, 故称为小管多特异性有机阴离子载体 (canalicular multispecific organic anion transporter, cMOAT)。又因为该载体也是多耐药性相关蛋白 (multidrug resistance-associated protein, MRP) 的同系物 (homologue)。故一般亦称为 MRP_2 (人), $mrp 2$ (大鼠) (表 17-1)。

各种癌细胞表达的多耐药基因产物 1 (multidrug resistance gene product 1) 人为 MDR_1 , 大鼠为 $mdr1$ 或 P-糖蛋白), 在肝细胞的毛细胆管膜上也存在, 可能参与有机阳离子的胆汁的排泄。此外, 它的超家族成员之一的 $MDR3$ (大鼠为 $mdr 2$) 主要在肝脏表达, 参与磷脂的胆汁排泄。 $MDR3$ 可将磷脂酰胆碱由毛细胆管膜内层运至外层。 MRP 与 MDR 同样也属多耐药性相关蛋白, 其中在肝脏表达的主要是 MRP_2 、 MRP_3 、 MRP_6 , MRP 以有机阴离子做底物, MRP_2 担负酯型胆红素的胆汁排泄。其基因缺陷将导致酯型胆红素血症 (Dubin-Johnson 综合征)。最近研究认为, 酯型胆红素不能向胆汁排泄情况下, 肝细胞基侧膜上存在的 MRP_3 可引起酯型胆红素向血液中逆流 (图 17-3)。

(五) 酯型胆红素随胆汁排入肠道

酯型胆红素有单酯 (BMG) 和双酯 (BDG) 二种, 酯型胆红素比非酯型胆红素亲水性强。如酯型胆红素向胆汁中分泌过多, 则脂质 (磷脂、胆固醇) 向胆汁的分泌减少。使胆汁

中磷脂、胆固醇减少。进入毛细胆管的酯型胆红素随胆汁排入肠道。

(六) 胆素原的肠肝循环

排入胆汁中的胆红素几乎都是酯型的,在回肠和结肠的细菌 β -葡萄糖苷酶作用下,脱去葡萄糖醛酸基再加氢生成无色的胆素原(如粪胆原、尿胆原),在肠道下段与空气接触,氧化为胆素(如L-尿胆素、D-尿胆素和粪胆素),呈黄褐色,是粪便的主要颜色。在肠道中,约有10%~20%的胆素原再吸收入血,经门静脉入肝,大部分再经肝细胞分泌,排入胆汁而再进入肠腔,这一过程称为胆素原的肠肝循环(entero-hepatic bilinogen cycle)。其中有少量胆素原进入血液,经体循环从肾脏排出。

二、肝细胞对胆汁酸的摄入、运载及排泄

对机体内的异物或废物进行解毒,并排出体外是肝细胞的重要功能之一。其主要的排泄通路是随着胆汁流,排入十二指肠,最后从粪便排出。随胆汁排出的主要有胆汁酸、酯型胆红素、胆固醇、卵磷脂等。胆固醇的疏水性很强,因此必须经过肝细胞的代谢,即转换为胆汁酸,而排入胆汁中。溶于胆汁中的与磷脂形成分子团的胆固醇,可促进胆汁的排泄。因为,胆汁酸一排入毛细胆管内, Na^+ 移入毛细胆管,由于产生了渗透压差,使水进入毛细胆管内。这称为胆汁酸依赖性胆汁流(bile acid-dependent flow)。因此,胆汁酸成为胆汁流的驱动力。此外,还有胆汁酸非依赖性胆汁流,胆汁酸依赖性胆汁流障碍时可致肝内胆汁淤滞性黄疸。此外,胆汁酸也促进脂溶性维生素和胆固醇在消化道的吸收和在胆汁中的分泌。

肝内胆汁酸浓度过高将损害肝细胞,因此,肝细胞存在将胆汁酸不断排出的机制。但由于胆汁酸为水溶性,故不能以扩散方式通过细胞膜,这就需要存在相应的载体。兹将肝细胞对胆汁酸的摄入、运载和排泄的机制及相应载体简述如下:

(一) 肝细胞对胆汁酸的摄入及其载体

1. Na^+ 依赖性载体 (Na^+ -dependent transporting polypeptide), 即 Na^+ /牛磺胆酸盐同向转运多肽(Na^+ /taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP), (大鼠为 ntcp), 是约50kD的贯通膜的蛋白,其作用以 Na^+ - K^+ ATP 酶所致的细胞内、外 Na^+ 的梯度作为驱动力,使胆汁酸摄入细胞内。一般2分子 Na^+ 与1分子的胆汁酸共同进入细胞内,属二次性主动运载体。该载体有底物特异性,一般对牛磺胆酸盐的运载能力高于非结合胆汁酸。

2. Na^+ 非依赖性载体 首先被克隆的是有机阴离子运载多肽(organic anion transporting polypeptide, OATP), (大鼠为 oatp)。它是包括胆汁酸在内的广泛的有机阴离子类载体。最近报道,肝细胞内存在大量的以还原型谷胱甘肽为底物的逆向运载胆汁酸的载体。

此外,又发现了与 oatp1 属同一家族的 oatp2、oatp3 二个载体。其中 oatp1 与 oatp2 类似,只是有一部分作用底物不同。oatp2 与 oatp3 在表达的细胞中均可运载牛磺胆酸, oatp2 在肝和脑细胞表达,而 oatp3 在肾表达。

最近认为:人类的肝细胞实际上不表达 OATP,而表达与 OATP 相似的 Na^+ 非依赖性载体-人肝特异载体 1(HLST-1), HLST-1 摄入胆汁酸。

(二) 肝细胞内运载胆汁酸

摄入到肝细胞内的胆汁酸与细胞质中的结合蛋白(Y、Y'、Z蛋白)结合,在肝细胞内运输。Y蛋白即谷胱甘肽S-转移酶(GST),它与胆汁酸和有机阴离子有很强的结合力。它是肝内运输胆汁酸的重要运载体。Y'蛋白是3 α -羟类固醇脱氢酶(3 α -hydroxysteroid dehydrogenase),也有很强的结合胆汁酸的能力。也是肝细胞内重要的运载体。Z蛋白即脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP),除了与脂肪酸有很强的结合力之外,也可与胆汁酸及有机阴离子结合。

(三) 胆汁酸的毛细胆管内排泄

与前述的肝细胞对胆红素排泄作用一样,肝细胞毛细胆管侧膜上的cMOAT /MRP2载体也可将与硫酸或牛磺酸结合胆汁酸排入毛细胆管胆汁中。而与氨基酸结合的胆汁酸,则通过存在于毛细胆管膜上的P糖蛋白类物质—P糖蛋白相似物(sister of P-glycoprotein, spgp)排入胆汁中。该载体即所谓胆汁酸盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)。由于胆汁酸在肝细胞内与胆汁之间存在很大的浓度差,因此,肝细胞将胆汁酸排入胆汁中的过程是消耗ATP的,即所谓一次性主动运输(图17-4)。

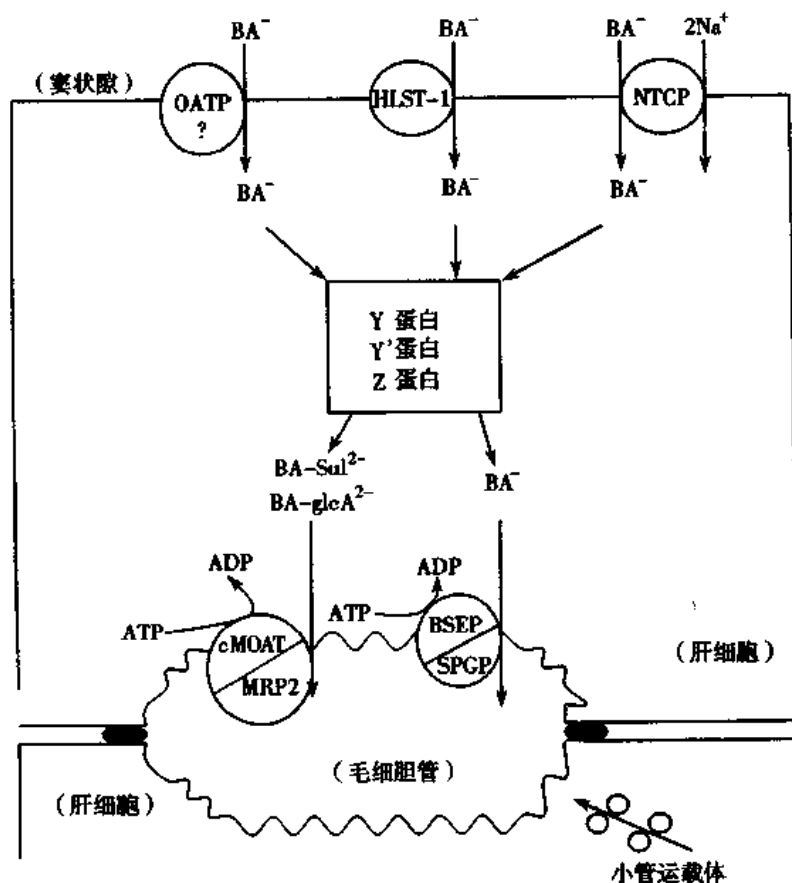


图 17-4 胆汁酸的摄取、运载、排泄

BA⁻:胆汁酸 BA-Sul²⁻:胆汁酸硫酸盐 BA-glcA²⁻:胆汁酸葡萄糖醛酸盐
其他见表 17-1

同样,胆汁酸也有肠肝循环:排入十二指肠的胆汁酸在经由空肠、回肠、结肠时,被主动或被动重吸收,其中 95%经门静脉返回肝脏再利用,称为胆汁酸的肠肝循环。

三、黄 疸

黄疸(jaundice 或 icterus)是指由于血浆胆红素浓度增高而引起的皮肤、巩膜、粘膜、大部分组织和内脏器官及某些体液的黄染。

血清胆红素浓度正常为 $1.7\sim 17.1\mu\text{mol/L}$,血清胆红素浓度高于正常称高胆红素血症(hyperbilirubinemia),一般如超过 $34.4\mu\text{mol/L}$,即可出现明显的黄疸。如超过正常而低于 $34.4\mu\text{mol/L}$,临床上尚无明显的皮肤、巩膜黄染时,称隐性黄疸。

(一) 非酯型胆红素增多的黄疸

各种原因所引起的胆红素生成过多,肝脏对胆红素的摄取、运载、酯化功能障碍时均可使血中非酯型胆红素增多而产生黄疸。

1. 胆红素的生成过多 胆红素生成过多,超过了肝细胞的处理能力,血中将有非酯型胆红素的潴留,导致黄疸。也称肝前性黄疸。肝前性黄疸常见于两种情况,即由于溶血所致的溶血性黄疸和肝前性非溶血性黄疸。

(1)溶血性黄疸:引起溶血性黄疸常见的原因和机制是:

1)免疫性因素:ABO 血型不合的异型输血所造成的红细胞的破坏是溶血性黄疸的常见原因。新生儿溶血病,是母婴血型不合引起的同族免疫性溶血。一般是由于妊娠中、晚期或分娩时,胎儿少量红细胞进入母体,如果胎儿红细胞抗原恰好为母体所缺乏,母体则产生抗体,此抗体进入胎儿血循环,引起胎儿红细胞破坏。其中因 ABO 血型不合者为主,有时亦可因 Rh 血型不合而溶血。自身免疫性溶血性贫血时,可产生溶血。某些药物致敏机体后,这些药物也可引起溶血。

2)生物性因素:细菌(如细菌性心内膜炎)、病毒(如病毒性肝炎)、疟原虫(疟疾)、某些毒蛇咬伤等可致溶血。机体内脾功能亢进时,使红细胞破坏增多,产生溶血。

3)物理性因素:高温(如大面积烧伤)、机械性损伤,如体外循环及人工瓣膜等,此外, DIC 时合并的微血管病性溶血性贫血也属机械性损伤。

4)化学性因素:有些化学物质,如苯胺、氯酸钾、铅、萘、砷化氢等可破坏红细胞。

5)遗传性因素:遗传性球形红细胞增多症是以球形红细胞增多为特征的。主要是由于红细胞膜的遗传缺陷,引起红细胞渗透脆性显著增高而产生溶血。

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)缺乏症分为两种类型,其中 I 型时,该酶显著缺乏(活性 $< 10\%$),红细胞寿命缩短,产生慢性溶血,常无明显诱因。II 型时该酶中度以上缺乏,常在某些诱因,如伯氨喹啉类药物、蚕豆、感染等作用下诱发溶血。

除 G6PD 缺乏外,有些酶如丙酮酸激酶等 16 种酶缺乏时,也可产生溶血。称为遗传性非球形红细胞性溶血性贫血。

血红蛋白病(hemoglobinopathy),是由于基因结构和表达异常所致的珠蛋白合成发生缺陷所致。分为两类,一类是由于 DNA 碱基发生变化引起珠蛋白的分子结构异常,称为异常血红蛋白病;另一类是由于珠蛋白链合成速率降低所致,使一些肽链缺乏,另一些肽链相对过多,即造成肽链数量的不平衡,称地中海贫血。这两种情况下均可导致溶血。

溶血性黄疸的特点:大量红细胞破坏产生胆红素明显增多,但由于肝脏对胆红素的摄

取、运载、酯化和排泄功能也相应代偿增强。使血中增多的非酯型胆红素得以及时清除,因而溶血性黄疸时,血清非酯型胆红素增多,但一般在 $51.3 \sim 68.4 \mu\text{mol/L}$ 之间,不会超过 $153.9 \mu\text{mol/L}$ 。但大量溶血所致的贫血,缺氧及释放的毒性产物等也同时在一定程度上损害了肝脏功能。

非酯型胆红素不能从肾排出,故尿中无胆红素。由于肝脏摄取、运载的非酯型胆红素增多,酯化后生成的酯型胆红素也增多,故血浆中酯型胆红素浓度亦增高。由于非酯型胆红素与白蛋白亲和力强,酯型胆红素与白蛋白亲和力小,使游离的酯型胆红素由肾小球滤过,因而,严重的溶血患者尿中可出现胆红素。酯型胆红素可随胆汁排入肠腔,肠内尿胆原、尿胆素增多,粪色深。过多尿胆原经门脉入肝后,如超过肝的处理能力,则入血增多,经肾排出,使尿中尿胆原也增多(表 17-2)。

(2)肝前非溶血性黄疸:肝前非溶血性黄疸(prehepatic nonhemolytic jaundice)主要指造血功能紊乱(如地中海贫血、恶性贫血,铅中毒,先天性卟啉症等)时,骨髓内产生的“无效造血”,可使旁路胆红素增多,导致“旁路性高胆红素血症(shunt hyperbilirubinemia)而引起黄疸。

2. 肝细胞摄取、运载功能障碍 肝细胞对血中非酯型胆红素的摄入及与载体蛋白的结合,可迅速清除血中非酯型胆红素。当肝细胞摄取、运载非酯型胆红素功能障碍时,可使血中非酯型胆红素增多。

某些有机阴离子和某些药物引起的黄疸,可能与某些药物或有机阴离子与胆红素竞争被肝细胞摄取、或竞争与 Y 蛋白结合有关,如某些胆道造影剂、磺溴肽(BSP)、甲状腺素、脂肪酸、新生霉素以及驱绦虫药—黄绵马酸等,可引起肝细胞摄取、运载胆红素的功能障碍而引起黄疸。

3. 肝细胞酯化功能障碍 肝细胞内 UDP—葡萄糖醛酸基转移酶(UGT)活性不足时,可使非酯型胆红素的酯化障碍,从而导致血浆中非酯型胆红素浓度增高,引起黄疸。

(1)先天性黄疸:先天性黄疸的发病机制已逐渐明确。目前已知,UGT 是一类即可以将葡萄糖醛酸基转移给胆红素,也可以转移给胆汁酸,类固醇、药物等的一类超家族。并将其分为二个亚群,即 UGT1 和 UGT2;UGT1 又进一步分为 UGT1A 和 UGT1B;UGT1A 可以使胆红素、胺、苯酚等酯化。而 UGT2 可分为 UGT2A 和 UGT2B,其中 UGT2A 可使胆汁酸酯化;UGT2B 可使类固醇酯化。人的 UGT1A 基因位于染色体 2q37,是由外显子 I 和外显子 II ~ V 组成。其中外显子 II ~ V 是共同的,而外显子 I 约有 12 种。它们有各自的底物特异性,在各外显子 I 的上游是启动子区。由不同的外显子 I 与共同的外显子 II ~ V,特异的拼接组成的基因,其表达的酶分别命名为 UGT1A1、UGT1A2、UGT1A3 等,与其对应的基因分别用斜体表示,如 *UGT1A1* 等。不同的外显子 I 所组成的基因的功能不同。如 *UGT1A1* 可指导与胆红素结合的 UGT 的合成和其 mRNA 的转录;*UGT1A4*,则指导与胺、*UGT1A6* 指导与苯酚结合的 UGT 的合成和其 mRNA 的转录。已经证明,人 UGT1A1 除可使胆红素与葡萄糖醛酸结合为单酯,再进一步结合为双酯外,也能使雌二醇、雌三醇、甲状腺素、三碘甲状腺氨酸、类阿片物质酯化。且苯巴比妥可与转录抑制因子结合,而诱导 UGT 的活性。

现已证明:Crigler-Najjar 综合征 I 型、II 型及 Gilbert 综合征,主要都是由于 UGT1A1

基因突变而导致的 UGT 的活性改变所引起,按酶活性减少的程度从高至低依次为 Crigler-Najjar 综合征 I 型、II 型和 Gilbert 综合征。

1)Crigler-Najjar 综合征 I 型:为常染色体隐性遗传,先天性 UGT1A1 活性完全缺乏,生后 2~3 天开始出现严重的黄疸。血清非酯型胆红素可达 $290.7\sim 820.8\mu\text{mol/L}$,由于 UGT 无活性,故用酶诱导剂-苯巴比妥不能减轻黄疸。UGT1A1 基因检查均为纯合子,外显子 IA~V 发生无义突变或移码突变,由于核酸碱基缺损等生成无活性的 UGT。也有报告因发生错义突变而使氨基酸发生置换的情况。该病如不治疗,可导致核黄疸(后述)。通常 2~3 岁死亡。

2)Crigler-Najjar 综合征 II 型:大部分为常染色体隐性遗传,生后 10 天左右出现中度至高度黄疸,但也有在生后数周,甚至 7 岁左右才发病者。血清非酯型胆红素在 $85.5\sim 376.2\mu\text{mol/L}$,本型肝细胞 UGT 活性约为正常值的 1/10,此时酯型胆红素显著增多,而双酯型胆红素显著减少,说明 UGT1A1 活性显著降低。应用酶诱导剂-苯巴比妥可减轻黄疸。UGT1A1 基因检查外显子 IA、II、V 发生突变。其中有的只有外显子 IA 发生突变;也有的是外显子 II-V 发生突变。

3)Gilbert 综合征:可引起轻度黄疸,血清非酯型胆红素常低于 $51.3\mu\text{mol/L}$,无溶血。肝功能及肝活检均正常。大部分无症状,男性较多。主要是肝细胞的 UGT1A1 活性降低,通常为正常者的约 30%,应用酶诱导剂可减轻黄疸。胆汁中单酯增多而双酯减少。基因检查可见,杂合子和纯合子的错义突变,或者纯合子的 TA 插入了外显子 IA 的启动子区的 TATA 框。因而属常染色体显性与隐性混合存在。

(2)新生儿生理性黄疸:新生儿出生后最初几天,可出现轻度的非酯型胆红素增多的黄疸。1~2 周后逐渐消退。这可能与:①新生儿 UGT 发育不成熟,使胆红素酯化减少;②Y 蛋白相对不足,摄取、运载减慢;③新生儿一过性的红细胞破坏,肝细胞胆红素负荷过重有关。近年来,对胆红素的生理意义的研究证明,胆红素虽有毒性,但其易被氧化,是一种抗氧化剂,新生儿一出生即接触高氧环境,胆红素增多似可具有抗氧化的保护作用。迄今,关于新生儿为什么一出生就有黄疸,其意义如何?尚不清楚。

(3)UGT 活性受抑制所致黄疸:前已述及,UGT1A1 也使类固醇等物质酯化,从而抑制了对胆红素的作用。Lucey-Driscoll 综合征:由于母体妊娠末的三个月,血中出现了可抑制 UGT 活性的物质,这一物质可能即为类固醇类物质,可导致血中非酯型胆红素明显增高,可达 $152.1\sim 1111.5\mu\text{mol/L}$,发生核黄疸而导致死亡。

人乳黄疸:母乳中可能含有抑制 UGT 活性的物质,可能为妊娠- $3\alpha,20\beta$ -二醇,从而使患儿血中非酯型胆红素增多。停止哺乳,黄疸可减轻至消失。

(二) 酯型胆红素增多的黄疸

1. 肝细胞对酯型胆红素的排泄障碍

(1)Dubin-Johnson(DJ)综合征和 Rotor 综合征:Dubin-Johnson 综合征为常染色体隐性遗传,轻、中度的高酯型胆红素血症。患者肝细胞内有粗大褐色颗粒,因此肝脏呈黑色。口服胆囊造影剂,造影不良。一般肝功能检查正常,大部分可无症状。但因感冒、疲劳、妊娠等时,黄疸可加重。胆汁排泄障碍的机制是:肝细胞的毛细胆管侧细胞膜上的多耐药性相关蛋白 2(multidrug resistance-associated protein 2, MRP2)缺乏及其基因(MRP2 基因)

发生变异所致。MRP2 是由 1545 个氨基酸组成,为 ATP 依赖性的,其功能是将酯型胆红素及其他非胆汁酸的有机阴离子输送至胆汁中。其基因位于 10q24。

Rotor 综合征:常染色体隐性遗传,中度的高酯型胆红素血症,肉眼所见肝组织正常。肝功能检查正常,口服造影剂后近半数者可造影。该病主要机制是肝细胞内转运酯型胆红素的 Y 蛋白,即谷胱甘肽 S-转移酶 2(glutathione S-transferase 2, GST2)活性显著降低。提示 GST2 基因异常。此病临床上几乎没有症状,但由于 Y 蛋白转运功能降低,有机阴离子类药物在肝的摄取及排泄可显著减慢,故用药要慎重。

(2)肝细胞性黄疸:前已述及,很多因素如嗜肝病毒以及药物、毒物等均可损害肝细胞,使肝细胞功能受损,包括肝细胞对胆红素的摄取、运载、酯化和排泄功能障碍。其中以排泄功能障碍为主。因为此过程耗能多,涉及的细胞器多而更易受损。肝细胞性黄疸时,血中以酯型胆红素增多为主。但非酯型胆红素血中浓度也可增多。

其机制可能为:①肝细胞对酯型胆红素排泄障碍,排入胆汁的量少,入血增多。②相邻肝细胞受损可使毛细胆管破裂,胆汁返流入血。③胆栓阻塞毛细胆管;肿大肝细胞压迫毛细胆管等使胆管阻塞,胆汁返流入血。④毛细胆管通透性增高,胆汁经肝细胞入血。这些原因可使血中酯型胆红素增多。此外,由于:①酯型胆红素的增多可反馈性抑制肝细胞对非酯型胆红素的摄取,抑制 UGT 酶活性。②肝细胞受损时,如溶酶体释放出 β -葡萄糖苷酸酶,则可将酯型胆红素分解为非酯型胆红素。这些均可使血中非酯型胆红素也增多。

肝细胞性黄疸时血清、粪、尿中胆色素特点:血中酯型、非酯型胆红素都增多,酯型胆红素排泄障碍,入肠腔减少,肠腔内尿胆原、尿胆素产生减少,便颜色浅;由于肝功能障碍,肝脏从肠腔摄取并重新向肠腔排泄尿胆原减少,可使其入血增多而从尿中排出尿胆原增多。

2. 胆汁淤滞性黄疸 胆汁淤滞可分为肝内与肝外淤滞二类,肝外胆汁淤滞系由肝外胆道系统的阻塞而引起的肝外胆汁淤滞。其阻塞部位明确,亦称阻塞性黄疸。肝内胆汁淤滞通常是由于上述的胆汁生成、运载、排泄等过程中某一环节发生障碍而发病。

