

卫生部规划教材

高等医药院校教材

供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

内科学

第四版

陈灏珠 主编
李宗明 副主编



人民卫生出版社

高等医药院校教材
供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

内 科 学

第 四 版

陈灏珠 主 编

李宗明 副主编

H118/08

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

内科学/陈灏珠主编. -4版. -北京:人民卫生出版社,
1996

ISBN 7-117-02390-2

I. 内… I. 陈… III. 内科学 N. R5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(96)第 02609 号

内 科 学

第 四 版

陈灏珠 主编

人民卫生出版社出版
(100078 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼)

北京人卫印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092 16开本 57印张 1插页 1329千字
1984年10月第1版 1998年7月第4版第19次印刷
印数: 1 087 461—1 187 460

ISBN 7-117-02390-2/R·2391 定价:47.50 元

版权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究。

编者名单

- | | |
|---------------|---------------|
| 陈源珠(上海医科大学) | 湛贻璞(北京医科大学) |
| 李宗明(重庆医科大学) | 丁训杰(上海医科大学) |
| 王宠林(重庆医科大学) | 张瑶珍(同济医科大学) |
| 张珍祥(同济医科大学) | 叶民刚(西安医科大学) |
| 钮善福(上海医科大学) | 曹 萍(湖南医科大学) |
| 张旭明(中山医科大学) | 邱鸿鑫(重庆医科大学) |
| 龚兰生(上海第二医科大学) | 朱禧星(上海医科大学) |
| 戴闰柱(同济医科大学) | 陈家伦(上海第二医科大学) |
| 于维汉(哈尔滨医科大学) | 齐今吾(中国医科大学) |
| 尹秋熙(华西医科大学) | 余斌杰(中山医科大学) |
| 朱无难(上海医科大学) | 傅祖植(中山医科大学) |
| 梁扩寰(同济医科大学) | 董 怡(中国医学科学院) |
| 江绍基(上海第二医科大学) | 俞乃昌(首都医科大学) |
| 朱明德(上海第二医科大学) | 王世俊(北京医科大学) |
| 叶任高(中山医科大学) | 丁 钺(上海医科大学) |
| 廖履坦(上海医科大学) | |

学术秘书 刘厚钰(上海医科大学)

全国高等医学院校临床医学专业 第四轮教材修订说明

为适应我国高等医学教育的改革和发展,卫生部临床医学专业教材评审委员会,在总结前三轮教材编写经验的基础上,于1993年5月审议决定,进行第四轮修订,根据临床医学专业培养目标,确定了修订的指导思想和教材的深度及广度,强调临床医学专业五年制本科是培养临床医师的基本医学教育,全套教材共46种,第四轮修订38种,另8种沿用原版本。

必修课教材

- | | |
|-----------------|--------------|
| 1. 《医用高等数学》第二版 | 罗泮祥主编 |
| 2. 《医用物理学》第四版 | 胡纪湘主编 |
| 3. 《基础化学》第四版 | 杨秀岑主编 |
| 4. 《有机化学》第四版 | 徐景达主编 |
| 5. 《医用生物学》第四版 | 李璞主编 |
| 6. 《系统解剖学》第四版 | 于频主编 |
| 7. 《局部解剖学》第四版 | 徐恩多主编 |
| 8. 《解剖学》第二版 | 余哲主编 |
| 9. 《组织学与胚胎学》第四版 | 成令忠主编 |
| 10. 《生物化学》第四版 | 顾天爵主编 冯宗忱副主编 |
| 11. 《生理学》第四版 | 张镜如主编 乔健天副主编 |
| 12. 《医用微生物学》第四版 | 陆德源主编 |
| 13. 《人体寄生虫学》第四版 | 陈佩惠主编 |
| 14. 《医学免疫学》第二版 | 龙振洲主编 |
| 15. 《病理学》第四版 | 武忠弼主编 |
| 16. 《病理生理学》第四版 | 金惠铭主编 |
| 17. 《药理学》第四版 | 江明性主编 |
| 18. 《医学心理学》第二版 | 龚耀先主编 |
| 19. 《法医学》第二版 | 郭景元主编 |
| 20. 《诊断学》第四版 | 戚仁铎主编 王友赤副主编 |
| 21. 《影像诊断学》第三版 | 吴恩惠主编 |
| 22. 《内科学》第四版 | 陈灏珠主编 李宗明副主编 |
| 23. 《外科学》第四版 | 裘法祖主编 孟承伟副主编 |
| 24. 《妇产科学》第四版 | 乐杰主编 |
| 25. 《儿科学》第四版 | 王慕逊主编 |
| 26. 《神经病学》第三版 | 侯熙德主编 |

- | | |
|-----------------|-------|
| 27. 《精神病学》第三版 | 沈渔邨主编 |
| 28. 《传染病学》第四版 | 彭文伟主编 |
| 29. 《眼科学》第四版 | 严 密主编 |
| 30. 《耳鼻咽喉科学》第四版 | 黄选兆主编 |
| 31. 《口腔科学》第四版 | 毛祖彝主编 |
| 32. 《皮肤性病学》第四版 | 陈洪铎主编 |
| 33. 《核医学》第四版 | 周 中主编 |
| 34. 《流行病学》第四版 | 耿贯一主编 |
| 35. 《卫生学》第四版 | 王翔朴主编 |
| 36. 《预防医学》第二版 | 陆培康主编 |
| 37. 《中医学》第四版 | 贺志光主编 |

选 修 课 教 材

- | | |
|------------------|-------|
| 38. 《医学物理学》 | 刘普和主编 |
| 39. 《医用电子学》 | 刘 骥主编 |
| 40. 《电子计算机基础》 | 华蕴博主编 |
| 41. 《医学遗传学基础》第二版 | 杜传书主编 |
| 42. 《临床药理学》 | 徐叔云主编 |
| 43. 《医学统计学》 | 倪宗璜主编 |
| 44. 《医德学概论》 | 丘祥兴主编 |
| 45. 《医学辩证法》 | 彭瑞骢主编 |
| 46. 《医学细胞生物学》 | 宋今丹主编 |

全国高等医学院校临床医学专业

第三届教材评审委员会

主任委员 裘法祖

副主任委员 高贤华

委 员 (以姓氏笔画为序)

方 圻	王廷础	乐 杰	刘湘云	乔健天
沈渔邨	武忠弼	周东海	金有豫	金魁和
南 潮	胡纪湘	顾天爵	彭文伟	

第四版前言

在卫生部领导下,于1979年编写出《内科学》教材第一版,并在此基础上于1984和1990年修订编写了第二和第三版,主要供全国高等医药院校基础、预防、临床、口腔医学类专业本科学生使用,也可供毕业后一、二年临床医师参考。本教材第三版又通过了一个时期的使用,至今已有5年,经卫生部临床医学专业教材评审委员会组织进行修订,写成《内科学》教材第四版。

本书仍以影响我国人民健康较为严重的内科常见病、多发病为重点,修订时充实了近年来内科学在其理论和实践方面的主要进展,顺应医学模式向生物-心理-社会医学模式的转变,对各章节都进行了适当调整、修改或重新编写。本书的医学名词尽量采用全国自然科学名词审定委员会首批公布的医学名词(《医学名词,1989》科学出版社,1990);药物名词尽量采用卫生部药典委员会编的药名词汇(《药名词汇》,科学出版社,1991)。使用本教材时,对名词特别是药物名词如有疑问,请参考上述两书。书后附有在本书提到的常用药物的《药名词汇》药名与该药的英文名和过去常用名的对照,可供参考。本书修订编写过程中蒙各有关医学院校大力支持,由于编者名额限制有些参加修订的同志未能列入编者名单中,我们在此深表感谢并致歉意。

希望各院校广大教师和学生在使用本教材过程中,不断提出意见,供今后第五版修订时参考。

陈灏珠 李宗明

1995年11月

目 录

第一篇 绪论	1
第二篇 呼吸系统疾病	6
第一章 总论	6
第二章 急性上呼吸道感染及急性气管-支气管炎	12
第一节 急性上呼吸道感染	12
第二节 急性气管-支气管炎	14
第三章 慢性支气管炎、阻塞性肺气肿和肺原性心脏病	15
第一节 慢性支气管炎	15
第二节 阻塞性肺气肿	19
第三节 肺原性心脏病	24
慢性肺原性心脏病	24
〔附〕急性肺原性心脏病	30
第四章 支气管哮喘	32
第五章 支气管扩张症	39
第六章 呼吸衰竭	42
第一节 慢性呼吸衰竭	43
第二节 急性呼吸衰竭	52
第三节 成人呼吸窘迫综合征	53
第七章 肺炎	55
第一节 肺炎球菌肺炎	58
第二节 葡萄球菌肺炎	62
第三节 克雷白杆菌肺炎	63
第四节 其他常见革兰阴性杆菌肺炎	63
第五节 军团菌肺炎	64
第六节 厌氧微生物所致肺炎	65
第七节 肺炎支原体肺炎	65
第八节 肺部真菌感染	66
肺念珠菌病	67
肺曲菌病	67
第九节 艾滋病并发肺部感染	68
第八章 肺脓肿	69
第九章 肺结核	73
第十章 弥散性肺间质疾病	91
第一节 概述	91
第二节 特发性肺纤维化	94
第三节 肺泡蛋白质沉积症	95
第四节 组织细胞增多症 X	96
第五节 慢性嗜酸粒细胞性肺炎	96

第六节 其他弥散性肺间质疾病	97
第七节 矽肺(硅沉着病)	99
第十一章 结节病	102
第十二章 原发性支气管肺癌	106
第十三章 胸腔积液	117
第十四章 气胸	122
第三篇 循环系统疾病	128
第一章 总论	128
第二章 心力衰竭	133
第一节 慢性心力衰竭	136
第二节 急性心力衰竭	146
第三章 心律失常	148
第一节 概述	148
第二节 窦房结性心律失常	154
窦性心动过速	154
窦性心动过缓	155
窦性停搏	155
窦房阻滞	156
病态窦房结综合征	156
第三节 心房性心律失常	157
房性早搏	157
房性心动过速	158
心房扑动	160
心房颤动	162
第四节 房室交界区性心律失常	165
房室交界性过早搏动	165
房室交界性逸搏与心律	165
非阵发性房室交界性心动过速	166
阵发性室上性心动过速	166
预激综合征	169
第五节 心室性心律失常	173
室性早搏	173
室性心动过速	175
心室扑动与心室颤动	180
第六节 心脏传导阻滞	181
房室传导阻滞	181
室内传导阻滞	183
第七节 心律失常的药物和手术治疗	187
心律失常的药物治疗	187
快速性心律失常的手术治疗	192
第四章 心脏骤停和心脏性猝死	193
第五章 人工心脏起搏、心脏电复律和心血管病介入性治疗	201

第一节 人工心脏起搏	201
第二节 心脏电复律	208
第三节 心血管病介入性治疗	210
经皮穿刺腔内冠状动脉成形术	210
经皮穿刺球囊肺动脉瓣成形术	211
经皮穿刺球囊二尖瓣交界分离术	211
心导管消蚀治疗	212
先天性心血管病的心导管介入治疗	213
周围血管病的心导管介入治疗	213
第六章 先天性心血管病	213
常见的先天性心血管病	214
第七章 原发性高血压	224
继发性高血压	234
第八章 动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病	237
第一节 动脉粥样硬化	237
第二节 冠状动脉粥样硬化性心脏病	246
心绞痛	247
心肌梗塞	259
隐匿型冠心病	272
心力衰竭和心律失常型冠心病	272
冠心病猝死	273
〔附〕缺血性心脏病的命名和诊断标准	274
第九章 心脏瓣膜病	276
第一节 二尖瓣疾病	276
二尖瓣狭窄	276
二尖瓣关闭不全	282
第二节 主动脉瓣疾病	286
主动脉瓣狭窄	286
主动脉瓣关闭不全	290
第三节 三尖瓣和肺动脉瓣疾病	294
三尖瓣狭窄	294
三尖瓣关闭不全	295
肺动脉瓣狭窄	296
肺动脉瓣关闭不全	296
第四节 多瓣膜病	297
第十章 感染性心内膜炎	298
第一节 自体瓣膜心内膜炎	298
第二节 人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎	304
第十一章 心肌疾病	305
第一节 心肌病(原发性)	305
扩张型心肌病	306
肥厚型心肌病	307

限制型心肌病	310
第二节 特异性心肌疾病	310
心肌炎	311
酒精性心脏病	311
围产期心脏病	312
药物性心脏病	312
第三节 克山病(地方性心肌病)	312
第十二章 心包疾病	315
第一节 急性心包炎	316
第二节 缩窄性心包炎	319
第十三章 梅毒性心血管病	320
第十四章 周围血管病	322
第一节 多发性大动脉炎	322
第二节 闭塞性周围动脉粥样硬化	324
第三节 雷诺综合征	326
第四节 血栓性静脉炎	327
第十五章 心血管神经官能症	329
第四篇 消化系统疾病	331
第一章 总论	331
第二章 反流性食管炎	336
第三章 食管癌	339
第四章 胃炎	344
第一节 急性胃炎	344
第二节 慢性胃炎	345
第三节 其他特殊型胃炎	347
急性腐蚀性胃炎	347
急性化脓性胃炎	348
巨大肥厚性胃炎	348
第五章 消化性溃疡	349
第六章 胃癌	360
第七章 肠结核	366
第八章 Crohn 病	370
第九章 溃疡性结肠炎	374
第十章 大肠癌	380
第十一章 胃肠道功能紊乱	385
第十二章 慢性腹泻	388
第十三章 慢性肝炎	393
第一节 慢性迁延性肝炎	394
第二节 慢性活动性肝炎	395
乙型肝炎病毒性慢活肝	396
丙型肝炎病毒性慢活肝	398
自身免疫性慢活肝	399

〔附〕慢性小叶性肝炎	399
〔附〕慢性肝炎组织学活动指数(HAI)的积分法及其意义	400
第十四章 肝硬化	400
〔附〕原发性胆汁性肝硬化	409
第十五章 原发性肝癌	411
第十六章 肝性脑病	419
第十七章 胰腺炎	426
第一节 急性胰腺炎	426
第二节 慢性胰腺炎	432
第十八章 胰腺癌	435
第十九章 结核性腹膜炎	438
第二十章 上消化道大量出血	441
第二十一章 黄疸的鉴别诊断	447
第五篇 泌尿系统疾病	458
第一章 总论	458
第二章 肾小球疾病概述	463
第三章 肾小球肾炎	467
第一节 急性肾小球肾炎	467
第二节 急进性肾小球肾炎	470
第三节 慢性肾小球肾炎	472
第四节 隐匿性肾小球疾病	474
第四章 肾病综合征	475
第五章 IgA 肾病	484
第六章 间质性肾炎	486
第一节 急性间质性肾炎	486
第二节 慢性间质性肾炎	487
第七章 肾盂肾炎	488
第八章 肾小管疾病	495
第一节 肾小管疾病概述	495
第二节 肾小管性酸中毒	497
第九章 肾血管疾病	499
第一节 肾动脉硬化	499
肾动脉粥样硬化	500
肾小动脉硬化	500
良性肾小动脉硬化	500
恶性肾小动脉硬化	500
第二节 肾动脉狭窄	501
第三节 肾动脉栓塞和血栓形成	502
第四节 肾静脉血栓形成	502
第十章 急性肾功能衰竭	503
第十一章 慢性肾功能衰竭	511
第六篇 血液和造血系统疾病	523

第一章	总论	523
第二章	贫血概述	526
第三章	缺铁性贫血	531
第四章	巨幼细胞贫血	536
第五章	再生障碍性贫血	540
第六章	溶血性贫血	546
第一节	概述	546
第二节	遗传性球形细胞增多症	551
第三节	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症	552
第四节	血红蛋白病	555
异常血红蛋白		555
海洋性贫血		557
第五节	自身免疫性溶血性贫血	559
温抗体型自身免疫性溶血性贫血		559
第六节	阵发性睡眠性血红蛋白尿	561
第七章	白细胞减少和粒细胞缺乏症	564
第八章	骨髓增生异常综合征	567
第九章	白血病	570
第一节	概述	570
第二节	急性白血病	572
第三节	慢性粒细胞白血病	581
第四节	慢性淋巴细胞白血病	584
第十章	淋巴瘤	586
第十一章	浆细胞病	594
多发性骨髓瘤		594
第十二章	恶性组织细胞病	598
第十三章	骨髓增生性疾病	600
第一节	真性红细胞增多症	600
第二节	原发性血小板增多症	603
第三节	原发性骨髓纤维化症	604
第十四章	脾功能亢进	605
第十五章	出血性疾病概述	608
第十六章	血管性紫癜	614
第一节	过敏性紫癜	614
第二节	遗传性出血性毛细血管扩张症	615
第三节	单纯性紫癜	616
第十七章	血小板减少性紫癜	616
特发性血小板减少性紫癜		616
第十八章	凝血功能障碍	619
第一节	血友病	619
第二节	血管性血友病	621
第三节	维生素K缺乏症	622

第四节	严重肝病所致的凝血异常	623
第十九章	弥散性血管内凝血	623
第二十章	血栓性疾病	626
第二十一章	输血和输血反应	629
第七篇	内分泌系统疾病	635
第一章	总论	635
第二章	垂体瘤	641
(附)	催乳素瘤	645
第三章	巨人症和肢端肥大症	646
第四章	腺垂体功能减退症	649
第五章	生长激素缺乏性侏儒症	653
第六章	尿崩症	656
第七章	抗利尿激素分泌失调综合征	659
第八章	单纯性甲状腺肿	660
第九章	甲状腺功能亢进症	662
第十章	甲状腺功能减退症	674
第十一章	甲状腺炎	678
第一节	亚急性甲状腺炎	678
第二节	慢性淋巴细胞性甲状腺炎	679
第十二章	皮质醇增多症	681
第十三章	原发性醛固酮增多症	687
第十四章	原发性慢性肾上腺皮质功能减退症	692
第十五章	嗜铬细胞瘤	696
第十六章	原发性甲状旁腺功能亢进症	700
第十七章	甲状旁腺功能减退症	704
(附)	假性甲状旁腺功能减退症	706
第十八章	异位激素分泌综合征	706
第一节	异位 ACTH 综合征	708
第二节	异位抗利尿激素综合征	708
第三节	伴肿瘤的高钙血症	709
第四节	伴肿瘤的低血糖症	709
第五节	异位人绒毛膜促性腺激素综合征	709
第六节	伴肿瘤的甲状腺功能亢进症	710
第八篇	代谢疾病和营养疾病	711
第一章	总论	711
第二章	糖尿病	716
糖尿病酮症酸中毒		734
高渗性非酮症糖尿病昏迷		738
第三章	低血糖症	739
第一节	胰岛素瘤	740
第二节	特发性功能性低血糖症	742
第四章	高脂血症和高脂蛋白血症	743

第五章 肥胖症	754
第六章 营养缺乏病	757
第一节 蛋白质-能量营养不良症	757
第二节 脚气病	761
第三节 烟酸缺乏病	763
第七章 水、电解质代谢和酸碱平衡失常	765
第一节 水、钠代谢失常	766
失水	766
水过多和水中毒	771
低钠血症	773
高钠血症	774
第二节 钾代谢失常	775
钾缺乏和低钾血症	775
高钾血症	778
第三节 酸碱平衡失常	779
代谢性酸中毒	781
代谢性碱中毒	785
呼吸性酸中毒	786
呼吸性碱中毒	787
混合性酸碱平衡障碍	788
第四节 水、电解质代谢和酸碱平衡失常防治的注意事项	789
第八章 痛风	790
第九篇 风湿性疾病	797
第一章 总论	797
第二章 类风湿关节炎	802
第三章 血清阴性脊柱关节病	808
强直性脊柱炎	809
第四章 系统性红斑狼疮	811
第五章 血管炎	818
第一节 结节性多动脉炎	820
第二节 变应性肉芽肿血管炎	821
第三节 超敏性血管炎	821
第四节 Wegener 肉芽肿	822
第五节 巨细胞动脉炎	823
第六节 白塞病	823
第六章 系统性硬化症	825
第七章 特发性炎症性肌病	829
第八章 干燥综合征	831
第九章 骨性关节炎	833
第十章 大骨节病	836
第十篇 理化因素所致疾病	839
第一章 总论	839

第二章	中毒	841
第三章	农业杀虫药中毒	852
第一节	有机磷杀虫药中毒	852
第二节	氨基甲酸酯类杀虫药中毒	857
第三节	拟除虫菊酯类杀虫药中毒	858
第四节	杀虫脒中毒	859
第四章	急性一氧化碳中毒	861
第五章	铅中毒	864
第六章	镇静催眠药中毒	868
第七章	酒精中毒	871
第八章	毒蛇咬伤中毒	875
第九章	中暑	879
第十章	冻僵	881
第十一章	高原病	882
第十二章	淹溺	886
第十三章	电击	887
第十四章	晕动病	889
	药物名称对照	891

第一篇 绪 论

内科学属临床医学中的一门学科。临床医学是认识和防治疾病、保护和增进人民健康的科学。前人在向疾病作斗争的过程中，不断积累经验，从而提高认识通过进一步实践，逐渐形成理论；这些知识经过整理、归纳与研究，发展成为现代的临床医学。内科学是临床医学中一门涉及面广和整体性强的学科，它不仅是临床医学各科的基础，且与它们存在着密切的关系。近年来，以生物学、化学、物理学、数学和基础医学的理论与技术蓬勃发展为基础，临床医学的内容正在不断更新和深入，内科学也相应地进入了一个飞跃发展的阶段。

400年来医学模式一直是在生物学发展基础上形成的“生物医学模式”，它是以生物学因素为出发点，着重在诊断疾病与防治疾病，使人类对疾病的认识和防治方面取得了显著的成就。然而，随着人类文明的进步和现代化科技的发展，生物医学模式已不能适应现代医学的发展，日渐显露出它内在的局限性和消极性。一些心理、社会因素密切相关的疾病如恶性肿瘤、心血管疾病、意外伤害等的发病率和死亡率明显增高，人们在患病和治疗过程中的心理问题与社会环境因素的影响日益突出，因此就提出了新的“生物-心理-社会医学模式”。新的医学模式表现在人们不满足于仅仅是治疗，更重要的是要求保健，使自己的身心处于更加良好的健康状态。卫生工作将由防病治病扩展到人群进行健康监护以及向提高人体素质和质量目标转变。新的医学模式强调了卫生服务目标的整体观。即从局部到全身，从医病到医人，从个体到群体，从原有的医学范畴扩展到社会医学、心理医学这个广阔的领域。治疗疾病要配合心理治疗乃至社会群体防治。临床医学包括内科学在内的内容也在随着医学模式的转换而变化。

【内科学的范围和内容】 内科学的范围很广，随着专业学科的形成和发展，原来属于内科学范围的传染病、神经精神病、职业病等已由内科学分出成为独立的学科。这本《内科学》教材的范围包括呼吸、循环、消化、泌尿、造血、内分泌系统及代谢、营养、风湿等常见疾病以及理化因素所致疾病；近年逐渐形成的老年病学、临床免疫学、临床流行病学、肿瘤学、遗传学等学科中与内科有关的内容，仍穿插于上述内科学各系统之中。每一系统或每类疾病的各篇均冠以总论，提纲挈领地简述该组疾病的共同要点。每一疾病的编写内容大体包括概述、流行病学、病因、发病机制、病理解剖与病理生理、临床表现、并发症、实验室和其他检查、诊断和鉴别诊断、治疗、预后和预防，使学生能够学到较为全面和系统的内科学基本知识。

本书系供我国高等医药院校基础、预防、临床、口腔等医学类专业本科学生学习时使用的教材，重点阐述内科常见病和多发病，学生应深入学习，不断丰富自己的知识，提高预防和治疗这些疾病的能力。但还有相当数量的内科疾病未收入本书之内，学生应参阅有关专著，以扩大知识面。

内科学所阐述的内容在临床医学的理论和实践中有其普遍意义，是学习和掌握其他临床学科的重要基础；而其他临床各学科从各自的角度和特点来阐明疾病，又补充和丰富了内科学的内容，从而使学生能更全面深入地掌握内科学的知识。

【学习内科学的目的、要求和方法】 正确的学习目的是为了保障人民健康，为了发展我国医学科学和为社会主义现代化建设服务。医生服务的对象是病人，学习诊断学时学生已初步接触了病人，学习临床各学科时将更多更全面地接触病人，因此在学习内科知识和技能时，首先要牢固树立全心全意为人民服务的思想和培养人民医生的高尚品德。医务工作者不单要重视疾病，更重要的是要重视病人，应该充分了解病人的心理，以高度的责任感、同情心和实事求是的作风，满腔热情地对待病人。高尚的医德，结合系统而细致的病史采集和检查、正确而及时的诊断和合理的治疗是达到最高疗效的保证。学生在整个学习过程和未来的工作中都要为树立高尚医德、发扬革命人道主义精神而努力。在专业方面，学习内科学的目的在于扎实地掌握本门课程的基础理论、基本知识和基本技能，在毕业时能独立防治内科的常见病和多发病，毕业后通过临床实践，应能进行自学和开展科学研究等活动，继续提高理论水平和防治疾病能力。在工作中能贯彻我国“预防为主，依靠科学进步，动员全社会参与，中西医并重，为人民健康服务”的卫生工作方针。

医学各基础学科和诊断学是内科学的基础，在学习内科学的过程中要经常复习和密切联系有关基础学科知识。学习内科学要掌握各个疾病的临床表现、诊断方法和治疗措施，同时还要深入研讨病因、发病机制、病理解剖和病理生理等方面的知识，这样才能更好地理解临床知识并运用于医疗实践。

正确诊断是合理治疗的依据。近年来实验室和其他检查技术有了很大发展，但完整的病史采集和体格检查仍是临床诊断的基础。应在此基础上寻找诊断的线索，据此选择必要的实验室检查和其他检查。在掌握全面材料之后，经过分析综合与逻辑推理，然后拟出诊断。诊断应力求全面，包括病因、病理形态和功能诊断。治疗应强调整体性，避免局部观点和单纯药物观点，根据一般原则，结合病人的特点和具体情况，制定积极而又切实可行的治疗计划。对危重病人应不失时机地进行急救处理和救治。要贯彻预防为主的方针，根据具体情况进行保健检查与卫生宣传教育，以发现早期病人，给予早期处理，提出预防措施。

内科学课程分为系统学习和毕业实习两个阶段。系统学习包括按照教学大纲所规定的课堂讲授和与其相结合的临床示教和见习；毕业实习是在上级医师指导下的诊疗实践，必须直接为病人服务，并通过实践提高防治的能力。在整个学习过程中，必须坚决贯彻我国的卫生方针和政策。应理论联系实际，一方面要运用基础学科与内科学的知识来理解、分析和解决防治上的实际问题，另一方面又要以临床实践来检验认识的正确性，经过实践、认识、再实践、再认识的过程，不断总结经验教训，从而充实和提高理论知识以及发现问题、分析问题和解决问题的能力。

【内科学的进展】 内科学的进展很快，目前对于许多疾病的病因和发病机制的认识已日益明确和深化，在诊断技术和防治方法上也有很大的更新和发展。

一、病因和发病机制方面 近年来，由于遗传学、免疫学、内分泌和物质代谢研究等方面的飞跃进展，使不少疾病的病因和发病机制得以进一步阐明。虽然很早以前已认识到遗传是许多疾病致病因素之一，但只有运用现代的研究方法和技术，才能深入到基因和分子水平来认识遗传性疾病和与遗传有关的疾病。例如近年来已从染色体基因内DNA的分析来认识海洋性贫血和白血病的发病机制，发现了575种以上人类异常血红蛋

白，并从胎儿绒毛膜或羊水细胞基因中 DNA 的分析作出胎儿海洋性贫血遗传类型和血友病的产前诊断；发现了胰岛素依赖型糖尿病、强直性脊柱炎等的发病都可能与 HLA 某些位点有密切关系；还发现了 300 余种由于酶或其他蛋白质异常或缺乏引起的遗传性疾病。细胞生物学和分子生物学的研究也促进了内科学的发展，如认识生物膜（细胞膜、基底膜等）在疾病发生发展中的意义，细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶对 Ca^{2+} 通道的作用及分子探针检测病毒（如 HBV）DNA 复制的检测等。对自体免疫性疾病特点的认识，原发性和获得性免疫缺陷（包括艾滋病）的发现，以及免疫机制障碍在很多疾病过程中所起的作用受到重视，如恶性肿瘤、部分慢性活动性肝炎、肾小球疾病、Graves 病、类风湿关节炎等。下丘脑多种神经内分泌激素的发现和神经递质作用的阐明，使调节人体生理活动的两大系统（神经系统和内分泌系统）相互关系得到更深入的认识，推动了神经内分泌学的发展，并对不少疾病的发病机制提供了进一步解释。组织激素如消化道激素、前列腺素、心房肽、内皮素、内皮舒张因子（NO）等的发现和研究，不仅为某些消化系统、循环系统疾病发病机制和治疗的探索开辟了新途径，而且对了解其他疾病的发病机制也具有较广泛的意义。此外，近年来不断发现了新的病种，例如胰生长抑素瘤、肾素瘤等；由于应用染色体显带技术，已发现遗传病和免疫病中新的综合征 30 余种；细胞膜、细胞质、核受体的发现，引出了以受体异常的疾病命名；对不少旧有的疾病也作了新的分类。认为各种生命现象最终可能以物质代谢的生物化学过程来解释。

二、检查和诊断技术方面 高效液相层析、放射免疫和免疫放射测量、酶联免疫吸附测定、聚合酶链反应和酶学检查技术的建立和完善，使测定体液中微量物质、药物或微生物的 DNA、RNA 成为可能，其灵敏度可达皮克（pg）乃至飞克（fg）水平。单克隆抗体制备成功又把高度专一性的分析技术推进一步，为诊断学和实验医学提供了新的有效手段。临床生化分析向超微量、高效能、高速度和自动化方向发展，已有每小时能完成 300 份标本、20 项指标的多道生化分析仪。心（包括血压）、肺、脑的电子监护系统能连续监测病情，当出现超过容许范围的变化时能及时报警，提高了抢救重危病人的成功率。内镜的不断改进扩大了内镜的用途，减轻了病人检查的痛苦，并通过直接观察、电视、照相、电影照相、采取脱落细胞和活组织检查等手段，提高了对消化道、呼吸道、泌尿道、腹腔内等一些疾病的早期诊断和确诊率，而且可用于治疗，如止血、切除息肉、取出结石等；近年又有用于心血管的内镜问世。电子计算机在诊断、治疗和科研上的应用越来越广：电子计算机 X 线体层显像从用于颅脑检查发展到全身检查，提高了诊断尤其是肿瘤诊断的准确性；更新的磁共振体层显像，对显示软组织结构又略胜一筹；数字减影法心血管造影，可无需选择性注射造影剂，减少了检查过程对病人的创伤性；目前几乎所有的医用电子仪器都已计算机化。

放射性核素检查的新技术已广泛应用于胃肠肝胆疾病、心血管病、内分泌病、肾脏病、血液病、肺部疾病的诊断，用单光子计算机体层显像使诊断水平进一步提高，而用正电子体层显像可无创伤地观察活体内的物质代谢改变。超声诊断近年发展很快，已从 A 型（一维）、B 型（二维）发展到实时三维成像，可得到脏器的立体图；多普勒超声可对在脏器内流动的血液进行探测；多普勒彩色血流显像更可对血流及其变化取得直观的效果；食管内多平面超声心动图能在更接近心脏的部位进行探测。这些都是诊断疾病很有用的无创性检查技术。在有创性检查方面，临床心脏电生理检查极大地提高了心律失

常的诊断水平；血管内超声显像有力地补充血管造影的不足；对肝、肾、肺、心肌、甲状腺等进行经皮活组织检查的技术，提高了这些脏器疾病的诊断准确性。

三、预防和治疗方面 在免疫活性细胞研究的基础上，出现了免疫工程在治疗上的应用，对不同类型的先天性或获得性免疫缺陷，按其性质给予相应的免疫治疗措施，如进行骨髓移植，给予免疫抑制剂或免疫增强剂等。对白血病进行化疗或化疗加骨髓移植，显著地提高了疗效。能将白血病彻底治愈。采用异基因骨髓移植治疗重型再生障碍性贫血取得长期存活的效果。周围血干细胞移植也已在临床应用。药理学的一些新进展，如关于受体学说以及受体阻滞和神经递质的研究，导致从发病机制角度研制新药，生产了诸如肾上腺素能 β -受体阻滞剂、 H_2 受体阻滞剂、多巴胺能受体阻滞剂、5-HT₂受体促效和阻滞剂等药物，同时也促进了神经精神药理学的发展。质子泵阻滞剂的问世大大提高了消化性溃疡的疗效。钙通道阻滞剂和血管紧张素转换酶抑制剂新品种的不断问世；用基因重组技术生产的红细胞生成素、生长激素、胰岛素和组织型纤溶酶原激活剂等的出现；HMG-CoA还原酶抑制剂的开发，为治疗一些疾病提供更有效的手段。血液净化技术的不断改进和普及应用，使急、慢性肾功能衰竭，一些中毒和容量超负荷状态的治疗大为改观。脏器移植特别是肾移植、肝移植和心脏移植后长期存活率的提高，使脏器功能严重衰竭病人的寿命明显延长。埋藏式人工心脏起搏器向微型、长效能源、程序控制和多功能方面发展，制造出了既可治疗缓慢心律失常、又可抗快速心律失常和除颤的自动起搏复律除颤器，使本来预后很差的心脏病人因此能够正常地生活和工作。用带球囊的心导管扩张狭窄的动脉和心脏瓣膜；用可引入电能、射频、激光、超声、冷冻和带刀刃和心导管行心脏内消融术或血管内旋切或旋磨术；用体外振波法击碎肾和胆结石等；都可部分代替外科手术治疗。幽门螺杆菌的发现与抗菌治疗，使消化性溃疡自然病程大为改观，明显降低了该病复发率。

四、我国内科学近年的成就 建国以来，我国内科学领域的成就是巨大的。传染病、寄生虫病已基本得到控制，天花已经消灭。在防治地方性疾病方面也有较大进展，如克山病和地方性甲状腺肿的流行病学、发病特点和防治方法等，均获得了大量资料和可喜成果。急型克山病的发病率大幅度下降；地方性甲状腺肿和呆小病的发病率也显著降低。对严重危害人民健康和生命的肿瘤、心血管病、慢性支气管炎、糖尿病以及海洋性贫血、异常血红蛋白和G6PD缺乏等，进行了大面积的普查和防治；基本摸清了食管癌、鼻咽癌、肝癌、高血压、糖尿病等的流行情况，探索了一些与发病有关的因素。食管癌的早期诊断率和5年存活率已达到世界先进水平。新的诊断技术如各种超声检查，电子计算机X线和磁共振体层显像，内镜检查，经皮活组织检查，高度选择性的心血管造影，放射性核素显像，心脏电生理检查等的推广；新的治疗手段如心脏电复律，人工心脏起搏，埋藏式的自动起搏复律除颤，带球囊心导管的血管和心脏瓣膜扩张术，通过内镜的止血、切除组织和取石，经心导管的电能、射频、激光消融术和置入支架，血液净化技术等的应用，使许多疾病的诊治赶上国际水平。急性心肌梗塞住院病人在开展包括溶血栓在内的综合疗法抢救后，病死率不断下降；白血病的综合治疗取得可喜的效果。在理论研究方面，已建立了神经型高血压、白血病、食管癌、肺癌、肾小球疾病等动物模型。应用这些模型与临床研究相结合，使我国对一些内科疾病的病因、发病机制、治疗原理等的探讨工作进一步接近国际先进水平。

随着基础医学和生物医学工程等学科的不断发 展，对祖国医学宝库的科学整理和提高，以及医学模式由生物医学模式逐渐转向生物-心理-社会医学模式，临床医学包括内科学必将出现深刻的改革和变化。我们必须有足够的思想准备和知识准备，要努力学习，勇于钻研和创新，为加速我国医学科学技术的现代化，赶超世界医学的先进水平而奋斗。

(陈灏珠 李宗明)

第二篇 呼吸系统疾病

第一章 总 论

【呼吸系统疾病是危害人民健康和生命的常见病和多发病】 根据我国 1992 年的死因调查结果, 呼吸系统疾病(不包括肺癌)在城市的死亡率占第 3 位, 而在农村则占首位。更应重视的是由于大气污染、吸烟、人口老龄化及其他因素, 使国内外的慢性阻塞性肺病(简称慢阻肺, 包括慢性支气管炎、肺气肿、肺心病)、支气管哮喘、肺癌、肺部弥漫性间质纤维化, 以及肺部感染等疾病的发病率、死亡率有增无减。这说明呼吸系统疾病危害人类日趋严重, 如未予控制, 日后将更为突出, 这就需要广大医务工作者暨全社会的努力, 做好呼吸系统疾病的防治工作。

影响呼吸系统疾病增加的主要相关因素如下:

一、呼吸系统的结构功能与疾病的关系 呼吸系统在人体的各种系统中与外环境接触最为频繁, 接触面积大。成年人在静息状态下, 每日有 12000L 气体进出于呼吸道, 在 3 亿~7.5 亿肺泡(总面积约 100m²)与肺循环的毛细血管进行气体交换, 从外界环境吸取氧, 并将二氧化碳排至体外。在呼吸过程中, 外界环境中的有机或无机粉尘, 包括各种微生物、异性蛋白过敏原、尘粒及有害气体等皆可吸入呼吸道肺部引起各种病害。其中以肺部感染最为常见, 原发性感染以病毒感染最多见, 最先出现于上呼吸道, 随后可伴发细菌感染; 外源性哮喘及外源性变应性肺泡炎; 吸入生产性粉尘所致的尘肺, 以矽肺、煤矽肺和石棉肺最为多见; 吸入水溶性高的二氧化硫、氯、氨等刺激性气体会发生急、慢性呼吸道炎和肺炎, 而吸入低水溶性的氮氧化合物、光气、硫酸二甲酯等气体, 损害肺泡和肺毛细血管发生急性肺水肿。

肺有两组血管供应, 肺循环的动、静脉为气体交换的功能血管; 体循环的支气管动、静脉为气道和脏层胸膜等营养血管。肺与全身各器官的血液及淋巴循环相通, 所以皮肤、软组织疔痛的菌栓、栓塞性静脉炎的血栓、肿瘤的癌栓, 可以到达肺, 分别引起继发性肺脓肿、肺梗塞、转移性肺癌。消化系统的癌肿, 如胃癌常经腹膜后淋巴结转移至肺, 引起两肺下部弥漫性网状、结节状的淋巴管性肺癌。肺部病变亦可向全身播散, 如肺癌、肺结核播散至骨、脑、肝等脏器; 同样亦可在肺本身发生病灶播散。

肺循环的血管与气管-支气管同样越分越细, 细小动脉的截面积大, 肺毛细血管床面积更大, 且很易扩张。因此, 肺为一个低压(肺循环血压仅为体循环血压的 1/10)、低阻、高容的器官。当二尖瓣狭窄、左心功能衰竭时, 引起肺毛细血管压升高, 继而发生肺水肿; 由于胸膜腔内为负压, 在充血性心力衰竭、肝硬化、肾病综合征和营养不良的低蛋白血症时, 会发生肺间质水肿, 或胸腔漏出液。

一些免疫、自身免疫或代谢性的全身性疾病, 如结节病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、皮炎、硬皮病等都可累及肺部。肺还具有非呼吸性功能, 如肺癌异位性激素的产生和释放所产生内分泌综合征。

二、社会人口老龄化 随着科学和医学技术的突飞猛进, 人类寿命延长的速度也迅

速加快。据记载两千年前的平均寿命仅 20 岁, 18 世纪增为 30 岁, 到 19 世纪末达 40 岁。据联合国人口司预测, 到 2025 年全世界 60 岁以上人口将增至 11.21 亿, 占世界人口的 13.7%, 其中发展中国家为 12%, 发达国家达 23%。1993 年底, 上海市 60 岁以上的老年人已超过 210 万, 占总人口的 16%, 到 2025 年老人将达 400 万, 占 28% 以上。呼吸系统疾病如慢阻肺、肺癌均随年龄的增加, 其患病率亦随之上升; 由于老年的机体免疫功能低下, 且易引起吸入性肺炎, 即使各种新抗生素相继问世, 肺部感染仍居老年感染疾病之首位, 常为引起死亡的直接因素。

三、大气污染和吸烟的危害 病因学研究证实, 呼吸系统疾病的增加与空气污染、吸烟密切相关。有资料证明, 空气中烟尘或二氧化硫超过 $1000\mu\text{g}/\text{m}^3$ 时, 慢性支气管炎急性发作显著增多; 其他粉尘如二氧化硅、煤尘、棉尘等可刺激支气管粘膜、减损肺清除和自然防御功能, 为微生物入侵创造条件。工业发达国家比工业落后国家的肺癌发病率高, 说明与工业废气中致癌物质污染大气有关。吸烟是小环境的主要污染源, 吸烟与慢性支气管炎和肺癌关系密切。1994 年世界卫生组织提出吸烟是世界上引起死亡的最大“瘟疫”, 经调查表明发展中国家在近半个世纪内, 吸烟吞噬生灵 6 千万, 其中 2/3 是 45 岁~65 岁, 吸烟者比不吸烟者早死 20 年。如按目前吸烟情况继续下去, 到 2025 年, 世界每年因吸烟致死将达 1000 万人, 为目前死亡率的 3 倍, 其中我国占 200 万人。现在我国烟草总消耗量占世界首位, 青年人吸烟明显增多, 未来的 20 年中, 因吸烟而死亡者将会急剧增多。

四、医学科学和应用技术的进步使诊断水平提高 近年来, 生理学、生化、免疫、药理、核医学、激光、超声、电子技术等各领域科研的进展为呼吸系疾病的诊断提供了条件。现采用细胞及分子生物学技术对一些呼吸系疾病的病因、发病机制、病理生理等有了新的、较全面的认识, 使疾病更准确、更早期得以诊断。

五、呼吸系疾病长期以来未能得到足够的重视 由於呼吸器官具有巨大生理功能的储备能力, 平时只需 1/20 肺呼吸功能便能维持正常生活, 故肺的病理变化, 临床上常不能如实反映; 呼吸系统疾病的咳嗽、咳痰、咯血、胸痛、气急等症状缺乏特异性, 常被人们及临床医师误为感冒、气管炎, 而对重症肺炎、肺结核或肺癌等疾患延误了诊断; 或因反复呼吸道感染, 待发展到肺气肿、肺心病, 发生呼吸衰竭才被重视, 但为时已晚, 其病理和生理功能已难以逆转。

【呼吸系统疾病的诊断和鉴别诊断】 与其他系统疾病一样, 周密详细的病史和体格检查是诊断呼吸系疾病的基础, X 线胸部检查对肺部病变具有特殊的重要作用。由於呼吸系疾病常为全身性疾病的一种表现, 还应结合常规化验及其他特殊检查结果, 进行全面综合分析, 力求作出病因、解剖、病理和功能的诊断。

一、病史 了解对肺部有毒性物质的职业和个人史。如是否接触各种无机、有机粉尘、发霉的干草、空调机; 询问吸烟史时, 应有年包数的定量记载; 有无生食溪蟹或蝾蛄而可能感染肺吸虫史; 曾否使用可致肺部病变的某些药物, 如博来霉素、乙胺碘酮可能引起肺纤维化、 β -肾上腺素能阻滞剂可导致支气管痉挛、氨基甙类抗生素可引起呼吸肌肌力降低等; 还有一些遗传性疾病, 如支气管哮喘、肺泡微结石症等可有家族史。

二、症状 呼吸系统的咳嗽、咳痰、咯血、气急、哮鸣、喘鸣、胸痛等症状, 虽为一般肺病所共有, 但仍各有一定的特点, 可能为诊断提供参考。

(一) 咳嗽 急性发作的刺激性干咳常为上呼吸道感染引起,若伴有发热、声嘶,常提示急性病毒性咽、喉、气管、支气管炎。慢性支气管炎,咳嗽多在寒冷天发作,气候转暖时缓解。体位改变时咳嗽加剧,常见于肺脓肿、支气管扩张。支气管癌初期出现干咳,当肿瘤增大阻塞气道,出现高音调的阻塞性咳嗽。阵发性咳嗽可为支气管哮喘的一种表现,晚间阵发性咳嗽可见于左心衰竭的患者。

(二) 咳痰 痰的性质(浆液、粘液、粘液脓性、脓性)、量、气味,对诊断有一定帮助。慢支咳白色泡沫或粘液痰,感染加重时为脓性痰。肺炎球菌性肺炎咳铁锈色痰。克雷白杆菌肺炎咳红棕色胶冻样痰。支气管扩张、肺脓肿的痰呈黄色脓性,且量多,伴厌氧菌感染时,脓痰有恶臭。肺水肿时,咳粉红色稀薄泡沫痰。肺阿米巴病呈咖啡色,而肺吸虫为果酱色痰。痰量增减,反映感染的加剧或炎症的缓解;若痰量突然减少,且出现体温升高,可能与支气管引流不畅有关。

(三) 咯血 咯血可以从痰中带血到整口鲜红血。肺结核、支气管肺癌以痰血或少量咯血为多见;支气管扩张的细支气管动脉形成小动脉瘤(体循环)或肺结核空洞壁动脉瘤破裂可引起反复、大量咯血,24h达300ml以上。此外咯血应与口鼻喉和上消化道出血相鉴别。

(四) 呼吸困难 按其发作快慢分为急性、慢性和反复发作性。急性气急伴胸痛常提示肺炎、气胸、胸腔积液,应注意肺梗塞,左心衰竭患者常出现夜间阵发性端坐呼吸困难。慢性进行性气急见于慢性阻塞性肺病、弥散性肺间质纤维化疾病。支气管哮喘发作时,出现呼气性呼吸困难,且伴哮鸣音,缓解时可消失,下次发作时又复出现。呼吸困难可分吸气性、呼气性和混合性三种。如喉头水肿、喉气管炎症、肿瘤或异物引起上气道狭窄,出现吸气性喘鸣音;哮喘或喘息性支气管炎引起下呼吸道广泛支气管痉挛,则引起呼气性哮鸣音。

(五) 胸痛 肺和脏层胸膜对痛觉不敏感,肺炎、肺结核、肺梗塞、肺脓肿等病变累及壁层胸膜时,方发生胸痛。胸痛伴高热,考虑肺炎。肺癌侵及胸壁层胸膜或骨,出现隐痛,持续加剧,乃至刀割样痛。胸膜炎常在胸廓活动较大的两侧下胸痛,与咳嗽、深呼吸有关;自发性气胸可在剧咳或进气突然发生剧痛。亦应注意与非呼吸系疾病引起的胸痛相鉴别,如心绞痛、纵隔、食管、膈和腹腔疾患所致的胸痛。

三、体征 由于病变的性质、范围不同,胸部疾病的体征可完全正常或出现明显异常。气管支气管病变以干湿啰音为主;肺部炎变有呼吸音性质、音调和强度的改变,如大片炎变呈实变体征;胸腔积液、气胸、或肺不张可出现相应的体征,可伴有气管的移位。

胸部疾患可伴有肺外的表现,常见的有支气管-肺和胸膜化脓性病变的杵状指(趾);某些支气管肺癌所致的肺性骨关节病、杵状指,还有因异位内分泌症群等副癌综合征。

四、实验室和其他检查

(一) 血液检查 呼吸系统感染时,常规血白细胞和中性粒细胞增加,有时还伴有毒性颗粒;嗜酸粒细胞增加提示过敏性因素或寄生虫感染。外源性哮喘患者75%有IgE升高,可排除寄生虫感染。其他血清学抗体试验,如荧光抗体、对流免疫电泳、酶联免疫吸附测定等,对于病毒、支原体、细菌等感染的诊断有一定帮助。

(二) 抗原皮肤试验 哮喘的过敏原皮肤试验阳性有助于用抗原作脱敏治疗。对结核或真菌呈阳性的皮肤反应仅说明已受感染，并不能肯定患病。

(三) 痰液检查 痰涂片在低倍镜视野里上皮细胞 <10 个，白细胞 >25 个为相对污染少的痰标本，定量培养菌量 $\geq 10^7$ cfu/ml可判定为致病菌。若经环甲膜穿刺气管吸引、或经纤支镜防污染双套管毛刷采样，可防止咽喉部寄殖菌的污染，对肺部微生物感染病因诊断和药物选用有重要价值。反复作痰脱落细胞检查，有助于肺癌的诊断。

(四) 胸液检查和胸膜活检 常规胸液检查可明确渗出还是漏出性胸液。检查胸液的溶菌酶、腺苷脱氨酶、癌胚抗原测定及染色体分析，有利于结核与癌性胸液的鉴别。脱落细胞和胸膜病理活检对明确肿瘤或结核有诊断价值。

(五) 影像学检查 胸部荧光透视配合正侧位胸片，可见到被心、膈等掩盖的病变，并能观察膈、心血管活动情况。高电压、体层摄片和CT能进一步明确病变部位、性质以及有关气管支气管通畅程度。磁共振影像对纵隔疾病和肺动脉栓塞可有较大帮助。支气管造影术对支气管扩张、狭窄、阻塞的诊断有助。肺血管造影用于肺栓塞和各种血管先天的或获得性的病变；支气管动脉造影和栓塞术对咯血有较好的诊治价值。

(六) 支气管镜 硬质支气管镜检查已被纤支镜所替代，仅必要时用于作气管内肿瘤或异物的摘除手术。纤支镜能深入亚段支气管，直接窥视粘膜水肿、充血、溃疡、肉芽肿、新生物、异物等，作粘膜的刷检或钳检，进行组织学检查；并可经纤支镜作支气管肺泡灌洗，冲洗液的微生物、细胞、免疫学、生物化学等检查，以利明确病原和病理诊断；还通过它取出异物、诊治咯血，经高频电刀、激光、微波治疗良恶性肿瘤。借助纤支镜的引导还可作鼻气管插管治疗。

(七) 放射性核素扫描 应用 ^{133}I 雾化吸入和巨聚颗粒人白蛋白 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 静脉注射，对肺区域性通气/血流情况、肺血栓栓塞和血流缺损，以及占位性病变诊断有帮助。 ^{67}Ga 对间质性肺纤维化的肺肺炎、结节病和肺癌等诊断有一定参考价值。

(八) 肺活组织检查 经纤支镜作病灶肺活检，可反复取材，有利于诊断和随访疗效；近胸壁的肺肿块等病灶，可在胸透、B型超声或CT下定位作经胸壁穿刺肺活检，进行微生物和病理检查。以上两种方法不足之处为所取肺组织过小；故为明确诊治需要，必要时可作剖胸肺活检。

表 2-1-1 阻塞性和限制性通气功能障碍的肺容量和气道阻力的特征性变化

	阻塞性	限制性
VC	减低或正常	减低
RV	增加	减低
TLC	正常或增加	减低
RV/TLC	明显增加	正常或略增加
FEV ₁ /FVC	减低	正常或增加
MMFR	减低	正常或减低

注：VC 肺活量，RV 残气量，TLC 肺总量，FEV₁ 第一秒用力呼气量，FVC 用力肺活量，MMFR 最大呼气中期流速

1990 年进行了 3 次全国大规模抽样调查，肺结核患病率由 717/10 万降至 523/10 万，平均年递降 2.8%。但 1990 年流调揭示我国结核病疫情下降不平衡，沿海省（市）疫情下降快于边远和内陆省、区，农村高于城市的趋势进一步扩大。在 27 个西太平洋地区成员国排列居 18 位，与世界先进国家的差距更大，这反映出我国当前结核病防治任务的艰巨性。今后防痨工作重点在农村，尤以边远地区农村更需加强；现国内外老年人结核病的发病率高于青年人，所以对慢性病的老年患者如糖尿病、长期应用糖皮质激素、抗癌药物等免疫抑制剂和获得性免疫缺陷症（艾滋病）患者应列为重点监测对象。

自从广泛应用抗生素以来，肺炎的病死率显著下降，不过老年患者病死率较高，但未见肺炎发病率降低。肺炎病原体随时代进展出现了明显的变迁，细菌性肺炎下降，且病原菌亦有变化。院外感染中肺炎链球菌相应减少，革兰阴性菌（占 12%）、支原体（13%）相应增多。医院内感染的肺炎，革兰阴性菌增至 40%~53%，以肺炎杆菌、大肠杆菌最多，其次绿脓杆菌。老年住院患者革兰阴性杆菌感染率高达 60%~70%，绿脓杆菌占首位，且耐药菌株在增加。由于长期或滥用新的广谱抗生素、糖皮质激素和抗癌药物，导致菌群紊乱、机体免疫功能低下，而并发条件致病菌感染，如真菌、卡氏肺孢子虫感染。近 10 多年来嗜肺军团菌肺炎有所增多。

【呼吸系统疾病现状与展望】 解放前，呼吸系疾病以肺部感染性疾病为主，尤以传染性强的肺结核对人民的健康和生命危害严重。解放将近半个世纪以来，随着人民经济生活水平的提高，全国结核病防治网的建立，有效抗结核药物的相继问世，通过早期发现，及时和合理抗结核治疗，我国结核病的控制取得很大成果。解放初期死亡率为 200/10 万以上，60 年代初期部分城市降为 40/10 万，居死亡原因之第 7 位。1979 至

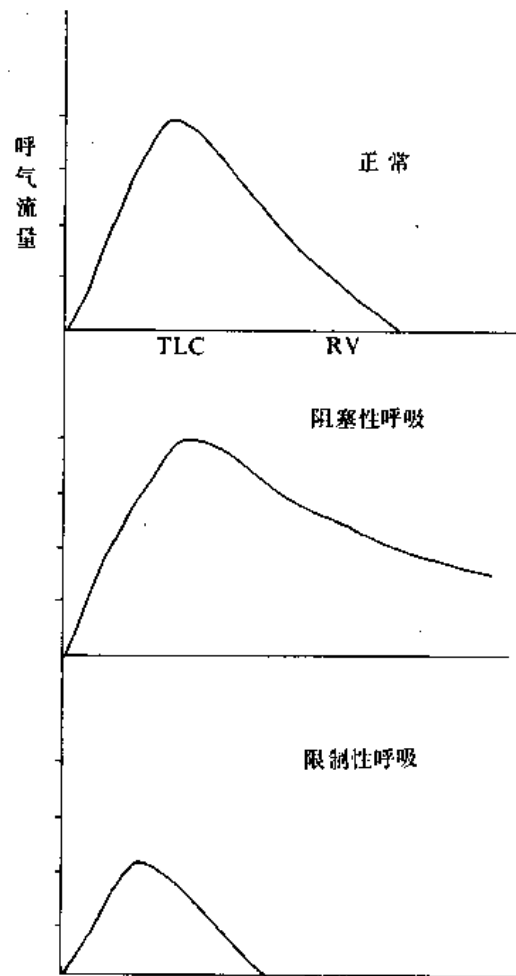


图 2-1-1 不同情况下最大呼气流量容积曲线 (MEFV)

关于肺炎的防治对策，应密切结合临床，尽力找出肺炎病原体，合理应用抗生素和研制新药，提高机体免疫力，注意预防医院内交叉感染。

近半个世纪以来，肺癌发病率和死亡率不断上升，相隔 15 年约增加 1 倍。美国肺癌发病率和死亡率均占恶性肿瘤的首位，我国北京、上海、广州、西安、沈阳等城市男性肺癌占恶性肿瘤首位。工业发达地区肺癌发病率高，吸烟越多发病率越高，呈明显剂量关系。目前常规 X 线和细胞学检查对早期诊断帮助有限，因确诊时往往已有一定的转移。治疗有手术、放射、化疗、免疫和中医中药，至今仍以早期发现肺癌手术切除的疗效最佳。80 年代以来，对小细胞肺癌采用以化疗为主，辅以手术和放射性综合治疗，其 5 年生存率有不同程度的提高。但总的肺癌疗效目前仍不令人满意。近年来对肿瘤遗传基因和免疫生化，以及单克隆抗体作为放射性核素和药物载体等研究，探索肺癌诊治新途径。为降低肺癌发病率，必须积极开展预防，如劝阻吸烟和注意有关致癌因素的一级预防，对高危人群（如年龄 >45 岁，>4000 支年的吸烟者，以及职业致癌物接触者）开展定期体检，早期发现，以提高长期生存率和降低死亡率。

随着经济的发展，社会的进步，慢阻肺理应下降，但据美国统计，从 1979 年至 1986 年每 10 万人口中，心脏病死亡率减少 12.3%、脑血管病减少 25.5%，而慢阻肺的死亡率增加 28.8%。我国 15 岁以上人群中，慢阻肺平均患病率为 1.88%，这严重影响人民健康和劳动力，给社会和个人带来经济损失。现通过小气道功能测定对慢阻肺可作出早期诊断。吸烟无症状的青年人，其小气道功能仍发生异常，且被动吸烟者亦受影响；戒烟 7 年后小气道功能可改善，老年吸烟者戒烟可减少 50% 急性呼吸道感染的机会。肺气肿为不可逆的病理改变，但肺心病经合理氧疗和营养，加强呼吸锻炼，改善通气后，肺心病可有所改善。支气管哮喘是气道炎症性病变引起的气道高反应性疾病，可通过气道反应性测定来发现。工业发达国家哮喘患病率明显增加，病死率 1987 年比 1980 年在美国和澳大利亚、丹麦、意大利分别增加 40%、60% 和 1 倍。世界卫生组织于 1993 年制订全球性哮喘防治战略文件。我国哮喘患病率为 1%，其防治对策是气道高反应者应避免吸入各种理化刺激因素和过敏原，合理应用消炎药（以吸入糖皮质激素为主）和支气管舒张剂。组织哮喘病人和医药人员的联谊会，提高对哮喘的认识，消除精神心理因素，主动配合防治，从而达到预防、缓解和控制哮喘发作。由于哮喘发病机制甚复杂，故根治困难，需深入研究。

呼吸系疾病的常见病除上述感染、慢阻肺、肺癌三大类外，近 10 年来，对弥漫性肺间质纤维化日趋重视，180 余种致肺间质纤维化疾病中，约占 64% 的病因不清，其发病机制和防治还有待深入研究。

随着社会的人口老龄化和医疗技术水平的提高，呼吸功能损害的各种呼吸系疾病不断增加，如重症慢阻肺、肺心病常因感染或胸腹部手术后发生失代偿性的急性呼吸衰竭，还有各种病因所致的急性呼衰，如成人呼吸窘迫综合征。近 20 年来，由于呼吸机等医疗器械的不断改进，经临床实践，使呼吸衰竭抢救取得长足的进步。现许多大医院和医疗中心建立起危重病人呼吸监护室，培养专业医务人员、研制有关呼吸监护和抢救医疗设备。通过对呼衰发病机制、病理生理、呼吸支持等系统的研究，开展了气管切开、鼻气管插管人工气道机械通气，纠正缺氧和二氧化碳潴留，以及酸碱平衡失调和电解质紊乱，控制感染、鼻饲或静脉高营养等积极抢救，从而拯救了许多患者的生命。由于呼吸监护

密切与临床相结合,使一些呼吸功能障碍的疾患,如睡眠呼吸暂停综合征、通气不足综合征等发病机制、诱发因素得到认识,从而为早期诊断,合理防治提供理论和实践指导,现经鼻或口鼻面罩机械通气治疗这类综合征取得可喜的疗效。

随着科学技术和医学事业的发展,人们不仅仅满足于对疾病的诊治,更重要的是如何预防疾病、维护和恢复呼吸功能,延年益寿,提高生活质量。现国内外均立环境保护法、每年5月31日为世界无烟日,以改善大小生活环境,但还需开展呼吸功能康复医学的研究。近年来国内外对慢阻肺患者进行呼吸康复锻炼,合理营养后,不仅可改善症状,减少复发,亦增强呼吸肌肌力和耐力,以及全身的活动量。但这仅仅是个开始,呼吸康复医疗的基础理论和技术尚待深入研究,21世纪将是一个呼吸康复医学发展的时代。

综上所述,肺病学是发展中的学科,许多疾病还不够了解,为进一步提高防治呼吸系疾病水平,需要临床与基础、边缘学科的密切协作,在呼吸疾病领域中去不断发现问题、分析问题、解决问题,取得更大成绩,救治更多病人。

(钮善福)

第二章 急性上呼吸道感染及急性气管-支气管炎

第一节 急性上呼吸道感染

急性上呼吸道感染(acute upper respiratory tract infection)是指鼻腔、咽或喉部急性炎症的概称。是呼吸道最常见的一种传染病。常见病因为病毒,少数由细菌引起。患者不分年龄、性别、职业和地区。不仅具有较强的传染性,而且可引起严重并发症,应积极防治。

【病因和发病机制】 急性上呼吸道感染约有70%~80%由病毒引起。主要有流感病毒(甲、乙、丙)、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、鼻病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒、麻疹病毒、风疹病毒等。细菌感染可直接或继病毒感染之后发生,以溶血性链球菌为多见,其次为流感嗜血杆菌、肺炎球菌和葡萄球菌等。偶见革兰阴性杆菌。其感染的主要表现为鼻炎、咽喉炎或扁桃腺炎。

当有受凉、淋雨、过度疲劳等诱发因素,使全身或呼吸道局部防御功能降低时,原已存在于上呼吸道或从外界侵入的病毒或细菌可迅速繁殖,引起本病,尤其是老幼体弱或有慢性呼吸道疾病如鼻旁窦炎、扁桃体炎者,更易罹病。

【流行病学】 本病全年皆可发病,冬春季节多发,可通过含有病毒的飞沫或被污染的用具传播,多数为散发性,但常在气候突变时流行。由于病毒的类型较多,人体对各种病毒感染后产生的免疫力较弱且短暂,并无交叉免疫,同时在健康人群中存在病毒携带者,故一个人一年内可有数次发病。

【病理】 鼻腔及咽粘膜充血、水肿、上皮细胞破坏,少量单核细胞浸润,有浆液性及粘液性炎性渗出。继发细菌感染后,有中性粒细胞浸润,大量脓性分泌物。

【临床表现】 根据病因不同,临床表现可有不同的类型:

一、普通感冒(common cold) 俗称“伤风”,又称急性鼻炎或上呼吸道卡他,以

鼻咽部其他症状为主要表现。成人多数为鼻病毒引起，次为副流感病毒、呼吸道合胞病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒等。起病较急，初期有咽干、咽痒或烧灼感，发病同时或数小时后，可有喷嚏、鼻塞、流清水样鼻涕，2~3d后变稠。可伴咽痛，有时由于耳咽管炎使听力减退，也可出现流泪、味觉迟钝、呼吸不畅、声嘶、少量咳嗽等。一般无发热及全身症状，或仅有低热、不适、轻度畏寒和头痛。检查可见鼻腔粘膜充血、水肿、有分泌物，咽部轻度充血。如无并发症，一般经5~7d痊愈。

二、病毒性咽炎、喉炎和支气管炎 根据病毒对上、中呼吸道感染的解剖部位不同引起的炎症反应，临床可表现为咽炎、喉炎和支气管炎。

急性病毒性咽炎多由鼻病毒、腺病毒、流感病毒、副流感病毒以及肠病毒、呼吸道合胞病毒等引起。临床特征为咽部发痒和灼热感，疼痛不持久，也不突出。当有咽下疼痛时，常提示有链球菌感染。咳嗽少见。流感病毒和腺病毒感染时可有发热和乏力。体检咽部明显充血和水肿。颌下淋巴结肿大且触痛。腺病毒咽炎可伴有眼结合膜炎。

急性病毒性喉炎多由鼻病毒、流感病毒甲型、副流感病毒及腺病毒等引起。临床特征为声嘶、讲话困难、咳嗽时疼痛，常有发热、咽炎或咳嗽。体检可见喉部水肿、充血，局部淋巴结轻度肿大和触痛，可闻及喘息声。

急性病毒性支气管炎多由呼吸道合胞病毒、流感病毒、冠状病毒、副流感病毒、鼻病毒、腺病毒等引起。临床表现为咳嗽、无痰或痰呈粘液性，伴有发热和乏力。其他症状常有声嘶、非胸膜性胸骨下疼痛。可闻及干性和湿性啰音。X线胸片显示血管阴影增多、增强，但无肺浸润阴影。流感病毒或冠状病毒急性支气管炎常发生于慢性支气管炎的急性发作。

三、疱疹性咽峡炎 常由柯萨奇病毒A引起，表现为明显咽痛、发热，病程约一周。检查可见咽充血，软腭、腭垂、咽及扁桃体表面有灰白色疱疹及浅表溃疡，周围有红晕。多于夏季发作，多见儿童，偶见于成人。

四、咽结膜热 主要由腺病毒、柯萨奇病毒等引起。临床表现有发热，咽痛、畏光、流泪，咽及结合膜明显充血。病程4~6d，常发生于夏季，游泳中传播。儿童多见。

五、细菌性咽-扁桃体炎 多由溶血性链球菌引起，次为流感嗜血杆菌、肺炎球菌、葡萄球菌等引起。起病急，明显咽痛、畏寒、发热，体温可达39℃以上。检查可见咽部明显充血，扁桃体肿大、充血，表面有黄色点状渗出物，颌下淋巴结肿大、压痛，肺部无异常体征。

【实验室检查】

一、血象 病毒性感染见白细胞计数正常或偏低，淋巴细胞比例升高。细菌感染有白细胞计数与中性粒细胞增多和核左移现象。

二、病毒和病毒抗原的测定 视需要可用免疫荧光法、酶联免疫吸附检测法、血清学诊断法和病毒分离和鉴定，以判断病毒的类型，区别病毒和细菌感染。细菌培养判断细菌类型和药敏试验。

【并发症】 可并发急性鼻窦炎、中耳炎、气管-支气管炎。部分病人可继发风湿病、肾小球肾炎、心肌炎等。

【诊断和鉴别诊断】 根据病史、流行情况、鼻咽部发炎的症状和体征，结合周围血象和胸部X线检查可作出临床诊断。进行细菌培养和病毒分离，或病毒血清学检查、免疫荧光法、酶联免疫吸附检测法、血凝抑制试验等，可确定病因诊断。

本病需与下列疾病鉴别：

一、**过敏性鼻炎** 临床上很象“伤风”，所不同者起病急骤、鼻腔发痒、频繁喷嚏、流清水样鼻涕，发作与环境或气温突变有关，有时对异常气味亦可发作，经过数分钟至1~2h痊愈。检查：鼻粘膜苍白、水肿，鼻分泌物涂片可见嗜酸粒细胞增多。

二、**流行性感冒** 常有明显的流行。起病急，全身症状较重，高热、全身酸痛、眼结膜炎症状明显，但鼻咽部症状较轻。取患者鼻洗液中粘膜上皮细胞的涂片标本，用荧光标记的流感病毒免疫血清染色，置荧光显微镜下检查，有助于早期诊断，或病毒分离或血清学诊断可供鉴别。

三、**急性传染病前驱症状** 如麻疹、脊髓灰质炎、脑炎等在患病初期常有上呼吸道症状，在这些病的流行季节或流行区应密切观察，并进行必要的实验室检查，以资区别。

【治疗】 呼吸道病毒感染目前尚无特效抗病毒药物，以对症或中医治疗为常用措施。

一、**对症治疗** 病情较重或发热者或年老体弱者应卧床休息，忌烟，多饮水，室内保持空气流通。如有发热、头痛，可选用解热止痛片如复方阿司匹林、去痛片等口服。咽痛可用消炎喉片含服，局部雾化治疗。鼻塞、流鼻涕可用1%麻黄素滴鼻。

二、**抗菌药物治疗** 如有细菌感染，可选用适合的抗生素，如青霉素、红霉素、螺旋霉素、氧氟沙星。单纯的病毒感染一般可不用抗生素。

化学药物治疗病毒感染，尚不成熟。吗啉胍（ABOB）对流感病毒和呼吸道病毒有一定疗效。阿糖腺苷对腺病毒感染有一定效果。利福平能选择性抑制病毒RNA聚合酶，对流感病毒和腺病毒有一定疗效。近年发现一种人工合成的、强有力的干扰素诱导剂——聚肌胞（简称poly I:C）可使人体产生干扰素，能抑制病毒的繁殖。

三、**中医治疗** 采用中成药或辨证施治的原则对上呼吸道感染有其独到之处。

【预防】 增强机体自身抗病能力是预防急性上呼吸道感染最好的办法。如坚持有规律的身体锻炼、坚持冷水浴，提高机体预防疾病能力及对寒冷的适应能力。做好防寒工作，避免发病诱因。生活有规律，避免过劳，特别是晚上工作过度。注意呼吸道病人的隔离，防止交叉感染等。

第二节 急性气管-支气管炎

急性气管-支气管炎是由感染、物理、化学刺激或过敏引起的气管-支气管粘膜的急性炎症。临床主要症状有咳嗽和咳痰。常见于寒冷季节或气候突变时节。也可由急性上呼吸道感染迁延而来。

【病因和发病机制】

一、**感染** 可以由病毒、细菌直接感染，也可因急性上呼吸道感染的病毒或细菌蔓延引起本病。常见致病细菌为流感嗜血杆菌、肺炎球菌、链球菌、葡萄球菌等。奴卡菌感染有所增加。常常在病毒感染的基础上继发细菌感染。在机体气管-支气管防御功能受损时发病。

二、**物理、化学因素** 过冷空气、粉尘、刺激性气体或烟雾（如二氧化硫、二氧化氮、氨气、氯气等）的吸入，对气管-支气管粘膜急性刺激等亦可引起。

三、**过敏反应** 常见的致病原包括花粉、有机粉尘、真菌孢子等的吸入；钩虫、蛔虫的幼虫在肺移行；或对细菌蛋白质的过敏，引起气管-支气管的过敏炎症反应，亦可导

致本病。

【病理】 气管、支气管粘膜充血、水肿、纤毛细胞损伤脱落，粘膜腺体肥大，分泌物增加，并有淋巴细胞和中性粒细胞浸润。若细菌感染，分泌物可呈粘液脓性。炎症消退后粘膜的结构和功能可恢复正常。

【临床表现】 起病较急，常先有急性上呼吸道感染症状。当炎症累及气管、支气管粘膜，则出现咳嗽、咳痰，先为干咳或少量粘液性痰，后可转为粘液脓性，痰量增多，咳嗽加剧，偶可痰中带血。如支气管发生痉挛，可出现程度不等的气促，伴胸骨后发紧感。体检两肺呼吸音粗糙，可有散在干、湿性啰音，啰音部位常不固定，咳痰后可减少或消失。全身症状一般较轻，可有发热，38℃左右，多于3~5d降至正常。咳嗽和咳痰可延续2~3周才消失，如迁延不愈，日久可演变为慢性支气管炎。

白细胞计数和分类多无明显改变。细菌性感染较重时白细胞计数可增高。痰涂片或培养可发现致病菌。X线胸片检查大多数正常或肺纹理增粗。

的慢性非特异性炎症。临床上以咳嗽、咳痰或伴有喘息及反复发作的慢性过程为特征。病情若缓慢进展，常并发阻塞性肺气肿，甚至肺动脉高压、肺原性心脏病。它是一种严重危害人民健康的常见病，尤以老年人多见。据我国 1973 年全国部分普查资料统计，患病率约为 3.82%。随年龄增长而增加，50 岁以上者可高达 15% 左右。1992 年国内普查的部分统计资料，患病率为 3.2%。

【病因和发病机制】 病因尚未完全清楚，一般将病因分为外因和内因两个方面。

一、外因

(一) 吸烟 国内外的研究均证明吸烟与慢支的发生有密切关系。吸烟时间愈长，烟量愈大，患病率也愈高。戒烟后可使症状减轻或消失，病情缓解，甚至痊愈。动物实验证明，吸烟雾后副交感神经兴奋性增加，使支气管收缩痉挛；呼吸道粘膜上皮细胞纤毛运动受抑制；支气管杯状细胞增生，粘液分泌增多，使气道净化能力减弱；支气管粘膜充血、水肿、粘液积聚，肺泡中的吞噬细胞功能减弱，均易引起感染。吸烟者易引起鳞状上皮细胞化生，粘膜腺体增生、肥大和支气管痉挛，易于感染和发病。

(二) 感染因素 感染是慢支发生发展的重要因素，主要为病毒和细菌感染，鼻病毒、粘液病毒、腺病毒和呼吸道合胞病毒为多见。在病毒或病毒与支原体混合感染损伤气道粘膜的基础上可继发细菌感染。从痰培养结果发现，以流感嗜血杆菌、肺炎球菌、甲型链球菌及奈瑟球菌四种为最多见。感染虽与慢支的发生发展有密切关系，但目前尚无足够证据说明为其首发病因。只认为是慢支的继发感染和加剧病变发展的重要因素。

(三) 理化因素 如刺激性烟雾、粉尘、大气污染（如二氧化硫、二氧化氮、氯气、臭氧等）的慢性刺激，常为慢支的诱发病因之一。接触工业刺激性粉尘和有害气体的工人，慢支患病率远较不接触者为高。故大气污染也是本病重要诱发病因。

(四) 气候 寒冷常为慢支发作的重要原因和诱因。慢支发病及急性加重常见于冬季寒冷季节。某些具有慢支病史的人，在冷空气刺激下，常可诱发急性加重。

上，有一种或多种外因的存在，长期反复作用，可发展成为慢支。如长期吸烟损害呼吸道粘膜，加上微生物的反复感染，可发生慢性支气管炎，甚至发展成慢性阻塞性肺气肿或慢性肺心病。

【病理】 早期，上皮细胞的纤毛发生粘连、倒伏、脱失，上皮细胞空泡变性、坏死、增生、鳞状上皮化生；病程较久而病情又较重者，炎症由支气管壁向周围组织扩散，粘膜下层平滑肌束断裂、萎缩；病变发展至晚期，粘膜有萎缩性改变，气管周围纤维组织增生，造成管腔的僵硬或塌陷。病变蔓延至细支气管和肺泡壁，形成肺组织结构的破坏或纤维组织增生，进而发生阻塞性肺气肿和间质纤维化。电镜观察可见Ⅰ型肺泡上皮细胞肿胀变厚，Ⅱ型肺泡上皮细胞增生；毛细血管基底膜增厚，内皮细胞损伤，血栓形成和管腔纤维化、闭塞；肺泡壁纤维组织弥漫性增生。这些变化在并发肺气肿和肺心病者尤为显著。

【病理生理】 在早期，一般反映大气道功能的检查如第一秒用力呼气量(FEV_1)、最大通气量、最大呼气中段流量多为正常。但有些病人小气道功能（小于2mm直径的气道）已发生异常。随着病情加重，气道狭窄，阻力增加，常规通气功能检查可有不同程度异常。

【临床表现】

一、**症状** 多缓慢起病，病程较长，反复急性发作而加重。主要症状有慢性咳嗽、咳痰、喘息。开始症状轻微，如吸烟、接触有害气体、过度劳累、气候变化或变冷感冒后，则引起急性发作或加重。或由上呼吸道感染迁延不愈，演变发展为慢支。到夏天气候转

敏感性一般，长期的外界刺激可引起气道不同部位发生病理改变，在支气管系发生病变，无并发症时，称单纯性慢性支气管炎或喘息性慢性支气管炎；如在小气道（内径 $<2\text{mm}$ ）发生病变，称小气道疾患；如为不可逆性气道阻塞，称慢性阻塞性支气管炎，如同时合并阻塞性肺气肿时，则称慢性阻塞性肺病（chronic obstructive pulmonary disease, COPD）。对这一综合征的概念，国内外尚存在着不同的认识。有待进一步明确和探讨。

慢性支气管炎目前仍按下列分型和分期：

（一）分型 可分为单纯型和喘息型两型。单纯型的主要表现为咳嗽、咳痰；喘息型者除有咳嗽、咳痰外尚有喘息，伴有哮鸣音，喘鸣在阵咳时加剧，睡眠时明显。

（二）分期 按病情进展可分为三期：

1. 急性发作期 指在一周内出现脓性或粘液脓性痰，痰量明显增加，或伴有发热等炎症表现，或“咳”、“痰”、“喘”等症状任何一项明显加剧。

2. 慢性迁延期 指有不同程度的“咳”、“痰”、“喘”症状迁延一个月以上者。

3. 临床缓解期 经治疗或临床缓解，症状基本消失或偶有轻微咳嗽少量痰液，保持两个月以上者。

【实验室和其他检查】

一、X线检查 早期可无异常。病变反复发作，引起支气管管壁增厚，细支气管或肺泡间质炎症细胞浸润或纤维化，可见两肺纹理增粗、紊乱，呈网状或条索状、斑点状阴影，以下肺野较明显。

二、呼吸功能检查 早期常无异常。如有小气道阻塞时，最大呼气流速-容积曲线在75%和50%肺容量时，流量明显降低，它比第一秒用力呼气容积更为敏感；闭合容积可增加。发展到气道狭窄或有阻塞时，就有阻塞性通气功能障碍的肺功能表现，如第一秒用力呼气量占用力肺活量的比值减少（ $<70\%$ ），最大通气量减少（ $<$ 预计值的80%）；流速-容量曲线减低更为明显。

三、血液检查 慢支急性发作期或并发肺部感染时，可见白细胞计数及中性粒细胞增多。喘息型者嗜酸粒细胞可增多。缓解期多无变化。

四、痰液检查 涂片或培养可见肺炎球菌、流感嗜血杆菌、甲型链球菌及奈瑟球菌等。涂片中可见大量中性粒细胞，已破坏的杯状细胞，喘息型者常见较多的嗜酸粒细胞。

【诊断和鉴别诊断】 根据咳嗽、咳痰或伴喘息，每年发病持续三个月，连续两年或以上，并排除其他心、肺疾患（如肺结核、尘肺、哮喘、支气管扩张、肺癌、心脏病、心力衰竭等）时，可作出诊断。如每年发病持续不足三个月，而有明确的客观检查依据（如X线、呼吸功能等）亦可诊断。

慢性支气管炎须与下列疾病相鉴别：

一、支气管哮喘 喘息型慢性支气管炎应与支气管哮喘相鉴别。哮喘常于幼年或青年突然起病，一般无慢性咳嗽、咳痰史，以发作性哮喘为特征。发作时两肺布满哮鸣音，缓解后可无症状。常有个人或家族过敏性疾病史。喘息型慢支多见于中、老年，一般以咳嗽、咳痰伴发喘息及哮鸣音为主要症状，感染控制后症状多可缓解，但肺部可听到哮鸣音。典型病例不难区别，但哮喘并发慢支和（或）肺气肿则难于区别。

二、支气管扩张 具有咳嗽、咳痰反复发作的特点，合并感染时有大量脓痰，或有反复和多、少不等的咯血史。肺部以湿啰音为主，多位于一侧且固定在下肺。可有杵状

指（趾）。X线检查常见下肺纹理粗乱或呈卷发状。支气管造影或CT可以鉴别。

三、肺结核 肺结核患者多有结核中毒症状或局部症状（如发热、乏力、盗汗、消瘦、咯血等）。经X线检查和痰结核菌检查可以明确诊断。

四、肺癌 患者年龄常在40岁以上，特别是有多年吸烟史，发生刺激性咳嗽，常有反复发生或持续的痰血，或者慢性咳嗽性质发生改变。X线检查可发现有块状阴影或结节状影或阻塞性肺炎，经抗生素治疗，未能完全消散，应考虑肺癌的可能。查痰脱落细胞及经纤支镜活检一般可明确诊断。

五、矽肺及其他尘肺 有粉尘和职业接触史。X线检查肺部可见矽结节，肺门阴影扩大及网状纹理增多，可作诊断。

【治疗】 针对慢支的病因、病期和反复发作的特点，采取防治结合的综合措施。在急性发作期和慢性迁延期应以控制感染和祛痰、镇咳为主。伴发喘息时，应予解痉平喘的治疗。对临床缓解期宜加强锻炼，增强体质，提高机体抵抗力，预防复发为主。应宣传、教育病人自觉戒烟，避免和减少各种诱发因素。

一、急性发作期的治疗

（一）控制感染 视感染的主要致病菌和严重程度或根据病原菌药敏选用抗生素。轻者可口服，较重病人用肌注或静脉滴注抗生素。常用的有青霉素G、红霉素、氨基苄类、喹诺酮类、头孢菌素类抗生素等。能单独应用窄谱抗生素应尽量避免使用广谱抗生素，以免二重感染或产生耐药菌株。

（二）祛痰、镇咳 对急性发作期患者在抗感染治疗的同时，应用祛痰、镇咳药物，以改善症状。迁延期病人尤应坚持用药，以求消除症状。常用药物有氯化铵合剂、溴己新、维静宁等。中成药止咳也有一定效果。对老年体弱无力咳痰者或痰量较多者，应以祛痰为主，协助排痰，畅通呼吸道。应避免应用强的镇咳剂，如可待因等。以免抑制中枢及加重呼吸道阻塞和炎症，导致病情恶化。

（三）解痉、平喘 常选用氨茶碱、特布他林（terbutaline）等口服或用沙丁胺醇（salbutamol）等吸入剂。若气道舒张剂使用后气道仍有持续阻塞，可使用皮质激素，泼尼松20~40mg/d。

（四）气雾疗法 气雾湿化吸入或加复方安息香酊，可稀释气管内的分泌物，有利排痰。如痰液粘稠不易咳出，目前超声雾化吸入有一定帮助，亦可加入抗生素及痰液稀释剂。

二、缓解期治疗 加强锻炼，增强体质，提高免疫功能，气功亦有一定效果。加强个人卫生，避免各种诱发因素的接触和吸入。耐寒锻炼能预防感冒。

【预后】 慢支如无并发症，预后良好。如病因持续存在，迁延不愈，或反复发作，易并发阻塞性肺气肿，甚至肺心病而危及生命。

【预防】 首先是戒烟。注意保暖，避免受凉，预防感冒。改善环境卫生，做好个人劳动保护，消除及避免烟雾、粉尘和刺激性气体对呼吸道的的影响。

第二节 阻塞性肺气肿

肺气肿（pulmonary emphysema）是指终末细支气管远端（呼吸细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡）的气道弹性减退，过度膨胀、充气和肺容积增大或同时伴有气道壁破坏

的病理状态。按其发病原因肺气肿有如下几种类型：老年性肺气肿，由于老年肺组织生理性退行性改变所引起；代偿性肺气肿，由于部分肺组织失去呼吸功能（如肺萎陷，或肺叶切除术后，或胸廓畸形等），致使健康的肺组织代偿性膨胀而发生。间质性肺气肿，由于肺泡壁及呼吸细支气管破裂，气体逸入肺间质产生，严格讲，不属于肺气肿范畴；灶性肺气肿，由于吸入的粉尘，特别是煤尘沉着于呼吸性细支气管壁而引起纤维组织增生和收缩，致使管腔扩大而产生；旁间隔性肺气肿，由于肺小叶间隔纤维组织附近的肺泡过度扩张充气或破裂融合，形成肺气肿泡，其破裂后可引起自发性气胸； α_1 -抗胰蛋白酶缺乏性肺气肿，由于遗传因素引起，先天性血清 α_1 -抗胰蛋白酶（ α_1 -AT）缺乏，不能防止肺组织遭受白细胞和巨噬细胞产生的蛋白溶解酶破坏，可诱发肺气肿，在国内少见；阻塞性肺气肿，由慢性支气管炎或其他原因逐渐引起的细支气管狭窄，终末细支气管远端气腔过度充气，并伴有气腔壁膨胀、破裂而产生，临床上多为慢支的常见并发症。主要病因是吸烟。本章重点讲述阻塞性肺气肿。

【病因和发病机制】 肺气肿的发病机制至今尚未完全阐明，一般认为是多种因素协同作用形成的。引起慢支的各种因素如感染、吸烟、大气污染、职业性粉尘和有害气体的长期吸入、过敏等，均可引起阻塞性肺气肿。其发生机制可归纳如下：①由于支气管的慢性炎症，使管腔狭窄，形成不完全阻塞，吸气时气体容易进入肺泡，呼气时由于胸膜腔内压增加使气管闭塞；残留肺泡的气体过多，使肺泡充气过度；②慢性炎症破坏小支气管壁软骨，失去支气管正常的支架作用，吸气时支气管舒张，气体尚能进入肺泡，但呼气时支气管过度缩小、陷闭，阻碍气体排出，肺泡内积聚多量的气体，使肺泡明显膨胀和压力升高；③肺部慢性炎症使白细胞和巨噬细胞释放的蛋白分解酶增加，损害肺组织和肺泡壁，致多个肺泡融合成肺大泡或气肿；此外纸烟成分尚可通过细胞毒性反应和刺激有活性的细胞而使中性粒细胞释放弹性蛋白酶，巨噬细胞在体外和体内试验均证实接触纸烟烟雾后可释放一种类似弹性蛋白酶的一种酶；④肺泡壁的毛细血管受压，血液供应减少，肺组织营养障碍，也引起肺泡壁弹性减退，更易促成肺气肿发生。

关于弹性蛋白酶及其抑制因子失衡学说，认为人体内存在着弹性蛋白酶和弹性蛋白酶抑制因子（主要为 α_1 -抗胰蛋白酶）。弹性蛋白酶能够分解弹力纤维，造成肺气肿病变。但在正常情况下，弹性蛋白酶抑制因子可以抑制此酶的活力，使弹性蛋白酶和其抑制因子处于平衡状态，避免肺气肿发生。如果弹性蛋白酶增多或其抑制因子减少，发生不平衡状态，可引起肺气肿。蛋白酶-抗蛋白酶失衡的学说不能解释所有实验性和人体肺气肿中所观察的现象。如实验性酶诱导的肺气肿是全小叶型而不是小叶中央型，而后者在慢性气道阻塞的患者中是比较常见的类型。 α_1 -AT缺乏性肺气肿是由于先天性遗传缺乏 α_1 -AT所致。发病年龄较轻、进展较快。国外报道较多，而国内鲜见，多由慢性炎症致中性粒细胞的释放蛋白分解酶相对增多，而形成肺气肿。

【病理】 肺过度膨胀、失去弹性，剖胸时气肿部分不能回缩，外观呈灰白或苍白，表面可有多个大小不一的大泡。镜检见肺泡壁很薄、胀大、破裂或形成大泡，血液供应减少，弹力纤维网破坏。细支气管壁有很多炎症细胞浸润，管壁粘液腺及杯状细胞增生、肥大，纤毛上皮破损、纤毛减少。有的管腔呈纤细狭窄或扭曲扩张，管腔内有痰液存留。在细支气管周围血管内膜可增厚或管腔闭塞。按累及肺小叶的部位，可将阻塞性肺气肿



图 2-3-1 小叶中央型肺气肿

以小叶中央型为多见。小叶中央型是由于终末细支气管或一级呼吸性细支气管因炎症而致管腔狭窄，其远端的二级呼吸性细支气管呈囊状扩张，其特点是囊状扩张的呼吸性细支气管位于二级小叶的中央区。全小叶型是呼吸性细支气管狭窄引起所属终末肺组织，即肺泡管-肺泡囊及肺泡的扩张，其特点是气肿囊腔较小，遍布于肺小叶内。有时两型同时存在一个肺内称混合型肺气肿。多在小叶中央型基础上，并发

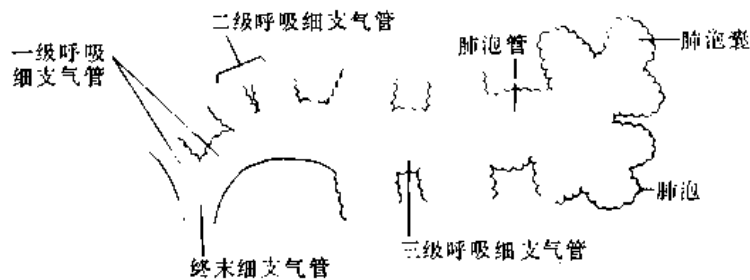


图 2-3-2 全小叶型肺气肿

小叶周边区肺组织膨胀。

【病理生理】 慢支并发肺气肿时，视其严重程度可引起一系列病理生理改变。早期病变局限于细小气道，仅闭合容积增大，动态肺顺应性降低，静态肺顺应性增加。病变侵入大气道时，肺通气功能明显障碍，最大通气量均降低。随着病情的发展，肺组织弹性日益减退，肺泡持续扩大，回缩障碍，则残气容积及残气容积占肺总量的百分比增加。肺气肿日益加重，大量肺泡周围的毛细血管受肺泡膨胀的挤压而退化，致使肺毛细血管大量减少，肺泡间的血流量减少，此时肺区虽有通气，但肺泡壁无血液灌注，导致生理无效腔气量增大；也有部分肺区虽有血液灌注，但肺泡通气不良，不能参与气体交换。如此，肺泡及毛细血管大量丧失，弥散面积减少，产生通气与血流比例失调，使换气功能发生障碍。通气和换气功能障碍可引起缺氧和二氧化碳潴留，发生不同程度的低氧血症和高碳酸血症，最终出现呼吸功能衰竭。

【临床表现】

一、**症状** 慢支并发肺气肿时，在原有咳嗽、咳痰等症状的基础上出现了逐渐加重的呼吸困难。最初仅在劳动、上楼或登山、爬坡时有气急；随着病变的发展，在平地活动时，甚至在静息时也感气急。当慢支急性发作时，支气管分泌物增多，进一步加重通气功能障碍，有胸闷、气急加剧，严重时可出现呼吸功能衰竭的症状，如紫绀、头痛、嗜睡、神志恍惚等。

二、**体征** 早期体征不明显。随着病情的发展，可出现桶状胸，呼吸运动减弱，触诊语颤减弱或消失；叩诊呈过清音，心浊音界缩小或不易叩出，肺下界和肝浊音界下降；听诊心音遥远，呼吸音普遍减弱，呼气延长，并发感染的肺部可有湿啰音。如剑下出现心脏搏动及其心音较心尖部位明显增强时，提示并发早期肺心病。

【实验室和其他检查】

一、X线检查 胸廓扩张，肋间隙增宽，肋骨平行，活动减弱，膈降低且变平，两肺野的透亮度增加。有时可见局限性透亮度增高，表现为局限性肺气肿或肺大泡。肺血管纹理外带纤细、稀疏和变直；而内带的血管纹理可增粗和紊乱。心脏常呈垂直位，心影狭长。

二、心电图检查 一般无异常，有时可呈低电压。

三、呼吸功能检查 慢支并肺气肿时，呼吸功能既有通气功能障碍如第一秒用力呼气量占用力肺活量比值 $<60\%$ ，最大通气量低于预计值的 80% ，尚有残气容积增加，残气容积占肺总量的百分比增加，超过 40% 说明肺过度充气，对诊断阻塞性肺气肿有重要意义。

四、血液气体分析 如出现明显缺氧及二氧化碳潴留时，则动脉血氧分压(PaO_2)降低，二氧化碳分压(PaCO_2)升高，并可出现失代偿性呼吸性酸中毒，pH值降低。

五、血液和痰液检查 一般无异常，继发感染时似慢支急性发作表现。

【临床分型】 阻塞性肺气肿按其表现特征可分为下列类型：

一、气肿型（又称红喘型，pink puffer，PP型，A型） 其主要病理改变为全小叶性或伴小叶中央型肺气肿。临床上隐袭起病，病程漫长。由于常发生过度通气，可维持动脉氧分压正常，呈喘息外貌，称红喘型。晚期可发生呼吸衰竭或伴右心衰竭。

二、支气管炎型（又称紫肿型，blue bloater，BB型，B型） 其主要病理变化为严重慢性支气管炎伴小叶中央性肺气肿，易反复呼吸道感染导致呼吸衰竭和右心衰竭。

表 2-3-1 阻塞性肺气肿气肿型和支气管炎型的区别

	气肿型 (A型)	支气管炎型 (B型)
临床表现		
年龄	多见于老年	年龄较轻
体型	明显瘦弱，无紫绀	多肥胖，有紫绀
咳嗽	较轻	较重
咳痰	粘液性，量少	粘液脓性，量多
喘气	气促明显，多呈持续性	较轻，急性感染时加重
桶状胸	多明显	不明显
呼吸音	减低	正常或减低
湿性啰音	稀少	多密布
X线胸片		
肺野	过度通气，透亮度增加，肺纹理减少，膈低位	肺气肿征不明显，肺纹理增加、增粗、紊乱
心	心影狭长，垂直位	心影扩大
生理测验		
肺总量	增加	正常或轻度增加
残气量	显著增加	中度增加
弥散量	明显减少	不一
FEV_1	显著减低	降低
肺顺应性 静态	增加	接近正常
动态	正常或稍低	很低

续表

	气肿型 (A 型)	支气管炎型 (B 型)
肺弹性回缩	显著降低	不一
红细胞压积	多 < 45%	常 > 50%
PaO ₂ 静息时	轻度降低	显著降低
运动时	显著降低	更低
PaCO ₂	一般正常或降低 晚期升高	常明显升高
肺动脉压: 静息时	正常或轻度升高	常明显升高
运动时	增加	
肺心伴心衰	晚期发生	多发生
心排出量	常降低	多接近正常

以上二型的临床、X 线和病理生理特征见表 2-3-1。

三、混合型 以上两型为典型的特征性类型，临床常二者兼并存在者称为混合型。

【并发症】

一、自发性气胸 肺气肿易并发自发性气胸。如有突然加剧的呼吸困难，并伴有明显的胸痛、紫绀，听诊时呼吸音减弱或消失，叩诊时鼓音调，应考虑气胸存在，通过 X 线检查，可明确诊断。

二、肺部急性感染 呼吸道急性感染常易并发支气管肺炎，此时常伴有畏寒、发热、呼吸困难、咳嗽、咳痰加重，血象中白细胞总数及中性粒细胞增多。老年体弱患者有时虽有严重感染，但无发热。常仅有呼吸困难、咳嗽、咳痰增多。常易引起呼吸衰竭。

三、慢性肺源性心脏病 参阅本章第三节。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断 根据慢支的病史及肺气肿的临床特征和胸部 X 线表现及肺功能的检查一般可以明确诊断。

二、鉴别诊断 参阅本章慢性支气管炎节。

【治疗】 治疗的目的在于改善呼吸功能，提高患者工作、生活能力。为此，就应注意①解除气道阻塞中的可逆因素；②控制咳嗽和痰液的生成；③消除和预防气道感染；④控制各种可加矫治的合并症，如动脉低氧血症和血管方面的问题；⑤避免吸烟和其他气道刺激物、麻醉和镇静剂、非必需的手术或所有可能加重本病的因素；⑥解除患者常伴有的精神焦虑和忧郁。

具体措施如下：

(一) 适当应用舒张支气管药物，如氨茶碱， β_2 受体兴奋剂。如有过敏因素存在，可适当选用皮质激素。

(二) 根据病原菌或经验应用有效抗生素，如青霉素、庆大霉素、环丙沙星、头孢菌素等。

(三) 呼吸肌功能锻炼 作腹式呼吸，缩唇深慢呼气，以加强呼吸肌的活动。增加膈的活动能力。

(四) 家庭氧疗，每天 12~15h 的给氧能延长寿命，若能达到每天 24h 的持续氧疗，效果更好。

(五) 物理治疗 视病情制定方案,如血氧的情况,肺血流动力学的变化,经有经验的呼吸医师提出方案,由训练有素的物理治疗师指导治疗。可用气功、太极拳、呼吸操、定量行走或登梯练习。

【预后】 与病情的程度有关。中位数生存年限变化相当大。尽管有些病人开始 FEV₁ 值非常低,仍可存活 12~15 年。然而,一般 FEV₁ 在 1.2L 以上的患者,生存年限为 10 年;FEV₁ 在 1.0L 时,生存期限约为 5 年;FEV₁ 低于 700ml 者生存期约为 2 年。

【预防】 参见本章慢性支气管炎。

第三节 肺原性心脏病

肺原性心脏病 (cor pulmonale, 简称肺心病) 主要是由于支气管-肺组织或肺动脉血管病变所致肺动脉高压引起的心脏病。根据起病缓急和病程长短,可分为急性和慢性两类。临床上以后者多见。本节重点概述慢性肺原性心脏病。

慢性肺原性心脏病

慢性肺原性心脏病 (chronic pulmonary heart disease) 是由于肺、胸廓或肺动脉血管慢性病变所致的肺循环阻力增加、肺动脉高压,进而使右心肥厚、扩大,甚至发生右心衰竭的心脏病。

本病在我国较为常见根据国内近年的统计,肺心病平均患病率为 0.41%~0.47%。患病年龄多在 40 岁以上,随着年龄增长而患病率增高。急性发作以冬、春季多见。急性呼吸道感染常为急性发作的诱因,常导致肺、心功能衰竭,病死率较高。经国内近 20 年的研究,对肺心病发生和发展有了更加深刻的认识,对诊断和治疗均有一些进展,使肺心病的住院病死率明显下降。

【病因】 按原发病的不同部位,可分为三类:

一、**支气管、肺疾病** 以慢支并发阻塞性肺气肿最为多见,约占 80%~90%,其次为支气管哮喘、支气管扩张、重症肺结核、尘肺、慢性弥漫性肺间质纤维化、结节病、过敏性肺炎、嗜酸性肉芽肿等。

二、**胸廓运动障碍性疾病** 较少见,严重的脊椎后、侧凸、脊椎结核、类风湿性关节炎、胸膜广泛粘连及胸廓形成术后造成的严重胸廓或脊椎畸形,以及神经肌肉疾患如脊髓灰质炎,可引起胸廓活动受限、肺受压、支气管扭曲或变形,导致肺功能受限,气道引流不畅,肺部反复感染,并发肺气肿,或纤维化、缺氧、肺血管收缩、狭窄,使阻力增加,肺动脉高压,发展成肺心病。

三、**肺血管疾病** 甚少见。累及肺动脉的过敏性肉芽肿病 (allergic granulomatosis), 广泛或反复发生的多发性肺小动脉栓塞及肺小动脉炎,以及原因不明的原发性肺动脉高压症,均可使肺小动脉狭窄、阻塞,引起肺动脉血管阻力增加、肺动脉高压和右心室负荷加重,发展成肺心病。

【发病机制和病理】 引起右心室肥厚、扩大的因素很多,但先决条件是肺的功能和结构的改变,发生反复的气道感染和低氧血症。导致一系列的体液因子和肺血管的变化,使肺血管阻力增加,肺动脉高压。

一、肺动脉高压的形成

(一)肺血管阻力增加的功能性因素 缺氧、高碳酸血症和呼吸性酸中毒使肺血管收缩、痉挛。对缺氧性肺血管收缩的原因目前国内、外研究颇多,多从神经和体液因子方面进行观察,现认为体液因素在缺氧性肺血管收缩中占重要地位。特别受人重视的是花生四烯酸环氧化酶产物前列腺素和脂氧化酶产物白三烯。前列腺素可分为收缩血管的如TXA₂、PGF₂α和舒张血管的如PGI₂、PGE₁等两大类。白三烯主要有收缩血管的作用。缺氧时收缩血管的活性物质增多,使肺血管收缩,血管阻力增加,形成肺动脉高压。此外尚有组胺、血管紧张素、血小板激活因子参与缺氧性肺血管收缩反应。最近内皮源性舒张因子(EDRF)和内皮源性收缩因子(EDCF)在缺氧性肺血管收缩反应中的作用特别引人重视,多数人认为缺氧时EDRF的生成减少。缺氧性肺血管收缩并非完全取决于某种缩血管物质的绝对量,而很大程度上取决于局部缩血管物质和扩血管物质的比例。

缺氧可直接使肺血管平滑肌收缩,其作用机制可能因缺氧使平滑肌细胞膜对Ca²⁺通透性增加,细胞内Ca²⁺的含量增高,肌肉兴奋-收缩偶联效应增强,使肺血管收缩。也有人提出ATP依赖性钾通道的开放可能是缺氧性肺血管收缩反应的基础。

高碳酸血症时PaCO₂本身不能收缩血管,主要是PaCO₂增高时,产生过多的H⁺,后者使血管对缺氧收缩敏感性增强,使肺动脉压增高。

(二)肺血管阻力增加的解剖学因素 解剖学因素系指肺血管解剖结构的改变形成肺循环血流动力学的障碍。主要原因是:

1. 长期反复发作的慢支及支气管周围炎可累及邻近肺小动脉,引起血管炎,腔壁增厚,管腔狭窄或纤维化,甚至完全闭塞,使肺血管阻力增加,产生肺动脉高压。

2. 随肺气肿的加重,肺泡内压增高,压迫肺泡毛细血管,也造成毛细血管管腔狭窄或闭塞。

3. 肺泡壁的破裂造成毛细血管网的毁损,肺泡毛细血管床减损至超过70%时则肺循环阻力增大,促使肺动脉高压的发生。

4. 肺血管收缩与肺血管的重构。慢性缺氧使肺血管收缩,管壁张力增高可直接刺激管壁增生。肺细小动脉和肌型微动脉的平滑肌细胞肥大或萎缩,细胞间质增多,内膜弹力纤维及胶原纤维增生,非肌型微动脉肌化,使血管壁增厚硬化,管腔狭窄,血流阻力增大。

此外,肺血管性疾病,如原发性肺动脉高压、反复发作的肺血管栓塞、肺间质纤维化、尘肺等皆可引起肺血管的病理改变,使血管腔狭窄、闭塞,产生肺血管阻力增加,发展成肺动脉高压。

肺心病肺血管阻力增加、肺动脉高压的原因中功能性因素较解剖学的因素更为重要。在急性加重期经过治疗,缺氧和高碳酸血症得到纠正后,肺动脉压可明显降低,部分病人甚至可恢复到正常范围。因此,在缓解期如肺动脉平均压正常,不一定没有肺心病。

(三)血容量增多和血液粘稠度增加 慢性缺氧产生继发性红细胞增多,血液粘稠度增加。红细胞压积超过55%~60%时,血液粘稠度就明显增加,血流阻力随之增高。缺氧可使醛固酮增加,使水、钠潴留;缺氧使肾小动脉收缩,肾血流减少也加重水钠潴留,血容量增多。血液粘稠度增加和血容量增多,更使肺动脉压升高。

经临床研究证明,阻塞性肺气肿、肺心病的肺动脉高压,可表现为急性加重期和缓解期肺动脉压均高于正常范围;也可表现为间歇性肺动脉压增高。这两种现象可能是肺

心病发展的不同阶段和临床表现，也可能是两种不同的类型。临床上测定肺动脉压，如在静息时肺动脉平均压 $\geq 2.67\text{kPa}$ (20mmHg)，即为显性肺动脉高压；若静息肺动脉平均压 $< 2.67\text{kPa}$ ，而运动后肺动脉平均压 $> 4.0\text{kPa}$ (30mmHg)时，则为隐性肺动脉高压。肺心病人多为轻、中度肺动脉高压。

二、心脏病变和心力衰竭 肺循环阻力增加时，右心发挥其代偿功能，以克服肺动脉压升高的阻力而发生右心室肥厚。肺动脉高压早期，右心室尚能代偿，舒张末期压仍正常。随着病情的进展，特别是急性加重期，肺动脉压持续升高且严重，超过右心室的负荷，右心失代偿，右心排血量下降，右室收缩末期残留血量增加，舒张末压增高，促使右心室扩大和右心室功能衰竭。

肺心病多发生于中年以上患者，尸检时除发现右心室改变外，也有少数可见左心室肥厚。对肺心病左心室发生肥厚的原因有不同的认识，有认为由伴发的高血压或冠心病等所致，而与肺心病无直接关系，国内较多临床研究表明，肺心病甚至失代偿期，测得肺动脉嵌楔压均属正常范围。认为左室肥大病人应首先考虑左心病变。但也有认为肺心病时由于缺氧、高碳酸血症、酸中毒、相对血流量增多等因素，如持续性加重，则可发生左、右心室肥厚，甚至导致左心衰竭。

此外，由于①心肌缺氧、乳酸积累、高能磷酸键合成降低，使心肌功能受损；②反复肺部感染、细菌毒素对心肌的毒性作用；③酸碱平衡失调、电解质紊乱所致的心律失常等，均可影响心肌，促进心力衰竭。

三、其他重要器官的损害 缺氧和高碳酸血症除对心脏影响外，尚对其他重要器官如脑、肝、肾、胃肠及内分泌系统、血液系统等发生病理改变，引起多脏器的功能损害，详见本篇第六章呼吸衰竭。

【临床表现】 本病发展缓慢，临床上除原有肺、胸疾病的各种症状和体征外，主要是逐步出现肺、心功能衰竭以及其他器官损害的征象。按其功能的代偿期与失代偿期进行分述。

一、肺、心功能代偿期（包括缓解期） 此期主要是慢阻肺的表现。慢性咳嗽、咳痰、气急，活动后可感心悸、呼吸困难、乏力和劳动耐力下降。体检可有明显肺气肿征，听诊多有呼吸音减弱，偶有干、湿性啰音，下肢轻微浮肿，下午明显，次晨消失。心浊音界常因肺气肿而不易叩出。心音遥远，但肺动脉瓣区可有第二心音亢进，提示有肺动脉高压。三尖瓣区出现收缩期杂音或剑突下示心脏搏动，多提示有右心室肥厚、扩大。部分病例因肺气肿使胸膜腔内压升高，阻碍腔静脉回流，可见颈静脉充盈。又因膈下降，使肝上界及下缘明显地下移，应与右心衰竭的肝淤血征相鉴别。

二、肺、心功能失代偿期（包括急性加重期） 本期临床主要表现以呼吸衰竭为主，有或无心力衰竭。

(一)呼吸衰竭 急性呼吸道感染为常见诱因，临床表现详见本篇第六章呼吸衰竭。

(二)心力衰竭 以右心衰竭为主，也可出现心律失常(详见第三篇第二章心力衰竭)。

【并发症】

一、肺性脑病 是由于呼吸功能衰竭所致缺氧、二氧化碳潴留而引起精神障碍、神经系统症状的一种综合征。但必须除外脑动脉硬化、严重电解质紊乱、单纯性碱中毒、感染中毒性脑病等。是肺心病死亡的首要原因，应积极防治，详见本篇第六章呼吸衰竭。

二、酸碱失衡及电解质紊乱 肺心病出现呼吸衰竭时，由于缺氧和二氧化碳潴留，当

机体发挥最大限度代偿能力仍不能保持体内平衡时，可发生各种不同类型的酸碱失衡及电解质紊乱，使呼吸衰竭、心力衰竭、心律失常的病情更加恶化。对治疗及预后皆有重要意义，应进行监测及时采取治疗措施。详见本篇第六章《呼吸衰竭》。

三、心律失常 多表现为房性早搏及阵发性室上性心动过速，其中以紊乱性房性心动过速最具特征性。也可有心房扑动及心房颤动。少数病例由于急性严重心肌缺氧，可出现心室颤动以至心跳骤停。应注意与洋地黄中毒等引起的心律失常鉴别。

四、休克 肺心病休克并不多见，一旦发生，预后不良。发生原因有：①感染中毒性休克；②失血性休克，多由上消化道出血引起；③心源性休克，严重心力衰竭或心律失常所致。

五、消化道出血 详见本篇第六章呼吸衰竭。

六、弥散性血管内凝血 (DIC) 详见第六篇第十九章。

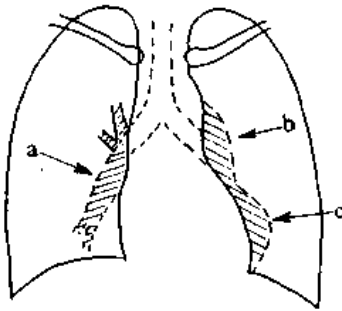


图 2-3-3 慢性肺原性心脏病
X 线胸片正位
右肺下动脉增宽 (a)，肺动脉
段凸出 (b)，心尖上凸 (c)

【实验室和其他检查】

一、X 线检查 除肺、胸基础疾病及急性肺部感染的特征外，尚可有肺动脉高压征，如右下肺动脉干扩张，其横径 $\geq 15\text{mm}$ ；其横径与气管横径之比值 ≥ 1.07 ；肺动脉段明显突出或其高度 $\geq 3\text{mm}$ ；右心室增大征 (图 2-3-3)，皆为诊断肺心病的主要依据。个别病人心力衰竭控制后可见心脏外影有所缩小。

二、心电图检查 主要表现为右心室肥大的改变，如电轴右偏，额面平均电轴 $\geq +90^\circ$ ，重度顺钟向转位， $R_{V_1} + S_{V_5} \geq 1.05\text{mV}$ 及肺型 P 波。也可见右束支传导阻滞及低电压图形，可作为诊断肺心病的参考条件。在 V_1 、 V_2

甚至延至 V_3 ，可出现酷似陈旧性心肌梗塞图形的 QS 波，应注意鉴别。典型肺心病心电图表现见图 2-3-4。

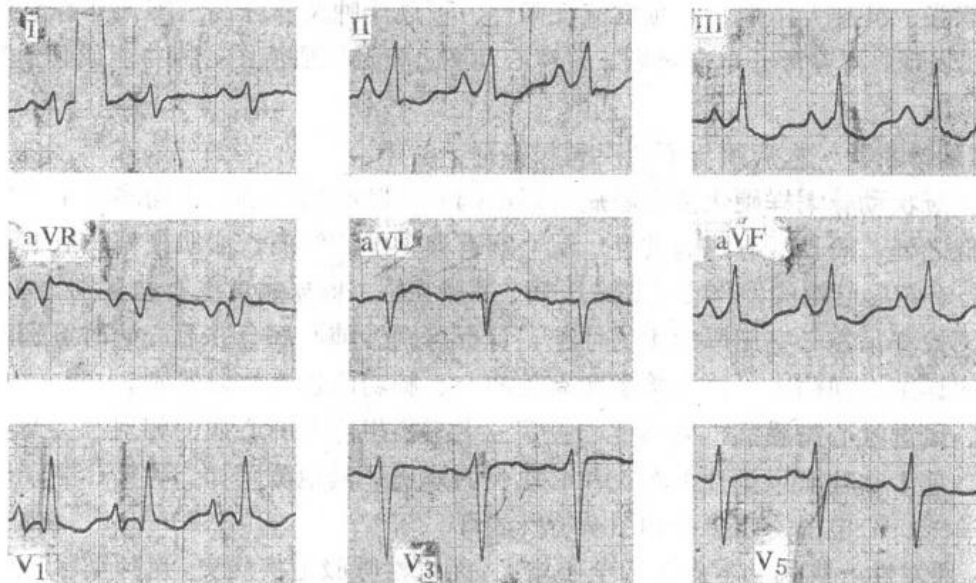


图 2-3-4 慢性肺心病的心电图改变
图示：电轴右偏，顺钟向转位，肺型 P 波。V₁ 导联 QRS 波群呈 qR，V₅ R/S < 1，R_{V1} + S_{V5} = 1.5mV

三、心电向量图检查 主要表现为右心房、右心室增大的图形。随右心室肥大的程度加重，QRS 方位由正常的左下前或后逐渐演变为向右、再向下、最后转向右前，但终末部仍在右后。QRS 环自逆钟向运行或“8”字形发展至重度时之顺钟向运行。P 环多狭窄，左侧与前额面 P 环振幅增大，最大向量向前下、左或右。一般说来，右心房肥大越明显，则 P 环向量越向右。

四、超声心动图检查 通过测定右心室流出道内径 ($\geq 30\text{mm}$)，右心室内径 ($\geq 20\text{mm}$)，右心室前壁的厚度，左、右心室内径的比值 (< 2)，右肺动脉内径或肺动脉干及右心房增大等指标，以诊断肺心病。

五、肺阻抗血流图及其微分图检查 国内的研究证明肺心病时肺阻抗血流图的波幅及其微分波值多降低，Q-B (相当于右室射血前期) 时间延长，B-Y (相当右室射血期) 时间缩短，Q-B/B-Y 比值增大，对诊断肺心病有参考意义，并对预测肺动脉压及运动后预测隐性肺动脉高压有明显的相关性，有一定参考价值。

六、血气分析 肺心病肺功能失代偿期可出现低氧血症或合并高碳酸血症，当 $\text{PaO}_2 < 8.0\text{kPa}$ (60mmHg)、 $\text{PaCO}_2 > 6.6\text{kPa}$ (50mmHg)，表示有呼吸衰竭。 H^+ 浓度可正常或升高，碱中毒时可以降低。

七、血液检查 红细胞及血红蛋白可升高。全血粘度及血浆粘度可增加，红细胞电泳时间常延长；合并感染时，白细胞总数增高、中性粒细胞增加。部分病人血清学检查可有肾功能或肝功能改变；血清钾、钠、氯、钙、镁均可有变化。除钾以外，其他多低于正常。

八、其他 肺功能检查对早期或缓解期肺心病人有意义。痰细菌学检查对急性加重期肺心病可以指导抗生素的选用。

【诊断】 根据 1977 年我国修订的“慢性肺心病诊断标准”，患者有慢支、肺气肿、其他肺胸疾病或肺血管病变，因而引起肺动脉高压、右心室增大或右心功能不全表现，如颈静脉怒张、肝肿大压痛、肝颈反流征阳性、下肢浮肿及静脉高压等，并有前述的心电图、X 线表现，再参考心电向量图、超声心动图、肺阻抗血流图、肺功能或其他检查，可以作出诊断。

【鉴别诊断】 本病须与下列疾病相鉴别：

一、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 肺心病与冠心病均多见于老年人，有许多相似之处，而且常有两病共存。冠心病有典型的心绞痛、心肌梗塞的病史或心电图表现，若有左心衰竭的发作史、高血压病、高脂血症、糖尿病史更有助鉴别。体检、X 线及心电图检查呈左心室肥厚为主的征象，可资鉴别。肺心病合并冠心病时鉴别有较多的困难，应详细询问病史，体格检查和有关的心、肺功能检查加以鉴别。

二、风湿性心瓣膜病 风湿性心脏病三尖瓣疾患应与肺心病的相对三尖瓣关闭不全相鉴别。前者往往有风湿性关节炎和心肌炎的病史，其他瓣膜如二尖瓣、主动脉瓣常有病变，X 线、心电图、超声心动图有特殊表现。

三、原发性心肌病 本病多为全心增大，无慢性呼吸道疾病史，无肺动脉高压的 X 线表现等 (详见第三篇第十一章心肌疾病)。

【治疗】

一、急性加重期 积极控制感染；通畅呼吸道，改善呼吸功能；纠正缺氧和二氧化

碳潴留；控制呼吸和心力衰竭。

(一) 控制感染 参考痰菌培养及药物敏感试验选择抗生素。在还没有培养结果前，根据感染的环境及痰涂片革兰染色选用抗生素。院外感染以革兰阳性菌占多数；院内感染则以革兰阴性菌为主。或选用二者兼顾的抗生素。常用的有青霉素类、氨基甙类、喹诺酮类及头孢类抗生素。原则上选用窄谱抗生素为主，选用广谱抗生素时必须注意可能的继发真菌感染。

(二) 通畅呼吸道，纠正缺氧和二氧化碳潴留 参阅本篇第六章呼吸衰竭。

(三) 控制心力衰竭 肺心病心力衰竭的治疗与其他心脏病心力衰竭的治疗有其不同之处，因为肺心病患者一般在积极控制感染，改善呼吸功能后心力衰竭便能得到改善。病人尿量增多，浮肿消退，肿大的肝缩小、压痛消失。不需加用利尿剂，但对治疗后无效的较重病人可适当选用利尿、强心或血管扩张药。

1. 利尿剂 有减少血容量减轻右心负荷、消除浮肿的作用。原则上宜选用作用轻，小剂量的利尿剂。如氢氯噻嗪 25mg，1~3 次/日；尿量多时需加用 10%氯化钾 10ml，3 次/日或用保钾利尿剂，如氨苯蝶啶 50~100mg，1~3 次/日。重度而急需行利尿的病人可用呋塞米 (furosemide) 20mg 肌注或口服。利尿剂应用后出现低钾、低氯性碱中毒，使痰液粘稠不易排痰和血液浓缩，应注意预防。

2. 强心剂 肺心病人由于慢性缺氧及感染，对洋地黄类药物耐受性很低，疗效较差，且易发生心律失常，这与处理一般心力衰竭有所不同。强心剂的剂量宜小，一般约为常规剂量的 1/2 或 2/3 量，同时选用作用快、排泄快的强心剂，如毒毛花甙 K 0.125~0.25mg，或毛花甙 C 0.2~0.4mg 加于 10%葡萄糖液内静脉缓慢推注。用药前应注意纠正缺氧，防治低钾血症，以免发生药物毒性反应。低氧血症、感染等均可使心率增快，故不宜以心率作为衡量强心药的应用和疗效考核指征。应用指征是：①感染已被控制，呼吸功能已改善，利尿剂不能取得良好的疗效而反复浮肿的心力衰竭病人；②以右心衰竭为主要表现而无明显急性感染的病人；③出现急性左心衰竭者。

3. 血管扩张剂的应用 血管扩张剂作为减轻心脏前、后负荷，降低心肌耗氧量，增加心肌收缩力，对部分顽固性心力衰竭有一定效果，但并不象治疗其他心脏病那样效果明显。具体药物和方法可参阅第三篇第二章。血管扩张剂对降低肺动脉压仍有不同看法。因为目前还没有对肺动脉具有选择性的药物应用于临床。血管扩张药在扩张肺动脉的同时也扩张体动脉，往往造成体循环血压下降，反射性使心率增快，氧分压下降、二氧化碳分压上升等副作用。因而限制了一般血管扩张剂在肺心病的临床应用。有研究认为钙离子拮抗剂、中药川芎嗪等有一定降低肺动脉压效果而无副作用，长期应用的疗效还在研究中。

(四) 控制心律失常 一般心律失常经过治疗肺心病的感染、缺氧后可自行消失。如果持续存在可根据心律失常的类型选用药物，详见第三篇第三章《心律失常》。

(五) 加强护理工作 本病多急重、反复发作，多次住院，造成病人及家属思想上和经济上的极大负担，加强心理护理，提高病人对治疗的信心，配合医疗十分重要。同时又因病情复杂多变，必须严密观察病情变化，宜加强心肺功能的监护。翻身、拍背排除呼吸道分泌物是改善通气功能一项有效措施。

二、缓解期 原则上是采用中西医结合的综合措施，目的是增强病人的免疫功能，去

除诱发因素，减少或避免急性加重期的发生，希望逐渐使肺、心功能得到部分或全部恢复。具体做法可参阅本章《慢性支气管炎》和《阻塞性肺气肿》节。

三、肺心病中医辨证施治 中医认为本病是本虚标实，病位于肺、脾、心、肾。缓解期为肺肾虚，本虚邪微。治宜健脾补肾，而急性加重期病情较为复杂，多种证候，可分为①肺肾气虚外感型（合并感染）；②心脾肾阳虚水泛型（心力衰竭）；③痰浊蔽窍型（肺性脑病）；④元阳欲绝型（休克）；⑤热淤伤络型（伴有出血）等。

【预后】 肺心病常反复急性加重，随肺功能的损害病情逐渐加重，多数预后不良，病死率约在10%~15%左右，但经积极治疗可以延长寿命，提高病人生活质量。

【预防】 主要是防治足以引起本病的支气管、肺和肺血管等疾病。

(一) 积极采取各种措施（包括宣传，有效的戒烟药）提倡戒烟。

(二) 积极防治原发病的诱发因素，如呼吸道感染、各种过敏原，有害气体的吸入，粉尘作业等的防护工作和个人卫生的宣教。

(三) 开展多种形式的群众性体育活动和卫生宣教，提高人群的卫生知识，增强抗病能力。

〔附〕急性肺原性心脏病

急性肺原性心脏病（acute cor pulmonale）主要由于来自静脉系统或右心的栓子进入肺循环，造成肺动脉主干或其分支的广泛栓塞，同时并发广泛肺细小动脉痉挛，使肺循环受阻，肺动脉压急剧升高而引起右心室扩张和右心衰竭。

【病因】 最常见于严重的肺动脉栓塞（pulmonary embolism）。栓子的来源主要有：
①周围静脉栓塞：以下肢深部静脉和盆腔静脉血栓形成或血栓性静脉炎的血栓脱落为常见，其他如盆腔炎、腹部手术与分娩亦为促进局部静脉血栓形成与血栓性静脉炎的重要原因；
②右心血栓：如长期心房颤动右心房的附壁血栓、心内膜炎时肺动脉瓣的赘生物等均可脱落引起肺动脉栓塞；
③癌栓：癌细胞可产生激活凝血系统的物质（如组蛋白、组织蛋白酶和蛋白酶），而导致血液高凝状态，致血栓形成，恶性肿瘤本身的癌栓也可脱落；
④脂肪栓塞：股、胫等长骨骨折所致者最常见，此外严重创伤常可发生乳糜微粒集聚所致的脂血症，引起脂肪栓；
⑤其他：如心血管手术，肾周空气造影，人工气腹等因操作不当，空气进入右心腔或静脉所致的气栓；妊娠期或分娩的羊水栓塞；急性寄生虫病有大量成虫或虫卵进入肺循环使大量肺动脉栓塞。均可引起肺动脉压急骤升高，发生急性右心衰竭。

【发病机制和病理】 血栓运行到肺部对肺循环影响的大小，视血管阻塞的部位，而

感，可有剧烈咳嗽或咳暗红色或鲜血痰。可有中度发热、胸痛，刺激膈时胸痛可放射到肩部，有时胸痛可类似心绞痛，可能因冠状动脉痉挛引起供血不足。严重时，患者烦躁、焦虑、出冷汗、恶心、呕吐、昏厥、血压急剧下降甚至休克，大小便失禁，甚至死亡。

二、体征 病变广泛时可有紫绀。肺大块梗塞区叩诊浊音，呼吸音减弱或伴有干、湿性啰音。如病变累及胸膜，可出现胸膜摩擦音和胸腔积液体征。心率多增快，心浊音界扩大，胸骨左缘第2、3肋间隙浊音界增宽，搏动增强，肺动脉瓣区第二心音亢进，并有收缩期和舒张早期杂音。三尖瓣区亦有收缩期杂音及舒张期奔马律。可有心律失常，如房性、室性早搏、心房扑动、颤动等，亦可发生心跳骤停。右心衰竭时，颈静脉怒张，肝肿大并有压痛，可出现黄疸，双下肢浮肿。部分病人可有血栓性静脉炎的体征。

【实验室和其他检查】

一、血液检查 血液白细胞数可正常或增高，血沉增快。血清乳酸脱氢酶常增高，血清胆红素可增高。

二、心电图和心电向量图检查 心电图典型的改变常示电轴显著右偏，极度顺钟向转位和右束支传导阻滞。I导联S波深，ST段压低，II导联Q波显著和T波倒置，呈S₁Q₂T₁波型，aVF导联T波形态与II导联相似，aVR导联R波常增高，心前区导联V₁、V₂T波倒置，P波高而尖呈肺型P波。心电向量图显示QRS环起始电力向左略向前稍向上，此后QRS主体部主要向上、右、后移位，有明显向右的终末附环，但多无传导延迟表现。T环向后、上、并向左移。P环更垂直，振幅增大。上述心电图和心电向量图的变化，可以在起病5~24h出现，随病情好转大部分在数天后恢复。

三、X线检查 肺部可出现肺下叶卵圆形或三角形浸润阴影，其底部连及胸膜，亦可有胸腔积液阴影。一侧肺门血管阴影加深及同侧膈上升。两侧多发性肺动脉栓塞时，其浸润阴影类似支气管肺炎。重症病人可出现肺动脉段明显突出，心影增大及奇静脉与上腔静脉阴影增宽。如作选择性肺动脉造影，则可准确地了解栓塞所在部位和范围，为手术治疗提供依据。

【诊断】 根据突然发病、剧烈胸痛、与肺部体征不相称的呼吸困难、紫绀和休克，尤其发生在长期卧床、手术或分娩后以及心力衰竭患者，结合肺动脉高压体征、心电图、心电向量图和X线检查的结果可以诊断。选择性肺动脉造影则可以确诊栓塞的部位和范围。严重肺梗塞须与心肌梗塞相鉴别。

【治疗】 病情急剧，须积极抢救。卧床休息，吸氧；剧烈胸痛可皮下注射哌替啶50~100mg或罂粟碱30~60mg。休克者抗休克处理。血管扩张药可适当选用，如苄唑啉、异丙肾上腺素、多巴胺、间羟胺等。如肺动脉高压明显而又无血压下降者可用硝普钠、硝酸甘油静脉滴注，或其它钙离子拮抗剂（详见第三篇第二章心力衰竭）。右心衰竭时可选用毛花甙C或毒毛花甙K静脉注射。有关抗凝及溶栓治疗的适应证和用法详见第三篇第八章第二节冠状动脉粥样硬化性心脏病。个别病例可考虑外科手术取出血栓。

【预防】 积极防治静脉血栓形成或血栓性静脉炎。如口服阿司匹林肠溶片25~50mg，1次/日或双嘧达莫25~50mg，3次/日。有一定预防作用。长期卧床病人应经常翻身、活动肢体，以助静脉血回流通畅。手术后病人早期下床活动，腹带或肢体绷带勿过紧或压迫过久，以免妨碍膈肌运动及下肢静脉回流。

【预后】 肺栓塞的部位和原有肺功能情况决定预后。肺栓塞的自然病死率还不完全

清楚。大约不到 10% 的栓塞在急性期致死，其中 75% 在症状出现后 60min 内死亡，其余 25% 在以后的 48h 内死亡。大多肺栓塞可在血凝块碎破、脱落和蛋白溶解作用下被消除；或在原位机化收缩后血流动力学改善，大约 2~8 周可恢复至原来水平。肺栓塞极少导致慢性肺部疾病，发生永久性肺动脉高压亦为罕见。当频繁反复发生栓塞而吸收又不充分时可发展成慢性肺动脉高压，主要见于慢性病患者。

(张珍祥)

第四章 支气管哮喘

支气管哮喘 (bronchial asthma, 简称哮喘), 是一种以嗜酸粒细胞、肥大细胞反应为主的气道变应性炎症 (allergic airway inflammation, AAI) 和气道高反应性 (broncho-hyperreactivity, BHR) 为特征的疾病。易感者对此类炎症表现为不同程度的可逆性气道阻塞症状。临床上表现为反复发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难、胸闷或咳嗽, 可自行或治疗后缓解。若长期反复发作可使气道 (包括胶原纤维、平滑肌) 重建, 导致气道增厚与狭窄, 成为阻塞性肺气肿。

全球约有 1 亿 6 千万患者, 各地患病率约 1%~5% 不等, 我国患病率接近 1%, 半数在 12 岁以前发病, 成人男、女患病率大致相同。约 20% 的患者有家族史。

【病因和发病机制】 有过敏体质的人接触抗原后, 在 B 细胞介导下, 浆细胞产生 IgE, 后者附着在肥大细胞和嗜碱粒细胞上。当再次接触抗原时, 钙离子进入肥大细胞内, 细胞释放组胺、嗜酸粒细胞趋化因子 (ECF) 等, 使平滑肌立即发生痉挛, 此为速发性哮喘反应 (immediate asthmatic reaction, IAR) (图 2-4-1)。更常见的是不少患者在接触抗原数小时乃至数 10 小时后方始发作哮喘, 称为迟发性哮喘反应 (late asthmatic reaction, LAR), 这是气道变应性炎症 (AAI) 的结果 (图 2-4-1)。此时, 支气管壁内 (以及支气

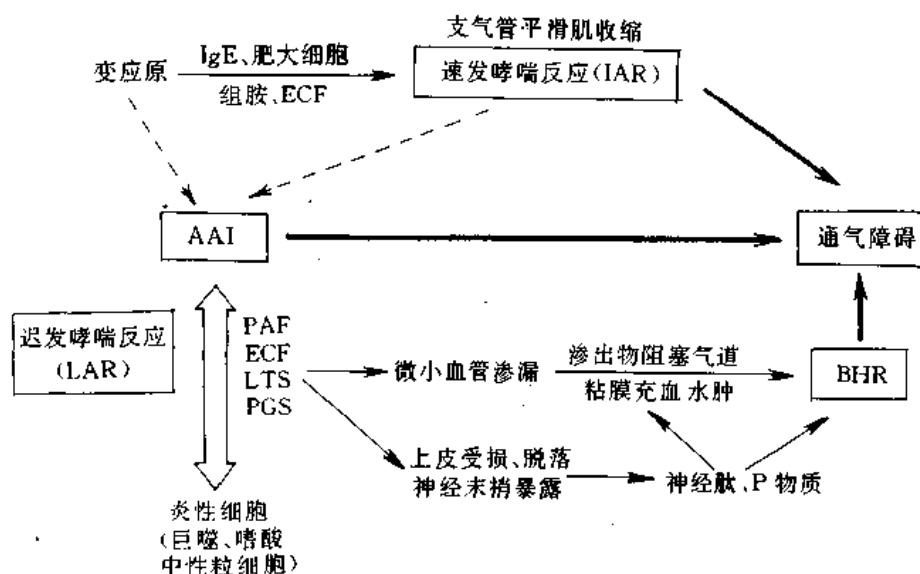


图 2-4-1 支气管哮喘发病机理示意图

管肺泡灌洗液内)有大量炎性细胞(巨噬细胞、嗜酸粒细胞、中性粒细胞等),释放出多种炎性递质,如白三烯(LTS)、前列腺素(PGS)、血栓素(TX)及血小板活化因子(PAF)等,引起微小血管渗漏、支气管粘膜水肿、腺体分泌增加,以及渗出物阻塞气道,有的甚至形成粘液栓,导致通气障碍和BHR(图2-4-2)。AAI还表现在气道上皮损伤,神经末梢暴露,受炎性因子作用后,释放神经肽(NK)、P物质(SP)等,进一步加重粘膜水肿、腺体分泌和支气管平滑肌痉挛。

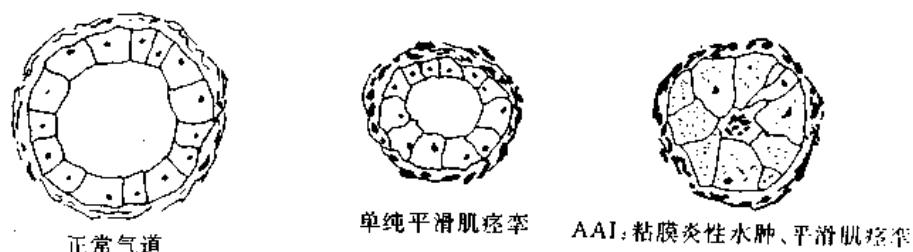


图 2-4-2 AAI 及 BHR 引起的气道狭窄

以往认为气道平滑肌收缩引起气道狭窄是引起哮喘的唯一原因,因而治疗主旨在于解除支气管痉挛。现在认识到 PAF 等递质引起气道粘膜水肿、炎性细胞浸润、腺体分泌增加、粘液纤毛清除功能障碍,加上管腔内粘液栓阻塞也是哮喘发作的重要机制。因此,治疗时除强调解痉外,还要兼顾针对非特异性的 AAI 用药。这对于 IAR 尤为重要。

【病理】 肺泡高度膨胀,尸检时打开胸腔肺不萎陷。切开后可见大多数气管分支至终末支气管内有大量胶样栓充填。组织学检查见支气管平滑肌肥厚、粘膜及粘膜下血管增生、粘膜水肿、上皮脱落、基膜显著增厚,支气管壁有嗜酸粒细胞、中性粒细胞和淋巴细胞浸润。

【临床表现】 根据有无过敏原和发病年龄的不同,临床上分为外源性哮喘和内源性哮喘(表 2-4-1)。外源性哮喘常在童年、青少年时发病,多有家族过敏史,为 I 型变态反应。内源性哮喘则多无已知过敏源,在成年人发病,无明显季节性,少有过敏史,可能由体内感染灶引起。

表 2-4-1 外源性、内源性哮喘的区别

外 源 性	内 源 性
有已知的过敏原	无已知的过敏原
过敏原皮试阳性	皮试阴性
IgE 测定多增加	IgE 正常或偏低
常在童年、青少年发病	多在成年人发病
间歇性发作	多持续性发作
多有过敏史	少有过敏史(7%)
家族过敏史多见	家族过敏史少见(20%)
多有明显季节性	可常年发作
嗜酸粒细胞增多	嗜酸粒细胞正常或稍增

无论何种哮喘,轻症可以逐渐自行缓解,缓解期无任何症状或异常体征。发作时,则出现伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难,每分钟呼吸常在 28 次以上,脉搏 110 次以上(表 2-4-2)。有时严重发作可持续一两天之久,称为“重症哮喘”。危重病人呼吸肌严重疲劳,呈

表 2-4-2 哮喘发作时病情分度

	轻	中	重	危重 (呼吸停止)
气短	步行时	稍事活动时	休息时	
体位	可平卧	喜坐位	前弓位	
谈话方式	成句	字段	字词	不能讲话
精神状态	可能有焦虑/尚安静	时有焦虑或烦躁	常有焦虑或烦躁	嗜睡或意识模糊
出汗	无	有	大汗淋漓	
呼吸频率	增加	增加	常>30次/分	
辅助肌肉活动及胸骨凹陷	常无	常有	常有	胸腹部矛盾运动
哮鸣	中度, 常见于呼气末期	响亮	常响亮	无
脉率/分	<100	100~120	>120	心动徐缓
奇脉	无, 1.33kPa (10mmHg)	可有, 1.33~3.33kPa (10~25mmHg)	常有, >3.33kPa (25mmHg) (成人)	若无, 提示呼吸肌肉疲劳
初用支气管舒张剂后的 PEF 占预计值或本人最高值的百分率	高于 70%~80%	大约 50%~70%	<50% 成人<100L/min 或反应持续<2h	
PaO ₂ (吸入空气) 和 (或)	正常 通常不需此项检查	>8kPa (60mmHg)	<8kPa (60mmHg) 可有紫绀	
PaCO ₂	<6kPa (45mmHg)	<6kPa (45mmHg)	>6kPa (45mmHg) 可能呼衰	
SaO ₂ % (吸入空气)	>95%	91%~95%	<90%	

注 多个参数可同时出现, 但不一定全部均有。

腹式呼吸 (矛盾呼吸), 出现奇脉。病人不能活动, 一口气不能说完一句话, 胸部呼吸音消失, 呼吸和脉搏都更快, 血压下降, 大汗淋漓, 严重脱水, 神志焦躁或模糊, 急需正确处理。

【实验室和其他检查】

一、血液常规检查 发作时可有嗜酸粒细胞增高。如并发感染可有白细胞总数增高, 分类中性粒细胞比例增高。

二、痰液检查 涂片在显微镜下可见较多嗜酸粒细胞, 尖棱结晶 (Charcort-Leyden 结晶体), 粘液栓 (Curschmann 螺旋体) 和透明的哮喘珠 (Laennec 珠)。如合并呼吸道感染, 痰涂片革兰染色、细菌培养及药物敏感试验有助于病原菌诊断及指导治疗。

三、呼吸功能检查 在哮喘发作时有关呼气流速的全部指标均显著下降, 一秒钟用力呼气量 (FEV₁)、一秒钟用力呼气量占用力肺活量比值 (FEV₁/FVC%)、最大呼气中期流速 (MMFR)、25%与 50%肺活量时的最大呼气流量 (MEF_{25%}与 MEF_{50%}) 以及呼气流速峰值 (PEFR) 均减少。缓解期可逐渐恢复。有效的支气管舒张剂可使上述指标好转。可有肺活量减少、残气容积增加、功能残气量和肺总量增加, 残气占肺总量百分比增高。

四、血气分析 哮喘发作时如有缺氧,可有 PaO₂ 降低,由于过度通气可使 PaCO₂ 下降, pH 值上升,表现呼吸性碱中毒。如重症哮喘,气道阻塞严重,可使 CO₂ 潴留, PaCO₂ 上升,表现呼吸性酸中毒。如缺氧明显,可合并代谢性酸中毒。

五、胸部 X 线检查 早期在哮喘发作时可见两肺透亮度增加,呈过度充气状态;在缓解期多无明显异常。如并发呼吸道感染,可见肺纹理增加及炎性浸润阴影。同时要注意肺不张、气胸或纵隔气肿等并发症的存在。

六、特异性过敏原的补体试验 可用放射性过敏原吸附试验 (RAST) 测定特异性 IgE,过敏性哮喘患者血清 IgE 可较正常人高 2~6 倍。在缓解期检查可判断过敏原,但应防止发生过敏反应。或用嗜碱粒细胞组胺释放试验计算组胺释放率, >15% 为阳性。也可测定血液及呼吸道分泌物中 IgE、IgA、IgM 等免疫球蛋白。

七、皮肤敏感试验 在哮喘缓解期用可疑的过敏原作皮肤划痕或皮内试验,有条件的作吸入激发试验,可作出过敏原诊断。但应注意高度敏感的患者有时可能诱发哮喘和全身反应,甚至出现过敏性休克。须密切观察,及时采取相应处理。

【诊断】 根据有反复发作的哮喘史,发作时有带哮鸣音的呼气性呼吸困难,可自行缓解或支气管解痉剂得以缓解等特征,以及典型的急性发作症状和体征,除外可造成气喘或呼吸困难的其他疾病,一般诊断并不困难,但过敏原常不明确。

对不典型或轻症哮喘可用激发试验证实气道高反应性的存在。通常用组胺或乙酰甲胆碱作雾化吸入,测定吸入前后通气功能的改变。FEV₁ 在吸入 10min 时下降 >20% 所需的组胺吸入量 (<7.8 μmol 为组胺激发阳性)。90% 以上哮喘患者激发试验为阳性。但气道反应性增高,并非都是哮喘,必须排除其他呼吸道炎症。

【鉴别诊断】

一、心源性哮喘 心源性哮喘常见于左心心力衰竭,发作时的症状与哮喘相似,但心源性哮喘多有高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、风心病二尖瓣狭窄等病史和体征。阵阵咳嗽,常咳出粉红色泡沫痰,两肺可闻广泛的水泡音和哮鸣音,左心界扩大,心率增快,心尖部可闻奔马律。病情许可作胸部 X 线检查时,可见心脏增大,肺淤血征,有助于鉴别,若一时难以鉴别可注射氨茶碱缓解症状后进一步检查,忌用肾上腺素或吗啡,以免造成危险。

二、喘息型慢性支气管炎 多见于中老年人,有慢性咳嗽史,喘息长年存在,有加重期。有肺气肿体征,两肺常可闻及水泡音。

三、支气管肺癌 中央型肺癌导致支气管狭窄或伴有感染时或类癌综合征,可出现喘鸣或类似哮喘样呼吸困难、肺部可闻及哮鸣音。但肺癌的呼吸困难及哮鸣症状进行性加重,常无诱因,咳嗽可有血痰,痰中可找到癌细胞,胸部 X 线摄片、CT 或 MRI 检查或纤维支气管镜检查常可明确诊断。

四、变态反应性肺浸润 见于热带性嗜酸粒细胞增多症、肺嗜酸粒细胞增多性浸润、外源性变态反应性肺泡炎等。致病原因为寄生虫、原虫、花粉、化学药品、职业粉尘等,多有接触史,症状较轻,病人常有发热,胸部 X 线检查可见多发性,此起彼伏的淡薄斑片浸润阴影,可自行消失或再发。肺组织活检也有助于鉴别。

【并发症】 发作时可并发气胸、纵隔气肿、肺不张;长期反复发作和感染可并发慢性支气管炎、肺气肿、支气管扩张、间质性肺炎、肺纤维化和肺原性心脏病。

【防治】 防治原则包括消除病因、控制急性发作、巩固治疗、改善肺功能、防止复发、提高病人的生活质量。根据病情，因人而异，采取综合措施。

一、**消除病因** 应避免或消除引起哮喘发作的变应原和其他非特异性刺激，去除各种诱发因素。

二、**控制急性发作** 哮喘发作时应兼顾解痉、抗炎、去除气道粘液栓，保持呼吸道通畅，防止继发感染。一般可单用或联用下列药物。

(一) **拟肾上腺素药物** β 肾上腺素能受体兴奋剂有极强的支气管舒张作用。该类药主要通过兴奋 β 受体，激发腺苷酸环化酶，增加 cAMP 的合成，提高细胞内 cAMP 的浓度，舒张支气管平滑肌，稳定肥大细胞膜。后一种作用较色苷酸二钠强。对 IAR 疗效显著，而对 LAR 无效。久用或用量过大，副作用严重，主张与皮质激素类合用。

此类药物包括麻黄素、肾上腺素、异丙肾上腺素等对 α 、 β_1 和 β_2 受体有多种效应，目前已逐渐被 β_2 受体兴奋剂所代替。常用的 β_2 受体兴奋剂有沙丁胺醇 (salbutamol)，每次 2~4mg，每日 3 次；或气溶胶、雾化溶液和干松剂吸入，每次 0.1~0.2mg，每日 2~3 次；特布他林 (terbutaline)，2.5mg，口服 2~3 次，氯丙那林 (chlorprenaline) 每次 2.5~5.0mg，口服 3 次，或喷雾吸入，每次 0.1~0.2mg；奥西那林 (orciprenaline)，每次 10~20mg，口服 3 次，皮下或肌注，每次 0.5~1.0mg，也可气雾吸入；丙卡特罗 (procaterol) 等。这些药物可在数分钟内起效，缓解症状迅速，可持续 3~6h；久用可使 β_2 受体敏感性降低，可使气道高反应性加重，可能是近些年来哮喘死亡率增加的原因之一。此外少数病人可有头痛、头晕、心悸、手指颤抖等副作用，停药或坚持一段时间用药后可消失；也有耐药性产生，停药 1~2 周后可恢复敏感性。近年来长效 β_2 兴奋剂问世，如 volmax、broxaterol 口服，formaterol、salmoterol 吸入，这些制剂效力可维持 12h 以上，对夜间发作者较为适用，且不引起 BHR 的加重，同时可抑制组胺等的释放，故有一定的抗炎作用。

(二) **茶碱 (黄嘌呤) 类药物** 传统认为茶碱是通过抑制磷酸二酯酶 (PDE)，减少 cAMP 的水解而起作用。但现已证明，试管内抑制 PDE 所需茶碱浓度远远高于有效的血浆茶碱浓度，故难以完全按此机制进行解释。研究表明，茶碱有抗炎作用，能稳定和抑制肥大细胞，嗜酸粒细胞，中性粒细胞和巨噬细胞，能拮抗腺苷引起的支气管痉挛，能刺激肾上腺髓质和肾上腺以外的嗜铬细胞释放儿茶酚胺，能增加健康的或疲劳的膈对低剂量的负荷反应。

松弛。本药片剂和雾化剂均有一定的效果。副作用有口干、痰粘稠不易咳出，尿潴留和瞳孔散大等。雾化吸入可以减少副作用，异丙托溴铵吸入一次 20~40 μ g，每日 3~4 次，见效快，可维持 4~6h。偶有口干的副作用。

(四) 钙拮抗剂 地尔硫革、维拉帕米、硝苯吡啶口服或吸入可达到阻止钙进入肥大细胞，以缓解支气管收缩，对运动性哮喘有较好效果。

(五) 肾上腺糖皮质激素(简称激素) 哮喘(特别是 LAR)反复发作与气道炎症反应有关，而气道炎症又使气道反应性增高。激素可以预防和抑制炎症反应，降低气道反应性和抑制 LAR。并能抑制磷酸脂酶 A₂，阻止 LTS、PGS、TX 和 PAF 的合成；抑制组胺酸脱羧酶，减少组胺的形成；增加 β 受体和 PGE 受体的数量；减少血浆素原激活剂的释放及弹性蛋白和胶原酶的分泌；抑制支气管腺体中酸性粘多糖的合成；促使小血管收缩，增高其内皮的紧张度，从而减少渗出和炎症细胞的浸润等。激素治疗哮喘的作用诸多，是目前最有效的药物，但由于长期使用副作用较多，故不可滥用。一般用于哮喘急性严重发作或持续状态；经常反复发作而不能用其他平喘药物控制而影响生活；哮喘患者需手术时，估计可能有肾上腺皮质功能不足者。危重者可先静脉注射琥珀酸氢可的松 100~200mg，然后用 100~200mg 或地塞米松 10~20mg 加入 500ml 液体中静脉滴注。每日用量视病情而定，一般可重复 2~4 次。如果口服泼尼松，可每天早晨顿服 30~40mg。用药时间超过 5 天以上应逐渐减量然后停药。激素合成剂如二丙酸培氯米松 (beclomethasone dipropionate) 气雾剂或干粉吸入，每次 50~200 μ g，每日 3~4 次，可预防复发，巩固疗效。

(六) 色甘酸二钠 (disodium cromoglycate) 有稳定肥大细胞膜，阻止其脱颗粒和释放介质；降低呼吸道末梢感受器的兴奋性或抑制迷走神经反射弧的传入支；降低气道高反应性。对嗜碱粒细胞膜亦有保护作用。此药每一胶囊含 20mg，放入一特制喷雾器内吸入，每日 3~4 次。

(七) 酮替芬 (ketotifen) 能抑制肥大细胞、嗜碱粒细胞、中性粒细胞等释放组胺和慢反应物质，对抗组胺，乙酰甲胆碱、激肽、5-HT、PAF 和慢反应物质的致痉作用，降低气道高反应性，增强 β 受体激动剂舒张气道的作用，预防和逆转 β 受体，激动剂的快速耐受性，对 LAR 和 IAR 均有效。本品在发作期前 2 周服用，每日 2 次，每次 1~2mg，口服 6 周如无效可停用。主要副作用是嗜睡、倦怠。

三、促进排痰 痰液阻塞气道，增加气道阻力，加重缺氧，使炎性介质产生增加，进一步使气道痉挛，因此排痰，属重要治疗措施之一。

(一) 祛痰剂 溴己新 8~16mg，日服 3 次，或氯化铵合剂 10ml，日服 3 次。

(二) 气雾吸入 湿化气道，稀释痰液，以利排痰。可用温己新 4mg 或乙酰胺吡啶。

(一) 补液 根据失水及心脏情况, 静脉给予等渗液体, 每日用量 2500~3000ml, 纠正失水, 使痰液稀薄。

(二) 糖皮质激素 适量的激素是缓解支气管哮喘严重发作的有力措施。一般用琥珀酸氢可的松静脉滴注, 每日用量 300~600mg, 个别可用 1000mg, 或用甲基泼尼松琥珀酸钠静脉注射或静脉滴注, 每日量 40~80mg。

(三) 氨茶碱静脉注射或静脉滴注 如果病人 8~12h 内未用过茶碱类药, 可用氨茶碱 0.25g, 生理盐水 40ml 静脉缓慢注射, 15min 以上注射完毕。1~2h 后仍不缓解, 可按每小时 0.75mg/kg 的氨茶碱作静脉滴注, 或作血浆茶碱浓度监测, 调整到至血药浓度 10~20mg/L。每日总量不超过 1.5g。如果近 6h 内已用过茶碱类者, 则按维持量静脉滴注。

(四) β_2 受体兴奋剂雾化吸入。或用 H_1 受体拮抗剂 (如异丙嗪), 或用抗胆碱药 (如山莨菪碱)。

(五) 抗生素 患者多伴有呼吸道感染, 应选用抗生素。

(六) 纠正酸中毒 因缺氧、进液量少等原因可并发代谢性酸中毒。可用 5% 碳酸氢钠静脉滴注或静脉注射, 常用量可用下列公式预计。

所需 5% 碳酸氢钠毫升数 = [正常 BE (mmol/L) - 测定 BE (mmol/L)] × 体重 (kg) × 0.4

式中正常 BE 一般以 -3mmol/L 计。

(七) 氧疗 一般给予鼻导管吸氧, 如果严重缺氧, 而 $PaO_2 < 35\text{mmHg}$ 则应面罩或鼻罩给氧, 使 $PaO_2 > 60\text{mmHg}$ 。如果仍不能改善严重缺氧可用压力支持机械通气。适应证为, 全身情况进行性恶化, 神志改变, 意识模糊, $PaO_2 < 7.98\text{kPa}$ (60mmHg), $PaCO_2 > 6.67\text{kPa}$ (50mmHg)。

(八) 注意纠正电解质紊乱 部分病人可因反复应用 β_2 兴奋剂和大量出汗出现低钾低钠, 不利呼吸肌发挥正常功能, 必须及时补充。

五、缓解期治疗 目的是巩固疗效, 防止或减少复发, 改善呼吸功能。

(一) 脱敏疗法 针对过敏原作脱敏治疗可以减轻或减少哮喘发作, 一般用 1:5000、1:1000、1:100 等几种浓度, 剂量从低浓度 0.05~0.1ml 开始皮内注射, 每周 1~2 次, 每周增加 0.1ml 至 0.5ml 后, 增加一个浓度注射, 15 周为一疗程。连续 1~2 疗程, 连续数年。但要注意制剂的标准化和可能出现的严重全身过敏反应和哮喘的严重发作。

(二) 色甘酸二钠、必可酮雾化剂吸入、酮替酚口服, 有较强的抗过敏作用, 对外源性哮喘有较好的预防作用。其他如阿司咪唑 (astemizole)、特非那定 (terfenadine)、曲尼斯特 (tranilast) 等均属 H_1 受体拮抗剂, 且无中枢镇静作用, 可作预防用药。

(三) 增强体质, 参加必要的体育锻炼, 提高预防本病的卫生知识, 稳定情绪等。

【预后】 合理治疗, 可减轻发作或减少发作次数, 部分病人可以治愈。据统计约有 25%~78% 的儿童, 经过治疗或到成年期可完全缓解。如诱发因素未能消除, 哮喘反复发作而加重, 可并发肺气肿, 肺原性心脏病, 心、肺功能不全则预后较差。

(张珍祥)

第五章 支气管扩张症

支气管扩张症 (bronchiectasis) 是常见的慢性支气管化脓性疾病, 大多数继发于呼吸道感染和支气管阻塞, 尤其是儿童和青年时期麻疹、百日咳后的支气管肺炎, 由于破坏支气管管壁, 形成管腔扩张和变形。临床表现为慢性咳嗽伴大量脓痰和反复咯血。随着人民生活的改善, 麻疹、百日咳疫苗的预防接种, 以及抗生素的临床应用, 已使本病的发病率大为减少。

【病因和发病机制】 支气管扩张的主要发病因素为支气管-肺组织的感染和支气管阻塞。感染引起管腔粘膜的充血、水肿, 使管腔狭小, 分泌物易阻塞管腔, 导致引流不畅而加重感染; 支气管阻塞引流不畅会诱发肺部感染。故两者互相影响, 促使支气管扩张的发生和发展。

先天性发育缺损及遗传因素引起的支气管扩张较少见。

一、支气管-肺组织感染和阻塞 婴幼儿麻疹、百日咳、支气管肺炎等感染, 是支气管-肺组织感染和阻塞所致的支气管扩张最常见的原因, 因婴幼儿支气管壁薄弱、管腔较细狭, 易阻塞, 反复感染破坏支气管壁各层组织, 或细支气管周围肺组织纤维化, 牵拉管壁, 致使支气管变形扩张。病变常累及两肺下部支气管, 且左侧更为明显。

肺结核纤维组织增生和收缩牵引, 或因支气管结核引起管腔狭窄、阻塞, 伴或不伴肺不张均可引起支气管扩张, 好发部位位于上叶尖后段或下叶背段。

支气管曲菌感染损伤支气管壁, 可见段支气管近端的扩张。

肿瘤、异物吸入, 或因管外肿大淋巴结压迫引起支气管阻塞, 可以导致远端支气管-肺组织感染。支气管阻塞致肺不张, 失去肺泡弹性组织的缓冲, 使胸腔内负压直接牵拉支气管壁, 致使支气管扩张。右肺中叶支气管细长, 周围有多簇淋巴结, 常因非特异性或结核性淋巴结炎而肿大压迫支气管, 引起肺不张, 并发支气管扩张所致的中叶综合征。

刺激的腐蚀性气体如氨气吸入, 直接损伤气管、支气管管壁和反复继发感染也可导致支气管扩张。

二、支气管先天性发育缺损和遗传因素 支气管先天性发育障碍, 如巨大气管-支气管症 (trachobronchomegaly), 可能系先天性结缔组织异常、管壁薄弱所致的扩张。

因软骨发育不全或弹力纤维不足, 导致局部管壁薄弱或弹性较差, 常伴有鼻旁窦炎及内脏转位 (右位心), 被称为 Kartagener 综合征。有右位心者伴支气管扩张发病率在 15%~20%, 远高于一般人群, 说明该综合征与先天性因素有关。

与遗传因素有关的肺囊性纤维化, 由于支气管粘液腺分泌大量粘稠粘液, 血清内可含有抑制支气管柱状上皮细胞纤毛活动物质, 致分泌物滞留在支气管内, 引起阻塞、肺不张和继发感染, 诱发支气管扩张。先天性丙种球蛋白缺乏症和低球蛋白血症的患者的免疫功能低下, 反复支气管炎症可发生支气管扩张。

【病理】 继发于支气管-肺组织炎性病变的支气管扩张多见于下叶, 而左下叶支气管较细长, 又受心脏血管的压迫, 影响引流, 易发生感染, 更容易发病。舌叶支气管开口接近下叶背支, 常因下叶感染而受累及, 故左下叶与舌叶的支气管扩张常同时存在。

支气管扩张的粘膜表面常有慢性溃疡，纤毛柱状上皮细胞鳞状化生或萎缩，管壁弹力组织、肌层以及软骨受损伤，由纤维组织替代，管腔变形扩张。扩张形态可分为柱状和囊状两种，亦常混合存在。柱状扩张的管壁损害较轻，随着病变的发展，破坏严重，变为囊状扩张。亦可经过治疗使病变稳定或好转。常伴毛细血管扩张，或支气管动脉和肺动脉的终末支扩张与吻合，形成血管瘤，可出现反复大量咯血。

支气管扩张发生反复感染，其炎症蔓延到邻近肺实质，引起不同程度的肺炎、小脓肿或肺小叶不张，以及伴有慢性支气管炎的病理改变，久之可形成肺纤维化和阻塞性肺气肿，还会加重支气管扩张。

【病理生理】 支气管扩张的早期病变轻又局限，由于肺的储备能力大，呼吸功能测定可在正常范围；病变范围较大时，可出现轻度阻塞性通气改变；当病变严重而广泛，使支气管周围肺纤维化，且累及胸膜或心包时，肺功能测定可表现为以阻塞性为主的混合性通气功能障碍，如肺活量减少、残气/肺总量比值相对增加、用力肺活量和第一秒用力肺活量占用力肺活量比值减低、最大通气量减退。吸入气体分布不匀，支气管扩张区引流肺组织肺泡通气减少，而血流很少受到限制，使通气/血流比值小于正常，形成肺内的动静脉样分流，以及弥散功能障碍导致低氧血症。病变严重时，肺泡毛细血管广泛破坏，肺循环阻力增加，低氧血症引起肺小动脉血管痉挛，肺动脉高压，增加右心负担，并发肺原性心脏病，乃至右心衰竭。

【临床表现】 多数患者在童年有麻疹、百日咳或支气管肺炎迁延不愈的病史，以后常有呼吸道反复发作的感染。其典型症状为慢性咳嗽伴大量脓痰和反复咯血。

慢性咳嗽伴大量脓性痰，痰量与体位改变有关，如晨起或入夜卧床时咳嗽痰量增多，呼吸道感染急性发作时，黄绿色脓痰明显增加，一日数百毫升，若有厌氧菌混合感染，则有臭味。收集痰液于玻璃瓶中分离为四层：上层为泡沫，下悬脓性成份，中为混浊粘液，底层为坏死组织沉淀物。

咯血可反复发生，程度不等，从小量痰血至大量咯血，咯血量与病情严重程度有时不一致，支气管扩张咯血后一般无明显中毒症状。有些病者因反复咯血，平时无咳嗽、脓痰等呼吸道症状，临床上称为“干性支气管扩张”。其支气管扩张多位于引流良好的部位，且不易感染。

若反复继发感染，支气管引流不畅，痰不易咳出，可感到胸闷不适。炎症扩展到病变周围的肺组织，出现高热、纳差、盗汗、消瘦、贫血等症状。一旦咳痰通畅，大量脓痰排出后，患者自感轻松，体温下降，精神改善。

慢性重症支气管扩张的肺功能严重障碍时，劳动力明显减退，稍活动即有气急、紫绀、伴有杵状指（趾）。

早期或干性支气管扩张可无异常肺部体征。病变重或继发感染时常可闻及下胸部、背部较粗的湿啰音；结核引起的支气管扩张多见于肩胛间区，咳嗽时可闻及干湿啰音。

【诊断】 根据反复咳嗽、咯血的病史和体征，再结合童年诱发支气管扩张的呼吸道感染病史，一般临床可作出诊断。进一步应作X线检查，早期轻症患者胸部平片示一侧或两侧下肺纹理局部增多及增粗现象；典型的X线表现为粗乱肺纹中有多个不规则的环状透亮阴影或沿支气管的卷发状阴影，感染时阴影内出现液平。体层摄片还可发现不张肺内支气管扩张和变形的支气管充气征。CT检查显示管壁增厚的柱状扩张，或成串成簇

的囊样改变。

支气管造影能确诊，并可明确支气管扩张的部位、性质和范围，以及病变严重的程度，对治疗，尤其对于考虑外科手术指征和切除范围提供重要参考依据。通过纤维支气管镜检查，或作局部支气管造影，可以明确出血、扩张或阻塞部位，还可进行局部灌洗，取得冲洗液作涂片革兰染色、细胞学检查，或细菌培养等，对诊断和治疗也有帮助。

【鉴别诊断】 支气管扩张应与下列疾病作鉴别：

一、慢性支气管炎 多发生在中年以上的患者，在气候多变的冬、春季节咳嗽、咳痰明显，多为白色粘液痰，很少脓性痰。两肺底有散在细的干湿啰音。

二、肺脓肿 起病急，有高热、咳嗽、大量脓臭痰；X线检查可见局部浓密炎症阴影，中有空腔液平。急性肺脓肿经有效抗生素治疗后，炎症可完全消退吸收。若为慢性肺脓肿则以往有急性肺脓肿的病史。

三、肺结核 常有低热、盗汗等结核性全身中毒症状，干湿啰音多位于上肺局部，X线胸片和痰结核菌检查可作出诊断。

四、先天性肺囊肿 X线检查可见多个边界纤细的圆形或椭圆阴影，壁较薄，周围组织无浸润。支气管造影可助诊断。

【治疗】 支气管扩张的治疗主要是防治呼吸道反复感染，其关键在于呼吸道保持引流通畅和有效的抗菌药物的治疗。

一、保持呼吸道通畅 通过祛痰剂稀释脓痰，再经体位引流清除痰液，以减少继发感染和减轻全身中毒症状。

(一)祛痰剂 可服氯化铵 0.3~0.6g，溴己新 8~16mg。亦可用溴己新 8mg 溶液雾化吸入，或生理盐水超声雾化吸入使痰液变稀，必要时可加用支气管舒张剂喷雾吸入，以缓解支气管痉挛，再作体位引流，以提高其疗效。

(二)体位引流 体位引流的作用有时较抗生素治疗尤为重要，使病肺处于高位，其引流支气管开口向下可促使痰液顺体位引流至气管而咳出。根据病变部位采取不同体位引流，每日 2~4 次，每次 15~30min。体位引流时，间歇作深呼吸后用力咳痰，同时用手轻拍患部，可提高引流效果。在引流痰量较多的病例，应注意将痰液逐渐咳出，以防发生痰量过多涌出发生窒息，亦应注意避免过分增加患者呼吸和循环生理负担而发生意外。

二、控制感染 支气管扩张急性感染时，常选用阿莫西林 (amoxicillin) 0.5g，每日 4 次，环丙沙星 0.5g，一日 2 次；或口服头孢类抗生素。或用青霉素 80 万 u 和庆大霉素 8 万 u 肌肉注射，一日 2 次；严重感染时可用氨苄青霉素 4~6g，或一、二代头孢菌素加丁胺卡那霉素静脉滴注。对平日无症状的轻症患者，发生上呼吸道感染后，可服 SMZ-TMP2 片，每日 2 次，或红霉素、麦迪霉素 0.3g，一日 3~4 次。另全身用药配合局部给药，可提高抗菌效果，可用青霉素 10 万~20 万 u 或庆大霉素 4 万 u，于体位引流后雾化吸入，每日 2~3 次，有时可考虑环甲膜穿刺，注入抗生素及湿化液，加强抗菌和排痰作

两侧肺，又伴呼吸功能严重损害的患者，则不宜作手术治疗。

四、咯血的处理 参阅本篇《肺结核》章。

【预防】 防治麻疹、百日咳、支气管肺炎及肺结核等急、慢性呼吸道感染，对预防支气管扩张具有重要意义。

(钮善福)

第六章 呼吸衰竭

呼吸衰竭(respiratory failure)是各种原因引起的肺通气和(或)换气功能严重障碍，以致不能进行有效的气体交换，导致缺氧伴(或不伴)二氧化碳潴留，从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征。在海平面大气压下，于静息条件下呼吸室内空气，并排除心内解剖分流和原发于心排血量降低等情况后，动脉血氧分压(PaO_2)低于8kPa(60mmHg)，或伴有二氧化碳分压(PaCO_2)高于6.65kPa(50mmHg)，即为呼吸衰竭(简称呼衰)。

【病因】 损害呼吸功能的各种因素都会导致呼衰。临床上常见的病因有如下几方面。

一、呼吸道病变 支气管炎症痉挛、上呼吸道肿瘤、异物等阻塞气道，引起通气不足，气体分布不均导致通气/血流比例失调，发生缺氧和二氧化碳潴留。

二、肺组织病变 肺炎、重度肺结核、肺气肿、弥散性肺纤维化、肺水肿、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、矽肺等，可引起肺容量、通气量、有效弥散面积减少，通气/血流比例失调导致肺动静脉样分流，引起缺氧和(或)二氧化碳潴留。

三、肺血管疾病 肺血管栓塞、肺梗死、肺毛细血管瘤，使部分静脉血流入肺静脉，发生缺氧。

四、胸廓病变 如胸廓外伤、畸形、手术创伤、气胸和胸腔积液等，影响胸廓活动和肺脏扩张，导致通气减少及吸入气体不均影响换气功能。

五、神经中枢及其传导系统和呼吸肌疾患 脑血管病变、脑炎、脑外伤、电击、药物中毒等直接或间接抑制呼吸中枢；脊髓灰质炎以及多发性神经炎所致的肌肉神经接头阻滞影响传导功能；重症肌无力等损害呼吸动力引起通气不足。

【分类】 临床上，呼衰有几种分类方法：

(一)按动脉血气分析有以下两种类型：

1. 缺氧无 CO_2 潴留，或伴 CO_2 降低(I型) 见于换气功能障碍(通气/血流比例失调、弥散功能损害和肺动-静脉样分流)的病例。氧疗是其指征。

2. 缺 O_2 伴 CO_2 潴留(II型) 系肺泡通气不足所致的缺 O_2 和 CO_2 潴留，单纯通气不足，缺 O_2 和 CO_2 的潴留的程度是平行的，若伴换气功能损害，则缺 O_2 更为严重。只有增加肺泡通气量，必要时加氧疗来解决。

(二)按病变部位可分为中枢性和周围性呼衰。

(三)按病程可分为急性和慢性。急性呼衰是指呼吸功能原来正常，由于前述五类病因的突发原因，引起通气，或换气功能严重损害，突然发生呼衰的临床表现，如脑血管意外、药物中毒抑制呼吸中枢、呼吸肌麻痹、肺梗塞、ARDS等，因机体不能很快代偿，

如不及时抢救，会危及患者生命。

慢性呼吸衰多见于慢性呼吸系疾病，如慢性阻塞性肺病、重度肺结核等，其呼吸功能损害逐渐加重，虽有缺 O_2 ，或伴 CO_2 潴留，但通过机体代偿适应，仍能从事个人生活活动，称为代偿性慢性呼衰。一旦并发呼吸道感染，或因其他原因增加呼吸生理负担所致代偿失调，出现严重缺 O_2 、 CO_2 潴留和酸中毒的临床表现，称为失代偿性慢性呼衰，本章将予重点阐述。

第一节 慢性呼吸衰竭

【病因】 慢性呼吸衰竭常为支气管-肺疾患所引起，如慢性阻塞性肺病、重症肺结核、肺间质性纤维化、尘肺等。胸廓病变如胸部手术、外伤、广泛胸膜增厚、胸廓畸形亦可导致慢性呼吸衰竭。

【发病机制和病理生理】

一、缺 O_2 和 CO_2 潴留的发生机制

(一) 通气不足 在静息呼吸空气时，总肺泡通气量约为 $4L/min$ ，才能维持正常的

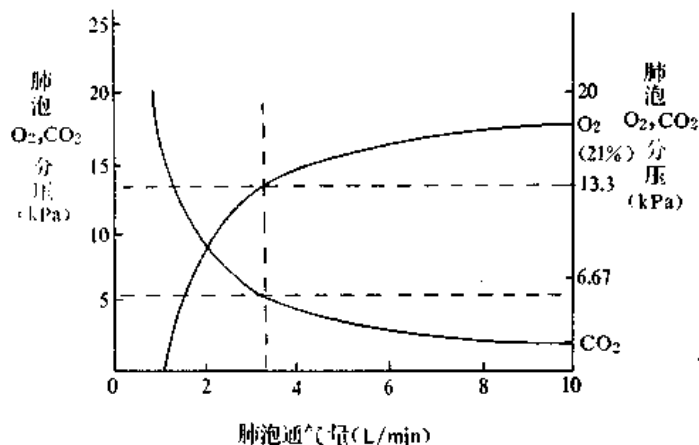


图 2-6-1 肺泡氧和二氧化碳分压与肺泡通气量的关系

肺泡氧和二氧化碳分压。肺泡通气量减少，肺泡氧分压下降，二氧化碳分压上升。呼吸空气条件下（吸入氧浓度为 20.93%，二氧化碳接近零），肺泡氧和二氧化碳分压与肺泡通气量的关系见图 2-6-1。

(二) 通气/血流比例失调

肺泡的通气与灌注周围毛细血管血流的比例必须协调，才能保证有效的气体交换。正常每分钟肺泡通气量 (\dot{V}_A) $4L$ ，肺毛细血管

血流量 (\dot{Q}) $5L$ ，两者之比为 0.8 。如肺泡通气量在比率上大于血流量 (>0.8)，则形成生理死腔增加，即为无效腔效应；肺泡通气量在比率上小于血流量 (<0.8)，使肺动脉的混合静脉血未经充分氧合进入肺静脉，则形成肺动静脉样分流 (图 2-6-2)。通气/血流比例失调，产生缺 O_2 ，而无 CO_2 潴留。此因混合静脉血与动脉血的氧分压差要比 CO_2 分压差大得多，前者为 $7.98kPa$ ，而后者仅 $0.79kPa$ ，相差 10 倍。故

通气 $>$ 血流 正常 血流 $>$ 通气
(死腔效应) (有效换气) (肺动脉分流效应)

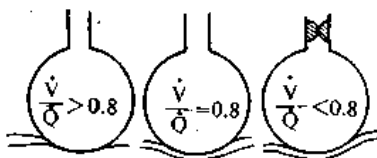


图 2-6-2 通气/血流比例对气体交换的影响

可藉健全的肺泡过度通气，排出较多的 CO_2 ，以代偿通气不足肺泡潴留的 CO_2 ，甚至可排出更多的 CO_2 ，发生呼吸性碱中毒。由于血红蛋白氧离解曲线的特性，正常肺泡毛细血管血氧饱和度已处于平坦段，即使增加通气量，吸空气时，肺泡氧分压虽有所增加，但血氧饱和度上升甚少，因此藉健全的通气过度的肺泡不能代偿通气不足的肺泡所致的摄氧

不足，因而发生缺 O₂。

(三) 肺动-静脉样分流 由于肺部病变如肺泡萎陷、肺不张、肺水肿和肺炎实变均可引起肺动静脉样分流增加，使静脉血没有接触肺泡气进行气体交换的机会。因此，提高吸氧浓度并不能提高动脉血氧分压。分流量越大，吸氧后提高动脉血的氧分压效果越差，如分流量超过 30% 以上，吸氧对氧分压的影响有限。

(四) 弥散障碍 氧弥散能力仅为二氧化碳的 1/20，故在弥散障碍时，产生单纯缺氧。

(五) 氧耗量 氧耗量增加是加重缺 O₂ 的原因之一，发热、寒战、呼吸困难和抽搐均将增加氧耗量。寒战耗氧量可达 500ml/min，严重哮喘，随着呼吸功的增加，氧耗量可为正常的十几倍。氧耗量增加，肺泡氧分压下降，正常人藉助增加通气量以防止缺氧。图 2-6-3 表示呼吸空气时，氧耗量的变化对肺泡氧分压和肺泡通气量关系的影响。图中各条曲线与虚线相交之点为不同氧耗量时，维持正常肺泡氧分压所需的肺泡通气量，随着氧耗量的增加，亦相应明显增加，每分钟氧耗量分别为 200ml、400ml、800ml 时，肺泡通气量分别达 3L、6L、12L。从图中每条曲线前段陡直，后段平坦的特点亦能看出，氧耗量增加的通气功能障碍的患者，肺泡氧分压不能提高，缺氧亦难缓解。

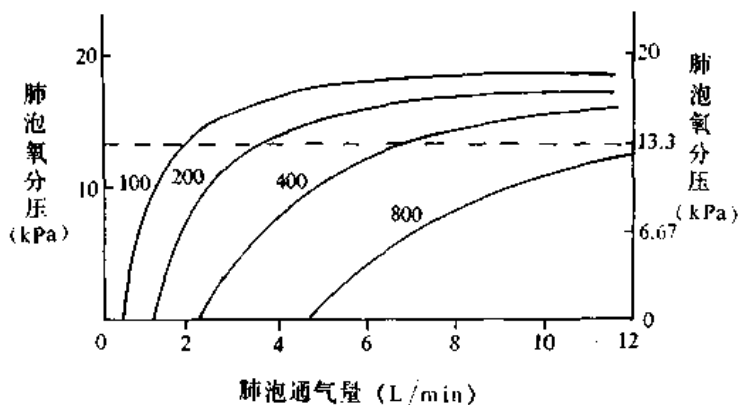


图 2-6-3 不同氧耗量时肺泡通气量与肺泡氧分压的关系
(曲线旁数字表示氧耗量 ml/min)

二、缺 O₂、CO₂ 潴留对机体的影响

(一) 对中枢神经的影响 脑组织耗氧量约占全身耗氧量的 1/5~1/4。中枢皮质神经原细胞对缺氧最为敏感，缺 O₂ 的程度和发生的急缓对中枢神经产生不同的影响。如突然中断供 O₂，改吸纯氮 20 秒钟可出现深昏迷和全身抽搐。逐渐降低吸 O₂ 浓度，症状出现缓慢，轻度缺 O₂ 可引起注意力不集中、智力减退、定向障碍；随缺 O₂ 加重，动脉血氧分压 (PaO₂) 低于 6.66kPa 可致烦躁不安、神志恍惚、谵妄；低于 3.99kPa 时，会使神志丧失，乃至昏迷；低于 2.66kPa 则会发生不可逆转的脑细胞损伤。

CO₂ 潴留使脑脊液氢离子浓度增加，影响脑细胞代谢，降低脑细胞兴奋性，抑制皮质活动；随着 CO₂ 的增加，对皮质下层刺激加强，引起皮质兴奋；若 CO₂ 继续升高，皮质下层受抑制，使中枢神经处于麻醉状态。在出现麻醉前的患者，往往有失眠、精神兴奋、烦躁不安的先兆兴奋症状。

缺 O₂ 和 CO₂ 潴留均会使脑血管扩张，血流阻力减小，血流量增加以代偿之。严重缺 O₂ 会发生脑细胞内水肿，血管通透性增加，引起脑间质水肿，导致颅内压增高，挤压脑

组织，压迫血管，进而加重脑组织缺 O_2 ，形成恶性循环。

(二) 对心脏、循环的影响 缺 O_2 可刺激心脏，使心率加快和心搏量增加，血压上升。冠状动脉血流量在缺 O_2 时明显增加，心脏的血流量远超过脑和其他脏器。心肌对缺 O_2 十分敏感，早期轻度缺 O_2 即在心电图上显示出来，急性严重缺 O_2 可导致心室颤动或心脏骤停。缺 O_2 和 CO_2 潴留均能引起肺动脉小血管收缩而增加肺循环阻力，导致肺动脉高压和增加右心负担。

吸入气中 CO_2 浓度增加，可使心率加快，心搏量增加，使脑、冠状血管舒张，皮下浅表毛细血管和静脉扩张，而使脾和肌肉的血管收缩，再加心搏量增加，故血压仍升高。

(三) 对呼吸影响 缺 O_2 对呼吸的影响远较 CO_2 潴留的影响为小。缺 O_2 主要通过颈动脉窦和主动脉体化学感受器的反射作用刺激通气，如缺 O_2 程度缓慢加重，这种反射迟钝。

CO_2 是强有力的呼吸中枢兴奋剂，吸入 CO_2 浓度增加，通气量成倍增加，急性 CO_2 潴留出现深大快速的呼吸；但当吸入超过 12% CO_2 浓度时，通气量不再增加，呼吸中枢处于被抑制状态。而慢性高碳酸血症，并无通气量相应增加，反而有所下降，这与呼吸中枢反应性迟钝、通过肾脏对碳酸氢盐再吸收和 H^+ 排出，使血 pH 值无明显下降，还与患者气道阻力增加、肺组织损害严重，胸廓运动的通气功能减退有关。

(四) 对肝、肾和造血系统的影响 缺 O_2 可直接或间接损害肝细胞使谷丙转氨酶上升，但随着缺 O_2 的纠正，肝功能逐渐恢复正常。

动脉血氧降低时，肾血流量、肾小球滤过量、尿排出量和钠的排出量均有增加；但当 $PaO_2 < 5.3kPa$ 时，肾血流量减少，肾功能受到抑制。

组织低氧分压可增加红细胞生成素促使红细胞增生。肾脏和肝脏产生一种酶，将血液中非活性红细胞生成素的前身物质激活成生成素，刺激骨髓引起继发性红细胞增多。有利于增加血液携氧量，但亦增加血液粘稠度，加重肺循环和右心负担。

轻度 CO_2 潴留会扩张肾血管，增加肾血流量，尿量增加；当 $PaCO_2$ 超过 8.64kPa，血 pH 明显下降，则肾血管痉挛，血流减少， HCO_3^- 和 Na^+ 再吸收增加，尿量减少。

(五) 对酸碱平衡和电解质的影响 严重缺 O_2 可抑制细胞能量代谢的中间过程，如三羧酸循环、氧化磷酸化作用和有关酶的活动。这不但降低产生能量效率，还因产生乳酸和无机磷引起代谢性酸中毒。由于能量不足，体内离子转运的钠泵遭损害，使细胞内钾离子转移至血液，而 Na^+ 和 H^+ 进入细胞内，造成细胞内酸中毒和高钾血症。代谢性酸中毒产生的固定酸与缓冲系统中碳酸氢盐起作用，产生碳酸，使组织二氧化碳分压增高。

pH 值取决于碳酸氢盐与碳酸的比值，前者靠肾脏调节 (1~3 天)，而碳酸调节靠肺 (数小时)。健康人每天由肺排出碳酸达 15000mmol 之多，故急性呼衰 CO_2 潴留对 pH 影响十分迅速，往往与代谢性酸中毒同时存在时，因严重酸中毒引起血压下降，心律失常，乃至心脏停搏。而慢性呼衰因 CO_2 潴留发展缓慢，肾减少碳酸氢盐排出，不致使 pH 明显降低。因血中主要阴离子 HCO_3^- 和 Cl^- 之和为一常数，当 HCO_3^- 增加，则 Cl^- 相应降低，产生低氯血症。

【临床表现】 除引起慢性呼吸衰竭的原发疾病症状外，主要是缺 O_2 和 CO_2 潴留所致的多脏器功能紊乱的表现。

一、**呼吸困难** 表现在频率、节律和幅度的改变。如中枢性呼衰呈潮式、间歇或抽泣样呼吸；慢阻肺是由慢而较深的呼吸转为浅快呼吸，辅助呼吸肌活动加强，呈点头或提肩呼吸。中枢神经药物中毒表现为呼吸匀缓、昏睡；严重肺心病并发呼衰二氧化碳麻醉时，则出现浅慢呼吸。

二、**紫绀** 是缺 O_2 的典型症状。当动脉血氧饱和度低于85%时，可在血流量较大的口唇、指甲出现紫绀；另应注意红细胞增多者紫绀更明显，贫血者则紫绀不明显或不出现；严重休克末梢循环差的患者，即使动脉血氧分压尚正常，也可出现紫绀。紫绀还受皮肤色素及心功能的影响。

三、**精神神经症状** 急性呼衰的精神症状较慢性为明显，急性缺 O_2 可出现精神错乱、烦躁、昏迷、抽搐等症状。慢性缺 O_2 多有智力或定向功能障碍。

CO_2 潴留出现中枢抑制之前的兴奋症状，如失眠、烦躁、躁动，但此时切忌用镇静或安眠药，以免加重 CO_2 潴留，发生肺性脑病，表现为神志淡漠、肌肉震颤、间歇抽搐、昏睡、甚至昏迷等。pH值对精神症状有重要影响，若患者吸氧时，其 $PaCO_2$ 为13.3kPa(100mmHg)，pH代偿，尚能进行日常个人生活活动；急性 CO_2 潴留，pH<7.3时，会出现精神症状。严重 CO_2 潴留可出现腱反射减弱或消失，锥体束征阳性等。

四、**血液循环系统症状** 严重缺 O_2 和 CO_2 潴留引起肺动脉高压，可发生右心衰竭，伴有体循环淤血体征。 CO_2 潴留使外周体表静脉充盈、皮肤红润、湿暖多汗、血压升高、心搏量增多而致脉搏洪大；因脑血管扩张，产生搏动性头痛。晚期由于严重缺 O_2 、酸中毒引起心肌损害，出现周围循环衰竭、血压下降、心律失常、心跳停搏。

五、**消化和泌尿系统症状** 严重呼衰对肝、肾功能都有影响，如谷丙转氨酶与非蛋白氮升高、蛋白尿、尿中出现红细胞和管型。常因胃肠道粘膜充血水肿、糜烂渗血，或应激性溃疡引起上消化道出血。以上这些症状均可随缺 O_2 和 CO_2 潴留的纠正而消失。

【诊断】 慢性呼吸衰竭失代偿期，根据患者呼吸系统慢性疾病或其他导致呼吸功能障碍的病史，有缺 O_2 和(或) CO_2 潴留的临床表现，结合有关体征，诊断并不困难。动脉血气分析能客观反映呼衰的性质和程度，对指导氧疗、机械通气各种参数的调节，以及纠正酸碱平衡和电解质均有重要价值。

一、**动脉血氧分压** (PaO_2) 指物理溶解于血液中氧分子所产生的压力。健康人 PaO_2 随年龄的增长逐渐降低，并受体位等生理影响。根据氧分压与血氧饱和度的关系，氧合血红蛋白离解曲线呈S形态，当 $PaO_2 > 8kPa$ (60mmHg)以上，曲线处平坦段，血氧饱和度在90%以上， PaO_2 改变5.3kPa (40mmHg)，而血氧饱和度变化很少，说明氧分压远较氧饱和度敏感；但当 $PaO_2 < 8kPa$ 以下，曲线处陡直段，氧分压稍有下降，血氧饱和度急剧下降，故 PaO_2 小于8kPa (60mmHg)作为呼衰的诊断指标。

二、**动脉血氧饱和度** (SaO_2) 是单位血红蛋白的含氧百分数，正常值为97%。当 PaO_2 低于8kPa (60mmHg)，血红蛋白氧解离曲线处于陡直段时，血氧饱和度才反映出缺氧状态，故在重症呼衰抢救时，用脉搏血氧饱和度测定仪来帮助评价缺 O_2 程度，调整吸 O_2 浓度使患者 SaO_2 达90%以上，以减少创伤性抽动脉血作血气分析，这对合理氧疗和考核氧疗效果起积极作用。

三、**动脉血氧含量** (CaO_2) 是100ml血液的含氧毫升数。其中包括血红蛋白结合氧和血浆中物理溶解氧的总和。 $CaO_2 = 1.34 \times SaO_2 \times Hb + 0.003 \times PaO_2$ 。健康者 CaO_2 参

照值为 20ml%。混合静脉血血氧饱和度 (S_vO_2) 为 75%，其含氧量 C_vO_2 为 15ml%，则每 100ml 动脉血经组织后约有 5ml 氧供组织利用。血红蛋白减少， SaO_2 虽正常，血氧含量仍低；代偿性红细胞增多时，虽 SaO_2 低于正常，血氧含量仍可正常范围。

四、动脉血二氧化碳分压 ($PaCO_2$) 指血液中物理溶解的 CO_2 分子所产生的压力。正常 $PaCO_2$ 为 4.6kPa~6kPa (35~45mmHg)，大于 6kPa 为通气不足，小于 4.6kPa 可能为通气过度。急性通气不足， $PaCO_2 > 6.6kPa$ (50mmHg) 时，按 Henderson-Hasselbalch 公式计算，pH 已低于 7.20，会影响循环和细胞代谢。慢性呼衰由于机体代偿机制， $PaCO_2 > 6.65kPa$ (50mmHg) 作为呼衰诊断指标。

五、pH 值 为血液中氢离子浓度的负对数值。正常范围为 7.35~7.45，平均 7.40。低于 7.35 为失代偿性酸中毒，高于 7.45 为失代偿性碱中毒，但不能说明是何种性质的酸碱中毒。临床症状与 pH 的偏移有密切相关。

六、碱过剩 (BE) 在 38℃， CO_2 分压 5.32kPa (40mmHg)，血氧饱和度 100% 条件下，将血液滴定至 pH7.4 所需要的酸碱量。它是人体代谢性酸碱失衡的定量指标，加酸量为 BE 正值，系代谢性碱中毒；加碱量 BE 为负值，系代谢性酸中毒。正常范围在 $0 \pm 2.3mmol/L$ 。在纠正代谢性酸碱失衡时，它可作为估计用抗酸或抗碱药物剂量的参考。

七、缓冲碱 (BB) 系血液中各种缓冲碱的总含量，其中包括重碳酸盐、磷酸盐、血浆蛋白盐、血红蛋白盐等。它反映人体对抗酸碱干扰的缓冲能力，及机体对酸碱失衡代偿的具体情况。正常值为 45mmol/L。

八、实际重碳酸盐 (AB) AB 是在实际二氧化碳分压及血氧饱和度下人体血浆中所含的碳酸氢根的含量。正常值为 22~27mmol/L，平均值为 24mmol/L。 HCO_3^- 含量与 $PaCO_2$ 有关，随着 PCO_2 增高，血浆 HCO_3^- 含量亦增加。另一方面 HCO_3^- 为血浆缓冲碱之一，当体内固定酸过多时，可通过 HCO_3^- 缓冲而使 pH 保持稳定，而 HCO_3^- 含量则减少。所以 AB 受呼吸和代谢双重影响。

九、标准碳酸氢盐 (SB) 系指隔绝空气的全血标本，在 38℃， $PaCO_2$ 为 5.3kPa，血红蛋白 100% 氧合的条件下，所测的血浆中碳酸氢根 (HCO_3^-) 的含量，正常值为 22~27mmol/L，平均 24mmol/L。SB 不受呼吸因素的影响，其数值的增减反映体内 HCO_3^- 储备量的多少，因而说明代谢因素的趋向和程度。代谢性酸中毒时 SB 下降；代谢性碱中毒时 SB 升高。AB>SB 时，表示有 CO_2 潴留。

十、二氧化碳结合力 (CO_2CP) 正常值为 22~29mmol/L，反映体内的主要碱储备。代谢性酸中毒或呼吸性碱中毒时， CO_2CP 降低；代谢性碱中毒或呼吸性酸中毒时，则 CO_2CP 升高。但呼吸性酸中毒伴代谢性酸中毒时， CO_2CP 不一定升高，因呼吸性酸中毒，肾以 NH_4^+ 或 H^+ 形式排出 H^+ ，回吸收 HCO_3^- 进行代偿，碱储备增加，故 CO_2CP 的增高在一定程度上反映呼吸性酸中毒的严重程度，但不能及时反映血液中 CO_2 的急剧变化，还受到代谢性碱或酸中毒的影响，故 CO_2CP 有其片面性，必须结合临床和电解质作全面考虑。

以上这些指标中以 PaO_2 、 $PaCO_2$ 和 pH 最为重要，反映呼衰时缺 O_2 、 CO_2 潴留，以及酸碱失衡的情况，如加上 BE 就能反映机体代偿情况，有无合并代谢性酸或碱中毒，以及电解质紊乱。

【治疗】 慢性呼吸衰竭多有一定的基础疾病，但急性发作发生失代偿性呼衰，可直

接危及生命，必须采取及时而有效的抢救。呼衰处理的原则是在保持呼吸道通畅条件下，改善缺 O_2 和纠正 CO_2 潴留，以及代谢功能紊乱，从而为基础疾病和诱发因素的治疗争取时间和创造条件，但具体措施应结合患者的实际情况而定。

一、建立通畅的气道 在氧疗和改善通气之前，必须采取各种措施，使呼吸道保持通畅。如用多孔导管通过口腔、咽喉部，将分泌物或胃内反流物吸出。痰粘稠不易咳出，用溴己新喷雾吸入，亦可保留环甲膜穿刺塑料管，注入生理盐水稀释分泌物，或用支气管解痉剂 β_2 兴奋剂扩张支气管，必要时可给予肾上腺皮质激素吸入缓解支气管痉挛；还可用纤支镜吸出分泌物。如经上述处理效果差，则采用经鼻气管插管或气管切开，建立人工气道。

二、氧疗 是通过提高肺泡内氧分压(PaO_2)，增加 O_2 弥散能力，提高动脉血氧分压和血氧饱和度，增加可利用的氧。

(一) 缺氧不伴二氧化碳潴留的氧疗 氧疗对低肺泡通气、氧耗量增加，以及弥散功能障碍的患者可较好地纠正缺 O_2 ；通气/血流比例失调的患者提高吸入氧浓度后，可增加通气不足肺泡氧分压，改善它周围毛细血管血液氧的摄入，使 PaO_2 有所增加。对弥漫性肺间质性肺炎、间质性肺纤维化、肺间质水肿、肺泡细胞癌及癌性淋巴管炎的患者，主要表现为弥散损害、通气/血流比例失调所致的缺氧，并刺激颈动脉窦、主动脉体化学感受器引起通气过度， $PaCO_2$ 偏低，可给予吸较高氧浓度(35%~45%)，纠正缺 O_2 ，通气随之改善。但晚期患者吸高浓度氧效果较差。

对肺炎所致的实变、肺水肿和肺不张引起的通气/血流比例失调和肺内动静脉分流性缺 O_2 ，因氧疗并不能增加分流静脉血的氧合，如分流量小于20%，吸入高浓度氧(>50%)可纠正缺 O_2 ；若超过30%，其疗效差，如长期吸入高浓度氧会引起氧中毒。

(二) 缺氧伴明显二氧化碳潴留的氧疗 其氧疗原则应给予低浓度(<35%)持续给氧，其原理如下。

慢性呼吸衰竭失代偿者缺 O_2 伴 CO_2 潴留是通气不足的后果，由于高碳酸血症的慢性呼衰患者，其呼吸中枢化学感受器对 CO_2 反应性差，呼吸的维持主要靠低 O_2 血症对颈动脉窦、主动脉体的化学感受器的驱动作用。若吸入高浓度氧， PaO_2 迅速上升，使外周化学感受器失去低 O_2 血症的刺激，患者的呼吸变慢而浅， $PaCO_2$ 随之上升，严重时可陷入 CO_2 麻醉状态，这种神志改变往往与 $PaCO_2$ 上升的速度有关；吸入高浓度的 O_2 解除低 O_2 性肺血管收缩，使高肺泡通气与血流比(\dot{V}_A/\dot{Q}_A)的肺单位中的血流向低 \dot{V}_A/\dot{Q}_A 比肺单位，加重通气与血流比例失调，引起生理死腔与潮气量之比(V_D/V_T)的增加，从而使肺泡通气量减少， $PaCO_2$ 进一步升高；根据血红蛋白氧离解曲线的特性，在严重缺 O_2 时， PaO_2 与 SaO_2 的关系处于氧离解曲线的陡直段， PaO_2 稍有升高， SaO_2 便有较多的增加，但仍有缺 O_2 ，能刺激化学感受器，减少对通气的影响；低浓度 O_2 疗能纠正低肺泡通气量(\dot{V}_A)的肺泡氧分压(PaO_2)，此与吸入不同氧浓度时肺泡氧分压与肺泡通气量的关系曲线，都有前段陡直，后段平坦的特点，见图2-6-4。当吸入氧浓度在30%以上时，虽肺泡通气量低于1.5L/min，肺泡氧分压保持在10.67kPa(80mmHg)，而肺泡二氧化碳分压($PaCO_2$)将超过13.3kPa(100mmHg)。一般吸入低浓度 O_2 ， $PaCO_2$ 上升不超过17/21，即 PaO_2 上升2.8kPa(21mmHg)，则 $PaCO_2$ 上升不超过2.26kPa(17mmHg)。

(三) 氧疗的方法 常用的氧疗为鼻导管或鼻塞吸氧，吸入氧浓度($F_{I}O_2$)与吸入氧

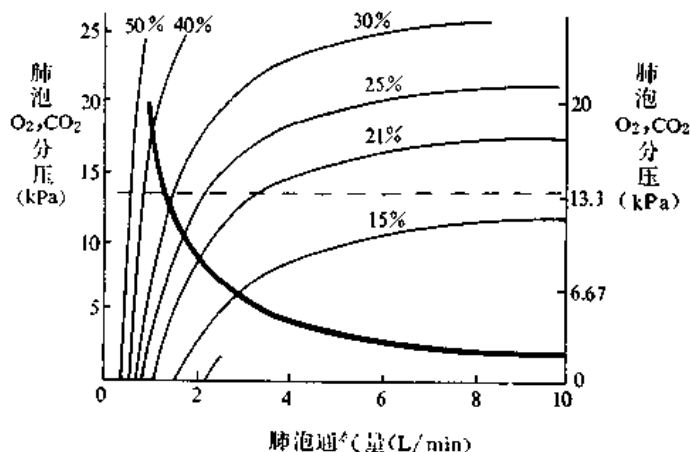


图 2-6-4 吸入不同浓度氧时的肺泡气 O_2 和 CO_2 分压与肺泡通气量的关系
 细曲线为肺泡通气量与肺泡氧分压的关系，粗曲线为肺泡通气量与 CO_2 分压的关系，曲线旁数字为吸氧浓度（%），—— O_2 ；—— CO_2

面罩供氧是通过 Venturi 原理，利用氧射流产生负压，吸入空气以稀释氧，调节空气进量可控制氧浓度在 25%~50% 范围内，分档次调节结构示意图 2-6-5，面罩内氧浓度稳定，不受呼吸频率和潮气量的影响。其缺点是进食、咳痰不便。

氧疗一般以生理和临床的需要来调节吸入氧浓度，使动脉血氧分压达 8kPa 以上，或 SaO_2 为 90% 以上。氧耗量增加时，如发热可增加吸入氧浓度。合理的氧疗提高了呼吸的疗效，如慢阻肺呼吸衰患者长期低浓度氧疗

（尤其在夜间）能降低肺循环阻力和肺动脉压，增强心肌收缩力，从而提高患者活动耐力和延长存活时间。

三、增加通气量、减少 CO_2 潴留 CO_2 潴留是肺泡通气不足引起的，只有增加肺泡通气量才能有效地排出 CO_2 。机械通气治疗呼吸衰疗效已肯定；而呼吸兴奋剂的应用，因其疗效不一，尚存在争论。现简介如下：

（一）合理应用呼吸兴奋剂 呼吸兴奋剂刺激呼吸中枢或周围化学感受器，通过增强呼吸中枢兴奋性，增加呼吸频率和潮气量以改善通气。与此同时，患者的氧耗量和 CO_2 产生量亦相应增加，且与通气量成正相关。由于其使用简单、经济，且有一定疗效，故仍较广泛使用于临床，但应掌握其临床适应证。患者低通气量若因中枢抑制为主，呼吸兴奋剂疗效较好；慢性阻塞性肺病呼吸衰时，因支气管-肺病变、中枢反应性低下或呼吸肌疲劳而引起低通气量，此时应用呼吸兴奋剂的利弊应按上述三种因素的主次而定。在神经传导系统和呼吸肌病变，以及肺炎、肺水肿和肺广泛间质纤维化的换气功能障碍者，则呼吸兴奋剂有弊无利，不宜使用。

在应用呼吸兴奋剂的同时，应重视减轻胸、肺和气道的机械负荷，如分泌物的引流、支气管解痉剂的应用、消除肺间质水肿和其他影响胸肺顺应性的因素。否则通气驱动会加重气急和增加呼吸功，同时需增加吸入氧浓度。此外，还要充分利用一些呼吸兴奋剂

流量大致呈如下关系： $F_{I}O_2 = 21 + 4 \times$ 吸入氧流量 (L/min)。但应注意同样流量，鼻塞吸入氧浓度随吸入每分钟通气量的变化而变化。如给低通气量吸入，实际氧浓度要比计算的值高；高通气量则吸入的氧浓度比计算的值要低些。

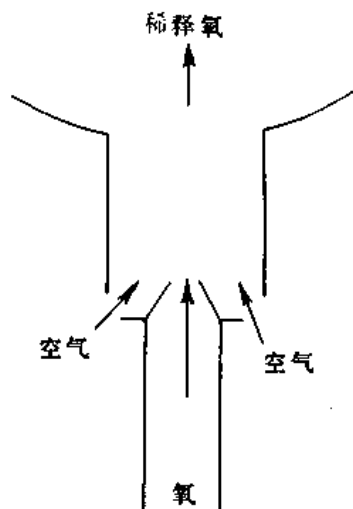


图 2-6-5 可调氧浓度面罩工作原理示意图

的神志回苏作用，要鼓励患者咳嗽、排痰，保持呼吸道的通畅。必要时可配合鼻或口鼻面罩机械通气支持。

尼可刹米是目前常用的呼吸中枢兴奋剂，增加通气量，亦有一定的苏醒作用。嗜睡的患者可先静脉缓慢推注 0.375g~0.75g，随即以 3~3.75g 加入 500ml 液体中，按 25~30 滴/min 静滴。密切观察患者的睫毛反应、神志改变，以及呼吸频率、幅度和节律，随诊动脉血气，以便调节剂量。如出现皮肤瘙痒、烦躁等副反应，须减慢滴速。若经 4h~12h 未见效，或出现肌肉抽搐严重反应，则应停用，必要时改换机械通气支持。

(二) 合理应用机械通气 随着呼吸生理和病理生理的发展，鼻和口鼻面罩、人工气道、呼吸监护和呼吸机性能的不断改善，机械通气可使呼吸衰竭患者起死回生。实践证明，机械通气治疗呼衰的成败，除与呼吸机的性能有关外，更重要的是医务人员能随时掌握呼衰患者的病理生理变化，合理应用机械通气。通过增加通气量和提供适当的氧浓度，可在一定程度上改善换气功能和减少呼吸功的消耗，使呼衰患者缺 O₂、CO₂ 潴留和酸碱平衡失调能得到不同程度的改善或纠正，一般不致死于呼衰。还应注意防治可能致死的气道感染、分泌物阻塞气道、高压肺创伤等并发症。即使在一些严重的呼衰合并多脏器功能衰竭的患者，经机械通气治疗后，由于改善了患者心、脑、肾、肝等脏器的供氧和机体内在环境，再给予鼻饲或静脉营养支持，为患者恢复创造条件，拯救了不少垂危病人的生命。

对轻中度神志尚清，能配合的呼衰患者，可作鼻或口鼻面罩机械通气；病情严重，神志虽清但不合作、昏迷或有呼吸道大量分泌物的患者，应及时建立人工气道，如经鼻（或口）气管插管机械通气，选用带组织相容性好的高容低压气囊（<3.3kPa）的聚氯乙烯或硅胶导管，导管能保留半个月以上，避免使用乳胶低容高压的气囊的橡皮导管，因其反应大，可引起气道粘膜明显充血、水肿、糜烂、乃至溃疡。在肺功能极差、反复发生呼衰、分泌物多、机体极度虚弱、营养不良、需长期机械通气支持的患者，可作气管切开，长期留置气管套管机械通气治疗。

在使用呼吸机之前医务人员一定要了解患者呼吸的病理生理，给予相适应的潮气量、呼吸频率和呼吸之比等各种参数，如阻塞性通气需潮气量偏大，频率慢呼气稍长的呼吸，而限制性通气患者则相反。可通过手捏简易呼吸囊作辅助呼吸过渡，随后再进行机械通气，并监测患者的临床表现，如胸廓活动度、气道压和血氧饱和度的变化等，一般 20min 后随诊动脉血气再作进一步调整呼吸机参数。在机械通气的不同时期，应选用不同的通气方式，如相当于手控呼吸囊辅助通气的控制或称辅助间歇正压通气（IPPV）、呼气末正压通气（PEEP）、同步间歇强制通气（SIMV）、压力支持通气（PSV）。还可将不同通气形式组合，如 PEEP+PSV 相结合为双水平正压通气（BiPAP）。PEEP 改善换气功能，SIMV 和 PSV 有利脱离呼吸机，以达到避免过度通气或通气不足，减少对心脏循环的影响。在机械通气期间要加强呼吸道和呼吸机管理，如做好呼吸道的湿化、分泌物的吸引，保持呼吸道通畅；呼吸机的清洁消毒和维修，避免交叉感染等。特别要强调的是必须加强呼吸和心血管的监护，及早发现问题，分析问题，并妥善给予解决，从而充分发挥机械通气治疗呼衰的积极作用，做到合理而又有效的应用机械通气，提高其疗效，减少并发症的发生。

四、纠正酸碱平衡失调和电解质紊乱 在呼衰的诊治过程中，常见有以下几种类型

的酸碱平衡失调。

(一)呼吸性酸中毒 由于肺泡通气不足,CO₂在体内潴留产生高碳酸血症,改变了 $\frac{BHCO_3}{H_2CO_3}$ 的正常比例1/20,产生急性呼吸性酸中毒。慢性呼吸衰竭患者,通过血液缓冲系统的作用和肾脏的调节(分泌H⁺,吸收Na⁺与HCO₃⁻相结合成NaHCO₃),使pH接近正常。呼吸衰竭代偿性酸中毒可以用碱剂(5%NaHCO₃)暂时纠正pH值,但会使通气减少,进一步加重CO₂潴留,所以没有去除产生酸中毒的根本原因。只有增加肺泡通气量才能纠正呼吸性酸中毒。

(二)呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒 由于低O₂血症、血容量不足、心排血量减少和周围循环障碍,体内固定酸如乳酸等增加,肾功能损害影响酸性代谢产物的排出。因此在呼酸的基础上可并发代谢性酸中毒。阴离子中的固定酸增多,HCO₃⁻相应减少,pH值下降。酸中毒使钾离子从细胞内向细胞外转移,血K⁺增加,HCO₃⁻减少,血Cl⁻出现扩张性升高,Na⁺向细胞内移动。治疗时,除了因酸中毒严重影响血压,或是在pH<7.25时才补充碱剂,因NaHCO₃会加重CO₂潴留危险(NaHCO₃+HAC→NaAC+H₂O+CO₂)。此时应提高通气量以纠正CO₂潴留,并治疗代谢性酸中毒的病因。

(三)呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒 在慢性呼吸性酸中毒的治疗过程中,常由于应用机械通气,使CO₂排出太快;补充碱性药物过量;应用糖皮质激素、利尿剂,以致排钾增多;或者因为纠正酸中毒,钾离子向细胞内转移,产生低钾血症。呕吐或利尿剂使血氯降低,亦可产生代谢性碱中毒,pH偏高,BE为正值。治疗时应防止以上发生碱中毒的医源性因素和避免CO₂排出过快,并给予适量氯化钾,以缓解碱中毒,一旦发生应及时处理。

(四)呼吸性碱中毒 此为无呼吸系统疾病的患者,发生心跳呼吸停止使用机械通气,因通气过度排出CO₂过多所致的呼吸性碱中毒。

(五)呼吸性碱中毒合并代谢性碱中毒 系慢性呼吸衰竭患者机械通气,在短期内排出过多CO₂,且低于正常值;又因肾代偿,机体碳酸氢盐绝对量增多所致。

还可因处理不当,呼吸衰竭患者在呼吸性和代谢性酸中毒基础上,又因低钾、低氯引起代碱的三重酸碱平衡失调。

五、合理使用利尿剂 呼吸衰竭时,因肺间质、肺泡、以及细支气管支气管粘膜水肿引起肺泡萎陷、肺不张而影响换气功能,又因呼吸衰竭时体内醛固酮增加和机械通气的使用增加抗利尿激素增多所致的水钠潴留。所以在呼吸衰竭心力衰竭时,试用呋塞米(furosemide)10~20mg后,如有血氧饱和度上升,证实有使用利尿剂的指征。不过一定要在电解质无紊乱的情况下使用,并及时给以补充氯化钾、氯化钠(以消化道给药为主),以防发生碱中毒。

综上所述,在处理呼吸衰竭时,只要合理应用机械通气、给氧、利尿剂和碱剂,鼻饲和静脉补充营养和电解质,特别在慢阻肺肺心病较长期很少进食、服用利尿剂的患者更要注意。所以呼吸衰竭的酸碱平衡失调和电解质紊乱是有原因可查的,亦是防治的。

六、抗感染治疗 呼吸道感染常诱发呼吸衰竭,又因分泌物的积滞使感染加重,尤在人工气道机械通气和免疫功能低下的患者可反复发生感染,且不易控制感染。所以呼吸衰竭患者一定要在保持呼吸道引流通畅的条件下,根据痰菌培养及其药敏试验,选择有效的药物控制呼吸道感染。还必须指出,慢阻肺肺心病患者反复感染,且往往无发热,血白细

胞不高等中毒症状，仅感气急加重、胃纳减退，如不及时处理，轻度感染也可导致失代偿性呼衰发生。

七、防治消化道出血 对严重缺 O₂ 和 CO₂ 潴留患者，应常规给予西咪替丁或雷尼替丁口服，以预防消化道出血。若出现大量呕血或柏油样大便，应输新鲜血，或胃内灌入去甲肾上腺素冰水。须静脉给 H₂ 受体拮抗剂或奥美拉唑。防治消化道出血的关键在于纠正缺 O₂ 和 CO₂ 潴留。

八、休克 引起休克的原因繁多，如酸中毒和电解质紊乱、严重感染、消化道出血、血容量不足、心力衰竭，以及机械通气气道压力过高等，应针对病因采取相应措施。经治疗未见好转，应给予血管活性药如多巴胺、阿拉明等以维持血压。

九、营养支持 呼衰患者因摄入热量不足和呼吸功增加、发热等因素，导致能量消耗增加，机体处于负代谢。时间长，会降低机体免疫功能，感染不易控制，呼吸肌疲劳，以致发生呼吸泵功能衰竭，使抢救失败或病程延长。故抢救时，常规给鼻饲高蛋白、高脂肪和低碳水化合物，以及多种维生素和微量元素的饮食，必要时作静脉高营养治疗，一般每日热量达 14.6kJ/kg。

第二节 急性呼吸衰竭

急性呼吸衰竭是指原肺呼吸功能正常，因多种突发因素，如脑炎、脑外伤、电击、药物麻醉或中毒等直接或间接抑制呼吸中枢，或神经-肌肉疾患，如脊髓灰质炎、急性多发性神经根炎、重症肌无力等，均可影响通气不足，乃至呼吸停止，产生缺氧和二氧化碳潴留的急性呼吸衰竭。还可因急性物理或刺激性气体吸入、严重创伤、休克、严重感染等引起肺组织损伤，发生渗透性肺水肿所致的成人呼吸窘迫综合征（ARDS），以急性换气功能障碍所致的严重低氧血症的呼吸衰竭，将介绍于第三节。

有关急性呼吸衰竭时的病理生理、临床表现和诊断，可参见慢性呼吸衰竭节。本节阐述突然因通气不足的救治。

一、现场抢救 急性呼吸衰竭多突然发生，应在现场及时采取抢救措施，防止和缓解严重缺氧、二氧化碳潴留和酸中毒，保护神经、循环、肾等重要脏器的功能。一般健康人体内存氧量约 1.0L，平静时，每分钟氧耗量为 200ml~250ml。一旦突发因素引起呼吸停止，机体能保持肺循环，仍能藉肺泡与混合静脉血的氧和二氧化碳分压差，继续进行气体交换，这称为弥散呼吸，它可为机体额外提供 1.5~2min，使动脉血氧分压保持在脑组织产生不可逆转损伤水平之上。所以当呼吸停止，应立即在现场清理口腔分泌物，在呼吸道通畅条件下，作间歇口对口的人工呼吸。但操作者应注意，先作快速深呼吸至残气位，再快速吸气至肺总量，即将气吹入患者口中，这样呼出气的氧浓度较高。如有条件作带气囊导管的口腔插管，可手控简易呼吸囊进行人工通气。如发生心脏骤停，还应采取有效的体外心脏按摩等有关心肺复苏的抢救措施。随后再调用呼吸机进行合理的机械通气。

二、高浓度给氧 在急性呼吸衰竭，如呼吸心跳骤停，因急性肺炎所致的肺实变、肺水肿和肺不张引起的通气/血流比例失调和肺内动静脉样分流所致的缺氧，均必须及时使用高浓度或纯氧以缓解缺氧进行抢救。但要注意吸氧浓度和持续时间，以避免高浓度氧会引起氧中毒。

在正常情况下,大部分弥散到细胞内的氧,受线粒体细胞色素氧化酶的作用下还原成水的同时,约有2%的氧分子,在还原过程中形成氧自由基(包括超氧阴离子 O_2^- 、过氧化氢 H_2O_2 和羟自由基 OH^{\cdot}),它们可氧化组织的蛋白质、脂质,损伤肺组织细胞。但它们可被机体的抗氧化系统,如过氧化歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽酶所清除。然而吸入纯氧或高浓度氧($>50\%$)后,氧自由基生成过程加快,其量超过组织抗氧化系统的清除能力,损伤肺毛细血管内皮和肺泡上皮,出现肺水肿、出血、透明膜形成。因肺泡内氮气被氧冲洗出,而 O_2 和 CO_2 被吸收,发生无气肺,导致换气严重损害的成人呼吸窘迫综合征,即谓氧中毒。其诊治见ARDS节。

第三节 成人呼吸窘迫综合征

成人呼吸窘迫综合征(adult respiratory distress syndrome, ARDS)是患者原心肺功能正常,由于肺外或肺内的严重疾病过程中继发急性渗透性肺水肿和进行性缺氧性呼吸衰竭。虽其病因各异,但肺组织损伤的病理和功能改变大致相同,临床表现均为急性呼吸窘迫,难治性低氧血症,因其临床类似婴儿呼吸窘迫征,而它们的病因和发病机制不尽相同,故遂冠以“成人”,以示区别。

随着对严重创伤、休克、感染等疾病的抢救技术水平的提高,不少患者不直接死于原发病,从而使ARDS的发生率增加,ARDS起病急骤,发展迅猛,如不及早诊治,其病死率高达50%以上(25%~90%),常死于多脏器功能衰竭。ARDS为一种急性呼吸衰竭,因其发病机制及诊治均有其特点,故给予重点介绍如下。

【病因和发病机制】 ARDS的病因甚多,如严重休克、严重创伤、骨折时脂肪栓塞、严重感染(特别是革兰染色阴性杆菌败血症所致的感染性休克)、吸入刺激性气体和胃内容物、氧中毒、溺水、大量输血、急性胰腺炎、药物或麻醉品中毒等,它们均能引起肺泡-毛细血管急性损伤,然而这种损伤的机制迄今尚未完全阐明,与多种因素有关,且错综存在,互为影响。

目前多数学者认为许多递质参与肺泡-毛细血管内皮损伤过程,其中以中性粒细胞(PMN)的激活是毛细血管内皮细胞通透性增加的主要原因。健康人肺间质中只有少量PMN,而在创伤、急性胰腺炎、理化刺激或体外循环情况下,由于在多种趋化PMN因子作用下,促使PMN在肺毛细血管内大量聚集,并通过各种粘附因子,如补体系统激活产生的 C_5a 、脂多糖(LPS)等,将PMN粘附于内皮细胞表面,活化的PMN释放一系列损害内皮细胞和肺组织的有害物质,主要为氧自由基、多种蛋白酶和花生四烯酸代谢产物。

各种蛋白酶如蛋白溶解酶、弹性蛋白酶、丝氨酸蛋白酶、胶原酶、组织蛋白酶,其中弹性蛋白酶和胶原酶可以消化基底膜、动脉壁和肺内弹力组织结构。

花生四烯酸代谢产物是由PMN、巨噬细胞经补体激活的磷脂酶作用,从质膜磷脂中释放出花生四烯酸,其通过脂氧合酶和环氧合酶两个代谢过程,形成一系列具高度活性产物(介质)。使血管和支气管收缩,引起肺动脉高压和气道阻力增加,促使血小板凝聚、血管栓塞,并释放纤维蛋白降解产物、蛋白水解酶,增加毛细血管通透性。由于肺泡毛细血管膜的损伤,通透性增加,发生渗透性肺水肿。

【病理】 ARDS的肺呈暗红或暗紫红的肝样变,可见水肿、出血,重量明显增加。24h

内镜检见肺微血管充血、出血、微血栓，肺间质和肺泡内有蛋白质水肿液及炎症细胞浸润。近72h，由血浆蛋白凝结、细胞碎片、纤维条及残余肺表面活性物质形成透明膜，灶性或大片肺泡萎陷。在急性渗出期肺Ⅰ型细胞受损坏死，修复期肺Ⅱ型上皮细胞增生。早期成纤维细胞增生和胶原沉积，一周后肺泡隔、透明膜可纤维化，合并肺部继发感染。

【病理生理】 由于肺毛细血管内皮细胞和肺泡Ⅱ型细胞的受损，引起肺间质和肺泡水肿、充血、肺表面活性物质减少，导致小气道陷闭、肺泡萎陷不张，肺顺应性降低，功能残气量减少。从而使通气/血流比例失调、肺内动静脉样分流增加和弥散障碍，造成换气功能严重损害的低氧血症，刺激颈动脉窦主动脉体化学感受器可反射刺激呼吸中枢产生过度通气，出现呼吸性碱中毒。在ARDS晚期，由于病情严重，呼吸肌疲劳衰竭，发生通气不足，缺O₂更为严重，伴CO₂潴留，形成混合性酸中毒。图2-6-6示意成人呼吸窘迫综合征病理生理变化。

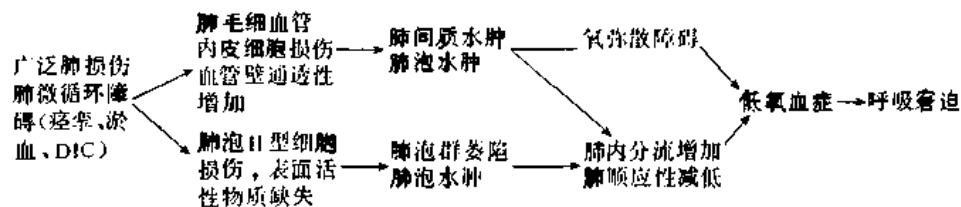


图 2-6-6 成人型呼吸窘迫综合征病理生理示意图

【临床表现】 除原发病如外伤、感染、中毒等相应症状和体征外，主要表现为突发性、进行性呼吸窘迫、气促、紫绀、常伴有烦躁、焦虑表情、出汗等。其呼吸窘迫的特点不能用通常的氧疗法使之改善，亦不能用其他原发心肺疾病（如气胸、肺气肿、肺不张、肺炎、心力衰竭）解释。早期体征可无异常，或仅闻双肺干啰音、哮鸣音，后期可闻及水泡音，或管状呼吸音。X线胸片早期可无异常，或呈轻度间质改变，表现为边缘模糊的肺纹理增多，继之出现斑片状，以至融合成大片状浸润阴影，大片阴影中可见支气管充气征。

【诊断】 主要依据为有引起ARDS的原发病和病因，以往无肺部疾患，且排除左心衰竭；突发性进行性呼吸窘迫，每分钟呼吸多于35次，常用的给氧方法不能改善；X线胸片所见先为间质性、后为肺泡性弥散性浸润阴影；血气分析显示PaO₂<8·kPa(60mmHg)、早期PaCO₂<4.67kPa(35mmHg)，肺泡气与动脉血氧分压差(PA-aDO₂)及肺内分流量(Q_s/Q_T)增加，氧合指数(PaO₂/FIO₂)<300(PaO₂单位为mmHg)。

【鉴别诊断】 应与心源性肺水肿相鉴别，心源性肺水肿时呼吸困难与体位有关，咳泡沫样血痰，对强心、利尿剂等治疗效果较好，肺水肿的啰音多在肺底部，肺毛细血管楔入压>1.58kPa(16cmH₂O)。ARDS呼吸窘迫与体位关系不大，血痰为非泡沫样稀血水样，常规吸氧情况下，PaO₂仍进行性下降，啰音广泛，常有高音调“爆裂音”，肺毛细血管楔入压降低或正常。有时ARDS还须与支气管肺炎相鉴别。

【治疗】 ARDS的治疗包括改善换气功能及氧疗，纠正缺氧，并要及时去除病因，使原发病得到控制，ARDS才能治愈。

一、肾上腺糖皮质激素的应用 糖皮质激素有保护毛细血管内皮细胞，防止白细胞、

血小板聚集和粘附管壁，形成微血栓；稳定溶酶体膜，降低补体活性，抑制细胞膜上磷脂代谢，减少花生四烯酸的合成，阻止前列腺素及血栓素 A_2 的生成；保护肺Ⅰ型细胞分泌表面活性物质；具抗炎和促进肺间质液体吸收；缓解支气管痉挛；抑制后期肺纤维化。据目前认为对刺激性气体吸入、创伤性骨折所致的脂肪栓塞等非感染性引起的 ARDS，使用糖皮质激素越早越好，发病 4 天以后使用，疗效较差。其使用原则为尽早、量大和短程治疗。如地塞米松 20~30mg，一日 2~3 次，连用 2 天，若有效，继续使用数天即停。但 ARDS 伴有败血症或严重感染者糖皮质激素应忌用或慎用。

二、氧疗 纠正缺 O_2 为刻不容缓的重要措施，如缺 O_2 不纠正，会引起重要脏器不可逆性损害。一般均需吸高浓度氧 ($>50\%$)，但应尽可能吸入较低氧浓度，只要使 $SaO_2 >90\%$ 即可，以防氧中毒发生。

三、呼气末正压通气 (PEEP) 为呼吸机递送一定容积或流量气体进入肺部，吸气相呼吸道和肺泡内处于正压，在呼气直至呼气末气道开放时，口腔、气道和肺泡压力均高于大气压的机械通气类型。PEEP 能改善 ARDS 的换气功能，其原理如下：使萎陷的小气道、肺泡扩张，促进肺间质和肺泡水肿的消退，提高肺顺应性，增加功能残气量，减少生理无效腔，增加肺泡通气量，改善通气/血流比例失调，降低肺内动静脉样分流，降低呼吸功和氧耗量，从而提高动脉血氧分压。使用 PEEP 应在有效循环血容量足够，PEEP 的压力宜从低水平 0.29~0.49kPa (3~5cmH₂O) 开始，逐渐增加至 0.98kPa (10cmH₂O)，一般不宜超过 0.98kPa，因会影响上下腔静脉血的回心血流量。PEEP 压力 >2.5 kPa 时，自发性气胸发生率高达 14%，可伴纵隔气肿。当病情稳定，逐渐降低 PEEP 值，但要维持 $SaO_2 >90\%$ 即可。

四、液体的合理输入 在保证血容量足够、血压稳定的前提下，要求出入液量呈轻度负平衡 (-500ml~-1000ml)。为促进水肿液的消退，可给呋塞米 40~60mg/d。在内皮细胞受损的毛细血管通透性增加时，胶体液可渗入间质，加重肺水肿，故在 ARDS 早期不宜补胶体。除因创伤出血过多，必须输血，亦宜加用微过滤器输新鲜血，避免库存血含微形颗粒引起微血栓损害肺毛细血管内皮细胞。

五、营养补给和原发病的治疗 ARDS 患者往往营养缺乏，应给予鼻饲或静脉高营养，以维持有足够的能量供应，避免代谢功能和电介质紊乱。关于治疗原发病则分别见有关章节。

(钮善福)

第七章 肺 炎

肺炎 (pneumonia) 是肺实质的炎症，可由多种病原体引起，如细菌、病毒、真菌、寄生虫等，其他如放射线、化学、过敏因素等亦能引起肺炎。肺炎是常见病，我国每年约有 250 万例肺炎发生，12.5 万人因肺炎死亡，在各种致死病因中居第 5 位。老年或机体免疫力低下者 (用免疫抑制剂、器官移植、肿瘤、糖尿病、尿毒症、嗜酒、药瘾、艾滋病、或久病体衰者) 伴发肺炎时，病死率尤高。

正常的呼吸道防御机制 (支气管内纤毛运载系统、肺泡内的吞噬细胞等) 使气管隆

凸以下的呼吸道无菌。许多因素可以损伤这些防御功能和人体免疫力，致使病原菌到达下呼吸道，孳生繁殖，引起肺泡毛细血管充血、水肿，肺泡内有纤维蛋白渗出和细胞浸润。临床上有发热、心悸、气促、肺浸润、炎症体征和某些 X 线表现。气体交换亦受到不同程度的障碍。除某些由葡萄球菌和革兰染色阴性菌所致的坏死性病变外，肺炎治愈后一般不留瘢痕，肺可以恢复其原来的结构和功能。

肺炎可按病因或解剖加以分类。按病因分类更有利于选用合适的抗生素或化学药物进行治疗。临床诊断时亦可将两种分类结合起来。

一、病因分类 从痰液或经纤支镜刷取物以及支气管灌洗液的镜检和病原体培养，活检肺组织以及血清学检查等有助于辨明感染的病原体。

(一) 细菌性肺炎

1. 需氧革兰染色阳性球菌，如肺炎链球菌（即肺炎球菌）、金黄色葡萄球菌、甲型溶血性链球菌等。

2. 需氧革兰染色阴性菌，如肺炎克雷白杆菌、流感嗜血杆菌、埃希大肠杆菌、绿脓杆菌等。

3. 厌氧杆菌如棒状杆菌、梭形杆菌等。

(二) 病毒性肺炎 如腺病毒、呼吸道合胞病毒、流感病毒、麻疹病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等。

(三) 支原体肺炎 由肺炎支原体引起。

(四) 真菌性肺炎 如白色念珠菌、曲菌、放线菌等。

(五) 其他病原体所致肺炎 如立克次体（如 Q 热立克次体）、衣原体（如鹦鹉热衣原体）、弓形体（如鼠弓形体）、原虫（如卡氏肺孢子虫）、寄生虫（如肺包虫、肺吸虫、肺血吸虫）等。机体免疫力低下者（如艾滋病患者）容易伴发肺部卡氏肺孢子虫、军团菌、鸟型分支杆菌、结核菌、弓形体等感染。

在上述众多病因中，细菌性肺炎最为常见，约占肺炎的 80%。在院外感染的肺炎中，以往致病菌大多数（90%）为肺炎球菌；近二三十年来，由于抗生素广泛应用，致病菌发生很大变化，但仍以肺炎球菌为主（约 40%），其余还有金黄色葡萄球菌、嗜肺军团菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷白杆菌。在非细菌感染中，病毒性、支原体肺炎很常见，后者约占成人肺炎的 20%，在密集人群中可高达 50%。近年来肺真菌病发病率亦逐渐上升，如白色念珠菌、曲菌等。

在医院内感染所致细菌性肺炎中，肺炎球菌约占 30%，金黄色葡萄球菌占 10%，而需氧革兰染色阴性杆菌（绿脓杆菌、肺炎克雷白杆菌、流感嗜血杆菌、肠原杆菌、硝酸盐阴性杆菌等）则增至约 50%，其余为耐青霉素 G 的金黄色葡萄球菌、真菌和病毒。一些以往较少报道的病原体（如军团菌、卡氏肺孢子虫、衣原体等）相继出现，一些非致病菌也在适宜条件下成为机会致病菌。住院病人多数免疫功能低下，加以使用抗癌药物、免疫抑制剂等，以及多种医源性因素（如留置各种导管、辅助呼吸、雾化吸入等的污染）和抗生素的不恰当使用，以致病原体更趋复杂多变。革兰染色阴性杆菌肺炎病死率仍高（30%~40%），老年及重危患者尤为难治。住院病人有的已有严重创伤、多脏器衰竭、营养不良和酸碱及电解质平衡紊乱，故诊治肺炎的同时还要全面兼顾，采取综合措施。

物理化学和过敏因素亦可引起肺炎。放射线可以损伤肺组织，表现为炎性反应，接受剂量愈大（超过 20Gy），放射性肺炎程度愈严重，可以发生肺广泛纤维化。吸入化学物质，包括刺激性气体和液体，可以发生支气管及肺损伤，严重的化学性肺炎可发生呼吸衰竭或呼吸窘迫综合征。机体对某些过敏原（外界侵入的、感染性的或自身免疫性的）发生变态反应或异常免疫反应，肺部形成嗜酸性粒细胞浸润症，可为斑片、云雾状散在或游走性病灶，嗜酸性粒细胞增多，伴有轻或重的呼吸系统症状。

本章着重介绍临床较常见的由细菌、支原体和真菌所引起的肺炎。

二、解剖分类

1. 大叶性（肺泡性）肺炎 病原菌先在肺泡引起炎变，然后通过肺泡间孔（Cohn 氏孔）向其他肺泡蔓延，以致肺段的一部分或整个肺段、肺叶发生炎变。典型病例表现为肺实变，而支气管一般未被累及。致病菌多为肺炎球菌，但葡萄球菌、结核菌，以及一些革兰阴性杆菌亦能引起肺段或肺叶的整片炎症。由金黄色葡萄球菌和克雷白杆菌所致肺炎常呈坏死性改变，容易形成空洞。

2. 小叶性（支气管性）肺炎 病原体通过支气管侵入，引起细支气管、终末细支气管和肺泡的炎症，常继发于其他疾病，如支气管炎、支气管扩张、上呼吸道病毒感染，以及长期卧床的重危病人。病原体有肺炎球菌、葡萄球菌、腺病毒、流感病毒以及肺炎支原体等。支气管腔内有分泌物，故常闻及湿啰音，无实变的体征和 X 线征象。由于下叶常受累，X 线显示为沿着肺纹理分布的不规则斑片状阴影，边缘密度浅而模糊。

3. 间质性肺炎 以肺间质为主的炎症，可由细菌或病毒引起，多并发于小儿麻疹和成人慢性支气管炎。支气管壁和支气管周围受累，有肺泡壁增生和间质水肿。由于病变在肺的间质，故呼吸道症状轻，异常体征也不多。X 线表现为一侧或双侧肺下部的不规则条索状阴影，从肺门向外伸展，可呈网状，其间有许多小片肺不张阴影。

几种常见肺炎的症状、体征、X 线征象和抗生素的选用见表 2-7-1。

表 2-7-1 常见肺炎的症状、体征、X 线征象和抗生素的选用

致病菌	症状、体征	X 线征象	首选抗生素	其它选择
肺炎球菌	急起病、寒战高热锈色痰、胸痛、肺实变体征	肺叶或肺段实变，无空洞	青霉素 G	红霉素、林可霉素、一代头孢（头孢噻吩、头孢唑啉）、氟喹诺酮类（氧氟沙星、环丙沙星）
葡萄球菌	急起病寒战高热脓血痰气息、毒血症状明显	肺叶或小叶浸润，多变，早期空洞，脓胸、肺气囊	耐酶青霉素（苯唑西林、氯唑西林）加氨基甙类	青霉素 G、头孢唑啉、头孢噻吩、头孢扶新、克林霉素、万古霉素、红霉素、优立新、多粘菌素 B、奥格门丁
克雷白杆菌	急起病、寒战高热全身衰弱、痰稠，可砖红色、胶胨状	肺小叶实变、蜂窝状脓肿、叶间隙下坠	氨基甙类加半合成广谱青霉素（如哌拉西林）	二、三代头孢、氟喹诺酮类、优立新
绿脓杆菌	院内感染、毒血症状明显、痰脓，可呈兰绿色	弥漫性支气管肺炎、早期脓肿	同上	头孢哌酮、头孢他定、氟喹诺酮类、亚胺培南

续表

致病菌	症状、体征	X线征象	首选抗生素	其它选择
大肠杆菌	原有慢性病、发热、脓痰、呼吸困难	支气管肺炎脓腔、脓胸	同上	氟喹诺酮类、三代头孢、多粘菌素
流感杆菌	似急性肺炎、高热、呼吸困难、衰竭	支气管肺炎、肺叶实变、无空洞	氨苄西林	阿莫西林、二、三代头孢(如头孢呋辛)优立新、氯霉素加氨基甙类、氧氟沙星、奥格门丁
军团菌	高热、肌痛、相对缓脉	下叶斑片状浸润、进展迅速、无空洞	红霉素	利福平、四环素、SMZ-TMP、多西环素
厌氧菌	吸入感染、高热、痰臭、毒血症状明显	支气管肺炎、脓胸、脓气胸、多发性肺脓肿	青霉素G	克林霉素、甲硝唑、优立新、奥格门丁
支原体	缓起病、可小流行、发热、乏力、肌痛	下叶间质性、支气管肺炎, 3~4周自行消散	红霉素	四环素族
念珠菌、曲菌	久用广谱抗生素或免疫抑制剂史、起病缓、粘痰	两肺中下野纹理加深、空洞内可有曲菌球	氟康唑、两性霉素B	氟胞嘧啶、酮康唑

第一节 肺炎球菌肺炎

肺炎球菌肺炎 (pneumococcal pneumonia) 是由肺炎球菌或称肺炎链球菌 (streptococcus pneumoniae) 所引起, 占院外感染肺炎中的半数以上。肺段或肺叶呈急性炎性实变, 患者有寒战、高热、胸痛、咳嗽和血痰等症状。近年来由于抗菌药物的广泛应用, 临床上轻症或不典型病例较为多见。

【病因、发病机制和病理】 肺炎球菌为革兰阳性球菌, 常成对 (肺炎双球菌) 或呈链状排列 (肺炎链球菌), 菌体外有荚膜, 荚膜多糖体具有特异抗原性, 根据血清试验现已知有 86 个亚型。成人致病菌多属 1~9 及 12 型, 以第 3 型毒力最强, 而儿童中为 6、14、19 及 23 型。这些细菌为上呼吸道正常菌群, 只有当免疫力降低时方始致病。少部分发生菌血症或感染性休克, 若未及时恰当治疗, 可导致死亡。

肺炎球菌在干燥痰中能存活数月; 但阳光直射 1h, 或加热至 52℃10min, 即可灭菌, 对石炭酸等消毒剂亦甚敏感。

发病以冬季和初春为多, 这与呼吸道病毒感染流行有一定关系。患者常为原先健康的青壮年人以及老人和婴幼儿, 男性较多见, 多数患者先有轻度上呼吸道病毒感染, 或者受寒、醉酒或全身麻醉史, 呼吸道防御机能受损, 细菌被吸入下呼吸道, 在肺泡内繁殖。吸烟者、痴呆者、充血性心衰、慢性病患者、慢支炎、支气管扩张、以及免疫缺陷病人均易受肺炎球菌侵袭。肺炎球菌不产生毒素, 不引起原发性组织坏死或形成空洞; 其致病力是由于含有高分子多糖体的荚膜对组织的侵袭作用, 首先引起肺泡壁水肿, 迅速出现白细胞和红细胞渗出, 含菌的渗出液经 Cohn 氏孔向肺的中央部分扩散, 甚至蔓延几个肺段或整个肺叶, 因病变开始于肺的外周, 故叶间分界清楚, 且容易累及胸膜。病理改变有充血期、红肝变期、灰肝变期和消散期。肺组织充血水肿, 肺泡内浆渗出和红、白

细胞浸润，吞噬细菌，继而纤维蛋白渗出物溶解、吸收，肺泡重新充气。实际上四个病理阶段并无绝对分界，在使用抗生素的情况下，这种典型的病理分期已不多见。病变消散后肺组织结构多无损坏，不留纤维疤痕。极个别患者肺泡内纤维蛋白吸收不完全，甚至有成纤维细胞形成，形成机化性肺炎。老人及婴幼儿感染可沿支气管分布（支气管肺炎）。若未及时使用抗生素，5%~10%可并发脓胸，15%~20%细菌经淋巴管胸导管进入血循环，形成肺外感染（脑膜炎、关节炎、心包炎、心内膜炎、腹膜炎、中耳炎等）。

【临床表现】 患者常有受凉淋雨、疲劳、醉酒、精神刺激、病毒感染史，半数病例有数日的上呼吸道感染的先驱症状。起病多急骤，有高热，半数伴寒战，体温在数小时内可以升到39~40℃，高峰在下午或傍晚，也可呈稽留热，与脉率相平行。患者感全身肌肉酸痛，患侧胸部疼痛，可放射到肩部、腹部，咳嗽或深呼吸时加剧。痰少，可带血丝或呈铁锈色。胃纳锐减，偶有恶心、呕吐、腹痛或腹泻，有时误诊为急腹症。

患者呈急病容，面颊绯红，皮肤干燥。口角和鼻周可出现单纯性疱疹。当肺炎广泛，通气/血流比例减低，出现低氧血症，表现为气急、紫绀。有败血症者，皮肤和粘膜可有出血点；巩膜黄染；颈有阻力提示可能累及脑膜。心率增快，有时心律不齐。早期肺部体征无明显异常，仅有胸廓呼吸运动幅度减小，轻度叩浊，呼吸音减低和胸膜摩擦音。肺实变时有典型的体征，如叩浊、语颤增强和支气管呼吸音。消散期可闻及湿啰音，重症可伴肠胀气，上腹部压痛可能由于炎症累及膈胸膜外周。严重感染可伴发休克、弥散性血管内凝血、成人呼吸窘迫综合征和神经症状，如神志模糊、烦躁不安、嗜睡、谵妄、昏迷等，须密切观察，积极救治。

当人体对荚膜抗原产生足够的特异性抗体时，二者结合，在补体参与下，有利于吞噬细胞对细菌的吞噬。发病第5~10天时，发热可以自行骤降或逐渐减退。使用有效的抗菌药物可使体温在1~3天内恢复正常，病人顿觉症状消失，逐渐恢复健康。

【并发症】 肺炎球菌肺炎的并发症近年来已较少见。严重败血症或毒血症患者可并发感染性休克，有高热，但也有体温不升，血压下降，四肢厥冷，多汗，口唇青紫。并发心肌炎时心动过速出现心律失常，如早搏、阵发性心动过速或心房纤颤。并发胸膜炎时，胸液为浆液纤维蛋白性渗出液；在青霉素应用以前时代，还有并发脓胸的报道。

【实验室检查】 血白细胞计数多数在 $10\sim 30\times 10^9/L$ ，中性粒细胞多在80%以上，并有核左移或胞质内毒性颗粒可见，年老体弱、酗酒、免疫低下者的白细胞计数常不增高，但中性粒细胞百分比仍高。在抗菌药物使用前作血培养，20%可呈阳性。痰涂片检查有大量中性粒细胞和革兰阳性成对或短链状球菌，在细胞内者更有意义。痰培养在24~48h可以确定病原体。聚合酶链反应(PCR)检测和荧光标记抗体检测可提高病原学诊断率。为了避免痰标本污染，可在漱口后采集深咳出的痰液，经环甲膜穿刺、经纤支镜用防污染刷或支气管肺泡灌洗液标本，能灵敏检出细菌，但不能作为常规方法。

【X线检查】 早期只见肺纹理增粗或受累的肺段、肺叶稍模糊。近年来典型的大叶实变已较少见，由于肺泡内充满炎性渗出物，在实变阴影中可见支气管气道征。肋膈角可有少量胸腔积液征。在肺炎消散期，X线显示炎性浸润逐渐吸收，可有片块区域吸收较早，呈现“假空洞”征。多数病例在起病3~4周后才完全消散。老年人病灶消散较慢，也可能为机化性肺炎。

【诊断和鉴别诊断】 有典型症状、体征的病例，再经胸部X线检查，不难诊断。肺

炎病变早期体征不明显，年老和幼儿患者，以及继发于其他疾病时，临床表现常不典型，可与以下疾病相混淆：

一、干酪性肺炎 急性结核性肺炎临床表现与肺炎球菌肺炎相似，X线亦有肺实变，但结核病常有低热乏力，痰中容易找到结核菌。X线显示病变多在肺尖或锁骨上下，密度不均，历久不消散，且可形成空洞和肺内播散。而肺炎球菌肺炎经青霉素治疗3~5天，体温多能恢复正常，肺内炎症也较快吸收。

二、其他病原体引起的肺炎 葡萄球菌肺炎和克雷白杆菌肺炎的临床表现均较严重。革兰阴性杆菌肺炎多见于体弱、心肺慢性疾病或免疫缺损患者，多为院内继发感染。痰和（或）血的细菌阳性培养是诊断不可缺少的依据。病毒和支原体肺炎一般病情较轻，白细胞常无明显增加，临床过程、痰液病原体分离和血液免疫学试验对诊断有重要意义。

三、急性肺脓肿 早期临床表现与肺炎球菌肺炎相似。但随着病程的发展，大量脓臭痰为肺脓肿的特征，致病菌有金葡球菌、克雷白杆菌及其他革兰阴性杆菌和厌氧菌。X线显示脓腔和液平，较易鉴别。

四、肺癌 少数周围型肺癌X线影像颇似肺部炎症，但一般不发热或仅有低热，周围血白细胞计数不高，痰中找到癌细胞可以确诊。肺癌可伴发阻塞性肺炎，经抗生素治疗后炎症消退，肿瘤阴影渐趋明显，或者伴发肺门淋巴结肿大，肺不张。对于有效抗生素治疗下炎症久不消散，或者消散后又复出现者，尤其是年龄较大的病人，要注意观察，有时需X线体层摄片，CT、MRI检查，痰脱落细胞和纤支镜检查等，以免耽误诊断。

五、其他疾病 肺炎伴有胸痛时，需与渗出性胸膜炎、肺梗塞鉴别。胸腔积液体征和X线有其特征。肺梗塞有静脉血栓形成的基础，咯血较多见，很少出现口角疱疹。下叶肺炎有时出现腹部症状，应以X线和其他检查与膈下脓肿、胆囊炎、胰腺炎和阑尾炎等进行鉴别。

【预后】 肺炎球菌肺炎预后良好。但有以下因素存在时，预后差：年老、原先患有慢性心、肺、肝、肾疾病者，体温和白细胞计数不高者以及免疫缺陷者；病变广泛、多叶受累者；并发症严重，如有周围循环衰竭者。

【治疗】

一、抗菌药物治疗 一经诊断应立即开始抗生素治疗，不必等待细菌培养结果。对肺炎球菌肺炎，青霉素G为首选。用药剂量及途径视病情之轻重、有无不良征兆和并发症而定。对于成年轻症患者，用80万单位每日肌注3次，或者普鲁卡因青霉素每12小时肌注60万单位。稍重，则宜240万~480万单位青霉素G静脉滴注，每6小时一次。重症及并发脑膜炎时，可加至每日1000万~3000万单位，均分4次静脉滴注。滴注时每次量尽可能在一小时内滴完，以便产生有效血浓度。如患者对青霉素过敏，轻症可用红霉素，每日2g，分4次口服，或者每日1.5g静脉滴注；亦可用林可霉素每日2g口服、肌注或静脉滴注；好转后可口服SMZ-TMP，每日2次，每次2片，或头孢氨苄、头孢拉定0.5g，每6小时一次。重症患者还可改用其他第一代或第二代头孢菌素，如头孢噻吩，每日2~6g，分3次肌注或静脉注射，头孢唑啉每日2~4g，分2次静脉滴注或肌注。但头孢菌素有时与青霉素有交叉过敏性，用药前宜作皮肤过敏试验。氟喹诺酮类药物，如氧氟沙星，每日0.2~0.6g，分2次口服；环丙沙星0.25或0.5g，日服2次，或0.2g每日2次静脉滴注。口服方法，也甚有效。

抗菌药物疗程一般为 5~7 天，或在退热后 3 天停药。

二、支持疗法 病人应卧床休息，注意足够蛋白质、热量和维生素等的摄入。观测呼吸、心率、血压及尿量，注意可能发生的休克。有明显胸痛，可给少量止痛剂，如可待因 15mg 可予缓解。不用阿斯匹林或其他退热剂，以免大量出汗，脱水，且干扰真实热型，引起临床判断错误。鼓励饮水每日 1~2L，轻症患者不需常规静脉输液，确有失水者可输液，保持尿比重在 1.020 以下，血清钠保持在 145mmol/L 以下。由于发热使水分及盐类较多缺失，故一般用 1/4~1/2 生理盐水加 5% 葡萄糖水。中等或重症患者 ($\text{PaO}_2 < 8.0\text{kPa}$ 即 $< 60\text{mmHg}$ 或有紫绀) 应给氧；若呼吸衰竭进行性发展，须考虑气管插管、气管切开及机械呼吸。腹胀、鼓肠可用腹部热敷和肛管排气。如果有明显的麻痹性肠梗阻或胃扩张，应停止口服药物而用胃肠减压，直到肠蠕动恢复。烦躁不安、谵妄、失眠者可服安定 5mg 或水合氯醛 1~1.5g，不用抑制呼吸的镇静剂。

三、并发症的处理 用适当抗菌药物后，高热一般在 24h 内消退，或数日内逐渐下降。体温再升或 3 天后仍不退者，应考虑肺炎球菌的肺外感染，如脓胸、心包炎或关节炎等。持续发热的其他原因还有混杂细菌感染，药物热或存在其他并存的疾患。有肿瘤或异物阻塞支气管时，肺炎虽在治疗后消散，但阻塞因素未除，仍可再度出现肺炎。约 10%~20% 肺炎球菌肺炎伴发胸腔积液，不作胸部 X 线检查易被忽略。应抽出胸液作常规检查以明确其性质。肺炎治疗不当，可有 5% 并发脓胸，须积极排脓并局部加用青霉素。慢性包裹性脓胸应考虑外科肋间切开水封瓶闭式引流。

四、感染性休克的治疗 应注意以下几个方面。

1. 补充血容量 只有当血容量得到适当补充后，血管活性药物的作用才能有效地发挥。一般先输给低分子右旋糖酐或平衡盐液以维持血容量，减低血液粘稠度，预防血管内凝血。有明显酸中毒者，可加用 5% 碳酸氢钠。中心静脉压降低时， $< 0.49\text{kPa}$ ($< 5\text{cmH}_2\text{O}$) 可放心输液，达到 0.98kPa ($10\text{cmH}_2\text{O}$) 时输液应慎重。下列证据反映血容量已补足：口唇红润、肢端温暖、收缩压 $> 11.97\text{kPa}$ (90mmHg)、脉压差 $> 3.99\text{kPa}$ (30mmHg)、脉率 < 100 次/分、尿量 $> 30\text{ml/h}$ 、血红蛋白和血细胞压积恢复至基础水平。

2. 血管活性物质的应用 输液中加入适量血管活性药物(如多巴胺、异丙肾上腺素、间羟胺)，使收缩压维持在 $12\sim 13.33\text{kPa}$ ($90\sim 100\text{mmHg}$) 左右，然后逐渐减量。但感染性休克时，往往小血管强烈收缩，外周阻力增加，心输出量下降，致使组织血液灌流减少。故在补充血容量的情况下，血管扩张药 (α -受体阻滞剂苄胺唑啉， β -受体兴奋剂异丙基肾上腺素、多巴胺) 能改善微循环，使皮肤变暖，肤色变红，脉压差增宽。当休克并发肾功能衰竭时，可用利尿药；合并心衰时可酌用强心剂。

3. 控制感染 加大青霉素剂量，每日 400 万~1000 万单位静脉滴注；亦可用头孢唑啉，或 2~3 种广谱抗生素联用。对病因不明的严重感染(如败血症、脑膜炎)可单用头孢他定 (ceftazidime)、头孢曲松 (ceftriazone)，待确定病原菌后再作适当调整。

4. 糖皮质激素的应用 对病情严重，抗生素和血管活性药仍不能控制时，可静滴氢可的松 100~200mg 或地塞米松 5~10mg。

5. 纠正水、电解质和酸碱紊乱 输液不宜太快，以免发生心力衰竭和肺水肿。输新鲜血较库存血为好。随时监测和纠正钾、钠和氯紊乱以及酸、碱中毒。若血容量已补足而 24 小时尿量仍 $< 400\text{ml}$ 、比重 < 1.018 时，应考虑合并急性肾功能衰竭。对年老体弱和

原患慢性心肺疾病者应注意排痰，保持呼吸道通畅，以免诱发呼吸衰竭。

6. 补液过多过速或伴有中毒性心肌炎时易出现心功能不全，应减慢输液，用毒毛花甙 K 或毛花甙 C 静脉注射。

【预防】 避免淋雨受寒、疲劳、醉酒等诱发因素。对于老弱体衰和免疫功能减退者，如糖尿病、慢性肺病、慢性肝病、脾切除者，可注射肺炎免疫疫苗。

第二节 葡萄球菌肺炎

葡萄球菌肺炎 (staphylococcal pneumonia) 是由葡萄球菌所引起的急性肺部化脓性感染。病情较重，常发生于免疫功能已经受损的病人，如糖尿病、血液病 (白血病、淋巴瘤、再障等)、艾滋病、肝病、营养不良、酒精中毒以及原已患有支气管-肺病者。儿童患流感或麻疹时，葡萄球菌可经呼吸道而引起肺炎，若未予恰当治疗，病死率较高。皮肤感染灶 (疔、疖、毛囊炎、蜂窝组织炎、伤口感染) 中的葡萄球菌亦可经血循环而产生肺部感染，在肺内引起多处实变、化脓和组织破坏，终于形成单个或多发性肺脓肿。炎症消散较慢，细支气管往往受阻而伴发气囊肿，尤多见于儿童患者。脓肿可以溃破而引起气胸、脓胸或脓气胸，有时还伴发化脓性心包炎、脑膜炎等。

葡萄球菌为革兰染色阳性球菌，有金黄色葡萄球菌 (简称金葡菌) 和表皮葡萄球菌两类。前者可引起全身多发性化脓性病变，血浆凝固酶使细菌周围产生纤维蛋白，保护细菌不被吞噬。凝固酶阴性的葡萄球菌偶亦可致病。

本病起病多急骤，有高热、寒战、胸痛，痰为脓性，量多，带血丝或呈粉红色乳状。病情重笃者可早期出现周围循环衰竭。院内感染病例起病稍缓慢，但亦有高热、脓痰等。肺部 X 线显示肺段或肺叶实变，或呈小叶样浸润，其中有单个或多发的液气囊腔。X 线阴影的易变性是金葡菌肺炎的另一重要特征。

根据全身毒血症状、咳嗽、脓血痰、白细胞计数增高 (可高达 $50 \times 10^9/L$)，中性粒细胞比例增加，核左移并有毒性颗粒，X 线表现片状阴影伴有空洞和液平，已可作出初步诊断。确诊有赖于痰的阳性细菌培养。凝固酶阳性菌的致病力强。婴儿患者血培养阳性机会比成人多见。胞壁酸是存在于葡萄球菌外层的一种含磷的复杂多聚体，可刺激机体产生相应抗体，胞壁酸抗体测定有助于病原学诊断。

治疗应在早期将原发病灶清除引流，同时选用敏感抗菌药物。医院外感染的金葡菌肺炎，仍可用青霉素 G，每日 320 万单位分 4 次肌注 (轻症) 或每日 1000 万~2000 万单位分 4 次静脉滴注 (重症)。对于院内感染和部分院外发病者，多为凝固酶阳性的金葡菌，90% 以上产生青霉素酶，应投予耐酶的 β -内酰胺类抗生素，如苯唑西林 (新青 I，oxacillin)、氯唑西林 (cloxacillin)、或萘夫西林 (新青 II，nafcillin)。对青霉素耐药的菌株可能也对头孢菌素耐药，但仍可用头孢唑啉或头孢噻酚，每日 4~8g 静脉滴注。对甲氧西林亦耐药的金葡菌称甲氧西林耐药株 (MRSA) 可用万古霉素、利福平、SMZ-TMP、磷霉素、氟喹诺酮类以及丁胺卡那霉素治疗。万古霉素每日 1~2g 静脉滴注，副反应有静脉炎、皮疹、药物热、耳聋和肾损害等。口服奥格门丁 (augmentin，阿莫西林与克拉维酸复方制剂)，肌注或静滴添门丁 (timentin，替卡西林与克拉维酸复方制剂)、或优立新 (unasyn，氨苄西林与青霉烷砷的复方制剂)，亦都对产酶金葡菌有效，但这些药物昂贵，不能作为首选用药。并发脓胸、脑膜炎、心内膜炎以及肾、脑、心肌转移性脓肿时，

每日可用青霉素 1000 万~3000 万单位，分 4~6 次静滴，或用上述新青霉素，并对脓腔作适当引流。

第三节 克雷白杆菌肺炎

克雷白杆菌肺炎 (klebsiellar pneumonia) 亦称肺炎杆菌肺炎或 Friedländer 肺炎。是由肺炎克雷白杆菌 (klebsiella pneumoniae) 引起的急性肺部炎症，多见于老年、营养不良、慢性酒精中毒、已有慢性支气管-肺疾病和全身衰竭的患者。

肺炎克雷白杆菌为革兰阴性杆菌，常存在于人体上呼吸道和肠道，当机体抵抗力降低时，便经呼吸道进入肺内而引起大叶或小叶融合性实变，以上叶较为多见。病变中渗出液粘稠而重，致使叶间隙下坠。细菌具有荚膜，在肺泡内生长繁殖时，引起组织坏死、液化、形成单个或多发性脓肿。病变累及胸膜、心包时，可引起渗出性或脓性积液。病灶纤维组织增生活跃，易于机化；纤维素性胸腔积液可早期出现粘连。在院内感染的败血症中，克雷白杆菌以及绿脓杆菌和沙雷菌等均为重要病原菌，病死率较高。

本病较多见于中年以上男性病人，起病急剧，有高热、咳嗽、痰量多和胸痛，可有紫绀、气急、心悸，约半数患者有畏寒，可早期出现休克。临床表现类似严重的肺炎球菌肺炎，但痰呈粘稠脓性、量多、带血，灰绿色或红砖色、胶冻状，但并非全部病例皆如此典型。X 线显示肺叶或小叶实变，有多发性蜂窝状肺脓肿，叶间隙下坠。克雷白杆菌肺炎虽只占细菌性肺炎的 2% 左右，但病死率高 (约 30%)。

老年体衰患者有急性肺炎、中毒性症状严重、且有血性粘稠痰者须考虑本病。确诊有待于痰的细菌学检查，并与葡萄球菌、结核菌以及其他革兰阴性杆菌所引起的肺炎相鉴别。年老、白细胞减少、菌血症及原有严重疾病患者预后较差。

及早使用有效抗生素是治愈的关键。首选氨基甙类抗生素，如庆大霉素、卡那霉素、妥布霉素、丁胺卡那霉素，可肌注、静滴或胸腔内用药。重症宜加用头孢菌素如头孢孟多 (cefamandole)、头孢西丁 (cefoxitin)、头孢噻肟 (cefotaxime) 等。哌拉西林 (piperacillin)，美洛西林 (mezlocillin) 与氨基甙类联用、以及氧氟沙星疗效亦佳。部分病例使用氯霉素、四环素及 SMZ-TMP 亦有效。重症多有肺组织损伤，慢性病例有时需行肺叶切除。机体已因其他疾病而免疫力降低的病人容易发生菌血症。当混有其他革兰阴性菌感染时，预后更差。

第四节 其他常见革兰阴性杆菌肺炎

医院内获得肺炎多为革兰阴性杆菌所引起，包括肺炎杆菌、绿脓杆菌、流感嗜血杆菌、大肠杆菌等，均为需氧菌，在机体免疫力减损时易于发病。住院病人使用机械呼吸、湿化器、雾化器和各种导管亦可招致细菌感染。此外，肺外感染灶可因形成菌血症而将致病菌传播到肺部。

肺部革兰阴性杆菌感染的共同点在于肺实变或病变融合，组织坏死后容易形成多发性脓肿，一般双侧肺下叶多受累；若波及胸膜，则可引起胸膜渗液或脓胸。

从痰或血中培养出致病菌才能作病原学确诊。痰液采集后须在 10min 内接种培养，多次培养出同一种细菌，或作痰定量培养则临床诊断意义更大。为了避免口腔常存菌的污染，可用塑料导管经环甲膜从气管内吸痰，或用纤支镜从下呼吸道吸痰及通过防污染

毛刷取样作细菌培养。血清抗体测定有助于诊断。绿脓杆菌肺炎时血清绿脓杆菌凝集试验可呈阳性。治疗革兰阴性杆菌肺炎之前应作细菌的敏感试验，以便选用有效药物。院内感染的重症肺炎患者在未明确致病菌之前，可试用氨基甙类抗生素加半合成青霉素或头孢菌素（院外感染病例可先试用青霉素 G 或氨苄西林，因革兰阳性球菌感染机会较多）。

绿脓杆菌肺炎病死率高达 80%，适当联合使用抗生素可使之降至 50%。一般先用半合成青霉素加氨基甙类抗生素。羧苄西林（carbenicillin）每日 20~30g 静滴、磺苄西林（sulbenicillin）或呋苄西林（furbenicillin）每日 8~12g 静滴，替卡西林（ticarcillin）每日 10~18g 静滴。与一种氨基甙类抗生素（庆大霉素每日 16~24 万单位、或妥布霉素每日 240~320mg）并用效果甚好。对妥布霉素耐药者，可改用丁胺卡那霉素（amikacin）每日 0.2~0.4g，分 2 次肌注，若耐药，其他半合成青霉素也可选用，如哌拉西林（piperacillin）每日 8~12g 静滴，以及苯咪唑组青霉素（mezlocillin）等。这些新青霉素对许多产生 β -内酰胺酶的革兰阴性杆菌有效。新青霉素与氨基甙类抗生素合用可减少耐药性的产生。第三代头孢菌素如头孢哌酮（cefoperazone）、头孢他定（ceftazidime）对绿脓杆菌有效，可与氨基甙类抗生素联用。

治疗流感嗜血杆菌肺炎，首选氨苄西林（每日 4~6g，分次静滴）；但鉴于对此药耐药菌株日渐增多，故宜先与氯霉素（每日 1~2g）联用，待检验证明细菌不产生 β -内酰胺酶时，就单用氨苄西林（每日 12g 静滴）。红霉素与氨基甙类抗生素与上述药物联用亦有协同作用。当感染严重，且细菌对以上两种药物均已耐药时，可选用第三代头孢菌素，如头孢呋辛、头孢塞肟（cefotaxime），或拉氧头孢（moxalactam）。

治疗肠杆菌科细菌肺炎（如大肠杆菌、产气杆菌、阴沟杆菌等引起）时，亦应参考其药敏试验选用药物。一般采用氨苄西林（每日 8~12g）、羧苄西林（每日 8~12g），并

脓性。也可有恶心、呕吐和水样腹泻。严重者有神经精神症状，如感觉迟钝、谵妄，并可出现呼吸衰竭和休克。

X线显示肺炎早期为外周性斑片状肺泡内浸润，继而肺实变，下叶较多见，单侧或双侧，病变进展迅速，还可伴有胸腔积液。

支气管抽吸物、胸液、支气管肺泡灌洗液作 Giemsa 染色可以查见细胞内的军团杆菌。这些标本用直接免疫荧光抗体和基因探针检测可呈阳性。应用 PCR 技术扩增杆菌基因片段，能够快速诊断。间接免疫荧光抗体检测、血清试管凝集试验及血清微量凝集试验时，前后两次抗体滴度呈 4 倍增长，分别达 1:128、1:64 或更高者，均可诊断。此外，尿液 ELISA 法检测细菌可溶性抗原，亦具有较高特异性。血白细胞多超过 $10 \times 10^9/l$ ，中性粒细胞核左移，有时伴有肾功能损害。动脉血气分析可提示低氧血症。

治疗首选红霉素，每日 1~2g，分 4 次口服，重症以静脉给药，用药 2~3 周。可以加用利福平，每日 10mg/kg 一次口服；多西环素每日 200mg，一次口服，疗程 3 周以上，否则易复发。氨基甙类和青霉素、头孢菌素类抗生素对本病无效。

第六节 厌氧微生物所致肺炎

成人咽喉部的分泌物每毫升有 10^7 需氧菌和 10^8 厌氧菌，包括消化链球菌、产黑色素拟杆菌、梭形杆菌和产气荚膜梭状芽孢杆菌等。厌氧菌多与其他病原体在肺部形成混合感染。致病的厌氧球菌革兰染色阳性；厌氧杆菌和梭形杆菌革兰染色阴性。在厌氧条件下作致病菌的培养才能生长。卫生不良的口腔，通常有厌氧微生物寄生，在熟睡、昏迷或麻醉情况下能被吸入下呼吸道而引起肺炎。扁桃体炎、女性生殖道和一些肠道炎症穿孔等，主要的污染菌群可能有厌氧菌，随着血行播散到肺，亦能引起肺部感染。

肺部厌氧菌感染多呈坏死性，可形成脓肿及脓胸、脓气胸。临床上有高热、软弱、消瘦、贫血和杵状指。痰奇臭，似臭蛋味，为其临床特点。有肺实变和胸腔积液体征。血白细胞总数及中性粒细胞增多。X线显示支气管肺炎或同时伴有脓胸、胸腔积液等征象。

青霉素 G 对革兰染色阳性厌氧菌有效，每日 600 万~1000 万单位，分 4 次静滴，但脆弱类杆菌则多耐药。克林霉素 (clindamycin) 对各种厌氧菌均有效。甲硝唑每日 400mg 分 2 次口服，或静脉滴注，5~7d 为一疗程，对厌氧菌亦很有效。还可用氯霉素、阿洛西林、美洛西林治疗。院内感染病人多为混合感染，应与氨基甙类抗生素联用。

第七节 肺炎支原体肺炎

肺炎支原体肺炎 (mycoplasmal pneumonia) 是由肺炎支原体 (*Mycoplasma pneumoniae*) 所引起的呼吸道感染，有咽炎、支气管炎和肺炎。肺炎支原体是能在无细胞培养基上生长的最小微生物之一，平均直径 125~150 μ m，无细胞壁，能在含有血清蛋白和甾醇的琼脂培养基上生长，2~3 周后菌落呈煎蛋状，当中较厚，周围低平。支原体经口、鼻的分泌物在空气中传播，引起散发的呼吸道感染或者小流行。

本病约占非细菌性肺炎的 1/3 以上，或各种原因引起的肺炎的 10%。常于秋季发病。病人中儿童和青年人居多，婴儿有间质性肺炎时应考虑支原体肺炎的可能性。

病变从上呼吸道开始，有充血、单核细胞浸润，向支气管和肺蔓延，呈间质性肺炎或斑片状融合性支气管肺炎。一般起病缓渐，有乏力、咽痛、咳嗽、发热、纳差、肌痛

等。半数病例无症状。X线显示肺部多种形态的浸润影，呈节段性分布，以肺下野为多见，有的从肺门附近向外伸展。支气肺炎可在3~4周自行消散。儿童可并发鼓膜炎和中耳炎，伴有血液（急性溶血、血小板减少性紫癜）或神经（周围性神经炎、脑膜炎等）等并发症或雷诺现象（受冷时四肢间歇苍白或紫绀并感疼痛）时，则病程延长。早期使用适当的抗生素可以减轻症状，缩短病程至7~10天。

周围血白细胞总数正常或稍增多，以中性粒细胞为主。起病后2周，约2/3病人冷凝集试验阳性，滴定效价大于1:32，特别是当滴度逐步升高时，有诊断价值。约半数病人对链球菌MG凝集试验阳性。诊断的进一步证实有赖于血清中支原体IgM抗体的测定（酶联免疫吸附试验最敏感，免疫荧光法特异性强，间接血凝法较实用）。抗原检测可用PCR法，但试剂药盒还有待改进，以提高敏感性和特异性。

本病轻型须与病毒性肺炎、军团菌肺炎相鉴别。病原体分离阳性和血清学试验对鉴别诊断很有帮助。周围血嗜酸粒细胞正常，这与嗜酸粒细胞增多性肺浸润亦有所鉴别。治疗首选红霉素0.3g，每日4次，亦可用四环族抗生素。

第八节 肺部真菌感染

真菌与细菌不同，前者可像哺乳动物细胞，有细胞核、核膜和染色体，而细菌只有单个染色体，并无真正的细胞核和核膜。真菌可有性或无性繁殖，各种孢子具有其分类学特征。真菌存在于自然界可为一种形状，而在受染宿主内则形态可以异样。放线菌介于细菌与真菌之间，其分支菌丝似真菌，但能分裂成革兰染色阳性的杆菌或球菌样体；奴卡菌抗酸染色像结核菌，而且无细胞结构，对抗真菌药物不敏感，而对噬菌体和抗细胞药物敏感，又像似细胞。

有些真菌感染具有地方性差异。种族和内分泌因素也可能有一定影响。健康人体对真菌具有较强的抵抗力，在下列条件真菌可进入肺部，并引起肺部真菌感染。真菌多在土壤生长，孢子飞扬空气中，可吸入肺部（外源性），例如曲菌、奴卡菌、隐球菌、荚膜组织胞浆菌。有些真菌为口腔寄生菌，当机体免疫力下降（如糖尿病）可引起肺部感染，例如念珠菌为口腔、皮肤、肠道和阴道的寄生菌；放线菌为口腔龋齿寄生菌。体内其他部位真菌感染还可经淋巴或血液循环到肺部，例如颈部、膈下病灶中的放线菌，这些都是继发性肺部真菌病。静脉高营养疗法的中央静脉插管如保留时间长，高浓度葡萄糖虽不适合细菌生长，但白色念珠菌能生长，可引起念珠菌败血症。

近年来由于抗生素、激素、细胞毒性药物和免疫抑制剂的广泛应用，肺真菌感染病例有逐渐增多趋势。病理改变可有过敏、化脓性炎症反应或形成慢性肉芽肿。X线表现多种多样，无特征性，可为支气管肺炎、大叶性肺炎或弥漫性小结节，乃至肿块状阴影。诊断主要依靠培养结果的真菌形态学辨认。血清学试验、抗原皮试只供参考。目前尚无很理想的药物，两性霉素B对多数肺部真菌仍为有效药物，但由于其副反应较多，使其应用受到限制。其他药物尚有氟胞嘧啶、米康唑、酮康唑、氟康唑、制霉菌素等也可选用。临床所见真菌肺炎常继发于大量广谱抗生素、肾上腺皮质激素、免疫抑制剂等的应用，也可因体内留置导管而诱发。因此，医务人员应注意预防，这比治疗更为重要。本节重点阐述临床较常见的肺念珠菌病和肺曲菌病。

肺念珠菌病

肺念珠菌病 (candidiasis 或 moniliasis) 是由白色念珠菌或其他念珠菌所引起, 临床上有二种类型, 也是病程发展中的两个阶段。

一、支气管炎型 有类似慢性支气管炎症状, 咳嗽, 咳粘液性痰, 有时呈乳白色, 多不发热。X 线显示两肺中下野纹理增粗。

二、肺炎型 类似急性肺炎, 发热、畏寒, 咳白色粘液痰, 有酵臭味, 亦可呈胶冻状, 有时咯血、气急。X 线显示支气管肺炎样阴影, 两肺中下野有弥漫点状或小片状阴影, 亦可呈大片肺炎阴影, 时有变化起伏, 还可有多发性脓肿。少数病例可并发渗出性胸膜炎。

健康人痰中约有 10%~20% 可以查见念珠菌。诊断肺念珠菌病, 要求连续 3 次以上痰培养有白色念珠菌生长, 涂片可以查见菌丝, 或经动物接种证明有致病力。在念珠菌败血症时, 血、尿和脑脊液培养可阳性。

为了排除寄生于咽喉部的念珠菌污染, 留痰标本时应先用 3% 双氧水含漱数次, 不用头一两口痰, 而取以后痰标本, 新鲜送作培养。亦可取支气管镜或气管导管吸出液送检。要注意勿使痰液在室温存放太久, 否则亦会有菌丝体生长。

轻症患者在停止诱发本病原因 (如广谱抗生素、激素、免疫抑制剂和体内放置的导管) 后, 常能自行好转。重症则需用两性霉素 B 治疗, 先每日 0.1mg/kg 溶于 5% 葡萄糖水中缓慢避光静滴, 每日增加 5mg, 至每日 30~40mg (不超过 50mg), 维持治疗 1~3 个月, 总剂量 1~2g。滴流中加用肝素有助于防止血栓性静脉炎。药物副反应有肾、肝功能损害, 心律不齐, 心痛, 消化道不适以及寒颤、发热等, 应注意观察。亦可加用氟胞嘧啶, 每日口服 50mg/kg, 1~3 个月。副反应有胃肠道不适, 药物热, 骨髓受抑制和肝功能损害, 单用时白色念珠菌容易产生耐药性。氟康唑每日顿服 50mg, 必要时可增至每日 100~200mg, 亦可先静脉滴注, 病情稳定后改为口服。酮康唑每日口服 0.2~0.4g, 偶有肝功能减损, 较长期服用者应定期检查肝功能。咪康唑亦具广谱抗菌作用, 每日 600~1200mg 分 2~3 次溶于 5% 葡萄糖液 250ml 于 1~2 小时滴完, 疗程 2~6 周或更长。

肺曲菌病

肺曲菌病 (pulmonary aspergillosis) 主要由烟曲菌 (*aspergillus fumigatus*) 引起。该菌常寄生在上呼吸道, 只有在慢性病患者机体免疫力降低时才能致病。

空气中到处有曲菌孢子, 在秋冬和阴雨季节, 当储藏的谷草发热霉烂时更多。吸入曲菌孢子不一定致病, 大量吸入才能引起急性气管-支气管炎或肺炎。本病常继发于肺部已有疾病, 如支气管囊肿、支气管扩张、肺炎、肺脓肿等。

曲菌的内毒素使组织坏死, 病灶为浸润性、实变、支气管周围炎或粟粒状弥漫性病变。临床上有四种类型。

一、支气管-肺炎型 曲菌菌丝在支气管粘膜上生长, 但不侵入管壁。粘膜炎症轻微, 有咳嗽、咳痰 (痰可呈棕黄色)、低热等。如侵蚀肺组织, 则可引起局限性的曲菌肉芽肿或肺炎、肺脓肿。

二、变态反应性曲菌病 对曲菌过敏者吸入大量孢子后, 阻塞小支气管, 引起短暂

性肺不张，也可引起远端肺部出现反复游走性浸润。患者畏寒、发热、乏力、有刺激性咳嗽，咳棕黄色脓痰，有时带血。痰中有大量嗜酸粒细胞和曲菌丝。烟曲菌培养阳性。患者有显著哮喘，周围血嗜酸粒细胞增多。

三、曲菌球 曲菌寄生在肺部慢性疾病所伴有的空腔内（如肺囊肿、支气管扩张、肺结核空洞中）繁殖、储积，与纤维蛋白和粘膜细胞凝聚形成曲球，在X线下可见在原有的慢性空洞内有一团球影，随体位改变而在空腔内移动。曲菌球不侵犯组织，不引起病人全身症状，只是有刺激性咳嗽，有时可反复咯血。由于曲菌球与支气管多不连通，故痰不多，痰中亦常无曲菌发现。

四、继发性肺曲菌病 重病者（如白血病、淋巴瘤）的终末阶段，以及使用广谱抗生素、免疫抑制药物或各种原因导致机体免疫力低下者，肺部所伴曲菌感染是局限性肉芽肿或广泛化脓性肺炎，伴脓肿形成。病灶呈急性凝固性坏死，伴坏死性血管炎、血栓和菌栓，甚至播及胸膜、脑膜、肝、脾等全身脏器，预后很差。

诊断肺曲菌病除职业史、临床表现和X线检查外，确诊有赖于培养和组织学检查。多次痰涂片或经纤支镜刷检取样，可以见到菌丝和直径约 $2\sim 3\mu\text{m}$ 的圆形棕色或暗绿色孢子，顶端膨大如菊花状。培养出现灰绿色芽生菌落，镜检证实有分孢子和成链的孢子。变态反应型者痰内还可见大量嗜酸性粒细胞。用曲菌浸出液作抗原皮试，变态反应型病人有速发型反应，提示有IgE抗体存在。血清沉淀试验（存在IgG抗体，Ⅱ型变态反应）或琼脂扩散试验对本病诊断亦有帮助。

治疗化脓性肺炎和血播性曲菌病亦采用两性霉素B，也可采用氟胞嘧啶或羟苄巴脒（hydroxystilbamidin）。变态反应型曲菌病可加用糖皮质激素、支气管解痉剂。曲菌球病灶局限且反复大量咯血者可行手术切除，因抗真菌药物效果不佳。

第九节 艾滋病并发肺部感染

获得性免疫缺陷综合征（艾滋病，AIDS）或人体免疫缺陷病毒（HIV）感染时，T淋巴细胞受损（抑制型 T_s 细胞增多，辅助型 T_H 细胞减少、功能不足），容易继发感染。有些国家和地区以卡氏肺孢子虫（*Pneumocystis carinii*, PC）和巨细胞病毒感染为多见，其次为非典型分支杆菌感染；而在发展中国家，则以肺结核（见肺结核节）最为常见。本段主要阐述PC所引起的肺炎。

肺孢子虫肺炎（*Pneumocystis carinii* pneumonia, PCP）是由肺孢子虫（PC）所引起，原虫寄生在肺泡内，成虫粘附于肺泡上皮，当宿主免疫缺陷时，便引起肺炎。其他伴有免疫缺陷的疾病，如白血病、淋巴瘤、恶性肿瘤、器官移植或使用抗癌化疗药、肾上腺皮质激素等免疫抑制剂者，亦可继发PCP。

病理检查显示肺泡间隔细胞浸润（乳幼儿以浆细胞为主，儿童及成人患者以淋巴细胞为主，亦可见巨噬细胞或嗜酸粒细胞），致使肺泡间隔增厚，肺泡上皮增生，导致肺泡-毛细血管阻滞，肺泡腔扩大，充满泡沫样蜂窝状物质，内含虫体及其崩解物、脱落上皮细胞等。在病灶内孢子虫常与巨细胞病毒、真菌、分支杆菌、弓形体等并存。

AIDS病人在肺脏受侵前数周或数月，即有全身性非特异性症状，如发热、乏力、纳差、腹泻、消瘦等。PCP起病缓渐，呼吸道症状表现为干咳，呼吸急促，呈进行性加重，有鼻翼煽动、脉速、紫绀等，视网膜可有棉絮状斑点，肺底部可闻及干湿啰音。部分患

者口腔有念珠菌感染和疱疹病毒所引起的肛周溃疡。起病一周后，X线胸片显示双肺间质弥漫性条索状、斑点颗粒状阴影，自肺门向外周扩散，后来融合成结节云雾状。肺尖和肺底较少累及。肺门淋巴结可因合并真菌或隐球菌感染而增大。肺内可有薄壁空洞，伴发气胸或胸腔积液。这些肺部X线征象并无特异性，少数患者肺部X线正常。

周围血白细胞计数正常或稍增高，嗜酸粒细胞可增多。肺功能检查CO弥散量、潮气量和肺总量下降。血气分析常有低氧血症，PaCO₂正常或稍低。若未治疗，多死于呼吸衰竭。

本病诊断主要靠检出病原体。呼吸道分泌物涂片检出率甚低，可超声雾化导痰检查。纤支镜灌洗液沉淀病原体检出率约60%~80%，支气管肺泡灌洗液或经纤支镜活检标本阳性率可达90%。必要时，经皮肺穿刺或开胸肺活检以明确诊断。标本可用Giemsa、快速焦油紫等法染色。血清抗原、抗体检查临床使用价值不大，而支气管肺泡灌洗液、肺组织活检标本、切片或印片以单克隆抗体检测可以提高检出敏感性，但价昂且特异性不够高。利用克隆化的PC的DNA片段作诊断性探针检测，则有较高特异性和敏感性。已确诊HIV感染或AIDS病人伴有前述临床、X线及实验室资料，可以作出诊断。

迄今AIDS尚无特效治疗，其肺部感染的治疗与一般机会感染相同，包括支持疗法，如吸氧，纠正水及电解质平衡紊乱，输血等。治疗PCP首选喷他脒(pentamidine) 4mg/kg·d，肌注或静滴，疗程2周。注射局部可有硬结或血肿，若用大剂量可引起肾、胰腺损害，荨麻疹等。静滴该药副反应有血压下降、出汗、呼吸急促、心悸、胸闷、眩晕、恶心、呕吐。PCP还可用复方新诺明(SMZ100mg/kg，TMP20mg/kg)分2次静脉滴注。SMZ-TMP副反应有白细胞减少、发热、皮疹和肝毒性。此外，还可用氯林可霉素(首剂0.6g静滴，继以0.3~0.45g，每日4次口服)。

(王宪林)

第八章 肺 脓 肿

肺脓肿(lung abscess)是由于多种病原菌引起的肺部化脓性感染，早期为肺组织的感染性炎症，继而坏死、液化、外周有肉芽组织包围形成脓肿。临床特征为高热、咳嗽，脓肿破溃进入支气管后咳出大量脓臭痰。X线显示含气液平的空腔。多发生于壮年，男多于女。自抗生素广泛应用以来，发病率有明显降低。

【病因和发病机制】 急性肺脓肿感染的细菌一般与口腔、上呼吸道的常存细菌相一致，包括需氧、兼性厌氧和厌氧细菌。近十多年来，由于厌氧菌培养技术的进步，急性吸入性肺炎与肺脓肿的厌氧菌感染达85%~94%。有报导纯属厌氧菌感染的肺脓肿占58%；需氧与厌氧菌混合感染占42%。较重要的厌氧菌有豚链球菌、豚球菌、核粒梭形杆菌，产黑色素杆菌、口腔炎杆菌和韦荣球菌等；常见的需氧和兼性厌氧菌为肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、克雷白杆菌、大肠杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌等。

根据感染途径，肺脓肿可分为以下类型。

一、吸人性肺脓肿 病原体经口、鼻咽腔吸入为肺脓肿发病的最主要原因。正常情况下，呼吸道有灵敏的咳嗽反射，可以防止误吸。但当有扁桃体炎、鼻窦炎、凿槽脓

或龋齿等脓性分泌物；口腔、鼻、咽部手术后的血块，齿垢或呕吐物等，在神志昏迷、麻醉等情况下，或由于受寒、极度疲劳等诱因的影响，全身免疫与呼吸道防御功能降低，在深睡时可将各种污染物经气管被吸入肺内，造成细支气管阻塞，病原菌繁殖而发病。吸入性肺脓肿常为单发性，其发病部位与解剖结构和部位有关。右总支气管较陡直，且管径较粗大，吸入物易吸入右肺。在仰卧位时，好发于上叶后段或下叶背段；坐位时误吸，好发于下叶后基底段；右侧位时，则好发于右上叶前段或后段形成的腋亚段。

二、继发性肺脓肿 在某些细菌性肺炎、支气管扩张、支气管囊肿、支气管肺癌、肺结核空洞等继发感染所致的继发性肺脓肿；肺部邻近器官化脓性病变，如膈下脓肿、肾周围脓肿、脊柱脓肿、或食管穿孔感染穿破至肺所形成肺脓肿；要注意的是阿米巴肝脓肿好发于右肝顶部，易穿破膈至右肺下叶，形成阿米巴肺脓肿。

三、血源性肺脓肿 因皮肤外伤感染、痈疖、骨髓炎所致的败血症，脓毒菌栓经血行播散到肺，引起小血管栓塞、炎症、坏死而形成肺脓肿。常为两肺外周部的多发性病变。致病菌以金黄色葡萄球菌为常见。

【病理】 细支气管受感染物阻塞、小血管炎性栓塞，肺组织化脓性炎症、坏死，形成肺脓肿，继而坏死组织液化破溃到支气管，脓液部分排出，形成有液平的脓腔，空洞壁表面常见残留坏死组织。镜检示急性肺脓肿有大量中性粒细胞的浸润，伴不等量的大单核细胞，有向周围扩展的倾向，甚至超越叶间裂，延及邻接的肺段。若脓肿靠近胸膜，可发生局限性纤维蛋白性胸膜炎，发生胸膜粘连；如张力性脓肿，破溃到胸膜腔，则可形成脓气胸。急性肺脓肿经积极抗生索的治疗，若气道通畅，则脓液经气道排出，而脓腔逐渐消失。

慢性肺脓肿是由于急性期治疗不彻底，或支气管引流不畅，大量坏死组织残留脓腔，脓腔壁纤维母细胞增生，肉芽组织使脓腔壁增厚。在肺脓肿形成过程中，坏死组织中残存的血管失去肺组织的支持，管壁损伤部分可形成血管瘤，此为反复中，大量咳血的病理基础。腔壁表面肉芽组织血管较丰富，亦可引起咳脓血痰或小量咯血。肺脓肿的上述病理改变可累及周围细支气管，致其变形或扩张。临床上对3月~6月或更久不能愈合的脓肿称之为慢性肺脓肿。

【临床表现】 急性肺脓肿患者中，有70%~90%的病例为急性起病，且多数有齿、口咽部的感染灶、或手术、劳累、受凉等病史。患者感畏寒、高热，体温达39~40℃，伴有咳嗽、咳粘液痰或粘液脓性痰。炎症累及胸膜可引起胸痛，且与呼吸有关。病变范围大，会出现气急。同时还有精神不振、全身乏力、食欲减退等全身毒性症状。如感染不能及时控制，于发病的10~14天，突然咳出大量脓臭痰及坏死组织，每日可达300~500ml。臭痰多系厌氧菌感染所致。约有1/3病人有不同程度的咯血，偶有中、大量咯血而突然窒息致死。一般在咳出大量脓痰后，体温明显下降，全身毒性症状随之减轻，数周内一般情况逐渐恢复正常。部分病人缓慢发病，有一般的呼吸道感染症状，如咳嗽、咳脓痰和咳血，伴高热、胸痛等。

肺脓肿破溃到胸膜腔，有突发性的胸痛、气急，出现脓气胸。

慢性脓胸患者常有咳嗽、咳脓痰、反复发热和反复咯血，可有贫血、消瘦等表现。

血源性肺脓肿多先有原发病灶引起的畏寒、高热等全身脓毒血症的表现。经数日或数周后才出现咳嗽、咳痰，痰量不多，极少咯血。

体征与肺脓肿的大小、部位有关。病变较小或位于肺脏深部，多无异常体征；病变较大，脓肿周围有大量炎症，叩诊呈浊音或实音，因气道不畅使呼吸音减低，有时可闻及湿啰音；并发胸膜炎时，可闻及胸膜摩擦音或胸腔积液的体征。慢性肺脓肿常有杵状指（趾）。血源性肺脓肿体征大多阴性。

【实验室检查】 急性肺脓肿血白细胞总数达 $(20\sim 30)\times 10^9/L$ ，中性粒细胞在 90% 以上，核明显左移，常有毒性颗粒。典型咳出的痰呈脓性、黄绿色，可夹血，留置分层。慢性患者的血白细胞可稍升高或正常，红细胞和血红蛋白减少。

痰细菌学检查：经口咳出的痰很易被口腔常存菌污染；咳出的痰液应及时作培养，不然则污染菌在室温下大量繁殖，难以发现致病菌，且接触空气后厌氧菌消亡，均会影响细菌培养的可靠性。所以急性肺脓肿的脓痰直接涂片染色可见很多细菌，如 α -溶血链球菌、奈瑟球菌等口腔常存的不致病菌；即使发现肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、肠源革兰染色阴性杆菌、绿脓杆菌等，不一定就是肺脓肿的致病菌。环甲膜穿刺以细导管在较深处吸取痰液，可减少口腔杂菌污染的机会。采用经纤维支气管镜双套管防污染毛刷，采取病灶痰液，作涂片染色检查和需氧、厌氧菌培养，则能明确其致病菌。痰液检查应争取在采用抗生素前进行。细菌的药物敏感试验有助于选择有效抗生素。

并发脓胸时，胸脓液的需氧和厌氧菌培养较痰液更可靠。急性原发性肺脓肿不常伴菌血症，所以血培养对诊断帮助不大；而对血源性肺脓肿患者的血培养可发现致病菌。

【X 线检查】 吸入性肺脓肿早期为化脓性炎症阶段，X 线呈大片浓密模糊浸润阴影，边缘不清，或为团片状浓密阴影，分布在一个或数个肺段。脓肿形成后，脓液经支气管排出，脓腔出现圆形透亮区及液平面，其四周被浓密炎症浸润所环境。吸收恢复期、经脓液引流和抗生素治疗后，肺脓肿周围炎症先吸收，逐渐缩小至脓腔消失，最后仅残留纤维索阴影。慢性肺脓肿脓腔壁增厚，内壁不规则，有时呈多房性，周围有纤维组织增生及邻近胸膜增厚，肺叶收缩，纵隔可向患侧移位。

并发脓胸时，患侧胸部呈大片浓密阴影；若伴发气胸则可见到液平面。

侧位 X 线检查可明确肺脓肿的部位及范围大小，有助于作体位引流和外科手术治疗。

支气管造影术通常用于慢性肺脓肿疑有并发支气管扩张者。

血源性肺脓肿，病灶分布在一侧或二侧，呈散在局限炎症块，或边缘整齐的球形病灶，中央有小脓腔和液平。炎症吸收后，亦可能有局灶性纤维化或小气囊后遗阴影。

【纤支镜检查】 有助于发现病因和及时治疗。如见异物，应取出异物以利气道引流通畅；疑为肿瘤阻塞，则可作病理活检诊断，并应经纤支镜导管尽量接近脓腔，加强脓液吸引和病变部位注入抗生素，以提高疗效与缩短病程。

【诊断和鉴别诊断】 对有口腔手术、昏迷呕吐或异物吸入后，突发畏寒、高热、咳嗽和咳大量脓臭痰等病史的患者，其血白细胞总数及中性粒细胞显著增高，X 线示浓密的炎性阴影中有空腔、液平，作出急性肺脓肿的诊断并不困难。有皮肤创伤感染，疖、痈等化脓性病灶，伴发热不退、咳嗽、咳痰等症状，X 线胸片示两肺多发性小脓肿，可诊断为血源性肺脓肿。痰、血培养，包括厌氧菌培养以及药物敏感试验，对确定病因诊断、指导抗菌药物的选用有重要价值。

肺脓肿应考虑与下列疾病相鉴别。

一、细菌性肺炎 早期肺脓肿与细菌性肺炎在症状和 X 线胸片表现很相似，但常见的肺炎链球菌肺炎多伴有口唇疱疹、铁锈痰，不会有大量脓臭痰；X 线胸片示肺叶或段性实变，或呈片状淡薄炎症病变，边缘模糊不清，没有空腔形成。

二、空洞性肺结核继发感染 空洞性肺结核为一慢性病，常有呼吸道和全身症状，而无严重急性毒性症状和咳大量脓臭痰，痰中找到结核菌可确诊。但在并发化脓性细菌感染时，可出现急性感染症状和咳较多脓痰，由于化脓性细菌大量繁殖痰中难以检出结核菌。如患者过去无典型的慢性结核病史和临床表现，易将结核性空洞继发感染误诊为肺脓肿。所以要细心地询问病史和辨认 X 线胸片有无慢性结核病的病理性改变，对诊断结核性空洞有帮助。如一时不能鉴别，可按急性肺脓肿治疗控制急性感染后，胸片可显示纤维空洞及周围多形性的结核病变。痰结核菌可阳转。

三、支气管肺癌 支气管肺癌阻塞支气管常引起远端肺化脓性感染，但形成肺脓肿的病程相对较长，因有一个逐渐阻塞的过程，毒性症状多不明显，脓痰量亦较少。阻塞性感染由于支气管引流不畅，抗生素不易控制炎症和发热，因此在 40 岁以上出现肺局部反复感染、且抗生素疗效差的患者，要考虑有支气管肺癌所致阻塞性肺炎可能，应常规作纤支镜检查，以明确诊断。支气管鳞癌病变可发生坏死液化，形成空洞，但一般无毒性或急性感染症状。X 线胸片示空洞壁较厚，多呈偏心空洞，残留的肿瘤组织使内壁凹凸不平，空洞周围亦少炎症浸润，肺门淋巴结可能肿大，故不难与肺脓肿区分。经纤支镜肺组织活检，或痰液中找到癌细胞，肺癌的诊断得以确立。

四、肺囊肿继发感染 囊肿继发感染时，其周围肺组织有炎症浸润，囊肿内可见液平，但炎症反应相对轻，无明显中毒症状和咳较多脓痰。当感染控制，炎症吸收，应呈现光洁整齐的囊肿壁。如有以往的 X 线片作对照，诊断更容易。

【治疗】 急性肺脓肿的治疗原则是抗菌和痰液引流。

急性肺脓肿的感染细菌包括厌氧菌，一般均对青霉素敏感，在病程一个月内的患者，经积极抗生素治疗，治愈率可达 86%。肺脓肿的致病厌氧菌中，仅脆弱类杆菌对青霉素不敏感，而对林可霉素、克林霉素和甲硝唑敏感。青霉素可根据病情，一般 120 万~240 万 u/d，病情严重者可用 1000 万 u/d 静脉滴注，以提高坏死组织中的药物浓度。体温一般在治疗 3~10 天内降至正常，然后可改为肌注。如青霉素疗效不佳，改用林可霉素 1.8g/d 静脉滴注，或克林霉素 0.3g，口服，一日 4 次。或甲硝唑 0.4g，每日 3 次口服或静脉注射。抗生素如有效，宜持续 8~12 周，直至 X 线上空洞和炎症的消失，或仅有少量稳定的残留纤维化。

在全身用药的基础上，可加用抗生素药物局部治疗。如用青霉素 30 万单位稀释在 5~10ml 生理盐水中，先作 4% 普罗卡因，或 2% 的普罗卡因局部麻醉，随后经鼻导管或环甲膜穿刺滴注抗生素至气管内，按脓肿部位取适当体位静卧 1 小时，每日 1 次。有条件时，可经纤支镜在 X 线透视下，将细支气管导管插入脓腔接近病灶的引流支气管，直接注入抗生素药液。

体位引流有利于排痰，促进愈合，但对脓痰甚多，且体质虚弱的患者应作监护，以免大量脓痰涌出，无力咳出而致窒息。

经积极内科治疗而脓腔不能闭合的慢性肺脓肿，并有反复感染或大咯血的患者，需考虑作手术切除；对支气管阻塞引流不畅的肺脓肿，尤应疑为癌肿阻塞，或有严重支气

管扩张伴大咯血者亦需作手术治疗；对伴有脓胸、或支气管胸膜瘘的患者，经抽脓液、冲洗治疗效果不佳时，可作肋间切开闭式引流。

血播性肺脓肿，常为金黄色葡萄球菌所致，另应结合血培养及细菌的药物敏感度进行对败血症的有关治疗。此外，还需积极处理肺外化脓性病灶。

【预防】 应重视口腔、上呼吸道慢性感染，以杜绝污染分泌物误吸入下呼吸道、诱发感染的机会。对口腔和胸腹手术的病例，要认真细致做好术前准备，术中注意麻醉深度，及时清除口腔呼吸道血块和分泌物，加强术后口腔呼吸道护理，如慎用镇静、镇痛止咳药物，重视呼吸道湿化、稀释分泌物、鼓励患者咳嗽，及时吸出呼吸道异物，保持呼吸道的引流通畅，从而有效地防止呼吸道吸入性感染。积极治疗皮肤疔疮或肺外化脓性病灶，不挤压疔疮，可以防止血源性肺脓肿的发病。

(钮善福)

第九章 肺 结 核

结核病是由结核杆菌引起的慢性传染病，可累及全身多个脏器，但以肺结核 (pulmonary tuberculosis) 最为常见。排菌病人是社会传染源。人体感染结核菌后不一定发病，仅于抵抗力低落时方始发病。本病病理特点是结核结节和干酪样坏死，易于形成空洞。除少数可急起发病外，临床上多呈慢性过程。常有低热、乏力等全身症状和咳嗽、咯血等呼吸系统表现。五十年代以来，我国结核病总的疫情虽有下降，但由于人口众多，各地区控制疫情不均衡，它仍为当前一个重要的公共卫生问题，是全国十大死亡病因之一，应引起我们严重关注。

【病因和发病机制】

一、结核菌 属于分支杆菌，生长缓慢，在改良罗氏培养基上培养需 4~6 周才能繁殖成明显的菌落。涂片染色具有抗酸性，亦称抗酸杆菌。镜检为细长、稍弯的杆菌。对外界抵抗力较强，在阴湿处能生存 5 个月以上；但在烈日曝晒 2 小时，5%~12% 来苏接触 2~12 小时，70% 酒精接触 2 分钟，或煮沸 1 分钟，均能被杀灭。将痰吐在纸上直接烧掉是最简易的灭菌方法。

结核菌含有类脂质、蛋白质和多糖类。在人体内，类脂质能引起单核细胞、上皮样细胞和淋巴细胞浸润而形成结核结节；蛋白质可引起过敏反应，中性粒细胞和大单核细胞浸润；多糖类则引起某些免疫反应（如凝集反应）。结核菌分为人型、牛型及鼠型等种类。前两型（尤以人型，标准菌株 H₃₇R₁）为人类结核病的主要病原菌。人型和牛型菌形态相似，对豚鼠皆有较强致病力，但人型菌对家兔致病力远较牛型菌为弱。人型菌可产生大量烟酸，而牛型菌则烟酸试验阴性。牛型结核菌可经饮用未消毒的带菌牛乳引起肠道结核感染。

病灶中菌群常包括数种不同生长速度的结核菌（图 2-9-1）。代谢旺盛不断繁殖的结核菌（A 群）致病力强，传染性大，也易被抗结核药物所杀灭；在吞噬细胞内的酸性环境中受抑制的结核菌（B 群）和偶尔繁殖菌（C 群）只对少数药物敏感，可为日后复发的根源；休眠菌（D 群）一般耐药，逐渐被吞噬细胞所消灭。

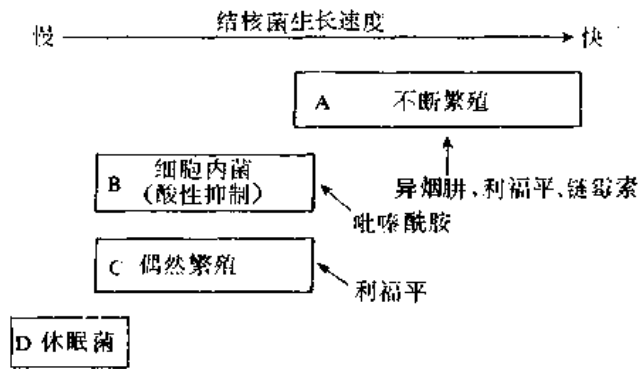


图 2-9-1 病灶中不同生长速度的菌群组成与杀菌药物作用示意图

在繁殖过程中，结核菌由于染色体上基因突变出现极少量天然耐药菌（自然变异），单用一种药物可杀灭大量敏感菌，但天然耐药菌却不受影响；继续生长繁殖，最终菌群中便以耐药菌为主（敏感菌被药物淘汰），抗结核药物失效。另一种发生耐药性的机制是药物与结核菌接触后，有些菌发生诱导变异，逐渐能适应在含药环境中继续生存（继发耐药）。在固体培养基中每毫

升含异烟肼（INH） $1\mu\text{g}$ 、链霉素（SM） $10\mu\text{g}$ 或利福平（RFP） $50\mu\text{g}$ 能生长的结核菌分别称为各该药的耐药菌。耐 INH 菌株对动物的致病力减弱。

病人以往未用过某药，但其痰菌对该药耐药，称为原始耐药菌感染。长期不合理用药，经淘汰或诱导机制出现耐药菌，称为继发耐药。复治病人中很多为继发耐药病例。近年来对多种药物耐药结核菌日渐增多，成为临床上很难治愈的病例。

临床上的阳性痰菌培养中约有 5% 为非结核分支杆菌（除结核分支杆菌和麻风分支杆菌以外的分支杆菌）。它们也是抗酸菌，广泛存在于自然环境中，当机体免疫受损时，可引起肺内和肺外感染，临床表现与结核病相似，但多数对抗结核药耐药。它们的生物特性与结核菌不完全相同，例如能在 28°C 生长，菌落较光滑，烟酸试验阴性，耐药触酶试验阳性，对豚鼠无致病力等。根据菌落产生色素的情况，非结核分支杆菌又可分为四群：见光产色菌（如堪萨斯分支菌）、暗产色菌（如瘰疬分支菌）、不产色菌（如鸟-胞内复合分支菌）和快速生长菌（如偶然分支菌）。第一群中某些菌对利福平、乙胺丁醇等尚敏感，疗效稍好。

二、感染途径 结核菌主要通过呼吸道传播。传染源主要是排菌的肺结核病人（尤其是痰涂片阳性、未经治疗者）的痰。健康人吸入病人咳嗽、打喷嚏时喷出的带菌飞沫，可引起肺部结核菌感染。传染的次要途径是经消化道进入体内。少量、毒力弱的结核菌多能被人体防御机能杀灭；只有受大量毒力强的结核菌侵袭而人体免疫力低落时，感染后才能发病。其他感染途径，如通过皮肤、泌尿生殖道，则很少见。

三、人体的反应性

（一）免疫与变态反应 人体对结核菌的自然免疫力（先天免疫力）是非特异性的。接种卡介苗或经过结核菌感染后所获得的免疫力（后天性免疫力）具有特异性，能将入侵的结核菌杀死或严密包围，制止其扩散，使病灶愈合。获得性免疫强于自然免疫，但二者对防止结核病的保护作用都是相对的。人体感染结核菌后，由于免疫的存在而不发展成结核病。锻炼身体可以增强免疫；反之，麻疹、糖尿病、矽肺、艾滋病和其他严重疾患以及营养不良或使用免疫抑制剂、糖皮质激素等，使人体免疫削弱，就容易受感染而发病，或引起原已稳定的病灶重新活动。

结核病的免疫主要是细胞免疫，表现在淋巴细胞的致敏和吞噬细胞作用的增强。入侵的结核菌被吞噬细胞吞噬后，经处理加工，将抗原信息传递给 T 淋巴细胞，使之致敏。当

致敏的 T 淋巴细胞再次遇到结核菌时,便释放出一系列的淋巴因子(包括趋化因子、巨噬细胞移动抑制因子、巨噬细胞激活因子等),使巨噬细胞聚集在细菌周围,吞噬并杀灭细菌,然后变为类上皮细胞和郎罕(Langhan)巨细胞,最终形成结核结节,使病变局限化。

结核菌侵入人体后 4~8 周,身体组织对结核菌及其代谢产物所发生的敏感反应称为变态反应。这是因为另一亚群 T 淋巴细胞释放出炎症因子、皮肤反应因子和淋巴细胞毒素等,使局部出现渗出炎症,甚至干酪样坏死,并伴有发热、乏力及食欲减退等全身症状。此时如用结核菌素作皮肤试验(详见下述),呈阳性反应。注射局部组织充血水肿,并有大量致敏的 T 淋巴细胞浸润。人体对结核菌及其代谢产物的这种细胞免疫反应属于第 IV 型(迟发型)变态反应。感染结核菌后,还可能发生多发性关节炎、皮肤结节性红斑及疱疹性结合膜炎等。这些也是结核病变态反应的表现,常发生于原发结核感染的病人。

结核菌体的多肽、多糖复合物与产生免疫有关;其蜡质和结核蛋白则与变态反应有关。引起两者的抗原成份不同,但免疫与变态反应则常同时存在。例如接种卡介苗后可产生免疫力,同时结核菌素反应(变态反应)亦转为阳性。两者的出现也可能与机体不同 T 淋巴细胞亚群所产生的淋巴因子有关。免疫对人体起保护作用;变态反应常伴有组织破坏,但对细菌也不利。严重疾病、营养不良或应用免疫抑制剂,均可削弱免疫力,变态反应也同时受到抑制,表现为对结核菌素试验的无反应。待人体情况好转或停用这些药物后,随着免疫和变态反应的恢复,结核菌素反应又复阳性。免疫与变态反应有时也不尽平行,这与人体复杂的内外环境、药物的影响,以及感染菌量和毒力等因素有关。总之,入侵结核菌的数量、毒力和人体免疫、变态反应的高低,决定着感染后结核病的发生、发展与转归。人体抵抗力处于劣势时,结核病容易发生发展;反之,感染后不易发病,即使发病也比较轻而且容易痊愈。

(二) 初感染与再感染 给豚鼠初次接种一定量的结核菌,最初几天可无明显反应。约 10~14d 后,注射局部发生红肿,并逐渐形成溃疡,经久不愈,同时结核菌大量繁殖,到达局部淋巴结,并沿淋巴结及血循环向全身播散,豚鼠易于死亡。这些现象均说明豚鼠对结核菌无免疫力。

如果用同量结核菌注入 4~6 周前已受少量结核菌感染的豚鼠体内,则所发生的反应与上述完全不同。注射后,动物高热,2~3d 后,注射局部反应剧烈,组织红肿、溃疡、坏死,但不久可愈合、结痂,局部淋巴结并不肿大,也不发生全身结核播散,亦不死亡。这种再感染引起局部剧烈的变态反应,但易于愈合,且无全身播散,都是豚鼠对结核菌已经具有免疫力的结果。这种机体对结核菌再感染与初感染不同反应的现象称为科赫(Koch)现象。

肺部首次(常为小儿)感染结核菌后(初感染),细菌被吞噬细胞携带至肺门淋巴结(淋巴结肿大),并可全身播散(隐性菌血症)。这时若正值免疫力过于低下,可以发展成为原发性进行性结核病。但在成人(往往在儿童时期已经受过轻微结核感染,或已接种卡介苗),机体已有相当的免疫力。此时的再感染,多不引起局部淋巴结肿大,也不易发生全身性播散,而在再感染局部发生剧烈组织反应,病灶为渗出性,甚至干酪样坏死、液化而形成空洞。

【病理】

一、结核病的基本病变 结核菌侵入人体后引起炎症反应，结核菌与人体抵抗力之间的较量互有消长，可使病变过程十分复杂，但其基本病变主要有渗出、变质和增生三种性质。

(一) 渗出为主的病变 表现为充血、水肿和白细胞浸润。早期渗出性病灶中有中性粒细胞，以后逐渐为单核细胞（吞噬细胞）所代替。在大单核细胞内常可见到吞入的结核菌。渗出性病变往往出现在结核炎症的早期或病灶发生恶化时，有时亦见于浆膜结核。病情好转时，渗出性病变可以完全消散吸收。

(二) 增生为主的病变 开始时可有—短暂的渗出阶段。当大单核细胞吞噬并消化了结核菌后，菌的磷脂成分使大单核细胞形态变大而扁平，类似上皮细胞，称为“类上皮细胞”。类上皮细胞相聚成团，中央可有多核巨细胞（Langhan 细胞）出现。它们能将结核菌抗原的信息传递给淋巴细胞，在其外围常有较多的淋巴细胞聚集，形成典型的结核结节，为结核病特征性的病变，“结核”由此得名。结核结节中不易找到结核菌。增生为主的病变往往发生在菌量较少、人体细胞介导免疫占优势的情况下。

(三) 变质为主的病变 常发生在渗出或增生性病变的基础上。当人体抵抗力降低或菌量过多，变态反应过于强烈时，上述渗出性病变和结核结节连同原有的组织结构一起坏死。这是一种彻底的组织凝固性坏死。大体标本的坏死区呈灰白略带黄色，质松而脆，状似干酪，故名干酪样坏死。镜检可见一片凝固的、染成伊红色的、无结构的坏死组织。

上述三种病变可同时存在于一个肺部病灶中，但往往有一种病变是主要的。例如渗出性病变和增生性病变的中央常可出现少量干酪样坏死；而变质为主的病变，常同时伴有不同程度的渗出和结核结节的形成。

二、结核病变的转归 干酪样坏死病灶中结核菌大量繁殖可引起液化，有人认为是中性粒细胞和大单核细胞浸润的结果。液化的干酪样坏死物部分被吸收，部分由支气管排出后形成空洞，亦可在肺内造成支气管播散。当人体免疫力增强和在抗结核药物治疗下，病灶可以逐渐愈合。渗出性病灶可以通过单核-巨噬细胞系统的吞噬作用而吸收消散，甚至不留瘢痕。较小的干酪样坏死或增生性病变也可经治疗自然吸收、缩小，仅遗留轻微的纤维瘢痕。病灶在愈合过程中常伴有纤维组织增生，形成条索状瘢痕。干酪样病灶也可由于失水、收缩和钙盐沉着，形成钙化灶而愈合。

三、结核病灶的播散 人体初次感染结核菌时，结核菌被细胞吞噬，经淋巴管被带到肺门淋巴结，少量结核菌常可进入血循环向全身播散，但并不一定伴有明显的临床症状（隐性菌血症）。坏死病灶侵蚀血管，大量结核菌进入血循环，可引起包括肺在内的全身粟粒性结核，如脑、骨、肾结核等。肺内结核菌也可沿支气管播散到其他肺叶。当大量痰结核菌被咽入消化道，也可引起肠结核、腹膜结核等。肺结核可局部进展扩大，直接蔓延到胸膜引起结核性胸膜炎。

【结核菌感染和肺结核的发生与发展】 临床上肺结核可分为原发性和继发性两大类。结核菌初次感染而在肺内发生的病变，称为原发性肺结核，常见于小儿。此时，人体的反应性低，病灶局部反应轻微，结核菌常沿淋巴管到达淋巴结。继发性肺结核一般发生在曾受过结核菌感染的成年人。此时人体对结核菌具有免疫和变态反应。潜伏在肺内细菌复发，病灶多位于肺尖附近，结核菌一般不播及局部淋巴结，也较少引起血行播散。但肺内局部组织炎症反应剧烈，容易发生干酪样坏死和形成空洞。这些都与原发性

肺结核不同，这是发生在人体的 Koch 现象。

现将从感染结核菌到肺结核形成的演变过程（图 2-9-2），以及由此而形成的几种常见临床类型分别阐述如下。应当指出，大多数病变可从病程发展的某个阶段吸收消散或硬结钙化，尤其在合理应用化疗药物治疗后更易愈合。只有少数病人因抵抗力弱，治疗又不适当，病变方逐步进展加重。

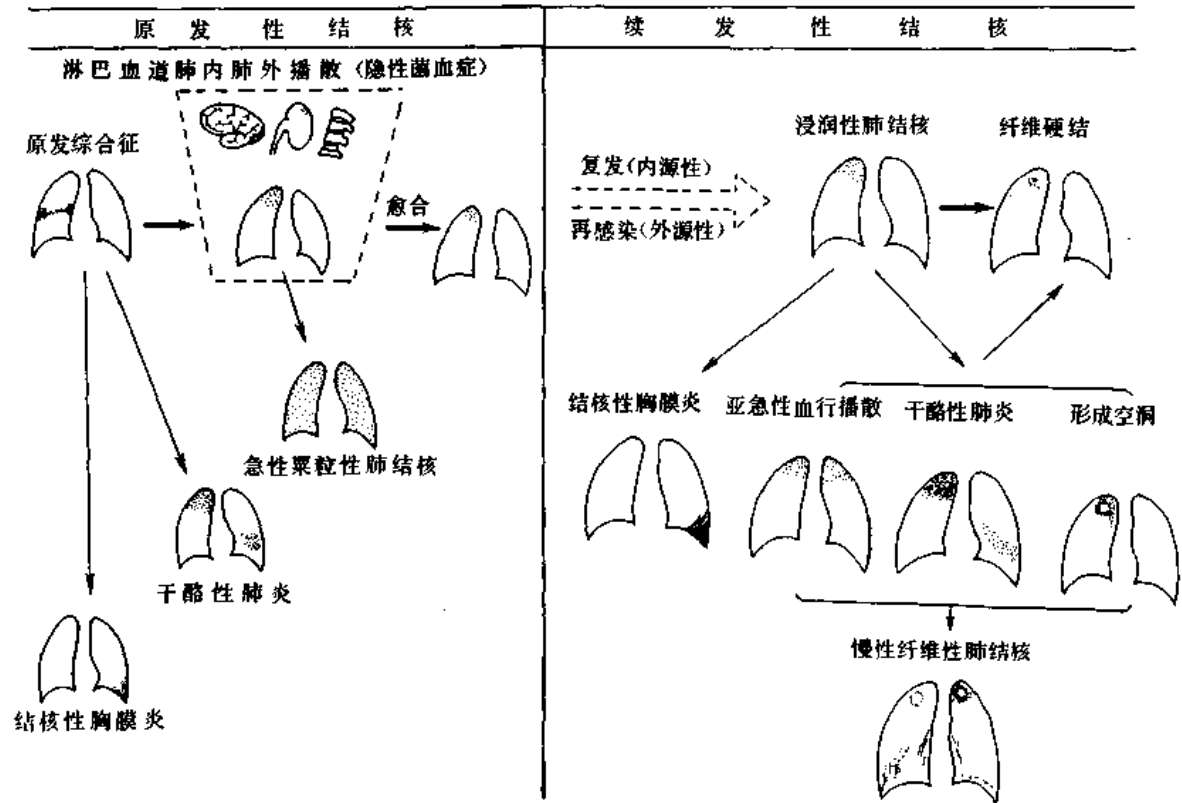


图 2-9-2 肺结核病自然过程示意图

一、原发型肺结核 当人体抵抗力降低时，吸入感染结核菌在肺内形成肺门淋巴结肿大，肺内形成原发灶，

原发型结核的肺部原发灶，特别是肺门淋巴结的结核菌常少量进入血循环，从而播散到身体各脏器，常因人体抵抗力强，仅产生肺尖（或肺上部）、骨、脑、肝、泌尿生殖器官的孤立性病灶而逐渐愈合，但其中结核菌可存活数年之久，具有潜在复发的可能（形成续发结核灶）。

二、血行播散型肺结核 多由原发性肺结核发展而来，但成人更多见的是由续发于肺或肺外结核病灶（如泌尿生殖道的干酪样病灶）溃破到血管引起。

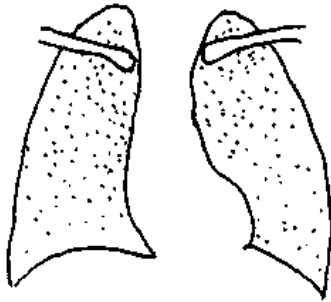


图 2-9-4 急性粟粒型肺结核

急性粟粒型肺结核是急性全身血行播散型结核病的一部分，起病急，有全身毒血症状，常可伴发结核性脑膜炎。X 线显示肺内细小如粟粒、等大、均匀地播散于两肺（图 2-9-4）。早期病灶在透视下不够明显，常不能及时诊断，而误诊为其它发热性疾病，如伤寒、败血症等。

当人体免疫力较高，少量结核菌分批经血行进入肺部时，则血行播散灶常大小不均匀、新旧不等，较对称地分布在两肺上中部，称为亚急性或慢性血行播散型肺结核。临床上可无明显中毒症状，病情发展也较缓慢，患者常不自觉，而于 X 线检查时才发现。此时病灶多较稳定或已硬结愈合。

三、浸润型肺结核 原发感染经血行播散（隐性菌血症）而潜伏在肺内的结核菌绝大多数逐渐死亡。只有当人体免疫力低落时，原先潜伏在病灶内的结核菌始有机会重新繁殖，引起以渗出和细胞浸润为主、伴有不同程度的干酪样病灶，称为浸润型肺结核（内源性感染）（图 2-9-5）。原发病灶也有直接进展成酷似浸润型肺结核的。

另外，与排菌病人密切接触，反复经呼吸道感染，亦可因再感染而发生浸润型肺结核（外源性感染），但较少见，亦不发生菌血症。续发型肺结核以浸润型最为常见，多为成年患者。临床症状根据病灶性质、范围及人体反应性而异。病灶多在锁骨上下，X 线显示为片状、絮状阴影，边缘模糊。当人体过敏性很高，大量结核菌进入肺部，病灶干酪样坏死、液化，终于形成空洞和病灶的支气管播散。浸润型肺结核伴大片干酪样坏死灶时，常呈急性进展，具有高度毒性症状，临床上称为干酪性（或结核性）肺炎。干酪样坏死灶部分消散后，周围形成纤维包膜；或空洞的引流支气管阻塞，空洞内干酪物不能排出，凝成球状病灶，称为“结核球”。

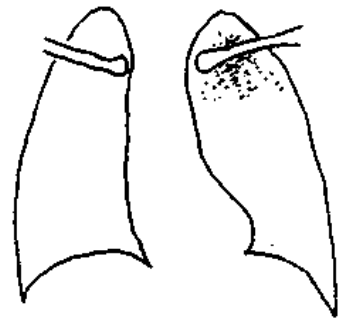


图 2-9-5 浸润型肺结核

当病变处在炎症渗出、细胞浸润、甚至干酪样坏死阶段，经过适当的化学治疗可使炎症吸收消散。留下细小的干酪样病灶经过纤维包围，逐渐失水干燥，甚至钙化，成为残留的结节状病灶，称为纤维硬结病灶或临床痊愈。有效的化学治疗能使空洞逐渐缩小、闭合，或者空洞的组织缺损依旧存在，但其中的结核菌已全部消灭。称为“空洞开放愈合”。

四、慢性纤维空洞型肺结核（慢纤洞型肺结核） 肺结核未及时发现或者治疗不当，空洞长期不愈，空洞壁逐渐变厚，病灶出现广泛纤维化；随机体免疫力高低起伏，病灶



图 2-9-6 慢性纤维空洞型肺结核

吸收、修补与恶化、进展交替发生，称为慢性纤维空洞型肺结核。病灶常有反复的支气管播散，病程迁延，症状时有起伏，痰中带有结核菌，为结核病的重要传染源。X 线显示一侧或两侧单个或多个厚壁空洞（图 2-9-6），多伴有支气管播散病灶及明显的胸膜增厚。由于肺组织纤维收缩，肺门向上牵拉，肺纹呈垂柳状阴影，纵隔向病侧牵引。邻近或对侧肺组织常发生代偿性肺气肿，常并发慢性支气管炎、支气管扩张、继发感染和肺原性心脏病。肺组织广泛破坏，纤维组织大量增生，可导致肺叶或全肺收缩（“毁损肺”）。这些都是继发性肺结核的后遗表现。

综上所述，肺结核的演变过程就是人体与结核菌相互较量后果的反映。当人体抵抗力强并接受合理化疗时，病变可吸收消散，或者硬结钙化而趋于痊愈；反之，当人体抵抗力薄弱而又未能得到合理治疗时，病变可干酪样坏死、液化、形成空洞而恶化发展。如果病情反复，恶化与修复交替发生，则新旧病灶同时存在，常合并肺气肿、肺原性心脏病等。

【临床表现】 典型肺结核起病缓渐，病程经过较长，有低热、乏力、食欲不振、咳嗽和少量咯血。但多数患者病灶轻微，常无明显症状，经 X 线健康检查始被发现；有些患者以突然咯血才被发现，但在病程中可追溯到轻微的毒性症状。少数患者急剧发病，有高度毒性症状和明显的呼吸道症状，经 X 线检查，往往是急性粟粒型肺结核或干酪性肺炎。此外，临床上还可看到一些患者，特别是老年患者，长期的慢性支气管炎的症状掩盖了肺结核。另有一些未被发现的重症肺结核，因继发感染而有高热，甚至发展到败血症或呼吸衰竭方始就诊。这些说明肺结核的临床表现多种多样，尤其在结核病疫情得到控制、发病率低的地区，临床工作者必须经常注意它的不典型表现。

一、症状

1. 全身症状 全身毒性症状表现为午后低热、乏力、食欲减退、体重减轻、盗汗等。当肺部病灶急剧进展播散时，可有高热，妇女可有月经失调或闭经。

2. 呼吸系统症状 一般有干咳或只有少量粘液痰。伴继发感染时，痰呈粘液性或脓性。约 1/3 病人有不同程度咯血。痰中带血可因炎性病灶的毛细血管扩张引起；中等量以上咯血可因小血管损伤或来自空洞的血管瘤破裂。咯血后低热可能是由于小支气管内残留血块吸收或阻塞支气管引起感染之故；若发热持续不退，多提示结核病灶播散。有时硬结钙化的结核病灶因机械损伤血管，或因为结核性支气管扩张而咯血。大咯血时可发生失血性休克；有时血块阻塞大气道，引起窒息。此时病人烦躁、神色紧张、挣扎坐起、胸闷气急、紫绀，应立即进行抢救。

当炎症波及壁层胸膜时，相应胸壁有刺痛，一般并不剧烈，随呼吸和咳嗽而加重。慢性重症肺结核时，呼吸功能减损，可出现渐进性呼吸困难，甚至紫绀。并发气胸或大量胸腔积液时，则有急骤出现的呼吸困难。

二、体征 早期病灶小或位于肺组织深部，多无异常体征。若病变范围较大，患侧肺部呼吸运动减弱，叩诊呈浊音，听诊有时呼吸音减低，或为支气管肺泡呼吸音。因肺结核好发生在上叶的尖后段和下叶背段，故锁骨上下、肩胛间区叩诊略浊，咳嗽后闻及

湿啰音，对诊断有参考意义。当肺部病变发生广泛纤维化或胸膜增厚粘连时，则患侧胸廓下陷、肋间变窄、气管移位与叩浊，而对侧可有代偿性肺气肿征。

【实验室和其他检查】

一、结核菌检查 痰中找到结核菌是确诊肺结核的主要依据。痰菌阳性说明病灶是开放性的（有传染性）。若排菌量多（每毫升10万条以上），直接涂片检查易呈阳性，为社会传染源。厚涂片法能提高发现率。荧光显微镜检查适用于大量标本快速检查。无痰或儿童不会咳嗽，可采用清晨的胃洗涤液查找结核菌。成人可用纤支镜检查或从冲洗液中查找结核菌。

痰菌量较少（每毫升1万条以下），可用集菌法。培养法更为精确，除能了解结核菌有无生长繁殖能力，并可作药物敏感试验和菌型鉴定。

结核菌生长缓慢，使用改良罗氏培养基，一般需4~8周始能报告。使用含¹⁴C的棕榈酸作碳源底物的7H₁₂培养基测量细菌代谢过程中所产生¹⁴C的量，即可推算出标本中是否含有抗酸杆菌（BACTEC法），在5~7天即可报告，比一般培养法缩短了时间，且可作药物敏感试验和菌型鉴定，但缺点是标本可因污染而影响检查结果。

将标本在体外用聚合酶链反应（PCR）方法，使所含微量结核菌DNA得到扩增，用电泳法检出。1条结核菌约含1fgDNA，40条结核菌即可有阳性结果。此法不用体外预培养，特异性强，2天可出报告，快速、简便，还可作菌型鉴定，但时有假阳性或假阴性。

二、影像学检查 胸部X线检查不但可早期发现肺结核，而且可对病灶部位、范围、性质、发展情况和治疗效果作出判断，对决定治疗方案很有帮助。除荧光透视和X线摄片外，必要时还可采用点片或特殊体位（如前弓位）摄片、体层摄片及支气管造影等。摄片结合透视能提高诊断的准确性，可发现肋骨、纵隔、膈肌或心脏遮盖的细小病灶，并能观察心、肺、膈肌的动态。荧光缩影X线检查适用于集体肺部健康检查。

肺结核的常见X线表现有：纤维钙化的硬结病灶（斑点、条索、结节状，密度较高，边缘清晰），浸润性病灶（云雾状、密度较淡、边缘模糊），干酪性病灶（密度较高、浓密不一）和空洞（有环形边界的透光区）。肺结核病灶一般在肺的上部、单侧或双侧，存在时间较长，常有多种性质不同的病灶混合存在和肺内播散迹象。

病变有恶化或好转，或有浸润、干酪样变和空洞形成，均属于活动性病变。活动性病灶痰中常可找到结核菌。条索状、结节状病灶经一定时间观察稳定不变，或已纤维硬结，痰菌阴性者，属于非活动性病灶。

胸部CT检查对于发现微小或隐蔽性病变，了解病变范围及组成，对于诊断是有帮助的。

三、结核菌素（简称结素）试验 旧结素（old tuberculin, OT）是从生长过结核菌的液体培养基中提炼出来的结核菌代谢产物，主要含有结核蛋白。在人群中作普查时，可用1:2000的OT稀释液0.1ml（5IU），在左前臂屈侧作皮内注射，经48~72h测量皮肤硬结直径，如小于5mm为阴性，5~9mm为弱阳性（提示结核菌感染或非结核性分支杆菌感染），10~19mm为阳性反应，20mm以上或局部发生水泡与坏死者为强阳性反应。

结素的纯蛋白衍化物（purified protein derivative, PPD）为纯结素，不产生非特异性反应。PPD-RT23是由丹麦制造供应世界许多国家使用，已经取代OT。我国从人型结核菌制成PPD（PPD-C），又从卡介苗制成BCG-PPD，0.1ml为5IU，用于临床诊断，硬结

平均直径 $\geq 5\text{mm}$ 为阳性反应。

结素试验除引起局部皮肤反应外，还可引起原有结核病灶和全身反应。临床诊断一般使用 5IU，如无反应，可在一周后再用 5IU 皮试（产生结素增强效应），若仍为阴性，大多可除外结核感染。

结素试验阳性反应仅表示结核感染，并不一定患病。我国城市成年居民的结核感染率在 60% 以上，故用 5IU 结素进行检查，其一般阳性结果意义不大。但如用高稀释度（1IU）作皮试呈强阳性者，常提示体内有活动性结核灶。结素试验对婴幼儿的诊断价值比成年人，因为年龄越小，自然感染率越低；3 岁以下强阳性反应者，应视为有新近感染的活动性结核病，须给予治疗。

结素试验阴性反应除提示没有结核菌感染外，还见于以下情况。结核菌感染后需 4~8 周才有变态反应充分建立；在这变态反应前期，结素试验可为阴性。在应用糖皮质激素等免疫抑制剂者，或营养不良及麻疹、百日咳等病人，结素反应也可暂时消失。严重结核病和各种危重病人对结素无反应，或仅为弱阳性，这都是由于人体免疫力连同变态反应暂时受到抑制的结果；待病情好转，又会转为阳性反应。其他如淋巴细胞免疫系统缺陷（如淋巴瘤、白血病、结节病、艾滋病等）病人和老年人的结素反应也常为阴性。

四、其他检查 结核病人血象一般无异常。严重病例可有继发性贫血。急性粟粒型肺结核可有白细胞总数减低或类白血病反应。活动性肺结核的红细胞沉降率（简称血沉）可增快，但对诊断无特异性价值，血沉正常也不能排除活动性肺结核。病人无痰或痰菌阴性而需与其他疾病鉴别时，酶联免疫吸附试验（ELISA）检出结核病人血清中特异性抗体，主要对于诊断肺外结核病可提供一些参考。纤维支气管镜检查对于发现支气管结核、了解有无肿瘤、吸取分泌物、解除阻塞或作细菌及脱落细胞检查，以及摘取活组织作病理检查等，均有重要诊断价值。浅表淋巴结活组织检查，有时对结核病鉴别诊断是必要的。

【诊断】 痰结核菌检查非但是诊断肺结核的主要依据，也是考核疗效、随访病情的重要指标。肺结核病人咳痰有时呈间歇排菌，故常须连续多次查痰方能确诊。

X 线健康检查是发现早期肺结核的主要方法。此时虽无明显症状，但结合其他资料，可以明确诊断。因病就诊者多有某些肺结核临床症状和体征。老年人慢性咳嗽，或曾患过渗出性胸膜炎、肛瘘，或长期淋巴结肿大者，也要作 X 线及痰菌检查，以免漏诊。

在临床诊断工作中，我国现用的分类法包括四个部分，即肺结核类型、病变范围及空洞部位、痰菌检查、活动性及转归。

一、肺结核分为五型

I 型 原发型肺结核

II 型 血行播散型肺结核

III 型 浸润型肺结核

IV 型 慢性纤维空洞型肺结核（简称慢纤洞型肺结核）

V 型 结核性胸膜炎（见本篇第十三章）

二、病变范围及空洞部位 按右、左侧，分上、中、下肺野记述。右侧病变记在横线以上，左侧病变记在横线以下。一侧无病变者，以“（-）”表示。以第二和第四前肋下缘内端水平将两肺分为上、中、下肺野。有空洞者，在相应肺野部位加“0”号。

三、痰结核菌检查 痰菌阳性或阴性，分别以（+）或（-）表示，以“涂”、“集”或“培”分别代表涂片、集菌和培养法。患者无痰或未查痰时，注明“无痰”或未查。

四、活动性及转归 在判定肺结核的活动性及转归时，可综合患者的临床表现、肺部病变、空洞及痰菌等情况决定。

（一）进展期 新发现的活动性病变；病变较前增多、恶化；新出现空洞或空洞增大；痰菌阳转。凡具备上述一项者，即属进展期。

（二）好转期 病变较前吸收好转；空洞缩小或闭合；痰菌减少或阴转。凡具备上述一项者，即属好转期。

（三）稳定期 病变无活动性，空洞关闭，痰菌连续阴性（每月至少查痰一次），均达6个月以上。若空洞仍然存在，则痰菌需连续阴性一年以上。

诊断举例：浸润型肺结核 $\frac{\text{上}0\text{中}}{\text{上}}$ 涂（+）进展期

【鉴别诊断】 肺结核可酷似任何肺病，容易误诊，特别是当其临床或X线表现不典型，实验室资料似乎提示某一疾病，而医生又未作全面分析时，可错诊错治而造成不良后果。下列疾病尤应仔细鉴别。

一、肺癌 中央型肺癌常有痰中带血，肺门附近有阴影，与肺门淋巴结结核相似。周围型肺癌呈球形、分叶状块影，有时与结核球需要鉴别。肺癌多发生在40岁以上男性，常无毒性症状，而有刺激性咳嗽、明显胸痛和进行性消瘦。X线等影像学检查，结核球周围可有卫星病灶、钙化；癌肿病灶边缘常有切迹、毛刺，胸部影像学检查、痰结核菌和脱落细胞检查，以及纤维支气管镜检查 and 活组织检查有助于鉴别诊断。结素试验在结核病多为阳性，有时也可作参考。血清唾液酸和癌胚抗原测定可以提示癌症，酶联免疫吸附试验诊断结核病等辅助检查有时也有帮助。还要注意肺癌与肺结核并存的可能。对于经上述检查仍不能排除肺癌者应及早剖胸探查，以免失去手术治疗的机会。

二、肺炎 有轻度咳嗽、低热的支原体肺炎、病毒性肺炎和过敏性肺炎（嗜酸粒细胞肺浸润症）在X线上有肺部炎症征象，与早期浸润型肺结核相似。对这些一时不能鉴别的病例，不宜急于采取抗结核治疗。支原体肺炎在短时间内（2~3周）可自行消散；过敏性肺炎血中嗜酸粒细胞增多，且肺内浸润常呈游走性。细菌性肺炎有发热、咳嗽、胸痛和肺内大片炎症，须与干酪性肺炎相鉴别。但细菌性肺炎起病急骤，除高热、寒战外，口唇可有疱疹，咳铁锈色痰，痰中结核菌阴性，而肺炎球菌等病原菌阳性。在有效抗生素治疗下，肺部炎症一般可在3周左右完全消失。

三、肺脓肿 浸润型肺结核伴空洞须与肺脓肿相鉴别。肺结核好发于上叶锁骨上下或下叶背段。但下叶肺结核特别应注意与下叶肺脓肿相鉴别。后者起病较急，发热高，脓痰多，痰中无结核菌，但有多种其他细菌，血白细胞总数及中性粒细胞增多，抗生素治疗有效。慢纤洞型肺结核伴继发感染时易与慢性肺脓肿混淆，后者痰结核菌阴性。

四、慢性支气管炎 老年慢性支气管炎症状酷似慢纤洞型肺结核，但前者X线检查仅见肺纹理加深或正常；后者X线则显示结核病灶，痰结核菌阳性。

五、支气管扩张 有慢性咳嗽、咳痰和反复咯血史，须与慢纤洞型肺结核相鉴别。但支气管扩张症痰结核菌阴性，X线平片多无异常发现或仅见局部肺纹理增粗或卷发状阴

影，支气管造影检查可以确诊。

六、其他发热性疾病 伤寒、败血症、白血病、纵隔淋巴瘤和结节病等与结核病有诸多相似之处。伤寒有高热、血白细胞计数减少和肝脾肿大等临床表现，易与急性粟粒型结核病混淆。但伤寒常呈稽留热，有相对缓脉、玫瑰疹；血清伤寒凝集试验阳性，血、尿和粪伤寒杆菌培养阳性。败血症起病急，有寒战及弛张热，白细胞及中性粒细胞明显增多，而又无局限于某一系统的倾向，有新近皮肤感染，疮疖挤压史或尿路、胆道等感染史。皮肤粘膜常见瘀点，可有迁徙性病灶及感染性休克，血或骨髓培养可发现致病菌。急性粟粒型肺结核有发热、肝脾肿大，起病数周后 X 线胸片出现有特征性异常表现。有时血象呈类白血病反应或单核细胞异常增多，尚须与白血病鉴别。后者有出血倾向，周围血象、骨髓涂片和 X 线胸片随访有助于明确诊断。成人支气管淋巴结结核有发热和肺门淋巴结肿大，有时须与纵隔淋巴瘤、结节病等相鉴别。结核病人结素试验阳性，抗结核治疗有效；而淋巴瘤发展比较迅速，常有肝脾和浅表淋巴结肿大，活组织检查可以确诊。结节病多不发热，肺门淋巴结肿大常为双侧性，结素试验多呈阴性，血管紧张素转化酶活性测定阳性。用糖皮质激素治疗有效，抗原皮肤试验（Kveim 试验）和活组织检查有助于确诊。

【并发症】 肺部干酪性病灶破溃到胸膜腔，可引起脓气胸。慢纤洞型肺结核并发肺气肿，可引起自发性气胸，亦可导致肺源性心脏病，乃至肺、心功能衰竭。慢性肺结核纤维增生引起支气管扩张，常伴咯血，但常无结核活动性。结核菌可随血播散而并发脑膜、泌尿生殖道及骨结核等。广泛应用抗结核药物以来，肺结核管道播散的并发症，如喉、肠结核已很少见。

艾滋病（AIDS）在世界各地蔓延，患者免疫力降低，容易继发结核菌和非结核分支杆菌感染。有些发达国家结核病疫情原已显著下降，但近年来由于 AIDS 的流行，肺部卡氏肺孢子虫、巨细胞病毒感染以及结核病患者有所增多。而发展中国家在 HIV 感染和 AIDS 病人中主要并发结核菌感染，常见原先的陈旧性结核病灶复燃（内源性复发）。美国 HIV 阳性者每年约 7%~10% 发生结核病，据估计，90 年代由于 HIV 和结核菌双重感染而增加结核病病例约 700 万。同时患有肺结核和 AIDS 病的患者诊断困难，疗效差，病死率高，预后不佳。

【预防】

一、流行病学 全世界现有结核病人约 2000 万，每年新发生结核病人约 800 万~1000 万人，有 200 万~300 万人死于结核病，其中约 3/4 在热带，非洲最多，亚洲、拉丁美洲次之。

40 年代我国部分城市调查，肺结核死亡率在 200/10 万以上，为各种疾病死因之首位，患病率在 5% 左右，儿童感染率约 80%。农村患病率约 1%，较城市为低。1973~1977 年资料显示，结核病死亡率已下降至 30/10 万人口，死因顺序也降至第 6~7 位。1979、1985 及 1990 年又在全国范围内 3 次进行大规模随机抽样调查（表 2-9-1），结果显示近年来疫情下降很慢，而全国各地差别也很大。一般而论，城市疫情好转快，农村和贫困地区疫情改善不很大。直至 1990 年，我国尚有活动性肺结核约 600 万（患病率 523/10 万），其中约 150 万为痰涂片阳性的传染源（涂阳患病率 134/10 万），每年死亡 24 万（死亡率 19/10 万），为其他各种传染病死亡人数总和的 2 倍，比发达国家疫情要高出很多倍。

表 2-9-1 我国肺结核疫情 (每 10 万人口)

年 代	患 病 率	涂阳患病率
1979	717	187
1984/1985	550	156
1990	523	134
1979~1990, 每年平均递降 (%)	2.8	3.0

针对全球结核病现状及严峻的流行趋势,世界卫生组织在要求发病率很低的国家开展以“消灭结核病”为目标之各项措施的同时,提出本世纪最后十年全世界结防工作的奋斗目标为:2000年时病人发现率达到70%,已查出的菌阳病人治愈率应为85%,从而大幅度降低结核病死亡率,减少发病率。我国卫生部发布的《1991~2000年全国结核病防治工作规划》,根据我国的结核病疫情和有关特点及条件,提出以下主要结防工作指标:至2000年时,新发涂阳病人发现率为60%~70%,其完成治愈率及痰菌阴转率分别为85%和90%,以乡为单位的新生儿卡介苗接种率为90%。通过综合措施,要求在2000年全国涂阳患病率下降至70/10万以下。从上述可见世界卫生组织和我国都十分重视患者发现及合理治疗在结核病控制中的重要作用。任务虽艰巨,但通过认真贯彻执行卫生部颁布的《传染病防治法》、《结核病防治管理办法》等法规,我国2000年的国家防治目标是可以实现的。这将不仅为增进我国人民的健康,亦为世界范围控制结核病作出应有的贡献。

肺结核的病因明确,防有措施,治有办法,但只有在认真作好治疗、管理、预防和检查的各个环节,切实做到查出必治、治必彻底,方能使结核病流行情况继续好转,直至控制、消灭。

调查结核病在某一时期、地区和人群的发生与蔓延情况,是为了分析各个流行环节,找出规律,制订防治规划,以便加以控制。一般用以下几项指标的频率(通常以百分、千分、或十万分率)来表示:

(一) 结核感染率 是结素试验总人数中的阳性频率,表示某地区某时期一定人群中受结核菌感染的情况。通常以5IU结素皮内注射试验检出。

感染率要注明年龄组和试验方法。目前由于我国成人不少已受结核菌感染(特别是在人口密集、贫困地区),故调查多在未接种卡介苗的儿童及青少年中进行。在某些低感染地区也可在全人口中进行。感染率随年龄而增加。

“年感染率”是指原来未受结核菌感染(结素试验阴性)人群中每年新受感染(结素试验转阳)的频率,可以直接反映社会中传染源(痰菌涂片阳性)多寡。控制并减少传染源,可使感染率和年感染率下降。年感染率是目前最好的流行病学指标。

(二) 结核病患病率 表示某地区某时期一定人群中活动性结核病的频率,其中包括新发病和已登记的活动性肺结核病人,常用集体肺部X线检查检得。

“登记率”是某时期某地区全人口中病例在防治机构登记管理的频率。如果发现病人和登记随访制度完善,则登记率可以接近患病率。“新登记率”是一年来新登记病例的频率。

“菌阳患病率”是指人群中痰菌阳性的频率;若用涂片法查痰,则称“涂阳患病率”。

“结核发病率”是指某地区原先无结核病的人群中，一年间新发活动性结核病的频率。发病率是疫情的动态观察，按人年数计算。

(三) 结核病死亡率 表示某地区每 10 万人口中，该年份内因结核病死亡的人数。须有准确的人口统计和死亡登记制度才能计算出来。自 1950 年广泛使用化疗以来，结核病死亡率下降。单用死亡率一项指标不能完整地反映出结核病流行实况。

若传染源多而未能有效控制，菌阳患病率就高，年感染率随之增加。感染后是否发病，则要视机体免疫力而定；发病后若能得到合理治疗，病灶容易痊愈，患病率、菌阳患病率不会增高。如果广泛推行合理化疗，很少因结核病死亡。

二、原则和措施 为了控制结核病的流行，必须从控制传染源、切断传染途径和增强免疫力、降低易感性等几个方面着手。卡介苗保护未受感染者，使感染后不易发病，即使发病也易愈合。有效化学药物治疗（简称化疗）对已患病者，能使痰菌较快阴转，但在其阴转之前，还应注意消毒隔离、避免传染。因此，抓好发现病人、正确治疗和卡介苗接种，这些措施十分重要；而各级防治网的建设又是落实各项措施的重要保证。

(一) 防治系统 建立和健全各级防痨组织是整个防治工作的关键。防治机构（卫生防疫站、结核病防治所等）调查结核病流行情况，制订防治规划，开展卫生宣教，组织查、治、管、防，并培训防治骨干，评估防治效益，推动经验交流，修订规划措施，从而不断提高防治工作水平。把结核病纳入初级基层卫生保健，可使防治工作在广大农村落实。

(二) 查出病人 许多病人并无症状，须主动寻找才能发现。集体肺部 X 线检查可以发现早期患者，但多数病人还是在平时因症就诊而被发现。有可疑症状者要查痰或作 X 线检查。对结素强阳性儿童的家庭成员，或痰涂片阳性而未经治疗者的周围接触者进行检查，常可发现肺结核病人。通过“线索调查”（检查有可疑症状者），结合病史、体征和痰菌检查，能以小的代价查出较多病人。有些病人因有症状而到各级综合医院门诊部就诊，各科接诊医生嘱其胸透和查痰，是我国目前发现病人的主要渠道。确诊病例应给予合理化疗或介绍到结核病防治机构接受督导化疗，定期随访，直至痊愈。

发现并治愈涂阳病人是切断传染链的最有效方法。一个涂阳病人每年约感染 10~14 人，其中约 6%~8% 在 5~15 年内发展为活动性肺结核病。因此，发现涂阳病人并予彻底治疗并不单是治疗问题，从流行病学角度看，也是对结核病传播的最有效预防。

(三) 管理病人 对肺结核人进行登记，有助于掌握疫情，加强管理。一般按照是否传染、病情轻重、活动级别等项指标分组登记、随访，观察动态变化，监督化疗方案的切实执行，作到亲眼看着病人服药入口，加强消毒隔离、卫生教育，防止传染他人。

(四) 治疗场所 合理的抗结核药物治疗非但可以治愈结核病，且使痰菌阴转，消除传染源。高效抗结核药物在家中或在医院治疗效果同样满意。在家中（门诊随访或家庭访视）治疗可节约人力物力，减轻病人经济和精神负担，更容易安排生活和工作。只有少数病人因症状严重或有并发症，或须作鉴别诊断，才需短期住院；而大多数可不住院或在短期住院后门诊随访即可。

(五) 卡介苗接种 卡介苗（Bacillus of Calmette and Guérin, BCG）是活的无毒力牛型结核菌疫苗。接种卡介苗可使人体产生对结核菌的获得性免疫力。接种对象是未受感染的人，主要是新生儿、儿童和青少年。已受结核菌感染的人（结素试验阳性）就不

必接种，否则有时会产生某种程度的反应（Koch 现象）。

卡介苗并不能预防感染，但能减轻感染后的发病和病情。新生儿和婴幼儿接种卡介苗后，比没有接种过的同龄人群结核病发病率减少 80% 左右，其保护力可维持 5~10 年。卡介苗的免疫是“活菌免疫”。接种后，随活菌在人体内逐渐减少，免疫力也随之减低，故隔数年对结素反应阴性者还须复种。复种对象为城市和农村中 7 岁、农村中 12 岁儿童。卡介苗的免疫效果是肯定的，但也是相对的。

建国以来，我国大量接种卡介苗，使儿童粟粒性结核病和结核性脑膜炎的发病率及死亡率都有明显下降。由于不直接减少社会传染源（儿童患者痰菌多属阴性），故对人群结核病疫情并无多大影响。

接种方法：液体菌苗的有效期为 4~6 周，冻干菌苗有效期 1 年。菌苗应含足够的活菌数量。因此，菌苗应在低温（2~10℃）和避光条件下运输、保存（“冷链”）；不可使用过期失效菌苗。接种部位一律取左上臂三角肌外缘下端。常用皮内注射法，接种后结素阳转率高达 90% 以上。

接种反应：接种卡介苗后 2~3 周，一般局部出现红肿、破溃，常在数周内自行结痂痊愈。

（六）化学药物预防 开放性肺结核患者家庭中结素试验阳性且与患者密切接触的成员、结素试验新近转为阳性的儿童，以及患非活动性结核病而正在接受长期大剂量皮质激素或免疫抑制剂者，可服用异烟肼（每日 5mg/kg）半年至一年，以预防发生结核病。为了早期发现药物可能引起的肝功能损害，成人在服药期间宜定期复查肝功能。

【治疗】 抗结核化学药物治疗对结核病的控制起着决定性的作用，合理的化疗可使病灶全部灭菌、痊愈。传统的休息和营养疗法都只起辅助作用。

一、抗结核化学药物治疗（简称化疗）

（一）化疗原则 从流行病学方面看，化疗的主要作用在于缩短结核病传染期、降低死亡率、感染率和患病率。对于每个病人，则为达到临床和生物治愈的主要措施。合理化疗是指对活动性结核病坚持早期、联用、适量、规律和全程使用敏感药物的原则。临床上有结核毒性症状、痰菌阳性、X 线病灶具有炎症成分，或是病灶正在进展或好转阶段，均属活动性肺结核，是化疗的适应证。对硬结已久的病灶则不需化疗。对于部分硬结、痰菌阴性者，可临床观察一段时间，若痰菌仍阴性，X 线见病灶无活动表现、无明显结核毒性症状者亦不必化疗。

1. 早期、联用、适量、规律和全程用药 活动性病灶处于渗出阶段，或有干酪样坏死，甚至形成空洞，病灶内结核菌以 A 群菌为主，生长代谢旺盛，抗结核药物可以发挥其杀菌或抑菌最大作用。此时病灶局部血管丰富，药物浓度也高，可使炎症成分吸收、空洞缩小或关闭、痰菌阴转。所以早期对活动性病灶进行合理化疗，可以获得满意效果。

实验证明肺内每 1g 干酪灶或空洞组织中约有结核菌 $10^6 \sim 10^{10}$ 条。从未接触过抗结核药物的结核菌，对药物的敏感性并非完全一致。大约每 $10^5 \sim 10^6$ 条菌结核菌中可有 1 条菌因细胞基因突变而对异烟肼或链霉素耐药。同时对这两种药物均耐药者约在 10^{11} 条结核菌中只有 1 条，同时耐 3 种药物的菌则更少。由此可见，如果单用一种药物治疗，可以消灭绝大部分敏感菌，但会留下少数耐药菌继续繁殖，最后形成耐药菌优势生长。但

若联用两种或两种以上药物，则因耐药菌罕见，效果比单药治疗为佳。

用药剂量要适当。药量不足，组织内药物达不到有效浓度，疗效不佳，且细菌易产生继发性耐药。滥用药物或药量过大，非但造成浪费，且易产生毒副作用。结核菌生长缓慢，有些只偶尔繁殖（B、C 菌群），因此应使药物在体内长期保持有效浓度。规律地全程用药，不过早停药，便是化疗成功的重要关键。要严格遵照化疗方案所订的给药次

表 2-9-2 常用抗结核药物成人剂量和主要副反应

药名	缩写	每日剂量 (g)	间歇疗法一日量 (g)	制菌作用机制	主要副反应
异烟肼	H, INH	0.3	0.6~0.8	DNA 合成	周围神经炎偶有肝功损害
利福平	R, RFP	0.45~0.6*	0.6~0.9	mRNA 合成	肝功损害, 过敏反应
链霉素	S, SM	0.75~1.0 [△]	0.75~1.0	蛋白合成	听力障碍、眩晕、肾功损害
吡嗪酰胺	Z, PZA	1.5~2.0	2~3	吡嗪酸抑菌	胃肠道不适、肝功损害, 尿酸血症、关节痛
乙胺丁醇	E, EMB	0.75~1.0**	1.5~2.0	RNA 合成	视神经炎
对氨基水杨酸钠	P, PAS	8~12***	10~12	中间代谢	胃肠道不适, 过敏反应、肝功损害
丙硫异烟胺	1321Th	0.5~0.75	0.5~1.0	蛋白合成	胃肠道不适、肝功损害
卡那霉素	K, KM	0.75~1.0 [△]	0.75~1.0	蛋白合成	听力障碍、眩晕、肾功损害
卷曲霉素	Cp, CPM	0.75~1.0 [△]	0.75~1.0	蛋白合成	听力障碍、眩晕、肾功损害

* 体重 < 50kg 用 0.45, ≥ 50kg 0.6; S、Z、Th 用量亦按体重调节; [△] 老年人每次 0.75g; ** 前 2 月 25mg/kg; 其后减至 15mg/kg. *** 每日分 2 次服用 (其它药均为每日一次)。

(三) 抗结核药物 理想的抗结核药物具有杀菌、灭菌或较强的抑菌作用, 毒性低, 副反应少, 使用方便, 价格便宜, 药源充足; 经口服或注射后药物能在血液中的有效浓度, 并能渗入吞噬细胞内、浆膜腔和脑脊液内, 疗效迅速而持久。常用药物有异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素、对氨基水杨酸钠等。以下介绍主要抗结核药物。

1. 异烟肼 (isoniazid, H) 具有杀菌力强、可以口服、副反应少、价廉等优点, 能抑制结核菌脱氧核糖核酸 (DNA) 的合成, 并阻碍细胞壁的合成。口服后, 吸收快, 能渗入组织、通过血脑屏障, 杀灭细胞内外的代谢活跃连续繁殖或近乎静止的结核菌。胸水、干酪样病灶和脑脊液中的药物浓度也很高。剂量: 成人每日 300mg (或每日 4~8mg/kg), 一次口服; 对小儿每日 5~10mg/kg (每日不超过 300mg)。对结核性脑膜炎和急性粟粒型结核病, 剂量可以加倍 (加大剂量时有可能并发周围神经炎, 可用维生素 B₆ 每日 300mg 预防; 但大剂量维生素 B₆ 也可影响异烟肼的疗效, 故一般剂量异烟肼不需加用维生素 B₆)。待急性毒性症状缓解后可改回常规用药剂量。异烟肼可予气管内或胸腔内给药。异烟肼在体内通过乙酰化灭活。乙酰化的速度有个体差异。快速乙酰化者血清药物浓度低, 有认为间歇用药时须加大剂量。

本药常规剂量很少发生副反应, 偶见周围神经炎、中枢神经系统中毒 (抑制或兴奋)、肝脏损害 (血清谷丙转氨酶升高) 等。单用本药 3 个月, 痰菌约有 70% 耐药。

2. 利福平 (rifampin, R) 为利福霉素的半合成衍生物, 是广谱抗生素。其杀灭结核菌的机制在于抑制菌体的 RNA 聚合酶, 从而阻碍 mRNA 的合成。本药对细胞内、外代谢旺盛和偶尔繁殖的结核菌 (A、B、C 菌群) 均有作用, 常与异烟肼联合应用。成人每日 1 次, 空腹口服 450~600mg。本药副反应轻微, 可有消化道不适、流感症候群, 有时可发生短暂性肝功能损害、转氨酶升高、黄疸等。近年来一些长效的利福类衍生物陆

续问世，如环戊哌嗪利福霉素（rifapentine, DL473, 利福喷汀）在人体内半衰期长，故每周口服一次，疗效与每日服用利福平相仿。螺环哌啉利福霉素（ansamycin, LM427, 利福布汀）对某些已对其它抗结核药物失效的菌株（如鸟-胞内复合型分支杆菌）的作用比利福平强。

3. 吡嗪酰胺（pyrazinamide, Z）能杀灭吞噬细胞内、酸性环境中的结核菌。剂量：每日1.5g，分3次口服。副反应有高尿酸血症、关节痛、胃肠道反应和肝损害。

4. 链霉素（streptomycin, S）为广谱氨基甙类抗生素，对结核菌有杀菌作用，能干扰结核菌的酶活性，阻碍蛋白合成。对细胞内的结核菌作用较小。剂量：成人每日肌肉注射1g（50岁以上或肾功能减损者可用0.75g）。间歇疗法为每周2次，每次肌肉注射1g。妊娠妇女慎用。

链霉素副反应有第8对颅神经损害（眩晕、共济失调、耳鸣、耳聋）。副反应显著者必须及时停药，肾功能减损者不宜使用。过敏反应较少见，有皮疹、剥脱性皮炎、药物热和嗜酸粒细胞增多综合征。过敏性休克极为少见。单独用药容易发生耐药性。其他氨基甙类抗生素，如卡那霉素、卷曲霉素、紫霉素等亦有疗效，但都不如链霉素，副反应相仿。

5. 乙胺丁醇（ethambutol, E）对结核菌有抑菌作用，与其他抗结核药物联用时，可延缓细菌对其他药物耐药性的出现。剂量：25mg/kg，每日1次口服，8周后改为每日15mg/kg，副反应很少为其优点。有时发生胃肠道不适。剂量过大时可引起球后视神经炎、视力减退、视野缩小、中心盲点、红绿色盲等，停药后多能恢复。

6. 对氨基水杨酸钠（sodium para-aminosalicylate, P）为抑菌药，与链霉素、异烟肼或其他抗结核药联用，可以延缓对其他药物耐药性的发生。抗菌作用可能在结核菌吡酸的合成过程中与对氨基甲酸（PABA）竞争，从而影响结核菌的代谢。剂量：成人每日8~12g，分2~3次口服。副反应有胃纳减退、恶心、呕吐、腹泻等，严重者应停药。本药饭后服用可减轻胃肠道反应，也可每日12g加入5%~10%葡萄糖液500ml避光静脉滴注，1个月后仍改口服。

（四）化疗方案 视病情轻重、痰菌有无和细菌耐药情况，以及经济条件、药源供应等，选择化疗方案。化疗方案多种多样。现有抗结核药物较多（表2-9-2），还不断有新药出现。无论何种方案，符合前述化疗原则方能奏效。现举例如下。

1. 初治病例 未经抗结核药物治疗的病例中，有的痰涂片结核菌阳性（涂阳），一般病情较重，有传染性；也有的涂片阴性，病变范围不大；所用化疗方案亦有强弱不同。

初治涂阳病例，无论培养是否阳性，可以用异烟肼（H）、利福平（R）和吡嗪酰胺（Z）组合为基础的6个月短化方案，痰菌常较快转阴，疗程短，便于随访管理。举数种方案如下：

（1）前2个月强化期用链霉素（或乙胺丁醇）、异烟肼、利福平和吡嗪酰胺，每日1次；后4个月继续用异烟肼和利福平，每日1次，写作2S（E）HRZ/4HR。

（2）亦可在巩固期隔日用药（即每周用药3次），写作2S（E）HRZ/4H₃R₃。

（3）亦可全程间歇用药，写作2S₃（E₃）H₃R₃Z₃/4H₃R₃。

（4）强化期用异烟肼、链霉素和对氨基水杨酸（或乙胺丁醇），巩固期用2种药10个月，写作2HSP（E）/10HP（E）。

(5) 强化期 1 个月用异烟肼、链霉素，巩固期 11 个月每周 2 次用药，写作 1HS/11H₂S₂。

以上 (1)、(2)、(3) 为短化方案，(4) (5) 为“常规化疗”方案。若条件允许，应尽量采用短化方案。

初治涂阴病例若培养也为阴性，但 X 线及临床表现提示活动性肺结核者，应慎重排除其他肺部疾患。除粟粒性肺结核或有明显空洞者可采用初治涂阳病例的化疗方案外，其他初治涂阴病人可用以下较弱方案：2SHRZ/2H₂R₂，2H₃R₃Z₃/2H₃R₃ 或 1SH/11HP (E)，并随访痰菌有无阳性。

2. 复治病例 初治化疗不合理，结核菌产生继发耐药性，痰菌阳性，病变迁延反复。复治病例应该选择联用敏感药物。结核菌的药物敏感试验可以帮助选药，但一般费时较长，价格较贵。故临床常用的方法是根据病人既往详细用药情况，选出过去未用的或很少用过的，或曾规则联合使用过的药物（可能结核菌仍对之敏感），另订方案，联用二种或二种以上敏感药物进行治疗。

复治病例，一般可用如下方案：

(1) 2S (E) HRZ/4HR，督导化疗，保证规律用药。6 个月疗程结束时痰菌仍未阴转者，巩固期可延长 2 个月。如延长治疗仍未阴转，可采用下述复治方案。

(2) 初治规则治疗失败的病人，可用 2S₃H₃R₃Z₃E₃/6H₃R₃E₃。

(3) 慢性排菌者可用敏感的一线药与二线药联用，如卡那霉素 (K)、丙硫异烟胺 (1321Th)、卷曲霉素 (CP) 等，在严密观察副反应情况下进行治疗，疗程以 6~12 个月为宜。氟喹诺酮类 (氧氟沙星、环丙沙星、斯伯沙星 sparfloxacin 等) 有中等强度的抗结核作用，在常用药物已耐药的病例可以加入联用方案。痰菌阴转、或出现严重药物副反应不能耐受时，为停药指征。

(五) 考核疗效的指标、失败原因及对策

1. 考核指标 痰的细菌学检查是考核疗效的主要指标。痰菌转阴，说明病灶内菌量大为减少或已绝迹，不再是社会传染源。如果恢复阳转，提示病变复发，说明治疗失败。对初治病人使用合理化疗数天后痰中菌量便开始锐减，2、3 周后培养法多可转为阴性。痰菌检查特异性高，受人为因素干扰较小；肺部 X 线检查也是监测病情转归的重要依据，与痰菌结果和临床表现结合分析，可以对疗效作出判断。

2. 化疗失败 疗程结束时痰菌未能阴转，或在疗程中转阳，X 线显示病灶未能吸收、稳定或恶化，说明化疗失败。其重要原因多为化疗方案不合理，未规律用药或停药过早，或者细菌耐药，机体免疫力低下等。为了避免失败，化疗方案必须正确拟订，病人在督导下坚持早期、适量、规律、全程联用敏感药物。只有在严重副反应或证实细菌已耐药的情况下，才能由医生停药，改换新的化疗方案。新方案应包含两种以上敏感药物。

二、对症治疗

(一) 毒性症状 结核病的毒性症状在有效抗结核治疗 1~2 周内多可消退，不需特殊处理。对于干酪性肺炎、急性粟粒型肺结核、结核性脑膜炎有高热等严重结核毒性症状，以及胸膜炎伴大量胸腔积液的病人，应以卧床休息及使用抗结核药物为主。有时毒性症状过于严重，或胸腔积液不能很快吸收，可在使用有效抗结核药物的同时，加用糖皮质激素 (常用泼尼松，每日 15~20mg，分 3~4 次口服)，以减轻炎症和过敏反应，促

使渗液吸收，减少纤维组织形成和胸膜粘连的发生。毒性症状减退后，泼尼松剂量递减，至6~8周停药。糖皮质激素并无制菌作用，而能抑制机体免疫力，单独应用可促使结核病变扩散。此激素对已形成的胸膜增厚和慢性胸腔积液并无作用。因此，必须在有效的抗结核药治疗基础上应用。

(二) 咯血 病人安静休息、消除紧张情绪，往往能使小量咯血自行停止。必要时可用小量镇静剂、止咳剂。年老体弱、肺功能不全者，咯血时慎用强镇咳药，以免抑制咳嗽反射和呼吸中枢，使血块不能咳出而发生窒息。要除外其他咯血原因如二尖瓣狭窄、凝血机制障碍、肺梗塞、感染、异物、自身免疫性疾病等。

咯血较多，应采取患侧卧位，轻轻将气管内存留的积血咳出。脑垂体后叶素5单位加入50%葡萄糖40ml中，缓慢静脉推注有效；亦可将10单位加入5%葡萄糖液500ml静脉滴注。脑垂体后叶素有收缩小动脉、包括心脏冠状动脉和毛细血管的作用，减少肺血流量，从而减少咯血。此药还能引起子宫、肠平滑肌收缩，故对患有高血压、冠状动脉粥样硬化心脏病的病人及孕妇均忌用。注射过快可引起恶心、便意、心悸、面色苍白等不良反应。

咯血过多，根据血红蛋白和血压测定酌情给予少量输血。大量咯血不止者，可经纤维支气管镜确定出血部位后，用浸有稀释的肾上腺素海绵压迫或填塞于出血部位止血。可用Fogarty导管气囊压迫止血。亦可用冷生理盐水灌洗，或在局部应用凝血酶或气囊压迫控制出血。支气管动脉造影发现出血灶后，向病变血管内注入可吸收的明胶海绵作栓塞治疗。反复大咯血用上述方法无效，对侧肺有活动性病变，肺功能较差者，可考虑行肺切除术。

泡壁，还包含肺泡上皮细胞、肺泡毛细血管内皮细胞，亦波及细支气管。其主要病理改变为肺间质纤维化，使肺顺应性降低，肺容量减少，呈限制性通气和弥散功能障碍。还因细支气管的炎变，以及肺小血管的闭塞，引起通气与血流比例失调所致的换气功能障碍性缺氧，患者出现慢性进行性呼吸困难，最终发生呼吸衰竭。

【肺间质的概念】 肺实质是指各级支气管和肺泡结构，病理变化主要在肺泡和支气管内，如炎症、肺水肿等。

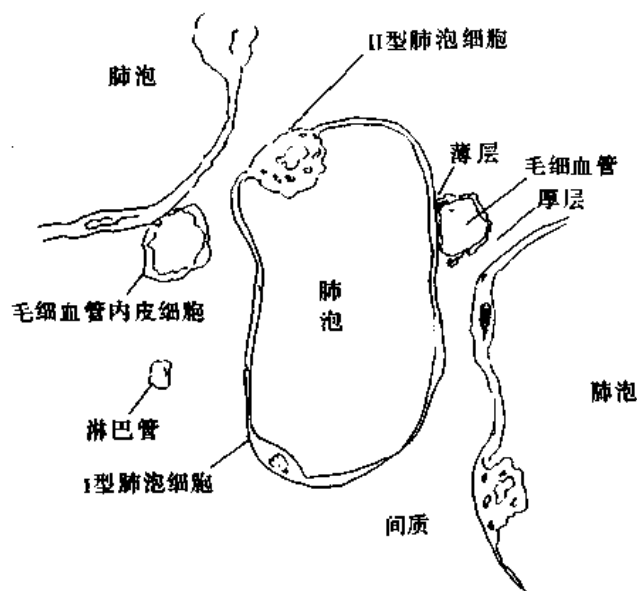


图 2-10-1 胞泡-毛细血管膜解剖结构示意图

肺间质主要由肺泡、肺毛细血管和间质腔三部分组成(图 2-10-1)。电镜下肺泡由两种不同的肺泡细胞组成。I 型细胞体形扁薄，是肺泡壁的主要结构细胞，占 95%，起支撑肺泡的机械作用。II 型细胞占 5%，其功能为合成、贮存和分泌肺泡表面活性物质，有降低肺泡表面张力，保持肺泡的大小相对稳定，不萎陷。相邻肺泡之间的空隙称间质腔。腔内有毛细血管及淋巴管分布。肺毛细血管内壁表面有内皮细胞，其下为基膜层。内皮细胞之间的连接较疏松，毗连处有宽狭不均的空隙，平均在 4~5nm，最宽处可

达 20nm，血管内液体或一些蛋白质颗粒可由此通过，进入间质腔内。毛细血管在间质腔内紧贴肺泡壁，其间有间质薄层腔，保证血液和气体相隔最小距离和最高换气效率。而厚层腔则用于间质液储存和血管-间质腔-肺泡之间水液移动的调节。在间质腔内分布的淋巴终末端，可到达肺泡周围肺毛细血管网络空隙，吸引间质腔内多余水液和蛋白质颗粒，维持间质腔储水量在一定水平，防止间质或肺泡水肿。

【发病机制】 弥散性肺间质疾病确切的发病机制尚未完全阐明，但不同病种的肺间质纤维化改变都从肺泡炎开始，在发展和修复过程中导致肺纤维化的倾向有共同之处。

正常肺泡表面覆盖或散布着各种免疫细胞，包括肺泡巨噬细胞、间质内的单核细胞、淋巴细胞和炎症细胞，如中性粒细胞和嗜酸粒细胞。非吸烟健康人支气管肺泡灌洗液细胞总数为每毫升 $(0.2 \sim 0.5) \times 10^4$ 个，其中肺泡巨噬细胞占 85%~90%，淋巴细胞占 10%~15%，中性粒细胞和嗜酸粒细胞仅占 1% 以下。

间质性肺纤维化肺泡炎可按肺泡内炎性和免疫效应细胞的比例不同分为两种类型。

巨噬细胞-淋巴细胞-中性粒细胞型，可称为中性粒细胞型肺泡炎。中性粒细胞增多，巨噬细胞稍减少，但仍占多数。属本型的病变有特发性肺纤维化、家族性肺纤维化、胶原血管性疾病伴肺间质纤维化、石棉肺和组织细胞增多症 X 等。

巨噬细胞-淋巴细胞型，即称淋巴细胞型肺泡炎。淋巴细胞增加，巨噬细胞稍减少。如肺结节病、过敏性肺炎和铍中毒等。

肺泡炎性和免疫细胞分泌递质，在引起肺间质纤维化的发病上起重要作用。活化的

肺泡巨噬细胞释放的中性粒细胞趋化因子、纤维结合蛋白、肺泡巨噬细胞源性生长因子、血小板衍生长因子及多种递质；活化 T 淋巴细胞分泌单核细胞趋化因子、巨噬细胞抑制移行因子、白细胞介素-1；中性粒细胞分泌胶原酶、弹性硬蛋白酶、反应性氧化代谢产物。

肺实质细胞受某种致病因素的直接作用，或通过炎性和免疫细胞系统的间接作用而发生急性肺炎。在特发性肺纤维化，活化的巨噬细胞释出中性粒细胞趋化因子，吸引中性粒细胞至下呼吸道。同时还释放纤维结合蛋白，吸引成纤维细胞至肺泡壁的发炎部位，促使成纤维细胞增生；而在结节病，活化 T 淋巴细胞分泌白细胞介素-1，使淋巴细胞数量增加，释出单核细胞趋化因子，吸引和激活单核细胞，引起肉芽肿形成。