(1)肝内胆汁淤滞性黄疸:主要是药物性肝损害所造成的。各种药物所致肝内胆汁淤滞的原因和机制可有不同。常见的有:促进蛋白合成的激素、女性激素、红霉素等主要是 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低及肝细胞的肝窦侧及毛细胆管侧细胞膜的流动性降低,紧密连结处的通透性增高等有关。最近研究表明:雌激素的代谢产物雌二醇-17 β -D-葡萄糖醛酸化物(E_217G)可使毛细胆管膜上存在的胆汁酸盐泵出障碍,导致胆汁酸排泄抑制而引起胆汁淤滞。目前认为,BSEP 主要是指 P 糖蛋白相似物(spgp)。此外,雌性激素致胆汁淤滞认为与 mrp 可能有关。

环孢素 A、秋水仙碱等引起的胆汁淤滞是由于微管障碍而导致的含胆汁酸的囊泡运输障碍。

氯丙嗪可使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低,同时使毛细胆管周围的微丝功能降低,使胆汁排泄障碍而引起肝内胆汁淤滞。

最近,也注意到药物过敏性胆汁淤滞的机制,认为与药物过敏所引起的致敏 T 细胞产生的细胞因子(促胆汁淤滞因子)有关。

除药物性肝内胆汁淤滞外,生物因素,如病毒性肝炎所致肝内胆汁淤滞主要是由于肝

细胞坏死,使胆汁流出通路障碍及门脉区域的毛细胆管障碍所致。动物实验证明,内毒素血症时,可使 ntcp、mrp2 的表达低下,导致肝内胆汁淤滞。家族性进行性肝内胆汁淤滞综合征(progressive familial intrahepatic cholestasis,PFIC)是幼儿期发病的进行性胆汁淤滞。学龄期或青春期即可伴发肝硬化。预后不良,分为 I 型、II 型和 III 型,其机制分别是由于遗传基因异常所致的 P 型 ATP 酶、BSEP、MDR3 的缺乏而引起的肝内胆汁淤滞性黄疸。

小儿完全静脉营养时,可产生肝内胆汁淤滞,其机制主要是胆汁分泌功能未成熟;内毒素、输入的氨基酸等损害毛细胆管膜等。

(2)肝外胆汁淤滞性黄疸—梗阻性黄疸:肝胆管或胆管等完全或不完全阻塞时,可使胆道内压增高,胆汁淤滞。胆汁成分,如酯型胆红素、胆汁酸盐、胆固醇等均可入血。梗阻性黄疸时,血清、粪、尿胆色素变化特点是:血清酯型胆红素增多。尿中可出现胆红素,粪便呈陶土色,尿中无尿胆原。如持续一定时间后,由于肝摄取、运载、酯化功能也受到影 响,血中也可出现非酯型胆红素的增多(表 17-2)。

表 17-2 溶血性、肝性、梗阻性黄疸胆红素的变化特点

	血 清 胆红素定量(μmol/L)			尿 液			粪 便			
	总胆红素	非酯型胆红素	酯型胆红素	颜色	尿胆原	尿胆素	胆红素	颜色	尿胆原	尿胆素
正常人	<17.1	<10.2	<6.8	浅黄	1:20	正常	阴性	黄色	正常	
溶血性黄疸	↑	↑↑	正常或轻度↑	加深	增多	增多	阴性	加深	增多	
肝细胞性黄疸	↑	↑	↑	加深	增多	增多	阳性	变浅	↓或正常	
梗阻性黄疸	↑	正常或轻度↑	↑	加深	减少或消失	减少或消失	阳性	变浅或陶土色	↓或消失	

四、黄疸对机体的影响

肝内与肝外胆汁淤滞时,胆红素及一部分胆汁酸均可损害细胞,导致细胞坏死、凋亡等。特别是梗阻性黄疸及核黄疸时对机体影响较大。

(一) 梗阻性黄疸

1. 对肝细胞及其功能的影响 胆汁淤滞时,肝细胞受损的原因包括:①胆汁酸的表面活性作用可直接损害细胞膜。②淤滞在肝细胞内的胆汁酸,通过非表面活性作用损害肝细胞。其具体机制是:首先可使线粒体受损,ATP 产生障碍;引起氧自由基的产生;使血 Ca^{2+} 进入细胞内等,最终导致肝细胞的溶解、坏死。实际上,在慢性胆汁淤滞的肝组织,细胞凋亡比坏死更为明显。其机制目前认为,疏水性较强的胆汁酸,如甘氨脱氧胆酸,不但使 Ca^{2+} 进入细胞内, Mg^{2+} 也进入细胞内,使 Mg^{2+} 依赖性核酸内切酶激活,分解细胞核内的 DNA,产生 DNA 片段。最近研究认为,在这一过程中,细胞浆内的组织蛋白酶 B (cathepsin B) 被激活,移入细胞核内,在产生凋亡过程中有重要作用。此外, caspase 等也有重要作用(见细胞凋亡与疾病)。

由于肝细胞的坏死与凋亡,可进一步损害肝功能。如凝血因子(X、IX、VIII、凝血酶原等)合成障碍,可产生出血倾向等。

2. 对消化系统影响 由于胆汁不能进入消化道,一方面,可产生消化吸收功能障碍,例如妨碍脂肪的吸收,可导致脂肪痢等;另一方面,由于脂溶性维生素吸收不良,可使维生素K、A、D、E等缺乏,产生一系列症状。由于肠道内胆汁酸盐减少,使其抑制革兰氏阴性菌的生长等作用减弱,可导致内毒素入血增多,内毒素的增多可损害肾脏功能,在某些情况下(如手术等),易发生急性肾功能衰竭。内毒素也促进应激性溃疡的发生,易造成术后胃肠道出血等。此外,内毒素也可能与伤口不易愈合等有关。

3. 对心血管系统的影响 梗阻性黄疸时,胆汁成分可使心血管系统对去甲肾上腺素反应性降低。易发生低血压,手术后易休克。

(二) 核黄疸

非酯型胆红素及某些胆汁酸对脑细胞有较强的毒性作用。早产儿及某些先天性黄疸时,血中非酯型胆红素及某些胆汁酸明显增多,由于其为脂溶性可通过血脑屏障进入脑内,引起大脑基底核等明显的黄染以及变性、坏死。并在临床上出现一系列神经、精神症状,甚至死亡。即产生核黄疸。核黄疸的阈值,一般认为 $307.8\sim 342\mu\text{mol/L}$ 。

核黄疸机制不清。非酯型胆红素及胆汁酸进入脑内增多的原因可能为:

1. 非酯型胆红素及胆汁酸的血中浓度增高 如前所述,胆红素和胆汁酸在肝细胞的摄入、运载、酯化和排泄障碍可使其血中浓度增高,如某些先天性黄疸。

2. 非酯型胆红素与白蛋白结合减少 如新生儿白蛋白相对较少,或某些药物与白蛋白结合,均可使非酯型胆红素与白蛋白结合减少,而游离增多,可通过血脑屏障,进入脑内。

3. 血脑屏障功能障碍 ①缺氧、酸中毒、细胞外高渗等情况下,血脑屏障通透性增高,进入脑内增多。②目前认为,在血脑屏障,血管内皮细胞膜上也存在着转运胆汁酸的载体,如已证明,在大鼠存在着 *oatp1.2*,在人存在着 *OATP*,可保证脑细胞不被胆汁酸等损害,新生儿等血脑屏障不成熟可能也是其脑内增多的原因。

进入脑内的非酯型胆红素和疏水性较强的胆汁酸可损害脑的能量代谢。也可损害细胞膜,使膜功能障碍,如钠泵和线粒体膜电子传递链等功能障碍,最终导致脑细胞变性、坏死等。

目前,关于核黄疸时,脑细胞受损的机制尚不清楚,有待今后进一步研究。

第三节 肝性脑病

一、概念、分类与分期

肝功能衰竭的患者,在临床上常会出现一系列神经精神症状,最后进入昏迷状态。这种在严重肝病时所继发的神经精神综合征,称为肝性脑病(*hepatic encephalopathy*)。临床上常称为肝昏迷,这是不确切的。因为患者常常是在产生一系列神经精神症状之后才进入昏迷状态,而某些患者神经精神症状可持续多年而不产生昏迷。因此称为肝性脑病则

更为确切。

肝性脑病的分类常见有二种,一种是将其分为内源性和外源性二类。内源性肝性脑病的病因常为:暴发性病毒性肝炎、伴有广泛的肝细胞坏死的中毒或药物性肝炎等。常为急性经过,没有明显的诱因。外源性肝性脑病的病因,常为门脉性肝硬化、血吸虫性肝硬化等。常有明显的诱因。另一种是将肝性脑病分为急性、亚急性和慢性。肝性脑病在临床上按神经精神症状的轻重分为四期:一期(前驱期):轻微的神志精神症状,可表现出:欣快、反应迟缓、睡眠节律的变化。有轻度的扑翼样震颤等。二期(昏迷前期):一期症状加重,可出现:行为异常、嗜睡、定向理解力减退及精神错乱。经常出现扑翼样震颤等。三期(昏睡期):有明显的精神错乱、昏睡等症状。四期(昏迷期):神智丧失,不能唤醒,不能有扑翼样震颤等。

应当指出,关于肝性脑病的概念、分类目前尚未统一。

随着医学影像学的发展,CT、核磁共振等的大量应用,临床上对不伴有肝硬化的较粗的门-体循环短路(先天性门-体循环短路)以及静脉导管未闭等诊断率明显提高。还有由于合成尿素的鸟氨酸循环异常的代谢性肝疾患等情况下,也均可导致脑病的发生。这些肝病情况下所致的脑病是否也应该统称为肝性脑病还是称为门脉系统性肝性脑病(portal-systemic encephalopathy)尚未统一。

近年来,应用核磁共振分析法(MRS)已能对诸如额叶的思维活动中心、顶叶的视觉性语言中枢、海马的记忆、视觉中枢等的某些神经递质相关的物质,进行无损伤性定量分析,以检查认知功能的异常。这方面的研究发现,某些肝硬化患者虽然临床上没有明显的神志精神症状,但如果应用MRS等灵敏的定量的神经精神功能的检查,则会发现有神经精神功能的异常。把这种情况称为隐性肝性脑病。但是把隐性肝性脑病看成是肝性脑病的前期阶段,还是看成是精神学上的认知能力的障碍,尚未统一。

二、肝性脑病的发病机制

肝性脑病的发病机制尚不完全清楚,目前的几种学说都有其根据,但也有其片面性,这可能与不同类型的肝性脑病的发生、发展过程有所不同有关。

肝性脑病时脑内并无明显的特异的解剖结构的变化,有时可见脑含水量的增加,脑细胞及血管周围星形细胞突起发生肿胀。尸检时有时可见脑水肿。这些多认为是继发性改变。因此,目前普遍认为,肝性脑病主要是由于脑组织的功能和代谢障碍所引起。

肝功能严重障碍可导致蛋白质、糖、脂肪的代谢障碍,产生的诸如氨、酚、硫醇及氨基酸的不平衡等;以及来自肠道的某些有毒物质如胺等,由于肝脏的解毒功能障碍或经侧支循环绕过肝脏而入血,这些物质通过血脑屏障进入脑内,干扰了脑的代谢和功能,导致肝性脑病的发生。

现将肝性脑病发病机制的几种学说简述如下:

(一) 氨中毒学说

正常人血氨不超过 $59\mu\text{mol/L}$,这是因为血氨的生成和清除之间维持着动态平衡。当血氨的生成增多而清除不足时,可使血氨增高。增多的血氨通过血脑屏障进入脑内,使脑代谢和功能障碍,导致肝性脑病。

1. 血氨增高的原因

(1) 尿素合成减少, 氨清除不足: 近年来研究认为, 肝性脑病时血氨增高的主要原因是由于肝脏鸟氨酸循环障碍。体内产生的氨一般均在肝脏进入鸟氨酸循环, 合成尿素而解毒。鸟氨酸循环有如下特点: ①这一过程的酶促反应是依照 Michaelis-Menten 模式进行的。即其反应速度随基质(鸟氨酸、瓜氨酸、精氨酸)浓度的增高而加快。②氨经鸟氨酸循环生成尿素过程中消耗了大量的能量, 即 2 分子氨经鸟氨酸循环生成 1 分子尿素, 最终消耗 4 分子的 ATP。

肝功能严重障碍时, 一方面由于代谢障碍, 供给鸟氨酸循环的 ATP 不足; 另一方面, 鸟氨酸循环的酶系统严重受损; 以及鸟氨酸循环的各种基质缺失等均可使由氨合成尿素明显减少, 导致血氨增高。

(2) 氨的产生增多: 血氨主要来源于肠道产氨, 肠道里的蛋白质经消化变成氨基酸, 在肠道细菌释放的氨基酸氧化酶作用下可产氨; 经尿素的肠肝循环弥散入肠道的尿素, 在细菌释放的尿素酶作用下也可产氨。正常时, 每天肠道产氨约 4 克, 经门静脉入肝, 转变为尿素而被解毒。肝脏功能严重障碍时, 门静脉血流受阻, 肠粘膜淤血, 水肿, 肠蠕动减弱以及胆汁分泌减少等, 均可使消化吸收功能降低, 导致肠道细菌活跃, 一方面可使细菌释放的氨基酸氧化酶和尿素酶增多; 另一方面, 未经消化吸收的蛋白成分在肠道滞留而增多, 以及肝硬化晚期合并肾功能障碍, 尿素排除减少, 也可使弥散入肠道的尿素增加, 这些均使肠道产氨增加。如果合并上消化道出血, 则血液蛋白质的增多, 也可经细菌分解产氨增多。

此外, 肝性脑病患者昏迷前, 可出现明显的躁动不安, 震颤等肌肉活动增强的症状, 肌肉中的腺苷酸分解代谢增强, 使肌肉产氨增多。

正常时, 肾脏也可产生少量氨, 主要是在肾小管上皮细胞的谷氨酰胺酶作用下分解谷氨酰胺产氨。如果尿 pH 偏低, 则进入管腔的 NH_3 与 H^+ 结合成 NH_4^+ 而终被排出。但如果有时患者由于通气过度, 造成呼吸性碱中毒或应用了碳酸酐酶抑制剂利尿, 则由于肾小管腔中 H^+ 减少, 生成 NH_4^+ 减少, 而 NH_3 弥散入血增加。也可使血氨增高。

此外, 肠道 pH 对氨的吸收也有类似的作用。肠腔内 pH 降低, 可减少从肠腔吸收氨, 因而, 临床上常应用在肠道不易吸收的乳果糖等, 使其在肠腔内被细菌分解产生乳酸、醋酸, 降低肠腔 pH, 减少氨的吸收, 而达到降低血氨的作用。

2. 氨对脑的毒性作用 氨进入脑内与很多因素有关。 NH_3 属弱碱性, 在血中主要以铵 (NH_4^+) 形式存在, NH_4^+ 不易通过血脑屏障。血中 NH_3 仅为 1%, 当血 pH 增高时 NH_3 增多, NH_3 可自由通过血脑屏障, 进入脑内。此外, 进入脑内的氨量也与血脑屏障的通透性有关。例如: 血氨虽不高, 但如血脑屏障通透性增高, 则进入脑内的氨也可增多, 有些细胞因子, 例如 $\text{TNF-}\alpha$ 可使其通透性增高, 从而加重肝性脑病, 这似乎可以解释为什么有些患者血循环中氨浓度低, 但却有严重的肝性脑病。由于进入脑内的氨增高, 可产生如下作用:

(1) 干扰脑细胞能量代谢: 正常时, 脑需能量较多, 其能量来源主要依靠葡萄糖的氧化。脑内贮存的糖原极少, 因而主要依赖血糖的供给。

一般认为, 进入脑内的氨与 α -酮戊二酸结合, 通过还原氨基作用形成谷氨酸, 同时使

还原辅酶 I (NADH) 变成 NAD^+ , 从而消耗了 NADH。进而氨又与谷氨酸结合, 生成谷氨酰胺, 这一过程消耗了大量 ATP。因而大量的氨进入脑内最后变成毒性较低的谷氨酰胺, 但可引起如下后果: ①消耗了大量 α -酮戊二酸, α -酮戊二酸是三羧酸循环的重要中间产物, 故可使 ATP 产生减少。②消耗了大量 NADH, NADH 是呼吸链中完成递氢过程的重要物质, 其大量消耗可使 ATP 产生减少。③氨还可抑制丙酮酸脱羧酶的活性, 妨碍丙酮酸的氧化脱羧过程, 使乙酰辅酶 A 生成减少, 影响三羧酸循环的正常进行, 也可使 ATP 产生减少。④大量的氨与谷氨酸合成谷氨酰胺时, 消耗了大量 ATP。

进入脑内的氨干扰了脑细胞的能量代谢, 使 ATP 的产生减少而消耗增多, 导致脑细胞完成各种功能所需的能量严重不足, 从而不能维持中枢神经系统的兴奋活动而昏迷。

以上观点目前尚有争议, 如有人血氨增高并发生昏迷时, 脑组织中 ATP 和磷酸肌酸含量的减少主要是在脑干, 而不是大脑皮质。还有其他一些资料也不支持这一看法。因而, 这一问题尚待进一步研究。

(2) 使脑内神经递质发生改变: 脑内兴奋性神经递质与抑制性神经递质保持平衡, 如上所述, 进入脑内的氨增多, 与谷氨酸结合生成谷氨酰胺增多, 谷氨酸被消耗, 使中枢兴奋性递质-谷氨酸减少; 而中枢抑制性递质-谷氨酰胺增多。由于 NH_3 抑制了丙酮酸的氧化脱羧, 使乙酰辅酶 A 减少, 结果乙酰辅酶 A 与胆碱结合生成的乙酰胆碱减少, 乙酰胆碱为中枢兴奋性递质。此外, 中枢抑制性递质- γ 氨基丁酸增多(后述)。因此, 氨的增多使脑内的神经递质平衡失调, 兴奋性递质减少, 而抑制性递质增多, 导致中枢神经系统功能紊乱(图 17-5)。

(3) 氨对神经细胞膜的抑制作用: 有报道, 氨在细胞膜的钠泵中可与钾竞争进入细胞内, 造成细胞内钾缺乏; 氨干扰神经细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性, 这些可影响细胞内外 Na^+ 、 K^+ 分布, 进而影响膜电位和兴奋及传导等功能活动。

氨干扰脑内神经递质和抑制神经细胞膜的作用, 尚未定论, 有待进一步研究证实。

(二) 假性神经递质学说(false neurotransmitter hypothesis)

1. 脑干网状结构与清醒状态的维持 经典传导道的第二级神经元纤维, 在通过脑干时, 发出侧支进入脑干网状结构, 与该结构内神经元发生突触联系, 然后在脑干网状结构内几次换神经元而上行, 并向大脑皮层弥散性投射纤维。来自外周各种感受器的神经冲动, 进入脑干网状结构后, 即失去其特异性, 因此, 这一投射系统是不同感觉的共同上传途径, 是非特异性上行投射系统。非特异投射系统纤维终止区域广泛, 其主要功能是维持与改变大脑皮层的兴奋状态。即保持清醒状态。因此, 说明在脑干网状结构中存在着具有唤醒功能的系统, 这一系统称为脑干网状结构上行激动系统。在脑干网状结构上行激动系统的唤醒功能中, 作为神经突触间传递信息的神经递质具有十分重要的作用。正常时, 脑干网状结构中的神经递质种类较多, 其中主要的有去甲肾上腺素和多巴胺等。因此, 去甲肾上腺素和多巴胺等神经递质, 在维持脑干网状结构上行激动系统的唤醒功能上具有重要作用。当这些真性神经递质被假性神经递质所取代, 则由于这一系统的功能活动减弱, 大脑皮质将从兴奋转入抑制状态, 产生昏睡等情况。

2. 假性神经递质与肝性昏迷 食物中蛋白质在消化道中经水解产生氨基酸。其中芳香族氨基酸-苯丙氨酸和酪氨酸, 经肠道细菌释放的脱羧酶的作用, 分别被分解为苯乙

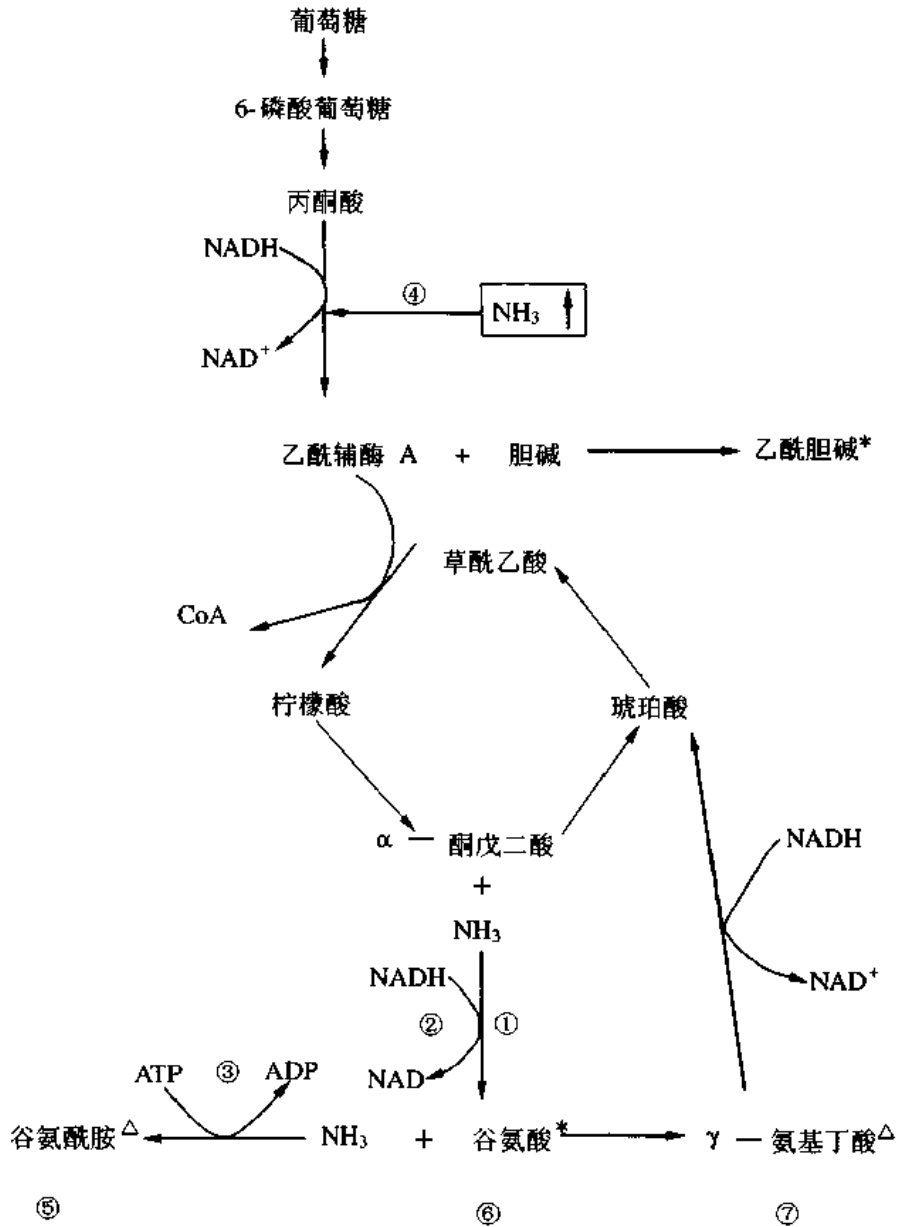


图 17.5 氨对脑能量代谢及神经递质的影响

①消耗 α-酮戊二酸 ②消耗 NADH ③消耗 ATP ④抑制丙酮酸脱羧酶、乙酰辅酶 A 减少, 乙酰胆碱减少。⑤谷氨酰胺生成增多 ⑥谷氨酸消耗增多 ⑦γ-氨基丁酸生成增多