在肺炎炎症阶段，如去除致病因素，或接受治疗，其病变可以逆转；当急性肺炎转为慢性，中性粒细胞分泌胶原酶和弹性硬蛋白酶，破坏 I 型胶原和肺泡壁，影响病变的可逆性；如病变进行性加重，间质内胶原组织紊乱，镜检可见大量纤维组织增生，肺泡隔破坏，形成囊性纤维化，被破坏的肺泡壁不可复原；病变再进一步发展发展为肺泡结构完全损害，形成广泛无功能的蜂窝状的囊性纤维化改变。

【分类】 本组疾病虽然类型不一，但其临床症状和胸部 X 线有相似的表现，并有一致病理和病理生理改变。现已知多种疾病都可以侵犯肺间质，可为原发病，亦可以是多脏器损害的一部分，故其分类较困难。近年来一般将本疾病按已知病因或病因不明者分为两大类，见表 2-10-1。

表 2-10-1 慢性间质性肺病的分类

病因已明	病因未明
吸入无机粉尘 二氧化硅、石棉、滑石、铍、煤、铝、锡、钨、铁	特发性肺纤维化 脱屑性间质性肺炎 胶原-血管疾病
吸入有机粉尘 霉草尘、蔗尘、蘑菇肺、饲鸽者病	系统红斑狼疮、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、多发性肌炎-皮炎、干燥综合征
放射线损伤	结节病
微生物感染 病毒、细菌、真菌、卡氏肺孢子虫病	组织细胞增多症 X 肺-肾出血综合征
药物 细胞毒化疗药物 癌性淋巴管炎	特发性肺含铁血黄素沉着症 Wegener 肉芽肿 慢性嗜酸粒细胞肺炎 肺泡蛋白沉着症 遗传性肺纤维化 结节性硬化症、神经纤维瘤 肺血管床间质性肺病 原发性肺动脉高压

【诊断】 虽间质性肺病的诊断技术近十年来有长足的进步，仍应结合临床病史等作综合性的各项诊断检查。

一、胸部影像学检查 早期肺炎在 X 线胸片为磨玻璃样阴影，但常易被忽略。病变进一步发展，呈现广泛散在斑点、结节状阴影，有的为网状或网状结节状阴影，严重者出现蜂窝肺。近年来高分辨和放大 CT 影像，对于早期的肺纤维化以及蜂窝肺的诊断很有价值。

二、呼吸功能检查 间质性肺疾患常为限制性通气功能障碍，如肺活量和肺总量减少，残气量随病情进展而减低。第1秒用力呼气量与用力肺活量之比值升高，流量容积曲线呈限制性描图，说明无气道阻塞。间质纤维组织增生，弥散距离增加，弥散功能降低，肺顺应性差，中晚期出现通气与血流比例失调，因而出现低氧血症，并引起通气代偿性增加所致的低碳酸血症。多数学者证实间质性肺病在X线影像未出现异常之前，即有弥散功能降低和运动负荷时发生低氧血症。肺功能检查对评价呼吸功能损害的性质和程度，以及治疗效果有帮助。

三、血液检查 许多患者血沉增快、血清免疫球蛋白增高，与肺纤维化病变无密切关联。对血清免疫复合体的检查，如血清血管紧张素转化酶的检查对某些疾病诊断可提供参考。

四、支气管肺泡灌洗 一般应用纤支镜对右肺中叶或左肺舌叶进行生理盐水局部灌洗，收集下呼吸道及肺泡表面液层及内含效应细胞、释放递质或其它与肺炎有关物质，可对局部炎症和免疫情况作出判断，为诊断、鉴别诊断和治疗提供有价值的参考资料。间质性肺病患者的效应细胞总数可达正常的2~3倍，细胞类型的比例亦根据病种不同而异，如结节病时T淋巴细胞增加；特发性肺纤维化则中性粒细胞占多数。液性成份变化对研究局部炎症发生机理及致纤维化有一定意义。

五、肺活检 近年来采用经纤支镜肺活检法摘取肺组织标本进行病理检查，可获得诊断。不能确诊时，可作局部性开胸，在直视下有选择地摘取较大的肺组织，对病理诊断更有帮助。如有淋巴结或其他脏器受累，亦可进行淋巴结活检，以验证肺活检的诊断或提供病因诊断。

六、放射性核素扫描 用⁶⁷镓核素技术检查，⁶⁷镓聚集于慢性炎性组织，其敏感性可达90%，但特异性较低。本方法系无创伤性，结合其他检查，如肺活检和支气管肺泡灌洗，对肺炎的发现及疗效考核有一定价值。

以下就一些弥散性肺间质疾病作扼要介绍，从中可看出这组疾病各有关病理、临床表现、治疗和预后等的共性和个性。

第二节 特发性肺纤维化

特发性肺纤维化 (idiopathic pulmonary fibrosis, 简称 IPF), 亦称隐源性纤维化肺炎或特发性间质性肺炎等。本病病因未明, 弥散性肺间质纤维化局限于肺部。Hamman 和 Rich 分别于 1935 年和 1944 年首先报道数例, 均属急性型, 进展急剧, 在 6 周至半年内死亡, 故又名 Hamman-Rich 综合征。本病多在 40~50 岁发病, 男性稍多于女性, 是遍及全世界的疾病, 近 10 年来发病率及病死率皆升高, 绝大多数为慢性型。发病年龄越高, 病程越长。急性型罕见。近年多数学者认为系自身免疫性疾病, 可能与遗传因素有关。

【病理】 肺病理变化以肺泡壁细胞浸润、增厚、间质纤维化为特点。肉眼观察肺质地坚实, 有橡胶触感, 有大小不等的囊肿凸出于肺表面, 并有交错分布的灰白色纤维素条和瘢痕。镜检示肺组织结构有变形, 肺泡表面细胞肿胀, 呈正方或短柱形, 肺泡隔增厚, 内有灶性出血及成纤维细胞增殖。肺泡腔内有来自肺泡的单核细胞、组织细胞、嗜酸粒细胞及渗出液。间质呈水肿、有单核细胞、淋巴及少量浆细胞浸润, 随后细长成纤维细胞和大量胶原纤维出现, 部分间质腔几乎完全纤维化。晚期肺泡数量明显减少、变

形、闭锁或残留裂隙状不规则形态。细支气管代偿、扩张成蜂窝肺。受累肺脏由於大量纤维结缔组织增殖而收缩，毛细血管数量减少甚至闭锁。病情持续发展，肺组织病理改变亦不停地由早期向晚期发展，故在同一视野中可看到各阶段的病理变化，即肺炎、肺泡结构紊乱和蜂窝肺。

【临床表现】 以隐袭性进行性呼吸困难为其突出的症状，体力衰弱，可有盗汗、食欲减退、体重减轻、消瘦、无力等。轻度干咳、偶有痰血。体检：呼吸浅速，两肺底吸气期啰音似 Velcro 尼龙带拉开音。50%患者有杵状指（趾）和紫绀。晚期病例右心受累，显示肺心病症状和体征，最后多死于呼吸、循环衰竭。

早期虽有呼吸困难症状，但 X 线胸片可能基本正常；中后期可出现两肺中下肺野弥散性网状或结节状阴影，偶见胸膜腔积液、增厚或钙化。

肺功能表现为进行性限制性通气功能障碍和弥散量减少。

实验室检查示血乳酸脱氢酶增高；类风湿因子、抗核抗体和丙种球蛋白可增高。

【治疗】 在急性病例用糖皮质激素，通常泼尼松 0.5~1mg/kg·d，分 3 次服用，1~2 个月，待主观和客观指标（X 线和肺功能）达最佳水平，不再继续好转时，逐渐减量至 25mg/d，晨 15mg，下午 10mg，维持 2 个月，再减至 20mg/d，分两次服用 2~3 个月。20mg/d 后每次减量 2~5mg。最后维持量为 5~7.5~10mg/d，空腹一次服用，疗程不少于 1 年。但在治疗期间，要注意并发肺结核，应及时诊治。

老年病人，发绀、杵状指、低氧血症，胸片示广泛肺纤维化，蜂窝肺者，只对症治疗，吸氧，不宜用糖皮质激素。皮质激素无效或不能接受者，可应用免疫抑制剂如小剂量硫唑嘌呤。

继发感染常是病情恶化、导致死亡的因素，故预防和及时控制呼吸道感染是治疗中不可忽视的环节。

第三节 肺泡蛋白质沉积症

肺泡蛋白质沉积症 (pulmonary alveolar proteinosis, 简称 PAP), 又称 Rosen-Castleman-Liebow 综合征。以肺泡和细支气管腔内充满 PAS 染色阳性, 来自肺的富磷脂蛋白质物质为其特征。好发于青中年, 男性发病约 3 倍于女性。病因未明, 可能与免疫功能障碍 (如胸腺萎缩、免疫缺损、淋巴细胞减少等) 有关。粉尘尤以接触矽尘的动物可引起 PAP, 故认为可能是对某些刺激物的非特异反应, 导致肺泡巨噬细胞分解, 产生 PAS 阳性蛋白质。

【病理】 肺大部分呈实变, 胸膜下可见黄色或黄灰色结节, 切面有黄色液体渗出。镜检示肺泡及细支气管内有嗜酸 PAS 强阳性物质充塞, 是 I 型肺泡细胞产生的表面活性物质磷脂与肺泡内液体中的其它蛋白质和免疫球蛋白的结合物。肺泡隔及周围结构基本完好。电镜可见肺泡巨噬细胞大量增加, 吞噬肺表面活性物质, 胞浆肿胀, 呈空泡或泡沫样外观。

【临床表现】 发病多隐袭, 典型症状为活动后气急, 以后进展至休息时亦感气急, 咳白色或黄色痰、乏力、消瘦。继发感染时, 有发热、脓性痰。少数病例可无症状, 仅 X 线有异常表现。呼吸功能障碍随着病情发展而加重, 呼吸困难伴紫绀亦趋严重。

胸部 X 线表现为从两侧肺门向外放散的弥散性边缘模糊细小结节阴影, 常融合成片

状，病灶之间有代偿性气肿或形成小透亮区。

【诊断】 主要根据支气管肺泡灌洗物检查或经纤支镜或剖胸活检作出病理诊断。咳出的痰经 80%乙醇固定，PAS 染色有 15%阳性的脂质。

【治疗】 主要针对如何清除沉着于肺泡内蛋白样物质。近年来用双腔气管导管 (Carlen 导管) 或纤支镜作一侧肺或肺叶的生理盐水灌洗，定期交替进行。近期疗效显示患者呼吸困难和肺功能均有改善，半数患者 X 线胸片可变清晰。远期效果则多数保持缓解状态，少数患者复发，常在 6~24 个月内，可再作肺灌洗。

第四节 组织细胞增多症 X

本病是一组单核-巨噬细胞 (组织细胞) 异常增生的疾病，较罕见，其中有 Hand-Schüller-Christian 病、Letter-Siwe 病和嗜酸细胞肉芽肿病。因病因均未明，故定名为组织细胞增生症 X。虽然各病种累及的脏器范围 (骨、皮肤、淋巴结、脑垂体等)、发病年龄、临床表现各不相同，但肺都有不同程度累及，组织学改变也同为单核-巨噬细胞异常增生和嗜酸粒细胞浸润而形成间质性肉芽肿。嗜酸细胞肉芽肿主要损害肺脏，故以肺脏病损害为本组疾病的代表加以阐述。

【病理】 病变在肺部常侵犯肺泡壁、肺泡管、支气管和血管周围组织，并可有出血和坏死；原有结构被破坏，纤维组织增生，或呈蜂窝肺变化。

【临床表现】 约 20%患者无症状，仅在胸部 X 线体检时发现。多数发病徐缓，可有低热、乏力、干咳、呼吸困难。20%患者合并尿崩症，另 20%患者可并发单个或多发性长骨肉芽肿。周围血象无嗜酸粒细胞增多。有些患者可自行缓解。但常反复发病，最后形成肺纤维化，肺囊肿。如囊肿破裂可并发自发性气胸。严重时可导致呼吸及右心功能衰竭。

胸部 X 线示弥散性微小、边缘不清斑点状阴影，晚期因大量纤维化形成蜂窝肺。

【诊断】 主要依靠肺组织活检。

【治疗】 糖皮质激素疗效不一，早期使用可有一定效果。对放射治疗敏感；但因放疗可引起纤维化，应慎用，可用于肺外局限性病灶。

第五节 慢性嗜酸粒细胞性肺炎

本病是寄生虫 (钩虫、蛔虫等) 和药物 (呋喃妥因等) 所致的变态反应，为肺部嗜酸粒细胞浸润的一种消耗性疾病。

【病理】 肺间质、肺泡和细支气管内有白细胞浸润，主要为成熟嗜酸粒细胞，少量组织细胞和淋巴细胞，肺泡中可见细胞内含有嗜酸性颗粒和尖棱结晶的多核巨细胞，此为本病的病理特点。有些肺小血管，主要是肺静脉有血管炎，有时见多核巨细胞及嗜酸肉芽肿。

【临床表现】 患者多见于中青年女性，发热、体重减轻、盗汗。咳嗽多粘痰，伴气急和咯血。周围血嗜酸粒细胞比例多在 20%~70%。

胸部 X 片显示不呈段或叶性分布的周围片状阴影，常为双侧分布。糖皮质激素治疗后 48h 内症状和胸片可迅速消失。在同一局部可反复发生，数年后变为纤维化或蜂窝状改变。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型病史、病程及 X 线表现等可作出诊断。但与其它嗜酸性细胞增多伴肺部病变需作鉴别。

单纯性肺嗜酸粒细胞浸润症亦为寄生虫和药物所引起的变态反应，在肺间质、肺泡壁及终末细支气管壁有嗜酸粒细胞浸润灶，可无临床症状，轻咳少量粘液痰，胸部 X 线示小片或大片模糊阴影，呈游走性。一般无需治疗。

哮喘型肺嗜酸粒细胞增多症是以曲菌为主所致的反复哮喘发作为特征的变态反应。在肺泡和间质有多量嗜酸粒细胞浸润，终末细支气管扩张并充满稠性粘痰，可找到真菌丝。胸部 X 片多见于两肺上部游走性阴影。用糖皮质激素和抗真菌药物治疗可使哮喘控制，阴影消散。

热带嗜酸粒细胞增多症为丝虫等感染所致，肺部嗜酸粒细胞和组织细胞浸润，可呈支气管肺炎分布，伴小支气管坏死和嗜酸性脓肿。有哮喘样发作性剧咳，痰少，不易咳出，感胸闷、乏力、纳差。X 胸片示两肺纹理增多，伴粟粒状或模糊阴影，慢性者可有间质纤维化。经抗丝虫药治疗后，症状数天缓解，肺部病变较慢消失。

【治疗】 糖皮质激素治疗效果显著，常可恢复正常，因停药较易复发，故全疗程需在一年以上。

第六节 其他弥散性肺间质疾病

按病因分类，弥散性肺间质疾病还包括药物诱发、自体免疫、高过敏性、遗传性和放射性等疾病。

一、**药物性肺纤维化** 引起弥散性间质性肺炎和肺纤维化药物日益增多，最常见的是细胞毒素药物。肺纤维化可因使用麦角新碱、胍肽嗪 (hydralazine)、胺碘酮、甲氨蝶呤、博来霉素等而引起。用药到发病间隔的时间不一，可为急性型或慢性型。患者感气促或 X 线胸片肺间质性炎变，停药后大多可恢复，但发展到纤维化则吸收困难。至今对发生肺纤维化的机理还不很清楚。如博来霉素对肺脏上皮细胞和内皮细胞具有直接的细胞毒性，能引起Ⅱ型上皮细胞增生及中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的肺炎。肺泡巨噬细胞等炎症细胞可释放肿瘤坏死因子、血小板衍生因子等细胞因子，这些均对肺纤维化的形成产生作用，最后导致广泛肺纤维化。糖皮质激素治疗可有一定效果。

二、**胶原性疾病所致肺间质性疾病** 如类风湿性关节炎、进行性系统性硬皮症、系统性红斑性狼疮、结节性多动脉炎、Wegener 坏死性肉芽肿等均可累及肺，产生肺间质纤维化和呼吸功能障碍等病理、病理生理和临床表现。参阅第九篇有关章节。

三、**肺出血-肾炎综合征 (Goodpasture 综合征)** 本综合征以肺弥散性出血、肺泡内纤维素沉着和肾小球肾炎为特征。病因不明，有人认为病毒感染使肺、肾小球基底膜发生抗原性改变，抗原产生抗基底膜抗体而致病。故可认为是自身免疫性疾病。

病理肉眼可见肺脏外形增大，表面有广泛出血，切面呈水肿，有新旧出血灶。镜检可见肺泡内出血，间质腔可见含铁血黄素的巨噬细胞。肺泡结构保持完整，无小动脉或血管炎症病变，但局灶性肺泡纤维化多见。电镜见肺泡隔基底膜有改变，荧光染色有肺泡基底膜抗体沉着，肺毛细血管内膜基本正常。

本征好发于年轻人，男女之比为 4 : 1，病程长短不一。肺出血可因轻微而被忽略，亦可因严重而危及生命。最初为咳嗽、气急和咯血，常伴贫血、血尿、蛋白尿，肺部症状

早于肾脏。病程较短的患者多数死于咯血、呼吸衰竭或尿毒症。肺部 X 线显示弥散性点状浸润阴影，从肺门向外围散射，肺尖常清晰。

威胁到生命的肺出血对短期大剂量甲基泼尼松龙(10mg~15mg/kg)可起暂时效果。加强血浆置换，结合细胞毒性药物，小剂量糖皮质激素治疗对缓解肺出血，改善肾小球损害有较明显疗效。

四、特发性肺含铁血黄素沉着症 (idiopathic pulmonary hemosiderosis) 为病因未明的少见病。本症以弥散性肺泡出血和继发性缺铁性贫血为特征，并无其他器官受累。

由于肺毛细血管反复出血，渗出的血液溶血，其中珠蛋白部分被吸收，含铁血黄素沉着于肺组织引起反应。病理见肺重量增加。切面有广泛棕色色素沉着。镜检肺泡和间质内含有含铁血黄素的巨噬细胞。肺内有程度不等的弥散性纤维化，肺泡间质及血管弹力纤维变性。电镜见弥散性毛细血管损害，伴内皮细胞水肿及蛋白沉着于基底膜上。

本症好发于儿童和年轻人。临床症状与肺出血及期限有关。阵发性或持续性咳嗽、咯血和气促。咯血持续数小时或数天，逐渐自行缓解，此时除脸色苍白、疲乏外，基本无症状，但数周、数月后又可复发。胸部体征多无异常。由于贫血，紫绀常被遮掩。重症患者常伴肺心病或杵状指。大咯血是致死的常见原因。

胸部 X 线示两肺门或中下内带散在小结节阴影，严重者可融合成毛玻璃片状阴影。症状缓解时可好转，甚至吸收。

治疗用糖皮质激素可控制出血，但不能长期稳定病情和预防复发，对慢性病例疗效不显著。铁剂可缓解严重贫血。

五、真菌孢子或有机粉尘过敏所致肺间质性疾病 外源性变应性肺泡炎是吸入外界有机粉尘所引起的过敏性肺泡炎，为免疫复合体疾病，抗原-抗体复合物沉着于肺泡壁，组织学变化的特征为肺泡炎和慢性间质性肺炎。本组疾病近年来不断增加，如农民肺、蘑菇肺、甘蔗渣肺、养鸽(鸟)肺、制碱树皮肺，还可因吸入空调或湿化器的抗原而得病。

本病的发病机制比较复杂。农民肺患者血清中可查到沉淀抗体，抗体属 IgG，能与补体相结合，属 III 型变态反应。经纤支镜肺活检发现肺组织有多量肉芽肿形成。巨噬细胞抑制因子阳性以及淋巴细胞转化率降低等，亦符合 IV 型变态反应。部分患者吸入抗原后立即引起哮喘样发作，属 I 型变态反应，激发皮肤试验阳性，血清 IgE 升高。

病理变化于急性期呈肉芽肿性间质性肺炎，由上皮细胞、巨噬细胞和程度不等的纤维化所组成。肺泡间隔肿胀，有多量淋巴细胞和浆细胞的浸润。慢性期呈弥散性间质纤维化，严重者出现“蜂窝肺”。

临床上表现为接触抗原后立即出现发热、呼吸困难、干咳、不适等症状；亦可因反复或持续接触抗原起病缓渐，呼吸困难呈进行性加重，体重减轻，重者出现紫绀等。胸部 X 片在急性期呈中、下肺野弥散性、细小、边缘模糊的结节状阴影，如脱离病原体或用糖皮质激素治疗可以吸收。慢性期呈肺部弥散性间质纤维化，伴多发性小囊状透明区的“蜂窝肺”。

本病诊断主要依靠病史、症状及典型 X 线胸部表现，血清特异抗体阳性。过敏原激发试验只能谨慎应用，纤支镜活检有一定价值。

脱离过敏原、糖皮质激素治疗是终止急性发作的最好办法，亦是防止肺纤维化的有效措施。

第七节 矽肺（硅沉着病）

矽肺（silicosis）是尘肺中最为常见的一种类型，是由于长期吸入大量含有游离二氧化硅粉尘所引起，以肺部广泛的结节性纤维化为主的疾病。严重时影响呼吸功能，丧失劳动能力。

【病因】 约有 95% 的矿石含不同比例的石英。在一些工业生产中的原料亦有含不同量的石英砂，如玻璃、耐火材料、搪瓷、陶瓷等。石英含有 97% 以上的游离二氧化硅，所以矽肺可以在从事接触二氧化硅粉尘的矿工、工人、工程兵和农民（参加铁路建设、乡镇工业接触粉尘的工种）中发生。

接触石英粉尘是否会发病取决于多种因素，如粉尘中游离二氧化硅含量愈高，环境空气中的浓度愈大，粉尘的颗粒越小（ $0.5\sim 2\mu\text{m}$ ），接触时间长，再加上机体呼吸道的防御功能差（慢性鼻炎、支气管炎、肺结核等），则矽肺的发生发展越快。还可因在短期内吸入大量游离二氧化硅粉尘，即使脱离接触，也可能若干年后出现晚发性矽肺。接触粉尘快者不到 1 年，慢者 10 多年可以发生矽肺。

【发病机制】 二氧化硅尘粒（矽尘）吸入肺泡后被肺巨噬细胞吞噬（尘细胞），含有矽尘的吞噬小体与溶酶体合并成为次级溶酶体。二氧化硅对巨噬细胞有明显毒性作用，石英表面的羟基与溶酶体膜的磷脂或蛋白形成氢键，导致吞噬细胞溶酶体崩解，最后细胞膜本身也被破坏，矽尘释出，后又被其他巨噬细胞吞噬，如此反复进行。受损或已破坏的巨噬细胞释放“致纤维化因子”，并激活成纤维细胞，导致胶原纤维增生。巨噬细胞崩解时释放抗原（二氧化硅），刺激免疫活性细胞，产生抗体，抗原抗体反应产生复合物

关，而与矽肺病变程度并不一致。少数患者可有痰血。若有反复大咯血，应考虑合并肺结核或支气管扩张。早期常感前胸中上部与呼吸体位及劳动无关的针刺样疼痛，常在气候多变时发生。胸闷和气急的程度与病变范围及性质有关。病变广泛且进展快，则气急明显，并进行性加重。患者尚可头昏、乏力、失眠、心悸、胃纳不佳等症状。

早期矽肺可无异常体征。三期矽肺由于大块纤维化使肺组织收缩，导致气管移位和叩诊浊音。若并发慢支、肺气肿和肺心病，可有相应体征。

【呼吸功能检查】 因肺组织代偿能力强，早期患者肺功能损害不明显。随着肺纤维化增多，肺弹性减退，可出现限制性通气改变，如肺活量、肺总量和残气均降低，而用力肺活量和最大通气量尚属正常。若伴阻塞性通气时，肺活量、用力肺活量和最大通气量均减少，而残气量及其占肺总量百分比增加，弥散功能障碍，严重时可有低氧血症和（或）二氧化碳潴留。呼吸功能测定在诊断上意义不大，主要是作为劳动能力鉴定的依据。

【诊断】 患者有密切的矽尘接触史及详细的职业史，结合临床表现，再根据 X 线胸片进行综合分析，作出诊断分期。

矽肺的胸部 X 线表现，接触含矽尘量高和浓度大的粉尘患者，常以圆形或类圆形阴影为主，早期出现于两肺中下肺的内中带，后逐渐向上扩展，亦可先出现在两上肺野。含矽尘量低或为混合性粉尘，多以类圆或不规则阴影为主。大阴影一般多见于两肺上野中外带，常呈对称性具跨叶的八字形，其外缘肺透亮度增高。因大块肺纤维化收缩使肺门上移。肺门阴影密度增加，有时可见“蛋壳样钙化”的淋巴结。胸膜可有增厚、粘连或钙化的改变。

我国于 1986 年 12 月公布了《尘肺诊断标准及处理原则》，现将尘肺 X 线诊断分期的标准叙述如下：

一、无尘肺（代号 0）

- （一）0 无尘肺的 X 线表现。
- （二）0⁺ X 线表现尚不够诊断为“Ⅰ”者。

二、一期尘肺（代号Ⅰ）

（一）Ⅰ 有密集度 1 级，即有肯定的，直径在 2cm 范围内有 10 个上下的类圆形小阴影（<1cm），分布范围至少在两个肺区内（左右肺上中下共 6 个区）各有一处；或有密集度 1 级的不规则小阴影（一群粗细、长短、形态不一的致密阴影），其分布范围不少于两个肺区。肺纹理清晰可见。

（二）Ⅰ⁺ 小阴影明显增多，但密集度与分布范围中有一项不够定为“Ⅰ”者。

三、二期尘肺（代号Ⅱ）

（一）Ⅱ 有密集度 2 级，即多量的类圆形或不规则形小阴影，分布范围超过四个肺区，肺纹细尚可辨认或部分消失；或有密集度 3 级，即有很多类圆形或不规则阴影，分布范围达到 4 个肺区，肺纹理部分或全部消失。

（二）Ⅱ⁺ 有密集度为 3 级的小阴影，其分布范围超过四个肺区；或有大阴影尚不够为“Ⅲ”者。

四、三期矽肺（代号Ⅲ）

- （一）Ⅲ 有大阴影出现，其长径不小于 2cm，宽径不小于 1cm。
- （二）Ⅲ⁺ 单个大阴影面积或多个大阴影面积的总和超过右上肺区面积者。

【鉴别诊断】

一、急性粟粒性肺结核 I期矽肺须与急性粟粒性肺结核相鉴别。后者无矽尘接触史，有明显的全身中毒症状，X线胸片显示两肺粟粒病灶阴影致密、大小一致，两上肺尖更为密集，无网状和肺纹理改变。经抗结核药治疗粟粒病灶可以吸收。

二、细支气管肺泡癌 表现为两肺弥漫性结节阴影的肺泡癌，应与Ⅱ、Ⅲ期矽肺相鉴别。肺泡癌X线表现为结节性或浸润性病变，分布不均，大小不等，不成团块或大片融合，很少有网织阴影和肺气肿，且病情和病变进展快，痰中可找到癌细胞。患者无矽尘接触史。

三、肺含铁血黄素沉着症 本症可见于二尖瓣狭窄的风湿性心脏病，有反复发作心力衰竭的患者，无矽尘接触史。其X线表现为两肺弥散性小结节阴影，与Ⅱ期矽肺相似，但本症近肺门处阴影较密，中外带变稀，心影示左心房扩大。

四、肺泡微结石症 为一种不明原因的少见病，往往有家族史。无粉尘接触史。X线胸片示两肺满布细砂粒状结节阴影，大小1mm左右，边缘清楚，以肺内侧多见，肺门影不大，无肺纹理改变。病程进展缓慢，可达数十年。

【并发症】

一、肺结核 是矽肺常见的并发症，高达20%~50%，尸检较生前发现的更多，约36%~75%。此并发症随矽肺病期的进展而增加，I~Ⅱ期并发肺结核者为20%~40%，Ⅲ期达70%~95%。矽肺直接死因中肺结核占45%。矽肺并发结核时，相互影响，加速恶化。可出现结核中毒症状，痰中找到结核菌。结核空洞常较大，形态不规则，多为偏心，内壁有乳头状凸起，形如岩洞。结核病变周围胸膜增厚。

二、慢性支气管炎及阻塞性肺气肿 长期吸入粉尘使支气管纤毛上皮受到损伤，由于两肺弥散性结节纤维化，使支气管狭窄，引流不畅，易发生病毒、细菌感染，并发慢支和肺气肿，严重者继发肺心病，常因呼吸道感染诱发呼吸衰竭和右心衰竭。

三、自发性气胸 晚期矽肺在剧咳或过度用力时，因肺大泡破裂发生自发性气胸。由于胸膜粘连，局限性气胸多见，常可被原有呼吸困难症状所掩盖，当X线检查时才被发现。气胸可反复发生或两侧交替出现。因肺组织和胸膜纤维化，破口较难愈合，气体吸收缓慢。

【治疗】 对矽肺患者应采取综合性措施，包括脱离粉尘作业，另行安排适当工作，加强营养和妥善的康复锻炼，以增强体质，预防呼吸道感染和合并症的发生。

关于矽肺药物治疗，多年来我国进行大量研究。通过动物实验，并在临床试用了一些药物，取得一定疗效。

(一)克矽平(聚2-乙炔吡啶氮氧化合物，简称P204)是高分子氮氧化合物，实验证明它在矽尘破坏巨噬细胞过程中起保护作用，具有阻止或延缓矽肺进展的作用。临床试用克矽平后，X线胸片示病变发展延缓，故对I、Ⅱ期矽肺有一定疗效，Ⅲ期矽肺疗效则不明显。对改善患者的一般情况及呼吸道症状较明显。用法：以4%克矽平水溶液8~10ml，每日喷雾吸入1次，3个月为一疗程，间隔1~2个月后，复治2~4疗程，以后每年复治2个疗程。本药喷雾吸入副作用甚少。

(二)其他有哌嗪类(以磷酸哌嗪和羟基磷酸哌嗪为主)、汉防己甲素、铝制剂(柠檬酸铝、山梨醇铝)等药物。经治疗后，矽肺患者主观症状有不同程度改善，有的可延

缓病情的进展。

【预后】 矽肺患者一旦确诊，即应脱离粉尘作业，并给予积极综合治疗，寿命可以延长到一般人的平均寿命，但其劳动力可有不同程度的丧失。矽肺的致死常因并发严重肺结核、自发性气胸和呼吸衰竭。

【预防】 控制或减少矽肺发病，关键在于防尘。工矿企业应抓改革生产工艺、湿式作业、密闭尘源、通风除尘、设备维护检修等综合性防尘措施。加强个人防护，遵守防尘操作规程。对生产环境定期监测空气中粉尘浓度，并加强宣传教育。做好就业前体格检查，包括X线胸片。凡有活动性肺内外结核，以及各种呼吸道疾病患者，都不宜参加矽尘工作。加强矽尘工人的定期体检，包括X线胸片，检查间隔时间根据接触二氧化硅含量和空气粉尘浓度而定。还需加强工矿区结核病的防治工作。对结核菌素试验阴性者应接种卡介苗；阳性者预防性抗结核化疗，以降低矽肺合并结核的发病。

(钮善福)

第十一章 结 节 病

结节病(sarcoidosis)是一种多系统多器官受累的肉芽肿性疾病。常侵犯肺、双侧肺门淋巴结，临床上90%以上有肺的改变，其次是皮肤和眼的病变，浅表淋巴结、肝、脾、肾、骨髓、神经系统、心脏等几乎全身每个器官均可受累。本病为一种自限性疾病，大多预后良好，有自然缓解的趋势。

结节病的发病情况，世界各地颇有不同，在寒冷的地区和国家较多，热带地区较少。瑞典年发病率最高，为64/10万，尸检实际患病率可达267/10万~641/10万。其他北欧地区年发病率为17.6/10万~20/10万。美国年发病率为11/10万~40/10万，以黑人居多。日本自1912年至1990年已报道3106例，我国1958年报道首例，至1991年全国已报道了400余例。

结节病多见于中青年，儿童及老人亦可罹患。据统计，20~40岁患者占总人数的55.4%，19岁以下占12.9%，60岁以上占8.3%。我国平均发病年龄为38.5岁，30~49岁占55.6%。男女发病率大致相同，女略多于男(女:男为7:5)，黑人女性为男性的2倍。

【病因和发病机制】 病因尚不清楚。曾对感染因素(如细菌、病毒、支原体、真菌类等)进行观察，未获确切结论。对遗传因素也进行过研究，未能证实。近年有作者以PCR技术在结节病患者中发现结核杆菌DNA阳性率达50%，因此提出结节病是分支杆菌侵入组织的结果，但许多实验未证实此论点。现多数人认为细胞免疫功能和体液免疫功能紊乱是结节病的重要发病机制。在某种(某些)致结节病抗原的刺激下，肺泡内巨噬细胞(Am)和T_H细胞被激活。被激活的Am释放白细胞介素-1(IL-1)，IL-1是一种很强的淋巴因子，能激发淋巴细胞释放IL-2，使T_H细胞成倍增加并在淋巴激活素的作用下，使B淋巴细胞活化，释放免疫球蛋白，自身抗体的功能亢进。被激活的淋巴细胞可以释放单核细胞趋化因子、白细胞抑制因子和巨噬细胞移行抑制因子。单核细胞趋化因子使周围血中的单核细胞源源不断地向肺泡间质聚集，结节病时其肺泡内浓度约为血液

的 25 倍。在许多未知的抗原及介质的作用下，T 淋巴细胞、单核细胞及巨噬细胞等浸润在肺泡内，形成结节病早期阶段——肺泡炎阶段。随着病变的发展，肺泡炎的细胞成分不断减少，而巨噬细胞衍生的上皮样细胞逐渐增多，在其合成和分泌的肉芽肿激发因子 (granuloma-inciting factor) 等的作用下，逐渐形成典型的非干酪性结节病肉芽肿。后期，巨噬细胞释放的纤维连结素 (fibronectin, Fn) 能吸引大量的成纤维细胞 (Fb)，并使其和细胞外基质粘附，加上巨噬细胞所分泌的成纤维细胞生长因子 (growth factor of fibroblasts, GFF)，促使成纤维细胞数增加；与此同时，周围的炎症和免疫细胞进一步减少以致消失，而导致肺的广泛纤维化。

总之，结节病是未知抗原与机体细胞免疫和体液免疫功能相互抗衡的结果。由于个体的差异 (年龄、性别、种族、遗传因素、激素、HLA) 和机体免疫反应的调节作用，视其产生的促进因子和拮抗因子之间的失衡状态，而决定肉芽肿的发展和消退，表现出结节病不同的病理状态和自然缓解的趋势。

【病理】 结节病肉芽肿在组织切片上可见为上皮样细胞的聚集，其中有多核巨噬细胞，周围有淋巴细胞，而无干酪样病变 (图 2-11-1)。在巨噬细胞的泡浆中可见有包涵体，如卵圆形的舒曼 (Schaumann) 小体，双折光的结晶和星状小体 (asteroid body) (图 2-11-2)。肺结节病的初发病变有较广泛的单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞浸润的肺泡炎，累及肺泡壁和间质。肺泡炎和肉芽肿都可能自行消散。但在慢性阶段，肉芽肿周围的纤维母细胞胶原化和玻璃样变，成为非特异性的纤维化。肉芽肿的组织形态学表现并无特异性，可见于分支杆菌和真菌感染，或为异物或外伤的组织反应，亦可见于敏病、第三期梅毒、淋巴瘤和外源性变态反应性肺泡炎等，应行鉴别。但在多器官中见到同样的组织病变，结合临床资料，可诊断本病。

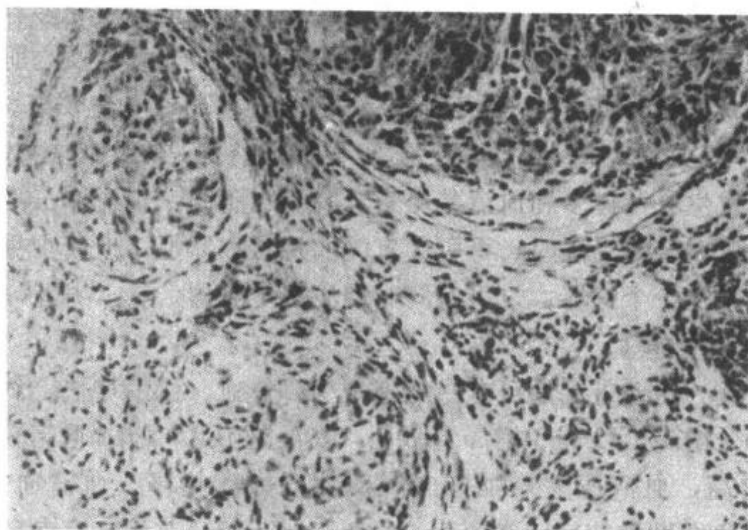


图 2-11-1 结节病肉芽肿

结节主要由类上皮细胞组成，中央无干酪样坏死，周围淋巴细胞少，边界清楚

【临床表现】 结节病的临床表现视其起病的缓急和累及器官的多少而不同。胸内结节病早期常无明显症状和体征。有时有咳嗽，咳少量痰液，偶见少量咯血；可有乏力、发热、盗汗、食欲减退、体重减轻等。病变广泛时可出现胸闷、气急、甚至发绀。可因合

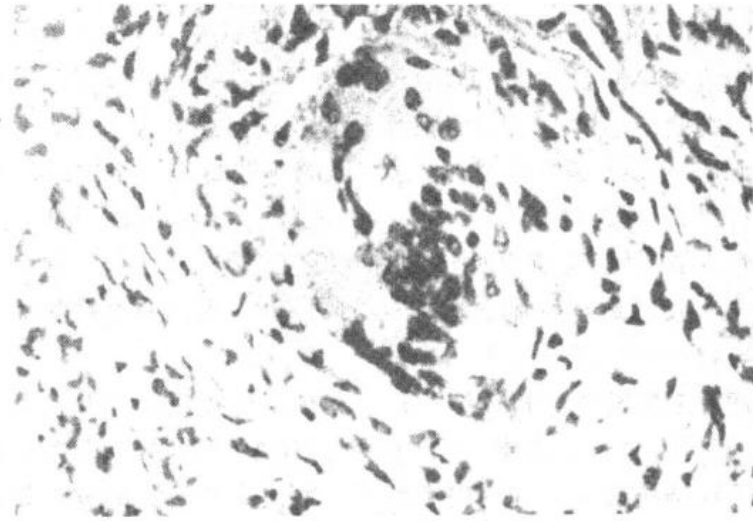


图 2-11-2 结节病肉芽肿
巨细胞内的星状小体

并感染、肺气肿、支气管扩张、肺源性心脏病等加重病情。如同时结节病累及其他器官，可发生相应的症状和体征。如皮肤最常见者为结节性红斑，多见于面颈部、肩部或四肢。也有冻疮样狼疮 (lupus pernio)、斑疹、丘疹等。有时发现皮下结节。侵犯头皮可引起脱发。大约有 30% 左右的病人可出现皮肤损害。眼部受损者约有 15% 的病例，可有虹膜睫状体炎、急性色素层炎、角膜-结膜炎等。可出现眼痛、视力模糊、睫状体充血等表现。有部分病人有肝和 (或) 脾肿大，可见胆红素轻度增高和碱性磷酸酶升高，或有肝功能损害。纵隔及浅表淋巴结常受侵犯而肿大。如累及关节、骨骼、肌肉等，可有多发性关节炎，X 线检查可见四肢、手足的短骨多发性小囊性骨质缺损 (骨囊肿)，肌肉肉芽肿可引起局部肿胀、疼痛等。约有 50% 的病例累及神经系统，其症状变化多端。可有脑神经瘫痪、神经肌病、脑内占位性病变、脑膜炎等临床表现。结节病累及心肌时，可有心律失常，甚至心力衰竭表现，约有 5% 的病例累及心脏。亦可出现心包积液。结节病可干扰钙的代谢，导致血钙、尿钙增高，引起肾钙盐沉积和肾结石。累及脑垂体时可引起尿崩症。下视丘受累时可发生乳汁过多和血清泌乳素升高。对腮腺、扁桃体、喉、甲状腺、肾上腺、胰、胃、生殖系统等受累时，可引起有关的症状和体征，但较少见。

结节病可以累及一个脏器，也可以同时侵犯多个脏器。

【实验室和其他检查】

一、血液检查 活动进展期可有白细胞减少、贫血、血沉增快。约有 1/2 左右的患者血清球蛋白部分增高，以 IgG 增高者多见，其次是 IgA，IgM 增高较少见。血浆白蛋白减少。血钙增高，血清尿酸增加，血清碱性磷酸酶增高。血清血管紧张素转化酶 (SACE) 活性在急性期增加 (正常值为 17.6~34u/ml)，对诊断有参考意义。血清中白介素-2 受体 (IL-2R) 和可溶性白介素-2 受体 (sIL-2R) 升高，对结节病的诊断有较为重要的意义。也可以 α_1 -抗胰蛋白酶、溶菌酶、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、血清腺苷脱氢酶 (ADA)、纤维连结蛋白 (Fn) 等升高，在临床上有一定参考意义。

二、结核菌素试验 约 2/3 结节病人对 100u 结核菌素的皮肤试验无反应或极弱反应。

三、结节病抗原 (Kveim) 试验 以急性结节病人的淋巴结或脾组织制成 1:10 生理盐水混悬液体为抗原。取混悬液 0.1~0.2ml 作皮内注射, 10 天后注射处出现紫红色丘疹, 4~6 周后扩散到 3~8mm, 形成肉芽肿, 为阳性反应。切除阳性反应的皮肤作组织学诊断, 阳性率为 75%~85% 左右。有 2%~5% 假阳性反应。因无标准抗原, 故应用受限制, 近年逐渐被淘汰。

四、活体组织检查 取皮肤病灶、淋巴结、前斜角肌脂肪垫、肌肉等组织作病理检查可助诊断。在不同部位摘取多处组织活检, 可提高诊断阳性率。

五、支气管肺泡灌洗液检查 结节病患者支气管肺泡灌洗液 (BALF) 检查在肺泡炎阶段淋巴细胞和多核白细胞明显升高, 主要是 T 淋巴细胞增多, CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值明显增高。此外 B 细胞的功能亦明显增强。BALF 中 IgG、IgA 升高, 特别是 IgG₁、IgG₃ 升高更为突出。有报道若淋巴细胞在整个肺效应细胞中的百分比大于 28% 时, 提示病变活动。

六、经纤维支气管镜肺活检 (TBLB) 结节病 TBLB 阳性率可达 63%~97%, 0 期阳性率很低, 1 期 50% 以上可获阳性, I、II 期阳性率较高。

七、X 线检查 异常的胸部 X 线表现常是结节病的首要发现, 约有 90% 以上患者伴有胸片的改变。目前普通 X 线片对结节病的分期仍未统一。1961 年, Scandding 将结节病分为四期 (I~4 期), 近年又将其分为五期 (0, I~4 期)。而目前较为常用的仍是 Siltzbach 分期, 国内亦采用此分类方法。

0 期 肺部 X 线检查阴性, 肺部清晰。

I 期 两侧肺门和 (或) 纵隔淋巴结肿大, 常伴右气管旁淋巴结肿大, 约占 51%。

II 期 肺门淋巴结肿大, 伴肺浸润。肺部病变广泛对称地分布于两侧, 呈 1~3mm 的结节状、点状或絮状阴影。少数病例可分布在一侧肺或某些肺段。病灶可在一年内逐渐吸收, 或发展成肺间质纤维化, 约占 25%。

III 期 仅见肺部浸润或纤维化, 而无肺门淋巴结肿大, 约占 15%。

以上分期的表现并不说明结节病的发展的顺序规律, III 期不一定从 II 期发展而来。

八、胸部计算机体层扫描 (CT) 普通 X 线胸片对结节病诊断的正确率仅有 50%, 甚至有 9.6% 胸片正常的人肺活检为结节病。因此, 近年来 CT 已广泛应用于结节病的诊断。能较准确估计结节病的类型、肺间质病变的程度和淋巴结肿大情况。尤其是高分辨薄层 CT, 为肺间质病变的诊断更为精确, 其层厚为 1~2mm。

九、⁶⁷镓 (⁶⁷Ga) 肺扫描检查 肉芽肿活性巨噬细胞摄取 ⁶⁷Ga 明显增加, 肺内结节病肉芽肿性病变和肺门淋巴结可被 ⁶⁷Ga 所显示, 可协助诊断, 但无特异性。

【诊断】 结节病的诊断决定于临床症状和体征及组织活检, 并除外其他肉芽肿性疾病。其诊断标准可归纳为: ①胸部影像学检查显示双侧肺门及纵隔淋巴结对称肿大, 伴或不伴有肺内网格、结节状或片状阴影; ②组织学活检证实有非干酪性坏死性肉芽肿, 且抗酸染色阴性; ③SACE 或 SL 活性增高; ④血清或 BALF 中 sIL-2R 升高; ⑤旧结核菌素 (OT) 或 PPD 试验阴性或弱阳性; ⑥BALF 中淋巴细胞 >10%, 且 CD_4^+/CD_8^+ 比值 ≥ 3 ; ⑦高血钙、高尿钙症; ⑧Kveim 试验阳性; ⑨除外结核病或其他肉芽肿性疾病。以上九条条件中, ①、②、③为主要条件, 其他为次要条件。

【鉴别诊断】 应与下列疾病鉴别:

一、肺门淋巴结结核 患者较年轻，多在20岁以下，常有低度毒性症状，结核菌素试验多为阳性，肺门淋巴结肿大一般为单侧性，有时钙化。可见肺部原发病灶。

二、淋巴瘤 常见全身症状有发热、消瘦、贫血等，胸膜受累，出现胸腔积液，胸内淋巴结肿大多为单侧或双侧不对称肿大，常累及上纵隔，隆凸下和纵隔淋巴结。纵隔受压可出现上腔静脉阻塞综合征。结合其他检查及活组织检查可作鉴别。

三、肺门转移性肿瘤 肺癌和肺外肿瘤转移至肺门淋巴结，皆有相应的症状和体征。对可疑的原发灶作进一步检查可助鉴别。

四、其他肉芽肿病 如外源性肺炎、铍病、矽肺、感染性、化学性因素所致的肉芽肿，应与结节病相鉴别，结合临床资料及有关检查综合分析判断。

【治疗】 因多数病人可自行缓解，病情稳定、无症状的病人不需治疗。凡症状明显的Ⅰ、Ⅱ期病人及胸外结节病如眼部结节病、神经系统有结节病侵犯、皮肤、心肌受累，血钙、尿钙持续增高，SACE水平明显增高等可用激素治疗。常用泼尼松每日30~60mg，一次口服（或分次服用），用4周后逐渐减量为15~30mg/d，维持量为5~10mg/d用一年或更长。长期服用糖皮质激素应严密观察激素的副作用。其次可选用氯喹、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等治疗。

凡能引起血钙、尿钙增高的药物如维生素D，列为禁忌。

【预后】 与结节病的病情有关。急性起病者，经治疗或自行缓解，预后较好；而慢性进行性，侵犯多个器官，引起功能损害，肺广泛纤维化，或急性感染等则预后较差。死亡原因常为肺原性心脏病或心肌、脑受侵犯所致。有报道平均5年随访中34%病例完全恢复，30%改善，20%不变，病情恶化和死亡各占8%。

（张珍祥）

第十二章 原发性支气管肺癌

原发性支气管肺癌（primary bronchogenic carcinoma）简称肺癌（lung cancer），是最常见的肺部原发性恶性肿瘤，是一种严重威胁人民健康和生命的疾病。半个世纪以来世界各国肺癌的发病率和死亡率逐渐上升，尤其在发达国家。世界上至少有35个国家的男性肺癌为各癌肿死因中第一位，女性仅次于乳腺癌的死亡人数。本病多在40岁以上发病，发病年龄高峰在60~79岁之间。男女患病率为2.3:1。种族、家属史与吸烟对肺癌的发病均有影响。在我国肿瘤死亡回顾调查表明，肺癌在男性占常见恶性肿瘤的第四位，在女性中占第五位。全国许多大城市和工矿区近40年来肺癌发病率也在上升，个别大城市肺癌死亡率已跃居各种恶性肿瘤死亡的首位。

【病因】 病因和发病机制迄今尚未明确。一般认为肺癌的发病与下列因素有关：

一、吸烟 已经公认吸烟是肺癌的重要危险因素。国内外的调查均证明80%~90%的男性肺癌与吸烟有关，女性约19.3%~40%。吸烟者肺癌死亡率比不吸烟者高10~13倍。吸烟量越多、吸烟年限越长、开始吸烟年龄越早、肺癌死亡率越高。戒烟者患肺癌的危险性随戒烟年份的延长而逐渐降低，戒烟持续15年才与不吸烟者相近。吸纸烟者比吸雪茄、烟斗者患病率高。经病理学证实，吸烟与支气管上皮细胞纤毛脱落、上皮细胞

增生、鳞状上皮化生、核异形变密切相关。动物实验也证明，吸入纸烟的烟可使田鼠、狗诱发肺癌。纸烟中含有各种致癌物质，如苯并芘（benzopyrene），为致癌的主要物质。

被动吸烟也容易引起肺癌。1979年第四届国际肺癌会议中报告女性中丈夫吸烟者肺癌危险性增加50%，其危险度随丈夫的吸烟量增加而增高，停止吸烟则减少。上海市进行了人群中发病的1500例配对调查结果说明肺癌和被动吸烟的危险性只存在于18岁以前接触吸烟者，而18岁后与被动吸烟的相关不大。

二、职业致癌因子 已被确认的致人类肺癌的职业因素包括石棉、无机砷化合物、二氯甲醚、铬及某些化合物、镍冶炼、氦及氦子体、芥子体、氯乙烯、煤烟、焦油和石油中的多环芳烃、烟草的加热产物等。约15%的美国男性肺癌和5%女性肺癌与职业因素有关；在石棉厂工作的吸烟工人肺癌死亡率为一般吸烟者的8倍，是不吸烟也不接触石棉者的92倍。可见石棉有致癌作用，还说明吸烟与石棉有致癌的协同作用。

三、空气污染 空气污染包括室内小环境和室外大环境污染。如室内被动吸烟、燃料燃烧和烹调过程中可能产生的致癌物。有资料表明，室内用煤，接触煤烟或其不完全燃烧物为肺癌的危险因素，特别是对女性腺癌。烹调时加热所释放出的油烟雾也是致癌因素，不可忽视。

城市中汽车废气、工业废气、公路沥青都有致癌物质存在，其中主要是苯并芘。有资料统计，城市肺癌发病率明显高于农村，大城市又比中、小城市的发病率高。上海某橡胶厂12年前瞻性调查分析，表明橡胶行业的防老剂虽然是橡胶工人患肺癌增高的一个原因，但不如吸烟危害性大，吸烟和橡胶职业暴露有明显相加作用。云南锡矿中肺癌发病特别高，井下工人肺癌发病率435.44/10万，认为与吸烟因素平衡后，吸烟仍为致矿工患肺癌的主要因素。因此，城市大气污染应包括吸烟，职业暴露等因素。

四、电离辐射 大剂量电离辐射可引起肺癌，辐射的不同射线产生的效应也不同，如日本广岛释放的是中子和 α 射线，长崎则仅有 α 射线，前者患肺癌的危险性高于后者。美国1978年报告一般人群中电离辐射的来源约49.6%来自自然界，44.6%为医疗照射，来自X线诊断的电离辐射可占36.7%。

五、饮食与营养 动物实验证明维生素A及其衍生物 β 胡萝卜素能够抑制化学致癌物诱发的肿瘤。一些调查报告认为摄取食物中维生素A含量少或血清维生素A含量低时，患肺癌的危险性增高。维生素A类能作为抗氧化剂直接抑制甲基胆蒽、苯并芘、亚硝酸铵的致癌作用和抑制某些致癌物和DNA的结合，拮抗促癌物的作用，因之可直接干扰癌变过程。美国纽约和芝加哥开展前瞻性人群观察而结果也说明食物中天然维生素A类、 β 胡萝卜素的摄入量与十几年后癌症的发生呈负相关，其中最突出的是肺癌。

此外，病毒的感染、真菌毒素（黄霉曲菌）、结核的瘢痕、机体免疫功能的低落、内分泌失调以及家族遗传等因素对肺癌的发生可能也起一定的综合作用。

【病理和分类】

一、按解剖学部位分类

（一）中央型肺癌 发生在段支气管以上至主支气管的癌肿称为中央型，约占3/4，以鳞状上皮细胞癌和小细胞未分化癌较多见。

（二）周围型肺癌 发生在段支气管以下的肿瘤称为周围型，约占1/4，以腺癌较为多见。

二、按组织学分类 目前国内外对癌组织学分类仍不十分统一，但多数按细胞分化程度和形态特征分为鳞状上皮细胞癌、小细胞未分化癌、大细胞未分化癌和腺癌。

(一) 鳞状上皮细胞癌(简称鳞癌) 是最常见的类型,约占原发性肺癌40%~50%。多见于老年男性,与吸烟关系非常密切。以中央型肺癌多见,并有向管腔内生长的倾向,常早期引起支气管狭窄,导致肺不张,或阻塞性肺炎。癌组织易变性、坏死,形成空洞或癌性肺脓肿。鳞癌生长缓慢,转移晚,手术切除的机会相对多,5年生存率较多,但放射治疗、化学药物治疗不如小细胞未分化癌敏感。

由于支气管粘膜柱状上皮细胞受慢性刺激和损伤、纤毛丧失、基底细胞鳞状化生、不典型增生和发育不全,最易突变成癌。典型的鳞癌细胞大,呈多形性,胞浆丰富,有角化倾向,核畸形,染色深,细胞间桥多见,常呈鳞状上皮样排列。电镜检查:癌细胞间有大量核粒与张力纤维束相连接。

有时偶见鳞癌和腺癌混合存在称混合型肺癌(鳞腺癌)。

(二) 小细胞未分化癌(简称小细胞癌) 是肺癌中恶性程度最高的一种,约占原发性肺癌的1/5。患者年龄较轻,多在40~50岁左右,多有吸烟史。多发于肺门附近的大支气管,倾向于粘膜下层生长,常侵犯管外肺实质,易与肺门、纵隔淋巴结融合成团块。癌细胞生长快,侵袭力强,远处转移早,手术时发现60%~100%血管受侵犯,尸检证明80%~100%有淋巴结转移,常转移至脑、肝、骨、肾上腺等脏器。本型对放疗和化疗比较敏感。

癌细胞多为类圆形或棱形,胞浆少,类似淋巴细胞、燕麦细胞型和中间型可能起源于神经外胚层的Kulchitsky细胞或嗜银细胞。核细胞浆内含有神经分泌型颗粒,具有内分泌和化学受体功能,能分泌5-羟色胺、儿茶酚胺、组胺、激肽等肽类物质,可引起副癌综合征(paraneoplastic syndrome)。

(三) 大细胞未分化癌(大细胞癌) 可发生在肺门附近或肺边缘的支气管。细胞较大,但大小不一,常呈多角形或不规则形,呈实性巢状排列,常见大片出血性坏死;癌细胞核大,核仁明显,核分裂象常见,胞浆丰富,可分巨细胞型和透明细胞型。巨细胞型癌细胞团周围常有多核巨细胞和炎症细胞浸润。透明细胞型易误诊为转移性肾腺癌。大细胞癌转移较小细胞未分化癌晚,手术切除机会较大。

(四) 腺癌 女性多见,与吸烟关系不大,多生长在肺边缘小支气管的粘液腺,因此在周围型肺癌中以腺癌为最常见。腺癌约占原发性肺癌的25%。腺癌倾向于管外生长,但也可循肺泡壁蔓延,常在肺边缘部形成直径2~4cm的肿块。腺癌富血管,故局部浸润和血行转移较鳞癌早。易转移至肝、脑和骨,更易累及胸膜而引起胸腔积液。

典型的腺癌细胞,呈腺体样或乳头状结构,细胞大小比较一致,圆形或椭圆形,胞浆丰富,常含有粘液,核大,染色深,常有核仁,核膜比较清楚。

细支气管-肺泡癌(简称肺泡癌)是腺癌的一个亚型,发病年龄较轻,男女发病率近似,约占原发性肺癌的2%~5%,病因尚不明确。有人认为其发生与慢性炎症引起的瘢痕和肺间质纤维化有关,而与吸烟关系不大。其表现有结节型与弥漫型之分。前者为肺内孤立圆形灶,后者为弥漫性播散小结节灶或大片炎症样浸润,可能由于癌细胞循肺泡孔(Kohn孔)或经支气管直接播散引起,亦有认为是多源性发生。它的组织起源多数认为来自支气管末端的上皮细胞。电镜检查发现癌细胞浆内含有似I型肺泡细胞内的板层

包涵体。典型的本型癌细胞呈高柱状，核大小均匀，无畸形，多位于细胞基底部。胞浆丰富，呈嗜酸染色，癌细胞沿支气管和肺泡壁生长。肺泡结构保持完整，肺泡内常有粘液沉积。单发性结节型肺泡癌的病程较长，转移慢，手术切除机会多，术后5年生存率较高。但细胞分化差者，其预后与一般腺癌无异。

【临床表现】 肺癌的临床表现与其部位、大小、类型、发展的阶段、有无并发症或转移有密切关系。有5%~15%的患者于发现肺癌时无症状。主要症状包括以下几方面。

一、由原发肿瘤引起的症状

(一) 咳嗽 为常见的早期症状，肿瘤在气管内可有刺激性干咳或少量粘液痰。肺泡癌可有大量粘液痰。肿瘤引起远端支气管狭窄，咳嗽加重，多为持续性，且呈高音调金属音，是一种特征性的阻塞性咳嗽。当有继发感染时，痰量增加，且呈粘液脓性。

(二) 咯血 由于癌肿组织血管丰富常引起咯血。以中央型肺癌多见，多为痰中带血或间断血痰，常不易引起患者重视而延误早期诊断。如侵蚀大血管，可引起大咯血。

(三) 喘鸣 由于肿瘤引起支气管部分阻塞，约有2%的患者，可引起局限性喘鸣音。

(四) 胸闷、气急 肿瘤引起支气管狭窄，特别是中央型肺癌，或肿瘤转移到肺门淋巴结，肿大的淋巴结压迫主支气管或隆突，或转移至胸膜，发生大量胸腔积液，或转移至心包发生心包积液，或有膈麻痹、上腔静脉阻塞以及肺部广泛受累，均可影响肺功能，发生胸闷、气急。如果原有慢性阻塞性肺病，或合并有自发性气胸，胸闷、气急更为严重。

(五) 体重下降 消瘦为肿瘤的常见症状之一。肿瘤发展到晚期，由于肿瘤毒素和消耗的原因，并有感染、疼痛所致的食欲减退，可表现为消瘦或恶液质。

(六) 发热 一般肿瘤可因坏死引起发热，多数发热的原因是由于肿瘤引起的继发性肺炎所致，抗生素药物治疗疗效不佳。

二、肿瘤局部扩展引起的症状

(一) 胸痛 约有30%的肿瘤直接侵犯胸膜、肋骨和胸壁，可引起不同程度的胸痛。若肿瘤位于胸膜附近时，则产生不规则的钝痛或隐痛，疼痛于呼吸、咳嗽时加重。肋骨、脊柱受侵犯时，则有压痛点，而与呼吸、咳嗽无关。肿瘤压迫肋间神经，胸痛可累及其分布区。

(二) 呼吸困难 肿瘤压迫大气道，可出现吸气性呼吸困难。

(三) 咽下困难 癌肿侵犯或压迫食管可引起咽下困难，尚可引起支气管-食管瘘，导致肺部感染。

(四) 声音嘶哑 癌肿直接压迫或转移至纵隔淋巴结肿大后压迫喉返神经（多见左侧），可发生声音嘶哑。

(五) 上腔静脉阻塞综合征 癌肿侵犯纵隔，压迫上腔静脉时，上腔静脉回流受阻，产生头面部、颈部和上肢水肿以及胸前部淤血和静脉曲张，可引起头痛和头昏或眩晕。

(六) Horner 综合征 位于肺尖部的肺癌称上沟癌（Pancoast 癌），可压迫颈部交感神经，引起病侧眼睑下垂、瞳孔缩小、眼球内陷，同侧额部与胸壁无汗或少汗。也常有肿瘤压迫臂丛神经造成以腋下为主、向上肢内侧放射的火灼样疼痛，在夜间尤甚。

三、由癌肿远处转移引起的症状

1. 肺癌转移至脑、中枢神经系统时，可发生头痛、呕吐、眩晕、复视、共济失调、

脑神经麻痹、一侧肢体无力甚至半身不遂等神经系统症状。严重时可出现颅内高压的症状。

2. 转移至骨骼，特别是肋骨、脊椎骨、骨盆时，则有局部疼痛和压痛。

3. 转移至肝时，可有厌食，肝区疼痛，肝肿大、黄疸和腹水等。

4. 肺癌转移至淋巴结 锁骨上淋巴结常是肺癌转移的部位，可以毫无症状，病人自己发现而来就诊。典型的多位于前斜角肌区，固定而坚硬，逐渐增大、增多，可以融合。淋巴结大小不一定反映病程的早晚。多无痛感。皮下转移时可触及皮下结节。

四、癌肿作用于其他系统引起的肺外表现 包括内分泌、神经肌肉、结缔组织、血液系统和血管的异常改变，又称副癌综合征。有下列几种表现：

1. 肥大性肺性骨关节病 (hypertrophic pulmonary osteoarthropathy) 常见于肺癌，也见于胸膜局限性间皮瘤和肺转移瘤 (胸腺、子宫、前列腺的转移)。多侵犯上下肢长骨远端，发生杵状指 (趾) 和肥大性骨关节病。前者具有发生快、指端疼痛、甲床周围环绕红晕的特点。两者常同时存在，多见于鳞癌。切除肺癌后，症状可减轻或消失，肿瘤复发又可出现。

2. 分泌促性激素引起男性乳房发育，常伴有肥大骨关节病。

3. 分泌促肾上腺皮质激素样物，可引起 Cushing 综合征，表现为肌力减弱、浮肿、高血压、尿糖增高等。

4. 分泌抗利尿激素引起稀释性低钠血症，表现为食欲不振、恶心、呕吐、乏力、嗜睡、定向障碍等水中毒症状，称抗利尿激素分泌不当综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)。

5. 神经肌肉综合征 包括小脑皮质变性、脊髓小脑变性、周围神经病变、重症肌无力和肌病等。发生原因不明确。这些症状与肿瘤的部位和有无转移无关。它可以发生于肿瘤出现前数年，也可作为一症状与肿瘤同时发生；在手术切除后尚可发生，或原有的症状无改变。它可发生于各型肺癌，但多见于小细胞未分化癌。

6. 高血钙症 肺癌可因转移而致骨骼破坏，或由异生性甲状旁腺样激素引起。高血钙可与呕吐、恶心、嗜睡、烦渴、多尿和精神紊乱等症状同时发生，多见于鳞癌。肺癌手术切除后，血钙可恢复正常，肿瘤复发又可引起血钙增高。

此外在燕麦细胞癌和腺癌中还可见到因 5-羟色胺分泌过多所造成的类癌综合征，表现为哮喘样支气管痉挛、阵发性心动过速、水样腹泻、皮肤潮红等。还可见有黑色棘皮症及皮炎、掌跖皮肤过度角化症、硬皮症，以及栓塞性静脉炎、非细菌性栓塞性心内膜炎、血小板减少性紫癜、毛细血管病性渗血性贫血等肺外表现。

【影像学及其他检查】

一、胸部 X 线检查 本项检查是发现肺癌的最重要的一种方法。可通过透视，正、侧位胸部 X 线摄片，发现块影或可疑肿块阴影。进一步选用高电压摄片、体层摄片、电子计算机体层扫描 (CT)、磁共振 (MRI)、支气管或血管造影等检查，以明确肿块的形态、部位范围、与心脏大血管的关系，了解肺门和纵隔淋巴结的肿大情况和支气管阻塞、变形的程度以及肺部有无转移性病灶，以提供诊断和治疗的依据。肺癌的胸部 X 线检查表现有如下几种主要形式。

(一) 中央型肺癌 多为一侧肺门类圆性阴影，边缘大多毛糙，有时有分叶表现，或

为单侧性不规则的肺门部肿块，癌肿与转移性肺门或纵隔淋巴结融合而成的表现；也可以肺不张或阻塞性肺炎并存，形成所谓“S”型的典型肺癌的X线征象（图 2-12-1）。肺不张、阻塞性肺炎、局限性肺气肿皆由于癌肿对支气管完全阻塞或部分阻塞引起的间接征象。在体层摄片、支气管造影可见到支气管壁不规则增厚、狭窄、中断或腔内肿物；视支气管阻塞的不同程度可见有鼠尾状、杯口状或截平状中断。肿瘤发展至晚期侵犯邻近器官和转移淋巴结肿大，可见有肺门淋巴结肿大，纵隔块状影，气管向健侧移位；隆凸下淋巴结肿大可引起左右主支气管的压迹，气管分叉角度变钝和增宽，以及食管中段局部受压等；压迫膈神经引起膈麻痹，可出现膈高位和矛盾运动；侵犯心包时，可引起心包积液等晚期征象。

（二）周围型肺癌 早期常呈局限性小斑片状阴影，边缘不清、密度较淡，易误诊为炎症或结核。如动态观察肿块增大呈圆形或类圆形时，密度增高、边缘清楚常呈分叶状，有切迹或毛刺，尤其是细毛刺或长短不等的毛刺（图 2-12-2，2-12-3）。如癌肿向肺门淋巴结蔓延，可见其间的引流淋巴管增粗呈条索状，亦可引起肺门淋巴结肿大。如发生癌性空洞，其特点为壁膜较厚，多偏心，内壁不规则，凹凸不平，也可伴有液平面（图 2-12-4）。易侵犯胸膜，引起胸腔积液，也易侵犯肋骨，引起骨质破坏。

（三）细支气管-肺泡癌 有两种类型的表现。结节型与周围型肺癌的圆型病灶不易

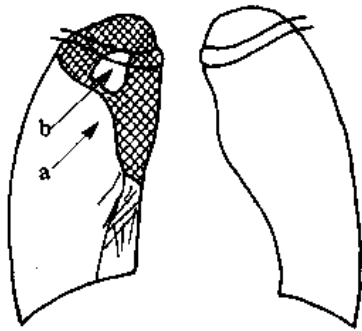


图 2-12-1 右肺上叶肺癌合并肺不张下缘呈倒“S”形 (a) 肺不张中有坏死空洞 (b)

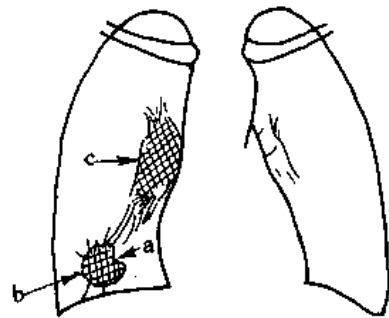


图 2-12-2 周围型肺癌有切迹 (a) 周围有长短不等的毛刺 (b) 肺门淋巴结肿大 (c)

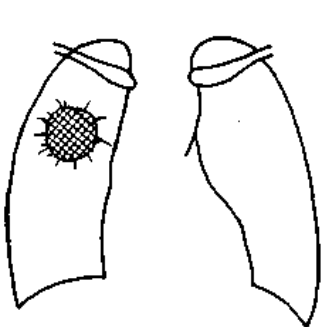


图 2-12-3 周围型肺癌正位有毛刺，侧位见切迹

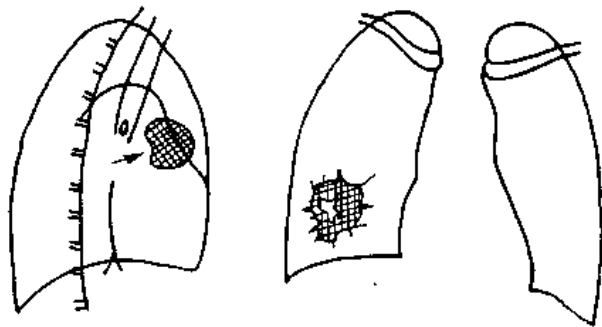


图 2-12-4 周围型肺癌呈结节状，有毛刺，中央液化呈偏心空洞

区别。弥漫型者为两肺大小不等的结节状播散病灶，边界清楚，密度较深，随病情发展逐渐增多和增大。常伴有增深的网织状阴影。表现颇似血行播散型肺结核。应予鉴别。

二、电子计算机体层扫描 (CT) CT 的优点在于能发现普通 X 线检查不能显示的解剖结构，特别对于位在心脏后、脊柱旁沟和在肺尖、近膈面下及肋骨头部位极有帮助。CT 还可以辨认有无肺门和纵隔淋巴结肿大。如纵隔淋巴结直径大于 20mm，肿瘤侵入纵隔脂肪间隙或包绕大血管，则基本不能手术。CT 还能显示肿瘤有无直接侵犯邻近器官。CT 对病灶大于 3mm 的多能发现。CT 对转移瘤的发现率比普通断层高。

三、磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) MRI 在肺癌的诊断价值基本与 CT 相似，在某些方面优于 CT，但有些方面又不如 CT。如 MRI 在明确肿瘤与大血管之间关系方面明显优于 CT，在发现小病灶 (<5mm) 方面又远不如薄层 CT。在钙化灶显示方面也很困难，且 MRI 易受呼吸伪影干扰，一些维持生命的设施如氧气瓶、呼吸机等不能带入磁场。因此，病情危重或严重呼吸困难者，一般不宜选用 MRI 检查。有心脏起搏器者为绝对禁忌证。因此，MRI 只适用于如下几种情况：临床上确诊为肺癌，需进一步了解肿瘤部位、范围，特别是了解肺癌与心脏大血管、支气管胸壁的关系，评估手术切除可能性者；疑为肺癌而胸片及 CT 均为阴性者；了解肺癌放疗后肿瘤复发与肺纤维化的情况。

四、痰脱落细胞检查 当怀疑肺癌时，胸部 X 线检查之后的下一个诊断步骤，为获取组织标本进行组织学检查。痰细胞学检查的阳性率取决于标本是否符合要求、细胞学家的水平高低、肿瘤的类型以及送标本的次数 (以 3~4 次为宜) 等因素，非小细胞癌的阳性率较小细胞肺癌的阳性率高，一般在 70%~80% 左右。

五、纤维支气管镜检查 (简称纤支镜) 对明确肿瘤的存在和获取组织供组织学诊断均具有重要的意义。对位于近端气道内的肿瘤经纤支镜刷检结合钳夹活检阳性率为 90%~93%。对位于远端气道内而不能直接窥视的病变，可在荧光屏透视指导下作纤支镜活检。对于直径小于 2cm 的肿瘤组织学阳性诊断率为 25%，对于较大肿瘤阳性率为 65%。也可采用经支气管针刺吸引。对外周病灶可在多面荧光屏透视或胸部计算机体层扫描引导下采用经胸壁穿刺进行吸引。有报道成功率达 90%。此外还可以用血卟啉衍化物结合激光或用亚甲蓝支气管内膜染色后活检，以提高早期诊断的阳性率。有肺动脉高压、低氧血症伴有二氧化碳潴留和出血体质者应列为肺活检禁忌证。

六、开胸手术探查 若经痰细胞学检查、支气管镜检查 and 针刺活检均未能确立细胞学诊断，则考虑开胸手术探查，但必须根据病人年龄、肺功能、手术并发症等仔细权衡利弊后决定。

此外在某些情况下，组织学诊断可对转移病灶施行活检而作出，如肝、淋巴结、骨骼或骨髓等。肿瘤累及胸膜时胸腔穿刺结合胸膜活检诊断率可高达 90%。

七、其他检查 癌相关抗原，如癌胚抗原，神经肽类和神经原类等检查对于发现肺癌均缺乏特异性，对判断转移或复发均无肯定的应用价值。

【诊断】 肺癌的治疗效果取决于肺癌的早期明确诊断。一般依靠详细的病史询问、体格检查和有关的辅助检查，进行综合判断，约 80%~90% 的病人可以得到确诊。

肺癌的早期诊断包括两方面的重要因素，其一是病人对肺癌的防治知识应得到普及，

对任何可疑的肺癌症状应及时进一步检查；其二是医务人员应对肺癌的早期征象提高警惕，避免漏诊、误诊。对高发癌肿区或有高危因素的人群宜定期或有可疑征象时，进行防癌或排除癌肿的有关检查。特别对40岁以上长期重度吸烟（吸烟指数 >400 年支）有下列情况者应作为可疑肺癌对象进行有关排癌检查；无明显诱因的刺激性咳嗽持续2~3周，治疗无效；或原有慢性呼吸道疾病，咳嗽性质改变者；持续或反复在短期内痰中带血而无其他原因可解释者；反复发作的同一部位的肺炎，特别是段性肺炎；原因不明的肺脓肿，无中毒症状，无大量脓痰，无异物吸入史，抗炎治疗效果不显著者；原因不明的四肢关节疼痛及杵状指（趾）；X线上的局限性肺气肿或段、叶性肺不张；孤立性圆形病灶和单侧性肺门阴影增大者；原有肺结核、病灶已稳定，而形态或性质发生改变者；无中毒症状的胸腔积液，尤以血性，进行性增加者；尚有一些上述的肺外表现的症状，皆值得怀疑，需进行检查。

【鉴别诊断】 肺癌常与某些肺部疾病共存，或其影像学形态表现与某些疾病相类似，故常易误诊或漏诊，必须及时进行鉴别，以利早期诊断。应与下列疾病鉴别。

一、肺结核

（一）肺结核球 多见于年轻患者，多无症状，多位于结核好发部位（上叶后段和下叶背段）。病灶边界清楚，可有包膜，内容剪度高，有时含有钙化点，周围有纤维结核灶，在随访观察中多无明显改变。如有空洞形成，多为中心性空洞，洞壁规则、较薄，直径很少超过3cm，常需与周围型肺癌相鉴别。

（二）肺门淋巴结结核 易与中央型肺癌相混淆，应加以鉴别。肺门淋巴结结核多见于儿童或老年，多有发热等结核中毒症状，结核菌素试验多呈强阳性。抗结核药物治疗有效。中央型肺癌其特殊的X线征象，可通过体层摄片、CT、MRI和纤支镜检查等加以鉴别。

（三）急性粟粒性肺结核 应与弥漫性肺泡癌相鉴别。粟粒性肺结核发病年龄相对较轻，有发热等全身中毒症状。X胸片上病灶为大小一致，分布均匀，密度较淡的粟粒结节。而肺泡癌两肺多有大小不等的结节状播散病灶，边界清楚、密度较深，进行性发展和扩大，且有进行性呼吸困难。根据临床、实验室等资料进行综合判断可以鉴别。

二、肺炎 应与癌性阻塞性肺炎相鉴别。肺炎起病急骤，先有寒战、高热等毒血症状，然后出现呼吸道症状，抗菌药物治疗多有效，病灶吸收迅速而完全，而癌性阻塞性肺炎炎症吸收较缓慢，或炎症吸收后出现块状阴影，且多为中央型肺癌表现，纤支镜检查、细胞学检查等有助于鉴别。

三、肺脓肿 应与癌性空洞继发感染相鉴别。原发性肺脓肿起病急，中毒症状明显，常有寒战、高热、咳嗽、咳大量脓臭痰，周围血象白细胞总数和中性粒细胞分类计数增高。X线胸片上空洞壁薄，内有液平，周围有炎症改变。癌性空洞常先有咳嗽，咯血等肿瘤症状，然后出现咳脓痰、发热等继发感染的症状。胸片可见癌肿块影有偏心空洞，壁厚，内壁凹凸不平。结合纤支镜检查 and 痰脱落细胞检查可以鉴别。

四、结核性渗出性胸膜炎 应与癌性胸水相鉴别。参见本篇第十三章胸腔积液。

【临床分期】 为了正确观察疗效和比较治疗结果，国际上已制定了统一的肺癌分期。现将国际抗癌联盟（UICC）所订的分期法（1985年）介绍如下（表2-12-1）。

表 2-12-1 肺癌 TNM 分期标准

隐性肺癌	T _x N ₀ M ₀
0 期	T _{is} 原位癌
I 期	T ₁ N ₀ M ₀ T ₂ N ₀ M ₀
II 期	T ₁ N ₁ M ₀ T ₂ N ₁ M ₀
III a 期	T ₃ N ₀ M ₀ T ₃ N ₁ M ₀ T _{1,2} N ₂ M ₀
III b 期	任何 TN ₃ M ₀ T ₄ 任何 NM ₀
IV 期	任何 T 任何 NM ₁

说明: T 示原发肿瘤; T₀ 无原发肿瘤证据

T_{is} 示原位癌

T_i 由支气管肺的分泌物中找到有诊断意义的肿瘤细胞, 但 X 线和纤支镜检查未证实有肿瘤病灶, 称隐性肺癌

T₁ 肿瘤最大直径 ≤ 3cm, 被肺组织或脏层胸膜的包裹, 支气管镜检查无叶支气管近端受侵犯的表现

T₂ 肿瘤最大直径 > 3cm, 或肿瘤侵犯脏层胸膜, 或伴有阻塞性肺炎或肺不张; 肿瘤可侵犯肺门, 但不超过气管隆凸下 2cm, 未累及一侧全肺叶, 且无胸腔积液

T₃ 任何大小的肿瘤直接侵犯胸壁、膈、纵隔胸膜或心包, 但未累及心脏、大血管、气管、食管或椎体, 也包括肺上沟肿瘤以及主支气管肿瘤距离隆凸 2cm 之内, 但未累及隆凸的肿瘤

T₄ 任何大小的肿瘤侵犯纵隔及心脏、大血管、气管、食管、椎体或隆凸或有恶性胸膜腔积液

N 示局部区域性淋巴结的侵犯

N₀ 未发现局部淋巴结侵犯

N₁ 支气管周围的或同侧肺门淋巴结转移, 或两者均有

N₂ 肿瘤转移至同侧纵隔淋巴结和隆凸下淋巴结

N₃ 肿瘤转移到对侧纵隔淋巴结, 对侧肺门淋巴结, 同侧或对侧斜角肌淋巴结或锁骨上淋巴结

M 示远处转移

M₀ 未发现远处转移

M₁ 已有远处转移

【治疗】 肺癌的治疗是根据病人的机体状况、肿瘤的病理类型、侵犯的范围和发展趋向, 合理地、有计划地应用现有的治疗手段, 以期较大幅度地提高治愈率和病人的生活质量。

治疗的联合方式是: 小细胞肺癌多选用化疗加放疗加手术; 非小细胞肺癌则首先选用手术, 然后是放疗和化疗。这种治疗模式并非千篇一律, 也要看具体情况, 如小细胞肺癌少数 I、II 期病人可选用手术治疗, 然后用化疗和放疗; 而非小细胞肺癌因肺功能或病人机体情况不允许手术或肿瘤部位或 III 期部分病人失去手术机会者可先行放疗和化疗, 其后争取手术治疗。

一、手术治疗 局限性肿瘤切除术可取得相当于广泛切除者的疗效。一般推荐肺叶切除术。肺段切除术和楔形切除等范围更小的手术, 一般仅用于外周性病变患者或肺功能不良者。因此, 有所谓扩大手术治疗的适应证, 缩小手术切除的范围以及气管隆凸成形术视为当今手术治疗的新进展。

非小细胞肺癌 I 期和 II 期病人应行以治愈为目标的手术切除治疗。对以同侧纵隔淋巴结受累为特征的 III 期病人应行原发病灶及受累淋巴结手术切除治疗。Narke 报告对 819 例 N₂ 者采用其创造的胸内淋巴结图 (LN Map) 逐个清除淋巴结, 术后 5 年生存率高达 48%。胸壁受侵犯亦行手术治疗, 术后 5 年生存率可达 17%~20%。对肺上沟瘤尚

无纵隔淋巴结或全身转移者应行手术前放疗及整体手术切除。对 T₁N₂ 或 M₁ 认为是扩大手术的禁忌证。一般 N₀ 者手术后 5 年生存率 33.7%~53.7%，N₁ 者为 17.4%~31%，N₂ 者为 8.9%~23%。鳞癌比腺癌和大细胞癌术后效果好，肿瘤直径小于 3.5cm 者，术后 5 年生存率为 50% 左右，淋巴结包膜完整的比穿破者效果好。

小细胞肺癌 90% 以上在就诊时已有胸内或远处转移，在确诊时 11%~47% 有骨髓转移、14%~51% 有脑转移。此外，尚有潜在性血道、淋巴道微转移灶。因此，国内主张先化疗、后手术，5 年生存率 28.9%~51%，而单一手术的 5 年生存率仅 8%~12%。

肺功能为估价病人是否应行手术治疗时需要考虑的另一重要因素。若用力肺活量超过 2L，且第一秒用力呼气量 (FEV₁) 占用力肺活量的 50% 以上，可考虑行手术治疗。

二、化学药物治疗 (简称化疗) 小细胞肺癌对于化疗有高度的反应性，有较多的化疗药物能提高小细胞肺癌的缓解率，如足叶乙甙 (VP-16)、鬼臼噻吩甙 (VM26)、卡铂 (CBP) 及异环磷酰胺 (IFO) 等，其单药的缓解率约为 60%~77% 还有环己亚硝脲 (CCNU)、顺铂 (DDP)、长春碱酰胺 (VDS)、表阿霉素 (EPI)、甲氨蝶呤 (MTX) 等亦均被认为对小细胞肺癌有效，使小细胞化疗有新的发展，缓解率提高到 50%~90%。因此，化疗成为治疗小细胞肺癌的主要方法，尤其对 IV 期小细胞肺癌的价值更大。

化疗获得缓解后，约 25%~50% 出现局部复发。由于小细胞肺癌有 3 个亚型，即纯小细胞肺癌型、小细胞-大细胞型和混合型，后两种因混有非小细胞肺癌，化疗只杀伤小细胞肺癌细胞，剩下的对化疗不敏感的非小细胞肺癌细胞是构成复发的原因之一。因此，化疗缓解后局部治疗亦很重要。

化疗结合局部治疗后，尚残存微转移灶，因此继续全身化疗有其重要性。如一组 59 例小细胞肺癌化疗缓解后作手术切除，术后 11 例未用化疗，均于 13 个月内死亡，而余 48 例术后化疗者 5 年生存率达 33.2%。

对小细胞肺癌有活力的化疗药物，要求它们对未用过化疗病人的缓解率为 20%，已治者要求 >10%，以往经常采用的环磷酰胺 (CTX) + 阿霉素 (ADR) + 长春新碱 (VCR) 组成的 CAO 方案，其缓解率高达 78.6%，也有用 CAO+VP-16 者，对病变超过同侧胸腔和所有 N₂，即广泛期病人有较好作用。VP-16 取代 CAO 方案的 ADR，广泛期病人的中数缓解期得到改善。对未经治疗的小细胞肺癌病人 CAO+VP-16+顺铂 (剂量 20mg/m² × 3~4d) 较 CAO+VP-16 为优，二者的缓解率分别为 53% 和 48%，近年国外在研究 VM-26 或 CAP (碳铂) 为主的联合治疗方案。

国内几种比较有效的治疗方案：

1. CAO P-16 方案

CTX 1g/m² 第 1 天静脉注射

ADR 40~50mg/m² 第 1 天静脉注射

VCR 1mg/m² 第 1 天静脉注射

VP-16 100mg/d 第 1~4d 静脉注射

2. IAO 方案

IFO 2g/d 第 1~4d 静脉滴注

ADR 40~50mg/m² 第 1 天静脉注射

VCR 1mg/m² 第 1 天静脉注射

3. PE 或 PCAP 方案

DDP 80mg/m² 第1天静脉注射

VP-16 60~120mg/m²·d 第1~4d 静脉滴注

或 CAP (碳铂) 300~500mg/m² 第一天静脉注射

4. VM26 DDP 或 VM26CAP 方案

VM26 60mg/m²·d 第1~2d 静脉注射

DDP 80~90mg/m² 第1天静脉滴注

或 CAP 300~500mg/m² 第1天静脉滴注

5. CMCVP16 方案

CTX 1g/m² 第2天静脉注射

MTX 25mg/m² 第2天静脉注射

CCNU 70mg/m² 第1天口服

VP-16 100mg/m² 第5天静脉滴注

上述化疗间期为3~4周。

非小细胞肺癌对化疗的反应较差,目前还无任何单一的化疗药物可使非小细胞肺癌的缓解率达到20%者。因此,化疗主要用于失去手术及放射性治疗的缓解化疗;或作手术后的辅助化疗或播散性非小细胞肺癌的联合化疗。

三、放射治疗(简称放疗) 放射线对癌细胞有杀伤作用。癌细胞受照射后,射线可直接作用于DNA分子,引起断裂;射线引起的电离物质又可使癌细胞发生变性,被吞噬细胞吞噬,最后被纤维母细胞所代替。但放疗的生物效应受细胞群的增殖动力学的影响。

放疗可分为根治性和姑息性两种,根治性对于病灶局限、因解剖原因不便手术或病人不愿意手术者,有报道少部分病人5年无肿瘤复发。若辅以化疗,则可提高疗效。姑息性放疗目的在于抑制肿瘤的发展,延迟肿瘤扩散和缓解症状。对控制骨转移性疼痛、骨髓压迫、上腔静脉综合征和支气管阻塞及脑转移引起的症状有肯定的疗效,可使60%~80%咯血症状和90%的脑转移症状获得缓解。

放疗对小细胞肺癌效果较好,其次为鳞癌和腺癌,其放射剂量以腺癌最大,小细胞癌最小。一般40.0~70.0GY(4000~7000rad)为宜,分5~7周照射。常用的放射线有⁶⁰钴γ线,电子束β线和中子加速器等。精心制定照射方案,严密观察病情动态变化,控制照射剂量和疗程,常可减少和防止放射反应如白细胞减少、放射性肺炎、放射性肺纤维化和放射性食管炎。

对全身症状太差,有严重心、肺、肝、肾功能不全者应列为禁忌。重症阻塞性肺气肿患者,易并放射肺炎,使肺功能受损害,宜慎重应用。放射性肺炎可用肾上腺糖皮质激素治疗。

四、其他局部治疗方法 近几年来用许多局部治疗方法来缓解病人的症状和控制肿瘤的发展。如经支气管动脉和(或)肋间动脉灌注加栓塞治疗、经纤维支气管镜用电刀切割瘤体、激光烧灼及血卟啉衍生物(HPD)静脉注射后,用Nd:YAG激光局部照射产生光动力反应,使瘤组织变性坏死。此外,经纤支镜引导腔内置入放疗作近距离照射也取得较好的效果。

五、生物缓解调解剂 (BRM) BRM 为小细胞肺癌提供了一种新的治疗手段,如小剂量干扰素 (2×10^6 单位) 每周 3 次间歇疗法。转移因子、左旋咪唑、集落刺激因子 (CSF) 在肺癌的治疗中都能增加机体对化疗、放疗的耐受性,提高疗效。

六、中医药治疗 祖国医学有许多单方,配方在肺癌的治疗中可以与西药治疗协同作用,减少病人对放疗、化疗的反应,提高机体抗病能力,在巩固疗效,促进、恢复机体功能中起到辅助作用。

【预防】 肺癌的预防一方面是减少或避免吸入含有致癌物质污染的空气和粉尘,另一方面对高发病人进行重点普查,早期发现及时治疗。

【预后】 肺癌的预后取决于早期发现,及早治疗。隐性肺癌早期治疗可获痊愈。一般认为鳞癌预后较好,腺癌次之,小细胞未分化癌较差。近年来采用综合治疗后小细胞未分化癌的预后有很大改善。

(张珍祥)

第十三章 胸腔积液

脏层和壁层胸膜之间为一潜在的胸膜腔,在正常情况下,胸膜腔内含有微量润滑液体,其产生和吸收经常处于动态平衡。任何病理原因加速其产生和(或)减少其吸收时,就出现胸腔积液 (pleural effusion)。

【胸腔积液和吸收的机制】 健康人胸膜腔为负压 (呼吸时平均为 -0.5kPa , 即 $-5\text{cmH}_2\text{O}$)。胸液中含蛋白质,具有胶体渗透压 (0.8kPa , 即 $8\text{cmH}_2\text{O}$)。胸液的积聚与消散还与胸膜毛细血管中渗透压、静水压有密切关系。壁层胸膜由体循环供血,毛细血管静水压高 (3kPa , 即 $30\text{cmH}_2\text{O}$); 脏层胸膜由肺循环供血,静脉压低 (1.1kPa , 即 $11\text{cmH}_2\text{O}$)。体循环与肺循环血管中胶体渗透压相同 (3.4kPa , 即 $34\text{cmH}_2\text{O}$)。结果是液体由壁层胸膜进入胸膜腔,并从脏层胸膜以相等速度被吸收 (图 2-13-1)。

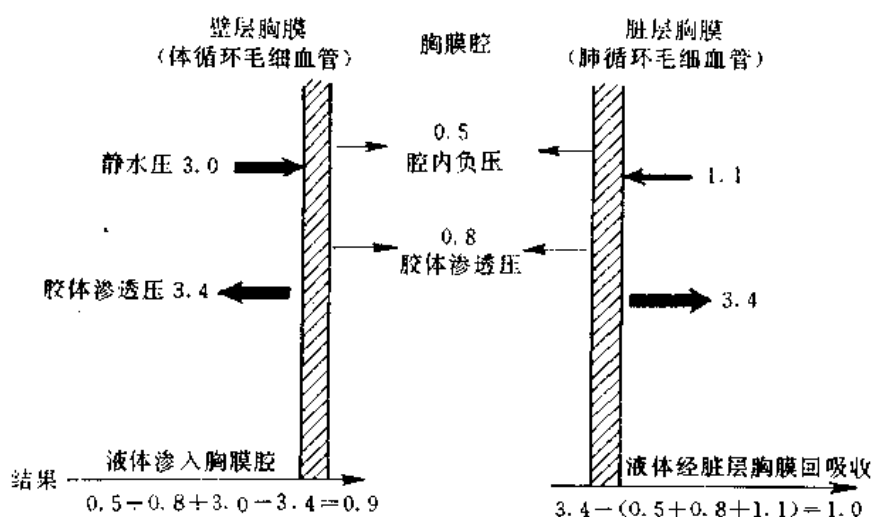


图 2-13-1 胸液循环与有关压力 (kPa) 关系示意图

从动物实验测算，人体每天胸膜腔约有 0.5~1L 液体通过。胸液中的蛋白质主要是经由淋巴管而被吸收，每天约有 0.25~0.5L 淋巴液由胸膜腔淋巴管进入胸导管。

胸膜炎症可使血管壁通透性增高，较多蛋白质逸入胸膜腔，使胸液渗透压增高。肿瘤可压迫、阻断淋巴引流，使胸液中蛋白质积聚，从而导致胸腔积液。门静脉性肝硬化伴有低蛋白血症，血中胶体渗透压降低，可产生漏出液；当有腹水时，又可通过膈肌先天性缺损或经淋巴管而引起胸腔积液。此外，变态反应性疾病、心血管疾病或胸外伤等亦可引起胸腔积液。

【病因】

一、胸膜毛细血管内静水压增高 如充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、血容量增加、上腔静脉或奇静脉受阻，产生胸腔漏出液。

二、胸膜毛细血管壁通透性增加 如胸膜炎症（结核病、肺炎）、结缔组织病（系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎）、胸膜肿瘤（癌肿转移、间皮瘤）、肺梗塞、膈下炎症（膈下脓肿、急性胰腺炎、阿米巴肝脓肿）等，产生胸腔渗出液。

三、胸膜毛细血管内胶体渗透压降低 如低蛋白血症、肝硬化、肾病综合征、急性肾小球肾炎、粘液性水肿等，产生胸腔漏出液。

四、壁层胸膜淋巴引流障碍 如癌性淋巴管阻塞、发育性淋巴管引流异常等，产生胸腔渗出液。

五、损伤等所致胸腔内出血 主动脉瘤破裂、食管破裂、胸导管破裂等，产生血胸、脓胸、乳糜胸。

胸腔积液主要病因与积液性质见表 2-13-1。

表 2-13-1 胸腔积液主要病因和积液性质

	漏出液	渗出液（浆液性或血性）	脓胸	血胸	乳糜胸
感染性疾病		胸膜炎（结核病、各类肺感染）、膈下炎症	肺结核、各类肺感染	肺结核	
肿瘤、循环系统疾患	上腔静脉受阻充血性心力衰竭、缩窄性心包炎	癌肿、胸膜间皮细胞瘤、肺梗塞		癌肿、血管瘤破裂、肺梗塞	胸导管受阻
低蛋白血症	肾病综合征、肝硬化				
其他疾患	腹膜透析、粘液性水肿、药物过敏、放射反应	风湿热、系统性红斑狼疮、胸部手术后、气胸	外伤、食管瘘、气胸、胸腔穿刺术后继发化脓性感染	外伤、气胸（伴胸膜粘连撕裂）	外伤致胸导管破裂、丝虫病

胸腔积液中渗出性胸膜炎最为多见；中青年病人中，结核病为其常见病因。中老年胸腔积液（尤其血性胸液）要慎重考虑恶性病变。恶性肿瘤（如肺癌、乳腺癌、淋巴瘤等）向胸膜或纵隔淋巴结转移，可引起胸腔积液。肿瘤侵犯胸膜，使其表面通透性增加，或是淋巴引流受阻，蛋白不易运出胸膜腔，或伴有阻塞性肺炎累及胸膜，均可引起渗出

性胸腔积液。偶有胸导管受阻，便形成乳糜胸。当心包受累而产生心包积液，或者上腔静脉受阻，使血管内静水压升高，或是恶性肿瘤所致营养不良低蛋白血症，胸腔积液可为漏出液。

【临床表现】 年龄、病史、症状和体征对诊断均有参考价值。结核性胸膜炎常伴有发热。年轻病人胸膜炎以结核性为常见；中年以上患者应警惕恶性肿瘤。有心力衰竭史者要考虑漏出液；炎性积液为渗出性，多伴有胸痛及发热。肝脓肿所伴右侧胸腔积液可为反应性胸膜炎，也可为脓胸。0.3L以下积液症状多不明显。0.5L以上时，方渐感胸闷。局部叩诊浊音，呼吸音减低。积液量增多时，两层胸膜隔开，不再随呼吸摩擦，胸痛逐渐缓解，但气促却愈形加重；大量积液则纵隔脏器受压，心悸、气促更为明显。

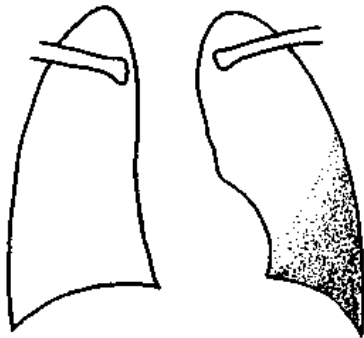


图 2-13-2 渗出性胸膜炎

【影像诊断】 0.3~0.5L 积液 X 线下仅见肋膈角变钝；更多的积液显示有向外侧、向上的弧形上缘的积液影（图 2-13-2）。平卧时积液散开，使整个肺野透亮度降低。液气胸时积液有液平面。大量积液时整个患侧阴暗，纵隔推向健侧。积液时常遮盖肺内原发病灶；抽液后可发现肿瘤或其它病变。包裹性积液不随体位改变而变动，边缘光滑饱满，局限于叶间或肺与膈之间，有时超声检查或人工气腹可协助诊断。

B 型超声可探查被胸液掩盖的肿块，帮助胸腔穿刺术的定位。CT 检查能根据胸液的不同密度提示判断为渗出液、血液或脓液，还可显示纵隔、气管旁淋巴结、肺内肿块以及胸膜间皮瘤和胸内转移性肿瘤。高千伏 X 线检查也是较好诊断手段。这些影像都可与 X 线检查结果联系分析，对诊断很有帮助。

【实验室检查】 胸腔穿刺抽出积液作下列检查，对明确积液性质及病因诊断均非常重要。

一、外观 漏出液清澈透明，静置不凝固，比重 $<1.016\sim 1.018$ 。渗出液多呈草黄色，稍混浊，比重 >1.018 。脓性积液若有大肠杆菌或厌氧菌感染常有臭味。血性胸液呈不同程度的洗肉水样或静脉血样；乳状胸液为乳糜胸；巧克力色胸液提示阿米巴肝脓肿破入胸腔；黑色胸液可能有曲菌感染。

二、细胞 漏出液细胞数常少于 $100\times 10^6/L$ ，以淋巴细胞和间皮细胞为主。渗出液白细胞常多于 $500\times 10^6/L$ 。脓胸时白细胞多达 $10\times 10^9/L$ 以上。中性粒细胞增多时提示急性炎症；淋巴细胞为主时多为结核性或癌性；酸性粒细胞增多见于寄生虫感染或结缔组织病等。胸液中红细胞在 $5\times 10^9/L$ 以上，可呈淡红色，多由恶性肿瘤、结核病等引起。胸腔穿刺损伤血管也可引起血性胸液，应注意鉴别。红细胞超过 $10\times 10^{10}/L$ 时提示创伤、肿瘤或肺栓塞。癌性胸液中约有 60% 可检出癌细胞，反复多次检查可提高检出率。胸液中细胞染色体数目和形状变异（非整倍体）对恶性肿瘤的诊断有帮助。胸液中间皮细胞常有变形，易误为肿瘤细胞，应注意识别。非结核性胸液中间皮细胞超过 5%，结核性胸液中常低于 1%。红斑狼疮性胸液非但抗核抗体滴度可高达 1:160 以上，而且较易找到狼疮细胞。

三、pH 结核性胸液 pH 常 <7.30 ；pH <7.00 者仅见于脓胸、结缔组织病以及食管

破裂所伴发的胸腔积液。急性胰腺炎所伴胸液 pH>7.30。当 pH>7.40 时，应怀疑为癌性胸液。

四、病原体 胸液离心沉淀作涂片染色查找细菌。除作需氧菌和厌氧菌培养外，还可根据需要作结核菌或真菌培养。结核性胸膜炎大量胸液沉淀后作培养，约 20% 阳性。巧克力色脓液还应镜检阿米巴滋养体。

五、蛋白质 渗出液的蛋白含量，胸液/血清比值大于 0.5。蛋白含量 30g/L 时，胸液比重约为 1.018（每加减蛋白 1g，使比重增减 0.003）。漏出液蛋白含量较低（<30g/L），以白蛋白为主，粘蛋白试验（Rivalta 试验）阴性。

癌胚抗原（CEA）在癌性胸液中增高（>10 μ g/L，尤其在腺癌所伴胸液中），而良性胸液中常 <5 μ g/L。其他蛋白，如铁蛋白、Orosio 粘蛋白在恶性胸液中含量均常增高，有时可作为鉴别时的参考资料。多种标志物联合检测，可互为补充，提高阳性检出率。

六、类脂 乳糜胸胸液中含中性脂肪、甘油三酯较多（>4.52mmol/L）呈混浊乳状，苏丹Ⅲ染成红色，但胆固醇含量不高，见于胸导管破裂等。“乳糜样”（chyliform）胸液或胆固醇性（cholesterol）胸液（胆固醇>2.59mmol/L）是陈旧性积液胆固醇积聚所致，见于陈旧性结核性胸膜炎、癌性胸液或肝硬化、类风湿性关节炎等。胆固醇性胸腔积液所含胆固醇量虽高，但甘油三酯则正常，呈淡黄色或暗褐色，含有胆固醇结晶、脂肪颗粒及大量退变细胞（有淋巴细胞、红细胞）。

七、葡萄糖 漏出液内葡萄糖含量通常在 3.34mmol/L 以上；癌性胸液内葡萄糖也很少低于此值。若甚低，则提示肿瘤广泛浸润，癌细胞发现率高，预后不良。

炎症所致胸液中葡萄糖含量降低，脓性胸液内葡萄糖通常低于 1.11mmol/L；类风湿性关节炎所伴胸液的糖含量甚低，有时低于 0.12mmol/L。

八、酶 胸液乳酸脱氢酶（LDH）含量增高，大于 200IU/L，且胸液 LDH/血清 LDH 比值大于 0.6 时，就可诊断为渗出液。LDH>500IU/L 提示恶性肿瘤，或者肺炎所伴胸液已经并发感染。

约 10% 的急性胰腺炎可伴有胸腔积液，其中淀粉酶含量有时甚至高于血淀粉酶的水平。约 10% 恶性肿瘤的胸液中淀粉酶含量亦升高。食管破裂时，唾液中淀粉酶流入胸腔，亦使胸液中含量增高。

结核性胸液中腺苷酸脱氨酶（ADA）可以高于 100U/L（一般在 45U/L 以上）；而癌性胸液常低于 25U/L。含量低于 45U/L 时，还可能为其他炎性渗出液，如肺炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等。

此外，溶菌酶（LZM）、血管紧张素转化酶等在结核性胸液中可以增高，而在恶性胸液中一般不高，有时亦可作为辅助性鉴别资料。

九、免疫学检查 风湿热、细菌性肺炎、结核病、癌症等所伴胸液中类风湿因子滴定度可在 1:160 以上。结缔组织病（类风湿性关节炎、红斑狼疮）胸液中补体减少。系统性红斑狼疮的胸液中狼疮细胞比血中更易发现。

十、胸膜活检 经皮胸膜活组织检查对于鉴别是否有肿瘤以及判定胸膜肉芽肿性病变时，很有帮助。拟诊结核病时，活检标本除作病理检查外，还可作结核菌培养。脓胸或有出血倾向的患者不宜作胸膜活检。必要时可用胸腔镜或纤维支气管镜插入胸膜腔窥视，进行活检。

【超声检查】 可鉴别胸腔积液、胸膜增厚、液气胸等。对包裹性积液可提供较准确的定位诊断，有助于胸腔穿刺抽液。

【诊断和鉴别诊断】 微量积液可无临床异常表现；积液达 0.3~0.5L 以上时，可有胸胀闷感；大量积液则伴有气促、心悸，胸膜炎伴积液时，有胸痛、发热。视积液多寡和部位，胸部有相应体征和影像学表现。

胸液实验室检查一般可确定积液性质。通常漏出液应寻找全身因素，渗出液除胸膜本身病变外，也应寻找全身性病因。鉴别诊断应注意起病的缓急，病变以肺或胸膜为主；以往有无类似发作，有无气促，能否平卧，心脏是否正常；有无腹水或腹内肿块，浅表淋巴结肿大，关节病变；周围血白细胞计数和分类，结核菌素试验结果；胸液和痰中特殊病原体和癌细胞、红斑狼疮细胞检查；胸膜活检等。

有时胸腔积液原因不明，应先鉴别渗出液和漏出液，后者常为左心衰所引起，而前者从最常见的结核性胸膜炎着手。临床工作中，常有青年患者，结核菌素试验阳性，体检除胸腔积液体征外无重要发现，胸液为草黄色，淋巴细胞为主，胸膜活检无重要发现，常为结核性胸膜炎。其中将近 1/5 在胸液培养或晨间胃液中可以发现结核菌；若未经抗结核药物治疗，随访 5 年，约有 1/3 可出现肺内或肺外结核病变。

近年来，由于结核病人的逐渐减少和癌肿病人的增多，临床上常常要进行鉴别，因为这两种疾病都较常见，但治疗方法和预后完全不同。中年以上患者有胸腔积液，有进行性加剧的胸痛，无发热，尤其在大量血性渗出液、抽液后又迅速生长者，要慎重考虑肿瘤的可能。肺癌、乳腺癌等可转移到胸膜而产生积液。结核性胸膜炎多伴有发热，胸液 pH 和糖含量比癌性胸液为低，胸液中腺苷酸脱氨酶和溶菌酶含量增加，但癌胚抗原和铁蛋白则不升高。若结核菌素试验阳性但胸膜活检阴性而仍怀疑结核性胸膜炎时，暂可按结核病治疗，并随访化疗的效果。老年结核性胸膜炎患者可无发热，结核菌素皮试亦常阴性，应该注意。结核菌素反应阴性且抗结核化疗无效者还是要考虑肿瘤，胸液脱落细胞及染色体检查对于癌症诊断很重要，胸部影像（X 线、CT、MRI）检查、痰查癌细胞和结核菌、纤维支气管镜检查等也都有助于鉴别诊断。胸腔镜检查，或经肋间皮肤切口将纤支镜插入胸膜腔窥察，有时可发现病变。即使经过以上临床表现、胸液细菌学、细胞学和生化检查以及影像、胸膜活检、纤支镜等检查，临床上仍有约 20% 病例仍病因不明。若无禁忌，有时对疑难病例可考虑开胸探查。

【治疗】 胸腔积液为胸部或全身疾患的一部分，病因治疗十分重要。漏出液常在病因纠正后自行吸收。渗出性胸膜炎为常见病，其中结核病、癌症和肺炎为最主要病因。现简述渗出性胸膜炎的处理原则，以结核性胸膜炎、脓胸和恶性胸腔积液为例。

一、结核性胸膜炎 多数患者用抗结核药物治疗效果良好（参见本篇第九章肺结核）。

少量胸液一般不需抽液或只作诊断性穿刺。中等量以上积液应当抽液，使肺复张，纵隔复位，防止因胸膜增厚而影响肺功能。一般每周抽液 2~3 次，直至积液甚少，不易抽出时。每次抽液不宜超过 1L。抽液时若发生“胸膜反应”，有头晕、出汗、面色苍白、心悸、脉细、四肢发凉者，应立即停止抽液，使患者平卧，必要时皮下注射 0.1% 肾上腺素 0.5ml，并密切观察血压，注意休克的发生。

抽液过多过快，使胸腔压力骤减，可发生肺水肿及循环衰竭。肺复张后肺水肿病人

有咳嗽、气促、咳大量泡沫状痰，双肺满布湿啰音， PaO_2 下降，X线显示肺水肿征。应立即吸氧，酌情使用大量糖皮质激素和利尿剂，控制入水量并注意酸碱平衡。

全身中毒症状严重、有大量积液者，在给予合理抗结核化疗的同时，可加用糖皮质激素（如泼尼松）以加快胸液吸收并减少胸膜粘连，待症状消退、胸液减少时，逐渐减量，疗程6~8周（参见第九章肺结核）。

二、脓胸 脓胸常继发于化脓性感染或外伤。病原菌以葡萄球菌、厌氧菌、结核菌、放线菌等多见。急性脓胸有高热、胸痛，治疗以针对病原体的抗感染（全身及胸腔内给药）和反复抽脓，或闭式引流。可用2%碳酸氢钠或生理盐水反复冲洗胸腔，然后注入适量抗生素和链激酶，使脓液变稀易于引流。少数脓胸有时采用肋间切开水封瓶闭式引流法。对有支气管胸膜瘘者不宜冲洗胸腔，以免引起细菌播散或窒息。

慢性脓胸有胸膜增厚、胸廓塌陷和慢性消耗、杵状指等，应以外科胸膜剥脱术等治疗为主。患者丢失蛋白质较多，应用支持疗法。有支气管胸膜瘘或脓胸伴同侧肺毁损时，可考虑外科切除。

三、恶性胸腔积液 恶性胸液可继发于肺癌（腺癌居多）、乳腺癌等。肺癌伴有胸腔积液者已属晚期。影像学检查有助于了解肺内及纵隔淋巴结等病变范围。当大量胸腔积液挤压纵隔产生呼吸、循环障碍时，胸穿抽液固可以暂时缓解症状，但1~3天内胸腔液体又大量积聚。反复抽液使蛋白丢失太多（1L胸液含有40g蛋白），应作全身支持治疗。

全身化疗对于部分小细胞肺癌及其所伴胸液有一定疗效（见本篇第十二章原发性支气管癌）。纵隔淋巴结有转移可行局部放射治疗。在抽吸胸液后，向胸膜腔内注入抗癌药物，如阿霉素、顺铂、氟尿嘧啶、丝裂霉素、博莱霉素等，对癌细胞有杀伤作用，并可引起胸膜粘连。生物免疫调节剂，如干扰素、白介素、淋巴因子激活的杀伤细胞（LAK）、肿瘤浸润性淋巴细胞（TIL）正在试用于临床，也有一定疗效。为了闭锁胸膜腔，先用胸腔插管将胸液引流完，待肺复张后注入免疫制剂，如短小棒状杆菌或OK-432等，或者胸膜粘连剂，如四环素、滑石粉，使两层胸膜粘连，以避免胸液的再度形成。为了减轻胸痛和发热，可同时注入少量利多卡因和地塞米松。尽管采用上述多种治疗，癌性胸液预后不良。

（王宪林）

第十四章 气 胸

胸膜腔由胸膜壁层和脏层构成，是不含空气的密闭的潜在性腔隙。任何原因使胸膜破损，空气进入胸膜腔，称为气胸（pneumothorax）。此时胸膜腔内压力升高，甚至负压变成正压，使肺脏压缩，静脉回心血流受阻，产生不同程度的肺、心功能障碍。

用人工方法将滤过的空气注入胸膜腔，以便在X线下识别胸内疾病，称为人工气胸。由胸外伤、针刺治疗等所引起的气胸，称为外伤性气胸。最常见的气胸是因肺部疾病使肺组织和脏层胸膜破裂，或者靠近肺表面的肺大疱、细小气肿泡自行破裂，肺和支气管内空气逸入胸膜腔，称为自发性气胸，这是本章论述的重点。

【病因和发病机制】 常规X线检查，肺部无明显病变，但胸膜下（多在肺尖部）可

有肺大疱，一旦破裂所形成的气胸称为特发性气胸，多见于瘦高体型的男性青壮年。非特异性炎症瘢痕或弹力纤维先天发育不良，可能是形成这种胸膜下肺大疱的原因。

自发性气胸常继发于基础肺部病变，如肺结核（病灶组织坏死；或者在愈合过程中，瘢痕使细支气管半阻塞形成的肺大疱破裂），慢性阻塞性肺疾患（肺气肿泡内高压、破裂），肺癌（细支气管半阻塞，或是癌肿侵犯胸膜、阻塞性肺炎，继而脏层胸膜破裂）、肺脓肿、尘肺等。有时胸膜上具有异位子宫内膜，在月经期可以破裂而发生气胸（月经性气胸）。

自发性气胸以继发于慢性阻塞性肺病和肺结核最为常见，其次是特发性气胸。

脏层胸膜破裂或胸膜粘连带撕裂，其中血管破裂，可以形成自发性血气胸。航空、潜水作业而无适当防护措施时，从高压环境突然进入低压环境，以及持续正压人工呼吸加压过高等，均可发生气胸。抬举重物等用力动作，咳嗽、喷嚏、屏气或高喊大笑等常为气胸的诱因。

【临床类型】 根据脏层胸膜破口的情况及其发生后对胸腔内压力的影响，将自发性气胸分为以下三种类型：

一、**闭合性（单纯性）气胸** 在呼气肺回缩时，或因有浆液渗出物使脏层胸膜破口自行封闭，不再有空气漏入胸膜腔。

胸膜腔内测压显示压力有所增高，抽气后，压力下降而不复升，说明破口不再漏气。胸膜腔内残余气体将自行吸收，胸膜腔内压力即可维持负压，肺亦随之逐渐复张。

二、**张力性（高压性）气胸** 胸膜破口形成活瓣性阻塞，吸气时开启，空气漏入胸膜腔；呼气时关闭，胸膜腔内气体不能再经破口返回呼吸道而排出体外。其结果是胸膜腔内气体愈积愈多，形成高压，使肺脏受压，呼吸困难，纵隔推向健侧，循环也受到障碍，需要紧急排气以缓解症状。

若患侧胸膜腔内压力升高，抽气至负压后，不久又恢复正压，应安装持续胸膜腔排气装置。

三、**交通性（开放性）气胸** 因两层胸膜间有粘连和牵拉，使破口持续开启，吸气和呼气时，空气自由进出胸膜腔。患侧胸膜腔内压力为0上下，抽气后观察数分钟，压力并不降低。

【临床表现】 患者常有持重物、屏气、剧烈运动等诱发因素，但也有在睡眠中发生气胸者。病人突感一侧胸痛、气急、憋气，可有咳嗽，但痰少。小量闭合性气胸先有气急，但数小时后逐渐平稳，X线也不一定能显示肺压缩。若积气量较大者或者原来已有广泛肺部疾患，病人常不能平卧。如果侧卧，则被迫使气胸患侧在上，以减轻气急。病人呼吸困难程度与积气量的多寡以及原来肺内病变范围有关。当有胸膜粘连和肺功能减损时，即使小量局限性气胸也可有明显胸痛和气急。

张力性气胸由于胸腔内压骤然升高，肺被压缩，纵隔移位，出现严重呼吸循环障碍，病人表情紧张、胸闷，甚至有心律失常，常挣扎坐起，烦躁不安，有紫绀、冷汗、脉快、虚脱，甚至有呼吸衰竭、意识不清。

在原有严重哮喘或肺气肿基础上并发气胸时，气急、胸闷等症状有时不易觉察，要与原先症状仔细比较，并作胸部X线检查。体检显示气管多移向健侧，胸部有积气体征，患侧胸部隆起，呼吸运动和语颤减弱，叩诊呈过度回响或鼓音，听诊呼吸音减弱或消失。

右侧气胸可使肝浊音界下降。有液气胸时，则可闻及胸内振水声。血气胸如果失血过多，血压下降，甚至发生失血性休克。

X线检查是诊断气胸的重要方法，可以显示肺脏萎缩的程度，肺内病变情况以及有无胸膜粘连、胸腔积液和纵隔移位等。纵隔旁出现透光带提示有纵隔气肿。气胸线以外透亮度增高，无肺纹可见。有时气胸线不够显现，可嘱病人呼气，肺脏体积缩小，密度增高，与外带积气透光带形成对比，有利于发现气胸。大量气胸时，肺脏向肺门回缩，外缘呈弧形或分叶状，应注意与中央型肺癌相鉴别。

肺结核或肺部炎症使胸膜多处粘连。发生气胸时，多呈局限性包囊，有时气腔互相通连。气胸若延及下部胸腔，则肋膈角显得锐利。如果并发胸腔积液，则见液平面（液气胸）。局限性气胸在后前位X线检查有时漏诊，在透视下缓慢转动体位，方能发现气胸。

【诊断和鉴别诊断】 突发一侧胸痛，伴有呼吸困难并有气胸体征，即可作出初步诊断。X线显示气胸征是确诊依据，在无条件或病情危重不允许作X线检查时，可在患侧胸腔积气体征最明确处试穿、抽气测压，若为正压且抽出气体，说明有气胸存在，即应抽出气体以缓解症状，并观察抽气后胸腔内压力的变化以判断气胸类型。

自发性气胸有时酷似其他心、肺疾患，应予鉴别。

一、支气管哮喘和阻塞性肺气肿 有气急和呼吸困难，体征亦与自发性气胸相似，但肺气肿呼吸困难是长期缓慢加重的，支气管哮喘病人有多年哮喘反复发作史。当哮喘和肺气肿病人呼吸困难突然加重且有胸痛，应考虑并发气胸的可能。X线检查可以作出鉴别。

二、急性心肌梗塞 病人亦有急起胸痛、胸闷，甚至呼吸困难、休克等临床表现，但常有高血压、动脉粥样硬化、冠心病史。体征、心电图和X线胸透有助于诊断。

三、肺栓塞 有胸痛、呼吸困难和紫绀等酷似自发性气胸的临床表现，但病人往往有咯血和低热，并常有下肢或盆腔栓塞性静脉炎、骨折、严重心脏病、心房纤颤等病史，或发生在长期卧床的老年患者。体检和X线检查有助于鉴别。

四、肺大疱 位于肺周边部位的肺大疱有时在X线下被误为气胸。肺大疱可因先天发育形成，也可因支气管内活瓣阻塞而形成张力性囊肿或巨型空腔，起病缓慢，气急不剧烈，从不同角度作胸部透视，可见肺大疱或支气管源囊肿为圆形或卵圆形透光区，在大疱的边缘看不到发线状气胸线，疱内有细小的条纹理，为肺小叶或血管的残遗物。肺大疱向周围膨胀，将肺压向肺尖区、肋膈角和心膈角，而气胸则呈胸外侧的透光带，其

(二) 高压性气胸 病情急重, 危及生命, 必须尽快排气。可用气胸箱一面测压, 一面进行排气。紧急时将消毒针头从患侧肋间隙插入胸膜腔, 使高度正压胸内积气得以由此自行排出, 缓解症状。紧急时, 还可用大注射器接连三路开关抽气, 或者经胸壁插针, 尾端用胶管连接水封瓶引流, 使高压气体得以单向排出。亦可用一粗注射针, 在其尾部扎上橡皮指套, 指套末端剪一小裂缝, 插入气胸腔作临时简易排气。高压气体从小裂缝排出, 待胸腔内压减至负压时, 套囊即行塌陷, 小裂缝关闭, 外间空气不能进入胸膜腔。

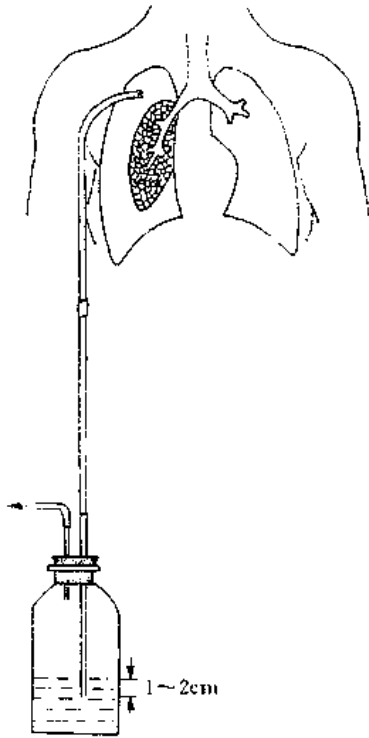


图 2-14-1 水封瓶闭式引流装置

为了有效地持续排气, 通常安装胸腔闭式水封瓶引流。插管部位一般多取锁骨中线外侧第 2 肋间, 或腋前线第 4~5 肋间。如果是局限性气胸, 或是为了引流胸腔积液, 则须在 X 线透视下选择适当部位进行插管排气引流。安装前, 在选定部位先用气胸箱测压以了解气胸类型, 然后在局麻下沿肋骨上缘平行作 1.5~2cm 皮肤切口, 用套管针穿刺进入胸膜腔, 拔去针蕊, 通过套管将灭菌胶管插入胸腔。一般选用大号导尿管或硅胶管, 在其前端剪成鸭嘴状开口, 并剪一二个侧孔, 以利引流。亦可在切开皮肤后, 经钝性分离肋间组织达胸膜, 再穿破胸膜将导管直接送入胸膜腔内。导管固定后, 另端置于水封瓶的水面下 1~2cm (图 2-14-1), 使胸膜腔内压力保持在 1~2cmH₂O 以下, 若胸腔内积气超过此正压, 气体便会通过导管从水面逸出。

未见继续冒出气泡 1~2 天后, 病人并不感气急, 经透视或摄片见肺已全部复张时, 可以拔除导管。有时虽见气泡冒出水面, 但病人气急未能缓解, 可能是由于导管不够通畅, 或部分滑出胸膜腔, 如果导管阻塞, 则应更换。

若这种水封瓶引流仍不能使胸膜破口愈合, 透视见肺脏持久不能复张, 可选胸壁另处插管, 或在原先通畅的引流管端加用负压吸引闭式引流装置 (图 2-14-2)。由于吸引机可能形成负压过大, 用调压瓶可使负压不超过 -0.8~-1.2kPa (-8~-12cmH₂O), 如果负压超过此限, 则室内空气即由压力调节管进入调压瓶, 因此病人胸腔所承受的吸引负压不会比 -0.8~-1.2kPa (-8~-12cmH₂O) 更大, 以免过大的负压吸引对肺造成损伤。

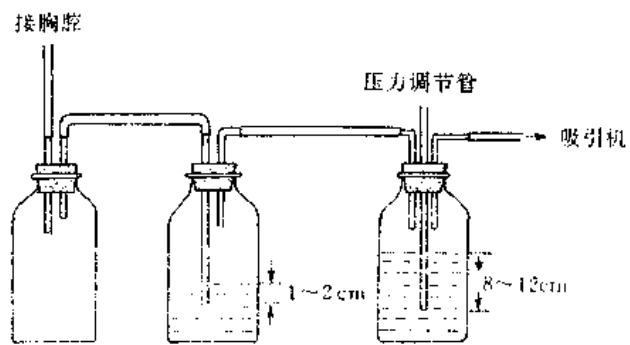


图 2-14-2 负压吸引水瓶装置

使用闭式负压吸引宜连续开动吸引机, 但如 12 小时以上肺仍不复张时, 应查找原因。若无气泡冒出, 肺已完全复张, 可夹住引流管, 停止负压吸引, 观察 2~3 天。如果透视证明气胸未再复发, 便可拔除引流管, 立即用凡士林纱布覆盖手术切口, 以免外界空气

进入。

水封瓶要放在低于病人胸部的地方（如病人床下），以免瓶内的水反流入胸腔。在用各式插管引流排气过程中注意严格消毒，以免发生感染。

（三）交通性气胸 积气量小且无明显呼吸困难者，在卧床休息并限制活动、或者安装水封瓶引流后，有时胸膜破口可能自行封闭而转变为闭合性气胸。如果呼吸困难明显，或慢阻肺病人肺功能不全者，可试用负压吸引，在肺复张过程中，破口也随之关闭。若是破口较大，或者因胸膜粘连牵扯而持续开启，病人症状明显，单纯排气措施不能奏效者，可经胸腔镜窥察，行粘连烙断术，促使破口关闭。若无禁忌，亦可考虑开胸修补破口。手术时用纱布擦拭壁层胸膜，可以促进术后胸膜粘连。若肺内原有明显病变，可考虑将受累肺脏作肺叶或肺段切除。

二、其他治疗 自发性气胸病人肺脏萎缩，影响气体交换，形成右到左分流，血氧饱和度下降，肺泡-动脉血氧分压差增大。但后来由于萎缩的肺的血流量减少，右向左分流得以纠正，氧饱和度很快得以恢复。由于气胸的存在，出现限制性通气功能障碍，肺活量以及其它肺容量减少，严重者可出现呼吸衰竭。要根据病人情况，适当给氧，并治疗原发病。防治胸腔感染以及镇咳祛痰、镇痛、休息、支持疗法也应予以重视。

对于月经性气胸，除排气治疗外，可加用抑制卵巢功能的药物（如黄体酮），以阻止排卵过程。

三、并发症及其处理

（一）复发性气胸 约 1/3 气胸 2~3 年内可同侧复发。对于多次复发的气胸，能耐受手术者作胸膜修补术；对不能耐受剖胸手术者，可考虑胸膜粘连疗法。可供选用的粘连剂有四环素粉针剂、灭菌精制滑石粉、50%葡萄糖、维生素 C、气管炎菌苗、链球菌激酶、OK₄₃₂（链球菌制剂）等。其作用机制是通过生物、理化刺激，产生无菌性变态反应性胸膜炎，使两层胸膜粘连，胸膜腔闭锁，达到防治气胸的目的。胸腔注入粘连剂前，应用负压吸引闭式引流，务必使肺完全复张。为避免药物所致的剧烈胸痛，先注入适当利多卡因，让患者转动体位，使胸膜充分麻醉，15~20 分钟后注入粘连剂。如四环素粉剂 0.5~1g 用生理盐水 100ml 溶解，从引流管注入胸腔后，嘱患者反复转动体位，让药液均匀涂布胸膜（尤其是肺尖）。夹管观察 24 小时（如有气胸症状随时开管排气），吸出胸腔内多余药物，若一次无效，可重复注药。观察 2~3 天，经透视或摄片证实气胸治愈，可拔除引流管。

（二）脓气胸 由金黄色葡萄球菌、肺炎杆菌、绿脓杆菌、结核杆菌以及多种厌氧菌引起的坏死性肺炎、肺脓肿以及干酪性肺炎可并发脓气胸。病情多危重，常有支气管胸膜瘘形成。脓液中可找到病原菌。除适当应用抗生素（局部和全身）外，还应根据具体情况考虑外科治疗。

（三）血气胸 自发性气胸伴有胸膜腔内出血是由于胸膜粘连带内的血管被裂断。肺完全复张后，出血多能自行停止。若继续出血不止，除抽气排液和适当输血外，应考虑开胸结扎出血的血管。

（四）纵隔气肿和皮下气肿 高压气胸抽气或安装闭式引流后，可沿针孔或切口出现胸壁皮下气肿。逸出的气体还蔓延至腹壁和上肢皮下。高压的气体进入肺间质，循血管鞘，经肺门进入纵隔。纵隔气体又可沿着筋膜而进入颈部皮下组织以及胸腹部皮下。X 线

片上可见到皮下和纵隔旁缘透明带。纵隔内大血管受压，病人感到胸骨后疼痛、气短和紫绀、血压降低、心浊音界缩小或消失、心音遥远、纵隔区可闻及粗的、与心搏同期的破裂音。

皮下气肿和纵隔气肿随着胸膜腔内气体排出减压而能自行吸收。吸入浓度较高的氧气可以加大纵隔内氧的浓度，有利于气肿的消散。纵隔气肿张力过高而影响呼吸和循环者，可作胸骨上窝穿刺或切开排气。

(王宪林)

第三篇 循环系统疾病

第一章 总 论

循环系统包括心脏、血管和调节血液循环的神经体液装置。其功能是为全身组织器官运输血液；通过血液将氧、营养物质和激素等供给组织，并将组织代谢废物运走，以保证人体正常新陈代谢的进行。近年发现心肌细胞和血管内皮细胞能分泌心房肽、内皮素、内皮舒张因子等活性物质，说明循环系统也具有内分泌功能。循环系统疾病包括心脏和血管病，合称心血管病，是危害人民健康和社会劳动力较大的疾病。

【心血管病与我国人口死亡率】 建国将近 50 年来我国人民生活条件逐渐改善，卫生事业不断发展，传染病得到控制，婴儿死亡率明显下降，人民平均期望寿命明显增长，心血管病逐渐成为常见病。这一变化和已发生在工业发达国家的情况相似。

1975~1978 年 24 个省居民死亡率和死因调查显示：人口总死亡率为 750.67/10 万，心血管病死亡率为 129.11/10 万列首位，在死因构成比中占 17.21%。在 12 个城市的调查显示：50 年代心血管病死亡率为 47.2/10 万，占 6.61% 列第 5 位；60 年代为 36.05/10 万，占 6.72% 仍列第 5 位；70 年代为 115.74/10 万，占 19.49% 升入第 2 位；80 年代为 119.34/10 万，占 21.49% 成为第 1 位。1985 年在 36 个城市的调查显示：心血管病死亡率为 131.04/10 万，占 23.39% 列首位；而在 72 个县的调查中显示心血管病死亡率为 165.80/10 万，占 25.47% 也列首位。可见我国城乡居民中心血管病死亡率不断上升，已成为首要的死因。

【心血管病的分类】 心血管病的分类有其特殊性，它应包括病因、病理解剖和病理生理的分类。

一、病因分类 根据致病因素分为先天性和后天性两大类：

(一) 先天性心血管病(先心病) 为心脏大血管在胎儿期中发育异常所致，病变可累及心脏各组织和大血管。

(二) 后天性心血管病 为出生后心脏受到外来或机体内在因素作用而致病，有以下几种类型：①动脉粥样硬化：常累及主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉、周围动脉等。冠状动脉粥样硬化引起心肌血供障碍时，称为冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)或缺血性心脏病。②风湿性心脏病(风心病)：急性期引起心内膜、心肌和心包炎症，称为风湿性心脏炎；慢性期主要形成瓣膜狭窄和(或)关闭不全，称为风湿性心瓣膜病。③原发性高血压：显著而持久的动脉血压增高可影响心脏，导致高血压性心脏病。④肺原性心脏病(肺心病)：为肺、肺血管或胸腔疾病引起肺循环阻力增高而导致的心脏病。⑤感染性心脏病：为病毒、细菌、真菌、立克次体、寄生虫等感染侵犯心脏而导致的心脏病。⑥内分泌性心脏病：如甲状腺功能亢进性、甲状腺功能减退性心脏病等。⑦血液病性心脏病：如贫血性心脏病等。⑧营养代谢性心脏病：如脚气病性心脏病等。⑨心脏神经官能症：为植物神经功能失调引起的心血管功能紊乱。⑩其他：如药物或化学制剂中毒、肾小球肾炎、结缔组织疾病、神经肌肉疾病、放射线、高原环境或其他物理因素所

引起的心脏病,心脏肿瘤和原因不明的心肌病等。此外,遗传性疾病除常伴有先心病外,也可在后天发生心血管病变。

二、病理解剖分类 不同病因的心血管病可分别或同时引起心内膜、心肌、心包或大血管具有特征性的病理解剖变化,它们可反映不同病因的心血管病的特点:①心内膜病:如心内膜炎、纤维弹性组织增生,心瓣膜狭窄、关闭不全、脱垂、粘液样变性、纤维化、钙化或撕裂等。②心肌病:如心脏扩大,心肌炎症、肥厚、坏死、梗塞、纤维化(硬化)、破裂或损伤,乳头肌或腱索断裂,心室膨胀瘤等。③心包病:如心包炎症、心包腔渗液或积液、积血或积脓,心包缺损等。④血管病:如动脉粥样硬化、动脉瘤、中膜囊样变性、夹层分离,血管炎症、血栓形成、栓塞等。⑤各组织的先天性畸形。

三、病理生理分类 不同病因的心血管病可引起相同或不同的病理生理变化:①心力衰竭:主要指心脏机械收缩和舒张功能不全。可为急性或慢性,左心、右心或全心衰竭,见于各种心血管病尤其是晚期。近年对发生于急性心肌梗塞的急性心力衰竭又称为泵衰竭。此外,也有人将房室瓣狭窄和缩窄性心包炎等所引起的心室充盈机械性障碍也包括在心力衰竭的范畴内。②休克:为周围循环血液灌注不良造成的内脏和外周组织缺血、微循环障碍等一系列变化。③冠状循环功能不全:为冠状动脉供血不足造成的心肌缺血变化。④乳头肌功能不全:二尖瓣或三尖瓣乳头肌缺血或病变,不能正常调节瓣叶的开闭,引起瓣膜关闭不全。⑤心律失常:为心脏的自律、兴奋或传导功能失调,引起心动过速、过慢和心律不规则的变化。⑥高动力循环状态:为心排量增多、血压增高、心率增快、周围循环血液灌注增多的综合状态。⑦心脏压塞:为心包腔大量积液、积血或积脓,妨碍心脏充盈和排血,并造成静脉淤血。⑧其他:体动脉或肺动脉、体静脉或肺静脉压力的增高或降低;体循环与肺循环之间、动脉与静脉之间的血液分流等。

因此诊断心血管病时,需将病因、病理解剖和病理生理分类诊断先后同时列出。例如诊断风心病时要列出:①风湿性心脏病(病因诊断);②二尖瓣狭窄和关闭不全;③心脏扩大(以上为病理解剖诊断);④心力衰竭;⑤心房颤动(以上为病理生理诊断)等。

【各种病因的心血管病在我国的流行情况】 据50~60年代来自全国各地33组64050例住院心血管病病人的分析,显示心血管病占内科住院病人的4.7%~16.3%,常见病种依次为风心病、高心病、慢性肺心病、冠心病、先心病和梅毒性心血管病(梅心病)等。据上海医科大学两个综合性医院4个年代住院病人资料的分析:①50年代心血管病占内科住院病人的9.89%,常见病种依次为风心病、高心病、梅心病、慢性肺心病、冠心病、先心病、甲状腺性心脏病和心包炎;②60年代心血管病占内科住院病人的13.69%,常见病种依次为风心病、冠心病、先心病、慢性肺心病、高心病、梅心病、心律失常、心包炎和心肌病;③70年代心血管病占内科住院病人的20.90%,常见病种依次为风心病、冠心病、先心病、慢性肺心病、心肌炎、心律失常、高心病、心肌病和心包炎;④80年代心血管病占内科住院病人的23.54%,常见病种依次为冠心病、风心病、先心病、心肌炎、心律失常、高心病、心肌病、慢性肺心病和心包炎。

建国以来我国一些地区对常见的心血管病在人群中的患病率和发病率曾进行抽样调查,这些调查虽不很完备,但可大致反映常见的心血管病在我国人群中的患病情况:①风心病为4.03%(60年代北京)、1.9%~2.89%(70年代江西、山西、广东)和1.99%

(80年代13个省市),在学龄儿童中,风湿热为0.39%~0.83%、风心病为0.25%~1.1% (80年代5个省市),略高于美国60年代、日本70年代的水平;②以40岁以上人群为调查对象,冠心病患病率为2.45%~3.18% (50年代北京、上海) 6.46% (70年代22个省市),急性心肌梗塞发病率为13.2~64.01/10万 (80年代6个省市),以京、津、河北地区最高,但远低于欧美国家水平;③先心病中新生儿为5.78%、学龄前儿童为3.10%、学龄儿童为1.51%~2.80%、成人为1.08% (60~80年代各省市),青海省少年儿童则为8.8%~13.7%,远高于平原地区;④肺心病为4.7% (70年代全国各地)、高寒农村地区达26.1%,作为肺心病重要致病因素之一的吸烟率,20岁以上男性为69%,女性为8.20% (80年代25个省),男性吸烟率在世界最高之列;⑤高心病患病率尚无确切资料,高血压则为5.11% (50年代全国各地)、7.73% (70~80年代)和11.88% (90年代),逐渐接近世界水平。

可见住院病人中心血管病病人的增多、病种构成比随年代而变化 and 人群抽样调查心血管病患病率的情况,与人口总死亡率中心血管病构成比的增加是相平行的。

【心血管病的诊断】 诊断心血管病应根据病史、临床症状和体征、实验室检查和器械检查等资料作出综合分析。

心血管病的症状常见的有:呼吸困难、咳嗽、心悸、少尿、水肿、紫绀、咯血、胸痛、头痛、头昏或晕眩、昏厥和抽搐、上腹胀痛、恶心、呕吐、声音嘶哑等。多数症状也见于其他系统的疾病,并非心血管病所特有,因此分析时要作出仔细的鉴别。

心血管病常见的体征有:心脏增大征、心脏杂音和心包摩擦音、原有心音的异常变化、额外心音、心律失常征、脉搏的异常变化、动脉上的杂音和“枪击声”、“毛细血管搏动”、静脉充盈或搏动、肝肿大或有搏动、水肿等。这些体征对诊断心血管病多数具特异性,尤其有助于诊断心脏瓣膜病、先心病、心包炎、心力衰竭和心律失常。此外,环形红斑、皮下结节等有助于诊断风湿热,两颧呈紫红色有助于诊断二尖瓣狭窄和肺动脉高压,皮肤粘膜的瘀点、Osler结节、Janeway点、脾肿大、杵状指(趾)等有助于诊断感染性心内膜炎,紫绀和紫绀性杵状指(趾)有助于诊断右至左分流的先心病。

实验室检查除常规血、尿检查外,多种生化、微生物和免疫学检查有助于诊断。如感染性心脏病时体液的微生物培养、血液的抗体检查、细胞的病毒RNA检查;风心病时有关链球菌抗体和炎症反应的血液检查;动脉粥样硬化时血液各种脂质检查;急性心肌梗塞时血清心肌酶、肌红蛋白或肌凝蛋白轻、重链的测定等。

心血管病的器械检查传统的是动脉血压测定、静脉压测定、循环时间测定,心脏X线透视和摄片,心电图检查等。随着科学技术的发展,新的检查方法不断推出,可分为侵入性和非侵入性两大类:

一、侵入性检查 主要有心导管检查和与该检查相结合进行的选择性心血管造影(包括选择性冠状动脉造影),选择性指示剂稀释曲线测定(包括温度稀释曲线测定),心腔内心电图检查、希斯束电图检查、心内膜和外膜心电标测(以上这些检查和心脏起搏程序刺激相结合进行时称为心脏电生理检查),心腔内心音图检查、心内膜心肌活组织检查以及新近发展的心脏和血管腔内超声显像、心血管内镜检查等。这些检查对病人带来一些创伤,但可得到比较直接的诊断资料,诊断价值较大。近年采用经皮穿刺法送心导管入静脉或动脉,已使创伤性大为减少。侵入性检查亦可用作治疗手段称为介入性治

疗。

二、非侵入性检查 包括通过体表进行各种类型的心电图检查（遥测心电图、动态心电图、食管导联心电图、等电位心前区标测、心电图负荷试验、心室晚电位测定等），动态血压监测，超声心动图（M型超声、二维超声、经食管超声、三维超声心动图、超声造影等）和超声多普勒血流图（脉冲波多普勒、连续波多普勒、彩色多普勒）检查，电子计算机X线体层摄影（CT），数字减影法心血管造影（DSA），放射性核素心肌和血池显像，正电子发射体层显影（PET），单光子发射体层显影（SPECT），磁共振体层显影（MRI）等。这些检查对病人无创伤性故较易被接受，但得到的资料比较间接。随着技术的提高它们的诊断价值也在提高，例如用新的放射性核素^{99m}锝-甲氧异丁基异腈（^{99m}Tc-MIBI）可得到更高质量的核素显像。用多巴酚丁胺、腺苷或双嘧达莫作核素显像或超声心动图负荷试验可提高其诊断冠心病的价值。有些检查如体表希斯束电图、心向量图、心音图、心尖搏动图、脉波图、心冲击图、心磁图、心阻抗图、收缩时间间期测定等的应用则在减少。

对心血管病作鉴别诊断时，不单要和其他系统的疾病作鉴别、在不同的病因诊断间进行鉴别，还要在不同的病理解剖和病理生理诊断间进行鉴别。

【心血管病的预后】 器质性心血管病较严重，常影响病人的劳动力，预后也较差，并有猝死可能，但不同病种间预后不一。常见的心脏病中，先心病多可手术纠正预后较好，慢性肺心病多有严重呼吸系统病变预后差，其住院病死率最高。由于风湿性心瓣膜病多数可通过外科手术治疗而使病变纠正或减轻，有效的降压药物治疗高血压可推迟冠心病的发生和发展，以及对冠心病进行严密的监护、随访和给予改善心肌血供的有效治疗措施，有利于病情的减轻等，都可使这几种心脏病的预后较前改善。对心律失常、心力衰竭和休克等的治疗措施，近年来有明显改进，也使心血管病的预后有所好转。

心血管病的病程中常发生并发症使预后更为严重。它们既可发生在心血管本身，如风心病或先心病并发感染性心内膜炎，心肌梗塞并发心室间隔穿孔、二尖瓣乳头肌功能失调或心室壁膨胀瘤，二尖瓣狭窄、间隔缺损或动脉导管未闭并发肺动脉高压等；也可发生在心血管以外的其他部位，如呼吸道感染，肺、脑、肾、脾、肠系膜等脏器的梗塞、酸碱和电解质平衡失调等。

【心血管病的防治】 预防心血管病主要在消除病因。如消除梅毒感染、脚气病和贫血则梅心病、脚气病性和贫血性心脏病将不出现。治疗甲状腺病使甲状腺病性心脏病减少；有效地防治慢性支气管炎，慢性肺心病可望减少；及时地控制上呼吸道的急性链球菌感染和积极治疗风湿热，则风心病将会减少；防治各种有关的易患因素，可减少冠心病的发生。

治疗心血管病需针对病因、病理解剖和病理生理等几方面进行。

一、病因治疗 对病因已明确者积极治疗病因，可收到良好效果。如感染性心内膜炎和心包炎时应用抗生素治疗，贫血性心脏病时纠正贫血，脚气病性心脏病时应用维生素B₁治疗等。但有些病种即使积极治疗病因已不能逆转其已形成的损害，或只能预防病变的发展。如风心病时治疗风湿热已不能改变瓣膜已形成的病理解剖变化；梅心病时抗梅毒治疗也不能改变主动脉瓣关闭不全或主动脉动脉瘤的病理改变；感染性心内膜炎已造成瓣膜损伤时，即使治愈心内膜炎也不能消除瓣膜的病损。近年用电能、冷冻或激光

消蚀心肌内折返或异位兴奋病灶的方法治疗异位快速心律失常,也起到消除病因的作用。

二、解剖病变的治疗 用外科手术治疗可纠正病理解剖改变。当病因已去除或其影响已基本消失后,外科手术也可达到根治目的。目前大多数先心病可用外科手术或介入性治疗根治。某些心瓣膜病,可用瓣膜交界分离、瓣膜修复或人造瓣膜替换等手术纠治或用介入性球囊扩张治疗。血管病变包括冠状动脉病,可施行病变部位介入性手术治疗如腔内球囊扩张,粥样斑块的激光或超声消蚀、旋切或旋磨消除等;也可用外科手术治疗如动脉内膜剥脱术,切除病变段后端端缝合术,同种血管、自体血管或人造血管移植或旁路移植术等。并发于心肌梗塞的心室壁膨胀瘤、心室间隔穿孔、乳头肌断裂等,亦可在病程的适当时机施行手术。对病变严重难以修复的心脏,可施行心脏移植术或人造心脏的替代手术治疗。急性心肌梗塞时用药物或引入激光溶解冠状动脉内血栓治疗则属于非外科性的纠治病理解剖变化的疗法。

三、病理生理的治疗 对目前尚无法或难于根治的心血管病,主要是纠正其病理生理变化。它们有些可迅速发生并很严重如休克、急性心力衰竭、严重心律失常,需积极地紧急处理,并在处理过程中严密监测其变化,随时调整治疗措施,以取得最好的治疗效果;有些则逐渐发生且持续存在如慢性心力衰竭,需长期治疗。治疗措施多采用药物,但机械辅助循环、动力性心肌形成术则是治疗顽固性心力衰竭的可选择的措施,而人工心脏起搏和电复律以及近年采用的埋藏式自动复律除颤器(AICD)或自动起搏复律除颤器(AIPCD)则是治疗心律失常的有效措施。

分子生物学研究的进展使基因治疗在临床中应用成为可能。基因治疗应用于循环系统疾病中第一个项目很可能是使引入组织型纤溶酶原激活剂基因的内皮细胞生长在冠状动脉内支架上,置入经球囊扩张后的冠状动脉内,以防止动脉粥样化病变的再发生血栓和狭窄。

四、康复治疗 根据病人的心脏病变、年龄、体力等情况,采用动静结合的办法,在恢复期尽早进行适当的体力活动,对改善心脏功能,促进身体康复有良好作用。在康复治疗中要注意心理康复,解除病人的思想顾虑;对病人的工作、学习和生活安排提出建议,加强病人与疾病作斗争的信心。恢复了工作或学习的病人需注意劳逸结合和生活规律化,保护心脏功能。

【心血管病研究的进展】 近年由于分子和细胞生物学的发展,阐明了器官和组织中肾素-血管紧张素系统的作用;探讨了收缩和舒张血管的内皮收缩因子(内皮素)和内皮舒张因子(NO);认识了神经激素系统的激活、 β 受体密度的调节对心肌梗塞和心力衰竭的利弊;深入了解细胞膜的离子通道;揭示了氧自由基和脂质过氧化反应对心肌的损害;研究了与心血管病有关的基因缺陷和基因工程;发现了胰岛素抗性;提出了心肌重构的

用于冠状动脉病、瓣膜病、先心病和心律失常等的治疗；起搏和电复律治疗已发展到使用埋藏式的自动起搏复律除颤器；外科手术逐渐进入到心律失常的治疗领域。这些都使心血管病的治疗水平进一步提高。而前瞻性大系列临床试验评定各种疗法的效果，使疗效的评价更为准确可信。

(陈灏珠)

第二章 心力衰竭

心力衰竭 (heart failure) 是指在静脉回流正常的情况下, 由于原发的心脏损害引起心排血量减少, 不能满足组织代谢需要的一种综合征。临床上以肺循环和 (或) 体循环淤血以及组织血液灌注不足为主要特征, 又称充血性心力衰竭 (congestive heart failure), 常是各种病因所致心脏病的终末阶段。充血性心力衰竭和心功能不全 (cardiac dysfunction) 的概念基本上是一致的, 但后者的含义更为广泛, 包括已有心排血量减少但尚未出现临床症状的这一阶段。

【病因】

一、**基本病因** 引起心力衰竭的原因很多, 从病理生理基础而言, 主要是原发性心肌损害或心肌收缩期或舒张期负荷过重导致心肌细胞数量减少和心室舒缩功能低下的结果。

(一) 原发性心肌损害

1. 节段性或弥漫性心肌损害 节段性心肌损害如心肌梗塞, 心肌缺血。弥漫性心肌损害如心肌炎、扩张型心肌病、肥厚型和限制型心肌病以及结缔组织疾病的心肌损害等。

2. 心肌原发或继发性代谢障碍 如维生素 B₁ 缺乏, 糖尿病性心肌病, 心肌淀粉样变性等。

(二) 心室负荷过重 包括心室后负荷 (压力负荷) 和前负荷 (容量负荷) 过重

1. 压力负荷过重 见于高血压, 主动脉瓣狭窄; 肺动脉高压, 肺动脉瓣狭窄等左、右心室收缩期射血阻抗增高的情况。

2. 容量负荷过重 主要有以下三种情况: ①瓣膜返流性疾病: 如二尖瓣关闭不全, 主动脉关闭不全, 三尖瓣关闭不全等; ②心内外分流性疾病: 如房间隔缺损, 室间隔缺损, 动脉导管未闭等; ③全身性血容量增多的情况: 如甲状腺功能亢进、慢性贫血、动静脉瘘、脚气病等常有双室容量负荷过重。

不论是原发性心肌损害或心室负荷过重最终必引起心肌结构和功能的改变而导致心力衰竭。

二、**诱因** 心力衰竭症状的出现或加重常可由某些因素所诱发, 称为诱因。常见的有:

1. 感染 特别是呼吸道感染, 其次如心内感染, 全身感染等。
2. 心律失常 特别是心房颤动和各种快速性心律失常。
3. 水电解质紊乱, 钠盐过多, 输液过多过速等。

4. 体力过劳，精神压力过重，情绪激动等。
5. 环境、气候的急剧变化。
6. 心脏负荷加重，如妊娠、分娩等。
7. 治疗不当：如洋地黄用量不足或过量，利尿过度等。
8. 合并有甲状腺功能亢进、贫血、肺栓塞等。

【病理生理】 充血性心力衰竭的病理生理机制十分复杂，主要有以下三方面的特点：

一、血流动力学异常 任何原因引起的心力衰竭，其基本问题是心室功能曲线低下，向右下方移位。即在任何特定的左室舒张末期压时，心搏量较正常人为低（图 3-2-1）。心室功能曲线反映心排血量与心室充盈压之间的关系。根据 Frank-Starling 定律，随着心室充盈压的增高与舒张末期心肌纤维长度的增加，心搏量可相应增加，表现为心室功能曲线的上升。但这种心搏量的增加是有一定限度的，当左室舒张末期压达 $2.0 \sim 2.4 \text{ kPa}$ ($15 \sim 18 \text{ mmHg}$) 时，Frank-Starling 机制达最大效应，此时心搏量不再增加，甚至反而降低，即为心室功能曲线的平台期和其后的下降。当心脏指数 $< 2.2 \text{ L}/\text{min} \cdot \text{m}^2$ 时，即出现低心排血量的症状和体征。左心室舒张末期压增高将继而引起左房压、肺静脉压和肺毛细血管楔嵌压的升高。当后者超过 2.4 kPa (18 mmHg) 时，即出现肺循环淤血的症状和体征。当右室舒张末期压和右房压升高致中心静脉压 $> 1.6 \text{ kPa}$ (12 mmHg) 时，即出现体循环淤血征。

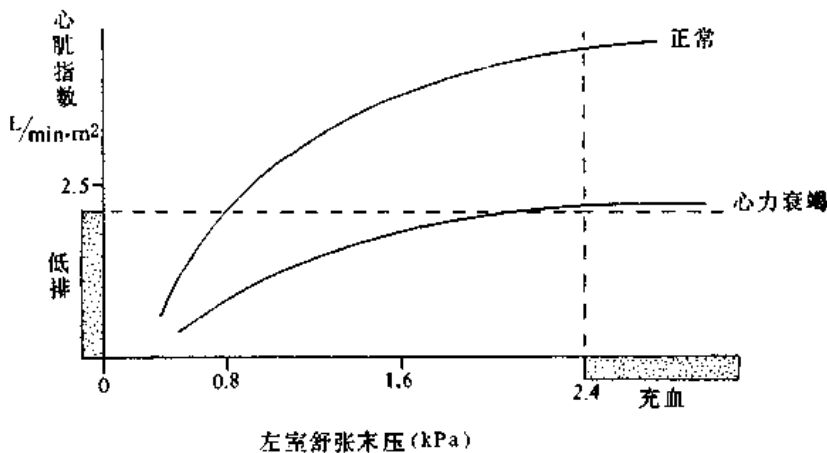


图 3-2-1 左心室功能曲线

表明在正常人和心力衰竭时左室收缩功能（以心脏指数表示，为纵座标）和左室前负荷（以左室舒张末期压表示，为横座标）的关系。在心力衰竭时，心功能曲线向右下偏移。

为左室舒张末期压 $> 2.4 \text{ kPa}$ (18 mmHg) 时，出现肺充血的症状和体征；

若心脏指数 $< 2.2 \text{ L}/\text{min} \cdot \text{m}^2$ 时，出现低心排出量的症状和体征

随着心排血量的减少和动脉血液的充盈不足，激活了各种神经内分泌的调节机制，特别是交感神经的激活，使外周循环阻力增加，外周血液重新分配，肾和骨骼肌血流减少，导致终末器官（end organ）的异常。

因此，充血性心力衰竭时血流动力学异常的特点是：中心泵功能减退（心排血量降低，心室舒张末期压增高）；外周循环阻力增高和终末器官异常。

二、神经内分泌的激活 充血性心力衰竭时，交感神经系统（sympathetic nervous system, SNS）、肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system, RAS）活性和血管加压素水平均有升高。上述神经内分泌的激活可增强心肌收缩力而使心排血量增加；使外

周血管收缩以维持动脉血压和保证重要脏器的血流，可对循环起短时的支持效应。然而长期活性升高却有其不利的作用。外周血管阻力的增加和钠、水潴留加重心脏的后、前负荷而进一步抑制左室功能。大量儿茶酚胺对心肌还有直接毒性作用。心力衰竭时，心房肽的分泌也有增加。心房肽具有排钠利尿、扩张血管和抑制肾素和醛固酮作用。但在心力衰竭时，内源性心房肽常不足以抵消激活了的 SNS 和 RAS 的强力作用。

大量的研究显示，在心功能不全的发生发展过程中，始终有神经内分泌的激活，而且此种激活早于心力衰竭临床症状的出现。以往认为神经内分泌机制在心力衰竭时起一重要的适应性调节作用。在 80 年代，这种概念有了重大的改变。目前认为心力衰竭时，神经内分泌的激活常属过度，转而对心血管系统有害。长期神经内分泌的活性增高不仅加重血流动力学紊乱，还可直接损害心肌，加剧心力衰竭的恶化，且其活性水平直接与患者的预后有关。

三、心肌损害和心室重构 (remodeling) 原发性心肌损害和心脏负荷过重使室壁应力增加，导致心室反应性肥大和扩大，心肌细胞和细胞外基质-胶原网的组成均有变化，这就是心室重构的过程。肥厚的心肌收缩速度下降；收缩时间延长；松弛延缓，但肌纤维缩短能力和心室排空能力并不减弱。因此如果心肌有适当的肥厚而足以克服室壁应力时，心室功能仍得以维持，临床上亦不产生充血性心力衰竭的症状。因而，心肌肥厚在初期可起有益的代偿作用。肥厚心脏如何发展至进行性心室扩大和心力衰竭，其中机制尚不十分明了，能量耗竭可能是主要因素之一。由于肥厚心肌处于能量饥饿状态，心肌缺血，心肌细胞死亡，继以纤维化，剩下的存活心肌负荷进一步加重，心肌进一步肥厚伴进行性纤维化，如此形成恶性循环。当心肌肥厚不足以克服室壁应力时，左室进行性扩大伴功能减退，最后发展至不可逆性心肌损害的终末阶段。

上述三者之间是互相关联，互为因果的。血流动力学异常可激活神经内分泌，加重心肌损害；神经内分泌的持续激活可直接损害心肌和加剧血流动力学异常；而心肌损害、左室进行性扩大和衰竭的结果又导致血流动力学紊乱的加重和神经内分泌的激活。

【临床类型】

(一) 按心力衰竭发展的速度可分为急性和慢性二种，以慢性居多。急性者以左心衰竭较常见，主要表现为急性肺水肿。

(二) 根据心力衰竭发生的部位可分为左心、右心和全心衰竭。左心衰竭的特征是肺循环淤血；右心衰竭以体循环淤血为主要表现。

(三) 收缩性或舒张性心力衰竭 因心脏收缩功能障碍致收缩期排空能力减弱而引起的心力衰竭为收缩性心力衰竭。临床特点是心腔扩大、收缩末期容积增大和射血分数降低。绝大多数心力衰竭有收缩功能障碍。充血性心力衰竭时舒张功能异常的重要性，近年来日益受到重视。它可与收缩功能障碍同时出现，亦可单独存在。舒张性心力衰竭是由于舒张期心室主动松弛的能力受损和心室的顺应性降低以致心室在舒张期的充盈受损，心室压力-容量曲线向左上方移位 (图 3-2-2)，因而心搏量降低，左室舒张末期压增高而发生心力衰竭，而代表收缩功能的射血分数正常。舒张性心力衰竭的发生机制有：①左室松弛受损。特别如在心肌缺血时，心肌肌浆网摄取 Ca^{2+} 的能力减弱，心肌细胞内游离 Ca^{2+} 的水平降低缓慢，致主动松弛受损；②心肌肥厚和心肌僵硬增加 (伴有心肌纤维化)，舒张期心肌扩张能力减弱 (顺应性降低)。单纯舒张性心力衰竭常见于有显著心

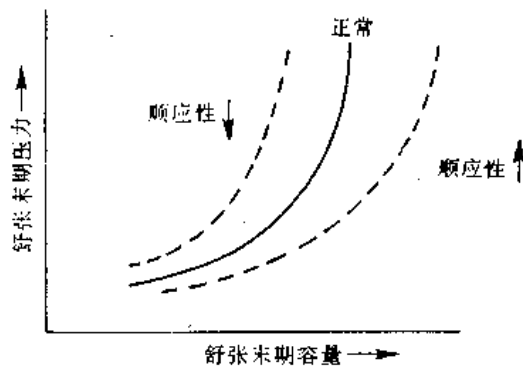


图 3-2-2 心室舒张末期压和容量的关系
舒张性心力衰竭时，心室顺应性降低，心室压力-容量曲线向左上方移位，即在任何特定的舒张末期压时，心室末期容量小于正常人

(1928年纽约心脏病协会 [NYHA] 分级，美国心脏病协会 [AHA] 标准委员会 1994 年修订)。

I 级：体力活动不受限制。日常活动不引起乏力、心悸、呼吸困难或心绞痛等症状。

II 级：体力活动轻度受限。休息时无症状，日常活动即可引起乏力、心悸、呼吸困难或心绞痛。

III 级：体力活动明显受限。休息时无症状，轻于日常的活动即可引起上述症状。

IV 级：不能从事任何体力活动。休息时亦有症状，体力活动后加重。

AHA 1994 年修订标准增加了客观评定的分级标准，根据心电图、运动试验、X 线和超声心动图等客观检查作出分级，分为 A、B、C、D 四级。A 级：无心血管疾病的客观证据。B 级：轻度心血管疾病的客观证据。C 级：中度心血管疾病的客观证据。D 级：重度心血管疾病的客观证据。例如病人无症状，但跨主动脉瓣压力阶差很大，则判为：心功能 I 级，客观评定 D 级。

第一节 慢性心力衰竭

【病因】 慢性心力衰竭亦称慢性充血性心力衰竭，是临床常见的综合征，其发病率高，死亡率亦高。根据 Framingham 地区的资料，充血性心力衰竭的发病率随年龄而增加，男性高于女性。在 45 岁以上人群，年龄校正的年发病率，男性为 7.2 例/1 000；女性为 4.7 例/1 000。在美国约占成人人口的 1.5%。每年约有一百万人因心力衰竭住院，且是心血管病死亡的主要原因。充血性心力衰竭患者的平均存活时间在男性为 1.7 年，女性 3.2 年。5 年存活率在男性为 25%，女性 38%。因此是影响人民健康的非常重要的公共卫生问题。

在我国，引起充血性心力衰竭的病因仍以瓣膜疾病居首，其次为高血压和冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）。扩张型心肌病近年来有上升趋势。在美国则以高血压和冠

肌肥厚、心腔大小正常并心率增快者，如高血压心脏病的向心性肥厚期；主动脉瓣狭窄；肥厚型心肌病和缺血性心肌病等。

(四) 按症状的有无可分为无症状性 (asymptomatic) 心力衰竭和充血性心力衰竭。无症状性心力衰竭是指左室已有功能不全，射血分数降至正常以下 (<50%) 而尚无心力衰竭症状的这一阶段。可历时数月或数年。业已证实，这一阶段已有神经内分泌的激活。一旦出现充血性心力衰竭的症状后，按心功能的情况可分为四级

一、左心衰竭 主要表现为肺循环淤血和心排血量降低的综合征。

(一) 肺循环淤血为主的症状 主要为呼吸困难。按其渐进性严重程度, 表现为劳力性呼吸困难, 端坐呼吸, 阵发性夜间呼吸困难, 心源性哮喘和急性肺水肿等。

1. 呼吸困难 最先发生于体力活动时(劳力性呼吸困难), 休息即缓解。因体力活动时, 回心血量增加, 左房压升高, 肺淤血加重。患者为了减轻呼吸困难常采取半坐位或坐位(端坐呼吸)。因坐位时回心血量减少, 膈下降而肺活量增加。患者采取的坐位愈高说明左心衰竭的程度愈严重, 故可据此估计左心衰竭的严重程度。

左心衰竭患者常于夜间入睡一二小时后突感胸闷、气急而被迫坐起(阵发性夜间呼吸困难); 有的伴咳嗽, 咯泡沫样痰; 有的伴支气管痉挛, 两肺有明显的哮鸣音, 类似支气管哮喘, 故又称心源性哮喘。一般在坐起后 30 分钟以上才缓解。重者可发展成急性肺水肿(见急性心力衰竭)。有时由于呼吸中枢的供血不足可出现 Cheyne-Stoke 呼吸。阵发性夜间呼吸困难发生的机制可能有: ①卧床后水肿液的吸收和回心血量增加, 左室不能承受回流增多的血量而使左室舒张末期压升高, 加重肺淤血; ②入睡时迷走神经兴奋性增高, 使小支气管收缩, 影响肺泡通气; ③卧位时膈上抬, 肺活量减少; ④熟睡时呼吸中枢敏感性降低, 对肺淤血的刺激感受迟钝, 仅在重度肺淤血时才突感“憋气”而醒来。

2. 咳嗽、咯痰和咯血 系肺泡和支气管粘膜淤血所致。咳嗽是较早发生的症状, 常发生在夜间, 坐位或立位时咳嗽可减轻或停止。痰通常为浆液性, 呈白色泡沫状。有时痰内带血丝。如肺毛细血管压很高, 或有肺水肿时, 血浆外渗进入肺泡, 可有粉红色泡沫状痰。

(二) 心排血量降低为主的症状 如疲乏无力、头昏失眠、尿少、苍白、紫绀、心动过速、血压降低等。上述症状是由于心排血量降低导致组织器官血液灌注不足而引起的。例如疲乏无力与骨骼肌血液灌注不足有关; 脑血流不足引起头昏失眠; 皮肤血管收缩出现苍白; 肾血管收缩、血流减少引起少尿。心排血量减少反射性激活交感神经而使心率增快。慢性充血性心力衰竭时, 心排血量的减少常伴有外周小动脉阻力增高, 故动脉血压一般正常, 但脉压减小。心排血量严重和(或)急剧的降低, 而外周血管又无代偿性收缩时, 血压可明显降低, 甚至出现心源性休克(参见急性心力衰竭节)。

(三) 体征 除了单纯舒张性心力衰竭外, 一般慢性心力衰竭患者均有心脏增大, 并有原有心脏病的体征, 例如瓣膜疾病的杂音等。心率常增快, 心尖区可听到舒张期奔马律。肺动脉瓣区第二心音亢进。两肺底常可闻及湿性啰音, 湿性啰音多为双侧性, 如为单侧则多见于右侧。如果单侧啰音出现在左侧, 应考虑有肺栓塞的可能。伴支气管痉挛时, 出现哮鸣音或干啰音。严重者有紫绀。有的病例出现交替脉。动脉血压一般正常, 有时脉压减小。

二、右心衰竭 主要表现为体循环静脉过度充盈, 压力增高, 各脏器淤血、水肿及由此产生的各种以体循环淤血为主的综合征。

(一) 症状 由于各脏器慢性持续性淤血、水肿, 患者可有食欲不振、恶心、呕吐、体重增加、腹胀、腹痛和尿少、夜尿等。

(二) 体征

1. 颈静脉充盈或怒张 当患者半卧位或坐位时可见到充盈的颈外静脉, 其程度和体

静脉压升高的程度呈正相关。当压迫患者肝或上腹部时，由于静脉回流增加，可见到颈外静脉充盈加剧或怒张，称肝颈返流征阳性。这一体征有助于鉴别心力衰竭和其他原因引起的肝肿大。

2. 肝肿大和压痛 常发生于皮下水肿出现之前。急性肝淤血者，肝质地较软，压痛明显，还可出现轻度黄疸和血清转氨酶升高。长期右心衰竭，肝有慢性持续性淤血，肝细胞缺氧坏死，可发展成心源性肝硬化。此时肝质地较硬，压痛和肝颈返流征反不明显，常伴黄疸、腹水和慢性肝功能损害。

3. 水肿 心力衰竭的水肿主要由于钠水潴留和静脉淤血而毛细血管压增高所致。前者决定水肿的程度，后者决定水肿的部位。由于下垂部的流体静压较高，故首先出现于身体下垂部（重力性水肿）。经常卧位者以腰骶部为明显。能起床活动者以脚、踝内侧较明显，常于晚间出现，休息一夜后可消失。颜面部一般不肿。病程晚期可出现全身性水肿。水肿为对称性、凹陷性。

4. 胸水和腹水 右心或全心衰竭时，均可出现胸水。以双侧胸水较多见。如为单侧，多位于右侧。单侧性左侧胸水提示有肺栓塞可能。心力衰竭好转后，胸水一般可吸收，但间积液可持续存在。腹水多发生在病程晚期，多半与心源性肝硬化有关。但如患者有三尖瓣关闭不全，腹水亦可较早出现，且较皮下水肿为明显。

5. 其他 胸骨左缘第3~4肋间可听到舒张期奔马律（右心奔马律）。右心室显著扩大者可导致三尖瓣相对性关闭不全，此时三尖瓣区可有收缩期吹风性杂音，吸气时增强，并可出现颈静脉收缩期搏动和肝脏扩张性搏动。长期严重右心衰竭者还可出现紫绀。

三、全心衰竭 此时左、右心衰竭的临床表现同时存在。因有右心衰竭存在，右心排血量减少，因此阵发性夜间呼吸困难等肺淤血表现反而减轻。扩张型心肌病患者表现为左、右心室同时衰竭者，肺淤血征常不明显，这时左心衰竭的主要表现为心尖部舒张期奔马律和脉压减小。

【实验室检查】

一、X线检查 心脏的外形和各房室的大小有助于原发性心脏病的诊断。心胸比例可作为追踪观察心脏大小的指标。肺淤血的程度可判断左心衰竭的严重程度。肺间质水肿时在两肺野下部肋膈角处可见到密集而短的水平线(kerley B线)。当有肺泡性肺水肿时，肺

缩末期、舒张末期容积和射血分数。通过记录放射活性-时间曲线,可计算出左室的最大充盈速率和充盈分数以评估左室舒张功能。核素心肌扫描可观察室壁运动有无异常和心肌灌注缺损,有助于病因诊断。由于MRI是一种三维成像技术,受心室几何形状的影响较小,因而能更精确地计算收缩末、舒张末容积、心搏量和射血分数。MRI三维直观可清晰分辨心肌心内膜边缘,故可定量测定左室重量。MRI对右室心肌的分辨率亦很高,亦可提供右室的上述参数,此外还可比较右室和左室的心搏量,以测定二尖瓣和主动脉瓣的返流量,有助于判断基础疾病的严重程度。

五、运动耐量和运动峰耗氧量 ($VO_2 \max$) 测定 运动耐量试验(最大持续时间,最大做功负荷)能在一定程度内反映心脏储备功能,后者是指心排血量能随机体代谢需要而增加的能力。但运动耐量更多的取决于外周循环的变化而非中心血流动力学变化。这是由于心力衰竭时外周血管收缩,因而心排血量的增加不一定伴有运动耐量的增加。运动耗氧量是动静脉血氧差和心排血量的乘积。在血红蛋白正常,无器质性肺部疾患时,动静脉血氧差恒定,因而运动峰耗氧量可反映运动时最大心排血量,是目前较好的能反映心脏储备功能的无创性指标,且可定量分级。 $VO_2 \max$ 分级标准:A级: $>20\text{ml/kg} \cdot \text{min}$; B级: $10\sim 20\text{ml/kg} \cdot \text{min}$; C级: $10\sim 15\text{ml/kg} \cdot \text{min}$; D级: $<10\text{ml/kg} \cdot \text{min}$ 。

六、创伤性血流动力学检查 应用漂浮导管和温度稀释法可测定肺毛细血管楔嵌压(PCWP)和心排血量(CO)、心脏指数(CI)。在无二尖瓣狭窄,无肺血管病变时,PCWP可反映左室舒张末期压。PCWP正常值为 $0.8\sim 1.6\text{kPa}$ ($6\sim 12\text{mmHg}$)。PCWP升高程度与肺淤血呈正相关,当PCWP $>2.4\text{kPa}$ (18mmHg)时,即出现肺淤血; $>3.3\text{kPa}$ (25mmHg)时,有重度肺淤血;达 4kPa (30mmHg)时,即出现肺水肿。CI正常值为 $2.6\sim 4.0\text{L}/\text{min} \cdot \text{m}^2$,当CI低于 $2.2\text{L}/\text{min} \cdot \text{m}^2$ 时,即出现低心排血量症状群。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断 根据临床表现,呼吸困难和心原性水肿的特点,一般不难作出诊断。诊断时还应包括其基本心脏病的病因,病理解剖和病理生理诊断以及心功能分级。

二、鉴别诊断

(一)左心衰竭引起的呼吸困难应与肺部疾病所引起的呼吸困难相鉴别,特别是慢性阻塞性肺气肿,后者虽亦可有夜间呼吸困难,但咯痰后就缓解,不一定需要坐起。心原性哮喘有时难以与支气管哮喘鉴别,但若患者咯粉红色泡沫痰,则可判断为心原性哮喘。

(二)右心衰竭引起的水肿、腹水应与肾性水肿、心包疾患和肝硬化所引起者相鉴别。肾性水肿多出现于眼睑、颜面部组织较疏松的部位,且以晨起较明显,故不同于心力衰竭的重力性水肿。心包疾患和肝硬化的腹水征常较外周水肿为明显。

【治疗】

一、治疗原则

1. 去除充血性心力衰竭发生发展的始动机制,即原发病的防治。
2. 稳定心力衰竭的适应(adaptation)或代偿(compensation)机制,避免发展至适应不良(maladaptation)或失代偿(decompensation)阶段。如拮抗神经内分泌的激活,防止心肌细胞进一步死亡和左室进行性扩大等。
3. 缓解心室功能异常。如减轻心脏负荷,增加心排血量等。

二、治疗目的 以往的治疗对策,多仅局限于缓解血流动力学异常引起的症状,现

已证明,血流动力学异常与预后并不一致。因此,任何治疗措施均应能达到以下目的:①纠正血流动力学异常,缓解症状;②提高运动耐量,改善生活质量;③防止心肌损害进一步加重;④降低死亡率。

三、治疗方法

(一)去除或限制基本病因,消除诱因 如控制高血压,应用药物或介入性方法改善冠心病的心肌缺血,心瓣膜病在心肌损害和心脏功能尚未发展至不可逆阶段之前及时进行手术治疗,矫正先天性心脏畸形,治疗甲状腺功能亢进等。

消除诱因如控制感染和心律失常,纠正贫血、电解质紊乱和酸碱平衡失调等。心力衰竭患者合并呼吸道感染十分常见,而临床上发热、白细胞增多等感染征象常不明显,对此原则上应予抗生素常规治疗3~5d。心房颤动特别是合并快速心室率时常突然诱发心力衰竭,甚至肺水肿;而心力衰竭时由于左房压升高又可诱发心房颤动,二者常互为因果,形成恶性循环。因而,迅速转复心房颤动或减慢心室率对心力衰竭患者特别重要。

(二)减轻心脏负荷

1. 休息 体力活动应予限制,但不强调完全卧床休息。长期卧床休息易致静脉血栓形成和肺栓塞,体位性低血压,虚弱等,特别在老年患者。故在病情的恢复期应鼓励病人活动以尽量减轻患者的失适应(deconditioning)状态。精神应激在心力衰竭的发病中起重要作用,有时甚至诱发肺水肿,应予以心理治疗或兼药物辅助。

2. 控制钠盐摄入 过去重视钠盐摄入的控制。但由于目前应用的利尿剂均有强力排钠作用,故钠盐的控制不必过严,以免发生低钠血症。

3. 利尿剂的应用 利尿剂抑制钠、水重吸收而消除水肿,减少循环血容量,减轻肺淤血,降低前负荷而改善左室功能。

利尿剂可分排钾和保钾两大类。前者包括襻利尿剂和作用于远曲小管近端的制剂。保钾利尿剂包括作用于远曲小管远端和集合管的制剂。常用利尿剂的剂量和作用见表3-2-1。

持续大量利尿可导致严重的电解质紊乱和酸碱平衡失调。过度利尿尚可引起血容量不足、低血压、循环衰竭和氮质血症等。临床上应避免滥用利尿剂,注意合理应用:①排钾利尿剂具有强力排钾、排钠作用,宜间歇应用,以使机体电解质有一恢复平衡的过程。保钾利尿剂起效较慢,作用较弱,故宜持续应用。②排钾与保钾利尿剂合用时,一般可不必补充钾盐。保钾利尿剂不能和钾盐合用。③根据病情轻重选择应用。轻度患者可以噻嗪类或襻利尿剂间歇应用;如氢氯噻嗪25mg,每周2次,或呋塞米口服20~40mg,每周2次。中度患者采用保钾利尿剂持续应用合并噻嗪类或襻利尿剂的间歇应用,后者可用呋塞米20~40mg,一次肌注。重症患者上述疗法无效时,可以保钾利尿剂和一种排钾利尿剂合并持续应用,配合另一种排钾利尿剂间歇应用。如以氢氯噻嗪与氨苯蝶啶合用,再予呋塞米每周注射2次。必要时可用氨茶碱0.25~0.5g缓慢静滴,可因增加肾小球滤过率而加强利尿。④根据肾功能选择应用。肾功能不全时应选择襻利尿剂,因利尿作用不受体内酸碱平衡变化的影响。禁用保钾利尿剂,后者有时可引起严重的高钾血症。⑤根据治疗反应调整剂量。襻利尿剂的不良反应多由强大利尿作用所致。因此如20mg呋塞米已有利尿作用,就不宜再加大剂量。如无利尿作用,可再加量,因呋塞米的剂量与

效应呈线性关系。氢氯噻嗪 100mg/d 已达最大效应（剂量-效应曲线已达平台期），再增量亦无效。一旦患者肺啰音消失，水肿消退，体重稳定，利尿剂即应改成维持量。⑥注意水、电解质紊乱，特别是低钾、低镁和低钠血症。严重低钾血症时需同时补镁才较易纠正。可应用 25% 硫酸镁 10~20ml 溶于 500~1000ml 葡萄糖溶液中静脉滴注。缺钠性低钠血症和稀释性低钠血症应加以区别，因两者治疗原则不同。缺钠性低钠血症发生于大量利尿后，属容量减少性低钠血症。患者可有体位性低血压，尿少而比重高。治疗应予补充钠盐。轻者可进食咸食，重者需输盐水。稀释性低钠血症又称难治性水肿。患者钠水均有潴留，而水潴留多于钠潴留，故属高血容量性低钠血症。患者尿少而比重偏低，严重时可有水中毒而致抽搐、昏迷。治疗应严格限制入水量，并以排水为主。一般利尿剂排钠作用均强于排水，不宜应用。可短期试用糖皮质激素，但效果常不理想。出现水中毒时，可酌情应用高渗盐水以缓解症状。⑦注意药物的相互作用。如呋塞米可使氨基糖甙类和头孢类抗菌素的肾毒性增加。吲哚美辛可对抗速尿作用。⑧噻嗪类对脂质代谢、糖代谢均有不良作用，并可引起高尿酸血症，应予以注意。

4. 血管扩张剂的应用 血管扩张剂通过扩张容量血管和外周阻力血管而减轻心脏前、后负荷，减少心肌耗氧，改善心室功能。多中心临床试验的结果表明，能提高患者的存活率。

表 3-2-1 常用利尿剂

利尿剂	作用于肾脏部位	每天剂量 (mg)	作用持续时间 (h)
排钾类:			
氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)	远曲小管	25~100 口服	12~18
氯噻酮 (chlorothalidone)	远曲小管	25~100 口服	24~72
呋塞米 (furosemide)	Henle 襻上升肢	20~1000 口服/静注	4~6
布美他尼 (bumetanide)	Henle 襻上升肢	0.5~20 口服	4~6
保钾类:			
螺内酯 (spironolactone)	集合管醛固酮拮抗剂	25~100 口服	24~96
氨苯蝶啶 (triamterene)	集合管	100~300 口服	12~16
阿米洛利 (amiloride)	集合管	5~10 口服	12~18

(1) 适应证: ①中、重度慢性心力衰竭（主要为左心衰竭）患者，如无禁忌证均可应用。②特别适用于瓣膜返流性心脏病（二尖瓣、主动脉瓣关闭不全）、室间隔缺损，可减少返流或分流，增加前向心排血量。

(2) 非适应证: ①不宜应用于阻塞性瓣膜疾病，如二尖瓣、主动脉瓣狭窄及其他左室流出道梗阻的患者。因此时依赖左室充盈压的升高来维持心搏量。②慎用于严重冠脉狭窄患者，特别是急性心肌梗塞或急性心肌缺血发作时，因冠脉灌注压的降低可加重心

肌缺血。

(3) 禁忌证：血容量不足，低血压，肾功能衰竭。

(4) 制剂的选择：静脉扩张剂减少静脉回流，降低肺毛细血管楔嵌压 (PWP) 而减轻肺淤血，但不增加心排血量。小动脉扩张剂降低后负荷，有利于心肌收缩而增加心排血量。平衡性扩血管剂 (同时扩张动、静脉) 则兼有减轻肺淤血和增加心排血量的作用。临床上可根据肺淤血 (或 PWP)、动脉血压和脉压 (或 CI) 来选择应用。其最主要的副作用是低血压，用药期间必需经常测定动脉血压，特别是在开始应用和调整剂量时，应测量卧位和立位血压。

1) 硝普钠 (sodium nitroprusside)：为最常用的静脉滴注制剂。同时扩张小动脉和静脉。初始量 $10\mu\text{g}/\text{min}$ ，每 5min 增加 $5\sim 10\mu\text{g}/\text{min}$ ，直至产生疗效或低血压等副作用。最大量 $300\mu\text{g}/\text{min}$ 。

2) 硝酸酯类：主要扩张静脉和肺小动脉，对外周小动脉扩张作用较弱。硝酸甘油 (nitroglycerin) 含服 $0.3\sim 0.6\text{mg}$ ，2min 起效，8min 达高峰，持续 $15\sim 30\text{min}$ 。静滴初始量 $10\mu\text{g}/\text{min}$ ，每 5min 增加 $10\mu\text{g}/\text{min}$ ，至维持量 $50\sim 100\mu\text{g}/\text{min}$ 。局部应用贴剂适用于控制阵发性夜间呼吸困难。硝酸异山梨醇 (isosorbide dinitrate) 舌下 $2.5\sim 5\text{mg}$ 每 2h 一次；口服 $20\sim 40\text{mg}$ 每 4h 一次。单硝酸异山梨醇 (isosorbide mononitrate) 是硝酸异山梨醇的活性代谢产物。与母药相比，生物利用度高，作用维持时间长。常用量： $10\sim 20\text{mg}$ 3 次/d。本类制剂在长期应用时最主要的问题是耐药性，使疗效受到限制。间歇用药，每天保留数小时的空隙；可减少耐药性的产生。

3) 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACE-I)：同时抑制 RAS 和 SNS，兼有扩张小动脉和静脉的作用。抑制心脏组织的 RAS，有可能防止心室重构。此外还有保钾、保镁以纠正水电解质紊乱的作用。其降低病死率的作用优于单纯扩张血管制剂，宜首先选用，但不宜用于肾脏疾病伴肾功能衰竭、双侧肾动脉狭窄和低血压的病人。最主要的副作用是低血压，故应注意监测血压、肾功能和血钾。宜将利尿剂改成维持量再加用本药，以免发生低血压。一般不与钾盐或保钾利尿剂合用，以免发生高钾血症。常用制剂为卡托普利 (captopril) 初始量 6.25mg ，以后逐步增量至 25mg 3 次/d。依那普利 (enalapril) 初始量 2.5mg ，逐步增量至 $10\sim 15\text{mg}$ ，1 次/d。作用持续 $12\sim 24\text{h}$ 。

4) 其他血管扩张剂：肼肽嗪 (hydralazine) 和硝酸酯类制剂合用虽可提高患者的存活率，但其疗效尚有争议，且长期应用可致红斑狼疮样综合征等。哌唑嗪 (prazosin) 虽有良好的急性血流动力学效应，但极易产生耐药性，长期疗效并不优于安慰剂。钙拮抗剂具有扩张小动脉和抗心肌缺血的作用，但在长期治疗中并未证实有效，甚至增加并发症和死亡率。均以不用为宜。

(三) 增加心排血量 应用正性肌力药通过增加心肌收缩力而增加心排血量，使心室功能曲线向左上方移位。在心力衰竭的适应或代偿阶段，心肌收缩力虽已有质的改变 (收缩速度下降，收缩时间延长)，但无量的降低，心肌缩短能力和心室排空能力并不减弱。此时正性肌力药无实用价值。故正性肌力药仅适用于已有充血性心力衰竭的患者。

1. 洋地黄类药物

(1) 作用机制：洋地黄通过对心肌细胞膜钠-钾-ATP 酶的抑制作用，使细胞内 Na^+ 水平升高，转而促进 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换，细胞内 Ca^{2+} 水平随之升高，而有正性肌力作用，未

发现有正性松弛作用。洋地黄类还降低 SNS 和 RAS 的活性,恢复压力感受器对来自中枢的交感神经冲动的抑制作用,从而对治疗心力衰竭更为有利。

(2) 适应证:适用于中、重度收缩性心力衰竭患者。对轻度者疗效不太肯定。对伴有心房颤动而心室率快速的患者特别有效。亦适用于窦性心律者。

(3) 不宜应用的情况:①预激综合征合并心房颤动。洋地黄可缩短旁路不应期而导致心室颤动。②二度或高度房室传导阻滞。③病态窦房结综合征,特别在老年人。④单纯舒张性心力衰竭如肥厚型心肌病,尤其伴流出道梗阻者。洋地黄不仅不能改善舒张功能,反可使流出道梗阻加重。这类患者伴发心房颤动时,洋地黄虽可减慢心室率,但 β 阻滞剂、维拉帕米或胺碘酮等更为有效。⑤单纯性重度二尖瓣狭窄伴窦性心律而无右心衰竭的患者。⑥急性心肌梗塞心力衰竭,除非合并心房颤动或(和)心腔扩大,或梗塞前已在用洋地黄者,一般不用洋地黄治疗,尤其在最初 24 小时内。

(4) 制剂的选用:

1) 快速作用类:适用于急性心力衰竭或慢性心力衰竭急性加重时。常用毛花甙 C (lanatoside C), 静注 0.2~0.4mg 一次, 24h 总量 1~1.6mg, 5~10min 起效, 1/2~2h 作用达高峰; 毒毛花甙 K (strophanthin K), 静注 0.25~0.5mg 1 次, 5min 起效, 半~1h 作用达高峰。

2) 中速和缓慢作用类:适用于中度心力衰竭或维持治疗。有地高辛 (digoxin) 和洋地黄毒甙 (digitoxin), 目前最常用的是地高辛。给药方法有两种:①负荷量加维持量法。先给负荷量 0.25mg 3 次/d, 共 2~3d, 以期迅速控制病情, 以后再改成维持量。但对病情较急者, 一般宁可先用速效制剂静脉注射, 以后口服维持。②维持量法(不用负荷量)。每日 0.25~0.5mg, 约经 5 个半衰期 (5~7d) 后可达稳态治疗血浓度。

洋地黄类毒性反应主要见于应用大剂量者, 但当血清地高辛浓度达 1.5~2.0ng/ml 以上时, 其正性肌力作用并不再增强。故目前多数主张用低剂量。自从应用维持量疗法以来, 地高辛中毒的发生率已有明显降低。

(5) 影响剂量的因素:老年人, 心肌缺血缺氧或有急性病变(如急性心肌梗塞、肺心病、急性弥漫性心肌炎), 重度心力衰竭, 低钾血或(和)低镁血症, 肾功能减退等情况, 对洋地黄类较敏感, 应予减量应用, 上述情况可以纠正的及时加以纠正。甲状腺功能亢进合并心房颤动者, 对洋地黄的耐受性增加, 可用 β 阻滞剂和(或)维拉帕米。

(6) 与其他药物的相互作用:很多药物如奎尼丁、普罗帕酮、维拉帕米、胺碘酮等与地高辛合用时, 可使后者血清浓度升高 70%~100%, 宜将地高辛量减半应用, 并监测地高辛血清浓度。治疗溃疡病的制酸药可减弱地高辛的作用, 宜将两药分开服用。

(7) 洋地黄类的毒性反应:临床表现有:

1) 胃肠道反应:食欲不振最早出现, 继以恶心、呕吐, 属中枢性。

2) 神经系统表现:如头痛、忧郁、无力、视力模糊、黄视或绿视等。

3) 心脏毒性:表现为各种类型的心律失常。室性早搏二三联律、交界处逸搏心律和非阵发性交界处心动过速伴房室分离共约占 2/3。房性心动过速伴房室阻滞半数系洋地黄类中毒所致。洋地黄类中毒可致心房颤动, 此时心室率 <50 次/min, 同时伴有室性早搏。慢性心房颤动患者在应用洋地黄期间心室律突然变为规则时, 应警惕中毒的可能。常见的是心房颤动合并非阵发性交界处心动过速伴房室分离, 心室率 70~130 次/min; 其

次为心房颤动伴完全房室阻滞，心室率 50 次/min 左右。

洋地黄可引起心电图 ST-T 变化，但不能据以诊断中毒。慢效制剂如洋地黄叶易于出现 ST-T 变化而不一定有中毒，只能说明有洋地黄作用。而中效制剂如地高辛可已出现中毒性心律失常而心电图尚无 ST-T 变化。此外，地高辛中毒和洋地黄叶等慢效制剂不同，常无恶心、呕吐等前驱症状而径直表现为心律失常。

4) 血清地高辛浓度：地高辛的治疗浓度为 0.5~2.0ng/ml，平均 1.4ng/ml。中毒患者一般要高出 2~3 倍。但中毒和非中毒患者的地高辛浓度常有重叠，还应结合临床加以判断。

5) 洋地黄类毒性反应的治疗：早期诊断与及时停药是治疗的关键。某些心律失常如单发室性早搏、I 度房室阻滞、心房颤动伴缓慢心室率等，常可于停药后消失。如果出现快速性心律失常，可应用苯妥英或利多卡因。苯妥英用量：100mg 溶于 20ml 注射用水中，每 5~10min 缓慢静脉推注一次，直至心律失常控制，总量不超过 250~300mg。以后改为口服维持，400~600mg/d。利多卡因：50~100mg 溶于葡萄糖水 20ml 中，每 5~10min 静脉缓慢推注一次，总量不超过 300mg。以后以 1~4mg/min 的速度静脉滴注维持，适用于室性心律失常。异位快速性心律失常伴低钾血症时，可予钾盐静脉滴注，房室传导阻滞者禁用。电复律治疗一般属禁忌，因可致心室颤动；但如多种方法治疗无效时，可考虑用小能量直流电复律。出现缓慢性心律失常者，可用阿托品 0.5~1mg 皮下或静脉注射。如无血流动力学障碍（心源性晕厥、低血压等），一般不需临时人工心脏起搏。严重地高辛中毒时，可用特异性地高辛抗体，使心肌地高辛迅速转移到抗体上，形成失去活性的地高辛—片段复合物。解毒效应迅速而可靠，但可能导致心力衰竭恶化。

2. 环磷酸腺苷(cAMP)依赖性正性肌力药 主要有β受体激动剂和磷酸二酯酶抑制剂。β受体激动剂与心肌细胞膜β受体结合，通过G蛋白偶联，激活腺苷酸环化酶，催化ATP生成cAMP。磷酸二酯酶(PDE)抑制剂：抑制cAMP降解，而升高cAMP。cAMP使人型钙通道的钙内流增加，细胞内Ca²⁺水平增高而加强心肌收缩；此外，肌浆网对Ca²⁺的摄取增加，细胞内Ca²⁺水平迅速下降而使心肌松弛。另外还有外周血管扩张作用。

(1) β受体激动剂：常用的有多巴胺(dopamine)、多巴酚丁胺(dobutamine)、普瑞特罗(prenalterol)、吡布特罗(pirbuteral)等。由于衰竭心肌β受体密度下调，对此类制剂效应减弱。因此β受体激动剂仅能产生短期血流动力学效应，长期应用效应难以持续，症状和运动耐量亦无改善。增加剂量无效而副作用（主要是室性心律失常）加剧，死亡率上升。

多巴胺宜用小剂量(2~5μg/kg·min)，因此时正性肌力作用已能充分发挥，而血管收缩作用尚不明显。>10μg/kg·min的大剂量使外周血管明显收缩，增加后负荷反而抑制左心室功能。多巴酚丁胺增加心率和收缩外周血管的作用均较弱，因而优于多巴胺。常用剂量为2.5~7.5μg/kg·min。

(2) 磷酸二酯酶抑制剂：有氨力农(amrinone)、米力农(milrinone)等。由于衰竭心肌缺乏cAMP，故对PDE抑制剂的反应明显弱于正常心肌。虽然可产生明显的血流动力学效应，但长期疗效不肯定，未能改善运动耐量。氨力农大剂量才有疗效，而大剂量口服伴严重不良反应(胃肠道不适，肝功能异常，发热，血小板减少)，故口服氨力农已不再用于临床。目前仅静脉应用。米力农的副作用虽较氨力农为小，但临床试验结果，米

力农治疗组的死亡率高于对照组。

cAMP 依赖性正性肌力药的临床应用仅限于治疗急性心力衰竭，尤其是心脏手术后心肌抑制所致的收缩性心力衰竭；或作为慢性心力衰竭患者急性恶化时；或在心脏移植前短期支持应用。慢性心力衰竭患者对利尿剂、地高辛和血管扩张剂的联合治疗无效时，亦可短期应用。氨力农用法：负荷量 0.75mg/kg 缓慢静注，继以 5~10 μ g/kg·min 静脉滴注。

(四) 考虑应用 β 受体阻滞剂 β 受体阻滞剂由于其明显的负性肌力作用，一向不用于有心力衰竭的患者。随着对交感神经的激活在慢性心力衰竭中引起恶化效应的认识，以及具有抑制 RAS、SNS 作用的 ACE-I 治疗心力衰竭大量临床试验成功的报道，使用 β 受体阻滞剂治疗心力衰竭已成为可行的措施。现有的经验主要用于治疗扩张型心肌病，长期应用可有血流动力学的改善， β 受体密度上调，心功能改善。

必须指出， β 受体阻滞剂治疗心力衰竭尚在探索研究阶段，目前不能列入治疗心力衰竭常规之中。临床试用时需十分谨慎，从极少量开始（美托洛尔 6.25mg/d，每周递增 1 次），并严密观察副作用（低血压、心功能恶化、缓慢心律失常等）。

(五) 舒张性心力衰竭的治疗

1. 治疗肺淤血症状 可应用静脉扩张剂（舌下含服硝酸甘油）或利尿剂降低前负荷，减轻肺淤血。但长期治疗时，注意不能使前负荷过度降低。因单纯舒张性心力衰竭患者，心室充盈压需高于正常才能维持心搏量。

2. 调整心率和心律 心动过速时，舒张期充盈时间缩短，心搏量降低。窦性心律对维持房室同步，增加心室充盈十分重要。心房颤动常致心功能明显恶化，宜迅速转复，并维持窦性心律。

3. 去除引起舒张性心力衰竭的因素 如积极控制血压、改善心肌缺血等。

4. 松弛心肌 钙拮抗剂有正性松弛作用，对部分患者有效。

5. 逆转左室肥厚，改善舒张功能 已知 ACE-I、钙拮抗剂、 β 阻滞剂有逆转左室肥厚，减轻左室重量的作用。对心肌间质纤维化消退的治疗，正在研究之中，初步资料表明，ACE-I 和醛固酮拮抗剂（螺内酯），可能有效。

6. 如心腔大小和射血分数正常，正性肌力药不仅无效，还可能起不良作用。

(六) 收缩性心力衰竭各个阶段的治疗对策

1. 无症状性心力衰竭阶段

1) 控制危险因素：如治疗高血压、心肌缺血，戒烟等。

2) 应用 ACE-I：是否应早期应用 ACE-I，尚不肯定。但至少在心肌梗塞后，主动脉瓣关闭不全和（或）二尖瓣关闭不全患者可考虑应用，可能延缓心功能的恶化和心力衰竭的发展。

2. 充血性心力衰竭阶段

1) 限制体力活动

2) 限制钠盐摄入

3) 联合应用药物治疗：利尿剂缓解症状最为迅速，适于重症患者的初始治疗，但长期单独应用，疗效不能维持。一旦水肿消退，就不宜再增量。

血管扩张剂中，由于 ACE-I 可降低死亡率，抑制神经内分泌激活和纠正水盐代谢而

被列为首选药物。但单独应用，控制症状较差。

正性肌力药中仍以洋地黄为首选。cAMP 依赖性正性肌力药仅在心力衰竭急性恶化或其他治疗无效时短期支持应用。

目前联合用药法是先应用利尿剂迅速控制症状，待水盐平衡恢复，改成维持量后再加用地高辛和 ACE-I，如此可减少室性心律失常和低血压的危险性，且能维持良好的疗效。

3. 难治性心力衰竭阶段 充血性心力衰竭患者，经过各种治疗均无反应而持续恶化，称之为难治性心力衰竭。

(1) 难治性心力衰竭的判定：首先应对诊断和治疗作一全面的回顾和分析：①心力衰竭的诊断是否正确？有无缩窄性心包炎等的可能，或单纯性舒张性心力衰竭却按收缩性心力衰竭来治疗；②心力衰竭的诱因是否去除，特别是不易发现的肺栓塞；③是否存在与心脏病无关的其他疾病如隐匿的肿瘤，肝硬化等；④治疗措施有无不当：如利尿过度致前负荷降低导致低心排量状态，血管扩张剂引起钠水潴留或发生洋地黄中毒等；⑤

急性左心衰竭发作过后，如原发病因得以去除；病人可完全恢复。如病人存活，而原发病变继续存在，则可发展成慢性心力衰竭。此时由于各种代偿机制已有充分时间起作用，病人可有一段稳定的时间，待又有诱因时再发生心力衰竭的症状。

【临床表现】 急性左心衰竭主要表现为急性肺水肿。由于肺毛细血管楔嵌压急剧升高，症状的发展常极为迅速且十分危重。病人常突发重度呼吸困难，每分钟呼吸达30~40次，鼻孔扩张，吸气时肋间隙和锁骨上窝内陷。患者常取坐位，两腿下垂，两手抓住床沿以协助呼吸。同时频频咳嗽，咯粉红色泡沫状痰。患者常极度烦躁不安，大汗淋漓，皮肤湿冷，面色灰白、紫绀。因急性心肌梗塞引起者，患者常有剧烈胸痛。

听诊时两肺满布湿啰音和哮鸣音。心脏听诊有心尖部舒张期奔马律， P_2 亢进，心率增快，但常被肺部啰音遮盖而致听诊困难。

由于患者激动，交感神经激活致血管收缩，动脉血压常升高，偶有被误诊为高血压性心脏病引起肺水肿。随着病情进展，血压常下降，严重者可出现心源性休克。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型的症状和体征，一般不难作出诊断。有时需与支气管哮喘鉴别。后者常有以往反复发作史，出汗和紫绀不太明显。肺部的哮鸣音常为高音调、乐性，鼾音和湿啰音则较肺水肿为少。大量粉红色泡沫痰和心尖部舒张期奔马律有助于诊断肺水肿。合并心源性休克时，应与其他原因引起的休克相鉴别。心源性休克多与肺淤血、肺水肿并存是主要特征。右室心肌梗塞伴心源性休克时，可无肺淤血征，但应有体静脉淤血征如颈静脉怒张。如果肺循环和体循环淤血征均缺如，则心源性休克的可能性极小。

【治疗】 急性肺水肿是危重急症，应积极而迅速地抢救，并需有数人协作，因很多抢救措施需同时进行。其治疗对策应包括以下三方面：

一、抢救措施

(一) 病人取坐位，双腿下垂，以减少静脉回流。

(二) 高流量氧气吸入(10~20ml/min 纯氧鼻管吸入)。应用酒精吸氧或有机硅消泡剂，可使泡沫的表面张力降低而破裂，有利于肺泡通气的改善。如动脉氧分压仍不能维持在8kPa(60mmHg)左右时，宜予正压呼吸(positive end-expiratory pressure PEEP)。但应注意 PEEP 增加胸腔内压力和肺容量，从而阻碍静脉回流；增加右室后负荷，可导致心排血量减少，动脉血压下降。

(三) 吗啡 仍是治疗急性肺水肿极为有效的药物。吗啡减弱中枢交感冲动而扩张外周静脉和小动脉；其镇静作用又可减轻病人的烦躁不安。用法：3~5mg 静脉推注，于3min内推完。必要时每间隔15min 重复一次，共2~3次。同时严密观察疗效(肺水肿缓解)和不良反应(呼吸抑制)。病情有所缓解后，可予吗啡5~10mg 皮下或肌肉注射每3~4h一次。应用吗啡时应随时准备好吗啡拮抗剂。肺水肿伴有颅内出血、神志障碍、慢性肺部疾病时禁用吗啡。年老体弱者减量。

(四) 快速利尿 呋塞米20~40mg 静注，于2min内推完，亦是主要的治疗方法。利尿作用于5min内开始，30min达高峰，持续约2h。本药有扩张静脉作用，故肺水肿的缓解常早于利尿作用的发生。

(五) 四肢轮流结扎降低前负荷 可应用软橡皮管或血压计袖带，充气压力应低于舒张压1.3kPa(10mmHg)，以保证动脉血流仍能通过而又能阻碍静脉回流。四肢中只能有

三肢同时加压,每隔15~20min应放松一肢,轮转加压。由于强力利尿剂的静脉应用,此法目前已少用。

(六)血管扩张剂 急性肺水肿时外周小动脉收缩而抑制左心排血量。利尿剂虽能降低肺毛细血管楔嵌压,但对增加心排血量作用有限,故宜应用血管扩张剂。可选用硝普钠或硝酸甘油静滴。硝普钠初始量20~40 $\mu\text{g}/\text{min}$,每5min增加5 $\mu\text{g}/\text{min}$,维持量300 $\mu\text{g}/\text{min}$;硝酸甘油初始量5~10 $\mu\text{g}/\text{min}$,每3min增量5 $\mu\text{g}/\text{min}$,维持量50~100 $\mu\text{g}/\text{min}$;直至肺水肿缓解或动脉收缩压降至13.3kPa(100mmHg)。如有低血压,宜与多巴酚丁胺合用。

(七)强心甙 适用于有心房颤动伴快速心室率或已知有心脏增大伴左心室收缩功能不全者。禁用于重度二尖瓣狭窄伴窦性心律者。以往曾用过洋地黄者,宜注意有洋地黄中毒的可能,如无特征性的洋地黄中毒性心律失常,仍可应用。

(八)氨茶碱 对解除支气管痉挛特别有效。心源性哮喘与支气管哮喘不易鉴别时亦可应用。除扩张支气管外,氨茶碱还有正性肌力作用(亦是磷酸二酯酶抑制剂),外周血管扩张作用和利尿作用。常用量0.25g以葡萄糖水稀释后静脉推注,10min推完,继以0.5mg/kg·h维持,12h后应减至0.1mg/kg·h。老年患者、肝肾功能减退者应减量。

二、确定并治疗诱因 大多数急性肺水肿患者可找到诱发因素,如急性心肌梗塞,快速性心律失常,输液过多,感染等。如快速性心律失常对抗心律失常药无效,而又非洋地黄中毒时,应迅速电复律。缓慢性心律失常可予临时起搏。由高血压危象引起者应迅速降压,可选用硝普钠。

三、基本病因的诊断和治疗 经初步急诊处理后,应及时对基础心脏病作出诊断。例如有无急性二尖瓣返流,室间隔破裂,重度二尖瓣狭窄,感染性心内膜炎伴瓣膜穿孔,梗阻性肥厚型心肌病等,并进行相应的检查和处理。

(戴国柱)

第三章 心律失常

第一节 概 述

【心脏传导系统的解剖】 心脏传导系统由负责正常冲动形成与传导的特殊心肌组成。它分为窦房结、结间束、房室结、希斯束、左右束支以及浦肯野纤维网等几个部分(图3-3-1)。

窦房结是心脏正常窦性心律的起搏点,位于上腔静脉入口与右心房后壁交界处。长约10~25mm,宽2~3mm。主要由P(起搏)细胞与T(移行)细胞组成。冲动在P细胞形成后,通过T细胞传递至窦房结以外的心房组织。窦房结动脉起源于右冠状动脉者占60%,起源于左冠状动脉回旋支者占40%。

结间束连接窦房结与房室结之间,分成前、中与后三束。房室结位于房间隔的右后下部、冠状窦开口前、三尖瓣附着部的上方。长约7mm,宽4mm。其上部为移行细胞区、

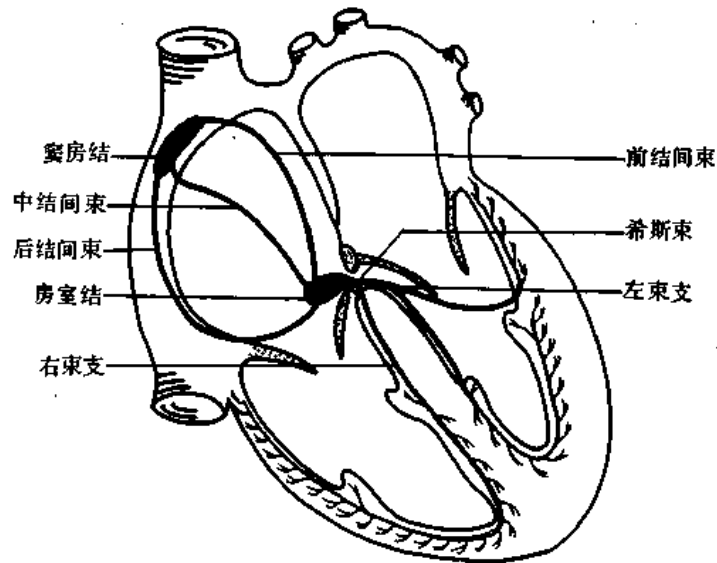


图 3-3-1 心脏传导系统示意图

与心房肌接续。中部为致密部，肌纤维交织排列，下部纤维呈纵向行走，延续至希斯束。房室结的血供通常来自右冠状动脉。

希斯束为索状结构，长 15mm。起自房室结前下缘，穿越中央纤维体后，行走于室间隔嵴上，然后分成左、右束支。左束支稍后分为前、后两分支，分别进入两组乳头肌。由于左束支最先抵达室间隔左室面，遂使该区域成为心脏最早的激动部位。右束支沿室间隔右侧面行进，至前乳头肌根部再分成许多细小分支。左、右束支的终末部呈树枝状分布，组成浦肯野纤维网，潜行于心内膜下。这些组织的血液供应来自前降支与后降支。

冲动在窦房结形成后，随即由结间通道和普通心房肌传递，抵达房室结及左心房。冲动在房室结内传导速度极为缓慢，抵达希斯束后传导再度加速。束支与浦肯野纤维的传导速度均极为快捷，使全部心室肌几乎同时被激动。最后，冲动抵达心外膜，完成一次心脏周期。

心脏传导系统接受副交感与交感神经支配。迷走神经兴奋性增高能抑制窦房结的自律性与传导性，延长窦房结与周围组织的不应期，减慢房室结的传导并延长其不应期。交感神经则发挥与副交感神经相反的作用。

【心律失常的分类】 心律失常 (cardiac arrhythmias) 是指心脏冲动的频率、节律、起源部位、传导速度与激动次序的异常。按其发生原理，区分为冲动形成异常和冲动传导异常两大类。

一、冲动形成异常

(一) 窦房结心律失常 ① 窦性心动过速；② 窦性心动过缓；③ 窦性心律不齐；④ 窦性停搏。

(二) 异位心律

1. 被动性异位心律 ① 逸搏 (房性、房室交界性、室性)；② 逸搏心律 (房性、房室交界性、室性)。

2. 主动性异位心律 ①过早搏动（房性、房室交界性、室性）；②阵发性心动过速（房性、房室交界性、室性）；③心房扑动、心房颤动；④心室扑动、心室颤动。

二、冲动传导异常

（一）生理性 干扰及房室分离。

（二）病理性 ①窦房传导阻滞；②房内传导阻滞；③房室传导阻滞；④室内传导阻滞（左、右束支及左束支分支传导阻滞）。

（三）房室间传导途径异常 预激综合征。

目前，由于对某些心律失常的发生机制尚缺乏透彻了解，进行准确的分类尚有困难，按照心律失常发生时心率的快慢，可将其分为快速性心律失常与缓慢性心律失常两大类。本章主要依据心律失常发生部位的不同、同时参照心律失常时心率快慢进行分类，并对常见心律失常的临床表现、心电图诊断、处理等加以讨论。

【心律失常的发生机制】 心律失常的发生机制包括冲动形成的异常、冲动传导的异常或两者兼而有之。

一、冲动形成的异常 窦房结、结间束、冠状窦口附近、房室结的远端和希斯束-浦肯野系统等处的心肌细胞均具有正常自律性。植物神经系统兴奋性改变或其内在病变，均可使自律性受到影响。此外，原来无自律性的心肌细胞，如心房、心室肌细胞，亦可在病理状态下出现异常自律性，诸如心肌缺血、药物、电解质紊乱、儿茶酚胺增多等均可导致异常自律性的形成。

触发活动（triggered activity）是指局部出现儿茶酚胺浓度增高、低血钾、高血钙与洋地黄中毒时，心房、心室与希斯束-浦肯野组织在动作电位后产生除极活动，被称为后除极（after depolarization）。若后除极的振幅增高并抵达阈值，便可引起反复激动。触发活动与自律性不同，但亦可导致持续性快速性心律失常。

二、冲动传导异常 折返是所有快速性心律失常中最常见的发生机制。产生折返的基本条件是：①心脏两个或多个部位的传导性与不应性各不相同，相互连结形成一个闭合环；②其中一条通道发生单向传导阻滞；③另一通道传导缓慢，使原先发生阻滞的通道有足够时间恢复兴奋性；④原先阻滞的通道再次激动，从而完成一次折返激动。冲动在环内反复循环不已、产生持续性快速性心律失常。程序刺激或快速起搏能诱发或终止折返性心律失常，但不能诱发或终止自律性增高所致之心动过速。触发活动引起的心律失常对超速起搏的反应是使心率加速。

冲动传导至某处心肌，如适逢生理性不应期，可形成生理性阻滞或干扰现象。传导障碍并非由于生理性不应期所致者，称为病理性传导阻滞。

【心律失常的诊断】

一、病史 心律失常的诊断从采集详尽的病史入手。应尽量让病人描述发生心悸等症状时的感觉。病史通常能提供对诊断有用的线索：①心律失常的存在及其类型；②心律失常的诱发因素：烟、酒、咖啡、运动与精神刺激等；③心律失常发作的频率与起止方式；④心律失常对病人造成的影响及后果。

二、体格检查 除检查心率与节律外，某些心脏体征有助心律失常的诊断。例如，完全性房室传导阻滞或房室分离时心律规则，由于PR间期变化，第一心音强度亦跟随变化。当心房收缩与房室瓣关闭同时发生，颈静脉可见巨大a波。由于心房收缩发生在心动

周期的不同时间,有时可听到心房奔马律。左束支传导阻滞可伴随第二心音反常分裂。

颈动脉窦按摩通过提高迷走神经张力,减慢窦房结发放冲动频率和延长房室结传导时间与不应期,对某些心律失常的诊断可提供帮助。其操作方法是:病人取平卧位,尽量伸展颈部,头部转向对侧,轻轻推开胸锁乳突肌,在下颌角处触及颈动脉搏动,先以手指轻触并观察病人的反应。如无心率变化,继续以轻柔的按摩手法逐渐增加压力,持续约5秒。严禁双侧同时施行。老年病人颈动脉窦按摩有时会引起脑栓塞。因此,事前应在颈部听诊,如听到颈动脉杂音应禁止施行。窦性心动过速对颈动脉窦按摩的反应是心率逐渐减慢,停止按摩后回复至原来水平。房室结折返性心动过速或房室结参与的房室折返性心动过速的反应是心动过速突然终止或无变化。心房颤动与心房扑动的反应是心室率减慢,随后回复原来心率,但心房颤动与扑动依然存在。

三、心电图检查 是诊断心律失常最重要的一项非侵入性检查技术。应记录12导联心电图,并记录能清楚显示P波的导联的心电图长条以备分析,通常选择V₁或I导联。节律分析应包括:心房与心室节律是否规则,频率各为若干?PR间期是否恒定?P波与QRS波群形态是否正常?P波与QRS波群的相互关系等等。

四、长时间心电图记录 动态心电图(Holter ECG monitoring)检查使用一种小型便携式记录器,连续记录病人24小时的心电图,病人日常工作与活动不受限制。这项检查便于了解心悸与晕厥等症状的发生是否与心律失常有关、明确心律失常或心肌缺血发作与日常活动的关系、协助评价抗心律失常药物疗效、起搏器或埋藏式自动心脏复律除颤器的疗效以及是否出现功能障碍等。

若病人心律失常呈间歇发作、且不频繁,有时亦难以被动态心电图检查发现。此时,可应用事件记录器(event recorder),预先安置于病者身上,该装置有记忆环电路,能记录发生心律失常前面30秒的心电图,通过直接回放或经电话传输图形至医院。尚有一种记录装置交由病人自行启动,便于检测症状性心律失常。

五、运动试验 病人在运动时出现心悸等症状,怀疑与心律失常有关时,可作运动试验协助诊断。但应注意,正常人进行运动试验,亦可发生室性早搏。而且,运动试验诊断心律失常的敏感性不如动态心电图。

六、食管心电图 解剖上左心房后面毗邻食管。因此,将电极导管放置于食管的心房水平时,能记录到心房电位,并能进行心房(有时亦可作心室)快速起搏或程序电刺激。

食管心电图结合电刺激技术对常见室上性心动过速发生机制的判断可提供帮助,如确定是否存在双重房室结径路。房室结折返性心动过速能被心房电刺激诱发和终止。食管心电图能清晰地识别心房与心室电活动,便于确定房室分离,有助于鉴别室上性心动过速伴有室内差异性传导与室性心动过速。预激综合征病人如无典型心室预激心电图表现,食管快速心房起搏能使预激图形明显化,有助确立诊断。应用电刺激诱发与终止心动过速,可协助评价抗心律失常药物疗效。食管心房刺激技术亦有助于确定病态窦房结综合征的诊断。此外,作为治疗上的应用,应用快速心房起搏,可终止药物治疗无效的某些类型室上性折返性心动过速(图3-3-2)。

七、信号平均技术(signal-averaging technique) 为了记录到微伏级的心电信号,首

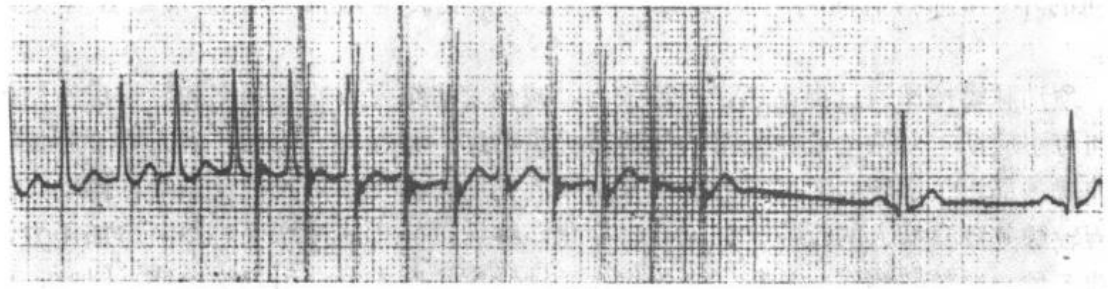


图 3-3-2 经食管快速心房起搏终止室上性心动过速
图中室上性心动过速发作，频率为 187 次/min。经食管电极发放心房短阵阵发性起搏
(频率为 210 次/min) 后，心动过速终止

先应设法剔除由骨骼肌、电源线与器械产生的杂乱电信号。应用信号平均技术可在体表检测来自窦房结、房室结、希斯束与束支等处的电活动。

临床上，信号平均技术最常应用于检测心室晚电位 (late ventricular potential)。心室晚电位位于 QRS 波群终末部分，振幅 $5\sim 25\mu\text{V}$ ，体表心电图无法加以识别。其产生机制与心室内传导的延迟与断续有关。心肌梗塞后发生持续性、能被电刺激诱发的室性心动过速的病人中，心室晚电位检出率高达 73%~92%，无室性心动过速发作的心肌梗塞病人，心室晚电位检出率为 7%~15%，正常人仅 0%~6%。因此，从心肌梗塞后病人检出心室晚电位，可作为识别易发生室性心动过速与心脏性猝死的一项独立的危险因子。心室晚电位属高频电信号，除应用信号平均技术以外，频域分析技术(富里叶变换, Fourier transformation) 亦可用作检测目的。

八、临床心电生理检查 心腔内心电生理检查是将多根多电极导管经静脉和(或)动脉插入，放置在心腔内的不同部位记录局部的电活动，这些部位包括右心房、右心室、希斯束、束支、附加旁道、冠状窦(用作记录左心房电活动)。与此同时，应用程序电刺激和快速心房或心室起搏，测定心脏不同组织的电生理功能状况，尝试诱发临床出现的心动过速，对不同的治疗措施(如药物、起搏器、埋藏式心脏自动转律除颤器、导管消融与手术治疗等)的疗效作出预测与评价。病人接受电生理检查，大抵基于以下三个方面的原因：①诊断性应用：确立心律失常及其类型的诊断，了解心律失常的起源部位与发生机制；②治疗性应用：以电刺激终止心动过速发作或评价某项治疗措施能否防止电刺激诱发的心动过速；治疗性电装置能否正确识别与终止电诱发的心动过速；通过电极导管，以不同种类的能量(直流电、射频、激光等)消融参与心动过速形成的心肌，以达到治愈心动过速的目的；③预后性应用：通过电刺激诱发室性心动过速，确定病人是否有发生心脏性猝死的危险。病人进行心电生理检查的主要指征包括：

(一) 病态窦房结综合征 当病人出现发作性晕厥等症状，临床怀疑为病态窦房结综合征，但缺乏典型心电图表现，可进行心电生理检查测定窦房结功能。测定指标包括：

1. 窦房结恢复时间 (sinus node recovery time, SNRT) 于高位右心房起搏，频率逐级加速，随后骤然终止起搏。SNRT 是从最后一个右房起搏波至第一个恢复的窦性心房波之间的时限。如将此值减去起搏前窦性周期时限，称为矫正的窦房结恢复时间 (corrected SNRT, CSNRT)。正常时，SNRT 不应超过 2000ms，CSNRT 不超过 525ms。

2. 窦房传导时间 (sinoatrial conduction time, SACT) 以程序期前刺激或心房起搏测定。SACT 正常值不超过 147ms。SNRT 与 SACT 对病态窦房结综合征诊断的敏感性各为 50%左右, 合用时可达 65%, 合用的特异性为 88%。因此, 当上述测定结果异常时, 确立诊断的可能性较大。若属正常范围, 仍不应排除窦房结功能减低的可能性。此外, 应同时检测房室结与室内传导功能, 以便对应用起搏器的种类及其工作方式作出抉择。

(二)房室与室内传导阻滞 体表心电图往往不能准确判断房室及室内传导阻滞的部位, 当需要了解阻滞的确切部位时, 应作心电生理检查。

房室与室内传导系统心电生理检查内容包括: 测定房室结维持 1:1 传导的最高心房起搏频率, 以程序心房刺激测定房室结与希斯束-浦肯野系统的不应期, 以及各种传导间期, 如 PA (反映心房内传导)、AH (反映房室结传导)、HV (反映希斯束-浦肯野系统传导) 等 (图 3-3-3)。

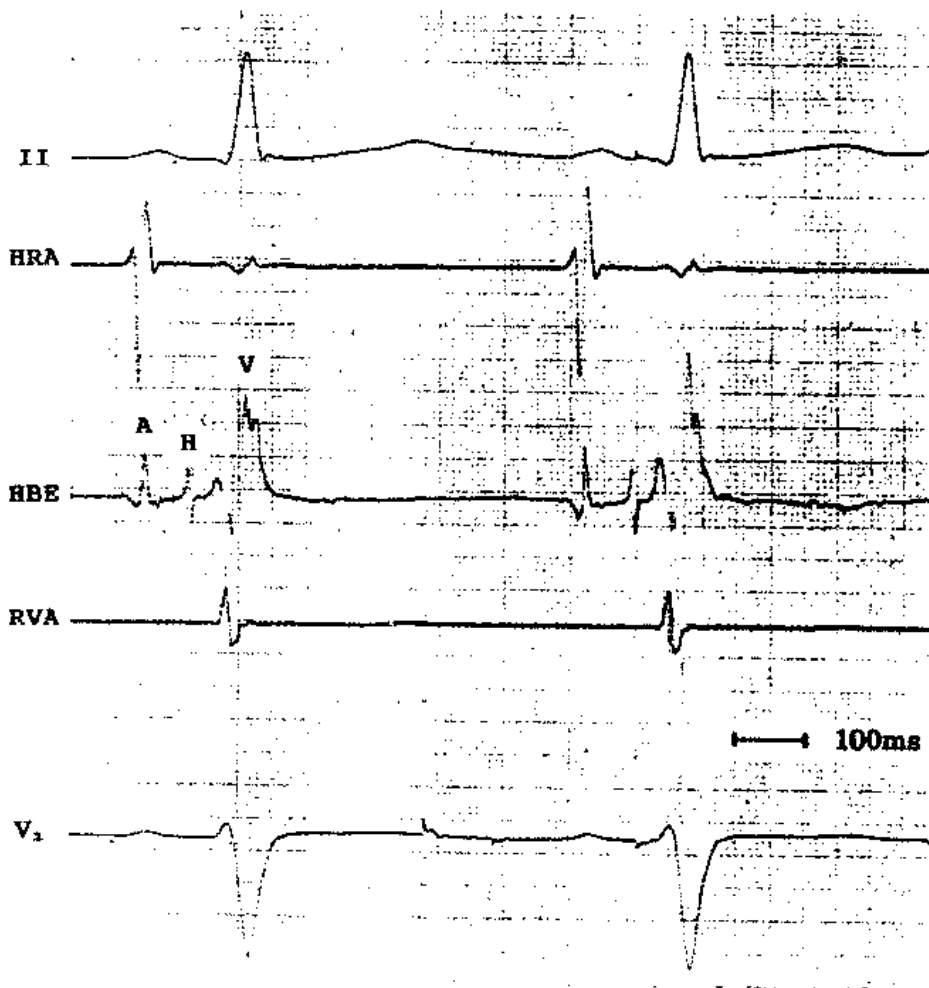


图 3-3-3 正常希斯束电图

自上而下分别为体表心电图Ⅱ导联、高位右心房电图 (HRA)、希斯束电图 (HBE)、右心室尖电图 (RVA) 以及体表心电图 V₁ 导联同步记录。A、H、V 分别代表心房波、希斯束波、心室波。

图中 PA 间期 25ms, AH 间期 70ms, HV 间期 45ms

室内传导阻滞时体表心电图 PR 间期正常或延长, 但 HV 间期显示延长 (>55ms)。

如 HV 间期显著延长 ($>80\text{ms}$), 提示病人发生完全性房室传导阻滞的危险性颇高。HV 间期延长的特异性高 (约 80%), 但敏感性低 (约 66%)。

(三) 心动过速 当出现以下几种情况时应进行心电生理检查: ①室上性或室性心动过速反复发作伴有明显症状, 药物治疗效果欠佳者; ②发作次数不频繁以至无法作详细的诊断性或治疗性检测者; ③鉴别室上性心动过速伴有室内差异性传导抑或室性心动过速有困难者; ④进行系列的心电生理-药理学试验以确定抗心律失常药物疗效; ⑤评价各种非药物治疗方法的效果; ⑥心内膜标测确定心动过速的部位, 并同时进行导管消融治疗。

(四) 不明原因晕厥 晕厥的病因包括心脏性与非心脏性两大类。引起晕厥三种常见的心律失常是: 病态窦房结综合征、房室传导阻滞与心动过速。晕厥病人应首先接受详细的病史询问与体格检查、神经系统检查, 非侵入性心脏检查包括体表心电图、动态心电图、事件记录器、信号平均技术和运动试验。如经上述检查仍未明确晕厥的病因, 病人又患有器质性心脏病时, 应接受心电生理检查。此项检查可在 70% 的病人获得有诊断价值的结果。非器质性心脏病病人则仅为 12%。出现假阴性的原因系未能在检查中发现房室传导阻滞与病态窦房结综合征。

第二节 窦房结性心律失常

窦性心动过速

正常窦性心律的冲动起源于窦房结, 频率为 60~100 次/min。心电图显示窦性心律的 P 波在 I、II、aVF 导联直立, aVR 导联倒置。PR 间期 0.12~0.20s。窦性心律的频率因年龄、性别、体力活动等的不同而有显著的差异。

【心电图检查】 心电图符合窦性心律的上述特征, 成人窦性心律的频率超过 100 次/min, 便可诊断为窦性心动过速 (sinus tachycardia) (图 3-3-4)。窦性心动过速通常逐渐开始与终止。频率大多在 100~180 次/min 之间, 有时可高达 200 次/min。迷走神经刺激可使其频率逐渐减慢, 停止刺激后又加速至原先水平。

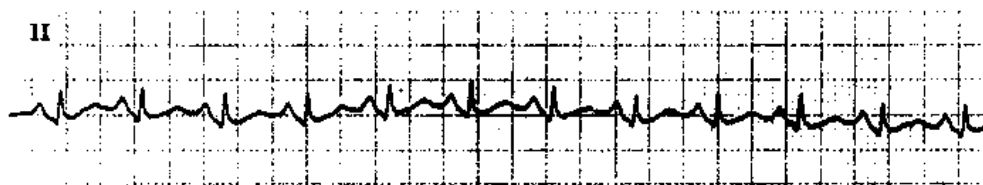


图 3-3-4 窦性心动过速
II 导联的 P 波正向, PR 间期 0.14s, 心率 125 次/min

【临床意义】 窦性心动过速常见于多种情况。健康人在吸烟, 饮茶、咖啡、酒, 体力活动与情绪激动等均可发生。某些病理状态, 如发热、甲状腺功能亢进、贫血、休克、心肌缺血、充血性心力衰竭以及应用肾上腺素、阿托品等药物亦经常引起窦性心动过速。

窦性心动过速一般不必治疗。治疗应针对原发疾病本身, 同时去除诱发因素、治疗心力衰竭等疾病。 β 阻滞剂如普萘洛尔可用于减慢心率。

窦性心动过缓

【心电图检查】 成人窦性心律的频率低于 60 次/min，称为窦性心动过缓 (sinus bradycardia) (图 3-3-5)。窦性心动过缓常同时伴随发生窦性心律不齐 (即不同 PP 间期之间的差异大于 0.12s)。

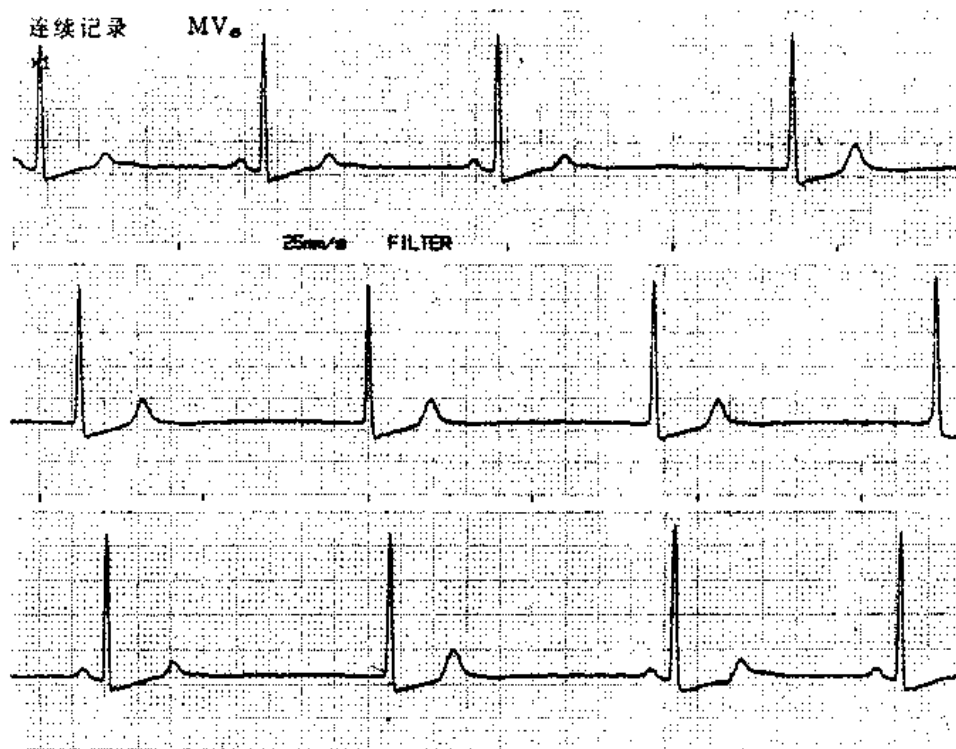


图 3-3-5 窦性心动过缓，窦性停搏，房室交界性逸搏与心律
监护导联连续记录，示窦性心动过缓，频率约 43 次/min。第 3 与第 4 个 P 波之间长达 11.99s，其间无明显 P 波 (第 8 个 QRS 波群内可能埋藏窦性 P 波)，出现房室交界性逸搏心律，频率 35 次/min。第 5 与第 6 个 P 波之间亦有长达 3.44s 的间歇，其间可见一次房室交界性逸搏

【临床意义】 窦性心动过缓常见于健康的青年人、运动员与睡眠状态。其他原因包括颅内疾患、严重缺氧、低温、甲状腺功能减退、阻塞性黄疸，以及应用拟副交感药物、胺碘酮、 β 阻滞剂、普罗帕酮、钙拮抗剂或洋地黄等药物。窦房结病变、急性下壁心肌梗塞亦常见窦性心动过缓。

无症状的窦性心动过缓通常无需治疗。如因心率过慢，出现心排量不足的症状，或伴有快速性心律失常，可应用阿托品、麻黄碱或异丙肾上腺素等药物，但长期应用往往效果不确实，易发生严重副作用，故应考虑心脏起搏治疗。

窦性停搏

窦性停搏或窦性静止 (sinus pause or sinus arrest) 是指窦房结不能产生冲动。心电图表现为在较正常 PP 间期显著长的间期内无 P 波发生，或 P 波与 QRS 波群均不出现，长的 PP 间期与基本的窦性 PP 间期无倍数关系 (图 3-3-5)。长时间的窦性停搏后，下位的潜在起搏点，如房室交界处或心室，可发出单个逸搏或逸搏性心律控制心室。有时，窦

性停搏后直至窦房结冲动自行恢复发放，一直无逸搏发生。过长时间的窦性停搏可令病人出现晕眩、视朦或短暂意识障碍，严重者甚至发生抽搐。

迷走神经张力增高或颈动脉窦过敏均可发生窦性停搏。此外，急性心肌梗塞、窦房结变性与纤维化、脑血管意外等病变、应用洋地黄、奎尼丁、钾盐、乙酰胆碱等药物亦可引起窦性停搏。治疗可参照窦性心动过缓。

窦房阻滞

窦房阻滞 (sinoatrial block) 指窦房结冲动传导至心房时发生延缓或阻滞。迷走神经张力增高和颈动脉窦过敏、急性下壁心肌梗塞、心肌病、洋地黄或奎尼丁中毒、高血钾等均可发生窦房阻滞。

由于体表心电图不能显示窦房结电位，因而无法确立第一度窦房阻滞的诊断。第三度窦房阻滞与窦性停搏鉴别困难，特别当发生窦性心律不齐时。第二度窦房阻滞分为两型，莫氏 (Mobitz) I 型即文氏 (Wenckebach) 阻滞表现为 PP 间期进行性缩短，直至出现一次长 PP 间期，该长 PP 间期短于基本 PP 间期的两倍。此型窦房阻滞应与窦性心律不齐鉴别。莫氏 I 型阻滞时，长 PP 间期为基本 PP 间期的整倍数。窦房阻滞后可出现下位起搏点逸搏或逸搏心律 (图 3-3-6, 图 3-3-7)。

窦房阻滞的治疗参见病态窦房结综合征。

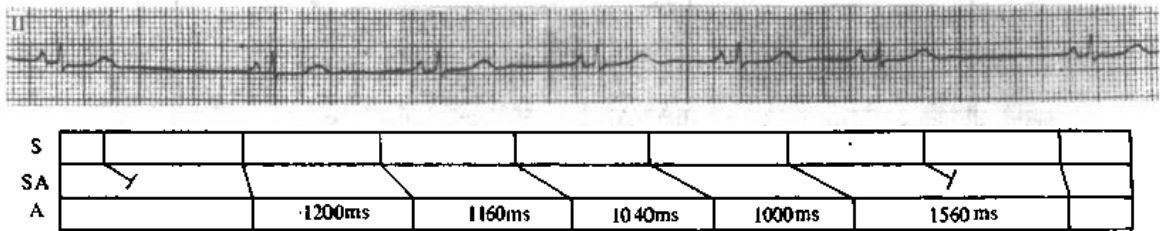


图 3-3-6 第二度 I 型窦房阻滞

PP 间期逐渐缩短，直至出现长间歇。最长的 PP 间期短于其前方之最短的 PP 间期的两倍。下方阶梯图 S 窦房结，SA 窦房传导，A 心房，第 7 个窦房结冲动下传心房时发生阻滞，形成 6:5 窦房阻滞

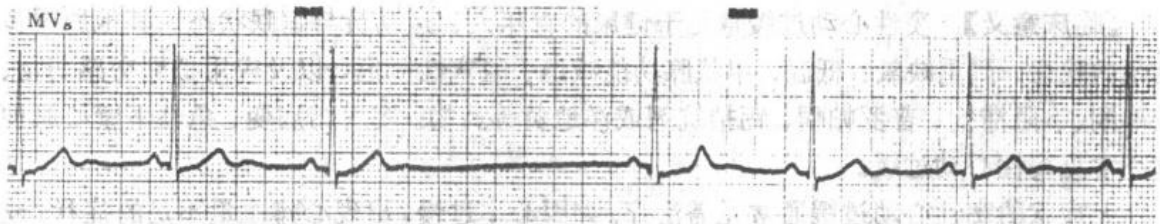


图 3-3-7 第二度 II 型窦房阻滞

监护导联第 3 与第 4 个窦性 P 波之间出现长间歇 (2.24s)，大致为基本窦性 PP 间期 (1.10s) 的两倍

病态窦房结综合征

病态窦房结综合征 (sick sinus syndrome)，简称病窦综合征，是由窦房结病变导致功能减退，产生多种心律失常的综合表现。病人可在不同时间出现一种以上的心律失常。病窦综合征经常同时伴发自律性异常和房室传导阻滞。

【病因】 众多病变过程，如淀粉样变性、甲状腺功能减低、某些感染（布氏杆菌病、伤寒）、纤维化与脂肪浸润、硬化与退行性变等，均可损害窦房结，使窦房结与心房的联系中断。窦房结周围神经或心房肌的病变，窦房结动脉供血减少亦为病因之一。此外，迷走神经张力增高，某些抗心律失常药物抑制窦房结功能等，亦可发生窦房结功能障碍。

【临床表现】 病人出现与心动过缓有关的心、脑等脏器供血不足的症状，如发作性晕眩、视朦、乏力等，严重者可发生晕厥。如有心动过速发作，则可出现心悸、心绞痛等症状。

【心电图检查】 心电图主要表现包括：①持续而显著的窦性心动过缓（50次/min以下），且并非由于药物引起；②窦性停搏与窦房阻滞；③窦房阻滞与房室传导阻滞同时并存；④心动过缓-心动过速综合征（bradycardia-tachycardia syndrome），这是指心动过缓与房性快速性心律失常交替发作，后者通常为心房扑动、心房颤动或房性心动过速。

病窦综合征的其他心电图改变为：①在没有应用抗心律失常药物下，心房颤动的心室率缓慢，或其发作前后有窦性心动过缓和（或）第一度房室阻滞；②房室交界性逸搏心律等（图3-3-5）。

根据心电图的典型表现，以及临床症状与心电图改变存在明确的关联性，便可确定诊断。为确定症状出现与心电图改变的关系，可作单次或多次动态心电图或事件记录器检查，如在晕厥等症状发作的同时记录到显著的心动过缓，即可提供有力佐证。

【心电生理和其他检查】 对于可疑为病窦综合征的病人，经上述检查仍未能确定诊断，下列试验将有助诊断：

一、固有心率（intrinsic heart rate） 其原理是：应用药物完全阻断植物神经系统对心脏的支配后，测定窦房结产生冲动的频率。方法是以普萘洛尔（0.2mg/kg）静注后10分钟，再以阿托品（0.04mg/kg）静脉注射，然后检测心率。固有心率正常值可参照以下公式计算： $118.1 - (0.57 \times \text{年龄})$ 。病态窦房结综合征病人的固有心率低于正常值。

二、窦房结恢复时间与窦房传导时间测定 可应用心电生理技术或食管心房电刺激方法，检查方法与临床意义参阅本章第一节。

【治疗】 若病人无心动过缓有关的症状，不必接受治疗，仅定期随诊观察。对于有症状的病态窦房结综合征病人，应选择起搏治疗。如病人有间歇发作的心动过缓，可采用按需式心室起搏；慢性持续或频繁发作之心动过缓，宜选用双腔起搏以维持正常的房室激动顺序。

心动过缓-心动过速综合征病人发作心动过速，单独应用抗心律失常药物治疗，有可能加重心动过缓。洋地黄仍可应用于治疗病窦综合征并发的房性快速性心律失常，一般不会加重窦性心动过缓或房室阻滞。应用起搏治疗后，病人仍有心动过速发作，可同时应用抗快速心律失常药物治疗。

第三节 心房性心律失常

房性早搏

房性早搏（atrial premature beats）简称房早，起源于窦房结以外心房的任何部位。正常成人进行24小时心电监测，大约60%有房早发生。各种器质性心脏病人均可发生房

早，并经常是快速性房性心律失常出现的先兆。

【心电图检查】 房早的P波提前发生，与窦性P波形态各异。如发生在舒张早期，适逢房室结尚未脱离前次搏动的不应期，可产生传导中断（称为被阻滞的或未下传的房早）或缓慢传导（下传的PR间期延长）现象。发生很早的房早可重叠于前面的T波之上，由于不能下传心室，易被误认为窦性停搏或窦房阻滞。此时，应仔细检查T波形态是否异常加以辨认。房早使窦房结提前发生除极，因而包括早搏在内的两个窦性P波的间期，短于窦性PP间期的两倍，称为不完全性代偿间歇。若房早发生较晚，或窦房结周围组织的不应期长，窦房结的节律未被房早扰乱，早搏前后PP间期恰为窦性者的两倍，称为完全性代偿间歇。房早发生不完全代偿间歇居多。房早下传的QRS波群形态通常正常，亦可出现宽阔畸形的QRS波群，称为室内差异性传导（图3-3-8）。

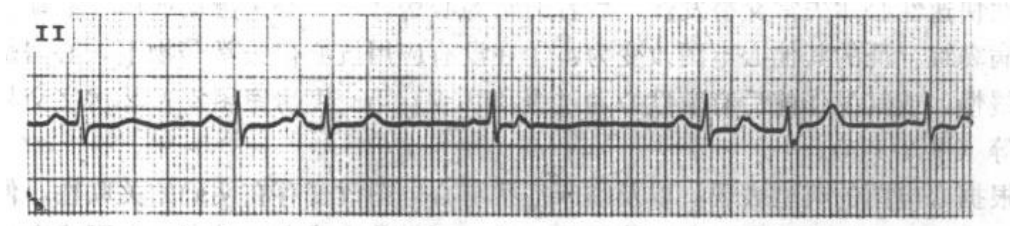


图 3-3-8 房性早搏

I 导联第 3 个 P 波提前出现，形态与窦性 P 波不同，PR 间期正常（0.19s），QRS 波群正常，其后有不完全性代偿间歇。第 7、9 个 P 波显著提前，下传 PR 间期延长（0.28s），QRS 波群形态与窦性搏动不同，为室内差异性传导。第 5 个 P 波发生更早，其后无 QRS 综合波，但有不完全性代偿间歇，为未下传之房性早搏。第 4、8 个 P 波紧随房性早搏之后，与其他窦性 P 波形态略有变异（心房差异性传导）

【治疗】 房早通常无需治疗。当有明显症状或因房早触发室上性心动过速时，应给予治疗。吸烟、饮酒与咖啡均可诱发房早，应劝导病人戒除或减量。治疗药物包括镇静药、β 阻滞剂等，亦可选用洋地黄、I、II 或 IV 类抗心律失常药物。

房性心动过速

房性心动过速 (atrial tachycardia) 简称房速。根据发生机制与心电图表现的不同，可分为自律性房性心动过速 (automatic atrial tachycardia)、折返性房性心动过速 (reentrant atrial tachycardia) 与混乱性房性心动过速 (chaotic atrial tachycardia) 三种。自律性与折返性房性心动过速经常合并房室传导阻滞，因而亦被称为阵发性房性心动过速伴有房室阻滞 (paroxysmal atrial tachycardia with AV block, PAT with block)。

一、自律性房性心动过速 大多数阵发性房性心动过速合并房室阻滞由自律性房性心动过速引起。心肌梗塞、慢性肺部疾病、大量饮酒以及各种代谢障碍均为致病原因。洋地黄中毒出现在低血清钾、甚至正常血清钾情况下亦易发生这种心律失常。

【临床表现】 常发生于患严重器质性心脏病和洋地黄中毒的病人，发作短暂或持续数月。当房室传导比率变动时，听诊心律不恒定，第一心音强度发生变化。颈静脉见到的 a 波数目超过听诊心搏次数。

【心电图与心电生理检查】 心电图表现包括：①心房率通常为 150~200 次/min；②P 波形态与窦性者不同，在 I、II、aVF 导联通常直立；③如因洋地黄过量引起者，继续

应用会使心房率逐渐加速，PR 间期逐渐延长，出现二度 I 型或 II 型房室阻滞，发生 2:1 房室阻滞亦属常见；④P 波之间的等电线仍存在（与心房扑动时等电线消失不同）；⑤刺激迷走神经不能终止心动过速，仅加重房室阻滞；⑥发作开始后心率逐渐加速（图 3-3-9）。

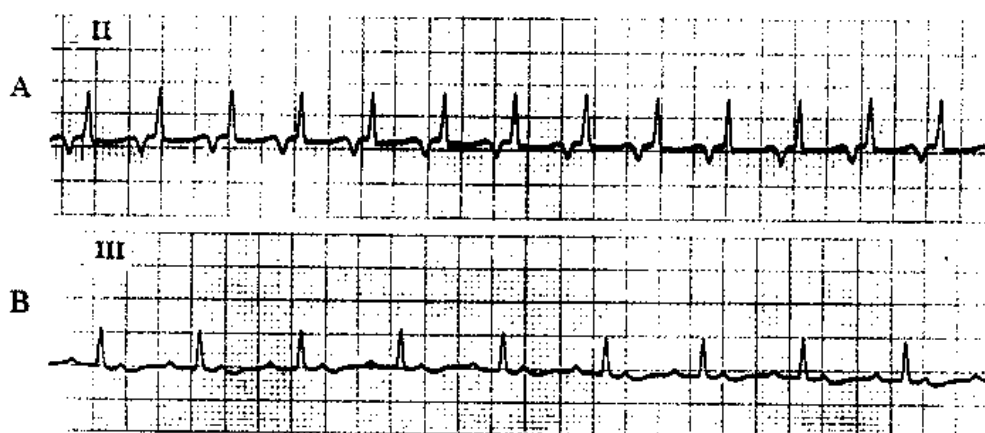


图 3-3-9 自律性房性心动过速

- A. II 导联每个 QRS 波群之前均有倒置的 P 波（位于心房下部），频率 140 次/min，PR 间期 0.12s。QRS 波群形态和时限正常
- B. 另一病者 III 导联，P 波频率为 200 次/min，P 波与 QRS 波群数目之比为 2:1，为阵发性房性心动过速合并 2:1 房室传导阻滞

心电生理检查特征为：①心房程序刺激通常不能诱发心动过速，发作不依赖于房内或房室结传导延缓，因而与折返机制引起者不同；②心房激动次序与窦性 P 波不同；③心动过速的第一个 P 波与随后的 P 波形态一致；④心房超速起搏能抑制心动过速，但不能令其终止。

【治疗】 房性心动过速合并房室阻滞时，心室率通常较慢，不会招致严重的心血管功能障碍，因而无需紧急处理。假如心室率达 140 次/min 以上，由洋地黄中毒所致，或临床上有严重充血性心力衰竭或休克征象，应进行紧急治疗。其处理方法如下：

（一）洋地黄引起者 ①立即停用洋地黄；②如血清钾不升高，首选氯化钾口服（半小时内服完 5g，如仍未恢复窦性心律，2 小时后再口服 2.5g）或静脉滴注氯化钾（3g 溶于 5% 葡萄糖液 500ml 内，2 小时滴完），同时进行心电图监测，以避免出现高血钾（T 波高尖）；③已有高血钾或不能应用氯化钾者，可选用普萘洛尔、苯妥英、普鲁卡因胺与奎尼丁。心室率不快者，仅需停用洋地黄。

（二）非洋地黄引起者 ①口服或静脉注射洋地黄；②如未能转复窦性心律，可应用奎尼丁、丙吡胺、普鲁卡因胺、普罗帕酮或胺碘酮。

二、折返性房性心动过速 本型较为少见，常发生在器质性心脏病病人。其心电图显示 P 波与窦性者形态不同，PR 间期通常延长。

心电生理检查特征为：①心房程序电刺激能诱发与终止心动过速；②心动过速开始前必先经历房内传导延缓；③心房激动次序与窦性者不同；④刺激迷走神经通常不能终止心动过速发作，但可产生房室阻滞。

本型心律失常的处理可参照阵发性室上性心动过速。

三、紊乱性房性心动过速 本型亦称多源性房性心动过速（multifocal atrial tachy-

cardia)。常发生于患慢性阻塞性肺部病变与充血性心力衰竭的老年人，亦可见于洋地黄中毒与低血钾病人。

心电图表现为：①通常为3种或以上形态各异的P波，PR间期各不相同；②心房率100~130次/min；③大多数P波能下传心室，但部分P波因过早发生而受阻，心室率不规则。本型心律失常最终可发展为心房颤动（图3-3-10）。

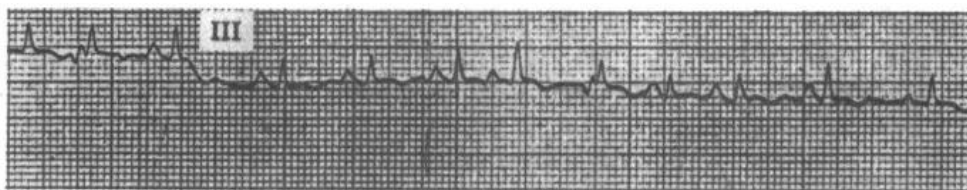


图3-3-10 紊乱性房性心动过速
图示Ⅲ导联有多种形态各异的P波，平均频率128次/min，PP间期、PR间期和RR间期均不一致

治疗应针对原发疾病。洋地黄引起者应用钾盐。肺部疾病患者应给予充足供氧、控制感染，停用氨茶碱、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、麻黄碱等药物。维拉帕米与胺碘酮可能有效。补充钾盐与镁盐可抑制心动过速发作。

心房扑动

心房扑动 (atrial flutter) 简称房扑。

【病因】 阵发性房扑可发生于无器质性心脏病者。持续性房扑则通常伴随已有心脏病者，病因包括风湿性心脏病、冠心病、高血压性心脏病、心肌病等。此外，肺栓塞，慢性充血性心力衰竭，二、三尖瓣狭窄与返流等导致心房扩大的病变，亦可出现房扑。其他病因尚有甲状腺功能亢进、酒精中毒、心包炎等。

【临床表现】 房扑往往有不稳定的趋向，可恢复窦性心律或进展为心房颤动，但亦可持续数月或数年。房扑时心房收缩功能仍得以保存，栓塞发生率较心房颤动为低。按摩颈动脉窦能突然减慢房扑的心室率，停止按摩后又恢复至原先心室率水平。令病人运动，应用增加交感神经张力或降低副交感神经张力的方法，均通过改善房室传导，使房扑的心室率明显加速。

心房扑动的心室率不快者，病人全不觉察。房扑伴有极快的心室率，可诱发心绞痛与充血性心力衰竭。体格检查可见快速的颈静脉扑动。当房室传导比率发生变动时，第一心音强度亦随之变化。有时能听到心房音。

【心电图检查】 心电图特征为：①心房活动呈现规律的锯齿状扑动波，扑动波之间的等电线消失，在Ⅰ、Ⅱ、aVF或V₁导联最为明显，常呈倒置。典型房扑的心房率通常为250~350次/min；②心室率规则或不规则，取决于房室传导比率是否恒定。当心房率为300次/min，未经药物治疗时，心室率通常为150次/min（2:1房室传导）。使用奎尼丁等药物，心房率减慢至200次/min以下，房室传导比率可恢复1:1，导致心室率显著加速。预激综合征、甲状腺功能亢进等并发之房扑，房室传导可达1:1，产生极快的心室率。不规则的心室率系由于传导比率发生变化，例如2:1与4:1传导交替所致。③QRS波群形态正常，当出现室内差异传导或原先有束支传导阻滞时，QRS波群增宽、形态异常（图3-3-11）。

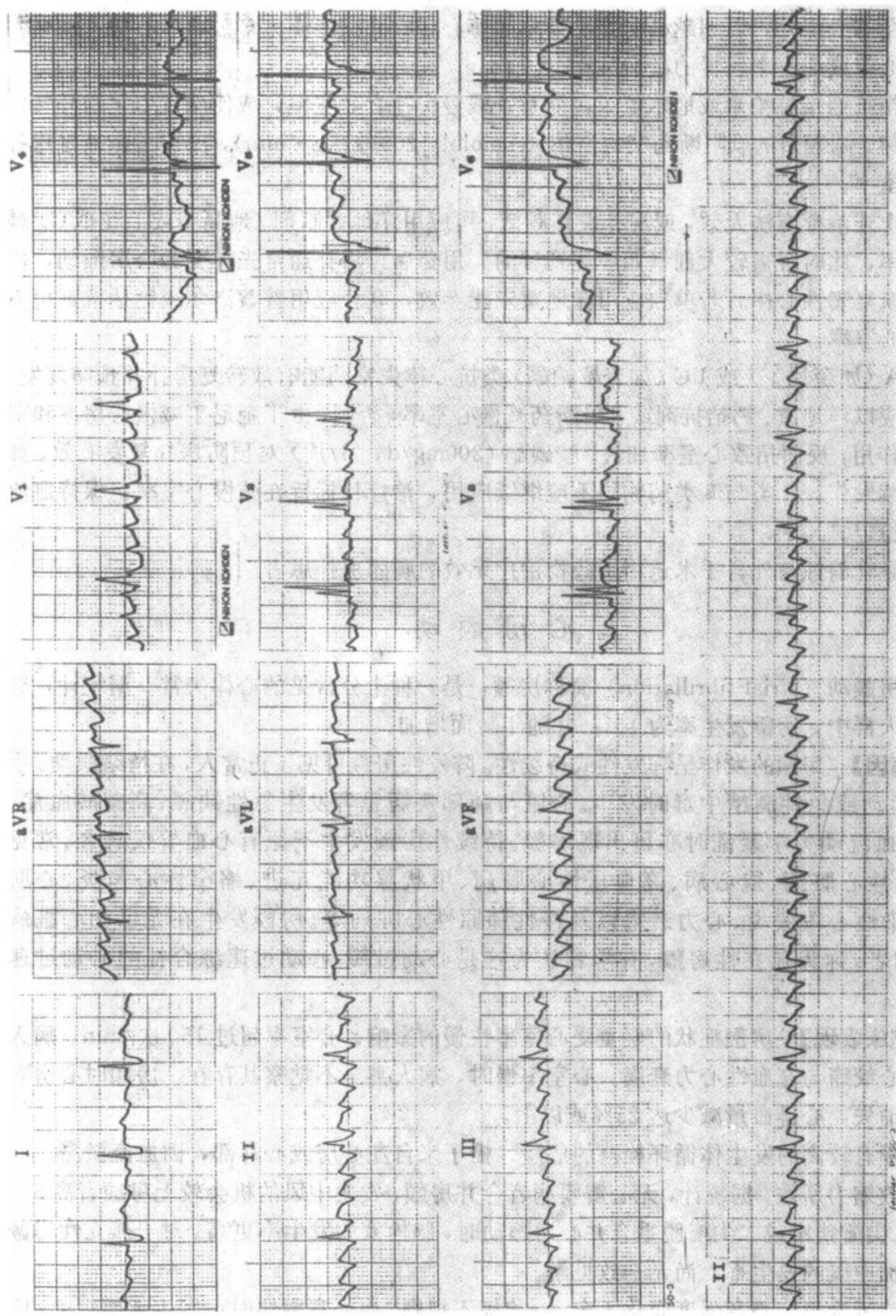


图 3-3-11 心房扑动
 图中各导联均可见快速而规则的锯齿状扑动波 (F 波), 频率 300 次/min。QRS 波群呈完全性右束支阻滞图形, RR 间期规则。房室传导比例为 4:1

【治疗】 应针对原发疾病进行治疗。最有效终止房扑的方法是直流电复律。通常应用很低的电能（低于50J），便能迅速转复房扑为窦性心律。如电复律无效，或已应用大量洋地黄不适宜作电复律者，可将电极导管插至食管的心房水平，或经静脉穿刺插入电极导管至右心房处，以超越心房扑动频率起搏心房，此法能使大多数典型心房扑动转复为窦性心律或心室率较慢的心房颤动。

钙拮抗剂维拉帕米或地尔硫草，能有效减慢房扑之心室率，或使新发生之房扑转回窦性心律。超短效的 β 阻断药艾司洛尔（esmolol, 200 μ g/kg·min），亦可用作减慢房扑时的心室率。

若上述治疗方法无效，或房扑发作频繁，可应用洋地黄制剂（地高辛或毛花甙C）减慢心室率，此时常需较大剂量始能达到目的。用药后，房扑通常先转变为心房颤动，停药后再恢复窦性心律。若单独应用洋地黄未能奏效，联合应用普萘洛尔或钙拮抗剂可有效控制心室率。

IA（如奎尼丁）或IC（如普罗帕酮）类抗心律失常药能有效转复房扑并预防复发。但事前应以洋地黄、钙拮抗剂或 β 阻断药减慢心室率，否则，由于奎尼丁减慢心房率和对抗迷走作用，反而招致心室率加快。胺碘酮（200mg/d, 5d/周）对预防房扑复发有效。如房扑持续发作，I类与III类药物均不应继续应用，治疗目标旨在减慢心室率，保持血流动力学稳定。

心导管消融与外科手术适用于药物治疗无效的顽固房扑患者。

心房颤动

心房颤动（atrial fibrillation）简称房颤，是一种十分常见的心律失常。据统计，60岁以上人群中，房颤发生率为1%，并随年龄而增加。

【病因】 房颤的发作呈阵发性或持续性。阵发性房颤可见于正常人，在情绪激动、手术后、运动或急性酒精中毒时发生。心脏与肺部疾病患者发生急性缺氧、高碳酸血症、代谢或血流动力学紊乱时亦可出现房颤。持续性房颤发生于原有心血管疾病者，常见于风湿性心脏病、冠心病、高血压性心脏病、甲状腺功能亢进、缩窄性心包炎、心肌病、感染性心内膜炎、心力衰竭以及慢性肺原性心脏病等。房颤发生在无已知心脏病变基础者，称为孤立性房颤，有学者认为这是心动过缓-心动过速综合征的心动过速期表现。

【临床表现】 房颤症状的轻重受心室率快慢的影响。心室率超过150次/min，病人可发生心绞痛与充血性心力衰竭。心室率慢时，病人甚至不觉察其存在。房颤时心房有效收缩消失，心排血量减少达25%或以上。

房颤有较高的发生体循环栓塞的危险。栓子来自左心房或心耳部，因血流淤滞、心房失去收缩力所致。据统计，无心瓣膜病者合并房颤，发生中风的机会较无房颤者高5~7倍。二尖瓣狭窄或二尖瓣脱垂合并心房颤动时，脑栓塞的发生率更高。对于孤立性房颤是否增加中风的发生率，尚无一致见解。

心脏听诊第一心音强度变化不定。心律极不规则。当心室率快时可发生脉搏短绌，原因是许多心室搏动过弱以至未能开启主动脉瓣，或因动脉血压波太小，未能传导至外周动脉。颈静脉搏动a波消失。

当房颤病人的心室律变得规则，应考虑以下的可能性：①恢复窦性心律；②房性心动过速；③房扑及固定的房室传导比率；④发生房室交界性心动过速或室性心动过速。如心室律变为慢而规则（30~60次/min），提示可能出现完全性房室传导阻滞。心电图检查有助于确立诊断。房颤病人并发房室交界性与室性心动过速或完全性房室传导阻滞时，其最常见原因为洋地黄中毒。

【心电图检查】 心电图表现包括：①P波消失，心房除极混乱，呈小而不规则的基线波动，形态与振幅均变化不定，称为f波；频率约350~600次/min，如f波细小，可经食管或右房的电极进行记录；②心室率极不规则，房颤未接受药物治疗、房室传导正常者，心室率通常在100~160次/min之间，药物（儿茶酚胺类等）、运动、发热、甲状腺功能亢进等均可缩短房室结不应期，使室率加速；相反，洋地黄延长房室不应期，减慢心室率；③QRS波群形态通常正常，当心室率过快，发生室内差异性传导，QRS波群增宽变形（图3-3-12）。

【治疗】

一、急性心房颤动 对于新发病例，应努力寻找原发疾病和诱发因素，作出相应的处理。同时，按照病人的不同临床状况，决定治疗对策。若病人心室率很快，已出现急性心血管功能代偿不全症状与体征，应首选电击复律。心血管功能尚好者，最初的治疗目标为减慢心室率。应用洋地黄、 β 阻滞剂或维拉帕米，使安静时心室率维持在60~80次/min，轻微运动后，心率加快不超过100次/min。洋地黄可单独应用，亦可根据需要，与 β 阻滞剂或钙拮抗剂联合应用。心力衰竭与低血压者忌用 β 阻滞剂与维拉帕米，预激综合征合并房颤者忌用洋地黄与维拉帕米。

房颤持续时间短于12个月者，复律后维持窦性心律的机会较大。药物与同步直流电均可用作复律治疗。I A类药物中以奎尼丁为最常用和有效，但可能导致室性致命性心律失常。普鲁卡因胺亦很有效。应用I A类药物复律前，应给予 β 阻滞剂减慢房室结传导，否则，在房颤转为房扑时，房室结隐匿性传导减弱，易导致心室率加速。I C类药物如氟卡尼、普罗帕酮转复心房颤动的疗效与I A类相似，但亦可导致室性心律失常。胺碘酮亦能有效转复心房颤动。当药物复律无效时，可尝试电复律。

二、慢性心房颤动 在决定对慢性房颤病人进行复律治疗前，应充分考虑房颤转复为窦性心律后能否长久维持。房颤病程的长短（病程越长，复律后越难维持）、心房扩张的程度（心房越大，成功率越低）和病人年龄（老年病人成功率较低）均是影响复律后窦性心律能否维持的重要因素。

慢性房颤病人有较高的栓塞发生率，特别是既往有栓塞病史、超声诊断左心房内有心栓、严重二尖瓣狭窄、接受人工心脏瓣膜置换术者均属高危患者。原先无心脏病史、年龄在60岁以下者属低危患者。对于高危患者，无论是否接受复律治疗，一般主张应给予长期抗凝药物（肠溶阿司匹林每日300mg或华法林），低危病人则不必长期应用。无论应用药物或直流电复律的房颤病人，病期超过3天者，复律前均应接受为期3周华法林治疗（使凝血酶原时间延长1.3~1.5倍），并持续至复律后2~4周。如需紧急复律，可用肝素抗凝。应当指出，对于房颤的长期抗凝治疗，尚无一致见解。即使需要长期应用抗凝治疗的患者，亦应注意针对个体不同的情况，权衡利弊，并应充分考虑药物可能增加潜在出血的危险。

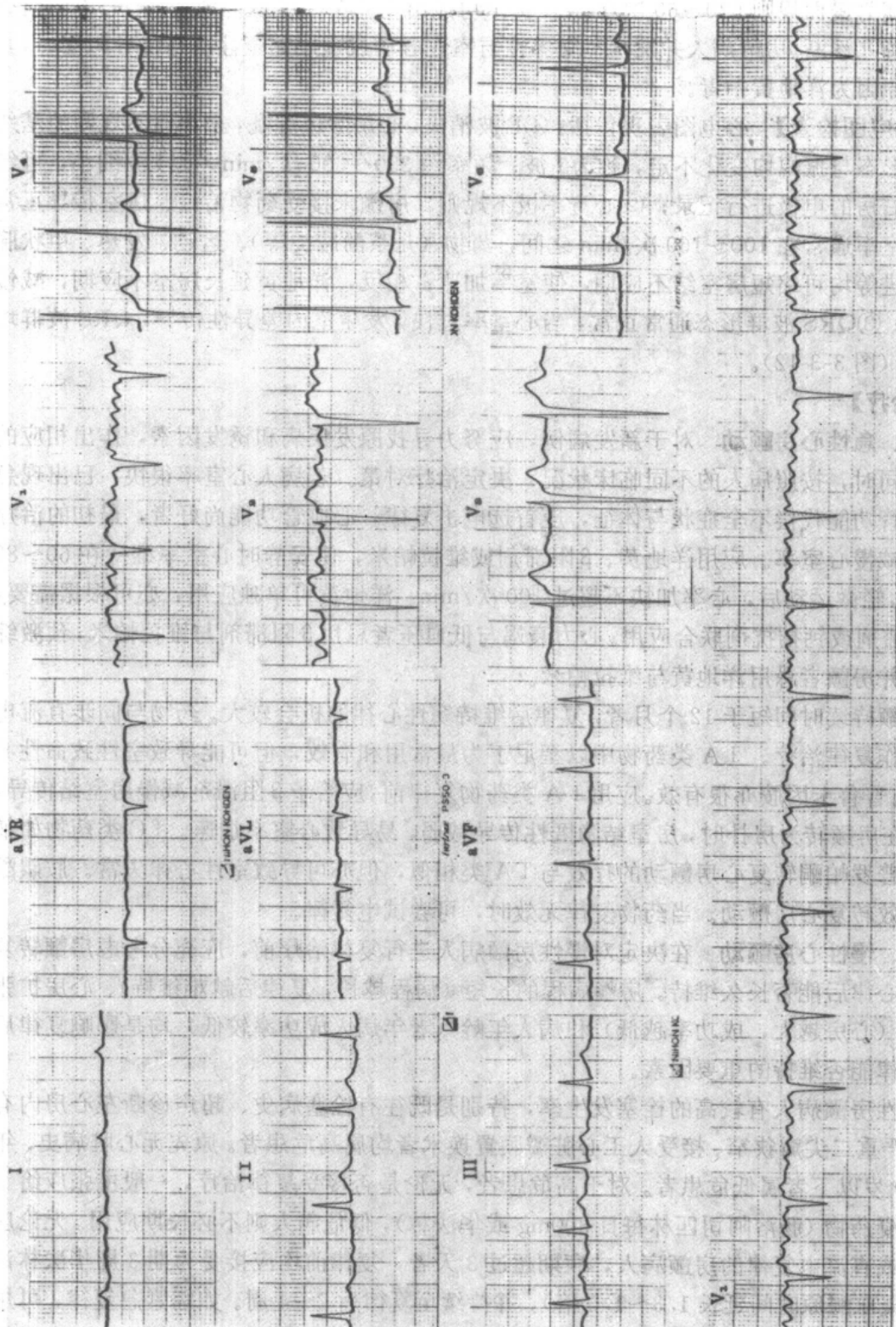


图 3-3-12 心房颤动
 图中各导联 P 波消失，代之以一系列快速、大小不等、形态各异的心房颤动波 (f 波)，频率约为 428 次/min。QRS 波群形态和时限正常，RR 间期绝对不规则，频率约 72 次/min

许多老年房颤病人的心室率较慢，病人耐受性较好，通常无需接受治疗。房颤由病态窦房结综合征所致者，其出现被认为是病态窦房结综合征自愈的一种表现方式。复律后反而会招致严重的室上性与室性快速性心律失常或心搏停顿的危险。对于不适宜进行电复律的病人，治疗目标为控制心室率，可选用洋地黄或与普萘洛尔、维拉帕米合用。

为了预防房颤的复发，可选用奎尼丁、普罗帕酮或胺碘酮等药物。对于发作频繁、心室率很快、药物治疗无效者，可施行房室结-希斯束消融术，同时置入频率应答式心室按需起搏器，或应用双腔起搏方式。

第四节 房室交界区性心律失常

房室交界性过早搏动

房室交界性过早搏动 (premature atrioventricular junctional beats) 简称交界性早搏。冲动起源于房室交界区，可作前向与逆向传导，分别产生提前发生的 QRS 波群与逆行 P 波。逆行 P 波可位于 QRS 波群前方 (PR 间期 $< 0.12s$)、之中或之后 (RP 间期 $< 0.20s$)。QRS 波群形态正常，当发生室内差异性传导，QRS 波群形态可有变化 (图 3-3-13)。

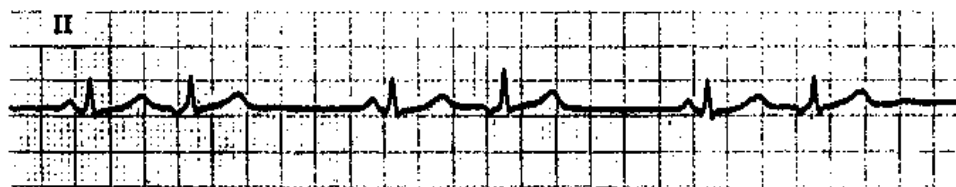


图 3-3-13 房室交界性早搏呈二联律

I 导联第 2、4、6 个 QRS 波群提前发生，形态正常，其前有逆行 P 波，PR 间期 $< 0.12s$

交界性早搏通常无需治疗。

房室交界性逸搏与心律

房室交界区组织在正常情况下不表现出自律性，称为潜在起搏点。仅在下列情况时，潜在起搏点可成为主导起搏点：由于窦房结发放冲动频率减慢，低于上述潜在起搏点的固有频率；由于传导障碍，窦房结冲动不能抵达潜在起搏点部位，使得潜在起搏点除极，产生逸搏。房室交界性逸搏 (AV junctional escape beats) 的频率通常为 35~60 次/min。心电图表现为在较正常 PP 间期长的间歇后出现一个正常的 QRS 波群，P 波缺失，或呈逆行 P 波位于 QRS 波群之前或后方，此外，亦可见到未下传至心室的窦性 P 波。

房室交界性心律 (AV junctional rhythm) 指房室交界性逸搏连续发生形成的节律。心电图显示正常下传的 QRS 波群，频率为 35~60 次/min。可有逆行 P 波或存在独立的心房活动，从而形成房室分离。此时，心室率超过心房率。

房室交界性逸搏或心律的出现，与迷走神经张力增高、显著的窦性心动过缓或房室传导阻滞有关，并作为防止心室停顿的生理性保护机制。

查体时颈静脉搏动可见大的 a 波，第一心音强度变化不定。

一般无需治疗。处理原则是设法提高窦房结的冲动发放频率，改善房室传导。必要时可给予起搏治疗。

非阵发性房室交界性心动过速

非阵发性房室交界性心动过速 (nonparoxysmal atrioventricular junctional tachycardia) 的发生机制与房室交界区组织自律性增高或触发活动有关。最常见的病因为洋地黄中毒。其他为下壁心肌梗塞、心肌炎、内源性或外源性儿茶酚胺增加,急性风湿热或心瓣膜手术后。偶亦见于正常人。

心动过速发作开始与终止时,心率呈逐渐变化,有别于阵发性心动过速,故被称为“非阵发性”。心率 70~150 次/min 或更快,心律通常规则。QRS 波群正常。植物神经张力变化可影响心率快慢。当心房活动由窦房结或异位心房起搏点控制,可发生房室分离(图 3-3-14)。洋地黄过量引起者,经常合并房室交界区起搏点的文氏型传出阻滞,使心室律变得不规则。

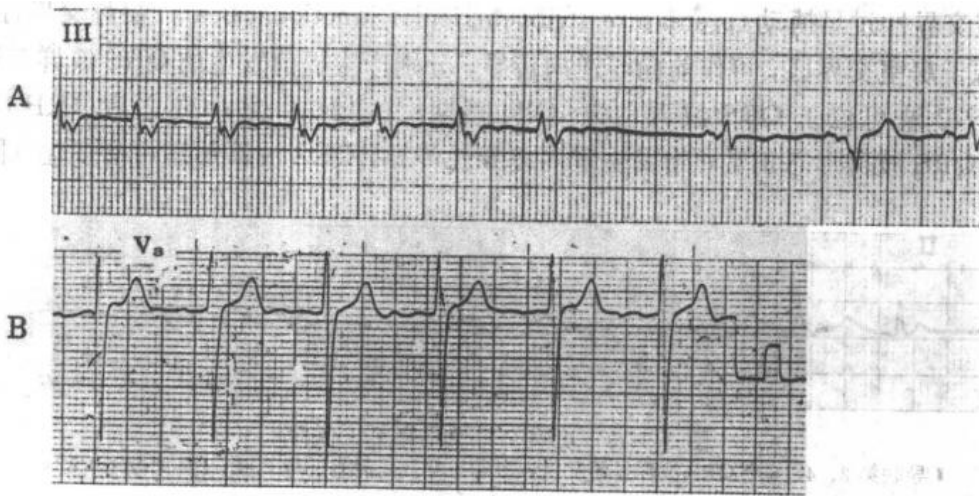


图 3-3-14 非阵发性交界性心动过速

- A. III 导联第 1~7 个 QRS 波群形态、时限正常,频率 120 次/min,RR 间期规则,逆行 P 波紧随每个 QRS 波群之后,RP 间期 0.10s,心动过速终止后恢复窦性心律。第 9 个宽阔畸形的 QRS 波群为舒张晚期室性早搏
- B. 另一病者 V₁ 导联,P 波消失,隐约可见心房颤动的 f 波。QRS 波群形态、时限正常,频率 88 次/min,RR 间期规则,为心房颤动合并非阵发性交界性心动过速,此例由洋地黄中毒引起

治疗主要针对基本病因。已用洋地黄者应立即停药,亦不应施行电复律。房室传导完好者,应用心房起搏可保持房室激动顺序,增加心搏量。洋地黄中毒引起者,可给予钾盐、利多卡因、苯妥英或普萘洛尔治疗。此外,IA、IC 与 III 类(胺碘酮)药物均可选用。本型心律失常通常能自行消失,假如病人耐受性良好,仅需密切观察和治疗原发疾病。

阵发性室上性心动过速

阵发性室上性心动过速 (paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT) 简称室上速。包括一大类心动过速,大多数心电图表现为 QRS 波群形态正常、RR 间期规则而无心室预激表现。心电生理研究确定,大部分室上速由折返机制引起。折返可发生在窦房结、房室结与心房(折返性房性心动过速已在本章第三节叙述)。此外,以房室结为前向传导,房室旁路通道(仅能允许作室房传导)作逆向传导,心房与心室共同参与形成大折返回路的房室折返性心动过速亦归属室上速的范畴。因此,阵发性室上性心动过速

这一名称,包含分属不同发病机制、解剖上亦不仅局限于房室结以上部位的心动过速。其中,房室结折返性心动过速与利用隐匿性房室旁路通道的房室折返性心动过速,占全部室上速病例的90%以上。

一、房室结折返性心动过速 房室结折返性心动过速(AV nodal reentrant tachycardia)是最常见的阵发性室上性心动过速类型。

【病因】 病人通常无器质性心脏病表现,不同性别与年龄均可发生。

【临床表现】 心动过速发作呈突然开始与终止,持续时间长短不一。症状包括心悸、焦虑不安、晕眩、晕厥、心绞痛,甚至发生心力衰竭与休克。症状轻重取决于发作时心室率快速的程度以及持续时间的长短,亦与原有病变的严重程度有关。若发作时心室率过快,使心搏量与脑血量锐减,或发作猝然终止,窦房结自律性未能及时恢复,导致心搏停顿,均可发生晕厥。体检心尖区第一心音强度恒定,心律绝对规则。

【心电图检查】 心电图表现为:①心率150~250次/min,节律规则;②QRS波群形态与时限均正常,但发生室内差异性传导或原来存在束支传导阻滞时,QRS波群可不正常;③P波为逆行型(I、II、aVF导联倒置),常埋藏于QRS波群内或位于其终末部分,P波与QRS波群保持恒定关系;④起始突然,通常由一个房性早搏触发,下传的PR间期显著延长,随之引起心动过速发作(图3-3-15)。



图 3-3-15 阵发性室上性心动过速

图示 II 导联为连续快速、规则的 QRS 波群,其形态和时限均正常,频率 212 次/min。未见明确 P 波。心内电生理检查证实为房室结折返性心动过速

【心电生理检查】 在大多数病人能证实存在双重房室结径路。双重房室结径路是指:① β (快)径路传导速度快而不应期长;② α (慢)径路传导速度缓慢而不应期短。正常时窦性冲动循快径路下传,PR 间期正常。最常见的房室结折返性心动过速类型是通过慢径路下传,快径路逆传。其发生机制如下:当房性早搏发生于适当时间,下传时受阻于快径路(因不应期较长),遂经慢径路前向传导至心室,由于传导缓慢,使原先处于不应期的快径路有足够时间恢复兴奋性,冲动经快径路返回心房,产生单次心房回波,如此反复折返,便可形成心动过速。由于整个折返回路都局限在房室结内,故称为房室结折返性心动过速(图3-3-16)。

其他心电生理特征包括:①心房期前刺激能诱发与终止心动过速;②心动过速的开始几乎一定伴随房室结传导延缓(AH 间期延长);③心房与心室不参与形成折返回路;④逆行心房激动顺序正常,意味着位于希斯束邻近的电极部位最早记录到经快径路逆传的

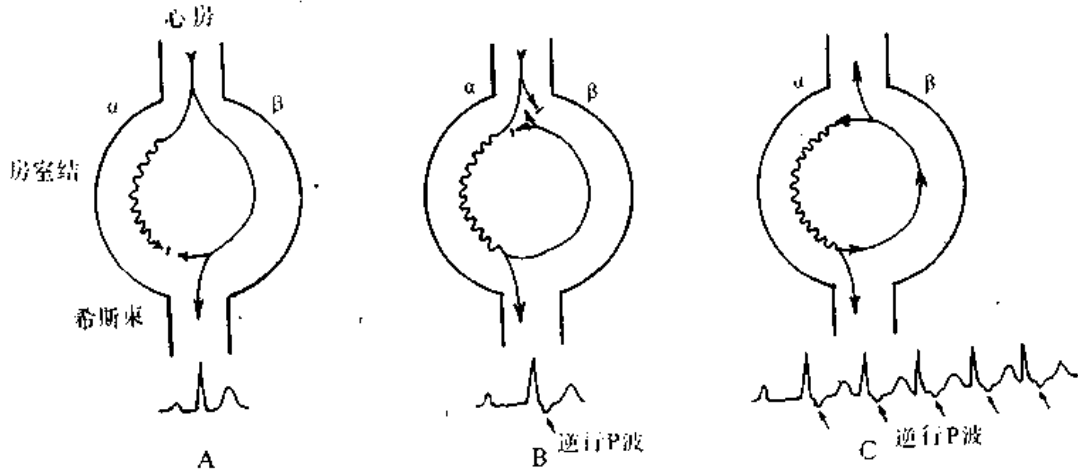


图 3-3-16 房室结折返示意图

图示房室结内 α 与 β 径路， α 径路传导速度慢，不应期短； β 径路传导快，不应期长。A. 窦性心律时冲动沿 β 径路前传至心室，PR间期正常。冲动同时循 α 径路前传，但遭遇不应期未能抵达希斯束；B. 房性早搏受阻于 β 径路，由 α 径路缓慢传导至心室，PR间期延长。由于传导缓慢， β 径路有足够时间恢复兴奋性，冲动经 β 径路逆向传导返回心房，完成单次折返，产生一个心房回波；C. 心房回波再循 α 径路前传，折返持续，引起房室结折返性心动过速

1. 刺激迷走神经 包括颈动脉窦按摩（病人取仰卧位，先行右侧，每次5~10s，切莫双侧同时按摩）、Valsalva动作（深吸气后屏息，再用力作呼气动作）、诱导恶心、将面部浸没于冰水内等方法。压迫眼球可能引起视网膜脱位，现已不再采用。以上方法可使心动过速终止或稍为减慢，但停止刺激后，有时又恢复原先水平。初次尝试失败，在应用药物后再次尝试，仍可望获得成功。

2. 胆碱能药物 依酚氯铵（静注3~5mg），为短效胆碱酯酶抑制剂，可用于终止发作，但临床已很少应用。

3. 升压药 通过升高血压，引起颈动脉窦压力感受器反射性迷走神经兴奋，终止心动过速。可选用苯福林（0.5~1.0mg），甲氧明（3~5mg），或间羟胺（0.5~2.0mg）的其中任何一种，稀释至5~10ml静注。老年患者、高血压、甲状腺功能亢进或器质性心脏病患者不宜使用。

4. 洋地黄与抗心律失常药 静注洋地黄（毛花甙C 0.4~0.8mg静注，以后每2~4h 0.2~0.4mg，24小时总量在1.6mg以内）可终止发作。对于一般病人，洋地黄已较少应用，但对心功能不全者可作首选。

通常的处理原则是，尝试刺激迷走神经无效后，首选治疗药物为腺苷或维拉帕米，两药疗效均达90%以上。腺苷（6~12mg快速静注）起效更为迅速、副作用为胸部压迫感、呼吸困难、面部潮红、窦性心动过缓、房室阻滞等。该药半衰期短于6s，即使发生副作用，亦很快消失。目前腺苷仍靠进口，价格昂贵，如无药可以三磷酸腺苷（ATP，5~20mg静注）代替，两药的疗效与副作用相似，后者偶可引起短阵室性心动过速。如无药或经应用无效，亦可改用静注维拉帕米（首次5mg，无效时隔10min再注一次）或地尔硫草（0.25~0.35mg/kg）。如病人合并心力衰竭、低血压或宽QRS波群心动过速，尚未明确室上性心动过速的诊断时，不应选用维拉帕米，宜选用腺苷静注。

普萘洛尔（开始剂量0.25~0.5mg静注，根据需要可增至1.0mg）对终止急性发作亦很有效，但应避免应用于心力衰竭、慢性肺疾患与支气管哮喘病者。并以选用短效 β 阻

断药（如艾司洛尔 50~200 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ ）较为合适。普鲁卡因胺、普罗帕酮、索他洛尔（sotalol）、胺碘酮等均能终止心动过速发作，但是，这些药物的疗效起效快捷、安全性均不及腺苷与维拉帕米，因此，临床较少常规应用。

5. 直流电复律 当病人出现严重的心绞痛、心肌缺血、低血压与充血性心力衰竭的表现，应立刻电复律治疗。电复律须在应用洋地黄和普萘洛尔之前施行，因为接受上述药物治疗后施行电复律，会招致严重的室性心律失常发生。不适宜电复律的病人，可改用经静脉心房或心室超速起搏或程序刺激，或尝试经食管心房起搏，亦能有效终止心动过速。

（二）预防复发 病人是否需要接受长期药物预防复发，取决于发作频繁程度以及发作期症状的严重性。药物的选择可依据临床经验或心电生理试验结果。首选药物为洋地黄、长效钙拮抗药或 β 阻断药。洋地黄制剂（地高辛或作用时间较长的洋地黄毒甙），长效钙拮抗剂（缓释维拉帕米每日 240mg，长效地尔硫草 60~120mg，每日 2 次），长效普萘洛尔（每日 80~120mg），单独或联合应用。其他药物尚有氟卡尼、普罗帕酮、恩卡尼等。

对于反复发作或药物难于奏效的病例，可应用具备抗心动过速功能的起搏器治疗。近年手术治疗，特别是导管消融技术已日趋成熟，具有安全、迅速、有效且能治愈心动过速的优点，可优先考虑应用。

二、房室折返性心动过速 房室折返性心动过速（AV reentrant tachycardia）也是阵发性室上性心动过速的一个较常见原因。这类病人与预激综合征病人一样，存在房室旁路通道，但该房室通道仅允许作室房传导，因此，心电图无心室预激图形出现，被称为“隐匿性”旁路通道。本型心动过速与预激综合征病人常见的房室折返性心动过速类型（经房室结前向传导，旁路通道逆向传导，故称正向房室折返性心动过速），具有相同的心电图表现：QRS 波群正常，逆行 P 波位于 QRS 波群终结之后，落在 ST 段或 T 波的起始部分。心电生理检查时，心房或心室程序刺激可诱发和终止心动过速，最早的心房逆行激动部位通常在左心房（大多数“隐匿性”旁路通道所在部位），而不是房室交界区。

治疗方法与房室结折返性心动过速相同。药物难治性病例同样适用导管消融或手术治疗。

预激综合征

预激综合征（preexcitation syndrome）是指心房冲动提前激动心室的一部分或全体，或心室冲动提前激动心房的一部分或全体。发生预激的解剖学基础是，在房室特殊传导组织以外，还存在一些由普通工作心肌组成的肌束。连结心房与心室之间者，称为房室旁路通道（accessory atrioventricular pathways）或 Kent 束，Kent 束可位于房室环的任何部位。当病人出现预激的心电图表现、临床上有心动过速发作时，可称之为 Wolff-Parkinson-White 综合征（WPW 综合征）。

除 Kent 束以外，尚有三种较少见的旁路通道：①房-希斯束（atriohisian tracts）；②结室纤维（nodoventricular fibers）；③分支室纤维（fasciculoventricular fibers）（图 3-3-17）。这些解剖联系构成各自不尽相同的心电图表现。

【病因】 据大规模人群统计，预激综合征的发生率平均为 1.5%。预激综合征病人常

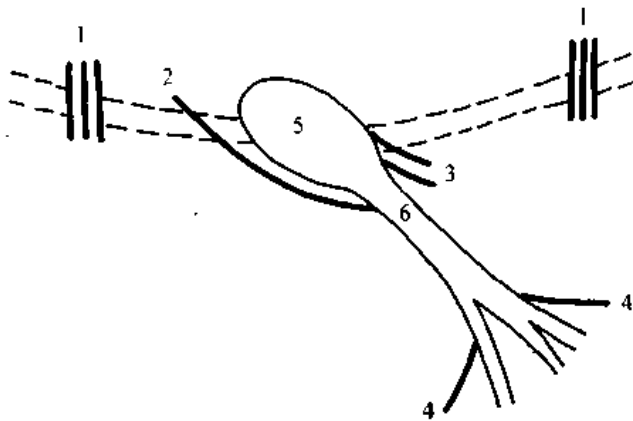


图 3-3-17 房室旁路通道示意图

1. Kent束; 2. 房-希斯束;
3. 结室纤维; 4. 分支室纤维;
5. 房室结; 6. 希斯束

无其他心脏异常征象。可发生于任何年龄,以男性居多。先天性心脏病与获得性心脏病,如先天性三尖瓣下移畸形、二尖瓣脱垂与心肌病等均可并发预激综合征。

【临床表现】 预激本身不会引起症状。具有预激心电图表现者,心动过速的发生率为1.8%,并随年龄增长而增加。其中,大约80%心动过速发作为房室折返性心动过速,15%~30%为心房颤动,5%为心房扑动。频率过于快速的心动过速(特别是心房颤动持续发作),可导致充血性心力衰竭、低血压甚至死亡。

竭、低血压甚至死亡。

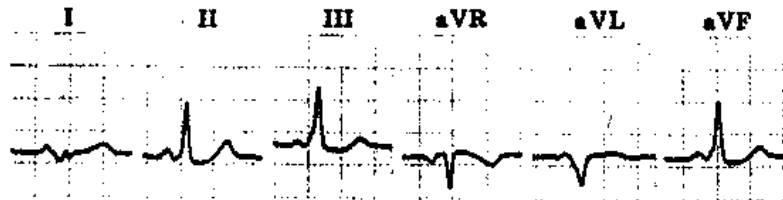
【心电图表现】 因房室旁路通道引起的典型预激表现为:①窦性心搏的PR间期短于0.12s;②某些导联之QRS波群超过0.12s,QRS波群起始部分粗钝(称delta波),终末部分正常;③ST-T波呈继发性改变,与QRS波群主波方向相反。根据胸导联QRS波群的形态,以往将预激综合征分成两型,A型QRS波群均向上,预激发生在左室或右室后底部;B型在V₁导联QRS波群向下,V₅、V₆导联向上,预激发生在右室前侧壁(图3-3-18)。

预激综合征发作房室折返性心动过速,最常见的类型是通过房室结前向传导,经旁路通道作逆向传导,即正向房室折返性心动过速,此型心电图表现与利用“隐匿性”房室通道逆行传导的房室折返性心动过速相同,QRS波群形态与时限正常(图3-3-19)。大约5%的病人,折返回路恰好相反:经旁路通道前向传导、房室结逆向传导,产生逆向房室折返性心动过速。因此,发生心动过速时,QRS波群增宽、畸形,此型极易与室性心动过速混淆,应小心加以鉴别。预激综合征病人亦可发生心房颤动与心房扑动,若冲动循旁路通道下传,由于其不应期短,会产生极快的心室率,甚至演变为心室颤动,发生低血压、晕厥与猝死(图3-3-20)。

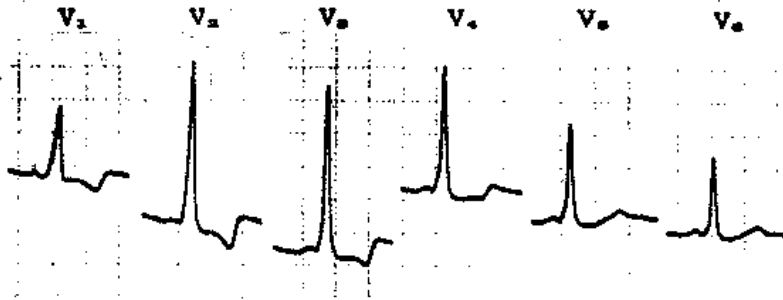
预激综合征病人接受心电生理检查的目的是:①协助确立诊断;②确定旁路通道位置与数目;③确定旁路通道在心动过速发作时,直接参与构成折返回路的一部分或仅为“旁观者”;④了解发作心房颤动或扑动时最高的心室率;⑤对药物、起搏、导管消融与外科手术等治疗效果作出评价。

【治疗】 预激综合征病人从无心动过速发作、或偶有发作但症状轻微者,无需给予治疗。如心动过速发作频繁伴有明显症状,应给予治疗。治疗方法包括药物、导管消融术、外科手术三种。

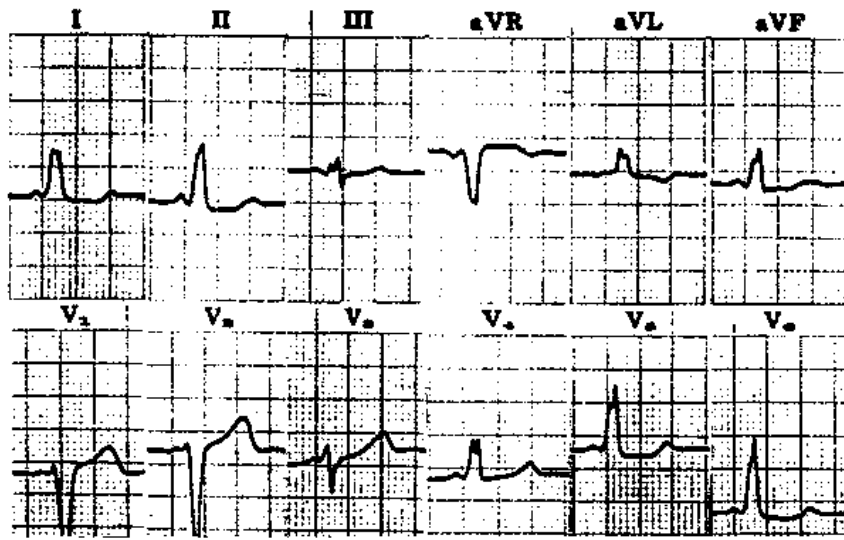
预激综合征病人发作正向房室折返性心动过速,可参照房室结折返性心动过速处理。如迷走神经刺激无效,首选药物为腺苷或维拉帕米静脉注射,无效时改用普萘洛尔。这些药物均选择性作用于房室结,使传导减慢、不应期延长,但对旁路通道的传导性无直接影响。



A



B



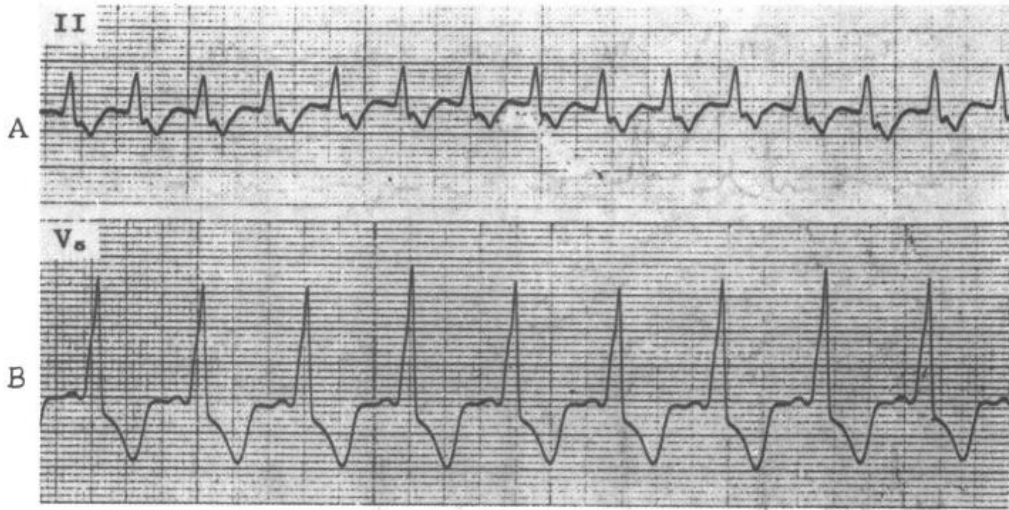


图 3-3-19 预激综合征合并房室折返性心动过速

- A. II 导联图中可见一系列快速、规则、形态和时限正常的 QRS 波群，频率 158 次/min，逆行 P 波位于 QRS 波群之后，RP 间期 0.12s
- B. 同一病者 V₆ 导联，心动过速终止回复窦性心律，PR 间期 0.10s，QRS 波群上升肢明显粗钝，并增宽至 0.11s，为预激综合征

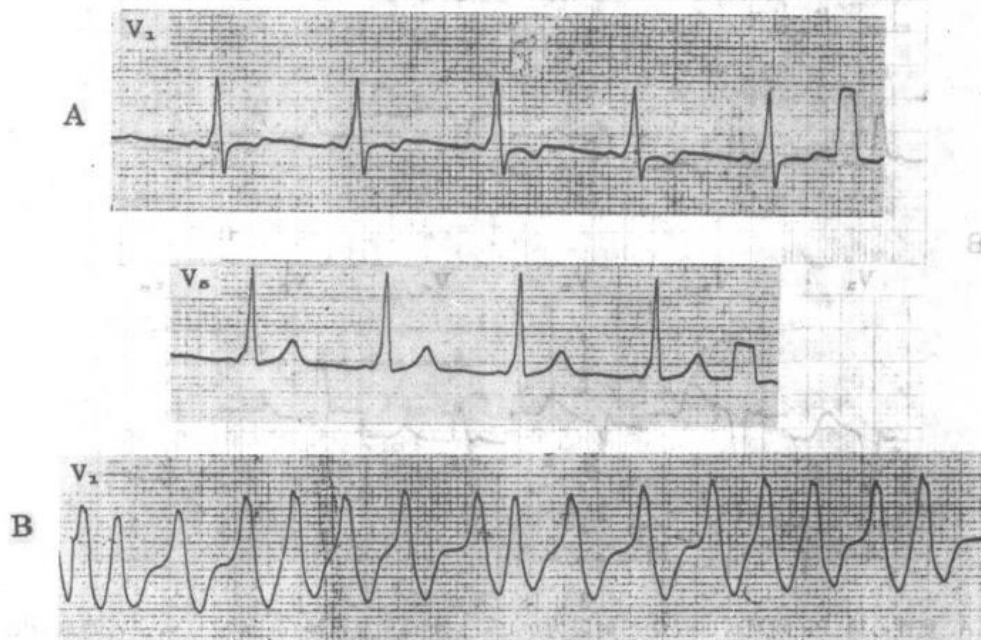


图 3-3-20 预激综合征合并心房颤动

- A. V₁、V₆ 导联窦性心律，PR 间期 0.10s，QRS 时限达 0.12s，其起始部可见明显 delta 波，为预激综合征
- B. 同一病人 V₁ 导联，图中 P 波消失，可见一系列快速、宽钝、极不规则的 QRS 波群，为心房颤动。平均心室率 180 次/min，最短 RR 间期 200ms

外科手术或经导管消融治疗预激综合征的适应证是：①心动过速发作频繁、药物未能加以充分控制者；②心房颤动或扑动经旁路通道快速传导，心室率极快者；③药物治疗无法显著减慢心动过速时的心室率者；④心电生理检查显示房颤发作时，旁路通道的前向传导不应期短于 250ms，药物治疗通常无效，亦应考虑手术或消融治疗。近年来射频消融治疗本病取得极大的成功，而且死亡率很低，提供了一个治愈心动过速的途径。射频消融治疗可考虑在较早期应用，并最终取代大多数药物治疗。

【预防】 为了有效预防心动过速的复发，应选用两种药物，同时抑制折返回路的前向与逆向传导，例如奎尼丁与普萘洛尔、或普鲁卡因胺与维拉帕米合用，可获得较好效果。此外，IC类药物和胺碘酮，能延长房室旁路通道与房室结两者的不应期，亦对预防心动过速有效。药物选择应根据临床经验，亦可应用经心电生理检查确定为有效的药物，从而保证最佳的预防复发效果。

第五节 心室性心律失常

室性早搏

室性早搏 (premature ventricular beats) 简称室早。是一种最常见的心律失常。

【病因】 正常人与各种心脏病均可发生室早。正常人发生室早的机会随年龄的增长而增加。心肌炎、缺血、缺氧、麻醉、手术和左室假腱索等均可使心肌受到机械、电、化学性刺激而发生室早。洋地黄、奎尼丁、三环抗抑郁药中毒发生严重心律失常之前常有室早出现。电解质紊乱、精神不安、过量烟、酒、咖啡亦能诱发室早。

室早常见于冠心病、心肌病、风湿性心脏病与二尖瓣脱垂病人。

【临床表现】 病人可感到心悸不适。当室早发作频繁或呈二联律，可导致心排血量减少。如病人已有左室功能减退，室早频繁发作可引起晕厥。室早发作持续时间过长，可引起心绞痛与低血压。

听诊时，室早后出现较长的停歇，室早之第二心音强度减弱，仅能听到第一心音。桡动脉搏动减弱或消失。颈静脉可见正常或巨大的a波。

【心电图检查】 心电图的特征如下：

(一) 提前发生的QRS波群，时限通常超过0.12s、宽阔畸形，ST段与T波的方向与QRS波群主波方向相反。

(二) 室早与其前面的窦性搏动之间期（称为配对间期）恒定。

(三) 室早很少能逆传心房，提前激动窦房结，故窦房结冲动发放未受干扰，室早后出现完全性代偿间歇，即包含室早在内的两个下传的窦性搏动之间期，等于两个窦性RR间期之和。如果室早刚好插入两个窦性搏动之间，不产生室早后停顿，称为间位性室早。

(四) 室早的类型 室早可孤立或规律出现。二联律是指每个窦性搏动后跟随一个室早；三联律是每两个正常搏动后出现一个室早；如此类推。连续发生两个室早称成对室早。连续三个或以上室早称室性心动过速。同一导联内，室早形态相同者，为单形性室早；形态不同者称多形或多源性室早（图3-3-21）。

(五) 室性并行心律 (ventricular parasystole) 心室的异位起搏点独立地规律发放冲动，并能防止窦房结冲动入侵。其心电图表现为：①配对间期不恒定，与室早的配对间期恒定不同；②长的两个异位搏动之间期，是最短的两个异位搏动间期的整倍数；③当主导心律的冲动下传与心室异位起搏点的冲动几乎同时抵达心室，可产生室性融合波，其形态介乎以上两种QRS波群形态之间（图3-3-22）。

【治疗】 首先应对病人室早的类型、症状及其原有心脏病变作全面的了解；然后，根据不同的临床状况确定是否应对室早治疗，采取何种治疗方法以及确定治疗的终点。

一、无器质性心脏病 室早不会增加此类病人发生心脏性死亡的危险性，如无明

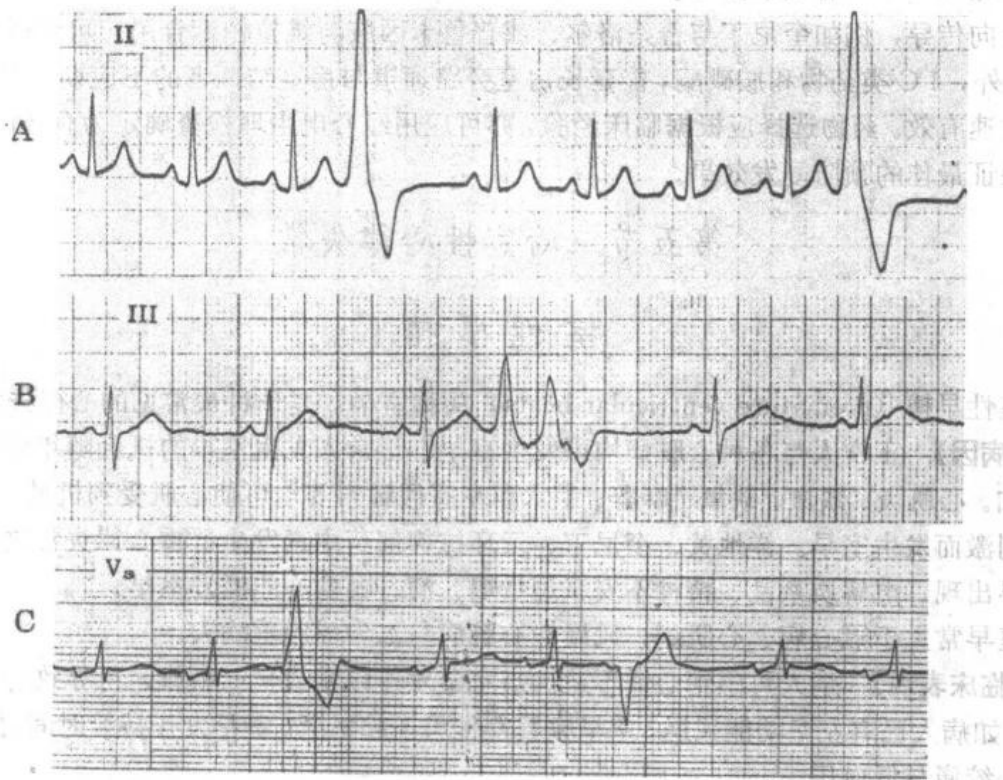


图 3-3-21 室性早搏

- A. II 导联第 4、9 个 QRS 波群提前发生，明显增宽畸形，其前无 P 波，其后有完全性代偿间歇
 B. III 导联第 3 个窦性搏动后连续提前发生两个宽阔畸形的 QRS 波群，其前无 P 波，第 2 个畸形 QRS 波群的 ST 段可见窦性 P 波
 C. V₁ 导联第 3、6 个 QRS 波群提前发生，增宽畸形，形态各异，配对间期不等，为多源性室性早搏

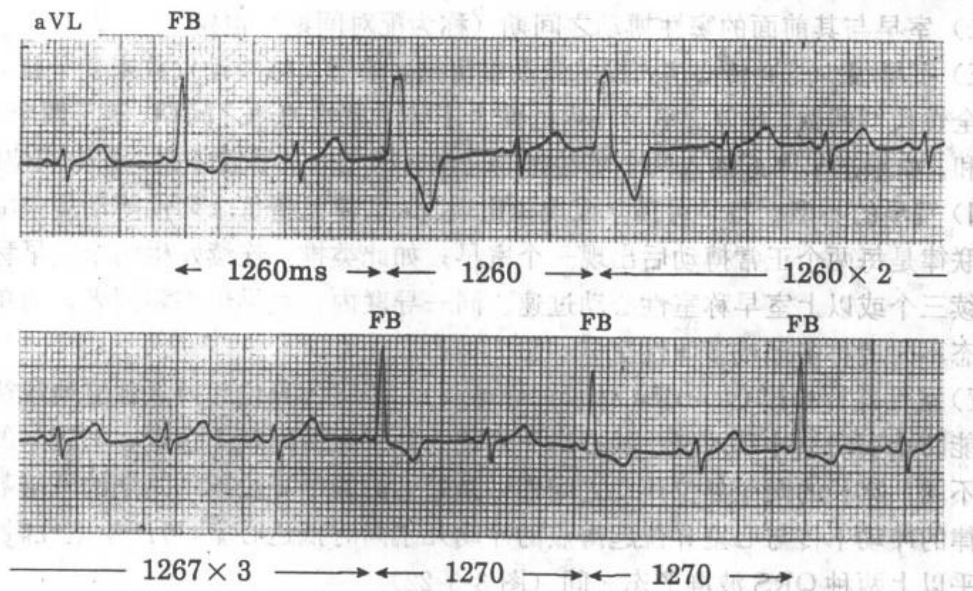


图 3-3-22 室性并行心律

- aVL 导联连续记录，第 2、4、6 个搏动为室性并行心律，频率平均为 47 次/min。
 第 2、13、15、17 个搏动为室性融合波

症状，不必使用药物治疗。如病人症状明显，治疗应以消除症状为目的。减轻病人顾虑与不安，避免诱发因素，如吸烟、咖啡、应激等。药物宜选用 β 阻滞剂或美西律，尽量避免应用IC、Ⅲ类抗心律失常药物。

二尖瓣脱垂病人发生室早，仍遵循上述处理原则。如病人合并二尖瓣返流及心电图异常表现，发生室早时有较高的危险性，应首先给予 β 阻滞剂，无效时始改用I类药物。

二、急性心肌缺血 在急性心肌梗塞发病的头24小时内，病人有很高的原发性室颤动的发生率。过去认为，急性心肌梗塞发生室早是出现致命性室性心律失常的先兆，特别是在出现以下情况时：频发性室早（超过5次/min）；多源（形）性室早；成对或连续出现的室早；室早落在前一个心搏的T波上（R-on-T）（图3-3-23）。因而主张，所有病人都应预防性应用抗心律失常药物，首选药物为静注利多卡因（50~100mg，并持续滴注每分钟2~4mg）。无效时改用静注普鲁卡因胺（速度为每5分钟100mg，总量500~750mg），并继续静脉滴注（每分钟2~6mg）。

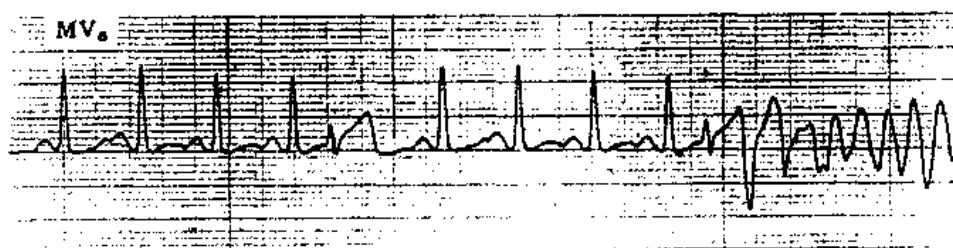


图3-3-23 R-on-T现象及多形性室性心动过速
监护导联第5、10个QRS波群为室性早搏，偶联间期仅0.24s，落在前一窦性搏动的T波上（R-on-T现象）。第2个室性早搏引发多形性室性心动过速，QRS波群宽窄畸形，形态不一致，频率达375次/min

近年研究发现，半数发生室颤动的急性心肌梗塞病人，事先并无室早出现；相反地，半数发生室早的病人，以后亦未出现室颤动。自从应用电复律成功治疗原发性室颤动后，预防性应用利多卡因并未能进一步降低急性心肌梗塞的住院病死率。因此，对于利多卡因预防性应用应作个体化考虑，仅对早期出现以上类型室早的病例始予使用。当病人合并心力衰竭、低血压时，应减少利多卡因的剂量。

室早发生于其他急性暂时性心肌缺血状态，如变异型心绞痛、溶栓治疗、经皮穿刺腔内冠状动脉成形术后的再灌注性心律失常，可应用静脉注射利多卡因或普鲁卡因胺。急性肺水肿或严重心力衰竭并发室早，治疗应针对改善血流动力学障碍。

三、慢性心脏病变 心肌梗塞后或心肌病病人并发室早，有较高的心脏性猝死发生率，特别当同时存在左室射血分数明显减少，心脏性猝死的危险性将大大增加。研究表明，应用某些抗心律失常药物治疗心肌梗塞后室早，猝死与心血管总死亡率反而显著增加。原因是这些抗心律失常药物本身具有致心律失常作用。因此，应当避免应用I类药物治疗心肌梗塞后室早。 β 阻滞剂虽然对室早的疗效不显著，但能降低心肌梗塞后猝死发生率。胺碘酮对抑制室早很有效，但应注意可能发生扭转型室性心动过速。

室性心动过速

室性心动过速（ventricular tachycardia）简称室速。

【病因】 室速常发生于各种器质性心脏病患者。最常见为冠心病，特别是曾患心肌

梗塞病人。其次是扩张型与肥厚型心肌病、二尖瓣脱垂、心瓣膜病等。其他病因包括代谢障碍、药物中毒、QT 间期延长综合征等。偶尔室速亦可发生在无器质性心脏病者。

【临床表现】 室速的临床症状轻重，因发作时心室率、心动过速持续时间、原有心脏病变而各有不同。非持续性室速（发作持续时间短于 30s，能自行终止）的病人通常无症状（图 3-3-24）。持续性室速（发作持续时间超过 30s，需药物或电复律始能终止）则常伴随明显血流动力学障碍与心肌缺血。临床症状包括低血压、少尿、晕厥、气促、心绞痛等。

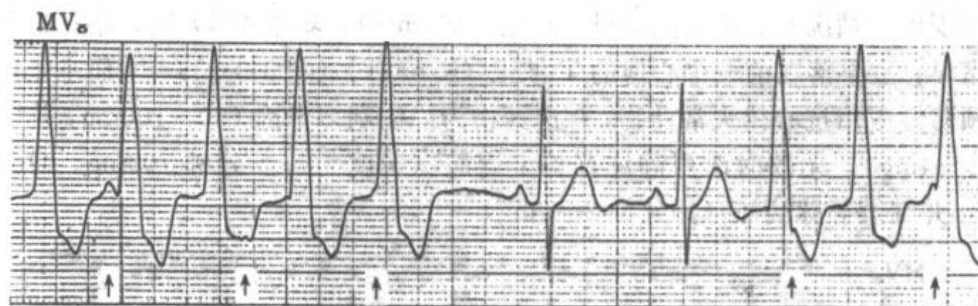


图 3-3-24 非持续性室性心动过速

监护导联图中可见一串快速、明显增宽畸形的 QRS 波群，频率 118 次/min，RR 间期轻微不规则，可见房室分离（箭头所指为窦性 P 波）。第 8~10 个连续发生的心室波群持续时间 < 30s。第 6、7 个 QRS 波群为窦性搏动

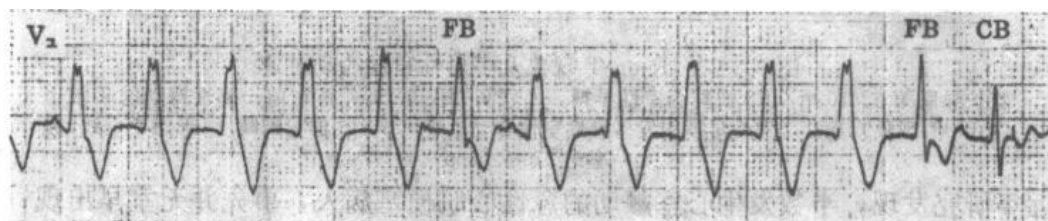


图 3-3-25 室性心动过速

V₁ 导联图中可见一系列快速、增宽变形的心室波群，时限 0.12s，频率 136 次/min，RR 间期略不规则，其间有独立的窦性 P 波活动。第 13 个 QRS 波群形态和时限正常，略为提前发生，其前有窦性 P 波，PR 间期 0.22s，为心室夺获（CB）。第 6、12 个 QRS 波群为室性融合波（FB）

听诊心律轻度不规则，第一二心音分裂，收缩期血压可随心搏变化。如发生完全性房室分离，第一心音强度经常变化，颈静脉间歇出现巨大 a 波。当心室搏动逆传并持续夺获心房，心房与心室几乎同时发生收缩，颈静脉呈现规律而巨大的 a 波。

【心电图检查】 室速的心电图特征为：① 3 个或以上的室性早搏连续出现；② QRS 波群形态畸形，时限超过 0.12s；ST-T 波方向与 QRS 波群主波方向相反；③ 心室率通常为 100~250 次/min；心律规则，但亦可稍不规则；④ 心房独立活动与 QRS 波群无固定关系，形成房室分离；偶尔，个别或所有心室激动逆传，夺获心房；⑤ 通常发作突然开始；⑥ 心室夺获与室性融合波，室速发作时少数室上性冲动可下传心室，产生心室夺获。表现为 P 波之后，提前发生一次正常的 QRS 波群。室性融合波的 QRS 波群形态介于窦性与异位心室搏动之间，其意义为部分夺获心室。心室夺获与室性融合波的存在是确立室性心动过速诊断的最重要依据。按室速发作时 QRS 波群的形态，可将室速区分为单形性室速（形态恒定不变）和多形性室速（形态多变）。QRS 波群方向呈交替变换者称双向性室速（图 3-3-25）。

室性心动过速与室上性心动过速伴有室内差异性传导的心电图表现十分酷似，两者

的临床意义与处理截然不同，因此应注意鉴别。

下列心电图表现支持室上性心动过速伴有室内差异性传导的诊断：①每次心动过速均由期前发生的P波开始；②QRS波群至逆传P波的间期（RP间期） $\leq 0.10s$ ；③心动过速的QRS波群形态，与心率大致相等的室上性冲动下传的QRS波群的形态相同；④P波与QRS波群相关，通常呈1:1房室比率，亦可出现2:1或文氏型房室阻滞；⑤刺激迷走神经可减慢或终止心动过速；⑥右束支传导阻滞图形较常见， V_1 导联呈RSR'（三相波）；⑦长-短周期序列（即在长RR间期后跟随短RR间期）后常易发生室内差异性传导。此外，心动过速在未应用药物治疗前，QRS时限超过 $0.20s$ ，心律明显不规则，心率超过 200 次/min，应怀疑为预激综合征合并心房颤动。

下列心电图表现提示为室性心动过速：①室性融合波；②心室夺获；③房室分离，当心室搏动逆传心房，P波与QRS波群相关，房室分离消失，可出现1:1室房传导或2:1室房传导阻滞；④QRS波群电轴左偏，时限超过 $0.14s$ ；⑤QRS波群形态，当表现为右束支传导阻滞时，具有以下特征： V_1 导联呈单相或双相波（ $R > R'$ ）； V_6 导联呈rS或QS；当呈左束支传导阻滞时：电轴右偏， $Sv_1 > Sv_6$ ； $Rv_1 > 0.04s$ ； V_6 导联呈qR或QS；⑥全部胸导联QRS波群主波方向呈同向性：即全部向上或向下。

【心电生理检查】 心电生理检查对确立室速的诊断有重要价值。若能在心动过速发作时记录到希斯束电位（H），通过分析希斯束电位开始至心室电位（V）开始的间期（HV间期），有助于室上速与室速的鉴别。室上速的HV间期应等于或大于窦性心律时的HV间期，室速的HV间期小于窦性HV间期或为负值（因心室冲动通过希斯束-浦肯野系统逆传）。由于导管位置不当或希斯束电位被心室电位掩盖，通常希斯束电位较难被记录到。心动过速发作期间，施行心房超速起搏，如能使QRS波群形态及HV间期恢复正常，亦有助室速的诊断。

应用程序电刺激技术，大约在95%的持续性单形性室速病人诱发出与临床相同的室速。冠心病者的室速与持续性室速较非冠心病的室速、非持续性室速更易被诱发。程序电刺激或快速起搏可终止75%的持续性单形性室速发作，其余25%的室速发作则需直流电转复。由于电刺激技术能复制与终止持续性单形性室速，可用作选择与评价抗心律失常药物与电消融治疗的效果。

【处理】 首要的问题是决定应对哪些病人给予治疗。除了 β 阻滞剂以外，目前尚未能证实其他抗心律失常药物能降低心脏性猝死的发生率。况且，抗心律失常药物本身亦会导致或加重原有的心律失常。因此，对于室速的治疗，一般遵循的原则是：无器质性心脏病者发生非持续性室速，如无症状及晕厥发作，无需进行治疗；持续性室速发作，无论有无器质性心脏病，均应给予治疗；有器质性心脏病的非持续性室速亦应考虑治疗。

一、终止室速发作 室速病人如无显著的血流动力学障碍，首先给予静脉注射利多卡因或普鲁卡因胺，同时静脉持续滴注。奎尼丁静脉注射会引起低血压，应避免使用。静脉注射普罗帕酮亦十分有效。其他药物治疗无效时，可选用胺碘酮静脉注射或改用直流电复律。如病人已发生低血压、休克、心绞痛、充血性心力衰竭或脑血流灌注不足的症状，应迅速施行直流电复律。洋地黄中毒引起的室速，不宜应用电复律，应给予药物治疗。

复发性室速病人，如病情稳定，可经静脉插入电极导管至右室，应用超速起搏终止心动过速，但有时会招致心率加快，令室速恶化，发展为心室扑动与颤动。

二、预防复发 应努力寻找及治疗诱发与维持室速的各种可逆性病变，例如缺血、低血压与低血钾等。治疗充血性心力衰竭有助减少室速发作次数。窦性心动过缓或房室阻滞时，心室率过于缓慢，有利于室性心律失常发生，可给予阿托品治疗，或应用人工心脏起搏。

在药物预防效果大抵相同的情况下，临床选择常取决于药物自身的潜在毒副反应。例如，长期应用普鲁卡因胺会引起药物性红斑狼疮；已有左室功能不全者，避免应用氟卡尼与丙吡胺；心肌梗塞后病人不宜应用氟卡尼、恩卡尼和莫雷西嗪 (moricizine)。QT 间期延长的病人优先选用 IB 类药如美西律。普罗帕酮疗效确实、副作用较少，可优先选用。胺碘酮亦十分有效，但长期应用可能发生严重的不良反应。 β 阻滞剂能降低心肌梗塞后猝死发生率，其作用可能主要通过改善心肌缺血实现。维拉帕米对大多数室速的预防无效，但可应用于“维拉帕米敏感性室速”病人，此类病人通常无器质性心脏病基础，QRS 波群呈右束支传导阻滞伴有电轴左偏。

单一药物治疗无效时，可选用作用机制不同的药物联合应用，各自用量均可减少。不应使用单一药物大剂量治疗，以免增加药物的不良反应。药物组合方式可依据临床经验选定。心电生理检查的药物试验亦为临床提供选药指引。

抗心律失常药物亦可与埋藏式心室或心房起搏装置合用，治疗复发性室性心动过速。埋藏式心脏自动转律除颤器、外科手术、导管消融术等亦已开始应用于治疗个别选择性病例。某些冠心病合并室速的病人，冠脉旁路移植手术亦可能有效。

【特殊类型的室性心动过速】

一、加速性室性自主节律 (accelerated idioventricular rhythm)，亦称缓慢型室速，其发生机制与自律性增加有关。心电图表现为连续 3 个或以上发生的、起源于心室的 QRS 波群，心率通常为 60~110 次/min (图 3-3-26)。心动过速的开始与终止呈渐进性，跟随于一个室性早搏之后，或当心室起搏点加速至超过窦性频率时发生。由于心室与窦房结两个起搏点轮流控制心室节律，融合波常出现于心律失常的开始与终止。心室夺获亦很常见。

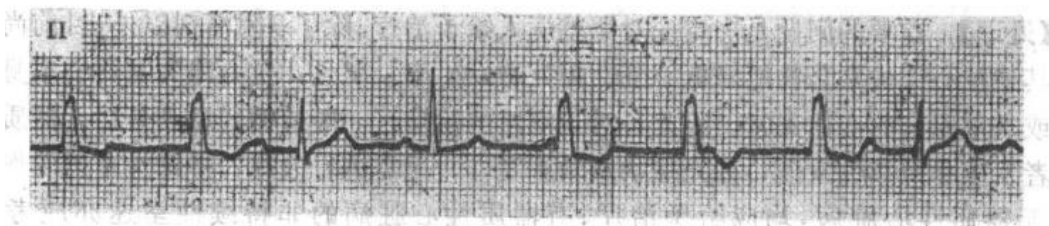


图 3-3-26 加速性室性自主节律

I 导联窦性心律 71 次/min。第 5、6、7 QRS 波群明显畸形增宽 (0.11s)，频率为 81 次/min，为短阵加速性室性自主节律发作。第 1、2 个 QRS 波群为不同次发作的始末。第 4 QRS 波群为室性融合波

本型室速通常发生于心脏病患者，特别是急性心肌梗塞再灌注期间、心脏手术、心肌病、风湿热与洋地黄中毒。发作短暂或呈间歇性。病人一般无症状，亦不影响预后。通常无需治疗。但出现下列情况时应考虑给予治疗：由于房室分离扰乱房室收缩顺序，导致血流动力学障碍；同时存在另一种更快速的室速；心动过速的第一个室早发生很早，落

在前面心搏 T 波的易损伤期；心室率过快引起症状；发生心室颤动等。治疗可参照上述室速的处理方法。在大多数情况下，应用阿托品提高窦性频率或作心房起搏便可消除加速性室性自主节律。

二、尖端扭转型 尖端扭转 (torsades de pointes) 是多形性室性心动过速的一个特殊类型，因发作时 QRS 波群的振幅与波峰呈周期性改变，宛如围绕着等电线连续扭转而得名。频率 200~250 次/min。其他特征包括，QT 间期通常超过 0.5s，U 波显著。当室早发生在舒张晚期，落在其前面延长的 T 波的终末部，可以诱发室速。此外，在长-短周期序列之后亦易引发尖端扭转。当发作临近终止时，QRS 波群逐渐增宽、振幅增高、亦越发有别于开始时的形态，最后发作终止，恢复至基础心律，或出现短暂的心室停顿，或再引起另一次发作 (图 3-3-27)。尖端扭转亦可进展为心室颤动和猝死。临床上，无 QT 间期延长的多形性室速亦有类似尖端扭转的形态变化，但并非真正的尖端扭转，两者的治疗原则完全不同。

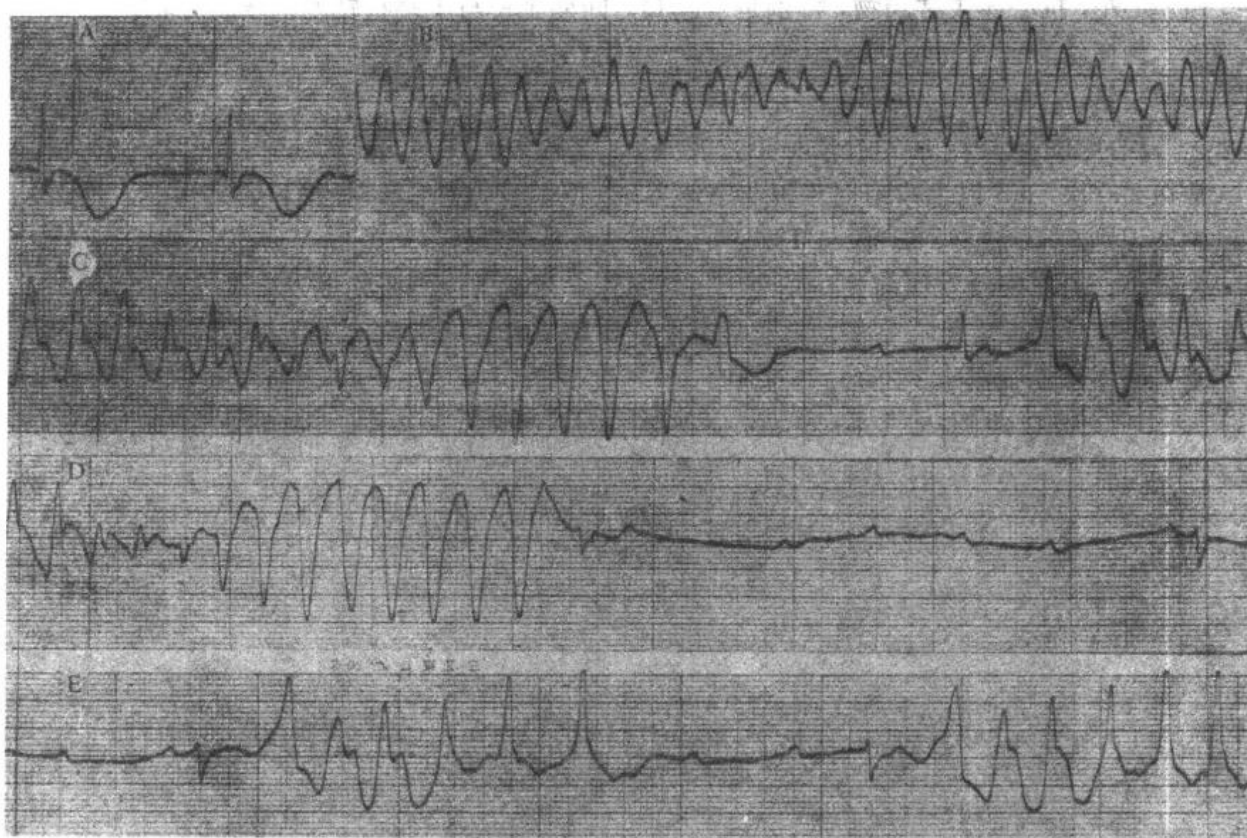


图 3-3-27 尖端扭转型室性心动过速

病人有低血钾 (2.6mmol/L) 和由于完全性房室传导阻滞引起心动过缓。A. 基本搏动的 QT 间期延长 (0.76s)，速率 45 次/min。B. 室性心动过速发作时，QRS 波群的外形和振幅呈连续的和进行性改变。C. QRS 波群的波峰连续在等电基线的一侧出现，然后在另一侧，呈典型的扭转状。D. 心动过速终止伴有—段时间 (4.44s) 的心室停顿。E. 室性早搏发生在舒张晚期，诱发连续的室性心动过速发作

本型室速的病因可为先天性、电解质紊乱 (如低钾血症、低镁血症等)、应用 IA 或某些 IC 类药物、吩噻嗪和三环类抗抑郁药、颅内病变、心动过缓 (特别是第三度房室传

导阻滞)等。

应努力寻找和消除导致QT间期延长的病变和停用有关药物。IB类抗心律失常药与静脉注射镁盐(硫酸镁2g,稀释至40ml缓慢静注,然后8mg/min静脉滴注)可予试用。IA类、IC类以及III类药物能使QT间期更加延长,故不应使用。临时性心室或心房起搏提高基础心率,可用于治疗和预防发作,起搏前可先试用异丙肾上腺素或阿托品。先天性长QT间期综合征治疗应选用 β 阻滞剂、苯妥英,亦可施行心房、心室起搏治疗。药物治疗无效者,可考虑作颈胸交感神经切断术。

对于QRS波群酷似尖端扭转,但QT间期正常的多形性室速,可按单形性室速处理,给予常规的抗心律失常药物治疗。以应用足量奎尼丁类药物最为有效。如QT间期达正常上限,难于准确决定的病例,宜选用起搏治疗。

心室扑动与心室颤动

心室扑动与颤动(ventricular flutter and ventricular fibrillation)常见于缺血性心脏病。此外,抗心律失常药物,特别是引起QT间期延长与尖端扭转的药物,严重缺氧、缺血、预激综合征合并快速心室率的房颤、电击伤等亦可引起。心室扑动与颤动为致命性心律失常。

【心电图检查】心室扑动呈正弦波图型,波幅大而规则,频率150~300次/min(通常在200次/min以上),有时难以与室速鉴别。心室颤动的波形、振幅与频率均极不规则,无法识别QRS波群、ST段与T波。心室颤动波振幅细小($<0.2\text{mV}$),预示病人存活机会微小。心室颤动发作前往往先经历短暂室速,后者常由舒张晚期发生的室早引发。急性心肌梗塞的原发性心室颤动,通常由于舒张早期的室早落在T波上触发室速,然后演变为心室颤动(图3-3-28)。

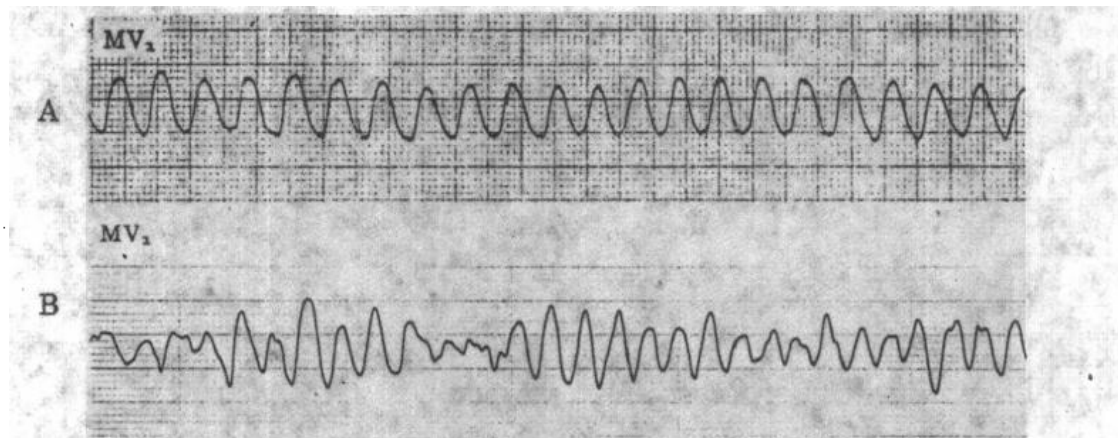


图3-3-28 心室扑动与心室颤动

- A. 监护导联呈连续的波动,形态似正弦波,频率230次/min,无法分辨QRS波群、ST段及T波
B. 监护导联呈形态、振幅各异的不规则波动,频率约为310次/min,QRS-T波群消失

【临床表现】临床症状包括意识丧失、抽搐、呼吸停顿甚至死亡。听诊心音消失、脉搏触不到、血压亦无法测到。

伴随急性心肌梗塞发生的原发性心室颤动,预后较佳,复发率与猝死率均很低。相反,不伴随急性心肌梗塞发生的心室颤动,一年内复发率高达20%~30%。

心室扑动与颤动的治疗参阅本篇第四章“心脏骤停和心脏性猝死”。

第六节 心脏传导阻滞

冲动在心脏传导系统的任何部位传导时均可发生阻滞。如发生在窦房结与心房之间，称窦房阻滞。在心房与心室之间，称房室传导阻滞。位于心房内，称房内阻滞。位于心室内，称室内传导阻滞。

按照传导阻滞的严重程度，通常可将其分成三度。第一度传导阻滞时传导时间延长，所有冲动仍能传导。第二度传导阻滞分为两型：莫氏 (Mobitz) I 型和 II 型。I 型阻滞表现为传导时间进行性延长，直至一次冲动不能传导；II 型阻滞表现为间歇出现的传导阻滞，所有传导冲动的传导时间恒定不变。第三度又称完全性传导阻滞，此时，全部冲动均不能被传导。

窦房阻滞已在本章第二节内叙述。此处不再赘述。

房室传导阻滞

房室传导阻滞 (atrioventricular block) 是指房室交界区脱离了生理不应期后，心房冲动传导延迟或不能传导至心室。房室传导阻滞可以发生在房室结、希斯束以及束支等不同的部位。

【病因】 正常人或运动员可发生文氏型房室阻滞，与迷走神经张力增高有关。其他导致房室传导阻滞的病变有：急性心肌梗塞、冠状动脉痉挛、病毒性心肌炎、心内膜炎、心肌病、急性风湿热、钙化性主动脉瓣狭窄、心脏肿瘤 (特别是心间皮瘤)、先天性心脏病、高血压病、心脏手术、电解质紊乱、药物中毒、Lyme 病 (螺旋体感染、可致心肌炎)、Chagas 病 (原虫感染、可致心肌炎)、粘液性水肿等。Lev 病 (心脏纤维支架的钙化与硬化) 与 Lenegre 病 (传导系统本身的原发性硬化变性疾病) 可能是成人孤立性慢性心脏传导阻滞最常见的病因。

【临床表现】 第一度房室传导阻滞病人通常无症状。第二度房室阻滞可引起心悸与心搏脱漏。第三度房室阻滞的症状取决于心室率的快慢与伴随病变。症状包括疲倦、乏力、晕眩、晕厥、心绞痛、心力衰竭等。如合并室性心律失常，病人可感到心悸不适。当第一二度房室传导阻滞突然进展为完全性房室传导阻滞，因心室率过慢导致脑缺血，病人可出现暂时性意识丧失，甚至抽搐，称为 Adams-Stokes 综合征，严重者可致猝死。

第一度房室传导阻滞听诊时，因 PR 间期延长，第一心音强度减弱。第二度 I 型房室传导阻滞时，第一心音强度逐渐减弱并有心搏脱漏。第二度 II 型房室传导阻滞亦有间歇性心搏脱漏，但第一心音强度恒定。

第三度房室传导阻滞的第一心音强度经常变动。第二心音可呈正常或反常分裂。间或出现心房音及听到响亮、清晰的第一心音 (大炮音)。如心房与心室收缩同时发生，颈静脉出现巨大的 a 波。

【心电图表现】

一、**第一度房室传导阻滞** 每个心房冲动都能传导至心室，但 PR 间期超过 0.20s (图 3-3-29)。房室传导系统的任何部位发生传导缓慢，均可导致 PR 间期延长。QRS 波群形态与时间均正常者，房室传导延缓部位几乎都位于房室结，极少数在希斯束本身；QRS 波群呈现束支传导阻滞图型者，传导延缓可能位于房室结和 (或) 希斯束-浦肯野系统。希斯束电图记录可协助确定部位。如传导延缓发生在房室结，AH 间期延长；位于希

斯束-浦肯野系统，HV 间期延长。传导延缓亦可能同时在两处发生。偶尔房内传导延缓亦可产生 PR 间期延长。

二、**第二度房室传导阻滞** 通常将第二度房室传导阻滞分为 I 型和 II 型（图 3-3-30）。I 型又称文氏阻滞（Wenckebach block）。

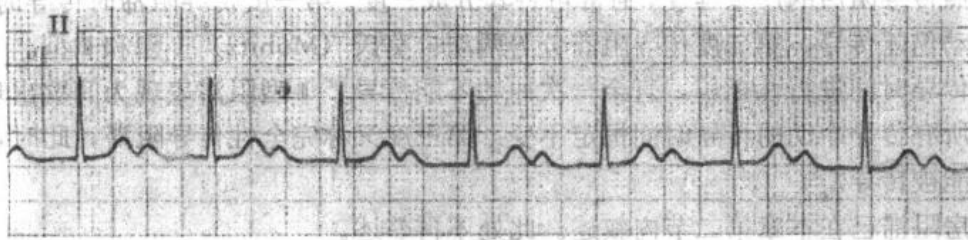


图 3-3-29 第一度房室传导阻滞
I 导联每个 P 波后均跟随 QRS 波群，PR 间期为 0.39s

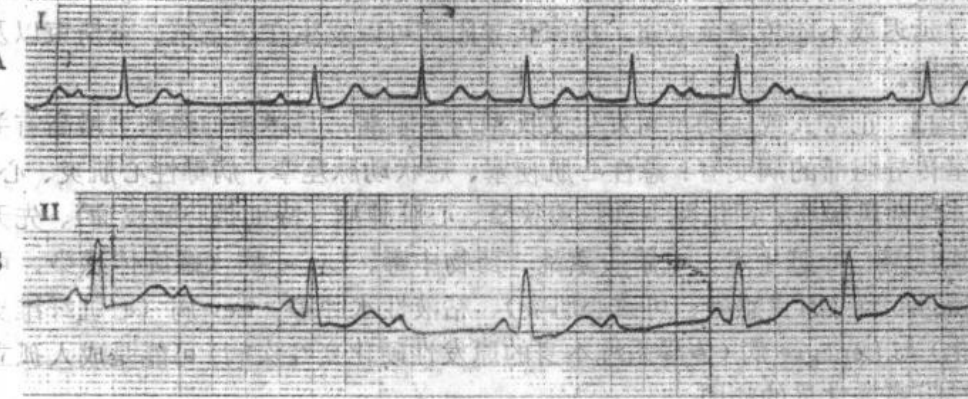


图 3-3-30 第二度房室传导阻滞
A. I 导联 P 波规律出现，由左起第 3 个 P 波开始，PR 间期逐渐延长，直至第 8 个 P 波后脱漏一个 QRS 波群，出现长间歇，形成 6：5 房室传导，为第二度 I 型房室阻滞
B. 另一病人 I 导联，P 波规律出现，P 波与 QRS 波群数目之比为 2：1~3：2，下传的 PR 间期为 0.14s，且恒定不变，QRS 时限 0.12s，为第二度 II 型房室阻滞

(一) **第二度 I 型房室传导阻滞** 这是最常见的第二度房室传导阻滞类型。表现为：①PR 间期进行性延长、直至一个 P 波受阻不能下传心室；②相邻 RR 间期呈进行性缩短，直至一个 P 波不能下传心室；③包含受阻 P 波在内的 RR 间期小于正常窦性 PP 间期的两倍。最常见的房室传导比率为 3：2 或 5：4。此型阻滞可发生在心脏任何部位。在大多数情况下，可根据体表心电图作出判断。QRS 波群正常者，阻滞几乎均位于房室结，极少数可位于希斯束内。如呈束支传导阻滞图形，阻滞在房室结或希斯束-浦肯野系统。

设法使心房率加速，或按摩颈动脉窦提高迷走神经张力，可使第一度房室传导阻滞进展为第二度 I 型房室阻滞。相反，通过减慢窦房结频率，可使第二度 I 型阻滞恢复第一度房室阻滞。第二度 I 型房室阻滞虽然可能发展为第三度房室阻滞，但并不常见。

(二) **第二度 II 型房室传导阻滞** 心房冲动传导突然阻滞，但 PR 间期恒定不变。下传搏动的 PR 间期正常或延长。当 QRS 波群增宽，形态异常时，阻滞位于希斯束-浦肯野系统。若 QRS 波群正常，阻滞可能位于希斯束内。

2：1 房室阻滞可属 I 型或 II 型房室阻滞。QRS 波群正常者，可能为 I 型；若同时记

录到3:2阻滞,第二个心动周期之PR间期延长者,便可确诊为I型阻滞。当QRS波群呈束支传导阻滞图形,应作心电生理检查,始能确定阻滞部位。

三、第三度(完全性)房室传导阻滞 全部心房冲动均不能传导至心室。其特征为:①心房与心室活动各自独立、互不相关;②心房率快于心室率,心房冲动来自窦房结或心房异位节律(房性心动过速、扑动或颤动);③心室起搏点通常在阻滞部位稍下方。如位于希斯束及其近邻,心室率约40~60次/min, QRS波群正常,心律亦较稳定;如位于室内传导系统的远端,心室率可低至40次/min以下, QRS波群增宽,心室律亦常不稳定(图3-3-31)。心电生理检查如能记录到希斯束电位,有助于确定阻滞部位,如阻滞发生在房室结,心房电位后无希斯束电位,但每一个心室电位前均有一个希斯束电位。如阻滞位于希斯束远端,每一个心房电位后均有希斯束电位,心室电位前则无希斯束电位。

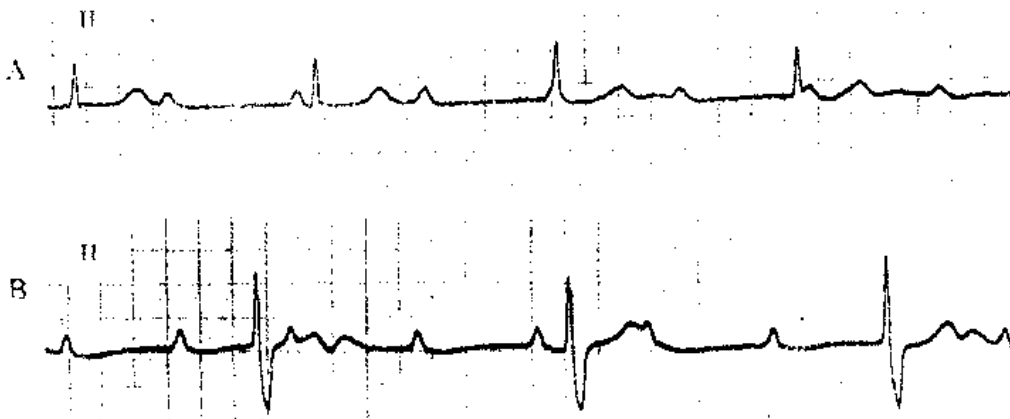


图3-3-31 第三度(完全性)房室传导阻滞

- A. I导联窦性P波规则,频率79次/min。QRS波群正常,节律规则,频率42次/min。P波与QRS波群互不相关。QRS波群形态和时限正常,提示起搏点在希斯束分叉以上
- B. 另一病人I导联。窦性P波节律轻度不规则,平均频率86次/min。QRS波群缓慢而规则,频率32次/min。P波与QRS波群无相关性,QRS波群增宽畸形,时限0.12s,提示起搏点在希斯束分叉以下

【治疗】 应针对不同的病因进行治疗。第一度房室传导阻滞与第二度I型房室传导阻滞心室率不过慢者,无需进行治疗。第二度I型与第三度房室传导阻滞如心室率过慢,伴有血流动力学障碍,甚至有Adams-Stokes综合征发作者,应给予适当治疗。

阿托品(0.5~2.0mg,静脉注射)可提高房室阻滞的心率,适用于阻滞位于房室结的病人。异丙肾上腺素(1~4 μ g/min静脉滴注)可用于任何部位的房室传导阻滞,但应用于急性心肌梗塞时应十分慎重,因为可能导致严重室性心律失常。以上药物使用超过数天,往往发生严重的不良反应。因此,对于症状明显、心室率缓慢者,应及早给予临时性或永久性心脏起搏治疗(参见第五章)。

室内传导阻滞

室内传导阻滞(intraventricular block)是指希斯束分叉以下部位的传导阻滞。室内传导系统由三个部分组成:右束支、左前分支和左后分支,室内传导系统的病变可波及单支、双支或三支。

右束支传导阻滞较为常见。大面积肺梗塞、急性心肌梗塞后可出现暂时性右束支传

导阻滞。永久性病变常发生于风湿性心脏病、高血压性心脏病、冠心病、心肌病与先天性心脏病。此外，正常人亦可发生右束支传导阻滞。

左束支传导阻滞常发生于充血性心力衰竭、急性心肌梗塞、急性感染、奎尼丁与普鲁卡因胺中毒、高血压病、风湿性心脏病、冠心病与梅毒性心脏病。左前分支阻滞较为常见，左后分支阻滞则较为少见。

单支、双支阻滞通常无临床症状。间可听到第一二心音分裂。完全性三分支阻滞的临床表现与完全性房室传导阻滞相同。

【心电图检查】

一、右束支传导阻滞 (right bundle branch block) QRS 时限达 0.12s 或以上。V₁ 导联呈 rsR'，R' 波粗钝。V₅、V₆ 导联呈 qRS，S 波宽阔。T 波与 QRS 主波方向相反 (图 3-3-32)。不完全性右束支传导阻滞的图形与上述相似，但 QRS 时限小于 0.12s。

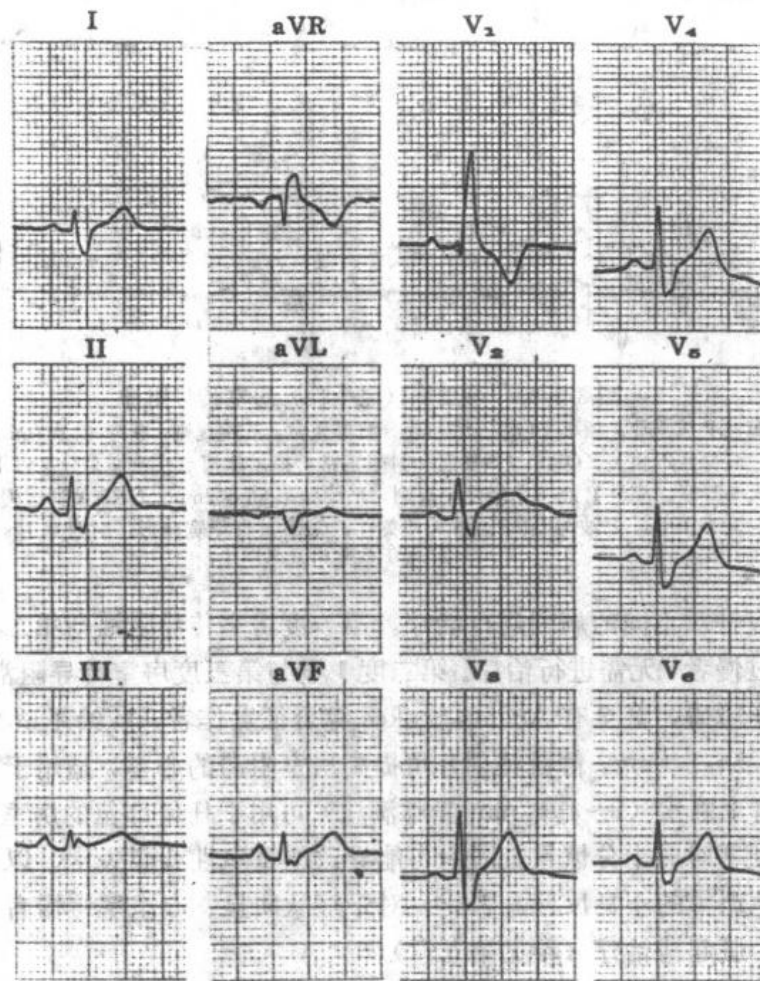


图 3-3-32 完全性右束支传导阻滞
窦性心律，PR 间期 0.16s，QRS 时限为 0.14s。V₁ 导联呈 rsR' 型，
I、II、V₅、V₆ 导联 S 波增宽粗钝，aVR 导联 R 波宽钝

二、左束支传导阻滞 (left bundle branch block) QRS 时限达 0.12s 或以上。V₅、V₆ 导联 R 波宽大，顶部有切迹或粗钝，其前方无 q 波。V₁、V₂ 导联呈宽阔的 QS 波或 rS

波型。T波与QRS主波方向相反（图3-3-33）。不完全性左束支传导阻滞图形与上述相似，但QRS时限小于0.12s。

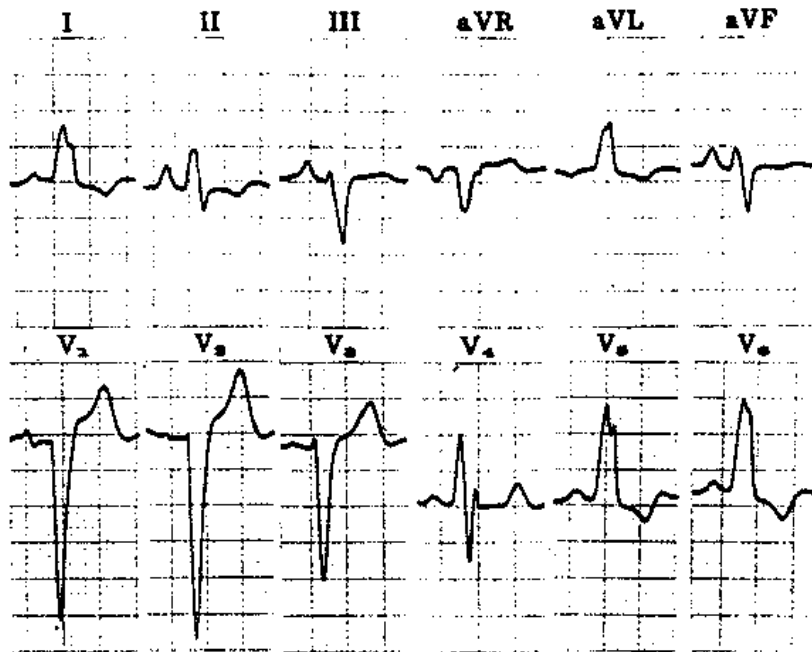


图 3-3-33 完全性左束支传导阻滞

窦性心律。PR 间期 0.16s，QRS 时限为 0.14s。V₅、V₆、I、aVL 导联 R 波宽阔，顶部粗钝或有切迹，无 q 波及 S 波。V₁ 导联呈 QS 型

三、左前分支阻滞 (left anterior fascicular block) 额面平均 QRS 电轴左偏达 -45° $\sim -90^{\circ}$ 。I、aVL 导联呈 qR 波，II、III、aVF 导联呈 rS 图形，QRS 时限小于 0.12s (图 3-3-34)。

四、左后分支阻滞 (left posterior fascicular block) 额面平均 QRS 电轴右偏达 $+90^{\circ} \sim +120^{\circ}$ (或 $+80^{\circ} \sim +140^{\circ}$)。I 导联呈 rS 波，II、III、aVF 导联呈 qR 波，且 $R_{III} > R_{II}$ ，QRS 时限小于 0.12s (图 3-3-34)。诊断左后分支阻滞前首先应排除常见引起电轴右偏的病变，如右室肥厚、肺气肿、侧壁心肌梗塞与正常变异等。

五、双分支阻滞与三分支阻滞 (bifascicular block and trifascicular block) 前者是指室内传导系统三支中的任何两分支同时发生阻滞。后者是指三分支同时发生阻滞。如三分支阻滞为完全性，完全性房室阻滞便可发生。由于阻滞分支的数目、程度、是否间歇发生等情况的不同，可出现不同的心电图表现。最常见为右束支传导阻滞合并左前分支阻滞。右束支传导阻滞合并左后分支阻滞则较为罕见。当右束支传导阻滞与左束支传导阻滞两者交替出现时，双侧束支传导阻滞的诊断便可确立。

【治疗】 慢性束支传导阻滞的患者如无症状，无需接受治疗。双分支与不完全性三分支阻滞有可能进展为完全性房室阻滞，但是否发生以及何时发生均难以预料，不必常规施行预防性起搏器治疗。急性前壁心肌梗塞发生双分支、三分支阻滞，或慢性双分支、三分支阻滞，伴有 Adams-Stokes 综合征发作者，则应及早考虑心脏起搏器治疗。

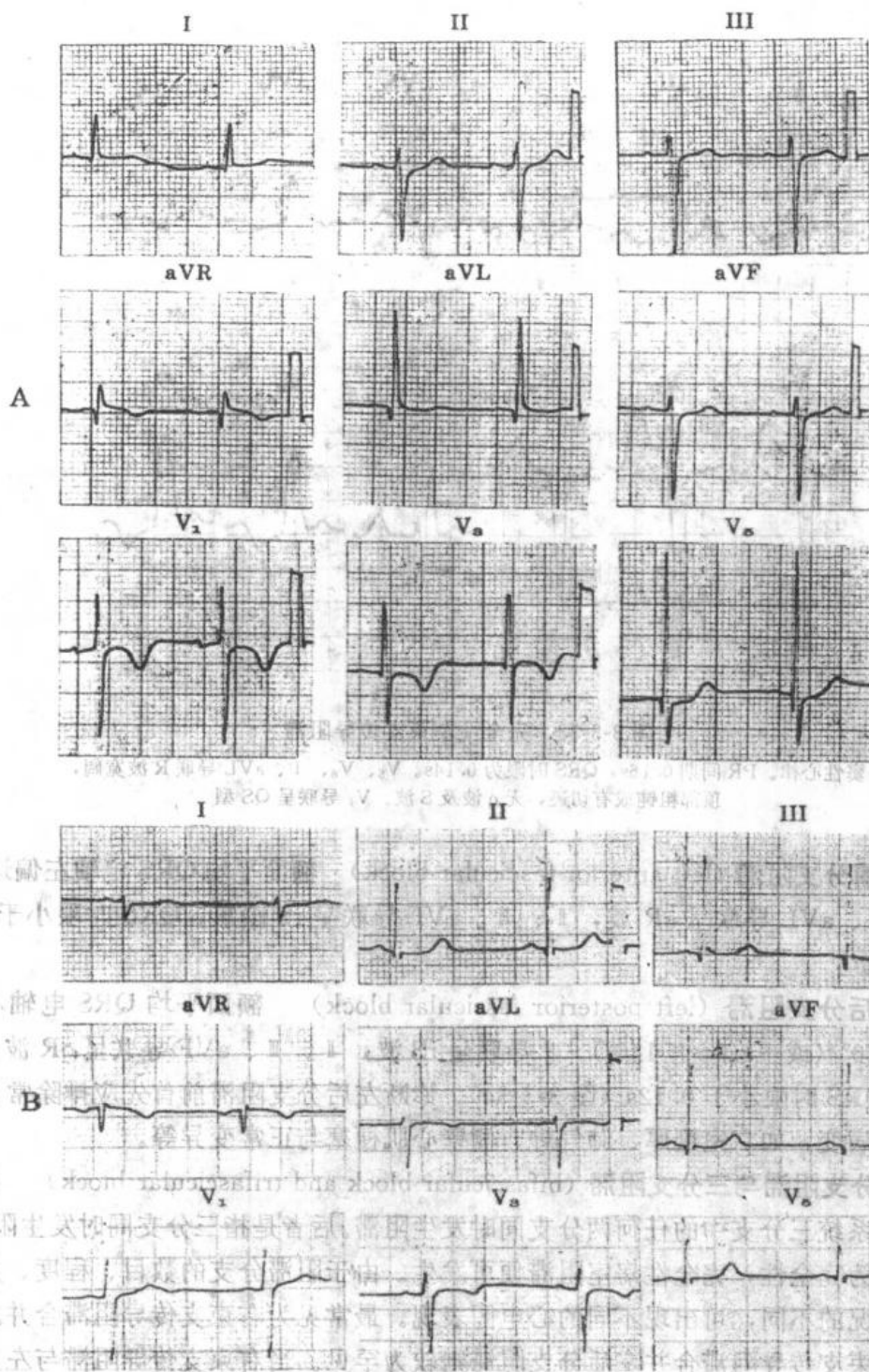


图 3-3-34 左前分支阻滞与左后分支阻滞

- A. 窦性心律。PR 间期 0.14s，QRS 波群时限 0.08s，额面心电图显著左偏 (-62°)，I、aVL 导联呈 qR 型，II、III、aVF 导联呈 rS 型， $S_{II} > S_{I}$ ，为左前分支阻滞
- B. 另一病者。窦性心律，PR 间期 0.14s，QRS 波群时限 0.06s，额面心电图右偏 ($+100^\circ$)。I、aVL 导联呈 rS 型，II、III、aVF 导联呈 qR 型， $R_{II} > R_{I}$ 。本例临床上无肺气肿、右室肥厚、下壁心肌梗塞表现，为左后分支阻滞

第七节 心律失常的药物和手术治疗

心律失常的药物治

药物治疗快速性心律失常的目的在于：①终止持续性心律失常发作；②减慢室上性心律失常的心室率，以便获得血流动力学改善；③消除可能导致心动过速复发的因素，如早搏、儿茶酚胺分泌增加、心肌缺血等。

药物主要通过改变心肌细胞的某些电生理特性发挥抗心律失常的作用。例如，通过改善传导性，消除单向传导阻滞，使折返不再发生；药物加快传导，使回波的波前过早返回，遭遇处于不应期的组织，遂使传导中断。此外，药物亦可通过抑制传导性，使单向传导阻滞变为双向传导阻滞，使折返终止，或在折返回路中形成一个完全阻滞区域防止折返复发。与此相反，如果药物仅减慢传导性而不产生阻滞，或明显延长不应期，反而有利折返发生。大多数的抗心律失常药物具有延长心肌细胞不应期的作用，使冲动返回时遇上不应期组织而终止传播。

临床上为治疗某特定心律失常选用抗心律失常药物，应注意以下两个问题。首先是某些抗心律失常药物的负性肌力作用，其中，以 β 阻滞剂、丙吡胺与维拉帕米最为突出。病人已有充血性心力衰竭或左室射血分数明显下降的表现，应避免使用上述药物。其次为抗心律失常药物的促心律失常作用。据统计，不同的药物促心律失常发生率在5%~10%左右。特别是原有左室功能不全、已应用洋地黄与利尿药、QT间期延长者更易发生。促心律失常现象大多数出现在治疗开始后数天或改变剂量时，通常表现为持续性室性心动过速，长QT间期与尖端扭转型室性心动过速。近来某些临床试验研究表明，药物的促心律失常现象可均匀分布于整个治疗期间，并不仅局限于治疗的开始阶段。严重心律失常患者接受药物治疗，因发生促心律失常而死亡者约占1%~3%，较轻的心律失常病人，其死亡率约为0.1%。I A类药物如奎尼丁诱发室性心动过速通常表现为尖端扭转，病人过去并无室速发作，其发生与药物剂量以及药物血浓度无关。I C类药物恩卡尼与氟卡尼促发的室速，多见于左室功能不全和原先有室速发作者。

抗心律失常药物的分类方法繁多，现今广泛采用的方法是根据药物的电生理效应加以归纳，将其分成四大类。此外，依照药物对复极的不同影响，I类药物可再分为三个亚类：I A、I B和I C。

I A类 中度减慢动作电位0相上升速率(V_{max})，减慢传导，延长动作电位时程。奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺等均属此类。

I B类 轻度减慢 V_{max} ，稍减慢传导，缩短动作电位时间。属于此类的药物有妥卡尼、美西律、苯妥英、利多卡因与莫雷西嗪。

I C类 明显减慢 V_{max} ，显著减慢传导，轻微延长动作电位时程。药物包括：氟卡尼、恩卡尼、普罗帕酮。

I类 阻断 β 肾上腺素能受体，减慢动作电位上升速率，抑制4相除极。属此类药物有：普萘洛尔、美托洛尔等。

II类 延长动作电位时程。药物包括：胺碘酮、溴苄胺、索他洛尔。

IV类 阻断钙通道。药物包括：维拉帕米、地尔硫草等。

各类抗心律失常药物的剂量、治疗血清浓度、指征、副作用和毒性分别见表 3-3-1 与 3-3-2。

表 3-3-1 常用抗心律失常药物的适应证与不良反应

药 物	适应证	不良反应
奎尼丁 (quinidine)	房性与室性早搏；心房扑动与颤动，房室结折返性心动过速，预激综合征；室性心动过速；预防上述心律失常复发	恶心、呕吐、腹泻、腹痛、厌食；视觉、听觉障碍、意识模糊；皮疹，发热、血小板减少、溶血性贫血；心脏方面：窦性停搏、房室传导阻滞、QT 间期延长与尖端扭转型室速、晕厥
普鲁卡因胺 (procainamide)	同上	胃肠道反应较奎尼丁少见，中枢神经系统反应较利多卡因少见；发热、粒细胞减少症；红斑狼疮样综合征；长期服药者 60%~70% 出现抗核抗体，同时伴随症状者 20%~30%；心脏方面：中毒浓度降低心脏做功、发生低血压，传导阻滞，QT 间期延长与多形性室速
丙吡胺 (disopyramide)	同上	抗胆碱能作用：尿潴留、便秘、视力模糊、青光眼、口干；心脏方面：QT 间期延长、尖端扭转型室速、抑制心室功能
利多卡因 (lidocaine)	急性心肌梗塞或复发性室性快速性心律失常治疗；心室颤动复苏后防止复发	晕眩、感觉异常、意识模糊、谵妄、昏迷；心脏方面：少数引起窦房结抑制、室内传导阻滞
美西律 (mexiletine)	急、慢性室性快速性心律失常（特别对 QT 间期延长者）；常用于小儿先天性心脏病与室性心律失常	恶心、呕吐、运动失调、震颤、步态障碍、皮疹；心脏方面：低血压（发生在静脉注射时）、心动过缓、心律失常加重
妥卡尼 (tocainide)	各种室性快速性心律失常（特别对 QT 间期延长者）	运动失调、震颤、感觉异常、头晕；恶心、皮疹、偶尔引起肺纤维化；骨髓抑制、白细胞减少、再生障碍性贫血、血小板减少；引起或加重室性心律失常
苯妥英 (phenytoin)	洋地黄中毒引起的房性、室性心律失常；麻醉、手术引起之室性心律失常；长 QT 间期综合征	眼球震颤、共济失调、倦睡、昏睡、昏迷；恶心、上腹痛、厌食；低血糖，低血钙；巨幼红细胞性贫血、牙龈增生、淋巴结增生；周围性神经病、药物性系统性红斑性狼疮
莫雷西嗪 (moricizine)	室上性早搏、室性早搏，室性心动过速的预防	震颤、头痛、眩晕、眼球震颤；恶心、呕吐、腹泻；促心律失常
恩卡尼 (encainide)	室上性早搏、各种室上性心动过速与预激综合征；室性早搏；难治性、致命性室性心动过速	晕眩、复视、感觉异常、腿痉挛、金属口味；心脏方面：窦性停搏、房室阻滞、加重室性快速性心律失常、多形性室速（无明显 QT 间期延长）

药 物	适应证	不良反应
氟卡尼 (flecainide)	各种室上性心动过速；室性早搏*，难治性、致命性室性心动过速	意识模糊、不安；心脏方面：促心律失常发生率5%~30%，在心功能不全、持续性室速或应用大剂量时发生率更高；加重心力衰竭；传导障碍；第二度房室阻滞禁用，室内传导阻滞慎用，病态窦房结病人可引起窦性停搏
普罗帕酮 (propafenone)	各种类型室上性心动过速；室性早搏，难治性、致命性室速	晕眩、味觉障碍、视力模糊；胃肠道不适；可能加重支气管痉挛；心脏方面：窦房结抑制、房室阻滞、加重心力衰竭；促心律失常较恩卡尼、氟卡尼少见；长期治疗对死亡率的影响不详
普萘洛尔 (propranolol)	甲亢、嗜铬细胞瘤、环丙烷、氟烷麻醉以及运动与精神因素诱发之心律失常；心房颤动与扑动时减慢心室率，房室结、窦房结折返性心动过速，利用旁路通道的房室折返性心动过速；洋地黄中毒引起的房性、交界区性与室性心动过速、室性早搏等；长QT间期综合征和二尖瓣脱垂的室性心律失常；降低心肌梗塞后心脏猝死与总死亡率	加剧哮喘与慢性阻塞性肺部疾病，间歇性跛行、雷诺现象、精神抑郁，胰岛素依赖型糖尿病人可能引致低血糖、乏力；心脏方面：低血压、心动过缓、充血性心力衰竭、心绞痛病人突然撤药引起症状加重、心律失常、急性心肌梗塞
胺碘酮 (amiodarone)	各种室上性与室性快速性心律失常，包括预激综合征；肥厚型心肌病，心肌梗塞后无症状性室性心律失常、复苏后预防室性心律失常复发	心外毒性最严重为肺纤维化，可致死亡；转氨酶升高，偶致肝硬化；光过敏，角膜微粒沉着；胃肠道反应；甲亢与甲减；心脏方面：心动过缓，室性快速性心律失常加重（有时发生尖端扭转型室速），充血性心力衰竭加重
溴苄胺 (bretylum)	难治性、致命性室性心动过速或心室颤动	恶心，呕吐，腮腺痛；心脏方面：开始短暂高血压、心率加快、心律失常加重、低血压；忌用于严重主动脉瓣狭窄
维拉帕米 (verapamil)	各种折返性室上性心动过速，预激综合征利用房室结作为通道的房室折返性心动过速；心房扑动与颤动时减慢心室率；某些特殊类型室速	偶有肝毒性，提高地高辛血浓度；心脏方面：已应用β阻滞剂或有血流动力学障碍者应用时易引起低血压、心动过缓、房室阻滞、心搏停顿；禁用于：严重心力衰竭、二、三度房室传导阻滞、心房颤动经房室旁路通道作前向传导、严重窦房结病变、室性心动过速、原发性休克以及其他低血压状态
腺苷 (adenosine)	房室结折返或房室折返性心动过速的首选药物；已应用静注β阻滞剂、心力衰竭、严重低血压者及新生儿均可适用；鉴别室上速伴有室内差异传导与室性心动过速	潮红，呼吸困难，胸部压迫感，通常持续短于1分钟

* 1987年，北美和欧洲协作大规模心律失常抑制试验 (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, CAST)，选用恩卡尼、氟卡尼和莫雷西嗪，治疗心肌梗塞后无症状或有轻微症状的室性早搏病人，以冀通过药物抑制室性早搏，达到降低近期死亡率的目的。但研究结果显示治疗组死亡率显著高于对照组。

表 3-3-2 抗心律失常药物剂量与药动力学特性

药 物	常用剂量范围				口服	维持量	有效血 清(浆)浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	清除半衰 期(h)	生物利用 度(%)	主要 排泄 途径
	静脉给药 负 荷 量	维持量	负 荷 量	服						
奎尼丁	6~10mg/kg, 速度:0.3~0.5mg/ kg·min	600~1000mg	200~400mg q6h	200~300mg q6~8h	3~6	5~9	60~80	肝		
普鲁卡因胺	10~15mg/kg 速度:20mg/min	2~6mg/min	500~1000mg	250~500mg q4~6h	4~10	3~5	70~85	肾		
丙吡胺	1~2mg/kg,15~45min 内	0.4mg/kg·h		100~200mg q6~8h	2~5	8~9	80~90	肾		
利多卡因	1~3mg/kg, 速度:20~50mg/min	1~4mg/min			1~5	1~2		肝		
美西律	500mg**	0.5~1.0g/24h	400~600mg	150~300mg q6~8h	0.75~2	10~17	90	肝		
妥卡尼	750mg**		400~600mg	400~600mg q8~12h	4~10	11	90	肝		
苯妥英	100mg 每 5min 次 总量 \leq 1000mg		1000mg	100~400mg q12~24h	10~20	18~36	50~70	肝		

续表

药 物	常用剂量范围				口服	维持量	有效血清(浆)浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	消除半衰期(h)	生物利用度(%)	主要排泄途径
	静脉给药	维持量	负 荷 量	口 服						
莫雷西嗪			300mg		100~200mg q8h	0.1				
恩卡尼	0.6~0.9mg/kg				25~50mg q6~8h	0.5~1.0	3~4	40	肝	
氟卡尼	2mg/kg**				100~200mg q12h	0.2~1.0	20	95	肝	
普罗帕酮	1~1.5mg/kg		600~900mg		150~300mg q8~12h	0.2~3.0	5~8	25~75	肝	
普萘洛尔	0.25~0.5mg, q5min 总量 \leq 5mg				10~60mg q6~8h	0.04~0.9	3~6	30	肾	
胺碘酮***	5~10mg/kg, 20~ 30min内, 然后	1.0g/24h	400~800mg/d 1~3周		200~400mgqd	1~2.5	1200	35~65	肝	
溴苄胺	5~10mg/kg 速度: 1~2mg/kg· min	0.5~2mg/min			4mg/kg·d**	0.04~0.90	3~6	20~25	肝	
维拉帕米	5mg, 2~3min内, 必要 时10~15min后, 5mg 一次	0.005mg/kg·min			80~120mg q6~8h	0.10~0.15	3~8	10~35	肝	
腺苷	6~12mg(快速注射)									

* 静注有致严重低血压危险, 不宜应用; ** 该药物用法与剂量仍属研究阶段; *** 近来本药应用趋向小剂量, 但对具体剂量尚未统一意见。

快速性心律失常的手术治疗

手术治疗快速性心律失常的目的在于切除、隔离、离断参与心动过速生成、维持与传播的组织，保存或改善心脏功能。外科治疗方法包括直接针对心律失常本身的手术以及各种间接手术方法，后者包括室壁瘤切除术、冠状动脉旁路移植术和矫正瓣膜关闭不全或狭窄的手术，以改善血流动力学状况。此外，对长QT间期综合征并发室性心动过速，可施行心脏胸交感神经切断术等。

一、室上性快速性心律失常 病人应接受术前与术中心电生理检查，确定参与心动过速形成的部位、激动的次序和传导途径。房性心动过速异位节律点位于心房内相对局限的区域，如心房耳部，通过局部切除或消融可获得治愈。某些病例无法准确标测，或该部位不适宜切除或消融，或呈多个散在分布病灶，可通过手术或冷冻形成纤维化将病灶包绕隔离（如左房隔离术），或通过手术形成特殊传导径路，使心动过速局限化，不能扩展到心脏其他部位，失去形成折返的条件（如心房走廊术，心房迷宫术）。此外，亦可应用手术、冷冻等方式破坏房室结-希斯束区域，形成房室传导阻滞，使心动过速局限于房室结以上部位，同时安置埋藏式起搏器维持适当的心室率。

房室结折返性心动过速的手术方式有三种：①通过暴露右心房，事先确定最早的逆行心房激动部位加以切断；②在严密心电监测下，冰冻 Koch 三角区，并避免永久性房室阻滞发生；③阻断房室结与右房和房间隔的联系，使之仅与左房相连。手术的成功率约95%左右，但可能造成房室传导阻滞。近年来，由于射频消融技术获得迅速发展并取得显著的成功，越来越多的病人不必接受外科手术，可选择导管消融术获得治愈。

二、预激综合征 病人术前应作电生理检查确定预激的诊断，旁路通道的数量、类型、部位，心律失常的机制，旁路通道是否参与心律失常，药物和其他干预措施的效果以及正常通道和旁路通道的功能状况等。术中进行心外膜标测，再次核实旁路通道的定位。手术分为切开心脏经心内膜入路与闭式经心外膜入路两种。切断旁道后再次电生理检查，确定手术是否成功以及有无其他旁路通道并存。对于有经验的外科医生，两种术式的死亡率均接近于零，阻断房室旁路通道与治愈心动过速的成功率则接近百分之一百。由于射频消融治疗预激综合征取得极大的成功，所有准备接受手术治疗的病人都应首先考虑射频消融治疗。

三、室性心动过速 室速的主要病因为冠心病，无论体表心电图的表现如何，室速的起源点均位于左室或室间隔的左室面。间接手术方式，如心脏胸交感神经切断术，冠状动脉旁路移植术，室壁瘤或梗塞病灶切除术等，可获60%成功率。直接手术方式包括切除与消融两种。手术成功的关键在于能否准确定位。术前与术中应作心电生理检查，发作室性心动过速时记录到最早电活动的部位，通常认为是心动过速的起源点，藉助标测引导施行心内膜切除（包括心内膜冷冻或激光光凝技术）尽量保留心肌收缩功能，提高手术治疗的成功率。

非冠心病引起的室速的起源点可位于左室或右室，取决于原有心脏病变。例如致心律失常性右室发育不良（arrhythmogenic right ventricular dysplasia）可引起室性心动过速。手术治疗方式包括单纯病灶切除或将右室游离壁与心脏的其余部分隔离。手术成功率较高，死亡率较低。

长 QT 间期综合征病人可行左侧星状神经节切除术。某些二尖瓣脱垂病人合并室速，施行瓣膜置换术后可消除发作。

快速性心律失常的起搏器、心脏电复律与经导管射频消融治疗的讨论见本篇第五章。

(张旭明)

第四章 心脏骤停和心脏性猝死

心脏性猝死 (sudden cardiac death) 是指由于心脏原因引起的无法预测的自然死亡。病人过去可有或无心脏病史，在急性症状开始的 1 小时内 (亦有规定为 24 小时，但以 1 小时最为常用) 发生心脏骤停 (cardiac arrest)，导致脑血流的突然中断，出现意识丧失，病人如经及时救治可获存活，否则将发生生物学死亡。心脏骤停是指心脏射血功能的突然终止。导致心脏骤停的病理生理机制最常见的是心室颤动，其次为缓慢性心律失常或心室停顿、持续性室性心动过速，较少见的为电机械分离 (electromechanical dissociation)。

在美国，每年约有 35 万人发生心脏性猝死，占全部心血管病死亡的 50% 以上，占全部死亡原因的 1/4。减少心脏性猝死对于降低心血管病死亡率有重要意义。我国目前尚缺乏心脏性猝死的详尽流行病学资料。

【病因】 在西方国家，心脏性猝死中至少 80% 由冠心病及其并发症所致。25% 冠心病者以心脏性猝死为首发临床表现。非冠心病引起的心脏性猝死的疾病较为常见的包括心肌病、主动脉瓣狭窄或关闭不全、二尖瓣脱垂、急性心肌炎、QT 间期延长综合征、预激综合征等。此外，急性心包填塞、急性机械性血流阻塞、抗心律失常药物或其他药物致心律失常作用均可引起心脏性猝死。其他病变尚有主动脉夹层分离、急性肺动脉栓塞、代谢与电解质紊乱、急性酒精中毒等。心肌梗塞后左室射血分数显著降低、室性心律失常、左室功能不全、心室晚电位阳性以及交感神经张力增高和 (或) 迷走神经张力下降等，已被认为是心脏性猝死的高危因素。心室肥厚、心力衰竭的存在亦增加发生心脏性猝死的危险。

【病理】 病理解剖发现，81% 心脏性猝死的主要病因是冠心病。常见的病理改变为广泛的多支冠状动脉粥样硬化。急性冠状动脉血栓形成，作为心脏性猝死的促发因素，在单支血管病、尸解发现的急性心肌梗塞和有前驱症状的猝死病者中起作用。偶尔，冠状动脉痉挛引起急性缺血，也可导致心脏性猝死。

心脏性猝死的病理生理概念包括：(1) 心脏骤停 (2) 心脏性猝死 (3) 心脏性猝死的高危因素

可以呈现长期的细胞电生理异常，包括局部跨膜动作电位与不应期的改变。研究证明，在同等缺血程度下，病变组织较之正常组织更易产生致命性心律失常。

三、急性缺血的电生理效应 心肌缺血导致细胞膜完整性受到破坏，钾离子外流、钙离子内流、酸血症、跨膜静息电位下降、自律性升高、肾上腺受体活性与植物性神经调节的改变等，均可导致缺血心肌电不稳定性增加，产生缓慢传导与单向传导阻滞，有利于折返性心律失常的形成。如发生过早搏动，将进一步加重病变组织与正常组织的复极弥散性，最终导致心室颤动。此外，缺血导致自律性增高，部分除极组织内的慢通道触发活动，都可引起心室颤动。

心动过缓与心搏停顿引起的心脏骤停常见于严重的心脏病，病变往往广泛地累及心内膜下浦肯野纤维。此时，窦房结、房室结以及心室的起搏点都丧失了正常的起搏功能。缺氧、酸中毒、休克、肾功能衰竭、损伤等导致细胞外钾浓度升高，使浦肯野系统细胞部分除极、4相期自发除极速率降低，失去自律性。长时间的心搏停顿可诱发心动过速，最终演变为心室颤动或持续性心搏停顿。

电机械分离是指心脏保留心电的节律性，但丧失有效的机械功能（电机械偶联失效）。原发性者常见于严重心脏病的终末期、急性缺血或长时间心脏骤停复苏后。继发性者可见于大面积肺梗塞、心包积血引起的突然心脏静脉回流中断。电机械偶联失效与细胞内钙离子代谢障碍，细胞内酸中毒以及三磷酸腺苷的缺失有关。

【临床表现】 心脏性猝死的经过大致分为四个时期，即：前驱期、终末期开始、心脏骤停与生物学死亡。不同病人各期表现有明显差异。在猝死前数天至数月，有些病人可出现胸痛、气促、疲乏及心悸等非特异性症状。但亦可无前驱表现，瞬即发生心脏骤停。终末期是由心血管状态出现急剧变化至发生心脏骤停，持续约1小时以内。此期内可出现心率加快，室性异位搏动与室性心动过速。

心脏骤停后脑血流量急剧减少，导致意识突然丧失。下列体征有助立即判断是否发生心脏骤停：意识丧失，颈、股动脉搏动消失，呼吸断续或停止，皮肤苍白或明显发绀。如听诊心音消失更可确立诊断。以上观察与检查应迅速完成，以便立即进行复苏处理。

从心脏骤停至发生生物学死亡时间的长短取决于原来病变性质，以及心脏骤停至复苏开始的时间。心室颤动发生后，病人将在4~6min内发生不可逆性脑损害，随后经数分钟过渡到生物学死亡。持续性室速引起者时间稍长些，但如未能自动转复或被治疗终止，最终会演变为心室颤动或心搏停顿。心搏停顿或心动过缓导致的心脏骤停，进展至生物学死亡的时间更为短促。

【心脏骤停的处理】 大多数心脏骤停都发生在医院外的不同场合，因此，开展群众性心肺复苏知识与技术的普及教育，建立完善的社区性医院外急救体系（如某些国家在消防部门设立紧急救援组织，配备各种必需的心肺复苏器械及由接受过急救训练的人员操作使用）显得格外重要。

一旦确诊为心脏骤停，应立刻进行下列两项处理。首先，立即尝试捶击复律（thumpversion）。方法是：从20~25cm高度向胸骨中下1/3段交界处捶击一至两次，部分病人立即复律。若病人未能立即恢复脉搏与呼吸，亦不应继续捶击。美国心脏学会建议捶击复律应在有监护的条件下进行，以防室速捶击后转变为心室颤动。因此，对于频率极快的心动过速，或意识未完全丧失的病人，不应施行捶击复律。如病人仍处清醒状

态，嘱病人用力咳嗽，通过提高胸内压，可能终止室性心动过速（咳嗽复律，coughversion）。其次是清理呼吸道，保持气道通畅，将病人头后仰，提高颈部，寻找和清除口腔异物（包括假牙）。方法是：术者将一手置于病人前额用力加压，使头后仰，另一手的示、中两指抬起下颏，使下颌尖、耳垂与平地成垂直，以畅通气道。

施行上述初步处理仍未能奏效，应立即进行完善的心肺复苏术。

一、人工呼吸 估计有无自主呼吸的方法是术者将耳朵贴近病人的口鼻，倾听空气逸出的声音或感觉空气流动，同时观察胸廓起伏。若胸廓无起伏，又无气流呼出，表示病人无呼吸，必须立即开始人工通气。观察时间一般在3~5s以内。



图 3-4-1 口对口呼吸

气管内插管是建立人工通气的最好方法。当时间或条件不允许时，口对口呼吸不失为一项有效而简易的人工通气方法。在保持气道畅通后，术者以置于病人前额的手的拇指与示指捏紧病人鼻孔，深吸一口气后，将自己的口唇贴紧病人的口唇作深而快的用力吹气，直至病人胸部上抬，然后让病人自然呼气（图3-4-1）。两人进行心肺复苏时，应每5s使肺扩张一次；单人同时进行口对口呼吸和胸按压时，每15s使肺扩张两次。亦可以采用面罩供氧。

然而，上述口对口呼吸只是暂时性紧急措施，应马上争取气管内插管，以人工气囊挤压或人工呼吸机进行辅助呼吸与输氧，纠正低氧血症。必要时可

作动脉血氧分压监测。

二、胸按压 (chest compression) 胸按压是使整个胸腔内压改变而产生抽吸作用，改善全身血流量，有利于维持重要器官的血液灌注。

胸按压以剑突为定位标志，将示、中两指横放在剑突上方，手指上方的胸骨正中部位为按压区。术者将一手掌根部放在按压区，与病人胸骨长轴方向平行，另一手掌重叠放在前一手背上，并保持平行，手指可相互扣锁或伸展，但不应接触胸壁。按压时，肘应伸直，依靠肩和背部力量，垂直向下用力按压，使胸骨压低约3~5cm，随后突然松弛（图3-4-2）。速率约80~100次/min。按压应平稳、均匀、有规律。按压和放松时间大致相等。

胸按压的并发症主要是肋骨或胸骨骨折、心包积血或填塞、血胸、气胸、肺挫伤、肝或脾撕裂以及脂肪栓塞等。应遵循正确的操作方法，尽量避免并发症的发生。应该指出，胸按压并非对心脏实施按压，有效的胸按压仅使心脏指数接近正常低限的40%，远较大多数病人恢复自主心室收缩后的心脏指数为少。因此，在胸按压的同时，必须设法迅速恢复有效的自主心律。

三、除颤和复律 迅速恢复有效的心律是复苏成功至关重要的一步。一旦心电监测确定为心室颤动或持续性快速室性心动过速，应立即用200~300J能量进行直流电除颤。如无效，改用300J或360J能量。初始一至两次电除颤失败，提示预后不良，但不应放弃复苏的努力。此时，应努力改善通气和矫正血液生化指标的异常，包括改善氧合作用，纠正酸中毒，改善心电生理状态等，以利于重建稳定的心律。对于心脏骤停引起的酸中毒

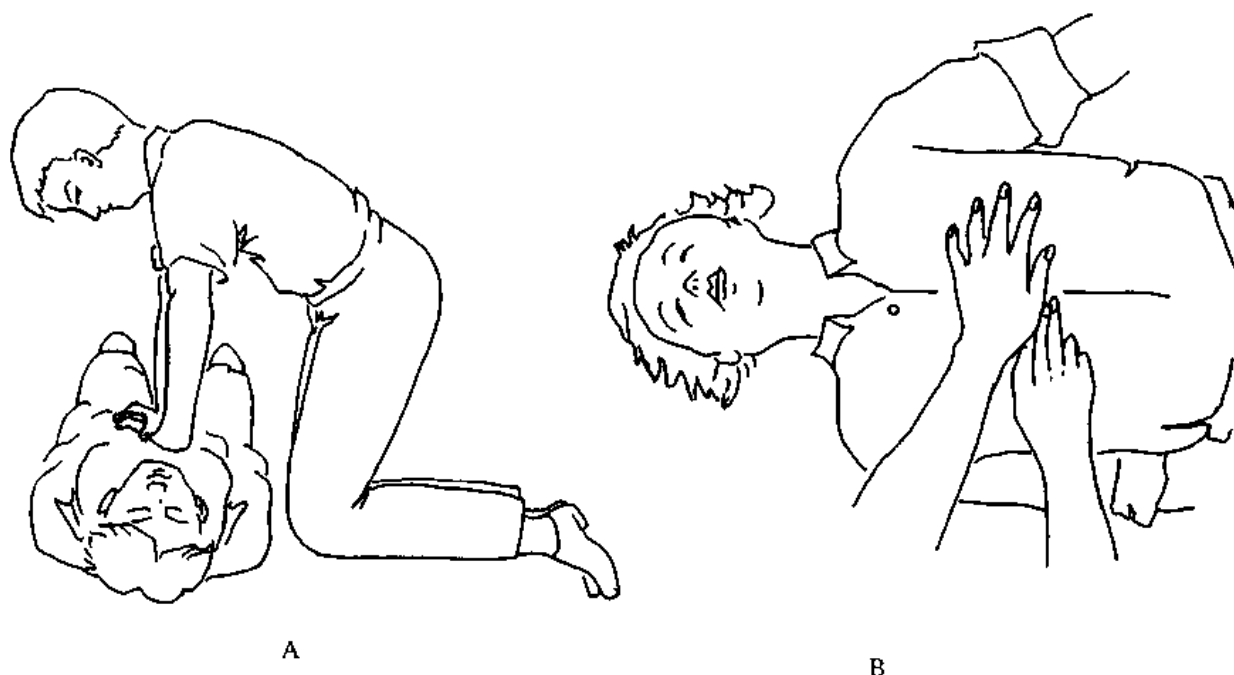


图 3-4-2 胸部按压

A. 操作者肩部正对病人胸骨上方, 肘部保持不动; B. 先确定剑突, 然后正确摆放手的位置

的处理, 除了保证足够的血液氧合以外, 静脉注射碳酸氢钠有时亦是必要的, 特别是电除颤难以复律的病人。碳酸氢钠剂量为 1mmol/kg 。在心肺复苏过程中, 每 $10\sim 15\text{min}$ 可重复使用半量。但碳酸氢钠过量可能引起碱中毒、高钠血症和高渗状态等。应尽可能在复苏期间监测动脉血 pH、氧分压和二氧化碳分压 (表 3-4-1)。

四、药物治疗 在心肺复苏期间静脉注射利多卡因有利于心脏保持电的稳定性。所有病人应给予静脉推注利多卡因 1mg/kg 。如复苏不成功或继续存在电不稳定性, 两分钟后可重复此剂量。随后持续静脉滴注 (速率: $1\sim 4\text{mg/min}$)。经初步处理后仍维持心室颤动者, 应给予静脉注射肾上腺素 ($0.5\sim 1.0\text{mg}$; 稀释成 $1:10000$ 溶液 $5\sim 10\text{ml}$), 并重复电除颤。在整个复苏过程, 必要时每 5min 可重复以上剂量一次。在缺乏或尚未建立静脉内或气管内给药途径时可考虑采用心内注射肾上腺素。

如上述处理失败, 可改用其他抗心律失常药物。最常用为普鲁卡因胺 (每 5min 静脉推注 100mg , 总剂量 $500\sim 1000\text{mg}$, 然后 $2\sim 4\text{mg/min}$ 持续静脉滴注) 和溴苄胺 (首次 5mg/kg 静脉注射, 再次电除颤, 每 15min 重复一次, 直至最大剂量 25mg/kg)。对于难治性室性心动过速和心室颤动, 建议应用胺碘酮 ($150\sim 500\text{mg}$ 静脉推注, $10\text{mg/kg}\cdot\text{d}$ 静脉滴注)。急性高钾血症引起的顽固性心室颤动、低血钙或应用钙拮抗剂中毒者, 可给予 10% 葡萄糖酸钙 $5\sim 10\text{ml}$ 静脉注射 (速率为 $2\sim 4\text{ml/min}$)。在心肺复苏期间不应常规使用钙剂 (表 3-4-1)。

缓慢性心律失常或心搏停顿的处理不同于心室颤动。应尽力恢复稳定的自主心律, 或设法起搏心脏。常用药物为肾上腺素 ($0.5\sim 1.0\text{mg}$) 和阿托品 ($0.6\sim 2.0\text{mg}$) 静脉注射。亦可用异丙肾肾上腺素 ($15\sim 20\mu\text{g/min}$) 静脉滴注, 但效果有限。在未建立静脉通道时, 由心内注入肾上腺素 (1mg , 稀释成 $1:10000$ 溶液 10ml)。心内注射的主要危险为冠状血管或心肌撕裂。若有条件, 应争取试行临时性人工心脏起搏, 例如体外心脏起搏, 床边经左锁骨下静脉心内膜起搏等 (表 3-4-2)。

表 3-4-1 心室颤动和脉搏消失的室性心动过速的治疗步骤

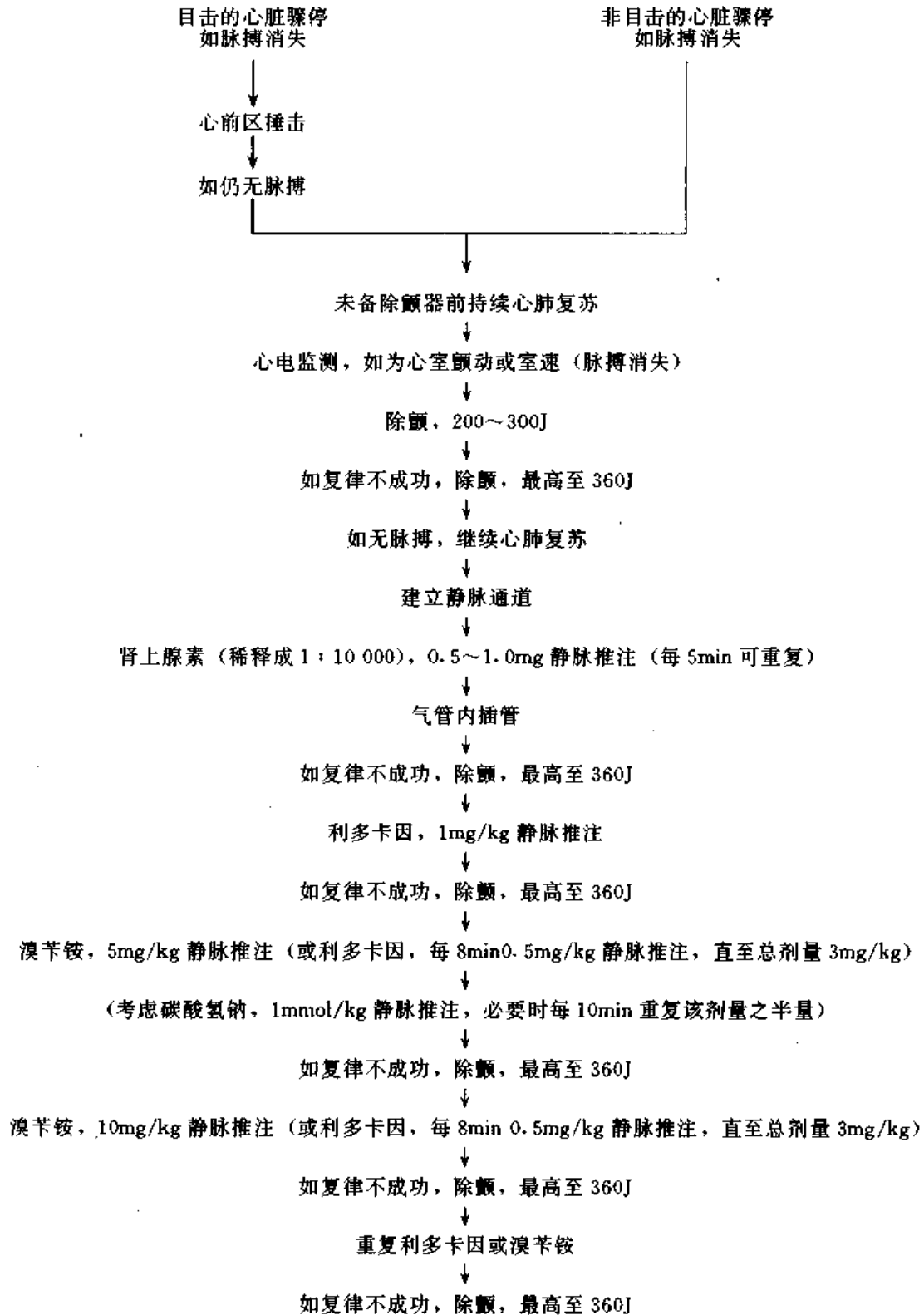


表 3-4-2 心搏停顿的治疗步骤

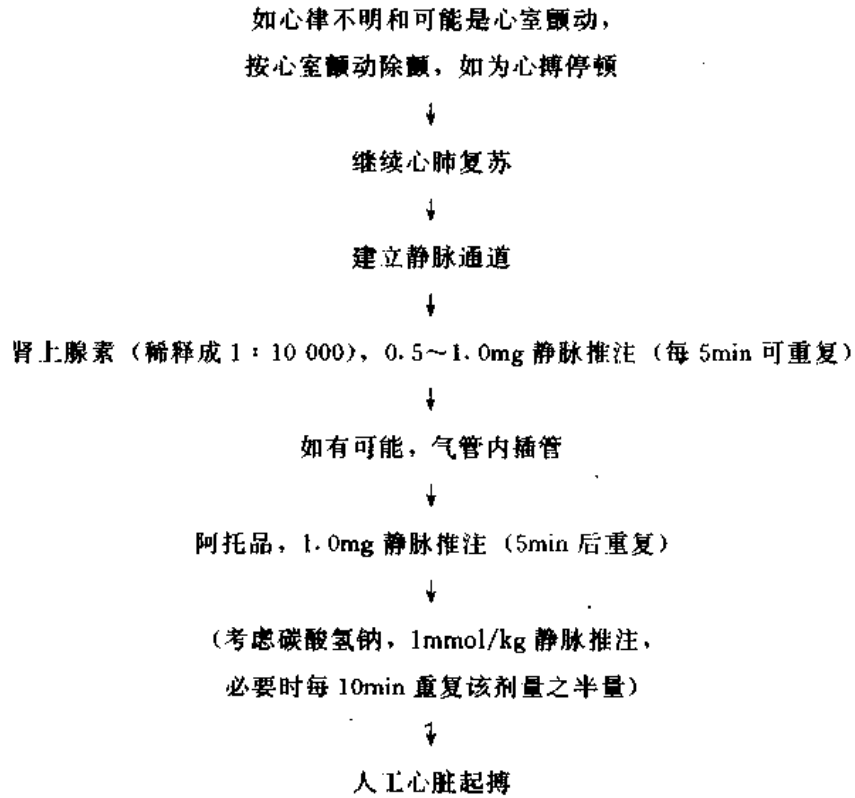
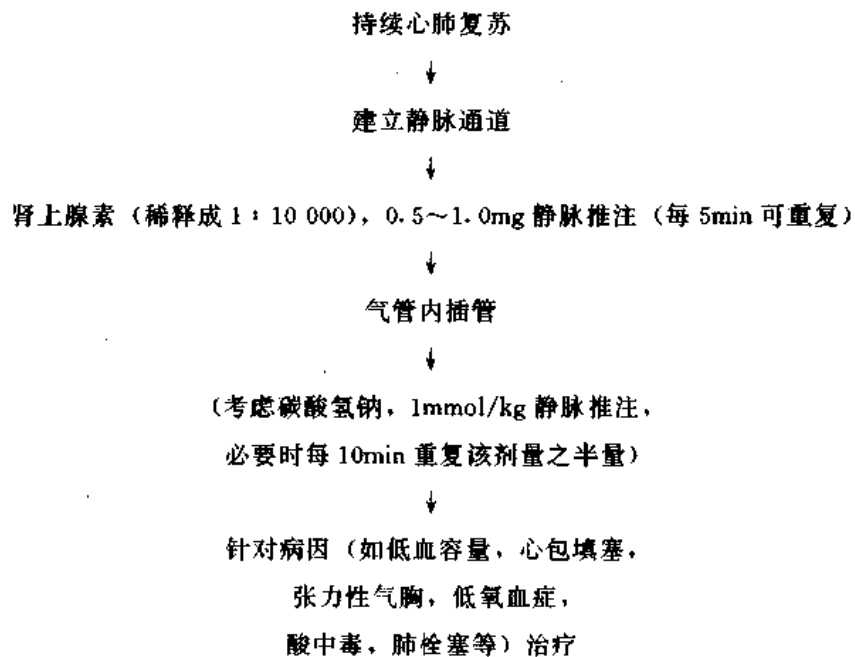


表 3-4-3 电机械分离的治疗步骤



电机械分离引起的心脏骤停很少见。肾上腺素静脉内或心内注射(0.5~1.0mg)可能有效。应及时针对病因作相应处理(表 3-4-3)。

经过心肺复苏使心脏电活动达到稳定后,随之应着重维持稳定的血流动力学状态。儿茶酚胺不但能较好地稳定心脏电活动(例如,使心室颤动波从细到粗,加快缓慢性心律失常的自主心率),而且具有良好的正性肌力和外周血管作用。其中肾上腺素列为首选药。肾上腺素能够增强心肌收缩性能,提高灌注压,使电机械分离恢复电机械耦联,增加电除颤成功的机会。去甲肾上腺素明显减少肾和肠系膜血流,已较少应用。当不需要肾上腺素的变时效应时,可考虑使用正性肌力作用较强的多巴胺或多巴酚丁胺。异丙肾上腺素可用于治疗原发性或电除颤后的心动过缓,以提高心率,增加心排血量。在心肺复苏过程中,兴奋 α -肾上腺素能受体可能具有重要性。例如,肾上腺素和较大剂量多巴胺能兴奋 α -肾上腺素能受体,使外周血管收缩,提高主动脉舒张压,有利于增加脑和心肌的血流。此外,兴奋 α -肾上腺素能受体亦有助于心室颤动时进行电除颤。

【心脏复苏后的监护】 无论是在医院内外发生的心脏骤停病人,一旦心肺复苏成功,均应送入加强监护病房继续连续密切监测至少 48~72h,对导致心脏骤停的原发疾病给予适当的处理。心脏复苏后的处理原则和措施,包括维持有效的循环和呼吸功能,预防再次心脏骤停,维持水、电解质和酸碱平衡,防治脑水肿、急性肾功能衰竭和继发感染等,对于所有心脏复苏后的病人均是通用的。以下主要讨论防治脑水肿和急性肾功能衰竭。

一、防治脑缺氧和脑水肿 亦称为脑复苏。心脏骤停后,脑组织急性缺血必然导致缺氧性脑损伤,其严重程度与心脏骤停的时间密切相关。部分病人虽然获心肺复苏成功,但终因不可逆性脑功能损害而致死亡或残留严重后遗症。因此,脑复苏是心肺复苏最后成败的关键。在缺氧状态下,脑血流的自主调节功能丧失,脑血流的维持主要依赖于脑灌注压(平均动脉压与颅内压之差值)。所以,通过维持平均动脉压,降低颅内压,以提高脑灌注压非常重要。

主要措施包括:①降温:降低体温可降低颅内压和脑代谢,提高脑细胞对缺氧的耐受性,减轻或预防脑水肿;降温宜尽早实施,并以头部降温为主。降温深度一般以 32℃为宜,不能低于 31℃,以免诱发室颤;可用冰帽、冰袋物理降温或加用冬眠药物;②脱水:应用渗透性利尿剂配合降温处理,减轻脑组织水肿和降低颅内压,有助大脑功能恢复;通常选用 20%甘露醇(1~2g)、25%山梨醇(1~2g)或 30%尿素(0.5~1g)快速静脉滴注(2~4次/d)。联合使用呋塞米(首次 20~40mg,必要时增加至 100~200mg 静脉注射)、25%白蛋白(20~40ml 静滴)或地塞米松(5~10mg,每 6~12h 静注)有助于避免或减轻渗透性利尿剂导致的“反跳现象”。在脱水治疗时,应注意防止过度脱水,以免造成血容量不足,难以维持血压稳定;③防治抽搐:通过应用冬眠药物控制缺氧性脑损害引起的四肢抽搐以及降温过程的寒颤反应;可以选用氢化麦角碱 0.6mg,异丙嗪 50mg 稀释于 5%葡萄糖液 100ml 内静脉滴注。亦可应用安定 10mg 静脉注射;④高压氧治疗:通过增加血氧含量及弥散,提高脑组织氧分压,改善脑缺氧,降低颅内压。有条件者应早期应用。

二、防治急性肾功能衰竭 如果心脏骤停时间较长或复苏后持续低血压,或应用较大剂量去甲肾上腺素,在心脏复苏后易发生急性肾功能衰竭。原有肾脏病变的老年病人

尤为多见。

在心肺复苏早期出现的肾功能衰竭多为急性肾缺血再灌注损伤所致，其恢复时间较肾毒性者长。由于通常已使用大剂量脱水剂和利尿剂，临床可表现为尿量正常甚至增多，但血肌酐升高。

防治急性肾功能衰竭应注意维持有效的心脏和循环功能，避免使用对肾有损害的药物。在心脏复苏后宜留置导尿管，记录尿量。如心功能和血压正常但每小时尿量少于30ml，并非因血容量不足所致者，可试用呋塞米40~100mg静脉内注射。若注射呋塞米后仍无尿或少尿，则提示急性肾功能衰竭。此时应严格限制入水量，防治高血钾，必要时可考虑透析治疗。待恢复排尿后，应及时补充水和钠。

【心脏骤停的预后】 急性心肌梗塞早期的原发性心室颤动，并非由血流动力学异常引起，经及时除颤易获复律成功。这种病人在心脏复苏后仍须应用利多卡因（2~4mg/min）静脉滴注，维持48~72h。以后根据有无再出现心律失常，决定是否继续使用抗心律失常药。急性下壁心肌梗塞并发的缓慢性心律失常或心搏停顿所致的心脏骤停，预后良好。相反，急性广泛前壁心肌梗塞合并房室或室内传导阻滞引起的心脏骤停，预后往往不良。

继发于急性大面积心肌梗塞及血流动力学异常的心脏骤停，发生缓慢性心律失常或心搏停顿以及电机械分离的机会很大，即时死亡率高达59%~89%，心脏复苏往往不易成功。即使复苏成功，亦难以维持稳定的血流动力学状态。

非心脏性病变引起的心脏骤停可以分为两大类。一类是危及生命的疾病，例如恶性肿瘤、败血症、器官功能衰竭、终末期肺部疾病和严重的中枢神经系统疾病等。此类疾病发生心脏骤停的机制，心动过缓多于心动过速。复苏的成功率极低，预后不良。另一类是急性中毒、抗心律失常药物或其他非心脏药物的促心律失常作用、电解质紊乱（如低血钾、低血镁、低血钙等）、酸中毒、低氧血症等所致的心脏骤停。这类病变发生心脏骤停的机制包括快速性室性心动过速、尖端扭转型室性心动过速或心室颤动等。由于引起心脏骤停的因素是可以逆转的，一旦消除促发因素，预后良好。

【心脏骤停的预防】 如何预防心脏性猝死是当今心血管病学界所面临的富于挑战性的问题。目前，预测心脏性猝死高危病人的手段有临床心脏电生理检查，动态心电图，运动试验，检测左室射血分数及心室晚电位。业已证明，室性心律失常的存在和左室射血分数降低是增加急性心肌梗塞后死亡率的两项独立危险因素。心肌梗塞后，即使室性早搏密度为10个/h，心脏性猝死的发生率亦显著增高。以往认为，长期应用抗心律失常药抑制心肌梗塞后室性心律失常，将减少心脏性猝死的发生。80年代末，北美和欧洲协作的随机双盲安慰剂对照的心律失常抑制试验（cardiac arrhythmia suppression trial, CAST）证实，某些I C类药虽可控制心律失常，但并不能改善预后，反而增加死亡率，从而使抗心律失常药物的应用能否预防心脏性猝死再次面临更多争议。尽管如此，目前认为，治疗潜在致命性快速性室性心律失常，对预防心脏性猝死具有重要意义。药物治疗仍然是预防心脏性猝死的主要手段。不少研究已证实，长期应用 β -肾上腺素能受体阻滞剂（噻吗洛尔，普萘洛尔）能减少心肌梗塞后的心律失常及死亡率。近年来亦有研究初步表明，胺碘酮在预防心脏性猝死亦具有价值。此外，许多非药物治疗手段，包括外科手术切除病灶，射频、激光、直流电或化学等消融治疗快速性心律失常，埋藏式自动

心脏转律除颤器等，亦为预防心脏性猝死开辟了新的途径。

(张旭明)

第五章 人工心脏起搏、心脏电复律和 心血管病介入性治疗

第一节 人工心脏起搏

人工心脏起搏 (artificial cardiac pacing) 是通过人工心脏起搏器或程序刺激器 (programmable stimulator) 发放人造的脉冲电流刺激心脏，以带动心搏的治疗方法。主要用于治疗缓慢的心律失常，也用于治疗快速的心律失常和诊断，且已成为临床心脏电生理检查中不可缺少的手段。

【人工心脏起搏的作用机制】 有起搏或传导系统功能障碍的心脏，心率极为缓慢，甚至停搏。如此时心脏仍保持兴奋、收缩以及心肌纤维间传导的功能，则以人工心脏起搏器发出一定形式微弱的脉冲电流，通过导线和电极的传导，刺激电极所接触的心肌而使之兴奋，继而兴奋沿心肌向四周传导扩散，即可使心房或心室兴奋和收缩。人工心脏起搏的作用实际是提供人造的异位兴奋灶，以代替正常的起搏点来激动心脏。对于因心肌的兴奋和收缩功能丧失所致的心脏停搏，人工心脏起搏则不起作用。

【人工心脏起搏器和类型】 人工心脏起搏器，由脉冲发生器、电极及其导线、电源 3 部分组成。这 3 部分有时又被合称为起搏系统而仅将脉冲发生器称为起搏器 (pacemaker)。电源供应电能，使脉冲发生器得以发放电脉冲称为起搏脉冲，经导线传到电极，电极与心肌接触而使起搏脉冲得以刺激心肌，从而引起心脏兴奋和收缩。

一、脉冲发生器 是起搏系统的主体，属精密的电子仪器。使用时埋置在病人体内的称埋藏式起搏器，放在体外的称体外式起搏器。前者近年趋于小型化，大小接近于一只怀表，重量不到 50g，所有部件和电源用环氧树脂包埋并外加钛合金壳，能长期埋置体内不被组织液所腐蚀；后者近年只供临时起搏用，多数也已小型化，便于携带，又称携带式起搏器。

(一) 起搏器命名代码 为使日益增多的各种类型起搏器的命名统一，心脏病学会国际委员会 (ICHD) 于 1974 和 1981 年推荐了表 3-5-1 所示的五位字母代码起搏命名法。

自左向右，各个位置字母代表的意义为：

第一位：表示起搏的心腔。分别由 A、V 和 D 代表心房、心室和双心腔。

第二位：表示感知的心腔。分别亦由 A、V、D 代表，另用 O 代表无感知功能。

第三位：表示起搏器感知心脏自身电活动后的反应方式。有 T (触发型)、I (抑制型)、D (兼有触发和抑制型) 和 O (无感知反应)。

第四位：代表起搏器程序控制调节功能的程度。分别有 P (1~2 种简单程控功能)、M (两种以上参数的多功能程控) 和 O (无程控功能)。

第五位：代表抗快速心律失常的起搏治疗能力。有 B (猝发成串脉冲刺激)、N (正常频率竞争刺激)、S (频率扫描刺激) 和 E (体外控制脉冲发放)。

表 3-5-1 ICHD 起搏器五位字母代码命名

位 置	I	II	III	IV	V
功能	起搏心腔	感知心腔	反应方式	程序控制功能	抗心动过速功能
代	V	V	T	P	B
码	A	A	I	M	N
字	D	D	D	O	S
符		O	O		E

对无后两种功能的起搏器，可只用前 3 个字母代表，此时亦称为三位字母代码起搏器命名法。

随着起搏技术的发展，1987 年北美心脏起搏电生理学会 (NASPE) 又和英国的相应学组 BPEG 在 ICHD 代码命名的基础上，制定 NBG 代码命名 (表 3-5-2)。其中第一、二、三位内容与 ICHD 者相同，第四位增加 C (遥测) 和 R (频率应答) 两种功能，第五位将原来字母改为 P (抗心动过速)、S (电转复) 和 D (两者都有)。

表 3-5-2 NBG 起搏器五位字母代码命名

位置	I	II	III	IV	V
功能	起搏心腔	感知心腔	反应方式	程控、频率应答和遥测功能	抗心动过速和除颤功能
代	O	O	O	O	O
码	A	A	I	P	P
字	V	V	T	M	S
符	D	D	D	C	D
				R	

(二)起搏器性能分类 从血流动力学效果的角度出发将不同性能起搏器分为单腔起搏和双腔起搏两大类：

1. 单腔起搏器 只有一根导管电极置于一个心腔。

(1) 固定频率起搏器：是最早应用的起搏器。起搏脉冲按固定的频率刺激心房 (AOO) 或心室 (VOO)，不因心脏自发心搏的影响而变动 (图 3-5-1, 2)，故如病人出现自发心搏，将与起搏心律互相干扰，形成竞争心律，影响心脏功能，甚至引起严重心律失常，现已少用。

(2) 同步型起搏器：其发放起搏脉冲的规律，可因感知病人自发心搏而自动调整，取

得同步,因而不引起竞争心律,有心房或心室按需(AAI或VVT)和心房或心室待用(AAT或VVT)四种类型。最常用的是心室和心房按需起搏器,前者用于刺激心室,带动心室率缓慢病人的心搏。后者用于刺激心房,带动心房率缓慢而房室传导正常病人的心搏。如病人自发的速率增快超过起搏心律时,它们能通过电极而感知,其起搏脉冲被自动抑制而不发放。即使发生过早搏动,它们的起搏脉冲亦暂时受抑制而重新安排发放,从而避免发生竞争心律(图3-5-3、4、5)。心室待用起搏器也用于刺激心室,当病人自发的速率超过起搏心律时也能感知,但其起搏脉冲不是被抑制而是提前发放并落在该自发心室搏动的绝对不应期内,因而不起作用(图3-5-6)。

2. 双腔起搏器 有两根导管电极分别置于心房和心室,其特点是心房和心室能顺序起搏,故更合乎生理要求。

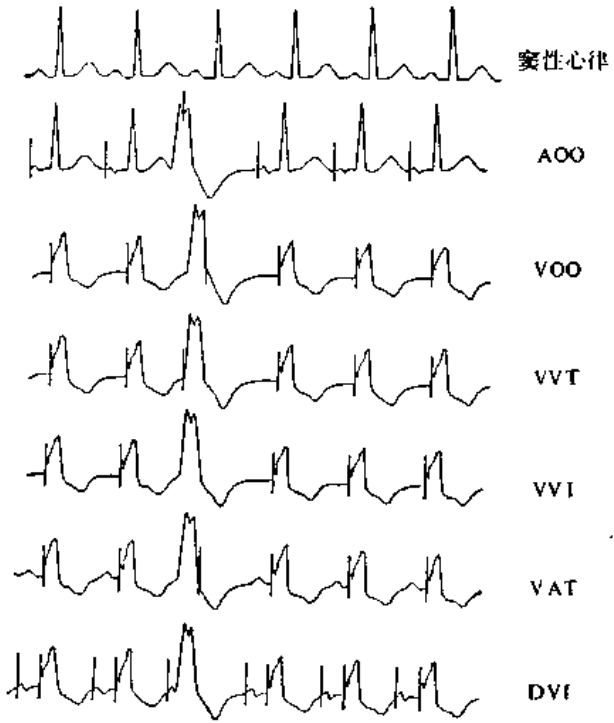


图3-5-1 各种起搏器性能的心电图表现示意图
图示起搏脉冲带动心搏时的心电图,和心脏发生自发心搏(室性过早搏动)时起搏脉冲的相应变化
(说明见正文)

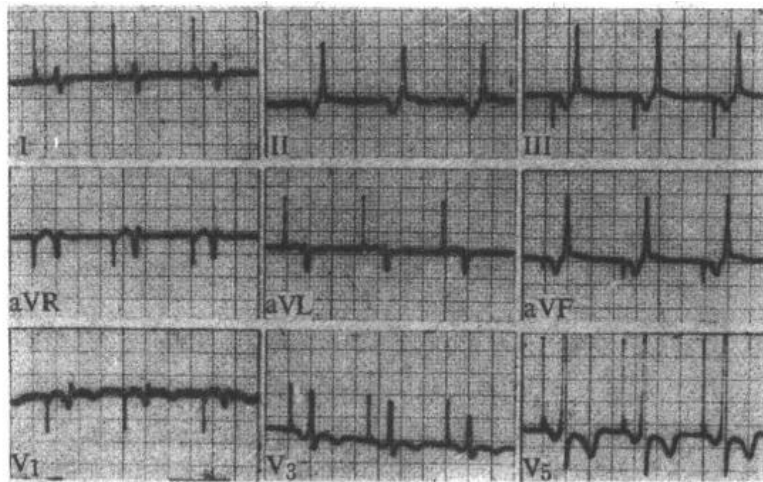


图3-5-2 心房固定频率起搏器电极在右心房下部起搏时的心电图
图示起搏器以每分85次的频率发放起搏脉冲,在脉冲信号波之后立即出现异形的P波,在I、II、aVF导联中倒置,在aVR导联中直立,0.18s后出现QRS波群。如电极置于右心房上部起搏则P波形态接近窦性P波

(1) P波触发心室起搏器:亦称心房同步型起搏器(VAT)。心房电极并不发放电脉冲而只感知病人的P波,在适当的延迟后,心室电极乃发放电脉冲刺激心室搏动(图3-5-1)。

(2) R波抑制房室顺序起搏器:亦称双腔按需起搏器(DVI)。心房电极发放起搏脉冲激动心房,经一定时间延迟之后,心室电极发放起搏脉冲激动心室,如病人有自发的

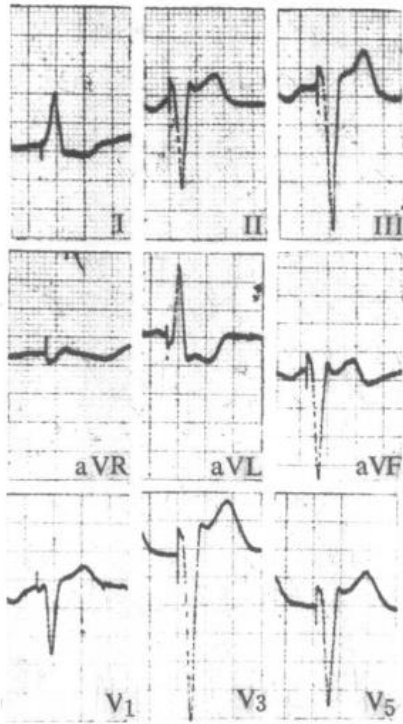


图 3-5-3 同步型起搏器在右心室心尖部起搏时的心电图

病人无自发心搏出现，心室按需起搏器的每一起搏脉冲都带动心搏。在脉冲信号波后立即出现畸形的 QRS 波群，类似完全性左束支传导阻滞的形态，心电图轴左偏

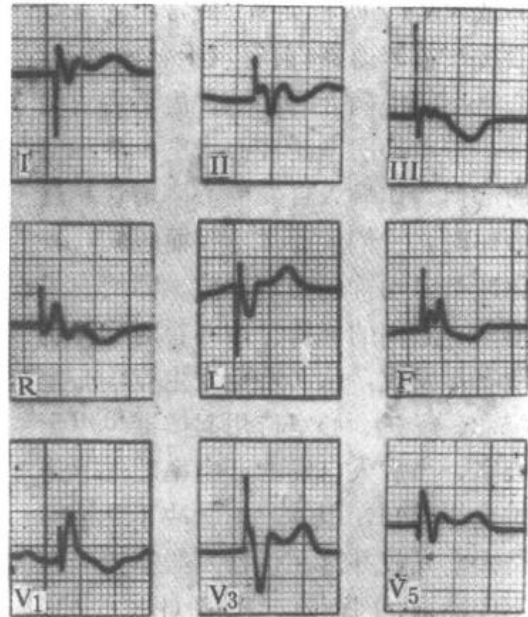


图 3-5-4 同步型起搏器在左心室起搏时的心电图

病人无自发心搏出现，心室按需起搏器的每一起搏脉冲都带动心搏。在脉冲信号波后立即出现畸形的 QRS 波群，类似完全性右束支传导阻滞的形态



图 3-5-5 心室按需起搏器在右心室起搏时的心电图

图示第 1、3、4 次心搏为窦性心搏，第 2 次心搏为室性过早搏动和窦性心搏的融合波，第 5 次心搏为室性过早搏动，起搏器感知这些心搏而未发放起搏脉冲，室性过早搏动之后出现代偿间歇，起搏器得以有机会发放起搏脉冲带动心室，第 6、7、8、9、10 次心搏为起搏脉冲带动的心搏，其中第 9、10 两次心搏为与室性过早搏动的融合

心房激动下传引起心室搏动或心室有自发心搏，其起搏脉冲将按不同方式被抑制（图 3-5-1）。

(3) 全自动型起搏器 (DDD)：具有心房心室双腔顺序起搏、P 波和 R 波双重感知、触发和抑制双重反应，故功能较复杂，包括了 AAI、VAT 和 VVI 三种起搏器的功能，也相当于 DDI+DDT 起搏器（图 3-5-7）。

(4) 其他：尚有 VDD 起搏器相当于 VAT+VVI 起搏器的功能等。

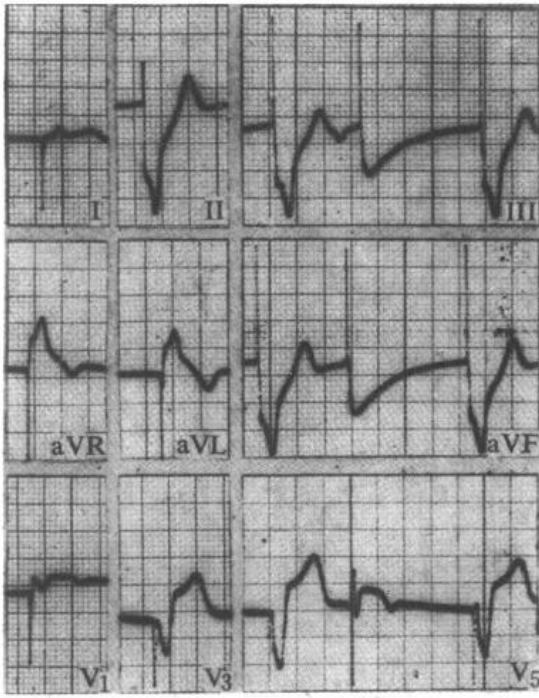


图 3-5-6 心室待用起搏器在右心室起搏时的心电图

起搏器起搏脉冲带动的心搏，QRS 波群类似完全性左束支传导阻滞的表现，心电轴左偏，Ⅲ、aVF 和 V₅ 导联各有病人自发心搏一次，起搏器感知此心搏而提前发放起搏脉冲，后者重叠在病人自发心搏的 R 波之上

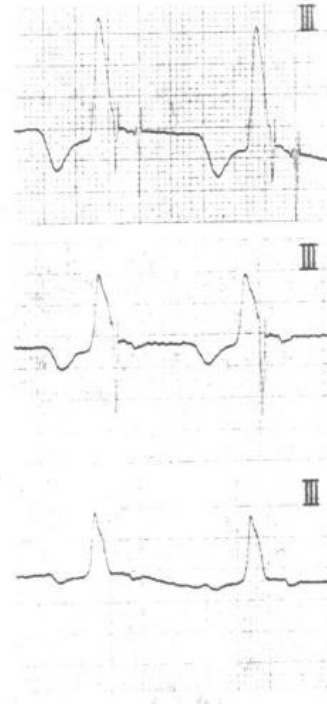


图 3-5-7 全自动型起搏器起搏时的心电图

1 例三分支传导阻滞病人安置全自动型起搏器 (DDD) 后 Ⅲ 导联心电图。上图病人自发的 P 波下传心室，DDD 的心房和心室电极均感知而被抑制。图示 PR 间期为 0.21s，QRS 时限为 0.14s，为完全性左束支传导阻滞伴第 I 度房室传导阻滞。中图示起搏器感知病人自发的 P 波，在 0.16s 后发放电脉冲起搏心室。下图示起搏器发放电脉冲起搏心房，0.16s 后发放电脉冲起搏心室

3. 单或多功能程序可控型起搏器 埋藏于体内后，可自动或通过程序控制器从体外改变其有关参数，以适应病人的需要（如 VVIP，VVIM 等）。近年发展的频率应答式起搏器，如常用的频率应答式心室按需起搏器（VVIR），可按病人生理的需要自动增快起搏心律。有频率应答功能的全自动型 DDDR 起搏器也已问世。

4. 抗快速心律失常起搏器 能自动进行抗快速心律失常的治疗如 DVIMP，DDDMP 等（图 3-5-8）。

常用起搏器的起搏脉冲技术指标为频率 70 次/min，电压 2.5~7.5V，脉冲宽度 0.125~1.0ms，感知电压 $2.0 \pm 0.5\text{mV}$ （R 波）， $>0.5 \sim 0.8\text{mV}$ （P 波）。

二、电极及其导线 有缝在心外膜上的心外膜电极，植入心肌的心肌电极和置于胸壁的胸壁电极，但目前主要用心内膜电极。其外形类似心导管，亦称导管电极。有带两个电极的临时起搏电极和带一个电极的永久起搏电极。后者顶部常制成箭头状、螺旋状、微孔状、带钩或带刺，使其易于固定在心室乳头肌小梁间，接触心内膜；顶部呈 J 形者则易于固定在心房。应用时还需要有一个无关电极在体内才能完成电路，埋藏式起搏器的金属外壳即起无关电极的作用。

三、电源 用锂电池系列供电，预计用 6~8 年，有可能达到 14~15 年。携带式起搏器电池因可随时更换，一般用叠层式干电池。

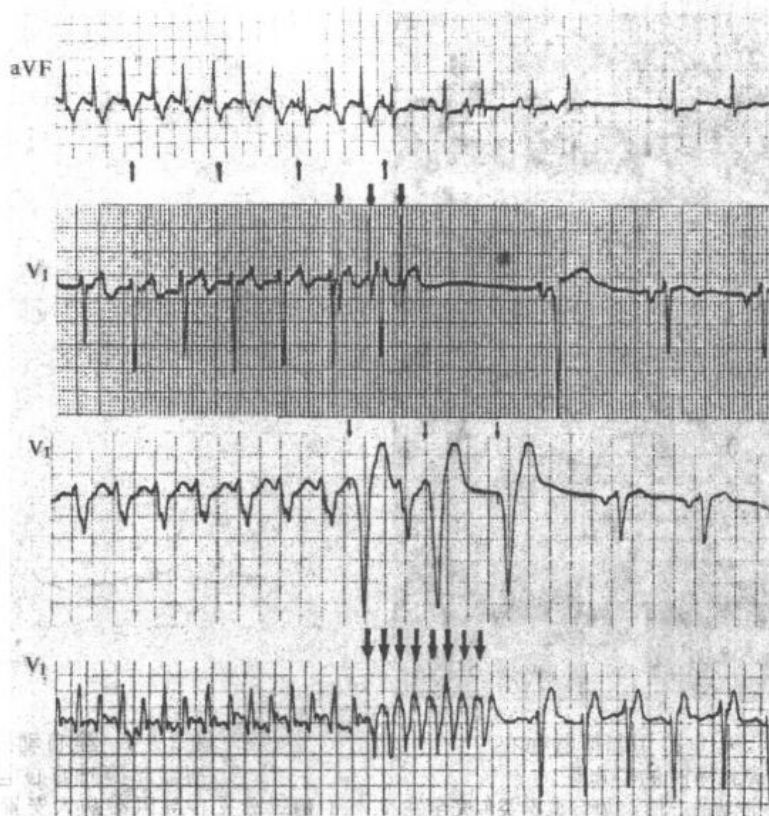


图 3-5-8 抗心动过速起搏器中止快速性心律失常示意

- 第一行 起搏器以正常频率竞争刺激形式发放脉冲使室上性心动过速转为窦性心律
 第二行 起搏器以猝发成串脉冲刺激形式发放脉冲刺激心房治疗室上性心动过速，使心律转为窦性
 第三行 起搏器以正常频率竞争刺激形式发放脉冲刺激心室，使室性心动过速转为窦性心律
 第四行 起搏器以猝发成串脉冲刺激心室，中止室性心动过速，使心律转为窦性

【适应证】

1. 心脏传导阻滞 完全性房室传导阻滞，第二度Ⅱ型房室传导阻滞，双侧分支、和三分支传导阻滞，伴有心动过缓引起的症状尤其有 Adams-Stokes 综合征发作或心力衰竭者。
2. 病态窦房结综合征 心率极慢引起心力衰竭、意识模糊或心绞痛等症状，或有心动过缓-心动过速综合征者。
3. 反复发作的颈动脉窦性昏厥和心室停顿。
4. 异位快速心律失常药物治疗无效者，用抗心动过速起搏器（治疗室性异位心律失常时宜慎重，因有引起心室颤动的可能）或自动复律除颤器（参见下节）。
5. 外科手术前后的“保护性”应用（主要预防发生心率过慢）。
6. 心脏病的诊断 包括心电图负荷试验，窦房结恢复时间、窦房和房室传导功能测定，预激综合征的鉴别诊断，以及协助进行心脏电生理检查等。

【起搏方式】 目前常用的是两种经静脉心内膜起搏法。

一、临时性经静脉心内膜起搏 用双电极导管经周围静脉（一般穿刺右股静脉或左锁骨下静脉）送到右心室，电极接触心内膜，起搏器置于体外而起搏。本法操作可相当迅速，如用带气囊的漂浮电极导管还可在病床旁进行。适用于急需起搏、房室传导阻滞有可能恢复、超速抑制治疗异位快速心律失常或需“保护性”应用的病人，但放置时间

不能太久（不超过3个月）以免局部发生感染。在最紧急的情况下，可用特制的穿刺针从前胸壁刺入右心室腔，再从针腔送入较细双极导管接触心内膜起搏。也可用胸壁体外电极行体外起搏。

二、永久性经静脉心内膜起搏 用单电极导管从头静脉（在锁骨外侧段下沿三角肌胸大肌沟切开寻找）、锁骨下静脉或颈外静脉送到右心室尖部，接触心内膜，带有无关电极的起搏器埋藏在胸壁胸大肌前皮下组织中而起搏。适用于所有需长时间起搏的缓慢心律失常病人。如用双腔起搏器需另置一起搏电极于右心房；用程序可控型起搏器可在体外用程控器调整其技术参数；用频率应答式起搏器可自动按病人生理需要而增减心率；用抗心动过速起搏器可自动识别和终止快速心律失常。

【疗效】 接受起搏治疗的病人都患严重的心脏病，且多属高龄，预后本来较差，但近年经长期观察表明，他们的平均寿命已接近同年龄的正常人。

【并发症】 经静脉心内膜起搏法的并发症有电极移位因而与心内膜脱离接触，起搏阈值增高，起搏器感知障碍，电极或导线损坏和断裂，心脏穿孔，膈、胸壁或腹壁肌肉抽动，血栓栓塞，心律失常和局部感染等；长期心室起搏可因心室充盈量下降、心排血量下降而出现“起搏器综合征”。这些并发症可导致起搏失败或使病人不适，甚至危及病人的生命，需要及时加以处理。

【随访检查】 病人出院后一般应每1~3个月随访一次，情况稳定后每半年随访一次。注意起搏器的起搏阈值、起搏功能、感知功能、电池耗竭和起搏电极的情况，这可通过起搏分析器来了解，但常规心电图和动态心电图检查则是比较简单而实用的了解方法。电池消耗使起搏脉冲频率减慢，此时应缩短随访问隔在电池耗尽之前及时更换起搏器或电池（体外起搏器）。起搏器频率奔脱（电脉冲发放失去控制）时，起搏器以极快频率发放起搏脉冲，可导致严重室性心律失常（图3-5-9），要立即更换起搏器。

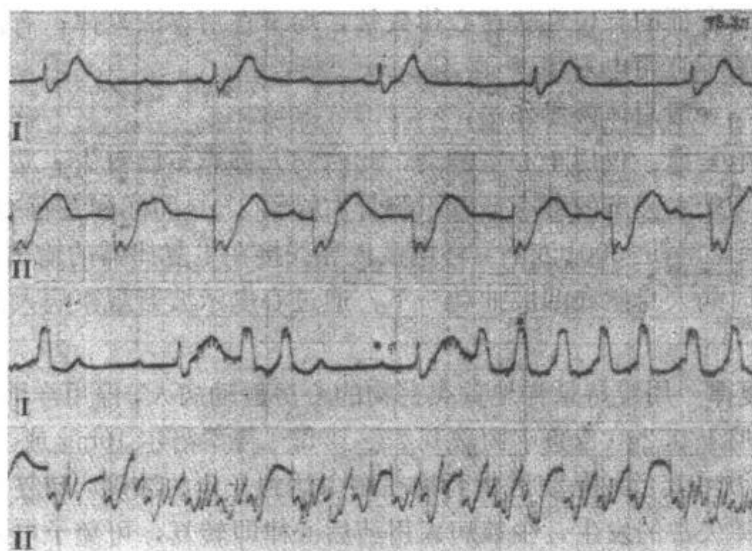


图 3-5-9 起搏器频率奔脱

图中第一行为用起搏器前心电图示完全性房室传导阻滞，第二行为右心室起搏，第三、四行为起搏器频率奔脱，以每分约920次的频率发放起搏脉冲，引起阵发的室性心动过速，心电图一中丛丛的刺状条纹为奔脱的脉冲信号

第二节 心脏电复律

心脏电复律 (cardioversion) 是用电能来治疗异位性快速心律失常, 使之转复为窦性心律的方法, 最早用于消除心室颤动, 故亦称心脏电除颤 (defibrillation)。

【作用机制】 在异位性快速心律失常中, 由于异位起搏点的自律性增强、存在触发或折返机制等因素, 造成部分心肌电活动的位相不一致。短时间内经胸壁或直接向心脏通以高压强电流, 人为地使所有心肌纤维瞬间同时除极, 异位心律也被消除, 此时如心脏起搏传导系统中自律性最高的窦房结, 能恢复其心脏起搏点的作用而控制心搏, 即转复为窦性心律。

【心脏电复律器】 是用于心脏电复律的装置, 亦称电除颤器。目前常用的为直流电心脏电复律器, 由电极、除颤、同步触发、心电示波、电源供应等几部分构成。能将交流电转变为 4~7kV 的高压直流电贮存在 16~32 μ F 的大电容中, 并在 2~4mS 间向心脏放电, 电功率可达 360~400J。其同步触发装置能利用病人心电图中 R 波来触发放电, 使电流仅在心动周期的绝对不应期中发放, 避免诱发心室颤动, 可用于转复心室颤动以外的各类异位性快速心律失常, 称为同步电复律。不用同步触发装置则可在任何时间放电, 用于转复心室颤动, 称为非同步电复律。

【适应证】 适于转复各类异位快速心律失常, 尤其是药物治疗无效者。转复心室颤动、心房颤动和扑动, 可首选本法; 转复室性和室上性心动过速, 则多先用药物或其他治疗, 无效或伴有显著血流动力障碍时应用本法。性质未明或并发于预激综合征的异位快速心律失常, 选用药物常有困难, 宜用同步电复律治疗。

【禁忌证】 病史已多年、心脏 (尤其是左心房) 明显增大、伴高度或完全性房室传导阻滞的心房颤动, 伴完全性房室传导阻滞的心房扑动, 反复发作而药物不能维持疗效或伴病态窦房结综合征的异位性快速心律失常, 均不宜用本法复律; 有洋地黄类药物中毒和低血钾时, 暂不宜用电复律。

【操作步骤】 一般用体外操作法:

一、**非同步电复律** 仅用于心室颤动, 此时病人神志多已丧失。立即将电极板涂布导电糊或垫以生理盐水浸湿的纱布分置于胸骨右缘第 2~3 肋间和左背或胸前部心尖区, 按充电按钮充电到功率达 300J 左右, 将电极板导线接在电复律器的输出端, 按非同步放电按钮放电, 此时病人身躯和四肢抽动一下, 通过心电示波器观察病人的心律是否转为窦性。

二、**同步电复律** 用维持量洋地黄类药物的心房颤动病人, 停用洋地黄至少 1 天。复律前 1 天给以奎尼丁 0.2g (普鲁卡因胺 0.25~0.5g、普萘洛尔 10mg 或苯妥英 100mg 亦可), 每 6 小时 1 次, 其目的是使这些药物在血中达到一定的浓度, 转复后能预防心律失常再发和其他心律失常的发生, 少数病人用药后心律即转复, 可免于电复律。术前复查心电图并利用心电图示波器检测电复律器的同步性。静脉缓慢注射安定 0.3~0.5mg/kg 或氯胺酮 0.5~1mg/kg 麻醉, 达到病人睫毛反射开始消失的深度, 电极板放置方法和部位与操作程序同前, 充电到 150~200J (心房扑动者则 100J 左右), 按同步放电按钮放电。如心电图显示未转复为窦性心律, 可增加电功率, 再次电复律。

心律转复后 (图 3-5-10), 宜密切观察病人的呼吸、心律和血压直到苏醒, 必要时给

予氧吸入，以后每 6~8h 一次口服奎尼丁 0.2g（或普鲁卡因胺、普萘洛尔、苯妥英）维持。有栓塞史者，术前后宜给口服双香豆素类或苯茛二酮类抗凝治疗 2 周，以防新生成的血栓于转复时脱落。

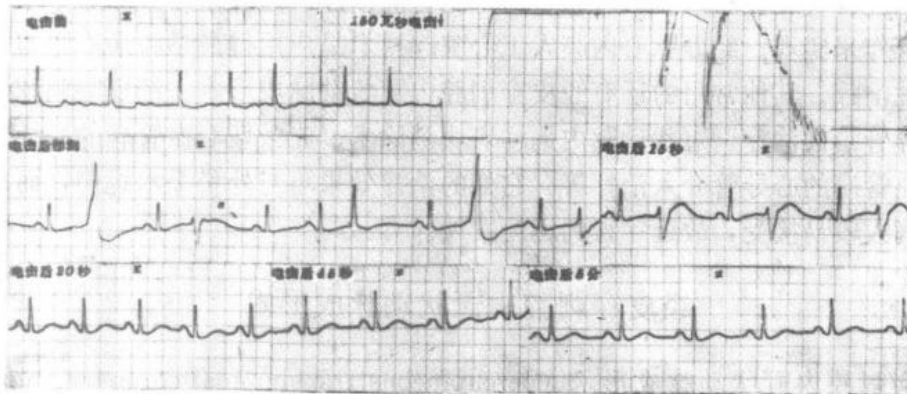


图 3-5-10 同步电复律过程中的心电图记录

第一行示电复律前为心房颤动，心室率约 80 次/min，以 150J 的电功率进行复律，心电图基线漂移。第二行示电复律后片刻，心律已转为窦性，伴有多源性室性过早搏动，频发。第三行示电复律后 30s，室性过早搏动消失，心律维持窦性节律

外科开胸手术病人，用体内操作法。电极板用消毒盐水纱布包扎，置于心脏前后，直接向心脏放电。操作电复律器的过程与体外法电复律相同，但所用电功率，要较经胸壁放电时大为减少，宜在 60J 以下。

近年还有通过导管电极在心内进行低功率电除颤的方法，其所用电功率更低。

【疗效】 较药物好而快。即时转复成功率，在室性心动过速和心房扑动几乎达到 100%，室上性心动过速和心房颤动则分别为 80% 和 90% 左右。但电复律本身无维持窦性心律的作用，后者还需依靠药物来维持。即使在药物的维持下心房颤动的复发率仍很高，能长期维持窦性心律的不及半数。故近年已趋于严格地选择转复的对象。对估计电复律后不易维持窦性心律者，尽量不作电复律治疗，因窦性心律之得而复失，反足以影响病人的情绪。

心室颤动病人情况严重，一次电除颤如不成功，除应继续进行心肺复苏处理外，可加大电功率，心腔内注射肾上腺素或纠正酸中毒、低血压和电解质失调后再次电除颤。有时电除颤要和利多卡因、普鲁卡因胺、溴苄胺等药物联合应用才能见效。

【并发症】 可有心律失常、皮肤局部红斑、前胸和四肢疼痛、周围动脉栓塞等。偶有肺水肿。此外还可能有血压下降、发热、血清心肌酶增高等。

【埋藏式自动心脏复律除颤器】 简称 AICD (automatic implantable cardioverter and defibrillator)。是近年开发的可埋藏于体内，通过置于心腔内或心脏表面的电极，感知心室颤动，能于 20s 后发放 20~30J 的电脉冲除颤，如一次放电无效，可每隔 20~40s 再放电 1 次达 3 次。它还具有抗快速心律失常的功能，最新产品又加入治疗缓慢心律失常的功能。成为全能的抗心律失常（起搏、复律和除颤，AIPCD）的电子装置。主要用于非急性心肌梗塞病人发生过一次室性快速心律失常而致心脏骤停的存活者和虽经常规药物治疗，仍反复发作并可用电生理检查诱发的室性快速心律失常病人。

第三节 心血管病介入性治疗

心血管病介入性治疗 (interventional therapy for cardiovascular diseases) 指将治疗用的器械通过各种途径送入心脏和血管内来施行的治疗。这种治疗方法通常是通过心脏导管术的操作来实现。经静脉心内膜人工心脏起搏术是应用得最早和最广泛的一种心血管病介入性治疗。其他常用的还有经皮穿刺腔内冠状动脉成形术、经皮穿刺球囊瓣膜成形术、心导管消融治疗、冠状动脉内粥样斑块消除术、先天性心血管病的心导管介入治疗、周围血管病的心导管介入治疗等。它们的治疗效果可与外科手术媲美,而对病人的创伤小,病人较易接受,故近年得到迅速发展。

经皮穿刺腔内冠状动脉成形术

经皮穿刺腔内冠状动脉成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 是用以扩张冠状动脉内径,解除其狭窄,改善其对心肌血液供应的一种非外科手术方法,其缓解症状的作用较药物治疗可靠。本法于 1977 年开始应用于临床,目前已被广泛采用并部分取代了冠状动脉旁路移植手术。

【操作过程】 与选择性冠状动脉造影术相仿。术前口服抑制血小板药物如阿司匹林 (0.3g) 和双嘧达莫 (25mg),术中肝素化。先作冠状动脉造影并录像,反覆观察录像明确冠状动脉的解剖并确定狭窄部位。然后用指引导管将带球囊导管置入,再通过细钢丝引至狭窄病灶处,以 1:1 稀释的造影剂注入球囊,用 405~810kPa 压力扩张球囊,每次一般持续 15~30S (为避免血管撕裂,一般开始时先用 304~405kPa 压力,第 2、3 次可增至 507~609kPa 压力,不宜超过 710~812kPa 压力)。球囊完全膨胀,血管已经扩张后逐渐减压,然后回抽造影剂,将球囊抽成负压状态撤出。术时宜将临时起搏导管预先放置于右心室内以备发生缓慢心律失常时作起搏治疗之用。

【适应证和禁忌证】 早期适应证比较严格:①稳定型心绞痛而药物疗效欠佳或不稳定型心绞痛患者有单支、孤立的局限性或不完全性狭窄;②心绞痛病史 \leq 1 年者;③左心室功能良好;④病变位于冠脉近端、管腔狭窄程度大于 50%,一般应在 75%以上,病变范围长度小于 15mm 无钙化的同心性狭窄;⑤无心肌梗塞史;⑥同时应是冠状动脉旁路移植手术的对象,如扩张失败或出现并发症立即作冠状动脉旁路移植术。近年来,由于技术的进步对冠状动脉远端的狭窄、冠状动脉旁路移植术后移植血管狭窄、不稳定型心绞痛、急性心肌梗塞、冠状动脉几乎完全阻塞和成形术后再狭窄者,甚至老年患者以及左心室功能和身体健康情况较差而不能耐受冠状动脉旁路移植手术者,也在考虑进行本手术之列。

冠状动脉僵硬或钙化性狭窄或偏心性狭窄、完全闭塞、多支广泛性弥漫性病变,狭窄程度小于 50%或仅有痉挛者不宜用本手术治疗。左冠状动脉主干狭窄或病变在主干分叉附近时,手术有一定的危险性;冠状动脉远端狭窄时,手术不易成功。均宜慎重从事。

【术后处理和并发症】 术后坚持服用硝酸酯类、硝苯地平、阿司匹林等药物,并控制冠心病易患因素,有助于减少再狭窄的发生。长期随访显示再狭窄率达 40%左右。近年又采用置入金属支架等方法来防止再狭窄。并研究在支架上引入含有组织型纤溶酶原激活剂基因的内皮细胞覆盖以防血栓形成。

本手术的主要并发症是冠状动脉闭塞、栓塞、夹层分离或破裂，需作紧急冠状动脉旁路手术治疗。严重室性心律失常也常遇到。手术死亡率大约在1%左右，在有经验的单位死亡率小于1%。

经皮穿刺球囊肺动脉瓣成形术

经皮穿刺球囊肺动脉瓣成形术 (percutaneous balloon pulmonic valvuloplasty, PBPV) 1982年起用于治疗肺动脉瓣狭窄，具有不需开胸、创伤小且相对安全等优点。

【操作过程】 经皮穿刺股静脉，插入右心导管测得肺动脉瓣狭窄前后压力阶差。经另一侧股静脉将双极临时起搏导管插入右心室。然后将球囊扩张导管经前一导管送入，直至球囊中部恰好跨在肺动脉瓣口处，向球囊注入以生理盐水稀释的造影剂充盈，加压至304~506kPa，维持6~10S，一般需扩张3次。直至球囊被狭窄瓣口压迫形成的“腰状征”消失，表示扩张成功。

【适应证】 ①右心室与肺动脉间收缩压差大于6.7kPa的单纯性肺动脉瓣狭窄；②严重先天性肺动脉瓣膜部狭窄合并并不严重的右心室流出道狭窄。术后右心室压力并不立即下降，但在随访的过程中压力可逐渐下降。此外二叶式肺动脉瓣畸形，法乐四联症外科手术术后肺动脉口再狭窄等也可考虑应用本法治疗。

近年来还用于治疗先天性肺动脉分支发育不全或狭窄，指征：①肺动脉至少有一个分支先天性发育不全或狭窄；②狭窄段直径 $\leq 7\text{mm}$ ；③右心室压或肺总动脉压与体循环动脉压之比 ≥ 0.5 ；④右心室或狭窄段近端的肺总动脉的收缩压 $\geq 8.0\text{kPa}$ 。

【术后处理和并发症】 术后处理和右心导管检查相同。并发症主要在球囊充盈的瞬间，由于右心室流出道的完全阻塞，引起血压下降和心率缓慢，抽出球囊内造影剂即可缓解。术后右心室压可因流出道痉挛而增高，可给予 β 阻滞剂治疗。

经皮穿刺股动脉逆行送入带球囊的心导管进行经皮穿刺球囊主动脉瓣成形术 (PBAV)，也已于1984年起在临床应用。

经皮穿刺球囊二尖瓣交界分离术

经皮穿刺球囊二尖瓣交界分离术 (percutaneous balloon mitral valve commissurotomy, PBMV) 是治疗风湿性单纯二尖瓣狭窄的一种非外科手术方法。1984年起在临床应用。传统用的外科分离手术治疗风湿性二尖瓣狭窄其疗效虽好，但毕竟是开胸手术对病人产生较大的创伤并有一定的危险性和死亡率。术后恢复时间也较长。本手术可作为一项替代外科手术的措施，对病人创伤性小，疗效也较好。

【操作过程】 用穿刺心房间隔左心导管检查相仿的操作，将带球囊的心导管送入左心房，到达二尖瓣以扩张狭窄的瓣口。加压至101~405kPa，维持3s左右。使用不同类型的球囊导管，操作方法略有不同。

【适应证和禁忌证】 治疗中至重度二尖瓣狭窄而瓣叶较柔软，无明显钙化，心功能Ⅰ~Ⅲ级，且左心房无血栓者最为理想。外科二尖瓣交界分离术后再狭窄者，疗效可能较差。伴有二尖瓣关闭不全和风湿活动、右心房巨大、严重心脏或大血管位置转变、升主动脉明显扩大、左心房小、脊柱畸形、在用抗凝血治疗中和最近有体循环栓塞史者应

视为禁忌。

【术后处理和并发症】 术后患者可能发生轻度二尖瓣返流，也有瓣叶撕裂或穿孔的报道。穿刺心房间隔可能刺伤心壁引起心包积血而造成心脏压塞，需作紧急引流或外科手术修补。本手术死亡率约4%。

经皮穿刺球囊三尖瓣成形术 (PBTV)，也已从1986年起在临床应用。

心导管消融治疗

心导管消融 (catheter ablation) 治疗是通过心导管将电能、激光、冷冻或射频电波引入心脏内以消融特定部位的心肌细胞，消除病灶治疗心律失常的方法，主要用于治疗一些对药物治疗反应不佳的顽固性心律失常。最早用的方法是通过心导管电极引入直流电能作电击消融，取得一定疗效。但由于高能量的电击消融产生电弧和机械性损伤，造成心肌较广泛的损伤。以后改为采用低能量 (10~30J) 的无电弧电击消融，认为能减少心肌的损伤而仍保持其疗效。近年采用射频电流作为消融的能量，射频电流是一种高频电磁波，导入心脏组织后，在局部产生阻抗性热效应，使局部组织细胞内外水分蒸发，导致干燥性坏死。其创伤范围小，与周围正常组织界限分明，因而并发症较少，操作时无需麻醉，故更安全有效，已逐渐取代电击消融。

【操作过程】 行电生理检查以明确诊断和所需消融的病灶所在部位。选用大头导管 (顶端电极长度4mm，电极表面积27mm²) 发放射频电流。消融左侧房室旁路时，大头导管经股动脉逆行置入；消融右侧房室旁路或改良房室结时，大头导管经股静脉置入。通过X线透视、心腔内心电图、房室束心电图等检查来判定导管顶端电极所在的位置。确定电极到位后，用30W放电5~10s，如成功再放电30~60s。

【适应证和禁忌证】 射频心导管消融目前主要用于消融房室旁路，治疗预激综合征和改良房室结，消除房室结折返性心动过速。常用于：①伴有心房颤动其心室率快速的预激综合征；②发作频繁和 (或) 药物治疗无效的房室反复性心动过速或房室结折返性心动过速；③药物治疗虽然有效但病人不愿长期服用药物来控制的上述心律失常；④药物治疗不能满意控制心室率的心房颤动或扑动，可采用消融房室结产生完全性房室阻滞，然后安置永久性心脏起搏器，改善其血流动力学；⑤在右心房下间隔部位的缓慢传导区，记录到起始于扑动波平台的心房碎裂电位处进行消融，有可能根治心房扑动。

射频消融治疗心肌梗塞并发的室性心动过速效果较差，但治疗特发性左室性室性心动过速、右室流出道室性心动过速和束支折返性心动过速可能较有效。

【术后处理和并发症】 每日复查心电图。作超声心动图观察有无心房内血栓。口服阿司匹林3个月。并发症有完全性房室传导阻滞、血栓形成、心脏压塞、局部动脉出血等。

冠状动脉内粥样斑块消除术

由于经皮穿刺腔内冠状动脉成形术只能扩张狭窄的冠状动脉，未能消除引起狭窄的粥样硬化病灶，因而术后有较高的再狭窄发生率。为解决这一问题，发展了一些消除粥样斑块的方法。目前常用的有：①冠状动脉内粥样斑块导管旋切或旋磨术。将可以切割或研磨粥样斑块的心导管置入冠状动脉内，此种心导管有多种类型，如一种顶端装有侧

面开槽的小圆筒，槽内有一可旋转并能前后移动的环形刀刃，动脉内凸起的斑块嵌入槽内，高速旋转的刀刃，即可将嵌入的斑块切割下并经导管腔吸出体外。②冠状动脉内粥样斑块激光、射频电流、超声波消除术。经心导管将激光引入冠状动脉，可使粥样斑块迅速气化而消除，目前认为以准分子激光最好；将射频电流引入心导管顶端的金属帽，使其产生高热，也可使粥样斑块迅速气化；最近有报告经心导管引入高强度、低频率超声波，可将粥样斑块击碎，其碎片极细不妨碍血流，达到冠状动脉再通的目的。

此外，将心导管置入冠状动脉注射溶栓药物或经心导管将激光引入冠状动脉溶解血栓，虽非消除斑块，却也是使冠状动脉再通的介入性治疗。

先天性心血管病的心导管介入治疗

有些先心病适合于用心导管介入治疗，达到类似外科手术治疗的效果而减轻对病儿的创伤。常用的有：①心房间隔缺损形成术。用带球囊的心导管在心房间隔上造成缺损或使原有的缺损扩大，增加心脏左、右两侧的沟通，是治疗完全性大血管错位等先心病较好的姑息性疗法。②心房间隔缺损闭锁术。经心导管送入伞状或碟状补片，使其铆合在心房间隔的左、右侧，而闭合缺损。③未闭动脉导管闭塞术。经心导管将聚四氟乙烯海绵塞子送到未闭动脉导管处，使之闭塞。④肺动-静脉瘘闭塞术。经心导管将可脱落的球囊或聚四氟乙烯海绵塞子送到瘘管部位，使之闭塞。⑤主动脉缩窄球囊腔内成形术。用带球囊的心导管置入主动脉缩窄部，使之扩张，对经外科手术治疗后再狭窄者有效。

周围血管病的心导管介入治疗

用于治疗冠状动脉粥样硬化的各种介入疗法，都适用于治疗周围动脉的粥样硬化病变。事实上这些疗法的临床应用往往先从治疗周围动脉病变开始。此外，非外科性下腔静脉阻断术防止下肢静脉血栓脱落引起肺动脉栓塞、选择性动脉阻塞术用于局部止血或使该处的肿瘤缩小、选择性注入化学药物以治疗肿瘤或注入溶栓药物以溶解血栓栓塞、以带球囊导管协助摘出动脉和静脉内血栓等，亦是较常用的介入性疗法。

(陈灏珠)

第六章 先天性心血管病

先天性心血管病(congenital cardiovascular diseases)是先天性畸形中最常见的一种，由于胎儿的心脏在母体内发育有缺陷或部分停顿所造成。病孩出生后即可发现有心血管病变，为儿科的常见病。但部分本病患者又可自然或经治疗存活到成年，因此在成人心血管病中也占一定的比例。本章对本病仅作简要的介绍。

【病因和发病情况】引起胎儿心脏发育畸形的原因，可能是多方面的，目前认为是在遗传缺陷(染色体异常、单基因突变等)的基础上，受到环境因素影响而形成。胎儿发育环境的变化(特别是母亲妊娠3个月的子宫内病毒感染、羊膜病变、早期先兆流产、酗酒和受放射线或细胞毒性药物的影响等)；早产；高龄和患糖尿病的母亲；高原的缺氧

环境等，都是与发病有关的环境因素。

本病儿童患病率高于成人。患本病者在我国上海出生存活的婴儿中占 5.78%；在成都学龄前儿童中占 3.10%，在福建、安徽、江西、四川、内蒙古和江苏学龄儿童中占 1.51%~2.80%；在广东成人中占 1.08%。地处高原的青海儿童中本病患病率高达 13.7%，其中动脉导管未闭和心房间隔缺损尤其多见。国外报告出生活婴中本病患病率在 3.2%~8%。

【分类】 根据病人是否有紫绀，可将本病粗分为无紫绀和紫绀两大类。但通过血流动力学检查，用病理解剖和病理生理相结合的方法，可将本病分为：①无分流；②左至右分流（左、右两侧血液循环途径之间有异常的沟通，动脉血从左侧心腔的不同部位流入静脉血中，但如发生显著肺动脉高压，则分流亦可转变为右至左）；③右至左分流（左、右两侧血液循环途径之间的异常沟通，使静脉血从右侧心腔的不同部位分流入动脉血中）三大类。但一个病人同时有两类或两类以上的复合畸形者并不罕见。

根据上海和北京 1 085 例的临床资料分析，我国常见的先天性心血管病依次为：心房间隔缺损（21.4%）、动脉导管未闭（21.2%）、心室间隔缺损（15.5%）、单纯肺动脉口狭窄（13.1%）、法乐四联症（13.1%）、艾生曼格综合征（2.8%）、主动脉缩窄（1.4%）、主动脉窦动脉瘤破入右心（1.4%）、单纯肺动脉扩张（1.2%）等。我国其他大系列的病例报告情况大致相似。

【临床表现】 临床表现的轻重与病变所引起的血流动力学改变及其严重程度密切相关。轻型的无分流和有左至右分流者，可无或仅有轻度症状，且症状出现较晚；重型者早年即可出现症状，以发育差、心悸、气急、易患呼吸道感染、易疲劳、头昏等为常见。有右至左分流者，尚常有下蹲动作、出现紫绀和杵状指（趾）等。多数病人有特殊的体征，特别是典型的杂音，胸廓畸形也颇常见。

【诊断和鉴别诊断】 根据病史、体征、胸部 X 线、心电图和超声心动图检查，一般可作出诊断。施行心脏导管检查、选择性指示剂稀释曲线测定和选择性心血管造影可进一步确诊。近年应用 X 线和磁共振电脑控制断层显像，可显示心血管的解剖病变，其中以磁共振体层显像诊断本病价值更大。

诊断本病时，要注意和其他心脏病，特别是心脏瓣膜病相鉴别。

【预后】 轻型的无分流和有左至右分流的先天性心脏血管病，常可存活到成年甚至老年，重型者预后较差。有右至左分流和复合畸形者，常难以存活到成年，有些在婴、幼儿期即已夭折。

【防治】 预防在于注意妊娠卫生，防治与本病发病有关的因素。定期进行儿童健康检查，及早发现本病。

治疗主要是施行外科手术纠正畸形，宜在学龄前儿童期施行，严重的需在婴幼儿期手术，有些病儿可选用创伤性较小的介入性治疗来纠治。病变轻者亦可不必手术，少数缺损可在儿童期自行闭合。内科治疗主要在于防治心力衰竭、感染性心内膜炎、肺部感染等并发症。早产儿的动脉导管未闭亦可服药治疗。

常见的先天性心血管病

常见和较常见的先天性心脏血管病按上述分类，列于表 3-6-1、2、3：

表 3-6-1 无分流的先天性心血管病

诊 断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和影像学发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	导管检查和选择性造影	选择性心血管造影	预后	手术治疗
单纯肺动脉口狭窄 (isolated pulmonary stenosis)	有三种类型： (1)瓣膜圆锥形留室厚； (2)瓣膜圆形留室厚，顶部流出孔狭窄； (3)流出孔狭窄，瓣膜正常。	右心室受累，压力增高，肺动脉压力减低。	无症状，或仅有轻度呼吸困难、心悸、咳嗽、乏力、晕厥、猝死。 严重者可有肺动脉高压、肺心病、心力衰竭、猝死。	第二心音亢进，主动脉瓣区第二心音亢进，肺动脉瓣区第二心音亢进，肺动脉瓣区第二心音亢进。 胸骨左缘第2肋间可闻及喷射性收缩期杂音，胸骨左缘第2肋间可闻及喷射性收缩期杂音。 胸骨左缘第2肋间可闻及喷射性收缩期杂音，胸骨左缘第2肋间可闻及喷射性收缩期杂音。	肺动脉段膨大，肺动脉瓣影正常，主动脉影正常，主动脉影正常。 右心室增大，肺动脉段膨大，肺动脉瓣影正常，主动脉影正常。	心电图正常，心向量图正常，超声心动图正常。 心电图正常，心向量图正常，超声心动图正常。	导管检查正常，选择性造影正常。 导管检查正常，选择性造影正常。	造影显示肺动脉瓣狭窄，主动脉正常。 造影显示肺动脉瓣狭窄，主动脉正常。	预后良好，可长期生存。 预后良好，可长期生存。	直视下切除肺动脉瓣，或作球囊扩张术。 直视下切除肺动脉瓣，或作球囊扩张术。
主动脉口狭窄 (aortic stenosis)	有三种类型： (1)瓣膜发育不全，顶部流出孔狭窄； (2)瓣膜发育不全，顶部流出孔狭窄； (3)瓣膜发育不全，顶部流出孔狭窄。	左心室受累，压力增高，主动脉压力减低。	无症状，或仅有轻度呼吸困难、心悸、咳嗽、乏力、晕厥、猝死。 严重者可有主动脉瓣狭窄、主动脉硬化、猝死。	第二心音亢进，主动脉瓣区第二心音亢进，肺动脉瓣区第二心音亢进，肺动脉瓣区第二心音亢进。 胸骨左缘第2肋间可闻及喷射性收缩期杂音，胸骨左缘第2肋间可闻及喷射性收缩期杂音。 胸骨左缘第2肋间可闻及喷射性收缩期杂音，胸骨左缘第2肋间可闻及喷射性收缩期杂音。	肺动脉段正常，肺动脉瓣影正常，主动脉影正常，主动脉影正常。 右心室增大，肺动脉段正常，肺动脉瓣影正常，主动脉影正常。	心电图正常，心向量图正常，超声心动图正常。 心电图正常，心向量图正常，超声心动图正常。	导管检查正常，选择性造影正常。 导管检查正常，选择性造影正常。	造影显示主动脉瓣狭窄，肺动脉正常。 造影显示主动脉瓣狭窄，肺动脉正常。	预后良好，可长期生存。 预后良好，可长期生存。	直视下切除肺动脉瓣，或作球囊扩张术。 直视下切除肺动脉瓣，或作球囊扩张术。

诊 断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振发现	心电图、超声心动图的主要表现	导管检查指示和选择性曲线测定	选择性心血管造影	预后	后 手 术 治 疗
主动脉缩窄 (coarctation of the aorta)	主动脉缩窄在弓中或弓前部，而以弓前部为主。主动脉弓的起始处最肥厚，左心室壁亦肥厚。	近端动脉压增高，远端动脉压降低，侧支循环形成。	头痛、头晕、眼花、失眠、乏力、心悸、气短、下肢酸痛、发冷、麻木、足背动脉搏动减弱、无脉症、主动脉瘤、主动脉夹层。	左胸上部有吹风样杂音，收缩期吹风样杂音，沿上腹部、背部、腰部、腹股沟区可听到收缩期杂音，下肢动脉搏动减弱，下肢血压降低，股动脉搏动微弱。	主动脉增宽，左心室位前斜，主动脉弓前缘有钙化阴影，左心室位前斜，主动脉弓前缘有钙化阴影。	心电图显示左心室肥大，ST-T段异常，超声心动图显示左心室肥大，主动脉增宽。	近端动脉压增高，远端动脉压降低，侧支循环形成。	主动脉缩窄，远端动脉压降低，侧支循环形成。	成人寿命短，多在40岁前死亡。	切除或移植，必要时可行球囊扩张术。
单纯性肺动脉扩张 (idiopathic dilatation of the pulmonary artery)	肺动脉扩张，无其他畸形。	无明显生理变化。	无症状或有官能性症状。	肺动脉区期收缩音，肺动脉区期收缩音，肺动脉区期收缩音，肺动脉区期收缩音。	肺动脉增宽，肺动脉增宽，肺动脉增宽，肺动脉增宽。	心电图正常，超声心动图显示肺动脉增宽。	无异常发现。	右心室扩张，右心室扩张。	良好。	不需手术。
原发性肺动脉高压 (primary pulmonary hypertension)	肺动脉增宽，肺动脉增宽，肺动脉增宽，肺动脉增宽。	肺动脉高压，右心室增大，右心室增大，右心室增大。	气急、胸痛、咯血、晕厥、猝死。	肺动脉区期收缩音，肺动脉区期收缩音，肺动脉区期收缩音，肺动脉区期收缩音。	肺动脉增宽，肺动脉增宽，肺动脉增宽，肺动脉增宽。	心电图显示右心室肥大，超声心动图显示右心室增大。	肺动脉高压，右心室增大，右心室增大。	右心室扩张，右心室扩张。	预后差，死亡率高。	不能手术。

诊断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和发现	心电图、心动图的主要表现	导管检查和选择性造影解释	预后	手术治疗
<p>心室间隔缺损 (ventricular septal defect)</p>	<p>有球、膜、肌、房室共道等类型，还有一类高位型，造成左心室右心室房壁。</p>	<p>左心室间隔缺损，血流经缺损处进入右心室，肺血流量增多，肺动脉高压。</p>	<p>心悸、气短、喘、乏力、咯血、咳嗽、呼吸困难、发育差、可发生心力衰竭。缺损小者可无症状，并可并发肺炎。</p>	<p>胸骨左缘第三、四肋间有响亮的收缩期粗糙的全收缩期杂音，伴有震颤。肺动脉瓣区可有亢进的二尖瓣音，并可闻及舒张期杂音。心尖部可闻及舒张期杂音(二尖瓣相对性狭窄)。</p>	<p>肺血流量增多，肺动脉影增宽，主动脉影增宽，左、右心室增大。缺损小者，可无明显异常。缺损大者，可见左心室增大，主动脉影增宽，肺动脉影增宽。</p>	<p>心电图示左心室肥大，双束支传导阻滞，双束支传导阻滞，双束支传导阻滞，双束支传导阻滞。</p>	<p>平分流，左心室至右心室分流，肺血流量增多，可有肺动脉高压。</p>	<p>预后良好，若缺损小者，可无症状，若缺损大者，可出现心力衰竭、肺动脉高压、肺心病。</p>	<p>学龄前或学龄后，在学龄前或学龄后，在学龄前或学龄后，在学龄前或学龄后。</p>
<p>动脉导管未闭 (patent ductus arteriosus)</p>	<p>有管型、窗型、漏斗型、主动脉弓型、主动脉弓型、主动脉弓型、主动脉弓型。</p>	<p>主动脉导管未闭，血流经导管进入肺动脉，肺血流量增多，肺动脉高压。</p>	<p>间歇性杂音，与心搏相一致，收缩期杂音，舒张期杂音，连续性杂音，连续性杂音，连续性杂音。</p>	<p>胸骨左缘第二肋间有响亮的连续性收缩期杂音，伴有震颤。肺动脉瓣区可有亢进的二尖瓣音，并可闻及舒张期杂音。心尖部可闻及舒张期杂音(二尖瓣相对性狭窄)。</p>	<p>肺血流量增多，肺动脉影增宽，主动脉影增宽，左、右心室增大。缺损小者，可无明显异常。缺损大者，可见左心室增大，主动脉影增宽，肺动脉影增宽。</p>	<p>心电图示左心室肥大，双束支传导阻滞，双束支传导阻滞，双束支传导阻滞，双束支传导阻滞。</p>	<p>平分流，左心室至右心室分流，肺血流量增多，可有肺动脉高压。</p>	<p>预后良好，若缺损小者，可无症状，若缺损大者，可出现心力衰竭、肺动脉高压、肺心病。</p>	<p>学龄前或学龄后，在学龄前或学龄后，在学龄前或学龄后，在学龄前或学龄后。</p>

诊断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振影像发现	心电图、超声心动图的主要表现	导管检查和选择性造影测定	选择性造影	预后	后	手术治疗
主动脉破裂 裂入右心 (rupture of aortic sinus a- neurysm into right heart)	动脉瘤可发 生在右、后或 左主动脉窦， 可破裂入右 心室、右心房 或肺动脉	主动脉破裂 经破体流入 右心室、右 心房或肺血 管，肺血 流量增多， 可发生肺 动脉高压	突然发生类 似心肌梗塞的 胸痛，或上腹 痛、气急、咳 嗽、紫绀、心 悸、头痛、甚 至休克、并可 出现心力衰竭 并发生炎症 性内膜炎	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处。此 外还有颈静脉 怒张、肝肿大 、右肺门增大 、右心房亦 增大	肺血流增多， 肺门血流增 粗，肺动脉段 凸出，右心室 增大，右心房 亦增大	心电图和心动 超厚表现，可 能伴有ST段 T波变化。超 心动过速左心 室负荷过重 表现，可能在 心电图示左心 室肥大，多在 反射性心动过 速时出现，多 可测到破裂 血液分流	在右心室、右 心房或肺动 脉水平有分 流，伴有压 力增高	选择性造影 可见进入右 心房、右肺 动脉	预后均一年 内死亡，主要 原因为心力 衰竭	平约寿命 短，死亡要 立即施行	直视与修 除术，诊断 即施行
主肺动脉 间缺损 (coronary arterio- pulpmonary septal defect)	主肺动脉升 起部与肺总 动脉之间的 直接沟通	与动脉导管 相似	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处
冠状动脉 瘘 (Coronary arterio- venous fistula)	冠状动脉和 心脏静脉直 接沟通	冠状动脉流 入心脏静脉 中，部分 心肌缺血	多无症状，或 有心悸、胸痛 等	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处	与动脉导管 相似，但位置 较低，在胸 骨左缘第三、 四肋间处

* 左心室右心房瘘，使左心室血液分流到右心房，为左至右分流，其临床表现和体征与心室间隔缺损相仿，心导管检查的发现则与心房间隔缺损相仿，可在直视下手术修补治疗。
 ** 早产婴儿可用抗前列腺素药物如消炎痛(0.3mg/kg,1次)或水杨酸(20mg/kg,每6小时1次,共4次)治疗,动脉导管可在24~30h内关闭。

表3-6-3 有右至左分流的先天性心脏血管病

诊断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振显像发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	导管检查和选择性曲线测定	选择性心血管造影	预后	手术后	手术治疗
法乐四联症 (tetralogy of Fallot)	心室间隔缺损, 肺动脉口狭窄, 主动脉骑跨(右位)和右心室肥大合并存在	右心室入肺动脉困难, 右心室排血量增加, 右心室排血量增加	紫绀出现在出生后数月内, 紫绀加重, 气急, 头痛, 昏厥, 抽搐, 发育差, 乏力, 头昏, 抽搐, 可有血尿, 可并发脑栓塞, 脑膜炎, 肺炎, 肺感染	胸骨左缘第二、三肋间喷射性收缩期杂音, 时短, 吸气后杂音, 肺动脉瓣区第二音亢进, 肺动脉瓣区第二音亢进, 肺动脉瓣区第二音亢进, 肺动脉瓣区第二音亢进	肺动脉狭窄, 右心室增大, 心尖翘起, 纵膈影可增宽, 主动脉影可右位, 主动脉影可右位, 主动脉影可右位, 主动脉影可右位	心电图和心向量图显示右束支传导阻滞, T波倒置, QRS环主要在右前, 顺钟方向运行, QRS环相厚(P环右偏, 电轴右偏, 超主波高大, 电轴右偏, 超主波高大, 电轴右偏, 超主波高大)	右心室至左心室分流, 右心室压力增高, 右心室压力增高, 右心室压力增高, 右心室压力增高	右心室显示狭窄, 流出道狭窄, 肺动脉时见肺动脉狭窄	多20岁以前死亡	直视(修补缺损, 切开狭窄), 可加动脉导管(婴幼儿), 可加动脉导管(婴幼儿), 可加动脉导管(婴幼儿)	
法乐三联症 (trilogy of Fallot)	肺动脉口狭窄, 心房间隔缺损, 右心室肥大	右心室入肺动脉困难, 右心室排血量增加, 右心室排血量增加	紫绀出现在成年, 紫绀加重, 气急, 头痛, 昏厥, 抽搐, 发育差, 乏力, 头昏, 抽搐, 可有血尿, 可并发脑栓塞, 脑膜炎, 肺炎, 肺感染	胸骨左缘第二、三肋间喷射性收缩期杂音, 时短, 吸气后杂音, 肺动脉瓣区第二音亢进, 肺动脉瓣区第二音亢进, 肺动脉瓣区第二音亢进, 肺动脉瓣区第二音亢进	肺动脉狭窄, 右心室增大, 心尖翘起, 纵膈影可增宽, 主动脉影可右位, 主动脉影可右位, 主动脉影可右位, 主动脉影可右位	心电图和心向量图显示右束支传导阻滞, T波倒置, QRS环主要在右前, 顺钟方向运行, QRS环相厚(P环右偏, 电轴右偏, 超主波高大, 电轴右偏, 超主波高大)	右心室至左心室分流, 右心室压力增高, 右心室压力增高, 右心室压力增高, 右心室压力增高	右心室显示狭窄, 流出道狭窄, 肺动脉时见肺动脉狭窄	易发生心力衰竭死亡	直视(修补缺损, 切开狭窄), 可加动脉导管(婴幼儿), 可加动脉导管(婴幼儿), 可加动脉导管(婴幼儿)	

诊 断	病理解剖	病理生理	主要症状	主要体征	主要X线和磁共振发现	心电图、心向量图和超声心动图的主要表现	导管检查和选择性造影测定	选择性造影	预后	后 手术治疗	
先天性大血管错位 (complete transposition of the great vessels)	右肺心动常室心导管自左主肺右心缺损发出, 主动脉发于前间隔缺损, 主动脉发位的并间隔未闭	错位肺间沟, 经非, 生房, 隔未并血后环不脉心主人侧隔室导的在	有期重、个力 即, 患儿体急 后, 患儿体急 生紫甜困, 常在 出显喂增咳月衰	三第缘全左骨胸 第收, 第二, 心尖, 期杂分音有常 缩心可, 尖音, 律, 期音有常状 心, 尖音, 律, 期音有常状	增多, 消影主右房而影, 磁显血 增管弧动升, 心长, 心下方, 磁显血 流脉血脉动见, 右心缘凸, 鸡卵, 磁显血 肺底失, 小, 侧位, 左, 心缘凸, 鸡卵, 磁显血 向失, 小, 侧位, 左, 心缘凸, 鸡卵, 磁显血	向和心室、肺环 和右心室、肺环 图示房和侧左心环间超在位主动脉, 它 心量右德之时, 肥肥体通心一同脉瓣两前而 右德之时, 肥肥体通心一同脉瓣两前而	右心室时 室示同 右心动显影	高, 主压管室, 压与箱导室, 室压收, 心右心 心室压收, 心右心 右心动相可进分肺 右心动相可进分肺	室示同 右心动显影	平均出生 3~19个 后月内死亡	纠正期房预以循的 下儿心缺, 肺体同 直视作隔术, 肺体同 先间成沟环环血
完全性肺动脉转位 (transposition of the great vessels)	肺动脉发自左主肺右心缺损发出, 主动脉发于前间隔缺损, 主动脉发位的并间隔未闭	肺动脉发自左主肺右心缺损发出, 主动脉发于前间隔缺损, 主动脉发位的并间隔未闭	进行乏, 衰 轻度, 进行乏, 衰 紫甜困, 常在 出显喂增咳月衰	音第缘全左骨胸 第收, 第二, 心尖, 期杂分音有常 缩心可, 尖音, 律, 期音有常状 心, 尖音, 律, 期音有常状	增多, 消影主右房而影, 磁显血 增管弧动升, 心长, 心下方, 磁显血 流脉血脉动见, 右心缘凸, 鸡卵, 磁显血 肺底失, 小, 侧位, 左, 心缘凸, 鸡卵, 磁显血 向失, 小, 侧位, 左, 心缘凸, 鸡卵, 磁显血	右和心室、肺环 和右心室、肺环 图示房和侧左心环间超在位主动脉, 它 心量右德之时, 肥肥体通心一同脉瓣两前而 右德之时, 肥肥体通心一同脉瓣两前而	右心室时 室示同 右心动显影	高, 主压管室, 压与箱导室, 室压收, 心右心 心室压收, 心右心 右心动相可进分肺 右心动相可进分肺	多在婴儿 期死亡	改肺脉 肺道术	
艾生曼格综合征 (Eisenmenger's syndrome)	肺动脉发自左主肺右心缺损发出, 主动脉发于前间隔缺损, 主动脉发位的并间隔未闭	肺动脉发自左主肺右心缺损发出, 主动脉发于前间隔缺损, 主动脉发位的并间隔未闭	紫甜困, 常在 出显喂增咳月衰	音第缘全左骨胸 第收, 第二, 心尖, 期杂分音有常 缩心可, 尖音, 律, 期音有常状 心, 尖音, 律, 期音有常状	增多, 消影主右房而影, 磁显血 增管弧动升, 心长, 心下方, 磁显血 流脉血脉动见, 右心缘凸, 鸡卵, 磁显血 肺底失, 小, 侧位, 左, 心缘凸, 鸡卵, 磁显血 向失, 小, 侧位, 左, 心缘凸, 鸡卵, 磁显血	右和心室、肺环 和右心室、肺环 图示房和侧左心环间超在位主动脉, 它 心量右德之时, 肥肥体通心一同脉瓣两前而 右德之时, 肥肥体通心一同脉瓣两前而	右心室时 室示同 右心动显影	高, 主压管室, 压与箱导室, 室压收, 心右心 心室压收, 心右心 右心动相可进分肺 右心动相可进分肺	多在婴儿 期死亡	改肺脉 肺道术	

第七章 原发性高血压

高血压 (hypertension) 是最常见的心血管疾病, 不仅患病率高, 且可引起严重的心、脑、肾并发症, 是脑卒中、冠心病的主要危险因素。

动脉压随年龄而升高, 同时心血管病死亡率和危险性也随着血压水平的升高而逐渐增加, 但很难在正常和高血压之间划一明确界线。目前多采纳 1978 年世界卫生组织建议的血压判别标准: ①正常成人动脉的收缩压 (SBP) $\leq 18.6\text{kPa}$ (140mmHg), 舒张压 (DBP) $\leq 12\text{kPa}$ (90mmHg); ②成人高血压为 SBP $\geq 21.3\text{kPa}$ (160mmHg), 和 (或) DBP $\geq 12.6\text{kPa}$ (95mmHg); ③临界高血压, 指血压值在上述二者之间。

在绝大多数患者中, 高血压病因不明, 称为原发性高血压 (essential hypertension)。在约 5% 患者中, 血压升高是某些疾病的一种表现, 称为继发性高血压 (secondary hypertension)。

【病因和流行病学】 据 1979~1980 年在 29 个省、市、自治区对 15 岁以上共 4012 128 人的调查, 确诊高血压患病率为 4.85%, 临界高血压患病率为 2.88%, 总患病率为 7.73%。1991 年又对 15 岁以上 950 356 人进行了调查, 结果显示高血压患病率为 11.88%, 其中确诊 6.62%, 临界 5.26%, 可见我国高血压患病率有继续增加趋势, 然而, 它还低于欧美国家 (大于 20%)。

高血压患病率北方高于南方, 东部地区高于西部地区。也随年龄而上升, 35 岁以后上升幅度较大。性别差异不大, 虽然青年时期男性患病率高于女性, 但中年以后, 女性患病率又稍高于男性。

流行病学研究提出高血压与某些因素有关。

一、遗传 父母均为正常血压者其子女患高血压的概率明显低于父母均有高血压者的概率; 遗传性高血压大鼠株, 如自发性高血压鼠 (SHR) 的建立均证明遗传因素的存在。

二、膳食因素 大量研究显示食盐摄入量与高血压的发生密切相关, 高钠摄入可使血压升高而低钠摄入可降压。利尿剂主要是减少体内钠而产生降压效应。但并非所有人都对钠敏感, 在大鼠中也可以培育出对盐敏感的和对盐不敏感的大鼠, 后者即使在高盐摄入的情况下也不致发生高血压。为此, 可认为除环境因素 (即钠的摄入) 外, 还有遗传因素的参与, 即存在一种遗传性排钠障碍。钾与钠的摄入量与高血压也有一定的关系。若以尿中钠钾比值来估计钠钾的相对摄入量, 则可以发现该比值与血压呈正相关, 提示高钠低钾摄入与高血压有关, 限制钠补充钾可使高血压患者血压降低。钾的降压作用可能是通过促进排钠, 而减少细胞外液容量。有研究表明膳食中钙不足可使血压升高, 此外, 当膳食钙量较低时其钠钾比值的升压作用更为明显。至于膳食中的脂肪 (如不饱和脂肪酸), 蛋白质、氨基酸 (如牛磺酸)、微量元素、酒精等对血压影响目前尚不十分肯定, 有待进一步研究。

三、肥胖 超重或肥胖可用体重指数 (body mass index, BMI) 来衡量计算, 公式

为 $BMI = \frac{\text{体重 (kg)}}{\text{身高 (m)}^2}$ 。流行病学调查表明 BMI 与血压呈相关。肥胖引起血压升高的机制可能有血容量及心排血量增加、肾素-血管紧张素系统活性增高、肾上腺能活性增加、细胞膜离子转运功能缺陷等。向心性肥胖多见于男性，表现为腰围往往大于臀围，与胰岛素抵抗有关，常伴有高血压。

【发病机制】 原发性高血压的发病机制未完全阐明，目前认为是在各种因素的影响下，致使血压的调节功能失调而产生。

一、血压的调节 正常血压的调节是一复杂的过程，主要取决于心排血量和外周阻力：

平均动脉压 = 心排血量 × 总外周阻力

心排血量本身受各种因素的影响：细胞外液容量（随钠摄入量、肾功能、盐皮质激素分泌状况等而变化）、心率和心肌收缩性等。

总外周阻力受以下因素影响：交感神经系统的 α 受体（使血管收缩）和 β 受体（使血管扩张）；血管紧张素，儿茶酚胺（均使血管收缩）；前列腺素，缓激肽（均使血管扩张）。

此外还有自身调节机制，对血压的调节和对高血压的维持，可以起着重要作用：

（一）容量、压力调节机制 当血压下降时，钠与水发生潴留，直到血容量增加和血压回升为止。如血压升高，则钠和水排出增加，使血容量缩减，心排血量减少，血压恢复正常。

（二）控制局部血流的自身调节机制 当心排血量增加时，血压升高，从而刺激压力感受器，反射性引起外周血管扩张、心肌收缩力减弱，从而防止血压过度升高。然而，压力感受器作用逐渐消失，使小动脉反而收缩，外周阻力增加，这一过程的机制不清楚，但它使局部血流不至过多。最后，虽然心排血量已恢复正常，但外周阻力仍保持增加，使血压持续地升高。

二、肾素-血管紧张素系统 (RAS) 与高血压 肾素主要由肾小球旁细胞分泌。释入静脉血中的肾素将肝产生的血管紧张素原水解为血管紧张素 I，再经肺循环中的血管紧张素转换酶 (ACE) 的作用转化为血管紧张素 II。后者有下列作用：①直接使小动脉平滑肌收缩，外周阻力增加；②使交感神经冲动发放增加；③刺激肾上腺皮质球状带，使醛固酮分泌增加，从而使肾小管远端集合管钠再吸收加强，导致体内水与钠潴留。

RAS 是调节钠钾平衡、血容量和血压的重要环节，而起着推动作用的是肾素的释放。后者是由肾灌注减低或肾小管钠浓度减少引起。影响肾素分泌或释放的因素还有：①增加者，如运动、低钠摄入、直立位、血容量减低、失钠、低血钾、利尿剂、转换酶抑制剂等。②减低者如钠负荷、卧位、高龄、血容量增加、 β 阻滞剂等。

目前对循环 RAS 与原发性高血压的关系尚无肯定的结论，约 30% 患者血浆肾素活性 (PRA) 减低，15% 为高 PRA，约 55% 为正常 PRA。血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 对 PRA 正常或减低的高血压患者仍可产生降压效应。因此，认为除循环 RAS 的内分泌作用外，还有近年已证实存在于不同组织（心脏、血管壁、肾、肾上腺、脑等）的组织或局部 RAS，其所发挥的作用为自分泌性 (autocrine) 和旁分泌性 (paracrine)。局部 RAS 各成分在心血管系统中的作用可以导致血管平滑肌细胞增殖，心肌细胞肥厚，而

引起血管壁增厚，血管阻力增加，左心室肥厚等改变，在高血压的发生和发展中可占有十分重要的地位。

三、中枢神经和交感神经系统与高血压 已知反复的过度紧张与精神刺激可以引起高血压。当大脑皮质兴奋与抑制过程失调时，皮质下血管运动中枢失去平衡，肾上腺能活性增加，使节后交感神经释放去甲肾上腺素增多，而引起外周血管阻力增高和血压上升。在这一过程中肾上腺髓质释放肾上腺素也增多，而血中肾上腺素水平的持续增高又使交感神经末梢去甲肾上腺素释放增多，从而进一步使血管阻力增加。其他神经递质如5-羟色胺、多巴胺等也可能参与这一过程。

四、血管内皮功能异常与高血压 血管内皮通过代谢、生成、激活和释放各种血管活性物质而在血液循环、心血管功能的调节中起着极为重要的作用。内皮细胞生成舒张物质，同时也生成收缩物质。前者包括前列环素(PGI₂)、内皮依赖舒张因子(EDRF)等，具有扩张血管和抑制血小板功能作用，后者包括内皮素、血管收缩因子(EDCF)、血管紧张素Ⅱ等，均有血管收缩作用，在正常情况下，舒张因子与收缩因子作用保持一定的平衡。

近年来对EDRF和内皮素进行了大量研究，已证实EDRF实际上为一氧化氮(Nitric oxide, NO)，由L-精氨酸通过NO合成酶(NOS)作用而生成。NO可激活平滑肌细胞内的鸟苷酸环化酶，使cGMP生成增加，引起平滑肌舒张。缓激肽可使内皮细胞释放NO增加，用ACEI不仅使血管紧张素Ⅱ产生减少，还使缓激肽灭活减少，从而增加NO的生成，可增强扩血管效应。在内皮素的三种异构体中，内皮素-1(ET-1)是内皮细胞生成的唯一内皮素，ET-1的生成受到一些物质的调控，其中PGI₂和NO可减少ET-1的生成，正常情况下血液循环中ET-1的浓度很低。

高血压时，NO生成减少，而ET-1增加，血管平滑肌细胞对舒张因子的反应减弱而对收缩因子的反应增强。

五、胰岛素抵抗与高血压 临床上可以发现高血压常与向心性肥胖、血脂异常(甘油三酯、LDL-胆固醇增高，HDL-胆固醇降低)、葡萄糖代谢异常(糖耐量减低或非胰岛素依赖型糖尿病)并存，患者空腹和(或)葡萄糖负荷时血胰岛素浓度增高，这些征象被称为“X综合征”或“胰岛素抵抗综合征”。胰岛素抵抗(insulin resistance)是该综合征的共同基础，由遗传因素和环境因素(热量摄入过多)造成。它使外周组织(骨骼肌)的葡萄糖摄取受阻，影响糖原合成，引起胰岛素代偿性分泌增多，导致血胰岛素浓度增高。

高胰岛素血症引起高血压的机制包括：肾小管钠再吸收增加；交感神经活性增高；调节离子转运的Na⁺-K⁺-ATP酶和Ca²⁺-ATP酶活性降低，生长因子作用等，胰岛素抵抗患者容易发生动脉粥样硬化。迄今，用高血压药物治疗的临床试验均显示降压可使脑血管并发症下降，但对冠心病并发症死亡率的影响不明显，可能与所用的降压药未能作用于胰岛素抵抗有关。

【病理】 早期全身细、小动脉痉挛，日久管壁缺氧，呈透明样变性。小动脉压力持续增高时，内膜纤维组织和弹力纤维增生，管腔变窄，加重缺血。随着细、小动脉硬化和血压高、各脏器发生继发性改变，其中以心、脑、肾为最重要。

一、心 血压增高后左心室负荷加重，心肌肥厚与扩大，病情进展可出现心力衰竭。

持久的高血压有利于脂质在大、中动脉内膜的沉积而发生动脉粥样硬化，如合并冠状动脉粥样硬化，则心肌缺血加重上述心脏的变化。

二、**脑** 脑小动脉硬化常见。如伴有血管痉挛或血栓形成，可造成脑软化，痉挛处远端血管壁可发生营养性坏死而形成微小动脉瘤，如破裂则引起脑出血。普遍而急剧的脑小动脉痉挛与硬化使毛细血管壁缺血、通透性增高，致急性脑水肿。

三、**肾** 肾细小动脉硬化。肾小球入球细动脉玻璃样变性和纤维化，引起肾单位萎缩、消失，病变重者致肾功能衰竭。

【临床表现】

一、**一般表现** 原发性高血压起病缓慢，早期多无症状，一般在40~50岁偶于体格检查时发现血压升高，可有头晕、头痛、眼花、耳鸣、失眠、乏力等症状。有时可有胸前区不适，甚至心绞痛，或因过早搏动而引起心悸。症状与血压水平未必一致。体检时，可听到主动脉瓣第二音亢进，年龄大者可呈金属音，可有第四心音，主动脉收缩早期喷射音。高血压持续时间长时，有左心室肥厚征象。

二、**并发症** 随病程进展，血压持久升高，有心、脑、肾等靶器官受损的表现，主要分为血压升高的直接作用和加速的动脉粥样硬化有关的表现，(表3-7-1)其中，在我国以心脑血管并发症(脑卒中)最为常见，年发病率约为120~180/10万，为心肌梗塞的5倍左右。眼底的变化，可以反映高血压的严重程度。目前采用Keith-Wagener眼底分级法：I级，视网膜动脉变细；II级，视网膜动脉狭窄，动脉交叉压迫；III级，眼底出血或棉絮状渗出；IV级，出血或渗出物伴有视神经乳头水肿。

表 3-7-1 高血压的并发症

靶器官	与加速的动脉粥样硬化有关	与高血压本身有关
心脏	心绞痛，心肌梗塞	心力衰竭
脑	短暂性缺血性发作	脑溢血
	脑血栓形成	脑梗病
肾	肾血管病	肾细、小动脉硬化
	(加重高血压)	肾功能衰竭
动脉	阻塞性病变	主动脉夹层分离

三、**分类、分期** 1993年世界卫生组织和国际高血压学会(WHO/ISH)联合提出新的高血压分类和分期。

(一)按血压水平分类(表3-7-2) 过去是按舒张压(DBP)水平分类，目前已注意到收缩压(SBP)升高的重要性。提出纯收缩期性高血压，即SBP升高而DBP低于12kPa(90mmHg)。将临界高血压和临界收缩期性高血压分别列为轻度高血压和纯收缩期性高血压的亚型。轻度高血压占高血压患者总数70%。

表 3-7-2 高血压分类 (按血压水平)
(WHO/ISH, 1993 年)

SBP kPa (mmHg)		DBP kPa (mmHg)
正常 18.7 (140)	和	<12 (90)
轻度 18.7~24 (140~180)	和 (或)	12~14 (90~105)
亚型:		
临界 18.7~21.3 (140~160)	和 (或)	12~12.7 (90~95)
中重度 ≥24 (180)	和 (或)	≥14 (105)
纯收缩期性 ≥21.3 (160)	和	<12 (90)
亚型:		
临界收缩期性 18.7~21.3 (140~160)	和	<12 (90)

(二) 按靶器官损害程度分为三期 (表 3-7-3), 与既往分期不同, 新分期中列出了超声技术或 X 线检出的动脉粥样硬化斑块, 特别是颈动脉处的斑块, 后者可预测患者较容易发生卒中同时有冠状动脉病变的可能性也较大。

表 3-7-3 高血压分期
(WHO/ISH, 1993 年)

一期:	无器官损害客观表现
二期:	至少有一项器官损害表现 左心室肥厚 (X 线、心电图、超声) 视网膜动脉变窄 蛋白尿和 (或) 血肌酐轻度升高 (106~177mmol/L) 超声或 X 线示有动脉粥样硬化斑块 (颈、主、髂、股动脉)
三期:	出现器官损害的临床表现 心: 心绞痛、心肌梗塞、心力衰竭 脑: 短暂脑缺血发作 (TIA)、脑卒中、高血压脑病 眼底: 视网膜出血, 渗出物伴或不伴视乳头水肿 肾: 血肌酐 >177mmol/L、肾功能衰竭 血管: 动脉夹层、动脉闭塞性疾病

【临床类型】

一、**临界高血压** 是指血压超出正常范围但还未达到高血压的标准, 临界高血压很常见, 在新近的全国性血压抽样调查中, 其患病率为 5.26%, 而确诊高血压的患病率仅为 6.62%。1993 年 WHO/ISH 建议的分类中, 临界高血压, 包括临界纯收缩期高血压均为轻度高血压的亚型。

临界高血压患者的血压波动较大, SBP 升高较明显, 故脉压增大。心率可加快, 肺动脉瓣区可有收缩期杂音, 血流动力学检查常示心排血量增多, 外周血管阻力变化不大, 血容量无变化等, 提示有高动力循环状态, 可能为交感神经活性增高所致, 一般无心、脑、肾等器官损害, 偶有左心室肥厚, 部分患者可转变为持久性或确诊高血压。与正常人比较心血管病发病率和死亡率增高, 尤其是存在心血管病危险因素时。

二、**高血压急症** 部分高血压患者, 可在短期内 (数小时至数天) 发生血压急剧增

高，并常伴有心、脑、肾功能障碍。根据临床表现可分为：

(一) 恶性高血压 约3%~4%的中度、重度高血压患者可发展为恶性高血压，发病机制尚不清楚。病理改变为细动脉纤维样坏死或增殖性硬化，以肾的改变最为突出。恶性高血压的临床征象，主要为血压明显升高。舒张压 $>16.9\text{kPa}$ (130mmHg)，眼底出血渗出和乳头水肿 (Ⅳ级)；肾功能不全，可有心、脑功能障碍。如不给予及时治疗，预后不佳，可死于肾功能衰竭、脑卒中或心力衰竭。如有上述表现，但眼底无乳头水肿 (Ⅲ级) 时，则称为急进型高血压。

(二) 高血压危象 是指高血压患者在短期内，血压明显升高，并出现头痛、烦躁、心悸、多汗、恶心、呕吐、面色苍白或潮红、视力模糊等征象。高血压危象发生的机制是交感神经活性亢进和循环儿茶酚胺过多。收缩压可高达 33.8kPa (260mmHg)，舒张压 15.6kPa (120mmHg) 以上。

(三) 高血压脑病 是指在血压突然或短期内明显升高的同时，出现中枢神经功能障碍征象。发生机制可能为过高的血压突破脑血管的自身调节机制，导致脑灌注过多，液体经血脑屏障漏出到血管周围脑组织造成脑水肿。

临床征象有严重头痛、呕吐和神志改变。

较轻者仅有烦躁、意识模糊，严重者可发生抽搐、癫痫样发作、昏迷。

三、老年人高血压 随年龄增长，高血压患病率逐渐增加。60岁以上老年人中40%~45%有高血压，其中一半是纯收缩期高血压 (即收缩压 $\geq 21.3\text{kPa}$ (160mmHg)，舒张压 $<12.6\text{kPa}$ (95mmHg))。流行病学观察提示收缩压升高是心血管病致死的重要危险因素之一。

老年人高血压中，除一部分是从老年前期的舒张期高血压演进而来，大部分是由于内膜和中层变厚，胶原，弹性蛋白、脂质和钙含量增加导致大动脉弹性减退，顺应性下降而产生。这些改变，使收缩期射血时由于大动脉扩张性降低，收缩压可以增高。舒张期时则又不能保持血管腔内压力，故舒张压可以减低，脉压增大。

老年人中，小动脉壁可发生透明样变化逐渐引起血管阻力增大，而心排血量正常或降低。

老年人高血压在临床表现方面有下述特征：①血压波动较大。主要因为压力感受器调节血压的敏感性减退。这种血压较大幅度的波动常影响对患者血压总体水平和治疗效果的估价。②容易有体位性低血压，尤其在降压治疗过程中，这也与压力感受器的敏感性有关。③容易发生心力衰竭；由于以收缩压增高为主，故可加重左心室后负荷和心脏作功，心肌肥厚以及心脏收缩与舒张功能受损比较明显，故易诱发心力衰竭。

【诊断和鉴别诊断】 诊断高血压并不困难，但需在不同时间测量三次血压，方能确定。对偶有血压超出正常范围者，宜定期重复测量以确诊。临床上最重要的检查步骤是寻找高血压的病因，即检查有无继发性高血压 (参见后文继发性高血压段)。

【检查】 检查的目的为：明确病因，即为原发性抑或继发性高血压；评估病情，即高血压程度和有无靶器官损害及其严重性以及有无心血管危险因素。

一、体格检查 除常规检查外还应包括：颈动脉及上、下肢动脉搏动情况；颈部、腹部有无血管杂音；腹部有无肿块、肾增大、腹主动脉搏动等；眼底，双侧上肢血压，身长，体重等。

二、常规实验室检查 全血细胞计数，尿分析，空腹血糖、钾、肌酐、尿素氮、胆固醇、甘油三酯；胸透或胸片；心电图。

三、其他检查 根据病情作有关病因检查，超声心动图，尿微蛋白量测定，葡萄糖耐量试验和血胰岛素浓度测定等。

四、心血管病危险因素（表 3-7-4） 有明显心血管病危险因素者即使高血压属轻度的，仍需给予降压治疗。

表 3-7-4 心血管病危险因素
(WHO/ISH, 1993 年)

* 年龄
* 性别（男性，女性绝经期后）
* 早年心血管病家族史
血压升高
吸烟
血总胆固醇增高
LDL 胆固醇增高
HDL 胆固醇降低
左心室肥厚
* 有过心血管事件
* 有过脑血管事件
糖尿病
肾病
微蛋白尿
肥胖
惯于久坐的生活方式

* 表示无法改变

五、动态血压监测 通常在临床上是使用血压计在医疗单位或家中测量血压，显然，这种随测血压，不能可靠地反映血压的波动和在日常活动和休息状态下的情况。近年来，已能够用小型携带式血压记录仪测定 24 小时动态血压。动态血压监测(ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) 已逐渐应用于临床和高血压防治工作上。ABPM 有直接(有创性)和间接(无创性)两种方法。临床上普遍使用的为每隔 15 或 20 分钟自动测量血压和心率的间接方法。

正常人血压呈明显的昼夜波动性，动态血压曲线呈双峰一谷，即夜间血压最低，清晨起活动后迅速上升，在上午 6~10 时及下午 4~8 时各有一高峰，继之缓慢下降。高血压患者的血压昼夜波动曲线也相类似，但总的水平较高，波动幅度较大。早晨血压上升的现象，伴有血儿茶酚胺浓度升高，血小板聚集增加可以解释为何一些心血管急性事件如急性心肌梗塞、猝死、脑卒中较多发生于早晨起床后的一段时间内。

虽然目前还无统一的 ABPM 正常参照值，此技术在临床上已可有以下用途：①诊断“白大衣性高血压”，即在诊疗单位内血压升高，但在诊疗单位外血压正常；②判断高血压的严重程度，一般认为血压昼夜波动规律消失者其靶器官损害较为明显；③指导降压治疗和评价降压药疗效；④了解心肌缺血和心绞痛的发生机制，可以结合动态心电图(Hoter ECG) 观察心肌缺血或心绞痛发生前和发作时血压、心率改变进行判断。

【治疗】 原发性高血压治疗的目的：①降低血压，使血压下降到或接近正常范围；②防止或减少心脑血管并发症所致的病死率和病残率。

治疗原则为：一般需长期甚至终身治疗，故需取得病人的充分理解和配合，并根据具体情况使用有效而不引起明显副作用、不影响生活质量的降压药。同时，注意纠正心血管病危险因素。

近30年来，各项临床试验结果显示对包括老年高血压和轻度高血压在内的抗高血压药物治疗，可使脑卒中死亡率减少35%~40%，但心肌梗塞死亡率仅减少15%~20%。这些结果对冠心病死亡率较脑卒中死亡率明显高的欧美国家来说是不够满意的。

治疗方法包括非药物和降压药物治疗：

一、非药物治疗 适合于各型高血压患者，尤其是对轻型者，单独非药物治疗措施可使血压有一定程度的下降。在各种非药物治疗中，限制钠摄入，减轻体重、运动和生物行为治疗的效果较为肯定，而其他措施如增加钾、镁或钙的摄入等则还不明确。

(一) 限止钠摄入 一般以中度限制钠摄入为宜，如食盐6g/d左右，而我国人民食盐摄入量为10~15g/d。务必使病人能长期坚持低钠饮食。除能够使血压有所下降外，限制钠摄入还有助于增强利尿剂的降压效应和减少利尿剂所致的钾丢失。

(二) 减轻体重 肥胖与血压增高的关系比较明确，可能是通过钠摄入增加，血容量增多，血管反应性增高，以及高胰岛素血症所引起的肾小管再吸收钠和交感神经活性增加而使血压升高。减轻体重，主要是降低每日热量的摄入，辅以适当的体育活动。同时限钠降压效果更为明显。

(三) 运动 进行体育活动，如跑步、行走、游泳时，收缩压升高并伴有心排血量和心率增加幅度减少。我国广大人民喜爱的太极拳和其他传统自身锻炼的运动量较小，降压作用不甚明显，但可以通过交感神经活性降低而得益。

(四) 气功及其他生物行为方法 气功是我国传统的医疗保健方法，通过意念的诱导和气息的调整发挥自我调整和自我控制作用，以达到心静、体松、气和而有利于血压的调节。长期的气功锻炼，可以使高血压患者的血压控制较好，降压药需用量减少，脑卒中发生率和病死率减低。气功可能是通过中枢神经系统的调节，使交感神经张力减低，而起降压效应，与气功相似的方法有松弛、默想、生物反馈和印度瑜珈(YOGA)等。

二、降压药物治疗 近年来，降压药有了很大发展，降压效应也不断提高，现有的降压药种类和品种很多。1993年WHO/ISH建议以下五类药物为一线降压药：利尿剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACE-I)和 α_1 受体阻滞剂。其中利尿剂和 β 阻滞剂应用历史较长，国际上进行过的绝大多数临床试验皆用这两类药物而CCB和ACE-I仅在80年代开始用于临床，尚未经较多的临床试验明确其对心脑血管并发症的作用。

(一) 利尿剂 在噻嗪类、袢利尿剂和保钾利尿剂中，噻嗪类应用最为普遍。袢利尿剂、如呋塞米(furosemide)的利钠排钾作用很强，主要用于高血压伴有肾功能不全者，或有钠潴留而噻嗪类利钠作用不明显时。保钾利尿剂如氨苯蝶啶容易引起高血钾，在老年人和肾功能不全时，更易发生。

噻嗪类主要用氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)，非噻嗪类但作用相仿的氯噻酮(chlorthalidone)也可用，它们的降压机制不十分明确，但显然与利钠作用有关，对低或

正常 PRA 的高血压患者降压效应较高 PRA 者为明显。

噻嗪类价格低廉，有一定的降压效应，但可引起各种代谢副作用，如失钾、失镁，尿酸、血钙、血胆固醇增高，糖耐量减低和低血钠等，这些不良作用，随剂量增大和应用时间延长而增多。低血钾除可诱发室性心律失常外，还可妨碍利尿剂的降压效应。为此，宜小剂量应用：氢氯噻嗪 12.5mg 口服每日 1~2 次，氯噻酮 25~50mg 口服 1 次。

(二) β 受体阻滞剂 目前临床上应用有十余种制剂，其中具有 β_1 选择性作用的阿替洛尔 (atenolol) 和美托洛尔 (metoprolol)，因对 β_2 受体阻滞不明显而对支气管收缩和外周血管收缩较轻，比较适合于长期使用，剂量分别为 12.5~50mg 口服 1~2 次和 25~100mg 口服 2 次。

β 阻滞剂的降压作用，可能是通过 β 受体的阻滞减慢心率，使心排血量降低，以及外周循环顺应性改变以保持外周血流量，还可抑制肾素释放，使 PRA 减低。

β 阻滞剂有心脏保护作用，对冠心病抗心肌梗塞后作为二级预防 (防止再梗塞和其他心脏事件) 有良好作用，但也可使血甘油三脂增加，HDL 胆固醇下降并可使胰岛素敏感性降低等不良作用。

(三) 钙通道阻滞剂 CCB 是近年来应用的新型降压药，主要是通过 Ca^{2+} 内流和细胞内 Ca^{2+} 移动的阻滞而影响心肌和平滑肌细胞收缩，使心肌收缩性降低，外周血管扩张，阻力降低，血压下降。

CCB 有二氢吡啶类以硝苯地平 (nifedipine) 为代表，苯烷胺类以维拉帕米 (verapamil) 为代表；硫苯草类地尔硫草 (diltiazem)，新近有较多的二氢吡啶类制剂陆续用于临床。如尼群地平 (nitrendipine)，尼卡地平 (nicardipine)，尼莫地平 (nimodipine)，非洛地平 (felodipine)，氨氯地平 (amlodipine) 等，其中非洛地平、氨氯地平和拉息地平 (lacidipine) 具有作用时间长，对外周血管作用较明显等优点。

CCB 降压效应良好，对血脂、胰岛素抵抗无不良影响。硝苯地平剂量每日 15~60mg，分 3 次服用，维拉帕米 120~360mg 分 3 次服用，地尔硫草 90~180mg 分 3 次服用，氨氯地平 5~10mg 口服 1 次，拉息地平 4~8mg，口服 1 次。

(四) 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACE-I) 降压作用是通过抑制转换酶 (ACE) 而使血管紧张素 I 生成减少。目前常用制剂为卡托普利 (captopril)。按其作用机制，降压效应似应与治疗前 PRA 或血浆血管紧张素 I 浓度有关，但它对所有高血压类型均有一定的降压效果，同时限制钠摄入或使用利尿剂可增强其降压作用。卡托普利还有抑制激肽酶 II 的作用，后者与 ACE 的结构相同，它参与缓激肽的降解过程。为此，应用卡托普利后，体内缓激肽增加，对血管扩张作用增强，缓激肽也可使具有扩张血管作用的前列腺素 PGI_2 和 NO 合成增多，所以 ACE-I 可能是通过多方面作用而发挥其降压效应的。ACE-I 的优点为对左心室肥厚和胰岛素抵抗作用较其他降压药物为强。

卡托普利的应用宜从小剂量开始，12.5mg 口服 2 次或 3 次，可以增至 25mg 口服 2~3 次，副作用有干咳，味觉异常，皮疹等。

新型 ACE-I 制剂也越来越多，其中依那普利 (enalapril) 剂量为 2.5mg，口服 2 次，可增至 10mg 口服 2 次，培哚普利 (perindopril) 4~8mg 口服 1 次等。还有苯那普利 (benazepril)、西拉普利 (cilazapril)、雷米普利 (ramipril) 等。苯那普利 10mg 口服 1 次有良好的降压效应。

咳嗽是 ACE-I 最为突出的副作用，被认为是因缓激肽降解受阻而作用于呼吸道引起，并非由某一制剂所致，故更换 ACE-I 制剂一般对咳嗽并无影响。虽然 ACE-I 对肾有保护作用，但有肾功能不全或有肾血管性高血压时，应慎重考虑。

(五) α_1 受体阻滞剂 选择性阻滞突触后 α_1 受体而引起周围血管阻力下降，产生降压效应，代表性制剂为哌唑嗪 (prazosin)，剂量 0.5mg 日服 2 次，可逐渐加大至每次 5mg，新型制剂为多沙唑嗪 (doxazosin) 这类药的主要优点为可以使血脂降低，对胰岛素抵抗也可有良好作用。

三、降压药物的选择 可以根据高血压患者的病情加以选择。

(一) 左心室肥厚 (LVH) 是一项心血管病的独立危险因素，按心电图的 LVH 诊断标准，其检出率为 3%~10%，而用超声心动图则检出率为 30%~40%，可以计算左室重量指数 (left ventricular mass index) 并测量左心室后壁厚度和室间隔厚度来诊断 LVH。

LVH 可以引起心肌缺血，影响左心室收缩和舒张功能，诱发室性心律失常，但经有效治疗后 LVH 可以逆转。最有效的药物为 ACE-I，其次为 CCB 和 β 阻滞剂，而利尿剂则作用不明显。

(二) 胰岛素抵抗 ACE-I 和 α_1 阻滞剂均可增加胰岛素敏感性而改善代谢异常。

(三) 冠心病 β 阻滞剂、CCB 和 ACE-I 较有效。

(四) 肾功能异常 ACE-I 对早期糖尿病性肾病伴有高血压者可有效地减少蛋白尿，具有肾保护作用。

四、降压目标和联合用药 由于血压水平与心脑血管并发症发生率呈线性关系，治疗宜使血压降至正常范围内，年轻人轻度高血压患者，血压应控制在 16~17.3/10.7kPa (120~130/80mmHg)，老年人可降至 18.6/12kPa (140/90mmHg) 以下，纯收缩期高血压者，SBP 应降至 18.6kPa (140mmHg) 以下。

现有降压药中一般单味药的有效降压率为 50%~60%，即 40%~50% 患者需用两种或更多药物。联合用药可以按以下步骤进行：当一种被选为首选药未能使血压满意下降时可以更换另一类药物或加用第二种药，有时可以两种药的剂量减少，以减少副作用。下列的组合可有效：ACE-I 与利尿剂，ACE-I 与 CCB，CCB (二氢吡啶类) 与 β 阻滞剂，利尿剂与 β 阻滞剂。

五、停药问题 经过治疗，血压得到满意控制后，可以逐步减少降压药的剂量，甚至可以考虑停药。但必须注意到突然停药，可发生停药综合征，即出现血压迅速升高和交感神经活性增高的表现如心悸、烦躁、多汗、头痛、心动过速、有冠心病者，由于儿茶酚胺释放增多、心肌缺血可以加重而出现心绞痛、急性心肌梗塞或严重心律失常。

六、高血压急症的治疗 首先应迅速使血压下降。同时也应对靶器官的损害和功能障碍予以处理。对血压急骤增高者，以静脉滴注方法给予降压药最适宜，这样可随时改变药物的需用剂量。可以用：

(一) 硝普钠 直接扩张动脉和静脉，可以降低心室前、后负荷，在无心力衰竭的患者心排血量下降，有心力衰竭时心排血量增加，开始以每分钟 10~25 μ g 静滴，然后根据血压反应，可每隔 5~15min 增加剂量，硝普钠降压效应迅速，而停止滴注后，作用在 3~5min 内即消失。用药过程中需作血压监护。该药溶液对光敏感，需新鲜配制，滴注瓶需

用铝箔或黑布包裹，硝普钠在体内红细胞中被代谢为氰化物，然后形成硫氰酸盐从尿中排出，大剂量或应用时间较长时，可以发生硫氰酸中毒。

(二) 硝酸甘油 静滴时，作用迅速，除使冠状动脉扩张外，还降低心室前、后负荷，降低血压，开始剂量为 5~10 μ g/min 静滴，逐渐增加，停药后数分钟内作用即消失。不良反应有心动过速、面红、头痛、呕吐等。

(三) 硝苯地平 舌下含服软胶囊制剂可治疗较轻的高血压，急症用 10~20mg 后 5~10min 可见血压下降，作用可维持 4~6h。

【预防】 鉴于原发性高血压的确切病因和发病机制仍不明确，本病的一级预防还缺乏有效的方法。对已了解的有关发病因素，如精神因素、钠摄入量，肥胖等，可以鼓励广大群众采取相应的预防措施和合适的生活方式。

对高血压患者应作到及早发现和有效的治疗。为此提高人民大众对高血压及其后果的认识，积极开展人群防治，开展人群普查和监测等均很重要。

继发性高血压

继发性高血压是指由一定的疾病或病因引起的高血压，约占所有高血压患者的 1%~5%。其重要性在于不少继发性高血压，如原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、肾血管性高血压、肾素分泌瘤等可以通过手术或其他方法得到根治或病情明显改善。及早明确诊断可以提高治愈率或防止病情发展。继发性高血压的病因见表 3-7-5。

表 3-7-5 继发性高血压的病因

1. 肾	4. 动脉
肾小球性肾炎	肾动脉狭窄
肾盂肾炎	主动脉缩窄
胶原组织病	多发性大动脉炎
糖尿病	5. 其他
先天性病变（多囊肾）	避孕药、甘草、拟交感神经药
2. 肾上腺	子痫
原发性醛固酮增多症	红细胞增多症
嗜铬细胞瘤	肢端肥大症
皮质醇增多症	高血钙
肾上腺性变态综合征	
3. 中枢神经系统	
脑肿瘤	
颅内压增高	
脑干感染	

较常见的继发性高血压有：

一、**肾实质性高血压** 是引起高血压的最常见病因，主要有慢性肾小球肾炎、糖尿病肾病、慢性肾盂肾炎、结缔组织病、多囊肾、肾移植后等。80%~90%终末期肾病患者有高血压。

(一) 慢性肾小球肾炎 主要病理改变为两肾弥漫性肾小球病变，可有肾小球内皮系膜增殖性炎症，肾小球硬化等。如病变系由 IgA 为主的免疫复合物颗粒沉积于系膜而影

响肾小球滤过率，则称为IgA肾病。所致高血压主要与水钠潴留、血容量增加有关。

(二) 糖尿病肾病 无论是胰岛素依赖型糖尿病(I型)或是非胰岛素依赖型者(II型)均可发生肾损害而有高血压。肾小球硬化、肾小球毛细血管基膜增厚为主要的病理改变，早期肾功能正常，仅有微蛋白尿，血压也不一定升高；病情发展，出现明显蛋白尿、肾功能不全时则血压升高。转换酶抑制剂有肾保护作用，除降低血压外，还可减少蛋白尿，增加肾小球滤过率，因而可能延缓肾功能恶化。

(三) 慢性肾盂肾炎所致高血压 往往在儿童或青年时因输尿管返流而引起反复性肾盂肾炎，导致肾实质瘢痕形成，可累及单侧或双侧肾使血压升高，肾功能逐渐减退。

(四) 其他 结缔组织病以系统性红斑狼疮性肾炎为多见。硬皮病和结节性多动脉炎也可引起肾病及高血压。多囊肾是一种常染色体遗传性疾病，常有难治性高血压，死亡原因主要为肾功能衰竭。肾移植后可发生高血压，与供体肾功能不全有关，少数患者的高血压是由吻合口血管狭窄所致。高血压常为高肾素型，有效降压治疗可以改善肾功能。

二、肾血管性高血压 是指单侧或双侧肾动脉主干或分支狭窄引起的高血压，在继发性高血压中是常见的一种。病因国内外报道不相同：西方国家是以动脉粥样硬化为最常见，占有病例中的65%左右，其次为肾动脉纤维肌性发育不良(35%)；在我国以大动脉炎为最常见(70%)，纤维肌性发育不良约占20%，而动脉粥样硬化仅占5%。由于上述病因情况不同，在我国患者多为中青年女性。

(一) 病理生理及临床表现 肾动脉狭窄使肾血流减少。所引起的肾缺血使球旁装置分泌和释放肾素增加，血浆肾素活性(PRA)和血管紧张素I(AT₁)浓度增高。在最初阶段，血压升高是由肾素血管紧张素系统活性增加引起。随病情的发展，肾血流量和肾小球滤过率进一步下降，此时通过AT₁对肾小球输出小动脉的收缩作用而保持有效的滤过率，但肾小球内血管发生纤维素样坏死，血管壁增厚硬化，血压升高不再依赖于RAS，PRA和血AT₁也可不增高。临床上常表现为不易为降压药控制的高血压。约40%患者上腹部和(或)背部可闻及血管杂音，大动脉炎病例更为多见。可有大动脉炎的其他体征，如颈部或肢体动脉某一部位血管搏动减弱或消失，血压明显降低或未能测及，血管杂音等。

(二) 实验室检查 实验室检查可分两个步骤进行。

1. 测定PRA和快速静脉肾盂造影作为筛选性诊断方法。(参见第五篇第九章第二节)。

2. 血管造影以明确狭窄的部位、范围，并估计其程度，远端分支和侧支循环等情况(参见第五篇第九章第二节)。

此外，还可作分侧肾静脉PRA测定进一步明确单侧肾动脉狭窄的存在及预测手术效果。

(三) 治疗 包括手术治疗，经皮肾动脉成形术(PTA)和药物治疗。

1. 手术治疗 可以根据狭窄部位、肾功能和条件等情况选用血流重建术、自体肾移植术、肾切除术等。

2. 经皮肾动脉成形术(PTA)因其操作较手术简便，疗效好，已成为本病首选的治疗方法，指征主要为不伴有肾萎缩的单侧或双侧肾动脉主干或主要分支明显狭窄并无钙化者。近期疗效可达80%~100%，据国内报道远期疗效也很满意。

3. 药物治疗 对上述两种方法无指征者,只有考虑药物治疗以降低血压,但降压药疗效不甚明显。ACE-I可有降压效果,但有可能使肾小球滤过率进一步降低,使肾功能不全恶化,尤其是对双侧肾动脉狭窄或具有单肾功能的单侧肾动脉狭窄患者不宜应用,CCB可有降压作用,并不明显影响肾功能。

三、原发性醛固酮增多症 原发性醛固酮增多症(原醛)是由肾上腺皮质肿瘤或增生,分泌过多醛固酮引起的综合征,其中以肿瘤最多见,约占原醛患者的60%~90%,多为一侧腺瘤。双侧肾上腺皮质增生为10%~40%,大多为双侧小球带弥漫性增生,单侧增生很少见,更少见者为肾上腺癌肿。

(一)病理生理和临床表现 高血压是最主要的临床表现,与醛固酮分泌增加引起钠潴留、血容量增多有关。高血压为容量依赖性,大多表现为轻、中度,少数病例可发展为重度或恶性高血压。钾耗损也是原醛的重要表现,是由于大量醛固酮作用于远曲肾小管引起钠吸收和钾排泄增加,因而尿钾丢失增多,在临床上主要表现为肢体肌无力或麻痹,常呈周期性发作,严重者可有咽下或呼吸困难,在心血管系统方面可有室性早搏及其他室性心律失常,心电图可示明显 μ 波、ST-T变化、QT间期延长。钾丢失还可引起肾小管浓缩功能减低,表现为尿量增多、口渴、多饮。

(二)实验室检查 血钾降低,尿钾排泄增多;血和尿醛固酮增加,但PRA降低是原醛的主要改变。原醛的定位检查甚为重要,可作放射性碘化胆固醇肾上腺照相或扫描,B型超声检查和CT检查等,不仅可以明确腺部位,还可有助于考虑有无增生型原醛。

(三)治疗 大多数原醛是由单一肾上腺皮质腺瘤所致,手术切除是最好的治疗方法,效果佳,血压可以恢复正常,电解质紊乱消失。癌肿也应作切除术治疗,如无转移,疗效也很好。对增生病例,作肾上腺大部切除术效果差,一般需用药物治疗。螺内酯是醛固酮拮抗剂,可使血压降低,血钾升高,症状减轻,也可用于腺瘤经手术治疗后血压下降不够满意者以及不能手术治疗者。近年有报道用钙拮抗剂硝苯啶可使增生型原醛患者血压下降,血钾升高,血醛固酮下降。

四、嗜铬细胞瘤 嗜铬细胞瘤起源于肾上腺髓质的成熟嗜铬细胞,也可发生在交感神经或其他部位的嗜铬组织。这种肿瘤持续或间断地释放大量儿茶酚胺而引起持续性或阵发性高血压,在继发性高血压中是较少见的一种,男性稍多于女性,多见于20~50岁。本病容易引起严重靶器官损害,但如能早期诊断和进行手术切除,可以痊愈。

(一)病理生理和临床表现 肾上腺部位的嗜铬细胞瘤产生去甲肾上腺素(NE)和肾上腺素(E),而肾上腺外者只产生NE。但很少见的主动脉旁嗜铬体引起者仍可同时生成E。NE和E通过兴奋细胞膜的肾上腺能 α 和 β 受体而发挥效能,引起血压升高以及其他心血管和代谢改变。高血压是本病的主要临床表现,且以阵发性高血压为特征,发作时,血压可从正常范围急骤上升至很高水平,伴有头痛、面色苍白、出汗、心动过速等。严重时可有绞痛、心律失常,甚至急性左心衰竭或脑卒中。发作持续时间一般为数分钟至数小时,多由诱发因素引起,如情绪波动、扪触肿瘤部位、体位改变等。发作频率也不一。持续性高血压类型难与原发性高血压鉴别,如同时伴有多汗、低热、心悸、消瘦等则可有助于考虑嗜铬细胞瘤的诊断。

(二)实验室诊断与定位 疑有嗜铬细胞瘤时,应作下列实验室检查和进行肿瘤定位诊断。

1. 常用检查有血、尿儿茶酚胺测定以及儿茶酚胺代谢物总甲氧基肾上腺素（总MN）和香草基杏仁酸（VMA）在尿中的测定；药理试验，如血压升高者静脉注射酚妥拉明观察血压下降情况以及对阵发性高血压者在血压正常时，静脉注射胰升糖素观察其升压作用和对血儿茶酚胺浓度升高的作用。

2. 定位诊断 CT扫描和磁共振显像（MRI）均为敏感性很强的方法；B型超声也是无创性检查，对直径1cm以上的肿瘤可以显示；用间碘苄胍（MIBG）闪烁扫描可显示肿瘤部位与转移病灶，因为MIBG能被嗜铬组织摄取。

（三）治疗 大多数嗜铬细胞瘤为良性，可作手术切除，效果好。手术前与手术中必须作好用 α -阻滞剂如酚苄明以控制血压。

约10%的嗜铬细胞瘤为恶性，临床上，甚而病理检查难以确诊。其主要表现为肿瘤被切除后，有多处转移灶，嗜铬细胞瘤症状复发。用BIM-MIBG可有一定疗效，使血压下降，儿茶酚胺排出减少。

五、皮质醇增多症 肾上腺皮质肿瘤或ACTH瘤分泌大量ACTH导致肾上腺皮质增生，分泌糖皮质激素过多，使水钠潴留而致高血压。有向心性肥胖、满月脸、多毛、皮肤细薄而有紫纹，血糖增高等特征性表现，诊断一般不难。24小时尿中17-羟皮质类固醇或17-酮类固醇增多，地塞米松抑制试验及促肾上腺皮质激素兴奋试验阳性有助于诊断。

六、妊娠高血压 多发生于妊娠后期3~4个月、分娩期或产后48小时内。以高血压、水肿和蛋白尿为特征，重者有抽搐及昏迷。孕前无高血压史或早期妊娠血压不高者不难诊断。但孕前有高血压或肾脏疾病者易有妊娠中毒症。

七、主动脉缩窄 为较常见的先天性血管畸形。临床表现主要有上肢血压增高，下肢血压明显低于上肢；腹主动脉、股动脉和其他下肢动脉搏动减弱或不能触及；肩胛间区、腋部等部位可因侧支循环形成而使动脉搏动明显并伴有震颤和杂音；左心室肥大和扩大等征象。

因此，对40岁以下出现高血压者应着重考虑继发性高血压的可能性。对任何高血压患者也应注意发现较常见继发性高血压的症状，并在进行体格检查时，不要忽略上、下肢动脉搏动情况，上、下肢血压测量，腹部及肺部听诊等。

（龚兰生）

第八章 动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病

第一节 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化（atherosclerosis）是一组称为动脉硬化的血管病中常见而最重要的一种。各种动脉硬化的共同特点是动脉发生了非炎症性、退行性和增生性的病变，导致管壁增厚变硬，失去弹性和管腔缩小。动脉粥样硬化的特点是在上述病变过程中，受累动脉的病变从内膜开始，先后有多种病变合并存在，包括局部有脂质和复合糖类积聚，出血和血栓形成，纤维组织增生和钙质沉着，并有动脉中层的逐渐退化和钙化。现代细胞

和分子生物学技术显示动脉粥样硬化病变都具有平滑肌细胞增生，大量胶原纤维、弹力纤维和蛋白多糖等结缔组织基质形成，以及细胞内、外脂质积聚的特点。由于在动脉内膜积聚的脂质外观呈黄色粥样，因此称为动脉粥样硬化。

其他常见的动脉硬化类型还有小动脉硬化（arteriolosclerosis）和动脉中层钙化（Mönckeberg's arteriosclerosis）。前者是小型动脉弥漫性增生性病变，主要发生在高血压病人。后者多累及中型动脉，常见于四肢动脉，尤其是下肢动脉，引起管壁中层变性和钙化，多不产生明显症状，除非合并粥样硬化，其临床意义不大。

鉴于动脉粥样硬化仅是动脉硬化的一种类型，因此习惯上简称之为“动脉硬化”，而将说明其特点的“粥样”两字简化掉，极为不妥当。

【病因和发病情况】 本病病因尚未完全明了，对常见的一种动脉粥样硬化——冠状动脉粥样硬化所进行的广泛而深入研究表明，本病是多因素的疾病，为多种因素作用于不同环节所致，这些因素称为易患因素或危险因素。它们是：

一、**年龄** 本病多见于40岁以上的中、老年人，49岁以后进展较快，但在一些青壮年人的尸检中，也曾发现他们的动脉有早期的粥样硬化病变，提示这时病变已开始。

二、**性别** 本病男性多见，男女比例约为2:1，女性患病常在绝经期之后，此时雌激素减少，血高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL即 α 脂蛋白）也减少。

三、**血脂** 血液脂质含量异常，如总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL即 β 脂蛋白）或极低密度脂蛋白（very low density lipoprotein, VLDL即前 β 脂蛋白）增高，高密度脂蛋白尤其是它的亚组分I（HDL_I）减低，均易得病。近年认为载脂蛋白A（apoprotein A, ApoA）的降低和载脂蛋白B（ApoB）的增高也是致病因素。新近又认为Lp(a)增高是独立的致病因素。

四、**血压** 血压增高与本病关系密切。冠状动脉粥样硬化病人60%~70%有高血压，高血压病人患本病者较血压正常者高4倍。收缩压和舒张压增高都重要。

五、**吸烟** 吸烟者与不吸烟者比较，本病的发病率和病死率增高2~6倍，且与每日吸烟的支数呈正比。

六、**糖尿病** 糖尿病病人中本病发病率较无糖尿病者高2倍，本病病人糖耐量减退者颇常见。

七、**体重** 超标准体重的肥胖者（超重10%为轻，20%为中，30%为重度肥胖）易患本病，体重迅速增加者尤其如此。

八、**职业** 从事体力活动少，脑力活动紧张，经常有紧迫感的工作，较易得本病。

九、**饮食** 西方的饮食方式常进食较高热量的饮食，含较多的动物性脂肪、胆固醇、糖和盐，因而易致血脂异常、肥胖、高血压和糖尿病。成为易致本病的因素。

十、**遗传** 家族中有在较年轻时患本病者，其近亲得病的机会可5倍于无这种情况的家族。常染色体显性遗传所致的家族性高脂血症常是这些家庭成员易患本病的因素。

十一、**其他** 微量元素铬、锰、锌、钒、硒的摄入量减少，铅、镉、钴的摄入量增加；性情急躁、进取心和竞争性强、工作专心而休息不抓紧、强制自己为成就而奋斗的A型性格者；存在缺氧、抗原-抗体复合物、维生素C缺乏、动脉壁内酶的活性降低等能增加血管通透性的因素；都被认为易致本病。

半个世纪以来，本病在欧美发病率逐渐明显地增高，至60年代后期成为流行性常见

病，且在好些国家和地区，由冠状动脉粥样硬化引起的心脏病已成为人群中首位的死亡原因。自 70 年代以来，由于注意采取防治措施，本病死亡率在有些国家中有下降趋势。

以往本病在我国不多见，近年来由于人民保健事业的发展，许多疾病得到控制，人民平均期望寿命延长，生活水平提高，本病相对和绝对地增多，现已跃居于导致人口死亡的主要原因之列。

【发病机制】 本病发病机制未完全明了，曾有多种学说从不同角度来阐明，可能它的发病是多机制的。

一、脂肪浸润学说 认为本病的发生与脂质代谢失常密切相关，其本质是动脉壁对从血浆侵入的脂质的反应。本病的主要病理变化是动脉壁出现粥样斑块，而胆固醇和胆固醇酯则是构成粥样斑块的主要成分。虽然动脉壁也能合成胆固醇和其他脂质，但近年来对动脉壁的生理和病理研究以及对粥样硬化病变的组织化学和免疫化学检查的结果，证实粥样斑块中的脂质主要来自血浆。血浆中的胆固醇、甘油三酯和磷脂等是与载脂蛋白结合成脂蛋白而溶解、运转的。LDL 含胆固醇和胆固醇酯最多，VLDL 含甘油三酯最多，HDL 含蛋白最多，血浆中增高的脂质即以 LDL 和 VLDL 或经动脉内膜表面脂蛋白脂酶的作用而分解成残片的形式经由：①内皮细胞直接吞饮；②透过内皮细胞间隙；③结合内皮细胞的 LDL 受体；④通过受损后通透性增加的内皮细胞；⑤通过因内皮细胞缺失而直接暴露在血流的内膜下组织等途径，侵入动脉壁。脂蛋白进到中膜后，堆积在平滑肌细胞间、胶原和弹力纤维上，引起平滑肌细胞增生和向内膜游移，平滑肌细胞和来自血液的单核细胞吞噬大量脂质成为泡沫细胞；脂蛋白又降解而释出胆固醇、胆固醇酯、甘油三酯和其他脂质；LDL 还与动脉壁的蛋白多糖结合产生不溶性沉淀；都能刺激纤维组织增生。所有这些合在一起就形成粥样斑块。

脂蛋白中的 HDL 可将胆固醇送到肝分解、抑制细胞摄入 LDL 和抑制平滑肌细胞的增生，因而有抗动脉粥样硬化的作用。肥胖、糖尿病常伴有脂肪代谢失常，高血压损伤动脉内膜，吸烟既损伤动脉内膜也引起脂肪代谢失常因而都有促进动脉粥样硬化的作用。

二、血小板聚集和血栓形成学说 即认为粥样斑块实际上是机化了的血栓。是近年备受重视的学说，认为本病开始于动脉内膜损伤后血小板在该处粘附继而聚集，随后发生纤维蛋白沉积，形成微血栓。以后血栓被增生的内皮细胞所覆盖而并入动脉壁，血栓中的血小板和白细胞崩解而释出脂质，逐渐形成粥样斑块。血小板聚集后释出一些物质。其中血栓烷 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2) 能对抗血管壁合成的前列环素 (prostacycline, PGI_2) 所具有的使血小板解聚和血管扩张的作用，而促使血小板进一步聚集和血管收缩；血小板源生长因子 (platelet derived growth factor) 可刺激平滑肌细胞增生、收缩并向内膜游移；5-羟色胺和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor) 可刺激成纤维细胞、平滑肌细胞和内皮细胞增生；肾上腺素和二磷酸腺苷可促使血小板进一步聚集；第Ⅳ因子使血小板进一步粘附；血小板第 4 因子 (platelet factor 4) 可使血管收缩；这些物质都有利于粥样硬化的形成。然而血栓中并不含大量胆固醇和其他脂质，血栓形成后如无脂质沉积很难形成真正的粥样硬块。单用本学说尚难解释本病的整个发病机制。

三、损伤反应学说 认为粥样斑块的形成是动脉对内膜损伤的反应。由高血压、动脉分支的角度和走向特殊、血管局部狭窄等引起血流动力学改变产生的湍流、剪切应力以及由细菌、病毒、毒素、LDL、免疫性因子以及血管活性物质如儿茶酚胺、5-羟色胺、

组胺、激肽、内皮素和血管紧张素等的长期反复作用，都足以损伤内膜或引起功能变化，有利于脂质的沉积和血小板的粘附和聚集，而形成粥样硬化。

四、克隆学说 认为本病主要是平滑肌细胞增生并吞噬脂质所致。其每一个病灶都来源于一个平滑肌细胞，这个细胞是以后增生成许多细胞的始祖。它在一些因素如血小板源生长因子、内皮细胞源生长因子、单核细胞源生长因子、内皮素、血管紧张素、LDL，可能还有某些病毒的作用下不断增殖。然而将粥样斑块内的平滑肌细胞进行培养，还未显示出它们会像肿瘤一样无限增殖。

五、其他 与发病有关的其他机制尚有神经、内分泌的变化，动脉壁基质内酸性蛋白多糖质和量的改变（硫酸皮肤素增多，而硫酸软骨素 A 和 C 减少），动脉壁酶活性的降低等。这些情况可通过影响血管运动、脂质代谢、血管壁的合成代谢等而有利于粥样硬化病变的形成。

【病理解剖和病理生理】 动脉粥样硬化的病理变化主要累及体循环系统的大型弹力型动脉（如主动脉）和中型肌弹力型动脉（以冠状动脉和脑动脉罹患最多，肢体各动脉、肾动脉和肠系膜动脉次之，脾动脉亦可受累），而肺循环动脉极少受累。病变分布多为数个组织和器官的动脉同时受累。最早出现病变的部位多在主动脉后壁及肋间动脉开口等血管分支处。

正常动脉壁由内膜、中膜和外膜三层构成如图 3-8-1 所示。动脉粥样硬化时出现脂质条纹、纤维斑块和复合病变 3 种类型的变化。

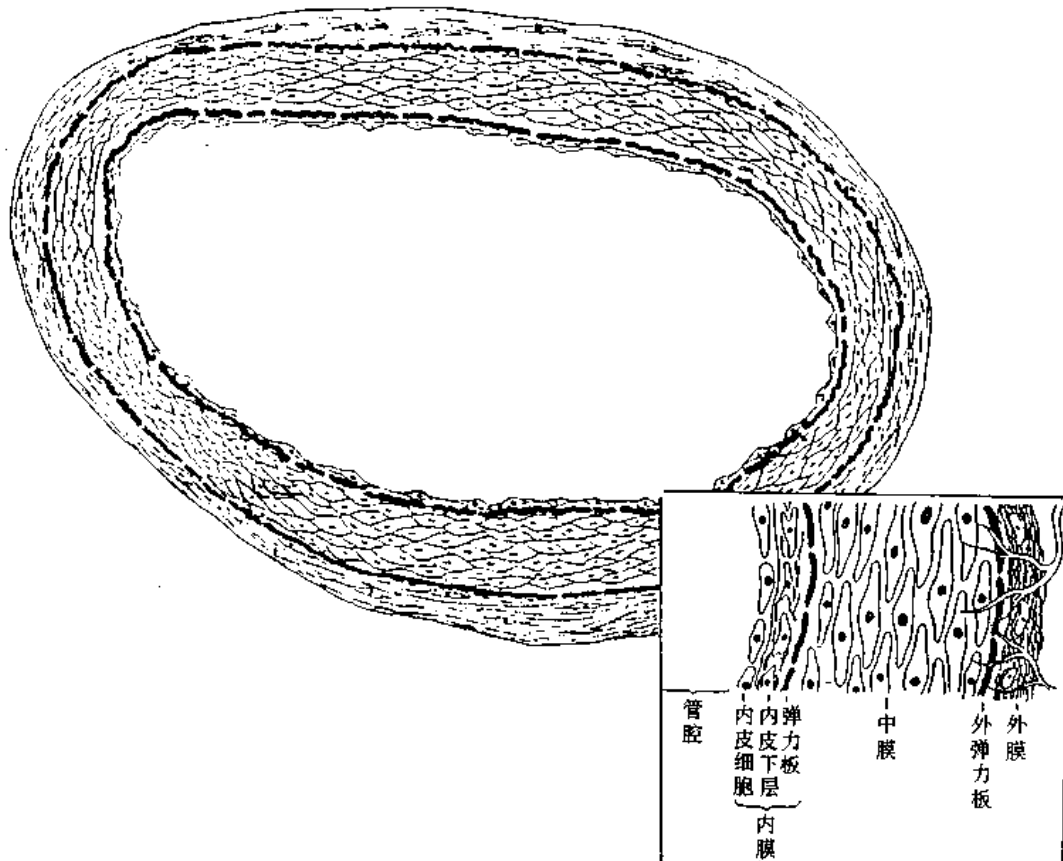


图 3-8-1 动脉壁结构示意图
显示动脉壁内膜、中膜和外膜三层结构，右下角是局部再放大示意

一、**脂质条纹病变** 为早期的病变，常在年青人中发现，局限于动脉内膜，形成数毫米大小的黄色脂点或长度可达数厘米的黄色脂肪条纹。此时内膜有少数平滑肌细胞呈灶性积聚，细胞内外有脂质沉积。脂质成分主要是胆固醇和胆固醇酯，还有磷脂和甘油三酯等。它可能发展为斑块。

二、**纤维斑块病变** 为进行性动脉粥样硬化最具特征性的病变，突入动脉腔内引起管腔狭窄。它主要由内膜增生的结缔组织和含有脂质的平滑肌细胞所组成。脂质主要是胆固醇和胆固醇酯，细胞外周由脂质、胶原、弹力纤维和蛋白多糖围绕。病灶处纤维组织增生形成一纤维膜，覆盖于深部大量脂质之上；脂质沉积物中混有细胞碎片和胆固醇结晶。斑块体积增大时向管壁中膜扩展，可破坏管壁的肌纤维而代之以结缔组织和增生的新生毛细血管。脂质沉积较多后，其中央基部常因营养不良发生变性、坏死而崩解，这些崩解物与脂质混合形成粥样物质，是为粥样斑块或粥样瘤。

三、**复合病变** 这种病变是由纤维斑块发生出血、坏死、溃疡、钙化和附壁血栓所形成。粥样斑块可因内膜表面破溃而形成所谓粥样溃疡。破溃后粥样物质进入血流成为栓子。破溃处可引起出血，溃疡表面粗糙易产生血栓，附壁血栓形成又加重管腔的狭窄甚至使之闭塞。在血管逐渐闭塞的同时，也逐渐出现来自附近血管的侧枝循环，血栓机化后又可以再通，从而使局部血流得以部分恢复。复合病变还有中膜钙化的特点（图 3-8-2, 3）。

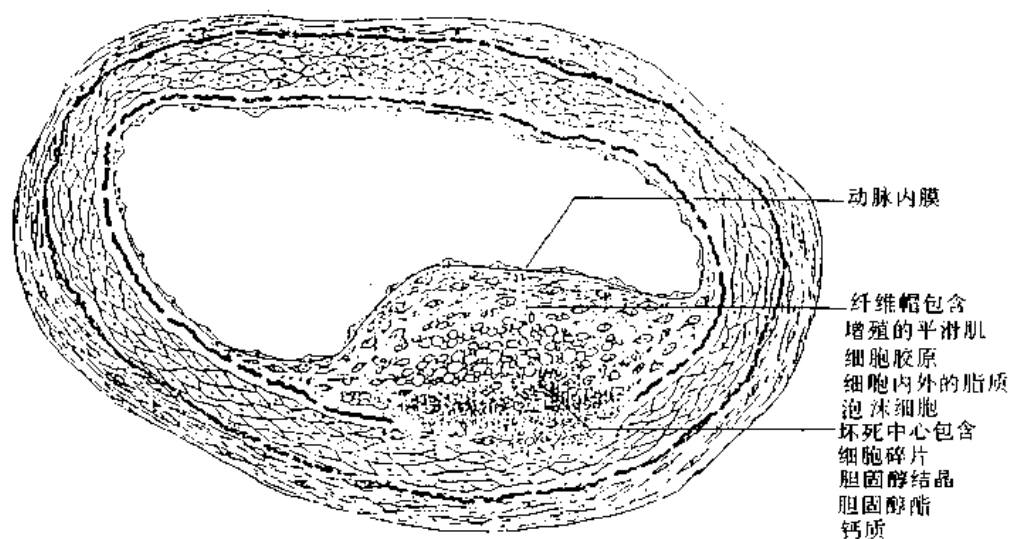


图 3-8-2 动脉粥样硬化斑块结构示意图
显示粥样斑块的纤维帽和坏死中心的结构示意

受累动脉弹性减弱，脆性增加，易于破裂，其管腔逐渐变窄甚至完全闭塞，也可扩张而形成动脉瘤。

视受累的动脉和侧支循环建立情况的不同，可引起整个循环系统或个别器官的功能紊乱：

(一) 主动脉因粥样硬化而致管壁弹性降低，当心脏收缩时，它暂时膨胀而保留部分心脏所排出血液的作用即减弱，收缩压将升高而脉压增宽。主动脉形成动脉瘤时，管壁为纤维组织所取代，不但失去紧张性而且向外膨隆。这些都足以影响全身血流的调节，加重心脏的负担。

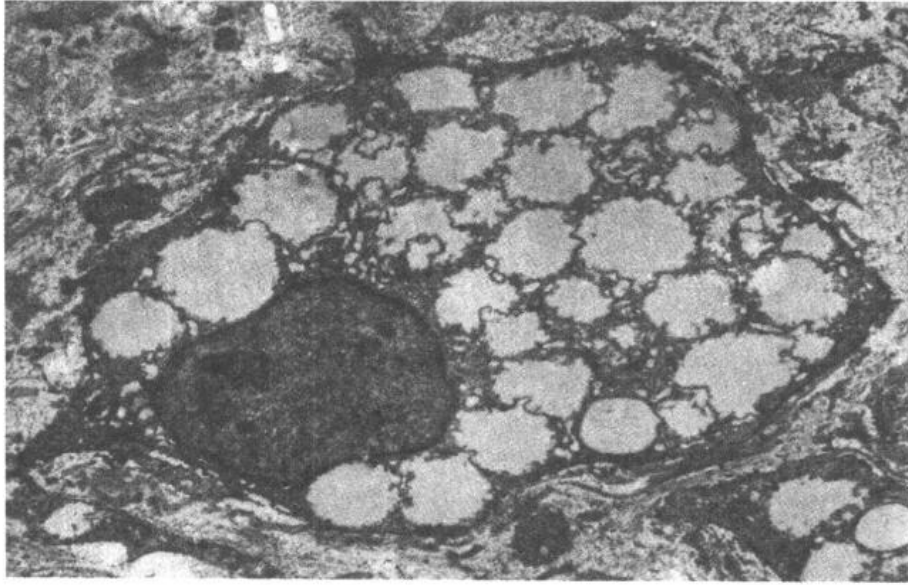


图 3-8-3 主动脉粥样硬化斑块透射电镜像 (×4800)
图示源于平滑肌细胞的泡沫细胞, 胞浆内充满脂肪滴

(二) 内脏或四肢动脉管腔狭窄或闭塞, 在侧支循环不能代偿的情况下使器官和组织的血液供应发生障碍, 产生缺血、纤维化或坏死。如冠状动脉粥样硬化可引起心绞痛、心肌梗塞或心肌纤维化; 脑动脉粥样硬化引起脑萎缩; 肾动脉粥样硬化引起高血压或肾脏萎缩; 下肢动脉粥样硬化引起间歇性跛行或下肢坏疽等。

(三) 动脉壁的弹力层和肌层被破坏, 使管壁脆弱, 在血压波动的情况下易于破裂出血, 以脑动脉破裂引起脑血管意外和动脉瘤破裂死亡为多见。

本病病理变化进展缓慢, 明显的病变多见于壮年以后, 但明显的症状多在老年期才出现。据解剖资料, 我国人同等程度的主动脉粥样硬化病理变化较欧美人平均晚发生10~15年, 同等程度的冠状动脉粥样硬化病理变化则晚发生约15~20年。

现已有不少资料证明, 实验动物的动脉粥样硬化病变, 在用药物治疗和停止致动脉粥样硬化饲料一段时间后, 病变甚至可完全消退。在人体经血管造影证实, 控制和治疗各易患因素一段时期后, 动脉粥样硬化病变可部分消退。

【分期和分类】 本病发展过程可分为4期:

一、**无症状期或称隐匿期** 其过程长短不一, 包括从较早的病理变化开始, 直到动脉粥样硬化已经形成, 但尚无器官或组织受累的临床表现。

二、**缺血期** 症状由于血管狭窄、器官缺血而产生。

三、**坏死期** 由于血管内血栓形成或管腔闭塞而产生器官组织坏死的症状。

四、**纤维化期** 长期缺血, 器官组织纤维化和萎缩而引起症状。

不少病人不经过坏死期而进入纤维化期, 而在纤维化期的病人也可重新发生缺血期的表现。

按受累动脉部位的不同, 本病有主动脉及其主要分支、冠状动脉、脑动脉、肾动脉、肠系膜动脉和四肢动脉粥样硬化等类别。

【临床表现】 主要是有关器官受累后出现的病象。

一、**一般表现** 脑力与体力衰退, 触诊浅表动脉和颞动脉、桡动脉、肱动脉等可发

现其增粗、变长、迂曲和变硬。

二、主动脉粥样硬化 大多数无特异性症状。叩诊时可发现胸骨柄后主动脉浊音区增宽；主动脉瓣区第二心音亢进而带金属音调，并有收缩期杂音。收缩期血压升高，脉压增宽，桡动脉触诊可类似促脉。X线检查可见主动脉结向左上方凸出，主动脉影增宽与扭曲，有时可见片状钙质沉着阴影。

主动脉粥样硬化还可形成主动脉瘤，以发生在肾动脉开口以下的腹主动脉处为最多见，其次在主动脉弓和降主动脉。腹主动脉瘤多在体检时查见腹部有搏动性块肿而发现，腹壁上相应部位可听到杂音，股动脉搏动可减弱。胸主动脉瘤可引起胸痛、气急、吞咽困难、咯血、声带因喉返神经受压而麻痹、气管移位或阻塞、上腔静脉或肺动脉受压等表现。X线检查可见主动脉的相应部位增大；主动脉造影可显示梭形或囊样的动脉瘤。二维超声、X线或磁共振电脑体层显像可显示瘤样主动脉扩张。主动脉瘤一旦破裂，可迅速致命。动脉粥样硬化也可形成动脉夹层分离，但较不多见。

三、冠状动脉粥样硬化 将在下节详述。

四、脑动脉粥样硬化 脑缺血可引起眩晕、头痛和昏厥等症状，脑动脉血栓形成或破裂出血时引起脑血管意外，有头痛、眩晕、呕吐、意识丧失、肢体瘫痪、偏盲或失语等表现。脑萎缩时引起痴呆，有精神变态，行动失常，智力和记忆力减退以至性格完全变态等症状。

五、肾动脉粥样硬化 临床上并不多见，可引起顽固性高血压，年在55岁以上而突然发生高血压者，应考虑本病的可能。如有肾动脉血栓形成，可引起肾区疼痛、尿闭和发热等。

六、肠系膜动脉粥样硬化 可能引起消化不良、肠道张力减低、便秘和腹痛等症状。血栓形成时，有剧烈腹痛、腹胀和发热。肠壁坏死时，可引起便血、麻痹性肠梗阻和休克等症状。

七、四肢动脉粥样硬化 以下肢较为多见，尤其是腿部动脉，由于血供障碍而引起下肢发凉、麻木和间歇性跛行，即行走时发生腓肠肌麻木、疼痛以至痉挛，休息后消失，再走时又出现；严重者可有持续性疼痛，下肢动脉尤其是足背动脉搏动减弱或消失。动脉管腔如完全闭塞时可产生坏疽。

【实验室检查】 本病尚缺乏敏感而又特异性的早期实验室诊断方法。病人多有脂质代谢失常，主要表现为血总胆固醇增高、LDL胆固醇增高、HDL胆固醇降低、血甘油三酯增高，血 β 脂蛋白增高、脂蛋白电泳图形异常，90%以上的病人表现为Ⅰ或Ⅳ型高脂蛋白血症。X线检查除前述主动脉粥样硬化的表现外，选择性或数字减影法动脉造影可显示冠状动脉、脑动脉、肾动脉、肠系膜动脉和四肢动脉粥样硬化所造成的管腔狭窄或动脉瘤病变，以及病变的所在部位、范围和程度，有助于确定外科治疗的适应证和选择施行手术的方式。多普勒超声检查有助于判断颈动脉、四肢动脉和肾动脉的血流情况和血管病变。肢体电阻抗图、脑电阻抗图和脑电图有助于判断四肢和脑动脉的功能情况以及脑组织的病变情况。放射性核素检查、超声心动图检查、心电图及其负荷试验所示的特征性变化有助于诊断冠状动脉粥样硬化。血管内超声显像和血管镜检查是最新的检查方法。

【诊断和鉴别诊断】 本病发展到相当程度，尤其是有器官明显病变时，诊断并不困难，但早期诊断很不容易。年长病人如检查发现血脂增高，动脉造影发现血管狭窄性病

变，应首先考虑诊断本病。

主动脉粥样硬化引起的主动脉变化和主动脉瘤，需与梅毒性主动脉炎和主动脉瘤以及纵隔肿瘤相鉴别；冠状动脉粥样硬化引起的心绞痛和心肌梗塞，需与其他冠状动脉病变所引起者相鉴别；心肌纤维化需与其他心脏病特别是心肌病相鉴别；脑动脉粥样硬化所引起的脑血管意外，需与其他原因引起的脑血管意外相鉴别；肾动脉粥样硬化所引起的高血压，需与其他原因的高血压相鉴别；肾动脉血栓形成需与肾结石相鉴别；四肢动脉粥样硬化所产生的症状需与其他病因的动脉病变所引起者鉴别。

【预后】 本病预后随病变部位、程度、血管狭窄发展速度、受累器官受损情况和有无并发症而不同。脑、心、肾的动脉病变发生了脑血管意外、心肌梗塞或肾功能衰竭者，预后不佳。

【防治】 首先应积极预防动脉粥样硬化的发生（一级预防）。如已发生，应积极治疗，防止病变发展并争取其逆转（二级预防）。已发生并发症者，及时治疗，防止其恶化，延长病人寿命（三级预防）。

一、一般防治措施

（一）发挥病人的主观能动性配合治疗 已有客观根据证明，经过防治本病病情可得到控制，病变可能部分消退，病人可维持一定的生活和工作能力。此外，病变本身又可以促使动脉侧支循环的形成，使病情得到改善。因此说服病人耐心接受长期的防治措施至关重要。

（二）合理的膳食

1. 膳食总热量勿过高，以维持正常体重为度，40岁以上者尤应预防发胖。正常体重的简单算法为：身高（cm）减110=体重（kg数），可供参考。

2. 超过正常标准体重者，应减少每日进食的总热量，食用低脂（脂肪摄入量不超过总热量的30%，其中动物性脂肪不超过10%）、低胆固醇（每日不超过500mg）膳食，并限制酒和蔗糖及含糖食物的摄入。

3. 年过40岁者即使血脂无异常，应避免经常食用过多的动物性脂肪和含胆固醇较高的食物，如：肥肉、肝、脑、肾、肺等内脏，牡蛎、鱿鱼、墨鱼、骨髓、猪油、蛋黄、蟹黄、鱼子、奶油及其制品、椰子油、可可油等。如血总胆固醇、甘油三酯等增高，应食用低胆固醇、低动物性脂肪食物，如鱼肉、鸡肉、各种瘦肉、蛋白、豆制品等。

4. 已确诊有冠状动脉粥样硬化者，严禁暴饮暴食，以免诱发心绞痛或心肌梗塞。合并有高血压或心力衰竭者，应同时限制食盐。

5. 提倡饮食清淡，多食富含维生素C（如新鲜蔬菜、瓜果）和植物蛋白（如豆类及其制品）的食物。在可能条件下，尽量以豆油、菜子油、麻油、玉米油、茶油、米糠油、红花油等为食用油。

（三）适当的体力劳动和体育 参加一定的体力劳动和体育活动，对预防肥胖，锻炼循环系统的功能和调整血脂代谢均有裨益，是预防本病的一项积极措施。体力活动量应根据原来身体情况，原来体力活动习惯和心脏功能状态来规定，以不过多增加心脏负担和不引起不适感觉为原则。体育活动要循序渐进，不宜勉强作剧烈活动，对老年人提倡散步（每日1小时，分次进行），做保健体操，打太极拳等。

（四）合理安排工作和生活 生活要有规律、保持乐观、愉快的情绪，避免过度劳累

和情绪激动，注意劳逸结合，保证充分睡眠。

(五) 提倡不吸烟，不饮烈性酒，但少量低浓度酒有提高血 HDL 的作用则可以考虑。

(六) 积极治疗与本病有关的一些疾病 包括高血压、肥胖症、高脂血症、痛风、糖尿病、肝病、肾病综合征和有关的内分泌病等。

有人认为，本病的预防措施应从儿童期开始，即儿童也不宜进食高胆固醇、高动物性脂肪的饮食，亦宜避免摄食过量，防止发胖。

二、药物治疗

(一) 扩张血管药物 解除血管运动障碍，可用血管扩张剂（参阅本章第二节和第十四章第二节）。

(二) 调整血脂药物 血脂异常的病人，经上述饮食调节和注意进行体力活动后，仍未正常者，可按血脂的具体情况选用下列调整血脂药物：

1. 主要降低血甘油三酯，也降低血胆固醇的药物

(1) 氯贝丁酯 (clofibrate) 类：氯贝丁酯口服 0.5g，3~4 次/d，以后酌情减量维持。其降血甘油三酯的作用强于降总胆固醇，并使 HDL 增高，且可减少组织胆固醇沉积；降低血小板粘附性，增加纤维蛋白溶解活性和减低纤维蛋白原浓度，从而削弱凝血作用。与抗凝剂合用时，要注意减少抗凝剂的用量。少数病人有胃肠道反应、皮肤发痒和荨麻疹，以及一过性血清转氨酶增高和肾功能改变，宜定期检查肝、肾功能。长期应用可使胆石症发病率增高。现多用其同类药物非诺贝特 (fenofibrate) 100mg，3 次/d；益多酯 (etofylline clofibrate) 250mg，2 次/d；吉非罗齐 (gemfibrozil) 2000mg/d，分次服；苯扎贝特 (bezafibrate) 200mg，2~3 次/d 等。

(2) 烟酸 (nicotinic acid) 类：烟酸口服 3 次/d，每次剂量由 0.1g 逐渐增到最大 1.0g。有降低血甘油三酯和总胆固醇，增高 HDL 以及扩张周围血管的作用。可引起皮肤潮红、皮肤发痒、胃部不适等副作用，故不易耐受。长期应用还要注意检查肝功能。同类药物有阿西莫司 (acipimox)，口服 250mg，3 次/d；烟酸肌醇酯 (inositol hexnicotinate)，口服 0.4g，3 次/d。副作用均较少。

2. 主要降低血胆固醇，也降低血甘油三酯的药物

(1) 3 羟 3 甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂类：为新一类的调整血脂药。其部分结构与 HMG CoA 还原酶的基质 HMG-CoA 结构相似，可和 HMG-CoA 竞争与酶的活性部位结合，从而阻碍 HMG-CoA 还原酶的作用，后者是胆固醇合成过程中的限速酶，因而胆固醇的合成受抑制，血胆固醇水平降低。细胞内胆固醇含量减少又可刺激细胞表面 LDL 受体合成增加，从而促进 LDL、VLDL 通过受体途径代谢，降低血清 LDL 含量。副作用有乏力、肌痛、胃肠道症状、皮疹等。要注音吹漏旺 肾功能肌酐磷酸

肠内胆酸，阻断胆酸的肠肝循环，加速肝中胆固醇分解为胆酸，与肠内胆酸一起排出体外而使血总胆固醇下降。有考来烯胺 (cholestyramine) 4~5g, 3次/d; 考来替泊 (colestipol) 4~5g, 3~4次/d; 降胆葡胺 (DEAE sephadex) 4g, 3~4次/d等。引起便秘等肠道反应，近年采用微粒型制剂，副作用减少，病人较易耐受。

(2) 普罗布可 (probucol): 阻碍肝内胆固醇的乙酰乙酸酯生物合成阶段，而起降低血胆固醇和 LDL 的作用，但同时降低 HDL。口服 500mg, 2次/d。副作用有胃肠道反应、头痛、眩晕等。

其他调整血脂药物还有：不饱和脂酸 (unsaturated fatty acid) 类，包括亚油酸、亚油酸乙酯等。近年认为从鱼油中提取的多价不饱和脂酸如 20 碳 5 烯酸 (EPA) 和 22 碳 6 烯酸 (DHA) 的作用更好，用量为 3~4g/d。维生素类，包括维生素 C (口服至少 1g/d)、维生素 B₆ (口服 50mg, 3次/d)、泛酸的衍生物泛硫乙胺 (pantethine, 口服 200mg, 3次/d)、维生素 E (口服 100mg, 3次/d) 等。谷固醇 (β -sitosterol) 20% 混悬液 20~30ml, 3次/d 饭前服。异去氢胆酸 (hyodeoxycholic acid) 150~300mg, 3次/d 等。

中药中的泽泻、首乌、山楂、麦芽、茶树根、桑寄生、虎杖、参三七、葛根、黄精、决明子、灵芝、玉竹等，均曾被认为有降血脂的作用。

降血脂药物多需长期服用，应注意掌握好用药剂量和副作用。正是由于其不良的副作用，使以往常用且有效的降血脂药物雌激素和右旋甲状腺素被淘汰 (参见第八篇第四章)。

(三) 抗血小板药物 抗血小板聚集和粘附的药物，可防止血栓形成，可能有助于防止血管阻塞性病病情发展，曾用于心肌梗塞后预防复发和预防脑动脉血栓栓塞，对其疗效的评价尚有分歧。可选用：①阿司匹林 0.05~0.3g, 1次/d, 抑制 TXA₂ 的生成，较少影响 PGI₂ 的产生而起作用。②双嘧达莫 (dipyridamole) 50mg, 3次/d, 可使血小板内环磷酸腺苷增高，抑制 Ca²⁺ 活性而起作用，可与阿司匹林合用。③磺吡酮 (sulfinpyrazone) 0.2g, 3次/d, 作用与阿司匹林类似。④噻氯匹定 (ticlopidine) 250mg, 1~2次/d, 抑制血小板内 Ca²⁺ 活性，并抑制血小板之间纤维蛋白原桥的形成。⑤芬氟咪唑 (fenflumizole) 50mg, 2次/d, 抑制 TXA₂ 合成酶。

(四) 溶血栓药物 对动脉内形成血栓导致管腔狭窄或阻塞者，可用溶解血栓制剂 (参见本章第二节)。

其他尚有一些蛋白多糖制剂如硫酸软骨素 A 和 C (1.5g, 3次/d)、冠心舒 (20mg, 3次/d) 等，通过调整动脉壁的蛋白多糖结构而起治疗作用。

三、手术治疗 包括对狭窄或闭塞的血管，特别是冠状动脉、主动脉、肾动脉和四肢动脉施行再通、重建或旁路移植等外科手术，以恢复动脉的供血。用带球囊或旋转刀片的心导管进行经腔血管成形术，可将突入动脉管腔的粥样物质压向动脉壁或将之切下吸出而使血管畅通；经血管腔引入高能激光束或超声束射向阻塞血管腔的粥样物质，使之气化或振碎而再通等疗法 (参见第五章)。

第二节 冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary atherosclerotic heart disease) 指冠状动脉粥样硬化使血管腔阻塞导致心肌缺血缺氧而引起的心脏病，它和冠状动脉功能性改变 (痉

挛)一起,统称冠状动脉性心脏病(coronary heart disease),简称冠心病,亦称缺血性心脏病(ischemic heart disease)。

冠状动脉粥样硬化性心脏病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型,也是严重危害人民健康的常见病。本病多发生在40岁以后,男性多于女性,脑力劳动者较多。在欧美国家本病极为常见,美国约有700万人患本病,每年约50余万人死于本病,占人口死亡数的1/3~1/2,占心脏病死亡数的50%~75%。在我国,本病不如欧美多见,约占心脏病死亡数的10%~20%,其中以北京、天津最高。但近年有增多的趋势。70年代北京、上海、广州本病的人口死亡率分别为21.7、15.7和4.1/10万,80年代分别增至62.0、37.4和19.8/10万。此外,在住院心脏病人中本病所占比例,也随年代不断增加,以上海3个综合性医院的资料为例,50年代为6%,60年代为18%,70年代为29%,80年代又有增加。

【分型】根据冠状动脉病变的部位、范围、血管阻塞程度和心肌供血不足的发展速度、范围和程度的不同,本病可分为五种临床类型:

一、隐匿型冠心病亦称无症状型冠心病,病人无症状,但静息时或负荷试验后有ST段压低,T波减低、变平或倒置等心肌缺血的心电图改变;病理学检查心肌无明显组织形态改变。

二、心绞痛型冠心病有发作性胸骨后疼痛,为一时性心肌供血不足引起。病理学检查心肌无组织形态改变或有纤维化改变。

三、心肌梗塞型冠心病症状严重,由冠状动脉闭塞致心肌急性缺血性坏死所致。

四、心力衰竭和心律失常型冠心病表现为心脏增大、心力衰竭和心律失常,为长期心肌缺血导致心肌纤维化引起。临床表现与扩张型原发性心肌病类似,近年有人称之为“缺血性心肌病”。

五、猝死型冠心病因原发性心脏骤停而猝然死亡,多为缺血心肌局部发生电生理紊乱,引起严重心律失常所致。

上述5种类型的冠心病可以合并出现。

冠状动脉不论有无病变,都可发生严重痉挛,引起心绞痛、心肌梗塞甚至猝死,但有粥样硬化病变的冠状动脉更易发生痉挛。

冠状动脉的其他病变,如梅毒(主动脉炎引起冠状动脉口狭窄)、炎症、栓塞、结缔组织病、创伤、先天性畸形等,亦可使血管阻塞而引起心脏病,但它们远较冠状动脉粥样硬化少见。

根据1980年第一届全国内科学术会议的建议,诊断本病时可参考世界卫生组织制定的本病的命名及诊断标准(见附件)。

本章将重点讨论“心绞痛”和“心肌梗塞”两种类型,其他类型的冠心病仅作简略介绍。

心 绞 痛

心绞痛(angina pectoris)是冠状动脉供血不足,心肌急剧的、暂时的缺血与缺氧所引起的临床综合征。其特点为阵发性的前胸压榨性疼痛感觉,主要位于胸骨后部,可放射至心前区和左上肢,常发生于劳动或情绪激动时,持续数分钟,休息或用硝酸酯制剂

后消失。

本病多见于男性，多数病人在40岁以上，劳累、情绪激动、饱食、受寒、阴雨天气、急性循环衰竭等为常见的诱因。除冠状动脉粥样硬化外，本病还可由主动脉瓣狭窄或关闭不全、梅毒性主动脉炎、肥厚型原发性心肌病、先天性冠状动脉畸形、风湿性冠状动脉炎等引起。

【发病机制】 对心脏予以机械性刺激并不引起疼痛，但心肌缺血缺氧则引起疼痛。当冠状动脉的供血与心肌的需血之间发生矛盾，冠状动脉血流量不能满足心肌代谢的需要，引起心肌急剧的、暂时的缺血缺氧时，即产生心绞痛。

心肌氧耗的多少由心肌张力、心肌收缩强度和心率所决定，故常用“心率×收缩压”（即二重乘积）作为估计心肌氧耗的指标。心肌能量的产生要求大量的氧供。心肌细胞摄取血液氧含量的65%~75%，而身体其他组织则仅摄取10%~25%。因此心肌平时对血液中氧的吸取已接近于最大量，氧供再需增加时已难从血液中更多地摄取氧，只能依靠增加冠状动脉的血流量来提供。在正常情况下，冠状循环有很大的储备力量，其血流量可随身体的生理情况而有显著的变化；在剧烈体力活动时，冠状动脉适当地扩张，血流量可增加到休息时的6~7倍。缺氧时，冠状动脉也扩张，能使血流量增加4~5倍。动脉粥样硬化而致冠状动脉狭窄或部分分支闭塞时，其扩张性减弱，血流量减少，且对心肌的供血量相对地比较固定。心肌的血液供应如减低到尚能应付心脏平时的需要，则休息时可无症状。一旦心脏负荷突然增加，如劳累、激动、左心衰竭等，使心肌张力增加（心腔容积增加、心室舒张末期压力增高）、心肌收缩力增加（收缩压增高、心室压力曲线最大压力随时间变化率增加）和心率增快等而致心肌氧耗量增加时，心肌对血液的需求增加；或当冠状动脉发生痉挛（吸烟过度或神经体液调节障碍如 α 肾上腺素能神经兴奋、 TXA_2 或内皮素增多）时，冠状动脉血流量进一步减少；或在突然发生循环血流量减少的情况下（如休克、极度心动过速等），冠状动脉血流量突降。心肌血液供求之间矛盾加深，心肌血液供给不足，遂引起心绞痛。严重贫血的病人，在心肌供血量虽未减少的情况下，可因血液携氧量不足而引起心绞痛。

在多数情况下，劳累诱发的心绞痛常在同一“心率×收缩压”的水平上发生。

产生疼痛感觉的直接因素，可能是在缺血缺氧的情况下，心肌内积聚过多的代谢产物，如乳酸、丙酮酸、磷酸等酸性物质，或类似激肽的多肽类物质，刺激心脏内植物神经的传入纤维末梢，经1~5胸交感神经节和相应的脊髓段，传至大脑，产生疼痛感觉。这种痛觉反映在与植物神经进入水平相同脊髓段的脊神经所分布的皮肤区域，即胸骨后及两臂的前内侧与小指，尤其是在左侧，而多不在心脏部位。有人认为，在缺血区内富有神经供应的冠状血管的异常牵拉或收缩，可以直接产生疼痛冲动。

【病理解剖和病理生理】 病理解剖检查显示心绞痛的病人，至少有一支冠状动脉的主支管腔显著狭窄达横切面的75%以上。有侧支循环形成者，则有关的冠状动脉要有更严重的阻塞才会发生心绞痛。另一方面，冠状动脉造影发现5%~10%的心绞痛病人，其冠状动脉的主要分支无明显病变，提示这些病人的心肌血供和氧供不足，可能是冠状动脉痉挛、冠状循环的小动脉病变、血红蛋白和氧的离解异常、交感神经过度活动、儿茶酚胺分泌过多或心肌代谢异常等所致。

病人在心绞痛发作之前，常有血压增高、心率增快、肺动脉压和肺毛细血管压增高

的变化，反映心脏和肺的顺应性减低。发作时可有左心室收缩力和收缩速度降低、射血速度减慢、左心室收缩压下降、心搏量和心排血量降低、左心室舒张末期压和血容量增加等左心室收缩和舒张功能障碍的病理生理变化。左心室壁可呈收缩不协调或部分心室壁有收缩减弱的现象。

【临床表现】

一、**症状** 心绞痛以发作性胸痛为主要临床表现，疼痛的特点为：

(一) **部位** 主要在胸骨体上段或中段之后可波及心前区，有手掌大小范围，甚至横贯前胸，界限不很清楚。常放射至左肩、左臂内侧达无名指和小指，或至颈、咽或下颌部。

(二) **性质** 胸痛常为压迫、发闷或紧缩性，也可有烧灼感，但不尖锐，不像针刺或刀扎样痛，偶伴濒死的恐惧感觉。发作时，病人往往不自觉地停止原来的活动，直至症状缓解。

(三) **诱因** 发作常由体力劳动或情绪激动（如愤怒、焦急、过度兴奋等）所激发，饱食、寒冷、吸烟、心动过速、休克等亦可诱发。疼痛发生于劳力或激动的当时，而不在一天或一阵劳累之后。典型的心绞痛常在相似条件下发生，但有时同样的劳力只在早晨而不在下午引起心绞痛，提示与晨间痛阈较低有关。

(四) **持续时间** 疼痛出现后常逐步加重，在3~5min内渐消失，一般在停止原来诱发症状的活动后即缓解。舌下含用硝酸甘油也能在几分钟内使之缓解。可数天或数星期发作一次，亦可一日内多次发作。

二、**体征** 平时一般无异常体征。心绞痛发作时常见心率增快、血压升高、表情焦虑、皮肤冷或出汗，有时出现第四或第三心音奔马律。可有暂时性心尖部收缩期杂音，是乳头肌缺血以致功能失调引起二尖瓣关闭不全所致，第二心音可有逆分裂或出现交替脉。

【实验室和其他检查】

一、**心脏X线检查** 无异常发现或见心影增大、肺充血等。

二、**心电图检查** 是发现心肌缺血、诊断心绞痛最常用的检查方法。

(一) **静息时心电图** 约半数病人在正常范围，也可能有陈旧性心肌梗塞的改变或非特异性ST段和T波异常，有时出现房室或束支传导阻滞或室性、房性过早搏动等心律失常。

(二) **心绞痛发作时心电图** 绝大多数病人可出现暂时性心肌缺血引起的ST段移位。心内膜下心肌容易缺血，故常见ST段压低0.1mV(1mm)以上，发作缓解后恢复。有时出现T波倒置，在平时有T波持续倒置的病人，发作时可变为直立（所谓“假性正常化”）。T波改变虽然对心肌缺血的特征性不如ST段，但如与平时心电图有明显差别，也有助于诊断。变异型心绞痛（见下述）发作时心电图上则常见有关导联ST段抬高（图3-8-4, 5）。

(三) **心电图负荷试验** 最常用的是运动负荷试验，运动可增加心脏负担以激发心肌缺血。运动方式主要为分级踏板或蹬车，其运动强度可逐步分期升级，以前者较为常用，让受检查者迎着转动的平板就地踏步。运动可至病人发生心绞痛或显著疲劳、气短等症状为终止目标，称为极量运动。目前国内常用的是以达到按年龄预计可达到最高心率的85%~90%为目标，称为次极量运动。运动期间以1~2个双极胸导联，负极置胸骨柄上，

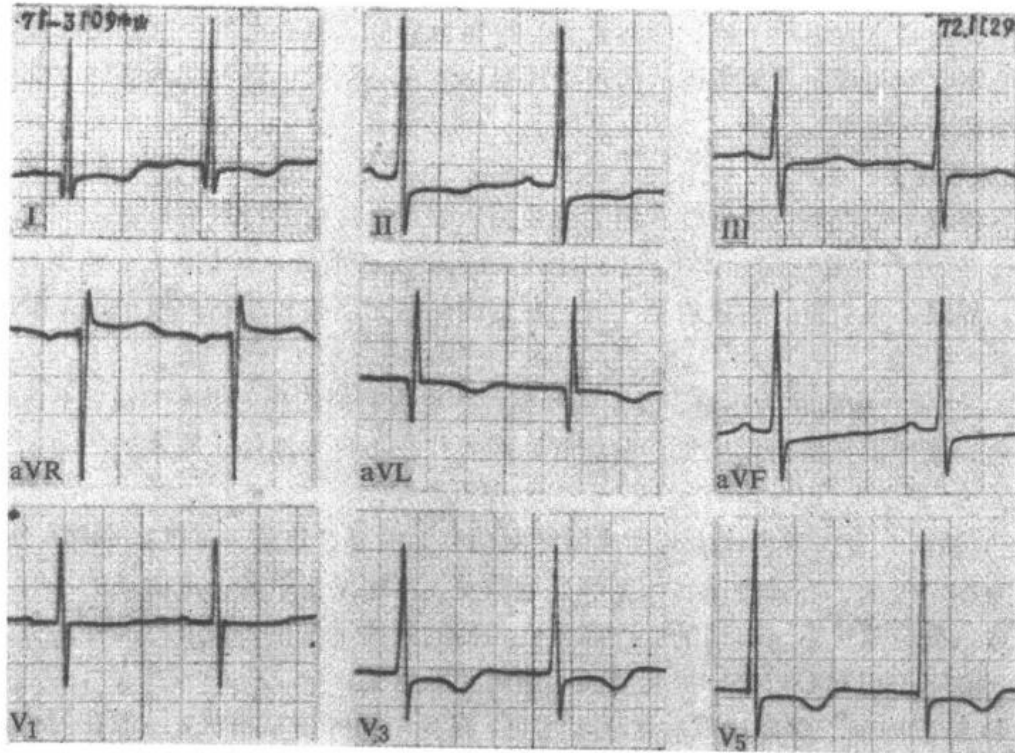


图 3-8-4 心绞痛发作时的心电图

图示 I、II 导联 ST 段压低 T 波倒置，III 导联 ST 段压低，aVF 导联 ST 段压低，T 波平坦，aVR 导联 ST 段抬高，aVL 导联 T 波倒置。V₁、V₃、V₅ 导联 ST 段压低，T 波倒置

正极置 V₅ 部位为主，运动中示波监视和记录心电图，运动后即刻，2、4、6、8 分钟重复记录。应尽量在运动前、中、后间断测血压。心电图改变主要以 ST 段水平型或下斜型压低 $\geq 0.1\text{mV}$ (从 J 点起) 持续 0.08 秒作为阳性标准 (图 3-8-6)。运动中出现步态不稳，室性心动过速 (接连 3 个以上早搏) 或血压下降时，应即停止运动。心肌梗塞急性期，有不稳定型心绞痛，明显心力衰竭，严重心律失常或急性疾病者禁作运动试验。

其他负荷试验还有传统的二级梯运动试验，现已少用；心房调搏和异丙基肾上腺素静脉滴注试验，以加快心率来增加心脏负荷；双嘧达莫试验以造成“冠状动脉窃血”；麦角新碱试验以诱发冠状动脉痉挛；它们都可引起心电图心肌缺血的变化，但临床上也少用。

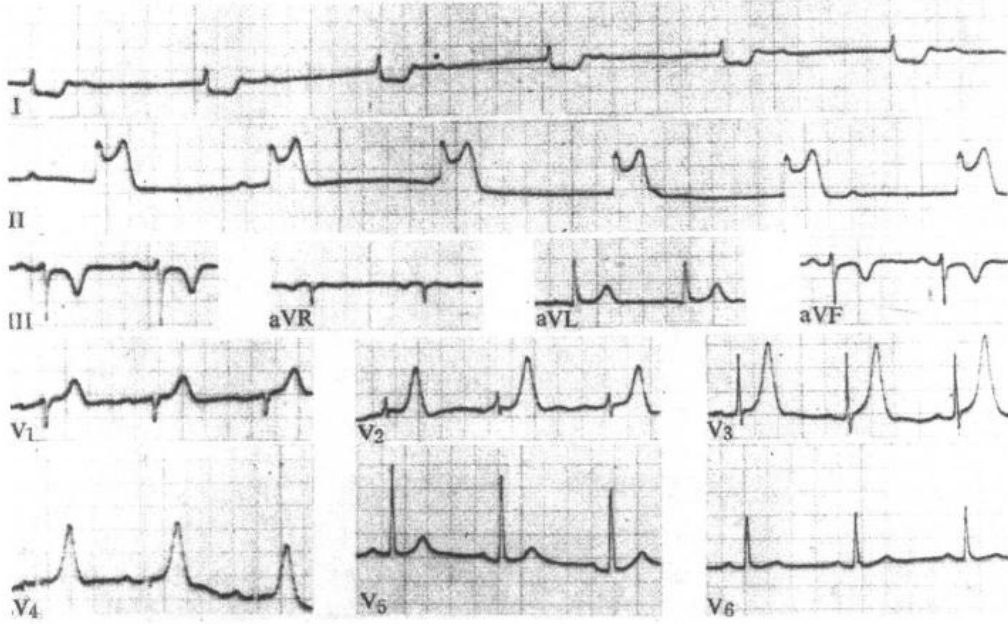
(四) 心电图连续监测 常用方法是让病人佩带慢速转动的磁带盒，以 1~2 双极胸导联连续记录 24 小时心电图 (动态心电图)，然后在荧光屏上快速播放并选段记录，可从中发现心电图 ST-T 改变和各种心律失常，出现时间可与病人的活动和症状相对照。心电图显示 ST-T 改变而当时并无心绞痛时称为无痛性心肌缺血。

三、放射性核素检查

(一) ²⁰¹Tl-心肌显像或兼作负荷试验 ²⁰¹Tl 随冠状血流很快被正常心肌所摄取。休息时铊显象所示灌注缺损主要见于心肌梗塞后瘢痕部位。冠状动脉供血不足部位的心肌，则明显的灌注缺损仅见于运动后缺血区周围心肌的血流增多时。不能运动的病人可作双嘧达莫试验，静脉注射双嘧达莫使正常或较正常的冠状动脉扩张，引起“冠状动脉窃血”，产生局部心肌缺血，可取得与运动试验相同的效果。近年还用腺苷和多巴酚丁胺作负荷

发作时

85.8.5. 8:00 AM



发作后

85.8.5. 8:30 AM

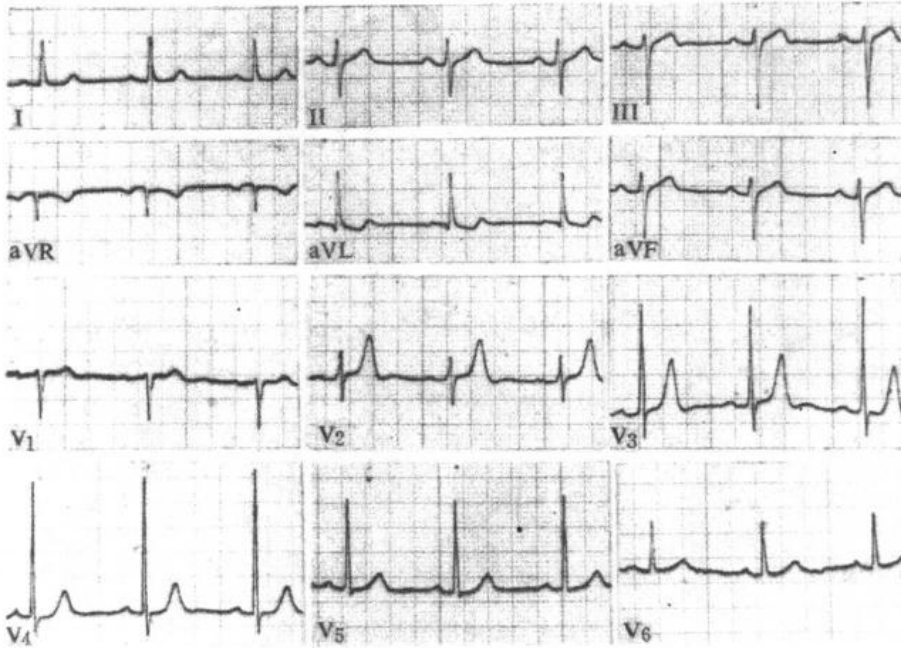


图 3-8-5 变异型心绞痛发作时和发作后心电图

上图为发作时 I 导联 ST 段明显抬高, I、III、aVF 导联 ST 段压低, 波倒置, V₂、V₃、V₄ 导联 T 波高耸 下图为发作后各导联 ST 段改变恢复, 高耸的 T 波亦恢复

试验。变异型心绞痛发作时心肌急性缺血区常显示特别明显的灌注缺损。近年也用^{99m}Tc-MIBI 作心肌显像取得良好效果。

(二) 放射性核素心腔造影 静脉内注射焦磷酸亚锡被细胞吸附后, 再注射^{99m}Tc, 即可使红细胞被标记上放射性核素, 得到心腔内血池显影。可测定左心室射血分数及显示室壁局部运动障碍。

四、冠状动脉造影 用特制的心导管经股动脉或右肱动脉送到主动脉根部, 分别插

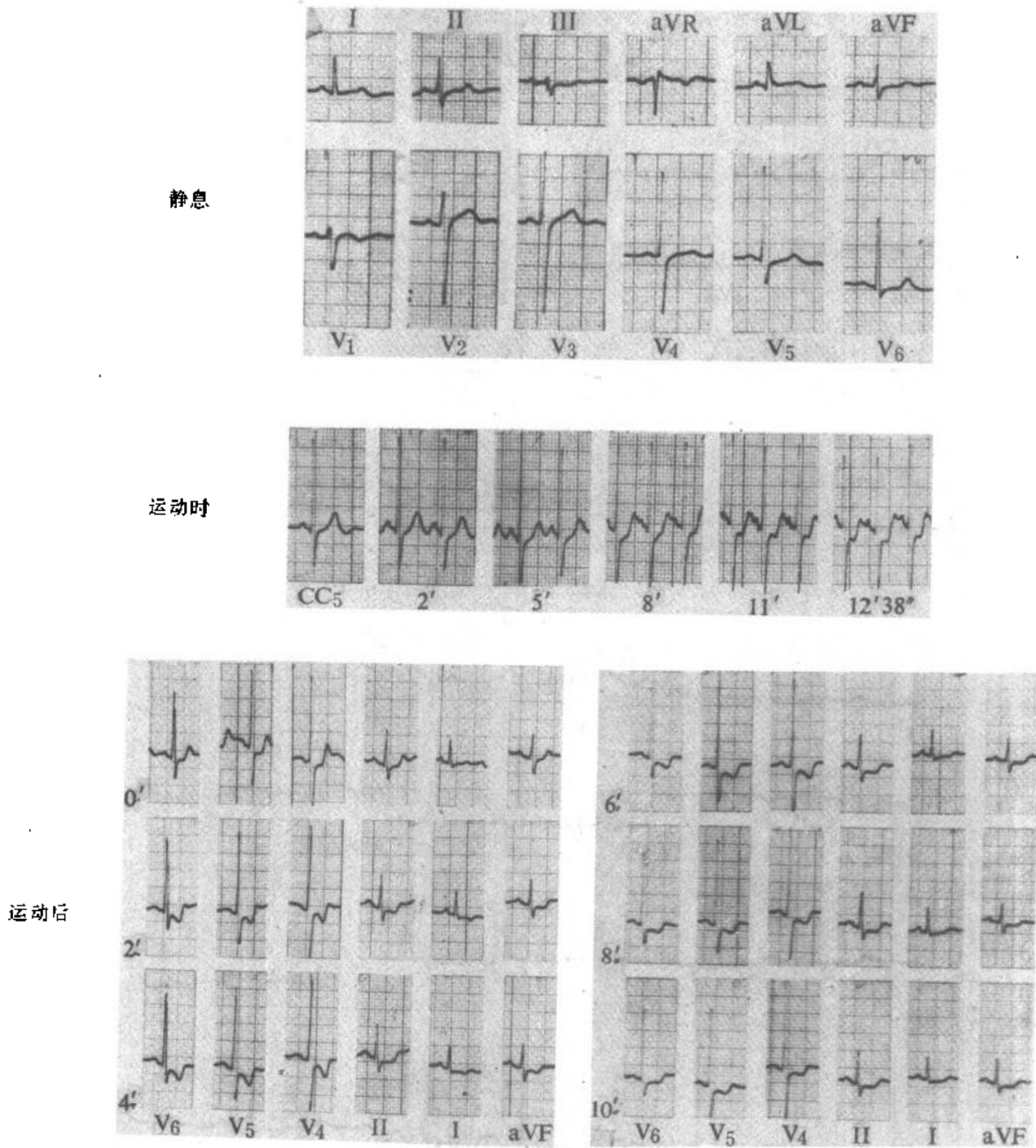


图 3-8-6 心电图踏板运动试验
 静息时心电图示 III 导联 ST 段略压低 T 波双相，aVF 和 V₆ 导联 ST 段略压低运动时 CC₅ 导联 ST 段 2min 开始压低，12min38s 时达到 2.5mm
 运动后 I、II、aVF、V₄、V₅、V₆ 导联均出现 ST 段压低 T 波—+ 双相或倒置，10min 后仍未恢复，运动试验阳性

入左、右冠状动脉口，注入少量造影剂。这种选择性冠状动脉造影可使左、右冠状动脉及其主要分支得到清楚的显影。以左前斜与右前斜两个平面进行电影摄影或快速连续摄片。可发现各支动脉狭窄性病变的部位并估计其程度。一般认为，管腔直径缩小至 70%~75% 以上会严重影响血供，50%~70% 者也有一定意义（图 3-8-7，8）。常先作左心室造影以分析左室舒缩功能。冠状动脉造影的主要指征为：①对内科治疗中心绞痛仍较重者

明确动脉病变情况以考虑旁路移植手术；②胸痛似心绞痛而不能确诊者。冠状动脉造影未见异常而疑有冠状动脉痉挛的病人，可谨慎地进行麦角新硷试验。

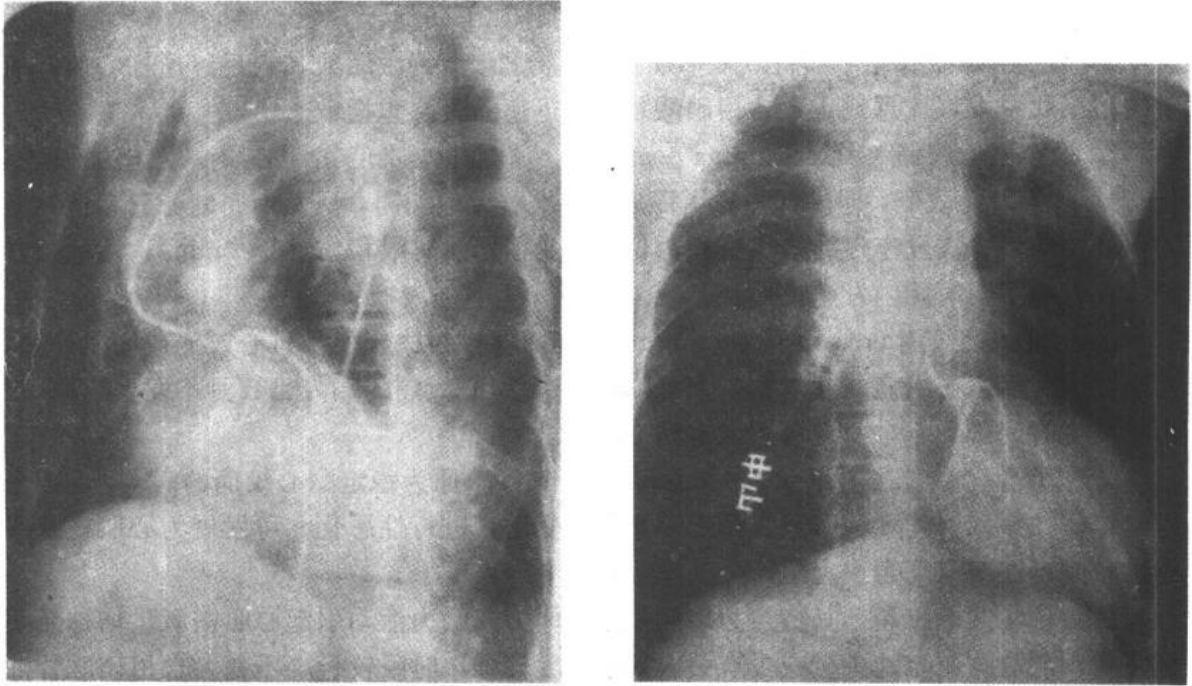


图 3-8-7 选择性左冠状动脉造影
左图为左前斜位，右图为右前斜位，均示左前降支不显影，该支完全堵塞

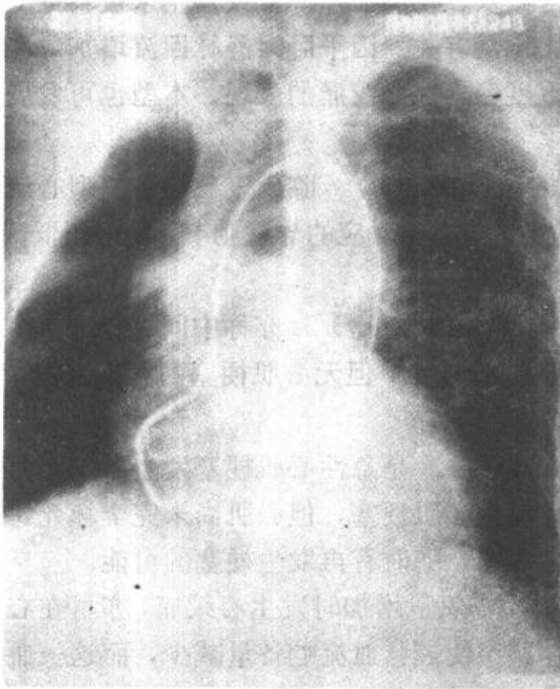


图 3-8-8 选择性右冠状动脉
造影示右冠状动脉近段稍狭窄

五、其他检查 血管内超声显像和血管镜检查已用于冠状动脉病变的诊断。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型的发作特点和体征，含用硝酸甘油后缓解，结合年龄和存在冠心病易患因素，除外其他原因所致的心绞痛，一般即可建立诊断。发作时心电图检查可见以 R 波为主的导联中，ST 段压低，T 波平坦或倒置（变异型心绞痛者则有关导联 ST 段抬高），发作过后数分钟内逐渐恢复。心电图无改变的病人可考虑作心电图负荷试验。发作不典型者，诊断要依靠观察硝酸甘油的疗效和发作时心电图的改变；如仍不能确诊，可多次复查心电图或心电图负荷试验，或作 24 小时的动态心电图连续监测，如心电图出现阳性变化或负荷试验诱致心绞痛发作时亦可确诊。诊断有困难者可考虑行放射性

核素检查和选择性冠状动脉造影。考虑施行外科手术治疗者则必需行选择性冠状动脉造影。

一、心绞痛的分型诊断 近年对确诊的心绞痛病人主张进行仔细的分型诊断，已提出不下 10 种分型的命名。对这些不同的型如何归类尚无一致看法。参照世界卫生组织的“缺血性心脏病的命名及诊断标准”的意见，可作如下归类：

(一) 劳累性心绞痛 其特点是疼痛由体力劳累、情绪激动或其它足以增加心肌需氧量的情况所诱发，休息或舌下含用硝酸甘油后迅速消失。包括：

1. 稳定型心绞痛 (stable angina pectoris) 最常见，指劳累性心绞痛发作的性质在 1~3 个月内并无改变，即每日和每周疼痛发作次数大致相同，诱发疼痛的劳累和情绪激动程度相同，每次发作疼痛的性质和部位无改变，疼痛时限相仿 (3~5min)，用硝酸甘油后，也在相同时间内发生疗效。

2. 初发型心绞痛 (recent onset angina pectoris) 过去未发生过心绞痛或心肌梗塞，初次发生劳累性心绞痛时间未到 1 个月。有过稳定型心绞痛的病人已数月不发生疼痛，现再次发生时间未到 1 个月也可列入本型。

3. 恶化型心绞痛 (accelerated angina pectoris) 原为稳定型心绞痛的病人，在 3 个月内疼痛的频率、程度、时限、诱发因素经常变动，进行性恶化。可发展为心肌梗塞或猝死，亦可逐渐恢复为稳定型。

(二) 自发性心绞痛 其特点为疼痛发生与体力或脑力活动引起心肌需氧量增加无明显关系，与冠脉血流贮备量减少有关。疼痛程度较重，时限较长，不易为含用硝酸甘油所缓解。包括：

1. 卧位型心绞痛 (angina decubitus) 休息或熟睡时发生，常在半夜、偶在午睡或休息时发作，不易为硝酸甘油所缓解。可能与做梦、夜间血压降低或发生未被察觉的左心室衰竭，以致狭窄的冠状动脉远端心肌灌注不足有关。因平卧时静脉回流增加，心脏工作量和需氧量增加所引起者，有人认为是重度劳累性心绞痛的表现。本型也可发展为心肌梗塞或猝死。

2. 变异型心绞痛 (Prinzmetal's variant angina pectoris) 临床表现与卧位型心绞痛相似，但发作时心电图示有关导联的 ST 段抬高，与之相对应的导联则 ST 段可压低。为冠状动脉突然痉挛所致，病人迟早会发生心肌梗塞。

3. 急性冠状动脉功能不全 (acute coronary insufficiency) 亦称中间综合征。疼痛在休息或睡眠时发生，历时较长，达 30min 到 1h 或以上，但无心肌梗塞的客观证据，常为心肌梗塞的前奏。

4. 梗塞后心绞痛 (postinfarction angina pectoris) 是急性心肌梗塞发生后一个月内又出现的心绞痛。由于供血的冠状动脉阻塞，发生心肌梗塞，但心肌尚未完全坏死，一部分未坏死的心肌处于严重缺血状态下又发生疼痛，随时有再发生梗塞的可能。

(三) 混合性心绞痛 其特点是病人既在心肌需氧量增加时发生心绞痛，亦可在心肌需氧量无明显增加时发生心绞痛。为冠状动脉狭窄使冠脉血流贮备量减少，而这一血流贮备量的减少又不固定，经常波动性地发生进一步减少所致。

近年“不稳定型心绞痛”一词在临床上被广泛应用并被认为是稳定型劳累性心绞痛和心肌梗塞之间的中间状态。它包括了除稳定型劳累性心绞痛外的上述所有类型的心绞痛，还包括冠脉成形术后心绞痛、冠脉旁路术后心绞痛等新近提出的心绞痛类型。此外，恶化型心绞痛和各型自发性心绞痛又被称为“梗塞前心绞痛”。

二、心绞痛严重度的分级 根据加拿大心血管病分类分为4级。I级：一般体力活动（如步行和登楼）不受限，仅在强、快或长时间劳力时发生心绞痛。II级：一般体力活动轻度受限。快速、饭后、寒冷或刮风中、精神应激或醒后数小时内步行或登楼；步行两个街区以上、登楼一层以上和爬山。均引起心绞痛。III级：一般体力活动明显受限。步行1~2个街区，登楼一层引起心绞痛。IV级：一切体力活动都引起不适，静息时可发生心绞痛。

三、心绞痛的鉴别诊断 要考虑下列各种情况：

(一) 心脏神经官能症 本病病人常诉胸痛，但为短暂（几秒钟）的刺痛或持久（几小时）的隐痛，病人常喜欢不时地深吸一大口气或作叹息性呼吸。胸痛部位多在左胸乳房下心尖部附近，或经常变动。症状多在疲劳之后出现，而不在疲劳的当时，作轻度体力活动反觉舒适，有时可耐受较重的体力活动而不发生胸痛或胸闷。含用硝酸甘油无效或在10多分钟后才“见效”，常伴有心悸、疲乏及其他神经衰弱的症状。

(二) 急性心肌梗塞 本病疼痛部位与心绞痛相仿，但性质更剧烈，持续时间可达数小时，常伴有休克、心律失常及心力衰竭，并有发热，含用硝酸甘油多不能使之缓解。心电图中心面向梗塞部位的导联ST段抬高，并有异常Q波。实验室检查示白细胞计数及血清酶（肌酸磷酸激酶、谷-草转氨酶和乳酸脱氢酶等）增高，红细胞沉降率增快。

(三) 其他疾病引起的心绞痛 包括严重的主动脉瓣狭窄或关闭不全、风湿性冠状动脉炎、梅毒性主动脉炎引起冠状动脉口狭窄或闭塞、肥厚型心肌病、X综合征等病，均可引起心绞痛，要根据其他临床表现来进行鉴别。其中X综合征多见于女性，心电图负荷试验常阳性，但冠状动脉造影则阴性且无冠状动脉痉挛，预后良好，被认为是冠脉系统毛细血管功能不良所致。

(四) 肋间神经痛 本病疼痛常累及1~2个肋间，但并不一定局限在前胸，为刺痛或灼痛，多为持续性而非发作性，咳嗽、用力呼吸和身体转动可使疼痛加剧，沿神经行径处有压痛，手臂上举活动时局部有牵拉疼痛，故与心绞痛不同。

(五) 不典型疼痛 还需与食管病变、膈疝、消化性溃疡病、肠道疾病、颈椎病等相鉴别。

【预后】 心绞痛病人大多数能生存很多年，但有发生急性心肌梗塞或猝死的危险，在不稳定型心绞痛中更容易发生。有室性心律失常或传导阻滞者预后较差，但决定预后的主要因素为冠状动脉病变范围和心功能。左冠状动脉主干病变最为严重，据国外统计，年死亡率可高达30%左右，此后依次为三支、二支与一支病变。左前降支病变一般较其他两大支严重。据左心室造影、超声检查或放射性核素血池显影所示射血分数降低和室壁运动障碍也有预后意义。

心电图运动试验中ST段压低 $\geq 3\text{mm}$ 而发生于低运动量和心率每分钟不到120次时，或伴有血压下降者，常提示三支或左主干病变引起的严重心肌缺血。

【防治】 预防主要在预防动脉粥样硬化的发生和发展（参见本章第一节）。治疗原则是改善冠状动脉的供血和减轻心肌的耗氧，同时治疗动脉粥样硬化。

一、发作时的治疗

(一) 休息 发作时立刻休息，一般病人在停止活动后症状即可消除。

(二) 药物治疗 较重的发作，可使用作用较快的硝酸酯制剂。这类药物除扩张冠状

动脉，降低阻力，增加冠状循环的血流量外，还通过对周围血管的扩张作用，减少静脉回流心脏的血量，降低心室容量、心腔内压、心排血量和血压，减低心脏前后负荷和心肌的需氧，从而缓解心绞痛。

1. 硝酸甘油 (nitroglycerin) 可用 0.3~0.6mg，置于舌下含化，使迅速为唾液所溶解而吸收，1~2min 即开始起作用，约半小时后作用消失。对约 92% 的病人有效，其中 76% 在 3min 内见效。延迟见效或完全无效时提示病人并非患冠心病或患严重的冠心病，也可能所含的药物已失效或未溶解，如属后者可嘱病人轻轻嚼碎之继续含化。长期反复应用可由于产生耐药性而效力减低，停用 10d 以上，可恢复有效。与各种硝酸酯一样不良作用有头昏、头胀痛、头部跳动感、面红、心悸等，偶有血压下降，因此第一次用药时，病人宜平卧片刻，必要时吸氧。

2. 硝酸异山梨醇酯 (isosorbide dinitrate) 可用 5~10mg，舌下含化，2~5min 见效，作用维持 2~3h。新近还有供喷雾吸入用的制剂。

3. 亚硝酸异戊酯 (amyl nitrite) 为极易气化的液体，盛于小安瓿内，每安瓿 0.2ml，用时以手帕包裹敲碎，立即盖于鼻部吸入。作用快而短，约 10~15s 内开始，数分钟即消失。本药作用与硝酸甘油相同，其降低血压的作用更明显，宜慎用。同类制剂还有亚硝酸辛酯 (octyl nitrite)。

在应用上述药物的同时，可考虑用镇静药。

二、缓解期的治疗 宜尽量避免各种确知足以诱致发作的因素。调节饮食，特别是一次进食不应过饱；禁绝烟酒。调整日常生活与工作量；减轻精神负担；保持适当的体力活动，但以不致发生疼痛症状为度；一般不需卧床休息。在初次发作（初发型）或发作加多、加重（恶化型），或卧位型、变异型、梗塞后心绞痛以及急性冠状动脉功能不全，疑为心肌梗塞前奏的病人，应予休息一段时间。

使用作用持久的抗心绞痛药物，以防心绞痛发作，可单独选用、交替应用或联合应用下列被认为作用持久的药物。

（一）硝酸酯制剂

1. 硝酸异山梨醇酯 硝酸异山梨醇酯口服 3 次/d，每次 5~20mg，服后半小时起作用，持续 3~5h；缓释制剂药效可维持 12h，可用 20mg 2 次/d。单硝酸异山梨醇酯 (isosorbide 5-mononitrate)，2 次/d，每次 20~40mg。

2. 戊四硝酯 (pentaerythritol tetranitrate) 口服 3~4 次/d，每次 10~30mg；服后 1~1 1/2h 起作用，持续 4~5h。

3. 长效硝酸甘油制剂 服用长效片剂，硝酸甘油持续而缓缓释放，口服后半小时起作用，持续可达 8~12h，可每 8h 服 1 次，每次 2.5mg，用 2% 硝酸甘油油膏或橡皮膏（含 5~10mg）涂或贴在胸前或上臂皮肤而缓慢吸收，适于预防夜间心绞痛发作。

（二）肾上腺素能 β 受体阻滞剂 (β 阻滞剂) 阻断拟交感胺类对心率和心收缩力受体的刺激作用，减慢心率、降低血压，减低心肌收缩力和氧耗量，从而缓解心绞痛的发作。此外，还减低运动时血流动力学的反应，使在同一运动量水平上心肌氧耗量减少；使不缺血的心肌区小动脉（阻力血管）缩小，从而使更多的血液通过极度扩张的侧支循环（输送血管）流入缺血区。用量要大。不良作用有心室射血时间延长和心脏容积增加，这里可能使心肌缺血加重或引起心力衰竭，但其使心肌氧耗量减少的作用远超过其不良作用。

最常用的制剂是普萘洛尔(propranolol)3~4次/d,每次10mg,逐步增加剂量,用到100~200mg/d。其他还有:氧烯洛尔(oxprenolol)20~40mg,3次/d,逐步增至240mg/d;烯丙洛尔(alprenolol)25~50mg,3次/d,逐步增至400mg/d;吲哚洛尔(pindolol)5mg,3次/d,逐步增至60mg/d;美托洛尔(metoprolol)50~100mg,3次/d;阿替洛尔(atenolol)25mg,2次/d;醋丁洛尔(acebutolol)200~400mg,3次/d;纳多洛尔(nadolol)80~240mg,1次/d等。

本药可与硝酸酯合用,但要注意:①本药与硝酸酯有协同作用,因而剂量应偏小,开始剂量尤其要注意减小,以免引起体位性低血压等不良反应;②停用本药时应逐步减量,如突然停用有诱发心肌梗塞的可能;③心功能不全,支气管哮喘以及心动过缓者不宜用;④我国多数病人对本药比较敏感难以耐受大剂量。

(三)钙通道阻滞剂 本类药物抑制钙离子进入细胞内,也抑制心肌细胞兴奋-收缩耦联中钙离子的利用。因而抑制心肌收缩,减少心肌氧耗;扩张冠状动脉,解除冠状动脉痉挛,改善心内膜下心肌的血供;扩张周围血管,降低动脉压,减轻心脏负荷;还降低

吡甲胺 (bicordin); 12.5~25mg, 2~3 次/d 等。此外嘌呤制剂 (如氨茶硷或二羟丙基茶硷 0.1~0.2g, 3~4 次/d), 腺苷类 (如三磷酸腺苷 (ATP)、环磷酸腺苷 (cAMP) 和双丁酰环磷酸腺苷 (DBC)) 和罂粟硷类 (如盐酸罂粟硷 30~60mg, 3 次/d) 等, 也常被用作扩张冠状动脉药物。后者属麻醉药不宜长期服用以免成瘾。

三、中医中药治疗 根据祖国医学辨证论治采用治标和治本两法。治标, 主要在疼痛期应用, 以“通”为主, 有活血、化瘀、理气、通阳、化痰等法; 治本, 一般在缓解期应用, 以调整阴阳、脏腑、气血为主, 有补阳、滋阴、补气血、调理脏腑等法。其中以“活血化瘀”法 (常用丹参、红花、川芎、蒲黄、郁金等) 和“芳香温通”法 (常用苏合香丸、苏冰滴丸、宽胸丸、保心丸、麝香保心丸等) 最为常用。此外, 针刺或穴位按摩治疗也有一定疗效。

四、其他治疗 低分子右旋糖酐或羟乙基淀粉注射液, 250~500ml/d, 静脉滴注 14~30d 为一疗程, 作用为改善微循环的灌注, 可用于心绞痛的频繁发作。高压氧治疗增加全身的氧供应, 可使顽固的心绞痛得到改善, 但疗效不易巩固。体外反搏治疗可能增加冠状动脉的血供, 也可考虑应用。兼有早期心力衰竭或因心力衰竭而诱发心绞痛者, 宜用快速作用的洋地黄类制剂。

五、外科手术治疗 主要是施行主动脉-冠状动脉旁路移植手术, 取病人自身的大隐静脉或内乳动脉作为旁路移植材料。一端吻合在主动脉, 另一端吻合在有病变的冠状动脉段的远端, 引主动脉的血流以改善该冠状动脉所供血心肌的血流供应。术前进行选择性冠状动脉造影, 了解冠状动脉病变的程度和范围, 以供制定手术计划 (包括决定移植血管的根数) 的参考。本手术目前在冠心病发病率高的国家中已成为最普遍的择期性心脏外科手术, 对缓解心绞痛有较好效果。

本手术适应于: ①左冠状动脉主干病变; ②稳定型心绞痛对内科治疗反应不佳, 影响工作和生活; ③恶化型心绞痛; ④变异型心绞痛冠状动脉有固定狭窄者; ⑤急性冠状动脉功能不全; ⑥梗塞后心绞痛。病人冠状动脉狭窄的程度应在管腔阻塞 70% 以上、狭窄段的远端管腔要畅通和心室功能要好, 此三点在考虑手术时应予注意。此外, 需施行心脏瓣膜替换术、室壁瘤切除术的病人有手术适应证者可同时施行本手术。

术后心绞痛症状改善者可达 80%~90%, 且 65%~85% 病人生活质量提高, 但手术能否改善心室功能, 能否使以后不发生严重心律失常、心力衰竭或心肌梗塞, 能否延长病人寿命, 尚无定论; 加以手术本身可并发心肌梗塞, 有 <5% 的手术死亡率, 术后移植的血管可栓塞, 因此似应从严掌握手术的适应证。其中左冠状动脉主干病变或右冠状动脉完全阻塞兼有左冠状动脉前降支 70% 以上阻塞的病人, 一般认为施行手术可延长其寿命, 手术指征最强。

六、经皮腔内冠状动脉成形术 用带球囊的心导管经周围动脉送到冠状动脉, 在导引钢丝的指引下进入狭窄部位, 向球囊内加压注入稀释的造影剂使之扩张, 在有指征的病人中可代替外科手术治疗而收到类似的效果。其指征早年掌握较紧, 近年放宽 (参见第五章第三节经皮穿刺腔内冠状动脉成形术)。术后半年内约 25%~35% 病人再狭窄, 用冠脉内激光成形术、冠脉内旋切或旋磨术、冠脉内超声成形术、冠脉内支架安置术等对降低再狭窄率可能有助。施行本术如不成功需作紧急主动脉-冠状动脉旁路移植手术。

七、运动锻炼疗法 谨慎安排进度适宜的运动锻炼有助于促进侧支循环的发展, 提

高体力活动的耐受量而改善症状。

八、不稳定型心绞痛的处理 各种不稳定型心绞痛病人均应住院卧床休息，在密切监护下进行积极的内科治疗，尽快控制症状和防止发生心肌梗塞。需取血测血清心肌酶和观察心电图变化以除外急性心肌梗塞，并注意胸痛发作时的ST段改变。胸痛时可含硝酸甘油0.3~0.6mg，如反复发作可舌下含硝酸异山梨醇酯5~10mg，每2小时1次，必要时加大剂量，以收缩压不过于下降为度，症状缓解后改为口服，如无心力衰竭可加用 β 阻滞剂和（或）钙通道阻滞剂，剂量可偏大些。胸痛严重而频繁或难以控制者可静脉内滴注硝酸甘油，以1mg溶于50~100ml 5%葡萄糖液中，开始时10~20 μ g/min，需要时逐步增加至100~200 μ g；也可用硝酸异山梨醇10mg溶于5%葡萄糖100ml中，30~100 μ g/min静脉滴注。对发作时ST段抬高或有其他证据提示其发作主要由冠状动脉痉挛引起者，宜用钙通道阻滞剂取代 β 阻滞剂。鉴于本型病人常有冠脉内斑块破裂伴血栓形成，近年主张用阿司匹林口服和肝素皮下或静脉内注射以预防血栓形成，或用溶解血栓疗法（参见本节“心肌梗塞”）。情况稳定后行选择性冠状动脉造影，考虑手术治疗。

心 肌 梗 塞

心肌梗塞（myocardial infarction）是心肌的缺血性坏死。为在冠状动脉病变的基础上，发生冠状动脉血供急剧减少或中断，使相应的心肌严重而持久地急性缺血所致。临床表现有持久的胸骨后剧烈疼痛、发热、白细胞计数和血清心肌酶增高以及心电图进行性改变；可发生心律失常、休克或心力衰竭，属冠心病的严重类型。

本病在欧美常见，50年代美国本病死亡率 $>300/10$ 万人口，70年代以后降到 $<200/10$ 万人口。美国35~84岁人群中青年发病率男性为71%，女性为22%；每年约有80万人发生心肌梗塞。在我国本病远不如欧美多见，70和80年代北京、河北、哈尔滨、黑龙江、上海、广州等省市年发病率仅0.2%~0.6%，其中以华北地区最高。

【病因和发病机制】 基本病因是冠状动脉粥样硬化（偶为冠状动脉栓塞、炎症、先天性畸形、痉挛和冠状动脉口阻塞所致），造成管腔严重狭窄和心肌血供不足，而侧支循环未充分建立。在此基础上，一旦血供进一步急剧减少或中断，使心肌严重而持久地急性缺血达1h以上，即可发生心肌梗塞。这些情况是：

（一）管腔内血栓形成、粥样斑块破溃、其内或其下发生出血或血管持续痉挛，使冠状动脉完全闭塞。

（二）休克、脱水、出血、外科手术或严重心律失常，致心排血量骤降，冠状动脉灌流量锐减。

（三）重体力活动、情绪过分激动或血压剧升，致左心室负荷明显加重，儿茶酚胺分泌增多，心肌需氧需血量猛增，冠状动脉供血明显不足。

心肌梗塞往往在饱餐特别是进食多量脂肪后，晨6时至12时或用力大便时发生。这与餐后血脂增高，血液粘稠度增高，血小板粘附性增强，局部血流缓慢，血小板易于集聚而致血栓形成；上午冠状动脉张力高，机体应激反应性又增强，易使冠状动脉痉挛；用力大便时心脏负荷增加等有关。

心肌梗塞后发生的严重心律失常、休克或心力衰竭，均可使冠状动脉灌流量进一步降低，心肌坏死范围扩大。

【病理】

一、**冠状动脉病变** 冠状动脉有弥漫广泛的粥样硬化病变，至少1支，多数2支，也可3~4支受累，使管腔狭窄，其横切面面积减少75%以上。完全闭塞的管腔内半数以上有血栓形成。常见的血管闭塞处和相应的心肌梗塞部位依次为：

(一) 左冠状动脉前降支闭塞，引起左心室前壁、心尖部、下侧壁、前间隔和二尖瓣前乳头肌梗塞。

(二) 右冠状动脉闭塞，引起左心室膈面（右冠状动脉占优势时）、后间隔和右心室梗塞，并可累及窦房结和房室结。

(三) 左冠状动脉回旋支闭塞，引起左心室高侧壁、膈面（左冠状动脉占优势时）和左心房梗塞，可能累及房室结。

(四) 左冠状动脉主干闭塞，引起左心室广泛梗塞。

右心室和左、右心房梗塞较少见。由冠状动脉痉挛引起管腔闭塞者中，个别病人可无粥样硬化病变。

二、**心肌病变** 冠状动脉闭塞后20~30min，被其供血的心肌即有少数坏死，开始了急性心肌梗塞的病理过程。1~12h之间绝大部分心肌呈凝固性坏死，心肌间质则充血、水肿，伴有多量炎症细胞浸润。以后，坏死的心肌纤维逐渐溶解，形成肌溶灶，随后渐有肉芽组织形成。大块的心肌梗塞累及心室壁的全层或大部分者常见，心电图上出现Q波称为有Q波的心肌梗塞（过去称为透壁性心肌梗塞）。它可波及心包引起心包炎症；波及心内膜诱致心室腔内附壁血栓形成。心电图上不出现Q波的称为无Q波的心肌梗塞，较少见。它包括冠状动脉闭塞不完全或自行再通形成小型心肌梗塞呈灶性分布者，如仅累及心室壁的内层，不到心室壁厚度的一半，称为心内膜下心肌梗塞；也包括透壁性心肌梗塞范围较小心电图未能记录到Q波者。在心腔内压力的作用下，坏死心壁向外膨出，可产生心肌破裂（心室游离壁破裂、心室间隔穿孔或乳头肌断裂）或逐渐形成室壁膨胀瘤。坏死组织1~2周后开始吸收，并逐渐纤维化，在6~8周形成瘢痕愈合，称为陈旧性或愈合性心肌梗塞。

【病理生理】 主要出现左心室舒张和收缩功能障碍的一些血流动力学变化，其严重程度和持续时间取决于梗塞的部位、程度和范围。心脏收缩力减弱、顺应性减低、心肌收缩不协调，左心室压力曲线最大上升速度（ dp/dt ）减低，左心室舒张末期压增高、舒张和收缩末期容量增多。射血分数减低，心搏量和心排血量下降，心率增快或有心律失常，血压下降，静脉血氧含量降低。心肌重构出现心脏扩大或心力衰竭（先左心衰竭然后全心衰竭），可发生心源性休克。右心室梗塞在心肌梗塞病人中少见，其主要病理生理改变是右心衰竭的血流动力学变化，右心房压力增高，高于左心室舒张末期压，心排血量减低，血压下降。

急性心肌梗塞引起的心力衰竭称为泵衰竭，按Killip分级法可分为：I级尚无明显心力衰竭；II级有左心衰竭；III级有急性肺水肿；IV级有心源性休克等不同程度或阶段的血流动力学变化。心源性休克是泵衰竭的严重阶段。但如兼有肺水肿和心源性休克则情况最严重。

【临床表现】 与梗塞的大小、部位、侧支循环情况密切相关。

一、**先兆** 50%~81.2%病人在发病前数日至数周有乏力，胸部不适，活动时心悸、

气急、烦躁、心绞痛等前驱症状，其中以新发生心绞痛（初发型心绞痛）或原有的心绞痛加重（恶化型心绞痛）为最突出。心绞痛发作较以往频繁、性质较剧、持续较久、硝酸甘油疗效差、诱发因素不明显，疼痛时伴有恶心、呕吐、大汗和心动过速，或伴有心功能不全、严重心律失常、血压大幅度波动等，同时心电图示 ST 段一时性明显抬高（变异型心绞痛）或压低，T 波倒置或增高（“假性正常化”），应警惕近期内发生心肌梗塞的可能。发现先兆，及时住院处理（参见本节“心绞痛”），可使部分病人避免发生心肌梗塞。

二、症状

（一）疼痛 是最先出现的症状，多发生于清晨，疼痛部位和性质与心绞痛相同，但多无明显诱因，且常发生于安静时，程度较重，持续时间较长，可达数小时或数天，休息和含用硝酸甘油片多不能缓解。病人常烦躁不安、出汗、恐惧，或有濒死感。少数病人无疼痛，一开始即表现为休克或急性心力衰竭。部分病人疼痛位于上腹部，被误认为胃穿孔、急性胰腺炎等急腹症；部分病人疼痛放射至下颌、颈部、背部上方，被误认为骨关节痛。

（二）全身症状 有发热、心动过速、白细胞增高和红细胞沉降率增快等，由坏死物质吸收所引起。一般在疼痛发生后 24~48h 出现，程度与梗塞范围常呈正相关，体温一般在 38℃ 左右，很少超过 39℃，持续约一周。

（三）胃肠道症状 疼痛剧烈时常伴有频繁的恶心、呕吐和上腹胀痛，与迷走神经受坏死心肌刺激和心排出量降低组织灌注不足等有关。肠胀气亦不少见。重症者可发生呃逆。

（四）心律失常 见于 75%~95% 的病人，多发生在起病 1~2 周内，而以 24h 内最多见，可伴乏力、头晕、昏厥等症状。各种心律失常中以室性心律失常最多，尤其是室性过早搏动，如室性过早搏动频发（每分钟 5 次以上），成对出现或呈短阵室性心动过速，多源性或落在前一心搏的易损期时（R 在 T 波上），常为心室颤动先兆。房室传导阻滞和束支传导阻滞也较多见，严重者房室传导阻滞可为完全性。室上性心律失常则较少，多发生在心力衰竭者中。前壁心肌梗塞如发生房室传导阻滞表明梗塞范围广泛，情况严重。

（五）低血压和休克 疼痛期中血压下降常见，未必是休克。如疼痛缓解而收缩压仍低于 10.67kPa (80mmHg)，有烦躁不安、面色苍白、皮肤湿冷、脉细而快、大汗淋漓、尿量减少（每 h < 20ml），神志迟钝，甚至昏厥者，则为休克表现。休克多在起病后数小时至 1 周内发生，见于约 20% 的病人，主要是心原性，为心肌广泛（40% 以上）坏死，心排血量急剧下降所致，神经反射引起的周围血管扩张属次要，有些病人尚有血容量不足的因素参与。

（六）心力衰竭 主要是急性左心室衰竭，可在起病最初几天内发生，或在疼痛、休克好转阶段出现，为梗塞后心脏舒缩力显著减弱或不协调所致，发生率约为 32%~48%。出现呼吸困难、咳嗽、紫绀、烦躁等症状，严重者可发生肺水肿，随后可发生颈静脉怒张、肝肿大、水肿等右心衰竭表现。右心室心肌梗塞者可一开始即出现右心衰竭表现，伴血压下降。

三、体征

（一）心脏体征 心脏浊音界可轻度至中度增大；心率多增快，少数也可减慢；心尖

区第一心音减弱；可出现第四心音（心房性）奔马律，少数有第三心音（心室性）奔马律；10%~20%病人在起病第2~3d出现心包摩擦音，为反应性纤维性心包炎所致；心尖区可出现粗糙的收缩期杂音或伴收缩中晚期喀喇音，为二尖瓣乳头肌功能失调或断裂所致；可有各种心律失常。

（二）血压 除极早期血压可增高外，几乎所有病人都有血压降低。起病前有高血压病者，血压可降至正常；起病前无高血压病者，血压可降至正常以下，且可能不再恢复到起病前的水平。

（三）其他 可有与心律失常、休克或心力衰竭有关的其他体征。

【实验室和其他检查】心电图和心向量图常有进行性的改变。对心肌梗塞的诊断、定位、定范围、估计病情演变和预后都有帮助。

一、心电图

（一）特征性改变 有Q波的心肌梗塞者其心电图表现特点为：

1. 宽而深的Q波（病理性Q波），在面向透壁心肌坏死区的导联上出现；
2. ST段抬高呈弓背向上型，在面向坏死区周围心肌损伤区的导联上出现；
3. T波倒置，在面向损伤区周围心肌缺血区的导联上出现。

在背向心肌梗塞区的导联则出现相反的改变，即R波增高、ST段压低和T波直立并增高。

无Q波的心肌梗塞者中心内膜下心肌梗塞的特点为：无病理性Q波，有普遍性ST段压低 $\geq 0.1\text{mV}$ ，但aVR导联（有时还有V₁导联）ST段抬高，或有对称性T波倒置。

（二）动态性改变 有Q波的心肌梗塞：

1. 起病数小时内，可尚无异常或出现异常高大两肢不对称的T波。
2. 数小时后，ST段明显抬高，弓背向上，与直立的T波连接，形成单相曲线。1~2d内出现病理性Q波，同时R波减低，是为急性期改变（图3-8-9、3-8-10）。Q波在3~4d内稳定不变，以后70%~80%永久存在。
3. ST段抬高持续数日至两周左右，逐渐回到基线水平，T波则变为平坦或倒置，是为亚急性期改变。

4. 数周至数月后，T波呈V形倒置，两肢对称，波谷尖锐，是为慢性期改变。T波倒置可永久存在，也可在数月或数年内逐渐恢复。

无Q波的心肌梗塞中的心内膜下心肌梗塞：先是ST段普遍压低（除aVR，有时V₁导联外），继而T波倒置，但始终不出现Q波。ST段和T波的改变持续存在1~2d以上。

（三）定位和定范围 有Q波的心肌梗塞的定位和定范围可根据出现特征性改变的导联数来判断（表3-8-1）。采用30个以上的心前区导联进行心前区体表ST段等电位标测法，对急性期梗塞范围的判断可能帮助更大。

二、心向量图 有QRS环的改变、ST向量的出现和T环的变化。QRS环的改变最有诊断价值，因坏死的心肌纤维不被激动，不能产生应有的电动力，心室除极时综合向量的方向遂向背离梗塞区处进行，所形成的QRS环，特别是其起始向量将指向梗塞区的相反方向，此起始向量的方位改变对心肌梗塞的定位有重要意义。ST向量的出现表现为QRS环的不闭合，其终点不回到起始点，自QRS环起始点至终点的连线为ST向量的方向，指向梗塞区，ST向量多在1~2周内消失。T环的改变主要表现为最大向量与QRS

环最大平均向量方向相反或QRS-T 夹角增大, T 环长/宽比例 <2.6 , T 环离心支与归心支运行速度相等, 此种变化历时数月至数年可以消失。

表 3-8-1 心肌梗塞的心电图定位诊断

导联	前间隔	局限前壁	前侧壁	广泛前壁	下壁 ^①	下间壁	下侧壁	高侧壁 ^②	正后壁 ^③
V ₁	+			+		+			
V ₂	+			+		+			
V ₃	+	+		+		+			
V ₄		+		+					
V ₅		+	+	+			+		
V ₆			+				+		
V ₇			+				+		+
V ₈									+
aVR									
aVL		±	+	±	-	-	-	+	
aVF					+	+	+	-	
I		±	+	±	-	-	-	+	
II					+	+	+	-	
III					+	+	+	-	

①即膈面。右心室心肌梗塞不易从心电图得到诊断, 但CR_{4R}或V_{4R}导联的ST段抬高, 可作为下壁心肌梗塞扩展到右心室的参考指标;

②在V₅、V₆、V₇导联高1~2肋处有正面改变;

③在V₁、V₂、V₃导联R波高。同理, 在前侧壁梗塞时, V₁、V₂导联R波也增高。

注: “+”为正面改变, 表示典型Q波、ST段上抬及T波变化;

“-”为反面改变, 表示QRS主波向上, ST段下降及与“+”部位的T波方向相反的T波;

“±”为可能有正面改变。

用心向量图诊断心肌梗塞可能较心电图更为敏感, 但并不更具特异性, 需结合临床资料综合考虑。

三、放射性核素检查 利用坏死心肌细胞中的钙离子能结合放射性锝焦磷酸盐的特点, 静脉注射^{99m}Tc-焦磷酸盐 (近年还用^{99m}Tc-甲氧基异丁异腈), 用 γ 照相机进行“热点”扫描或照相; 利用坏死心肌血供断绝和瘢痕组织中无血管以致²⁰¹Tl (还有¹³¹CS、⁴³K等) 不能进入细胞的特点, 静脉注射这种放射性核素进行“冷点”扫描或照相; 均可显示心肌梗塞的部位和范围。前者主要用于急性期, 近年还有用¹¹¹In-抗肌凝蛋白单克隆抗体进行显像; 后者也用于慢性期 (图 3-8-11)。用门电路 γ 闪烁照相法进行放射性核素心腔造影 (常用^{99m}Tc-标记的红细胞或白蛋白), 可观察心室壁的动作和左心室的射血分数, 有助于判断心室功能、诊断梗塞后造成的室壁动作失调和室壁瘤 (图 3-8-12)。用单光子计算机体层扫描 (SPECT) 或正电子体层显象 (PET) 来诊断则效果更好。

四、超声心动图 切面和 M 型超声心动图也有助于了解心室壁的动作和左心室功

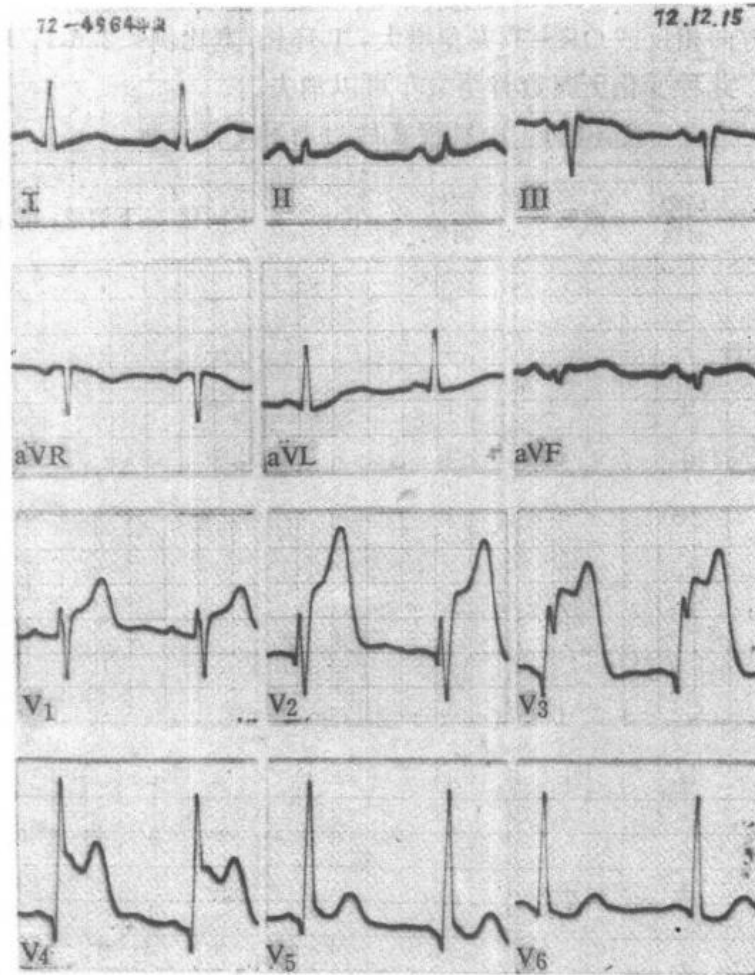


图 3-8-9 急性前壁心肌梗塞的心电图

图示 V₁、V₂ 导联 QRS 波群呈 qR 型，ST 段明显抬高，V₃ 导联 QRS 波群呈 qRs 型，ST 段明显抬高，V₄ 导联 QRS 波群呈 QR 型 ST 段抬高，V₅ 导联 ST 段亦抬高

能，诊断室壁瘤和乳头肌功能失调等。

五、实验室检查

(一) 起病 24~48 小时后白细胞可增至 10 000~20 000/ μ l，中性粒细胞增多，嗜酸细胞减少或消失；红细胞沉降率增快；均可持续 1~3 周。起病数小时至 2 日内血中游离脂肪酸增高。

(二) 血清心肌酶含量增高，常作 3 种酶的测定：①肌酸磷酸激酶 (CPK) 在起病 6 小时内升高，24 小时达高峰，3~4 日恢复正常；②谷-草转氨酶 (GOT) 在起病 6~12 小时后升高，24~48 小时达高峰，3~6 日后降至正常；③乳酸脱氢酶 (LDH) 在起病 8~10 小时后升高，达到高峰时间在 2~3 日，持续 1~2 周才恢复正常。其 CPK 的同工酶 CPK-MB 和 LDH 的同工酶 LDH₁ 诊断的特异性最高。前者在起病后 4 小时内增高，16~24 小时达高峰，3~4 日恢复正常，其增高的程度能较准确地反映梗塞的范围，其高峰出现时间是否提前有助于判断溶栓治疗的是否成功。

(三) 血和尿肌红蛋白增高，其高峰较血清心肌酶出现早，而恢复则较慢。此外，血清肌凝蛋白轻链增高也是反映急性心肌梗塞的指标。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型的临床表现，特征性的心电图和心向量图改变以及实

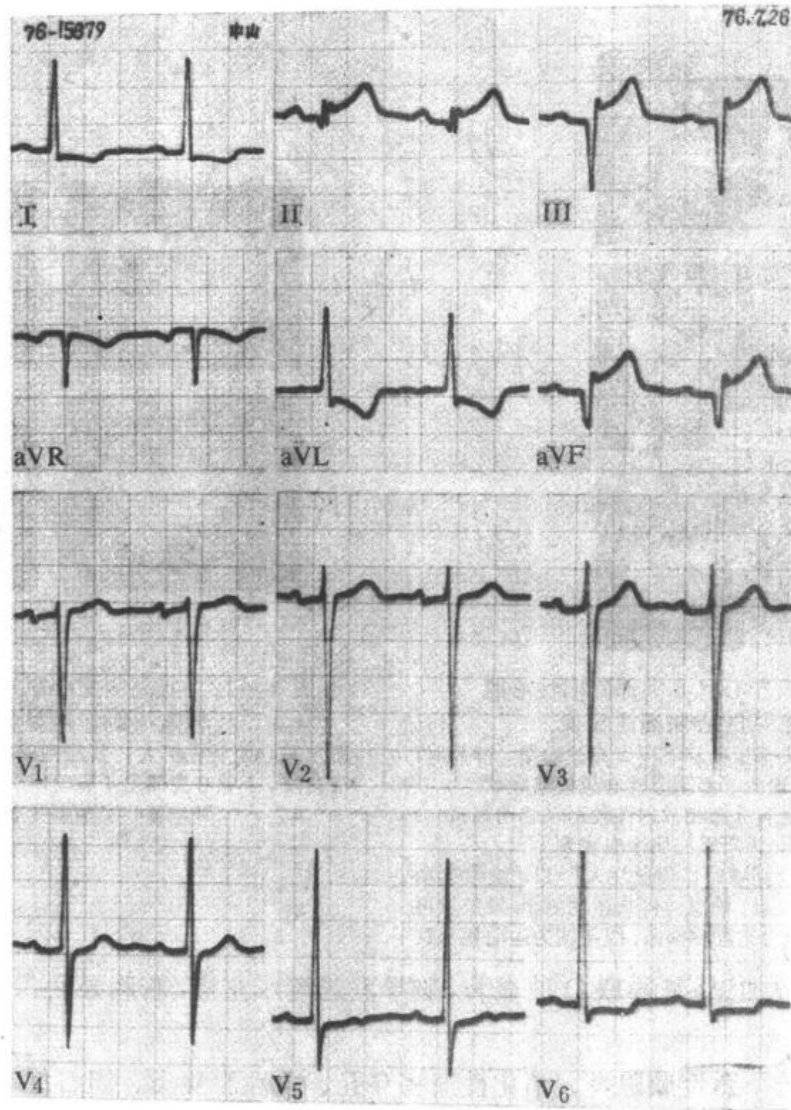


图 3-8-10 急性下壁心肌梗塞的心电图

图示 II、aVF 导联 QRS 波群呈 Qr 型，Q 波深、宽，ST 段抬高，I 导联 QRS 波群呈 qRsr' 型，ST 段抬高，I、aVL 导联 ST 段压低，T 波倒置。此外，V_{1,2} 导联 S 波深，V_{5,6} 导联 R 波高，ST 段压低，T 波低双相，尚有左心室肥大和劳损

实验室检查发现，诊断本病并不困难。对老年病人，突然发生严重心律失常、休克、心力衰竭而原因未明，或突然发生较重而持续较久的胸闷或胸痛者，都应考虑本病的可能。宜先按急性心肌梗塞来处理，并短期内进行心电图和血清心肌酶测定等的动态观察以确定诊断。无病理性 Q 波的心内膜下心肌梗塞和小的透壁性心肌梗塞，血清心肌酶的诊断价值更大。鉴别诊断要考虑以下一些疾病：

一、心绞痛 鉴别要点列于表 3-8-2。

二、急性心包炎 尤其是急性非特异性心包炎可有较剧烈而持久的心前区疼痛。但心包炎的疼痛与发热同时出现，呼吸和咳嗽时加重，早期即有心包摩擦音，后者和疼痛在心包腔出现渗液时均消失；全身症状一般不如心肌梗塞严重；心电图除 aVR 外，其余导联均有 ST 段弓背向下的抬高，T 波倒置，无异常 Q 波出现。

三、急性肺动脉栓塞 可发生胸痛、咳血、呼吸困难和休克。但有右心负荷急剧增加的表现如紫绀、肺动脉瓣区第二心音亢进、颈静脉充盈、肝肿大、下肢水肿等。心电

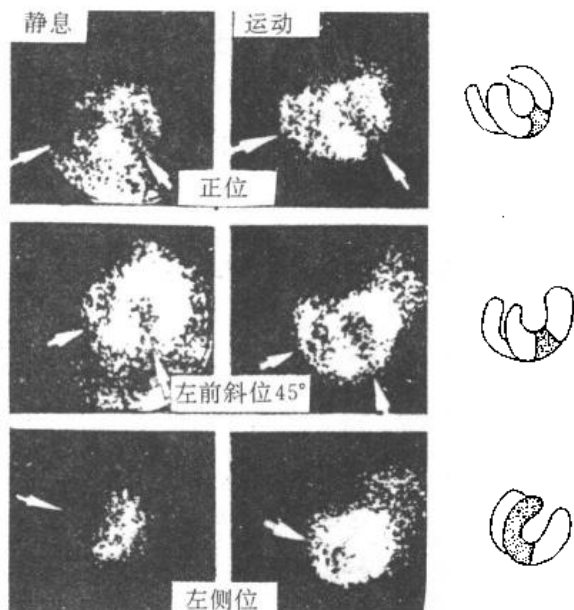


图 3-8-11 左心室心尖部陈旧性心肌梗塞²⁰¹Tl 心肌灌注显像

图示左心室心尖部运动相有巨大充盈缺损，静息时无再分布现象，为陈旧性心肌梗塞病灶。左心室前侧壁处再分布相放射性较运动相明显减少，为严重心肌缺血表现。

图中运动=运动高峰时，静脉注入²⁰¹Tl，继续运动1min、5min后摄象。静息=停止运动后3h摄象示再分布。箭头所指为充盈缺损区。线条图为运动相示意

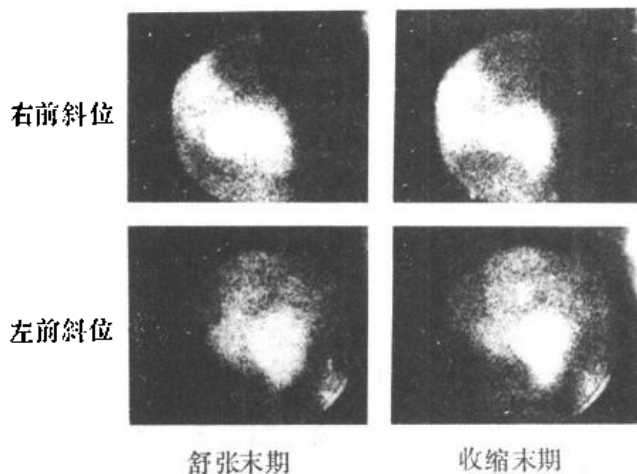


图 3-8-12 前高侧壁心肌梗塞放射性核素心脏血池显像

图示左心腔明显扩大，其前侧壁心尖部有大范围无活动段，下壁心尖部呈矛盾动作。诊断为室壁活动障碍，有心室壁膨胀瘤形成

图示 I 导联 S 波加深，II 导联 Q 波显著，胸导联过渡区左移，右胸导联 T 波倒置等改变，可资鉴别。

四、急腹症 急性胰腺炎、消化性溃疡穿孔、急性胆囊炎、胆石症等，均有上腹部疼痛，可能伴休克。仔细询问病史、作体格检查、心电图检查和血清心肌酶测定可协助鉴别。

五、主动脉夹层分离 胸痛一开始即达高峰，常放射到背、肋、腹、腰和下肢，两上肢的血压和脉搏可有明显差别，可有下肢暂时性瘫痪、偏瘫和主动脉瓣关闭不全的表现等可资鉴别。二维超声心动图检查有助于诊断。

【并发症】

一、乳头肌功能失调或断裂 (dysfunction or rupture of papillary muscle) 发生率可高达 50%。二尖瓣乳头肌因缺血、坏死等使收缩功能发生障碍，造成不同程度的二尖瓣脱垂并关闭不全，心尖区出现收缩中晚期喀喇音和吹风样收缩期杂音，第一心音可不减弱或增强，可引起心力衰竭。轻症者，可以恢复，其杂音可消失。断裂多发在二尖瓣后乳头肌，见于下壁心肌梗塞，心力衰竭明显，可迅速发生肺水肿在数日内死亡。

二、心脏破裂 (rupture of the heart) 少见，常在起病 1 周内出现，多为心室游离壁破裂，造成心包积血引起急性心包填塞而猝死。偶为心室间隔破裂造成穿孔，在左胸骨左缘第 3~4 肋间出现响亮的收缩期杂音，常伴有震颤，可引起心力衰竭和休克而在数日内死亡。心脏破裂也可为亚急性，病人能存活数月。

三、栓塞 (embolism) 发生率 1%~6%，见于起病后 1~2 周，如为左心室附壁血栓脱落所致，则引起脑、肾、脾或四肢等动脉栓塞。由下肢静脉血栓形成部分脱落所致，则产生肺动脉栓塞。

表 3-8-2 心绞痛与急性心肌梗塞的鉴别诊断要点

鉴别诊断项目	心 绞 痛	急性心肌梗塞
疼痛		
1. 部位	胸骨上、中段之后	相同，但可在较低位置或上腹部
2. 性质	压榨性或窒息性	相似，但更剧烈
3. 诱因	劳力、情绪激动、受寒、饱食等	不常有
4. 时限	短，1~5 分钟或 15 分钟以内	长，数小时或 1~2 天
5. 频率	频繁发作	不频繁
6. 硝酸甘油疗效	显著缓解	作用较差
气喘或肺水肿	极少	常有
血压	升高或无显著改变	常降低，甚至发生休克
心包摩擦音	无	可有
坏死物质吸收的表现		
1. 发热	无	常有
血白细胞增加		
2. (嗜酸粒细胞减少)	无	常有
3. 血红细胞沉降率增快	无	常有
4. 血清心肌酶增高	无	有
心电图变化	无变化或暂时性 S-T 段和 T 波变化	有特征性和动态性变化

四、心室膨胀瘤 (cardiac aneurysm) 或称室壁瘤，主要见于左心室，发生率 5%~20%。体格检查可见左侧心界扩大，心脏搏动较广泛，可有收缩期杂音。膨胀瘤内发生附壁血栓时，心音减弱。心电图 ST 段持续抬高。X 线透视、记波摄影、超声心动图、放射性核素心脏血池显象以及左心室造影可见局部心缘突出，搏动减弱或有反常搏动 (图 3-8-13, 14)。

五、心肌梗塞后综合征 (postinfarction syndrome) 发生率约 10%。于心肌梗塞后数周至数月内出现，可反复发生，表现为心包炎、胸膜炎或肺炎，有发热、胸痛等症状，可能为机体对坏死物质的过敏反应。

【治疗】 及早发现，及早住院，并加强住院前的就地处理。治疗原则是保护和维持心脏功能，挽救濒死的心肌，防止梗塞扩大，缩小心肌缺血范围，及时处理严重心律失常

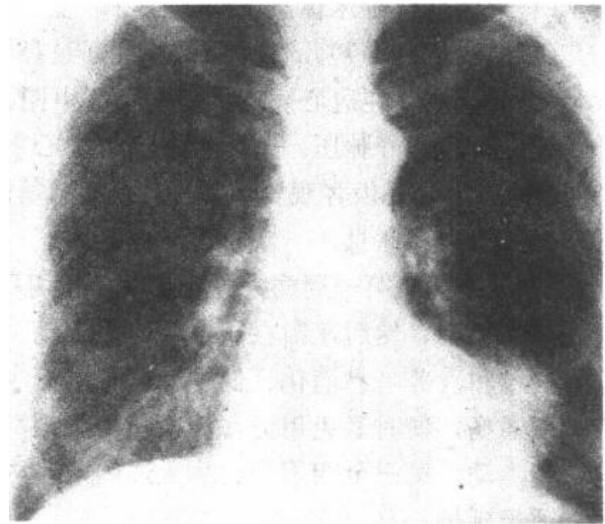


图 3-8-13 左心室室壁瘤的后前位 X 线像图示左心缘有球状突起

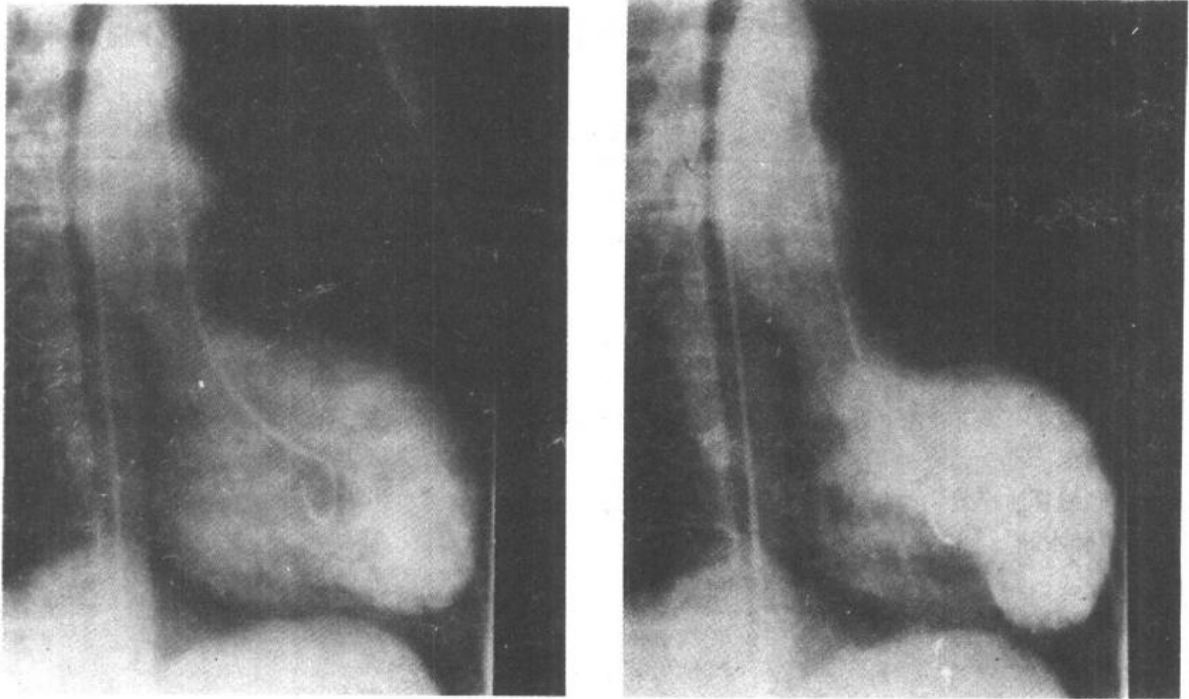


图 3-8-14 左心室室壁瘤的选择性左心室造影

左图为右前斜位舒张期左心室腔增大

右图为右前斜位收缩期左心室前上部向外膨出

常、泵衰竭和各种并发症，防止猝死，使病人不但能度过急性期，且康复后还能保持尽可能多的有功能的心肌。

一、监护和一般治疗

(一) 休息 卧床休息 1 周，保持环境安静。减少探视，防止不良刺激，解除焦虑。

(二) 吸氧 最初几日间断或持续通过鼻管面罩吸氧。

(三) 监测 在冠心病监护室进行心电图、血压和呼吸的监测 5~7d，必要时还监测肺毛细血管压和静脉压。密切观察心律、心率、血压和心功能的变化，为适时作出治疗措施，避免猝死提供客观资料。监测人员必须极端负责，既不放过任何有意义的变化，又保证病人安静和休息。

(四) 护理 第一周病人卧床休息，一切日常生活由护理人员帮助进行，尽量减少病人的体力活动，然后逐渐在床上作四肢活动。进食不宜过饱，可少量多餐，食物以含必需的热量和营养，易消化、低钠、低脂肪而少产气者为宜，第一日宜只进流质饮食。保持大便通畅，便时避免用力，如便秘可给缓泻剂。第二周帮助病人逐步离床站立和在室内缓步走动。第三至四周帮助病人逐步从室内到室外走廊慢步走动。但病重者，卧床时间宜适当延长。

二、解除疼痛 选用下列药物尽快解除疼痛：①哌替啶 50~100mg 肌肉注射或吗啡 5~10mg 皮下注射，必要时 1~2h 后再注射一次，以后每 4~6h 可重复应用，最好与阿托品合用并注意呼吸功能的抑制。②痛较轻者可用可待因或罂粟碱 0.03~0.06g 肌肉注射或口服。③或再试用硝酸甘油 0.3mg 或硝酸异山梨醇 5~10mg 舌下含用或静脉滴注（参见本节“心绞痛”），要注意心率增快和血压降低。④中药可用苏合香冰片滴丸、苏合

香丸、冠心苏合丸、保心丸、麝香保心丸或宽胸丸含用或口服，或复方丹参注射液 2~4ml 加入 50%葡萄糖液 40ml 中静脉注射，或 8~16ml 加入 5%葡萄糖液或低分子右旋糖酐 500ml 中静脉滴注。

心肌再灌注疗法可极有效地解除疼痛。

三、再灌注心肌 起病 3~6h 内，使闭塞的冠状动脉再通，心肌得到再灌注，濒临坏死的心肌可能得以存活或使坏死范围缩小，预后改善，是一种积极的治疗措施。

(一) 溶解血栓疗法 先检查血常规、血小板、出凝血时间和血型，配血备用。以纤溶酶激活剂激活血栓中纤维蛋白溶酶原，使转变为纤维蛋白溶酶而溶解冠状动脉内的血栓。国内常用尿激酶 30~60min 内静脉滴注 50~150 万 U；或冠状动脉内注入 4 万 U，继以每分钟 0.6~2.4 万 U 的速度注入，血管再通后用量减半，继续注入 30~60min，总量 50 万 U 左右。或用链激酶皮试阴性后以 75~150 万 U 静脉滴注，在 60 分钟左右滴完；冠脉内给药先给 2 万 U，继以每分钟 0.2~0.4 万 U 注入共 30min，总量 25~40 万 U。用药期中要注意出血倾向，年过 70 岁或有出血倾向等（参见下文抗凝疗法的禁忌）情况不宜用。用链激酶时，宜于治疗前半小时用异丙嗪 25mg 肌肉注射，并与少量的地塞米松（2.5~5mg）同时滴注可防止其引起寒战发热的副作用。根据冠脉造影直接判断，或根据：①心电图抬高的 ST 段于 2 小时内回降 >50%；②胸痛 2 小时内基本消失；③2 小时内出现心律失常（再灌注性心律失常）；④血清 CPK-MB 酶峰值提前出现（14 小时内），间接判断血栓溶解。复查凝血时间，待恢复到正常值的 1.5 至 2 倍之间时，用肝素 500~1000U/h 静脉滴注，以后根据凝血时间调整剂量，使保持在正常值的 1.5 至 2 倍之间，5 日后停用。随后服阿司匹林每日 0.3g，3 日后改为 75mg 每日 1 次，长期服用。

新的溶解血栓剂有组织型纤溶酶原激活剂（tissue-type plasminogen activator, tPA），用于静脉或冠状动脉内注射，对血栓溶解有高度选择性，因而起效较快，随即应用肝素抗凝以维持疗效，剂量为 1h 内静脉滴注 60~100mg，可先 1 次注射 15mg，其余静脉滴注；冠状动脉内用量减半。其他制剂尚有 SCUPA（单链尿激酶型纤溶酶原激活剂）和 APSAC（甲氧苯基化纤溶酶原链激酶激活剂复合物）。国内有用去纤酶、溶栓酶、抗栓酶等蛇毒制剂，其疗效尚未明确。

近年还有引入激光来溶解血栓的疗法。

(二) 经皮腔内冠状动脉成形术 经溶解血栓治疗，冠状动脉再通后又再堵塞，或虽再通但仍有重度狭窄者，可紧急施行本法扩张病变血管。近年也有用本法直接再灌注心肌。

四、消除心律失常 心律失常必需及时消除，以免演变为严重心律失常甚至猝死（见本篇第三章心律失常）。

(一) 一旦发现室性早搏或室性心动过速，立即用利多卡因 50~100mg 静脉注射，每 5~10min 重复一次，至早搏消失或总量已达 300mg，继以 1~3mg/min 的速度静脉滴注维持（100mg 加入 5%葡萄糖液 100ml，滴注 1~3ml/min），情况稳定后改用口服美西律 150mg、普鲁卡因胺 250~500mg 或妥卡尼 600mg，每 6h 一次维持。

(二) 发生心室颤动时，如有条件，尽快采用非同步直流电除颤；室性心动过速药物治疗不满意时也应及早用同步直流电复律。

(三) 对缓慢的心律失常可用阿托品 0.5~1mg 肌肉或静脉注射。

(四) 房室传导阻滞发展到Ⅱ度或Ⅲ度时,宜用人工心脏起搏器作临时的经静脉心内膜右心室起搏治疗,待传导阻滞消失后撤除。

(五) 室上性快速心律失常用洋地黄类、维拉帕米等药物治疗不能控制时,可考虑用同步直流电转复窦性心律或用抗快速心律失常的起搏治疗。

五、控制休克 根据休克纯属心源性,抑尚有周围血管舒缩障碍或血容量不足等因素存在,而分别处理。

(一) 补充血容量 估计有血容量不足,或中心静脉压和肺楔嵌压低者,用低分子右旋糖酐或5%~10%葡萄糖液静脉滴注,输液后如中心静脉压上升 $>1.77\text{kPa}$ ($18\text{cmH}_2\text{O}$),肺楔嵌压 $>2.0\sim 2.4\text{kPa}$ ($15\sim 18\text{mmHg}$),则应停止。右心室梗塞时,中心静脉压的升高则未必是补充血容量的禁忌。

(二) 应用升压药 补充血容量后血压仍不升,而肺楔嵌压和心排出量正常时,提示周围血管张力不足,可在5%葡萄糖液100ml中加入多巴胺10~30mg、间羟胺10~30mg或去甲肾上腺素0.5~1mg静脉滴注。前者与后两者可以合用。亦可选用多巴酚丁胺。

(三) 应用血管扩张剂 经上述处理血压仍不升,而肺楔嵌压增高,心排血量低或周围血管显著收缩以致四肢厥冷并有紫绀时,在5%葡萄糖液100ml中加入硝普钠5~10mg、硝酸甘油1mg、或酚妥拉明10~20mg静脉滴注。

(四) 其他 治疗休克的其他措施包括纠正酸中毒、避免脑缺血、保护肾功能,必要时应用糖皮质激素和强心甙等。中药可用生脉散(气阴两虚者),四逆汤、独参汤或参附汤(亡阳者)。

上述治疗无效时,用主动脉内气囊反搏术进行辅助循环,然后作选择性冠状动脉造影,随即施行坏死心肌切除和主动脉冠状动脉旁路移植手术,可挽救一些病人的生命。

六、治疗心力衰竭 主要是治疗急性左心衰竭,以应用吗啡(或哌替啶)和利尿剂为主,亦可选用血管扩张剂减轻左心室的后负荷,或用多巴酚丁胺 $10\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{min}$ 静脉滴注等治疗(参见第二章“心力衰竭”)。洋地黄类药物可能引起室性心律失常宜慎用。由于最早期出现的心力衰竭主要是坏死心肌间质充血、水肿引起顺应性下降所致,而左心室舒张末期容量尚不增大,因此在梗塞发生后24小时内宜尽量避免使用洋地黄类。有右心室梗塞的病人应慎用利尿剂。

七、其他治疗 下列疗法可能有助于挽救濒死心肌,防止梗塞扩大,缩小缺血范围,加快愈合的作用,但尚未完全成熟或疗效尚有争论,可根据病人具体情况考虑选用。

(一) 促进心肌代谢药物 维生素C(3~4g)、辅酶A(50~100U)、肌苷酸钠(200~600mg)、细胞色素C(30mg)、维生素B₆(50~100mg)等加入5%~10%葡萄糖液500ml中,缓慢静脉滴注,1次/d,两周为一疗程。辅酶Q₁₀150~300mg/d分次口服。1,6-二磷酸果糖10g,稀释后静脉滴注15min滴光,2次/d,疗程1周。

(二) 极化液疗法 氯化钾1.5g、普通胰岛素8U加入10%葡萄糖液500ml中,静脉滴注,1~2次/d,7~14d为一疗程。可促进心肌摄取和代谢葡萄糖,使钾离子进入细胞内,恢复细胞膜的极化状态,以利心脏的正常收缩、减少心律失常,并促使心电图上抬高的ST段回到等电线。近年还有建议在上述溶液中再加入硫酸镁5g。

(三) 低分子右旋糖酐或羟乙基淀粉代血浆250~500ml静脉滴注,1次/d,两周为一疗程。可减轻红细胞聚集,降低血液粘稠度,有助于改善微循环灌注。

(四) β 阻滞剂、钙通道阻滞剂和转换酶抑制剂 在起病的早期即应用普萘洛尔、美托洛尔或阿替洛尔等 β 阻滞剂,尤其是前壁心肌梗塞伴有交感神经功能亢进者,可能防止梗塞范围的扩大,改善急、慢性期的预后,但应注意其对心脏收缩功能的抑制。钙通道阻滞剂中的地尔硫草亦有类似效果。转换酶抑制剂中的卡托普利有助于改善恢复期心肌的重构,降低心力衰竭的发生率,从而降低死亡率。

(五) 抗凝疗法 目前多用在溶解血栓疗法之后,单独应用者少,在梗塞范围较广,复发性梗塞,或有梗塞先兆而又有高血凝状态者可考虑应用。有出血、出血倾向或出血既往史,严重肝肾功能不全,活动性消化性溃疡,血压过高,新近手术而创口未愈者禁用。先用肝素(见上文)。维持凝血时间在正常的两倍左右(试管法20~30min)。同时口服双香豆素类或苯茛二酮类抗凝剂。用双香豆素则首剂200mg,第二日100mg,以后25~75mg/d维持;华法令则首剂15~20mg,第二日5~10mg,以后2.5~5mg/d维持;苯茛二酮则开始200~300mg,以后50~100mg/d维持。维持凝血酶原时间在正常的两倍左右(25~30S内)。疗程至少4周,有心力衰竭或室壁瘤引起附壁血栓的可能时则可达6个月。一旦发生出血,应即中止治疗。由肝素引起的,用等量鱼精蛋白静脉滴注;双香豆素类或苯茛二酮类引起的,给予维生素 K_1 静脉注射,每次20mg;必要时输血。

八、恢复期的处理 住院4周后,如病情稳定,体力增进,可考虑出院。近年主张出院前作运动负荷心电图、核素和(或)超声检查如显示心肌缺血或心功能较差,宜行冠状动脉造影检查考虑进一步处理。心室晚电位检查有助于预测发生严重室性心律失常的可能性。近年又提倡急性心肌梗塞恢复后,进行康复治疗,逐步作适当的体育锻炼,有利于体力和工作能力的增进。经2~4个月的体力活动锻炼后,酌情恢复部分或轻工作,以后部分病人可恢复全天工作,但应避免过重体力劳动或精神过度紧张。

九、并发症的处理 并发栓塞时,用溶解血栓和(或)抗凝疗法。心室膨胀瘤如影响心功能或引起严重心律失常,宜手术切除或同时作主动脉冠状动脉旁路移植手术。心脏破裂和乳头肌功能严重失调都可考虑手术治疗,但手术死亡率高。心肌梗塞后综合征可用糖皮质激素或阿司匹林、消炎痛等治疗。

十、右心室心肌梗塞的处理 治疗措施与左心室梗塞略有不同。右心室心肌梗塞引起右心衰竭伴低血压,而无左心衰竭的表现时,宜扩张血容量。在24小时内可静脉滴注输液3~6L,直到低血压得到纠正或肺毛细血管压达2.0~2.4kPa(15~18mmHg)。如此时低血压未能纠正可用强心剂。不宜用利尿剂。伴有房室传导阻滞者可予以临时起搏。

十一、无Q波的心肌梗塞的处理 无Q波的心肌梗塞其住院期病死率较低,但再梗塞率、心绞痛再发生率和远期病死率则较高。治疗措施与有Q波的心肌梗塞基本相同。钙通道阻滞剂中的地尔硫草和抗血小板的阿司匹林联合应用对降低再梗塞和远期病死率有显效。

【预后】 预后与梗塞范围的大小,侧支循环产生的情况以及治疗是否及时有关。急性期住院病死率过去一般为30%左右,采用监护治疗后降至15%左右,采用溶血栓疗法后再进一步下降至10%以下。死亡多在第一周内,尤其在数小时内,发生严重心律失常、休克或心力衰竭者,病死率尤高。无Q波的心肌梗塞即时预后虽佳,但长期预后则较差,可由于冠状动脉完全阻塞或再度阻塞以致再梗塞或猝死。

【预防】 主要是预防动脉粥样硬化和冠心病。冠心病病人长期口服小剂量的阿司匹

林 0.05~0.3g/d 或双嘧达莫 50mg, 3 次/d 或噻氯匹啉 250mg, 1 次/d 对抗血小板的聚集和粘附, 可能有预防心肌梗塞或再梗塞的作用。普及有关心肌梗塞的知识, 可使病人和家属及早意识到本病从而避免延误就诊。

隐匿型冠心病

隐匿型冠心病 (latent coronary heart disease) 是无临床症状, 但客观检查有心肌缺血表现的冠心病, 亦称无症状性冠心病。病人有冠状动脉粥样硬化, 但病变较轻或有较好的侧支循环, 或病人痛阈较高因而无疼痛症状。其心肌缺血的心电图表现可见于静息时、在增加心脏负荷时、或仅在 24 小时的动态观察中断断出现 (无痛性心肌缺血)。

【临床表现】 病人多属中年以上, 无心肌缺血的症状, 在体格检查时发现心电图 (静息、动态或负荷试验) 有 ST 段压低、T 波倒置等, 或放射性核素心肌显影 (静息或负荷试验) 示心肌缺血表现。

此类病人与其它类型的冠心病病人之不同, 在于并无临床症状, 但它又不是单纯的冠状动脉粥样硬化, 因为已有心肌缺血的客观表现, 即心电图或放射性核素心肌显影显示心脏已受到冠状动脉供血不足的影响。可以认为是早期的冠心病 (但已不一定是早期的冠状动脉粥样硬化), 它可能突然转为心绞痛或心肌梗塞, 亦可能逐渐演变为心脏扩大, 发生心力衰竭或心律失常, 个别病人亦可能猝死。诊断出这类病人, 可为他们提供较早期治疗的机会。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要根据静息、动态或负荷试验的心电图检查, 和 (或) 放射性核素心肌显影, 发现病人有心肌缺血的改变, 而无其他原因, 又伴有动脉粥样硬化的易患因素。进行选择冠状动脉造影检查可确立诊断。

鉴别诊断要考虑下列情况。

一、植物神经功能失调 此病有肾上腺素能 β 受体兴奋性增高的类型中, 病人心肌耗氧量增加, 心电图可出现 ST 段压低和 T 波倒置等改变 (参见第十五章“心血管神经官能症”), 病人多表现为精神紧张和心率增快。服普萘洛尔 10~20mg 后 2 小时, 心率减慢后再作心电图检查, 可见 ST 段和 T 波恢复正常, 有助于鉴别。

二、其他 心肌炎、心肌病、心包病、其他心脏病、电解质紊乱、内分泌和药物作用等情况都可引起 ST 段和 T 波改变, 诊断时要注意排除, 但根据其各自的临床表现不难作出鉴别。

【预后】 由于本病是冠心病的早期或建立了较好的侧支循环的阶段, 故预后一般较好, 防治得当可防止发展为严重的类型。

【防治】 采用防治动脉粥样硬化的各种措施 (见本章第一节“动脉粥样硬化”), 以防止粥样斑块加重, 争取粥样斑块消退和促进冠状动脉侧支循环的建立。静息时心电图或放射性核素心肌显影已有明显心肌缺血改变者, 宜适当减轻工作, 或选用硝酸酯、 β 阻滞剂、钙通道阻滞剂治疗。

心力衰竭和心律失常型冠心病

本型冠心病的病理基础是心肌纤维化 (或称硬化)。为心肌的血供长期不足, 心肌组织发生营养障碍和萎缩, 以致纤维组织增生所致。其临床特点是心脏逐渐扩大, 发生心

律失常和心力衰竭。因此与扩张型心肌病颇为相似，近年又被称为“缺血性心肌病”。

【病理】 心脏增大，有心力衰竭者尤为明显。心肌弥漫性纤维化，病变主要累及左心室肌和乳头肌，可波及起搏传导系统。病人的冠状动脉多呈广泛而严重的粥样硬化，管腔明显狭窄但可无闭塞。纤维组织在心肌也可呈灶性、散在性或不规则分布，此种情况常由于大片心肌梗塞或多次小灶性心肌梗塞后的瘢痕形成，心肌细胞减少而纤维结缔组织增多所造成，此时冠状动脉则可有闭塞性病变。

【临床表现】

一、**心脏增大** 病人有心绞痛或心肌梗塞的病史，常伴有高血压，心脏逐渐增大，以左心室增大为主，可先肥厚，以后扩大，后期则两侧心脏均扩大。部分病人可无明显的心绞痛或心肌梗塞史。

二、**心力衰竭** 心力衰竭多逐渐发生，大多先呈左心衰竭，然后继以右心衰竭，出现相应的症状。

三、**心律失常** 可出现各种心律失常，这些心律失常一旦出现将持续存在，其中以过早搏动（室性或房性）、心房颤动、病态窦房结综合征、房室传导阻滞和束支传导阻滞为多见，阵发性心动过速亦时有发生，有些病人在心脏还未明显增大前已发生心律失常。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要依靠动脉粥样硬化的证据和摒除可引起心脏扩大、心力衰竭和心律失常的其他器质性心脏病。心电图检查除可见心律失常外，还可见到冠状动脉供血不足的变化，包括ST段压低、T波低平或倒置、QT间期延长、QRS波群电压低等。放射性核素检查示心肌缺血和室壁动作异常。如以往有心绞痛或心肌梗塞病史，则有助于诊断。选择性冠状动脉造影可确立诊断。

鉴别诊断要考虑与心肌病（特别是扩张型原发性心肌病和克山病）、心肌炎、高血压性心脏病、内分泌病性心脏病等相鉴别。

【预后】 有心力衰竭和严重心律失常的病人预后差，故在心脏增大而未发生心力衰竭的阶段中宜避免劳累，尽量保护心脏功能。

【防治】 预防在于积极防治动脉粥样硬化。治疗在于改善冠状动脉供血和心肌的营养，控制心力衰竭和心律失常。应用强心甙时宜选作用和排泄快速的制剂，如毒毛花甙K、毛花甙C、地高辛等。病态窦房结综合征和房室传导阻滞而有阿-斯综合征发作者，宜及早安置永久性人工心脏起搏器；有心房颤动的病人，如考虑转复窦性心律，应警惕其同时存在病态窦房结综合征的可能，避免转复窦性心律后，心率极为缓慢，反而对病人不利。发生严重室性心律失常者，除药物治疗外，还可考虑用埋藏式自动复律除颤器治疗。

冠心病猝死

猝死 (sudden death) 指自然发生、出乎意料的突然死亡。世界卫生组织规定发病后6h内死亡者为猝死，多数作者主张定为1h，但也有人将发病后24h内死亡者也归入猝死之列。各种心脏病都可导致猝死，但心脏病的猝死中一半以上为冠心病所引起。猝死作为冠心病的一种类型，极受医学界的重视。

冠心病猝死以隆冬为好发季节，病人年龄多不太大，在家、工作或公共场所中突然发病，心脏骤停而迅速死亡；半数病人生前无症状。死亡病人发病前短时间内有无先兆

症状难以了解。存活病人有先兆症状常是非特异性而且是比较轻的，如疲劳、胸痛、或情绪改变等，因而未引起病人的警惕和医师的注意。实际上有些病人平素“健康”，夜间死于睡眠之中，翌晨才被发现。部分病人则有心肌梗塞的先兆症状。病理检查显示病人有冠状动脉粥样硬化改变，但多数病人冠状动脉内并无血栓形成，动脉腔未完全闭塞，也见不到急性心肌坏死的病理过程。由于本型病人可以存活，故世界卫生组织认为称为“原发性心脏骤停型冠心病”较妥。

目前认为，本型病人心脏骤停的发生是由于在动脉粥样硬化的基础上，发生冠状动脉痉挛或微循环栓塞，导致心肌急性缺血，造成局部电生理紊乱，引起暂时的严重心律失常（特别是心室颤动）所致。有些病人可能就要发生心肌梗塞，但梗塞尚未形成，病人已经猝死。这种情况是可以逆转的，及时的心脏复苏抢救措施可能挽救病人的生命（参见本篇第四章）。但有一些急性心肌梗塞并发心脏破裂的病人，心肌梗塞的症状极不明显，因心脏破裂而迅速死亡，其临床表现也类似猝死。

由于猝死可以随时随地发生，因此普及心脏复苏抢救知识，使基层医务人员和群众都能掌握这一抢救措施，则一旦发现立即就地抢救，对挽救本型病人的生命有重大意义。对冠心病病人及时地进行治疗，特别是对有可能演变为心脏骤停的心律失常及时发现，如用动态心电图连续监测来发现有发展为心室颤动可能的室性过早搏动（多源、连发、落在T波易感期上、落在P波上等），或通过临床心脏电生理检查发现可能导致严重室性心律失常的心室晚电位，并及时选用抗室性心律失常药或应用埋藏式心脏复律除颤器，则对预防猝死的发生会有帮助

（陈灏珠）

〔附〕 缺血性心脏病的命名和诊断标准

国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组的报告（见 *Circulation*, 59: 607, 1979）。

很久以前，流行病学家已了解到必须有一个标准化的命名及诊断标准。现今，临床医师亦认为有其必要。由于每天有新的、昂贵的内、外科治疗方法问世，需要可靠地、客观地评价这些方法的效果。然而，只有评价的目标标准化了，才可能将各个结果加以比较。在缺血性心脏病领域，由于新的诊断和治疗方法的迅速发展，引起全世界的兴趣和探讨，特别迫切需要有一个公认命名。

本组的任务是为了使各个研究可以比较而提出一个能为国际上接受的缺血性心脏病命名，并说明其所依据的概念。这些定义是根据临床观察，包括心电图、酶变化，但不包括冠状动脉造影。

缺血性心脏病

缺血性心脏病的定义是，由于冠状动脉循环改变引起冠状血流和心肌需求之间不平衡而导致的心肌损害。缺血性心脏病包括急性暂时性的和慢性的情况，可由于功能性改变或器质性病变而引起。非冠状动脉性血液动力学改变引起的缺血，如主动脉瓣狭窄则不包括在内。“缺血性心脏病”与“冠状动脉性心脏病”是同义词。其他名称不主张再沿用。缺血性心脏病的分类如下：

一、原发性心脏骤停 原发性心脏骤停是一突然事件，设想是由于心电不稳定所引起；没有可以作出其他诊断的依据⁽¹⁾。如果未作复苏或复苏失败，原发性心脏骤停归诸于猝死⁽²⁾。以往缺血性心脏病的证据可有可无，如果发生死亡时无人见到，则诊断是臆测性的。

二、心绞痛

1. 劳累性心绞痛 劳累性心绞痛的特征是由运动或其它增加心肌需氧量的情况所诱发的短暂胸痛发作，休息或舌下含服硝酸甘油后，疼痛常可迅速消失。劳累性心绞痛可分为三类：①初发劳累性心绞痛：劳累性心绞痛病程在1个月以内；②稳定型劳累性心绞痛：劳累性心绞痛病程稳定1个月以上；③恶化型劳累性心绞痛：同等程度劳累所诱发的胸痛发作次数、严重程度及持续时间突然加重。

2. 自发性心绞痛 自发性心绞痛的特征是胸痛发作与心肌需氧量的增加无明显关系。与劳累性心绞痛相比，这种疼痛一般持续时间较长，程度较重，且不易为硝酸甘油缓解。未见酶变化。心电图常出现某些暂时性的S-T段压低或T波改变。自发性心绞痛可单独发生或与劳累性心绞痛合并存在。

自发性心绞痛患者因疼痛发作频率、持续时间及疼痛程度可有不同的临床表现。有时，患者可有持续时间较长的胸痛发作，类似心肌梗塞，但没有心电图及酶的特征性变化。

某些自发性心绞痛患者的发作时出现暂时性的S-T段抬高，常称为变异型心绞痛⁽³⁾。但在心肌梗塞早期记录到这一心电图图形时，不能应用这一名称。

初发劳累性心绞痛、恶化型心绞痛及自发性心绞痛常称为“不稳定型心绞痛”。本报告则选用这些各自特异的名词。

三、心肌梗塞

(一) 急性心肌梗塞 急性心肌梗塞的临床诊断常根据病史、心电图和血清酶的变化而作出。

病史：典型的病史是出现严重而持久的胸痛。有时，病史不典型，疼痛可以轻微甚或没有，可以主要为其他症状。

心电图：心电图的肯定性改变是出现异常、持久的Q波或QS波以及持续1天以上演进性损伤电流。当心电图出现这些肯定性变化时，仅凭心电图即可作出诊断。另一些病例，心电图示有不肯定性改变，包括：①静止的损伤电流；②T波对称性倒置；③单次心电图记录中有一病理性Q波；④传导障碍。

血清酶：①肯定性改变包括血清酶浓度的序列变化，或开始升高和继后降低。这种变化必须与特定的酶以及症状发作和采取血样的时间相隔相联系。心脏特异性同工酶的升高亦认为是肯定性变化。②不肯定改变为开始时浓度升高，但不伴有随后的降低，不能取得酶活力的曲线。

注：(1)发生于已证实为心肌梗塞早期的死亡不包括在内，而应认为是由于心肌梗塞所致的死亡。

(2)本报告特意略去猝死的定义，因为猝死是心脏骤停的结果。

(3)这一心电图表现也可称为Prinzmetal心绞痛，但在Prinzmetal报告前已有其他作者报道描述这一情况，所以采用“变异型心绞痛”这一名称。

(4)当出现肯定的心电图改变时，确诊的梗塞有时可称为穿壁性。如仅有ST-T波的演变而不出现Q或QS波，但有肯定的酶变化，则称为非穿壁性或心内膜下梗塞。

1. 肯定的急性心肌梗塞 如果出现肯定性心电图改变和(或)肯定性酶变化,即可诊断为明确的急性心肌梗塞,病史可典型或不典型⁽⁴⁾。

2. 可能的急性心肌梗塞 当序列、不肯定性心电图改变持续超过24小时以上,伴有或不伴有酶的不肯定性变化,均可诊断为可能急性心肌梗塞,病史可典型或不典型。

在急性心肌梗塞恢复期,某些患者可呈现自发性胸痛,有时可伴有心电图改变,但无新的酶变化,其中某些病例可诊断为 Dressler 梗塞后综合征,某些为自发性心绞痛患者;另一些则为急性心肌梗塞复发或可能有扩展。其他的诊断措施可能有助于建立确切的诊断。

(二) 陈旧性心肌梗塞 陈旧性心肌梗塞常根据肯定性心电图改变,没有急性心肌梗塞病史及酶变化而作出诊断。如果没有遗留心电图改变,可根据早先的典型心电图改变或根据以往肯定性血清酶改变而诊断。

四、缺血性心脏病中的心力衰竭 缺血性心脏病可因多种原因而发生心力衰竭,它可以是急性心肌梗塞或早先心肌梗塞的并发症,或可由心绞痛发作或心律失常所诱发。在没有以往缺血性心脏病临床或心电图证据的心力衰竭患者(排除其他原因),缺血性心脏病的诊断乃属推测性。

五、心律失常 心律失常可以是缺血性心脏病的唯一症状。在这种情况下,除非进行冠状动脉造影证明冠状动脉阻塞,否则缺血性心脏病的诊断是臆测性的。

“梗塞前心绞痛”和“中间型冠状动脉综合征”这二名称不包括在本报告内。因为根据本组的意见,前者的诊断是回忆诊断,仅在少数病例中能得到证实;而后一诊断的所有病例均可归属于本报告所描述的缺血性心脏病分类中的一种。

(陈源珠)

第九章、心脏瓣膜病

心脏瓣膜病(valvular heart disease)是由于炎症、粘液样变性、退行性改变、先天性畸形、缺血性坏死、创伤等原因引起单个或多个瓣膜(包括瓣叶、瓣环、腱索或乳头肌)的结构异常,导致瓣膜狭窄和(或)关闭不全。心室和主、肺动脉根部严重扩张亦可致相应的房室瓣和半月瓣发生继发性关闭不全。最常受累为二尖瓣,次为主动脉瓣。

风湿性心脏病(rheumatic heart disease)简称风心病,是风湿性炎症过程所致瓣膜损害,主要累及40岁以下的人群。风心病在我国仍为主要的心脏病。根据人群患病率调查,70年代成人为1.9%~2.9%,儿童为0.4%~2.7%,80年代分别为1.99%和0.25%~1.1%,且已有所下降。瓣膜粘液样变性和老年人的瓣膜钙化在我国也日渐增多。

第一节 二尖瓣疾病

二尖瓣狭窄

【病因和病理】 二尖瓣狭窄(mitral stenosi)几乎为风湿性。2/3的患者为女性。约半数患者无急性风湿热史,但多有反复链球菌扁桃体炎或咽峡炎史。急性风湿热后,至

少2年始形成明显二尖瓣狭窄，多次发作急性风湿热较一次发作后出现狭窄早些。单纯二尖瓣狭窄占风心病的25%，二尖瓣狭窄合并二尖瓣关闭不全占40%。常同时有主动脉瓣损害。其他罕见病因为先天性畸形和老年人二尖瓣环钙化累及环下和瓣叶。

风湿性二尖瓣狭窄的病理改变为：瓣叶纤维化、增厚、僵硬和钙化；交界处或瓣叶游离缘粘连融合；腱索或乳头肌融合、增厚和缩短。上述病变以不同程度损害和不同组合形式存在，导致舒张期二尖瓣开放受限，瓣口横切面积减小，左房血流经二尖瓣充盈左室受阻。如伴瓣叶、腱索和乳头肌缩短，可同时有不同程度的二尖瓣关闭不全。长期严重二尖瓣狭窄的结果为：左房扩大伴附壁血栓、肺血管壁增厚、右室肥厚和扩张等病变。

【病理生理】

一、二尖瓣狭窄对左房压和心排血量的影响 正常成人二尖瓣口面积为4~6cm²，舒张期房室间无跨瓣压差。当瓣口≤2cm²（轻度狭窄）时，左房压轻度增加，跨瓣压差和湍流发生；心排血量休息时正常，运动时正常地增加。当瓣口≤1cm²（重度狭窄）时，跨瓣压差约2.6kPa（20mmHg），平均左房压为3.3kPa（25mmHg）左右；休息时心排血量正常或减少，运动时不能正常地增加或不增加。任何原因使心排血量增加或心率加快从而舒张期缩短，均可致跨瓣压差增加，左房压进一步升高。瓣口越小，上述因素的影响越大。

二、左房压升高对肺循环和呼吸的影响 左房压升高依次后传引起肺静脉、肺毛细血管和肺动脉压被动性升高。当肺静脉压>3.3kPa（25mmHg）时，小的肌性肺动脉和肺小动脉发生反应性收缩；慢性肺静脉压升高还引起上述动脉的内膜增生和中层肥厚。以上改变使这些动脉的管腔变小，肺血管阻力增加，肺动脉压进一步升高。轻度二尖瓣狭窄和无肺血管阻力增高者，休息时肺动脉压正常或轻度升高；严重二尖瓣狭窄和肺血管阻力增高者，休息时肺动脉压显著升高；肺血管阻力甚高者，肺动脉压可超过体循环动脉压。

左房压、肺静脉压和肺毛细血管压的慢性升高，终致肺淤血、间质性肺水肿和肺血管壁增厚，引起肺顺应性降低和小气道阻塞，从而呼吸肌工作增加，出现呼吸困难。当肺毛细血管压急剧升高超过4.0~4.7kPa（30~35mmHg）时，可致肺泡性肺水肿。

三、肺动脉压升高对右室的影响 肺动脉压持续升高增加右室后负荷，引起右室代偿性肥厚和扩张，最终发生右室衰竭。

【临床表现】

一、症状 一般在二尖瓣口<1.5cm²（中度狭窄）时始有明显症状。我国患者发病年龄逐渐后移，多于20~40岁出现症状。

（一）呼吸困难 为最常见的早期症状。体力活动、精神紧张、发热、阵发性心房颤动、贫血和妊娠等使心排血量或心率增加，左房压进一步升高，肺淤血加重，故最先为劳力性呼吸困难或仅在上述情况时诱发呼吸困难。随着狭窄加重，出现休息时呼吸困难、端坐呼吸和阵发性夜间呼吸困难，甚至反复发生急性肺水肿。

（二）咯血 有下列几种表现：①突然咯出较大量鲜血，通常见于严重二尖瓣狭窄，有时为首发症状；由于支气管静脉同时回流入体循环静脉和肺静脉，当肺静脉压突然升高时，可致粘膜下已淤血扩大而壁薄的支气管静脉破裂出血；②伴阵发性夜间呼吸困难

或咳嗽时的血性痰或带血丝痰；③急性肺水肿时咯出大量粉红色泡沫状痰；④肺梗塞伴咯血。

(三) 咳嗽 常见，特别在冬季明显。有的患者在躺卧时干咳，可能与支气管粘膜淤血水肿易罹支气管炎或左房增大压迫左主支气管有关。

(四) 声嘶 较少见。由于扩大的左房和肺动脉压迫左喉返神经致其麻痹引起。

二、体征 重度二尖瓣狭窄常有“二尖瓣面容”——双颧呈绀红色。

(一) 二尖瓣狭窄的心脏体征 ①心尖搏动正常或不明显；②心尖区可听及第一心音亢进和开瓣音，提示前叶柔顺活动；如钙化僵硬，则第一心音减弱和（或）开瓣音消失；开瓣音在第二心音后发生越早，提示左房压高和狭窄严重；③心尖区有低调的隆隆样舒张中晚期杂音，常伴舒张期震颤；窦性心律时，由于舒张晚期心房收缩促使血流加速，杂音于此期加强；心房颤动时，舒张晚期杂音消失。

(二) 肺动脉高压和右室扩大的心脏体征 肺动脉高压时，胸骨左下缘可扪及右室收缩期抬举样搏动，第二心音肺动脉瓣成分亢进。由于肺动脉扩张，于胸骨左上缘闻及短的收缩期喷射性杂音和递减型高调哈气性舒张早期杂音(Graham Steell 杂音)。右室扩大伴三尖瓣关闭不全时，胸骨左缘第 4、5 肋间隙有全收缩期吹风性杂音，于吸气时增强。

【实验室和其他检查】

一、X 线检查 典型表现为左房增大。后前位见左心缘变直，右心缘有双心房影；左前斜位见左房使左主支气管上抬；右前斜位见食道下段后移。其他表现包括：右室增大、主动脉结缩小、肺动脉干和次级肺动脉扩大、肺淤血、间质性肺水肿（如 Kerley B 线）和含铁血黄素沉着等征象。

二、心电图 重度二尖瓣狭窄有“二尖瓣型 P 波”—— $P_1 > 0.12s$ 伴切迹， P_{V_1} 终末负性向量增大。QRS 波呈电轴右偏和右室肥厚征。心房颤动伴粗 f 波常见。

三、超声心动图 为确定和定量诊断二尖瓣狭窄的可靠方法。M 型示：EF 斜率降低、

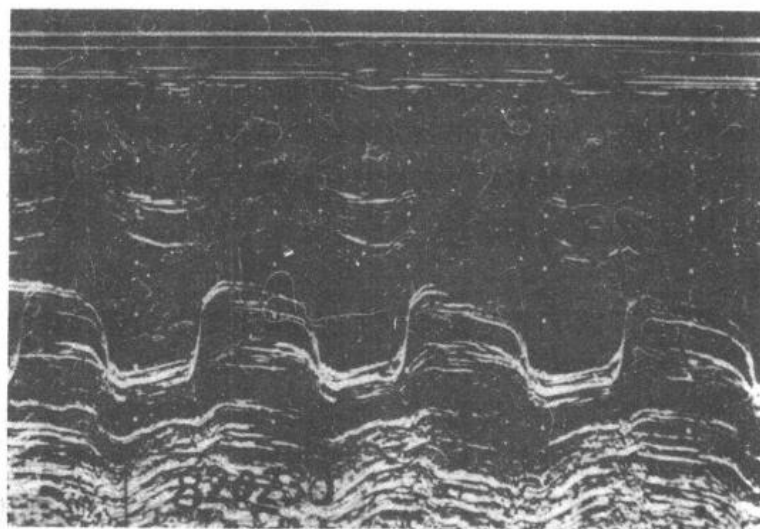


图 3-9-1 风湿性二尖瓣狭窄的 M 型超声心动图
图示二尖瓣前叶 EF 斜率降低，A 峰消失，后叶前向移动，瓣叶增厚，瓣口狭小，右心室增大

A 峰消失、后叶前向移动和瓣叶增厚（图 3-9-1）。二维超声心动图可显示狭窄瓣膜的形态和活动度，测绘二尖瓣口面积。典型者为：舒张期前叶呈圆拱状、后叶活动度减小、交界处融合、瓣叶增厚和瓣口面积减小（图 3-9-2a、b）。用连续多普勒所测二尖瓣血流速度计算的跨瓣压差和二尖瓣口面积，与心导管法的结果相关性好（图 3-9-3）。彩色多普勒血流显像可实时观察二尖瓣狭窄的射流，有助于连续多普勒测定的正确定向（图 3-9-4）。经食道超声有利于左房血栓的检出。超声心动图还提供房室大小、室壁厚度和运动、心室功能、肺动脉压、其他瓣膜异常和先天性畸形等信息。



图 3-9-2a 风湿性二尖瓣狭窄的二维超声心动图
胸骨旁左室长轴切面示，舒张期二尖瓣前叶呈圆拱状，瓣口小，瓣叶增厚，回声增强，左房和右室增大



图 3-9-2b 风湿性二尖瓣狭窄的二维超声心动图
二尖瓣口短轴切面示，舒张期二尖瓣开口小，呈鱼口状，瓣叶增厚，回声增强

四、心导管术 如症状、体征与超声心动图测定和计算的二尖瓣口面积不一致，在考虑手术治疗时，应同步测定肺毛细血管压和左室压以确定跨瓣压差和计算二尖瓣口面积，明确狭窄程度。

【诊断和鉴别诊断】 中青年患者心尖区有隆隆样舒张期杂音伴 X 线或心电图示左房增大，一般可诊断为风湿性二尖瓣狭窄，确诊有赖于超声心动图。当右室重度扩大占

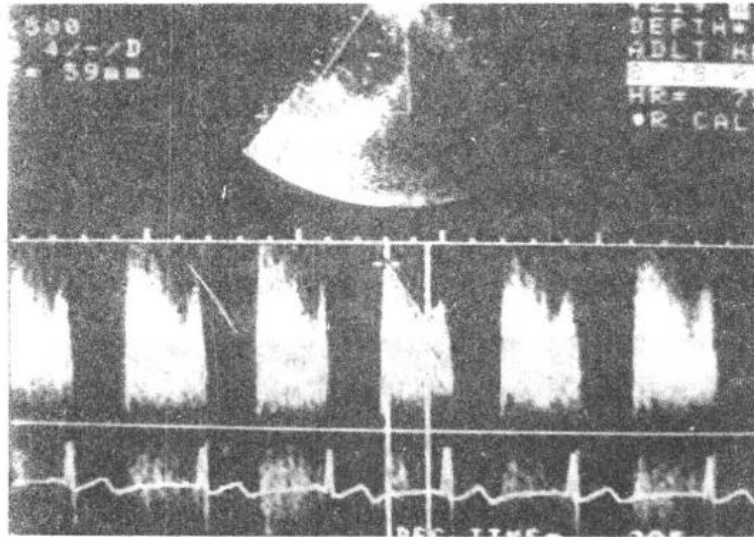


图 3-9-3 风湿性二尖瓣狭窄的连续式多普勒超声心动图
 图示窦性心律时二尖瓣狭窄的射流频谱，根据通过二尖瓣口的最大
 血流速度，计算舒张期跨瓣压差和二尖瓣口面积

据心尖部位伴心排量减少时，杂音可能消失或仅于腋中线至腋后线间听及，故可被漏诊。运动后左侧卧位于呼气时易听出此杂音。心尖区舒张期隆隆样杂音尚见于下列情况，应注意鉴别：

一、通过二尖瓣口的血流增加 严重二尖瓣返流、大量左至右分流的先天性心脏病（如室间隔缺损、动脉导管未闭）和高动力循环（如甲状腺功能亢进症、贫血）患者，心尖区可有短促的舒张中期隆隆样杂音，常紧随于增强的第三心音后。

二、Austin Flint 杂音 见于严重主动脉瓣关闭不全（参见本章第二节）。

三、左房粘液瘤 瘤体阻塞二尖瓣口，产生随体位而改变的舒张期杂音，其前有肿瘤扑落音。瘤体常致二尖瓣关闭不全。其他表现有发热、关节痛、贫血、血沉增快和体循环栓塞。

【并发症】

一、心房颤动 见于 50% 以上患者，为相对早期的常见并发症，有时为首发病症。由于左房扩大和风湿性炎症引起心房壁纤维化和肌束排列紊乱，致传导速度和不应期不匀齐，促成房性心律失常发生。房性早搏常为其前奏。开始为阵发性心房扑动和颤动，以后转为慢性心房颤动。心房颤动时，心房收缩功能丧失，左室充盈进一步受损可导致：①心排量减少 20%；②左室充盈更依赖舒张充盈期的长短，以至心室率稍增快使舒张充盈期缩短，即可引起左房压显著升高，导致呼吸困难发生或加剧，甚至诱发急性肺水肿。故心房颤动的发生常是体力活动明显受限的开始。

二、急性肺水肿 为重度二尖瓣狭窄的严重并发症。患者突然出现重度呼吸困难和紫绀，不能平卧，咯粉红色泡沫状痰，双肺布满啰音。如未及时抢救，往往致死。

三、血栓栓塞 20% 发生体循环栓塞，偶尔为首发病征。心房颤动、大左房（直径 > 55mm）、栓塞史或心排量明显降低为发生体循环栓塞的危险因素。80% 的体循环栓塞者有心房颤动。2/3 的体循环栓塞为脑动脉栓塞，其余依次为周围和内脏（脾、肾和肠系膜）动脉栓塞。1/4 的体循环栓塞为反复发作和多数栓塞。偶尔左房的带蒂球状血栓或

游离飘浮球状血栓可突然阻塞二尖瓣口，导致猝死。心房颤动和右心衰竭时，可在右房形成血栓引起肺栓塞。

四、右室衰竭 为晚期常见并发症。此期由于右心排血量明显减少使左房压降低，加以肺泡和肺毛细血管壁增厚，故呼吸困难减轻，发生急性肺水肿和大咯血的危险减少。临床表现为右心衰竭的症状和体征（参见本篇第二章）。

五、感染性心内膜炎 较少见，特别在瓣叶明显钙化或心房颤动患者更少发生。

六、肺部感染 常见。

【预后】 在未开展手术治疗本病的年代，无症状者被确诊后 10 年的存活率为 84%，症状轻者为 42%，中和重度者为 15%。从发生症状到完全致残平均 7.3 年。死亡原因为心力衰竭（62%）、血栓栓塞（22%）和感染性心内膜炎（8%）。抗凝治疗后，栓塞发生减少。手术治疗显著提高了患者的生活质量和存活率。

【治疗】

一、一般治疗 ①风心病需预防风湿热复发，用苄星青霉素 G (benzathine penicillin G) 120 万 u，每 4 周肌注一次，长期甚至终身应用；②预防感染性心内膜炎（参见本篇第十章）；③无症状者避免剧烈体力活动，定期（6~12 个月）复查；④呼吸困难者应减少体力活动，限制钠盐，口服利尿剂，避免和消除可能诱发急性肺水肿的因素（如贫血、急性感染）；如伴窦性心动过速而无严重肺动脉高压、右室衰竭和低血压时，用 β 受体阻滞剂减慢心率，通过左房压下降而减轻症状和提高运动耐量；以扩张静脉为主的扩血管药如硝酸异山梨酯等虽可降低左房压，但亦具有一定的扩张小动脉作用，如所致周围血管阻力下降不能被流经狭窄瓣口的有限心排血量代偿，则可引起动脉血压明显下降，故应谨慎使用。

二、大咯血 应采取坐位，用镇静剂，静脉注射利尿剂以降低肺静脉压。

三、急性肺水肿 处理与急性左室衰竭所致的肺水肿大致相似。不同之处为：①避免用扩张小动脉为主的扩血管药；②正性肌力药物于二尖瓣狭窄的肺水肿无益，仅当心房颤动伴快心室率时始需静注毛花甙 C 以降低心室率。

四、心房颤动 治疗原则为控制心室率，争取恢复窦性心律，预防血栓栓塞。

（一）急性发作伴快心室率 ①血流动力学稳定者，首先静注毛花甙 C 以降心室率，如无效，可静注 β 受体阻滞剂（普萘洛尔、艾司洛尔）、维拉帕米或地尔硫草；心室率控制后未自动恢复窦性心律者，可行电复律术或用药物（普罗帕酮、索他洛尔、胺碘酮或奎尼丁）转复；②急性发作伴肺水肿、休克、心绞痛或晕厥时，应立即行电复律，如无效，静注药物减慢心室率。

（二）慢性心房颤动 ①如心房颤动病程 < 1 年、左房直径 < 60mm、无高度或完全性房室传导阻滞和病态窦房结综合征，可考虑行选择性电复律术或药物转复，以后用药物维持窦性心律；于复律前 3 周和转复后 4 周服用抗凝剂（华法令）预防因转复所致栓塞；②不宜复律、复律失败或转复后不能维持窦性心律而心室率快者，应每日服用地高辛 0.125~0.25mg，控制休息时心室率为 70 次/min 左右，如疗效欠佳或轻微活动后心室率即显著增快，可加用地尔硫草、维拉帕米或阿替洛尔；③如无禁忌证，慢性心房颤动应长期服用抗凝剂（华法令）或抗血小板聚集药（阿司匹林）预防血栓栓塞。

五、抗凝治疗 除上述适应证外，有栓塞史或超声检查见左房血栓者，无论有无心

房颤动，如无禁忌证，应长期抗凝治疗。

六、右室衰竭 以限制钠盐摄入、应用利尿剂和地高辛为主。

七、机械性缓解二尖瓣梗阻 为治疗本病的根本措施。当二尖瓣口有效面积 $<1.5\text{cm}^2$ 伴有症状，特别当症状进行性加重时，应用器械或外科手术方法扩大狭窄瓣口面积，缓解梗阻；如肺动脉高压明显，即使症状轻，应及早治疗。

(一)经皮球囊二尖瓣成形术 为缓解二尖瓣梗阻的首选方法。系将球囊导管从周围静脉经过房间隔进入二尖瓣，通过充气扩张的球囊分离交界处的融合而扩大瓣口。适应证为：瓣叶特别是前叶活动度好、无明显钙化和瓣下结构无明显增厚；经食管超声未探及左房血栓；如伴有二尖瓣关闭不全，仅限于轻度且无左室增大。术后症状和血流动力学立即改善，手术死亡率小于0.5%，并发症少，近期和远期（5年）效果与外科闭式分离术者相似。年轻人瓣叶无明显增厚且活动度好者效果佳，对高龄、伴有冠心病、因其他疾病不宜手术、拒绝手术、妊娠伴严重呼吸困难、外科分离术后再狭窄者，亦为较佳选择。

(二)闭式分离术 经开胸手术，将扩张器由左室心尖部插入二尖瓣口分离交界处的粘连和融合。其适应证和效果与经皮球囊二尖瓣成形术者相似，但有被后者取代之势。

(三)直视分离术 适于瓣叶严重钙化、病变波及腱索和乳头肌、左房内有血栓或再狭窄者。在体外循环下，直视分离融合的交界处、腱索和乳头肌，去除瓣叶的钙化斑，清除左房内血栓。较闭式分离术解除瓣膜梗阻程度大，因而血流动力学改善较好。手术死亡率 $<2\%$ 。

(四)人工瓣膜置换术 适应证为：①严重瓣叶和瓣下结构钙化、畸形，不宜作分离术者；②二尖瓣狭窄合并严重二尖瓣关闭不全。应在有症状而无肺动脉高压时考虑。严重肺动脉高压增加手术时危险，但非手术禁忌，术后多有缓解。人工瓣膜置换术手术死亡率（3%~8%）和术后并发症较分离术者高。术后存活者，心功能可恢复较好。

二尖瓣关闭不全

【病因和病理】收缩期二尖瓣关闭依赖瓣叶、瓣环、腱索、乳头肌和左室（即二尖瓣器）的结构和功能的完整性，其中任一异常可致二尖瓣关闭不全（mitral incompetence）。

一、慢性

(一)风心病 在我国为最常见病因。男性多见。风湿性炎症引起一或二瓣叶纤维化、增厚、僵硬和缩短，心室收缩时二瓣叶不能紧密接合；如有腱索和乳头肌纤维化、融合和缩短，更加重关闭不全。常伴二尖瓣狭窄和（或）主动脉瓣损害。

(二)二尖瓣脱垂 在西方国家为常见病因。由于收缩期中一或二瓣叶脱垂入左房，引起瓣膜关闭不全。病理改变为：瓣叶的海绵层有过多的粘液样物质，并侵犯纤维层，使瓣叶松弛、冗长和脱垂，后叶受累较常见；腱索细长，瓣环扩大，二者亦有粘液样变性。此改变与胶原代谢异常有关，其原因不明，可能为先天性因素。大多数患者除二尖瓣脱垂外，无其他异常发现；部分二尖瓣脱垂则为其他遗传性结缔组织病（如马凡综合征）的表现之一。

(三)冠心病 6.8%~31%有二尖瓣关闭不全。由于左室乳头肌或其基底的左室心

肌慢性缺血或梗塞后纤维化，致乳头肌功能失常，引起收缩期瓣叶脱垂入左房（乳头肌收缩无力）或被牵拉向下（乳头肌挛缩或室壁矛盾运动）所致。

（四）腱索断裂 多数原因不明（特发性），偶可继发于二尖瓣脱垂。后叶腱索受累较多见。

（五）二尖瓣环和环下部钙化 为退行性改变，多见于老年女性。钙化重者，收缩期瓣环收缩减少和瓣叶基底部活动受限而致关闭不全。

（六）感染性心内膜炎 赘生物破坏瓣叶边缘、瓣叶穿孔或炎症愈合后瓣叶挛缩畸形。

（七）左室显著扩大 瓣环扩张和乳头肌侧移引起继发性二尖瓣轻至中度关闭不全。

（八）其他少见原因 先天性畸形（二尖瓣前叶裂、左侧房室瓣返流伴纠正型大血管错位）、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、肥厚型梗阻性心肌病、心内膜心肌纤维化和左房粘液瘤等。

二、急性 ①腱索断裂；②感染性心内膜炎毁损瓣叶或致腱索断裂；③急性心肌梗塞致乳头肌急性缺血、梗塞或破裂；④创伤使二尖瓣器破损；⑤人工瓣膜开裂。

【病理生理】

一、急性 收缩期左室射出的部分血流通过急性二尖瓣关闭不全的瓣口返流到左房，此返流与来自肺静脉的前向血流于舒张期充盈左室，致左房和左室容量负荷骤增。左室的急性扩张能力有限，故左室舒张末期压力急速上升。如左房顺应性正常或降低，则左房压亦急剧升高，导致肺淤血，甚至急性肺水肿，相继肺动脉高压和右室衰竭发生。

由于急性者左室扩张程度有限，即使左室收缩泵功能正常或增加，总的左室心搏量增加不足以代偿返流量，故前向心搏量和心排血量明显减少。

二、慢性 左室对慢性容量负荷过度的代偿为左室舒张末期容量增大，通过 Frank-Starling 机制使左室心搏量增加；加以代偿性离心性肥厚，更利于左室舒张末期容量的增加。此外，左室收缩期排血入低压的左房，室壁应力下降快，有利于左室排空。故总的左室心搏量明显增加，射血分数超正常，正常的前向心搏量得以维持。

慢性者左房顺应性增加，左房扩大。同时扩大的左房和左室在较长时期内适应容量负荷增加，使左房压和左室舒张末期压力不致明显上升，故肺淤血不出现。持续的严重过度负荷，终致左室心肌功能衰竭，左室舒张末期压力和左房压明显上升，肺淤血出现，最终肺动脉高压和右室衰竭发生。

【临床表现】

一、症状

（一）急性 轻度二尖瓣返流（如少数腱索断裂）仅有轻微劳力性呼吸困难。严重返流（如乳头肌破裂）很快出现急性左心衰竭，甚至发生急性肺水肿或心源性休克。

（二）慢性 轻度二尖瓣关闭不全可终身无症状。严重返流以心排血量减少所致软弱乏力为首先突出表现，肺淤血的症状如呼吸困难等出现较晚。

1. 风心病 从首次风湿热后，无症状期远较二尖瓣狭窄者长，常超过 20 年。一旦出现明显症状时，多已有不可逆的心功能损害。急性肺水肿和咯血较二尖瓣狭窄者少见。

2. 二尖瓣脱垂 一般二尖瓣关闭不全较轻，多数无症状，或仅有胸痛、心悸、乏力、头昏、体位性晕厥和焦虑等可能与自主神经功能紊乱有关的症状；严重的二尖瓣关闭不

全晚期出现左室衰竭。

二、体征

(一) 慢性

1. 心尖搏动 呈高动力型，左室增大时向左下移位。

2. 心音 瓣叶缩短所致重度关闭不全(如风心病)的第一心音常减弱；二尖瓣脱垂和冠心病者多正常。由于左室射血时间缩短，第二心音分裂明显。严重返流时心尖区可闻及第三心音。二尖瓣脱垂者有收缩中期高调的喀喇音。

3. 心脏杂音 瓣叶挛缩所致者(如风心病)，有从第一心音后立即开始、与第二心音同时终止的全收缩期吹风性高调一贯型杂音，在心尖区最响，可伴震颤；杂音一般传向左腋下和左肩胛下区。后叶异常时，如后叶脱垂、后内乳头肌功能失常、后叶腱索断裂，杂音传向胸骨左缘和心底部。典型二尖瓣脱垂者，为随喀喇音后的收缩晚期杂音。冠心病乳头肌功能失常所致为收缩早、中、晚或全收缩期杂音。腱索断裂伴连枷样瓣叶时，杂音似海鸥鸣或呈乐性。返流严重者，心尖区可闻紧随第三心音后的短促舒张期隆隆样杂音。

(二) 急性 心尖搏动为高动力型。第二心音肺动脉瓣成分亢进。非扩张的左房强有力收缩所致心尖区第四心音常见。由于收缩末期左室-房压差减小，心尖区返流性杂音于第二心音前终止而非全收缩期，呈递减型和低调，不如慢性者响。严重返流亦可出现心尖区第三心音和短促舒张期隆隆样杂音。

【实验室和其他检查】

一、X线检查 急性者心影正常或左房轻度增大伴明显肺淤血，甚至肺水肿征。慢性重度返流常见左房和左室增大，左室衰竭时可见肺淤血和间质性肺水肿征。二尖瓣环钙化为致密而粗的C形阴影，在左侧位或右前斜位可见。

二、心电图 急性者心电图正常，窦性心动过速常见。慢性重度二尖瓣关闭不全主要为左房增大，部分有左室肥厚和非特异性ST-T改变，少数有右室肥厚征，心房颤动常见。

三、超声心动图 M型和二维超声心动图不能确定二尖瓣关闭不全。脉冲多普勒超声和彩色多普勒血流显像可于二尖瓣心房侧和左房内探及收缩期高速射流，诊断二尖瓣关闭不全的敏感性几达100% (图3-9-5)，且均可半定量返流程度。后者测定的左房内最大射流面积 $<4\text{cm}^2$ 为轻度返流， $4\sim 8\text{cm}^2$ 为中度返流， $>8\text{cm}^2$ 为重度返流。二维超声可显示二尖瓣器的形态特征(瓣叶和瓣下结构增厚、融合、缩短和钙化、瓣叶冗长脱垂、连枷样瓣叶、瓣环扩大或钙化、赘生物等)，明确病因(图3-9-6)。经食管超声较经胸超声更为准确。超声心动图还可提供心腔大小、心功能和合并其他损害等资料。

四、核素心室造影 可测定左室收缩、舒张末期容量和休息、运动射血分数以判断左室收缩功能。通过左室与右室心搏量之比值估计返流程度， >2.5 提示严重返流。

五、左心室造影 注射造影剂入左室造影，观察收缩期造影剂返流入左房的量，作为半定量返流严重程度的“金标准”。

【诊断和鉴别诊断】 急性者，如突然发生呼吸困难、心尖区出现收缩期杂音、X线心影不大而肺淤血征明显和有病因可寻(如二尖瓣脱垂、感染性心内膜炎、急性心肌梗塞、创伤和人工瓣膜置换术后)，诊断不难。慢性者，心尖区有典型杂音伴左房室增大，诊断亦可成立，确诊有赖超声心动图。由于心尖区收缩期杂音可向胸骨左缘传导，应注意与

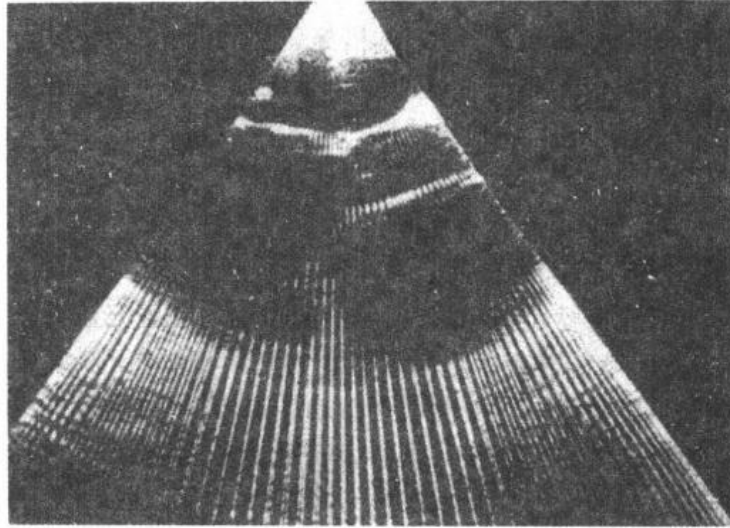


图 3-9-6 二尖瓣后叶脱垂的二维超声心动图
胸骨旁左室长轴切面示，收缩期二尖瓣后叶超越瓣环连线，脱入左房

下列情况鉴别：

一、三尖瓣关闭不全 为全收缩期杂音，在胸骨左缘第 4、5 肋间隙最明显，右室显著扩大时，可传至心尖区。杂音在吸气时增强。伴有颈静脉收缩期明显搏动（v 波）和肝收缩期搏动。

二、室间隔缺损 为全收缩期杂音，在胸骨左缘第 4、5、6 肋间隙最明显，不放射到腋下，常伴胸骨旁收缩期震颤。

三、胸骨左缘收缩期喷射性杂音 血流通过左或右室流出道时产生。来自左侧者，胸骨右缘第 2 肋间隙亦可闻及。见于：①健康人的无害性杂音；②高动力循环或高心搏量所致功能性杂音；③主、肺动脉根部扩张；④左或右室流出道梗阻（如主、肺动脉瓣狭窄）。杂音自收缩中期开始，第二心音前终止，呈吹风性和递增-递减型。①、③者强度 \leq 3/6 级，②、④者可 $>$ 3/6 级，杂音强度易随心排量或每搏间心搏量不同而改变。

以上情况有赖超声心动图来确诊。

【并发症】 ①心房颤动可见于 3/4 的慢性重度二尖瓣关闭不全患者；②感染性心内膜炎较二尖瓣狭窄者常见；③体循环栓塞见于大左房、慢性心房颤动，但较二尖瓣狭窄者少见；④心力衰竭在急性者早期出现，慢性者仅在晚期发生；⑤二尖瓣脱垂的并发症为：感染性心内膜炎、脑血管栓塞、心律失常、猝死、腱索断裂、严重二尖瓣关闭不全和心力衰竭。

【预后】 急性严重返流伴血流动力学不稳定者，如未及时治疗，极难存活。在手术治疗前的年代，慢性重度二尖瓣关闭不全经确诊后内科治疗 5 年存活率为 80%，10 年为 60%。单纯二尖瓣脱垂无收缩期杂音者一般预后较好； $>$ 50 岁、有收缩期杂音、瓣叶增厚和冗长、左房与左室增大者发生并发症的危险性大，预后较差。

【治疗】

一、急性 治疗目的为降低肺静脉压，增加前向心排量，纠正或控制病因和病理生理。内科治疗一般为术前过渡措施，应尽可能在床旁球囊漂浮导管血流动力学监测下进行。静滴硝普钠通过扩张小静脉和小动脉降低前、后负荷，使左室充盈压降低、肺淤

血减轻、前向排血量增加和返流量减少。其他血管扩张药和正性肌力药可酌情静脉使用。静注利尿剂可降低前负荷。外科治疗为根本措施，视病因、病变性质、返流程度和对药物治疗的反应，采取紧急、择期或选择性手术（人工瓣膜置换术或整复术）。部分患者经药物治疗后症状完全控制，进入慢性代偿期。

二、慢性

（一）内科治疗 ①预防感染性心内膜炎，风心病需预防风湿热；②无症状伴心功能正常者不需特殊治疗，但应定期随访；③心房颤动的处理同二尖瓣狭窄者，但维持窦性心律不如在二尖瓣狭窄者重要，因单纯二尖瓣关闭不全的左室充盈大多发生于舒张早、中期，除因心房颤动引起心功能显著恶化而须转复为窦性心律外，多数只需控制心室率，左室充盈即可维持而无明显受损；④慢性心房颤动、有体循环栓塞史、超声检查见左房血栓者，应长期抗凝治疗以防血栓栓塞；⑤心力衰竭者，应限制钠盐摄入，使用洋地黄制剂、利尿剂和血管扩张剂。

（二）外科治疗 为恢复瓣膜关闭完整性的根本措施。应在发生不可逆的左室功能不全之前施行，否则术后预后不佳。手术方法有二种：

1. 人工瓣膜置换术 为主要手术方法。临床常难于确定本病瓣膜置换术的最佳手术时间。鉴于外科技术和人工瓣膜性能不断改进、围手术期死亡率降低、晚期手术者术后效果差，故趋向较早期考虑手术。对无症状伴左室收缩功能正常（左室射血分数 [LVEF] >0.65 ）的严重二尖瓣关闭不全患者应密切随访。有症状者，应在左室收缩末期容量指数 (LVESVI) $>50\text{ml}/\text{m}^2$ 、LVEF <0.5 和平均肺动脉压 $>2.6\text{kPa}$ (20mmHg) 之前或当左室收缩末期内径 (LVESD) = 45mm、LVESVI = $50\text{ml}/\text{m}^2$ 时手术治疗。术后存活者多数症状和心功能改善，心脏大小和左室重量减少。较内科治疗明显改善存活率，但较单纯二尖瓣狭窄或以狭窄为主者差。严重左室功能不全 (LVEF $\leq 0.30\sim 0.35$) 或左室重度扩张（左室舒张末期内径 [LVEDD] $\geq 80\text{mm}$ 、左室舒张末期容量指数 [LVEDVI] $\geq 300\text{ml}/\text{m}^2$ ），已不宜换瓣。

2. 二尖瓣整复术 优点为作用持久，术后发生感染性心内膜炎和血栓栓塞少，左室功能恢复较好，不需长期抗凝治疗。适应证为：非风湿性、非感染性和非缺血性病因者，如二尖瓣脱垂、腱索断裂和瓣环扩张等。手术死亡率为 1%~2%。与换瓣相比，较早和较晚期均可考虑手术，但 LVEF $\leq 0.15\sim 0.20$ 时，亦为禁忌。

第二节 主动脉瓣疾病

主动脉瓣狭窄

【病因和病理】

一、风心病 风湿性炎症过程导致交界处融合，瓣叶纤维化、僵硬、钙化和挛缩畸形，因而瓣口狭窄。几无单纯的主动脉瓣狭窄 (aortic stenosis) 者，多伴关闭不全和二尖瓣损害。

二、先天性畸形

（一）先天性二叶瓣钙化性主动脉瓣狭窄 先天性二叶瓣畸形见于 1%~2% 的人群，男多于女。出生时多无交界处融合，故无狭窄。以后约 1/3 发生狭窄，系由于畸形所致

湍流对瓣叶的长期创伤引起纤维化和钙化，成年期形成椭圆或窄缝形狭窄瓣口。为成人孤立性主动脉瓣狭窄的常见病因。

(二) 先天性主动脉瓣狭窄 ①先天性单叶瓣少见，瓣口偏心，呈圆形或泪滴状，出生时即有狭窄；如狭窄轻，多在成年期进行性钙化使狭窄加重；②二叶瓣和三叶瓣出生时即有交界处融合致狭窄者极少见。

三、退行性老年钙化性主动脉瓣狭窄 为65岁以上老年人单纯性主动脉瓣狭窄常见原因。无交界处融合，瓣叶主动脉面有钙化结节赘生物限制瓣叶活动。常伴二尖瓣环钙化。

四、其他少见原因 大的赘生物阻塞瓣口，如真菌性感染性心内膜炎和系统性红斑狼疮；类风湿性关节炎伴瓣叶结节样增厚等。

【病理生理】 成人主动脉瓣口为 $\geq 3.0\text{cm}^2$ 。当瓣口面积减小一半时，收缩期无明显跨瓣压差； $\leq 1.0\text{cm}^2$ 时，左室收缩压明显升高，压差显著。

左室对慢性主动脉瓣狭窄所致后负荷增加的代偿机制为，通过进行性室壁向心性肥厚以平衡左室收缩压的升高，维持正常收缩期室壁应力和左室心排量。左室肥厚使其顺应性降低，引起左室舒张末期压力进行性升高。后者增加左房后负荷，左房代偿性肥厚发生。舒张末期肥厚左房的强有力收缩有利于对僵硬左室的充盈，使左室舒张末期容量提高达左室有效收缩所需水平，故心搏量维持正常；左房的有力收缩也使肺静脉和肺毛细血管免于持续的血管内压力升高。左室舒张末期容量直到病程晚期始增加。最终，由于室壁应力增高、心肌缺血和纤维化等导致左室功能衰竭。

严重主动脉瓣狭窄引起心肌缺血。其机制为：①左室壁增厚、心室收缩压升高和射血时间延长增加心肌氧耗；②由于左室肥厚，心肌毛细血管密度相对减少；③舒张期心腔内压力增高压迫冠状动脉；④左室舒张末期压力升高致舒张期主动脉-左室压差降低，减小冠状动脉灌注压。后二者使冠脉血流减少。运动增加心肌工作和氧耗，心肌缺血加重。

【临床表现】

一、症状 出现晚。常见为呼吸困难、心绞痛和晕厥，为典型主动脉瓣狭窄的三联征。

(一) 呼吸困难 劳力性呼吸困难为晚期肺淤血引起的常见首发症状，见于90%的有症状患者。进而可发生端坐呼吸、阵发性夜间呼吸困难和急性肺水肿。

(二) 心绞痛 见于60%的有症状患者。常为运动诱发，休息则缓解。由于心肌缺血所致，极少由瓣膜的钙质栓塞冠脉引起。部分患者伴冠心病，进一步加重心肌缺血。

(三) 晕厥或晕厥先兆 见于1/3的有症状患者。常发生于直立、运动中或运动后即刻，少数在休息时发生，由于脑缺血引起。其原因为：①运动时周围血管扩张，而主动脉瓣狭窄限制心排量同步地增加；②运动导致心肌缺血加重，使左室收缩泵功能突然降低，心排量减少；③运动时左室收缩压上升，激活心室内压力感受器，反射性引起未运动肌肉组血管床不适当地扩张，导致周围血管阻力降低；④运动后即刻发生者，为突然体循环静脉回流减少，影响心室充盈，左室心搏量进一步减少；⑤休息时晕厥可由于心律失常（心室颤动、心房颤动或房室传导阻滞）导致心排量骤减所致。以上均引

二、体征

(一) 心音 第一心音正常。如主动脉瓣钙化僵硬，则第二心音主动脉瓣成分减弱或消失。由于左室射血时间延长，第二心音常为单一性；严重狭窄者呈逆分裂。肥厚的左房强有力收缩产生心尖区明显的第四心音，并可扪及。先天性主动脉瓣狭窄或瓣叶活动度佳者，可在胸骨右、左缘和心尖区听及主动脉瓣喷射音，不随呼吸而改变；如瓣叶钙化僵硬则消失。

(二) 收缩期喷射性杂音 在第一心音稍后或紧随喷射音开始，终止于第二心音之前，为吹风性、粗糙、递增-递减型；在胸骨右缘第2或左缘第3肋间隙最响，传向颈动脉、胸骨左下缘和心尖区，常伴震颤。老年人钙化性主动脉瓣狭窄者，杂音在心底部粗糙，高调成分放射到心尖区并呈乐性，在心尖区最响。狭窄越重，杂音越长。左室衰竭或心排量减少时，杂音减弱或消失。杂音强度随每搏间的心搏量不同而改变，长舒张期后（如早搏后或心房颤动的长间歇后）的心搏量增加使杂音增强。

(三) 其他 脉搏上升慢、振幅低而持续（细脉或迟脉）。收缩压和脉压可能降低。心尖搏动相对局限、持续和有力；如左心室增大，可向左下移位。

【实验室和其他检查】

一、X线检查 心影正常或左室轻度增大，左房可能轻度增大，升主动脉根部常见狭窄后扩张。在侧位透视下可见主动脉瓣钙化。晚期可有肺淤血征。

二、心电图 重度狭窄者有左室肥厚伴ST-T继发性改变和左房增大。可有房室传导阻滞、室内阻滞（左束支阻滞或左前分支阻滞）、心房颤动或室性心律失常。

三、超声心动图 为确定和定量主动脉瓣狭窄的重要方法。M型诊断本病不敏感和缺乏特异性。二维超声心动图探测主动脉瓣异常甚敏感（如瓣叶数目、大小、增厚、钙化、收缩期呈圆拱状的活动度、交界处融合、瓣口大小和形状、瓣环大小等），有助于确定狭窄和病因，但不能准确定量狭窄程度（图3-9-7）。用连续多普勒测定通过主动脉瓣的最大血流速度，可计算出平均和峰跨瓣压差以及瓣口面积，所得结果与心导管检查者相关性好。如前所述，超声心动图还提供心腔大小等多种信息。

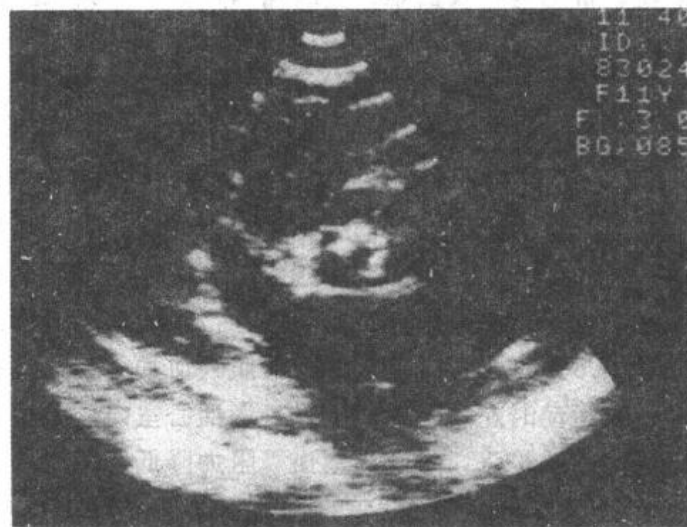


图 3-9-7 主动脉瓣狭窄的二维超声心动图
主动脉根部短轴切面示，主动脉瓣叶增厚，回声增强，收缩期瓣口开放小

四、心导管术 当超声心动图不能确定狭窄程度并考虑人工瓣膜置换术时，应作心导管术检查。最可靠的方法为，用右心导管经房间隔穿刺进入左室与另一导管逆行置于主动脉根部，同步测峰左室-主动脉收缩期压差；但此法有创伤心房壁导致心包填塞的危险，应慎用。根据所得压差计算出瓣口面积。 $>1.0\text{cm}^2$ 为轻度狭窄， $0.75\sim 1.0\text{cm}^2$ 为中度狭窄， $<0.75\text{cm}^2$ 为重度狭窄。如以压差判断，则平均压差 $>6.7\text{kPa}$ (50mmHg) 或峰压差 $>9.3\text{kPa}$ (70mmHg) 为重度狭窄。

【诊断和鉴别诊断】 有典型主动脉瓣狭窄的收缩期杂音者，较易诊断。如合并关闭不全和二尖瓣损害，多为风心病。单纯主动脉瓣狭窄 <15 岁者，以单叶瓣畸形多见； $16\sim 65$ 岁者，以先天性二叶瓣钙化可能性大；年过65岁者，以退行性老年钙化性者较多见。确诊有赖超声心动图。主动脉瓣狭窄的杂音传到胸骨左下缘或心尖区时，应与二尖瓣关闭不全、三尖瓣关闭不全和室间隔缺损的全收缩期杂音区别。此外，还应与胸骨左缘的其他收缩期喷射性杂音区别（参见本章第一、三节）。

主动脉瓣狭窄与其他左室流出道梗阻疾病的区别：①先天性主动脉瓣上狭窄的杂音最响在右锁骨下，杂音和震颤明显传到胸骨右上缘和右颈动脉，喷射音少见；约半数患者右颈动脉和肱动脉的脉搏和收缩压大于左侧者；②先天性主动脉瓣下狭窄则难于与主动脉瓣狭窄区别，前者合并轻度主动脉瓣关闭不全常见，无喷射音，第二心音非单一性；③肥厚型梗阻性心肌病由于收缩期二尖瓣前叶前移致左室流出道梗阻，产生收缩中或晚期喷射性杂音，最响在胸骨左缘，不向颈部传导，有快速上升的重搏脉。以上各种情况超声心动图可助确诊。

【并发症】

一、心律失常 10%可发生心房颤动，致心排量明显减少和左房压升高，临床迅速恶化，急性者可发生严重低血压、晕厥或肺水肿。左室肥厚、内膜下心肌缺血或冠脉栓塞可致室性心律失常；主动脉瓣钙化伸入传导系统致房室传导阻滞。二者均可引起晕厥甚至猝死。

二、心脏性猝死 一般发生于以前曾有症状者。无症状者发生猝死很少见，仅见于1%~3%的患者。

三、感染性心内膜炎 不常见。年轻人的较轻瓣膜畸形较老年人的钙化性瓣膜狭窄罹患感染性心内膜炎危险性大。

四、体循环栓塞 少见。栓子可来自钙化性狭窄瓣膜的钙质或增厚的二叶瓣的微血栓。

五、心力衰竭 发生左室衰竭后，自然史明显缩短，故终末期的右室衰竭少见。

六、胃肠道出血 15%~25%胃肠道血管发育不良 (angiodysplasia)，致出血患者伴主动脉瓣狭窄。见于老年，出血为隐匿和慢性，人工瓣膜置换术后出血停止。

【预后】 可多年无症状，但大部分患者阻塞进行性加重。出现症状后平均寿命仅3年，晕厥者为3年，心绞痛为5年，左心衰竭者 <2 年。死亡原因为左心衰竭(70%)、猝死(15%)和感染性心内膜炎(5%)。退行性钙化性狭窄较先天性或风湿性者阻塞发展迅速。未手术治疗的有症状患者较二尖瓣病或主动脉瓣关闭不全的预后差。人工瓣膜置换术后明显改善预后，存活者的生活质量和远期存活率显然优于内科治疗者。

【治疗】

一、内科治疗 主要目的为，确定狭窄程度，观察阻塞进展情况，为有手术指征者选择合理手术时间和劝告患者接受手术治疗。内科治疗包括：①预防感染性心内膜炎和风湿病预防风湿热；②无症状的轻度狭窄者每2年复查一次，应包括超声心动图的定量测定。中和重度狭窄者，避免作剧烈体力活动，每6~12个月复查一次；③如有频发房性早搏，应予抗心律失常药物以预防心房颤动；主动脉瓣狭窄患者不能耐受心房颤动，一旦出现，应及时转复为窦性心律；其他有症状或导致血流动力学紊乱的心律失常亦应积极治疗；④心绞痛可试用硝酸酯类药物；⑤心力衰竭者应限制钠盐、用洋地黄制剂和小心应用利尿剂，过度利尿可因低血容量致左室舒张末压降低和心排血量减少，发生直立性低血压；避免使用作用于小动脉的血管扩张剂，以防血压过低。

二、外科治疗 人工瓣膜置换术为治疗成人主动脉瓣狭窄的主要方法。无症状的轻、中度狭窄患者无手术指征。重度狭窄（瓣口面积 $<0.75\text{cm}^2$ 或平均压差 $>6.7\text{kPa}$ ）伴心绞痛、晕厥或心力衰竭症状为手术治疗的主要指征。无症状的重度狭窄患者，如伴进行性心脏增大和（或）明显左室功能不全时，亦应考虑手术。严重左室功能不全、高龄、合并主动脉瓣关闭不全或冠心病，增加手术和术后晚期死亡危险，但非手术禁忌。手术死亡率 $\leq 5\%$ 。有冠心病者，需同时作冠状动脉搭桥术。术后长期预后优于二尖瓣病和主动脉瓣关闭不全换瓣者。儿童、青少年的非钙化性先天性主动脉瓣严重狭窄，甚至无症状者，可在直视下行交界处分离术。

三、经皮球囊主动脉瓣成形术 为经股动脉逆行将球囊导管置于主动脉瓣，通过充气扩张的球囊，碎裂钙化结节，伸展主动脉瓣环和瓣叶，撕裂瓣叶和分离融合交界处，从而缓解阻塞和症状。手术死亡率为3%~5%，并发症约25%，半年内再狭窄率达50%以上，故仅适于高龄患者和在一些特殊情况下（如换瓣危险性大、紧急需要、拒绝换瓣、妊娠等）作为姑息治疗。

主动脉瓣关闭不全

【病因和病理】 由于主动脉瓣和（或）主动脉根部疾病所致。

一、慢性

（一）主动脉瓣疾病

1. 风心病 约2/3的主动脉瓣关闭不全（aortic incompetence）为风心病所致。由于瓣叶纤维化、增厚和缩短，影响舒张期瓣叶边缘对合。单纯性主动脉瓣关闭不全少见，常因交界处融合而伴不同程度的狭窄。合并二尖瓣损害常见。

2. 感染性心内膜炎 感染性赘生物致瓣叶破损或穿孔、瓣叶因支持结构受损而脱垂或赘生物介于瓣叶间阻止闭合引起关闭不全。即使感染已被控制，瓣叶纤维化和挛缩继续进行。视损害进行的快慢不同，表现为急性、亚急性或慢性关闭不全，为单纯性主动脉瓣关闭不全的常见病因。

3. 先天性畸形 ①二叶主动脉瓣常见，占临床孤立性主动脉瓣关闭不全的1/4；由于一叶边缘有缺口或大而冗长的一叶脱垂入左室，致儿童期出现关闭不全；多见于成人期进行性瓣叶纤维化挛缩或继发于感染性心内膜炎引起关闭不全；②其他为室间隔缺损伴一瓣叶脱垂、先天性主动脉瓣穿孔等。

4. 主动脉瓣粘液样变性 致瓣叶舒张期脱垂入左室。偶尔合并主动脉根部中层囊性

坏死。可能为先天性原因。

5. 强直性脊柱炎 瓣叶基底部和远端边缘增厚伴瓣叶缩短。

(二) 主动脉根部扩张 引起瓣环扩大, 瓣叶舒张期不能对合。

1. 梅毒性主动脉炎 由于主动脉炎致主动脉根部扩张, 30%发生主动脉瓣关闭不全。

2. 马凡综合征 (Marfan's syndrome) 为遗传性结缔组织病, 通常累及骨、关节、眼、心脏和血管。典型者四肢细长、韧带和关节过伸、晶体脱位和升主动脉呈梭形瘤样扩张。后者由于中层囊性坏死所致——中层弹力纤维变性或缺如, 由粘液样物质呈囊性沉着。常伴二尖瓣脱垂。只有升主动脉瘤样扩张而无马凡综合征的其他表现, 称为此综合征的顿挫型。

3. 强直性脊柱炎 升主动脉呈弥漫性扩张。

4. 特发性升主动脉扩张。

5. 严重高血压或动脉粥样硬化。

二、急性

(一) 感染性心内膜炎。

(二) 创伤 穿透性或钝性胸部创伤致升主动脉根部、瓣叶支持结构和瓣叶破损或瓣叶急性脱垂。

(三) 主动脉夹层分离 夹层血肿使主动脉瓣环扩大; 一个瓣叶被夹层血肿压迫向下; 瓣环或瓣叶被夹层血肿撕裂。通常发生于马凡综合征、特发性升主动脉扩张、高血压或妊娠。

(四) 人工瓣膜破裂。

【病理生理】

一、急性 舒张期血流从主动脉返流入左室, 左室同时接纳左房的前向充盈血流, 故左室容量负荷急性增加。如返流量大, 左室急性扩张以适应容量过度负荷的能力有限, 左室舒张压急速上升, 导致左房压升高、肺淤血甚至肺水肿。如舒张早期左室压很快上升超过左房压, 二尖瓣可能在舒张期提前关闭, 有助于防止左房压过度升高和肺水肿发生。由于急性者左室舒张末期容量仅能轻度增加, 即使左室泵功能正常或增加, 总的左室心搏量仍有限, 因而前向心搏量减少, 尽管常有代偿性心动过速, 前向心排量仍少。