*: 中枢兴奋性递质 △: 中枢抑制性递质

胺和酪胺。正常时,苯乙胺和酪胺被吸收后进入肝脏,在肝脏的单胺氧化酶作用下,被氧化分解而解毒。当肝功能严重障碍时,由于肝脏的解毒功能低下,或经侧支循环绕过肝脏直接进入体循环,这些均可使其血中浓度增高。尤其是当门脉高压时,由于肠道淤血,消化功能降低,使肠内蛋白腐败分解过程增强时,将有大量苯乙胺和酪胺入血。

血中苯乙胺、酪胺的增多,使其进入脑内增多。在脑干网状结构的神经细胞内,苯乙胺和酪胺分别在 β-羟化酶作用下,生成苯乙醇胺(phenylethanolamine)和羟苯乙醇胺(octopamine),这两种物质在化学结构上与正常神经递质-去甲肾上腺素和多巴胺相似,(图

17-6)因此可被脑干网状结构中的肾上腺素能神经元所摄取,并贮存在突触小体的囊泡中。即这两种物质可取代正常神经递质而被神经元所摄取、贮存和释放。但其被释放后的生理效应则远较去甲肾上腺素和多巴胺弱。因而脑干网状结构上行激动系统的唤醒功能不能维持,从而发生昏迷。将在结构上与真性神经递质相似,但不能完成真性神经递质的功能的苯乙醇胺和羟苯乙醇胺称为假性神经递质。

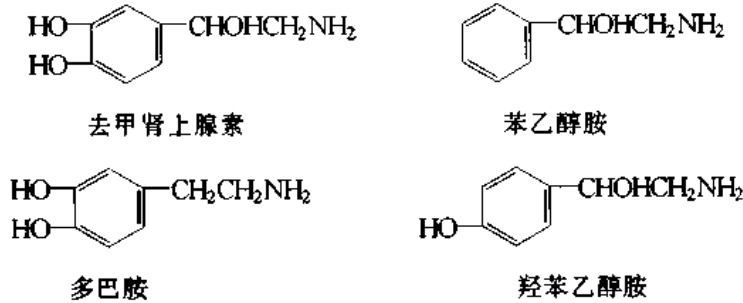


图 17-6 正常及假性神经递质

假性神经递质学说的根据之一是应用左旋多巴可以明显改善肝性脑病的病情。因为去甲肾上腺素和多巴胺不能通过血脑屏障,而其前体左旋多巴却可进入脑内,并在脑内最后转变成多巴胺和去甲肾上腺素,正常神经递质增多,将与假性神经递质竞争,使神经传导功能恢复,促进患者的苏醒。

有些动物实验和临床资料不支持假性神经递质学说,因此,假性神经递质学说也不能完满解释肝性脑病的发病机制。

(三) 血浆氨基酸失衡学说

肝性脑病患者或门一体分流术后动物,常可见血浆氨基酸的失平衡,即:芳香族氨基酸(AAA)增多,而支链氨基酸(BCAA)减少。两者比值:BCAA/AAA可由正常的3~3.5下降至0.6~1.2。

1. 血浆氨基酸不平衡的原因 肝脏功能严重障碍时肝细胞灭活胰岛素和胰高血糖素的功能降低,使两者浓度均增高,但以胰高血糖素的增多更显著,使血中胰岛素/胰高血糖素比值降低,使体内的分解代谢增强。其中胰高血糖素的增多,使组织的蛋白分解代谢增强,致使大量芳香族氨基酸由肝和肌肉释放入血,芳香族氨基酸主要在肝脏降解,肝功能严重障碍,一方面,芳香族氨基酸的降解能力降低;另一方面,肝脏的糖异生作用障碍,使芳香族氨基酸转为糖的能力降低。这些均可使血中芳香族氨基酸含量增高。

支链氨基酸的代谢主要在骨骼肌中进行,胰岛素可促进肌肉组织摄取和利用支链氨基酸。肝功能严重障碍,血中胰岛素水平增高,支链氨基酸进入肌肉组织增多,因而使其血中含量减少。

2. 芳香族氨基酸与肝性昏迷 在生理情况下,芳香族氨基酸与支链氨基酸同属电中性氨基酸,借同一载体转运系统通过血脑屏障并被脑细胞摄取。血中芳香族氨基酸的增多和支链氨基酸的减少,则必然使芳香族氨基酸进入脑细胞增多,其中主要是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸进入脑内增多。

正常时,脑神经细胞内的苯丙氨酸在苯丙氨酸羟化酶作用下,生成酪氨酸;酪氨酸在

酪氨酸羟化酶作用下,生成多巴;多巴在多巴脱羧酶作用下,生成多巴胺;多巴胺在多巴胺 β -羟化酶作用下,生成去甲肾上腺素,这是正常神经递质的生成过程。

当进入脑内的苯丙氨酸和酪氨酸增多时,增多的苯丙氨酸可抑制酪氨酸羟化酶的活性,从而使正常神经递质的生成过程障碍而减少。增多的苯丙氨酸可在芳香族氨基酸脱羧酶作用下,生成苯乙胺,进一步在 β -羟化酶作用下生成苯乙醇胺。而增多的酪氨酸也可在芳香族氨基酸脱羧酶作用下,生成酪胺,进一步在 β -羟化酶作用下生成羟苯乙醇胺,因而,苯丙氨酸和酪氨酸进入脑内增多的结果可使脑内产生大量假性神经递质,而产生的假性神经递质又可进一步抑制正常神经递质的产生过程。这样使脑内假性神经递质明显增多。

进入脑内色氨酸增多的原因,除前述原因外,还与严重肝病时血浆白蛋白减少有关,与白蛋白结合的色氨酸不能通过血脑屏障,而游离的色氨酸可进入脑内,在脑内,增多的色氨酸在色氨酸羟化酶作用下,生成5-羟色胺(5-HT)。因而,脑内可产生大量的5-羟色胺。5-羟色胺是抑制性神经递质,同时也可作为一种假性神经递质而被肾上腺素能神经元摄取、贮存和释放。另外,5-羟色胺也可抑制酪氨酸转变为多巴胺。

由此可见,血中氨基酸的失衡使脑内产生大量假性神经递质,并使正常神经递质的产生受到抑制。最终导致昏迷。氨基酸失衡学说,实际上是假性神经递质学说的补充和发展。(图 17-7)。

关于假性神经递质学说和氨基酸失衡学说也有很多资料不予支持。例如,有人发现,不论有无脑病的肝硬化患者,死后的脑组织中多巴胺和去甲肾上腺素与非肝病患者并无明显差异,甚至羟苯乙醇胺的浓度非肝病患者更高。此外,向大鼠脑室内注入大量羟苯乙醇胺,虽然其浓度提高 20,000 倍以上,且去甲肾上腺素和多巴胺量也分别减少 80% 和 92%,但动物的活动状态并无明显变化,也有人提出,支链氨基酸/芳香氨基酸的比值降低,不是发生肝性脑病的原因,而可能是肝损害的结果。有人看到不论有无脑病的肝硬化患者脑脊液中 5-HT 的终产物 5-HIAA 含量无明显差异,认为 5-HT 可能无重要作用。总之,假性神经递质学说和氨基酸失衡学说,尚待进一步深入研究。

(四) GABA 学说

γ -氨基丁酸(γ -amino-butyric acid, GABA)属于抑制性神经递质。目前认为与肝性脑病的发生有密切关系。如有人证明,急性肝功能衰竭患者血清 GABA 水平比正常人高 10 倍。动物实验结果也与此类似,且发现动物脑神经元突触后膜上的 GABA 受体密度也增加。

GABA 既是突触后抑制递质,又是突触前抑制递质。GABA 的作用主要是使 Cl^- 通透性增高,当突触前神经元兴奋时,GABA 从囊泡中释放,通过突触间隙与突触后神经元胞膜上的 GABA 受体结合,使细胞膜对 Cl^- 通透性增高,由于细胞外的 Cl^- 浓度比细胞内高,因而, Cl^- 由细胞外进入细胞内,产生超极化,从而发挥突触后的抑制作用。同时 GABA 也具有突触前抑制作用,这是因为当 GABA 作用于突触前的轴突末梢时,也可使轴突膜对 Cl^- 通透性增高,但由于轴浆内的 Cl^- 浓度比轴突外高,因而, Cl^- 反由轴突内流向轴突外,进而产生去极化,使末梢在冲动到来时,释放神经递质量减少。从而产生突触前抑制作用。

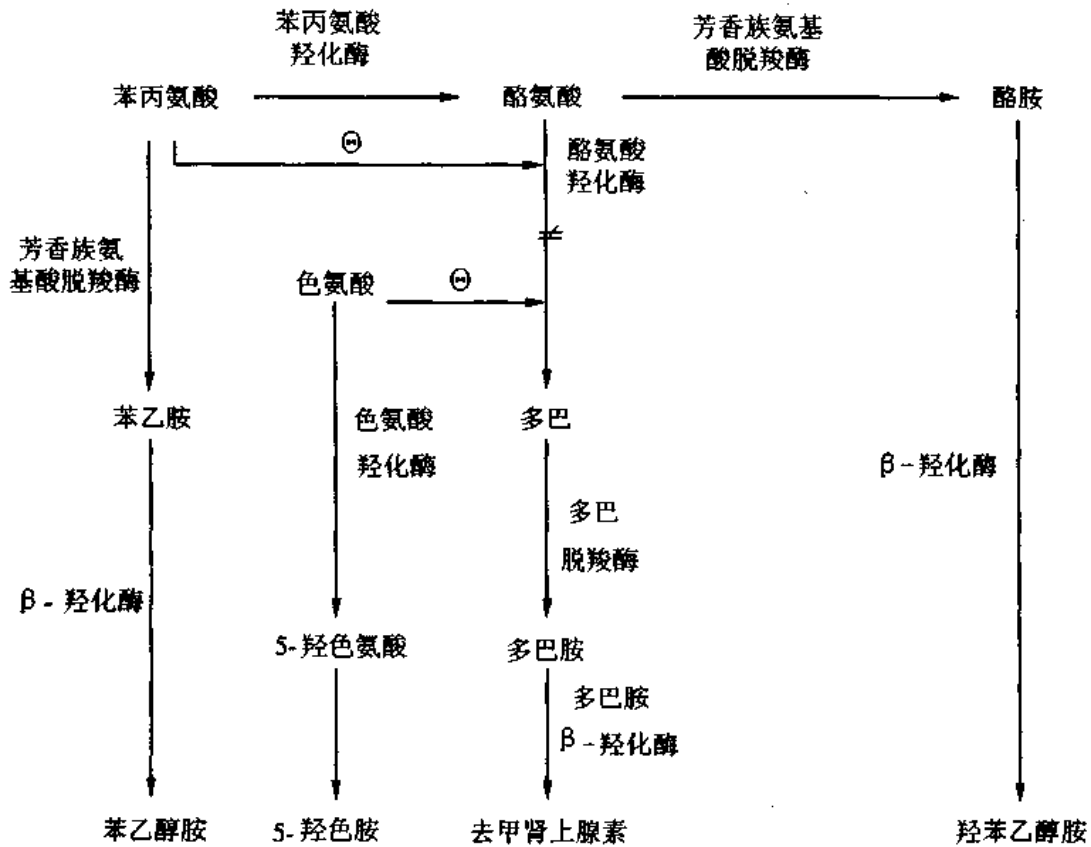


图 17-7 脑内假性神经递质的产生过程
⊖:抑制 ≡:阻抑

神经细胞内 GABA 主要是由谷氨酸在谷氨酸脱羧酶作用下脱羧而产生的。血中 GABA 主要由肠道细菌作用于肠内容物而产生。正常时, GABA 可进入肝脏进行进一步代谢。当肝脏功能严重障碍时, 由于 GABA 分解减少或通过侧支循环绕过肝脏, 使其在血中含量增加, 特别是如果伴有上消化道出血时, 由于血液是细菌形成 GABA 的良好底物, 来自肠道的 GABA 更多。使血中 GABA 浓度明显增多。正常时 GABA 并不能通过血脑屏障进入脑内, 但在由于严重肝病所引起血脑屏障通透性增高时, 则 GABA 进入脑内, 并在突触间隙产生抑制作用。导致中枢神经系统功能抑制, 产生肝性脑病。

近年来认为, GABA 受体(GABA_A)是由二个 α 亚单位和二个 β 亚单位组成的复合体, 其中 β 亚单位能结合 GABA, 而 α 亚单位能与弱安定类(BZ)结合, 故该受体又称 GABA/BZ 受体, 有人证明, 肝性脑病患者血中存在内源性 BZ 样物质, 而且应用 BZ 拮抗药—氟马西尼(falumazenil), 可改善肝性脑病症状。因而认为, 内源性 BZ 样物质与肝性脑病的发生可能也有一定的关系。此外, 有人看到肝硬化、肝癌等进行性肝功能障碍时, 血中哌可酸(pipecolic acid, PA)浓度增高, PA 是 GABA 受体的激动剂之一, 因而推测 PA 与肝性脑病也有一定关系。

(五) 其他神经毒质在肝性脑病发病中的作用

各种蛋白质、脂肪的代谢产物在肝性脑病的发病中可能也有一定作用。其中主要有: 硫醇、脂肪酸、酚等, 含硫的蛋氨酸经肠道细菌作用后, 可产生毒性较强的一些含硫化合

物,正常时可被肝脏解毒,肝功能严重障碍,可产生毒性作用。硫醇可抑制尿素合成而干扰氨的解毒;抑制线粒体的呼吸过程;抑制脑内 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性等。

肝脏功能严重障碍所致脂肪代谢障碍,肝脏清除脂肪酸不足,可使血中短链脂肪酸增多。短链脂肪酸可抑制脑神经细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,干扰膜离子转运,影响神经冲动的传导。酪氨酸经肠道细菌作用可产生酚,正常时经肝解毒,肝脏解毒功能降低,则血中酚增多,酚也可能与肝性脑病有一定关系。

此外,色氨酸经肠道细菌作用可产生吲哚、甲基吲哚等,由于肝解毒功能障碍而产生毒性作用,此与肝性脑病的发生也可能有一定关系。

总之,目前提出的几种关于肝性脑病发病机制的学说,均需进一步深入研究。近年来对这些学说间的联系的研究开始增多。如氨中毒与假性神经递质学说,氨基酸失衡学说之间,认为高血氨可引起血浆氨基酸的失平衡,因为高血氨可使胰高血糖素增多,进而使胰岛素也分泌增多,产生前述的血中 AAA 增多而 BCAA 减少。有些临床资料证明,在高血氨所致的肝性脑病患者,应用 BCAA 制剂,有明显疗效。此外,高血氨所致的脑内谷氨酰胺的增多可促进中性氨基酸进入脑内,而减少其从脑内流出,认为与脑内假性神经递质和 5-HT 产生增多等也有关。关于氨中毒与 GABA 之间的关系,最近看到,在星形胶质细胞膜局部也存在 BZ 受体,氨可与其结合,并促使星形胶质细胞分泌神经类固醇,神经类固醇可与 GABA/BZ 受体结合,发挥抑制作用,导致肝性脑病。这种假说将神经胶质细胞与神经细胞功能联系起来,也提供了将氨中毒学说与 GABA 学说结合起来的可能性。总之,肝性脑病的发病机制较为复杂,并非单一因素所致,随着研究的深入,越来越明确诸多因素间的内在联系及其相互作用,将有利于采取综合性的治疗措施,以提高肝性脑病的治愈率。

三、肝性脑病的影响因素

1. 氮的负荷增加 氮的负荷过度是肝性脑病的最常见的诱因。肝硬化病人常见的上消化道出血,过量蛋白饮食、输血等外源性负荷过度,可由于促进血氨增高而诱发肝性脑病。由于肝肾综合征等所致的氮质血症、低钾性碱中毒或呼吸性碱中毒、便秘、感染等内源性氮负荷过重等,也常诱发肝性脑病。

2. 血脑屏障通透性增强 有些物质如 GABA 及某些毒物,正常时并不能通过血脑屏障,因此,血脑屏障通透性的增高,在诱发肝性脑病的发生中具有重要作用。

目前认为, $\text{TNF-}\alpha$ 不仅损害肝脏,而且在肝性脑病中有重要作用,如 $\text{TNF-}\alpha$ 在肝损害病人的水平大致是相同的,没发展为肝性脑病的病人, $\text{TNF-}\alpha$ 水平均下降,而发展为肝性脑病的病人, $\text{TNF-}\alpha$ 则维持一段较高水平。实验表明: $\text{TNF-}\alpha$ 可使血脑屏障内皮细胞骨架重组,使其通透性增高。此外, IL-6 也可改变血脑屏障的通透性,其能力并不低于 $\text{TNF-}\alpha$,与 $\text{TNF-}\alpha$ 同样也能增强氨的弥散效果,在肝性脑病中也有一定作用。如感染等情况激活细胞因子网络,可使 $\text{TNF-}\alpha$ 等增多。

严重肝病患者合并的高碳酸血症、脂肪酸以及饮酒等也可使血脑屏障通透性增高。

3. 脑敏感性增高 严重肝病患者,体内各种神经毒质增多,在毒性物质的作用下,脑对药物或氨等毒性物质的敏感性增高,因而,当使用止痛、镇静、麻醉以及氯化铵等药物

时,则诱发肝性脑病。感染、缺氧、电解质紊乱等也可增强脑对毒性物质的敏感性而诱发肝性脑病。

总之,凡能增加毒性物质的来源,提高脑对毒性物质的敏感性以及使血脑屏障通透性增高因素,均可成为肝性脑病的诱因,引起肝性脑病的发生。

四、肝性脑病防治的病理生理基础

(一) 防止诱因 ①减少氮负荷,严格控制蛋白摄入量,减少氮负荷。以糖为主供给热量,可输注葡萄糖以保证每日提供 5000~6700kJ 和充足的维生素,并可减少组织蛋白质的分解。②避免饮食粗糙质硬,防止上消化道大出血。③防止便秘,以减少肠道有毒物质进入体内。④注意利尿、放腹水、低血钾等情况,防止诱发肝性脑病。⑤由于患者血脑屏障通透性增强、脑敏感性增高,因此,肝性脑病患者用药要慎重,特别是要慎用止痛、镇静、麻醉等药物,防止诱发肝性脑病。

(二) 降低血氨 ①口服乳果糖等使肠道 pH 降低,减少肠道产氨和利于氨的排出,②应用谷氨酸钠或精氨酸降血氨。③纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱,特别是要注意纠正碱中毒。

(三) 其他治疗措施 可口服或静注以支链氨基酸为主的氨基酸混合液,纠正氨基酸的不平衡。可给予左旋多巴,促进患者清醒。此外,临床上也配合采取一些保护脑细胞功能、维持呼吸道通畅、防止脑水肿等措施。

总之,由于肝性脑病的发病机制复杂,应结合病人的具体情况,采取一些综合性治疗措施进行治疗,才能获得满意的疗效。

第四节 肝肾综合征

肝肾综合征(hepatorenal syndrome)是指由于肝硬化、继发肝功能衰竭基础上的功能性肾功能衰竭。其机制与肝硬化引起肾有效血流量减少,导致交感-肾上腺髓质系统兴奋,肾素-血管紧张素系统激活,缓激肽活性不足,内皮素及 TXA₂增多,引起肾血管收缩有关。但急性重症肝炎引起的肝功能衰竭也可出现急性肾小管坏死的器质性病变,现也纳入肝肾综合征范畴。

(张海鹏)

主要参考文献

1. 白鳥 康史:肝類 洞壁細胞-研究の 進歩と将来をみすえて—肝臓,1999,40(5):271-280
2. König J, Cui Y, Nies AT, et al: A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membranes. *Am J Physiol*, 2000, 278: G156-G164
3. Enari M, Sakahira H, Yokoyama H et al: A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature* 1998, 391(6662): 43-50
4. Gerloff T, Stieger B, Hagenbuch B et al: The sister of P-glycoprotein represents the canalicular bile salt export pump of mammalian liver. *J Biol Chem* 1998, 273: 10046-10050
5. Ito K, Suzuki H, Hirohashi T et al: Molecular cloning of canalicular multispecific organic anion transporter

defective in EHBR. *Am J Physiol* 1997,272:G16-G22

6. Strautneiks SS, Bull LN, Knisely AS et al: A gene encoding a liver specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nature Genet* 1998,20:233-238
7. Sato H, Adachi Y, Koiwai O: Progress in determining the genetic basis of Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996,347:557-558
8. Basile AS, Jones EA et al: Aronia and GABA-ergic neurotransmission interrelated factor in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Hepatology*, 1997,25:1303-1305

第十八章 肾脏病理生理

第一节 概 述

肾脏是人体的主要排泄器官,通过排泄代谢废物,调节水、电解质和酸碱平衡,以维持机体内环境的稳定。肾脏又是内分泌器官,既能合成和分泌诸如肾素、促红细胞生成素、前列腺素、维生素 D 和激肽等活性物质,又能灭活某些激素如胃泌素和甲状旁腺激素等,同时还是许多激素的靶器官。肾脏与某些物质的代谢密切相关,例如氨的生成和葡萄糖异生均可在肾脏进行。当各种原因严重损害了肾脏的功能(主要是排泄功能),导致肾小球滤过率下降,各种代谢废物在体内滞留,从而出现一系列的症状和体征,这种临床综合征称为肾功能衰竭(renal failure)。

肾功能衰竭可分为急性和慢性两种,这主要是根据病因与发病进程的特点来划分的。一般而言,急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)的预后更加严重,因为机体来不及代偿适应代谢产物骤然堆积所产生的严重后果。然而大多数的 ARF 为可逆性的,这与慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)的不可逆性明显不同。无论是急性还是慢性,肾功能衰竭进一步发展便成为尿毒症(uremia)。尿毒症是肾功能衰竭的最终表现。

一、肾功能障碍的原因

引起肾功能障碍的原因有很多,肾病患者的临床表现也有很大的个体差异。不同疾病可以出现相同的肾功能障碍,而且症状和体征也相同;同一疾病的不同阶段,所表现出的肾功能损害却各具特点。因此,明确病因对于治疗方案的确定及其预后意义重大。

(一) 原发性肾脏疾病

1. 原发性肾小球疾病 这类疾病包括急、慢性肾小球肾炎、肾病综合征等。其特点首先损害肾小球滤过功能,而且损伤的程度重于对肾小管功能的损害,患者有高血压和水肿。

2. 肾小管疾病 引起肾小管功能障碍,包括肾性糖尿、肾性氨基酸尿、肾性尿崩症、肾小管性酸中毒等。

3. 间质性肾炎 包括急性和慢性,以肾间质炎症和肾小管损害为主,没有原发性肾小球和肾血管损害的肾脏病变,又称肾小管-间质性肾炎。

4. 其他 肾脏血管病、理化因素引起的肾损害、肾脏肿瘤、肾结石和梗阻性肾病等均可引起肾功能障碍。

(二) 继发于系统性疾病的肾损害

1. 循环系统疾病 休克、动脉粥样硬化、血栓形成等使肾脏血液灌注减少,如持续性肾缺血,会引起肾实质损害。

2. 自身免疫性疾病和结缔组织疾病 例如系统性红斑狼疮性肾炎、类风湿性关节炎肾损害等可损伤肾功能。

3. 代谢性疾病 肾淀粉样变性病、糖尿病肾病、高尿酸血症肾病等有严重的肾损害。

4. 血液病 浆细胞疾患、多发性骨髓瘤、白血病等可引起肾损害。

5. 其他因素 心衰、肝病、内分泌疾病以及恶性肿瘤等发展到一定阶段均可导致肾脏的损害。

二、肾功能障碍的基本表现

(一) 肾小球滤过功能障碍

正常情况下,成人肾小球每天通过超滤形成 180L 的超滤液(125ml/min),其中 99% 又被重吸收回血。另外,肾小球的选择性滤过仅允许水和小分子物质自由通过,而设有血浆蛋白等大分子的丢失。如果肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降和/或滤过膜通透性的改变,均可导致肾小球滤过功能障碍。

1. 肾小球滤过率下降

(1)肾血流量减少:肾血流量约占心输出量的 20%,当平均动脉压在 80~160mmHg (10.7~21.4kPa)范围内波动时,肾血流可通过自身调节维持相对恒定。肾血流量对于 GFR 有着十分重要的影响,凡能影响肾灌注的因素(如肾血管自身调节机制、神经体液因素等)均可对 GFR 产生继发性的影响。如果有效循环血量减少,或者局部肾血管收缩使肾血流量减少,均会导致肾灌注量不足,GFR 下降,结果引起少尿或者无尿。