二、慢性 左室对慢性容量负荷过度的适应为, 左室舒张末期容量增加, 使总的左室心搏量增加; 左室能充分扩张, 不至于因容量负荷过度而明显增加左室舒张末压; 离心性肥厚使左室壁厚度与心腔半径的比例不变, 室壁应力维持正常。另一有利机制为, 运动时周围阻力降低和心率增快伴舒张期缩短, 使返流减轻。以上诸因素使左室较长期维持正常前向心排血量和肺静脉压无明显升高。晚期心室收缩功能降低, 左室衰竭发生。

左室心肌重量增加致心肌氧耗增多, 主动脉舒张压低使冠脉血流减少, 二者引起心肌缺血, 促进左室心肌功能恶化。

【临床表现】

一、症状

(一) 急性 轻者可无症状, 重者出现急性左心衰竭和低血压。

(二) 慢性 可多年无症状, 甚至耐受运动。最先的主诉为与心搏量增多有关的心悸、心前区不适、头部强烈搏动感等症状。晚期始出现左室衰竭表现。心肌缺血所致心绞痛

较主动脉瓣狭窄者少见。体位性头昏常见。晕厥罕见。

二、体征

(一) 慢性

1. 血管 动脉收缩压升高,舒张压降低,脉压升高。周围血管征常见,包括:随心脏搏动的点头征(De Musset 征)、颈动脉和桡动脉扪及水冲脉或陷落脉、股动脉枪击声(Traube 征)、听诊器轻压股动脉闻及双期杂音(Duroziez 征)、毛细血管搏动征等。主动脉根部扩大者,在胸骨旁右第2、3肋间隙可扪及收缩期搏动。

2. 心尖搏动 向左下移位,常弥散而有力。

3. 心音 第一心音减弱,由于收缩期前二尖瓣部分关闭引起。第二心音主动脉瓣成分减弱或缺如;梅毒性主动脉炎者常亢进并呈击鼓音。第二心音多为单一心音。心底部可闻及收缩期喷射音,与左室心搏量增多突然扩张已扩大的主动脉有关。由于舒张早期左室快速充盈增加,心尖区常可闻及第三心音。

4. 心脏杂音 主动脉瓣关闭不全的杂音为与第二心音同时开始的高调哈气性递减型舒张早期杂音,坐位并前倾和深呼气时易听及;轻度返流时,杂音限于舒张早期,音调高;中或重度返流时,杂音为全舒张期且粗糙。杂音为乐性时,提示瓣叶脱垂、撕裂或穿孔。由主动脉瓣原发性损害所致者,杂音在胸骨左中下缘明显;升主动脉扩张引起者,在胸骨右上缘更清楚,传导至胸骨左缘;老年人的杂音有时在心尖区最响。在心底部常可闻及主动脉瓣收缩期喷射性杂音,较粗,强度为2/6~4/6级,可伴震颤,与左室心搏量增加和主动脉根部扩大有关。重度返流者,在心尖区可闻及舒张中和(或)晚期隆隆样杂音(Austin Flint 杂音);对其产生机制曾提出多种解释,但至今未明,晚近认为系主动脉瓣返流的射流束撞击左室心内膜并妨碍二尖瓣开放所致。

(二) 急性 动脉收缩压正常,舒张压和脉压正常或舒张压稍减低伴脉压稍增大。无明显周围血管征。心尖搏动正常。心动过速常见。二尖瓣舒张期提前关闭致第一心音降低或消失。第二心音肺动脉瓣成分增强。第三心音常见。主动脉瓣舒张期杂音较慢性者短和调低,由于左室舒张压上升使主动脉与左室间压差很快下降所致。如出现 Austin Flint 杂音,其舒张晚期成分消失。

【实验室和其他检查】

一、X线检查

(一) 急性 心脏大小正常。除原有主动脉根部扩大或由主动脉夹层分离所致外,无主动脉扩大。常有肺淤血和肺水肿征。

(二) 慢性 心胸比率增大,主要为左室增大,可有左房增大。即使为主动脉瓣原发性损害所致,由于左室心搏量增加,升主动脉继发性扩张仍较主动脉瓣狭窄者明显,并可累及整个主动脉弓。严重的瘤样扩张提示为马凡综合征或中层囊性坏死。左心衰竭时见肺淤血征。

二、心电图 急性者,窦性心动过速和非特异性ST-T改变常见。慢性常见为左室肥厚伴劳损、房性和室性早搏。

三、超声心动图 M型见舒张期二尖瓣前叶或室间隔纤细扑动,为主动脉瓣关闭不全的可靠征象,但敏感性低(43%);急性者,可见二尖瓣期前关闭;主动脉瓣舒张期纤细扑动为瓣叶破裂的特征。脉冲多普勒和彩色多普勒血流显像于主动脉瓣的心室侧可探

及全舒张期高速射流，为最敏感的确定主动脉瓣返流方法，并半定量其严重程度。(图3-9-4)二维超声提供瓣膜和主动脉根部的形态改变，有助于确定病因。经食管超声有利于主动脉夹层分离和感染性心内膜炎的诊断。

四、核素心室造影 可测定左室收缩、舒张末期容量和休息、运动射血分数以判断左室收缩功能；根据左室与右室心搏量比值估测返流程度。

五、磁共振显像 诊断主动脉疾病如夹层分离极准确。可目测主动脉瓣返流射流，可靠地半定量返流程度，并能定量返流量和返流分数。

六、主动脉造影 当无创技术不能确定返流程度并考虑外科治疗时，可采用选择性主动脉造影术半定量判断返流程度。

【诊断和鉴别诊断】 有典型主动脉瓣关闭不全的舒张期杂音伴周围血管征，可诊断为主动脉瓣关闭不全。急性重度返流早期出现左室衰竭，X线心影正常而肺淤血明显。慢性如合并主动脉瓣或二尖瓣狭窄，支持风心病的诊断。超声心动图可助确诊。主动脉瓣舒张早期杂音于胸骨左缘明显时，应与Graham Steell杂音区别；后者见于严重肺动脉高压伴肺动脉扩张所致肺动脉瓣关闭不全，常有肺动脉高压体征，如胸骨左缘抬举样搏动、第二心音肺动脉瓣成分增强等。Austin Flint杂音应与二尖瓣狭窄的心尖区舒张中晚期隆隆样杂音区别；前者常紧随第三心音后，第一心音常减弱，后者则紧跟开瓣音后，第一心音常亢进。

【并发症】 ①感染性心内膜炎较常见；②室性心律失常常见，心脏性猝死少见；③心力衰竭在急性者出现早，慢性者于晚期始出现。

【预后】 急性重度主动脉瓣关闭不全如未及时手术治疗，死于左室衰竭常见。慢性者无症状期长，但左室功能不全可能已渐发生。重度者经确诊后内科治疗5年存活率为75%，10年为50%。症状出现后，病情迅速恶化，心绞痛者5年内死亡50%，严重左室衰竭者2年内50%死亡。

【治疗】

一、急性 外科治疗(人工瓣膜置换术或主动脉瓣整复术)为根本措施。内科治疗一般仅为术前过渡措施，目的在于降低肺静脉压，增加前向心排血量，稳定血流动力学。应尽量在球囊漂浮导管床旁血流动力学监测下进行。静滴硝普钠对降低前后负荷、改善肺淤血、减少返流量和增加前向心排血量甚为有用。其他血管扩张药、利尿药和正性肌力药亦可酌情静脉应用。血流动力学不稳定者，如严重肺淤血、肺水肿和前向心排血量明显降低，应立即手术。主动脉夹层分离即使伴轻或中度返流，也需紧急手术。活动性感染性心内膜炎所致者，争取在完成7~10d强有力抗生素治疗后手术。创伤性或人工瓣膜功能不全者，根据病情采取紧急或择期手术。个别患者，药物完全控制病情，心功能代偿良好，手术可延缓；但真菌性心内膜炎所致者，无论返流轻重，几乎均需早日手术。

二、慢性

(一)内科治疗 ①预防感染性心内膜炎和风心病预防风湿热；②梅毒性主动脉炎应予一全疗程的青霉素治疗；③舒张压 $>12.0\text{kPa}$ (90mmHg)者应用降压药；④无症状的轻或中度返流者，应定期随访和限制重体力活动；晚近报道，无症状的严重主动脉瓣返流伴左室功能正常者，长期服用钙通道阻滞剂硝苯啶扩张动脉，可使左室容量和重量减少，射血分数增加，延长无症状和心功能正常时期，从而推迟手术的时间和需要，但应

密切随访，一旦出现症状或左室功能不全，仍需采取手术治疗；⑤心力衰竭时应用洋地黄制剂、利尿剂和血管扩张剂；⑥心绞痛可试用硝酸酯类药；⑦有症状的心律失常应予治疗。

(二) 外科治疗 人工瓣膜置换术为严重主动脉瓣返流的主要治疗方法。应在发生不可逆的左室功能不全之前手术，而又不过早冒手术所致之危险。一般主张，无症状（指呼吸困难或心绞痛）和左室功能正常的严重返流不需手术，但需密切随访。下列情况的严重返流则须手术：①有症状和左室功能不全者；②无症状伴左室功能不全者，经一系列无创性检查（超声心动图、核素心室造影等）显示持续或进行性左室收缩末期容量增加或休息射血分数降低，应手术；如左室功能测定为临界值或不恒定的异常，应密切随访；③有症状而左室功能正常者，先试用内科治疗，如无改善，不宜拖延手术时间。手术禁忌为， $LVEF \leq 0.15 \sim 0.20$ 、 $LVEDD \geq 80\text{mm}$ 或 $LVEDVI \geq 300\text{ml/m}^2$ 。术后存活者大部分有明显临床改善，心脏大小和左室重量减小，左室功能有所恢复，但恢复程度不如主动脉瓣狭窄者大，术后长期存活率亦低于后者。部分病例（如创伤、感染性心内膜炎致瓣叶穿孔）可行整复术。主动脉根部扩大者，如马凡综合征，需行主动脉根部带瓣人工血管移植术。

第三节 三尖瓣和肺动脉瓣疾病

三尖瓣狭窄

【病因、病理和病理生理】 最常见病因为风心病。病理改变似二尖瓣狭窄者，但损害较轻。三尖瓣狭窄（tricuspid stenosis）单独存在者极少见，常伴关闭不全、二尖瓣和主动脉瓣损害。尸检三尖瓣狭窄占风心病的15%，但临床诊断者仅5%。女性多见。其他罕见病因为先天性三尖瓣闭锁和类癌综合征等。

其血流动力学异常为：①产生舒张期跨三尖瓣压差，运动和吸气时升高，呼气时降低；平均舒张期压差 $>0.25\text{kPa}$ （1.9mmHg）提示三尖瓣狭窄； $>0.67\text{kPa}$ （5mmHg）时，平均右房压升高至足以导致体循环静脉压显著升高和淤血，出现颈静脉扩张、肝大、腹水和水肿；②右室心搏量和心排血量减少，不因运动而增加，右室容量一般正常或减小。

【临床表现】

一、症状 心排血量低引起疲乏，体循环淤血致腹胀感。可并发心房颤动和肺栓塞。

可计算出压差。彩色多普勒血流显像可见三尖瓣口右室侧高速“火焰形”射流。

四、心导管术 同步测定右房和右室压以了解跨瓣压差。

【诊断和鉴别诊断】 具典型听诊表现和体循环静脉淤血而不伴肺淤血，可诊断为三尖瓣狭窄。风心病二尖瓣狭窄者，如剑突或胸骨左下缘有隆隆样舒张期杂音随吸气增强，无明显右室扩大和肺淤血，支持同时存在三尖瓣狭窄。房间隔缺损如左至右分流最大，通过三尖瓣血流增多，可于三尖瓣区听及继第三心音后短促的舒张中期隆隆样杂音，应注意鉴别。以上可借超声心动图确定。

【治疗】

一、内科治疗 限制钠盐摄入和应用利尿剂。心房颤动用地高辛控制心室率。

二、外科治疗 跨三尖瓣压差 $>0.67\text{kPa}$ 或瓣口 $<2.0\text{cm}^2$ 时，应手术治疗。风心病可作交界分离术或人工瓣膜置换术。三尖瓣置换术死亡率二、三倍于二尖瓣或主动脉瓣者。

三、经皮球囊三尖瓣成形术 虽易行，但其适应证尚不明确。

三尖瓣关闭不全

【病因、病理和病理生理】 三尖瓣关闭不全(tricuspid incompetence)远较狭窄多见。

一、功能性三尖瓣关闭不全 常见。由于右室扩张致瓣环扩大引起收缩时瓣叶不能接合，多见于伴右室收缩压增高或肺动脉高压的心脏病，如风湿性二尖瓣病、先天性心脏病(肺动脉瓣狭窄、艾生曼格综合征)和肺心病等。

二、器质性三尖瓣关闭不全 较少见。包括：三尖瓣下移畸形(Ebstein畸形)、风心病、三尖瓣脱垂、感染性心内膜炎、冠心病、类癌综合征、心内膜心肌纤维化等。

严重三尖瓣关闭不全的血流动力学异常为，体循环静脉高压和运动时右室增加心搏量的能力受限，晚期出现右室衰竭。如无肺动脉高压或右室收缩期高压，不致引起上述血流动力学异常；反之，如功能性三尖瓣关闭不全，返流加重，血流动力学异常明显。

【临床表现】

一、症状 重者有疲乏、腹胀和水肿等右室衰竭症状。并发症为心房颤动和肺栓塞。

二、体征

(一)血管和心脏体征 ①颈静脉扩张伴明显的收缩期搏动(“v”波增大伴“y”下降快速)，吸气时增强，返流严重者伴颈静脉收缩期震颤和杂音；②右室搏动呈高动力冲击感；③重度返流时，胸骨左下缘有第三心音，吸气时增强；④三尖瓣关闭不全的杂音为高调、吹风性和全收缩期，在胸骨左下缘或剑突区最响，右室显著扩大占据心尖区时，在心尖区最明显；杂音随吸气增强，当右室衰竭心搏量不能进一步增加时，此现象消失；⑤严重返流时，通过三尖瓣血流增加，在胸骨左下缘可有紧随第三心音后的短促舒张期隆隆样杂音；⑥三尖瓣脱垂有收缩期喀喇音；⑦肝有收缩期搏动。

(二)体循环淤血体征 见于右室衰竭。

【实验室和其他检查】

一、X线检查 右房明显增大，右室、上腔静脉和奇静脉扩大。可有胸腔积液。

二、心电图 右房增大、不完全性右束支阻滞和心房颤动常见。

三、超声心动图 二维超声心动图对三尖瓣关闭不全的病因诊断有助。确诊返流和

半定量返流程度有赖脉冲多普勒和彩色多普勒血流显像，后者尤为准确。

四、核素心室造影 测定左室心搏量与右室心搏量的比值，估测返流程度， <1.0 提示三尖瓣返流，比值越小，返流越大。

五、右心室造影 确定三尖瓣返流及其程度。

【诊断和鉴别诊断】 典型者诊断不难。鉴别诊断见本章第一节二尖瓣关闭不全段所述。

【治疗】

一、内科治疗 右室衰竭者，限制钠盐摄入，应用利尿剂、洋地黄制剂和血管扩张剂；后者通过直接和间接降低肺动脉压而减少返流，对断发于肺动脉高压的三尖瓣关闭不全更为有益。心房颤动用地高辛控制心室率。

二、外科治疗 ①继发于二尖瓣或主动脉瓣疾病者，于这些瓣膜行人工瓣膜置换术时，术中探测三尖瓣的返流程度，轻者一般不需手术，中度返流可作瓣环成形术，重者作瓣环成形术或人工瓣膜置换术；②三尖瓣下移畸形、类癌综合征、感染性心内膜炎等原发瓣膜疾病，需作人工瓣膜置换术。

肺动脉瓣狭窄

肺动脉瓣狭窄 (pulmonary stenosis) 的最常见病因为先天性畸形 (参见第六章先天性心血管病)。风湿性者极少见，且极少导致严重畸形，总是合并其他瓣膜损害，临床表现为后者掩盖。另一罕见病因为类癌综合征。

肺动脉瓣关闭不全

【病因、病理和病理生理】 最常见病因为继发于肺动脉高压所致肺动脉干的根部扩张引起瓣环扩大，如风湿性二尖瓣损害、艾生曼格综合征等；少见为特发性或马凡综合征的肺动脉扩张。肺动脉瓣原发性损害所致者较少见，如感染性心内膜炎、肺动脉瓣狭窄或法乐四联征术后、类癌综合征和风心病。

肺动脉瓣关闭不全 (pulmonary incompetence) 引起右室容量过度负荷，如无肺动脉高压，可耐受多年；如有肺动脉高压，则加速右室衰竭发生。

【临床表现】 多数病例由于原发病的临床表现突出，掩盖肺动脉瓣关闭不全的表现，仅偶然于听诊时发现。其体征如下：

一、血管和心脏搏动 胸骨左缘第 2 肋间隙扪及扩大的肺动脉收缩期搏动，有时可伴收缩或舒张期震颤。胸骨左下缘扪及右室高动力性收缩期搏动。

二、心音 肺动脉高压者，第二心音肺动脉瓣成分增强。由于右室心搏量增多，射血时间延长，第二心音呈宽分裂。右心搏量增多致已扩大的肺动脉突然扩张产生收缩期喷射音，在胸骨左缘第 2 肋间隙最明显。胸骨左缘第 4 肋间隙常有右室第三和第四心音，吸气时增强。

三、心脏杂音 继发于肺动脉高压者，在胸骨左缘第 2~4 肋间隙有随第二心音后立即开始的舒张早期叹气性高调递减型杂音，吸气时增强，称为 Graham Steell 杂音。无肺动脉高压者，舒张期杂音在第二心音后开始晚些，短促并可呈隆隆样，吸气时增强。由于肺动脉扩大和右心搏量增加，在胸骨左缘第 2 肋间隙紧随喷射音后有收缩期喷射性杂

音。

【实验室和其他检查】

一、X线检查 右室和肺动脉干扩大。

二、心电图 继发于肺动脉高压者有右室肥厚征。

三、超声心动图 多普勒对确诊肺动脉瓣关闭不全甚为敏感，可半定量返流严重程度。二维超声心动图对明确病因有助。

【诊断和鉴别诊断】 Graham steell 杂音有时难于与主动脉瓣关闭不全的舒张早期杂音区别，须靠超声心动图确诊（参见本章第二节）。

【治疗】 以治疗导致肺动脉高压的原发性疾病为主，如缓解二尖瓣狭窄的梗阻。仅在严重的肺动脉瓣返流致顽固性右室衰竭时，始对该瓣膜进行手术治疗。

第四节 多瓣膜病

【病因】 引起多瓣膜病（multivalvular heart disease）的病因有：

一、一种疾病同时损害几个瓣膜 最常见为风心病，约 1/2 为多瓣膜损害。粘液样变性可同时累及二尖瓣和三尖瓣，二尖瓣脱垂伴三尖瓣脱垂不少见。

二、一个瓣膜损害致心室容量或压力负荷过度相继引起近端瓣膜功能受累 如主动脉瓣关闭不全致左室因容量负荷过度而扩大，产生继发性二尖瓣关闭不全；二尖瓣狭窄伴肺动脉高压导致肺动脉瓣和三尖瓣继发性关闭不全。

三、不同疾病分别导致不同瓣膜损害 较少见。如先天性肺动脉瓣狭窄伴风湿性二尖瓣狭窄。

【病理生理】 血流动力学异常和临床表现取决于损害瓣膜的组合形式和各瓣膜损害的相对严重程度。

一、严重损害掩盖轻的损害 各瓣膜损害程度不等时，严重者所致血流动力学异常和临床表现突出，常掩盖轻的损害，导致后者被漏诊。

二、近端损害影响较显著 各瓣膜损害程度相等时，近端瓣膜对血流动力学和临床表现的影响一般较远端者大。

三、总的血流动力学异常明显 多瓣膜损害时，总的血流动力学异常较各瓣膜单独损害者严重，因此，二个体征轻的瓣膜损害可出现较明显的症状。

【常见多瓣膜病】

一、二尖瓣狭窄伴主动脉瓣关闭不全 是风心病的常见组合形式。但由于二尖瓣狭窄致心排量减少，使左室扩大延缓和周围血管征缺如，易将主动脉瓣关闭不全的胸骨左缘叹气样舒张早期杂音误为 Graham steell 杂音，诊断为单纯二尖瓣狭窄。约 2/3 严重二尖瓣狭窄患者有胸骨左缘舒张早期杂音，其中大部伴有不同程度的主动脉瓣关闭不全，并非 Graham steell 杂音。

二、二尖瓣狭窄伴主动脉瓣狭窄 严重二尖瓣狭窄与主动脉瓣狭窄并存时，常掩盖后者的一些表现。二尖瓣狭窄致左室充盈受限和左室收缩压降低，从而延缓左室肥厚和减少心肌氧耗，故心绞痛不明显。由于心排量明显减少，跨主动脉瓣压差降低，因而可低估主动脉瓣狭窄的严重程度。

三、主动脉瓣狭窄伴二尖瓣关闭不全 为危险的多瓣膜病，相对少见。前者增加左

室后负荷使二尖瓣返流加重,故前向心搏量减少较二者单独存在时明显,肺淤血亦加重。X线见左房、左室增大较二者单独存在时为重。

四、主动脉瓣关闭不全伴二尖瓣关闭不全 左室承受双重容量过度负荷,故左房、左室增大最为明显。后者进一步加重二尖瓣返流。

五、二尖瓣狭窄伴三尖瓣和(或)肺动脉瓣关闭不全 常见于晚期风湿性二尖瓣狭窄。

【治疗】 内科治疗同单瓣膜损害者。手术治疗为主要措施。由于多瓣膜人工瓣膜置换术有较高的死亡危险性和不良预后,术前确诊及明确损害的相对严重程度对治疗决策至关重要。如明显二尖瓣狭窄可掩盖并存的主动脉瓣疾病,手术仅纠正前者的梗阻,将致左室负荷骤增,引起急性肺水肿,增加手术死亡率。左心人工瓣膜置换术时,如未对明显损害的三尖瓣作相应手术,术后改善欠佳。继发于主动脉瓣返流的二尖瓣关闭不全,轻者于主动脉瓣置换术后可缓解,较重者需作瓣环成形术。因此,术前应作左、右心导管术和心血管造影以确定诊断;有时在术中始能确诊,如三尖瓣损害。

(尹秋熙)

第十章 感染性心内膜炎

感染性心内膜炎(infective endocarditis)系微生物感染心内膜或邻近的大动脉内膜伴赘生物形成。按病程进展、有无人工瓣膜和是否静脉药瘾者分为急性、亚急性、自体瓣膜、人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎。

第一节 自体瓣膜心内膜炎

【病因】 链球菌和葡萄球菌各占自体瓣膜心内膜炎(native valve endocarditis)病原微生物的65%和25%。急性者,主要由金黄色葡萄球菌引起,少数由肺炎球菌、淋球菌、A族链球菌和流感杆菌等所致。亚急性者,草绿色链球菌最常见,其次为D族链球菌(牛链球菌和肠球菌),表皮葡萄球菌和其他细菌较少见。真菌、立克次体和衣原体为自体瓣膜心内膜炎的少见致病微生物。

【发病机制】

一、**亚急性** 至少占2/3病例。其发病与下列诸因素有关:

(一)血流动力学因素 亚急性者主要发生于器质性心脏病,首为心脏瓣膜病,特别是二尖瓣和主动脉瓣,次为先天性心血管畸形,如心室间隔缺损、动脉导管未闭、法乐四联征和主动脉缩窄等。赘生物常见部位为,血流从高压腔经过狭窄口到低压腔产生高速射流和湍流的下游、狭窄口外的内膜(如二尖瓣关闭不全的瓣叶心房面、主动脉瓣关闭不全的瓣叶心室面、室间隔缺损的间隔右室侧),此可能与该处侧压下降和内膜灌注减少有利于微生物沉积、生长有关。高速射流冲击心或大血管腔内膜处可致局部损伤,如二尖瓣返流射流面对的左房壁、主动脉瓣返流面对的二尖瓣前叶有关腱索和乳头肌、未闭动脉导管射流面对肺动脉壁等处的内皮受损,也易于感染。本病在压差小的部位(如房间隔缺损、大室间隔缺损)或血流缓慢时(心房颤动、心力衰竭)少见,瓣膜狭窄

者亦较返流者少见。

(二) 非细菌性血栓性心内膜炎 实验研究证实,当内膜的内皮受损暴露其下结缔组织的胶原纤维时,血小板聚集该处形成血小板微血栓和纤维蛋白沉着,成为结节样无菌性赘生物,称非细菌性血栓性心内膜炎,是细菌定居瓣膜表面的重要因素。无菌性赘生物偶见于正常瓣膜,但最常见于湍流区、瘢痕处(如感染性心内膜炎后)和心内外因素所致内膜受损区。

(三) 暂时性菌血症 各种感染或细菌寄居的皮肤粘膜的创伤过程(如手术、器械操作等)常导致暂时性菌血症。口腔组织创伤常致草绿色链球菌菌血症;消化道和泌尿生殖道创伤、感染所致者为肠球菌和革兰阴性杆菌菌血症;葡萄球菌菌血症则见于皮肤和远离心脏部位的感染。循环中的细菌如定居于无菌性赘生物上,感染性心内膜炎即可发生。

(四) 细菌感染无菌性赘生物 此取决于:①发生菌血症的频繁程度和循环中细菌的数量,后者与创伤、感染的严重度和寄居皮肤粘膜处细菌的数量有关;②细菌粘附于血小板微血栓和纤维蛋白的能力。草绿色链球菌从口腔进入血流的机会频繁,粘附性强,故为亚急性感染性心内膜炎的首要病因;大肠杆菌粘附性差,虽为常见菌血症,但极少致心内膜感染。

一旦细菌定居即迅速大量繁殖,进一步聚集新的血小板和沉积纤维蛋白层,使感染的赘生物增大。厚的纤维蛋白层覆盖于赘生物外,阻止吞噬细胞进入,为其内细菌的生存、繁殖提供良好的庇护所。

二、急性 主要累及正常瓣膜。对其发病机制尚不完全清楚。可能由于病原菌来自皮肤、肌肉、骨骼或肺等处的活动性感染灶,循环中含菌数量大,细菌毒力强,具高度侵袭性和粘附于内膜的能力有关,因而利于细菌直接感染正常瓣膜。主动脉瓣受累常见。

【病理】

一、局部心内感染和扩散 ①赘生物为小疣状结节或菜花状息肉样,小至 $<1\text{mm}^2$,大至阻塞瓣口(如真菌所致赘生物),可致瓣叶破损、穿孔或腱索断裂引起瓣膜关闭不全;②感染局部扩散产生瓣环或心肌脓肿、传导组织破坏、乳头肌或室间隔破裂和化脓性心包炎等。

二、赘生物碎片脱落致栓塞 ①栓塞周围动脉和任何器官导致梗塞,偶可形成脓肿;②脓毒性栓子栓塞动脉血管壁的滋养血管引起前者管壁坏死,或因栓塞动脉管腔致细菌直接破坏动脉壁,二者均可形成细菌性动脉瘤。

三、血源性播种病灶 持续性菌血症播种化脓性病灶于远离心脏部位,形成转移性脓肿。

四、免疫系统激活所致影响 持续性菌血症刺激细胞和体液介导的免疫系统,引起:①脾肿大;②循环中的免疫复合物沉积于肾小球基膜导致肾小球肾炎;其他损害为关节炎、腱鞘炎、心包炎和微血管炎;后者引起皮肤、粘膜的各种表现和心肌炎。

【临床表现】

一、症状 在发生暂时性菌血症情况后出现症状的时间不一,一般在2周内,但不少患者无明显的细菌进入途径可寻。除老年或心、肾衰竭者外,几乎均有发热。亚急性者,起病隐匿,有全身不适、软弱乏力、食欲不振和体重减轻等非特异性症状;呈弛张

性低热，一般 $<39^{\circ}\text{C}$ ，午后和晚上较高，伴寒颤和盗汗；头痛、背痛和肌肉关节痛常见。急性者，呈暴发性败血症过程，高热伴恶寒战栗，常诉头、胸、背和肌肉关节痛，突发心力衰竭常见。

二、体征

(一) 心脏杂音 除急性的早期外，几乎均有心脏杂音，由原有心脏病和(或)感染性心内膜炎所致。真正的杂音改变和新出现的杂音更可能发生于急性，尤以主动脉瓣关闭不全的新杂音常见。杂音的强度改变有时由于心率或心排血量变化(如贫血)所致，未必因瓣膜进行性损害引起。

(二) 周围体征 包括：①瘀点，可出现于任何部位，以锁骨以上皮肤、口腔粘膜和结合膜更常见，病程长者较多见；②指和趾甲下裂片状出血；③Roth斑，为视网膜的卵圆形出血斑块伴中心呈白色，多见于亚急性；④Osler结节，为在指和趾垫出现豌豆大的红或紫色痛性结节，亚急性者较常见；⑤Janeway损害，主要见于急性，在手掌和足底有直径 $1\sim 4\text{mm}$ 的出血红斑；以上各种改变可能由微血管炎或微血栓所致，多非特异性，现已不多见；⑥杵状指和趾，仅见于20%的亚急性病程 >6 周者，亦无特异性。

(三) 其他 亚急性者显苍白无力和多汗。脾肿大见于30%病程 >6 周患者，急性者少见。

【并发症】

一、心 ①心力衰竭常见，主要由于瓣膜关闭不全引起，主动脉瓣受损者最易发生，其次为二尖瓣；急性者瓣膜破坏迅速，心力衰竭早期出现；②心肌脓肿常见于急性，可发生于心脏任何部位，以瓣周组织特别在主动脉瓣环多见，可致房室和室内传导阻滞，心肌脓肿偶有穿破；③急性心肌梗塞大多由冠脉栓塞所致，以主动脉瓣感染者多见，少见原因为冠脉血栓形成或细菌性动脉瘤；④化脓性心包炎不多见，主要见于急性；⑤心肌炎。

二、动脉栓塞 临床诊断栓塞者约占15%~35%，急性较亚急性者多见。常见于病程晚期，亦可为首发症状或在感染控制后数周、数月发生。任何部位均可被栓塞。临床所见体循环栓塞为：脑、心肌、脾、肾和四肢。肢体大动脉栓塞主要由真菌性心内膜炎引起。右心内膜炎或发生于左至右分流的先天性心脏病者，肺栓塞常见。

三、细菌性动脉瘤 约占3%~5%，多见于亚急性者。受累动脉依次为：近端主动脉(包括主动脉窦)、脑、内脏和四肢。一般见于病程晚期，多无症状和仅扪及搏动性肿块。周围血管者易诊断，在脑、肠系膜动脉或其他深部组织者，往往直到破裂出血时始能确诊。

四、转移性脓肿 多见于急性，亚急性者少见。以发生于肝、脾、骨骼和神经系统较常见。

五、神经系统 约1/3有神经系统受累表现：①脑栓塞占其中1/2，大脑中动脉及其分支最常受累；②细菌性动脉瘤，除非破裂出血，多无症状；③脑出血由于脑栓塞或细菌性动脉瘤破裂引起；④中毒性脑病，可伴脑膜刺激征；⑤脑脓肿；⑥化脓性脑膜炎不常见。后三者主要见于急性，特别是金黄色葡萄球菌性心内膜炎。

六、肾 大多有肾损害：①肾栓塞和肾梗塞，在急性多见；②免疫复合物所致局灶性和弥漫性肾小球性肾炎，常见于亚急性，后者可致肾功能衰竭；③肾脓肿不多见。

【实验室和其他检查】

一、常规检验

(一) 尿液 常有显微镜下血尿和轻度蛋白尿。肉眼血尿提示肾梗塞。红细胞管型和大量蛋白尿提示弥漫性肾小球性肾炎。

(二) 血液 亚急性者正常色素型正常细胞性贫血常见,白细胞计数正常或轻度升高,分类计数轻度左移;揉捏耳垂后穿刺的第一滴血液涂片有时可见大单核细胞(“耳垂组织细胞”)。急性者有时可发生急性溶血性贫血,白细胞计数增加和明显核左移常见。除心、肾衰竭和急性的极早期外,红细胞沉降率几乎均升高。

二、免疫学检查 25%患者有高丙种球蛋白血症。80%患者出现循环中免疫复合物。50% > 6周的亚急性者,类风湿因子试验阳性。血清补体降低见于弥漫性肾小球性肾炎。以上异常均于感染治愈后消失。

三、血培养 为确定菌血症和诊断感染性心内膜炎的最重要方法。在有经验的实验室,近期内未曾接受过抗生素治疗患者的血培养阳性率可高达95%以上。其中,>90%患者的阳性结果得自入院后第一天采取的标本。对未经治疗的亚急性者,应于第一天内至少间隔1小时采血一次,共3次;如次日未见细菌生长,可重复采血3次后开始用抗生素治疗。已用过抗生素者,停药2~7d后再重复采血。急性者,应于3h内间隔1h共抽取3个标本后即开始治疗。由于本病的菌血症为持续性,不需在体温升高时采血。采血前应仔细消毒皮肤。每次抽取10~20ml静脉血液作需氧和厌氧培养,至少应培养3周,并周期性作革兰染色涂片和次代培养。必要时培养基需补充特殊营养或采用特殊培养技术。血培养阴性率为2.5%~64%。念珠菌(约1/2病例)、曲霉菌、组织胞浆菌、Q热柯克斯体、鹦鹉热衣原体等所致感染性心内膜炎的血培养为阴性。近2周内曾用抗生素或采血、培养技术不当,常致血培养阴性率增高。

四、X线检查 肺部多数小片状浸润阴影提示脓毒性肺栓塞所致肺炎。左心衰竭时有肺淤血或肺水肿征。主动脉细菌性动脉瘤可致主动脉增宽。有时需作血管造影确定细菌性动脉瘤。CT扫描诊断脑梗塞、脓肿和出血有效。

五、心电图 偶有急性心肌梗塞或房室、室内传导阻滞。后者提示瓣环(特别是主动脉瓣环)或室间隔脓肿。

六、超声心动图 经胸超声检查可诊断出50%~75%的赘生物(图3-10-1),经食管超声检查的敏感性高达95%以上,能探测出<5mm的赘生物。其他异常为:瓣叶呈结节样增厚、瓣叶穿孔、连枷样瓣叶、室间隔或瓣环脓肿、主动脉细菌性动脉瘤、心包积液等。赘生物≥10mm者,发生动脉栓塞的危险性大。未探及赘生物,不能排除感染性心内膜炎。感染治愈后,赘生物可持续存在,除非增大或新的赘生物出现,难于诊断为复发或再感染。

【诊断和鉴别诊断】 本病的肯定诊断有赖手术获得心内组织、赘生物、周围栓子的组织学和细菌学的直接证据。除典型表现者外,临床确诊一般较难。1981年Von Reyn等提出的临床诊断标准较广泛地被采用,其内容如下:

一、基本可以确诊为感染性心内膜炎

(一) 持续性阳性血培养(至少应有2次血培养送检,如仅送检二三次,所有标本均须为阳性结果;如≥4次血培养送检,则至少70%的标本应为阳性结果)伴有以下一项;



图 3-10-1 感染性心内膜炎的二维超声心动图
胸骨旁左室长轴切面示，主动脉瓣上赘生物，呈棉团状强回声，舒张期向左室流出道运动

①新出现的返流性杂音；②心脏易患因素伴血管现象（微血管炎所致周围征、肾小球肾炎或动脉栓塞表现等）。

（二）阴性或间歇性阳性血培养（指血培养阳性率未达上述持续性阳性血培养的标准）须伴有以下三项：①发热；②新出现的返流性杂音；③血管现象。

二、可能为感染性心内膜炎

（一）持续性阳性血培养伴有以下一项：①心脏易患因素；②血管现象。

（二）阴性或间歇性阳性血培养须伴有以下三项：①发热；②心脏易患因素；③血管现象。

（三）非心脏外原因所致的草绿色链球菌阳性血培养至少二次，并伴有发热者。

晚近不少研究者认为，临床诊断应结合超声心动图的阳性结果考虑，特别是摆动的心内赘生物或心肌脓肿。出现这些征象时，支持感染性心内膜炎的诊断。

由于本病的临床表现多样化而乏特异性，故鉴别诊断范围较广。亚急性者，应与急性风湿热、系统性红斑狼疮、左房粘液瘤、淋巴瘤、腹腔内感染、结核病等鉴别。急性者，应与金黄色葡萄球菌、淋球菌、肺炎球菌和革兰阴性杆菌所致败血症鉴别。

【预后】 未治疗的急性患者几乎均在 4 周内死亡，亚急性的自然史一般为 6 个月或更长。心力衰竭为最严重的预后不良因素，其他为：主动脉瓣损害、肾功能衰竭、革兰阴性杆菌或真菌所致、瓣环或心肌脓肿和老年等。死亡原因为，心力衰竭、肾功能衰竭、栓塞、细菌性动脉瘤破裂和严重感染。除耐药革兰阴性杆菌和真菌者外，大多数患者可获细菌学治愈；但近期和远期病死率仍较高，治愈后 5 年存活率仅 60%~70%，10%在治疗后数月或几年将再次发病。

【治疗】

一、**抗生素治疗** 为最重要的治疗措施。原则为：①早期应用，于采取适当的血培养标本后即开始治疗；②用大剂量、充分长疗程的杀菌性抗生素以完全消灭深藏于赘生物内高密度的致病菌；以静脉给药为主，保证较高和稳定的血药浓度；③当病原微生物

不明时，急性者应用针对金黄色葡萄球菌、链球菌和革兰阴性杆菌均有效的广谱抗菌治疗；亚急性者采用针对包括肠球菌在内的大多数链球菌的抗生素；④已分离出病原菌时，应测定几种抗生素的药物最小抑菌浓度（MIC）和最小杀菌浓度（MBC），了解致病菌对药物的敏感程度作为选择抗生素的基础；⑤在用药第二日，应测定血清杀菌滴度（serum bactericidal titer, SBT），即体外测定患者血清所含药物杀灭致病菌的活性，以杀灭99.9%接种细菌的血清最高稀释度表示；当峰血清药物浓度的SBT为1:8或更高时，表明血清中的药物浓度足以有效地杀菌；如SBT低，提示药物浓度低，需增大剂量；⑥加用小剂量氨基糖甙类抗生素，旨在发挥协同杀菌作用。

（一）经验性治疗 在病原微生物尚未培养出时采用：①急性用萘夫西林（nafcillin）2g，每4h，静注或静滴，加氨苄西林（ampicillin）2g，每4h，静注或静滴和庆大霉素（gentamicin）1mg/kg，每8h，静滴；②亚急性用氨苄西林2g，每4h，静注或静滴，加庆大霉素1mg/kg，每8h，静滴。一旦鉴定出致病菌，应根据药物敏感试验作相应调整。

（二）已知致病微生物的治疗

1. 草绿色链球菌、牛链球菌 ①<65岁，无肾功能衰竭、第八对脑神经损害或严重合并症时，用青霉素G钾盐1000~2000万U/d，静滴，加庆大霉素1mg/kg，每8h，静滴或肌注，共2周；如有并发症（如中枢神经受损、休克、转移性脓肿）、中等耐药菌株所致或复发，则再延长青霉素G钾盐治疗2周；如>65岁、有肾功能衰竭或第八对脑神经损害，则仅用青霉素G钾盐4周；②如用青霉素后延迟出现皮疹，用头孢唑啉（cefazolin）1~2g，每6~8h，或头孢曲松（ceftriaxone）2g/d，静注、静滴或肌注，共4周；③如对青霉素和头孢菌素过敏，用万古霉素（vancomycin）15mg/kg（不超过1g），每12h，静滴，共4周。

2. A族链球菌、肺炎球菌 用青霉素G钾盐200万U，每6h，静滴；或头孢唑啉2g，每8h，静注或静滴，共2~4周。

3. 肠球菌、其他耐青霉素链球菌 氨苄西林2g，每4h，静注或静滴，加庆大霉素1mg/kg，每8h，静滴；或万古霉素15mg/kg（不超过1g），每12h，静滴，加庆大霉素同上，共4~6周。随治疗进行应酌减庆大霉素剂量，以防中毒。

4. 金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌 ①萘夫西林或苯唑西林（oxacillin）2g，每4h，静注或静滴，共4~6周；②如用青霉素后延迟出现皮疹，用头孢噻吩（cephalothin）2g，每4h，或头孢唑啉2g，每6h，静注或静滴，共4~6周；③如对青霉素和头孢菌素过敏或耐甲氧西林（methicillin）菌株所致者，用万古霉素4~6周。如有严重感染播散，每一方案在开始3~5d加用庆大霉素。

5. 其他细菌 用青霉素、头孢菌素或万古霉素，加或不加氨基糖甙类，共4~6周。革兰阴性杆菌用氨苄西林2g，每4h，或哌拉西林（piperacillin）3g，每4h，或头孢噻肟（cefotaxime）2g，每4~6h，或头孢他啶（ceftazidime）2g，每8h，静注或静滴，加庆大霉素1.7mg/kg，每8h，静滴；环丙沙星（ciprofloxacin）200mg，每12h，静滴，亦有效。

二、外科治疗 人工瓣膜置换术适应证为：①严重瓣膜返流致心力衰竭；②真菌性心内膜炎；③虽用抗生素治疗但血培养持续阳性或反复复发；④虽适当抗生素治疗仍反复复发大动脉栓塞伴超声检查证实有赘生物（ $\geq 10\text{mm}$ ）；⑤主动脉瓣受累致房室传导阻

滞。心肌或瓣环脓肿必须手术引流。手术关闭动脉导管未闭或室间隔缺损为治疗所并发的顽固性心内膜炎的重要措施。

【预防】 有易患因素（如人工瓣膜置换术后、感染性心内膜炎史、体-肺循环分流术后、心脏瓣膜病和先天性心脏病）者，接受可因出血或明显创伤而致暂时性菌血症的手术或器械操作时，应予预防感染性心内膜炎的措施。

一、口腔、上呼吸道手术或操作 预防药物应针对草绿色链球菌：①术前1小时口服阿莫西林（amoxicillin）3.0g，6小时后再服1.5g；对青霉素过敏者，术前2小时服红霉素乙基琥珀酸盐（erythromycin ethyl succinate）800mg或红霉素硬脂酸盐（erythromycin stearate）1.0g，6小时后再服半量；亦可手术前1小时服用克林霉素（clindamycin）300mg，6小时后服150mg；②不能口服药者，术前30分钟肌注或静注氨苄西林2g，6小时后注射1g；对青霉素过敏者，术前30分钟静滴克林霉素300mg，6小时后静滴或口服150mg；③有主张对高危者（如人工瓣膜置换术后、体-肺循环分流术后、感染性心内膜炎史），术前30分钟静注或肌注氨苄西林2g，加庆大霉素1.5mg/kg（不超过80mg）静滴或肌注，6小时后口服阿莫西林1.5g或8小时后重复上述注射用药；对青霉素过敏者，术前1小时内静滴万古霉素1g，不重复用药。

二、泌尿、生殖和消化道手术或操作 预防药物针对肠球菌：①用药同上述③，但对青霉素过敏者，除用万古霉素外，还需于术前1小时加庆大霉素1.5mg/kg（不超过80mg）静滴或肌注，8小时后可重复用药一次；②低危险患者作小手术时，术前1小时服用阿莫西林3.0g，6小时后再服1.5g。

第二节 人工瓣膜和静脉药瘾者心内膜炎

一、人工瓣膜心内膜炎（prothetic valve endocarditis） 发生于人工瓣膜置换术后60天内者为早期人工瓣膜心内膜炎，60天以后发生者为晚期人工瓣膜心内膜炎。早期者，致病菌约1/2为葡萄球菌，表皮葡萄球菌明显多于金黄色葡萄球菌；其次为革兰阴性杆菌和真菌。晚期以链球菌最常见，其中以草绿色链球菌为主；其次为葡萄球菌，以表皮葡萄球菌多见；其他为革兰阴性杆菌和真菌。除赘生物形成外，常致人工瓣膜部分破裂、瓣周漏、瓣环周围组织和心肌脓肿。最常累及主动脉瓣。早期者常为急性暴发性临床过程，晚期则以亚急性表现常见。术后发热、出现新杂音、脾大或周围栓塞征伴血培养同一种细菌阳性结果至少二次可诊断为本病。预后不佳，早期与晚期者的病死率分别为40%~80%与20%~40%。

本病难于治愈。应在自体瓣膜心内膜炎的用药基础上，延长疗程为6~8周，任一方案均应于开始2周加用庆大霉素。耐甲氧西林表皮葡萄球菌所致者，应用万古霉素15mg/kg，每12h，静滴，加利福平（rifampin）300mg，每8h，口服，共6~8周，开始2周加庆大霉素。有瓣膜再置换适应证者，应早期手术。绝对适应证为：①由于瓣膜功能不全所致中至重度心力衰竭；②真菌感染；③尽管强有力的抗生素治疗仍有持续性菌血症；④急性瓣膜阻塞；⑤X线透视见人工瓣膜不稳定；⑥新发生的心脏传导阻滞。

二、静脉药瘾者心内膜炎（endocarditis in intravenous drug abusers） 在西方国家多见于年轻男性。致病菌最常来源于皮肤，由药物污染所致较少见。主要致病菌为金黄色葡萄球菌，次为链球菌、革兰阴性杆菌和真菌。大多累及正常心瓣膜，三尖瓣受累占

50%以上, 次为主动脉瓣和二尖瓣。临床表现为急性者多见, 常伴转移性感染灶。X线见肺部多数小片状浸润阴影, 由于三尖瓣或肺动脉瓣赘生物所致脓毒性肺栓塞引起。三尖瓣受累的杂音可缺如。亚急性表现常见于有感染性心内膜炎史者。

年轻伴右心金黄色葡萄球菌感染者病死率<5%。左侧心瓣膜(特别是主动脉瓣)受累、革兰阴性杆菌或真菌感染者预后不良。对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌所致右心感染, 用萘夫西林或苯唑西林 2g, 每 4h, 静注或静滴, 加妥布霉素 (tobramycin) 1mg/kg, 每 8h, 静滴, 共 2 周。其余用药同自体瓣膜心内膜炎者。

(尹秋熙)

第十一章 心肌疾病

心肌疾病是指除心脏瓣膜病、冠状动脉粥样硬化、高血压、肺原性和先天性畸形心脏病外的以心肌病变为主要表现的一组疾病。本病分为两大类: 一类为病因未明的原发性心肌病(简称心肌病), 另一类为病因已明的或属全身性疾病一部分的特异性或继发性心肌病(表 3-11-1)。心肌疾病约占心脏病总体的 5%左右, 但在有些南半球国家可达 15%。我国的地方性心肌病——克山病, 其病因未明, 但有独特的流行病学和病理学改变, 是心肌病的一种特殊类型。

表 3-11-1 世界卫生组织和国际心脏病学会和协会 (WHO/ISFC) 工作组关于心肌病定义和分类的建议 (1980)

-
1. 心肌病的定义
原因不明的心肌病
 2. 心肌病的分类
 - (1) 扩张型心肌病 (DCM)
 - (2) 肥厚型心肌病 (HCM)
 - (3) 限制型心肌病 (RCM)
 - (4) 未定型心肌病
 3. 特异性心肌病的定义
病因明确或与其他全身疾患相关的心肌疾病, 亦称为继发性心肌病
 4. 特异性心肌病的分类
 - (1) 感染性; (2) 代谢性; (3) 全身性; (4) 遗传性、家族性; (5) 过敏性及中毒性
-

第一节 心肌病 (原发性)

心肌病 (cardiomyopathy) 亦称为原发性 (primary) 或原因不明的 (idiopathic) 心肌病, 是一组病因不明的心肌疾病。据世界卫生组织等的建议, 可分为扩张型、肥厚型、限制型和未定型心肌病四类。除上述四类心肌病之外, 近年有人提出以心律失常或心脏传导异常为主症的一类心肌病 (electric disturbance type of cardiomyopathy, EMC)。据统计, 在心血管病住院患者中心肌病可占 0.6%~4.3%, 而在全部尸体剖验中可占

0.11%。

扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy)的主要特征是心肌收缩期泵功能障碍,产生充血性心力衰竭,亦称充血型心肌病,常有心律失常的合并,病死率较高。

【病因】 病因尚不清楚,但病毒性心肌炎被认为是最主要的原因之一,病毒对心肌的直接伤害,或是体液、细胞免疫反应的存在致使心肌炎后发展为扩张型心肌病。其他可能尚有遗传、代谢异常、中毒等因素的存在。

【病理】 以心腔扩张为主,肉眼所见有心室扩张,室壁多变薄,可见纤维化瘢痕,常有附壁血栓。瓣膜、冠状动脉多无改变。组织学上以心肌细胞的肥大、变性,特别是纤维化等程度不同的病变混合出现。男多于女 2.5:1,本病年发病率为 5~10/10 万。

【临床表现】 本病起病缓慢,有气急,甚至端坐呼吸,浮肿和肝肿大等充血性心力衰竭的症状,部分病人可发生栓塞或猝死。主要体征为心脏扩大,75%的病例可听到第三心音或第四心音呈奔马律。常合并各种类型的心律失常。

【实验室和其他检查】

一、胸部 X 线检查 心脏阴影明显增大,心胸比多在 60%以上。肺常淤血。

二、心电图 主要见心房颤动,传导阻滞和各种心律失常。其他尚有 ST-T 异常,低电压, R 波减低及病理性 Q 波(图 3-11-1C),多系心肌广泛纤维化的结果,但异常 Q 波有时需与心肌梗塞相鉴别。

三、心音图 可见第三心音和(或)第四心音及肺动脉瓣区第二心音增强,这些均为血流动力学改变的反映。有时可在心尖区或三尖瓣区记录到全收缩期杂音,系因相应瓣膜环扩大而致相对性二尖瓣或三尖瓣关闭不全所致,需与风湿性心脏瓣膜病鉴别。

四、超声心动图 示左室扩张,左室流出道扩大,室间隔、左室后壁运动减弱(图 3-11-1A、B),提示心肌收缩力下降。二尖瓣本身无变化,但前叶和后叶可呈镜面像,且振幅减小。

五、心导管检查和心血管造影 可见左室舒张末期压、左房压和肺毛细血管楔嵌压增高,心搏量,心脏指数减低。心室造影可见左室扩大,弥漫性室壁运动减弱,心室射血分数低下。冠状动脉造影多无异常,有助于对冠状动脉性心脏病的鉴别。

六、心内膜心肌活检 可见心肌细胞肥大、变性、间质纤维化等(图 3-11-1D),虽缺乏特异性,但有时可用于病变的程度及预后评价的参考。

七、心脏核素检查 可见舒张末期和收缩末期左室容积增大,心搏量降低,心肌显影缺损。

【诊断和鉴别诊断】 临床上看到心脏增大,心律失常和充血性心力衰竭的患者时,如超声心动图证实有心室腔扩大与心脏弥漫性搏动减弱即应想到本病的可能。如除外心肌炎、酒精性心脏病、围产期心脏病、甲状腺功能减退、代谢性疾病和神经肌肉疾病等特异性心肌病,则诊断更有把握。通过问诊、体格检查、超声心动图和心血管造影等方法与病毒性心肌炎,风湿性心脏病,先天性心脏病,冠心病,高血压性心脏病及心包疾病相鉴别。近年云南克山病地区成年扩张型心脏病突然发病增加,甚至超过当地的慢型克山病。经病理解剖和心内膜心肌活体检查甚难以区别两者,鉴于两者系为同时发生在病

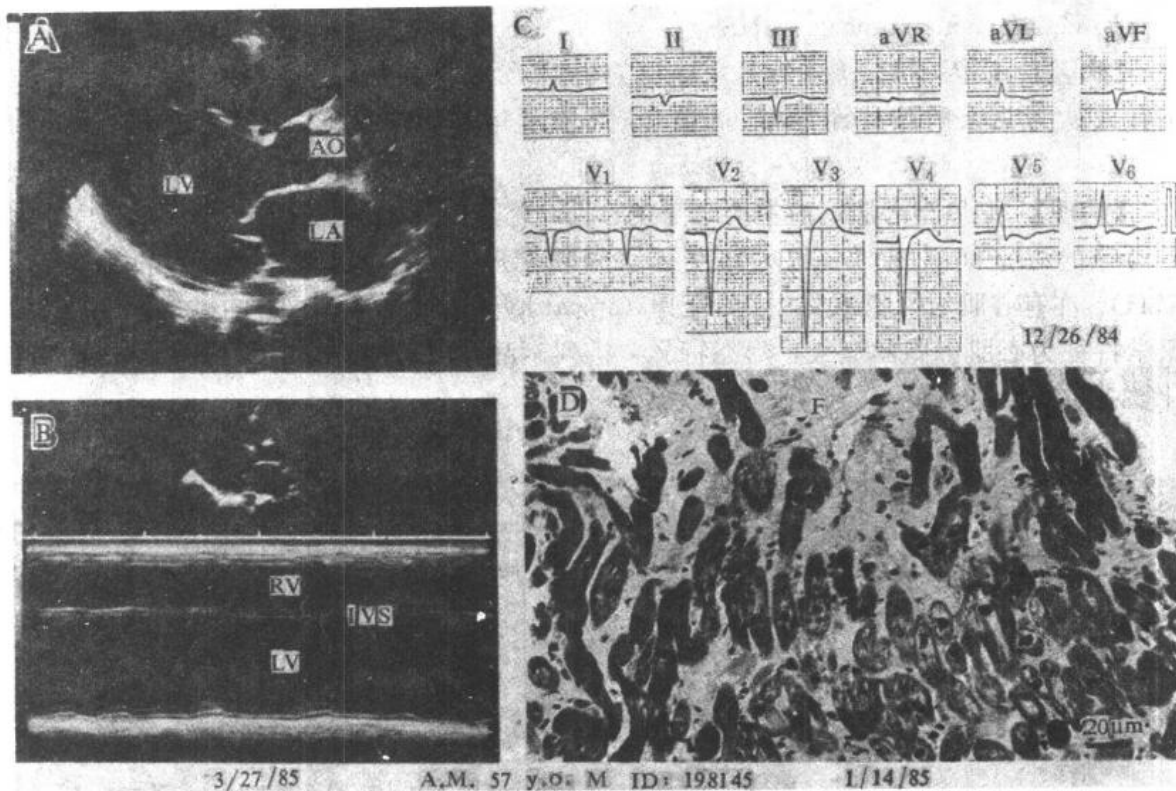


图 3-11-1 扩张型心肌病

超声心动图 (A, B) 可见左室 (LV) 扩张, 室间隔 (IVS) 和后壁运动低下。心电图胸导联有病理性 Q 波及 R 波减低。右心室心肌活检可见肌细胞变性及纤维化

区农村, 从流行病学考虑仍以诊断克山病为宜。

【治疗和预后】 本病的病程长短不等, 充血性心力衰竭的出现频度较高, 预后不良。死亡原因多为心力衰竭和严重心律失常。一般认为症状出现后的 5 年生存率在 40%, 10 年生存率在 22% 左右。因本病原因未明, 故除行心脏移植术外, 尚无彻底的治疗方法。目前治疗原则是针对充血性心力衰竭和各种心律失常。一般是限制体力活动, 低盐饮食, 应用洋地黄和利尿剂。但因本病较易发生洋地黄中毒, 故需慎重投与。近年应用硝苯吡啶、维拉帕米、地尔硫草、ACE-I 或试用 DDD 起搏器等综合治疗措施, 治疗扩张型心肌病的顽固性心力衰竭收到较好的效果, 甚至把 5 年平均生存率增加到 70%。应用血管扩张药物以减轻心脏负荷, 使用 β 受体阻滞剂、免疫抑制疗法及辅酶 Q_{10} 、维生素等以改善心肌代谢。但这些方法均在探索中, 尚无成型经验。还应消除或减轻病毒感染、高血压、糖尿病、饮酒、营养障碍等使病情恶化的因素。心脏移植术作为治疗严重心脏病的方法已得到公认, 手术对象中心肌病约占半数, 我国已有成功病例。手术病例的生存率和预后在逐年得到改善。

肥厚型心肌病

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy) 是以心肌的非对称性肥厚, 心室腔变小为特征, 以左心室血液充盈受阻, 舒张期顺应性下降为基本病态的原因不明心肌病。根据左心室流出道有无梗阻又可分为梗阻性肥厚型和非梗阻性肥厚型心肌病。梗阻性病例

主动脉瓣下部室间隔肥厚明显,过去亦称为特发性肥厚性主动脉瓣下狭窄(idiopathic hypertrophic subaortic stenosis; IHSS)。

【病因】 病因不明。常有明显家族史(约占 1/3),被认为是常染色体显性遗传疾病。还有人认为儿茶酚胺代谢异常、高血压、高强度运动等均可作为本病发病的促进因子。

【病理】 肥厚型心肌病的主要改变在心肌,尤其是左心室形态学的改变。其特征为不均等的心室间隔肥厚(非对称性心室间隔肥厚(asymmetric septal hypertrophy, ASH)。亦有心肌均匀肥厚及心尖部肥厚(apical hypertrophy, APH)的类型。本病的组织学特征为心肌细胞的肥大,形态特异,排列紊乱。左室间隔部的心肌细胞尤其如此(图 3-11-2D)。

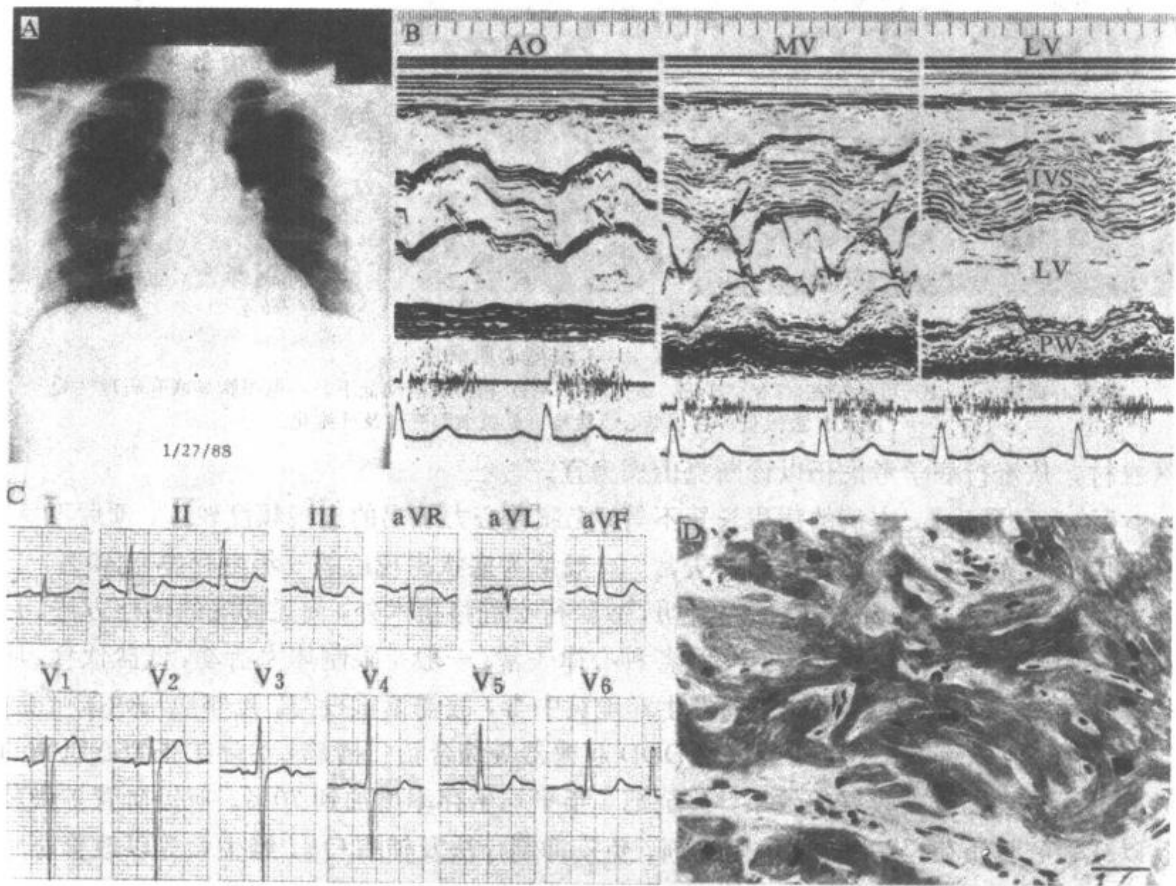


图 3-11-2 肥厚型心肌病

超声心动图(B)可见室间隔(IVS)明显肥厚(ASH),与后壁(PW)比大于1.3。二尖瓣前叶收缩期向前运动(SAM;粗箭头),主动脉瓣半闭锁(细箭头)。心电图I、aVL导联可见病理Q波。心肌活检见肌细胞肥大及排列紊乱。

【临床表现】 部分病人可完全无自觉症状而在体检中被发现或猝死。许多患者有心悸、胸痛、劳力时呼吸困难等。伴有流出道梗阻的病人也可有起立时或运动时的眩晕,甚至神志丧失等表现。体格检查可有心脏轻度增大,能听到第四心音,心尖部常可听到收缩期杂音。流出道有梗阻的病人可在胸骨左缘第3~4肋间听到较粗糙的喷射性收缩期杂音,此杂音为功能性,常因左室容积减少即前负荷减少(如屏气,含用硝酸甘油片等)或

增加心肌收缩力（如心动过速，运动时）而增强。反之，左室容积增加（如下蹲时）或心肌收缩力低下时（如使用 β 肾上腺素能阻滞剂等）则可减弱。

【实验室和其他检查】

一、胸部 X 线检查 心影增大多不明显，如有心力衰竭则呈现心影明显增大。

二、心电图 最常见的表现为左心室肥大，ST-T 改变，常有以 V_3 、 V_4 为中心的巨大倒置 T 波出现。病理性 Q 波在 I、II、aVF、aVL 或 V_4 、 V_5 上的出现为本病的一个特征（图 3-11-2C），有时在 V_1 可见 R 波增高，R/S 比增大。此外，室内传导阻滞或过早搏动亦常见。APH 型病人可在心前区导联出现巨大倒置的 T 波。

左室舒张期顺应性下降因而心房收缩增强，心尖搏动图可见 a 波增高；心音图可见第四心音；有流出道梗阻者颈动脉波可呈双峰型。

三、超声心动图 对本病的诊断有重要意义。可显示室间隔的非对称性肥厚，舒张期室间隔的厚度与后壁之比大于或等于 1.3，间隔运动低下。有梗阻的病例可见室间隔流出道部分向左室内突出，二尖瓣前叶在收缩期向前方运动，主动脉瓣在收缩期呈半闭锁状态（图 3-11-2B）。

四、心导管检查和心血管造影 左室舒张末期压上升。有梗阻者在左室腔与流出道间有压差 $>2.66\text{kPa}$ (20mmHg)，Brockenbrough 现象阳性（即在有完全代偿间歇的室性过早搏动时，过早搏动后的心搏增强，心室内压上升但同时由于收缩力增强梗阻亦加重，所以主动脉内压反而降低）。此现象为梗阻性肥厚型心肌病的特异表现，而在主动脉瓣狭窄病例则主动脉压与左室心内压成正比地上升。心室造影显示左室腔变形呈香蕉状、舌状或纺锤状（心尖部肥厚时）。冠状动脉造影多无异常。

五、心肌活组织检查 见心肌细胞畸形肥大排列紊乱（图 3-11-2D）有助于诊断。

【诊断和鉴别诊断】 对临床或心电图表现类似冠心病的病人，如病人较年轻，难以考虑为冠心病又不能用其他心脏病来解释，则应想到本病的可能。结合心电图，超声心动图及心导管的发现进行分析可以作出诊断。如有阳性家族史（猝死，心脏增大等）更有助于诊断。

本病通过超声心动图，心血管造影及心肌活检方法可与高血压性心脏病，冠心病，先天性心脏病，主动脉瓣狭窄等相鉴别。

【治疗和预后】 本病的预后因人而异，可从无症状到心力衰竭，猝死等不同结果。一般成人病例 10 年生存率为 80%，小儿病例为 50%。成人死亡原因最多见为猝死，而小儿则多为心力衰竭，其次为猝死。猝死在有阳性家族史的青少年中尤其多发。猝死原因多为室性心律失常特别是心室颤动等。近年发现有些肥厚型心肌病病人随年龄增长，呈现扩张型心肌病的症状与体征，甚至病理组织学检查亦不易区别两者。治疗原则应在已有基础上加用扩张型心肌病伴有心力衰竭时的治疗措施。

本病的治疗原则为弛缓肥厚的心肌，防止心动过速及维持正常窦性心律，减轻左室流出道狭窄和抗室性心律失常。常用普萘洛尔，硝苯吡啶，维拉帕米，地尔硫草以及普罗帕酮和洋地黄等合理配合治疗，如普萘洛尔（propranolol）最初每日 30mg，逐渐增加直至每日 300mg 或更多，如病人症状减轻可长期投与。对于室上性心律失常使用维拉帕米（verapamil）效果较好。但对梗阻型且有肺楔嵌压较高，既往有左心衰竭病史，病态窦房结综合征，房室传导阻滞的病人则宜慎用。重症梗阻型病人可以试用切开或切除肥

厚的室间隔心肌，但实际上必须手术治疗的病人极少。对病人进行生活指导，提醒病人避免剧烈运动、持重或屏气等，可减少猝死的发生。本病进展缓慢，应长期追踪观察病程的经过，并对其直系亲属进行超声心动图检查，以期发现家族中的其他病人。

限制型心肌病

限制型心肌病 (restrictive cardiomyopathy) 主要特征是心室的舒张充盈受阻。代表性疾病是心内膜心肌纤维化 (endomyocardial fibrosis; EMF)。即心内膜及心内膜下有数毫米的纤维性增厚，心室内膜硬化，扩张明显受限。本病与成纤维性壁性心内膜炎伴有嗜酸细胞增多症 (Löffler 心内膜炎) 有关。见于热带和温带地区，我国仅有散发病例。以发热、全身倦怠为初始症状，白细胞增多特别是嗜酸细胞的增多较为明显。以后逐渐出现心悸、呼吸困难、浮肿、肝增大、颈静脉怒张、腹水等心力衰竭症状。其表现酷似缩窄性心包炎，有人称之为缩窄性心内膜炎。

心电图呈窦性心动过速，心房肥大，T 波低平或倒置。心导管检查示舒张期心室压力曲线呈现早期下陷，晚期高原波型，与缩窄性心包炎的表现相类似。左室造影可见心内膜肥厚及心室腔缩小，心尖部钝角化。心内膜活检可见心内膜增厚和心内膜下心肌纤维化。本病需与缩窄性心包炎鉴别。本病心室腔狭小，变形和嗜酸细胞的增多，心包无钙化而内膜可有钙化等有助于诊断。

本病预后较差，只能对症治疗。心力衰竭对常规治疗反应不佳，往往成为难治性心力衰竭。皮质类固醇治疗也常无效。栓塞并发症较多，可考虑投用抗凝药物。近年原用手术剥离增厚的心内膜，收到良好效果。

此外，近年发现一种心肌病，以顽固性室性心动过速、右心室扩大为基本表现的心律失常性右室发育不良症 (arrhythmogenic right ventricular dysplasia, ARVD)，在尸检中可见右心室心肌明显地被脂肪组织置换，其病因尚不清；但可以通过手术方法将心律失常的起源部切除达到治疗的目的，因而正在引起人们的关注。

第二节 特异性心肌疾病

原因明确或是全身性疾病的一部分的心肌疾病通常称为特异性 (specific) 或继发性 (secondary) 心肌疾病。可分类如下：

一、**感染性疾病所致** 病毒性、立克次体性、细菌性、真菌性及原虫性 (Chagas 病) 等心肌炎。

二、**代谢性和内分泌性疾病所致** 内分泌性疾病如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减退、嗜铬细胞瘤等所致的心肌病。代谢性疾病如家族性累积性疾病或浸润性疾病中的血色病、糖原累积病、粘多糖蓄积病、糖脂质变性 (Fabry 病) 等；缺钾、缺镁、贫血、脚气病等；以及淀粉样变性等所致的心肌病。

三、**全身性疾病所致** 结缔组织异常，如系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、类风湿关节炎、硬皮病、皮炎、结节病等；血液病如白血病等所致的心肌病。

四、**家族性遗传性疾病所致** 肌萎缩如假性肥大型肌萎缩，营养失调肌紧张性病变；神经肌肉病变如遗传性共济失调等所致的心肌病。

五、**过敏反应或中毒所致** 磺胺类、锑、钴、吐根素、酒精、异丙基肾上腺素、阿

霉素、维生素 D、放射线照射等所致的心肌病。

其他还有围产期心脏病、缺血性心肌病、心脏肿瘤等。多数特异性心肌疾病有心室扩张和因心肌病变所产生的各种心律失常或传导障碍,其临床表现类似扩张型心肌病。但淀粉样变性心肌病可类似限制型心肌病,而糖原累积病类似肥厚型心肌病。

心 肌 炎

心肌炎 (myocarditis) 指心肌本身的炎性病变,在尸检中出现率约为 5%。近年来风湿热或白喉等所致心肌炎逐渐减少。原因不明即所谓特发性心肌炎,其病因现在多认为是病毒感染所致。如 Fiedler 心肌炎现在认为是 Cocksackie B 族病毒所引起的暴发型心肌炎。

【病因】 感染性心肌疾病中最主要的是病毒性心肌炎 (Cocksackie A, B, ECHO, 脊髓灰质炎, 流感和疱疹病毒等), 其他还有细菌性 (白喉等), 真菌和原虫等。另外, 药物、毒物反应或中毒, 放射线照射和某些全身性疾病在心肌的反应, 如皮炎, 结节病等也可以导致心肌炎症性病变。

病因作用于心肌的方式有病毒和细菌等直接侵犯心肌, 以及对心肌内小血管的损伤, 由免疫机制产生的心肌损伤和毒素对心肌的损害等。

【病理】 急性病毒性心肌炎的组织学特征为心肌细胞的融解, 间质水肿, 单核细胞浸润等。心肌活检可在急性期确认其特有的心肌病变和细胞浸润。

【临床表现和诊断】 病毒性心肌炎病人常先有发热, 全身倦怠感即所谓“感冒”样症状或恶心、呕吐等消化道症状, 然后出现心悸、胸痛、呼吸困难、浮肿甚至 Adams-Stokes 综合征。体检可见与发热程度不平行的心动过速, 各种心律失常, 可听到第三心音或杂音。或有颈静脉怒张、肺部罗音、肝肿大等心力衰竭体征。重症可出现心源性休克。心电图可见 ST-T 改变, R 波减低, 病理性 Q 波和各种心律失常, 特别是房室传导阻滞, 室性过早搏动等。如合并有心包炎常有 ST 段上升, 需与心肌梗塞鉴别。胸部 X 线检查可见心影扩大或正常。血清学检查 CPK、GOT、LDH 增高, 血沉加快, 白细胞增多, C 反应蛋白增加等有助于诊断。血清病毒中和抗体, 补体结合反应需反复测定。发病后 3 周间两次血清的抗体滴度有四倍增高为病毒感染的阳性指标。反复进行心内膜心肌活检或有助于本病的诊断和预后判断。心肌放射性核素显像法似更有助于判断心肌炎性反应和损伤。

【治疗和预后】 急性心肌炎病人应安静卧床及补充营养。治疗主要是针对心力衰竭, 使用利尿剂, 血管扩张剂。完全性房室传导阻滞时, 可考虑使用临时体外起搏器。对于糖皮质激素类目前不主张早期投用, 但对难治性心力衰竭、有房室传导阻滞、重症病人或考虑有自体免疫因子在内的情况下则可试用。洋地黄类因易于中毒需慎重使用。急性心肌炎的预后多良好, 多数可以完全治愈。在患病时处于过劳或睡眠不足等状态时, 可能在短时间内病情急剧恶化甚至死亡。少数未能完全恢复而转为慢性的病人, 心脏增大, 心电图异常, 心功能低下, 此时常难以与扩张型心肌病相鉴别。

酒精性心脏病

长期且每日大量饮酒者可以呈现酷似扩张型心肌病的表现, 称为酒精性心脏病 (al-

coholic heart disease)。近年认为，酒精本身即可引起心肌病变。其组织学特征为心肌细胞及间质水肿和纤维化，线粒体变性等。临床表现与扩张型心肌病相同。心电图上左室肥大较多见，可有心房颤动或频发过早搏动。X线示心影扩大，心胸比大于55%。本病常因戒酒而好转，再饮时又加重。超声心动图或左室造影示心室腔扩大，射血分数降低。如能排除其他心脏病，且有每日大量饮酒（纯酒精量约125ml/d，啤酒约4瓶，白酒150g以上）持续10年以上的历史即应考虑本病。本病一经诊断，即应戒酒和治疗，常可奏效。但不能长期持续戒酒者预后不良。同时应注意合并的肝、脑酒精中毒病。

围产期心脏病

既往无心脏病的女性妊娠末期或产后（通常2~20周）出现呼吸困难、血痰、肝肿大、浮肿等心力衰竭症状，类似扩张型心肌病者称为围产期心脏病（peripartal heart disease）。可有心室扩大，附壁血栓。本病的特点之一是体循环或肺循环栓塞的出现频率较高。本病约为1300~4000分娩例中发生一例。被认为与肺梗塞有关，但也有人认为妊娠分娩使原有隐匿的心肌疾病呈现出临床症状，故也有将之归入原发性心肌病的范畴。本病多发生在30岁左右的经产妇。如能早期诊断及及时治疗一般预后良好。安静、增加营养、给服维生素类药物十分重要。针对心力衰竭，可投用洋地黄和利尿剂。对有栓塞的病例应投用抗凝剂。预防复发应采取避孕或绝育措施。

药物性心脏病

近年，因为长期使用抗癌药物如阿霉素或三环类抗忧郁药物而发生药物性心脏病（drug-induced heart disease）者时有报告，引人注目。其临床表现为心律失常，室内传导阻滞，ST-T改变，慢性心功能不全等类似扩张型心肌病或非梗阻性肥厚型心肌病的症状和体征。为了预防这类心肌疾病的发生，在应用上述药物时应定期体检，用辅酶Q₁₀进行预防。

第三节 克山病（地方性心肌病）

克山病（Keshan disease）亦称地方性心肌病（endemic cardiomyopathy），是首先在中国发现的一种原因不明的心肌病。本病1935年在我国黑龙江省克山县发现，因地命名为克山病。目前急型克山病的发病率已由建国初期的52/10万下降到现在的0.3/10万，而克山县已多年无急型克山病的发生。长期大量的流行病学、病理学、临床治疗和预防以及实验室研究的结果，证明克山病是一种独立的地方性心肌病。

【流行病学】 克山病发生在我国由东北到西南的一条过渡地带，即黑、吉、辽、内蒙、冀、豫、晋、鲁、陕、甘、川、滇、藏、黔、鄂、皖等16个省、自治区的309个县。本病主要发生在自产自给的农村。日本（1957亦称为信州心肌病）和朝鲜北部山区（1954）有过发病的报告。近年原苏联远东地区亦有本病检出的报告。

本病在时间分布上有明显的多发年和多发季节。多发年常受自然因素和社会经济因素所影响。急型多发生在冬季，而亚急型多发生在夏季和秋季。多发年的多发季节，克

区所有心脏病的42%。重病区普查时可检出18%居民心脏受累或诊断为克山病。在东北、西北、华北、西藏等病区还同时存在大骨节病，地方性甲状腺肿和地方性氟病。

克山病在人群分布上的明显特点是，主要发生在自产自给的农业人口中的生育期妇女和断奶后的幼儿。生育期妇女可比同年龄组的男性发病多5倍以上，而乳儿几乎不发病。本病的三分之一有家族发病史，病人集中或几年之内间断地在同一家庭发病，而这些又常是当地生活困难的农业户，或新迁入病区的困难户。在病区生活的纯非农业人口出身的林业、矿业、铁路、驻军等未有发病的报告。

【病理】 克山病的主要病变是心肌实质的变性、坏死和纤维化交织在一起。心脏呈肌原性普遍扩张，心壁通常不增厚。20%的病人可见附壁血栓及肺、脑、肾、末梢血管的栓塞。光镜可见心肌变性和坏死。心肌变性呈弥漫性，坏死呈灶状分布。病变通常以左室及室间隔部为重，右室较轻，心室重于心房，室壁心肌的内、中层重于外层。心肌病灶与冠状动脉分支的分布密切相关，儿童尤为明显。电镜表现主要为线粒体肿胀、增生和嵴及肌原纤维破坏。尚可看到心肌细胞外膜系统和毛细血管内皮的病变。心肌这些病变似与心肌代谢的氧化还原系统障碍有关。

急型克山病重症病例的95%有心内膜下心肌坏死。此时病人出现血清酶活性和白细胞数增高，心电图ST-T改变加剧，而这些改变随心原性休克程度消长。提示在克山病心肌背景上，由于发病后心原性休克致使心内膜下心肌因缺氧而发生大片非特异性心肌损伤。为此，急型克山病发病后，及时纠正心原性休克企望能缩小心内膜下心肌的非特异性坏死面积，以预防其转为慢型至为重要。

【病因】 克山病的病因尚不清楚。目前病因研究可分为生物地球化学病因和生物病因。

生物地球化学病因学说认为，地球化学组成的异常，通过饮水、蔬菜、粮食作用于人体。可能是由于硒等某些微量元素和营养物质缺乏或失衡而干扰或破坏了心肌的代谢引起心肌损伤。当病区自产自给的农民出现长时间的偏食（传统膳食的破坏）时，则使生物地球化学致病因子损伤他们，尤其是生育期的妇女和断奶后的儿童而发病。已知克山病几乎全部发生在低硒地带的农民之中，而病人头发和血液中的硒明显地低于非病区居民，口服亚硒酸钠可以预防克山病的发病，所以认为硒与克山病的发生最有关系。但鉴于病区虽然普遍低硒，但发病只占居民的一小部分，且缺硒不能解释克山病的年度和季节多发，所以还应考虑克山病的发生在低硒之外尚需有其他营养因素的参与。

生物病因学说认为克山病是由病毒引起的，尤其是肠道病毒（Coxsackie A 或 B 等）或食物真菌毒素中毒引起，或低硒与某些生物因素协同作用下发病。

【临床表现】 根据心脏功能状态，临床上将克山病分为急型、亚急型、慢型和潜在型。前三者为心功能失代偿型，后者为代偿型。急型表现为急性心功能不全，常合并心原性休克和严重心律失常。亚急型主要发生在儿童，以全身浮肿和充血性心力衰竭为主要表现，可以独立发生或由急型转变而成。慢型主要表现为慢性充血性心力衰竭，可以逐渐发生，也可由急型或亚急型过渡。潜在型心功能良好，没有自觉症状，甚至不能发现异常体征，它可以是克山病的早期，也可能是各型治愈之后，潜在型在病区为数最多。

一、急型克山病 多在冬季发病。可因寒冷、暴饮暴食、精神刺激或分娩等诱发。常以恶心、呕吐、头晕为主诉。重症病人可在几小时内死亡。表现为心原性休克，血压测

不到,1/3的重症病例有严重心律失常,尤以多源和多发性室性过早搏动或第三度房室传导阻滞为最常见。心脏轻度扩大,常有奔马律。急型病人肝肿大和浮肿等体征三个月以上不消退者,提示已由急型转为慢型克山病。

二、亚急型克山病 约85%发生在2~5岁的儿童。夏、秋季在我国西南地区多发,病儿以全身浮肿,精神萎靡,食欲不振,面色灰暗为主诉,1~2周内发病。体检示心脏增大,常有奔马律和淤血性肝肿大。发病后3个月病情未能缓解者,即已转为慢型。

三、慢型克山病 本型可从无明显症状阶段逐渐发病,也可由其他型过渡。本型临床表现主要为慢性充血性心力衰竭,且多为全心衰竭。因为症状较轻,常可从事一般日常劳动。本型常在体格检查或出现肺梗塞等合并症时被发现。心脏向两侧明显扩大,有奔马律及各种严重心律失常,尤以多源或多发性室性过早搏动和心房颤动为多见。常有二尖瓣相对性闭锁不全,淤血性肝肿大,胸腔、腹腔积水。经合理治疗心脏可在短时间内明显缩小,但停止治疗过早还可增大。合并肺梗塞时可出现轻度溶血性黄疸。病区居民离开病区后若干年仍可发展成慢型克山病,如不询问病史,常误诊为扩张型心肌病。近年,西南病区农村发生许多扩张型心肌病,从流行病学分析似应诊断为慢型克山病。推测系当年亚急型多发时期的潜在型儿童病人,30余年后随生活环境的改善和年龄增长,而以慢型克山病出现。虽心肌形态学改变与当时的慢型病人、亚急型病人有明显的差异,但仍有蛛丝马迹可寻。

【实验室和其他检查】

一、心电图检查 潜在型占80%,其他型几乎全部有心电图改变,且常是多种改变同时存在。心电图改变可分为心肌损伤、传导障碍和异位心律3大类。心肌损伤以ST-T改变、低电压、QT间期延长、病理性Q波为主。传导阻滞以完全性右束支传导阻滞为最多见,可占成人克山病不正常心电图之50%左右,而且常是潜在型的唯一心电图改变。急型心电图常多变,但室内传导阻滞一旦出现则不易消失。异位心律以室性过早搏动最常见。各型在用洋地黄治疗的早期常可见到二联律。心房颤动多在40岁以上的成年人或儿童心脏明显扩大者中出现。

二、X线检查 主要表现为心脏普遍扩大,横径下移,心脏呈三角形无力状,称为肌原性扩张。常有心脏局部搏动减弱或消失。肺血管呈静脉性或混合性高压的表现,通常较其他心脏病为轻。心脏增大者可见食管被压迫向后移位,但不同于二尖瓣狭窄的局限压迫。

三、超声心动图检查 慢型、亚急型克山病可见左房、左室、右室腔增大,左右流出道增宽。少数病人尤其是儿童可见室间隔与左室后壁厚度比大于1.3,提示有非对称性室间隔肥厚,更多病人室壁变薄。心室射血分数降低。克山病的超声心动图改变与扩张型心肌病极为相似。

四、其他器械检查 有射血前期和左室射血时间的比值增大,射血前期延长,射血期缩短,心尖搏动图可见a波增高等。

五、实验室检查 急型克山病人血清GOT、CPK及LDH活性增高。慢型病人SGOT/SGPT <1 ,而急型病人 >1 ,说明前者为肝淤血所致,后者以心肌损伤为主。急型病人可有白细胞增多及血沉加快。

【诊断和鉴别诊断】 根据克山病的流行病学特点,即地区、时间、人群发病特点,结合

心脏扩大、心律失常、奔马律等体征和心功能不全程度,以及X线、心电图、超声心动图检查和心血管造影等,可诊断各型克山病以及对克山病与风湿性心脏病、先天性心脏病、冠心病、高血压性心脏病、心包疾病和扩张型心肌病等进行鉴别。如在非病区,病人有心脏扩大和心律失常同时伴有骨节病,或地方性甲状腺肿或地方性氟病,应想到慢型克山病的可能。有时心肌活检可有助于克山病的诊断。

【治疗】

一、**急型** 早期发现病人,早期确诊病人,就地治疗(三早)。用大量维生素C(每次5~10g)静脉推注,2h后重复一次。用5%~10%葡萄糖液(200ml)等静脉滴注补充血容量也有良好疗效。如治疗后6h血压仍不回升,可用多巴胺、酚妥拉明等静脉滴注。通常对急型重症克山病首先用大量维生素C或葡萄糖液静脉推注和使用冬眠药物进行抢救,而不急于纠正低血压和心律失常。经治疗后低血压及心律失常多在4h内缓慢恢复。一旦心脏增大或出现充血性心力衰竭即应按慢型克山病进行治疗。

二、**亚急型及慢型** 应在病区开展家庭病床治疗。治疗主要针对充血性心力衰竭(参照扩张型心脏病治疗)。洋地黄药物应谨慎长期服用,待心脏功能基本恢复正常方可停药。

三、**潜在型** 不需治疗,定期体检,进行生活指导。

【预后】 急型如能早期就地合理抢救,临床治愈率可达85%以上,有20%左右可能转为慢型,死亡多为心源性休克或猝死。

慢型、亚急型病人心脏明显增大且有严重心律失常者预后较差。两型的5年生存率早年为40%左右,但近年由于治疗方法的改进,5年生存率有明显的延长。10年生存率仍较小。半数左右的病人死于难治性心力衰竭,其余为猝死。

【预防】 在病区建立和健全防治机构,培训农村医师,进行长年综合预防,通过病情监测发现早期病人及时予以治疗。

可用口服亚硒酸钠(Na_2SeO_3)片预防本病。通常采用每10天口服一次,按年龄服亚硒酸钠每次:1~5岁为1mg,6~10岁为2mg,11~15岁为3mg,16岁以上为4mg。要坚持长年服药,非发病季节可停药3个月。当前因地制宜改善膳食,恢复当地传统膳食习惯,严防长时期(3个月以上)的偏食尤为重要。治贫致富,提高生产和生活水平,乃是最根本的预防对策。

(千维汉)

第十二章 心包疾病

心包可因细菌、病毒、自身免疫、物理、化学等因素而发生急性炎性反应和渗液以及心包粘连、增厚、缩窄、钙化等慢性病变。临床上主要表现为急性心包炎(acute pericarditis)和慢性缩窄性心包炎(constrictive pericarditis)。

【病因】 心包疾病约占心血管病住院患者的1.5%~6%,它常是某种疾病的部分表现或并发症,可被原发疾病的临床症状所掩盖。病因很多(表3-12-1),其中既往常见的如风湿热、细菌感染和结核已明显减少,而病毒感染、肿瘤有所增多。在我国结核仍为心包炎的常见病因。

表 3-12-1 心包疾病的病因

- | |
|-----------------------------------------------------|
| 1. 感染：细菌（包括结核杆菌）、病毒、霉菌、寄生虫、立克次体 |
| 2. 肿瘤：原发性、继发性 |
| 3. 自身免疫：风湿热及其他胶原组织疾病如系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、类风湿性关节炎等；心脏损伤后 |
| 4. 内分泌、代谢：尿毒症、粘液性水肿 |
| 5. 邻近器官疾病：急性心肌梗塞、胸膜炎 |
| 6. 病因不明：急性非特异性心包炎 |
| 7. 先天性异常：心包缺损、心包囊肿 |
| 8. 其他：外伤、放射治疗、胙苯达嗪等 |

第一节 急性心包炎

【病理解剖】 心包由壁层与脏层组成。正常心包腔内约含 50ml 液体。急性炎性反应时，在壁层与脏层之间产生由纤维蛋白、白细胞及少许内皮细胞组成的渗出物，液体无明显增加时为急性纤维蛋白性心包炎。当渗出物中的水份增多时，称为渗液性心包炎，多为浆液纤维蛋白性，液量 100~500ml，呈黄而清的液体，但可多达 2~3L。渗出液也可有脓性或血性。通常心外膜下心肌有不同程度和范围大小的炎性变化。炎症还可累及纵隔、横膈和胸膜。心包渗液一般在数周至数月内即吸收，但也可发生壁层与脏层粘连、增厚，而逐渐形成慢性心包病变。

【病理生理】 正常时心包腔内压力低于大气压，也低于心房压和心室舒张压。心包容量较心脏容量大 10%~20%，使它能够适应生理性心脏容量的变化，急性纤维蛋白性心包炎和少量渗液均不致影响心包内压力。当渗液迅速积聚和（或）渗液量超过一定的水平时，心包内压力即急骤上升，妨碍心室舒张和充盈，使心搏量降低，动脉收缩压下降。同时，心包内压力增高也影响血液回流到右心，使静脉压升高，这些改变构成了急性心脏压塞的临床表现。

【临床表现】

一、**症状** 急性心包炎常见症状为心前区痛和呼吸困难。

（一）**心前区痛** 多见于急性非特异性心包炎和感染性心包炎，在结核性或肿瘤性心包炎则不明显。它是最初出现的症状，其程度和性质不一，轻者仅为胸闷，重者呈缩窄性或尖锐性痛。疼痛部位在心前区或胸骨后，可放射至颈部、左肩、左臂等，吸气和咳嗽时疼痛加重，有时在变换体位或吞咽时出现或更为明显。心包只在第 5 肋间水平以下的壁层表面对疼痛刺激敏感。所以只在这部分心包和邻近胸膜被累及时才会出现疼痛。

（二）**呼吸困难** 是心包渗液时最突出的症状。在心脏压塞时，可有端坐呼吸、呼吸表浅而快，身躯前倾，伴有紫绀等征象。呼吸困难是由肺淤血、肺或支气管受压而引起。

（三）**其他症状** 发热，与心前区痛同时出现，干咳、嘶哑、吞咽困难、烦躁不安、呃逆等。

二、**纤维蛋白性心包炎体征** 心包摩擦音是心包炎的特异性征象。它是一种抓刮样、粗糙的高频音，较心音为长，但一般较杂音为短，位于心前区，以胸骨左缘第 3、4 肋间最为明显，在前俯坐时较容易听到。典型的心包摩擦音呈三相性，即由心房收缩、心室

收缩和心室舒张早期三个成分组成，但往往是呈心室收缩和心室舒张早期组成的双相性摩擦音，与杂音不同，它不出现在心音之后，而是盖过心音、且较心音为表浅。心包摩擦音一般存在数天~数周，有时只存在数小时。在心包渗液时，如心包两层之间还有些粘连，则仍可听到此音。

三、渗液性心包炎体征 主要包括：①心浊音界向两侧增大，呈绝对浊音；②心尖冲动微弱，位于心浊音界左缘的内侧或不能扪及；③心音低而遥远；④Ewart 征，即背部左肩胛角下呈浊音、语颤增强和支气管呼吸音；⑤Rotch 征，即胸骨右缘第 3~6 肋间出现实音；⑥颈静脉怒张、肝肿大、下肢水肿、腹水等。

四、心脏压塞 最初出现心动过速，颈静脉怒张、静脉压增高等代偿征象以维持心排血量。但超过代偿限度，即发生一系列心脏压塞征象：

(一) 颈静脉怒张 静脉压显著升高。

(二) 血压下降 动脉收缩压下降，舒张压不变，脉压减小，可出现休克征象。

(三) 奇脉 为吸气时动脉收缩压下降 1.3kPa (10mmHg) 或更多，伴有脉搏减弱或消失。正常人吸气时，收缩压也下降，但不超过 1.3kPa。产生机制可能为：正常人吸气时，右心充盈增加，室间隔向后移位，限制了左心室的充盈。同时，由于吸气时胸腔内压降低，血流相对地较多流入肺静脉，也使左心室充盈减少。心脏压塞时，吸气所致右心室充盈增加，使心包内压更为升高、致使左心室充盈进一步减低和心搏量下降。

(四) 大量心包渗液体征 在外伤所致心包积血或急性心肌梗塞发生心室壁破裂时，心脏压塞可急骤出现，此时，可根据血压突然下降或休克、颈静脉显著怒张、心音低弱、遥远等，称为 Beck 三联征而作出心脏压塞的诊断。

【实验室检查】

一、化验检查 感染性者常有白细胞计数增加及血沉增快等炎性反应。

二、X 线检查 可提示心包渗液的存在，一般渗液量要大于 250ml 时，方可能见到心脏阴影普遍性向两侧增大，心脏搏动减弱或不见。

三、心电图 改变主要由心外膜下心肌受累而引起：①常规 12 个导联中（除 aVR 外）；皆出现 ST 段抬高，呈弓背向下（图 3-12-1）；②一至数日后，ST 段回到基线，出现 T 波平坦以至倒置（一般不超过 0.4mV）；③T 波改变持续数周至数月，然后逐渐恢复正常，有时仍留轻度异常变化；④心包渗液时可有 QRS 波群低电压；⑤心脏压塞或大量渗液时可见电交替；⑥无病理性 Q 波。

四、超声心动图 对检查心包渗液为一简而易行的可靠方法，M 型图中在心前壁之前和心后壁之后均见有液性暗区。二维超声心动图中，取左心长轴观及其心尖四腔观可很容易见有液性暗区，它较 M 型更能估计心包渗液量及其分布范围。超声心动图还有助于观察心包积液量的演变。

五、心包穿刺 可以：①证实心包积液的存在，检查其外观和进行有关的实验室检查，如细菌培养、寻找肿瘤细胞、渗液的细胞分类等；解除心脏压塞症状；②心包腔内注入抗生素、化疗药物。心包穿刺主要指征是心脏压塞和未能明确病因的渗液性心包炎。

六、心包活检 主要指征为病因不明而持续时间较长的心包积液。可以通过心包组织学、细菌学等检查以明确病因。

【主要病因类型】

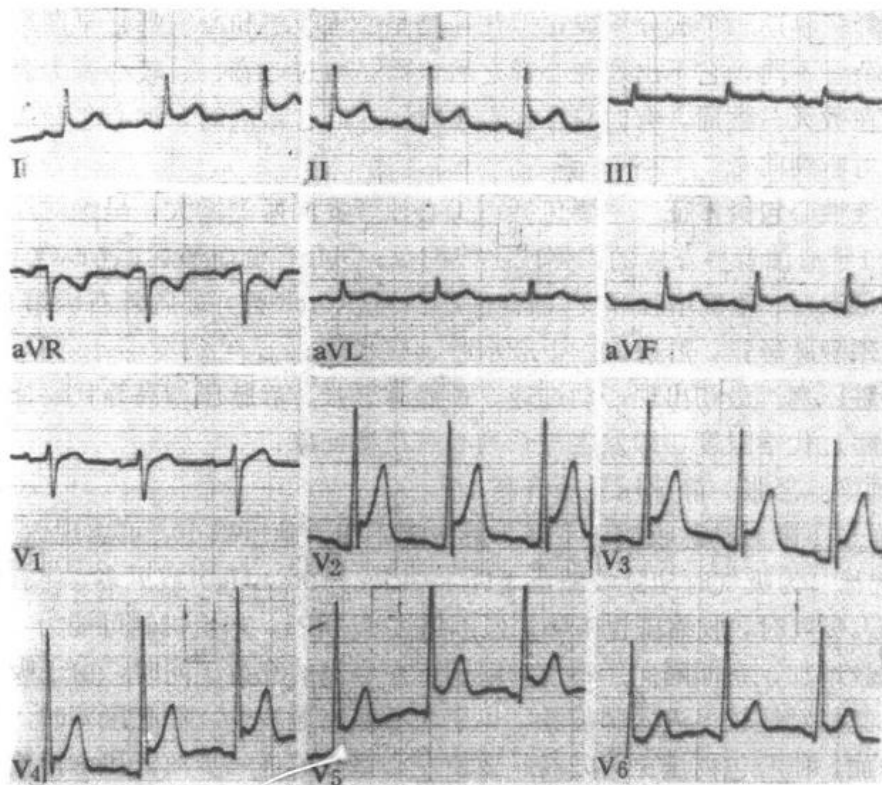


图 3-12-1 急性心包炎的心电图改变
图示除 aVR 外，各导联 ST 段抬高，弓背向下

一、急性非特异性心包炎 病因不明，病毒感染和感染后发生的过敏反应，可能是主要病因。起病多急骤，表现为心前区痛，呈较剧烈的刀割样痛，有发热、呼吸困难等。心包摩擦音是最重要的体征。心包渗液一般为小量或中等量，为浆液纤维蛋白性，很少产生心脏压塞、如心包下心肌广泛受累，可称之为急性心包心肌炎。本病能自行痊愈，但可以多为反复发作，皮质类固醇能有效地控制症状。

二、结核性心包炎 通常是由纵隔淋巴结结核、肺或胸膜结核直接蔓延而来。临床表现包括结核的全身反应，如发热、软弱、疲乏等，和心包渗液体征，而心前区痛和心包摩擦音较为少见。心包渗液为中等或大量，呈浆液纤维蛋白性或血性。早期诊断和抗痨治疗对于防止转变为缩窄性心包炎甚为重要。

三、肿瘤性心包炎 心包的原发性肿瘤主要为间皮瘤，较少见。转移性肿瘤较多，主要来自支气管和乳房的癌肿，淋巴瘤和白血病也可侵犯心包。临床表现为心包摩擦音、心包渗液体征。渗液抽出后又迅速产生，呈血性引起心脏压塞等。心包渗液中寻找肿瘤细胞，可以确诊，预后极差。

四、化脓性心包炎 主要致病菌为葡萄球菌和革兰阴性杆菌、肺炎球菌等。原发感染以肺炎、脓胸、纵隔炎、败血症为多见，心包渗液为浆液纤维蛋白性，然后转为脓性。临床征象有高热、毒血症，可有心脏压塞。心包穿刺是诊断本病的主要措施，应用有效抗生素和作心包切开引流术能使预后大为改善。

五、心脏损伤后综合征 可发生心脏直视或非直视手术后，急性心肌梗塞后 (Dressler 综合征)，心脏创伤后，症状一般在心脏损伤后二周或数月出现，常反复发作，每次发作为 1~4 周。临床表现为发热，有急性心包炎、胸膜炎、肺部炎症的征象，伴有

肌肉痛，关节痛，血白细胞增加，血沉加快等，心包炎为纤维蛋白性渗液。本病有自限性，一般只需休息和对症治疗，皮质类固醇对消除症状甚为有效。本综合征发病机制不清楚，可能为心脏损伤后引起自身免疫的过程。

【诊断和鉴别诊断】 一般根据临床表现、X线检查、心电图、超声心动图检查，作出伴或不伴有渗液的急性心包炎诊断并不困难，但往往不能明确其病因，此时需结合各急性心包炎病因类型的特征，以及心包穿刺、心包活检等进行诊断。新近，在局部麻醉下作剑突下心包切开术检查心包组织和积液对大量心包积液的病因诊断被证明十分有用。

【预后】 急性心包炎的预后取决于病因，大多数心包炎可以痊愈，结核性心包炎病程较长，而急性非特异性心包炎则容易复发，部分病人演变为慢性缩窄性心包炎。

【治疗】 急性心包炎的治疗分为：①病因治疗；②对症治疗，如用镇痛药；③心包穿刺以解除心脏压塞症状和减轻大量渗液引起的压迫症状；④心包切开引流，并用抗生素以治疗化脓性心包炎；⑤心包切除术，主要指征为急性非特异性心包炎有反复发作，以致长期病残。

第二节 缩窄性心包炎

缩窄性心包炎，指心脏为增厚、僵硬、纤维化的心包所捆绕，致使心脏舒张期充盈受限而产生的血液循环障碍。

【病因】 目前结核病仍是缩窄性心包炎的主要病因。非特异性心包炎，需要血液透析治疗的尿毒症、化脓性心包炎、肿瘤性心包炎、放射治疗（胸部照射总剂量超过40Gy时）、外伤、胶原组织疾病均可引起心包缩窄，但往往也有病因不明者。

【病理解剖】 心包炎急性期过后，渗液逐渐吸收，纤维性瘢痕组织形成，心包广泛粘连、增厚、壁层与脏层融合在一起。钙的沉着使心包更为增厚和僵硬，因而可加重缩窄作用。有时，缩窄由脏层心包造成，心包腔内仍可有渗液，称为渗液缩窄性心包炎。心脏活动受到限制，心肌可以萎缩，心包组织学改变为非特异性，如见有巨细胞和干酪化病变，则提示有结核性心包炎。

【病理生理】 整个心脏和大血管出口处均受到压迫，心房和心室舒张期充盈受阻，致使这些部位的舒张压以及肺毛细血管压升高且相等。心室充盈几乎发生在舒张早期，但充盈很快就因心包缩窄而受阻。此种充盈异常可在心室压力曲线中反映出来，表现为早期下陷后期高原波形。

此外，呼吸所致的胸腔内压力变化不传至心包和心腔。因此，吸气时静脉和左心房压力不下降，回流到右心房的血流量不增多。某些患者中，吸气时静脉压反可增高，临床上出现Kussmaul征。

【临床表现】 起病隐匿，常于急性心包炎后数月至数年发生心包缩窄。有不同程度的呼吸困难、腹部膨胀、乏力、肝区疼痛。体征有肝肿大、颈静脉怒张、腹水及下肢水肿，有Kussmaul征，即吸气时颈静脉更为扩张。心脏体征包括心尖冲动不易触及，心浊音界正常、心音减低。可以听到心包叩击音。此为一种额外心音，发生在第二心音（A₂）后0.09~0.12s，呈拍击性质，为舒张期充盈突然受阻所致，心律一般为窦性心律，晚期病人可出现心房颤动、动脉压减低、脉压变小，奇脉不明显。

【实验室检查】 X线检查示心影大小正常，心影可呈三角形，左右心缘变直，上腔静

脉常扩张，有时可见心包钙化，心电图中有 QRS 波群低电压，T 波低平或倒置。超声心动图中虽然可见心包增厚，但并不可靠，有时可见心室容量变小，室间隔矛盾运动，左室壁活动减弱等。

右心导管检查示右心房、右心室、肺毛细血管楔嵌压升高，水平相等；右心房压力曲线示 M 或 W 波形，由增高的 a、V 波和加深的 Y 波和正常 X 波形成；右心室收缩压轻度升高，并呈下陷-高原波形。

【诊断】 典型缩窄性心包炎根据临床表现及实验室检查，诊断不困难，需与肝硬化和充血性心力衰竭鉴别。限制型心肌病的临床表现和血流动力学改变与本病很相似，难以区别。必要时，需作心内膜心肌活检或探查性胸腔切开术来进行鉴别。近年，有报道介绍应用多普勒超声技术可有助于鉴别，尤其是以经食管超声心动图方法根据较大的肺静脉收缩期/舒张期流速和较大肺静脉流速的呼吸变化诊断心包缩窄。

【治疗】 有效的治疗为早期施行心包切除术，以避免发展到心原性恶病质、严重肝功能不全、心肌萎缩，术后约 75% 病人可获得持久血流动力学和临床症状改善的程度，疑有结核病患者，术前应给予抗结核药物治疗 4 周，并在术后继续用药 1 年。

(龚兰生)

第十三章 梅毒性心血管病

梅毒性心血管病 (syphilitic cardiovascular diseases) 是指第 3 期梅毒累及心血管系统，尤其是升主动脉而发生血管中层炎性和纤维瘢痕病变，引起主动脉炎、主动脉瓣关闭不全、主动脉动脉瘤和冠状动脉口狭窄。本病病变进展很慢，常在初次梅毒感染后 10~25 年发病，患者年龄多在 35~50 岁之间，男女之比为 5:1。

梅毒在我国曾一度被基本消灭，但近年来梅毒与其他几种性传播疾病一样又有增多趋势。可预计目前罕见的梅毒性心血管病在今后 10~20 年内会有所增多。

【病理】 主动脉中层病变是第 2 期梅毒时螺旋体直接感染的结果。升主动脉可能因富有淋巴管而容易受累。中层的肌肉纤维和弹力纤维发生坏死和破坏，继以瘢痕形成。主动脉外膜的滋养血管有闭塞性动脉炎，因而加重中层的破坏。主动脉壁逐渐变薄并有钙沉着，导致动脉瘤形成。血管内膜常呈树皮样皱起，由闪光珍珠色斑块覆盖。升主动脉炎可扩张到主动脉根部，使主动脉环扩张，主动脉瓣瓣叶交界分开而产生主动脉瓣关闭不全。偶可发生升主动脉夹层。当病变累及瓣叶附着处时，主动脉瓣关闭不全可进一步加重。主动脉炎和瘢痕形成，还可使冠状动脉口狭窄，甚至阻塞。心肌很少受累，可以发生树胶样肿，位于希斯束或束支部位，或呈弥散性树胶样肿。

【临床表现】 根据病变所在部位，临床上可分为以下五种类型。

一、**单纯性主动脉炎** 不引起任何症状。体检可有主动脉瓣区第二音亢进，伴有轻微 (1~2 级) 喷射性收缩期杂音，但这两征象并无特异性，在动脉硬化和高血压患者也常可听到。

X 线检查可见升主动脉增宽、膨出，有时可见条状钙化阴影。

二、**主动脉瓣关闭不全** 早期无明显症状，严重者常有心悸、气急、可有心绞痛发

作，这是由于舒张压降低而影响冠状动脉血流，以及左心室肥厚、心肌耗氧量增加等因素所致。晚期出现心力衰竭症状。

常见的早期体征为主动脉瓣区第二心音亢进，呈金属性质（病变严重时可减弱或消失）。主动脉瓣返流的体征有以下特点：①由于主动脉根部扩张，舒张期吹风样杂音是在胸骨右缘第二肋间最为显著，而风湿性主动脉瓣关闭不全的杂音，则常在胸骨左缘第3肋间最为明显；②杂音有时很响亮（5~6级），呈高音调音乐性，伴有舒张期震颤；③因主动脉瓣环钙化，主动脉根部扩张和瓣叶底部僵硬，常有响亮的收缩期喷射性杂音，并伴有震颤和主动脉收缩早期喷射音；④常有 Austin-Flint 杂音；⑤严重主动脉瓣返流引起的左心室肥大、扩大以及周围血管体征均很明显，包括脉压增大、颈动脉搏动、水冲脉、毛细血管搏动、股动脉枪击声、Duroziez 征等。

X 线检查示左心室显著增大、心影呈靴型、肺淤血、升主动脉扩大、钙化。心电图常示左心室肥大、ST 段下降和 T 波倒置。多普勒超声心动图可测及主动脉瓣返流及其严重程度。

三、主动脉动脉瘤 主要发生在升主动脉，其次在主动脉弓及降主动脉，腹主动脉很少受累，动脉瘤常为囊形，也可为梭形，单个或多个，其直径由数厘米到大于 20 厘米，囊形者中常有层状血块，且常有钙化。主动脉瘤并不引起心脏增大。

动脉瘤的症状与体征取决于其位置和大小。升主动脉动脉瘤症状不明显，但可见有或触及心前区凸起的搏动性肿块。逐渐增大的动脉瘤可压迫和侵蚀邻近组织，如胸骨、胸壁而引起局部疼痛或隆起，位于主动脉弓及降主动脉的动脉瘤可引起气管牵引感、喉喘音、吞咽困难、声音嘶哑（左喉返神经受压）、咳嗽（左支气管主干受压）等症状。动脉瘤可以破裂到胸腔、心包腔内、肺动脉及其他部位而致死。

胸部 X 线检查和二维超声心动图可显示扩大的动脉瘤及瘤壁的钙化。后者在超声显像中呈现回声致密的反射带与主动脉壁相连，并可向腔内突出。有时尚可显示瘤体内的附壁血栓。主动脉 X 线造影可证实动脉瘤及附壁血栓的存在。

四、冠状动脉口狭窄 常与主动脉瓣关闭不全同时存在，多数患者可因心肌缺血而发生心绞痛。一般发作较冠状动脉硬化性心脏病者为长，硝酸甘油舌下含用对缓解发作效果较差，且常发生于静息时及夜间。

五、心肌梅毒性树胶样肿 较少见，局限性树胶样肿常无任何症状，心电图可有束支传导阻滞或不同程度的房室传导阻滞，弥漫性心肌树胶样肿可引起心脏增大和进行性心力衰竭。

【诊断】 根据有上述的临床征象和梅毒史尤其是未经正规治疗者，应考虑有梅毒性心血管病。梅毒的血清学诊断方法很重要，呈阳性反应时有助于诊断。过去常用的有 Wasserman 补体结合试验和 Kahn 沉淀反应，现已淘汰，目前在各国广泛应用的方法有五种：

一、非螺旋体血清试验（3种） 性病研究实验室试验（VDRL）不加热血清反应素试验（USR）和快速血浆反应素环状卡片试验（RPR）。它们在包括梅毒性心血管病在内的晚期梅毒的阳性率为 70%~80%，但操作简便，费用较低。

二、螺旋体血清试验（2种） 荧光螺旋体抗体吸收试验（FTA-ABS）和梅毒螺旋体凝集试验（TPHA），其在晚期梅毒的阳性率为 95%~98%，敏感性和特异性均高，但

操作复杂，费用较高，主要用于证实诊断。

约10%~15%患者可同时有神经梅毒，临床上应注意脊髓痨和麻痹性痴呆的征象，必要时作脑脊髓液检查（包括细胞计数、蛋白定量、VDRL试验等）。

【治疗】 治疗的目的是减轻梅毒性心血管病的症状和使部分梅毒血清反应转为阴性。虽然单纯性主动脉炎经驱梅治疗后炎性病变可以不再进展，但对已经产生的组织损害和瘢痕组织则难以防止其进一步加重。

治疗主要是用青霉素，其他抗生素疗效较差。水剂普鲁卡因青霉素60万U，每日肌注1次共20天，对青霉素过敏者，可用四环素，每日口服4次，每次500mg，连服30天。治疗后，仅在少数患者中血清测验滴定度可降低或转阴，但大多仍保持阳性。

严重主动脉瓣关闭不全，主动脉动脉瘤和冠状动脉口狭窄，预后不佳。症状出现1~3年内即死亡。可以分别考虑作主动脉瓣置换术、动脉瘤切除术或动脉瘤缝叠术、冠状动脉口动脉内膜切除术或旁路手术等。

驱梅治疗有时可以引起治疗矛盾现象，即迅速发生收缩性瘢痕组织，可引起冠状动脉闭塞，主动脉瓣返流加重等严重后果。此外，治疗过程中也须注意发生赫氏反应，即在数小时内，由于梅毒螺旋体的大量死亡，产生内毒素，引起寒战、发热、头痛等症状以及冠状动脉闭塞或动脉瘤破裂。

（龚兰生）

第十四章 周围血管病

第一节 多发性大动脉炎

多发性大动脉炎是累及主动脉及其主要分支的慢性、非特异性闭塞性炎症。又称主动脉炎综合征、主动脉弓综合征、无脉症、Takayasu病等。

【病因】 尚不明确。目前多数认为本病可能是与链球菌、结核菌、病毒等感染有关的自身免疫性疾病。有的患者曾检出抗主动脉抗体，但其病原作用不肯定。在亚洲和非洲发病率较高。多见于年青女性。女与男之比约8:1。

【病理】 病理变化主要是慢性、进行性、闭塞性炎症。基本病变为弥漫性纤维组织增生伴有圆形细胞浸润，而以增生性病变为主。常累及动脉全层，内膜和外膜显著增厚，中层弹力纤维变性和纤维化，管腔有不同程度的狭窄，常合并有血栓形成。动脉壁中层破坏严重者可形成局限性动脉瘤和狭窄后扩张。病变主要累及主动脉及其大、中分支，分支开口处常最严重。好发部位依次为锁骨下动脉（90%）；颈动脉（45%）；椎动脉（25%）和肾动脉（20%）。常为多发性，约84%患者病变侵犯2支以上动脉。

【临床表现】 可分两个阶段：初始的活动期和后期血管闭塞期。

一、**活动期** 约3/4的患者于青少年时发病。起病大多缓慢，有全身症状如发热、全身不适、食欲不振、体重下降、夜间盗汗、关节痛和疲乏等。病变动脉处可有局限性疼痛和压痛。活动期症状可自行隐退，经过长短不等的隐匿期后出现大动脉及分支闭塞的症状和体征。

二、血管闭塞期 狭窄病变血管处可有血管杂音和震颤，远端的动脉搏动减弱或消失，血压降低或测不出。临床上根据血管受累部位可分为三型：

(一) 头臂动脉型(主动脉弓综合征) 病变主要位于主动脉弓和头臂血管。颈动脉和椎动脉狭窄堵塞时，可有不同程度的脑缺血，表现为头昏、头痛、眩晕、视觉障碍等，严重者可有晕厥。颈动脉搏动减弱或消失，可听得血管杂音，少数伴有震颤。眼底视网膜贫血。当锁骨下动脉受累时，可出现患肢无力、麻木和冷感，活动后间歇性肢体疼痛。患侧桡动脉搏动减弱或消失，血压降低或测不出，是为无脉症。

(二) 主-肾动脉型 病变主要累及胸腹主动脉及其分支，特别是肾动脉。由于下肢缺血，可出现乏力、麻木、冷感和间歇性跛行等症状。下肢的脉搏减弱或消失，血压降低，上肢的血压可升高。有的患者还可有肠缺血性绞痛、肠功能紊乱等。合并肾动脉狭窄者，高血压是主要表现。体检于腹部和肾区可听得血管杂音。

(三) 广泛(混合)型 具有上述两型的特征，病变呈多发性，多数病情较重。其中肾动脉受累较常见，故常有明显高血压。其他症状和体征则视受累血管而异。

上述三型均可合并肺动脉受累，晚期可出现肺动脉高压。此外冠状动脉开口处和近端亦可累及，可发生心绞痛，甚或心肌梗塞。

【实验室检查】 病变活动期可有血沉增快，轻度白细胞增多和轻度贫血。当全身症状缓解后，亦随之恢复正常。半数以上患者可有 IgG 或 IgM 升高。其他血清学异常，如 C 反应蛋白和 ASO 升高；类风湿因子和抗核抗体阳性等均无特异性。

受累血管的检查可用无创性多普勒技术、数字减影法或插管法 X 线血管造影术作定位诊断；判断狭窄程度和了解侧支循环的情况等。特别是血管造影术可发现不规则内膜、管腔狭窄甚或完全闭塞、狭窄后扩张、囊状血管瘤等。

对脏器缺血或功能性改变，可采取相应的检查。如脑血流图有助于观察颈动脉狭窄所致的脑血流量减少；放射性核素肾图和分泌性肾盂造影可显示患侧肾缺血、缩小、肾盂显影浅淡、延迟、肾功能减退等。合并有高血压者心电图和 X 线检查可有左室肥大征。冠状动脉受累时，心电图可显示心肌缺血甚或心肌梗塞图形。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断 根据以下特点：①40 岁以下，特别是女性，出现典型症状和体征一个月以上；②肢体或脑部缺血症状伴颈动脉或患肢动脉搏动减弱或消失，血压降低或测不出；③持续性高血压伴腹背部血管杂音。

二、鉴别诊断 应与其他慢性闭塞性动脉疾病相鉴别。如：①闭塞性动脉粥样硬化。常于 50 岁以后发病，有动脉粥样硬化的其他临床表现和危险因素等。②肾动脉纤维肌性发育不良。亦见于年轻女性，但无多发性大动脉炎的表现，肾动脉病变位于远端 2/3 处伴分支狭窄，可与大动脉炎的开口、近端处病变相区别。③血栓闭塞性脉管炎(Buerger 病)。主要累及中、小动脉，好发于下肢。见于年轻男性，有吸烟史。④先天性主动脉缩窄。多见于男性，主动脉呈孤立性节段性缩窄，多位于主动脉弓及其上下，很少累及头臂干、颈动脉、锁骨下动脉和肾动脉等主要分支，血管杂音部位较高，位于心前区和背部，腹部听不到。

【治疗】

一、活动期 糖皮质激素有助于缓解症状和停止病情进展。全身症状如发热、不适、

乏力等可迅速缓解。反映病情活动的指标——血沉亦可恢复正常。常用剂量：泼尼松 20~30mg/d 或地塞米松 0.75~1.5mg, 3~4 次/d。全身症状缓解, 血沉正常后渐减量至停药。当全身症状持续或病情有明显进展时可加用免疫抑制剂环磷酰胺, 有助于改善症状, 并可减少糖皮质激素的剂量。环磷酰胺用量一般为 2mg/kg·d, 外周血白细胞不能低于 3000/ μ l。

二、血管闭塞期 可应用扩血管剂如妥拉苏林 25~50mg, 3 次/d; 抗凝剂或血小板聚集抑制剂如阿司匹林等, 但疗效尚不肯定。合并有高血压时应积极治疗。如血管狭窄严重, 可应用外科手术或经皮腔内血管成形术治疗。

【预后】 一般进展缓慢, 多数患者预后较好。预后视有无严重并发症和症状能否稳定而定。5 年存活率约 50%~95%。我国阜外医院 480 例大动脉炎, 病死率 11.5%, 主要死因是脑出血。5 年生存率为 93.1%, 10 年生存率为 90.1%。

第二节 闭塞性周围动脉粥样硬化

闭塞性周围动脉粥样硬化系指周围的大、中动脉由于阻塞性粥样硬化病变而致肢体血供受阻, 表现为肢体缺血症状。动脉粥样硬化是闭塞性周围动脉疾病中最常见的病因。

【病因和发病机制】 动脉粥样硬化是一种全身性疾病, 其病因和发病机制尚未完全阐明 (参见第八章第一节动脉粥样硬化)。周围动脉闭塞性粥样硬化好发于 50~70 岁男性, 主要累及下肢的大、中动脉, 上肢较少见。常与其他动脉的粥样硬化同时存在。

【病理和病理生理】 动脉粥样硬化病变的发展使动脉管腔逐渐狭窄而致闭塞, 也可因斑块内出血或其表面血栓形成而突然堵塞。此外, 又可导致动脉壁的瘤样扩张。被其供血肢体的缺血程度取决于阻塞的部位、数目、阻塞发展的速度和侧支循环的供血能力。如动脉主干的狭窄进展缓慢, 侧支循环虽不能完全代偿主干的血流, 一般能维持肢体的功能需要。如阻塞性病变进行性加重致侧支循环不能满足肢体血供时, 即出现肢体缺血症状。当狭窄动脉节段有血栓形成; 或近端溃疡性粥样斑块内容物脱落致远端动脉栓塞使管腔完全闭塞时, 可引起有关供血部位的急性缺血和症状的突然恶化。

【临床表现】

一、症状 起病可很缓慢, 历时数年而无症状。最初出现的典型症状是间歇性跛行 (intermittent claudication)。后者系指在持续活动后出现下肢肌肉的疼痛、痉挛或无力, 短时休息可缓解, 表现为典型的“行走-疼痛-休息-缓解”的重复规律, 每次能行走的距离亦大致相等。重度缺血时, 行走的距离很短, 且在活动时有足趾或前足的麻木、发凉感。疼痛的部位有助于判断动脉阻塞的水平: 小腿疼痛——浅表股动脉阻塞; 大腿和小腿疼痛——髂股动脉阻塞; 髋部和臀部疼痛——主髂动脉阻塞。男性患者如有阳痿等性功能障碍伴股动脉搏动消失时, 提示下部腹主动脉的全阻塞。

休息时疼痛提示严重的动脉阻塞, 常是肢体行动丧失的先兆。疼痛常发生于夜间, 与平卧位丧失了重力性血流灌注作用有关。患者常于入睡后数小时因重度的烧灼痛而醒, 肢体下垂后可能减轻。至病程晚期, 休息时疼痛可持续, 肢体下垂亦不能缓解, 并可出现缺血性溃疡。以后可发展成坏疽, 伴局部蜂窝织炎、骨髓炎甚至败血症。

二、体征 阻塞远端的动脉搏动减弱或消失。正常人的足背动脉搏动可以消失, 不能作为病变的依据。然而如果股动脉或胫后动脉搏动显著减弱或消失, 特别是两侧肢体

的搏动有差别时，提示有动脉闭塞。有时由于侧支循环供血，局部动脉搏动可接近正常，但当患者行走至出现跛行症状时，动脉搏动常显著减弱或消失。另一重要体征是腹主动脉、髂动脉、股动脉和腘动脉上有杂音。出现收缩期杂音示有动脉狭窄；连续性杂音表明闭塞远端的舒张压很低，侧支血流不足。有时休息时无杂音，运动后才出现杂音。此外还有肢体缺血的体征。患肢常呈苍白或斑驳状，趾端凉。将肢体上抬 60° 角，在 ≤ 60 秒内出现肯定的苍白，提示动脉闭塞。将肢体下垂如肢体转红的时间 > 10 秒，表浅静脉充盈的时间 > 15 秒，亦提示有动脉闭塞，且延长的时间与缺血程度相关。患肢发生组织营养障碍：肌肉萎缩、软组织丧失致骨质突出；皮肤变薄、毛脱落、趾甲增厚、萎缩等是慢性持续性缺血的体征。晚期在足趾和骨质突出部位可见缺血性溃疡。

【实验室检查】

一、多普勒（Doppler）速度计检查 应用血压计袖带和多普勒速度计可测量胫后动脉和足背动脉收缩压，并与肱动脉收缩压进行比较，正常时应等于或高于肱动脉。如踝/肱收缩压指数 < 1 ，示有下肢动脉闭塞； $0.5 \sim 0.9$ 可出现间歇性跛行； < 0.4 则有休息时疼痛。对可疑患者，可作运动前后的检查，休息时踝/肱指数正常者，运动后可明显降低。

二、活动平板或踏车运动试验 可定量计算运动后至出现肢体缺血症状的时间，有助于可疑患者的检查，病情的随访和治疗前后的比较。

三、脉搏容积描记 根据脉搏的幅度和波形，可判定动脉的血流情况。分段描记大腿、小腿、踝和足部的脉搏容积和多普勒速度计测定的收缩压，有助于确定血管闭塞的部位、程度，是否需进一步作血管造影和手术治疗。

四、动脉造影 考虑外科手术或介入性治疗的患者可作主动脉及其分支造影。从肾动脉水平上方直至足部的动脉血管床均可清晰显示。可确定闭塞的确切部位、范围以及侧支循环情况。

【诊断和鉴别诊断】 50岁以上男性，有间歇性跛行伴下肢动脉搏动减弱或消失，多普勒速度计测定踝/肱动脉收缩压指数 < 1 者，即可诊断为本病。如患者有冠心病、脑动脉粥样硬化或糖尿病、高血压、高脂血症、吸烟等危险因素则更支持本病的诊断。

本病应和其他闭塞性周围动脉疾病鉴别，如大动脉炎累及腹主动脉-髂动脉者（见本章第一节）和血栓闭塞性脉管炎（Buerger病）。后者主要见于30岁以下青年男性，重度嗜烟者。主要累及中、小动脉。上肢常同时受累。病程较长，发展较慢。患者多有浅表静脉炎和雷诺（Raynaud）现象的病史，而无糖尿病、高脂血症和高血压的病史。

缺血性溃疡尚应与神经病变性溃疡相区别。前者多发生于外伤后，好发于趾和跟部，疼痛剧烈。后者为自发性，好发于足底，不伴疼痛。静脉淤血性溃疡有时与外伤有关，但亦无疼痛，并有下肢静脉曲张和色素沉着等淤血性改变。

【预后】 本病的预后不仅取决于周围动脉本身的病变，更大的程度与并存的冠心病和脑动脉粥样硬化有关。本病受累肢体的存活时间：无症状或仅有间歇性跛行，无糖尿病的患者，5年的截肢率约5%；有休息时疼痛或缺血性溃疡者截肢率要高出数倍；有糖尿病患者与无糖尿病患者比较，截肢率要高四倍。

【治疗】

一、内科治疗 ①控制动脉粥样硬化的危险因素，如糖尿病、高血压、高脂血症，特

别要强调戒烟,有利于减缓病情的进展。②保护肢体免受机械的、温度的和化学性外伤,并保持皮肤清洁。因外伤可引起需要截肢治疗的后果。③步行锻炼。每日步行20~30min,持续数月,可望增加患者的步行距离。其机制尚不明,可能与促进侧支循环和增强肌群的功能有关。在30min内,出现症状时应随时停止,缓解后再步行。必须强调要充分休息至疼痛完全消失,否则可对肌肉产生缺血性损害。④药物治疗。一般的血管扩张剂均无效,可用能改善血液粘滞度的血管扩张剂——己酮可可碱(pentoxifylline),口服200~400mg,3次/d。约1/3患者可增加步行距离。抗凝剂一般不主张应用。同时有冠心病、缺血性脑血管病,或外科术后、球囊血管成形术后患者,可应用血小板聚集抑制剂阿司匹林,每日300mg。必须注意避免应用使外周血管收缩的药物。

二、血运重建术 有周围动脉闭塞症状的糖尿病患者,以及有休息时疼痛和(或)缺血性溃疡的所有患者均应考虑血运重建术。可用自体大隐静脉作旁路移植手术,亦可用经皮球囊扩张血管成形术。外科手术适用于多发的、长节段性闭塞,血管成形术适用于局限的、短节段性病变。后者的即时再通率很高,但长期效果和术后再狭窄的发生率尚有待观察。血管成形术可适当放宽适应证,如年龄较轻,间歇性跛行影响工作者亦可考虑。术前,必需检查患者有无并存的冠心病或脑动脉粥样硬化,因围手术期和晚期死亡率常与此有关。

第三节 雷诺综合征

雷诺综合征(Raynaud syndrome)属动脉痉挛性疾病,是肢端小动脉痉挛引起手或足部一系列皮肤颜色改变的综合征。可分为原发性和继发性二类。原发性者即雷诺病(Raynaud disease),本病的发生无任何与之相关的全身疾病或可确定的基础病因。继发性者又称雷诺现象(Raynaud phenomenon),即有引起雷诺现象的基础疾病。临床上较常见和重要的是后者,约占本症的2/3。而雷诺病则少见。

【病因】 雷诺病的病因尚不明确,可能与神经内分泌功能紊乱有关,因某些病例每於经期加重。患者常有家族史,亦可能与遗传有关。好发于青年女性,男女比例为1:10。

雷诺现象可见於很多原发的基础疾病,最常见的是结缔组织疾病,特别是硬皮病。系统性红斑狼疮、血管炎、类风湿性关节炎、皮炎等亦可发生。其他原因有:闭塞性动脉粥样硬化,冷球蛋白血症,神经血管受压性疾病如胸廓出口综合征,长期应用震动性工具的职业病如气锤病等。此外,应用某些药物如麦角和 β 阻滞剂等亦可引起。雷诺现象继发于结缔组织疾病的多见于女性;男性则多为中老年患者继发于闭塞性动脉粥样硬化。

【病理生理】 雷诺综合征的病理生理变化可分三期:①痉挛缺血期:指、趾动脉最先发生痉挛,继之毛细血管和小静脉亦痉挛,皮肤苍白。②淤血缺氧期:动脉痉挛先消退,毛细血管内血液郁滞、缺氧,皮肤出现紫绀。③扩张充血期:痉挛全部解除后,出现反应性血管扩张充血,皮肤潮红。然后转为正常肤色。

【临床表现】 典型的雷诺综合征症状是手足皮肤呈现一系列的颜色改变,即三相变化:苍白、紫绀、潮红顺序发生。最重要的是苍白,此时指(趾)端可完全呈白色。有些患者的肤色仅有双相变化,但苍白是必有的。肤色改变的界限很分明,受累区内肤色均匀而非斑片状。皮肤颜色的改变历时约10~30min。局部疼痛常为轻至中度。可伴有指(趾)的麻木和冷感。

雷诺病多有受寒、情绪激动等诱因。临床呈良性经过，罕有发生肢端坏疽，亦不会致死。雷诺现象的病人尚有基础疾病的其他临床表现。有些病例可在雷诺现象后数年才出现原发病的症状。肢端有溃疡、坏疽时，强烈提示有动脉闭塞性疾病。

【实验室检查】 雷诺综合征的临床表现可用激发试验来诱发：将指（趾）浸于4℃左右的冷水中一分钟，可引起典型的发作。对患雷诺现象的病人应作有关基础疾病的检查，如抗核抗体检查等。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型的三相皮肤颜色的变化即可作出雷诺综合征的诊断，其中皮肤苍白是必需的诊断条件。本综合征诊断的重点在于鉴别为雷诺病或雷诺现象，因二者的预后和治疗均不相同。

【治疗】 雷诺病患者应避免寒冷和精神刺激。戒烟非常重要，因吸烟可使皮肤血流减少。症状较重者可应用药物治疗，如钙拮抗剂硝苯地平10~20mg口服，3次/d。亦可应用 α -受体阻滞剂哌唑嗪1~3mg，3次/d。极罕见的情况下，重症病例可考虑作交感神经切除术。对患雷诺现象的病人则重点在于原发基础疾病的治疗。

【预后】 雷诺病预后良好。雷诺现象患者的预后取决于基础疾病的情况。

第四节 血栓性静脉炎

血栓性静脉炎（thrombophlebitis）包括深部静脉血栓形成（deep venous thrombosis）和血栓性浅静脉炎（superficial thrombophlebitis）。深部静脉血栓形成是一种严重疾病，可由于并发肺栓塞而引起死亡；或由于慢性静脉高压而使肢体残废。病变多半累及下肢深静脉。血栓性浅静脉炎是浅表静脉局限性、迁徙性的炎症，可有继发性血栓形成，病变很少向深部静脉扩展。四肢浅静脉均可受累。

【病因和发病机制】 深部静脉血栓形成的病因仍以Virchow的三大征为主要基础：①静脉血流郁滞。多见于因创伤、手术或心力衰竭等严重疾病而长期卧床者。甚至长时间旅行久处于坐位者亦可发生。②静脉壁损伤。③血液高凝状态。如创伤、烧伤或严重脱水所致的血液浓缩，真性红细胞增多症等。女性长期口服避孕药可使抗凝血酶Ⅲ的水平降低，某些癌肿、感染等均可使血凝状态增高，导致深部静脉血栓形成。

血栓性浅静脉炎的病因有：①血管壁损伤。如外伤、皮肤破损伴霉菌感染，各种原因引起的细菌感染等。最常见的外伤就是静脉穿刺或插管输入高渗溶液或刺激性较大的药物。静脉使用的时间愈长，血栓性浅静脉炎的发生率就愈高。有细菌污染时还可发生化脓性血栓。合并肺栓塞者很少，除非导管插入躯干较大的静脉。②静脉曲张患者，静脉血流郁滞，可自发地引起血栓性浅静脉炎。③偶可见于某些进行性癌肿、结缔组织病患者中。

【病理】 深部静脉血栓形成主要有以下变化：①血栓形成的早期，血栓与静脉壁粘附不紧，易于发生栓塞。有时肺栓塞可以是首发症状。②较大静脉的血栓形成常引起静脉高压；受累肢体淤血、肿胀和压痛。③血栓形成的后期，与静脉壁粘附较紧。由于血栓的收缩和溶解，可发生再通。静脉血栓主要为红细胞组成的血栓其尾部常伸入血液的涡流中，破碎脱落后又成为肺栓塞的来源。

血栓性浅静脉炎的静脉壁常有不同的炎变和增厚。腔内的血栓多与管壁紧粘而不易脱落。

【临床表现】 深部静脉血栓形成的临床症状变化很大，视受累的静脉部位和阻塞的程度而定。轻者可无症状，重者常诉有受累肢体的肿、痛。髂、股静脉血栓形成时，整个患肢有痉挛性剧痛。值得警惕的是，肺栓塞常可是深部静脉血栓形成的首表现。

深部静脉血栓形成的体征有：①受累静脉的压痛和牵拉痛。直接接触病变静脉时，局部有压痛，有时在脘部可触到有压痛的索条。应用血压计袖带在小腿或大腿充气加压时常出现疼痛（Lowenberg 袖带征）。令患者下肢伸直，踝关节急速背屈时，可因腓肠肌受牵拉，刺激小腿中的病变静脉而出现疼痛（Homan 征）。②静脉阻塞的体征。患肢肿胀、水肿，皮肤温度升高，出现花斑状紫绀，浅表静脉扩张。髂、股静脉血栓形成时，整个患肢极度水肿，呈蓝紫色，并有大气泡。此时，肢体有坏死的极大危险。

血栓性浅静脉炎患者沿静脉的走向有炎症反应：局部发红，皮肤温度增高，疼痛和明显压痛，可触到索状静脉。大多数炎症为无菌性，一般很少有全身反应。约经 1~3 周后静脉炎症消退，局部遗留硬索状物和皮肤色素沉着，常经久不退。

【实验室检查】

一、多普勒血管超声图 可用于检查较大静脉的血流，正常时随呼吸而变化。在静脉远侧端加压时，血流声增强；作 Valsalva 动作时，血流声减弱。如无血流声则强烈提示有血栓阻塞，但如附壁血栓伴不完全阻塞时常不易检出。

二、节段性体积描记法 正常时肢体容积随吸气和压迫肢体近侧而增加，如无上述变化，表明有静脉血栓形成。

三、¹²⁵I 纤维蛋白原扫描 ¹²⁵I 标记的纤维蛋白原可进入新鲜血栓，用以检出正在发展中的血栓。本法的实用价值较小，因很多被检出的血栓并无临床意义。

四、静脉造影 如多普勒血管超声图和节段性体积描记法不能得出结论时，宜进一步作静脉造影，可显示静脉阻塞的部位、程度和范围等。

【诊断和鉴别诊断】 深部静脉血栓形成的诊断绝不能依赖症状或体征的有无而加以肯定或否定，准确的诊断有赖于进一步的实验室检查。凡是术后、产后或因全身性疾病长期卧床的病人，均应警惕深部静脉血栓形成的可能性。多普勒血管超声图和节段性体积描记法二者结合，对较大静脉血栓形成的诊断准确率可达 90%~95%。小腿静脉的小血栓不易检出，但也不容易发生大的肺栓塞。非侵入性检查特别是多普勒血管超声图和节段性体积描记法均不能肯定时，应作静脉造影以确诊。诊断时需注意鉴别腓肠肌断裂、脘窝滑膜破裂或囊肿穿破、腰椎间盘突出、急性小腿肌炎、小腿蜂窝织炎和淋巴液肿等疾病。

血栓性浅静脉炎根据望诊和触诊即可作出诊断。沿表浅静脉的通路发红，触诊有压痛的索条就可确定。

【治疗】 深部静脉血栓形成的患者必需住院，按内科重症进行治疗。①肝素抗凝为首选治疗。于林已证实，均应用一般作持续静脉滴注。病情危重者肝素抗凝时间应

险的患者，不能应用肝素或溶栓制剂时，可给予右旋糖酐，并严密观察。⑤内科治疗无效的病人，如髂股静脉血栓形成有丧失肢体的可能时，可作静脉血栓摘除术。下肢静脉血栓形成很少作此种手术，因血栓形成的复发率很高。此外还可作下腔静脉滤网成形术。

血栓性浅静脉炎患者由于很少发生肺栓塞或向深部静脉扩展，一般仅需对症治疗。患肢应休息，抬高，局部热敷，应用抗炎药物口服。抗凝剂不必应用。如有留置导管，宜予以拔除。

【预防】 深部静脉血栓形成的主要危险是发生肺栓塞。未经治疗的深部静脉血栓形成，虽可自动溶解和部分再通，但常伴有明显的静脉瓣膜损伤和关闭不全，导致肢体的慢性静脉高压而致残。因此，预防深部静脉血栓形成非常重要。①创伤、术后、心肌梗塞等病人，要早期下床活动。久病卧床者，应鼓励患者在床上多作下肢的主动运动，必要时可穿着弹力加压长统袜。②急性心肌梗塞患者，用小剂量肝素（每12小时皮下注射5 000u）直至起床活动，有预防静脉血栓形成和肺栓塞的作用，且一般无出血倾向。创伤、骨折等长期卧床者，亦可应用。

血栓性浅静脉炎的预防：①需长期静脉输液者，应经常更换注射部位，并尽量避免输入刺激性液体。大量高渗液体应作深部静脉插管输入。②积极治疗下肢静脉曲张。

（戴国柱）

第十五章 心血管神经官能症

心血管神经官能症（cardiovascular neurosis）是以心血管、呼吸和神经系统症状为主要表现的临床综合征，临床和病理方面均无器质性病变。本症也称神经性血循环衰弱症、Da Costa 综合征、焦虑性神经官能症等。

【病因和发病机制】 本症多见于女性和青年或中年人，年龄在20~40岁之间，但老年人也可发病。病因不清楚，可能与体质、神经、行为、外周环境、遗传等因素有关。患者的神经类型常为弱型，较抑郁和焦虑忧愁，在精神上受到刺激或工作较紧张时，往往不能使自己适应于这种环境而易发病或使症状加重。患者的家庭成员中可有神经官能症，也提示本症与同一家族的神经类型和受相同的外周环境影响有关。

精神、环境等的刺激可引起各种生理改变，主要表现为交感神经活性增加和糖皮质激素分泌增多，临床研究还显示本症患者对运动、心理学试验和疼痛刺激有异常反应，如运动时最大氧耗量较正常人为低和动静脉血氧含量差降低，以及毛细血管血流减慢，血乳酸盐增多等。

【临床表现】 症状多种多样，其中以心血管方面的症状较为突出：

一、心悸 自觉心搏动增强，有心慌感。有心动过速（100~120次/min）或过早搏动，而使自觉症状更为显著。

二、呼吸困难 主观感觉吸入空气不够用，因而需作深呼吸或有叹息样大呼吸。由于呼吸深度和频率增加，故容易发生换气过度而引起呼吸性碱中毒，如眩晕、四肢麻木、搐搦，Chvostek 征等。

三、心前区疼痛 常为心尖区及左乳房下区刺痛或刀割样痛，为时数秒或持续数小

时的胸闷、隐痛。疼痛的出现一般与体力活动无关，且多在静息时发生。有时在工作紧张，情绪激动后可持续数天或更长。

四、植物神经功能紊乱症状 多汗、手足冷、两手震颤、上腹胀、腹痛、尿频、大便次数增多或便秘等。

五、其他症状 疲倦、失眠、睡眠不深或多梦、低热、食欲不振、头昏、头痛、肌肉痛等。

体征主要有心动过速、偶有过早搏动、心尖冲动较强有力、心尖或胸骨左缘有轻微收缩期杂音。有时，可出现高动力循环状态征象，如心率增快、心音增强、胸骨左缘喷射性杂音、动脉收缩压轻度升高、舒张压偏低、脉压增大，有时甚至可有水冲脉、动脉枪击声、毛细血管搏动等。

心脏 X 线检查无异常，心电图可示窦性心动过速、房性或室性过早搏动或非特异性 ST 段及 T 波变化。

【诊断和鉴别诊断】 根据有上述症状而体征较少，且无特异性，以及不能找到器质性心脏病的证据，可作出心血管神经官能症的诊断。但必须尽可能排除器质性心脏病。相反，也应警惕误诊本症为器质性心脏病。另外，也要注意器质性心脏病患者可以同时伴有心血管神经官能症。此时，应根据临床表现、实验室检查来判断心血管病的严重程度，以及官能症所占据的成分。

本症主要需与以下疾病鉴别：

一、心绞痛 冠心病引起的心绞痛患者一般年龄较大，多在 50 岁以上，多为男性，有冠心病易患因素存在。心绞痛与本症的心前区痛不同，主要发生在运动或情绪激动过程中，位于胸骨后，呈压迫感，持断时间不超过 15 分钟，含硝酸甘油可使疼痛缓解。本症患者心电图有时显示 T 波平坦或轻度倒置，甚至可有 ST 段下降或运动试验呈阳性结果。此时，更需要结合患者性别、年龄、临床症状进行鉴别。必要时可作运动负荷后²⁰¹ 钡心肌显像和冠状动脉造影。

二、甲状腺功能亢进 有甲状腺肿大，常伴有血管杂音和震颤、两手细震动、突眼、消瘦、睡眠时心率仍加快。测定血清 T₃、T₄ 一般可作出诊断。

三、二尖瓣脱垂综合征 心脏体征有心尖区收缩中期喀喇音和收缩中晚期杂音，超声心动图可以显示二尖瓣脱垂图像。近年来，注意到二尖瓣脱垂综合征常伴有明显神经、精神方面的症状，其中包括心血管神经官能症。

【预后】 本症不影响人的寿命，但严重患者可长期处于病理状态而不能正常生活和工作。

【治疗】 心血管神经官能症的治疗措施有：①使患者了解本症的性质以解除其顾虑，使其相信并无器质性心血管疾病；②医务人员必须对病人关怀和有耐心以获得他的信任和合作，并与家属或单位一起设法改善生活和工作环境，避免各种容易引起病情加重的因素；③鼓励病人进行运动锻炼；④给予必要的药物对症治疗，如镇静剂；对有心率加快或高动力循环状态症状者，可以给予阻滞剂，如美多洛尔 (metoprdol) 25mg 口服，每日 2~3 次或阿替洛尔 (atendol) 25mg 口服，每日 2 次；⑤给予心理咨询，可加用抗焦虑药，逐渐恢复正常生活和工作。

(龚兰生)

第四篇 消化系统疾病

第一章 总 论

消化系统疾病主要包括食管、胃、肠、肝、胆、胰等器官的器质性和功能性疾病，在临床上十分常见。

【消化系统主要的结构功能特点与疾病的关系】 消化和吸收是人体获得能源维持生命的重要功能。食物（包括维生素类、金属盐类及一些微量元素）在胃肠道内经过一系列复杂的消化分解过程，成为小分子物质，被肠道吸收，肝脏加工，变为体内物质，供全身组织利用；其余未被吸收和无营养价值的残渣构成粪便，被排出体外。

消化系统包括的器官最多，消化道直接开口于体外，其粘膜接触病原体、致癌物质、毒性物质的机会较多，容易发生感染、炎症、损伤，消化系统肿瘤的发病率较高也与此有关。胃癌、食管癌、肝癌、结肠癌、胰腺癌均是常见的恶性肿瘤，在全身恶性肿瘤中占很大的比例。

食物成分在胃肠道内的消化分解主要依靠胰腺、胃肠腺分泌的水解酶，肝脏分泌的胆汁以及肠菌酶参与的酶促反应。先天性和后天性酶缺乏，肠粘膜炎性和肿瘤性病变，小肠内细菌过度生长使结合胆盐变为游离胆盐而失去消化脂肪作用（盲袢综合征），肠段切除过多（短肠综合征）等是造成消化和吸收不良的主要因素。

肝是人体代谢的枢纽，物质在肝内的代谢也是通过复杂的酶促反应而运转的，必需有质量正常的肝细胞和充足的能量供应为条件，故代谢酶缺乏、肝细胞损害、血供不足等因素可引起各种肝病，诸如先天性溶血或非溶血性黄疸、药物性肝病、肝性脑病等。

消化器官的活动受植物神经系统的支配，而丘脑下部是植物神经的皮层下中枢，也是联络大脑与植物神经低位中枢的重要中间环节。精神与消化道之间的关系密切，例如精神状态的变化能影响胃粘膜的血液灌注和腺体分泌，也能引起结肠运动和分泌功能的变化，因此可以理解何以消化系统的身心性疾病相当常见。

长期以来在胃肠道（包括胰腺）内相继发现多种能分泌肽类的内分泌细胞，其总数超过体内其他内分泌腺的分泌细胞总和。近年又发现许多存在于胃肠道内的肽类激素也存在于脑内，作为神经信息的传递物质，故称为脑肠肽。这也提示神经系统和胃肠系统之间可能有某种内在联系。现已证明胃肠激素分泌紊乱可以致病，例如胃泌素过多可致 Zollinger-Ellison 综合征，血管活性肠肽过多可致胰性霍乱，等等；而测定胃肠激素的血浆浓度可以诊断多种消化系统疾病，寻找人工合成的激素类似物可能为治疗开辟新的途径。

【消化系统疾病的分类】 消化系统包括的器官最多，消化系统疾病的病因也十分复杂，一般有感染、外伤、物理化学因素、大脑皮质功能失调、营养缺乏、代谢紊乱、吸收障碍、肿瘤、自身免疫、变态反应、先天性畸形、遗传和医源性因素等。每一疾病可有一种或多种病因。由于临床医学的专业发展，有些消化系统疾病已划入其他专业范围，例如传染性疾病已划归传染病学，口腔疾病划归口腔病学，在小儿多见的疾病划归儿科

学等等。

消化系统疾病有多种分类方法，下面按病变器官分类，并列出现类疾病的主要临床表现和常见病种：

一、食管疾病 主要症状为咽下困难、胸骨后灼热感、食物反流。常见病种有食管炎、食管癌、食管贲门失弛缓症。

二、胃、十二指肠疾病 主要症状为上腹部不适、灼热感或疼痛、厌食、恶心、呕吐、嗝气、反酸等。常见病种有胃炎、消化性溃疡、胃癌、十二指肠炎、胃神经官能症等。

三、小肠疾病 主要表现为脐周腹痛、腹胀和腹泻，粪便呈糊状或液状，当发生消化或吸收障碍时，则含消化未完全的食物成分，可有全身性营养缺乏的表现。常见病种有急性肠炎（包括病毒性肠炎）、肠结核、吸收不良综合征、急性出血性坏死性肠炎、克隆（Crohn）病等。

四、大肠疾病 主要症状有腹部一侧或双侧疼痛，腹泻或便秘，粘液、脓、血粪便，累及直肠时有里急后重。常见病种有痢疾和各种结肠炎、肠易激综合征、结肠癌、直肠癌、阑尾炎等。

五、肝脏疾病 主要表现为肝区不适或疼痛、肝肿大、肝区压痛、黄疸、门静脉高压征和营养代谢障碍等。常见病种有肝炎、肝硬化、肝脓肿、原发性肝癌等。

六、胆道疾病 主要临床表现有右上腹疼痛（胆绞痛）和黄疸。常见病种有胆石症、胆囊炎、胆管炎、胆道蛔虫症等。

七、胰腺疾病 主要临床表现有上腹部疼痛（可向腰背部放射）胰腺分泌障碍所引起的小肠吸收不良和代谢紊乱。常见病种有急、慢性胰腺炎和胰腺癌。

八、腹膜、肠系膜疾病 腹膜与消化器官有紧密的关系。脏层腹膜形成一些消化器官的浆膜层。腹膜疾病主要表现为腹痛与压痛、腹壁抵抗感和腹水等。常见病种有各种急或慢性腹膜炎、肠系膜淋巴结结核、腹膜转移癌等。

【消化系统疾病的诊断和鉴别诊断】 消化系统疾病的主要临床表现是消化系统症状，但许多症状如恶心、呕吐、腹痛、腹块等也见于其他系统疾病，因此正确的诊断必须建立在认真收集临床资料，包括病史、体征、常规化验及其他特殊检查结果，进行全面分析与综合的基础上；而医生须有较广博的临床基础知识并掌握生化、免疫、内镜、影像诊断等方面的知识和技能。

一、病史 病史是诊断疾病的基本资料，在诊断消化系统疾病中尤其重要，往往是诊断的主要依据，例如消化性溃疡常可根据病史作出正确的诊断。采集病史要尽可能耐心、细致和客观，并作系统的分析、归纳和思考。应了解全部病程，包括起因与起病情况、发病经过、是否间歇发作以及复发的诱因等。要抓住主要症状，深入问清其性质、程度、时间、部位、加剧和缓解的规律性，以及伴随的其他症状等。根据具体情况要有重点地了解其他有关器官的病史。此外，患者的年龄、性别、籍贯、职业、经济情况、个人性格、精神状态、饮食习惯、烟酒嗜好及遗传因素等，对某些消化病的发病有密切关系，在诊断上有重要意义。

二、症状 如前所述，典型的消化系统疾病多有消化系统的症状。但也有病变在消化系统，而症状却是全身性的。例如，少数晚期胃癌患者有乏力、消瘦、贫血，可无上

腹痛、厌食等消化道症状。以下简述一些消化系统常见症状的临床意义。

厌食或食欲不振多见于消化系统疾病如胃癌、胰腺癌、慢性胃炎等。厌食与惧食必须分辨清楚。恶心与呕吐二者可单独发生，但在多数情况下，先恶心后呕吐。胃癌、胃炎、幽门痉挛与梗阻最易引起恶心与呕吐。肝、胆囊、胆管、胰腺、腹膜的急性炎症均可引起呕吐与恶心，而炎症合并梗阻的管腔疾病如胆总管炎、肠梗阻几乎无例外地发生呕吐。嗝气是进入胃内的空气过多而自口腔溢出现象，频繁嗝气多因精神神经因素、饮食习惯不良（如进食、饮水过急）、吞咽动作过多等引起，也可由于胃、十二指肠胆道疾病所致。反酸是由于贲门功能不全和胃逆蠕动以致酸性胃液反流至口腔的现象，也可因上述疾病引起。咽下困难多见于咽、食管或食管周围的器质性疾病如咽部脓肿、反流性食管炎、食管癌、食管裂孔疝、纵隔肿瘤、主动脉瘤等，也可由于神经功能障碍所引起（如食管贲门失弛缓症）。灼热感或烧心是一种胸骨和剑突后的烧灼感，主要由于炎症或化学刺激物作用于食管粘膜而引起，常见于胃食管反流性疾病如反流性食管炎、食管溃疡、幽门或十二指肠溃疡。腹胀的原因有胃肠积气、积食或积粪、腹水、气腹、腹内肿物、胃肠运动功能失调等。应进行相应的腹部检查，注意肠鸣音、胃肠蠕动波、腹块、腹水等体征。腹痛可表现为不同性质的疼痛和腹部不适感，多由于消化器官膨胀、肌肉痉挛、腹膜刺激、血供不足等所致，腹绞痛则由于空腔脏器病变所引起。腹痛亦可见于全身性疾病、泌尿生殖道炎症或梗阻，和腹外器官病（如下叶肺炎）。在胃肠功能紊乱中，腹痛也是较常见症状。如有腹块症状，要了解觉察腹块的最早日期，当时的感觉，以后发展情况，是经常或偶尔存在，出现和消失的时间、条件和有无伴随症状等。腹泻是由于肠蠕动加速，肠分泌增多和吸收障碍所致，多见于肠道疾病。水样腹泻多提示小肠病变；结肠有炎症、溃疡或肿瘤时，粪便可含脓、血和粘液。里急后重是直肠受激惹的症状，多因炎症或直肠癌引起。便秘多数反映结肠平滑肌、腹肌、膈肌及提肛肌张力减低，肠梗阻、直肠反射减弱或消失，也可由于结肠痉挛而缺乏驱动性蠕动所致。常见于全身性疾病、身体虚弱、排便习惯不良等情况，以及结肠、直肠、肛门疾病。呕血和黑粪提示上消化道包括胆道和胰腺出血。每日出血量超过 60ml 才会产生黑粪。上消化道出血量大且胃肠排空加速时，也可排出红色血液。下消化道出血，往往呈暗红色，出血部位越近肛门，血液越新鲜。黄疸的鉴别很重要。肝细胞黄疸和阻塞性黄疸主要见于肝炎、肝硬化和胆道阻塞，要了解黄疸出现的日期，增减的动态变化，尿和粪色的变化以及皮肤有无搔痒等情况。

三、体征 全面系统的体格检查非常重要。检查口腔时，要注意观察舌象，这对中医辨证不可缺少；慢性萎缩性胃炎、肠吸收不良等症常伴有舌炎。检查皮肤粘膜时，要注意色泽、黄疸、出血倾向、蜘蛛痣、肝掌等。

腹部检查对消化系统疾病的诊断尤为重要。检查时应注意腹部的轮廓（下陷、普遍膨大或局部隆起）、蠕动波、腹壁静脉曲张及其分布与血流方向、压痛点（固定压痛点更有意义）、反跳痛、腹肌强直、移动性浊音、震水声、肠鸣音、肝脾肿大等。当触到腹块时，应了解其位置、深浅、大小、形状和表面情况、硬度、有无移动性、压痛和搏动等，以判断病变的性质和所累及的器官。注意不要把乙状结肠内的粪块、充盈的膀胱、前突的脊柱、腹主动脉、肾、妊娠子宫当作病理腹块，并要与腹内其他系统的肿块如卵巢囊肿、子宫肌瘤等仔细鉴别。遇到胸廓狭长和肺气肿的患者，触到肝不一定表示肝肿大，可

能是正常肝下移，因此要结合肝上界的位置、质地、有无压痛或叩击痛等作出正确诊断。

在有便秘、慢性腹泻、便血、下腹痛的病例，肛门直肠指检是必要的常规检查，常可及时地诊断或排除直肠癌等重要病变，决不可省略。

四、实验室和其他检查

(一) 化验检查 粪便检查对胃肠道疾病是一种简便易行的诊断手段，对肠道感染、寄生虫病、腹泻、便秘和消化道隐性出血尤为重要，必要时可作细菌检查或培养。粪便的肉眼观察往往可提供有诊断重要性的第一手资料，不可忽视。胃液分析对消化性溃疡、Zollinger-Ellison 综合征的诊断与鉴别诊断有一定的价值。血清胆红素定量测定、尿液胆红素和尿胆原试验、其他肝功能试验包括血清酶学测定对于黄疸和肝脏病，十二指肠引流检查对于胆道疾病，血清、尿液和胸腹水淀粉酶测定对于急性胰腺炎有协助和确定诊断的价值，胰泌素和胰酶泌素刺激试验，以及苯甲酰酪氨酸-对氨苯甲酸 (BT-PABA) 试验可测定胰腺外分泌功能；脂肪平衡试验、木糖试验、维生素 B₁₂ 吸收试验、氢呼吸试验等可测定小肠吸收功能，对慢性胰腺炎和肠吸收不良有诊断和鉴别诊断价值。腹水检查对鉴别腹膜结核、腹内癌肿、肝硬化等有实用价值。病毒性肝炎的病原体嗜肝病毒到目前为止已分出甲、乙、丙、丁、戊五型，应用放射免疫测定 (RIA)、酶免疫测定 (EIA)、聚合酶链反应 (PCR) 等检测技术，可测出各型病毒标志物 (抗原、抗体、病毒 RNA 等) 以确定肝炎的类型。自身抗体测定对自身免疫性疾病，甲胎蛋白、癌胚抗原等瘤标志对于原发性肝癌、结肠癌和胰腺癌是有价值的辅助诊断、估计疗效和预后的方法。

(二) X 线检查 在疑有食管、胃、十二指肠、空肠、回肠疾病或胰腺癌的病例，如无胃肠道穿孔、近期大量出血或肠梗阻等情况，均适应 X 线钡餐检查。在结肠病变，为了解整个胃肠道运动功能状态，钡餐检查亦属适应；但为详察结肠的器质性病变，必须进行钡剂灌肠检查。消化道 X 线双重造影技术能更清楚地显示粘膜表面的细小结构，可提高胃、肠的溃疡或癌瘤确诊率。小肠插管注钡造影有利于小肠疾病的诊断。口服及静脉注射碘剂进行 X 线胆囊及胆道造影仍是常用的方法，可显示胆囊结石、胆囊浓缩和排空功能以及其他胆道病变，但对黄疸明显的病例不能满意显影。应用经皮肝穿刺胆管造影术，对鉴别肝内胆汁淤积性黄疸和肝外梗阻性黄疸，诊断胆管残余结石、肝外胆管狭窄或受压的病因和部位有很大帮助，尤其适应于黄疸较深的病例。经皮脾穿刺门静脉造影术有助于判断门静脉阻塞是在肝内或肝外、侧支开放的程度与部位、外科门腔分流术的效果等，但穿刺后脾出血率为 2%~4%，故一般只在外科剖腹前进行。经皮肝穿刺门静脉造影术近年已较多采用。腹部平片对于腹腔内游离气体，肝、脾或胃贲门等脏器的轮廓，钙化的结石或组织，以及肠曲内气体和液体形态的观察很有帮助。选择性腹腔动脉造影主要用于腹内肿瘤，特别是肝和胰腺肿瘤的诊断和鉴别诊断，以及判断肿瘤切除的可能性与范围，也用于消化道出血的定位和定性诊断，尤其适用于内镜难以达到的小肠出血性病变，例如平滑肌瘤出血。

电子计算机 X 线体层摄影 (CT) 是一种非损伤性检查；由于其敏感度和分辨力很高，可反映轻微的密度改变，对病灶的定位和定性效果远较一般 X 线断层造影为优。CT 扫描对腹内脏器病变，尤其是肝、胆、胰的占位性病变如囊肿、脓肿、肿瘤、结石等的诊断有重要作用，对弥漫性病变如脂肪肝、肝硬化、胰腺炎等的检查也很有价值。CT 对消化道肿瘤分期，及消化道壁内病变与腔外病变的鉴别，也有很大价值。

(三)内镜检查 应用内镜可以直接观察消化道腔内病变,采取活组织进行病理检查,并可将内镜所见拍照记录。硬管直肠镜和乙状结肠镜检查,设备简单,操作易于掌握,对于慢性腹泻、直肠与下段结肠疾病包括感染、炎症、肿瘤等病变,仍不失为有诊断价值和最常用的检查方法。内镜包括食管镜、胃镜、十二指肠镜、胆管镜、小肠镜、结肠镜和腹腔镜,镜管全长均是可曲的,克服了旧式胃肠内镜的缺点,操作时患者受痛苦较少,观察视野增大,盲区减少,目前已在国内广泛使用。十二指肠镜可以观察十二指肠病变,又可通过它将导管插入十二指肠乳头,进行逆行胰胆管 X 线造影。结肠镜可以插至回盲部,检查观察回肠末端和整个结肠。由于空、回肠迂曲而且移动度大,小肠镜检查的操作较困难,新型小肠镜已能插至空肠上段 50-160cm (平均 112.8cm)。腹腔镜检查对了解腹腔内病变的性质、确定腹部的病因、尤其是对恶性肿瘤、结肠癌等疾病的诊断与鉴别诊断

(八) 剖腹探查。

【消化系统疾病的防治原则】 消化系统疾病的发生往往与饮食有关，要贯彻预防为主方针，强调有规律的饮食习惯，节制烟酒和辛辣饮食，注意饮水和食品的卫生质量。要指导慢性病患者掌握疾病的规律，并采取积极措施，预防复发，防止并发症和后遗症。

消化系统疾病可源于其他系统，也可影响其他系统；因此治疗不宜只针对某一症状或局部病灶，而应进行整体和局部相结合的疗法。首先要使患者对本身疾病有正确的认识，树立治疗信心，与医务人员密切合作，才能收到最佳疗效。

对消化器官的肿瘤，以及某些溃疡或炎症性疾病的并发症要强调早诊早治，内外科医生通力合作，常是取得理想效果的关键。对某些疾病，中医治疗或中西医结合治疗的疗效优于西医，也应积极采用。

必须掌握药物和其他治疗方法的指征、副作用和禁忌证，随病情变化和患者情况而取舍。用药要有针对性，要选择疗效高、经济、简便而副作用少的药物。要认识到某些对症治疗药物虽有减轻症状的治标作用，但亦有掩盖症状、影响临床判断、延误病情的危险，例如急腹症时用止痛药，结肠癌时用止泻药常会掩盖主要症状，导致漏诊。对于某些可引起消化系统疾病或副作用的药物，要熟悉其性能，谨慎或避免使用，例如，广谱抗生素（氯林可霉素等）可引起伪膜性肠炎；反流性食管炎和幽门梗阻可因抗胆碱能药物而加重；糖皮质激素类药物、非甾体抗炎药如阿司匹林、保泰松、吲哚美辛，以及利血平等可加重或诱发消化性溃疡或其并发症；许多常用药物如异烟肼、双醋酚丁、氯丙嗪、甲基睾丸素等可引起肝损害。

(朱无难)

第二章 反流性食管炎

反流性食管炎 (reflux esophagitis) 是因胃内容物反流进入食管而引起的食管粘膜炎症。临床上主要表现为胸骨后灼热感与疼痛，可并发食管消化性溃疡或狭窄。

【病因和发病机制】 食管炎可由不同病因引起，包括感染、化学物刺激、物理性损伤及继发于食管憩室、肿瘤或贲门失弛缓症等病变。胃食管反流作为食管炎的病因，系早在 40 年代被发现，当时指出和食管裂孔疝有关，认为可能因腹腔食管段的丧失、食管与胃之间正常锐角的消失等解剖学机械因素，导致胃食管反流。但多数食管裂孔疝并不伴有胃食管反流，而反流性食管炎患者常不能被证实有食管裂孔疝并存，因此目前尚难确定二者的关系。已知胃食管交界的上方有略增厚的环形肌束，成为食管下端括约肌 (LES)，长度约 2~4cm，正常基础压一般为 2.0~3.3kPa (15~25mmHg)，平均 2.6kPa (20mmHg)，在正常人形成超过胃内压的高压带，足以防止胃内容物反流进入食管；只有在吞咽后引起食管原发性蠕动时，LES 才出现弛缓。故 LES 具有重要抗反流的屏障作用。

反流性食管炎的发病机制主要是 LES 不适当弛缓或经常处于松弛状态，并有反流物引起食管粘膜损害、食管对反流物清除功能削弱等因素所致。

一、食管下端括约肌功能障碍 患者的 LES 张力低下，经常处于松弛状态，因此引起反复、持久、多量胃食管反流。一部分病人的 LES 基础压虽正常，但为适应一时性腹

内压增高而LES压相应上升的反应能力不足或缺乏,故凡举重、弯腰或取Valsalva等动作虽使LES压有所上升,仍难以阻止腹内压增高所致的胃食管反流。另有多种原因引起的不适当LES松弛,如饮烈酒、吸烟、饱餐、摄入脂肪或巧克力、胃肠插管或食管贲门手术后、腹内压增高(如腹水、妊娠后期、肥胖体型)、胃潴留等,均可导致胃食管反流。体内孕酮浓度增高(如妊娠后期、服用含孕酮的避孕药)、采用阿托品等抗胆碱能药物或左旋多巴、溴隐亭等多巴胺受体激动剂能降低LES张力,诱发胃食管反流。

二、反流物对食管粘膜的损害 胃酸与胃蛋白酶是反流物中损害食管粘膜的主要成分,当胃液 $\text{pH}<4$ 能使胃蛋白酶具有水解活性,引起食管炎,因此本病可见于十二指肠溃疡,特别多见于卓-艾综合征(Zollinger-Ellison syndrome, ZES)。也可因十二指肠液反流而致食管粘膜损害,又称为碱性反流性食管炎,反流物含胆汁、胰液,其中胆盐与胰蛋白酶能损伤食管粘膜,特别是胰液中的卵磷脂,可经磷脂酶A作用而形成溶血卵磷脂,对食管粘膜更为有害,故老年人虽有胃酸分泌减少或胃酸缺乏,出现胃食管反流时,食管炎并不少见。

三、食管对反流物清除能力削弱 LES暂时性松弛在正常情况下时有出现,可有生理性胃食管反流。基于食管对反流物有清除能力,包括反流立即引起的食管继发性蠕动,可有效地清除反流物;唾液对食管的冲刷作用,且唾液含碳酸氢盐对反流物内酸的缓冲作用;坐位或立位时反流物的自重影响,都可清除反流物,故不损伤食管粘膜。但食管炎患者有食管蠕动减弱或食管分节收缩,反流物在食管内不能被完全清除,可加重原有的食管炎,从而造成恶性循环。

【病理】 病变主要在食管下段,部分病人可涉及食管中段。在轻度反流性食管炎,粘膜呈弥漫或区域性水肿、充血,正常的粘膜血管网变成模糊不清,有时表面为颗粒状,触之易出血,可覆盖白色或灰黄色渗出物。病变加重时,上述表现更为显著,出现糜烂或纵行浅溃疡,间有纤维化斑片,甚至发生圆形或卵圆形较深的溃疡,多位于食管下端和胃交界处。食管炎的组织学诊断标准是食管粘膜基底细胞层增生,占粘膜全层的15%以上;同时有乳头状突起加深,达到粘膜全层的1/2或2/3以上;固有层呈中性粒细胞浸润。此外,食管粘膜因受反流物的慢性刺激,鳞状上皮可化生为柱状上皮细胞,称为Barrett食管,这种情况因可发生癌变而受到重视。本病晚期出现粘膜、粘膜下层、甚至肌层瘢痕形成,引起食管狭窄,在狭窄近段有轻度扩张,伴有该处炎症加重。

【临床表现】

一、胃灼热与反胃 胃灼热又称为“烧心”,是反流性食管炎的典型症状,有位于胸骨后的烧灼样不适感,多在餐后特别是饱餐后出现。可伴有反胃,反流物呈酸味或带苦味,偶含少量食物。胃灼热与反胃易发生在平卧、弯腰俯拾姿位,可于熟睡时扰醒。胃灼热经服用制酸剂后常缓解或消失。

二、咽下疼痛与咽下困难 反流性食管炎加重或并发食管溃疡时,可出现咽下疼痛,多在摄入酸性或过烫食物后发生,疼痛涉及剑突下、肩胛区,或达颈、耳部,有时辐射至臂。可有间歇性咽下困难,每发生在开始进餐时,呈胸骨后梗塞感,系由食管痉挛所致。食管狭窄的咽下困难呈持续性,对干食尤为明显。有进行性咽下困难者,应警惕食管下段癌变。

三、其他 因影响患者进食,体重可稍有减轻。食管粘膜不断少量出血可致轻度缺

铁性贫血；溃疡偶引起大量出血。重症反流性食管炎因反流物吸入，可导致慢性喉炎、声带炎嘶哑、哮喘发作或吸入性肺炎。

【实验室和其他检查】

一、食管吞钡 X 线检查 了解有无胃食管反流的简易方法是患者平卧或抬高床脚进行吞钡 X 线检查，但诊断敏感性不高，在轻型病人常无阳性发现。在食管炎病人可见食管下段粘膜皱襞粗乱，也可发现食管蠕动减弱、运动不协调或不规则收缩，重症或晚期有食管龛影或管腔狭窄。X 线检查还可了解有无食管裂孔疝，排除贲门失弛缓症，食管癌及憩室引起的食管炎。

二、食管镜与活组织检查 食管镜检查是诊断食管炎的重要手段，能直接察见粘膜病变，但对轻型病变的判断有时困难，须作活组织检查。可通过食管镜或用吸割法采取活组织，由于正常食管末端 2.5cm 范围粘膜的组织学发现可呈轻度炎症，故须在胃食管交界上方 5~10cm 处采取粘膜标本。

三、食管滴酸试验 又称 Bernstein 试验。病人在单盲情况下坐位导入鼻胃管，固定在距鼻孔 30cm 处，滴注生理盐水每分钟 10~12ml，历 15 分钟，再以同样速度滴注 0.1N 盐酸。食管炎活动期病人一般在 15 分钟内出现胸骨后烧灼样不适或疼痛，经换用生理盐水滴注，症状渐见缓解。本试验有利于对胸骨后疼痛的鉴别诊断。

四、食管下段 pH 测定 将微电极导至贲门上 5cm 测定食管下段 pH。胃内注入 0.1N 盐酸 100ml 后，病人在不同姿位测定 pH，如 $\text{pH} < 4$ 即提示有胃食管反流。本试验可因胃内注入盐酸量过大而呈假阳性。近年主张采用食管内 pH 监测，可作 24 小时持续观察，对诊断更有帮助，但对胃酸分泌过低而有胃食管碱性反流者失去诊断价值。

五、食管测压检查 LES 基础压 $\leq 1.3\text{kPa}$ (10mmHg) 提示有胃食管反流。由于在正常人与胃食管反流者二组测得的 LES 压数据范围有重叠，用本检查判断胃食管反流不一定可靠。

为求了解 LES 的功能状态，可在检查时压迫腹部以增高胃内压，正常情况下 LES 压可相应增高，LES 压与胃内压之比应 > 1 ，但胃食管反流者上述之比应 ≤ 1 ，可供诊断参考。食管测压还可了解食管的运动情况，食管炎常呈现食管运动协调失常。

【诊断和鉴别诊断】 有胸骨后烧灼样不适、疼痛，或伴有反胃等症状，常因仰卧、俯拾姿位而加重者，须想到反流性食管炎的可能。凡有上述使 LES 功能削弱的机械、体液、神经因素的患者更应考虑本病。为确定有无食管炎，应进行食管吞钡 X 线检查、食管镜与活组织检查，也可作食管滴酸试验。为监测是否有胃食管反流，可作食管下段 pH 测定；为了解 LES 功能状态与食管运动情况，宜予食管测压检查。

本病以胸骨后疼痛为主要表现者，应和心绞痛、心肌梗塞鉴别，后二者食管滴酸试验结果阴性，心电图检查有相应的阳性发现。本病有咽下困难者，主要须和食管贲门失弛缓症、食管癌鉴别。以哮喘为主要表现者，应考虑到反流物进入呼吸道，引起气管支气管平滑肌痉挛，应和支气管哮喘鉴别，特别是由于对哮喘者常采用氨茶碱等药物治疗，因可减低 LES 压而加重胃食管反流，故尤应加以重视。

【治疗】 治疗原则应包括减少胃食管反流、避免反流物刺激损伤食管粘膜及改善 LES 功能状态。

一、减少胃食管反流 少食多餐，少进高脂食物，避免餐后平卧和在睡前 2~3h 内

进食,或睡时将床头抬高10~20cm,均可减少胃食管反流。肥胖者须减轻体重。禁吸烟、饮烈酒,慎用抗胆碱能药物、多巴胺受体激动剂、钙通道阻滞剂、安定麻醉药等,以免降低LES压。可试用藻酸制剂,在胃内形成一种粘着性泡沫物质,浮在胃内容物的表面,起到物理性屏障作用,减少胃食管反流。

二、避免反流物刺激损伤食管粘膜 可服考来烯胺(cholestyramine),餐后与睡前各一次,以减轻反流物中胆酸对食管粘膜的破坏作用。氢氧化铝凝胶、氧化镁等制酸剂,西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁(famotidine)、尼刹替丁(nizatidine)等H₂受体拮抗剂,或必要时H⁺-K⁺-ATP酶抑制剂奥美拉唑(omeprazole)均可减少反流物的酸度(见本篇第五章消化性溃疡),避免造成食管粘膜损害。

三、改善LES功能状态 由于多巴胺通过作用在胆碱能神经元突触前DA₂受体,抑制肠肌神经丛节后纤维释出乙酰胆碱,使LES压下降,故对本病一般用多巴胺受体阻滞剂,作为合理的治疗方法。最早采用甲氧氯普胺,能增加LES压,加强胃蠕动而使加速排空,有利于防止胃内容物反流;但甲氧氯普胺可通过血脑屏障,在中枢神经系统产生抗多巴胺作用,使病人中10%~20%出现锥体外副反应。目前采用多潘力酮(domperidone),饭前15~30分钟及睡前服10mg,有类似甲氧氯普胺的疗效,但因不易通过血脑屏障,故无锥体外副反应。近年有用西沙必利(cisapride),认为是治疗本病的理想药物,一般于餐前口服5mg,以后可提高至10mg,睡前宜加服一次,能有效地提高LES压,加强胃食管反流的屏障作用。

四、其他 重症病人经内科治疗乏效者,一般采用胃底折叠术。对食管狭窄者须用食管扩张术,必要时可予手术治疗。

(李宗明)

第三章 食管癌

食管癌(carcinoma of the esophagus)是世界一些国家与地区常见的恶性肿瘤。世界卫生组织1977年公布的统计表明,食管癌的世界调整死亡率以中国为最高,占全部恶性肿瘤死亡的比例也比世界各国高。据我国1978年全国肿瘤防治研究报告的资料,男性食管癌列为恶性肿瘤死亡的第二位,仅次于胃癌;女性食管癌则占第三位,次于胃癌和宫颈癌。可见食管癌是严重威胁我国人民生命健康的肿瘤之一。

【流行病学】 据我国对食管癌的死亡回顾性调查资料,本病在各地的发病率差异较大,有其独特的地理分布,高发区异常集中。河南、河北、山西三省交界的太行山区,以河南省林县、河北省磁县及山西省阳城县为代表的发病率最高;四川盆地西北部的盐亭、阆中、南部三县交界地区及苏北地区、鄂皖交界的大别山区、闽粤交界地区、新疆哈萨克族聚居地区等处均有相对集中的食管癌高发区。这些地区食管癌年平均死亡率超过100/10万,食管癌死亡人数占居民总死亡人数的12%~20%。近年据各地食管癌死亡回顾性统计,本病在二三十年来发病率与死亡率尚无明显下降。

本病的男女之比约为2:1,高发区的女性发病相对增多,男女之比约为1.5:1。年龄分布主要在40岁以上,65~69岁最多见,但高发区的患病年龄则一般偏低,约比低发

区提前 10 年。

【病因】 食管癌的发生与该地区人民的生活习惯、地理自然环境等因素可能有关,但确切的病因至今仍未完全明瞭。

为早、中、晚三期。早期指癌病变大小在 3cm 以下，范围仅限于粘膜或粘膜下层；其中凡粘膜层的原位癌称为 0 期，祇侵及粘膜下层者为 I 期。中期病变长度在 3~5cm，已涉及肌层或局部有淋巴结转移；其中又可分为 II 期与 III 期，II 期指病变侵犯肌层，但无局部淋巴结转移，III 期系病变侵犯全肌层或有食管外浸润，并有局部淋巴结转移。晚期病变在 5cm 以上，有远处转移，又称为 IV 期。1987 年国际抗癌联盟 (UICC) 提出了食管癌的 TNM 分期标准，和我国的分期比较，其 0 期、I 期和我国标准一致，但其 II 期包括了病变在粘膜、粘膜下层或肌层，并有局部淋巴结转移者，故我国分期似略偏严。

二、病理形态 早期食管癌一般根据食管镜或手术切除标本所见，分为四型：①隐伏型：是食管癌的最早期发现，仅见食管局部粘膜光泽较差，稍呈潮红，或伴细颗粒状，本型多经脱落细胞学普查发现，易在食管镜检查中被遗漏；②糜烂型：粘膜有局部糜烂，边缘清楚，呈不规则地图样，糜烂面红色，有细颗粒状；③斑块型：粘膜有色泽灰白的局部扁平隆起，有时伴随糜烂；④乳头型：病变呈结节、乳头或息肉状。以上各型以②与③型为较多见。

中晚期食管癌的病理形态也分为四型：①髓质型癌瘤呈坡状隆起，侵及食管壁各层及其周围组织，切面色灰白如脑髓，可伴有溃疡，本型多见，恶性程度最高；②蕈伞型：癌瘤呈圆形或椭圆形，向食管腔内生长，边缘外翻如蕈伞状，表面常有溃疡，属高分化癌，预后较好；③溃疡型：主要为较深的溃疡，边缘稍隆起，多不引起食管梗阻；④缩窄型：癌瘤呈环形生长，质硬，涉及食管全周径，引起食管梗阻，本型较少见。此外，尚有少数病例的病理形态不能分型，称为未定型。

三、组织学分类 绝大多数为鳞状细胞癌，据统计在我国约占 90%。此外少数为腺癌，来自 Barrett 食管或食管异位胃粘膜的柱状上皮。另有少数为恶性程度很高的未分化癌。

四、扩散与转移 食管癌的食管壁内扩散极常见，系通过粘膜下层淋巴管，主要纵行向上下扩散，达到距原发癌灶数厘米以外或更远的范围，可被误认为多中心癌。也可通过局部淋巴管或血管扩散至肌层。由于食管无浆膜层，容易直接侵犯邻近器官，如喉、气管、支气管、肺门、纵隔、心包、胸膜、膈、贲门和脊柱等处。本病经淋巴管转移多累及左锁骨上淋巴结。晚期可血行转移至肺、肝、肾、骨、肾上腺、脑等处。

【临床表现】

一、进行性咽下困难 咽下困难是本病的早期症状。起初仅在吞咽食物后偶感胸骨后停滞或异物感，并不影响进食，有时呈间歇性，故可不引起重视。此后出现进行性咽下困难，每当进食即感咽下困难，先对固体食物而后发展至对半流质、流质饮食也有困难，过程一般在半年左右。多数病人可以明确指出咽下困难在胸骨后的部位，往往和梗阻所在部位一致，对判断食管癌的解剖定位有帮助。

二、咽下疼痛 在咽下困难的同时，进食可引起胸骨后灼痛、钝痛，特别在摄入过热或酸性食物后更为明显，片刻自行缓解，系因癌肿糜烂、溃疡或近段伴有食管炎所致。疼痛可涉及胸骨上凹、肩胛、颈、背等处。晚期病人因纵隔被侵犯，则呈持续性胸背疼痛。

三、食物反流 由于食管梗阻的近段有扩张与潴留，可有食管反流，多出现于晚期病人。反流物含粘液，有时呈血性，混杂隔夜或隔日食物，有宿食馊味，甚至可见坏死

脱落组织块。

四、其他 长期摄食不足导致明显的慢性脱水、营养不良、消瘦与恶病质。有左锁骨上淋巴结肿大，或因癌扩散转移引起的其他表现，如喉返神经麻痹或反流吸入性喉炎所致声嘶、食管气管或支气管瘘所致的呛咳与肺部感染、食管纵隔瘘所致纵隔炎或脓肿、食管气管瘘所致颈胸皮下气肿等。

【实验室和其他检查】

一、食管脱落细胞学检查 吞入带有乳胶气囊与套网的乙烯塑料管，充气后缓慢将充盈的囊从食管内拉出，用套网擦取物涂片作细胞学检查，这是食管癌高发区进行普查的主要手段，对有咽下困难的病人应列为常规检查，用以确定诊断，据统计阳性率可达90%以上。在细胞学检查阳性的早期患者中，食管吞钡X线检查阳性者仅占1/2，食管镜检查阳性者约占3/4。有人主张对涂片细胞作 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)检查，即使涂片未见癌细胞，但 γ -GT阳性则是辅助诊断指标，应加强随访。

二、食管X线检查 吞钡后进行食管X线气钡双重对比造影，有利于观察食管粘膜形态。在食管癌可见食管局部粘膜增粗或中断，有时呈小龛影。当癌瘤在壁内扩散，可见食管壁局部僵硬，不能扩张。后期则见病变处有不规则狭窄、粘膜皱襞明显破坏与充盈缺损，其近段有轻至中度扩张与钡剂滞留(图4-3-1)。有条件时可进行计算机X线体层摄影(CT)检查，虽不能发现早期癌，但可显示食管壁厚度、食管与邻近纵隔器官关系，明确癌肿外侵范围，有利于制订治疗方案。



图4-3-1 食管癌的X线征

三、食管镜与活组织检查 可直接观察到癌肿，是食管癌早期诊断的重要手段。内镜下对病灶作刷检或取活组织进行病理检查，可获得确诊。有采用活体染色法，食管粘膜对甲苯胺蓝不着色，但癌组织可染成深蓝色；或用Lugol碘液，正常鳞状细胞因含糖原而着棕褐色，病变粘膜则不着色。因此有利于发现早期病灶。

【诊断和鉴别诊断】 本病的早期发现与早期诊断十分重要。凡年龄在50岁以上(高发区在40岁以上)，出现进食后胸骨后停滞感或咽下困难者，应及时作有关检查，以明确诊断。对食管贲门失弛缓症、慢性食管炎、食管良性狭窄等患者，须警惕食管癌变，应作定期检查。

鉴别诊断包括下列疾病：

一、食管贲门失弛缓症 由于迷走神经与肠肌神经丛退行病变，或对胃泌素作用过分敏感，引起食管蠕动减弱与食管下端括约肌失弛缓，使食物不能正常通过贲门。咽下困难多呈间歇性发作，病程较长，无进行性发展。食管下段扩张更为明显，食管反流常见，反流量较大，不含血性粘液。无进行性消瘦。X线吞钡检查所见贲门梗阻呈梭状或鸟嘴状，边缘光滑(图4-3-2)，吸入亚硝酸异戊酯或口服、舌下含消心痛5~10mg可使贲门弛缓，

钡剂随即顺利通过。

二、反流性食管炎 因食管下端括约肌功能失常，引起胃十二指肠内容物经常反流进入食管，导致食管粘膜慢性炎症，甚至形成溃疡。也可表现为胸骨后灼痛，或伴有咽下困难。食管镜检查见粘膜炎症、糜烂或溃疡，但无肿瘤证据。

三、食管良性狭窄 多由腐蚀性或反流性食管炎所致，也可由长期留置胃管、食管损伤或食管胃手术引起。由瘢痕狭窄所致的咽下困难病程较长。X线吞钡检查可见管腔狭窄，但边缘整齐，无钡影残缺征象。食管镜检查可确定诊断。

四、其他 尚须和纵隔肿瘤、食管周围淋巴结肿大、胸内甲状腺肿大、左心房明显增大、主动脉瘤等压迫食管，或一些全身性疾病如皮肌炎、系统性硬化症、强直性肌营养不良等所致的咽下困难进行鉴别。也须和癔球症引起的“咽下困难”区别，这是吞咽时咽部出现的一种局部团块感，发生在植物神经功能紊乱的患者。

【治疗】 本病的根治关键在对食管癌的早期发现与早期诊断。目前我国食管贲门癌的手术切除率一般已达到74%~95%；由于手术方法的改进，手术死亡率已明显降低。食管癌术后5年存活率已由建国初期的10%提高到30%以上。河南省林县早期食管癌术后5年存活率已高达90.3%，远较国外报道的为高。

放射治疗主要适用于上段食管癌及不能切除的中、下段食管癌。这些病人一般用照射量30~40Gy(3000~4000rad)。也可采用手术前放射治疗，使癌肿缩小，有利于提高手术切除率与5年存活率。化学治疗一般用于食管癌手术切除后，选用药物与剂量参阅本篇第六章《胃癌》；单独用化疗的效果很差。

【预后】 症状出现后未经治疗的患者一般在一年内死亡。自70年代以来，我国对本病高发区的普查工作为早期发现、早期诊断与早期手术创造了条件，预后显著改善。食管癌位于食管上段、病变长度超过5cm、已侵犯食管肌层、癌细胞的分化程度差及有转移者，预后不良。

【预防】 目前我国不少地区特别在食管高发区建立了防治基地，进行了肿瘤一级预防(病因学预防)，具体措施包括：①防霉：粮食快收快晒，加强保管，吃新鲜蔬菜水果，改变不良的传统饮食习惯；②去胺：用漂白粉处理饮水，使水中亚硝酸盐含量减低，常服用维生素C以减少胃内亚硝胺的形成；③施钼肥：用以避免蔬菜中亚硝酸盐的积聚；④对食管上皮细胞中度或重度增生者给粗制核黄素，并应纠正维生素A缺乏。对高危人群定期实施食管脱落细胞学检查，这是肿瘤二级预防(早查、早诊、早治)在食管癌的重



A B
图 4-3-2 食管贲门失弛缓症的 X 线征
A. 食管显著扩张，下端狭窄呈光滑鸟嘴状
B. 吸入亚硝酸异戊酯后，钡剂迅速进入胃内

要措施，也应加以重视。

(李宗明)

第四章 胃 炎

胃炎 (gastritis) 是指任何病因引起的胃粘膜炎症。按临床发病的缓急，一般可分为急性和慢性胃炎两大类型。另有其他特殊型胃炎。

第一节 急性胃炎

急性胃炎的主要病损是糜烂和出血，故常称为急性糜烂出血性胃炎 (acute erosive and hemorrhagic gastritis)。糜烂是指粘膜破损不穿过粘膜肌层，出血是指粘膜下或粘膜内血液外渗而无粘膜上皮破坏，常同时伴有粘膜水肿和脆弱。病变可局限于胃窦、胃体或弥漫分布于全胃。组织学特点是在粘膜固有层有中性粒细胞和单个核细胞浸润，而以中性粒细胞为主；有不同程度的上皮细胞丧失，并见血液渗入；腺体歪曲，渗出物含蛋白质样物质和中性粒细胞。

【病因和发病机制】 病因多样，包括急性应激、药物、缺血、胆汁反流和幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 感染。

急性应激可由严重的脏器疾病、大手术、大面积烧伤、休克、或颅内病变引起。虽其确切机制尚未全明，但认为胃粘膜缺血和胃酸反弥散进入粘膜为主要的发病因素，有些还有反流入胃的胆汁和胰酶参与。在上述严重情况下，应激的生理性代偿功能，不足以维持胃粘膜微循环正常运行，形成粘膜的相对缺氧、粘液分泌减少、局部前列腺素合成不足，导致粘膜屏障破坏和氢离子反弥散，粘膜 pH 下降，进一步损伤血管和粘膜，引起糜烂和出血。急性应激能强烈刺激血小板激活因子，这也是一个强烈的血管收缩剂。病变多见于近端胃，也可发生于其他胃部。胃腔内渗血常见，约 20% 发生较大的出血，少数可发生急性溃疡 (烧伤所致称 *curling ulcer*，中枢神经病变所致称 *cushing ulcer*)。

最常引起胃炎的药物是非甾体消炎药 (non-steroid anti-inflammatory drug, NSAID) 如阿司匹林、吲哚美辛等。机制可能是抑制前列腺素的合成，将在本篇第五章《消化性溃疡》中讨论。这类药物可引起浅表粘膜损伤和粘膜下出血，多见于胃窦，也见于十二指肠球部。其他如乙醇、铁剂、氯化钾口服液等，均可刺激粘膜引起浅表损伤。乙醇系由于其亲脂性和溶脂性能，破坏粘膜屏障，引起上皮细胞破坏、粘膜内出血和水肿。

胆汁反流性胃炎常见于 Billroth I 式胃切除术后。胆汁和胰液中的胆盐和磷脂酶 A 和其他胰酶可破坏残胃粘膜，产生多发性糜烂。

H. pylori 感染也可引起急性胃炎，但主要是在慢性胃炎的基础上有急性活动的表现，特点是中性粒细胞浸润。

【临床表现和诊断】 大多无症状，仅少数有消化不良的表现，但常为原发病所掩盖。胃部出血常见，一般为少量、间歇性、可自止，但也可发生大出血引起呕血和 (或) 黑粪。持续少量渗血可致贫血。多数患者可确定病因，确诊则有赖于急诊纤维胃镜检查，一般应在大出血后 24~48h 内进行，可见以多发性糜烂、出血灶和粘膜水肿为特征的急性

胃粘膜病损。

【防治】 应针对原发疾病和病因采取预防措施。对上述严重原发病而高度疑有急性胃粘膜病损的危险者，可预服制酸剂和（或） H_2 受体拮抗剂来防范于未然。如由消炎药引起，应即中止服药并用制酸剂来治疗。如患者必须常用消炎药，宜同时给服制酸剂以防止其被胃粘膜所吸收。嗜酒者宜戒酒。制酸剂多采用胶体铝-镁合剂，可每4~8h口服10~20ml。硫糖铝和前列腺素 E_1 亦有效，但后者价贵。一旦发生大出血，应先止血（参阅本篇第二十章）并接着采用上述治疗。

第二节 慢性胃炎

慢性胃炎一般无粘膜糜烂，故常称为慢性非糜烂性胃炎（chronic non-erosive gastritis），其病理特点为以淋巴细胞和浆细胞的粘膜浸润为主，中性粒细胞和嗜酸粒细胞可存在，但量少。病变常呈片状不规则分布。

【病理】 慢性胃炎是从浅表、逐渐向深扩展至腺区、继之腺体有破坏和减少（萎

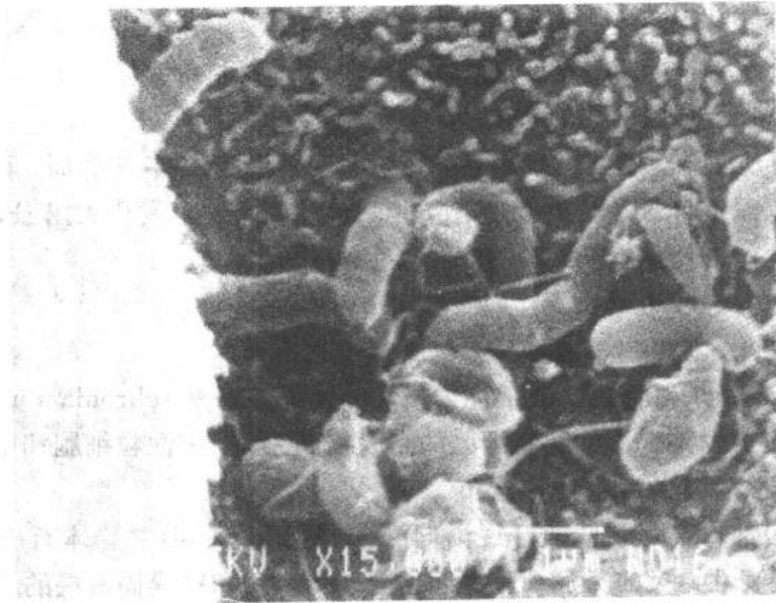


图 4-4-1 胃粘膜表面的幽门螺杆菌
(扫描电镜×15000)

细胞膜。细菌还分泌多种毒素渗透入粘膜而致中性粒细胞浸润。炎症并不引起糜烂，但逐渐由浅变深、变重形成慢性萎缩性胃炎，是其特点。由于细菌聚居不均匀，故病变可呈片状分布。幽门腺粘膜表面的环境似最适于细菌的定居，也可在胃体粘膜散在发现，但量少而炎症轻。

二、慢性胃体炎 (A 型胃炎) 少见。病因与 B 型不同，主要由自身免疫反应引起。病变主要累及胃体和胃底，假定由抗壁细胞的自身抗体 (APCA) 破坏粘膜细胞。患者常同时有抗内因子抗体 (AIFA) 的存在，影响维生素 B₁₂ 的吸收，故最终可导致恶性贫血。常有遗传素质参与发病，约 20% 可伴有甲状腺炎、Addison 病或白斑病 (vitiligo)。

慢性胃炎有时累及全胃，常由慢性胃窦炎向上蔓延所致。更少见。

【临床表现】 慢性胃炎病程迁延，大多无明显症状。部分有消化不良的表现，包括上腹饱胀不适特别在餐后、无规律性上腹隐痛、嗝气、泛酸、呕吐等。A 型胃炎可出现明显厌食和体重减轻，可伴有贫血。在有典型恶性贫血时，可出现舌萎缩和周围神经病变如四肢感觉异常特别在两足。

【实验室和其他检查】

一、胃液分析 A 型胃炎均有胃酸缺乏，病变弥漫而严重者，用五肽胃泌素试验无胃酸分泌。B 型胃炎不影响胃酸分泌，有时反增多，但如有大量 G 细胞丧失，则胃酸分泌降低。

二、血清学检查 A 型胃炎时血清胃泌素水平常明显升高，在有恶性贫血时更甚。血清中可测得抗壁细胞抗体 (约 90%) 和抗内因子抗体 (约 75%)，维生素 B₁₂ 水平明显低下。B 型胃炎时血清胃泌素水平之下降，视 G 细胞之破坏程度而定。血清中也可有抗壁细胞抗体之存在 (约 30%)，但滴度低。

三、胃镜及活组织检查 B 型浅表性胃炎时见胃窦粘膜呈红白相间或花斑状，粘液分泌增多，表面常见白色渗出物，活检示浅表性胃炎的改变 (图 4-4-2)；萎缩性胃窦炎时

粘膜多呈苍白色或灰白色，但也可有红白相间，皱襞变细而平坦，外观粘膜薄而透见紫蓝色血管纹，粘液湖缩小或干枯（图 4-4-3）。病变可以弥漫，也可分布不匀而使粘膜外观高低不平整；有些地方因小凹上皮增生而显示颗粒状小结节。在胃体也可见少量散在病损。A 型胃炎时病变主要见于胃体，胃窦可完整或仅示少量散在病灶。

所有活检标本，均应检测 *H. pylori*。先作快速尿素酶试验（阳性者标本在含酚红和尿素试液中呈红色）；并作微氧环境下培养；其余标本除作常规病理切片外，也应作 Giemsa 染色或特殊染色（Warthin-Starry）寻找 *H. pylori*。

在作胃镜检查之前，也可预作¹³C-尿素呼气试验，或测血中抗 *H. pylori* 抗体。如果胃粘膜上有 *H. pylori*，则口服标记的尿素会被尿素酶水解成¹³CO₂，从肺排出。这个试验敏感度和特异性均高。后者用 ELISA 法检测抗体，最适于人群筛选。

【诊断】 确诊主要依赖胃镜检查 and 胃粘膜活检。应用上述各种方法检测有无 *H. pylori* 感染。如怀疑为 A 型胃炎，应检血中抗壁细胞抗体。

【治疗】 对 *H. pylori* 感染引起的慢性 B 型胃炎，特别在有活动性者，应给灭菌治疗。常用药物为胶体次枸橼酸铋（colloidal bismuth subcitrate, CBS）。胶体铋能与炎症渗出物和粘蛋白络合形成一复合体，包绕细菌使之失去贴附上皮细胞的能力，继而铋离子进入细菌体使之死亡。一般用量为 110~120mg，4 次/d，连续服用 2~4 周。治疗后即期清除率约 50%~60%，但远期根治率（治后一个月以上）不理想，只 20%，故常与其他抗菌药同用，如羟氨苄青霉素（500mg，4 次/d 共 2 周），或替硝唑（tinidazole 400mg，3 次/d，共 2 周），或呋喃唑酮（100mg 3 次/d 共 2 周），这些二联疗法，可提高远期根除率至 50%~80%。国外倡用三联疗法，联合同时服用 CBS、羟氨苄青霉素（或四环素）及甲硝唑 250mg，3 次/d 共 2 周，称可把根除率提高到 90%以上，但副反应多包括食欲不振、恶心、呕吐和腹泻，不易被病人接受。国内有人试用半量的三联疗法，称亦得类似的良好疗效。细菌杀灭后可见症状改善，炎症消退。

对未能检出 *H. pylori* 的 B 型胃炎，应分析其病因。如因消炎药引起，应即停药并用制酸剂或硫糖铝来治疗；如因胆汁反流，应用考来烯胺（cholestyramine）或氢氧化铝凝胶来吸附。如有胃动力学的改变，可服甲氧氯普胺（metoclopramide）或多潘立酮（domperidone）或西沙必利（cisapride）作对症处理。有烟酒嗜好者，应嘱戒除。

A 型胃炎无特异治疗。有恶性贫血时，注射维生素 B₁₂后可很快获得纠正。

对于胃粘膜之肠化和不典型增生，往往引起病人很多顾虑。这类病变是可逆的，故应对病人耐心解释，消除其恐癌心理。β胡萝卜素、维生素 C 以及叶酸，可帮助其逆转。但对重度病变，应予以重视，应作定期随访。

第三节 其他特殊型胃炎

急性腐蚀性胃炎

急性腐蚀性胃炎（acute corrosive gastritis）是由于误服或有意吞服腐蚀剂（强碱如苛性碱，强酸如盐酸、硫酸、硝酸、石炭酸、来苏）而引起的急性胃壁损伤，特别是在幽门前区。强碱所致损伤，食管比胃严重，而强酸则相反。强碱是一种强力脂质溶媒，故引起组织的液化性坏死；强酸凝固蛋白质，故引起凝固性坏死有灼痂。胃壁损伤程度与

吞服的腐蚀剂剂量、浓度、以及胃内所含食物量有关。吞服后患者即感口腔、咽喉及胸骨后有烧灼感、上腹剧痛，并常有恶心呕吐。胃部病变轻者仅有充血、水肿和糜烂，常有粘膜内出血；重者可有急性溃疡，胃壁坏死甚或穿孔引起腹膜炎。如患者幸存，则常遗留食管或幽门前区瘢痕性狭窄。

强酸可在口、唇及咽部粘膜产生不同颜色的灼痂：硫酸致黑色痂，盐酸致灰棕色痂，硝酸致黄色痂，醋酸致白色痂。强碱则致粘膜的透明肿胀。

这是一种严重的内科急诊，应积极抢救，立即给鸡蛋清液或牛乳稀释。如发现得早、吞食量少，也可在稀释的基础上试插小口径胃管抽除腐蚀剂，但要谨慎。强碱禁用酸中和，因酸碱反应产生之热量可加剧损害。强酸在牛乳稀释后可口服制酸剂。应即给静脉输液、镇静剂和止痛剂、以及广谱抗生素，并维持呼吸道通畅，严密监视病情变化。剧痛时慎用吗啡类制剂，以防掩盖穿孔的表现。如发现穿孔，应即急诊手术。急性期过后遗留的瘢痕性狭窄往往须手术治疗。

预防在于重视腐蚀剂之严格保管制度，以免误服或被随意取用。

急性化脓性胃炎

急性化脓性胃炎 (acute phlegmonous gastritis) 是胃壁细菌感染引起的化脓性疾病，常发生于有免疫缺陷患者，少见而严重。最常见的致病菌是 α 链球菌、葡萄球菌或大肠杆菌。化脓性炎症常起于粘膜下层，可使粘膜坏死脱落，或扩致胃壁坏死，发生穿孔和腹膜炎。全身性衰弱、营养不良、感染、胃手术甚至胃息肉摘除术为其诱因。如突发上腹痛、恶心呕吐、呕吐物脓样或含坏死粘膜、发热、胃扩张有明显压痛和局部肌卫、并有腹膜炎的症候时，应考虑本病。自从广泛应用抗生素以来，本病已极少见。一旦确诊并经积极治疗无效时，应手术切除，否则几均死亡。

巨大肥厚性胃炎

巨大肥厚性胃炎的特点是胃体粘膜皱襞肥厚巨大，实际上不应称胃炎，因为炎性细胞浸润很少。它包括两个主要综合征，即 Ménétriér 病和肥厚性高酸分泌性胃病 (hypertrophic hypersecretory gastropathy)。

Ménétriér 病的特点是胃体粘膜皱襞巨大扭曲像脑回，是表层和腺体的粘液细胞增生所致，使胃小凹延长扭曲，在深处有囊样扩张并伴有壁细胞和主细胞的减少。胃窦一般正常。临床特点是胃粘液分泌增多，胃酸分泌减少，有蛋白质从胃液中丢失，故引起低蛋白血症。此症多见于 50 岁以上男性，病因不明。无特效治疗。有称用抗胆碱能药物和 H_2 受体拮抗剂可减少蛋白质的丢失，但效果不肯定。如在肥厚粘膜上发生溃疡，可按胃溃疡处理。蛋白质丢失如持续而加重，可能需要全胃切除。

肥厚性高胃酸分泌性胃病的特点是胃体粘膜全层肥厚增大包括胃腺体在内，壁细胞和主细胞显著增多，引起高胃酸分泌，常同时伴有十二指肠溃疡。此症或许不是一种独立的疾病，只是十二指肠溃疡的一种类型。

(江绍基)

第五章 消化性溃疡

消化性溃疡 (peptic ulcer) 主要是指发生在胃和十二指肠球部的慢性溃疡。因溃疡的

血型O而非血型物质分泌者,发生DU的危险性要比一般人群大2.5倍;胃蛋白酶原I系由常染色体遗传决定,血清胃蛋白酶原I增高者患DU的危险性比不增高者大5倍;单卵双胞胎同胞发生溃疡的一致性可高达50%;另外还见有家族聚集现象,GU患者亲属易患GU,DU的亲属则易患DU。

2 应激和心理因素 急性应激可引起急性消化性溃疡已具此说 但在慢性溃疡患者

但因分批进入十二指肠的酸量能有效地被上皮细胞分泌的 HCO_3^- 以及胆汁所中和,使酸度维持在 pH4 以上,这时胃蛋白酶没有活性。DU 时有过多的胃酸进入十二指肠球部,不能很好地被正常生理功能所中和。十二指肠的过度酸负荷是造成 DU 的重要条件。

研究还发现 DU 有导致胃酸分泌异常的其他因素:①壁细胞对胃泌素似乎特别敏感,等量的五肽胃泌素对 DU 患者的泌酸反应要比正常人为强。DU 时有人观察到有 D 细胞数量减少,缺乏生长抑素 (somatostatin) 可能使壁细胞的泌酸失去内控制。②胃酸反馈性抑制机制的失灵。正常人胃窦酸度升高至 pH2.5 以下时,G 细胞就不能分泌胃泌素,但在部分 DU 患者,失去这种反馈性抑制。③DU 在活动期,对进餐刺激后的胃酸分泌要比常人为强而且延长,而在 DU 缓解期则恢复至正常。④晚间胃酸分泌明显增多,可超过常人的一倍。晚间胃酸过多分泌所致十二指肠的酸负荷,因无食物的中和而更具侵袭性。⑤很多 DU 患者有胃排空加速现象,这亦提高了十二指肠的酸负荷。DU 患者胃排空加快原因不明,有人认为是一种遗传素质,也可能是胃窦炎的反应性现象。

胃酸分泌过多时均有胃蛋白酶原分泌的相应增多,胃酸加胃蛋白酶则更具侵袭性。

2. 粘膜防卫力量削弱 DU 患者有 2/3 胃酸分泌在正常范围;侵袭力即使没有明显的增加,粘膜防卫力削弱时也能产生溃疡。粘膜防卫力之削弱,主要由 *H. pylori* 感染引起。十二指肠球炎可破坏粘膜屏障,促进 H^+ 的反弥散,进一步加强炎症反应。炎性细胞的溶酶体和所产生的氧自由基,可损伤上皮。

(1) 粘液- HCO_3^- 屏障:胃肠道上皮能分泌一薄层(厚约 $100\mu\text{m}$) 不溶性粘液覆盖粘膜。在十二指肠球部主要由上皮细胞和 Brunner 腺所分泌,形成一不流动胶体,其本身缓冲作用很弱,但能吸收上皮分泌的 HCO_3^- ,中和由肠腔弥散来的 H^+ ,使上皮表层保持 pH 在 6 左右。DU 患者球部常有胃窦上皮化生,为 *H. pylori* 寄居创造了适宜的环境,引起球炎,削弱粘膜的抗力。胃窦粘膜分泌粘液的能力,远不如十二指肠为强,兼之化生的粘膜发炎时制造 HCO_3^- 的能力也减弱,故可见球部化生粘膜有粘液- HCO_3^- 屏障之破坏,易遭胃酸之侵袭。

(2) 前列腺素 (prostaglandin E, PGE): DU 在活动期,十二指肠球部产生 HCO_3^- 的能力显著下降,假定与 PGE 的缺乏有关。十二指肠球部有 *H. pylori* 感染时,特别在服用 NSAID 者,PGE 水平下降明显。PGE 对粘膜细胞有保护作用,能促进粘膜的血液循环、分泌 HCO_3^- 、及 DNA 合成。PGE 缺乏时必然使粘膜对胃酸侵袭的易感性增强。

(3) 血液循环:粘膜良好的血液循环,是提供丰富的营养和去除有害代谢物质的一个重要保证,对粘膜的完整性起重要作用。十二指肠球部的血供与胃小弯侧一样,直接由左胃动脉分出来的终端小动脉所供应,在粘膜下与相邻的血管网沟通较少,故血供相对较差,在粘膜有炎症水肿时更易受压迫而发生微循环障碍,助长粘膜的缺血性损伤,易受胃酸之侵袭。

(二) 胃溃疡 GU 时胃酸分泌在正常范围内,且常偏低。粘膜防卫力之不足,显然对胃溃疡的形成起主要作用,但仍不应忽略胃酸的作用,因为胃酸完全缺乏时并不产生胃溃疡。*H. pylori* 在胃窦的寄生和所致胃窦炎是 GU 患者粘膜抗力削弱的重要因素,常同时伴有十二指肠内容物的反流,其所含胆盐、溶血卵磷脂以及胰消化酶更助长粘膜屏障的削弱和上皮细胞的损伤,为溃疡的形成创造了条件。粘膜屏障的广泛削弱使 H^+ 反弥散,破坏跨膜电位差,提高粘膜酸度,使胃窦的炎症更广泛加重,严重影响 PGE 的合成、

HCO₃⁻的分泌、以及粘膜的修复能力。G细胞常遭破坏，故虽胃窦内酸度低；胃炎也常上移散在地损伤胃体粘膜，破坏壁细胞，故壁细胞总量常可较正常为少，胃酸分泌也相应地可较正常为少。

GU时常有胃窦运动功能的紊乱，使胃排空延迟，但机制不明，胃窦运动失常使胃内食糜停留过久，能持续地刺激残存的G细胞，使之不断分泌胃泌素。

GU好发于胃窦和胃体粘膜交界处、在小弯胃角附近的胃窦一侧，均在慢性胃炎基础上发生。溃疡易发生在两种粘膜的交界处的原因可能是交接处的胃窦粘膜较脆弱，且直接溶于相邻胃体腺分泌的胃酸所致。溃疡易发生在小弯的机制不明。从解剖角度看，小弯侧的胃粘膜直接由左胃动脉分出的终端小动脉所供应，不如其他部位粘膜下层的血管网丰富。兼之这里的斜肌特别发达，收缩时易闭塞血管引起粘膜缺血性损伤。高位小弯溃疡看上去似在胃体，但组织学上往往仍在胃窦一侧，因胃体粘膜常会发生胃窦化生。

由NSAID引起的胃溃疡则主要是药物抑制PGE的合成、直接损伤上皮、直接破坏粘膜下血管之故。病变主要在胃窦，故胃酸的影响较小。

【病理】 溃疡一般为单个，也可多个，呈圆形或椭圆形，直径多小于10mm，GU要比DU稍大，深至粘膜肌层，边缘光整增厚，底部洁净，由肉芽组织构成，上面覆盖有灰白或灰黄纤维渗出物。活动性溃疡周围粘膜常有炎症水肿。溃疡深者可累及胃壁肌层甚至浆膜层，溃破血管时引起出血，穿破浆膜层时引起穿孔。不论是DU或GU，其周围粘膜常有H. pylori感染，病理切片用普通HE染色即可察见，用Warthin-Starry或Giemsa染色则更易找到。

溃疡愈合时周围粘膜炎症、水肿消退，边缘上皮细胞增生覆盖溃疡面（粘膜重建），其下肉芽组织纤维化转变为瘢痕，瘢痕收缩使周围粘膜皱襞向其集中。溃疡愈合不一定要在H. pylori消失之后，但细菌之持续存在使溃疡容易复发。

【临床表现】 消化性溃疡有下列特点：①慢性过程呈反复发作，病史可达几年甚至十几年。②发作呈周期性，与缓解期相互交替。过去发作期可长达数周或数月，现因有效治疗而显著缩短。缓解期亦长短不一，短的只几周或数月，长的可几年。发作有季节性，多在秋冬和冬春之交发病，可因不良精神情绪或服消炎药物诱发。③发作时上腹痛呈节律性。

一、症状 上腹痛为主要症状。可为钝痛、灼痛、胀痛或剧痛，但也可仅饥饿样不适感。典型者有轻度或中等度剑突下持续性疼痛，可被制酸剂或进食缓解。DU患者约有2/3的疼痛呈节律性：早餐后1~3h开始出现上腹痛，如不服药或进食则要持续至午餐才缓解。餐后2~4h又痛，也须进餐来缓解。约半数有午夜痛，病人常被痛醒。节律性疼痛大多持续几周，随着缓解几个月或终年，可反复发生。

GU也可出现规律性疼痛，但餐后出现较早，约在餐后1/2~1h出现，在下次餐前自行消失。午夜痛也可发生，但不如DU为多见。部分病例进食后反而引起腹痛，在幽门管溃疡尤为明显。幽门管溃疡可因粘膜水肿或瘢痕形成而发生幽门梗阻，表现为餐后上腹饱胀不适而出现恶心呕吐。

部分病例无上述典型的疼痛，而仅表现为无规律性较含糊的上腹隐痛不适，伴胀满、厌食、嗝气、泛酸等症状。多见于GU病例。随着病情的发展，可因并发症的出现而发生症状的改变。溃疡痛是一种内脏痛，具有上腹痛而部位不很确定的特点。如果疼痛加

剧而部位固定，放射至背部，不能被制酸剂缓解，常提示有后壁慢性穿孔；突然发生剧烈腹痛迅速延及全腹时应考虑有急性穿孔；有突然眩晕者说明可能并发出血。

二、体征 发作时于剑突下有一固定而局限的压痛点，缓解时无明显体征。

三、少见的消化性溃疡

1. 巨大溃疡 指直径大于 2cm 的溃疡。巨大 GU 常发生于后壁，易发展为穿透性，痛多放射至背部，可并发出血。患者常有服 NSAID 的病史。巨大 DU 症状比较顽固，治疗效果亦差，X 线检查可误认为憩室，但胃镜易作出诊断。

2. 球后溃疡 DU 一般发生在距幽门 2~3cm 以内，少数可在 3cm 以外，称为球后溃疡 (postbulbar ulcer)。常发生在十二指肠乳头近端的后壁。症状一如球部溃疡，但较严重而持续，易出血 (60%)。内科治疗效果差，X 线易漏诊，应用十二指肠低张造影可帮助发现。球后溃疡超越十二指肠第二段者，常表示有胃泌素瘤的存在。

3. 幽门管溃疡 好发于 50~60 岁间，少见。临床特点是：餐后很快发生疼痛，不易用制酸剂控制，早期出现呕吐，易并发幽门梗阻、出血和穿孔。内科治疗效果差，常需手术治疗。

【实验室检查】

一、胃液分析 GU 患者胃酸分泌正常或稍低于正常；DU 患者则常有胃酸分泌过高，但也只见于 1/4~1/3 病例，以基础分泌 (BAO) 和夜间分泌 MAO 为明显，其余则在正常偏高范围。胃液分析多用五肽胃泌素刺激法，因所得胃酸值与正常人多有重叠，故已不作常规应用。在下列情况下，有参考价值：①帮助区别 GU 是良性抑恶性，如果最大酸排量 MAO 证明胃酸缺如，应高度怀疑溃疡为癌性。②排除或肯定胃泌素瘤，如果 BAO>15mmol/h、MAO>60mmol/h、BAO/MAO 比值>60%，提示有胃泌素瘤之可能，应加作血清胃泌素测定。③胃手术前后对比测定结果，以估价迷走神经切断是否完全。

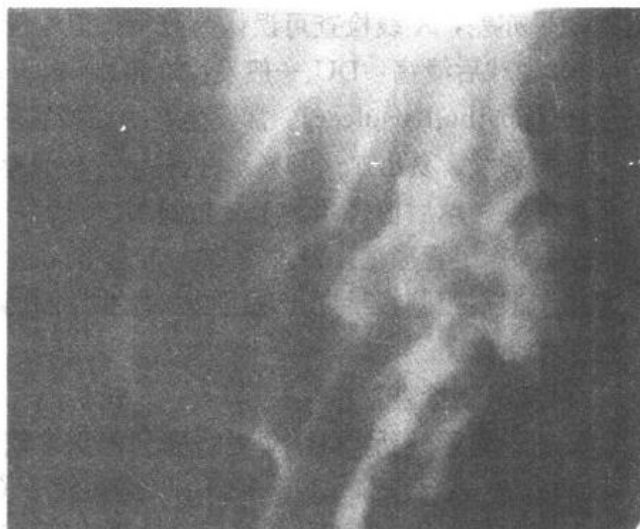
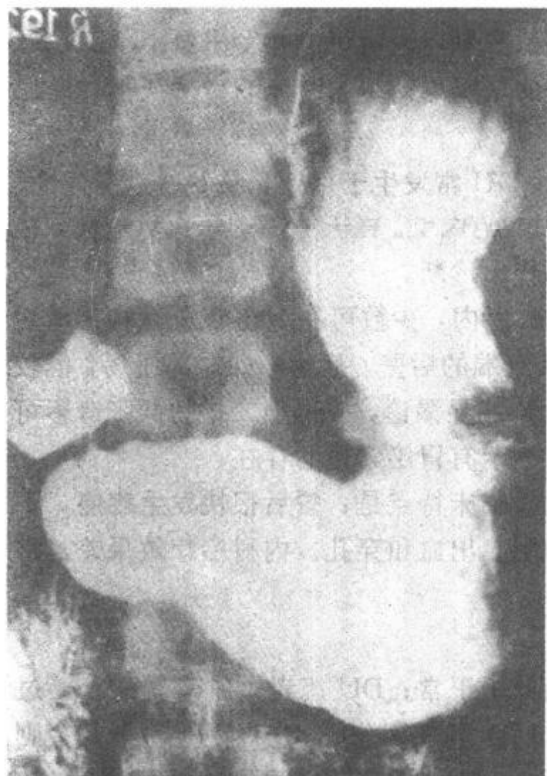
二、血清胃泌素测定 消化性溃疡时血清胃泌素较正常人稍高，DU 患者餐后应答可较正常人为强，但诊断意义不大，故不应列为常规。但如怀疑有胃泌素瘤，应作此项测定。血清胃泌素值一般与胃酸分泌呈反比，胃酸低，胃泌素高，胃酸高，胃泌素低；胃泌素瘤时则两者同时升高。

三、幽门螺杆菌检查 因为消化性溃疡绝大多数与此菌有关，特别是 DU，应列为常规检查 (参阅本篇第四章慢性胃炎)。结果阳性者，应作灭菌治疗。

四、粪隐血试验 活动性 DU 或 GU 常有少量渗血，使粪便隐血试验阳性，但一般短暂，经治疗 1~2 周内转阴。如果胃溃疡患者持续阳性，应怀疑有癌肿可能。

【诊断】 病史分析很重要。根据慢性病程、周期性发作及节律性疼痛，一般可作出初步诊断。然后进行上消化道 X 线钡餐检查，如见典型龛影，诊断确立。如鉴别溃疡属良、恶性有困难时，或当 X 线检查阴性而临床上仍怀疑有胃病时，应进行纤维胃镜检查并作活检。对有消化不良而久治不愈者，也应作胃镜检查。

一、X 线钡餐检查 气-钡双重对比造影能更好地显示粘膜象。溃疡的 X 线征象有直接和间接两种：龛影系直接征象，良性者向外凸出于胃、十二指肠钡剂轮廓之外，在其周围常见一光滑的堤，其外为辐射状粘膜皱襞 (图 4-5-1)；间接征象包括局部压痛、胃大弯侧痉挛性切迹、十二指肠球部激惹及球部畸形等 (图 4-5-2)。间接征象只提示但不能确诊有溃疡。



A
B
图 4-5-1 消化性溃疡的 X 线表现
A. 胃体小弯可见溃疡龛影，相对应大弯处可见手指征
B. 胃体小弯的粘膜象，可见粘膜向龛影集中，无中断

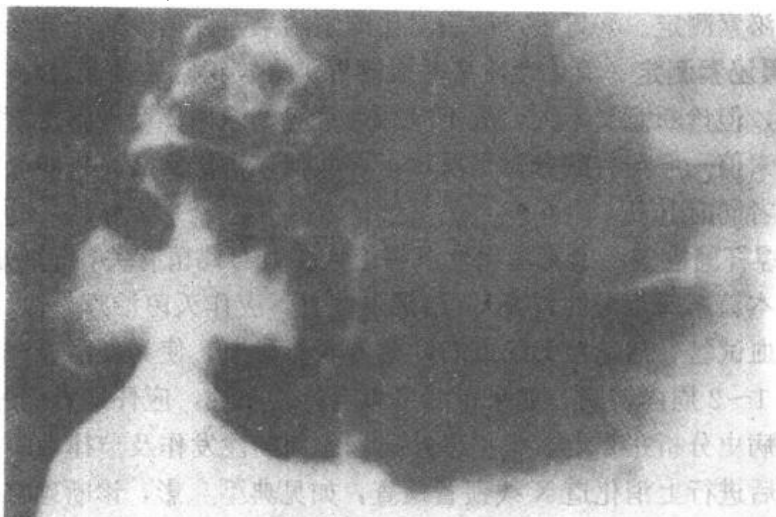


图 4-5-2 十二指肠球部畸形的 X 线表现
球部呈分叶之花瓣状

二、胃镜检查 and 粘膜活检 胃镜检查对消化性溃疡有确诊价值。由于本病经胃镜检查仍可有 5%~10% 的漏诊，故一般认为与 X 线检查可相互补充，不应偏废。胃镜下溃疡多呈圆形或椭圆形，直径小于 1cm，偶也呈线状，边缘光整，底部充满灰黄色或白色渗物，周围粘膜可有肿胀充血，有时见皱襞向溃疡集中（图 4-5-3）。镜下还可发现伴随溃疡的

胃炎和十二指肠炎。与 X 线钡餐检查相比，胃镜对发现胃后壁溃疡和十二指肠巨大溃疡更为可靠。胃镜检查时应常规对溃疡边缘及邻近粘膜作多处活检，此不仅可借以区别良、恶性溃疡，还能检查幽门螺杆菌，对治疗有指导意义。

【鉴别诊断】

一、功能性消化不良（非溃疡性消化不良） 是指有消化不良的症候而无溃疡及其他器质性疾病（如肝胆系病）者而言，检查可完全正常或只有轻度胃炎。此症颇常见，多见于年轻妇女。有时症状酷似消化性溃疡，并有胃肌张力的减退，表现为餐后上腹饱胀、暖气、反酸、恶心和无食欲。与消化溃疡病的鉴别有赖于 X 线和胃镜检查。

二、胃泌素瘤 亦称 Zollinger-Ellison 综合征，是胰腺非 β 细胞瘤能分泌大量胃泌素者所致。肿瘤往往很小（ $<1\text{cm}$ ），生长慢，半数为恶性。大量胃泌素可刺激壁细胞引起增生，分泌大量胃酸，使上消化道经常溶于高酸环境，导致在不典型部位（十二指肠降段、横段、甚或空肠近端）发生多发性溃疡，这种溃疡易并发出血、穿孔，具有难治性特点。与常见消化性溃疡的鉴别，在于 X 线钡餐检查显示在不典型部位的多发性穿透性溃疡，有过高胃酸分泌及空腹血清胃泌素 $>200\text{pg/ml}$ （常 $>500\text{pg/ml}$ ）。

三、癌性溃疡 早期可酷似良性溃疡，甚至治疗后可暂愈合，极易造成误诊。Ⅱ型（凹陷型）早期胃癌的胃镜表现，最易与良性溃疡相混淆，活检可帮助澄清。年龄在 50 岁后才出现上腹不适或胃痛，进食后反而加剧者，应警惕胃癌的可能，须进行 X 线气钡造影或胃镜检查。胃癌如属晚期，一般容易鉴别（表 4-5-1）。

表 4-5-1 胃良性溃疡与恶性溃疡的鉴别

	良 性 溃 疡	恶 性 溃 疡
年龄	青中年居多	多见于中年以上
病史	较长	较短
临床表现	周期性胃痛明显 无上腹包块 全身表现轻，制酸药可缓解疼痛， 内科治疗效果良好	呈进行性发展 可有上腹包块 全身表现（如消瘦）明显，制酸药 一般效果差，内科治疗无效，或仅 暂效
粪便隐血	可暂时阳性	持续阳性
胃液分析	胃酸正常或偏低，但无真性缺酸	缺酸者较多
X 线钡餐检查	龛影直径 $<2.5\text{cm}$ ，壁光滑，位于 胃腔轮廓之外；龛影周围胃壁柔 软，可呈星状聚合征	龛影常 $>2.5\text{cm}$ ，边不整，位于胃 腔轮廓之内；龛影周围胃壁强直， 呈结节状，向溃疡聚集的皱襞有 融合中断现象
胃镜检查	溃疡圆或椭圆形，底平滑，边光 滑，白或灰白苔，溃疡周围粘膜柔 软，可见皱襞向溃疡集中	溃疡形状不规则，底凹凸不平，边 缘结节隆起，污秽苔，溃疡周围 癌性浸润而增厚、强直，可有结 节、糜烂、易出血

四、钩虫病 钩虫寄居于十二指肠，可引起十二指肠炎、渗血、甚至出现黑粪。症状可酷似 DU。胃镜在十二指肠降部可见到钩虫和出血点。凡来自农村而有消化不良及贫血者，应常规作粪检寻找钩虫卵，阳性者应作驱虫治疗。

【并发症】 近年来由于多种有效药物的问世和广泛应用，消化性溃疡的并发症已大见减少。

一、出血 消化性溃疡是上消化道出血最常见的病因，约占所有病因之50%。15%~25%的患者可并发出血，DU似比GU容易发生。约有10%~15%的患者以上消化道出血为首发表现。出血量与被侵蚀的血管大小有关，毛细血管破裂只引起渗血，出血量小，如溃破动脉则出血急而多，轻者表现为黑粪，重者出现呕血。一般出血50~100ml即可出现黑粪，超过1000ml时就可引起循环障碍发生眩晕、出汗、血压下降和心率加速，在半小时内超过1500ml时会发生休克。第一次出血后约40%可以复发；出血易发生在起病后1~2年内；易为NSAID诱发。与NSAID相关的溃疡可以毫无症状而突然发生出血。

一般对内科保守治疗有效。有时须行紧急胃镜检查并作止血处理。如出血急而量大，内科治疗不能控制病情时，应作急诊手术。

二、穿孔 消化性溃疡穿孔可引起三种后果：①溃破入腹腔引起弥漫性腹膜炎（游离穿孔）；②溃穿至并受阻于毗邻实质性器官如肝、胰、脾等（穿透性溃疡）；③溃穿入空腔器官形成瘘管。

约6%~10%的DU和2%~5%的GU可发生游离穿孔。DU的这种穿孔，多发生于前壁，后壁溃疡一般多并发出血或穿透入实质器官，但偶也可溃穿入小腹腔（lesser sac）引起局限性腹膜炎甚或脓肿者，此时有剧烈背痛。GU的游离穿孔多发生于小弯，主要表现为突发剧烈腹痛，持续而加剧，先出现于上腹，继之逐步延及满腹，腹壁呈板样僵硬，有压痛和反跳痛，半数有气腹症，肝浊音区消失，部分出现休克状态。一般因胃内有食物和胃酸混合物，故穿孔引起的腹膜炎比DU者为严重。应在穿孔后6~8小时作出诊断，及时手术，超过24小时则预后恶劣。约10%在穿孔时伴发出血。

后壁穿孔发生较缓慢，与相邻的实质器官（肝、胰）相粘连。这种穿透性溃疡改变了腹痛规律，变得顽固而持续。如穿透入胰，则腹痛放射至背部，血清淀粉酶显著升高。

溃疡穿透形成瘘管者少见。DU可穿破入胆总管，GU则可穿入十二指肠或横结肠。诊断主要依赖X线检查。

三、幽门梗阻 约见于2%~4%的病例，主要由DU或幽门管溃疡引起。溃疡急性发作时可因炎症水肿和幽门平滑肌痉挛而引起暂时性梗阻，可随炎症的好转而缓解。慢性梗阻主要由于瘢痕收缩而呈持久性。幽门梗阻使胃排空延迟，上腹胀满不适，疼痛于餐后加重，常伴蠕动波，并有恶心呕吐，大量呕吐后症状可暂缓解，呕吐物含发酵酸性宿食。严重呕吐可致失水和低氯低钾性碱中毒。常发生营养不良和体重减轻。如果清晨空腹时检查胃内有震水声，插胃管抽液量>200ml，则应考虑本症之存在，应进一步作X线或胃镜检查。

四、癌变 少数GU可发生癌变，DU则否。GU癌变发生于溃疡边缘，癌变率估计在1%以下。长期慢性GU病史，年龄在45岁以上，症状顽固而经严格的8周内科治疗无效，且粪隐血持续阳性者，应考虑癌变可能，须作进一步检查。

【治疗】 治疗的目的是，在于消除病因、控制症状、促进溃疡愈合、预防复发和避免并发症。消化性溃疡在不同病人的病因不尽相同，发病机制亦各异，所以对每一病例应分析其可能涉及的致病因素及病理生理，给以适当的处理。

一、**一般治疗** 生活要有规律，工作宜劳逸结合，要避免过度劳累和精神紧张，如有焦虑不安，应予开导，必要时可给镇静剂。原则上须强调进餐要定时，避免辛辣、过咸食物、及浓茶、咖啡等饮料。牛乳和豆浆能稀释胃酸于一时，但其所含钙和蛋白质能刺激胃酸分泌，故不宜多饮。

如有烟酒嗜好而确认与溃疡的发病有关者，应即戒除。在服用 NSAID 者，应即停药；即使患者未服此类药物，亦应告戒其今后慎用。

二、**药物治疗** 70 年代以前本病的治疗主要依赖制酸剂和抗胆碱能药物， H_2 受体阻断剂的发现在治疗上引起一次革命；近年来又发现消化性溃疡与幽门螺杆菌的感染密切相关，抗菌治疗是第二次革命。

(一) 降低对粘膜侵袭力的药物

1. H_2 受体拮抗剂 H_2 受体拮抗剂能阻止组胺与其 H_2 受体相结合，使壁细胞胃酸分泌减少。国内常用的有三种，即西咪替丁 (cimetidine)、雷尼替丁 (ranitidine)、和法莫替丁 (famotidine)，国外还有尼刹替丁 (nizatidine)。以摩尔基础计算，甲氰咪胍作用最弱，法莫替丁最强，雷尼替丁和尼刹替丁则介于两者之间。虽然其抑酸强度不同，但其临床疗效却无明显区别。四者口服后均能很好地被吸收，均匀分布于体内各器官和脑脊液中，血清浓度 1~3h 达高峰，半衰期约 2 小时。四者均经肝代谢，通过肾小球滤过和肾小管分泌来排出体外，故有严重肝、肾功能不足者应适当减量。老年人肾清除率亦下降，故亦宜酌减用量。

服药后基础胃酸分泌及食物刺激后胃酸分泌均见减少，特别是夜间分泌，可使 pH 值上升至 4 左右，在这个 pH 时胃蛋白酶消化活性明显减弱。有人观察到一天内如果有 18 小时胃酸分泌显著受抑，则溃疡一般能愈合。一日量如分 2~3 次给予，可达到此目的。现发现一日量夜间一次给予，也收良好治疗效果。可能的解释是：晚上服药主要影响夜间胃酸分泌，而白天因进食的稀释使胃酸的酸度不至于很高。可把一日量在夜间服用，剂量在西咪替丁为 800mg，雷尼替丁 300mg，法莫替丁 40mg，尼刹替丁 300mg。

DU 在服药 4 周后溃疡愈合率约为 80%，余者半数经服药至 6~8 周时愈合。不论愈合与否，大多数病人的症状在 1~2 周内消失。GU 愈合则较 DU 为慢，可能因 GU 的溃疡较 DU 的为大会，且 GU 的发生以粘膜防御力低下为主、修复力差，故治疗时间一般要比 DU 所需时间为长，约 8~12 周。

H_2 受体拮抗剂停药后胃酸分泌很快恢复原来水平。一年内消化性溃疡的复发率可高达 55%~80%。有证据显示继续服用维持量可防止复发。如每晚服西咪替丁 400mg，或雷尼替丁 150mg，或尼刹替丁 150mg，或法莫替丁 20mg，可将一年内的复发率下降到 15%~25%，出血率也可相应下降。

大多数病人不须长期服药。只有那些有多次复发者（一年内发作 3~4 次）及有并发症者才须长期服用维持量。虽然长期服药可预防溃疡复发，但并不能改变消化性溃疡的自然病程，停药后仍会按照自然病程进行，因此维持疗法究竟应维持多长尚无定论。很多病例系因 *H. pylori* 感染而发病，用抗菌药物根治后可显著减少复发率至 10% 以下，停药后不再引起复发。

副反应一般很少，主要为乏力、头痛、嗜睡和腹泻。血清肌酐可以升高，但不严重影响肾功能。也可引起血清转氨酶升高，均可在停药后逆转。 H_2 受体拮抗剂偶可因拮抗

心肌 H_2 受体而引起心动过缓。也偶见过敏反应如药疹、药热、肝炎等。西咪替丁有抗雄性激素作用，故可引起男子乳房发育症和阳痿。在肝、肾功能不全者和老年人可引起精神错乱，但少见。

2. 质子泵阻滞剂 壁细胞分泌酸的最后一个环节是其微泌管膜上的质子泵 (H^+-K^+-ATP 酶)，能推动胞浆内的 H^+ 与管腔内的 K^+ 交换，使 H^+ 排出细胞外。质子泵被阻断后，抑制胃酸分泌的作用远较 H_2 受体拮抗剂为强。现最常用的质子泵阻滞剂是奥美拉唑 (omeprazole)，常用剂量是 20~40mg/d，能抑制 24 小时酸分泌的 90%，对基础胃酸和刺激后的胃酸分泌均有作用。此药对质子泵 (H^+-K^+-ATP 酶) 的阻滞作用是不可逆的，壁细胞再泌酸要待新的 ATP 酶产生之后，故其作用长、可达 72 小时。由于此药抑酸作用强而时间长，可在 2~3d 内控制症状，并使溃疡很快愈合。在 DU 服药 2 周后溃疡愈合率可达 70%，4 周后达 90% 以上，6~8 周后几乎全部愈合。吸烟可削弱 H_2 受体拮抗剂的作用，但对奥美拉唑无影响。奥美拉唑另一优点是能抑制 *H. pylori* 的生长，作用不明， H_2 受体拮抗剂则无影响。

一如 H_2 受体拮抗剂，奥美拉唑对 GU 的愈合作用不如对 DU 为优，故须要服用较长时间。奥美拉唑强烈抑制泌酸后，可使胃内杂菌繁殖，并促使 G 细胞分泌胃泌素，血清胃泌素值可比正常高出 1~2 倍。一般副反应少，长期服用也未见任何严重不良反应。

3. 制酸剂 是历史悠久的治疗消化性溃疡药物，但由于近二十年来新的有效药物不断涌现，已较少使用。过去的水溶性碱剂如碳酸氢钠 (小苏打) 和碳酸钙，或因含钠过多易致碱中毒，或因反跳性泌酸，已废弃不用。不溶性制酸剂如胶体铝镁合剂 (氢氧化铝和镁乳合剂) 仍时被应用，餐间服中和胃酸作用可达 3~4h。按我国经验，国人不必如白种人要服很大剂量才奏效，小剂量 (15~30ml，3 次/d) 同样有效。这样的剂量对胃酸中和力很差，故疗效不尽是胃酸的中和，铝或能刺激前列腺素的合成和促进粘膜的修复。氢氧化铝能与磷酸盐结合影响其吸收，要注意老年人长期服用后可致骨质疏松。

过去制酸剂常与抗胆碱能药物同用。由于抗胆碱能药物抑酸作用差而副反应又多，现临床上已不常用。

(二) 增强粘膜防御力的药物 近年已日益注意到加强粘膜的防御力的重要性，这是在治疗上的一个重要认识。

1. 胶体次枸橼酸铋 (colloid bismuth subcitrate, CBS) CBS 在酸性胃液中，能与溃疡面渗出的蛋白质相结合，形成一层保护膜覆盖溃疡，使之不受胃酸侵袭，亦让粘膜的修复不受胃酸之干扰。CBS 还能吸附唾液、Brunner 腺分泌液的表皮生长因子 (EGF) 和胃液的纤维母细胞生长因子 (FGF)，使之集中在溃疡面，促进上皮重建；也能促进上皮分泌粘液和 HCO_3^- ，以加强胃粘膜的粘液- HCO_3^- 屏障。CBS 的另一特点是能杀灭 *H. pylori*。这些作用综合起来，使 CBS 成为治疗消化性溃疡的有效药物，具有溃疡愈合后复发率低和同时有胃炎消退的特点。复发率之所以比 H_2 受体拮抗剂为低，或由于愈合的瘢痕质地较好和 *H. pylori* 之被杀灭。

临床用量一次为 120mg，4 次/d，餐前服，8 周为一疗程；对 DU 和 GU 的愈合率与 H_2 受体拮抗剂相仿。一般副反应少见，但服药可使大便变黑色。此药所含铋的吸收量少，但有积蓄作用，应避免长期服用以防中毒。

2. 硫糖铝 (sucralfate) 是一种八硫酸蔗糖与氢氧化铝结合后形成的复合体，在酸

性环境下，能离子化而形成硫酸蔗糖复合阴离子，这种复合离子可聚合成带负电的不溶性胶体，与溃疡面上带阳电的渗出蛋白质相结合，形成一覆盖溃疡的保护膜。硫糖铝的抗溃疡作用与CBS相仿，但不能杀灭H. pylori。有证据还表明此药能促进内生前列腺素的合成，并有减弱氧自由基的脂质过氧化反应的作用，以保护粘膜。此药对DU及GU的疗效与H₂受体拮抗剂相仿；仅2%~5%被吸收，副反应少，能引起便秘。由于铝能被少量吸收，故对有肾功能衰竭者不宜长期服用。

3. 前列腺素 (prostaglandine E) 前列腺素有细胞保护作用，能促进上皮细胞DNA之合成，并能促进粘液和HCO₃⁻分泌而加强胃粘膜屏障；前列腺素还可与壁细胞膜上的受体结合，抑制腺苷酸环化酶，减少cAMP的生成，继之抑制胃酸分泌。前列腺素的这些粘膜保护作用可防止NSAID对胃粘膜之损伤，对DU及GU特别是对NSAID引起的GU有效。现有两种合成的前列腺素，米索前列醇 (misoprostol) 和恩前列素 (enprostil) 可供临床应用，前者剂量200μg，4次/d，后者35μg，2次/d，溃疡愈合率接近，但不如H₂受体拮抗剂。此药服用后约1/3病例可发生腹绞痛和腹泻，且价格昂贵，故不作治疗的首选药物。孕妇忌用，因可致子宫收缩。

(三) 消灭H. pylori 现已公认H. pylori是DU的主要病因，也是GU的重要病因。DU与GU的H. pylori阳性率分别达90%与70%，故应予抗菌治疗。抗菌措施革新了消化性溃疡的疗法。单用抑酸剂或粘膜防护剂可使溃疡愈合，但停药后易复发；这种复发，现已认识到很多与H. pylori感染有关，可加用抗菌药物来防止。H₂受体拮抗剂或质子泵阻滞剂如与羟氨苄青霉素 (amoxicillin) 合用，或再加用甲硝唑 (metronidazole)，H. pylori可有70%被根除，可显著减少以后的复发 (<15%)。制酸剂提高胃液的pH，可加强抗菌药物的杀菌作用。CBS有杀死H. pylori的作用，但单用根治率<20%，如加用羟氨苄青霉素或甲硝唑，可提高根治率。如与羟氨苄青霉素 (或四环素) 以及甲硝唑三联合用，细菌根治率可达90%，DU的复发率下降至10%以下。

我国学者发现呋喃唑酮 (furazolidone) 治疗消化性溃疡有效，而且也有复发率低的优点。胶体铋与呋喃唑酮合用能有效地使溃疡愈合和根治H. pylori (根治率60%~70%)。呋喃唑酮的单剂量为100mg，3~4次/d，以10~14d为一疗程。呋喃唑酮最大的缺点是副作用较多，偶可致周围神经炎，但用这样的剂量副反应并不多，国人一般能耐受。

三、消化性溃疡治疗的策略 对X线或胃镜检查诊断明确的DU或GU，首先要区分H. pylori感染阳性抑阴性。如果阳性，应给制酸剂同时加抗菌治疗，或给粘膜防护剂加抗菌药物。制酸剂可用H₂受体拮抗剂或质子泵阻滞剂，在DU疗程为4~6周，在GU疗程适当延长至8~12周，应按溃疡愈合与否为准绳。制酸剂也可用粘膜防护剂来替代。抗菌药物应先选用一种，以2周为一疗程。如第一个疗程后仍有复发，可加用一个疗程，制酸剂与粘膜防护剂交替，如H. pylori仍阳性，则改用三联疗法。

对H. pylori阴性的患者，则可按过去的常规治疗，即服任何一种H₂受体拮抗剂或质子泵阻滞剂，在DU疗程为4~6周，GU为8~12周，疗程可按溃疡的愈合情况适当缩短或延长。至于是否应服维持量长期治疗，应视复发的情况来决定，反复发作者应长期给服维持量，疗程至少一年，也可更长。制酸剂也可用粘膜防护剂来替代，但用胶体铋者，疗程不应超过8~12周，以后可用H₂受体拮抗剂来维持。在边远缺药的地区，仍可

选用氢氧化铝或镁乳等制酸剂。

至于外科治疗，由于内科治疗的进展，目前仅限少数有并发症者，手术适应证为：①

一般需要二三十年或更长的时间。

一系列的胃镜检查曾证实慢性萎缩性胃炎的粘膜可被肠型粘膜所替代，即所谓胃粘膜的肠化。肠化有小肠型和大肠型。大肠型又称不完全肠化，假定其酶系统不健全而使吸收的致癌物质在局部累积、导致细胞的不典型增生而发生突变成癌。近年研究认为 *H. pylori* 可能参与胃癌之发病，但尚有争论。

在致癌物质的作用下胃上皮细胞之突变成癌，往往从单个细胞开始，出现生长发育之失控，形成一个克隆。同时见 DNA 的代谢异常，从二倍体变成多倍体和异倍体。上皮细胞的生长发育，是受癌基因和抗癌基因间的平衡调节的，癌变时这种调节失调，多个癌基因被激活而抗癌基因则受抑制。这方面的研究还有待深入。

遗传素质对胃癌的发病，亦很重要。胃癌的家族聚集现象和可发生于同卵同胞，支持这种看法。致癌物质对有遗传易感性者或更易致癌。

根据长期临床观察，有五种病易演变成胃癌，称癌前情况：①慢性萎缩性胃炎伴肠化与不典型增生；②胃息肉，增生型者不发生癌，但腺瘤型者则能，广基腺瘤型息肉 > 2cm 者易癌变；③残胃炎，特别是行 Billroth II 式胃切除术后者，癌变常在术后 15 年以上才发生；④恶性贫血胃体有显著萎缩者；⑤少数胃溃疡患者。

【病理】 根据上海、北京等城市 1686 例的统计，胃腺癌的好发部位依次为胃窦 (58%)、贲门 (20%)、胃体 (15%)、全胃或大部分胃 (7%)。可分为早期和进展期。早期胃癌是指局限而深度不超过粘膜下层的胃癌，且不论其有无局部淋巴结转移。进展期胃癌深度超过粘膜下层，已侵入肌层者称中期，已侵及浆膜层或浆膜层外组织者称晚期。

一、早期胃癌 这类胃癌主要由胃镜发现，在日本多见，可占胃镜检出胃癌总数的 50% 以上，我国虽经内镜学者的努力，检出率仍只 15%~20%。病理上也以肠型和浸润型形式出现，大多为低分化及未分化癌。其形态特点见本章《纤维胃镜检查》。

二、进展期癌 临床上常见，形态符合 Borrmann 分类：①息肉型，肿瘤向胃腔内生长，不多见；②溃疡型，单个或多个，边缘隆起，与粘膜分界清晰，常见；③溃疡浸润型，隆起而有结节的边缘向四周浸润，与正常粘膜无清晰的分界，常见；④弥漫浸润型，癌肿发生于粘膜表层之下向四周浸润扩散，伴纤维组织增生，少见；如主要在胃窦，可

胞间无粘附分子,相当于Lauren的弥散型。在同一癌肿中,这两种生长方式可同时存在。

四、转移 胃癌有四种扩散形式:①直接蔓延扩散至相邻器官。②淋巴转移,先及局部继及远处淋巴结,最常见。胃的淋巴系统与左锁骨上淋巴结相连接,发生此种转移时称Virchow结。③血行播散,常见于肝,其次可累及腹膜、肺及肾上腺,也可累及卵巢、骨髓及皮肤,少见。④腹腔内种植,癌细胞从浆膜层脱落入腹腔,移植于肠壁和盆腔,多见的有在直肠周围形成一结节性架板样肿块(Blumer's shelf),如移植于卵巢,称Krukenberg肿瘤。

【临床表现】 早期胃癌无症状,也无体征。有些有轻度非特异性消化不良者,很难归咎于癌肿所引起。

进展期胃癌最早出现的症状是上腹痛,常同时有胃纳差,食无味,体重减轻。腹痛可急可缓,开始可仅上腹饱胀不适,餐后更甚,继之有隐痛不适,偶呈节律性溃疡样胃痛,最后疼持续而不能缓解。这些症状多见于小弯溃疡型癌肿。患者常有易饱感和软弱无力。易饱感是指患者虽感饥饿,但稍一进食即感饱胀不适,是胃壁受累的表现,皮革状胃时这种症状很突出。

发生并发症或转移时可出现一些特殊的症状。贲门癌累及食管下端时可出现咽下困难。胃窦癌引起幽门梗阻时可有恶心呕吐。溃疡型癌有出血时可引起黑粪甚或呕血。如转移至肺并累及胸膜产生积液时可有咳嗽和呼吸困难。转移至肝及腹膜而产生腹水时则有腹胀满不适。剧烈而持续性上腹痛放射至背部时表示肿瘤已穿透入胰腺。

体征主要有腹部肿块,多在上腹部偏右相当于胃窦处,呈坚实可移动的结节状肿块,有压痛。胃体肿瘤有时可触及,但在贲门者则不能扪到。肝可因转移而肿大并可扪到坚实结节。腹膜有转移时可发生腹水,有移动性浊音。有远处淋巴结转移时可在左锁骨上内侧摸到Virchow结,质硬而不能移动。肛门指检在直肠膀胱间凹陷可摸到一架板样肿块。在脐孔处也可扪到坚硬结节。并发Krukenberg瘤时阴道指检可扪到两侧卵巢肿大,常伴阴道出血。

伴癌综合征包括:①反复发作性血栓性静脉炎(Trousseau征);②黑棘皮病,皮肤皱摺有色素沉着,尤其在两腋;③皮炎。本综合征有时可在胃癌被察觉之前出现。

【实验室检查】 约50%有缺铁性贫血,是长期失血所致。如有恶性贫血,则见巨幼细胞性贫血。

粪隐血试验常持续阳性,检测方便,有辅助诊断的意义。

胃液分析已不列为常规,虽%进展期患者可以无酸或呈低胃酸分泌。低胃酸分泌患者与正常人多有重叠,故诊断意义不大。

对胃癌抗原的检测,迄今未见有特异性强的癌抗原。血清癌胚抗原(CEA)对诊断意义不大。胃液CEA在50%患者有明显升高超过100ng/ml,但也与慢性萎缩性胃炎的胃液中含有量有重叠。

【X线钡餐检查】 这是已用了几十年的常规检查,近年来在方法学有所发展。应用气钡双重对比法、压迫法和低张造影技术,采用高密度钡粉,能清楚地显示粘膜的精细结构,有利于发现微小的病变。早期胃癌可表现为局限性浅洼的充盈缺损(I, I₁),基底广,表面呈颗粒状;或呈现一龛影(I₁, II),边缘不规则呈锯齿状,向其集中的粘膜纹有中断、变形或融合现象;或粘膜有灶性积钡、胃小区模糊不清等现象。对怀疑患早癌

者，应从不同角度多摄 X 线片，进行仔细分析，不放过微小的改变。进展期胃癌的 X 线表现比较明确，诊断率可达 90% 以上。凸入胃腔的肿块，表现为较大而不规则的充盈缺损

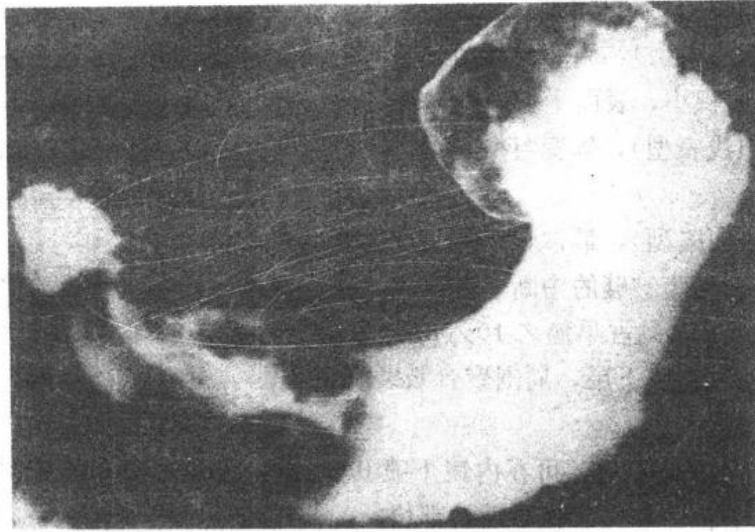


图 4-6-1 进展期胃癌的 X 线征像
胃窦处见巨大充盈缺损，有腔内壁龛



图 4-6-2 进展期胃癌的 X 线征像
胃窦部见腔内壁龛，周围呈半月征

损（图 4-6-1）。溃疡型癌主要发生在肿块之上，故其龛影位于胃轮廓之内，龛影直径常大于 2.5cm，边缘不整齐，可示半月征（图 4-6-2）；在正视位，龛影周围因癌性浸润而使边缘不整齐，并为一圆形较透明带所环绕，称环堤征，邻近粘膜僵直，失蠕动，无皱襞聚合或见皱襞中断。胃壁僵直失去蠕动能力是浸润型癌的 X 线特点。浸润广泛仅累及胃窦时，则胃窦狭窄、固定、呈漏斗状；如累及全胃，则呈固定、腔小无蠕动的皮革状胃。胃癌必须与胃淋巴瘤相鉴别。胃淋巴瘤的特点是，病变常广泛累及胃及十二指肠，X 线示粗大皱襞伴多发性息肉样充盈缺损和多发性浅龛影。

【胃镜检查】 胃镜检查结合粘膜活检，是目前最可靠的诊断手段。由于其广泛应用，很多医师常跳过 X 线检查而直接应用胃镜。在有经验的内镜医师手里，确诊率可达 95%，极少漏诊。要达到这样的目的，活检标本必须采 7 块以上。对早期胃癌，胃镜是最好的诊断办法。镜

下早癌可呈现为一片变色的粘膜，或局部粘膜呈颗粒状粗糙不平，或呈现轻度隆起或凹陷，或有僵直感，不柔软。对这些轻微的变化，均不应放过，要作活检。镜下应估计癌肿大小，小于 1cm 者称小胃癌，小于 0.5cm 者称微小胃癌。

早期胃癌按日本学者可分以下各型(图4-6-3):

I型(息肉样型) 病变隆起呈小息肉状,基宽无蒂,常大于2cm,约占早癌之15%(图4-6-4)。

II型(浅表型) 分3个亚型,合起来占75%。

II₁型(隆起浅表型),病变稍高出粘膜面,高度不超过0.5cm,面积小,表面平整(图4-6-5)。

II₂型(平坦浅表型),病变与粘膜等平,但表面粗糙呈细颗粒状。

II₃型(浅表凹陷型),最常见,浅洼病变底面粗糙不平,可见聚合粘膜皱襞的中断或融合。

III型(溃疡型) 约占早癌之10%,粘膜溃烂比II₃者深,但不超过粘膜下层,周围聚合皱襞有中断、融合或变形成杵状。

早期胃癌有时辨认不易,可在内镜下喷0.5%美蓝,有病变处将着色,有助于指导活检部位。

进展型胃癌大多可从肉眼观察作出拟诊。肿瘤表现为凹凸不平、表面污秽的肿块,常见渗血及溃烂;或表现为不规则较大溃疡,其底部为秽苔所覆盖,可见渗血,溃疡边缘常呈结节状隆起,无聚合皱襞(图4-6-6)。

普通胃镜只能看到肿瘤表面,不能确定其侵入多深,超声内镜之发展,可帮助认识癌肿之深度。此项技术,在国内尚刚起步。

【诊断】 诊断主要依赖X线钡餐检查和胃镜加活检。早诊是胃癌根治的前提。要达到此目的,应对下列情况及早或定期进行胃部检查:①40岁以上患者特别是男性,近期内出现消化不良者,或突然出现呕血或黑粪者;②拟诊为良性溃疡,但五肽胃泌素刺激试验仍缺乏胃酸者;③已知慢性萎缩性胃炎伴肠化及不典型增生者,应制订定期随访计划;④胃溃疡经两个月治疗无效,X线检查显示溃疡反而增大者,应即行胃镜检查;⑤X线检查发现胃息肉大于2cm者,应作胃镜检查;⑥胃切除术后15年以上,应每年定期随访。

溃疡型胃癌需与良性胃溃疡相区别(见本篇第五章《消化性溃疡》表4-5-1)。

【并发症】

一、出血 约5%患者可发生大出血,表现为呕血和(或)黑粪,偶为首发症状。

二、幽门或贲门梗阻 决定于胃癌的部位。

三、穿孔 比良性溃疡少见,多发生于幽门前区的溃疡型癌。

【治疗】

一、手术治疗 是目前唯一有可能根治胃癌的手段。手术效果取决于胃癌的病期、癌肿侵袭深度和扩散范围。对早期胃癌,胃部分切除术属首选,如已有局部淋巴结转移,亦应同时加以清扫,仍收良好效果。对进展期患者,如未发现有远处转移,应尽可能手术切除,有些须作扩大根治手术。对已有远处转移者,一般不作胃切除,仅作姑息手术(如胃造瘘术、胃-空肠吻合术)以保证消化道通畅和改善营养。

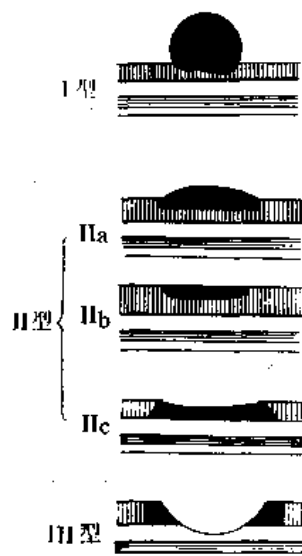


图4-6-3 早期胃癌分类示意图

- I型 息肉样型
- II型 表浅型
 - II₁ 隆起表浅型
 - II₂ 平坦表浅型
 - II₃ 表浅凹陷型
- III型 溃疡型

二、化学治疗 抗癌药物常用以辅助手术治疗，在术前术中及术后使用，以抑制癌细胞的扩散和杀伤残存的癌细胞，从而提高手术效果。一般早期癌术后不给化疗，中晚期癌能被手术切除者必须给化疗，按情况单一给氟尿嘧啶 (fluorouracil, Fu)、丝裂霉素 (mitomycin, MMC)、或喃氟啶 (tegafur, FT-207)，或采用联合化疗。

凡未作根治性切除的病人或不能施行手术者，可试用联合化疗。胃肠道肿瘤对化疗的效应差，胃癌相对而言比其他癌肿要好些。常用的化疗剂有 Fu、MMC、阿霉素 (adriamycin, ADM)、亚硝脲类 (CCNU, MeCCNU)、和顺铂 (cisplatin, Cis-PPD)。这些药物，单用效果差，有效率 (瘤体至少缩小 50%) 仅 10%~20%，联合应用则稍佳。联合应用方案繁多，迄今尚无理想的配伍。常用的几种方案见表 4-6-1。

表 4-6-1 常用化学治疗方案

方 案	内 容	疗 程 (周)	有 效 率 (%)
MF	MMC, 6~8mg, 静滴, 1次/周	6	35
FAM	FT-207, 200mg 3次/d, 口服 Fu 400~600mg/m ² 体表面积, 静滴, 1次/周	6~8	60
FAMeC	MMC 10mg/m ² , 静滴, 1次/周 ADM 30~40/m ² , 静滴, 第 1, 4 周各 1 次 FAM 中 MMC 用 MeCCNU 替代	6~8	60
EAP	125mg/m ² , 1次/d 口服 VP-16 (鬼臼乙叉甙), 120mg/m ² 静滴, 第 4, 5, 6 天 ADM, 20mg/m ² , 静滴第 1, 7 天 Cis-PPD, 40mg/m ² , 静滴, 第 2, 8 天	8 天, 一个月 后重复一次	57 (15%肿瘤消失)

注意化疗对造血系统的抑制, 必要时停药。

三、其他疗法 高能量静脉营养疗法亦常用作辅助治疗, 术前及术后应用可提高病人体质, 使更能耐受手术和化疗。可用免疫增强剂如卡介苗 (BCG)、左旋咪唑、OK-432 (picibanil), 溶血性链球菌中提取等来提高病人的免疫力, 但效果不肯定。

对早癌还有用电灼、激光、或微波作局部灼除、或在内镜下作剥离活检切除者 (癌灶处粘膜下注生理盐水使病灶与肌层隔开上浮, 然后电灼), 但因早癌可有局部淋巴结转移, 故不如手术可靠。

中药扶正抗癌方 (黄芪、党参、生白术、仙鹤草、生米仁、白花蛇舌草、石英、七叶一枝花、石见穿、炙甘草) 是我国所独有, 可以配合应用。

【预后】 进展期胃癌如任其发展, 一般从症状出现到死亡, 平均约一年。早癌发展慢, 有时可长期 (甚至几年) 停留在粘膜不向深处发展。早癌转变为晚癌的规律, 目前尚不清楚。

胃癌在根治手术后 5 年存活率取决于胃壁受侵深度、淋巴结受累范围和肿瘤生长方式。早期胃癌只累及粘膜层者预后佳, 术后 5 年存活率可达 95% 以上, 如已累及粘膜下层, 因常有局部淋巴结转移, 预后稍差, 5 年存活率约 80%。肿瘤以团块形式出现者, 切除率高, 较弥散型有早期出现转移者的预后为佳。皮革状胃预后很差。如肿瘤已侵及肌

层但手术时未发现有淋巴结转移者，5年存活率仍可达60%~70%，如已深达浆膜层而有局部淋巴结转移者，则预后不佳，术后5年存活率平均只20%。已有远处播散的病例，5年存活率为0。

【预防】 由于病因未明，故尚乏有效的一级预防（去除病因）措施。但据流行病学调查，多吃新鲜蔬菜、水果，多吃肉类和多饮乳品，少进咸菜和腌腊食品、减少食盐摄入，食物用冰箱贮藏，似有一定预防作用。对能引起慢性萎缩性胃炎的幽门螺杆菌感染，也应积极治疗。每日进服维生素C，可减少胃内亚硝酸胺的形成。

普查发现早癌，及时予以切除（二级预防），仍是一个重要课题。我国幅员广大，人口众多，全面普查不可能。在高发区选择高危人群定期进行筛选，是一个变通的可行办法。故应在高发区建立胃癌防治网，培训内镜医师，扩大其队伍，广泛展开高危人群的普筛。

（江绍基）

第七章 肠 结 核

肠结核（intestinal tuberculosis）是结核杆菌侵犯肠道引起的慢性特异性感染，过去在我国比较常见。由于人民生活水平的提高、卫生保健事业的发展及结核患病率的下降，本病已逐渐减少。但因我国目前对肺结核的治疗尚多不正规，痰菌阳性病人未必均有合理、规范的抗结核化疗，故在临床上对本病须继续提高警惕。

【病因和发病机制】 肠结核多由人型结核杆菌引起，约占90%以上。饮用未经消毒的带菌牛奶或乳制品，也可发生牛型结核杆菌肠结核。

结核杆菌侵犯肠道主要是经口感染。患者多有开放性肺结核或喉结核，因经常吞下含结核杆菌的痰液，可引起本病。或经常和开放性肺结核病人共餐，忽视餐具消毒隔离，也可致病。

结核杆菌进入肠道后，多在回盲部引起结核病变，可能和下列因素有关：①含结核杆菌的肠内容物在回盲部停留较久，结核杆菌有机会和肠粘膜密切接触，增加了肠粘膜的感染机会；②回盲部有丰富的淋巴组织，而结核杆菌容易侵犯淋巴组织。因此回盲部成为肠结核的好发部位，但其它肠段有时亦可受累。

肠结核也可由血行播散引起，见于粟粒型结核；或由腹腔内结核病灶如女性生殖器结核直接蔓延引起。

结核病的发病是人体和结核杆菌相互作用的结果。经上述途径而获得感染仅是致病的条件，只有当入侵的结核杆菌数量较多、毒力较大，并有人体免疫功能低下、肠功能紊乱引起局部抵抗力削弱时，才会发病。

【病理】 肠结核主要位于回盲部，其他部位依次为升结肠、空肠、横结肠、降结肠、阑尾、十二指肠和乙状结肠等处，少数见于直肠。偶有胃结核、食管结核的报道。

本病的病理变化随人体对结核杆菌的免疫力与过敏反应的情况而定。如果人体的过敏反应强，病变以渗出性为主；当感染菌量多、毒力大，可有干酪样坏死，形成溃疡，称为溃疡型肠结核。如果机体免疫状况良好，感染较轻，则表现为肉芽组织增生，进一步

可纤维化，成为增生型肠结核。实际上，兼有这两种病变者并不少见，称为混合型或溃疡增生型肠结核，其病理所见是两型的综合。

一、溃疡型肠结核 肠壁的集合淋巴组织和孤立淋巴滤泡呈充血、水肿等渗出性病变，进一步发展为干酪样坏死，随后形成溃疡，常围绕肠周径扩展，其边缘不规则，深浅不一，有时可深达肌层或浆膜层，并累及周围腹膜或邻近肠系膜淋巴结。溃疡边缘与基底多有闭塞性动脉内膜炎，故引起出血的机会较少。在慢性发展过程中，病变肠曲和附近肠外组织紧密粘连，所以溃疡一般不发生急性穿孔。晚期患者常有慢性穿孔，形成腹腔内包裹性脓肿或肠瘘。在病变修复过程中，因大量纤维组织增生和瘢痕形成，使肠段收缩变形，回肠与盲肠失去正常的解剖关系，或有结缔组织所致肠管环形狭窄。

二、增生型肠结核 病变多局限在盲肠，有时可累及升结肠近段或回肠末段，有大量结核肉芽肿和纤维组织增生，使肠壁有局限性增厚与变硬。往往可见瘤样肿块突入肠腔，使肠腔变窄，引起梗阻。

【临床病理】 本症一般见于青壮年 女性略多于男性

素试验呈强阳性者对本病的诊断有帮助。溃疡型肠结核的粪便多为糊样，一般不混有粘液脓血。显微镜下可见少量脓细胞与红细胞。粪便浓缩找结核杆菌有时获得阳性结果，但同时必须进行痰液浓缩找结核杆菌，只有痰菌阴性者，粪便阳性才有意义。

二、X线检查 X线胃肠钡餐造影或钡剂灌肠检查对肠结核的诊断具有重要意义。对有并发肠梗阻者，最好进行钡剂灌肠，因为钡餐可以加重肠梗阻，往往促使部分肠梗阻演变为完全性肠梗阻；对病变累及结肠的患者，除进行钡餐检查外，宜加用钡剂灌肠检查，常可更满意地显示结肠器质性病变。

在溃疡性肠结核，钡剂于病变肠段呈显激惹征象，排空很快，充盈不佳，而在病变的上、下肠段则钡剂充盈良好，称为X线钡影跳跃征象（Stierlin sign）。回肠末段可见钡剂积滞。病变肠段如能充盈，显示粘膜皱襞粗乱、肠壁边缘不规则，有时呈锯齿状。也可见肠腔变窄、肠段缩短变形、回肠盲肠正常角度丧失（图4-7-1，4-7-2）。



图 4-7-1 溃疡型肠结核的 X 线征
回肠末段与盲肠粘膜皱襞
粗乱，肠壁边缘不规则



图 4-7-2 溃疡型肠结核的 X 线征
盲肠与升结肠收缩、畸形，
回肠盲肠正常角度丧失

三、纤维结肠镜检查 采用纤维结肠镜检查，重点在窥察升结肠、盲肠以至回肠末段病变，明确溃疡或肉芽肿的性质与范围，并可作活组织检查，对本病的诊断有重要价值。

【诊断和鉴别诊断】 可根据下列各点进行诊断：①青壮年患者有肠外结核，主要是肺结核；②临床表现主要为腹泻、腹痛、发热、盗汗等；③有右下腹压痛、肿块或原因不明的肠梗阻；④胃肠 X 线钡餐检查发现回盲部有激惹、钡剂充盈缺损或肠腔狭窄等征象。在肺结核患者的肺部病灶好转或稳定，但一般情况与结核毒血症表现反见加重时，应考虑本病的可能。

在本病的早期，因症状多不明显，诊断常有困难，有时甚至 X 线钡餐检查也难肯定病变性质，应借助于纤维结肠镜检查，多可获得确诊。在疑为肠结核的病人，可给抗结核药物试疗 2~3 周，观察临床表现有无好转，有利于判明诊断。对增生型肠结核有时需

剖腹探查，才能确定诊断。

鉴别诊断应考虑下列有关疾病：

一、Crohn 病 本病的临床表现与 X 线发现常和肠结核酷似，鉴别要点包括：①不伴有肺结核或其他肠外结核证据；②病程一般比肠结核更长，有缓解与复发趋势；③粪便反复检查不能找到结核杆菌；④X 线发现病变以回肠末段为主，可有其他肠段受累，并呈节段性分布；⑤肠梗阻、粪瘘等并发症比肠结核更为常见；⑥抗结核药物治疗无效；⑦临床鉴别诊断有困难而需剖腹探查者，切除标本无结核证据，有肉芽肿病变而无干酪样坏死，镜检与动物接种均无结核杆菌发现。

二、右侧结肠癌 本病比肠结核的发病年龄大，常在 40 岁以上，无肠外结核证据。病程进行性发展，一般无发热、盗汗等结核毒血症表现，但消瘦、苍白等全身表现反较明显。腹部肿块开始出现时往往可被推动，其粘连固定不如肠结核显著，压痛常缺如，表面有结节感，质地较坚硬。X 线检查主要有钡剂充盈缺损，涉及范围较局限，不累及回肠，纤维结肠镜检查常可确定结肠癌诊断。

三、阿米巴病或血吸虫病性肉芽肿 病变涉及盲肠者常和肠结核表现相似，但既往有相应的感染史，脓血便常见，可从粪便常规或孵化检查发现有关病原体，直肠乙状结肠镜检查多可证实诊断，相应特效治疗有明显疗效。

四、其他 肠结核有时还应和下列疾病鉴别：以腹痛、腹泻为主要表现者应和溃疡性结肠炎、肠道恶性淋巴瘤鉴别；慢性腹痛牵涉上腹者应和消化性溃疡、慢性胆囊炎与胆石症鉴别；有稽留高热者应和伤寒、副伤寒或其他感染性疾病鉴别。

【治疗】 肠结核的治疗目的是消除症状、改善全身情况、促使病灶愈合及防止并发症。肠结核早期病变是可逆的，因此须强调早期治疗；如果病程已至后期，即使给予合理、规范的抗结核药物治疗，尚难完全避免并发症的发生。

一、休息与营养 休息与营养可加强患者的抵抗力，是治疗的基础。活动性肠结核须卧床休息，积极改善营养，必要时宜给静脉内高营养治疗。

二、抗结核化学药物治疗 抗结核药物的常用治疗方案与毒性反应参阅第二篇第九章肺结核。过去一般以链霉素、异烟肼、对氨基水杨酸为首选，进行长程标准化疗，疗程在 1~1½ 年。目前为使病人早日康复，防止耐药性的产生，多采用短程化疗，疗程为 6~9 个月，一般用异烟肼与利福平二种杀菌药联合。在治疗开始 1~2 周即有症状改善、食欲增加、体温与粪便性状趋于正常。对严重肠结核，或伴有严重肠外结核者，宜加强化学药物的联合应用，一般加吡嗪酰胺或链霉素或乙胺丁醇三药联合 2 个月，以后继续用异烟肼与利福平联合治疗 7 个月。

三、对症治疗 腹痛可用阿托品或其他抗胆碱能药物。摄入不足或腹泻严重者应补充液体与钾盐，保持水、电解质与酸碱平衡。对不完全性肠梗阻的病人，除按上述对症治疗外，需进行胃肠减压，以缓解梗阻近段肠曲的膨胀与潴留。

四、手术治疗 适应证包括：①完全性肠梗阻；②急性肠穿孔，或慢性肠穿孔引起粪瘘经内科治疗而未能闭合者；③肠道大量出血经积极抢救不能满意止血者。

【预后】 抗结核药物的临床应用已使结核病的预后大为改观，特别是对粘膜结核，包括肠结核在内的疗效尤为显著。

本病的预后取决于早期诊断与及时治疗，当病变尚在渗出性阶段，经治疗后可以完

全痊愈，预后良好。合理选用抗结核药物，保证充分剂量与足够疗程，也是决定预后的关键。

推算出遗传易感性也以 Crohn 病为高,说明遗传因素在 Crohn 病更为明显。

【病理】 本病有淋巴管闭塞、淋巴液外漏、粘膜下水肿、肠壁肉芽肿性炎症等一系列病理特征。病变同时累及回肠末段与邻近右侧结肠者为最多见,略超过半数;只涉及小肠者占其次,主要在回肠,少数见于空肠;局限在结肠者约占10%,以右半结肠为多见,但可涉及阑尾、直肠、肛门。病变在口腔、食管、胃、十二指肠者少见。受累肠的病变分布呈节段性,和正常肠曲的分界清楚。

在病变早期,受累肠段有粘膜充血、水肿,浆膜有纤维素性渗出物,相应的肠系膜充血、水肿,肠系膜淋巴结肿大,组织学所见为全壁性炎症,肠壁各层水肿,以粘膜下层为最明显,有充血、炎性细胞浸润、淋巴管内皮细胞增生与淋巴管扩张。

随着病变的发展,本病表现为全壁性肠炎。肠粘膜面有少数匍行沟槽样或裂隙状纵行溃疡,可深达肌层,并融合成窦道。有时见散在的炎性息肉。由于粘膜下层水肿与炎性细胞浸润,使粘膜隆起呈铺路卵石状。受累肠段因浆膜有纤维素性渗出,常和邻近肠段、其他器官或腹壁粘连。肠壁的肉芽肿性病变及纤维组织增生使肠壁皮革样增厚、肠腔狭窄,其近端肠腔有明显扩张。肠系膜也增厚,淋巴结肿大变硬,腹膜粘连并有不规则肿块。溃疡可穿孔引起局部脓肿,或穿透至其他肠段、器官、腹壁而形成内瘘或外瘘。组织学改变为肠壁各层细胞浸润,以淋巴细胞、浆细胞为主;肠壁或肠系膜淋巴结可见有诊断意义的非干酪性肉芽肿,其中心是类上皮细胞、多核巨细胞及纤维结构,但无干酪样坏死,和结核结节迥然不同。

【临床表现】 起病缓慢。病程较长,可达数月或数年。腹痛、腹泻为常见症状,多伴有体重减轻。早期有长短不等的活动期与缓解期,随后呈进行性发展。少数急性起病,可表现为急腹症,酷似急性阑尾炎或急性肠梗阻。本病的临床表现、病情轻重、病程发展在各例差别较大,多和病变部位、病期与并发症有关。

一、腹痛 常位于右下腹或脐周,可于餐后发生,一般为痉挛性阵痛,伴有肠鸣音增加,在排便后暂时缓解。可呈持续性腹痛,压痛明显,提示炎症波及腹膜或有腹腔内脓肿形成。有时表现为全腹剧痛,同时有腹肌紧张,系病变肠段急性穿孔所致。腹痛也常由部分或完全性肠梗阻引起。

二、腹泻 病变肠段的炎症、蠕动增加及继发性吸收不良是腹泻的主要原因。腹泻先是间歇性发作,病程后期转为持续性。粪便糊状,一般无脓血或粘液;病变涉及结肠下段或肛直肠者,则有粘液血便,常伴有里急后重。

三、发热 间歇性低热或中等度热常见,少数呈弛张高热;伴有毒血症。有时先出现发热,数天至一周后才有肠道症状,可给诊断带来困难。发热系由肠道炎症或继发性感染引起。

四、瘘管形成 溃疡穿孔至肠外组织或器官,形成瘘管。内瘘可通向其他肠段、肠系膜、膀胱、输尿管、阴道、腹膜后等处,外瘘则通向腹壁或肛周皮肤。肠段之间内瘘形成可导致腹泻加重、营养不良及全身情况恶化。肠瘘通向的组织与器官因粪便污染而引起继发性感染。外瘘或通向膀胱、阴道的内瘘均可见粪便与气体排出。

五、腹块 由于肠粘连、肠壁与肠系膜增厚、肠系膜淋巴结肿大、内瘘或局部脓肿形成,常可扪到腹块,以右下腹与脐周为多见。肿块边缘一般不很清楚,质地中度,有压痛,因粘连而多固定。

六、肛门直肠周围病变 部分病人有肛门直肠周围瘘管、脓肿形成及肛裂等病变。有时这些病变已存在多年，然后才出现腹部症状。肛门直肠周围病变的活组织检查可发现肉芽肿性炎症病理变化。

七、全身性与肠外表现 严重患者有明显消瘦，因慢性失血或铁、叶酸缺乏可引起贫血，肠道持续丧失蛋白质导致低白蛋白血症，营养不良与缺钙造成骨质疏松。急性发作与重症病人有水、电解质平衡紊乱。儿童与少年患者常见生长发育障碍。肠外表现不如国外多见，在部分病人有杵状指、关节炎、虹膜睫状体炎、葡萄膜炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、口腔粘膜溃疡、小胆管周围炎、硬化性胆管炎、血管炎、慢性活动性肝炎或脾肿大等。

【并发症】 肠梗阻最常见，其次是腹腔内脓肿，可出现吸收不良综合征，偶可并发急性肠穿孔或大量便血。肠外并发症有胆石症，系胆盐的肠内吸收障碍引起；也可有尿路结石，因脂肪吸收不良使肠内草酸盐吸收过多，并持续由尿路大量排出所致。在少数有严重毒血症者，因结肠麻痹，可发生中毒性结肠扩张，但远比溃疡性结肠炎中所见者为少。直肠或结肠受累者有时可发生癌变。

【实验室和其他检查】

一、血液检查 常见贫血、白细胞增多、红细胞沉降率加速。严重者血清白蛋白、钾、钠、钙等均降低，凝血酶原时间延长。病变活动者血清溶菌酶浓度可增高。

二、粪便检查 粪便隐血试验常呈阳性。有吸收不良综合征者的粪便脂肪含量增加。在病变累及左侧结肠、直肠者，粪便有粘液、脓血。

三、胃肠 X 线钡餐检查 主要 X 线表现是节段性肠道病变，呈“跳跃”征象，病变



图 4-8-1 Crohn 病回肠末端 X 线征

部位多见于回肠末段与右侧结肠，但可涉及其他肠段。病变粘膜皱襞粗乱，有铺路卵石样充盈缺损，肠腔轮廓不规则，边缘呈小锯齿状。因病变肠壁、肠系膜水肿增厚，可见肠袢相互分开。典型的 X 线征象是回肠下段肠腔狭窄，肠壁僵硬，粘膜皱襞消失，呈现细的条状钡影，称为线样征（图 4-8-1）。部分病人有瘘管、息肉与肠梗阻的 X 线征象。

四、结肠镜检查 直肠乙状结肠镜检查只对乙状结肠下段或直肠病变者有诊断价值。一般需采用纤维结肠镜，检查整个结肠以至回肠末端，可见粘膜慢性炎症、铺路卵石样表现、匍行沟槽样纵行溃疡、肠腔狭窄、炎性息肉，病变肠段之间的粘膜正常。活组织检查可找到非干酪坏死性肉芽肿形成。

【诊断和鉴别诊断】 对青壮年患者有慢性反复发作性右下腹痛与腹泻、腹

块或压痛、间歇或持续性发热等表现，特别是经 X 线钡餐检查发现病变主要在回肠末端与邻近结肠，伴有节段性分布者，应考虑本病的诊断。活组织检查发现有非干酪性肉芽肿，且能排除有关疾病者，才能确诊。

也可采用世界卫生组织制定的标准进行诊断。这个诊断标准包括：①非连续性或区域性肠道病变；②肠粘膜呈铺路卵石样表现或有纵行溃疡；③全层性炎性肠道病变，伴有肿块或狭窄；④结节病样非干酪性肉芽肿；⑤裂沟或瘻管；⑥肛门病变，有难治性溃疡、肛瘻或肛裂。凡具备上述①②③者为疑诊；再加上④⑤⑥之一者可以确诊；如具有④，再加上①②③中的二项者，也可确诊。确诊的病人均须排除有关疾病。1993年6月山西省太原市召开的全国慢性非感染性肠道疾病学术研讨会制订了我国关于 Crohn 病诊断标准草案，可供参考，但尚不成熟，须待试行后修订。

鉴别诊断应包括下列疾病：

一、肠结核 多继发于开放性肺结核。病变部位主要也涉及回盲部，有时累及邻近结肠，但不呈节段性分布。瘻管形成较少。结核菌素试验阳性，抗结核药物治疗有效，可和 Crohn 病鉴别。在经手术探查的病人，病变肠段与肠系膜淋巴结的组织学检查发现干酪性肉芽肿，可见到结核杆菌，赖此获得确诊。

二、溃疡性结肠炎 鉴别要点参见表 4-9-1。

三、急性阑尾炎 腹泻少见，右下腹压痛限于麦氏点，血象白细胞计数增高更为显著，可资鉴别，但有时需经剖腹探查才能明确诊断。

四、急性出血坏死性肠炎 亦可呈节段性分布，但多以空肠病变为主。好发于儿童与青年，有地区性与季节性，发病前常有不洁饮食或暴饮暴食史，临床表现和 Crohn 病急性起病者相似，但腹痛以左上腹和左中腹为主，便血多见，呈血水便或暗红色糊样便，有腥臭。病人的毒血症明显，病程较短，很少复发。

五、盲肠炎 多在 40 岁以上，病程进行性发展。有右下腹块，其特点是质坚而有节结感。X 线钡剂灌肠检查显示盲肠充盈缺损。纤维结肠镜和活组织检查可获确诊。

六、其他 如血吸虫病、慢性细菌性痢疾、肠阿米巴病、其他感染性肠炎（空肠弯曲菌、难辨梭状芽胞杆菌、耶尔森小肠结肠炎杆菌等感染）、缺血性结肠炎、小肠淋巴瘤、放射性肠炎及各种原因引起的肠梗阻，在鉴别诊断中亦需考虑。

【治疗】 目前尚无特殊治疗。处理原则是给予全身支持治疗与缓解症状的有关治疗。

一、一般治疗 有活动性病变者宜卧床休息，给高营养低渣食物。病情严重者需暂禁食，及时纠正水与电解质平衡紊乱，采用胃肠外高营养治疗，深静脉滴注葡萄糖、复方氨基酸、乳化脂肪、电解质及必需的微量元素、维生素等，可逐步过渡至口服饮食。腹痛可用阿托品或其他抗胆碱能药物，必要时加用镇静或镇痛剂。腹泻可试用考来烯胺 (cholestyramine)。贫血宜补充维生素 B₁₂、叶酸、或可输血。血清白蛋白过低者可输白蛋白或血浆。为控制肠道继发性感染，可选用广谱抗生素，针对肠道厌氧菌感染可给甲硝唑。

二、柳氮磺胺吡啶 对本病有一定疗效，特别在结肠 Crohn 病是首选药物。用法参

见本篇第九章《溃疡性结肠炎》。

三、肾上腺糖皮质激素 适用于本病的活动期，对控制症状有效，特别在以小肠病变为主及有肠外表现者效果较明显。但远期疗效不肯定，不能防止复发，长期用药的副作用较多。有腹腔化脓病灶者不宜使用，有瘘管形成者也应慎用。一般用泼尼松 40~60mg/d，分次口服，待病情缓解后递减药量，维持半年以上。严重者可每日静脉滴注氢可的松 200~300mg 或地塞米松 10mg，病情缓解后改用口服。病变以左半结肠为主者可用激素保留灌肠。

四、其他 可试用免疫抑制剂巯唑嘌呤，一般给 1.5mg/kg·d，分次口服，在体内形成巯嘌呤 (mercaptopurine)，发挥免疫抑制作用；也可口服巯嘌呤，剂量同上。适用于慢性持续性或反复发作的病人，疗程约一年，可使病情改善或缓解。应注意药物副作用，包括胃肠道反应、白细胞减少等骨髓抑制表现。通常在持续使用肾上腺糖皮质激素的基础上，用本药联合治疗，则可减少二者的剂量与副作用。

五、手术治疗 手术后复发率较高。手术适应证限于完全性肠梗阻、瘘管与脓肿形成、急性穿孔或不能控制的大量出血。一般采用病变肠段与相应肠系膜、淋巴结病灶的切除。疑为阑尾炎而经剖腹探查发现本病者，不宜施行阑尾切除术，以免在术后发生瘘管。

【预后】 本病可经治疗好转，也可自行缓解。但多数患者有反复发作，迁延不愈，预后不佳。据一般统计，10 年病死率为 10%。

【预防】 由于本病病因不明，目前尚缺乏有效的预防措施。

(李宗明)

第九章 溃疡性结肠炎

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis) 又称非特异性溃疡性结肠炎，是一种病因不明的直肠和结肠炎性疾病。病变主要限于大肠粘膜与粘膜下层。临床表现有腹泻、粘液脓血便、腹痛和里急后重。病情轻重不等，多有活动期与缓解期而呈反复发作慢性病程。

本病可发生在任何年龄，多见于 20~40 岁，亦可见于儿童或老年。男女发病率无明显差别。本病在我国比欧美较少见，且病情一般较轻，但近年患病率似有增加，重症也迭有报道。

【病因和发病机制】 病因尚未完全明确。目前一般认为本病的发病主要由于免疫机制异常，涉及体液与细胞免疫反应，并和遗传因素有关。感染、精神因素等在本病发病中的地位尚难肯定。

一、免疫异常 本病的免疫异常日益受到重视，但在发病机制中的作用与意义尚未作出结论。当前多认为溃疡性结肠炎系因肠粘膜的正常防御作用削弱，导致免疫调节失常。研究表明，本病患者肠粘膜分泌异常，提示系因粘液糖蛋白改变，以致影响肠粘膜屏障的完整性，从而使一般不易通过正常肠粘膜、对正常人无害的肠道共生菌群、食物等抗原，可以进入肠粘膜，激发一系列抗原特异性免疫反应与炎性变化。参与的细胞成

分有中性粒细胞、巨噬细胞、肥大细胞、T 与 B 淋巴细胞、自然杀伤细胞等，这些效应

发症等有关。

一、消化系统表现

(一) 腹泻 一般均有腹泻，系因炎性刺激使肠蠕动增加及肠内水钠吸收障碍所致。腹泻程度轻重不一，轻者每日排便 2~3 次，或腹泻与便秘交替出现。重者排便频繁，可每 1~2 小时一次。粪质多糊状，混有粘液、脓血，也可只排粘液、脓血而无粪质。里急后重常见。

(二) 腹痛 轻型病人或在病变缓解期可无腹痛或仅有腹部不适。一般诉有轻度至中度腹痛，系左下腹或下腹的阵痛，亦可涉及全腹，有疼痛-便意-便后缓解的规律，若并发中毒性结肠扩张或炎症波及腹膜，有持续性剧烈腹痛。

(三) 其他症状 常有腹胀。严重病例有食欲不振、恶心、呕吐。

(四) 体征 轻型病人除左下腹有轻压痛外，无其他阳性体征。重症和暴发型患者有明显鼓肠、腹肌紧张、腹部压痛或反跳痛。在有些病人可触及痉挛或肠壁增厚的乙状结肠或降结肠。

二、全身表现 发热较少见，急性期或急性发作期常有低度或中度发热，重症可有高热、心率加速等毒性症状。病程进展与恶化者可出现衰弱、消瘦、贫血、水与电解质平衡紊乱、肠道蛋白质丢失所致的低白蛋白血症及营养障碍等表现。

三、肠外表现 同 Crohn 病所见的肠外表现，但在本病的发生率较低。

四、临床分型 应按本病的病程、程度、范围与病期进行综合分型。

根据本病临床病程可分为初发、慢性复发、慢性持续及急性暴发等型。初发型指无既往史的首次发作；急性暴发型病征严重，有全身毒性症状，可伴有中毒性结肠扩张、肠穿孔、败血症等并发症。各型可相互转化。

从病情程度可分为轻、中、重度三级。轻度指患者腹泻每日 3 次以下，便血轻或无，无发热、脉速或贫血，血沉正常；重度者腹泻每日 6 次以上，有明显粘液血便，体温 $>37.5^{\circ}\text{C}$ 、脉搏 $>90/\text{min}$ 、血红蛋白 $<100\text{g/L}$ 、血沉 $>30\text{mm/h}$ 。中度介于轻、重度之间。

病变范围须指明系直肠、直肠乙状结肠、左半结肠、右半结肠、区域性结肠或全结肠炎症。

还应将病期分为活动期或缓解期。

【并发症】

一、中毒性巨结肠 在国外可见于高达 15% 的患者，国内则少见，有报告约占 2.5%。多发生在暴发型或重症病人。结肠病变广泛严重，累及肌层与肠肌神经丛，肠壁张力减退，结肠蠕动消失，肠内容物与气体大量积集，引起急性结肠扩张，一般以横结肠为最严重。常因低钾、钡剂灌肠、使用抗胆碱能药物或鸦片酊而诱发。临床表现为病情急剧恶化，毒血症明显，有脱水与电解质平衡紊乱，出现鼓肠、腹部压痛，肠鸣音消失。血常规白细胞计数显著升高。X 线腹部平片可见结肠扩大，结肠袋形消失。本并发症预后很差，易引起急性肠穿孔。

二、直肠结肠癌变 国外报告本病有 5%~10% 发生癌变，但国人的发生率较低。癌变主要发生在重症病人、病变累及全结肠和病程漫长的患者。

三、其他并发症 包括直肠结肠大量出血、急性穿孔、肠梗阻，偶见瘘管形成、肛门直肠周围脓肿。

【实验室和其他检查】

一、血液检查 可有贫血，多因慢性失血或营养不良所致。急性期有白细胞计数增高及红细胞沉降率加速。严重者呈凝血酶原时间延长、凝血因子Ⅶ活性增加、血清白蛋白及钠、钾、氯降低。缓解期如有血清 α_2 球蛋白增加，常是病情复发的先兆。

二、粪便检查 常有粘液脓血便，显微镜检见红、白细胞与巨噬细胞，应反复检查排除溶组织内阿米巴滋养体与包囊。常规培养以排除沙门菌属、痢疾杆菌、空肠弯曲菌，须厌氧培养除外难辨或产气荚膜梭状芽胞杆菌肠炎。在血吸虫病流行区须大便孵化除外血吸虫病。

三、结肠镜检查 是重要的检查方法，直肠乙状结肠镜检查适用于病变局限在直肠与乙状结肠下段者，病变向上扩展者须接受纤维结肠镜检查，可确定病变范围。镜检可见粘膜弥漫性充血、水肿，正常的粘膜下树枝状小血管变成模糊不清或消失，粘膜面呈颗粒状，脆性增加，轻触易出血。常有糜烂或浅小溃疡，附着粘液或脓性渗出物；重症病人的溃疡较大，呈多发性散在分布，可大片融合，边缘不规则。后期可见炎性息肉，粘膜较苍白，有萎缩斑片，肠壁强直而乏膨胀性，结肠袋消失。对重症患者进行检查应慎防肠穿孔。

四、X线钡剂灌肠检查 应用气钡双重对比造影，有利于观察粘膜形态。本病急性期因粘膜水肿而粘膜皱襞粗大紊乱；有溃疡和分泌物覆盖时，肠壁边缘可呈毛刺状或锯齿样（图 4-9-1）。后期肠壁纤维组织增生，结肠袋形消失，肠壁变硬，肠管缩短，肠腔变窄，可呈铅管状（图 4-9-2）。有炎性息肉时，可见圆或卵圆形充盈缺损。重症或暴发型病人一般不宜作钡剂灌肠检查，以免加重病情或诱发中毒性结肠扩张。

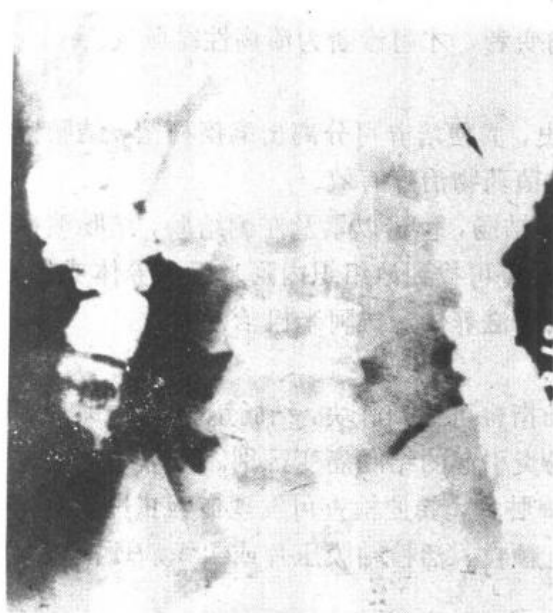


图 4-9-1 早期溃疡性结肠炎的 X 线征
结肠边缘不规则，呈锯齿状

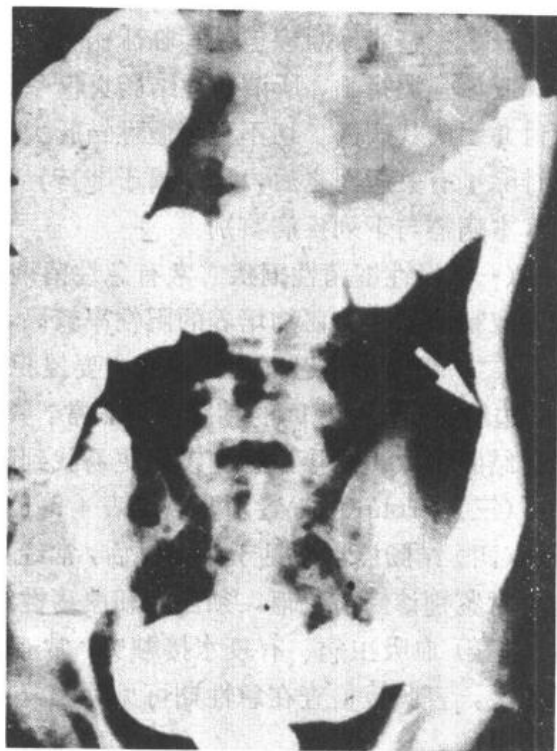


图 4-9-2 晚期溃疡性结肠炎的 X 线征
结肠袋消失，肠腔狭窄

【诊断和鉴别诊断】 根据 1993 年太原市全国慢性非感染肠道疾病学术研讨会制订的本病诊断标准可进行诊断。其主要内容如下：

(一) 临床表现 有持续性或反复发作粘液血便、腹痛、不同程度的全身症状，不应忽视少数只有便秘或无血便的患者。既往史及体检中要注意关节、眼、皮肤、口腔、肝脾等肠外表现。

(二) 结肠镜所见 ①粘膜有多发性浅溃疡，伴充血、水肿，病变大多从直肠开始，且呈弥漫性分布；②粘膜粗糙呈细颗粒状，粘膜血管模糊，脆易出血，或附有脓血性分泌物；③可见假性息肉，结肠袋往往变钝或消失。

(三) 粘膜活检 组织学检查呈炎性反应，同时常可见糜烂、溃疡、隐窝脓肿、腺体排列异常、杯状细胞减少及上皮变化。

(四) 钡剂灌肠所见 ①粘膜皱襞粗乱或有细颗粒变化；②多发性浅龛影或小的充盈缺损；③肠管缩短，结肠袋消失可呈管状。

在排除菌痢、阿米巴痢、慢性血吸虫病、肠结核等感染性结肠炎及 Crohn 病、缺血性结肠炎、放射性结肠炎等的基础上，可按下列标准诊断：

(一) 根据临床表现、结肠镜所见①②③三项中之一项和（或）粘膜活检，可以诊断本病。

(二) 根据临床表现、钡剂灌肠所见①②③三项中之一项，可以诊断本病。

(三) 临床表现不典型而有典型结肠镜或钡剂灌肠所见者，可以诊断本病。

(四) 临床表现有典型症状或典型既往史，而且前结肠镜或钡剂灌肠所见无典型改变者，应列为“疑诊”。

一个完整的诊断应包括其临床病程、病情程度、病变范围及疾病分期。

应该强调指出，所谓慢性结肠炎仅系 X 线、内镜或组织学上的诊断命名，必须深入探讨并明确其病因，切不可将慢性结肠炎与溃疡性结肠炎在诊断上加以混淆。只有在认

表 4-9-1 溃疡性结肠炎和 Crohn 病的鉴别

		溃疡性结肠炎	Crohn 病
症状与体征	发热	较少见	常见
	腹痛	较轻,常在左下或下腹	较重,常在右下腹或脐周
	腹块	罕见	常见
	粪便	常有粘液、脓血	一肌无粘液、脓血
	里急后重	常见	少见
	中毒性巨结肠	可有	少见
X 线检查发现	受累肠段	以直肠、乙状结肠为主,可向上扩展,结肠病变连续性,偶有回肠末段受累	以回肠末段与邻近结肠为主,节段性受累
	肠腔狭窄	较少见	多见
	瘘管形成	少见	多见
直肠结肠镜检发现	部位	常见直肠乙状结肠病变	可见近端结肠病变,少数累及直肠
	正常粘膜	病变弥漫,其间无正常粘膜	见于病变肠段之间
	粘膜病变	细颗粒状,有糜烂与浅溃疡	卵石样,有较深的沟槽样溃疡
	粘膜脆性	增加,触之易出血	一般不增加
活检病理发现	炎性息肉	常见	可见
	肠壁炎症	主要在粘膜与粘膜下层	全壁性
	肠腺隐窝脓肿	多见	少见
	非干酪性肉芽肿	无	多见
癌变	可见	少见	

(七) 其他肠结核、缺血性结肠炎、伪膜性肠炎、难辨梭菌性肠炎、放射性肠炎、结肠息肉病、结肠憩室炎等应和本病鉴别。

【治疗】 主要采用内科治疗,控制急性发作,缓解病情,减少复发,防止并发症。

一、**一般治疗** 在急性发作期,特别是重症、暴发型病人应住院治疗,密切观察病情变化,及时纠正水、电解质平衡紊乱。贫血者可输血,低蛋白血症者输血清白蛋白。病情严重者应禁食,给静脉高营养治疗。一般在发作期宜予流质饮食,待病情好转后改为富营养少滓食谱。针对病人对疾病的忧虑、恐惧等心理,可予心理治疗。

腹泻、腹痛明显者可给阿托品,须注意大剂量抗胆碱能药物可诱发中毒性巨结肠。鸦片酊、复方苯乙哌啶也应慎用。为控制继发感染可选用抗生素或加甲硝唑治疗。

二、**水杨酸制剂** 一般用柳氮磺胺吡啶(简称 SASP)作为首选药物,适用于轻、中型或重型经肾上腺皮质激素治疗已有缓解者,疗效较好。本药在结肠内经肠菌分解为 5-氨基水杨酸(简称 5-ASA)与磺胺吡啶,前者是主要的有效成分,可抑制由黄嘌呤氧化酶或白细胞介导的氧自由基形成,能消除炎症。用药方法在发作期 4~6g/d,分 4 次口服;病情缓解后改为 2g/d,分次口服,维持 1~2 年。也有主张上述维持量用 2 周,停药 1 周,如此交替用 1~2 年防止复发。须观察磺胺的副作用如恶心、呕吐、皮疹、白细胞

减少、溶血反应等。直接口服 5-ASA 由于在小肠近段大部被吸收，结肠内浓度低，达不到治疗目的。目前有不少新的 5-ASA 制剂，包括偶氮结合二个 5-ASA 基因的制剂奥沙拉秦 (olsalazine)、用乙基纤维素或丙烯酸树脂作为 5-ASA 外衣的制剂 (分别称为 pentasa 与 asacol) 等，使药物在肠道中缓慢释放，保持回肠与结肠有效浓度，效果较好。在病变限于直肠、乙状结肠者，可用 5-ASA 1~2g 灌肠，1 次/d，或同时加肾上腺糖皮质激素灌肠；但 5-ASA 灌肠液药性不稳定，须用前新鲜配制。近年发现久已用于抗结核治疗的对氨基水杨酸 (即 4-ASA) 也可用于保留灌肠 (2g 于 60ml 水中，1 次/d)，对本病同样有效，且药性稳定，无须用前现配。

三、肾上腺糖皮质激素 适用于暴发型或重型患者。一般认为激素治疗可减少白三烯 B₂ 的释出，抑制其中性粒细胞趋化作用，防止氧自由基的形成，故能控制炎症，还可

一代即见大肠癌发病率上升，第二代已接近美国人的发病率。由此移民流行病学特点，可见大肠癌的发病和环境、生活习惯，尤其是饮食方式有关。一般认为高脂肪食谱与食物纤维不足是主要发病原因。高脂肪饮食，特别是含有饱和脂肪酸的饮食，可增加大肠中胆汁酸与中性固醇的浓度，并改变大肠菌群的组成。胆汁酸经细菌作用可生成 3-甲基胆蒽等致癌物质；固醇环也可经细菌作用被芳香化而形成致癌物质。食物纤维包括纤维素、果胶、半纤维素、木质素等，具有吸收水分性能，可增加粪便量，稀释肠内残留物浓度，并因缩短粪便通过大肠的时间而减少致癌物质和大肠粘膜接触的机会；反之，食物纤维不足，即成为大肠癌的发病因素之一。

二、结肠息肉 据一般统计，大肠癌的发病率在有结肠息肉者高出无结肠息肉者约 5 倍；在大肠癌切除标本中，常可发现残留息肉，且能见到由腺瘤移行成为癌的组织学证据。结肠息肉主要为管状腺瘤与乳头状（绒毛状）腺瘤，以后者的癌变发生率为高，可达 40%。在家族性多发性肠息肉病，癌变发生率更高，一般在 40 岁以上者罕有幸免。

三、慢性大肠炎 溃疡性结肠炎的大肠癌发生率高于一般人群，炎症的增生性病变发展过程中，常可形成炎性息肉，进而发生癌变，其所需时间较长，比结肠息肉的大肠癌发生率为低。Crohn 病有结肠、直肠受累者也可引起癌变。女性生殖道癌经放射治疗后常引起放射性结肠炎，少数可发生癌变。我国早已注意到血吸虫病流行区和非流行区的大肠癌发病率与死亡率有明显区别，例如浙江省嘉善县过去是血吸虫病流行区，其大肠癌的发病率与死亡率均高，占该县各种肿瘤的首位。过去认为在慢性血吸虫病的基础上，可能因肠壁血吸虫卵沉积与毒素刺激，导致大肠粘膜慢性溃疡、上皮增生、炎性息肉形成，进而引起癌变。但这一观点一直存在争论。据目前血吸虫病日渐被控制的嘉善县调查资料，血吸虫病新发病例明显减少，晚期病人趋于消失，而大肠癌的发病率仍居高未降，故尚难肯定大肠癌的发生和血吸虫病的关系。

四、遗传因素 据报告在有结肠癌阳性家族史者，本病发病率高出一般人群约四倍，说明遗传因素可能参与大肠癌的发病。

【病理】 大肠癌多见于大肠下段。国内所见约半数以上位于直肠，比欧美的直肠癌发病为高，且我国所见直肠癌约 90% 位于距肛门 7cm 以下，多可经直肠指检发现，这是本病在我国的特点之一。另有约 1/5 位于乙状结肠，其余依次见于盲肠、升结肠、降结肠、横结肠。

一、临床病理分期 Dukes 早年提出的大肠癌临床病理分期简明实用，曾广泛采用。其 A 期系癌肿限于肠壁内；B 期病变已侵达浆膜与浆膜外，但无淋巴结转移；C 期则属有淋巴结转移者。为求统一国内的大肠癌分期方法，并可和国际资料比较，我国曾于 1978 年及进一步于 1984 年制订了大肠癌临床病理分期方案。新方案将 Dukes A 期订分为 A₁

(Ⅱ)。至于溃疡型(Ⅲ型)更少见。

当癌浸润已达或超过肌层时,为中晚期大肠癌。其大体形态一般按 Bormann 分类,共有四型:Ⅰ型又称息肉型,较多见,癌体较大,呈菜花样,向肠腔内突出,表面可有糜烂与小溃疡,易溃烂出血,好发于盲肠、升结肠与结肠肝曲。Ⅱ与Ⅲ均为溃疡型,最常见。Ⅱ型为单纯溃疡型,癌体早期出现糜烂坏死,形成溃疡,边缘有结节状周堤,溃疡周围浸润不明显,易引起出血穿孔;Ⅲ型为浸润溃疡型,系在隆起的癌体上有坏死与溃疡,肠壁浸润,常扩展至肠管周径,形成环形狭窄。此两型可见于结肠各段;但以下段结肠与直肠多见。Ⅳ型称为弥漫浸润型,又称硬癌,较少见,有结缔组织增生而质硬,也易环形浸润而出现狭窄,多在直肠、乙状结肠或降结肠。

三、组织学分类 绝大多数为腺癌,约占 90%以上。组织学分类以管状腺癌最多,粘液腺癌、乳头状腺癌其次,其余为未分化癌等。大肠癌的分化程度可按 Border 分级法分为四级。管状腺癌多为分化较好的Ⅰ、Ⅱ级,病程较长,转移较晚,预后较好;粘液腺癌分化程度较低,多为Ⅲ、Ⅳ级,常有早期转移,预后较差。

四、转移途径 本病的转移途径包括:①直接蔓延:肠壁的癌浸润可直接蔓延到邻近组织或器官,如膀胱、子宫、输尿管、小肠、肠系膜、腹膜、腹膜后等处,并可形成癌性腹水或内瘘。脱落的癌细胞可种植到所接触的组织,如手术的肠吻合或皮肤切口处。②淋巴转移:先转移到结肠旁淋巴结,然后至肠系膜血管周围淋巴结及肠系膜根部淋巴结。淋巴结转移不一定呈连续性,可为跳跃式,因此手术中应广泛清扫有关部位的淋巴结,以减少术后复发的机会。大肠癌晚期常有直肠前凹、腹股沟或锁骨上淋巴结转移。③血行播散:癌栓易通过门静脉转移到肝,也可经体循环转移至肺、脑、肾、骨及肾上腺等处。

【临床表现】 本病以男性较多见,男女之比为 1.1~3.4:1。好发于 30~50 岁,发病高峰在 45 岁左右,但 30 岁以下的青年大肠癌并不少见。大肠癌的发病年龄在我国比欧美提前约十年,且青年大肠癌比欧美多见,这是本病在我国的另一特点。大肠癌出现在家族性多发性肠息肉病的基础上者,其发病年龄也较早。

大肠癌起病隐匿,早期常仅见粪便隐血阳性,随后出现下列临床表现。

一、排便习惯与粪便性状改变 常以血便为突出表现,或有痢疾样脓血便、里急后重,系因结肠下段或直肠癌肿糜烂坏死造成。有时表现为顽固性便秘,大便形状变细,由于大肠远段癌肿引起的肠腔狭窄所致。也可表现为腹泻与糊状大便,或腹泻与便秘交替,粪质无明显粘液脓血,多因癌肿位于结肠上段,癌体表面糜烂,炎症可导致肠功能紊乱。

二、腹痛 癌肿常有糜烂、坏死与继发感染,使相应的肠段蠕动增加、肠曲痉挛,多引起不同性质与程度的腹痛。一般见于右侧大肠癌,表现为右腹钝痛,或同时涉及右上腹、中上腹。因病变可使胃结肠反射加强,则出现餐后腹痛。左侧大肠癌常并发肠梗阻,有腹绞痛,伴有腹胀、肠鸣音亢进与肠型。晚期病人因有腹膜后转移,可浸润腰骶神经丛,常有腰骶部持续性疼痛。

三、腹部肿块 多见于右腹,是右侧结肠癌的表现之一,提示已届中晚期,癌瘤体积较大,已有肠壁外局部转移。肿块位置取决于癌肿的部位,盲肠、升结肠、结肠肝曲癌的肿块分别位于右下、右中、右上腹,横结肠癌的肿块可在脐周扪到。肿块质坚,大小不等,表面呈结节感,一般可以推动,但至后期则固定。合并感染者可有压痛。

四、直肠肿块 因大肠癌位于直肠者占半数以上，故直肠指检是临床上不可忽视的诊断方法。多数直肠癌病人经指检可以发现直肠肿块，质地坚硬，表面呈结节状，有肠腔狭窄。常见直肠指检后的指套上有血性粘液。

五、全身情况 可出现进行性贫血，系癌肿糜烂而有小量慢性出血所致。癌肿坏死或有继发感染，可出现低热。以上表现多见于右侧大肠癌。如临床上以贫血与低热为主要表现，而腹泻轻，腹痛不明显，易被误诊为全身性疾病。晚期病人有进行性消瘦、恶病质、黄疸和腹水等。

表 4-10-1 右侧大肠癌与左侧大肠癌主要临床表现的比较

右侧大肠癌	左侧大肠癌
肠功能紊乱，腹钝痛	肠梗阻，腹胀，腹绞痛
粪便糊状，隐血阳性	粪便形状变细，血便或脓血便
右腹肿块，贫血	直肠指检多可扪到肿块

由于右侧大肠的周径较大、粪便稀薄、以吸收水分功能为主，而左侧大肠的周径渐小、粪便成形、以储存粪便的功能为主，且息肉型癌好发于右侧大肠，引起环形狭窄的癌多在左侧大肠，因此可将上述临床表现按右侧、左侧

大肠癌大致归纳为两组不同的征候群（表 4-10-1）。

并发症见于晚期，主要有肠梗阻、肠出血或穿孔、化脓性腹膜炎、结肠周围脓肿、直肠膀胱瘘等。

【实验室和其他检查】

一、粪便检验 粪便隐血试验对本病的诊断虽无特异性，但方法简便易行，可作为普查筛检或早期诊断的线索。一般用愈创木脂或联苯胺化学法；另有免疫法隐血试验，不受食物中动物血或铁剂等药物干扰，减少假阳性结果。

二、内镜检查 直肠乙状结肠镜检查是重要的诊断措施，不少病人赖此获得确诊。特别是 60cm 纤维结肠镜问世以来，操作方便，病人无需镇静药也能耐受，检查安全有效，最高可达结肠脾曲，据统计 82% 大肠癌位于结肠脾曲以下，故如有条件应列为常规检查。如估计病变在更高部位，应进行中型或长型纤维结肠镜检查，观察高位或整个结肠的粘膜形态，尤其对早期大肠癌的诊断很有价值，可发现粘膜层的微小癌，直视下发现的可疑病灶可经刷检作细胞学检查或活组织病理检查，能进一步提高本病的诊断正确率。

三、影像学检查 用 X 线钡剂灌肠检查大肠癌，最好进行气钡双重造影，可提高放射学诊断的正确率，显示癌肿的部位与范围，发现钡影充盈缺损、肠腔狭窄、粘膜皱襞破坏等征象。计算机 X 线体层摄影（CT）、磁共振成像（MRI）或高分辨率的直肠内超声检查，主要在明确结肠或直肠癌的肠壁与肠外浸润深度及有无淋巴转移，有利于进行临床病理分期、制订治疗方案及判断预后。

四、其他检查 可检测大肠癌患者血清癌胚抗原（carcino-embryonic antigen, CEA），这是一种糖蛋白，常出现在恶性肿瘤的血清中，并非大肠癌的特异相关抗原，故血清 CEA 测定对本病的诊断不具有特异性。但用放射免疫法检测 CEA，作定量动态观察，对大肠癌手术效果的判断与术后复发的监视，均有价值。大肠癌经手术将癌肿完全切除后，血清 CEA 逐渐下降，如有复发可再度升高。有人根据大肠癌与癌前病变的结肠分泌粘液可出现 T-抗原表达这一特征，提出了直肠粘液 T-抗原试验，方法简便，可作为筛检大肠癌的一种方法。

【诊断和鉴别诊断】 要求做到本病的早期诊断。对中年或中年以上的患者，凡近期出现原因不明的血便或排便习惯改变时，必须不失时机地进行直肠指检、直肠乙状结肠镜检查，大肠癌病例多半可赖此而被发现。对原因不明的缺铁性贫血，应考虑到本病因癌肿糜烂慢性失血而引起的贫血，粪便隐血试验均呈持续阳性，进一步作X线钡剂灌肠检查或纤维结肠镜检查，能够得到确诊。鉴于早期大肠癌并无症状，故可以40岁以上（有人主张30岁以上）者作为主要普查对象，特别对人群中有危险因素（有慢性结肠炎或慢性腹泻史、家族癌病史、盆腔放射治疗史或肠息肉）者，用粪便隐血试验或加用直肠粘液T-抗原试验进行筛检，必要时作直肠乙状结肠镜或纤维结肠镜检查。

鉴别诊断一般按右侧或左侧大肠癌的临床表现，考虑和各有关疾病进行鉴别。右侧大肠癌应注意和肠阿米巴病、肠结核、血吸虫病、阑尾病变、Crohn病等鉴别。左侧大肠癌则须和痔、直肠便秘、慢性细菌性痢疾、血吸虫病、溃疡性结肠炎、Crohn病、直肠结肠息肉、憩室炎等鉴别。

【治疗】 大肠癌的治疗关键在早期发现与早期诊断，从而能有根治机会。

一、外科治疗 大肠癌的唯一根治方法是癌肿的早期切除。探查中如发现癌肿已转移，但病变肠曲尚可游离时，原则上仍应将大肠癌切除，以免日后发生肠梗阻；另因癌肿多有糜烂、渗血或伴继发感染，切除后能使全身情况获得改善。对有广泛癌转移者，如病变肠段已不能切除，则应进行捷径、造瘘等姑息手术。

二、药物治疗 大肠癌的化疗以氟尿嘧啶（Fu）为首选药物。一般用静脉注射，可给12~15mg/kg，1次/d，共5天，以后剂量减半隔日一次，直至明显毒性症状如呕吐、腹泻等出现，一般总量达100mg/kg为一疗程。也可静脉注射12~15mg/kg每周一次，总量达8~10g为一疗程，副反应稍轻，适用门诊治疗。有人用150~300mg/d，分次口服，总量约为10~15g，比静脉用药的疗效较差，但可适用有肝转移者。另有Fu衍生物替加氟（喃氟啶，FT207）、优氟啶（UFT）或卡莫氟（HCFU），可用静脉注射或口服，比Fu毒性小。当前主张联合化疗，尚无成熟方案，可选择加用丝裂霉素（MMC）、环磷酰胺（CTX）、阿糖胞苷（Ara-C）、阿霉素（ADM）、顺铂（DDP）等；亚硝脲类药物有环己亚硝脲（CCNU）及甲环亚硝脲（MeCCNU）对大肠癌也有一定疗效。有建议用氟尿嘧啶500mg、丝裂霉素4mg、阿糖胞苷50mg联合（MFC方案），第1~2周每周静脉注射2次，以后每周一次，共8~10次为一疗程。化疗的毒性反应除胃肠道症状外，有骨髓抑制，须密切观察。

三、放射治疗 效果不满意。有主张在术前与术后采用放射治疗，可能在一定程度上提高手术切除率，减少手术后复发，提高5年存活率。对晚期病人用小剂量放射治疗，有时能起到暂时止血、止痛的效果。

四、支持治疗 包括补充营养与镇痛等。

【预后】 本病的预后取决于早期诊断与手术根治。影响预后的因素有：①癌细胞分化级别：分化程度差者预后不良；②发病年龄：青年大肠癌的预后一般较差；③肠壁浸润深度与淋巴结转移：早期大肠癌、无淋巴结转移者，经手术治疗预后良好，中晚期大肠癌预后较差；④其他：大肠癌周径广泛受累已有肠梗阻者，5年存活率一般只有无梗阻者的一半；出现肠出血、穿孔、化脓性腹膜炎者，预后恶劣。

【预防】 应积极防治大肠癌的前期病变。对结肠腺瘤性息肉，特别是家族性多发性

肠息肉病，须及早切除病灶。积极治疗炎症性肠病与其他原因引起的结肠炎，对本病的预防有一定意义。应避免高脂肪饮食，多进富有纤维的食物，注意保持排便通畅。

(李宗明)

第十一章 胃肠道功能紊乱

胃肠道功能紊乱 (functional gastrointestinal disorders), 又称功能性胃肠病, 是一组胃肠综合征的总称, 多半有精神因素的背景, 以胃肠道运动功能紊乱为主, 而在生物化学和病理解剖学方面无器质病的改变。本症不包括其他系统疾病引起的胃肠道功能紊乱。临床表现主要是胃肠道的有关症状, 常伴有失眠、焦虑、注意力涣散、健忘、神经过敏、头痛等其他功能性症状。

胃肠道功能紊乱相当常见, 目前国内尚缺乏有关发病率的精确统计。在各种脏器的功能紊乱中, 胃肠道的发病数最高, 多见于青壮年。

【病因和发病机制】 有关本症的发病机制, 迄今还没有统一认识。

精神因素在本症的发生和发展中起重要作用, 如过度劳累、情绪紧张、家庭纠纷、生活和工作上的困难等, 若长期得不到合理解决, 均可干扰高级神经的正常活动, 影响植物神经功能, 进而引起胃肠道功能障碍。由于各人对外界刺激的耐受限度和反应方式不同, 因而本症的类型和表现各异。暗示或自我暗示显然是重要的发病因素, 例如由于某种草率的诊断意见、无关紧要的化验结果或医生的举止和表情不当而造成的所谓医源性疾病, 以及患者因亲友患严重疾病如胃肠道癌肿而产生的自我暗示均可引起本症。此外, 胃肠道器质性疾病痊愈后, 少数可后遗胃肠道功能紊乱。

饮食不当、经常服用泻药或灌肠, 均可构成不良刺激, 促进本症的发生和发展。

【临床表现】 起病大多缓慢, 病程常经年累月, 呈持续性或有反复发作。表现以胃肠道症状为主, 可局限于咽、食管或胃, 但以肠道症状为最常见, 也可同时伴有神经官能症的其他常见症状。

以下分述几种胃肠道功能紊乱:

一、**癔球症** (globus hystericus) 本症是主观上有某种说不清楚的东西或团块, 在喉后壁下部环状软骨水平处引起胀满、受压或阻塞等不适感, 可能与咽肌或食管上端括约肌的功能失调有关。祖国医学称为“梅核气”。此症多见于绝经期妇女。患者在发病中多有精神因素, 性格上有强迫观念, 经常做吞咽动作以求解除症状。实际上在进食时症状消失, 无咽下困难, 长期无体重减轻的表现。检查不能发现咽食管部有任何器质性病变或异物。

二、**心理性呕吐** (psychogenic vomiting) 亦称神经性呕吐。往往在进食后不久突然发生呕吐, 一般无明显恶心, 呕吐并不费力, 呕吐量不多, 且不影响食欲和食量, 常在呕吐后即可进食, 因此多数无明显营养障碍。心理性呕吐可伴有癔病的色彩, 如夸张、做作、易受暗示、突然发作、间歇期完全正常, 因此也称为癔病性呕吐。此外, 呕吐有条件反射的因素, 印象不良的刺激物如某些食物、药物, 气味, 甚至某些特定的情景, 也能引起呕吐。

三、神经性嗝气(吞气症, aerophagia) 患者有反复发作的连续性嗝气, 企图通过嗝气来解除患者本人认为是胃肠充气所造成的腹部饱胀和不适。事实是由于不自觉地反复吞入大量空气才嗝气不尽。此症也有癔病的色彩, 多在有旁人在场时发作。

四、神经性厌食(anorexia nervosa) 是一种以厌食、严重的体重减轻和闭经为主的表现, 但无器质性病因可循。此症在西方国家较为常见, 患者多为青春期女性, 常有家庭和男女社交方面的思想矛盾, 对进食和肥胖有根深蒂固的病态心理, 拒食往往是出于企图节制饮食以保持体态美观的动机。患者多数自觉良好, 行动活泼敏捷, 对自己的困境处之泰然, 有时又自相矛盾地对食物保持兴趣, 甚至贪食饱餐, 而后再偷偷呕掉。在少数病例, 呕吐是主要症状。长期少食, 体重可减轻到原有体重的40%~60%, 而至恶病质的程度。患者常有神经内分泌功能失调, 表现为闭经、低血压、心动过缓、体温过低、饥饿感丧失等。

五、肠易激综合征(irritable bowel syndrome) 是胃肠道最常见和最典型的功能性疾病, 多见于壮年, 男女发病率无大差别, 老年人首次发病者极少。美国人口中的7%~15%有肠易激综合征的症状; 北京一组233例健康人中, 22.8%有结肠痉挛性腹痛, 痛在排便后缓解, 每年发作在6次以上。有症状的人中, 只有少数因腹痛不适、腹胀、肠鸣、腹泻和便秘等症状而就诊, 被登记为病人。过去称此症为结肠过敏、痉挛性结肠、粘液性结肠炎等, 实际上结肠并无炎症改变, 功能紊乱也不限于结肠。在小肠功能障碍显著的患者, 主要表现为水样腹泻伴脐周不适或阵发性腹痛和肠鸣亢进, 可因情绪波动而激发。

本症的病理生理尚不很清楚。测定结肠平滑机电活动时发现二种慢波经常存在, 频率分别为6C/min(周/分)和3C/min, 在正常人, 6C/min慢波占90%, 3C/min慢波仅10%, 而在肠易激综合征患者中, 3C/min慢波增至40%, 这种增加不因症状的有无而改变。提示患者的肠即居于组织形态学变化而有功能异常。此外, 食物、应激等的理化制

另一种是上述二者的混合型，便秘与腹泻不规则地间歇交替出现。

虽然腹痛和腹泻等症状严重地影响劳动和生活，患者的一般情况良好，无体重减轻。患者除腹痛外可有上腹不适、饱胀、嗝气、恶心等消化不良症状，且常有心悸、气短、胸闷、面红、手足多汗、多尿等植物神经不平衡的表现。女性常有痛经。胃肠道X线检查显示运动加速，结肠袋形加深，张力增强，有时因结肠痉挛显著，降结肠以下呈线样阴影。结肠镜检所见的肠粘膜基本正常。

【诊断和鉴别诊断】 胃肠道功能紊乱的临床特点，特别是病情常随情绪变化而波动，症状可因精神治疗如暗示疗法而暂时消退，提示本症的可能性。

必须强调指出，诊断胃肠道功能紊乱要十分慎重，在作出诊断之前必须排除器质性疾病，尤其是胃肠道的恶性病变。本症的多数患者情绪紧张，就诊时诉述繁多，有的将症状记在纸上，唯恐遗漏。医生首先应耐心地听取和分析患者的陈述与患者亲友提供的情况，仔细进行体格检查和实验室检查。根据不同情况使用常规X线和内镜检查、胃液分析、粪便化验等手段。必要时应用超声显象、CT等检查以排除肝、胆、胰疾病。对于过去健康、新近发病的老年患者，尤应进行周到细致的检查，以防漏诊其他严重的器质性疾病。初步诊断为胃肠道功能紊乱之后，还须密切随访，经过较长时期观察才能最后肯定。

心理性呕吐须与慢性胃病、妊娠期呕吐、尿毒症等鉴别，还应着重与颅内占位性病变，特别是脑瘤鉴别。神经性厌食须与胃癌、早期妊娠反应、脑垂体或肾上腺皮质功能减退鉴别。诊断肠易激综合征时，须排除早期溃疡性结肠炎、Crohn病、结肠癌、憩室炎、痢疾、直肠便秘、甲状腺功能亢进、乳糖或果糖不耐受、吸收不良综合征等病症。

【治疗】 治疗胃肠道功能性疾病不能单纯依靠药物、针灸、理疗等手段达到治愈的目的。治疗的关键在于解决思想矛盾，调整脏器功能。如果患者怀疑或忧虑自己患了某种疾病，医生进行针对性检查使疑虑解除，此检查本身就能起治疗作用。治疗的方法应是综合的，也包括暗示治疗，例如处理神经性厌食时，精神病专科治疗常占主要地位。医务人员必须与患者和其家属密切接触，了解疾病的经过，根据不同情况，运用不同方式作耐心解释和思想开导，让患者了解疾病的性质，起病原因以及良好的预后等，以解除思想顾虑，提高治愈的信心，并发挥其主观能动性。

一、支持疗法 除非患者全身情况很差，一般无需卧床休息，可参加适量的轻便劳动和工作。要求生活有规律，经常有适当的文娱活动。对平日体力活动较少的患者应强调体育锻炼，以增强体质，加速神经功能的恢复。饮食以少渣、易消化食物为主，避免刺激性饮食和味道浓烈的调味品。神经性厌食患者须住院治疗，并逐步培养正常饮食习惯；凡有严重营养不良、消化与吸收功能减损、鼻胃管进食又引起腹泻的患者，须静脉输入营养。以便秘为主要症状的肠易激综合征患者，进食多纤维蔬菜或麦麸往往有减慢胃排空和小肠运行、减少乙状结肠腔内压、扩增粪便容积、滑润大便的效果。

二、药物治疗 为了稳定神经功能，保证睡眠，可选用安定、氯氮草、氯丙嗪、苯巴比妥、谷维素等药。缓解肠易激综合征的肠痉挛和腹痛可用抗胆碱能药物如颠茄制剂、阿托品、普鲁本辛等药，但副作用较大。吗啡、可待因等麻醉药易致药瘾，并可引起肠痉挛，应避免使用。新的慢作用钙通道阻滞药匹维溴铵（pinaverium bromide），有选择性的解痉作用，效果较好。现有的促动药如甲氧氯普胺、多潘立酮（domperidone）对结

肠无明显作用，而新促动药西沙必利 (cisapride) 对结肠有促动作用，对肠运动迟缓，以便秘为主的肠易激综合征患者有用。伴精神抑郁的患者可酌用抗抑郁药，如阿米替林 (amitriptyline) 或丙米嗪 (imipramine)，从小剂量 10mg 开始，逐步增至 25~50mg，2~4 次/d。有腹泻者可服复方苯乙哌啶 (lomotil) 1~2 片，2~3 次/d；或洛哌丁胺 (loperamide) 2mg，每日 2~3 次。

三、中医治疗 胃肠功能紊乱多属肝胃不和、脾胃不和或肝脾不和。

(一) 心理性呕吐 除呕吐外如无其他见证，可用小半夏加茯苓汤加减以止呕，对轻症患者有效。

(二) 吞气症 辨证为胃气上逆，可用旋复代赭汤加减治疗。

(三) 肠易激综合征 若有腹痛而泻，胁肋满闷，脉弦，则为肝脾不和，可用痛泻要方加减；若每天于黎明腹鸣而泻，腹凉肢冷，舌淡脉弦细，为脾肾阳虚，用附子理中汤合四神丸加减进行治疗。

(四) 其他治疗 针灸理疗等有时有效，可按具体情况采用。

【预后】 胃肠道功能紊乱经治疗好转后，仍可复发，一般不会严重影响全身健康。严重营养不良呈恶病质的神经性厌食患者预后较差。

(朱无难)

第十二章 慢性腹泻

正常人一般每日排便一次，个别人每日排便 2~3 次或每 2~3 日一次，粪便的性状属于正常。每日排出粪便的平均重量为 150~200g。腹泻是指排便次数明显超过平日习惯的频率，粪质稀薄，每日排粪量超过 200g，或含未消化食物或脓血。腹泻常伴有排便紧迫感、肛周不适、失禁等症状。

慢性腹泻 (chronic diarrhea) 指病程在两个月以上的腹泻或间歇期在 2~4 周内的复发性腹泻。

【发病机制】 正常人每 24 小时有大量液体和电解质进入小肠，来自饮食的约 2L，来自唾液腺、胃、肠、肝、胰分泌的约 7L，总计在 9L 以上，主要由小肠吸收，每日通过回盲瓣进入结肠的液体约 2L，其中 90% 以上被结肠吸收，而随粪便排出体外的水分不到 200ml，这是水在肠道分泌和吸收过程动态平衡的结果。如平衡失调，每日肠道内只要增加数百毫升水分就足以引起腹泻。

腹泻可根据病理生理分为四类：①肠腔内渗透压增加超过血浆渗透压所引起的高渗性腹泻；②吸收功能障碍引起的吸收障碍性腹泻；③肠分泌增多引起的分泌性腹泻；④肠运动功能失调，蠕动亢进引起的运动性腹泻。

上述分类有助于从病生角度了解慢性腹泻的发生机制，并据以确定治疗原则。但有些腹泻的发生机制往往是综合的，例如既有肠吸收障碍，又有肠分泌增多。

一、高渗性腹泻 在正常人，当食糜到达屈氏韧带时，由于食物的分解产物已被吸收或稀释，电解质含量已趋稳定，故空回肠内容物呈等渗状态，其渗透压主要由电解质构成。如果摄入的食物或药物是浓缩、高渗的而又不被消化和吸收，则血浆和肠腔之间

的渗透压差增大，血浆中的水分很快通过肠壁进入肠腔，直到肠内容物被稀释成等张为止。肠腔存留的大量液体可刺激肠运动而致腹泻。

高渗性腹泻的原因：

1. 高渗性药物 泻药如硫酸镁、硫酸钠；制酸药如氧化镁、氢氧化镁；脱水剂如甘露醇、山梨醇；降氨药如乳果糖等。

2. 高渗性食物 胃空肠吻合术后，幽门屏障作用消失，摄入食物未经充分稀释迅速由胃进入空肠，呈高渗性，可引起高渗性腹泻。由于水解酶缺乏或其他原因，某些碳水化合物不被消化吸收，也会引起高渗性腹泻，以先天性乳糖酶缺乏最常见。乳糖吸收不良在我国很普遍，健康汉族人中的发生率为78%~88%。其中55%~65%的人摄入牛奶或乳制品后常有水泻、腹绞痛、腹胀和排气增多的症状，属乳糖不耐受症。这是因为未消化的乳糖聚积，使肠内渗透压增高而吸收大量水分，引起腹泻。乳糖在结肠内被细菌酵解，不仅产生大量氢和二氧化碳气体而引起气胀和排气增多，且因乳糖被分解为乳酸与其他短链有机酸，进一步造成结肠渗透性腹泻。乳糖酶缺乏本身不一定都造成慢性腹泻，但可加重炎症性肠病、肠易激综合征、胃大部切除后的腹泻症状。

二、吸收障碍性腹泻 多数指一些肠粘膜有弥漫性损伤的疾病，例如病毒性或细菌性肠炎、炎症性肠病、放射性肠损伤等，由于水、电解质吸收障碍而发生的腹泻。这里牵涉到肠吸收水分的能力减退和肠粘膜炎症性渗出液过多两种情况。另有少数吸收障碍所致的腹泻是由于肠粘膜吸收功能的先天性缺陷，例如成人乳糜泻和原发性胆酸吸收不良。成人乳糜泻又称麦胶性肠病 (gluten induced enteropathy)，可能由于某种酶缺陷以致麸质的消化不完全，产生对肠粘膜有毒的醇溶性 α -麦胶蛋白所致。继发性胆酸和脂肪酸吸收不良所致的腹泻也属于这一类。结合胆酸主要由肝合成，正常时随胆汁进入小肠参与食物脂肪的消化和吸收后，被回肠末段粘膜重吸收，经门静脉再回肝，进行肠肝循环。当回肠末端有严重病损 (Crohn 病、溃疡性肠结核等)，或被切除过多 (超过100cm) 时，胆盐因重吸收障碍而减少，进而影响脂肪消化，导致脂泻。另一方面，未被吸收的结合胆盐进入结肠后，经细菌分解为双羟胆酸，可刺激粘膜分泌并减少水盐的吸收，产生腹泻。这类腹泻可因进食诱发，治疗可用考来烯胺 (cholecystamine)、氢氧化铝，但停药多复发。同样，未经小肠吸收的脂肪在结肠中被细菌分解为羟脂肪酸，包括12羟脂肪酸 (蓖麻油酸)，可致腹泻。成人乳糜泻或胰功能不全的脂泻均是脂肪酸引起的。治疗应针对原发病，低脂食谱可改善症状。

三、分泌性腹泻 肠道分泌主要赖粘膜隐窝细胞的分泌功能，吸收则依靠肠绒毛腔面上皮细胞来完成。当分泌量超过吸收能力时可致腹泻，称为分泌性腹泻。刺激肠粘膜分泌的因子可分为四类：①细菌的肠毒素，如霍乱弧菌、大肠杆菌、沙门杆菌等的毒素；②神经体液因子，如舒血管肠肽 (VIP)、血清素、降钙素等；③免疫炎性介质，如前列腺素、白三烯、血小板活化因子、肿瘤坏死因子、白介素等；④去污剂，例如胆盐和长链脂肪酸通过刺激阴离子分泌和增加粘膜上皮通透性而引起分泌性腹泻。各种通便药如蓖麻油、酚酞、双醋酚汀、芦荟、番泻叶等也属于此类。肠道分泌大量电解质和水分的机制相当复杂，近年发现肠粘膜隐窝细胞中的第二信使如环磷酸腺苷 (cAMP)、环磷酸鸟苷 (cGMP)、钙离子等的增加是诱导粘膜分泌的重要环节。以霍乱弧菌肠毒素和VIP为例，都是先与上皮细胞刷状缘的受体结合，激活腺苷环化酶-cAMP系统，使cAMP浓

度增高,引起大量肠液分泌。不是所有刺激肠粘膜分泌的因子都是通过cAMP而起作用,大肠杆菌毒素是通过cGMP的增加,而难辨梭状芽胞杆菌是通过钙离子增加而引起分泌性腹泻。

有关的疾病或情况包括下列多种:

1. 服用通便药。
2. 胰性霍乱综合征 又称水泻伴低血钾胃酸缺乏综合征(WDHA综合征或Verner-Morrison综合征),本症十分少见,多因舒血管肠肽瘤(Vipoma)、胰腺腺瘤或小细胞肺癌释放VIP引起。成人的VIP来自胰岛细胞瘤,而在儿童则来自神经节神经瘤或神经节神经母细胞瘤。临床特征为大量水泻,轻症水泻为间歇性,重者腹泻为持续性。粪钾、粪 HCO_3^- 浓度高,大量丢失引起严重缺钾和代谢性酸中毒表现。此外,还有血钙、血糖升高、面红。肿瘤分泌多种多肽(VIP、胰高糖素、胰多肽、胰液泌素)和降钙素、前列腺素等介质。VIP和这些介质刺激小肠分泌大量液体和电解质,常使病人脱水。诊断依靠临床表现和化验,目前尚无特异性诊断方法。某些患者用糖皮质激素治疗有效,可作为向手术探查和治疗的过渡措施。
3. 甲状腺髓样瘤 释放降钙素引起腹泻。
4. 神经节瘤、神经节神经母细胞瘤、神经纤维瘤 分泌VIP引起腹泻。
5. Zollinger-Ellison综合征 主要病因是胃泌素瘤。由于大量胃酸进入小肠,引起消化不良性腹泻。
6. 恶性类癌综合征 腹泻与血清素有关。
7. 先天性氯泻 是一种罕见的先天性疾病。正常人肠腔中的 Na^+ 、 Cl^- 离子通过粘膜上皮细胞的刷状缘被吸收,而血中的 H^+ 、 HCO_3^- 离子分泌至肠腔进行交换。在先天性氯泻时,患者肠内氯化物的主动吸收有选择性抑制,回肠中的 Na^+ 与血浆 H^+ 的交换正常,但 Cl^- 与 HCO_3^- 的交换受到抑制,于是肠腔有大量 H^+ 而无 HCO_3^- 与之中和,因此造成回肠和结肠液酸化, Cl^- 浓度超过 Na^+ 和 H^+ 之和。肠液吸收率减少,粪便稀薄,pH低, NH_4^+ 含量高,酸在粪便中大量丢失,造成低氯性代谢性碱中毒。
8. 其他 包括分泌性绒毛腺瘤、胶原血管病、尼克酸缺乏、贾第梨形鞭毛虫病、肠梗阻、肠麻痹。

四、运动性腹泻 许多药物、疾病和胃肠道手术可改变肠道正常的运动功能,促进肠蠕动,使肠内容物过快地通过肠腔,与粘膜接触时间过短,从而影响消化与吸收,发生腹泻。其有关的临床综合征包括下列多种:

1. 药物性腹泻 如普萘洛尔(心得安)、奎尼丁可改变肠道正常的肌电控制。
2. 神经性腹泻 糖尿病、甲亢、迷走神经切除后引起的腹泻都属于此类。
3. 胃肠切除后腹泻 胃次全切除或全胃切除、回盲部切除可分别使幽门或回盲部的活瓣作用消失而致腹泻,大段小肠切除可致腹泻,此外,胃结肠或小肠结肠瘘,或吻合术后,也可引起腹泻。
4. 类癌综合征 腹泻可因5-羟色胺、前列腺素、缓激肽等活性物分泌过多引起。
5. 肠易激综合征。

【病因分类】 慢性腹泻症状按病因分类有助于原发疾病的诊断和治疗。国内一组433例慢性腹泻的病因分析中,感染性肠道疾病占36.7%,肠道肿瘤29.6%,原因未明

20.6%，小肠吸收不良 6.4%，非感染性肠道炎症 3.3%，其他少见。本文按病因性质进行分类如下：

一、肠道感染性疾病 ①慢性阿米巴痢疾；②慢性细菌性病疾；③慢性血吸虫病；④肠结核；⑤其他寄生虫病：梨形鞭毛虫、肠道滴虫、钩虫、姜片虫和鞭虫感染；⑥肠道真菌病：肠道念珠菌、胃肠型毛霉菌病。

二、肿瘤 ①大肠癌；②结肠腺瘤病（息肉）；③小肠淋巴瘤；④胺前体摄取脱羧细胞瘤（APUDoma）：胃泌素瘤、类癌、舒血管肠肽瘤（ViPoma）等。

三、小肠吸收不良

（一）原发性小肠吸收不良（吸收不良综合征） ①热带性口炎性腹泻；②成人乳糜泻（非热带性口炎性腹泻）。

（二）继发性小肠吸收不良

1. 消化不良 ①胰消化酶缺乏，如慢性胰腺炎、胰腺癌、胰痿等；②双糖酶缺乏，如乳糖不耐受症等；③胆汁排出受阻和结合胆盐不足，如肝外胆道梗阻，肝内胆汁淤积、小肠内细菌过长（盲祥综合征）等。

2. 小肠吸收面减少 ①小肠切除过多（短肠综合征）；②近段小肠-结肠吻合术或瘘道等。

3. 小肠浸润性疾病 Whipple 病、 α -重链病、系统性硬化症等。

四、非感染性炎症 ①炎症性肠病：Crohn 病和溃疡性结肠炎；②放射性肠炎；③缺血性结肠炎；④憩室炎；⑤尿毒症性肠炎。

五、功能性腹泻 为肠蠕动紊乱引起的运动性腹泻，如肠易激综合征、胃大部切除术后、迷走神经切断后、部分性肠梗阻、甲状腺功能亢进、肾上腺皮质功能减退等。

六、药源性腹泻 ①泻药如酚酞、番泻叶等；②抗生素如林可霉素、氯林可霉素、新霉素等；③降压药如利血平、胍乙啶等；④肝性脑病用药如乳果糖、乳山梨醇等。

【诊断】 慢性腹泻的原发疾病或病因诊断主要须从病史、症状、体征、常规化验特别是粪便检验中获得依据。许多病例通过仔细分析病史和上述检查的初步结果，往往可以得出正确诊断。如诊断仍不清楚，可进一步作 X 线钡灌肠和钡餐检查，和（或）直、结肠镜检查。如仍无明确结论，则须根据不同情况选用超声、CT、内镜、逆行胆胰管造影（ERCP）等影像学诊断方法以检查胆、胰疾病，或进行小肠吸收功能试验、呼吸试验、小肠粘膜活检以检查小肠吸收不良。高度怀疑肠结核、肠阿米巴病等有特效治疗的疾病，经过努力仍不能确诊时，可在一定限期内进行治疗试验。

一、病史和临床表现

（一）年龄、性别、籍贯、职业等一般资料有时也很重要。例如乳糖酶缺乏和先天性氯泻多从儿童期起病，功能性腹泻、溃疡性肠结核和炎症性肠病多见于青壮年，而结肠癌多见于男性中老年人，甲状腺功能亢进多见于女性，血吸虫病见于流行区农民和渔民等。要注意询问接触史、服药史、饮食习惯（牛奶和糖类）、旅行情况、腹部手术史和放射治疗史。

（二）起病与病程 起病急剧伴有发热、腹泻次数频繁者应多考虑肠道感染性疾病。炎症性肠病、肠易激综合征、吸收不良综合征和结肠憩室炎等病引起的腹泻，可长达数年甚至数十年之久，且常呈间歇性发作。结肠癌引起的腹泻很少超过 2 年。

(三) 排便情况、粪便外观与腹痛性质 病变位于直肠和(或)乙状结肠的患者多有便意频繁和里急后重,每次排粪量少,有时只排出少量气体和粘液,粪色较深,多呈粘冻状,可混有血液。如有腹痛,多为持续性,位于下腹或左下腹,便后可稍减轻。小肠病变的腹泻无里急后重,粪便稀烂呈液状,色较淡;小肠吸收不良者,粪呈油腻状,多泡沫,含食物残渣,有恶臭。如有腹痛,多为间歇性阵发性绞痛伴肠鸣音亢进。慢性痢疾、血吸虫病、溃疡性结肠炎、直肠癌等病引起的腹泻,每日排便不过数次,粪便常带脓血。溃疡性肠结核常有腹泻与便秘交替现象。遇慢性大量水泻伴失水、缺钾和酸中毒表现,不因禁食或抗生素治疗而止泻的病例,要怀疑少见的胰性霍乱综合征。肠易激综合征的功能性腹泻多在清晨起床后和早餐后发生,每日2~3次,粪便有时含大量粘液。影响睡眠的夜间腹泻多系器质性疾病所致。

(四) 其他症状和腹部体征 伴随腹泻的其他表现有时可提供病因诊断的线索。慢性腹泻伴发热时,要考虑Crohn病、溃疡性结肠炎、阿米巴病、淋巴瘤和肠结核。显著消瘦和(或)营养不良要考虑引起小肠吸收不良的各种疾病、胃肠道癌和甲状腺功能亢进。有关节炎症状者要考虑溃疡性结肠炎, Crohn病、Whipple病。肠易激综合征常伴头昏、失眠、健忘等神经官能性症状。腹泻伴严重消化性溃疡表现者要排除卓-艾综合征。

腹块常提示肿瘤或炎性病变,炎性块物的质地一般比肿瘤软,但压痛较显著。腹部显著压痛常见于结肠炎、结肠憩室炎、Crohn病和阑尾脓肿等。部分性肠梗阻时常有肠鸣音亢进。直肠指检对诊断直肠癌十分重要,在检查病因不明的慢性腹泻患者时不可省略。

二、实验室检查

(一) 常规化验 血常规和生化检查可了解有无贫血、白细胞增多和糖尿病以及电解质和酸碱平衡情况。粪便检查可发现出血、脓细胞、原虫、虫卵、脂肪滴、未消化食物等。隐血试验可检出不显性出血。粪培养可发现致病微生物。鉴别分泌性腹泻和高渗性腹泻有时需要检查粪电解质和渗透压。

(二) 小肠吸收功能试验

1. 粪脂测定 粪涂片用苏丹Ⅲ染色在镜下观察脂肪滴是最简单的定性检查方法,粪脂含量在15%以上者多为阳性。脂肪平衡试验是用化学方法测定每日粪脂含量,结果最准确。¹³¹碘-甘油三酯和¹³¹碘-油酸吸收试验较简便,但准确性不及平衡试验。粪脂量超过正常时反映脂肪吸收不良,可因小肠粘膜病变、肠内细菌过度生长或胰外分泌不足等原因引起。

2. D-木糖吸收试验 阳性者反映空肠疾病或小肠细菌过度生长引起的吸收不良。在仅有胰腺外分泌不足或仅累及回肠的疾病,木糖试验正常。

3. 维生素B₁₂吸收试验(Schilling试验) 在回肠功能不良或切除过多、肠内细菌过度生长以及恶性贫血时,维生素B₁₂尿排泄量低于正常。

4. 胰功能试验 功能异常时表明小肠吸收不良是由胰腺病引起的。参阅本篇第十七章第二节慢性胰腺炎。

5. 呼气试验 ①¹⁴C-甘氨酸呼气试验:在回肠功能不良或切除过多或肠内细菌过度生长时,肺呼出的¹⁴CO₂和粪排出的¹⁴CO₂明显增多。②氢呼气试验:在诊断乳糖或其他双糖吸收不良,小肠内细菌过度生长,或小肠传递过速有价值。

三、影像诊断

(一) X线检查 X线钡餐、钡灌肠检查和腹部平片可显示胃肠道病变、运动功能状态、胆石、胰腺或淋巴结钙化。选择性血管造影和CT对诊断消化系统肿瘤尤有价值。

(二) 内镜检查 直肠镜和乙状结肠镜和活组织检查的操作简便,对相应肠段的癌肿有早期诊断价值。结肠镜检查 and 活检可观察并诊断全结肠和末端回肠的病变。小肠镜的操作不易,可观察十二指肠和空肠近段病变并作活检。怀疑胆道和胰腺病变时,ERCP有重要价值。

(三) 超声显像 为无创性和无放射性检查方法,应优先采用。

(四) 小肠粘膜活组织检查 对弥漫性小肠粘膜病变,如热带性口炎性腹泻、乳糜泻、Whipple病、弥漫性小肠淋巴瘤(α -重链病)等,可经口插入小肠活检管吸取小肠粘膜作病理检查,以确定诊断。

【治疗】 腹泻是症状,根本治疗要针对病因。认识腹泻的发病机制有助于掌握治疗原则。

一、病因治疗 不言而喻,肠道感染引起的腹泻必需抗感染治疗。治疗乳糖不耐受症和麦胶性乳糜泻所致的腹泻须在饮食中分别剔除乳糖或麦胶类成分。高渗性腹泻的治疗原则是停食或停用造成高渗的食物或药物。分泌性腹泻易致严重脱水和电解质丢失,除消除病因,还应积极补充盐类和葡萄糖溶液。胆盐重吸收障碍引起的结肠腹泻可用考来烯胺吸附胆汁酸而止泻。治疗胆汁酸缺乏所致的脂肪泻,可用中链脂肪代替日常食用的长链脂肪,前者不需经结合胆盐水解和微胶粒形成等过程而直接经门静脉系统吸收。

二、对症治疗 选择药物时,应避免成瘾性药物,必要时也只能短暂使用。病因治疗是主要的,凡病因不明者,尽管经对症治疗后症状已有好转,绝不可放松或取消应有的检查步骤,对尚未排除恶性疾病的病例尤其如此。

(一) 止泻药 常用的有活性炭、鞣酸蛋白、次碳酸铋、氢氧化铝凝胶等。药效较强的复方樟脑酊(3~5ml)和可待因(30mg);因久用可成瘾,故只短期适用于腹泻过频的病例。也可用复方苯乙哌啶(每片含苯乙哌啶2.5mg和阿托品0.025mg),每次1~2片,2~4次/d,此药有加强中枢抑制的作用,不宜与巴比妥类、阿片类药物合用。洛哌丁胺(loperamide)的药效较复方苯乙哌啶更强且持久,初服4mg,以后调整剂量至大便次数减至1~2次/d,日量不宜超过8mg。

(二) 解痉止痛剂 可选用阿托品、普鲁本辛、山莨菪碱、普鲁卡因等药。

(三) 镇静药 可选用安定、氯氮草、苯巴比妥类药物。

(朱无难)

第十三章 慢性肝炎

肝发生炎症及肝细胞坏死持续6个月以上称为慢性肝炎。慢性肝炎可由各种原因引起,因此不是一个单一的疾病,而是一个临床和病理学的综合征。慢性肝炎的临床表现轻重不一,可毫无症状、有轻微不适直至严重肝功能衰竭。实验室检查可表现为轻度肝功能损害直至各项生化指标的明显异常。肝经组织学检查可显示不同程度的肝细胞坏死及炎症,主要在汇管区、汇管区周围及肝小叶,病变严重时可有肝实质的塌陷、肝

小叶结构破坏、纤维化及结节再生而形成肝硬化。临床表现与实验室检查的结果与肝脏病理变化不一定平行，故不能以临床表现或实验室检查结果判断慢性肝炎的严重程度。

慢性肝炎根据病因及组织病理表现进行分类。

【病因学分类】

一、**慢性病毒感染** 慢性肝炎可由乙型、丙型及丁型肝炎病毒感染引起。在我国约有1亿2千万人口为乙型肝炎病毒携带者，其中约10%发展为慢性肝炎，如重叠感染丁型肝炎病毒则病情往往严重。近年来由于开展丙型肝炎病毒标志的检测，发现我国慢性肝炎由丙型肝炎病毒引起者亦不少见。

二、**自身免疫** 病因不明，伴有各种自身抗体。

三、**药物和毒物** 许多药物可引起慢性肝炎，如异烟肼、甲基多巴、双醋酚丁、苯妥英、对乙酰氨基酚、胺碘酮、磺胺类、阿司匹林、酒精等。

四、**遗传性疾病** 肝豆状核变性（Wilson病）及 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏。

五、**其他** 病因不详。

【组织病理学分类】

一、**慢性迁延性肝炎**（chronic persistent hepatitis，简称慢迁肝，CPH）。

二、**慢性活动性肝炎**（chronic active hepatitis，简称慢活肝，CAH）。

三、**慢性小叶性肝炎**（chronic lobular hepatitis，CLH）。

1994年在洛杉矶举行的世界消化病学术会议对慢性肝炎的命名提出了新的建议。新命名的原则是，分类时尽可能按病因命名，如慢性乙型肝炎、慢性丁型肝炎、慢性丙型肝炎、自身免疫性慢性肝炎、药物性慢性肝炎、病因不详的慢性肝炎等。同时组织学上的慢性活动性肝炎（CAH），慢性迁延性肝炎（CPH）及慢性小叶性肝炎（CLH）的名称不再应用，代之以组织学活动指数（histological activity index，HAI）予以分级、分期（knodell积分法）。考虑到新的分类尚未被推广应用，本章仍按沿用的命名阐述，并于文后附HAI分级与分期方法以便参考对照。

第一节 慢性迁延性肝炎

【病因和发病机制】 乙型肝炎病毒（HBV）与丙型肝炎病毒（HCV）是重要的病因，甲型与戊型肝炎病毒感染不演变为慢性肝炎。成人期感染HBV者约10%演变为慢性肝炎，我国的慢性乙型肝炎患者约半数为围产期或婴幼儿期感染了HBV，成为慢性持续感染，到儿童或成人期出现慢性肝炎表现。HCV感染后演变为慢性肝炎者约8%~33%。长期服用某些药物（如阿司匹林、异烟肼、甲基多巴、对乙酰氨基酚）及慢性酒精中毒也可引起慢性迁延性肝炎。正常人感染HBV后出现一系列免疫应答反应，通过特异性体液免疫（抗-HBs）和细胞免疫而清除病毒，使患者恢复健康。发展成为慢性者是由于抗体产生不足或抗体效价不高，缺乏有效的细胞毒T淋巴细胞等因素，不能将病毒清除，以至HBV不断在肝细胞内复制增殖，并释放到血液中，进入未感染的肝细胞，使感染绵延，成为慢性HBV感染。HBV对肝细胞并无直接的毒害作用，肝细胞的损害是由于人体免疫系统被HBV致敏后，产生相应的体液和细胞免疫反应。它们在清除病毒的同时也攻击表面有病毒抗原的肝细胞，使其损害和坏死。由于宿主的免疫反应不同，因而可有不同的结果。慢迁肝患者的免疫反应不足以消灭体内的病毒，而细胞毒T淋巴细胞对HBV感

染的肝细胞攻击的反应较弱，故肝细胞损害较轻。药物和毒物所致的慢迁肝则可和药物、毒物的直接损害有关，部分有免疫反应参与。

【病理】 主要表现为汇管区的炎症，有中量淋巴细胞和浆细胞浸润，肝小叶保持完整，小叶内可有轻度肝细胞变性，但无汇管区周围或小叶性炎症，无碎屑样坏死（piece-meal necrosis）及明显的纤维化，在急性发作期可合并有急性肝炎的改变，如点状坏死、肝细胞气球样变和嗜酸性变等。一般为良性经过，能自行消退，少数反复发作者有可能导致肝硬化。

【临床表现】 男性多于女性，青壮年为主，大多数发生于急性肝炎后迁延不愈。也有相当多的病例无明显发病与症状，仅在体检时发现肝肿大或肝功能异常。常见的症状为轻度疲乏、食欲减退、大便习惯改变、肝区隐痛不适等；部分患者有头晕、失眠、心悸等神经官能症状，体格检查可有轻度肝肿大，质地软或充实感，肝区轻度压痛或叩痛，少数病例脾轻度肿大，无蜘蛛痣、肝掌及其他器官病变的体征。

【实验室检查】 肝功能检查常见血清转氨酶活力轻度或中度增高，亦可正常，急性发作时明显升高，转氨酶活力可长期持续不正常或反复波动，胆红素大多正常，偶见轻度升高，血清蛋白、碱性磷酸酶（ALP）正常，血清 γ -谷氨酰转肽酶（ γ -GT）有时轻度增高，凝血酶原时间正常，吲哚菁绿（ICG）排泄试验可异常。

【免疫学检查】 在乙型肝炎病毒所致的慢迁肝病人，血清中HBsAg、抗HBc持续阳性，活动期抗HBc-IgM可阳性。在病毒复制时，HBV-DNA、DNA聚合酶及HBeAg检测常阳性，一般测不出抗HBs，大多数患者对HBsAg特异性细胞免疫功能低下，血清IgG、IgM、IgA大多正常。在HCV引起的慢迁肝，抗HCV为阳性。

【诊断和鉴别诊断】 诊断一般不难，如起病后病程持续超过半年，结合临床与肝功能检查可作出诊断。诊断困难的病例，须依靠肝活检，血清学检查HBV的标志物或抗HCV检测，服用药物及长期接触工业毒物的病史，有助于病因诊断。本病须与其他原因引起的慢性转氨酶活力增高相鉴别，如多发性肌炎（或皮肌炎）、糖尿病及高脂蛋白血症等，还须与非特异性反应性肝炎相鉴别，后者系由全身性疾病所引起的肝非特异性炎症，临床与病理所见有时与慢迁肝相似，可通过了解原发病而获确诊。慢活肝缓解期的临床、生化及病理改变有时极似慢迁肝，须密切随访，甚至须经肝活检的反复检查方能确诊。隐匿型肝硬化有时症状、体征及肝功能检查仅显示轻微异常，需经腹腔镜和肝活检才能与慢迁肝区别。

【治疗】 发作期应适当休息，好转后可适当活动，参加轻工作，注意劳逸结合与合理营养，应避免体重增加过多，严禁饮酒，一般可给予多种维生素、水飞蓟素，避免滥用和过多用药。由于药物或工业毒物所致者应避免再次接触，慢迁肝一般不作抗病毒治疗。

【预后】 慢迁肝一般呈良性经过，预后较好，虽然病理可迁延数年甚至十多年，但最终仍可痊愈。由于少数组织学检查确定为慢迁肝者，实际上是慢活肝处于相对稳定或缓解阶段，这种病例有可能再次发病或活动甚至进展至肝硬化，故仍应定期随访。

型肝炎重叠丁型肝炎及丙型肝炎是慢活肝的主要原因。前述许多药物亦可引起慢活肝。遗传性疾病如Wilson病， α -抗胰蛋白酶缺乏均可表现为慢活肝。尚有一部分慢活肝病因不明。

乙型肝炎病毒性慢活肝

【发病机制】 乙型肝炎病毒性慢性活动性肝炎，简称乙型慢活肝。肝细胞的损害和炎症是免疫细胞对受感染肝细胞反应的结果。T_c 细胞对受 HBV 感染肝细胞的攻击需要在肝细胞表面有人类主要组织相容性抗原复合物 (major histocompatibility complex, MHC) 的表达。人类的 MHC 根据其抗原分布、化学结构和功能分为 3 级：I 级分子广泛分布于有核细胞、血小板及网织细胞表面，其免疫功能作为“自我”与“非己”的识别标志。I 级分子分布较窄，主要分布于 B 淋巴细胞、单核巨细胞、树状突细胞、血管内皮细胞、精子及激活的 T 细胞表面，其主要功能是调节免疫反应。II 级分子即补体成分。T_c 细胞在杀伤体内受病毒感染的肝细胞时受自身 I 级分子 MHC 的制约，即在识别非己抗原 (病毒抗原 HBsAg) 时还要识别自身的 I 级 MHC 抗原，否则不能发挥杀伤作用。这个免疫反应还需要辅助性 T 细胞 (T_H) 的协助，而 T_H 细胞对肝细胞的识别又需要同时有 II 级 MHC 和病毒的表达，否则不能发挥其辅助的作用。由此可见，如果 I 级和 II 级 MHC 抗原的表达不足，T_c 细胞就不能全部、彻底清除病毒。HBV 从一部分被破坏的肝细胞中释出，再感染其他的肝细胞，如此往复使病变经久不愈。

肝细胞被病毒感染后，细胞膜的抗原性发生改变，同时由于 T_H 细胞不断激活或抑制性 T 细胞 (T_s) 功能降低而使自身反应性 B 细胞激活，导致产生针对肝特异性蛋白 (LSP) 和肝细胞膜抗原 (LMAg) 的自身抗体，通过抗体依赖性细胞毒 (ADCC) 也可破坏肝细胞。

由于慢性 HBV 抗原持续存在，机体产生相对应的抗体，循环中免疫复合物 (CIC) 不断形成，沉积于器官小血管和毛细血管壁，激活补体和吸引炎症细胞趋化，引起关节炎、血管炎、肾小球肾炎等肝外表现。CIC 并不造成肝细胞损害。

【病理】 肝活体组织学检查可见汇管区扩大，有大量淋巴细胞和浆细胞浸润，炎症浸润至门脉周围，使肝界板破坏，侵入肝小叶，称碎屑样坏死。肝细胞可有嗜酸性变、气球样变、嗜酸性小体形成等改变，小叶受累的范围和程度不均匀，常成灶性分布。结缔组织增生，一般无明显的再生结节。病变严重时，肝细胞坏死可融合成带，使汇管区与中央静脉、两个汇管区、两个中央静脉之间连接起来，称为桥接坏死，这种病变易发展成为肝硬化。

在非活动性或缓解期，炎症消退但不完全，汇管区可残留轻度炎症反应，肝细胞坏死轻微，肝小叶界板不整齐，小叶结构未完全恢复，汇管区及小叶内遗留纤维组织。

【临床表现】 青壮年男性居多，起病缓慢或隐匿，多数无明显急性肝炎史，常在婴幼儿时期感染引起。少数急性起病而持久不愈。

常见症状为乏力，全身不适，食欲减退，肝区不适或疼痛、腹胀、失眠、低热。体检发现面部颜色往往晦暗，巩膜常黄染，可有蜘蛛痣及肝掌。肝肿大，质地中等或充实感，有压痛及叩痛。多有脾肿大。病情严重者可有黄疸加深、腹水、下肢浮肿、出血倾向及肝性脑病。

慢性肝的肝外表现可有多种皮肤病变、关节炎、胸膜炎、肾小球肾炎、结肠直肠炎、血管炎，可有停经或月经改变、男性乳房发育、睾丸萎缩或阳痿等内分泌紊乱。少数患者可出现肝原性糖尿病，桥本甲状腺炎，甲状腺功能亢进或减退等。

【实验室检查】 肝功能异常的程度随慢活肝病情起伏而变化，活动期血清转氨酶、胆红素升高，血清白蛋白降低，球蛋白升高，凝血酶原时间延长，血清 ALP 和 γ -GT 也有不同程度的升高，ICG 试验有明显滞留，有肝内胆汁郁积时胆红素明显升高，血清学检查可有贫血、白细胞及血小板减少，凝血因子 I、V、VI、IX、X 均可减少。

免疫学检查中血清可检出 HBV 有关抗原和抗体。免疫球蛋白常增高，特别是 IgG，活动期病人抗 LSP 抗体、LM 抗体、类风湿因子可阳性，偶尔测到低滴度的自身抗体，如抗核抗体 (ANAs) 等。总补体和 C₃ 常下降，有时可测出 CIC，T_s 细胞及 NK 细胞活力降低。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床、生化与免疫学检查等不难诊断。由于慢活肝与慢迁肝两者的治疗与预后大不相同，故鉴别诊断十分重要，鉴别要点见表 4-13-1。难以确诊者须依靠肝穿刺病理检查才能作出诊断。

表 4-13-1 慢性活动性肝炎与慢性迁延性肝炎的临床、生化及病理特点

	慢迁肝	慢活肝
临床表现:		
全身不适、乏力、厌食	不明显	明显
黄疸	偶见轻度	常见
肝肿大	轻度肿大	中度肿大
脾肿大	常无肿大	常有进行性肿大
蜘蛛痣、肝掌、男性乳房发育	常无	常有
腹水	无	少数有
肝外多系统损害如皮疹、关节炎、胸膜炎等	无	多见
实验室检查:		
血清胆红素	无或轻度增高	常增高
血清转氨酶	轻度或中度增高	持续或反复明显增高
血清白蛋白	正常	降低
血清 γ -球蛋白	正常	常增高
血清 IgG	多数正常	常增高
IgM、IgA	正常或轻度增高	轻或中度增高
血清自身抗体	阴性	可有低滴度
组织病理学发现:		
炎性反应范围	局限于汇管区内	超出汇管区，侵入肝小叶
肝细胞碎屑样坏死	无	有
小叶结构	完整	紊乱
纤维化	无或轻微	常有，可形成间隔
肝硬化	无	最后进展为肝硬化
预后:	良好	一般差

除慢迁肝外本病还应与下列疾病鉴别，包括急性病毒性肝炎、药物引起的慢活肝、酒精性肝炎、肝硬化、原发性胆汁性肝硬化、肝豆状核变性及 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏等。

【治疗】 由于本病的肝损害较严重，并有可能进展至肝硬化，故确诊的病人应及早予以治疗。

一、**一般治疗** 活动期住院治疗，卧床休息，给予多种维生素，严禁饮酒，妇女应避免妊娠。

二、**抗病毒治疗**

(一) **干扰素** 人类白细胞干扰素 (IFN- α) 或重组 DNA 白细胞干扰素 (IFN- α) 可抑制 HBV 的复制，隔日肌注 $3\sim 5\times 10^6$ 单位，连续 6 个月约有 30%~50% 患者获得较持久的效果，患者 DNA 聚合酶活力和 HBeAg 及 HBV DNA 可相继转阴，转氨酶趋于正常，

肝炎，其余可自行康复，散发性丙型肝炎中约 25% 可演变为慢活肝。

【病理】 组织病理学改变与乙型肝炎基本相同。肝细胞有脂肪变性，肝窦处细胞浸润，胆总管病变较为显著，而碎屑样坏死较轻，桥接坏死少见。

【临床表现】 与 HBV 慢活肝相似但一般症状较轻，或间歇出现，大多数患者无黄疸，进程较慢，肝外表现少见。

【实验室检查】 抗 HCV 和 HCV-RNA (PCR) 阳性。转氨酶持续或反复增高，可出现抗核抗体 (ANAs) 及抗肝及肾微粒体抗体。

【诊断和鉴别诊断】 主要根据抗 HCV 测定和排除其他病毒和导致肝病的原因。

【治疗】 干扰素治疗对 50% 患者有效，方法是干扰素 $\alpha 2b$ 3×10^6 IU。每周 2~3 次，共 6 个月。

【预后】 转氨酶持续或反复增高者可发展为肝硬化，并可转化为原发性肝癌。

自身免疫性慢活肝

【病因和发病机制】 本病病因不明，可能与环境与感染有关，有明显自身免疫现象，血中存在多种自身免疫抗体，如抗 LSP 抗体，抗肝细胞膜抗体 (ALMA)、ANA、AMA、ASA、类风湿因子、抗唾液腺抗体、抗肾小管上皮抗体等。其中抗 LSP 抗体和抗 LM 抗体可能是引起肝细胞损害的主要抗体，本病有明显的种族倾向和遗传背景，在白种人中发病较高，亚洲黄种人中少见。

【病理】 与乙型慢活肝基本相同，部分与原发胆汁性肝硬化的病理表现很相似。

【临床表现】 本病女性多见，主要见于青少年期，起病大多隐匿或缓慢，少数以急性肝炎表现起病，临床表现与乙型慢活肝相似，但全身与肝外表现更多。

【实验室检查】 肝功能试验与乙型慢活肝相似，但多克隆 γ -球蛋白增高更明显，以 IgG 增高最显著。ANA、AMA、ASA、抗 LSP 抗体和抗 LMA 可阳性，有时血中可找到狼疮细胞。但无乙型、丙型及丁型肝炎证据。

【诊断和鉴别诊断】 本病需与乙型和丙型肝炎鉴别，此外需除外药物、酒精和遗传性疾病所致的慢活肝，并与系统性红斑狼疮鉴别。

【治疗】 肾上腺糖皮质激素对本病有良好效果。糖皮质激素与硫唑嘌呤联合应用可减少糖皮质激素的副作用。

【预后】 未用激素者预后较差，激素治疗后肝脏病变可缓解或消散，平均寿命延长，但部分患者停药后可复发，可进展为肝功能衰竭、肝硬化而死亡。

〔附〕 慢性小叶性肝炎

慢性小叶性肝炎是病程超过 6 个月而肝小叶内仍有炎症和坏死的肝病，病因可与 HBV、HCV 及药物和化学毒物有关。慢性乙型肝炎在病情恢复过程中某阶段亦可表现为慢性小叶性肝炎。小叶内有点状或灶性坏死，局部有淋巴细胞和单核细胞浸润，枯否细胞增生，但无纤维化与碎屑状坏死。临床表现与一般肝炎相似，实验室检查亦无特异性，诊断的建立主要靠肝活检。本病无须特殊治疗，预后一般良好。极少数 HBeAg 阳性且病情迁延长久者可发展为慢活肝。

〔附〕 慢性肝炎组织学活动指数 (HAI) 的积分法及其意义

HAI 积分法 (表 4-13-2)。

表 4-13-2 HAI 积分法内容及积分范围

组织学表现	积分范围
1. 伴或不伴桥接坏死的汇管区周围坏死	0~10
2. 小叶内变性及灶性坏死	0~4
3. 汇管区炎症	0~4
4. 纤维化	0~4

其中的 1~3 项反映病变程度, 第 4 项纤维化则用于分期。病变程度与沿用的组织学分类的关系见表 4-13-3。

表 4-13-3 HAI 积分及病理描述与沿用的病理诊断的关系

HAI (1~3 项)	病理诊断	沿用的可能诊断
1~3	轻微慢性肝炎	非特异性慢性肝炎 CLH CPH
4~8	轻度慢性肝炎	严重 CLH, CPH 轻度 CAH
9~12	中度慢性肝炎	中度 CAH
13~18	严重慢性肝炎	严重 CAH 伴桥接坏死

慢性肝炎的分期, 按 HAI 中第 4 项积分, 见表 4-13-4。

表 4-13-4 慢性肝炎分期的积分与组织学关系

积分 (HAI 第 4 项)	病理描述	分期
0	无纤维化	无纤维化
1	轻度纤维化	纤维性汇管区
2	中度纤维化	扩大
3	严重纤维化	桥接样纤维化 (门脉-门脉或门脉-中央静脉相联)
4	肝硬化	肝硬化

(刘厚钰)

第十四章 肝 硬 化

肝硬化 (cirrhosis of liver) 是一种常见的慢性、进行性、弥漫性肝病, 由一种或几种病因长期或反复作用引起。病理组织学上有广泛肝细胞变性坏死、肝细胞结节性再生、结缔组织增生及纤维化, 导致正常肝小叶结构破坏和假小叶形成, 肝逐渐变形、变硬而发展为肝硬化。临床上有多系统受累, 以肝功能损害和门脉高压为主要表现, 晚期常出

现消化道出血、肝性脑病、继发感染等严重并发症。

【临床流行病学】 据 1987 年世界卫生组织报告，全世界本病人平均发病率为 17.1/10 万，并认为肝硬化病死率仍不断上升。我国尚无准确统计，但病毒性肝炎广泛传播，长期大量饮酒并不少见，致使肝硬化成为我国常见疾病和主要死亡病因之一。肝硬化占内科总住院人数的 4.3%~14.2%，发病高峰年龄在 35~48 岁，男女比例约为 3.6~8:1。

【病因和分类】 引起肝硬化的病因很多，目前亦无满意的分类方法。同一病因可发展为不同病理类型的肝硬化，同一病理类型的肝硬化又可由不同病因引起。当前，多数仍按病因和病理形态分类。

一、病因分类 在我国以病毒性肝炎所致的肝硬化为主，国外以酒精中毒多见。①病毒性肝炎：主要为乙型、丙型或乙型加丁型重叠感染，通常经过慢性肝炎，尤其是慢性活动性肝炎阶段演变而来，称为肝炎后肝硬化，甲型和戊型病毒性肝炎不发展为肝硬化；②日本血吸虫病：长期或反复感染血吸虫病者，虫卵主要沉积于汇管区。虫卵及其毒性产物可引起大量结缔组织增生，造成血吸虫病性肝纤维化；③酒精中毒：长期大量饮酒（每日摄入乙醇 80g 达 10 年以上）时，乙醇及其中间代谢产物（乙醛）的毒性作用，引起酒精性肝炎，继而发展为肝硬化；④胆汁郁积：持续肝内胆淤或肝外胆管阻塞时，可引起原发性或继发性胆汁性肝硬化；⑤循环障碍：慢性充血性心力衰竭、缩窄性心包膜炎、肝静脉和（或）下腔静脉阻塞，可致肝细胞长期淤血缺氧、坏死和结缔组织增生，最终变成淤血性（心源性）肝硬化；⑥工业毒物或药物：长期接触四氯化碳、磷、砷等或服用双醋酚丁、甲基多巴、四环素等，可引起中毒性肝炎，最终演变为肝硬化；⑦代谢障碍：由于遗传或先天性酶缺陷，致其代谢产物沉积于肝，引起肝细胞坏死和结缔组织增生，如肝豆状核变性（铜沉积）、血色病（铁质沉着）；⑧营养障碍：慢性炎症性肠病、长期营养不良等可引起肝硬化。

缔组织增生，形成纤维束，自汇管区-汇管区或自汇管区-肝小叶中央静脉延伸扩展，即所谓纤维间隔，包绕再生结节或将残留肝小叶重新分割，改建成为假小叶，这就是肝硬化已经形成的典型形态改变；④由于上述病理变化，造成肝内血循环的紊乱，表现为血管床缩小、闭塞或扭曲，血管受到再生结节挤压；肝内门静脉、肝静脉和肝动脉小支三者之间失去正常关系，并相互出现交通吻合支等，这些严重的肝脏血循环障碍，不仅是形成门静脉高压症的病理基础，且更加重肝细胞的营养障碍，促进肝硬化病变的进一步发展。

一、大体形态改变 肝变形，早期肿大、晚期明显缩小，质地变硬、重量减轻，外观呈棕黄色或灰褐色，表面有弥漫性大小不等的结节和塌陷区，边缘较薄而硬，肝包膜增厚。切面可见肝正常结构消失，被圆形或近圆形的岛屿状结节代替，结节周围有灰白色的结缔组织间隔包绕。

二、组织学改变 正常肝小叶结构消失或破坏，全被假小叶所取代。有的假小叶由几个不完整的肝小叶构成，内含二三个中央静脉或一个偏在边缘部的中央静脉，甚至没有中央静脉；有的假小叶则由再生肝细胞结节构成，肝细胞的排列和血窦的分布极不规则。假小叶内肝细胞常有不同程度的浊肿变性、脂肪浸润，以至坏死和再生。汇管区因结缔组织增生而显著增宽，其中可见程度不等的炎性细胞浸润，并有小胆管样结构（假胆管）。

门静脉压力增高至一定程度，即可形成门体侧支循环开放，以食管、胃底静脉曲张和腹壁静脉曲张最为重要。脾因长期阻性充血而肿大，脾髓增殖和大量结缔组织形成。胃粘膜可见淤血、水肿和糜烂，称为门脉高压性胃粘膜病变。睾丸或卵巢、甲状腺、肾上腺皮质等常有萎缩和退行性变。

【临床表现】 通常肝硬化的起病隐匿，病程发展缓慢，病情亦较轻微，可潜伏3~5年或10年以上，少数因短期大片肝坏死，3~6个月便发展成肝硬化。目前，临床上仍将肝硬化分为肝功能代偿期和失代偿期，但两期界限常不清楚。

一、代偿期 症状较轻，缺乏特异性。以乏力、食欲减退出现较早，且较突出，可伴有腹胀不适、恶心、上腹隐痛、轻微腹泻等。上述症状多呈间歇性，因劳累或伴发病而出现，经休息或治疗后可缓解。患者营养状态一般，肝轻度肿大，质地结实或偏硬，无或有轻度压痛，脾轻、中度肿大。肝功能检查结果正常或轻度异常。

部分病例呈隐匿性经过，只是在体格检查或因其他疾病行剖腹手术，甚至在尸检时才被发现。

二、失代偿期 症状显著，主要为肝功能减退和门脉高压症两大类临床表现，同时可有全身多系统症状。

（一）肝功能减退的临床表现

1. 全身症状 一般情况与营养状况较差，消瘦乏力，精神不振，严重者衰弱而卧床不起。皮肤干枯，面色黧暗无光泽（肝病面容），可有不规则低热、舌质绛红光剥、夜盲及浮肿等。

2. 消化道症状 食欲不振，甚至厌食，进食后常感上腹饱胀不适、恶心或呕吐，对脂肪和蛋白质耐受性差，稍进油腻肉食，易引起腹泻，患者因腹水和胃肠积气终日腹胀难受。上述症状的产生与肝硬化门脉高压时胃肠道淤血水肿、消化吸收障碍和肠道菌丛

失调等有关。半数以上患者有轻度黄疸，少数有中、重度黄疸，提示肝细胞有进行性或广泛坏死。

3. 出血倾向和贫血 常有鼻出血、牙龈出血、皮肤紫癜和胃肠出血等倾向，与肝合成凝血因子减少、脾功能亢进和毛细血管脆性增加有关。患者常有不同程度的贫血，是由营养不良、肠道吸收障碍、胃肠失血和脾功能亢进等因素引起。

4. 内分泌紊乱 主要有雌激素增多，雄激素减少，有时肾上腺糖皮质激素亦减少。肝功能减退时对雌激素的灭能作用减弱，致雌激素在体内蓄积，通过负反馈抑制垂体前叶的分泌功能，从而影响垂体-性腺轴或垂体-肾上腺皮质轴的功能，致雄性激素减少，肾上腺糖皮质激素亦减少。由于雄·雌激素平衡失调，在男性患者常有性欲减退、睾丸萎缩毛发脱落及乳房发育等；女性有月经失调、闭经、不孕等。患者面部、颈、上胸、肩背和上肢等上腔静脉引流区域，出现蜘蛛痣和（或）毛细血管扩张；在手掌大鱼际、小鱼际和指端腹侧部位有红斑，称为肝掌，认为均与雌激素增多有关。当肝功能损害严重时，蜘蛛痣数目增多、增大，肝功能好转后则减少或缩小。

在肝功能减退时，肝对醛固酮和抗利尿激素灭能作用减弱，致继发性醛固酮增多和抗利尿激素增多。前者作用于远端肾小管，使钠重吸收增加，后者作用于集合管，致水的吸收也增加。钠水潴留使尿量减少和浮肿，对腹水的形成和加重亦起重要的促进作用。由于肾上腺皮质功能减损，患者面部（尤其眼眶周围）和其他暴露部位，可见皮肤色素沉着。

（二）门脉高压症 门脉系统阻力增加和门脉血流量增多，是形成门脉高压的发生机制。脾肿大、侧支循环的建立和开放、腹水是门脉高压症的三大临床表现。尤其侧支循环开放，对门脉高压症的诊断有特征性意义。

1. 脾肿大 脾因长期淤血而肿大，多为轻、中度肿大，部分可达脐下。上消化道大出血时，脾可暂时缩小，甚至不能触及。晚期脾肿大常伴有白细胞、血小板和红细胞计数减少，称为脾功能亢进。

2. 侧支循环的建立和开放 门静脉压力增高，超过 1.96kPa (200mmHg) 时，正常消化器官和脾的回心血液流经肝受阻，导致门静脉系统许多部位与腔静脉之间建立门-体侧支循环（图 4-14-1）。临床上三支重要的侧支开放：①食管和胃底静脉曲张，系门静脉系的胃冠状静脉和腔静脉系的食管静脉、肋间静脉、奇静脉等开放沟通。常因门脉压力显著增高、食管炎、十二指肠胃食管反流、腹内压突然增高或进食粗硬食物机械损伤等，致曲张静脉破裂出血，出现大口呕血、黑粪及休克等症状；②腹壁静脉曲张，门脉高压时脐静脉重新开放，与副脐静脉、腹壁静脉等连接，在脐周和腹壁可见迂曲的静脉，以脐为中心向上及下腹延伸，脐周静脉出现异常明显曲张者，外观呈水母头状；③痔静脉曲张，系门静脉系的直肠上静脉与下腔静脉系的直肠中、下静脉沟通，有时扩张形成痔核。此外，肝与膈、脾与肾韧带、腹部器官与腹膜后组织间的静脉，也可相互连接。

3. 腹水 是肝硬化最突出的临床表现；失代偿期患者 75% 以上有腹水。腹水形成的机制为钠、水的过量潴留，与下列腹腔局部因素和全身因素有关：①门静脉压力增高：超过 2.94kPa 时 (300mmHg)，腹腔内脏血管床静水压增高，组织液回吸收减少而漏入腹腔；②低白蛋白血症：白蛋白低于 30g/L 时，血浆胶体渗透压降低，致血浆外渗；③肝

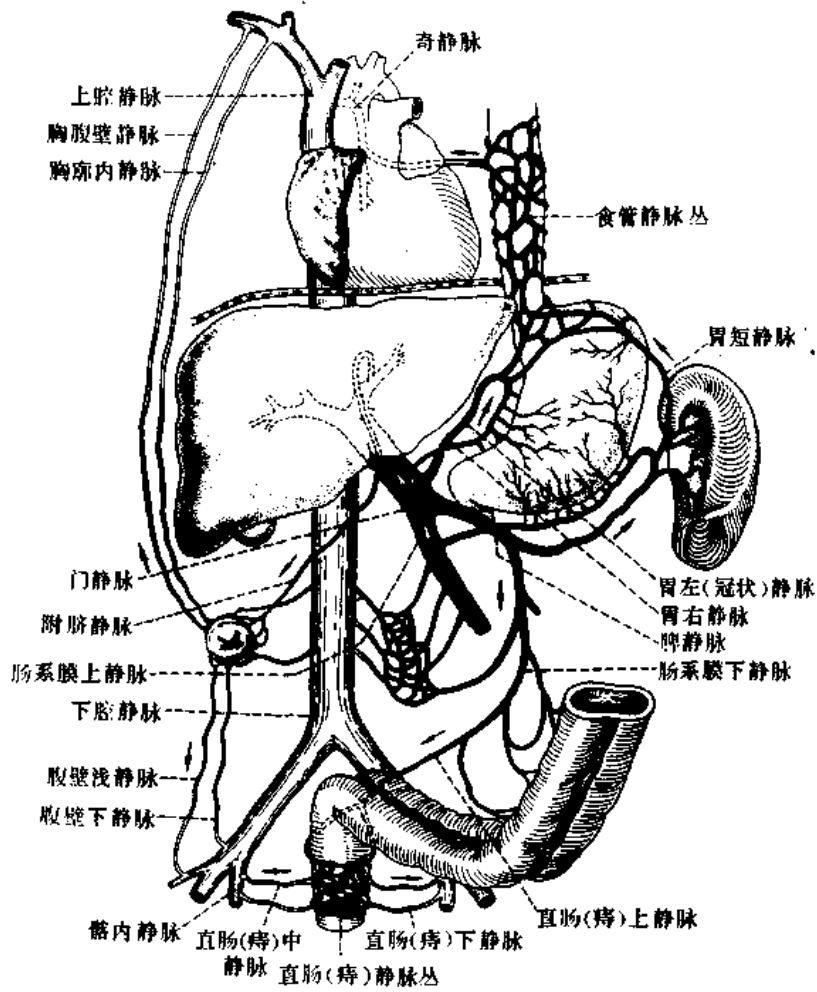


图 4-14-1 门静脉回流受阻时，侧支循环血流方向示意图

淋巴液生成过多：肝静脉回流受阻时，血浆自肝窦壁渗透至窦旁间隙，致肝淋巴液生成增多（每日约7~11L，正常为1~3L），超过胸导管引流的能力，淋巴液自肝包膜和肝门淋巴管渗出至腹腔；④继发性醛固酮增多致肾钠重吸收增加；⑤抗利尿激素分泌增多致水的重吸收增加；⑥有效循环血量不足，致肾交感神经活动增强，前列腺素、心钠肽

性肝硬化显著；后者起病较急进展较快，门脉高压症相对较轻，但肝功能损害则较严重，早期即可出现中度以上黄疸；血吸虫病性肝纤维化的临床表现则以门脉高压症为主，巨脾多见，黄疸、蜘蛛痣、肝掌少见，肝功能损害较轻，肝功能试验多基本正常。各型肝硬化可因出现并发症、伴发病、大量饮酒、手术等因素，促进病情加重和发展。

【并发症】

一、**上消化道出血** 为最常见的并发症，多突然发生大量呕血或黑粪，常引起出血性休克或诱发肝性脑病，病死率很高。出血病因除食管胃底静脉曲张破裂外，部分为并发急性胃粘膜糜烂或消化性溃疡所致。

二、**肝性脑病** 是本病最严重的并发症，亦是最常见的死亡原因（详见本篇第十六章《肝性脑病》）。

三、**感染** 肝硬化患者抵抗力低下，常并发细菌感染，如肺炎、胆道感染、大肠杆菌败血症和自发性腹膜炎等。自发性腹膜炎的致病菌多为革兰阴性杆菌，一般起病较急，表现为腹痛、腹水迅速增长，严重者出现中毒性休克，起病缓慢者多有低热、腹胀或腹水持续不减；体检发现轻重不等的全腹压痛和腹膜刺激征；腹水常规检验白细胞数增加，以中性粒细胞为主，腹水培养常有细菌生长。

四、**功能性肾衰竭** 失代偿期肝硬化出现大量腹水时，由于有效循环血容量不足等因素，可发生功能性肾衰竭，又称肝肾综合征。其特征为自发性少尿或无尿、氮质血症、稀释性低钠血症和低尿钠，但肾却无重要病理改变。引起功能性肾衰竭的关键环节是肾血管收缩，导致肾皮质血流量和肾小球滤过率持续降低。参与这种功能性改变的因素甚多，有：①交感神经兴奋性增高，去甲肾上腺素分泌增加；②肾素-血管紧张素Ⅰ系统活动增强，致肾血流量与肾小球滤率降低；③肾前列腺素（PGs）合成减少，血栓素 A_2 （ TXA_2 ）增加，前者有扩张肾血管和增加肾血流量作用，后者作用则相反；④失代偿期肝硬化常有内毒素血症，已知内毒素有增加肾血管阻力作用；⑤白三烯产生增加，因具有强烈的收缩血管作用，在局部引起肾血管收缩。

五、**原发性肝癌** 并发原发性肝癌者多在大结节性或大小结节混合性肝硬化基础上发生。如患者短期内出现肝迅速增大、持续性肝区疼痛、肝表面发现肿块或腹水呈血性等，应怀疑并发原发性肝癌，应作进一步检查。

六、**电解质和酸碱平衡紊乱** 肝硬化患者在腹水出现前已有电解质紊乱，在出现腹水和并发症后，紊乱更趋明显，常见的有：①低钠血症：长期钠摄入不足（原发性低钠）、长期利尿或大量放腹水导致钠丢失、抗利尿激素增多致水潴留超过钠潴留（稀释性低钠）；②低钾低氯血症与代谢性碱中毒：摄入不足、呕吐腹泻、长期应用利尿剂或高渗葡萄糖液、继发性醛固酮增多等，均可促使或加重血钾和血氯降低；低钾低氯血症可导致代谢性碱中毒，并诱发肝性脑病。

【实验室和其他检查】

一、**血常规** 在代偿期多正常，失代偿期有轻重不等的贫血。脾亢时白细胞和血小板计数减少。

二、**尿常规** 代偿期一般无变化，有黄疸时可出现胆红素，并有尿胆原增加。有时可见到蛋白、管型和血尿。

三、**肝功能试验** 代偿期肝硬化的肝功能试验大多正常或有轻度异常，失代偿期患

者则多有较全面的损害，重症者血清胆红素有不同程度增高。转氨酶常有轻、中度增高，一般以 ALT (GPT) 增高较显著，肝细胞严重坏死时则 AST (GOT) 活力常高于 ALT，胆固醇酯亦常低于正常。血清总蛋白正常、降低或增高，但白蛋白降低、球蛋白增高，在血清蛋白电泳中，白蛋白减少、 γ -球蛋白增高。凝血酶原时间在代偿期可正常，失代偿期则有不同程度延长，经注射维生素 K 亦不能纠正。因纤维组织增生所引起的血清 α 型前胶原肽 (P α P)、透明质酸、板层素等浓度常显著增高。肝储备功能试验如氨基比林、吲哚菁绿 (ICG) 清除试验，随肝细胞受损情况而有不同程度的滞留。

四、免疫功能检查 肝硬化时可出现以下免疫功能改变：①细胞免疫检查可发现半数以上的患者 T 淋巴细胞数低于正常，CD₃、CD₄ 和 CD₈ 细胞均有降低；②体液免疫发现免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 均可增高，一般以 IgG 增高最为显著，与 γ -球蛋白的升高相平行；③部分患者还可出现非特异性自身抗体，如抗核抗体、抗平滑肌抗体、抗线粒体抗体等；④病因为病毒性肝炎者，乙型、丙型或乙型加丁型肝炎病毒标记呈阳性反应。

五、腹水检查 一般为漏出液，如并发自发性腹膜炎，则腹水透明度降低，比重介于漏出液和渗出液之间，Rivalta 试验阳性，白细胞数增多，常在 300/ μ l 以上，分类以中性粒细胞为主，并发结核性腹膜炎时，则以淋巴细胞为主；腹水呈血性应高度怀疑癌变，宜作细胞学检查。当疑诊自发性腹膜炎时，须床边作腹水细菌培养，可提高阳性率，并以药物敏感试验作为选用抗生素的参考。

六、超声显像 可显示肝大小、外形改变和脾肿大；门脉高压症时可见门静脉、脾静脉直径增宽，有腹水时可发现液性暗区。

七、食管吞钡 X 线检查 食管静脉曲张时，X 线显示虫蚀样或蚯蚓状充盈缺损，纵行粘膜皱襞增宽，胃底静脉曲张时可见菊花样充盈缺损。

八、内镜检查 可直接看见静脉曲张及其部位和程度，阳性率较 X 线检查为高；在并发上消化道出血时，急诊胃镜检查可判明出血部位和病因，并可进行止血治疗。

九、放射性核素检查 可见肝摄取核素稀疏、分布不规则，常呈现肝右叶缩小与左叶增大，脾有核素浓集。

十、肝穿刺活组织检查 若见有假小叶形成，可确诊为肝硬化。

十一、腹腔镜检查 可直接观察肝外形、表面、色泽、边缘及脾等改变，亦可用拨棒感触其硬度，直视下对病变明显处作穿刺活组织检查，对鉴别肝硬化、慢性肝炎和原发性肝癌以及明确肝硬化的病因很有帮助。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断 主要根据为：①有病毒性肝炎、血吸虫病、长期饮酒等有关病史；②有肝功能减退和门脉高压症的临床表现；③肝脏质地坚硬有结节感；④肝功能试验常有阳性发现；⑤肝活组织检查见假小叶形成。

失代偿期患者有明显上述临床表现及肝功能异常，诊断并不困难，但在代偿期诊断常不容易。因此，对长期迁延不愈的肝炎患者、原因未明的肝脾肿大等，应随访观察，密切注意肝大小和质地，及肝功能试验的变化，必要时进行肝穿刺活组织病理检查。

二、鉴别诊断

(一) 与表现为肝肿大的疾病鉴别 主要有慢性肝炎、原发性肝癌、华支睾吸虫病、肝包虫病、某些累及肝的代谢疾病和血液病等。

(二)与引起腹水和腹部胀大的疾病鉴别 如结核性腹膜炎、缩窄性心包炎、慢性肾炎、腹腔内肿瘤和巨大卵巢囊肿等。

(三)与肝硬化并发症的鉴别 ①上消化道出血:应与消化性溃疡、糜烂出血性胃炎、胃癌等鉴别;②肝性脑病:应与低血糖、尿毒症、糖尿病酮症酸中毒等鉴别;③功能性肾衰竭:应与慢性肾炎、急性肾小管坏死等鉴别。

【治疗】 本病无特效治疗,关键在于早期诊断,针对病因和加强一般治疗,使病情缓解及延长其代偿期;对失代偿期患者主要是对症治疗、改善肝功能和抢救并发症;对有门脉高压的患者,应采取各种防止上消化道出血的有效措施,包括选择好适应证和时机进行手术治疗。

一、一般治疗

(一)休息 代偿期患者宜适当减少活动,注意劳逸结合,可参加轻工作;失代偿期患者应卧床休息为主。

(二)饮食 以高热量、高蛋白质和维生素丰富而易消化的食物为宜。肝功能显著损害或有肝性脑病先兆时,应限制或禁食蛋白质;有腹水时饮食应少盐或无盐。禁酒及避免进食粗糙、坚硬食物,禁用损害肝脏的药物。

(三)支持治疗 失代偿期患者食欲缺乏、进食量少,且多有恶心、呕吐,宜静脉输入高渗葡萄糖液以补充热量,输液中可加入维生素C、胰岛素、氯化钾等;应特别注意维持水、电解质和酸碱平衡,病情较重者应用复方氨基酸、白蛋白或鲜血。

二、药物治疗 目前尚无特效药,品种繁多的“护肝药”不宜滥用,以少用药、用必要的药为原则。平日可用维生素和消化酶。

肝纤维化是肝硬化发生和发展的必经过程,抗纤维化的治疗有重要意义。秋水仙碱有抗炎和抗纤维化作用,对肝储备功能尚好的代偿期肝硬化有一定疗效。剂量1mg/d,分2次服,每周服药5天。由于需长期服用,应注意胃肠反应及粒细胞减少的副作用。

中医药治疗肝硬化历史悠久,确能改善症状和肝功能。一般常用活血化瘀药为主,按病情辨证施治。

三、腹水的治疗 腹水的产生和持续与肝功能损害的程度密切相关,故治疗腹水的基本措施应着重于改善肝功能,包括卧床休息、增加营养、加强支持治疗等。治疗腹水的方法甚多,均应在此基础上进行。

(一)限制钠、水的摄入 腹水患者必须限钠,给无盐或低盐饮食,每日摄入钠盐500~800mg(氯化钠1.2~2.0g);进水量限制在1000ml/d左右,如有显著低钠血症,则应限制在500ml以内。约有15%患者通过钠、水摄入的限制,可产生自发性利尿,使腹水减退。腹水减退后,仍需限制钠的摄入,防止腹水再次出现。

(二)增加钠、水的排出 主要通过应用利尿剂,在一定情况下采用导泻治疗,或腹腔穿刺放腹水加输注白蛋白疗法。

1.利尿剂 通常应用的有留钾利尿剂与排钠利尿剂两种。原则上先用螺内酯(spironolactone),无效时加用呋塞米(furosemide)或氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)。测定尿钠/尿钾比值有利于药物的选择,如尿钠/尿钾比值 <1 ,螺内酯效果较好; >1 则用呋塞米或与螺内酯合用。开始时用螺内酯20mg,4次/d,根据利尿反应每隔5天增加80mg/d,若效果仍不显著,则加用呋塞米,40~60mg/d。呋塞米排钠又排钾,服用时需

补充氯化钾。利尿治疗以每周减轻体重不超过 2kg 为宜，剂量不宜过大，利尿速度不宜过猛，以免诱发肝性脑病、肝肾综合征等，腹水渐消退者可将利尿剂逐渐减量。

2. 导泻 如利尿剂治疗无效，或在合并肝肾综合征、低钠血症的患者，一般可服用甘露醇，通过肠道以排出水分，1~2 次/d，每次 20g。

3. 放腹水加输注白蛋白 单纯放腹水只能临时改善症状，2~3d 内腹水迅速复原；可放腹水加输注白蛋白治疗难治性腹水，每日或每周 3 次放腹水，每次在 4000~6000ml，同时静脉输注白蛋白 40g，比大剂量利尿治疗效果好，且并发症少。

(三) 提高血浆胶体渗透压 每周定期少量、多次静脉输注鲜血或白蛋白，对改善机体一般情况、恢复肝功能、提高血浆渗透压、促进腹水的消退等甚有帮助。

(四) 腹水浓缩回输 是治疗难治性腹水的较好方法。放出腹水 5000ml，通过浓缩处理（超滤或透析）成 500ml，再静脉回输，除可清除部分滞留的钠和水分外，可提高血浆白蛋白浓度和有效血容量、改善肾血液循环，从而减轻或消除腹水。副反应和并发症有发热、电解质紊乱等。

(五) 腹腔-颈静脉引流 又称 Le Veen 引流法。采用装有单向阀门的硅管，一端留置于腹腔，硅管另一端自腹壁皮下朝向头颈，插入颈内静脉，利用腹-胸腔压力差，将腹水引向上腔静脉。腹水感染或疑为癌性腹水者，不能采用本法。并发症有腹水漏、肺水肿、低钾血症、DIC、感染和硅管堵塞等。

(六) 减少肝淋巴液漏出 肝淋巴液自肝包膜表面不断漏入腹腔是难治性腹水的另一原因，因此外科采用胸导管-颈内静脉吻合术，使肝淋巴液经胸导管顺利流入颈内静脉，从而减少肝淋巴液漏入腹腔。

四、门脉高压症的手术治疗 手术治疗的目的是降低门脉系压力和消除脾功能亢进，有各种分流、断流术和脾切除术等，手术治疗效果与慎重选择病例和手术时机密切相关。一般而言，在无黄疸或腹水、肝功能损害较轻和无并发症者，手术效果较好，大出血时急诊手术、机体一般状况差、肝功能损害显著者，手术效果差。

五、并发症治疗

(一) 上消化道出血 应采取急救措施，包括：禁食、静卧、加强监护、迅速补充有效血容量（静脉输液、鲜血）以纠正出血性休克和采用有效止血措施（详见本篇第二十章《上消化道大量出血》）及预防肝性昏迷等。预防食管曲张静脉出血或止血后再发出血，可采用定期纤维内镜对曲张静脉注射硬化剂或静脉套扎术及长期服用普萘洛尔等降低门脉压力的药物。近年来主张对急救处理仍出血不止和（或）不允许手术治疗者，可进行经颈静脉肝内门体静脉支架分流术（TIPSS）。

(二) 自发性腹膜炎 并发自发性腹膜炎和败血症后，常迅速加重肝的损害，应积极加强支持治疗和抗生素的应用。强调早期、足量和联合应用抗生素，一经诊断就立即进行，不能等待腹水（或血液）细菌培养报告后才开始治疗；选用主要针对革兰阴性杆菌并兼顾革兰阳性球菌的抗生素，如氨基青霉素、头孢菌素、环丙氟哌酸、氯霉素等，选择 2~3 种联合应用，然后根据治疗的反应和细菌培养结果，考虑调整抗生素；开始数天剂量宜大，病情稳定后减量；由于本并发症容易复发，用药时间不宜少于 2 周。为加强治疗可同时腹腔内注射抗生素，如腹水浓稠，还须配合腹腔冲洗疗法。

(三) 肝性脑病 肝硬化患者凡出现性格改变等精神症状，特别是有肝性脑病诱因存

在时，应及时检查并采取治疗措施。详见本篇第十六章《肝性脑病》。

(四) 功能性肾衰竭 目前无有效治疗。在积极改善肝功能前提下，可采取以下措施：①迅速控制上消化道大出血、感染等诱发因素；②严格控制输液量，量出为入，纠正水、电解质和酸碱失衡；③输注右旋糖酐、白蛋白或浓缩腹水回输，以提高循环血容量，改善肾血流，在扩容基础上应用利尿剂；④血管活性药如八肽加压素、多巴胺可改善肾血流量，增加肾小球滤过率；⑤重在预防，避免强烈利尿、单纯大量放腹水及服用损害肾功能的药物等。

六、肝移植手术 这是近代对晚期肝硬化的治疗新进展，可提高患者的存活率。

【预后】 肝硬化的预后与病因、病变类型、肝功能代偿程度及有无并发症而有所不同。血吸虫病性肝纤维化、酒精性肝硬化、循环障碍引起的肝硬化、胆汁性肝硬化等，如未进展至失代偿期，在消除病因及积极处理原发疾病后，病变可趋静止，相对地较肝炎性肝硬化预后为好。有一部分小结节性或再生结节不明显性肝硬化病例，病变进展缓慢，甚至可终身处于代偿期，但大结节性或混合性肝硬化，往往因进行性肝功能衰竭而死亡。失代偿期患者、黄疸持续不退或重度黄疸、难治性腹水、凝血酶原时间持续或显著延长、以及出现任何一种并发症等，预后均较差。死亡原因常为肝性脑病、上消化道出血与继发感染等。晚期病人如经肝移植手术而避免术后并发症与排异过程，则可改善预后。

(梁扩囊)

〔附〕 原发性胆汁性肝硬化

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis)是一种原因未明的胆汁性肝硬化，较为少见，其病变主要为肝内细小胆管的慢性非化脓性破坏性炎症，患者多为中年女性，起病隐匿，进展缓慢，有长期持续性肝内胆汁郁积，最终演变为再生结节不明显性肝硬化。

【病因和发病机制】 病因迄今尚未明瞭，一般认为本病是免疫调节紊乱引起的自身免疫性疾病。细胞免疫功能低下，同时有体液免疫功能显著增强，血清免疫球蛋白尤其IgM异常增高，抗线粒体抗体阳性率高达95%，抗核抗体、抗平滑肌抗体分别有1/2和1/3阳性；门脉区有显著的淋巴细胞浸润，围绕在受损的胆小管周围。

【病理】 肝呈中度或显著肿大，表面平滑或细颗粒状，呈深绿色，质地坚硬。病理组织学改变分为四期，常可见二期病变重叠在一起。第一期为胆小管炎期：特征为小叶间胆管或中隔胆管的慢性非化脓性炎症，胆小管管腔、管壁及其周围有淋巴细胞、浆细胞、成纤维细胞浸润，汇管区因炎性细胞浸润而扩大，肝细胞界板正常；第二期为胆小管增殖期：小叶间胆管因慢性炎症的进行性破坏而消失，代之以纤维组织及不典型小胆管增生，病变累及汇管区周围的肝细胞，可见毛细胆管极度扩张，内含浓缩胆栓，或破裂后形成胆湖，胆湖周围的肝细胞肿胀，胞浆疏松呈透亮的网状，称为羽毛样变性；第三期为瘢痕形成期：汇管区的瘢痕组织向另一汇管区扩展和(或)向肝小叶内延伸，小叶周边淤胆更显著，并可见肝细胞坏死；第四期为肝硬化期：汇管区间的纤维隔相互连接，分割肝小叶形成假小叶，也可见再生结节，一般成为小结节性肝硬化，也可呈再生结节不明显性肝硬化。

【临床表现】 本病绝大多数见于中年女性，40~60岁患者占85%~90%。起病隐匿、缓慢，早期症状较轻，瘙痒为本病最常见的初发症状，常在黄疸发现前数月至二年

左右出现，少数患者瘙痒与黄疸同时出现，先有黄疸后出现瘙痒者少见。黄疸出现后尿色深黄，粪色变浅，皮肤渐有色素沉着。

因长期肝内胆汁郁积致胆汁酸分泌和排泄至肠腔减少，影响脂肪的消化吸收，可有脂肪泻和脂溶性维生素吸收障碍，出现皮肤粗糙和夜盲症（维生素 A 缺乏）、骨软化和骨质疏松（维生素 D 缺乏）、出血倾向（维生素 K 缺乏）等。由于胆总管阻塞，血中脂类总量和胆固醇持续增高，可形成黄瘤，为组织细胞吞噬多量胆固醇所致；黄瘤为黄色扁平斑块，常见于眼睑内眦附近和后发际。当肝功能衰竭时，血清脂类下降，黄瘤亦逐渐消散。

肝中度或显著肿大，常在肋下 4~10cm，质硬，表面平滑，压痛不明显，脾也中度以上肿大，晚期出现腹水、门脉高压与肝功能衰竭。此外，还可伴有干燥综合征、甲状腺炎、类风湿性关节炎等自身免疫性疾病的临床表现。

【实验室检查】

一、尿、粪检查 尿胆红素阳性，尿胆原正常或减少，粪色变浅。

二、肝功能试验 主要为胆汁郁积性黄疸的改变。血清胆红素一般中度增高，以一分钟胆红素增高为主；血清胆固醇、碱性磷酸酶在疾病早期、甚至在胆红素增高前即有显著增高， γ -谷氨酰转肽酶、5'-核苷酸酶等亦明显增高；血清胆酸浓度增高，凝血酶原时间延长，早期患者注射维生素 K 后可恢复正常，至晚期则不能纠正；血清白蛋白含量在早、中期正常，晚期则减少，球蛋白增加，主要为 α_2 和 β 球蛋白增加（与高脂血症有关）；因肝内胆汁郁积，肝铜排泄障碍，致血清铜水平增高。

三、免疫学检查 免疫球蛋白 IgM 显著增加，80% 以上患者血清抗线粒体抗体阳性，且滴度很高，常在 1:128 以上，为本病特征性改变，可用以和其他胆汁郁积性黄疸的鉴别；其他如抗胆管上皮细胞抗体、抗平滑肌抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体和类风湿因子约 1/3~1/2 患者阳性。

【诊断和鉴别诊断】 诊断的依据为：①中年以上女性，有显著皮肤瘙痒、肝肿大、黄瘤存在；②有显著胆汁郁积性黄疸的生化改变；③IgM 明显增高、抗线粒体抗体阳性，且滴度很高。确诊靠肝穿刺活组织病理检查。

鉴别诊断：首先应排除肝外胆管阻塞引起的继发性胆汁性肝硬化，可采用各种影像学检查如超声、经皮肝穿刺胆管造影、经内镜逆行胰胆管造影（ERCP）等，明确肝外胆管有无阻塞。此外，还要和慢性活动性肝炎、药物性肝内胆汁郁积、硬化性胆管炎以及其他类型肝硬化等鉴别。

【治疗】 本病无特效治疗，主要是对症和支持疗法。饮食以低脂肪、高热量、高蛋白为主，有脂肪泻时可给予中链甘油三酯；针对脂溶性维生素缺乏，可肌注维生素 A、D₃、K；瘙痒时可用考来烯胺（cholestyramine），2~3 次/d，每次 4~6g，熊去氧胆酸亦可使瘙痒减轻。免疫抑制剂如泼尼松、硫唑嘌呤、环孢素 A 等，可改善一些症状，使生化指标好转，但组织学无改善。D-青霉胺可减少肝铜含量和减轻纤维化，宜注意其副反应。晚期患者施行肝移植手术，可提高患者存活率。

【预后】 无症状或症状轻微者可存活 10 年以上，黄疸加深、出现腹水、黄瘤消失者预后不佳，常见的死因为肝性脑病、上消化道出血等。

（梁扩寰）

第十五章 原发性肝癌

原发性肝癌 (primary carcinoma of the liver) 是指自肝细胞或肝内胆管细胞发生的癌肿, 为我国常见恶性肿瘤之一, 其死亡率在消化系统恶性肿瘤中列第三位, 仅次于胃癌和食管癌。据国内肝癌高发地区自然人群普查资料 (1971~1976), 每 10 万人口中有 14.58~46 人患病。如将 35 岁以上的乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg) 阳性及有慢性肝炎病史者为我国肝癌高危人群, 用甲胎蛋白 (AFP) 测定和超声显像对高危人群进行普查, 检出率可达 501/10 万, 是自然人群普查检出率的 34.5 倍。在国内, 江苏启东和广西扶绥的发病率最高。在世界上, 非洲撒哈拉以南和亚洲太平洋沿岸地区的发病率明显高于其他地区, 而欧、美、大洋洲发病率较低。值得注意的是, 世界各地原发性肝癌发病率有上升趋势。本病可发生于任何年龄, 以 40~49 岁为最多, 男女之比为 2~5:1。

【病因和发病机制】 原发性肝癌的病因和发病机制尚未完全肯定, 可能与多种因素的综合作用有关, 近年研究着重于乙型和丙型肝炎病毒、黄曲霉毒素 B₁ 和其他化学致癌物质与肝癌发病的关系。

一、病毒性肝炎 原发性肝癌患者中约 1/3 有慢性肝炎史, 流行病学调查发现肝癌高发区人群的 HBsAg 阳性率高于低发区, 而肝癌患者血清 HBsAg 及其他乙型肝炎标志的阳性率可达 90%, 显著高于健康人群, 提示乙型肝炎病毒与肝癌高发有关。免疫组化方法显示肝癌细胞中有 HBsAg 存在, 另外也证实乙型肝炎病毒的 DNA 序列可整合到宿主肝细胞的 DNA 中。最近数年确定的丙型肝炎病毒经证明是通过血液传播的非甲非乙型肝炎的病原体, 且发现丙型肝炎病毒感染和乙型的感染一样, 与肝癌的发病密切相关。乙型和丙型肝炎病毒作为肝癌的直接病因目前尚未得到证实, 但肯定是促癌因素之一。

二、肝硬化 原发性肝癌合并肝硬化者占 50%~90%, 病理检查发现肝癌合并肝硬化多为乙型病毒性肝炎后的大结节性肝硬化。近年发现丙型病毒性肝炎发展成肝硬化的比例并不低于乙型肝炎。肝细胞恶变可能在肝细胞再生过程中发生, 即经肝细胞损害引起再生或不典型增生。在欧美国家, 肝癌常发生在酒精性肝硬化的基础上。一般认为血吸虫病性肝纤维化、胆汁性和淤血性肝硬化与原发性肝癌的发生无关。

三、黄曲霉毒素 动物实验证明, 被黄曲霉菌污染产生的霉玉米和霉花生能致肝癌, 这是因为黄曲霉素的代谢产物黄曲霉毒素 B₁ 有强烈的致癌作用。流行病学调查发现在粮油、食品受黄曲霉毒素 B₁ 污染严重的地区, 肝癌发病率也较高, 提示黄曲霉毒素 B₁ 可能是某些地区肝癌高发的因素, 但迄今尚无致人类肝癌的直接证据。

四、饮用水污染 饮用水特别是地面水常被有机致癌物 (如六氯苯、苯并芘、多氯联苯、氯仿等) 污染。肝癌高发地区启东报道, 饮沟塘水的居民与饮井水的居民肝癌死亡率有明显差别, 饮地面水的发病率高。近年发现池塘中生长的蓝绿藻是强致癌植物, 可污染水源。

五、其他化学致癌物 一些化学物质如亚硝胺类、偶氮芥类、酒精、有机氯农药等均是可疑的致癌物质。

六、寄生虫 有人认为, 肝小胆管中的华支睾吸虫感染可刺激胆管上皮增生, 为导

致原发性胆管细胞癌的原因之一，但绝大多数胆管细胞癌无肝吸虫感染，故可能还有其他原因。

【病理】

一、分型

(一) 大体形态分型

1. 巨块型 最多见。癌块大于10cm者称巨块，可呈单个、多个或融合成块，多为圆形、质硬，呈膨胀性生长。此类癌组织容易发生坏死，引起肝破裂（图4-15-1）。

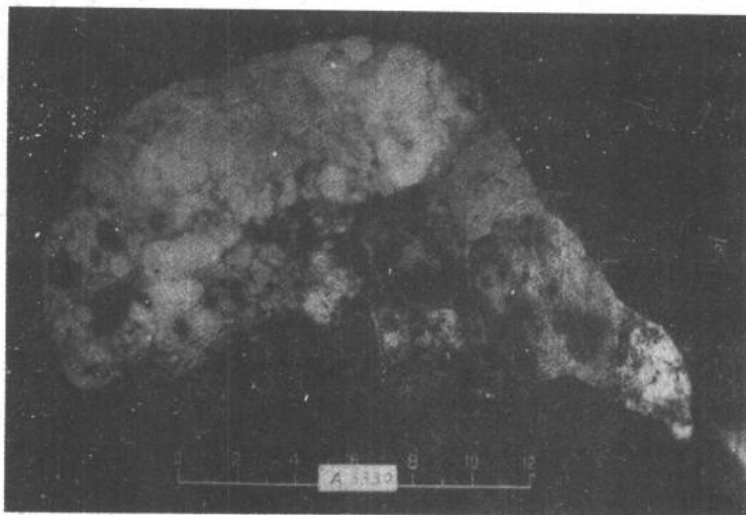


图4-15-1 巨块型原发性肝癌

2. 结节型 为大小和数目不等的癌结节，一般直径在5cm左右（图4-15-2）。结节多数在肝右叶，与四周组织的分界不如巨块型清楚。常伴有肝硬化。

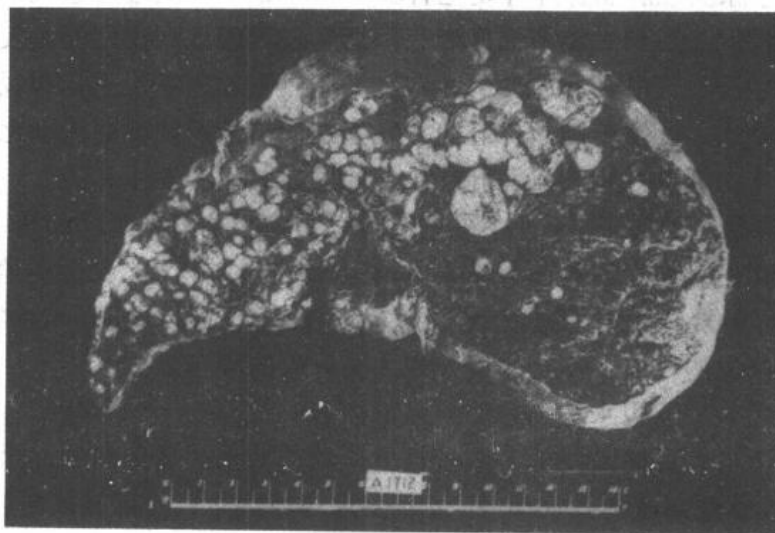


图4-15-2 结节型原发性肝癌

3. 弥漫型 有米粒至黄豆大小的癌结节散布全肝，肉眼不易与肝硬化区别，肝肿大不明显，甚至反可缩小。患者往往因肝功能衰竭死亡。此型最少见。

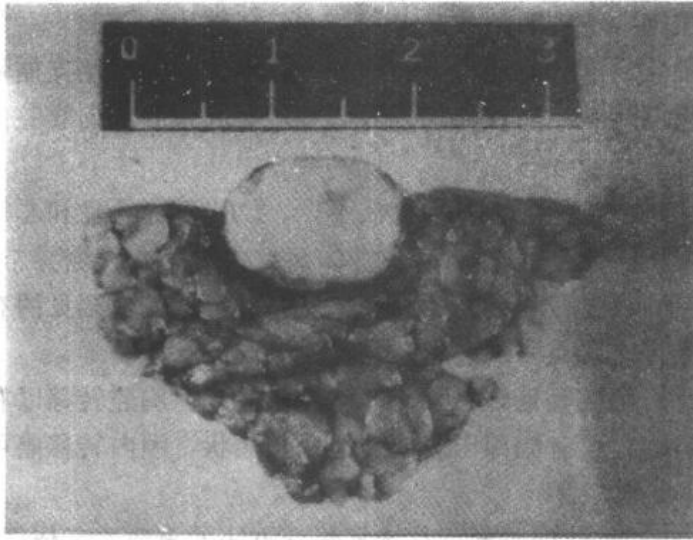


图 4-15-3 小肝癌

4. 小癌型 孤立的直径小于 3cm 的癌结节称为小肝癌(图 4-15-3)。

(二) 细胞分型

1. 肝细胞型 癌细胞由肝细胞发展而来, 此型约占肝癌的 90%。癌细胞呈多角形或圆形, 排列成巢状或索状, 核大、核仁明显, 在巢或索间有丰富的血窦而无间质成分。

2. 胆管细胞型 由胆管细胞发展而来, 此型少见。癌细胞呈立方形或柱状。排列成腺体, 纤维组织较多, 血窦较少。

3. 混合型 上述二型同时存在, 或呈过渡形态, 既不完全像肝细胞, 又不完全像胆管细胞, 此型更少见。

二、转移途径

(一) 血行转移 肝内血行转移发生最早, 也最常见, 很容易侵犯门静脉分支形成癌栓, 脱落后在肝内引起多发性转移灶, 如门静脉的干枝有癌栓阻塞, 可引起门静脉高压的各种表现。在肝外转移中, 转移至肺的几达半数, 其次为肾上腺、骨、肾、脑等部位。

(二) 淋巴转移 转移至肝门淋巴结的最多, 也可至胰、脾、主动脉旁淋巴结、锁骨上淋巴结。

(三) 种植转移 少见, 从肝脱落的癌细胞可种植在腹膜、膈、胸腔等处引起血性腹水、胸水。如种植在盆腔, 可在卵巢形成较大的肿块。

【临床表现】 原发性肝癌起病隐匿, 早期缺乏典型症状。经 AFP 普查检出的早期病例可无任何症状和体征, 称为亚临床肝癌。自行就诊患者多属于中晚期, 常有肝区疼痛、食欲减退、乏力、消瘦和肝肿大等症状, 其主要特征如下:

一、肝区疼痛 半数以上患者有肝区疼痛, 痛处相当于肿瘤的位置, 多呈持续性胀痛或钝痛。肝痛是由于肿瘤增长快速, 肝包膜被牵拉所引起。如病变侵犯膈, 痛可牵涉右肩, 如肿瘤生长缓慢, 则可完全无痛或仅有轻微钝痛。当肝表面的癌结节破裂, 坏死的癌组织及血液流入腹腔时, 可突然引起剧痛, 从肝区开始迅速延至全腹, 产生急腹症的表现。如出血量大, 则引起晕厥和休克。

二、肝肿大 肝呈进行性肿大, 质地坚硬, 表面凹凸不平, 有大小不等的结节或巨块, 边缘钝而不整齐, 常有不同程度的压痛。肝癌突出于右肋弓下或剑突下时, 上腹可呈现局部隆起或饱满, 如癌肿位于膈面, 则主要表现为膈抬高而肝下缘可不肿大。由于肝癌的动脉血管丰富而迂曲, 或因巨大的癌肿压迫肝动脉或腹主动脉, 动脉内径骤然变窄, 有时可在贴近肿瘤的腹壁上听到吹风样血管杂音。位于肋弓下的癌结节最易被触到, 有时因患者自己发现而就诊。

三、黄疸 一般在晚期出现, 可因肝细胞损害而引起, 或由于癌块压迫或侵犯肝门

附近的胆管，或癌组织和血块脱落引起胆道梗阻所致。

四、肝硬化征象 肝癌伴有肝硬化门静脉高压者可有脾肿大、腹水、静脉侧支循环形成等表现。腹水很快增多，一般为漏出液。血性腹水多因癌肿侵犯肝包膜或向腹腔内破溃而引起，偶因腹膜转移癌所致。

五、恶性肿瘤的全身性表现 有进行性消瘦、发热、食欲不振、乏力、营养不良和恶病质等，少数肝病者由于癌肿本身代谢异常，进而影响宿主机体而致内分泌或代谢异常，可有特殊的全身表现，称为伴癌综合征，以低血糖症、红细胞增多症较常见，其他罕见的有高血钙、高血脂、类癌等。对肝肿大且伴有这类表现的患者，应警惕肝癌的存在。

六、转移灶症状 如发生肺、骨、胸腔等处转移，可产生相应症状。胸腔转移以右侧多见，可有胸水征。骨骼或脊柱转移，可有局部压痛或神经受压症状，颅内转移癌可有神经定位体征。

【肝癌的分型、分期】 分型分期是估计癌肿预后和选择治疗方法的重要参考依据。1977年全国肝癌防治研究协作会议通过了将肝癌分3型、3期的方案。

3型：①单纯型：临床和化验检查无明显肝硬化表现者；②硬化型：有明显肝硬化的临床和化验表现者；③炎症型：病情发展迅速，并伴有持续性癌性高热或谷丙转氨酶(SGPT)升高一倍以上者。

3期：Ⅰ期，无明确肝癌症状与体征者；Ⅱ期，介于Ⅰ期与Ⅲ期之间者；Ⅲ期，有黄疸、腹水、远处转移或恶液质之一者。

国际抗癌联盟(UICC)1987年公布的肝癌TNM分期方案，即按肝细胞肝癌结节数目和有无侵犯血管(T)，淋巴结转移(N)和远处转移情况(M)分为4期。基本上是按病理分期。

【并发症】

一、肝性脑病 通常是肝癌终末期的并发症，约1/3的患者因此死亡。

二、上消化道出血 出血约占肝癌死亡原因的15%。肝癌常因有肝硬化基础或有门静脉、肝静脉瘤栓而发生门静脉高压、食管胃底静脉曲张或小肠静脉曲张等一系列改变，一旦血管破裂，则发生呕血和黑粪。晚期患者可因胃肠道粘膜糜烂合并凝血功能障碍而有广泛出血，大出血又可引起休克和肝性脑病。

三、肝癌结节破裂出血 约10%的肝癌患者因癌结节破裂致死。肿瘤增大、坏死或液化时可自发破裂，或因外力而破裂。破裂可限于肝包膜下，产生局部疼痛；如包膜下出血迅速增多则形成压痛性块物；也可破入腹腔引起急性腹痛和腹膜刺激征。大量出血导致休克和死亡，小破口出血则表现为血性腹水。

四、继发感染 本病者在长期消耗或因放射、化学治疗而致白细胞减少的情况下，抵抗力减弱，再加长期卧床等因素，容易并发各种感染如肺炎、败血症、肠道感染等。

【实验室和其他检查】

一、肿瘤标记物的检测 肿瘤标记物是癌细胞产生和释放的某种物质，常以抗原、酶、激素、代谢产物的形式存在于肿瘤细胞内或宿主体液中，根据其生化或免疫特性可以识别或诊断肿瘤。理想的肿瘤标记物应具有高特异性，假阳性率在10%以下，适于人群普查，能鉴别良恶性病变，监视肿瘤的发展、复发和转移，并据以确定肿瘤的预后和治疗方案。就肝癌而言，甲胎蛋白仍是特异性最强的标记物和诊断肝癌的主要指标。

(一) 甲胎蛋白 (AFP) 现已广泛用于肝细胞癌的普查、诊断、判断治疗效果、预测复发。普查中阳性发现可早于症状出现 8~11 个月。肝细胞癌 AFP 阳性率为 70%~90%。在生殖腺胚胎瘤、少数转移性肿瘤如胃癌, 以及孕妇、肝炎、肝硬化, AFP 可呈假阳性, 但升高不如肝癌明显。过去检测 AFP 的定性方法已近淘汰。目前多用放射免疫法 (RIA) 或 AFP 单克隆抗体酶免疫 (EIA) 快速测定法检测。两者方法灵敏、准确、便捷, 无需特殊设备, 适于普查。AFP 浓度通常与肝癌大小呈正相关。在排除妊娠和生殖腺胚胎瘤的基础上, AFP 检查诊断肝细胞癌的标准为: ①AFP 大于 500 $\mu\text{g/L}$ 持续 4 周; ②AFP 由低浓度逐渐升高不降; ③AFP 在 200 $\mu\text{g/L}$ 以上的中等水平持续 8 周。

活动性慢性肝炎和肝硬化病例有 20%~45% 的 AFP 呈低浓度阳性, 多不超过 200 $\mu\text{g/L}$, 常先有血清 ALT (GPT) 明显升高, AFP 呈同步关系, 一般在 1~2 个月内随病情好转、ALT 下降而下降。如 AFP 呈低浓度阳性持续达 2 个月或更久, ALT 正常, 应特别警惕亚临床期肝癌的存在。

AFP 异质体, 临床上常遇到良性肝病的 AFP 值明显升高 ($>400\mu\text{g/L}$) 或原发性肝癌的 AFP 值偏低 ($<400\mu\text{g/L}$), 因此根据血清 AFP 浓度难以鉴别良恶性肝病。近年采用扁豆凝集素亲和双向放射免疫电泳 (LCA-Aff-RIEP) 方法检测, 显示人体血清 AFP 可分成 LCA 结合型和 LCA 非结合型两种 AFP 异质体。两者同时存在但各占总量的比值因病而异。在肝癌血清中结合型比值高于 25%, 而在良性肝病中, 结合型比值均低于 25%。根据两型异质体的比值可鉴别良恶性肝病, 对肝癌的诊断率为 87.2%, 假阳性仅 2.5%, 且诊断不受 AFP 浓度、肿瘤大小和病期早晚的影响。

AFP 单克隆抗体, 选用针对 LCA 结合型 AFP 的单克隆抗体建立特异性强、灵敏度高的方法, 或将以抗体用核素标记, 可有助于鉴别肝癌和良性肝病以及肝癌的定位。

(二) γ -谷氨酰转肽酶同工酶 I (GGT-I) 用聚丙烯酰胺凝胶电泳可将血清 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT) 分出同工酶各条带, 其中 GGT-I 在原发性和转移性肝癌的阳性率可提高到 90%, 特异性达 97.1%, 非癌肝病和肝外疾病假阳性率低于 5%。GGT-I 与 AFP 无关, 在低浓度 AFP 肝癌及假阴性肝癌中, 也有较高的阳性率。在小肝癌中 GGT-I 阳性率为 78.6%。

(三) 异常凝血酶原 (AP) 又称 γ -羧基凝血酶原。肝癌细胞本身有合成和释放谷氨酸羧化不全的异常凝血酶原的功能, 用放免法测定 AP, 以 $>300\mu\text{g/L}$ 为阳性, 则肝细胞癌患者的阳性率为 67%, 而良性肝病、转移性肝癌时仅少数呈阳性, 因此对亚临床肝癌有早期诊断价值。

(四) α -L-岩藻糖苷酶 (AFU) 肝细胞癌的血清 AFU 活性升高, 超过 110n Kat/L 时应考虑为肝细胞癌, 诊断敏感性为 75%, 特异性为 90%。对 AFP 阴性肝癌及小肝癌, AFU 的阳性率均在 70% 以上。

(五) 其他 酸性同工铁蛋白 (AIF)、醛缩酶同工酶 A (ALD-A)、5'-核苷酸磷酸二酯酶同工酶 V (5'-NPDV) 等在肝癌时增高, 特异性强, AFP 阴性时也升高, 肝癌时阳性率均在 70% 以上。碱性磷酸酶同工酶 I (ALP-I) 几乎仅见于肝细胞癌, 特异性强, 但阳性率低, 仅 24.8%。

纵观上述 AFP 之外的肝癌标记物虽然对原发性肝癌尤其是 AFP 阴性肝癌的诊断有辅助意义, 但仍不能取代 AFP 在肝癌诊断中的地位。遇诊断困难的病例, 联合检测 2~

3种标记物可显著提高肝癌的诊断率。

二、超声显像 实时B型超声显像可显示癌瘤实质性暗区或光团。当癌肿坏死液化时,相应部位可出现液性暗区。超声检查可显示直径为2cm以上的肿瘤,对早期定位诊断有较大价值,但须重复检查并结合其他指标进行诊断,例如结合AFP检测,已广泛用于普查肝癌,有利于早期诊断。对AFP阴性病例的诊断,除结合其他肿瘤标记物检测外,超声检查尤为重要。最近发展的彩色血流描绘或彩色多普勒血流成像可分析测量进出肿瘤的血流,根据病灶的血供情况,有助于鉴别病变的良恶性性质。

三、电子计算机X线体层摄影(CT) 肝肿瘤的CT图像通常表现为局灶性周界比较清楚的密度减低区,但也可呈边缘模糊、大小不等的多发阴影,阳性率在90%以上。CT可显示直径2cm以上的肿瘤。如结合肝动脉造影(CTA)或注射碘油的肝动脉造影(lipiodol-CTA),对1cm以下肿瘤的检出率可达80%以上,因此是目前诊断小肝癌和微小肝癌的最佳方法。

四、X线肝血管造影 由于肝癌区的血管一般较丰富,选择性腹腔动脉和肝动脉造影能显示直径在1cm以上的癌结节,阳性率达87%,结合AFP检测的阳性结果,常用于诊断小肝癌。手术前造影可明确肿瘤部位,估计切除范围,因而可减少盲目探查。但这项检查对少血管型和肝左叶病灶显示较差。检查有一定的创伤性,一般在超声显像或CT检查之后进行。数字减影肝动脉造影(DSA),是近年用于临床的血管造影新方法。通过电子计算机进行一系列图像数据处理,将影响清晰度的脊柱、肋骨等阴影减除,使图像对比度增强,可清楚显示1.5cm直径的小肝癌。

五、放射性核素肝显像 用^{99m}Tc-植酸钠等制剂进行肝 γ 照相能显示直径在3~5cm以上的肿瘤。用^{99m}Tc-红细胞作肝血池显影可有助于肝癌与肝脓肿、囊肿、血管瘤等良性占位性病变的鉴别。应用趋肿瘤的放射性核素⁶⁷Ga或¹⁶⁹Yb,或核素标记的特异性抗体也有助于肿瘤性质的鉴别诊断。^{99m}Tc-吡哆醛-5-甲基色氨酸(^{99m}Tc-PMT)是肝胆显像剂,很快随胆汁经胆道排泄。肝癌和肝腺瘤细胞摄取此药后,因癌瘤内无胆管系统供胆汁排泄,故^{99m}Tc-PMT在肿瘤内浓缩时间延长,瘤内放射性远高于周围正常组织而有重要的诊断和鉴别诊断价值。

六、磁共振显像(MRI) 应用MRI能清楚显示肝细胞癌内部结构特征,对显示子瘤和瘤栓有价值。

七、肝穿刺活检 肝穿刺活检有一定的局限性和危险性。近年来在超声或CT引导下用细针穿刺癌结节,吸取癌组织检查癌细胞,阳性者即可确诊,比盲目穿刺提高了安全性和准确性。

八、剖腹探查 在疑为肝癌的病例,经上述检查仍不能证实或否定,如患者情况许可,应进行剖腹探查以争取早期诊断和手术治疗。

【诊断】 具有典型临床表现的病例不难诊断,但往往已届晚期。因此,对凡有肝病史的中年、尤其是男性患者,如有不明原因的肝区疼痛、消瘦、进行性肝肿大者,应作AFP测定和选作上述其他检查,争取早期诊断。国内资料表明,对高危人群(肝炎史5年以上,乙型或丙型肝炎病毒标记阳性,35岁以上)进行肝癌普查,其检出率是自然人群普查的34.3倍。对高危人群检测AFP结合超声显像检查每年1~2次是发现早期肝癌的基本措施。AFP持续低浓度增高但转氨酶正常,往往是亚临床期肝癌的主要表现。

在排除活动性肝病、妊娠、生殖腺胚胎瘤的情况下,如AFP $>500\mu\text{g/L}$ 持续一个月,或AFP $>200\mu\text{g/L}$ 持续8周,则可诊断为原发性肝癌。

【鉴别诊断】 原发性肝癌常须与继发性肝癌、肝硬化、活动性肝病、肝脓肿等鉴别。

一、继发性肝癌 原发于胃肠道、呼吸道、泌尿生殖道、乳房等处的癌灶常转移至肝。这类继发性肝癌与原发性肝癌比较,病情发展较缓慢,症状较轻,AFP检测除少数原发癌在消化道的病例可呈阳性外,一般为阴性,少数继发性肝癌很难与原发者鉴别,确诊的关键在于病理检查和找到肝外原发癌的证据。

二、肝硬化 原发性肝癌多发生在硬化的基础上,二者的鉴别常有困难。若肝硬化病例有明显的肝肿大、质硬的大结节,或肝萎缩变形而影像检查又发现占位性病变,则肝癌的可能性很大,反复检测AFP或AFP异质体,密切随访病情,最终能作出正确诊断。

三、活动性肝病(急性肝炎、慢活肝、肝硬化活动期) 肝病活动时血清AFP往往呈短期升高,提示肝癌的可能性,定期多次随访测定血清AFP和ALT(GPT),或联检AFP异质体及其他肝癌标志物并进行分析:如①AFP和ALT动态曲线平行或同步升高,或ALT持续增高至正常的数倍,则活动性肝病的可能性大;②二者曲线分离,AFP升高而ALT正常或由高降低,则应多考虑原发性肝癌。

四、肝脓肿 一般有明显炎症的临床表现,肿大的肝脏表面平滑无结节,触痛明显。邻近脓肿的胸腹壁常有水肿,右上腹肌紧张。白细胞计数升高。超声检查可探得肝内液性暗区。但当脓液稠厚,尚未形成液性暗区时,诊断颇为困难,应反复作超声检查,必要时在超声引导下,或在最显著的压痛点作诊断性穿刺,或进行抗阿米巴和抗细菌感染的试验治疗。

五、邻近肝区的肝外肿瘤 腹膜后的软组织肿瘤,来自肾、肾上腺、胰腺、结肠等处的肿瘤也可在上腹部呈现腹块,造成混淆。超声检查有助于区别肿块的位置和性质,AFP检测应为阴性,鉴别困难时,须剖腹探查方能确诊。

六、肝非癌性占位性病变 肝血管瘤、多囊肝、包虫病等可用CT、核素血池扫描、MRI和超声检查帮助诊断,有时须剖腹探查才能确定。

【治疗】 随着诊断技术的进步以及高危人群的普查和重点随访,早期肝癌和小肝癌的检出数和手术根治切除率逐年增加,加上手术方法的改进和多种治疗措施的综合运用,肝癌的治疗效果明显提高。

一、手术治疗 手术切除仍是目前根治原发性肝癌的最好方法,凡有手术指征者均应不失时机争取手术切除。普查发现血清AFP浓度持续升高并得到定位诊断者,应及时进行手术探查。

手术适应证为:①诊断明确,估计病变局限于一叶或半肝者;②肝功能代偿良好,凝血酶原时间不低于正常的50%,无明显黄疸、腹水或远处转移者;③心、肺和肾功能良好,能耐受手术者。

严重肝硬化者不能作肝叶切除,肝切除量宜在肝功能正常患者不超过70%,中度肝硬化者不超过50%,或仅能作右半肝切除。据国内资料,即使是小肝癌根治切除,术后5年复发率也达43.5%;因此术后宜加强综合治疗与随访。近年对小肝癌采取局部切除代替肝叶切除,使多数合并肝硬化者能耐受手术。对术后复发或有转移灶的患者要积极

进行再手术,对大肝癌可采用二步切除术。这些措施为提高切除率,延长生存期起了重要作用。

如剖腹探查发现肿瘤已不适于切除,术中可考虑作肝动脉插管进行局部化学药物灌注治疗,效果优于全身治疗;还可考虑作肝血流阻断术(即肝动脉结扎或门静脉分支结扎)以减少肝癌的血液供应,手术结扎肝动脉加插管化疗效果较好,有时可获得缩小肿瘤和延长生命的近期效果,并使部分患者获得第二步手术切除的机会。

此外,对手术不能切除的病例可采用液氮冷冻或激光治疗。前者可使肿瘤细胞在 -196°C 低温下产生不可逆的凝固性坏死;高功率激光可气化或切割肿瘤组织。两者适用于肿瘤范围不大,或有严重肝硬化而不能耐受半肝切除者。

二、放射治疗 原发性肝癌对放射治疗不甚敏感,而临近肝的器官却易受放射损害,因此过去的治疗效果常不够满意。近年由于定位方法的改进,常用放射能源为 ^{60}Co 和直线加速器,技术上采用局部或半肝移动条野照射,一些病灶较为局限、肝功能较好的早期病例,如能耐受 40Gy (4000rad)以上的放射剂量,疗效可显著提高,仅次于外科手术切除。目前趋向于用放射治疗合并化疗,如同时结合中药或其他支持治疗,效果更好。国内外正试用 ^{131}I 碘结合抗肝癌单克隆抗体或其他导向物质作导向内放射治疗,疗效必将继续提高。

三、化学抗癌药物治疗 过去肝癌化疗方法多是用一种抗癌药经静脉注射或口服给予。现已证明,除阿霉素(ADM)、顺铂(PDD)、喃氟啶(FT·207)等少数对肝癌有明确效果的药物外,其他单一药物的全身治疗大多无效。联合应用多种药物作全身治疗也无肯定的疗效。抗癌药物的疗效与肿瘤部位的药物有效浓度和药物与肿瘤接触时间呈正相关。据此而采用肝动脉插管化疗,取得了明显优于全身化疗的效果。

肝动脉栓塞化疗(HAE),近年开展的肝动脉栓塞化疗对肝癌有很好的疗效,可明显提高患者的3年生存率,已成为肝癌非手术疗法中的首选方法,目前在全国大中城市已推广使用。HAE的步骤是经皮穿刺股动脉,在X线透视下将导管插至肝固有动脉或其分支,注射抗癌药和栓塞剂。常用栓塞剂有明胶海绵碎片和碘化油。碘化油能栓塞 0.05mm 口径血管,甚至可堵塞肝血窦,发挥持久的阻断血流的作用。现在多将抗癌药和碘化油混合后注入肝动脉,发挥持久的抗癌作用。一般每4~6周重复HAE一次,经2~5次治疗,许多肝癌明显缩小,可进行手术切除。

经皮穿刺酒精注射疗法(PEL),用无水酒精(乙醇)直接注射到肿瘤中,使癌细胞脱水和变性,肿瘤血管凝固栓塞而产生疗效。对较小的肝癌可能有根治效果。

四、中医治疗 多采用辨证施治、攻补兼施的方法,治则为活血化瘀、软坚散结、清热解毒等。中药与化疗、放疗合用时,以扶正、健脾、滋阴为主,可改善症状,调动机体免疫功能,减少副反应,从而提高疗效。

五、生物和免疫治疗 在手术切除或化疗、放射杀灭大量癌细胞后,应用生物和免疫治疗可起巩固和增强疗效的作用。国内外现在多用细胞因子和细胞因子激活的细胞进行过免疫治疗,如用干扰素、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素2(IL-2)进行治疗。这些都是通过激活体内杀伤细胞起攻击肿瘤细胞的作用。

六、并发症的治疗 肝癌结节破裂时,应考虑肝动脉结扎、大网膜包裹填塞、喷洒止血剂或紧急肝动脉栓塞等治疗。对不耐手术的病例,只宜作补液、输血、止痛、止血

等对症处理。其他并发症如上消化道出血、肝性脑病、感染等并发症的治疗，可参考有关章节。

【预后】 近 20 多年由于诊断和治疗方法进步，本病患者得到早诊早治的增多，早期肝癌的根治切除率和术后 5 年生存率明显提高。近年无症状、直径小于 4.5cm 的小肝癌切除后的 5 年生存率已高达 69.4%。

下述各点有助于预后的估计：①瘤体小于 5cm、能早期手术者则预后好；②癌肿包膜完整，尚无癌栓形成者预后好；③机体免疫状态良好者预后好；④合并肝硬化或有肝外转移者预后较差，发生消化道出血、肝癌破裂者预后很差；⑤ALT 显著升高者预后差。

【预防】 积极防治病毒性肝炎、肝硬化；注意食物和饮水卫生，做好粮食保管，防霉去毒，保护水源，防止污染是目前应采取的措施。研制和应用病毒性肝炎疫苗（乙型和丙型）预防肝炎，对原发性肝癌的预防也起积极作用。

（朱无难）

第十六章 肝性脑病

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 过去称肝性昏迷 (hepatic coma)，是严重肝病引起的、以代谢紊乱为基础的、中枢神经系统功能失调的综合病征，其主要临床表现是意识障碍、行为失常和昏迷。门体分流性脑病 (porto-systemic encephalopathy, PSE) 强调门静脉高压，门静脉与腔静脉间有侧支循环存在，从而使大量门静脉血绕过肝流入体循环，是脑病发生的主要机制。亚临床或隐性肝性脑病 (subclinical or latent HE) 指无明显临床表现和生化异常，仅能用精细的智力试验和 (或) 电生理检测才可作出诊断的肝性脑病。

【病因】 大部分肝性脑病是由各型肝硬化 (肝炎后肝硬化最多见) 引起，也可由改善门静脉高压的门体分流手术引起，如果连亚临床肝性脑病也计算在内，则肝硬化发生肝性脑病者可达 70%。小部分脑病见于重症病毒性肝炎、中毒性肝炎和药物性肝病的急性或暴发性肝功能衰竭阶段。更罕见的病因有原发性肝癌、妊娠期急性脂肪肝、严重胆道感染等。

肝性脑病特别是门体分流性脑病常有明显的诱因，常见的有上消化道出血、大量排钾利尿、放腹水、高蛋白饮食、安眠镇静药、麻醉药、便秘、尿毒症、外科手术、感染等。

【发病机制】 肝性脑病的发病机制迄今未完全明了。一般认为产生肝性脑病的病理生理基础是肝细胞功能衰竭和门腔静脉之间有手术造成的或自然形成的侧支分流。主要是来自肠道的许多毒性代谢产物，未被肝解毒和清除，经侧支进入体循环，透过血脑屏障而至脑部，引起大脑功能紊乱。肝性脑病时体内代谢紊乱是多方面的，脑病的发生可能是多种因素综合作用的结果，但含氮物质包括蛋白质、氨基酸、氨、硫醇的代谢障碍，和抑制性神经递质的积聚可能起主要作用。糖和水、电解质代谢紊乱以及缺氧可干扰大脑的能量代谢而加重脑病。脂肪代谢异常，特别是短链脂肪酸的增多也起重要作用。此外，慢性肝病患者大脑敏感性增加也是重要因素。有关肝性脑病发病机制有许多学说，其

中以氨中毒理论的研究最多，最确实有据。

一、**氨中毒学说** 氮代谢紊乱引起的氨中毒是肝性脑病，特别是门体分流性脑病的重要发病机制，与氨中毒有关的脑病又称为氮性脑病（nitrogenous encephalopathy）。

（一）**氨的形成和代谢** 血氨主要来自肠道、肾和骨骼肌生成的氨，但胃肠道是氨进入身体的主要门户。正常人胃肠道每日可产氨 4g，大部分是由血循环弥散至肠道的尿素经肠菌的尿素酶分解产生，小部分是食物中的蛋白质被肠菌的氨基酸氧化酶分解产生。氨在肠道的吸收主要是以非离子型氨（ NH_3 ）弥散进入肠粘膜，其吸收率比离子型氨（ NH_4^+ ）高得多。游离的 NH_3 有毒性，且能透过血脑屏障； NH_4^+ 呈盐类形式存在，相对无毒，不能透过血脑屏障。 NH_3 与 NH_4^+ 的互相转化受 pH 梯度改变的影响，如反应式 $\text{NH}_3 \xrightleftharpoons[\text{OH}^-]{\text{H}^+} \text{NH}_4^+$ 所示。当结肠内 $\text{pH} > 6$ 时， NH_3 大量弥散入血； $\text{pH} < 6$ 时，则 NH_4^+ 从血液转至肠腔，随粪排泄。肾产氨是通过肾小管上皮细胞的谷氨酰胺酶分解肾血流中的谷氨酰胺为氨。肾小管滤液呈碱性时，大量 NH_3 被吸收入肾静脉，使血氨增高；呈酸性时，氨大量进入肾小管腔与酸结合，并以铵盐形式（如 NH_4Cl ）随尿排出体外，这是肾排泄强酸的重要方式。此外，骨骼肌和心肌在运动时也能产氨。

机体清除血氨的主要途径为：①尿素合成，绝大部分来自肠道的氨在肝中经鸟氨酸代谢环转变为尿素；②脑、肝、肾等组织在三磷酸腺苷（ATP）的供能条件下，利用和消耗氨以合成谷氨酸和谷氨酰胺（ α -酮戊二酸 + $\text{NH}_3 \xrightarrow{\text{ATP}}$ 谷氨酸，谷氨酸 + $\text{NH}_3 \xrightarrow{\text{ATP}}$ 谷氨酰胺）；③肾是排泄氨的主要场所，除排出大量尿素外，在排酸的同时，也以 NH_4^+ 的形式排除大量的氨；④血氨过高时可从肺部呼出少量。

（二）**肝性脑病时血氨增高的原因** 血氨增高主要是由于生成过多和（或）代谢清除过少。血氨生成过多可以是外源性的，例如自体外摄入过多含氮的食物或药物，在肠道转化为氨；也可以是内源性的，例如肾前性与肾性氮质血症时，血中的大量尿素弥散至肠腔，转变为氨，再进入血液。消化道出血后，停留肠内的血液分解为氨，并非来自体外，应属于内源性，但产氨过程和摄入含氮食物的相似。总之，在肝功能衰竭时，肝将氨合成为尿素的能力减退，门体分流存在时，肠道的氨未经肝解毒而直接进入体循环，使血氨增高。

（三）**影响氨中毒的因素** 许多诱发肝性脑病的因素能影响血氨进入脑组织的量，和（或）改变脑组织对氨的敏感性。

1. **低钾性碱中毒** 进食少、呕吐、腹泻、利尿排钾、放腹水、继发性醛固酮增多症等均可导致低钾血症。低钾引起酸碱平衡失常，从而改变氨的细胞内外分布。钾从细胞外液丢失，即被细胞内钾移出而补充，移出的钾由细胞外液的钠和氢进入细胞与之交换，故使细胞外液中 $[\text{H}^+]$ 减少，有利于 NH_3 进入脑细胞产生毒性作用。再者，钾与氢经肾的排出量呈负相关关系，低钾血症时，尿排钾量减少而氢离子排出量增多，导致代谢性碱中毒，因而促使 NH_3 透过血脑屏障，进入细胞产生毒害。

2. **摄入过多的含氮食物或药物，或上消化道出血**（每 100ml 血液约含 20g 蛋白质）时，肠内产氨增多。

3. **低血容量与缺氧** 见于上消化道出血、大量放腹水、利尿等情况。休克与缺氧可导致肾前性氮质血症，使血氨增高。脑细胞缺氧可降低脑对氨毒的耐受性。

4. 便秘 使含氨、胺类和其他有毒衍生物与结肠粘膜接触的时间延长,有利于毒物吸收。

5. 感染 增加组织分解代谢从而增加产氨,失水可加重肾前性氮质血症,缺氧和高热增加氨的毒性。

6. 低血糖 葡萄糖是大脑产生能量的重要燃料,低血糖时能量减少,脑内去氨活动停滞,氨的毒性增加。

7. 其他 镇静、安眠药可直接抑制大脑和呼吸中枢,造成缺氧。麻醉和手术增加肝、脑、肾的功能负担。

(四) 氨对中枢神经系统的毒性作用 脑细胞对氨极敏感。正常人的骨骼肌、肝和脑组织能摄取血中过多的氨(分别占50%、24%和7.5%),肝硬化时常因肌肉消耗而摄氨减少,由于门腔分流又使肝摄氨减少,故大脑承受较大的氨负荷。一般认为氨对大脑的毒性作用是干扰脑的能量代谢,引起高能磷酸化合物浓度降低。血氨过高可能抑制丙酮酸脱氢酶活性,从而影响乙酰辅酶A的生成,干扰脑中三羧酸循环。另一方面,氨在大脑的去毒过程中,氨与 α -酮戊二酸结合成谷氨酸,谷氨酸与氨结合成谷氨酰胺,这些反应需消耗大量的辅酶、ATP、 α -酮戊二酸和谷氨酸,并生成大量的谷氨酰胺。 α -酮戊二酸是三羧酸循环中的重要中间产物,缺少时则使大脑细胞的能量供应不足,致不能维持正常功能。谷氨酸是大脑的重要兴奋性神经递质,缺少则大脑抑制增加。

二、氨、硫醇和短链脂肪酸的协同毒性作用 甲基硫醇是蛋氨酸在胃肠道内被细菌代谢的产物,甲基硫醇及其衍变的二甲基亚砷,二者均可在实验动物引起意识模糊、定向力丧失、昏睡和昏迷。肝硬化患者进食蛋氨酸后发生肝性脑病的机制可能与这二种代谢产物有关。肝臭可能是甲基硫醇和二甲基二硫化物挥发的的气味。在严重肝病患者中,甲基硫醇的血浓度增高,伴脑病者增高更明显。短链脂肪酸(主要是戊酸、己酸和辛酸)是长链脂肪酸被细菌分解后形成的,能诱发实验性肝性脑病,在肝性脑病患者的血浆和脑脊液中也明显增高。

在肝功能衰竭的实验动物中,单独使用氨、硫醇和短链脂肪这三种毒性物质的任何一种,如用量较小,都不足以诱发肝性脑病,如果联合使用,即使剂量不变也能引起脑部症状,为此有学者提出氨、硫醇、短链脂肪酸对中枢神经系统的协同毒性作用,可能在肝性脑病的发病机制中有重要地位。

三、神经递质学说 神经冲动的传导是通过递质来完成的。神经递质分兴奋和抑制两类,正常时两者保持生理平衡。兴奋性神经递质有儿茶酚胺中的多巴胺和去甲肾上腺素,乙酰胆碱、谷氨酸和门冬氨酸等;抑制性神经递质只在脑内形成。

食物中的芳香族氨基酸、如酪氨酸、苯丙氨酸等,经肠菌脱羧酶的作用分别转变为酪胺和苯乙胺。正常时这两种胺在肝内被单胺氧化酶分解清除,肝功能衰竭时,清除发生障碍,此二种胺可进入脑组织,在脑内经 β 羟化酶的作用分别形成 β -羟酪胺(β -羟酪胺)和苯乙醇胺。后二者的化学结构与正常神经递质去甲肾上腺素相似,但不能传递神经冲动或作用很弱,因此称为假神经递质。当假神经递质被脑细胞摄取并取代了突触中的正常递质,则神经传导发生障碍,兴奋冲动不能正常地传至大脑皮质而产生异常抑制,出现意识障碍与昏迷。

到目前为止,上述假神经递质的理论还未得到完全证实,但 γ -氨基丁酸作为脑病的

发病因素近年受到重视。

γ-氨基丁酸 (GABA) 学说: GABA 是哺乳动物大脑的主要抑制性神经递质, 由肠道细菌产生, 在门体分流和肝衰竭时, 可绕过肝进入体循环。近年在暴发性肝衰竭和肝性脑病的动物模型中发现 GABA 血浓度增高, 血脑屏障的通透性也增高, 大脑突触后神经元的 GABA 受体显著增多。这种受体不仅能与 GABA 结合, 在受体表面的不同部位也能与巴比妥类和弱安定类 (benzodiazepines, BZs) 药物结合, 故称为 GABA/BZ 复合体。上述三者的任何一种与受体结合后, 都能促进氯离子传导进入突触后神经元, 并引起神经传导抑制, 此时用仪器记录的视觉诱发电位 (VEP) 与半乳糖胺造成的脑病动物模型的 VEP 相同。肝性脑病患者的血浆 GABA 浓度与脑病程度平行。少数患者经 GABA 受体拮抗剂, 或弱安定类药物受体拮抗剂治疗后, 症状有所减轻, VEP 恢复正常, 更证明肝性脑病是由于抑制性递质 GABA 增多所致。

四、氨基酸代谢不平衡学说 血浆氨基酸测定发现, 肝硬化失代偿患者血浆芳香族氨基酸 (如苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸) 增多而支链氨基酸 (如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸) 减少, 两组氨基酸代谢呈不平衡现象。正常人的芳香族氨基酸在肝中代谢分解, 肝功能衰竭时分解减少, 故血浓度增高。正常时支链氨基酸主要在骨骼肌而不在肝代谢分解, 但胰岛素有促使这类氨基酸进入肌肉的作用。肝功能衰竭时由于胰岛素在肝内的灭活作用降低, 血浓度升高, 因而促使支链氨基酸大量进入肌肉组织, 故血浓度降低, 最后使支链氨基酸与芳香族氨基酸的克分子比值由正常的 3~3.5 降至 1 或更低。上述两组氨基酸是在互相竞争和排斥中通过血脑屏障进入大脑与谷氨酰胺交换。支链氨基酸减少, 则进入脑中的芳香族氨基酸增多, 后者进一步形成假神经递质如上述。肝硬化患者由于肝代谢障碍和血浆白蛋白含量减低, 致血清游离色氨酸增多, 脑中增多的色氨酸可衍生 5-羟色胺, 后者是中枢神经某些神经元的抑制性递质, 有拮抗去甲肾上腺素的作用, 也可能与昏迷有关。精氨酸、谷氨酸与门冬氨酸本身或其衍生物对氨中毒所致的实验性肝性脑病有逆转作用, 对肝硬化昏迷患者有催醒作用。

【病理】 急性肝功能衰竭所致的肝性脑病患者的脑部常无明显的解剖异常, 但大多有脑水肿, 可能是本症的继发性改变。慢性肝性脑病患者可能出现大脑和小脑灰质以及皮质下组织的原浆性星形细胞肥大和增多, 病程较长者则大脑皮质变薄, 神经元及神经纤维消失, 皮质深部有片状坏死, 甚至小脑和基底部也可累及。

【临床表现】 肝性脑病的临床表现往往因原有肝病的性质、肝细胞损害的轻重缓急以及诱因的不同而很不一致。急性肝性脑病常见于暴发性肝炎, 有大量肝细胞坏死和急性肝功能衰竭, 诱因不明显, 患者在起病数日内即进入昏迷直至死亡, 昏迷前可无前驱症状。慢性肝性脑病多是门体分流性脑病, 由于大量门体侧支循环和慢性肝功能衰竭所致, 多见于肝硬化患者和 (或) 门腔分流手术后, 以慢性反复发作性木僵与昏迷为突出表现, 常有进大量蛋白食物、上消化道出血、感染、放腹水、大量排钾利尿等诱因。在肝硬化终末期所见的肝性脑病起病缓慢, 昏迷逐步加深, 最后死亡。

为了观察脑病的动态变化, 有利于早期诊断、处理及分析疗效, 一般根据意识障碍程度、神经系统表现和脑电图改变, 将肝性脑病自轻微的精神改变到深昏迷分为四期。

一期 (前驱期) 轻度性格改变和行为失常, 例如欣快激动或淡漠少言, 衣冠不整或随地便溺。应答尚准确, 但吐词不清且较缓慢。可有扑翼 (击) 样震颤 (flapping tremor

或 asterixis), 亦称肝震颤; 嘱患者两臂平伸, 肘关节固定, 手掌向背侧伸展, 手指分开时, 可见到手向外侧偏斜, 掌指关节、腕关节、甚至肘与肩关节的急促而不规则的扑击样抖动。嘱患者手紧握医生手一分钟, 医生能感到患者抖动。脑电图多数正常。此期历时数日或数周, 有时症状不明显, 易被忽视。

二期(昏迷前期) 以意识错乱、睡眠障碍、行为失常为主。前一期的症状加重。定向力和理解力均减退, 对时、地、人的概念混乱, 不能完成简单的计算和智力构图(如搭积木、用火柴杆摆五角星等), 言语不清、书写障碍、举止反常也很常见。多有睡眠时间倒错, 昼睡夜醒, 甚至有幻觉、恐惧、狂躁而被看成一般精神病。此期患者有明显神经体征, 如腱反射亢进、肌张力增高、踝阵挛及阳性 Babinski 征等。此期扑翼样震颤存在, 脑电图有特征性异常。患者可出现不随意运动及运动失调。

三期(昏睡期) 以昏睡和精神错乱为主, 各种神经体征持续或加重, 大部分时间, 患者呈昏睡状态, 但可以唤醒。醒时尚可应答问话, 但常有神志不清和幻觉。扑翼样震颤仍可引出。肌张力增加, 四肢被动运动常有抗力。锥体束征常呈阳性, 脑电图有异常波形。

四期(昏迷期) 神志完全丧失, 不能唤醒。浅昏迷时, 对痛刺激和不适体位尚有反应, 腱反射和肌张力仍亢进; 由于患者不能合作, 扑翼样震颤无法引出。深昏迷时, 各种反射消失, 肌张力降低, 瞳孔常散大, 可出现阵发性惊厥、踝阵挛和换气过度。脑电图明显异常。

以上各期的分界不很清楚, 前后期临床表现可有重叠, 病情发展或经治疗好转时, 程度可进级或退级。少数慢性肝性脑病患者由于中枢神经不同部位有器质性损害而出现智能减退、共济失调、阳性锥体束征或截瘫, 这些表现可能暂时存在, 也有成为永久性的。

亚临床或隐性肝性脑病患者, 由于没有任何临床表现而被视为健康人, 参加正常的社会活动。在驾驶各种交通工具时, 有发生交通事故的危险。因此西方国家近年十分重视, 有人建议在临床分期上, 将亚临床肝性脑病列为 0 期。

肝功能损害严重的肝性脑病常有明显黄疸、出血倾向和肝臭, 易并发各种感染、肝肾综合征和脑水肿等情况, 使临床表现更加复杂。

【实验室和其他检查】

一、血氨 正常人空腹静脉血氨为 $40\sim 70\mu\text{g}/\text{dl}$, 动脉血氨含量为静脉血氨的 $0.5\sim 2$ 倍。空腹动脉血氨比较稳定可靠。慢性肝性脑病尤其是门体分流性脑病患者多有血氨增高。急性肝衰竭所致脑病的血氨多正常。

二、脑电图检查 脑电图不仅有诊断价值, 且有一定的预后意义。典型的改变为节律变慢, 主要出现普遍性每秒 $4\sim 7$ 次的 θ 波, 有的也出现每秒 $1\sim 3$ 次的 δ 波。昏迷时两侧同时出现对称的高波幅 δ 波。

三、诱发电位 是体外可记录的电位, 由各种外部刺激经感觉器传入大脑神经网络后产生的同步放电反应。根据刺激的不同, 可分为视觉诱发电位 (VEP)、听觉诱发电位 (AEP) 和躯体诱发电位 (SEP)。刺激肝性脑病模型动物所记录的诱发电位, 按病情深浅有特异改变。后来将此项技术用于研究肝性脑病患者, 认为 VEP 可对不同程度的肝性脑病包括亚临床脑病作出客观准确的诊断, 其敏感性超过任何其他方法。目前研究指出 VEP 检查在不同人、不同时期变化太大, 缺乏特异性和敏感性, 不如简单的智力测试

有效。

四、简易智力测验 目前认为智力测验对于诊断早期肝性脑病包括亚临床脑病最有价值。测验内容包括书写、构词、画图、搭积木、用火柴杆搭五角星等，而作为常规使用的是数字连接试验，其结果容易计量，便于随访。

【诊断和鉴别诊断】 肝性脑病的主要诊断依据为：①严重肝病和（或）广泛门体侧支循环；②精神紊乱、昏睡或昏迷；③肝性脑病的诱因；④明显肝功能损害或血氨增高。扑击样震颤和典型的脑电图改变有重要参考价值。

对肝硬化患者进行常规的简易智力测验可发现亚临床肝性脑病。

以精神症状为唯一突出表现的肝性脑病易被误诊为精神病，因此凡遇精神错乱患者，应警惕肝性脑病的可能性。肝性昏迷还应与可引起昏迷的其他疾病，如糖尿病、低血糖、尿毒症、脑血管意外、脑部感染和镇静剂过量等相鉴别。进一步追问肝病病史，检查肝脾大小、肝功能、血氨、脑电图等项将有助于诊断与鉴别诊断。

【治疗】 肝性脑病尚无特效疗法，治疗应采取综合措施。

一、消除诱因 某些因素可诱发或加重肝性脑病。肝硬化时，药物在体内半衰期延长，廓清减少，脑病患者大脑的敏感性增加，多数不能耐受麻醉、止痛、安眠、镇静等类药物，如使用不当，可出现昏睡，直至昏迷。当患者烦躁不安或有抽搐时，禁用吗啡及其衍生物、副醛、水合氯醛、哌替啶及速效巴比妥类，可减量使用（常量的1/2或1/3）安定、东莨菪碱，并减少给药次数。异丙嗪、扑尔敏等抗组胺药有时可作安定药代用。必须及时控制感染和上消化道出血，避免快速和大量的排钾利尿和放腹水。注意纠正水、电解质和酸碱平衡失调。

二、减少肠内毒物的生成和吸收

（一）饮食 开始数日内禁食蛋白质。每日供给热量5.0~6.7kJ和足量维生素，以碳水化合物为主要食物，昏迷不能进食者可经鼻胃管供食。脂肪可延缓胃的排空宜少用。鼻饲液最好用25%的蔗糖或葡萄糖溶液，每毫升产热量4.2J。每日可加进3~6g必需氨基酸。胃不能排空时应停鼻饲，改用深静脉插管滴注25%葡萄糖溶液维持营养。在大量输注葡萄糖的过程中，必须警惕低钾血症、心力衰竭和脑水肿。神志清楚后，可逐步增加蛋白质至40~60g/d。来源不同的蛋白质致昏迷的趋势有所不同，一般认为肉类蛋白致脑病的作用最大，牛乳蛋白次之，植物蛋白最小，故纠正患者的负氮平衡，以用植物蛋白为最好。植物蛋白含蛋氨酸、芳香族氨基酸较少，含支链氨基酸较多，且能增加粪氮排泄。此外，植物蛋白含非吸收性纤维，被肠菌酵解产酸有利于氮的排除，且有利通便，故适用于肝性脑病患者。

（二）灌肠或导泻 清除肠内积食、积血或其他含氮物质，可用生理盐水或弱酸性溶液（例如稀醋酸液）灌肠，或口服或鼻饲25%硫酸镁30~60ml导泻。对急性门体分流性脑病昏迷患者用乳果糖500ml加水500ml灌肠作为首先治疗特别有用。

（三）抑制细菌生长 口服新霉素2~4g/d或选服巴龙霉素、卡那霉素、氨基糖苷类均有良效。长期服新霉素的患者中少数出现听力或肾功能减损，故服用新霉素不宜超过一个月。口服甲硝唑0.2g，4次/d，疗效和新霉素相等，适用于肾功能不良者。

乳果糖（lactulose），口服后在结肠中被细菌分解为乳酸和醋酸，使肠腔呈酸性，从而减少氨的形成和吸收。对忌用新霉素或需长期治疗的患者，乳果糖或乳山梨醇

(lactirol) 为首选药物。乳果糖是糖浆剂, 剂量 30~100ml/d, 分 3 次口服, 从小剂量开始, 以调节到每日排粪 2~3 次, 粪 pH5~6 为宜。副作用为饱胀、腹绞痛、恶心、呕吐等。乳山梨醇是和乳果糖类似的双糖, 可制成片剂或糖浆剂, 易保存, 代谢方式和疗效与乳果糖相同, 日剂量 30g, 分 3 次口服。近年发现乳糖在乳糖酶缺乏人群的结肠中, 经细菌发酵产酸后也降低粪便 pH, 减少氮含量, 用以治疗肝性脑病, 效果和乳果糖一样, 但价格较便宜。

三、促进有毒物质的代谢清除, 纠正氨基酸代谢的紊乱

(一) 降氨药物 ①谷氨酸钾 (每支 6.3g/20ml, 含钾 34mmol) 和谷氨酸钠 (每支 5.75g/20ml, 含钠 34mmol), 每次用 4 支, 加入葡萄糖液中静脉滴注, 1~2 次/d。谷氨酸钾、钠比例视血清钾、钠浓度和病情而定, 尿少时少用钾剂, 明显腹水和水肿时慎用钠剂; ②精氨酸 10~20g 加入葡萄糖液中静滴 1 次/d, 此药可促进尿素合成, 药呈酸性, 适用于血 pH 偏高的患者。降氨药对慢性反复发作的门体分流性脑病的疗效较好, 对重症肝炎所致的急性肝性昏迷无效; ③苯甲酸钠可与肠内残余氮质如甘氨酸或谷氨酰胺结合, 形成马尿酸, 经肾排出, 因而降低血氨。治疗急性门体分流性脑病的效果与乳果糖相当。剂量为每次口服 5g, 2 次/d; ④苯乙酸与肠内谷氨酰胺结合, 形成无毒的马尿酸经肾排泄, 也能降低血氨浓度; ⑤鸟氨酸- α -酮戊二酸和鸟氨酸门冬氨酸均有显著的降氨作用。

(二) 支链氨基酸 口服或静脉输注以支链氨基酸为主的氨基酸混合液, 在理论上可纠正氨基酸代谢的不平衡, 抑制大脑中假神经递质的形成, 但对门体分流性脑病的疗效尚有争议。支链氨基酸比一般食用蛋白质的致昏迷作用较小, 如患者不能耐受蛋白食物, 摄入足量富含支链氨基酸的混合液对恢复患者的正氮平衡是有效和安全的。

(三) GABA/BZ 复合受体拮抗药 GABA 受体的拮抗剂已有荷包牡丹碱 (bicuculline), 弱安定类药受体的拮抗剂为氟马西尼 (flumazenil)。用氟马西尼 15mg 静脉滴入 3 小时以上, 45% 的暴发性肝衰竭脑病、78% 的肝硬化患者的症状和躯体诱发电位 (SEP) 有明显改善, 但停药数小时后症状复发。

四、其他对症治疗

(一) 纠正水、电解质和酸碱平衡失调 每日入液总量以不超过 2500ml 为宜。肝硬化腹水患者的入液量应加控制 (一般约为尿量加 1000ml), 以免血液稀释、血钠过低而加重昏迷。及时纠正缺钾和碱中毒, 缺钾者补充氯化钾; 碱中毒者可用精氨酸盐溶液静脉滴注。

(二) 保护脑细胞功能 用冰帽降低颅内温度, 以减少能量消耗, 保护脑细胞功能。

(三) 保持呼吸道通畅 深昏迷者, 应作气管切开排痰给氧。

(四) 防治脑水肿 静脉滴注高渗葡萄糖、甘露醇等脱水剂以防治脑水肿。

(五) 防止出血与休克 有出血倾向者, 可静脉滴注维生素 K_1 或输鲜血, 以纠正休克、缺氧和肾前性尿毒症。

(六) 腹膜或血液透析 如氮质血症是肝性脑病的原因, 腹膜或血液透析可能有用。

五、尚未证实的探索性治疗

(一) 左旋多巴 (L-dopa) 兴奋性递质多巴胺不能透过血脑屏障, 而其前体左旋多巴却能透过进入脑组织。在理论上大剂量左旋多巴可补充正常神经递质, 竞争性地排斥假神经递质。早期报道此药对急性和慢性肝性脑病均有效, 能使患者暂时苏醒, 但在推

广使用后，疗效未得充分证实。

(二) 溴隐亭 是一种特异性多巴胺受体促效剂，有报告认为此药有助于一般内科治疗无效的慢性门体分流性脑病患者恢复神志。另有报告，经过对照试验认为此药无效。

(三) 肾上腺糖皮质激素 曾有报道大剂量糖皮质激素治疗暴发性肝炎的脑病有效但不肯定；对肝硬化引起的肝性脑病显然无效，权衡利弊，一般不宜应用。

(四) 尿素酶抑制剂（如乙酰氧肟酸等），对尿素酶的免疫治疗和嗜乳酸杆菌制剂均认为无确实疗效。

(五) 换血、交叉循环、体外动物肝灌注、吸附性血液灌流、结肠绕道手术、肝移植等治疗均在探索阶段，手术本身的危险性大，并发症多，目前不切实用。

【预后】 诱因明确且容易消除者（例如出血、缺钾等）的预后较好。肝功能较好，分流手术后由于进食高蛋白而引起门体分流性脑病者预后较好。有腹水、黄疸、出血倾向的患者提示肝功能很差，其预后也差。暴发性肝衰竭所致的肝性脑病预后最差。

【预防】 积极防治肝病。肝病患者应避免一切诱发肝性脑病的因素。严密观察肝病患者，及时发现肝性脑病的前驱期和昏迷前期的表现并进行适当治疗。

（朱无难）

第十七章 胰 腺 炎

第一节 急性胰腺炎

急性胰腺炎 (acute pancreatitis) 是指胰腺及其周围组织被胰腺分泌的消化酶自身消化的化学性炎症。临床以急性腹痛、发热伴有恶心、呕吐、血与尿淀粉酶增高为特点，是常见的消化系急症之一。按病理组织学及临床表现，分为急性水肿型胰腺炎与急性出血坏死型胰腺炎两种。前者多见，临床上占急性胰腺炎的 90%，预后良好；后者虽少见，但病情急重，并发症多，病死率高。

【病因和发病机制】 引起急性胰腺炎的病因甚多。在我国，胆道疾病为常见病因，在西方国家除胆石症外，大量饮酒亦为主要病因。

一、梗阻与反流

(一) 胆道疾病 约 50% 的急性胰腺炎由胆道结石、炎症或胆道蛔虫引起，尤以胆石症为最多见。有人研究胆石症与急性胰腺炎的发病关系，发现胆石症伴急性胰腺炎患者中，94% 可在粪便中淘出小结石，而胆石症不伴发急性胰腺炎者，仅 8% 在粪便中找出结石；又有报道在非酒精性急性胰腺炎患者，60% 有胆石症。过去对胆道疾病与急性胰腺炎的密切关系，多用“共同通道”学说解释，目前认为胰管与胆总管汇合形成共同通道并开口于十二指肠壶腹部位者仅占 2/3，其余为分别开口，故胰腺炎的发生除用“共同通道”学说来说明外，尚有其他机制。在胆道疾病引起的急性胰腺炎，可归纳有下列原因：①壶腹部出口梗阻：包括胆石嵌顿、蛔虫堵塞胆总管、胆道感染所致 Oddi 括约肌痉挛等，此时若伴有胆道内压增高，则胆汁可通过共同通道反流入胰管，引起急性胰腺炎；②Oddi 括约肌松弛：胆石移行过程中损伤胆总管、壶腹部或胆道炎症引起 Oddi 括约肌松弛，致

富含肠激酶的十二指肠液反流入胰管，激活胰腺消化酶，产生急性胰腺炎；③胆道炎症时细菌毒素、游离胆酸、非结合胆红素、溶血卵磷脂等，可通过胆胰间淋巴管交通支激活胰腺消化酶，引起急性胰腺炎。

(二) 胰管阻塞 胰管结石或蛔虫、胰管狭窄、肿瘤等可引起胰管梗阻，致胰液排泄障碍及胰管内压增高，胰腺腺泡破裂，胰液与消化酶溢入间质，引起急性胰腺炎。少数分割胰（系胰腺胚胎发育异常）因主胰管与副胰管汇合而后者有相对性狭窄，亦可致胰液排泄不畅。

(三) 十二指肠乳头邻近部位病变 如邻近乳头的十二指肠憩室炎、输入袢综合征、肠系膜上动脉综合征等，常伴有十二指肠内压增高和 Oddi 括约肌功能障碍，均有利于十二指肠液反流入胰管，使肠激酶致活胰腺消化酶。

二、大量饮酒和暴饮暴食 可致胰腺分泌过度旺盛，还可引起十二指肠乳头水肿与 Oddi 括约肌痉挛；剧烈呕吐时有十二指肠内压力骤增，致十二指肠液反流；慢性酒癖者常有胰液蛋白沉淀，形成蛋白栓子堵塞胰管，致胰液排泄障碍。

三、手术与创伤 常见于胆胰或胃手术后、腹部钝挫伤，直接或间接损伤胰实质与血液循环供应；内镜逆行胰胆管造影（ERCP）检查时，可因重复注射造影剂或注射压力过高，产生注射性胰腺炎。

四、内分泌与代谢障碍 任何引起高钙血症的原因（如甲状旁腺肿瘤、维生素 D 过量等）均可产生胰管钙化、增加胰液分泌和促进胰蛋白酶原激活。家族性高脂血症可使胰液内脂质沉着。其他如妊娠、糖尿病昏迷与尿毒症也偶可并发急性胰腺炎。

五、急性传染病 多并发于流行性腮腺炎，有时病毒性肝炎、柯萨奇病毒感染可伴有急性胰腺炎。

六、药物 已确认可能诱发急性胰腺炎的药物有硫唑嘌呤、肾上腺糖皮质激素、噻嗪类利尿剂、四环素、磺胺等，可使胰液分泌或粘稠度增加。

七、其他 有原因未明的特发性胰腺炎、遗传性胰腺炎等，均系少见。

上述各种病因分别或同时引起胰腺分泌过度旺盛、胰液排泄障碍、胰腺血循环紊乱与生理性胰蛋白酶抑制物质减少等发病基础，虽然致病途径不同，但却具有共同的发病过程，即胰腺各种消化酶被激活所致的胰腺自身消化。正常胰腺分泌的消化酶有两类：一类为具有生物活性的淀粉酶、脂肪酶等；另一类为不具活性的酶原，如胰蛋白酶原、糜蛋白酶原、弹力蛋白酶原、磷脂酶原 A、激肽酶原等，酶原以一种胰酶颗粒的形式存在于腺泡细胞内，外裹一层磷脂膜与胞浆隔绝。各种蛋白酶原进入十二指肠后，在肠激酶作用下，首先激活胰蛋白酶原，形成胰蛋白酶。胰蛋白酶一旦形成，便启动各种酶原活化的级联，使各种胰消化酶原被激活。在生理情况下，胰腺血液循环充沛，胰腺腺泡和胰管内含有一种胰蛋白酶抑制物质，与血浆中原有的 α_1 -抗胰蛋白酶、抗糜蛋白酶等均可抑制胰蛋白酶的活性，使胰腺分泌的各种酶原进入十二指肠前，不致被胰蛋白酶所激活。这是一种使胰腺避免自身消化的生理性防卫作用。

已知胰腺在各种病因的作用下，胆汁或十二指肠液反流、细菌毒素、缺血与缺氧等因素参与下，其自身消化的防卫作用被削弱，胰腺消化酶原被激活，即导致胰腺自身消化的病变过程。其中起主要作用的消化酶有磷脂酶 A、弹力蛋白酶和激肽酶等，胰蛋白酶与脂肪酶起协同损害作用。磷脂酶 A 使卵磷脂转变成具细胞毒的溶血卵磷脂，能使胰

腺细胞和红细胞膜磷脂层破坏，造成胰腺组织坏死与溶血；弹力蛋白酶可水解、破坏血管壁的弹力纤维，致使胰腺出血和血栓形成；激肽酶使血中激肽原转变为牛血清激肽和缓激肽，导致血管扩张和血管壁通透性增加，引起微循环障碍、休克，激肽还可产生剧烈的内脏疼痛；脂肪酶参与胰腺及周围脂肪坏死、液化作用。上述消化酶共同作用，造成胰腺实质及邻近组织的病变，细胞的损伤和坏死又促使消化酶释出，形成恶性循环。消化酶和坏死组织液，又可通过血循环、淋巴管途径输送到全身，引起全身多脏器损害，成为出血坏死型胰腺炎的多种并发症和致死原因。

【病理】 急性胰腺炎的病理变化，一般分为两型。

一、**水肿型**（亦称间质型）肉眼见胰腺肿大，质地结实，病变累及部分或整个胰腺，胰腺周围有少量脂肪坏死。组织学检查见间质水肿、充血和炎性细胞浸润，可见少量腺泡坏死，血管变化不明显。

二、**出血坏死型** 胰腺肿大变硬、腺泡及脂肪组织坏死、血管出血坏死是本型的主要病变特点。肉眼可见胰腺有灰白色或黄色斑块状脂肪坏死灶，如出血严重则胰腺呈棕黑色，并有新鲜出血区；脂肪坏死可累及周围组织，如肠系膜和后腹膜，称为钙皂斑。病程长者可并发脓肿、假性囊肿或瘘管形成。组织学检查见胰腺坏死病变呈间隔性或小叶周围分布，坏死灶外周有炎性细胞包绕。常见静脉炎、淋巴管炎和血栓形成。

胰液及坏死组织液扩散至腹腔或经淋巴管进入胸腔，即可产生化学性腹膜炎与胸膜炎，并常可继发细菌感染。

【临床表现】 因病理变化的性质与程度不同，临床表现亦轻重不一。水肿型胰腺炎症状相对较轻，自限性经过；出血坏死型胰腺炎起病急骤，症状严重，变化迅速，常伴有休克及多种并发症。

一、症状

（一）**腹痛** 为本病的主要表现，多数为急性腹痛，常在胆石症发作不久、大量饮酒或暴饮暴食后发病。腹痛常位于上腹中部，亦有偏左或偏右者，疼痛剧烈呈持续性钝痛、刀割、钻痛或绞痛，可向腰背部呈带状放射，取弯腰抱膝体位可减轻疼痛。水肿型患者腹痛3~5d后缓解，出血坏死型者剧痛持续时间较长，当有腹膜炎时则疼痛弥漫全腹。应注意少数年老体弱者有时可腹痛轻微，甚或无腹痛。

（二）**恶心、呕吐及腹胀** 起病即伴恶心、呕吐，有时颇频繁，剧烈呕吐者可吐出胆汁或咖啡渣样液体，多同时有腹胀，出血坏死型者常腹胀显著或有麻痹性肠梗阻。

（三）**发热** 水肿型胰腺炎可有中度发热，少数为高热，一般持续3~5d；出血坏死型发热较高，且持续不退，特别在胰腺或腹腔有继发感染时，常呈弛张高热。

（四）**休克** 仅见于出血坏死型，在病初数小时突然出现，提示胰腺有大片坏死，也可逐渐出现，或在有并发症时发生。休克主要由于有效循环血容量不足所致。

（五）**水电解质及酸碱平衡紊乱** 多有轻重不等的脱水，呕吐频繁者可有代谢性碱中毒。出血坏死型者每有明显脱水与代谢性酸中毒，常伴有血钾、血镁降低。因低钙血症引起手足搐搦者，为重症与预后不佳的征兆。

二、体征

（一）**全身状况** 水肿型患者一般情况尚好，出血坏死型者因高热、剧烈腹痛、频繁恶心呕吐等，显出窘迫焦虑、表情痛苦、辗转不安；脉率快速、血压降低，甚而呼吸加

快。

(二) 水肿型患者腹部体征较少，上腹有中度压痛，往往与主诉腹痛程度不相称，无腹肌紧张与反跳痛，均有程度不等的腹胀。

(三) 出血坏死型胰腺炎上腹压痛显著，当胰腺与胰周大片坏死渗出或并发脓肿时，上腹可扪及肿块，并有肌紧张与反跳痛，出现腹膜炎时则全腹显著压痛与腹肌紧张。因肠麻痹常有明显腹胀，肠鸣音稀少而低。少数患者因胰酶及坏死组织液穿过筋膜与肌层渗入腹壁下，可见肋腹皮肤呈灰紫色斑 (Grey-Turner 征) 或脐周皮肤青紫 (Cullen 征)。胰液渗入腹腔及肠系膜，或经腹膜后途径进入胸导管时，则产生腹膜炎与胸膜炎 (左侧多见)，胸腹水多呈血性或紫褐色，其中淀粉酶异常增高。在胆总管或壶腹嵌顿性结石、胰头炎症水肿压迫胆总管者，可出现黄疸。患者常有低钙血症，系由于大量脂肪组织坏死分解出的脂肪酸与钙结合成脂肪酸钙所致，和胰腺炎时胰高糖素释放而刺激甲状腺分泌降钙素也有关。

三、病程 大多数急性水肿型患者经数天治疗后症状减轻，一周左右症状消失；若病因未根除，以后常可反复发作。急性出血坏死型者病情严重，至少需 2~3 周后始能恢复，病程中多伴有并发症，时可威胁患者生命。极少数患者起病急骤，常无明显腹痛，迅速出现休克、心跳骤停、昏迷而死亡。

【并发症】

一、局部并发症 有胰腺脓肿与假性囊肿，主要发生在出血坏死型胰腺炎。一般在起病后 2~3 周，因胰腺及胰周坏死继发细菌感染而形成脓肿。此时高热不退，持续腹痛，可呈现上腹肿块，有高淀粉酶血症等。假性囊肿常在病后 3~4 周形成，系胰腺坏死组织或脓肿内容物在胰腺内、外液化积聚所致。多位于胰腺体尾部，囊壁为坏死、肉芽与纤维组织，无上皮覆盖，囊壁破裂或有裂隙时，囊内胰液流入腹腔，是产生胰源性腹水的主要原因。

二、全身并发症 急性出血坏死型胰腺炎在病后数天内可出现多种严重并发症，如急性肾功能衰竭、成人呼吸窘迫综合征、心律失常或心力衰竭、消化道出血、败血症、肺炎、脑病、糖尿病、血栓性静脉炎、皮下或骨髓脂肪坏死与弥散性血管内凝血，病死率很高。

【实验室和其他检查】

一、白细胞计数 多有白细胞增多及粒细胞核左移；在严重病例由于血浆流入腹膜后间隙或腹膜腔而可有血液浓缩，红细胞压积可高达 50%。

二、淀粉酶测定 血清淀粉酶超过 500U (Somogyi) 即可确诊为本病。但病情严重性与淀粉酶升高的程度并不一致，有时胰腺已严重坏死而淀粉酶值正常或甚至低于正常。一般在起病后 8 小时血清淀粉酶开始上升，48~72 小时后开始下降，历时 3~5 天。除急性胰腺炎外，其他急腹症如消化性溃疡穿孔或慢性溃疡穿透至胰腺、急性腹膜炎、胆石症、胆囊炎、肠梗阻等都可有血清淀粉酶升高，但一般不超过 500U。尿淀粉酶测定用 Somogyi 法或 Winslow 法，以后者为简便，如肾功能正常，急性胰腺炎患者常超过 256Winslow 单位。尿淀粉酶下降较慢，为时可达 1~2 周。胰源性腹水与胸水的淀粉酶浓度也明显增高。

三、淀粉酶、肌酐清除率比值 (CAm/CCr%) 淀粉酶、肌酐清除率比值的计算按

下列公式：

$$\text{CAm/CCr}\% = \frac{\text{尿淀粉酶 (Somogyi)}}{\text{血淀粉酶 (Somogyi)}} \times \frac{\text{血清肌酐}}{\text{尿肌酐}} \times 100$$

在急性胰腺炎，肾对血清淀粉酶清除率增加而对肌酐清除率无改变。CAm/CCr 的正常均值不超过 5%，在急性胰腺炎时可增加达 3 倍，而其他原因所致的高血清淀粉酶症则正常或低于正常。但糖尿病、烧伤、肾功能不全时也可升高。

四、血清脂肪酶测定 急性胰腺炎时血清脂肪酶升高超过 1.5U (Cherry-Crandall)，其升高时间较晚，故对早期诊断价值不如淀粉酶，但其特异性优于后者。如对血淀粉酶检验的时间较迟或其结果已恢复正常，则血清脂肪酶测定对诊断有帮助，脂肪酶升高可持续 5~10 天。

五、血清正铁血白蛋白 当腹腔内有出血性疾病时，红细胞破坏释出血红素，经脂肪酸和弹力蛋白酶作用，转变为正铁血红素，后者与白蛋白结合形成正铁血白蛋白。在出血坏死型胰腺炎常为阳性，有助于判断急性胰腺炎的预后，但亦有部分出血坏死型患者本试验阴性。

六、生化检查 高血糖甚常见，其发生与胰岛素释放减少、胰高糖素增加、肾上腺皮质激素或儿茶酚胺产生过多有关。高胆红素血症约见于 10% 急性胰腺炎患者，多为暂时性，可于发病后 4~7 天恢复正常。血清 AST、LDH 可增高。血钙减低约见于 25% 急性胰腺炎，如低于 1.75mmol/L 则为预后不良征兆。血清白蛋白降低，病死率也高。若有低氧血症、动脉氧分压低于 7.98kPa (60mmHg)，则需注意成人呼吸窘迫综合征。心电图检查可见 ST 段和 T 波异常，颇似心肌缺血的变化。

七、腹部超声与 CT 显像 近年来经验指出，腹部超声与 CT 显像对急性胰腺炎及其局部并发症，可提出有诊断价值的资料。急性胰腺炎时，超声或 CT 检查可见胰腺弥漫增大、其轮廓及与周围边界模糊不清，坏死区呈低回声或低密度图像，并清晰显示胰内、外坏死组织液的范围与扩展方向。对并发腹膜炎、胰腺脓肿或囊肿的诊断也很有帮助。

八、X 线腹部平片 可发现肠麻痹或麻痹性肠梗阻征象。

【诊断和鉴别诊断】 典型病例诊断不难。水肿型患者有剧烈上腹痛、恶心、呕吐、发热与上腹压痛，但无腹肌紧张，同时有血清或尿淀粉酶短期显著增高或 CAm/CCr 比值增高，可作为诊断本病的根据。如持续剧烈腹痛、高热不退、腹肌紧张、血清淀粉酶持续不降，出现休克、腹水、低血钙、高血糖、低血氧和氮质血症者，可诊断为出血坏死型胰腺炎。

鉴别诊断包括下列几种疾病：

一、消化性溃疡急性穿孔 多有消化性溃疡病史，突然发病、剧烈腹痛、且有腹肌板样强直、肝浊音区消失，X 线腹部透视见膈下游离气体，血清淀粉酶一般不超过 500Somogyi 单位。

二、胆石症和急性胆囊炎 常有绞痛发作史，疼痛多在右上腹，往往牵涉至右肩；发作时常有黄疸，Murphy 征阳性，可有右上腹肌紧张与反跳痛；超声和 X 线检查可有胆结石与胆囊炎的征象，血和尿淀粉酶可轻度升高。

三、急性肠梗阻 有阵发性腹绞痛，多在脐周，有高亢肠鸣音、便秘和不能排气，血清淀粉酶可轻度增高，X 线平片显示肠梗阻征象。

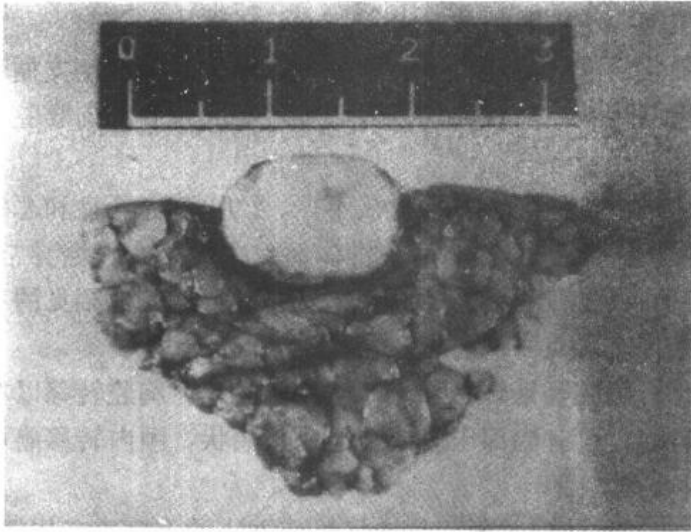


图 4-15-3 小肝癌

4. 小瘤型 孤立的直径小于 3cm 的癌结节称为小肝癌(图 4-15-3)。

(二) 细胞分型

1. 肝细胞型 癌细胞由肝细胞发展而来, 此型约占肝癌的 90%。癌细胞呈多角形或圆形, 排列成巢状或索状, 核大、核仁明显, 在巢或索间有丰富的血窦而无间质成分。

2. 胆管细胞型 由胆管细胞发展而来, 此型少见。癌细胞呈立方形或柱状。排列成腺体, 纤维组织较多, 血窦较少。

3. 混合型 上述二型同时存在, 或呈过渡形态, 既不完全像肝细胞, 又不完全像胆管细胞, 此型更少见。

二、转移途径

(一) 血行转移 肝内血行转移发生最早, 也最常见, 很容易侵犯门静脉分支形成癌栓, 脱落后在肝内引起多发性转移灶, 如门静脉的干枝有癌栓阻塞, 可引起门静脉高压的各种表现。在肝外转移中, 转移至肺的几达半数, 其次为肾上腺、骨、肾、脑等部位。

(二) 淋巴转移 转移至肝门淋巴结的最多, 也可至胰、脾、主动脉旁淋巴结、锁骨上淋巴结。

(三) 种植转移 少见, 从肝脱落的癌细胞可种植在腹膜、膈、胸腔等处引起血性腹水、胸水。如种植在盆腔, 可在卵巢形成较大的肿块。

【临床表现】 原发性肝癌起病隐匿, 早期缺乏典型症状。经 AFP 普查检出的早期病例可无任何症状和体征, 称为亚临床肝癌。自行就诊患者多属于中晚期, 常有肝区疼痛、食欲减退、乏力、消瘦和肝肿大等症状, 其主要特征如下:

一、肝区疼痛 半数以上患者有肝区疼痛, 痛处相当于肿瘤的位置, 多呈持续性胀痛或钝痛。肝痛是由于肿瘤增长快速, 肝包膜被牵拉所引起。如病变侵犯膈, 痛可牵涉右肩, 如肿瘤生长缓慢, 则可完全无痛或仅有轻微钝痛。当肝表面的癌结节破裂, 坏死的癌组织及血液流入腹腔时, 可突然引起剧痛, 从肝区开始迅速延至全腹, 产生急腹症的表现。如出血量大, 则引起晕厥和休克。

二、肝肿大 肝呈进行性肿大, 质地坚硬, 表面凹凸不平, 有大小不等的结节或巨块, 边缘钝而不整齐, 常有不同程度的压痛。肝癌突出于右肋弓下或剑突下时, 上腹可呈现局部隆起或饱满, 如癌肿位于膈面, 则主要表现为膈抬高而肝下缘可不肿大。由于肝癌的动脉血管丰富而迂曲, 或因巨大的癌肿压迫肝动脉或腹主动脉, 动脉内径骤然变窄, 有时可在贴近肿瘤的腹壁上听到吹风样血管杂音。位于肋弓下的癌结节最易被触到, 有时因患者自己发现而就诊。

三、黄疸 一般在晚期出现, 可因肝细胞损害而引起, 或由于癌块压迫或侵犯肝门

二、并发症处理 对腹膜炎患者，多主张采用腹膜透析治疗。在急性呼吸窘迫综合征，除用地塞米松、利尿剂外，可作气管切开，并使用呼吸终末正压人工呼吸器。有高血糖或糖尿病时，用胰岛素治疗。

三、中医药治疗 对急性水肿型胰腺炎效果较好，常用的有清胰汤。主要成分为：柴胡、黄连、黄芩、木香、白芍、芒硝、大黄粉（后下），随证加减。

四、外科治疗 手术适应证有：①诊断未明确而疑有腹腔脏器穿孔或肠坏死者；②黄疸加深需解除胆道或壶腹梗阻者；③腹膜炎经抗生素治疗无好转者；④并发胰腺脓肿或假性囊肿者。

【预后】 水肿型胰腺炎预后良好，但若病因不去除常可复发。出血坏死型胰腺炎预后险恶，部分胰腺坏死的病死率约20%~30%，全胰坏死者可达60%~70%以上。早期应用奥曲肽可降低24小时病死率。经积极救治而幸免于死者多遗留不同程度的胰功能不全，极少数演变为慢性胰腺炎。影响急性胰腺炎不良预后的因素有：年龄大、低血压时间较长、低钙血症及各种并发症。

【预防】 积极治疗胆道疾病、戒酒及避免暴饮暴食。

（梁扩寰）

第二节 慢性胰腺炎

慢性胰腺炎（chronic pancreatitis）是指胰腺腺泡和胰管慢性进行性炎症、破坏和纤维化的病理过程，常伴有钙化、假性囊肿及胰岛细胞减少或萎缩。临床上有慢性复发性胰腺炎和慢性持续性胰腺炎两种类型。主要临床表现为反复发作或持续腹痛、消瘦、腹泻或脂肪泻，后期可出现腹部囊性包块、黄疸和糖尿病等。

慢性胰腺炎无规律性的分布于世界各国，在一个国家的各个地区也存在分布差异。据二次世界大战以后报道，特别近25年来慢性胰腺炎发病率明显递增，如1960年每10万人为1.55、1970年为5.79、1980年增至10.2；丹麦哥本哈根胰腺研究所提供的发病率在该国1978年时为8.2/10万，1981年为27/10万。在我国尚无准确发病率的调查报告，但临床并非少见。

【病因和发病机制】 西方国家的慢性胰腺炎中3/4与长期（10年以上）嗜酒有关，酒精本身及其代谢产物的细胞毒作用导致胰腺实质进行性损害和纤维化，胰液粘稠及蛋白质沉淀可引起胰管引流不畅和结石形成。在热带地区重度营养不良（蛋白质、维生素与微量元素缺乏）与慢性胰腺炎有直接关系，病理解剖发现广泛胰腺萎缩及纤维化，腺泡细胞内仅含少量酶原颗粒。在我国以胆道疾病（结石、炎症、蛔虫）的长期存在为主要原因，炎症反复发作而成慢性经过，最终导致慢性胰腺炎。代谢障碍如高钙血症、高脂血症及与遗传因素有关的囊性纤维化，也可发生慢性胰腺炎。还有少数原因未明的特发性慢性胰腺炎。

【病理】 慢性胰腺炎的病变程度轻重不一，炎症范围可累及整个胰腺，也可只涉及某一部分。胰头部病变较为多见，胰腺可略增大或缩小，质硬，被膜增厚，表面苍白呈斑块状或结节状。腺泡萎缩或消失，有弥漫性纤维化或钙化；胰管有多发性狭窄与囊状扩张，管内常有结石或钙化；胰管阻塞区可见局灶性炎症、水肿与坏死。有时可见到假性囊肿形成，胰岛亦可萎缩。

1984年马赛举行的第二届国际胰腺炎讨论会通过的修订分类,将慢性胰腺炎的形态学改变分为三类:①慢性胰腺炎伴灶性坏死;②慢性胰腺炎伴节段性或弥漫性纤维化;③慢性胰腺炎伴有或不伴钙化(结石)。上述形态学改变为不可逆性,且趋于进行性变化,最终导致胰腺内、外分泌功能的丧失。

【临床表现】 本病多见于40岁以上者,男性多于女性。病程常超出数年或十余年,表现为无症状期与症状轻重不等的发作期交替出现,其发作频率长短不一,也可无明显症状而发展为胰功能不全的表现。

一、腹痛 在病变早期最多见,约占90%。初为间歇性后转为持续性腹痛,多位于上腹正中或左、右上腹,可放射至背、两肋、前胸等处。疼痛轻重不一,重者需用麻醉剂方可止痛。腹痛多因饮酒、饱食或高脂肪餐诱发。疼痛和体位变换有关,平卧位时加重,前倾坐位或弯腰、或侧卧蹠腿时可减轻。随着胰腺纤维化加重,腹痛逐渐减轻甚至消失。慢性复发性胰腺炎发作时,上腹痛与急性胰腺炎相似,常伴发热和血、尿淀粉酶增高。

二、胰腺功能不全表现 多在病变持续5年以上出现,此时萎缩纤维性病变已较显著。

(一)胰腺外分泌功能不全 除有食欲减退、食后上腹饱胀及腹胀、不耐受油腻食物等外,由于脂肪及蛋白质消化酶分泌功能丧失,致有脂肪泻及粪氮质增加而有恶息,患者出现消瘦、营养不良、浮肿及维生素A、D、E、K缺乏等症状。

(二)胰腺内分泌功能不全 约50%的患者发生隐性糖尿病,糖耐量试验结果异常,10%~20%患者有显性糖尿病。

三、体征 腹部压痛与腹痛程度不相称,多仅有轻度压痛。当并发假性囊肿时,腹部可扪及表面光整包块。当胰头显著纤维化或假性囊肿压迫胆总管下段,可出现持续或逐渐加深的黄疸。

【并发症】 弥漫性胰腺纤维化和较大的假性囊肿分别可累及邻近器官或压迫血管,导致幽门或横结肠梗阻;门静脉或脾静脉受压,可致脾肿大与脾静脉血栓形成,并出现肝前性门静脉高压症;由于胰腺分泌碳酸氢盐减少,有10%~20%患者并发消化性溃疡;慢性胰腺炎并发胰源性腹水者较为多见,偶可见到胸腔积液;约3.6%~5%患者可转变为胰腺癌。此外,尚有血栓性静脉炎或静脉血栓形成、骨髓脂肪坏死或皮下脂肪坏死。

【实验室和其他检查】

一、胰腺外分泌功能和酶测定 慢性胰腺炎急性发作期可见血、尿淀粉酶增高,但在平时淀粉酶及脂肪酶一般不增高,约半数以上患者胰蛋白酶活性降低。粪便显微镜检可见脂肪滴及未消化的肌纤维,粪脂肪测定常见含量增加(>6g)。部分病例可有尿糖阳性、空腹血糖增高,并呈糖尿病的耐量曲线或血浆胰岛素水平降低。

胰腺外分泌功能检查有Lundh试验、胰泌素试验、胆囊收缩素-胰酶泌素(CCK-PZ)刺激试验等,测定胰液分泌量、碳酸氢盐含量及各种胰消化酶活性,在慢性胰腺炎均见减少。因胰酶分泌减少,对CCK-PZ的负反馈抑制作用减弱或消失,故测定血清CCK-PZ浓度可见显著增高。胰功肽试验(N-苯甲酰-L-酪氨酰对氨苯甲酸,简称BT-PA-PA试验)是一种间接测定胰酶分泌功能的方法,其原理为:在体外将胰酶与BT-PA-PA反应,生成一种可测定的产物,其生成量与胰酶活性成正比。

蛋白酶分泌不足，BT-PABA 裂解减少，致尿中 PABA 排出量也因之减少。上述各种胰外分泌功能试验，测定结果显著异常时，对慢性胰腺炎有诊断价值，但在胰腺癌也可有阳性结果，应注意鉴别。

二、X 线腹部摄片 部分病例可见位于第 1~3 腰椎邻近沿胰腺分布的钙化斑点或结石，是诊断慢性胰腺炎的重要依据。

三、影像学检查 是诊断慢性胰腺炎的重要手段。超声及 CT 扫描可见胰腺增大或缩小、钙化斑或结石、囊肿等改变。经内镜逆行胰胆管造影 (ERCP)，可见胰管扭曲变形、狭窄及扩张、结石及梗阻等，均有助诊断。选择性腹部血管造影可见胰腺血管显影异常、胰腺轮廓改变、实质显影增强或呈不均匀斑点等征象。

四、组织病理学及细胞学检查 通过超声引导或手术探查作细针穿刺吸取活组织，也可经 ERCP 收集胰管分泌液作细胞染色检查，可对慢性胰腺炎及胰腺癌的鉴别提供重要资料。

【诊断和鉴别诊断】 慢性胰腺炎的诊断常有困难，传统的三联征即胰腺钙化、脂肪泻和糖尿病可作为诊断慢性胰腺炎和胰外分泌功能不全的诊断依据，但慢性胰腺炎患者具有三联征者不足 1/3。对反复发作的急性胰腺炎、胆道疾病或糖尿病者，有发作性或持续性上腹痛、慢性腹泻、消瘦者，应怀疑本病。经检查凡具备下列条件之一者，即可诊断为慢性胰腺炎：①X 线腹部摄片有胰区钙化、结石影；②胰腺外分泌功能检查有显著功能降低；③组织病理学有慢性胰腺炎改变。

易与本病混淆且较难鉴别的疾病为复发性急性胰腺炎及壶腹区肿瘤。前者尽管反复发作，病因相似，但发作过后胰腺功能恢复正常，预后良好，病因根除后发作即终止。后者包括胰头癌、壶腹癌、胆总管癌等，鉴别需经多方面检查，甚至剖腹探查始能作出明确诊断。此外，本病有持续性腹痛及消化不良者，须与消化性溃疡、胆道感染相鉴别；有脂肪泻者应和麦胶性肠病和其他原因引起的吸收不良鉴别。

【治疗】

一、内科治疗 慢性胰腺炎的治疗原则同急性胰腺炎，须绝对戒酒、避免饱食。在发作间期应给予高热量、高蛋白、低脂肪饮食；对胰腺外分泌不足所致腹泻、腹胀常须胰酶替代疗法，包括胰酶片及强力胰酶制剂，由于胰酶片中的脂酶能被胃酸灭活，常不能制止腹泻，可给予西咪替丁或碳酸氢钠，以提高对脂肪泻的疗效；由于吸收不良而影响全身营养状态者，应考虑静脉营养支持疗法。

在严重腹痛者可用麻醉药，但应尽量少用成瘾的麻醉镇痛剂；大剂量的胰酶制剂，有时可减轻疼痛，神经阻滞术通常可使腹痛暂时缓解。对有糖尿病者可给小剂量胰岛素治疗。

二、手术治疗 手术适应证为：①伴有剧烈顽固性疼痛经内科治疗无效者；②胰腺有假性囊肿并发症或有结石者；③伴有可经手术治疗的胆道病变，如结石、胆管狭窄；④慢性胰腺炎引起难以消退的胆汁郁积性黄疸；⑤不能排除胰腺癌者。

【预后】 积极治疗者可缓解症状，但不易根治。晚期多死于并发症，如衰竭、糖尿病、胆道化脓性感染。极少数可演变为胰腺癌。

【预防】 与急性胰腺炎同。

(梁扩寰)

第十八章 胰 腺 癌

胰腺癌 (carcinoma of the pancreas) 在消化系统恶性肿瘤中发病率虽相对少见, 但是恶性程度高、发展较快、预后极差的恶性肿瘤, 近几年来其发病率有增加。临床上主要表现为腹痛、食欲不振、消瘦及黄疸等。发病年龄以 45~70 岁为最多见, 60 岁左右为高峰, 男女之比为 1.7~2:1。

【临床流行病学】 随着人口寿命的延长、诊断技术的进步, 临床所见胰腺癌在世界各地均有迅速增加。过去 30 年来, 在英国和威尔士增高 2 倍, 美国 3 倍, 日本 4 倍; 据我国上海市统计, 1963 年为 1.16/10 万人口, 1977 年为 3.8/10 万, 1982 年为 6.92/10 万、1986 年为 7.6/10 万。23 年来发病率上升 6.6 倍, 居全身恶性肿瘤的第 7 位; 1989 年美国有 2.5 万人死于胰腺癌, 居因恶性癌肿致死的第 5 位。但男女发病人数及年龄构成的比例均无改变。

【病因】 至今病因未明。据调查资料表明, 在糖尿病患者、长期大量吸烟、高脂肪高动物蛋白饮食者, 发病率比对照组为高, 提示本病与饮食、吸烟摄入的致癌物质及环境污染有关。极少数慢性胰腺炎有钙化者可演变为本病。

【病理】 胰腺癌可发生于胰腺任何部位, 胰头癌约占 70%、胰体癌约 20%、胰尾癌 10%, 晚期可侵犯全胰腺。由于癌肿部位不同, 临床表现也各异。

胰腺癌多属腺癌, 大多起源于胰管上皮细胞, 因富含纤维组织, 易形成坚实的结节性肿块; 少数胰腺癌是起源于胰腺腺泡细胞的髓样癌, 质地较软, 易出血坏死。其他还有胰腺棘皮癌、囊腺癌、胰岛细胞癌等。

胰头癌可压迫或侵犯胆总管与壶腹, 产生胆管扩张、胆囊肿大、肝肿大与胆汁郁积性黄疸; 如压迫与浸润十二指肠, 常使其肠曲扩大、移位或梗阻。胰体尾癌可破坏胰岛组织而产生糖尿病。也可发生门静脉、脾静脉或周围静脉游走性血栓性静脉炎。

胰腺癌发展较快, 因胰腺周围无坚实包膜, 常有早期胰外蔓延及转移, 尤其胰体尾癌转移较早且较广泛。癌肿可直接蔓延至胃、胆囊、结肠、左肾、脾及邻近大血管; 较多经淋巴管转移至邻近器官、肠系膜及主动脉周围等处的淋巴结; 血循环转移至肝、肺、骨和脑等器官; 也常沿神经鞘浸润或压迫腹腔神经丛, 引起顽固剧烈的腹痛和腰背痛。

【临床表现】 取决癌肿部位、病程早晚、胰腺破坏程度、邻近组织受累及转移等情况。一般而言, 起病隐匿, 早期无特殊表现, 可诉上腹不适、食欲降低、乏力等非特异性消化道症状, 经数月后大多数患者始出现明显症状, 此时病程多已进入晚期。

一、症状

(一) 腹痛 约超过半数的患者以腹痛为首发症状, 病程中有腹痛者占 90%。由于肿瘤部位不同, 腹痛可呈多样性。早期腹痛较轻或部位不清, 以后逐渐加重或腹痛位置相对固定。典型的胰腺癌腹痛为: ①位于中上腹深处, 胰头癌略偏右、体尾癌则偏左; ②常为上腹持续或间断性钝痛或钻痛, 饭后 1~2 小时加剧, 故患者常有畏食, 少数为阵发性上腹痛, 用解痉止痛药难以奏效, 常需用麻醉药, 甚至成瘾; ③腹痛与体位有关, 仰卧与脊柱伸展时疼痛加剧, 夜间常使患者辗转不眠, 喜采取蹲位、弯腰坐位或跪膝侧卧

位以使腹痛减轻；④腹痛剧烈者常有腰背痛，晚期腰背剧痛持续不止，当癌肿累及腹腔内脏或腹膜时，则有脐周或全腹痛。

(二) 黄疸 为本病突出的症状，以黄疸为主诉者虽不到 30%，但病程中 90% 出现黄疸。黄疸多出现于腹痛发生后 3 个月左右，也有部分患者表现为无痛性黄疸。大多数病例的黄疸是因胰头癌压迫或浸润胆总管引起，少数由于胰体尾癌晚期转移至肝内或肝门、胆总管淋巴结所致。黄疸的特征为肝外胆汁郁积性，呈持续进行加深，伴有皮肤瘙痒，尿色如浓茶，粪便呈陶土色，血清胆红素可高达 $340\mu\text{mol/L}$ (20mg/dl) 以上，少数可因癌肿溃烂或炎症水肿消退而致胆管压迫减轻，黄疸自行暂时缓解。

(三) 体重减轻 约有 80% 患者有引人注目的体重减轻，其中部分病例以进行性消瘦为主要表现，在数月内体重下降可达 30kg，晚期多呈恶病质状态。消瘦有多种因素，包括癌肿引起的消耗、持续腹痛所致食欲不振与睡眠严重不足及消化吸收不良等。

(四) 胃肠道症状 患者常有恶心、呕吐与腹胀，多伴随腹痛。当有持续呕吐或呕吐物含胆汁时，表示癌肿侵犯至十二指肠下段。当癌肿阻塞胰管或胰腺有弥漫性破坏时，则出现脂肪泻或氮质腹泻，表明胰腺外分泌功能不全。癌肿侵及胃、十二指肠壁或有广泛转移时，可并发上消化道出血。

(五) 全身症状 多数患者有持续或间歇性低热，少数因胆道感染而发生寒颤和高热，不少胰腺癌患者有精神忧郁、焦虑，可能与腹痛不减、睡眠缺少有关。另外，少数可出现胰原性糖尿病或原有糖尿病加重，有时出现游走性血栓性静脉炎的表现。

二、体征 病初常无阳性体征发现。典型胰腺癌可见消瘦、上腹压痛与黄疸。在有肝外胆汁郁积性黄疸者可扪到囊状、无压痛、表面光滑并可推移的胀大胆囊，称 Courvoisier 征，是诊断胰腺癌的重要体征。此征仅见于半数的胰头癌患者，但经手术或尸检资料证实，胆囊肿大者远比触诊发现者为多。若胆囊视网膜、肝脏遮盖或原有慢性胆囊炎症，则本征阴性。半数以上患者同时有肝肿大。癌肿腹膜转移可致血性腹水，癌肿压迫门静脉或出现门静脉血栓形成时有漏出性腹水，少数则由于并发胰腺假性囊肿破裂而产生胰原性渗出性腹水。有时在中上腹可触及肿块，可能是腹膜转移包块或肿大的肝脏；晚期胰体尾癌可于上腹深部触及坚硬的结节状癌块。部分体尾癌压迫脾动脉或主动脉时，可在左上腹或脐周听到血管杂音，可提示胰体尾癌的诊断。

【实验室和其他检查】

一、血液、尿、粪检查 黄疸时血清胆红素升高，以结合胆红素为主。血清碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、乳酸脱氢酶、5'-核苷酸酶、脂蛋白-X 等均可升高。重度黄疸者尿胆红素阳性，尿胆原阴性，粪便可呈灰白色，粪胆原含量减少或消失，有吸收不良时可见脂肪滴。

二、胰癌标记检测 胰腺癌出现症状时通常已不能手术切除，为寻找能筛选出无症状的早期患者，近年来在酶标记物和免疫学检查方面有较多研究。如血清胰核糖核酸酶 (RNase)、脱氧核糖核酸酶 (DNase)、半乳糖转移酶同工酶 I (GT-I)、弹力蛋白酶 I、癌胚抗原 (CEA)、胰癌相关抗原 (PCAA) 与糖抗原 (CA₁₉₋₉、CA₅₀、Du-Pan-2) 等，其中 CA₁₉₋₉ 为研究最广泛和最有用的检测方法。胰腺癌时 CA₁₉₋₉ 值显著升高，其敏感性为 81%，特异性为 91%~95%，但主要亦见于癌肿已转移或不可切除的患者，在早期或局灶性胰腺癌中仅 30% 为阳性。因此，多数学者主张联合检测 CA₁₉₋₉ 与其他胰癌标记物，可

望提高早期诊断的敏感性和特异性。

三、影像学检查

(一) 超声显像 为本病最理想的首选检查方法。超声检查可显示 $>2\text{cm}$ 的胰腺肿瘤,可见局限性胰腺肿大,边缘不光整,呈不均匀低回声或强弱不一回声及胰管扩张、狭窄或中断,胰头癌尚可见到胆囊胀大及胆总管与肝内胆管扩张。胰头癌的诊断符合率可高达94%,体尾癌为70%,但尚不能检出 $<2\text{cm}$ 的肿瘤,有时亦难与慢性胰腺炎区别。在超声引导下作经皮细针定位穿刺细胞学检查,诊断正确率可提高。

(二) X线钡餐造影 可间接反映癌肿位置、大小及胃肠受压情况。胰头癌可见十二指肠曲扩大或十二指肠降段内侧呈反“3”形等征象。如应用十二指肠低张造影则观察更满意。

(三) 内镜逆行胰胆管造影(ERCP) 为检查胰胆管连接处肿瘤的主要方法。除直接观察十二指肠壁及壶腹有无癌肿浸润外,插管造影可发现胰胆管受压、胰管阻塞、狭窄、中断、移位、突然变细的部位和范围等,诊断正确率可达85%~90%以上。采集胰腺分泌液或用细胞刷采取胰管狭窄处脱落细胞,可提高诊断率。

(四) CT CT检查可显示 $>2\text{cm}$ 肿瘤,可见胰腺形态变异、局限性肿大、胰周脂肪消失、胰管扩张或狭窄、大血管受压、淋巴结或肝内转移等;CT检查诊断准确性为91.4%,亦有极少数难与慢性胰腺炎相鉴别。有人用CT与磁共振显像(MRI)对比研究,结果认为MRI并不优于CT扫描。

(五) 选择性动脉造影 经腹腔动脉或肠系膜上动脉造影,可显示胰腺肿块和血管推移移位征象,有助于判断病变范围和手术切除的可能性。

(六) 内镜超声(EUS)检查 有超声胃镜和超声腹腔镜二种。前者在胃内检查,可见胃后壁外有局限性低回声区;后者探头置于肝左叶与胃小弯处或直接通过小网膜置于胰腺表面。据报告内镜超声检查,胰腺癌检出率近乎100%。

四、十二指肠引流 胰头癌阻塞壶腹时,引流液中无胰液和胆汁,若引流物中有较多血液,表示癌肿侵及壶腹或十二指肠壁。引流液作脱落细胞学检查,可能找到癌细胞。采用胰泌素、胆囊收缩素-胰酶泌素作刺激胰腺试验,可了解胰腺外分泌功能受损情况。

五、组织病理学和细胞学检查 可通过超声、CT定位和引导下,也可在剖腹探查中用细针穿刺作多处细胞学或活体组织检查,确诊率最高,无假阳性,但取材过小则可能有假阴性或不能作出诊断。

【诊断和鉴别诊断】 本病早期诊断异常困难,当出现典型症状往往已属晚期。一般认为40岁以上患者近期出现下列临床表现时,应考虑本病:①进行性胆汁郁积性黄疸;②原因不明的顽固性上腹痛、腰背痛;③不能解释的进行性体重减轻;④近期出现的脂肪泻、糖尿病或糖尿病突然加重者,应尽快根据客观条件进行上述有关检查。如诊断仍未明确,应考虑剖腹探查,争取手术切除癌肿。

本病应和肝炎、肝硬化引起的黄疸、胆石症、原发性肝癌、胃癌、胃溃疡及变异型心绞痛等鉴别。慢性胰腺炎易与本病混淆,有时临床表现、超声与CT检查均很相似,如X线腹部平片、超声或CT发现胰腺部位有钙化斑点,则对慢性胰腺炎的诊断有帮助。若经剖腹探查而鉴别仍有困难时,则需进一步作深部穿刺或活检方能确诊。

【治疗】

一、外科治疗 应争取早期癌肿切除，但因早期诊断困难，一般手术切除率不高。国内报告手术根治率为 21.2%~55.5%，且手术死亡率较高。

二、内科治疗 包括化疗、放疗和各种对症治疗。化疗多采用氟尿嘧啶、丝裂霉素、卡氮芥 (BCNU) 等单独或联合使用，但疗效不高。放射治疗加氟尿嘧啶联合应用，疗效较单独放疗为佳。对胰腺癌的顽固性腹痛可采用 50%酒精作腹腔神经丛注射或作腹腔神

二、粘连型 有大量纤维组织增生，腹膜、肠系膜明显增厚。肠袢相互粘连，并和其他脏器紧密缠绕在一起，肠曲常因受到压迫与束缚而发生肠梗阻。大网膜也增厚变硬，捲缩成团块。严重者腹腔完全闭塞。本型常由渗出型在腹水吸收后逐渐形成，但也可因起病隐袭，病变发展缓慢，病理变化始终以粘连为主。

三、干酪型 以干酪样坏死病变为主，肠曲、大网膜、肠系膜或腹腔内其他脏器之间相互粘连，分隔成许多小房，小房腔内有混浊或浓性积液，干酪样坏死的肠系膜淋巴结经常参与其中，形成结核性脓肿。小房可向肠曲、腹腔或阴道穿破而形成窦道或瘻管。本型多由渗出型或粘连型演变而来，是本病的重型，并发症常见。

【临床表现】 结核性腹膜炎随原发病灶、感染途径、病理类型及机体反应性的不同，临床表现各异。一般起病缓慢，症状较轻，常在发病后数周以至数月才就医诊治；少数起病急骤，以急性腹痛或骤起高热为主要表现；有时起病隐袭，无明显症状，仅从和本病无关的腹部疾病如阑尾炎、疝等在手术进入腹腔时，才被意外地发现。

结核性腹膜炎的临床表现是多种多样的，可以归纳如下：

一、全身症状 结核病毒血症常见，主要是发热与盗汗。热型以低热与中等热为最多，约 1/3 患者有弛张热，少数可呈稽留热。高热伴有明显毒血症者，主要见于渗出型、干酪型，或见于伴有粟粒型结核、干酪型肺炎等严重结核病的患者。后期有营养不良，表现为消瘦、浮肿、苍白、舌炎、口角炎、维生素 A 缺乏症等。

二、腹痛 早期腹痛不明显，以后可出现持续性隐痛或钝痛，或可始终没有腹痛。痛多位于脐周、下腹，有时在全腹。腹痛除由腹膜炎本身引起外，常和伴有的活动性肠结核、肠系膜淋巴结结核或盆腔结核有关。当并发不完全性肠梗阻时，有阵发性腹痛。偶可表现为急腹症，系因肠系膜淋巴结结核或腹腔内其他结核的干酪样坏死病灶溃破引起，也可由肠结核急性穿孔所致。

三、腹部扪诊 一般认为腹壁柔韧感是结核性腹膜炎的临床特征。应该指出，腹壁柔韧感系腹膜遭受轻度刺激或有慢性炎症的一种表现，因此除见于本病的各型病人外，在有血腹或腹膜癌病的患者也可出现这一体征。故不可仅凭腹壁柔韧感来诊断结核性腹膜炎。

腹部压痛一般轻微；少数压痛严重，且有反跳痛，常见于干酪型结核性腹膜炎。

四、腹水 患者常有腹胀感，可由结核病毒血症或腹膜炎伴有肠功能紊乱引起，不一定有腹水。少量腹水在临床检查中不易察出，一般在腹水量超出 1 000ml 时才经仔细检查发现转移性浊音；结核性腹膜炎的腹水以少量至中量者为多，因此必须认真检查。

五、腹部肿块 多见于粘连型或干酪型，常位于脐周，也可见于其他部位。肿块多由增厚的大网膜、肿大的肠系膜淋巴结、粘连成团的肠曲或干酪样坏死脓性物积聚而成，其大小不一，边缘不整，表面不平，有时呈结节感，不易推动，容易误诊为肿瘤或肿大的腹部脏器。

六、其他 腹泻常见，一般每日不超过 3~4 次，粪便多呈糊样。腹泻有多种原因，除腹膜炎所致的肠功能紊乱外，可能由伴有的溃疡型肠结核、广泛肠系膜淋巴结结核导致的吸收不良、不完全性肠梗阻、干酪样坏死病变引起的肠管内瘘等引起。有时腹泻与便秘交替出现。肝肿大并不少见，可由营养不良所致脂肪肝或肝结核引起。

并发症以肠梗阻为常见，多发生在粘连型结核性腹膜炎。梗阻近端的肠段可发生急

性穿孔。肠痿一般多见于干酪型，往往同时有腹内脓肿形成。

【实验室和其他检查】

一、血象、红细胞沉降率与结核菌素试验 部分患者有轻度至中度贫血，后者多见于病程较长而有活动性病变的患者，特别是干酪型或有并发症者。白细胞计数多正常或稍偏高，少数偏低。有腹腔结核病灶急性扩散或在干酪型患者，白细胞计数可增高。红细胞沉降率可作为活动性病变的简易指标，一般增快，病变趋于静止者逐渐正常。结核

应仔细检查排除胃、肝、大肠、胰、盆腔等脏器的癌肿。腹水顽固不消者应和缩窄性心包炎、肝静脉阻塞综合征或胰源性腹水鉴别。

三、以腹痛为主要表现者 可根据腹痛发生的缓急，考虑慢性或急性腹痛各常见疾病。慢性腹痛应和 Crohn 病、消化性溃疡、慢性胆囊炎、慢性阑尾炎、非结核性不完全性肠梗阻、慢性盆腔炎等鉴别。急性腹痛应和常见的急腹症加以鉴别。

四、以腹部肿块为主要表现者 腹部肿块可出现在不同部位，具有不同性状，可以酷似肝、脾、胃、胆囊、肾、卵巢等器官的病变。应仔细从病史与体征，结合有关的辅助检查结果，进行鉴别诊断。有时需经剖腹探查才能获得确诊。

【治疗】 本病的治疗关键在于坚持进行早期、联合、适量、规则及全程抗结核化学药物治疗，以达到早日康复、避免复发与防止并发症的目的。治疗中应注意休息与营养，作为重要的辅助措施，以调整全身情况，增强抗病能力。

一、抗结核化学药物治疗 抗结核化学药物的选择、用法、疗程详见第二篇第九章《肺结核》。在结核性腹膜炎的应用须注意各点：

(一) 抗结核化学药物对本病的疗效一般比溃疡型肠结核略差，因此药物选择宜有所加强。在粘连型合并渗出或干酪样坏死病变者，由于有大量纤维增生，药物不易进入病灶达到应有的浓度，故不易控制病变发展，应加强抗结核化疗的联合应用。一般用 3 至 4 种药物联合强化治疗，包括异烟肼、利福平、吡嗪酰胺三药，也可另加链霉素或乙胺丁醇共四药，治疗 2 个月；然后继续用异烟肼与利福平联合治疗至少 7 个月。

(二) 结核性腹膜炎常继发于体内其他结核病，多数患者过去已接受过抗结核化疗，对已产生耐药性的患者，应根据过去用药史包括其药物组合、剂量、疗程，以供决定用药的参考。最好在有条件时作结核杆菌药物敏感试验，帮助选药。但由于结核杆菌培养费时，药物敏感试验须 4~6 周才有结果，故不宜等待，可选用以往未用过或少用的药物，初步制订联合用药方案进行治疗，以后根据药物敏感试验结果再行调整治疗方案。

(三) 有血行播散或严重结核毒性症状者，在用抗结核化学药物治疗的同时，可加用肾上腺糖皮质激素短期治疗。

二、手术治疗 手术适应证包括：① 并发完全性、急性肠梗阻，或有不全性、慢性肠梗阻经内科治疗而未见好转者；② 肠穿孔引起急性腹膜炎，或局限性化脓性腹膜炎经抗生素治疗而未见好转者；③ 肠瘘经加强营养与抗结核化疗而未能使闭合者；④ 当本病诊断有困难，和腹内肿瘤或某些原因引起的急腹症不能鉴别时，可考虑剖腹探查。

【预防】 预防措施参见《肺结核》。对肺、肠、肠系膜淋巴结、输卵管等结核病的早期诊断与积极治疗，是预防本病的重要措施。

(李宗明)

第二十章 上消化道大量出血

上消化道出血 (upper gastrointestinal hemorrhage) 系指屈氏 (Treitz) 韧带以上的消化道，包括食管、胃、十二指肠或胰胆等病变引起的出血；胃空肠吻合术后的空肠病变出血亦属此范围。

上消化道大量出血一般指在数小时内的失血量超出 1 000ml 或循环血容量 20%，其主要临床表现为呕血和（或）黑粪，往往伴有血容量减少引起的急性周围循环衰竭。这是临床常见的急症，目前的死亡率与病因误诊率仍较高，分别约为 10% 与 20% 以上，应引起重视。为了及时抢救病人，必须做到早期护送就诊，尽快明确出血病因，严密观察病情，积极进行合理治疗。

【病因】 上消化道大量出血的病因很多，常见者有消化性溃疡、急性胃粘膜损害、食管胃底静脉曲张和胃癌。在临床上也应考虑一些少见或罕见的病因，以免造成漏诊与误诊。

上消化道大量出血的病因可归纳列述如下：

一、上胃肠道疾病

(一) 食管疾病 食管炎（反流性食管炎、食管憩室炎），食管癌，食管消化性溃疡，食管损伤（物理损伤：食管贲门粘膜撕裂又称 Mallory-Weiss 综合征，器械检查、异物或放射性损伤；化学损伤：强酸、强碱或其他化学剂引起的损伤）。

(二) 胃十二指肠疾病 消化性溃疡，急性胃炎（非甾体消炎药如乙酰水杨酸、保泰松、吲哚美辛等或嗜酒引起的急性胃粘膜损害），慢性胃炎，胃粘膜脱垂，胃癌，急性胃扩张，十二指肠炎，卓-艾（Zollinger-Ellison）综合征，胃手术后病变（胆汁反流性吻合口炎与残胃炎、缝线引起吻合口与残胃粘膜糜烂、残胃癌），胃血管异常（血管瘤、动静脉畸形、胃粘膜下恒径动脉破裂又称 Dieulafoy 病等），其他病变（淋巴瘤、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、息肉、壶腹周围癌、神经纤维瘤、膈裂孔疝、胃扭转、胃十二指肠憩室炎、植物粪石或毛粪石、胃或十二指肠结核、胃血吸虫病、重度钩虫病、胃或十二指肠克隆病、胃肠嗜酸粒细胞增生症、胃或十二指肠异位胰腺组织等）。

(三) 空肠疾病 空肠克隆病，胃肠吻合术后空肠溃疡。

二、门静脉高压引起食管、胃底静脉曲张破裂

(一) 肝硬化 结节性肝硬化，血吸虫病性肝纤维化，胆汁性肝硬化等。

(二) 门静脉阻塞 门静脉炎，门静脉血栓形成，门静脉受邻近肿块压迫。

(三) 肝静脉阻塞 肝静脉阻塞综合征（Budd-Chiari 综合征）。

三、上胃肠道邻近器官或组织的疾病

(一) 胆道出血 胆管或胆囊结石，胆道蛔虫病，胆囊或胆管癌，术后胆总管引流管造成的胆道受压坏死，肝癌、肝脓肿或肝动脉瘤破入胆道。

(二) 胰腺疾病累及十二指肠 胰腺癌，急性胰腺炎并发脓肿溃破。

(三) 动脉瘤破入食管、胃或十二指肠 主动脉瘤，肝或脾动脉瘤破裂。

(四) 纵隔肿瘤或脓肿破入食管。

四、全身性疾病

(一) 血液病 白血病，血小板减少性紫癜，血友病，弥散性血管内凝血及其他凝血机制障碍。

(二) 尿毒症。

(三) 血管性疾病 动脉粥样硬化，过敏性紫癜，遗传性出血性毛细血管扩张（Rendu-Osler-Weber 病），弹性假黄瘤（Grönblad-Strandberg 综合征）等。

(四) 结缔组织病 结节性多动脉炎，系统性红斑性狼疮或其他血管炎。

(五) 应激性溃疡 败血症，创伤、烧伤或大手术后，休克，肾上腺糖皮质激素治疗后，脑血管意外或其他颅脑病变，肺气肿与肺原性心脏病，急性呼吸窘迫综合征，重症心力衰竭等引起的应激状态。

(六) 急性感染 流行性出血热，钩端螺旋体病等。

【临床表现】 上消化道大量出血的临床表现一般取决于病变的性质、部位和出血量与速度。

一、呕血与黑粪 是上消化道出血的特征性表现。

上消化道出血的临床表现与出血量、出血速度、出血部位、出血性质等有关。

如临床上无明显脱水或肾功能不全证据，而血尿素氮继续升高或持续超过 3~4 天，可提示上消化道继续出血或有再出血。若无活动性出血证据，且血容量已基本纠正而尿量仍少，则对血尿素氮持续增高的病人，应考虑由于休克时间过长或原有肾脏病变基础，已发生肾功能衰竭。

五、血象 上消化道大量出血后均有急性失血后贫血。在出血的早期，血红蛋白测定、红细胞计数与红细胞压积均无变化，因此血象检查不能作为早期诊断和病情观察的依据。在出血后，组织液渗入血管内，使血液稀释，一般须经 3~4 小时以上才出现贫血，其程度取决于失血量外，还和出血前有无贫血基础、出血后液体平衡状况等因素有关。

患者有正细胞正色素性贫血。在出血后骨髓有明显代偿性增生，可暂时出现大细胞性贫血，周围血片可见晚幼红细胞与嗜多染性红细胞。出血 24 小时内网织细胞即见增高，至出血后 4~7 天可高达 5%~15%，以后逐渐降至正常。如出血未止，网织细胞可持续升高。

上消化道大量出血后 2~5 小时，白细胞计数可升达 1 万~2 万，血止后 2~3 天才恢复正常。但在肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血的病人，如同时有脾功能亢进，则白细胞计数可不增高。

【诊断】

一、上消化道大量出血的早期识别 上消化道大量出血在短期内即可出现急性周围循环衰竭的征象，但此时可无呕血与黑粪，因此早期诊断常有困难。必须考虑并排除各种病因所致的中毒性休克、心源性休克或过敏性休克，也应和重症急性出血坏死性胰腺炎或异位妊娠破裂、自发性或创伤性脾破裂、动脉瘤破裂等引起的内出血鉴别。及时进行直肠指检，可以及早察见尚未排出的黑粪，有助于较早地作出诊断。

呕血与黑粪首先应和鼻出血、拔牙或扁桃体切除术吞下血液或进食禽畜血液引起者加以区别；口服骨炭、铁或铋剂、和血丹等均出现黑色粪便，也应和黑粪区别。呕血有时须和咯血加以鉴别，二者的鉴别要点如表 4-20-1。

表 4-20-1 呕血与咯血的鉴别要点

	呕 血	咯 血
出血基本病因	消化性溃疡、肝硬化、食管胃底静脉曲张、急性胃粘膜损害、胃癌等	肺结核、支气管扩张症、支气管肺癌、二尖瓣狭窄等
出血方式	呕出	咯出
出血先兆	恶心、上腹不适或疼痛、头昏、心悸、晕厥	咳嗽、喉痒、胸闷、气急等
出血物性状	呕出物棕褐色、咖啡渣样、有时混杂食物、常呈酸性	咯出物鲜红色、有泡沫与痰液、常呈碱性
出血后情况	出现黑粪	有血丝痰、无黑粪（除非大量咯血再被吞下）

二、出血量的估计 粪便隐血试验阳性者提示每日出血量在 5ml 以上。黑粪的出现一般须每日出血量在 50~70ml 以上。胃内储积血量在 250~300ml 可引起呕血。一次出血量不超过 400ml 时，因轻度的血容量减少可由组织液与脾贮血所补充，并不引起全身症状。凡上消化道大量出血，特别是出血较快者有头昏、乏力、心悸、心动过速和血压

偏低等表现。随出血量增多，症状更为明显，引起出血性休克。

关于出血量的估计，主要根据血容量减少所致的周围循环衰竭表现。应对血压、脉搏作动态观察，结合患者接受的补液与输血量对血压、脉搏恢复与稳定的效果加以判断。如果患者由平卧改为半卧位即出现脉搏增快、头昏、出汗、甚至昏厥，提示出血量较大，有紧急输血的指征。

应该指出，呕血与黑粪的频度与数量对出血量的估计虽有一定帮助，但在上消化道出血停止后仍有部分血液贮留在胃肠道内，且呕血与黑粪分别混有胃内容物与粪便，因此不可能据此对出血量作出精确的估计。此外，从患者的血常规检验包括血红蛋白测定、红细胞计数及红细胞压积虽可估计失血的程度，但并不能在急性失血后立即反映出来，且还受到出血前有无贫血存在的影响，因此也只能供估计出血量的参考。

三、出血是否停止的判断 一次出血后黑粪持续天数受患者排便次数的影响，如每日排便一次，约3天后粪便色泽恢复正常。因此，不能仅从有无黑粪来判断出血是否停止。

有下列迹象者，应认为有继续出血或再出血，须予及时处理：①反复呕血，或黑粪次数增多、粪质稀薄，甚至呕血转为鲜红色、黑粪变成暗红色，伴有肠鸣音亢进；②周围循环衰竭的表现经补液输血而血容量未见明显改善，或虽暂时好转而又恶化，经快速补液输血，中心静脉仍有波动，稍有稳定又再下降；③红细胞计数、血红蛋白测定与红细胞压积继续下降，网织细胞计数持续增高；④补液与尿量足够的情况下，血尿素氮持续或再次增高。

四、出血的病因诊断 根据病史、症状与体征，约有半数病人可以作出病因诊断。进一步需依靠其他诊断措施，包括有关的特殊检查方法，可以查清大部分病人的出血部位与病因。

(一) 病史、症状与体征 慢性、周期性、节律性上腹痛多提示出血来自消化性溃疡，特别是在出血前疼痛加剧，出血后减轻或缓解，更有助于消化性溃疡的诊断。有服用乙酰水杨酸等损伤胃粘膜的药物、酗酒史或应激状态者，可能为急性胃粘膜损害。过去有病毒性肝炎、血吸虫病或慢性酒精中毒病史，并有肝病与门静脉高压的临床表现者，可能是食管胃底静脉曲张破裂所致出血；但是由于脾常在上消化道出血后暂时收缩，诊断时不应过分强调脾肿大作为依据。还应指出，上消化道出血的患者即使确诊为肝硬化，不一定是食管胃底静脉曲张破裂的出血，约有30%~40%患者出血实系来自消化性溃疡、急性胃粘膜损害或其他原因，故应作进一步检查，以确定病因诊断。此外，对中年以上的患者近期出现上腹痛，伴有厌食、消瘦者，应警惕胃癌的可能性。

(二) 实验室检查 急性出血后血白细胞计数常有增高；如增高不明显，甚至白细胞与血小板计数偏低，可见于肝硬化。肝功能试验结果异常亦有助于肝硬化的诊断。出血后短期内发现血清胆红素增高，应考虑胆道出血、肝硬化或壶腹肿瘤等诊断。

(三) 消化液检查 在仅表现为黑粪的活动性出血者，可经口插管逐段低压吸取消化液，观察有无血迹，以确定出血的部位。有时须用带气囊的双腔管，在插管通过幽门后充盈气囊，可随肠蠕动由十二指肠进入空回肠，逐段吸取肠液进行出血的定位诊断。

(四) 吞线试验 吞入长度约100cm的棉线，一端固定在患者的颊部，另一端系有小金属球，借助其重量可经胃和幽门进入肠道。一般留置6~8小时后取出，检查有无棉线

染成褐色的血迹，并以隐血试验证实之，可用以估计活动性出血的部位。本法简单，适用于不能耐受X线、内镜或动脉造影检查的病人。

(五) 内镜检查 这是上消化道出血病因确诊的重要检查手段。采用前视式或斜视式内镜可以顺序观察并诊断食管、胃、十二指肠等病变的性质和出血情况，必要时应在直视下取活组织供病理检查，以进一步明确诊断。一般主张在上消化道出血后24~48小时内，进行紧急内镜检查，这样可以不失时机地获得病因诊断，同时还可经内镜作紧急的止血治疗。出血48小时以后的内镜检查，发现出血病因的阳性率据统计仅为20%左右。

(六) X线检查 为避免引起再出血，过去主张X线钡餐检查应延至出血停止后一周才进行。但因急性胃粘膜损害或浅小的消化性溃疡可在短期内愈合或好转，延迟检查使X线诊断的阳性率大为降低，故宜将X线钡餐检查时间提前。也有主张在出血后进行紧急X线钡餐检查，但鉴于此时患者处在病危阶段，补液输血等抢救措施都需争取时间，紧急X线检查不免给病人带来干扰，且活动性出血时胃内有积血与血块，或因病人呼吸急促而不能满意配合，使X线钡餐检查与摄片发生困难。目前主张X线钡餐检查最好在出血已经停止和病情基本稳定数天后进行。

(七) 选择性动脉造影 内镜检查如无阳性发现，可作选择性动脉造影检查，经股动脉穿刺置入导管分别进行腹腔动脉、肠系膜上动脉造影，多可明确诊断。一般主张在出血活动期进行检查，但出血常系间歇性，强调这一要求则将拖延检查，实际上诊断不一定依靠造影剂从血管外溢，凭病变的血管形态异常往往足以明确诊断。此外，必要时还可经动脉造影的导管进行介入性治疗，滴入血管加压素等血管收缩药，发挥止血效果。

【治疗】

一、一般急救措施 应对出血性休克采取抢救措施。须卧床休息，保持安静。目前不主张用头低位，以免影响呼吸功能，宜取平卧位并将下肢抬高。保持呼吸道通畅，必要时吸氧，要避免呕血时血液吸入引起窒息。对肝病者忌用吗啡、巴比妥类药物。

应加强护理，对病情作严密观察，包括：①呕血与黑粪情况；②神志变化；③脉搏、血压与呼吸情况；④肢体是否温暖，皮肤与甲床色泽；⑤周围静脉特别是颈静脉充盈情况；⑥每小时尿量；⑦定期复查红细胞计数、血红蛋白、红细胞压积与血尿素氮；⑧必要时进行中心静脉压测定，老年患者常需心率与心电图监护。

二、积极补充血容量 立即配血，尽快用大号针进行静脉输液，或经锁骨下静脉插管输液与测量中心静脉压。输液开始宜快，用生理盐水、林格液、右旋糖酐或其他血浆代用品，尽快补充血容量。补液量根据估计的失血量来决定，但右旋糖酐于24小时内不宜超过1000ml。应及早输入足量全血，以恢复血容量与有效血循环。最好保持血红蛋白不低于90~100g/L。库血含氮量较多，在肝硬化病人可诱发肝性脑病，宜用鲜血。应注意避免因输液、输血过多而引起肺水肿。老年病人最好根据中心静脉压调节输液量。

三、止血措施 一般先考虑非手术治疗，主要有下列措施：

(一) 药物治疗 可用去甲肾上腺素8mg加入100ml水中分次口服，或作鼻胃管滴注。也可用血管加压素(vasopressin)10U加入5%葡萄糖液200ml中，于20分钟内缓慢静脉滴注，用以降低门静脉压，对食管胃底静脉曲张破裂出血有止血效果，必要时可重复静脉滴注，但每日不超过3次为宜。在进行选择性动脉造影时，可通过插管滴注血管加压素，一般用量为0.2~0.4U/min，不仅对静脉曲张破裂出血有效，对其他出血病

灶如消化性溃疡、急性胃粘膜损害或食管贲门粘膜撕裂等引起的出血，也有止血作用。血管加压素宜在严密监护下应用，滴注不可过快，慎防引起高血压、心律失常或心肌缺血；有主张同时舌下含硝酸甘油或硝酸异山梨醇酯。血管加压素的应用在冠状动脉粥样硬化性心脏病可诱发心肌梗塞，应属禁忌。

80年代以来有采用生长抑素 (somatostatin)，可减少内脏血流量 30%~40%，对上消化道出血的止血效果较好。一般用奥曲肽 (octreotide)，这是一种人工合成八肽，具有和天然生长抑素相似的作用，并有半衰期较长(1~2小时)的优点，可用 0.1mg 加入 10% 葡萄糖静脉推注，继以 25~50 μ g/h 于 10% 葡萄糖 1000ml 滴注 24 小时，止血效果较好。目前尚有新的 14 肽制剂，但药半衰期短、用量较大。

在急性胃粘膜损害或消化性溃疡引起的出血可用西咪替丁静脉滴注 400mg 每 6~8 小时一次，或雷尼替丁静脉滴注 50mg 每 6~8 小时一次，也可用法莫替丁或奥美拉唑静脉滴注，均可取得疗效。

(二) 三腔气囊管压迫止血 适用于食管胃底静脉曲张破裂出血。经口或鼻腔插入这种三腔管，进入胃腔后充气使管端的气囊膨胀，然后向外牵引，用以压迫胃底的曲张静脉。此时再充气使位于食管下段的气囊膨胀，即可压迫食管的曲张静脉，一般均获得满意的止血效果。操作中必须警惕置管引起的血液反流进入气管而致窒息。置管 24 小时后宜放出气囊空气，以防气囊压迫过久可能导致粘膜糜烂；必要时可再重复充盈气囊。在出血停止后 24 小时，可放出气囊空气，继续置管观察，如 24 小时内未再出血，即可拔管。

(三) 内镜直视下止血 可经内镜对出血灶喷洒止血药，用 1% 去甲肾上腺素使血管收缩，或用孟氏 (Monsel) 溶液起收敛作用，也可用凝血酶，均能暂时止血。对食管静脉曲张破裂出血，可经内镜注射硬化剂至曲张的静脉。一般采用的硬化剂为无水乙醇、鱼肝油酸钠、乙氧硬化醇 (aethoxysklerol) 或油酸乙醇胺 (ethanolamine oleate)，也可用利多卡因、高渗盐水、肾上腺素混合液 (简称 L-HS-E)，均有一定的止血效果。但硬化剂治疗必须掌握所用药物浓度、注入速度与选用药量，认真避免注射后并发症，包括局部溃疡、血肿、穿孔、瘢痕狭窄等，一般多主张在注射后用 H₂ 受体拮抗药或奥美拉唑，以减少硬化剂注射后因胃酸引起溃疡与再出血的机会。

糜烂性胃炎、消化性溃疡的出血约 70%~80% 不经特殊处理可自行止血。但当这些病人出血不止，特别是老年患者因伴有动脉硬化而持续出血或再出血发生率高，宜经内镜作高频电凝止血或用氩激光、钕-铝-石榴石激光 (Nd:YAG) 光凝或微波止血，成功率一般可达 90% 以上。

关于上消化道大量出血的手术指征，详有关章节。

(李宗明)

第二十一章 黄疸的鉴别诊断

黄疸 (jaundice) 为一种常见的临床表现，是由于血清内胆红素浓度增高 (高胆红素血症)，使巩膜、皮肤、粘膜、体液和其他组织被染成黄色。正常血清总胆红素浓度为 1.7~17.1 μ mol/L，其中一分钟胆红素低于 3.4 μ mol/L。当总胆红素在 34 μ mol/L 时，临床上

即可发现黄疸；如血清总胆红素超过正常范围而肉眼看不出黄疸，则称为隐性黄疸。黄疸最常见于肝胆疾病，但其他系统疾病也可出现。

【正常胆红素的代谢】 正常代谢过程包括胆红素的来源、胆红素在血循环中的运输、肝细胞对胆红素的摄取、结合和排泄以及胆红素的肠肝循环等多个环节（图 4-21-1）。

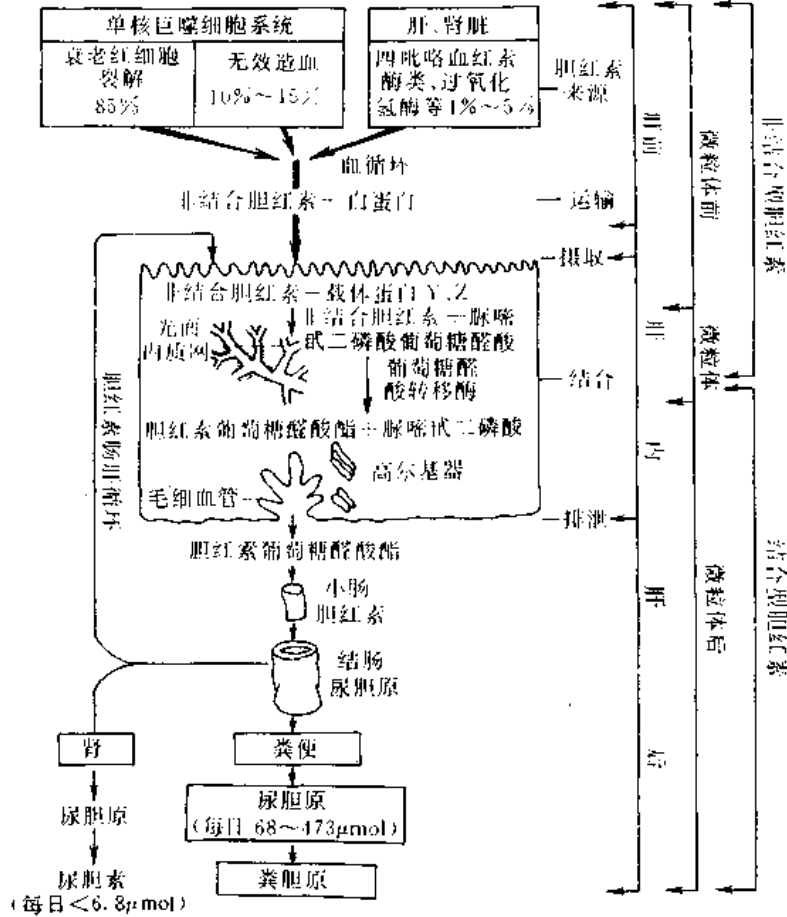


图 4-21-1 胆红素代谢示意图

一、胆红素的来源 正常红细胞的平均寿命为 120 天，衰老红细胞所释放的血红蛋白为胆红素的主要来源，占 80%~85%，约 10%~15%胆红素来自骨髓中未成熟红细胞的血红蛋白（即无效造血），另 1%~5%来自肝的游离血红素及含血红素的蛋白质（如过氧化氢酶、细胞色素 P₄₅₀与肌红蛋白等）。血红蛋白被肝、脾、骨髓内单核巨噬细胞系统吞食、破坏和分解，在组织蛋白酶作用下，成为血红素与珠蛋白；血红素经微粒体血红素加氧酶催化转变为胆绿素，胆绿素由胆绿素还原酶还原为胆红素。正常成人每日生成胆红素总量约为 340~510 $\mu\text{mol/L}$ ，平均 425 $\mu\text{mol/L}$ 。

二、胆红素的运输 上述胆红素是游离胆红素，因未经肝细胞摄取，未与葡萄糖醛酸结合，故称非结合胆红素。游离胆红素于血循环中附着于白蛋白上，形成胆红素-白蛋白复合物，运载到肝。

三、胆红素的摄取 在肝窦内，胆红素被肝细胞微突所摄取，并将白蛋白与胆红素分离。胆红素进入肝细胞后，由胞浆载体蛋白 Y 和 Z 所携带，并转运到光面内质网内的微粒体部分。

四、胆红素的结合 游离胆红素在微粒体内经葡萄糖醛酸转移酶催化，与葡萄糖醛酸基相结合，形成结合胆红素。主要为胆红素葡萄糖醛酸酯，约占结合胆红素总量的75%，其余部分与葡萄糖、木糖、双糖和甘氨酸结合。

五、胆红素的排泄 结合胆红素形成后从肝细胞排出的机制，至今仍不甚清楚，可能经高尔基器运输到毛细胆管微突、细胆管、胆管而排入肠道，但无疑是主动转运、限速和耗能过程，其间并有胆汁酸盐、钠离子的参与。结合胆红素进入肠腔后，由肠道细菌脱氢的作用还原为尿胆原，大部分（每日总量约68~473 μ mol）随粪便排出，称为粪胆原；小部分（10%~20%）经回肠下段或结肠重吸收，通过门静脉血回到肝，转变为胆红素，或未经转变再随胆汁排入肠内，这一过程称为胆红素的“肠肝循环”。从肠道重吸收的尿胆原，有很少部分（每日不超过6.8 μ mol）进入体循环，经肾排出。

经胆红素的化学结构证实，非结合胆红素是胆红素 R_2 型，分子式内B、C吡咯环上的丙酸基通过氢键分别与其他吡咯环连接，致整个分子被一层疏水基团包裹，故不溶于水而呈脂溶性，能渗透细胞膜的脂蛋白层，胆汁中不存在，亦不能自尿中排出，胆红素定性试验呈间接反应；结合胆红素是葡萄糖醛酸结合在胆红素的丙酸基位置，使其分子内不能形成氢键，故呈水溶性，存在于胆汁中，亦可自尿中排出，胆红素定性试验呈直接反应。

【黄疸的分类】 黄疸的发生系由胆红素代谢紊乱所致。过去曾有多种分类方法，有从引起黄疸的解剖部位分为肝前性、肝内性和肝后性黄疸；或从治疗角度分为内科性和外科性黄疸；或以胆红素在肝细胞内结合的部位分为微粒体前性、微粒体性和微粒体后性黄疸。目前主张按病因发病学和胆红素的性质进行分类。

一、病因发病学分类 分为①溶血性黄疸；②肝细胞性黄疸；③胆汁郁积性黄疸；④先天性非溶血性黄疸。临床上以前三类为常见，特别是肝细胞性和胆汁淤积性黄疸。

二、按胆红素的性质分类 根据胆红素代谢过程中几个主要环节的障碍，可分为：

（一）以非结合胆红素增高为主的黄疸

1. 胆红素生成过多 如先天性溶血性黄疸、获得性溶血性黄疸、由无效造血引起的旁路性高胆红素血症等。

2. 胆红素摄取障碍 如肝炎后高胆红素血症、Gilbert 综合症、某些药物及检查用试剂（如胆囊造影剂）引起的黄疸等。

3. 胆红素结合障碍 为葡萄糖醛酸转移酶活力减低或缺乏引起的黄疸，如 Gilbert 综合症、Crigler-Najjar 综合征（I型与II型）、新生儿生理性黄疸等。

（二）以结合胆红素增高为主的黄疸 可由于胆红素在肝细胞内转运、排泄障碍或同时有胆红素摄取、结合和排泄障碍引起。

1. 肝外胆管阻塞 如胆结石、胰头癌、胆管或胆总管癌、壶腹癌、胆管闭锁等。

2. 肝内胆管阻塞 如肝内胆管结石、华支睾吸虫病等。

3. 肝内胆汁郁积 如肝炎、药物性肝病、妊娠期复发性黄疸、Dubin-Johnson 综合征等。

这种分类方法的优点是以胆红素性质为依据，对胆红素代谢障碍的环节及其可能的病因，大致指出了范围，对诊断和治疗有所帮助。应该指出，有不少黄疸的发病机制涉及多种因素，例如肝炎、肝硬化的黄疸，可能有胆红素的摄取、结合和排泄障碍存在。此

外，在黄疸早期，一般发生机制比较单纯，到后期则常有其他因素参与，这些都给黄疸的鉴别诊断带来困难。

【黄疸的发生机制和特征】

一、溶血性黄疸

(一) 病因和发生机制 凡能引起红细胞大量破坏而产生溶血现象的疾病，都能发生溶血性黄疸：①先天性溶血性贫血，如遗传性球形红细胞增多症、血红蛋白病等；②获得性溶血性贫血，如自身免疫性贫血、异型输血后溶血、新生儿溶血症、遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏(蚕豆病)、恶性疟疾、某些药物或毒物例如蛇毒、毒蕈引起的溶血等。

红细胞大量破坏(溶血)时，生成过量的非结合胆红素，远超过肝细胞摄取、结合和排泄的限度，同时溶血性贫血引起的缺氧、红细胞破坏释出的毒性物质，均可削弱肝细胞的胆红素代谢功能，使非结合胆红素滞留于血中而发生黄疸。

(二) 溶血性黄疸的特征 ①巩膜多见轻度黄疸，呈浅柠檬色，在急性发作(溶血危象)时有发热、腰背酸痛，皮肤粘膜往往明显苍白；②皮肤无瘙痒；③有脾肿大；④有骨髓增生旺盛的表现，如周围血网织细胞增多、出现有核红细胞、骨髓红细胞系统增生活跃；⑤血清总胆红素增高，一般不超过 $85\mu\text{mol/L}$ ，主要为非结合胆红素增高；⑥尿中尿胆原增加而无胆红素，急性发作时有血红蛋白尿，呈酱油色，慢性溶血时尿内含铁血黄素增加，24小时粪中尿胆原排出量增加；⑦在遗传性球形红细胞增多时，红细胞脆性增加，地中海贫血时脆性降低。

二、肝细胞性黄疸

(一) 病因和发生机制 各种肝病如病毒性肝炎、肝硬化、肝癌以及钩端螺旋体病、败血症等，可因肝细胞广泛损害而引起黄疸。因肝细胞病变，对胆红素摄取、结合和排泄功能发生障碍，以致有相当量的非结合胆红素滞留于血中，同时因肝细胞损害和(或)肝小叶结构破坏，致结合胆红素不能正常地排入细小胆管，反流入肝淋巴液及血液中，结果发生黄疸。尿内有胆红素，尿胆原的排泄量视肝细胞损害和肝内淤胆的程度而定，肝细胞损害较重而淤胆较轻时，尿胆原排出量增加；肝内淤胆程度较重时，则尿胆原排出减少，严重时或缺如。

(二) 肝细胞性黄疸的特征 ①皮肤和巩膜呈浅黄至深金黄色，皮肤有时有瘙痒；②血中非结合和结合胆红素均增高；③尿中胆红素阳性，尿胆原常增加，但在疾病高峰时，因肝内淤胆致尿胆原减少或缺如，同样，粪中尿胆原含量可正常、减少或缺如；④血清转氨酶明显增高；⑤血中肝炎病毒标记物常阳性；⑥肝活组织检查对弥漫性肝病的诊断有重要意义。

三、胆汁郁积性黄疸

(一) 病因和发生机制 根据引起淤胆的解剖部位，可分为肝外阻塞、肝内阻塞和肝内胆汁郁积性黄疸三种。

1. 肝外阻塞性胆汁郁积 引起胆总管内阻塞的有胆石症、胆道蛔虫、胆管炎、癌肿浸润、手术后胆管狭窄；胆管外阻塞的有壶腹周围癌、胰头癌、肝癌、肝门或胆总管周围淋巴结癌转移等引起胆管压迫。阻塞上端的胆管内压力不断增高，胆管逐渐扩大，最后使肝内胆管因胆汁郁积而破裂，胆汁直接或由淋巴液反流入体循环，结果使血中结合胆红素增高。

2. 肝内阻塞性胆汁郁积 包括肝内泥沙样结石、原发性肝癌侵犯肝内胆管或形成癌栓、华支睾吸虫病等。

3. 肝内胆汁郁积 见于病毒性肝炎、药物性黄疸（如氯丙嗪、甲基睾丸素等所致）、原发性胆汁性肝硬化及妊娠期复发性黄疸等。

肝内胆汁郁积从分子细胞学上是指胆汁的生成和分泌减少,以及胆汁流淤滞和浓缩。肝内胆汁郁积或单独出现,或与肝实质损害同时存在,其产生机制颇为复杂,有多种因素参与:①肝细胞质膜的结构与功能改变:肝细胞质膜由液态双层类脂镶嵌蛋白质(载体、受体、结构蛋白和酶类)所组成,质膜上磷脂与胆固醇的含量有一定比例,以维持正常的膜微粘度和膜流动性,与载体移动和 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶(钠泵)活性的关系至为重要。胆汁的生成和分泌以及胆汁溶质的转运和出入肝细胞,取决于肝细胞质膜结构及其功能的完好无损。氯丙嗪、雌二醇、石胆酸、内毒素和缺氧等引起肝细胞损害时,均可使质膜胆固醇含量增加,并使膜流动性和钠泵活性降低,致胆汁分泌和胆汁流量减少;②微丝和微管功能障碍:使胆酸的转运、钠水向毛细胆管腔移动及毛细胆管周围协调性蠕动与收缩作用被削弱,致胆汁流量和向前流动性降低;③毛细胆管膜与紧密连接(tight junction)通透性增加,胆汁中溶质分子向周围弥散或反流,致胆汁的水分减少;④胆酸代谢异常:羟化不充分,形成具有毒性的单羟胆酸或石胆酸,使肝细胞和细小胆管上皮坏死。

(二)胆汁郁积性黄疸的特征 ①肤色暗黄、黄绿或绿褐色;②皮肤瘙痒显著,常发生于黄疸出现前;③血中胆红素增高,以结合胆红素为主,胆红素定性试验呈直接反应;④尿胆红素阳性,但尿胆原减少或缺如;⑤粪中尿胆原减少或缺如,粪便显浅灰色或陶土色;⑥血清总胆固醇、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶增高、脂蛋白-X阳性。

四、先天性非溶血性黄疸 系指肝细胞对胆红素的摄取、结合及排泄有先天性酶缺陷所致。临床上少见,大多发病于小儿和青年期,有家族史,除极少数外,多数健康状况良好。

(一)Gilbert综合征 系因肝细胞摄取游离胆红素障碍及微粒体内葡萄糖醛酸转移酶不足所致。血清内非结合胆红素增高,肝功能试验正常,红细胞脆性正常,胆囊显影良好,肝活组织检查无异常。

(二)Dubin-Johnson综合征 系因肝细胞对结合胆红素及其他有机阴离子(吲哚菁绿、X线造影剂)向毛细胆管排泄障碍,致血清结合胆红素增高,但胆红素的摄取和结合正常。口服胆囊造影剂胆囊常不显影。肝外观呈绿黑色(黑色肝),肝活组织检查见肝细胞内有弥漫的棕褐色色素颗粒(黑色素或肾上腺素代谢物多聚体)。

(三)Rotor综合征 由于肝细胞摄取游离胆红素和排泄结合胆红素均有先天性缺陷,致血中结合胆红素增高为主,吲哚菁绿(ICG)排泄试验有减低。胆囊造影多显影良好,少数不显影。肝活组织检查正常,肝细胞内无色素颗粒。

(四)Crigler-Najjar综合征 系由于肝细胞缺乏葡萄糖醛酸转移酶,致不能形成结合胆红素,因而血中非结合胆红素浓度很高,可并发核黄疸;预后很差。本综合征分两型:Ⅰ型为葡萄糖醛酸转移酶完全缺乏,Ⅱ型为部分缺乏,症状比Ⅰ型要轻,预后要好。

【黄疸的鉴别诊断】 黄疸的识别要在充分的自然光线下进行,首先应和假性黄疸鉴别。假性黄疸见于过量进食含有胡萝卜素的胡萝卜、南瓜、西红柿、柑桔等食物。胡

卜素只引起皮肤黄染，巩膜正常；老年人球结膜常有微黄色脂肪堆积，巩膜黄染不均匀，以内眦较明显，皮肤无黄染。假性黄疸时血清胆红素浓度正常。

黄疸的鉴别诊断应根据病史、体征、实验室和其他检查等所取得的结果，进行综合分析判断，以期得到正确诊断。

一、病史

(一) 年龄与性别 婴儿期黄疸有新生儿生理性黄疸、新生儿肝炎和先天性胆管闭锁，儿童时期至 30 岁以前，以病毒性肝炎为多见；40 岁左右所见的黄疸常由胆石症所致；30~50 岁的男性黄疸患者，应多考虑肝硬化或原发性肝癌；50~60 岁以上出现的黄疸，常见于癌肿，男性以胰头癌，女性以胆道癌为多见。

(二) 接触史 黄疸型病毒性肝炎患者常有与肝炎患者接触史，家庭中或集体单位有类似疾病，或在不符合卫生要求的饮食摊点进食，或有近期输血、血浆制品、注射史；服用氯丙嗪、甲基睾丸素、扑热息痛等药物或接触四氯化碳者，应考虑药物性肝病或中毒性肝炎，还应了解患者有无在血吸虫病、钩端螺旋体病流行地区居住与疫水接触史等。

(三) 家族史 家族中除肝炎外，要想到先天性溶血性及非溶血性黄疸和其他遗传性肝病。

(四) 过去史 有胆绞痛者见于胆结石及胆道蛔虫病；对过去曾作过胆道手术者，应考虑是否由于结石未完全清除或再发、术后胆管狭窄、术中错误结扎或切断胆管、麻醉药所致的中毒性肝病等所致。肝移植后，在急性及慢性排斥反应时，常出现黄疸。

(五) 妊娠史 除妊娠期可合并常见的肝胆疾病外，尚可发生与妊娠有关的黄疸，如妊娠期复发性黄疸、妊娠期急性脂肪肝以及由严重妊娠期高血压综合征所致的黄疸。

(六) 饮酒史与冶游史 经常大量饮酒或慢性酒癖者，可发生酒精性肝病，出现黄疸。同性恋、异性恋或宿娼等性乱行为，均可传播与罹患病毒性肝炎（乙型、丙型、丁型）。

(七) 病程 黄疸的病程可作为诊断的参考。甲型病毒性肝炎的黄疸一般在 3~4 周左右，胆石症的黄疸往往呈间歇发作性，癌肿所致的阻塞性黄疸发生较慢，为时较长，呈进行性发展；药物性黄疸，有相应的用药史，在停药后可消退。

二、症状

(一) 发热 病毒性肝炎在黄疸出现前常有低热，少数病例可发生高热；胆管炎的发热一般在中等度以上，多伴有寒战，常发生在上腹剧烈绞痛之后，接着出现黄疸；肝癌因癌组织坏死或继发感染常有发热。

(二) 腹痛 肝区隐痛或胀痛，常提示病毒性肝炎，持续性胀痛见于慢性肝炎及肝癌；胆石症或胆道蛔虫症发作，常有右上腹阵发性绞痛，但亦有少数胆石症无明显腹痛史；上腹及腰背痛提示胰头癌。

(三) 消化不良 病毒性肝炎在黄疸前一周左右常有厌食、饱胀；如黄疸发生前已有较长时间的消化不良，特别是老年患者，首先要考虑肿瘤；长期厌油腻饮食或进油食后易诱发右上腹不适或绞痛者，常见于慢性胆囊疾病。

(四) 皮肤瘙痒 胆汁郁积性黄疸常有明显的皮肤瘙痒，且持续时间较长，肝细胞性黄疸可有轻度瘙痒，溶血性黄疸则无瘙痒。

(五) 体重改变 由癌肿所致的黄疸患者，体重呈进行性减轻；肝细胞性黄疸患者，体重减轻相对不显著。

(六) 尿、粪颜色的改变 胆汁郁积性黄疸时尿如浓茶，粪色浅灰或陶土色；肝细胞性黄疸时尿色加深，粪色浅黄；溶血性黄疸急性发作时可排出酱油色尿，粪便颜色亦加深。

三、体征

(一) 黄疸的色泽 皮肤颜色主要由黄疸的种类与持续的时间来决定。溶血性黄疸皮肤呈柠檬色，肝细胞性黄疸呈浅黄或金黄色，胆汁郁积性黄疸持续时间较长者呈黄绿色、深绿色或绿褐色。

(二) 皮肤改变 除黄疸外，在肝硬化可见色素沉着、肝病面容、肝掌、蜘蛛痣或毛细血管扩张、出血点、腋毛脱落、腹壁静脉曲张及下肢浮肿等。胆汁郁积性黄疸时可见皮肤瘙痒抓痕、色素沉着及眼睑黄瘤等。在溶血性黄疸常见皮肤苍白。

(三) 肝肿大 急性肝炎时，肝轻度或中度肿大，质地软而有压痛。肝硬化时肝常先大后小，质地明显变硬，边缘较薄，表面不平。肝癌时肝显著肿大，质坚硬并有压痛，表面有不规则结节。心功能不全时，肝肿大，质地中度，有压痛。急性肝坏死时，肝浊音界缩小。

(四) 脾肿大 肝硬化伴有门静脉高压时，脾中度或显著肿大，急性黄疸型病毒性肝炎脾轻度肿大。

(五) 胆囊肿大 胰头癌、壶腹周围癌、胆总管癌引起肝外阻塞性胆汁郁积时的胆囊肿大，有表面平滑、可移动与无压痛等特点，即所谓 Courvoisier 征。在胆囊癌及胆囊底部巨大结石，肿大的胆囊坚硬而不规则。

(六) 其他 如腹水、男性乳房发育等。

四、实验室和其他检查

(一) 肝功能试验

1. 胆红素代谢试验 包括胆红素定性和定量测定、尿胆红素和尿胆原测定。一分钟胆红素 (1'B) 相当于结合胆红素，是血清与试剂混合后在一分钟准时测定的胆红素含量，一般约占总胆红素量 (TB) 的 20%。溶血性黄疸时非结合胆红素显著增高，1'B/TB 比值 $< 20\%$ ，尿胆红素阴性，尿胆原显著增加；肝细胞性黄疸时结合与非结合胆红素均中度增高，尿胆红素阳性，尿胆原增加、正常或减少；胆汁郁积性黄疸时结合胆红素显著增高，尿胆红素阳性，尿胆原视胆汁郁积程度而定，可有或无。

2. 血清蛋白测定与蛋白电泳 在慢性肝细胞性黄疸特别是晚期患者，血清总蛋白和白蛋白减少，球蛋白增高致白/球蛋白比值低于正常或倒置，有时球蛋白显著增高，总蛋白可正常甚至超过正常。

在急性肝炎，血清蛋白电泳测定可见白蛋白轻度降低， β 及 γ -球蛋白轻度升高；肝硬化常有白蛋白显著降低， β 及 γ -球蛋白明显增高；在原发性胆汁性肝硬化，白蛋白降低， α_2 、 β 及 γ -球蛋白增高；早期胆汁郁积性黄疸蛋白电泳无明显改变，以后 α_2 及 β 球蛋白增高。

3. 血清酶活力测定

(1) 血清转氨酶 ALT (GPT)、AST (GOT)：为肝细胞损害最敏感的指标。急性黄疸型病毒性肝炎时，ALT 及 AST 活力明显增高，胆汁郁积性黄疸的二者仅轻度升高，定期复查酶活力变化，可了解肝炎是否缓解。在重症肝炎患者，有时见转氨酶活力反而降

低，血清胆红素明显升高，呈“胆酶”分离现象，提示预后险恶。

(2) 碱性磷酸酶 (ALP): 在肝外、肝内阻塞性黄疸及肝内胆汁郁积, ALP 明显增高。当其活力大于正常值 3 倍, 如无骨病存在, 则高度提示有胆汁郁积; 原发性肝癌时 ALP 亦可增高, 以 ALP-I 同工酶增高为主; 在肝细胞性黄疸, ALP 正常或轻度增高。

(3) γ -谷氨酰转肽酶 (γ -GT): 急性肝炎可有 γ -GT 轻度或中度增高, 原发性肝癌及胆汁郁积性黄疸则 γ -GT 显著增高。 γ -GT II 同工酶作为原发性肝癌标记物, 敏感性很高, 国内报道阳性率达 90%。

(4) 5'-核苷酸酶 (5'-NT): 是 ALP 的一种同工酶, 其诊断肝胆疾病意义与 ALP 同, 但在骨病和妊娠期酶活力无改变。原发性肝癌、癌性胆管阻塞时 5'-NT 活力增高, 肝细胞性黄疸时正常或轻度升高。

(5) 乳酸脱氢酶 (LDH): 大多数急性肝炎患者 LDH 增高, 如 LDH 显著增高, 应考虑癌肿阻塞引起的黄疸, 单纯良性胆汁郁积时, LDH 一般仅轻度升高。

4. 血清总胆固醇、胆固醇酯、脂蛋白-X (LP-X) 测定 在胆汁郁积性黄疸, 总胆固醇含量增高; 肝细胞性黄疸特别是有广泛肝坏死时, 胆固醇酯降低。

胆汁郁积性黄疸患者, 血清中出现一种特殊的脂蛋白 X。正常人血清中无 LP-X, 在肝细胞性黄疸而无肝内胆郁积者极少阳性, 但肝外阻塞性黄疸和肝内胆汁郁积时, 有 90%~100% 呈阳性。

5. 血清铁和铜含量测定 正常血清铁浓度为 14.3~23.3 μ mol/L, 血清铜为 15.1~22 μ mol/L, 铁/铜比值为 0.8~1.0。胆汁郁积性黄疸时血清铜增高, 铁/铜比值 $<$ 0.5; 肝细胞性黄疸急性期的血清铁增高, 铁/铜比 $>$ 1。

6. 凝血酶原时间测定及其对维生素 K 的反应 凝血酶原由肝制造, 在肝实质损害或肠内缺乏胆汁致维生素 K 吸收障碍, 即肝细胞性和胆汁郁积性黄疸时, 凝血酶原生成减少, 因而凝血酶原时间均延长, 注射维生素 K₂~4mg 后 24 小时复查凝血酶原时间, 如较注射前有明显缩短, 表示肝功能正常, 黄疸可能为胆汁郁积性; 如无改变, 表示肝制造凝血酶原的功能受损, 黄疸可能为肝细胞性。

7. 吲哚菁绿 (ICG) 排泄试验 静脉注射 ICG (按 0.5mg/kg 体重), 15 分钟后抽血检查, 正常人 ICG 平均滞留量为注射剂量的 10%, 肝实质病变时滞留量增加。

(二) 免疫学检查 检测血中肝炎病毒标记物, 对诊断和鉴别各型病毒性肝炎很有帮助; 原发性胆汁性肝硬化时, 除 IgM 明显增高外, 血清内抗线粒体抗体阳性率可高达 90%~95%, 且在疾病早期即可出现; 在原发性肝癌, 甲胎蛋白大多数阳性, 为临床诊断肝癌的特异性指标。

(三) 血液学检查 主要用于协助诊断溶血性黄疸。如在先天性溶血性黄疸时, 有贫血、周围血中有晚幼红细胞和网织红细胞显著增多、骨髓红系统细胞明显增生活跃。在遗传性球形细胞增多症, 有红细胞脆性增加; 地中海贫血时, 红细胞脆性降低。抗人球蛋白试验 (Coombs 试验) 在自身免疫性贫血及新生儿溶血性贫血时呈阳性反应。

(四) 超声显像 腹部超声检查显著地提高了黄疸的诊断水平, 简便易行又无创伤性, 与肝功能试验一起作为首选的检查方法。超声显像在鉴别胆汁郁积性和肝细胞性黄疸的准确率甚高, 特别对肝外胆管阻塞引起的黄疸与肝内胆汁淤积的鉴别很有帮助。在前者可见胆总管和肝内胆管扩张, 而后者则无此种改变。此外, 能对肝外胆管阻塞的病因、病

变的部位等作出有价值的判断。

(五) X线检查

1. 食管吞钡、胃肠钡餐检查 如发现食管或胃底静脉曲张,则可协助诊断肝硬化。十二指肠肠曲增宽提示胰头癌。Vater壶腹癌时,利用十二指肠肠低张造影,可见十二指肠降部充盈缺损,呈反“3”型。

2. 胆囊造影术 可了解胆囊显影情况、有无结石阴影及胆囊收缩功能;静脉胆道造影时可了解胆道通畅与否、胆管有无增粗。

3. 经十二指肠镜逆行胰胆管造影(ERCP) 对诊断慢性胰腺炎、胰腺癌及了解胆道系统情况有重要帮助;可区别肝外或肝内胆管阻塞及阻塞部位;通过十二指肠镜可直接察见壶腹区与乳头部有无病变,并可作活组织检查。

4. 经皮肝穿刺胆管造影(PTC)能清楚显示肝内、外整个胆道系统,对胆管阻塞的部位、程度、病变范围等亦能准确了解。

5. CT 上腹部CT检查能同时显示肝、胆道与胰腺等脏器的图像,对肝胆和胰腺疾病引起黄疸的鉴别提供重要资料。能较准确地判断肝外胆道有无阻塞及阻塞部位与范围,对胰腺及肝占位性病变的诊断准确性很高。

(六)放射性核素检查 近年来用于诊断肝胆疾病和黄疸的鉴别技术发展很快,有注射标记^{99m}Tc的吡哆醛氨基酸类化合物作肝胆动态显像(ECT),除作出肝和胆道功能的评价外,主要是鉴别肝外胆管阻塞性黄疸和肝细胞性黄疸,如无核素或很少核素进入肠腔,说明肝外胆管完全性或不完全阻塞。放射性胶体单光子发射计算机断层扫描,对肝占位性病变的部位、大小和形态分辨率很高。

(七)十二指肠引流 如引流液内无胆汁,提示胆道完全阻塞;常规检查发现甚多或成堆白细胞,说明胆道有炎症;如发现较多红细胞,则指出壶腹部有癌肿可能。此外,还可发现癌细胞、华支睾吸虫卵或蛔虫卵。由结石引起的黄疸,引流液内可发现胆固醇及胆红素钙结晶。

(八)肝穿刺活组织检查与腹腔镜检查 肝活组织检查能协助诊断肝细胞性黄疸、肝内胆汁郁积及Dubin-Johnson综合征等。在肝外阻塞性黄疸病例,肝穿刺时可能并发胆汁性腹膜炎和出血,故应慎用。

急性肝炎时,腹腔镜下可见大红肝、胆囊松弛、脾肿大;肝外阻塞性黄疸时肝呈绿色,胆囊因胆汁郁积而肿大;肝内胆汁郁积时,肝呈绿色花斑状,胆囊松弛。在腹腔镜直视下作肝活组织检查或作胆道造影检查,有助于黄疸的鉴别。

(九)治疗性试验

1. 泼尼松(龙)试验 患者口服泼尼松(龙)10~15mg,3次/d共服5~7d,服药前、后检查血清胆红素。胆汁郁积型肝炎时,本试验可使胆红素浓度降低50%以上,而在肝外阻塞性黄疸则不降低或下降甚微。有人应用本试验来鉴别肝内胆汁郁积和肝外阻塞性黄疸,但临床应用有假阳性发现,故判断其意义时应慎重。

2. 苯巴比妥试验 苯巴比妥对肝细胞微粒体酶与Na⁺-K⁺-ATP酶有诱导作用,促进胆汁输送排泄,可减轻肝内胆郁积。苯巴比妥30~60mg口服,3~4次/d共7d,其临床意义与估价同泼尼松试验。

(十)剖腹探查 有极少数黄疸患者,经细致检查、观察(包括反复询问病史和仔细

表 4-21-1 常见黄疸的鉴别诊断表

鉴别项目	肝细胞性黄疸	胆汁郁积性黄疸		
		肝内胆汁郁积	肝外结石阻塞	肝外癌肿阻塞
病史	青中年, 性别无差异, 有肝炎接触、血制品注射或服药史	同左	中年、女性多见有绞痛或黄疸史	50~60岁、男性、短期内体重减轻
症状	持续时间不短	同左	同肝内胆汁郁积	进行性黄疸

体格检查、复查必要的化验和其他检查等)及积极治疗4周后,黄疸不退而疑有肝外胆管阻塞可能者,应考虑剖腹探查,以免贻误病情。

综上所述,产生黄疸的疾病很多,鉴别黄疸的方法也很多,临床医师必须十分重视病史的采集与细致的体格检查,深入观察病情的变化,有的放矢地应用肝功能试验和其他近代检查技术,将所得结果加以综合分析,才能将误诊率减少到最低限度。下面将几种常见黄疸的鉴别,扼要归纳成表以供参考(表4-21-1)。

(梁扩寰)

第五篇 泌尿系统疾病

第一章 总 论

泌尿系统主司机体生成和排泄尿液的功能，由肾、输尿管、膀胱、尿道及有关的血管神经组成。肾不仅是主要的排泄器官，也是重要的内分泌器官，对维持机体内环境的稳定起重要作用。本系统疾病与其它系统疾病联系密切。本篇主要讨论内科范畴常见的肾脏疾病。

人体有两个肾，每个肾由约 100 万个（80 万~110 万）肾单位组成。肾单位由肾小体（包括肾小球和肾小囊两部分）和肾小管组成。集合管从功能上亦可作为肾单位的一部分。肾实质间有少量结缔组织和间质细胞，称肾间质。肾小球为血液滤过器，肾小球滤过膜由多孔的内皮细胞层、基膜和伸出许多足突（足突间有裂孔）的上皮细胞层组成。人基膜的厚度为 110~160nm，基膜中层为致密层，富有带负电荷的涎酸蛋白，基膜内外两层密度较稀，都含有丰富的硫酸肝素。此种结构与其所带负电荷可减少白蛋白从滤过膜通透。先天性基膜厚度变薄可导致白蛋白等漏出增多。肾小球毛细血管间有系膜组织，包括系膜细胞和基质，起支架、调节肾小球滤过率、修补基膜、清除异物和基膜代谢废物等作用。肾小球系膜细胞异常增殖和系膜区基质增多，免疫球蛋白沉积构成某些肾小球疾患的病理基础。正常人每分钟心排血量约为 5L，肾血流量约 1L，肾血浆流量约 600ml，经肾小球滤出的滤液（原尿）约 120ml。肾小球滤过率与有效滤过压、滤过面积、滤过膜的通透性及肾血流量等因素有关。当心排出量减少 1L，即使肾小球滤过率降低 24ml/min，它可使已有中度肾小球滤过功能损害的患者肾功能急骤恶化。原尿流经肾小管各段时，水和溶质在醛固酮、心房肽等内分泌素调控下绝大部分被选择性重吸收；钾、氢、氨和一些药物或毒物等则被排入肾小管液中，随机体代谢废物组成终尿排出体外。原尿在逆流倍增机制及抗利尿激素等作用下 99% 以上的水被重吸收，故正常人每日尿量约 1500ml 左右。肾小管各段均有泌氢功能，对调节体内酸碱平衡尤其是排泄有机酸起重要作用。尿液生成过程受神经-内分泌调节，对保持体液容量及其成分的平衡起极其重要的作用。

肾也是重要的内分泌器官，所分泌的激素可分为血管活性激素和非血管活性激素。血管活性激素作用于肾本身，参与肾的生理功能，主要为肾脏血流动力学，水盐代谢调节。包括肾素、血管紧张素 II、前列腺素族、激肽类系统等。肾生成非血管活性激素主要作用于全身调节新陈代谢，包括 1-羟化酶和促红细胞生成素等。肾小管各段吸收、分泌功能障碍必将引起水、电解质和酸碱平衡失调。在肾小球入球、出球小动脉与致密斑间三角区内存在肾小球旁器，由球旁细胞（入球小动脉血管壁平滑肌细胞聚集成群，内含许多分泌肾素的特殊颗粒，又称颗粒细胞，在肾动脉压力下降时分泌肾素）、致密斑（位于皮质部髓袢升支的扁平细胞群，感受远曲小管内容量和钠浓度变化，调节球旁细胞分泌肾素）和球外系膜细胞（位于前述三角区中心，细胞内富含高尔基体和细颗粒，晚近证实细胞内尚有肌纤维，其收缩尚可调节肾小球滤过面积）组成。肾素使血管紧张素原转

换成血管紧张素 I，后者在肺、肾转换酶作用下生成血管紧张素 II，并可进一步转换为血管紧张素 III。血管紧张素 II 有收缩血管作用；血管紧张素 III 和 II 又可刺激醛固酮分泌增加，水钠排出减少，引起血压升高。肾皮质和髓质能合成多种前列腺素，主要为 PGE₂、PGA₂ 及少许 PGF_{2α}。前两者能扩张肾血管，增加肾血流和水钠排泄，降低血压。PGF_{2α} 则有缩血管作用。肾皮质所含缓激肽释放酶促使激肽原生成激肽（在肾脏主要为缓激肽），后者扩张小动脉，并刺激前列腺素分泌。以上三组激素共同调节肾血循环和肾小球滤过率，并与其它激素共同维持血压和水盐代谢平衡，肾间质产生 1-羟化酶，使 25-羟维生素 D₃ 转化为有活性的 1,25-二羟维生素 D₃，调节钙磷代谢。肾尚能生成促红细胞生成素，刺激骨髓红系增殖、分化，促进血红蛋白合成。此外，肾也是肾外分泌的许多肽类激素如甲状腺激素，抗利尿激素、降钙素等作用的重要靶器官，以及降解某些肾外激素的主要场所，如胃泌素、胰岛素、胰高血糖素等。

【泌尿系统疾病常见临床表现】

一、水肿 为肾小球疾病常见的临床表现。其发生机制主要是由多种因素引起肾排水钠减少，导致水钠潴留，细胞外液量增多，毛细血管静水压升高，引起水肿。引起肾排水钠减少的因素有：

1. 肾小球滤过率下降，水钠滤过减少。但有时肾小球滤过率下降与水肿的发生并不平行，故水肿的发生主要与肾小球和肾小管间功能的失衡有关。

2. 神经内分泌因素参与，有效血容量下降可通过下列机制引起肾排水钠减少：①肾交感神经兴奋，一方面使肾血流量下降，肾小球滤过率下降，另一方面促使近端小管和髓袌升支重吸收增加。②肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活，血管紧张素 II 使

三、肾区疼痛及肾绞痛 急、慢性肾脏疾病可有单侧或双侧、持续性或间歇性肾区隐痛或钝痛，常因肾包膜牵拉所致；如间质性肾炎、IgA 肾病、肾盂积液等有肾区压痛；叩击痛多见于肾盂肾炎；肾区剧烈疼痛多见于肾动脉栓塞、急性肾静脉血栓形成、肾或肾周围化脓症等；肾结石、血块或脱落组织阻塞输尿管时，可出现病侧发作性绞痛，并向下腹部、外阴部或股内侧放射，多伴血尿，可有恶心、呕吐等症状，后者应注意与邻近一些脏器的疾病鉴别。

四、尿路刺激征 以尿急（一有尿意即尿急难忍）、尿痛（排尿时伴有会阴或下腹部疼痛）和尿频（尿意频数而尿量不多）为常见，常为膀胱颈和膀胱三角区受刺激所致。此征在尿路感染时常见，但不能鉴别上尿路或下尿路感染。

五、排尿异常

（一）尿量异常 正常成人每日尿量为 1000~2000ml 左右。若每日尿量超过 2500ml 称为多尿，分为肾原性和非肾原性两类。前者常见于各种原因所致的肾小管功能不全，慢性肾小球肾炎和急性肾衰多尿期等；后者多见于糖尿病、垂体性尿崩症、神经性烦渴或癔病性多尿等。若每日尿量少于 400 或 100ml，则分别称为少尿或无尿，可分为肾前性（容量不足、心排血量降低等）、肾实质性（如急性或慢性肾功能衰竭）和肾后性（尿路梗阻）三类，三者均伴有肾小球滤过率下降。少尿应注意和尿潴留鉴别。若夜尿量超过白天尿量或夜间尿量持续超过 750ml，称为夜尿增多，尿比重常低于 1.018，如无其它因素，则为肾浓缩功能减退的表现。

（二）蛋白尿 每日尿蛋白量持续超过 150mg 称为蛋白尿。尿蛋白定性试验阳性也为判定蛋白尿的方法之一，但其受尿量影响较大，不如 24h 尿蛋白定量可靠。此外，要注意除外尿液中混有血、脓或阴道分泌物等引起的所谓“假性蛋白尿”。若每日尿蛋白超过 3.5g/1.73m²（体表面积）或 50mg/kg 体重，称为大量蛋白尿。按发生机制，蛋白尿可分为五类。

1. 肾小球性蛋白尿 系肾小球滤过膜损伤或通透性增高，原尿中蛋白量超过肾小管重吸收功能所致。如病变使滤过膜孔异常增大或断裂，导致机械屏障受损，则血管中各种分子量蛋白质无选择性地滤出，称为非选择性蛋白尿，尿液中常出现大分子蛋白质如 IgG、C₃ 等。如病变仅使滤过膜上负电荷减少，导致电荷屏障受损，则仅有白蛋白滤过增多，称为选择性蛋白尿，尿液中出现以白蛋白为主的中分子量蛋白质。肾血流量加速（如发热、剧烈运动）蛋白滤过增多；肾血流减慢（如肾淤血），肾静脉压力增高等因素亦可使白蛋白滤过增多。

2. 肾小管性蛋白尿 系肾小管重吸收能力下降所致。常由 β₂ 微球蛋白、溶菌酶等小分子量蛋白质构成，每日尿蛋白量常低于 2g。

3. 溢出性蛋白尿 血中异常蛋白质增多（如免疫球蛋白轻链、血红蛋白等），经肾小球滤过而不能全部被肾小管重吸收所致。

4. 分泌性蛋白尿 肾小管受炎症或药物刺激后分泌 IgA 或大分子的 Tamm-Horsfall 蛋白等所致。

5. 组织性蛋白尿 肾组织破坏后胞质中酶和蛋白释出而致，多为小分子量蛋白质。

临床可见两种蛋白尿并存，如小球性和小管性蛋白尿并存，称为混合性蛋白尿。确诊蛋白尿后，首先应鉴别为生理性抑或病理性。前者包括体位性（少数男性青年于站立

或脊柱前凸位时发生)和功能性(运动、发热、寒冷等引起)蛋白尿。生理性蛋白尿程度常较轻,一般每日不超过1g,持续时间较短,解除诱因后蛋白尿在短期内消失。值得指出的是部分“生理性蛋白尿”经肾活检却证实有肾小球病变,故对生理性蛋白尿的诊断应慎重。对于病理性蛋白尿的鉴别诊断,应结合蛋白尿的量和性质,其它尿检异常和伴随临床表现等。如肾小球性蛋白尿为中分子或中高分子蛋白尿,尿液丢失蛋白量较多,常超过3g/d,且常伴有细胞管型等;而肾小管性蛋白尿为中低分子蛋白尿,一般量低于2g/d。

(三)血尿 新鲜尿离心沉渣每高倍镜视野红细胞超过3个,或1h尿红细胞计数超过10万,或12h计数超过50万,即可诊断为镜下血尿。尿外观呈洗肉水样、血样或有血凝块时,称为肉眼血尿。引起血尿的原因有:①泌尿系统疾病:如肾小球肾炎、泌尿系结石、结核、肿瘤、损伤、血管病变、先天性畸形、某些药物的毒性反应或过敏反应等;②邻近器官疾病波及本系统;③全身性疾病:如出血性疾病、风湿病等;④功能性血尿:如运动性血尿。尿三杯试验可粗略区分血尿产生的部位。肾性血尿常为全程血尿且可伴有蛋白尿和管型。相差显微镜观察尿红细胞形态,对鉴别肾小球原性(变形的红细胞)和非肾小球原性血尿(正常红细胞)有一定价值,但也有8%~10%假阳性和10%左右假阴性。另外,血尿的鉴别诊断尚应结合其他尿检异常、伴随临床表现以及泌尿系B型超声、X线、膀胱镜甚至肾活检等结果。对于血尿患者尤其是相差显微镜提示尿红细胞形态异常,经检查排除泌尿系结石、结核、肿瘤等病因时,多为肾小球肾炎和间质性肾炎,此时,肾活检对确定诊断有重要帮助。

(四)管型尿 正常人尿中可偶见透明管型,若12h尿沉渣计数管型超过5000个,或镜检时发现大量或出现其他类型管型时,称为管型尿。管型的形成与尿中蛋白质量、细胞数量、尿流量、尿浓缩和酸化功能有密切关系。管型尿并不一定代表肾小球有病变,亦可见于肾小管疾病。红细胞管型对急性肾小球肾炎;白细胞管型对肾盂肾炎或间质性肾炎的诊断有重要价值,是区分上、下尿路感染的重要证据之一。颗粒管型常见于各种肾小球疾病和肾小管损伤;脂肪管型多见于肾病综合征;上皮细胞管型可见于急性肾小管坏死或活动性肾小球肾炎等;蜡状管型则常见于慢性肾小球肾炎。

(五)白细胞尿、脓尿和菌尿 新鲜离心尿液每个高倍镜视野白细胞超过5个或1h新鲜尿液白细胞数超过40万或12h尿中超过100万者称白细胞尿。因脱变的白细胞称脓细胞,故亦称脓尿。当尿液呈低比重或碱性时,尿中白细胞可被溶解,易造成假阴性;当尿标本被污染时,易造成假阳性。白细胞尿多见于尿路感染、肾结核、急性肾小球肾炎和活动期系统性红斑狼疮等,亦见于邻近器官特别是生殖系统器官感染性疾病。清洁外阴后无菌技术下采集中段尿标本,如涂片每个高倍镜视野均可见细菌,或培养菌落计数超过 10^5 个/ml时,称为菌尿。可诊断为泌尿系感染。已使用抗菌药物、大量饮水、尿pH变化和细菌变异等因素可影响培养结果。

(六)肾功能试验 由于肾有较强的代偿能力,以及临床常用肾功能试验并不敏感,所以常在疾病后期方开始出现肾功能试验异常。通常选用内生肌酐清除率、血浆肌酐和血尿素氮浓度来反映肾小球滤过功能,其中以内生肌酐清除率较为可靠;选用对氨基马尿酸清除率反映肾血浆流量;用酚红排泄试验表示近端肾小管分泌功能;用浓缩稀释试验或尿血渗透浓度比及自由水清除率反映远端肾小管重吸收水分的功能。以测定血、尿

β_2 微球蛋白含量来反映肾小球滤过和肾小管重吸收功能,较为敏感,但影响因素较多。上述肾功能试验对判断病人肾功能受损程度和动态观察有较大价值。因肾单位各部分及其血供间有密切关系,故各种肾功能试验无肯定的定位诊断价值。

【泌尿系统疾病诊断和防治原则】 泌尿系统疾病的诊断应尽可能作出病因诊断(如原发性或继发性)、部位诊断(如小球、小管、间质或血管病变)、病理诊断和功能诊断,以较确切地反映疾病的性质和程度,为选择合适的治疗方案和判断预后提供依据。有时因病情尚未完全展示或仅靠临床资料鉴别有困难,在临床工作中也使用临床综合征,但此诊断并非最后的或确定的诊断。常用的临床综合征有①肾病综合征:指各种原因所致的大量蛋白尿($>3.5\text{g/d}$)、低白蛋白血症($<30\text{g/L}$)、明显水肿和(或)高脂血症的临床综合征。②肾炎综合征:指具有蛋白尿、血尿及高血压特点的综合征。按病程及肾功能改变,可分为急性肾炎综合征(指急性起病,可伴有少尿、水肿和暂时性肾功能减退,病程不足一年者),急进性肾炎综合征(指肾功能急性进行性恶化,于数月内发展为少尿或无尿的肾功能衰竭者)和慢性肾炎综合征(指病程迁延一年以上,伴或不伴肾功能减退者)。③隐匿性肾炎综合征:指单纯性血尿和(或)无症状性蛋白尿。起病隐匿,除尿检异常外无其它临床表现。④尿路感染综合征:有尿路刺激症状,可伴脓尿或菌尿。

依诊断需要,可选择作有关特殊检查。如尿细胞学检查有助于泌尿系肿瘤之诊断;腹部X线平片可了解肾大小及肾区有无钙化或结石;排泄性肾盂造影可了解肾外形大小和功能,有无结石、结核、占位性病变和先天性畸形等情况;逆行泌尿系统造影对了解尿道、膀胱和输尿管病变有很大帮助;肾动脉造影对肾动脉狭窄、肾静脉造影对肾静脉血栓形成均有确诊意义;X线体层摄片或计算机体层扫描或磁共振检查,对肾及周围占位性病变诊断有较大帮助;核素检查对了解肾形态、位置、血流、功能,有无梗阻或占位性病变有价值;超声检查可探查肾大小、位置、外形、有无囊肿、积液、占位性病变;内镜检查可了解尿道、膀胱及输尿管情况,并作分侧肾功能试验和取活组织检查;经皮肾活体组织检查对肾实质疾病有确诊意义,肾小球疾病病理分型可提示预后,指导治疗,应予推广。上述有创检查术少数病例可发生程度不一的并发症,故应认真掌握指征及禁忌证。

泌尿系统疾病的治疗原则包括去除病因;抑制免疫性疾病的免疫及炎症反应过程和调节机体免疫反应性;对症处理如降压、利尿、纠正代谢紊乱;控制感染;替代治疗和器官移植。中西医结合治疗泌尿系统疾病已累积了一定的经验,应加强机制的研究,不断总结提高。通过卫生宣教,强调对本系统各种疾病的预防和早期治疗,可望降低本系统疾病的发病率。早期及适宜的治疗可延缓病程发展,降低肾功能不全的发生率,对保护劳动力起重要作用。

【肾脏病学发展动态】 肾脏病学是一门年轻的学科,但近30余年来发展迅速。随着病理学、免疫学以及分子生物学的发展,对肾小球肾炎的免疫和非免疫发病机制及防治,急性肾功能衰竭发病机制及防治,影响慢性肾功能衰竭进展的因素和防治等方面,均有了较为深入的认识。肾脏微穿刺、微灌注等生理学技术的发展,对肾小管细胞离子转运功能的研究已达到分子水平。肾脏内分泌的研究,对阐明高血压的发病机制、肾内血流调节机制和调节体内水、电解质代谢平衡有重要意义。近年来,分子生物学技术的发展,测出了一些遗传性肾脏病如多囊肾、Alports综合症的遗传基因,为疾病的诊断治疗提供

了基础，使一些炎症介质（如白细胞介素-1、2、4、6，肿瘤坏死因子等）在肾小球肾炎发病中作用的研究更加深入。人基因重组红细胞生成素的研制成功，使肾性贫血的治疗取得了突破性进展。随着医学生物工程学及有关工业技术的发展，人工肾替代治疗肾功能衰竭的水平有了长足的进步，已成为目前最为成功的人工脏器。移植免疫学和新一代免疫抑制剂的研制成功使肾移植长期存活率明显提高并成为现今最为成熟的器官移植。我国肾脏病学虽然起步较晚，但进步很快，一般市级以上医院均已成立肾脏病专科。在上述很多领域以及中西医结合治疗肾脏病方面也取得了可喜的成果。相信，今后随着基础和临床研究的更加深入和相关学科的发展，肾脏病学必将得到更大的进展，本系统疾病的防治水平也会进一步提高。

（廖履坦）

第二章 肾小球疾病概述

肾小球疾病是一组病因、发病机制、临床及病理表现不尽相同，但病变皆主要侵犯双肾肾小球的疾病，可分为原发性、继发性及遗传性。继发性肾小球疾病系指全身性疾病（如系统性红斑狼疮、过敏性紫癜及糖尿病等）的肾小球损害；遗传性肾小球疾病是遗传基因病变导致的肾小球病（如遗传性进行性肾炎）；原发性肾小球疾病多数病因不清，需除外继发性及遗传性肾小球疾病后才能诊断，它占肾小球疾病的大多数。肾小球疾病是引起慢性肾功能衰竭的主要疾病，应予以重视。

【发病机制】 多数原、继发肾小球疾病皆是免疫介导性炎症疾病，由免疫引起炎症导致肾小球损害。但在慢性进展进程中也有非免疫非炎症机制参与。

一、**免疫反应** 体液免疫可引起肾炎早已为共识，细胞免疫能否致成肾炎曾长期存在争论，但近几年动物试验已确证了细胞免疫的致肾炎作用。体液免疫反应可通过下列两种途径致病：

（一）**循环免疫复合物沉积** 某些外源性抗原（如致肾炎株链球菌的某些成分）或内源性抗原（如系统性红斑狼疮病人细胞核抗原的某些成分）能刺激机体产生相应的抗体，并在血循环中形成免疫复合物（CIC），沉积于肾小球引起炎症。当CIC中抗原略多于抗体时则形成可溶性免疫复合物，尤其该CIC带阳电荷时，以及机体单核-巨噬细胞系统吞噬功能或（和）肾小球系膜清除功能减退时，此CIC尤易沉积于肾小球致病。一般认为CIC仅能沉积于系膜区和（或）内皮下。

（二）**原位免疫复合物形成** 肾小球中某些固有抗原（如肾小球基膜或脏层上皮细胞中的某种糖蛋白）或种植抗原（如系统性红斑狼疮时机体的DNA）能引起机体免疫反应而产生相应的抗体。此血循环中的游离抗体然后在肾小球内与上述抗原结合，形成原位

免疫球蛋白产生自身抗体（如针对 Fab 段的抗个体基因型抗体及针对 Fc 段的类风湿因子等），均可导致疾病进展。

二、炎症反应 免疫反应导致炎症而致病。炎症反应有炎症细胞及炎症介质参与，炎症细胞产生炎症介质，炎症介质又能反作用于炎症细胞，而且炎症介质间还能相互作用（促进或制约），构成复杂网络关系。

（一）炎症细胞 如中性粒细胞、单核细胞及血小板等，发现它们能产生多种炎症介质。近年来人们又对肾小球固有细胞（如系膜细胞、上皮细胞及内皮细胞）产生浓厚兴趣，并证实这些细胞在特定条件下也有致炎症作用，可以增生并产生炎症介质。肾小球固有细胞在肾炎过程中，不但是被动受害者，而且是主动参与者，它们也是一种炎症细胞，这是认识上的一大概念更新。

（二）炎症介质 从前多着重研究补体（补体经经典或旁路途径激活后能产生多种炎症介质，如 C_{3a} 及 C_{5a} 具有趋化作用及过敏毒素作用， C_{5b-9} 具有膜攻击作用等）、凝血因子、中性蛋白酶及血管活性胺（组胺、5-羟色胺等）的致肾炎作用。但是，近年来发现了更多更重要的炎症介质，如细胞因子（包括各种生长因子）及血管活性肽（内皮素等）等肽类炎症介质，花生四烯酸产物（环氧化酶及酯氧化酶产物）及血小板活化因子等酯类炎症介质，以及活化氧产物和活性氮等，现已证明它们在肾炎发病中具有重要作用。（表 5-2-1）

表 5-2-1 与肾炎相关的炎症介质

生物活性肽
血管活性肽：内皮素，心房肽，血管紧张素 I，加压素，缓激肽
生长因子：表皮生长因子（EGF），血小板源生长因子（PDGF），胰岛素样生长因子（IGF），转化生长因子（TGF），成纤维细胞生长因子（FGF），集落刺激因子（CSF），白介素（IL）
其它细胞因子：肿瘤坏死因子（TNF），干扰素（IF）
生物活性酯
前列腺素类：环氧化酶产物（ PGI_2 ， PGE_2 ， $PGF_{2\alpha}$ ， TXA_2 ），酯氧化酶产物（白三烯）
血小板活化因子（PAF）
血管活性胺
组胺，5-羟色胺，儿茶酚胺
活化氧
超氧阴离子（ O_2^- ），过氧化氢（ H_2O_2 ），羟自由基（ OH^{\cdot} ），单线态氧（ 1O_2 ）
活化氮
一氧化氮（NO）
酶
各种中性蛋白酶，胶原酶
补体
凝血及纤溶系统因子

三、非免疫非炎症损伤 虽然免疫介导性炎症在肾小球疾病致病中占主要地位，但

在其慢性进展过程中仍存在着某些非免疫非炎症致病机制。10年前人们已发现肾小球内高压、高灌注及高滤过（即所谓“三高”现象）可促进肾小球硬化，因此，大量蛋白尿或大量糖尿本身、肾小球疾病合并体循环高血压、以及肾功能不全时蛋白质及磷摄入过多均可导致或促进肾小球硬化。近年来人们又发现高脂血症也具有“肾毒性”，低密度脂蛋白可刺激系膜细胞增生并促进肾小球硬化。

【临床表现】

一、蛋白尿 正常肾小球滤过膜能允许分子量小于4万道尔顿的蛋白质顺利通过，因此原尿中的蛋白质主要为小分子蛋白质（如 β_2 微球蛋白、溶菌酶等），白蛋白及各种球蛋白含量很少。经肾小球滤过的蛋白质95%又被近曲小管重吸收，因此，正常人终尿中蛋白含量极微，小于150mg/d，临床上定性试验不能测出。当尿蛋白量超过150mg/d时，尿蛋白定性呈阳性，即称为蛋白尿。若尿蛋白量超过3.5g/d，则称为大量蛋白尿。

肾小球滤过膜由血管内皮细胞、基膜及脏层上皮细胞构成（图5-2-1）。此滤过膜的屏障包括：①孔径屏障。肾小球滤过膜仅允许特定大小的蛋白质分子通过，在此滤过膜上，现知内皮窗孔径最大，上皮细胞足突裂隙及其隔膜孔径最小。②电荷屏障。内皮及上皮细胞含涎蛋白，而基膜富含硫酸类肝素，因而肾小球滤过膜带负电荷，能阻止含负电荷的血浆蛋白滤过。上述任一屏障的损伤均可引起蛋白尿，而大量蛋白尿主要由电荷屏障损伤引起。

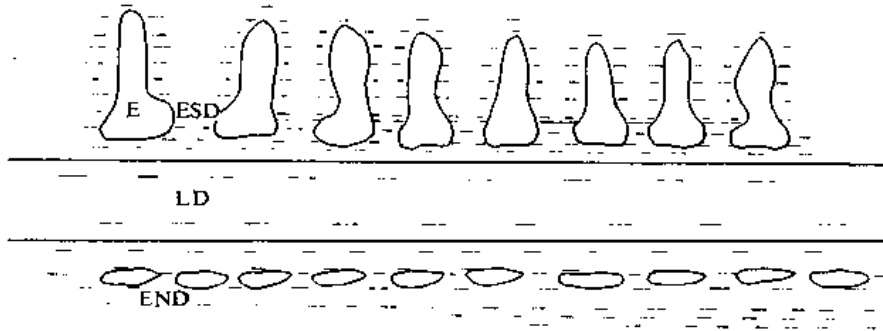


图 5-2-1 肾小球滤过膜示意图

END 内皮细胞层，有窗孔
LD 基底膜致密层 二侧为中 外稀为足

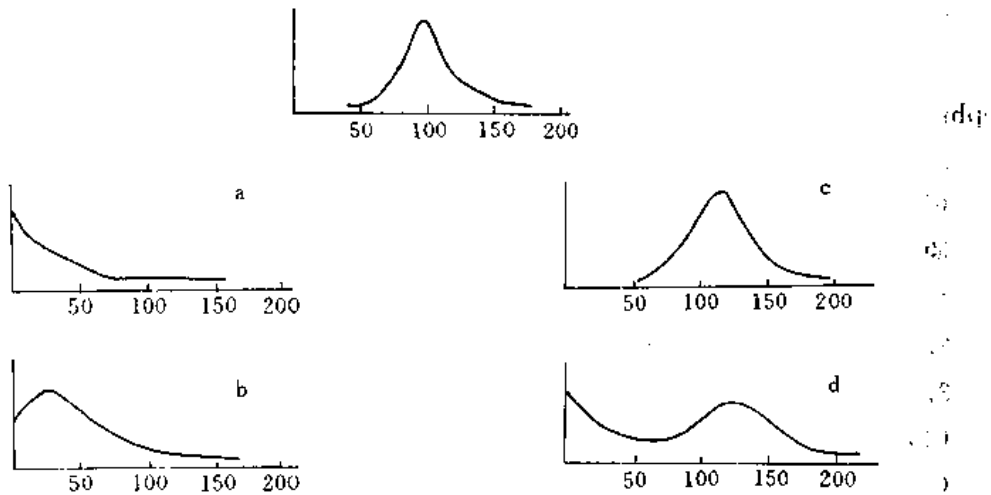


图 5-2-2 尿红细胞容积分布曲线
 上图静脉血红细胞容积分布曲线 下图 a-d 尿红
 细胞容积分布曲线 (图 a 及 b 肾小球源性血尿;
 图 c 非肾小球源性血尿; 图 d 混合性血尿) 横坐标为
 红细胞容积 (μm^3) 纵坐标为相对细胞数量。

三、水肿 水滞留于组织间隙即为水肿, 当体内滞水超过 5kg 时, 即可出现皮下可凹性水肿。严重的水滞留还可导致体腔积液。

肾小球疾病时水肿的发生可能与下列因素相关: ①肾小球超滤系数 (Kf) 及滤过率下降, 而肾小管回吸收钠增加 (球-管失衡), 导致钠、水滞留。②肾实质缺血, 刺激肾素-血管紧张素-醛固酮活性增加, 醛固酮分泌增多导致钠、水滞留。③肾内前列腺素 (PGI_2 、 PGE_2 等) 产生减少, 致使肾排钠减少。④大量蛋白尿致成低白蛋白血症, 血浆胶体渗透压下降致使水分外渗。因此, 钠、水滞留是肾性水肿的基本机制。

肾小球疾病患者水肿时, 其血容量可呈两种状态: 多数患者因钠滞留而血容量扩张, 少数低血浆蛋白血症患者也可因水分外渗而血容量不足。

四、高血压 肾小球疾病常伴高血压, 而肾功能衰竭时高血压发生率更高, 可达 90% 以上。持续存在的高血压常可加速肾功能损害。

肾小球疾病高血压的发生机制: ①钠、水滞留。上述各种因素导致的钠、水滞留, 使血容量扩张, 而引起容量依赖性高血压。②肾素分泌增多。肾实质缺血刺激肾素-血管紧张素分泌增加, 小动脉收缩, 外周血管阻力增加, 而引起肾素依赖性高血压。③肾内降压物质分泌减少。肾内前列腺素 (PGI_2 、 PGE_2) 生成减少, 激肽释放酶-激肽生成减少, 也可能在肾性高血压发生中具一定作用。肾小球疾病所致高血压为容量依赖性或肾素依赖性需具体分析, 但多数属前者。

五、肾功能损害 急进性肾炎常导致急性肾功能衰竭, 慢性肾炎进展至晚期可发生慢性肾功能衰竭。肾功能衰竭时常继发高血压及贫血 (见本篇第十章及第十一章)。

【原发性肾小球疾病的分型】 原发性肾小球疾病可作临床及病理分型。

原发性肾小球疾病的临床分型 (参照 1992 年原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要)。

1. 急性肾小球肾炎 (acute glomerulonephritis)。

2. 急进性肾小球肾炎 (rapidly progressive glomerulonephritis)。
3. 慢性肾小球肾炎 (chronic glomerulonephritis)。
4. 隐匿性肾小球疾病 (无症状性蛋白尿或/和单纯性血尿) (latent glomerulonephritis)。
5. 肾病综合征 (nephrotic syndrome)。

根据 1992 年座谈会精神, 慢性肾小球肾炎及原发性肾病综合征不再进一步分型。原发性肾小球疾病的病理分型 (根据 1982 年世界卫生组织分类标准)。

1. 轻微肾小球病变 (minor glomerular abnormalities)。
2. 局灶性节段性病变 (focal segmental lesions)。
3. 弥漫性肾小球肾炎 (diffuse glomerulonephritis)。

(1) 膜性肾病 (membranous nephropathy)。

(2) 增生性肾炎 (proliferative glomerulonephritis) ①系膜增生性肾小球肾炎 (mesangial proliferative glomerulonephritis); ②毛细血管内增生性肾小球肾炎 (endocapillary proliferative glomerulonephritis); ③系膜毛细血管性肾小球肾炎 (mesangiocapillary glomerulonephritis); ④致密沉积物性肾小球肾炎 (dense deposit glomerulonephritis); ⑤新月体性肾小球肾炎 (crescentic glomerulonephritis)。

(3) 硬化性肾小球肾炎 (sclerosing glomerulonephritis)。

4. 未分类的肾小球肾炎 (unclassified glomerulonephritis)。

第三、四章提及的各种病理类型中, 微小病变病 (minimal change disease) 隶属于轻微肾小球病变, 局灶性节段性增生性肾小球肾炎 (focal and segmental proliferative glomerulonephritis) 及局灶性节段性肾小球硬化 (focal and segmental glomerular sclerosis) 隶属于局灶性节段性病变。

某些肾小球疾病还能根据其免疫荧光和 (或) 免疫组织化学检查结果作出免疫病理诊断, 如 IgA 肾病 (IgA nephropathy) 及 IgM 肾病 (IgM nephropathy) 等。

肾小球疾病的临床与病理类型间存在着一定的联系, 但并无肯定的对应关系。实际上, 一种病理类型可呈多种临床表现, 而一种临床表现又可来自多种病理类型, 因此, 病理分型必须依靠肾活检病理检查才可确定。

(谌贻璞)

第三章 肾小球肾炎

第一节 急性肾小球肾炎

急性肾小球肾炎是急性起病, 以血尿、蛋白尿、水肿和高血压为主要表现, 并可有一过性氮质血症的一组疾病。多见于链球菌感染后, 其它细菌、病毒及寄生虫感染也可能引起。下面将着重介绍链球菌感染后急性肾小球肾炎 (以下简称急性肾炎)。

【病因和发病机制】 本病常发生于 β -溶血性链球菌 A 组 12 型等“致肾炎菌株”感染后, 常为上呼吸道感染 (多见于扁桃体炎) 或皮肤感染 (多为脓疱疮)。感染导致机体免

疫反应引起肾炎。链球菌的致病抗原成分从前认为是胞壁上的 M 蛋白，但现在认为主要存在于胞膜及胞浆。急性肾炎既可通过循环免疫复合物沉积致病，又可通过原位免疫复合物形成致病（链球菌胞膜和胞浆中的阳离子抗原先种植于肾小球，再结合循环中特异抗体形成免疫复合物）。

【病理】 本病病理类型为毛细血管内增生性肾炎，又名弥漫增生性肾炎或弥漫性内皮系膜性肾炎。光镜下本病呈弥漫病变，肾小球中内皮及系膜细胞增生为主要表现，早期尚有中性粒细胞及单核细胞浸润。

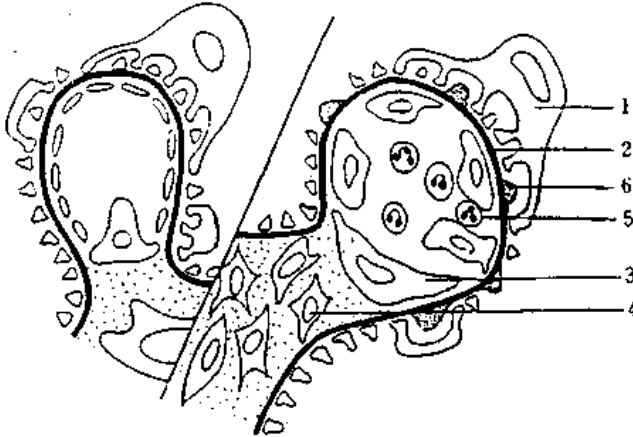


图 5-3-1 毛细血管内增生性肾小球肾炎
左：正常肾小球 右：病变肾小球
1. 上皮细胞 2. 基膜
3. 内皮细胞 4. 系膜细胞
5. 中性粒细胞 6. 免疫复合物

早期尚有中性粒细胞及单核细胞浸润。免疫病理检查可见 IgG 及 C₃ 呈粗颗粒状于系膜区及毛细血管壁沉积。电镜在上皮下可见驼峰状大块电子致密物（图 5-3-1）。

【临床表现和实验室检查】 急性肾炎多发生于儿童，男性多于女性。前驱感染后常有 1~3 周潜伏期（平均 10 天左右），相当于机体接触抗原后产生初次免疫应答所需时期，呼吸道感染者潜伏期较皮肤感染短。该病起病较急，病情轻重不一，轻者呈亚临床型（仅尿常规及血清补体 C₃ 异常），重者可呈急性肾功能衰竭。本病有自愈倾向，常在数日内临床痊愈。典型表现如下：

一、尿异常 急性肾炎病人几乎全有血尿，为肾小球源血尿，约 40% 病人有肉眼血尿，且常为起病第一症状。蛋白尿一般不重，仅不到 20% 的病例可呈大量蛋白尿 (>3.5g/d)。尿沉渣中尚可见白细胞，并常有管型（颗粒管型、红细胞管型、乃至白细胞管型）。

二、水肿 约 90% 病人出现水肿，典型表现为晨起眼睑肿，一般不重。少数病人水肿较重，波及全身，呈可凹性。大量蛋白尿导致肾病综合征时也可能出现腹水。

三、高血压 约 80% 病人病初钠、水潴留时，出现轻、中度高血压，利尿后血压渐恢复正常。少数患儿出现严重高血压、甚至高血压脑病。

四、肾功能异常 肾小球功能可正常，可一过性受损（少尿时出现轻度氮质血症，利尿后恢复正常）。但仍有极少数可表现为急性肾功能衰竭，酷似急进性肾炎。

五、免疫学检查异常 血清补体 C₃ 及总补体发病初下降，8 周内渐恢复正常，对提示本病意义很大。但血清抗链球菌溶血素“O”滴度升高对本病诊断意义却有限。一方面，此抗体滴度升高仅表明近期内有过链球菌感染，而不一定发生肾炎；另一方面，假若感染的链球菌致肾炎株不分泌溶血素“O”或能分泌溶血素“O”，而该菌在感染早期即被抗生素很快杀灭，此时肾炎虽已发生，但抗“O”滴度却正常。另外，部分患者循环免疫复合物及血清冷球蛋白可呈阳性。

【诊断和鉴别诊断】 链球菌感染后 1~3 周发生血尿、蛋白尿、水肿、高血压，甚至少尿及氮质血症，血清补体 C₃ 下降（发病 8 周内恢复正常），即可临床诊断急性肾炎。非

典型病例、或病情于1~2个月尚未见全面好转者应及时作肾活检，除外下列疾病。

一、新月体性肾炎 临床诊断为急进性肾炎。除急性肾炎综合征表现外，肾功能急剧坏转（常呈急性肾功能衰竭，数周至数月进入尿毒症）和早期出现少尿、无尿为其特征，病情危重。急性肾炎呈现急性肾功能衰竭者应与此鉴别。

二、系膜毛细血管性肾炎 临床除表现急性肾炎综合征外，经常伴肾病综合征，病变持续进展无自愈倾向。50%~70%该病患者血清补体C₃降低，但为持续性，不在8周内恢复。当急性肾炎病人出现肾病综合征时应与此鉴别。

三、系膜增生性肾炎 包括IgA肾病及非IgA肾病，部分有前驱感染者可呈急性肾炎综合征。但该病患者血清C₃正常，病情无自愈倾向。IgA肾病患者疾病潜伏期短（感染后数小时至3天即出现肉眼血尿），部分病例血清IgA升高也与急性肾炎不同。

除上述原发性肾小球疾病外，急性肾炎还应与系统性红斑狼疮肾炎及过敏性紫癜肾炎等继发性肾小球疾病鉴别。这些病人虽可呈急性肾炎综合征，但他们还有全身系统疾病的典型临床及实验室表现，可资鉴别。

总之，急性肾炎应与某些病理表现为增生性肾小球肾炎的原、继发肾小球疾病相鉴别，鉴别要点见表5-3-1。

表 5-3-1 引起急性肾炎综合征的主要疾病

疾 病	前驱感染	潜伏期	临床过程	全身多系统受累	低补体血症	其它特殊化验
急性链球菌感染后肾炎	有	1~3周	自限	无	有 (8周内恢复)	抗链“O”↑
IgA肾病	有	数小时至3天	反复发作	无	无	血IgA↑
系膜毛细血管性肾炎	有	3~7天	持续性进展	无	有 (持续降低)	
新月体肾炎	可有	1~3周	急剧恶化	无	可有	
狼疮性肾炎	可有	不定	持续进展	有	有 (仅于狼疮活动时)	抗核、抗双链DNA、 Sm抗体阳性
过敏性紫癜肾炎	可有	不定	反复发作 可有自限	有	无	

【治疗】 本病治疗以休息及对症为主。少数急性肾功能衰竭病例应予透析，待其自

利尿后高血压控制仍不满意时，可加用钙通道阻滞剂如硝苯啶 20~40mg/d，分次口服或血管扩张药如肼酞嗪 (hydralazine) 25mg，每日 3 次。但保钾利尿药（如氨苯蝶啶及安体舒通）及血管紧张素转化酶抑制剂（如巯甲丙脯酸）少尿时应慎用，以防诱发高血钾。

四、中医药治疗 本病多属实证。根据辨证可分为风寒、风热、湿热，分别予以宣肺利尿，凉血解毒等疗法。本病恢复期脉证表现不很明确，辨证不易掌握，仍以清热利湿为主，佐以养阴，但不可温补。

五、透析治疗 少数发生急性肾功能衰竭而有透析指征时（参见本篇第十章），应及时给予透析（血液透析或腹膜透析皆可）。由于本病具有自愈倾向，肾功能多可逐渐恢复，一般不需要长期维持透析。

【预后】 绝大多数病人于 1~4 周内出现利尿、消肿、降压，尿常规化验也随之好转。血清 C_3 在 4~8 周内恢复正常。病理检查亦大部分恢复正常，仅遗留系膜细胞增生。但少量镜下血尿及微量尿蛋白有时可迁延半至一年才消失。近代，仅不到 1% 的病人可因急性肾功能衰竭救治不当而死亡，且多为老年患者。

至于本病远期预后各家报道不一，但均认为多数病例预后良好，可完全治愈，仅 6%~18% 病例遗留尿异常和（或）高血压而转成慢性。一般认为老年患者、有持续性高血压、大量蛋白尿或肾功能损害者预后可能差，但血尿严重程度与预后无关。

第二节 急进性肾小球肾炎

急进性肾小球肾炎是临床以急性肾炎综合征、肾功能急剧坏转、早期出现少尿性急性肾功能衰竭为特征，病理呈新月体肾炎表现的一组疾病。该病包括：①原发性急进性肾炎；②继发于全身系统疾病（如系统性红斑狼疮）的急进性肾炎；③由原发性肾小球疾病其它类型（如系膜毛细血管性肾炎）转化来的新月体肾炎（在其它类型基础上重加广泛新月体形成）。下文将着重讨论原发性急进性肾小球肾炎（简称急进性肾炎）。

【病因和发病机制】 本病可根据免疫病理表现分为三型（后详），其病因和发病机制各不相同。Ⅰ型为抗肾小球基膜抗体型，该抗体与肾小球基膜抗原结合激活补体而致病。Ⅱ型为免疫复合物型，循环免疫复合物沉积或原位免疫复合物形成于肾小球，激活补体而致病。致病抗原欠清，但该型患者常有前驱上呼吸道感染，提示病原体（病毒或细菌）可能与此相关。Ⅲ型为非体液免疫介导型。从前推论该型发病可能与细胞介导免疫相关，近来发现，该型中 70%~80% 病例为肾微血管炎（或称原发型小血管炎肾损害），但该微血管炎的发病机制也未完全清楚。

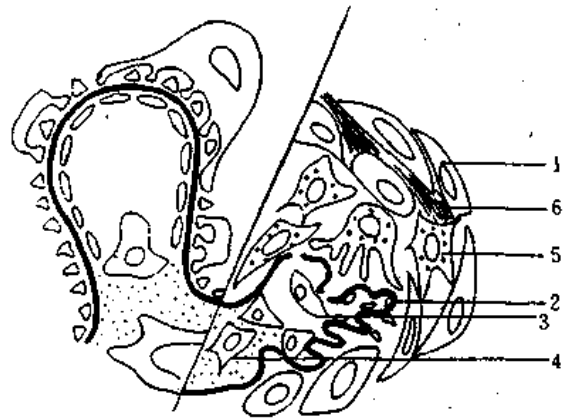


图 5-3-2 新月体性肾小球肾炎

- 左：正常肾小球 右：病变肾小球
1. 上皮细胞 2. 基膜
3. 内皮细胞 4. 系膜细胞
5. 单核细胞 6. 纤维素

【病理】 本病病理类型为新月体性肾炎，又名毛细血管外增生性肾炎。光镜下 50% 以上肾小球的肾小囊中有大新月体形成，早期为细胞新月体，后期为纤维新月体（图 5-

3-2)。另外，Ⅰ型还常伴肾小球内皮及系膜细胞增生，Ⅲ型由微血管炎引起者还常伴肾小球节段性纤维素样坏死。

电镜检查Ⅰ型可在系膜区及内皮下见到电子致密物，Ⅰ及Ⅲ型无电子致密物。

免疫病理检查结果是分型的主要依据。Ⅰ型IgG及C₃呈线条状沉积于毛细血管壁；Ⅱ型IgG及C₃呈颗粒状沉积于系膜区及毛细血管壁；Ⅲ型肾小球中无或仅有微量免疫沉积物。

【临床表现和实验室检查】 Ⅰ型好发于青、中年，Ⅱ及Ⅲ型多发于中、老年，男性居多。我国急进性肾炎以Ⅰ型多见。

有前驱呼吸道感染者（多见于Ⅰ型）起病较急，否则呈隐袭起病，但疾病至一定阶段终将急骤发展。临床上除急性肾炎综合征表现外，肾功能急剧恶化（数周至半年进展至尿毒症）、出现少尿或无尿为本病特征。患者常有中度贫血。Ⅰ型患者常伴肾病综合征。

免疫学检查可发现Ⅰ型患者血清抗肾小球基膜抗体阳性；Ⅱ型血循环免疫复合物及冷球蛋白常阳性，伴血清补体C₃降低；Ⅲ型由微血管炎引起者血清抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阳性。

影像学检查（如B型超声等）显示双肾增大。

【诊断和鉴别诊断】 凡呈急性肾炎综合征的患者，肾功能急剧坏转，无论是否已达到少尿性急性肾功能衰竭，均应疑及此病并及时进行肾活检。若病理证实为新月体肾炎、又能除外是由系统性疾病引起时，诊断即成立。

本病应与下列疾病鉴别：

一、引起少尿性急性肾功能衰竭的非肾小球疾病 急性肾小管坏死可引起急性肾功能衰竭，但该病有明确的肾缺血（如休克、脱水）、或毒物肾损害（如应用肾毒性抗生素）或肾小管堵塞（如异型输血）等诱因，临床上肾小管功能损害表现突出（低比重及低渗透压尿，尿钠排泄增多），却无急性肾炎综合征表现。

急性药物过敏性间质性肾炎虽亦可表现为蛋白尿、血尿、白细胞尿及少尿性急性肾功能衰竭，但该病有明确的用药史及药物过敏表现（发热、皮疹及关节痛），血（及尿）中嗜酸粒细胞增多，可资鉴别。

另外，梗阻性肾病也可引起肾后性急性肾功能衰竭。病人常急骤或突然出现无尿，而并无急性肾炎综合征表现，膀胱镜检查及静脉或逆行尿路造影可清楚证实尿路梗阻存在。

二、引起急进性肾炎综合征的其他肾小球疾病 全身系统疾病也可能引起新月体性肾炎，即继发性急进性肾炎（如肺出血-肾炎综合征或系统性红斑狼疮均可引起新月体性肾炎，前者类似Ⅰ型，后者类似Ⅱ型），但这些疾病均有肾外器官或系统受累的临床表现，加之，较特异的实验室检查和（或）影像学特征，鉴别诊断多不难。

原发性肾小球疾病中，有的病理类型并未继发新月体形成，其本身重症病例即可呈急进性肾炎综合征，如重症毛细血管内增生性肾炎及重症系膜毛细血管性肾炎，此时从临床上鉴别常极难，而必须做肾活检病理检查。

【治疗】 近10余年来由于“强化治疗”的应用，急进性肾炎的预后已大有改观，但必须尽早开始治疗。因此，及时肾活检做出正确诊断及分型极为重要。

一、强化血浆置换疗法 应用血浆置换机，以正常人血浆（或血浆成分）置换病人血浆，每日或隔日1次，每次置换2L，直至血中抗基膜抗体（Ⅰ型）或免疫复合物（Ⅱ

型)转阴,病情好转,一般均需置换10次以上。该疗法需配合应用皮质激素(泼尼松每日每公斤体重1mg,服3个月后渐减至维持量)及细胞毒药物(环磷酰胺每日每公斤体重2~3mg,直至累积量达6~8g后停药)。该疗法适用于各型急性肾炎,但主要用于I型治疗。用免疫层析吸附柱或其他方法将置换出的病人血浆中的致病因子清除,再输回自身是今后发展方向。

二、甲基泼尼松龙冲击疗法 也属强化疗法之一。甲基泼尼松龙0.5~1.0g溶于5%葡萄糖200ml中静脉点滴,每日或隔日1次,3次为一疗程,间隔3~5d开始下一疗程,一般用3个疗程共给药9次。该疗法同样也需辅以泼尼松及环磷酰胺常规口服治疗,方法同上。近年有人用环磷酰胺冲击疗法(1g溶于5%葡萄糖中静脉点滴,每半至1个月一次)代替常规口服,其优缺点尚待总结。该疗法适用于I、II型,对I型无效。用甲基泼尼松龙冲击治疗时,尤应注意继发感染及水、钠潴留等副作用。

三、四联疗法 即用皮质激素、细胞毒药物、抗凝药(肝素或双香豆素类)及血小板解聚药(潘生丁等)联合治疗。从前也将其划归强化疗法范畴,但实际疗效欠佳,现已少用。在无法应用前述两种强化疗法时,可试用此法于I、II型治疗,并需注意感染、骨髓抑制及出血等副作用。

四、透析治疗及肾移植 急性肾功能衰竭凡已符合透析指征者(见本篇第十章),应及时透析。上述强化治疗无效的晚期病例肾功能已不可逆转时,应长期维持透析或作肾移植。肾移植应在病情静止半至一年后才进行,I型患者必须待血中抗基膜抗体阴转。

【预后】 及时进行强化治疗已显著改善了急性肾炎的预后,从前病人多在数周至半年内进展至不可逆性尿毒症,甚至死亡,而现在部分病人已可缓解,能避免或解除透析存活。但是该病毕竟危重,完全痊愈实难达到。影响预后的因素有:①疾病类型。I型差,I及II型相对较好;②治疗是否及时。临床上出现少尿、血肌酐高于 $530\mu\text{mol/L}$ (6mg/dl)及肌酐清除率低于 5ml/min 前,以及病理显示广泛不可逆病变(硬化、纤维化)前,即开始治疗者预后较好,反之预后差。本病缓解后远期转归有如下三种:长期维持缓解;渐转入慢性并发展至慢性肾衰;复发。以第二种最常见。因此,治疗缓解后应长期追踪,必要时重复肾活检。复发者可重新给予强化治疗。已转入慢性者应采取保护措施保护残存肾功能(见本章第三节),延缓疾病进展。

第三节 慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎(以下简称慢性肾炎)是病情迁延、病变缓慢进展、最终将发展成慢性肾功能衰竭的一组肾小球疾病。临床虽仍以水肿、高血压、蛋白尿、血尿及肾功能损害为基本表现,但是由于病理类型及病期不同,它们的主要表现可相异,疾病表现多样化。

【病因和发病机制】 首先,应明确急性肾炎与慢性肾炎间关系。仅少数慢性肾炎是由急性肾炎发展而来(疾病不愈直接迁延或临床痊愈若干时间后重出现),而绝大多数慢性肾炎,由病理类型决定其病情必定迁延发展,起病即属慢性肾炎,与急性肾炎无关。

至于慢性肾炎的病因和发病机制,不同病理类型不尽相同。一般认为起始因素仍为免疫介导性炎症,但其病变慢性化进展中,除了免疫炎症因素外,非免疫非炎症因素也占有一定地位,如病程中出现高血压导致肾小球内高压,以及肾功能不全时残存肾单位

代偿导致肾小球高滤过，均可促进肾小球硬化。

【病理】 慢性肾炎可由多种病理类型引起，常见类型为系膜增生性肾炎（包括 IgA 肾病及非 IgA 肾病）、系膜毛细血管性肾炎、膜性肾病及局灶性节段性肾小球硬化等。虽然非 IgA 肾病系膜增生性肾炎绝大多数为原发性，但少数可由毛细血管内增生性肾炎转换来，此即临床上由急性肾炎发展成的慢性肾炎。各型肾炎的病理特点见本篇第四章。

上述所有类型进展到晚期都可转化成硬化性肾小球炎，此时，肾小球硬化及玻璃样变，肾间质纤维化伴肾小管萎缩。临床上进入尿毒症。

【临床表现和实验室检查】 慢性肾炎可发生于任何年龄，但以青、中年为主。男性

(即良性小动脉性肾硬化症)鉴别。后者先有长期持续性高血压,而后出现肾损害,临床上肾小管功能损伤(尿浓缩功能减退,出现夜尿增多)较肾小球功能损伤早,尿改变轻微(仅微至少量蛋白、红细胞及管型),且常伴高血压心、脑并发症。

除此之外,慢性肾炎尚需与继发性肾炎及急性性肾炎(如流行性出血性肾炎)鉴别。

(或)单纯性血尿(持续或间断镜下血尿,并偶见肉眼血尿,血尿性质为肾小球源性)为临床表现的一组肾小球疾病。病人无水肿、高血压及肾功能损害。

本组疾病的病理改变皆较轻,主要见于肾小球轻微病变(弥漫性肾小球病,但在肾小球中仅有节段性系膜细胞及基质增生)、轻度系膜增生性肾炎(见本篇第四章)及局灶性节段性增生性肾炎(局灶性肾小球病,病变肾小球内节段性内皮及系膜细胞增生)三种病理类型。据免疫病理表现,又可将它们分为IgA肾病(IgA为主,伴C₃,呈颗粒样沉积于系膜区或系膜及毛细血管壁)及非IgA肾病(国内常以IgG为主,伴C₃,亦呈颗粒样沉积于系膜区或系膜及毛细血管壁)。以单纯性血尿表现者多为IgA肾病。

血尿病人就诊,需作相差显微镜尿红细胞形态检查及尿红细胞容积分布曲线测定,以鉴别血尿来源。肾小球源血尿病人,无水肿、高血压及肾功能减退时,即应考虑此病。但必须小心除外遗传性进行性肾炎早期(见本章第三节)、薄基膜肾病(又称良性家族性血尿,但实际仅40%病人有阳性家族史,呈常染色体显性遗传,本病临床表现与单纯性血尿无法区分,但肾活检电镜检查见肾小球基膜弥漫变薄)及非典型的急性肾炎恢复期等肾小球疾病。肾活检病理检查对确诊很有意义。

蛋白尿病人就诊,需作尿蛋白定量,作十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳区分蛋白尿性质,并详细作离心后尿沉渣镜检。肾小球性蛋白尿,尿蛋白少于1.0g/d,且患者无水肿、高血压及肾功能损害时,才能考虑此病。但必须排除功能性蛋白尿(仅见于剧烈运动、发热或寒冷时)、体位性蛋白尿(直立脊柱前凸时出现,卧床后消失,多发生于青少年,成年后可以不再出现)等生理性蛋白尿(见本篇第一章);也必须除外其他原、继发肾小球疾病的早期或恢复期。肾活检病理检查对确诊也具有十分重要意义。

临床上有时蛋白尿在1.0~3.5g/d之间,仍无水肿、高血压及肾功能损害,此时应如何诊断?有作者主张将它们划归隐匿性肾小球疾病,但肾活检病理检查发现其中不少病人病理改变并不轻,临床可能呈慢性肾炎转归,因此,又有作者反对对它们下隐匿性肾小球疾病诊断。孰是孰非,有待于对更大量病例进行更长期追踪后再总结。

隐匿性肾小球疾病无需特殊治疗。病人以保养为主,勿感冒、劳累,勿用肾毒性药物。如有反复发作的慢性扁桃体炎,可待急性期过后行扁桃体摘除术。病人应定期复查尿常规及肾功能。

无症状性蛋白尿及单纯性血尿病情常时轻时重,长期迁延。不过,该病并非进行性疾病,绝大多数病人能长期保持肾功能正常。仅少数病人疾病转归与此不符,或逐渐自发痊愈,或尿蛋白渐多,出现水肿,转成慢性肾炎。

(谌贻璞)

第四章 肾病综合征

肾病综合征由以下临床表现组成:①尿蛋白多于3.5g/d;②血浆白蛋白低于30g/L;③水肿;④血脂升高。其中①②两条为诊断所必需,亦即①②③、①②④或①②③④三或四项齐备时,肾病综合征诊断即成立。

【分类】 肾病综合征能由多种肾小球疾病引起,可分为原发性及继发性两大类

(表 5-4-1)。

表 5-4-1 引起肾病综合征的常见肾小球疾病分类

	儿童	青少年	中青年	中老年
原发性	微小病变病	系膜增生性肾炎 局灶性节段性肾 小球硬化	系膜毛细血管性肾炎	膜性肾病

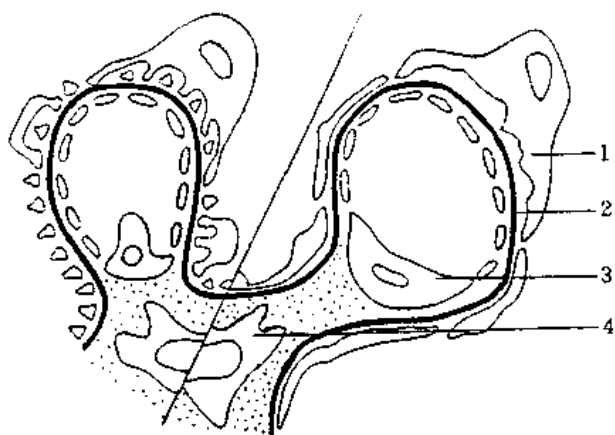


图 5-4-1 微小病变性病

左：正常肾小球 右：病变肾小球
 1. 上皮细胞足突广泛融合 2. 基膜
 3. 内皮细胞 4. 系膜细胞

二、系膜增生性肾炎 光镜下系膜细胞及系膜基质弥漫增生，依其增生程度可将其分为轻、中、重度。电镜于系膜区、或系膜区及内皮下可见电子致密物。免疫荧光检查可进一步将此型肾炎分为 IgA 肾病及非 IgA 肾病。前者以 IgA 沉积为主，常伴 C₃，后者以 IgM（西方国家多见）或 IgG（我国多见）沉积为主，也常伴 C₃，均呈颗粒样沉积于系膜区、或系膜区及毛细血管壁（图 5-4-2）。

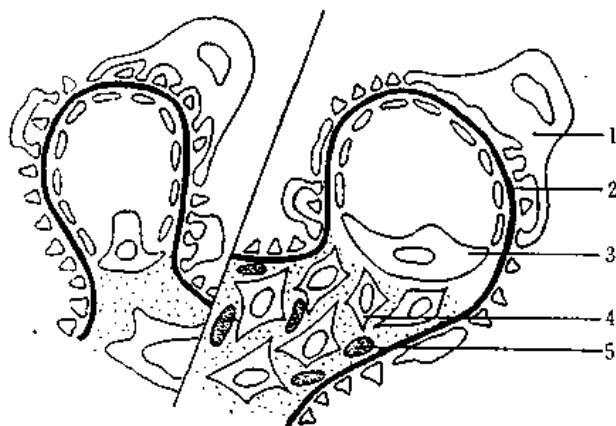


图 5-4-2 系膜增生性肾小球肾炎

左：正常肾小球 右：病变肾小球
 1. 上皮细胞 2. 基膜
 3. 内皮细胞 4. 系膜细胞
 5. 免疫复合物

此型肾炎在我国发病率很高，约占原发性肾小球疾病肾活检病例的一半，其中 IgA 肾病及非 IgA 肾病又各约一半。在我国的原发性肾病综合征中此型肾炎约占 30%，比西方国家占 5% 显著高。本病好发于青少年，男多于女。有前驱感染者（约 50%）发病较急，甚至呈急性肾炎综合征，否则常隐匿起病。肾病综合征的发生率非 IgA 肾病高于 IgA 肾病（前者约 30%，后者约 15%），而血尿发生率 IgA 肾病高于非 IgA 肾病（前者近乎 100%，后者约 70%；肉眼血尿发生率前者约 60%，后者约 30%）。肾功能不全及高血压的发生率随肾脏病变由轻至重渐增。因此，此型肾炎仅部分病例属原发性肾病综合征，而多数属慢性肾炎或隐匿性肾小球疾病（见本篇第三章）。

系膜增生性肾炎呈肾病综合征者，激素及细胞毒药物疗效与病理改变轻重相关，轻者治疗效果好，与微小病变病相似，重者对治疗反应差。

三、系膜毛细血管性肾炎 此型肾炎又被称为膜增生性肾炎。光镜下系膜细胞及系膜基质弥漫重度增生，并插入到基膜与内皮细胞间，使毛细血管祥广泛呈现双轨征。电镜下于系膜区及内皮下可见电子致密物。免疫荧光检查常见大量 C₃，伴或不伴 IgG，呈颗

低（仅 15%~20% 病例），不出现肉眼血尿，一般也不出现持续性高血压及肾功能减退（严重水、钠潴留时可有一过性高血压及氮质血症，利尿后即消失）。成人病例镜下血尿、一过性高血压及肾功能减退发生率比儿童病例高。

本病对激素治疗很敏感（约 90% 病例可临床痊愈），并可自发缓解（约 50% 病例），但却容易复发（复发率高达 60%），在反复发作后本病可能转为局灶性节段性肾小球硬化。一般而言，成人病例治疗缓解率及缓解后复发率均较儿童病例低。



图 5-4-3 系膜毛细血管肾小球肾炎
左：正常肾小球 右：病变肾小球
1. 上皮细胞 2. 基膜
3. 内皮细胞 4. 系膜细胞
5. 免疫复合物 6. 基膜样物质

粒样沉积于系膜区及毛细血管壁(图 5-4-3)。

此型肾炎好发于青壮年,男多于女。有前驱感染者(约占 60%~70%)发病较急,可呈急性肾炎综合征(约占 20%~30%),否则亦隐匿起病。本病常呈肾病综合征(约占 60%),并伴明显的血尿(几乎 100%有血尿,肉眼血尿常见)。疾病常持续进展,肾功能不全、高血压及贫血出现早。约 50%~70%病例血清 C_3 持续降低,对提示本病有重要意义。因此,此型肾炎在临床上多属原发性肾病综合征,其余则属慢性肾炎(见本篇第三章)。

本型肾炎所致肾病综合征治疗困难,激素及细胞毒药物治疗常无效。病变进展较快,约 1/5 病例发病 5 年后,约 1/2 病例发病 10 年后进入慢性肾功能衰竭。

本型肾炎所致肾病综合征治疗困难,

四、膜性肾病 光镜下呈弥漫病变,病程早期仅于基膜上皮侧见到许多排列整齐的嗜复红小颗粒(Masson 染色),此后基膜渐增厚,并向上皮侧伸出钉突(嗜银染色)。电镜下于基膜上皮侧可见许多排列整齐的电子致密物,若钉突已形成,在致密物间可见钉突,足突常广泛融合。免疫荧光检查可见 IgG 及 C_3 呈均匀一致的细小颗粒于肾小球毛细血管壁沉积(图 5-4-4)。

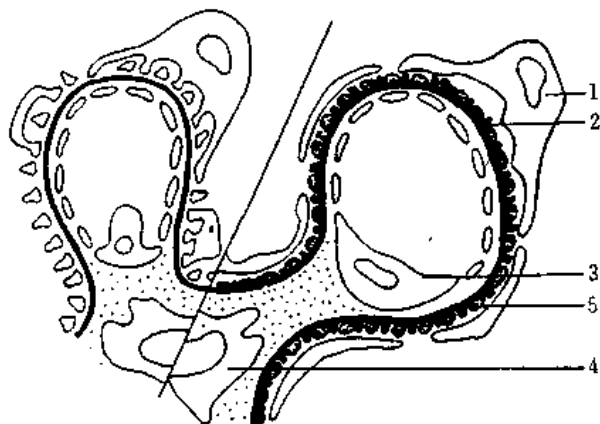


图 5-4-4 膜性肾病
左：正常肾小球 右：病变肾小球
1. 上皮细胞 2. 基膜
3. 内皮细胞 4. 系膜细胞
5. 免疫复合物

膜性肾病好发于中老年,男多于女。本病起病隐匿;临床上约 80% 病例呈现肾病综合征,约 40% 病例具有镜下血尿,但无肉眼血尿,病变进展缓慢,常在发病 5~10 年后才开始出现肾功能损害。另外,本病极易发生血栓栓塞并发症(肾静脉血栓发生率约占 50%)。膜性肾病绝大多数于临床被诊为原发性肾病综合征,但仍有少数为慢性肾炎(见本篇第三章)。

膜性肾病约 1/4 病例可自发缓解。尚未出现钉突的早期膜性肾病,激素及细胞毒药物治疗后约 60% 病例肾病综合征可缓解,但钉突形成后,药物治疗疗效差,往往不能使尿蛋白减少。

五、局灶性节段性肾小球硬化 光镜下病变呈局灶、节段分布,常首先侵犯旁髓肾小球的近血管极部位。主要病变为受累节段的硬化(系膜基质增多,毛细血管塌陷)及

玻璃样变。电镜下肾小球（包括光镜下未发现异常的肾小球）广泛足突融合。免疫荧光检查在受累节段中可见 IgM 及 C₃ 呈团块样沉积。

本病好发于青少年，男多于女，隐匿起病。局灶性节段性肾小球硬化可为特发性疾病，也可由微小病变病转化来。临床上肾病综合征为主要表现，发生率高达 50%~75%，血尿发生率也很高（约 75%），并可见肉眼血尿（约 20%）。本病确诊时常已有肾功能减退及高血压。本病还常出现近曲小管功能障碍，呈现肾性糖尿、氨基酸尿及磷酸盐尿。本病大部分在临床上被诊为原发性肾病综合征，少部分为慢性肾炎（见本篇第三章）。

本病所致肾病综合征用激素及细胞毒药物治疗后多数疗效不佳，尿蛋白不减。但少数（约占 1/4）轻症病例（受累肾小球较少），尤其续发于微小病变病者仍有可能经治疗而缓解。

【并发症】

一、感染 与蛋白质营养不良、免疫功能紊乱（血清 IgG 及补体 B 因子减少）及应用激素治疗相关，常发生于呼吸道、泌尿系、皮肤及腹腔（原发性腹膜炎）。在有效抗生素问世前，感染是肾病综合征的主要并发症，常可致死。现在，其危险性已下降，但仍可影响肾病综合征疗效或导致肾病综合征复发。

二、血栓及栓塞性并发症 由于某些蛋白质从尿中丢失，及肝代偿性合成蛋白质增加，引起机体凝血、抗凝及纤溶系统失衡（某些大分子的凝血因子合成多于丢失致血浓度增加，而小分子的抗凝因子及纤溶酶原丢失多于合成致血浓度下降），加之，肾病综合征时血小板功能亢进，血液粘稠度增加（由有效血容量减少及高脂血症引起），而造成血液高凝状态。激素治疗又加重高凝。所以，肾病综合征易发生血栓、栓塞性并发症。最常见肾静脉血栓（发病率多在 20%~30%），另外，肢体静脉血栓、下腔静脉血栓、肺血管血栓或栓塞也不少见，甚至可见脑血管血栓及冠状血管血栓，并可致死。

三、急性肾功能衰竭 低白蛋白血症、低血浆胶体渗透压引起水分外渗，部分病例可因此致成有效血容量不足，肾血流量下降而诱发肾前性氮质血症。这在肾病综合征时并不少见，经扩容、利尿治疗后可恢复。

个别病例尚可发生严重的肾实质性急性肾功能衰竭。患者年龄多在 50 岁以上，病理类型多为微小病变病，少尿性急性肾功能衰竭（少尿，尿比重及渗透压低，尿钠排出增多，肾功能急骤恶化至衰竭）常发生于肾病综合征复发时，无任何诱因，多无低血容量，用胶体液扩容常无利尿效果，反而导致肺水肿。肾活检病理检查显示肾小球病变轻微，肾间质弥漫水肿，肾小管或基本正常、或细胞变性、坏死，管腔中存在大量蛋白管型。

该急性肾功能衰竭机制不明，推测与肾间质高度水肿压迫肾小管、及大量管型堵塞肾小管（少尿时滤过的大量蛋白与肾小管分泌的 Tamm-Horsfall 蛋白极易形成管型）有关。此在肾小管腔将形成高压，这既使肾小球滤过率剧烈减少，又导致肾小管上皮损伤、坏死，从而引起急性肾功能衰竭。

四、蛋白质及脂肪代谢紊乱 长期低白蛋白血症可引起营养不良，小儿生长发育迟缓；金属结合蛋白减少可造成铁、铜、锌等微量元素缺乏；内分泌素结合蛋白不足可诱发内分泌紊乱；药物结合蛋白减少可使血浆游离药物浓度增加，排泄增速，前者可加重药物毒性，后者可减低药物疗效。高脂血症不但能增加心血管并发症，增加血液粘稠度促进血栓栓塞发生，近年发现还可促进肾小球系膜细胞增生及肾小球硬化。

【诊断和鉴别诊断】 诊断步骤如下：①是否肾病综合征？前文已叙，主要依据尿蛋白含量和血浆白蛋白浓度，并参考有无水肿及高血脂作出诊断；②是否原发性肾病综合征？需仔细除外全身系统疾病及先天遗传疾病所致之继发性肾病综合征（参见表 5-4-1），才能诊断；③是哪种肾小球疾病引起？肾小球疾病临床与病理表现间虽有一定联系，但无绝然对应关系，医师虽可根据病人临床表现初步推断其病理类型，但准确性有限。因此，要正确作出肾小球疾病的病理诊断仍必须作肾活检。根据国内 1992 年原发性肾小球疾病分型标准，原发性肾病综合征不再作临床分型（见本篇第二章）。

能引起肾病综合征的主要继发性肾小球疾病如下：

一、**过敏性紫癜肾炎** 好发于少年儿童，有典型的皮疹，可伴关节痛、腹痛及黑便，常在皮疹出现后 1~4 周出现肾损害，仅部分病例出现肾病综合征。典型皮疹有利于鉴别诊断。

二、**系统性红斑狼疮肾炎** 好发于青、中年女性。常有发热、皮疹（蝶形红斑及光过敏）、口腔粘膜溃疡、关节痛、多发性浆膜炎及多器官系统（心、肾、神经及血液等）受累表现。化验血清 IgG 增高，补体 C₃ 减低，并出现多种自身抗体。肾受累后部分病例出现肾病综合征。综合分析，尤其血清免疫学检查有助鉴别诊断。

三、**糖尿病肾小球硬化症** 好发于中老年。在患糖尿病数年后才出现尿改变，病初为活动后白蛋白尿，以后渐发展成大量蛋白尿。大约在患糖尿病 10 余年后才出现肾病综合征，肾病综合征出现后即较快进展至慢性肾功能衰竭。糖尿病病史对鉴别诊断意义大。

四、**肾淀粉样变性** 好发于中老年。淀粉样变性分为原发性及继发性。前者病因不清，主要侵犯心、肾、消化道（包括舌）、皮肤及神经；后者常继发于慢性化脓性感染及恶性肿瘤等病，主要侵犯肾及肝脾。肾受累时体积增大，常出现肾病综合征。此病确诊常需组织活检（牙龈、舌、直肠、肾或肝活检）病理检查。

五、**骨髓瘤性肾病** 好发于中老年，男多于女。病人诉骨痛，扁骨 X 线检查见穿凿样空洞，化验血清中单株球蛋白增高，血浆蛋白电泳出现 M 带，尿凝溶蛋白阳性。骨髓穿刺见大量骨髓瘤细胞。本病累及肾时部分病人可出现肾病综合征。上述骨髓瘤特征性表现有利于鉴别诊断。

【治疗】

一、一般治疗

（一）休息 严重水肿、体腔积液时需卧床休息，水肿及体腔积液消失且一般情况好转后，可起床活动。

（二）饮食 从前认为患者丢失大量尿蛋白，故应予高蛋白饮食（每日每公斤体重 1.5g）补充。现在发现高蛋白饮食可增加肾小球高滤过，对肾不利，故而提倡正常量（每日每公斤体重 1.0g）的高质量蛋白（富含必需氨基酸的动物蛋白）饮食。

为减轻高脂血症，应少进富含饱和脂肪酸的饮食（动物油脂），而多吃富含多聚不饱和脂肪酸的饮食（如芝麻油等植物油及鱼油）及富含可溶性纤维的饮食（如燕麦、米糠及豆类）。

热量要充分，每日每公斤体重不应少于 126~147kJ（30~35kcal）。

水肿时应低盐（<3g/d）。

二、对症治疗

(一) 利尿消肿

1. 噻嗪类利尿剂 作用于远曲小管前段,通过抑制钠、氯和钾的重吸收而利尿。常用氢氯噻嗪 25mg,每日 3 次。长期服用应防止低钾、低氯血症碱中毒发生。

2. 潴钾利尿剂 作用于远曲小管后段,排钠、排氯,但却潴钾。单独使用时利尿作用较弱。常用氨苯蝶啶 50mg,每日 3 次,或醛固酮拮抗剂螺内酯 20mg,每日 3 次。长期服用应防止高钾血症,肾功能不全时更易发生。

3. 袢利尿剂 主要作用于髓袢上升支,对钠、氯和钾的重吸收具有强抑制作用,因此为强利尿剂。常用呋塞米 20~120mg/d,或丁尿胺 1~3mg/d(同等剂量下丁尿胺利尿作用约强于呋塞米 40 倍),分次口服或静脉注射。应用袢利尿剂时谨防低钠血症及低钾、低氯血症碱中毒发生。

4. 渗透性利尿剂 常用不含钠的低分子右旋糖酐或 706 代血浆,500ml 静脉点滴,隔日一次。这两种药的分子量均为 2.5 万~4.5 万道尔顿,在血浆内它们能提高胶体渗透压,使组织中水分回吸收入血,另外,它们又能经肾小球滤过,在肾小管腔内形成高渗,起利尿作用。肾病综合征时患者血浆胶体渗透压低,故用此药利尿效果好。但少尿(尿量<400ml/d)时应慎用,此时,它们易与肾小管分泌的 Tamm-Horsfall 蛋白及肾小球滤过的白蛋白一起形成管型,阻塞肾小管,并通过其高渗作用使肾小管上皮细胞变性、坏死,诱发“渗透性肾病”,导致急性肾功能衰竭。

5. 提高血浆胶体渗透压 静脉输注血浆或血浆白蛋白(等渗或高渗白蛋白),可提高血浆胶体渗透压,防止血管内水分外渗,并促进组织中水分回吸收,从而利尿。但血浆制品不可输注过多过频,因为长时间的肾小球高滤过(输入的蛋白均将于 24~48h 内由尿排出)及肾小管高回吸收,有可能致成肾小球脏层上皮及肾小管上皮细胞损伤,轻者影响激素等药物疗效,延迟疾病缓解,重者损害肾功能,有作者将此称为“蛋白超负荷性肾病”。腹水严重时尚可考虑无菌操作放腹水,体外浓缩后自身静脉回输。

具体应用上述利尿药时,常以噻嗪类利尿剂并用潴钾利尿剂作为基础治疗,二者并用可提高利尿效果,减少钾代谢紊乱。上述治疗无效时,则改为渗透性利尿剂并用袢利尿剂治疗,在静脉输注渗透性利尿剂(或血浆)扩容后,再静脉注射袢利尿剂常可获良好利尿效果。但利尿不宜过峻过猛,以免血容量不足,形成血栓。

(二) 减少尿蛋白 持续性大量蛋白尿本身即可致成肾小球高滤过,加重肾脏病变,促进肾小球硬化,因此,对症性地减少肾病综合征的大量蛋白尿,有时也有必要。

1. 非类固醇消炎药 如吲哚美辛(indometacin)及布洛芬等。它们能抑制前列腺素合成,从而减少肾小球血流量及滤过率,而使尿蛋白排泄减少。由于该类药是通过减少肾小球血流量及滤过率而起效,对病肾不利,故现已少用。

2. 血管紧张素转化酶抑制剂 该类药对肾小球入、出小动脉均有扩张作用,但对出球小动脉作用强于入球小动脉,故能降低肾小球内高压。因此,本药适用于有肾小球内高压存在的大量蛋白尿(肾小球疾病合并系统高血压、或肾小球疾病时排出过大量蛋白尿,均提示有肾小球内高压可能),有可能对症性减少尿蛋白。常用卡托普利,从 6.25mg/次开始,渐增至 25mg/次,每日 3 次。肾功能不全病人服药期间要警惕高血钾发生。

三、主要治疗——抑制免疫与炎症

(一) 糖皮质激素 该药可能是通过抑制免疫、抑制炎症、抑制醛固酮和抗利尿激素

分泌，而发挥治疗疗效。尽管激素治疗肾病综合征存在多种方案，但国内多主张：①起始用量要足。以泼尼松为例，始量为40~60mg/d，或每日每公斤体重1mg，共服8~12周。足量有利于诱导疾病缓解。②减撤药要慢。有效病例每2~3周减原用量的10%，当减至20mg/d左右时疾病易反跳，更当谨慎。③维持用药要久。最后以最小有效剂量（10~15mg/d）作为维持量，再服半年至1年或更久。泼尼松疗效不佳时，可更换为泼尼松龙（等剂量更换。泼尼松吸收入体内后，要经肝转换成泼尼松龙才起效，因此，有肝功能损害的患者更可直接首选泼尼松龙治疗）或氟米松（泼尼松5mg换成氟米松0.75mg。不宜久用氟米松，因其对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴抑制作用强）。

激素对肾病综合征的治疗反应，可分为“激素敏感型”（用药12周内肾病综合征缓解）、“激素依赖型”（激素减药到一定程度即复发）、及“激素无效型”三种。

（二）细胞毒药物

1. 环磷酰胺 是国内外目前最常用的细胞毒药物，有较强的免疫抑制作用。剂量为100mg/d，或每日每公斤体重2mg，分1~2次口服；或200mg隔日静脉注射。累积量达6~8g后停药。副作用有骨髓抑制及中毒性肝炎，并可出现性腺抑制（尤其男性）、脱发及出血性膀胱炎。

2. 盐酸氮芥 是最早用于治疗肾病综合征的药物，至今在细胞毒药物中其治疗肾病综合征疗效仍最佳。但是该药副作用极大，除局部组织刺激及严重胃肠反应外，骨髓抑制作用甚强。由于它有严重副作用，故此药现已少用，但在其他细胞毒药物无效时，它仍应被推荐。此药多在睡前从静脉点滴的三通头中推注，注毕续滴5%葡萄糖100~200ml冲洗血管以防静脉炎。由1mg开始，隔日注射一次，每次加量1mg，直至5mg，然后5mg每周注射2次，当累积量达80~100mg（1.5~2.0mg/kg体重）时停药。盐酸氮芥治疗肾病综合征的机制欠清，可能仍主要通过抑制免疫起效。

3. 其他 苯丁酸氮芥2mg，每日3次口服，共3个月，毒性较盐酸氮芥小，但疗效亦较差。此外，硫唑嘌呤、长春新碱及塞替哌亦有报道使用，疗效皆较弱。

细胞毒药物常用于“激素依赖型”或“激素无效型”肾病综合征，它配合激素治疗有可能提高缓解率。若非激素禁忌，一般不首选及单独应用细胞毒药物。

（三）环孢素A 该药能选择性地抑制T辅助细胞及T细胞毒效应细胞，故近年来已开始试用其治疗激素及细胞毒药物无效的难治性肾病综合征。用量为每日每公斤体重5mg，分两次口服，服2~3个月后缓慢减量，共服半年左右。服药期间需监测血浓度，其谷值应维持在100~200ng/ml。此药昂贵，副作用大（肝肾毒性、高血压、高尿酸血症、多毛及牙龈增生等），停药后病情易复发，均限制了它的广泛应用。

要提高肾病综合征疗效，减少副作用，除按上述要求合理用药外，还必须做到有区别地进行个体化治疗。参考病人年龄、体重及体质调整剂量固然重要，但更重要的是依据肾小球疾病病理类型制定相应的治疗方案。

（一）微小病变病及轻度系膜增生性肾炎 此类肾小球疾病多对激素敏感，初治者可单用激素，且剂量可偏小，复发病例或单用激素疗效差者应并用细胞毒药物。应力争将肾病综合征完全治疗缓解。

（二）膜性肾病 前已叙早期膜性肾病（钉突形成前）约60%病人经治疗可缓解，因此应该用激素及细胞毒药物积极治疗。钉突形成后的膜性肾病一般皆治疗困难，常无药

效，是否仍用激素及细胞毒药物正规治疗看法不一。若治，疗程完成后即使尿蛋白未减少也应果断减撤药，因为这类病人多属中老年，一味盲目延长用药，易发生严重药物副作用，甚至致死。另外，膜性肾病易发生血栓、栓塞并发症，应予积极防治（见后文）。

（三）系膜毛细血管性肾炎、局灶性节段性肾小球硬化及重度系膜增生性肾炎 这类肾炎至今无良好治疗措施，常较快地发生肾功能不全，预后差。一般而言，已发生肾功能不全者，不再用激素及细胞毒药物治疗，而按慢性肾功能不全处理（见本篇第十一章）。肾功能仍正常者，可参考应用下列治疗方案：先给足量激素及细胞毒药物（甚至可加抗凝药及血小板解聚药）正规积极治疗；疗程完成后不管疗效如何（仅少数可能显效）均及时减撤药，以避免严重副作用；最后保持维持量激素及血小板解聚药（如双嘧达莫 300~400mg/d）长期服用。如此治疗后，多数病人肾病综合征虽未缓解，但仍可能延缓肾功能减退。

四、中医药治疗

（一）辨证论治 肾病综合征病人常被辨证为气虚或脾肾阳虚，可给予益气健脾（如黄芪防己汤或香砂六君子汤加减，其中重用黄芪）或健脾温肾（如真武汤加减）治疗。单用中药治疗疗效出现缓慢（约需3个月至1年），可与激素及细胞毒药物联用。

（二）拮抗激素及细胞毒药物副作用 久用激素常出现阴虚内热或湿热，前者予养阴清热、后者予清热去湿方剂，常可减轻此激素副作用；激素减量过程中辅以中药补肾温阳（如金匱肾气丸）及补益气血（如十全大补丸），常可减少病情反跳；应用细胞毒药物时配合给予补益气血中药，有可能减轻骨髓抑制。

（三）单方 雷公藤根（去皮）每日15mg煎服，或其提取物雷公藤多甙20mg，每日3次口服，有降尿蛋白作用，可配合激素应用。国内研究证明该药能抑制免疫，抑制肾小球系膜细胞增生，并能改善肾小球滤过膜通透性。雷公藤多甙副作用轻，可有性腺抑制、肝功能损害及血白细胞减少，停药后均可恢复。但不纯制剂毒副作用大，甚至引起急性肾功能衰竭。

五、并发症防治 肾病综合征可导致一些并发症，轻则影响肾病综合征治疗疗效，重可威胁生命致死，故应积极防治。

（一）感染 用激素治疗时，不应并用抗生素，后者不但不能防止感染发生，且易诱发霉菌双重感染。一旦出现感染，应及时选用敏感、强效及无肾毒性的抗生素积极治疗。严重感染难控制时需不需要减激素用量，应视具体情况决定。至于予免疫增强剂（如胸腺肽、转移因子及左旋咪唑）能否预防感染，看法不一。

（二）血栓及栓塞 当血液出现高凝时（有作者主张不用复杂的凝血、纤溶及血小板功能化验，仅以简单的血浆白蛋白测定做指标，当其低于20g/L时，普遍存在高凝，即应开始抗凝治疗，此看法可供参考），即应给予抗凝剂（肝素12.5~25mg皮下注射，每6h一次，维持凝血时间于正常一倍；也可服用华法令或其它双香豆素类药，维持凝血酶原时间于正常的一倍），并辅以血小板解聚药（双嘧达莫300~400mg/d，分3~4次服，或阿司匹林40~80mg/d，顿服）。一旦出现血栓、栓塞应及时给予尿激酶或链激酶溶栓（给药越及时越好，6h内效果最佳，但3d内仍可望有效），并配合应用抗凝药，抗凝药应持续用药半年以上。当然，抗凝及溶栓治疗均应避免药物过量导致出血。

（三）急性肾功能衰竭 肾病综合征导致的肾实质性急性肾功能衰竭应及时给予正确

治疗，否则将危及生命。主要措施如下：①血液透析。维持生命，并在补充血浆制品后适当脱水，以减轻肾间质水肿。②积极治疗基础肾病。其病理类型多为微小病变病，积极治疗后有可能缓解，从而根除导致急性肾功能衰竭的因素。常用甲基泼尼松龙冲击治疗（0.5~1.0g，溶于200ml等渗葡萄糖中静脉点滴，每日或隔日一次，一般用6~9次），治疗后若有明显水、钠潴留，则透析超滤脱水。③对袢利尿剂仍有效者，应积极给予，以冲刷掉阻塞肾小管的管型。④口服碳酸氢钠碱化尿液，减少管型形成。

（四）蛋白质及脂肪代谢紊乱 尽管肾病综合征缓解前要彻底纠正代谢紊乱几无可能，但仍应采取措施使紊乱减低到最小程度。饮食治疗为重要措施，前面已叙。其它措施如下：①针对高脂血症：可服降脂药，现多推荐羟甲戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂洛伐他汀（lovastatin）（40mg，每日两次），普伐他汀（pravastatin）或辛伐他汀（simvastatin）（均20mg，每日两次），疗效好，无明显副作用。严重的高脂血症可用双滤器血浆置换将过多血脂清除。②针对低白蛋白血症：除可用血管紧张素转换酶抑制剂减少尿蛋白排出外，尚可用药物促进肝白蛋白合成。同化激素疗效欠肯定，因有男性激素及肝损害等副作用，现已少用。中药黄芪（30~60g/d，煎服）已经动物及临床实验证实，具有明显的促肝合成白蛋白作用，应予长期服用。

【预后】 下列因素将决定肾病综合征的预后：①病理类型。其基础肾脏病的病理类型是决定预后的主要因素，一般而言，微小病变病及轻度系膜增生性肾炎的预后好，治疗缓解率高，并可自发缓解，不过，缓解后复发率亦高；膜性肾病预后次之，钉突形成前的早期膜性肾病治疗后仍有较高的缓解率，钉突形成后，虽然难以治疗缓解，但病变进展缓慢，发生肾功能衰竭晚；系膜毛细血管性肾炎、局灶性节段性肾小球硬化及重度系膜增生性肾炎预后差，治疗常无效，病变进展较快，易进入慢性肾功能衰竭，其中系膜毛细血管性肾炎最差。②临床因素。现知大量蛋白尿本身可促进肾小球高滤过；高血压可导致肾小球内高压；高脂血症可促进肾小球系膜细胞及基质增生。所以，这些因素都促进肾小球硬化。③并发症。有无并发症（如反复感染或肾静脉血栓等）也可影响预后。④治疗和保养。因此，肾病综合征的预后差别很大。

（谏贻璞）

第五章 IgA 肾病

IgA肾病为免疫病理诊断，并非单一疾病，而是具有共同免疫病理特征（IgA或IgA为主的免疫球蛋白伴C₃呈颗粒状沉积于肾小球系膜）的一组疾病。该病由Berger等于1968年首先报道，又被称为Berger病。但目前对本病的认识，在Berger等最初描述的基础上已有很大的衍变。

【病因和发病机制】 IgA肾病多在呼吸道或消化道感染后发病，故认为与粘膜免疫相关。致病抗原至今未清，病毒及某些食物成分（如谷蛋白）为可疑抗原。机体免疫功能紊乱，如IgA特异性T辅助细胞活性增加和（或）T抑制细胞活性下降，使B细胞合成IgA增多，又如单核-巨噬系统和（或）肝清除IgA功能受损（IgA主要经肝转运至胆汁排出），IgA于体内蓄积，继而形成大分子的多聚IgA和（或）IgA免疫复合物，沉积

于肾小球系膜区，激活炎症介质致成肾炎。

【病理】 光镜下本病主要特征为肾小球系膜增生，因此 IgA 肾病的病理类型主要为系膜增生性肾炎（见本篇第四章）。但实际上 IgA 肾病也可见于其他具有系膜增生的病理类型，如肾小球轻微病变、局灶性节段性增生性肾炎、毛细血管内增生性肾炎、新月体性肾炎、系膜毛细血管性肾炎，以及局灶性节段性肾小球硬化及硬化性肾炎等。

免疫病理检查本病特征性表现是，IgA 或 IgA 为主的免疫球蛋白伴补体 C₃ 呈颗粒状沉积于肾小球系膜区、或系膜及毛细血管壁。一般认为，伴有毛细血管壁沉积者临床上病情较单纯系膜沉积者重。

电镜检查在肾小球内 IgA 及 C₃ 沉积的部位可见块状电子致密物。

【临床表现和实验室检查】 本病好发于青少年，男性居多。临床表现也多种多样，但几乎均有血尿。典型病例常呈伴或不伴轻度蛋白尿的无症状性血尿（镜下血尿及间断的肉眼血尿），无浮肿、高血压及肾功能减退，临床常诊断为隐匿性肾小球疾病。但是，少部分病例亦可呈肾病综合征（我国 10%~15% 的病例属此，较西方国家所占比例大）、慢性肾炎、急进性肾炎及恶性高血压表现，后者病情常险恶，肾功能迅速恶化至急性肾衰。

病人有下列表现时，常可从临床提示 IgA 肾病：①前驱感染与肉眼血尿发作的间期。IgA 肾病此间期甚短，常在感染后数小时即出现肉眼血尿，一般不超过 3d。这在其他原发性肾小球疾病很少见。②血清免疫学化验。部分病例（国内资料占 20% 左右，西方国家报道达 40% 以上）血清 IgA 水平升高，对提示本病很有意义。但必须在发病时及时化验，因为它可能仅在粘膜感染后一过性升高。近年来，还有检验血清 IgA 型免疫复合物（IgA-IC）、血清 IgA 类风湿因子（IgA-RF）及血清 IgA-纤连蛋白聚合物（IgA-FN）的报道，在提示 IgA 肾病上比血清 IgA 水平升高敏感。③血尿性质的检查。IgA 肾病病人的血尿除可呈肾小球原血尿外，还可呈肾小球原为主的混合性血尿。因为，部分 IgA 肾病肾小球外的小血管，如尿路粘膜小血管，也可有 IgA 沉积及继发性炎症、出血，因此形成混合性血尿。此混合性血尿对提示 IgA 肾病也有一定意义。④腰痛及腹痛。IgA 肾病腰痛常较其他原发性肾小球疾病为重，呈双肾区钝痛，肉眼血尿发作时尤明显。少数还可出现轻重不等的腹痛。这些症状可能与肾肿胀牵撑肾被膜及肾外小血管炎有关。腰痛和（或）腹痛与上述①、②及③各点并存时，对提示 IgA 肾病亦有一定意义。

【诊断和鉴别诊断】 IgA 肾病是一个免疫病理诊断，确诊必须靠肾活检免疫病理检查。其特征性免疫病理表现为：IgA 伴或不伴较弱的 IgG 和（或）IgM、常伴 C₃ 呈粗颗粒状沉积于肾小球系膜区、或系膜及毛细血管壁。由于其它疾病，尤为过敏性紫癜肾炎、肝硬化性肾小球疾病及狼疮性肾炎，也可呈现相同的免疫病理改变，因此还必须从临床上除外这些疾病后，才能诊断 IgA 肾病。

一、**过敏性紫癜肾炎** 临床表现、病理及免疫病理变化与 IgA 肾病完全相同，无法与其鉴别。主要鉴别点是该肾炎有典型的肾外表现——皮肤紫癜、关节肿痛及腹痛黑便等，而 IgA 肾病无此表现，其中以皮肤紫癜最重要。

二、**肝硬化性肾小球疾病** 50%~100% 的酒精性肝硬化病人肾组织学检查能显示与 IgA 肾病相同的病理与免疫病理变化，但临床表现很轻，仅轻度尿异常（轻度蛋白尿及镜下血尿），甚至在不少病例中尿化验亦无异常发现。肉眼血尿、肾病综合征及肾功能不全

罕见。与 IgA 肾病鉴别的关键主要为证实肝硬化存在。

三、狼疮性肾炎 狼疮性肾炎的免疫病理改变很少与 IgA 肾病相同，而多呈“满堂亮”（IgG、IgA、IgM、C₁q、C₃ 及纤维蛋白相关抗原全阳性），且其中 C₁q 呈强阳性。当免疫病理表现与 IgA 肾病相似时，从狼疮的多器官侵犯特征和有关免疫学化验上不难作出鉴别。

【治疗和预后】 IgA 肾病是一组临床与病理表现均十分不同的疾病，故应针对不同的临床-病理症候群施予不同治疗。

一、单纯性血尿 无论伴或不伴无症状性蛋白尿，均按隐匿性肾小球疾病处理，即以保养为主，勿感冒、劳累，勿用伤肾药。如有反复发作的慢性扁桃体炎，可在急性期过去后行扁桃体摘除术，此能减少肉眼血尿发作。此类 IgA 肾病患者多数预后好，血尿虽时轻时重，但肾功能始终正常。

二、肾病综合征 与其他原发性肾小球肾炎所致肾病综合征治疗原则同，以激素、细胞毒药物为主，配合中药，难治时可试用环孢素 A。疗效主要取决于病理改变轻重，轻者疗效与非 IgA 肾病的微小病变病及轻度系膜增生性肾炎相同，重者治疗常无效。后者预后较差，将逐渐进展至肾功能不全。

三、急进性肾炎 临床上呈急进性肾炎表现的 IgA 肾病肾病理检查多揭示为新月体性肾炎，此时应按一般急进性肾炎处理原则及时给予强化治疗（如甲基泼尼松龙冲击治疗、环磷酰胺冲击治疗及强化血浆置换等），已发生肾功能衰竭者，应配合透析。此类 IgA 肾病预后差，极难缓解，最后常需透析维持生命。

四、慢性肾炎 IgA 肾病呈慢性肾炎表现者治疗原则与一般慢性肾炎同，以延缓肾功能衰竭为主要目的。有作者用环磷酰胺（每日每公斤体重服 1.5mg，共半年）、双嘧达莫（每日 300mg，共 3 年）及华法令（共 3 年）长期联合治疗，取得延缓肾功能减退的疗效，但仍需验证。已出现高血压者，积极控制高血压对保护肾功能极重要。此类 IgA 肾病的预后与一般慢性肾炎相似，常逐渐缓慢进展，最终至肾功能衰竭。据统计长期维持透析病人中约 10% 为 IgA 肾病。

（湛贻璞）

第六章 间质性肾炎

肾间质为肾小球、肾小管之间含有细胞、淋巴管、血管和神经的纤维结缔组织。间质性肾炎（interstitial nephritis）是以肾间质炎症为主要病变的临床综合征。肾间质病变常伴肾小管功能或结构异常，且病变非均为炎症所致，故又称为小管-间质性肾病（tubulointerstitial nephropathy）。

第一节 急性间质性肾炎

急性间质性肾炎是肾间质的急性炎症病变，也是急性肾功能衰竭的重要原因之一。近年来，随着各种新抗生素、非甾体镇痛消炎药和抗肿瘤剂等药物广泛应用，其发病数明显增高。临床表现复杂多样，除肾小管功能异常外，尚可出现血尿、脓尿、蛋白尿，甚

至肾病综合征及急性肾功能衰竭等。但早期诊断，及时治疗者预后良好。

【病因】 临床常见者为药物过敏性间质性肾炎，细菌性、真菌性、病毒性肾盂肾炎，肾移植后急性排异、系统性红斑狼疮和结节病等的肾脏病变，高血钙症、低血钾症及高尿酸血症等代谢性疾病，恶性疾病如多发性骨髓瘤，淋巴瘤和白血病等。肾毒性物质如重金属、抗生素、镇痛剂、有机溶剂，抗肿瘤药、农业杀虫剂、诊断造影剂、抗癫痫药、植物和生物制剂、免疫复合物诱导剂等，以及尿路梗阻性肾病等。上述各种疾病均可伴发急性间质性肾炎。尚有部分找不到原发病因者，称为特发性间质性肾炎。

【病理】 肾肿胀，体积增大，间质充血，水肿，炎性细胞浸润（中性、嗜酸粒细胞、单核细胞），肾小管上皮细胞肿胀。在免疫性病变时，肾间质和肾小管基膜可见免疫球蛋白和补体沉积。肾小球多正常。此外，尚可见各原发病的肾脏病理变化。

【临床表现】 除原发病的临床表现外。可有急性炎症的全身表现如畏寒、发热、血白细胞升高等；药物过敏引起者尚可有皮疹，血嗜酸粒细胞升高；肾和尿液的异常表现，如腰酸、腰痛，尿液中红、白细胞和管型增多，蛋白尿；非甾体镇痛消炎剂引起者、大量蛋白尿、水肿乃至肾病综合征，和（或）氮质血症、尿毒症等急性肾功能衰竭综合征，且多无明显少尿、高血压。

【诊断】 可能伴发本病的多种疾病出现急性炎症的全身表现和急性肾功能衰竭，尤其无明显少尿，高血压者，应考虑急性间质性肾炎。必要时早期作肾穿刺活检，不仅可与其他肾脏病变鉴别，且可从间质浸润的炎性细胞推测其病因，如中性粒细胞浸润为细菌感染，单核细胞浸润则为过敏性炎症或病毒感染，嗜酸粒细胞浸润为过敏性或特发性病变。结节病，药物性、特发性急性间质性肾炎肾间质可见类上皮细胞肉芽肿。

【治疗】 去除或治疗原发病甚为重要，在病因去除后病情好转较快，肾功能恢复较好，如药物（或毒物）性急性间质性肾炎，在即刻停用有关药物（或毒物）后，症状可缓解、病情较稳定。此外，解除尿路梗阻、纠正代谢异常和控制感染等病因治疗，均有利于病情控制和肾功能恢复。免疫性或过敏性急性间质性肾炎，可短期应用肾上腺皮质激素，如泼尼松 40~60mg/d，连用 3~7d。伴发急性肾功能衰竭者，适时进行透析治疗（透析指征见本篇第十章），以防急性肾功能衰竭的危重并发症而明显地改善预后。

第二节 慢性间质性肾炎

慢性间质性肾炎为肾间质的慢性炎症性病变，也是慢性肾功能衰竭的重要病因之一。临床上以慢性肾小管功能损害和慢性肾功能不全为特征。早期诊治者预后多较好。

【病因】 病因甚多，如细菌、真菌、病毒性慢性肾盂肾炎，慢性尿路梗阻性肾病及返流性肾病，肾移植慢性排异；代谢性疾病如肾钙质沉积病、痛风、草酸盐沉积病和胱氨酸病等；恶性肿瘤、放射性肾炎，巴尔干肾炎；遗传性肾病如多囊肾、髓质囊肿病、Alport 综合征、海绵肾、镰状红细胞病等；干燥综合征，结节病等均可引起本病，有些找不到原发病者称为特发性慢性间质性肾炎。

【病理】 肾体积缩小。肾间质纤维化。肾小管变形、上皮细胞萎缩。管腔闭塞或扩大，后期可累及肾小球，也可见肾乳头坏死。

【临床表现】 起病缓慢隐匿，常被原发病所掩盖。肾小管浓缩功能和酸化功能障碍为主要早期表现，如多尿、低钾、肌无力、酸中毒、低钙、尿路结石等；慢性肾功能不

全如夜尿、少尿、氮质血症、贫血等；血压无明显增高；可有轻度蛋白尿、血尿和管型尿等。

【诊断】 早期不易发现，后期又易误诊，故本病诊断较难。对引起本病的可能疾病出现尿浓缩功能和（或）酸化功能异常时就应考虑本病。监测肾小管功能如作尿 β_2 微球蛋白、溶菌酶、N-乙酰氨基葡萄糖苷酶等检查，对早期发现肾小管间质性损害有助；本病需与慢性肾盂肾炎、慢性肾小球肾炎等鉴别。

【治疗】 对慢性间质性肾炎，去除或治疗原发病后，仍可停止或延缓病变进展，若早期发现病因，并及时去除者，预后较好。对症治疗，维持水、电解质和酸碱平衡也很重要，多尿明显时，需补充液体以免失水。纠正高血钾、低血钠。伴有肾小管性酸中毒者给予重碳酸盐或枸橼酸治疗（详见本篇第八章第二节）。出现高血压时，应积极用抗高血压药物治疗，对保护肾功能改善预后很重要。纠正贫血可用重组人红细胞生成素（rHuEPO），必要时可间断输注红细胞或全血。本病后期发展为慢性肾功能衰竭时，可作维持性透析治疗，必要时可考虑肾移植。

（朱明德）

第七章 肾盂肾炎

肾盂肾炎（pyelonephritis）是尿路感染中的一种重要临床类型，是由细菌（极少数为真菌、病毒、原虫等）直接引起的肾盂肾盏和肾实质的感染性炎症。本病好发于女性，女：男约为10：1，其中尤以婚育龄女性、女幼婴和老年妇女患病率更高。临床上将本病分为急性或慢性两期。

【病因和发病机制】 本病为细菌直接引起的感染性肾脏病变，近年也有认为细菌抗原激起的免疫反应可能参与慢性肾盂肾炎的发生和发展过程。

一、致病菌 以肠道细菌为最多，大肠杆菌约占60%~80%，次为副大肠杆菌、变形杆菌、葡萄球菌、粪链球菌、产碱杆菌、绿脓杆菌等，偶见厌氧菌、真菌、病毒和原虫感染。临床上绿脓杆菌、葡萄球菌感染多见于以往有尿路器械检查史或长期留置导尿管的患者。糖尿病和免疫功能低下时常伴发尿路真菌感染。近年来，变形杆菌、绿脓杆菌和革兰阳性球菌引起的肾盂肾炎有增多趋势。

在肾盂肾炎的发病机制中，细菌的毒力也有重要作用。从肾盂肾炎患者尿液中分离出的大肠杆菌的毒力比从无症状性菌尿症患者尿液中分离出的大肠杆菌的毒力更强，其表现为：①该菌含有多量K（包膜）抗原；②附着于尿路上皮细胞的能力（粘附性）更强；③细菌表面具有纤毛，并藉此粘附于尿路上皮细胞的相应受体上，可不随尿流排出体外，而在尿路定居引起感染。为此，有人将细菌的粘附性视为其毒性的的重要因素。

二、感染途径

（一）上行感染 为最常见的感染途径。在机体抵抗力下降或尿路粘膜损伤（如尿液高度浓缩、月经期间、性生活后等）时，或入侵细菌的毒力大、粘附于尿路粘膜并上行传播的能力强时，尿道口及其周围的细菌即容易侵袭尿路而导致肾盂肾炎。由于女性的尿道远较男性者为短而宽、且尿道口离肛门又近而常被粪便细菌污染，故更易致病。细

菌沿尿路上行首先进入肾盂肾盏引起炎症，然后经肾盏、乳头部、肾小管上行到达肾实质。

(二) 血行感染 较少见。在机体免疫功能低下或某些促发因素下，体内慢性感染病灶(如扁桃体炎、鼻窦炎、龋齿或皮肤感染等)的细菌乘机侵入血液循环到达肾引起肾盂肾炎。葡萄球菌败血症可引起肾多发性小脓肿，作为全身感染的一部分。播散性白色念珠菌感染也可经血行累及肾。血行感染时，细菌首先到达肾皮质，并在该处形成多灶小脓肿，然后沿肾小管向下扩散到肾乳头和肾盏、肾盂粘膜，但炎症也可从肾乳头部有轻微损伤的乳头集合管(如尿液的结晶损伤等)开始，然后再向上、下扩散。

(三) 淋巴管感染 更为少见。有认为下腹部和盆腔器官的淋巴管与肾周围的淋巴管有多数交通支，在升结肠与右肾之间也有淋巴管沟通，因而当盆腔器官炎症、阑尾炎和结肠炎时，细菌可经淋巴管引起肾盂肾炎。

(四) 直接感染 外伤或肾周器官发生感染时，该处细菌偶可直接侵入肾引起感染。

三、易感因素 正常人的尿路对外来细菌入侵有防卫能力，主要表现为：①经常性排尿将细菌冲出体外；②尿液中高浓度的尿素和酸性环境均不利于细菌生长；③尿路上皮细胞可分泌 Tamm-Horsfall 粘蛋白，涂布于尿路粘膜表面构成防止细菌入侵的保护层；④尿路粘膜可分泌 IgA、IgG，以抵御细菌入侵。鉴于上述机制，健康人的尿路纵有细菌存在也未必引起感染，更不至发生肾盂肾炎。临床上，导致人体自卫功能不良而易发生肾盂肾炎的因素主要有四方面。

(一) 尿流不畅和尿路梗阻 如尿道狭窄、包茎、尿道异物、尿路结石、肿瘤、前列腺肥大、女性膀胱颈梗阻、神经性膀胱、膀胱憩室、肾下垂以及妊娠子宫压迫输尿管、迷走血管造成肾盂出口狭窄等。此外，肾小管和集合管中有结晶(如高尿酸血症)等沉积时，细菌容易在肾内停留、定居、生长、繁殖而发生感染。

(二) 尿路畸形或功能缺陷 如肾发育不良，肾、肾盂、输尿管畸形，多囊肾、肾髓质囊性病、马蹄肾、海绵肾和膀胱输尿管返流等，均可因肾内防卫功能不良而易致细菌感染。

(三) 机体免疫功能降低 多为慢性全身性疾病如糖尿病、贫血、慢性肝病、慢性肾脏病、营养不良、肿瘤以及长期应用免疫抑制剂治疗等，常因机体抵抗力下降而易发细菌感染。

(四) 其他因素 常见者如尿道内或尿道口附近有感染性病变，如尿道旁腺炎、尿道憩室炎、阴道炎、包皮龟头炎、前列腺炎以及腹股沟、会阴部皮肤感染等，细菌均易经尿路上行而引起肾盂肾炎。导尿和尿路器械检查也易促发尿路感染。据报告，健康人在一次导尿后，有1%~2%发生持续性菌尿症，留置导尿管3~4天后，细菌尿发生率高达90%以上。

【病理】 肾盂肾炎可侵犯单侧或双侧肾。急性期肾盂肾盏粘膜肿胀、充血、表面有脓性分泌物，粘膜下有细小脓肿。在1个或数个肾乳头内可见大小不一、尖端指向肾乳头、基底伸向肾皮质的楔形炎症病灶。病灶内见肾小管腔有脓性分泌物，小管上皮细胞肿胀、坏死、脱落。肾间质有白细胞浸润和小脓肿形成。炎症剧烈时可见广泛性出血。肾小球多无形态改变，但其周围可有白细胞浸润。小范围的炎症在感染消退后可完全吸收，如伴尿路梗阻或糖尿病患者，炎症范围常较广，较大的炎症病灶在愈合后仍可留下瘢痕。

慢性肾盂肾炎时，肾外形缩小，表面有粗糙的瘢痕形成以致凹凸不平，皮质和髓质变薄，肾盂、肾盏和乳头部均有瘢痕形成，以及因瘢痕收缩而造成的肾盂、肾盏变形、狭窄，肾实质内有炎性病灶和纤维组织增生。镜下可见肾小管上皮细胞萎缩、退化，肾小球周围也有不同程度纤维增生。随着炎症发展，纤维组织增多、肾实质损害加重，最终成为“肾盂肾炎固缩肾”，临床出现慢性肾功能不全。

【临床表现】

一、急性肾盂肾炎

(一) 全身感染症状 多为急骤起病，常有寒战、高热（体温可达39℃以上），全身不适，疲乏无力，食欲减退，恶心呕吐，甚至腹胀、腹痛或腹泻。如高热持续不退，往往提示并存尿路梗阻、肾脓肿或败血症等。

(二) 肾脏和尿路局部表现 常有尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状。大多伴腰痛或肾区不适。肾区有压痛或叩击痛，腹部上输尿管点、中输尿管点和耻骨上膀胱区有压痛。

(三) 尿液变化 尿液外观混浊，可见脓尿或血尿。

轻症患者可无明显全身症状，仅有尿路刺激征及尿液变化。上行感染发病者多有明显尿路局部症状，而血行感染致病时则全身表现较突出。

临床上有部分急性肾盂肾炎患者，未用抗菌药物治疗，经数天后症状也能自行缓解，但尿菌培养仍呈阳性，往后易复发。大多经过休息和有效抗菌药物治疗，一般在2~3天内病情可好转。少数存在易感因素、细菌毒力过强或耐药菌株感染者，症状不易控制或病情迁延难以恢复，甚至并发革兰阴性杆菌败血症、肾脓肿、肾乳头坏死等。

二、慢性肾盂肾炎 常认为急性肾盂肾炎多次发病或长期不愈超过1年者则转为慢性。然而，近年发现急性是否易转成慢性，在很大程度上取决于有否易感因素。如无尿路梗阻、畸形或机体免疫功能低下等易感因素的单纯急性肾盂肾炎，即使多次发作，病程超过1年以上，但仍可无肾盂肾盏粘膜和肾间质的纤维化、瘢痕形成等慢性改变；反之，若有上述易感因素的所谓复杂性肾盂肾炎，则较难完全治愈，常易反复发作，病情迁延而成慢性。目前认为，肾盂肾炎病程超过半年，同时伴有下列情况之一者，可诊断为慢性肾盂肾炎：①在静脉肾盂造影片上可见肾盂肾盏变形、缩窄；②肾外形凹凸不平，且两肾大小不等；③肾小管功能有持续性损害。

慢性肾盂肾炎的临床表现多不典型，常复杂多样，重者急性发病时临床表现为典型的急性肾盂肾炎，可有明显全身感染症状，轻者则可无明显全身表现，仅有肾、尿路症状及尿液改变，也有无自觉症状、仅有尿检异常者。常见的有下列五型。

(一) 复发型 常多次急性发作，发病时可有全身感染症状、尿路局部表现及尿液变化等，类似急性肾盂肾炎。

(二) 低热型 以长期低热为主要表现，可伴乏力、腰酸、食欲不振、体重减轻等。

(三) 血尿型 可以血尿为主要表现，呈镜下或肉眼血尿，发病时伴腰痛、腰酸和尿路刺激症状。

(四) 隐匿型 无任何全身或局部症状，仅有尿液变化，尿菌培养可阳性，又称无症状性菌尿。

(五) 高血压型 在病程中出现高血压，偶可发展为急进性高血压，常伴贫血，但无明显蛋白尿和水肿等。

除上述类型外，少数病例尚可表现为失钠性肾病、失钾性肾病、肾小管性酸中毒和慢性肾功能不全等。

易复发是肾盂肾炎的临床特点，再次发作可以是原病复发或是重新感染，两者性质不同，且处理与预后各异，必须区分。复发是指肾盂肾炎未治愈，只是病情暂时缓解，在某些因素促发下，潜伏的细菌又引起炎症而发病；重新感染则是原病已愈，细菌已灭，由新的致病菌入侵所致。导致肾盂肾炎反复发作的原因为：①有前述的种种易感因素，尤其是尿路梗阻、畸形和免疫功能低下等；②致病菌为耐药菌株或变异型细菌如原浆型（L型）菌株等；③慢性病变、肾内已有纤维增生、瘢痕形成，以致炎症病灶的细菌不易被清除。

【并发症】 常见于严重的急性肾盂肾炎，尤其并存易感因素而发病者，更易引起各种并发症。

一、**肾周围脓肿** 好发于糖尿病和尿路梗阻患者，可因输尿管梗阻、脓液积聚于肾盏，肾盏形成肾盂积脓，若皮质部病灶向肾包膜穿破，则感染可直接扩散引起肾周围脓肿。患者高热等全身症状加重且持续不缓解，经数周后才出现明显局部症状，表现为剧烈腰痛，在向健侧弯腰时加剧，肾区叩痛明显。有时患侧腰背局部隆起，甚至可见皮肤红肿、有灼热感，炎症刺激腰大肌产生腰大肌征阳性。超声、X线或磁共振等检查有助诊断，需全身应用抗菌药物和（或）局部切开引流术。

二、**肾乳头坏死** 多见于糖尿病和尿路梗阻等伴发的急性肾盂肾炎。为严重的炎症和感染中毒引起肾乳头及其邻近肾髓质的缺血性坏死。主要表现为肾盂肾炎症状加重，高热、剧烈腰痛和血尿等，可见坏死脱落组织从尿中排出，若坏死组织堵塞输尿管可产生肾绞痛，病情严重者可同时并发革兰阴性杆菌败血症和（或）急性肾功能衰竭。静脉肾盂造影可见肾乳头区有“环形征”（造影剂进入尚未完全脱落乳头的周围所致），治疗措施包括积极控制感染，同时解除尿路梗阻，纠正尿路畸形，治疗原发病等。

【实验室和其他检查】

一、**尿常规** 镜检尿白细胞增多，急性期常布满视野，若见白细胞（或脓细胞）管型，则不仅有诊断意义，尚有定位价值，提示病变在上尿路。红细胞也可增多，血尿型者甚至为肉眼血尿。尿蛋白可增多，但一般 $<2.0\text{g/d}$ ，多为小分子蛋白。慢性期肾小管功能受损时，可出现尿比重降低，晨尿pH增高。

二、尿细菌检查

（一）**显微镜检查** 可将尿沉渣作革兰染色后在油镜下检查，或将未经染色的尿沉渣在高倍镜下用暗视野检查，如每一视野见一个细菌，测尿菌定量培养计数常 $>100\,000/\text{ml}$ 尿，其符合率达90%以上。本法简便，阳性率高，并可确定是杆菌抑或球菌，是革兰阳性抑或阴性，对及时选用有效药物治疗很有参考价值。

（二）**尿细菌定量培养** 目前临床常用清洁中段尿作细菌培养、菌落计数，这对确定是否真性细菌尿有重要意义。尿菌定量培养结果评定标准是尿含菌数大于 $100\,000/\text{ml}$ 为阳性，小于 $10\,000/\text{ml}$ 为污染，介于 $10\,000\sim 100\,000/\text{ml}$ 之间需复查或结合临床综合考虑作出诊断。但球菌繁殖速度较慢，尿含菌数达 $1\,000\sim 10\,000/\text{ml}$ ，已有诊断意义。为保证培养结果的正确性，尿菌定量培养应注意：①在应用抗菌药之前或停用抗菌药5天之后留取尿标本；②为使尿液在膀胱内停留6~8h，有足够繁殖时间，宜取清晨第一次尿

留作标本；③留取尿液时要严格无菌操作，先充分清洁外阴、包皮，消毒尿道口，再留取中段尿液，并在1h内作细菌培养，或冷藏保存。根据临床需要，除作普通菌培养外，高度怀疑原浆型菌株时可作高渗培养，这可提高L型菌株培养阳性率，对多次尿普通菌培养阴性的慢性肾盂肾炎的诊断有重要意义。必要时尚可作厌氧菌培养、真菌培养等。培养阳性时应作药物敏感试验，以指导临床选择抗菌药物。

三、尿细胞计数 近年多应用1小时尿细胞计数法，其评判标准为白细胞大于30万/h为阳性，小于20万/h为阴性，介于20万~30万/h需结合临床判断。尿细胞计数常用于本病慢性期，尤其尿常规无明显异常，多次尿培养无阳性结果，又无特异临床表现者。

四、其他检查

(一)血常规检查 急性期血白细胞计数和中性粒细胞可增高，慢性期红细胞计数和血红蛋白可轻度降低。

(二)血清学检查 较有临床意义的为①尿抗体包裹细菌检查，在荧光镜下观察用荧光素标记的抗人体蛋白抗体处理的尿细菌，若表面有抗体包裹则大多属肾盂肾炎，有助于尿路感染的定位诊断；②鉴定尿细菌的血清型，有助于区分再发性肾盂肾炎的性质，若再发时与前次为同一血清型则属复发。而两次为不同血清型者为重新感染。

(三)肾功能检查 慢性期可出现持续性功能损害：①肾浓缩功能减退如夜尿量增多，晨尿渗透浓度降低；②肾酸化功能减退如晨尿pH增高，尿 HCO_3^- 增多，尿 NH_4^+ 减少等；③肾小球滤过功能减退如内生肌酐清除率降低，血尿素氮、肌酐增高等。

(四)X线检查 肾盂肾炎患者作X线检查主要有三个目的：①对反复发作的肾盂肾炎或虽无复发的男性肾盂肾炎患者，为了解有无尿流不畅、尿路梗阻、畸形等易感因素；②对反复发作或病程超过半年者作尿路X线平片或静脉肾盂造影，可明确有否肾盂肾盏变形、缩窄，两肾大小不等、表面凹凸不平慢性肾盂肾炎变化；③对幼童反复发作肾盂肾炎可作排尿期膀胱输尿管造影，以明确有无膀胱输尿管返流。此外，肾X线检查对本病与慢性肾炎、肾结核、肾肿瘤等的鉴别也有益。

超声、核素、磁共振等检查必要时也可考虑。

【诊断和鉴别诊断】

一、急性肾盂肾炎 典型病例有全身症状，尿路局部表现和尿液变化诊断不难。有些仅有高热等全身症状明显而肾和尿路表现不突出者需与以高热为主要表现的其他疾病相鉴别。少数胃肠道症状较突出时易误为急性胃肠道感染和急腹症，尿液常规、细菌检查有助于鉴别。

二、慢性肾盂肾炎 肾盂肾炎多次发作或病情迁延不愈、病程达半年以上，又有肾盂肾盏变形、缩窄，两肾大小不等、外形凹凸不平或肾小管功能持续减退者可诊断慢性肾盂肾炎。对某些低热型、血尿型、高血压型等不典型患者和无自觉症状的隐匿型病例，则主要依靠多次尿细菌检查和尿细胞检查，必要时作肾X线检查可明确诊断。本病尚需与下列疾病作鉴别。

(一)下尿路感染 上、下尿路感染的处理与预后不同，故定位诊断十分重要。当肾盂肾炎的高热等全身症状和腰痛、肾区叩痛等肾脏表现不明显时，临床易误为下尿路感染。尿沉渣抗体包裹细菌阳性有助于诊断肾盂肾炎。必要时可作膀胱冲洗灭菌法尿培养，

若膀胱冲洗灭菌 10min 后留取膀胱尿菌数较少，提示膀胱炎，如灭菌前后菌数相似，则为肾盂肾炎。

临床上有一种称为尿道综合征，好发于中年女性，以尿频、排尿不畅为主要表现，常被误为不典型慢性肾盂肾炎而长期盲目应用抗菌药物治疗，甚至造成不良后果，必须予以鉴别，本征患者尿白细胞也可增多，但尿菌培养阴性可资鉴别。

(二) 肾结核 本病可有发热等全身症状、尿路刺激症状和脓尿等与肾盂肾炎相似。但肾结核时膀胱刺激症状十分明显而持久。尿沉渣涂片可找到抗酸杆菌，尿培养结核菌阳性等可资鉴别，必要时作静脉肾盂造影，如发现肾实质虫蚀样破坏性缺损则对诊断肾结核有助。

(三) 慢性肾小球肾炎 本病在无水肿、蛋白尿、高血压时，其临床表现与全身和尿路症状不明显的不典型慢性肾盂肾炎相似，尤其是当慢性肾小球肾炎患者并发尿路感染，或到晚期两者均出现慢性肾功能减退时，鉴别更难。一般认为病史中有全身水肿，有以中分子以上蛋白为主、含量较多的蛋白尿，先有肾小球滤过功能受损且重于肾小管功能受损，以及肾 X 线造影显示两肾同样缩小，外形光整，无肾盂肾盏变形等支持慢性肾小球肾炎，而病程中肾和尿路症状明显，以小分子蛋白为主的少量蛋白尿，肾小管功能损害早于和重于肾小球功能受损，以及肾 X 线检查发现两肾大小不等，外形不平，肾盂肾盏变形等，则支持慢性肾盂肾炎。

此外，慢性肾盂肾炎的血尿型、高血压型和隐匿型患者，应分别与引起血尿的其他疾病、高血压病和无症状性菌尿症等相鉴别，也要通过详细询问病史，观察肾和尿路症状、体征以及反复作尿常规、细胞及细菌学检查，必要时作肾 X 线检查等来作出鉴别。

【治疗】

一、急性肾盂肾炎

(一) 一般治疗 症状明显时需卧床休息，多饮水以增加尿量，并促使细菌和炎性渗出物从尿中排出体外。给予易消化又富含维生素饮食。高热而胃肠道症状明显者，可从静脉补充葡萄糖、电解质和维生素等。

(二) 抗菌药物治疗 对急性肾盂肾炎，抗菌药物治疗最为重要。起病急、病情重，不需等待尿菌培养和药物敏感试验结果，只在留取尿标本作尿常规、细菌检查之后立即应用抗菌药物。临床常用药物为：①磺胺类口服如磺胺甲基异噁唑 (SMZ)，1g，2 次/d，磺胺异噁唑 (SIZ)，1g，4 次/d，复方磺胺甲基异噁唑 (每片含 SMZ0.4g，甲氧苄氨嘧啶 0.08g)，2 片，2 次/d；②氟喹酮类如氧氟沙星 0.2g，2 次/d 口服，环丙沙星 0.25g，2 次/d 口服；③氨基甙类如庆大霉素 0.08~0.12g，2 次/d，肌肉注射或静脉滴注；④半合成青霉素如氨苄西林，4~6g/d，肌肉注射，卡比西林 1~2g，4 次/d 肌肉注射；⑤头孢类如头孢唑啉 0.5g，每 8h 肌肉注射一次，头孢噻肟 2g，每 8h 肌肉注射一次。

上述抗菌药物的选用原则为：①上行感染可选用磺胺类、氟喹酮类或氨基甙类，血行感染宜选用氨基甙类，头孢类或半合成青霉素；②病情较轻时，可先用一种药治疗，病情重或治疗无明显好转 (通常 24 小时即可好转)，若 48 小时无效，即应换药或两类药联合用。两类药合用常以氨基甙为基础，根据临床特点，再联合上述任一类药；③轻症病例可用口服，重症患者宜肌肉或静脉注射；④特殊情况如孕妇急性肾盂肾炎应首选氨苄西林，绿脓杆菌感染宜用卡比西林等；⑤疗程中可参考细菌药物敏感试验，结合临床病

情,必要时调整选用敏感药物;⑥抗菌药疗程通常为10~14天,或用药至症状完全消失、尿检阴性后再继续用药3~5天。

本病治疗期间和停药后复查随访甚为重要,一般在用药第3天和停药时,均应作尿常规和尿细菌检查,若尿菌阳性,可调整用药并延长疗程直至阴性。停药观察期间,每周复查尿常规和尿细菌检查1次,共2~3周,停药第6周再复查1次,若尿菌培养均为阴性,可认为临床治愈。在随访复查中再发时,立即再用抗菌药一个疗程,切忌过早停药或停药后不追踪观察,以免治疗不彻底而炎症迁延成为慢性。

二、慢性肾盂肾炎

(一)一般治疗 对慢性肾盂肾炎,首要的是寻找并去除导致发病的易感因素,尤其是解除尿流不畅、尿路梗阻,纠正肾和尿路畸形,提高机体免疫功能等。必须指出,只有找出并去除了存在的易感因素后,才能彻底有效治疗而不再发。多饮水、勤排尿,增加营养等更为必要。

(二)抗菌药物治疗 慢性期选用的抗菌药物与急性肾盂肾炎相似,但治疗较急性期困难,一旦处理不当,不仅疗效不佳,且引起肾功能受损而影响预后。慢性肾盂肾炎的抗菌治疗原则为:①常需两类药物联合应用,必要时尚可中西医结合治疗;②疗程宜适当延长,通常治疗2~4周,若无效或复查中再发,可选用敏感药物分2~4组,轮换应用,每组药用一疗程,疗程毕停药3~5天,共2~4个月,如上述长程抗菌治疗仍无效或常再发者,可采取低剂量长期抑菌治疗,临床常用复方磺胺甲基异噁唑、呋喃妥英、头孢立新、羟氨苄西林、氟哌酸等任一种药1次剂量,于每晚排尿后入睡前服用,可长达6~12个月,多可防止再发,尤对重新感染引起再发的慢性肾盂肾炎更为有效;③抗菌治疗同时,特别在疗效不佳或频频再发时,必须寻找并去除易感因素;④急性发作期的用药同急性肾盂肾炎。

(三)肾盂肾炎再发 复发者多在前次发病用抗菌药物治疗停止后6周内再发,其本质是上次治疗失败,故应另换敏感药物或改变治疗途径、方法和疗程等。重新感染则多在前次治疗停药6周后再发,常与机体免疫功能低下有关,在调整药物治疗同时,需增强免疫功能。不论是重新感染或复发,去除易感因素始终是防止再发的重要措施。

(四)无症状性菌尿 隐匿型慢性肾盂肾炎虽无临床症状,但细菌尿却持续存在,肾内炎症及肾功能损害也可能发生,尤其对孕妇、幼儿、尿路畸形和糖尿病患者,更应作抗菌治疗。一般可选用前述抗菌药物1种治疗10~14天,无效或再发时可调整用药再治,若仍无效或再发则可用长期低剂量抑菌治疗,以保持尿无菌状态。

三、中医治疗 肾盂肾炎在祖国医学中属淋病范畴。急性期为湿热蕴积于膀胱所致,常用八正散清热利湿,可缓解尿路症状。慢性期多为肝肾阴虚和气阴两虚,前者可用二至丸合六味地黄丸加减;后者可用四君子汤合六味地黄丸加减;偶见脾肾气虚者可用四君子汤合金匱肾气丸加减,不论何种类型均应加用活血化瘀药。中药治疗可调理体质,增强慢性期患者药物疗效,防止再发。

【预后】 肾盂肾炎的预后,在很大程度上取决于患者有否导致发病的易感因素,此外,与是否及时、有效而又恰当地治疗有关。若无尿流不畅、尿路梗阻、畸形或机体免疫功能低下等易感因素,急性期易被治愈,慢性期也可获较好疗效而不易再发;反之,如有上述易感因素则急性期难以治愈,慢性期疗效更差,且常再发影响肾功能而预后不良。

适当的治疗和密切随访观察也可改善预后。

【预防】 加强卫生宣教，搞好妇幼卫生对预防本病有重要意义。多饮水、勤排尿是最简便而又有效的预防措施。严格掌握尿路器械检查指征也很重要。对尿道口、会阴部或阴道分泌物有较多致病菌而易再感染者，在经常清洗会阴部的同时可用新霉素或呋喃妥英油膏涂于尿道口旁粘膜或会阴部皮肤，以减少上行性再发感染。如发病与房事有关，可在事后即排尿并口服一次抗菌药，有一定的预防价值。

(叶任高)

第八章 肾小管疾病

第一节 肾小管疾病概述

肾小管疾病是一组以特异或普遍的肾小管功能障碍为主要特征的肾脏病变。临床上本病不像肾小球疾病那样可出现特异或突出的症状而引人注目；又不如肾小球疾病那样易进展至肾功能衰竭而被人重视。但近年来，随着对本病认识和诊治水平的提高，已日益受到关注。

肾小管的主要功能乃从管腔滤液中重吸水、电解质、葡萄糖、氨基酸、蛋白质等，同时排泌氢、钾、尿酸及各种代谢产物。肾小管的某一或多项重吸收或分泌功能缺陷则可引起肾小管疾病。由于本病因肾小管转运输送某些物质的功能异常所致，故又称为肾小管转输疾病。

【病因和发病机制】

一、**遗传缺陷** 大多数肾小管疾病与遗传有关，多为常染色体隐性遗传，偶见显性遗传。也有性连锁遗传。如抗维生素D佝偻病、假性甲状旁腺功能减退症、Liddle综合征、Bartter综合征、肾镁丢失症、Fanconi综合征、Lowe综合征、肾性氨基酸尿、特发性尿钙增多症、遗传性果糖不耐受症、镰状红细胞病、肝豆状核变性、胱氨酸累积症、半乳糖血症及糖原累积症等。

二、**感染** 肾盂肾炎及其他任何可累及肾小管的感染性疾病。

三、**中毒** 可损害肾小管功能的物质很多，如重金属（铅、镉、汞等），药物（磺胺类、氨基糖甙类、两性霉素B、变质四环素、镇痛剂、锂盐、维生素D等）和棉酚等。

四、**免疫** 风湿性疾病，如系统性红斑狼疮，干燥综合征等，慢性活动性肝炎，高丙种球蛋白血症，冷球蛋白血症，结节病，肾移植排异及特发性肺间质纤维化等。

五、**内分泌疾病** 甲状腺功能亢进、甲状旁腺功能亢进、甲状腺炎和肾上腺皮质疾病等。

六、**代谢性** 高钙血症，低钾血症及高尿酸血症等。

七、**其他** 多发性骨髓瘤，肝硬化，肾病综合征，肾髓质囊肿病，海绵肾，肾淀粉样变等。

【分类和分型】 从不同角度可有各种分类：①按病因分先天性和获得性（又称原发性和继发性）；②按病变部位分近端型、远端型和混合型；③按功能缺陷范围分为单一性和复合性；④按尿中出现的异常物质分为糖尿、氨基酸尿等。临床常用综合性分类（表5-8-1）。

表 5-8-1 肾小管疾病分类及其要点

疾 病	基 本 病 变	主 要 特 点
肾性糖尿	近端小管重吸收葡萄糖障碍	葡萄糖尿, 血糖正常
假性甲状旁腺功能减退	近端小管重吸收磷增多, 肾小管对甲状旁腺素反应低下	尿磷减少, 血磷升高, 血钙降低, 佝偻病或软骨病
特发性尿钙增多症	近端和(或)远端小管重吸收钙减少, 肠吸收钙增多	尿钙、磷增多, 血钙、磷正常或偏低, 粪钙、磷减少, 血碱性磷酸酶升高, 尿结石
氨基酸尿 胱氨酸尿	近端小管对特异性二碱基氨基酸转运系统缺陷(伴相同的空肠吸收转运缺陷)	尿胱氨酸、赖氨酸、精氨酸及鸟氨酸增多, 尿结石
亚氨基甘氨酸尿	近端小管对脯氨酸、羟脯氨酸及甘氨酸转运缺陷(部分伴相同的空肠吸收转运缺陷)	尿脯氨酸、羟脯氨酸、甘氨酸增多, 少数有脑病、智力差
单 Hartnup 病	近端小管对特异性单氨基单羧基氨基酸转运系统缺陷(伴相同的空肠吸收转运缺陷)	尿苏氨酸、丝氨酸、天门冬酰胺、组氨酸、谷氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸、瓜氨酸等增多(吡啶代谢产物也增多), 类糙皮病
一 Bartter 综合征	髓祥升支重吸收氯障碍, 前列腺素、醛固酮合成增多	血氯、钾降低, 尿钾增多, 血肾素、醛固酮升高, 血压正常
肾性尿崩症	远端小管重吸收水障碍	多尿、低渗尿、失水、血抗利尿激素正常
缺 失盐性肾病	远端小管重吸收氯、钠障碍	血钠、氯降低, 尿钠增多, 低血容量
失钾性肾病	低钾致远端小管重吸收水障碍	多尿、低渗尿, 尿钾增多
陷 抗维生素 D 佝偻病(家族性低磷血症)	远端小管重吸收磷障碍, 1, 25(OH) ₂ D ₃ 合成减少	尿磷增多, 血磷降低, 血钙正常, 血甲状腺素正常, 佝偻病或软骨病
Liddle 综合征(假性醛固酮增多症)	远端小管重吸收钠增多, 重吸收钾减少	血钾降低、血钠升高, 尿钠减少, 尿钾增多
肾小管酸中毒		
I 型	远端小管排泌氢减少	尿 pH 升高, 尿钾、钠、钙增多, 血氯升高, 血 pH 及 HCO ₃ ⁻ 降低, 血钾、钙降低, 多尿, 尿结石, 肌麻痹, 骨病
II 型	近端小管重吸收 HCO ₃ ⁻ 减少	尿 pH 正常或升高, 尿 HCO ₃ ⁻ 增多, 血 pH 及 HCO ₃ ⁻ 降低, 生长发育差, 佝偻病或软骨病
III 型(混合型)	I + II	I + II
IV 型	远端小管排泌氢、钾减少, 重吸收 HCO ₃ ⁻ 减少	高血氯代谢性酸中毒、高钾血症, 氮质血症
复合缺陷 Fanconi 综合征	近端小管吸收葡萄糖、氨基酸、磷障碍, 部分重吸收钾、钙、尿酸减少	糖尿, “全”氨基酸尿, 血磷、钾、尿酸降低, 尿磷、钾、尿酸、钙增多, 血 pH、HCO ₃ ⁻ 降低, 生长差, 骨病, 尿结石
Lowe 综合征	近端小管重吸收氨基酸、磷、葡萄糖、钾、钙等减少	“全”氨基酸尿, 糖尿, 尿钙、磷增多, 血钙、磷降低, 血 pH 降低, 智力差, 眼病

【临床表现】

- 一、肾浓缩功能受损表现 多尿、尿崩、烦渴、失水及低渗尿等。
- 二、肾酸化功能障碍表现 高血氯性代谢性酸中毒、头晕、乏力、纳差、恶心、呕

吐。尿呈碱性或弱酸性。

三、肾重吸收功能缺陷表现 重吸收电解质障碍有：①肾性失钾低钾肌无力，麻痹或瘫痪，心律失常，呼吸抑制，低血钾、尿钾增多；②肾性失钠失水、低血压、晕厥，血钠降低、尿钠增多；③低钙搐搦软骨病或佝偻病，尿钙增多，尿路结石、肾绞痛等；④低血磷，尿磷增多，骨病，生长不良等。重吸收营养物质障碍，如葡萄糖尿和各种氨基酸和小分子蛋白尿等。

【诊断】 肾小管疾病多无特异性临床表现，患者常就诊于临床各科，颇易偏诊或误诊，故诊断肾小管疾病的关键，在于临床医师要提高对本病的认识和警惕性。重视下列临床线索对诊断有助：①不能解释的多尿、烦渴、多饮，尤为失水时的低渗尿；②低钾肌无力、麻痹，伴酸中毒、低血钙；③高血氯性代谢性酸中毒，而尿呈碱性或弱酸性；④不明原因的骨痛、佝偻病、软骨病，尤为X线示多发性、对称性、假性骨折；⑤双肾复发性结石，肾钙化，难治性尿路感染；⑥葡萄糖尿而血糖正常；⑦原因不明的低血钙，低血磷；⑧多量氨基酸尿。

与肾小球病变不同，肾小管疾患多为功能障碍或生化异常而组织学改变不多，故肾活检对诊断价值不大。

【治疗】 去除原发病可能使继发性肾小管疾病好转。对症治疗主要为维持水、电解质及酸碱平衡，适当补充尿中丢失的营养物质。防治骨病、肌病、尿结石及其并发症如尿路梗阻、复发性尿路感染等。大多需长程，甚至终身治疗。及时、有效而维持治疗者，预后多良好。

第二节 肾小管性酸中毒

肾通过肾小球滤过酸性代谢产物，肾小管排出氢离子(H^+)和保留重碳酸盐(HCO_3^-)，以维护人体酸碱平衡。各种原因导致肾小管分泌 H^+ 和(或)重吸收 HCO_3^- 障碍而产生的酸中毒称为肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)。

在对本病的认识过程中，出现各种分类，最初按病变的解剖部位分远端型RTA(又称Ⅰ型)和近端型RTA(又称Ⅱ型)，继而发现Ⅰ型伴 HCO_3^- 丢失者称为Ⅲ型RTA，以后又把肾小管分泌钾离子障碍的高钾型酸中毒称为Ⅳ型RTA。此外，仅有肾酸化功能不全而无明显酸中毒者称为不完全性RTA。

远端型RTA

临床常见，又称经典型RTA。系远端肾小管酸化功能障碍，不能建立血液与小管腔液间的 H^+ 梯度，也称梯度型RTA。

【病因和发病机制】 包括①遗传性患者为常染色体显性遗传；②自身免疫性疾病如特发性高丙种球蛋白血症，冷球蛋白血症，系统性红斑狼疮，类风湿性关节炎，干燥综合征，慢性活动性肝炎，甲状腺炎，原发胆汁性肝硬化等，可能为免疫反应损伤肾小管酸化功能；③伴高血钙、肾钙化症的疾病如甲状旁腺功能亢进症，维生素D中毒，特发性高尿钙症以及甲状旁腺功能亢进症等，可能与钙盐沉积影响肾小管功能有关；④其他：先天性果糖不耐受症，海绵肾，肾髓质囊肿病，肝豆状核变性，肾盂肾炎，梗阻性肾病，肾移植后以及两性霉素B、镇痛剂、锂、棉酚、甲苯等药物性肾病和马凡综合征，先天性结

缔组织病，镰形及椭圆形红细胞贫血等很多疾病可伴发 RTA。

本型 RTA 远端肾小管分泌 H^+ 不足的可能机制为：①肾小管细胞主动分泌 H^+ 速率降低，包括泵少（速率或分泌缺陷）及泵弱（梯度缺陷）；②肾小管细胞通透性异常，以致分泌入管腔的 H^+ 被动返回细胞（梯度缺陷）。

【临床表现】 本型好发于女性，常见三种类型。

一、肌病型 肌无力瘫痪，甚至发生呼吸困难，呼吸肌麻痹。血钾降低，尿钾增多，心电图呈低钾表现，可伴房室传导阻滞和心律失常等。低钾原因为 K^+ 代替 H^+ 与 Na^+ 交换而从尿中排出增多；失钠引起继发性醛固酮增多。

二、骨病型 主要为骨痛和病理性骨折，患者可因骨痛而活动减少，甚至卧床不起。X 线骨片可见骨质疏松，多发性、对称性、假性骨折等。血钙降低，尿钙增多，血碱性磷酸酶升高。骨病原因为：①钙离子与酸性代谢物结合排出；②酸中毒时尿钙排泄增多；③酸中毒时 $25(OH)D_3$ 转为 $1,25(OH)_2D_3$ 减少；④低血钙引起继发性甲状旁腺功能亢进致尿磷增多，血磷降低。血钙与血磷的降低使骨质矿化障碍而导致成人软骨病，儿童佝偻病。

三、尿路结石型 尿砂、尿石，血尿，肾绞痛，尿路梗阻及反复发生尿路感染等。尿路 X 线平片可见肾钙化，尿路结石。尿石原因为低血钙伴发血枸橼酸盐降低，尿枸橼酸盐减少，尿钙增多，加上碱性尿中易使钙结晶沉淀形成结石。

此外，因尿中排出钾、钠、钙等溶质增多和低钾性肾小管浓缩功能受损而出现多尿、多饮，甚至失钠、失水等症状。

实验室检查显示血氯升高，血钾、钠、钙、磷降低，血碱性磷酸酶升高，血 pH 和 HCO_3^- 降低，尿钠、钾、钙、磷增多，尿 pH 大于 6，尿 HCO_3^- 增多，尿 NH_4^+ 减少，尿可滴定酸（TA）降低。

【诊断】 对伴发 RTA 的疾病出现骨痛，肌痛，尿石等临床表现应考虑本病。高血氯性代谢性酸中毒，尿 NH_4^+ 及 TA 降低，尿 pH6 以上有助于诊断本病。不完全型 RTA 可作氯化铵负荷试验，尿 pH 不能降至 5.5 为本病。硫酸钠负荷试验，尿 PCO_2 测定、中性磷酸盐负荷试验等检查，可明确其发病机制。本病应与周期性麻痹、失钾性肾病、类风湿性关节炎、反复发作性尿路感染等鉴别。

【治疗】 治疗原发病，如用抗菌药物治疗肾盂肾炎，激素和免疫抑制剂治疗风湿性疾病等。补充碱剂以纠正酸中毒，常用复方枸橼酸合剂（枸橼酸 140g，枸橼酸钠 100g，加水至 1000ml），日服 3 次，每次 20~30ml；同时补充钾盐纠正低血钾，可在上述合剂中加入枸橼酸钾 50~100g；对伴发骨病而无肾钙化者，必要时可加用钙剂和维生素 D。禁用磺胺类、乙酰唑胺等。

近端型 RTA

系肾 HCO_3^- 阈降低，致肾小球滤过液中 15% 以上的 HCO_3^- 丢失于尿中，故又称漏失型 RTA。

【病因和发病机制】 单一 HCO_3^- 重吸收缺陷如碳酸酐酶缺乏较少见。多种物质复合型重吸收缺陷较常见，如肾病综合征，肾髓质囊肿病，肾淀粉样变，干燥综合征，肾移植后等肾脏病；变质四环素，三甲双酮、镉、铅等所致肾脏病；还有低血钙和继发性

甲状旁腺功能亢进，胱氨酸病，肝豆状核变性，眼、脑、肾综合征，果糖不耐受症，铬氨酸血症等。上述各类疾病均可伴发复合性近端肾小管功能缺陷型 RTA。

【临床表现】 本型常见于儿童。遗传性者为常染色体显性遗传，可有家族史，多呈散发。临床以代谢性酸中毒、低血钾、肌病为主要表现。儿童可伴生长发育不良。多为复合型重吸收缺陷，除尿 HCO_3^- 增加外，常伴糖尿，氨基酸尿等。尿 pH 呈碱性，但酸中毒时仍可小于 5.5。

【诊断】 根据伴发疾病，临床特点，高血氯性代谢性酸中毒，尿 pH 碱性，尿 HCO_3^- 、葡萄糖、氨基酸排泄增多等，可作出诊断。测定肾碳酸氢盐排泄分数对鉴别分型有助， $< 5\%$ 为远端型， $> 15\%$ 为近端型。

【治疗】 去除病因，如停用有关药物和治疗甲状旁腺功能亢进等。纠正酸中毒需用碳酸氢钠，且剂量大， $8\sim 12\text{g/d}$ ，分次服。重度酸中毒者，低钠饮食，同时服用氢氯噻嗪 50mg/次 ，口服 $2\sim 3$ 次。口服枸橼酸钾补充钾盐。尿磷酸、钙增多发生软骨病者需补充磷盐和维生素 D。

高钾型 RTA

为远端型 RTA 的一种特殊类型，以高血氯性代谢性酸中毒，伴持久性高血钾为特征，又称 IV 型 RTA。

【病因】 醛固酮缺乏或合并糖皮质激素缺乏，如慢性肾上腺皮质功能减退症，双肾上腺切除，先天性醛固酮低下，成人特发性低醛固酮症，糖尿病肾病，肾病综合征等；肾小管对醛固酮反应不良，如假性醛固酮缺乏症，失盐性肾病，慢性小管间质肾病等；也可有醛固酮缺乏合并肾小管对醛固酮反应低下，如肾移植后、狼疮性肾炎伴肾素缺乏等。

【临床表现】 本型多见于老年人。临床常伴轻度肾功能不全，氮质血症，但阴离子正常，血氯升高，且酸中毒、高血钾程度与肾功能减退程度不相称。尿 NH_4^+ 降低，酸中毒时尿可呈酸性，尿 HCO_3^- 排出不增多。肾 HCO_3^- 排泄分数为 $2\%\sim 3\%$ 。

【诊断】 慢性肾功能不全或肾上腺皮质疾患出现高血钾、高血氯性代谢性酸中毒，阴离子正常，尤在慢性肾脏病伴发高血钾、酸中毒与肾功能不相称时应考虑本病。本病易误为尿毒症酸中毒，应注意鉴别。

【治疗】 治疗肾脏病或肾上腺疾病，如用肾上腺皮质激素替代治疗慢性肾上腺皮质功能减退症等。纠正酸中毒、降低血钾可用 9α -氟氢可的松 $0.2\sim 0.5\text{mg/d}$ ，口服。也可用呋塞米 (furosemide) $40\sim 60\text{mg/d}$ ，分次服，两者合用可增强疗效且减少副作用；低肾素性醛固酮缺乏症可取低钾饮食，合用碳酸氢钠以纠正酸中毒；尿少，血钾高而呋塞米治疗无效者，可用钠型离子交换树脂 $20\sim 60\text{g/d}$ ，口服或灌肠。

(朱明德)

第九章 肾血管疾病

肾血管疾病分为肾动脉疾病和肾静脉疾病两大类。前者常见的有肾动脉硬化、肾动脉狭窄、肾动脉栓塞及血栓形成、肾动脉炎、肾动脉瘤、肾动静脉瘘及肾小血管病变等；

肾静脉疾病主要为肾静脉血栓形成。本章仅叙述肾动脉硬化、狭窄与栓塞和血栓形成以及肾静脉血栓形成。

第一节 肾动脉硬化

肾动脉硬化是常见而又重要的肾血管疾病,主要为肾动脉粥样硬化和肾小动脉硬化。

肾动脉粥样硬化

本病系全身性动脉粥样硬化的一部分。肾动脉开口处或其主干腔内的粥样斑块可导致肾动脉狭窄,并引起高血压(见后节)。若无肾动脉狭窄或闭塞,则单纯性肾动脉粥样硬化即为动脉性肾硬化或老年性肾硬化,临床表现可有多尿,夜尿及轻度尿异常和肾功能损害等。本病的防治主要针对全身性动脉粥样硬化(见动脉粥样硬化),本病引起的肾脏病变无特异治疗,肾动脉狭窄的治疗见后节。

肾小动脉硬化

肾小动脉硬化主要指弓形动脉、小叶间动脉、入球小动脉的硬化,根据其病理、临床及预后,肾小动脉硬化又可分良性和恶性两类。

良性肾小动脉硬化

【病因】 常见于病程较长的原发性高血压患者,也好发于老年人,糖尿病、慢性肾小球病、肾间质病、原发性醛固酮增多症等伴发高血压患者。肾小动脉硬化与血压升高程度及持续时间有关,且其本身又可加剧高血压,两者相互影响,呈恶性循环。但临床上也有些高血压病可无肾小动脉硬化,而无高血压的老年人则可有肾小动脉硬化。

【病理】 入球小动脉、小叶间动脉及弓形动脉玻璃样变、管腔狭窄;肾小球缺血而被玻璃样变,肾小管上皮细胞萎缩,肾间质纤维化。最终发展为肾单位硬化,又称良性小动脉性肾硬化。

【临床表现】 主要表现为多尿、夜尿;常见轻度蛋白尿,少量管型,细胞不多;晨尿渗透压低、尿钠增多;后期可有肾小球功能损害,部分病例甚至逐渐进展为尿毒症。此外,还有高血压引起的眼、脑、心等动脉硬化的临床表现。

【诊断】 高血压或老年人出现多尿、夜尿、少量尿蛋白、管型时应考虑本病;发现心、脑、眼的动脉硬化有助诊断。本病易与慢性肾脏病继发的高血压相混淆,根据病史,血管病变及肾损害的特点可资鉴别。

【防治】 积极有效治疗高血压可预防本病且改善肾功能;但降压速度宜缓,也不必降至正常;降压治疗应选用不影响或少影响肾血流的药物,如 β 受体阻滞剂,肾素抑制剂,血管紧张素转换酶抑制剂及钙离子拮抗剂等(见高血压病)。

恶性肾小动脉硬化

又称恶性小动脉性肾硬化,系急进型高血压的肾脏表现,本病病情重,进展快,也称恶性肾硬化,应及早诊治。

【病因】 主要为急进型高血压。部分发病时即为急进型,而有些初起为良性高血压,在病程演进中出现急进型高血压。此外,还可继发于肾上腺皮质功能亢进、嗜铬细胞瘤、肾动脉狭窄等。

【病理】 肾小动脉和毛细血管丛非炎症性纤维素样坏死以及胶原纤维与内皮细胞增生形成同心层（“洋葱”样）病变为本病病理的特征。主要病变为坏死性小动脉炎，内膜增厚，管腔狭窄、闭塞、血栓形成。

【临床表现】 急骤发生重度高血压，且以舒张压升高为主，伴发血尿、蛋白尿、管型尿等急性肾炎综合征；并出现少尿，酸中毒，氮质血症等尿毒症。同时尚有急进型高血压心、脑、眼病的临床表现。

【诊断】 重度舒张压升高，视神经乳头水肿及急进型肾功能衰竭为本病三联症，也是诊断依据。本病应与急进型肾小球肾炎，急性肾功能衰竭等相鉴别。

【防治】 及时有效降压治疗不仅可缓解病情，且有助于恢复肾功能。患者常有肾素和血管紧张素活性增高，选用降压药物应以肾素抑制剂和血管紧张素转换酶抑制剂为宜（见高血压病）。肾功能衰竭可作透析治疗（参见肾功能衰竭章）。

第二节 肾动脉狭窄

肾动脉狭窄系各种原因所致肾动脉管腔狭小，血流减少的肾脏疾病，以高血压为主要临床特征，及时有效的治疗预后良好。

【病因和发病机制】 导致肾动脉狭窄的病因可分为两大类：①腔内病变如肾动脉炎症、粥样硬化、先天异常、纤维增生、血栓栓塞、损伤及肾动脉瘤，肾动静脉瘘，结节性多动脉炎，肾动脉蒂扭曲等；②腔外病变有腹主动脉瘤，嗜铬细胞瘤，腹主动脉淋巴结肿及肾动脉周围的囊肿、血肿、纤维束带、慢性炎症等。这些病变压迫肾动脉导致管腔狭窄。

肾动脉狭窄在儿童多由先天性肾动脉异常引起；青年常见大动脉炎，其次为纤维组织增生；中老年多为肾动脉粥样硬化所致。

肾病理变化随病因而异，总的为肾缺血性病变，早期主要为肾血管病变，继后出现肾单位缺血性损害。

肾动脉狭窄导致高血压的确切机制尚未阐明，目前认为①肾缺血后，肾小球旁器释放肾素增多，并激起肾素-血管紧张素-醛固酮体系活性增高，使外周血管收缩，水钠潴留增多，血容量增高而血压升高。其中单侧肾动脉狭窄主要为高肾素型，双侧病变则以高血容量型为主；②肾血流减少以致激肽释放酶产生减少及激肽释放酶-激肽-前列腺素体系活性降低而发生高血压。