(2)肾小球有效滤过压降低:血浆在肾小球的超滤由有效滤过压所决定,有效滤过压=肾小球毛细血管血压-(近曲小管管内压+肾小球血浆胶体渗透压)。肾小球毛细血管血压一方面受全身血压变化的影响,在失血、脱水时肾小球毛细血管血压随全身血压下降而降低,原尿生成因此而减少;另一方面又受人球小动脉和出球小动脉阻力变化的影响。入球小动脉收缩,肾小球毛细血管血压减低,GFR 下降;反之,入球小动脉舒张会使滤过率增加。出球小动脉口径变化的结果通常则与此相反。如当致热原刺激引起发热时,肾血流量可增多 2 倍,但由于出球小动脉舒张,滤过压下降,GFR 无明显变化,甚至可以减少。

血浆胶体渗透压下降时,组织间液形成增多,可使有效循环血量减少,进而通过肾素-血管紧张素系统活性增强而使肾入球小动脉收缩,肾小球毛细血管血压降低,因此血浆胶体渗透压的变化对肾小球有效滤过压的影响并不明显。

在尿路梗阻、管型阻塞肾小管以及肾间质水肿压迫肾小管时,可以引起球囊内压升高,致使肾小球有效滤过压下降,原尿形成减少。

(3)肾小球超滤系数下降:肾小球超滤系数(kf)也是决定滤过的重要因素。kf 代表肾小球的通透能力,它与肾小球毛细血管对水的通透性(LP)和可供超滤的总面积(A)有关($kf=LP\times A$)。单个 $GFR=kf\times$ 有效滤过压。

急性肾衰、梗阻性肾病、庆大霉素中毒时肾小球毛细血管遭到破坏,或者通过神经体液因素影响了有效滤过面积以及对水的通透性,使 kf 值减少,GFR 下降。肾小球广泛破坏(如慢性肾炎、慢性肾盂肾炎等)引起肾小球滤过面积极度减少,可使 GFR 明显减少而发生少尿。在急性肾小球肾炎时,肾小球毛细血管腔狭窄或完全阻断,以致功能性肾小球

数目减少,有效滤过面积缩小,kf 值降低,结果出现少尿或无尿。

2. 肾小球滤过膜通透性增加 肾小球滤过膜由肾小球毛细血管有孔内皮细胞、基底膜和肾小球囊的脏层上皮细胞(足细胞)的裂孔所组成(图 18-1),其对血浆成分的选择性滤过,主要通过孔径屏障和电荷屏障予以保证。组成滤过膜的三层结构均有一定的孔隙,仅能允许一定分子量和分子直径的物质通过,因此尿中很少出现大分子物质。内皮细胞、基底膜、上皮足突间的裂孔膜以及系膜区富含糖蛋白和唾液酸,带负电,可通过静电排斥作用阻止带负电的蛋白质通过。另外,球内系膜位于肾小球毛细血管之间,其结构和功能也对滤过屏障产生影响。在肾炎、肾病综合征、肾血管病变时,由于炎症及免疫损害作用,可使基底膜及上皮足细胞破坏,孔隙增大,加上糖蛋白等负电性物质减少,导致血浆蛋白滤出增多,出现蛋白尿。

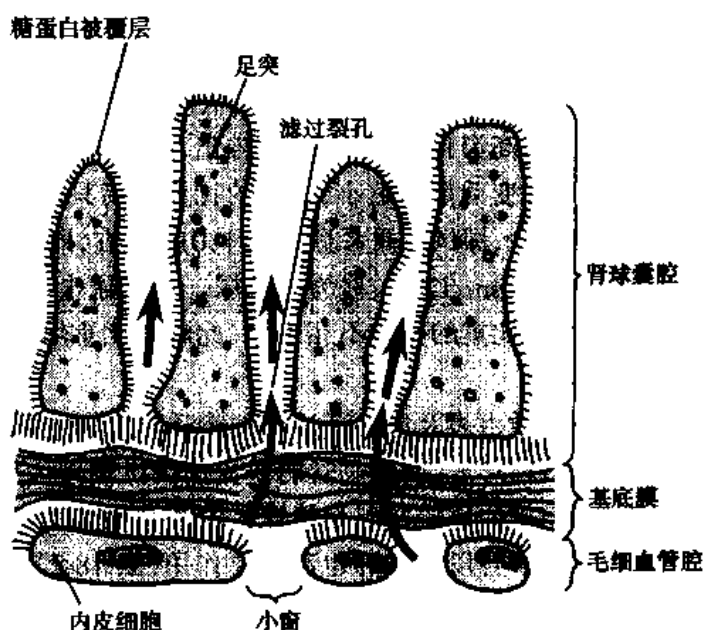


图 18-1 肾小球滤过膜结构示意图

引自 Cotran RS, Kumar V, and Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease(5th ed.). Philadelphia: W. B. Saunders. 1994

(二) 肾小管功能障碍

肾小管的分泌和重吸收功能对维持内环境的恒定(如水、电解质和酸碱平衡)起着重要的调节作用。缺血缺氧、毒素作用可引起肾小管上皮细胞变性坏死,醛固酮和抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)等体液调节因素也可导致其功能改变。

1. 重吸收障碍 肾脏每天滤过的 NaCl,总量可达 25,000mmol,相当于全身可交换 Na⁺ 的 10 倍。然而肾脏主要通过肾小管对钠的重吸收作用,可以精确地实现体钠平衡。Na⁺ 的重吸收还与许多其他物质相关联,包括葡萄糖、氨基酸、HCO₃⁻ 重吸收以及 H⁺、K⁺ 和一些有机酸分泌等。不同区段的肾小管,功能特性各异,损伤后所表现的功能障碍也有所不同。

(1) 近曲小管:通过等渗液重吸收,可使原尿容积减少 60% 以上。该段还通过钠偶联的主动转运过程进行葡萄糖、氨基酸、枸橼酸、乳酸、醋酸和磷酸的重吸收。交感神经兴

奋、血管紧张素Ⅱ、胰岛素均可促进近曲小管重吸收 NaCl , HCO_3^- 重吸收的增加也能间接促进 Na^+ 重吸收。有效循环血量减少,使近曲小管对 NaCl 重吸收增强。近曲小管功能障碍,可引起肾性糖尿、磷酸盐尿、氨基酸尿、肾小管性蛋白尿和近端肾小管性酸中毒。

(2)髓袢:交感神经兴奋、血管紧张素Ⅱ和 ADH 都有增强 NaCl 在该段重吸收的作用,而前列腺素 E_2 (prostaglandinE_2 , PGE_2) 的作用则相反。髓袢功能障碍主要影响尿液的浓缩,表现为多尿、低渗尿和等渗尿。

(3)远曲小管和集合管:到达远曲小管的 NaCl 数量增多或流经该段的液体流速加快均可刺激对 NaCl 的重吸收,远曲小管在重吸收 Na^+ 的同时,还排泄 H^+ 、 K^+ 和 NH_3 , 该段功能障碍可引起酸碱平衡紊乱和钠、钾代谢障碍。集合管对 NaCl 的重吸收受许多体液因子的影响,如醛固酮和 ADH 能促进钠水重吸收,利钠因子、 PGE_2 以及表皮生长因子则有排钠作用。集合管损害使尿液浓缩功能受损,发生多尿。

2. 尿液浓缩和稀释障碍 肾脏浓缩稀释功能是维持机体内环境渗透压恒定的关键所在。藉此功能,肾脏不仅可在机体水分相对过剩时(低渗状态)将多余水分排出体外,还可以在机体内水分相对缺乏时(高渗状态)减少水的排出,从而保持水代谢平衡。当肾脏浓缩稀释功能减退时,尿比重的变动范围缩小,当尿的比重最高只能达到 1.020 时,称为低渗尿。如果不论体内水分多少,尿的比重都固定在 1.010 左右,即原尿的渗透压和血浆晶体渗透压相等(相当于 300mOsm/L)时,称为等渗尿。如果尿中出现蛋白质或其他大分子物质,可引起尿渗透压与尿比重的变化不相一致,此时尿比重增高,而尿渗透压并不随之升高。

尿液浓缩依赖于肾髓质间质由表及里逐渐递增的渗透梯度,髓袢升支和降支处的逆流倍增机制使这种渗透梯度得以形成,而直血管的逆流交换机制则为维持这种渗透梯度提供了重要保证。肾脏逆流倍增的物质基础为髓袢各段对水和 NaCl 的通透性及其转运机制的不同,此外,尿素在肾小管各段的循环也起重要作用(图 18-2)。ADH 对尿液浓缩具有调节作用:①促进集合管对水的通透性;②促进深层髓质部集合管对尿素的通透性;③促进 NaCl 在髓袢升支粗段转运;④增加近髓肾单位滤过率。PG、心钠素、钙等有拮抗 ADH 的作用。

慢性肾脏病变时,肾小管上皮细胞多因缺血缺氧发生变性、萎缩,使浓缩和稀释功能发生障碍,引起尿的渗透压降低和变动范围缩小。在慢性肾盂肾炎病人,由于髓袢升支重吸收 Cl^- 、 Na^+ 功能减弱,髓质高渗环境破坏,致使肾浓缩功能障碍更加明显。肾淀粉样变性的集合管可被淀粉样物质环绕,影响到集合管对水的重吸收,因而尿的浓缩功能降低。肾小管酸中毒、慢性肾小管间质性肾炎、肾脏髓质囊性病等也能损害浓缩功能,引起多尿。神经垂体病变引起 ADH 缺乏,药物、代谢、炎症和机械等因素均可损伤髓质高渗环境或使肾小管上皮细胞对 ADH 反应下降,高钙血症或低钾血症也能影响肾小管对 ADH 的反应性,形成肾性尿崩症。

3. 酸碱平衡紊乱 肾脏的排酸由三部分所组成: NH_4^+ 的排泄、可滴定酸的排泄和 HCO_3^- 重吸收。肾脏的排酸功能主要由近端肾小管和远端肾单位完成,髓袢也起相当大的作用,它们的功能障碍,往往出现代谢性酸中毒。

(1)近端肾小管酸化功能下降:近端肾小管酸化尿液主要通过泌 H^+ 和重吸收

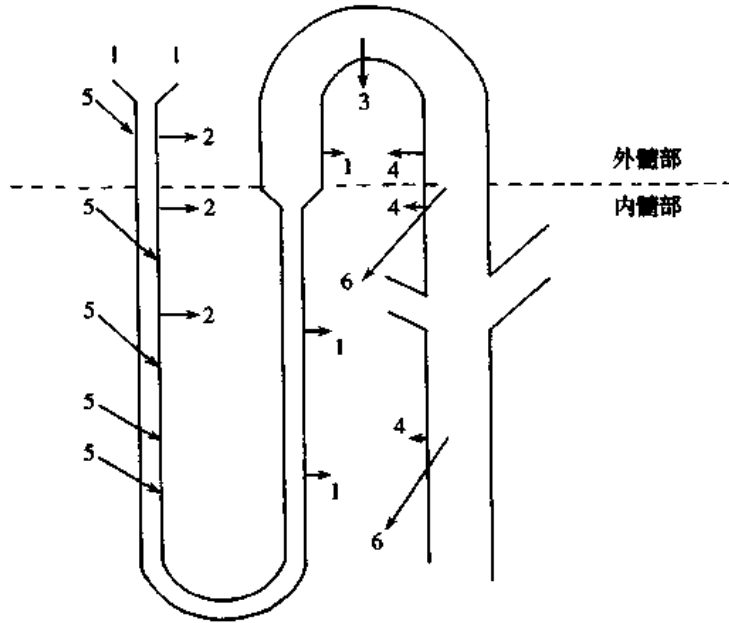


图 18-2 肾脏浓缩稀释机制示意图

1. NaCl 主动重吸收 2. 水被动重吸收 3. 水在远曲小管重吸收 4. ADH 作用后, H₂O 被重吸收 5. 尿素沿渗透梯度进入近端小管 6. 尿素从内髓部渗入间质
[引自:林善铎 肾脏病学(王海燕主编)人民卫生出版社,1996]

HCO₃⁻ 生成和分泌 NH₄⁺ 及 NH₃ 而实现。管腔 HCO₃⁻ 和 pH 增高、GFR 及小管流量增高以及糖皮质激素、生长激素均可促进 HCO₃⁻ 重吸收,甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)则抑制重吸收。Ⅱ型近端肾小管酸中毒时,因为近端肾小管对 HCO₃⁻ 重吸收的阈值降低(从 260mmol/L 降至 150~200mmol/L),结果血浆 HCO₃⁻ 浓度高出最大吸收阈,使滤出的 HCO₃⁻ 不能被正常重吸收,导致 HCO₃⁻ 的丢失。这种病人即使补充 HCO₃⁻ 后也不能纠正酸中毒,只有通过限钠降低细胞外液容量,促使球管平衡上调,以增加 Na⁺ 在近端肾小管的重吸收,从而使 HCO₃⁻ 重吸收也随之增加。与此相反,“稀释性酸中毒”则因容量增加,近端肾小管对 HCO₃⁻ 重吸收比率下降,使血浆 HCO₃⁻ 下降。乙酰唑胺等碳酸酐酶抑制剂能抑制近端肾小管 HCO₃⁻ 重吸收,可引起代谢性酸中毒。原发性甲状旁腺功能亢进常发生轻度高氯性酸中毒。肾血流量减少,使肾小管合成 NH₃ 的原料(谷氨酸)供应不足,或者谷氨酸的摄取利用发生障碍,可引起肾小管分泌 NH₄⁺ 减少。

(2) 髓袢酸化功能下降:目前认为髓袢至少具备两个重要的酸化功能:HCO₃⁻ 重吸收和 NH₃ 重吸收,其功能障碍也会引起酸碱平衡紊乱。

(3) 远端肾单位酸化功能下降:远端肾单位包括远端肾小管和集合管。由于近端肾小管和髓袢的重吸收,流经远端肾小管的 HCO₃⁻ 已经很少,因此 HCO₃⁻ 重吸收在酸化中的作用已经不大;另一方面,绝大部分的可滴定酸(以 H₂PO₄⁻ 为主,约占 2/3)已在近端小管形成,因此,远端小管主要通过泌 H⁺ 和使 NH₄⁺ 形成增多来排泄酸性物质。管腔 pH 下降,泌 H⁺ 减少。醛固酮、PTH 和 ADH 均能促进泌 H⁺, PGE₂ 则抑制泌 H⁺。远端肾小管性酸中毒时因泌 H⁺ 缺陷,使 HCO₃⁻ 再生障碍,引起高氯性酸中毒。一些利尿剂如安体舒通

能抑制远端小管钠的重吸收,抑制泌氢泌钾,也可引起高钾高氯性代谢性酸中毒。

此外,各种原因导致肾血流量减少(大量失血、脱水等),或由于滤过面积极度缩小(如慢性肾小球肾炎时肾单位纤维化)使 GFR 严重下降,导致体内酸性代谢产物蓄积。

(三) 肾脏内分泌功能障碍

肾脏可以合成、分泌、激活或降解多种激素和生物活性物质,它们在血压、水、电解质平衡、红细胞生成与钙磷代谢中起着重要作用。肾脏受损可以累及其内分泌功能,并引起机体一系列的病理生理反应,如高血压、贫血、骨营养不良等。

1. 肾素分泌增多 全身平均动脉压降低、脱水、肾动脉狭窄、低钠血症、交感神经紧张性增高等,均可刺激肾素释放增多;而内皮素 1 和 NO 可抑制血管紧张素的表达。肾脏疾病时大量肾单位纤维化,肾动脉狭窄,肾组织严重缺血使肾素分泌增多,产生高血压。移植肾早期急性排斥反应时,肾素升高,高血压形成。

2. 内皮素生成增多 内皮素是迄今所知作用最强的缩血管物质,体内许多组织均可表达内皮素。在肾脏,主要由肾小球毛细血管内皮细胞合成内皮素。内皮素的肾脏效应包括增加肾血管阻力,降低 GFR 和 k_f ,减少钠水重吸收和促进 PG 生成。肾脏疾病可刺激血管内皮细胞分泌内皮素,后者通过自分泌或旁分泌途径作用于血管平滑肌细胞,引起血管收缩(血压升高)、内皮细胞和平滑肌细胞增生(血管重建)和血管壁基质聚积(血管硬化)。

3. 肾脏激肽释放酶-激肽系统障碍 肾脏含有激肽释放酶、激肽原、激肽和激肽酶,它们共同构成了激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS)。激肽释放酶作用于激肽原,使之释放激肽,激肽以局部激素形式通过激肽受体发挥作用。激肽的半衰期仅有数秒,激肽酶和其他多种酶类均可降解激肽。激肽可以对抗血管紧张素的作用,扩张小动脉,使血压下降;激肽还可改变远端肾单位、特别是集合管的钠水转运,产生利钠利尿作用。由于 KKS 具有降压、抑制交感活性以及利尿利钠效应,其功能缺陷或抑制可促使高血压的发生。另外,梗阻性肾病、糖尿病肾病和 ARF 时的肾血流动力学改变与 KKS 活性下降有关,肾病综合征的蛋白尿也与此相关联。

4. 花生四烯酸代谢失衡 花生四烯酸(arachidonic acid, AA)系细胞膜磷脂在磷脂酶作用下的酯解产物,与其他组织一样,肾脏 AA 有三个代谢途径,即环氧合酶途径、脂氧合酶途径和细胞色素 P-450 加单氧酶途径。环氧合酶系统是肾脏 AA 代谢的主要途径,广泛存在于肾单位的不同节段,其代谢产物有 PGI_2 、 PGD_2 、 PGE_2 和 TXA_2 等,它们与不同的受体作用后产生不同的效应,其肾脏效应与肾血管张力、系膜和肾小球功能以及水盐代谢的调节有关。在生理情况下,环氧合酶产物在肾血流调节中可能没有很大作用,只是 PGE_2 和 PGI_2 可促进肾素释放,增强钠水排泄。另外,血管扩张性 PG 能抑制细胞外基质的合成。当肾小球损伤、肾衰、移植排斥时,环氧合酶被异常激活,其代谢产物失衡。如抗基底膜抗体所致的肾小球肾炎, TXA_2 升高在前,引起肾小管阻力增加; PGE_2 增加随后,使肾血管进行性扩张和肾血流逐渐增加。

脂氧合酶的产物为白三烯类,主要来源于浸润的白细胞和单核巨噬细胞,肾脏固有细胞能否产生白三烯(leukotriene, LT)现在尚无定论。通过 LT 受体的中介, LTB_4 和 C_4 可使肾出球小动脉收缩,系膜细胞收缩, k_f 和 GFR 下降。LT 还对白细胞有强大的趋化和

激活作用。在免疫介导的肾小球疾病中,LT 是一个重要的中间介质,可加重白细胞浸润,使 GFR 下降,蛋白尿形成。在非炎症性肾病和肾毒性损害中,LT 也参与作用。

细胞色素 P-450 在肾内的主要表达场所为近曲小管和直小血管,其代谢产物除了抑制近曲小管 Na^+/K^+ -ATP 酶活性外,还可影响血管张力,但是与肾血流和 GFR 的自身调节似乎无关。目前对细胞色素 P-450 产物与肾脏疾病的关系所知不多。

5. 促红细胞生成素减少 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是一种主要由肾脏间质成纤维细胞产生的多肽类激素,含 165 个氨基酸残基。EPO 能刺激骨髓干细胞分化为原红细胞,并缩短红细胞成熟时间,促进骨髓内网织红细胞释放入血,使红细胞生成增多。在慢性肾病患者,由于肾组织进行性破坏,EPO 明显减少,是引起贫血的主要原因。在肾功能不全时,骨髓对 EPO 的反应性减弱,此与体内存在一种抑制性物质(红细胞生成抑制因子)有关,后者可能是雌激素类物质,对两性都有作用,但对女性的抑制作用更强。

6. 1α 羟化酶缺陷 体内活性维生素 D_3 - $1,25$ 二羟胆钙化醇的生成场所是在肾脏,催化该过程的酶为 $1\text{-}\alpha$ 羟化酶。活性维生素 D_3 的作用有:①促进肠粘膜细胞合成钙结合蛋白和钙-ATP 酶,增加肠粘膜对钙磷的吸收;②促进破骨细胞生成,加速骨钙的动员;③促进近端肾小管对钙磷的重吸收。肾脏严重病变时,由于 $1\text{-}\alpha$ 羟化酶缺陷,妨碍了活性维生素 D_3 的生成,成为肾性骨营养不良的重要原因。

第二节 急性肾功能衰竭

ARF 是指由于各种原因使两肾排泄功能在短期内(数小时至数天)急剧减退,并引起氮源性代谢废物在体内潴留和水、电解质及酸碱平衡失调的临床综合征。

ARF 可见于各科疾病,尤其是内科、外科和产、妇科疾病,其危险因素包括创伤和手术、感染、出血、严重充血性心衰、严重肝病、肾毒素以及泌尿道阻塞。原有肾脏疾病者、新生儿或老人可增强危险因素的作用。ARF 虽然常见,但如能做到早期诊断,抢救及时,措施得当,大多数肾功能衰竭可完全恢复,反之也可以致死。一部分病例,病情严重,迁延不愈,可转为慢性肾功能不全或需要长期透析以维持生命。

一、病因与分类

许多原因均可引起 ARF,概括起来可分成肾前性、肾性和肾后性因素。然而这种划分并不是绝对的,因为无论是肾前性或肾后性损伤,如果比较严重或者持续较久,均可转为肾性肾衰。明确致病因素来自何方,有助于建立正确的诊断,指导治疗。ARF 的主要原因见表 18-1。

(一) 肾前性急性肾功能衰竭

肾前性肾衰是指各种肾前性因素引起肾脏血液灌注严重减少,GFR 降低,从而使血尿素氮升高、尿量减少以及尿比重增高的现象,又称肾前性氮质血症。肾前性肾衰具有可逆性,因为肾组织并无病变,一旦肾灌注及时恢复,肾功能也可迅速恢复,因此这种肾衰也称为功能性肾衰。

表 18-1 急性肾功能衰竭的原因

肾前性衰竭	机制:肾血流量下降 原因:严重脱水、各种类型休克、心力衰竭、肾动脉狭窄、肾动脉栓塞或血栓形成、镰状细胞危象
肾性衰竭	机制:肾实质性疾病 原因:缺血性坏死、肾毒素、自身免疫或同族免疫异常、肾外伤、急性肾小球肾炎、脉管炎、急性间质性肾炎、横纹肌溶解症
肾后性衰竭	机制:因肾小管压力增高而阻止滤出 原因:前列腺肥大、尿路结石、肾脏-尿路肿瘤、先天性阻塞性尿路病、逼肌反射消失、输尿管损伤、阻塞性淋巴结病

1. 肾前性肾衰常见病因

(1)低血容量:由于大量失血、外科手术、创伤、烧伤、严重的呕吐、腹泻和大量利尿等引起的低血容量性休克。

(2)心功能衰竭:由于心肌梗死、严重心律失常、心包填塞等引起心源性休克,造成心输出量急剧下降。

(3)血管床容量扩大导致肾血液灌流减少:见于肝肾综合征(hepatorenal syndrome)时的肝硬化、门脉淤血以及过敏性休克及败血症休克和应用血管扩张药等。上述情况使血管床容积扩大,有效循环血量减少,肾小动脉强烈收缩,肾灌流量降低。

(4)肾血管阻塞:肾动脉或肾静脉的血栓栓塞以及动脉粥样硬化斑块等可阻塞血管。

(5)肾血管自身调节紊乱:如大量应用 PG 抑制剂、血管紧张素转换酶抑制剂、环孢素 A 等。

2. 肾前性肾衰临床特点 所谓肾前性氮质血症是指血清尿素氮和肌酐的比值大于 10:1,此系 GFR 下降引起肾小管内压低于正常,流经肾小管的原尿减少,速度减慢,因此未受损伤的肾小管对尿素氮的重吸收相对增加,导致尿素清除减少。由于尿肌酐在肾小球滤过后不被重吸收,大量从尿排出,尿肌酐/血肌酐 >40。肾灌注减少可引起血浆肾素、醛固酮、ADH 等分泌增多,从而使水钠重吸收增加,尿量减少,尿钠减少,但尿中无红细胞、炎细胞和管型,因为此时肾小管尚无明显损伤。

(二) 肾性急性肾功能衰竭

肾性肾衰系各种肾实质病变所产生,或由于肾前性的病因未能及时消除使得病情不断发展所致。肾性肾衰又称器质性肾衰。

1. 可引起肾性 ARF 的肾实质病变有:

(1)肾小管疾患:这是 ARF 的主要病因,以急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)最为常见,而肾缺血和肾中毒又是 ATN 的主要原因。肾缺血引起的 ATN 不同于肾前性肾衰,属于功能性肾衰转为器质性肾衰。大多数缺血性 ARF 发生在有明显低血压,如脓毒症或经历大手术的患者。败血症患者 ATN 发生率高,可能与内毒素引起全身低血压及继发性肾血管收缩有关。引起 ARF 的肾毒素有抗生素、化学物质、重金属、造影剂和高浓度的内源性毒素。当水被重吸收时,通过肾排泄的毒素在小管液中浓缩,形成一个有利于毒素被动重吸收的浓度梯度,或通过转运机制,使重吸收的毒素在肾小管细胞中摄取增加。因此,肾小管细胞特别容易遭受肾毒性损伤。当血压下降或血容量减少时,肾

毒性损伤更易发生;肾功能受损时,也使肾毒素作用加重。

(2)肾小球疾患:因肾小球疾患所引起的 ARF 约占成人发病率的 1/4,主要见于各种急性肾小球肾炎、急性重症链球菌感染后肾小球肾炎、急性弥漫性狼疮性肾炎等。

(3)急性肾间质性疾患:在成人 ARF 中该疾患约占 9%,严重感染、败血症、药物过敏等均可引起急性肾间质性疾患。

(4)肾血管疾患:此种类型的疾病约占成人 ARF 的 1/4,见于肾小血管炎、肾血管血栓形成或栓塞以及 DIC 等。

2. 肾性肾衰的临床特点 肾性肾衰可分为少尿型和非少尿型两种,以前者多见。少尿型一般出现少尿甚至无尿,非少尿型尿量可大于 500ml/d。由于肾小管有器质性损伤,丧失了浓缩稀释功能,因此尿比重固定在 1.010,称为等渗尿。与此同时,肾小管对钠的重吸收能力也下降,使尿钠浓度增高($>40\text{mmol/L}$)。尿常规检查可发现血尿,镜检有多种细胞和管型(色素管型、颗粒管型和细胞管型)。血液尿素氮和血浆肌酐进行性升高,肌酐与尿素从尿中排出障碍,尿肌酐/血肌酐 <20 ,与功能性肾衰有明显区别,两者的区别见表 18-2。

(三) 肾后性急性肾功能衰竭

肾以下尿路(从肾盂到尿道口任何部位)梗阻,使梗阻上方的压力增高,乃至肾盂积水,肾实质受压并引起肾脏功能急剧下降,称肾后性肾衰(postrenal failure),又称阻塞性肾衰或肾后性氮质血症。该型肾衰不大常见,结石、肿瘤、血块、坏死的肾组织或前列腺肥大引起的尿路梗阻,肿瘤的蔓延转移、腹膜后纤维化所致的粘连压迫引起的输尿管外梗阻,均可成为肾后性肾衰的病因。由于肾脏有强大的代偿功能,所以膀胱以上的梗阻(肾盂、肾盂、输尿管梗阻)必须是双侧性完全梗阻后才可发生肾衰。梗阻后会突然出现无尿($<100\text{ml/d}$),梗阻部位以上有尿滞留,氮质血症日趋严重。如果梗阻不能及时解除,持续作用,造成的肾实质损伤较难恢复。

二、发病机制

ARF 的发病机制十分复杂,至今尚未阐明。不同的病因、病情和病期,发病机制不尽相同;用单一学说也很难圆满解释其发病机制。本节主要围绕 ATN 引起的肾功能衰竭,阐述其发病机制及相关学说。

(一) 肾血流动力学改变

肾缺血和肾毒素可以引起血管活性物质的释放,使肾血管收缩,肾血液灌注减少,入球小动脉阻力升高,肾小球有效滤过压、滤过分数和 k_f 下降,GFR 下降,引起少尿和无尿。髓质缺氧还引起中性粒细胞粘附于毛细血管和小静脉,血小板激活,从而进一步减少肾灌注,增强缩血管的缺血效应。肾内血管收缩和外髓低灌注的机制仍不完全清楚,下述血管活性物质可能与之有关:

1. 肾素-血管紧张素系统 当肾缺血和中毒时,近曲小管和髓袢升支粗段受损,导致对钠、氯的重吸收功能降低,使流经致密斑处的钠、氯浓度增高,从而激活肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS),引起入球小动脉痉挛(管-球反馈学说)。缺血时肾灌注压减少,也可刺激近球细胞分泌肾素。肾的皮质外层肾素含量最高,因此皮质缺血

也最严重。

尽管临床和实验动物的许多证据支持上述观点,但是应用血管紧张素Ⅱ拮抗剂或转换酶抑制剂,虽可降低RAS的活性,却不能防止或减轻ARF的发生,说明管球反馈在缺血引起的血管收缩中的详细机制尚待进一步阐明,其他因素如腺苷、PG、细胞内钙含量等也可能参与作用。

2. 儿茶酚胺 休克或创伤引起的ARF,患者体内儿茶酚胺浓度急剧增加。给动物肾动脉灌注肾上腺素后再作肾动脉造影,发现肾皮质血管不显影,而髓质血管显影正常,这与ARF的改变相似。这一结果被解释为肾皮质外1/3的入球小动脉对儿茶酚胺敏感,因而皮质呈缺血性改变。儿茶酚胺具有肾血管收缩作用,参与肾衰的发病过程。

3. 前列腺素 肾脏是产生PG的主要器官,PG分泌失衡,可在ARF的发病初期和持续期发挥作用。在甘油或缺血诱发的ATN动物模型中,发病早期可见 PGI_2 和 TXA_2 水平均升高,但比例失调,引起肾血管收缩,使肾血流减少和GFR下降;在疾病持续期,两者在血浆和尿中的浓度都逐渐降至正常范围。在内毒素引起的ARF以及肾小管阻塞时,也可见 TXA_2 介导的缩血管作用。

4. 内皮素 内皮素能同时引起肾入球小动脉和出球小动脉收缩,但对出球小动脉的作用更加明显。发生ATN时,血浆内皮素水平增高,其程度与血肌酐上升水平相一致。在恢复期,内皮素水平大多又下降。在缺血缺氧情况下,肾细胞膜上的内皮素受体结合内皮素的能力明显增强。

内皮素除直接引起肾血管收缩外,还有间接的缩血管效应:①通过系膜细胞收缩,使 kf 下降,GFR减少;②通过受体介导的细胞内磷酸肌醇途径,促使肌浆网中 Ca^{2+} 释放,激活花生四烯酸代谢途径;③促进肾素分泌,诱发儿茶酚胺分泌增多。

5. 其他 细胞内NO生成障碍,ADH增多,血小板活化因子和肿瘤坏死因子的增加,均能影响缺血和中毒引起的肾小管坏死的发病进程,但具体作用尚待澄清,各种血管活性因子在ARF中的相互关系仍不十分清楚。

肾脏不仅对缺血非常敏感,当缺血后血液再灌注时,细胞损伤反而继续加重,此即肾缺血-再灌注性损伤。引起肾再灌注损伤的两个关键因素为细胞内钙超负荷和氧自由基大量生成。当血液再灌注时,细胞内ATP分解生成次黄嘌呤,细胞内钙增多使黄嘌呤氧化酶活性增加,后者催化次黄嘌呤变成黄嘌呤及尿酸,同时伴有大量超氧阴离子的生成,后者又诱发一系列自由基链式反应。氧自由基可损伤血管内皮细胞,引起内皮肿胀,管腔狭窄,严重时可阻塞血管,造成无复流现象。氧自由基还能使毛细血管通透性增加,血液浓缩,血液粘度升高,血细胞阻塞等,加重肾血流动力学障碍。

(二) 肾小管损伤

缺血或中毒均会引起肾小管上皮细胞的损伤和死亡。正常情况下由于氧的逆向交换和分流,使髓质的氧张力低于皮质,而溶质转运的高能耗和局部血流特点导致外层髓质容易遭受缺氧损害,其中近端肾小管直端和髓袢升支粗段又是外髓中最易受损的部位。肾小管的损伤经历了一个由轻变重的过程。损伤初期,细胞形态及功能大致正常,但细胞内ATP减少,细胞膜能量依赖性泵功能活性下降,引起细胞内外离子和水的分布异常。继

之细胞器肿胀, Ca^{2+} 在胞浆积聚, 从而激活蛋白水解过程, 导致细胞骨架破坏和细胞死亡。细胞内钙积蓄还可使血管收缩, 系膜细胞收缩, 从而加重肾缺血。研究表明, 细胞损伤还与表皮生长因子有关。在 ARF 时, 表皮生长因子表达减少; 而在 ARF 恢复期, 肾小管上皮细胞的表皮生长因子及其受体的表达明显增多, 血肌酐水平及钠滤过分数下降。表皮生长因子可能通过以下环节对肾功能产生影响: ①增加 DNA、RNA、蛋白质和透明质酸的合成, 促进肾脏细胞的修复与再生; ②通过影响 PG 的生成来调节肾血流和 GFR; ③调节肾小管上皮细胞对离子和营养物质的转运。

肾小管上皮细胞损伤使细胞极性改变, 紧密连接损坏, 原尿渗入细胞间质。肾小管上皮细胞变性、坏死, 肾小管基底膜断裂, 又进一步促使肾小管内液返漏入间质, 造成肾间质水肿, 并压迫肾小管, 阻碍原尿通过(原尿返漏学说)。变性、坏死的肾小管上皮脱落入管腔内, 与近端肾小管刷毛缘脱落的纤毛形成囊泡状物, 并与管腔液中的蛋白质共同形成管型, 阻塞肾小管(阻塞学说)。阻塞的肾小管上段的管腔内压增高并扩张, 使肾小球囊内压增高, GFR 减少, 从而引起少尿。

总之, ARF 的发生为一复杂过程, 未知因素仍然很多。在 ARF 的初期和功能性肾衰, 肾血管收缩使肾血流减少起重要作用。在肾衰持续期, 肾小管病变的作用可能更加重要, ARF 的可能发病机制总结于图 18-3。

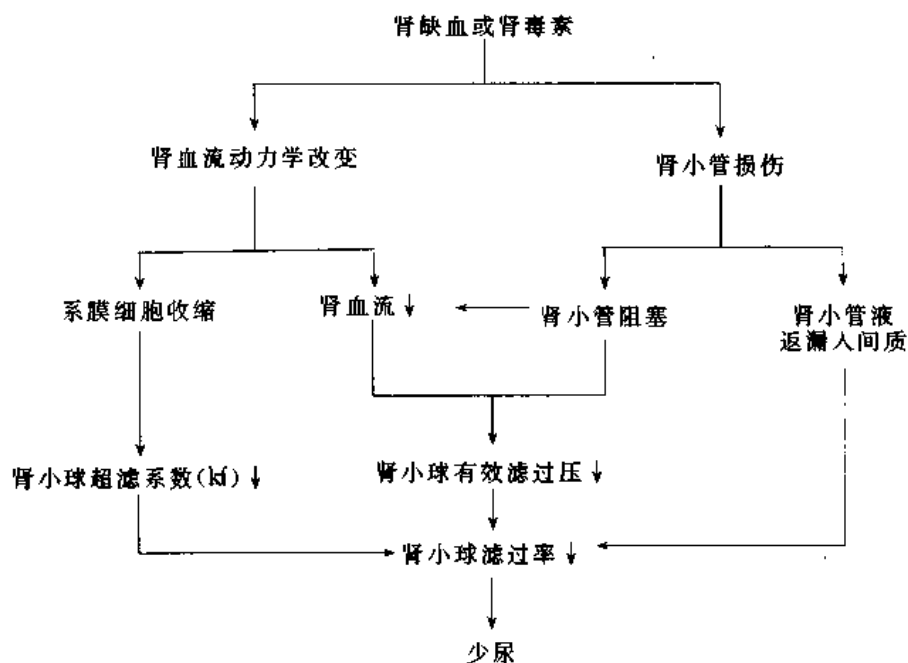


图 18-3 急性肾功能衰竭发病机制示意图

三、临床经过与表现

(一) 少尿型急性肾功能衰竭

少尿型 ARF 一般都经历少尿期(或无尿期)、多尿期和恢复期三个阶段。

1. 少尿期(oliguric phase) 在缺血、休克、创伤、毒物等损害因素侵袭后 1~2 天内, 病人出现少尿(oliguria), 尿量少于 400ml/d 或无尿即尿量少于 50ml/d。少尿期平均持续

1~2周,超过1个月常提示有广泛的肾皮质坏死。由于病因和发病机制不同,功能性肾衰和 ATN 虽然都有少尿,但尿液改变有明显差别,这是临床鉴别诊断的重要依据。两型肾衰的尿液变化总结于表 18-2。

表 18-2 急性肾功能衰竭少尿期尿液改变

	功能性肾衰	器质性肾衰
尿比重	>1.020	<1.015
尿钠	<20mmol/L	>40mmol/L
尿渗透压	>500mOsm/L	<350mOsm/L
尿/血肌酐	>40	<20
肾衰指数	<1mmol/L	>1mmol/L
钠排泄分数	<1%	>2%
尿常规	正常	蛋白尿、颗粒和细胞管型、变性坏死肾小管上皮细胞、红细胞、白细胞

$$\text{注:肾衰指数} = \frac{\text{尿钠}}{\text{尿肌酐/血肌酐}} \quad \text{钠排泄分数} = \frac{\text{尿钠/血钠}}{\text{尿肌酐/血肌酐}} \times 100\%$$

(1)氮质血症:由于体内氮源性代谢废物不能由肾脏充分排出,而且蛋白质分解代谢又常常增强,因此血中尿素、肌酐等非蛋白含氮物质的含量急剧增高,称为氮质血症(azotemia)。如果伴有感染、中毒、创伤和横纹肌溶解症等,血中的非蛋白氮水平则上升更快。

(2)水钠潴留:ARF 时肾脏排尿严重减少,体内分解代谢增强,内生水增多,可引起体内水钠潴留。在发病初期,由于未严格限制水的摄入,可出现水肿。休克、创伤等肾衰的动因还使细胞膜钠泵活性下降,导致细胞外钠向细胞内转移,加上饮食限钠,可引起稀释性低钠血症。细胞外液低渗使水分向细胞内转移,又会引起细胞水肿,严重者可并发脑水肿、肺水肿和心功能不全。

(3)电解质紊乱:即使没有外源性钾摄入,无尿期病人也可出现高血钾,血钾浓度平均每天增加 0.5~1.0mmol/L。引起高血钾的原因为:尿钾排出减少;组织损伤、溶血、酸中毒等因素使细胞内钾大量外释;摄入富含钾的食物或输入库存血等。高血钾可以引起心律不齐、室颤甚至心跳骤停,是 ARF 患者少尿期的首位死因。

除了高钾和低钠外,还可发生低血钙、高血磷和高镁血症。

(4)代谢性酸中毒:系肾脏排酸保碱功能障碍所致,具有进行性、不易纠正的特点,感染及组织破坏可加重酸中毒。

(5)内分泌异常:低钙血症可引起 PTH 分泌增多,后者又抑制肾脏活性维生素 D 的生成,使之水平下降。肾功能急剧减退还引起对降钙素的降解减少,因此血浆降钙素水平升高。ARF 时,血清总甲状腺素(T₃和 T₄)、卵泡刺激素、睾丸素及 EPO 水平下降,黄体激素正常,ADH、胃泌素、泌乳素、生长激素及肾素-血管紧张素-醛固酮水平增高。当肾功能恢复后,这些激素水平均可恢复到正常水平。

少尿期是 ARF 发病过程中的最危险阶段,其持续时间长短关系到预后。持续愈久,预后愈差。

2. 多尿期 尿量进行性增多是肾功能逐渐恢复的信号,当尿量增加到大于400ml/d,标志着病人已进入多尿期。典型的尿量每天增加1倍,到第3天可达1 000ml/d,6~7天后可达3 000ml/d~5 000ml/d。一般地讲,少尿期体内蓄积的水分和尿素氮越多,多尿期尿量也较多。但此期肾功能尚未完全恢复,GFR仍低于正常,肾小管上皮细胞的功能也不健全,氮质血症、高钾血症和酸中毒不能很快得到纠正。多尿1周后,血尿素氮和肌酐开始下降,尿毒症状逐渐改善。

由于该期中有大量水和电解质随尿排出,可出现脱水、低血钾、低血钠等电解质紊乱,如不及时给予补充纠正,患者仍可死于脱水和电解质紊乱。多尿期平均持续约1个月左右。

3. 恢复期 多尿期后肾小管上皮细胞再生、修复,肾功能逐渐恢复。此期病人的尿量和血中非蛋白氮含量都基本恢复正常,水、电解质和酸碱平衡紊乱也都消失。肾功能的恢复约需半年到1年时间,绝大多数病人能恢复到维持生活及从事一般劳动,少数患者遗留不同程度的肾功能损害,呈慢性肾功能不全,有的甚至需长期透析以维持生命。

(二) 非少尿型急性肾功能衰竭

非少尿型ARF不表现出少尿或无尿,患者平均尿量在1 000ml/d左右,其检出率有增多的趋势。非少尿型ARF的致病因素与少尿型不同,多数由肾毒性物质所引起,尤其以氨基糖甙类抗生素及造影剂的应用者为多见。本型患者临床症状较轻,病程相对较短,并发症少,病死率也低,预后较好。但由于尿量不少,容易被临床忽视而漏诊。

非少尿型ARF病理损害较轻,GFR下降程度不严重,肾小管部分功能还存在,但尿浓缩功能障碍,所以尿量较多,尿钠含量较低,尿比重也较低。尿沉渣检查时细胞和管型较少,但仍有氮质血症。

少尿型和非少尿型ARF可以相互转化:少尿型经利尿或脱水治疗有可能转化为非少尿型;而非少尿型如因漏诊或治疗不当,可以转变为少尿型。非少尿型向少尿型的转变,表示病情在继续恶化,预后将更加严重。

四、防治的病理生理学基础

(一) 病因学防治

目前还不能做到有效地防止ATN的发生,但对某些病例采取一定的预防性措施,在预防疾病的发生上仍有重要意义。首先应当积极纠正和治疗引起ARF的原发病或致病因素,如抗休克,抗感染,预防DIC的发生,积极补充血容量,纠正水电解质和酸碱平衡紊乱,治疗肾脏疾病,恢复肾血流供应,解除尿路阻塞。要清除肾毒性物质,停止使用干扰肾脏灌注或有肾毒性的药物。对于所有用药剂量都应根据肾衰的指标进行调整,以免对肾脏造成新的损害。

近年来开始重视针对ATN的发病环节开展治疗,如应用腺嘌呤核苷酸类药物、氧自由基清除剂和钙离子阻滞剂,其目的在于保护细胞,促进损伤细胞的修复和再生。

(二) 利尿治疗

在血容量恢复、休克纠正后如尿量仍不增加,提示肾脏已经受损,可能已由肾前性氮

质血症发展为 ATN, 此时应及时采取利尿治疗, 例如应用甘露醇、速尿等利尿剂, 可收到良好效果。

1. 甘露醇具有渗透性扩容作用, 可降低血液粘滞度, 并使血管内皮细胞水肿减轻, 血管阻力降低, 因此可改善肾血循环。同时还能降低缺血肾引起的肾素分泌, 可保持一定的尿量。

2. 渗透性利尿作用可增加毒素的排出, 有助于阻塞肾小管的色素和蛋白管型的清除。

3. 渗透性作用使肾小管上皮细胞及肾间质的水肿减轻, 因而可减轻肾小管阻塞。

利尿剂也有一定的毒副作用, 在类型选择和剂量控制上应给予适当注意。

(三) 一般性支持疗法

少尿期病人应注意“量出为人”原则, 控制液体的摄入。由于电解质紊乱、高钾血症是少尿期的主要死因, 应将血钾控制在 6mmol/L 以下。ARF 还有低钠、低氯, 也应予以纠正, 但这种补充主要依靠饮食摄取。在多尿期要注意防止脱水和电解质紊乱, 多尿期 1 周后视血尿素氮和肌酐的下降情况, 可逐渐增加饮食中蛋白质的摄入量, 以促进肾细胞修复与再生。恢复期病人无须进行特殊治疗, 主要应避免使肾脏再次受损, 应用药物需要小心。

(四) 透析治疗

透析疗法是抢救 ARF 最有效措施, 可使患者度过少尿期、降低死亡率和缩短病程。透析治疗主要包括腹膜透析和血液透析, 它可尽早去除体内过多的水分, 避免水中毒; 预防和纠正高钾血症和代谢性酸中毒, 稳定内环境; 排出体内有害物质, 减轻细胞损伤和脏器病变。凡一般性支持疗法无效, 出现少尿 2 天, 或有氮源性代谢废物滞留, 出现尿毒症症状, 或血钾增高有代谢性酸中毒, 应进行透析。原则上透析应尽早进行, 即使在多尿期也可考虑, 因为有助于减少并发症, 恢复肾功能。

腹膜透析方法简便、安全、经济, 不需要特殊设备, 只要严格无菌操作, 可列为首选的透析方法。

(五) 其他

少尿期病人因限制入量会出现营养不良, 因此营养维持十分重要。营养疗法可维持机体的营养供应和正常代谢, 提高存活率, 有助于肾细胞的修复与再生。必须保证每天至少 100g 碳水化合物, 不能口服者应静脉注射高渗葡萄糖, 以提供热量, 同时补充一定量蛋白质, 补充必需的氨基酸, 维持正氮平衡, 减少体内蛋白质分解代谢, 减轻氮质血症和高血钾。雄性激素例如睾丸酮和炔诺酮龙可以降低蛋白质的分解代谢, 尤其是对女性患者比较有效。

感染是 ARF 的常见原因, ARF 又极易合并感染或使感染恶化, 因而控制感染极为重要。在应用抗生素时应避免肾毒性, 并注意肾功能情况及透析等因素的影响。

ARF 时由于肾释放 EPO 减少, 红细胞滤出增多, 或血小板失衡引起出血, 均可能引起贫血, 但程度不如慢性肾衰时的贫血严重, 除非有大失血和溶血。输血可使贫血暂时得到改善, 也可用 EPO 纠正贫血。

第三节 慢性肾功能衰竭

由于各种慢性肾脏疾病进行性、不可逆性地破坏肾单位,使肾功能逐渐减退,在经过一段相对较长的发展过程后出现以代谢废物潴留,水、电解质与酸碱平衡紊乱以及某些内分泌功能异常为主要表现的一种综合征,称为慢性肾功能衰竭。CRF 常常是肾脏及肾脏相关疾病的最终归宿,从原发病到引起肾功能衰竭,短则数月,长则数十年,其长短取决于许多因素。肾功能的减退系纤维疤痕组织代替了功能性肾单位所致。在我国,每百万人群中每年约有 90~100 人发生肾功能衰竭。

引起 CRF 的病因多种多样,包括原发性肾脏病和继发性肾脏病,毒素、炎症、缺血或退行性病变均可损害肾单位。在原发性肾脏病中,以慢性肾小球肾炎最常见,其次为间质性肾炎。在继发性肾脏病中,常见于糖尿病肾病和高血压肾病。近年来继发性因素的比例有升高趋势,在美国约 36% 和 30% 的 CRF 可分别归因为糖尿病肾病和高血压肾病,慢性肾小球肾炎位居第三。由于糖尿病和高血压的发病率还在不断增加,而原发性肾脏病相对稳定,因此,继发性肾病在 CRF 中的作用正愈来愈受到普遍重视。