【临床表现】 主要为高血压，且多以舒张压增高为主，在高血压中约有5%~10%为本病所致。呈恶性高血压型者，起病急，进展快，病情重。临床表现同恶性型原发性高血压；良性高血压型者病程长，多无严重并发症；少数可表现为醛固酮增多型，有低血钾、高血压；可伴多血质，红细胞增多；约半数患者在上腹或肾区闻及粗糙的持续性血管杂音。

不同病因如大动脉炎、动脉粥样硬化等可有各自的临床表现，如无脉症，心绞痛等。

【诊断和鉴别诊断】 高血压同时伴上腹或肾区血管杂音为考虑本病的重要线索，可按下列步骤作检查予以确诊。

一、筛选检查 临床常用快速连续静脉尿路造影和放射性核素肾图。静脉肾盂造影根据发现病侧肾脏长径缩短 $\geq 1.5\text{cm}$ 及显影延迟、不显影或显影后消失缓慢，而作为单侧

肾动脉狭窄的诊断。呋塞米洗脱试验可提高单侧病变诊断率。必要时可根据病情选用静脉血浆肾素活性 (PRA) 及双侧静脉肾素 (RVRA) 比值测定, 后者尚可预测手术疗效。

二、确诊检查 筛选检查阳性或虽阴性但临床高度疑似本病者, 可作经皮穿刺选择性肾动脉造影, 以确定有否肾动脉狭窄及其部位、程度、范围、病因等。数字减影血管造影 (DSA) 分辨率高, 且可安全用于肾功能不全者。

本病应与肾素瘤、原发性醛固酮增多症、嗜铬细胞瘤、原发性高血压、Liddle 综合征等相鉴别。

【治疗】 长期高血压, 尤其是严重型者, 易有心、脑、肾等并发症, 但早期治疗效果满意而预后良好, 可根据病变与临床特点, 选用或合用下列疗法。

一、导管介入治疗 常用经皮肾动脉球囊扩张成形术 (PTA), 本法简易、安全、疗效佳。

二、外科手术治疗 可作肾动脉成形术, 病肾切除术及自体肾移植术, 尤其是后者的疗效好, 有指征者应尽早外科手术为宜。

三、内科药物治疗 主要为降压治疗。对双侧病变致低肾素、高容量型高血压, 应采用降压药、利尿剂、低钠饮食为宜; 单侧病变致高肾素、缩血管型高血压, 应用肾素抑制剂如普萘洛尔 (propranolol) 等和血管紧张素转换酶抑制剂 (ACE-I) 如卡托普利等为宜, ACE-I 可降低全身动脉和肾小球内的血压, 缓解肾小球高灌注、高滤过而保护肾功能。

第三节 肾动脉栓塞和血栓形成

肾动脉及其主干的栓塞和血栓形成导致肾梗塞。

【病因】 常见于心脏病如动脉粥样硬化性心脏病、心房颤动、心肌梗塞、心房粘液瘤、感染性心内膜炎等, 外伤手术也可引起; 晚期肾肿瘤及终末期肾脏病出现大量蛋白尿或难治性高血压时, 需作导管介入治疗性肾动脉栓塞术。栓子可以是血块、组织、坏死物、气体或医用材料等。

【临床表现】 腰痛、发热、蛋白尿、血尿等。双侧肾动脉栓塞可呈无尿型急性肾功能衰竭; 部分梗塞仅有血尿、蛋白尿, 肾功能可不受损伤; 广泛性肾小动脉栓塞出现高血压及肾功能不全; 特殊又广泛的肾血管栓塞与血栓形成引起肾皮质坏死, 表现为急性肾功能衰竭。

【诊断】 放射性核素肾显像及肾动脉造影可明确栓塞部位、程度、范围等。

【治疗】 适时抗凝治疗; 早期经皮导管介入性肾动脉内纤溶治疗及手术治疗。

第四节 肾静脉血栓形成

肾静脉血栓形成是指发生于肾静脉主干及其分支或同时在下腔静脉内的血栓。

【病因和发病机制】

一、血液高凝状态 常见于婴幼儿脱水、肾病综合征、妊娠或应用口服避孕药等。

二、肾静脉或下腔静脉受压梗阻或损伤 如腹主动脉周围淋巴结肿、肾或后腹膜肿瘤、外伤、血肿、妊娠子宫等压迫肾静脉; 下腔静脉, 或肾静脉受肿瘤侵袭、损伤。

三、循环不良, 静脉淤血 缩窄性心包炎, 慢性心力衰竭等。其他还有长期卧床, 血

栓性静脉炎等也可引起本病。

【临床表现】 视血栓形成速度和静脉阻塞程度，临床分为两型。

一、**急性完全型** 多见于婴幼儿。表现为急性腰痛、发热、血白细胞升高、血尿、蛋白尿、少尿、水肿及急性肾功能衰竭。

二、**慢性不全型** 好发于成人。慢性腰痛、血尿、蛋白尿甚至出现肾病综合征。肾静脉血栓形成与肾病综合征可相互影响，但何为因果仍未定论。

同时伴下腔静脉血栓者，可见腹壁及下肢静脉的侧支循环。肾静脉血栓碎裂、脱落可出现肺栓塞等症状。

【诊断】 肾超声显示急性者肾肿大、而慢性者肾缩小。下腔静脉造影或选择性肾静脉造影可显示血栓部位、范围、程度等。

【防治】 去除病因，如防治失水、血液浓缩、高凝状态等；早期应用抗凝和溶栓药物治疗对缓解病情，防止再发，肾功能恢复有一定效果；必要时可采取手术治疗。

(朱明德)

第十章 急性肾功能衰竭

急性肾功能衰竭 (acute renal failure) 是由于各种病因引起肾功能急骤、进行性减退而出现的临床综合征。临床主要表现为肾小球滤过率明显降低所致的氮质潴留，以及肾小管重吸收和排泄功能障碍所致的水、电解质和酸碱平衡失调。根据尿量减少与否分为少尿 (无尿) 型和非少尿型。在治疗上对重症患者早期施行透析疗法可明显降低感染、出血和心血管并发症的发生率。预后与原发病、患者年龄、诊治早晚和有否严重并发症等因素相关。

急性肾功能衰竭传统分为肾前性、肾实质性和肾后性三大类，仍有临床意义。

一、**肾前性** 肾前性因素可发展为肾实质性功能衰竭，或重叠于肾实质性因素而加重肾功能损害。因此，对急性肾功能衰竭患者需判断有无肾前性因素存在及其程度。常见的肾前性因素为：①血容量不足，主要为细胞外液的丢失，如胃肠道丢失 (呕吐、腹泻)；皮肤丢失 (烧伤、出汗)、肾脏丢失 (利尿、糖尿病、失盐性肾病)、出血、或容量转移，水渗漏到第三间隙，如腹膜炎等。②心排血量减少，如严重心力衰竭或低心排出量综合征 (心肌、瓣膜疾患、心包填塞、严重心律失常) 或全身血管扩张 (应用降压药物、过敏性休克、麻醉、败血症) 等。

二、**肾后性** 肾后性因素多为可纠正性，因此及时作出诊断，解除病因亦常可使肾功能恢复或部分恢复。肾后性因素亦可重叠或加重肾实质性肾功能衰竭。常见的原因为尿路结石，两侧肾盂积液，前列腺疾患和肿瘤等引起尿路梗阻。

三、肾实质性

(一) 急性肾间质病变 常见的病因有以下几类：

1. 过敏性 主要为药物引起，常见者有二甲氧苯青霉素、利福平、磺胺类、氨苄西林、苯妥英、吲哚美辛、别嘌醇、 α -干扰素等。

2. 感染性 金黄色葡萄球菌、革兰阴性杆菌、霉菌、病毒等直接侵犯肾实质，细菌

毒素如白喉杆菌毒素亦可引起肾间质炎症、肾乳头坏死。

3. 代谢性 如尿酸肾病,高钙血症或高尿钙引起钙质沉积于肾间质。

4. 肿瘤 多发性骨髓瘤、淋巴瘤和白血病细胞浸润等引起急性肾间质性肾病。

(二) 肾小球和肾小血管疾患 ①各种病因引起急性肾小球肾炎、急进性肾炎、IgA肾病,以及膜性肾病等引起肾病综合征;②血管炎;③恶性小动脉性肾硬化症;④肾皮质坏死。

(三) 急性肾小管坏死 是最常见的急性肾功能衰竭类型,约占75%~80%,其中大多数为可逆性。

本章重点叙述急性肾小管坏死。它系由于各种原因引起急性肾小管缺血性或肾毒性损伤,导致肾功能急剧减退的一组疾病的总称。

【病因】

一、缺血性病变 为急性肾小管坏死最常见的原因。由于肾血流量急性下降引起,如严重创伤、严重出血、感染性休克、大手术后(心脏、大血管和腹部大手术)等。

二、肾毒素 包括外源性和内源性中毒。常见病因为①生物毒素(如青鱼胆、蛇毒、毒蕈、蜂螫)和细菌内毒素等;②化学毒素(氯化高汞、磷化锌、砷、铅、镉、铀、镓、铊、四氯化碳、甲醇、乙二醇等);③抗菌药:氨基糖苷类(庆大霉素、卡那霉素、丁胺卡那霉素、多粘菌素B、妥布霉素),四环素,第一代和第二代头孢菌素,两性霉素,磺胺类药物;④环孢素A;⑤X线造影剂,特别是在高龄,已有肾功能减退或伴糖尿病者。

此外尚有:①血红蛋白,血管内溶血:如错型输血和各种输血反应,毒素或免疫因素引起溶血、疟疾、伯氨喹啉溶血、蚕豆病等。②肌红蛋白,横纹肌溶解和肌球蛋白尿:如创伤、肌肉疾患、癫痫持续状态、剧烈运动等。

【发病机制】 急性肾小管坏死的发病机制尚未完全阐明,多数认为不同病因、不同的肾小管病理损害类型,有其不同的始动机制和持续发展因素,而各种机制之间可能是相互联系的。

一、肾小管堵塞学说 毒物、毒素等可直接损害肾小管上皮细胞,其病变分布均匀,以近曲小管为主,坏死的上皮细胞及脱落的微绒毛碎屑或血红蛋白、肌红蛋白等阻塞肾小管,导致阻塞部位以上的肾小管内压升高,继使肾小囊内压升高,当后者压力与肾小球毛细血管内胶体渗透压之和等于毛细血管内静水压时,遂导致肾小球滤过停止。若肾小管基膜完整,数日或数周后基膜上可再生出上皮细胞,使小管功能逐渐恢复。

二、反漏学说 指肾小管上皮细胞受损后坏死脱落,肾小管壁失去完整性,小管腔与肾间质直接相通,致使小管液反流至肾间质,引起肾间质水肿,压迫肾单位,加重肾缺血,使肾小球滤过率更低。

三、肾血流动力学改变 缺血型与肾血流动力学改变直接相关,但有时肾动脉压力正常亦可发生,故考虑神经体液因素影响肾血流量。刺激兔内脏和坐骨神经可引起兔肾血流分布改变,皮质血流减少而髓质血流增多,导致肾皮质缺血。人手术后和肾毒性肾功能衰竭亦有类似改变。肾血循环径路改变,血液经弓形动脉或小叶间动脉直接流入近髓肾单位的直血管,再回到小叶间静脉,使皮质外2/3肾单位严重缺血。至于引起血流再分布的原因多认为与入球小动脉收缩有关,此乃因肾组织而不是血浆内肾素-血管紧张素的作用,但抑制肾素活性仍可发生肾小管坏死,说明它并非决定性因素。前列腺素的

作用已受重视。PGE₂有防止缺血性肾功能损害的作用，而前列腺素拮抗剂如吲哚美辛则可加速缺血性急性肾功能衰竭的发生，当肾素-血管紧张素作用抗衡了前列腺素活性，可使肾小球滤过率下降，反过来又影响前列腺素有效释放及其作用，此时不必强烈缩血管刺激，而仅在无前列腺素拮抗时，就足以引起急性肾功能衰竭。近年来的研究尚观察到肾缺血时皮质线粒体功能明显降低，三磷酸腺苷合成减少，使细胞膜上依赖三磷酸腺苷能量的离子转运功能下降，细胞内钙聚积，后者又刺激线粒体对钙的摄取增多，线粒体钙含量过高而导致细胞死亡。用钙离子拮抗剂可防止细胞内钙浓度增加，从而预防急性肾功能衰竭。此外尚提出髓质淤血，髓旁肾单位血流量明显减少和髓质血流量降低，导致髓质外区缺氧，引起袢升支粗段明显损害，氯、钠离子重吸收减少，从而使肾小管腔内钠离子含量增加，后者通过远曲小管时刺激致密斑细胞促使近球细胞分泌肾素，导致肾小球毛细血管收缩，肾小球滤过率下降。神经体液因素，肾血管内皮细胞肿胀和肾血管自身调节损伤，以上三因素，单一或同时存在，促使皮髓质内红细胞淤积、血管阻塞，从而肾血流量减少和肾血管阻力增加，导致缺血性急性肾小管坏死。

四、弥散性血管内凝血 多见于败血症、流行性出血热、休克、产后出血、胰腺炎和烧伤等原因引起的急性肾小管坏死。在无并发症的急性肾小管坏死中罕见血管内凝血。弥散性血管内凝血在双侧肾皮质坏死发病中起重要作用。

【病理】 病理损害部位和程度随病因和疾病严重程度不同而异。一般肉眼检查见肾肿大、苍白、重量增加；切面皮质苍白，髓质呈暗红色。光镜检查见肾小管上皮细胞变性、脱落，管腔内充满坏死细胞、管型和渗出物。肾毒性物质引起者，肾小管病变主要分布在近曲小管，上皮细胞的变性、坏死多累及细胞本身，分布均匀，肾小管基膜完整。一般至病期一周左右，坏死的肾小管上皮细胞开始再生，并很快重新覆盖于基膜上，肾小管的形态逐渐恢复正常。肾缺血所致者，小叶间动脉末梢部分最早受累且程度严重，故皮质区小管，特别是小管髓袢升段和远端小管的病变最为明显，上皮细胞呈灶性坏死，且随缺血程度加重，病变发展波及肾小管各段和集合管，故病变分布甚不均匀。上皮细胞坏死、脱落和脂肪变性，受损严重部位的小管基膜也可发生断裂、溃破，以致管腔内容物进入间质，引起间质水肿、充血和炎性细胞浸润。若病变累及邻近小静脉，可引起血栓形成或间质出血，出现血尿。肾小管上皮细胞基膜损害严重者，细胞往往不能再生，该部位为结缔组织增生所代替，故缺血型损害恢复时间较长。

【临床表现】 临床表现包括原发疾病、急性肾功能衰竭引起代谢紊乱和并发症等三方面。

急性肾小管坏死病因不一，起始表现也不同，一般起病多较急骤，全身症状明显。根据临床表现和病程的共同规律，一般分为三期：

一、少尿或无尿期

(一) 尿量减少 尿量骤减或逐渐减少，每日尿量持续少于400ml者称为少尿，少于100ml者称为无尿。急性肾小管坏死患者罕见完全无尿，持续无尿者预后极差。由于致病原因不同，病情轻重不一，少尿持续时间不一致，一般为1~2周，但可短至数小时或长达3个月以上。一般认为肾中毒者持续时间短，而缺血性者持续时间较长。若少尿持续4周以上应重新考虑急性肾小管坏死的诊断，有可能存在肾皮质坏死，原有肾疾患或肾乳头坏死等。

非少尿型急性肾小管坏死，指患者在氮质血症期内每日尿量持续在 500ml 以上，甚至 1000~2000ml。非少尿型的发生率近年来有增加趋势，高达 30%~60%。其原因与人们对这一类型认识的提高，肾毒性抗生素广泛应用和利尿剂如呋塞米、甘露醇等的早期应用等有关。尿量不减少的原因有三种解释：①各肾单位受损程度不一，小部分肾单位的肾血流量和肾小球滤过功能存在，而相应肾小管重吸收功能显著障碍；②所有肾单位的受损程度虽相同，但肾小管重吸收功能障碍在比例上远较肾小球滤过功能降低程度为重；③肾髓质深部形成高渗状态的能力降低，致使髓祥滤液中水分重吸收减少。非少尿型的常见病因为肾毒性药物的长期应用，腹部大手术和心脏直视手术后，以及移植肾缺血性损害等。一般认为，非少尿型虽较少尿型病情轻，住院日数短，需透析治疗百分比低，上消化道出血等并发症少，高钾血症发生率与少尿型引起者相近，非少尿型的病死率仍可高达 26%，故在治疗上不应忽视任何环节。

(二) 进行性氮质血症 由于肾小球滤过率降低引起少尿或无尿，致使排出氮质和其他代谢废物减少，血浆肌酐和尿素氮升高，其升高速度与体内蛋白分解状态有关。在无并发症且治疗正确的病例，每日血尿素氮上升速度较慢，约为 3.6~7.1mmol/L (10~20mg/dl)，血浆肌酐浓度上升仅为 44.2~88.4 μ mol/L (0.5~1.0mg/dl)，但在高分解状态时，如伴广泛组织创伤、败血症等，每日尿素氮可升高 10.1~17.9mmol/L (30~50mg/dl)，血浆肌酐每日升高 176.8 μ mol/L (2mg/dl) 或以上。促进蛋白分解亢进的因素尚有热量供给不足、肌肉坏死、血肿、胃肠道出血、感染发热、应用肾上腺皮质激素等。

(三) 水、电解质紊乱和酸碱平衡失常

1. 水过多 见于水分控制不严，摄入量或补液量过多，失水量如呕吐、出汗、伤口渗液量等估计不准确以及液体补充时忽略计算内生水。随少尿期延长，易发生水过多，表现为稀释性低钠血症，软组织水肿、体重增加、高血压、急性心力衰竭和脑水肿等。

2. 高钾血症 由于尿液排钾减少；如同时体内存在高分解状态如热量摄入不足所致体内蛋白分解、释放出钾离子，挤压伤时肌肉坏死、血肿和感染等；或酸中毒时细胞内钾转移至细胞外，有时可在几小时内发生严重高钾血症。静脉内滴注大剂量的青霉素钾盐（每 100 万单位青霉素钾盐含钾 1.6mmol）；大量输库存血（库存 10 天血液每升含钾可达 22mmol）；摄入含钾较多食物或饮料，亦可引起或加重高钾血症。无并发症者每日血钾上升不到 0.5mmol/L。本病患者发生高钾血症有时表现隐匿，可无特征性临床表现，或出现恶心、呕吐、手麻、心率减慢，直到后期出现心室颤动，室内、房室传导阻滞。高钾对心肌毒性作用尚受体内钠、钙浓度和酸碱平衡的影响，当同时存在低钠、低钙血症或酸中毒时，高钾血症临床表现较显著，且易诱发各种心律失常。值得一提的是血清钾浓度与心电图表现之间可存在不一致现象。高钾血症是常见的死因之一，早期透析可预防其发生。

3. 代谢性酸中毒 正常人每日固定酸性代谢产物为 50~100mEq。急性肾功能衰竭时，由于酸性代谢产物排出减少，肾小管泌酸能力和保存碳酸氢钠能力下降等，致使每日血浆碳酸氢根浓度下降 1~2mmol；在高分解状态时降低更多，更快。内源性固定酸大部分来自蛋白分解，少部分来自糖和脂肪氧化。磷酸根和其它有机阴离子均释放和堆积在体液中，导致本病患者阴离子间隙增高。酸中毒可降低心室颤动阈值。高钾血症、严

重酸中毒和低钙低钠是急性肾功能衰竭的严重病况,在已接受透析治疗的病例已较少见,但对严重肌肉组织坏死病例,特别是深部肌肉坏死者仍应警惕。

4. 低钙血症、高磷血症 少尿两天后即可发生低钙血症。由于常同时伴有酸中毒,使细胞外液离子钙增多,故多不发生低钙常见的临床表现。高磷血症亦较常见,但罕见明显升高。

5. 低钠血症和低氯血症 两者多同时存在。低钠血症原因主要是由于水过多所致稀释性低钠血症,和灼烧或呕吐、腹泻等从皮肤或胃肠道丢失所致,或对大剂量呋塞米尚有反应的非少尿型患者出现失钠性低钠血症。严重低钠血症可致血渗透浓度降低,导致水分向细胞内渗透,出现细胞水肿,表现急性水中毒,脑水肿症状,并加重酸中毒。低氯血症除稀释性外尚可因呕吐、腹泻等而加重,出现腹胀或呼吸表浅、抽搐等代谢性碱中毒表现。

(四) 心血管系统表现

1. 高血压 除肾缺血、肾素分泌增多因素外,水过多引起容量负荷过多可加重高血压。急性肾小管坏死早期高血压不多见,但若持续少尿,约1/3患者发生轻、中度高血压,一般在18.62~23.94/11.97~14.63kPa(140~180/90~110mmHg),有时可更高,甚至出现高血压脑病,伴有妊娠者尤应严密观察。

2. 心力衰竭 主要为体液潴留引起,但高血压、严重心律失常和酸中毒等均为影响因素。早年发生率较高,采取严格控制水分和早期透析后已明显下降。

3. 心律失常 除高钾血症引起窦房结暂停、窦性静止、窦房传导阻滞、不同程度房室传导阻滞和束支传导阻滞,室性心动过速、心室颤动外,尚可因病毒感染和洋地黄应用等而引起室性早搏等。

4. 心包炎 早年发生率为18%,采取早期透析后降至1%。多表现为心包摩擦音和胸痛,罕见大量心包积液。

二、多尿期 进行性尿量增多是肾功能开始恢复的一个标志。每日尿量可成倍增加,利尿期第3日可达1000ml。进入多尿期后,肾功能并不立即恢复,存在高分解代谢的病人血浆肌酐和尿素氮仍可上升,当肾小球滤过率明显增加时,血氮质逐渐下降。多尿期早期仍可发生高钾血症,多尿期后期易发生低钾血症。此外,此期仍易发生感染、心血管并发症和上消化道出血等。多尿期持续时间多为1~3周或更长。

三、恢复期 自我感觉良好,血尿素氮和肌酐接近正常,尿量逐渐恢复正常。除少数外,肾小球滤过功能多在3~12个月内恢复正常。但部分病例肾小管浓缩功能不全可持续1年以上。若肾功能持久不恢复,可能提示肾脏遗留有永久性损害。

【实验室检查】

一、血液检查 少尿期:①可有轻、中度贫血,部分和体液潴留有关;②血浆肌酐每日升高44.2~88.4 μ mol/L(0.5~1.0mg/dl),多在353.6~884 μ mol/L(4~10mg/dl)或更高;血尿素氮每日升高3.6~10.7mmol/L(10~30mg/dl),多在21.4~35.7mmol/L(60~100mg/dl),病程长,高分解代谢者可更高;③血清钾浓度可升高,大于5.5mmol/L,部分正常,少数偏低;④血pH值常低于7.35,碱储备负值增大,实际重碳酸盐多低于20mmol/L,常见低于13.5mmol/L;⑤血清钠浓度可正常或偏低;⑥血清钙可降低,血磷升高。

二、尿液检查 急性肾功能衰竭患者的尿液检查对诊断和鉴别诊断甚为重要。但必须结合临床综合判断其结果。①尿量改变：少尿期每日尿量在 400ml 以下，非少尿型尿量可正常或增多。②尿常规检查：外观多混浊，尿色深。有时呈酱油色，尿蛋白多为+~++，常以中、小分子蛋白质为主，蛋白尿程度对病因诊断无帮助。尿沉渣检查可见肾小管上皮细胞、上皮细胞管型和颗粒管型及少许红、白细胞等，有时尚见色素管型或白细胞管型。③尿比重降低且较固定，多在 1.015 以下。因肾小管重吸收功能损害，尿液不能浓缩。④尿渗透浓度低于 350mOsm/kg，尿与血渗透浓度之比低于 1.1。⑤尿钠含量增高，多在 40~60mmol/L，因肾小管对钠重吸收减少。⑥尿尿素与血尿素之比降低，常低于 10。因尿尿素排泄减少，而血尿素升高。⑦尿肌酐与血肌酐之比降低，常低于 10。⑧肾衰指数常大于 2，该指数为尿钠浓度与尿肌酐、血肌酐比值之比。由于尿钠排出多，尿肌酐排出少而血肌酐升高，故指数增高。⑨滤过钠排泄分数 (FeNa)，代表肾清除钠的能力，以肾小球滤过率百分比表示。即 (尿钠、血钠之比/尿肌酐、血肌酐之比) × 100，即：

$$\begin{aligned} \text{FeNa}(\%) &= \frac{U_{\text{Na}} V}{P_{\text{Na}}} \div \text{GFR} \times 100 \\ &= \frac{U_{\text{Na}} \cdot V}{P_{\text{Na}}} \div \frac{U_{\text{Cr}} \cdot V}{P_{\text{Cr}}} \times 100 \\ &= \frac{U_{\text{Na}}}{P_{\text{Na}}} \times \frac{P_{\text{Cr}}}{U_{\text{Cr}}} \times 100 \end{aligned}$$

U_{Na} 为尿钠， P_{Na} 为血钠， V 为尿量， U_{Cr} 为尿肌酐， P_{Cr} 为血肌酐，GFR 为肾小球滤过率。急性肾小管坏死者常 > 1，肾前性少尿者则常 < 1。

上述⑤~⑨尿诊断指数，常作为肾前性少尿与急性肾小管坏死鉴别，但在实际应用中凡病人经利尿剂，高渗药物治疗后这些指数则常不可靠，且有矛盾现象，故仅作为辅助诊断参考。

【诊断和鉴别诊断】 根据原发病因，急骤进行性氮质血症伴少尿，结合相应临床表现和实验室检查，一般不难作出诊断。在鉴别诊断方面，应首先除外肾前性少尿和肾后性尿路梗阻。确定为肾实质性时，尚应鉴别是肾小球、肾血管或肾间质病变引起。因不同病因、不同病理改变，在早期有截然不同的治疗方法。如过敏性肾间质病变和肾小球肾炎引起者多需糖皮质激素治疗而肾小管坏死引起者则否。

一、与肾前性少尿鉴别 后者有容量不足或心血管衰竭病史，补充血容量后尿量增多，氮质血症程度多不严重，尿常规改变不明显，尿比重在 1.020 以上，尿渗透浓度大于 550mOsm/kg，尿钠浓度在 15mmol/L 以下，尿、血肌酐和尿素氮之比分别在 40:1 和 20:1 以上。

二、与肾后性尿路梗阻鉴别 有泌尿系结石、盆腔脏器肿瘤或手术史，突然完全性无尿或间歇性无尿（一侧输尿管梗阻而对侧肾功能不全可表现为少尿或非少尿），有肾绞痛与肾区叩击痛，尿常规无明显改变，泌尿系 B 型超声和 X 线检查有助于诊断。

三、与重症急性肾小球肾炎或急进性肾小球肾炎鉴别 重症肾炎早期多有水肿、高血压、大量蛋白尿伴明显镜下或肉眼血尿和各种管型等。对诊断有困难，拟用免疫抑制剂治疗时应做肾活组织检查。

四、与急性肾间质病变相鉴别 主要依据引起急性间质性肾炎的病因，如药物过敏或感染史，明显肾区疼痛。药物引起者尚有发热、皮疹、关节疼痛、嗜酸性粒细胞增多等。本病与急性肾小管坏死鉴别有时困难，对拟用激素治疗者可先做肾活组织检查。

肾活组织检查对急性肾功能衰竭病因的鉴别有重要意义，有时通过肾活组织检查发现一些临床未考虑到的疾病。

【治疗】

一、少尿期的治疗 少尿期常因急性肺水肿、高钾血症、上消化道出血和并发感染等导致死亡。故治疗重点为调节水、电解质和酸碱平衡，控制氮质潴留，供给足够营养和治疗原发病。

(一) 卧床休息。

(二) 饮食与维持水平衡治疗 早期应严格限制蛋白质(高生物效价蛋白质0.5g/kg)，并适量补充氨基酸液和保证8.4kJ/d热量，以减少体内蛋白质分解，酌情限制水分、钠盐和钾盐。

在维持水平衡方面，少尿期患者应严格计算24h出入液量。24h补液量为显性失液量及不显性失液量之和减去内生水量。显性失液量系指前一日24h内的尿量、粪、呕吐、出汗、引流液及创面渗液等丢失液量的总和；不显性失液量系指每日从呼气中失去水分(约400~500ml)和从皮肤蒸发失去水分(约300~400ml)。但不显性失液量估计常有困难，故亦可按每日12ml/kg计算，并参考体温、气温和湿度等。一般认为体温每升高1℃，每小时失水量为0.1ml/kg；室温超过30℃，每升高1℃，不显性失液量增加13%；呼吸困难或气管切开均增加呼吸道水分丢失。内生水系指24小时内体内组织代谢、食物氧化和补液中葡萄糖氧化所生成的水总和。食物氧化生成水的计算为1g蛋白质产生0.43ml水，1g脂肪产生1.07ml水和1g葡萄糖产生0.55ml水。由于内生水的计算常被忽略，不显性失水量计算常属估计量，致使少尿期补液的准确性受到影响。为此，过去多采用“量出为入，宁少勿多”的补液原则，以防止体液过多。但对合并肾前性因素者过分限制补液量，常使血容量不足，必然加重肾损害，延长少尿期。下列几点可作为观察补液量适中的指标：①皮下无脱水或水肿征象；②每日体重不增加，若超过0.5kg或以上，提示体液过多；③血清钠浓度正常。若偏低，且无失盐基础，提示体液潴留；④中心静脉压在0.59~0.98kPa(6~10cmH₂O)之间。若高于1.17kPa(12cmH₂O)，提示体液过多；⑤胸部X片血管影正常。若显示肺充血征象，提示体液潴留；⑥心率快、血压升高、呼吸频速，若无感染征象，应怀疑体液过多。

(三) 高钾血症的处理 最有效的疗法为血液透析或腹膜透析。若为高分解代谢状态，以血液透析为宜。但高钾血症是临床危急情况，在准备透析治疗前应予以急症处理：①11.2%乳酸钠40~200ml静脉注射，伴代谢性酸中毒者可给5%碳酸氢钠250ml静脉滴注；②10%葡萄糖酸钙10ml静脉注射，以拮抗钾离子对心肌的毒性作用；③25%葡萄糖液200ml加胰岛素16~20IU静脉滴注，可促使葡萄糖和钾离子等转移至细胞内合成糖原；④钠型离子交换树脂15~20g加在25%山梨醇溶液100ml口服，每日3~4次。由于离子交换树脂作用较慢，故不能作为急救措施，对预防和治疗非高分解代谢型高钾血症有效。1g树脂可吸附1mmol钾离子。此外，限制饮食中含高钾的食物，纠正酸中毒，不输库存血和清除体内坏死组织，均为防治高钾血症的重要措施。

(四) 代谢性酸中毒 对非高分解代谢的少尿早期, 补充足够热量, 减少体内组织分解, 一般代谢性酸中毒并不严重。但高分解代谢类型者代谢性酸中毒发生早, 程度严重, 有时不易纠正。严重酸中毒可加重高钾血症, 应及时治疗。当血浆实际碳酸氢根低于 15mmol/L , 应予 5% 碳酸氢钠 $100\sim 250\text{ml}$ 静脉滴注, 根据心功能情况控制滴速, 并动态随访监测血气分析。

(五) 感染 自开展早期预防性透析以来, 少尿期患者死于急性肺水肿和高钾血症者显著减少, 而感染则成为少尿期主要死亡原因。常见为血液、肺部、尿路、胆道等部位感染, 可根据细菌培养和药物敏感试验合理选用对肾无毒性作用的抗菌药物治疗。

(六) 营养支持 急性肾衰患者特别是败血症、严重创伤、多脏器功能衰竭等伴有高分解代谢状态, 每日分解自体蛋白质常在 100g 以上, 故一旦少尿期延长, 每日热量摄入不足, 势必导致氮质血症快速进展和高钾血症。营养支持可提供足够热量, 减少体内蛋白分解, 从而减慢血氮质升高速度, 增加机体抵抗力, 降低少尿期死亡率, 并可能减少透析次数。营养补充尽可能部分利用胃肠道循序渐增热卡量; 但重危患者多需全静脉营养。由于患者常有消化道症状或因外科手术, 部分或全部热卡常需经胃肠道外补充。以高渗葡萄糖提供约 $2/3$ 热量, 由脂类供应 $1/3$ 。但急性肾衰患者能否负荷脂肪乳剂及其用量极限, 均需进一步研究。由必需氨基酸为主体补充氮源。使用时应密切观察血电解质, 对无高分解代谢状态的患者, 治疗数天后常见血钾、血磷降低, 故应适当补充, 以免发生症状性低钾低磷血症。未施行透析病例常难做到静脉营养支持, 应特别注意容量过多性心力衰竭。对迫切需要全静脉营养支持者, 必须施行连续性静脉-静脉血液滤过, 才能保证每日 5L 以上液体摄入。

(七) 血液透析或腹膜透析治疗 目前公认, 早期预防性血液透析或腹膜透析可减少急性肾功能衰竭发生感染、出血和昏迷等威胁生命的并发症。所谓预防性透析, 系指在出现并发症之前施行透析, 这样可迅速清除体内过多代谢产物, 维持水、电解质和酸碱平衡, 从而有利于维持细胞生理功能和机体内环境稳定, 治疗和预防原发病的各种并发症。

透析指征为: ①急性肺水肿; ②高钾血症, 血钾在 6.5mmol/L 以上; ③高分解代谢状态; ④无高分解代谢状态, 但无尿 2 天或少尿 4 天以上; ⑤二氧化碳结合力在 13mmol/L 以下; ⑥血尿素氮 $21.4\sim 28.6\text{mmol/L}$ ($60\sim 80\text{mg/dl}$) 或血肌酐 $442\mu\text{mol/L}$ 以上; ⑦少尿 2 天以上, 并伴有: 体液过多, 如眼结膜水肿、胸腔积液、心音呈奔马律或中心静脉压高于正常; 持续呕吐; 烦躁或嗜睡; 血钾 6mmol/L 以上; 心电图疑有高钾图形等任何一种情况者。

至于选用血液透析抑或腹膜透析, 主要依据医疗单位临床经验而定, 但在下列情况选用血液透析为宜: 存在高分解状态, 近期腹部手术特别是有引流, 以及呼吸困难者。腹膜透析适合于伴有活动性出血或创伤, 血管通道建立有困难、老年、心血管功能不稳定或儿童病例。

连续性动-静脉血液滤过具有操作简便、持续低流率替代肾小球滤过的特点。它系采用高效能小型过滤器, 桡或股动脉和股或前臂静脉内直接穿刺术建立血管通路, 血液从动脉引入过滤器, 依赖血液在过滤器内静水压力差作为动力, 每小时可超滤 $600\sim 1000\text{ml}$ 体液, 然后血液经过滤器静脉端回输到体内, 如此 24 小时不断进行超滤, 每日可清除水

分10~14L。这样可防止急性肾功能衰竭少尿期体液潴留导致肺水肿,并保证了静脉内高营养疗法。该方法对心血管系统影响甚微亦为其主要优点之一,故特别适用于既不能做血液透析亦不适宜腹膜透析的急性肾功能衰竭或多脏器功能衰竭患者。由于24小时连续滤过,液体交换量大,必须强调24小时监护,密切观察和精细调节水和电解质平衡。对有活动性出血的病例要控制血液滤过时肝素用量。

二、多尿期治疗 多尿期开始,威胁生命的并发症依然存在。治疗重点仍为维持水、电解质和酸碱平衡,控制氮质血症,治疗原发病和防止各种并发症。部分急性肾小管坏死病例多尿期持续较长,每日尿量多在4L以上,补充液体量应逐渐减少(比出量少500~1000ml),并尽可能经胃肠道补充,以缩短多尿期。对不能起床的病人,尤应防治肺部和尿路感染。

多尿期开始即使尿量已超过2500ml/d,血尿素氮仍可继续上升。故已施行透析治疗者,此时仍应继续透析,使尿素氮不超过17.9mmol/L(50mg/dl),血肌酐渐降至354 μ mol/L(4mg/dl)以下并稳定在此水平。临床一般情况明显改善者可试暂停透析观察,病情稳定后停止透析。

三、恢复期治疗 一般无需特殊处理,定期随访肾功能,避免使用对肾有损害的药物。

【预后】 急性肾小管坏死是临床重危病。其预后与原发病性质、患者年龄、原有慢性疾患、肾功能损害的严重程度、早期诊断和早期治疗透析与否、有无多脏器功能衰竭和并发症等因素有关。目前,随着透析疗法的不断改进和早期预防性透析的广泛开展,直接死于肾功能衰竭本身的病例显著减少,而主要死于原发病和并发症,尤其是多脏器功能衰竭。据统计,内科病因和产科病因者死亡率明显下降,但严重创伤、大面积烧伤、大手术等外科病因和败血症所致急性肾小管坏死的死亡率仍高达50%以上,其中很大一部分合并多脏器功能衰竭。急性肾小管坏死发展为慢性肾功能不全者不足5%,主要见于严重的原发病、原有慢性肾脏疾病、高龄(>60岁)和诊断治疗不及时者。

【预防】 积极治疗引起急性肾小管坏死的原发病,如及时纠正血容量不足、肾血流量不足、缺氧和控制感染等,彻底清除创伤坏死组织,并密切观察肾功能和尿量,早期解除肾血管痉挛,合理使用氨基糖甙类抗生素和利尿剂;对老年、原有肾脏疾患、糖尿病患者等施行静脉尿路X线造影检查,特别是造影剂大剂量应用尤应慎重。

(廖履坦)

第十一章 慢性肾功能衰竭

慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF,简称慢性肾衰)是慢性肾功能不全的严重阶段,为各种肾脏疾病持续发展的共同转归,主要表现为代谢产物潴留,水、电解质,酸碱平衡失调和全身各系统症状,又称为尿毒症。

随着肾脏病变不断发展,肾功能可进行性减退。按照肾小球滤过功能降低的进程,可将慢性肾功能不全分为三个阶段。

1. 肾功能不全代偿期 此时,肾小球滤过率(GFR)降低,但在50ml/min以上,由

于肾具有很强的储备能力，故血肌酐并不升高，在 $178\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl) 以下，血尿素氮在 9mmol/L (25mg/dl) 以下，临床无肾功能不全症状，又称为肾储备功能减退期。

2. 肾功能不全失代偿期 当 GFR 降至 $25\sim 50\text{ml/min}$ 时，肾难以代偿，以致含氮代谢产物潴留，血肌酐升高，达 $178\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl) 以上，血尿素氮达 9mmol/L (25mg/dl) 以上，临床出现轻度消化道症状和贫血等，又称为氮质血症期。

3. 肾功能衰竭期 当 GFR 降至 25ml/min 以下时，进入肾功能不全的严重阶段，血肌酐明显升高，在 $445\mu\text{mol/L}$ (5mg/dl) 以上，血尿素氮在 20mmol/L (55mg/dl) 以上，临床出现水、电解质、酸碱代谢紊乱和明显的各系统症状，又称为尿毒症期。在这一期内，当 GFR 降至 10ml/min 以下时，即到达肾功能衰竭的极期，被称为尿毒症晚期或终末期。

【病因和发病机制】 各种慢性肾脏疾病导致肾功能进行性减退，最终均可引起慢性肾功能衰竭。原发性肾脏病如肾小球肾炎，慢性肾盂肾炎，小管间质性肾病，遗传性肾炎，多囊肾等；继发于全身疾病的肾脏病变如系统性红斑狼疮性肾病，糖尿病肾病，高血压肾小动脉硬化症，结节性多动脉炎肾病，多发性骨髓瘤肾病，高尿酸血症肾病以及各种药物和重金属所致肾脏病等；尿路梗阻性肾病如尿路结石、前列腺肥大、神经性膀胱和尿道狭窄等所致。我国以慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、高血压肾小动脉硬化症、糖尿病肾病、多囊肾、系统性红斑狼疮性肾病较多见。起病隐匿者，可经多年进展直至晚期尿毒症时才被发现，此时双肾已固缩而难以确定其原发疾病。

慢性肾衰进行性恶化的机制尚未完全明了，有下述主要学说：

一、**健存肾单位学说** 肾实质疾病导致相当数量肾单位破坏，残余的“健存”肾单位为了代偿，必须增加工作量，以维持机体正常的需要。因而，每一个“健存”肾单位发生代偿性肥大，肾小球滤过功能和肾小管处理滤液的功能增强。但如肾实质疾患的破坏继续进行，“健存”肾单位越来越少，终于到了即使倾尽全力，也不能达到人体代谢的最低要求时，就出现肾功能衰竭的临床表现。

二、**矫枉失衡学说** 当发生肾功能衰竭时，就有一系列病态现象。为了矫正它，机体要作相应调整（即平衡适应，或称矫枉），但在调整过程中，却不可避免地要付出一定代价，因而发生新的失衡，使人体蒙受新的损害。这学说是上述学说的补充。例如磷的代谢：当“健存”肾单位有所减少，余下的每个肾单位排出磷的量乃代偿地增加，从整个肾来说，其排出磷的总量仍可基本正常，故血磷正常。但当后来“健存”肾单位减少至不能代偿时，血磷乃升高。人体为了矫正磷的潴留，甲状旁腺功能亢进，以促进肾排磷，这时高磷血症虽有所改善，但甲状旁腺功能亢进（甲旁亢）却引起了其他症状，如由于溶骨作用而发生广泛的纤维性骨炎和转移性钙化症以及神经系统毒性作用等，给人体造成新的损害。

三、**肾小球高压和代偿性肥大学说** 随着肾单位破坏增加，残余肾单位的代谢废物的排泄负荷增加，因而代偿地发生肾小球的高灌注、高压力和高滤过。肾小球高压使小动脉壁增厚和毛细血管壁张力增高，引起缺血和内皮细胞损害、系膜细胞和基质增生，促使残余肾小球代偿性肥大，继而发生硬化，形成恶性循环，使肾功能进一步恶化。晚近认为肾小球高压是促使肾功能恶化的关键，而增生肥大是肾硬化的前奏。

四、**肾小管高代谢学说** 晚近发现慢性肾功能衰竭时，残余肾单位的肾小管，尤其

是近端肾小管的代谢亢进，致细胞内钙流量增加，氧自由基产生增多，引起肾小管损害、小管间质炎症、增生和肾单位功能丧失。近年已明确，慢性肾功能衰竭的进展和小管间质损害的严重程度密切相关。

此外，慢性肾功能衰竭的发生与脂质代谢紊乱，由系膜细胞、巨噬细胞等产生的各种多肽生长因子以及各种细胞因子等亦有密切关系。有些学者认为，肾内凝血异常也可能是促使残余肾单位进行性硬化的原因。

慢性肾衰的症状，有些与水、电解质和酸碱平衡失调有关。但有不少症状，可能与尿毒症毒素有关。所谓尿毒症毒素，可能是肾衰时蓄积在体内的多种物质，包括甲状旁腺激素（PTH）、磷、尿素、肌酐、胍类、酚类和吲哚类等。此外，肾的分解、代谢和内分泌功能障碍，也可产生某些慢性肾衰症状。

【临床表现】 慢性肾功能衰竭的病变颇为复杂，可累及人体各脏器、系统和代谢，并构成尿毒症的临床表现。

一、胃肠道表现 这是本病最早和最常见的症状。先出现食欲不振，上腹饱胀等胃部不适症状，然后可发展为恶心、呕吐、腹泻，舌和口腔粘膜溃烂，口腔可闻尿臭味，甚至可有消化道出血等。消化道症状的产生与本病时体内滞留和产生的毒性物质刺激胃肠粘膜，以及水、电解质，酸碱代谢紊乱等有关。

二、血液系统表现

（一）贫血 贫血是尿毒症必有的症状。红细胞压积明显下降，为正色素正细胞型贫血。有冠心病者可因贫血而诱发心绞痛。其主要原因为肾产生红细胞生成素（EPO）减少。此外还有铁的摄入减少，血透过程失血或频繁的抽血化验，使不少肾衰病人都有缺铁性贫血。本病红细胞生存时间缩短（可能与肾衰时红细胞膜组成发生变化有关）也加重贫血。叶酸缺乏、体内缺乏蛋白质、血中有抑制红细胞生成的物质等，也是引起贫血的原因之一。

（二）出血倾向 可表现为皮下出血、鼻衄、月经过多或外伤后严重出血。出血倾向可能与下述有关：①出血时间延长；②由于外周血小板破坏增多，血小板数降低；③血小板功能异常，血小板聚集和粘附能力下降。透析常能迅速纠正出血倾向，故可能是能被透析出的某些尿毒症毒素引起。

（三）白细胞异常 白细胞计数多正常，部分病例可有粒细胞或淋巴细胞减少。中性粒细胞趋化、吞噬和杀菌的能力减弱，导致急性炎症反应减弱。故尿毒症患者容易发生感染。透析后可改善。

三、心血管系统症状

（一）高血压 多在开始透析时有不同程度高血压，如无高血压，则应注意有否细胞外液丢失，后者常见于过度的胃肠液丢失，应用利尿剂不当或失盐性肾病（如成人型多囊肾、慢性肾盂肾炎、返流性肾病等）。高血压可能与下列因素有关：①水钠潴留：本病的高血压大多为容量依赖型，由于水钠潴留所致。这种高血压单纯用降压药不易控制，要清除潴留的水钠后，降压药物才能显效。②肾素增高：即肾素升高型高血压，使用血管紧张素转换酶抑制剂治疗有效。高血压可引起左心扩大、心力衰竭、动脉硬化以及加重肾损害。有少数患者可发生恶性高血压。

（二）心力衰竭 是常见死亡原因之一。其原因大多与水、钠潴留及高血压有关，但

亦有部分病人可能与尿毒症性心肌病有关。在终末期肾衰时常有心肌病表现，如心脏扩大，持续性心动过速、奔马律、心律失常等。经透析后上述心脏改变可恢复正常。有些学者称此种表现为尿毒症心肌病，其病因可能与代谢废物的潴留和贫血等因素有关。

心力衰竭的临床表现为浮肿、心率增快、呼吸困难、肺底有啰音、颈静脉怒张、肝肿大等，与一般心力衰竭相同。但亦有部分病人症状很不典型，仅表现为尿量突然减少，或水肿加重，故对确定其是否有心力衰竭颇不容易。

（三）尿毒症性心包炎 确切病因未明。有人分为尿毒症性或透析相关性。较常见于透析不充分者。起病时常有剧烈左胸痛，随呼吸加重。常伴心包摩擦音。严重者可发生心包填塞，出现血压下降、脉压差变小、末梢循环不良、颈静脉压力增高等。血性心包积液为特征。心包炎是由于尿毒症毒素所引起，而血性积液则为毛细血管破裂所致。未透析病人的心包炎一般对透析治疗的反应较透析过程中发生的心包炎好，但后者经加强透析治疗后也有效。当有可疑的心包填塞征时，应急作二维超声心动图，可观察心包积液量及心脏舒缩功能。

（四）动脉粥样硬化 本病动脉粥样硬化进展迅速，是主要死亡原因之一。其血脂异常主要表现为高甘油三酯血症及胆固醇轻度升高。血透病人血中甘油三酯常高于未透析者。血中甘油三酯水平和冠心病的发病率呈正相关。甘油三酯增多的原因不明，可能由于甘油三酯清除减少而不是生成增加。脑动脉和全身周围动脉亦同样发生动脉粥样硬化。

四、神经、肌肉系统症状 疲乏、失眠、注意力不集中是肾衰早期常有的精神症状。肾衰后期会出现性格改变：抑郁、记忆力减退、判断错误、对外界反应淡漠。尿毒症时每有精神异常、谵妄、幻觉、昏迷等。PTH对中枢神经系统的影响机制尚未明确。本病伴甲旁亢者，在甲状旁腺切除后，异常的脑电图及精神症状可改善。肾衰时，每有神经肌肉兴奋性增加，包括呃逆，肌肉痛性痉挛，抽搐等。

肾衰晚期常有周围神经病变。感觉神经较运动神经显著，最常侵犯的是下肢远端，病人可诉肢体麻木，有时为烧灼感或疼痛感，不宁腿综合征、深腱反射迟钝或消失、肌肉无力、感觉障碍，但最常见是呈肢端袜套样分布的感觉丧失，其发生机制未明确，可能与“中分子物质”潴留有关。病人常有肌无力。以近端肌受累较常见，其病因不明，可能与营养不良有关。

五、呼吸系统表现 酸中毒呼吸深而长。代谢产物潴留可引起尿毒症性支气管炎、肺炎、胸膜炎，甚至有胸膜腔积液。胸部X线检查典型者称为“尿毒肺”。

六、皮肤症状 皮肤搔痒常见，且有时难以忍受。可能与尿毒症毒素、血钙磷乘积增高，导致钙盐在皮肤以及神经末梢沉积有关。面部肤色常较深并萎黄，有轻度浮肿感，称为尿毒症面容。这是由于贫血，尿色素沉着于皮肤，再加上面部有些浮肿而形成。尿素随汗在皮肤排出，可形成尿素霜。

七、肾性骨营养不良症 简称肾性骨病，是指尿毒症时的骨骼改变总称。依常见顺序排列包括：纤维性骨炎、尿毒症骨软化症、骨质疏松症和骨硬化症。对于长期透析患者，肾性骨病是一个重要的问题，因为纤维性骨炎和骨软化症可引起自发性骨折的严重后果。骨病有临床症状者不多，尿毒症病人有骨酸痛、行走不便者不到10%；但X线骨片有35%可发现异常；而骨活体组织检查90%可发现异常。骨组织学改变最早，X线改变次之，临床表现出现最晚，故早期诊断应依靠骨活检。肾性骨病的病因，除了缺乏活

性维生素 D₃、继发性甲旁亢、营养不良等外，晚近认为，铝中毒及铁负荷过重，亦可导致肾性骨病。

(一) 纤维性骨炎 由于继发性甲旁亢，PTH 分泌增加，使破骨细胞活性增强，引起骨盐溶化，骨质重吸收，骨的胶原基质破坏，而代以纤维组织，形成纤维性骨炎。X 线有纤维性骨炎的表现。最早见于末端指骨，可并发转移性钙化。

(二) 尿毒症性软骨病（小儿为肾性佝偻病） 由于活性维生素 D₃ 不足，使骨组织钙化障碍。病人血钙低，甲状旁腺轻度增生。X 线有骨软化症的表现，成人以脊柱和骨盆表现最早且突出，可有骨骼变形。

(三) 骨质疏松症 由于代谢性酸中毒，需动员骨钙到体液中进行缓冲，导致骨质脱钙和骨质疏松症。此外，与营养不良亦有关。其骨质减少亦可能是由于成骨细胞活力降低所致。多见于长期透析时。X 线检查有骨质疏松症的表现，常见于脊柱、骨盆、股骨等处。

(四) 骨硬化症 其发生机制未明，偶可见于长期透析时。骨皮质增厚、骨小梁增多、变粗 并互相融合 有骨硬化的特殊 X 线征象 多见于腰椎骨

的金黄色葡萄球菌败血症常由动静脉瘘感染引起，也可发生革兰阴性杆菌败血症。多次输血易招致肝炎病毒感染，常为无症状肝炎，偶可为重型肝炎。此外，因接触传染的关系，不少血透病人成为慢性肝炎病毒携带者。EPO的应用使输血减少，有肝炎的透析病人的隔离以及肝炎疫苗的使用，使病毒性肝炎的发生率大为下降。

十一、水、电解质和酸碱平衡失调

(一) 失水或水过多 本病因肾浓缩尿液的功能减退而致夜尿、多尿，加上厌食、恶心、呕吐和腹泻等，如不适当利尿或不注意补充液体，则易引起失水而加重病情。同时，肾排水能力差，多饮水或补液不当，则又易导致水潴留，表现为水肿、血容量过多、高血压、心力衰竭等。甚至产生肺水肿、脑水肿等严重后果。这种肾维持水平衡能力减退所致的对水耐受性降低，既易失水又易水过多，是尿毒症重要特点，为此，维持水的平衡就成为慢性肾功能衰竭重要治疗措施。

(二) 钠平衡失调 肾功能衰竭时，残余肾单位排钠增加，其机制未明，可能与某些体液因子有关。①失钠：有些患者有失盐性肾病，可造成钠的缺失、血容量减少及低血压。其基础疾病常为肾小管、间质疾病，主要是集合管受损，不能调节尿中氯化钠的排泄；②钠过多：许多肾衰病人对氯化钠的排泄不能随钠摄入的增加而增加。当体内钠过多时，细胞外液增加，引起体重增加、高血压、浮肿、心力衰竭等。有些病人可有顽固性水、钠潴留，需透析超滤脱水才能纠正。

(三) 高钾血症 尿中的钾主要通过远曲肾小管排泄，和肾小管细胞内钾离子浓度有关，而其浓度受细胞膜上 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的调节，这种酶的活性受盐皮质激素控制。肾衰病人残余的每个肾单位的排钾都能相对地增加。此外，肠道也能增加钾的排泄，这在本病调节钾代谢平衡中有重要作用。然而，虽有上述调节机制，病人仍易发生高钾血症，即使体内钾总量未增加也可有高钾血症。酸中毒、输血或摄入钾增加（包括含钾的药物），均可加重高钾血症。高钾血症可导致严重心律失常，有时可无症状而突然出现心搏骤停。部分病人有肌无力或麻痹。心电图是监测高钾血症的快速而准确的方法，包括T波高尖、P-R间期延长及QRS波增宽。

(四) 酸中毒 其原因为：①当 $\text{GFR}<10\text{ml}/\text{min}$ 时，代谢产物如磷酸、硫酸、乙酰乙酸等酸性物质由于肾的排泄障碍而潴留，血阴离子隙增加，而血浆碳酸氢盐浓度下降，这是尿毒症酸中毒的特征；②肾小管分泌氢离子的功能受损，氢、钠离子交换功能不全，因而碳酸氢钠不能重吸收而从尿中丢失；③肾小管细胞制造氨的能力降低，与尿中氢离子结合成铵(NH_4^+)减少，因而，不能很好地酸化尿。多数患者能耐受轻度慢性酸中毒，但如二氧化碳结合力 $<13.5\text{mmol}/\text{L}$ (30容积%)，则可有较明显症状：深而长的呼吸；食欲不振、腹痛、恶心和呕吐；虚弱无力、头痛、躁动不安，严重者可昏迷；心肌收缩力减弱，出现心力衰竭；血管扩张，血压下降。上述症状可能和酸中毒时，体内多种酶的活性受抑制有关。如能排除呼吸性因素，二氧化碳结合力下降可作为酸中毒的简便诊断指标。酸中毒可导致中枢神经系统代谢紊乱、意识障碍、呼吸中枢和血管运动中枢麻痹而致命。它是尿毒症最常见的死因之一。

(五) 钙的平衡失调 本病血钙常降低，但一般很少引起症状，偶尔可由于滴注碳酸氢钠等碱性药物而促发抽搐。尿毒症患者常有肌肉抽搐或痉挛，但这常和低血钙无关，而是由于肾衰时的神经肌肉病变。由于本病的肾组织不能生成 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (活性维生

素 D₃), 钙从肠道吸收减少, 从而发生低钙血症。慢性肾衰时 PTH 虽然增加, 但并不能有效地动员骨钙而升高血钙浓度, 可能和活性维生素 D₃ 水平过低有关。

随着肾功能减退至肾衰期, 血磷浓度升高。高磷血症可使血钙磷乘积升高 (≥ 70 , 是以 mg/dl 为单位的乘积), 促使磷酸钙沉积于软组织中, 引起软组织钙化; 同时使血钙 (血总钙及游离钙) 浓度进一步降低。血钙浓度下降刺激 PTH 分泌, 而导致甲状旁腺增生肥大。此外, 肾是 PTH 降解的主要场所, 因而肾衰时常有继发性甲状旁腺功能亢进, 血中 PTH 水平增加。

(六) 高磷血症 血磷的浓度由肠道对磷的吸收及肾的排泄来调节。当 GFR <20 ml/min 时, 血磷才恒定地升高。血磷升高是肾衰患者发生甲旁亢的重要原因, 血磷升高, 血钙乃随之相应降低; 低钙血症使 PTH 分泌增加, 令肾小管对磷重吸收减少, 于是尿磷排出增加, 此种调节机制可使血磷维持在正常范围内。一直到 GFR <20 ml/min 时, 才不能代偿, 此时, 如不限制磷的摄入, 就会出现血磷升高。防止血磷升高有利于防止甲旁亢。

(七) 高镁血症 当 GFR <20 ml/min 时, 常有轻度高镁血症。这是由于肾排镁减少, 而肠道对镁的吸收则仍正常。病人常无任何症状, 然而, 仍不宜使用含镁的药物, 如制酸剂、泻剂等。透析为最佳疗法。

【诊断和鉴别诊断】 慢性肾衰的诊断不难, 但要尽可能明确病原诊断。

一、基础疾病的诊断 慢性肾衰早期的基础疾病诊断较易, 主要根据病史、实验室检查以及特殊检查加以确定。如为慢性肾炎, 则先排除继发于全身性疾病的可能性, 特别是继发于全身性红斑狼疮等风湿性疾病, 宜详细地询问病史和体检, 有否不明原因的发热、多发性关节痛、皮疹 (特别是红斑和紫癜) 和多系统损害, 如有可疑, 应进一步作有关的自身抗体等免疫学检查。如为慢性间质性肾炎, 则必须分清: ①原发于肾间质的疾病, 如慢性肾盂肾炎、肾结核、止痛药肾病、高血钙性肾病、慢性重金属中毒所致等。我国的慢性间质性肾炎多为慢性肾盂肾炎引起; ②继发于其他泌尿系统疾病或全身性疾病, 如梗阻性肾病、痛风、多发性骨髓瘤等。慢性间质性肾炎已有早期肾衰者, 其病程进展仍较慢性肾炎缓慢, 存活期较长。

二、寻找促使肾功能恶化的因素 肾有强大的储备功能, 当肾功能只有正常的 25%~35% 时, 在通常情况下, 仍可无慢性肾衰的症状。但此时如有稍加重其损害的因素, 则即可迅速出现慢性肾衰症状。一般慢性肾病损害肾组织的过程缓慢, 如慢性肾盂肾炎, 每年肾小球滤过率减少仅约 3ml/min。如果患者在短期内较快地发展成尿毒症, 则必须考虑除肾脏疾患本身迅速发展外, 是否还有加重肾衰病情的因素, 如感染, 尿路梗阻和水、电解质紊乱等。

慢性肾衰者, 如其基础疾病已不可逆, 则应着重检查有否促使肾功能恶化的可逆因素: ①血容量不足: 可使肾小球滤过率下降, 加重肾衰, 常见于有钠、水丢失者。在有体位性低血压, 心动过速等表现者, 则血容量不足的可能性极大; ②感染: 常见呼吸道和尿路感染; 败血症伴低血压时对肾功能影响尤大; ③尿路梗阻: 最常见尿路结石。偶见由尿酸结晶或本周蛋白引起肾小管内梗阻, 前者多见于骨髓增生性疾病化疗时, 后者常见于多发性骨髓瘤; ④慢性心力衰竭和严重心律失常等; ⑤肾毒性药物的使用: 最常见于氨基甙类抗生素和 X 线造影剂的使用; ⑥急性应激状态: 如严重创伤、大手术后; ⑦

血压波动：如急剧发生的高血压或长期高血压的降压过快过剧；⑧高钙血症、高磷血症或转移性钙化症。

【治疗】

一、治疗基础疾病和防治肾衰恶化 及时地诊断和治疗慢性肾衰的基础疾病，是处理肾衰的关键。有些引起慢性肾衰的疾病在治疗后有可逆性，在治疗原发病后，即使肾病变仅有轻微改善，也可望肾功能有不同程度的恢复，少数甚至可恢复至代偿期。如止痛药肾病停止服用止痛药后，肾功能可望有不同程度的好转。狼疮性肾炎的尿毒症，如起病急骤，而双肾又未缩小者，经激素和细胞毒性药物治疗后可望恢复至肾功能不全代偿期。纵使有些原发性肾疾患本身已不可逆，亦应找寻和纠正某些使肾衰加重的可逆因素，这可使肾功能获得改善。如纠正水、电解质和酸碱平衡失调，特别是水、钠缺失；及时地控制感染；解除尿路梗阻；治疗心力衰竭；停止肾毒性药物的应用等。

治疗原发疾病和纠正可逆因素是治疗慢性肾衰的关键，其疗效不是对症疗法和替代疗法所能比拟的。对危重病人，可用透析疗法延长生命，以创造条件，赢得时间来进行治疗。

二、饮食治疗 合适的饮食治疗方案，是治疗慢性肾衰的重要措施，因为饮食控制可以缓解尿毒症症状，延缓残余肾单位的破坏速度。

(一) 限制蛋白饮食 蛋白质在体内代谢产物滞留于血中，引起血尿素氮(BUN)升高。而BUN升高是引起尿毒症的因素之一。减少饮食中蛋白质含量能使BUN水平下降，尿毒症症状减轻，控制蛋白质摄入量还有利于降低血磷和减轻酸中毒，因为高蛋白饮食常伴有磷及其他无机酸离子的摄入增加。但如饮食中蛋白质量太少，则会发生营养不良。但如每天给予0.6g/kg的蛋白质，可以满足机体生理的基本需要，而又不至于发生营养不良。蛋白质摄入量，宜根据GFR作适当调整，GFR为10~20ml/min者，用0.6g/kg·d；大于20ml/min者，可加5g/d；小于5ml/min者，仅能用约20g/d。一般认为，GFR已降至50ml/min以下时，必须进行适当的蛋白限制。要求60%以上的蛋白质必须是富含必需氨基酸的蛋白(即高生物价优质蛋白)，如鸡蛋、瘦肉和牛奶等。尽可能少食富含植物蛋白的物质，如花生、黄豆及其制品等，因其含非必需氨基酸多。为了限制植物蛋白摄入，可部分采用麦淀粉作主食，以代替大米、面粉。

(二) 高热量的摄入 摄入足量的碳水化合物和脂肪，以供给人体足够热量，这样就能减少蛋白质为提供热量而分解，故高热量饮食可使低蛋白饮食的氮得到充分的利用，减少体内蛋白库的消耗。热量每日约需125.5kJ/kg，消瘦或肥胖者宜酌情予以加减。为摄入足够热量，可多食用人造黄油、植物油和食糖。食欲不佳时，可给予中药二陈汤加炒谷芽，神曲等消导药，以促进食欲。食物应富含B族维生素、维生素C和叶酸，亦可给予片剂。

(三) 其他 ①钠的摄入：除有水肿、高血压和少尿要限制食盐外，一般不宜过严限制。在GFR<10ml/min前，常能排出多余的钠；但在体内钠缺乏时，却不能相应地减少钠的排泄。②钾的摄入：只要尿量每日超过1L，一般无需限制饮食中的钾，饮食中增加盐的摄入可促使钾从尿中排泄。③在氮质血症期，就应开始给予低磷饮食，每日不超过600mg。④饮水：有尿少、水肿、心力衰竭者，应严格控制进液量。但对尿量超过1000ml而又无水肿者，则不宜限制水的摄入。

饮食治疗可使尿毒症症状改善。对已开始透析治疗者，应即改为透析时的饮食疗法。

三、必需氨基酸疗法 如果 $GFR \leq 5ml/min$ ，则每日蛋白摄入量减至 20g，这可进一步降低血中含氮代谢废物。唯由于蛋白摄入太少，如超过 3 周，则会发生营养不良症，难以继续，故必须加上必需氨基酸 (EAA) 疗法或者必需氨基酸及其 α -酮酸混合制剂疗法，这可使晚期尿毒症患者长期维持较好的营养状态。 α -酮酸在体内与氮结合成相应的 EAA，EAA 在合成蛋白过程中，可以利用一部分尿素，故可降低血中尿素氮的水平，改善尿毒症症状。低蛋白饮食和极低蛋白饮食加 EAA 和 (或) 其酮酸疗法可减轻残余肾单位的破坏，延迟尿毒症的发生，故此疗法的适应证仅为肾衰病人，而不宜用于慢性肾脏病无氮质血症者。EAA 有口服制剂和静脉滴注剂，一般用量为 $0.1 \sim 0.2g/kg \cdot d$ ，分 3 次口服或一次缓慢静滴，能口服者以口服为佳。

四、中医药疗法 在西医治疗基础上，进行辨证论治加用中药。脾肾阳虚者，四君子汤合金匱肾气丸加减；肝肾阴虚者，麦味地黄丸加减；气阴俱虚者，参芪地黄汤加减；阴阳俱虚者，地黄饮子加减。兼证有湿浊者，在治本方中加化湿泄浊药；有淤血者，加活血化淤药。但在上述所有方剂中，均一律加入大黄 (后下) $8 \sim 12g$ ，并随患者的个体差异调整，务使每日排软便 2 次为度，每日一剂，水煎服。大黄能攻积排浊，活血祛淤。它能延缓尿毒症的发生。

五、并发症的治疗

(一) 水、电解质失调的治疗

1. 钙、磷失调的治疗 如钙磷乘积升高 ≥ 70 ，则易发生异位钙化，不仅可引起软组织钙化，而且是肾功能恶化的诱因之一。成人的血清磷钙乘积常保持在 $30 \sim 40$ 之间；血钙与血磷浓度之间存在着一定关系。口服活性维生素 D_3 (骨化三醇, calcitrol) $0.25\mu g/d$ ，在 2~4 周内增至 $0.5 \sim 1\mu g/d$ ，可使空、回肠吸收钙增加，有助于纠正低钙血症，再加上口服碳酸钙，以降低血磷，则可控制钙磷乘积。碳酸钙是一种良好的肠道内磷结合剂，在进餐时服 2g，既可减少磷的吸收，又可供钙，同时还有利于纠正酸中毒。氢氧化铝凝胶也可用作磷结合剂，但长期服用可发生铝中毒，引起痴呆、贫血、骨病等。此外应限制磷的摄入。宜经常监测血清钙水平。

2. 水、钠平衡失调的治疗 随着肾功能的恶化，虽然每个肾单位钠排泄分数增加，但肾衰患者还是易于受体液容量不足或增加的影响。即使轻度的体液容量不足，也可使肾功能恶化，故宁可保持轻微水钠潴留状态；虽然这可能引起容量依赖性高血压，但其危险性有限，远不及保持完全不浮肿的危险性大。若出现体位性低血压，则不应限制钠盐的摄入。钠盐摄入应随 GFR 下降而相应地减少，部分钠可以碳酸氢钠的形式补给。以便于同时纠正代谢性酸中毒。如果病人摄入钠盐过多，导致血容量过多，可用利尿剂如呋塞米 (furosemide)，必要时再联合用噻嗪类利尿剂。但必须在肾尚能对利尿药发生反应时应用才有效，如出现体液容量过多造成严重症状，且对常规治疗无效，应紧急进行透析脱水。低钠血症和高钠血症的治疗原则与非肾衰者相同，给予限制水分或输入水分。低钠血症有精神神经症状、威胁生命者，可用 5% 氯化钠溶液 $2.5ml/kg$ 静脉滴注。补高渗盐水时，要密切监视心功能，如有条件，最好急作透析抢救。

3. 高钾血症的治疗 应首先判断该高钾血症是否由于某些加重因素所致，如组织分解、酸中毒加重、药物 (螺内酯、氨苯蝶啶、持续使用含钾药物、血管紧张素转换酶抑

制剂、 β -阻滞剂、非甾体抗炎药)、发热和(或)钾摄入过多。如果血钾仅中度升高并有上述加重因素,应首先治疗引起高血钾的原因。要停止使用含钾药物和限制从饮食摄入钾。如果高钾血症 $>6.5\text{mmol/L}$,出现心电图高钾表现,甚至骨骼肌无力,必须紧急处理:①10%葡萄糖酸钙 20ml,缓慢静脉注射;②5%碳酸氢钠 100ml 静脉推注,5min 注射完;③静脉注射 25%~50%葡萄糖 50~100ml,同时皮下注射胰岛素 6~12u。经上述处理后,应即作透析。

4. 代谢性酸中毒的治疗 在低钠饮食的条件下,给予碳酸氢钠。二氧化碳结合力在 13.5mmol/L (30vol%) 以上时,则可口服碳酸氢钠 1~6g, 3次/d。但如二氧化碳结合力低于 13.5mmol/L ,尤其伴有昏迷或大呼吸时,应静脉补碱,迅速纠正酸中毒,一般无需将二氧化碳结合力提高到正常值,只纠正至 17.1mmol/L (38vol%) 便可。提高二氧化碳结合力 1mmol/L ,需给 5%碳酸氢钠 0.5ml/kg。如因纠正酸中毒而引起低钙,并发手足抽搐,可给予 10%葡萄糖酸钙 10ml 缓慢静注。

最后应强调指出一切难于处理的严重水、电解质和酸碱平衡失调,透析疗法均有效。

(二) 心血管并发症的治疗 控制心血管并发症有利于延长寿命。高甘油三酯血症和高血压是主要的危险因素,因会加速动脉粥样硬化和增加心血管病死亡率。

1. 高脂血症的治疗 原则与其他高脂血症者相同(参见第八篇第四章)。如果要使用氯贝特或胆固醇合成抑制剂,其剂量须按 GFR 降低程度减少。

2. 高血压的治疗 高血压多数为容量依赖性,因此首先要减少血容量。消除水钠潴留后,血压多可恢复正常。如尿量较多,可慎重使用利尿剂,同时减少水和钠盐的摄入。在各种利尿剂中,以呋塞米效果较好。宜用较大剂量,如 40mg, 3次/d,必要时静脉注射。如果利尿效果不理想,可用透析疗法脱水。因在水钠潴留时,降压药不能发挥作用(假性抗药性),降压药的使用与一般高血压(参见第三篇第七章),可用 β -阻滞剂普萘洛尔(propranolol)等;钙通道阻滞剂硝苯定(nifedipine)等以及直接扩张血管药物胍肽嗪(hyalalagine);有时对口服卡托普利特别有效,但应慎防引起高钾血症。米诺地尔是一种直接扩张血管平滑肌的降压药,对某些难治性高血压有效。极少数顽固性肾素依赖型高血压无法控制,而危及生命时,可考虑双肾切除并作肾移植。部分呈恶性高血压者,其治疗方法与一般恶性高血压同。

3. 尿毒症性心包炎的治疗 病人须住院,以防发生心包填塞。每天作血透约一周,积极透析后,心包炎可望改善。出现心包填塞征象时,应急作心包切开引流。如果出现血循环障碍征象,经内科治疗无效者,可行部分心包切除术。

4. 心力衰竭的治疗 方法与治疗一般心力衰竭相似,但疗效不够满意。①限制水、钠的摄入;②使用较大剂量呋塞米利尿;③使用洋地黄类但疗效常不佳,可选用洋地黄毒甙;④使用血管扩张剂如苄胺唑啉、硝普钠等静脉滴注;⑤透析超滤,以消除水、钠潴留,是一种合理和有效的方法。用腹膜透析治疗肾衰并发心力衰竭,其疗效颇满意。腹膜透析简易安全,消除水、钠潴留平稳确实,不加重心脏负担。

(三) 血液系统并发症的治疗 用维持性慢性透析,不论血液透析或腹膜透析,均能改善慢性肾衰的贫血。可能是因为透析能清除血循环中某些抑制 EPO 发挥作用的因子。长期内科治疗和输血是治疗贫血两种常用方法。如血红蛋白少于 60g/L ,则应予小量多次输血。内科治疗包括:①补充铁剂:肾衰病人尤其是维持性血液透析者常有缺铁,应给

予口服硫酸亚铁 0.3g, 每天 3 次。如疗效不理想, 可定期静脉注射右旋糖酐铁。长期使用铁剂应注意铁负荷过度, 可导致含铁血黄素沉积症。使用 EPO, 可望铁负荷过度得以纠正。②补充叶酸 10mg, 每天 3 次。特别是长期维持性透析时。③重组人类红细胞生成素 (rHuEPO, 简称 EPO) 治疗肾衰贫血, 其疗效显著, 可用于已作透析和还未作透析时。为使 EPO 充分发挥作用, 可补足铁后才使用 EPO。此外, 还应补足其它造血原料, 如叶酸、维生素 B₁₂ (500μg 隔日肌注 1 次) 等。开始时, EPO 每次用量为 50μg/kg, 每周用 3 次。除血液透析患者静注较方便外, 其余均应皮下注射。如血红蛋白 (Hb) 每月增加少于 20g/L, 或 8 周后红细胞压积 (HCT) 增加少于 0.06, 则须增加 EPO 的每次剂量约 25μg/kg, 直至 Hb 上升至 100~120g/L 或 HCT 上升至 0.30~0.35。此时 EPO 剂量可逐渐减少, 每个月调整 1 次, 每次减少 EPO 量约 25μg/kg, 务求维持 Hb 或 HCT 在上述水平。该水平一般足以维持良好的生活质量。但如不用维持量 EPO, 停药后不久, 病人又会再发生贫血。EPO 的副作用主要是高血压, 头痛和偶有癫痫发作。严格控制 Hb 或 HCT 上升速度和水平, 可减少甚至避免 EPO 的副作用。

(四) 肾性骨营养不良症的治疗 积极减少磷潴留, 在肾衰早期就应采取降磷措施, 可防止大部分病人发生继发性甲旁亢和尿毒症性骨营养不良症。对骨软化症可给予活性维生素 D₃ 口服或肌肉注射, 疗效颇佳; 对尿毒症性骨病所伴发的肌病性肌无力, 以及纤维性骨炎也有一定疗效, 饮食中补充钙对治疗低钙血症有效。在治疗中, 要密切监测血磷和血钙, 防止钙、磷乘积 >70, 以免发生异位钙化。甲状旁腺次全切除术对异位钙化, 纤维性骨炎有效。

(五) 神经精神和肌病症状的治疗 充分地透析可改善神经精神和肌病症状。肾移植成功后, 周围神经病变可显著改善。活性维生素 D₃ 和加强补充营养可改善部分病人肌病的症状。使用 EPO 可能对肌病亦有效。

(六) 并发感染的治疗 尿毒症病人发生感染时抗生素的选择和运用原则, 与一般感染相同。经由肾排泄的抗生素, 可给予首次负荷剂量后, 按 GFR 调整其剂量。一些抗生素有较强的肾毒性, 如氨基甙类抗生素, 二性霉素 B 等, 而在慢性肾衰的病人中, 肾毒性增强; 在疗效相近的情况下, 应选择肾毒性最小的药物。有些抗菌药物不应使用, 如杆菌肽, 金霉素, 呋喃妥因等。

(七) 其他治疗 ①糖尿病肾衰患者随着 GFR 不断下降, 必须相应调节胰岛素用量, 一般应逐渐减少; ②高尿酸血症: 如继发于肾衰, 无症状者不需治疗, 偶有发生痛风者, 则需服用别嘌醇, 但需按 GFR 下降程度相应减量, 尿毒症期用量应 ≤100mg/d; ③皮肤搔痒: 外用乳化油剂, 口服抗组胺药物, 紫外线照射, 控制磷的摄入, 和 (或) 强化透析, 对部分病人有效。甲状旁腺切除术有时对顽固性皮肤搔痒症有效。

六、药物的使用 肾衰时由于进入体内药物不能顺利地由尿排出, 需经肾排泄的药物, 易在体内潴留, 增加其副作用。因此, 在用药时应尽量避免使用肾毒性药物。根据药代谢与排泄途径、肌酐清除率及透析对其影响等因素, 决定药物剂量。在临床上首次可给予一次常人的药物量, 作为负荷量, 以后按肌酐清除率决定其维持量。肌酐清除率一般可用血肌酐值计算, 其公式为: 血肌酐清除率 (ml/min) = [(140-岁数) × 体重 (kg)] ÷ [72 × 血肌酐 (mg/dl)]。女性需乘以 0.85。

七、追踪随访 病人必须定期随访以便对病情发展进行监测。就诊频度取决于是否

存在其他病症，如高血压、心力衰竭以及残余肾功能恶化的速度。一般至少每3个月随访一次，就诊时必须询问病史，体检，同时做必要的实验室检查：如血红蛋白、白细胞计数、血尿素氮、血肌酐以及电解质等。血清肌酐清除率可间接地反映GFR，从而能监测肾功能减退的进展速度。

临床常以血肌酐浓度的倒数，作为反映肾衰患者病情发展的指标。当血肌酐浓度的倒数达到0.1或更低（即血肌酐 $884\mu\text{mol/L}$ 或 $\geq 10\text{mg/dl}$ ），或血尿素氮约 35.7mmol/L （ 100mg/dl ）时，需要考虑进行透析治疗。

八、透析疗法 透析疗法可代替肾的排泄功能，但不能代替内分泌和代谢功能。血液透析（血透）和腹膜透析（腹透）的疗效相近，但各有其优点和缺点，在临床应用上可互补。治疗的指征除上述血化学指标外，还有个体差异，应结合临床综合决定。当病人开始出现尿毒症的症状，经中西医结合治疗无效时，便应透析治疗。

（一）血液透析 血透前数周，应预先作动静脉内瘘，这样才能保证需要血透时内瘘已成熟可用。内瘘的位置一般在前臂，由于动静脉瘘管的存在，所在部位的静脉血压升高，静脉壁增厚和扩张，即所谓“动脉化”。因而，在长期间歇血透时，易用针头穿刺作为血流通道。一般每周作血透3次，每次4~6h。每次透析时间长短，视透析膜性能和临床病情等综合决定。在开始血透6周内，尿毒症症状逐渐好转，然而，血肌酐和尿素氮不会降到正常水平。贫血虽有好转，但依然存在。肾性骨病可能在透析后，仍会有所发展。

（二）腹膜透析 持续性不卧床的腹膜透析（CAPD）则不影响工作，设备简单，操作易掌握，安全有效，可在家中进行。故近十年来，采用CAPD的病人与年俱增。作CAPD要将医用硅胶透析管永久性地插入腹腔内，然后将透析液通过透析管输入腹腔，每次输入透析液约2L，停留约6h后，交换一次透析液。一天换4次透析液，每次化费时间约半小时，通常在休息时做，不影响工作和社会活动。因为CAPD是持续地进行透析，对于中分子物质以及磷清除较佳，且尿毒症毒素被持续地清除，不似血透具有波动性。因而，病人也感觉舒服。对尿毒症的疗效，与血透相同。虽然CAPD的装置和操作已有很大改进，例如使用O型或Y型管组，腹膜炎已大为减少，但腹腔感染仍是CAPD最主要的并发症。很多作CAPD的病人到现在已存活超过5年，治疗效果相当满意。医疗费用与血透大致相等。尤其用于儿童、心血管功能不稳定的老年人，糖尿病肾病以及作动静脉内瘘有困难者。曾经作过血透及CAPD的病人，往往更愿意选择作CAPD。

九、肾移植 慢性肾衰应考虑作肾移植，成功的肾移植可恢复肾功能，纠正尿毒症的许多代谢异常。移植肾可由尸体供肾或由亲属提供（由兄弟姐妹或父母供肾），在我国则以前者居多。肾移植后长期应用免疫抑制药物，以防排异反应，常用药物为激素、环孢素A和（或）硫唑嘌呤等。ABO血型配型是主要的，但目前要求更高，要在HLA配型合适的基础上，选择供肾者，HLA配型佳者，肾移植效果较好。

（叶任高）

第六篇 血液和造血系统疾病

第一章 总 论

血液含有三种有形的细胞成分——红细胞、白细胞和血小板以及血细胞混悬于其中的液体部分——血浆。造血系统包括血液、骨髓、脾、淋巴结以及分散在全身各处的淋巴和单核-巨噬细胞（也称网状内皮）组织。造血系统疾病，亦称为血液病，包括原发於造血系统疾病（如白血病原发于骨髓组织等）和主要累及造血系统疾病（如缺铁性贫血）。

【骨髓的结构】 骨髓为人体的主要造血器官。从胚胎第4个月，骨髓才逐渐具备造血功能。出生后，血细胞几乎都在骨髓内形成。骨髓组织是一种海绵状、胶状或脂肪组织，处于坚硬的骨髓腔内。骨髓的血供丰富，有些毛细血管连接于血窦，形成网状结构。在血窦之间为造血索，索内充满了大量造血细胞。血窦逐渐聚合而成为集合静脉，最后入中央静脉。血窦壁由内皮细胞、基底膜和外皮细胞组成，由於后二者常是断续的，所以窦壁的厚薄不一。平时窦壁是无孔的，仅在血细胞通过时形成小孔，以后又复闭合。一旦造血细胞增生，大量成熟细胞进入血液。平时窦壁具有阻挡未成熟细胞进入周围血液作用。

造血细胞新生於窦间隙造血索内，不同类型细胞均有其特定部位。幼红细胞常围绕巨噬细胞而贴近血窦外壁。幼红细胞成熟后即离开巨噬细胞而更贴近血窦壁；脱核后通过内皮细胞而进入血窦。粒细胞在窦间隙深处的索内分化成熟，然后向窦壁移动，以其阿米巴样动作而钻入窦内。巨核细胞紧贴在窦壁上，将其周边的胞质突起深入至窦壁内皮细胞间空隙。从巨核细胞分离的血小板可根据需要直接进入血窦而流至血液。位於造血索中央的单核细胞多集中在动脉周围。此外，在骨髓切片中尚可见由淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞组成的淋巴小结，少数具有生发中心。血细胞不是连续性而是分批地进入血液。

【血细胞生成】 在2周的胚胎中，血细胞起源于卵黄囊的中胚层干细胞。6周起肝开始有造血功能，9~24周时成为胎儿主要造血器官。在12~24周间，脾也参与少量的造血。骨髓从胎儿10~11周起开始造血，其活动发展很快，至24周时已成为造血的主要器官。在正常情况下，婴儿出生后第15天起造血功能才限于骨髓；肝、脾的造血功能停止，仅在应激的情况下能部分恢复其造血功能，成为髓外造血的场所。婴儿出生后全身骨髓的造血功能都很活跃，但以后四肢长骨中造血组织逐渐减少，以至除了骺端外，全部被脂肪组织所替代。但当机体需要造血功能代偿活跃时（例如出血或溶血等），这些长骨中仍可出现造血组织。

骨髓内生成造血干细胞，称为全能干细胞，既能自我复制，又能分化为多能祖细胞（即CFU-S）及淋巴系祖细胞。多能祖细胞又可分化为①粒-巨噬细胞系祖细胞（CFU-C，CFU-GM），其在集落刺激因子（CSF）的作用下，可分化为原粒和原单核细胞；②红细胞系祖细胞（BFU-E和CFU-E），以后分化原红细胞，过程中都需要红细胞生成素刺激；

③嗜酸粒细胞系祖细胞 (CFU-Eo), 可生成各期的嗜酸性粒细胞; ④巨核细胞系祖细胞 (CFU-Meg), 在血小板生成素作用下, 可分化为血小板。淋巴系祖细胞可分化为各亚群淋巴细胞。多向祖细胞分化为哪一系的定向祖细胞, 可能与其所处环境有关。诱导造血微环境能影响造血干细胞的分化方向, 此外尚受各种血细胞因子和不同巨噬细胞等因素的影响。

【淋巴和单核-巨噬细胞系统】 淋巴系统是指以淋巴细胞为主要细胞成分的组织, 遍布全身, 包括淋巴结、脾、胸腺、扁桃体及肠、支气管等有关的淋巴组织。骨髓是淋巴系统的干细胞池。中枢淋巴器官包括胸腺、胚胎肝及出生后骨髓 (相当于鸟类腔上囊), 系淋巴祖细胞分化增殖成淋巴细胞器官。胸腺淋巴细胞, 称作 T 淋巴细胞, 负责细胞免疫。骨髓内则分化成 B 淋巴细胞, 先进入血流, 再至外周淋巴器官的 B 细胞区, 包括淋巴结滤泡及脾白髓的生发中心。B 细胞又称抗体形成细胞。除少数成为长命的记忆细胞外, 其他的寿命均很短。淋巴结、脾及沿消化道、呼吸道分布的淋巴组织均为周围淋巴器官。多数淋巴细胞并非静止于某一部位, 而以特定方式循环于体内。

单核-巨噬细胞系统包括骨髓内幼单核细胞, 血液单核细胞, 淋巴结、脾和结缔组织的固定和游走巨噬细胞, 肺泡巨噬细胞, 肝的 Kupffer 细胞以及神经系统的小神经胶质细胞等。他们都有共同结构, 活跃的吞噬功能, 体外粘附玻璃能力以及细胞膜上具有免疫球蛋白和补体受体。单核-巨噬细胞系统相当于以往 Aschoff 所称的网状内皮系统。单核-巨噬细胞来源于骨髓的祖细胞, 在血中为单核细胞, 游走至组织即成为巨噬细胞。除吞噬外来的胶状及颗粒状物外 (包括各种微生物), 单核-巨噬细胞尚参与免疫反应以及铁、脂肪和蛋白质代谢, 并可清除被激活的凝血因子。

【造血系统疾病的分类和病因】 血液病可以是原发性的, 其中大多数是先天性造血功能缺陷或骨髓成分的恶性转变, 例如海洋性贫血、白血病、淋巴瘤等。其他系统疾病、免疫性疾病、营养缺乏、代谢异常、物理化学因素及感染等生物因子对造血系统造成的损害或不良反应, 在血液和骨髓成分有较明显改变者, 亦属血液病的范畴。这类改变可以是数量上的, 也可能有质量上的, 或两者兼而有之。

造血系统疾病一般分为以下几类:

一、**红细胞疾病** 数量改变如各类贫血、红细胞增多症等; 质的改变也常伴有量的变化, 尤其是各类贫血。也有一些量改变较少或不存在, 而质的变化则较显著, 如遗传性椭圆形细胞增多症、高铁血红蛋白血症、血色素合成缺陷的卟啉病。

二、**白细胞疾病** 量的减少有先天性或药物、感染、免疫等因素引起白细胞减少或粒细胞缺乏症。白细胞增多大多是感染、炎症、过敏反应、癌肿等引起。质改变的有血液恶性肿瘤如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等。中性粒细胞形态异常如中性粒细胞分叶功能不全 (Pelger-Huet 畸形) 及中性粒细胞功能缺陷与隋性白细胞综合征, 都主要表现为粒细胞质的异常。

三、**出血性疾病** 分为血小板异常、凝血功能障碍及血管壁异常三大类。血小板量的异常例如血小板减少性紫癜较为多见, 此外尚有血小板增多症。质的改变系血小板功能异常, 例如血小板无力症等。凝血功能障碍中有凝血因子缺乏, 例如血友病、凝血酶原缺乏和各种先天性或获得性的其他凝血因子缺乏。循环中抗凝物质过多也可以引起出血, 例如抗凝血酶 III 或抗因子 VIII 抗体等病变。血管壁异常可为免疫因素引起的过敏性紫

癍和遗传性出血性毛细血管扩张症等。

近年来临床各科对血栓性疾病比较重视，随着大量科研工作开展，出血性疾病已扩展为“止血与血栓”的范畴。血栓形成常与血液成分、血管壁、血流、血液高凝状态等多种因素有关。

【造血系统疾病的诊断】 血液病的特点是病种多，而其中有一些比较少见，加以多种病的临床表现有许多相似之处，因此在诊断和治疗上常发生困难。虽然血液病中诊断的最后明确，不少有赖于实验室检查，但详细的病史询问和体格检查仍然是血液病诊断的重要线索，不容忽视；例如溶血时临床出现发热、腰痛及黄疸；反复感染而不易控制者，常应考虑粒细胞缺乏或功能缺陷；鼻衄、牙龈渗血或月经过多，常可能是出血性疾病的首见表现。个人史中必须瞭解服用药物及有无毒物或放射性核素接触史。遗传性疾病不仅要检查直系家属，有时还需作家系调查。

体格检查，除应全面检查外，还应注意与造血器官有关体征，如淋巴瘤可引起肝脾及淋巴结肿大；原发性骨髓纤维化有脾明显肿大及髓外造血；特发性血小板减少性紫癜常呈四肢皮肤及口腔粘膜瘀点和瘀斑；血友病患者常有关节或深部肌肉血肿。此外还应注意纵隔宽度、胸骨压痛、骨质破坏、眼球突出、牙龈肿胀、舌面绛红等。上述一些表现皆系诊断造血系统疾病的相对特异征象。

实验室检查系造血系统疾病诊断的重要环节。正确的血细胞计数、血红蛋白量测定以及血细胞形态学的详细观察仍然是最基本诊断方法，可以从中得出重要启示，以便拟订进一步诊疗方案。骨髓穿刺液涂片是血液病诊断中必不可少的步骤，用以了解造血细胞生成的质和量的变化。对于急性白血病、巨幼细胞贫血和粒细胞缺乏症，骨髓形态学结论常可起决定作用。淋巴结、皮损和肿块的穿刺涂片和印片，用以诊断造血系统肿瘤，可辅助骨髓检查的不足。用化学方法可将细胞内核酸、糖原、脂类、各种酶的半定量染色，以确定细胞性质。由于高分辨率透射电镜及扫描电镜应用，对病变血细胞的超微结构，有更深入瞭解。

血液生化测定包括：①各种凝血试验以测定血浆凝血因子、纤溶及抗凝系统活力；②血红蛋白电泳以诊断各种血红蛋白病；③各种红细胞酶（如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶）测定可诊断非球形细胞性溶血性贫血；④血清铁蛋白及血清铁测定可瞭解体内贮铁和铁代谢情况。血液免疫学检查计有抗人球蛋白试验、红细胞血型、各种蛋白免疫电泳检查及单克隆抗体检测细胞表面标记。血细胞染色体分带检查，放射性核素红细胞寿命测定、脾及淋巴系统扫描、骨髓扫描或 γ 闪烁照相以及x线淋巴造影等对不同血液病都有其相应的重要诊断意义，将在以后有关疾病章节中具体讨论其应用原理和诊断重要性。

【血液学的进展和重要性】 血液学是一门年轻而又进展较快的医学学科。随着近年基础学科的迅速发展，进一步促进血液学研究和丰富了血液学内容。血液学的提高又促进整个医学科学进步。本世纪初红细胞血型的发现，解决了输血的安全问题，抢救了千万人生命。1936年放射性核素（ ^{32}P ）人工产生后，首先用于慢性粒细胞白血病，接着又用于真性红细胞增多症治疗，为放射性核素用于临床开辟了广阔的天地。1948年血液病学者首创用化学药物治疗淋巴瘤、多发性骨髓瘤和急性淋巴细胞白血病，促进了抗肿瘤化学疗法的应用。近20年来化学治疗已能使部分急性白血病和淋巴瘤取得长期无病存活，甚至治愈，为化疗能治愈肿瘤树立了榜样。血细胞化学染色和电镜检查扩大了细胞

学眼界。40年代对镰形细胞贫血的研究,发现其血红蛋白成分与正常血红蛋白不同,逐步提高了肽链中氨基酸顺序的分析技术,至今已彻底了解了血红蛋白分子结构及其与生理功能关系。近年来对血细胞染色体和基因的深入研究,使现代分子生物学深入至血液病临床实践,海洋性贫血、白血病等的基因中的DNA异常,已获得丰富的知识。现已利用基因中DNA直接分析,解决海洋性贫血的产前诊断。推测不久的将来,基因转移有可能用于血液病的诊疗工作。白细胞或淋巴细胞抗原(HLA)的研究,为骨髓移植和其他器官移植的成败,提出了关键所在。部分的急性白血病、慢性粒细胞白血病及重型再生障碍性贫血通过异基因骨髓移植而取得痊愈,促进了器官移植工作的积极开展。由于重组DNA技术成功,使红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子及 α 干扰素广泛用于血液病临床,提高了治疗效果。此外凝血和止血方面研究,红细胞膜结构、成分和功能研究近年来都卓有成效。血液学的研究和发展,不仅解决了一些血液病患者的疾苦,挽救了患者生命,而且也推动了有关基础学科的发展。现代血液学与细胞学、生物化学、分子生物学、生物物理学、免疫学和遗传学等学科的关系,已越来越密切。

(丁训杰)

第二章 贫血概述

贫血(anemia)是指外周血液在单位体积中的血红蛋白浓度、红细胞计数和(或)红细胞压积低于正常最低值,以血红蛋白浓度较为重要。因为在小细胞贫血或大细胞贫血时红细胞计数与血红蛋白比值均不成比例。在诊断贫血时要注意性别、年龄,有月经女性较同龄男性血红蛋白浓度低,初生儿至3个月时较其他年龄组高。久居海拔较高的居民血红蛋白正常值较海平面居民为高。血液稀释状态血红蛋白值降低,如妊娠中后期、急性肾炎、低蛋白血症等均呈现水潴留状态。然而当总血容量尤其是血浆容量减少时,血红蛋白浓度相对增高,常会影响贫血的诊断,如严重脱水、大面积烧伤、肾上腺皮质功能减退等。依据我国的情况血红蛋白测定值:成年男性低于120g/L、成年女性低于110g/L、妊娠低于100g/L,其红细胞比积最低值分别为40.0%容积、35.0%容积和30.0%容积,均可诊断为贫血。

贫血常常是一个症状,而不是一个独立的疾病,各系统疾病均可引起贫血,如慢性肾病、慢性肝病,各种病原所致慢性感染、恶性肿瘤、各种原因失血等,故诊断贫血时,首先应考虑其发生的原因。

【病因和发病机制】 人类红细胞生成始于胎儿40天,在经过肝脾造血期之后,建立了永久性的骨髓造血。在具有造血功能的红髓中,有核红细胞约占20%~30%。骨髓的造血活动起源于造血组织中的造血干细胞(CFU-S),造血干细胞可以复制并分化成祖细胞,在红细胞生成素的作用下分化为原始红细胞。从原始红细胞开始,经过早幼红细胞、中幼红细胞、晚幼红细胞阶段四次分裂,并在晚幼红阶段脱核经骨髓血窦壁而进入循环血液。刚进入循环血液之红细胞经过特殊染色仍可见到一些丝状或网状结构,这就是网织红细胞。这些保留残余线粒体和核糖的红细胞仍具有继续合成血红蛋白的能力,失去这些残留物质后,红细胞便进入成熟阶段。

造血细胞的增殖过程必须在正常的造血微环境中进行，纤维样细胞、微循环和支配神经共同组成造血微环境。许多有害物质如：射线、重金属、药物、微生物毒素均可损害 CFU-S，使之复制和（或）分化障碍，或损害造血微环境，有时为先天性或原因不明使造血细胞无法增殖。病变如发生在造血干细胞则可引起全血细胞减少，称为再生障碍性贫血，如发生在红细胞系祖细胞则发生纯红细胞再生障碍性贫血，不伴随白细胞及血小板减少。

红细胞生成除需要糖、脂、蛋白质之外，还需要铁、铜、钴、维生素 B₁₂、C、B₆、B₁、E、叶酸、菸酸、核黄素和泛酸等。凡缺乏这些物质均有可能使红细胞分化障碍。在临床上以缺铁、缺乏维生素 B₁₂和叶酸引起的贫血较为常见。

转铁蛋白将铁转运至造血组织后被单核-巨噬细胞吞噬，以铁蛋白的形式储备在其胞浆之中。当幼红细胞合成血红蛋白需要铁时，即向单核-巨噬细胞移动，后者以哺乳的方式将铁传递给幼红细胞，在线粒体内铁和原卟啉结合而成为正铁血黄素与珠蛋白结合成血红蛋白。当铁缺乏时使血红蛋白合成量减少，则形成小细胞低色素性贫血。体内虽不缺铁，但铁和原卟啉结合障碍或铁从单核-巨噬细胞转向幼红细胞障碍均可产生小细胞性或低色素性贫血，分别称为铁粒幼细胞贫血和慢性炎症或慢性感染性贫血。

维生素 B₁₂和叶酸是合成 DNA 的主要辅酶，二者之一缺乏均可使 DNA 合成缺陷，使幼红细胞核分裂迟缓，或停止于细胞周期的 S 期，部分细胞虽经 DNA 倍增但细胞并不分裂，而是由原始红细胞不经分裂直接发育成幼红细胞，故其体积较大，核浆发育不平衡，称为巨幼细胞性贫血。

当骨髓造血面积被侵犯而缩小时，亦可影响红细胞生成。骨髓纤维化时纤维组织充填而替代红骨髓，或由于肉芽组织侵犯骨髓，骨髓转移瘤、骨硬化症、血色病、淀粉样变性等均可使红细胞生成数量减少而发生贫血。

红细胞寿命为 120 天，一个正常人体每天约有 1/120 的红细胞破坏，大约有相等数量的红细胞生成，从而维持其平衡状态。当红细胞寿命缩短超过骨髓代偿能力时就会发生溶血性贫血。红细胞膜异常，可使膜通透性增强而使细胞外液中的钠离子进入红细胞内，致细胞脆性增加。红细胞畸形，如球形红细胞增多症，椭圆形红细胞增多症等遗传性溶血性贫血，其红细胞膜骨架有先天性缺陷，红细胞膜骨架是细胞膜下一网状结构，主要由收缩蛋白、锚蛋白等组成，与细胞的分化、运动、免疫及信息传递有关，骨架结构异常可发生溶血。这些异形红细胞的可塑性降低，在通过小于红细胞直径的血管时（脾微血管直径只有 3~4 μ m）而破裂发生血管内溶血。红细胞内酶异常，特别是丙酮酸激酶缺乏而引起细胞内糖无氧酵解途径代谢异常，葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G-6PD）缺乏使递氢障碍影响己糖-磷酸旁路中的糖代谢而发生溶血。

血红蛋白是由 $\alpha\beta\delta\gamma$ 链组成，经过 4 级结构形成类球形体。当合成肽链氨基酸顺序颠倒或某一氨基酸被另一氨基酸置换时，即发生肽链质的变化称为血红蛋白病。而当合成肽链中氨基酸数量减少（特别是 α 和 β 链）时称为海洋性贫血。无论是肽链合成中质的异常或量的不足均可发生溶血性贫血。

红细胞寿命缩短的外在的原因包括物理因素、药物、化学毒物、生物毒素、代谢毒素、感染和免疫等，均可导致溶血性贫血。人造心脏瓣膜可发生红细胞机械性损伤，砷、铅及一些有机化合物可损害红细胞膜而发生溶血；因为机体免疫稳定功能障碍，则发生

自身免疫性溶血性贫血；由于脾扣留和破坏血细胞的能力增强而发生外周血一系或多系血细胞减少，称为脾功能亢进症。

每个红细胞内约有 80 个血红蛋白分子，其主要功能是携氧和运送组织代谢中产生的二氧化碳到肺。每克血红蛋白可携氧 1.34ml，而当急性失血时一个重要问题是血液容量的不足而带来的危害，其次是缺氧。慢性失血主要是铁的丢失，每失血 100ml 就可失去 50mg 的铁，故慢性失血性贫血常需进行补铁疗法。

贫血的原因是多种多样的，贫血发生的机制也是错综复杂的，在考虑诊断时必须认真分析，具体对待。

【分类】 贫血可按多种方法分类，常依据引起贫血的原因和发病机制或细胞形态、骨髓增生程度等特点分类，亦可依据贫血发生的速度和临床表现的严重程度分类。

按病因及发病机制分类：

一、红细胞生成减少

(一) 干细胞复制和分化异常

造血干细胞：(再生障碍性贫血、Fanconi 贫血)。

红系祖细胞：纯红细胞再生障碍性贫血、肾功能衰竭引起的贫血、内分泌病引起的贫血。

(二) 分化细胞生成和成熟障碍

DNA 合成障碍：维生素 B₁₂ 缺乏，叶酸缺乏，嘌呤和嘧啶代谢缺陷(巨幼细胞贫血)。

Hb 合成：血红素合成缺陷(缺铁性贫血)，珠蛋白合成缺陷(海洋性贫血)。

原因不明或多种机制(铁粒幼细胞性贫血、慢性病贫血、骨髓浸润性贫血)。

二、红细胞破坏增多

(一) 内源性

红细胞膜异常：遗传性球形细胞增多症、遗传性椭圆形细胞增多症。

红细胞酶异常：葡萄糖 6-磷酸脱氢酶缺乏症，丙酮酸激酶缺乏症。

珠蛋白合成异常：镰形细胞贫血，其他血红蛋白病。

(二) 外源性

机械性：行军性血红蛋白尿，人造心脏瓣膜溶血性贫血、微血管病性溶血性贫血。

化学、物理或微生物因素：化学毒物及药物性溶血，大面积烧伤，感染性溶血。

免疫性：自身免疫性溶血性贫血、新生儿同种免疫溶血病、药物免疫性溶血性贫血。

单核-巨噬细胞系统破坏增多：脾功能亢进症。

三、失血 急性失血性贫血、慢性失血性贫血。

按细胞形态分类见表 6-2-1。

贫血还可以按骨髓增生程度分为增生性贫血，如溶血性贫血、失血性贫血、巨幼细胞贫血和缺铁性贫血；增生减低性贫血，如再生障碍性贫血等。

【临床表现】 由于血红蛋白是人类皮肤呈色的主要因素故缺血时皮肤粘膜苍白；红细胞主要是携氧故贫血时可出现缺氧及由缺氧所致的代偿的表现。造血物质缺乏性贫血常伴随有其特殊表现，如缺铁性贫血常伴有含铁酶缺乏的特征。贫血表现的严重性决定于贫血的严重程度，一般情况下当血红蛋白浓度低于 80~90g/L 时才出现症状。然而，这与贫血发生的速度有关，急性贫血患者常难耐受缺氧，当丢失血容量达 20% 时即可表现

为苍白，直立性心动过速和低血压。当失血量达 50% 时，可出现严重休克，甚至造成死亡。而慢性贫血，即使当血红蛋白达 30~40g/L 时，病人亦能自理生活。患者年龄和心血管病对贫血的耐受性有所不同。红细胞内 2, 3-二磷酸甘油酸 (2, 3-DPG) 含量增高血氧离解曲线右移，慢性肾病，由于磷酸盐排泄障碍，红细胞内 2, 3-DPG 含量较多，故对贫血的耐受性较好。

表 6-2-1 贫血的细胞形态分类

类型	MCV (μm)	MCH (PG)	MCHC (%)	
大细胞性贫血	>100	>32	32~35	巨幼细胞贫血
正细胞性贫血	80~100	26~32	31~35	再生障碍性贫血 急性失血性贫血
小细胞性贫血	<80	<26	31~35	缺铁性贫血 铁粒幼细胞性贫血 海洋性贫血

一、皮肤、粘膜苍白 是各种贫血的共有特征，但仔细观察不同贫血各有所别，再生障碍性贫血皮肤蜡样黄，溶血者皮肤苍黄而巩膜黄染，肾性贫血和巨幼细胞贫血浮肿而苍白。但贫血的皮肤表现常受人种因素，地理环境影响，与皮下微循环状态有关。观察指甲，手掌有助病因诊断，缺铁性贫血指甲扁平或呈反甲，甲纹粗且易碎。

二、呼吸循环系统表现 心跳、气短是贫血的常见症状，由于血红蛋白量减少，活动后组织得不到充分的氧供应，尤其是体力活动后加重。呼吸困难常发生在十分严重的贫血。由于缺氧，心跳代偿性加快，血容量代偿性增加，心脏总排血量增加，外周微血管代偿性扩张，阻力减低，形成了“高排低阻”现象，脉压差加大。由于血流速度快而在各瓣膜区，特别是二尖瓣区和肺动脉瓣区形成收缩期杂音。血红蛋白浓度低于 30g/L，持续 3 个月以上可发生贫血性心脏病，心脏扩大，或因心室扩大，二尖瓣或三尖瓣膜环未随之扩大可形成相对狭窄的隆隆性杂音，或因瓣膜环扩大超过心室扩大可形成较粗糙的吹风样杂音。心电图可出现窦性心动过速，窦性心律不齐，S-T 段降低，T 波低平或倒置，有时可出现心室肥厚之心电图改变。所有这些表现在贫血治愈后均可恢复正常。

三、神经肌肉系统表现 糖代谢是神经活动的主要能量来源，由于缺血缺氧而头痛、头晕、晕厥、失眠、记忆力衰退，思想不能集中，严重贫血可发生昏迷，应与颅内出血鉴别。畏寒、耳鸣、眼前黑点亦可发生。乏困、无力、易疲劳是肌肉组织缺氧表现。

四、消化系统表现 食欲不振或厌食是巨幼细胞贫血的早期表现。恶心、腹胀、腹部不适、腹泻或便秘，舌质改变亦常见。

五、泌尿生殖系统表现 贫血者可出现多尿、尿比重低、蛋白尿及肾小球滤过功能和小管分泌及回收功能障碍。女性病人月经紊乱、增多、减少或闭经，患者性功能减退多见。

【诊断】 贫血常是一个症状，而不是一个独立的疾病，查明贫血的病因是诊断贫血的思维逻辑基础，如同其他疾病诊断一样，正确诊断成立的过程就是鉴别诊断的过程，必

须做到症状、体征、实验检查结果的鉴别，进而完成疾病的鉴别。诊断一般分两步，在明确贫血类型的同时，要积极地查找贫血的原因。多种癌症可引起贫血，营养性巨幼细胞贫血有时很重，但经过治疗，血红蛋白在短期内可显著改善。而当贫血病因确立之前，可给予患者以支持疗法，且不可乱投药，以免延误诊断。总之首先要详细询问病史和做认真的体格检查，据此进行一般的实验室检查，再进一步确定应该做那些特殊检查或血液学检查，综合分析得出疾病的诊断。

一、病史 详细的病史是诊断的重要基础，首先询问贫血的原因或诱因，如营养史，有无偏食、嗜好，职业，周围环境污染。慢性病史、月经、婚姻、生育史等；其次是贫血的发展过程，严重程度及并发症；再次是诊断治疗经过，重要检查结果及疗效。

二、体格检查 全面、正确的体格检查可为诊断提供重要线索，注意皮肤、粘膜苍白、黄疸，皮疹分布，毛发、指甲改变。淋巴结、肝、脾肿大。脊髓后索和侧索变性体征：如腱反射亢进，共济失调和感觉障碍。肛门及妇科检查不可忽视。

三、实验室检查 检查的目的是确定贫血的严重程度及贫血的类型，通过形态学和其他必须的检查并结合症状，体征确定贫血原因。血液常规检查常可确定贫血的严重程度和受累细胞系统，网织红细胞计数升高者常为增生性贫血，降低者为骨髓造血功能障碍。MCV、MCH、MCHC可确定贫血的细胞类型。

骨髓检查对贫血诊断必不可少，常采用骨髓涂片检查，主要是细胞形态学检查，而骨髓活检是组织学检查方法。前者主要观察骨髓增生程度，各系统细胞比例，分类计数，注意异常细胞。正常骨髓组织有核细胞与脂肪组织各占1/2，前者增多尤其是红细胞系增生常见于增生性贫血，脂肪组织增多代表骨髓增生低下，见于再生障碍性贫血。观察骨髓涂片要注意血液稀释情况，涂片中见到骨髓小粒常是一个重要标志。铁染色，主要是观察细胞内外含铁量及代谢情况对鉴别小细胞低色素性贫血有重要意义。

其他必须的血液学检查包括溶血性贫血的检查。营养性贫血的检查如血清叶酸、维生素B₁₂测定，铁的检查等将在有关章节叙及。对系统病贫血应予重视，如肝、肾功能检查，免疫学检查、影像学检查均应选用。

【治疗】 其目的主要是治疗原发病，如胃体癌患者由于内因子缺乏而发生巨幼细胞性贫血，可用维生素B₁₂纠正贫血，但根本问题是治疗癌症。对贫血的治疗注意如下方面。

一、造血因子治疗 采用缺什么补什么，缺多少补多少的原则，由于缺乏铁、维生素B₁₂和（或）叶酸，除给予补充纠正血红蛋白之外，还应补足储备，以防复发。但在补充铁剂时要进行计算，不可盲目给药过量，带来危害，尤其是注射铁剂更应慎用。造血调节因子可促进红细胞生成，如雄性激素类可用于慢性再生障碍性贫血，促红细胞生成素（Epo）可用于肾性贫血。

二、免疫抑制剂 适用于免疫机制而发生的贫血，肾上腺皮质激素对自身免疫性溶血性贫血温抗体型有显著疗效。抗淋巴细胞球蛋白（ALG）、环孢霉素A常用于急重型再生障碍性贫血。

三、补充造血干细胞 再生障碍性贫血如由于造血干细胞损伤，可进行骨髓移植，重建造血及免疫功能。

四、手术治疗 脾切除适宜于一些发病与脾功能有关经内科治疗效果不著的血液病，因为脾是破坏和扣留血细胞和合成抗体的场所。遗传性球形细胞增多症可采取脾切除，自

身免疫性溶血性贫血、脾功能亢进、慢性原发性难治性血小板减少性紫癜，选择好适应证，常可取得理想的治疗效果。由于胸腺瘤而引起的纯红细胞再生障碍性贫血，切除胸腺后部分患者病情可获缓解。

五、支持疗法 输血是治疗贫血的有效方法，应依据患者病情需要选择全血或成分输血，压缩红细胞、冰冻红细胞、血小板及白细胞悬液等。慢性贫血当血红蛋白低于 60g/L 是输血的指征，而对急性贫血则另当别论。要注意输血的并发症，特别是输血传染疾病，各类型肝炎的发生率在受血者和对照组显著不同，艾滋病在我国已有报告不容忽视。对贫血患者的并发感染，营养素如脂肪、白蛋白等的补充亦应重视。

(叶民刚)

第三章 缺铁性贫血

缺铁性贫血 (iron deficiency anemia) 是体内用来合成血红蛋白的贮存铁缺乏，使血红素合成量减少而形成的一种小细胞低色素性贫血。

本病是全球性疾病，可发生在世界各国各个民族。世界卫生组织调查，成年男性发病率为 10%，女性 20%，孕妇 40%，儿童高达 50%。我国一些单位调查结果，以妇女、儿童铁缺乏和缺铁性贫血发病率较高。

【铁的代谢】

一、铁的来源和吸收 生理情况下人体外源性铁来自食物，瘦肉、蛋类、动物肝、豆类、海带、发菜、木耳、香菇等富铁食品，而奶类含铁量最低。内源性铁主要来自衰老和破坏的红细胞，每天可供给人体再利用铁 21mg。病理状态下输血或铁剂治疗是铁的重要来源。

正常人每天食物中含铁量约为 10~15mg，约 5%~10% 被吸收，动物食品铁吸收率可高达 20%，而植物性铁仅吸收 2%~10%。每天吸收铁约为 1~1.5mg。咖啡、蛋类、植物纤维素抑制铁的吸收，茶、菠菜内含鞣酸与铁形成难溶性络合物而随粪便排出。食物中铁以三价羟化高铁为主，必须在酸性环境中，或有还原剂如维生素 C 存在下还原成二价铁才便于吸收。胃内盐酸和还原剂可使铁稳定在溶解状态，并防止再氧化为三价铁。十二指肠和空肠上段肠粘膜是吸收铁的主要部位，胃和结肠吸收甚少。当铁通过肠腔时以主动转运或被动扩散的方式进入粘膜细胞内，在粗糙内质网和核糖体内再氧化成三价铁，然后与粘膜细胞内去铁铁蛋白结合成铁蛋白。铁的吸收量由体内贮备铁情况来调节，当体内铁贮备量很丰富，铁蛋白处于饱和状态时铁的吸收就减少，相反则增多，严重缺铁状态或红细胞的生成加速时血红素集团可被吸收。由肠粘膜细胞通过毛细血管直接进入循环血液中的 Fe^{2+} ，被血浆中铜蓝蛋白氧化成 Fe^{3+} ，与血浆中的 β 球蛋白——运铁蛋白结合，被运送到单核-巨噬细胞系统或骨髓加以储存。

二、铁的转运 转铁蛋白是循环血液中铁的运载工具，转铁蛋白分子量约为 75 000~80 000 之间。一分子转铁蛋白能够和 2 个铁离子结合，生理状态下，转铁蛋白仅 33%~35% 与铁结合，其含量男性为 760~1580 μ g/L，女性为 600~1730 μ g/L。血浆中能够与铁结合的转铁蛋白称为总铁结合力 (total iron binding capacity, TIBC)，正常男性为 2490

~3870 $\mu\text{g/L}$ ，女性为 2040~4290 $\mu\text{g/L}$ ，未被结合的运铁蛋白称为未饱和铁结合力，其计算公式：

总铁结合力 - 血浆铁 = 未饱和铁结合力 (UIBC)

转铁蛋白饱和度 = $\frac{\text{血浆铁}}{\text{总铁结合力}} \times 100\% = 33\% \sim 35\%$

单核-巨噬细胞系统是储备造血物质的仓库，幼红细胞表面有丰富的铁受体，可将单核-巨噬细胞内的铁转至幼红细胞，在线粒体粗面内质网血红素合成酶催化下与原卟啉结合，形成血红素。在做铁染色时可以发现剩余在幼红细胞内的铁与蛋白质结合成铁蛋白，称这种细胞为铁粒幼红细胞。其中的铁蛋白为细胞内铁。中幼红细胞摄取铁量最多。在红细胞外的铁称为细胞外铁。而当体内铁处于空虚状态时，血清铁降低，总铁结合力升高，铁蛋白减少，骨髓细胞内外铁均减少或消失。在某些病理状态下使铁利用障碍，如铁粒幼细胞性贫血，或铁过量在体内蓄积形成铁蛋白颗粒沉着症或血色病，这种情况下体内铁处于饱和状态。

三、铁的分布和贮存 铁在体内广泛分布于各种组织，正常成年人体内铁含量男性为 50mg/kg，女性为 35mg/kg。血红蛋白铁约占 67%，每克血红蛋白中含铁 3.4mg，肌红蛋白铁约占 3.5%，贮存铁 29.2%，其他组织中铁及含铁酶类如过氧化物酶，过氧化氢酶，细胞色素氧化酶等铁含量甚低。人体内约有 1 000mg 的铁是以铁蛋白的形式贮存于肝、脾、骨髓、肠粘膜、肌肉等处。铁蛋白呈棕色颗粒状，主要存在于细胞浆中，血浆中含量甚微，但可通过测定血浆浓度来判断铁贮备情况。铁蛋白分子量为 460 000，干重含铁 23%。由去铁铁蛋白组成外壳，将铁结合在中心，一分子去铁铁蛋白可含 3 000~4 500 个铁原子，不含卟啉，普鲁士蓝染色呈阳性反应，能溶于水，有巨大的贮铁潜力。铁蛋白的另一形式是含铁血黄素，可能是变性的铁蛋白，也可能是铁蛋白与多糖、脂肪的复合物，不溶于水，不易被利用。

体内贮存铁与肠粘膜吸收铁的量处于动态平衡状态，吸收铁量与铁蛋白量呈负相关，以调节体内铁总量 (图 6-3-1)。

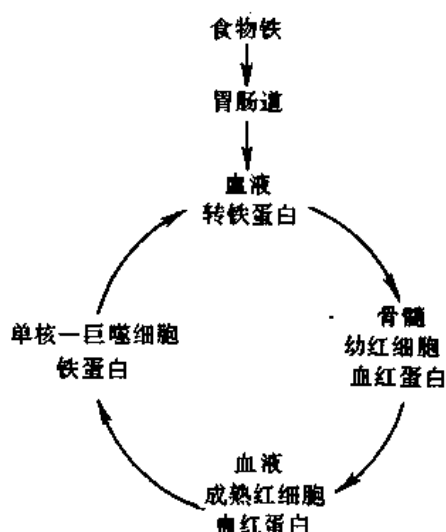


图 6-3-1 血红蛋白铁代谢示意图

四、铁的排泄 正常人每天铁排泄量甚微，且与吸收量保持平衡，铁主要由胆汁或经粪便排出，尿液、出汗、皮肤细胞代谢亦排出少量铁。正常男性每天排铁 0.5~1.0mg，女性为 1.0~1.5mg，月经失血 40~80ml，失铁约 20~40mg，女性排铁比男性多。

【病因和发病机制】 多种原因及机制可致铁缺乏而形成缺铁性贫血，概括如下：

一、摄入不足而需要增加 需铁量增加和铁供给不足时常发生缺铁性贫血，单因食物中含铁量不足而引起缺铁性贫血者少见。小儿生长期，红细胞和肌肉容量均不断增长，而且铁贮备也不断增加，新生儿全身铁仅 0.5g，成人含铁约 5g，而由于生长愈快需铁量愈多，婴儿 3~4 个月时体内贮备铁已用尽，必须加以补充。各种乳汁中含铁量

甚少，牛乳比人乳还少。谷物淀粉中含铁量亦很少，如果以乳类和淀粉喂养，必须尽早增加辅食以补充铁的供给。妊娠、哺乳妇女铁需要显著增加，胎儿每公斤体重需母体供给 80mg 的铁，特别是多次和多胎妊娠，常造成母体缺铁，致新生儿先天性铁缺乏。哺乳期间每日从乳汁中丧失铁约 0.5~1mg。足月儿第一年供给红细胞生成铁约需 160mg。

二、消耗过多吸收不良 多种原因引起慢性失血是耗铁最常见因素，钩虫病、消化道溃疡、肠道癌肿、肠息肉、痔疮、月经过多、反复鼻衄，终将造成大量铁丢失，失血 1ml 丧失铁 0.5mg，故慢性失血较急性失血更易发生缺铁性贫血。一次正常妊娠可失铁 700mg，慢性溶血病如阵发性睡眠性血红蛋白尿、人造心脏瓣膜、疟疾等均可使红细胞破坏增加而致失铁。胃及十二指肠切除，因胃酸不足， Fe^{2+} 易被氧化成 Fe^{3+} 且十二指肠和空肠是铁易吸收部位，由于食物在肠内流速快、滞留时间短影响铁吸收，故术后数年内体内贮存铁耗尽将发生缺铁性贫血。慢性胃肠炎特别是十二指肠和小肠炎症，肠蠕动加快使铁吸收障碍。缺铁性贫血患者，慢性萎缩性胃炎发生率达 30%~34%，但其因果关系尚难定论。严重皮肤病落屑，衰老胃肠粘膜细胞脱落均可使游离铁丧失过多。

在缺铁性贫血的发病机制中，不可忽视含铁酶类和铁依赖酶活性降低对人体代谢的影响，如缺铁时细胞色素氧化酶活性降低，影响电子传递系统，可引起脂质、蛋白质及糖代谢异常，使红细胞异常且易在脾中破坏而加重贫血。缺铁性贫血时其他微量元素的改变如铜可帮助铁吸收，缺铁者如伴铜缺乏可加重缺铁。

【临床表现】 本病发展缓慢，常出现原发病的表现；早期常无贫血，当缺铁进一步加重时则出现缺血、缺氧和含铁酶及铁依赖酶活性降低的表现。原发病的表现有时明显，有时隐匿，不过只要注意病史和体征不难确定病因。慢性失血和铁的需要量增加常是缺铁性贫血的基础。

贫血的表现和一般贫血相似，疲乏无力、面色苍白、心悸气急、头昏眼花。症状常和贫血的严重程度相关，缺铁引起的贫血性心脏病较易发生左心衰竭。体内主要含铁酶如细胞色素酶、过氧化氢酶、过氧化物酶及色氨酸吡咯酶等含铁酶类和铁依赖酶活性降低，出现一系列临床表现。缺铁时由于髓过氧化物酶和氧化爆发 (oxidative burst) 活性降低致巨噬细胞功能和脾自然杀伤细胞功能障碍，故缺铁患者感染率明显增高。

粘膜损害较为常见，口角炎、舌炎、舌乳头萎缩。咽下困难，或咽下时梗阻感 (Plummer-Vinson 综合征) 是缺铁特殊表现之一，由于咽部、食管粘膜炎症、萎缩、变性、在环状软骨后引起蹼样组织形成有关，我国患者中少见。约 1/3 患者有慢性萎缩性胃炎，显著高于对照组。胃酸缺乏及胃肠功能障碍，吸收不良，食欲不振、嗝气、便秘或稀便，均与粘膜细胞色素氧化酶活性改变有关。由于外胚叶组织营养缺乏表现为皮肤干燥、角化、萎缩、无光泽；毛发无泽、易断、易脱；指甲条纹隆起，严重者指 (趾) 甲扁平，甚至呈“反甲”，见于严重贫血患者，经铁剂治疗后可恢复正常。

神经、精神系统异常可见于本症患者，尤其是小儿。约 1/3 患者出现神经痛，末梢神经炎，严重者可出现颅内压增高，视乳头水肿，甚至误认为颅内肿瘤。一些患者嗜异食癖如泥土、煤碳、生米、冰块等。小儿病例发生行为异常者多见易怒、兴奋、烦躁、易动，甚至出现智能障碍和体温调节失常。实验研究发现，缺铁大鼠脑组织中单胺氧化酶 (MAO) 活性降低，而 5-羟色胺 (5-HT) 及多巴胺 (DA) 含量增高，MAO 是铁依赖酶，缺铁时影响其活性。MAO 催化儿茶酚胺、5-HT，其活性降低可引起去甲肾上腺素、DA

及 5-HT 等神经递质降解障碍,引起神经功能失常,经铁剂治疗后症状可消失。

【实验室检查】 影响缺铁性贫血诊断指标的因素较多,故应采取综合诊断法,多项指标互相参照,以达到正确诊断的目的。

一、贫血形态学检查

(一) 周围血象检查 血红蛋白降低,网织红细胞正常或略升高。红细胞体积较小,直径多数为 $6.2\sim 6.7\mu\text{m}$ 之间,并大小不等,中心淡染区扩大。MCV、MCHC、MCH、值均降低,MCH 敏感度较低。红细胞分布宽度(RDW)对鉴别诊断有意义,铁剂治疗后骨髓可染铁与 RDW 同步恢复,故可做铁储备指标,正常值为 $13.5\pm 1.5\%$, $>15\%$ 可诊断缺铁性贫血。严重病例可出现三系细胞减少。

(二) 骨髓检查 红细胞系增生活跃,以中晚幼红细胞增多,核分裂细胞多见。多数幼红细胞体积较小,胞浆量减少,核成熟早于浆成熟。部分晚幼红细胞胞浆可呈多染性,晚幼红细胞核畸形发生率较高,可见于 70% 的病例。血红蛋白浓度低于 80g/L 以下,核畸形率较高。成熟红细胞形态与血涂片相似。粒细胞、巨核细胞形态无显著改变。由于小细胞低色素性贫血又可见于多种疾病,故必须结合铁染色综合判断。

二、铁代谢检查

1. 血清铁(SI)降低 $<500\mu\text{g/L}$,总铁结合力(TIBC) $>4500\mu\text{g/L}$,转铁蛋白饱和度(TS) $<15\%$,三项指标诊断符合率不同,以 SI 和 TIBC 阳性率高,但影响因素较多。正常人血清铁每天转换 $10\sim 20$ 次以上,且炎症、妊娠,口服避孕药均可影响血清铁。

2. 血浆转铁蛋白(TF)在缺铁时可升高,但结果不稳定。血浆转铁蛋白受体(TFR)是存在于网织红细胞和幼红细胞膜上的糖蛋白,TF 必须通过 TFR 才能把铁传递给幼红细胞,正常值 $25.3\pm 8.2\mu\text{g/ml}$,缺铁时 TFR 值升高。

三、缺铁性红细胞生成检查

(一) 红细胞原卟啉(FEP) 当幼红细胞合成血红素所需铁供给不足时,FEP、锌卟啉值升高,正常值 $155\sim 557\mu\text{g/L}$ 为较灵敏指标,具有诊断价值。

(二) FEP/Hb 比值 正常值 $1.67\sim 2.6\mu\text{g/L}$, $>3.0\sim 4.5\mu\text{g/L}$ 时有诊断价值。

四、贮备铁缺乏检查

(一) 骨髓细胞外铁 骨髓涂片用普鲁士蓝染色后,观察骨髓小粒或块团中铁(细胞外铁)贮备情况,认为是一项诊断缺铁性贫血的可靠方法,如果外铁阳性可排除缺铁的诊断。但掌握好染色技术是诊断可靠性的关键。

(二) 铁粒幼细胞计数 骨髓涂片可见幼红细胞内出现蓝色铁颗粒(细胞内铁),进行计数以判断其阳性率,并依据每个细胞内颗粒多少而进行积分。细胞内贮备铁利用率较低,不如细胞外铁有诊断意义。

(三) 血清铁蛋白(SF)测定 是体内主要贮备铁的指标,可用放免法、酶联法和直接乳胶凝集法测定。低于 $14\mu\text{g/L}$,可作为缺铁依据,诊断符合率可达 95.5% 具有重要诊断价值。但是 SF 正常值受年龄、性别、营养状况影响,感染、炎症、肿瘤可升高。

(四) 红细胞铁蛋白 红细胞内含有微量铁蛋白,当缺铁时亦可降低,血清铁蛋白除上述影响因素外,还可受红细胞破坏的影响,测定红细胞内铁蛋白结果较为稳定。

以上诊断指标其稳定性不同,必需综合分析,进行比较,方可做出正确诊断。

不同情况血清铁及总铁结合力改变(图 6-3-2)。

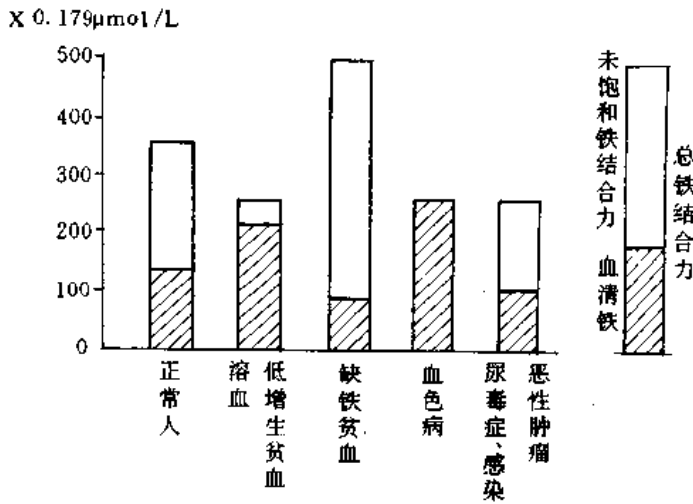


图 6-3-2 不同情况时血清铁与总铁结合力

【诊断和鉴别诊断】

典型病例诊断不难,可依据病史、红细胞形态及骨髓检查和骨髓铁染色做出诊断。早、中期病例常无贫血表现,必需借助于一些有关铁的生化指标辅助或确定诊断。铁剂治疗有效也是一种诊断方法。同时必须检查引起缺铁的原因和原发病。常见小细胞低色素性贫血,如铁粒幼细胞性贫血、海洋性贫血、慢性炎症或感染性贫血等,需与缺铁性贫血鉴别。

一、铁粒幼细胞性贫血 由于线粒体合成血红素功能障碍,为铁失利用性贫血。血涂片中可同时发现正细胞正色素及小细胞低色素性两种红细胞。骨髓红细胞系增生,铁粒幼细胞增多,幼红细胞内铁蛋白颗粒沿胞核排列成环形,称为环形铁粒幼细胞,其计数如>15%有诊断意义。血清铁及铁蛋白增高,而总铁结合力降低。如已确诊禁用铁剂。

二、海洋性贫血 是一种先天遗传性疾病,故常有家族史。脾肿大,血涂片红细胞大小不等,中心淡染区扩大,可见靶形红细胞。血红蛋白电泳异常,胎儿血红蛋白(HbF)或血红蛋白A₂(HbA₂)增多,而缺铁性贫血HbF正常HbA₂降低,不难鉴别。

三、慢性炎症、感染性贫血 可呈现小细胞正色素或小细胞低色素改变,血清铁降低,总铁结合力正常或降低,⁵⁹Fe测定铁进入红细胞速度减慢。属铁失利用性贫血,骨髓红细胞系增生,粒细胞浆中常出现粗大颗粒和空泡呈现感染中毒性表现(表6-3-1)。

表 6-3-1 几种小细胞低色素性贫血特点比较

	缺铁性贫血	铁粒幼细胞性贫血	海洋性贫血	慢性炎症贫血
发病年龄	中、青年女性	中老年	幼年	不定
病因	铁缺乏	铁失利用	Hb异常	缺铁或铁失利用
网织红细胞	正常(↑)	正常(↑)	略↑(正常)	正常
血清铁蛋白	↓	↑	↑	正常(↑)
血清铁	↓	↑	↑	↓
总铁结合力	↑	↓	正常	↓
未饱和铁结合力	↑	↓	↓	↓
转铁蛋白饱和度	↓	↑	↑	正常
骨髓外铁	↓	↑	↑	↑
铁粒幼细胞数	↓	环形铁粒幼细胞>15%	↑	↓

【治疗】

一、病因治疗 病因或原发病确诊后必须进行积极的治疗。对于有潜在缺铁的因素，如月经增多或有其他慢性失血史；对婴幼儿先天不足，早产，多胎多次妊娠；人奶或牛奶喂养者均应想到有缺铁的可能，应尽早查明给予补充，防止发展成严重缺铁性贫血。

二、铁剂治疗 口服铁剂是治疗本病的主要方法。各种铁制剂含铁量不同，硫酸亚铁含铁 20%，富马酸亚铁含铁 33%，葡萄糖酸亚铁含铁 11.6%。各种铁剂吸收不尽相同，常用有硫酸亚铁，每次 0.2~0.3g，3 次/d，饭后服用可减轻消化道副作用，如不能耐受可从小剂量开始。富马酸亚铁，每次 0.4g，3 次/d。口服铁同时可给予维生素 C 100mg，3 次/d，可保护铁不被氧化。胃酸促进铁游离、溶解、还原，故缺乏病人可同服稀释盐酸溶液，可使铁稳定在亚铁状态，促进吸收。近年来，已证明维生素 C、肉类、氨基酸、枸橼酸、琥珀酸有利于铁吸收，而茶、咖啡、蛋类、牛乳、植物纤维不利于铁吸收。不要同时与抑制铁吸收食物服用。为了预防复发必须补足贮备铁，即血红蛋白正常后，再延长服用 1 个月，6 个月时还可复治 3~4 周。

口服铁剂后 5~10d 网织红细胞开始上升，7~12d 达高峰，其后开始下降，2 周后血红蛋白开始上升，平均两个月恢复。如无网织红细胞反应，血红蛋白亦不增加可考虑如下因素：①服药量不足；②吸收不良；③损失铁量大于补铁量；④药物含铁量不足；⑤诊断错误。

注射铁剂应慎用，掌握好适应证：①口服铁剂有严重消化道反应无法耐受；②消化道吸收障碍，如胃十二指肠切除术、胃肠吻合术、萎缩性胃炎、慢性腹泻等；③严重消化道疾病如胃溃疡、十二指肠溃疡或溃疡、溃疡性结肠炎、节段性肠炎等，服用铁剂后加重病情；④妊娠晚期，急待提高血红蛋白而分娩，失血量较多，口服无法补充者。

注射铁剂前，必须计算应补铁剂量，以免过量产生不良反应，计算公式如下：
补铁总量 (mg) = (正常血红蛋白 g/dl - 病人血红蛋白 g/dl) × 300 + 贮备铁 500

右旋糖酐铁：分子量 5 000~7 500，含铁 5%，(50mg/ml) 成人第一日深部肌肉注射 50mg，如无反应第二日开始 100mg/d，至完成总剂量。每提高血红蛋白 1g，需右旋糖酐铁 300mg。静脉注射铁剂反应严重应禁用。

注射铁剂除局部肿痛外尚可发生面部潮红、恶心、头痛、肌肉、关节痛和淋巴结炎，荨麻疹，严重者可发生过敏性休克。如能用口服铁剂，无需用注射铁剂，以免造成不必要的痛苦。

【预防】 在人群中开展预防工作可降低缺铁性贫血的发病率，对有潜在缺铁因素者应及早预防，多次、多胎母嬰，早产儿，患缺铁性贫血母亲所生的婴儿，以乳类喂养者，应加强血液学监护，给预防性用药。可给小剂量铁制剂，对食物搭配不良者，应进行指导，铁强化食品在国内外已广泛应用。预防肠道钩虫感染，重视妇女卫生工作，及时治疗慢性出血病，慢性溶血病，慢性炎症或一些慢性系统病是预防缺铁贫血的有效措施。

(叶民刚)

第四章 巨幼细胞贫血

巨幼细胞贫血 (megaloblastic anemia) 是叶酸和 (或) 维生素 B₁₂ (B₁₂) 缺乏引起的

一种大细胞性贫血。叶酸、维生素 B₁₂ 参与 DNA 的合成，故本病是一个全身性疾病，除贫血外，粒细胞巨变且分节过多，巨核细胞亦发生病变。全身各系统细胞，特别是增殖较快的细胞如粘膜、皮肤细胞也发生病变。可以认为巨幼细胞贫血是全身病变的血液学表现。在巨幼细胞贫血中营养性巨幼细胞贫血占 90%，其中叶酸缺乏性占 90%，以妊娠妇女和婴幼儿多见。国内多发区见于山西、陕西、河南等省。国外以素食者多见。巨幼细胞性贫血中的恶性贫血在我国很罕见。

【叶酸和维生素 B₁₂ 代谢】 体内不能合成叶酸，所需只能从食物中供给，富含叶酸食品如绿色新鲜蔬菜、水果、酵母、及动物肝、肾等组织。叶酸属水溶性 B 族维生素，性质极不稳定，光照及煮沸即被分解破坏，食品加工不当可使叶酸含量下降。叶酸在小肠上段肠腔或肠壁绒毛细胞内分解成喋呤酰单谷氨酸，绝大部分经肠循环进入血液，部分在肠绒毛细胞内被甲基化，以 N⁵-甲基四氢叶酸形式进入循环血液后大部分与 α₂-巨球蛋白结合，小部分与白蛋白或血清其他蛋白结合，部分呈游离状态。叶酸广泛分布在体内，肝是贮存叶酸的主要场所，成人叶酸贮存量约为 10~20mg，肝中占 1/3。人体每天约需叶酸 50~100μg，主要从胆汁及粪、尿中排泄。叶酸分子是由喋啶、对氨基苯甲酸和 L-谷氨酸三部分组成。叶酸在体内的活性形式是 5, 6, 7, 8-四氢叶酸 (TFH₄)。TFH₄ 是一碳集团转移酶的辅酶，一碳集团是嘌呤核苷酸和胸腺嘧啶核苷酸生物合成的原料之一。骨髓血细胞增殖、分化的过程就是核酸和蛋白质合成的过程，故叶酸缺乏影响血细胞生成的数量和质量，导致巨幼细胞性贫血。

虽然肠道杆菌可合成维生素 B₁₂，但吸收甚微，多从粪便中排出，故体内代谢所需 B₁₂ 全部由食物供给。动物性食品中含有丰富的 B₁₂，肝、肉类、肾富含 B₁₂，蛋类、奶类次之，蔬菜中含量甚少。B₁₂ 亦是水溶性，随食物进入胃内先与 R 结合蛋白结合，到十二指肠，在胰酶参与下，与胃壁细胞分泌的内因子 (IF) 结合成 IF-B₁₂ 复合物。IF 是一种糖蛋白二聚体，其分子量为 55 000~60 000，有两个结合点，其一端与 B₁₂ 相结合，另一端与肠粘膜绒毛细胞受体结合。运行至回肠，在活性钙离子存在和 pH7.0 左右情况下，B₁₂ 进入粘膜细胞内，约 70% 被吸收。在无 IF 情况，即使口服 1000μg B₁₂，也仅有 10% 被吸收。进入循环血液后主要与转钴胺 II (transcobalamin, Tc II) 结合，Tc II 在肝内合成。体内贮存 B₁₂ 总量约为 3~5mg，其中 1~3mg 贮有在肝之中。生理情况下人体每天约需 2~5μg，即使食物缺乏 B₁₂，大约需 2~5 年或更长时间才会出现缺乏表现。体内 B₁₂ 主要随粪便和尿液排出，部分 B₁₂ 经胆汁排至肠腔后，其中 2/3 与内因子结合，由回肠再吸收。B₁₂ 结构比较复杂，含有金属钴为其特征，钴离子位于钴啉环中央，在钴离子上再结合不同的化学基团，形成了 B₁₂ 的不同衍生物，如氰钴胺素、羟钴胺素、甲基钴胺素及 5'-脱氧腺苷钴胺素等。B₁₂ 参与的酶促反应有两种：① 甲基化反应；② 变位异构反应，此为核酸和蛋白质生物合成的重要酶促反应。缺乏 B₁₂ 可使骨髓造血细胞和所有体细胞分化和成熟障碍，中枢神经系统出现退行性变，是恶性贫血的主要表现，故 B₁₂ 亦称为抗恶性贫血维生素。

【病因和发病机制】 叶酸和 B₁₂ 缺乏由多种原因引起，概括如下几方面。

一、摄入量不足 母体缺乏叶酸和 (或) B₁₂ 可使婴幼儿先天或后天摄入不足，儿童营养不良性巨幼细胞贫血多发生在两岁以内，其中 80% 属于喂养不当，未按时增加辅食。叶酸极不稳定，加热煮沸即可使其破坏，故叶酸缺乏除食用蔬菜量过少以外，主要是加工方法失当。

二、需要量增加 生长期婴幼儿、妊娠妇女，甲状腺功能亢进、恶性肿瘤、白血病、溶血性疾病、感染等，均可使需要量增加而引起缺乏病。

三、吸收不良 先天性或后天原因使内因子生成减少或体内产生抗内因子抗体，使 B_{12} 吸收减少。常见胃体部或回肠切除术，慢性萎缩性、糜烂性胃炎累及胃体部，或由于胃体癌肿浸润破坏壁细胞，均可影响内因子合成。吸收不良综合征，肠道细菌过度增殖均可引起 B_{12} 和叶酸缺乏。苯妥英钠、巴比通及扑痫酮可影响叶酸吸收。

四、利用障碍 TC I 缺乏常造成 B_{12} 转运障碍，严重肝病影响 B_{12} 贮备。叶酸拮抗剂如甲氨蝶呤、氨苯蝶啶、苯妥英、乙胺嘧啶等可与叶酸还原酶及二氢叶酸还原酶结合，阻断四氢叶酸的形成。叶酸代谢有关酶缺乏，维生素C及 B_{12} 缺乏均可影响叶酸的代谢。

巨幼细胞贫血时，红细胞生成数量减少伴红细胞形态异常，主要由于DNA合成受抑，细胞向 G_2 期转变障碍，阻滞在S期，而RNA合成量正常，RNA/DNA比率增加。DNA主要位于胞核内，而RNA主要分布在胞浆亚细胞器中，故细胞体积大、核成熟障碍，胞浆具有明显的嗜碱性即核浆发育不平衡。此外，亦可出现巨大粒细胞和巨核细胞，胞体大、分叶过多，血小板产生减少。本病可有溶血表现，如将巨幼细胞贫血患者红细胞输给正常人，红细胞寿命缩短，而将正常人红细胞输给患者红细胞的寿命亦缩短，说明患者红细胞及血浆成分均有异常。并发现红细胞、白细胞及血小板无效生成。 B_{12} 可促进甲基丙二酰辅酶A转变成琥珀酰辅酶A，由于 B_{12} 缺乏故大量丙二酰辅酶A堆积，形成单链脂肪酸，这种非生理性脂肪酸结合进神经鞘膜类脂质结构中，出现神经纤维脱髓鞘改变，可能是神经系统并发症的原因。

叶酸和 B_{12} 在细胞核DNA合成过程中都是重要的辅酶。核酸的构件分子为核苷酸。人体可利用氨基酸、核糖、一碳单位、磷酸等合成单核苷酸，继而合成核苷酸。脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dTMP)由脱氧尿嘧啶核苷酸(dUMP)甲基化而生成，此反应由 N_5, N_{10} -亚甲基四氢叶酸提供甲基，胸腺嘧啶核苷酸酶催化。当缺乏叶酸时此反应受抑，影响DNA的合成。 B_{12} 是甲基转移酶的辅酶，可促使高半胱氨酸转变成甲硫氨酸，这样使 N_5 -甲基四氢叶酸转变成四氢叶酸，促使dUMP转变成dTMP，再转变成dTTP。而合成DNA。故 B_{12} 缺乏产生与叶酸缺乏同样的结果，都会影响DNA的合成(图6-4-1)。

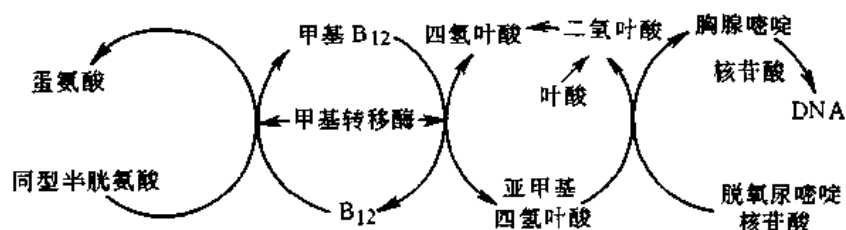


图 6-4-1 叶酸、 B_{12} 与 DNA 合成

【临床表现】

一、血液学表现 贫血是常见症状，发病缓慢，但血红蛋白降至一定临界值时贫血发展速度显著加快，来诊时大多呈现中、重度贫血，头晕、乏困、无力，活动后心慌气短等。约20%的患者同时伴有白细胞和血小板减少。据统计感染发生率约为14.2%~86.7%，以泌尿系统感染多见，一些病人有明显出血。少数病例由于髓外造血而发生肝

脾肿大。严重病例需和红白血病鉴别。

二、非血液学表现 ①消化道症状尤其是食欲不振发生在疾病早期，并有腹胀、腹泻或便秘。约36%患者常发生口炎，包括口角炎、舌炎，舌面光滑称“镜面舌”或舌质绛红称“牛肉舌”。②神经系统表现较轻，末梢神经炎常见，少数病例亦可出现锥体束征，共济失调等。精神症状如健忘、易怒、表情呆滞、反应迟钝、目光发直、嗜睡、甚至精神失常。③由于蛋白质营养不良而发生眼睑浮肿，下肢呈压陷性水肿，严重者出现腹腔积液或多浆膜腔积液，需与相关性疾病鉴别。④铁缺乏亦是本病常见并发症，特别是在有效治疗过程中，由于造血水平提高，耗铁量增多而呈现“混合性贫血”。

为便于诊断本病可分为营养性、婴幼儿性、妊娠性巨幼细胞贫血和恶性贫血。前三型均属于营养性，只是发病情况不同，亦各具特点。妊娠型占有病例近1/3，多数病例在妊娠中后期发病，且死胎率较高，但胎儿并无贫血。

恶性贫血由于缺乏内因子致 B_{12} 吸收障碍，其发病与自身免疫功能紊乱有关，部分患者血清中发现抗内因子抗体。除大细胞性贫血外，常有较严重的神经系统改变，如末梢神经炎、脊髓亚急性联合变性，四肢麻木、无力、共济失调、锥体束征阳性等。呈永久性真性胃酸缺乏。

【实验室检查】

一、外周血液 多数血红蛋白在60g/L以下甚至30~40g/L，呈大细胞或正细胞正色素型。MCV增大，严重者可达110~160 μm^3 ，MCH正常或升高。血片中可见红细胞大小不均，以大红细胞为著，染色较深，且可见点彩红细胞，Cabot环及Howell-Jolly小体，网织红细胞正常或增多。白细胞、血小板减少，中性粒细胞呈多分叶现象，多者可达4~5叶，叶平均数 >3 ，可见巨大血小板。

二、骨髓 有核细胞增生，以红细胞系增生为主，出现正常和巨幼细胞系并存现象。可见各阶段巨幼红细胞，其特点为胞体大，核染质呈细网状，浆染色深蓝。随着细胞成熟，核发育晚于浆发育称为“幼核老浆”现象，时可见双核，以至多核巨幼红细胞，分裂细胞多见，巨大型成熟红细胞可见。粒细胞亦出现巨幼变，以巨晚幼粒及巨杆状核细胞具有早期诊断意义。巨核细胞数正常或增多，胞体巨大，核分叶过多，核丝断裂，胞浆内颗粒稀少。严重病例可出现类红血病或类白血病反应，但巨核细胞数不减少可以鉴别。

三、胃液分析 多数患者胃液分泌量减少，胃酸度降低，胃蛋白酶含量减少或缺乏。恶性贫血呈真性胃酸缺乏，使用组胺或胃泌素仍无游离盐酸分泌。营养性经叶酸或 B_{12} 治疗后胃酸可恢复正常，恶性贫血并无转机。

四、叶酸和维生素 B_{12} 测定 是诊断本病的重要指标，用生物或放免方法可测定患者血清叶酸、 B_{12} 及细胞内叶酸浓度，正常红细胞内叶酸是血清含量的30倍，故计算其比值对诊断亦有意义。用微生物法测定血清 B_{12} 正常浓度为104~664pmol/L，低于73.78pmol/L即可诊断。血清叶酸浓度为13.6~47.9nmol/L，低于6.8~9.1nmol/L可诊断叶酸缺乏症。

五、Schilling试验 可确定 B_{12} 缺乏的原因。给病人口服 ^{57}Co 标记 B_{12} 0.5~2 μg ，2h

子重复试验，如排出增加对恶性贫血诊断有意义。

六、其他检查 如临床疑为巨幼细胞贫血，而血清 B₁₂或红细胞内叶酸水平正常时，可进行亚甲胺甲基排泄试验和（或）脱氧尿嘧啶核苷抑制试验以助诊断。

【诊断和鉴别诊断】 诊断必须注意几个方面：①详细询问病史，注意摄入量，需要量增加情况，妊娠、婴幼儿、老年易造成营养不良；②注意细胞形态学改变如外周血涂片及骨髓涂片中出现巨红细胞及巨幼红细胞是诊断本病的重要参考；③血清叶酸及 B₁₂测定具有确定诊断的意义；④叶酸和（或）维生素 B₁₂治疗有效具有鉴别诊断的作用。

在诊断营养性巨幼细胞贫血时，必须与由多种原因引起的相似表现疾病，特别是细胞形态上出现的巨幼样变相鉴别。如三系细胞减少，应与再生障碍性贫血鉴别。骨髓中

细胞毒类药物，特别是烷化剂是强烈的骨髓抑制性药物，达到足够剂量时可损害所有人的骨髓造血功能，而另一类物质是不可预见的，和累积剂量无关，或很小剂量通过变态反应的途径损害骨髓造血。

一、药物及化学物质 在继发性再障中，以药物引起的再障较为常见，已知有高度危险性的药物有抗癌药、氯（合）霉素、磺胺药、保泰松、苯巴比妥、氨基匹林、金盐、青霉胺、抗癫痫药——苯妥英（表 6-5-1）。

表 6-5-1 引起再障的药物

抗癌药：氮芥类、白消安、环磷酰胺、甲氨蝶呤、6-巯嘌呤、阿糖胞苷、柔红霉素、秋水仙碱等
抗微生物药：氯（合）霉素、四环素、土霉素、两性霉素 B、链霉素、磺胺类、异烟肼、氨基甙
抗风湿及解热镇痛药：保泰松、阿司匹林、美散酮、安乃近、APC、PPC 等
抗癫痫药：苯妥英、三甲双酮、扑痫酮、美索因
抗甲状腺药：卡比马唑、他巴唑、甲（丙）硫氧嘧啶
抗糖尿病药：甲苯磺丁脲、氯磺丙脲等
驱虫药：阿地平、氯喹、乙胺嘧啶、有机砷等
镇静安眠药：苯巴比妥、氯丙嗪等
杀虫剂：六六六、有机磷农药等
其他：奎尼丁、乙酰唑胺、四氯化碳、金盐、铊、甲氧咪呱、肾上腺素、利多卡因、扑尔敏、卡托普利等

在众多能够引起再障的药物及化学物质中，氯霉素具有很高的危险性，经氯霉素治疗的患者再障发生率较对照组高 6~20 倍。与用药剂量和疗程无关。多数病例是可逆的，少数病例即使停止使用，再障仍继续发展，病情严重，预后不良。损害骨髓造血有两种类型：①影响骨髓细胞成熟和抑制幼稚细胞增殖，这种损害是暂时性；②永久性损伤造血干细胞和造血微环境结构。氯霉素中的硝基苯可能影响细胞线粒体合成蛋白的功能，而铁和原卟啉是在红细胞线粒体内合成血红素，由于血红素合成障碍，故贫血的同时患者血清铁含量升高，便于早期诊断。氯霉素可能阻滞 mRNA 的功能，以致影响蛋白质合成，

性肾功能衰竭、HLA 不相合的器官移植、妊娠等均可发生骨髓造血功能抑制。

【发病机制】 再障发病机制较为复杂，随着细胞培养技术，免疫学及临床治疗学的发展，认为再障的发生与造血干细胞、造血微环境的损伤及免疫介导因素有关。

一、**造血干细胞受损** 造血干细胞是从卵黄囊全能间叶细胞分化而成，干细胞具有自我复制和分化的能力，在多种细胞因子作用下，进一步分化成造血祖细胞后，自我复制能力减弱或消失，只能分化成血细胞的前体细胞。细胞培养证实用马利兰或照射使小鼠成再障模型，其 CFU-S 减少，再障患者 CFU-C、BFU-E、CFU-E、CFU-MK 均减少，提示干细胞质和量的异常。同种异体骨髓移植，可使再障患者恢复造血功能，也说明了造血干细胞异常。除此，有人发现原发性再障干细胞酶系统有缺陷。

二、**造血微环境** 造血细胞赖以生成和发育的内环境称为造血微环境，由造血基质细胞、微循环、支配神经总称为骨髓结构部分和非结构部分及体液调节因子组成。实验研究发现，W 小鼠患先天性再障，造血干细胞异常而微环境正常，另一种 steel 小鼠亦患再障但造血干细胞正常而造血微环境异常。把 steel 小鼠骨髓移植给 W 小鼠，贫血可完全治愈，反过来则无效，说明造血微环境的作用。动物实验还证实，如 20GyX 线照射小鼠后经静脉输入正常骨髓可恢复造血功能，而照射剂量加至 40Gy 虽经如上处理则无效，说明后者骨髓微环境破坏。以上实验说明，正常的微环境是正常造血细胞增殖和分化必须条件，其异常也是再障发病的机制之一。

三、**免疫因素** 研究发现再障患者血清和骨髓中 IFN 水平足以抑制集落形成，把抗 IFN 血清加入再障骨髓组织中，明显促进集落形成，并且发现 α -IFN 抑制造血作用最强，高剂量 IFN 对骨髓基质细胞有毒性作用。IFN 是淋巴因子之一，近年来认为 NK-IL₂-IFN 系统在再障发病中有重要意义。进一步研究证实当分离去除骨髓中 T 细胞后，使部分患者骨髓细胞集落产生率明显增加，再将分离的自身 T 细胞返回骨髓培养液中，集落生长明显受到抑制，并发现 1/3 再障患者淋巴细胞对自身淋巴细胞发生反应，而正常人只有 3%。进一步研究证实再障患者外周血 T 辅助细胞和 T 抑制细胞比例异常，表现为 T_H/T_S 明显低于正常人，半数患者比例倒置，证明 T_H 功能减弱，而 T_S 功能增强。在临床治疗中应用免疫抑制剂如环磷酰胺，抗淋巴细胞球蛋白 (ALG) 可使部分患者恢复造血功能，有些患者用免疫抑制剂可取得显著疗效。

【病理】 再障特征性病理改变是全身红髓容量减少，长管状骨多完全变成脂肪髓而呈蜡黄色油冻状。呈向心性损害，先累及髌骨，后波及脊突及胸骨。急性再障骨髓损害发展迅速而广泛，慢性型常在脂肪髓中出现一些造血灶，其中以非造血细胞为主。组织切片可见造血细胞每平方毫米内数目减少，而网状细胞、浆细胞、组织嗜碱细胞等“非造血细胞”增多。骨髓间质水肿、血窦充血、出血及血窦内皮细胞肿胀，毛细血管减少，被膜细胞减少，网状纤维较少。超微结构可见有核红细胞有巨幼趋势，成熟红细胞核有形态异常，核膜腔扩张，核孔较大，胞浆中有空泡，线粒体中有铁沉积。

全身淋巴组织萎缩，脾因淋巴组织萎缩而缩小。1/6 患者出现肝、脾、淋巴结髓外造血，且多见于儿童。

病理解剖还发现不同程度的出血与感染，出血以皮肤、粘膜多见，还可见于心、胃肠、肺、脑。感染以呼吸道多见，亦可见败血症、真菌性脑炎，脑膜炎及肠真菌感染。

致死原因以颅内出血为主，其次见于心力衰竭、肺水肿、严重感染及严重的心肌并

发症。

【临床表现】 主要临床表现为进行性贫血、出血、感染，依据临床表现的严重程度和发病缓急将再障分为急性型和慢性型。

一、**急性再障** 起病急，发展迅速，来诊时表现为严重出血与感染。随着病程延长出现进行性贫血，虽经多量多次输血亦难维持血红蛋白。常发生严重的皮肤、粘膜出血，口腔血泡，呼吸道、消化道出血多见。多数病例眼底出血，如出血灶分布在头颈部位常是颅内出血的先兆，约 1/2 病例发生颅内出血，可发生在脑膜，脑实质，呈多灶性常无定位症状及体征。多种病原菌均可引起感染，大肠杆菌、绿脓杆菌、变性杆菌及金黄色葡萄球菌等，亦发生真菌感染。除皮肤、粘膜感染外，常波及内脏，以肺炎、败血症常见，口腔出血灶或粘膜溃疡破坏了粘膜屏障而使感染扩散。高热或过高热加上中毒症状常是败血症的象征，治疗常较困难，感染不易控制。如不经有效治疗多在 1 年内死亡。

二、**慢性再障** 起病缓慢，发展慢，多数以贫血来诊，以皮肤出血点多见，常出现上呼吸道感染，内脏出血及严重感染少见，经恰当治疗病情可缓解或治愈，预后较好，但重型再障Ⅰ型，表现同急性再障，病情较重，预后凶险。急慢性再障的鉴别方法归纳于表 6-5-2：

表 6-5-2 急慢性再障鉴别

	急性再障	慢性再障
起病	急	缓
出血	严重，常发生在内脏	轻，皮肤、粘膜多见
感染	严重，常发生内脏感染，败血症	轻，以上呼吸道为主
血象	中性粒细胞计数 < 0.5	中性粒细胞 > 0.5
($\times 10^9/L$)	血小板计数 < 20	血小板 > 20
	网织红细胞绝对值 < 15	网织红细胞绝对值 > 15
骨髓象	多部位增生极度减低	增生减低或活跃，常有增生灶
预后	不良，多于 6~12 个月内死亡	较好，少数死亡

【实验室检查】

一、**血象** 多呈全血细胞减少，少数病例可呈二系细胞减少，或血小板减少，贫血呈正细胞正色素性，细胞大小不等。急性再障发病早期贫血常不严重，随进展血红蛋白常降至 30g/L 以下，网织红细胞计数 $< 1\%$ 。慢性再障血红蛋白常维持在 40~60g/L，网织红细胞常 $> 1\%$ ，但绝对值均低于正常值，急性再障中性粒细胞常在 $0.5 \times 10^9/L$ ，而慢性再障 $> 0.5 \times 10^9/L$ 。白细胞分类值中以淋巴细胞相对值增高，出现多分叶核粒细胞，胞浆中颗粒粗大，可见空泡，中性粒细胞碱性磷酸酶升高，随病情缓解降至正常。血涂片中幼红、幼粒细胞罕见，血小板计数减少，急性再障常 $< 20 \times 10^9/L$ ，慢性再障 $> 20 \times 10^9/L$ ，可出现畸形血小板，小型血小板占 1/2 (表 6-5-2)。

二、**骨髓象** 急性型骨髓穿刺液稀薄，油滴增多。涂片中有核细胞显著减少，粒、红系幼稚细胞极度减少，无巨核细胞，而淋巴细胞、单核细胞、浆细胞、网状细胞、组织嗜碱细胞分类值增高。

慢性型骨髓增生减低但较急性型好，涂片中常见较多油滴。如穿刺在造血灶，有核

细胞增生较好，有时可见较多幼粒、幼红细胞，而早期幼稚细胞较少，可见多分叶核粒细胞，但巨核细胞减少或缺乏，血小板散在少见，而非造血细胞增高，造血细胞常少于60%，骨髓小粒中以非造血细胞为主。急、慢性铁染色含铁蛋白小粒均增多。

三、骨髓活检 以塑料包埋切片法较好，活检可观察骨髓组织象，优于涂片法。主要病变为红髓脂肪变，急性再障几乎全成脂肪髓，慢性型91.7%病例在脂肪组织中可见造血灶。三系细胞均减少，巨核细胞多有变性。造血面积测量，正常造血组织约为50.3%，而急性再障全部<2.4%，平均值1%；慢性再障<25%患者占85.4%，25%~38%患者占14.6%，平均值11.8%。

四、造血细胞培养 通过细胞培养有助于再障的诊断。

五、其他检查 骨髓核素扫描有助于观察红髓容量及残存造血组织。用⁵⁹Fe进行铁动力学测定，可判明红细胞生成情况。

【诊断和鉴别诊断】 典型病例诊断不难，对不典型病例要做好鉴别诊断以免误诊。国内1987年再障学术会议商定诊断标准：①全血细胞减少，网织红细胞绝对值减少；②一般无脾肿大；③骨髓至少一个部位增生减低或重度减低（如增生活跃，需有巨核细胞明显减少），骨髓小粒非造血细胞增多（有条件者应做骨髓活检等检查）；④能除外引起全血细胞减少的其他疾病，如阵发性睡眠性血红蛋白尿、骨髓增生异常综合征中的难治性贫血，急性造血功能停滞、骨髓纤维化、急性白血病、恶性组织细胞病等；⑤一般抗贫血药物治疗无效。可根据临床表现、血象、骨髓象把再障分为急性型（重Ⅰ型）、慢性型（包括重Ⅱ型）。

需与再障相混淆的疾病鉴别：

一、阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH） 本病临床有三种类型，PNH不发作型（再障型）、PNH发作型（溶血型）、再障加溶血型（AA-PNH综合征）。不发作型表现酷似再障，但临床出血较轻，网织红细胞绝对值高于正常值，有时在外周血中可发现有核红细胞。骨髓红细胞系增生，以中幼红细胞为主。尿含铁血黄素阳性。糖水试验及酸溶血（Ham）试验可呈阳性。中性粒细胞碱性磷酸酶活力正常或降低，不同于再障。

二、骨髓增生异常综合征（MDS） 本病为克隆性疾病，临床可分为五型，尤其难治性贫血（RA）常与再障混淆。三系细胞减少，但骨髓病态造血为本病特征，可见红细胞巨幼样变，核浆发育不平衡，粒细胞系幼稚细胞常不减少，可出现淋巴样巨核细胞。需与不典型再障鉴别。

三、低增生性白血病 本病可表现为三系细胞减低，骨髓增生减低易误为再障，但浓缩外周血涂片可找到幼稚细胞，骨髓中原始或幼稚细胞增多，可与再障鉴别。

【治疗】 尽快排除其他疾病做到早期诊断，当骨髓尚未完全衰竭时进行治疗为好；对继发性再障，应法除病因，不再与有害物质接触；急性再障应尽早进行骨髓移植或抗淋巴细胞球蛋白（ALG）等免疫抑制剂治疗，慢性再障则以雄激素为主，辅以中药治疗；目前虽可在体外进行药物敏感试验但疗效并不理想，故亦应采取综合治疗；并发症常威胁着病人，有时甚至因治疗不及时而造成不良后果，故应给予积极治疗，必要的抗感染，输血，特别是成分输血不可少；支持治疗亦很重要，血红蛋白和白细胞恢复后，并不等于治愈，血小板正常是骨髓造血功能恢复的标志，三系细胞恢复后坚持用康力龙维持治疗2年与不坚持者复发率显著不同。

一、支持疗法 应注意患者周围环境与病人内环境的处理,尽可能减少感染的机会,对白细胞低于 $2 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $0.5 \times 10^9/L$ 者应注意室内消毒。口腔护理有重要意义,特别是咽腔漱洗可减少感染机会,对口腔 $>1cm$ 的血肿、糜烂、溃疡应及时处理。忌服用影响造血及血小板功能的药物。在感染早期应用强力抗生素,以免感染扩散。输血是主要的支持方法,特别是成分输血,对严重内脏出血,或有颅内出血迹象时应尽早输血小板悬液,对粒细胞减少并发严重感染者给予白细胞混悬液,而输血感染乙肝、丙肝病毒及艾滋病等应予重视,不能做 HLA 配型的成分输血有可能产生抗血小板及白细胞抗体,故必须掌握好适应证。

二、急性和重Ⅱ型再障治疗

(一)骨髓移植 骨髓移植分为①自身骨髓移植;②同基因骨髓移植;③同种异基因骨髓移植。临床多采用 HLA 配型相合的同种异基因骨髓移植,可使 50%~80% 的病例长期存活,年龄在 30 岁以下,输血较少者成功率较高。移植失败和造成死亡的主要问题是移植物排斥、移植物抗宿主病 (GVHD),出血和感染,尤其是巨细胞病毒感染,故移植前后对患者需做严密的处理,对供髓和供血者需做认真的检查。

在 4~5 个月的胎儿肝中含有丰富的造血干细胞,且淋巴细胞未完全分化成 T 细胞,故无需配型,亦极少发生 GVHD,且来源方便,所以胎肝治疗再障是值得研究的问题。

(二)免疫抑制剂 适用于有抑制性 T 淋巴细胞的病例,肾上腺皮质激素仅用于出血严重,有溶血证据的病人,尚无充分证据说明能促进骨髓造血功能,由于副作用大,故不宜长期使用。

抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 和抗淋巴细胞球蛋白 (ALG) 是用人的胸腺细胞或胸导管淋巴细胞免疫动物后得到的一种抗血清。能够抑制患者 T 淋巴细胞或非特异性自身免疫反应,解除骨髓抑制,恢复造血功能。Bacigalupo 用 ATG 治疗 291 例重型再障 6 年生存率达 61%。国内用 ALG 加氢可的松或地塞米松同时静脉点滴治疗急性型或重型再障Ⅱ型病例取得显著疗效。其副作用是超敏反应、血清病和出血加重。

环孢霉素 A (CYA) 可选择性作用于 T 淋巴细胞而用于再障治疗,总有效率可达 40%。对肝、肾有毒害作用。

三、慢性再障治疗

(一)雄激素 雄激素是一类具有生物活性的甾体化合物,兼有雄性化和蛋白质同化作用,以丙酸睾丸酮为代表。其他常用制剂均以蛋白同化作用为主,如司坦唑 (stanozolol)、达那唑 (danazol) 等。适用于慢性再障,当造血微环境健全,尚有残留造血干细胞者疗效显著。1942 年 Mocullough 和 Jones 发现雄激素具有刺激造血作用。通过细胞培养技术进一步阐明作用原理,雄激素对红细胞生成可能有两方面的作用:①对红细胞生成素 (Epo) 作用,证明给予雄激素动物和人血清或血浆内源性 Epo 含量增高,尿中排泄量增加,停药两周后恢复正常;②直接对骨髓作用,小鼠注射雄激素 96h 后 CFU-S 增加,在细胞培养基中睾丸酮可使 CFU-E 和 BFU-E 增加,证明其直接作用于骨髓,而不是通过红细胞生成素作用。雄激素作用于 RNA、DNA 及蛋白质合成,注射甲基睾丸素后 2h 骨髓细胞中 DNA 和 RNA 均增多,核糖核酸酶活力也增加。

常用剂量丙酸睾丸酮 50~100mg,肌肉注射每日或隔日 1 次,司坦唑每次 2~4mg,3 次/d 口服。达那唑每次 2.5~5mg,3 次/d,疗程至少坚持 4 个月。治疗 1 个月左右网

织红细胞开始上升，接着血红蛋白升高，经3个月后红细胞开始上升，而血小板升高需较长时间，甚至数年。有效率56.10%，丙酸睾酮和司坦唑疗效无显著差异，三系细胞恢复后用司坦唑维持治疗可减少复发。

雄激素常见副作用有男性化作用，如痤疮、喉音嘶哑、须毛增多，女性闭经、阴蒂肥大、乳房缩小、性欲增加等。儿童用药可加速生长，使骨骺早期融合。长时间应用可发生肝内阻塞性黄疸，血清胆红素升高，转氨酶升高、血清碱性磷酸酶升高。由于钠水潴留而发生水肿、肺水肿及心衰。罕见发生肝内囊肿性病变，在用药过程中应定期查肝功能，或做肝B超或肝扫描检查。这些副作用于停药后短期内可恢复。注射丙酸睾酮者应注意注射局部变化，由于油性制剂吸收困难，常可继发感染或不吸收而形成肿块，故注射应轮换部位减少并发症。

(二) 改善微循环药物 微循环是造血微环境组分。一叶菝葜碱可兴奋中枢神经，从而改善骨髓微循环。莨菪类药物可通过神经系统抗胆碱作用，解除微血管痉挛，调整骨髓血液灌注，并可提高环磷酸腺苷(c-AMP)水平促进造血，有人亦用于治疗再障。

(三) 脾切除 脾是扣留、破坏血细胞和抗体产生的场所，T淋巴细胞亦在脾内增殖。再障切脾后，1/3病例缓解，而另一些切脾前药物治疗无效的病例于切脾后出现疗效。但脾切除不是常规治疗方法，必须严格掌握好手术适应证，一般认为①有溶血或血细胞在脾内破坏的证据；②出血较多但感染较轻，对治疗再障药物无良好反应，对肾上腺皮质激素治疗有效，但不能在减量后维持血象者可考虑手术；但急性再障或骨髓增生极度减低，或体内无较多造血灶存在者均应慎重。必须做好术前准备，手术本身难度不大。

【预后】 急性再障预后较差，多于发病一年内死亡，多数病例死于颅内出血和感染。慢性再障经治疗约有30%~50%的病例得以治愈。一些病例血红蛋白和白细胞虽已正常，血小板甚至数年仍处低值，国内研究表明，血小板恢复正常和CFU-C恢复正常同步。就是三系细胞均恢复正常，还需观察5年。骨髓移植的成功，提高了再障的治愈率。

【预防】 滥用药物，特别是对造血系统有害的药物是再障的重要原因，必须有所认识，提高警惕；工农业生产中造成环境污染值得重视，尤其是对造血有害物质的生产，必须有严格的防护措施；不断的提高群众卫生水平和自我保护能力，尽量减少接触有害造血的物质。

(叶民刚)

第六章 溶血性贫血

第一节 概 述

溶血性贫血是由于红细胞破坏增多、增速，超过造血补偿能力范围时所发生的一种

和肝处理胆红素的能力有关，因此溶血性贫血不一定都有黄疸。

【发病机制】

一、红细胞的衰老和清除 衰老的红细胞主要被单核-巨噬细胞系统所吞噬裂解，释出血红蛋白，分解为铁、珠蛋白和卟啉，卟啉则为体内未结合胆红素的主要来源。胆汁中结合胆红素，经肠道细菌作用，被还原为粪胆原，大部随粪便排出。少量粪胆原又被肠道重吸收后进入血循环，其中大多通过肝，重新随胆汁排泄到肠腔中去，形成所谓“粪胆原的肠肝循环”。尚有小部分粪胆原通过肾，随尿排出。正常成人每天排出尿胆原量小于4mg。当大量红细胞破裂时，临床出现黄疸，血清游离胆红素增高、大便粪胆原排出增多、尿中尿胆原呈强阳性而胆红素阴性。

二、红细胞的破坏场所 异常红细胞从循环中清除主要通过3条途径：①凡轻微异常的红细胞可被脾阻留而清除；②凡显著异常的红细胞除由脾清除外，也可被其他单核-巨噬细胞系统，如肝枯否细胞等所清除；③如红细胞的完整性遭受破坏，则在循环血流中即被破坏。因此根据溶血发生的主要场所的不同，可相对地分为：

(一) 血管内溶血 见于血型不合的输血、输注低渗溶液、阵发性睡眠性血红蛋白尿等。血管内溶血多比较严重，常有全身症状，如腰背酸痛、血红蛋白血症和血红蛋白尿。慢性血管内溶血尚可有含铁血黄素尿。

(二) 血管外溶血 即由单核-巨噬细胞系统，主要是脾破坏红细胞，见于遗传性球形细胞增多症和温抗体自身免疫性溶血性贫血等。血管外溶血一般较轻，可引起脾肿大，血清游离胆红素轻度增高，多无血红蛋白尿。

如骨髓内的幼红细胞，在释入血循环之前已在骨髓内破坏，称为原位溶血，或称为无效性红细胞生成 (ineffective erythropoiesis)，也是一种血管外溶血。

三、红细胞破坏的机制 溶血性贫血发病的基本问题是红细胞寿命缩短，易于破坏。主要通过以下三方面的机制：

(一) 红细胞膜的异常 红细胞膜主要由双层脂质及蛋白质两大部分组成。膜蛋白质包括收缩蛋白、肌动蛋白、锚蛋白、载体及各种酶等，形成膜支架；脂类中则以胆固醇和磷脂为主。细胞膜结构的正常，是保持红细胞的可变性和柔韧性的重要条件，而红细胞膜的完整性则又和红细胞酶和能量代谢有密切关系。红细胞膜的异常在溶血性疾患发病机制中占重要地位，可有以下4种方式：

1. 红细胞膜支架异常，使红细胞形态发生改变，如球形细胞或椭圆形细胞增多症等。这种异常形态的红细胞容易在单核-巨噬细胞系统内破坏。

2. 红细胞膜对阳离子的通透性发生改变，如丙酮酸激酶缺乏症有红细胞内 K^+ 漏出和 Na^+ 增加等，从而使红细胞的稳定性发生破坏。

3. 红细胞膜吸附有凝集抗体、不完全抗体或补体，使红细胞在血管内溶血或易在单核-巨噬细胞系统破坏，后者如自身免疫性溶血性贫血等。

4. 红细胞膜化学成分的改变(如膜脂质成分变化)，如无 β 脂蛋白血症，因红细胞胆固醇含量增加而卵磷脂含量较低从而使红细胞呈棘状。

(二) 血红蛋白的异常 由于血红蛋白分子结构的异常(如HbS、HbC等)，使分子间易发生聚集或形成结晶，导致红细胞硬度增加，无法通过直径比它小的微循环而被单核-巨噬细胞所吞噬。不稳定血红蛋白病和磷酸戊糖旁路的酶缺陷等，由于氧化作用破坏

血红蛋白，导致海因小体的形成。这种含有坚硬珠蛋白变性小体的红细胞，极易被脾索阻滞而清除。

(三) 机械性因素 如病理性瓣膜（钙化性主动脉瓣狭窄等）、人工机械瓣膜等对红细胞的机械性损伤。弥散性血管内凝血在微血管内形成纤维蛋白条索，当循环的红细胞被贴附到网状结构的纤维蛋白条索上以后，由于血流不断冲击，引起破裂。如红细胞强行通过纤维蛋白条索间的网孔时，也可受到机械性损伤而溶血，临床称为微血管病性溶血性贫血。

【病理生理】 溶血性贫血的病理生理主要归纳为两方面，即血红蛋白分解代谢加快及红细胞系统的代偿性增生。

一、血红蛋白大量分解有以下一些变化

(一) 血红蛋白血症 正常血浆仅有微量的游离血红蛋白，约1~10mg/L。当大量溶血时，主要是急性血管内溶血，可高达1000mg/L以上。

(二) 血清结合珠蛋白降低 血清结合珠蛋白是血液中一组 α_1 糖蛋白，作用似血红蛋白的转运蛋白质。它是在肝内产生，正常血清中含量为0.5~1.5g/L。血管内溶血后，1分子的结合珠蛋白可结合1分子的游离血红蛋白，这种结合体能很快地从血中被肝实质细胞所清除，其清除速度每小时大约为0.13g/L。急性溶血停止约3~4d后，血浆中结合珠蛋白才复原。

(三) 血红蛋白尿 游离血红蛋白和结合珠蛋白相结合的产物 由于分子甚大，不能

(七) 尿胆原排出增多 正常人 24h 从尿中排出的尿胆原为 $0 \sim 5.9 \mu\text{mol}/(0 \sim 3.5 \text{mg})$ 。急性大量溶血时, 尿胆原排出量可明显增加。慢性溶血患者尿胆原量并不增多, 仅在肝功能减退无法利用从肠道重吸收的粪胆原时, 尿中尿胆原才会增多。

二、红细胞异常反应 在血红蛋白代谢加速同时, 红细胞显示以下一些异常现象, 提示其红细胞寿命缩短, 易于破坏。

(一) 红细胞的形态改变 血片中可见球形红细胞增多。球形红细胞的直径较正常红细胞小但厚度增加, 体积相似而表面面积减少。如数量增多常提示红细胞寿命缩短易于破坏, 因为球形细胞不能变形, 当通过脾索时, 易被阻滞而破坏。引起球形细胞增多的原因有遗传性红细胞本身的缺陷或后天获得因素, 如化学中毒、烧伤、自体免疫等。其他红细胞畸形尚有靶形、镰形、椭圆形、口形、棘形、短锯齿形、碎裂细胞等, 其形态及临床意义参阅有关溶血性疾病。

(二) 红细胞吞噬现象及自身凝集反应 自身抗体、补体等吸附在红细胞膜上后可引起巨噬细胞吞噬红细胞现象。当血液内发生冷凝集时有红细胞自身凝集现象。红细胞被吞噬和凝集反应均提示有溶血可能。

(三) 海因小体 经体外活体染色(甲基紫或焯焦油蓝)后, 在光学显微镜下见 $1 \sim 2 \mu$ 大小颗粒状折光小体, 即为海因小体, 大多分布在红细胞膜上。海因小体是受损红细胞内的一种包涵体, 是红细胞内变性血红蛋白的沉淀物, 见于不稳定血红蛋白病、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症及芳香族的苯胺或硝基类化合物中毒所致的溶血性贫血。

(四) 红细胞渗透性脆性增加 红细胞的渗透性脆性表示红细胞面积和体积的比例关系, 如红细胞面积/体积比例缩小则脆性增加, 比例增大则脆性减低。球形细胞渗透性脆性增加显示对低渗盐水的抵抗力减低。靶形和镰形红细胞则相反, 显示对低渗盐水的抵抗力增强。无论抵抗力减低或增强都提示有溶血。

(五) 红细胞寿命缩短 红细胞的寿命缩短是溶血的最可靠指标。当一般检查不能肯定时, 红细胞寿命测定常能显示溶血, 且可以估计溶血的严重程度及鉴别溶血是由于红细胞内缺陷还是红细胞外缺陷, 或是两者均有缺陷。 ^{32}P -DFP 或 ^3H -DFP 约有 10% 和红细胞膜上乙酰胆碱紧密结合, 可用以测定红细胞寿命。

三、红细胞代偿性增生 有以下一些表现:

(一) 网织红细胞增多 溶血性贫血时, 因血红蛋白的分解产物刺激造血系统, 导致骨髓幼红细胞代偿性增生, 网织红细胞一般可达 5%~20%。

(二) 周围血液中出现幼红细胞 一般不多, 约 1% 左右, 主要是晚幼红细胞。此外在严重溶血时尚可见豪-胶小体和幼粒细胞。

(三) 骨髓幼红细胞增生 溶血性贫血时, 幼红细胞显著增生, 以中幼和晚幼红细胞最多, 形态多正常。骨髓增生情况也可经 X 线检查显示颅骨和其他扁平骨, 严重时甚至长骨有髓腔的扩大和骨皮质变薄。这类变化常见于海洋性贫血、镰形细胞性贫血, 有时可见于遗传性球形细胞增多症。

【临床意义】 溶血性贫血可分为先天性遗传性(或遗传性)和后天获得性两大类。先天性遗传性溶血性贫血包括海洋性贫血、遗传性球形细胞增多症、遗传性椭圆形细胞增多症、遗传性镰形细胞性贫血、遗传性丙酮酸激酶缺乏症、遗传性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、遗传性红细胞膜蛋白异常等。后天获得性溶血性贫血包括自身免疫性溶血性贫血、药物性溶血性贫血、感染性溶血性贫血、物理性溶血性贫血、化学性溶血性贫血、机械性溶血性贫血、脾功能亢进性溶血性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿等。

表 6-6-1 溶血性贫血按发病机制分类法

红细胞内异常	红细胞外异常
一、红细胞膜结构与功能缺陷 遗传性球形细胞增多症 遗传性椭圆形细胞增多症 二、红细胞内酶缺陷 红细胞无氧糖酵解途径中酶缺陷——丙酮酸激酶等缺陷 红细胞磷酸戊糖旁路中酶和谷胱甘肽代谢的缺陷——葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷 三、珠蛋白的异常（血红蛋白分子病） 珠蛋白肽量的异常——海洋性贫血 珠蛋白肽质的异常——镰形细胞性贫血，血红蛋白 C、D、E 等	一、代谢因素 无 β 脂蛋白血症 二、免疫因素（存在有破坏红细胞抗体） 新生儿溶血性贫血 血型不符的输血反应 自身免疫性溶血性贫血（温抗体型或冷抗体型） 药物性免疫性溶血性贫血（奎尼丁、青霉素、甲基多巴等） 三、感染因素 见于疟疾（原虫）、传染性单核细胞增多症（病毒）、支原体肺炎（支原体） 四、化学因素 苯肼、砷化氢、蛇毒等 五、物理和机械因素 大面积烧伤、心脏瓣膜异常、人造瓣膜、微血管病性溶血性贫血 六、阵发性睡眠性血红蛋白尿

【临床表现】 溶血性贫血的临床表现，取决于溶血过程的缓急和溶血的主要场所（血管内或血管外）。

急性溶血常起病急骤，如见于异型输血。短期大量溶血可有严重的腰背及四肢酸痛，伴头痛、呕吐、寒战，随后高热、面色苍白和黄疸。这是由于红细胞大量破坏，其分解产物对机体的毒性作用所致。更严重者可有周围循环衰竭。由于溶血产物引起肾小管细胞坏死和管腔阻塞，最终导致急性肾功能衰竭。

慢性溶血起病缓慢，症状轻微，有贫血、黄疸、肝脾肿大三大特征。慢性溶血患者由于长期的高胆红素血症可并发胆石症和肝功能损害等表现。

【实验室检查】 溶血性贫血实验室检查的目的有 3 个：①肯定溶血证据；②确定主要溶血部位；③寻找溶血原因，以便分类，制订治疗方案。有关溶血的一般实验室检查方法参见表 6-6-2，至于某些特殊病因学检查方法在有关疾病中讨论。

表 6-6-2 溶血性贫血实验室检查步骤（肯定溶血证据）

有关红细胞破坏增加的检查	有关红细胞代偿性增生的检查
* 高胆红素血症（游离胆红素 \uparrow ）	网织红细胞 \uparrow
尿胆原 \uparrow ，粪胆原 \uparrow	血中出现幼红细胞
* 血清结合珠蛋白 \downarrow	血中大红细胞增多
* 血浆游离血红蛋白 \uparrow （* 血红蛋白尿）	骨髓幼红细胞明显增生
含铁血黄素尿阳性	
红细胞畸形、破碎细胞增多	
单核-巨噬细胞吞噬红细胞现象	
红细胞寿命测定（红细胞寿命 \downarrow ）	

注 * 有血管内溶血

【诊断和鉴别诊断】

一、**诊断** 有下列任一情况，可考虑溶血性贫血：①兼有红细胞过度破坏及幼红细胞代偿性增生者；②虽然幼红细胞极度增生，但仍有持续性贫血者；③贫血发生速度超过造红细胞功能者；④有血红蛋白尿或其他血管内溶血征象者。

二、**鉴别诊断** 下列各情况易与溶血性疾患相混淆，在诊断时应慎重鉴别之：①有贫血及网织红细胞增多者，如失血性、缺铁性或巨幼细胞性贫血的恢复早期；②兼有贫血及无胆色素尿性黄疸者，如无效性红细胞生成及潜隐性内脏或组织缺血；③患有无胆色素尿性黄疸而无贫血者，如家族性非溶血性黄疸（Gilbert 综合征）；④有幼粒-幼红细胞性贫血、成熟红细胞畸形、轻度网织红细胞增多，如骨髓癌肿转移等，骨髓活检常有侵袭性病变的证据。

确定溶血性贫血的原因，下列几点可供参考：

1. 如有肯定的化学、物理因素的接触史或明确的感染史，一般病因诊断容易肯定。
2. 抗人球蛋白试验阳性者，应首先考虑免疫性溶血性贫血，进一步追究原因，并用血清学方法以探索抗体的性质。
3. 抗人球蛋白试验阴性，血片中发现大量球形细胞，患者很可能为遗传性球形细胞增多症，可进一步检查红细胞渗透性脆性试验及自体溶血试验。
4. 周围血片发现有特殊红细胞畸形者，如椭圆形细胞、大量红细胞碎片、靶形及低色素细胞，可相应考虑遗传性椭圆形细胞增多症、微血管病性溶血性贫血及海洋性贫血，并进行有关的各项检查以肯定之。
5. 患者无红细胞畸形而抗人球蛋白试验阴性，可进行血红蛋白电泳以除外血红蛋白病及高铁血红蛋白还原试验以除外红细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症。

【治疗】 多数溶血性贫血目前尚无根治方法，归纳起来有下列几种方法可供采用：

一、**肾上腺糖皮质激素** 对免疫性溶血性贫血有效，也可应用于阵发性睡眠性血红蛋白尿。作用机制说法不一。对其他类型溶血基本无效。

二、**脾切除术** 主要适用于异常红细胞主要在脾破坏者，如遗传性球形细胞增多症；需较大剂量肾上腺皮质激素维持的自身免疫性溶血性贫血，以及某些类型的血红蛋白病。

三、**免疫抑制剂** 如环孢素 A、环磷酰胺等，仅对少数免疫性溶血性贫血有效。

四、**输血** 虽可暂时改善病人情况，但对某些溶血性贫血反可带来严重反应。如自身免疫性溶血性贫血，由于其自身抗体与输入红细胞膜上相应抗原可有强阳性反应，而易引起严重医疗性溶血；给阵发性睡眠性血红蛋白尿患者输血有时也可诱发溶血。所以输血指征应从严掌握。

（丁训杰）

第二节 遗传性球形细胞增多症

遗传性球形细胞增多症 (hereditary spherocytosis) 是红细胞膜缺陷所致的一种溶血性贫血。

近球形，面积储备减少，变形性减退。这类球形细胞需要产生更多的 ATP 以加速钠的排出和钾的摄入，无氧糖酵解较正常红细胞应增加 20%~30% 才能补偿 ATP 的消耗。ATP 的相对缺乏，使膜上 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶受到抑制，钙沉积在膜上，进一步减退了膜的柔韧性。变形性和柔韧性减退的红细胞大量阻留在脾索内，处于氧、糖和 pH 较低的环境，更不适宜于红细胞生存，终至陆续破坏溶解。

【临床表现】 贫血、黄疸和脾肿大为主要临床表现，程度轻重不一。占全部病例的 2/3 为成年发病，有轻、中度贫血，间歇性黄疸及脾肿大，多与感染有关。少数病人贫血严重，常依赖输血；青少年者生长迟缓并伴有巨脾。

本症患者可并发危象，常是短小病毒 (parvovirus) 感染引起。患者表现为发热、腹痛、呕吐，网织红细胞减少，严重全血细胞减少，一般持续 10~14d。其他较多的并发症 (约 50%) 是胆结石，其次是踝部以上腿部慢性溃疡，常迁延不愈。此外尚有先天畸形，如塔形头、鞍状鼻及多指 (趾) 等。

【实验室检查】 正常细胞正常色素性贫血及球形细胞增多 (20%~30%) 是本症的实验室特征。网织红细胞增高，常达 5%~20%，但再障危象时降低。骨髓呈幼红细胞增生象。渗透性脆性试验增高。自体溶血试验阳性 (患者红细胞在自己血清中，37℃ 温育 24h，约 10%~50% 红细胞溶血；正常数值 < 4%)。

【诊断】 根据脾大、黄疸、贫血、球形细胞增多与红细胞渗透性脆性增高等临床特征，同时伴有家族史者，诊断容易确立。红细胞 37℃ 温育 24h 后再作渗透性脆性试验有助于轻型病例的发现。少数球形细胞病例应与自身免疫性溶血性贫血相鉴别，后者抗人球蛋白试验阳性。

【治疗】 脾切除对本病有显著疗效。术后数天黄疸及贫血即可消退，但球形细胞依然存在。所以诊断一旦肯定，年龄在 6 岁以上，若无手术禁忌证，即可考虑切脾治疗。溶血或贫血严重时，可加用叶酸，以防叶酸缺乏而加重贫血。发生再障危象需输血。

(丁训杰)

第三节 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷症

红细胞内磷酸戊糖旁路的遗传性缺陷可导致多种酶的缺陷，其中最多见和临床上最重要的是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (glucose-6-phosphate dehydrogenase, 简称 G6PD) 缺陷。患 G6PD 缺陷症者绝大多数平时没有贫血和临床症状，但在一定条件下，如应用氧化剂药物、蚕豆口服或感染时，可以发生明显的溶血性贫血。极少数病人因酶活性严重缺陷，可以经常有慢性溶血性贫血，以往称为先天性非球形细胞溶血性贫血 (Ⅰ型)。

【发病情况】 红细胞 G6PD 遗传性缺陷症在地理上分布极广。罹患者遍及世界各大洲，估计在 2 亿人以上。各民族间发生率有很大差异，最高者为土耳其东南部的犹太人 (58.2%)，也多见于美国及非洲黑人、意大利和希腊白种人以及西班牙和葡萄牙血统犹太人。国内近年调查，发现以广西壮族自治区某些地区 (15.7%)、海南岛黎族 (13.7%)、云南省傣族为最多，其次为广东、福建、浙江及长江流域各地。淮河流域以北比较少见。

【发病机制】 本症是一种伴性的不完全显性遗传，突变基因位于 X 染色体上，男性 (半合子) 从其母亲 (杂合子的基因携带者) 获得不正常基因。这种基因特征在半合子男性及纯合子女性 (父母均有缺陷) 才能完全表现。杂合子女性表现很不一致，G6PD 活性

可能正常或减低。所以群体中患者男性多于女性，因为大多杂合子女性均无溶血。

G6PD 缺陷不是由于酶活力减低而是由于酶的变异。根据酶的动力学研究，G6PD 的变异已有 400 种以上，约半数其酶活力与正常无异，且无临床表现。正常人 G6PD 为 B 型，正常黑人尚有 A 型。G6PDA 系 B 的一个天冬酰胺被天冬氨酸所取代。中国人中已发现变异型计有香港型、中国人型、香港 Profulam 型、台湾客家型、台湾花莲溪型、台湾花莲型、台北客家型、广州型、黎族白沙型、类华盛顿型、类 Saporio 型、Haad-yai 型、青白江型和清远型等 30 余种。酶活性降低程度和症状轻重不相一致。

G6PD 变异型酶活性降低的机制各不相同，可由于结构变异、合成量减少、G6PD 与其底物 (G6P) 或辅酶 (NADP) 亲和力降低等原因引起。G6PD 酶活性减低后 NADPH 减少，还原型谷胱甘肽缺乏；过氧化氢不能被还原为水而将血红蛋白 β 链 9 α 位半胱氨酸中的 SH 氧化成二硫键，导致血红蛋白变性，形成海因小体，附着在红细胞膜上，致使膜变僵硬而影响其可塑性，最终在脾内破坏 (图 6-6-1)。所以 G6PD 酶缺陷，红细胞不能形成足够的还原物质，一旦遇有氧化剂等因素作用，血红蛋白即被破坏而溶血。

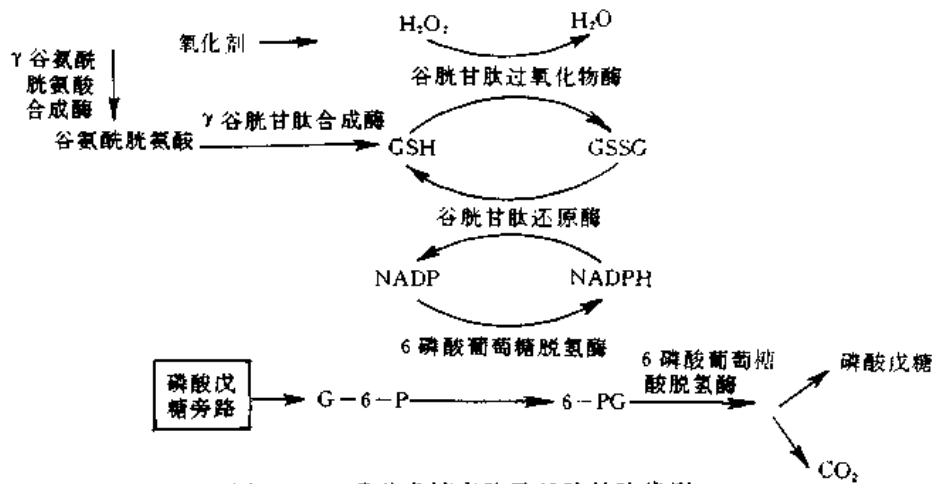
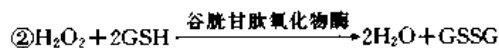


图 6-6-1 磷酸戊糖旁路及谷胱甘肽代谢

注：①红细胞+氧化剂 \rightarrow H₂O₂



【分类】 按疾病严重度及诱因的有无可分为以下几种：

一、**无诱因的溶血性贫血** 红细胞破坏加速，机体不能代偿，无诱因地呈现慢性溶血性贫血，引起本类溶血的 G6PD 变异型计 81 种以上，酶活性可低至 0。国内有 G 香港型。

二、**蚕豆病或药物性溶血性贫血** 红细胞酶活性中至重度缺乏 (<10%)，如 Gd 广州型、台湾客家型。本组病例平时无溶血反应，但在药物、食蚕豆及感染等诱因下，可发生恶性贫血。此型有 30 余种变异型。红细胞膜上呈现海因小体，为本类溶血特点。

三、**药物性溶血性贫血** 酶活性为正常的 10%~60%。引起此类溶血的变异型计有 40 余种。此类溶血多具有自限性。

四、**酶活性轻度减低或正常的溶血性贫血** 酶活性为正常值的 60%以上。临床无症状，溶血为代偿性的。此型有 20 余种变异。

【诊断方法】 除服药史、家族史和临床表现外，主要依靠实验室检查，常用方法有以下几种：

一、高铁血红蛋白还原试验 由于G6PD缺陷,红细胞不能生成足够的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH),试管中加入美蓝(作用如氢离子传递物,在还原型高铁血红蛋白还原酶及NADPH的作用下可使高铁血红蛋白还原为正铁血红蛋白)时,高铁血红蛋白还原少于正常值(75%以上)。本法简便,适用于过筛试验或群体普查。缺点是假阳性。

二、氰化物-抗坏血酸盐试验 血红蛋白与抗坏血酸盐接触时能产生过氧化氢,后者将G6PD缺陷的血红蛋白氧化成高铁血红蛋白,产生棕色。操作方法简便,灵敏度高,但也有假阳性。

三、荧光斑点试验 NADPH在长波紫外线照射能显示荧光。G6PD缺陷的红细胞内NADPH少,所以荧光减弱,可依此推测G6PD活性。本试验操作方便,采血少,特异性也高。

四、染料还原试验 由于G6PD缺陷,红细胞生成NADPH不足,不能还原某种在氧化和还原状态下显示不同颜色的染料,以此显示G6PD活性降低。常用染料有煌焦油蓝、美蓝、二氯吲哚酚或四唑氮兰等。

五、G6PD活性测定 最为可靠,用于鉴定,有诊断价值。但在溶血高峰期及恢复期,酶活性可以正常或接近正常。应离心去除衰老细胞后再进行G6PD测定,2~4个月后再复查。

六、红细胞海因小体计数 在所采血中先加入乙酰苯肼,37℃温育后再作甲基紫活体染色。G6PD缺陷的红细胞内可见海因小体。计数大于5%有诊断意义。

【临床表现和防治】

一、蚕豆病(favism) 是由进食蚕豆后所引起急性溶血性贫血。我国四川、桂林、上海、贵阳、云南、安徽、广东、北京、江西等地均有报道。在广东、四川、广西、湖南、江西等地已列入农村常见血液病。本病系蚕豆中何种物质引起,尚无定论。从蚕豆中提取的蚕豆嘧啶、卡巴胺、多巴异脲脒都未能在体内证实与溶血有关。同一地区G6PD缺乏者仅部分人发病。患者并不每年食蚕豆都有发病,且发病程度与食蚕豆量并不一定成比例。成年人发病低于小儿。因此曾提出本病发病除G6PD缺陷外尚有另一种遗传因素参与,但也未最后肯定。花粉致敏或免疫因素均未证实。

患者中绝大多数为儿童,3岁以上占病例的70%左右。男性显著多于女性。乳儿可通过吮奶而发病,均发生于每年的3~5月间蚕豆成熟季节。起病多急骤,均在食新鲜蚕豆后几小时(最短2h)至几天(一般1~2d,最长15d)突然发作,其严重程度与食蚕豆量无关。有时仅食1~2粒也会发病。患者贫血严重,黄疸显著,伴有血红蛋白尿。重症患者尚有酸中毒及氮质潴留。

在高发地区通过普查普访,发病率有明显下降。患者或家族中有过本病历史者均应禁食生熟蚕豆,但晒干、煮沸及去皮等处理也许可降低致病力。治疗以反复输血及用肾上腺皮质激素为主。严重病例应积极纠正酸中毒。从发病到尿隐血消退与溶血停止约7d。至血象恢复约需14d。在此期间再服蚕豆仍可引起溶血。所以溶血自限为本病特点。

二、药物诱发的溶血性贫血 也称为伯氨喹啉型药物溶血性贫血。可引起溶血药物有氨基喹啉类(如伯氨喹等)、磺胺类(如氯苯磺等)、磺胺类(如磺胺异噁唑、柳氮磺胺吡啶等)、硝基呋喃类(如呋喃妥因、呋喃唑酮等)、镇痛药(如阿司匹林、乙酰苯胺

等)及维生素K、丙磺舒、对氨基水杨酸、奎尼丁、氯霉素等。除G6PD缺陷外,溶血与药物或其代谢产物的氧化作用有关。真正机制尚未完全阐明。G6PD缺陷红细胞不能维持足量还原型谷胱甘肽,所以氧化剂药物得以在红细胞内形成过氧化氢,氧化谷胱甘肽,使血红蛋白发生氧化及变性,在细胞内沉淀成海因小体。

溶血程度与酶缺陷程度及药物剂量有关。急性溶血可伴血红蛋白尿等血管内溶血征象。服药后2~3d有症状如发热、腰痛和腹痛,检查有黄疸,持续约7d左右。溶血有自限性,20d后即使继续用药,溶血也有缓解趋势,由于溶血后骨髓代偿增生,大量新生红细胞具有较强G6PD活力之故。如果药物剂量不断增加,可发生第二次溶血。反复和持续用药可发生慢性溶血性贫血。感染、糖尿病酸中毒或肾功能不全可诱发或加重溶血。

停用有关药物是治疗关键。应迅速控制感染或纠正酸中毒。肾上腺皮质激素或反复输血可能有效。

三、感染诱发的溶血性贫血 病原体可为细菌或病毒,常见为肺炎、肝炎、伤寒及流感。

四、无诱因的溶血性贫血 某些G6PD严重缺乏型患者可在无任何诱因下发生慢性溶血性贫血,是属于非球形细胞性溶血性贫血的一种,按自体溶血试验分类为Ⅱ型,大多有以下一些特征:①温育后红细胞渗透性脆性仍正常;②温育后自体溶血试验阳性,加入葡萄糖及ATP后,溶血可部分被纠正;③无异常血红蛋白血症,抗人球蛋白试验阴性;④铁粒幼细胞较多见,尤在切脾后;⑤切脾效果不理想。

患者自幼儿时期即可有轻至中度贫血,溶血可因感染、服药而加重。脾常肿大,血中球形细胞不增多。输血及用肾上腺皮质激素可使病情好转。切脾应严格掌握指征。

五、新生儿黄疸 有G6PD缺陷的新生儿可发生溶血性贫血伴黄疸,症状可因注射维生素K或接触樟脑丸而加重。症状大多出现于婴儿出生24h后,需与新生儿同种免疫性溶血鉴别。如处理不当可发生核黄疸,后果严重。治疗除换血疗法外,目前多用光照疗法或苯巴比妥注射。

(丁训杰)

第四节 血红蛋白病

血红蛋白病(hemoglobinopathy)是由于血红蛋白分子结构异常(异常血红蛋白)或珠蛋白肽链量的不正常(thalassemia)所引起的一组遗传性疾病。临床表现为溶血性贫血、高铁血红蛋白血症或血红蛋白亲和力增高或减低所引起的组织缺氧或代偿性红细胞增多症等。

异常血红蛋白

血红蛋白是一种结合蛋白,由血红素和珠蛋白合成。每一个珠蛋白分子有二对肽链,一对是 α 链,由141个氨基酸残基构成;另一对是非 α 链(β 、 γ 及 δ 链),各有146个氨基酸残基。各种多肽链按固有氨基酸顺序排列。每一条肽链和一个血红素连接,构成一个血红蛋白单体。人类血红蛋白是由二对(4条)血红蛋白单体聚合而成。

大多数异常血红蛋白是一种珠蛋白链中仅有一个氨基酸发生了替代,少数可发生氨基酸缺失、链延伸、链融合或2~3个氨基酸替代。全世界范围内经结构分析,异常血红

蛋白迄今已达 500 多种，但多数异常血红蛋白不伴生理功能改变。世界卫生组织估计全球约有一亿人携带血红蛋白病基因。我国血红蛋白病协作组调查，异常血红蛋白病的发生率约为 0.29%。我国各地和海外华侨中发现异常血红蛋白已有 70 余种，分布于几十个民族中，但仅 1/5 异常血红蛋白有生理功能改变，并产生症状。根据 Hb 功能改变的性质，简略介绍几种主要血红蛋白病如下：

一、多聚血红蛋白 主要为 HbS 及 HbC；HbS 是 β 珠蛋白链第 6 位谷氨酸被缬氨酸替代所致的异常血红蛋白病。本病主要见于非洲及美洲黑人。我国曾有报道，但亲代系非洲黑人。红细胞内 HbS 浓度较高时（纯合子状态），对氧亲和力显著降低，加速氧的释放。患者虽能耐受严重缺氧，但在脱氧情况下 HbS 分子间相互作用，成为溶解度很低的螺旋形多聚体，使红细胞扭曲成镰形细胞（镰变）。这类细胞很僵硬，变形性差，在微循环内易被瘀滞而破坏，发生溶血性贫血。患者除出生后 3~4 个月即有黄疸、贫血及肝脾肿大外，发育较差。由镰状细胞阻塞微循环而引起的脏器功能障碍可表现为腹痛、气急、肾区痛和血尿。患者常因再障危象、贫血加重，并发感染而死亡。体外重亚硫酸钠镰变试验可见大量镰状红细胞，有助诊断。HbS 杂合子（镰状细胞特征）患者，由于红细胞内 HbS 浓度较低，除在缺氧情况下一般不发生镰变，也不发生贫血。临床无症状或仅偶有血尿、脾梗塞等表现。本病无特殊治疗，预防感染和防止缺氧。溶血发作时可供氧、补液和输血等支持疗法。

HbC 多见于非洲黑人，我国尚无报道。在纯合子中血红蛋白也可形成结晶。患者可无症状或有轻度溶血性贫血。脾可肿大。血片中靶形红细胞增多。杂合子者无贫血。

二、不稳定血红蛋白 由于 α 或 β 珠蛋白肽链与血红素紧密结合的氨基酸发生替代或缺失，损害肽链结构并影响其与血红素的结合力。不稳定血红蛋白易受氧化作用而丢失血红素，珠蛋白链在细胞内发生沉淀，形成海恩小体，附着于细胞膜，使红细胞僵硬而易遭脾破坏。目前发现的不稳定血红蛋白病约有 120 余种，但总发病率较低，国内已有过报道。本症患者贫血轻重不一，也可无贫血及其他临床症状。实验室检查血红蛋白电泳的检出率不高，仅少数病例可与 HbA 分开而被检出。海因小体生成试验、异丙醇试验及热变性试验具可阳性。本症应与 G6PD 缺陷及其他血红蛋白鉴别。对患者应强调防治感染和避免服用磺胺类及其他氧化药物。脾切除可使红细胞生命延长，溶血减轻，但对重型患者可能无效。

三、血红蛋白 M Hb M 共发现 5 种，其中四种的 α 或 β 肽链中的近端或远端组氨酸由酪氨酸替代，酪氨酸的酚侧链与血红素铁相结合，铁被氧化为三价铁。本病发病率很低，迄今约有 200 多例报道，仅发现杂合子。患者常无症状，临床有发绀，但高铁血红蛋白一般不超过 30%。溶血多不明显，红细胞内也不形成海因小体。本症必须与获得性高铁蛋白血症及由 NADH（还原型辅酶 I）-高铁血红蛋白还原酶缺乏引起的高铁血红蛋白血症相区别。患者不需治疗，美蓝或维生素 C 口服治疗都无效。

四、氧亲和力异常的血红蛋白 当珠蛋白异常影响血红蛋白分子四级结构时，异常血红蛋白氧亲和力可比 HbA 增高 4~6 倍，重者可引起组织缺氧和代偿性红细胞增多症。白细胞和血小板均不增多，家族中有同样疾病患者；上述各点可与真性红细胞增多症相区别。

五、其他 尚有 HbE、HbD-Punjab、Hb Constant Spring 等。这些异常血红蛋白的

纯合子状态均可发生轻度溶血性贫血和脾肿大,但杂合子状态不发生贫血。HbE 多见于东南亚,为我国各族人民中最常见的异常血红蛋白病,遍布南北 16 个省、区,以广东及云南省多见。HbE 纯合子伴有轻度溶血性贫血,呈小细胞、低色素性,靶形细胞可达 25%~75%。感染时贫血加重。血红蛋白电泳,HbE 高达 90%。HbE 特征是 HbA 与 HbE 基因杂合子。患者无贫血,也无临床症状。血中靶形红细胞 <5%,HbE 约 30%~40%。HbE 对氧化剂不稳定,异丙醇试验多呈阳性,热变性试验也轻度阳性,部分患者海因小体生成率略增高。

海洋性贫血

海洋性贫血(亦称地中海贫血)是由于血红蛋白的珠蛋白链有一种或几种受到部分或完全抑制所引起的一组遗传性溶血性贫血。

正常人出生后有三种血红蛋白:①血红蛋白 A (HbA),为成人主要血红蛋白,占总量的 95%以上,由一对 α 链和一对 β 链组成 ($\alpha_2\beta_2$);②血红蛋白 A₂ (HbA₂) 由一对 α 链和一对 δ 链组成 ($\alpha_2\delta_2$),自出生 6~12 个月起,占血红蛋白的 2%~3%;③胎儿血红蛋白 (HbF) 由一对 α 链和一对 γ 链组成 ($\alpha_2\gamma_2$),出生 6 个月后含量仅占总量的 1%左右。血红蛋白不同肽链是由不同的遗传基因控制的。 α 链基因位于 16 号染色体, β 、 δ 、 γ 链基因位于 11 号染色体,呈连锁关系。 α 珠蛋白基因的缺失或缺陷,导致 α 珠蛋白链合成减少或缺乏,称为 α 海洋性贫血。 β 珠蛋白基因缺陷导致 β 珠蛋白链合成减少或缺乏,称为 β 海洋性贫血。

β 海洋性贫血遍布世界各地,最多见于西自地中海区域,中经土耳其、中东各国,东至东南亚和我国南部。在我国 β 海洋性贫血最多见于西南和华南一带,包括云南、贵州、四川、广西、广东、海南各省区,其次为长江以南各地,北方很少见。在苗、瑶、黎、壮等少数民族中尤为多见。据全国血红蛋白病协作组调查, β 海洋性贫血发生率为 0.67%。 α 海洋性贫血分布范围主要在东南亚,特别是泰国、意大利、希腊等地中海区,我国仅限于西南及华南一带。全国协作组调查国内 α 海洋性贫血发生率为 2.93%。

【遗传和发病机制】 β 海洋性贫血的遗传模式是常染色体共显性。如果父母双方均为 β 海洋性贫血杂合子,子女的遗传机率是 1/4 从双亲均遗传到 β 海洋性贫血基因,表现为纯合子(重型),2/4 从父母一方遗传到 β 海洋性贫血基因,表现为杂合子(轻型),另 1/4 正常。 β 链合成减少或缺乏的直接原因是 β 链的信使 RNA (mRNA) 缺乏或没有活性。 α 链相对增多,未结合的 α 链自聚成不稳定的 α 聚合体,在幼红及红细胞内沉淀,形成包涵体,引起膜的损害而致溶血。 β 链合成抑制, γ 链代偿合成,致使 HbF ($\alpha_2\gamma_2$) 增多,HbF 的氧亲和力高,进一步加重组织缺氧。

每个 16 号染色体上有 2 个 α 基因,呈连锁状排列,所以一对 16 号染色体共有 4 个 α 基因。 α 海洋性贫血也是由于基因组中 DNA 发生不同程度缺失和缺陷,累及 α_1 或 α_2 基因,于是发生不同程度和类型的 α 海洋性贫血。如果 4 个 α 基因仅缺失 1 个,仅表现为静止型 α 海洋性贫血;如缺失 2 个则为标准型 α 海洋性贫血具有轻度临床表现;如缺失 3 个则为 HbH 病;如 4 个全部缺失则形成极严重的血红蛋白 Bart 胎儿水肿综合征。由于 α 链绝对减少,非 α 链相对增多。在胎儿或新生儿中未结合的 γ 链可自相聚合成 Hb Bart (γ_4)。婴儿出生后和成人中 γ 链的合成转为 β 链,未结合 β 链聚合成 HbH (β_3),HbH 的

溶解度高，对幼红细胞损伤较轻。Hb Bart 的氧亲和力高，胎儿常窒息死亡，引起流产。

【临床表现和实验室检查】

一、 β 海洋性贫血

(一) 轻型 亦称 β 海洋性贫血特征，临床可无症状，或仅轻度贫血，偶有轻度脾大。血片中可见少量靶形细胞，红细胞呈小细胞低色素型。本病特征表现为HbA₂升高(大多在4%~8%)。

(二) 中间型 贫血中度，血红蛋白维持在60~70g/L以上。少数有轻骨骼改变，性发育迟，常可生存至成年或老年。除红细胞形态外，电泳检查HbA₁A₂缺如，HbF可达10%。

(三) 重型(亦称Cooley贫血) 患儿产时正常，出生后半年逐渐苍白。贫血重度，有黄疸及肝脾肿大。生长发育迟缓，骨质疏松，甚至发生病理性骨折。颅骨增厚。额部隆起、鼻梁凹陷，二眼距宽，呈特殊面容。X线检查见颅骨板障增厚，皮质变薄，骨小梁条纹清晰，似短发直立状。血红蛋白低于60g/L，呈低色素、小细胞型。血中靶形细胞在10%~35%，网织红细胞2%~15%。骨髓涂片红系细胞极度增生，髓外铁及细胞内铁增多。血红蛋白分析显示HbF30%~90%。HbA多低于40%或甚至0%。红细胞渗透性脆性明显减低。根据父母双方都有 β 海洋性贫血，结合典型病史、重度低色素、小细胞性贫血及HbF升高，诊断不难确立。

二、 α 海洋性贫血

(一) 标准型 α 海洋性贫血 新生儿期Hb Bart可达5%~15%，几个月后消失。一般患者无贫血或任何症状，可有轻度红细胞形态变化。红细胞渗透性脆性轻度减低。经煌焦油蓝温育后，少数红细胞内有H包涵体。血红蛋白电泳无异常发现。

(二) 血红蛋白H病 多数贫血较轻或有中度贫血。感染或服用氧化剂药物后，贫血加重并出现黄疸。红细胞低色素性明显，靶形细胞可见，多少不一。红细胞渗透性脆性降低。网织红细胞在5%左右。煌焦油蓝温育后可见大量H包涵体。HbH在pH8.6或8.8电泳时，向阳极方向移动，泳速快于HbA；在pH6.5电泳时，仍向阳极方向移动。

(三) 血红蛋白Bart胎儿水肿综合征 为 α 海洋性贫血中最严重类型。Hb Bart对氧亲和力高，致使组织严重缺氧。胎儿多在妊娠30~40周死亡。患者明显苍白，全身水肿伴腹水，肝脾显著肿大；血红蛋白多在60g/L左右，外周血靶细胞、幼红细胞及网织细胞明显增多。血红蛋白电泳分析；Hb Bart占80%~100%，可有少量HbH。HbA、A₂及F均缺如。

【治疗和预防】 无贫血或仅有轻度贫血的轻型 β 海洋性贫血一般不需治疗。本病尚无根治方法。对诱发溶血的因素如感染等应积极防治。近年主张高输血疗法，经常保持血红蛋白在100g/L左右，以减轻骨髓增生、肝脾代偿性造血，避免骨骼畸形和发育迟缓。婴儿期即输血，使血红蛋白维持正常水平。以后每6周输血一次，防止血红蛋白低于100g/L。为了减少白细胞或血小板组织配型不合而引起输血反应，可使用洗涤后的浓集红细胞或冰冻保存的红细胞。有脾机能亢进时，可作脾切除，主要适用于重型 β 海洋性贫血，并有明显压迫症状。反复输血，铁负荷过重，患者可能死于心肌含铁血黄素沉着症，近年推荐铁螯合剂治疗，促进铁的排泄，如去铁胺(deferrioxamine)，12~13mg/kg·d肌注，每月4~6次，因副作用少，可长期应用。近年来已试图在分子生物学水平治疗海洋

性贫血，阻止 γ 链合成并转变为 β 链合成，促使 α 链与非 α 链得到平衡；也有应用异基因骨髓移植而获得成功的报道。

α 海洋性贫血的防治方法可参照 β 海洋性贫血。轻型病例不需治疗。HbH病因骨髓内溶血较轻，脾切除效果较重型 β 海洋性贫血为佳。

(丁训杰)

第五节 自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia) 系免疫功能调节紊乱，产生自身抗体简称 AIHA 补体，吸附于红细胞表面，导致细胞破坏增速而引起的一种溶血性贫血。抗人球蛋白试验大多阳性。

【分类和病因】 根据抗体作用于红细胞时所需温度不同可分为温抗体型和冷抗体型两种。

一、温抗体型 AIHA 温抗体一般在 37℃ 时最活跃，主要是 IgG，少数为 IgM，为不完全抗体。按其病因可分为原因不明性 (特发性) 及继发性二种。温抗体型 AIHA 可继发于：①造血系统肿瘤如慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等；②结缔组织病如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎等；③感染性疾病，特别是儿童病毒感染；④免疫性疾病如低丙种球蛋白血症及免疫缺陷综合征；⑤胃肠系统疾病如溃疡性结肠炎等；⑥良性肿瘤如卵巢皮样囊肿。

二、冷抗体型 AIHA 冷抗体在 20℃ 时作用最活跃，主要系 IgM。凝集素性 IgM 较多见于冷凝集素综合征，可直接在血循环发生红细胞凝集反应，所以是完全抗体。另有一种特殊冷抗体 (17S, IgG)，称为 D-L 抗体，见于阵发性冷性血红蛋白尿。冷凝集素综合征可继发于肺炎支原体肺炎及传染性单核细胞增多症；阵发性冷性血红蛋白尿可继发于病毒或梅毒感染。

本病发生机制尚未阐明，有多种学说。近年多强调免疫功能遭受破坏 (如淋巴组织感染或恶性病变) 而失去免疫监视 (识别作用)，导致了自身抗体的产生，部分患者不能排除先天性免疫缺陷的可能。

温抗体型自身免疫性溶血性贫血

本病可发生于不同年龄的男和女，但以成人为多见。近年文献较大系列病例报道，原发性仅占 45%，多数病例均继发于各种疾病。

患者红细胞通常认为是正常的，但其表面常吸附有不完全抗体——IgG 和 (或) C₃。被致敏的红细胞并不在血管内溶血，而在单核-巨噬细胞系统内为巨噬细胞所破坏，也可能仅一部分膜被拖住消化。由于膜的不断丧失，终至成为球形细胞，在脾索内被阻留而吞噬。如果膜上同时存在 IgG 和 C₃ 可加速致敏红细胞被脾破坏。巨噬细胞对致敏细胞的破坏决定于“附着”及“摄入”两种作用。C₃ 受体与“附着”有关而“摄入”则依赖于 IgG-Fc 受体。两种受体有相互协同作用。如果单独 C₃ 附着，溶血并不严重，因为未能进一步被摄入，不致造成吞噬。吸附 C₃ 的红细胞多在肝内被阻留破坏，是由于肝内血流丰富，具有更多的吞噬细胞。

【临床表现】 本病临床表现多样化，轻重不一。一般起病缓慢，数月后才发现有贫

血，表现为全身虚弱及头昏。以发热和溶血为起始症状者相对较少。急性型多发生于小儿，特别伴有病毒感染者，偶也见于成人患者；起病急骤，有寒战、高热、腰背痛、呕吐、腹泻。溶血性贫血严重时可有休克及神经系统表现如头痛、烦躁以至昏迷。

皮肤粘膜苍白及黄疸各见于 1/3 患者。半数以上有脾肿大，一般为轻至中度肿大，质较硬，不痛，似较遗传性球形细胞增多症所见为轻。原发性病例中，1/3 有中度肝肿大。肝质地硬但不痛；明显肿大者极少见。淋巴结肿大文献报告不一。在较大系列病例统计中，继发于淋巴网状系统疾病者计 37% 而原发性者仅有 23%。总之，温抗体型 AIHA 患者中可有 26% 患者既无肝脾肿大，也无淋巴结肿大。

【实验室检查】 贫血程度不一，有时很严重，血红蛋白可少于 70g/L，甚至可少于 50g/L。在极严重患者，偶见体外红细胞自凝现象，凝块细小但肉眼可见。典型血象为正常细胞、正常色素性贫血，但周围血片可见多量球形细胞，有类似小红细胞样贫血；当网织红细胞显著增多时，有呈大红细胞象者。1/3 患者血片中可见数量不等幼红细胞及少量铁粒幼细胞。血片中偶见红细胞被吞噬现象。网织红细胞多增高，个别可高达 50%。除急性溶血阶段白细胞增多外，一般在正常范围。血小板数多数正常，约 10%~20% 患者在病程中表现血小板减少，称为 Evans 综合征。溶血和血小板减少，两者发病可先后不一，对激素及切脾效果也不一致。

骨髓呈增生性反应，以幼红细胞增生为主。在病程中计 15% 患者幼红细胞有呈巨幼红样改变。

直接抗人球蛋白试验 (Coombs test) 是测定吸附在红细胞膜上不完全抗体和 (或) 补体的较敏感方法，为诊断 AIHA 的重要指标。在生理盐水介质内经抗体或补体致敏的红细胞并不呈现明显凝集现象，因为不完全抗体是单价的。如果用正常人血清免疫家兔，取得抗人球蛋白血清，即可在体外使致敏红细胞产生凝集现象。抗人球蛋白抗体是完全、多价抗体，与不完全抗体 Fc 段相结合起搭桥作用，最后导致致敏红细胞相互凝集 (图 6-6-2)。如果分别以人的 IgG 或 C₃ 免疫家兔则可获得各自较为特异的抗血清，分别用以鉴定 IgG 和 (或) C₃ 吸附的红细胞。直接抗人球蛋白试验测定血清中游离的 IgG 或 C₃。

其他实验室发现尚有血清华氏反应呈阳性，免疫球蛋白增多，抗核因子阳性，循环免疫复合物增多及 C₃ 低于正常。

【诊断】 对获得性溶血性贫血患者，直接抗人球蛋白试验阳性，为抗 IgG 或 C₃ 型；近 4 个月内无输血或可疑药物服用史；冷凝集素效价在正常范围内，可以考虑为温抗体型 AIHA。继发性 AIHA 必须依靠临床表现和有关实验室检查加以鉴别。

位抗体比正常红细胞固定更多补体 C_1 ，而每一 C_1 分子又能比正常红细胞促使更多 C_3b 固定于红细胞膜上。实验发现 PNH 红细膜蛋白衰变因子缺乏，该因子有降解 C_3 转化酶作用；当缺乏时， C_3 转化酶趋向稳定状态，所以激活了大量 C_3 并转化为 C_3b 。 C_3b 大量在膜上呈丛状聚集，使更多 C_3 转化，结合到膜上，最后形成膜攻击单位，导致溶血。

对补体溶血高度敏感的红细胞，其胞膜表面的乙酰胆碱酯酶活性减低，降低的程度与溶血的严重度有关。应用单克隆抗体免疫沉淀证实乙酰胆碱酯酶活性降低是由于膜上引起酶活性的蛋白质缺乏有关。乙酰胆碱酯酶和膜蛋白衰变因子分子量都是 70 000，并且皆以二聚体形式存在于膜上。所以有可能此两者属于同一类，但尚待进一步核实。

【临床表现】 发病隐袭，病程迁延，病情轻重不一。发病高峰年龄在 20~40 岁之间，个别发生于儿童或老年，男性显著多于女性。

一、血红蛋白尿 多数患者在病程不同时期可发生肉眼血红蛋白尿，而以血红蛋白尿为首发症状者占 1/4，尿液外观为酱油或红葡萄酒样，伴乏力、胸骨后及腰腹部疼痛、发热等。腹痛痉挛性，持续 1~2d。轻型血红蛋白尿仅表现为尿隐血试验阳性，可无任何不适。血红蛋白尿一般在早晨较重，下午较轻，常与睡眠有关。睡眠时呼吸中枢敏感性降低，酸性代谢物积聚，血 pH 下降；诱发溶血，因为补体作用最适宜的 pH 是 6.8~7.0。此外，感染、月经、输血、手术、情绪波动、饮酒、疲劳或服用铁剂、抗坏血酸、阿司匹林、氯化铵、苯巴比妥或磺胺药等也都可诱发血红蛋白尿。

本组病例根据血红蛋白发作情况可分为频发组（发作间隔小于 2 个月）、偶发作（超过 2 个月）及不发组。不论有无血红蛋白尿，本病每例都有慢性血管内溶血。

二、骨髓再生障碍 几乎所有患者都有不同程度贫血。部分病例可以全血细胞减少作为首发表现，骨髓呈再生障碍。随病程进展逐渐出现 PNH 的典型症状。本病可转化为骨髓纤维化、急性白血病或红白血病等。

三、合并症 合并感染较常见，如支气管、肺、泌尿生殖道等感染，与中性粒细胞减少及功能缺陷有关。感染尚可加重溶血。患者易发生血管内血栓形成，可涉及门静脉、肠系膜静脉、脑和肢体末梢血管。血栓形成机制有①溶血后红细胞释放促凝物质及补体同时作用于血小板膜，促进血小板聚集。

【实验室检查】

一、血象 多数贫血是严重的，常低于 60g/L。如血红蛋白尿频繁发作，尿铁丢失过多，可呈小细胞低色素性贫血。合并血管内血栓形成，血片中可见红细胞碎片。粒细胞通常减少，血小板中度减少，约半数有全血细胞减少。

二、骨髓象 半数以上患者（主要是血红蛋白尿频发或偶发组）骨髓象三系细胞增生活跃，尤以幼红细胞为甚。在不同患者或同一患者不同时期内，增生程度可有差异，有时呈全骨髓增生低下。

三、血液生化检查 血管内溶血的生化检查均可阳性（参见第六章第一节溶血性贫血概述）。

四、尿液 血红蛋白尿发作期，尿隐血试验阳性，多数患者尿含铁血黄素（Rous 试验）呈持续阳性。发作期有轻度蛋白尿。

五、特异性血清学试验

（一）酸溶血试验（Ham 试验） 特异性高，是诊断的重要依据，但有假阴性和假阳

性。方法是把患者红细胞同含有5%盐酸的ABO同型正常人血清混合，酸化至pH6.4，置37℃温箱中孵育1~2h。PNH患者红细胞见溶血增强而正常人红细胞则无溶血。

(二) 蔗糖溶血试验 根据在低离子强度溶液中补体活性增强的机制，取患者血与10%蔗糖水溶液以1:9比例混合，置37℃孵育30min后离心，PNH红细胞即被溶解破坏，而正常红细胞不发生溶解。本试验较酸溶血试验敏感但特异性较差，可用作初步筛选。

(三) 热溶血试验 患者红细胞在自身血清中(含补体)于37℃下孵育6~24h；由于葡萄糖分解，使血清酸化，导致溶血。本法可作为简单的筛选方法，但特异性不强。

(四) 蛇毒因子溶血试验 本试验原理是蛇毒因子能通过补体交替途径，对补体敏感的红细胞发生溶血。本试验诊断特异性强，敏感性优于酸溶血试验。

【诊断】 如临床表现符合PNH，酸溶血、糖水、蛇毒因子或含铁血黄素试验中有任二种阳性；或以上试验仅一项阳性，但有肯定的溶血实验依据，即可诊断。本病尚须与自身免疫溶血性贫血，尤其是阵发性冷性血红蛋白尿或冷凝集素综合征相区别。有低色素性贫血应与缺铁性贫血及血红蛋白病相区别。不发作组必须除外再生障碍性贫血的可能性。

【治疗】 尚缺乏特效治疗方法，主要是对症及支持疗法，尽量避免感染等诱发因素。

一、输血 输血除能提高血红蛋白，维持组织需氧，尚能抑制红细胞生成，间接减少补体敏感的红细胞。但输入血浆中含有溶血必需的补体成分，故输血常可加重溶血，所以必需严格掌握适应证。目前主张采用去除血浆并经盐水洗涤3次的红细胞输注。

二、控制溶血发作

1. 右旋糖酐在体内外均有抑制PNH红细胞溶血作用，输入6%右旋糖酐500~1000ml足以阻止血红蛋白尿的发作，适用于伴有感染、外伤、输血反应和腹痛危象者。

2. 急性溶血发作期可经服用或静脉滴注5%碳酸氢钠而减轻。

血病或再生障碍性贫血而死亡。某些患者，疾病严重度随时间而减轻，少数可获得不同程度的缓解。

(丁训杰)

第七章 白细胞减少和粒细胞缺乏症

外周血白细胞计数持续低于正常值 ($4 \times 10^9/L$) 时称为白细胞减少 (leukopenia)。当中性粒细胞绝对数低于 $1.5 \times 10^9/L$ 时称为中性粒细胞减少症 (或粒细胞减少症, granulocytopenia), 完全缺乏或低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时称为中性粒细胞缺乏症 (或粒细胞缺乏症, agranulocytosis)。中性粒细胞减少的程度常与感染的危险性有明显的相关性: 中性粒细胞在 $1.0 \times 10^9 \sim 1.5 \times 10^9/L$ 时, 感染的危险性较低; $0.5 \times 10^9 \sim 1.0 \times 10^9/L$ 时有中等的感染危险性; 低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时具有很大的感染危险性。

【病因和发病机制】 骨髓中原粒、早幼粒及中幼粒细胞具有分裂能力, 属骨髓分裂池。晚幼粒细胞不再分裂, 发育成熟至分叶核细胞, 积聚于骨髓贮备池, 有待释放至血中。血管中粒细胞约一半在循环池, 另一半聚集在血管壁边缘池。外周血白细胞计数中粒细胞主要来自循环池的细胞。因此循环池白细胞计数高低取决于骨髓的分化增殖能力, 有效贮备量, 释放速度, 血中白细胞破坏程度, 循环中细胞与血管壁上聚集的细胞的比例, 以及白细胞进入组织中数量等因素。根据粒细胞动力学原理, 粒细胞减少可分类如下:

一、粒细胞生成障碍 电离辐射、化学毒物 (例如苯等) 及细胞毒药物可直接损伤造血干细胞或干扰粒细胞增殖周期。其损伤作用与剂量有关。当达到一定剂量后, 可出现骨髓抑制。骨髓内各池细胞均减少, 以贮备池为甚。外周血粒细胞核象左移, 但粒细胞生存时间尚在正常范围内。这类粒细胞减少往往是骨髓造血受抑的一部分。由于粒细胞更新较快, 故粒细胞减少常先于红细胞和血小板减少而出现。某些药物仅使易感患者的粒细胞减少, 与剂量大小无关; 例如吩噻嗪类药物抑制骨髓早期细胞 DNA 合成及影响蛋白质和核酸形成, 从而粒细胞减少。类似的药物尚有氯霉素、磺胺类、保泰松、抗甲状腺、抗糖尿病及抗癫痫药物 (表 6-7-1)。

营养缺乏可引起粒细胞减少, 如 vitB₁₂ 或叶酸缺乏所致的巨幼细胞性贫血, 除骨髓粒细胞无效生成外, 尚有成熟和释放障碍以及骨髓有效贮备减少。甲氨蝶呤、苯妥英也可有类似改变。

恶性肿瘤骨髓转移、白血病等造血系统疾患时, 正常造血受抑。病毒性肝炎等感染也可引起粒细胞减少。此外, 周期性粒细胞减少症、慢性增生低下性粒细胞减少症、家族性良性粒细胞减少症均可能属于粒细胞生成减少的类型。

二、粒细胞破坏或消耗过多, 超过骨髓代偿能力 骨髓中分裂池虽代偿性增生, 但贮备池细胞却明显耗竭。粒细胞生存时间缩短。外周血偶见幼粒细胞。本型包括以下二类:

(一) 与免疫有关的疾病 ① 药物所致的粒细胞减少。例如氨基比林、布洛芬等药物进入体内成为半抗原, 与粒细胞蛋白结合后形成全抗原, 在体内产生抗体。当再次用药

表 6-7-1 可引起白细胞减少的常用药物

类别	药物
抗癌药	氮芥、白消安、环磷酰胺、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氟尿嘧啶、塞替派、柔红霉素、阿霉素、L-苯丙氨酸氮芥等
解热镇痛药	氨基比林、安替比林、保泰松安乃近、吲哚美辛、吡罗昔康、布洛芬等
镇静药	地西洋、甲丙氨酯等
抗甲状腺药	甲（丙）硫氧嘧啶类、他巴唑、卡比马唑等
抗癫痫药	苯妥英、三甲双酮、巴比妥类。
磺胺类药	磺胺噻唑、磺胺嘧啶、长效磺胺、磺胺异噁唑等
抗生素	氯霉素、头孢菌素、氨基青霉素类
抗结核药	异烟肼、对氨基水杨酸、氨硫脲、利福平、乙胺丁醇等
抗疟药	扑疟奎、伯氨喹、乙胺嘧啶、氯喹等
抗组胺药	苯海拉明、扑尔敏、西咪替丁、法莫替丁等
抗糖尿病药	甲苯磺丁脲（D ₈₆₀ ）、氯磺丙脲。
心血管病药	普鲁卡因胺、普奈洛尔、甲基多巴、利血平、奎尼丁、安搏律定
利尿药	依他尼酸、乙酰唑胺、氢氯噻嗪等
吩噻嗪类药	氯丙嗪、盐酸氟奋乃静等
其他	铋、锑、金、有机砷、山道年、青霉胺、左旋咪唑等

时，大量粒细胞被凝集破坏。粒细胞减少程度与剂量大小无关；②自身免疫性粒细胞减少，如系统性红斑狼疮、Felty 综合征、类风湿性关节炎可能存在抗白细胞的自身抗体；③新生儿同种免疫性粒细胞减少症是母婴白细胞抗原不合所致。第 1 胎的新生儿也会累及。婴儿的白细胞可见于母亲血液中，特别在妊娠头 3 个月及分娩后。也可能由于某些药物（如氯噻嗪）刺激母体产生抗婴儿白细胞抗体，引起新生儿粒细胞缺乏，症状轻重不一。

（二）其他疾病 恶性组织细胞病时大量白细胞被吞噬。脾功能亢进时大量粒细胞被脾滞留。某些病毒、细菌感染及严重的败血症可使粒细胞减少。血液透析时可致暂时性粒细胞减少，可能与赛璐玢（cellophane）激活补体系统，使肺内白细胞滞留有关。

三、粒细胞分布紊乱 大量粒细胞转移至边缘池，而循环池的粒细胞减少，称为转移性或假性粒细胞减少，见于异体蛋白反应及内毒素血症。

感染等。但有的病人却无反复感染的表现。许多粒细胞减少症难于查出病因。有的有家族史，如家族性良性慢性粒细胞减少症。周期性中性粒细胞减少症表现为每隔 3 周左右发生一次粒细胞减少，每次约 3~5d。发作时有粒细胞减少症的症状。

【实验室检查】

药物。

二、白细胞减少症 原因不明的白细胞减少症，有反复感染者应及时控制感染，并注意预防感染。对病程较长，症状不明显，白细胞减少不明显，且多次骨髓检查无明显粒细胞生成受抑者，主要是定期随诊，解除思想顾虑，不必过多依赖药物。多数患者呈良性过程。

碳酸锂有刺激骨髓粒细胞生成作用。剂量为 0.6~0.9g/d，分 3 次口服，显效后改为 0.4g/d，分 2 次口服，维持 2~4 周为一疗程。其副作用有轻度胃灼热感、恶心、乏力，停药后很快消失。但肾病者慎用。维生素 B₁₂、鲨肝醇、利血生、脱氧核糖核酸等药物也可应用，但疗效都不肯定。

【预防】 在服用可能引起粒细胞减少的药物时，应定期检查血象。若白细胞有下降趋势应停药观察，明显下降者应及时治疗。对密切接触放射线、苯或其他有害物质的作业人员应定期进行血液检查，以便及时诊断和治疗。

【预后】 急性粒细胞缺乏症，在抗生素应用以前，其死亡率高达 75%~90%。抗生素广泛应用以后，死亡率已降至 25% 以下。年老、全身衰竭、黄疸或合并严重感染者死亡率高。虽积极治疗 10d 仍无明显好转者预后较差，骨髓中尚保留少量幼稚细胞比完全缺乏者恢复较快。外周血单核细胞持续存在并有增多趋势，提示疾病的好转。

(曹 萍)

第八章 骨髓增生异常综合征

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 是一种造血干细胞克隆性疾病，骨髓出现病态性造血，外周血血细胞减少。病人主要表现为贫血，常伴有感染或(和)出血，部分病人最后发展成为急性白血病。过去对该综合征名称未统一；有白血病前期、冒烟性白血病、难治性贫血、失利用性巨幼细胞贫血等，直到 1982 年法美英协作组 (FAB) 才统一称为 MDS，现已被各国采用。

【病因和发病机制】 年龄是一重要因素，原因不明的 MDS 均发生在 50 岁以上。年轻人多系继发性 MDS，常与烷化剂、放射核素及苯等有机溶剂密切接触有关。此外，淋巴瘤或浆细胞瘤可伴发 MDS。

根据干细胞培养、(G6PD) 同功酶研究证明 MDS 病变累及髓系祖细胞，甚至累及全能干细胞。烷化剂、放射核素、苯类化学物使干细胞受损，由此形成的异常克隆细胞生化功能异常，不能分化成熟，导致血细胞无效性生成，而出现全血细胞减少及血细胞形态畸异。此外 MDS 的骨髓微环境发生改变；如基质纤维化，网硬蛋白增多、水肿，血管周围纤维化与炎症反应以及未成熟前体粒细胞骨髓位置异常 (ALPC) 等。上述各因素可能导致幼稚血细胞成熟障碍和细胞在骨髓内退化死亡 (称为髓内溶血)。

【分型和临床表现】 FAB 组根据血象和骨髓象改变将 MDS 分为 5 个类型。即难治性贫血 (RA)、环形铁粒幼细胞性难治性贫血 (RAS)、难治性贫血伴原始细胞增多 (RAEB)、难治性贫血伴原始细胞增多-转变型 (RAEB-T) 及慢性粒-单核细胞白血病 (CMML)。MDS 分型特点及病态造血特点见表 6-8-1, 6-8-2。

表 6-8-1 骨髓增生异常综合征的分型特点

分型	RA	RAS	RAEB	RAEB-T	CMML
血液原始细胞 (%)	<1	<1	<5	≥5	<5
骨髓原始细胞 (%)	<5	<5	5~20	>20~30	5~20
其他特点		环形铁粒幼细胞占全骨髓有核细胞>15		幼粒细胞有Auer体	血象中单核细胞增多

注：若 RAEB 幼粒细胞出现 Auer 小体，则应归入 RAEB-T

表 6-8-2 骨髓增生异常综合征血细胞异常

	红细胞	粒-单核细胞	血小板
血液	大小和形态不一，大红细胞和椭圆形细胞，染色过浅或点彩红细胞，可见幼红细胞；HbF 增加，红细胞血型抗体改变	粒细胞核分叶过多 (Pelger-Huët)，浆内颗粒少；单核细胞增多，形态异常；中性粒细胞过氧化酶及碱性磷酸酶活性减少	巨血小板，缺乏颗粒；血小板粘附性和聚集能力减退
骨髓	巨幼样红细胞，多核幼红细胞，环形铁粒幼细胞，幼红细胞 PAS 染色阳性	小型及不典型幼原始细胞，浆内颗粒减少或缺乏	大而单核或双核幼巨核细胞增多，出现小巨核细胞，浆中颗粒变大或形状异常

原因不明的 MDS 多为 50 岁以上老年人，男女均可发病，男性多于女性，部分人过去有烷化剂治疗、放射线照射、苯等有机溶剂接触史。绝大多数病人主要表现为不同程度的贫血，出现头昏、乏力等症状。常伴有粒细胞减少及功能障碍而易于感染或（和）血小板减少及功能缺陷，而出现出血。全血细胞减少者类似再生障碍性贫血。各型之间表现略有差别。RA 常呈全血细胞减少或两个系列受累。RAS 以贫血为主，可伴出血。上述二型，呈慢性过程，病情可长期变化不多，部分人可因感染出血死亡。少部分人发展成白血病。RAEB 及 RAEB-T 则常有全血细胞减少，明显贫血、出血或感染，可伴肝脾肿大。病情呈进行性发展，多在短期内转变成急性白血病（表 6-8-3），有的病人虽未发展成白血病，可因感染、出血而死亡。CMML 以贫血为主，常有脾肿大，牙龈肥厚、糜烂。

表 6-8-3 各型 MDS 急性白血病发生率及中数存活期

	RA	RAS	CMML	RAEB	RAEB-T
急白发生率 (%)	10	15	30	40	60
中数生存期 (月)	70	65	10	10	5

【实验室检查】

一、血象和骨髓象 病人血象常为全血细胞减少，亦可为一个系列或二个系列血细胞减少。骨髓多增生活跃或明显活跃，少数病例可增生减低。血象和骨髓象病态造血表现，见表 6-8-1 和 6-8-2。

二、细胞遗传学异常 近 40% 的病人有染色体异常；常见者有-5、5q⁻、-7、7q⁻、三体 8、20q⁺ 等异常。

三、病理学改变 在骨小梁旁区或小梁间区出现3~5个或更多原粒、早幼粒细胞的集簇称未成熟前体粒细胞位置异常 (abnormal localization of immature precursor cell, ALPC)。而正常骨髓粒细胞贴近骨小梁内膜表面,不成集簇。此外可出现处于同一阶段的幼红细胞岛或原红细胞增多的造血灶,骨髓网硬蛋白纤维增多等改变。

四、粒-单核祖细胞 (CFU-GM) 培养 常表现为CFU-GM集落减少,而集簇增多。集簇/集落比值增大,预示向白血病转化。

【诊断】 临床上病人主要表现为贫血,常伴有出血或(和)感染。外周血有一系、二系或全血细胞减少,骨髓至少有两个细胞系列病态造血。病理活检可见ALPC和骨髓网硬蛋白纤维增多等改变。MDS常有染色体畸变。细胞培养有CFU-GM集落少而集簇增多等特点。但应除外再生障碍性贫血等全血减少性疾病和其他病态造血的疾病,如红白血病,原发性骨髓纤维化及巨幼细胞贫血等。

【治疗】 近些年来对MDS治疗进行了广泛研究,介绍如下:

一、支持治疗 严重贫血者可输血。血小板严重减少并有出血倾向者可输浓集血小板。有感染者应用抗生素积极控制感染。RAS者可用大剂量维生素B₆ (200mg/d),极少数患者有效,表现为网织红细胞增多,减少输血量,但不能纠正形态学异常。对RA用肾上腺皮质激素或雄性激素但疗效都不满意。

二、诱导分化剂 用13顺式维甲酸(BCRA)或全反式维甲酸(ATRA)治疗MDS,仅少数病人有效,治疗后RA患者输血需要减少或不需输血,但不能改变RAEB进展。BCRA或ATRA剂量为20~100mg/d,用药数周。也有主张长期用小剂量10~20mg/m²·d,计3~6个月,但疗效不肯定。此外维生素D₃ [1,25(OH)₂D₃] 2μg/d,口服,至少12周,仅极少数病人周围血粒细胞及血小板有所增加。

三、集落刺激因子 用重组人GM-CSF治疗MDS,可使部分病人粒细胞、单核细胞、血小板、淋巴细胞增加,输血量减少。GM-CSF剂量30~500μg/m²·d,连用数周。最近有人用G-CSF治疗MDS也具有类似作用,但不理想。

四、小剂量阿糖胞苷(LD-Ara-c) FAB组应用LD-Ara-c治疗MDS,有效率:RA为50%,RAEB为56.5%,RAEB-T60.7%,CMML为75%。剂量为:Ara-c20mg/m²,24h持续静脉滴注,7~21d为一疗程;或10~30mg/m²,皮下注射,每12h一次,14~21d为一疗程。间歇1~2周重复使用。

五、联合化疗 一般认为MDS不宜用强烈化疗。最近有报道应用联合化疗治疗RAEB,部分病人可达完全缓解。作者认为对中青年者(<50岁)的RAEB如条件许可,可试以联合化疗。治疗方案可参照急性白血病联合化疗介绍(参见表6-9-4),但死亡率高,剂量应慎重考虑。

六、骨髓移植 骨髓移植对MDS可能是一种有希望的治疗方法。文献报道约有50例已进行异基因骨髓移植,患者为RAEB、RAEBT,或已成为白血病;长期存活34例。如患者年轻,骨髓无纤维化,化疗已缓解,并有组织抗原相容的供髓者,可考虑骨髓移植。

(曹萍)

第九章 白血病

第一节 概述

白血病 (leukemia) 是一类起源于造血 (或淋巴) 干细胞的恶性疾病。由于干细胞受损, 其克隆中的白血病细胞失去进一步分化成熟的能力, 或者增殖与分化能力不平衡, 而停滞在细胞发育的不同阶段。在骨髓和其他造血组织中白血病细胞大量增生积聚, 并浸润其他器官和组织, 而正常造血受抑制, 临床上不同类型白血病出现不同的表现。

根据白血病细胞的成熟程度和自然病程, 白血病可分为急性和慢性两大类。急性白血病的细胞分化停滞在较早阶段, 多为原始细胞及早幼细胞, 病情发展迅速, 自然病程仅数月。慢性白血病的细胞分化较好, 多为成熟和较成熟的细胞, 病情发展慢, 自然病程为数年。其次根据主要受累的细胞系列可将急性白血病分为急性淋巴细胞白血病 (简称急淋白血病) 和急性非淋巴细胞白血病 (简称急非淋白血病)。慢性白血病分为慢性粒细胞白血病 (简称慢粒白血病) 慢性淋巴细胞白血病 (简称慢淋白血病) 及罕见的多毛细胞白血病、幼淋巴细胞白血病等。

【发病情况】 白血病是一种常见的恶性肿瘤, 占癌症总发病数的 5%。根据我国 22 个省市、区 46 个点 60557127 人调查结果, 表明白血病年发病率为 2.76/10 万。全国各地发病率无明显差异。在全国各年龄组恶性肿瘤死亡率中, 白血病居第 6 位 (男性) 和第 8 位 (女性), 在儿童及 35 岁以下成人中则居第 1 位。

我国急性白血病比慢性白血病多见 (约 5.5 : 1), 其中急非淋白血病最多 (1.62/10 万), 其次为急淋白血病 (0.69/10 万), 慢粒白血病为 (0.36/10 万), 慢淋白血病少见 (0.05/10 万), 其他类型者为: 0.03/10 万。男性发病率略高于女性 (1.18 : 1)。成人急性白血病中以急粒白血病最多见。儿童中以急淋白血病较多见。慢粒白血病随年龄增长而发病率逐渐升高。慢淋白血病发病在 50 岁以后, 才明显增多。

与其他国家相比, 我国白血病发病率与亚洲国家相近, 低于某些欧美国家。我国慢淋白血病少见, 而欧美国家则较常见 (占白血病的 25%)。

【病因和发病机制】 人类白血病的病因尚不完全清楚, 许多因素与白血病发病有关。其中病毒可能是主要的因素, 此外尚有遗传因素、放射、化学毒物和药物等综合因素。

一、**病毒** 病毒能引起小鼠、猫、牛、绵羊、灵长类动物白血病并能横向传播, 早已证实, 其病毒是 C 型 RNA 病毒。病毒通过内生的 DNA 多聚酶, 即逆转录酶作用, 复制成 DNA 前病毒。后者插入宿主细胞的染色体 DNA 中而诱发恶变。诱发恶变的机制可能是插入的前病毒含有病毒源瘤基因 (V-oncogen, V-onc), 使邻近的基因表达发生改变。也可能是前病毒插入宿主细胞的染色体 DNA 后, 在适当的条件下, 激活细胞染色体上原已存在的细胞源瘤基因 (cellular oncogen, c-onc), 改变了基因正常功能而导致恶变。

人类白血病病毒病因的研究已有几十年。至今只有成人 T 细胞白血病 (ATL) 肯定了是由人类 T 淋巴细胞病毒-1 (human T lymphocytotropic virus-1, HTLV-1) 引起的。1976 年日本发现 ATL 以后, 经流行病学调查发现在日本西南部、加勒比海地区及中

部非洲为 ATL 的高发区。研究表明从 ATL 的恶性 T 细胞中分离出了 HTLV-1 病毒——一种 C 型逆转录 RNA 病毒；发现病人白血病细胞染色体 DNA 中含有 HTLV-1 前病毒；将脐血的淋巴细胞与受感染细胞中提出的 HTLV-1 培养后，淋巴细胞发育成为具有 ATL 细胞特有的细胞形态。此外 ATL 病人的血清均可检出 HTLV-1 抗体。从而证实了 HTLV-1 是病毒病因。ATL 的高发区也是 HTLV-1 感染流行区。在 ATL 高发区内 40 岁以上健康人群中 HTLV-1 抗体阳性率达 6%~37%，而非流行区人群中抗体阳性率仅 0%~0.015%。HTLV-1 可以通过哺乳、性生活及输血而传播。

我国福建省发现 ATL 2 例，血清 HTLV-1 抗体阳性者 5 例，其中 2 例是上述 ATL 病人的家属。我国预防医学中心病毒研究所调查发现 HTLV-1 抗体阳性者 8 例，7 例系日本人及我国台湾省人或上述人之家属，另一例与日本人有密切接触史。

二、放射 在动物和人类中，放射核素的致白血病作用已经肯定。一次大剂量或多次小剂量照射均可引起白血病。日本广岛及长崎受原子弹袭击后，幸存者中白血病发病率比未受照射的人群高 30 倍和 17 倍。照射剂量 (100~900cGy) 与白血病发病率密切相关，多为急淋、急粒或慢粒白血病。此外，过去对强直性脊椎炎用放射治疗，真性红细胞增多症用 ^{32}P 治疗后，上述病人中白血病发病率也较对照组高。研究表明全身或大面积照射，可使骨髓抑制和机体免疫力缺陷，染色体发生断裂和重组。染色体双股 DNA 有可逆性断裂，致使细胞内存在的致瘤病毒复制和排出。

三、化学因素 多种化学物质可诱发白血病。苯的致白血病作用已经肯定。患者多有长期高浓度苯接触史，例如早年制鞋工人（接触溶苯胶水）的发病率高于正常人群的 3~20 倍。抗癌药中的烷化剂可引起继发性白血病，特别在淋巴瘤或免疫系统缺陷的肿瘤中多见。乙双吗啉致白血病作用近年报道甚多，该药是亚乙胺的衍生物，具有极强的致染色体畸形的作用。氯霉素、保泰松亦可能有致白血病作用。化学物质所致的白血病，多为急非淋白血病。在出现白血病之前，往往先有一个白血病前期阶段，常表现为全血细胞减少。

四、遗传因素 某些遗传因素与白血病发病有关。家族性白血病约占白血病的 7%。单卵性孪生子，如果一个人发生白血病，另一人的发病率达 1/5，比双卵孪生子者高 12 倍。某些遗传病有较高的白血病发病率。例如先天愚型 (Down 综合征) 有 21 号染色体 3 体改变，其白血病发病率达 50/105，比正常人群高 20 倍。此外先天性再生障碍性贫血 (Fanconi 综合征)、先天性血管扩张红斑病 (Bloom 综合征) 及先天性丙种球蛋白缺乏症等白血病发病率均较高，前二者尚伴有染色体异常。

五、细胞遗传学 某些染色体的异常与白血病的发生直接有关。染色体的断裂和易位可使瘤基因的位置发生移动和被激活。最明显的例子是慢粒白血病的 Ph' 染色体-t(9;22)(q34;q11)。9 号染色体上的细胞源瘤基因 c-abl 易位至 22 号染色体的长臂之一的远端、局限于 DNA5kb 的一段称为断裂点集中区 (bcr) 的基因体内，与 bcr 衔接而产生一杂交基因。此基因能产生一种新的 mRNA，由此再产生一种具有酪氨酸激酶活性、独特的异常蛋白 P₂₁₀。现认为 P₂₁₀ 能特异地直接引起慢粒白血病的发生。

六、其他血液病 某些血液病最终可能发展为急性白血病，如慢粒白血病、真性红细胞增多症，原发性血小板增多症、骨髓纤维化、骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿、淋巴瘤，多发性骨髓瘤等。

白血病的发病机制非常复杂，至今还不完全清楚。上述因素与白血病发生有密切关系，但它们均不能圆满地解释全部白血病发病的原因，因为受 HTLV- I 感染的人或受照射的人中，其中仅极少数人发病。因此认为白血病发生除上述因素外，还与白血病基因改变，基因表达和传递信号改变，微环境中生长因子与受体之间反应的改变以及机体免疫系统对肿瘤细胞识别和反应能力等因素有关。此外白血病人正常血细胞减少，除受白血病细胞浸润影响外，尚与微环境中的生长刺激因子发生障碍及释放正常造血的抑制因子有关。

白血病是造血干细胞疾病，具有干细胞向粒、红、巨核等细胞系列定向分化的能力。因而白血病时，粒、红、单核、巨核等系列的细胞均受累，而其中一种或二种细胞系列表现最为突出，因而可表现为粒、红、巨核、单核或粒-单核细胞等类型白血病；其他系列也可能受累，主要表现在功能和质方面的异常，一般方法难以检出。

(曹 萍)

第二节 急性白血病

急性白血病 (acute leukemia) 是起源于造血系统干细胞的克隆性恶性疾病。骨髓中异常的原始细胞 (白血病细胞) 大量增殖并浸润各种器官、组织。正常造血受抑制，主要表现为贫血、出血及继发感染等。

【分类】

一、FAB 分类 从治疗方法和预后的估计出发，急性白血病可分为急淋 (急性淋巴细胞白血病) 及急非淋 (急性非淋巴细胞) 两大类。这两类还可分成多种亚型。根据形态学和细胞化学特点，1976 年法英美三国协作组 (FAB 协作组) 制订了急性白血病分型诊断标准，几经修改，已为世界各国采用。1985 年修订的分型及标准如下：

(一) 急性粒细胞白血病未分化型 (M_1) 未分化原粒细胞 (I 型 + II 型) 占骨髓非幼红细胞的 $\geq 90\%$ ，至少 3% 细胞为过氧化物酶染色 (+)。原粒细胞浆中无颗粒为 I 型，出现少数颗粒为 II 型。

(二) 急性粒细胞白血病部分分化型 (M_2) 原粒细胞占骨髓非幼红细胞的 30% ~ 89%，单核细胞 $< 20\%$ ，其他粒细胞 $> 10\%$ 。

(三) 急性早幼粒细白血病 (M_3) 骨髓中以多颗粒的早幼粒细胞为主，此类细胞在非红系细胞中 $\geq 30\%$ 。

(四) 急性粒-单核细胞白血病 (M_4) 骨髓中原始细胞占非红系细胞的 30% 以上，各阶段粒细胞占 30% ~ $< 80\%$ ，各阶段单核细胞 $> 20\%$ 。

M_4Eo : 除 M_4 型各特点外，嗜酸性粒细胞在非红系细胞中 $\geq 5\%$ 。

(五) 急性单核细胞白血病 (M_5) 骨髓非红系细胞中原单核、幼单核及单核细胞 $\geq 80\%$ 。如果原单核细胞 $\geq 80\%$ 为 M_{5a} ， $< 80\%$ 为 M_{5b} 。

(六) 红白血病 (M_6) 骨髓中幼红细胞 $\geq 50\%$ ，非红系细胞中原始细胞 (I 型 + II 型) $\geq 30\%$ 。

(七) 急性巨核细胞白血病 (M_7) 骨髓中原始巨核细胞 $\geq 30\%$ 。

急性淋巴细胞白血病，共分 3 型如下：

L_1 : 原始和幼淋巴细胞以小细胞 (直径 $\leq 12\mu m$) 为主。

L₂: 原始和幼淋巴细胞以大细胞(直径>12μm)为主。

L₃: 原始和幼淋巴细胞以大细胞为主,大小较一致,细胞内有明显空泡,胞浆嗜碱性,染色深。

1986年我国白血病分类分型讨论会议制订的标准基本上与FAB法一致。但我国将M₂型又分为M_{2a}和M_{2b}两型。M_{2a}型即FAB分类中的M₂型。M_{2b}系我国提出的一个亚型。其特点为骨髓中原始及早幼粒细胞明显增多,但以异常的中性中幼粒细胞为主,其核常有核仁,有明显的核浆发育不平衡,此类细胞>30%。

二、免疫分型及MIC分型 FAB分型诊断标准简便、易于推广,且各型与疗效、预后间有相关。然而光镜下形态学观察和细胞化学方法对细胞识别力有限,少数病例难以准确分型。随着单克隆抗体应用,白血病的免疫分型已用于临床,使形态学上难于辨别的细胞得以辨别。可使90%的急淋和急非淋白血病得到正确诊断。

近年来应用高分辨分带技术,发现80%的白血病有染色体组型异常,并与FAB及免疫型有密切关系。1985年起,MIC分型协作组进行形态学、免疫学和细胞遗传学的综合分型。该分型尚在不断完善,与临床联系也正在研究中,本章不详细介绍。

【临床表现】 起病急缓不一。急者可以是突然高热,类似“感冒”,也可以是严重的出血倾向,甚至全身衰竭。缓慢者常为脸色苍白、疲乏、或轻微出血。有的病人因皮肤紫癜,月经过多或拔牙后出血难止而就医才发现。病人常有贫血、出血、发热和感染,以及各种器官浸润等表现,简述如下:

一、贫血 贫血往往是首起表现,呈进行性发展。半数病人就诊时已有重度贫血,主要由于正常红细胞生成减少。此外,无效性红细胞生成、溶血及失血等因素也有关系。

二、发热 半数的病人以发热为早期表现。可低热,体温亦可高达39~40℃以上,伴有畏寒、出汗等。虽然白血病本身可以发热,但较高发热往往提示有继发感染,但不少患者感染灶不易发现。感染可发生在各个部位,例如以口腔炎、牙龈炎、咽峡炎最常见,可发生溃疡或坏死。肺部感染,肛周炎,肛旁脓肿亦常见,严重时可致败血症或菌血症。最常见的致病菌为革兰阴性杆菌,如肺炎克雷白菌、绿脓杆菌、产气杆菌等,其他有金色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、粪链球菌等。曾长期应用抗生素者,可出现真菌感染,如念珠菌、曲菌、隐球菌等。病人免疫功能缺陷后可致病毒感染,如带状疱疹等,偶见卡氏肺囊虫病。

三、出血 急性白血病以出血为早期表现者近40%。出血可发生在全身各部,以皮肤瘀点、瘀斑,鼻衄,牙龈出血,月经过多,阴道流血为多见。眼底出血可致视力障碍。急性早幼粒白血病易并发弥散性血管内凝血(DIC)而出现全身广泛性出血。颅内出血时

有助于诊断。病人可出现关节、骨骼疼痛，尤以儿童多见，往往误诊为“风湿病”。发生骨髓坏死时，可以引起骨骼剧痛。

(三) 眼部 粒细胞白血病形成的粒细胞肉瘤 (granulocytic sarcoma) 或绿色瘤 (chloroma) 常累及骨膜，以眼眶部位最常见，可引起眼球突出、复视或失明。白血病可直接浸润视神经、脉络膜、视网膜等而引起相应的症状。

(四) 口腔和皮肤 白血病细胞浸润可使牙龈增生、肿胀，尤多见于急单和急性粒-单细胞性白血病。白血病时皮肤损害可以是白血病细胞浸润，多见于急单或急粒-单白血病。也可以是皮肤粒细胞肉瘤；局部皮肤隆起，变硬，呈紫红色或类似皮下结节。非浸润性皮肤病变包括斑丘疹、多形红斑、结节性红斑及中性粒细胞性皮炎 (Sweet 综合征)，后者伴有发热、多处皮肤出现棕色斑块，斑块可以溃烂、坏死。

(五) 中枢神经系统白血病 (CNS-L) 近年来化学治疗 (简称化疗) 使白血病缓解率提高，生存期明显延长。由于化疗药物难以通过血脑屏障，隐藏在中枢神经系统的白血病细胞不能有效被杀灭，因而引起 CNS-L。CNS-L 可发生在疾病各个时期，但多数病人的症状出现较晚，常发生在缓解期。以急淋最常见，儿童患者尤甚。临床上轻者表现头痛、头晕，重者有呕吐、颈项强直，甚至抽搐、昏迷，但不发热。脑脊液压力增高。颅神经受损，可出现视力障碍及面神经麻痹等。

(六) 睾丸 睾丸受浸润，出现无痛性肿大，多为一侧性，另一侧虽不肿大，但活检时往往也有白血病细胞浸润。睾丸白血病多见于急淋白血病，化疗缓解后的男性幼儿或青年，是仅次于 CNS-L 的白血病髓外复发的根源。

此外，白血病可浸润其他各器官、组织，如肺、心、消化道、泌尿系统等均可受累，但并不一定有临床表现。

【实验室检查】

一、血象 大多数病人白细胞数增多，疾病晚期增多更显著。最高者可超过 $100 \times 10^9/L$ ，称为高白细胞性白血病。也有不少病人的白细胞计数在正常水平或减少，低者可 $< 1.0 \times 10^9/L$ ，称为白细胞不增多性白血病。血片分类检查可见相当数量的原始和 (或) 早幼细胞，一般占 30%~90%，甚至可高达 95% 以上，但白细胞不增多型病例血片上很难找到原始细胞。白血病病人有不同程度的贫血，多为正色素、正常细胞性贫血，少数病人血片红细胞大小不等，可找到幼红细胞。约 50% 的病人血小板低于 $60 \times 10^9/L$ ，晚期血小板往往极度减少。

二、骨髓象 绝大多数病例骨髓象有核细胞显著增多，主要是白血病性的原始 (M_1 型为早幼粒) 细胞，一般占非红系细胞的 30%~90%。细胞都停滞在原始 (M_1 型为早幼粒) 细胞阶段，而较成熟中间型细胞缺如，并残留少量成熟粒细胞，形成所谓“裂孔”现象。正常的幼红细胞和巨核细胞减少。约有 10% 急非淋白血病骨髓增生低下称为低增生性急性白血病。白血病性原始细胞形态常有异常改变，例如胞体较大，核浆比例增加，核的形态异常 (如切迹、凹陷、分叶等)，染色质粗糙、排列紊乱，核仁明显等。某些急粒白血病的小原粒细胞类似原淋巴细胞。 M_2 型 (红白血病) 红系细胞巨幼样改变常与巨幼细胞贫血所见相似。由于细胞形态的不典型，因而需借助细胞化学才能辨别。Auer 小体较常见于急粒白血病细胞浆中，急性单核细胞白血病和急性粒-单核细胞白血病细胞胞浆中有时亦可见到，但不见于急淋白血病。因而 Auer 体有助于鉴别急淋和急非淋白血病。

三、细胞化学 主要用于协助形态学，鉴别各类白血病。常见白血病的细胞化学反应见表 6-9-1。一般通过过氧化物酶、苏丹黑脂质、非特异性脂酶及其抑制试验，可将粒、单核、淋巴三种白血病加以区别。糖原染色 (PAS) 除可用于鉴别上述三种细胞外，尚可用于鉴别红白血病 (M₁ 型) 与巨幼细胞贫血，前者往往呈强阳性反应，后者反应不明显。急性白血病中性粒细胞碱性磷酸酶 (NAP) 反应明显降低，而急慢性白血病的中性粒细胞

(>450mg/L), 而糖定量减少。涂片中可找到白血病细胞。脑脊液清浊度随所含的细胞数而异。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现、血象和骨髓象特点, 诊断一般不难。由于白血病类型不同, 治疗方案及预后亦不尽相同, 因此诊断成立后, 应进一步确定类型; 还应与下列疾病作鉴别。

一、骨髓增生异常综合征 该疾患的 RAEB 及 RAEB-T 型除病态造血外, 外周血中有少量原始和幼稚细胞, 全血细胞减少和染色体异常, 易与白血病相混淆。但骨髓中原始细胞不超过 30%, 骨髓活检有相对特异性。

二、某些感染引起的白细胞异常 如传染性单核细胞增多症, 血象中出现异形淋巴细胞, 但形态与原始细胞不同, 血清中嗜异性抗体效价逐步上升, 病程短, 可自愈。百日咳、传染性淋巴细胞增多症、风疹等病毒感染时, 血象中淋巴细胞增多, 但淋巴细胞形态正常病程良性, 多可自愈。

三、巨幼细胞贫血 巨幼细胞贫血有时可与红白血病混淆。但该病骨髓中原始细胞不明显增多。巨幼红细胞大小较一致, 核形规则, 染色质细致均匀, 核发育落后于胞浆。PAS 反应常为阴性。根据上述各点, 可与急性红白血病相区别。

四、再生障碍性贫血及特发性血小板减少性紫癜 易与白细胞不增多性白血病发生诊断困难。骨髓象检查可得明确结论。

五、急性粒细胞缺乏症恢复期 在药物或某些感染引起的粒细胞缺乏症的恢复期, 骨髓中原及早幼粒细胞明显增加。但该症多有明确病因, 血小板正常, 早幼粒细胞中无 Auer 小体。短期内骨髓成熟粒细胞恢复正常。

【治疗】 近 20 年来急性白血病治疗已有显著进展。化学治疗使成人急非淋白血病和急淋白血病完全缓解率分别达 60%~85% 和 >72%~77%; 5 年无病存活率分别达 30%~40% 和 50%。在接受骨髓移植的患者中有 30%~60% 达 5 年以上无病存活。上述成就主要由于化疗方法的改进, 积极的支持疗法和骨髓移植的逐步推广。异基因骨髓移植可能为治愈急性白血病最有希望的疗法。骨髓移植一般必须在急性白血病经化疗获得完全缓解的基础上才能进行。因此化疗在急性白血病治疗上起关键性作用。化疗在杀灭白血病细胞同时也损伤了大量正常造血细胞。如果使用不当, 或缺乏有效的支持疗法, 病人仍可因严重感染和出血而死亡。当然医师的高度责任性及患者对疾病斗争的意志也影响了白血病的化疗疗效。

一、支持疗法

(一) 防治感染 化疗后患者常处于粒细胞缺乏期, 并须持续相当时期后才能取得缓解。所以在化疗过程中必须强调无菌操作。有条件时患者应安置在无菌层流病房进行治疗。加强基础护理, 强调口咽、鼻腔、皮肤及肛门周围的清洁卫生。化疗前局灶性感染要予根除。在化疗同时可服用肠道不吸收的抗生素(如庆大霉素等), 以净化肠道细菌。接触病人和进行操作时, 医护人员都要勤洗手, 加强无菌概念。

当患者尤其是化疗后有发热时, 绝大多数是感染引起。必须仔细检查, 胸部 X 线摄片及反复作咽拭子、血、尿和大便培养及药敏试验。在病原菌及感染部位尚未明确前, 可试以抗生素经验治疗, 待接到阳性培养报告后, 再行调整治疗方案。白血病的继发感染以革兰阴性杆菌居多数, 可首先选用氨基糖甙类(如阿米卡星等)及氧哌嗪青霉素或氧

氟沙星等联合应用。如 72h 内病情未好转，应换用万古霉素静滴，以防表皮葡萄球菌感染。如二三天后感染仍未控制，应尽速改用第三代头孢菌素类药物，如头孢噻甲羧肟（复达欣）、头孢哌酮等。改药后体温未下降，即应考虑真菌感染的可能性，可以试用两性霉素及氟康唑等。病毒感染如带状疱疹等可用无环鸟苷口服，也可用 α 干扰素肌注。对卡氏肺囊虫病可用戊烷咪肌注或乙胺嘧啶口服。伴有粒细胞缺乏症的严重感染，近年介绍可用粒细胞集落刺激因子（CSF-G）或粒-单核细胞集落刺激因子（CSF-GM）。这些因子具有提升粒细胞作用。每日应用 CSF-G $2\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ 静脉或皮下注射，计 5~7d。此外也可用浓集粒细胞成分输注，连续 3~4 天，但疗效不肯定。

（二）纠正贫血 严重贫血可输全血或浓集红细胞成分。出现自身免疫性溶血性贫血可用肾上腺皮质激素类药物。然而积极争取白血病缓解是纠正贫血最有效办法。

（三）控制出血 如果因血小板计数过低而引起出血，输注浓集血小板悬液是较有效措施，可使周围血小板数维持在 $30 \times 10^9/\text{L}$ 左右。如果出血系弥散性血管内凝血所引起（如 M_3 ），应立即给以适当的抗凝治疗，参阅本篇第十九章。仅在白血病进入至缓解期，血小板迅速增多，出血才能停止。鼻及牙龈出血可用填塞或明胶海绵局部止血。

（四）尿酸性肾病防治 由於白血病细胞大量破坏，特别在化疗时更甚，血清和尿中尿酸浓度增高，积聚在肾小管，引起阻塞而发生尿酸性肾病。临床有少尿、无尿和急性肾功能衰竭。应鼓励病人多饮水。在化疗过程可同时给予别嘌醇每日 3 次，每次 100mg，以阻断次黄嘌呤和黄嘌呤，从而抑制尿酸合成。对少尿和无尿，应按急性肾功能处理。

二、化学治疗

（一）化学治疗的策略 目的是迅速，尽快地杀灭白血病细胞，使机体正常造血恢复，达到完全缓解。所谓完全缓解，即白血病的症状和体征消失，血象和骨髓象基本正常，血片中一般找不到白血病细胞，骨髓中原始细胞 $< 5\%$ 。

目前多采用联合化疗，药物组合应符合以下各条件：①作用于细胞周期不同阶段的药物；②各药物间有相互协同作用，以最大程度地杀灭白血病细胞；③选择性地杀伤白血病细胞而对正常血细胞则相对杀伤力较小。一待诊断肯定，病人情况许可，应及早进行联合化疗。剂量要充足，治疗要得力，务必争取 1~2 疗程后，患者即进入至缓解期。往往缓解越快，缓解期越长。剂量不足，断续重复治疗，一定时间后反可导致白血病细胞发生多药耐药而使治疗归于失败。

白血病细胞增殖周期大致为 5 天左右。抗白血病药物有些作用于周期中的特定阶段。所以每一疗程化疗须持续 7~10 天；致使增殖期的白血病细胞都有机会通过所有阶段，提高化疗的杀伤作用。每一疗程结束后，间歇 2 周再用第二疗程，其目的使正常造血恢复，而且诱使休止期（ G_0 期，即未进入增殖期细胞）白血病细胞进入增殖周期，有利于下一疗程化疗药物的杀灭。

急性白血病未治疗时体内白血病细胞的数量估计为 $5 \times 10^{10} \sim 10^{13}$ ，经治疗达到缓解标准时体内仍有相当数量的白血病细胞，估计在 $10^6 \sim 10^9$ 以下，且在髓外某些隐蔽之处仍可有白血病细胞浸润。因此，缓解开始后仍须采用巩固和强化化疗，持续较长时间，以便进一步消灭残存白血病细胞，防止复发，延长缓解和无病存活期，争取治愈。缓解期治疗药物要求产生耐药性较慢，而且与原诱导药物无交叉耐药性。目前常用的化疗药物及联合化疗方案参阅表 6-9-3 及表 6-9-4。

表 6-9-3 抗急性白血病化疗药物用法和毒性

药名	给药途径	常用剂量(mg)	给药期	毒性作用
环磷酰胺(CTX)	口服	100	每日1次	骨髓抑制, 恶心呕吐, 脱发, 出血性膀胱炎, 肝损害
	静脉注射	400~600	每周2次	
6-巯基嘌呤(6MP)	口服	100~150	每日1次	骨髓抑制, 肝损害
6-硫代鸟嘌呤(6TG)	口服	100~150	每日1次	骨髓抑制, 肝损害
甲氨蝶呤(MTX)	口服	5	每日1次	口腔及胃肠道粘膜溃疡, 恶心, 呕吐, 肝损害, 骨髓抑制, 巨幼红样变
	静脉注射	10~20	每3~5d一次	
	鞘内注射	5~10	每3~5日1次	
阿糖胞苷(Ara-C)	静脉滴注或皮下注射	100~150	每日分2次共5~7d	口腔溃疡, 恶心呕吐, 食欲减退, 脱发, 骨髓抑制, 巨幼红样变
	鞘内注射	50	每3~5d1次	
环胞苷	静脉注射	200~400	每日1次, 共5~7d	同 Ara-C
羟基脲	口服	2 000~3 000	每日1或每3~5d一次	胃肠道反应, 口腔溃疡, 骨髓抑制, 巨幼红样变
长春新碱(VCR)	静脉注射	1~2	每7d一次	末梢神经炎, 恶心呕吐
三尖杉酯碱(H)	静脉滴注	2~6	每日1次, 共5~7d	骨髓抑制, 消化道反应, 心脏毒性
	肌肉注射	1~2	每日1次, 共5~7d	
柔红霉素(DAUN)	静脉注射	40~60	每日1次, 共2~4次	骨髓抑制, 心肌损害, 呕吐, 食欲减退, 局部刺激
阿霉素(ADM)	静脉注射	40~60	每日1次, 共2~4次	骨髓抑制, 心脏毒性, 胃肠道反应, 口腔粘膜炎症, 脱发
阿克拉霉素	静脉注射	20~40	每日1次, 共3次	同 ADM
米托蒽醌	静脉注射	10~15	每日1次, 共3次	骨髓抑制, 早搏, 肝功能损害
依托泊甙(VP16)	静脉注射	100~150	每日1次, 共5~7次	骨髓抑制, 恶心呕吐, 食欲减退
安吖啶(AMSA)	静脉注射	100~150	每日1次, 共5~7次	骨髓抑制, 恶心呕吐, 粘膜炎症, 肝功能损害
左旋门冬酰胺酶(L-Asp)	静脉滴注	5 000~10 000 (u)	每日或隔日1次, 共1~16次	发热等过敏反应, 高尿酸血症, 低血浆蛋白, 出血, 白细胞少, 高血糖, 胰腺炎, 氮质血症
泼尼松(P)	口服	40~60	每日分次	类库欣综合征, 高血压, 高尿酸血症, 糖尿病
维甲酸(全反式)	口服	60~100	每日分3~4次	皮肤干燥, 脱屑, 口角皸裂, 恶心呕吐, 肝功能损害

(二) 急淋白血病具体化疗方法 急淋病人的诱导缓解治疗, 常用的长春新碱加泼尼松(VP方案), 儿童完全缓解率高达80%~90%, 成人的完全缓解率仅50%。因此成人急淋常需在VP方案上加门冬酰胺酶(VAP方案)或柔红霉素(VDP方案)或四种药物同时应用(VADP方案), 可使完全缓解率提高到72%~77.8%。一般认为对成人急淋完全缓解后应予早期巩固强化治疗, 然后再继续维持治疗3~4年。巩固强化治疗可用原诱导缓解方案2~4疗程, 也可采用其他强力的化疗方案。全国白血病学术讨论会曾建议用下列方案: 即完全缓解后巩固强化6个疗程; 第1、4疗程用原诱导方案; 第2、5疗程用VP₁₆ (75mg/m²静注, 第1日)及阿糖胞苷(100~150mg/m²静注, 第1~7日); 第3、6疗程用大剂量甲氨蝶呤, 1~1.5g/m²第1日静脉注射, 停药后12h以四氢叶酸钙解救(6~9mg/m², 肌注每6h一次, 共8次)。一般主张成人急淋除巩固强化外, 在间歇期尚须维持治疗, 常用6-巯嘌呤和甲氨蝶呤交替长期口服。在缓解前或至晚缓解开始时须作中枢神经系统白血病预防性治疗。可以单独鞘内注射甲氨蝶呤或甲氨蝶呤加阿糖胞

苷，以下再详细阐述。

表 6-9-4 成人急性白血病诱导缓解的几种联合治疗

药 物	剂 量(mg)	用 法	备 注
急性淋巴细胞白血病			
VCR (VP 方案)	1~2	第 1 天,每周 1 次,静脉注射	CR50%,至少 2~3 周,如病情未改善,改用下列方案
P	40~60	每日分次,口服	
VCR	1~2	第 1 天,每周 1 次,静脉注射	CR74%
DAUN (VDP 方案)	40~60	第 1~2 天,每周 2 次,静脉注射	
P	40~60	每日分次,口服	
VCR	1~2	第 1 天,每周 1 次,静脉注射	CR85%
ADM	40~60	第 1~2 天,每周 2 次,静脉注射	
P	40~60	每日分次,口服	
VCR	1~2	第 1 天,每周 1 次,静脉注射	CR72%
ASP (VAP 方案)	5 000~10 000(u)	每日 1 次,共 10d,静脉滴注	
P	40~60	每日分次,口服	
VCR	1~2	第 1 天,每周 1 次,静脉注射	小儿 CR90%,成人 CR
DAUN (VADP 方案)	45	第 1~3 天,每周 3 次,静脉注射	77.8%
ASP	5 000~10 000(u)	第 16 天开始,每天 1 次,静脉滴注	
P	40~60	每日分次,共 35d,口服	
MTX	50~100	第 1 天 1 次,静脉注射	每一疗程共 10d,至少 5 个疗程;如病情许可,MTX 可渐加量,对难治性及复发病例的 CR 为 79%(即 MOAD 方案)
VCR	1~2	第 2 天 1 次,静脉注射	
ASP	20 000(u)	第 2 天 1 次,静脉滴注	
DXM	6.75	每日分次,共 10d,口服	
急性非淋巴细胞白血病			
H	4~6	第 1~5 或 7 天,静脉滴注	每一疗程 5~7d,间歇 1~2 周,(即 HOAP 方案)国内报告 CR 为 60%;若去除 H 及 VCR,则为 AP 方案
VCR	2	第 1 天,静脉注射	
Ara-C	150	第 1~5 或 7 天,静脉滴注	
P	40~60	每日分次,口服	
6-TG	100~150	第 1~7 天,每日 1 次,口服	每一疗程 7d,间歇 1~2 周,CR 为 50%~85%(即 TRAP 或 TAD 方案)
DAUN 或 ADM	40~60	第 1~3 天,每日 1 次,静脉注射	
Ara-C	150	第 1~7 天,每日 1 次,静脉滴注	
P	40~60	每日分次,共 7 天,口服	
DAUN 或 ADM	40	第 1~3 天,每日 1 次,静脉注射	每一疗程为 7d,间歇 1~2 周,CR 为 35%~85%
Ara-C	150	第 1~7 天,每日 1 次,静脉滴注	

注:上述各项药物简称的全名参阅表 6-9-3

(三) 急非淋白血病具体化疗方案 目前常用标准的诱导缓解方案是 DA 方案,缓解率可达 85%。国内常用方案之一是 HOAP,平均缓解率约 60%。近年常用 HA 方案,缓解率可接近 DA 方案。但总的缓解率不如急淋白血病,且诱导过程中一定要通过粒细胞极度缺乏时期后,才有可能进入至缓解期。

国内发现全反式维甲酸对白血病细胞有诱导分化,其作用机制与一般抗肿瘤化学物有所不同。临床验证全反式维甲酸可使 M₃ 白血病诱导缓解,其缓解率可达 85%,为抗白血病化疗中又一新进展。缓解期单用维甲酸治疗易复发,故宜与其他化疗联合治疗或交替维持治疗。

缓解后急非淋白血病治疗方法很不一致。近年来发现长期治疗并不能明显延长急非淋病人无病存活期，因而趋向于缓解后早期强化治疗，定期巩固，毋须长期维持。巩固强化治疗方法有：①用原诱导方法巩固4~6疗程；②以中剂量阿糖胞苷为主的强化治疗。阿糖胞苷可单用，也可加其他药物（如柔红霉素、安吡啶、米托蒽醌等）；③用与原诱导治疗方案无交叉耐药的新的方案（如用VP₁₆+米托蒽醌等）。每1~2个月化疗一次，共计1~2年。以后停用化疗，密切随访，如有复发再行治疗。

（四）其他特殊类型的治疗方法 老年患者对化疗耐受差，常规化疗方案中剂量应减少。过度虚弱患者，无法接受联合化疗，宜用小剂量阿糖胞苷（或三尖杉）静滴长期治疗，直至缓解。小剂量阿糖胞苷（12.5~25mg 静滴或肌注每日1次）也可用于治疗由MDS转化的白血病、低增生型白血病及继发性白血病。高白细胞数白血病，病情危重，应立即用血细胞分离剂清除血中过多的白细胞，然后再用化疗。对急非淋者也有在化疗前先服别嘌呤醇并碱化尿液，然后用羟基脲4~6g/d连续3天，使粒系细胞迅速减少。在用羟基脲的第二天开始化疗。对难治及复发病例可采用中剂量阿糖胞苷（1~2g/m²，每12h一次，连续4~12次）加用其它药物（如安吡啶、柔红霉素、米托蒽醌及依托泊甙等）。

三、中枢神经系统白血病的治疗 常为髓外白血病复发的根源，以急淋白血病尤为突出。在预防方面，通常在缓解后开始鞘内注射甲氨蝶呤每次10mg，每周2次共3周。如中枢神经系统白血病诊断已肯定，用甲氨蝶呤10~15mg/次缓慢鞘内注射，每周2次，直到脑脊液细胞数及生化检查恢复正常，然后改用5~10mg/次鞘内注射，每6~8周一一次，随全身化疗结束而停用。甲氨蝶呤鞘内注射可引起急性化学性蛛网膜炎，病人有发热、头痛及脑膜刺激征。所以甲氨蝶呤鞘内注射时宜加地塞米松5~10mg，可减轻副反应。若甲氨蝶呤疗效欠佳，也可改用阿糖胞苷（或环胞苷25mg/m²）鞘内注射，每周2次。同时可考虑颅部放射线照射（2400~3000cGy）和脊髓照射（1200~1800cGy），但对骨髓抑制较严重。

四、睾丸白血病治疗 药物对睾丸白血病疗效不佳，必须放射治疗（总剂量约2000cGy），即使一侧睾丸肿大，也须采用两侧放射。

五、骨髓移植 据国际骨髓移植登记处1991年报告用HLA匹配的同胞异基因骨髓移植治疗急淋白血病1193例，其中在第一次缓解后移植的5年无病生存概率为50%，急粒白血病1517例为51%。目前认为除儿童标危组急淋因化疗效果较好，不必在第一次缓解后进行治疗，所有急性白血病只要有HLA匹配的同胞供髓者都应在第一次缓解期内进行异基因骨髓移植。患者年龄对骨髓移植的疗效有影响，总结认为应控制在50岁以下较妥当。

自身骨髓移植是在白血病获得缓解后利用自己骨髓在大剂量放、化疗后进行移植。据欧洲自身骨髓移植协作组1990年报告急淋白血病571例及急粒白血病867例，在第一次缓解后移植效果较好。7年无病生存，急淋为48%±2%，急非淋为44%±5%。报告认为应争取在第一次缓解期进行。从完全缓解到自身骨髓移植的间隔时间以6个月以上为佳。曾有学者建议凡无适宜供髓者的急性白血病患者均应采集其第一次缓解期骨髓加以冻存，以便在必要时为患者进行自身骨髓移植。存在的问题是移植后复发率较高，骨髓体外净化的问题尚未妥善解决。

【预后】 未经治疗的急性白血病患者平均生存期仅3个月左右。经过现代治疗方法，

已有不少患者取得疾病缓解以至长期存活。决定预后因素除接受治疗方法外，患者年龄很有关系。1~9岁患者预后较好，1岁以下及9岁以上儿童、中青年和成年预后较差，60岁以上更差。治疗前白细胞 $>50 \times 10^9/L$ 或(和)血小板 $<30 \times 10^9/L$ 者预后较差。白血病分型中， L_2 、 L_3 、 M_4 、 M_5 、 M_6 、 M_7 预后相对较其他类型为差。 M_3 型经全反式维甲酸治疗，预后已有明显改善。染色体异常如5-、7-、5q-、7q-及超二倍体者预后较差，而t(8;21)、Inv(16)或21号为三染色体者预后较好。化疗后白血病细胞下降缓慢或需较长时间化疗才能缓解者，预后较差。

(曹 萍)

第三节 慢性粒细胞白血病

慢性粒细胞白血病(慢粒, chronic granulocytic leukemia)是一种起源于多能干细胞的肿瘤性增生疾病;其临床特点是粒细胞显著增多,脾明显肿大,绝大多数慢性粒细胞白血病具有较特异的Ph标记染色体,病程较缓慢,大多以急性变而死亡。

【临床表现】 各种年龄均可发病,以中年最多见,男性略多于女性。起病缓慢,早期常无自觉症状。病人可因健康检查或因其他疾病就医时才发现血象异常或脾肿大,才被确诊。随着病情发展,可出现乏力、低热、多汗或盗汗、体重减轻等代谢亢进的表现。由于脾肿大而感左上腹坠胀、食后饱胀等。脾肿大常最为突出,往往就医时已达脐平面,甚至可达盆腔。质地坚实、平滑,无压痛。如果发生脾梗塞则压痛明显,并有摩擦音。治疗后病情缓解时,脾往往缩小,但病变发展或活动期再度肿大。约半数病人有肝肿大。大多数病人有胸骨中下段压痛,为重要的体征。当血象白细胞显著增高时可见眼底静脉充血及出血。白细胞极度增高时(例如 $>200 \times 10^9/L$)可发生“白细胞淤滞症”,表现为呼吸窘迫、头晕、语言不清、中枢神经系统出血等。阴茎异常勃起为相对特异表现,但很少见。疾病处于稳定期(即慢性期)一般约1~4年,以后逐渐进入至加速期,以至急变(参阅“病程演变”节)。

【实验室检查】

一、血象 白细胞数明显增高,常超过 $20 \times 10^9/L$,疾病早期多在 $50 \times 10^9/L$ 以下,晚期增高明显,可达 $100 \times 10^9/L$ 以上。血片中性粒细胞显著增多,可见各阶段粒细胞,以中性中幼,晚幼和杆状核粒细胞居多;原始细胞一般为1%~3%,不超过10%。嗜酸、嗜碱性粒细胞增多,后者有助于诊断。疾病早期血小板多在正常水平,部分病人增多。晚期血小板渐减少,并可出现贫血。

二、骨髓 骨髓增生明显至极度活跃,以粒细胞为主,粒:红比例可增至10~50:1。其中中性中幼、晚幼及杆状核粒细胞明显增多。原粒细胞不超过10%。嗜酸、嗜碱性粒细胞增多。红系细胞相对减少。巨核细胞正常或增多,晚期减少。偶见类似Gaucher细胞(系吞噬细胞,吞噬大量粒细胞膜的分解产物而形成的)。

中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)活性减低或呈阴性反应。治疗有效时NAP活性可以恢复。疾病复发时又下降;合并细菌性感染时可稍升高。

三、染色体检查 90%以上的慢粒病人,其血细胞中出现Ph染色体——t(9;22)(q34;q11),该染色体也可见于粒、红、巨核及单核细胞等。Ph染色体是9号染色体长臂远端与22号染色体长臂易位。9号染色体长臂上的细胞源瘤基因c-abl易位至22号染

染色体长臂的断裂点集中区 (bcr) 形成 bcr/abl 融合基因, 由此产生一种新的 mRNA, 进而产生异常的蛋白质, p210。现在认为 p210 对引起慢性粒细胞白血病有直接关系。现在利用分子生物学技术检测, 几乎所有慢粒均有 22 号染色体长臂异常。因此所谓 Ph (-) 慢粒, 可能仍有变异型或隐约型 Ph 染色体, 而真正的所谓 “Ph (-) 慢粒” 很少见。

慢性粒细胞白血病急变过程中, 除 Ph 染色体外, 往往尚有其他染色体异常。主要有 8 号染色体三体性 (+8), 额外的 Ph 染色体或 17 号染色体长臂的等臂染色体等。

四、血液生化 血清及尿中尿酸浓度增高, 主要是化疗后大量白细胞破坏所致。血清维生素 B₁₂ 浓度及维生素 B₁₂ 结合力显著增加, 且与白血病细胞增多程度呈正比。其原因与白血病粒细胞和正常粒细胞产生过多的运输维生素 B₁₂ 的精钴蛋白 I 有关。

【诊断和鉴别诊断】 根据脾大, 血液学改变及 Ph 染色体等特点, 诊断不难。Ph 染色体虽系慢粒标志染色体, 但仍有 10% 左右 Ph 染色体阴性的慢粒白血病。另外, 2% 急粒白血病、5% 儿童急淋及 20% 成人急淋白血病也可出现 Ph 染色体, 应注意鉴别。

一、其他原因引起的脾肿大 血吸虫病肝病、慢性疟疾、黑热病、肝硬化、脾功能亢进等均有脾大。但各病均有原发病的临床特点, 血象及骨髓象无慢粒白血病的改变。Ph 染色体阴性等。

二、类白血病反应 类白血病反应常并发于严重感染、恶性肿瘤等疾病。白细胞数超过正常数值但很少 $>50 \times 10^9/L$ 。类白血病反应有各自的病因和临床表现。原发病控制后, 类白血病反应亦随之消失。此外, 脾大常不如慢粒显著。其周围血和骨髓中粒细胞较为成熟, 细胞浆中常有中毒性颗粒和空泡。嗜酸粒细胞和嗜碱粒细胞不增多。NAP 反应强阳性。细胞中 Ph 染色体阴性。血小板和血红蛋白量大多正常。

三、骨髓纤维化 原发性骨髓纤维化脾大显著, 血象中白细胞增多, 并出现幼粒细胞等, 可与慢粒混淆。但骨髓纤维化白细胞数一般比慢粒少, 多不超过 $30 \times 10^9/L$, 且波动不大。骨髓幼粒细胞增生程度不如慢粒。此外, 幼红细胞持续出现于血中, 红细胞形态异常, 特别是泪滴状红细胞易见。Ph 染色体阴性。病程较长。

【病程演变】 慢粒的整个病程常可分为 3 期: 慢性期 (稳定期)、加速期 (增殖期) 和急性变期。慢粒慢性期可持续 1~4 年, 即进入加速期; 此时病人常有发热、虚弱、体重下降, 脾迅速肿大, 胸骨和骨骼疼痛, 逐渐出现贫血和出血。白血病细胞对原来治疗有效的药物发生耐药。实验室检查有以下 1 项或几项改变: ①血或骨髓原始细胞 $>10\%$; ②外周血嗜碱粒细胞 $>20\%$; ③不明原因的血小板进行性减少或增高; ④除 Ph 染色体外又出现其他染色体异常。⑤粒-单核组细胞 (CFU-GM) 培养, 出现增殖的分化异常, 细胞簇增加而集落减少。加速期从几个月到 1~2 年即进入急性变期, 为慢粒的终末期。临床表现与急性白血病类似。骨髓或血中原始细胞增多 $\geq 20\%$, 一般为 $30\% \sim 80\%$ 。此外尚可出现髓外原始细胞浸润。急性变大多往急粒发展, $20\% \sim 30\%$ 为急淋变, 偶也有单核细胞、巨核细胞及红细胞等类型的急性变。急性变预后极差, 如不积极治疗往往在数月内死亡。

【治疗】 化疗虽可使大多数慢粒趋向稳定, 但多年来慢粒患者中数存活期 (40 个月) 并未改善。慢粒发生多药耐药的也日见增多。异基因骨髓移植是当前使慢粒取得痊愈的唯一有希望的治疗方法。

一、化学治疗

(一) 羟基脲 (hydroxyurea) 是一种核糖核酸还原酶抑制剂, 较白消安作用迅速, 但持续时间短。用药后二三天白细胞数快速下降, 但停药后, 很快回升。该药对加速期也有疗效, 与烷化剂、放射线无交叉耐药性。副作用少。常用剂量为每日 3g, 分 2 次口服。待白细胞下降到 $20 \times 10^9/L$ 左右, 剂量减半。降至 $10 \times 10^9/L$ 时改用小剂量 (0.5~1g/d) 维持治疗。唯一欠缺是需长期维持治疗。否则白细胞易於波动。用药期间需经常检查血象, 用以调节药物剂量。有的研究表明慢粒白血病用羟基脲治疗的中数存活期比白消安治疗的为长, 且急变率为低些, 因而当前均以羟基脲作为首选药物。

(二) 白消安 (busulfan) 白消安用于治疗慢粒已有 30 余年历史, 有效率达 95% 以上。开始剂量为 4~8mg/d, 口服。由于白消安作用于前体细胞 (precursor) 水平, 故用药 2~3 周白细胞才开始减少。又因为停药后血象抑制可达 2~4 周, 因此当白细胞降至 $20 \times 10^9/L$ 时, 宜暂停药, 待稳定后改用小剂量 (每 1~3 天 2mg), 要求把白细胞维持在 $7 \times 10^9 \sim 10 \times 10^9/L$ 之间。持续治疗 2~3 个月。随着白细胞下降, 未成熟细胞也有所减少, 脾逐渐缩小。病情缓解后, NAP 可上升至正常水平, 但 Ph 染色体仍然存在。用白消安过量往往引起严重的骨髓抑制以致全血细胞减少, 且恢复缓慢。个别病人即使剂量不大也可出现骨髓严重受抑制。长期用药可出现皮肤色素沉着, 类似慢性肾上腺素皮质功能减退的症状。此外可引起精液缺乏及停经等表现。文献报道长期白消安治疗有促使慢粒提前发生急变可能性, 所以治疗过程中严加观察, 提高警惕。

(三) 靛玉红 (indirubin) 从中药青黛中提取的双吡啶美化合物。对慢粒有效率为 87.3%, 缓解率 59.9%, 剂量 150~300mg/d, 分 3 次口服。用药后 20~42 天白细胞数下降。用药约 2 个月白细胞可降至正常范围。本药副作用多, 有腹泻、腹痛等症状, 剂量难以掌握, 应谨慎使用。

(四) 其他药物 烷化剂如环磷酰胺、苯丁酸氮芥等对慢粒白血病亦有疗效, 但不常用, 仅在其它药物无效时才予考虑。

二、 α 干扰素 用 α 干扰素治疗, 70% 慢粒 (慢性期) 病人可缓解。长期足量疗后约 1/3 的病人 Ph 染色体减少, 15% 的病人 Ph 染色体可少于 5%。剂量为 $3 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6 u/d$ 。肌肉或皮下注射, 每周 2~3 次, 应用数月。有报道应用 α 和 γ 干扰素联合用药 25 个月, Ph 染色体全部消失。由于起效较慢, 故对白细胞过多的病人, 可于治疗前 1~2 周并用羟基脲或白消安。 α 干扰素的副作用有发热、疲倦、食欲不振、恶心、肌肉和骨骼疼痛、血小板减少及肝功能异常等。应争取在慢粒慢性期用 α 干扰素效果较好, 急变后疗效很差。

三、骨髓移植 目前认为用 HLA 相同的兄弟姐妹的骨髓进行异基因骨髓移植是较有希望的治疗手段。异基因骨髓移植应在慢粒白血病慢性期缓解后尽早进行。其 3~5 年无病存活率为 60%, 复发率只 20%。加速期、急变期或第二次慢性期疗效差得多; 其 3~5 年无病存活率分别为 30%、10% 及 30%。年龄与疗效有关、年轻者好, 年老者差, 以 45 岁以下为宜。慢粒自身骨髓移植主要困难是骨髓体外净化尚未解决, 且大量化疗及放疗常不能使 Ph 染色体转阴, 因而移植后复发率较高。由于干扰素可使 Ph 染色体转阴, 因而有人提出应用干扰素治疗作为自身骨髓移植前预处理方案之一。若将慢性期骨髓保存在 $-196^\circ C$, 待急性变后在化疗、放疗预处理基础上, 移植保存骨髓。虽可使病情恢复到慢性期, 且慢性期的维持时间较短, 以后仍要急变复发。

四、白细胞分离 采用血细胞分离机可除去大量白细胞，减少体内白细胞数量。主要用于白细胞淤滞症，以缓解危急状况。也可用于急需治疗的孕妇。但费用昂贵。

五、别嘌呤醇 化疗时宜加用别嘌呤醇（100mg，每6小时1次）。并保持每日尿量在1500ml以上和尿碱化，防止尿酸性肾病。待白细胞下降后停药。

六、脾放射和脾切除 目前脾巨放射偶用于伴有胀痛的巨大脾以缓解症状。曾研究脾切除作为治疗方法之一，但脾切除后既对慢性期无作用，也不能阻止急性变，更不能延长生存期，故目前多已弃用。

七、慢粒急变的治疗 慢粒急性变可按急性白血病化疗方法治疗，但病人对药物耐受性差，缓解率低且缓解期很短。即使试作异基因骨髓移植，成功率也低，多死于骨髓移植的并发症。取慢性期骨髓低温保存，作为急性变时自身骨髓移植应用，虽部分病人可进入第二次慢性期，但多不超过3个月。

【预后】 慢粒白血病化疗后中数生存期约39~47个月。5年生存率25%~50%，个别可生存10~20年。虽然初治病例可以缓解，但生存期并无明显延长。与预后有关因素有：①脾大小；②血中原粒细胞数；③嗜酸粒细胞数。所谓Ph阴性者预后较差。

（曹萍）

第四节 慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，简称慢淋）是由于一种小淋巴细胞克隆性扩展，逐步积累而浸润骨髓、血液、淋巴结和其他器官，最终导致造血功能衰竭的一种恶性疾病。这种细胞形态上虽类似成熟淋巴细胞，但是一种免疫学不成熟的、功能不全的细胞。慢淋绝大多数为B细胞性，T细胞性极少。本病在欧美各国较常见，在我国及亚洲地区较少见。

【临床表现】 病人多系老年，男性略多于女性。90%的病人在50岁以上发病。起病十分缓慢，往往无自觉症状。许多病人因其他疾病至医院就诊，才被确诊。早期症状可能有乏力疲倦，后期出现食欲减退、消瘦、低热、盗汗及贫血等症状。淋巴结肿大常首先引起病人注意，以颈部、腋部、腹股沟等处淋巴结肿大为主。肿大的淋巴结无压痛，较坚实，可移动。CT扫描可发现腹膜后、肠系膜淋巴结肿大。偶因肿大的淋巴结压迫胆道或输尿管而出现阻塞症状。50%~70%病人有轻至中度脾肿大。晚期病人可出现贫血、血小板减少、皮肤粘膜紫癜，并可出现皮肤增厚、结节以至全身红皮病等，以T细胞性慢淋居多。由于免疫功能减退，常易感染。约10%患者可并发自身免疫性溶血性贫血。

【实验室检查】

一、血象 持续性淋巴细胞增多，多至 $15 \times 10^9 \sim 100 \times 10^9 / L$ 之间，超过 $100 \times 10^9 / L$ 也不少。淋巴细胞占60%~75%，晚期可达90%以上。以小淋巴细胞增多为主，很难与正常淋巴细胞相区别。血涂片上易见破碎细胞而中性粒细胞明显减少。随病情发展，血小板减少及贫血逐渐明显。如有自身免疫性溶血性贫血，红细胞数进一步减少，并有黄疸和抗人球蛋白试验阳性。

二、骨髓涂片 显示有核细胞增生活跃，晚期尤为明显。红系、粒系及巨核系细胞均见减少。有溶血时，幼红细胞稍显代偿性增生。

三、免疫学检查 慢淋白血病细胞表面标志具有单克隆性，且具有慢淋巴类型特点，

例如慢淋细胞为克隆 B 细胞，其轻链中只有 κ 或 λ 链中的一种，证明其单克隆性。细胞具有慢淋白血病类型的免疫学特点 (sIg、CD₅、鼠红细胞玫瑰花瓣受体、C_{3d}、CD₁₉、CD₂₀、CD₂₄ 为阳性，其中 CD₂₀ 最强)。血清蛋白电泳显示低 γ 球蛋白血症，IgA、IgM 也降低而 IgG 可增高。个别病人 (5% 左右) 血中可见单克隆免疫球蛋白。约 20% 病人抗人球蛋白试验阳性，但有明显溶血性贫血仅 8% 左右。晚期 T 细胞功能也显示障碍。

四、细胞遗传学 约 50% 慢淋白血病染色体出现异常，其中以 12、14 号染色体异常多见。12 号染色单异常多见于 B 细胞慢淋，以 12 号染色体三体最多见。14 号染色体上有免疫球蛋白重链基因及 T 细胞受体 α 链基因。B 细胞慢淋白血病 t (11; 14)，其 11 号染色体上的原癌基因 bcl-1 (B 细胞淋巴瘤/白血病-1) 易位至 14 号染色体上含有重链基因的断裂点处，从而产生异常蛋白质，可能是 B 细胞生长因子。

【临床分期】 为选择治疗方案及估计预后，国际上对慢淋白血病分为以下 3 期 (表 6-9-5)：

表 6-9-5 慢性淋巴细胞白血病临床分期

分期	标准	中数存活期 (年)
1 期	血中淋巴细胞 $\geq 15 \times 10^9/L$ ，骨髓中淋巴细胞 $\geq 40\%$ ，无贫血及血小板减少；淋巴结和脾、肝肿大 < 3 个区域 (不论一侧或双侧，颈、腋下、腹股沟淋巴结均各作为一个区域，肝脾各作为一个区域，共计 5 个区域)	> 7
2 期	血和骨髓中淋巴细胞数量同上，无贫血及血小板减少，但淋巴结、肝、脾肿大 > 3 个区域	< 5
3 期	血和骨髓中淋巴细胞数量同上，有贫血 (男性 $< 110g/L$ ，女性 $< 100g/L$) 或血小板减少 ($< 100 \times 10^9/L$)，不论淋巴结、肝、脾累及区域多少	< 2

【诊断和鉴别诊断】 结合临床表现，血片及骨髓涂片中小淋巴细胞持续增多，细胞具有单克隆性，并有免疫学表面标志，骨髓活检有淋巴细胞浸润，可以肯定诊断，但尚需与下列疾病进行鉴别：①病毒感染也引起淋巴细胞增多，但细胞是多克隆性，增多是暂时性的，随感染控制，淋巴细胞数恢复正常；②淋巴瘤转化为淋巴细胞白血病，具有原发病淋巴瘤的病史，病理活检可助诊断，病情严重，缓解率很低；③幼淋巴细胞白血病也发生于老年人，但病程较慢淋为急，脾肿大更明显，白细胞数往往很高，血和骨髓涂片上有较多的带核仁的幼淋巴细胞。此外其细胞表面免疫学标志与慢淋不同。

【治疗】 根据临床分期和病人全身情况而定。

一、化学治疗 慢淋细胞绝大多数处于休止期 (G₀ 期)，很少细胞处于增殖周期，因此以用细胞周期非特异性药物为佳。一般 1 期病人无需治疗，定期复查即可。2 及 3 期病人应予化学治疗。最常用的药物为苯丁酸氮芥，剂量 6~10mg/d 口服。1~2 周后减量至 2~6mg/d。每周检查血象，调整药物剂量，以防骨髓过分抑制。一般用药 2~3 周后开始显效，2~4 个月时疗效较明显。维持半年可停药，复发后再用药，有效率约 50%，完全缓解率约 15%~25%。对 3 期病人用苯丁酸氮芥合并泼尼松 (10~20mg)，疗效较单用苯丁酸氮芥为好。环磷酰胺 (50~100mg/d) 口服，疗效与苯丁酸氮芥相似。化疗后病人大多症状减轻，淋巴结和脾缩小，白细胞数下降，但血和骨髓中淋巴细胞比值仍高，血清 γ 球蛋白仍未见恢复。

二、放射治疗 目前仅用于因淋巴结肿大发生压迫症状者，或化疗后淋巴结、脾、扁

桃体缩小不满意者。一般多局部放射。全身或纵膈放射，疗效不肯定，容易引起造血功能衰竭。

三、并发症治疗 由於患者有低免疫球蛋白血症、中性粒细胞缺乏及年龄较大，极易发生感染，尤其在化疗期间。严重感染常为致死原因。应积极迅速查明病因，应用抗生素治疗。如果反复或严重感染，可应用大剂量丙种球蛋白，每日10~20g，连续3~5天。病人发生自身免疫性溶血性贫血或血小板减少性紫癜，可用较大剂量肾上腺皮质激素，疗效尚好。若激素效果不满意并且脾大明显，应考虑切脾手术。术后红细胞及血小板可以上升，但血中淋巴细胞变化不大。

【预后】 病程长短不一。存活期确诊后短者1~2年，也有长达10余年者，平均为3~4年，主要死亡原因为骨髓功能衰竭引起严重贫血、出血或严重感染。

(曹 萍)

第十章 淋 巴 瘤

淋巴瘤(lymphoma)是一组起源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤，可分为霍奇金病(Hodgkin disease, 简称HD)和非霍奇金淋巴瘤(non Hodgkin lymphoma, 简称NHL)两大类。组织学可见淋巴细胞和(或)组织细胞的肿瘤性增生。临床以无痛性淋巴结肿大最为典型，肝脾常肿大，晚期有恶病质、发热及贫血。

淋巴瘤在国内并不少见。我国淋巴瘤的死亡率为1.5/10万，占有恶性肿瘤死亡位数的第11~13位。本病的发病率在我国大小城市高於农村。据近5年统计，经标化后淋巴瘤的总发病率男性为1.39/10万，女性为0.84/10万，均明显低於欧美各国及日本。据国内大系列病例报道，发病年龄最小3个月，最大82岁，以20~40岁为多见，约占50%左右。在本病两大类型中，据全国淋巴瘤协作组近万例统计，HD仅占有淋巴瘤的8%~11%，与国外HD占25%有显然不同。

【病因和发病机制】 迄今尚不清楚。病毒病因学说颇受重视。1964年Epstein等首先从非洲儿童Burkitt淋巴瘤组织传代培养中分离得Epstein-Barr(EB)病毒后。这种DNA疱疹型可引起人类B淋巴细胞恶变而致Burkitt淋巴瘤。Burkitt淋巴瘤有明显地方性流行发病规律。这类病人80%以上的血清中EB病毒抗体滴定度明显增高，而非Burkitt淋巴瘤者滴定度增高者仅14%。滴定度高者日后发生Burkitt淋巴瘤的机会也明显增多。凡此都说明EB病毒可能是Burkitt淋巴瘤的病因。

用荧光免疫法检查部分HD病人血清，也可发现高价抗EB病毒抗体。HD患者淋巴结连续组织培养，在电镜下可见EB病毒颗粒。在20%HD的里-斯(Reed-Sternberg, R-S)细胞中也可找到EB病毒。

70年代后期，美国Gallo和日本Yoshida发现逆转录病毒与淋巴瘤发病有密切关系。1976年日本发现成人T细胞淋巴瘤/白血病有明显的家族集中趋势，且呈季节性和地区性流行。HTLV I被证明是这类T细胞淋巴瘤的病因。另一逆转录病毒HTLV II近来被认为与T细胞皮肤淋巴瘤——蕈样肉芽肿的发病有关。

宿主的免疫功能决定对淋巴瘤的易感性。近年来发现遗传性或获得性免疫缺陷伴发

淋巴瘤者较正常人为多；器官移植后长期应用免疫抑制剂而发生恶性肿瘤者，其中 1/3 为淋巴瘤。干燥综合征中淋巴瘤发病数比一般人为高。在免疫缺陷下，反复感染、异体器官移植以及淋巴细胞对宿主的抗原刺激等均可引起淋巴组织的增殖反应。由于 T 抑制细胞的缺失或功能障碍，机体缺少自动调节的反馈控制，淋巴组织无限增殖，终而导致淋巴瘤的发生。

【病理和分类】 淋巴瘤的典型淋巴结病理学特征有三：①正常滤泡性结构为大量异常淋巴细胞或组织细胞所破坏；②被膜周围组织同样有上述大量细胞浸润；③被膜及被膜下窦也被破坏。

一、霍奇金病 目前认为是一种独立的类型，在多形性、炎症浸润性背景上找到里-斯细胞为特征，其他尚有毛细血管增生和不同程度纤维化。目前较普遍采用 1965 年 Rye 会议的分类方法（表 6-10-1），该法简便，有利于指导临床工作。

表 6-10-1 霍奇金病组织学分型（1965 年 Rye 会议）

	里-斯细胞	病理组织学特点	临床特点
1. 淋巴细胞为主型	极少见，淋巴和组织细胞性变异型	结节性浸润，主要为中小淋巴细胞	诊断时病变常局限，预后相对较好
2. 结节硬化型	明显可见，呈腔隙型	交织的胶原纤维索，将浸润细胞分隔成明显结节	年轻发病，诊断时多 I、II 期，预后相对好
3. 混合细胞型	大量存在，较为典型	纤维化伴局限坏死，浸润细胞明显多形性，伴血管增生和纤维化	有播散倾向，预后相对较差
4. 淋巴细胞耗竭型	数量不等，多形性	主要为组织细胞浸润，弥漫性纤维化及坏死	多为老年，诊断时病变已 III 或 IV 期，预后极差

国内以混合细胞型为最常见，结节硬化型次之，其他各型均较为少见。各型并非固定不变，尤以淋巴细胞为主型，2/3 可向其他各型转化。仅结节硬化型较为固定，认为系独特类型。

二、非霍奇金淋巴瘤 1966 年 Rappaport 根据病理组织分布将 NHL 分为结节型（或称滤泡型）和弥漫型两大类，并再按肿瘤细胞类型分为几种亚型。Rappaport 分类得到世界公认，一直沿用至今。在我国，根据大系列报道，弥漫型占绝对多数而结节型仅占 NHL 的 5% 左右。近年来许多学者按不同方式和理论依据对 NHL 作进一步分类，但均未取到统一意见。1982 年美国国立癌症研究所参考各家分类，根据生物学行为，制订了一个供临床使用，又能与其他分类转换的疾病分类（表 6-10-2）。我国病理学家在 1985 年成都会议上根据 NHL 特点，参照国际工作分类拟订了我国自己的工作分类（表 6-10-3）。上述两种分类法均可供临床参照应用。

【临床表现】 由於病变部位和范围不尽相同，临床表现很不一致。原发部位可在淋巴结，也可在结外的淋巴组织，例如扁桃体、鼻咽部、胃肠道、脾、骨骼或皮肤等。结外淋巴组织原发部变多见于 NHL。疾病播散方式有从原发部位向邻近淋巴结依此转移如 HD，也有越过邻近而向远处淋巴结转移者，常见於 NHL。NHL 还可以多中心起源。所以临床一旦确诊，常已播散全身。以下分别阐述 HD 和 NH 主要临床表现：

一、霍奇金病 多见于青年，儿童少见。首见症状常是无痛性的颈部或锁骨上的淋巴结肿大（占 60%~80%），左多于右，其次为腋下淋巴结肿大。肿大的淋巴结可以活动，也可互相粘连，融合成块，触诊有软骨样感觉。如果淋巴结压迫神经，可引起疼痛。少数患者仅有深部而无浅表淋巴结肿大。深部淋巴结肿大可压迫邻近器官，表现的压迫症

状，例如纵隔淋巴结肿大可致咳嗽、胸闷、气促、肺不张及上腔静脉压迫症等；腹膜后淋巴结肿大可压迫输尿管，引起肾盂积水；硬膜外肿块导致脊髓压迫症等。

表 6-10-2 非霍奇金淋巴瘤的国际工作分类
(国际专家组, 1982 年)

低度恶性	1. 小淋巴细胞性 2. 滤泡型小裂细胞为主性 3. 滤泡型小裂与大细胞为主性
中度恶性	4. 滤泡型大细胞为主性 5. 弥漫型小裂细胞性 6. 弥漫型大小细胞混合性 7. 弥漫型大细胞性
高度恶性	8. 原免疫细胞性 9. 原淋巴细胞、扭曲细胞与非扭曲细胞性 10. 小无裂细胞性 (Burkitt)
杂 类 (低至高度恶性)	组合性、蕈样肉芽肿、组织细胞性、骨髓外浆细胞瘤、不能分类及其他

表 6-10-3 非霍奇金淋巴瘤工作分类方案 (成都 1985 年)

低度恶性	中度恶性	高度恶性
1. 小淋巴细胞性		
2. 淋巴浆细胞性		
3. 滤泡型裂细胞性	4. 弥漫型裂细胞性	
5. 滤泡型裂-无裂细胞性	6. 弥漫型裂-无裂细胞性	
	7. 滤泡型无裂细胞性	8. 弥漫型无裂细胞性
		9. Burkitt 淋巴瘤
		10. 原免疫细胞性
11. 髓外浆细胞瘤 (分化好)	12. 髓外浆细胞瘤 (分化差)	
13. 蕈样肉芽肿-Sezary 综合征		14. 透明细胞性
		15. 多形细胞性
		16. 原淋巴细胞性
		(1) 曲核
		(2) 非曲核
18. 不能分类		17. 组织细胞性

另有一些 HD 病人 (30%~50%) 以原因不明的持续或周期性发热为主要起病症状。这类患者一般年龄稍大，男性较多，病变较为弥散，常已有腹膜后淋巴结累及。发热后部分患者有盗汗、疲乏及消瘦等全身症状。周期性发热 (Pel-Ebstein 热) 约见于 1/6 患者。部分患者可有局部及全身皮肤瘙痒，多为年轻患者，特别是女性。全身瘙痒可为 HD 的唯一全身症状。

体检脾肿大者并不常见，约 10% 左右。脾受累表明有血源播散。肝实质受侵引起肿大和肝区压痛，少数有黄疸。肝病变系脾通过静脉播散而来，所以肝较脾肿大为少。

HD 尚可侵犯各系统或器官；例如肺实质浸润、胸腔积液、骨髓引起骨痛、腰椎或胸

椎破坏，以及脊髓压迫症等。带状疱疹好发于 HD，约占 5%~16%。

二、非霍奇金淋巴瘤 可见于各种年龄组，但随年龄增长而发病增多。男较女为多。大多也以无痛性颈和锁骨上淋巴结肿大为首见表现，但较 HD 为少。分化不良性淋巴细胞易侵犯纵隔。肿大的淋巴结也可引起相应压迫症状。发热、消瘦、盗汗等全身症状仅见于 24% 患者，大多为晚期或病变较弥散者。全身瘙痒很少见。除淋巴细胞分化良好型外，NHL 一般发展迅速，易发生远处扩散。

咽淋巴环病变通常占恶性淋巴瘤的 10%~15%，96% 为弥漫性原淋巴细胞及组织细胞型淋巴瘤，发生部位最多在软腭、扁桃体，其次为鼻腔及鼻窦，临床有吞咽困难、鼻塞、鼻衄及颌下淋巴结大。NHL 较 HD 更有结外侵犯倾向，尤其是弥漫性组织细胞性淋巴瘤。结外累及以胃肠道、骨髓及中枢神经系统为多。NHL 累及胃肠道部位以小肠为多，其中半数以上为回肠，其次为胃，结肠很少受累。临床表现有腹痛、腹泻和腹块，症状可类似消化性溃疡、肠结核或脂肪泻等。个别因肠梗阻或大量出血经施行手术而确诊。肝经活组织证实约 1/4~1/2 受累，脾肿大仅见于较后期病例。胸部以肺门及纵隔受累最多，半数有肺部浸润或（和）胸腔积液。尸解中近 1/3 可有包心及心脏受累。中枢神经系统病变多在疾病进展期，约有 10%，以累及脑膜及脊髓为主。骨髓累及者约 1/3~2/3，与类型有关（见“实验室检查”）。骨骼损害以胸椎及腰椎最常见，股骨、肋骨、骨盆及头颅骨次之。弥漫性大细胞或组织细胞型可原发于骨骼，患者年龄较轻，多在长骨，主要是溶骨性。皮肤表现较 HD 为常见，多为特异性损害，如肿块、皮下结节、浸润性斑块、溃疡等。肾脏损害尸解有 33.5%，但临床表现仅 23%，主要为肾肿大、高血压及尿素氮贮留。近年来淋巴瘤合并肾病综合征已屡有报道，随淋巴瘤缓解而好转。

【实验室检查】

一、霍奇金病

（一）血液 血象变化较早，常有轻或中等贫血，偶伴抗人球蛋白试验阳性。少数白细胞轻度或明显增加，伴中性粒细胞增多。约 1/5 患者有嗜酸粒细胞升高。晚期淋巴细胞减少。骨髓被广泛浸润或发生脾功能亢进时，可有全血细胞减少。

（二）骨髓 大多为非特异性。如能找到里-斯细胞对诊断有助。里-斯细胞大小不一，约 20 μ m~60 μ m，多数较大，形态极不规则。胞浆嗜双色性，核外形不规则，可呈“镜影”状，也可多叶或多核，偶有单核，核染质粗细不等，核仁可大达核的 1/3。结节硬化型 HD 中里-斯细胞由于变形，浆浓缩，两细胞核之间似有空隙，称为腔隙型里-斯细胞。骨髓浸润大多由血源播散而来，骨髓穿刺涂片阳性率仅 3%，但活检法可提高至 9%~22%，用以探索骨髓转移，意义较大。

（三）其他化验 疾病活动期有血沉增速，血清乳酸脱氢酶活力增高， α 球蛋白及结合珠蛋白及血浆铜蓝蛋白增多。当血清碱性磷酸酶活力或血钙增加，提示骨骼累及。

二、非霍奇金淋巴瘤

（一）血液和骨髓 白细胞数多正常，伴有淋巴细胞绝对和相对增多。NHL 血源播散较早，约 20% 原淋巴细胞型在晚期并发白血病，此时血象酷似急性淋巴细胞白血病。约 5% 组织细胞性淋巴瘤，晚期也可发生急性组织细胞性或单核细胞性白血病。

（二）其他 可并发抗人球蛋白试验阳性的溶血性贫血。原免疫细胞或弥漫性原淋巴细胞型常有多克隆球蛋白增多，少数弥漫性小淋巴细胞型可出现单克隆 IgG 或 IgM，以

后者为多见。

【诊断和鉴别诊断】 对慢性、进行性、无痛性淋巴结肿大要考虑本病的可能，应做淋巴结穿刺物涂片、淋巴结印片及病理切片检查。当有皮肤损害可作皮肤活检及印片。如有血细胞减少，血清碱性磷酸酶增高或有骨骼病变时，可作骨髓活检和涂片以寻找里-斯细胞或淋巴瘤细胞。近年报道里-斯细胞偶可见于传染性单核细胞增多症、结缔组织病及其他恶性肿瘤。因此在缺乏 HD 其他组织学改变时，单独见到里-斯细胞，不能确诊 HD。

淋巴瘤须与其他淋巴结肿大疾病相区别。结核性淋巴结炎多局限于颈两侧，可彼此融合，与周围组织粘连，晚期由于软化、溃破而形成窦道。以发热为主要表现淋巴瘤，须和结核病、败血症、结缔组织病等鉴别。结外淋巴瘤须和相应器官的其他恶性肿瘤相鉴别。

【临床分期】 本病诊断建立后尚须确定病变范围，进行临床分期，有利于制订合理治疗方案及估计预后。1970年 Ann Arbor 会议所推荐的临床分期法，现仍采用，主要用于 HD，NHL 也可参用：

I 期 病变仅限于一个淋巴结区 (I) 或淋巴结以外单一器官 (I_E)。

II 期 病变累及横膈同一侧二个或更多的淋巴结区 (II)，或病变局限侵犯淋巴结以外器官及横膈同侧一个以上的淋巴结区 (II_E)。

III 期 膈上下都已有淋巴结病变 (III)，可以同时伴有脾累及 (III_S)，或淋巴结以外某一器官受累，加上膈两侧淋巴结受累 (III_E)；

IV 期 病变已侵犯多处淋巴结及淋巴结以外的部位，如累及肺、肝及骨髓等。

所有各期又可按患者有全身症状 (如发热达 38℃ 以上连续 3 天、盗汗及 6 个月内体重减轻 1/10 或更多) 为 B 组，无全身症状为 A 组。

为了做好病期划分，除细致的病史和体格检查外，尚须作胸部 X 线摄片以除外纵膈、肺门淋巴结及肺部病变。对膈上 I 或 II 期患者而疑有腹膜后或盆腔淋巴结肿大时，可作下肢淋巴管造影、B 型超声波或计算机 X 线断层摄影 (CT)。高位腹膜后、胰周围、肝门及腹主动脉旁淋巴结显影，CT 较淋巴管造影为佳。淋巴管造影能显示淋巴结结构，有利于鉴别。超声显像仅能发现大于 2cm 的淋巴结并无法鉴别肿大原因。B 型超声显像尚能发现肝脾肿大及肿瘤结节，但不能发现弥漫性浸润。由于临床分期与病理检查很多颇不一致，其相符率仅 55%~65%，尤其对 III A 患者，所以国外文献有主张剖腹探查，合并切脾及活检，有助于肯定诊断，全面了解病变范围，使分期更为正确，以便制订合理的治疗方案。剖腹对患者损伤较大，一般不易接受。由于 B 超声显像及 CT 的广泛应用，仅在检查结果对方案拟订有很大出入者，才考虑剖腹。

【治疗】 由于放射疗法的合理应用和联合化疗的积极推广，淋巴瘤的疗效有较快提高，尤以 HD，大多早期病例都能长期无病存活。NHL 的疗效虽较 HD 为差，但长期缓解或无病存活着也逐渐增多。组织学类型和临床分期对治疗方法和预后都有密切关系。

一、放射治疗 HD 的放射治疗已取得显著成就。⁶⁰Co 较为有效，但最好应用直线加速器。用高能射线大面积照射 HD 的 IA 至 IIB 的方法有扩大及全身淋巴结照射两种。扩大照射除被累及的淋巴结及肿瘤组织外，尚须包括附近可能侵及的淋巴结区，例如病变在膈上采用斗篷式，膈下倒“Y”字式 (图 6-10-1)。斗篷式照射部位包括两侧从乳突端至锁骨上下，腋下、肺门、纵膈以至膈的淋巴结；要保护肱骨头、喉部及肺部免受照射。

倒“Y”式照射包括从膈下淋巴结至腹主动脉旁、盆腔及腹股沟淋巴结，同时照射脾区。剂量为 30~40Gy，3~4 周为一疗程。全身淋巴结照射即膈上为斗篷式并加照膈下倒“Y”字式。现把 HD 的放射治疗指征列表 6-10-4。

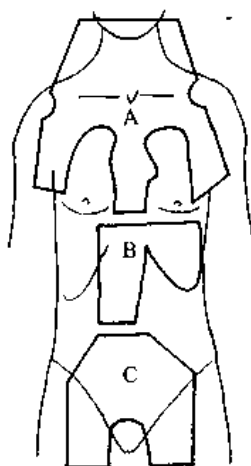


图 6-10-1 淋巴瘤放射野示意图
A. 斗篷野 B. 倒Y形野
C. 盆腔野
(倒Y野，即倒Y形野加盆腔野)

NHL 对放疗也敏感但复发率高。由於其蔓延途径不是沿淋巴区，所以斗篷和倒“Y”字式大面积不规则照射野的重要性远较 HD 为差。治疗剂量要大于 HD。目前仅低度恶性组（见表 6-10-3）临床 I 及 II 期及中度恶性组病理分期 I 期可单独应用扩大野照射或单用累及野局部照射。放疗后要否再用化疗，意见尚不统一。II 及 IV 期多采用化疗为主，必要时局部放疗为姑息治疗。

二、化学治疗 绝大多数采用联合化疗，要争取首次治疗即获得完全缓解，为长期无病存活创造有利条件。

(一) 霍奇金病 1964 年 DeVita 创用 MOPP 方案以来，晚期 HD 预后大有改观，初治者的完全缓解率由 65% 增至 85%。MOPP 方案的组成内容可见表 6-10-5，至少用 6 疗程，或一直用至完全缓解，再额外给 2 疗程。对有明显全身症状；骨髓累及；反复化疗史；属淋巴耗竭型或结节硬化型伴纵隔累及者，MOPP 的疗效较差。对 MOPP 有耐药可采用 ABVD（表 6-10-5），75%~80% 可以缓解，也有用 MOPP 与 ABVD 交替治疗。用 MOPP 治疗复发的病例可再用 MOPP，59% 获得第二次缓解。第一次缓解期超过一年，则 93% 有二次缓解希望。

表 6-10-4 霍奇金病治疗方法的选择

临床分期	主要疗法
1. IA IB	扩大照射，膈上用斗篷，膈下用倒“Y”字式
2. IB IB	全淋巴结照射，或单用联合化疗
3. IA	放射+化疗综合治疗
4. IB IV	单用联合化疗

表 6-10-5 几种主要的抗霍奇金病联合化疗方案

方案简称	药物	一般剂量用法	说明
MOPP	(M)氮芥	4mg/m ² 静注第 1 天及第 8 天	如氮芥改用环磷酰胺 600mg/m ² 静注，即为 COPP 方案；泼尼松仅用于第 1 及第 4 疗程；两疗程间可间歇 1 周
	(O)长春新碱	1~2mg 静注第 1 天及第 8 天	
	(P)甲基苄肼	70mg/(m ² ·d) 口服第 1~14 天	
	(P)泼尼松	40mg/d 口服第 1~14 天	
ABVD	(A)阿霉素	25mg/m ²	每 4 周重复 1 次
	(B)博莱霉素	10mg/m ²	
	(V)长春碱	6mg/m ²	
	(D)甲氮咪胺	375mg/m ²	
CAVe	(C)环己亚硝脲	100mg/m ² 口服，第 1 天	每 6 周重复 1 次，共 9 次
	(A)阿霉素	60mg/m ² 静注，第 1 天	
	(Ve)长春碱	5mg/m ² 静注，第 1 天	

表 6-10-6 较晚期非霍奇金淋巴瘤常用联合化疗方案

方案及药物	剂量和用法
COP 方案:	
环磷酰胺	400mg/m ² , 每日口服, 第 1~5 天
长春新碱	1.4mg/m ² , 静注, 第 1 天
泼尼松	100mg/m ² , 每日口服, 第 1~5 天 (每 3 周为一周期)
CHOP 方案:	
环磷酰胺	750mg/m ² , 静注, 第 1 天
阿霉素	50mg/m ² , 静注, 第 1 天
长春新碱	1.4mg/m ² , 静注, 第 1 天
泼尼松	100mg, 每日口服 (每 3 周为一周期)
ProMACE/MOPP 方案:	
泼尼松	60mg/(m ² ·d), 口服, 第 1~5 天
甲氨蝶呤	1.5g/m ² , 静注, 第 14 天
四氢叶酸	50mg/m ² , 静注, 每 6h 一次, 共 5 次, 在氨甲蝶呤注射后 24h 起始
阿霉素	25mg/m ² , 静注, 第 1 天及第 8 天
环磷酰胺	650mg/m ² , 静注, 第 1 天及第 8 天
依托泊甙(VP16)	120mg/m ² , 静注, 第 1 天及第 8 天
每 28 天为一周期, 直至肿瘤显著缩小然后接着用 MOPP 与 ProMACE 同样疗程	
m-BACOD 方案:	
博来霉素	4mg/m ² , 静注, 第 1 天
阿霉素	45mg/m ² , 静注, 第 1 天
环磷酰胺	600mg/m ² , 静注, 第 1 天
长春新碱	1.4mg/m ² , 静注, 第 1 天
地塞米松	6mg/m ² , 口服, 第 1~5 天
甲氨蝶呤	200mg/m ² , 静注, 第 8 及 15 天
四氢叶酸	10mg/m ² , 口服, 每 6 小时一次, 共 8 次, 在甲氨蝶呤注射后 24 小时开始 每 3 周为一周期
COP-BLAM II 方案	
环磷酰胺	350mg/m ² , 静注, 第 1 天
长春新碱	1.0mg/m ² /天, 静脉滴注, 第 1 天及第 2 天, 或 1.0mg/m ² , 静注, 每隔疗程注射
泼尼松	40mg/m ² , 口服, 第 1~5 天
博来霉素	7.5mg/m ² , 每天静脉滴注, 第 1~5 天, 每隔疗程注射
阿霉素	35mg/m ² , 静注, 第 1 天
甲基苄肼	100mg/m ² , 口服, 第 1~5 天 每 3 周为一周期
MACOP-B 方案	
甲氨蝶呤	400mg/m ² , 静注, 第 8 天
四氢叶酸	15mg 口服, 每 6 小时 1 次, 共 6 次, 在氨甲蝶呤注射后 24 小时开始
阿霉素	50mg/m ² , 静注, 第 1 及 15 天
环磷酰胺	350mg/m ² , 静注, 第 1 及 15 天
长春新碱	1.4mg/m ² , 静注, 第 8 及 22 天
泼尼松	75mg/d, 每天口服, 共 4 周或 12 周
博来霉素	10mg/m ² , 静注, 第 22 天 每 4 周为一周期, 共 3 周期或连续应用 12 周

注: 上述方案中药物剂量摘自原文献, 仅供参考, 实际应用希按具体情况酌情减少。

(二)非霍杰金淋巴瘤 化疗疗效决定於病理组织类型, 而临床分期的重要性不如 HD。按病理学分类的恶性程度, 分别选择联合化疗方案:

1. 低度恶性组(表 6-10-2) 该组 I 及 II 期放疗后可无复发, 存活达 10 年; 但 III 及 IV

期,无论放疗和化疗都未能取得痊愈。强烈化疗虽效果尚好,但复发率高。Portlock 回顾性分析 44 例低度恶性组患者的推迟治疗的结果,全部患者中数生存时间为 10 年,而且 7 例有自发性肿瘤消退。所以主张本组患者尽可能推迟化学治疗,定期密切观察。如病情有进展或发生并发症者可给 COP 或 CHOP。对有全身症状者可单独给以苯丁酸氮芥(4~12mg,每日口服)或环磷酰胺(每日口服 100mg),以减轻症状。如血象抑制不明显,可连续口服几个月。

2. 中度恶性组 本组各型,一旦诊断明确而临床分期属 II、IV 及累及范围较广的 III 期,均应即予 COP、CHOP(表 6-10-6)等每月一疗程,计 6~9 个月,可使 70% 获得完全缓解,而 35%~45% 可有较长期缓解期。新一代化疗方案尚有 m-BACOD、ProMACE-MOPP 等(表 6-10-6),可使长期无病存活期患者增加至 55%~60%。新方案中加入中等剂量甲氨蝶呤,目的是防治中枢神经系统淋巴瘤。更强烈的第三代治疗方案有 COP-BLAM-III 及 MACOP-B,可使长期无病存活增加至 60%~70%,但因毒性过大,不适于老年及体弱者。MACOP-B 的特点是骨髓抑制药与非抑药交替使用,所以缓解率(84%)及无复发生存率(90%)均有提高。COP-BLAM 尤适用于弥漫性大细胞性。

3. 高度恶性组 都应给以强烈联合化疗。原淋巴细胞型及 Burkitt 淋巴瘤进展较快,如不治疗,几周或几个月内死亡。对高度恶性组以第二代或第三代联合化疗较佳。

三、骨髓移植 对 60 岁以下患者,能耐受大剂量化疗者可考虑全淋巴结放疗及大剂量联合化疗,结合异基因或自身骨髓移植,以期取得较长期缓解和无病存活期。目前国内研究自身骨髓移植对弥漫性、进展性淋巴瘤取得令人鼓舞的结果,其中 40%~50% 以上获得肿瘤负荷缩小,18%~25% 复发病例被治愈。自身骨髓移植尚存在自身骨髓体外净化问题有待解决。

四、手术治疗 仅限于活组织检查;合并脾机能亢进者则有切脾指征,以提高血象,为以后化疗创造有利条件。

五、干扰素 有生长调节及抗增殖效应。对蕈样肉芽肿,滤泡性小裂细胞为主及弥漫性大细胞型有部分缓解作用。应用方法和确切疗效尚在实践中。

【预后】 霍奇金病的预后与组织类型及临床分期紧密相关。淋巴细胞为主型预后最好,5 年生存率为 94.3% 而淋巴细胞耗竭型最差,5 年生存率仅 27.4%; 结节硬化及混合细胞型在两者之间。霍奇金病临床分期, I 期 5 年生存率为 92.5%, II 期 86.3%, III 期 69.5%, IV 期为 31.9%; 有全身症状较无全身症状为差; 儿童及老年预后一般比中青年为差; 女性治疗后较男性为好。

非霍奇金淋巴瘤的预后,病理类型较为重要。弥漫型淋巴细胞分化好,6 年生存率为 61%, 弥漫型淋巴细胞分化差,6 年生存率为 42%, 淋巴母细胞型淋巴瘤 4 年生存率仅为 30%。有无全身症状对预后影响较 HD 小。低度恶性组非霍奇金淋巴瘤病程相对缓和,但缺乏有效根治方法,所以呈慢性过程而伴多次复发,也有因转化至其他类型,对化疗产生耐药而致死亡。但低度恶性组如发现较早,经合理治疗可取 5~10 年甚至更长存活期。

(丁训杰)

第十一章 浆细胞病

浆细胞病 (plasma cell dyscrasia) 系指浆细胞或产生免疫球蛋白的 B 淋巴细胞过度增殖所引起的一组疾病, 血清或尿中出现过量的单克隆免疫球蛋白或其轻链或重链片段为其特征。

正常免疫球蛋白皆由多株 (克隆) 浆细胞所产生, 所以血清蛋白电泳显示不均一性的波形。发生浆细胞病时, 异常浆细胞株增殖, 产生单克隆免疫球蛋白或其轻链或重链片段。因此在极大多数浆细胞病的血清或尿液中可找到结构纯一、在蛋白电泳时呈现基底较窄而均一的单峰, 称为 M 蛋白 (monoclonal protein)。M 蛋白有以下三种类型: ①完整的免疫球蛋白分子, 其轻链仅具一种抗原性, 不是 K 链即为 λ 链; ②游离的 K 或 λ 链, 即 Bence Jones protein, 或称凝溶蛋白; ③仅有重链的片段而无相应轻链。

本组疾病包括: ①骨髓瘤 (孤立性、多发性、髓外骨髓瘤、浆细胞性白血病), 原发性巨球蛋白血症, 重链病 (γ 、 α 及 μ)、原发性淀粉样变性; ②未定性 (良性) 单克隆免疫球蛋白。后者除有 M 蛋白外并无临床表现。病情可能是良性的, 也有个别多年后转化为骨髓瘤或巨球蛋白血症。

多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma) 是浆细胞异常增生的恶性肿瘤。骨髓内有异常浆细胞 (或称骨髓瘤细胞) 的增殖, 引起骨骼破坏, 血清出现单克隆免疫球蛋白, 尿内出现 Bence-Jones 蛋白 (凝溶蛋白); 最后导致贫血和肾功能损害。我国骨髓瘤发病率约为 1/10 万人, 低于西方工业发达国家 (约 4/10 万人口)。

【病因和发病机制】 病因尚不明确。近年研究发现 C-myc 基因重组, 部分有高水平的 Hras 基因蛋白质产物, 可能与本病发生有关。被激活的癌基因蛋白质产物可能促使一株浆细胞无节制地增殖。目前认为骨髓瘤细胞起源于前 B 细胞或更早阶段。近年来关于淋巴因子与骨髓瘤的关系比较重视。淋巴因子中特别白介素 6 (IL-6) 是 B 细胞的出生和分化因子, 而进行性骨髓瘤患者骨髓中 IL-6 异常升高。目前认为 IL-6 等淋巴因子分泌的调节异常与骨髓瘤发病有关。

【病理生理和临床表现】 发病年龄大多在 50~60 岁之间, 40 岁以下者较少见, 男女之比为 3:2。病理生理和主要临床表现如下:

一、骨髓瘤细胞对骨骼和其他组织器官的浸润与破坏所引起的临床表现

(一) 骨痛 骨髓瘤细胞在骨髓腔内大量增生。骨髓瘤细胞可产生白介素 1、淋巴细胞毒素、肿瘤坏死因子等; 这些因子激活破骨细胞; 导致骨质疏松或甚至溶骨性破坏, 同时抑制成骨细胞。骨痛常为早期及主要症状, 随病情发展而加重。疼痛部位多在骶部, 其次是胸廓和肢体。活动或扭伤后骤然剧痛者有自发性骨折可能, 多发生在肋骨、锁骨、下胸椎和上腰椎。多处肋骨或脊柱骨折可引起胸廓或脊柱畸形。骨髓瘤细胞显著浸润骨骼时, 可引起局部大小不一肿块, 多见于红骨髓部位如肋骨、锁骨、胸骨及颅骨。胸、肋、锁骨连接处发生串珠样结节者为本病特征。极少数病例仅有单个骨骼损害, 称为孤立性

骨髓瘤。

(二) 髓外浸润 经尸解证实, 约 70% 患者有髓外骨髓瘤细胞浸润, 以肝、脾、淋巴结和肾脏为多见。病程长者, 机会更多。临床发现肝肿大者约 40%, 半数有脾大。孤立性骨髓瘤也见于软组织, 如口腔及呼吸道等。

(三) 神经症状 并不很少, 以胸腰椎破坏压缩, 压迫脊髓所导致截瘫为多见, 其次为神经根损害。脑膜如有瘤细胞浸润可致脑神经瘫痪, 但较少见。

二、血浆蛋白异常引起的临床表现

(一) 感染 容易发生细菌性肺炎和尿路感染, 甚至败血症。病毒感染以带状疱疹多见。体液免疫缺陷、 γ 球蛋白分解过多及中性粒细胞减少均为易感染原因。

(二) 高粘滞性综合征 仅见于少数病例。血清中 M 蛋白增多, 尤以 IgA 易聚合成多聚体, 可使血液粘滞性过高, 引起血流缓慢, 组织瘀血和缺氧, 在视网膜、中枢神经和心血管系统尤为显著。症状有头昏、眩晕, 眼花、耳鸣, 并可突然发生意识障碍、手指麻木、冠状动脉供血不足、慢性心力衰竭等症状。

三、出血倾向 以鼻衄和牙龈出血为多见, 皮肤紫癜也可发生。出血原因有: ①除血小板减少外, M 蛋白包在血小板表面, 影响血小板功能; ②凝血障碍, M 蛋白与纤维蛋白单体结合, 影响纤维蛋白多聚化。M 蛋白尚可直接影响因子 VIII 活性; ③血管壁因素, 高球蛋白血症和淀粉样变对血管壁也有损伤。

四、肾功能损害 常为本病重要表现之一。临床表现有蛋白尿、管型尿甚至肾功能衰竭, 为仅次于感染的致死原因。发病机制有以下几方面: ①游离轻链(凝溶蛋白)被近曲肾小管吸收后沉积在上皮细胞浆内, 产生溶酶体, 使肾小管细胞变性, 功能受损; 如蛋白管型阻塞, 则导致肾小管扩张; ②血钙过高而沉积。高血钙引起多尿以至少尿; ③尿酸过多, 沉积在肾小管, 导致尿酸性肾病。国内报道 130 例中发生慢性肾功能衰竭者计 24.6%。急性肾功能衰竭多数由各种病因诱发, 例如脱水、感染、静脉肾盂造影等。

五、其他 少数患者, 尤其是 IgD 型, 可发生淀粉样变性, 主要见于舌、心脏、骨骼肌、韧带、胃肠道、皮肤、外周神经以及其他内脏。如果 M 蛋白为冷球蛋白, 可引起肢端动脉阻塞, 也有发生雷诺现象。多发性骨髓瘤也可发展为浆细胞性白血病, 大多属 IgE 及 IgA 型, 症状同其它急性白血病。

【实验室和其他检查】

一、血液 贫血可为首见征象, 多属正常细胞、正常色素型。红细胞在血片上排列成钱串状, 可伴有少数幼粒-幼红细胞。血沉显著增快。晚期有全血细胞减少, 并可发现骨髓瘤细胞在血中大量出现, 超过 $2000/\mu\text{l}$ 者, 称为浆细胞性白血病。

二、骨髓 主要为浆细胞系异常增生(至少占有核细胞数的 15%), 并伴有质的改变。骨髓瘤细胞大小形态不一, 成堆出现。细胞浆呈灰蓝色, 有时可见多核(2~3 个核), 核内有核仁 1~4 个, 核旁淡染区消失, 胞浆内可有少数嗜苯胺蓝颗粒, 偶见嗜酸球状包涵体(Russel 小体)或大小不等空泡(mott cell)。核染色质稍疏松, 有时凝集成大块, 但不成车轮状排列。鉴于浆细胞瘤灶呈散在分布, 最好自骨压痛处或多部位穿刺, 可提高阳性率。电镜下骨髓瘤细胞有发达的高尔基体和扩张的粗面内质网, 后者常呈板层状或囊泡状。光镜检查有困难, 可借助电镜证实。

三、血液生化检查

(一)异常球蛋白血症 血清异常球蛋白增多而白蛋白正常或减少。约75%患者血清电泳可见一染色浓而密集,单峰突起的M蛋白,位于 γ 区或 β 与 γ 区之间,甚至 β 或 α_2 区。按M蛋白性质不同,可把骨髓瘤分为不同类型。据国外统计IgG型约占52%,IgA型占21%,极个别为IgD型,IgE及IgM均极罕见;单独出现轻链者占11%。此外尚有极少数患者血清或尿中不能分离出M蛋白(约1%),称为不分泌型骨髓瘤。少数患者血中尚存在冷球蛋白。

(二)血钙磷测定 因骨质广泛破坏,出现高钙血症,以及M蛋白与钙结合,使结合钙增加。晚期肾功能减退,血磷也增高。由于本病主要为溶骨性改变而无新骨形成,所以血清碱性磷酸酶一般正常或轻度增加。

(三)血清 β 微球蛋白及血清乳酸脱氢酶活力高于正常。血清 β 微球蛋白是由浆细胞分泌的;经与血清肌酐纠正后与全身瘤细胞总数有显著相关性。血清乳酸脱氢酶也可反映肿瘤负荷,所以可用以提示预后和预测治疗效果。

(四)尿和肾功能检查 90%以上患者有蛋白尿。血清尿素氮和肌酐可以增高。约半数患者尿中出现凝溶蛋白:当尿液逐渐加温至45~60℃时,凝溶蛋白开始凝固,继续加热至沸点时重新溶解,再冷至60℃以下,又出现沉淀。尿蛋白电泳在 β 区或介于 β 或 γ 区之间出现浓集区带。凝溶蛋白系多轻链所构成分子量小,在尿中大量排出,故血清中常不能发现。

四、X线检查 本病骨骼病变可有以下三种X线发现:①早期为骨质疏松,多在脊柱、肋骨和盆骨;②典型病变为圆形、边缘清楚如凿孔样的多个、大小不等溶骨性损害,常见于颅骨、盆骨、脊柱、股骨、肱骨等处;③病理性骨折,常发生于肋骨、脊柱、胸骨。个别有骨质硬化。少数早期患者可无骨骼X线表现。

近年来应用^{99m}Tc-亚甲基二磷酸盐(^{99m}Tc-MDP)进行 γ 骨显像,可早期发现骨病变,较X线提前3~6个月。

【诊断和鉴别诊断】 典型病例诊断不困难,主要依据为:①M蛋白;②溶骨性损害;③骨髓瘤,骨髓涂片上至少超过15%,形态不正常。三项中至少有二项阳性,结合临床可作出诊断。

本病须与下列病症鉴别:①反应性浆细胞增多症,可由慢性炎症、伤寒、系统性红斑狼疮、肝硬化、转移癌等引起。浆细胞一般不超过15%且无形态异常;②良性单克隆丙球蛋白血症,无骨骼病变,骨髓中浆细胞增多不明显,单克隆免疫球蛋白一般少于10g/L,且历数年而无变化;③单克隆丙球蛋白也偶见于慢性肝炎、胶原病、淋巴瘤、白血病等;凝溶蛋白尿也偶见于淋巴瘤、白血病和癌肿患者;④本病的骨病变须与骨转移癌、老年性骨质疏松、肾小管酸中毒及甲状旁腺功能亢进相鉴别。

【治疗】 鉴于患者多年老体弱,又有体液免疫缺陷,因此化学治疗的剂量和疗程必须适当控制,又须同时加强支持疗法。

一、化学治疗 自马法仑(左旋苯丙酸氮芥)应用以来,70年代中数存活期自12~17个月提高到24~39个月。80年代虽有不少新联合化疗应用于骨髓瘤治疗(表6-11-1),但90年代文献总结仍认为对预后较好患者,MP方案仍为标准治疗方案;对预后较差者则可试用其他方案,但据多医疗中心大量临床研究总结这些联合化疗既不能提高疗效,也不能明显延长中数存活期。

抗骨髓瘤的化学治疗也分为诱导缓解和维持巩固两阶段。疗效标准以 M 蛋白减少 75% 以上 (浓度降至 25g/L 以下) 或尿中凝溶蛋白排出量减少 90% 以上 (24h 尿凝溶蛋白排出量减少到小于 0.2g) 即认为治疗显著有效。

1. 初治病例可先选用 MP 方案 (表 6-11-1)。如果 MP 无效或缓解后又复发者, 应作为难治性病例, 可使用 VAD 或 M_2 方案。MP 的有效率, 显著有效为 40% (即上述有效标准), 较有效为 45%~51% 中数存活期为 21~30 个月。VAD 对难治性疗效为 45%~66%, 中数存活期 11~16 个月。 M_2 的有效率为 80%, 中数存活期为 48 月, 但各家报告很不一致。对难治性病例尚可应用大剂量马法仑, 以 50~100mg/m², 溶于 5% 葡萄糖液中, 静脉滴注 1h, 一次性用药。文献报告一组 43 例, 总有效率 41%, 显著有效 3 例 (7%)。

表 6-11-1 骨髓瘤常用联合治疗方案

方案	药物	一般剂量	用法	说明
MP	马法仑	10mg/m ² ·d	口服共 4 天	每 4~6 周重复一次, 至少一年
	泼尼松	2mg/kg·d	口服共 4 天	
VAD	长春新碱	0.4mg/d	静滴共 4 天	每 4 周重复给药
	阿霉素	10mg/d	静注共 4 天	
	地塞米松	40mg/d	口服共 4 天	
M_2	卡氮芥	20mg/m ²	静注第 1 天	共 21 天为 1 疗程, 二疗程间歇 14 天, 共 6 疗程, 泼尼松在第 3 或第 4 疗程逐渐停用
	环磷酰胺	400mg/m ²	静注第 1 天	
	马法仑	4mg/m ² ·d	口服第 1~7 天	
		10mg/m ² ·d	口服第 1~4 天	
	泼尼松	40mg/d	口服第 1~7 天	
		20mg/d	口服第 8~14 天	
	长春新碱	2mg	静注第 21 天	

2. 维持治疗 在 70 年代末期曾采用 MP、 M_2 或多种药物联合方案如 VMCP (长春新碱、马法仑、环磷酰胺及泼尼松)、VBAP (长春新碱、卡氮芥、阿霉素、泼尼松) 等用于维持治疗, 但无一方案能取得长期缓解的效果。

二、干扰素 体外试验证实干扰素 α_2b 有抑制骨髓瘤细胞集落生成。近年临床研究也证实其对抗骨髓瘤有效。用法为 3~5×10⁶Iu 皮下或肌肉注射, 每周 3 次, 至少 2~3 个月以上。单独应用干扰素作为诱导缓解, 对极早期患者的有效率也仅为 10%~30%。与 MP 或 M_2 方案合并应用, 不仅提高初治者显著有效率而且尚可延长中数存活期, 效果比单独用 MP 或 M_2 为好。此外干扰素也可用于化疗后维持治疗, 可延长缓解期和存活期。对晚期或难治性病例, 干扰素很难奏效。副反应有发热、恶心、厌食, 嗜睡及骨髓抑制。用药后反应严重, 或持续治疗 8 周无效, 应考虑停药。

三、骨髓移植 化疗及干扰素均不能治愈本病。80 年代起试用骨髓移植治疗有较大进展。预后处理一般多采用大剂量马法仑 (140~200mg/m²) 和分次全身放射治疗。欧洲骨髓移植协作组报告异基因骨髓移植治疗 50 例, 总有效率 72%, 其中达完全缓解有 42%, 中数存活期 27 个月, 死于与骨髓移植有关原因计 28%。现有经验建议要争取极早

期治疗。待化疗取得显著疗效后再行移植，效果较好，与性别、年龄无显著影响。为了减少移植物抗宿主病发生率，故应严格选择病例和供髓者。

如无适当供髓者，可利用患者自身骨髓或周围血干细胞移植治疗，但预处理方案及自身骨髓的净化问题尚有待研究解决。

【预后】 骨髓瘤出现典型症状后的自然病程为6~12个月。由于化学治疗方案的改进，干扰素应用以及骨髓移植开展，缓解期和存活期已有明显改善。本病预后与M蛋白总量、临床分期、免疫分型、溶骨程度、贫血水平及肾功能损害程度有关。骨髓瘤细胞可借助流式细胞仪测定其DNA和RNA含量。RNA指数 <4 则预后差。血清 β_2 微球蛋白若 $>4\text{mg/L}$ ，预后也不佳。L1代表合成DNA的浆细胞所占瘤细胞的百分比，可作为测量瘤细胞增殖指标。 β_2 微球蛋白加上L1测定是判定骨髓瘤预后的最佳指标。

(丁训杰)

第十二章 恶性组织细胞病

恶性组织细胞病(简称恶组)是组织细胞及其前身细胞异常增生的恶性疾病，主要累及淋巴和造血器官。临床有高热，肝、脾、淋巴结肿大，全血细胞减少及进行性衰竭。

【病理】 异常组织细胞浸润是本病的基本特点，累及范围广泛，除常见肝、脾、骨髓、淋巴结等处也可侵及非造血组织，如肺、皮肤、肾脏、消化道粘膜下肌层及浆膜层。恶组的主要病理改变为异型组织细胞呈斑片状浸润，有时也可形成粟粒、肉芽肿样或结节状改变，一般不形成肿块也无所谓原发或转移病灶，与实体瘤有明显区别。在上述器官不一定每个都被累及，如有病变存在，其分布也不均匀。

【分型】 可分为急性型和慢性型。本病大多数为急性型，起病急，进展快，病程不超过6个月；疗效极差，仅偶有短暂缓解者。慢性型报道甚少，文献曾报道1例，病程为30个月，主要表现为慢性脾肿大。国内文献中，生存期最长为7年。国内也有按临床表现分型，过于繁琐。Cazal分为内脏型、皮肤型及儿童型，较为实用。

【临床表现】 由于病理改变多样性，临床表现也错综复杂。任何年龄均可发病，结合国内文献，15~40岁占多数(68.4%)，男女之比约为3:1。不少报道均以农民为多见。

发热为首见及常见症状(97.2%)。多数为不规则高热，少数为低热或中度发热。发热常持续不退，并随病程进展而升高，可伴畏寒甚至寒颤。

一、造血器官受累的表现 有由全血细胞减少而引起的贫血，感染和出血症状。肝、脾和淋巴结因组织细胞浸润而逐渐肿大。肿大程度以脾(75%)为显著，一般达肋缘下3~5cm，其质地由中至硬，可有触痛，偶有隐痛。肝肿大(85%)质软至中，最大达肋下3~5cm。淋巴结多为黄豆至蚕豆大小，以颈及腋下最常见，少数表现腹块。病程后期出现黄疸(8.6%)，主要与肝损害有关，少数系肝门淋巴结压迫胆总管所致。

二、非造血器官受累的表现 肺部病变很多见，患者有咳嗽、咯血并可出现呼吸衰竭；X胸片示有片状模糊阴影。浆膜腔积液也为常见表现，半数患者尸解中有胸水及心包腔积液，临床均被误诊。浆膜腔积液系由有关脏器及浆膜浸润外，低蛋白血症也可能是原因之一。

恶组细胞浸润的特异性皮肤损害表现为浸润性斑块、结节、丘疹或溃疡，偶有剥脱性红皮病或大疱等。皮损多见于四肢，有的呈向心性分布。同一患者可合并存在两种皮损。

其他如脑部受累，临床可出现脑膜炎、失眠、截瘫、尿崩症及眼球突出。鼻咽部可见肉芽肿，可因新生物而致呼吸困难。心脏间质累及时，心电图有心肌损害和（或）心律失常表现。胃肠道器官有大量恶组细胞浸润可引起腹痛、腹泻、上消化道出血，以及类似肠炎、肠结核、部分肠梗阻甚至肠穿孔的症状。

【实验室检查】

一、周围血象 大多呈全血细胞减少。早期即有贫血，多为中度，血红蛋白也有低至12g/L者。血片中可半数以上白细胞计数少于 $4 \times 10^9/L$ 。血片边缘和末梢可见异型组织细胞（简称异组），国内报告阳性率仅17.7%。当大量异组在周围血中出现，白细胞数可升至 $10 \times 10^9/L$ 以上，称白血性恶性组织细胞病。

二、骨髓象 多数增生活跃，增生度与异组浸润度有关。增生差者示病情已严重。多数病例骨髓中找到数量不等散在或成堆的异组细胞。异组分类尚不统一，一般分为以下三型：①异形组织细胞：细胞体积较大，畸形。胞浆比一般原始细胞为丰富，并有空泡。核不规则，有时呈分叶状，偶有双核，核仁隐显不一，有时较大；②多核巨组织细胞：大小似巨核细胞，外形不规则，通常含核3~6个，彼此贴近或呈分叶状，核仁清晰；③吞噬型组织细胞：其形态与正常巨噬细胞类同，浆内常吞噬大量血细胞，包括幼红细胞、成熟红细胞碎片、血小板，偶有少数中幼粒细胞。异形组织细胞和（或）多核巨细胞对恶组有诊断意义。吞噬型组织细胞在其他疾病也可出现，因此缺乏特异性诊断价值。

三、超微结构 恶组细胞具有不规则短索状的粗面内质网，线粒体小，具有各种不同类型的颗粒。借助电镜易与其他组织细胞相区别。

四、细胞化学 恶组细胞的酸性磷酸酶呈弥漫性中度至重度阳性。此酶是以醋酸- α -萘酚为基质的非特异性酯酶。如改用氯醋酸AS-D萘酚为基质，单核细胞可被氟化钠所抑制而恶组非特异性酯酶仍为阳性。国内报道中性粒细胞碱性磷酸酶测定，75%恶组的阳性率为0，平均积分为3.1，中位数为0，明显低于正常人、败血症、再生障碍性贫血、淋巴瘤、急性白血病等。

【诊断和鉴别诊断】 对不明原因的长期发热而不能以感染性疾病解释者，尤其是伴有全血细胞减少和肝、脾、淋巴结肿大，当考虑本病的可能性；结合血象、骨髓象或淋巴结活检中找到大量异形或多核巨组织细胞，可以确立诊断。

本病临床表现多样化，缺乏特异性，应密切结合实验室检查综合考虑。实验室检查仍以骨髓涂片为首选方法，一般认为异组细胞质的改变比量更重要，单纯发现吞噬型组织细胞增多，仍需提高警惕，继续追踪。由于病变呈局限性，必须反复多部位骨髓穿刺。有报告胸骨穿刺阳性率较高。外周血片异组细胞检出率不高，但血液离心后的血细胞层涂片观察，可提高阳性率。骨髓活检仍有一定诊断价值。肝穿刺活检的阳性率不高且有出血危险性。淋巴结的病理学改变显著，浅表淋巴结活检又较方便，但必要时仍须多部位切除检查，以免漏诊。其他如肝核素扫描，痰液涂片细胞学检查，浆膜腔积液浓缩涂片找异组细胞等，对诊断均有帮助。

若临床表现不符合但骨髓象发现少数异组细胞，诊断应慎重，应除外反应性组织细胞增多症的可能性。感染性疾病如伤寒、粟粒性结核、病毒性肝炎等，寄生虫病如疟疾、

弓形体病等，结缔组织病以及疫苗接种反应等，骨髓中均可见到较多组织细胞，称为反应性组织细胞增多症。反应性增生呈良性过程，所见组织细胞多数正常，仅少数略有变形，个别细胞可类似恶组细胞，但形态大小较为一致，不能发现多核巨细胞。病因去除或原发病治愈，组织细胞增生也见消退。中性粒细胞碱性磷酸酶活性大多增高或正常。

恶组尚须与急性白血病、粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血及骨髓癌肿转移相区别。骨髓细胞形态学及淋巴结活检可用以鉴别诊断。

【治疗】 本病尚缺乏理想的治疗方法。各种抗肿瘤化疗虽对部分患者症状有所改善，但大多未能缓解。目前试用治疗方法有：

一、**环磷酰胺** 每日剂量为 100~400mg 注射或口服，总量可达 8~12g。临床症状改善后每日减为 50~150mg。缓解标准为一般症状改善，肝、脾及淋巴结缩小，骨髓象及血象中异常组织细胞消失。根据 50 例治疗结果，完全缓解 20 例，平均缓解自 3 周至 6 个月。部分缓解的 13 例，时间自 1 周至 3~8 年。

二、**联合化疗** 曾用 COPP 方案，有效率达 63%，但大多复发较快，中位数存活期约 9 个月。也有推荐 CAOP 方案（环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松）并在 3 个疗程间加用博来霉素 4mg/m² 静脉注射。部分患者在 2 疗程 CAOP 方案后第 10 天用大剂量氨甲蝶呤（多数在 1~20g/m² 6 小时内静滴），24 小时后用甲酰四氢叶酸 10mg/m² 每 6 小时一次，共 10 次。每 3 周重复一疗程。在 22 例患者中，15 例取得完全缓解，5 例部分缓解，中位数完全缓解时间 30 个月，部分缓解 2.4 月。需取得临床缓解中位数为 2 个疗程，如 3 个疗程后患者未有缓解趋向，应更换其他方案。

（丁训杰）

第十三章 骨髓增生性疾病

骨髓增生性疾病 (myeloproliferative disorders) 是某一系或多系骨髓细胞不断地异常增殖所引起的一组疾病统称。临床见有一种或多种血细胞质和量的异常，脾肿大、出血倾向以及血栓形成。多数认为属于肿瘤或肿瘤样增殖，病因和发病机制不明。

本组疾病主要有以下几种：①以红细胞增生为主：真性红细胞增多症 (polycythemia vera)；②以巨核细胞系增生为主：原发性血小板增多症 (primary thrombocythemia) 等；③以原纤维细胞及造骨细胞增生为主：原发性骨髓纤维化症 (primary myelofibrosis)、骨硬化症等。

本组疾病的共同特点是：①病变发生在多能干细胞，但原纤维细胞的来源尚未阐明，可能是骨髓干细胞异常增殖的一种继发性反应；②各症常伴有一种和两种其他细胞的增生，如真性红细胞增多症可伴有粒细胞和血小板增生；③各症之间可以转化，有时还可见到过渡型，例如真性红细胞增多症可转变为骨髓纤维化症；④细胞增生也可发生于脾、肝、淋巴结等髓外组织。

第一节 真性红细胞增多症

真性红细胞增多症是一种克隆性以红细胞增多为主的一种慢性骨髓增生性疾病，血

总容量绝对增多；血液粘滞度增高，临床特征有皮肤红紫、肝脾肿大及血管性与神经性症状。

【临床表现】 患者多为中年或老年，男性多于女性。起病缓慢，可在病变若干年后才出现症状。有的在偶然查血时才被发现。临床表现的主要病理生理基础是血（红细胞）总容量增多，血液粘滞度增高，导致全身各脏器血流缓慢和组织缺血。早期可出现头痛、眩晕、疲乏、耳鸣、眼花、健忘等类似神经官能症症状。以后有肢端麻木与刺痛、多汗、视力障碍、皮肤瘙痒及消化性溃疡症状。本病嗜碱粒细胞也增多，嗜碱颗粒富有组胺，大量释放刺激胃腺壁细胞，可导致消化性溃疡，刺激皮肤有明显瘙痒症。由于血管充血，内膜损伤，以及血小板第3因子减少、血块回缩不良等原因，可有出血倾向。在血管性症状方面，约半数病例有高血压。Gaisbock综合征指本症合并高血压而脾不大。当血流显著缓慢尤其伴有血小板增多时，可有血栓形成、梗塞或静脉炎。血栓形成最常见于四肢、脑及冠状血管。严重的神经系统表现有瘫痪等脑血管损伤引起的症状。

患者皮肤和粘膜显著红紫，尤以面颊、唇、舌、耳、鼻、颈部和四肢末端（指趾及大小鱼际）为甚。眼结合膜显著充血。国内资料统计约79.9%患者有肝肿大，部分系因充血所致，大多为轻度，后期可导致肝硬变，称Mosse综合征。87.8%患者有脾大，大多较明显，可发生脾梗塞，引起脾周围炎。脾肿大的确切机制尚不清楚。

【实验室检查】

一、血液 血液色深而稠，粘滞性约正常的5~8倍。同位素测定血总容量增多，其中主要为红细胞容量增加（男 $>36\text{ml/kg}$ ，女 $>32\text{ml/kg}$ ， ^{51}Cr 标记红细胞法）而血浆容量正常，红细胞计数大多为 $6\sim 10\times 10^{12}/\text{L}$ ，血红蛋白可高达 $170\sim 240\text{g/L}$ 。小细胞低色素性红细胞增多（由于缺铁）。网织红细胞计数大多正常。偶尔血中可有少数幼红细胞。约3/4患者有白细胞增多，大多在 $10\sim 30\times 10^9/\text{L}$ ，个别可高达 $50\times 10^9/\text{L}$ ，核象左移，常有1%~2%中幼及晚幼粒细胞可见。90.2%患者粒细胞碱性磷酸酶活性显著增高。2/5病例有血小板增多，大多为 $300\sim 1000\times 10^9/\text{L}$ ，有巨型和畸形。白细胞较血小板增高者多见。出凝血时间正常，血小板对ADP、肾上腺素和胶原的聚集反应异常。