一、发病过程

各种疾病引起 CRF 的过程,是一个非常缓慢和逐渐发展的过程,这是由于肾脏具有强大的储备、代偿能力。临床上根据肾功能损害的程度不同,将这一过程分成四个阶段。

(一) 肾功能不全代偿期

慢性肾病进行性破坏肾单位时,肾脏的储备能力逐渐降低。当不到半数的肾单位受损,内生性肌酐清除率(creatinine clearance)在正常值的 30% 以上时,肾功能仍可进行代偿。此时肾脏的排泄和调节功能尚能维持内环境的稳定,血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和肌酐(creatinine)多在正常范围,临床上无症状。但肾功能的适应范围缩小,如果钠、水、钾的负荷突然加大,可出现内环境异常。

(二) 肾功能不全失代偿期

当超过 50% 肾单位受损,内生性肌酐清除率降至正常值的 25%~30% 时,肾排泄和调节功能下降,即使在正常饮食条件下,也可出现轻至中度的氮质血症和酸中毒。由于肾浓缩功能减退,可有多尿和夜尿。另外还可出现乏力、轻度贫血、食欲减退等症状。上述现象有时又称为肾功能不全(renal insufficiency)。CRF 在临床上首先表现为肾功能不全。

(三) 肾功能衰竭期

内生性肌酐清除率降至正常值的 20%~25% 时,有较重的氮质血症,血肌酐和 BUN 均升高,夜尿多,病人出现严重贫血和尿毒症部分中毒症状,包括头痛、恶心、呕吐、腹泻、全身乏力等,并伴有代谢性酸中毒、钙磷代谢紊乱和水电解质紊乱。

(四) 尿毒症期

内生性肌酐清除率降至正常值的 20% 以下,酸中毒明显,出现全身性严重中毒症状。有时又称终末期肾病(end-stage renal disease)。

CRF 的分期总结于表 18-3,肾脏功能下降与 CRF 病情进展之间的关系见图 18-4。

表 18-3 慢性肾功能衰竭的分期

分期	GFR (ml/min)	BUN (mmol/L)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	临床症状
肾功能不全代偿期	>50	<9	<178	除原发病外,无特殊症状
肾功能不全失代偿期	25~50	9~20	178~445	乏力,轻度贫血,夜尿增多,消化道不适
肾功能衰竭期	<25	20~28	451~707	贫血,代谢性酸中毒,低钙、高磷、高氮和低钠血症
尿毒症期	<10	>28.6	>707	尿毒症各种症状

注: BUN 水平受多种因素影响,尤其与蛋白质的摄入有关,因此不能单独作为评价肾功能的指标。血肌酐水平比较稳定,但老人、肌肉减少的病人水平偏低,应结合临床评估。

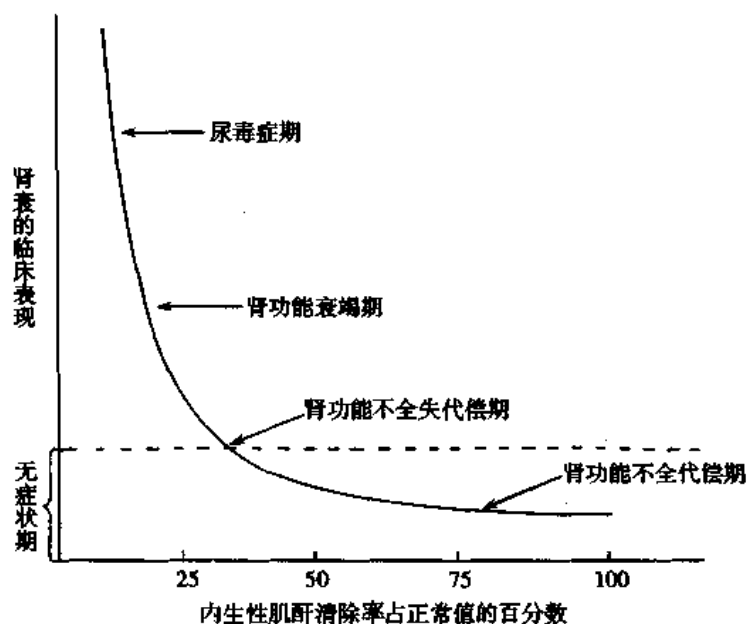


图 18-4 慢性肾功能衰竭的临床表现与肾函数的关系

二、发病机制

无论何种病因引起 CRF 的发生,实际上是一种肾单位不断损伤、日渐恶化,使肾功能进行性减退,直至发展成终末期肾衰为止的过程。而残存部分肾单位称健存肾单位 (intact nephron), 发生代偿性肥大,其功能基本正常,但随着疾病的进展,健存肾单位日益减少,临床出现肾功能障碍,即由代偿转入失代偿。健存肾单位数目决定肾功能障碍的程度。肾单位损伤主要有两种形式:

(一) 肾小球硬化

1. 肾小球基底膜通透性改变 各种病因引起的肾损伤中均可见肾小球基底膜通透性增高。这种变化的结果,使系膜细胞过度负荷、受损并增生,又引起系膜基质过度增生,导致肾小球硬化 (glomerulosclerosis)。基底膜通透性增加还使蛋白滤出增多,并超出近端肾小管的重吸收能力,不仅引起蛋白尿 (proteinuria),还会在远端小管形成管型,导致小管阻塞、扩张和小管压力上升,小管基底膜破裂,引起小管间质损伤。

肾小球硬化还与脂代谢异常有关。在高胆固醇血症、必需脂肪酸缺乏、卵磷脂胆固醇酰基转移酶缺乏患者,可出现局灶性节段性肾小球硬化。

2. 残存肾小球血液动力学改变 肾脏病变使肾实质减少,引起残存肾单位肾小球血液动力学发生变化,表现为肾小球毛细血管内压力和流量增加,使单个肾小球滤过率增加。肾小球的高灌注和过度滤过,是对肾单位缺损的一种代偿适应,为维持生命活动所必需。但是肾小球的高灌注和过度滤过(glomerular hyperfiltration)又会使健存肾单位进一步损害。

(二) 小管间质损伤

肾功能障碍不仅累及肾小球,与小管间质的变化也有很大关系,可引起小管间质损伤(tubulointerstitial injury)。在代偿期每个残存肾单位都发生代偿性肥大,耗氧量增加,反映其代谢增强,这可能与肾生长因子增加、溶质滤过负荷增加、脂质过氧化作用增强、酶活性增强、细胞内 Ca^{2+} 增多等因素有关。肾小管的高代谢引起残存肾单位内氧自由基生成增多,自由基清除剂减少,因此脂质过氧化作用增强,细胞和组织损伤,导致肾单位进行性损害。炎性细胞释放各种生物活性物质以及成纤维细胞分泌 I 型和 III 型胶原,使间质纤维化,肾小管萎缩。

部分肾单位废弃后,又引起残存肾单位功能亢进,结果使之更易遭受伤害,从而导致新一轮的肾单位损伤。如此恶性循环,肾单位不断丢失,GFR 不断下降,最终引起肾单位进行性废弃。

三、功能代谢变化

虽然 CRF 的发病呈现慢性经过和逐渐发展的特性,但临床表现与 ARF 基本相似,包括氮质血症、水、电解质及酸碱平衡失调、贫血和出血倾向。除此以外,还可见尿毒症毒素作用和骨代谢异常等。

(一) 水、电解质及酸碱平衡失调

1. 水平衡失调 正常人对尿的浓缩能力很强,其渗透压最高可达 $1200\text{mOsm/kg}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 。一般人体每天须排除溶质约 450mOsm ,至少需产生尿液 375ml/d ,否则无法将体内的溶质全部排出。CRF 时伴随 GFR 下降,尿渗透压也在减少,机体每天要排出 450mOsm 溶质,必须以增加尿量作为代偿,临床表现为稀释尿和夜尿多。正常成人每日尿量约为 1500ml ,白天尿量约占总尿量的 $2/3$,夜间尿量只占 $1/3$ 。CRF 时水代谢紊乱最早出现的症状之一为夜尿(nocturia),即夜间解尿次数增多,尿量 $>750\text{ml}$ 。当 $\text{GFR} < 40\text{ml/min}$ 时约 $2/3$ 患者有夜尿,若 $\text{GFR} < 30\text{ml/min}$ 几乎全部患者都有夜尿,夜尿量可达 1500ml 甚至更多,尿比重低且固定,并可出现多尿(polyuria)。每 24 小时尿量超过 2000ml 时称为多尿。产生多尿的原因与剩余肾单位的高滤过,使原尿生成增多,加上原尿中溶质多、流速快,产生渗透性利尿、肾浓缩功能减退以及 ADH 的分泌调节改变等因素有关。

当肾单位极度减少, $\text{GFR} < 5\sim 10\text{ml/min}$,便不再有夜尿增多和多尿,开始出现少尿。若 24h 尿量 $< 400\sim 600\text{ml}$ 表示肾功能衰竭已属晚期,此时应动态观察病人水平衡情况,过多饮水或不加区别地限制水摄入,既可出现水潴留也可出现脱水。

由于肾脏已失去调节水的能力,若进水过多过快,易出现水潴留,导致心力衰竭等。

当病人有继发感染、发热、呕吐、腹泻等,易引起水丢失,如不及时适当地补充,又可能出现血容量不足,GFR下降,BUN上升,加重尿毒症,形成恶性循环。

2. 电解质紊乱

(1)钠平衡失调:CRF患者肾脏调节钠平衡的能力虽有下降,但血钠水平在较长时间内仍可保持正常,此系通过肾小球滤过与肾小管重吸收之间的调节、细胞外液的容量改变、心房利钠肽和ADH作用的结果。然而这种代偿机制极其有限,钠平衡余地缩小。随着肾衰进展,肾贮钠能力受到损害,可引起缺钠,其机制为:肾小管对醛固酮反应性下降,对钠重吸收能力减退;尿素氮、肌酐的增高,产生渗透性利尿作用加重缺钠;尿毒症的恶心、呕吐、腹泻也可引起钠丢失。缺钠使细胞外液和有效血容量减少,因而进一步降低GFR,加重尿毒症。所以对CRF病人,除非有明显钠水潴留症状,不应常规限钠摄入。

另一方面,CRF晚期由于肾失去钠调节能力,常可见尿钠排出减少,引起高血钠。如果此时钠摄入过多,又极易出现钠水潴留。因此,亦应注意避免突然增加钠负荷。

(2)钾平衡失调:CRF病人只要尿量不减少,血钾可长期维持正常。即使GFR降低至5~10ml/min时,通过远曲小管和集合管的强力泌钾作用,以及增加粪便排钾,一般仍能使血钾正常。但是这种钾平衡的维持也有一定限度。由于CRF时尿中排钾量相对固定,和摄入量无关,因此如摄钾过多,或合并感染、酸中毒、溶血、顽固性便秘等便可发生高血钾。反之,如进食过少或兼有呕吐腹泻,可出现严重的低钾血症。当CRF进入晚期,血钾常升高,主要见于少尿、代谢性酸中毒和高组织分解状态的病人。

(3)钙磷平衡失调:CRF时往往有血磷增高和血钙降低。

1)高血磷:正常人体60%~80%的磷由尿排出,在肾功能不全期尽管肾小球滤过率下降,血磷浓度上升,但由于钙磷乘积为一常数,血钙减少可刺激甲状旁腺分泌PTH,后者可抑制肾小管对磷的重吸收,使磷排出增多,使血磷仍不明显升高。但在肾功能衰竭时,肾小球滤过率低于30ml/min,继发性PTH分泌增多已不能使磷充分排出,故血磷水平显著升高。而PTH增多又加强溶骨过程,使骨磷释放增多,从而形成恶性循环。

2)低血钙:其原因有:①钙摄入不足。病人因厌食、呕吐、进食少,导致钙的摄入不足,体内毒性物质的滞留也可使小肠粘膜对钙的吸收减少。②血磷升高。血浆 $[Ca] \times [P]$ 为一常数,肾功能不全时出现高磷血症,必然引起血钙下降。血磷增高还使磷从肠道排出增多,从而与食物中的钙结合成难溶解的磷酸钙排出,妨碍肠道中钙的吸收。③维生素D代谢障碍。肾脏病变使1,25-二羟胆钙化醇生成减少,使肠粘膜对钙的吸收减少,肾小管对钙磷重吸收减少。④PTH增多。肾脏病变导致对PTH灭活减少,血钙下降还会引起继发性甲状旁腺机能亢进。PTH分泌增多,可抑制肠道对钙的吸收,促使血钙降低。

CRF时血钙虽然降低,但很少出现手足搐搦,主要因为病人常伴有酸中毒,使血中结合钙趋于解离,游离钙浓度得以维持。另外 H^+ 也有直接抑制神经肌肉应激性的作用。因此,在纠正酸中毒时要注意防止引起低钙抽搐。

3. 代谢性酸中毒 肾是人体调节酸碱平衡的重要器官之一,主要通过重吸收碳酸盐和排泄酸性物质来完成。当GFR降至20ml/min时,人体出现轻度代谢性酸中毒。随着肾功能进一步减退,则酸中毒进一步加重。CRF时发生代谢性酸中毒的原因如下:

(1)酸性代谢产物的潴留:一般酸性产物的产生并不增多,主要是由于肾小球滤过的

减少而在体内潴留,特别是硫酸、磷酸等在体内积蓄。

(2)肾小管重吸收 HCO_3^- 能力显著降低:这不仅因为肾小管本身功能减退,还与渗透性的利尿作用、血 PTH 升高、高钾时重吸收减少、细胞外液扩张、尿钠排出增多等因素有关。

(3)肾小管泌氢功能受损:CRF 时离子泵数目(HCO_3^- - Cl^- 交换泵、 Na^+ - H^+ 交换泵和 NH_4^+ - Na^+ 交换泵)减少, H^+ 交换能力减低,肾小管对 H^+ 的排出减少,体内 H^+ 潴留。

慢性肾脏病可有两种形式的代谢性酸中毒。当 $\text{GFR} < 25\text{ml/min}$ 后,血 HCO_3^- 降至 15mmol/L 时,AG 可达 20mmol/L ,为 AG 增高型酸中毒。另一类型常见于间质性肾炎,AG 正常,为高氯性酸中毒。

(二) 氮质血症

肾功能衰竭时,由于 GFR 下降,含氮的代谢终产物如尿素、肌酐、尿酸等在体内蓄积,因而血中非蛋白氮(non-protein nitrogen, NPN)的含量增加($>28.6\text{mmol/L}$,相当于 $>40\text{mg/dl}$),称为氮质血症(azotemia)。

正常成人清晨空腹血液中 NPN 含量为 $14.3 \sim 25.0\text{mmol/L}$,其中 BUN 为 $3.57 \sim 7.14\text{mmol/L}$ 。随着 NPN 增加,BUN 所占的比例不断增加,甚至可达 $80\% \sim 90\%$ 。血中 BUN 的测定虽可反映肾小球的滤过功能,但 GFR 必须降至正常的 $1/2$ 以上时,BUN 才会增高,所以 BUN 浓度的变化并不是反映肾功能改变的敏感指标,其水平还与外源性(蛋白质摄入量)与内源性(感染、肾上腺皮质激素的应用、胃肠出血等)尿素负荷的大小有关,在根据 BUN 值判断肾功能变化时,需做认真的鉴别。

肌酐来源于体内肌酸和磷酸肌酸的非酶性转化,其血浆浓度和蛋白质摄入量无关。肌酐能自由经肾小球滤过,在肾组织内不被代谢,也不被肾小管吸收,只是近曲小管能分泌少量。与 BUN 相似,在 CRF 早期血浆肌酐浓度变化同样不敏感,晚期明显升高。临床上常用肌酐清除率作为检测 GFR 的指标,因为肌酐清除率与 GFR 的变化具有平行关系。
$$\text{肌酐清除率} = \text{尿肌酐浓度} \times \text{每分钟尿量} / \text{血浆肌酐浓度}$$

CRF 时血浆尿酸(uric acid)也可升高,但往往是 GFR 已经降得比较显著,而血浆尿酸浓度升高并不明显,这主要与肾远曲小管分泌尿酸增多和肠道尿酸分解增强的代偿有关。

(三) 肾性高血压

肾性高血压是指由各种肾脏疾病引起的高血压,以此区别于由肾动脉狭窄所引起肾血管性高血压。CRF 患者血压升高系多种因素所致,其中 $80\% \sim 90\%$ 病例由血容量增高所引起,称容量依赖型高血压;因肾素-血管紧张素-醛固酮活性增高的肾素依赖型高血压只占 $5\% \sim 10\%$ 。肾性高血压的确切机制还不完全清楚,可能与下述因素有关:

1. 钠水潴留 肾脏疾病时因排钠功能降低常有钠潴留,晚期 CRF 患者的血压水平和钠平衡有直接关系。钠潴留继发水潴留,使血容量增加,静脉系统和肺循环负荷增加,心脏收缩加强,心输出量增多,动脉系统灌注压升高,反射性地引起血管收缩,使外周阻力增加,血压升高。钠潴留促进儿茶酚胺的合成,为交感神经末梢提供更多的介质。钠潴留虽然对 RAS 有抑制作用,但血管壁内钠含量增加会影响其弹性,因此对各种加压激素(去甲肾上腺素、血管紧张素、血管加压素)的缩血管作用更加敏感,效应更强。

2. 肾素-血管紧张素系统活性增强 在某些肾疾病患者(以肾动脉狭窄和肾小球肾炎最为典型),由于肾缺血激活了RAS,产生强烈的血管收缩作用。它能刺激醛固酮分泌,增加肾小管对钠的重吸收,使钠潴留。它还引起口渴和需要饮水的感觉,促进儿茶酚胺和加压素的作用,引起高血压。

3. 肾脏分泌的扩血管活性物质障碍 研究表明,在肾性高血压患者尿中,激肽释放酶排泄量及其活性均低于正常,而且与肌酐清除率呈正相关,提示激肽释放酶-激肽和前列腺素系统障碍可能参与肾性高血压的发生,但详细机制尚待研究。另外,利钠激素、加压素、内源性洋地黄样物质等可能通过调节血管张力,影响钠水排泄,与其他血管活性物质协同作用等不同环节,参与肾性血压增高的发病过程。

出现高血压后又使肾功能进一步减退,肾功能减退又使血压继续升高,造成恶性循环。

(四) 血液系统损害

CRF发展至终末期可并发血液系统的多种异常,尤以贫血、出血最为常见,其次也可发生白细胞系统的变化。

1. 肾性贫血 贫血(anemia)是CRF最常见的并发症,部分患者以贫血为首发症状而就诊。肾性贫血的机制为:

(1)促红细胞生成素缺乏:90%EPO由肾脏产生,10%左右由肝脏产生。由于肾实质破坏,EPO产生、分泌减少,即使有贫血、缺氧的刺激,EPO的含量也远低于一般贫血,因此有EPO的绝对或相对不足。

(2)红细胞抑制因子的作用:尿毒症患者血浆中存在能够抑制红细胞生成的物质,如精胺和多胺精胺、PTH、核酸酶等,它们能抑制血红蛋白的合成和红系干细胞的增殖,干扰EPO活性。

(3)红细胞破坏增加:尿毒症血浆中可能含有一些能干扰红细胞磷酸戊糖旁路系统酶活性的物质,使NADP生成减少,谷胱甘肽减少,细胞膜脂质过氧化反应增强,红细胞溶解。胍类物质可引起溶血,PTH可使红细胞脆性增加,易于溶血。此外,肾衰时可伴有脾功能亢进,也是引起肾性贫血的原因之一。

(4)铁缺乏:CRF患者长期低蛋白饮食,营养不良,血浆蛋白质减少,造血原料不足,如铁、叶酸的缺乏,也是造成贫血的原因。

(5)铝中毒:CRF时由于滤过功能障碍,血中铝不能有效排除;或为纠正高血磷而应用铝制剂;或透析用水处理不严,含铝量过高等,均可导致铝负荷过重,甚至铝中毒。铝可抑制铁整合酶和尿卟啉脱羧酶,抑制血红素的合成;铝与转铁蛋白结合可影响铁的转运,并与转铁蛋白结合后进入细胞,抑制干红细胞增殖。铝中毒引起的贫血为小细胞低色素性贫血。

(6)失血:肾功能衰竭患者常有出血倾向与出血,因而可加重贫血。

2. 出血倾向 急、慢性肾衰患者都有出血倾向,表现为淤斑、紫癜、鼻衄和胃肠道粘膜出血。肾衰出血多不严重,但若有颅内出血则预后不佳。肾衰患者的血小板数量一般正常,血小板功能异常是出血的主要原因。尿毒症毒素如胍基琥珀酸、酚、酚酸等可损害血小板粘附,抑制血小板聚集,抑制PF₃释放,在肾衰患者可见TXA₂减少,PGI₂增加,血小

板表面的精氨酸加压素受体减少等,这些因素均可导致血小板功能障碍。

(五) 肾性骨营养不良

肾性骨营养不良(renal osteodystrophy)又称肾性骨病,是指 CRF 时所伴随的代谢性骨病、甲状旁腺亢进骨病、低转化骨病(包括软骨病和动力缺陷性骨病)、混合性骨病、铝性骨病和骨外软组织钙化。其发病机制如下:

1. 维生素 D 代谢障碍 在肾衰早期 GFR 降至 50~60ml/min 时,1,25-二羟胆钙化醇的合成即受到损害,但此时高磷的抑制作用更加重要。控制磷摄入可恢复 1,25-二羟胆钙化醇的合成。肾衰晚期肾脏严重毁损,活性维生素 D 水平剧减,即使控制饮食也不能刺激肾脏的有效合成,导致肠对钙磷吸收发生障碍,肾小管对钙磷重吸收减少,骨组织和软骨矿化发生障碍。活性维生素 D 可防止铝在骨中沉积,它的缺乏可使铝性骨病易感性增高。

2. 钙磷代谢障碍和继发性甲状旁腺功能亢进 肾衰早期血磷血钙虽可正常,但以 PTH 分泌增加为代价。随着肾功能减退,出现高磷血症和低钙血症,从而刺激甲状旁腺分泌大量 PTH。活性维生素 D 缺乏可能也是刺激甲状旁腺增生的重要因素。血磷增高可抑制活性维生素 D 合成,阻止 PTH 和维生素 D 在骨中的协同作用,抑制 PTH 介导的血钙升高。甲状旁腺亢进骨病时血磷水平高于正常,骨外软组织钙化也与细胞外磷酸盐升高有关。但透析性软骨病时血磷水平降低,可能肾衰晚期的高磷血症有预防软骨病的作用。在 CRF 晚期,血磷的波动大于血钙波动。低血钙与骨质疏松和软骨病有关,而高钙透析液则会加重骨外钙化。PTH 能促进骨吸收和骨形成,其水平增高与甲状旁腺亢进骨病密切相关。但肾衰患者切除甲状旁腺后,易患软骨病,可能与骨转化减弱、骨矿化减少有关。

3. 铝积聚 CRF 时铝在骨和甲状旁腺中的积聚可引起铝性骨病。铝不仅沉积于骨基质,也沉积于成骨细胞线粒体中。铝对成骨细胞增生、胶原蛋白合成以及羟磷灰石结晶形成和生长均有直接抑制作用。铝沉积于矿化骨与骨样组织交界面,能阻碍骨形成骨矿化。铝积聚与透析性软骨病密切相关,动力缺陷性骨病可能是软骨病的早期病变。

4. 酸中毒 体液 H^+ 浓度持续升高,引起骨盐动员来缓冲,因此酸中毒可促进骨盐溶解。酸中毒还能干扰 1,25-二羟胆钙化醇的合成,抑制肠对钙磷的吸收,致使血液中钙与磷水平下降,促进肾性佝偻病或骨软化症的发生。

第四节 尿毒症

在肾功能衰竭的终末期,由于代谢产物的堆积、肾脏的分解代谢以及内分泌调节失衡,引起一系列自体中毒症状并呈进行性衰竭,称为尿毒症。尿毒症是急性和慢性肾功能衰竭发展过程中的最严重阶段,是机体内多系统多脏器功能调节异常的结果。

一、发病机制

目前对尿毒症发病机制的认识主要集中在以下三方面:

(一) 尿毒症毒素

CRF 时体内有 200 多种物质的水平高于正常,其中部分物质具有毒性作用,被称为尿毒症毒素(uremic toxin),其共同特点为:①该物质已被确认存在于尿毒症患者的血浆内,并能进行定量测定。②该物质在血浆中的含量增高与尿毒症症状加重具有相关性。③降低血浆中的该物质浓度,尿毒症症状也随之减轻。④动物或体外试验均证明,该物质可引起尿毒症的类似变化。目前受到重视的尿毒症毒素有:

1. 尿素 尿素(urea)是人体内蛋白质代谢的主要终末产物,它是否为尿毒症毒素一直还有争议,但目前已被多数学者肯定。高浓度的尿素可引起厌食、头痛、恶心、呕吐、糖耐量降低和出血倾向等症状,体外实验表明,尿素可抑制单胺氧化酶、黄嘌呤氧化酶以及 AIP 对血小板第三因子的激活作用。尿素的分解产物—氰酸盐(cyanate)能与氨基酸氨基端结合,使蛋白质修饰为氨基甲酰衍生物,破坏细胞或酶的活性。突触膜蛋白发生氨基甲酰化后,使高级神经中枢的整合功能受损,产生疲乏、头痛、嗜睡等症状。氰酸盐的产生与尿素浓度、pH 值、温度有关。但肾功能正常时,即使摄入大量尿素,也不致引起氰酸盐升高。

2. 胍类 在氮源性代谢产物中,胍类化合物(guanidine)的产量位居第二,仅次于尿素。胍类化合物是某些氨基酸和肌酐的代谢产物,包括胍、甲基胍、二甲基胍、肌酐、肌酸酐、胍基乙酸、胍基琥珀酸和 1,3-二苯胍。胍类的生成途径并不十分清楚,精氨酸途径是唯一被证实与胍类合成有关的途径。正常情况下精氨酸主要在肝脏通过鸟氨酸循环生成尿素、胍乙酸和肌酐。CRF 晚期,这些物质的排泄发生障碍,精氨酸转而通过另一途径生成甲基胍和胍基琥珀酸。尿毒症时,多数胍类在血浆中积聚。胍类化合物能抑制大部分酶的活性,并通过氧化磷酸化脱偶联而抑制线粒体呼吸。体外研究发现,胍类化合物可使正常红细胞自溶。实验性胍中毒动物可出现血压增高,流涎,呕吐,腹泻,运动失调,肌肉震颤,痉挛,惊厥,情感淡漠,昏迷乃至死亡。

3. 胺类和酚类 尿毒症时,正常由肾脏排泄的肠道细菌代谢产物在体内积聚,产成毒性,其中包括胺类和酚类。胺类包括脂肪族胺、芳香族胺和多胺。脂肪族胺(甲胺、氨基乙醇等)可引起肌阵挛、扑翼样震颤和溶血,还可抑制某些酶活性。芳香族胺(苯丙胺、酪胺)可使脑组织和红细胞的耗氧减低,溶血增加,并能抑制琥珀酸盐的氧化、谷氨酸脱羧酶以及多巴羧化酶。多胺(精胺、腐胺与尸胺)与蛋白质和细胞具高度亲和力,在尿毒症的厌食、呕吐、共济失调、抽搐、低温和免疫缺陷中起一定作用。

酚类如甲酚、4-羟基苯丙酸等,可引起神经系统损害,主要是中枢神经系统的抑制,另外还能抑制 ATP 酶活性和肝、脑细胞活性。

4. 中分子物质 中分子物质是指分子量在 500~5 000D 的化学物质,但其化学本质还未确定,它们可以透过腹膜而不能透过血液透析时所用的赛璐珞膜。由于尿毒症症状和尿素、肌酐等小分子物质血浆水平之间常不一致,而腹膜透析对小分子的清除虽不及血液透析,但对症状的改善,尤其是神经系统症状的改善往往优于血透,因此推测中分子物质可能与尿毒症的发病机制密切相关。中分子物质可能与神经病变、红细胞生长受抑制、胰岛素与脂蛋白酯酶活性降低、血小板功能受损、细胞免疫功能低下、性功能障碍和内分泌腺萎缩等有关。中分子学说推动了有关血透膜的研究,能较好清除中分子物质的新型血透膜相继问世,提高了临床疗效。

尿毒症毒素的毒性作用各有特点,但引起细胞膜功能紊乱可能是最终的共同途径。

尿毒症毒素自身并没有引起肾单位损伤,而是在 CRF 发展成尿毒症的过程中,在体内不断积累,并成为引发尿毒症症状和机体损伤的主要因素。尿毒症毒素在发病学中虽然十分重要,但仅仅用它尚不能说明尿毒症的全部发病机制。

(二) 甲状旁腺激素

尿毒症时机体内分泌功能紊乱,主要表现之一为血浆 PTH 水平升高。引起 PTH 增高的原因有:①低钙血症刺激甲状旁腺明显增生,PTH 分泌增强。②肾脏清除降解 PTH 减少,血中 PTH 积聚。可见 PTH 的增高并非完全由于 GFR 下降、肾脏清除障碍的结果,它还是一种对低血钙进行“矫枉”的主动过程。然而 PTH 的增高可以促使细胞内钙含量增高,引起线粒体功能障碍,细胞死亡,机体广泛受损。因此,尿毒症时 PTH 增高可导致许多症状与体征的出现,最终表现为“矫枉失衡”。

尿毒症时 PTH 的毒性作用具有多重性:①PTH 可引起肾性骨营养不良;②PTH 能增加脑组织中钙含量,减慢神经传导速率,具神经毒性作用;③PTH 能抑制红细胞生成,增加其渗透脆性,抑制血小板聚集,因此与贫血和出血倾向有关。PTH 可抑制白细胞迁移,抑制中性多核粒细胞吞噬活性,抑制 B 细胞增殖和抗体生成,使患者容易遭受感染;④PTH 增高可造成心肌损害,血管扩张,血压下降;⑤软组织坏死是尿毒症严重并可危及生命的病变,这种病变只能在甲状旁腺次全切除术后方能治愈;⑥PTH 可增加蛋白质的分解代谢,使含氮物质在体内大量蓄积;⑦PTH 可引血胆固醇和甘油三酯水平增高。

(三) 铝

CRF 时可有血铝含量增高,由于 95% 的铝与血浆中不可透析的转铁蛋白结合,靠透析尚难以清除过量的血铝,因此尿毒症时有高铝血症。铝可在组织中积聚,并产生一系列临床中毒症状,包括透析性脑病、骨软化和小细胞性贫血。铝造成组织中毒的机制尚不清楚,可能与铝能影响镁、钙与相应蛋白质的结合,使之活性受抑。受铝影响的酶有:己糖激酶、腺苷酸环化酶、血浆铜蓝蛋白、 Mg^{2+} -ATP 酶、磷酸二酯酶等。铝对细胞核有高度亲和力,形成脏器毒性作用,对脑组织尤其如此,引起透析性脑病。

二、功能代谢变化

在尿毒症时,不仅有前述 CRF 时的各种改变,还出现各系统的功能障碍和物质代谢紊乱。

(一) 神经系统

尿症患者常出现神经、精神方面的征候,发生率可高达 80% 以上,其主要表现形式有两种。

1. 尿毒症性脑病 常指急性或慢性肾功能衰竭患者出现的中枢神经系统症状和体征,当 GFR 降至正常 10% 时就可出现,表现为意识障碍,从而影响精神、运动、思考、记忆、语言、知觉、情感等各方面,急性患者的症状比慢性患者更重,如不及时处理可有癫痫发作,甚至死亡。本病发生机制尚不清楚,可能与某些毒性物质(如胍类和 PTH)蓄积, Na^{+} - K^{+} -ATP 酶和钙泵等活性降低,神经递质释放障碍等因素有关。

2. 周围神经病变 常为多发性的周围神经功能普遍消失,其特征是从远端向近端发展,先下肢后上肢,先感觉后运动再混合性的神经功能丧失。有感觉异常、疼痛或瘙痒感,

夜间尤甚,运动后消失,故病人常活动腿,称不安腿综合征(restless legs syndrome)。大多认为周围神经病变与尿毒症毒素滞留,尤其是中分子毒素有一定关系。肾衰时伴发的其他疾病也与之有关。

(二) 心血管系统

约有 80% 以上的尿毒症患者有心血管损害,因心血管并发症而死亡的可达 50%。由于透析技术的不断改进,尿毒症患者的 5 年存活率已提高到 50%~70%,但心血管并发症的发生率并未减少,而且仍然是主要的死亡原因。心血管系统的病变类型多种多样,包括动脉粥样硬化、高血压、尿毒症心包炎、尿毒症心肌病、缺血性心脏病、心律失常和心力衰竭。尿毒症心包炎是 CRF 晚期的常见并发症,与尿毒症毒素、水钠潴留、感染等因素有关。以往曾认为尿毒症患者出现心包摩擦音,即敲响了丧钟。透析疗法的出现使其预后有所改善。

(三) 呼吸系统

肺是尿毒症常见的受累器官之一。尿毒症可直接引起肺水肿、肺炎、钙化、肺纤维化和胸膜炎,也可通过心脏、血液、免疫等间接作用引起肺部并发症。代谢性酸中毒时呼吸加深加快,患者呼出气体有氨味,系尿素经唾液酶分解成氨所致。胸片可见肺门两侧出现对称型蝴蝶状阴影,称作尿毒症肺,与肺水肿、低蛋白血症、间质性肺炎、心衰有关。

严重患者可出现肺水肿,纤维素性胸膜炎或肺钙化等病变。肺水肿可能与心力衰竭、低蛋白血症、钠水潴留以及毒性物质所致的肺毛细血管通透性增高等有关。大约 20% 患者有纤维素性胸膜炎,这可能与尿毒症毒素损害胸膜以及炎症的发生有关。肺钙化由磷酸钙在肺组织内沉积所引起。

(四) 消化系统

尿毒症患者胃肠道损害多见。食欲减退是最常见的早期症状,以后出现恶心、呕吐、腹泻、口腔粘膜溃疡以及消化道出血等症状,其发生可能与消化道排出尿素增多有关。尿素经尿素酶分解生成氨,刺激胃粘膜产生炎症甚至溃疡。此外,肾实质破坏使胃泌素灭活减弱,PTH 增多又刺激胃泌素释放,导致胃酸分泌增多,促使溃疡形成。

(五) 内分泌系统

尿毒症时肾脏产生的激素分泌不足(如 EPO),同时降解清除激素的能力也下降(如 PTH)。另外,尿毒症病人体内可出现某些激素活性的抑制因子,如对生长激素介质的抑制;尿毒症还可引起靶组织抵抗某种激素的作用,例如由于胰岛素靶组织受损,即使胰岛素血浆水平增高,仍然发生葡萄糖不耐受性。尿毒症病人常有类似甲状腺功能减退的症状,体温偏低,对寒冷耐受力差,甲状腺肿的发病率也高。性功能常有损害,男性可出现阳痿和精子减少,女性可出现闭经和不育。导致性功能障碍的主要发病机制为血浆睾酮和雌激素水平降低,催乳素水平增高。

(六) 皮肤变化

瘙痒是常见症状,与尿毒症毒素、细胞外液与皮肤中的钙盐沉积生成高钙磷产物以及末梢神经感觉异常有关。尿毒症时皮肤呈灰黄色,与类胡萝卜素或尿色素沉着以及贫血有关。皮肤色素过多系促黑色素细胞激素过多,导致黑色素生成。尿素结晶在皮肤表面沉积形成尿素霜。

(七) 免疫系统

尿毒症患者常伴有免疫缺陷,表现为皮肤移植物存活期延长,对病毒易感,肿瘤发生率增高等。病人的细胞免疫失调,T淋巴细胞计数下降,功能缺陷,中性粒细胞吞噬和杀菌能力减弱。尿毒症患者常有异常的抗体反应,如针对流感或乙肝病毒的抗体生成减少,而其他的抗体可以正常。

(八) 代谢障碍

1. 糖代谢 大约50%~75%的尿毒症患者糖耐量降低,表现为轻型糖尿病曲线,但空腹血糖正常,不出现尿糖。给予外源性胰岛素后血糖仍延迟降低。提示患者有胰岛素拮抗物存在,使外周组织对胰岛素反应降低。

2. 蛋白质代谢 由于尿毒症毒素的影响,机体蛋白质合成障碍,分解增加。加之患者厌食,蛋白质和热量摄入不足以及尿蛋白丢失,造成负氮平衡和低蛋白血症。其特点是血清白蛋白和运铁蛋白减少,必需氨基酸水平降低。

3. 脂肪代谢 患者常有高脂血症,主要是血清甘油三酯增高。这是由于肝脏对甘油三酯的合成增加,也可能与PTH增高抑制了脂蛋白酯酶活性,使甘油三酯清除减少有关。

三、防治的病理生理学基础

(一) 去除加剧肾衰的可逆因素,防止肾功能进一步损害

注意饮食控制,控制糖尿病、高血压、慢性肾脏病和其他与CRF有关的疾病,从而防止肾实质的继续破坏,改善肾功能。控制感染,治疗贫血,避免使用血管收缩药物与肾毒性药物,及时纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱。

(二) 透析疗法

透析疗法包括血液透析(hemodialysis)和腹膜透析(peritoneal dialysis)疗法。

血液透析疗法(人工肾)系根据膜平衡原理,将尿毒症病人血液与含有一定化学成分的透析液同时引入透析器内,用透析膜将两者隔开,并促使两者通过半透膜进行物质交换,以达到动态平衡,从而使尿毒症病人体内蓄积的毒素和多余水分得以排除。内生肌酐清除率在10~15ml/min时开始透析,长期存活率增加。

腹膜透析的基本原理与血液透析法相同,但所利用的半透膜是腹膜而非人工透析膜。将透析液注入腹膜腔内,便可达到透析的目的。

(三) 肾移植

肾移植(renal transplantation)是治疗终末期CRF最为理想的方法。由于移植技术逐步提高,新免疫抑制剂的应用,移植肾的存活率已有明显提高。但目前存在供肾来源困难、移植肾被排斥及移植受者感染等问题,限制了肾移植的广泛开展。移植技术不断提高,更有效的免疫抑制剂的应用以及异种器官移植研究的进展,将使肾移植更广泛地应用于终末期肾衰及尿毒症治疗。

主要参考文献

1. 刘平,毕增祺,董德长等.急性和慢性肾功能衰竭.见王海燕主编.肾脏病学.第二版.北京:人民卫生出版社,1996:1341-1433

2. 钱家麟,汪关煜等. 肾功能衰竭. 见董德长主编. 实用肾脏病学. 上海:上海科学技术出版社,1999:697-784
3. 韩德五,尤家驊. 肾脏病理生理学. 见金惠铭主编. 病理生理学. 第四版. 北京:人民卫生出版社,1996:209-234
4. Hansen M. Pathophysiology: foundations of disease and clinical intervention. Philadelphia: Saunders. 1998; 516-541
5. Mitch WE. Warnock DG. 急性和慢性肾功能衰竭. 见白永权主译(Bennett, Plum. Eds). 西塞尔内科学. 第20版. 西安. 世界图书出版公司. 1999:800-806

索引

A

- 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase
abnormal chromosome numbers
abnormal wing discs
acid-base balance
acid-base disturbance
acid-base map
acidosis
actin binding protein
activated stage
activation
activator protein
activin
actual bicarbonate
acute lung injury
acute phase protein
acute phase response
acute psychogenic reaction
acute renal failure
acute respiratory distress syndrome
acute tubular necrosis
adaptor
agonal stage
alarm stage
alkalosis
alkylation
allelic loss
allergy
alveolar P CO_2
alveolar P O_2
alveolar ventilation
Alzheimer's disease
 α_2 -macroglobulin
 α -melanocyte-stimulating hormone
3 α -羟类固醇脱氢酶 348
染色体数目异常 7
异常翼盘 261
酸碱平衡 131
酸碱平衡紊乱 131
酸碱图 153
酸中毒 138
肌动蛋白结合蛋白 37
活化期 342
激活 238
激活物蛋白 86
活化素 36
实际碳酸氢盐 139
急性肺损伤 215
急性期蛋白 190
急性期反应 190
急性心因性反应 200
急性肾功能衰竭 365
急性呼吸窘迫综合征 215
急性肾小管坏死 217
接头蛋白 241
濒死期 12
警觉期 189
碱中毒 138
烷化作用 19
等位基因丢失 244
变态反应 7
肺泡气二氧化碳分压 298
肺泡气氧分压 298
肺泡通气量 296
阿尔茨海默氏疾病 199
 α_2 -巨球蛋白 313
 α -黑素细胞刺激素 177

amplification
anaphylactic shock
anatomic shunt
anemia
anemic hypoxia
aneuploid
angiogenin
angiotensin II
angiotensin-converting enzyme
anion gap
annexin-1
antagonistic effect
antidiuretic hormone
antioncogene
antithrombin III
 α_2 plasmin inhibitor
apoptosis
acquired immunodeficiency syndrome
arachidonic acid
arginine vasopressin
arrestin
arylhydrocarbon hydroxylase
atmospheric hypoxia
atrial natriuretic peptides
autocrine
autocrine motility factor
autoimmune disease
azotemia

β -amyloid precursor protein
 β -amyloid protein
 β -endorphin
base excess
base substitution
basic transcription machinery
bile acid-dependent flow
bile salt export pump
bilirubin UDP-glucuronyl transferase bilirubin-UGT
biofeedback therapy
biomedical model
bio-psycho-social medical model

扩增 239
过敏性休克 203
解剖分流 303
贫血 384
贫血性缺氧 159
非整倍体 7
血管生长素 260
血管紧张素 II 270
血管紧张素转换酶 272
阴离子间隙 139
膜联蛋白-1(脂皮质素) 221
拮抗作用 229
抗利尿激素 102,367
抗癌基因 68,244
抗凝血酶 III 313
 α_2 抗纤溶酶 314
凋亡 69
后天获得性免疫缺陷综合征 79
花生四烯酸 370
精氨酸加压素 176
抑制蛋白 40
芳香羟化酶 252
大气性缺氧 158
心房利钠多肽/心钠素 37
自分泌 9,32
自分泌运动因子 259
自身免疫性病 8
氮质血症 376,383

B

β -淀粉样前体蛋白 199
 β -淀粉样蛋白 199
 β -内啡肽 188
碱剩余 139
碱基替换 22
基础转录机器 38
胆汁酸依赖性胆汁流 347
胆汁酸盐输出泵 348
胆红素-UDP葡萄糖醛酸基转移酶 345
生物反馈治疗 201
生物医学模式 6
生物-心理-社会医学模式 6

blood urea nitrogen
bradykinin
brain death
brain natriuretic peptide
brown adipose tissue
 β -thromboglobulin
buffer base
burn shock
 ca^{2+} -transient

血尿素氮 379
缓激肽 309
脑死亡 13
脑利钠多肽 37
棕色脂肪组织 177
 β 血小板球蛋白 320
缓冲碱 139
烧伤性休克 203
钙瞬变 277

C

cachectin
cadherins
calcineurin
calcitonin
calcium-OFF mechanisms
calcium-ON mechanisms
Calcium-release activated Ca^{2+} channels
calmodulin
calsequestrin
canalicular multispecific organic anion transporter
carbon dioxide narcosis
carbonic anhydrase
carboxyhemoglobin
carcinogen
cardial dysfunction
cardiogenic shock
cardiomyopathy of overload
cartenoids
caspases
catalase
catecholamine
cathepsin B
cathepsins
CDK-activating kinase
cell adhesion molecule
cell cycle
cell differentiation
cell proliferation
cellular oncogene
cellular stress
central venous pressure

恶液质素 174
钙粘蛋白 257
钙-钙调蛋白依赖的磷蛋白磷酸酶 270
降钙素 124
钙关闭机制 121
钙开启机制 121
钙释放激活的钙通道 122
钙调蛋白 33,123
钙隐蛋白 270
小管多特异性有机阴离子载体 346
二氧化碳麻醉 307
碳酸酐酶 134
碳氧血红蛋白 159
致癌物 226
心功能障碍 217
心源性休克 203
过度负荷性心肌病 274
胡萝卜素 95
半胱天冬蛋白酶 70
过氧化氢酶 93
儿茶酚胺 271
组织蛋白酶 B 353
组织蛋白酶 258
CDK 活化激酶 54
细胞粘附分子 37,66
细胞周期 243
细胞分化 64
细胞增殖 52
细胞瘤基因 237
细胞应激 32
中心静脉压 224

- ceramide
ceramide-activated protein kinase
cerebral oxygen intoxication
ceramide-activated protein phosphatase
ceruloplasmin
checkpoint
chromosome structure aberration
chronic obstructive pulmonary disease
chronic renal failure
circulatory failure
circulatory hypoxia
circumventricular organs
c-Jun N-terminal kinase
clinic physiology
co-activators
cold sensitive neuron
collagens
collapse
colloid osmotic pressure
compensatory anti-inflammatory response syndrome
compensatory stage
complete recovery
concentric hypertrophy
congestive heart failure
congestive hypoxia
constitutive expression
constitutively activate mutation
contractility(inotropy)
contraction alkalosis
cor pulmonale
co-regulators
co-repressors
corticotropin releasing hormone
c-reactive protein
creatine phosphate
creatinine
creatinine clearance
cross-talk
crystalloid osmotic pressure
cyanate
cyclin
cyclin dependent kinase
- 神经酰胺 34
神经酰胺激活的蛋白激酶 73
脑型氧中毒 170
神经酰胺激活的蛋白磷酸脂酶 73
铜蓝蛋白 94
检查点 52,246
染色体结构畸变 7
慢性阻塞性肺疾病 144
慢性肾功能衰竭 365
循环衰竭 263
循环性缺氧 160
室周器官 175
c-Jun N端激酶 35
临床生理学 1
共激活因子 38
冷敏神经元 175
胶原 258
虚脱 203
胶体渗透压 98
代偿性抗炎反应综合征 220,212
代偿期 207
完全康复 12
向心性肥大 268
充血性心力衰竭 264
淤血性缺氧 160
组成型表达 192
组成型激活突变 41
收缩能力(性能) 264
浓缩性碱中毒 147
肺源性心脏病 306
共调节因子 37
共抑制因子 38
促皮质激素释放激素 176
C-反应蛋白 190
磷酸肌酸 276
肌酐 379
肌酐清除率 379
交互通话 41
晶体渗透压 98
氰酸盐 386
周期素 243
周期素依赖性激酶 245

cyclin dependent kinase inhibitor
cyclin-dependent protein kinase
cytokine receptor superfamily
cytokines

CDK 抑制因子 53
细胞周期蛋白依赖的蛋白激酶 35
细胞因子受体超家族 36
细胞因子 9,233

D

damage
dead space like ventilation
death
death domain
death factor
death receptor
decapentaplegic complex
decompensatory stage
decoy receptor
dedifferentiation
defervescence period
degradation
delayed psychogenic reaction
delayed two-phase
deletion
deletion mapping
denaturation
depolarized block
deregulation
desensitization
diastolic heart failure
diastolic properties(lusitropy)
diffusion impairment
dilutional hyponatremia
direct carcinogen
disease
disseminated activation of inflammatory cell
distal acidification
distress
DNA repair gene
dominant negative effect
dominant negative mutation
double acid-base disorders
double-strand break
down-regulation
duplication

损伤 249
死腔样通气 302
死亡 12
死亡区 36
死亡因子 72
死亡受体 72
果蝇 dpp 复合物 248
失代偿期 209
诱饵受体 50
去分化 64
体温下降期 178
降解 193
延迟性心因性反应 200
迟发双相型 215
缺失 7,237
缺失作图 246
变性 193
去极化阻滞 119
转录去调节 239
减敏/脱敏 44
舒张性心力衰竭 264
舒张性能 264
弥散障碍 300
稀释性低钠血症 110
直接致癌物 226
疾病 5
播散性炎症细胞活化 219
远端酸化作用 135
劣性应激 183
DNA 修复基因 250
显性负性作用 41
显性负性突变 248
双重性酸碱失衡 152
双链断裂 19
向下调节 38
重复 7

dysoxidative hypoxia

eccentric hypertrophy
edema
effective circulating volume
effective dose
embryonic induction
emergence reaction
endocrine
endogenous cryogens
endogenous nuclease
endogenous ouabain
endogenous pyrogen
endothelin
endothelin-1
endotoxic shock
end-stage renal disease
entactin
enterogenous cyanosis
entero-hepatic bilinogen cycle
equal pressure point
erythropoietin
essential hypertension
etiological agents
etiology
eustress
excision repair
exhaustion stage
experiment pathology
expiratory dyspnea
extracellular fluid
extracellular matrix
extracellular-signal regulated kinase

factor VII coagulant
false neurotransmitter hypothesis
flumazenil
familial adenomatous polyposis
fatty acid binding protein
febrile ceiling