二、骨髓 各系造血细胞都显著增生，脂肪组织减少，巨核细胞增生常较明显。粒与幼红细胞比例常下降。铁染色显示贮存铁减少。

三、血液生化 多数病人的血尿酸增加。血清 γ 球蛋白可增多， α_2 球蛋白降低。约2/3病人有高组胺血和高组胺尿症。血清维生素 B_{12} 及维生素 B_{12} 结合力增加。血清铁降低。血液和尿中红细胞生成素减少。动脉血氧饱和度在正常范围。

【鉴别诊断】 本症主要诊断标准有①红细胞容量增多；②血动脉血氧饱和度 ≥ 0.92 ；③脾肿大。如仅符合上述二项者则必须具备下列任何二条次要诊断指标：①白细胞增多；②血小板增多；③中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高或④血清维生素 B_{12} 增高（ $>666\text{pmol/L}$ ）或未饱和维生素 B_{12} 结合力增高（ $>1628\text{pmol/L}$ ）。

本病须与相对性和继发性红细胞增多症相鉴别（表6-13-1）。相对性红细胞增多症是因血浆容量减少，血液浓缩而红细胞量并不增多；发生于严重脱水、大面积烧伤、慢性肾上腺皮质功能减退等。继发性红细胞增多症出现于慢性缺氧状态，例如高山居住、肺气肿和肺部疾患、紫绀性先天性心脏病、肺原性心脏病、慢性风湿性心瓣膜病以及氧亲和力增高的异常血红蛋白病等；也可因肾囊肿、肾盂积水、肾动脉狭窄等，皮质醇增多

症、各种肿瘤如肝癌、肺癌、小脑血管母细胞瘤、肾上腺样瘤、子宫平滑肌瘤等而引起。精神紧张或用肾上腺素后脾收缩所致的，称为应激性红细胞增多症，患者伴高血压而红细胞容量正常。

表 6-13-1 各类红细胞增多症的鉴别要点

	真性红细胞增多症	继发性红细胞增多症	相对性红细胞增多症
红细胞容量	增加	增多	正常
血总容量	增加	正常或增多	减少
脾肿大	有	无	无
动脉血氧饱和度	正常	减低或正常	正常
白细胞增多	有	无	无
血小板增多	有	无	无
骨髓涂片检查	全血细胞增生	红系细胞增生或正常	正常
粒细胞碱性磷酸酶活性	增高	正常	正常
红细胞生成素	减低或正常	增多	正常
血清铁或骨髓细胞外铁	减低	正常	正常

【病程和并发症】 如无严重并发症，病程发展缓慢，病人可生存 10~15 年以上。病程进展可分为三期：①红细胞及血红蛋白增多期，可持续数年；②骨髓纤维化期，此期血象处于正常代偿阶段，通常在诊断后 5~13 年发生；③贫血期，有巨脾、髓样化生和全血细胞减少，大多在二三年内死亡，个别病例可演变为急性白血病。

并发症中以出血、血栓形成和栓塞最常见，常是主要死因。高尿酸血症可产生继发性痛风，肾结石及肾功能损害。

【治疗】 现有治疗目的是尽快使血容量及红细胞容量接近正常，抑制骨髓造血功能，从而缓解病情，减少并发症。

一、**静脉放血** 可在较短时间内使血容量降至正常，症状减轻，减少出血及血栓形成机会。每隔 2~3d 放血 200~400ml，直至红细胞数在 $6.0 \times 10^{12}/L$ 以下，红细胞压积在 50% 以下。放血一次可维持疗效 1 个月以上。本法简便，可先采用。较年轻患者，如无血栓并发症，可单独放血治疗。但放血后有引起红细胞及血小板反跳性增高的可能，反复放血又有加重缺铁倾向，宜加注意。对老年及有心血管疾病患者，放血要谨慎，一次不宜超过 200~300ml，间隔期可稍延长。血细胞分离可单采大量红细胞，但应补充与单采等容积的同型血浆。

二、化学治疗

1. **羟基脲** 系一种核糖核酸还原酶，对真性红细胞增多症有良好抑制作用，且无致白血病副反应，每日剂量为 15~20mg/kg。如白细胞维持在 $3.5 \sim 5 \times 10^9/L$ ，可长期间歇应用羟基脲。

2. **烷化剂** 有效率 80%~85%。环磷酰胺及左旋苯胺酸氮芥（马法仑）作用较快，缓解期则以白消安及苯丁酸氮芥为长，疗效可持续半年左右。苯丁酸氮芥副作用较少，不易引起血小板减少，为其优点。烷化剂也有引起白血病但较放射性核素为少。烷化剂的用量和方法：开始剂量环磷酰胺为 100~150mg/d，白消安，马法仑及苯丁酸氮芥为 4~6mg/d，缓解后停用 4 周后可给维持剂量，环磷酰胺为每日 50mg，白消安等为每日或隔

日 2mg。

3. 三尖杉酯碱 国内报告应用本品 2~4mg, 加于 10% 葡萄糖液中静脉滴注每日一次, 连续或间歇应用到血细胞压积及血红蛋白降到正常为止。达到缓解时间平均为 60d, 中数缓解期超过 18 个月。

三、 α 干扰素 有抑制细胞增殖作用, 近年也已开始用于本病治疗, 剂量为 300 万 U/ m^2 , 每周 3 次, 皮下注射。治疗 3 个月后脾脏缩小, 放血次数减少。国内报告试用于临床, 缓解率达 80%。

四、放射性核素治疗 ^{32}P 的 β 射线能抑制细胞核分裂, 使细胞数降低。初次口服剂量为 $11.1 \times 10^7 \sim 14.8 \times 10^7 Bq$, 约 6 周后红细胞数开始下降, 3~4 个月接近正常, 症状有所缓解, 约 75%~80% 有效。如果 3 个月后病情未缓解, 可再给药一次。缓解时间达 2~3 年。 ^{32}P 有可能使患者转化为白血病的危险, 故近年已很少应用。

第二节 原发性血小板增多症

原发性血小板增多症, 也称出血性血小板增多症, 为多能干细胞克隆性疾病; 其特征为血小板显著增多, 伴有出血及血栓形成, 脾常肿大。

【临床表现】 起病缓慢, 表现多不一致。轻者除疲劳、乏力外, 无其他症状。偶尔发现血小板增多或脾大而被确诊。80% 患者有出血或血栓形成, 其中胃肠道及鼻出血较常见, 皮肤、粘膜瘀点瘀斑则少见。有时因手术后出血不止而被发现。国内报道 1/3 患者有静脉或动脉血栓形成, 多见于肢体, 表现为手足发麻、紫绀、肿胀、趾溃疡及坏疽。颈内或其他内腔部位动脉也可发生血栓形成。静脉血栓形成有时发生在肝、脾、肠系膜、肾及门静脉。20% 可有无症状脾栓塞, 导致脾萎缩。一般肝脾都有轻至中度肿大。

【实验室检查】

一、血液 血小板多在 $1000 \sim 3000 \times 10^9/L$, 涂片可见聚集成堆, 大小不一, 有巨型血小板, 偶见巨核细胞碎片。血小板粘附性及二磷酸腺苷 (ADP) 的聚集性都减低。血小板第 3 因子活性异常。白细胞增多, 常在 $10 \sim 30 \times 10^9/L$ 之间。中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。出血时间、凝血酶原消耗试验及血块回缩等可能不正常。

二、骨髓 各系细胞均明显增生, 以巨核细胞增生为主, 原及幼巨核细胞均增多, 并有大量血小板形成。

【诊断和鉴别诊断】 诊断标准为血小板超过 $1000 \times 10^9/L$ 。本症应与继发性血小板增多症相区别, 后者见于慢性炎症疾病、急性感染恢复期、大量出血后、溶血性贫血、恶性肿瘤、脾切除后及肾上腺药物反应等。继发性患者血小板仅轻或中度增多, 血小板功能正常, 如能去除病因, 可短期内恢复。本症尚须与慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症及其他骨髓增生性疾病相鉴别。

【治疗】

一、骨髓抑制药 血小板在 $1000 \times 10^9/L$ 以上者, 可用白消安 (每日 4~8mg)、环磷酰胺 (每日 100~200mg)、苯丙酸氮芥 (每日 4~8mg)、羟基脲 (每日 15mg/kg) 均有一定疗效, 约需 3~4 周或更长时间以获得缓解。血小板再度增多时可重复用药。

二、放射性核素 ^{32}P 效果佳, 见效快。初次剂量为 $11.1 \times 10^7 \sim 14.8 \times 10^7 Bq$, 必要时 3 个月后重复给药。

三、干扰素 对本症也有效，但停药后要复发。用法参阅“真性红细胞增多症”节。

四、血小板单采术 (plateletpheresis) 可迅速减少血小板量，改善症状，常用急性胃肠道出血的老年患者、分娩前、手术前准备以及当骨髓抑制性药物不能奏效时。

五、抗栓治疗 如有急性出血或可能发生血栓时，应立即静注氮芥或环磷酰胺，接着进行血小板分离术。若已有血栓形成，可用肝素。因血小板具有抗肝素作用，剂量宜稍大，但须谨慎观察，防止出血。阿司匹林等有对抗血小板自发凝集作用，可用以防止血栓形成。

【预后】 大多进展缓慢，多年保持良性过程，尤其是年轻而无血栓及出血史患者。骨髓抑制性药物不一定需用。有反复血栓及出血的老年患者应积极治疗，一般预后较差。约10%患者有可能转化为其他类型骨髓增殖症。

第三节 原发性骨髓纤维化症

原发性骨髓纤维化症 (myelofibrosis) 为病因不明的骨髓弥漫性纤维组织增生症，常伴有髓外造血 (或称髓样化生)，主要在脾，其次在肝、淋巴结等。典型临床表现为幼粒-幼红细胞性贫血，骨髓常干抽，脾显著增大，以及不同程度的骨质硬化。

【发病机制】 细胞遗传学研究证实原始纤维组织并不来自骨髓干细胞。纤维组织增生同时与骨髓增殖过度活跃有关，因为它不仅见于骨髓，也见于肝脾等髓外造血灶的周围。当骨髓功能紊乱时，胶原纤维与巨核细胞及血小板相接触，导致血小板衍化的生长因子 (PDGF) 及转变生长因子 B (TGF-β) 的释放，后者均可刺激原纤维细胞的分裂和增殖。由此说明骨髓纤维化同时伴有多量巨核细胞及其前期细胞的原由。现都认为肝、脾、淋巴结内髓样化生不是骨髓纤维化的代偿作用，而系骨髓增殖症的另一表现。

【临床表现】 多见于40岁以上，起病缓慢，开始多无症状或症状不典型，例如乏力、体重下降、食欲减退及左上腹疼痛等。偶然发现脾肿大而确诊。主要症状为贫血和由脾大而引起的压迫症状。此外可由代谢增高所致的低热、出汗、心动过速。少数有骨骼疼痛和出血。严重贫血和出血为本症晚期表现。少数病例可因高尿酸血症并发痛风及肾结石，也有合并肝硬变者。巨脾是本病特征，质多坚硬，表面光滑，并无触痛。轻至中等肝肿大可见于1/2~3/4病例。因肝及门静脉血栓形成，可导致门脉高压症。

【实验室和其他检查】

一、血液 贫血属正常细胞、正常色素型，外周血有少量幼红细胞。成熟红细胞形态大小不一，有畸形，常发现泪滴形或椭圆形细胞，有辅助诊断价值。网织红细胞通常在2%~5%之间，白细胞数增多或正常，但很少超过 $50 \times 10^9/L$ 以上，以成熟粒细胞为主，中幼及晚幼粒细胞可达10%~20%，甚至出现少数原粒及早幼粒细胞。贫血明显者可伴有白细胞减少，可见巨核细胞碎片和巨型血小板，血小板功能也不正常。粒细胞碱性磷酸酶活性约70%患者增高。

血尿酸增高，球蛋白也增多。细胞遗传学检查显示C组染色体 (大多为第9号) 有复制，无Ph染色体。

二、骨髓 因骨质坚硬，多部位穿刺常告失败。疾病早期，骨髓造血细胞仍可增生，特别是粒和巨核细胞，但后期显示再生低下，有时可获得局灶性增生象。骨髓活组织病理切片可显示非均匀一致的纤维组织增生。

三、脾穿刺 除淋巴细胞外，幼粒、幼红及巨核三系细胞均增生，类似骨髓穿刺涂片，尤以巨核细胞增多最为明显。

四、肝穿刺 与脾相似，有髓外造血象，特别在窦中有巨核及幼稚血细胞。

五、X线检查 约30%~50%患者有骨质硬化征象；骨质密度增高，小梁变粗和模糊，并不规则透亮区，骨干骨内膜可有不规则增厚，也可见有骨质疏松。病变好发于盆骨、脊柱、长骨近端和肋骨，一般膝关节以下病变较少见。颅骨仅偶尔累及。

【诊断和鉴别诊断】 中年以上患者有巨脾及幼粒-幼红细胞性贫血，如果多次骨髓穿刺失败，必须进一步作骨髓活检以助诊断。本症必须与各种原因引起的脾肿大相鉴别，更易误诊为慢性粒细胞白血病；中性粒细胞碱性磷酸酶活性不减低及Ph染色体不存在，有利于鉴别。此外，慢性放射病、苯中毒、播散性结核感染、系统性红斑狼疮、甲状旁腺功能减退或亢进、维生素D缺乏症、肾病性佝偻病、恶性肿瘤尤其是有骨髓转移者以及造血系统肿瘤如慢性粒细胞白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等均有可能引起继发性骨髓纤维组织局部增生，应与本病鉴别。

【病程】 病程1~20年，肯定诊断后中位数生存时间为5年。本症近20%患者最后演变为急性白血病。死因多为严重贫血、心力衰竭、出血或反复感染。

【治疗】 尚无特效疗法，主要改善贫血及巨脾引起的压迫症状。

一、纠正贫血 严重贫血可输红细胞，要求血细胞压积保持在25%以上。雄激素等可加速幼红细胞的成熟及释放，但改善贫血的效果不肯定。如合并溶血，可用较大剂量泼尼松，病情稳定后逐渐减量，用小剂量维持一阶段。

二、化学治疗 当白细胞和血小板明显增多，有显著脾大而骨髓造血障碍不很明显时可用烷化剂治疗。一般采用小剂量白消安每日2~4mg口服，约3~4周后改用维持量。

三、脾切除 指征有：①有脾或脾梗塞引起的压迫和疼痛症状，患者难以忍受；②无法控制的溶血症状；③并发食道静脉曲张破裂出血。切脾后有使肝迅速增大或血小板增多，加重血栓形成可能，因而对脾切除应权衡利弊，慎重考虑。

四、维生素D₃ 维生素D₃的活性代谢物是钙三醇，其前体是25-二羟基胆钙化醇。该药有抑制巨核细胞增殖，并诱导髓细胞向单核及巨噬细胞转化作用。曾试用该药治疗本症，个别病例有效。每日剂量（罗钙全）在0.5~1.0μg口服，定期测定血清钙浓度。个别病例有效，但尚需通过进一步临床实践。

（丁训杰）

第十四章 脾功能亢进

脾功能亢进（hypersplenism）是一种综合征，临床表现为脾肿大，一或多种血细胞减少而骨髓造血细胞则相应增生；脾切除后血象正常或接近正常，症状缓解。

【病因】 分为继发性和原发性二种，继发性脾功能亢进发生于下列情况：

一、感染性疾病 急性有传染性单核细胞增多症及感染性心内膜炎，慢性如结核、布氏杆菌病、病毒性肝炎、血吸虫病、黑热病和疟疾等。

二、充血性脾大 即门静脉高压，有肝内阻塞如门脉性肝硬化及肝外阻塞如门静脉

或脾静脉血栓形成。

三、造血系统疾病 遗传性球形细胞增多症、海洋性贫血、自身免疫溶血性贫血、慢性粒细胞白血病、骨髓纤维化症伴有髓样化生、淋巴瘤及慢性淋巴细胞白血病等。

四、类脂质沉积症 戈谢病 (Gaucher disease)、尼曼-匹克病 (Niemann-Pick disease) 等。

五、其他 炎症性肉芽肿、系统性红斑狼疮、Felty 综合征、结节病、脾动脉瘤及海绵状血管瘤等。

【脾的结构和功能】 脾是由结缔组织支架、血管、淋巴管、造血细胞和巨噬细胞共同组成。脾外由结缔组织形成包膜，向内伸展称为脾小梁。脾分为白髓和红髓两大部分，中间尚有过渡区，称为边缘带，是红髓接受动脉血区域。白髓是由密集的淋巴组织构成，是 T 细胞的主要分布区。从小梁动脉分出的小动脉，其周围有大量淋巴鞘，称为淋巴鞘的中央动脉 (图 6-14-1)。淋巴鞘内充满小淋巴细胞及浆细胞。中央动脉与其分支小动脉呈垂直位，所以流入分支小动脉内大部分是血浆。有的分支小动脉直接开放入淋巴鞘，使血液中的抗原物质直接与淋巴鞘内的淋巴细胞相接触，刺激生成更多的免疫活性细胞。由于抗原刺激，白髓中可出现生发中心，其内部有分化增殖的 B 细胞，产生相应抗体。

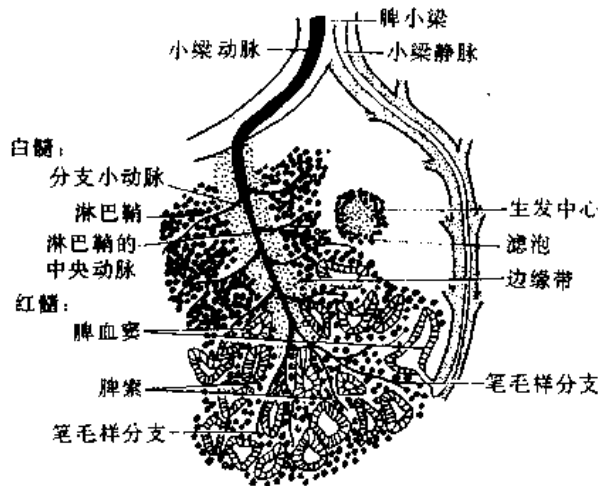


图 6-14-1 脾结构示意图

红髓由脾血窦和脾索组成。窦壁由内皮细胞、基底膜及外膜网状细胞组成；细胞之间有基膜小孔，易为血细胞穿过。血窦与血窦之间为脾索。脾索壁为一层网状细胞及内皮巨噬细胞。中央动脉终端进入红髓分为很多互不相通的细小笔毛样分支，大多笔毛样分支直接开放入脾索 (开放循环)，少数与血窦相通 (闭锁循环)。后者血流迅速，前者血流量显著增多。由于笔毛样分支中血液较为浓缩，血粘度增高，所以脾索中红细胞行动迟缓。不论血窦和脾索内都存在大量巨噬细胞。血细胞可由笔毛样分支直接

进入脾血窦，但主要通过脾索-血窦间的基膜小孔，才能入血窦，到达脾静脉。这些基膜小孔直径仅 $2\sim 3\mu\text{m}$ ，而红细胞及白细胞的直径为 $7\sim 12\mu\text{m}$ ，故红细胞必须在极度变形情况下才能通过。球形 (红) 细胞变形性能很差，常无法通过，长期阻留在脾索而被巨噬细胞所破坏 (剔除作用)，含有铁粒、Howell-Jolly 小体或变性珠蛋白小体 (海因小体) 的红细胞都不易通过脾索-血窦间的基膜小孔。只有这些物质被巨噬细胞挖除后，红细胞才能通过。多次的剔除作用使红细胞易发生溶血。此外血液异物和衰老细胞的清除也都在红髓内进行。

除上述的免疫和吞噬作用外，脾对血细胞尚有阻留作用。血小板在脾索内粘附性增加，易于阻留，正常人的 30% 被阻留在脾。正常脾对红细胞和粒细胞的阻留作用不明显。此外脾尚可能具有控制血细胞成熟及自骨髓释放入血液功能。

【发病机制】 有关脾功能亢进引起血细胞减少的机制，根据脾的生理功能，目前主

要有以下两种学说：

一、过分阻留吞噬学说 当脾有病理性肿大时，不但血小板而且其他血细胞也可能在脾索内过多阻留。全身血小板约 50%~90%，红细胞可达 38% 被阻留在脾，导致周围血红细胞和血小板减少。由于脾内循环的特殊结构（兼有开放及闭锁循环两种），阻留血细胞在迂曲的脾索内缓慢前进，与索内游离巨噬细胞密切接触。脾亢时由于单核-巨噬细胞极度增生活跃，上述脾的挖除及剔除作用均显著增强。所以衰老细胞，受抗体、氧化剂、金属离子影响的红细胞均更易于在脾内为巨噬细胞破坏或吞噬。加之脾内血流滞缓，酸度增高，葡萄糖降低，红细胞更易损伤而被破坏。过分阻留吞噬的学说是能成立的，但不能解释脾亢的全部发病机制。

二、体液（激素）学说 脾可能产生某些体液因素，能抑制骨髓造血功能或加速血细胞的破坏。在免疫性血小板减少性紫癜和自体免疫溶血性贫血，脾能产生病理性抗体。在血栓性血小板减少性紫癜，脾切除后有时能使远器官中的病变缓解愈合。切脾后病人对放射线治疗及化疗的抗力较强，可能是切脾后去除了体液因素的后果。但脾的体液（激素）学说尚缺乏有力佐证，有待进一步研究证明。

【诊断】 诊断的依据如下，其中以前三条最重要。

(一)脾肿大 大部分的脾均肿大。对于肋下未触及脾者，脾区 B 型超声显像检查可供临床参考。如有条件可作放射性核素脾扫描，常用的有⁵¹铬红细胞或放射性胶体（^{99m}锝、¹⁹⁸金及^{113m}钼）静脉注射。脾肿大与脾功能亢进的程度并不一定成比例。

(二)血细胞减少 红细胞、白细胞或血小板可以单一或同时减少，可逐渐缓慢发展，也可相对稳定几年。个别患者可有溶血依据。白细胞减少主要影响粒系细胞，但严重脾亢时各系白细胞都缺乏。血小板常中度减少。

(三)增生性骨髓象 部分病例还可同时出现成熟障碍，也可因外周血细胞大量破坏，促使成熟细胞释放过多所造成的类似成熟障碍象。

(四)⁵¹铬标记血小板或红细胞注入体内，脾区体表⁵¹铬测定大于肝 2~3 倍，提示有血小板或红细胞在脾区内过度破坏或阻留。

(五)脾切除后可以使血细胞数接近或恢复正常。

【治疗】 对继发性脾功能亢进患者，首先应该治疗原发疾病，有时能使脾缩小，脾功能亢进减轻，甚至消失。若不能收效而原发疾病允许，可以考虑切脾。手术切除脾指征有以下各点：

1. 脾肿大显著，造成明显压迫症状。
2. 贫血严重，尤其是有溶血性贫血时。
3. 相当程度的血小板减少及出血症状。若血小板正常或轻度减少，切脾后可发生血小板增多症，甚至有血栓形成，不宜切脾。
4. 粒细胞极度减少并有反复感染史，仅限于少数病人。

切脾前应进行充分准备，如贫血严重者给予输血。血小板减少有出血者宜应用肾上腺皮质激素治疗。粒细胞减少者应积极防治感染。

(丁训杰)

第十五章 出血性疾病概述

出血性疾病是止血功能障碍所引起的自发性出血或损伤后难以止血。其发病机制可概括为：血管壁异常、血小板数量或功能异常及凝血功能障碍三种主要因素。这些因素单独或合并发生障碍均可引起出血性疾病。

【正常止血和凝血机制】

一、止血机制

(一) 血管因素 血管破损时，局部小血管立即发生反射性收缩，使血流变慢，以利初期止血。此过程仅 15~30s。血小板很快粘附于破损血管内皮下已暴露的胶原组织及基底膜上，同时发生聚集，并释放其内容物 5-羟色胺 (5-HT) 及内源性二磷酸腺苷 (ADP)，前者加剧血管收缩，使血流更为缓慢，后者促使更多的血小板在局部粘附、聚集 (图 6-15-1)。

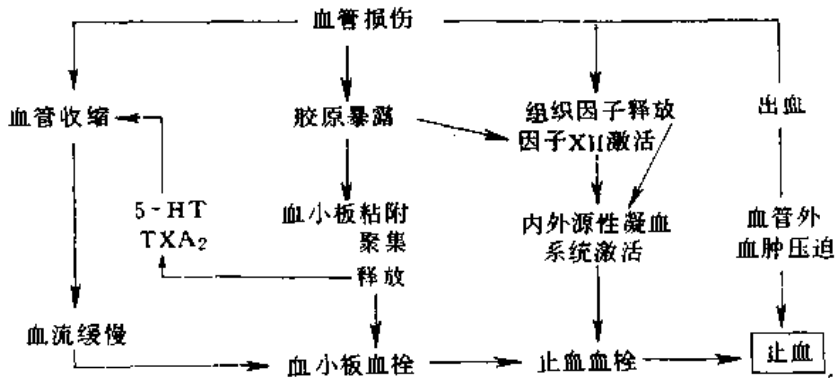


图 6-15-1 止血过程示意图

(二) 血小板因素 在血管损伤后的几秒钟内血小板通过其膜上的糖蛋白 I_b (GP I_b) 受体，以 Von Willebrand 因子为桥，粘附于内皮下胶原纤维上。同时在胶原、ADP 及已形成的凝血酶作用下血小板膜上的糖蛋白 I_b、II_b 形成复合物 (GP I_b/II_b)，此乃纤维蛋白原受体，通过纤维蛋白原使邻近的血小板间发生聚集，继而变形，形成白色血栓。血小板膜磷脂在磷脂酶作用下释放花生四烯酸，随后转化为血栓烷 (TXA₂) 能进一步促进血小板聚集、血管强烈收缩，有助于局部止血。

(三) 凝血因素 聚集变形的血小板膜磷脂重排，提供了凝血过程所需的磷脂表面血小板 3 因子 (PF₃)。组织损伤、组织因子释放；血浆中因子 XII 与胶原纤维接触，启动了内、外源性凝血系统，发生一系列凝血反应，最后形成以白色血栓为核心的纤维蛋白网。血液中的红细胞、白细胞阻留于其中，同时在血小板聚集变形过程中释放的血栓收缩蛋白的作用下构成坚韧的红色血栓，紧贴血管壁，堵住伤口，达到进一步止血。

此外，损伤部位的血液外溢，形成血肿，对局部血管也有压迫止血作用。

二、凝血机制 血液凝固是一系列无活性的酶原被激活后转化为具有活性的酶的连锁反应。在正常情况下所有的凝血因子均处于无活性状态。目前所知除 12 个已用罗马数

字编号的凝血因子外，尚有激肽释放酶原 (prekallikrein, PK) 和高分子量激肽原 (high molecular weight kininogen, HMWK) 参与凝血反应。在已编号的 12 个因子中因子 I、II、III、IV 通常分别称为纤维蛋白原、凝血酶原、组织因子及钙离子。除组织因子存在于组织外，余 11 种因子均存在于血浆中，除钙离子外其他均为蛋白质。凝血过程在理论上可分为三个阶段：

第一阶段为凝血活酶 (thromboplastin) 生成，此阶段有下列两条途径：

(一) 内源性凝血途径 由因子 XII 接触胶原组织或异物表面被激活成为具有活性的因子 XII (XIIa)，少量的因子 XIIa 在 HMWK 存在下将激肽释放酶原裂解成激肽释放酶 (kallikrein)，后者使接触活化的生物效应大为增强，迅速激活因子 XII 成为因子 XIIa，因子 XIIa 在 HMWK 协同下激活因子 XI，因子 XIa 在 Ca^{2+} 参与下激活因子 X。因子 Xa 与因子 VIII、 Ca^{2+} 在血小板磷脂 (PF_3) 表面形成复合物激活因子 X。

(二) 外源性凝血途径 血管壁或组织损伤释放组织因子与血浆因子 VII、 Ca^{2+} 形成复合物激活因子 X。

内、外源凝血途径所形成的 Xa 与血浆因子 V、 Ca^{2+} 及 PF_3 形成复合物，称为凝血活酶。从此凝血过程沿着同一条途径进入以下二个阶段，故称为共同途径。上述两条凝血途径基本独立但也不能截然分开，如血管内也有组织因子存在；因子 VII、组织因子及 Ca^{2+} 组成复合物也可直接激活因子 X；因子 XIa、Xa、凝血活酶可以激活因子 VII。两种途径中，外源性凝血途径参与因子少，反应迅速，可在数秒钟内产生少量凝血活酶，起促凝作用，有利于止血。

第二阶段为凝血酶 (thrombin) 生成，血浆中的凝血酶原在凝血活酶及 Ca^{2+} 的作用下转化为凝血酶。

第三阶段为纤维蛋白 (fibrin) 形成，纤维蛋白原在凝血酶作用下裂解出纤维蛋白 A 肽及 B 肽各 1 对后形成纤维蛋白单体。由于失去了阻止聚合的 A、B 肽，单体在 Ca^{2+} 参与下自动聚合成可溶性纤维蛋白聚合体。血浆中的因子 XIII，经凝血酶激活后，使可溶性纤维蛋白交联成稳定的纤维蛋白多聚体，完成整个血液凝固过程 (图 6-15-2)。

值得注意的是凝血酶在凝血过程中具有多种作用：①促使纤维蛋白原裂解为纤维蛋白单体；②激活因子 XIII；③增强因子 VIII、V 的活性；④促使血小板发生不可逆聚集；⑤促进血小板释放反应；⑥激活纤溶酶原，促进纤维蛋白溶解。因此，一旦出现少量凝血酶就可加速整个凝血过程。

三、抗凝系统 在循环血液中尚有抗凝系统，在正常情况下抗凝系统与凝血系统相互作用，维持动态平衡，以保持血液在血管内呈流动状态。

(一) 抗凝因子 血液内有许多抗凝蛋白，凝血各阶段的凝血因子及其复合物均有相应的拮抗物或抑制因子。特异性的抑制物灭活相应的凝血因子，可导致严重出血。其中以抗凝血酶 III (AT-III) 最重要，占血浆抗凝血酶总活性的 70%。AT-III 是一种丝氨酸蛋白酶的抑制物，在肝素存在的条件下，对凝血酶、因子 XIIa、XIa、Xa、Xa 和激肽释放酶等均有灭活作用。近年来蛋白 C (PC) 系统受到重视，PC 是一种在肝合成，需依赖维生素 K 的糖蛋白。在内皮细胞表面的凝血酶调节蛋白，和凝血酶复合物的作用下 PC 转化为活化的蛋白 C (APC)，后者在蛋白 S (PS) 的参与下，灭活因子 Va、VIIa，并抑制纤溶酶原激活物抑制物 (PAI)。从而增强纤溶活性。

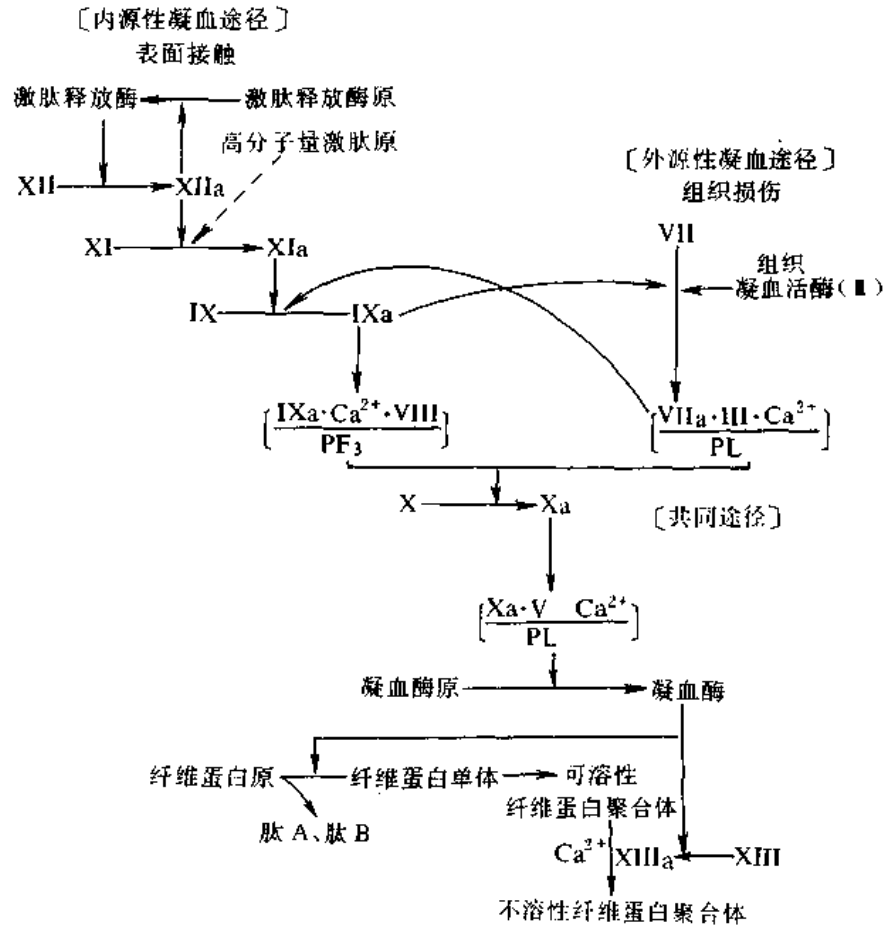


图 6-15-2 血液凝固过程模式图

(二) 纤维蛋白溶解(纤溶) 当血栓形成后,凝血块的溶解和血管的修复立即开始。纤溶系统对维持血液流动状态、修复损伤的组织起重要作用。存在于组织、血浆及尿液中的纤溶酶原激活物,特别是来自内皮细胞的组织型纤溶酶原激活物(t-PA)是重要的生理性激活物,可将吸附于纤维蛋白凝块上的纤溶酶原转化为纤溶酶,后者是一种肽键内切酶,能使纤维蛋白多聚体降解为小分子多肽A、B、C及碎片x,碎片x继续被纤溶酶水解成碎片y和碎片D,碎片y在纤溶酶作用下进一步裂解为碎片D和碎片E。降解的碎片中也包括D-二聚体及D-二聚体-碎片E复合物,这些碎片均称为纤维蛋白(原)降解产物(FDP)。其中碎片A、B、C称为早期FDP,碎片D、E称为晚期FDP(图6-15-3)。在正常情况下这些小片段可被单核-巨噬细胞系统清除。尽管纤溶酶也能以同样的方式降解纤维蛋白原但这一反应很局限。因为t-PA对吸附在纤维蛋白凝块上的纤溶酶原的激活,所以效应较大,进入循环中的纤溶酶可迅速被 α_2 纤溶酶抑制物(α_2 -PI)形成复合物而灭活。此外内皮细胞尚可释放纤溶酶原激活物抑制物(PAI)有抑制t-PA的作用,故可避免由于纤溶过度而出血。

【分类】 根据发病机制可分为三类:

一、血管壁功能异常

(一) 遗传性 遗传性出血性毛细血管扩张症、家族性单纯性紫癜。

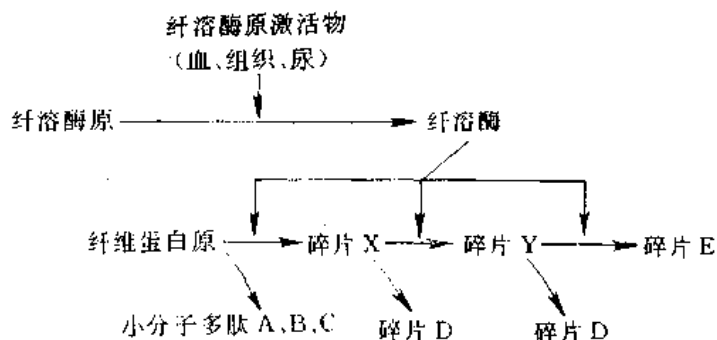


图 6-15-3 纤维蛋白原降解示意图

(二) 获得性 感染、化学物质、药物、代谢因素 (维生素 C、维生素 P 缺乏等)。

(三) 过敏性 过敏性紫癜。

(四) 其他 单纯性紫癜、机械性紫癜、老年性紫癜等。

二、血小板异常

(一) 血小板减少 ①血小板生成减少：再生障碍性贫血、白血病、感染、药物抑制等；②血小板破坏过多：特发性血小板减少性紫癜、药物免疫性血小板减少性紫癜；③血小板消耗过多：血栓性血小板减少性紫癜、弥散性血管内凝血。

(二) 血小板增多 ①原发性：原发性血小板增多症；②继发性：继发于慢性粒细胞白血病、脾切除后、感染、创伤等。

(三) 血小板功能缺陷 ①遗传性：血小板无力症、巨大型血小板病、原发性血小板病；②继发性：继发于药物、尿毒症、肝病、异常球蛋白血症等。

三、凝血异常

(一) 遗传性 血友病甲、血友病乙、因子 XI 缺乏症、凝血酶原缺乏症，低 (无) 纤维蛋白原血症、血管性血友病 (Von Willebrand) 及先天性因子 V、VII、X、XIII 缺乏症、异常纤维蛋白原血症等。

(二) 获得性 严重肝病、尿毒症、维生素 K 缺乏及弥散性血管内凝血所致的凝血因子被消耗。

(三) 循环中抗凝物质增多或纤溶亢进 因子 VIII 抗体、因子 IX 抗体、肝素样抗凝物、抗凝药物治疗、原发性纤溶及弥散性血管内凝血所致的继发性纤溶。

【诊断】 出血倾向是许多不同疾病及不同出血机制的共同表现，为明确出血的性质及原因必须了解病人过去、现在的出血情况、临床表现。必须结合实验室检查综合分析，才能作出正确的结论。有些出血性疾病往往只有通过实验室检查方能确诊。

一、病史和体征 应注意出血的诱因、发生的时间、是否自幼即有外伤后出血难止史，出血的部位、程度、止血效果。对于遗传性出血性疾病，特别要追问家系及近亲中有无类似出血性疾病。是否有与化学毒物、药物长期接触史，以及过敏史及其他引起出血的原发病等。除仔细的全身体检外应特别注意出血的部位、性质、程度。不同类型的出血性疾病常有不同的特点，通过详细询问病史及体检不仅有助于肯定是否为出血性疾病，而且可对出血性疾病进行初步归类 (表 6-15-1)。

二、实验室检查 首先采用简单易行的筛选试验对血管异常、血小板异常及凝血功

能障碍进行初步归类诊断，然后选择必要的特殊实验室检查予以确诊。

表 6-15-1 血小板、血管性疾病与凝血性疾病的临床鉴别

	血小板及血管性疾病	凝血性疾病
瘀点瘀斑	多见（小，分散）	罕见（大，片状）
内脏出血	较少	较多见
肌肉出血	少见	多见
关节腔出血	罕见	多见（血友病）
出血诱因	自发性较多	外伤较多
性别	女性较多	男性较多（血友病）
家族史	少有	多有
疾病过程	过程短暂，可反复发作	遗传性者常为终身性

（一）筛选试验 常用的有束臂试验、出血时间、血小板计数、血块回缩试验、凝血时间（试管法）、激活的部分凝血活酶时间（APTT）、一期法凝血酶原时间（PT）、凝血酶时间（TT）等。

根据筛选试验结果，结合临床可将出血性疾病大致归纳为两大类：出血时间延长、束臂试验阳性、血小板正常或减少而凝血象正常者，可归纳为血管异常和（或）血小板异常所致的出血性疾病；凝血时间及 APTT、PT、TT 中任一项延长而其他结果正常者多为凝血功能障碍所致的出血性疾病。

（二）特殊检查

1. 血小板异常的检查

（1）血小板形态：观察血片中血小板体积大小、分散情况和成簇状态可大致反应血小板粘附和聚集功能，如血小板无力症患者血小板分散不成簇。

（2）血小板粘附试验：血小板粘附率降低见于血小板无力症，增高见于某些血栓性疾病。

（3）血小板聚集试验：肾上腺素、二磷酸腺苷（ADP）、胶原、瑞斯托霉素等均能诱导血小板发生聚集。当血小板功能减低时如血小板无力症、尿毒症等，血小板聚集率降低。弥散性血管内凝血早期、某些血栓性疾病时聚集率增高。

此外，必要时尚可作血小板膜糖蛋白Ⅱ_b/Ⅲ_a、自身抗体测定、血小板相关抗体测定、血小板释放功能检查（血浆β-血小板球蛋白测定、血小板4因子测定）、血小板花生四烯酸代谢产物 TXB₂、6-酮-PGF_{1α}测定及血小板超微结构检查。

2. 凝血功能障碍的检查

（1）凝血活酶生成试验及纠正试验：本试验基本上反应凝血活酶的活性。APTT 延长、PT 正常者为凝血第一阶段内源途径中某一凝血因子缺陷，可致凝血活酶生成不良，又因正常吸附血浆含因子Ⅷ、Ⅸ及Ⅴ，正常血清含因子Ⅷ、Ⅹ、Ⅺ可用来作凝血活酶生成不良的纠正试验，有助于血友病类型的鉴别诊断（表 6-15-2）。

（2）凝血酶原时间纠正试验：一期法凝血酶原时间延长提示纤维蛋白原、凝血酶原、因子Ⅴ、Ⅷ、Ⅹ之一缺陷，或循环中有抗凝物存在。若用二期法以纤维蛋白原作为基质，可排除纤维蛋白原减少的影响，其他凝血因子缺陷可通过纠正试验来判断（表 6-15-3）。其中因子Ⅷ、Ⅹ缺乏可作蝰蛇毒时间加以鉴别，蝰蛇毒在 Ca²⁺ 存在时可直接激活因子Ⅹ，

故能为蝥蛇毒纠正者为因子Ⅷ缺乏，不能纠正者为因子Ⅹ缺乏。

表 6-15-2 凝血活酶生成时间纠正试验

	血友病甲	血友病乙	因子Ⅹ缺乏
患者血浆	延长	延长	延长
患者血浆+正常吸附血浆	纠正	不纠正	纠正
患者血浆+正常血清	不纠正	纠正	纠正

表 6-15-3 凝血酶原时间纠正试验

	凝血酶原缺乏	因子Ⅴ缺乏	因子Ⅷ、Ⅹ缺乏
患者血浆	延长	延长	延长
患者血浆+1/10 正常血清	不纠正	不纠正	纠正
患者血浆+1/10 正常吸附血浆	不纠正	纠正	不纠正

(3) 凝血酶时间 (TT)：是测定纤维蛋白原转化为纤维蛋白所需的时间，当血浆纤维蛋白原减少或有抗凝物质（类肝素物质、FDP）存在时，TT 延长。进一步可测定纤维蛋白原及 FDP 含量和甲苯胺蓝纠正试验，甲苯胺蓝可中和肝素及类肝素物质所致的 TT 延长。

(4) 凝血因子含量及活性测定：如纤维蛋白原定量、因子Ⅷ凝血活性 (Ⅷ：C)、vWF 抗原 (vWF：Ag) 及因子Ⅹ、Ⅴ、Ⅷ、Ⅲ等活性测定。

【防治】

一、病因防治 获得性出血性疾病可以针对病因进行防治，如某些药物：阿司匹林、潘生丁、消炎痛、保泰松等可抑制血小板聚集，加重出血，故对出血倾向的患者应避免使用。肝病、尿毒症所致出血应积极治疗原发病。遗传性出血性疾病目前尚无根治措施，应强调防止外伤，尽可能避免各种外科手术及深部肌肉注射。必须进行手术者应做好充分术前准备，补充足够的凝血因子，保证术中及术后不发生出血，直至伤口愈合。成年患者应向本人介绍防治知识，合理安排工作，无出血时一般可照常学习和工作。做好血友病携带者检查及产前诊断，以防止病儿出生，减少疾病发生，保障人民健康。

二、止血措施

(一) 补充凝血因子或血小板 遗传性出血性疾病以补充所缺乏的凝血因子为主如：补充相应凝血因子的浓缩制剂，输新鲜血浆、全血或血小板悬液等，但多次输注可能产生相应的抗体，影响疗效，故仅用于严重持续的出血及手术前、中、后防治出血。

(二) 止血药物 依据不同病因选用针对性较强的止血药物如血管异常所致的出血，可用维生素 C、维生素 P、安络血、肾上腺糖皮质激素等以降低毛细血管脆性和通透性；血小板减少性紫癜用糖皮质激素；肝脏疾病的出血可用维生素 K、凝血酶原复合物浓缩剂；纤溶亢进所致出血可用 6-氨基己酸 (EACA)、氨甲苯酸 (PAMBA)，止血环酸等。

(三) 局部处理 肌肉、关节腔明显出血可用弹性绷带压迫止血，必要时作关节固定以限制活动。

(张瑶珍)

第十六章 血管性紫癜

血管性紫癜 (vascular purpura) 是血管因素所致的出血性疾病。由于毛细血管和小血管内皮细胞受损、内皮下基底异常或支持血管的外周结缔组织异常, 以致毛细血管通透性和脆性增加, 血管内红细胞和血浆外溢引起皮肤粘膜出血。临床上表现为自发性瘀点、瘀斑, 但很少发生血肿。血管性紫癜病因复杂, 种类繁多, 仅选以下几种常见病介绍如下。

第一节 过敏性紫癜

过敏性紫癜 (allergic purpura) 是一种常见的血管变态反应性出血性疾病。是由于机体对某些致敏物质发生变态反应, 引起广泛的小血管炎, 使小动脉和毛细血管通透性、脆性增加, 伴渗出性出血、水肿。临床表现主要为皮肤紫癜、粘膜出血也可伴有皮疹、关节痛、腹痛及肾损害。本病以儿童及青少年为多见, 男性多于女性, 春秋季节发病居多。

【病因和发病机制】 本病的直接病因往往很难确定, 其有关因素有:

一、**感染** 细菌 (以 β 溶血性链球菌所致的上呼吸道感染最多见, 此外尚有金黄色葡萄球菌、肺炎球菌、结核杆菌)、病毒 (风疹、水痘、麻疹, 流感) 和肠道寄生虫。

二、**食物** 鱼、虾、蟹、蛋、乳等食物异性蛋白。

三、**药物** 抗生素 (青、链、红、氯霉素)、磺胺类、异烟肼、解热镇痛药 (水杨酸类、保泰松、奎宁等) 等。

四、**其他** 寒冷、花粉、虫咬、疫苗接种等。

上述因素引起抗原-抗体复合物反应, 此复合物沉积于血管壁或肾小球基底膜上, 并激活补体, 释放过敏素等, 损害毛细血管, 小动脉, 引起广泛的毛细血管炎, 甚至出现坏死性小动脉炎, 使血管壁通透性和脆性增高, 导致皮下组织, 粘膜及内脏器官出血, 水肿。胃肠道及关节等可有类似改变。肾脏病变多为局灶性轻型肾炎, 严重者可有肾小球毛细血管灶性坏死或全肾受累。也有学者认为本病属速发型变态反应, 大量 IgE 吸附在肥大细胞上, 后者释放的生物活性物质引起上述损害。

【临床表现】 起病前 1~3 周常有上呼吸道感染。首症以皮肤紫癜最常见, 少数病例在紫癜前先有关节痛、腹痛、腰痛或血尿、黑便等。通常根据病变累及部位所出现的临床表现分为以下类型。

一、**紫癜型** 最常见, 以真皮层毛细血管和小动脉无菌性炎症为特征, 血管壁可有灶性坏死及血小板血栓形成。大多以皮肤反复出现瘀点、瘀斑为主要表现, 最多见于下肢及臀部, 对称分布、分批出现, 瘀点大小不等, 呈紫红色, 可融合成片或略高出皮肤表面, 呈出血性丘疹或小形荨麻疹, 可伴轻微痒感。严重者可融合成大血泡, 中心呈出血性坏死。瘀点、瘀斑可在数日内逐渐消退, 也可反复出现, 少数病例可伴眼睑、口唇、手、足等局限性血管性水肿。

二、**腹型** (Henoch 紫癜) 主要表现为腹痛, 位于脐周围或下腹部, 常呈阵发性绞痛或持续性钝痛, 可伴恶心、呕吐、腹泻、便血。由于浆液血性分泌物渗入肠壁, 致粘

膜下水肿、出血，引起肠不规则蠕动可致肠套叠。本型症状若发生在皮肤紫癜之前易误诊为急腹症。

三、关节型 (Schönlein 紫癜) 以关节肿胀、疼痛为主，多见于膝、踝等大关节，关节腔可以积液，但不化脓。疼痛反复发作，呈游走性，可伴红、肿及活动障碍，一般在数月内消退，积液吸收后不留畸形。若发生在紫癜之前易误诊为风湿性关节炎。

四、肾型 称为紫癜性肾炎，多见于少年，常在紫癜出现后1周发生，偶有延至7~8周者。表现为蛋白尿、血尿、管型尿，有时伴有浮肿，一般在数周内恢复，也有反复发作，迁延数月者。少数甚至病变累及整个肾而发展为慢性肾炎或肾病综合征，个别发生尿毒症。

五、混合型和少见类型 以上各型临床表现中如有二种以上同时存在则称为混合型。其中同时有腹型和关节型症状者称为 Henoch-Schönlein 紫癜。其他如病变累及中枢神经系统，呼吸系统等可出现相应症状，少数可有视神经萎缩，虹膜炎或结膜、视网膜出血。

【实验室检查和诊断】 白细胞计数大多正常，伴感染时可增高，有寄生虫感染者嗜酸粒细胞可增多，失血过多可伴贫血。部分病人束臂试验阳性，血小板计数、出血时间及凝血各项试验均正常。典型皮肤紫癜结合血小板计数及凝血试验阴性结果诊断并不困难，但若以腹痛，关节痛或尿改变为首症者须与急腹症、风湿病及肾炎相鉴别。

【防治】

一、病因防治 尽可能寻找及祛除病因和致病因素：消除病灶，驱除肠道寄生虫，避免再次接触或服用可疑的致敏物品，药物及食物。

二、一般治疗 ①抗组胺类药物如异丙嗪、苯海拉明、扑尔敏等；②增加毛细血管抗力、降低渗透性及脆性，可用维生素C、路丁；③腹痛可用解痉剂如阿托品、654-2，东莨菪碱等。

三、肾上腺皮质激素 可抑制抗原-抗体反应，改善毛细血管通透性，减轻血管炎和组织水肿，改善腹痛及关节痛症状，但不能改善病程。对肾病变疗效不明显，也不能预防肾炎并发症的发生。激素的剂量、疗程视病情而定，一般1~3个月。

四、免疫抑制剂 以上治疗疗效不佳及严重肾病患者，可用免疫抑制剂硫唑嘌呤、环磷酰胺等，也可与糖皮质激素合用。

本病无并发症者一般预后良好，累及肾者大多预后较差。

第二节 遗传性出血性毛细血管扩张症

遗传性出血性毛细血管扩张症 (hereditary hemorrhagic telangiectasis) 是遗传性血管壁结构异常所致的出血性疾病，患者部分毛细血管、小血管壁变薄，仅由一层内皮细胞组成，周围缺乏结缔组织支持，以致局部血管扩张，扭曲。常见于口腔、鼻粘膜、手掌、指甲床和耳部及消化道。病变呈针尖样、斑点状或斑片状、小结节状，也可呈血管瘤样或蜘蛛痣样，可高出皮肤表面，加压后消失，用玻片轻压有时可见小动脉搏动。临床上以病变部位自发性或轻伤时反复出血为特征，多表现为鼻衄、牙龈出血。内脏出血以呕血、黑便为多见，也可有咯血、血尿、月经过多、眼底或颅内出血等。出血症状可在幼年出现。实验室检查大多正常，出血严重者可有贫血。甲床毛细血管镜检可有血管襻异常扩张。诊断须与蜘蛛痣和红痣相鉴别。

本病为常染色体显性遗传性疾病，男女均可患病，父母均可遗传，常有家族史。无特殊治疗方法，以对症治疗为主，浅表出血可用局部压迫止血，内脏出血处理较困难，必要时可手术缝合或切除病变或局部使用止血剂。慢性失血性贫血可常规补充铁剂，出血多者需输血。

第三节 单纯性紫癜

单纯性紫癜 (simple purpura) 是不明原因的皮肤紫癜，多见于女性，临床特点为皮肤细小的瘀点及大小不等的瘀斑，常见于下肢及臀部，反复发作，易发作于月经期，少数病人束臂试验可为阳性。本病的发病机制可能与毛细血管壁异常和血小板功能障碍有关，后者部分病人可有 ADP、肾上腺素诱导的血小板聚集反应异常，少数可出现血小板对玻珠粘附率降低，抗血小板抗体阳性。某些病人也可能为常染色体显性遗传所致，称为家族性单纯性紫癜。本病对健康无明显影响，一般无需治疗。可用维生素 C、路丁改善毛细血管通透性。

(张瑶珍)

第十七章 血小板减少性紫癜

血小板减少性紫癜是指外周血血小板减少，引起皮肤、粘膜、甚至内脏出血。血小板往往低于 $80 \times 10^9/L$ ，当低于 $20 \times 10^9/L$ 时常有明显的自发性出血倾向。

血小板减少的原因可分为：①血小板生成减少：由于某些因素如药物、恶性肿瘤、感染、电离辐射等损伤造血干细胞或影响其在骨髓中增殖所致。这些因素可影响多个造血细胞系统，常伴有不同程度贫血、白细胞减少、骨髓巨核细胞明显减少；②血小板破坏过多：常见的有特发性血小板减少性紫癜及消耗性血小板减少症如：弥散性血管内凝血、血栓性血小板减少性紫癜等；③血小板在脾内滞留过多最常见于脾功能亢进。以上诸因素往往可以同时存在。临床上本病可分为特发性及继发性两大类。

特发性血小板减少性紫癜

特发性血小板减少性紫癜 (idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)，也有称自身免疫性血小板减少性紫癜 (autoimmune thrombocytopenic purpura)，是最常见的一种血小板减少性紫癜，其特点为血小板寿命缩短，骨髓巨核细胞增多，血小板更新率加速。临床上分急性型及慢性型，急性型多见于儿童，慢性型好发于青年女性。

【病因和发病机制】

一、免疫因素 急性型多发生在病毒感染恢复期，认为是由病毒抗原引起，可能为：①病毒抗原与相应抗体形成免疫复合物与血小板膜的 Fc 受体结合，促进血小板破坏；②病毒组分结合于血小板后改变了血小板结构，使其抗原性发生改变，导致自身抗体形成。直接测定血小板相关抗体 (PAIg)，表现急性型 PAIgG 含量明显增高，且大多尚有血小板相关补体 C₃ 的增高，两者呈平行关系。慢性型公认为是免疫性血小板减少，多数患者血小板上有 PAIg 或补体 C₃、C₄，有的可在血清中找到自身抗体，与抗体或补体相结合的

血小板易遭破坏而缩短寿命。自身抗体也可能影响巨核细胞，导致巨核细胞生成血小板的功能受到损害。

二、肝和脾的作用 血小板来源于骨髓巨核细胞，离开骨髓腔后 1/3 被滞留于脾。脾也是产生血小板抗体的器官，体外培养证实慢性 ITP 患者脾能产生血小板特异性 IgG，被抗体结合的血小板也主要是在脾破坏，其次是肝，肝破坏受抗体作用较重的血小板，破坏也较急剧，正常血小板平均寿命为 7~11 天，患者发病期间血小板寿命明显缩短（约仅 1~3 天），急性型更短。血小板更新率加速 4~9 倍。

三、其他因素 ①雌激素的作用：慢性型多见于女性，青春期及绝经期前易发病，妊娠期有时复发，可能是由于雌激素抑制血小板生成及刺激单核-巨噬细胞对抗体结合血小板的清除能力所致；②毛细血管脆性增高可加重出血。

【临床表现】

一、起病 急性型常见于儿童，大多在起病前 1~3 周有上呼吸道感染特别是病毒感染史如：风疹、水痘、麻疹等。起病急骤，可有畏寒、发热。慢性型以中青年女性为多见，男：女为 1：3，起病较隐袭。

二、出血 主要表现为皮肤、粘膜大小不等的瘀点、瘀斑，分布不均，常先出现于四肢，尤以下肢为多。可有鼻衄、牙龈出血及口腔粘膜出血、血疱。女性患者常以月经过多为主要表现。急性型出血严重，可突然发生广泛的皮肤粘膜出血致皮肤大片瘀斑、血肿或消化道、泌尿道出血，偶因视网膜出血而失明，甚至因颅内出血而危及生命。急性型病程多为自限性，一般 4~6 周，痊愈后很少复发。慢性型出血症状相对较轻，常反复发作，每次发作持续数周或数月，甚至迁延数年，很少自然缓解者，经治疗后能达长期缓解者仅 10%~15%。

三、其他 出血过多、病程持续过久者可有贫血。反复发作者可有轻度脾肿大。

【实验室检查】 外周血血小板计数明显减少，急性型发作期血小板常低于 $20 \times 10^9/L$ ，慢性型常为 $30 \sim 80 \times 10^9/L$ ，血小板形态大多正常，可见大型血小板（直径 $> 2.5 \mu m$ ）及颗粒减少、染色过深的改变，表示血小板更新加速。血小板聚集功能可轻度异常。血小板生存时间缩短。束臂试验阳性，出血时间延长，血块回缩不良。凝血酶原消耗不良，其余凝血象多正常。

骨髓巨核细胞数大多增加（尤以慢性型为甚）也可正常，但形成血小板的巨核细胞减少。急性型幼稚型巨核细胞比例增多，胞体大小不一，以小型为多见，可有空泡、变形、颗粒缺乏等改变。慢性型颗粒型巨核细胞增多，胞体大小基本正常。

血小板相关的免疫球蛋白（PAIgG）增高，缓解期可降至正常值。白细胞数正常或稍增高，嗜酸粒细胞可增多。少数病人可因出血过多而致贫血。

【诊断和鉴别诊断】 根据多次化验检查血小板减少，脾不增大或轻度增大，骨髓巨核细胞增多或正常，伴有成熟障碍，诊断不难成立，但常排除继发性血小板减少症。由于血小板减少可以是多种疾病的共同表现，如系统性红斑狼疮、再生障碍性贫血、急性白血病、脾功能亢进、自身免疫性溶血性贫血合并特发性血小板减少性紫癜（Evans 综合征），故诊断时应结合临床表现、实验室检查、骨髓象变化及抗血小板抗体测定等加以鉴别。有关急性型与慢性型的鉴别见表 6-17-1。

【防治】 治疗应考虑病人的年龄、严重程度、预期的自然病程。血小板明显减少、

出血严重者应绝对卧床休息，防止外伤，避免应用降低血小板数量及抑制血小板功能的药物。

表 6-17-1 急性型与慢性型 ITP 的鉴别

	急性型	慢性型
年龄	2~6 岁多见	20~40 岁多见
性别	无区别	女性较多、男：女约为 1：3
诱因	多在发病前 1~3 周有感染史	不明显
起病	突然、常伴畏寒、发热	缓慢
出血症状	严重，常有粘膜及内脏出血	皮肤瘀点、瘀斑、月经过多
血小板计数	常 $<20 \times 10^9/L$	常在 $30 \sim 80 \times 10^9/L$ 间
巨核细胞	增多或正常，体小，胞浆颗粒少幼稚型比例增高，无血小板形成	明显增多或正常，胞体大小正常颗粒型比例增多、血小板形成减少
血小板生存时间	约 1~6 小时	约 1~3 天
病程	2~6 周， $>80\%$ 病例可自行缓解	反复发作，甚至迁延数年，未见自行缓解

一、**肾上腺糖皮质激素** 为首选药物，其作用为：①可能减少血小板抗体生成，抑制抗体与血小板结合和（或）阻滞单核-巨噬细胞对结合抗体的血小板清除作用，使血小板寿命延长；②降低毛细血管脆性，改善出血症状；③刺激骨髓造血。对急性型和慢性型急性发作的出血症状均有一定疗效，近期有效率达 70%~90%，但停药易复发。泼尼松每日 1~2mg/kg 或 30~60mg 口服，肝功能较差或长期对泼尼松无效者可改用泼尼松龙。症状严重者可短期应用地塞米松或甲基泼尼松龙静脉滴注，多数患者用药后数天出血停止，约 80% 患者血小板数在 2 周内有所上升，待血小板恢复至正常或接近正常后逐渐减量，小剂量（每日 5~10mg）维持治疗约 3~6 个月。大多数病例仍反复发作。肾上腺皮质激素的疗效与血小板抗体的浓度有一定关系；抗体浓度不甚高者疗效较好，浓度较高或阴性者疗效较差。

二、**脾切除** 脾切除可减少血小板抗体的产生，消除血小板破坏的主要场所，是本病的有效治疗方法之一。适应证：①糖皮质激素治疗 3~6 个月无效；②糖皮质激素治疗虽有效但发生对激素依赖性，即在停药或减量后复发或需较大剂量（10mg/d 以上）维持者；③对糖皮质激素有禁忌者；④ ^{51}Cr 标记血小板体表扫描脾区放射指数较高或脾与肝的比值增高者。目前国外有主张慢性型患者经糖皮质激素治疗 2~3 周血小板数不能维持正常者宜选择性脾切除。约 70% 病例脾切除后 1 周内血小板恢复正常，必须维持 2 个月以上者方为有效，其中 2/3 可达不同程度的缓解，其余病例无效。无效或复发的病例术后可再用激素治疗，部分病例仍可有效。一般认为术前血小板抗体浓度较高、 ^{51}Cr 标记主要破坏血小板的器官不是脾及老年患者切脾疗效较差。少数病例脾切除数年后复发，可能与副脾有关，故手术应仔细检查，发现副脾应一并切除。出血严重者手术死亡率高。年龄小于 2 岁切脾可影响免疫功能（易发生不易控制的感染）。心脏病不能耐受手术或妊娠期均不宜手术。

三、**免疫抑制剂治疗** 目前一般不作首选治疗，对糖皮质激素及脾切除疗效不佳或不能切脾者及初治后数月至数年后复发的病例可采用免疫抑制治疗，通常与糖皮质激素合用。常用长春新碱 1.5~2mg/次，每周 1~2 次，静脉滴注维持 6~8 小时对难治型病例较好，疗效需 3~6 周。环磷酰胺 1.5~3mg/kg·d，分 3 次口服或硫唑嘌呤 1.5~

3. 5mg/kg·d, 分3次口服。免疫抑制剂疗程4~6周甚至数月。这些药物可能有效, 但都有严重的副作用, 应慎用。

四、其他 ①最近用达那唑(danazol)治疗难治性ITP获得某些成效。该药是一种人工合成的无男性化副作用的蛋白同化激素, 其作用可能是使血小板抗体产生减少, 提高血小板数量, 疗效需2个月; ②大剂量丙种球蛋白静脉滴注0.2~0.4g/kg·d, 连续5天。可暂时封闭单核巨噬细胞的Fc受体, 抑制自身抗体的产生, 可用于急性型出血严重、外科手术前准备及分娩等病例, 能使血小板迅速上升; ③血浆置换可清除抗体或免疫复合物, 适于新发作的急性型病人, 对慢性型可获暂时疗效。

五、输血及血小板悬液 主要用于抢救危重出血、外科手术或有严重并发症者。血小板输入后存活时间短, 且反复输注易产生同种抗体而影响疗效。

(张瑶珍)

第十八章 凝血功能障碍

凝血功能障碍性疾病(coagulation disorders)是指凝血因子缺乏或功能异常所致的出血性疾病。可分为遗传性和获得性两大类。遗传性凝血功能障碍一般是单一凝血因子缺乏, 多在婴幼儿期即有出血症状, 常有家族史。获得性凝血功能障碍较为常见, 患者往往有多种凝血因子缺乏, 多发生在成年, 临床上除出血外尚伴有原发病的症状及体征。

第一节 血友病

血友病(hemophilia)是最常见的一组遗传性凝血因子缺乏症, 可分为血友病甲(因子Ⅷ促凝成分即Ⅷ:C缺乏)及血友病乙(因子Ⅸ缺乏)两型。本病分布广泛, 国外所报道的发病率约5~10/10⁵, 我国1992年血友病协作组24省、自治区、直辖市37个地区调查报告患病率为2.73/10⁵与日本相接近, 低于欧美, 其中80%为血友病甲。因子Ⅷ:C及因子Ⅸ的生物合成基因均位于X染色体, 故称X-链疾病, 两者均为X染色体伴性隐性遗传, 男性发病, 女性传递。女性携带者虽有不同程度的因子Ⅷ:C或因子Ⅸ活性减低, 但一般无出血症状。约1/3患者查无家族史, 可能是家族中男性少或隔代遗传而被忽视, 也可能是基因突变所致。血友病的遗传规律见图6-18-1。

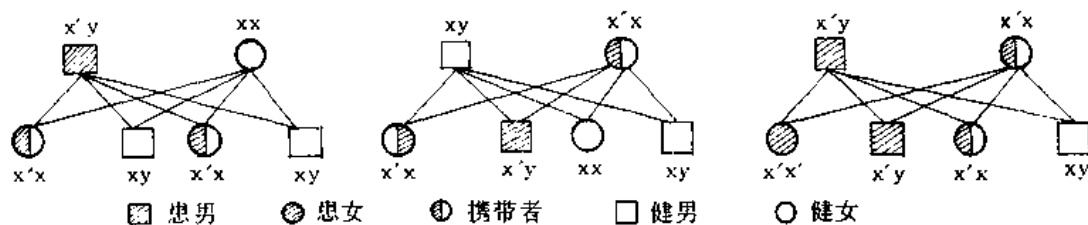


图 6-18-1 血友病遗传规律

【临床表现】 主要表现为出血, 以软组织、肌肉、负重关节出血为特征。通常自幼儿期即有出血倾向, 轻型可在青少年甚至成年才被诊断。出血症状出现越早, 病情越重。患者可表现为轻微外伤或手术后严重出血, 往往在拔牙或小手术时出血不止。少数患者

以此为首发症状。出血可持续数小时甚至数周。出血程度与血浆因子活性（浓度）相关（表 6-18-1）。虽然正常止血所需的因子Ⅷ或Ⅸ的活性为 25%，但有症状者其因子活性往往低于 5%。临床上依据因子活性将血友病分为重型、中型、轻型及亚临床型。出血部位以四肢易受伤处最多见，可出现深部组织血肿，血肿大者可压迫附近的神经如：股神经、正中神经、尺神经引起疼痛及麻痹症状；压迫血管可发生坏疽。颈部、喉部软组织出血可因呼吸道阻塞而窒息。腹膜后、肠系膜出血可有腹痛。重症者可出现鼻衄、牙龈出血、胃肠道出血、血尿，出血过多者可引起贫血。关节腔反复出血见于重症患者，多发生在轻微损伤后，亦可自发出血。可有局部肿胀、疼痛、压痛、急性症状持续 3~5 天，出血停止后约经数周积血逐渐吸收可不留痕迹。若日久不吸收可致滑膜炎，反复出血可致关节僵硬，最后导致永久性关节破坏、骨质疏松、关节活动受限、变形、附近肌肉萎缩，致成残疾。最常受累的关节在婴幼儿期为踝关节，大童及成人为膝关节。

表 6-18-1 血友病甲、乙凝血因子缺乏与出血程度的关系

因子活性（浓度）	类型	临床表现
<1%	重型	<2 岁即出血，出血重，皮肤、肌肉、关节反复出血，常有关节畸形
>1%~5%	中型	常在儿童期后出血，较轻，皮下、肌肉居多，也可关节出血，发作次数较少
>5%~25%	轻型	出血多发生在青年期，运动、拔牙或手术后出血不止，偶有关节血肿
>25%~45%	亚临床型	无临床症状，仅大手术时才出血不止

【实验室检查】 本病主要为内源性途径凝血障碍，故出血时间、血小板计数及形态、PT、TT、血管性血友病因子相关抗原（vWF：Ag）均正常。KPTT 延长，凝血活酶生成不良。鉴别两型可做凝血活酶生成时间纠正试验（参阅表 6-15-3）。测定Ⅷ：C 及因子Ⅸ活性（Ⅸ：C），以估计其在血浆中的浓度。

【诊断】 根据典型的临床表现和实验室的 APTT、凝血活酶生成试验及纠正试验、凝血因子活性测定，血友病甲、乙的诊断和鉴别不难。但需与因子Ⅺ缺乏相鉴别，后者是常染色体不完全隐性遗传，男女均可患病，父母均可传递，临床出血症状较轻。依据凝血活酶生成不良，正常吸附血浆及正常血清均能纠正，以及血浆因子Ⅺ活性减低或消失可以鉴别。此外尚需与血管性血友病（详见下节）及循环中有抗凝物质存在（因子Ⅷ、Ⅸ抑制物）加以鉴别，后者出血症状与血友病相同，但无家族史及性别、年龄限制且凝血异常不能被少量正常血浆纠正。

携带者及产前诊断：血友病甲因子Ⅷ：C 减少或缺乏，vWF：Ag 正常或稍高，计算Ⅷ：C/vWF：Ag 比率，传递者比率低于正常（正常人约为 1：1），据此可诊断出多数的携带者，应用因子Ⅸ抗原测定对血友病乙携带者诊断率也有所提高。近年采用多聚酶链反应（PCR）技术作基因分析，对女性携带者及对妊娠早期经由绒毛膜活检或羊膜穿刺的胎儿血可作出准确诊断。

【治疗】

一、补充凝血因子 对血友病的出血原则是补充所缺乏的凝血因子，使其血浆因子浓度提高到止血水平。一般可用新鲜血浆，严重出血必须外科手术，或心力衰竭者宜用抗血友病球蛋白浓缩剂、冷沉淀物或凝血酶原复合物浓缩剂（含因子Ⅸ、Ⅹ、Ⅷ、Ⅰ）。

因子Ⅷ、Ⅸ在体内的生物活性半衰期分别为8~12h, 18~30h。因子Ⅷ的补充治疗需连续输注或至少2次/d, 因子Ⅸ则可1次/d以维持所需浓度。1单位因子Ⅷ或Ⅸ活性相当于1ml正常人新鲜血浆所含的浓度, 每公斤体重输入1单位血浆因子浓度提高2%。对于血友病甲一般认为轻度关节出血、血肿血浆因子Ⅷ浓度应补充至15%~20%, 重度者需达20%~40%, 威胁生命的中枢神经系统出血、大手术至少需补充至正常血浆水平的50%以上, 持续2周。血友病乙因子Ⅸ的补充所需浓度与因子Ⅷ相接近, 但因子Ⅸ在体内弥散较快。严重出血及外科手术时必须用新鲜冷冻血浆或富含因子Ⅸ的凝血酶原复合物浓缩剂。开始剂量宜大, 每公斤体重30~60单位, 使因子Ⅸ浓度提高到25%以上。新近采用热处理冻干因子Ⅷ浓缩物(能灭活HIV而不破坏因子Ⅷ活性)及克隆纯化因子Ⅷ, 可最大程度减少病毒感染及无关蛋白质的接触。血友病乙已开始试用基因治疗。

二、DDAVP (1-deamino- δ -d-arginine-vasopressin) 是一种人工合成的抗利尿激素的同类物质, 有抗利尿及动员体内贮存因子Ⅷ的作用, 主要用于轻症血友病甲患者, 临床常用0.3~0.5 μ g/kg加入生理盐水20~30ml内静脉注射, 也可用高浓度1 μ g/kg作滴鼻用, 每12小时一次即可。

三、抗纤溶剂 能保护已形成的血凝块不溶解, 可用于口腔伤口及拔牙时止血, 抗纤溶剂往往与补充疗法并用, 常用6-氨基己酸4~6g每日4次, 日总量20~25g, 至拔牙术后72~96小时。也可用对氨基苯酸(PAMBA)每次100~200mg加入葡萄糖液内静脉推注或滴注。止血环酸。应注意引起血尿, 在尿道内形成小血凝块可致尿路阻塞的危险。

四、局部止血 深部组织血肿和关节出血应避免活动, 卧床休息, 将患肢置舒服位置。反复出血者应注意置肢体于功能位置, 局部用冰袋或绷带压迫、固定。出血停止, 局部血肿消失后可适当活动。

【预防】 预防损伤是防止出血的重要措施之一, 应向患者家属、学校及工作单位介绍血友病出血防治知识。避免从事易引起损伤的活动及工作。有条件的医疗单位可设立血友病遗传咨询。对血友病家族女性成员进行携带者鉴别。携带者在妊娠早期应行产前诊断, 确定胎儿是否患血友病, 以便考虑要否中止妊娠。

第二节 血管性血友病

血管性血友病(von willebrand disease, vWD)是一种遗传性出血性疾病, 其临床特点为自幼即有出血倾向, 出血时间延长、血小板粘附性减低, 对瑞斯托霉素诱导的血小板凝集功能减弱或不凝集。血浆中von willebrand因子(vWF)缺乏或分子结构异常。

正常人血浆因子Ⅷ由低分子量的因子Ⅷ:C和高分子量的vWF所组成蛋白复合物。本病患者的基本缺陷是vWF合成有障碍, 因而出现血小板粘附性降低、血小板对瑞斯托霉素不发生凝集反应, 半数以上患者Ⅷ:C也下降。目前认为vWF为血管内皮细胞产生, 故推测本病的病变可能在内皮细胞。本病是常染色体显性遗传, 个别亚型呈隐性遗传, 男女均可罹病, 双亲均可传递, 也有双亲均无症状者。

临床表现为出血, 一般以皮肤粘膜出血为多见, 有鼻衄、牙龈出血、皮肤瘀斑、月经过多, 严重者可有胃肠道出血、血尿、外科手术后出血不止及产后大出血。关节及肌肉出血甚少见。出血症状最常发生于婴幼儿期, 少数病人至成年后才出现出血症状, 出血程度随年龄增长逐渐减轻。

本病最有意义的诊断依据为：出血时间延长、血小板粘附功能降低，瑞斯托霉素诱导的血小板凝集减低或不凝集，而对其他诱聚剂反应正常。血浆因子Ⅷ：C和vWF：Ag浓度降低或vWF结构异常。若同时伴出血症状及家族史者有助于确诊。依据遗传方式、临床表现及实验室检查可将本病大体上分为三型：①Ⅰ型：最常见，为常染色体显性遗传，主要表现为vWF量减少，vWF多聚体结构基本正常；②Ⅱ型：通常亦为常染色体显性遗传，vWF多聚体有结构及功能异常，本型又可分为ⅡA、ⅡB、ⅡC等亚型；③Ⅲ型为重型，常染色体隐性遗传，患者vWF抗原及活性均极低或缺如。本病须与血友病甲（因子Ⅷ：C减少而vWF：Ag正常）、血小板无力症（血小板膜糖蛋白Ⅰ_b、Ⅱ_b缺乏、血小板对多种诱导的聚集率降低）等相鉴别。

轻症患者可采取局部止血措施和（或）用DDAVP治疗，该药可促使因子Ⅷ释放入血循环，提高正常人或轻型病人血浆因子Ⅷ浓度。出血严重者应补充因子Ⅷ、新鲜血浆或全血；有条件可用冷沉淀物和新型vWF制剂，后者富含vWF，可用于所有遗传性vWD患者。反复月经过多者也可口服避孕药，抑制月经。因子Ⅷ浓缩制剂中缺少vWF多聚体，难能纠正本病的出血，故不作首选。本病禁用阿司匹林、潘生丁、保泰松及低分子右旋糖酐等影响血小板功能的药物。

第三节 维生素K缺乏症

维生素K在凝血过程中起重要作用，缺乏时可引起维生素K依赖性凝血因子（凝血酶原、因子Ⅱ、Ⅶ和Ⅹ）缺乏，这些因子，需由维生素K参与，在肝合成，通过细胞膜释放至细胞外。严重缺乏时常出现自发性出血。

维生素K可分为K₁（天然产物，来源于绿叶蔬菜）、K₂（由寄生于小肠或结肠内的细菌合成），K₃和K₄（人工合成）。人体对维生素K的需要量每日约1μg/kg，婴儿每日仅需1μg。维生素K在肠道吸收需要胆盐帮助，吸收后的维生素K在肝细胞微粒体环氧化酶作用下转化为活化的环氧化物（环氧化叶绿醌），又在微粒体还原酶作用下还原为维生素K（图6-18-2）。此氧化还原过程有助于微粒体内羧基化酶将维生素K依赖因子前体中的谷氨酸转化为γ-羧基谷氨酸，促使依赖维生素K凝血因子的生成。故当维生素K缺乏时将影响维生素K依赖因子的合成。

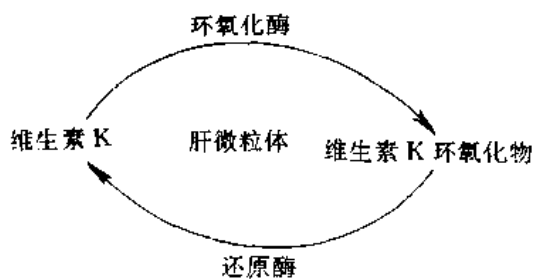


图 6-18-2 维生素K的作用机制

维生素K缺乏有三个主要原因：①食物摄入不足；②胆盐缺乏所致吸收不良见于完全阻塞性黄疸，胆道手术后引流或瘘管及长期口服抗生素使肠道细菌群受抑制等；③口服与维生素K有拮抗作用的抗凝剂如：香豆素类可使环氧化叶绿醌积聚，不能还原为维生素K。或长期口服抗生素使肠道细菌群受抑制致维生素K合成减少。

临床常表现为皮肤瘀点、瘀斑、粘膜出血。程度一般较轻，此外外伤、手术后渗血、血尿、月经过多及胃肠道出血亦常发生。未见深部组织出血及关节出血者。

实验室特点为PT延长，KPTT延长，TT正常。因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅶ、Ⅹ活性测定对确诊帮助较大。

治疗首先应解除引起维生素 K 缺乏的各种原因或治疗原发疾病。积极补充维生素 K。但口服维生素 K₁ 25~100mg 吸收不佳，肌注可使严重维生素 K 缺乏者，产生血肿，故对有出血倾向者可缓慢静注维生素 K₁ 10~15mg，如病因不能除去，可能需每月注射一次。

第四节 严重肝病所致的凝血异常

肝在凝血因子的合成及代谢中起重要作用，除组织因子和因子Ⅳ (Ca²⁺) 外其它凝血因子几均在肝内合成。已知的有纤维蛋白原、凝血酶原，因子Ⅵ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅴ及部分因子Ⅷ等；因子Ⅻ、Ⅼ，Ⅽ合成部位尚未肯定，在严重肝病时大多数凝血因子在血浆水平有所下降。同时肝还可以合成纤溶酶原及纤溶酶原激活物的抑制物，产生抗凝血因子（抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C、蛋白 S）。肝尚清除纤溶酶、活化的凝血因子及纤维蛋白（原）降解产物。当肝脏疾病时这些凝血物质尤其是维生素 K 依赖性凝血因子及纤维蛋白原合成减少，清除功能障碍，抗凝血酶Ⅲ及纤溶酶原合成减少，严重肝病及肝功能衰竭时可发生 DIC 和原发性纤溶亢进；门脉高压、充血性脾大时，血小板减少等均可导致凝血异常。

临床表现除肝病的原有症状外，常有皮肤、粘膜出血如鼻衄、牙龈出血、瘀点、月经过多、严重者可有呕血及黑便。

实验室检查 PT、APTT、TT 均可延长，可有血小板减少。进行性血小板减少，PT 延长，纤维蛋白原降低和 3P 试验阳性，均提示并发 DIC，需进一步检查。

治疗时应以治疗肝病为基础。出血明显，PT 延长时可输新鲜血浆、全血或新鲜冷冻血浆及凝血酶原复合物制剂，以补充凝血因子。类肝素物质增多时可用鱼精蛋白硫酸盐中和治疗，当肝病合并 DIC 时，需按 DIC 处理，但肝素的应用需慎重。

(张瑶珍)

第十九章 弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 是许多疾病发展过程中的一种复杂的病理过程，是一组严重的出血性综合征。其特点是在某些致病因素作用下首先出现短暂的高凝状态，血小板聚集、纤维蛋白沉着，形成广泛的微血栓，继之出现消耗性低凝状态并发继发性纤溶亢进。临床表现为出血、栓塞、微循环障碍及溶血等。急性型病势凶险，如不及时治疗，可危及生命。

【病因和发病机制】 诱发 DIC 的病因甚多，其中以感染性疾病最多见，其次是恶性肿瘤，严重创伤及病理产科。各种疾病促发 DIC 的机制不尽相同 (表 6-19-1) 如肿瘤、创伤、病理产科等可释放类似组织因子的物质进入血循环。革兰阴性细菌内毒素可激活内源性凝血系统，除直接激活因子Ⅻ外，并可导致单核细胞及内皮细胞的组织因子活性表达，在这些细胞表面加速凝血反应。急性早幼粒细胞白血病大量白细胞溶酶体颗粒中释放促凝物质。DIC 在大多数情况下往往是综合因素所致。DIC 的发展过程可分为高凝血期、消耗性低凝血期和继发性纤溶亢进期。各期往往交叉进行，在临床上很难截然分开。

表 6-19-1 弥散性血管内凝血常见致病因素及疾病

组织因子释放	病理产科(胎盘早期剥离、羊水栓塞、死胎滞留、中期妊娠流产等)、急性溶血、肿瘤(特别是粘蛋白腺癌)、急性早幼粒细胞白血病、脂肪栓塞、组织损伤
血管内皮损伤	休克(心原性、外伤性、过敏性)、细菌内毒素、溶血性尿毒症综合征、血栓性血小板减少性紫癜、急性肾小球性肾炎、中暑、大面积烧伤等
血流瘀滞	巨大血管瘤、血管内皮瘤等
感染	细菌性(葡萄球菌、链球菌、肺炎双球菌、脑膜炎双球菌、革兰阴性细菌败血症)、病毒(流行性出血热)、立克次体病、寄生虫(疟疾)、真菌等

【临床表现】 DIC 的临床表现依据原发病的病情、发病的缓急、症状轻重将 DIC 分为三型：①急性型：病情急剧凶险，通常在数小时至 1~2d 内发病，常有严重出血，血压下降甚至休克，往往因休克和大出血而在短期内死亡；②亚急性型：症状多在数天至数周内出现，可有静脉或动脉栓塞症状；③慢性型：较少见，起病缓慢，病程可达数月甚至数年，高凝血期较明显，出血不严重，可仅见瘀点或瘀斑。本型易与原发疾病症状混淆而被忽视。各型 DIC 临床表现的共同特点如下：

一、出血 是 DIC 最突出的症状，往往是突然发生的广泛、自发性出血，仅少数隐匿出现而出血不明显。出血程度不一，常为皮肤粘膜出血。伤口及注射部位渗血可呈大片瘀斑。严重者可有胃肠道、肺及泌尿道等内脏出血甚至颅内出血。分娩或产后流出的血液可完全不凝或凝成很小的凝块。

二、栓塞 微循环有广泛血小板和(或)纤维蛋白血栓形成，导致受累器官缺血、缺氧、功能障碍，甚至组织坏死。栓塞症状依栓塞部位、程度、持续时间而定。内脏栓塞最常见于肺、脑、肝、肾和胃肠道等，引起相应器官有关的症状和体征，如肺栓塞可有胸痛、呼吸困难、紫绀及咯血。脑栓塞引起头痛、偏瘫、瞳孔异常变化及意识障碍等。肾广泛栓塞可致肾功能损害出现腰痛、少尿、蛋白尿或无尿。胃肠道粘膜缺血、坏死可有呕血、黑便。皮肤栓塞可出现指、趾、鼻、颊及耳部紫绀甚至干性坏死。

三、微循环障碍 主要见于急性型。由于血管闭塞，回心血量减少，心输出量降低，患者可在短期内出现低血压或休克。皮肤粘膜出现紫绀，并有少尿、尿闭、呼吸及循环衰竭等症状。DIC 患者发生休克后因组织缺氧、酸中毒、血液淤滞等又可加重 DIC 的发展，形成恶性循环，甚至导致不可逆性休克。

四、微血管病性溶血 血管内凝血使微血管腔变窄，腔内的纤维蛋白条索可使红细胞在通过时引起机械损伤和碎裂，甚至溶血。溶血一般较轻，早期常不易察觉。大量溶血时可出现黄疸。此时红细胞大量破坏，游离出红细胞素，后者具促凝作用又可加重 DIC。

【实验室检查】 DIC 不同阶段实验室检查有不同结果，高凝血期在急性型持续时间短暂，临床表现不明显，往往漏诊。实验室检查着重于消耗性低凝血期及继发性纤溶亢进期。消耗性凝血期有血小板减少、PT 延长、纤维蛋白原含量逐渐减低(常低于 1.5g/L)。纤溶亢进期有 TT 延长，主要是由于纤维蛋白原含量降低所致，但当 FDP 增高及血中有肝素样物质时 TT 也延长，后者加入甲苯胺蓝可以纠正。血中 FDP 含量增高、鱼精蛋白副凝固试验(3P 试验)阳性。血和尿中如能测出纤维蛋白肽 A，则可确定已有高凝血酶血症的存在，可诊断早期 DIC。后期外周血红细胞形态可呈盔形、多角形、三角形和碎片等改变。

【诊断】 应根据临床表现与实验检查综合分析，才能确定诊断。1994 年全国出血与

血栓学术讨论会提供 DIC 诊断标准如下：

一、临床表现 有下列两项以上的临床表现：①多发性出血倾向；②不易用原发病解释的微循环衰竭或休克；③多发性微血管栓塞症状、体征，如皮肤、皮下、粘膜栓塞坏死及早期出现的肾、肺、脑等脏器功能不全；④抗凝治疗有效。

二、实验室检查诊断指标 同时有下列三项以上异常者：①血小板 $<100 \times 10^9/L$ 或进行性下降；②血浆纤维蛋白原含量 $<1.5g/L$ ，或进行性下降；③3P 试验阳性或 FDP $>20mg/L$ ；④凝血酶原时间缩短或延长 $3s$ 以上或呈动态变化；⑤周围血涂片红细胞 $>3\%$

溶治疗有利于止血，但可加重组织缺血、缺氧、坏死，在少尿、休克时可能使病情恶化，故认为弊多利少，尽可能少用或不用。

(张瑶珍)

第二十章 血栓性疾病

血栓形成(thrombosis)是指循环血液中的有形成分在心脏或血管内形成异常血凝块的过程。生成的血凝块称为血栓，血栓从局部脱落随血流至前方血管内堵塞部分或全部血管腔，导致血栓栓塞。血栓性疾病可由先天性及获得性原因所致，其发病率及病死率远高于出血性疾病。

【病因和发病机制】 血栓形成的病因较多，绝大多数病例是由复合因素引起，其中血管壁损伤，血小板被激活，凝血机制亢进，抗凝血功能减退，血流状态的变化等是血栓形成的基本因素。

一、血管壁的改变 完整的血管壁里面覆有一层光滑的内皮细胞，其上覆盖着粘多糖、蛋白聚糖等物质具有抗血栓作用。不仅使血小板不能粘附于血管壁上，而且内皮细胞释放某些活性物质如花生四烯酸，经环氧化酶作用生成前列环素(PGI₂)，后者可刺激腺苷环化酶使环磷酸腺苷(cAMP)合成增加，从而抑制血小板聚集并使血管扩张。其作用与血小板膜花生四烯酸合成的TXA₂相反，且两者保持动态平衡。当血管壁受损PGI₂合成明显减少，平衡破坏，有利于血小板在损伤部位聚集。血管内皮细胞尚可释放组织型纤溶酶原激活物(t-PA)和纤溶酶原激活抑制物(PAI)，调节纤溶。当血管内皮受损时这种调节作用受影响；存在于内皮细胞表面的凝血酶调节蛋白(TM)可协同凝血酶激活蛋白C而形成活化蛋白C，后者在蛋白S协同下，灭活因子Va、VIIa。当血管壁病变如动脉硬化、外伤、细菌和病毒感染、内毒素及免疫复合物等，使血管内皮受损，有利于血栓形成。

二、血小板的作用 当血管内皮损伤时血小板在局部发生粘附、聚集并释放内源性ADP、5-羟色胺、血小板4因子(PF₄)、β-血小板球蛋白(β-TG)及血小板α颗粒膜蛋白G_{IIb/IIIa}等活性物质，促进血小板聚集和血管收缩，同时血小板膜的花生四烯酸转化为TXA₂进一步使血小板聚集、血管收缩形成附壁的血小板血栓，血栓在血流中经过反复冲刷、破坏和重新形成，并可逐渐增大，使受累血管腔变窄乃至闭塞。当I型高脂蛋白血症、心绞痛、心肌梗塞、脑梗塞、糖尿病伴微血管病变时血小板粘附性、聚集性和释放产物增加，促使血栓形成。

三、血流状态 保持血液的正常流动与血液粘度和血管的解剖有关。血液粘度受血浆纤维蛋白原、球蛋白、血脂、红细胞压积、红细胞变形性和聚集性的影响。红细胞增多症、高纤维蛋白原血症、高球蛋白血症、高血脂及血液浓缩等均可致血粘度增高，血流减慢。血管腔内有任何血流障碍情况如：血管局部狭窄、分叉、动脉瘤和静脉曲张等可引起血流速度改变或涡流形成。以上情况均可使血液成分在局部瘀积，形成血栓。

四、高凝状态 高凝状态是指血液凝固性增高，是一种病理状态，可能是血栓形成

的主要病理基础和潜在危险因素之一。主要原因是血管内皮损伤，激活了内源性凝血途径、组织损伤或细胞破坏使组织因子进入血循环直接激活外源性凝血途径。高凝状态可见于恶性肿瘤、溶血性贫血、糖尿病、肝病、DIC、妊娠高血压综合征及口服避孕药等。抗凝因素如抗凝血酶Ⅲ、蛋白C、蛋白S纤溶酶原等遗传性缺陷，以及异常纤维蛋白原血症均可形成血栓，临床称为易栓症。

【临床表现】 血栓形成的主要病变是血管闭塞、血流受阻引起相关的血管支配组织缺血、缺氧甚至坏死而产生相应组织、器官功能障碍的症状。根据血栓形成的部位、大小、速度及侧支循环建立的情况等，可有不同的临床表现。

一、静脉血栓形成 较多见，通常出现于腠静脉、股静脉及髂静脉，可表现为下肢浮肿、疼痛、皮肤颜色改变。血栓脱落可随血流进入肺动脉，引起肺栓塞。

二、动脉血栓形成 常见的有心肌缺血、梗塞、脑动脉栓塞、肠系膜动脉栓塞及肢体动脉栓塞；表现为心绞痛、偏瘫、意识障碍、肢端疼痛及肢体缺血性坏死等。血栓脱落可随动脉血流进入较小的动脉内引起栓塞。常见于脑、脾、肾等器官。若栓塞发生在冠状动脉或脑动脉分枝，常可危及生命。

三、微循环血栓形成 常见的有DIC、溶血性尿毒症综合征、血栓性血小板减少性紫癜等。

【诊断】 及早发现高凝状态，血栓形成并确定血栓形成的部位，通常采用血液学检查及物理检查：

一、血液学检查 包括血小板、凝血、抗凝及血液流变学检查，可早期发现高凝状态。但这些检查特异性不高，必须结合临床动态观察方能正确判断其临床意义。

(一) 血小板检查 血小板粘附、聚集性增高；血浆 β -TG及PF₁增高，血浆TXA₂的代谢产物TXB₂增高和(或)前列环素代谢产物(6-酮-PGF_{1 α})减低，都反映血小板被激活。

(二) 凝血因子活性增高 凝血时间、APTT缩短。

(三) 抗凝因子减少 如抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)减少。AT-Ⅲ乃生理抗凝因子，其减少与血栓形成关系密切。蛋白C与活化的蛋白C测定近年已被列为血栓病诊断项目之一。

(四) 纤溶活性减退 纤维蛋白(原)降解产物(FDP)测定可反应纤溶活性。FDP中D-D二聚体增多是交联纤维蛋白降解的标志。纤维蛋白肽A含量增高提示已有凝血酶形成，是纤维蛋白原转化为纤维蛋白的早期标志。鱼精蛋白副凝固试验阳性表示可溶性纤维蛋白单体复合物含量增高，提示凝血酶和纤溶酶生成增多。此外尚有纤溶酶原活性测定、组织型纤溶酶原激活物(t-PA)及其抑制物(PAI)测定等也可作为纤溶观察指标。

二、物理学检查

(一) 血管造影术 是诊断血栓栓塞病较为准确可靠的方法之一。可了解血栓的部位、大小、形状，常用于肢体动脉、静脉、肺血管、脑血管检查。

(二) ¹²⁵碘-纤维蛋白原扫描，对急性血栓形成的诊断准确率较高，但不能诊断陈旧性血栓，常作为筛选试验。

(三) 电阻抗体积描记法 适用于四肢静脉血栓病的诊断，但不能鉴别是血栓还是非血栓所致的阻塞，可作为初筛试验。

(四) 多普勒超声检查 操作简便, 但诊断符合率较低, 可作为初筛检查。

以上检查各有优缺点, 可先选用 1~2 项作为初筛检查, 如为阳性再行血管造影。此外电子计算机 X 线体层扫描 (CT) 及近年来使用的磁共振法大大提高了诊断的准确性。

【防治】 血栓性疾病防治的目的在于改善高凝状态、再疏通或重建血流通路, 以防止组织缺血、坏死。一般认为 40 岁以上, 近期手术时间超过半小时, 或既往有心肌梗塞、脑梗塞、糖尿病微血管病变、妊娠高血压综合征及严重静脉曲张等均有较高血栓形成的危险性, 这些患者手术后及长期卧床期间应采取预防血栓形成的措施, 包括使用口服抗凝剂、小剂量肝素及抗血小板剂等。抗血栓治疗方法的选择与病期有密切关系, 四肢动、静脉血栓形成不超过 48 小时者可行手术取出血栓。溶栓疗法也主要用于新近形成的急性动、静脉血栓。

抗血栓药物治疗包括抗血小板、抗凝及溶栓疗法。抗血小板剂及抗凝剂主要用作预防血栓形成, 对已形成的血栓作用不大。

(一) 肝素 肝素是 AT-Ⅲ 的辅因子, 在血浆中肝素与 AT-Ⅲ 的 δ 氨基酸残基结合成复合物对凝血酶和因子 Xa 有强烈的抑制作用。血栓病的肝素治疗常规剂量为 24 小时 20000~40000U 持续静脉滴注。也有首次静脉推注 5000U, 以后每小时给 1000U 者, 可使肝素在短时间内达有效治疗浓度。小剂量也可作为预防血栓形成, 常用 5000U 每 12 小时一次皮下注射, 可不必做实验监测。近年来多推荐小剂量肝素参见本篇第十九章“弥散性血管内凝血”。肝素治疗的疗程一般不超过 10 天。使用大剂量肝素时须逐渐减量后再停药。

(二) 口服抗凝剂, 主要是香豆素类衍生物包括双香豆素、醋酸香豆素、华法令 (苝丙酮香豆素, warfarin), 其主要作用是在肝脏微粒体内阻断维生素 K 环氧化物的还原作用, 导致维生素 K 缺乏状态、抑制维生素 K 依赖因子的生物合成。其中以华法令应用最广, 因华法令口服后约 3~9 小时血浓度最高, 故首次剂量为 10~15mg 以后每日 5~10mg 使 PT 延长为对照的 1.5~2 倍。至少维持用药 1 周, 一般维持量为每日 2~7.5mg。为迅速达抗凝效果临床上往往以肝素与口服抗凝剂合用 3~4d 后, 停用肝素以华法令维持。口服抗凝剂作用时间长, 奏效慢, 多用于预防血栓形成, 病情较轻或需长期抗凝治疗的病人。其最常见的副作用是出血, 通常减量或停止治疗出血即可停止。出血明显者用维生素 K₁ 10~20mg 缓慢静脉滴注, 可改善止血功能。

(三) 抗血小板疗法 临床上常用的抗血小板药有: ①阿司匹林, 使花生四烯酸不能转化为内过氧化物, 小剂量可抑制 TXA₂ 形成, 大剂量可同时抑制内皮细胞合成 PGI₂, 每日用量 0.25~0.5g, 可抑制 TXA₂ 而不影响 PGI₂ 的生成; ②双嘧达莫: 抑制血小板磷酸二酯酶, 使 cAMP 增多, 每日 0.1~0.2g。如与阿司匹林合用可提高疗效。③噻氯匹定 (ticlopidine) 通过抑制血小板膜上纤维蛋白原受体, 从而抑制血小板聚集, 每日口服 250mg。④苯磺唑酮及苯磺保泰松, 通过抑制环氧化酶活性, 抑制血小板功能; ⑤低分子右旋糖酐可防止血小板粘附于血管内皮细胞, 并阻止 ADP 对血小板的聚集, 所以对血小板功能有一定影响。

(四) 溶栓疗法 主要是使纤溶酶原转化为纤溶酶, 后者溶解血栓中已形成的纤维蛋白, 较抗凝疗法更为直接而有效。最好在血栓形成后 1~2 天内使用, 急性病例可用 1~3 天, 多至 1 周, 临床使用较多的溶栓药有以下三种:

1. 尿激酶 是肾和上皮细胞生成并由尿中提取, 不具抗原性, 与血栓中纤溶酶原有较大的亲和力, 可直接裂解纤溶酶原的精氨酸⁵⁶⁰—缬氨酸⁵⁶¹之间的肽链, 使其转变为纤溶酶直接溶解纤维蛋白作用, 尿激酶是目前常用的溶栓药物, 在体内半衰期约 12~20min, 每日常用剂量 6~30U, 也可大至 100~300 万 U, 静滴或缓慢静注。尿激酶也可直接注射血栓在部位或栓塞血管局部, 对于早期血管再疏通有较高的成功率。其主要副作用是出血, 多发生在用药 3 天以上者。溶栓过程中用 TT 监测延长至 2.5~3 倍, 作为监测指标。

2. 组织型纤溶酶原激活物 (t-PA) 现已有重组的 t-PA (rt-PA) 供临床应用。在有纤维蛋白存在时, t-PA 与纤溶酶原的亲和力明显增强, 这使其纤溶作用主要发生在局部已形成的血栓上, 很少并发全身出血。每日用量 10~100mg 静脉注射或血管局部灌注。静脉输入 100mg rt-PA 6 小时后, 近 75% 患者血管再通, 随后用肝素维持几天。

3. 链激酶为非生理性物质, 具抗原性, 且用量大、副作用大、目前应用逐渐减少。

(五) 去纤维蛋白疗法 蛇毒制剂同我国的去纤酶、抗栓酶等是一组具有去纤维蛋白作用的药物, 可降低纤维蛋白原的浓度, 近几年用于临床取得相当疗效, 但蛇毒制剂为异性蛋白可出现过敏反应, 也可导致抗体形成而降低疗效。

(张瑶珍)

第二十一章 输血和输血反应

随着血液成分分离和保存技术的发展, 使输血这一古老的治疗方法, 在临床应用中发挥出更重要的作用。成分输血, 包括用不同方法分离出的红细胞、粒细胞、血小板及血浆中不同成分的输入, 使治疗针对性增强、副作用减少和节约血源。输血反应时有发生, 一些严重输血反应甚至危及病人生命, 将在本章一起讨论。

【全血的制备和应用】 按采血要求选择好献血员, 按采血量加好血液保养液, 作好采血前各种准备工作后进行采血, 入袋血液需与保养液充分混合后置 4~6℃ 保存期 3 周。

一、适应证 ①急性失血当血容量减少 20% 时可发生体位性心动过速和血压降低, 尤其是老年和儿童是输血的适应证, 以补充容量和维持机体供氧需要; ②全血细胞减少症, 如再生障碍性贫血等、由于化疗、放疗引起骨髓抑制状态, 可用全血, 以补三系细胞缺乏; ③体外循环和血液透析患者, 体外循环可使血小板减少 50%~70%; ④严重的脓毒败血症、败血症; ⑤一氧化碳和酚中毒等; ⑥新生儿溶血病换血疗法, 需用全血。

二、禁忌证 ①在不能配型的情况下, 由于白细胞、血小板 HLA 不合, 或对供血者血浆中某种成分过敏而发生反应者; ②各种免疫性疾病, 由于血浆中抗红细胞抗体或 C₃ 补体可损害红细胞而发生溶血反应者; ③尿毒症, 高钾血症及酸中毒患者, 由于库存血液红细胞破坏致血浆中钾浓度升高, 乳酸含量升高。

【血液成分的制备和应用】

一、红细胞

(一) 浓缩红细胞 全血自然沉降 24h 或用低温离心沉降移去血浆, 红细胞压积 70%~80%, 含血浆量少, 抗凝剂量小。

(二) 少白细胞的红细胞悬液 全血静置或离心移去血浆和血小板、白细胞, 加 1/3 或等量代血浆, 或加红细胞沉降剂经离心或过滤除去白细胞即成。此制品减少白细胞 50%, 减少血小板 60%, 可做全血代用品, 又可减少输血反应。

(三) 红细胞悬液 是分离血浆后的红细胞加代血浆制成的悬液, 可代替全血液。

洗涤红细胞, 是将去血浆的红细胞用生理盐水洗涤 3 次, 最后加入适量生理盐水制成悬液, 以备应用。此可将绝大部分血浆、白细胞和血小板除去, 减少由受血者对供血者血浆蛋白或白细胞、血小板血型不合所发生的反应, 并除去了红细胞破坏所释放的血钾及抗凝剂。

(四) 冰冻红细胞 将红细胞悬液加红细胞保护剂(甘油和羟乙基淀粉)于一 65~ -85℃保存。使用前经解冻, 并除去甘油后输注。可减少血浆蛋白、白细胞、血小板引起的输血反应, 且保存稀有血型, 可用于自身输血。

适应证: ①慢性失血、贫血伴心衰、肾病、尿毒症、高血钾症宜选用浓缩红细胞; ②输血过敏史、过敏体质及与免疫有关的贫血, 如自身免疫性溶血性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿等宜选用洗涤红细胞; ③输血反应与白细胞 HLA 有关者及器官移植患者宜选用少白细胞的红细胞。

二、白细胞 采用血细胞分离机连续单采术和低温离心手工分离法两种。其中以单产获得的效果较好。一次输注粒细胞至少需 1.0×10^{10} , 连续 4d, 可能有效, 但目前分离方法很难达到上述要求。

适应证: 适宜于粒细胞缺乏症或严重白细胞减少合并感染。疗效不理想, 因为往往分离出来大多为淋巴细胞。

禁忌证: 输注后约半数患者产生抗体, 输血反应与粒细胞有关。

三、血小板 供血者必须选择在 72h 内未服过阿司匹林的个体, 阿司匹林可使血小板酶、即环氧化酶乙酰化, 从而阻止生成血栓素, 影响血小板的聚集功能。采用血细胞分离机进行连续单采和低温离心手工分离法。成人每日应输入血小板 1×10^{11} /kg 体重(约 1200ml 全血中分离出的血小板总量), 连续 3~4d, 才有效果, 随机供者血小板, 适用于初次或多次输注无不良反应者。反复输注血小板(约接受 20 个以上供者血小板), 可因同种免疫而产生抗血小板抗体, 疗效不佳, 且有发热反应。

适应证: ①免疫性或继发性血小板减少性紫癜严重出血或有颅内出血危险时; ②血小板功能障碍性疾病; ③严重血小板减少需要外科手术, 手术前后需血小板输注; ④输入大量库存血液, 体外循环致血小板严重减少者。

禁忌证: 多次输入 HLA 不相合之血小板, 已产生抗血小板抗体者, 或证实为无效血小板输注, 即输注血小板 1h 回升值低于 30%, 18~24h 低于 20% 或血小板存活期 < 2d 为无效输注。

四、血浆成分

(一) 新鲜血浆 采血后 6 小时内分离出的血浆, 含有全部凝血因子和多量血小板。

(二) 新鲜冰冻血浆 (FFP) 采血后 1h 将血浆在 -30℃冰冻, 可保存 1 年。尽管在冰冻和解冻过程中使凝血因子活性损失约 15%, 但仍含丰富的凝血因子。

(三) 贮存血浆 采血 72h 分离的血浆, 血小板、因子Ⅷ、Ⅴ 基本衰变, 其他凝血因子相应减少, 但白蛋白及免疫球蛋白较稳定。

(四) 抗血友病球蛋白 冷沉淀法是新鲜血浆冷冻自然沉降后所得因子Ⅷ制剂, 冷沉淀物中含原始血浆内 50% 的因子Ⅷ (FⅧ: C)、von Willebrand 因子 (vWF)、纤维蛋白原和因子Ⅻ。因子Ⅷ浓缩剂还可从新鲜血浆中分离提纯, 经冻干处理而得。

(五) 凝血酶原复合物 由新鲜血浆中提取, 含因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅹ及Ⅻ。

(六) 白蛋白 由血浆中提取, 含量为 5% 和 25%, 分为纯白蛋白、无盐纯白蛋白及血浆蛋白成份。

(七) 免疫球蛋白 由血浆中提取, 主要含 IgG, 其次为 IgA 和 IgM。免疫球蛋白有两种: 特异性及非特异性, 非特异性无显著疗效。特异性有较大的临床应用前景。经特殊处理 (除Ⅷ: C) 免疫球蛋白大剂量静脉输注, 可治疗一些免疫性疾病和对抗感染。

(八) 纤维蛋白原 由血浆分离提纯经冻干处理, 约含 60% 纤维蛋白原。

适应证: 因创伤、手术、体外循环补充容量可选用普通血浆; 需补充凝血因子选择各种特殊血浆; 对低或无纤维蛋白原血症选用纤维蛋白原制剂。

禁忌证: 对血浆成分过敏者应慎用或禁用。

【输血反应和处理】 需严格掌握输血指征, 预防输血反应的发生, 并对输血反应作出准确的判断和积极有效的处理。

一、发热反应 发热反应是输血常见表现。发生率各家报告不一, 随着输血器具的塑料化和一次性使用, 发热反应率有所下降。

(一) 原因 ①致热原泛指能够引起发热的蛋白质、死菌和细菌产物等, 细菌毒素是一种可溶性多糖类, 随输血进入人体可引起发热; ②由于多次输血而产生抗白细胞或抗血小板抗体, 与受血者相应细胞抗原相结合被单核-巨噬细胞吞噬, 进行处理后再释放至外周血成为致热原; ③配制血液保养液的化学品不纯, 其杂质随输血进入体内; ④还在继续使用老式输血用具者, 应注意清洗粘着在输血管或采血管壁上的血凝块等, 避免成为致热原。

(二) 临床表现 发热反应常发生在输血后 15~20min, 或发生在输血后数小时呈现为迟发反应。起始寒战, 其后发热, 体温可高达 38~41℃ 之间。伴随头痛、出汗、恶心、呕吐。皮肤发红, 心跳、呼吸加快, 约持续 1~2h 体温开始下降, 数小时后恢复正常。全身麻醉状态下, 较少出现发热反应。

(三) 处理 停止输血, 密切观察, 发热如与输血无关者方可继续输血。寒战期给予保暖, 口服阿司匹林或给予抗组胺药物, 必要时给异丙嗪或度冷丁 25mg 肌肉注射。并对输血用盐水、输血器具进行热源检查。

(四) 预防 ①尽可能不输全血, 依据病情需要选择成分血液; ②输血前半小时可给异丙嗪 25mg, 肌肉注射; ③输血开始 15min 减慢输血速度; ④阻绝热原进入体内。

二、过敏反应 过敏反应约占 1%~3%。

(一) 原因 ①受血者为过敏性体质, 平素对多种物质如花粉、尘埃、海产品、蛋类、药物等过敏。当供血者体内有某种抗原, 而受血者体内有 IgE 时即可与致敏的肥大细胞和嗜碱粒细胞紧密结合, 并促其释放组胺、慢反应物质及嗜酸细胞趋化因子而出现过敏反应; ②由于多次输血使受血者产生抗 IgA 抗体, 主要是 IgA 缺陷患者; ③多次输血可

产生免疫球蛋白抗体，常见者为针对 IgG FC 段的 GM 抗体和针对免疫球蛋白轻链的 InV 抗体。

(二) 临床表现 荨麻疹为常见表现，颜面部血管神经性水肿、喉头痉挛、支气管哮喘可见。过敏性休克罕见。

(三) 处理 依据临床表现严重程度选择处理，可给抗组胺药，或肾上腺素 (1:1000) 0.5~1ml 皮下注射，严重者给肾上腺皮质激素。对喉头水肿和过敏性休克应早期积极处理。

(四) 预防 对过敏性体质者输血前给抗组胺药。采血前 4h 供血者不得进食，不得选用有过敏史的供血者。有抗 IgA 患者应用洗涤红细胞。

三、溶血反应 是指输血后发生红细胞破坏者，以 ABO 血型不合溶血反应多见且较严重，Rh 血型较轻。

(一) 病因 ①免疫性溶血反应以血型不合输血多见，ABO 血型抗体属 IgM，易激活补体，使红细胞迅速在血管内破坏。一部分吸附了补体 C_{3b} 致敏红细胞而被单核-巨噬细胞吞噬；②A 亚型不合，A_{2B} 型人血清中含有天然抗 A₁ 抗体，如输入 A_{1B} 型血即可发生溶血反应。1/3 O 型血的血浆中含有免疫性抗 A 及抗 B 抗体，血型不合亦可发生溶血；③Rh 阴性人接受 Rh 阳性血后可产生抗体，以后接受 Rh 阳性血时可发生溶血。Rh 抗体作用较弱，属 IgG，溶血反应多在血管外发生；④血液库存时间久，保存不当，运输途中红细胞发生机械损伤，或血液中混入低渗液体，使红细胞在体外发生非免疫性溶解。

(二) 临床表现 起病缓急与血型及输血量有关，ABO 血型不合，输入 50ml 以下即可产生症状，输入 200ml 以上可发生严重溶血反应，甚至导致死亡。Rh 血型不合反应多出现在输血后 1~2h，随着抗体效价升高亦可发生血管内、外溶血。轻型溶血出现发热，茶色尿或轻度黄疸，血红蛋白稍有下降。重者则出现寒战、发热、心悸、胸痛、腰背痛、呼吸困难，心律加快，血压下降，酱油色尿，甚至发生肾功能衰竭，患者有少尿、无尿。由于红细胞膜脂质促凝作用而并发 DIC 时预后不良。

(三) 处理 ①立即停止输血，进行溶血有关检查，特别是证实过量的游离血红蛋白，可采患者血 3~5ml，离心后观察血清如为淡红色为溶血证据。并进行反复定型及抗人球蛋白试验，再次核对患者及血袋记录；②抢救工作要有组织、按计划进行。纠正休克、保护心、肾功能。尽早碱化尿液防止肾功能衰竭，给多巴胺、地塞米松、20%甘露醇、速尿。防止高钾血症和 DIC 等发生。

(四) 预防 ①严格配血操作规程，加强责任心；②对红细胞抗体效价低，配血时出现弱凝者要重视；③有冷凝集血要慎输或不输。

四、细菌污染输血反应 其发生率 1%~3%，但死亡率高达 60%~70%。

(一) 病因 ①采血室空气严重污染；②输血袋、血液保养液或采血器具灭菌不严或污染；③供血者发生菌血症；④冰箱温度不恒定，以致温度过高。

(二) 临床表现 以革兰阴性杆菌多见，如大肠杆菌、副大肠杆菌、绿脓杆菌、变形杆菌等。亦可见链球菌、葡萄球菌及厌氧菌。临床表现严重程度决定血源污染程度和污染血源的菌种。严重杆菌污染血液，输入数毫升即可出现感染中毒性休克表现。患者急剧寒战、高热、烦躁、呼吸困难、恶心、呕吐、大汗、四肢冰冷、脉弱、血压下降。很

快出现少尿、无尿以至肾功能衰竭。DIC亦是常见并发症，且指示预后不良。

(三) 处理 ①立即停止输血，采患者血及供者血进行细菌培养，并做厌氧菌培养；②对患者进行抗感染，纠正休克处理。防止肾衰及DIC发生。抗生素要强，剂量要足，病原未明时按杆菌败血症选用抗生素。升压药尽可能少用强缩血管药。大剂量肾上腺皮质激素可以减轻中毒症状，并注意血容量和电解质平衡。

(四) 预防 ①对采血器具，血液保养液要严格灭菌；②采血室与污染源隔离，采血前应彻底消毒，并对空气进行细菌学监护；③采取密闭采血系统，对献血员应进行严格体检，采血部位皮肤要做好消毒；④贮血冰箱温度要恒定，由于过长时间或反复停电者要采取措施；⑤对库存血液要定期检查，发现血变混、暗灰、黄褐或血液变成玫瑰色、紫红色，出现絮状物均不能再使用。

五、传播疾病 供血者血液进入受血者体内的传染源较多，但主要是肝炎、艾滋病、疟疾、梅毒、巨细胞病毒等。其发生率报道不一，随着输血次数增多感染机会增加。血液病人输血后肝炎发生率较高，血友病发生艾滋病者较多。输血及血液制品引起肝炎的危险性分为：①高度危险，商品凝血因子浓缩剂；②中度危险，全血、血浆、冷沉淀剂、浓缩血小板、浓缩白细胞；③低度危险，冰冻红细胞、洗涤红细胞、少白细胞红细胞；④无危险，白蛋白、血浆蛋白、 γ 球蛋白。输入不同的肝炎病毒而发生不同的肝炎。甲肝主要由消化道传染，输血引起甲肝罕见，故输血引起肝炎中主要是乙肝、丙肝及丁肝。艾滋病传染途径中除接触传染外，以输入污染血液和制品，以及移植感染者器官是主要传播途径。巨细胞病毒感染的高危人群为早产、新生儿、婴儿、外科手术病人、器官移植受者，包括骨髓移植，血液病人如急性白血病，再生障碍性贫血易感性较高。疟疾高发区输血是一条重要的感染源，原虫在4℃血液中最少存活14天，多在输血1周后发病，输血后3个月无明显原因发热者需考虑疟疾之可能。

主要预防方法是对献血人员进行严格的输血前检测，尤其是对皮肤化脓性感染、病毒性肝炎、艾滋病等要有严格的制度，严密的方法。

六、其他输血反应 枸橼酸是血液保养液成分之一，输入血液中含量3.8g/L，而人体血浆中含量10~25mg/L，当输入4000~5000ml血液时枸橼酸可达15g，产生中毒症状。由于枸橼酸与游离血钙结合，故产生低钙血症，治疗以补钙为宜。

血液经库存一周后，由于红细胞代谢障碍及死亡使血浆内钾离子高出正常值数倍，故输陈旧血，尤其人体排钾障碍时，钾中毒危险性很大。

其他如过量输血引起铁的过剩发生含铁血黄素沉积症。容量过大，增加心肺负荷而发生左心衰竭及肺水肿。库存过久而发生氨中毒。输入少血小板及凝血因子血液而发生继发性出血问题。故大量库血输入，新鲜血应占1/4或输入新鲜血浆和血小板悬液，以防出血倾向发生。

七、换血治疗及其并发症 狭意的换血术仅应用于新生儿溶血症的血液交换。随着血细胞分离机的问世，血液各种成分的分离和单采术的不断发展，红细胞、白细胞、血小板单采及血浆成分分离，已广泛应用于临床。新兴的一门学科——血浆置换术用于置换出患者血浆中的病理成分。国际输血协会将血浆置换应用分为三类：①适合血液单采的疾病有10种，如高粘滞综合征、血栓性血小板减少性紫癜、重症肌无力、慢性肾小球性肾炎、甲状腺危象、中毒等；②常规治疗无效病例，如炎性多神经根性神经炎、难治

性进行性红斑狼疮，有抑制因子的血友病等；③疗效尚不肯定的疾病，如类风湿性关节炎、多发性硬化症等。

并发症有高血钾症、枸橼酸中毒、凝血因子异常、感染等。

（叶民刚）

第七篇 内分泌系统疾病

第一章 总 论

内分泌系统包括人体内分泌腺及某些脏器中内分泌组织所形成的一个体液调节系统,调节人体的代谢过程、脏器功能、生长发育、生殖衰老等生命现象,维持体内环境的相对稳定,以适应体内、外的变化。许多疾病通过神经体液代谢紊乱也可影响内分泌系统的功能和结构,引起内分泌系统紊乱。本篇所述仅限于内科范围常见的内分泌病。

【内分泌学和临床内分泌学】 早在《黄帝内经》已有“消渴”、“消瘿”等记载;春秋战国时代已有“瘰疬”的描述。近百余年来内分泌学的发展大致经历三个阶段。

一、腺体内分泌学研究 主要研究内分泌腺体,如垂体、甲状腺、甲状旁腺、肾上腺、松果体等腺体的功能和从腺体提取激素。切除动物内分泌腺体可引起该腺体功能低下症群,替代补充该腺体提取的激素可纠正此症群;如替代补充过量,可诱发该腺体功能亢进症群。同时,还对激素的生化、生理、药理和制备其衍化物等方面进行研究。这是经典的内分泌学研究。

二、组织内分泌学研究 60年代后,以放射免疫分析和免疫细胞化学鉴定的应用,发现脑、胃肠、胰岛、心、肾等组织和不少恶性肿瘤均可合成和分泌激素或生物活性肽段,在临床上也可引起内分泌症群。下丘脑神经递质的释放和释放抑制激素的发现,进一步证实了神经内分泌相互调节和制约的密切关系。这是非经典的弥漫或组织内分泌学。

三、分子内分泌学研究 近10余年来,在分子生物学发展的基础上,应用重组DNA和单克隆等技术于内分泌研究;对激素的基因表达和调控、激素的生物合成和释放、激素受体的结构与功能、激素和受体的结合及结合后细胞内反应等进行研究,使内分泌学进入分子内分泌学研究。

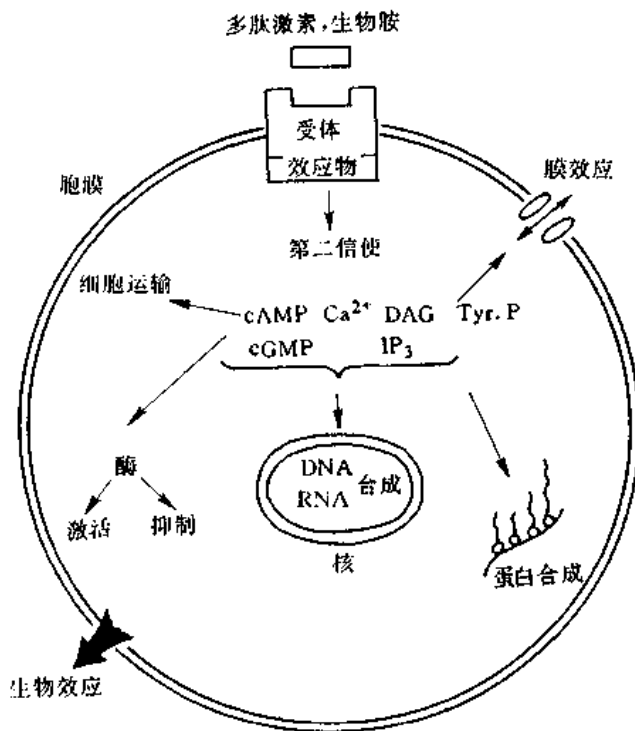
临床内分泌学是研究人类内分泌疾病的一门科学,涉及内容广泛,超越内科多系统范畴,与核医学、影像学、外科学等多个学科,尤其是神经、泌尿外科学有关。

临床内分泌学与前期基础学科,尤其是生理、生化、药理、病理、病理生理、分子生物学、免疫学、遗传等学科均密切相关。因而,本专业系年轻的边缘学科,近年来发展迅速,前景广阔。

【激素的作用机制】 激素可通过与胞膜受体和核受体结合二种方式发挥其效应。

一、肽类、生物胺和前列腺素 与其相应的膜受体结合以实现有关效应(图7-1-1,7-1-2)。除胰岛素、胰岛素样生长因子I和表皮生长激素外,这类激素与膜表面特异受体结合后,在兴奋性或抑制性鸟苷核苷酸结合(G)蛋白作用的参与下,以各种方式引出激素生物效应。G蛋白有多种,在胞膜上位于受体和效应物之间,能调控许多关键性细胞功能,如发动和延伸蛋白合成、膜间蛋白转运和信息转导等。

(一)多数这类激素如ACTH、 β -肾上腺素能儿茶酚胺、LH、FSH、HCG、PTH、TSH、



DAG 二酯酰甘油
 IP₃ 三磷酸肌醇
 Tyr·P 酪氨酸蛋白激酶

图 7-1-1 膜表面受体作用机制模式

三磷酸肌醇 (IP₃) 和二酯酰甘油 (DAG)。IP₃ 可提高胞内 Ca²⁺ 浓度达胞外浓度约为 1 000 倍, 而 DAG 则为蛋白激酶 C 的激活剂, 增加后者与 Ca 离子的亲和力。胞内 Ca²⁺ 和 DAG 是传递信息至胞内必不可少的第二信使。在 Ca²⁺ 和 DAG 的协同下, 胞内 Ca²⁺ 浓度增高, 蛋白发生磷酸化, 从而引出应答反应。

(三) 有些肽类激素, 如胰岛素、胰岛素样生长因子 I 和表皮生长激素, 其受体的跨膜胞内 β 亚基含有蛋白酪氨酸激酶, 因此与上述激素不同。这些肽类激素与受体的胞外 α 亚基结合后, 不需 G 蛋白参与, 其胞内 β 亚基上特异的酪氨酸立即发生磷酸化, 激活酪氨酸激酶, 继而通过尚未阐明

前列腺素等与其受体结合后, 通过兴奋性 G 蛋白, 激活腺苷环化酶, 自 ATP 形成环磷酸腺苷 (cAMP), 作为一种胞内第二信使, 从而发挥激素的生物反应; 生长抑素则以类似方式, 通过抑制性 G 蛋白使 cAMP 降低而发挥效应。cAMP 为胞内变构效应物, 与 cAMP 依赖的蛋白激酶结合后, 解离蛋白激酶的抑制性调节亚单位, 活化催化亚单位, 将 ATP 上的 γ-磷酸根转至蛋白的丝氨酸和苏氨酸残基。此种磷酸化作用导致基质蛋白的构象和活性改变, 使激素的信号转导为酶活性变化和生理应答。

信号的转导, 在相似的概念下尚可通过第二信使环磷酸鸟苷 (cGMP) 来实现效应, 如心房肽。

(二) 某些激素如血管紧张素、LRH、TRH、AVP、α-肾上腺素能儿苯酚胺等与其受体结合后, 在 G 蛋白作用参与下, 促进磷酸酰肌醇水解成

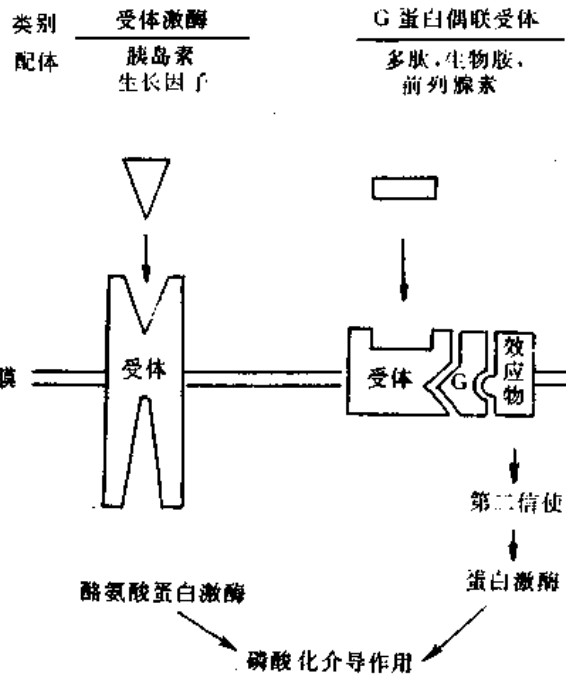


图 7-1-2 膜表面受体类别

的机理，蛋白质发生一系列阶联状磷酸化和去磷酸化反应而呈现效应（图 7-1-2）。

二、类固醇、甲状腺激素、 $1, 25(OH)_2D$ 和维甲酸 (tretinoin) 与其相应的核受体结合以实现有关效应。此类激素的受体在结构上相似，如皮质醇和 T_3 受体均含有激素结合区、易变的调控区和高度保存的 DNA 结合区。DNA 结合区含有二个锌指 (zinc finger)，形成类固醇受体的蛋白表面，可与特异的序列或识别要素进行特异结合。DNA 结合区和 DNA 识别要素的微小改变，决定激素作用的相对特异性。如皮质醇受体可与糖皮质激素 DNA 应答要素结合，但不能与雌激素 DNA 应答要素结合。

类固醇激素受体在与其激素结合前，其激素结合区与热休克蛋白 (hsp 90 和 70) 处于结合状态，使激素结合区具有结合活性，但可抑制 DNA 结合区的活性。高盐水平可使 hsp90 和 P59 自受体解离，类固醇激素与其受体结合后，热休克蛋白即完全自激素结合区解离，导致分子构像改变和受体被激活，从而激活类固醇调控启动子 (enhancer)，促进转录和 mRNA 形成。

类固醇激素入胞浆后与胞浆受体蛋白结合，然后进入核内，而甲状腺激素和维甲酸则直接经胞膜和核膜进入核内，与亲和力较高的染色质 DNA 特异部位结合，通过转录，促进特异的 mRNA 形成，后者出核入胞浆，经翻译合成特异蛋白，发挥效应（图 7-1-3）。

【内分泌系统功能调节】

一、神经和内分泌系统的相互调节

内分泌系统系由神经系统通过下丘脑而调节，神经系统也受内分泌系统的调节，二者关系非常密切。

下丘脑前部视上核和脑室旁核有神经纤维下达垂体后叶，将分泌的抗利尿激素及催产素沿神经纤维输送至后叶贮存。下丘脑对垂体前叶虽无直接神经支配，但由正中隆突内神经核所分泌的释放或抑制激素可通过门脉系统调节前叶各促激素，再通过周围靶腺而影响全身。当下丘脑视上核遭受不可逆性破坏时，可发生永久性尿崩症。当下丘脑各种释放激素分泌受抑制时，相应的垂体前叶功能常减退，而周围腺体可发生继发性功能减退。下丘脑后部肿瘤可通过刺激 LRH 分泌而引起性早熟，前部肿瘤可抑制 LRH 而引起性功能低下和肥胖症。下丘脑神经激素又受制于来自中枢神经的各种递质，如去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱、血清素（即 5-羟色胺）、 γ -氨基丁酸和组胺等。此种递质能传递神经冲动至下丘脑等组织中的肽类能神经细胞，调节神经内分泌活动。临床上已应用多巴胺促效剂溴隐亭治疗闭经、乳溢症及肢端肥大症；抑制血清素的赛庚啶治疗 Cushing 综合征和 Nelson 综合征等。

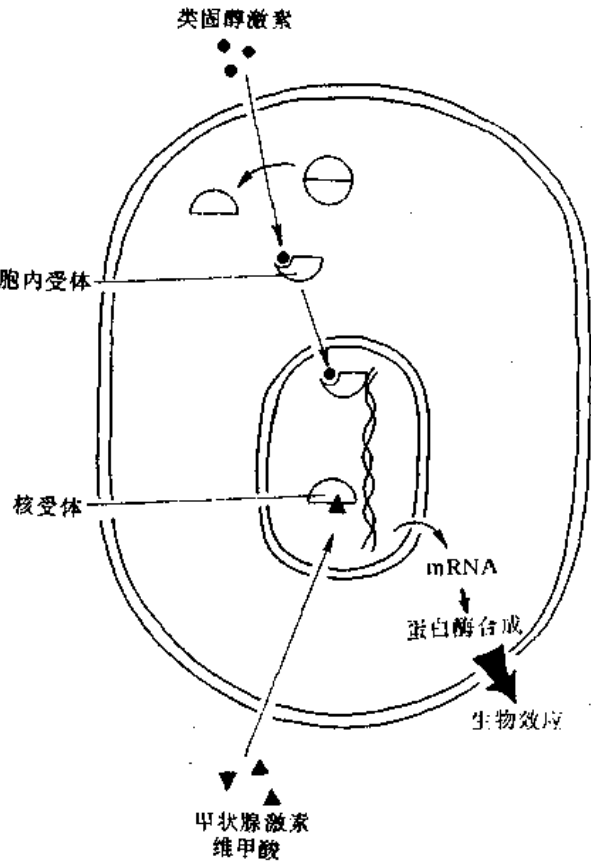


图 7-1-3 核受体作用机制模式

内分泌系统对神经精神系统也有重要影响。如甲状腺功能减退时，因甲状腺激素过少而智力衰退、行动迟钝，Cushing 综合征时，因皮质醇过多而发生失眠、欣快感，有时出现严重精神症状，严重低血糖症时发生抽搐和昏迷等。

二、内分泌系统的反馈调节 垂体前叶在下丘脑释放或抑制激素的调节下分泌相应促激素，刺激其靶腺以促进靶腺激素合成和分泌，后者又起反作用于下丘脑和腺垂体，对其相应激素起抑制或兴奋作用，称为反馈作用。起抑制作用者为负反馈，兴奋作用者为正反馈。在生理状态下，下丘脑、垂体和靶腺激素的相互作用处于相对平衡状态，代表性的例子有下丘脑-垂体-甲状腺轴（图 7-1-4），下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴。当下丘脑-垂体功能减退时，靶腺功能也减退而腺体萎缩，分泌减少，如 Sheehan 综合征；当下丘脑-垂体功能亢进时，靶腺功能亦亢进而激素分泌增多，如肾上腺皮质增生型皮质醇增多症。反之，当周围腺体功能减退时，则下丘脑-垂体受反馈抑制的作用减弱而相应促激素增多，如原发性甲状腺功能减退症时，甲状腺激素减低，但促甲状腺激素增高；当靶腺功能亢进或长期应用大量靶激素治疗时，则通过反馈抑制，使相应促激素分泌减少，如甲状腺功能亢进时，TSH 血浓度很低。

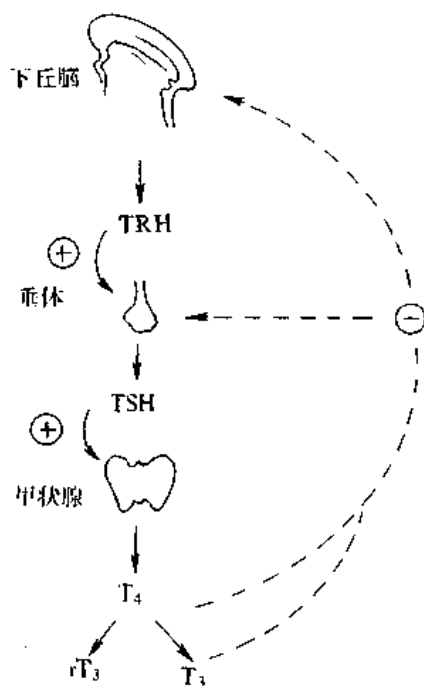


图 7-1-4 下丘脑-垂体-甲状腺轴反馈
⊕正反馈（实线） ⊖负反馈（虚线）

实际上，除上述反馈示例外，所有激素均具有某种类型的反馈关系；如激素与离子（甲状旁腺素、降钙素与钙离子），激素与代谢产物（胰岛素、胰升糖素与葡萄糖），激素与渗透压或细胞外容量（醛固酮、肾素和加压素），及激素与激素（生长抑素、胰岛素和胰升糖素）之间的关系。

根据反馈原理，临床上可用以估计内分泌功能状态。如在同一血标本中，原发性甲状腺功能减退时，血浆 T_3 降低和 TSH 增高；垂体性甲状腺功能减退时，血 T_3 和 TSH 均降低等。反馈规律也是各种内分泌动态功能试验的理论基础。正常反馈关系的丧失，提示该内分泌系统的病变。如 Graves 病时，甲状腺摄碘率不能为 T_3 所抑制，提示垂体和甲状腺轴关系呈病理状态。

三、免疫系统与内分泌功能 免疫系统是机体主要调节和适应系统之一。除通过免疫活性细胞分泌免疫球蛋白和众多的淋巴因子（又称细胞因子），调节其它淋巴细胞的分化、增殖和功能，灭活入侵异物，保护机体完整外，免疫系统对神经内分泌系统功能亦有重要调节作用。例如：细胞因子 IL-1 和-2 可促进 ACTH、皮质醇、内啡肽、生长抑素和 PRL 等激素的分泌，抑制 TRH 合成和 TSH 的分泌。神经内分泌激素对免疫系统也具有明显的影响。例如：生长抑素可抑制 T 细胞增殖和组胺释放；糖皮质激素可全面抑制淋巴因子合成及其效应；PRL 能刺激淋巴细胞增殖等。

因此，神经、内分泌和免疫三个主要调节系统，相互密切联系和密切调节，形成一个神经-内分泌-免疫系统的调节网络。

【内分泌病的分类】 内分泌腺本身疾病有功能和形态的异常。按功能可分为亢进、减退和正常。按病变部位可分为原发性及继发性。原发性者指靶腺或组织本身由于各种病因如遗传基因缺陷或（和）自身免疫、炎症、肿瘤、手术和放射等导致病变。近年来发现在内分泌病中，由于受体基因缺陷所致者日益增多，如假性甲状旁腺功能减退症（G蛋白缺陷）、Laron 侏儒的肝细胞生长激素受体异常和非胰岛素依赖性糖尿病的胰岛素受体基因缺陷等。继发性者指继发于垂体或下丘脑的各种病变。

内分泌病分类如下：

一、下丘脑病

（一）功能性

（二）器质性（遗传，炎症，肿瘤，手术等因素所致）

二、垂体病 垂体病与下丘脑病关系极密切，不易截然分开，故有时称为下丘脑-垂体病。

（一）下丘脑-神经垂体病 ①下丘脑-垂体性尿崩症；②抗利尿激素分泌失调综合征。

（二）腺垂体病 ①功能亢进：巨人症，肢端肥大症；②功能减退：垂体性侏儒症，成年人原发性腺垂体功能减退症；③垂体细胞瘤。

（三）空泡蝶鞍

三、甲状腺病

（一）甲状腺功能亢进症

（二）甲状腺功能减退症

（三）单纯性甲状腺肿（散发性和地方性甲状腺肿）

（四）甲状腺炎 急性，亚急性，慢性淋巴细胞性

（五）甲状腺结节和肿瘤

（六）甲状腺先天性缺损、异位、畸形。

四、甲状旁腺病

（一）甲状旁腺功能亢进症

（二）甲状旁腺功能减退症

（三）假性甲状旁腺功能减退症

五、肾上腺病

（一）皮质疾病

1. 肾上腺皮质功能减退症：①急性肾上腺危象；②Addison 病。

2. 肾上腺皮质功能亢进症 ①皮质醇增多症（Cushing 综合征和 Cushing 病）；②原发性醛固酮增多症；③先天性肾上腺皮质增生。

（二）髓质疾病 嗜铬细胞瘤及增生。

六、胃肠、胰岛病

（一）糖尿病 胰岛素依赖性和非依赖性糖尿病

（二）胰岛素瘤以及非胰岛病引起的低血糖症

（三）胰升糖素瘤

（四）胃泌素瘤

（五）舒血管肠肽瘤（水泻、低钾、无胃酸综合征）

- (六) 生长抑素瘤
- (七) 类癌及类癌综合征

七、卵巢病

- (一) 卵巢肿瘤
- (二) 多囊卵巢综合征
- (三) 其他

八、睾丸病

- (一) 原发性男性性功能减退症
- (二) 睾丸肿瘤
- (三) 其他

九、肾脏内分泌病

- (一) Bartter 综合征
- (二) 肾素瘤

十、非内分泌瘤引起的异位激素分泌综合征

十一、多发性内分泌病

(一) 多内分泌腺肿瘤 ①多内分泌肿瘤 I 型 (Wermer 综合征); ②多内分泌肿瘤 II 型 (Sipple 综合征); ③多内分泌肿瘤 III 型 (神经节瘤伴类马凡征)。

(二) 多腺体自身免疫病 包括甲状腺功能减退症, 糖尿病和肾上腺皮质功能减退症等, 统称 Schmidt 综合征。

本篇所述限于内科教学中较重要的疾病。但应注意, 有些非内分泌系统病也可引起内分泌功能失常。如继发于慢性肾功能衰竭时的甲状旁腺功能亢进, 继发于肝硬化、肾病综合征和慢性心力衰竭的醛固酮增多症等, 其内分泌腺功能紊乱系继发于系统病所致的物质代谢紊乱, 而非内分泌腺本身的疾病。

【内分泌病诊断原则】 完整的内分泌病诊断应包括三方面: 功能定性诊断; 病理及定位诊断; 病因诊断。临床症群如非常典型, 则根据症状体征, 辅以必要检验, 即可诊断, 如肢端肥大症、突眼性甲状腺功能亢进症等。但早期轻症可表现不典型, 则需详查后方能确诊。

一、功能诊断

- (一) 典型症状和体征 详见各章节。
- (二) 实验室资料

1. 代谢紊乱证据 如尿、血糖、钠、钾、氯、钙、镁、磷等电解质和血脂浓度等; 各种物质和电解质平衡试验; 葡萄糖耐量试验和血气分析等。

2. 激素分泌异常证据 ①尿中激素及其代谢产物排泄量, 如 24h 尿 17-羟和 17-酮皮质类固醇、游离皮质醇、醛固酮、雌激素、VMA 等; ②血中激素浓度测定如血清结合和游离 T_3 、 T_4 , TSH, GH, PRL, ACTH, FSH, LH, 胰岛素, C 肽, 皮质醇, 醛固酮, PTH 等; ③昼夜节律性或月经周期、血和尿激素浓度的改变。

3. 内分泌动态功能试验 主要根据内源性激素产量对兴奋或抑制刺激的反应。临床常作的试验有: ①兴奋试验, 如 ACTH、TSH、TRH、LRH、CRH 兴奋试验等; ②抑制试验, 如地塞米松、 T_3 抑制试验等; ③激发试验, 如胰升糖素、甲氧氯普胺、胰岛素低

血糖试验等；④拮抗试验，如螺内酯试验、酚妥拉明试验等；⑤负荷试验，如水、钠、钾负荷试验。

(三) 放射性同位素检查 ①甲状腺摄¹³¹I率试验；②过氯酸盐释放试验；③受体数及亲和力测定等。

(四) 细胞学检查 ①阴道涂片；②精液检查。

(五) 骨密度检测仪对骨矿含量的鉴定。

二、定位诊断

(一) 内分泌腺同位素扫描，如甲状腺、肾上腺扫描。

(二) 影像学检查 如蝶鞍平片和分层摄影可揭示蝶鞍大小和形态、占位病变或空泡蝶鞍等，各种骨片检查可反映骨质疏松、骨龄等骨骼病变，有助于垂体、肾上腺和甲状旁腺等疾病的诊断。电子计算机X线体层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)对垂体、肾上腺病的诊断有很大帮助。

(三) B型超声成像对腹腔肾上腺和颈部肿瘤探查也有帮助。

三、病因诊断

(一) 免疫学鉴定 如血清TSH受体抗体、抗甲状腺球蛋白抗体及抗微粒体抗体测定，分别有助于Graves病和桥本甲状腺炎的病因分析。

(二) 组织病理鉴定、免疫荧光细胞鉴定、细针穿刺细胞学鉴定等。病理病因诊断多数需依赖病理切片。

(三) 细胞染色体鉴定、HLA鉴定等遗传学检查。

【内分泌病防治原则】 不少内分泌病是可以预防的，如地方性甲状腺肿、严重的甲状腺危象、肾上腺危象、低血糖反应等。

内分泌病的治疗原则，如能根治病因则最为理想；对病因未明者，治疗侧重在纠正功能紊乱。对腺功能亢进者常用下列疗法：①手术切除功能亢进的肿瘤或增生；②放射治疗抑制其分泌功能；③药物治疗抑制激素合成和释放，如硫脲类药物治疗甲状腺功能亢进症、溴隐亭治疗催乳素瘤及肢端肥大症、赛庚啶和酮康唑治疗Cushing病或综合征、生长抑素类似物奥曲肽(octreotide)治疗肢端肥大症等；④以靶腺激素，抑制促激素的合成和分泌，如皮质醇抑制促肾上腺皮质激素等；⑤采用化学治疗，如双氯苯二氯乙烷(O, P'-DDD)治疗肾上腺皮质瘤、链脲佐菌素治疗胰岛β细胞瘤等。

功能减退者一般采用替代治疗，补充生理需要量。如甲状腺功能减退者用甲状腺激素，肾上腺皮质功能减退者用皮质素或皮质醇等。补充疗法以外，可辅以对症、滋补、支持疗法。如有病因可寻者，应采用病因治疗，如肾上腺结核应予以抗结核治疗。

(朱禧星)

第二章 垂 体 瘤

垂体瘤(pituitary tumours)是一组从垂体前叶和后叶及颅咽管上皮残余细胞发生的肿瘤。垂体瘤约占颅内肿瘤的10%，无症状的小瘤在解剖时发现者更多。此组肿瘤以前叶的腺瘤占大多数，来自后叶者少见。多种颅内转移癌可累及垂体，须与原发垂体瘤

鉴别。

【分类】 垂体前叶细胞及其肿瘤可按病理和染色分类，也可按细胞功能与亚微结构分类。按病理可分为无颗粒无功能的嫌色细胞与有颗粒和功能的嗜酸与嗜碱细胞。嗜酸细胞瘤临床表现为肢端肥大症，嗜碱细胞瘤表现为 Cushing 病。嫌色细胞瘤在光镜下虽无颗粒，但电镜下仍见颗粒，且临床上常可表现为肢端肥大症、Cushing 病或乳溢-闭经综合征等。因而，按病理分类不足以说明病因和指导诊疗，目前均根据细胞分泌功能进行分类（表 7-2-1）。TSH 和 FSH/LH 分泌垂体瘤甚罕见。前者垂体细胞中常系混合性，可同时分泌 GH 和 PRL。FSH/LH 分泌瘤伴长期性功能减退，不少肿瘤系无功能性，但也有分泌激素的单一糖蛋白 α 亚单位，虽无生物活性，但可起到肿瘤标志的作用。

表 7-2-1 垂体前叶细胞及其肿瘤分类分型*

分类	细胞命名	分泌激素	肿瘤命名	临床表现
有功能肿瘤	催乳素细胞	催乳素 (PRL)	催乳素瘤	乳溢-闭经综合征 (女) 阳萎 (男)
	生长激素细胞	生长激素 (GH)	生长激素瘤	肢端肥大症巨人症
	促肾上腺皮质激素细胞	促肾上腺皮质激素 (ACTH)	促肾上腺皮质激素瘤	Cushing 病 (皮质醇增多症)
	促肾上腺皮质激素-促脂素细胞	促肾上腺皮质激素 - (ACTH, 包括 α -MSH) γ -促脂素 (γ -LPH, 包括 β -MSH)	促肾上腺皮质激素-促脂素瘤	Nelson 综合征黑色素沉着症
	促甲状腺激素细胞	促甲状腺激素 (TSH)	促甲状腺激素瘤	垂体性甲状腺功能亢进症
	促性腺激素细胞	促性腺激素 (GnH, 又称 FSH、LH)	促性腺素瘤 (主要为 FSH 腺瘤)	性功能减退
	上述各种细胞的混合	上述两种或两种以上激素 (GH+PRL), (GH+ACTH), (PRL+GnH), (GH+TSH), (GH+PRL+TSH)	混合瘤	上述混合症群
无功能肿瘤	无功能细胞	无	无功能垂体瘤	垂体前叶功能低下, 生长激素缺乏性侏儒症 垂体后叶功能低下, 尿崩症 压迫垂体周围组织, 如下丘脑综合征、偏盲等

* 1. 无功能垂体瘤, 如颅咽管瘤中约有 15% 累及前叶上部, 位于鞍内, 肿瘤长大时可引起压迫症群, 但大多数可无症状;

2. 人类垂体无中叶, MSH 为 ACTH 及 LPH 的第 1~13 及 41~58 个氨基酸片段, 黑色素沉着可能与 ACTH 及 LPH 有关。

【病理】 垂体瘤 90% 为良性腺瘤，少数为增生，极少数为癌。多数为单个，呈球形或卵圆形，表面光滑有完整包膜。凡直径小于 10mm 者称微小腺瘤 (microadenoma)，大于 10mm 者称大腺瘤 (macroadenoma)。小腺瘤在临床上常仅有内分泌症状，甚至可无症状，不少病例于解剖时才发现。按光镜检查约 80% 为嫌色细胞瘤；10%~15% 为嗜酸性腺瘤或混合瘤，5% 以下为嗜碱性腺瘤，且多系小腺瘤。

嫌色性腺瘤细胞呈多角形或梭形，核小，胞浆淡，光镜下一般无颗粒，但电镜下多数仍见大小不等的颗粒。嗜酸性腺瘤细胞呈圆形或多角形内含较多粗大颗粒。嗜碱性腺瘤细胞亦较大，含嗜碱性颗粒，并有空泡状透明变性，称 Crooke 细胞。恶变者可见核分裂，多有浸润与转移。

电镜下发现生长激素瘤及催乳素瘤细胞内颗粒较大，催乳素细胞内致密型颗粒直径可达 1200nm，在稀少型颗粒其长径约为 250nm。生长激素细胞内颗粒次之，直径 350~450nm。促肾上腺皮质激素瘤细胞核圆形或卵圆形，含致密型颗粒，直径 250~450nm。促甲状腺激素瘤及促性腺素瘤极罕见。仅从电镜形态尚难以确定其分泌功能，需结合免疫组织化学法鉴定，方可识别不同细胞的分泌功能。

【临床表现】 垂体瘤起病大都缓慢而隐潜，早期可无症状，有些始终无症状，仅在解剖时发现。临床表现主要有下列二大症群：

一、激素分泌异常症群

(一) 激素分泌过多症群 有功能垂体瘤细胞可分泌过多激素引起相应临床表现。如生长激素过多引起肢端肥大症，ACTH 过多发生 Cushing 病伴黑色素沉着，催乳素过多引起乳溢-闭经综合征和阳痿。

(二) 激素分泌过少症群 当无功能肿瘤增大，正常垂体组织遭受破坏时，促激素分泌 (除因垂体门脉系受压而多巴胺减少，以致催乳素增多外) 常减少，尤其以促性腺激素分泌减少而闭经、不育或阳痿常最早发生而多见，其次为促甲状腺激素分泌不足引起继发性甲状腺功能减退症，促肾上腺皮质激素分泌不足引起继发性肾上腺皮质功能减退症者较少见，临床上以复合症群者较常见。有时肿瘤可侵及垂体柄和垂体门脉系，阻抑门脉血供，使催乳素抑制因子 (PIF) 即多巴胺作用减弱，催乳素增高，女性多诉闭经、不育，男性诉阳痿。本病约有 60%~80% 催乳素升高，性功能减退常为首发症状。

二、肿瘤压迫垂体周围组织的症群

(一) 神经纤维刺激症 头痛为第二常见症状，呈持续性头痛，位于前额、双颞侧、眶后等处，也可呈胀痛伴阵发性加剧，系因肿瘤压迫或侵蚀硬脑膜或蝶鞍膈膜或牵引血管外膜神经纤维所致。

(二) 视神经、视交叉及视神经束压迫症 患者出现视力减退、视野缺损和眼底改变。当肿瘤向上前方鞍外发展时常压迫视神经、视交叉与 (或) 视神经束而引起双颞侧偏盲、同侧偏盲或 1/4 视野缺损等，视力常减退，甚至仅存光感而失明。眼底检查可见视神经乳头色泽浅淡、萎缩。

(三) 其他压迫症群 当肿瘤向上生长可侵入下丘脑引起下丘脑综合征，发生肥胖、尿崩症、嗜睡、多食、厌食、性发育迟缓或早熟等，尤以颅咽管瘤多见。当肿瘤向二侧及后方发展可侵蚀海绵窦而发生 III、IV、VI 脑神经压迫，眼球运动障碍与突眼等海绵窦综合征；当第 V 神经受累时可发生三叉神经痛或面部麻木等。如肿瘤向下发展破坏鞍底

与蝶窦时，常易导致脑脊液鼻漏和脑膜炎。

除上述二大症群外，有时瘤内出血，引起剧烈头痛伴垂体前叶功能突然低下或伴视力、视野急性减退甚而失明，临床上称为垂体性卒中。轻者数日后可自行缓解，甚而无明显症状，重者必须抢救，按垂体性危象处理。

【影像学检查】

(一) 颅平片正侧位及体层片示蝶鞍增大、变形、鞍底下陷，有双底，鞍背变薄向后竖起，骨质常吸收破坏，凡此均见于后期较大腺瘤向鞍外生长侵蚀者。早期小腺瘤局限于鞍内者可无上述表现。除个别向鞍上发展可呈颅压增高外，一般无颅压增高征。

(二) 电子计算机 X 线体层扫描 (简称 CT) 垂体密度高于脑组织，可容易检出一般平片中未见异常的小腺瘤。脑室、脑池移位有助于较大腺瘤的诊断，如增强注射碘造影剂可提高肿瘤检出率，尤其可揭示鞍上、鞍旁肿瘤的发展，并有助于鉴别空泡蝶鞍，为诊断垂体瘤较灵敏可靠的方法。

释放激素 (CRH), 对 Cushing 病及 Nelson 综合征有效。一般每日 24~32mg, 有嗜睡、多食等副作用。

(三) 生长抑素类似物奥典肽 (octreotide) 此药时效较生长抑素本身为长, 可治生长激素瘤, 100 μ g 每日 3 次, 治疗 6 月许可见效。

二、放射治疗 适用于瘤体小、无鞍上鞍外等侵蚀压迫而不愿手术治疗者, 也可用于术后辅助放疗, 此对旧称嫌色性腺瘤、嗜酸性腺瘤的有效率约 60%~70%; 对有视野缺损等明显压迫症者, 放疗可引起水肿, 使之恶化, 不宜采用。放疗范围不宜过大, 以免损伤下丘脑等正常脑组织。目前较多采用深度 X 线、⁶⁰钴, 高能重粒子治疗 (质子束、 α -粒子束) 仅限于有回旋加速器的单位。一般剂量为 40~50Gy, 分布于 4~5 周内为一疗程。此外尚有内照射法, 在手术时用³²磷胶体物 (如 Cr³²PO₄ 胶体混悬液)、¹⁹⁸金胶液注入鞍内、或¹⁹⁸金种子 (gold seeds) 固体植入, 尤以⁹⁰钇植入法疗效较好。

近年来应用 201 个⁶⁰钴放射原, 聚集 γ -射束于局部病灶, 起到破坏病灶的目的, 但又不损伤邻近组织, 称为 γ -刀 (γ -Knife) 立体放射外科。适用于颅内深部、生长缓慢、较小的肿瘤, 包括垂体瘤。国内正在积累经验。

三、手术治疗 以往外科手术指征仅限于有视野缺损、视神经明显受压、顽固性头痛或鼻漏等病情, 作为“减压”措施; 近年来显微外科手术发展, 手术指征已明显放宽, 除催乳素瘤外, 应首先考虑及早手术切除肿瘤。实际上, 不论何种手术 (经蝶窦摘除微腺瘤或开颅切除大腺瘤), 多数不易达到完全切除肿瘤的目的, 术后常需辅以放疗或药物。术后约有半数患者伴有垂体功能低下, 尚需激素替代补充治疗。

〔附〕 催 乳 素 瘤

在有功能的垂体瘤中, 催乳素瘤 (prolactinoma, PRL 瘤) 最常见, 约占旧称嫌色细胞瘤中 30%~70%。女性患者尤以生育年龄妇女远较男性为多。起病较早, 往往以乳溢、闭经和不育为主要症状。男性起病较晚, 多有阳痿、性功能减退, 晚期出现压迫症群, 主要由于男性患者以大腺瘤为多所致。近年诊断 PRL 瘤, 主要依靠血清 PRL 水平和垂体影像学检查。不论男女患者, 如 PRL > 200 μ g/L, 一般可除外其他高催乳素血症而确诊。对血清 PRL > 100 μ g/L 者应高度怀疑本病, 结合影像学检查也可得到诊断。血清 PRL < 100 μ g/L 的多数患者可能系其他原因所致, 高催乳素血症, 或系非催乳细胞垂体瘤压迫垂体柄、垂体门脉血供而使 PRL 增高, 称为假性催乳素瘤。垂体前叶功能试验中以 TRH、甲氧氯普胺兴奋试验较有意义, 正常人经试剂刺激后 PRL 明显上升, 但本病则反应迟钝而上升很少; 抑制试验中以 L-多巴试验报告较多, 但结果不一。影像学以薄分层的 CT 和 MRI 检查对小瘤诊断有帮助。药物治疗以溴隐亭效果最佳, 较小剂量 (平均每日 5.0~7.5mg) 已可见效。腺瘤不论大小对溴隐亭治疗均有较好疗效, 可使症状消失, 血 PRL 接近正常, 大瘤还可缩小。但停药后复发为最大缺点。治疗方案以药物为主, 抑或于手术后辅以药物, 应按具体病情等条件, 慎重选择。

(朱禧星)

第三章 巨人症和肢端肥大症

本症为垂体前叶功能亢进症之一，发生在青春期前、骺部未融合者为巨人症 (gigantism)，发生在青春期后、骺部已融合者为肢端肥大症 (acromegaly)。主要由于垂体生长激素细胞腺瘤或增生，分泌过多生长激素，引起软组织、骨骺及内脏增生肥大，以及内分泌代谢紊乱。在国内此病仅次于垂体无功能肿瘤及催乳素瘤，占垂体肿瘤的第三位。男女之比为 1.3~2.2:1。发病年龄在肢端肥大症中以 20~29 岁最多。

【病理】 巨人症患者垂体病理大多为生长激素细胞增生，少数为腺瘤；肢端肥大症患者多数由生长激素细胞腺瘤、少数由增生或腺癌所致，但也可与催乳素瘤同时存在。瘤直径一般在 2cm 左右或更小，可大至 4~5cm。蝶鞍常扩大，其周围组织常受压迫侵蚀（本篇第二章垂体瘤）。近年来还发现垂体外恶性肿瘤能分泌生长激素或生长激素释放素 (GRH) 者，也可引起本症，如胰腺癌、盲肠癌、肠及支气管类癌等，称为异位生长激素或 GRH 综合征，但均少见。

骨骼系统病变常较明显：巨人症的长骨增生和增大，肢端肥大症中长骨骨骺加宽，外生骨疣。颅骨除二者有鼻旁空气窦皆增大外，巨人症患者仅现一般性增大，肢端肥大症者则有颅骨加厚、颧骨、枕骨隆突都增大加厚，下颌骨明显向前下方伸长。脊椎软骨增生，骨膜骨化，骨质明显疏松，引起脊椎骨楔状畸形。

【病因和病理生理】 本症主要由于生长激素分泌过多所致，其原因不明，约 40% 由于 GRH 受体的 Gs 蛋白变异造成自主性生长激素分泌过多和细胞生长，故支持原发于垂体的学说，但也有认为由于 GRH 分泌瘤引起垂体生长激素分泌瘤者。过多的生长激素可过份促进细胞数增加，RNA、DNA 和蛋白质合成，促进机体合成代谢旺盛，软组织、骨骺及内脏生长增大。生长激素的生理作用尚须通过生长介素 A、C (生长介素 C 或 SMC，即系胰岛素样生长因子 1 或 IGF-1)，方能刺激脯氨酸掺入胶原，使硫酸基掺入粘多糖，刺激软骨素合成和骨基质形成，致软骨骺板增宽，故称硫化因子 (Sulfation factor)。其作用并不限于骨骼，也见于肝、肾，肌肉。此外，生长介素尚具有类胰岛素作用，但不受抗胰岛素抗体抑制。生长激素急性作用类似胰岛素，刺激葡萄糖利用而降低血糖，促进脂肪合成，但长期大量生长激素有拮抗胰岛素的作用，促进肝糖异生，故在本病中约有 25% 可继发糖尿病。

【临床表现】

一、巨人症 单纯的巨人症 (图 7-3-1) 罕见，半数以上常继发肢端肥大症，临床表现可分为两期：

(一) 早期形成期 常始于初生幼婴，至 10 岁时已有成人高大，且可继续生长达 30 岁左右，身高可达 240cm，肌肉发达，臂力过人，性器官发育较早，性欲强烈，此期中基础代谢率较高，糖耐量减低，可发展为垂体性糖尿病。

(二) 晚期衰退期 患者生长至高峰后，逐渐出现早年开始衰退，精神不振，四肢无力，背渐佝偻，毛发脱落，性欲减退，外生殖器萎缩，智力减退，糖尿病减轻。此期历时约 4~5 年，病者多夭折，平均寿限仅 20 余岁。



图 7-3-1 巨人症（患者与正常人对比）

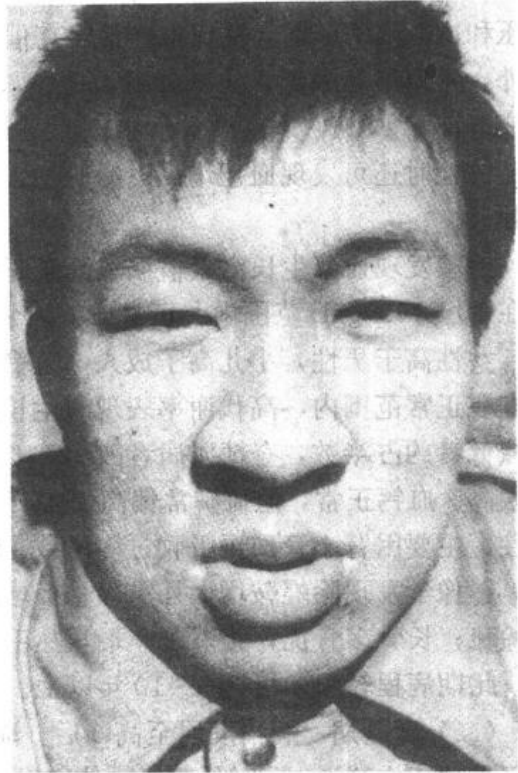


图 7-3-2 肢端肥大症（典型面部表现）

二、肢端肥大症 起病缓慢，病程可长达 20 年以上（图 7-3-2，7-3-3）。临床表现也可分为二期。

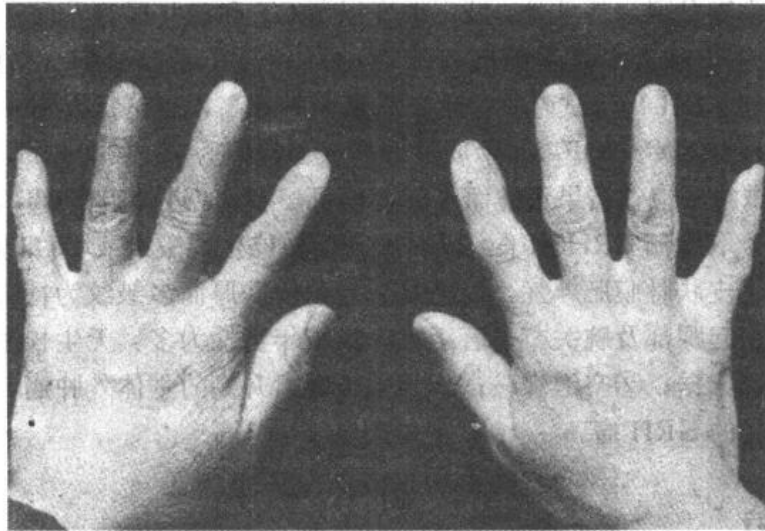


图 7-3-3 肢端肥大症（手部肥大粗厚）

（一）形成期 一般自 20~30 岁起病，开始时发现鞋帽嫌小，然后出现典型面容，头脸部软组织增生。头皮脸皮增厚，额多折皱，口唇增厚，耳鼻长大，舌大而厚，语音模糊，音调低沉。继而发生头部骨骼增生，以致下颌，眼眶上嵴、前额骨及颧骨弓均增大、突出，牙齿稀疏，下门齿常超前上门齿，与病前相比，容貌渐趋丑陋。由于骺部已融合而不能增长、故手指足趾粗而短，手、足背厚而宽。脊椎骨增宽，伴骨质疏松，腰椎前

凸，引起腰背痛。皮肤粗糙变厚，多色素沉着和皮脂溢出、多汗、多毛。患者常伴有高血压和内脏肥大。近年发现本症常伴高催乳素血症，男女均可出现乳溢，伴性功能减退；此外，常有易怒暴躁，头痛失眠，神经紧张，肌肉酸痛等表现。尚可出现肿瘤所致的压迫症群。

体检时还可发现血压增高，心脏增大，动脉硬化，肝脾肿大，甲状腺呈弥漫或结节性肿大。

检验发现血浆生长激素值明显高于正常高限，可达10~100倍以上，有诊断价值，一般在10~100 $\mu\text{g/L}$ 范围内。正常成人血浆生长激素基值为1~5 $\mu\text{g/L}$ 。男性在2 $\mu\text{g/L}$ 以下，女性高于男性，小儿高于成人，且受睡眠、血糖、雌激素等因素影响。甲状腺功能基本在正常范围内，高代谢率表现与生长激素增多有关而非甲状腺功能亢进所致。糖耐量减低者约占半数，有糖尿病者占27.5%，对胰岛素呈现抵抗性。胆固醇、游离脂肪酸常偏高。血钙正常，但血磷常偏高1.45~1.77 mmol/L (4.5~5.5 mg/dl)之间，提示活动性，主要因肾小管磷再吸收过多所致。碱性磷酸酶正常。

影像学发现除蝶鞍增大外有颅骨板增厚增粗，骨质稀疏，空气窦增大，下颌增长，牙齿稀疏；长骨多骨疣，指（趾）端呈丛毛状等特征。

此期病程较长，可达5~10年以上。

(二) 衰退期 病情发展至高峰后，渐转精神萎靡、疲乏、健忘、皮肤肌肉衰变。性器官和功能均减退，有时呈部份垂体前叶功能减退症群，视力、视野有障碍者占半数，下丘脑受压后可出现嗜睡、肥胖、尿崩症等表现。晚期常有糖尿病酮症酸中毒。心力衰竭和继发感染等并发症。

【诊断和鉴别诊断】 诊断依据有三：①典型面貌，肢端肥大等全身征象和蝶鞍区压迫症；②影像学检查发现包括颅骨、肢端改变以及CT和磁共振等发现；③内分泌-代谢紊乱佐证。血浆生长激素水平基础值超过10 $\mu\text{g/L}$ ，且不受高血糖（口服葡萄糖50~100g）抑制；或作TRH兴奋试验时，生长激素明显升高，而正常人不升高。

近年来测生长介素C (IGF-1) 示明显升高（正常值为75~200 $\mu\text{g/L}$ ）。

头颅CT和磁共振检查结果正常而临床上仍可疑者，应进一步作CT等搜查胸、腹部异位恶性肿瘤并争取检测GRH水平，以明确有无异位生长激素或CRH瘤。

鉴别诊断：①皮肤骨膜肥厚症，以手足、脸颈皮肤厚而多皱纹为特征，胫骨及桡骨等远端骨膜增厚引起踝部及腕关节显著肥大，以青年男性为多，无生长激素过多，蝶鞍不大等为重要鉴别依据；②空泡蝶鞍；③伴生长激素升高的垂体外肿瘤，如第三脑室室管膜瘤等；④少见的GRH瘤。

【治疗】

一、药物治疗

(一) 多巴胺促效剂 与正常人反应相反，溴隐亭能抑制本病患者分泌生长激素和催乳素，但需较大剂量，为减少副反应，须从小剂量（1.25 mg ）开始，于睡前或进餐中间与食物同服，开始每日一次，适应后可隔3~7日增加1.25~2.5 mg ，渐达需要量，有时每日需60~70 mg ，一般在15 mg 以上分2~3次口服，约2周后开始见效，2~3个月后可呈明显疗效，甚而可见肿瘤缩小，生长激素和催乳素明显降低，约25%生长激素可降至正常。此药对生长激素分泌仅起抑制作用，故需持续治疗数年，且停药后仍易复发，故

常须辅以手术或放射治疗，或手术后辅以此药治疗。不论术前术后或放疗前后用药均可见效。常见反应有恶心、呕吐、便秘、头晕、低血压、红斑肢痛等。

(二) 生长抑素类似物 如奥典肽 (octreotide) 其半衰期较生长抑素长。每次剂量 100 μ g，每日 3 次，约 6 个月后见效。治疗后约 2/3 患者症状改善，IGF-1 降至正常，约 1/3 患者的肿瘤见小。副作用有恶心、呕吐、腹泻，但在疗程中可减轻。

(三) 其他药物 赛庚啶为 5-羟色胺受体拮抗剂可降低生长激素水平，但长期疗效有待观察。雌二醇作用于周围靶组织，拮抗生长激素作用，减轻症状，但对血浆生长激素影响不大。其他药物如甲地孕酮、氯丙嗪、左旋多巴等能使生长激素暂降，但长期疗效并不理想，均已少用。

二、放射治疗 有外照射和内照射两种。生长激素细胞对之 60%~90% 较敏感，可于形成期或有活动进展时采用。放疗指征为：①肿瘤未完全切除，生长激素仍较高者；②年老体弱，不宜手术治疗，且瘤体小而生长激素升高不明显者。外照射剂量大多为 45~50Gy，总有效率达 85%。主要副作用为：垂体前叶与周围靶腺功能低下，视力减退。有视野缩小、颅压高者禁用。参见垂体瘤章。

本病也可用 γ -刀立体放射治疗。

三、手术治疗 若经放射治疗后视力障碍加深，视野缩小加剧，其他病变也无好转，或未经放疗而视力已严重损害，并有顽固性头痛，颅压增高，垂体卒中或胰岛素抵抗性糖尿病者为手术指征。近年来显微外科、冷冻手术、经蝶手术等切除微小腺瘤安全有效，故手术指征已有明显放宽，见垂体瘤章。对大腺瘤、混合瘤有鞍外发展者可先用溴隐亭 3~6 个月，如无改善，瘤体不见缩小，生长激素仍明显高于正常，压迫症状仍存在者，须进行手术。术后症状可改善，血浆生长激素水平也可下降，但未必能完全恢复至正常，常需继以放疗或续用溴隐亭或生长抑素类似物。手术疗效约 60%~80%，大瘤虽经开颅手术，疗效较差。手术禁忌证为：①老年体弱伴其他疾病不宜进行手术者；②严重蝶窦感染。

总之，肢端肥大症治疗仍是个棘手的问题，各种方法各有利弊，须按具体病情灵活掌握。溴隐亭等药物疗法虽有效，但药量较大，疗程也长，停药后易复发；手术疗效较快，但多数不能完全切除，尤其大瘤，且常致垂体功能低下；外放射虽亦有效，但要求高精仪器设备，疗效慢； γ -刀也需高精设备，费用较大，主要用于小瘤。一般青年往往有大瘤，肿瘤活动性大，须及早手术，辅以放疗和药物。小瘤者可先试药物和放疗，必要时行手术。因而主张数种疗法联合治疗，扬长补短。

此外，有垂体功能减退者、有糖尿病或尿崩症等症群者，应采用各种相应治疗。有严重头痛者，适当镇痛，但切忌使用易成瘾的药物。

(朱禧星)

第四章 腺垂体功能减退症

成年人腺垂体功能减退症 (Simmonds-Sheehan 综合征)，临床上较常见，病因和临床表现多种多样，大都系多种垂体激素缺乏所致的复合症群，也可呈单个激素缺乏的表

现。

【病因和发病机制】 本症可分二大组，由垂体本身病变引起者称原发性，由下丘脑以上神经病变或门脉系统障碍引起者称继发性腺垂体功能减退症（表 7-4-1）。常见病因可归纳如下：

表 7-4-1 腺垂体功能减退症病因

原发性

一、垂体肿瘤

（一）鞍内肿瘤

（二）鞍旁肿瘤

二、缺血性坏死

（一）产后

（二）糖尿病

（三）其他（颞动脉炎、动脉粥样硬化等）

三、感染（脑膜炎、脑炎、流行性出血热、结核、梅毒、真菌等）

四、医源性

（一）手术切除（垂体瘤术后等）

（二）放射治疗（垂体瘤、鼻咽癌等放射治疗）

五、垂体卒中（多见于垂体瘤内出血、梗塞、坏死所致）

六、垂体浸润（血色病，组织细胞增生症中 Hand-Schüller-Christian 病等肉芽肿）

七、其他（海绵窦血栓、颈内动脉血管瘤，空泡蝶鞍，自身免疫性病变）

继发性

一、垂体柄破坏

（一）创伤，手术

（二）肿瘤及血管瘤

二、下丘脑及中枢神经疾患

（一）肿瘤（原发性及转移性淋巴瘤，白血病等）

（二）炎症（如结节病等）

（三）浸润（如各种脂质累积病、肉芽肿）

（四）营养不良（如饥饿，神经性厌食等）

（五）外源激素抑制（如糖皮质激素治疗）

（六）其他（病因不明，遗传性等）

一、垂体及其附近肿瘤压迫浸润 垂体瘤为引起本症最常见的原因，可压迫正常腺垂体；鞍上及鞍旁肿瘤、视神经胶质瘤等也可压迫垂体；垂体瘤发生鞍内出血也可损伤垂体功能；各种转移癌、淋巴瘤、白血病、组织细胞增多症等均可浸润下丘脑垂体，引起前叶功能减退。

二、产后腺垂体坏死及萎缩 由于胎盘滞留、前置胎盘等原因引起分娩后期大出血、休克而导致垂体坏死。主要由于大出血时，血管痉挛、血栓形成，或由于产后败血症引起垂体动脉栓塞或弥散性血管内凝血（DIC）而引起坏死。妊娠时垂体呈生理性肥大，加以腺垂体门脉系统易发生缺血坏死，因此本症主要见于产后大出血，很少继发于其他原

因的大出血。垂体后叶血供不依赖门脉系统，故产后出血一般不引起后叶坏死。

三、感染和炎症 各种病毒性、结核性、化脓性脑膜炎，脑膜脑炎，流行性出血热，梅毒，真菌等均可引起下丘脑-垂体损伤而导致功能减退。

四、手术、创伤或放射性损伤 垂体瘤切除、放疗，乳腺癌等病作切除垂体治疗，或鼻咽癌等颅底及颈部放疗后均可引起本症。颅底骨折、垂体柄挫伤可阻断神经及门脉联系而导致前后叶功能减退。

五、其他 有空泡蝶鞍，动脉硬化引起垂体梗塞、颞动脉炎、海绵窦血栓引起垂体缺血、糖尿病性血管病变引起缺血坏死等。长期激素治疗也可抑制相应促激素分泌，临床上较常见。

【病理】 肿瘤压迫浸润引起者可参见垂体瘤等有关章节。死于产后大出血休克者，腺垂体前下方大片缺血坏死，可扩展至全叶，前叶上方与柄部和后叶可不累及。抱病长久而死亡者，垂体明显缩小，大部为纤维组织，除少许较大嗜酸细胞和少量嗜碱细胞外，嫌色细胞几已绝迹。其他靶腺呈不同程度萎缩。内脏也缩小，心脏呈褐色变性、生殖器官显著萎缩。

【临床表现和病理生理】 据估计，约50%以上腺垂体组织破坏者始有症状，75%破坏时较明显，95%左右破坏时症状常严重。一般而论，促性腺激素及催乳素受累常最早出现而较严重；促甲状腺激素受累次之；促肾上腺皮质激素缺乏更次之。垂体细胞的累及可以是单一的，但多数是复合性的，形成临床上复杂的症群。

一、促性腺激素 (FSH、LH) 和催乳素 (PRL) 分泌不足症群 产后无乳、乳房萎缩，长期闭经不育为本症特征。毛发常脱落，尤以腋毛、阴毛为明显，眉毛也可脱去。男子胡须稀少，常诉阳痿。男女性欲均减退以至消失，如发生在青春期前可有第二性征发育不全。检查呈生殖器萎缩，男子睾丸松软缩小，肌力减退；女子宫体缩小，会阴部和阴道粘膜萎缩，常伴阴道炎。

二、促甲状腺激素 (TSH) 不足症群 甲状腺继发性功能减退，患者常诉畏寒，趋向肥胖，皮肤干而粗，较苍白，少汗，少弹性。重病例可呈粘液性水肿、食欲不振、易患便秘、精神淡漠、抑郁，有时精神失常，有幻觉、妄想、木僵，甚而躁狂。心率缓慢、心电图示低电压，T波平坦或倒置等。

三、促肾上腺皮质激素 (ACTH) 不足症群 可继发肾上腺皮质功能减退，患者常有极度疲乏，体力孱弱，有厌食、恶心、呕吐，体重大减，抵抗力低，脉搏细弱，血压偏低。重病例有低血糖症发作，对胰岛素非常敏感。肤色浅淡，由于促肾上腺皮质激素-促脂素 (ACTH- β LPH) 中黑色素细胞刺激素 (MSH) 减少所致，故与原发性肾上腺皮质功能减退症中肤色变黑相反。

四、生长激素 (GH) 不足症群 成人中一般无特殊症状。在儿童中则 GH 不足可引起生长障碍。

五、垂体内或其附近肿瘤压迫症群 最常见者为头痛及视神经交叉受损引起偏盲甚而失明等。X线片示蝶鞍扩大，床突被侵蚀与钙化点等病变。有时有颅压增高征群。不少垂体瘤或垂体柄受损，门脉阻断时，由于多巴胺作用减弱，催乳素分泌增多，呈乳溢、闭经、不育，男子诉阳痿。

【实验室检查】

一、腺垂体功能不足的直接证据——腺垂体激素测定 FSH、LH、TSH、ACTH、PRL 及 GH 血浆水平低于正常低限，但因垂体促激素多呈脉冲样分泌，宜作多次测定，常需作兴奋试验方能了解垂体贮备功能，并可鉴别垂体功能减退系垂体性抑或下丘脑性。如 TSH 和 PRL 的贮备功能可用 TRH 或甲氧氯普胺兴奋试验刺激下丘脑-垂体分泌。静脉快速注射 TRH100~200 μ g 或甲氧氯普胺 10mg 后，正常时 15~30min 时血 TSH 或 PRL 达高峰，其增加为基值的 3~5 倍以上，而垂体功能减退者常无增加，或仅为基值的 1~2 倍，延迟至 60 或 90min 上升者提示病变可能由于下丘脑病所致。FSH、LH 的贮备功能可用 LRH 兴奋试验，静脉注射 100 μ g 后 15~30min，血浆 LH 升高 3~5 倍于基值者提示正常，无明显升高者提示腺垂体病，连续 LRH 刺激 3d 后延迟上升者可能为下丘脑病。

二、腺垂体功能不足的间接证据——靶腺激素测定

(一) 甲状腺功能试验 如血清甲状腺素 (TT_4 或 FT_4)、三碘甲腺原氨酸 (TT_3 或 FT_3) 低于正常，且放射免疫法 TSH 结果低于正常者，可诊断为垂体 TSH 分泌不足；TSH 增高者为原发性甲状腺疾病所致。

(二) 肾上腺皮质功能试验 常用者有 24h 尿 17-羟皮质类固醇，血皮质醇及尿游离皮质醇测定，结果均低于正常，再经 ACTH 兴奋试验，血皮质醇不能升高者为肾上腺皮质本身疾病，延迟上升者为垂体 ACTH 贮备功能不足。进行 ACTH 试验时须注意肾上腺皮质功能减退可能加剧，导致不良反应，可在使用地塞米松 0.75mg/d 保护下进行。

(三) 性功能试验 阴道涂片、基础体温和精液检查等方法可反映卵巢和睾丸的分泌功能。男、女性激素均可以用放射免疫法进行测定，但其正常低限常与功能低下者重叠，且女性激素尚有周期性波动，在有月经的妇女，尚须参考不同周期，如卵泡期、排卵期等的结果，进行综合分析，尚须辅以前述下丘脑-垂体功能动态试验，以明确性功能异常系原发性或继发性。

【诊断和鉴别诊断】 本病诊断须根据病史、症状、体征，结合化验资料和影像学发现。须除外下列疾病：①周围靶腺疾病，尤其是多发性靶腺功能减退，如 Schmidt 综合征，见总论章，分类；②类似本症的全身性疾病，如神经性厌食、营养不良等慢性消耗性疾病，也可能引起腺垂体功能减退症。在神经性厌食中，精神症状和恶液质表现较突出，而阴毛、腋毛如常人，均为有用的鉴别要点。

【并发症】 有继发性肾上腺皮质功能减退者及混合型病例，可发生下列并发症：

一、感染

二、垂体危象及昏迷 各种应激如感染，腹泻、呕吐、失水、饥饿、寒冷、手术、外伤及各种镇静、安眠剂、降血糖药反应等均可诱发垂体危象。症状呈高热型 ($>40^{\circ}\text{C}$)，低温型 ($<30^{\circ}\text{C}$)，低血糖型、循环衰竭型、水中毒型等，有时呈混合型。有精神失常、谵妄、高热，低温、恶心、呕吐、低血糖症，昏厥，昏迷等症群。

【治疗】 积极防治产后大出血及产褥热。垂体瘤手术、放疗中也须注意此症预防。

一、注意营养与滋补调理 患者宜进高热量、高蛋白与维生素膳食。平时注意生活制度，保持身心健康，尽量预防感染，过度劳累与激动。

二、内分泌治疗 激素治疗必须因人而异。下丘脑和垂体激素治疗仅限于生长激素和 ACTH；LRH 主要用于下丘脑性性功能减退。大多数患者采用靶腺激素替代治疗。

(一) 补充肾上腺皮质激素 最为重要，且应先于甲状腺等激素的治疗，以免诱发肾

上腺危象。首选药物为氢可的松，而可的松、泼尼松等制剂均需经肝脏转化为氢可的松而见效。剂量须视病情而个体化，较重病例可给全量补充，即每日约 30mg（相当于可的松 37.5mg，泼尼松 7.5mg），服法应模仿生理分泌，故每日上午 8 时前服 2/3，下午 2 时服 1/3 较为合理，随病情调节剂量。过量时易致欣快感，失眠等精神症状。如有感染等应激时，应加大剂量。

（二）补充甲状腺激素 须从小剂量开始，以免增加代谢率而加重肾上腺皮质负担，诱发危象。开始时，干甲状腺片 15~30mg 口服，每日 1 次；或 T_4 25 μ g 或 T_3 5 μ g，每日 1 次，隔 4~7 天增加 1 次，每次增加干甲状腺片 15~30mg，达维持量时每日约 60~180mg； T_4 每次增加 25 μ g，达维持量时每日 100~200 μ g。剂量较大时可分二三次口服，随时注意反应和心率等，以免过量。

（三）补充性激素 育龄女性，病情较轻者需采用人工月经周期治疗。每晚睡前服炔雌醇 5~20 μ g，或己烯雌酚 0.5~1.0mg 或结合雌激素 0.6~1.25mg，每晚 1 次，共 20~25d，继以肌注黄体酮每日 10mg 或甲地孕酮每日口服 5~10mg，共 5d，停药后可转经，如是可维持第二性征和性功能，也可较好调节精神与体力；可用人绝经促性素（HMG）或人绒毛膜促性素（HCG）以促进生育。如下丘脑病引起者还可用 LRH（以输液泵作脉冲样给药）和氯米芬，以促进排卵。男性患者须治以睾酮，丙酸睾酮每周 2 次，每次 25~50mg 肌注，或甲基睾酮每次 10mg，每日 2~3 次口服。或用长效睾酮每 3~4 周肌注 200mg，可改善性功能与性生活，促进蛋白合成，增强体质。也可用 HMG，HCG 或 LRH 以促进生育。

三、病因治疗 包括垂体瘤手术切除或放疗等，详见有关章节。

四、危象处理

1. 先给 50% 葡萄糖 40~60ml 迅速静脉注射，继以静滴 10% 葡萄糖盐水以抢救低血糖症及失水等。

2. 补液中加入氢可的松每日约 200~300mg。

3. 有周围循环衰竭及感染者其治疗参见有关章节。

4. 低体温者可将病人放入 24~35 $^{\circ}$ C 温水中，渐加热水温至 38~39 $^{\circ}$ C，当病员体温回升至 35 $^{\circ}$ C 以上时，擦干保暖，并开始用小剂量甲状腺制剂。

5. 高温者用各种降温治疗。

6. 水中毒者用口服泼尼松 10~20mg 或可的松 50~100mg 或氢可的松 40~80mg，以后每 6 小时泼尼松 5~10mg，不能口服者用氢可的松加入 50% 葡萄糖 40ml 中缓慢静脉注入。

禁用或慎用吗啡等麻醉剂，巴比妥类安眠剂，氯丙嗪等中枢神经抑制剂及各种降血糖药，以防止诱发昏迷。

（朱禧星）

第五章 生长激素缺乏性侏儒症

生长激素缺乏性侏儒症（growth hormone deficiency dwarfism）又称垂体性侏儒症，

是指自儿童期起病的腺垂体生长激素缺乏而导致生长发育障碍。其病因可为特发性或继发性；可由于垂体本身疾病所致（垂体性），也可由于下丘脑功能障碍导致垂体生长激素缺乏（下丘脑性）；可为单一性生长激素缺乏，也可伴有腺垂体其他激素缺乏。本病多见于男性。

【病因和发病机制】 约 2/3 生长激素缺乏性侏儒症为特发性，临床上往往无明显病因。病理检查偶可发现垂体萎缩与纤维化。近年发现特发性生长激素缺乏性侏儒症患者接受生长激素释放素治疗后多数患者血浆生长激素升高，生长加速，说明其病变可能主要在下丘脑。

生长激素可为单一性缺乏，但常伴有促性腺激素缺乏，有时也可伴有促甲状腺激素或（和）促肾上腺皮质激素缺乏，后两者往往无明显临床表现，常由实验室检查发现。

少数病人有家族史，其发病可能与遗传有关，由于生长激素基因缺失所致。

生长激素缺乏性侏儒症也可继发于下丘脑-垂体肿瘤，最常见者为颅咽管瘤，其他如感染（脑炎、脑膜炎）、创伤（围生期脑损伤）、放射等均可影响腺垂体-下丘脑功能，引起继发性生长激素缺乏性侏儒症。

极少数患者血浆生长激素并不降低，甚或升高，但生长介素浓度降低，注射生长激素后也不升高，提示肝细胞生长激素受体缺乏或有缺陷，对生长激素不敏感，由此引起的侏儒症称为 Laron 侏儒症，多见于犹太人；也有周围组织对生长介素不敏感，见于非洲侏儒。

【临床表现】 特发性生长激素缺乏性侏儒症患者出生时身高体重往往正常，数月后才开始生长发育延缓，但常不被发觉，多在 2~3 岁后和同龄儿童的差别愈见显著，但生长并不完全停止，只是生长速度极为缓慢，一般不超过 4~5cm/年。体态一般尚匀称，成年后多仍保持童年体形和外貌，皮肤较细腻而干燥，有皱纹，皮下脂肪有时可略丰满。成年后身高一般不超过 130cm。X 线摄片可见骨龄幼稚，骨骺久不融合（图 7-5-1）。

患者至青春期，性器官不发育，第二性征缺如。男性生殖器小，与幼儿相似，睾丸细小，多伴有隐睾症，无胡须；女性表现为原发性闭经，乳房不发育。单一性生长激素缺乏者可出现性器官发育与第二性征，但往往明显延迟。

智力发育一般正常，学习成绩与同年龄者无差别，但年长后常因身材矮小而抑郁寡欢，不合群，有自卑感。

继发性生长激素缺乏性侏儒症除上述表现外，可伴有原发病的各种症状。由下丘脑-垂体部位肿瘤引起者，可出现视力减退，视野缺损，后期可出现颅内压增高的表现，以及嗜睡、抽搐等。

【诊断和鉴别诊断】 生长激素缺乏性侏儒症的诊断主要根据其临床特征。患者血清

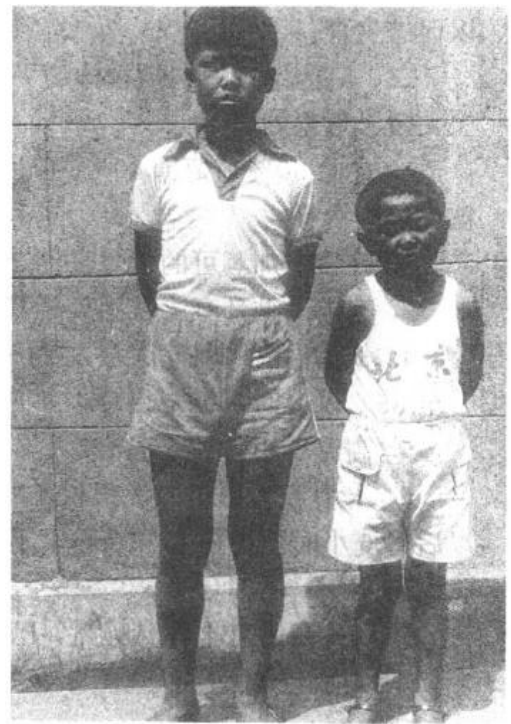


图 7-5-1 生长激素缺乏性侏儒症
(患者与正常人对比)

生长激素基值明显降低或测不出。但由于生长激素的释放呈脉冲性，且其正常基值仅0~5 $\mu\text{g/L}$ ，故不能依靠此值作出诊断，必须作兴奋试验包括胰岛素低血糖兴奋试验、精氨酸兴奋试验、左旋多巴兴奋试验、可乐定兴奋试验等。本病患者经兴奋后血清生长激素无明显升高（常低于5 $\mu\text{g/L}$ ），而正常人则可超过10 $\mu\text{g/L}$ 。有时受试者对一种兴奋试验不起反应，而对另一种兴奋试验反应正常。因此为明确本病诊断，需选作两种以上兴奋试验。为了鉴别特发性生长激素缺乏性侏儒症为垂体性或下丘脑性，可作生长激素释放素兴奋试验，兴奋后血清生长激素峰值超过5 $\mu\text{g/L}$ 者为下丘脑性，低于5 $\mu\text{g/L}$ 者为垂体性。但严重生长激素缺乏时，一次生长激素释放素注射常不足以兴奋垂体释放生长激素，需多次注射才能启动垂体释放生长激素。多数生长激素缺乏性侏儒症患者血清生长介素（主要是生长介素C，也即胰岛素样生长因子1）降低，故生长介素测定也有助于诊断。

生长激素缺乏性侏儒症确诊后，尚须进一步寻找致病原因。应作视野检查、蝶鞍X线摄片等，必要时可作CT、磁共振等以除外垂体瘤。特发性者临床上无明显原因可找到。

生长激素缺乏性侏儒症须与下列疾病鉴别：

一、全身性疾病所致的侏儒症 儿童期心、肝、肾、胃肠等脏器的慢性疾病和各种慢性感染如结核、血吸虫病、钩虫病等，均可导致生长发育障碍。可根据其原发病的临床特征，加以鉴别。

二、青春期延迟 生长发育较同龄儿童延迟，往往到十六七岁尚未开始发育，因而身材矮小，但智力正常，无内分泌系统或全身性慢性疾病的证据。一旦开始发育，骨骼生长迅速，性成熟良好，最终身高可达正常人标准。

三、呆小病 甲状腺功能减退发生于胎儿或新生儿，可引起明显生长发育障碍，称为呆小病。患者除身材矮小外，常伴有甲状腺功能减退的其他表现，智力常迟钝低下，鉴别不难。

四、性腺发育障碍症（Turner综合征） 为一先天性性分化异常疾病，患者表型为女性，体格矮小，性器官发育不全，常有原发性闭经，伴有颈蹼、肘外翻等先天性畸形。患者血清生长激素不低。典型病例核型为45,X（即缺少第二个性染色体）。

【治疗】

一、生长激素 生长激素缺乏性侏儒症最理想的治疗是用生长激素替代，尤其是早期应用，可使生长发育恢复正常。人生长激素疗效较好，过去因取自垂体，来源有限，而且发现应用人生长激素患者可并发严重中枢神经病变（Creutzfeldt-Jacob病），并引起死亡，认为是由于生长激素制剂为某种病毒污染所致，现已停止使用。近年通过在细菌中基因重组脱氧核糖核酸所制备的人工合成生长激素应用于临床，已取代由人垂体中提取的生长激素。人工合成生长激素（Met-hGH）是一种192氨基酸的单链多肽，其氨基酸序列与人生长激素相同，仅N末端多一个蛋氨酸，和人垂体提纯的生长激素比较，有相同的生物活性与促生长作用。治疗剂量一般为0.1IU/kg体重，肌肉或皮下注射，每日1次。初用时，身高增长速度可达10cm/年，以后疗效渐减。最近，与人生长激素结构完全相同的重组人生长激素（rhGH）已问世，初步用于临床，疗效良好。如伴有甲状腺功能减退，须先给予甲状腺激素。对下丘脑性特发性生长激素缺乏性侏儒症还可采用人工合成的生长激素释放素（GHRH1-44）治疗，24 $\mu\text{g/kg}$ 体重，每晚睡前皮下注射，连续6个月，可使生长速度明显增加，疗效与人生长激素相似。

二、同化激素 睾酮有促进蛋白质合成作用，对生长激素缺乏性侏儒症虽能于使用初期身高增加，但因同时可促进骨骼提早融合而致生长停止，患者最终身材仍然明显矮小，疗效很不理想。人工合成的同化类固醇有较强的促进蛋白质合成作用而雄激素作用较弱，故可促进生长，并可减轻骨骼融合等副作用。临床上常用者为苯丙酸诺龙，一般可在12岁后小剂量间歇应用，每周1次，每次10~12.5mg，肌肉注射，疗程以一年为宜。有时第一年内可长高10cm左右，但以后生长减慢，身材仍矮小。

三、人绒毛膜促性腺素 能促使黄体的形成与分泌，或促进睾丸间质细胞分泌睾酮，只适用于年龄已达青春发育期、经上述治疗身高不再增长者，每次500~1000U，肌肉注射，每周2~3次，每2~3个月为一疗程，间歇2~3个月，可反复应用1~2年。过早应用可引起骨骼融合，影响生长。于男孩可引起乳腺发育。

继发性生长激素缺乏性侏儒症应针对原发病进行治疗。

(邱鸿鑫)

第六章 尿崩症

尿崩症(diabetes insipidus)是由于抗利尿激素(即精氨酸加压素,简称AVP)缺乏、肾小管重吸收水的功能障碍,从而引起以多尿、烦渴、多饮与低比重尿为主要表现的一种疾病。本病是由于下丘脑-神经垂体部位的病变所致,但部分病例无明显病因。尿崩症可发生于任何年龄,但以青年为多见。

【病因和发病机制】

一、特发性 临床上无明显病因可找到,部分病人尸解时发现下丘脑视上核与脑室旁核神经细胞明显减少或几乎消失,这种退行性病变的原因未明。少数特发性尿崩症有家族史,呈常染色体显性遗传。

二、继发性 大多为下丘脑-神经垂体部位的病变所引起,这些病变主要为肿瘤(颅咽管瘤、松果体瘤、第三脑室肿瘤、转移性肿瘤等),其次为手术(垂体切除等)、颅脑损伤等。其他如脑部感染(脑炎、脑膜炎)、白血病、组织细胞增多症X或其他肉芽肿病变、血管病变等影响及该部位时也可引起尿崩症。

AVP主要是在下丘脑视上核、其次为脑室旁核神经细胞中合成,然后沿神经轴突向垂体后叶移动,运送至垂体后叶而贮存在该处,需要时释放至血循环。因此,任何病变破坏下丘脑正中隆突(漏斗部)以上部分,常引起永久性尿崩症。若病变在正中隆突(漏斗部)以下的垂体柄至神经垂体,可引起暂时性尿崩症。

根据AVP缺乏的程度,可分为完全性尿崩症和部分性尿崩症,前者AVP完全或重度缺乏,禁水后尿渗透压不超过血浆渗透压,后者缺乏程度较轻,体内尚有一定量的AVP分泌,禁水后尿渗透压可超过血浆渗透压。

【临床表现】 尿崩症的主要临床表现为多尿、烦渴与多饮,起病常较急。24h尿量可多达5~10L,但最多不超过18L。尿比重常在1.005以下,尿渗透压常为50~200mOsm/kg·H₂O,尿色淡如清水。部分病人症状较轻,24h尿量仅为2.5~5L,如限制饮水,尿比重可超过1.010,尿渗透压可超过血浆渗透压,可达290~600mOsm/kg·H₂O,称为

部分性尿崩症。

由于低渗性多尿，血浆渗透压常轻度升高，因而兴奋口渴中枢，患者因烦渴而大量饮水，喜冷饮。如有足够的水分供应，病人一般健康可不受严重影响。但当病变累及下丘脑口渴中枢时，口渴感消失，或由于手术、麻醉、颅脑外伤等原因，病人处于意识不清状态，如不及时补充大量水分，可出现严重失水，血浆渗透压与血清钠浓度明显升高，出现极度软弱、发热、精神症状，甚至死亡。多见于继发性尿崩症。

长期多尿可导致膀胱容量增大，因此排尿次数相应有所减少。

继发性尿崩症除上述表现外，尚有原发病的症状与体征。

【诊断和鉴别诊断】 尿崩症的诊断一般不难，凡有多尿、烦渴、多饮、低比重尿者，均应考虑尿崩症的可能性，但确诊须赖进一步作下列诊断性试验。

一、禁水试验 正常人禁止饮水一定时间后，体内水分减少，血浆渗透压升高，AVP大量分泌，因而尿量减少，尿液浓缩，尿比重及渗透压升高。尿崩症病人由于AVP缺乏，禁水后尿量仍多，尿比重及渗透压仍低。

方法：本试验应在严密观察下进行。禁水前测体重、血压、尿量与尿比重或渗透压。禁水时间为8~12h，禁水期间每2h排尿一次，测尿量、尿比重或渗透压，每小时测体重与血压。如病人排尿较多、体重下降3%~5%或血压明显下降，应立即停止试验，让病人饮水。

结果：正常人禁水后尿量明显减少，尿比重超过1.020，尿渗透压超过800mOsm/kg·H₂O，不出现明显失水。尿崩症病人禁水后尿量仍多，尿比重一般不超过1.010，尿渗透压不超过血浆渗透压。部分患者体内尚有一定量AVP分泌，但不足以维持正常调节，禁水后尿比重可超过1.015，但小于1.020，渗透压可超过血浆渗透压，但与正常人相比，仍显不足，属部分性尿崩症。本法简易可行，对诊断尿崩症有一定帮助。但禁水后尿最大浓缩除AVP外，还取决于肾髓质高渗状态，因此，仅根据禁水后能达到的最大尿比重或渗透压来诊断尿崩症，有时不可靠。

二、禁水-加压素试验 禁水一定时间，当尿浓缩至最大渗透压而不能再上升时，注射加压素。正常人禁水后体内已有大量AVP释放，注射外源性AVP后，尿渗透压不再升高，而尿崩症病人体内AVP缺乏，注射外源性AVP后，尿渗透压进一步升高。

方法：禁水时间视病人多尿程度而定，重者数小时即可，轻者需十几小时或更长，当尿渗透压达到高峰平顶、即继续禁水尿渗透压不再增加时，抽血作血浆渗透压，然后皮下注射加压素5U，注射后1h测尿渗透压。对比注射前后的尿渗透压。

结果：禁水后注射加压素，正常人尿渗透压一般不升高，仅少数人稍升高，但不超过5%。尿崩症病人禁水后注射加压素，尿渗透压进一步升高，较注射前至少增加9%以上。AVP缺乏程度越重，增加的百分比越多。本法简单、可靠，但也须在严密观察下进行，以免在禁水过程中出现严重脱水。

三、高渗盐水试验 正常人静脉滴注高渗盐水后，血浆渗透压升高，AVP大量释放，尿量明显减少，尿比重增加。尿崩症病人滴注高渗盐水后尿量不减少，尿比重不增加，但注射加压素后，尿量明显减少，尿比重明显升高。本试验对高血压与心脏病患者有一定危险，现已少用。

四、血浆AVP测定(放射免疫法) 正常人血浆AVP(随意饮水)为2.3~7.4pmol/

L, 禁水后可明显升高。但本病患者则不能达正常水平, 禁水后也不增加或增加不多。

尿崩症诊断确定后, 尚须进一步明确其原因。应进行蝶鞍摄片、视野检查等, 必要时可作 CT 或磁共振等检查以除外垂体或其附近的肿瘤。

尿崩症应和下列以多尿为主要表现的疾病鉴别。

一、**精神性烦渴** 主要表现为烦渴、多饮、多尿与低比重尿, 与尿崩症极相似, 但 AVP 并不缺乏, 主要由于精神因素引起烦渴、多饮, 因而导致多尿与低比重尿。这些症状可随情绪而波动, 并伴有其他神经官能症的症状。上述诊断性试验均在正常范围内。

二、**肾性尿崩症** 是一种遗传性疾病, 其异常基因位于 X 染色体长臂 Xq28 部位, 其肾小管对 AVP 不敏感, 临床表现与尿崩症极相似。往往出生后即出现症状, 多为男孩, 注射加压素后尿量不减少, 尿比重不增加, 血浆 AVP 浓度正常或升高。

三、**慢性肾脏疾病** 多种疾病包括慢性肾脏疾病、尤其是肾小管疾病, 低钾血症, 高钙血症等均可影响肾脏浓缩功能而引起多尿、口渴等症状, 但有相应原发疾病的临床特征, 且多尿的程度也较轻。

【治疗】

一、激素替代疗法

(一) 加压素水剂 作用仅能维持 3~6h, 每日须多次注射, 长期应用不便。主要用于脑损伤或手术时出现的尿崩症, 皮下注射, 每次 5~10U。

(二) 鞣酸加压素注射液 即长效尿崩停 (5U/ml), 肌肉注射, 开始时每次 0.2~0.3ml, 以后根据尿量调整剂量, 作用一般可维持 3~4d, 具体剂量因人而异, 用时应摇匀。慎防用量过大引起水中毒。

(三) 去氨加压素 (desmopressin) 为人工合成的加压素类似药, 鼻腔喷雾或滴入, 每次 5~10 μ g。作用可维持 8~20h, 每日用药 2 次。此药抗利尿作用强, 副作用少, 为目前治疗尿崩症比较理想的药物。该药也有针剂可供皮下注射, 近年来还有口服制剂, 使用更为方便。

二、其他抗利尿药物

(一) 氢氯噻嗪 每次 25mg, 每日 2~3 次, 可使尿量减少约一半。其作用机制可能是由于尿中排钠增加, 体内缺钠, 肾近曲小管重吸收增加, 到达远曲小管原尿减少, 因而尿量减少。长期服用氢氯噻嗪可能引起缺钾、高尿酸血症等, 应适当补充钾盐。

(二) 卡马西平 能刺激 AVP 分泌, 使尿量减少, 但作用不及氯磺丙脲。每次 0.2g, 每日 2~3 次。

(三) 氯磺丙脲 可加强 AVP 作用, 也可能刺激其分泌, 服药后可使尿量减少, 尿渗透压增高, 每日剂量不超过 0.2g, 晨一次口服。本药可引起严重低血糖, 也可引起水中毒, 应加注意。

三、**病因治疗** 继发性尿崩症应尽量治疗其原发病。

【预后】 轻度脑损伤或感染引起的尿崩症可完全恢复。特发性尿崩症常属永久性。

(邱鸿鑫)

第七章 抗利尿激素分泌失调综合征

抗利尿激素分泌失调综合征 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, 简称 SIADH) 是由于内源性抗利尿激素 (即精氨酸加压素, 简称 AVP) 持续性分泌, 使水排泄发生障碍, 当水摄入过多时, 可引起低钠血症与有关临床表现。本综合征可由多种原因引起。

【病因和病理生理】 引起 SIADH 最常见的原因是某些肿瘤组织合成, 并自主性释放 AVP。最多见者为肺燕麦细胞癌, 约 80% SIADH 患者是由此所引起。约半数以上燕麦细胞癌患者的血浆 AVP 增高, 水排泄有障碍, 但不一定有低钠血症。其他肿瘤如胰腺癌、淋巴肉瘤、网状细胞肉瘤、十二指肠癌、何杰金病、胸腺瘤等也可引起 SIADH。

肺部感染如肺结核、肺炎等有时也可引起 SIADH, 可能由于肺组织合成与释放 AVP。在有结核病变的肺组织中曾发现有 AVP, 但在正常肺组织中则无。

中枢神经病变包括外伤、炎症、出血、肿瘤等可影响下丘脑-神经垂体功能, 促使 AVP 释放而不受渗透压等正常调节机制的控制, 从而引起 SIADH。

某些药物如氯磺丙脲、长春碱、环磷酰胺、卡马西平、氯贝特、三环抗抑郁剂等可刺激 AVP 释放, 从而产生 SIADH。

由于 AVP 释放过多, 且不受正常调节机制所控制, 肾远曲小管与集合管对水的重吸收增加, 尿液不能稀释, 游离水不能排出体外, 如摄入量过多, 水分在体内潴留, 细胞外液容量扩张, 血液稀释, 血清钠浓度与渗透压下降。细胞内液也处于低渗状态, 当影响脑细胞时, 可出现神经系统症状。本综合征一般不出现水肿, 因为当细胞外液容量扩张到一定程度, 可抑制近曲小管对钠的重吸收, 使尿钠排出增加, 同时, 心房肽释放增加, 使尿钠排出增加, 因而水分不致在体内潴留过多, 但进一步加重低钠血症。同时, 由于扩容, 肾小球滤过率增加与醛固酮分泌可能降低, 均有利于尿钠的排出。由于 AVP 的持续分泌, 虽然细胞外液已处于低渗状态, 但尿渗透压仍高于血浆渗透压。

【临床表现和实验室检查】 轻症患者可无症状。当血清钠浓度低于 120mmol/L 时, 可出现软弱无力、嗜睡, 甚而精神错乱、惊厥与昏迷, 如不及时处理, 可导致死亡。患者血清钠一般低于 130mmol/L, 但尿钠排出常增高, 一般超过 30mmol/L。当体内钠缺失过多时, 尿钠浓度也可减少。血浆渗透压常低于 270mOsm/kg·H₂O, 但尿渗透压常高于血浆渗透压。血清尿素氮、肌酐、尿酸等浓度常降低。血浆 AVP 常升高。本症一般无水肿。

【诊断和鉴别诊断】 SIADH 的主要诊断依据为: ①血清钠降低 (常低于 130mmol/L); ②尿钠常超过 30mmol/L; ③血浆渗透压降低 (常低于 270mOsm/kg·H₂O); ④尿渗透压超过血浆渗透压; ⑤必须除外由于肾脏失钠所致的低钠血症, 特别是肾上腺皮质功能减退症、失盐性肾炎、利尿剂治疗等。由于失钠所致的低钠血症, 常有失水表现, 血尿素氮常升高。如由于肾外途径失钠, 尿钠常低于 30mmol/L。SIADH 患者血容量常正常或增高, 血尿素氮常降低。

血浆 AVP 测定对 SIADH 的诊断有很大意义。在正常情况下, 当细胞外液处于低渗

状态, AVP 的释放被抑制, 血浆 AVP 常明显降低或不能测得, 但在 SIADH 患者, 血浆 AVP 常不适当地增高。

在可疑病例, 也可作诊断性治疗。限制每日水摄入量为 0.6~0.8L, 如在 2~3d 内体重下降 2~3kg, 低钠血症(与低血渗透压)纠正, 尿钠排出明显降低, 对 SIADH 有诊断意义。如体重减轻而低钠血症未被纠正, 尿钠排出仍多, 则符合由于肾失钠所致的低钠血症。

SIADH 尚须与其他引起低钠血症的情况作鉴别。甲状腺功能减退症有时也可出现低钠血症, 可能由于 AVP 释放过多或由于肾不能排出稀释尿所致。但甲状腺功能减退症严重时常伴有粘液性水肿等表现, 不难鉴别。顽固性心力衰竭、晚期肝硬化伴腹水或肾病综合征等常可出现低钠血症。但这些患者症群各有特征, 且常伴有明显水肿、腹水, 尿钠常降低。有时精神性烦渴患者由于饮水过多, 也可引起低钠血症与血浆渗透压降低, 但尿渗透压明显降低。

SIADH 诊断确定后, 尚须进一步明确其病因。首先应考虑癌肿的可能性, 特别是肺燕麦细胞癌。有时可先出现 SIADH, 以后再出现肺癌的 X 线发现, 值得注意。其次应除外中枢神经疾病, 肺部感染, 药物等因素。

【治疗】 轻度 SIADH 患者可仅限制每天摄水量 0.8~1.0L, 症状即可好转, 体重下降, 血清钠与渗透压随之增加, 尿钠排出也随之减少。严重患者伴有神志错乱、惊厥或昏迷者, 可静脉输注 3%~5% 氯化钠溶液 200~300ml, 使血清钠浓度上升, 症状改善。但血清钠上升不宜过速, 血清钠浓度可初步恢复至 120mmol/L, 不宜过高, 以免引起中枢性脑桥脱髓鞘病变。有心脏病、心力衰竭者, 可同时静脉注射呋塞米 20~40mg, 排出水分, 以免心脏负荷过重, 但必须纠正因呋塞米引起的低钾或其他电解质的丧失。低钠血症改善后, 仍应注意限制水分, 以免再发生水中毒。

病因治疗至为重要。如为药物所引起者, 停药后 SIADH 可迅即消失。中枢神经系统疾病所致的 SIADH 常为一过性, 随着基础疾病的好转而消失。肺结核或肺炎经治疗好转, SIADH 常随之恢复。

由于恶性肿瘤所致的 SIADH 患者, 经手术切除、放射治疗或化学治疗后, SIADH 可减轻或消失。SIADH 是否消失也可作为肿瘤治疗是否彻底的佐证。

SIADH 的药物治疗较为困难。地美环素可阻碍 AVP 对肾小管的水回吸收作用。曾在肺癌所致的 SIADH 患者中试用, 每日 900mg, 分次口服, 可引起等渗性或低渗性利尿, 低钠血症改善。该药可引起氮质血症, 但停药后即可消失。对限制水分难以控制者, 可采用本药治疗。锂盐也可阻碍 AVP 对肾小管的作用, 但毒性较大, 应用时应慎重。

【预后】 SIADH 的预后取决于基础疾病。由于药物、肺部感染、中枢神经系统可逆性疾病所致者, 常为一过性, 预后良好。由于恶性肿瘤如肺癌、胰腺癌等所致者, 预后较差。

(邱鸿鑫)

第八章 单纯性甲状腺肿

单纯性甲状腺肿 (simple goiter) 是由于多种原因引起的甲状腺肿。本病不伴有甲状腺功能亢进或减退的表现, 不包括甲状腺炎或肿瘤, 常由于某种原因阻碍甲状腺激素合成

而导致代偿性甲状腺肿大。可呈地方性分布，常为缺碘所致，称为地方性甲状腺肿。也可呈散发性分布，由先天性甲状腺激素合成障碍或致甲状腺肿物质等所致，称为散发性甲状腺肿。但也可无明显原因（图 7-8-1）。

【病因与发病机制】

一、**缺碘** 是地方性甲状腺肿最常见的原因。国内主要见于西南、西北、华北等地区。主要由于土壤、水源、食物中含碘很低，特别在生长发育、妊娠、哺乳时，不能满足机体对碘的需要，因而影响甲状腺激素的合成。有些地区由于摄入碘过多，也可引起甲状腺肿，可能由于碘过多可抑制甲状腺有机碘形成，因而甲状腺激素合成发生障碍。

二、**致甲状腺肿物质** 某些物质可阻碍甲状腺激素合成，从而引起甲状腺肿，称为致甲状腺肿物质。常见者有硫氰酸盐、保泰松、碳酸锂等。

硫脲类药物用于治疗甲状腺功能亢进症，如剂量过大，常可过分抑制甲状腺激素的合成而引起甲状腺肿大。长期服用含碘药物可阻碍甲状腺内碘的有机化，可引起甲状腺肿。木薯中含有氰基甙，在肠道内分解形成硫氰酸盐，抑制甲状腺摄碘。致甲状腺肿物质所引起的甲状腺肿常呈散发性，但也可呈地方性或加重地方性甲状腺肿。

三、**先天性甲状腺激素合成障碍** 由于某些酶的缺陷影响甲状腺激素合成包括碘转运至甲状腺、甲状腺内碘的有机化、碘化酪氨酸的偶联、甲状腺球蛋白的水解、碘化酪氨酸的脱碘等，使甲状腺激素的形成发生障碍，从而引起甲状腺肿。

单纯性甲状腺肿虽可由多种原因引起，但有其共同的发病机制：主要由于一种或多种因素阻碍甲状腺激素合成，甲状腺激素分泌减少，导致促甲状腺激素（TSH）分泌增加，从而引起甲状腺代偿性增生肥大，使其分泌的甲状腺激素能满足机体的需要。但不少单纯性甲状腺肿患者，血清 TSH 并不增加。这可能是由于在甲状腺内缺碘或甲状腺激素合成发生障碍时，甲状腺组织对 TSH 的反应性增强，所以 TSH 虽不增高，仍能刺激甲状腺增生肥大。同时，血清 T_3/T_4 比值增加， T_3 相对增多，代谢率仍能保持正常。但如基本病变较严重，上述代偿机制不能弥补甲状腺激素合成之不足，可发展为甲状腺功能减退。

【病理】 单纯性甲状腺肿的组织病理改变取决于原发疾病的严重程度与病程的长短。疾病早期，甲状腺滤泡上皮细胞常呈增生、肥大，血管丰富。甲状腺呈均匀、弥漫性增大，但仍维持原来的轮廓。随着病程的延长，病变反复加重与缓解，滤泡充满胶质，滤泡细胞呈扁平状。以后，甲状腺组织出现不规则增生与再生，形成结节，表现为多结节性甲状腺肿，并可出现自主性功能，也可出现结节内出血或钙化。

【临床表现】 单纯性甲状腺肿除甲状腺肿大外，往往无其他症状。甲状腺常呈轻度或中度弥漫性肿大，质地较软，无压痛。随着病情的发展，甲状腺可逐渐增大，甚至引



图 7-8-1 单纯性甲状腺肿

起压迫症状。压迫气管可引起咳嗽与呼吸困难，压迫食管引起咽下困难，压迫喉返神经引起声音嘶哑，胸骨后甲状腺肿可使头部、颈部、上肢静脉回流受阻，表现为面部青紫、浮肿，颈部与胸部浅表静脉扩张，但均较少见。后期可出现结节，表现为多结节性甲状腺肿。有时结节内可突然出血，出现疼痛，结节明显增大，并可加重压迫症状。在多发性结节的基础上，可出现自主性功能亢进，也即多结节性甲状腺肿伴甲状腺功能亢进症。

在地方性甲状腺肿流行地区，如碘缺乏严重，可出现地方性呆小病。地方性甲状腺肿患者摄入碘过多，有时可诱发甲状腺功能亢进，称为碘甲状腺功能亢进症。

甲状腺功能检查一般是正常的，血清 T_4 正常或偏低， T_3 正常，可偏高。甲状腺摄碘率大多增高，但高峰不提前，可被 T_3 所抑制，但当甲状腺结节有自主性功能时，可不被 T_3 所抑制。甲状腺扫描可见弥漫性甲状腺肿，常呈均匀性分布；结节性甲状腺肿可呈现有功能的或无功能的结节。

【诊断和鉴别诊断】 单纯性甲状腺肿的诊断主要根据患者有甲状腺肿大而临床或实验室检查甲状腺功能基本正常。地方性甲状腺肿地区的流行病史有助于本病的诊断。

单纯性甲状腺肿应与慢性淋巴细胞性甲状腺炎作鉴别，因后者也可仅表现为甲状腺肿大，但甲状腺球蛋白抗体与微粒体抗体常明显增高，可资鉴别。

单纯性甲状腺肿出现结节时，特别当结节内出血，迅速增大，扫描显示冷结节，可误诊为甲状腺癌，应加以鉴别。必要时可作甲状腺针刺活检。

【治疗】 单纯性甲状腺肿的治疗主要取决于病因。由于缺碘所致者，应补充碘剂。在地方性甲状腺肿流行地区可采用碘盐进行防治。一般可使甲状腺明显缩小，甲状腺肿与呆小病的发生率明显下降。40 岁以上，特别是结节性甲状腺肿患者，应避免大剂量碘的治疗，以免发生碘甲状腺功能亢进症。如单纯性甲状腺肿是由于服用致甲状腺肿物质所致者，在停药后甲状腺肿可自行消失。

不少单纯性甲状腺肿患者，临床上无明显原因可发现，可采用甲状腺制剂治疗，以补充内源性甲状腺激素之不足，抑制 TSH 的分泌。一般可采用干甲状腺片治疗，每天 60~180mg，分次口服 3~6 个月，可使甲状腺明显缩小或消失。也有采用左旋甲状腺素 ($L-T_4$) 治疗，每天 100~150 μ g，能取得较好效果。但停药后又可复发，应长期使用甲状腺激素。病程长的多结节性甲状腺肿患者，应作 TRH 兴奋试验，如 TSH 反应降低或无反应，表示甲状腺已有自主性功能，不宜用甲状腺激素治疗。老年人甲状腺激素的剂量应减小，并逐渐增加，以免加重心脏负担。

单纯性甲状腺肿一般不采取手术治疗，但当发生压迫症状，特别是经内科治疗无好转者，或疑有甲状腺癌者，可作甲状腺次全切除术。术后常须长期服用甲状腺制剂，以免复发。

(邱鸿鑫)

第九章 甲状腺功能亢进症

甲状腺功能亢进症 (hyperthyroidism, 简称甲亢) 系指由多种病因导致甲状腺功能增强，分泌甲状腺激素 (TH) 过多所致的临床综合征。甲亢的病因有多种 (表 7-9-1)。

在各种病因所致的甲亢中，以 Graves 病为最多见，本章予以重点阐述。

表 7-9-1 甲亢的分类

-
- 一、甲状腺性甲亢
 - 1. Graves 病
 - 2. 多结节性甲状腺肿伴甲亢
 - 3. 自主性高功能甲状腺结节
 - 4. 甲状腺癌（滤泡性甲状腺癌）
 - 5. 新生儿甲亢
 - 6. 碘甲亢
 - 二、垂体性甲亢（TSH 甲亢）
 - 1. 垂体瘤（TSH 瘤）致甲亢
 - 2. 非垂体瘤致甲亢（垂体型 TH 抵抗症）
 - 三、伴肿瘤甲亢
 - 1. 绒毛膜上皮癌伴甲亢
 - 2. 葡萄胎伴甲亢
 - 3. 肺癌和消化系（胃、结肠、胰）癌等伴甲亢
 - 四、卵巢甲状腺肿伴甲亢
 - 五、仅有甲亢症状而甲状腺功能不高者
 - 1. 甲状腺炎
 - （1）亚急性甲状腺炎
 - （2）桥本甲状腺炎
 - （3）放射性甲状腺炎
 - 2. 药源性甲亢
-

Graves 病

Graves 病（简称 GD）又称毒性弥漫性甲状腺肿或 Basedow 病，是一种伴 TH 分泌增多的器官特异性自身免疫性疾病。临床表现除甲状腺肿大和高代谢症群外，尚有突眼、胫前粘液性水肿以及指端粗厚等。有的病例上述表现典型，但后二者一般不常见；有的病例上述表现可次第出现；也可单独出现，如甲亢不伴突眼，或严重突眼而甲状腺功能正常。

【病因和发病机制】 本病病因和发病机制尚未完全阐明。近代研究证明本病是在遗传基础上，因感染、精神创伤等应激因素而诱发，属于抑制性 T 淋巴细胞（Ts 细胞）功能缺陷所导致的一种器官特异性自身免疫病，与自身免疫性甲状腺炎等同属自身免疫性甲状腺疾病。

GD 的发生存在遗传因素，但遗传方式尚未肯定。临床上可见到家族性 GD。病人本身及其家属同时或先后发生其它自身免疫性甲状腺疾病，如桥本甲状腺炎、特发性粘液性水肿等；也可发生其它自身免疫疾病如重症肌无力、1 型糖尿病、恶性贫血、萎缩性胃炎等。同卵双生儿相继患本病者的共显率达 30%~60%；异卵者 3%~9%。近年来已

发现 GD 与特定 HLA 的遗传易感性有关,同一疾病不同人种的 HLA 类型出现率也不全一致。

在免疫应答中,另一个基因位点 Gm,是控制 IgG 重链的同种异型决定簇。研究表明 GD 的发生与 Gm 基因有关。此外, T 细胞受体基因也可能存在影响 GD 的易感性的位点等,均证明 GD 与遗传有关。

在免疫学方面,最明显的体液免疫特征是在病人血清中可检出甲状腺特异性抗体,即 TSH 受体抗体 (TSH-receptor antibodies, TRAb),系由甲状腺内 B 淋巴细胞产生的一种异质性的特异免疫球蛋白 (IgG)。针对 TSH 受体的自身抗体 TRAb 包括二类。一类为甲状腺刺激性抗体 (thyroid stimulating antibodies, TSAb) 或称甲状腺刺激免疫球蛋白 (thyroid stimulating immunoglobulin, TSI)。另类为甲状腺刺激阻断型抗体 (TSH-binding antibody, TSBAb),抑制 TSH 与其受体结合,阻断 TSH 的作用,又称 TSH 结合抑制免疫球蛋白 (TSH-binding inhibitor immunoglobulin, TBII)。分子生物学提示 TSAb 主要与 TSH 氨基端特异性结合, TBII 则与 TSH 受体胞外羧基端结合。TSAb 作用于 TSH 受体,模仿 TSH 样的作用,人 TSH 受体基因位于第 14 号染色体长臂,是“与 G 蛋白偶联的受体”超家族中的一员,其本质为糖蛋白。被激活的 TSH 受体在甲状腺内通过腺苷环化酶——cAMP 和(或)磷脂酰肌醇- Ca^{2+} 二个级联反应途径而产生生物学效应,使 T_3 、 T_4 合成、分泌增加而导致甲亢。研究表明甲状腺功能恢复正常的 GD 患者 TSAb 均为阳性,而 TBII 为阴性或弱阳性,提示仅有 TSAb 不一定导致甲亢,不同浓度的 TSAb 和 TBII 及其相互作用导致自身免疫性甲状腺疾病的多种病理生理变化。

TSAb 在 GD 中的致病意义,其证据为:①未治疗而处于甲亢期的 GD 患者, TSAb 阳性率高达 90% 以上,其中绝大多数 TBII 阳性,并在治疗缓解后减低或阴转;② TSAb 或 TBII 阳性的 GD 患者若停用抗甲状腺药物治疗,其复发率较高;③ GD 复发时 TSAb 及 TBII 活性再度增高;④ TSAb 或 TBII 阳性的 GD 孕妇分娩的新生儿可发生 GD;⑤ GD 亲属中 TBII 阳性人群,当发生 GD 时, TSAb 活性明显增高。尽管 TSAb 在 GD 中的确切致病作用尚未完全阐明,但其在监测高危人群、评估疗效、确定停药时机及预测复发等方面均具有重要意义。

此外, GD 患者中,有者还可检出 TSH 受体抗体外的刺激或抑制型抗体,如甲状腺生长免疫球蛋白 (thyroid growth immunoglobulin, TGI) 和甲状腺生长抑制免疫球蛋白 (thyroid growth-inhibiting immunoglobulin, TGII) 这些抗体在自身免疫甲状腺疾病中,是导致甲状腺肿大或萎缩的原因之一。至于 TGI 不通过 TSH 受体起作用,也不依赖 cAMP 的介导,其引起甲状腺肿大的机制尚不明确。

许多自身免疫疾病都存在 T 细胞亚群紊乱,并认为抗原特异或非特异性 T_s 细胞的数量和(或)功能不足将使机体不能有效地控制针对自身免疫组织的免疫反应,从而导致自身免疫疾病的发生。已发现 GD 患者外周血及甲状腺内 T 淋巴细胞数量及功能的变化;周围血循环中淋巴细胞绝对值和百分比增高,伴淋巴结、胸腺和脾脏淋巴组织增生;肿大甲状腺及眼球后组织中有大量淋巴细胞及浆细胞浸润;甲状腺体局部有合成及分泌 TSH 受体抗体的淋巴细胞浸润及大量积累。同时还发现 GD 患者甲状腺静脉血中 TSH 受体抗体活性较外周静脉血增高,而 TSH 结合抑制活性主要来自甲状腺,提示甲状腺是产生 GD 器官特异自身抗体的主要场所,而且存在 T_s 细胞功能的缺陷。

基于交叉反应性抗原机理,认为GD发病可能与感染有关。某些微生物的抗原同机体的组织成分有共同的抗原性,感染某些微生物后,机体所产生的抗体和致敏淋巴细胞也会对相关的自身组织产生免疫应答。这种“分子模拟”学说被认为是自身免疫性疾病的发病机理之一。近年发现在自身免疫甲状腺疾病尤其是GD患者中,结肠炎耶尔森菌(*Yersinia enterocolitica*)抗体检出率很高;并发现此菌存有可结合TSH的位点;TSH受体和此菌质粒编码的蛋白有相似的抗原决定簇,表明感染此菌会产生针对TSH受体蛋白质的自身抗体。另有研究认为耶尔森菌具有超抗原(superantigen,一种强有力的T细胞刺激分子)的特性,可使T细胞大量活化,促进B细胞产生自身抗体。凡此都提示GD的发病与耶尔森菌感染有关。然而,人类感染耶尔森菌后,虽可检出同TSH受体反应的抗体,但不一定都发生GD,提示抗耶尔森菌抗体可能是继发于GD免疫功能紊乱的结果。故其在GD中的确切致病意义有待进一步研究。

如图7-9-1所示,GD发生的基本因素是一种伴TH合成、分泌过多,与遗传和HLA有关、属于Ts细胞功能缺陷的器官特异性自身免疫疾病。应激、感染、创伤等环境因素作用于免疫系统,可引起Ts细胞的功能和数量减低而加重器官特异性Ts细胞的损害,从而减低了对甲状腺辅助性T淋巴细胞(Th细胞)的抑制。特异B淋巴细胞在特异Th细胞的辅助下产生一组异质性免疫球蛋白。大量自身抗体TSAb和TBII的作用导致TH产生过多和甲状腺抗原表达增强而发生GD。由细胞产生的细胞刺激因子如 γ -干扰素(FIN- γ)等可引起甲状腺细胞膜上的HLA-DR抗原表达,甲状腺细胞成为抗原表达细胞(antigen-presenting cells),在刺激Th细胞和促发这一自身免疫反应过程中起重要作用。

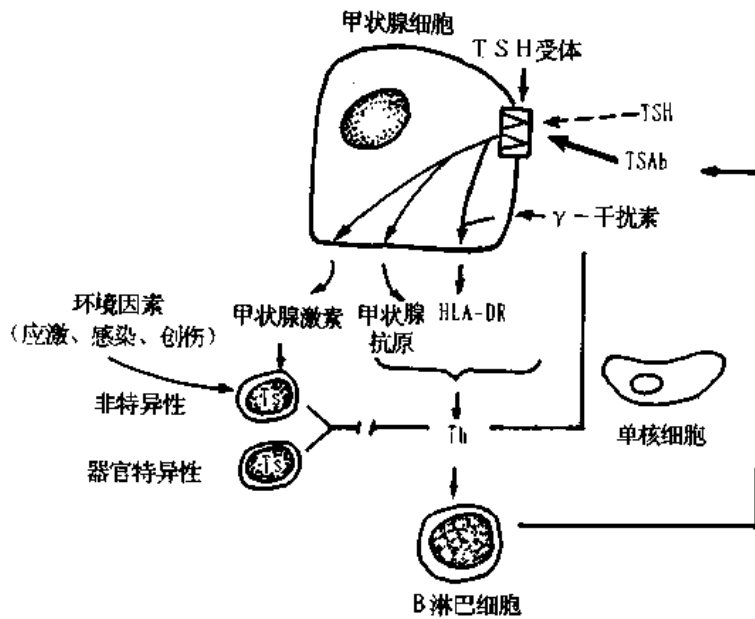


图 7-9-1 Graves 病发病机制示意图

此外,甲亢发生后,过多的TH也可减低Ts细胞的功能和数量,进而刺激Th细胞,促使病情继续恶化。

至于TSAb的免疫学来源及本质特征尚未完全明确。一是认为TSAb属于一种直接抗TSH受体的自身抗体;另认为是一种独特型-抗独特型的反应产物。所谓独特型(I_d)

是指免疫球蛋白 (Ab₁) V 区的抗原特异性, 它能在体内引起自身免疫系统对其本身的识别与反应, 产生抗独特型抗体 AId (Ab₂)。Id 与 AId 构成了不依赖于外来抗原刺激的免疫网络系统。当外来抗原入侵时只选择网络中某些能与之互补的 Ab₁, 由于独特型-抗独特型免疫网络中的 Ab₂ 也与 Ab₁ 处于互补平衡状态, 因此 Ab₂ 应具有外来抗原的“影像”, 故抗独特型抗体 Ab₂ 又称为“内在影像”, 它能像外来抗原一样直接作用于靶细胞而造成损伤。由此认为 GD 患者血清中的 TSAb 是由于机体免疫系统功能缺陷导致体内 TSH 成为自身抗原而刺激免疫系统产生 TSHAb (antithyrotropin antibodies), 继而 TSHAb 本身具有的独特型又诱导相应的独特型抗体产生。这种独特型抗体中, 一部份具有与 TSH 结构相似或完全相同的主体结构型。因此, 这类独特型抗体可与 TSH 受体结合, 模拟 TSH 样生物活性, 即通常所指的 TSAb。是一种自身抗 TSH 抗独特型抗体。在此反应过程中, TSH 被称为“影像”抗原, 而由其诱导产生的独特型抗体称为“影像”抗体。这类抗体既可表现刺激活性, 又可表现抑制活性, 提示 Id-AId 之间的平衡失常可能是导致 GD 发病的又一重要因素。

【病理】

一、**甲状腺** 多呈不同程度弥漫性、对称性肿大, 或伴峡部肿大。质脆软至韧, 包膜表面光滑、透亮, 也可不平或呈分叶状。甲状腺内血管增生、充血, 使其外观呈鲜牛肉或猪肝色。腺泡细胞增生肥大, 从立方形变为柱状, 并可形成乳头状折皱突入胞腔, 腔内胶质常减少、或消失。细胞核位于底部, 可有分裂相。高尔基器肥大, 内质网发育良好, 有较多核糖体, 线粒体常增多。凡此均提示腺细胞功能活跃, 处于分泌功能亢进状态。滤泡间组织中淋巴样组织呈现不同程度的增生, 从弥漫性淋巴细胞浸润至形成淋巴滤泡、或出现淋巴组织生发中心。

二、**眼** 有突眼者, 球后组织中常有脂肪浸润、眼肌水肿增大, 纤维组织增多, 粘多糖沉积与透明质酸增多, 淋巴细胞及浆细胞浸润。眼球肌纤维增粗、纹理模糊、脂肪增多, 肌纤维透明变性、断裂及破坏, 肌细胞内也有粘多糖增多。

三、**胫前粘液性水肿** 病变皮肤光镜下可见粘蛋白样透明质酸沉积, 伴多数带有颗粒的肥大细胞、吞噬细胞和含有增大的内质网的纤维母细胞浸润; 电镜下见大量微纤维伴糖蛋白及酸性糖胺聚糖 (acid glucosamine glycan) 沉积。

四、**其他** 骨骼肌、心肌有类似上述眼肌的改变, 但较轻。久病者肝内可有脂肪浸润、灶状或弥漫性坏死、萎缩, 门脉周围纤维化, 乃至肝硬化。少数病例可有骨质疏松。颈部、支气管及纵隔淋巴结增大较常见, 还有脾脏增大等。

【临床表现】 女性多见, 男女之比约为 1:4~6, 各年龄组均可发病, 以 20~40 岁为多。多数起病缓慢, 少数在精神创伤或感染等应激后急性起病。临床表现不一, 典型表现有 TH 分泌过多所致高代谢症群、甲状腺肿及眼征。老年和小儿患者表现常不典型。

一、T₃、T₄ 分泌过多症群

(一) 高代谢症群 由于 T₃、T₄ 分泌过多, 促进物质代谢, 加速氧化, 使产热、散热明显增多, 病人常有疲乏无力, 怕热多汗, 皮肤温暖潮湿, 体重锐减, 低热, 危象时可有高热等。TH 促进肠道糖吸收、加速糖的氧化利用和肝糖分解等, 可致糖耐量异常或使糖尿病加重; TH 促使脂肪分解与氧化, 胆固醇合成、转化及排出均加速, 常致血中总胆固醇降低; 蛋白质代谢加速致负氮平衡, 尿肌酸排出增多。

(二) 精神、神经系统 神经过敏、多言多动、紧张多虑、焦躁易怒、不安失眠, 思想不集中, 记忆力减退。有时有幻觉, 甚而表现为亚躁狂症或精神分裂症。偶表现为寡言抑郁、神情淡漠。也可有手、眼睑和(或)舌震颤, 腱反射亢进。

(三) 心血管系统 可有心悸、胸闷、气短。严重者可发生甲亢性心脏病。体征可有: ①心动过速(90~120次/分), 常为窦性, 休息和睡眠时仍快; ②心尖部第一心音亢进, 常有I~II级收缩期杂音; ③心律失常, 以过早搏动、尤其房性多见, 也可为室性及交界性; 还可发生阵发性或持久性心房纤颤或心房扑动, 偶见房室传导阻滞; ④心脏增大, 如有心房纤颤或增加心脏负荷时则易发生心力衰竭; ⑤收缩压上升, 舒张压下降, 脉压增大; 有时出现周围血管征, 如水冲脉、毛细血管搏动等。

(四) 消化系统 常有食欲亢进, 多食消瘦。老年甲亢病人可有食欲减退、厌食。由于胃肠蠕动快, 消化吸收不良而排便次数增多, 大便一般呈糊状, 含较多不消化食物, 少数有脂肪泻。病情较重者, 可有肝肿大及肝功能损害, 偶有黄疸。

(五) 肌肉骨骼系统 多数患者有肌无力及肌肉萎缩, 呈现慢性甲亢性肌病, 首先受累的主要是肩胛与骨盆带近躯体的肌群。不少病例伴周期性麻痹, 多见于东方国家及我国的年青男性病人, 原因不明。发作时血钾降低, 但尿钾不多, 可能由于转移至肝及肌肉细胞内所致, 或与TH增进 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性有关。伴重症肌无力者, 可发生在甲亢前后, 或同时起病, 二者同属自身免疫疾病, 可发生于同一有自身免疫缺陷的病人。

本病可影响骨骼脱钙而致骨质疏松, 尿钙增多, 血钙一般正常。还可发生指端粗厚, 又称Graves肢端病, 是一种增生性骨膜下骨炎, 外形似杵状指或肥大性骨关节病变, 但血循环并不增加; X线检查在病变区有广泛性、对称性骨膜下新骨形成似肥皂泡样粗糙突起, 分布于手指或指掌骨, 与肺骨关节病的区别在于后者的新生骨多呈线状分布。

(六) 生殖系统 女性常有月经减少或闭经, 男性有阳痿, 偶有男子乳腺发育, 催乳素及雌激素水平增高。

(七) 内分泌系统 甲亢时常影响垂体-肾上腺功能。早期因应激反应血中ACTH、皮质醇及24h尿17-羟皮质类固醇(17-羟)升高, 继而受过多的 T_3 、 T_4 抑制而17-羟、17-酮类固醇均下降。皮质醇半衰期缩短。过多TH刺激儿茶酚胺受体使病人呈现交感神经及肾上腺髓质兴奋症状。

(八) 造血系统 周围血循环中淋巴细胞绝对值和百分比及单核细胞增多, 但白细胞总数偏低。血小板寿命较短, 有时出现紫癜。血容量增大, 可致轻度贫血。

二、甲状腺肿 多呈弥漫性、对称性肿大, 肿大程度与甲亢轻重无明显关系, 随吞咽动作上下移动; 质软、久病者较韧; 左右叶上下极可有震颤或血管杂音, 为诊断本病的重要体征。极少数甲状腺位于胸骨后纵隔内, 需用同位素或X线检查确定。

三、眼征 常有下列眼征, 包括: ①眼球向前突出, 突眼度一般不超过18mm(正常不超过16mm); ②瞬目稀少; ③上眼睑退缩, 睑裂增宽; ④双眼向下看时, 上眼睑不能随眼球下落(Von Graefe征); ⑤向上看时, 前额皮肤不能皱起; ⑥两眼有近物时, 眼球辐辏不良(Mobius征)。这些眼征可能与交感神经兴奋眼外肌群和上睑肌, 使其张力增高所致, 球后及眶内软组织改变不大, 治疗后常自行恢复, 预后良好。

浸润性突眼约占5%, 突眼程度与甲亢无明显关系。除上述眼征外常有视力疲劳、异物感、怕光、复视、视力减退, 甚而眼部胀痛、刺痛、流泪, 眼肌麻痹而视野变小、斜

视，眼球活动度减小甚而固定。由于眼球后软组织水肿和浸润，突眼度一般在 19mm 以上，有时可达 30mm，左右突眼度常不等，相差约 2~5mm，有时仅一侧突眼。突眼严重者眼睑多有浮肿或不能闭合。结膜及角膜外露易引起充血、水肿，可形成角膜溃疡或全眼球炎，以致失明。其发病目前认为也属自身免疫反应所致，在病人的血清中已发现眶内成纤维细胞结合抗体水平升高。

【特殊临床表现】

一、甲状腺危象 属本病恶化时的严重表现，多见于感染、各种应激或¹³¹I 治疗早期，病死率较高。临床表现一般为高热（39℃以上），脉率快（140~240 次/分）、常有心房纤颤或扑动。神志焦虑、烦躁不安，大汗淋漓，厌食、恶心、呕吐、腹泻，大量失水以致虚脱、休克，继而嗜睡或谵妄、终至昏迷。可伴心力衰竭或肺水肿，偶有黄疸。白细胞总数及中性粒细胞常升高；血 T₃、T₄ 升高，但未必高于一般甲亢病人。发病确切原因未明，可能与交感神经兴奋，垂体-肾上腺皮质轴应激反应减弱等有关。

二、甲亢性心脏病 本病约占甲亢病中 10%~22%，随年龄增长而增加，多见于男性、结节性甲状腺肿伴甲亢患者。较重病例可有心脏增大、心律失常或心力衰竭。排除冠心病等器质性心脏病，并在甲亢控制后，心律失常、心脏增大乃至心绞痛等均得以恢复者则可诊断为本病。

三、淡漠型甲亢 多见于老年。起病隐袭，症状不典型，眼征、甲状腺肿及高代谢症群均不明显。主要表现为神志淡漠、乏力、嗜睡、反应迟钝、明显消瘦，有时仅有腹泻、厌食等消化系症状，有时仅表现为原因不明的阵发性或持续性心房纤颤，年老者可合并心绞痛、心肌梗塞，则更易与冠心病相混淆。由于长期甲亢未能得到及时诊断与治疗而易发生危象。

四、T₃ 型甲亢 可见于弥漫性、结节性或混合性甲状腺肿患者的早期、治疗中或治疗后复发期。临床表现与寻常型相同，但一般较轻。特征为血清总 T₃ 与游离 T₃ 均增高，而总 T₄、FT₄ 均正常甚而偏低，甲状腺摄¹³¹I 率正常或偏高但不受外源性 T₃ 抑制。发病原因可能因缺碘时发生甲亢，或在病程发展中 T₃ 升高较多、较快，而治程中则 T₄ 下降较多、较快所致。

五、妊娠期甲亢 患甲亢的妇女受孕率低、流产率高。妊娠期的正常生理变化，如心悸、多汗、怕热、胃纳增加等代谢增高症群及甲状腺肿大表现与甲亢极为相似；甲亢所致消瘦又可被妊娠时的体重增加所掩盖；正常孕妇由于血中雌激素水平升高，使甲状腺结合球蛋白（TBG）升高，因之，血总 T₃、总 T₄ 也可相应升高，均给诊断带来困难。为此，如体重不随妊娠月数而增加；或休息时脉率在 100 次/分以上；四肢近端肌肉消瘦等应疑及甲亢。检测血 FT₃、FT₄ 水平，如升高者可诊断甲亢，但不应作摄¹³¹I 率检查。如同时伴眼征、弥漫性甲状腺肿、甲状腺区血管杂音与震颤，在排除其它原因所致甲亢或甲状腺毒症之后，可诊断为 Graves 病。必要时检查血中 TSAbs，并对其分娩的婴儿是否患新生儿甲亢进行追踪。

六、胫前粘液性水肿 也属自身免疫性改变。在 Graves 病中约占 5%，常与浸润性突眼同时或先后发生，有时不伴甲亢而单独存在。多见于胫骨前下 1/3 部位，也见于足背，踝关节，偶见于面部。皮损大都为对称性，早期皮肤增厚、粗而变韧，有广泛大小不等的棕红色或红褐色或暗紫红色突起不平的斑块状结节，边界清楚，直径为 5~30mm，

连成片时可达数厘米。皮损周围的表皮稍发亮、薄而紧张，有时有脱屑；病变表面及周围可有毳毛增生、变粗，毛囊角化。可有感觉过敏或减退，或伴痒感。后期皮肤如桔皮或树皮样，皮损融合、有深沟，覆以灰色或黑色疣状物，形成下肢粗大，有如象皮腿。

七、甲状腺功能正常的 Graves 眼病 少见，约占 5% 以下。以单侧或双侧突眼为主，无甲亢的临床表现，也不伴胫前粘液性水肿。这种病例也可能在突眼发生数月或数年后出现甲亢表现。其中大多数病人通过深入检查，常可发现其甲状腺功能有紊乱的证据。

【实验室检查】

一、血清甲状腺激素测定

(一) 血清游离甲状腺素 (FT_4) 与游离三碘甲状腺原氨酸 (FT_3) FT_3 、 FT_4 是循环血中甲状腺激素的活性部分，它不受血中 TBG 变化的影响，直接反应甲状腺功能状态。近年来已广泛应用于临床，其敏感性和特异性均明显超过总 T_3 (TT_3)、总 T_4 (TT_4)。正常值 FT_4 9~25pmol/L； FT_3 3~9pmol/L (RIA)。各实验室有差异。

(二) 血清总甲状腺素 (TT_4) 是判定甲状腺功能最基本的筛选指标。血清中 99.95% 以上的 T_4 与蛋白结合，其中 80%~90% 与球蛋白结合称为甲状腺素结合球蛋白 (thyroxine-binding globulin, 简称 TBG)。TT₄ 是指 T_4 与蛋白结合的总量，受 TBG 等结合蛋白量和结合力变化的影响；TBG 又受妊娠、雌激素、病毒性肝炎等因素影响而升高，受雄激素、低蛋白血症 (严重肝病、肾病综合征)、泼尼松等影响而下降。分析时必须注意。

(三) 血清总三碘甲状腺原氨酸 (TT_3) 血清中 T_3 与蛋白结合达 99.5% 以上，也受 TBG 的影响。TT₃ 浓度的变化常与 TT₄ 的改变平行，但甲亢与甲亢复发的早期，TT₃ 上升往往很快，约 4 倍于正常；TT₄ 上升较缓，仅为正常的 2.5 倍。故测 TT₃ 为诊断本病较为敏感的指标；对本病初起、治程中疗效观察与治疗后复发先兆，更视为敏感；特别是诊断 T_3 甲亢的特异指标。分析诊断时应注意老年淡漠型甲亢或久病者 TT₃ 也可能不高。

(四) 血清反 T_3 (reverse T_3 , rT_3) rT_3 无生物活性，是 T_4 在外周组织的降解产物，其在血中浓度的变化与 T_4 、 T_3 维持一定比例，尤其与 T_4 变化一致，也可作为了解甲状腺功能的指标。部分本病初期或复发早期仅有 rT_3 升高而作为较敏感的指标。在重症营养不良或某些全身疾病状态时 rT_3 明显升高，而 TT₃ 则明显降低，为诊断低 T_3 综合征的重要指标。

二、TSH 免疫放射测定分析 (sTSH IRMA) 正常血循环中 sTSH 水平为 0.4~3.0 或 0.6~4.0 μ IU/ml。用 IRMA (immunoradiometric assay) 技术检测，能测出正常水平的低限。本法的最小检出值一般为 0.03 μ IU/ml，有很高的灵敏度，故又称 sTSH (“sensitive” TSH)。广泛用于甲亢和甲减的诊断及治疗监测。

三、促甲状腺激素释放激素 (TRH) 兴奋试验 甲亢时血清 T_4 、 T_3 增高，反馈抑制 TSH，故 TSH 不受 TRH 兴奋。如静脉注射 TRH 200 μ g 后 TSH 升高者，可排除本病；如 TSH 不增高 (无反应) 则支持甲亢的诊断。应注意 TSH 不增高还可见于甲状腺功能正常的 Graves 眼病、垂体病伴 TSH 分泌不足等。本试验副作用少，对冠心病或甲亢性心脏病患者较 T_3 抑制试验更为安全。

四、甲状腺摄 ^{131}I 率 本法诊断甲亢的符合率达 90%，缺碘性甲状腺肿也可升高，但

一般无高峰前移,可作 T_3 抑制试验鉴别。本法不能反应病情严重度与治疗中的病情变化,但可用于鉴别不同病因的甲亢,如摄 ^{131}I 率降低者可能为甲状腺炎伴甲亢、碘甲亢或外源激素引起的甲亢症。应注意本法受多种食物及含碘药物(包括中药)的影响,如抗甲状腺药物、溴剂、利血平、保泰松、对氨基水杨酸、甲苯磺丁脲等均使之降低,长期使用女性避孕药使之升高,故测定前应停此类药物1~2个月以上。孕妇和哺乳期禁用。

正常值:用盖革计数管测定法,3及24h值分别为5%~25%和20%~45%,高峰在24h出现。甲亢者:3h>25%,24h>45%,且高峰前移。

五、三碘甲状腺原氨酸抑制试验 简称 T_3 抑制试验。用于鉴别甲状腺肿伴摄 ^{131}I 率增高系由甲亢或单纯性甲状腺肿所致。方法:先测基础摄 ^{131}I 率后,口服 T_3 20 μ g,每日3次,连续6d(或口服干甲状腺片60mg,每日3次,连服8d,然后再做摄 ^{131}I 率。对比二次结果,正常人及单纯甲状腺肿患者摄 ^{131}I 率下降50%以上;甲亢患者不能被抑制故摄 ^{131}I 率下降小于50%。本法对伴有冠心病或甲亢心脏病者禁用,以免诱发心律不齐或心绞痛。

六、甲状腺刺激性抗体(TSAb)测定 GD病人血中TSAb阳性检出率可达80%~95%以上,对本病不但有早期诊断意义,对判断病情活动、是否复发也有价值;还可作为治疗停药的重要指标。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断 典型病例经详询病史,依靠临床表现即可拟诊。早期轻症、小儿及老年表现不典型甲亢,常须辅以必要的甲状腺功能检查方可确诊。血清 FT_3 、 FT_4 (或 TT_3 、 TT_4)增高者符合甲亢;仅 FT_3 或 TT_3 增高而 FT_4 、 TT_4 正常者可考虑为 T_3 型甲亢;仅有 FT_4 或 TT_4 增高而 FT_3 、 TT_3 正常者,为 T_4 型甲亢。结果可疑者可进一步作 $sTSH$ 测定和(或)TRH兴奋试验。

二、病因诊断 在确诊甲亢基础上,应排除其它原因所致的甲亢,结合病人有眼征、弥漫性甲状腺肿等特征,必要时检测血清TSAb等,可诊断为GD。有结节者须与自主性高功能甲状腺结节、或多结节性甲状腺肿伴甲亢相鉴别。后者临床上一般无突眼,甲亢症状较轻,甲状腺扫描为热结节,结节外甲状腺组织功能受抑制。亚急性甲状腺炎伴甲亢症状者甲状腺摄 ^{131}I 率减低。桥本甲状腺炎伴甲亢症状者血中微粒体抗体水平增高。碘甲亢有碘摄入史,甲状腺摄 ^{131}I 率降低,有时具有 T_4 、 rT_3 升高, T_3 不高的表现。其它如少见的异位甲亢、TSH甲亢及肿瘤伴甲亢等均应想到,逐个排除。

三、鉴别诊断

(一)单纯性甲状腺肿 无甲亢症状;甲状腺摄 ^{131}I 率可增高,但高峰不前移。 T_3 抑制试验可被抑制, T_3 、 T_4 正常或 T_3 偏高, TSH (或 $sTSH$)和TRH兴奋试验均正常。

(二)神经官能症 可有相似的精神神经症群,但无甲亢高代谢症群、甲状腺肿及突眼。如作甲状腺功能检查,其结果均为正常。

(三)其他 以消瘦、低热为主要表现者,应与结核、癌症相鉴别;腹泻者与慢性结肠炎鉴别;心律失常应与风湿性心脏病、冠状动脉粥样硬化性心脏病相鉴别;单侧突眼应与眶内肿瘤相鉴别。

【治疗】

一、一般治疗 应予适当休息。饮食要补充足够热量和营养,包括糖、蛋白质和维生

素 B 族等，以补充消耗。精神紧张、不安或失眠较重者，可给予安定类镇静剂。

二、甲亢的治疗 包括抗甲状腺药物及辅助药物治疗、放射性碘治疗及手术治疗三种，各有其优缺点。治疗前应根据病人年龄、性别、病情轻重、病程长短、甲状腺病理、有无其它并发症或伴发病，以及病人的意愿和医生的经验等多种因素慎重考虑，选用适当的治疗方案。药物疗法应用最广，但仅能获得40%~60%缓解率；余二者均为创伤性措施，缓解率较高，但缺点不少。因此，必须全面考虑，既掌握原则又要个别化处理。

(一) 抗甲状腺药物治疗 常用的药物为硫脲类：甲基硫氧嘧啶 (methyl thiouracil, MTU) 及丙基硫氧嘧啶 (propyl thiouracil, PTU) 和咪唑类：甲硫咪唑 (methimazole, MM)、卡比马唑 (carbimazole, CMZ)。其抗甲状腺的作用机制相同，都是抑制甲状腺过氧化物酶活性，抑制碘化物形成活性碘，影响酪氨酸残基的碘化；抑制单碘酪氨酸碘化为双碘酪氨酸及碘酪氨酸偶联形成各种碘甲状腺原氨酸。近年发现此组药物可轻度抑制免疫球蛋白生成，使甲状腺中淋巴细胞减少，血循环中的 TSAb 下降。其中 PTU 还在外周组织抑制5'-脱碘酶而阻抑 T_4 转变成 T_3 ，故首选用于严重病例或甲状腺危象。

1. 适应证 ①病情轻、甲状腺较小者；②年龄在20岁以下，孕妇、年迈体弱或合并严重心、肝、肾等病而不宜手术者；③术前准备；④甲状腺次全切除后复发而不宜用¹³¹I治疗者；⑤作为放射性¹³¹I治疗前后的辅助治疗。

2. 剂量与疗程 长程治疗分初治期、减量期及维持期，按病情轻重决定剂量。初治期：MTU 或 PTU 300~450mg/d，或 MM，或 CMZ 30~40mg/d，分2~3次口服，至症状缓解或 T_3 、 T_4 恢复正常时即可减量。减量期约每2~4周减量一次。MTU 或 PTU 每次减50~100mg，MM 或 CMZ 每次减5~10mg，待症状完全消除，体征明显好转后再减至最小维持量，MTU 或 PTU 为50~100mg/d，MM 或 CMZ 为5~10mg/d，如此维持1.5~2年。还可在停药前将维持量减半。疗程中除非有较严重反应，一般不宜中断，并定期随访疗效反应。治疗中如症状缓解而甲状腺肿或突眼反而恶化时，抗甲状腺药物可酌情减量，并可加用干甲状腺片40~60mg/d。长程（疗程>1年半）治疗对轻、中度患者的缓解率约为60%；短程（疗程<6个月）治疗的缓解率约为40%。其余在停药后3月~1年内复发。

3. 副作用 主要有粒细胞减少 (MTU 多见，MM 次之，PTU 最少)，严重时可致粒细胞缺乏症。前者多发生在初用药后2~3个月内，也可见于任何时间。如白细胞低于 $3 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $1.5 \times 10^9/L$ ，则应考虑停药，并应加强观察，试用升白细胞药物如维生素 B_4 、鲨肝醇、利血生、脱氧核糖核酸等，必要时给予泼尼松30mg/d 口服。伴发热、咽痛、皮疹等疑为粒细胞缺乏症时，须即停药抢救。此外，药疹较常见，可用抗组胺药控制，不必停药，但应严密观察，如皮疹加重，则应立即停药，以免发生剥脱性皮炎。如发生中毒性肝炎则应即停药抢救。

4. 停药与复发问题 复发系指完全缓解停药半年以后又有反复者，主要在第1年，3年后则明显减少。为减少复发，要求停药时除临床表现及 T_3 、 T_4 、 rT_3 和 TSH 正常外，如 T_3 抑制试验和 TRH 兴奋试验正常则更为稳妥；血 TSAb 浓度明显下降或阴转是减少复发的关键。

(二) 其他药物治疗

1. 复方碘溶液 仅用于术前准备和甲状腺危象。其作用为减少甲状腺充血，阻抑 TH

释放,也抑制 TH 合成,但属暂时性。于给药后2~3周内症状渐减轻,而以后,又可使甲亢症状加重,并影响抗甲状腺药物的疗效。

2. 普萘洛尔 不仅作为 β -受体阻滞剂用于甲亢初治期(10~40mg,每日3~4次),而且还有阻抑 T_4 转换成 T_3 的作用,近期改善症状疗效显著。此药可与碘剂等合用于术前准备,也可用于 ^{131}I 治疗前后及甲状腺危象时。哮喘病人禁用,此时可用选择性 β 受体阻滞剂,如阿替洛尔(atenolol)、美托洛尔(metoprolol)。

(三)放射性 ^{131}I 治疗 利用甲状腺高度摄碘能力和 ^{131}I 能放出 β 射线的生物效应,其在组织内的射程仅约2mm,电离辐射仅限于甲状腺局部而不累及毗邻组织,使腺泡上皮细胞破坏而减少 TH 分泌,同时也使甲状腺内淋巴细胞产生抗体减少,从而发挥治疗甲亢的效用。

1. 适应证 ①中度甲亢、年龄在30岁以上的患者;②对抗甲状腺药有过敏等反应而不能继用,或长期治疗无效,或治疗后复发者;③合并心、肝、肾等疾病不宜手术,或术后复发,或不愿手术者;④某些结节性高功能性甲亢患者。

2. 禁忌证 ①妊娠、哺乳期妇女(^{131}I 可进入胎盘和乳汁);②年龄在20岁以下者;③有严重心、肝、肾等功能衰竭或活动性肺结核者;④白细胞在 $3\times 10^9/\text{L}$ 以下或中性粒细胞低于 $1.5\times 10^9/\text{L}$ 者;⑤重症浸润性突眼症;⑥甲状腺危象;⑦以往曾用大量碘而甲状腺不能摄碘者。

3. 剂量及疗效 剂量根据甲状腺估计重量及最高摄 ^{131}I 率推算,一般每克甲状腺约1850~3700kBq。病情较重者先用抗甲状腺药物治疗3个月,待症状减轻后,停药3~5d,然后服 ^{131}I 。治后2~4周症状减轻,甲状腺缩小,体重增加,3~4个月后约60%完全缓解。如半年后仍未缓解可进行第2次治疗,且于治前辅用抗甲状腺药物。

4. 并发症 ①主要是甲状腺功能减退(甲减),国内报告第1年发生率为4.58%~5.4%,以后每年递增1%~2%,较国外低。分暂时性和永久性甲减二种。早期由于腺体破坏,后期则可能由于自身免疫反应参与,引起组织破坏所致。一旦发生均须使用甲状腺激素治疗;②放射性甲状腺炎,见于治后7~10d,个别可诱发危象。故在 ^{131}I 治疗前须用抗甲状腺药物治疗,以免发生危象;③可能导致突眼恶化,但对此看法不一。

(四)手术治疗 甲状腺次全切除术后,缓解率可达60%,但可引起多种并发症,有的病例术后多年仍可复发或形成甲状腺功能减退,故必须慎重选择适应证。

1. 适应证 ①中、重度甲亢,长期服药无效,停药后复发,或不愿长期服药者;②甲状腺巨大,有压迫症状者;③胸骨后甲状腺肿伴甲亢者;④结节性甲状腺肿伴甲亢者。

2. 禁忌证 ①浸润性突眼;②有较重心、肝、肾、肺等合并症,全身状况差而不能耐受手术者;③妊娠早期(第三月前)及晚期(第6月后);④轻症可用药物治疗者。

3. 术前准备 术前必须用抗甲状腺药物充分治疗至症状控制、心率 <80 次/分, T_3 、 T_4 在正常范围。于术前2周开始加服复方碘溶液,每次3~5滴,每日1~3次,以减少术中出血。

4. 并发症 可发生创口出血、感染、甲状腺危象、喉上与喉返神经损伤、甲状旁腺暂时性或永久性功能减退、甲状腺功能减退(约10%~15%)与突眼症恶化等。

三、甲状腺危象的防治 防治感染和充分的术前准备是防治危象发生的关键。一旦发生则急需抢救。①抑制 T_4 、 T_3 合成和由 T_4 转化为 T_3 。首选PTU,首次剂量600mg口服或

经胃管注入。如无 PTU 时可用等量 MTU 或 MM (或 CMZ) 60mg。继用 PTU (或 MTU) 200mg 或 MM (或 CMZ) 20mg, 每日3次, 口服, 待症状减轻后改用一般量治疗; ②抑制 T_4 、 T_3 释放。服 PTU 后1~2h 再加用复方碘溶液, 首剂30~60滴, 以后每6~8h5~10滴。或用碘化钠0.5~1.0g, 加入10%葡萄糖盐水中静脉点滴12~24h, 以后视病情好转而逐渐减量, 一般使用3~7d 停药; ③降低周围组织对甲状腺激素的反应, 选用肾上腺素能阻滞剂, 如无心功能不全可用大量普奈洛尔30~50mg, 每6~8h 口服一次, 或1mg 在1min 内静脉注射, 视需要可间歇给3~5次; 或用利血平1mg, 每6~8h 肌注一次, 同时监测心率及血压; ④拮抗应激, 可给氢可的松100mg 加入5%~10%葡萄糖盐水中静滴, 每6~8h 一次; 也可用相当量的地塞米松静脉滴注; ⑤对症治疗, 高热者给物理降温或药物降温, 试用异丙嗪、派替啶各50mg 静脉滴注; 供氧; 同时监护心、肾功能、微循环功能, 防治感染及各种并发症。

四、浸润性突眼的防治 选择治疗方案时, 应注意防治突眼恶化。严重突眼不宜做甲状腺次全切除术; 慎用 ^{131}I 治疗。主要措施有: ①保护眼睛。戴有色眼镜防止强光及灰尘刺激, 睡眠时用抗生素眼膏、纱布或眼罩。防治结膜炎、角膜炎的发生。减轻复视可戴单侧眼罩。减轻水肿可取高枕卧位、限制食盐以及应用利尿剂。用0.5%甲基纤维素或0.5%氢可的松滴眼, 可减轻眼局部刺激症状。严重病例如有结膜水泡样膨出, 必要时须将上下睑暂时缝合, 以保护角膜。顽固病例各种治疗无效时可施行眼眶减压手术。②早期选用免疫抑制剂, 并予非特异性抗炎治疗。泼尼松10~20mg, 每日3次, 早期疗效较好, 症状好转后减量, 一般于1个月后见效而减至维持量, 每日10~20mg, 也可隔日给最小维持量而后逐渐停药。严重病例用甲泼尼松龙0.5~1.0g 加入生理盐水200ml 中, 于30~40min 内静滴, 隔日一次, 连滴2~3次后, 继以大剂量泼尼松口服4周左右, 待病情缓解后逐渐减至维持量。其它免疫抑制剂如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、硫嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素等, 也可酌情试用。注意白细胞减少等副反应。③球后放射治疗, 以减轻眶内或球后浸润; ④控制高代谢症群, 稳定甲状腺功能在正常状态, 有利病情恢复; ⑤干甲状腺片, 每日60~180mg, 与抗甲状腺药合用, 以调整下丘脑-垂体-甲状腺轴功能。

五、妊娠期甲亢的治疗 通常妊娠不会加重甲亢, 一般不必中止妊娠。在妊娠期及产后力争在对母亲及胎儿无影响的条件下, 使甲状腺功能恢复正常。治疗措施: ①由于自妊娠12~14周起, 胎儿甲状腺有聚碘功能, 故禁忌用放射性碘治疗, 应主要选择内科药物治疗; ②抗甲状腺药物的剂量不宜过大, 首选丙基硫氧嘧啶, 开始可用50~100mg, 每8h 一次, 一旦症状控制后尽快减至合适维持量, 维持甲状腺功能在稍高于正常水平, 避免治疗过度, 招致母体和胎儿甲状腺功能减退或胎儿甲状腺肿的形成。③由于抗甲状腺药物可从乳汁分泌, 产后如需继续服药, 则不宜哺乳; ④普奈洛尔可使子宫持续收缩而引起小胎盘及胎儿发育不良、心动过缓、早产及新生儿呼吸抑制等, 故应慎用或不用; ⑤妊娠期一般不宜作甲状腺次全切除术, 如计划手术治疗, 宜于妊娠中期 (即妊娠4~6个月) 施行。

六、眶前粘液性水肿的防治 轻型病例不需治疗; 重者可用倍他米松软膏等局部外用, 加塑胶包扎, 每晚一次, 疗程一年左右, 疗效较好, 但停药后可复发。

(齐今吾)

第十章 甲状腺功能减退症

甲状腺功能减退症 (hypothyroidism) 简称甲减, 是由多种原因引起的甲状腺激素 (thyroid hormone, TH) 合成、分泌或生物效应不足所致的一组内分泌疾病。按起病年龄可分为三型。功能减退起病于胎儿或新生儿者, 称呆小病 (cretinism); 起病于儿童者, 称幼年型甲减; 起病于成年者为成年型甲减。病情严重时各型均可表现为粘液性水肿 (myxedema)。

【病因及发病机制】 病因有多种 (表7-10-1), 以甲状腺性为多见, 其次为垂体性, 下丘脑性及 TH 抵抗性少见。发病机制随病因和类型不同而异。

表7-10-1 甲减的病因分类

-
- 一、甲状腺性或称原发性 (primary) 甲减
 - (一) 获得性
 1. 甲状腺自身受破坏
 - (1) 特发性粘液性水肿 (可能为桥本甲状腺炎的后果)
 - (2) 桥本甲状腺炎 (慢性淋巴细胞性甲状腺炎)
 - (3) 甲亢¹³¹I 治疗后
 - (4) 甲状腺全切或次全切除手术后
 - (5) 颈部疾病放射治疗后
 - (6) 亚急性甲状腺炎 (一般属暂时性)
 - (7) 胱氨酸症
 - (8) 甲状腺内广泛病变, 如甲状腺癌或转移癌等
 2. 甲状腺激素合成障碍
 - (1) 缺碘性地方性甲状腺肿
 - (2) 碘过多 (每日摄入 > 6mg)
 - (3) 药物诱发: 锂、硫脲类、磺胺类、对氨基柳酸、过氯酸盐、SCN⁻等
 - (4) 致甲状腺肿物质: 某些白菜、芜菁、甘蓝、木薯等
 - (二) 先天性
 - (1) 孕妇缺碘或口服过量抗甲状腺药物
 - (2) 胎儿甲状腺激素合成酶系异常
 - (3) 甲状腺生长发育异常
 - 二、垂体性或称继发性 (secondary) 甲减
 - (一) 垂体肿瘤
 - (二) 垂体手术或放射治疗后
 - (三) Sheehan 综合征
 - (四) 特发性 (有时为单一性 TSH 分泌不足)
 - 三、下丘脑性或称三发性 (tertiary) 甲减
 - (一) 肿瘤
 - (二) 慢性炎症或嗜酸性肉芽肿
 - (三) 放射治疗后
 - 四、甲状腺激素抵抗综合征 (thyroid hormone resistance syndrome) 或外周型甲状腺激素受体抵抗性 (receptor resistance) 甲减
-

一、甲状腺性甲减 约占90%以上, 系甲状腺本身疾病引起, 大多数属获得性甲状

腺组织破坏。由遗传因素引起 TH 酶系失常而致初生儿甲减者少见。

其病因可为：①炎症，可由免疫反应或病毒感染等所致。许多病例原因不明，可能属自身免疫性炎症引起，尤以桥本甲状腺炎隐袭而发病者较多。②放疗，如¹³¹I 治疗等。③甲状腺大部或全部手术切除后。④缺碘引起者，多见于地方性甲状腺肿区，少数高碘地区也可发生甲状腺肿和甲减，据统计每日摄入碘化物超过6mg 者易于发生，其发病机理未明，长期大量碘摄入者，不论食物或含碘药物均可导致甲减；⑤许多单价阴离子如含 SCN⁻、ClO₄⁻、NO₃⁻ 的盐类、含硫氰基前体的食物均可抑制甲状腺摄碘，引起甲状腺肿和甲减；⑥遗传因素等引起甲减。⑦其他，如甲状腺内广泛转移癌等。

二、垂体性甲减 由于垂体疾病致 TSH 不足而发生继发性甲减。可因肿瘤、手术、放疗和产后垂体坏死所致。垂体前叶被破坏广泛者，多表现复合性促激素分泌减少；个别原因不明者表现为单一性 TSH 分泌不足。

三、下丘脑性甲减 TRH 分泌不足可使 TSH 及 TH 相继减少而引起三发性甲减。可由下丘脑肿瘤、肉芽肿、慢性炎症和放疗等所致。

四、甲状腺激素抵抗综合征 少见。是体内靶组织器官对 TH 的反应性降低或丧失而产生的一系列病理生理和临床变化。T₃受体分 α 和 β 两部分，其基因编码分别在不同染色体上。T₃受体等位基因的突变以某种方式抑制了正常的 α 和 β 受体的活性，失活的突变受体竞争靶基因上的结合位点，与正常受体或与维持正常受体功能的关键辅助因子结合成无活性的二聚物，从而发生 TH 抵抗。本症系由 TH 受体 TRα₁异常和（或）α₂受体过度表达等多种原因所致。患者垂体和甲状腺的分泌活动基本正常，而仅有外周组织器官选择性的对 TH 不敏感，血中 T₃、T₄正常或增高，而临床表现为明显的类似甲减症群。故属一种典型的受体病，治疗需补充 TH。

在上述各型甲减中，成年型和幼年型甲减既可原发于甲状腺本身病变，也可继发于垂体或下丘脑病变。呆小病则主要属原发性甲减，地方性者主要见于缺碘性地方性甲状腺肿流行区；散发性者可由于：①甲状腺生长发育不全或缺如，也可因孕妇患自身免疫性疾病或服用过量抗甲状腺药物引起；②甲状腺激素合成过程中酶系失常，可引起摄碘功能障碍、酪氨酸碘化和碘化酪氨酸偶联缺陷或甲状腺球蛋白合成和分解异常等一种或多种改变。

【病理】

一、甲状腺 因病因不同分为：①萎缩性病变，多见于桥本甲状腺炎等，早期腺体有大量淋巴细胞、浆细胞等炎症性浸润，久之腺泡受毁损代以纤维组织，残余腺泡细胞变矮小，泡内胶质显著减少。放疗和手术后患者的甲状腺也明显萎缩。继发性甲减者也有腺体缩小，腺泡萎缩，上皮细胞扁平，泡腔内充满胶质。呆小病者除由于激素合成障碍致腺体增生肥大外，一般均呈萎缩性改变，甚而发育不全或缺如。②甲状腺肿大伴大小不等多结节者则常见于地方性甲状腺肿地区，由于缺碘所致；桥本甲状腺炎后期也可伴结节；药物所致者，腺体可呈代偿性弥漫性肿大。

二、垂体 原发性甲减由于 TH 减少，反馈抑制减弱而 TSH 细胞增生肥大，嗜碱粒细胞变性，久之腺垂体增大，甚或发生腺瘤，或同时伴高催乳素血症。垂体性甲减患者，其垂体萎缩，或有肿瘤、肉芽肿等病变。

三、其他 皮肤角化，真皮层有粘多糖沉积，PAS 或甲苯胺蓝染色阳性，形成粘液

性水肿。内脏细胞间有同样物质沉积，严重病例有浆膜腔积液。骨骼肌、平滑肌、心肌均有间质水肿，肌纹消失，肌纤维肿胀断裂并有空泡。脑细胞萎缩、胶质化和灶性衰变。肾小球和肾小管基底膜增厚，内皮及系膜细胞增生。胃肠粘膜萎缩以及动脉硬化等。

【临床表现】 一般取决于起病年龄。成年型甲减主要影响代谢及脏器功能，及时诊治多属可逆性。发生于胎儿或婴幼儿时，由于大脑和骨骼的生长发育受阻，可致身材矮小和智力低下，多属不可逆性。根据疾病演变过程及临床症状轻重，可表现为重度甲减（粘液性水肿甚至昏迷）、轻度甲减、亚临床甲减（无甲减症状，血清 FT₄ 正常或稍低，TSH 明显升高）和暂时性甲减等。

一、成年型甲减 多见于中年女性，男女之比约1:5~10。除手术切除或放疗损毁腺体者外，多数起病隐袭，发展缓慢，早期缺乏特征，有时长达10余年后始有典型表现。

(一) 一般表现 有畏寒、少汗、乏力，少言懒动、动作缓慢、体温偏低、食欲减退而体重无明显减轻。典型粘液性水肿往往呈现表情淡漠，面色苍白，眼睑浮肿，唇厚舌大。全身皮肤干燥、增厚、粗糙多落屑，毛发脱落，少数病人指甲厚而脆、多裂纹。踝部非凹陷性浮肿。由于贫血与胡萝卜素血症，可致手脚掌呈姜黄色。

(二) 精神神经系 记忆力减退，智力低下。反应迟钝，多嗜睡，精神抑郁，有时多虑而有神经质表现，严重者发展为猜疑型精神分裂症。后期多痴呆、幻觉，木僵或昏睡，约20%~25%重病者可发生惊厥。因粘蛋白沉积可致小脑功能障碍，呈共济失调、眼球震颤等。

(三) 心血管系 心动过缓（<60次/分），常为窦性。心浊音界扩大、心音减弱，超声心动图常提示心包积液，一般为高蛋白浆液性渗出物，很少发生心包填塞。同时可有胸腔或腹腔积液。久病者由于血胆固醇增高，易并发冠状动脉粥样硬化性心脏病，但因心肌耗氧量减少，心绞痛与心力衰竭者罕见。

(四) 消化系 常有厌食、腹胀、便秘，严重者出现麻痹性肠梗阻，或粘液性水肿巨结肠。由于胃酸缺乏或吸收维生素 B₁₂ 失常，可导致缺铁性贫血或恶性贫血。胆囊收缩减弱而有时胀大。

(五) 内分泌系 性欲减退，男性出现阳痿、女性多有不育症。约1/3患者可有乳溢。原发性甲减伴自身免疫所致肾上腺皮质功能减退和 I 型糖尿病，称为 Schmidt 综合征。

(六) 肌肉与关节 肌力正常或减低，收缩与松弛均迟缓，寒冷时可阵发短暂性肌痛、强直。粘液性水肿患者可伴关节病变，偶有关节腔积液。

(七) 粘液性水肿昏迷 见于病情严重者，诱发因素为寒冷、感染、手术和使用麻醉、镇静药物。临床表现为嗜睡，低温（<35℃），呼吸减慢，心动过缓，血压下降，四肢肌肉松弛，反射减弱或消失，甚或昏迷、休克、心、肾功能不全而危及生命。一旦发生，应及早抢救。

二、呆小病 初生儿症状不明显，逐渐发展为典型呆小病，起病越早病情越严重。患儿体格、智力发育迟缓，表情呆钝，发音低哑，颜面苍白，眶周浮肿，眼距增宽，鼻梁扁塌，唇厚流涎，舌大外伸，前后囟大并关闭延迟，四肢粗短，出牙、换牙延迟，骨龄延迟，行走晚且呈鸭步，心率慢，心浊音区扩大，腹饱满膨大伴脐疝，性器官发育延迟。

地方性呆小病症群分三型：①神经型，由于脑发育障碍而智力低下，伴聋哑，年长时生活仍不能自理；②粘液性水肿型，以代谢障碍为主；③混合型，兼有前两型表现。地

方性甲状腺肿伴聋哑和轻度甲减，智力影响较轻者称 Pendred 综合征。

三、幼年型甲减 介于成人型与呆小病之间。幼儿多表现为呆小病，较大儿童则与成年型相似。

【实验室检查】

一、一般检查 由于 TH 不足，影响促红细胞生成素合成而骨髓造血功能减低，可致轻、中度正常细胞型正常色素性贫血；由于月经量多而致失血及铁吸收障碍可引起小细胞低色素性贫血；少数由于胃酸低、缺乏内因子维生素 B₁₂ 或叶酸可致大细胞性贫血。血糖正常或偏低，血胆固醇、甘油三酯和 β-脂蛋白常增高。

二、甲状腺功能检查 ①血清 TSH (或 sTSH) 升高为原发性甲减最早表现；如 TSH 升高而 T₄、T₃ 正常，可能为亚临床甲减。采脐血、或新生儿血、或妊娠第 22 周羊水测 sTSH，尤有助新生儿和胎儿甲减症的诊断；②总 T₄ (或 FT₄) 降低早于总 T₃ (或 FT₃) 下降；③总 T₃ (或 FT₃) 下降仅见于后期或病重者；④血清 rT₃ 明显减低，由于 T₄ 转化为 T₃ 倾向增多以代偿甲减所致；羊水中 rT₃ 下降，有助于先天性甲减产前诊断；⑤甲状腺摄¹³¹I 率低下。

三、病变部位鉴定 ①血清 TSH [或 sTSH (IRMA)] 原发性甲减者增高，下丘脑-垂体性者常减低；②TRH 兴奋试验，静注 TRH 200~500μg 后，血清 TSH 无升高反应者提示垂体性，延迟升高者为下丘脑性；如 TSH 基值已增高，TRH 刺激后更高，提示原发性甲减；③血清 T₃、T₄ 增高，血清 TSH 基础值或对 TRH 兴奋试验反应正常或增高，临床无甲亢表现，提示为外周 TH 受体抵抗性甲减。

四、病因检查 根据病史、病变部位、检测血中抗体，如甲状腺微粒体抗体、甲状腺球蛋白抗体等增高，表明为原发性甲减由自身免疫性甲状腺疾病所致。外周型 TH 抵抗综合征直接明确诊断的方法，是应用分子生物学技术，从分子水平上检查 TH 特异受体 (TRS) 及其基因结构上的缺陷。

【诊断和鉴别诊断】 诊断除临床表现外，主要依靠检测总 T₄ 或 FT₄、TSH 或 sTSH 以及 TRH 兴奋试验。在确诊甲减基础上，进一步按上述检查鉴定病变部位，并尽可能作出病因诊断。

伴蝶鞍增大、高催乳素血症者，应除外垂体瘤、尤其是催乳素瘤。原发性甲减病人可伴乳溢，甚而垂体增大，补充 TH 治疗可恢复。

早期轻型甲减多不典型，易被忽视或误诊为贫血、特发性水肿、肾病综合征、肾炎；心影增大者误认为冠心病等。确诊时还应排除低 T₄ 或低 T₃ 综合征，后者常见于肝、肾等伴血浆蛋白低下的慢性疾病。

【防治】

一、对症治疗 有贫血者补充铁剂、维生素 B₁₂、叶酸等，胃酸低者补充稀盐酸，但必须与 TH 合用，才能取得疗效。

二、替代治疗 不论何种甲减，均需 TH 替代，永久性者则终身服用。选用 TH 制剂、开始用量和最适维持量，应针对具体病例个体化。常用制剂：①左旋甲状腺素 (L-T₄)，半衰期 7d，作用较长而稳定，列为首选。起始量 25~50μg/d，每次可增 25μg，维持量 100~150μg/d，每日晨服药一次，在体内部分转变为 T₃ 而提供合乎生理的替代作用。②干甲状腺片，口服后吸收缓慢，生物效应不稳定。起始量 10~20mg/d，视病情每周增加 10~

20mg, 维持量60~180mg/d。一般均从小量开始, 尤其对老年人伴缺血性心脏病者更须谨慎。对外周型 TH 抵抗综合征, 则宜补充较大剂量 TH 治疗。

替代疗程中, 应注意心动过速、心律不齐、心绞痛、多汗及体重明显减轻等过量佐证, 并适当调整剂量。维持剂量应使血清 T_4 在正常范围, TSH 正常或稍高于正常。

三、粘液性水肿昏迷的治疗 方法为①即刻补充 TH。严重者静脉注射 L-三碘甲状腺原氨酸 ($L-T_3$), 首次40~120 μ g, 以后每6h5~15 μ g, 至病人清醒改为口服; 或首次静注 $L-T_4$ 100~200 μ g, 以后每日注射50 μ g, 待病人苏醒后改口服。如无注射剂可以 T_3 片剂 (20~30 μ g/次, 每4~6h 一次)、或 T_4 片剂 (量同前)、或干甲状腺片 (30~60mg/次, 每4~6h 一次) 经胃管给药, 清醒后改口服。有心脏病者起始量为一般用量的1/5~1/4。②保温, 供氧, 保持呼吸道通畅, 必要时气管切开等; ③氢可的松200~300mg 静脉滴注, 待病人清醒及血压稳定后减量。④补液, 5%~10%葡萄糖生理盐水500~1000ml/d, 缓慢静脉滴注, 补液中可加入复合维生素 B、维生素 C 等。入水量不宜过多, 并随时监测水、电解质、酸碱平衡及尿量和血压等。⑤控制感染。⑥抢救休克、昏迷并加强护理。

四、病因治疗及预防 ①许多甲减主要由自身免疫性甲状腺炎、缺碘、放射治疗及手术等所致, 如及早加以防治可减少发病。例如针对地方性缺碘者采用碘化盐并加强临床治疗等, 其发病率已明显减少。②由药物引起者, 应注意及时调整剂量或停用; ③胎儿、新生儿甲减, 大力推广应用现代筛查诊断方法, 进行宫内或出生后的早期治疗, 将明显减少新生儿先天性甲减的发生及改善其不良预后。

(齐今吾)

第十一章 甲状腺炎

临床上较为常见的甲状腺炎有亚急性甲状腺炎与慢性淋巴细胞性甲状腺炎, 现分别叙述如下。

第一节 亚急性甲状腺炎

亚急性甲状腺炎 (subacute thyroiditis) 在临床上较为常见。多见于20~50岁成人, 但也见于青年与老年, 女性多见, 3~4倍于男性。

【病因】 本病可能与病毒感染有关。起病前常有上呼吸道感染。发病时, 患者血清中对某些病毒的抗体滴定度增高, 包括流感病毒、柯萨奇病毒、腺病毒、腮腺炎病毒等。

【病理】 本病的病理改变显示早期受累滤泡有淋巴细胞与多形核白细胞浸润, 滤泡细胞被破坏, 胶质逐渐减少或消失, 并有多核巨细胞出现与肉芽组织形成。随后出现纤维化, 病变逐渐恢复, 滤泡细胞开始再生, 一般均能恢复至正常甲状腺结构。

【临床表现】 本病起病一般较急。起病前常有上呼吸道感染。首先出现乏力与全身不适, 并出现甲状腺部位疼痛, 可放射至下颌, 耳部, 或枕骨部, 但有时也可以没有疼痛。同时, 还可以出现全身症状, 包括畏寒, 发热, 食欲下降等。不少病人还可出现心悸、神经过敏等甲状腺毒症的表现, 但持续时间较短, 一般不超过2周。体格检查可发现甲状腺轻度肿大, 常出现结节, 质地中等, 有明显压痛, 位于一侧, 经过一定时间可消失, 以

后又在另一侧出现。本病大多仅持续数周，可自行缓解，但可复发。整个病程可持续数月，一般为2~3个月，少数患者也可迁延至1~2年，但一般均能完全恢复而不影响甲状腺功能。部分病人可出现一过性甲状腺功能减退，症状较轻，发生永久性甲状腺功能减退者很少见。

【实验室检查】 本病实验室检查结果可随疾病的阶段而异。早期，红细胞沉降率常明显增快，甲状腺摄碘率明显降低，但血清 T_4 、 T_3 等可有一过性增高，主要由于甲状腺滤泡破坏，激素外逸所致。血清甲状腺球蛋白也可增高。以后，由于甲状腺内激素量减少，血清 T_4 与 T_3 降低，TSH 增高。随着疾病的好转，甲状腺摄碘率与血清 T_4 、 T_3 等均可恢复正常。

【诊断和鉴别诊断】 本病的诊断主要根据其临床表现与实验室检查。患者有甲状腺肿大、结节、疼痛与压痛，伴有全身性症状，红细胞沉降率明显加速，甲状腺摄碘率明显降低一般低于10%，诊断常不难以确定。

但有时早期患者的主要症状为“咽部”疼痛，可被误诊为上呼吸道感染、咽炎等，当出现甲状腺局部症状时，诊断才得以明确。有时甲状腺腺瘤内突然出血，也可出现甲状腺部位疼痛，但常迅速减轻，甲状腺摄碘率不降低，红细胞沉降率不增快。慢性淋巴细胞性甲状腺炎有时起病较急，可有局部疼痛与压痛，可与亚急性甲状腺炎相混淆，但前者常呈弥漫性甲状腺肿大，红细胞沉降率不明显增快，而甲状腺球蛋白抗体与微粒体抗体常明显增高。有时甲状腺癌也可出现局部疼痛与压痛，同时由于甲状腺组织被破坏而甲状腺激素进入血循环，抑制 TSH 分泌，甲状腺摄碘率降低，可误诊为亚急性甲状腺炎，应加以鉴别。必要时可作甲状腺针刺活组织检查或严密随访。

【治疗】 轻症病例用阿司匹林、吲哚美辛等非甾体抗炎药即足以控制症状。阿司匹林 0.5~1.0g，日2、3次，口服，疗程一般在2周左右。症状较重者，可给予泼尼松 20~40mg/d，分次口服，症状可迅速缓解，体温下降，疼痛消失，甲状腺结节也很快缩小或消失。用药1~2周后可逐渐减量，疗程一般为1~2个月，但停药后可复发，再次治疗仍有效。有甲状腺毒症者可给予普萘洛尔以控制症状。如甲状腺摄碘率已恢复正常，停药后一般不再复发。少数病人可出现一过性甲状腺功能减退，如症状明显，可适当补充甲状腺制剂。有明显感染者，作有关治疗。

第二节 慢性淋巴细胞性甲状腺炎

慢性淋巴细胞性甲状腺炎 (chronic lymphocytic thyroiditis) 又称桥本病 (Hashimoto disease) 或桥本甲状腺炎。目前认为本病与自身免疫有关，也称自身免疫性甲状腺炎。本病多见于中年妇女，有发展为甲状腺功能减退的趋势，临床上较为常见。

【病因和发病机制】 目前认为本病病因与自身免疫有关。这方面的证据较多。本病患者血清中抗甲状腺抗体、包括甲状腺球蛋白抗体与甲状腺微粒体抗体常明显升高。甲状腺组织中有大量淋巴细胞与浆细胞浸润。本病可与其他自身免疫性疾病同时并存如恶性贫血、干燥综合征、慢性活动性肝炎、系统性红斑狼疮等。本病患者的淋巴细胞在体外与甲状腺组织抗原接触后，可产生白细胞移动抑制因子。上述情况均可在 Graves 病与特发性粘液性水肿患者中见到，提示三者有共同的发病因素。因此，Graves 病、特发性粘液性水肿与本病统称为自身免疫性甲状腺病。自身免疫性甲状腺病也可发生于同一家族中。

慢性淋巴细胞性甲状腺炎的发生与 HLA-DR₃和-DR₅有关。

促使本病中甲状腺损害的机制,迄今尚未明确。可能由于 T 淋巴细胞、尤其是抑制性 T 淋巴细胞的遗传性缺陷,对 B 淋巴细胞形成自身抗体不能发挥正常抑制作用,导致甲状腺自身抗体的形成。抗体-抗原复合物可沉着于细胞基底膜上,激活 K 细胞(杀伤细胞)而发挥其细胞毒性作用,造成自体甲状腺细胞的破坏。

【病理】 甲状腺呈轻度或中度弥漫性肿大,可出现结节。显微镜检查发现有不同程度的淋巴细胞与浆细胞浸润以及纤维化,多数病例并可出现继发性淋巴样滤泡,伴有生发中心。滤泡上皮细胞被破坏。在某些病例,甲状腺可出现萎缩,伴广泛纤维化与淋巴细胞浸润。临床上常出现甲状腺功能减退的表现。

【临床表现】 本病起病缓慢,甲状腺肿为其突出的临床表现,一般呈中度弥漫性肿大,仍保持甲状腺外形,但两侧可不对称,质韧如橡皮,表面光滑,随吞咽移动。但有时也可呈结节状,质较硬,易与甲状腺癌相混淆。甲状腺局部一般无疼痛,但部分患者甲状腺肿大较快,可出现局部疼痛与压痛。早期病例的甲状腺功能尚能维持在正常范围内,但血清 TSH 可增高,说明该时甲状腺储备功能已下降。随着疾病的发展,临床上可出现甲状腺功能减退或粘液性水肿的表现。本病偶可出现压迫症状如呼吸或咽下困难等。但也有部分患者甲状腺不肿大,反而缩小,而其主要表现为甲状腺功能减退。

慢性淋巴细胞性甲状腺炎也可出现一过性甲状腺毒症,少数病人可有突眼,但程度一般较轻。本病可与 Graves 病同时存在。

【实验室检查】 本病患者血清甲状腺微粒体(过氧化物酶)抗体几乎均明显增加,血清甲状腺球蛋白抗体也常明显增加,对本病有诊断意义。

在本病早期,血清 T₄与 T₃常在正常范围内,但血清 TSH 可升高。甲状腺摄碘率正常或增高,但被 T₃所抑制,此点可与 Graves 病鉴别。本病后期的甲状腺摄碘率可降低,注射 TSH 后也不能使之升高,说明甲状腺储备功能已明显下降,血清 T₄也可下降,血清 T₃尚保持在正常范围,但最后也下降,该时往往出现明显甲状腺功能减退的症状。

过氯酸盐释放试验常显示阳性反应,释放率超过10%,主要由于在本病甲状腺摄取的碘化物与酪氨酸结合有障碍,当过氯酸盐抑制甲状腺主动摄取碘化物后,使甲状腺内未被结合的碘化物释放出来。

甲状腺扫描常呈均匀分布,但也可分布不均或表现为“冷结节”。

其他实验室检查如红细胞沉降率可加速,血清蛋白电泳丙种球蛋白可增高。

【诊断和鉴别诊断】 凡中年妇女,出现甲状腺弥漫性肿大,质地坚韧,不论其甲状腺功能如何,均应考虑本病的可能性。如血清甲状腺微粒体抗体与甲状腺球蛋白抗体明显增高,则基本可确诊。过氯酸盐释放试验阳性也有助于本病的诊断。对可疑病例宜作甲状腺针刺活组织检查,以明确诊断。

慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者的甲状腺有时可出现多个结节,质地较硬,应与甲状腺癌作鉴别。后者血清抗甲状腺抗体常阴性,必要时可作甲状腺针刺活组织检查。

少数慢性淋巴细胞性甲状腺炎患者可出现甲状腺局部疼痛,并出现结节,红细胞沉降率加速,应与亚急性甲状腺炎鉴别。后者常自行缓解,甲状腺摄碘率常明显降低,经泼尼松治疗后,临床症状常迅速消失,一般不难鉴别。

【治疗】 早期病人如甲状腺肿大不显著或症状不明显者,不一定予以治疗,可随访

观察。但若已有甲状腺功能减退，即使仅有血清 TSH 增高（提示甲状腺功能已有一定不足）而症状不明显者，均应以甲状腺制剂治疗。一般采用干甲状腺片或左旋甲状腺素（L-T₄），剂量视病情反应而定。宜从小剂量开始，干甲状腺片 20mg/d，或 L-T₄ 25~50μg/d，以后逐渐增加。维持剂量为干甲状腺片 60~180mg/d，或 L-T₄ 100~150μg/d，分次口服。部分病人用药后甲状腺可明显缩小。疗程视病情而定，有时需终身服用。

伴有甲状腺功能亢进的患者，应以抗甲状腺药物治疗，但剂量宜小，否则易出现甲状腺功能减退。一般不采用放射性碘或手术治疗，否则可出现严重粘液性水肿。

糖皮质激素虽可使甲状腺缩小与抗甲状腺抗体滴定度降低，但具有一定副作用，且停药后可复发，故一般不用。但如甲状腺迅速肿大或伴有疼痛、压迫症状者，可短期应用以较快缓解症状。每日泼尼松 30mg，分次口服。以后逐渐递减，可用 1~2 个月。病情稳定后停药。

如有明显压迫症状，经甲状腺制剂等药物治疗后甲状腺不缩小，或疑有甲状腺癌者，可考虑手术治疗，术后仍应继续补充甲状腺制剂。

（邱鸿鑫）

第十二章 皮质醇增多症

皮质醇增多症（hypercortisolism）又称 Cushing 综合征，是肾上腺皮质分泌过量的糖皮质类固醇（主要是皮质醇）所致。主要临床表现为满月面，多血质外貌，向心性肥胖、皮肤紫纹、痤疮、高血压和骨质疏松等。病因有多种，因垂体分泌 ACTH 过多所致者称为 Cushing 病。

本症成人多于儿童，女性多于男性。儿童患者腺瘤较多，年龄较大的患儿则以增生多见。成年男性多为肾上腺增生，腺瘤较少。成年女性可患增生或腺瘤，如男性化表现明显者提示为癌。

【病因和病理】

一、垂体分泌 ACTH 过多 ACTH 过多可导致双侧肾上腺增生，分泌大量的皮质醇，Cushing 病最常见，约占 70%。

垂体病变最多见者为 ACTH 微腺瘤（直径 < 10mm，蝶鞍 X 片往往无明显异常），约见于 80% Cushing 病患者，其发病环节于大部分病例在垂体，切除微腺瘤可治愈，其余为下丘脑功能失调，切除微腺瘤后仍可复发。ACTH 微腺瘤并非完全自主性，仍可被大剂量外源性糖皮质激素抑制，也可受 CRH（ACTH 释放素）和（或）加压素兴奋。约 10% 患者为 ACTH 大腺瘤，使蝶鞍受侵蚀并可有鞍外伸展。其中一部分为侵袭性，侵犯邻近组织，少数为恶性肿瘤，伴远处转移。

少数病人垂体无腺瘤，而呈 ACTH 细胞增生，可能原因为下丘脑功能紊乱，CRH 分泌过多，或是蝶鞍附近神经系肿瘤或其他部分肿瘤分泌 CRH，此外，有作者提出少数肿瘤起源于垂体残存的中叶细胞，常伴血催乳素升高，用溴隐亭治疗有一定效果。

Cushing 病中由于过量 ACTH 刺激，双侧肾上腺皮质弥漫性增生，主要是产生糖皮质激素的束状带细胞增生肥大，有时分泌雄激素的网状带细胞亦增生。一部分病人呈大结

节性增生 (macronodular hyperplasia, MNH), 结节直径一般在0.4cm 以上。此类病人的病程较长, 发病年龄较弥漫性增生病人约大10岁。经证实的 Cushing 病中, 约8%~40% 为 MNH。约2/3病人大剂量地塞米松试验不能得到满意抑制; 而对外源性 ACTH, 约3/4病人有反应。体外研究显示肾上腺大结节组织较之同一患者小结节和弥漫性增生组织以及其他 Cushing 病患者增生的肾上腺组织对 ACTH 刺激要敏感得多, 只需很低浓度的 ACTH 即可维持皮质醇分泌过多。MNH 的发病机制可能是在长期 ACTH 兴奋下, 肾上腺皮质由弥漫性增生转变为大结节性增生, 后者逐渐具有一定程度的自主性, 不完全依赖 ACTH, 或是只需少量的 ACTH 即可维持皮质醇分泌过多。于不同病例, 血浆 ACTH 测定可为升高, 正常或降低。结节以外的肾上腺组织可为增生, 并有少数病人为萎缩, 可能反映由依赖 ACTH 发展至一定程度自主性的不同阶段。大多数 MNH 病人需作双侧肾上腺切除术方能奏效。只有小部分垂体切除术可使病情缓解, 肾上腺大结节病变减轻。

二、原发性肾上腺皮质肿瘤 可为腺瘤 (约占20%) 或腺癌 (约占5%)。这些肿瘤的生长和分泌功能为自主性, 不受垂体 ACTH 的控制。肿瘤分泌大量皮质醇, 反馈抑制垂体 ACTH 的释放, 病人血中 ACTH 降低, 瘤外同侧及对侧肾上腺皮质萎缩, 此组瘤分泌皮质醇不受外源性糖皮质激素的抑制。对于外源 ACTH 的兴奋, 癌一般不起反应, 腺瘤有时可起反应甚至达到增生患者的反应水平。皮质腺瘤: 圆形或椭圆形, 直径多为2~5cm, 包膜完整, 切面呈黄色或褐黄色, 均匀状或分叶状。显微镜下见腺瘤含透明细胞和颗粒细胞, 部分细胞核异型及深染, 多数以颗粒细胞为主。皮质腺癌: 一般病史短而生长较快, 体积较大, 切面常见出血、坏死, 有异型腺癌细胞和核分裂, 浸润可穿过包膜, 晚期可转移至淋巴结、肝、肺等处。

三、异位 ACTH 综合征 异位 ACTH 综合征是由于垂体以外的癌瘤产生 ACTH, 刺激肾上腺皮质增生, 分泌过量的皮质类固醇, 最常见的是肺癌 (约占50%), 其次为胸腺癌和胰腺癌 (各约占10%), 其他还有起源于神经嵴组织的瘤、甲状腺髓样癌等。随着对此型认识提高, 发现的病例增多, 有的报道达全部 Cushing 综合征患者的20%。恶性程度较低的肿瘤 (如类癌) 引起者与垂体性 Cushing 病的鉴别甚为困难。也有报道一些肿瘤可产生 ACTH 释放素 (CRH), 后者兴奋垂体 ACTH 细胞增生, 分泌大量 ACTH, 再促进肾上腺皮质增生, 分泌增加。

四、不依赖 ACTH 的双侧小结节性增生或小结节性发育不良 (micronodular dysplasia) 此类患者多为儿童或青年, 一部分病人的临床表现同于一般 Cushing 综合征, 另一部分为家族性, 呈显性遗传, 往往伴面、颈、躯干皮肤及口唇、结膜、巩膜着色斑及蓝痣, 还可伴皮肤、乳房、心房粘液瘤; 睾丸肿瘤; 垂体生长激素瘤等。患者血中 ACTH 低或测不到, 大剂量地塞米松不能抑制。肾上腺正常或轻度增大, 两侧含大小不等结节, 由棕黄色到蓝黑色。结节含巨大的嗜酸性细胞, 超微结构类似束状带细胞, 结节间皮质由萎缩的肾上腺细胞组成。病因不明, 可能与某种能刺激类固醇生物合成及肾上腺细胞生长的免疫球蛋白有关。但患者及其家属中未发现其他自身免疫疾病。

【病理生理和临床表现】 本病的临床表现主要由于皮质醇分泌过多, 引起代谢障碍和对感染抵抗力降低所致。'

一、脂代谢障碍 面部和躯干脂肪堆积 (向心性肥胖) 为本病的特征。病人面如满月, 胸、腹、颈、背部脂肪甚厚。至疾病后期, 因肌肉消耗、脂肪转移, 四肢显得相对瘦小,

和面部、躯干肥胖形成明显的对比。向心性肥胖的发生机制还不甚明了，可能由于皮质醇一方面动员脂肪，使甘油三酯分解为甘油和脂肪酸，同时阻碍葡萄糖进入脂肪细胞，抑制脂肪的合成；另一方面还能促进糖异生，使血糖增高，兴奋胰岛素分泌而促进脂肪合成。因此，在皮质醇增多症病人中脂肪的动员和合成都受到促进，使脂肪重新分布，形成典型的向心性肥胖。

二、蛋白质代谢障碍 大量皮质醇促进蛋白质分解，抑制蛋白质合成。由蛋白质分解而成的氨基酸进入肝，进行脱氨，给糖异生提供原料。肝外组织中蛋白质的合成也受到抑制，使病体处于负氮平衡状态。临床上出现蛋白质过度消耗的许多现象：皮肤变得菲薄，毛细血管脆性增加，轻微的损伤即可引起瘀斑。在腹下侧、臀部、大腿等处，更因脂肪沉积，皮肤弹力纤维断裂，可通过菲薄的皮肤透见微血管的红色，形成典型的紫纹。病程较久者肌肉萎缩，骨质疏松，脊椎可发生压缩畸形，身材变矮，有时呈佝偻、骨折，常易感染。儿童病人生长发育受抑制。

三、糖代谢障碍 大量皮质醇抑制糖利用而促进肝糖异生。进入肝的氨基酸、甘油、脂肪酸及乳酸增多，肝内促进糖异生的酶活性增加，糖异生旺盛使血糖升高。另外，皮质醇还有拮抗胰岛素的作用，减少葡萄糖的利用，因而本病病人对葡萄糖耐量减低，部分病人出现类固醇性糖尿病。

四、电解质紊乱 大量皮质醇有潴钠、排钾作用，但明显的低血钾性碱中毒主要见于肾上腺皮质癌和异位 ACTH 综合征。在这些病人中，除皮质醇大量分泌外，具盐皮质类固醇作用的去氧皮质酮 (DOC) 分泌也增多，加重低血钾。腺瘤一般不产生上述盐皮质类固醇，故甚少发生低钾低氯性碱中毒。低血钾使病人乏力加重，引起肾脏浓缩功能障碍。部分病人因潴钠而有轻度水肿。

五、高血压 在本病中常见，可能和大量皮质醇、去氧皮质酮等增多有关。此外，病人血浆肾素浓度增高，从而催化产生较多的血管紧张素 I，引起血压升高。同时，病人常伴有动脉硬化和肾小动脉硬化，因而在治疗后部分病人血压仍不能降至正常。长期高血压可并发左心室肥大、心力衰竭和脑血管意外。

六、对感染抵抗力减弱 长期皮质醇分泌增多使免疫功能减弱，到达炎症区病灶的单核细胞减少，巨噬细胞对抗原的固定、吞噬和杀伤能力减弱；中性粒细胞向血管外炎症区域的移行减少，其运动能力、吞噬作用减弱；抗体的形成也可受到阻抑。在大量皮质醇作用下，细胞内的溶酶体膜保持稳定，也不利于消灭抗原。由于上述原因，病人对感染的抵抗力减弱，故皮肤真菌感染多见，且较严重；化脓性细菌感染不容易局限化，可发展成蜂窝组织炎、菌血症、败血症。病人在患感染后，炎症反应往往不显著，发热不高，易于漏诊而造成严重后果。

七、造血系统及血液改变 皮质醇刺激骨髓，使红细胞计数和血红蛋白含量偏高，加以病人皮肤变薄，故面容呈多血质。大量皮质醇使白细胞总数及中性粒细胞增多，但促使淋巴组织萎缩、淋巴细胞和嗜酸粒细胞的再分布，这两种细胞的绝对值和白细胞分类中的百分率均减少。

八、性功能障碍 女病人由于肾上腺雄激素产生过多以及雄激素和皮质醇对垂体促性腺激素的抑制作用，大多出现月经减少、不规则或停经，轻度多毛，痤疮常见，明显男性化（乳房萎缩、生须、喉结增大、阴蒂肥大）者少见，但如出现，要警惕为肾上腺

癌。男病人性欲可减退，阴茎缩小，睾丸变软。此与大量皮质醇抑制垂体促性腺激素有关。

九、神经、精神障碍 病人常有不同程度的精神、情绪变化，如情绪不稳定、烦躁、失眠，严重者精神变态，个别可发生类偏狂。

十、皮肤色素沉着 异位 ACTH 综合征病人，因肿瘤产生大量 ACTH、 β -LPH、N-POMC，其内均含有促黑素细胞活性的肽段，故皮肤色素明显加深，具有诊断意义。重症 Cushing 病患者皮肤色素也可较深。

【诊断和鉴别诊断】

一、诊断依据

(一) 临床表现 有典型症状体征者，从外观即可作出诊断，但早期的以及不典型病例，可无明显特征性变化，而以某一系统症状，如神经症状为主要表现。

(二) 皮质醇分泌增多，失去昼夜分泌节律，且不能被小剂量地塞米松抑制。①尿17-羟皮质类固醇(17-羟)在55nmol/24h以上，尤其是在70 μ mol/24h以上时，诊断意义更大；②尿游离皮质醇多在304nmol/24h以上(正常成人尿排泄量为130~304nmol/24h，均值为207 \pm 44nmol/24h)，因其能反映血中游离皮质醇水平，且少受其他色素干扰，诊断价值优于尿17-羟；③小剂量地塞米松抑制试验：每6h口服地塞米松0.5mg，或每8h服0.75mg，连服2d，第二天尿17-羟不能被抑制到对照值的50%以下，或尿游离皮质醇不能抑制在55nmol/24h以下；④血浆皮质醇正常成人早晨8时均值为276 \pm 66nmol/L(范围165~441nmol/L)；下午4时均值为129.6 \pm 52.4nmol/L(范围55~248nmol/L)；夜12时均值为96.5 \pm 33.1nmol/L(范围55~138nmol/L)病人血浓度早晨高于正常，晚上不明显低于清晨(表示正常的昼夜节律消失)；或午夜服地塞米松1mg，次晨血皮质醇不受明显抑制。

二、病因诊断 皮质醇增多症的病因诊断甚为重要，因为不同病因患者的治法不同。除前述年龄、性别和病因有关外，临床上肾上腺癌病人和异位 ACTH 综合征病人各有一些特点。肾上腺癌病人的年龄较幼，发展较快，病程较短，病情较重，有低血钾性碱中毒者较多，女病人常有明显的男性化；如肿瘤较大，在腹部可被触及，亦可迫使同侧肾脏下移；如已转移到肝脏，肝脏可肿大，放射性核素扫描可显示放射性缺损区；如转移至肺，有多发性病灶。异位 ACTH 综合征较少有典型的向心性肥胖、紫纹、多血质，而表现为皮肤色素沉着、多消瘦、乏力、低血钾以及原发肿瘤的临床表现。但一些恶性程度低的肿瘤(如类癌)引起的异位 ACTH 综合征，与垂体性 Cushing 病在临床表现和生化检查中均甚相似，鉴别甚困难，但治疗方法截然不同，可采用大剂量地塞米松抑制试验和 CRH 兴奋试验协助鉴别。不同病因引起的皮质醇增多症的鉴别见表7-12-1。

三、鉴别诊断 本病易与单纯性肥胖症相混淆，因部分肥胖症病人可有类似皮质醇增多症的一些表现，如高血压、糖耐量减低、月经少或闭经，腹部可有条纹(大多数为白色，有时可为淡红色，但较细)，可有痤疮、多毛，尿17-羟排量可高于正常；另一方面，早期、较轻的皮质醇增多症病人，可不呈现典型的表现。二者有时不易鉴别。但在多数肥胖症病人，尿17-羟虽升高，但可被小剂量地塞米松所抑制，血皮质醇昼夜节律保持正常，可助鉴别。Ⅱ型糖尿病者亦常见高血压、肥胖、糖耐量减低、尿17-羟偏高等，但无 Cushing 综合征的临床表现，且血浆皮质醇的昼夜节律维持正常。酗酒兼有肝损害者可出现假性 Cushing 综合征，包括临床症状，血、尿皮质醇分泌增高，不能被小剂量地塞米松抑制，

在戒酒一周后，生化异常即消失。抑郁症患者尿游离皮质醇、17-羟、17-酮可增高，也不能被地塞米松正常地抑制，但无 Cushing 综合症的临床表现。

表7-12-1 不同病因皮质醇增多症的实验室及影像学检查鉴别诊断

	垂体性 Cushing 病	肾上腺皮质腺瘤	肾上腺皮质癌	异位 ACTH 综合征
尿17-羟 ($\mu\text{mol}/24\text{h}$)	一般中度增多，约55~83 μmol	同 Cushing 病	明显增高，约110~138 μmol	较肾上腺癌更高
尿17-酮 ($\mu\text{mol}/24\text{h}$)	中度增多，69 μmol 左右	可为正常或增高	明显增高，可达173 μmol 以上	明显增高，173 μmol 以上
大剂量地塞米松抑制试验 ^①	多数能被抑制，少数不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制	不能被抑制，少数可被抑制
血浆 ACTH 测定	清晨略高于正常，晚上不象正常那样下降	降低	降低	明显增高，低度恶性者可轻度增高
CRH 兴奋试验 ^②	正常反应或过度反应	无反应	无反应	无反应，少数有反应
ACTH 兴奋试验 ^③	有反应，高于正常	约半数无反应，半数有反应	绝大多数无反应	有反应，少数异位 ACTH 分泌量特别大者无反应
美替拉酮试验 ^④	有反应，常高于正常	一般无反应，少数有反应	无反应	部分有反应，部分无反应
低血钾性硷中毒	严重者可有	无	常有	常有
蝶鞍	小部分病人蝶鞍扩大	不扩大	不扩大	不扩大
蝶鞍区断层摄片，CT扫描，磁共振成像	大多示微腺瘤，少数示大腺瘤	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现	无垂体瘤表现
放射性碘化胆固醇肾上腺扫描	两侧肾上腺显像，增大	瘤侧显像，增大	癌侧显像，或不显影	两侧显像，增大
肾上腺超声检查，CT扫描，磁共振成像	两侧肾上腺增大	显示肿瘤	显示肿瘤	两侧肾上腺增大

①每次2mg，每6h口服一次，连续2天，第2天尿17-羟降至对照值的50%以下，表示被抑制。

②静注 CRH100 μg 后，在数小时内测血浆 ACTH，正常人明显上升。

③ACTH25u，溶于5%葡萄糖水液500ml中，静脉滴注8h，共2天，正常人滴注日的尿17-羟较基础值增加2倍以上。

④美替拉酮每日2~3g，分次口服，连续2天，第2天或停药后第1天尿17-羟或17-生酮类固醇较对照值增加一倍以上，表示有反应。

【治疗】 应根据不同的病因作相应的治疗，垂体性 Cushing 病的治疗可从垂体、肾上腺两方面着手，可根据患者具体情况选择适当治疗手段。

一、垂体性 Cushing 病

(一) 经蝶窦切除垂体微腺瘤 为近年治疗本病的首选方法，于大部分病人可找到微腺瘤，摘除瘤后可治愈，少数病人手术后可复发。此种方法在手术时显微镜和电视监视下可选择性切除微腺瘤，最大限度地保留垂体的分泌功能，手术创伤小，并发症较少，术后可发生暂时性垂体肾上腺皮质功能不足，需补充糖皮质激素，直至垂体-肾上腺功能恢

复正常。

(二) 如经蝶手术未能发现并摘除垂体微腺瘤, 或某种原因不能作垂体手术, 对病情严重者, 宜作一侧肾上腺全切, 另侧肾上腺大部分或全切除术。术后作垂体放疗, 最好用直线加速器治疗。如不作垂体放疗, 术后发生 Nelson 综合征的可能性较大, 表现为皮肤粘膜色素沉着, 血浆 ACTH 明显升高, 并可出现垂体瘤。(参见垂体瘤章)

对病情较轻者, 可作垂体放疗, 在放疗奏效之前用药物治疗, 控制肾上腺皮质激素分泌过度(见下文)。

(三) 对于垂体大腺瘤患者, 需作开颅手术治疗, 尽可能切除肿瘤, 但往往不能完全切除, 为避免复发, 可在术后辅以放射治疗。

(四) 影响神经递质的药物 可作辅助治疗, 对于催乳素升高者, 可试用溴隐亭治疗。此外, 还可用血清素拮抗剂赛庚啶, γ -氨基丁酸促效剂丙戊酸钠治疗本病以及 Nelson 综合征, 可取得一些效果。

二、肾上腺腺瘤 经检查明确腺瘤部位后, 手术切除可获根治。腺瘤大多为单侧性, 术后为了促进对侧萎缩的肾上腺较快地恢复功能, 应在激素替代治疗的同时, 每日肌肉注射长效 ACTH $60\sim 80u$, 两周后逐渐减量, 每隔数日可减少 $10u$ 。如萎缩侧肾上腺反应欠佳, 需较长期使用可的松作替代治疗, 每日约 $25.0\sim 37.5mg$ 。在肾上腺功能逐渐恢复时, 可的松的剂量也随之递减, 大多数病人能于3个月至一年内逐渐停用替代治疗。

三、肾上腺腺癌 应尽可能早期作手术治疗。未能根治或已有转移者用药物治疗, 减少肾上腺皮质激素的产生量。

四、不依赖 ACTH 双侧肾上腺增生, 作双侧肾上腺切除术, 术后作激素替代治疗。

五、异位 ACTH 综合征 应治疗原发性癌肿, 视具体病情作手术、放疗或化疗。如能根治, 皮质醇增多症可以缓解; 如不能根治, 则需要用肾上腺皮质激素合成阻滞药。

阻滞肾上腺皮质激素合成的药物, 有以下数种: ①双氯苯三氯乙烷(o, p'-DDD): 可使肾上腺皮质束状带及网状带萎缩、出血、细胞坏死, 但不影响球状带。开始每天 $2\sim 6g$, 分 $3\sim 4$ 次口服, 在治疗一个月后, 大部分病人的尿 17-羟 、 17-酮 类固醇排量下降。如疗效不明显, 可增至每日 $8\sim 10g$, 继续服用 $4\sim 6$ 周, 直到临床缓解或达到最大耐受量, 以后再减少至无明显副作用的最大维持量。用药期间为避免肾上腺皮质功能不足, 可适当补充糖皮质类固醇, 因 o, p'-DDD 对外源性类固醇代谢也有影响, 故补充量应比正常替代量稍大。此药副作用有食欲不振、恶心、嗜睡、眩晕、头痛、乏力等。②美替拉酮(Su4885, metyrapone 或 metopyrone): 能抑制肾上腺皮质 $11\beta\text{-羟化酶}$, 从而抑制皮质醇的生物合成, 每天 $2\sim 6g$, 分 $3\sim 4$ 次口服, 可降低血皮质醇含量, 使症状缓解。此药副作用较少, 可有食欲减退、恶心、呕吐等。用此药后, 形成大量的 11-脱氧皮质醇 等中间产物, 以致尿中 17-生酮类固醇 或 17-羟 排量显著增加, 故观察疗效需以血皮质醇为指标。③氨鲁米特(amino-glutethimide): 此药能抑制胆固醇转变为孕烯醇酮, 故皮质激素的合成受阻, 对肾上腺癌不能根治的病例有一定疗效, 每日用量 $0.75\sim 1.0g$, 分次口服。④酮康唑(ketoconazole): 可使类固醇产生量减少, 开始时每日 $1000\sim 1200mg$, 维持量每日 $600\sim 800mg$, 此药有一定毒性, 治程中需观察肝功能, 少数病人可出现严重肝功能损害。用此药后睾酮的合成也可减少, 但另一方面也可由于减少了皮质醇的分泌, 减轻了对垂体促性腺激素的抑制, 睾酮的分泌也可稍增加。

皮质醇增多症病人进行肾上腺瘤或增生切除手术前后的处理：因病人原来血浆皮质醇的水平甚高，一旦切除分泌激素的瘤或增生的肾上腺，皮质醇分泌锐减，有发生急性肾上腺皮质功能不全的危险，故手术前后需要妥善处理。于手术前12h及2h各肌注醋酸可的松100mg（每侧臀部50mg）。手术时静脉滴注氢可的松100~200mg，切除肿瘤或肾上腺前缓慢滴注，切除后加快滴速，当日共静脉滴注200~300mg，同时肌肉注射醋酸可的松每6小时50mg；醋酸可的松在第二三日减为每8h一次，第四五日减为每12h一次，每次50mg肌肉注射，以保持血液中激素量比较稳定，必要时再加氢可的松静脉滴注。以后，糖皮质类固醇改为口服维持量。剂量和疗程应根据疾病的病因，手术后临床状况及肾上腺皮质功能检查而定。

【预后】 经有效治疗后，病情可望在数月后逐渐好转，向心性肥胖等症状减轻，尿糖消失，月经恢复，甚至可受孕，精神状态也有好转，血压下降。如病程已久，肾脏血管已有不可逆的损害，则血压不易下降到正常。癌的疗效取决于早期发现及能否完全切除。腺瘤如早期切除，预后良好，增生型病人治疗后的疗效不一，应定期观察有无复发，或有无肾上腺皮质功能不足。如病人皮肤色素沉着逐渐加深，提示有 Nelson 综合征的可能性。

（陈家伦）

第十三章 原发性醛固酮增多症

醛固酮增多症 (hyperaldosteronism, aldosteronism) 分为原发性和继发性两大类。原发性醛固酮增多症 (原醛症 primary aldosteronism) 是由于肾上腺皮质肿瘤或增生，醛固酮分泌增多，导致水钠潴留，体液容量扩张而抑制了肾素-血管紧张素系统；继发性醛固酮增多症 (secondary aldosteronism) 的病因在肾上腺外，乃因有效血容量降低，肾血流量减少等原因致肾素-血管紧张素-醛固酮系统功能亢进。过多的血管紧张素Ⅱ兴奋肾上腺皮质球状带，于是醛固酮分泌过多。本章仅叙述原发性醛固酮增多症，此病多见于成人，女性较男性多见，约占高血压病中0.4%~2.0%。

【病因和病理】

一、**醛固酮瘤** 最多见，约占原醛症的60%~90%，多为一侧腺瘤，直径多在3cm以下，大多介于1~2cm，包膜完整，切面呈金黄色，由大量透明细胞组成，在电镜下，瘤细胞线粒体嵴呈小板状，显示小球带细胞的特征。极少数为双侧腺瘤。醛固酮瘤的成因不明，患者血浆醛固酮浓度与血浆 ACTH 的昼夜节律呈平行。

二、**特发性醛固酮增多症(特醛症)** 本症为成人原醛症第二多见的类型，约占10%~40%。双侧肾上腺小球带增生，有时伴结节。病因还不明确，有以下可能因素：①血管紧张素Ⅱ的作用被加强，在静滴血管紧张素Ⅱ后，醛固酮分泌增多的反应较正常人和醛固酮瘤患者为强。于特醛症患者，血管紧张素-转换酶抑制剂可使醛固酮分泌减少，高血压减轻，低血钾上升，而于醛固酮瘤患者，作用不明显。②促进醛固酮分泌的因子：ACTH前体物 (POMC) N 端肽的一个片段，即人赖氨酸- γ 3-MSH (促黑素细胞素)，为一糖化肽段 (50~76位) 可兴奋醛固酮分泌，作用较 ACTH 为强，特醛症患者可测得高浓度的免

疫活性 γ -MSH，而醛固酮瘤患者浓度甚低。此外，尿中曾测出可兴奋醛固酮分泌的糖蛋白，分子量介于4100~36000，人尿、血、垂体中皆可测到，在切除垂体后降低，此物于特醛症患者明显增高。还发现特醛症患者血中 β -内啡肽浓度也升高。以上研究提示特醛症中垂体释放兴奋醛固酮的因子。③血清素拮抗药赛庚啶可使特醛症患者醛固酮分泌减少，提示在本型中存在着经血清素介导的兴奋醛固酮分泌的因素。

三、醛固酮癌 少见，为分泌大量醛固酮的肾上腺皮质癌，往往还分泌糖皮质类固醇、雄激素。肿瘤体积大，直径多在3cm以上，切面常显示出血，坏死。肿瘤的恶性性质在细胞学上常难以确定，转移病灶的存在得以确诊。

四、异位的分泌醛固酮的肿瘤 少见，可发生于肾内的肾上腺残余或卵巢肿瘤。

五、糖皮质类固醇可抑制性醛固酮增多症 多见于青少年男性，可为家族性或散发性，家族性者以常染色体显性方式遗传。肾上腺呈大、小结节性增生，其血浆醛固酮浓度与ACTH的昼夜节律平行，用生理替代性的糖皮质类固醇数周后可使醛固酮分泌量、血压、血钾恢复正常。近年证实本病的发病机制是同源染色体间遗传物质发生不等交换，产生一种11 β -羟化酶-醛固酮合成酶嵌合体，11 β -羟化酶5'端调节区与醛固酮合成酶的编码序列相融合。已知编码11 β -羟化酶与醛固酮合成酶的基因皆位于第8号染色体上，二者编码区的DNA有95%相同。正常时醛固酮合成酶在肾上腺小球带表达，11 β -羟化酶在束状带表达，后者受ACTH兴奋性调控。上述嵌合型基因的形成导致醛固酮合成酶在束状带异位表达，并受ACTH的调控。

【病理生理和临床表现】 本症的主要临床表现是由于大量醛固酮潴钠、排钾所引起。钠潴留导致细胞外液扩张，血容量增多，血管壁内及血循环钠离子浓度增加，醛固酮还加强血管对去甲肾上腺素的反应，引起高血压。细胞外液扩张达一定程度后，引起体内排钠系统的反应，肾（主要是近曲小管）重吸收钠减少，心房肽分泌增多，促进钠的排泄，从而代偿了大量醛固酮的潴钠作用，使钠代谢达到近乎平衡的状态，不再继续潴钠，因而避免了细胞外液的进一步扩张和出现水肿、心力衰竭。大量醛固酮引起失钾，出现一系列因缺钾而引起的神经、肌肉、心脏及肾的功能障碍。细胞内大量钾离子丢失后，钠、氢离子由细胞内排出的效能减低，细胞内钠、氢离子增加，细胞内pH下降，细胞外液氢离子减少，pH上升呈硷血症。在一般常见的其他原因（如厌食、呕吐、腹泻）引起缺钾时，肾小管上皮细胞内钾减少，于是肾远曲小管处 Na^+ 与 H^+ 交换占优势， Na^+ 与 K^+ 交换减弱，尿呈酸性。而在原发性醛固酮增多症中虽然肾小管上皮细胞内缺钾，但在醛固酮作用下，继续失钾潴钠，故 Na^+ - K^+ 交换仍被促进，于是尿不呈酸性，而呈中性，甚至碱性，但细胞内氢离子增多而呈酸性。硷中毒时细胞外液游离钙减少，加上醛固酮促进尿镁排出，故可出现肢端麻木和手足搐搦。

【临床表现】 原发性醛固酮增多症的主要临床表现如下：

一、高血压 为最早出现的症状，一般不呈恶性演进，但随着病情进展，血压渐高，大多数在22.6/13.3kPa（170/100mmHg）左右，高时可达28/17.3kPa（210/130mmHg）。

二、神经肌肉功能障碍 ①肌无力及周期性麻痹甚为常见，一般说来，血钾愈低，肌肉受累愈重。常见诱因为劳累，或服用氯噻嗪、呋塞米等促进排钾的利尿药。麻痹多累及下肢，严重时累及四肢，也可发生呼吸、吞咽困难。麻痹时间短者数小时，长者数日或更

久，补钾后麻痹即暂时缓解，但常复发。②肢端麻大，手足搐搦。在低钾严重时，由于神经肌肉应激性降低，手足搐搦可较轻或不出现，而在补钾后，手足搐搦往往变得明显。

三、肾脏表现 ①因大量失钾，肾小管上皮细胞呈空泡变性，浓缩功能减退，伴多尿，尤其夜尿多，继发口渴、多饮。②常易并发尿路感染。

四、心脏表现 ①心电图呈低血钾图形：Q-T间期延长，T波增宽，降低或倒置，U波明显，T、U波相连成驼峰状。②心律失常：较常见者为过早搏动或阵发性室上性心动过速，最严重时可发生心室颤动。

五、其他 儿童患者有生长发育障碍，与长期缺钾等代谢紊乱有关。缺钾时胰岛素的释放减少、作用减弱，可出现糖耐量减低。

【实验室检查】

一、血、尿生化检查 ①低血钾：大多数病人血钾低于正常，一般在2~3mmol/L，严重者更低。低血钾往往呈持续性，也可为波动性，少数病人血钾正常。②高血钠：血钠一般在正常高限或略高于正常。③碱血症：血pH和CO₂结合力为正常高限或略高于正常。④尿钾高：在低血钾条件（低于3.5mmol/L），每日尿钾仍在25mmol以上。⑤尿钠排出量较摄入量为少或接近平衡。

二、尿液检查 ①尿pH为中性或偏碱性；②尿常规检查可有少量蛋白质；③尿比重较为固定而减低，往往在1.010~1.018之间，少数病人呈低渗尿。

三、醛固酮测定 ①尿醛固酮排出量：正常人在普食条件下，均值为21.4nmol/24h，范围9.4~35.2nmol（放免法），本症中高于正常。②血浆醛固酮：正常人在普食条件（含Na160mmol，K60mmol/d）平衡7天后，上午8时卧位血浆醛固酮为413.3±180.3pmol/L，病人明显升高。

醛固酮分泌的多少与低血钾程度有关，血钾甚低时，醛固酮增高常不明显，此因低血钾对醛固酮的分泌有抑制作用。另一特征是血浆肾素-血管紧张素活性降低，而且在用利尿剂和直立位兴奋后也不能显著升高。若为继发性醛固酮增多症，则以肾素-血管紧张素活性高于正常为特征。

四、肾素、血管紧张素Ⅱ测定 患者血肾素、血管紧张素Ⅱ基础值降低，有时在可测范围之下。正常参考值前者为0.55±0.09pg/ml·h，后者为26.0±1.9pg/ml。经肌肉注射呋塞米（0.7mg/kg体重）并在取立位2h后，正常人血肾素、血管紧张素Ⅱ较基础值增加数倍，兴奋参考值分别为3.48±0.52pg/ml·h及45.0±6.2pg/ml。原醛症患者兴奋值较基础值只有轻微增加或无反应。醛固酮瘤中肾素、血管紧张素受抑制程度较原发性原醛症更显著。

五、24小时尿17-酮类固醇及17-羟皮质类固醇 一般正常。

六、螺内酯试验 螺内酯可拮抗醛固酮对肾小管的作用，每日320~400mg（微粒型），分3~4次口服，历时1~2周，可使本症病人的电解质紊乱得到纠正，血压往往有不同程度的下降。如低血钾和高血压是由肾脏疾患所引起者，则螺内酯往往不起作用。此试验有助于证实高血压、低血钾是由于醛固酮过多所致，但不能据之鉴别为原发性或继发性。

七、低钠、高钠试验 ①对疑有肾脏病变的病人，可作低钠试验（每日钠摄入限制在20mmol），本症病人在数日内尿钠下降到接近摄入量，同时低血钾，高血压减轻，而肾

脏病人因不能有效地潴钠,可出现失钠、脱水。低血钾、高血压则不易纠正。②对病情轻、血钾降低不明显的疑似本症病人,可作高钠试验,每日摄入钠 240mmol。如为轻型原发性醛固酮增多症,则低血钾变得更明显。对血钾已明显降低的本症病人,不宜行此试验。

【诊断】 对同时有高血压和低血钾者,要考虑本症,如具备典型的血、尿生化改变,螺内酯能纠正代谢紊乱和降低高血压,则诊断可初步成立;如能证实醛固酮分泌增高和血浆肾素-血管紧张素活性降低,则可确诊。在确定治疗方案前,还要尽可能鉴别是腺瘤还是增生,以及腺瘤的定位,可用以下方法:

一、上午直立位前后血浆醛固酮浓度变化 正常人在隔夜卧床,上午 8 时血浆醛固酮值约为 110~330pmol/L,保持卧位到中午 12 时,血浆醛固酮浓度下降,和血浆皮质醇浓度的下降相一致;如取立位时,则血浆醛固酮上升,说明体位的作用超过 ACTH 的影响。增生型本症病人在上午 8 至 12 时取立位时血浆醛固酮上升,明显超过正常人,这是因为这些患者在站立后血浆肾素有轻度升高,加上此型对血管紧张素的敏感性增强;而腺瘤患者在此条件下,血浆醛固酮不上升,反而下降,这是因为醛固酮瘤患者醛固酮分泌过度,血浆容量扩张,对肾素-血管紧张素系统起强烈的抑制作用,即使取立位 4h,也不能使血浆肾素有所增高。至于血浆醛固酮反而下降的原因,则与此时血浆 ACTH 按昼夜节律而下降有关。少数醛固酮瘤患者站立后血浆醛固酮呈上升反应,但反应微弱,增加不到一倍。

二、血浆去氧皮质酮、皮质酮及 18-羟皮质酮测定 醛固酮瘤患者上午 8 时血浆去氧皮质酮、皮质酮和 18-羟皮质酮常升高,以 18-羟皮质酮的升高最为恒定和显著,常在 100ng/dl 以上(正常人、普食条件下,上午 8 时,卧位、血浆 18-羟皮质酮为 10.1 ± 6.5 ng/dl);而特醛症患者上述类固醇为正常或仅轻度升高,以 18-羟皮质酮的鉴别诊断价值最高。醛固酮瘤患者 18-羟皮质酮明显升高的部分原因为严重缺钾、使醛固酮合成的最后步骤:18-羟皮质酮经脱氢转变为醛固酮的速度减慢;而特醛症中缺钾相对较轻,故上述影响较小。

三、赛庚啶对血浆醛固酮影响 血清素具有兴奋醛固酮分泌的作用,可能为特醛症发病因素之一。赛庚啶为血清素拮抗剂。口服 8mg 赛庚啶前及服后每半小时抽血,共 2 小时,测血浆醛固酮。大多数特醛症患者血浆醛固酮下降 110pmol/L 以上,或较基值下降 30%以上,多数病人在服后 90 分钟时下降最明显,平均下降约 50%。醛固酮瘤患者血浆醛固酮无变化。

四、放射性碘化胆固醇肾上腺扫描或照相 根据¹³¹I 标记的胆固醇在肾上腺转化为皮质激素的原理,用扫描法显示腺瘤及增生组织中¹³¹I 浓集的部位。如一侧肾上腺有放射性浓集,表示该侧有腺瘤,一般腺瘤直径在 1cm 以上者,大多(约 80%~90%)能作出正确定位。如二侧皆有放射性浓集,提示为双侧增生。此法对双侧肾上腺增生的诊断价值不及对醛固酮瘤的定位,诊断符合率约为 60%~70%。增生病例有时两侧肾上腺放射性可以不对称,一浓、一淡,可误诊为腺瘤,必要时可在地塞米松抑制后再作扫描或照相,如一侧显像表示为腺瘤,双侧现象则表示为增生。

五、超声显像 为近年应用于临床的一项无创伤性检查,对于直径大于 1.3cm 以上的醛固酮瘤可显示出来,小腺瘤则难以和特发性增生相鉴别。

六、肾上腺 CT 此法的优点为非侵入性,无组织损伤,放射性少,诊断所需时间短,可检出小至直径 7~8mm 的肿瘤;需注意肾上腺增生伴大结节者也可被误诊为肿瘤。特醛症在 CT 扫描时表现为正常或弥漫性增大。

七、肾上腺磁共振成像 肾上腺可显示为一轮廓清晰、均匀低强度的结构。醛固酮瘤的强度较正常肾上腺、肝为甚。

八、肾上腺静脉血激素测定 如上述方法皆不能确定病因，可作肾上腺静脉导管术采双侧肾上腺静脉血测定醛固酮/皮质醇比值，腺瘤则比值常大于10:1。

九、地塞米松抑制试验 如肾上腺影像学检查未能发现肿瘤，患者在上午直立位时血浆醛固酮下降（特醛症中升高），可作地塞米松抑制试验，每日总量2mg，分次服，如为糖皮质激素可抑制性原醛症，在3周后血钾、血、尿醛固酮、血压皆恢复正常。

十、尿18-羟皮质醇及18-氧皮质醇测定 于糖皮质类固醇可抑制性原醛症，可测到此类特征性的皮质类固醇，同时具有糖皮质类固醇和盐皮质类固醇结构上的特点。

【鉴别诊断】 对于有高血压、低血钾的病人，除本症外，还要考虑以下一些疾病：①原发性高血压病人因其他原因如服用氯噻嗪、呋塞米、慢性腹泻等而导致低血钾。②肾缺血而引起的高血压，如急进性原发性高血压、肾动脉狭窄性高血压，患这些疾病的一部分病人可因继发性醛固酮增多而合并低血钾，但病人的血压一般较本症病人更高，进展更快，可伴有明显的视网膜损害。此外，此组高血压病人往往有急进性肾功能衰竭的临床表现，伴氮质血症，酸中毒等。肾动脉狭窄病人中部分可听到肾区血管杂音，放射性肾图、静脉肾盂造影、分侧肾功能检查可显示一侧肾功能减退。这类病人血浆肾素活性高，对鉴别诊断甚重要。③失盐性肾病（失钾性肾病）：通常由于慢性肾盂肾炎所致，往往有高血

高血压。每日螺内酯120~240mg,分次口服,需要时适当补钾,待血钾正常,血压下降后,减至维持量时,即进行手术。手术前夕肌肉注射醋酸可的松100mg。术中静脉滴注氢可的松100~300mg,术后逐步递减,约一周后停药。腺瘤手术效果较好,术后电解质紊乱得以纠正,多尿、多饮症状消失,大部分病人血压降至正常,其余病人血压也有所下降。

二、药物治疗 对于不能手术的肿瘤病人以及特发性增生型病人(未手术或手术后效果不满意),宜用螺内酯治疗,用法同手术前准备。长期应用螺内酯可出现男子乳腺发育、阳痿、月经不调等副作用,可改为氨苯蝶啶或阿米洛利(amiloride),以助排钠滞钾。必要时加用降压药物。对ACTH依赖型应用地塞米松治疗,每日约1mg左右。

钙通道阻滞剂可使一部分原醛症患者醛固酮产生量减少,血钾和血压恢复正常,因为醛固酮的合成需要钙的参与。对特醛症患者,血管紧张素转换酶抑制剂也可奏效。

(陈家伦)

第十四章 原发性慢性肾上腺皮质功能减退症

慢性肾上腺皮质功能减退症(chronic adrenocortical hypofunction)分为原发及继发性两类,原发性者又称Addison病,由于自身免疫、结核、真菌等感染或肿瘤、白血病等原因破坏双侧肾上腺的绝大部分引起肾上腺皮质激素分泌不足所致(本章内容限于此类)。继发性者指下丘脑-垂体病变引起促肾上腺皮质激素(ACTH)不足所致。

慢性肾上腺皮质功能减退症多见于成年人,老年和幼年者较少见。结核性者男多于女,自身免疫所致“特发性”者女多于男。

在大多数情况下糖皮质激素及盐皮质激素分泌皆不足,在少数情况下,可只有皮质醇或醛固酮分泌不足。

【病因和病理】

一、肾上腺结核 以往结核为本病最常见的病因,约占80%,随着结核病的逐渐被控制而减少。肾上腺结核系血行播散所致,常先有或同时有其他部位结核病灶如肺、肾、肠等,通过血循环引起肾上腺感染,致整个肾上腺(包括髓质)几乎皆为干酪坏死病变,外周为纤维组织,内有结核结节,光镜下示淋巴细胞、巨噬细胞、内皮细胞浸润,肾上腺钙化常见。

二、特发性肾上腺萎缩 为另一常见的病因,其发生与自身免疫有关。自身免疫反应使两侧肾上腺皮质被毁,呈纤维化,伴淋巴细胞、浆细胞、单核细胞浸润,髓质不受损坏。患者血中可检出抗肾上腺的自身抗体,且常伴其他器官特异性自身免疫疾病,如甲状腺功能减退症、桥本甲状腺炎、甲状旁腺功能减退、卵巢功能过早衰退、胰岛素依赖型糖尿病、恶性贫血、白斑病等。于白人,组织相容性抗原(HLA)B₈, Dw₃频率增高。

三、其他病因 恶性肿瘤转移、淋巴瘤、白血病浸润、淀粉样变、真菌如组织胞浆菌病、球孢子菌病、芽生菌病感染、双侧肾上腺切除、放射治疗破坏、肾上腺酶系抑制药如美替拉酮、氨鲁米特、酮康唑或细胞毒物质如o, p'-DDD长期应用、血管栓塞等。获得性免疫缺陷综合征(爱滋病)目前已成为引起本病的一个病因,多数为肾上腺皮质功能变化,一部分可有明显临床表现。患者有坏死性肾上腺炎,伴巨细胞病毒感染,也可发

生其他细菌感染。

四、其他内脏病理 垂体前叶嗜碱性细胞显著增加，部分呈透明变性，系糖皮质激素分泌减少，对垂体的负反馈（抑制）减弱，致分泌 ACTH 细胞活跃及增生所致。心脏缩小，心肌有褐色萎缩。皮肤生发层及真皮层和粘膜下色素沉着增多。重者可有卵巢、附睾萎缩。

【病理生理和临床表现】 肾上腺皮质功能减退包括醛固酮和皮质醇分泌不足，可引起以下后果：

一、醛固酮缺乏 表现为潴钠、排钾功能减退，在摄盐量充分时，表现可不甚明显；当摄盐量不足时，即表现出来。正常人在摄钠减少时，醛固酮分泌增加，尿钠锐减，不致引起严重钠负平衡，而本病患者在摄钠不足时，尿钠仍常超过 50mmol/d，导致严重钠负平衡。钠丢失使细胞外液缩减，血浆容量降低，心排出量减少，肾血流量减少，伴氮质血症，全身乏力，虚弱消瘦，对儿茶酚胺的升压反应减弱，导致直立性低血压，严重时可发生昏厥、休克（多见于肾上腺危象）。此外，肾排钾和氢离子减少可致高血钾和轻度代谢性酸中毒。体液容量缩减导致肾素-血管紧张素代偿性分泌增多，加压素的释放也增加。

二、皮质醇缺乏 可引起多系统的症状，包括：

（一）胃肠系 食欲减退，嗜咸食，体重减轻，恶心，呕吐，胃酸过少，消化不良，腹泻，腹胀，腹痛，常加重消瘦虚弱。

（二）神经、精神系 乏力，淡漠，疲劳，嗜睡，迷糊，精神失常。

（三）心血管系 血压降低，心脏缩小，心音低钝。患者常有头昏、眼花、直立性昏厥。

（四）肾 排泄水负荷的能力减弱，在大量饮水后可出现稀释性低钠血症。糖皮质激素缺乏及血容量不足时，抗利尿激素的释放增多，也是造成低血钠的原因。

（五）代谢障碍 糖异生作用减弱，肝糖原耗损，可发生空腹低血糖。储存脂肪消耗，脂质的动员和利用皆减弱。

（六）对垂体 ACTH、黑素细胞刺激素（MSH）、促脂素（LPH）（三者皆来自一共同的前体物）的反馈抑制作用减弱，此组激素的分泌增多，出现皮肤、粘膜色素沉着，摩擦处、掌纹、乳晕、瘢痕等处尤为明显。

（七）对感染、外伤等各种应激的抵抗力减弱，在发生这些情况时，可出现肾上腺危象。

（八）生殖系统 女性阴毛、腋毛减少或脱落、稀疏，月经失调或闭经，但病情轻者仍可生育；男性常有性功能减退。

（九）如病因为结核且病灶活跃或伴有其他脏器活动性结核者，常有低热、盗汗等症状，体质虚弱消瘦更严重。

三、肾上腺危象 危象为本病急骤加重的表现。常发生于感染、创伤、手术、分娩、过劳、大量出汗、呕吐、腹泻、失水或突然中断治疗等应激情况下。表现为恶心、呕吐、腹痛或腹泻、严重脱水。血压降低，心率快，脉细弱，精神失常，常有高热，低血糖症、低钠血症，血钾可低可高。如不及时抢救，可发展至休克、昏迷、死亡。

本病与其他自身免疫疾病并存时，则伴有相应疾病的临床表现。

【实验室检查】

一、血液生化 可有低血钠、高血钾。脱水严重时低血钠可不明显，高血钾一般不重，如甚明显需考虑肾功能不良或其他原因。少数病人可有轻度或中度高血钙(糖皮质激素有促进肾、肠排钙作用)，如有低血钙和高血磷则提示同时合并有甲状旁腺功能减退症。脱水明显时有氮质血症，可有空腹低血糖，糖耐量试验示低平曲线。

二、血常规检查 常有正细胞性、正色性贫血，少数病人合并有恶性贫血。白细胞分类示中性粒细胞减少，淋巴细胞相对增多，嗜酸细胞明显增多。

三、影像学检查 可示心脏缩小，呈垂直位，肾上腺区摄片及CT检查于结核病患者可示肾上腺增大及钙化阴影。其他感染、出血，转移性病变在CT扫描时也示肾上腺增大，而自身免疫病因所致者肾上腺不增大。

四、心电图 可示低电压、T波低平或倒置，P-R间期与Q-T时间可延长。

五、激素检查

(一)基础血、尿皮质醇、尿17-羟皮质类固醇(简称尿17-羟)测定常降低，但也可接近正常。

(二)ACTH试验探查肾上腺皮质储备功能，具诊断价值，并可鉴别原发性及继发性肾上腺皮质功能不全，有多种不同方法，常用者为静脉滴注ACTH25u，历时8h，观察尿17-羟和(或)皮质醇变化，正常人在兴奋第一天较对照日增加1~2倍，第二天增加1.5~2.5倍。快速法适用于病情较危急，需立即确诊，补充激素的患者。在静注人工合成ACTH(1~24)前及后30min测血浆皮质醇，或在肌注ACTH(1~24)前及60min后测血浆皮质醇，ACTH用量为25u，注后正常人血浆皮质醇增加276~552nmol/L。对于病情较严重，疑有肾上腺皮质功能不全者，同时用静注(或静滴)地塞米松及ACTH，在注ACTH前、后测血浆皮质醇，如此既可开始治疗，又可同时进行诊断检查。为鉴别原发性及继发性肾上腺皮质功能减退，需连续滴注ACTH3天，前者尿17-羟无明显变化，后者逐日增加。

(三)血浆基础ACTH测定，原发性肾上腺皮质功能减退者明显增高，超过55pmol/L，常介于88~440pmol/L(正常人低于18pmol/L)，而继发性肾上腺皮质功能减退者，在血浆皮质醇降低的条件下，ACTH浓度也甚低。

【诊断和鉴别诊断】 对于有乏力、食欲减退、体重减轻、血压降低、皮肤粘膜色素加深者，需考虑慢性肾上腺皮质功能减退症。本病需与一些慢性消耗性疾病相鉴别，后者也可伴尿17-羟、17-酮降低，而Addison病患者尿17-羟也可接近正常。最具诊断价值者为ACTH兴奋试验，肾上腺皮质功能减退症患者示储备功能低下，而非本病患者，经ACTH兴奋后，血、尿皮质类固醇明显上升(有时需连续兴奋2~3d)。

在慢性肾上腺皮质功能减退症基础上发生的危象，如已疑及或诊断为本病者，诊断较易，如原已患本病而未获诊断者，则诊断甚为困难；对于急症患者有下列情况应考虑肾上腺危象：所患疾病不太重而出现严重循环虚脱，脱水、休克、衰竭，不明原因的低血糖，难以解释的呕吐，体检时发现色素沉着，白癍，体毛稀少，生殖器发育差，原有体质衰弱，慢性消耗。对这类患者应补充糖盐水和糖皮质激素，待病情好转，再作检查，或同时治疗，并作ACTH兴奋试验(见前述)。

【治疗】

一、基础治疗

(一)教育患者使其明了疾病的性质，应终生使用肾上腺皮质激素替代补充，平时采

用适当的基础量以补足生理需要,在有并发症时根据具体情况适当加量。患者身上应带有卡片,写明姓名、地址,说明自己为肾上腺皮质功能不全患者,万一被发现神志不清,病情严重,应立即送医院处理。

(二)糖皮质激素替代治疗 根据身高、体重、性别、年龄、体力劳动强度等,确定一合适的基础量,一般宜模仿激素分泌周期在上午8时前服氢可的松20mg(或可的松25mg),下午2时前服氢可的松10mg(或可的松12.5mg)。在有发热等合并症时应适当加量。

(三)食盐及盐皮质激素 食盐的摄入量应充分,每日至少8~10g以补充失钠量,如有大量出汗、腹泻时应酌加食盐摄入量,大部分患者在服用氢可的松和充分摄盐下即可获满意效果。有的患者仍感头晕、乏力、血压偏低,则需加服盐皮质激素,可每日口服9 α -氟氢可的松(9 α -fluorohydrocortisone),上午8时一次口服0.05~0.1mg;不能口服者,可用醋酸去氧皮质酮(DOCA)油剂,每日1~2mg,肌注,根据疗效调节剂量,如有水肿、高血压、低血钾则减量;如有低血压、高血钾则适当加量。甘草流浸膏含甘草次酸,有类似去氧皮质酮的作用,当需要补充盐皮质激素时可采用,每次3~5ml(或用1:4稀释液10~20ml),每日2~3次,剂量可根据患者情况酌情调整,此药可起盐皮质激素的疗效。但过量可引起头痛、水肿、高血压,必须注意。

二、病因治疗 如有活动性结核者,应积极给予抗结核治疗。补充替代用的肾上腺皮质激素并不影响对结核病的控制。如病因系自身免疫者,则应检查是否有其他腺体功能减退,如存在,则需作相应治疗。

三、抢救危象 Addison病危象为内科急症,应积极抢救。主要为静脉输注糖皮质激素,补充盐水、葡萄糖及治疗存在的某种应激。

(一)补充盐水 典型的危象患者液体损失量约达细胞外液的1/5,故于初治的第一二日内应迅速补充生理盐水每日2000~3000ml。对于以糖皮质激素缺乏为主,脱水不甚严重者补盐水量适当减少。补充葡萄糖液以控制低血糖。

(二)糖皮质激素 立即静注磷酸氢可的松或琥珀酰氢可的松100mg,使血皮质醇浓度达到正常人在发生严重应激时的水平。以后每6h加入补液中静滴100mg,最初24h总量约400mg,第二三天可减至300mg分次静滴。如病情好转,继续减至每日200mg,继而100mg。呕吐停止,可进食者,可改为口服。当口服剂量减至每日50~60mg以下时,应加用9 α -氟氢可的松(见前)。

(三)积极治疗感染及其他诱因。

四、外科手术或其他应激时治疗 正常人在发生较重应激时,每天皮质醇分泌量可达100~300mg,因而Addison病患者在发生严重应激时,每天给予氢可的松总量不得少于300mg。大多数外科手术应激为时短暂,故可在数日内每天减少用量1/3~1/2,直到维持量。较轻的短暂应激,每日给予氢可的松100mg即可,以后按情况递减。

(陈家伦)

第十五章 嗜铬细胞瘤

嗜铬细胞瘤 (pheochromocytoma) 起源于肾上腺髓质、交感神经节或其他部位的嗜铬组织, 这种瘤持续或间断地释放大量的儿茶酚胺, 引起持续性或阵发性高血压和多个器官功能及代谢紊乱。大多数病例如能及早诊治, 可以治愈; 但严重者病情凶险, 变化多端, 且有一部分为恶性肿瘤。以往认为本病罕见, 近年来由于对本病的认识提高和诊断技术的进步, 发现病例渐多。男性较女性略多, 以20~50岁最多见。

【病理】 嗜铬细胞瘤位于肾上腺者约占80%~90%, 大多为一侧性, 少数为双侧性或一侧肾上腺瘤与另一侧肾上腺外瘤并存, 这种多发性嗜铬细胞瘤较多见于儿童和家族性患者, 遗传方式被认为是常染色体显性遗传。肾上腺外嗜铬细胞瘤主要位于腹膜外, 腹主动脉旁 (约占10%~15%), 其他少见部位为肾门、肾上极、肝门区、肝及下腔静脉之间、近胰头部位、髂窝或近髂窝血管处, 卵巢内、膀胱内、直肠后。腹外者甚少见, 可位于胸内 (主要在后纵隔或脊柱旁)、颈部、颅内。嗜铬细胞瘤大多为良性, 包膜多较完整, 直径可自0.6~40cm, 重自1g至数kg, 表面光滑、棕红色, 切面呈颗粒状, 瘤中可有囊样变及出血。细胞为大多边形、小多边形及菱形, 直径15~45 μ m, 排列较紧, 胞浆富含颗粒, 易被重铬酸钾染色。

恶性嗜铬细胞瘤约占10%, 恶性肿瘤的诊断标准为包膜浸润, 血管内有癌栓, 或有远处转移。此外, 国内、外曾有嗜铬细胞瘤增生的报道。

肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤可产生去甲肾上腺素和肾上腺素, 而肾上腺外的嗜铬细胞瘤 (除主动脉旁嗜铬体 (Zuckerkindl organ) 所致者外), 只产生去甲肾上腺素, 不能合成肾上腺素, 因为将去甲肾上腺素转变为肾上腺素的苯乙醇胺N-甲基转移酶需要高浓度的氢皮质素才能激活, 只有肾上腺髓质及主动脉旁嗜铬体才具备此条件。

嗜铬细胞瘤属于胺前体摄取脱羧 (amine precursor uptake and decarboxylation, APUD) 系统肿瘤, 可产生多种肽类激素, 其中一部分可能引起嗜铬细胞瘤中一些不典型症状, 如面部潮红 (舒血管肠肽, P物质), 便秘 (鸦片肽, 生长抑素)、腹泻 (舒血管肠肽、血清素、胃动素)、面色苍白、血管收缩 (神经肽Y)。

【病理生理和临床表现】 嗜铬细胞瘤的临床表现主要是由于大量儿茶酚胺作用于肾上腺能受体所致, 以心血管症状为主, 兼有其他系统的表现。

一、心血管系统表现

(一) 高血压 为本病最主要的症状, 有阵发性和持续性二型, 持续型亦可有阵发性加剧。

1. 阵发性高血压型 为本病所具有的特征性表现。平时血压不高, 发作时血压骤升, 收缩压往往达26.6~40kPa (200~300mmHg), 舒张压亦明显升高, 可达17~24kPa (130~180mmHg) (以释放去甲肾上腺素为主者更高一些), 伴剧烈头痛, 面色苍白, 大汗淋漓, 心动过速 (以释放肾上腺素为主者更明显), 心前区及上腹部紧迫感, 可有心前区疼痛、心律失常、焦虑、恐惧感、恶心、呕吐、视力模糊、复视。发作特别严重者可并发急性左心衰竭或脑血管意外。发作终止后, 可出现面颊部及皮肤潮红、全身发热、流涎、瞳

孔缩小等迷走神经兴奋症状，并可有尿量增多。

发作主要是由于较多的儿茶酚胺间歇地进入血循环所致。诱发因素可为情绪激动、体位改变、吸烟、创伤、小便、大便、灌肠、挤压肿瘤、腹膜后充气造影、麻醉诱导期，药物，如组胺、胍乙啶、胰升糖素、甲氧氯普胺等。

发作时间最短者仅数秒钟，一般数分钟，长者可达1~2h，偶可达24h以上。发作频率多少不一，多者一日数次，少者数月一次。随着病程演进，发作渐频，时间渐长，一部分病人可发展为持续性高血压伴阵发性加剧。

2. 持续性高血压型 如果持续性高血压伴有阵发性加剧或由阵发型演变而来，则易于想到嗜铬细胞瘤的可能性，否则诊断不易，可多年被误诊为原发性高血压。对持续性高血压病人有以下表现者，要考虑嗜铬细胞瘤的可能性：畏热、多汗、低热、心悸、心动过速、心律失常、头痛、烦躁、焦虑、逐渐消瘦、站立时发生低血压，或血压波动大，可骤然降低。如上述情况见于儿童和青年人，则更要想到本病的可能性。

发生直立性低血压的原因，可能和肾上腺素能受体“下降调节”(down regulation)有关，即当血中儿茶酚胺浓度过高时，肾上腺素能受体的敏感性降低，正常人在站立时，交感神经末梢释放去甲肾上腺素，促使血管收缩，以维持在直立位的动脉血压。而嗜铬细胞瘤病人，由于受体的敏感性降低，反应较迟钝。

一部分病人(往往是儿童或少年)病情发展迅速，呈急进性(恶性)高血压过程，表现为：舒张压高于17kPa(130mmHg)，眼底损害严重，短期内可出现神经萎缩，以至失明，可发生氮质血症，心力衰竭，高血压脑病。这类病人需迅速用肾上腺素能阻滞药控制病情，并及时手术治疗。

(二) 低血压、休克 本病可发生低血压，甚至休克；或出现高血压和低血压相交替的表现。这种病人还可发生急性腹痛、心前区痛、高热等，而被误诊为急腹症、急性心肌梗塞或感染性休克。低血压和休克的发生可有下列原因：①肿瘤骤然发生出血、坏死，以致停止释放儿茶酚胺；②大量儿茶酚胺引起严重心律失常或心力衰竭，致心排血量锐减；③由于肿瘤主要分泌肾上腺素，兴奋肾上腺素能 β 受体，促使周围血管扩张；④大量儿茶酚胺使血管强烈收缩、组织缺氧、微血管通透性增加，血浆外逸，血容量减少；或应用 α -受体阻滞药酚妥拉明后血管突然扩张、血容量相对不足、血压下降，此时又刺激儿茶酚胺释放，于是血压又复上升。对于高血压、低血压交替发生的病人，或原有高血压病突然血压下降者，如原因不明，应考虑嗜铬细胞瘤的可能性。

至于高血压和低血压、休克交替发生的原因、血压和心率急骤变化，可能与血中游离的及结合的儿茶酚胺：肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺等各种活性物质浓度变化有关。如血中结合型多巴胺高时血压低，游离型多巴胺高时心率慢。而本病中儿茶酚胺储存量多，可引起血压升高。

(三) 心脏表现 大量儿茶酚胺可引起儿茶酚胺性心脏病、伴心律失常，如过早搏动，阵发性心动过速，以至心室纤颤。部分病人可发生心肌退行性变、坏死、炎性改变。病人可因心肌损害发生心力衰竭，或因持久性血压过高而发生心肌肥厚，心脏扩大，心力衰竭。心电图可出现穿壁性心肌梗塞图形，此种表现又可消失。

二、代谢紊乱

(一) 基础代谢增高 肾上腺素可作用于中枢神经及交感神经系控制下的代谢过程，

使病人耗氧量增加。近半数病人基础代谢率增高，但血清甲状腺激素及甲状腺摄碘率皆为正常。代谢亢进可引起发热。

(二) 糖代谢紊乱 肝糖原分解加速及胰岛素分泌受抑制而肝糖异生加强，可引起血糖过高，糖耐量减低及糖尿。

(三) 脂代谢紊乱 脂肪分解加速、血游离脂肪酸增高，患者多消瘦。

(四) 电解质代谢紊乱 少数病人可出现低钾血症，可能与儿茶酚胺促使 K^+ 进入细胞内及促进肾素、醛固酮分泌有关。

三、其他临床表现

(一) 消化系统 儿茶酚胺使肠蠕动及张力减弱，故可引起便秘，甚至肠扩张。儿茶酚胺可使胃肠壁内血管发生增殖性及闭塞性动脉内膜炎，可造成肠坏死、出血、穿孔。本病病人胆石症发生率较高，与儿茶酚胺使胆囊收缩减弱，Oddi 括约肌张力增强，引起胆汁滞留有关。

(二) 腹部肿块 少数病人（约5%）在左或右侧中上腹部可触及肿块，个别肿块可很大，扪及时应注意有可能诱发高血压症群。嗜铬细胞瘤亦可转移到肝，引起肝肿大。

(三) 泌尿系统 病程久，病情重者可发生肾功能减退。膀胱内嗜铬细胞瘤病人排尿时常引起高血压发作。

(四) 血液系统 在大量肾上腺素作用下，血细胞重新分布，周围血中白细胞增多，有时红细胞也可增多。

(五) 伴发其他疾病 嗜铬细胞瘤病人可伴发一些其他疾病，这些病可能和嗜铬细胞瘤有内在联系，或同源神经嵴，如多发性神经纤维瘤，多发性神经血管母细胞瘤等。嗜铬细胞瘤还可伴发其他内分泌腺疾病如甲状腺髓样癌、甲状旁腺病变（腺瘤或增生）、Cushing 综合征（多为肾上腺增生、偶为腺瘤）等，称为多发性内分泌肿瘤 I、II 型。

【诊断和鉴别诊断】 嗜铬细胞瘤的早期诊断甚为重要，因本病为一可治愈的高血压病，切除肿瘤后大多数患者可恢复正常，而未被诊断者有巨大的潜在危险，可在药物、麻醉、分娩、手术等情况下诱发高血压危象或休克。此外，有相当一部分嗜铬细胞瘤为恶性，早期诊断、切除肿瘤可减少转移的发生。对于高血压病人，皆应考虑本病的可能性，尤其是年轻者、阵发性者以及持续性高血压有前述一些特点者，更应警惕本病，进行以下检查。

一、血、尿儿茶酚胺及其代谢物测定 持续性高血压型患者尿儿茶酚胺及其代谢物香草基杏仁酸 (vanillyl mandelic acid, VMA) 及甲氧基肾上腺素 (metanephrin, MN) 和甲氧基去甲肾上腺素 (normetanephrin, NMN) 的总和 (TMN) 皆升高，常在正常高限的两倍以上。阵发性型者平时可不明显升高，而在发作后才高于正常，故需测定发作后尿儿茶酚胺排量，可以每毫克肌酐量或以时间单位计排泄量。

血儿茶酚胺于持续性型及阵发性型发作时明显高于正常，在非发作期只有轻度升高。血压波动较大的原发性高血压的患者，在情绪波动、血压上升时，血儿茶酚胺也可较高，在诊断有疑问时，可作可乐定试验，在口服 0.3mg 后 2~3h，此药可抑制神经原性因子所引起的儿茶酚胺释放，而对嗜铬细胞瘤患者升高的儿茶酚胺无明显抑制作用。

二、药理试验 对于持续性高血压患者，尿儿茶酚胺及代谢物明显增高，不必再作阻滞性药理试验。对于阵发性者，如果一直等不到发作，可考虑作胰升糖素激发试验。此

药的副作用较组胺和酪胺为轻。施行前先作一冷压试验以了解患者的血管反应性,试验时给患者静注胰升糖素1mg,注后1~3min内,如为本病患者,血浆儿茶酚胺增加3倍以上,或升至2000pg/ml,血压上升较之冷压试验中加压反应常高2.6/2kPa(20/15mmHg)以上,有时血压的上升不达此程度。

三、影像学检查 应在用 α -肾上腺素能阻滞剂控制高血压后进行。可用方法:①B型超声波作肾上腺及肾上腺外(如心脏等处)肿瘤定位检查,方法简易,为无创伤性,对直径1cm以上的肾上腺肿瘤,阳性率较高。②CT扫描,90%以上的肿瘤可准确定位,本法为无创伤性,但需知如未事先用 α -肾上腺素能阻滞剂控制血压,静注造影剂有可能引起高血压发作。③磁共振成像的优点为不需注射造影剂,病人不暴露于放射性,有助于鉴别嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质肿瘤,可用于孕妇。④同位素标记的间碘苄胍(MIBG)可被肾上腺素能囊泡浓集,故用此物作闪烁扫描可显示儿茶酚胺的肿瘤及转移病灶。用此方法也可能显示其他的APUD瘤。⑤如上述方法皆未能确定肿瘤位置,可作静脉导管术,在不同部位采血测儿茶酚胺,根据其浓度差别,可大致确定肿瘤的部位。

本病需与一些伴交感神经亢进和(或)高代谢状态的疾病相鉴别,包括:①冠心病所致心绞痛;②其他原因所致焦虑状态;③不稳定性原发性高血压;④阵发性高血压的疾病,如脑瘤、脊髓痨、急性血卟啉病、铅中毒等;⑤绝经期综合征;⑥甲状腺功能亢进症。

【治疗】 大多数嗜铬细胞瘤为良性,可手术切除,而得到根治,手术前宜用 α -阻滞剂使血压下降减轻心脏的负担,并使患者原来的血管容量扩大。常用的 α -阻滞剂为作用较长(半衰期36h),口服有效的酚苄明,开始时每日2次,每次口服10mg,以后逐渐加量直到持续性高血压者血压得到控制,阵发性高血压者发作得到防止。一般每日30~40mg即足够,病情特别重,儿茶酚胺分泌量特别多者,有时需用到60mg或更多。

酚苄明的副作用为直立性低血压,鼻粘膜充血。有时由于 α -受体被阻滞 β -受体活性增强而出现心动过速和心律失常。

近年来使用了另一种 α -受体阻滞剂:哌唑嗪,也可获满意效果。由于哌唑嗪为一相对选择性的 α_1 -受体阻滞剂,因而可避免全部 α 受体阻滞的不良后果,如明显的低血压和心动过速。哌唑嗪的作用时间较酚苄明为短,半衰期约3~4h,可较灵活调节用量。在治疗开始前,宜先作一药物试验,以了解患者的反应,可给患者口服0.5mg或1mg,随即观察血压数小时。有的病人服后血压下降甚少,例如收缩压和舒张压分别下降约1.3kPa(10mmHg)。此类患者估计需药量较大,开始可每天6mg,逐渐增至每天10mg,有用到16mg者。另一些病人对此药甚为敏感,服1mg后,血压明显下降,可出现头晕,胸紧缩感,重者甚至需补充生理盐水,此类患者每日用量不到6mg即足以控制病情。需注意对哌唑嗪特别敏感为诊断嗜铬瘤的一个线索,对此种病人需作进一步检查。适量的哌唑嗪对控制持续性高血压患者的血压和防止阵发性高血压患者的发作有良好效果。

当病人骤发高血压危象时,应积极抢救:立即静脉缓慢推注酚妥拉明1~5mg。同时密切观察血压,当血压下降至21/13kPa(160/100mmHg)左右即停止推注,继之以10~50mg溶于5%葡萄糖生理盐水500ml中缓慢滴注。同时有心律失常者,可用肾上腺素能 β 阻滞剂及其他抗心律失常药,有心力衰竭者应作相应处理。