氧利用障碍性缺氧 161

E

离心性肥大 268
水肿 108
有效循环血量 103
有效剂量 229
胚胎诱导 65
紧急反应 184
内分泌 9
内生性致冷原 176
核酸内切酶 70
内源性哇巴因 283
内生性致热原 174
内皮素 164,342
内皮素-1 272
内毒素休克 203
终末期肾病 379
内动蛋白 258
肠源性紫绀 159
胆素原的肠肝循环 347
等压点 298
促红细胞生成素 165,371
原发性高血压 285
疾病原因 6
病因学 6
良性应激 183
切除修复 249
衰竭期 189
实验病理学 3
呼气性呼吸困难 298
细胞外液 98
细胞外基质 256,269
细胞外信号调节的蛋白激酶 35

F

因子VII促凝活性
假性神经递质学说 357
氟马西尼 361
家族性腺瘤息肉病 7
脂肪酸结合蛋白 348
热限 176

febrile convulsion
ferritin
fervescence period
fibrin
fibrin(ogen) degradation products
fibrinogen
fibrinopeptide A
fibroblast growth factor4
fibronectin
fight or flight
filtration fraction
fixed acid
focal adhesion kinase
folding
frame-shift mutation
free radical
functional dead space
functional renal failure
functional shunt
fusion

热惊厥 179
铁蛋白 94
体温上升期 177
纤维蛋白 312
纤维蛋白(原)降解产物 318
纤维蛋白原 312
纤维蛋白肽 A 313
成纤维细胞生长因子-4 66
纤维连接蛋白 191,256
格斗或逃避 183
肾小球滤过分数 109
固定酸 131
粘附斑激酶 37,257
折叠 193
移码突变 22
自由基 83
功能性死腔 302
功能性肾功能衰竭 217
功能性分流 301
融合 7

G

G protein coupled receptor
gastrointestinal dysfunction
gene deletion
gene knock out
gene mutation
general adaptation syndrome
germline mutation
global genome repair
glomerular filtration rate
glomerulosclerosis
glucocorticoid receptor
glucocorticoid response element
glucose regulation protein
glucose-6-phosphate dehydrogenase
glucosyl phosphatidylinositol
glutathione
glutathione peroxidase
glutathione reductase
glutathione S-transferase
G-protein-coupled receptor kinases

G 蛋白偶联受体 34
胃肠道功能障碍 217
基因缺失 7
基因敲除 2
基因突变 15
全身适应综合征 189
生殖细胞突变 7,234
全基因组修复 249
肾小球滤过率 104,366
肾小球硬化 380
糖皮质激素受体 187
糖皮质激素反应条件 187
葡萄糖调节蛋白 193
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 349
糖基磷脂酰肌醇 72
谷胱甘肽 95
谷胱甘肽过氧化物酶 94
谷胱甘肽还原酶 94
谷胱甘肽转硫酶 94,252,345
G 蛋白偶联受体激酶 39

GTPase activating protein
guanidine

GTP 酶活化蛋白 242
胍类

H

haemophilia
health
heart failure
heat shock cognate
heat shock element
heat shock factor
heat shock proteins
heat shock response
heme oxygenase
hemic hypoxia
hemizyosity
hemodialysis
hemoglobinopathy
hemolytic uremic syndrome
hemorheology
hemorrhagic shock
hepatic dysfunction
hepatic encephalopathy
hepatocyte growth factor
hepatorenal syndrome
heterotypic
heterozygosity
high molecular weight kininogen
histogenous hypoxia
histone acetyltransferase
histone deacetylase
histotoxic hypoxia
homeostasis control
homogeneously staining region
homotypic
homozygosity
hormone response elements
house keeping gene
human genome project
human liver specific transporter/organic anion
transporting polypeptide
humoral factor
hydrogen peroxide

血友病 7
健康 5
心力衰竭 263
热休克同族蛋白 193
热休克元件 194
热休克因子 194
热休克蛋白 191
热休克反应 191
血红素氧化酶 193,345
血液性缺氧 159
半合 244
血液透析 389
血红蛋白病 349
溶血性尿毒症综合征 321
血液流变学 209
失血性休克 203
肝功能障碍 215
肝性脑病 354
肝细胞生长因子 66
肝肾综合征 363
异型 256
杂合 244
高分子量激肽原 313
组织性缺氧 161
组蛋白乙酰化酶 38
组蛋白脱乙酰化酶 38
组织中毒性缺氧 161
自稳调节 6
均匀染色区 237
同型 256
纯合 244
激素反应元件 38
管家基因 66
人类基因组计划 2
人肝特异载体/有机阴离子运载多肽 347
体液因子 9
过氧化氢 84

hydrostatic pressure
hydroxyl radical
hyperbilirubinemia
hypercalcemia
hypercapnic respiratory failure
hyperkalemia
hypermagnesemia
hyponatremia
hyperphosphatemia
hyperpolarized block
hypersensitivity
hyperthermia
hypervolemia
hypocalcemia
hypokalemia
hypokinetic hypoxia
hypomagnesemia
hyponatremia
hypophosphatemia
hypothalamic pituitary adrenal axis
hypotonic hypoxia
hypovolemia
hypovolemic shock
hypoxemic respiratory failure
hypoxia
hypoxia induced factor-1
hypoxic cell damage
hypoxic pulmonary vasoconstriction

静水压 100
羟自由基 84
高胆红素血症 349
高钙血症 125
高碳酸血症型呼吸衰竭 297
高钾血症 118
高镁血症 129
高钠血症 112
高磷血症 126
超极化阻滞 116
超敏反应 7
过热 6
血容量过多 108
低钙血症 124
低钾血症 115
低动力性缺氧 160
低镁血症 128
低钠血症 100
低磷血症 126
下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴 186
低张性缺氧 158
血容量减少 106
低血容量性休克 203
低氧血症型呼吸衰竭 297
缺氧 157
缺氧诱导因子-1 168,191
缺氧性细胞损伤 168
缺氧性肺血管收缩 164

I

IL-1 receptor accessory protein
IL-1 receptor antagonist
IL-1 receptor associated kinase
immunodeficiency
immunoglobulin heavy chains binding protein
immunophilin
inactivation
incomplete recovery
indirect carcinogen
inducible expression
inducible repair
infectious shock

IL-1R 辅助蛋白 47
IL-1 受体拮抗剂 50,221
IL-1R 连接的激酶 47
免疫缺陷 8
免疫球蛋白重链结合蛋白 193
亲免疫素 38
失活 248
不完全康复 12
间接致癌物 226
诱导表达 192
可诱导修复 250
感染性休克 203

infective agents
infirmity
inflammatory cascade
inflammatory cascade
inhibitory cell surface receptors
inhibitory κ B
insertion
inspiratory dyspnea
insulin receptor
insulin resistance
integrin binding motif
integrins
interferin
interferon γ
interleukin1
interleukin-1
interleukin-6
internalization
interstitial stroma
interstitial-lymph fluid
intracellular fluid
intravascular fluid
invasiveness
inversion
ionotropic receptor
irreversible shock
ischemic anoxia phase
ischemic hypoxia
ischemic preconditioning
isoform switches
isotonic fluid volume deficit
isotonic hypoxemia

jaundice(icterus)
juxtapulmonary-capillary receptor

kallikrein-kinin system
kallikren
keto-acidosis

感染性因素 6
病痛 5
炎症瀑布反应 48
炎症瀑布反应(级联放大) 215
抑制性细胞表面受体 39
抑制性 κ B 223
插入 7
吸气性呼吸困难 298
胰岛素受体 44
胰岛素抵抗 289
整合素结合基序 262
整合素 256
干扰素 175,322
 γ -干扰素 55
白介素 1 175
白介素-1 175,315
白介素-6 175
内化 38
间隙基质 258
间质-淋巴液 98
细胞内液 98
血管内液,即血浆 98
侵袭力 6
倒位 7
离子通道型受体 35
不可逆性休克 211
缺血性缺氧期 206
缺血性缺氧 160
缺血预适应 201
同工型转换 269
等张性体液容量不足 107
等张性低氧血症 159

J

黄疸 349
肺毛细血管旁感受器 306

K

激肽释放酶-激肽系统 291
激肽释放酶,血管舒缓素 313
酮症酸中毒 140

L

lactic acidosis
lactoferrin
laminin
leaked system
leucine zipper
leukemia inhibitory factor
leukotriene
ligand
lipid free radical
lipid peroxide radical
lipomodulin
lipoxin
liver-associated lymphocytes
loss of heterozygosity
low density lipoprotein
low molecular mass polypeptide
luxury gene

乳酸酸中毒 140
乳铁蛋白 94
层粘连蛋白 256
泄漏系统 122
亮氨酸拉链 243
白血病抑制因子 66
白三烯 164,370
配体 32
脂自由基 90
脂过氧自由基 90
脂调蛋白 187
脂氧素 221
肝脏相关淋巴细胞 339
杂合性丢失 244
低密度脂蛋白
低分子量多肽 337
奢侈基因 67

M

macrocortin
malondialdehyde
matrix metalloproteinase
mechanism
mechanistic medical model
medical physiology
metabolic acidosis
metabolizing enzymes
metastasis
metastatic calcification
methemoglobin
microcirculation
microsatellite instability
misfolded
mismatch repair
missense mutation
mitogen-activated protein
mitogen-activated protein kinase
mixed acid-base disturbance
mixed antagonist reponse syndrome
molecular chaperone

巨皮质素 187
丙二醛 90
基质金属蛋白酶 258,342
机制 9
机械论医学模式 5
医学生理学 1
代谢性酸中毒 140
代谢酶 251
转移 255
迁移性钙化 127
高铁血红蛋白 159
微循环 206
微卫星不稳定性 250
误折叠的 193
错配修复 249
错义突变 22
丝裂原活化蛋白 55
丝裂原激活的蛋白激酶 35
混合型酸碱平衡紊乱 140
混合性拮抗反应综合征 222
分子伴侣 193

mono-gene
monosomy
mother against dpp
multidrug resistance gene product 1
multidrug resistance-associated protein
multifactorial
multi-gene disease
multiple gene
multiple organ dysfunction syndrome
multiple system organ failure
mutagen
mutator gene
multifactorial disease
myeloperoxidase
myocardial failure
myocardial hypertrophy
myofibroblast
myosin heavy chain

单基因 10
单体 7
果蝇蛋白 MAD 248
多耐药基因产物 1 346
多耐药性相关蛋白 346
多因素 8
多基因病 10
复等位基因 16
多器官功能障碍综合征 214
多系统器官功能衰竭 214
诱变剂 17
增变基因 29
多因子病 10
髓过氧化物酶 88
心肌衰竭 264
心肌肥大 268
肌成纤维细胞 342
肌球蛋白重链 276

N

Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide
Na⁺-dependent transporting polypeptide
N-acetyltransferases
naloxone
natural philosophical medical model
necrosis
nerve growth factor
neurogenic shock
nidogen
nitric oxide
N-methyl-D-aspartate
nocturea
noncollagenous glycoproteins
nonhomologous crossing over
non-protein nitrogen
nonsense mutation
nuclear factor κB
nuclear receptor

Na⁺/牛磺胆酸盐同向转运多肽 347
Na⁺依赖性转运多肽 347
N-乙酰基转移酶 254
纳络酮 188
自然哲学医学模式 5
坏死 65
神经生长因子 71
神经源性休克 204
成巢蛋白 258
一氧化氮 85,164
N-甲基-D-门冬氨酸 42
夜尿 381
非胶原糖蛋白 26,258
非同源性交换 26
非蛋白氮 383
无义突变 22
核因子 κB 223
核受体 37

O

obstructive hypoventilation
octopamine

阻塞性通气不足 297
羟苯乙醇胺 358

oliguria
oncogene
oncoprotein
organic anion transporting polypeptide
organum vasculosum laminae terminalis
orphan receptor
orthopnea
osmotically active particles
oxidative burst
oxidative LDL
oxygen binding capacity
oxygen content
oxygen dissociation curve
oxygen intoxication
oxygen saturation
oxygen therapy

paracrine
parathyroid hormone
paraventricular nucleus
parenchymal renal failure
partial pressure of oxygen
pathogenesis
pathogenetic cause
pathophysiology
peritoneal dialysis
peroxynitrite
persistent febrile period
pharmacologic preconditioning
phenylethanolamine
phosphatidylinositol 3-kinase
phosphocholine
phospholamban
phospholipase
phosphotyrosine binding domain
photoreactivation repair
plasminogen activator inhibitor-1
physical
physical and chemical agents
physiology of disease
pipecolic acid

少尿 375
瘤基因 29,68,237
瘤蛋白 240
有机阴离子运载多肽 347
下丘脑终板血管器 175
孤儿受体 37
端坐呼吸 281
渗透活性颗粒 98
氧爆发 84
氧化 LDL 341
氧容量 157
氧含量 157
氧解离曲线 158
氧中毒 170
氧饱和度 157
氧疗 169

P

旁分泌 9,32
甲状旁腺激素 369
室旁核 176
器质性肾功能衰竭 217
氧分压 157
发病学 9
发病原因 11
病理生理学 1
腹膜透析 389
过氧亚硝基阴离子 85
高温持续期 178
药理学预适应 201
苯乙醇胺 358
磷脂酰肌醇-3 激酶 34
磷酸胆碱 34
受磷蛋白 267
磷脂酶 33
结合磷酸化酪氨酸的功能区 36
光复活修复 250
纤溶酶原激活物抑制物-1 314
躯体的 183
理化因素 6
疾病生理学 1
哌可酸 361

- plasma creatinine
 plasma membrane Ca^{2+} -ATPases
 plasmin
 plasminogen
 plasminogen activator
 platelet factor 4
 platelet-activating factor
 PO_2 of inspired gas
 point mutation
 poison
 polyacrylamide gel electrophoresis
 polymorphic variant
 polyploid
 polyurea
 portal-systemic encephalopathy
 postreplication repair
 post-traumatic stress disorder
 potassium channel
 potassium depletion
 prehepatic nonhemolytic jaundice
 prekallikrein
 preoptic anterior hypothalamus
 protein tyrosine kinase
 programmed cell death
 progressive familial intrahepatic cholestasis
 proinflammatory cytokines
 proinflammatory mediators spillover
 proliferating cell nuclear antigen
 prostacyclin
 prostaglandin
 prostaglandin E_1
 prostaglandin E_2
 proteasome
 protein kinase A
 protein S
 protein C
 protein serine/threonine kinase
 proteinuria
 proteoglycans
 proto-oncogene
 pro-urokinase
 pseudohyperkalemia
 血浆肌酐 217
 细胞膜 Ca^{2+} -ATP 酶 123
 纤溶酶 313
 纤溶酶原 314
 纤溶酶原激活物 258,314
 血小板第 4 因子 320
 血小板活化因子 315
 吸入气氧分压 299
 点突变 7
 毒物 6
 聚丙烯酰胺凝胶电泳
 多态性变异型 7
 多倍体 7
 多尿 381
 门脉系统性肝性脑病 355
 复制后修复 249
 创伤后应激障碍 200
 钾通道 164
 缺钾 115
 肝前非溶血性黄疸 350
 前激肽释放酶 313
 视前区-下丘脑前部 175
 酪氨酸蛋白激酶 34
 程序性细胞死亡 69
 家族性进行性肝内胆汁淤滞综合征 353
 促炎细胞因子 46
 促炎介质泛滥 219
 增殖细胞核抗原 53
 前列环素 164,314
 前列腺素
 前列腺素 E_1 315
 前列腺素 E_2 176,368
 蛋白酶体 194
 蛋白激酶 A 34
 蛋白 S 314
 蛋白 C 313
 丝/苏氨酸蛋白激酶 34
 蛋白尿 380
 蛋白多糖 258
 原癌基因 237
 前尿激酶,单链尿激酶型 314
 假性高钾血症 118

psychologic
PTH-related protein
puff
pulmonary artery wedge pressure
pulmonary encephalopathy
pulmonary hypertension
pulmonary oxygen intoxication
pyrogenic activator

γ -amino butyric acid
rapid single-phase
reactive oxygen
rearrangement
receptor
receptor tyrosine kinase
receptor-operated channels
recessive oncogene
recombination repair
redox statue
renal blood flow
renal dysfunction
renal failure
renal insufficiency
renal osteodystrophy
renal plasma flow
renal transplantation
renal tubular acidosis
renaturation
renin-angiotensin system
renin-angiotensin-aldosterone system
resistance stage
respiratory acidosis
respiratory alk alosis
respiratory distress syndrome of the newborn
respiratory failure
respiratory hypoxia
respiratory muscle fatigue
respiratory quotient
restless legs syndrome
restrictive hypoventilation
retinoblastoma

心理的 183
PTH 相关蛋白 125
膨突 191
肺动脉楔入压 224
肺性脑病 145,307
肺动脉高压 165
肺型氧中毒 170
发热激活物 173

R

γ -氨基丁酸 360
速发单相型 215
活性氧 84
重排 239
受体 32
受体酪氨酸激酶 33
受体操纵的钙通道 122
隐性瘤基因 244
重组修复 249
氧化-还原态 86
肾血流量 104
肾功能障碍 216
肾功能衰竭 365
肾功能不全 379
肾性骨营养不良 385
肾血浆流量 104
肾脏移植 389
肾小管酸中毒 141
复性 193
肾素-血管紧张素系统 271,373
肾素-血管紧张素-醛固酮系统 103
抵抗期 189
呼吸性酸中毒 144
呼吸性碱中毒 149
新生儿呼吸窘迫综合征 309
呼吸衰竭 297
呼吸性缺氧 158
呼吸肌疲劳 297
呼吸商 298
不安腿综合征 388
限制性通气不足 297
视网膜母细胞瘤 69

rheumatoid arthritis
rolling
ryanodine receptor

类风湿性关节炎 8
滚动 49
肌浆网钙释放通道 277

S

saline-resistant alkalosis
saline-responsive alkalosis
sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPases
scavenger receptor
second hit
secondary hypertension
selectins
semiquinone radical
septic shock
shock
shock cell
shock kidney
shock lung
shock syndrome
shunt bilirubin
shunt hyperbilirubinemia
sickle cell anemia
signal transduction system/cell signaling system
simple acid-base disturbance
single-strand break
singlet oxygen
sister of P-glycoprotein
sludge
sodium-sensitive hypertension
soluble fibrin monomer complex
soluble TNF receptor
sphingomyelinase
spiritualism medical model
spontaneous mutation
 SRCa^{2+} -ATPase
stage of biological death
stage of clinical death
stagnant anoxia phase
standard bicarbonate
sticking
stress
stress activated protein kinase

盐水抵抗性碱中毒 147
盐水反应性碱中毒 147
肌浆网/内质网 Ca^{2+} -ATP 酶 123
清道夫受体 341
第二次打击 215
继发性高血压 285
选择素 257
半醌类自由基 85
败血症休克 203
休克 202
休克细胞 213
休克肾 215
休克肺 215
休克综合征 202
旁路胆红素 344
旁路性高胆红素血症 350
镰形细胞贫血 24
细胞信号转导系统 31
单纯型酸碱平衡紊乱 140
单链断裂 19
单线态氧 84
P糖蛋白相似物 348
泥化 209
盐敏感性高血压 287
可溶性纤维蛋白单体复合物 334
可溶性 TNF 受体 221
鞘磷脂酶 34
神灵主义医学模式 5
自然突变率 16
肌浆网钙 ATP 酶(钙泵) 277
生物死亡期 12
临床死亡期 12
淤血性缺氧期 208
标准碳酸氢盐 139
粘附 49
应激 183
应激激活的蛋白激酶 35,55

stress disease
 stress proteins
 stress response
 stress ulcer
 stressor
 stromelysins
 sub-health
 subpathway
 subtractive hybridization
 sudden death
 summation effect
 superoxide dismutase
 superoxide radical
 supersensitization
 susceptibility
 sympathetic nerve system
 syndrome of inappropriate ADH
 synergistic effect
 systemic inflammatory response syndrome
 systemic lupus erythematosus

应激性疾病 183
 应激蛋白 192
 应激反应 32,183
 应激性溃疡 197
 应激原 32,183
 基质溶解素 258
 亚健康 5
 亚通路 249
 递减杂交 261
 猝死 12,199
 累积作用 229
 超氧化物歧化酶 93
 超氧阴离子自由基 83
 高敏/超敏 44
 易感性 8
 交感神经系统 267
 抗利尿激素分泌不当综合征 111
 协同作用 229
 全身炎症反应综合征 219
 全身性红斑狼疮 8

T

teratoma
 thrombin-antithrombin III complex
 thrombomodulin
 thrombotic thrombocytopenic purpura
 thromboxane A₂
 tissue inhibitor of metalloproteinase
 tissue-plasminogen activator
 TNFR-associated death domain
 TNF-related apoptosis inducing ligand
 Toll like receptor
 transcellular fluid
 transcription factor
 transcriptional intermediary factors
 transcription-coupled repair
 transferritin
 transforming growth factor β
 transgene animal
 transition
 transitional stage
 translocation

畸胎瘤 67
 凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物 312
 血栓调节蛋白 314,343
 血栓性血小板减少性紫癜 321
 血栓素 A₂ 164,315
 金属蛋白酶组织抑制物 342
 组织型纤溶酶原激活物 314
 TNF受体相关死亡区 341
 TNF相关的凋亡诱导配体 72
 Toll样受体 47
 透细胞液或穿细胞液 98
 转录因子 187
 转录中介因子 37
 转录偶联修复 249
 转铁蛋白 94
 转化生长因子β 56
 转基因动物 2
 转换 22
 转变期 342
 移位 7,193,237

transporter associated with antigen processing
transversion
traumatic shock
Triple acid-base disorders
true shunt
tubulointerstitial injury
tumor angiogenesis factor
tumor necrosis factor
tumor suppressor gene
tumor susceptibility gene
two-hit hypothesis

ubiquitin
UDP-glucuronosyltransferases
ulcerative colitis
ultimate carcinogen
uncoupling protein-1
undetermined anion
undetermined cation
unequal crossing over
unfolded
unvolatile acid
urea
uremia
uremic toxin
uric acid
urokinase type-plasminogen activator

vascular endothelial cells
vascular remodeling
vascular tone
vasogenic shock
venous admixture
ventilation-perfusion imbalance
ventricular dysfunction
ventricular interdependence
ventricular remodeling
vicious cycle
viral oncogene
volatile acid

抗原递呈相关载体 337
颠换 22
创伤性休克 203
三重性酸碱失衡 155
真正分流 303
小管间质损伤 381
肿瘤血管生成因子 259
肿瘤坏死因子 71
抑瘤基因 29,244
肿瘤易感基因 234
两次打击学说 235

U

泛素, 遍在蛋白 194
UDP-葡萄糖基转移酶 252
溃疡性结肠炎 8
终致癌物 226
解偶联蛋白-1 177
未测定的阴离子 139
未测定的阳离子 139
不等交换 26
伸展的 193
非挥发酸 131
尿素 386
尿毒症 365
尿毒素 386
尿酸 383
尿激酶型纤溶酶原激活物 314

V

血管内皮细胞 312
血管重塑 292
血管张力 283
血管源性休克 204
静脉血掺杂 301
肺泡通气与血流比例失调 300
心室功能异常 264
心室相互依赖 264
心室重塑 268
恶性循环 11
病毒瘤基因 237
挥发酸 131

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242

voltage-operated channels
von Willebrand factor

电压操纵的钙通道 121
vW 因子(血管性假血友病因子) 315

W

warm sensitive neuron
water intoxication

热敏神经元 175
水中毒 110

X

xanthine dehydrogenase
xanthine oxidase

黄嘌呤脱氢酶 84
黄嘌呤氧化酶 84

Z

zinc finger

锌指 242