在手术治疗前, β -肾上腺素能阻滞剂不必常规应用,如患者有心动过速或心律不齐则

需采用。在用 β 阻滞剂之前，必须先用 α 阻滞剂使血压下降，如单独用 β 阻滞剂，则由于可引起 α -肾上腺素能兴奋而使血压升高，甚而发生肺水肿。

切除嗜铬细胞瘤有一定危险性，必须在富有经验的外科医师和麻醉师主持下施行。在麻醉诱导期，手术过程中，尤其在接触肿瘤时，可出现急骤血压升高和（或）心律失常。对血压骤增，可采用速效的 α -肾上腺素能拮抗剂酚妥拉明静脉推注，继之以静滴或硝普钠静脉滴注。对心律失常，可用 β -肾上腺素能受体阻滞剂或其他抗心律失常药，如利多卡因。

嗜铬细胞瘤被切除后，血压一般降至12/8kPa（90/60mmHg）。如血压低，周围循环不良，表示血容量不足，应补充适量全血或血浆，必要时也可静脉滴注适量去甲肾上腺素，但不可用缩血管药来代替补充血容量。

嗜铬细胞瘤切除后，血压多能恢复正常，但在手术后第一周，血压仍可偏高，同时尿、血儿茶酚胺也偏高。可能原因为手术后的应激状态，或是患者原来体内储存的儿茶酚胺较多，因此在手术后一个月左右，根据血压状态和血、尿儿茶酚胺，方能更准确地判断治疗效果。

恶性嗜铬瘤的治疗较困难，一般说对放疗和化疗不敏感，可用肾上腺素能阻滞剂作对症治疗。链脲佐菌素治疗的效果不一。也可用酪氨酸羟化酶抑制剂 α -甲基间酪氨酸阻碍儿茶酚胺的生物合成。¹³¹I-MIBG治疗可获一定效果，用后血压可下降，儿茶酚胺的排量减少。已发生转移的恶性嗜铬瘤的预后不一，重者在数月内死亡，少数可活10年以上，5年生存率约为45%。转移最常见的部位为骨骼、肝、淋巴结、肺，其次为脑、胸膜、肾等。

（陈家伦）

第十六章 原发性甲状旁腺功能亢进症

原发性甲状旁腺功能亢进症（primary hyperparathyroidism）是由于甲状旁腺本身病变（肿瘤或增生）引起的甲状旁腺素（PTH）合成与分泌过多，通过其对骨与肾的作用，导致高钙血症和低磷血症。其主要临床表现为反复发作的肾结石、消化性溃疡、精神改变与广泛的骨吸收。近年来，不少患者由于常规测定血清钙而得以及时发现。这些患者除高钙血症与血清PTH增高外，常无明显症状。说明本病的患病率恐较过去估计的为高。本病多见于20~50岁成年人，但也可见于儿童与老年，女性多于男性。

继发性甲状旁腺功能亢进症是由于各种原因所致的低钙血症，刺激甲状旁腺，使之增生肥大，分泌过多PTH，常见于肾功能不全、骨软化症。

有时在继发性甲状旁腺功能亢进症的基础上，由于腺体受到持久的刺激，部分增生组织转变为腺瘤，自主性地分泌过多PTH，称为三发性甲状旁腺功能亢进症，临床上较为少见。

本章着重介绍原发性甲状旁腺功能亢进症。

【病因和病理】 本病病因不明。甲状旁腺腺瘤最为常见，约占总数的85%，绝大多数为单个腺瘤，且多位于下面的甲状旁腺。6%~10%甲状旁腺腺瘤可位于胸腺、心包或食

管后。甲状旁腺腺瘤一般较小，重0.5~5.0g，但也可大至10~20g（正常甲状旁腺每个平均重25mg）。有完整的包膜，其中主要是主细胞，有时，从组织学上与增生不易区分。

约10%的病例为甲状旁腺增生，常累及4个腺体，外形不规则，无包膜，其中主要也是主细胞。但有时增生组织周围可形成假包膜，易误认为多发性甲状旁腺腺瘤。

甲状旁腺癌较为少见。伴有功能亢进的甲状旁腺癌占2%以下。部分甲状旁腺癌发展较缓慢，早期手术切除可获全愈，但部分病例发展迅速，可远处转移至肺、肝、骨等。

甲状旁腺功能亢进症可有家族史，常为多内分泌肿瘤（multiple endocrine neoplasia，简称MEN）的一部分。可与垂体瘤及胰岛细胞瘤同时存在，即MEN I型，也可与嗜铬细胞瘤及甲状腺髓样癌同时存在，即MEN II型。有时，有家族史的甲状旁腺功能亢进症可不伴有其他内分泌腺疾病，常为甲状旁腺增生所致。

【病理生理】 由于PTH大量分泌，骨吸收增加，严重时可形成纤维囊性骨炎；同时，使肾小管对钙的重吸收增加，并促进磷的排出，尿磷增多，因而形成高钙血症与低磷血症。甲状旁腺素还可在肾促进25(OH)D转化为活性更高的1,25(OH)₂D。后者促进肠道钙的吸收，进一步加重高钙血症。当血清钙进一步升高，尿钙可大量增加，由于同时尿磷排出也增加，常可引起肾结石与肾钙质沉着症（nephrocalcinosis），影响肾功能，甚至发展为肾功能不全。血钙过高还可发生钙在软组织沉积，导致迁徙性钙化，如发生在肌腱与软骨，可引起关节部位疼痛。

由于PTH还可抑制肾小管重吸收碳酸氢盐，使尿呈碱性，进一步促使肾结石的形成，同时还可引起高氯血症性酸中毒，后者使血浆白蛋白与钙结合减少，游离钙增加，加重高钙血症症状，同时也增加骨盐的溶解，加重骨的吸收。

原发性甲状旁腺功能亢进症患者，尿cAMP常增加，主要由于大量PTH作用于肾小管所致，但给予外源性PTH，常不能使尿磷与尿cAMP进一步增加。可作为本病的诊断试验之一。

本病患者，特别伴有骨吸收严重或纤维囊性骨炎者，血清碱性磷酸酶常增高，提示成骨细胞活性增加。这些患者尿羟脯氨酸排出增加，后者是骨基质的主要成分。血清碱性磷酸酶增高与尿羟脯氨酸排出增加提示骨转换增加。

【临床表现】 本病起病缓慢，临床表现可多种多样。由于近年早期病例发现增多，相当一部分病人，除血清钙与PTH增高外，临床上可无明显症状，并可持续多年而不出现症状。本病的主要临床表现可归纳为以下几方面：

一、**高钙血症** 血钙增高所引起的症状可影响多个系统。中枢神经系统可出现记忆力减退，情绪不稳定，轻度个性改变，抑郁，嗜睡；有时由于症状无特异性，患者可被误诊为神经官能症。神经肌肉系统可出现倦怠，四肢无力，以近端肌肉为甚，可出现肌萎缩，常伴有肌电图异常，临床上可误诊为原发性神经肌肉疾病。神经系统症状的轻重与高钙血症的程度有关。当血清钙超过3mmol/L时，容易出现症状。严重时可出现明显精神症状如幻觉、狂躁，甚至昏迷。消化系统可出现食欲减退、腹胀、消化不良、便秘、恶心、呕吐。也可引起急性胰腺炎。本病患者常可出现十二指肠溃疡，因为高钙血症可引起血清胃泌素增高与胃酸分泌增加。如本病为MEN I型的一部分，常伴有胰岛胃泌素瘤，分泌大量胃泌素，引起顽固性消化性溃疡，除十二指肠球部外，还可发生胃窦、十二指肠溃疡甚至十二指肠二、三、四段或空肠上段等处溃疡，称为Zollinger-Ellison综合征。

软组织钙化影响肌腱、软骨等处可引起非特异性关节痛。皮肤钙盐沉积可引起皮肤瘙痒。

二、骨骼系统 患者早期可出现骨痛，主要位于腰背部、髋部、肋骨与四肢，局部有压痛。后期主要表现为纤维囊性骨炎，可出现骨骼畸形与病理性骨折，身材变矮，行走困难，甚至卧床不起。部分患者可出现骨囊肿，表现为局部骨质隆起。X线发现除弥漫性脱钙外，可有指骨内侧骨膜下皮质吸收与颅骨斑点状脱钙，对本病有诊断价值。此外，尚可有多个骨折，牙槽骨吸收等改变。早期病人可仅表现为骨转换率增加，骨的吸收超过骨的形成，骨的矿物质日渐减少，可通过CT扫描或骨密度计监测骨密度改变，以发现有无进行性骨质减少。

三、泌尿系统 长期高钙血症可影响肾小管的浓缩功能，出现多尿、夜尿、口渴等，还可出现肾结石与肾实质钙化。肾结石主要为草酸钙与磷酸钙组成。可出现反复发作的肾绞痛与血尿。X线发现结石可为双侧性，可在短期内增多或增大。尿路结石可诱发尿路感染或引起尿路梗阻，如不及时治疗，可演变成慢性肾盂肾炎，进一步影响肾功能。肾钙质沉着症可导致肾功能逐渐减损，最后可引起肾功能不全。

【实验室检查】

一、血 血清钙几乎总是增高的，但有些病人特别在早期的血清钙可波动，因此应多次测定较为可靠。如同时伴有维生素D缺乏肾功能不全或低白蛋白血症，血清总钙可不高。血清磷一般均降低，但在肾功能不全时血清磷可不低。血清碱性磷酸酶常增高，特别在骨骼病变比较明显的患者尤为明显。血氯常升高，血碳酸氢盐常降低，可出现代谢性酸中毒。

二、尿 尿钙常增加，但由于PTH降低钙的清除率，当血清钙低于 2.87mmol/L (11.5mg/dl)时，尿钙增高可不明显。尿磷常增高，但可受饮食等因素的影响，诊断意义不如尿钙增多。尿cAMP增加，但注射外源性PTH后，尿cAMP不再进一步增加。尿羟脯氨酸常增加，与血清碱性磷酸酶增高一样，均提示明显的骨骼累及。长期高钙血症可影响肾浓缩功能，因而出现多尿与等渗尿，甚至引起肾功能不全与氮质血症。

三、血清PTH测定 血清PTH常明显增高。近年来由于测定方法的改进，采用免疫化学发光技术检测PTH原形，其敏感性与特异性均大为提高，是原发性甲状旁腺功能亢进症的主要诊断依据。根据该法测定(two-site immunoassay)，正常平均值为 3.42pmol/L ，正常范围为 $1\sim 10\text{pmol/L}$ 。

四、其他

(一)磷清除率测定 正常人平均为 $10.8\pm 2.7\text{ml/min}$ ，本病患者常增加50%以上。本试验应在正常钙、磷饮食情况下进行。

(二)肾小管磷重吸收率测定 正常人为84%~96%，平均 $90.7\pm 3.4\%$ 。本病患者平均可降至79%以下。本试验应在正常钙、磷饮食下进行。

(三)皮质醇抑制试验 给予患者泼尼松 30mg/d ，连续10d。甲状旁腺功能亢进症患者血清钙不下降，而其他原因引起的高钙血症如结节病、多发性骨髓瘤、维生素D中毒及乳癌综合征等，血清钙可明显下降。但多数高钙血症伴发恶性肿瘤患者，血清钙也可不下降。大量糖皮质激素可能具有抗维生素D作用。

【诊断和鉴别诊断】 本病诊断主要根据其临床表现与实验室检查。如患者有反复发

作尿路结石、骨痛，骨骼 X 线摄片有骨膜下皮质吸收、囊肿样变化、多发性骨折或畸形等，实验室检查有高钙血症、低磷血症、血清碱性磷酸酶增高、尿钙增高，诊断基本上可以确定。需要时还可作甲状旁腺功能试验如肾小管磷重吸收率、皮质醇抑制试验等。

为确定本病诊断尚须作血清 PTH 测定，并结合血清钙测定，特别在早期、无症状患者，血清 PTH 增高的同时伴有高钙血症是其唯一诊断依据。其他原因所致血钙增高时，PTH 分泌被抑制，血清 PTH 常降低或不能测得。

甲状旁腺功能亢进症，特别是早期仅表现为高钙血症的患者，应与其他引起高钙血症的疾病作鉴别。某些恶性肿瘤如肺癌、肾癌等分泌一种蛋白质，可与 PTH 受体结合，产生与 PTH 相似的作用，称为 PTH 相关蛋白，从而引起高钙血症与低磷血症，但血清 PTH 常降低或不能测得，且常有原发癌肿的临床表现，如能将肿瘤切除，血清钙可下降。但有时肿瘤部位较隐匿，尚未出现症状时即可出现高钙血症。因此，原因不明的高钙血症必须除外肿瘤的可能性。

其他引起高钙血症的疾病如结节病、维生素 D 过量等也应加以排除。继发性甲状旁腺功能亢进症患者血清 PTH 常可明显增高，但血清钙常降低，多见于慢性肾功能不全及维生素 D 缺乏症。长期应用噻嗪类利尿剂也可引起轻度高钙血症，但停药后可恢复正常。

【治疗】 本病原则上应采取手术治疗。手术探查时，如仅一个甲状旁腺肿大，提示为单个腺瘤，应切除肿瘤。如四个腺体均增大，提示为增生，则应切除三个腺体，第四个切除 50%，必要时可作冰冻切片。异位甲状旁腺大多位于纵隔。

如手术成功，24h 内血清钙即开始下降。常在 3~5d 内下降至正常低值或出现低钙血症。但一般不严重，因为本病患者血清 $1, 25(\text{OH})_2\text{D}$ 增高，肠道钙吸收良好。所以，手术后低钙血症只须给予高钙饮食或口服钙剂。但在纤维囊性骨炎患者，或残留的甲状旁腺血液供应发生障碍，手术后可出现严重低钙血症。如血清钙持续在 2mmol/L 以下，可出现 Chvostek 征与 Trousseau 征，或有手足搐搦，可静脉注射 10% 葡萄糖酸钙 10ml。必要时，一日内可重复 2~3 次，或置于 5% 葡萄糖溶液中静脉滴注。滴注速度取决于低钙症状的程度与对治疗的反应。如 2~3d 内仍不能控制症状，可加用维生素 D 制剂。骨化三醇 ($1, 25(\text{OH})_2\text{D}$)， $0.25\sim 1.0\mu\text{g/d}$ ，作用快，停药后作用消失也快。

如同时伴有低镁血症，应加以纠正。后者可阻碍 PTH 分泌。可给予 10% 硫酸镁 10ml 或 20% 5ml 肌肉注射，日 3 次，或静脉滴注 $3\sim 5\text{g/d}$ ，但须复查血清镁。

手术后一般恢复良好。骨骼病变逐步改善，血清碱性磷酸酶逐渐下降，患者可完全恢复。但在肾功能已有损害者，恢复较困难。少数患者术后低钙血症持续不恢复，血清磷逐渐升高，提示有永久性甲状旁腺功能减退症的可能，则须长期补充钙剂与维生素 D。

甲状旁腺功能亢进症患者有时可出现重度高钙血症，可伴有明显失水，应予以紧急处理。可给予大量生理盐水，根据失水情况每天给 $4\sim 6\text{L}$ ，静脉滴注。大量生理盐水一方面可纠正失水，同时因多量钠从尿中排出而促使钙从尿中排出。也可给予呋塞米 $40\sim 60\text{mg}$ 静脉注射，促使尿钙排出，但同时可导致镁与钾的丧失，应适当补充。必要时，也可用血液透析降低血钙。当血清钙降至 3.25mmol/L 以下时，则较相对安全。降钙素可抑制骨质吸收，也可用于治疗高钙血症。

早期患者仅表现为高钙血症与血清PTH增高者,可以不立即手术,但必须定期随访观察。

(邱鸿鑫)

第十七章 甲状旁腺功能减退症

甲状旁腺功能减退症(hypoparathyroidism)是由于甲状旁腺素(PTH)分泌过少而引起的一组临床症群,表现为神经肌肉兴奋性增高、低钙血症、高磷血症与血清PTH减少或不能测得。本症也可由于靶细胞对PTH反应缺陷所致,称为假性甲状旁腺功能减退症,本章将另行介绍。

【病因】 本症可由多种原因所引起。较常见者为手术后甲状旁腺功能减退症与特发性甲状旁腺功能减退症两种。前者主要是由于甲状腺手术误将甲状旁腺切除或损伤所致,但也可因甲状旁腺手术而引起。偶或可因颈部放射治疗,或其他原因进行颈部手术而损伤甲状旁腺所致。

特发性甲状旁腺功能减退症的病因尚未明确。可能与自身免疫有关。本病患者血中可检出甲状旁腺抗体,同时也可有肾上腺皮质、甲状腺或胃壁细胞抗体。还可伴有其他自身免疫性疾病如原发性甲状腺功能减退症、恶性贫血、特发性肾上腺皮质萎缩所致的Addison病等。本病可有家族史。

严重低镁血症有时可引起甲状旁腺功能减退。因为镁离子为释放PTH所必需。缺镁时,血清PTH明显降低或测不出。补充镁后,血清PTH立即增加。低镁血症还可影响PTH对周围组织的作用。

甲状旁腺功能亢进症母亲所生新生儿可出现甲状旁腺功能减退,可能由于母亲高钙血症抑制胎儿甲状旁腺功能所致。

【病理生理】 由于PTH缺乏,骨吸收降低,同时因 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 形成减少而肠道钙吸收减少,由于肾小管钙重吸收降低而尿钙排出增加,所以血清钙降低。当血清钙降至约 1.75mmol/L 以下时,尿钙浓度显著降低或消失。同时,由于肾脏排磷减少,血清磷增高。低钙血症与高磷血症是甲状旁腺功能减退症的临床生化特征。由于PTH缺乏,尿cAMP降低,但注射外源性PTH后,尿cAMP立即上升。由于血清钙浓度降低主要是因钙离子浓度降低,神经兴奋性增加,可出现手足搐搦,甚至惊厥。长期低钙血症可引起白内障,基底神经节钙化,皮肤、毛发、指甲等外胚层病变,在儿童可影响智力发育。

【临床表现】 甲状旁腺功能减退症的症状取决于低钙血症的程度与持续时间,但血清钙下降的速度也具有重要作用。

低钙血症的临床表现首先可出现指端或口部麻木和刺痛,手足与面部肌肉痉挛,随即出现手足搐搦(血清钙一般在 2mmol/L 以下),典型表现为双侧拇指强烈内收,掌指关节屈曲,指骨间关节伸展,腕、肘关节屈曲,形成鹰爪状。有时双足也呈强直性伸展,膝关节与髋关节屈曲。发作时可有疼痛,但由于形状可怕,患者常异常惊恐,因此加重手足搐搦。有些患者,特别是儿童可出现惊厥或癫痫样全身抽搐,如不伴有手足搐搦,常可误诊为癫痫大发作。手足搐搦发作时也可伴有喉痉挛与喘鸣。由于缺氧,又可诱发癫痫样大

发作。

有些轻症或久病患者不一定出现手足搐搦。其神经肌肉兴奋性增高主要表现为 Chevostek 征与 Trousseau 征阳性。

除了上述表现外,长期慢性低钙血症还可引起下列表现。头颅摄片可发现多数患者有基底神经节钙化,并可出现锥体外神经症状,包括典型的帕金森病的表现。纠正低钙血症可使症状改善。少数患者可出现颅内压增高与视乳头水肿。

慢性甲状旁腺功能减退症患者可出现精神症状,包括烦躁、易激动、抑郁或精神病。儿童患者常有智力发育迟缓与牙齿发育障碍。

白内障在本病患者中颇为常见,可严重影响视力。纠正低钙血症可使白内障不再发展。

长期甲状旁腺功能减退患者皮肤干燥、脱屑,指甲出现纵嵴,毛发粗而干,易脱落,易得念珠菌感染。血钙纠正后,上述症状也能好转。

心电图检查可发现 QT 时间延长。血清钙纠正后,心电图改变也随之消失。

【诊断和鉴别诊断】 本病常有手足搐搦反复发作史。Chevostek 征与 Trousseau 征阳性。实验室检查如有血钙降低(常低于 2mmol/L)、血磷增高(常高于 2mmol/L),且能排除肾功能不全者,诊断基本上可以确定。如血清 PTH 测定结果明显降低或不能测得,或滴注外源性 PTH 后尿磷与尿 cAMP 显著增加,诊断可以肯定。在特发性甲状旁腺功能减退症患者,临床上常无明显病因可发现,有时可有家族史。手术后甲状旁腺功能减退症常于甲状腺或甲状旁腺手术后发生。

特发性甲状旁腺功能减退症尚须与假性甲状旁腺功能减退症作鉴别。后者较少见,血清 PTH 常增高,注射 PTH 后尿磷与尿 cAMP 不增加(若假性甲状旁腺功能减退症是由于受体后缺陷所致者,注射 PTH 后尿 cAMP 可增加,但尿磷排出不增加),且常伴有其他发育畸形。

严重低镁血症(血清镁低于 0.4mmol/L)患者也可出现低钙血症与手足搐搦。血清 PTH 可降低或不能测得。但缺镁纠正后,低钙血症迅即恢复,血清 PTH 也随之正常。

手足搐搦也可由其他原因所引起,如代谢性或呼吸性硷中毒,维生素 D 缺乏,慢性腹泻等,应加以鉴别。

【治疗】 目前主要采用维生素 D 与补充钙剂,使血清钙基本接近正常,血清磷下降,防止手足搐搦发作与异位钙化。

甲状旁腺功能减退症患者每日须补充葡萄糖酸钙 $6\sim 12\text{g}$,或乳酸钙 $4\sim 8\text{g}$,分次口服。氯化钙容易吸收,但对胃有刺激作用。碳酸钙含钙量虽较多(约占 40%),但长期服用后可引起硷中毒,从而加重低钙血症,不宜多用。如以元素钙为标准,则每日约需 $0.5\sim 1.0\text{g}$ (葡萄糖酸钙按重量含钙 9% ,乳酸钙含钙 13%)。孕妇、乳母酌加,小儿也需多些。血钙升高后,磷肾阈相应降低,尿磷排出增加,血磷随之下降,常不需降低血磷的药物。饮食中应适当限制含磷高的食物如乳制品与肉类。

轻症甲状旁腺功能减退症患者,经补充钙与限制磷的治疗后,血清钙可基本保持正常,症状控制。较重患者则须加用维生素 D 制剂。但在甲状旁腺功能减退症患者中,由于 PTH 缺乏,肾脏使 $25(\text{OH})\text{D}$ 转变为 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 的 1α -羟化酶活性低。所以,这些患者对维生素 D 的需要量较大,在治疗过程中容易引起高钙血症,应定期复查血清钙。

较为常用的维生素 D 制剂为维生素 D₂，可从小剂量开始，每天口服 2 万单位 (0.5mg)。以后逐渐增加，一般每天需 4 万~12 万单位 (1~3mg)。本药作用较长，一旦出现高钙血症，停药后尚可持续多周。双氢速甾醇 (AT-10) 每日 0.5~3.0ml，作用较快，停药后 1~3 周作用即消失，但价格较贵。骨化三醇 (calcitriol, 1, 25 (OH)₂D) 作用强，半衰期较短，剂量为 0.25~1.0μg/d。

维生素 D 与钙剂的剂量可相互调节。增加维生素 D 剂量可加速肠道钙吸收，钙剂可相应减少；增加钙剂也可增加肠道钙吸收，可相应减少维生素 D 的补充。一般希望将血清钙保持在 2.0~2.25mmol/L 之间。一方面可防止手足搐搦发作，另一方面使尿钙不至过高，以免增加肾脏负荷，甚至引起尿路结石。

当手足搐搦发作时，应立即静脉注射 10% 葡萄糖酸钙 10~20ml，注射速度宜缓慢，必要时，4~6h 后重复注射。发作严重时，尚可短期辅以安定或苯妥英肌肉注射，以迅速控制搐搦与痉挛。

对伴有低镁血症者，应立即补充镁。低镁血症纠正后，血钙也可能随之好转。

〔附〕 假性甲状旁腺功能减退症

本病是一种显性遗传性疾病，是由于 PTH 受体或受体后缺陷所致，组织对 PTH 的作用受阻，因此，血钙降低，血磷增高，产生与甲状旁腺功能减退症相似的表现，但甲状旁腺本身无病变。低钙血症刺激甲状旁腺增生，PTH 分泌增加，血清 PTH 常增高。同时，本病患者可伴有发育异常、智力发育迟缓、体态矮胖、脸圆，可见掌骨（跖骨）缩短，特别是第 4 与第 5 掌骨缩短最为典型，常呈对称性。

假性甲状旁腺功能减退症又可分为 I 型与 II 型。I 型病例主要由于骨与肾细胞膜 PTH 受体发生缺陷，不能形成 cAMP，而 II 型病例的缺陷主要在于 PTH 受体后，靶组织细胞对 cAMP 无反应。前者静脉滴注 200U PTH 后，尿 cAMP 与尿磷不增加（仍低），而后者尿 cAMP 增加而尿磷不增加。

本病的治疗基本上与甲状旁腺功能减退症相同。

(邱鸿鑫)

第十八章 异位激素分泌综合征

癌除了由于肿瘤本身及转移灶的侵害引起症状外，还可通过产生激素性或体液性物质分布至全身而导致多种临床表现的出现，有时后者的严重性较肿瘤本身的危害更大。上述情况曾被称为“异位激素分泌综合征”，指某一起源于非内分泌组织的肿瘤产生了某种激素，或是起源于内分泌腺的肿瘤（如甲状腺髓样癌），除产生此内分泌腺正常时分泌的激素（降钙素）外，还释放其他激素（如 ACTH）。激素生化研究的进展使人认识到某一种激素（如生长抑素），除了来源由传统认可的器官（下丘脑）外，还可由许多其他器官产生（如胰岛 D 细胞、肾上腺髓质、胃肠道），许多原来由胃肠道提取的肽类激素，同时可由中枢神经系产生，因而“异位分泌”一词并不确切，但目前仍然沿用。

目前已知的异位激素主要是多肽或蛋白激素，而且绝大多数的多肽激素都可由异位

产生。肿瘤不仅可产生异位激素及其载体蛋白，而且往往合成激素的前体物、片段和亚单位。

可产生异位激素的肿瘤分为3类：①产生小分子多肽激素；②产生甲状旁腺激素、生长激素、催乳素和胎盘激素；③产生组织生长因子（表7-18-1）。

表7-18-1 异位激素的分类、来源及其临床表现

类别	异位产生的激素	产生异位激素的肿瘤	临床表现
第一类	ACTH、LPH、 α -MSH、CLIP、 β -内啡肽	肺癌(燕麦细胞)、胸腺癌、胰岛细胞癌、甲状腺髓样癌、类癌	肾上腺皮质功能亢进症
	加压素、催产素、神经垂体激素载体蛋白	肺癌(燕麦细胞)	抗利尿激素分泌失调综合征
	生长激素释放因子	肺癌、类癌	肢端肥大症
	ACTH释放因子	肺癌、类癌	肾上腺皮质功能亢进症
	生长激素抑制激素	肺癌、甲状腺髓样癌	还不肯定
	降钙素	肺癌、类癌、乳癌	无症状
	胃泌素	卵巢肿瘤、肺癌	不肯定
	舒血管肠肽	肺癌	水泻、低血钾、低胃酸综合征
	胰岛素	肺癌、类癌	低血糖症或无症状
	胰升糖素	肺癌、类癌	无症状
第二类	甲状旁腺素相关蛋白	肾癌、肝癌、肺鳞癌	高钙血症
	生长激素	肺癌、胃癌	骨关节肥大症
	催乳素	肺癌、肾癌	男子乳腺发育
	绒毛膜促性腺激素	肺癌、肝癌	男子乳腺发育(成人)、性早熟(儿童)
第三类	绒毛膜生长催乳素	肺癌、肝癌	男子乳腺发育?
	红细胞生成素	肝癌	红细胞增多症
	集落刺激因子(CSF)	肝癌、黑色素瘤	粒细胞增多症
	类胰岛素生长因子	肝癌、间皮肿瘤	低血糖症

本综合征的发病机制还不清楚，可能的解释有：

一、**随机阻抑解除学说** 认为由于肿瘤细胞内染色体组中某些合成多肽（包括肽类激素）的基因出现随机性阻抑解除，从而合成这些正常时不合成的多肽。

二、**APUD 细胞学说** 认为可分泌异位激素的肿瘤都是起源于在胚胎学上与正常内分泌组织的前体有关的细胞，称为摄取胺原并脱羧细胞简称 APUD (amineprecursor uptake and decarboxylation) 细胞，由神经脊外胚层衍化而来，具有共同的组织化学和超微结构的特征。

三、**癌基因学说** 有些癌基因的功能与内分泌功能密切相关，其产物类似生长因子，生长因子受体或生长因子受体的功能性亚单位。

四、**细胞分化障碍学说** 产生异位激素的组织细胞在其正常的发育分化过程中，原来具有产生某些多肽激素和其他蛋白质的能力，到分化成熟后，即不再产生这些蛋白质。成为肿瘤细胞后由于成熟障碍，就仍然产生这些多肽激素或其他蛋白质。

五、很可能这些肿瘤产生的激素并非异位的，在正常时这些组织即能产生少量，发

生肿瘤后，产量增多而引起此综合征。

临床诊断异位激素分泌综合征的依据为：①肿瘤和内分泌综合征同时存在，而肿瘤又非发生于正常时分泌该激素的内分泌腺。②肿瘤伴血或尿中激素水平异常升高。③激素分泌呈自主性，不能被正常的反馈机制所抑制。④排除其他可引起综合征的原因。⑤肿瘤经特异性治疗（如手术、化疗、放疗等）后，激素水平下降。内分泌综合征症状缓解。⑥在外科手术时取肿瘤的动静脉血测激素，证明静脉血中激素水平高于动脉，或用导管术取引流肿瘤静脉血与另一远离肿瘤的静脉血样作比较，证明肿瘤血中激素含量明显升高。⑦在肿瘤的提取物中用放免法或生物法证实激素的存在。

第一节 异位 ACTH 综合征

异位 ACTH 综合征是发现最早并研究得最广泛的异位激素分泌综合征。多见于 APUD 瘤，如燕麦细胞支气管肺癌（约占半数），不同部位的类癌，还有胰岛癌、甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、神经母细胞瘤、黑色素瘤等。非 APUD 瘤，如肺腺癌、鳞状细胞癌、肝癌也可引起。

本综合征有两种类型。第一型主要为燕麦细胞肺癌患者，多见于男性。由于病程短，病情重，消耗严重，不出现向心性肥胖、紫纹等 Cushing 综合征的特征性症状，而主要表现为明显的色素沉着、高血压、浮肿，严重低血钾伴肌无力，糖尿病伴烦渴，多饮多尿、体重减轻。血浆 ACTH 和皮质醇增高显著，主要是肺、胰、肠类癌，还有嗜铬细胞瘤。这类肿瘤病程较长，病情较轻，且类癌体积常较小，因而临床上可表现为较典型的 Cushing 综合征，需和垂体性 Cushing 病相鉴别。有明显的低血钾性碱中毒，类固醇性糖尿病常见，色素沉着较垂体性 Cushing 病多见，血浆 ACTH、皮质醇和尿 17-羟皮质类固醇也明显较垂体性病人为高。此两型一般均不受 8mg/d 地塞米松抑制。

肺癌患者治疗困难，预后凶险，诊断明确时往往已不能手术，仅可用联合化疗。类癌在明确诊断后宜争取手术切除。可用氨鲁米特或美替拉酮以阻抑皮质激素的合成。同时可给小量泼尼松以防止危象。对症治疗包括补充钾盐，控制糖尿病。

第二节 异位抗利尿激素综合征

常见于肺癌，主要是燕麦细胞癌和未分化小细胞癌，鳞状细胞癌、腺棘皮癌也可引起。较少见于胸腺癌，胰腺癌，膀胱癌，前列腺癌等。出现稀释性低钠血症，轻度低钠血症时无明显症状，当血钠明显下降时（ $<120\text{mmol/L}$ ），即出现肌力减退，腱反射消失，呈木僵状态，或有抽搐发作，以至昏迷。需和癌肿的脑部转移鉴别。治疗包括原发肿瘤的治疗和纠正低钠血症，应限制每日进水量在 1L 以内。低钠血症严重并有神经症状时可在密切观察下慎用 3%~5% 高渗盐水，或合用呋塞米。地美环素可抑制水的重吸收，每日 0.6~1.2g，分 3 次口服，可纠正低钠血症，需注意引起氮质血症的可能。

第三节 伴肿瘤的高钙血症

恶性肿瘤常伴发高钙血症。除由于骨骼转移造成破坏而引起外，肿瘤本身可产生升高血钙的体液因子。如实体瘤可分泌甲状旁腺素-相关蛋白（PTHrP），其最初（1~34）氨基酸序列与人甲状旁腺素（PTH）者相同，故可与 PTH 受体相结合，并具有 PTH 的生

物活性。少数实体瘤可分泌PTH，也可分泌具促进骨吸收的生长因子，如转化生长因子(TGF α ，TGF β)。多发性骨髓瘤等血液系肿瘤可产生破骨细胞激活因子，包括淋巴毒素、肿瘤坏死因子(TNF)。某些T细胞淋巴瘤可产生活性维生素D(1,25(OH) $_2$ D)而引起高血钙。

无骨转移而伴高钙血症的肿瘤最多见者为鳞状细胞肺癌、肾腺癌，其次为乳癌、子宫颈鳞状细胞癌、卵巢、胰腺肿瘤，较少者为阴道、食管、结肠鳞状细胞癌，前列腺、膀胱、肝癌。高钙血症程度较轻者，无明显症状，常为肿瘤患者作系统性检查时偶然发现。重者出现厌食、恶心、呕吐、便秘、腹胀、口渴、多尿、疲乏无力、心律失常、倦睡、抑郁、精神错乱、昏迷。可被误诊为癌肿脑转移。伴高钙血症的乳癌病人，血磷正常或增高，而其他肿瘤病人血磷可降低，伴碱性磷酸酶升高，尿钙常升高。但无肾钙盐沉着症、异位钙化和甲状旁腺功能亢进症的骨骼X线变化，此可能和恶性肿瘤的病程短有关。

治疗主要争取及早切除原发肿瘤，或用放疗、化疗。治疗高钙血症应增加进水量，滴注生理盐水。还可试用吲哚美辛3~4d，如血钙下降，提示PGE $_2$ 产生过多。如无效时可改用糖皮质类固醇，有时需较大剂量的泼尼松，开始时每日30~60mg，血钙降低后可减为维持量每日10~15mg，可历时数年，也可用鲑鱼降钙素治疗。此外尚需口服磷酸盐。

第四节 伴肿瘤的低血糖症

许多胰外肿瘤可伴发低血糖症。最常见的有两类，第一类为低度恶性或良性的结缔组织肿瘤，包括纤维肉瘤、间皮瘤、神经纤维瘤。第二类为原发性肝癌。其他较少见的有肾上腺癌、支气管癌、胆管癌、假粘液瘤等。胰外肿瘤发生低血糖的机理还未阐明，一部分与分泌类胰岛素生长因子有关。临床表现与胰岛 β 细胞瘤所致低血糖症相似，病情常严重，多见于饥饿时或呈自主性，且不易以多次进食防止发生。发作时血糖甚低，但血胰岛素含量也低，因此与胰岛素瘤有别。此外，血游离脂肪酸和乳酸在胰外肿瘤中偏高，而在胰岛素瘤中则低。治疗为手术切除肿瘤，术后低血糖可缓解。低血糖发作时需摄食或持续滴注葡萄糖。有时大剂量糖皮质类固醇或静脉滴注胰升糖素可奏效。

第五节 异位人绒毛膜促性腺激素综合征

人绒毛膜促性腺激素(HCG)正常时由胎盘滋养层细胞产生，一些正常组织，如肝、结肠也可产生类似HCG物质。绒毛癌和畸胎瘤产生HCG，但由于含滋养层细胞，不能视为异位HCG瘤。产生异位HCG的肿瘤有肺部肿瘤(表皮样癌、分化不良小细胞癌、小支气管肺泡癌)、肝母细胞癌、肾癌、肾上腺皮质癌。具活性的HCG在男孩引起性早熟，在成年男性引起男子乳腺发育，在成年女性一般不引起症状，有时可致不规则子宫出血。不少病例仅有血中异位HCG增高但无症状。采用放射免疫法或免疫组织化学法鉴定肿瘤中含多量HCG或 α 、 β 亚基可助确诊。女性测得血浆中HCG增高尚须排除月经中期或更年期后黄体生成激素增高的情况。异位分泌不被性激素所抑制。

第六节 伴肿瘤的甲状腺功能亢进症

某些非垂体肿瘤可产生类似促甲状腺激素(TSH)物质而伴甲状腺功能亢进症(甲亢)，主要是滋养层细胞肿瘤(绒毛癌、睾丸肿瘤)以及葡萄胎。其他较少见的为肺表皮

样癌、间皮瘤。本症的甲亢临床症状、甲状腺肿、实验室检查异常等方面一般都不重，严重者仅少数。本症发生原因还不明确。肿瘤甲亢需和常见的甲亢相鉴别。治疗主要针对原发性肿瘤。

(陈家伦)

第八篇 代谢疾病和营养疾病

第一章 总 论

新陈代谢是人体生命活动的基础，包括物质的合成代谢和分解代谢两个过程。通过新陈代谢，使机体同环境之间不断进行物质交换和转化，同时体内物质又不断进行分解、利用与更新，为个体的生存、劳动、生长、发育、生殖和维持内环境恒定提供物质和能量。合成代谢是营养物质进入人体内，参与机体众多的化学反应，在机体内合成为较大的分子并转化为自身的物质，其中三大营养物质以糖原、蛋白质和脂肪的形式在体内合成和储存，这一反应过程常需能量。分解代谢是体内的糖原、蛋白质和脂肪等大分子物质分解为小分子物质的降解反应，是一种产生能量的变化过程。中间代谢是指营养物质进入机体后在体内合成和分解代谢过程中的一系列化学反应。营养物质不足、过多或比例不当，都能引起营养疾病。中间代谢中如某一环节出现障碍，则引起代谢疾病。营养疾病和代谢疾病关系密切，往往并存，彼此又有一定影响。例如：维生素D缺乏症属营养病，但常表现为钙磷代谢失常；糖尿病为代谢病，常伴同蛋白质-能量缺乏。临床上要分清二者的因果关系或主次关系。

【营养和代谢的生理】

一、营养物质的供应和摄取 人体所需要的营养物质按其化学特性和生理功能可归纳为6大类(表8-1-1)，其中一些必须由外界供给，主要来自食物，另一些则可在体内合成。必需营养物质每日膳食供给量系指正常情况下，以最少量即能维持机体正常身高和体重、组织结构与生理功能，并可防止因缺乏营养物质而出现相应的生理、生化或病理解剖改变。为维持体重稳定，能量的供给和消耗必需平衡。能量的消耗主要包括基础和活动两部分。每日所需能量为基础能量消耗、特殊机能活动和体力活动等所消耗能量的总和。基础能量消耗可因性别、年龄、身高和体重不同而异，临床可按Harris-Benedict方程式*推算。特殊功能活动除包括消化、吸收所消耗的能量外，还可因生理特殊需要如生长、发育、妊娠、哺乳等情况而增加所需的能量。体力活动所需的能量因强度不同而异，轻、中、重体力活动所需能量分别为基础能量的30%、50%、100%或以上。生物效价为80以上的蛋白质，成人每日每公斤理想体重约需1g左右。蛋白质生物效价的顺序依次为：动物制品、豆类、谷类(米、小麦、玉米)、根类等。牛奶与鸡蛋的蛋白质，其生物效价为93，牛肉为76，麦片和米为65，玉米为50。如供应的蛋白质的生物效价较低，则每日所需蛋白质的量应增加。脂肪所供应的能量不宜超过总能量30%。每日所需总能量除由蛋白质和脂肪所供应外，余下的由糖类供应。在供应的脂肪中，饱和脂肪、多价不饱和脂肪与单价不饱和脂肪的比例应为1:1:1，每日胆固醇摄入量宜在300mg

* 基础能量消耗(kcalth)：男性=66+(13.7×W)+(5×H)-(6.8×A)；女性=65.5+(9.6×W)+(1.8×H)-(4.7×A)。W=标准体重(kg)，H=身高(cm)，A=年龄。1kcalth(千卡)=4.1868kJ(千焦)

以下。其余物质的需要量可参阅有关章节。

表 8-1-1 人体所需的营养物质

蛋白质
必需氨基酸 异亮氨酸 亮氨酸 赖氨酸 蛋氨酸 苯丙氨酸 苏氨酸 色氨酸 缬氨酸
半必需氨基酸 组氨酸 (为婴幼儿所必需) 精氨酸
非必需氨基酸 可在体内合成
糖类 可在体内合成,但实际上大部分需由体外供给
脂类
必需脂肪酸 亚油酸 亚麻酸 花生四烯酸
非必需脂肪酸 可在体内合成
无机元素
主要元素 钠 钾 钙 镁 磷 氯 硫 碳 氢 氧 氮
微量元素 铁 锌 铜 锰 钴 碘 铬 镍 钒 锡 钼 硒 氟 砷 砷
维生素
维生素 B ₁ 、B ₂ 、B ₆ 、B ₁₂ 烟酸 叶酸 泛酸 生物素 维生素 C
维生素 A 维生素 D 维生素 E 维生素 K
水

二、营养物质的消化、吸收、代谢和排泄 食物进入胃肠道在消化液、酶、激素等作用下,转变为单糖、氨基酸、短链和中链脂肪酸、甘油,与水、盐、维生素等被吸收入血,中性脂肪和多数长链脂肪酸则经淋巴入血,到达肝和周围组织被利用,以合成物质或提供能量。机体自身的物质,亦随时分解提供能量或合成新的物质。糖、蛋白质、脂肪、水和无机元素等中间代谢一系列生化反应受基因控制,从酶、激素和神经内分泌等3个水平进行调节。代谢底物的质和量,辅因子、体液组成、离子浓度等反应环境,中间和最终产物的质和量等对调节中间代谢亦起一定作用。中间代谢所产生的物质,除被机体储存或重新利用外,最后以水、二氧化碳、含氮物质或其他代谢产物的形式,经肺、肾、肠、皮肤粘膜等排出体外。

【营养病和代谢病的病因和发病机制】

一、营养病 机体对各种营养物质均有一定的需要量、允许量和耐受量,因此营养病可因一种或多种营养物质不足、过多或比例不当而引起。营养病的病因容易寻找,其发病机制多已清楚。根据发病的条件,可分为以下两大类:

(一)原发性营养失调 是由于摄取营养物质不足、过多或比例不当引起,而非由于器质性或功能性疾病所致。例如:摄取蛋白质不足引起蛋白质缺乏症,摄取能量超过机体消耗引起的单纯性肥胖症。

(二)继发性营养失调 是由于器质性或功能性疾病所致的营养失调,而非营养物质供给不恰当引起。常见原因有:

1. 进食障碍 例如口咽、食管疾病所致的摄食困难,精神因素所致的摄食过少、过多或偏食。

2. 消化、吸收障碍 消化道疾病,运输维生素 B₁₂的球蛋白先天性缺乏,一些药物如

新霉素、考来烯胺 (cholestyramine)、双胍类降糖药等均可引起。

3. 物质合成障碍 例如肝硬化失代偿期, 由于白蛋白合成障碍引起的低白蛋白血症。

4. 机体对营养需求的改变 例如发热、甲状腺功能亢进、癌瘤、慢性消耗性疾病、手术后, 以及一些生理性因素如生长发育、妊娠等, 机体需要营养物质增加, 如供应不足可致营养缺乏; 中年以后, 体力活动减少, 如摄食量不相应降低, 结果能量过多而致肥胖。

5. 排泄失常 例如多尿可致失水, 腹泻可致失钾, 长期大量蛋白尿可致低蛋白血症。

二、代谢病 一般是指由于中间代谢某个环节障碍为主所致的疾病, 而把由于原发器官疾病为主所致的代谢障碍则归入该器官疾病的范围。但这种划分是人为的, 有时没有明确的界限。如糖尿病, 可根据其以糖代谢障碍为主所引起的病变归入代谢病, 也可根据其胰岛素相对或绝对不足而归入内分泌疾病。中间代谢受很多因素调控, 在导致中间代谢某个环节障碍的诸因素中, 大略可分为先天性代谢缺陷和环境因素两大类。

(一) 先天性代谢缺陷和遗传因素 大多数是由于细胞内酶系缺陷或膜转运异常所致, 具有遗传倾向。酶系缺陷可使代谢途径流向改变和(或)合成途径的反馈调节紊乱, 导致代谢产物缺失或过多, 中间产物堆积, 或转变为毒性代谢物, 产生相应的病理改变和临床表现。例如半乳糖血症, 是由于第17、9和1染色体上基因异常, 在半乳糖转变为葡萄糖过程中, 缺乏半乳糖激酶或半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶、或尿核苷二磷酸-4-表异构酶引起。其结果导致血液、尿液和组织中的半乳糖及其代谢产物水平升高, 并有白内障、肝硬化、肾小管功能异常和智能障碍等临床表现。膜转运异常多为特定功能的膜载体蛋白缺陷所致, 例如胱氨酸尿症、肾性糖尿、家族性高胆固醇血症等。

(二) 环境因素 不合适的食物、药物、理化因素、创伤、感染、器官疾患、精神疾患等, 是造成代谢障碍的常见原因。例如大手术后的氮代谢负平衡, 慢性尿毒症时的钙磷代谢障碍, 常见的水、电解质和酸碱平衡紊乱等。这类代谢障碍疾病的病因较易寻找, 发病机制亦多清楚。

上述先天性代谢缺陷和环境因素在不少代谢病的发病中关系密切, 环境因素常为其发病的诱因。例如苯丙酮尿症是由于苯丙氨酸羟化酶缺乏引起, 食物中如富含苯丙氨酸可导致高苯丙氨酸血症, 使特异组织或器官受损, 出现智能障碍。但如在出生后3周确诊, 限制摄入含苯丙氨酸的食物, 则智能障碍可不出现。

【营养病和代谢病的分类】

一、营养病 一般按某一营养物质的不足或过多分类, 又根据发病的原因再分为原发性和继发性。

(一) 蛋白质营养障碍

1. 蛋白质和氨基酸不足 例如蛋白质-能量营养不良症, 蛋白质缺乏症, 赖氨酸缺乏症。

2. 氨基酸过多 某些氨基酸过多可引起症状, 例如酪氨酸、蛋氨酸在肝硬化肝功能失代偿期可诱发肝昏迷。此种情况一般只在原有器官疾病的基础上发生。

(二) 糖类营养障碍

1. 糖类摄取过多 易引起肥胖症。

2. 糖类摄取不足 伴有能量不足时常致消瘦。

(三) 脂类营养障碍

1. 脂类摄取过多 易引起肥胖症或促发高脂血症。

2. 脂类摄取过少 易引起脂溶性维生素缺乏。缺少必需脂肪酸可致病，但临床上罕见。

(四) 维生素营养障碍 各种维生素缺乏症，维生素过多症。

(五) 水、盐营养障碍 水、盐不足或过多。

(六) 无机元素营养障碍 微量元素不足或过多。

(七) 复合营养障碍 多种营养物质障碍的不同组合。

二、代谢病 一般按中间代谢的主要途径和先天性代谢缺陷与环境因素的主次来分类。

(一) 蛋白质代谢障碍

1. 继发性于器官疾患 如严重肝病时的低蛋白血症，淀粉样变的免疫球蛋白代谢障碍。

2. 先天性代谢缺陷引起蛋白质合成、降解或转运等异常 例如白化病、各型血红蛋白病、无纤维蛋白原血症等。其中白化病是由于体内酪氨酸酶缺乏，黑素细胞的黑素体不能催化酪氨酸生成黑素，以致皮肤呈白色或白斑。先天性氨基酸代谢异常疾病种类较多，但多属少见或罕见病。

(二) 糖代谢障碍

1. 各种原因所致的低血糖症，糖尿病及糖耐量异常等。

2. 先天性酶系缺陷所致的糖代谢异常 例如果糖不耐受症、半乳糖血症、糖原累积病等。

(三) 脂类代谢异常 主要为高脂蛋白血症，以血浆胆固醇和(或)甘油三酯浓度升高为标志，可为原发性先天性代谢紊乱，亦可继发于其他疾病。前者有家族性高胆固醇血症、异常 β 脂蛋白血症、家族性高甘油三酯血症等。

(四) 水、电解质异常 多为获得性，亦可见于先天性缺陷如先天性肾上腺皮质增生症。

(五) 无机元素代谢异常 如铜代谢异常所致的肝豆状核变性，铁代谢异常所致的含铁血黄素沉着症等。

(六) 其他代谢异常 如嘌呤代谢障碍所致的痛风，卟啉代谢障碍所致的血卟啉病。

【营养病和代谢病的临床特点】

(一) 详细的查询病史可发现这类疾病。营养病多与营养物质的供应情况，饮食习惯，生活条件与环境因素，消化功能，生理或病理附加因素等有关。先天性代谢病还常有家族史和环境诱发因素，以及发病年龄和性别等特点。例如原发性痛风主要见于男性，女性仅占少数且大部分于经绝期后出现；苯丙酮尿症在新生儿即可检出。

(二) 营养病和代谢病的早期常先有生化、生理改变，久后出现病理解剖改变。早期治疗病理多可逆转。

(三) 营养病和代谢病可引起多个器官、系统病理改变，但临床表现则可以某些器官或组织受累较为突出。

(四) 长期营养和代谢异常, 将影响个体的生长、发育、成熟、衰老等过程, 甚至影响下一代。遗传性代谢病种类较多, 临床意义不一。有的完全无害, 如戊糖尿症; 有的十分严重, 如半乳糖血症、苯丙酮尿症; 有的则介乎二者之间, 如痛风、血卟啉病。

【营养病和代谢病的诊断原则】 诊断上要求尽可能找出病因和诱因, 发病的主要环节, 疾病的发展阶段和具体病情。营养病和代谢病常有其特有的症状和体征, 是提供诊断的首要线索。因此须进行详细的病史询问和体格检查。实验室检查是确诊营养病和代谢病的依据, 对临床前期病人更有价值, 除一般常规检查外, 可根据拟诊线索进行有关检查。在临床实践中对一些不明原因的症状和体征还应进行观察和随访。

一、**病史** 除了解症状的发生、发展和相互间的关系外, 还必需从现病史和个人史中详细了解发病因素、病理特点、每日进食情况(包括所进食物、质量、形式、饮食习惯和嗜好等)。家族史应作详细的家系调查, 包括男女双方前后 3~4 代人和旁系亲属情况。

二、**体格检查** 需注意发育营养状态、体型和骨骼、神经精神状态、智能、毛发、皮肤、四肢、眼结膜、视网膜、视力和听力, 以及舌、齿、肝、脾等。三头肌皮摺厚度和上臂中段肌肉面积可分别用以判断机体脂肪贮存量 and 净瘦或骨骼肌的量。

三、实验室检查

(一) **血、尿、粪及其他生化检查** 包括其成分构成如血浆蛋白成分、糖、脂蛋白、无机元素、维生素、激素、酶、免疫球蛋白、补体、血容量和血气分析, 以及物质代谢的正常或异常产物等, 可提供线索进行深一步检查, 并用于病人的筛选和疗效观察。

(二) **溶血及凝血检查** 如血红蛋白电泳、凝血因子检查等, 主要用于遗传性血液病的鉴别诊断。

(三) **代谢试验** 如糖耐量试验, 氮平衡试验, 水、钠、钾、钙、磷平衡试验等。

(四) **影像学检查** 骨密度测定、CT 和 MRI (磁共振成像) 检查有助于了解骨骼和脏器的器质性或功能性改变。后二者对先天性代谢病仅有鉴别诊断意义。

(五) **组织病理和细胞学检查** 用组织化学、免疫组织化学等方法通过光学显微镜和电子显微镜观察来判断组织、器官病变。近年已用末梢血液红细胞和白细胞分离技术、细胞培养等方法进行染色体、酶系检查来诊断先天性代谢病。

(六) **血氨基酸分析** 用分析氨基酸的方法查出血中某种氨基酸增高, 以诊断由某种氨基酸异常所引起的先天性代谢病。

在诊断营养病时, 如同一群体在同一时期内发现相同的病例, 则提示可能有相当数量临床前期的病人。代谢病常与种族、遗传、体质等因素有关, 诊断一个病可循而发现另一些病例。例如糖尿病、痛风等病人的家族中, 往往可发现同病患者。一些遗传性代谢病, 在症状出现前已有生化改变。因此对这些病应进行临床前期诊断, 包括有计划的调查, 以及杂合子携带者的检出等。

【营养病和代谢病的防治原则】

一、**病因和诱因的防治** 营养病和由环境因素所致的代谢病, 多数能进行病因防治。以先天性代谢缺陷为主的代谢病, 一般只能针对诱因和发病机制进行治疗。但随着细胞生物学和分子遗传学的进展, 显示基因治疗的前景, 近年已有用基因纠正疗法将外源性基因导入病人的 DNA 中, 以代替或修复突变的基因。用肝、脾、骨髓等移植以治疗肝豆

状核变性、丙种球蛋白缺乏症和其他免疫缺陷；用达那唑（danazol）诱导 α_1 -抗胰蛋白酶以治疗 α_1 -抗胰蛋白酶缺乏症等，亦有报道。

二、临床前期和早期防治 早期诊断，尽早采取防治措施，可避免不可逆的形态和功能改变，使病情不致恶化，甚或终生不出现症状，例如苯丙酮尿症、半乳糖血症；糖尿病如在早期使病情得到良好控制，可避免出现严重的并发症。

三、针对发病机制的对症治疗

（一）避开和限制环境因素 例如G-6-PD缺乏症的病者，不进食蚕豆和对乙酰氨基酚（paracetamol）、阿司匹林、磺胺、伯氨喹（primaquine）等药物；苯丙酮尿症病人限制进食含苯丙氨酸食物等。

（二）替代治疗 例如蛋白缺乏症补充蛋白质；血友病病人给予抗血友病球蛋白等。有些代谢病是由于酶反应辅助因子的维生素合成不足，或由于酶缺陷以致与维生素辅酶因子的亲和力降低，因此补充相应的维生素可纠正代谢异常。例如胱硫醚 β -合成酶缺乏所致的高胱氨酸尿症，除给予低蛋氨酸饮食外，对维生素B₆有反应的病人，可用大剂量维生素B₆及叶酸治疗。酶替代疗法，使用以甘露糖残基修饰的纯化胎盘酶治疗Gaucher病，已取得良好的疗效。

（三）调整治疗 例如用皮质醇治疗先天性肾上腺皮质增生症；用别嘌醇（allopurinol）抑制尿酸生成以治疗痛风；以青霉胺促进肝豆状核变性病人铜排出等。

四、其他 遗传咨询和生育指导，对已生育过遗传性代谢病病儿，具有X连锁隐性遗传病家族史或某些遗传性代谢病高发区的孕妇进行产前羊水检查，对防治遗传性代谢病有重要价值。

祖国医学对营养病和代谢病早有记载。例如对脚气病、糖尿病病因、发病机制、临床表现、预防和治疗等，均有论述，并提出很有实用价值的食饵疗法，不少沿用至今。原发性营养缺乏病现已少见，但继发于其他疾病的营养缺乏临床仍常见，且往往未能及时诊治，应予注意。代谢病种类很多，一些代谢病如糖尿病、高脂血症等较为常见，而其他则较少见。本篇限于篇幅只择其重要者简介一二，其余病种可参阅儿科学、专著及有关章节。

（余斌杰）

第二章 糖 尿 病

糖尿病（diabetes mellitus）是一组由遗传和环境因素相互作用而引起的临床综合征。因胰岛素分泌绝对或相对不足以及靶组织细胞对胰岛素敏感性降低，引起糖、蛋白、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱。临床以高血糖为主要共同标志，久病可引起多个系统损害。病情严重或应激时可发生急性代谢紊乱如酮症酸中毒等。

我国古代传统医学对糖尿病已有认识，属“消渴”症的范畴。早在公元前2世纪，《黄帝内经》已有论述。糖尿病是影响人民健康和生命的常见病。1980年我国14省市30万人口调查发现，糖尿病的患病率为6.09%，其中男女性患病率无明显差别，但患病率与年龄和体重超重却显著相关。年龄在40岁以上者患病率高达30%~40%，年龄在40

岁以下者患病率低于 2%；超重者患病率达 20.4%，非超重者仅为 3.88%。绝大多数为非胰岛素依赖型糖尿病。随着经济发展和生活方式改变，糖尿病患病率正在逐渐上升。1989 年山西、北京、辽宁三省、市对 44 747 人进行了调查，结果显示北京和辽宁的糖尿病患病率分别为 23.5%和 29.3%，明显高于 10 年前的 12.1%。目前估计全世界有 1.2 亿糖尿病病人，其中我国也约有 1 千多万。此外，在糖尿病人群中发生冠心病、缺血性或出血性脑血管病、失明、肢端坏疽等严重并发症均明显高于非糖尿病人群。因此，糖尿病及其并发症已成为严重威胁人民健康的世界性公共卫生问题。

【糖尿病分类】 目前一致认为，按糖尿病发病年龄、临床表现和病情来分类已不大确切。1980 年世界卫生组织（WHO）糖尿病专家委员会的第二次报告发表了关于糖尿病分类和诊断标准的建议，1985 年又作了某些修改，其分类见表 8-2-1。

表 8-2-1 糖尿病及其他类型糖耐量异常的分类

一、临床类型

（一）糖尿病

胰岛素依赖型糖尿病

非胰岛素依赖型糖尿病

1. 非肥胖

2. 肥胖

营养不良相关糖尿病

其他类型，包括伴有其他情况或综合症的糖尿病

（1）胰腺疾病，（2）内分泌疾病，（3）药源性或化学物引起者，

（4）胰岛素或其受体异常，（5）某些遗传综合征，（6）其他

（二）葡萄糖耐量异常

1. 非肥胖

2. 肥胖

3. 伴有其他情况或综合征，同上述其他类型

（三）妊娠期糖尿病

二、统计学危险性类型（糖耐量正常）

（一）曾有糖耐量异常（Prev AGT）

（二）潜在性糖耐量异常（Pot AGT）

胰岛素依赖型糖尿病（IDDM，I 型）可发生在任何年龄，但多发生于青幼年。临床特点是起病急，多食、多尿、多饮、体重减轻等症状较明显，有发生酮症酸中毒的倾向，必须依赖胰岛素治疗维持生命。起病初期血中胰岛细胞自身抗体阳性率高。口服葡萄糖胰岛素释放试验可见基础胰岛素水平低于正常，葡萄糖刺激后胰岛素分泌曲线低平，显示胰岛素缺乏。

非胰岛素依赖型糖尿病（NIDDM，II 型）也可发生在任何年龄，但多见于 40 岁以后中、老年。大多数病人起病缓慢，临床症状相对较轻或缺如。无酮症酸中毒倾向，但在一定诱因作用下，也可发生酮症酸中毒或高渗性昏迷。不依赖胰岛素，但在饮食和口服降糖药治疗效果欠佳时，或因并发症和伴发病的存在，有时亦需要用胰岛素控制高血糖。胰岛细胞自身抗体阴性。空腹血浆胰岛素水平可正常、轻度降低或高于正常。胰岛素对

葡萄糖刺激的反应可稍低、基本正常或高于正常，分泌高峰延迟。

IDDM 与 I 型、NIDDM 与 II 型目前仍通用，故 IDDM 又称 I 型，NIDDM 又称 II 型，但 I、II 型有病因学和发病机制的含义。

在 NIDDM 病人中，有些家族有 3 代或更多代的成员在 25 岁以前发病，呈常染色体显性遗传，这些病人病情相对较轻，无酮症酸中毒倾向，但可发生糖尿病慢性并发症，称为成年发病型青少年糖尿病（简称 MODY）。MODY 是 NIDDM 的一个亚型。

营养不良相关糖尿病（MRDM）多见于热带地区某些发展中国家，有营养缺乏病史。又可分为胰腺纤维钙化性糖尿病（FCPD）和蛋白质缺乏胰腺性糖尿病（PDPD）两个亚型。

其他类型的糖尿病，例如胰腺疾病或胰腺切除、内分泌疾病（皮质醇增多症、嗜铬细胞瘤、肢端肥大症等）、药物或化学物质、胰岛素或受体异常引起者均为继发性糖尿病。

葡萄糖耐量异常（IGT）是指某些人空腹血糖虽未达到诊断糖尿病所需浓度，但在口服葡萄糖耐量试验中，血糖反应处于正常与糖尿病之间。这些病人尚不能诊断为糖尿病，但以后发生糖尿病的危险性以及动脉粥样硬化、心电图异常发生率及病死率均较一般人群为高，在糖尿病防治研究上也是一个重要部分。

妊娠期糖尿病（GDM）用于在妊娠期发生糖尿病或 IGT 者。已知有糖尿病而合并妊娠者不包括在内。这一型的临床重要性在于有效处理高危妊娠，从而降低许多与之有关的围生期疾病患病率和病死率。这些妇女在产后 5~10 年有发生糖尿病的高度危险性。在妊娠中止后可依其糖代谢紊乱情况再分类为糖尿病、IGT 或曾有糖耐量异常。

属于统计学危险性类型者，虽然糖耐量正常，但具有以后发生糖尿病的高度危险性。可分两型：①曾有糖耐量异常（Prev AGT），过去曾因各种原因（自发性或在应激情况下）引起糖尿病性高血糖或 IGT，包括 GDM 在产后糖耐量恢复正常；在急性心肌梗塞、创伤、感染或其他应激情况下有过高血糖，而在应激过后糖耐量又恢复正常；以及肥胖病者在体重下降后糖耐量恢复正常。②潜在性糖耐量异常（Pot AGT），包括那些从来没有糖尿病或 IGT 表现，但却因某些因素在以后发生糖尿病或 IGT 的危险性比一般人群高，例如 NIDDM 病人的双胞胎兄弟姐妹或其一级亲属、初生巨婴（体重 > 4.5kg）的产妇、有糖尿病高患病率的家族成员、胰岛细胞自身抗体阳性者。

本章主要叙述 IDDM 和 NIDDM。在我国，NIDDM 病例约占 90% 或以上。

【病因和发病机制】 糖尿病的病因和发病机制较为复杂，至今未完全明了，存在着异质性。在不同类型糖尿病之间，其病因不尽相同，即使在同一类型中也各异。

一、I 型糖尿病 I 型糖尿病的病因和发病机制未完全阐明，目前认为与遗传因素、环境因素及免疫机制有关。

（一）遗传易感性 人类组织相容性抗原（又称人类白细胞抗原，HLA）位于第 6 对染色体短臂，是一组密切连锁的基因群。HLA 系统呈高度多态性，有多个位点，每个位点又有许多等位基因。研究发现 I 型糖尿病与某些特殊的 HLA 类型有关。用混合淋巴细胞培养方法发现 I 型糖尿病易感性与 HLA-D_{w3}、-D_{w4} 呈阳性相关，与 HLA-D_{w2} 阴性相关。用血清学方法鉴定 HLA-DR 亚型，发现 I 型糖尿病易感性与 HLA-DR₃、-DR₄ 呈阳性相关，与 -DR₂ 呈阴性相关。HLA-DR₃ 和（或）-DR₄ 的存在对 I 型糖尿病的发生是必须的，但仍不足以构成全部遗传背景。目前主要集中在 HLA II 类抗原基因（尤其是 DQ

基因)多态区的研究。研究表明 I 型糖尿病与 DQB-57 位氨基酸残基是否为门冬氨酸以及 DQA-52 是否为精氨酸有关, 80%~90% 的 I 型糖尿病病人中 DQA-52 位精氨酸 (Arg+) 和 DQB-57 位非门冬氨酸 (Asp-) 有肯定的致易感作用, DQA-DQB S-S/S-S 基因型 (即 DQA-52 Arg+ 纯合子和 DQB-57 Asp- 纯合子) 的患病相对风险最高, 但有地理上和种族间差异。

(二) 病毒感染 病毒感染是最重要的环境因素之一。已知与 I 型糖尿病发病有关的病毒有柯萨奇 B₁ 病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、巨细胞病毒和脑炎心肌炎病毒等。许多有关报道主要围绕动物实验和一些地区在病毒感染流行后糖尿病患病率增高, 以及在糖尿病人群中某一病毒抗体阳性率或滴定度高于非糖尿病人群。人类对病毒诱发糖尿病的易感性受遗传控制, I 型易感基因对糖尿病的发生是必须的, 病毒感染可直接损伤胰岛组织引起糖尿病, 也可能损伤胰岛组织后, 诱发自身免疫反应, 进一步损伤胰岛组织引起糖尿病。

(三) 自身免疫 目前已发现 90% 新发病的 I 型糖尿病病人循环中有多种胰岛细胞自身抗体。属于胰岛 B 细胞特异性的抗体有胰岛细胞表面抗体 (ICSA) 和抗胰岛 64KD 自身抗体。ICSA 可抑制胰岛 B 细胞功能, I 型糖尿病的发生可能与长期暴露于这种抗体有关。80%~90% 新诊断的 I 型糖尿病病人其 64KD 自身抗体阳性, 并可出现于临床发病前几年, 可能是胰岛 B 细胞破坏的早期标志。其他自身抗体尚有胰岛细胞胞浆抗体 (ICCA)、细胞毒性的胰岛细胞抗体 (cAMC) 和胰岛素自身抗体 (IAA)。在 I 型糖尿病发病中, 细胞免疫也起重要作用。单核细胞是细胞介导自身免疫中的主要效能细胞, 细胞因子是 I 型糖尿病细胞免疫中主要的效能分子, 其中主要是白介素-1 (IL-1) 对胰岛细胞有毒性作用。

总的来说, 人类第 6 对染色体短臂上的 HLA-D 基因决定了 I 型糖尿病病人的遗传易感性, 易感个体对环境因素, 特别是病毒感染或化学毒性物质刺激的反应异常, 直接或间接通过自身免疫反应, 引起胰岛 B 细胞破坏, 以致胰岛素不足, 遂发生 I 型糖尿病。

二、II 型糖尿病 II 型糖尿病有更强的遗传性和环境因素, 并呈显著的异质性。70 年代以来对单卵双生子中糖尿病发病一致性的研究发现, 如双生子中的 1 人在 50 岁以后出现糖尿病, 另 1 人在几年后也发生糖尿病达 90% 以上, 其中大多数为 NIDDM。提示遗传因素在此型糖尿病的病因中占重要地位。80 年代以来, 应用分子生物学技术进行家族性 NIDDM 遗传学研究, 发现中国人与 NIDDM 关联的基因有 4 个, 即胰岛素受体基因、载脂蛋白 A I 及 B 基因、葡萄糖激酶 (GCK) 基因。1990 年用定位克隆途径确认第 1 个 MODY 基因是位于第 20 对染色体长臂 (20q) 上的腺苷去氨酶 (ADA) 基因, 1992 年确认第 2 个致 MODY 基因是葡萄糖激酶基因。此外, 应用单链构型多态 (SSCP) 顺序分析, 目前已发现 4 种致 NIDDM 单基因突变病, 即胰岛素基因、胰岛素受体基因、葡萄糖激酶基因和线粒体基因突变病。但这些有关基因异常的研究仅是开始, 还需进一步开展。

胰岛素抵抗性和胰岛素作用不足是 II 型糖尿病发病机制的两个基本环节。在某些特殊情况下, 由于胰岛 B 细胞的缺陷, 即使轻微高血糖, 也可使葡萄糖介导的胰岛 B 细胞分泌胰岛素反应受抑制。此时, “葡萄糖毒性作用” 成为 II 型糖尿病发病学的第 3 个环节。在各种环境因素中, 肥胖是 II 型糖尿病重要诱发因素之一, 不但其外周靶组织细胞胰岛素受体数目减少、亲和力降低, 还常伴有受体后缺陷, 是导致高血糖的另一重要原因。都

市化生活方式（包括应激、体力活动减少、饮食改变）、感染、多次妊娠和分娩都可能是Ⅰ型糖尿病的诱发因素。胰岛分泌（胰岛素、胰升糖素、生长抑素）功能调节失常在导致糖尿病代谢紊乱机制上有重要影响，其在发病学上的地位有待进一步研究。

【病理】 IDDM 病人胰腺的病理改变明显，B 细胞数量仅为正常的 10% 左右。约 50%~70% 病例有胰岛炎，表现为胰岛周围淋巴细胞和单核细胞浸润。其余改变有胰岛萎缩和 B 细胞空泡变性。NIDDM 病人胰岛病理改变相对较轻，在光学显微镜下约 1/3 病例在组织学上无肯定病变，其主要的病理改变有胰岛玻璃样变，胰腺纤维化，B 细胞空泡变性和脂肪变性。

糖尿病病人的大、中血管病变主要是动脉粥样硬化和继发于高血压的中、小动脉硬化，与非糖尿病者相同而无特异性。微血管病变常见于视网膜、肾、肌肉、神经、皮肤等组织，基本病变是 PAS 阳性物质沉积于内皮下，引起毛细血管基底膜增厚，有高度特异性。糖尿病肾病病人除小血管病变外，尚有肾小球硬化。

神经营养血管也可出现微血管病变。糖尿病神经病变病人有末梢神经纤维轴突变性，继以节段性或弥漫性脱髓鞘改变。病变亦可累及神经根、椎旁交感神经节和颅神经，少见有脊髓和脑实质病变。

糖尿病控制不良时可引起肝脂肪沉积和变性（脂肪肝）。

【病理生理】 糖尿病代谢紊乱主要由于胰岛素生物活性作用绝对或相对不足引起，IDDM 病人的改变尤为明显。葡萄糖进入细胞在胞内磷酸化减少；糖酵解减弱；磷酸戊糖通路减弱；三羧酸循环减弱，能量的供给明显减少；糖原合成减少、分解增多。总的来说，葡萄糖在肝、肌肉和脂肪组织的利用减少，肝糖输出增多，因而发生高血糖（图 8-2-1）。脂肪代谢方面，由于胰岛素不足，脂肪组织摄取葡萄糖及从血浆移除甘油减少，脂肪合成减少，脂蛋白脂酶活性低下，血游离脂肪酸和甘油三酯浓度升高。在胰岛素极度缺乏时，激素敏感性脂酶活性增强，储存脂肪动员和分解加速，血游离脂肪酸浓度更为增高。肝细胞摄取脂肪酸后，因再酯化代谢通路受阻，脂肪酸与辅酶 A 结合生成脂肪酰辅酶 A，经 β 氧化生成乙酰辅酶 A。因草酰乙酸生成不足，乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环受阻而大量缩合为乙酰乙酸，转化为丙酮和 β -羟丁酸（三者统称为酮体）。当酮体生成超过组织利用和排泄的能力时，大量酮体堆积形成酮症或进一步发展为酮症酸中毒（图 8-2-2）。蛋白质代谢方面，肝、肌肉等组织摄取氨基酸减少，蛋白质合成减弱，分解代谢加速，导致氮负平衡。血浆中的成糖氨基酸包括丙氨酸、甘氨酸、苏氨酸和谷氨酸浓度降低。同时血中成酮氨基酸包括亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸等支链氨基酸水平增高，提示肌肉摄取氨基酸合成蛋白能力大减，导致病人消瘦、乏力、组织修复能力和抵抗力降低，儿童生长发育障碍、延迟。NIDDM 病人胰岛素分泌第一时相减弱，又常伴有靶组织细胞胰岛素受体和（或）受体后缺陷，胰岛素敏感性降低，可发生与 IDDM 相同的物质代谢紊乱，但一般程度较轻，症状也较轻，不少病人在相当长期间内无代谢紊乱症状。有的病人基础胰岛素分泌正常，空腹时肝葡萄糖输出并不增加，故空腹血糖正常或仅轻度升高。有的病人进食后胰岛素分泌高峰延迟，餐后 3~5h 血浆胰岛素水平不适当地升高，其所引起的反应性低血糖可成为这些病人的首发表现。

【临床表现】 糖尿病的各种临床表现可归纳为以下几方面。

一、**代谢紊乱综合征** 血糖升高因渗透性利尿作用而引起多尿、口渴和多饮。病人

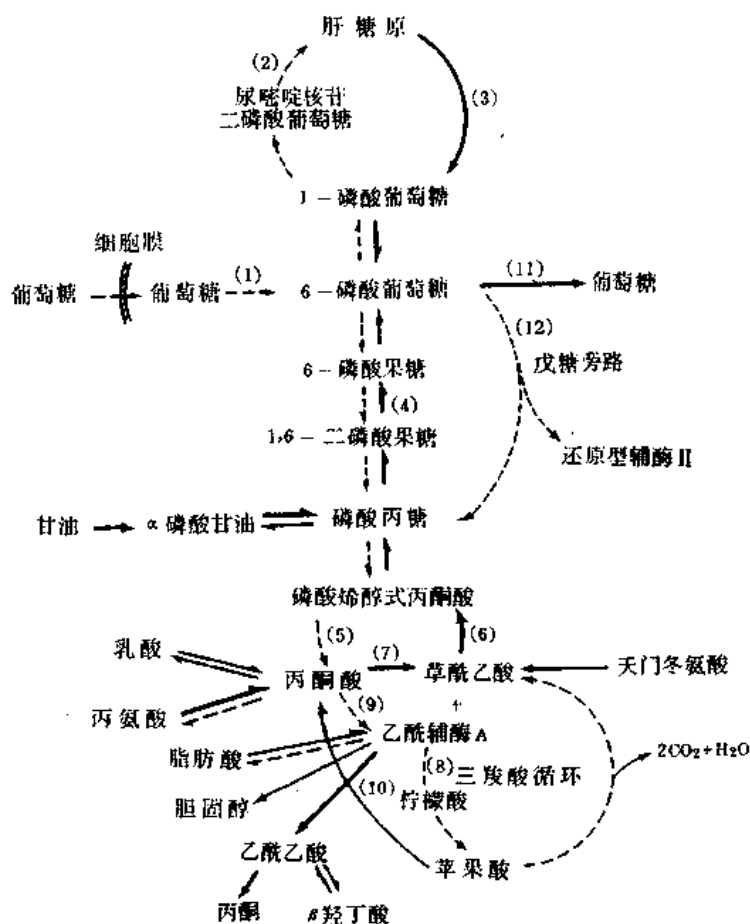


图 8-2-1 糖尿病糖代谢紊乱简图

(1) 肝葡萄糖激酶或己糖激酶 (2) 糖元合成酶 (3) 磷酸化酶 (4) 果糖-1,6-二磷酸酶 (5) 丙酮酸羧酶 (6) 磷酸烯醇式丙酮酸羧酶 (7) 丙酮酸羧化酶 (8) 柠檬酸结合酶 (9) 丙酮酸脱氢酶 (10) 苹果酸脱氢酶 (11) 葡萄糖-6-磷酸酶 (12) 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶虚线示反应减弱 实线示一般反应 粗线示反应加强

体内葡萄糖不能利用，蛋白质和脂肪消耗增多，引起乏力、体重减轻。为了补偿损失的糖分，维持机体活动，需多进食物，遂形成典型的“三多一少”表现。IDDM 病人起病较急，病情较重，症状明显或严重。NIDDM 病人起病缓慢，病情相对较轻，或出现餐后反应性低血糖。部分肥胖病人起病后也会体重减轻。许多病人有皮肤瘙痒，尤其是外阴瘙痒。高血糖时可由于眼房水与晶状体渗透压的改变而引起屈光改变以致视力模糊。

二、并发症和伴发病

(一) 急性 酮症酸中毒和高渗性非酮症糖尿病昏迷为糖尿病的急性并发症（详见下文），一些病人以此为首发症状。

(二) 慢性 糖尿病的慢性并发症可遍及全身各重要器官，并与遗传易感性有关。无论 IDDM 或 NIDDM，常伴有动脉粥样硬化性心脏病、脑血管疾患，糖尿病性肾病，眼部病变，神经病变等。其发生、发展与糖尿病发病年龄、病程长短、代谢紊乱程度和病情控制程度相关。这些并发症可单独出现或以不同组合同时或先后出现。IDDM 早期少有这些并发症。NIDDM 可在诊断糖尿病前已存在，有些病人因出现这些并发症作为线索而发现糖尿病。

1. 大血管病变 与非糖尿病人群相比较，糖尿病人群中动脉粥样硬化症的患病率较

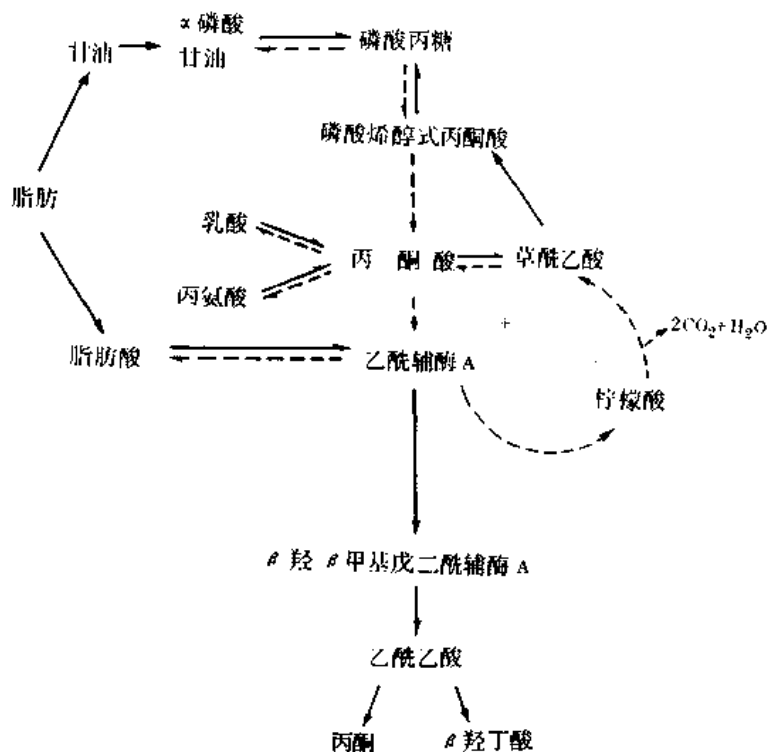


图 8-2-2 糖尿病脂类代谢紊乱简图
实线示反应加强 虚线示反应减弱

高，发病年龄较轻，病情进展也较快。糖尿病性大血管病变的发病机制及其与糖尿病代谢紊乱之间的关系未完全明了，已知动脉粥样硬化的某些易患因素如肥胖、高血压、脂质及脂蛋白代谢异常在糖尿病（主要是NIDDM）人群中的发生率均高于相应的非糖尿病人群。大血管病变的危险性与血清低密度脂蛋白（LDL）和极低密度脂蛋白（VLDL）水平呈正相关，与血清高密度脂蛋白胆固醇（HDL-ch，主要是HDL₂-ch）水平呈负相关。此外，胰岛素、性激素、生长激素、儿茶酚胺等激素水平异常、高血糖、血管内皮功能紊乱、血小板功能异常等亦直接或间接参与动脉粥样硬化的发生发展。高胰岛素血症可通过促进脂质合成及刺激动脉内膜平滑肌细胞增殖，低胰岛素血症则可通过减低脂质清除及降低血管壁溶酶体脂肪酶系活性而加速动脉粥样硬化的发生、发展。大、中动脉粥样硬化主要侵犯主动脉、冠状动脉、大脑动脉、肾动脉和肢体外周动脉等，引起冠心病、缺血性或出血性脑血管病、肾动脉硬化、肢体动脉硬化等。肢体外周动脉粥样硬化常以下肢动脉病变为主，表现为下肢疼痛、感觉异常和间歇性跛行，严重供血不足可导致肢体坏疽。

2. 微血管病变 微血管是指微小动脉和微小静脉之间，管腔直径在100μm以下的毛细血管及微血管网。微循环障碍、微血管瘤形成和微血管基底膜增厚，是糖尿病微血管病变的典型改变。山梨醇旁路代谢增强、生长激素过多、血液流变学改变、凝血机制失调、血小板功能异常、红细胞2,3-二磷酸甘油酸（2,3-DPG）、糖化血红蛋白含量增高

导致组织缺氧等可能与微血管病变的发生、发展有关。微血管病变主要表现在视网膜、肾、神经、心肌组织，其中尤以糖尿病肾病和视网膜病为重要。

(1) 糖尿病肾病：毛细血管间肾小球硬化症是主要的糖尿病微血管病变之一，常见于病史超过10年的病人，是IDDM病人的主要死亡原因。在NIDDM，其严重性次于冠状动脉和脑血管动脉粥样硬化病变。其病理改变有3种类型：①结节性肾小球硬化型病变，有高度特异性；②弥漫性肾小球硬化型病变，最常见，对肾功能影响最大，但特异性较低，在系膜增殖性肾小球肾炎和系统性红斑狼疮等疾病亦可见相似病变；③渗出性病变，但也可见于慢性肾小球肾炎和慢性肾盂肾炎，故特异性不高。肾活检所见的组织学改变与临床表现和肾功能损害程度缺乏恒定的相关性。按病情发展，大致可分为4期。I期：肾增大，肾小球滤过率增加30%~40%，但无形态学改变，若有良好治疗，可恢复正常。II期：发生毛细血管基底膜增厚，尿微量白蛋白排泄多数在正常范围，或呈间歇性增高（如运动后）。III期：出现微白蛋白尿，即尿白蛋白排泄率（UAE或AER）介于15~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ （正常人 $<10\mu\text{g}/\text{min}$ ）。IV期：尿蛋白逐渐增多，UAE $>200\mu\text{g}/\text{min}$ ，24h尿蛋白 $>0.5\text{g}$ ，可伴有浮肿和高血压，呈肾病综合征表现，肾功能逐渐减退，晚期伴氮质血症，最终发生肾功能衰竭。

(2) 糖尿病视网膜病：为糖尿病微血管病变又一重要表现，按眼底改变可分为两大类：①非增殖型（又称背景性或单纯性），病变局限于视网膜内，表现为视网膜微血管瘤、视网膜出血斑、软性及硬性渗出物、视网膜动脉和静脉病变，眼底血管荧光造影检查有助于早期发现。②增殖型，病变至少有部分向内伸延超过内界膜，新生血管出现是其主要标志，血管易破裂致视网膜前和玻璃体出血，血凝块机化后，纤维组织牵拉引起视网膜脱离，是糖尿病失明的主要原因。

(3) 其他：心脏微血管病变和心肌代谢紊乱可引起心肌广泛灶性坏死等损害，称为糖尿病心肌病，可诱发心力衰竭、心律失常、心源性休克和猝死。

3. 神经病变 糖尿病性神经病变主要由微血管病变及山梨醇旁路代谢增强以致山梨醇增多等所致，其病变部位以周围神经为最常见，通常为对称性，下肢较上肢严重，病情进展缓慢。临床上先出现肢端感觉异常，分布如袜子或手套状，伴麻木、针刺、灼热或如踏棉垫感，有时伴痛觉过敏。随后有肢痛，呈隐痛、刺痛或烧灼样痛，夜间及寒冷季节加重。后期可有运动神经受累，出现肌张力减弱，肌力减弱以至肌萎缩和瘫痪。肌萎缩多见于手、足小肌肉和大腿肌。检查发现早期腱反射亢进，后期减弱或消失，震动感减弱或消失，触觉和温度觉亦有不同程度降低。在临床症状出现前，电生理检查已可发现感觉和运动神经传导速度减慢。单一外周神经损害不常发生，主要累及颅神经，其中以动眼神经麻痹较常见，其次为展神经麻痹，有自发缓解趋向。植物神经病变也较常见，并可较早出现，影响胃肠、心血管、泌尿系统和性器官功能。临床表现有瞳孔改变（缩小且不规则、光反射消失、调节反射存在）和排汗异常（无汗、少汗或多汗），胃排空延迟、腹泻（饭后或午夜）、便秘等胃肠功能失调，体位性低血压、持续心动过速、心悸间距延长等心血管植物神经功能失常，以及残尿量增加、尿失禁、尿潴留、逆向射精、阳痿等。

4. 眼部病变 除视网膜病变外，糖尿病还可引起白内障、青光眼、屈光改变、虹膜睫状体病变等。

5. 皮肤及其他病变 因糖化血红蛋白增高, 氧离解曲线左移, 组织缺氧引起小血管扩张, 面色红润; 因毛细血管脆性增加易出现皮下出血和瘀斑。皮肤小动脉病变所致供血不足可引起局部皮肤紫绀或缺血性溃疡, 溃疡表浅、疼痛, 多见于足部。在局部缺血的情况下, 神经营养不良和外伤可引起营养不良性皮肤溃疡, 好发于足部, 溃疡较深, 无痛, 不易愈合。皮肤溃疡常合并感染, 甚至继发化脓性骨髓炎。营养不良性关节炎 (亦称 Charcot 关节) 也是神经营养不良和外伤共同作用所致, 好发于足部和下肢各关节, 受累关节有广泛骨质破坏和畸形。

(三) 感染 糖尿病病人常发生疖痈等皮肤化脓性感染, 可反复发生, 有时可引起败血症或脓毒血症。皮肤真菌感染如足癣、甲癣、体癣也常见。真菌性阴道炎和巴氏腺炎是女性糖尿病病人常见并发症, 多为白色念珠菌感染所致。糖尿病合并肺结核的发生率较非糖尿病者高, 病灶多呈渗出干酪性, 易扩展播散, 形成空洞, 且下叶病灶也较多见。泌尿系感染中以肾盂肾炎和膀胱炎最常见, 尤其多见于女性病人, 反复发作可转为慢性。肾乳头坏死是严重的并发症, 不多见, 典型表现为高热、肾绞痛、血尿、尿中排出坏死的肾乳头组织, 病死率颇高。

【实验室检查】

一、尿糖测定 尿糖阳性是诊断糖尿病的重要线索, 但尿糖阴性不能排除糖尿病的可能。并发肾小球硬化症时, 肾小球滤过率降低, 肾阈升高, 此时虽血糖升高, 而尿糖呈假阴性。反之, 如肾阈降低 (如妊娠), 虽然血糖正常, 尿糖可呈阳性。每日 4 次尿糖定性检查 (3 餐餐前和 9~10pm) 和 24 小时尿糖定量可作判断疗效指标, 并供调整降血糖药物剂量的参考。

二、血葡萄糖 (血糖) 测定 血糖升高是诊断糖尿病的主要依据, 目前多用葡萄糖氧化酶法测定。取静脉血或毛细血管血, 可用全血、血浆或血清。如血细胞压积正常, 血浆、血清血糖比全血血糖高 15%。空腹静脉血糖正常范围为 3.3~5.6mmol/L 或 3.9~6.4mmol/L。血糖测定又是判断糖尿病病情和疗效的主要指标。

三、葡萄糖耐量试验 有口服和静脉注射两种。当血糖高于正常范围而又未达到诊断糖尿病标准 (见后) 者, 须进行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT)。OGTT 应在清晨进行, 禁食至少 10 小时, 且在进行 OGTT 前 3 天每日进食碳水化合物量不少于 200g。WHO 推荐成人口服葡萄糖 75g, 儿童按每公斤体重 1.75g 计算, 总量不超过 75g。

静脉注射葡萄糖耐量试验 (IVGTT) 只适用于胃切除后、胃空肠吻合术后、吸收不良综合征, 或作为评价葡萄糖利用的临床研究手段。静脉注射 50% 葡萄糖液, 剂量按每公斤体重 0.5g 计算, 2~3min 注完。以开始注射至注完之间的任何时间为零点, 每 5min 取静脉血验血糖 1 次, 共 60min。将血浆葡萄糖值绘在半对数纸上, 横坐标为时间, 计算从某一血糖值下降到其一半时的时间作为 $T_{1/2}$, 再按公式 $K=0.69/T_{1/2} \times 100$ 算出 K 值。正常人 $K \geq 1.2$ 。糖尿病病人 $K < 0.9$ 。

四、糖化血红蛋白 A_1 和糖化血浆白蛋白测定 糖化血红蛋白 A_1 (GHbA₁) 为血红蛋白中 2 条 β 链 N 端的缬氨酸与葡萄糖非酶化结合而成, 其量与血糖浓度呈正相关, 且为不可逆反应, 其中以 GHbA_{1c} 为主要, 能较稳定反映抽血前血糖水平, 前者占正常人血红蛋白 (Hb) 总量的 8%~10%, 后者占 6% 左右。病情控制不良的糖尿病病人其 GHbA₁ 或 GHbA_{1c} 较正常人为高, 且与病情控制不良程度相关。由于红细胞在血循环中的寿

命约为 120 天,因此 GHbA₁ 测定可反映取血前 8~12 周的血糖状况,以补空腹血糖只反映瞬时血糖值之不足,为糖尿病病人病情监测的指标。GHbA_{1c} 的测定较困难,故多数实验室测定 GHbA₁ 的总量。同理,人血浆蛋白(主要为白蛋白)也可与葡萄糖发生非酶催化的糖基化反应而形成果糖胺(fructosamine, FA),其形成的量与血糖浓度有关。正常值为 1.7~2.8mmol/L。由于白蛋白在血中浓度稳定,其半衰期为 19 天,故 FA 测定可反映糖尿病病人近 2~3 周内血糖总的水平,亦为糖尿病病人近期病情监测的指标。但一般认为, GHbA₁ 和 FA 测定不能作为诊断糖尿病的依据。

五、血浆胰岛素和 C-肽测定 血浆中的胰岛素有游离和结合(与 β 球蛋白结合)两种形式。游离胰岛素可用放射免疫法测定,故称为免疫反应性胰岛素(IRI)。严格来说,胰岛 B 细胞分泌的胰岛素首先经过门静脉,大部分经肝被灭活,周围血中 IRI 浓度并非真正 B 细胞分泌水平,但仍可作为 B 细胞分泌胰岛素功能的指标。正常人空腹基础 IRI 范围约 5~24mU/L。C-肽和胰岛素以等分子数从胰岛 B 细胞生成及释放。由于 C-肽清除率慢,肝对 C-肽摄取率低,周围血中 C-肽/胰岛素比例常大于 5,且不受外源胰岛素影响,故能较准确反映胰岛 B 细胞功能。正常人基础血浆 C-肽水平约为 400pmol/L。胰岛 B 细胞分泌胰岛素功能受许多因素所刺激,如葡萄糖,氨基酸(亮氨酸、精氨酸),激素(胰升糖素、生长激素),药物(磺脲类、 α 受体拮抗剂、 β 受体激动剂)。其中以葡萄糖最为重要。正常人口服葡萄糖(或标准馒头餐)后,血浆 IRI 在 30~60min 上升至高峰,可为基础值的 5~10 倍(多数约 50~100mU/L),3、4h 恢复基础水平;C-肽水平则升高 5~6 倍。血浆胰岛素和 C-肽水平测定有助于了解胰岛 B 细胞功能和指导治疗,但不作为诊断糖尿病依据。

六、其他 糖尿病控制不良者可有不同程度的高甘油三酯血症和(或)高胆固醇血症,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-ch)常降低。如合并高血压、糖尿病肾病、肾动脉硬化,可引起肾功能减退,逐渐出现氮质血症以至尿毒症。合并酮症、酮症酸中毒时,血酮体升高,出现酮尿,并引起电解质、酸碱平衡失调,二氧化碳结合力改变。合并高渗性糖尿病昏迷时,血浆渗透压明显升高。

【诊断和鉴别诊断】 糖尿病在诊断上缺乏疾病的特异性标志,在出现代谢紊乱前诊断困难。目前只能以葡萄糖代谢紊乱作为诊断依据。应根据家族史、患病史、全面体格检查,配合尿糖和血糖测定等,作出诊断;同时对糖尿病类型、代谢紊乱程度、有无并发症或伴发病应作出估计,并排除继发性及其他类型糖尿病。

一、诊断标准 1980 年 WHO 糖尿病专家委员会第二次报告提出了糖尿病诊断的暂行标准,并于 1985 年 WHO 糖尿病研究组工作会议再次予以肯定。标准规定:①如有糖尿病症状,若随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dl) 和(或)空腹血糖(FPG) $\geq 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dl),可诊断糖尿病。如随机血糖 $< 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dl) 及 FPG $< 5.6\text{mmol/L}$ (100mg/dl),可排除糖尿病。②如结果可疑(血糖值在上述两者之间),应进行 OGTT。若 2h 血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dl),可诊断糖尿病;如 $< 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dl),可排除糖尿病;在 $\geq 7.8 \sim < 11.1\text{mmol/L}$ ($\geq 140 \sim < 200\text{mg/dl}$) 之间为葡萄糖耐量异常。③如无糖尿病症状,除上述两项标准外,尚须另加一项标准以确定诊断,即口服葡萄糖后 1h 血糖也 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dl),或另一次 OGTT 2h 血糖也 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dl),或另一次 FPG $\geq 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dl)。妊娠期糖尿病的诊断标准与上

述相同。以上均为静脉血浆葡萄糖值，用葡萄糖氧化酶法或邻甲苯胺法测定，静脉全血或毛细血管血糖值参阅表 8-2-2。

表 8-2-2 世界卫生组织糖尿病诊断暂行标准 (1985 年)

	血糖值 mmol/L (mg/dl)		
	静脉全血	毛细血管全血	静脉血浆
糖尿病			
空腹和 (或)	≥6.7 (120)	≥6.7 (120)	≥7.8 (140)
葡萄糖负荷后 2h	≥10.0 (180)	≥11.1 (200)	≥11.1 (200)
葡萄糖耐量异常			
空腹	<6.7 (120)	<6.7 (120)	<7.8 (140)
葡萄糖负荷后 2h	≥6.7 (120) ~ <10.0 (180)	≥7.8 (140) ~ <11.1 (200)	≥7.8 (140) ~ <11.1 (200)

二、鉴别诊断 确定糖尿病诊断后，应排除下列情况。

(一) 其他原因所致的尿糖阳性 肾性糖尿由肾糖阈降低所致，虽尿糖阳性，但血糖及 OGTT 正常。甲状腺功能亢进症、胃空肠吻合术后，因碳水化合物在肠道吸收快，可引起进食后 1/2~1h 血糖过高，出现糖尿，但 FPG 和餐后 2h 血糖正常。弥漫性肝病病人，葡萄糖转化为肝糖原功能减弱，肝糖原贮存减少，进食后 1/2~1h 血糖可高于正常，出现糖尿，但 FPG 偏低，餐后 2h 至 3h 血糖正常或低于正常。急性应激状态时，胰岛素对抗激素（如肾上腺素、促肾上腺皮质激素、肾上腺皮质激素和生长激素）分泌增加，可使糖耐量降低，出现一过性血糖升高，尿糖阳性，应激过后可恢复正常。某些非葡萄糖的糖尿例如果糖、乳糖、半乳糖也可与斑氏试剂中的硫酸铜呈阳性反应，但葡萄糖氧化酶试剂特异性较高，可加以区别。此外，大量维生素 C、水杨酸盐、青霉素、丙磺舒也可引起尿糖假阳性反应。

(二) 药物对糖耐量的影响 噻嗪类利尿药、呋塞米 (furosemide)、糖皮质激素、口服避孕药、阿司匹林、吲哚美辛 (indomethacin)、三环类抗抑郁药等可抑制胰岛素释放或对抗胰岛素的作用，引起糖耐量降低，血糖升高，尿糖阳性。

(三) 继发性糖尿病 肢端肥大症 (或巨人症)、皮质醇增多症、嗜铬细胞瘤可分别因生长激素、皮质醇、儿茶酚胺分泌过多，对抗胰岛素而引起继发性糖尿病或糖耐量异常。此外，长期服用大量肾上腺皮质激素可引起类固醇糖尿病。详细询问病史，注意起病经过的特殊性，全面、细致的体格检查，配合必要的实验室检查，一般不难鉴别。

【治疗】 由于对糖尿病的病因和发病机制未充分了解，尚缺乏针对病因的有效治疗手段。目前强调早期治疗、长期治疗、综合治疗、治疗措施个体化的原则。治疗的目标是控制高血糖，纠正代谢紊乱，消除糖尿病症状，防止或延缓并发症，维持良好健康和劳动 (学习) 能力，保障儿童生长发育，延长寿命，降低病死率。具体措施以饮食治疗和合适的体育锻炼为基础，根据不同病情予以药物 (口服降糖药、胰岛素) 治疗。

为监测病情变化，每日多次尿糖定性检测简单易行，佐以 24h 尿糖定量测定，有一定的实用意义，但不够敏感和可靠。自我监测血糖 (self-monitoring of blood glucose, SMBG) 是近 10 年来糖尿病病人管理方法的主要进展之一，为糖尿病病人和保健人员提供一种动态数据，应用便携血糖计可经常观察和记录病人血糖水平，为调整药物剂量提供依据。此外，每 2~3 个月定期复查 GHbA_{1c} 或 GHbA_{1c}，每 3 周复查 FA，了解糖尿病病情

控制程度，以便及时调整治疗方案。每年1~2次全面复查，并着重了解血脂水平，心、肾、神经功能和眼底情况，以便尽早发现大血管、微血管并发症，给予相应的治疗。实践证明，长期良好的病情控制可在一定程度上延缓或预防并发症的发生。表8-2-3可作为糖尿病病情控制程度良好与否的参考。

表 8-2-3 反映糖尿病控制的生化指标

		满意	可接受	差
空腹血浆葡萄糖	mmol/L (mg/dl)	6.39 (115)	7.8 (140)	>11.1 (200)
餐后 2h 血浆糖	mmol/L (mg/dl)	7.8 (140)	11.1 (200)	>13 (235)
GHbA1c (%)		≤6	≤8	>10

一、一般治疗 给糖尿病病人教育是重要的基本治疗措施之一。应对病人和家属耐心宣教，使其认识到糖尿病是终身疾病，不能根治，治疗需持之以恒。让病人了解糖尿病的基础知识和治疗控制要求，学会测定尿糖。如有条件，学会正确使用便携血糖计，掌握饮食治疗的具体措施和体育锻炼的具体要求，使用降血糖药物的注意事项，学会胰岛素注射技术，从而在医务人员指导下长期坚持合理治疗。生活制度应规律，戒烟和烈性酒，讲求个人卫生，预防各种感染。

二、饮食治疗 是另一项重要的基础治疗措施，应严格和长期执行。对 IDDM 病人，在合适的总热量、食物成分、规则的餐次安排等措施的基础上，配合胰岛素治疗有利于控制高血糖和防止低血糖的发生。对 NIDDM 病人，尤其是肥胖或超重病人，饮食治疗有利于减轻体重、改善高血糖、脂代谢紊乱和高血压，以及减少降血糖药物剂量。饮食治疗包括以下几方面。

(一) 制订总热量 首先按病人性别、年龄和身高查表或用简易公式算出理想体重〔理想体重(kg) = 身高(cm) - 105〕，然后根据理想体重和工作性质，参照原来的生活习惯等因素，计算每日所需总热量。成年人休息状态下每日每公斤理想体重给予热量 105~125.5kJ (25~30kcalth)，轻体力劳动 125.5~146kJ (30~35kcalth)，中度体力劳动 146~167kJ (35~40kcalth)，重体力劳动 167kJ (40kcalth) 以上。儿童、孕妇、乳母、营养不良和消瘦，以及伴有消耗性疾病者应酌情增加，肥胖者酌减，使病人体重恢复至理想体重的±5%左右。

(二) 碳水化合物含量 约占饮食总热量的 50%~60%，提倡用粗制米、面和一定量杂粮，忌食用葡萄糖、蔗糖、蜜糖及其制品(各种糖果、甜糕点饼干、冰淇淋、含糖软饮料等)。

(三) 蛋白质和脂肪比例 饮食中蛋白质含量成人每日每公斤理想体重 0.8~1.2g，儿童、孕妇、乳母、营养不良或伴有消耗性疾病者宜增至 1.5~2.0g，伴有糖尿病肾病而肾功能正常者应限制至 0.8g；血尿素氮升高者，应限制在 0.6g。蛋白质来源应至少有 1/3 来自动物蛋白质，以保证必需氨基酸的供给。脂肪约占总热量的 30%，其中饱和脂肪、多价不饱和脂肪与单价不饱和脂肪的比例，以及每日胆固醇摄入量参阅本篇第一章。

(四) 合理分配 上述每日饮食总热量和碳水化合物、蛋白、脂肪组成确定后，按食品成分转为食谱，并根据生活习惯、病情和配合药物治疗的需要进行安排。可按每日三餐分配为 1/5、2/5、2/5 或 1/3、1/3、1/3；也可按 4 餐分为 1/7、2/7、2/7、2/7。在使用降糖药过程中，按血糖变化再作调整，但不能因降糖药物剂量过大，为防止发生低

血糖而增加饮食的总热量。

此外,各种富含纤维的食品可延缓食物吸收,降低餐后血糖高峰,有利于改善血糖、脂代谢紊乱,并促进胃肠蠕动,防止便秘。每日饮食中纤维素含量以不少于40g为宜。提倡食用绿叶蔬菜、豆类、块根类、粗谷物、含糖成分低的水果等,不但提供饮食中纤维素含量,并有利于各种维生素和微量元素的摄取。

以上饮食治疗方案仅是原则估算,在治疗过程中应按实际效果作必要调整。如肥胖病人在治疗措施适当前提下,体重不下降,应进一步减少饮食总热量。又如在治疗过程中体型消瘦的病人,如体重已恢复,饮食方案也应作适当调整,以避免体重继续增加。

三、体育锻炼 应进行有规律的合适运动。根据年龄、性别、体力、病情及有无并发症等不同条件,循序渐进和长期坚持。IDDM病人接受胰岛素治疗时,常波动于相对性胰岛素不足和胰岛素过多之间。在胰岛素相对不足时进行运动可使肝葡萄糖输出增加,血糖升高,游离脂肪酸和酮体生成增加,对代谢状况产生不利影响。在胰岛素相对过多时,运动使肌肉摄取和利用葡萄糖增加,肝葡萄糖生成降低,血糖降低,甚至可诱发低血糖反应。故对于IDDM病人,体育锻炼宜在餐后进行,运动量不宜过大,持续时间不宜过长,并于餐前在腹壁皮下注射胰岛素,使运动时不过多增加胰岛素吸收速度,以避免运动后的低血糖反应。对NIDDM病人(尤其是肥胖病人),适当运动有利于减轻体重、提高胰岛素敏感性,改善血糖和脂代谢紊乱,但如有心、脑血管疾患或严重微血管病变者,亦应按具体情况作妥善安排。

四、口服降血糖药治疗 口服降血糖药主要有磺脲类和双胍类。

(一)磺脲类(sulfonylureas) 此类药物通过作用于胰岛B细胞表面的受体促进胰岛素释放,其降血糖作用有赖于尚存在相当数量(30%以上)有功能的胰岛B细胞组织。此外,实验和临床研究均表明磺脲类药物治疗NIDDM病人可改善胰岛素受体和(或)受体后缺陷,增强靶组织细胞对胰岛素的敏感性,故认为可能有胰外降血糖作用。

主要适应证是NIDDM病人用饮食治疗和体育锻炼不能使病情获得良好控制;如已应用胰岛素治疗,其每日用量在20~30U以下;对胰岛素抗药性或不敏感,胰岛素每日用量虽超过30U,亦可试加用磺脲类药。本类药物不适用于IDDM病人、NIDDM合并严重感染、酮症酸中毒、高渗性昏迷、进行大手术、伴有肝肾功能不全,以及合并妊娠的病人。

使用磺脲类药物治疗时可能与其他药物发生相互作用。一些药物例如水杨酸制剂、磺胺药、保泰松、氯霉素、胍乙定、利血平、 β -肾上腺素能拮抗剂等,可通过减弱葡萄糖异生、降低磺脲与血浆蛋白结合、降低药物在肝的代谢和肾的排泄等机制,增强磺脲类药的降血糖效应。而另一些药物如噻嗪类利尿药、呋塞米(furosemide)、利尿酸、糖皮质激素等,因抑制胰岛素释放,或拮抗胰岛素作用,或促进磺脲类药在肝降解等,可降低磺脲类药的降血糖作用。因此在使用磺脲类药治疗时应予注意,以避免出现低血糖或降低疗效等不良反应。

磺脲类药物有多种,其共同的结构为 $R_1-SO_2N-HCONH-R_2$ 。第一代药物有甲苯磺丁脲(tolbutamide, D₃₆₀)、氯磺丙脲(chlorpropamide)、醋磺己脲(acetohexamide)、妥拉磺脲(tolazamide)等。第二代药物有格列本脲(glibenclamide)、格列吡嗪(glipizide)、格列齐特(gliclazide)、格列波脲(glibornuride)和格列喹酮(gliquidone)

等。不同的磺脲类药物主要是 R₁ 和 R₂ 基团的差异，化学结构的变化使其与胰岛 B 细胞结合的选择性与强度不同。其剂量和作用时间见表 8-2-4。

目前没有证据表明某一种磺脲类降糖药比另一种更为优越，但其趋势是越来越多选用第二代药物，

表 8-2-4 磺脲类药物剂量和作用时间

	一般剂量 (mg/d)	剂量范围 (mg/d)	每日服药 次数	生物半衰期 (h)	作用时间 (h)			
					开始	最强	持续	
第 1 代	甲苯磺丁脲	1500	500~3000	2~3	4~8	0.5	4~6	6~12
	氯磺丙脲	250	100~500	1	36	4	10	60
	醋磺己脲	500	250~1500	1~2	4~11	1~2	3	12~18
	妥拉磺脲	250	100~1000	1~2	7	4~6	4~8	12~14
第 2 代	格列本脲	5	2.5~20	1~2	10~16	0.5	2~6	16~24
	格列吡嗪	5	2.5~30	1~2	3~6	1	1.5~2	12~24
	格列齐特	80	80~240	1~2	12		5	12~24
	格列波脲	25	12.5~100	1~2	6~12			12~24
	格列喹酮	30	30~180	1~2				

氯磺丙脲因其降血糖作用持续过长，毒性副作用较大，低血糖发生率高，已较少使用。格列喹酮的代谢产物由胆汁排入肠道，很少经过肾排泄，因而对合并肾功能不全的病人较为安全。有报告格列吡嗪和格列齐特有增加血纤维蛋白溶解活性、降低血小板过高粘附性和聚集，有利于减轻或延缓糖尿病血管并发症的发生。治疗应从小剂量开始，甲苯磺丁脲通常每次服 0.5~1.0g，1 日 3 次于 3 餐餐前服。第二代药物于早餐前 1/2h 一次口服，根据尿糖和血糖测定结果，按治疗需要每数天增加剂量 1 次，或改为早、晚餐前两次服药，直至病情取得良好控制。不同个体虽血糖水平接近，而所需药物剂量不同，且疗效与服药时间与状态也有关，例如早餐前 1/2h 服 1 次格列本脲 2.5mg 比在早餐时同服 7.5mg 更有效。应用磺脲类药物治疗在 1 个月内效果不佳者称为原发性治疗失效，多见于肥胖的 NIDDM 病人。如先前能有效地控制血糖，而于治疗后 1~3 年失效者，称为继发性治疗失效，其每年发生率约为 5%~10%。发生继发失效时，应检查可能存在可消除的诱因，例如应激、饮食治疗依从性差等，并予以纠正，经处理后如病情仍未得到良好控制，可考虑改用胰岛素或加用胰岛素联合治疗。

磺脲类药的副作用主要是低血糖反应，与剂量过大、饮食不配合、使用长效制剂或同时应用增强磺脲类降血糖作用的药物等有关。尤其多见于肝、肾功能不全和老年病人，并有可能在停药后低血糖仍反复发作。严重低血糖或反复发作可引起中枢神经系统不可逆损害或致死。低血糖昏迷经处理后虽然神志清醒，仍有再度陷入昏迷的可能，应严密观察 1~2 天。其他副作用有恶心、呕吐、消化不良、胆汁淤滞性黄疸、肝功能损害、白细胞减少、粒细胞缺乏、再生障碍性贫血、溶血性贫血、血小板减少、皮肤瘙痒、皮疹和光敏性皮炎等。这些副作用虽少见，但一旦出现，应立即停药，并积极给予相应治疗。此外，氯磺丙脲可加强酒精的作用，服药期间饮酒可出现显著皮肤潮红甚而诱发心动过速，并可导致抗利尿激素不适当分泌过多及肾小管对抗利尿激素的敏感性增强，引起低

钠血症以至水中毒。

(二) 双胍类 (biquanides) 此类药物通过促进肌肉等外周组织摄取葡萄糖, 加速无氧糖酵解; 抑制葡萄糖异生; 抑制或延缓葡萄糖在胃肠道吸收等作用改善糖代谢, 对正常人并无降血糖作用。与磺脲类联合使用可增强降血糖作用。

主要适应证是肥胖或超重的 NIDDM 病人。单用双胍类或磺脲类药物有一定效果但又未达到良好控制者, 可联合应用两类药物。IDDM 病人在使用胰岛素治疗过程中血糖波动较大者, 加用双胍类有利于稳定病情。凡不适宜单独应用磺脲类治疗的情况也不适宜单独用双胍类药物治疗。

常用的双胍类药物有甲福明 (metformin), 每日剂量为 500~1500mg, 分 2~3 次口服。苯乙福明 (phenformin) 和丁福明 (buformin) 现已少用, 在有些国家甚至不准使用。

常见副作用是胃肠道反应, 表现为口干苦、金属味、厌食、恶心、呕吐、腹泻等。进餐中服药及从小剂量开始可减轻副作用。偶有过敏反应, 表现为皮肤红斑、荨麻疹等。由于双胍类药物促进无氧糖酵解, 产生乳酸, 在肝肾功能不全, 低血容量休克或心力衰竭等缺氧情况下, 易诱发乳酸性酸中毒, 因此对有上述情况的病人忌用, 对年老病人应小心使用。

五、胰岛素治疗

(一) 适应证 主要有: ①IDDM; ②糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷和乳酸性酸中毒伴高血糖时; ③合并重症感染、消耗性疾病、视网膜病变、肾病变、神经病变、急性心肌梗塞、脑血管意外; ④因伴发病需外科治疗的围手术期; ⑤妊娠和分娩; ⑥NIDDM 病人经饮食及口服降糖药治疗未获得良好控制; ⑦全胰腺切除引起的继发性糖尿病; ⑧营养不良相关糖尿病。

表 8-2-5 几种胰岛素制剂及其作用时间

作用类别	注射途径	作用时间* (h)			注射时间	
		开始	最强	持续		
速效	普通 (正规) 胰岛素 (regular insulin)	静脉皮下	即刻 1/2~1	1/2 2~4	2 6~8	按病情需要餐前 1/2h, 每日 3~4 次
	锌结晶胰岛素 (crystalline zincinsulin)	静脉皮下	即刻 1/2~1	1/2 4~6	2 6~8	按病情需要餐前 1/2h, 每日 3~4 次
	半慢胰岛素锌悬液 (semilente insulin)	皮下	1~2	4~6	12~16	同上, 每日 2~3 次
中效	慢胰岛素锌悬液 (lente insulin)	皮下	2~3	8~12	18~24	早餐 (晚餐) 前 1h, 每日 1~2 次
	中性鱼精蛋白锌胰岛素 (neutral protamine Hagedorn, NPH)	皮下	3~4	8~12	18~24	同上
长效	特慢胰岛素锌悬液 (ultralente insulin)	皮下	5~7	16~18	30~36	早餐或晚餐前 1h, 每日 1 次
	鱼精蛋白锌胰岛素 (protamine zinc insulin)	皮下	3~4	14~20	24~36	同上

* 作用时间仅供参考, 因受胰岛素吸收、降解等许多因素影响而有变动

(二) 制剂类型 按作用快慢和维持作用时间, 胰岛素制剂可分为速 (短) 效、中效、

长(慢)效3类。短效胰岛素有普通(正规)胰岛素(regular insulin)、锌结晶胰岛素(crystalline zinc insulin)、半慢胰岛素锌悬液(semilente insulin);中效有慢胰岛素锌悬液(lente insulin)、中性鱼精蛋白锌胰岛素(neutral protamine Hagedorn, NPH)、长效有特慢胰岛素锌悬液(ultra lente insulin)、鱼精蛋白锌胰岛素(protamine zinc insulin, PZI)。几种制剂的作用时间见表8-2-5。

从动物胰腺(主要是猪、牛)提取的胰岛素经凝胶过滤柱(sephadex-G50)处理,可得3个峰,a、b峰共占5%,含有胰升糖素、胰多肽、胰岛素聚合体、胰岛素原及其中间产物,是胰岛素制剂的致敏性和抗原性的主要来源;c峰约占95%,主要为胰岛素及微量分子量相近的物质。1972年后相继制成单峰胰岛素和高纯度的单组分(MC)胰岛素,前者胰岛素纯度约98%,后者含胰岛素原等杂质少于10ppm。人胰岛素(human insulin)是用重组DNA技术或半人工合成方法生产,因出现抗胰岛素抗体而使胰岛素敏感性降低的病人,可考虑使用。当从动物胰岛素改用人胰岛素制剂时,发生低血糖症的危险性增加,应严密观察。胰岛素制剂类型、种类、注射技术、胰岛素抗体、注射部位、病人反应性的差异等均可影响胰岛素的起效时间、作用强度和作用维持时间。腹壁注射吸收最快,其次分别为上臂、大腿和臀部。胰岛素不能冰冻保存,避免温度过高或过低(不宜 $<2^{\circ}\text{C}$ 或 $>30^{\circ}\text{C}$),及剧烈晃动。我国常用制剂有每毫升含40和100U两种规格,使用时应注意注射器与胰岛素浓度含量匹配。

(三)使用原则和剂量调节 无论哪一种类型糖尿病,胰岛素治疗应在一般治疗和饮食治疗的基础上进行。并按病人反应情况和治疗需要作适当调整。对NIDDM病人,可选用中效(NPH或lente)胰岛素,每天早餐前1/2h皮下注射1次,开始剂量约为4~8U,根据尿糖和血糖测定结果,每隔数天调整胰岛素剂量,直至取得良好控制。如晚上尿糖阴性,早晨空腹血糖接近正常,而午餐前尿糖仍强阳性,可用中效与速效胰岛素(按2/3与1/3比例)混合使用。如早晨空腹血糖下降不满意,可每天注射中效胰岛素两次,早餐前的胰岛素剂量约为全日量的2/3,晚餐前胰岛素用量为1/3。也可将中效与速效胰岛素混合使用,早餐前大致按2/3与1/3比例,晚餐前大致按2:1或1:1比例。IDDM病人用上述方法常未能达到满意控制,需要强化胰岛素治疗,例如每日多次注射胰岛素。有如下几种方案可供选择:①早餐前注射中效和速效胰岛素,晚餐前注射速效胰岛素,夜宵前注射中效胰岛素;②早、午、晚餐前注射速效胰岛素,夜宵前注射中效胰岛素;③早、午、晚餐前注射速效胰岛素,早餐前同时注射长效(ultralente或PZI)胰岛素,或将长效胰岛素分两次于早、晚餐前注射,全日量不变。采用强化胰岛素治疗方案后,有时早晨空腹血糖仍然较高,其可能的原因有:①夜间胰岛素作用不足;②“黎明现象”,即夜间血糖控制良好,也无低血糖发生,仅于黎明一段短时间出现高血糖,其机制可能为皮质醇等对抗激素分泌增多所致;③Somogyi现象,即在黎明前曾有低血糖,但症状轻微和短暂而未被发现,继而发生低血糖后的反应性高血糖。用便携血糖计在夜间0、2、4小时及早上6、8小时连续测定血糖,有助于鉴别早晨高血糖的原因。强化胰岛素治疗的另一种方法是持续皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII),放置速效胰岛素的容器通过导管分别与针头和泵连接,针头置于腹部皮下组织,用可调程序的微型电子计算机控制胰岛素输注,模拟胰岛素的持续基础分泌(通常为每小时0.5~2U)和进食时的脉冲式释放,胰岛素剂量和脉冲式注射时间均可通过计算机程序的调整

来控制。隔天更换1次注射部位以避免感染及针头堵塞。严格的无菌技术、密切的自我监测血糖和正确与及时的程序调整是保持良好血糖控制的必备条件。采用强化胰岛素治疗时，低血糖症发生率可增加，应注意避免、及早识别和处理。2岁以下幼儿、老年病人、已有晚期严重并发症者不宜采用强化胰岛素治疗。

糖尿病病人在急性应激时，如重症感染、急性心肌梗塞、脑血管意外或急症手术等，容易促使代谢紊乱迅速严重恶化。因此，不论哪一种类型糖尿病，也不论原来用哪一类药物，均应按实际情况需要，使用胰岛素治疗以渡过急性期。对老年、合并急性心肌梗塞或脑血管意外的病人，尤其注意避免发生低血糖，血糖水平以维持在6.7~11.1mmol/L (120~200mg/dl)左右为宜。待急性并发症痊愈或缓解后按病情再调整糖尿病治疗方案。糖尿病病人如需施行择期大手术，尤其是在全身麻醉下施行手术，应至少在手术前3天即开始使用或改用胰岛素治疗，于手术日及术后早期，宜选用速效胰岛素或联合应用速效和中效制剂，中效胰岛素可使用术前原剂量的20%至50%，并参照尿糖和血糖测定结果，补充注射普通胰岛素。如需静脉滴注葡萄糖液，可每2~4g葡萄糖加入1U速效胰岛素。术后恢复期再调整糖尿病治疗方案。术前、术中和术后注意保持水、电解质和酸碱平衡，并防止发生低血糖症。

(四)胰岛素的抗药性和副作用 各种胰岛素制剂因含有一定量的杂质，故有抗原性和致敏性，并与胰岛素制剂的种属有关。牛胰岛素的抗原性最强，其次为猪胰岛素，人胰岛素最弱。人体多次接受胰岛素注射约1个月后，其循环中可出现抗胰岛素抗体。胰岛素抗体有IgG和IgE两类。临床上只有极少数病人表现为胰岛素抗药性，即在不酮症酸中毒和拮抗胰岛素因素存在的情况下，每日胰岛素需要量超过100或200U。此时应改用单组分人胰岛素速效制剂，其次为高纯度速效猪胰岛素。如皮下注射胰岛素不能降低血糖，可试用静脉注射20U并观察1/2~1h后血糖是否肯定下降，如仍无效，应迅速加大胰岛素剂量，给予静脉滴注，有时每日剂量可达1000U以上，并可考虑应用糖皮质激素（如泼尼松每日40~80mg）及口服降糖药联合治疗。胰岛素可从已形成的复合物中分离而使循环中游离胰岛素骤增，引起严重低血糖，应严密监护，及早发现和处理。经适当治疗后胰岛素抗药性可消失。

胰岛素的主要副作用是低血糖反应，与剂量过大和(或)饮食失调有关，多见于IDDM病人，尤其是接受强化胰岛素治疗者。其临床表现、诊断和治疗参阅本篇第三章《低血糖症》。糖尿病病人及家属应熟知此反应，尽早发现及处理。注意识别Somogyi现象，以

六、胰腺和胰岛移植 如胰腺（节段或全胰腺）或胰岛移植成功，除纠正代谢异常外，可望防止糖尿病微血管病变的发生发展。从1966年12月至1995年12月已向国际胰腺移植登记处报告胰腺移植共超过6800例。其中，1988~1990年间的1415例，病人1年存活率和移植胰1年功能存活率分别提高至91%和68%。IDDM病人合并糖尿病肾病肾功能不全是进行胰肾联合移植的适应证。胰腺移植由于其外分泌处理上的复杂性和术后并发症的严重性，只限于技术精良、经验丰富的中心进行。胰岛移植处在临床实验阶段，随着生物人工胰研究的逐步深入，用人工膜把移植的胰岛与受体隔离，可望最终可获得较好的免疫耐受性。

七、糖尿病合并妊娠的治疗 无论妊娠期糖尿病或在妊娠前已患糖尿病，妊娠对糖尿病以及糖尿病对孕妇和胎儿均有复杂的相互影响。胎儿靠母体葡萄糖供给能量，使孕妇的空腹血糖低于妊娠前水平，而血游离脂肪酸和酮酸浓度升高。胎盘胰岛素酶增加胰岛素的降解，胎盘泌乳素（HPL）和雌激素可拮抗胰岛素的作用使病人对胰岛素的敏感性降低，在妊娠中、后期尤为明显，使胰岛素需要量增加。当分娩后其敏感性恢复，胰岛素需要量骤减，应及时调整剂量，避免发生低血糖。糖尿病病人在妊娠期易合并泌尿道感染、羊水过多和子痫，甚至诱发酮症酸中毒。此外，胎儿畸形、流产、死产、巨大儿、新生儿低血糖症、呼吸窘迫综合征等患病率和病死率明显升高，给孕妇和胎儿带来不利影响。

为了估计病情的严重程度，至今仍沿用White关于糖尿病合并妊娠的分类法，反映病情严重性与糖尿病发病年龄、病程、有无血管病变相关。发病年龄越轻、病程越长、已有血管合并症者常表示病情严重（表8-2-6）。

表 8-2-6 糖尿病合并妊娠的分类

分类	发病年龄（岁）	病程（年）	血管合并症
A	任何	妊娠时	0
B	>20	<10	0
C	10~19	或 10~19	0
D	<10	或 >20	单纯性视网膜病
F	任何	任何	糖尿病性肾病
R	任何	任何	增殖性视网膜病
H	任何	任何	心脏病

受孕时和整个妊娠期糖尿病病情应保持良好的控制并达到满意的标准（表8-2-3），对确保母、婴安全至关重要。由于胎儿的先天性畸形和智力发育障碍与胚胎成形期母体的代谢紊乱有关，应建立产前咨询。饮食治疗原则与非妊娠病人相同，总热量约每日每公斤体重159kJ（38kcal），蛋白质每日每公斤体重1.5~2.0g，碳水化合物约250g。在妊娠期允许孕妇体重正常增长。在整个妊娠期间应密切监护孕妇血糖水平和胎儿的生长、发育、成熟情况。应选用短效和中效胰岛素，忌用口服降糖药。在妊娠28周前后，宜特别注意根据尿糖和血糖变化，调节胰岛素用量。通常在孕36周前早产死亡率较高，38周后胎儿宫内死亡率增高，故在妊娠32~36周时宜住院治疗直至分娩。住院期间密切监护产科情况，必要时进行引产或剖腹产。产后应注意对新生儿低血糖症的预防和处理。

【预防】 随着经济发展和都市化生活普及，糖尿病及其并发症已成为日趋严重，危

害人民健康的大问题。因此，应在各级政府和卫生部门领导下，发动社会支持，共同参与糖尿病的预防、治疗、教育、保健计划。以自身保健和社区支持为主要内容，制订、实施和评价各种综合性方案，及早检出和有效控制糖尿病及其并发症。提倡不吸烟，少吃盐，合理膳食，经常运动，防止肥胖。

糖尿病酮症酸中毒

糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 是糖尿病急性并发症，也是内科常见急症之一，一旦发生，应积极治疗。

【诱因】 IDDM 病人有发生 DKA 倾向，NIDDM 患者在一定诱因作用下也可发生 DKA，常见的诱因有感染、胰岛素治疗中断或不适当减量、饮食不当、创伤、手术、妊娠和分娩，有时可无明显诱因。

【病理生理】

一、酸中毒 糖尿病代谢紊乱加重时，脂肪动员和分解加速，大量脂肪酸在肝经 β 氧化产生大量乙酰乙酸、 β -羟丁酸和丙酮，三者统称为酮体。当酮体生成量剧增，超过肝外组织的氧化能力时，血酮升高称为酮血症，尿酮排出增多称为酮尿，临床上统称为酮症。乙酰乙酸和 β -羟丁酸均为较强的有机酸，大量消耗体内储备碱，若代谢紊乱进一步加剧，血酮继续升高，超过机体的处理能力，使发生代谢性酸中毒。

二、严重失水 由下列原因综合引起：①进一步升高的高血糖症加重渗透性利尿，大量酮体从肾、肺排出又带走大量水分；②蛋白质和脂肪分解加速，大量酸性代谢产物排出，加重水分丢失；③厌食、恶心、呕吐等胃肠症状使水分摄入量减少。

三、电解质平衡紊乱 渗透性利尿的同时使钠、钾、氯、磷酸根等离子大量丢失；酸中毒使钾离子从细胞内释出至细胞外，经肾小管与氢离子竞争排出使失钾更为明显，但由于失水甚于失盐，血液浓缩，故治疗前血钾浓度可正常或偏高。而随着治疗进程，补充血容量、注射胰岛素、纠正酸中毒后，可发生严重低血钾，有引起心律失常、心搏骤停的危险。

四、携带氧系统失常 红细胞向组织供氧的能力与血红蛋白和氧的亲合力有关，可由血氧离解曲线来反映。血氧离解曲线受血 pH、 PCO_2 等因素影响，酸中毒时，低 pH 值使血红蛋白和氧的亲合力降低，血氧离解曲线右移，以利于向组织供氧（直接作用）。另一方面，酸中毒时，2, 3-DPG 降低，使血红蛋白与氧的亲合力增加，血氧离解曲线左移（间接作用）。通常直接作用大于间接作用，但间接作用较慢而持久。

五、周围循环衰竭和肾功能障碍 严重失水，血容量减少，加以酸中毒引起的微循环障碍，若未能及时纠正，最终可导致低血容量休克，血压下降。肾灌注量的减少，引起少尿或尿闭，严重者发生肾功能衰竭。

六、中枢神经功能障碍 在严重失水、循环障碍、渗透压升高、脑细胞缺氧等多种因素综合作用下，引起中枢神经功能障碍，出现不同程度的意识障碍，嗜睡、反应迟钝，以至昏迷，后期可发生脑水肿。

【临床表现】 多数病人在发生意识障碍前数天有多尿、烦渴多饮和乏力，随后出现食欲减退、恶心、呕吐，常伴头痛、嗜睡、烦躁、呼吸深快，呼气中有烂苹果味（丙酮）。随着病情进一步发展，出现严重失水，尿量减少，皮肤弹性差，眼球下陷，脉细速，

血压下降。至晚期时各种反射迟钝甚至消失，嗜睡以至昏迷。感染等诱因引起的临床表现可被DKA的表现所掩盖。少数病人表现为腹痛，酷似急腹症，易误诊，应予注意。部分病人以DKA为首发表现。

【实验室检查】

一、尿 尿糖、尿酮体强阳性。当肾功能严重损害而阈值增高时，尿糖、尿酮阳性程度与血糖、血酮数值不相称。可有蛋白尿和管型尿。

二、血 血糖多数为16.7~33.3mmol/L (300~600mg/dl)，有时可达55.5mmol/L (1000mg/dl)以上。血酮体升高，多在4.8mmol/L (50mg/dl)以上。CO₂结合力降低，轻者为13.5~18.0mmol/L (30~40vol%)，重者在9.0mmol/L (20vol%)以下。CO₂分压降低，pH<7.35。碱剩余负值增大(>-2.3mmol/L)。阴离子间隙增大，与碳酸氢盐降低大致相等。血钾正常或偏低，尿量减少后可偏高，治疗后可出现低钾血症。血钠、血氯降低。血尿素氮(BUN)和肌酐常偏高。血清淀粉酶升高可见于40%~75%的病人，治疗后2~6天内降至正常。血浆渗透压轻度上升。白细胞数升高，即使无合并感染，也可达10×10⁹/L，中性粒细胞比例升高。

【诊断和鉴别诊断】 对昏迷、酸中毒、失水、休克的病人，均应考虑DKA的可能性，尤其对原因不明意识障碍、呼气有酮味、血压低而尿量仍多者，应及时作有关化验以争取及早诊断，及时治疗。少数病人以DKA作为糖尿病的首发表现，某些病例因其他疾病或诱发因素为主诉也容易将医务人员的思维引入歧途。有些病人DKA与尿毒症或脑血管意外共存而使病情更为复杂，应注意辨别。此外，应与低血糖昏迷、高渗性非酮症糖尿病昏迷及乳酸性酸中毒之间的鉴别(表8-2-7)。

【防治】 治疗糖尿病，使病情得到良好控制，及时防治感染等并发症和其他诱因，是主要预防措施。

对单纯酮症，需密切观察病情，按血糖、尿糖测定结果，调整胰岛素剂量，给予输液，并持续至酮症消失。

对DKA应立即进行抢救，可根据以下原则结合实际情况灵活运用。

一、输液 输液是抢救DKA首要的、极其关键的措施。病人常有重度失水，可达体重10%以上。只有在有效组织灌注改善、恢复后，胰岛素的生物效应才能充分发挥。再者，单纯注射胰岛素而无足够的液体可进一步将细胞外液移至细胞内，组织灌注更显不足。通常使用生理盐水，补液总量可按原体重10%估计。如无心力衰竭，开始时补液速度应较快，在2h内输入1000~2000ml，以便较快补充血容量，改善周围循环和肾功能。以后根据血压、心率、每小时尿量、末梢循环情况以及必要时根据中心静脉压，决定输液量和速度。从第2至第6h约输入1000~2000ml。第1个24h输液总量约4000~5000ml，严重失水者可达6000~8000ml。如治疗前已有低血压或休克，快速输液不能有效升高血压，应输入胶体溶液并采用其他抗休克措施。对年老或伴有心脏病、心力衰竭病人，应在中心静脉压监护下调节输液速度及输液量。开始治疗时因血糖已高，不能给予葡萄糖液，当血糖降至13.9mmol/L (250mg/dl)左右时方改输5%葡萄糖液，并在葡萄糖液内加入速效胰岛素(详见下文)。如病人清醒，可鼓励饮水。

二、胰岛素治疗 大量基础研究和临床实践证明，小剂量(速效)胰岛素治疗方案(每小时每公斤体重0.1U)有简便、有效、安全，较少引起脑水肿、低血糖、低血钾等

表 8-2-7 糖尿病并发昏迷的鉴别

	酮症酸中毒	低血糖昏迷	高渗性昏迷	乳酸性酸中毒
病史	多发生于青少年, 较多有糖尿病史, 常有感染、胰岛素治疗中断等病史	有糖尿病史, 有注射胰岛素、口服降糖药、进食过少、体力活动过度等病史	多发生于老年, 常无糖尿病史, 常有感染、呕吐、腹泻等病史	常有肝、肾功能不全, 低血容量休克, 心力衰竭, 饮酒, 服苯乙福明等病史
起病及症状	慢(2~4天), 有厌食、恶心、呕吐、口渴、多尿、昏睡等	急(以小时计), 有饥饿感、多汗、心悸、手抖等交感神经兴奋表现	慢(数日), 有嗜睡、幻觉、震颤、抽搐等	较急, 有厌食、恶心、昏睡及伴发病的症状
体征				
皮肤	失水、干燥	潮湿多汗	失水	失水
呼吸	深、快	正常	加快	深、快
脉搏	细速	速而饱满	细速	细速
血压	下降	正常或稍高	下降	下降
化验				
尿糖	阳性卅	阴性或+	阳性卅	阴性或+
尿酮	+~卅	阴性	阴性或+	阴性或+
血糖	显著增高, 多为 16.7~33.3mmol/L	显著降低 <2.8mmol/L	显著增高, 一般为 33.3mmol/L 以上	正常或增高
血酮	显著增高	正常	正常或稍增高	正常或稍增高
血钠	降低或正常	正常	正常或显著升高	降低或正常
pH	降低	正常	正常或降低	降低
CO ₂ 结合力	降低	正常	正常或降低	降低
乳酸	稍升高	正常	正常	显著升高
血浆渗透压*	正常或稍升高	正常	显著升高, 常 >350mOsm/kg·H ₂ O	正常

* 血浆渗透压可直接测定或按公式计算 (参阅第七章)

优点, 且血清胰岛素浓度可恒定达到 100~200 μ U/ml。这一血清胰岛素浓度已有抑制脂肪分解和酮生成的最大效应, 且有相当强的降低血糖效应, 而促进钾离子运转的作用较弱。通常将速效胰岛素加入输液中持续静脉滴注 (应另建输液途径)。亦有采用间歇静脉注射或间歇肌肉注射, 剂量仍为每小时每公斤体重 0.1U。以上 3 种方案均可加用首次负荷量, 静脉注射胰岛素 10~20U。血糖下降速度一般为每小时约降低 3.9~6.1mmol/L (70~110mg/dl)。如开始治疗后 2h 血糖无肯定下降, 提示病人对胰岛素敏感性较低, 胰岛素剂量应加倍。在输液及胰岛素治疗过程中, 需每 1~2h 检测血糖、钾、钠和尿糖、尿酮等。当血糖降至 13.9mmol/L (250mg/dl) 时, 改输 5% 葡萄糖液并加入速效胰岛素 (按每 3~4g 葡萄糖加 1U 胰岛素计算)。若治疗前血钠偏高, 胰岛素用量可相对加大些, 以避免因血糖下降缓慢致输注氯化钠时间过长, 增加钠和氯的入量。但血糖下降速度不宜过快, 以每小时 6.1mmol/L 为宜。尿酮体消失后, 根据病人尿糖、血糖及进食情况调节胰岛素剂量或改为每 4~6h 皮下注射胰岛素 1 次。然后逐渐恢复平时的治疗。

三、纠正电解质及酸碱平衡失调 轻症病人经输液和注射胰岛素后, 酸中毒可逐渐

纠正，不必补碱。严重酸中毒使外周血管扩张和降低心肌收缩力，导致低体温和低血压，并降低胰岛素敏感性。当血 pH 低至 7.1~7.0 时，有抑制呼吸中枢和中枢神经功能，诱发心律失常的危险，故应给予相应治疗。但补充碳酸氢钠过多过快又可产生不利的影响。由于二氧化碳透过血脑屏障的弥散能力快于碳酸氢根，快速补碱后，血 pH 上升，而脑脊液 pH 尚为酸性，引起脑细胞酸中毒，加重昏迷。又因回升的 pH 和保持低浓度 2,3-DPG 二者均加强血红蛋白和氧的亲合力，不利于氧的释放向组织供氧，有诱发或加重脑水肿的危险。此外，还有促进钾离子向细胞内转移和反跳性碱中毒等不良影响，故补碱应慎重。如血 pH 降至 7.1，或血碳酸氢根降至 5mmol/L（相当于 CO₂ 结合力 4.5~6.7mmol/L），给予碳酸氢钠 50mmol/L，可用 5%NaHCO₃84ml，用注射用水稀释成 1.25%溶液，静脉滴注。如血 pH > 7.1 或碳酸氢根 > 10mmol/L（相当于 CO₂ 结合力 11.2~13.5mmol/L，无明显酸中毒大呼吸者，可暂不予补碱。在纠正代谢紊乱过程中，代谢性酸中毒也会得到改善和纠正。

DKA 病人体内有不同程度缺钾，但失水量大于失盐量，治疗前血钾水平不能真实反映体内缺钾程度。经输液、胰岛素治疗后 4~6h，血钾常明显下降，有时可达严重程度。如治疗前血钾水平已低于正常，开始治疗时即应补钾，头 2~4h 通过静脉输液每小时补钾约 13~20mmol/L（相当于氯化钾 1.0~1.5g）。或用氯化钾和磷酸钾缓冲液各一半，以防止治疗过程中出现高氯血症，并可加快红细胞 2,3-DPG 含量恢复。如治疗前血钾正常，每小时尿量在 40ml 以上，可在输液和胰岛素治疗的同时即开始补钾。若每小时尿量少于 30ml，宜暂缓补钾，待尿量增加后再补。如治疗前血钾水平高于正常，暂不应补钾。治疗过程中，需定时监测血钾水平，如有条件最好用心电图监护，结合尿量，调整补钾量和速度。病情恢复后仍应继续口服钾盐数天。

四、处理诱发病和防治并发症

(一) 休克 如休克严重且经快速输液后仍不能纠正，应详细检查并分析其原因，如有无合并感染或急性心肌梗塞，给予相应措施。

(二) 严重感染 是本症的常见诱因，亦可继发于本症。因 DKA 可引起低体温和白细胞升高，故此时不能以有无发热或血象改变来判断，应积极处理。

(三) 心力衰竭、心律失常 年老或合并冠状动脉病变，尤其是急性心肌梗塞，补液过多可导致心力衰竭和肺水肿，应注意预防。可根据血压、心率、中心静脉压、尿量等情况调整输液量和速度，并视病情应用利尿剂和强心药。血钾过低、过高均可引起严重心律失常，宜用心电图监护，及时治疗。

(四) 肾功能衰竭 是本症主要死亡原因之一，与原来有无肾病变、失水和休克程度、有无延误治疗等有密切关系。强调注意预防，一旦发生，及时处理。

(五) 脑水肿 这一并发症病死率甚高，应着重预防、早期发现和治疗。脑水肿常与脑缺氧、补碱过早、过多、过快，血糖下降过快、山梨醇旁路代谢亢进等因素有关。如经治疗后，血糖有所下降，酸中毒改善，但昏迷反而加重，或虽然一度清醒，但烦躁、心率快、血压偏高、肌张力增高，应警惕脑水肿的可能，可采用脱水剂如甘露醇、呋塞米 (furosemide)，以及地塞米松等。

(六) 胃肠道表现 因酸中毒引起呕吐或伴有急性胃扩张者，可用 5%碳酸氢钠溶液洗胃，清除残留食物，预防吸入性肺炎，并可减轻病情和改善休克。

五、护理 良好护理是抢救DKA的一个重要环节。应按时清洁口腔、皮肤，预防褥疮和继发性感染。细致观察病情变化，准确记录神志状态、瞳孔大小和反应、呼吸、血压、心率、出入水量等。

高渗性非酮症糖尿病昏迷

高渗性非酮症糖尿病昏迷 (hyperosmolar nonketotic diabetic coma, 简称高渗性昏迷) 是糖尿病急性代谢紊乱的另一临床类型。多见于老年人, 好发年龄为50~70岁, 男女发病率大致相同。约2/3病人于发病前无糖尿病史, 或仅有轻度症状。

常见诱因有: 感染、急性胃肠炎、胰腺炎、脑血管意外、严重肾疾患、血液或腹膜透析、静脉内高营养、不合理限制水分, 以及某些药物如糖皮质激素、免疫抑制剂、噻嗪类利尿药等。有时在病程早期因误诊而输入葡萄糖液, 或因口渴而大量饮用含糖软饮料等诱发或促使病情发展恶化。

本症发病机制复杂, 未完全阐明。病人年老、脑血管功能差, 极度高血糖、失水严重、血液浓缩、继发性醛固酮分泌增多加重高血钠, 使血浆渗透压增高, 脑细胞脱水, 从而导致本症突出的神经精神症状。缺乏酮症的原因尚无满意解释, 推测病人体内尚有一定的胰岛素抑制脂肪分解。此外, 高血糖和高渗透压本身也可能抑制酮体生成。

起病时常先有多尿、多饮, 但多食不明显, 或反而食欲减退, 以致常被忽视。失水随病程进展逐渐加重, 出现神经精神症状, 表现为嗜睡、幻觉、定向障碍、偏盲、上肢拍击样粗震颤、癫痫样抽搐 (多为局限性发作或单瘫、偏瘫) 等。最后陷入昏迷。来诊时常已有显著失水甚至休克, 无酸中毒样大呼吸。实验室检查尿糖强阳性, 但无酮症或较轻, 血尿素氮及肌酐升高。突出的表现为血糖常高至33.3mmol/L (600mg/dl) 以上, 一般为33.3~66.6mmol/L (600~1200mg/dl); 血钠升高可达155mmol/L; 血浆渗透压显著增高达330~460mOsm/kg·H₂O, 一般在350mOsm/kg·H₂O以上。

本症病情危重, 并发症多, 病死率可达40%, 故强调早期诊断和治疗。治疗上大致与酮症酸中毒相近, 因病人严重失水, 可超过体重的12%, 应积极补液。因病人高血钠明显, 有认为先输0.45%氯化钠。但低渗溶液可致血浆渗透压下降较快, 可能诱发脑水肿, 并有可能出现溶血反应, 故主张先用等渗氯化钠溶液。因此, 可先输生理盐水1000~2000ml后再根据血钠和血浆渗透压测定结果再作决定。如治疗前已出现休克, 宜首先输生理盐水和胶体溶液, 尽快纠正休克。如无休克或休克已纠正, 在输注生理盐水后血浆渗透压>350mOsm/kg·H₂O, 血钠>155mmol/L, 可考虑输注0.45%氯化钠低渗溶液, 在中心静脉压监护下调整输注速度。当血浆渗透压降至330mOsm/kg·H₂O时, 再改输等渗溶液。静脉注射胰岛素首次负荷量后, 继续以每小时每公斤体重0.1U的速率静脉滴注胰岛素。应注意高血糖是维护病人血容量的重要因素, 如血糖迅速降低而液体补充不足, 将导致血容量和血压进一步下降。当血糖下降至16.7mmol/L (300mg/dl) 时, 可开始输入5%葡萄糖溶液并加入胰岛素 (每3~4g葡萄糖加1U胰岛素), 同时参考每小时尿量补充钾盐。应密切观察从脑细胞脱水转为脑水肿的可能, 其发生机制未完全明瞭, 可能与长时间组织缺氧, 细胞内、外液渗透压下降速率不平衡等因素有关。当血浆渗透压迅速下降时, 水向细胞内转移, 导致脑水肿。在此过程中, 病人可一直处于昏迷状态, 或稍有好转后又陷入昏迷。应密切注意病情变化, 及早发现, 停止输入低渗液体, 采用脱

水治疗和静脉注射地塞米松。应积极治疗诱发病和各种并发症，如感染、心力衰竭、心律失常、肾功能衰竭等。应加强护理，密切观察病情变化，保持呼吸道通畅，预防尿路和肺部感染等。病情改善，病人神志清醒，根据血糖、尿糖及进食情况给予皮下注射胰岛素，然后再转为常规治疗。

(傅祖植)

第三章 低血糖症

低血糖症 (hypoglycemia) 是血葡萄糖 (简称血糖) 浓度低于正常的一种临床现象，病因多种，发病机制复杂。成年人血糖 (血浆真糖，葡萄糖氧化酶法测定，以下同) 低于 2.8mmol/L (50mg/dl) 时，可认为是血糖过低，但是否出现临床症状，个体差异较大。

表 8-3-1 低血糖症的临床分类

	血糖利用过度	血糖生成不足
空腹 (吸收后) 低血糖	<ol style="list-style-type: none"> 1. 血胰岛素增高 胰岛素瘤; 药物: 胰岛素, 磺脲类降糖药; 胰岛素自身免疫性低血糖症——胰岛素抗体, 胰岛素受体抗体 2. 血胰岛素正常 胰外肿瘤; 机体内碱缺乏, 脂肪氧化的酶缺乏; 脂肪耗竭的恶液质 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 拮抗胰岛素的激素不足 皮质醇不足; 脑垂体前叶功能减退——ACTH 不足, 生长激素不足; 胰升糖素和肾上腺素不足 2. 酶的缺陷 糖原累积病 I、II、VI、IX 型; 果糖-1, 6-二磷酸酶缺乏; 丙酮酸羧化酶缺乏等 3. 获得性肝病 重症肝炎; 肝硬化; 肝癌晚期; 心力衰竭的肝充血等 4. 营养底物不足 婴儿酮症低血糖; 严重营养不良 (肌肉消耗); 妊娠后期 5. 药物及其他 酒精过量; 水杨酸盐; 普萘洛尔; 抗组胺类; 单胺氧化酶抑制剂; 荔枝等
餐后 (反应性) 低血糖	<ol style="list-style-type: none"> 1. 特发性 (功能性) 低血糖 2. 非胰岛素依赖型糖尿病早期 3. 胃肠手术 (胃大部分切除, 胃空肠吻合等) 所致的低血糖 4. 亮氨酸过敏 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 遗传性果糖不耐受症 2. 半乳糖血症

【发病机制和分类】 正常血糖波动在 3.3~8.3mmol/L (60~150mg/dl) 之间较窄的范围内。由于血糖是脑细胞能量的主要来源，短暂的低血糖可导致脑功能不全，而严重和持续时间较长的低血糖可引起脑死亡，因此机体必需维持正常血糖浓度以防止低血糖的发生。血糖的来源有三个方面：①食物的糖消化后经小肠吸收；②肝糖原分解为葡萄糖；③经葡萄糖异生，由乳酸、丙酮酸、成糖氨基酸和甘油等葡萄糖前体产生葡萄糖。在正常生理状态下，血糖在正常范围内波动并保持相对稳定，是机体在糖消化、吸收和代谢过程中受多种酶、激素和神经调控，使血糖来源与利用之间密切配合维持动态平衡的结果。因此，血糖来源 (生成) 不足和 (或) 利用过度均可致低血糖，其发病机制可归纳为：①糖摄取严重不足或消化吸收不良；②糖中间代谢中酶的缺陷或获得性肝

病，使糖原贮藏、分解或葡萄糖异生减少；③生长激素、皮质醇、胰升糖素和肾上腺素等使血糖升高的激素不足；④供给葡萄糖异生的底物不足；⑤胰岛素等能使血糖下降的激素或物质过多；⑥组织消耗能量过多；⑦迷走神经过度兴奋等。

低血糖症有生理、临床、病因等多种分类法，但以根据临床特点结合发病机制把低血糖症分为空腹（吸收后）低血糖和餐后（反应性）低血糖较为实用，且有助于找寻病因（表 8-3-1）。空腹低血糖反复出现提示存在有特殊病理的器质性疾病，其低血糖症状往往在空腹过夜或较长时间禁食时出现，如伴同运动可加速症状的发生。餐后低血糖一般不意味有明确病理的器质性疾病，常为功能性，但非绝对。有些器质性疾病如胰岛 B 细胞瘤（胰岛素瘤），虽然大多数病人的低血糖在空腹时出现，但亦可见于餐后。

本章重点讨论胰岛素瘤和特发性低血糖症。

第一节 胰岛素瘤

胰岛素瘤（insulinoma）亦称胰岛 B 细胞瘤，在成人并不少见，为器质性低血糖症中较常见的病因。其病理改变，胰岛 B 细胞瘤约占 90%，约 90% 为单个，少数多个；其次为腺癌；再其次为弥漫性胰岛 B 细胞增生或胰岛 B 细胞增殖症（nesidioblastosis）。胰岛素瘤绝大多数位于胰腺内，胰头、胰体、胰尾分布几相等；异位者极少，其部位以发生于胃壁、十二指肠或空肠上段的肠壁为多，偶见于美克耳憩室、胆管、肝脾等处。腺瘤一般较小，平均直径为 1~2cm，亦可达 15cm，血管丰富，有完整包膜，较正常胰组织坚韧。腺癌每有局部浸润，多向肝及门脉淋巴结转移。少数胰岛素瘤可与甲状旁腺、垂体、肾上腺、甲状腺等组合成各种多内分泌肿瘤综合征，以前三者为常见（多内分泌肿瘤 I 型）。

【发病机制】 正常情况下，胰岛 B 细胞分泌胰岛素受血糖浓度调节。当血糖下降时，胰岛 B 细胞分泌胰岛素减少甚至停止。胰岛素瘤组织缺乏这种调节机制，虽血糖明显降低而仍继续分泌胰岛素，使血浆胰岛素浓度绝对过高，或胰岛素绝对值虽正常但与血糖浓度相比则相对高。由于血浆胰岛素增高，抑制肝糖原分解，减少葡萄糖异生，促进肝、肌肉和脂肪利用葡萄糖，从而血糖下降，出现临床症状。

【临床表现】 本病多于成年发病，男女大致相等。其临床表现主要为低血糖综合征，常在饥饿或运动后出现，多于清晨空腹时或下半夜发生，少数病人亦可见于午饭前或午饭后 3~4h。可归纳为以下两组症群。

一、**交感神经和肾上腺髓质兴奋** 为交感神经和肾上腺髓质对低血糖反应，释放多量肾上腺素所引起的症状和体征。病人感心慌、心悸、饥饿、软弱、手足颤抖、皮肤苍白、出汗、心率增加、血压轻度升高等。

二、**脑功能障碍** 脑细胞因葡萄糖供应不足伴氧供降低所致。脑功能障碍可以由思维轻度受损以至昏迷、死亡。受累部位可从大脑皮质开始，顺序波及间脑、中脑、脑桥和延脑。初时精神不集中，思维和语言迟钝，头晕，嗜睡，视物不清，步态不稳；可有幻觉、躁动、易怒、行为怪异等精神失常表现。病情发展，皮质下依次受累时，病人神志不清，幼稚动作，肌肉颤动及运动障碍，甚而癫痫样抽搐，瘫痪，并出现病理性神经反射，最后出现昏迷，体温降低，肌张力低下，瞳孔对光反射消失。

上述两组症群的出现与血糖下降的速度及程度有关。如血糖下降较快，则多先出现

交感神经兴奋症群，然后发展为脑功能障碍症群。如血糖下降缓慢，则可以没有明显的交感神经兴奋症群，而只表现为脑功能障碍，甚至以精神行为异常、癫痫样发作、昏迷为首发症状，以致临床常误诊为精神病、癫痫或其他器质性脑病（如脑炎等）。精神神经症状除取决于血糖下降速度外，还与低血糖程度、个体反应性和耐受性有关。因此，不同病人或同一病人各次发作的表现可以不尽相同。在长期低血糖的病人，有时血糖虽低于 2.8mmol/L，甚至低于 1.1mmol/L (20mg/dl) 仍无症状。但有时血糖虽不很低，而病人已出现症状，甚至癫痫样大发作或昏迷。

起病多缓慢，早期症状较轻，可自然或进食后缓解，发作次数不多，以后发作次数渐频，症状亦渐加重。少数病人不呈低血糖发作形式，其临床过程表现为慢性精神症群。轻症病人由于进甜食可防止或终止低血糖发生，故可因摄食过多而出现肥胖。频繁发作低血糖的病人，可因脑细胞坏死、软化引致脑功能减退，表现为智力下降、痴呆、精神失常，甚至可以有中枢性瘫痪等后遗症，肿瘤摘除后亦不易恢复。腺癌病人病情一般发展较快，且有恶性疾病的全身表现及癌瘤转移引起的肝肿大等体征。

【诊断和鉴别诊断】 胰岛素瘤可遵循以下步骤以确定病人有自主性胰岛素不适当分泌过多所致的低血糖，并进行定位诊断。

一、**确定为低血糖** 可根据以下 3 联征确定：①空腹和运动促使低血糖症状发作；②发作时血糖低于 2.8mmol/L；③供糖后低血糖症状迅速缓解。

空腹血糖降低不明显者，可用持续饥饿和运动试验诱发。病人于晚餐后禁食，次晨 8h 取血测血糖和胰岛素。如无明显低血糖和症状，则在严密观察下继续禁食，但可饮水，每 4~6h 或出现低血糖症状时抽血测血糖和胰岛素。一旦出现低血糖症状于抽血后即给予葡萄糖终止试验。如一直不出现低血糖，则于禁食后 12、24、36、48、60、72h 加作两小时的运动，以促使发作。胰岛素瘤病人几乎全部在 24~36h 出现低血糖和胰岛素不适当分泌过多的证据。如持续禁食 72h 仍不出现低血糖者可除外胰岛素瘤的诊断。

二、**胰岛素不适当分泌过多的证据** 正常人空腹血浆胰岛素（放射免疫测定法）在 172pmol/L (24 μ U/ml) 以下，胰岛素瘤病人超过正常，可达 717~1434pmol/L (100~200 μ U/ml)。胰岛素释放指数*对确定胰岛素不恰当分泌更有意义。正常人胰岛素释放指数恒小于 0.3，多数胰岛素瘤病人大于 0.4，可至 1.0 以上。胰岛素释放指数增高，表示胰岛素分泌量与血糖浓度之间的生理关系失常，胰岛素不适当分泌过多。正常人血糖低达 1.67mmol/L (30mg/dl) 时，胰岛素停止分泌。但胰岛素瘤分泌胰岛素为自主性，虽血糖低至 1.67mmol/L，仍继续分泌胰岛素。此时胰岛素如大于 36~43pmol/L (5~6 μ U/ml)，虽然其胰岛素释放指数达不到上述标准，亦可肯定为胰岛素不适当分泌过多。因此，对一些血糖很低而胰岛素不很高的病人，还可计算胰岛素释放修正指数**以确定诊断，如小于 50 μ U/mg 为正常，大于 85 μ U/mg 为胰岛素瘤。胰岛素瘤病人血浆胰岛素原和 C 肽含量亦升高，对鉴别外源性胰岛素所致的低血糖有意义。

三、**肿瘤定位** B 型超声显像和腹部 CT 检查有助于肿瘤定位。术前选择性肠系膜上

* 胰岛素释放指数 = $\frac{\text{血浆胰岛素 } (\mu\text{U/ml})}{\text{血浆葡萄糖 } (\text{mg/dl})}$

** 胰岛素释放修正指数 = $\frac{\text{血浆胰岛素 } (\mu\text{U/ml}) \times 100}{\text{血浆葡萄糖} - 30 (\text{mg/dl})}$

动脉或腹腔动脉造影、术中甲苯胺蓝注射对肿瘤定位亦有帮助。

胰岛素瘤需与下述情况鉴别：

一、**胰岛外肿瘤所致的低血糖** 以发源于上皮细胞和间质细胞的癌瘤为常见，如原发性肝癌（晚期）、肺癌、肾上腺癌、纤维瘤或纤维肉瘤等。源于间质细胞者，肿瘤大小不一，多位于胸腔和腹膜后间隙。引起低血糖的原因，可能由于癌瘤分泌胰岛素样生长因子（不可抑制的胰岛素样活性物），或癌瘤对葡萄糖过度利用。血浆胰岛素不高，且有原发瘤的临床表现，可助鉴别。

二、**其他内分泌腺所致的低血糖** 多见于垂体前叶或肾上腺皮质功能减退，各有其特有的病征。

三、**肝病所致的低血糖** 有明显肝病证据。

四、**特发性低血糖** 参见下节。

五、**精神异常和癫痫** 胰岛素瘤于低血糖发作时才出现癫痫样发作和严重精神异常，检查血糖可与其他原因所致者区别。

此外，外源性胰岛素所致的低血糖，可通过血浆胰岛素原和（或）C肽测定予以鉴别；其他原因所致的低血糖（表 8-3-1），则可根据病史、临床特点和有关实验室检查进行鉴别。

【治疗】

一、**低血糖发作时的治疗** 轻者进食糖水或糖果，重者静脉注射 50%葡萄糖液 50~100ml，低血糖症状可即缓解。严重者除给予静脉注射 50%葡萄糖液外，还需继续给予 5%~10%葡萄糖液静脉滴注直至病人能进食，必要时可加用氢化可的松 100mg 静脉滴注和（或）胰升糖素 1~2mg 肌肉注射。

二、**根本治疗** 手术切除肿瘤为治疗的根本措施。手术探查未找到肿瘤者，多主张从胰尾开始向胰头逐步分段切除。每切除一小段同时监测血糖，如血糖上升表示不能摸到的细小肿瘤已去除。为避免吸收不良并发症，一般在切除 85%胰腺时虽仍找不到肿瘤亦需停止手术。

一时未能确诊或手术未成功者，可用二氮嗪（diazoxide）100~200mg，每日 2~3 次，并加用氢氯噻嗪以消除钠潴留。苯妥英、普萘洛尔（propranolol）、氯丙嗪等亦有抑制胰岛素分泌的作用，也可使用。

链脲佐菌素（streptozotocin）能破坏胰岛 B 细胞，但毒性较大，可引起肝、肾损害，仅用于不能切除的胰岛素瘤或仅作为癌瘤术后的辅助治疗。剂量每公斤体重 20~30mg，每周 2 次，总量 8~12g。

第二节 特发性功能性低血糖症

本病主要见于情绪不稳定和神经质的人，中年女性多见。精神刺激、焦虑常诱发，可有忧虑、血管舒缩不稳定、无力、结肠激惹综合征等表现。其发病可能是神经体液对胰岛素分泌和（或）糖代谢调节欠稳定，或因迷走神经紧张性增高使胃排空加速及胰岛素分泌过多。病因尚未清楚，可能代表一组异质性疾病。

【临床表现】 低血糖多发生于早餐后 2~4h，临床表现以肾上腺素分泌过多综合征为主，病人感心悸、心慌、出汗、面色苍白、饥饿、软弱无力、手足震颤、血压偏高等。

一般无昏迷或抽搐，偶有昏厥。午餐及晚餐后较少出现。每次发作约15~20min，可自行缓解，病情非进行性发展。空腹血糖正常，发作时血糖可以正常或低至2.8mmol/L(50mg/dl)，但不会更低。血浆胰岛素水平、胰岛素释放指数均在正常范围。口服葡萄糖耐量试验，在服糖后2~4h其血糖可下降至过低值，然后恢复至空腹时水平。病人能耐受72h禁食。糖尿病家族史常缺如。

【诊断和鉴别诊断】 根据临床表现特点并除外以下情况，可作出诊断。

一、非胰岛素依赖型糖尿病早期的反应性低血糖 进食后胰岛素分泌增高和(或)延迟反应，在食物吸收高峰过后血中仍有过多的胰岛素以致发生低血糖，常在进食后3~5h出现。其特点有：①口服葡萄糖耐量试验呈耐量减低或糖尿病曲线，空腹血糖升高或为正常高限，进食葡萄糖后最初血糖正常上升，但峰值可延迟至2、3h，胰岛素分泌明显延缓，在2~4h后胰岛素分泌较正常增多，低血糖在血糖峰值后出现；②部分病人有糖尿病家族史；③葡萄糖耐量减低者有逐渐发展为糖尿病倾向。

二、胃肠手术后的反应性低血糖 胃大部分切除、胃空肠吻合、伴有或不伴有迷走神经切除的幽门成形术等所致，有明确的病史。进食后食物迅速移至小肠，结果导致食物的迅速吸收，促进胰岛素过早分泌。口服葡萄糖耐量试验显示服糖后血糖峰值迅即出现，低血糖则在服糖后2~3h出现。

三、胰岛素瘤 部分胰岛素瘤低血糖出现在餐后，易与本病混淆而漏诊。胰岛素瘤病人口服葡萄糖耐量试验，低血糖在服糖后第3~4h出现，且出现低血糖后，血糖仍继续下降，胰岛素释放指数增高。

【治疗】

(一)对病人说明疾病本质，给予精神分析和安慰解释工作。鼓励病人进行体育锻炼。

(二)调节饮食 饮食结构宜适当提高蛋白、脂肪含量，减少糖量，小量多餐，进较干的食物，避免饥饿。此外，在食物中加入纤维(非吸收性碳水化合物如果胶等)有一定帮助。

(三)可试用小量抗焦虑安定药如地西洋(diazepam)、氯氮草(chlordiazepoxide)等。抗胆碱能药物如丙胺太林(propantheline)、阿托品等，亦可使用以延缓食物吸收和减少胰岛素分泌。

由于病情可自然缓解，经一段时间合理治疗后，应对病人的病情重新估计，以确定是否需要继续治疗。

(余斌杰)

第四章 高脂血症和高脂蛋白血症

由于脂肪代谢或运转异常使血浆一种或多种脂质高于正常称为高脂血症(hyperlipemia)。脂质不溶或微溶于水，必须与蛋白质结合以脂蛋白形式存在，才能在血液循环中运转。因此，高脂血症常为高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia)的反映。高脂血症可表现为高胆固醇血症、高甘油三酯血症或两者兼有，临床上可分为两类：①原发性，罕见，属遗传性脂代谢紊乱疾病；②继发性，常见于控制不良糖尿病、饮酒、甲状腺功能

减退症、肾病综合征、肾透析、肾移植、胆道阻塞、口服避孕药等。

【血脂、脂蛋白和载脂蛋白】 胆固醇和甘油三酯是血浆中主要血脂成分，其余有磷脂、游离脂肪酸、微量类固醇激素和脂溶性维生素。

脂蛋白是由蛋白质、胆固醇、甘油三酯和磷脂所组成的复合体。含甘油三酯多者密度低，少者密度高。目前常用的脂蛋白分类法有两种。超速离心法是利用血浆在不同密度的盐溶液中经过超速离心，根据脂蛋白密度大小的不同其漂浮于盐溶液中的漂浮率（Sf 值表示）不同来分类。正常血浆利用超速离心法可分出 4 种主要的脂蛋白，即乳糜微粒（CM）、极低密度脂蛋白（VLDL）、低密度脂蛋白（LDL）和高密度脂蛋白（HDL）。电泳法是根据不同密度的脂蛋白所含蛋白质的表面电荷不同，利用电泳将其分离，并与血浆蛋白质的迁移率比较以判断其部位。可分为：位于原点不移动的乳糜微粒， β ，前 β 和 α_4 条脂蛋白区带，分别相当于超速离心法中分出的 CM、LDL、VLDL 和 HDL（表 8-4-1）。

表 8-4-1 正常人血浆脂蛋白分类及其理化特性

脂蛋白		密度 (g/ml)	Sf 值	分子大小 (nm)	化学成分 (%)			
超速离心分析	电泳分析				蛋白质	胆固醇	甘油三酯	磷脂
乳糜微粒 (CM)	原点	<0.96	>400	80~1000	1	4	90	5
极低密度脂蛋白 (VLDL)	前 β	0.96~1.006	20~400	30~80	10	15	60	15
低密度脂蛋白 (LDL)	β	1.006~1.063	0~20	20~30	20	50	5	25
高密度脂蛋白 (HDL)	α	1.063~1.210	0	9~12	45	25	5	25

Sf 值指在温度 26℃NaCl 溶液中密度为 1.063 超速离心 24h 的漂浮系数，单位是 $10^{-13}\text{cm/s} \cdot 10^{-5}\text{N/g}$ 。化学成分各处报告稍有不同，表中所载属平均值。

脂蛋白的蛋白质部分是一种特殊球蛋白，因与脂质结合担负在血浆运转脂类的功能，故称为载脂蛋白（apoprotein）。常用的分类法是 Alaupovic 提出的 ABC 分类法，按载脂蛋白的组成为 ApoA、B、C、D、E。由于氨基酸组成的差异，每一型又可分若干亚型。例如，ApoA 可分 A I、A II、A IV；ApoB 可分 B₄₈、B₁₀₀，ApoC 可分 C I、C II、C III；ApoE 有 E I、E II 等（表 8-4-2）。其中 A I、A II、C I、C II、C III 及 E I 的氨基酸顺序已明确。载脂蛋白除了与脂质结合形成水溶性物质，成为转运脂类的载体以外，还有其他特殊功能，尤其是参与酶活动的调节，以及参与脂蛋白与细胞膜受体的识别和结合反应。ApoA I 和 ApoC I 可激活卵磷脂胆固醇酰基转移酶（LCAT）。Apo C I 可激活脂蛋白脂酶（LPL）。ApoB 可促进脂蛋白与细胞膜表面受体间的结合。ApoD 可将 HDL 生成的胆固醇酯运转到 LDL，使之成为在血浆中主要容纳胆固醇酯的脂蛋白。所有载脂蛋白均可在肝内合成。小肠粘膜细胞可合成 ApoA I、A II、ApoB 和 ApoE。

【脂蛋白的构成和代谢】 血浆中的脂蛋白呈微粒状，核心主要为甘油三酯和胆固醇酯，外层由磷脂、胆固醇、载脂蛋白构成。水溶性酶可透过表层进入内层起作用。脂蛋

白的构成和代谢概括于图 8-4-1。

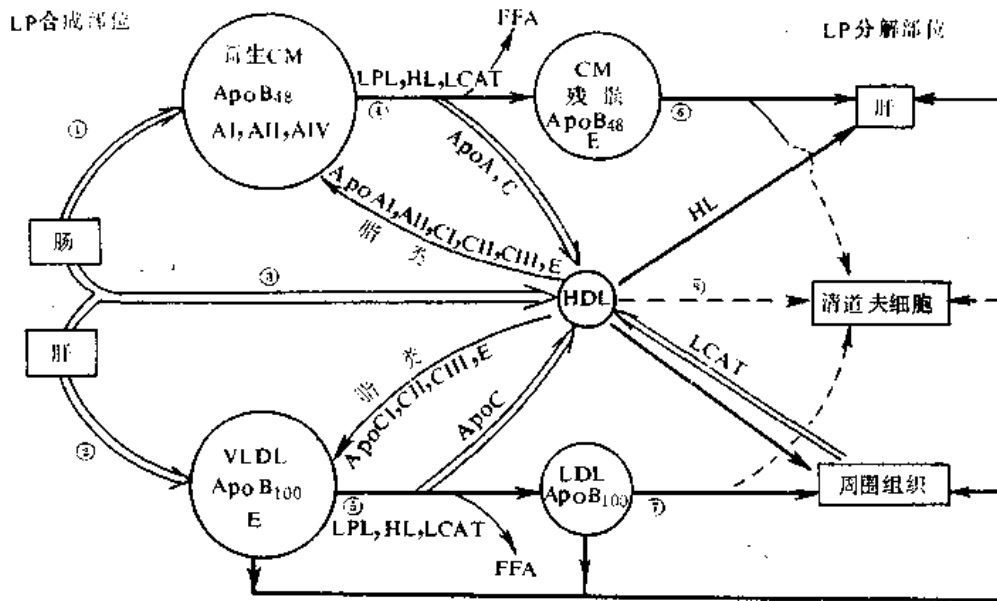


图 8-4-1 脂蛋白代谢示意图
空线示合成代谢, 实线示分解代谢

表 8-4-2 人主要载脂蛋白

Apo	分子量 ×10 ³	血浆浓度 (mg/dl)	所载的主要 脂蛋白	合成部位	功 能
A I	28.3	120	HDL	肠、肝	1. 激活 LCAT, 2. 运返胆固醇
A II	17.4	35	HDL ₂ , HDL ₃	肠、肝	抑制 LCAT,
A IV	46.0	15	HDL, CM	肠、肝	1. 激活 LCAT, 2. 运返胆固醇
B ₄₈	200.0	微量	CM	肠	1. 运转肠 CM, 2. 受体结合
B ₁₀₀	400.0	100	VLDL, LDL	肝	受体结合
C I	6.3	7	CM, VLDL, HDL	肝	1. 激活 LCAT, 2. 抑制肝摄取 LP
C II	8.8	4	CM, VLDL, LDL	肝	1. 激活 LPL, 2. 抑制肝摄取 LP
C III	8.8	13	CM, VLDL, LDL	肝	抑制 LPL
D	22.0	6	HDL	肝?	转移脂蛋白中的胆固醇酯
E	37.0	5	CM, VLDL, HDL	肝, 巨噬细胞 脏, 周围组织	受体结合
F	30.0	2	HDL		
G	72.0		VLDL		
LP(a)	900.0	10	LDL, HDL		

一、乳糜微粒 (chylomicron, CM) CM 颗粒最大, 约 80~1000nm, 密度低, 富含甘油三酯。进食后, 脂肪在小肠腔水解, 消化产物吸收后, 在粘膜细胞内合成甘油三酯、胆固醇酯和磷脂, 并同时合成 ApoA 和 B (可能还有 C 和 E)。乳糜微粒形成后, 从粘膜细胞吸收, 经乳糜管、胸导管进入体循环, 而短、中链脂肪酸 (少于 12 个碳原子) 经门静脉入肝。CM 进入体循环后迅速被代谢, 半衰期约 5~15min。其主要作用是将外源甘油三酯 (来源于饮食) 运送至肝和脂肪组织, 在运送过程中被脂蛋白脂酶 (LPL) 水解。含胆固醇丰富的乳糜微粒残体被肝摄取、代谢, 使肝的胆固醇含量增加, 并抑制新的胆固醇合成。CM 及其残体的进一步代谢参与了 LDL 和 HDL 的形成。通常禁食 12~14h 后血浆中无乳糜微粒, 患高乳糜微粒血症者, 其血浆放置 4℃ 冰箱过夜后, 可在表面形成一乳白奶油状层。

二、极低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL) VLDL 颗粒较 CM 小, 约 30~80nm, 密度较 CM 高。主要在肝合成, 其次是小肠。主要功能是将内源性甘油三酯运送至肝外组织。其次, VLDL 是 LDL 的主要前体物质。许多因素包括基础饮食, 血浆胰岛素、胰升糖素、肾上腺素浓度, 肥胖的程度等均可影响肝内 VLDL 的分泌率。在 VLDL 合成过程中 ApoB 是主要的, 并由血浆中的 HDL 提供 ApoC 和 E。VLDL 廓清慢, 半衰期 6~12h。在 LPL 催化下, VLDL 的甘油三酯不断水解, 颗粒逐渐变小, 其 ApoB 含量恒定, 而 ApoC 和 E 被送至 HDL, 其含量减少。当血浆中 VLDL 含量增高时, 其分子不能上浮, 表面无奶油层, 但因分子较大, 使血浆呈均匀混浊。

三、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) LDL 是 VLDL 的降解产物, 其颗粒较 VLDL 更小, 约 20~30nm, 密度较 VLDL 为高。主要含内源性胆固醇, ApoB 占蛋白质部分的 95%。LDL 的半衰期 3~4d, 其主要作用是将胆固醇从肝内运转到肝外组织。LDL 又可分为 LDL₁ 和 LDL₂ 两个亚型, LDL₁ 又称中密度脂蛋白 (IDL)。临床上, 血浆 LDL 水平升高与心血管疾病患病率和病死率升高有关。纯合子家族性高胆固醇血症病人的细胞缺乏 LDL 受体, 致使 LDL 分解代谢降低。LDL 含量升高不引起血浆混浊。

四、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) HDL 颗粒最小, 约 9~12nm, 密度最高, 蛋白质和脂肪含量约各占一半, 蛋白质部分以 ApoA I 和 ApoA II 为主。HDL 又可分两个亚型, HDL₃ 较 HDL₂ 更小, 且相对含 ApoA I 和 ApoA II 更多。HDL 主要在肝合成, 部分来自小肠乳糜微粒的代谢。HDL 富含磷脂、ApoA 和 ApoC, 可激活 LPL 和 LCAT, 因此, 其主要作用是在血浆中促进乳糜微粒和 VLDL 分解并合成胆固醇酯。血浆中的自由胆固醇在 HDL 中转化为胆固醇酯, 可阻止自由胆固醇在动脉壁和其他组织积聚。HDL 最终在肝内分解, 半衰期为 4~6d。HDL 可受饮食、药物等一些因素影响, 高碳水化合物饮食引起 VLDL 升高, HDL 降低, 提高 HDL 转换率; 绝经期前妇女的 HDL₂ 浓度为同龄男子的 3 倍, 患动脉粥样硬化者较男性少。烟酸可抑制 VLDL 合成, 使 HDL 水平升高, 并延长其半衰期。总的来说, HDL 水平升高有利于促进外周组织 (包括动脉壁) 移除胆固醇, 从而防止动脉粥样硬化发生。

【血脂及其代谢】

一、胆固醇 食物中的胆固醇 (外源性) 主要为自由胆固醇, 在小肠腔内与磷脂、胆酸结合成微粒, 在肠粘膜吸收后与长链脂肪酸结合形成胆固醇酯。大部分胆固醇酯形成乳糜微粒, 少量组成 VLDL, 经淋巴系统进入体循环。食物中的胆固醇约 40% 被小肠吸

收。内源性胆固醇在肝和小肠粘膜由乙酸合成而来，从碳水化合物、氨基酸、脂肪酸代谢产生的乙酰辅酶 A 是合成胆固醇的基质，合成过程受 β 羟基 β 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶催化。生成的胆固醇亦以脂蛋白形式输入体循环。胆固醇的去路包括构成细胞膜，生成类固醇激素、维生素 D、胆酸盐，储存于组织等。未被吸收的胆固醇在小肠下段转化为类固醇随粪便排出。排入肠腔的胆固醇和胆酸盐可再吸收经肠肝循环回收肝内再利用。胆固醇形成胆固醇酯是以血浆中的 HDL 为底物在卵磷脂胆固醇转酰酶 (LCAT) 催化下进行，LCAT 又受 ApoA I 和 ApoC I 激活。血浆胆固醇浓度受多种因素调节。高热量、高脂、高饱和脂肪酸饮食促进胆固醇合成，使其血浓度升高。饥饿、低热量饮食或肝吸收胆固醇较多时，可抑制 HMG-CoA 还原酶活性从而减少胆固醇合成。饮食中含丰富不饱和脂肪酸可促进卵磷脂合成，提高 LCAT 活性，生成较多胆固醇酯，使血浆胆固醇降低。此外，食物中的纤维素可减少胆固醇吸收，阻止胆酸盐肠肝循环的药物均可降低血浆胆固醇。

二、甘油三酯 外源性甘油三酯来自食物，消化、吸收合成为乳糜微粒的主要成分。内源性甘油三酯主要由小肠（利用吸收的脂肪酸）和肝（利用乙酸和脂肪酸）合成，构成脂蛋白后（主要是 VLDL）进入血浆。血浆中的甘油三酯是机体恒定的供给能量来源，甘油三酯在 LPL 作用下分解为游离脂肪酸供肌肉细胞氧化或储存于脂肪组织。在脂肪动员过程中，脂肪被组织细胞内的组织脂肪酶水解为游离脂肪酸和甘油，进入循环后供其他组织利用。组织脂肪酶受激素调节，故又称为激素敏感性脂酶。进食后 LPL 活性增高，血中乳糜微粒和 VLDL 向肌肉组织供应能量并在脂肪组织贮存，使血浆甘油三酯下降；空腹时激素敏感性脂酶活性增高，使脂肪中甘油三酯分解成游离脂肪酸及甘油向血循环、肝和肌肉供给能量。任何甘油三酯来源过多（包括进食和自身合成）或分解代谢障碍或两者兼有均可引起高甘油三酯血症。

三、磷脂 血浆中磷脂主要由肝及小肠粘膜合成，部分来自其他组织。食物中例如蛋黄、瘦肉也含有磷脂，但需经小肠液磷脂酶作用下水解，形成溶磷脂、含磷胺、脂肪酸和甘油后才吸收。磷脂是生物膜的重要组成成分，对脂肪的吸收、运转、储存也起重要作用，是维持乳糜微粒结构稳定的因素。磷脂随所构成的脂蛋白解体而分解，然后在脂蛋白与细胞膜之间进行交换。血浆磷脂的半衰期约为 7.5h。

四、游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) FFA 由长链脂肪酸与白蛋白结合而成。在白蛋白分子中占据 2 个紧密结合点，如果 FFA 水平升高，还可占据另 1 个松的结合点。FFA 也是机体的 1 个主要供给能量的来源。储存于脂肪组织细胞中的甘油三酯经脂肪分解可提供大量 FFA。神经内分泌机制通过腺苷酸环化酶对这些细胞中的脂肪分解酶起调控作用。FFA 的半衰期为 4~8min。其代谢途径一是供肌肉细胞利用，二是被肝摄取，再合成为甘油三酯，组成 VLDL 或氧化为乙酰辅酶 A。糖尿病病人血浆 FFA 水平升高，在酮血症时更明显。血浆 FFA 上升表示脂肪动员加强。

【脂蛋白代谢中的主要酶】

一、脂蛋白脂酶 (LPL) 对富含甘油三酯的脂蛋白（例如乳糜微粒和 VLDL）的清除来说，LPL 是 1 个重要的组织酶。在 LPL 催化下，甘油三酯在毛细血管和组织之间的界面上水解，产生脂肪酸供组织摄取。ApoC II 是 LPL 的激活剂，ApoC III 是抑制剂。如缺乏 LPL，可发生家族性 I 型高乳糜微粒血症。酶活性不足可发生 V 型高脂血症。此外，

在饥饿和糖尿病，该酶活性降低。正常情况下，血中无 LPL，注射肝素后，LPL 释放入血，并可测定。由于肝脂肪酶也可在注射肝素后释放入血，这两种使甘油三酯分解的酶应分别测定。

二、卵磷脂胆固醇转酰酶 (LCAT) LCAT 由肝合成后分泌入血。在此酶的催化下，卵磷脂分子中甘油 2 位上的脂肪酸转移到胆固醇，形成胆固醇酯和溶血卵磷脂。其作用底物是新生 HDL。ApoA I 和 ApoC I 激活 LCAT，ApoA IV 则对其抑制。

【高脂血症和高脂蛋白血症】 血脂过高可由于血浆脂蛋白移除障碍或内源性产生过多，或两者同时存在而引起。各种脂蛋白水平过高均可引起高胆固醇血症，高甘油三酯血症可由乳糜微粒或 VLDL 升高，或由两者共同引起。根据各种血浆脂蛋白在电泳的特殊表现 (图 8-4-2)，高脂蛋白血症可分为 5 型 (连亚型在内，可分 6 型)。I 型为乳糜微粒升高；Ia 型 LDL 升高；Ib 型 LDL 和 VLDL 升高；II 型 VLDL 和 IDL 升高；IV 型 VLDL 升高；V 型乳糜微粒和 VLDL 升高。这些表现并非特异性，可随不同个体和时

dl), TG/TC (mg/mg) 比率 $>10:1$ 。LDL 和 HDL 均低, 约为正常的 50%。血糖正常。血浆或脂肪组织 LPL 很低或缺乏是确诊 I 型高脂蛋白血症的必要条件。

表 8-4-3 原发性高脂蛋白血症分型特点

类型	病名	血脂		脂蛋白				电泳宽β带	
		TC*	TG*	CM	LDL	VLDL	HDL		
I	家族性高乳糜微粒血症(家族性高甘油三酯血症)	常升高	升高	明显	降低	正常或降低	降低	无	
II	家族性高胆固醇血症(家族性高β脂蛋白血症)	Ia	升高	正常	无	升高	正常或降低	正常	无
		Ib	升高	升高	无	升高	升高	正常	无
III	家族性异常β脂蛋白血症	升高	升高	无或少量		升高		有	
IV	高前β脂蛋白血症	正常	升高	无	正常或降低	升高	正常或降低	无	
V	混合型高甘油三酯血症(混合性高脂血症)	升高	升高	有	降低	升高	降低	无	

*TC=总胆固醇; TG=甘油三酯

二、V型高脂蛋白血症 又称混合型高甘油三酯血症、混合性高脂血症。其缺陷未明, 乳糜微粒清除障碍与溶脂的活性无关。症状和体征与 I 型相同, 可发生致命的急性胰腺炎。常伴有肥胖、葡萄糖耐量异常(或糖尿病)、高胰岛素血症、高尿酸血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病。血浆甘油三酯明显升高, 可达 52.8mmol/L (4800mg/dl), 总胆固醇中度升高, 约 19mmol/L (730mg/dl), TG/TC 比率 (mg/mg) 约 5:1~8:1。LDL 和 HDL 比正常低 50%或更低, 反映 VLDL 和乳糜微粒分解代谢障碍。肝脂肪酶和 LPL 均正常。过高的乳糜微粒可干扰血清淀粉酶的测定, 使结果偏低, 在测定前应先稀释血清, 或与肌酐清除率比较。

三、I型高脂蛋白血症 又称家族性高胆固醇血症、家族性高β脂蛋白血症、家族性高胆固醇黄瘤病。本病呈常染色体显性遗传。发病原因与机体细胞缺乏 LDL 受体有关, 血浆 LDL 移除障碍, 故本症以血浆 LDL(β脂蛋白)升高为特征。由于 LDL 是胆固醇和胆固醇酯进入血浆的主要运载工具, 故本症病人血浆胆固醇呈中度至重度升高。可分为两个亚型。Ia 型血浆甘油三酯正常, Ib 型血浆甘油三酯升高。临床上主要表现为早年发生动脉粥样硬化症、冠状动脉硬化性心脏病, 结节性黄瘤和腱黄瘤。后两者为皮肤和筋腱 LDL 浸润所致。黄斑瘤呈黄色, 扁平状, 多位于上、下眼睑。腱黄瘤多在肢体伸侧肌腱, 如鹰嘴、髌、足跟部, 触诊时可感到厚度增加和有结节。伴有肌腱炎时有痛感和压痛。严重高胆固醇血症者, 黄瘤呈块状, 多见于手掌、肘、臀部。黄瘤的发生与高胆固醇血症的病程和病情有关。纯合子病人在年幼时甚至出生时已有黄瘤, 杂合子则可在 20~40 岁才出现。另一个重要的临床表现是早年发生冠心病, 纯合子可在 20 岁前发生, 杂合子在 40 岁前发生。其他动脉粥样硬化性疾病如中风、周围血管病也常见。纯合子或严重杂合子病例可因

主动脉瓣或二尖瓣发生黄瘤引起主动脉瓣狭窄或二尖瓣关闭不全。实验室检查可见血浆澄清,血浆胆固醇升高,在 5.72~20.8mmol/L(220~800mg/dl)或更高,同时伴有 LDL 升高。通常杂合子血浆胆固醇约 5.72~7.0mmol/L(220~270mg/dl),严重杂合子为 7.0~15.6mmol/L(270~600mg/dl),纯合子常超过 15.6mmol/L(600mg/dl)。有些病人可同时伴有其他脂蛋白异常,例如 VLDL 升高等。应注意有些 LDL 升高的病人,在饮食或其他因素影响下可有高胆固醇血症,但无遗传学基础。甲状腺功能减退症和肾病虽然可引起严重高胆固醇血症,但其程度低于家族性高胆固醇血症,应予鉴别。

四、Ⅲ型高脂蛋白血症 又称宽β型或漂浮β型高脂蛋白血症、家族性异常β脂蛋白血症。本症相对少见,表现为 VLDL、IDL 异常,VLDL 胆固醇/血浆甘油三酯比率异常,VLDL 的 ApoE 含量较正常人为多,在电泳时呈异常的宽β带。患本症的病人其冠心病和周围血管病患率高,最具特征性的临床表现是手掌块状黄瘤。实验室检查:血浆胆固醇 7.8~15.6mmol/L(300~600mg/dl),甘油三酯 4.4~8.8mmol/L(400~800mg/dl)。但单凭这些数值不能诊断为Ⅲ型高脂蛋白血症,因Ⅲb型可有同样改变。可通过测定 VLDL 胆固醇/血浆甘油三酯比率予以确定,比率 0.25~0.3 为可疑,比率>0.3 可确定诊断。过去曾靠琼脂糖电泳发现移动缓慢的宽β带作出诊断,但现在发现宽β带也可见于Ⅳ型。用免疫法测定 ApoE 含量简单而又有特异性,超过 40mg/dl 可作出诊断。有报告用等电聚焦法分离 ApoE,发现Ⅲ型病人缺少 ApoE^Ⅲ。这一测定有助于在Ⅲ型病人家族成员中,在血脂正常者检出基因型患者。

五、Ⅳ型高脂蛋白血症 又称高前β脂蛋白血症。主要表现为 VLDL 升高而无乳糜微粒血症,LDL 也不增加。临床表现多样化,可为原发性或继发性。许多病人无症状而仅于常规检查时才发现。45 岁以上易患冠心病,但周围血管病、黄瘤、黄斑瘤不常见。继发性者常见于肥胖、慢性肾功能衰竭、肾病综合征、糖尿病、甲状腺功能减退症、过量饮酒。只有内源性高甘油三酯血症的家庭成员才见于儿童和身材细长的病人。一些药物如含雌激素的口服避孕药、噻嗪类利尿药亦与本症有关。诊断要点是内源性 VLDL 合成增加,血清外观混浊而无乳糜微粒,禁食 12~14h 后血浆甘油三酯高于 1.54mmol/L(140mg/dl),常介于 2.2mmol/L(200mg/dl)~13.2mmol/L(1200mg/dl)之间。胆固醇正常或仅轻度升高,常在 6.24mmol/L(240mg/dl)以下。应注意诊断标准并不绝对,常受种族、年龄、性别、饮食方式以及血脂测定可靠性的影响。此外,常伴有其他生化异常如高尿酸血症和高血糖症。

【继发性高脂蛋白血症】 见于多种疾病,其分类见表 8-4-4,以下择其主要者作简要的叙述。

表 8-4-4 继发性高脂蛋白血症病因分类

高胆固醇血症
糖尿病 肾病综合征 甲状腺功能减退症 皮质醇增多症
高甘油三酯血症
糖尿病(未控制) 肾病综合征 尿毒症(透析时) 肥胖症 雌激素治疗
糖原累积病(I型) 饮酒 系统性红斑狼疮 异常γ-球蛋白血症、痛风
高异常脂蛋白血症
各种原因引起的肝内外胆道梗阻、胆汁淤积性肝胆病,包括肝内胆小管性肝炎、原因不明性胆汁性肝硬化

一、**饮食** 饮食引起的高脂血症与过高热量、高胆固醇、高饱和脂肪酸有关，常同时伴有纤维素、植物蛋白不足。

二、**糖尿病** 糖尿病病人伴有高脂血症，可有空腹乳糜微粒血症，或 VLDL、LDL、游离脂肪酸升高，见于下列情况：①糖尿病酮症酸中毒；②糖尿病控制不良，多见于超体重病人；③饮食中过分限制碳水化合物；④与原发遗传性高脂血症共存，例如Ⅰ型和Ⅳ型高脂蛋白血症。

三、**甲状腺功能减退症（甲减）** 甲减可引起各种高脂蛋白血症。常表现为高胆固醇血症，血浆胆固醇约 6.5~15.6mmol/L (250~600mg/dl)，伴有或不伴有甘油三酯升高，即Ⅰa、Ⅰb型，而Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型高脂蛋白血症则少见。如甲减与家族性高脂血症共存，则血脂水平极度升高。甲减的高脂血症其程度与病情相关，应用甲状腺激素制剂治疗后，可在短期内恢复正常。

四、**肾病** 肾病病人伴高脂蛋白血症可见于下列情况：①正在透析治疗的尿毒症，其血甘油三酯升高，VLDL 升高，并可呈Ⅴ型高脂蛋白血症；②肾移植正在用免疫抑制治疗（糖皮质激素、硫嘌呤），表现为 LDL 升高，胆固醇升高，呈Ⅰa、Ⅰb、Ⅳ型，少数呈Ⅴ型；③肾病综合征，呈混合性高脂血症，血胆固醇、甘油三酯升高，多数病人表现为Ⅰb型。

五、**胆道阻塞** 胆汁性肝硬化、胆道闭锁常有高脂血症，血浆胆固醇常在 39mmol/L (1500mg/dl) 以上。由结石或肿瘤引起胆总管阻塞也可引起高脂血症。胆道阻塞引起的脂蛋白异常称为脂蛋白 X。这种脂蛋白在电泳时移动于β位置，但其成分异常，大部胆固醇为自由胆固醇，而胆固醇酯很少。血磷脂明显降低，甘油三酯中度升高。这种高脂血症与胆酸、胆固醇排入胆道障碍有关。

六、**饮酒** 10%嗜酒者有高脂血症，通常为Ⅳ型，也可为Ⅰb型和Ⅴ型。机制复杂，部分与高热量有关。

七、**雌激素** 雌激素使肝 VLDL 甘油三酯生成率增加，这一作用大于同时发生的甘油三酯移除加速。脂肪组织 LPL 活性无改变。许多应用含雌激素口服避孕药的妇女其血浆甘油三酯和 VLDL 均升高，并与药物中雌激素含量和服药前甘油三酯水平有关，停药后可恢复。

【诊断】

一、**详询病史和体格检查** 包括有无引起继发性高脂血症的相关疾病，个人生活、饮食习惯，引起高脂血症的药物应用史和家族史。有早年发生冠心病家族史者应注意遗传性疾病。体格检查应注意有无特征性的黄斑瘤、结节性黄瘤、发疹性黄瘤、幼年角膜环。

二、实验室检查

(一) **血脂** 常规检查血浆总胆固醇和甘油三酯含量，以证实高脂血症的存在。血脂浓度受多种因素影响。胆固醇和甘油三酯可随年龄而增长，男性至 60 岁、女性至 70 岁达最高峰。女性胆固醇略高于男性，尤其在月经前期、妊娠期和绝经期后较平时为高。很难对血脂规定一个正常水平。通常认为，血浆总胆固醇 < 5.2mmol/L (200mg/dl) 是理想水平；5.2~6.2mmol/L (200~239mg/dl) 为临界；≥ 6.2mmol/L (240mg/dl) 可肯定过高。血浆甘油三酯 < 1.7mmol/L (150mg/dl) 最为理想；1.7~2.3mmol/L (150~200mg/dl) 为临界；> 2.3mmol/L (200mg/dl) 肯定过高。我国正常人血脂浓度比相应年龄、性别的欧美人为低，其空腹血浆的主要血脂正常值见表 8-4-5。

表 8-4-5 我国正常人空腹血浆中主要脂质浓度

血脂	胆固醇	mmol/L (mg/dl)	甘油三酯 mmol/L (mg/dl)	磷 脂 mmol/L (mg/dl)	游离 脂肪酸 μmol/L	脂蛋白 (%)	
	总胆固醇	胆固醇酯				α	β
正常值 范围	2.86~5.2 (110~200)	约占总胆 固醇的 2/3	0.22~1.21 (20~110)	1.43~2.73 (110~210)	200~600	30~40	60~70
最高值	6.0 (230)		1.76 (160)				

(二) 脂蛋白 禁食 12~14h 抽血, 血浆放置 4℃ 过夜, 然后观察其分层现象及混浊度, 可初步估计血浆中各种脂蛋白变化情况。如标本表面有乳白奶油状层, 示高乳糜微粒血症; 如有前 β 脂蛋白增高, 则无上浮的奶油层, 但血浆呈普遍混浊; 单纯高 β 脂蛋白血症血浆澄清。流行病学研究表明, 测定 LDL 胆固醇和 HDL 胆固醇比总胆固醇更有意义。血浆总胆固醇的 50% 与 LDL 结合, 25% 与 HDL 结合。LDL 胆固醇难直接测定, 如血浆甘油三酯 < 400mg/dl, 可按以下公式计算: LDL 胆固醇 = 总胆固醇 - HDL 胆固醇 - 1/5 甘油三酯。日常临床工作中不需要常规作脂蛋白电泳。若血浆胆固醇和甘油三酯明显升高或异常低, 应用电泳法结合血脂分析, 大部分高脂蛋白血症类型可以确定。例如, 当 β 脂蛋白带深染, 胆固醇单独升高, 甘油三酯正常, 属 II 型, 大部分为 IIa 型。如胆固醇增高, 甘油三酯 1.65~4.4mmol/L (150~400mg/dl), 为 IIb 型。胆固醇正常, 单纯甘油三酯升高伴前 β 带深染属 IV 型, 偶为 III 型。胆固醇增高, 甘油三酯 4.4~11mmol/L (400~1000mg/dl), 属 IV 或 V 型, 可用乳糜微粒试验鉴别; 极少数也可为 III 型, 但胆固醇/甘油三酯比率约为 1。胆固醇增高, 甘油三酯 > 11mmol/L (1000mg/dl), 大多属 V 型。若病人为青少年, 胆固醇/甘油三酯 < 0.1, 伴前述特征, 肝素试验示脂蛋白脂酶降低, 可确诊为 I 型。一般不需要使用超速离心法, 除非用于 III 型的确诊。

【治疗】 脂代谢紊乱, 尤其是总胆固醇、甘油三酯、LDL、VLDL 升高, HDL 降低, 与冠心病和其他动脉粥样硬化性血管病的患病率和病死率密切相关, 应坚持长期综合治疗。强调以控制饮食及体育锻炼为主, 效果不理想才佐以药物治疗。继发性者 (如糖尿病、甲减), 应积极治疗原发病。

一、饮食治疗 无论哪一型高脂蛋白血症, 饮食治疗是首要的基本治疗措施, 应长期坚持。饮食治疗的目的是降低血浆胆固醇, 保持均衡营养, 对超重病人, 应减除过多的总热量; 脂肪摄入量 < 30% 总热量, 饱和脂肪占 8%~10%, 每日胆固醇摄入量 < 300mg。如果效果不佳, 应进一步将饱和脂肪摄入量限至 7% 以下, 胆固醇摄入量 < 200mg。I 型病人可按需要加用中链脂肪酸 (MCT, 即脂肪酸链中的碳在 12 个以下), 因可直接经门静脉吸收而不形成乳糜微粒, 但不宜用于糖尿病或肝硬化病人。对内源性高甘油三酯血症 (II、IV、V 型), 应限制总热量和糖类摄入量。对超重的病人, 积极的体育活动非常重要, 体重减轻后可加强降低 LDL 胆固醇的作用。运动和降低体重除有利于降低胆固醇外, 还可使甘油三酯和高血压降低, 增加 HDL 胆固醇。

二、药物治疗 经饮食及体育锻炼治疗后, 如仍存在下列情况之一者, 应考虑用药物治疗: ①如无其他危险因素, LDL 胆固醇 ≥ 4.9mmol/L (190mg/dl); ②有 2 个其他危险因素 (例如吸烟、高血压、HDL 胆固醇低、早年发生冠心病家族史等), LDL 胆固醇

≥4.1mmol/L (160mg/dl); ③甘油三酯≥5.5mmol/L (500mg/dl)。药物治疗的目的大致与饮食治疗相同。LDL 胆固醇应降至<4.1mmol/L (160mg/dl), 如有 2 个其他危险因素存在, 应<3.4mmol/L (130mg/dl)。35 岁以下男性或绝经期前妇女, 如无其他危险因素, 可暂缓药物治疗。降脂药物有多种, 主要有以下几类:

(一) 胆酸结合树脂 例如考来烯胺 (cholestyramine), 是季胺阴离子交换树脂, 在肠道不吸收, 与胆盐结合阻断其肠肝循环, 使胆盐和胆固醇排出增加。此外, 考来烯胺可促进 LDL 分解, 从而降低血浆胆固醇, 是治疗 I a 型的理想药物, 由于在某些病人可引起甘油三酯浓度升高, 故不宜单独用于治疗 I b 型病人, 用量每次口服 4~5g, 每日 3 次, 用药期间宜定期作血常规、肝功能和血电解质检查, 副作用有胀气、恶心、呕吐。考来烯胺与华法林 (warfarin)、洋地黄、甲状腺素等药物合用时, 可与这些药物结合, 减少其吸收, 应予考虑。同类药物有考来替泊 (colestipol), 每次 4~5g, 每日 3 次。

(二) 烟酸类 (nicotinic acid, niacin) 抑制 VLDL 和 LDL 合成, 可降低胆固醇和甘油三酯, 升高 HDL 胆固醇和 ApoA I, 用于治疗 III、IV、V 型, 大剂量可治疗 I 型, 开始 0.1g, 每日 3 次, 以后根据血脂变化和耐受程度, 增加至 1~2g, 每日 3 次, 副作用有皮肤潮红、瘙痒、胃部不适、消化不良, 并可引起血糖升高, 血尿酸升高, 消化性溃疡病人忌用, 长期应用要注意检查肝功能。阿西莫司 (acipimox) 为烟酸衍生物, 有明显的降甘油三酯作用, 升高 HDL 胆固醇约 14%~20%, 但对降低总胆固醇则无明显作用。副作用较烟酸为少。适用于 I b、III、IV 型高脂血症及糖尿病引起的高脂血症。常用剂量为每晚睡前服 250~500mg, 如病情需要可在早餐时加服 250mg。

(三) 苯氧芳酸 (fibrate) 类 主要作用为增强脂蛋白酯酶活性, 对需要药物治疗的高甘油三酯血症有显著疗效。属本类药物有氯贝特 (clofibrate), 可减少 VLDL 合成, 升高 HDL, 降低甘油三酯作用明显, 是治疗 III 型的首选药物, 亦可用于 IV、V 型、糖尿病伴高甘油三酯血症者, 每次口服 0.5g, 每日 3 次, 主要副作用有胃肠道反应和血清转氨酶升高, 此外, 可加强抗凝剂的作用, 两药合用时, 抗凝剂剂量宜减少 1/3~1/2。同类制剂有吉非贝齐 (gemfibrozil), 每次 0.6g, 每日 2 次早晚餐前半小时服; 苯扎贝特 (bezafibrate), 每次口服 0.2g, 每日 2~3 次, 饭后服。

(四) β 羟基 β 甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂 是胆固醇合成的强有力抑制剂。目前较常用的有洛伐他丁 (lovastatin), 可降低总胆固醇、LDL 和 VLDL 的胆固醇, 升高 HDL。开始治疗时常用剂量为每日 20mg, 晚餐时 1 次顿服, 最大剂量不超过每日 80mg, 此时宜分 2 次与早、晚餐同服。主要副作用有胃肠道反应。属于本类药物还有普伐他丁 (pravastatin)、辛伐他丁 (simvastatin) 等。

此外, 亚油酸及其复方制剂如含红花油的制剂 (含多双键的不饱和脂酸), 含 20 碳 5 烯酸的鱼油制剂等均有不同程度的降胆固醇和降甘油三酯作用。祖国医药在降血脂作用方面的研究也取得一定效果, 如从泽泻提取有效成分三萜类; 从虎杖中提出单体白藜芦醇; 从水飞蓟中提取水飞蓟素, 均有降血脂作用, 可用于治疗 I b、IV、V 型。首乌、山渣、桑寄生、茶树生、毛冬青、决明子、灵芝、海藻、昆布亦均有一定的降血脂作用。

【预防】 加强宣传教育, 提倡科学膳食, 规律的体育锻炼, 防止肥胖, 戒烟、酒, 积极治疗糖尿病、甲状腺功能减退症等疾病。

(傅祖植)

第五章 肥胖症

肥胖症 (obesity) 是指体内脂肪堆积过多, 体重增加。人群中各种体重呈正态分布而无明确区分正常与异常的分界点, 故肥胖症的定义是人为的, 目前多以理想体重和体重指数为依据。理想体重可按下列简易公式算出: 理想体重 (kg) = 身高 (cm) - 105; 或身高 (cm) 减 100 后再乘以 0.9 (男性) 或 0.85 (女性)。体重指数 (body mass index, BMI) = 体重 (kg) / 身高 (m)²。体重超过理想体重的 20% 或 BMI > 24 (国外男性以 27, 女性以 25 为高限) 可定为肥胖症。体重超过理想体重 10% 又不到 20% 者称为超重。有一些方法例如通过测量体内水含量、总钾量、对惰性气体吸收率等以估计体内脂肪含量, 也有用皮肤皱褶测径器测量二头肌、三头肌、肩胛下等部位的皮褶厚度以了解皮下脂肪厚度。这些方法前者在临床工作中并不实用, 仅用于流行病学调查或作为研究手段, 而皮褶厚度则临床上常用以作为判断脂肪堆积的依据。无明显病因可寻者称单纯性肥胖症; 有明确病因者 (例如下丘脑-垂体的炎症、肿瘤、创伤, 皮质醇增多症, 甲状腺功能减退症, 性腺功能减退症, 糖尿病, 胰岛素瘤等) 称为继发性肥胖症。我国单纯性肥胖症患者率较欧美国家低, 程度也较轻, 但在儿童中有增加倾向, 应引起注意。以下主要叙述单纯性肥胖症。

【病因和发病机制】 病因未完全明瞭, 有各种不同的病因, 同一病人可有几种因素同时存在。总的来说, 若能量的摄入超过人体的消耗, 即无论多食, 或消耗减少, 或两者兼有, 均可引起肥胖。临床和实验研究发现与下列一些因素有关。

一、遗传 动物实验表明遗传性肥胖可由单基因引起, db/db 肥胖小鼠的病变是饱觉中枢缺陷。ob/ob 肥胖小鼠也因缺乏足够有效的饱觉因素而持续多食, 发生肥胖。新西兰肥胖小鼠是多基因缺陷引起脂肪细胞异常增殖。但这些动物模型是否适用于人类有待进一步研究。

人类流行病学研究表明, 单纯性肥胖症可呈一定的家族倾向。肥胖的父母常有肥胖的子女; 父母体重正常者, 其子女肥胖的机率约 10%, 而父母中 1 人或 2 人均肥胖者, 其子女肥胖的机率分别增至 50% 和 80%, 但未能确定其遗传方式。对肥胖者收养子女患病情况有类似的家庭聚集情况。此外, 单卵双胞胎出生后分开抚养, 成年后其体重差别可为 4.5kg 或更多。因此, 肥胖症在某些家庭的聚集倾向并非遗传易感性, 而与行为因素, 即有共同的生活方式如对食物的偏好和不喜欢体力活动等有关。临床上疑有染色体异常的单纯性肥胖症仅限于几个罕见的遗传性疾病, 如 Laurence-Moon-Biedl 综合征和 Prader-Willi 综合征等。

二、中枢神经系统 中枢神经系统可调节食欲、营养物的消化和吸收。电刺激实验动物下丘脑腹内侧核可引起拒食, 而用电或化学方法破坏该区则引起多食、高胰岛素血症和肥胖。临床上也可见到下丘脑或边缘系统的炎症、肿瘤、外伤、手术引起肥胖。进食的调节有短期和长期两种作用, 短期的影响包括进餐时和进餐之间的饱感信号的作用, 在胃肠道、肌伸张受体、化学感受器和渗透压感受器发出信号经神经、体液途径送至中

枢神经系统，以调节食欲。而长期影响则与稳定状态的体重有关。但在临床上单纯性肥胖病人不一定有下丘脑病变，而食欲也受精神的影响。

三、内分泌系统 单纯性肥胖病人有内分泌功能的改变。肥胖症病人、肥胖啮齿动物（不论遗传性或损伤下丘脑）均可见血中胰岛素升高，提示高胰岛素血症可引起多食，形成肥胖。一些神经肽和激素（包括缩胆囊素、蛙皮素、胃动素、生长抑素、胰岛素、内啡肽、神经肽 Y、甘丙肽、血清素、儿茶酚胺、 γ 氨基丁酸等）参与了对进食的影响。缩胆囊素可引起饱感，阻断其受体可引起多食。遗传性肥胖 ob/ob 小鼠脑内缩胆囊素水平降低，垂体和血浆内啡肽浓度升高，给予阿片类拮抗剂纳络酮可使多食现象消失，究竟 β 内啡肽和（或）缩胆囊素是否为食欲的生理调节物，以及其在实验性肥胖动物所见的浓度变化是肥胖的原因或后果，尚未完全明瞭。肥胖症中以女性为多，尤其是经产妇、绝经期后或长期口服避孕药者，提示与雌激素有一定关系。

四、代谢因素 推测在肥胖和非肥胖者之间存在着代谢的差异，例如营养物可能较易进入脂肪生成途径；脂肪组织从营养物中摄取能量的效应加强使甘油三酯合成和贮存增加；贮存的甘油三酯动员受阻。但肥胖与非肥胖者的基础代谢率和饮食引起的生热作用无明显差异。目前还缺乏证据表明肥胖者确实有基本的代谢缺陷引起能量的利用和贮存效能增加。

五、其他因素 有认为肥胖与营养因素有关，随着摄入过高热量，脂肪合成加强，过剩的热量以甘油三酯形式贮存于脂肪组织，形成肥胖。多食可发生在任何年龄，但在年幼开始多食对肥胖的发生有重要意义。亦有研究指出肥胖者每日摄入热量少于非肥胖者，因而认为某些肥胖是由于体力活动减少（例如坐位生活方式）所致，但体力活动不足可能是肥胖的后果或仅参与了肥胖的持续状态和发展而非特异的原因。

肥胖症也与生长因素有关。脂肪组织块的肥大可由于脂肪细胞数量增多（增生型）；脂肪细胞体积增大（肥大型）；或脂肪细胞同时增多、增大（增生肥大型）而引起。幼年起病者多为增生型或增生肥大型，肥胖程度较重，且不易控制。成年起病者多为肥大型。

目前，“调节点”（set point）的观点较流行，认为每个人的脂肪含量、体重受一定的固有控制系统所规定和调节，这种调节水平称为调节点，肥胖者的调节点较高。这一理论可解释肥胖者难于减轻体重或即使减轻后难于保持。调节点起作用的具体环节仍未明瞭。

【临床表现】 单纯性肥胖其脂肪分布均匀，男性脂肪分布以颈项、躯干和头部为主，女性则以腹部、下腹部、胸部乳房和臀部为主。可有自卑感、焦虑、抑郁等身心相关问题，而在行为上则可引起气急、关节痛、浮肿、肌肉酸痛致使体力活动减少。此外，与肥胖症密切相关的一些疾病如心血管病、高血压、糖尿病等患病率和病死率也随之增加。

一、心血管疾病 超重者高血压患病率比非超重者高 3 倍，明显肥胖者高血压发生率比正常体重者高 10 倍。肥胖者血容量、心搏出量、左室舒张末容量、充盈压均增加，使心输出量增加，引起左心室肥厚、扩大，心肌脂肪沉积致心肌劳损，易发生充血性心力衰竭。由于静脉循环障碍，易发生下肢静脉曲张、栓塞性静脉炎和静脉血栓形成。肺栓塞发生率也较非肥胖者为高。

二、内分泌、代谢紊乱 常有高胰岛素血症，脂肪、肌肉、肝细胞的胰岛素受体数目和亲和力降低，对胰岛素不敏感，导致胰岛素抵抗，葡萄糖利用障碍，糖尿病发生率

明显高于非肥胖者。此外，肥胖者血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白常升高，高密度脂蛋白降低，是促发动脉粥样硬化、冠心病的基础。

三、消化系统疾病 胆石症、胆囊炎发病率高，慢性消化不良、脂肪肝、轻至中度肝功能异常也较常见。

四、呼吸系统疾病 肥胖病人因胸壁增厚，膈升高而降低肺活量，引起活动呼吸困难，严重者可导致缺氧、紫绀和高碳酸血症，终末期呈肥胖性心肺功能不全综合征 (Pickwickian syndrome)，病人嗜睡，可发生肺动脉高压和心力衰竭。此外，还可引起睡眠窒息（气道阻塞或中枢性）。

五、其他 癌症发生率升高，肥胖妇女子宫内膜癌比正常妇女高 2~3 倍，绝经后乳腺癌发生率随体重增加而升高，胆囊和胆道癌肿也较常见。肥胖男性结肠癌、直肠癌和前列腺癌发生率较非肥胖者高。肥胖者因长期负重易患腰背痛、关节痛。皮肤皱褶易发生皮炎、擦烂，并容易合并化脓性或真菌感染。

【诊断和鉴别诊断】 根据体征和体重（或体重指数），除外肌肉发达、水潴留所致的体重增加，并有脂肪堆积的证据，可作出诊断。脂肪堆积程度可由皮褶厚度估计，25 岁正常人肩胛下皮褶厚度平均为 12.4mm，超过 14mm 为脂肪堆积过多；三头肌部位皮褶厚度，25 岁男性平均为 10.4mm，女性平均为 17.5mm。在确定肥胖后应鉴别单纯性或继发性肥胖。后者有其原发病的临床表现，例如甲状腺功能减退症病人有特殊外貌；皮质醇增多症病人其肥胖呈向心性，并同时有高血压、满月面、多血质外貌、痤疮、皮肤紫纹；多囊卵巢综合征有多毛和男性化。进行相关内分泌腺体激素测定和功能试验有助于鉴别诊断。立卧位水试验有助于判别是否为特发性水肿。此外，应注意单纯性肥胖常伴有糖尿病、冠心病、痛风和胆石症。

【防治】 加强普及教育，宣讲肥胖症的危害性，肥胖症的预防应从幼年开始，正确理解现代健康概念应包括身、心、社会适应上的完好状态，坚持体力劳动和运动锻炼，合理安排饮食。治疗上强调以行为、饮食治疗为主的综合治疗，使病人自觉地长期坚持，且不应依赖药物，以避免发生副作用。

一、行为疗法 应逐步推广。除由内科医生、心理学家、营养医师和护士组成指导小组外，还应取得家庭配合，指导病人制订计划，改变进食行为，并定期检查执行计划的效果。除计划吃什么、吃多少外，还应注意进食方式和环境，例如增加咀嚼次数，减慢进食速度，避免进食时边看电视或边听广播，并在疲乏、厌烦、抑郁期间进食时应克服冲动。

二、饮食治疗 轻度肥胖者通过限制脂肪和含糖食品，加强体力劳动和锻炼，使摄入总热量低于消耗量，每月体重下降 0.5~1kg，使体重逐渐接近理想体重。应注意减肥并非简单地减轻体重，而是去除体内过多的脂肪，并防止其再积聚。中度肥胖者应限制总热量在每日 5020.8kJ (1200kcal) 以下，或按每日每公斤理想体重 63~84kJ (15~20kcal) 计算，使每月体重减轻 1~2kg，蛋白质含量不低于每日每公斤标准体重 1g，或占总热量的 20%。可适当增加蔬菜量以满足饱腹感。应避免或少吃甜食、油煎食物、巧克力等食物。饮食中应含有足够维生素和其他营养素。饮食治疗数周后应根据体重下降情况调整计划。更为严格者，每日总热量限制至 3347kJ (800kcal)，但热量过低可引起衰弱、脱发、抑郁、甚至心律失常。故这种低热量只适用于重度肥胖，而且不能超过 12 周，

否则会给病人带来危险。

三、体育锻炼 应与饮食治疗同时配合，并长期坚持，否则体重不易下降，或下降后又复上升。应进行有氧运动，循序渐进。运动方式应适合病人具体情况。

四、药物治疗 只限于上述治疗措施未能奏效时，选作短期辅助治疗。主要有两类。

(一) 食欲抑制剂 苯丙胺 (amphetamine) 因明显的中枢神经兴奋作用已很少应用。目前多用芬氟拉明 (fenfluramine)，可减少脂肪吸收，促进脂肪分解，因而减少过多脂肪积聚。通常第1周每次口服10~20mg (每片20mg)，早晚餐前15min服，第2周每次口服20mg，每日3次餐前服，8~12周为1疗程。主要副作用有嗜睡、口干、恶心、腹部不适。抑郁症、癫痫、孕妇、高空作业、驾驶员忌用。治疗期间不宜突然停药，应在4周内逐渐减量以至停药。连续服药不宜超过6个月。此药不能与单胺氧化酶抑制剂合用。同类其他制剂有：芬特明 (phentermine)，开始治疗时早餐前30分钟口服15mg，每日1次，3~5天后增至每日2次，早、晚餐前服；安非拉酮 (diethylpropion)，每次口服75mg，每日1次；马吲哚 (mazindol) 治疗开始早上口服1mg，1周后增至每次口服1mg，每日2次。

(二) 代谢增强剂 常用的有甲状腺激素制剂，如干甲状腺片 (desiccated thyroid)，剂量为每次40~60mg，每日2~3次；或三碘甲腺原氨酸 (T_3) 20 μ g，每日2~3次。体重减轻后可改维持量，用量过大可引起心悸、失眠、心动过速、心律失常、心绞痛等，应慎用。

五、手术治疗 手术疗法只限于反复使用保守疗法而不奏效的严重肥胖病人。手术方式有空肠回肠分流术、小胃手术或垂直结扎胃成形术等。

继发性肥胖症应针对病因进行治疗。

(傅祖植)

第六章 营养缺乏病

第一节 蛋白质-能量营养不良症

蛋白质和(或)热量的供给不能满足机体维持正常生理功能的需要时，就会发生蛋白质-能量营养不良症 (protein-energy malnutrition, PEM)。根据营养不良的原因可分为原发性和继发性。原发性由食物不足引起，主要见于经济落后的国家和地区，以婴儿和儿童发病为主，是发展中国家最重要的健康问题之一。我国自新中国成立以来，人民生活不断改善和提高，原发性营养不良症已显著减少。继发性由各种疾病引起，儿童和成人均可发生。重度营养不良可分为三型：①以能量不足为主者，表现为皮下脂肪和骨骼肌显著消耗和内脏器官萎缩，称为消瘦症 (marasmus)；②以蛋白质缺乏为主而能量供应尚能适应机体需要者，称为蛋白质营养不良综合征 (kwashiorkor)，以全身水肿为特征；③能量与蛋白质二者均有不同程度缺乏者，为混合型 (kwashiorkor-marasmus)。本症常同时伴有维生素和其他营养素缺乏。我国以轻症混合型为常见，多属继发性营养不良。

【病因】 社会、经济、生物学和环境因素均可引起食物来源不足、食物质量差或吸收障碍而导致 PEM。

一、**原发性** 经济落后的国家和地区，尤其是战争和灾荒年代，常存在食物不足，营养质量差，居住条件拥挤、不卫生，婴幼儿抚育不当，喂养缺乏指导，断乳后未能补充含足够能量和蛋白质的食物等问题，传染病流行或并发感染（如麻疹、腹泻、呼吸道感染）可加速或加重 PEM 的发生。其他因素有酗酒、吸毒、遗弃等。

二、**继发性** 由各种慢性或亚急性疾病，造成营养物质损耗增加，能量和蛋白质摄入减少，或对营养物的需要量增加而引起。主要病因有：

（一）**消化吸收障碍** 见于各种胃肠道疾患，如各种慢性腹泻疾病、小肠吸收不良综合征、胃肠道手术后、慢性胰腺炎等。

（二）**分解代谢加速** 发热、感染、创伤、恶性肿瘤、白血病、艾滋病、重度甲状腺功能亢进症、糖尿病等。

（三）**蛋白质合成障碍** 主要见于弥漫性肝病如肝硬化。

（四）**蛋白质丢失过多** 肾病综合征、大面积烧伤、蛋白质损耗性胃肠病（包括粘膜炎、特发性肠淋巴管扩张症）、大出血、长期血液或腹膜透析、胃肠道抽吸减压、多次大量抽腹水或胸水，均可丢失大量蛋白质。

（五）**进食障碍或不足** 口腔或食管疾病可引起进食、咽下困难，神经性厌食或精神障碍可致进食不足。

此外，蛋白质能量不足还受多种生理因素影响，如生长发育、妊娠和哺乳期，对营养物质需要量增加，易患本病；老年人虽然能量需要量减少，但因适应能力低或自我进食能力低，也易患本病，且病情较重。

【病理生理和病理】 通常 PEM 起病缓慢，可持续数周或数月，一般消瘦症发展较蛋白质营养不良综合征为慢，合并症（例如感染）或不适当治疗（如突然给予大量食物）可加快或加重疾病发展。

消瘦症主要是能量摄入不足，初期机体在代谢上和行为上（如活动减少）降低对营养物质的需求，使营养物质的利用率在较低水平取得平衡。完全禁食下，贮存的糖原仅能维持 12~24h，如能量缺乏持续存在，便动员体内脂肪组织的甘油三酯，产生游离脂肪酸，成为供给能量的主要来源，并通过蛋白质分解代谢提供氨基酸（尤其丙氨酸）参与供能。一些激素变化参与了这些适应性反应，表现为三碘甲状腺原氨酸（ T_3 ）生成减少，无活性的反三碘甲状腺原氨酸（ rT_3 ）生成增加，甲状腺摄碘功能降低，甲状腺素（ T_4 ）也降低，氧消耗减少；胰岛素分泌减少；胰升糖素、生长激素、肾上腺素和皮质醇分泌增加。病人主要表现为显著的皮下脂肪减少，骨骼肌消耗，内脏器官萎缩，体重减轻，但无明显脂肪肝和水肿。

蛋白质营养不良综合征的发生与蛋白质严重缺乏、热量主要由碳水化合物供应有关。大量碳水化合物刺激胰岛素释放，肾上腺素和皮质醇分泌减少，脂肪合成作用加强，分解作用减弱。肝内脂肪浸润形成脂肪肝。骨骼肌氨基酸动员和重新分布受抑制，血浆中必需氨基酸（尤其是支链氨基酸）水平降低，蛋白质合成减弱，血浆蛋白尤其是白蛋白浓度逐渐降低，血浆渗透压下降至一定程度便出现水肿。水肿的发生还可能与其他因素有关，例如钾缺乏，促进水、钠潴留；感染使毛细血管通透性增加，水分潴留于间质；低

蛋白血症使血容量降低，心排出量减少，从而肾血流量、肾小球滤过率降低，肾素、醛固酮分泌增加，肾小管对水、钠重吸收增加。蛋白质严重缺乏时可发生全身水肿，包括浆膜腔积液。

在多数情况下，蛋白质和能量都有不同程度缺乏，呈氮负平衡，病情呈慢性消耗性过程。除皮下脂肪和骨骼肌逐渐消耗外，心、肾、胃肠道等器官也有不同程度的萎缩。心脏缩小，排出量减少，血压降低。肾缩小，肾血流量和肾小球滤过率降低。这些改变与身体净瘦体重减轻和代谢率降低的程度相平行，除非合并急性感染或其他并发症，或在开始治疗时补充营养过快，一般不发生心、肾功能不全。胃肠道粘膜萎缩，胃酸分泌减少，肠壁变薄，小肠绒毛变短；二糖酶和二肽酶含量减少；胰外分泌腺萎缩，脂酶、胰蛋白酶和淀粉酶分泌显著减少，肠腔内细菌过度生长。这些因素常导致小肠吸收不良，尤其是脂肪吸收不良。垂体、甲状腺、肾上腺、性腺等内分泌腺亦有不同程度萎缩和功能低下。皮肤表皮萎缩，呈角化过度和角化不全，有时出现烟酸缺乏病样的皮肤病变。血容量、红细胞比积、血浆白蛋白和转铁蛋白降低反映全身组织的消耗，贫血多为正常细胞和正常色素型；合并存在的铁、叶酸、维生素E、维生素B₆缺乏也与贫血的发生有关。淋巴组织萎缩，生发中心消失。体液免疫和细胞免疫功能低下，抗体合成减少，细胞因子（主要是白介素，IL-1）活性降低，补体系统受损，常使病人容易并发感染，甚至在通常情况下引致非致病菌的感染。但炎症反应轻，可不发热甚至出现低体温。钠、钾、氯、钙、磷、镁等电解质和矿物质代谢呈负平衡，呕吐、腹泻、多尿增加电解质的丢失，缺钾尤为显著，镁缺乏可引起肌肉搐搦，长期腹泻可致失水。多种维生素缺乏常同时存在，血清维生素A和维生素E水平常有明显降低，维生素A缺乏可致严重的眼视网膜和角膜病变。B族维生素缺乏尤其是核黄素缺乏亦常见。伤口愈合包括新生血管形成、纤维母细胞增殖、胶原合成等均有不同程度延迟。

【临床表现】 营养不良症的临床表现呈多样化，并随蛋白质和能量缺乏的比例、程度、原因、时间，其他营养素缺乏的性质和程度，病人年龄，并发症和伴发病的存在等因素而异。

一、蛋白质营养不良综合征 一般较少见，主要发生于经济落后国家和地区的儿童，有蛋白质缺乏病史，断奶后以木薯等食物为主。主要表现为淡漠、嗜睡、厌食、动作缓慢。面部、四肢、会阴皮肤干燥，伴色素沉着，角化过度，呈鱼鳞状。头发稀疏、干燥无光泽，质脆易折断。低体温、低血压、低体重，因有全身水肿，有时体重可正常。心动过缓，肝肿大，可有胸水、腹水，四肢消瘦、水肿，轻度贫血，可同时伴有维生素缺乏的表现。

二、消瘦症 特征性表现不多。患者淡漠、嗜睡、低体温、低血压、缓脉的程度较蛋白质营养不良综合征为轻。胃纳差，低体重，显著的肌肉消耗，消瘦，但无浮肿。皮肤干燥，弹性差，无皮炎。毛发纤细、干燥、无光泽。腹壁薄，无肝肿大。可有轻度贫血。

三、继发性营养不良症 临床上以此型为多见，临床表现不一，很大程度与原发病有关。轻症者可仅表现为儿童生长发育障碍，成人体重减轻。较重一些表现为面部和四肢皮下脂肪减少。骨骼肌显著消耗，尤其以骨间肌和颞部肌肉消瘦引人注目。皮肤干燥、松弛，毛发纤细、易折。如血浆蛋白很低，可引起水肿。此外，有原发病本身的临床表

现。

【实验室检查】

一、血、尿常规检查 红细胞比积减少，轻至中度贫血，多为正常细胞正常色素型。白细胞计数可减少，淋巴细胞绝对数常低于 $1.2 \times 10^9/L$ ，反映 T 淋巴细胞功能低下。尿比重偏低，浓缩能力降低。有饥饿性酮症时尿酮试验阳性。

二、生化检验 血清必需氨基酸和非必需氨基酸浓度常降低，以色氨酸、胱氨酸等浓度降低为著。血浆总蛋白和白蛋白水平降低，血清淀粉酶和碱性磷酸酶水平降低。血清转铁蛋白降低，如同时有缺铁，则可正常或轻度升高。其他血清运转蛋白包括前白蛋白、维生素 A 结合蛋白降低。血糖和血脂偏低。常规肝功能试验多属正常。血尿素氮和尿尿素氮降低。24h 尿肌酐 (mg) / 身高 (cm) 比值降低，这在不发热的病人是衡量蛋白质缺乏的一项较敏感的指标，成人男、女性正常值分别为 10.5 和 5.8mg/cm。常有水、电解质平衡失调；尤其低钾血症、低磷酸盐血症、高氯血症代谢性酸中毒。消瘦症的实验室异常较蛋白质营养不良综合征为少。

三、其他检查 心电图显示窦性心动过缓、低电压等改变。超声心动图显示心脏缩小和低输出量。脑电图显示低电压和慢活动等改变。X 线检查可见心脏缩小、骨质疏松等改变。

【诊断和鉴别诊断】 营养不良症的诊断主要根据饮食习惯史、营养不良史和临床表现。皮下脂肪消耗、体重减轻、水肿、血浆总蛋白和白蛋白降低、24h 尿肌酐/身高比值降低的程度和动态观察，对本病的诊断和严重程度提供客观的基本估计。虽然慢性 PEM 最明显的改变是体重减轻，但应注意影响体重的因素。明显水肿者体重无明显下降；原来肥胖的病人，发生继发性 PEM 时，因有脂肪贮存和足够的皮下脂肪，其 PEM 表现较少。应注意可能同时存在维生素和其他营养素缺乏，水、电解质平衡失常，引起继发性 PEM 的原发病，并发感染等。并注意与心、肾、肝、胃肠道疾病鉴别。蛋白质营养不良的皮肤改变应与糙皮病鉴别，糙皮病的皮肤变化呈对称性，且主要在暴露部位。

【治疗】 营养不良症的治疗包括营养治疗和对并发症与原发病的治疗。

一、纠正水、电解质平衡失常 如有水、电解质紊乱存在，应首先纠正。临床上一些病人并非死于饥饿而是死于治疗时的并发症和电解质紊乱。对严重 PEM 病人用常规方法判断有无失水常很困难，可根据口干，唇、舌干燥，低血压，肢冷等加以考虑。液体的补充应保证病人有足够的尿量，儿童至少每 24h 200ml，成人 500ml。轻至中度的代谢性酸中毒可经饮食或水电解质补充后得以纠正。世界卫生组织推荐口服补盐溶液，每升含氯化钠 3.5g、枸橼酸钠 2.9g (或碳酸氢钠 2.5g)、氯化钾 1.5g、葡萄糖 20g (或蔗糖 40g)。频繁呕吐或腹胀者应静脉输液，密切监护病人，根据病情、化验结果调整液体组成，输液量和速度。

二、营养治疗 向病人提供足够营养素，应缓慢进行。开始总热量宜给予每日每公斤实际体重 125.5kJ (30kcal)，蛋白质摄入量每日每公斤实际体重 0.8g。稳定后总热量逐步增至每日每公斤实际体重 167.4~209.2kJ (40~50kcal)，如合并感染发热，可酌情增加；蛋白质可增至每日每公斤实际体重 1.5~2.0g，其中至少 1/3 为动物蛋白。随体力恢复，逐渐增加活动量。注意避免发生或加重腹胀、腹泻、甚至肠穿孔或诱发心力衰竭。应同时给予各种脂溶性和水溶性维生素。电解质和微量元素 (如铁、锌等) 亦应有适当

的均衡补充,避免发生低钾血症、低镁血症、低磷酸盐血症。

(一)口服营养治疗 多数病人可接受口服营养治疗。食物应易于消化吸收。开始进食量和钠盐均不宜过多,少食多餐,重症病人可先用流质或半流质饮食。如无不良反应,逐渐增加进食量,直至普通饮食。

(二)经胃管营养治疗 对食欲极度减退,进食困难或神志不清的病人,可经胃管给予营养治疗。选用直径2~3mm硅胶管可减少粘膜刺激性和合并吸入性肺炎的危险性。可选用适当配方流质饮食,经胃管间歇定时注入或持续滴注。如有小肠吸收不良和腹泻,以持续滴注方式较好,开始时每小时滴注20~30ml,4h后测定胃残留量,如超过50ml,宜暂停后减慢滴注速度;如胃残留量少于50ml,可逐渐加快滴注速度至每小时100~125ml。在治疗过程中应注意监测血糖、尿素氮、钾、钠、钙、磷水平的变化。

(三)静脉营养治疗 病人食欲极差、小肠吸收不良严重、肠梗阻或不适宜长期留置胃管等情况时,静脉营养治疗可作为营养疗法的补充或唯一方式,后者称为全静脉营养疗法(TPN)。静脉营养液为2%~6%氨基酸溶液、葡萄糖溶液和乳化脂肪混悬液(甘油三酯、磷脂、甘油混合液)。对于无重症感染和其他重要并发症的病人,每天总热量约为每公斤体重167.4~188.3kJ(40~45kcal),每天液体量约每16.7kJ(4kcal)热量用1ml,氨基酸需要量为每公斤体重0.5~1.0g,其余热量由葡萄糖和脂肪供应。但葡萄糖与脂肪供给热量的比例不能少于1。如由外周静脉输注,不宜滴注高渗溶液,因能导致静脉血栓形成,引起栓塞并发症,且静脉输注部位须经常更换。如经上腔静脉输注,可采用25%葡萄糖液,并可放置较长时间,但须严格遵守无菌技术,防止感染及避免败血症,且不应利用导管抽血标本或测中心静脉压。考虑到病人年龄、病情、病程以及心、肾功能等不同情况,治疗开始时可先用1/2~2/3量,如无不良反应,数日后逐渐增加营养热量和液体量,并密切观察病情变化的进程。

(四)其他营养治疗 重度贫血者(例如血红蛋白<40g/L)可多次小量输血,重度低白蛋白血症者可小量输注人血浆白蛋白。蛋白质同化剂,例如南诺龙(nandrolone),每周肌注1~2次,每次25mg,有助于促进蛋白质合成代谢,但有轻度钠潴留作用,不宜过早使用,以防止发生心力衰竭。此外,良好护理同样是完全必要和重要的,尤其是对于重症和老年病人。

三、并发症和原发病的治疗 长期营养不良病人常合并感染或其他多种并发症,应及早发现及治疗。对继发性PEM应寻找原发病,并予积极治疗。

【预防】 应加强卫生营养的普及教育,尤其注意孕妇、乳母、婴儿、儿童的合理营养问题,消除迷信、愚昧,改变不良生活方式和饮食习惯。

第二节 脚 气 病

脚气病(beriberi)即维生素B₁缺乏病。我国在隋唐时期(7世纪)已有“久食白米发生脚气病”的记载。唐代孙思邈著《千金方》中将脚气病分为肿、不肿、脚气入心三种类型,显然对本病已有较深的认识。

维生素B₁即硫胺素(thiamine),由1个亚甲基将嘧啶衍生物和噻唑衍生物连接而成。进入体内的硫胺素在焦磷酸激酶催化下,接受ATP供给的磷酸,加上Mg²⁺,生成焦磷酸硫胺素(简称TPP)。TPP是糖代谢中的重要辅酶,参与α-酮酸的氧化脱羧作用,

即在丙酮酸转化为乙酰辅酶 A 和 α -酮戊二酸转化为琥珀酸的过程中, TPP 分别为丙酮酸脱氢酶和 α -酮戊二酸脱氢酶系的辅酶。在磷酸戊糖支路代谢中, TPP 又是转酮醇酶的辅酶。因此, 硫胺素是糖代谢过程中的重要成分。硫胺素对神经传导也有直接作用, 神经传导的启动与二磷酸硫胺素和三磷酸硫胺素的水解有关。

【病因和发病机制】 维生素 B₁ 在人体内不能合成, 需依赖外源供给。硫胺在小肠吸收, 高浓度时呈被动弥散, 低浓度时为主动吸收。通常每日吸收约 5mg。人体维生素 B₁ 总量约 30mg, 约一半储存于肌肉, 心、肝、肾、脑组织含量高, 成人每日需要量约 1.2~1.5mg, 或每 4 184kJ (1 000kcal) 热量需 0.5mg。凡摄入量不足、损失增多和(或)需要量增加均可引起维生素 B₁ 缺乏。

一、摄入量不足 除木薯、精制糖、油脂等少数食品外, 多种动、植物食物均含有维生素 B₁, 但含量差异大。蔬菜、水果、禽蛋、奶制品每 100g 含量在 0.1mg 以下, 猪肉、动物内脏(肝、心、肾)含量较丰富。面粉、玉米、小米含量较多, 稻米含量较少, 并主要存在于外衣和胚芽, 每 100g 连外衣稻米含量约 0.25mg, 市售大米含量约 0.15mg, 精碾白米含量仅 0.05~0.07mg。食物在加工过程中, 如过度碾磨、过分水洗、烹调加热时间过长、温度过高等均会造成维生素 B₁ 的损失, 而使摄入量减少。

二、需要量增加 妊娠、哺乳期、儿童生长发育期维生素 B₁ 需要量增加 50% 或更多。其他情况如含糖量高的饮食、长期发热、慢性消耗性疾病、癌肿、甲状腺功能亢进症、糖尿病等对维生素 B₁ 的需要量均提高, 如摄入量无相应增加, 可造成维生素 B₁ 缺乏。

三、从排泄丢失 慢性营养不良、长期腹泻、小肠吸收不良、长期大量饮酒、长期用利尿剂治疗、血液或腹膜透析等可增加硫胺素排泄, 喝过多咖啡或发酵茶叶泡的茶可减少硫胺素吸收, 引起维生素 B₁ 缺乏。

【病理生理和病理】 硫胺素是糖代谢过程中的重要成分。硫胺素缺乏, 糖代谢受阻, 直接影响能量和辅酶的供应, 血和组织堆积丙酮酸和乳酸。正常人血丙酮酸 < 159 μ mol/L (1.4mg/dl), 脚气病时血丙酮酸升高, 其浓度 > 227 μ mol/L (> 2mg/dl)。神经组织和骨骼肌、心肌代谢所需能量主要由糖代谢供应, 因而受到主要影响。由于小血管扩张, 周围血管阻力降低, 血循环加速, 回心血量增加和心肌病变, 循环系统的基本病理生理改变为: ①高输出状态; ②以右心室为主的左右心室功能衰竭; ③水、钠潴留和水肿。心肌病变包括水肿、空泡变性和心肌纤维肥大。神经系统以周围神经受累最常见, 神经远端病变出现最早和最重, 尤其多见于坐骨神经及其分支, 亦可累及迷走神经、膈神经、脑神经等。基本病变是髓鞘变性, 雪旺细胞色素沉着, 空泡变性, 慢性病变可使所支配的肌肉发生变性和萎缩。发生脑性脚气病综合征时, 大脑有不同范围和程度的坏死和破坏。

【临床表现】 维生素 B₁ 缺乏病的临床表现因维生素 B₁ 缺乏程度、发展速度和病人年龄而有一定差异。早期脚气病症状缺乏特异性, 可能只表现为胃纳欠佳、腹部不适、便秘、易激动、烦躁、易疲劳、记忆力减退、睡眠障碍、体重减轻等, 病情进一步发展主要以心血管系统或神经系统表现为突出。以循环系统表现为主者称为湿型脚气病; 以周围神经表现为主者为干型脚气病; 以中枢神经系统为主者为脑型脚气病 (Wernicke-Korsakoff 综合征); 多数病人呈混合型。在长期维生素 B₁ 中度缺乏的基础上, 如劳动强度大, 饮食热量高且以糖类为主, 易诱发脚气性心脏病; 如劳动强度和饮食热量均较少, 易诱发脚气病性周围神经炎。随着周围神经炎病情的发展, 又进一步限制劳动量与进食量, 从

而减少发生心脏病的机会。

一、多发性周围神经炎 呈双侧对称性，症状一般从远端上行发展，下肢较上肢严重。早期出现感觉异常和（或）感觉过敏，随后出现感觉迟钝、触觉痛觉减退、肌肉酸痛、肌力下降，甚至行走困难。晚期可发生远端肌肉萎缩、垂足、垂腕。早期腱反射亢进，以后减弱至消失，腓肠肌常有压痛。从蹲坐位起立困难。对药物治疗反应较慢。

二、脑型脚气病 罕见。较多见于酗酒者。Wernicke 综合征表现为呕吐、眼球震颤、眼外展肌麻痹、共济失调，并可发展至精神错乱、昏迷、死亡。Korsakoff 综合征主要表现为逆行性遗忘，定向力障碍。

三、脚气性心脏病 病情发展快，初期心悸、气促、心动过速、脉压差大，以后可出现心包、胸腔积液，如不及时治疗，常发生右心衰竭至左、右心衰竭。早期大剂量维生素 B₁ 治疗，常使病情迅速好转。

【诊断和鉴别诊断】 脚气病的诊断主要根据营养缺乏史和临床表现，必要时可根据治疗反应。应仔细了解病人的营养情况、饮食和饮酒习惯、工作劳动强度，以及有无影响维生素 B₁ 吸收和需要量增加的疾病等。大多数病人其营养缺乏史在 3 个月以上。丙酮酸浓度增高和红细胞转酮酶活性降低等实验室检查结果有助于诊断。脚气病周围神经炎的诊断一般不难确定，有时须与铅、砷等中毒或麻风、菌痢、白喉等疾病所引起的神经病变相鉴别。单纯脑型和单纯心脏病型（尤其是暴发型）脚气病较易发生误诊，同时该两型均病情危重和发展快，故有可疑时应及早给予维生素 B₁ 肌肉注射，作为试验性治疗。如治疗及时，病情可于 1~2d 内迅速好转。切忌盲目静脉注射高渗葡萄糖液（或加激素），以免促使病情恶化。此外，还应注意其他营养素缺乏的合并存在。

【防治】 对一般病人的治疗，除改善饮食营养外，口服维生素 B₁ 10mg，每日 3 次，可加用酵母片及其他 B 族维生素。对急重病人应早期给予维生素 B₁ 肌肉注射，每日 100mg，连续 7~10d。脑病和心力衰竭可于短期内迅速好转，因心肌病变恢复较慢，以后可改为口服。某些晚期神经精神症状如肌肉萎缩、垂足、遗忘综合征等，难以完全恢复。

在预防上，随着人民生活不断提高，应加强合理营养的普及教育，如稻米不宜碾磨过细，食物来源多样化，新鲜食物代替腌制食物，注意烹饪方法等。妊娠期、哺乳期或患腹泻、消耗性疾病时，增加维生素 B₁ 摄入量。

第三节 烟酸缺乏病

烟酸缺乏病 (nicotinic acid deficiency) 亦称糙皮病 (pellagra)。

烟酸又称尼克酸 (niacin)、抗糙皮病因子 (preventive pellagra, PP)。烟酸和烟酰胺 (nicotinamide) 都是吡啶的衍生物，属水溶性维生素，系 NAD (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸，又称辅酶 I) 和 NADP (烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸，又称辅酶 II) 的重要成分。烟酸经氨基转移作用生成烟酰胺，烟酰胺与磷酸核糖焦磷酸反应形成烟酰胺单核苷酸，后者与 ATP 结合形成 NAD，NAD 再与 ATP 结合形成 NADP。NAD-NADP 是细胞代谢过程中氧化-还原反应酶系统的主要辅酶，为合成高能磷酸化合物、葡萄糖酵解、丙酮酸代谢、戊糖合成、甘油和脂肪酸代谢以及蛋白质分解等代谢过程所必需。从小便排出的烟酸代谢产物主要是 N'-甲基烟酰胺。

【病因和发病机制】 人体所需要的烟酸除由饮食直接供给外,还可由色氨酸转化,约60mg色氨酸转化为1mg烟酸,故1mg烟酸或60mg色氨酸称为1烟酸当量。正常成人每日需要量为15~20烟酸当量,或每4180kJ(1000kcal)热量需6.6烟酸当量,妊娠、哺乳期需要量增加5烟酸当量。食物中肝、瘦肉、家禽类、花生等烟酸含量丰富;酵母也含有较多烟酸;乳和蛋类烟酸含量低,但色氨酸含量高;各类谷物其烟酸和色氨酸含量均较低。

原发性烟酸缺乏病多发生在以玉米为主食的地区,尤其多见于儿童,可呈地方性流行。玉米中部分烟酸呈结合型式,除非先用碱处理,通常不为消化道所吸收,同时其含亮氨酸量多,后者具有抑制烟酰胺单核苷酸生成的作用,因而导致烟酸缺乏。烟酸缺乏病被认为是维生素和氨基酸缺乏及不平衡所致的疾病。多种慢性和亚急性疾病(如肝硬化、慢性腹泻、结核病、癌症、慢性酒精中毒等)因长期食欲不振、需要量增加、胃肠道吸收不良等多种因素可导致继发性烟酸缺乏病。结核病人长期使用异烟肼治疗时,因色氨酸转变为烟酸需要维生素B₆参与,而异烟肼是维生素B₆的拮抗剂,故有可能引起烟酸缺乏。同理,抗癌药巯嘌呤(mercaptopurine)也可引起烟酸缺乏。类癌瘤可将60%的色氨酸代谢(正常仅为1%)转变为血清素,因此可导致烟酸缺乏。先天性色氨酸缺陷病(Hartnup病)因色氨酸在小肠、肾小管吸收和运转障碍,也可引起烟酸缺乏。

【临床表现】 早期只表现为疲乏、食欲减退、情绪不稳定、淡漠、消瘦等,缺乏特异性。典型表现为皮炎、精神和神经综合征以及消化系统综合征,可单独或联合出现。此外,常伴有其他维生素和营养素缺乏的症状。

一、皮炎 常为双侧、对称和出现于暴露部位,如面、颈、手背、前臂伸侧、足背、小腿前侧等,与光敏感有关,亦可出现于腋窝、乳房下、腹股沟、会阴及肘膝等摩擦部位。起病初期与日晒灼伤相似,亦可有小疱、擦烂、继发感染,慢性呈皮肤粗厚、裂纹、脱屑、角化过度 and 色素加深。

二、精神和神经综合征 包括:①器质性精神病,表现为记忆力减退、定向障碍、精神错乱;②脑病综合征,表现为昏睡、神志不清、肢体齿轮状强直、持续吸吮和紧握反射。此外,常有肢端感觉异常和多发性周围神经炎,与合并硫胺等B族维生素缺乏有关。有时伴有亚急性脊髓后侧索联合变性症状,可能与维生素B₁₂缺乏有关。

三、消化系统综合征 猩红色舌炎、舌苔光剥、口腔炎是急性烟酸缺乏的特征,初起在舌两侧边缘,随病情发展可呈口腔溃烂、流涎增多,舌水肿,可出现溃疡。食管炎可致咽下困难;肠炎和消化腺萎缩致腹泻,大便呈水样或糊状。此外,常伴有胃酸缺乏。口角炎、肛门炎、阴道炎、阴囊炎可能与核黄素和维生素B₆缺乏有关。

【诊断和鉴别诊断】 主要根据营养缺乏史、原发病病史、临床表现和对治疗的反应。24h尿N'-甲基烟酰胺排出量以每克肌酐计算常少于44.2 μ mol或0.5mg(正常>141 μ mol或1.6mg)。实验室检查可见不同程度和类型的贫血,大细胞型贫血可能与叶酸缺乏有关。血浆色氨酸和红细胞NAD及NADP水平低下。

【防治】 提高生活水平,改善营养和加强关于营养知识的普及教育可有效地预防原发性和地方性烟酸缺乏病。玉米粉经碱(0.6%碳酸氢钠)烹煮后,结合型烟酸可转化为游离型,有利于吸收利用。在治疗慢性和亚急性消耗性疾病时,如能注意各种营养素的补充和平衡,亦有预防意义。由于口服烟酸会引起皮肤潮红、瘙痒、发热等副作用,临

床上常用烟酰胺治疗，一般病人口服 50~100mg，每日 3 次。重症病人应给予烟酰胺 100mg 肌肉注射，每日 2~3 次。有脑病综合征者宜每日口服 1 000mg，外加 100~250mg 由胃肠道外给药。通常精神症状、舌炎、口腔炎病变于短期内好转，皮肤病变好转较慢。此外，应加强营养，尤其是蛋白质营养，并补充多种 B 族维生素，如复合维生素 B、酵母片等。

(傅祖植)

第七章 水、电解质代谢和酸碱平衡失常

正常人体液组成成分波动范围很小，是维持内环境稳定性的一个重要因素。体液组成成分相对恒定，主要包括：容量相对恒定、电解质等溶质浓度相对恒定、渗透浓度相对恒定、酸碱度相对恒定。正常成年人体液容量约占体重的 55%~60%，女性比男性略低 5%，分为细胞外液和细胞内液两部分。细胞外液（主要包括血浆和组织间液）约占体重的 20%~25%；血浆占体重的 4%~5%；组织间液占体重约 15%~20%。细胞内液约占体重 35%~40%。

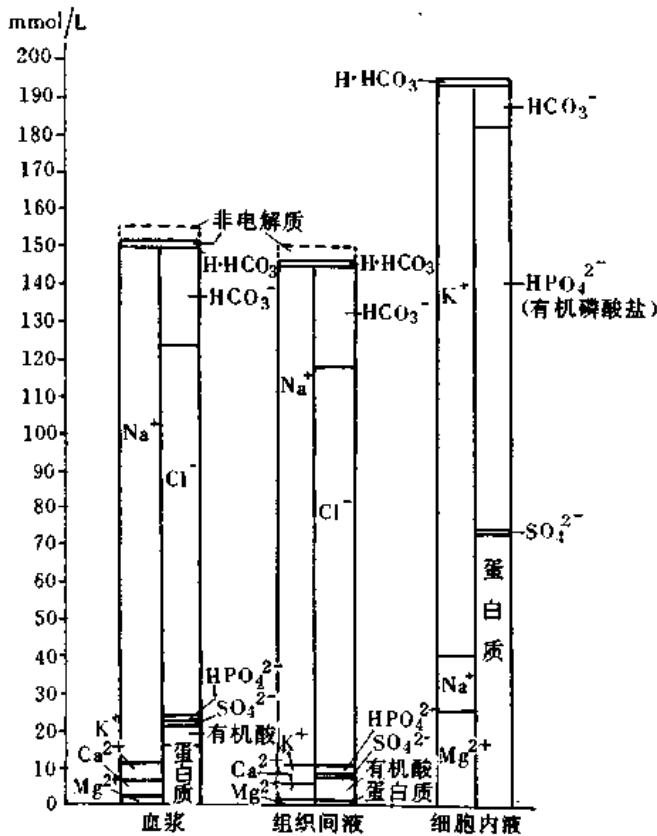


图 8-7-1 体液的电解质含量

体液中溶质的主要组成成分见图 8-7-1。细胞外液的电解质主要为 Na⁺、Cl⁻、HCO₃⁻；细胞内液主要是 K⁺、HPO₄²⁻。血浆与组织间液所含溶质比较，除蛋白质差别较大，Na⁺、Cl⁻ 仅稍有差异，其余大致相同。故血浆所含电解质成分，基本可代表组织间液。

水为保持体液容量相对恒定所必需。每日或每数日排出与摄入的水量必须相等，以维持水代谢的平衡（表 8-7-1）。粗略估计，成人每日所需水量约为体重的 4%，如果出汗则需加进由汗排出的水分。

人体每日摄钠约 100~200mmol，相当于氯化钠 5.8~12g。钠由尿、粪、汗液中排出，其中经尿排出约占 90%。机体的保钠机制比较完善，短时期不摄取钠，机体可通过减少钠的排出而维持钠的出入平衡。

体液的渗透压，临床上以 mOsm/kg·H₂O（重量）或 mOsm/L（容积）为单位来表示。由于重量与容积单位的不同，故其数值也不一致。血浆渗透压可用冰点渗透压计测定，但临床一般也可从下列公式计算：血浆渗透压 (mOsm/kg·H₂O) = 2(Na⁺ + K⁺) + 葡萄糖 + 尿素氮 (浓度单位均为 mmol/

L)。正常范围为 280~310mOsm/kg·H₂O，低于 280 为低渗，高于 310 为高渗。Na⁺为血浆中的主要阳离子，正常约为 142mmol/L，占血浆阳离子总量的 92%左右，其含量几占总渗透压比例的 50%，故 Na⁺在血浆中的量对渗透压起决定作用。由于葡萄糖和尿素氮正常时对渗透压影响不大，可略而不计，但在高于正常值时则对渗透压起一定作用，需予计算。细胞内外液所含成分虽有差异，但细胞膜为半渗透性，水分能在细胞内外之间移动，从而使细胞内外液的渗透压维持平衡。人体维持体液容量和渗透压的相对恒定，主要通过下丘脑、垂体后叶和肾进行调节：①位于下丘脑的口渴中枢，当有效血容量减少或体液呈高渗状态时，引起口渴的感觉，使机体增加摄水量；在相反情况下，口渴感觉消失，机体摄水量减少。②当血浆渗透压变动达到±2%时，即可为视上核、脑室旁核的渗透压感受器所感知，增加或减少抗利尿激素的分泌，通过肾增加或减少水分的重吸收。③醛固酮在血容量增加时分泌减少，血容减少时分泌增加，与心房肽等利钠因子(natriuretic factor)共同影响肾脏以控制电解质(主要是Na⁺)和水的重吸收。

表 8-7-1 成人每日水分的排出量和摄入量 (ml)

排出量		摄入量	
不显性失水		食物及体内物质	
肺呼出	300	代谢所产生的水*	300
皮肤蒸发	500		
粪便含水	50~100	食物含水	700~1000
尿	650~1600	饮水	500~1200
合计	1500~2500	合计	1500~2500

* 每克蛋白质、糖和脂肪氧化所产生的水量分别为 0.34、0.56、1.07ml

体液酸碱度的相对恒定，在体内代谢过程不断生酸的情况下，主要由下列 3 方面进行调节：①缓冲系统，包括碳酸氢盐系统、磷酸盐系统、血浆蛋白系统和血红蛋白系统，其中以碳酸氢盐系统最为重要，磷酸盐系统则主要作用于细胞内。②呼吸调节，主要由肺呼出二氧化碳。③肾调节，通过对碳酸氢钠的再吸收和排出 H⁺以保碱排酸。在正常情况下，体内代谢产生过多的酸性物质通过上述 3 方面进行缓冲及排出，以维持体液酸碱度的相对恒定。

第一节 水、钠代谢失常

理论上水、钠代谢失常可分为 4 种，反映水或钠的过多或过少：原发性钠不足，几乎均伴同水不足，主要导致细胞外液容量缩减；原发性钠过多，水钠潴留，导致水肿，见于心、肝、肾等疾患；原发性水过少，不论是绝对性或相对性，均导致高钠血症；原发性水过多，不论是绝对性或相对性，均导致低钠血症。但在临床实践上，更多采用下述分类：①失水，多有水、钠同时不足，亦称为体液容量不足；②水过多；③低钠血症；④高钠血症。下文将按此分别讨论。

失 水

失水 (water loss) 实际上是指体液的丢失。由于水丢失时大多数伴有电解质尤其是 Na⁺的丢失，单纯失水者少见。临床上表现为细胞外液(血、间质液)量的减少，所以亦

称为体液容量不足综合征。根据体液丢失的程度，可分为：①轻度失水：失水量约占体重2%~3%；②中度失水：失水量约占体重3%~6%；③重度失水：失水量约占体重6%以上。根据水和电解质特别是Na⁺丢失比例和性质，又可分为：①低渗性失水：电解质丢失大于水的丢失，血浆渗透压<280mOsm/kg·H₂O；②等渗性失水：水和电解质以血浆正常比例丢失，血浆渗透压在正常范围；③高渗性失水：水丢失多于电解质，血浆渗透压>310mOsm/kg·H₂O。

【病因和发病机制】 失水的原因是水摄入不足和（或）水丢失过多。前者可由于水的供应缺乏，或在病理生理状态下，供水量不能满足机体需要。后者可通过大量排尿、出汗和大呼吸等经肾、皮肤、呼吸道丢失水分，或从消化道丢失大量体液。其发病机理不同，失水类型亦有差异。

一、高渗性失水 主要见于下述情况：

（一）水摄入不足 昏迷，拒食，口腔、咽、食管等疾患以至咽水困难，是单纯性失水的常见原因。沙漠迷路、海上失事等由于无淡水供应亦可引起。

（二）水丢失过多 主要是经肾、皮肤、呼吸道或消化道丢失。

1. 经肾丢失 见于使用高渗葡萄糖液、甘露醇、山梨醇、尿素等脱水治疗，糖尿病控制不良致糖大量从尿排出，长期鼻饲高蛋白流质饮食等所产生的渗透性利尿；尿崩症或肾小管浓缩功能不全排出大量低渗尿等。

2. 经皮肤丢失 汗含Na⁺5~50mmol/L，属低渗液。故高热或于高温环境中或运动后大量出汗，或烧伤采用开放治疗，均可从汗液丢失大量水分。

3. 经呼吸道丢失 各种原因所致的换气过度，如大脑损伤，长时间在烈日曝晒而无水摄入，气管切开，使肺潮气量的死腔部分减少等，均可由呼吸道丢失大量水分。

4. 经消化道丢失 每见于呕吐、腹泻或肠痿使大量消化液从胃肠道丢失而不能摄水时。

水的丢失多于Na⁺等电解质的丢失为高渗性失水的特点。由于细胞外液容量减少而电解质浓度升高，故血浆渗透压升高，细胞外液呈高渗，刺激下丘脑及脑垂体后叶分泌和释放抗利尿激素，作用于肾远曲小管及集合管使水重吸收增加，尿量减少，尿比重增加。但在尿崩症和肾小管浓缩功能不全的病者，因抗利尿激素分泌不足或缺如，或肾小管对抗利尿激素不起反应（肾性尿崩症），则尿量并不减少，而尿比重亦无改变。当水丢失达体重4%时，醛固酮分泌亦增加，增强肾小管对钠的重吸收，导致钠潴留，进一步增高细胞外液渗透压，抵消抗利尿激素分泌的作用。细胞外液高渗，细胞内水转移到细胞外，造成细胞内脱水，出现细胞功能障碍，特别以脑细胞为明显，严重时脑组织充血，神经细胞裂解，出现高渗性昏迷、脱水热。

二、等渗性失水 胃肠道每日分泌8~10L液体，主要含K⁺、Na⁺、HCO₃⁻和H⁺，呕吐、腹泻、胃肠减压、肠梗阻、肠肝胆痿管等丢失消化液为最常见的原因。大面积烧伤和剥脱性皮炎的创面大量渗出血浆和水分挥发，早期引起等渗性失水，以后可表现为高渗性失水。反复多次放出大量胸水、腹水，胸腹腔炎症渗液的引流等亦可引起。等渗性失水时细胞外液容量减少，循环血容量降低，肾血流量减少，少尿。由于水与电解质按血浆正常比例丢失，血浆渗透压无大改变，故抗利尿激素分泌量变化不大，细胞内液容量亦因细胞外液渗透压在等渗范围而无大改变。

三、低渗性失水 Na^+ 等电解质丢失多于水的丢失,主要见于:①任何原因所致的高渗或等渗性失水,在治疗过程中补充水分过多;②利尿剂(如噻嗪类、利尿酸、呋塞米(furosemide)等)的使用;③肾疾患如失盐性肾炎、急性肾功能衰竭多尿期、肾小管性酸中毒。此外,肾上腺皮质功能减退症、糖尿病酸中毒等亦可使失钠多于失水。早期细胞外液渗透压降低,抑制抗利尿激素分泌和释放,尿量可以正常或稍多。当循环血容量继续减少时,水从组织间液进入血循环以代偿,血钠下降。发展至代偿不足,循环血容量明显减少时,抗利尿激素分泌及释放增加。醛固酮分泌亦增加,尿量减少,尿钠减少以至缺如。血容量严重减少时,出现血压下降和氮质血症。长时间的细胞外液低渗将使水向细胞内转移,导致细胞水肿和细胞内液低渗,影响细胞的代谢和功能。

上述三种失水的病因和发病机制虽然不同,但基础改变是“体液容量不足”,在机体代偿和治疗过程中可以转变。如低渗性失水和高渗性失水,在机体代偿过程中可转变为等渗性失水;高渗性失水和等渗性失水,处理时如仅补水而不补钠,将导致低渗性失水。

【临床表现】 失水的临床表现主要是血和间质液容量不足所致。口渴为常见症状,在轻度失水时即已出现,每见于高渗和等渗性失水的病人,但低渗性失水则无渴感。中度失水,病人烦躁不安,精神不集中,软弱无力,声音嘶哑,皮肤粘膜干燥,尿量减少,心率一般增快。重度失水则皮肤弹性减低,除有体力及智力减退外,并可出现神经精神症状,严重者神志不清以至昏迷。血压则视血容量减少程度而有所不同。如血容量减少在10%以内,血压尚可维持正常;血容量减少在10%~25%,则出现体位性低血压,病人卧位时血压正常,但坐位及立位时则血压下降;血容量进一步减少,卧位时血压不能维持正常,出现休克、循环衰竭、少尿、无尿以至急性肾功能衰竭。高渗性失水和低渗性失水除上述表现外,还有以下特点:

一、高渗性失水 早期出现口渴、尿少;失水越重则口渴越剧,尿越少而尿钠高。中度以上失水,常有面部潮红,易发生脱水热。神经精神症状以幻觉、躁狂、谵妄为突出。

二、低渗性失水 无口渴感为低渗性失水的特征。因钠丢失、低渗,病人易有恶心、呕吐,四肢麻木、无力、挛痛,以腓肠肌明显。神经精神症状以神志淡漠、昏厥、木僵、以至昏迷为突出。早期尿量正常或增多,晚期少尿,尿钠减少至缺如。

【诊断和鉴别诊断】 失水是一临床综合征,除其固有的表现外,几乎都兼有其致病因素的表现,如:水、电解质摄取不能或摄入不足,呕吐、腹泻或胃肠疾患表现,大量出汗,肾病,肾上腺皮质功能减退,糖尿病病情控制不良,利尿剂使用不当等。因此详细询问病史,可了解其致病原因。了解病人每日出入水量,如每日进水量不足和(或)出水量反常增多,提示有失水的可能。如并有口渴,粘膜皮肤干燥、弹性减低,血压下降,尿少等临床表现,则可作出失水的临床诊断。根据体重下降程度、症状、体征和实验室检查结果,可判断失水的程度和类型。如测定中心静脉压或左心室舒张末压则两者均降低,表现为体液容量不足。

一、高渗性失水 血钠升高($>145\text{mmol/L}$),血浆渗透压升高($>310\text{mOsm/kg}\cdot\text{H}_2\text{O}$,可达 $400\text{mOsm/kg}\cdot\text{H}_2\text{O}$ 或更高);尿量减少而比重增高,但肾小管浓缩功能失常及肾上腺皮质功能减退时,尿比重可不高;尿钠增高或正常。平均红细胞体积(MCV)缩小,血红蛋白升高,可作参考。

二、等渗性失水 血钠及血浆渗透压正常,尿量减少,尿钠减少或正常。

三、低渗性失水 血钠降低 ($<130\text{mmol/L}$), 血浆渗透压降低 ($<280\text{mOsm/kg} \cdot \text{H}_2\text{O}$); 尿量早期正常或增多, 晚期减少, 尿比重低于正常, 尿钠明显减少。MCV 增大, 红细胞压积增高。缺钠程度: 轻度, 缺钠 0.5g/kg 体重 (相当于缺生理盐水 $3\sim 4\text{L}$); 中度, 缺钠 $0.5\sim 0.75\text{g/kg}$ 体重; 重度, 缺钠 $0.75\sim 1.25\text{g/kg}$ 体重。

【防治】 积极治疗原发病, 注意病人每日出入水量平衡, 可预防失水的发生和发展。如失水既已发生, 应根据其程度、类型和机体的情况, 决定补液量、种类、途径和速度。

一、补液总量 包括病人已丢失的液体量, 每日生理必需的液量约 1500ml , 每日额外丢失的液量如呕吐物、肠液、引流液等。

病人已丢失的液体量可按以下方法估计:

(一) 根据失水的程度 按丢失 1kg 体重需补充液体 1000ml 计, 如体重为 50kg 的成人, 则轻度失水需补充液体 $1000\sim 1500\text{ml}$; 中度失水需补充液体 $1500\sim 3000\text{ml}$; 重度失水需补充液体 3000ml 以上。

(二) 根据血钠的浓度 钠为细胞外液的主要阳离子, 在没有静脉输入钠盐的前提下, 血钠的升高可作为衡量失水程度指标之一, 本法适宜于估计高渗性失水的失水量。根据所测得的血钠浓度计算失水后现有的体液总量 (公式 1)。按原有体重计算病人的正常体液总量。以正常体液总量减去现有体液总量即为所需补充液量。

$$\text{现有体液总量} = \frac{\text{血清钠正常值}}{\text{所测血清钠值}} \times \text{正常体液总量} \quad (\text{公式 1})$$

$$\text{正常体液总量} = \text{病人原体重} \times 0.6 \quad (\text{公式 2})$$

$$\text{所需补充液量} = \text{正常体液总量} - \text{现有体液总量}$$

亦可用下述公式直接计算:

$$\text{所需补充液量} = \text{正常体液总量} \times \left(1 - \frac{\text{血清钠正常值}}{\text{所测血清钠值}}\right)$$

例: 一男性病人原有体重为 60kg , 失水后测得血清钠为 152mmol/L (正常 142mmol/L), 需补液多少?

$$\text{正常体液总量} = 60\text{kg} \times 0.6 = 36\text{kg}$$

$$\text{现有体液总量} = \frac{142}{152} \times 36 = 33.6\text{kg}$$

$$\text{所需补液量} = 36 - 33.6 = 2.4\text{kg} \quad (2400\text{ml})$$

如病人原有体重不能得知, 则可根据现有体重按以下公式计算:

$$\text{所需补液量 (ml)} = K \times \text{现有体重 (kg)} \times (\text{所测血清钠值} - \text{血清钠正常值}) \quad (\text{mmol/L})$$

$$\text{男性: } K=4 \quad \text{女性: } K=3$$

上述男性病人, 如仅知现有体重为 57.5kg , 则所需补液量为: $4 \times 57.5 \times (152 - 142) = 2300\text{ml}$ 。

(三) 按红细胞压积计算 适宜于估计低渗性失水的失水量。根据所测得的红细胞压积计算血浆失水后缩减的百分数, 以病人的体重推算细胞外液量, 后者乘以血浆缩减百分数即为所需补液量。可按下列公式计算:

$$\text{补液量 (ml)} = \frac{\text{所测红细胞压积} - \text{正常红细胞压积}}{\text{正常红细胞压积}} \times \text{体重 (kg)} \times 200$$

正常红细胞压积：男性 48%；女性 42%

例：一男性低渗性失水病人，体重 65kg，测得红细胞压积为 58%，所需补液量为：

$$\frac{58-48}{48} \times 65 \times 200 = 2708\text{ml}$$

以上推算公式都不是精确计算，只能大致反映机体的失水量，在治疗过程中，还应根据病人临床情况作适当增减。

二、补液种类 轻度失水一般补充生理盐水，通过机体的调节能力，水和电解质紊乱即可矫正。中度以上失水则需根据失水不同类型，给予不同液体。

(一) 高渗性失水 初期给予 5%葡萄糖溶液，待血钠回降、尿比重降低，可适当补充含电解质的溶液如 5%葡萄糖生理盐水。渗透压升高明显或血钠 $>150\text{mmol/L}$ 者，初时可使用 0.45%氯化钠低渗溶液，但需注意病情监测，避免发生溶血。有酸中毒者，酌加 1.25%碳酸氢钠或 1.86% (1/6M) 乳酸钠溶液。

(二) 等渗性失水 原则上补充等渗溶液为主。由于每日从呼吸、皮肤蒸发等不显性失水所失水分较多于钠，因此补充水分应稍多于电解质。常用等渗溶液为生理盐水，含 Na^+ 及 Cl^- 各为 153mmol/L ，均较血浆所含者为高，如长期单独使用，可引起高氯性酸中毒。为避免此缺点，可用生理盐水 1000ml 加入 5%葡萄糖溶液 500ml 及 5%碳酸氢钠 100ml，配成溶液使用。此液每 1000ml 含 Na^+ 133mmol 、 Cl^- 96mmol 、 HCO_3^- 37.5mmol 与血浆含量相近。

(三) 低渗性失水 以补充高渗溶液为主。可在上述等渗性失水所配的溶液中，以 10%葡萄糖溶液 250ml 代替 5%葡萄糖溶液 500ml，此时每 1000ml 液体含 Na^+ 158mmol 、 Cl^- 113mmol 、 HCO_3^- 44mmol 。如缺钠明显 ($\text{Na}^+ < 120\text{mmol/L}$)，为避免补充水分过多使心脏负担过重，在心肾功能允许的条件下，可小心静脉缓慢滴注 3%~5%氯化钠溶液 (每 100ml 约相当于 Na^+ 、 Cl^- 各 $51\sim 85\text{mmol}$)。补钠量可按以下公式计算：

$$\text{补钠量 (mmol)} = 142 - \text{所测血清钠值 (mmol/L)} \times \text{体重 (kg)} \times 0.2$$

根据所需补钠量，按氯化钠 1g 含 Na^+ 17mmol 计算，即得所需氯化钠量，再换算为含 Na^+ 溶液，如生理盐水、高渗盐水等。以上提出的等渗性失水的补液液体， Na^+ 、 Cl^- 比值与血浆相近，但 HCO_3^- 含量则较血浆为高，因此适合于失水伴有酸中毒的病人。补液后，如尿量增多至 $30\sim 40\text{ml/h}$ ，一般应考虑补钾以预防低钾血症的发生。可在 1000ml 液体中加入 10%氯化钾 $10\sim 30\text{ml}$ ，24h 补给氯化钾总量不超过 $3\sim 4\text{g}$ 。

三、补液的途径和速度 轻度失水又能口服或鼻饲，估计液体能从消化道吸收的病人，一般以从胃肠道补液为首选；中度失水常需辅以静脉补给。重度失水、休克，以及呕吐、腹泻等不能从胃肠道补液者，则需从静脉补给。补液速度，原则是先快后慢。中、重度失水，一般在开始 $4\sim 8\text{h}$ 内输入补液总量 $1/2\sim 1/3$ ，其余 $1/2\sim 2/3$ 在 $24\sim 48\text{h}$ 内补足，并根据病情的轻重、缓急、年龄、心肺肾功能等情况予以调整。临床上由于不易直接测量细胞外液量，因此在补液过程中宜密切注意病人血压、脉搏、呼吸，皮肤弹性，尿量，及血尿实验室检查结果等情况，作为衡量疗效的指标。急需大量补液者，最好能作中心静脉压测定以监测补液速度，当中心静脉压 $>1.2\text{kPa}$ ($12\text{cmH}_2\text{O}$) 时，提示输液量及速度超过循环系统的耐受能力，宜减慢补液速度。总的来说，补液速度以使循环功能恢复为首要目的，补充所失液体总量一般应在 48h 完成，补液过快可引致短暂的水中毒

和抽搐，在重度失水时更应注意。

四、其他 失水伴有其他电解质不足者应补给，酸碱平衡失调者宜纠正，并积极治疗原发病。

水过多和水中毒

健康人即使每日饮入较多的水，由于下丘脑-垂体后叶、肾和肾上腺皮质功能正常，可通过下丘脑-垂体后叶分泌和释放抗利尿激素等一系列调节机制，排出大量稀释尿，以维持水和电解质的总量和正常比例。在病理和（或）人为治疗因素的作用下，水在体内滞留过多（water excess），超过正常体液水量，水与电解质比例亦失常，结果是细胞外液量增加，血钠降低，出现低钠血症；如过多的水从细胞外液进入细胞内，使细胞内水亦过多，可引起水中毒（water intoxication）。

【病因和发病机制】 下列情况而未限制水摄入时，可发生水过多。

一、抗利尿激素过多

（一）抗利尿激素（ADH）代偿性分泌增多 ADH分泌增加可因：①回心血量减少或血容量不适当分布，左心房及肺静脉张力减低；或②心排血量减少、动脉压下降，刺激颈动脉窦及主动脉弓等而引起。第一种情况见于出血、休克、胸腔肿瘤压迫大静脉等；第二种情况则见于各种原因引起的心功能不全、心包填塞等。上述两种情况均认为属于ADH“适当”或代偿性分泌增多，水过多的程度一般较轻。

（二）抗利尿激素分泌失调 ADH“不适当”分泌过多可见于以下情况：

1. 癌瘤及肺部疾病 肺癌（特别是燕麦细胞癌）、胰腺癌、胸腺瘤、十二指肠癌、前列腺癌、淋巴肉瘤恶性组织细胞病、霍奇金病等，可合成和分泌异源ADH及类ADH多肽，引起水潴留及低钠血症；肺部感染疾病如肺炎、肺脓肿、肺结核和肺曲菌病（aspergillosis），以及哮喘持续状态、正压呼吸等亦可导致。

2. 剧痛，大手术，创伤，颅脑外伤，脑血栓形成，脑膜炎，脑瘤等，均可刺激下丘脑视上核分泌过多ADH。

3. 药物 乙酰胆碱和拟胆碱能药物，降血糖药如氯磺丙脲、甲苯磺丁脲，抗肿瘤药如环磷酰胺、长春碱，巴比妥类，卡马西平（carbamazepine），吗啡，哌替啶（pethidine），烟碱，氟贝特（clofibrate），甘珀酸（carbenoxolone sodium）可刺激ADH分泌。

4. 其他 甲状腺功能低下，急性间歇性血卟啉病亦可引起ADH分泌过多。此外，还有原因不明的ADH分泌过多。

（三）ADH用量过多 尿崩症治疗过程中，如ADH用量过多，或在ADH使用后入水量未注意适当限制，容易引致水在体内滞留过多，导致急性水过多和水中毒。催产素亦有类似作用，但较弱。

二、肾排水功能不良 单纯由肾脏病变本身引起水过多者较少见，多见于肾血流量及肾小球滤过量减少引起的排水困难，而摄入水分未加限制。急性肾功能衰竭少尿期或无尿期、慢性肾炎末期未控制水分摄入为水过多的常见原因。重度低钠血症病人，水、钠滤过率低，肾近曲小管对钠和水的重吸收因而增加，水、钠进入肾远曲管减少，水的排出遂受障碍，如补给的水分不含电解质或水与电解质的比例不当，易发生水过多。顽固

性心力衰竭、肾病综合征、肝硬化腹水等病人，长期低盐饮食和（或）使用利尿剂而水的摄入未有限制，亦会引起水过多。

三、肾上腺皮质功能减退 皮质醇不足可使肾小球滤过率减低和肾髓质血流量减少，对ADH的抑制作用减弱，以醛固酮为代表的盐皮质激素分泌不足亦会使肾小球滤过率减低，在入水过多时容易导致水潴留。

细胞外液水过多和钠降低，呈低渗状态，水移入细胞内，于是细胞内水过多且呈低渗，导致细胞代谢和功能紊乱。

【临床表现】 水过多和水中毒的临床表现，受水在体内潴留和渗透压变化的程度与速度所影响。

一、慢性水过多和水中毒 发展缓慢。轻度水过多可无症状而仅有体重增加。当血浆渗透压低至 $250\text{mOsm/kg}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ，血钠低至 120mmol/L 时，病人渐感疲倦、乏力、思睡，表情淡漠，往往伴有食欲减退、恶心、呕吐，头痛和肌肉牵痛则较少见，皮肤苍白、湿润，皮下组织肿胀感以至水肿。病情进一步发展，当血浆渗透压低至 $230\text{mOsm/kg}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ，血清钠低至 110mmol/L 时，则有焦虑不安，惊厥，偏瘫，以至昏迷；腱反射减弱至消失，出现巴彬斯基征。当出现明显神经精神症状时，则为水中毒。

二、急性水过多和水中毒 发病急，精神神经症状表现突出：头痛，视力模糊，定向力障碍，精神失常，嗜睡与躁动交替，共济失调，肌肉抽搐，癫痫样发作以至昏迷。脑细胞水肿时出现颅内高压：头痛剧烈，喷射性呕吐，惊厥，血压增高，呼吸抑制，心搏缓慢，如脑疝出现则可致呼吸、心跳停止。

【实验室检查】 血浆渗透压和血清钠明显降低，严重时前者可降至 $<230\text{mOsm/kg}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ，后者可降至 $<110\text{mmol/L}$ ；尿钠增多；血清钾、氯及血浆白蛋白、血红蛋白、平均红细胞血红蛋白浓度（MCHC），红细胞压积等均降低；平均红细胞体积（MCV）增大。如无其他失钠因素，血钠水平可大致反映水过多和水中毒的程度。急性水中毒神经系统受累的程度与低血钠的程度和持续时间密切相关，但在慢性中毒则其相关性较不明确。

【诊断和鉴别诊断】 根据病人有导致ADH分泌增多、肾排水功能不良及肾上腺皮质功能减退的各种因素；输入不含或少含电解质液体过多的病史；水过多和水中毒的临床表现，血浆渗透压降低，血钠降低，MCV增大，一般可以作出诊断。血钠降低还需与其他原因所致的低钠血症相鉴别（参阅失水、低钠血症）。ADH不适当分泌过多所致者，虽在低钠血症情况下而尿钠仍继续排出，尿渗透压高于血浆渗透压，血浆ADH浓度增高，尿排出ADH增加。

【治疗】 治疗原发病，去除导致ADH过多的因素，肾上腺皮质功能减退者需补充氢化可的松或地塞米松。

纠正水过多的基本措施是严格控制入水量。轻症病人通过限制水、禁水、进干食，使水代谢呈负平衡，即可逐渐恢复。重症病人，特别是出现精神神经症状如惊厥、昏迷时，需迅速纠正低渗状态。常用高渗溶液为 $3\%\sim 5\%$ 氯化钠溶液，一般剂量为 $5\sim 10\text{ml/kg}$ 体重，先给 100ml （ $2\sim 3\text{ml/kg}$ 体重）于1小时内缓慢静脉滴入。在滴注过程中，严密观察精神状态、心肺功能、尿量及血钠情况，以调节剂量及滴速。滴注完毕观察 $1\sim 1\frac{1}{2}$ 小时，如病情需要可把余下的 $\frac{1}{2}\sim\frac{1}{3}$ 量，分次补给。滴注氯化钠溶液时可并用呋塞米或利尿

酸钠，以排出体内过多的水分减少血容量。有报告静脉注射呋塞米 (furosemide) 与肌肉注射去氧皮质酮 (DOCA) 合用，能使精神神经症状迅速改善。其机理是前者使体内水分从肾排出，后者使肾近曲小管重吸收钠增加。地美环素 (demethylchlortetracycline, demeclocycline) 能抑制 ADH 对肾小管的作用，造成可逆性尿崩症，从而排出体内水分，剂量为 0.3g，每日 3~4 次口服。此药特别适用于慢性有临床症状的病者。碳酸锂 (lithium carbonate) 亦有同样作用，但副作用较多，临床上少用。急性病情严重的病人，可用血液滤过或腹膜透析，使体内水分能在短期内排出。

对症处理：惊厥者，可给予 5% 氯化钙或 10% 葡萄糖酸钙 10~20ml，静脉缓慢注射；亦可用苯妥英或水合氯醛。合并酸中毒者给予 11.2% 乳酸钠；低钾者补钾。

低钠血症

低钠血症 (hyponatremia) 为血清钠 $<135\text{mmol/L}$ ，仅反映钠在血浆中浓度的降低，并不一定表示体内总钠量的丢失，总体钠可以正常甚或稍有增加。低钠血症可分为：① 缺钠性低钠血症；② 稀释性低钠血症；③ 消耗性低钠血症。

【病因和发病机制】

表 8-7-2 低钠血症的鉴别要点

	缺钠性低钠血症	稀释性低钠血症	消耗性低钠血症
病理生理	缺钠	水过多	“恒渗压器”调节失常(?)
症状和体征			
症状	无力、恶心、呕吐、肌疼、 挛痛、眩晕、淡漠、昏厥	无力、恶心、呕吐、肌疼、 挛痛、精神神经症状	原发病症状
体重	减轻	增加	慢性进行性减轻
皮肤	松弛、弹性减退、苍白、凉	肿胀、水肿、原肤色、暖	弹性减退、皮下脂肪少
血压	低、脉压小	正常或升高	正常或偏低
脉搏	细速	正常	弱速
静脉	塌陷	充盈	一般
神经	严重者木僵、昏迷	严重者惊厥、昏迷、出现 病理反射	一般
实验室检查			
血钠	低于正常	明显低于正常	轻度低于正常
血钾	常增高	正常或减低	正常
血浆蛋白	增高	降低	视原发病而定
血红细胞压积	增高	降低	视原发病而定
血 pH	常降低	降低或正常	视原发病而定
血尿素氮	升高	一般正常	视原发病而定
尿量	少	少、正常或多	正常
尿比重	高	低	一般
尿钠	少	多	正常
尿氯化物	少	增高	正常

一、缺钠性低钠血症 主要在体液丢失时（如腹泻、呕吐、使用利尿剂）失钠，并

伴有水的丢失，但失钠多于失水，从而引起低渗性失水；慢性肾上腺功能减退、严格限制钠盐摄入等亦可引起。

二、稀释性低钠血症 水钠在体内滞留，但水多于钠，总体钠可以正常或有增加。常见于肾排水功能不良、慢性心力衰竭、肝硬化失代偿期、肾病综合征等。精神性烦渴，虽然病人的肾排水功能正常，但因摄入水过多来不及排出而发生低钠血症。抗利尿激素“不适当”分泌过多所致的低钠血症，其原因部分由于稀释，部分由于钠的丢失，而以前者为主要。高血糖或使用甘露醇等时细胞外液呈高渗，使细胞内水移向细胞外，血钠可被稀释。机体缺钾时钠移入细胞内亦可引起低钠血症。

三、消耗性低钠血症（特发性低钠血症） 多由于肺结核、癌瘤、肝硬化等晚期慢性疾病引起，营养不良、年老衰弱等亦可发生。发病机制未明，可能为细胞内蛋白质分解消耗，细胞内液渗透压降低，水从细胞内移至细胞外，使细胞外液水量增加引起；亦有认为是由于“恒渗压器（osmostat）”被重调所致。

临床上出现的低钠血症，其原因有时是单一的，但常是复合性的，在分析低钠血症的病因和发病机理时，需作全面了解和考虑。

【临床表现】 临床表现取决于血钠降低的程度和速度。缺钠性低钠血症和稀释性低钠血症的临床表现参见上文低渗性失水、水过多和水中毒。消耗性低钠血症低钠程度较轻，病人除原发病表现外多无因血钠降低而引起的症状。

【诊断和鉴别诊断】 三种低钠血症的诊断和鉴别要点见表 8-7-2。

此外，临床上还有所谓“假性低钠血症”，是指被检查者血浆中的钠呈低值，但血浆水中的钠浓度正常，因而血浆渗透压亦正常。此现象见于严重的高脂血症和高蛋白血症，是由于血浆容量为不含钠的脂质等占去过多而得出的假性检验结果，无临床意义。

【治疗】 缺钠性低钠血症和稀释性低钠血症的治疗参阅低渗性失水、水过多和水中毒。消耗性低钠血症主要是治疗原发病。

高钠血症

【病因和发病机制】 高钠血症（hyponatremia）是指血清钠 $>148\text{mmol/L}$ ，可因机体钠的增加或水份减少而引起，其机体总钠量可以增加、正常或减少。

一、浓缩性高钠血症 因自由水或低溶质水的丢失，失水多于失钠而致。各种原因所致的高渗性失水，是引起高钠血症的主要原因。

二、潴钠性高钠血症 因肾排钠减少所致。见于皮质醇增多症，部分原发性醛固酮增多症；采用去氧皮质酮、甘草次酸等潴钠药物太多，或输入过多的高渗氯化钠溶液、碳酸氢钠溶液等。肝硬化腹水，肾病综合征，心、肾功能不全时给钠过多亦可引起。颅脑外伤、脑血管意外所致的钠潴留，原因未明。特发性高钠血症，系由于释放抗利尿激素的“渗透压阈值”升高所致。

【临床表现和诊断】 高钠血症使细胞外液渗透压升高，细胞内水移至细胞外，造成细胞内失水。神经精神症状为本症的主要临床表现，系由于脑细胞失水所致。症状的轻重与血钠升高的速度和程度有关，急性高钠血症的临床表现较缓慢发展的高钠血症为明显。初期症状不明显，病情发展则表现为神志恍惚，容易激动，烦躁不安，或精神淡漠、嗜睡，肌张力增高，腱反射亢进，抽搐，癫痫样发作，昏迷以至死亡。特发性高钠血症

临床表现一般较轻，甚至可无症状。浓缩性高钠血症主要为失水多于失钠，此型高血钠的症状及体征常为失水所覆盖，以渗透性利尿所致失水为明显。血清钠及血浆与尿渗透压测定有助于诊断。

【治疗】 浓缩性高钠血症的治疗主要为补充水分，但在纠正高渗状态时不宜过急，以免招致脑水肿（参阅高渗性失水的治疗）。潴钠性高钠血症主要是治疗原发病因，限制钠盐摄入，使用排钠利尿剂。特发性高钠血症给予氢氯噻嗪可使症状改善。

第二节 钾代谢失常

钾在人体的总量，健康成年男性约为 50~55mmol/kg 体重，女性约为 40~50mmol/kg 体重。细胞内钾约占总量 98%，为细胞内的主要阳离子；细胞外液钾则仅占总量 2%，血浆钾仅占总量 0.3%。正常血浆钾浓度为 3.5~5.5mmol/L。钾代谢的平衡包括以下两方面：①体内平衡：钾摄入与排出二者间的平衡。正常人每日从尿排钾 50~100mmol，必须由食物中摄取 3~4g 以补充。醛固酮、血钾浓度，以及全身钾总量是钾体内平衡的主要调节因素。②细胞内外平衡：细胞内液的钾浓度约为细胞外液的 40 倍，维持两者正常梯度平衡，主要依赖于细胞膜上的钠-钾三磷酸腺苷酶所起的“钠泵”作用，使细胞排钠储钾。此种作用需要能量，仅存在于活细胞，缺氧、酸中毒等使细胞损伤甚或死亡时此种作用减弱以至消失，钾即从细胞内移至细胞外。钾透过细胞膜进行细胞内外交换速度远较水为慢，给予钾后大约需 15h 才能使细胞中钾达到正常平衡，在有病时所需平衡时间可能更长。钾在人体的主要生理作用是：①参与细胞内的正常代谢；②维持细胞内容量、离子、渗透压及酸碱平衡；③维持神经肌肉细胞膜的应激性；④维持心肌的正常功能。

钾缺乏和低钾血症

钾缺乏 (potassium depletion) 系指机体总钾量减少；血清钾 $<3.5\text{mmol/L}$ 为低钾血症 (hypokalemia)。血清钾的减低，除因稀释或转移至细胞内所引起者外，一般反映机体钾缺乏。但当血液浓缩或细胞内钾向细胞外转移增多时，机体虽然缺钾，而血钾正常甚或增高，这时的血钾浓度不能反映机体钾总量。

【病因和发病机制】

一、摄入不足 食物如谷类、水果类、肉类、鱼类、蔬菜等富含钾，在正常饮食条件下，每日所获得钾可满足生理需要。当病人不能进食或少进食超过 2 周以上，在静脉补液中又未能完全补钾时，容易引起钾缺乏。在使用排钾利尿剂或某些病理情况下从尿、粪排钾增多时，摄入不足可以是一个辅加因素。

二、排出过多 主要经胃肠道或肾丢失。

(一) 胃肠道失钾 消化液含钾量较血浆高。胃液含钾约 14mmol/L，肠液含钾 6~7mmol/L。长期或大量呕吐，腹泻，持续胃肠引流或吸引，肠痿等，均可因消化液大量丢失而失钾。呕吐并有代谢性碱中毒时，钾从尿丢失，血浆钾又向细胞内转移，低钾血症将更为明显。

(二) 肾失钾 使用排钾利尿剂如：利尿酸，呋塞米，氢氯噻嗪，乙酰唑胺等；肾脏疾病如：急性肾功能衰竭多尿期，肾小管酸中毒，尿路梗阻解除后的利尿，Liddle 综合征，

失盐性肾病（失钾性肾病），均可使大量钾从尿排出。进入肾远曲小管难以重吸收的阴离子过多，如酮体、青霉素，可伴钾排出增多。肾上腺盐皮质激素过多如原发性醛固酮增多症，急进性原发性高血压、肾动脉狭窄性高血压、肾小球旁细胞增生（Barter综合征）、肾小球旁细胞肿瘤等所引起的继发性醛固酮增多症；糖皮质激素增多如皮质醇增多症（特别是肾上腺皮质增生、腺癌、异位ACTH综合征），11或17-羟化酶缺乏症等所致的去氧皮质酮分泌过多，可引起尿钾增加。甘草提取物（甘草次酸）有类去氧皮质酮作用，服用大量甘草或其制剂可致低血钾。

（三）其他途径损失过多 如从烧伤皮肤、腹腔引流、血液及腹膜透析等使钾丢失。

三、向细胞内转移 血浆钾向细胞内转移，见于使用大量胰岛素及葡萄糖静脉滴注，代谢性或呼吸性碱中毒，家族性低血钾性周期性麻痹，棉籽油中毒等。钾向细胞内转移，血钾虽然降低，但机体总钾量并不减少。

【临床表现】 轻度低血钾可以全无症状。血清钾 $<3\text{mmol/L}$ 时出现症状，主要如下：

一、神经-肌肉症状 细胞外液的钾浓度，对神经冲动的传导起决定作用，其浓度均与神经肌肉的兴奋性呈正相关。血钾低时轻者表现为肌肉软弱无力；病情发展则全身性肌无力；肢体软瘫，不能翻身；严重者，特别当血钾急骤下降时，可因膈、呼吸肌麻痹而致呼吸困难，甚至窒息。感觉障碍少见，偶尔有麻木感。腱反射减弱或消失，肌力下降。长期低钾可引起肌纤维溶解。

二、循环系统症状 体液的钾浓度与心肌的应激性呈负相关。血钾浓度过低可产生心律失常，使心脏在收缩期停跳；病理改变：轻者，肌纤维横纹消失；重者，心肌坏死及纤维化。早期出现心率增快，房性或室性期前收缩，心电图显示低钾改变：心动过速，T波平坦、倒置，出现U波或U波更为明显，S-T段下降。以后出现多源性或室性心动过速；严重者心室扑动或颤动，心跳骤停，导致阿-斯综合征。

三、泌尿系统症状 长期失钾可导致肾远曲小管细胞空泡变性以至萎缩，肾间质纤维化。肾小管受损导致对ADH不敏感，以致浓缩功能减低，排出大量低比重尿，病人口渴多饮，夜尿，肾小球滤过率正常或略偏高。长期低钾导致缺钾性肾病时，可有轻度蛋白尿、透明或颗粒管型，并使肾抵抗力减弱易罹肾盂肾炎等尿路感染。

四、消化系统症状 恶心，呕吐，厌食，腹胀，肠蠕动音减弱或消失，严重者可出现肠麻痹。

五、中枢神经症状 轻者表现为倦怠、软弱无力、精神不振；重者反应迟钝、定向力减退、嗜睡，以至神志不清、昏迷。

六、代谢紊乱表现 出现代谢性碱中毒伴同酸性尿。钾缺乏时细胞内缺钾， Na^+ 与 H^+ 进入细胞内相对较多而致细胞内酸中毒，细胞外 H^+ 减少。肾小管上皮细胞缺钾，肾远曲小管 Na^+ 、 K^+ 交换减少， Na^+ 与 H^+ 交换增加， Na^+ 与 HCO_3^- 回吸收增多， Cl^- 排出增多，形成代谢性低钾低氯性碱中毒。 H^+ 和 Cl^- 从尿排出增多的结果，可引起反常的酸性尿。

临床表现的轻重决定于钾缺乏的程度及发展的速度。慢性失钾和血钾缓慢下降者，体内钾虽缺乏严重而临床表现较轻。相反，如在短期内丢失大量钾和血钾急骤下降，则临床症状明显而严重。

【诊断】

一、钾缺乏 钾缺乏的临床表现缺乏特征性，需详细询问病史，了解有无导致失钾

的病因；摄入不足、胃肠道损失、利尿剂，结合血钾测定、心电图等检查结果，作出判断。血清钾降低一般反映机体钾总量低下，但如伴有失水、酸中毒等使钾从细胞内转移至细胞外时，血清钾可以正常甚或偏高，因此不能单凭血清钾去估计体内总钾量的多少。应结合全身情况、临床表现、详细病史等分析考虑其意义。

二、低血钾 血钾测定最为可靠；心电图改变结合钾丢失的病史，对诊断有一定价值。要区分失钾是肾原性抑肾外原性，尿钾测定和肾功能检查对区分二者有帮助。从胃肠道丢失者，尿钾多在 20mmol/L 以下。经肾丢失者，尿钾多在 20mmol/L 以上。血清钾低于 3mmol/L 时，如 24h 尿钾排出高于 40mmol，提示为肾原性。但在严重钾缺乏、盐皮质激素过多而摄入低钠饮食、或曾用排钾利尿剂而在检查时才停用者，尿钾低并不能除外为肾原性。检查血浆肾素活性和醛固酮有助进一步区分非肾自身疾患所致肾源性缺钾的原因。血浆肾素活性降低而醛固酮升高：原发性醛固酮增多症；血浆肾素活性与醛固酮均升高：继发性醛固酮增多症；血浆肾素活性与醛固酮均降低：其他肾上腺皮质类固醇过多，服用甘草等。Liddle 综合征为一少见的遗传性肾小管疾病，其临床特点为高血压，虽然醛固酮分泌减少，但肾近曲小管或集合管仍储钠排钾，因而尿钾增多，血钾降低。血浆钾向细胞内转移所致的低血钾，尿钾亦多在 20mmol/L 以下，无胃肠道失钾的依据，结合病史综合分析，可作出诊断。

【治疗】 积极治疗原发病。给予富含钾的食物如谷类、肉类、鱼类、蔬菜、水果、鲜桔汁等。在引致钾丢失增多的病理情况下，注意及时补钾。

轻度缺钾，一般以钾盐口服为方便、安全。首选氯化钾，特别适用于并有低氯性碱中毒者。一般每日给予 10% 氯化钾 30~60ml (每克氯化钾相等于 13.4mmol 钾)，分次服，如病情需要还可增加剂量。10% 氯化钾溶液以果汁或牛奶稀释，饭后服，可减少对胃肠道的刺激。10% 枸橼酸钾溶液对胃肠道的刺激少，用法与氯化钾相似，但其含钾量仅为氯化钾的 69%，尤其适用于肾小管酸中毒所致的低钾。氯化钾肠溶片不宜长期使用，因小肠长期处于高钾状态下，可导致小肠狭窄、出血、梗阻等并发症的发生。

重症或不能口服补钾者需静脉补钾。一般以 10% 氯化钾 15~30ml 加入 5%~10% 葡萄糖溶液 1000ml (钾浓度为 20~40mmol/L) 中，静脉滴注。钾浓度一般不宜超过 40mmol/L (即含 0.3% 氯化钾溶液)，最高浓度为 60mmol/L。静脉补钾速度宜缓慢，速度以每小时 20mmol 以内为宜。剂量一般为每日 40~80mmol，相当于氯化钾 3~6g，一日不多于 200mmol。在补钾过程中，需紧密观察特别是神经肌肉表现、心电图和血钾、尿量。在重度低血钾导致严重心律失常，尤其是发生阿-斯综合征，呼吸麻痹等情况时，可在心电图的监测下，加快补钾的速度，但绝对不能用 10% 氯化钾直接静脉推注 (因可引起心律严重紊乱而骤死)。钾缺乏而并有酸中毒或不伴低氯血症者，可予 31.5% 谷氨酸钾溶液 20ml 加入 5% 葡萄糖溶液中，静脉缓慢滴注，不宜使用氯化钾溶液。

补钾时注意：①肾功能状态：每日尿量在 700ml 以上，每小时 30ml 以上则补钾较为安全；肾功能不全而必须补钾者，应严密监测。②钾进入细胞内较为缓慢，一般需补钾 4~6d，严重者需 10~20d 才能使细胞内缺钾渐渐矫正。③对难治性低钾血症应注意有无合并碱中毒、低镁血症；纠正碱中毒及补充镁后，低钾血症可获迅速矫正。④低钾血症与低钙血症并存时，低血钙的症状常不明显；补钾后有可能出现手足搐搦，应补给钙剂。

高钾血症

血清钾 $>5.5\text{mmol/L}$ 时称为高钾血症(hyperkalemia)。除因各种因素使细胞内钾向细胞外转移,以致血钾升高者外,一般情况下血清钾的增加,反映机体钾总量的增多。

【病因和发病机制】 导致高钾血症有下列几方面,常为复合性,其中以肾功能衰竭最为重要。

一、**钾摄入过多** 补钾过量,输入较大量库存血,使用较大量含钾药物(如青霉素钾盐,每100万单位含钾 1.66mmol)。钾摄入过多,一般在肾功能差钾不易排出时才易发生高血钾。

二、**肾排钾减少** ①多见于各种肾功能不全伴少尿、无尿,如:急性肾功能衰竭、慢性肾功能衰竭、慢性间质性肾炎,为临床最常见而最重要的原因。②盐类皮质激素减少,影响钾在肾远曲小管排出而致高血钾,可见于原发性慢性肾上腺皮质功能减退症(Addison病)、双侧肾上腺切除、肾上腺危象、低肾素性低醛固酮症和21-羟化酶缺乏症等。③潴钾利尿剂[螺内酯(spironolactone)、氨苯蝶啶、阿米洛利]及血管紧张素转换酶抑制剂(卡托普利等)。④系统性红斑狼疮、淀粉样变、先天性排钾缺陷等,可使肾小管对醛固酮缺乏反应而致血钾增高。

三、**钾从细胞内移出过多** 见于溶血,烧伤,组织创伤,炎症坏死,缺氧,休克,急性酸中毒,肿瘤化疗时肿瘤细胞破坏,高血钾性周期麻痹。

四、**有效血容量减少** 重度失水,休克,血液浓缩,使肾血流量减少,进入肾远曲小管的钠减少, K^+ 、 Na^+ 交换减少;加以周围循环衰竭,组织缺氧和酸中毒,亦促进钾从细胞内释出。

【临床表现】 除原发病症状及体征外,钠、钙、镁等电解质紊乱和体液pH改变是影响临床表现的附加因素,往往因此而形成复杂的综合征,不易辨认。高钾血症的主要临床表现为细胞外液钾离子对心肌、骨骼肌毒性作用所引起的症状。

一、**心血管症状** 钾浓度增高对心肌有抑制作用,可使心脏停搏于舒张期。病人心率缓慢,心律失常如室性期前收缩、旁室传导阻滞、心室颤动以至心搏骤停。血压早期可能稍升高,晚期降低,一般不发生慢性心力衰竭。心电图改变随血钾上升而恶化:早期T波高耸而尖、基底较窄;血清钾达 8mmol/L 时,P波消失,QRS波改变;血清钾 10mmol/L 时,QRS增宽,以后随着血清钾的进一步升高,S-T段与T波融合,T波增宽,与QRS波形成双相波浪形(正弦波),最后出现心室纤颤。 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 浓度和体液pH对心脏症状的发生和心电图改变有很大影响,低血钠、低血钙、高血镁和酸中毒加速钾中毒的发生,早期即可产生显著症状和心电图改变;高血钠、高血钙、低血镁和碱中毒的作用则刚好相反。

二、**神经-肌肉症状** 血钾浓度增高尤其是急性者能影响神经-肌肉复极过程,使应激性减弱。病人疲乏,四肢软弱,行动无力,动作迟钝,以至四肢呈松弛性瘫痪和肌麻痹。偶见神志模糊、嗜睡,腱反射消失。高血钾使血管收缩,可引起肌肉酸痛,四肢苍白、湿冷等类似缺血的表现。

【诊断和鉴别诊断】 根据病史有促使血钾增高的因素,血清钾高出 5.5mmol/L ,临床表现和心电图改变,可助诊断。碱中毒常掩盖高血钾症状和影响心电图改变;而心室

肥大、心肌缺血、心包炎、洋地黄中毒、束支传导阻滞等又可使高血钾的心电图变化受掩盖，高血镁可产生类似高血钾的心电图变化，判断时宜予注意。此外，抽取血标本时未放开止血带或作较多的手臂屈伸握拳活动、试管内溶血、重度的血小板或白细胞增多，均可使血清钾测定结果增高，造成所谓“假性高钾血症”。

区别肾排钾减少所致的高血钾，首先要找寻有无肾功能衰竭的临床表现如少尿、无尿、低比重尿、尿毒症等。如无肾功能不全，在一些特殊病例不能从一般检查作出判断，而又须了解高钾血症的病因时，可参考下述检查结果。高肾素低醛固酮：原发性醛固酮不足，Addison病。高肾素高醛固酮：使用保钾利尿剂，肾小管对醛固酮不敏感，进入肾单位远端的钠减少。低肾素低醛固酮：低肾素性低醛固酮症。

【治疗】 轻度高血钾者：限钾饮食，除去病因，例如停用保钾利尿剂、矫正酸中毒等。

血清钾在 6.0~6.5mmol/L 以上，及出现心血管症状时，应迅速采取降低血钾措施。

一、应急措施

(一) 促进钾进入细胞内

1. 克分子乳酸钠和碳酸氢钠溶液 作用原理：①造成细胞外液暂时性碱中毒，使钾进入细胞内；②Na⁺在细胞外液增加，肾远曲小管 Na⁺浓度上升，增加 Na⁺、K⁺交换，使钾从尿排出；③细胞外液呈高渗使细胞外液容量增加，血清钾浓度相对下降。方法：克分子 (11.2%) 乳酸钠溶液 60~100ml，或 4%~5% 碳酸氢钠溶液 100~200ml，快速静脉滴入；病情严重者亦可静脉缓慢注射。在注射过程中，宜密切观察病情，以防诱发肺水肿。

2. 胰岛素和葡萄糖 25%~50% 葡萄糖溶液 100ml，或 10% 葡萄糖溶液 500ml，按 3~4g 葡萄糖用 1U 胰岛素的比例加入普通胰岛素，充分混匀，静脉缓慢注射或滴注。

(二) 利用钙对钾的拮抗作用 钙能减轻钾对心肌的毒性，但不能长期使用，对已用或拟用洋地黄治疗的病人不宜使用。常用 10% 葡萄糖酸钙 10~20ml 以 25%~50% 葡萄糖溶液等量稀释，静脉缓慢注射，对于已有心律失常的病人，宜在心电图监测下 5min 内注入。

二、排钾措施

(一) 肠道排钾 利用阳离子交换树脂在肠道与钾交换，从而使钾排出。常用聚苯乙烯磺酸钠离子交换树脂 (环钠树脂) 25~50g 加入温水或 25% 山梨醇溶液 100~200ml 保留灌肠，时间 1/2~1h，每日 2~3 次。口服剂量为 15~20g，每日 2~3 次，如加入于 25% 山梨醇溶液 100ml 中饭前服，可导致腹胀、排气及腹泻，但可减轻便秘。

(二) 肾排钾 高钠饮食，排钾利尿剂，盐类皮质激素等，可按具体情况选用，但对肾功能不全的病人效果不佳。

(三) 透析疗法 病情较重者需紧急采用，以确保多余的钾排出体外，特别适用于肾功能不全排钾有困难病人，可根据实际情况选用血液透析或腹膜透析。

第三节 酸碱平衡失常

体液氢离子 (H⁺) 浓度 (以 nmol/L 表示) 藉助于一系列调节机制而保持相对恒定：
①H⁺的生成和排出的平衡：蛋白质、磷脂的代谢和脂肪、糖的不完全氧化所产生的非挥

性酸，几乎全部由肾排出；脂肪和糖完全氧化所生成的 CO_2 ，在溶液中生成碳酸和释出 H^+ ，碳酸是挥发性酸，其分子中 CO_2 经肺排出。②体液缓冲系统：包括细胞内和细胞外的缓冲系统，调节 H^+ 浓度，使细胞内保持 $\text{pH}6.9$ ($\text{H}^+125\text{nmol/L}$)。血浆保持 $\text{pH}7.35\sim7.45$ ($\text{H}^+45\sim35\text{nmol/L}$)。临床上不易测知细胞内的 H^+ 浓度，一般根据血浆检查值以判断有无酸碱平衡失常。血浆的缓冲系统以碳酸氢盐缓冲系统最为重要，其次是磷酸盐、蛋白质等的缓冲作用。此种体液缓冲系统常先于肺肾的调节。

碳酸氢盐缓冲系统中，碳酸氢盐 $[\text{HCO}_3^-]$ 与碳酸 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的正常比值为 $20:1$ 。在致病因素作用下，当 $[\text{HCO}_3^-]$ 和 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 二者之一的值发生改变时，机体的代偿作用将使另一值亦随之变动，力求使二者比值保持 $20:1$ 。此时 pH 值和 H^+ 浓度可维持在正常范围内，但已发生酸碱平衡紊乱，常见于疾病早期阶段，是代偿性酸中毒或碱中毒。当病情恶化或较严重而上述代偿作用失效时， $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 不能保持 $20:1$ ，使血 pH 和 H^+ 浓度不能维持在正常范围内，产生失代偿性酸中毒或碱中毒。按病因和发病机制，临床上分为两类：①代谢性酸中毒或碱中毒：由于非挥发性酸生成过多和排出障碍，或由于体内失碱过多，使血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 首先发生改变所致者为代谢性酸中毒 (metabolic acidosis)；由于失酸过多或入碱过多等代谢因素影响 $[\text{HCO}_3^-]$ 者为代谢性碱中毒 (metabolic alkalosis)。又可再分为代偿与失代偿期。②呼吸性酸中毒或碱中毒：由于挥发性酸生成过多和排出障碍，使二氧化碳分压及 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 首先发生改变所致者为呼吸性酸中毒；由于失去 CO_2 过多为呼吸性碱中毒。亦可再分为代偿与失代偿期。临床上酸碱平衡失常的病因和表现早期可以是单一的，但随着病情发展常是复合的而且往往是多转变的，受治疗和病情而转化及复杂化，必须注意。无论是单一或复合，都要依靠临床严密观察，对必需的实验室检查结果加以分析，才能得出准确的诊断。

临床常用测定酸碱平衡指标如下：

一、血 pH 即血浆中 H^+ 浓度的负对数值，正常为 $7.35\sim7.45$ ，平均 7.40 ，动脉血较静脉血约高 $0.02\sim0.10$ 。在发生酸碱平衡紊乱时，机体启动缓冲系统和肺肾的代偿机制，力图使 $[\text{HCO}_3^-]$ 与 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值仍保持为 $20:1$ ，使 pH 维持在正常范围，是为代偿期酸中毒或碱中毒。当代偿机制不全，不能保持 $[\text{HCO}_3^-]$ 与 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值为 $20:1$ 时，则 pH 可 <7.35 或 >7.45 。前者为失代偿期酸中毒，后者为失代偿期碱中毒。血 pH 的变动，只是酸碱平衡紊乱的总结果，仅凭 pH 值不能区分酸碱平衡失常为代谢性抑呼吸性，是单纯性或复合性。近年倾向以 H^+ 浓度 (nmol/L) 直接表示，正常为 $45\sim35\text{nmol/L}$ 。 pH 值越低， H^+ 浓度越高。

二、二氧化碳分压 (PCO_2) 是指在血浆中溶解的 CO_2 所产生的张力，基本反映肺泡中 CO_2 情况，故为反映呼吸性酸碱平衡的重要指标。以动脉血测定，正常范围为 $4.7\sim6.0\text{kPa}$ ($35\sim45\text{mmHg}$)，平均 5.3kPa (40mmHg)。高于正常表示 CO_2 积蓄，为呼吸性酸中毒；低于正常表示 CO_2 排出过多，为呼吸性碱中毒。代谢性酸中毒或碱中毒亦可使 PCO_2 代偿性降低或升高，但前者一般不低于 2.0kPa (15mmHg)，后者不高于 8.0kPa (60mmHg)。 PCO_2 与 $[\text{HCO}_3^-]$ 的关系，可由 αPCO_2 计算 $[\text{HCO}_3^-]$ 的浓度。 α 为 CO_2 在体液的溶解系数，每 0.133kPa (1mmHg) PCO_2 为 0.031mmol/L 。如正常 PCO_2 为 5.32kPa (40mmHg)，则 $[\text{HCO}_3^-]$ 可为 1.24mmol/L (40×0.031)。

三、二氧化碳结合力 是指静脉血浆中以化学及物理形式存在的二氧化碳 (CO_2) 总

量,包括 $[\text{HCO}_3^-]$ 和 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 两方面,故又称总 CO_2 (TCO_2)。在标准条件〔温度 37°C , 大气压力 101.08kPa (760mmHg)〕下,正常值为 $22\sim 29\text{mmol/L}$,平均为 25mmol/L 。 CO_2 结合力为 $[\text{HCO}_3^-]$ 和 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 中 CO_2 含量的总和,故不论代谢性或呼吸性酸碱平衡失常均影响其结果。其数值的减少可能是代谢性酸中毒或代偿后的呼吸性碱中毒;增多可能是代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性酸中毒。但如临床上能除外原发性呼吸性因素,则 CO_2 结合力降低反映代谢性酸中毒;升高反映代谢性碱中毒。

四、标准碳酸氢盐 (standard bicarbonate, SB) 和实际碳酸氢盐 (actual bicarbonate, AB) 是反映代谢性酸碱平衡失常的指标。SB 为在标准条件〔全血在 37°C 、完全氧合及 $\text{PCO}_2 5.32\text{kPa}$ (40mmHg) 的气体平衡后〕下所测得血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 的含量,不受呼吸因素的影响,正常平均值为 24 (范围 $22\sim 26$) mmol/L 。AB 为血浆中 $[\text{HCO}_3^-]$ 的真实含量,可受呼吸因素影响。正常人 SB 与 AB 两者并无差异,两者的差数可反映呼吸对 $[\text{HCO}_3^-]$ 影响的程度。如 $\text{SB} > \text{AB}$, 表示 CO_2 排出增加; $\text{AB} > \text{SB}$, 表示 CO_2 潴留。

五、缓冲碱 (buffer base, BB) 包括血中 $[\text{HCO}_3^-]$ 、血红蛋白、血浆蛋白和 $[\text{HPO}_4^{2-}]$ 等的总和,其中以 $[\text{HCO}_3^-]$ 和血红蛋白、血浆蛋白最为重要。全血 BB 正常值为 $45\sim 55\text{mmol/L}$,平均为 50mmol/L ,不受 PCO_2 及血红蛋白饱和度影响,但能随血红蛋白及血浆蛋白的浓度而改变。代谢性酸中毒 BB 减少,碱中毒 BB 增加。

六、碱剩余 (base excess, BE) 是全血或血浆在标准条件 (37°C 、 $\text{PCO}_2 5.32\text{kPa}$) 下,用酸或碱滴定至 $\text{pH} 7.4$ 时所消耗的酸量或碱量,能较真实反映缓冲碱的增加或减少,为观察代谢性酸碱平衡失常的指标。用酸滴定者为碱剩余,以正值表示,说明缓冲碱增加,固定酸不足。用碱滴定者为碱缺乏,以负值表示,说明缓冲碱减少,固定酸增加, BE 正常值为 0 ± 2.3 (范围 $-2.3 \sim +2.3$) mmol/L 。

七、阴离子间隙 (anion gap) 是指血浆中可测定的阳离子 (Na^+ 、 K^+) 与可测定的阴离子 (HCO_3^- 、 Cl^-) 的相差数,由“未被检出的阴离子”包括各种有机酸如乙酰乙酸、 β -羟丁酸、丙酮酸、乳酸、无机酸和蛋白等组成,可由公式: $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$ (单位 mmol/L) 计算。如正常人血浆钠为 142mmol/L , K^+ 4mmol/L , HCO_3^- 27mmol/L , Cl^- 103mmol/L , 其阴离子间隙为 $(142+4) - (27+104) = 16\text{mmol/L}$ 。若不把 K^+ 计算在内,则阴离子间隙的计算公式可改为: $\text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-)$, 这样亦可以反映未测定阴离子与未测定阳离子含量的变化。正常平均值为 12mmol/L , 范围 $8\sim 16\text{mmol/L}$ 。阴离子间隙增大,多数见于有机酸积累;阴离子间隙缩小,见于低蛋白血症。因阴离子间隙是由 Na^+ 、 K^+ 、 HCO_3^- 和 Cl^- 值计算求得,不易准确,判断时须注意。但在判断代谢性酸中毒时,除以阴离子间隙 $> 16\text{mmol/L}$ 作为界限外,还结合病史、临床表现、血气分析和 K^+ 、 Cl^- 、尿素氮、肌酐、乳酸与丙酮酸等有关检查,并排除技术上误差,可把错误判断减至最少。

代谢性酸中毒

【病因和发病机制】

一、酸性物质过多

(一) 产生过多 见于糖尿病、饥饿、急慢性酒精中毒等所发生的酮症,由于酮体聚积增多而产生酸中毒。高热、严重感染、外伤、烧伤等可因分解代谢亢进而产生过多酸

性物质。乳酸生成过多未及氧化，可继发于休克、循环衰竭或呼吸衰竭所致的缺氧，常伴有肝利用乳酸能力减低。使用苯乙福明（phenformin）、水杨酸、甲醇等，致有机酸（包括乳酸）生成过多。上述情况可见阴离子间隙增大。

（二）输入酸或酸前体 氯化铵、盐酸赖氨酸、盐酸精氨酸和大量生理盐水，可导致高氯性酸中毒，血浆阴离子间隙正常。

二、肾功能不全 肾脏疾病时酸性物质排泄障碍，是慢性代谢性酸中毒的最常见原因。各种病因引致的慢性肾功能不全、肾小管酸中毒等均可引起。肾功能不全时，肾排出磷酸盐（酸性磷酸钠）、乙酰乙酸等非挥发性酸的能力减低而在体内潴留，肾小管分泌 H^+ 和合成氨的能力减低， $[HCO_3^-]$ 重吸收减少。急性肾功能衰竭时，血浆 $[HCO_3^-]$ 下降一般不多于每天 $1\sim 2\text{mmol/L}$ ，超过此值常表示兼有体内酸性产物增多，如组织损伤或感染等。

三、碱性物质丢失过多 重度腹泻、小肠吸收不良、肠痿、胰痿、肠减压等可丢失大量含 $[HCO_3^-]$ 达 $40\sim 60\text{mmol/L}$ 的碱性液，引致轻度至中度酸中毒。输尿管乙状结肠吻合术的病人，由于结肠粘膜吸收 Cl^- 增多而 HCO_3^- 吸收减少，引起高氯性酸中毒。碳酸酐酶抑制剂使 $[HCO_3^-]$ 从尿排出增多，可导致酸中毒。高钾饮食时尿排钾增多，抑制肾小管 H^+ 和 Na^+ 交换， H^+ 在体内潴留而发生酸中毒。

【代偿机制】

（一）缓冲作用 血碳酸氢盐缓冲系统，细胞内蛋白和磷酸盐缓冲系统等，首先与酸性物质中和产生 H_2CO_3 经肺分解排出 CO_2 ；酸性磷酸盐从肾排泄而达到缓冲调节。

（二）呼吸代偿 代谢性酸中毒血浆 $pH < 7.35$ ，刺激呼吸中枢增加呼吸的深度及频率，使 PCO_2 降低，从而使 $[H_2CO_3]$ 浓度降低， pH 恢复至正常范围。血浆 $[HCO_3^-]$ 每降低 1.0mmol/L ， PCO_2 约下降 0.133kPa （ 1mmHg ），但其下降很少能低至 $2.0\sim 1.33\text{kPa}$ （ $15\sim 10\text{mmHg}$ ），因此代偿作用有限。

（三）肾排出酸增多 开始时由尿排酸增多，几日后则主要由肾合成 NH_3 增多，使体内过多的酸以 NH_4^+ 形式排出。如肾功能正常，酸排出可达平时的 $5\sim 10$ 倍，每日最高可达几百 mmol 。

（四）肾重新合成及重吸收 $[HCO_3^-]$ 增多。

【临床表现】 代谢性酸中毒轻者由于代偿良好，可无症状。早期病人感疲倦、乏力、头晕。突出的表现是由于呼吸代偿而出现呼吸加深、加快。尤以急性酸中毒为明显。一般当 CO_2 结合力下降至 15mmol/L 时有明显的呼吸表现。病情加重，则有恶心、呕吐、食欲不振、烦躁不安，以至精神恍惚、嗜睡、昏迷，是神经细胞代谢障碍的后果。酸中毒时常伴有原发病的其他表现，如糖尿病酮症呼气有烂苹果味，尿毒症者有尿味，失水者皮肤粘膜干燥等。

【诊断和鉴别诊断】 代谢性酸中毒几无特异的症状与体征，临床表现（特别是慢性酸中毒）对诊断只有参考价值，而酸中毒时所伴有原发病的其他临床表现仅可提供诊断的线索，确诊必需依靠实验室检查。其实验室检查的特征性改变为：血 $[HCO_3^-]$ 降低， AB 、 SB 减少，缓冲碱减少，碱剩余（ BE ）负值增大（ $> -2.3\text{mmol/L}$ ）， CO_2 结合力降低；代偿期 pH 在正常范围，失代偿期 pH 降低。如能除外呼吸性碱中毒，则 CO_2 结合力下降可显示为代谢性酸中毒及反映其程度； CO_2 结合力在 15mmol/L 以上为轻度， $15\sim 8\text{mmol/L}$

为中度，8mmol/L 以下为重度，否则需依靠血浆 BE、SB、AB 等作出诊断。乳酸性酸中毒者，血乳酸 > 3mmol/L（正常 1.2mmol/L）。酮症酸中毒者，血酮体 > 15mmol/L（正常 5~15mmol/L）。

对于病史不明者，计算阴离子间隙有助于诊断。由 $[\text{HCO}_3^-]$ 丢失或摄入含氯酸性物而致代谢性酸中毒，阴离子间隙正常；由非挥发酸形成增多或肾功能衰竭而引起代谢性酸中毒，阴离子间隙增大（参阅上文）。对已确诊为代谢酸中毒的病人，需积极找寻原发病因。

【防治】 积极治疗原发病，特别是防止和针对致病环节及时采取措施。

一、治疗措施 代谢性酸中毒的治疗应按原发病因、酸中毒程度和预期治疗目的，采用相应的治疗方法。

（一）肾原性酸中毒（急、慢性肾功能衰竭及肾小管性酸中毒） 轻度酸中毒不必特殊治疗。血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 低于 15mmol/L，可予口服碳酸氢钠 1g，每日 3 次；或 10% 枸橼酸钠 10ml，每日 3 次，逐渐增量使血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 保持在 20mmol/L 左右。矫正过速可致游离 Ca^{2+} 下降导致手足搐搦，钠过多可导致血压增高和水肿。肾小管性酸中毒应尽量使血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 维持正常，以防止高钙尿症、骨软化和肾钙化、泌尿道结石等。

（二）糖尿病酮症酸中毒 经补液及胰岛素治疗使糖代谢改善后，酸中毒可逐渐纠正，一般不必补碱。但当血 pH 降低至 7.1~7.0 或血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 低于 4.5~7mmol/L 时，需从静脉补适量碳酸氢钠。

（三）乳酸性酸中毒 由急性循环衰竭或呼吸衰竭引起者，治疗原发病可迅速好转。其他原因所致者应去除病因，迅速大量补给碱液，可达数百 mmol。一般用碳酸氢钠，不可用乳酸钠。如无禁忌证，可使用血液透析或腹膜透析，尤适用于药物（如苯乙福明等）所致者。

（四）酒精性酸中毒 迅速补充生理盐水和葡萄糖。

（五）其他 腹泻或小肠引流引起的代谢性酸中毒，多伴有水及电解质平衡障碍，应一同治疗。高热、厌食、失水引起者，治疗失水的同时给予补碱。

二、碱性药物的使用方法 常用的碱性药物有碳酸氢钠、乳酸钠和氨丁三醇（trometamol, THAM）。

（一）碳酸氢钠 浓度有 1.5%、4%、5%。1.5% 为接近等渗溶液，适用于高渗性失水并发酸中毒而需补液较多者，如补液量不宜太多，则可用 4% 或 5% 溶液。1.5% 碳酸氢钠含 HCO_3^- 178mmol/L。由于钠进入细胞内较慢，因此计算所需补碱量时，可按细胞外液量计算。亦有认为补入的碱约有一半为细胞内液缓冲所需，而主张按细胞外液 2 倍计算。

1. 由测得的 CO_2 结合力计算所需补碱量 血浆 HCO_3^- 一般认为补充至 20mmol/L 即够，可由下列公式计算：

所需补碱量 (mmol/L) = [要求纠正的 CO_2 结合力 - 测得的 CO_2 结合力] (mmol/L) \times 0.25 \times 体重 (kg)

所需 1.5% 碳酸氢钠量 (ml) = 所需补碱量 \div 178 \times 1000 (如需 4% 或 5% 碳酸氢钠可按此折算)

2. 由测得的碱剩余 (BE) 值计算所需补碱量 BE 负值直接反映碱损失。正常可以

-2.3mmol/L 为准, 减去测得的 BE 值即为碱缺失。所需补碱量由以下公式计算:

$$\text{所需补碱量 (mmol)} = [-2.3 - (\text{测得的 BE 值})] \times 0.25 \times \text{体重 (kg)}$$

计算所需碳酸氢钠毫升数与上述根据 CO₂ 结合力计算者相同。

以碱缺失计算所需补碱量, 不受呼吸因素影响, 因此较根据 CO₂ 结合力计算者为准确和可靠。

此处, 亦可用每公斤体重需 5% 碳酸氢钠 2.0~2.5ml 提高血浆 CO₂ 结合力 4.5mmol/L 来估计补碱量。

(二) 乳酸钠 需在有氧条件下经肝转化为 HCO₃⁻ 后才能纠正酸中毒, 在缺氧、肝肾功能不全以及乳酸性酸中毒时, 不宜使用。常用 11.2% 溶液 (克分子溶液), 此液 1ml 等于 1mmol。所以根据上述 CO₂ 结合力或碱剩余 (BE) 计算所需补碱量即为所需 11.2% 乳酸钠溶液的毫升数。用时一般将 11.2% 溶液用 5% 葡萄糖溶液或注射用水 5 倍稀释成 1/6mmol/L 溶液 (等渗溶液) 静脉滴注。急救时可按每公斤体重需 11.2% 乳酸钠溶液 1~1.5ml 计算先行给予, 然后再根据实验室检查结果计算补碱量, 按临床需要继续补给。乳酸不易因用量过多而发生碱中毒, 多用于高钾血症、心搏骤停, 以及使用普鲁卡因胺 (procainamide)、奎尼丁等过量所致的心律失常而伴有酸中毒者。

(三) 氨丁三醇 (THAM) 不含钠, 能迅速透过细胞膜, 故其纠正细胞内酸中毒的效力较碳酸氢钠为强, 因此所需补碱量可按总体液量占体重 60% 计算。常用的 THAM 溶液有 3.63%、7.26% 两种。3.63% 为等渗溶液 (0.3mol/L)。可按测得的 CO₂ 结合力或碱剩余 (BE) 值由下列公式计算所需的毫升数。

$$\text{所需 3.63\% THAM 溶液量 (ml)} = \frac{(\text{要求纠正的 CO}_2 \text{ 结合力} - \text{测得的 CO}_2 \text{ 结合力}) (\text{mmol/L}) \times 0.6 \times \text{体重 (kg)}}{0.3}$$

$$\text{所需 3.63\% THAM 溶液量 (ml)} = \frac{[-2.3 - (\text{测得的 BE 值})] \times 0.6 \times \text{体重 (kg)}}{0.3}$$

THAM 在体液内能与 H₂CO₃、乳酸、丙酮酸和其他代谢酸中的 H⁺ 结合, 增加 HCO₃⁻ 的浓度, 因此能用于治疗代谢性酸中毒、呼吸性酸中毒或混合性酸中毒, 并适用于限钠的病人。此药如静脉滴注过快, 可引起低血压、血钙降低、呼吸抑制; 过量可导致严重的低血糖, 持续可达 24h, 又此药碱性较高, 静脉滴注时如漏出血管外, 能使组织坏死, 均需注意。

碱性药物的补给, 轻症病人一般可给予碳酸氢钠 1~2g 口服, 每日 3 次。重症从静脉输入。从公式估计的补碱量, 未必符合实际需要, 应密切观察病情, 根据血 pH、HCO₃⁻ 和碱剩余 (BE) 值的变化调整剂量。严重酸中毒一般以把血 pH 纠正至 7.20 为宜。在血 pH 未达到 7.20 时, 补充碱性药物的速度须稍快, 以使心肌收缩力对儿茶酚胺的反应性尽快恢复。尽管如此, 但纠正酸中毒的速度不宜过快。因过快纠正酸中毒, 可使酸中毒时的代偿性呼吸加快抑制以致 PCO₂ 上升, 加剧中枢神经系统症状; 同时可使氧合血红蛋白离解曲线左移, 组织缺氧加剧; 并可刺激内生有机酸的产生, 使代谢紊乱恶化, 而大量补充碳酸氢钠可加重心脏负担, Na⁺ 过多所造成血浆渗透压增高, 又可使脑细胞受损故需予注意。代谢性酸中毒易引起细胞内失钾, 在肾功能正常者治疗后尿量增多时更明

显，即使血钾正常仍应注意补钾。有低血钙时需补钙。

代谢性碱中毒

【病因和发病机制】 凡引起体液 H^+ 丢失和（或） HCO_3^- 含量增加的病因，都可造成代谢性碱中毒。

一、**酸及氯丢失** 每见于严重呕吐、幽门梗阻和胃吸引引流等所致的胃液丢失过多，特别是有胃酸分泌过多疾病的病人。胃液含大量 HCl ， H^+ 丢失过多，不能中和肠液中的 HCO_3^- 而使其吸收入血，致血中 HCO_3^- 增加。但过多的 HCO_3^- 很快排出，除非血容量与 Cl^- 不足，不易做成持久而严重的代谢性碱中毒。血容量不足时肾重吸收钠加强，钠与 HCO_3^- 一并被重吸收； Cl^- 丢失使进入肾近曲小管的 Cl^- 减少，为了维持离子平衡， Na^+ 、 K^+ 重吸收时带入 HCO_3^- ，均可导致代谢性碱中毒。病人尿氯低（ $<10\text{mmol/L}$ ），一般于补给含氯溶液（如生理盐水）后碱中毒即可矫正，因此也称为“对氯有反应的碱中毒”。使用利尿酸、呋塞米和汞撒利等利尿剂时，可抑制肾远曲小管对 Cl^- 、 Na^+ 和水的重吸收，排 Cl^- 多于排 Na^+ ，同时伴有 K^+ 排出增加，引起低氯性代谢性碱中毒。

二、**缺钾** 钾不足时， Na^+ 和 H^+ 转入细胞内，肾小管细胞排 H^+ 增加， Na^+ 与 H^+ 交换加强，增加 $NaHCO_3$ 的重吸收，而产生缺钾性代偿性碱中毒。见于各种原因引起的低钾血症，特别是严重的低血钾病人（血清钾 $\leq 2\text{mmol/L}$ ）。近年来一些研究表明，缺钾引起的碱中毒实际亦与缺氯有关，输入氯（如 $NaCl$ ）后，虽然缺钾仍存在，但如血钾不低于 2mmol/L ，碱中毒可被纠正。

三、**碱摄入过多** 见于代谢性酸中毒时输入碳酸氢钠等碱性药物过多；或消化性溃疡病人长期服用可吸收性的碱性药物，超过肾的调节能力时，可以引起。

四、**肾小管重吸收 HCO_3^- 过多** 见于慢性呼吸性酸中毒所致的高碳酸血症，通过代偿机制使 HCO_3^- 合成及重吸收增加，与 HCO_3^- 在肾小管重吸收增多的同时，伴以失 Cl^- 、失水，因而导致低氯性碱中毒。甲状旁腺功能减退症可因甲状旁腺激素不足，非甲状旁腺激素所引起的高钙血症可因甲状旁腺激素分泌不足而受抑制，均使肾小管对 $NaHCO_3$ 的重吸收增加而发生代谢性碱中毒。

五、**其他伴同细胞外液容量增加的代谢性碱中毒** 见于原发性醛固酮增多症、肾素瘤、肾动脉狭窄、皮质醇增多症、Bartter 综合征、Liddle 综合征等。病人尿氯排出增多（ $>20\text{mmol/L}$ ），一般认为是“对氯无反应的碱中毒”。此外，X 线、镭等治疗后，血浆 H^+ 浓度降低可引起碱中毒，机理未明。

【代偿机制】

（一）缓冲系统的作用。

（二）呼吸代偿 肺通气减弱， CO_2 潴留， H_2CO_3 代偿性增加，但 PCO_2 的升高很少超过 8kPa （ 60mmHg ），代偿能力有限。

（三）肾 $NaHCO_3$ 重吸收减少而排出增多。

【临床表现】 呼吸浅慢，由于蛋白结合钙增加、游离钙减少，碱中毒所导致的乙酰胆碱释放增加，神经肌肉活动增强，常有面部及四肢肌肉小抽动以至手足搐搦。口周及手足麻木。伴低钾时，可有软瘫、腹胀。血红蛋白对氧的亲合力加强，可致组织缺氧，出现头昏、躁动、谵妄等精神症状。

【诊断和鉴别诊断】 根据病史、临床表现，寻找导致机体酸丢失或碱积聚的病因依据，对诊断很有帮助。确诊有赖于血气、血和尿电解质等实验室检查综合分析：①在除外呼吸性酸中毒因素前提下， CO_2 结合力 $> 29\text{mmol/L}$ ，一般情况下 HCO_3^- 每增高 1mmol/L ， PCO_2 约增高 $0.093\sim 0.133\text{kPa}$ ($0.7\sim 1\text{mmHg}$)，如明显超过此范围，应考虑同时有呼吸性酸中毒；②血 pH 升高或 H^+ 浓度降低，但在代偿期及同时有呼吸性和代谢性酸碱平衡失常时可以正常；③标准碳酸氢盐 (SB)、缓冲碱 (BB) 增加，碱剩余 (BE) 呈正值。尿 Cl 等实验室检查对病因分析有帮助：①缺钾性代谢性碱中毒，尿液多呈酸性；②慢性呼吸性酸中毒所致的高碳酸血症、呕吐、胃吸引引流等引起者，尿氯常 $< 10\text{mmol/L}$ ；③皮质醇增多症、原发性醛固酮增多症、Bartter 综合征、严重失钾等所致者，尿氯 $> 10\text{mmol/L}$ ，常达 20mmol/L 或以上；④使用利尿药引起的低氯性碱中毒，早期尿氯 $> 10\text{mmol/L}$ ，晚期尿氯 $< 10\text{mmol/L}$ 。

【防治】 积极治疗原发病，避免碱摄入过多，应用排钾利尿剂时应及时补钾或与保钾利尿剂同时使用。

轻症及中等程度碱中毒，一般不需要特殊处理。对氯有反应的碱中毒，只需给予足够的生理盐水静脉滴入，即可使肾排出 HCO_3^- 而得以纠正。失氯失钾引起者，则需补充氯化钾，补钾剂量参阅低钾血症。重症病人除给予补充足够的生理盐水外，可予氯化铵 $1\sim 2\text{g}$ ，每日 3 次，口服；必要时可按每公斤体重用 2% 氯化铵 1ml 能降低 CO_2 结合力约 0.45mmol/L 计算，得出应给予的氯化铵量，以 5% 葡萄糖溶液稀释成 0.9% (等渗液)，分 2~3 次静脉滴入。滴注氯化铵可引起失钾、失钠，过量能引起酸中毒，使用时需注意监测。稀盐酸 (10% 盐酸) 20ml 约相当于氯化铵 3g ，可代替氯化铵口服，剂量为 5ml 以 200ml 水稀释，每日 4 次，通过吸管吸饮以防牙齿受损。氯化铵不能用于肝硬化、肝损害和右心衰竭，以及呼吸性酸中毒伴有代偿性代谢性碱中毒的病人。盐酸精氨酸用于重症碱中毒病人有明显效果，肝病患者亦可使用。对体液容量增加或水负荷增加的病，如充血性心力衰竭使用噻嗪类或其他利尿剂引起的代谢性碱中毒，使用碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺，可使肾排出 HCO_3^- 增加。

对氯无反应的碱中毒，应治疗原发病。Bartter 综合征的碱中毒，给予前列腺素合成酶抑制剂如吲哚美辛 (indomethacin)，可获部分矫正。

呼吸性酸中毒

【病因和发病机制】 肺通气、弥散和肺循环功能障碍，使血 PCO_2 增高， H_2CO_3 浓度增加，pH 下降， H^+ 浓度上升导致呼吸性酸中毒 (respiratory acidosis)。引起呼吸性酸中毒常见的原因是：

一、呼吸中枢抑制 包括：麻醉剂、安眠镇静剂等用药过量；中枢神经外伤、肿瘤、退行性病变、感染、脑血管意外；原发性中枢换气功能低下。

二、肺和胸廓疾患 ①肺和气道疾患：慢性阻塞性肺疾病如慢性支气管炎、阻塞性肺气肿、哮喘持续状态；溺水窒息，喉水肿、异物、痰液、咯血等引起气道阻塞；侵犯多叶的肺炎，间质性肺病，广泛性肺栓塞，肺水肿；各种原因所致的成人呼吸窘迫综合征。②胸廓疾病：如胸廓畸形、脊柱弯曲畸形、胸膜增厚、胸腔积液、气胸等；影响呼吸肌的神经系统疾病如周期性麻痹、重症肌无力、急性脊髓灰质炎、低钾血症等；过度

肥胖等。

【代偿机制】

(一) 缓冲系统 反应迅速, 但血 HCO_3^- 升高不易超过 5mmol/L , 代偿能力有限。

(二) 呼吸代偿 理论上 PCO_2 增高兴奋呼吸中枢大呼吸而促使 CO_2 排出, 但临床上病人或有呼吸抑制, 或有肺部疾患, 此代偿性往往不起作用。

(三) 肾排出 H^+ 增多, 保存 HCO_3^- 此反应缓慢, 需 $3\sim 5\text{d}$ 才达作用高峰。

【临床表现】 呼吸性酸中毒的临床表现为意识障碍。呼吸性酸中毒发展快者病情较重, 发展慢者因病人耐受而较轻。

一、急性呼吸性酸中毒 主要是由于中枢抑制或呼吸道梗阻而致。病人因急性缺氧和 CO_2 潴留, 表现紫绀、气促、躁动不安、血压上升; 呼吸中枢受累出现不规则或潮式呼吸。脑缺氧可发生脑水肿、脑疝, 甚至呼吸骤停; 组织缺氧引起乳酸性酸中毒和高钾血症, 可发生心室纤颤或心脏骤停。

二、慢性呼吸性酸中毒 常见于各种慢性阻塞性肺部疾患, 临床表现每为原发性疾病所掩蔽。并发肺部感染或外科手术后应激时即可产生急性呼吸性酸中毒。因慢性缺氧, CO_2 潴留、 PCO_2 增高, 病人感倦怠、头痛、兴奋、失眠; 当 $\text{PCO}_2 > 10\text{kPa}$ (75mmHg) 时, 出现二氧化碳麻醉, 病者嗜睡, 半昏迷以至昏迷。可有视神经乳头水肿、震颤、抽搐、瘫痪等。神经系统症状主要因 PCO_2 增高, 导致脑血管扩张, 脑血流量及颅内压增高, 以及脑缺氧等所致。

【诊断】 呼吸性酸中毒多有明显的病史, 急性者临床表现和血 pH 降低是确诊的依据, 有时在数分钟内血 pH 可降至 7.0 (H^+ 浓度 100nmol/L), PCO_2 常在 6kPa (45mmHg) 以上。慢性呼吸性酸中毒, 确诊必需以下列实验室检查为依据: ①血 pH 偏低 (在肾脏代偿时可以正常), 肺心病给利尿剂过多时, 血 pH 可以偏高; ② $\text{PCO}_2 > 6\text{kPa}$ (45mmHg); ③ CO_2 结合力升高而无代谢性碱中毒因素; ④ $\text{AB} > \text{SB}$ 。

【防治】

一、急性呼吸性酸中毒 去除病因, 保持呼吸道通畅, 迅速采用人工呼吸、气管插管、面罩加压给氧辅助呼吸等措施, 以排出 CO_2 。适当供氧。呼吸中枢抑制者可使用呼吸中枢兴奋剂。合并高钾血症和心室颤动者, 需静脉给予 4% 或 5% 碳酸氢钠, 如无乳酸性酸中毒, 亦可给予乳酸钠, 心室颤动者, 需即进行电复律及心脏复苏。THAM 能治疗呼吸性酸中毒, 但仅为应急措施起暂时的缓冲作用, 使用时注意事项参阅代谢性酸中毒。使用碱制剂时宜经常作血 pH 等有关指标监测, 以防发生继发性代谢性碱中毒。

二、慢性呼吸性酸中毒 积极治疗原发病, 详细治疗措施参阅“呼吸衰竭”。

呼吸性碱中毒

【病因和发病机制】 呼吸性碱中毒 (respiratory alkalosis) 是由于肺通气过度排出 CO_2 过多, 血 PCO_2 下降所致。常见原因有:

一、呼吸中枢功能异常 瘵病性换气过度综合征可发生阵发性呼吸性碱中毒。代谢性脑病, 尤其是慢性肝病引起者; 中枢神经病变, 如脑肿瘤、脑炎、脑膜炎、脑血管意外; 水杨酸盐、副醛等药物中毒刺激呼吸中枢; 高温环境、高空缺氧等兴奋呼吸中枢, 均可致换气过度。

二、肺功能异常 肺炎、支气管哮喘、肺栓塞、早期间质性肺病、肺淤血、肺水肿、气胸等，可能通过反射机制引起换气过度。辅助呼吸时，如呼吸频率和（或）潮气量过大，亦可引起。

此外，亦可见于发热（特别是革兰阴性杆菌败血症所致）、运动、妊娠、腹膜炎、腹水、腹部转移肿瘤，以及使用黄体酮类药物等。

【代偿机制】

（一）缓冲系统 作用迅速。

（二）肾脏 HCO_3^- 的肾阈降低，增加其排出量；保留正常代谢所产生的酸性产物，需2~3日才达最大作用。

（三）机体产生乳酸。

【临床表现】 临床表现视碱中毒的严重程度和发展的缓急而定。急性而病情轻者，可有四肢及口唇发麻、刺痛，肌肉颤动，头部轻浮感。病情重者则表现为抽搐，其主要原因系由于碱中毒直接使神经肌肉兴奋性增高，而不是碱中毒时血浆游离钙减少所致。低二氧化碳血症引致脑血管痉挛，病人可有意识不清以至昏厥。在碱性环境中，氧合血红蛋白离解降低，组织缺氧，表现为脑电图改变，肝功能异常。血乳酸浓度增加，可发展为代谢性酸中毒。

【诊断】 根据病史和临床表现，诊断一般不难。实验室检查可确诊：① PCO_2 降低，低于4.7kPa（35mmHg）；②血pH增高， H^+ 浓度降低；③ CO_2 结合力降低而又除外代谢性酸中毒。

【防治】 防治各种换气过度的病因。轻症及癥病性者在治疗原发病的过程中，即可逐渐恢复。病情重者，除治疗原发病外，可试用含5% CO_2 的氧气吸入；乙酰唑胺在 HCO_3^- 增高的情况下，能在数小时通过利尿将 HCO_3^- 排出。危重病人，亦可用药物阻断自主呼吸，然后气管插管进行辅助呼吸，以减慢呼吸速率及减少潮气量，但须对血pH和 PCO_2 进行密切监测。

混合性酸碱平衡障碍

一、原发性与继发性酸碱平衡障碍 在原发性酸碱平衡障碍的代偿过程中，出现继发性酸增多、减少或碱增多、减少。

（一）代谢性酸中毒 血pH下降（ H^+ 浓度上升）；原发 HCO_3^- 减低，继发性 PCO_2 减低。

（二）呼吸性酸中毒 血pH下降（ H^+ 浓度上升）；原发 PCO_2 增高，继发性 HCO_3^- 增高。

（三）代谢性碱中毒 血pH上升（ H^+ 浓度下降）；原发 HCO_3^- 增高，继发性 PCO_2 增高。

（四）呼吸性碱中毒 血pH上升（ H^+ 浓度下降）；原发 PCO_2 减低，继发性 HCO_3^- 减低。

二、不同病因或致病因素导致一种以上酸碱平衡障碍 常见的组合有：

（一）代谢性酸中毒和呼吸性酸中毒 二者结合使酸中毒的程度加剧，如糖尿病酮症酸中毒或肾脏疾病病人合并肺部感染或伴发阻塞性肺气肿。实验室检查：血pH明显下

降，缓冲碱降低，碱剩余负值增大，而血 PCO_2 高于正常。

(二) 代谢性碱中毒和呼吸性碱中毒 二者结合使碱中毒的程度加剧，如充血性心力衰竭病人用排钾利尿剂导致缺钾性代谢性碱中毒，又因呼吸过度而产生呼吸性碱中毒。实验室检查：血 pH 明显升高，缓冲碱增加，碱剩余正值增大，血 PCO_2 代偿性升高不明显。

(三) 代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒 二者对酸碱紊乱的结果相互抵销。如糖尿病酮症酸中毒或肾功能不全合并感染高热大呼吸。实验室检查：血 pH 可在正常范围，缓冲碱减少，碱剩余负值增大， PCO_2 明显降低。

(四) 呼吸性酸中毒和代谢性碱中毒 二者对酸碱紊乱的结果相互抵销。如阻塞性肺气肿病人长期使用利尿剂之后。实验室检查：血 pH 可在正常范围，也可明显升高，常伴同失钾、失氯，缓冲碱增高，碱剩余正值增大， PCO_2 升高明显。

(五) 代谢性酸中毒和代谢性碱中毒 二者对酸碱紊乱的结果相互抵销。如肾功能衰竭病人严重呕吐或补碱过多。实验室检查：血 pH 可在正常范围，缓冲碱、碱剩余等改变均可互相抵销。因此须依靠病史、临床表现、实验室检查结果的动态变化，以及阴离子间隙的变化，综合分析作出诊断。

此外，在严重疾病病人接受各种治疗过程中，还可以先后或同时出现二种以上的酸碱平衡紊乱，必须予以注意。

第四节 水、电解质代谢和酸碱平衡失常防治的注意事项

水、电解质代谢和酸碱平衡失常是一组常见的病理生理状态，继发于多种疾病的发展过程。在临床工作中，首先要预防其发生；其次是提高警惕，及时作出诊断；然后采取恰当的治疗措施。对于每一个病人，要进行下述方面工作。

(一) 详细了解病史、症状和体征，以及治疗的经过。注意病人饮食情况，有无呕吐、腹泻、发热及出汗，口渴否，尿量多少，呼吸的深度及频率，皮肤弹性及湿润度，血压、脉率，精神状态等，估计有无水、电解质丢失，酸碱平衡失常的可能性，结合必要的实验室检查，确定其类型和程度。

(二) 在诊治过程中，详细记录出入水量，列出平衡表。一般每日小结 1 次，危重病人有时需每小时 1 次。入水量应包括经口摄入量、静脉补液、输血等；出水量应包括尿、粪、呕吐物、失血、出汗、引流液等。发热的病人，体温每增 1°C ，每日约增加丢失水量 200~300ml。为使代谢产物充分排出，24h 尿量以不少于 1000ml 为宜。计算每小时尿量及测量尿比重，可作为估计补液量是否足够的指标之一。每小时尿量在 30~40ml，比重在 1.018，一般表示补液量恰当。如尿量每小时在 30ml 以下，比重增高，提示补液量不足；反之，提示补液量过多。体重的增减可反映水的潴留或丢失，应定期记录。

(三) 定期检查 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 CO_2 结合力、尿素氮、肌酐、pH、缓冲碱、碱剩余和血气分析，以及尿量、比重、pH 等，作为诊断和疗效判断、观察病情演变的基础指标，按病情补充附加检查项目。近年来有认为尿 PCO_2 是肾小管酸化功能的指标，尿气测定有助于对肾小管酸中毒的诊断和鉴别诊断。但在诊断过程中不能单凭实验室检查结果，应结合病史和临床表现进行全面分析然后作出判断。

(四) 在判断酸碱平衡失常前，可从公式 $[\text{H}^+] = 24 \times \frac{\text{PCO}_2}{\text{HCO}_3^-}$ (H^+ 及 HCO_3^- 单位为

nmol/L, PCO_2 单位为 mmHg) 核对血气分析所得数值是否可靠。把 PCO_2 和 HCO_3^- 实测值代入公式计算 H^+ 浓度。后者折算为 pH 值并与实测值比较。如两者相差在 0.02 以内, 提示血气分析数值可靠, 否则 pH、 PCO_2 、 HCO_3^- 中必有一项错误。

(五) 在疾病发展和治疗过程中, 水、电解质代谢和酸碱平衡失常可以由单纯变为复杂, 且不断演变中。因此, 必须全面分析所有临床材料, 分清主次、缓急, 给予恰当而及时的处理, 并不断进行严密的监测。

(余斌杰)

第八章 痛 风

痛风 (gout) 是长期嘌呤代谢障碍、血尿酸增高引起组织损伤的一组异质性疾病。临床特点是: 高尿酸血症、特征性急性关节炎反复发作, 在关节滑液的白细胞内可找到尿酸钠结晶, 痛风石形成, 其严重者可导致关节活动障碍和畸形, 肾尿酸结石和 (或) 痛风性肾实质病变。上述表现可单独或联合存在。

【病因和发病机制】 尿酸为嘌呤代谢的最终产物, 主要由细胞代谢分解的核酸和其他嘌呤类化合物以及食物中的嘌呤经酶的作用分解而来。嘌呤的代谢和调节机制见图 8-8-1。嘌呤代谢速度受 1-焦磷酸-5-磷酸核糖 (PRPP) 和谷酰胺的量, 以及鸟嘌呤核苷酸、腺嘌呤核苷酸和次黄嘌呤核苷酸对酶的负反馈控制来调节。5-磷酸核糖和三磷酸腺苷在 PRPP 合成酶催化下生成 PRPP。后者和谷氨酰胺受磷酸核糖焦磷酸酰胺转移酶催化生成 1-氨基-5-磷酸核糖, 是嘌呤代谢的首步反应, 上述 3 种嘌呤核苷酸对它有负反馈抑制作用。人尿酸生成的速度主要决定于细胞内 PRPP 的浓度, 而 PRPP 合成酶、磷酸核糖焦磷酸酰胺转移酶、次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶和黄嘌呤氧化酶对尿酸生成又起重要作用。

痛风的生化标志是高尿酸血症 (血尿酸浓度超过正常上限, 正常人血尿酸浓度 (尿酸酶法, 血清), 男性 $0.15 \sim 0.38 \text{mmol/L}$ ($2.4 \sim 6.4 \text{mg/dl}$), 女性更年期以前 $0.1 \sim 0.3 \text{mmol/L}$ ($1.6 \sim 5.2 \text{mg/dl}$), 女性更年期后其值接近男性)。尿酸在细胞外液的浓度, 取决于尿酸生成速度和经肾排出之间的平衡关系。尿酸生成增多, 或排泄减少, 或排泄虽不减少但生成超过排泄, 或生成增多与排泄减少同时存在, 均可使尿酸累积而出现血尿酸增高。37℃ 时, 血浆尿酸的饱和度约为 0.42mmol/L (7mg/dl), 高于此值即为超饱和, 尿酸盐可在组织内沉积而造成痛风的组织学改变。流行病学认为血尿酸超过 0.42mmol/L 时, 发生痛风性关节炎或肾尿酸结石的危险性增加。但高尿酸血症病者只有一部分发展为临床痛风, 其转变的确切机理未明。因此, 高尿酸血症和临床痛风二者间的界限, 往往不易划分。高尿酸血症和痛风可分为原发性和继发性。

一、原发性高尿酸血症和痛风 由先天性嘌呤代谢紊乱引起, 一部分遗传缺陷比较明确, 一部分则分子缺陷未能确定。发病有关因素主要有下述两个方面:

(一) 肾尿酸排泄减少 肾排泄尿酸通过肾小球滤出、肾小管重吸收和肾小管分泌来实现。大多数原发性痛风病人其高尿酸血症的产生, 主要是由于尿酸排泄不足, 而尿酸生成则一般正常。尿酸排泄不足主要是由于肾小管分泌减少, 肾小球滤出减少、肾小管

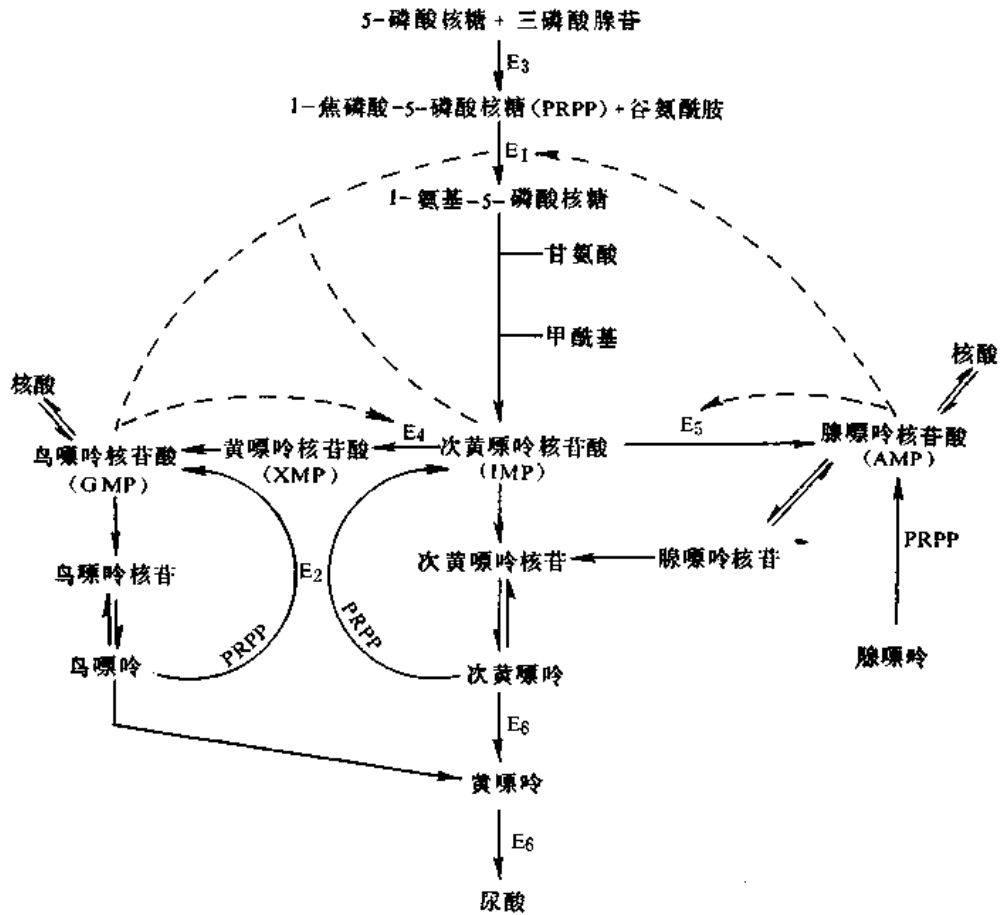


图 8-8-1 嘌呤合成和代谢途径及其反馈调节机制
 E₁ 磷酸核糖焦磷酸酰胺移换酶；E₂ 次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶；E₃ PRPP 合成酶；E₄ 次黄嘌呤核苷-5'-磷酸脱氢酶；E₅ 腺苷酸代琥珀酸合成酶；E₆ 黄嘌呤氧化酶……→表示负反馈控制

重吸收增加亦可能参与。此组疾病可能属多基因遗传缺陷，但其确切发病机制未明。

(二) 尿酸生成增多 限制嘌呤饮食 5d 后，如每日尿酸排出超过 3.57mmol (600mg)，可认为尿酸生成增多。痛风病人中由尿酸生成增多所致者仅占少数，一般不超过 10%。酶的缺陷为导致尿酸生成增多的原因。酶缺陷的部位可能有：①PRPP 合成酶活性增高，使 PRPP 的量增加；②磷酸核糖焦磷酸酰胺移换酶的浓度或活性增高，对 PRPP 的亲合力增强，降低对嘌呤核苷酸负反馈作用的敏感性；③次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶部分缺乏，使鸟嘌呤转变为鸟嘌呤核苷酸及次黄嘌呤转变为次黄嘌呤核苷酸减少，以致对嘌呤代谢的负反馈作用减弱；④黄嘌呤氧化酶活性增加，加速次黄嘌呤转变为黄嘌呤，黄嘌呤转变为尿酸。上述酶缺陷中的前 3 项，已证实可引起临床痛风，经家系调查表明为性联遗传。但在多数原发性痛风病人中，其分子缺陷部位未定，代谢紊乱情况亦不清楚，家系调查为多基因遗传。

肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病、原发性高血压等常与痛风伴发，但在发病机制上，并无证据表明彼此间的关系。高嘌呤食物对于具有痛风素质者可成为发病的促进因素。

二、继发性高尿酸血症和痛风 包括下述两种情况：

(一) 继发(伴发)于其他先天性代谢紊乱疾病 糖原累积病 I 型，因葡萄糖-6-磷酸

酶缺乏而致病，可伴同嘌呤合成增加，尿酸生成过多和排泄减少而发生高尿酸血症。Lesch-Nyhan 综合征，由于次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶完全（或几近完全）缺乏致尿酸生成过多。上述两病久后可出现痛风症状。

（二）继发于其他疾病或药物 骨髓增生性疾病和淋巴增生性疾病，如白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、慢性溶血性贫血、癌，以及肿瘤化学治疗和放射治疗后，由于核酸转换增加，致尿酸生成增多。慢性肾病和铅中毒性肾病，以及一些药物如噻嗪类利尿药、呋塞米（furosemide）、小剂量阿司匹林、乙胺丁醇、吡嗪酰胺、烟酸、乙醇等，可使尿酸排出减少。饥饿、糖尿病酮症酸中毒、酒精性酮症、乳酸性酸中毒等情况时，一些过多的有机酸（如 β -羟丁酸、自由脂肪酸、乳酸等）可对肾小管分泌尿酸起竞争性抑制作用而使尿酸排出减少。以上情况均可出现高尿酸血症，但发展为临床痛风则少见。此外，肾移植术后病人及入藏内地居民其痛风患病率增加，前者可能与使用抗排斥药物环孢菌素有关，后者可由于高原缺氧致红细胞增多，红细胞内腺苷酸磷酸核苷酸转移酶功能紊乱和摄入富含嘌呤的饮食增多所致。

本文只讨论原发性痛风。

【临床表现】 原发性痛风发病年龄大部分在 40 岁以上，多见于中、老年，男性占 95%，女性则多于更年期后发病，常有家族遗传史。

一、无症状期 仅有血尿酸持续或波动性增高。从血尿酸增高至症状出现时间可长达数年至数十年，有些可以终生不出现症状。但随着年龄增长，出现痛风的比率增高，其症状出现与高尿酸血症的水平和持续时间有关。

二、急性关节炎期 体液 H^+ 浓度为 $39.81nmol/L$ （相当于 $pH7.4$ ），尿酸盐最高溶解度为 $0.38mmol/L$ （ $6.4mg/dl$ ）。血尿酸长期维持在超饱和浓度以上，在尿酸盐与血浆白蛋白及 α_1 、 α_2 球蛋白结合减少，局部 H^+ 浓度增高（ pH 降低）和温度降低等条件下，可沉淀成为无定形尿酸钠以至微小结晶。关节组织中血管较少，组织液 H^+ 浓度较血高，基质中含粘多糖酸又较为丰富，故尿酸较易沉积。尿酸盐结晶可趋化白细胞，故在关节滑囊内尿酸盐沉积的部位，白细胞显著增加。白细胞吞噬尿酸盐后迅即释放白三烯 B_2 和糖蛋白化学趋化因子，可能为痛风炎症反应的重要介质，而单核细胞受尿酸盐结晶刺激后释放的白介素、亦可能引起痛风炎症并使之加剧。因此可以认为，沉积的尿酸钠是痛风炎症的发病原因。

病人常在午夜突然发病，每因疼痛而惊醒。最初发作时 90% 侵犯单一关节，以拇趾及第一跖趾关节为多见，其他受累关节根据发生频率依次为足弓、踝、跟、膝、腕、指和肘等关节，偶有双侧同时或先后发作，后期可发展为多关节炎。关节红、肿、热、痛和活动受限，大关节受累时可有关节腔积液。病人可有发热，血白细胞数增多，红细胞沉降率增高。初次发作常呈自限性，一般经过 1~2d 或多至几周后可自然缓解，关节功能恢复，此时受累关节局部皮肤可出现脱屑和瘙痒，为本病特有的征候，但非经常出现。急性期缓解后，病人全无症状，称为间歇期。此期可持续数月或数年，少数病人仅有一次单关节炎，以后不再发作，但多数病人在一年内复发。有些病人急性期症状轻微，仅表现为“大拇趾碰伤或踝关节扭伤”而未被注意，待出现关节畸形后始被发现。受寒、劳累、饮酒、食物过敏或进富含嘌呤的食物、感染、创伤和手术等为发病常见诱因。

三、慢性关节炎期 多由急性关节炎反复发作发展而来，每见于未经治疗或虽治疗

而未达到治疗目的的病人。表现为多关节受累，发作较频，间歇期缩短，疼痛日渐加剧，甚至发作后疼痛亦不完全缓解。严重者，亦可累及肩、髋、脊柱、骶髂、胸锁、下颌等关节和肋软骨，表现为肩背痛、胸痛、肋间神经痛及坐骨神经痛。胸部的疼痛有时酷似心绞痛。痛风石为本期常有的表现，是因尿酸盐产生的速度超过尿酸盐沉积的速度，结果使尿酸盐池扩大，最后尿酸盐在软骨、滑液膜、肌腱和软组织等处沉积；在皮下结缔组织处者，形成黄白色赘生物，一般以外耳的耳轮、对耳轮、跖趾、指间和掌指等处为

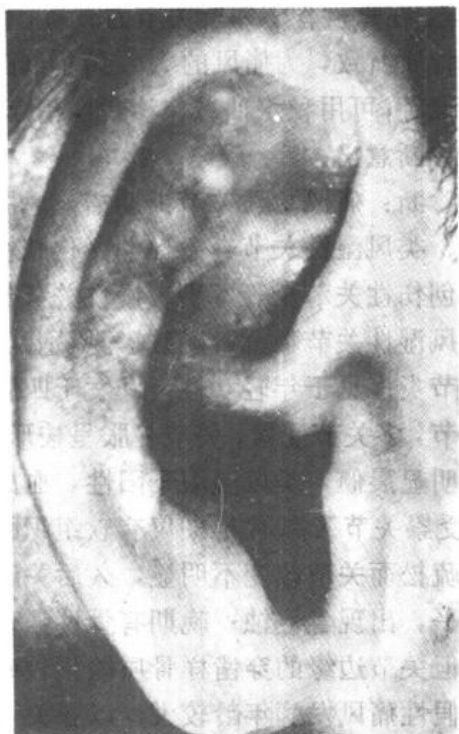


图 8-8-2 耳轮的痛风石

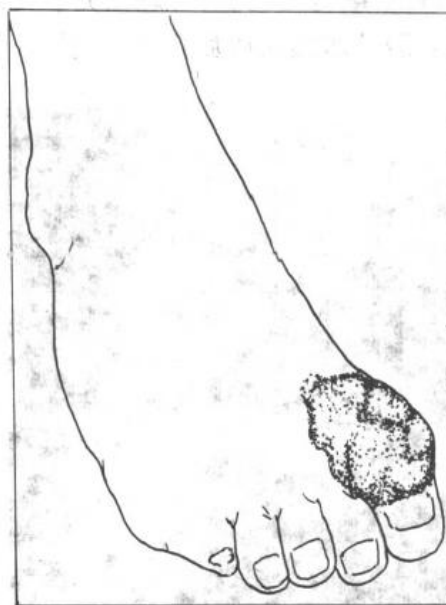


图 8-8-3 痛风石及第一跖趾关节肿胀畸形

易见(图 8-8-2, 8-8-3), 并可因尿酸盐沉积增多而增大。关节可因痛风石增大, 关节结构及其软组织破坏, 纤维组织及骨质增生而导致畸形和活动受限。关节畸形表现以骨质缺损为中心的关节肿胀, 无一定形状且不对称。痛风石经皮肤溃破排出白色尿酸盐结晶, 所形成的溃疡不易愈合, 但继发感染少见。有效的治疗可改变本病的自然发展规律, 早期如能防治高尿酸血症, 病人可以没有本期的表现。

四、肾结石 痛风病人肾尿酸结石的发病率为 25% 左右, 其发病率的高低与高尿酸血症的程度和 24h 尿排出尿酸的量有关。如血尿酸浓度 $\geq 0.77\text{mmol/L}$ (13mg/dl), 24h 尿排出尿酸在 6.54mmol (1100mg) 或以上时, 尿酸结石的发生率可达 50%。病人可有肾绞痛、血尿。因尿酸结石可透 X 射线, 需藉肾盂造影始能证实。部分痛风病人, 可以肾尿酸结石为首发表现。血尿酸显著增高、尿尿酸排出增多者, 尿酸结晶可在肾小管、肾盂及输尿管沉积, 出现少尿以至无尿, 起病突然, 迅速发展为肾功能衰竭, 如不及时处理, 病人可因此而致死。尿酸结晶在肾小管沉积而引起的急性肾功能衰竭称为尿酸性肾病, 须与痛风性肾病加以区别。

五、痛风性肾病 为尿酸盐在肾间质组织沉淀所致。病情呈慢性经过, 病人可有间歇性蛋白尿、等张尿、高血压、血尿素氮升高, 晚期发展为肾功能不全。部分病人以肾病变为最先的临床表现而无关节炎症, 易与肾小球肾炎和原发性高血压合并肾病变混

滑，如在晚期肾功能不全时始被发现，则较难判断高尿酸血症与肾病孰为因果。

【诊断和鉴别诊断】 根据典型的关节炎发作表现、诱发因素、家族病史、发病年龄，以及泌尿道尿酸结石病史等，可考虑为痛风。以下检查，可确定诊断，而以前3项最为重要：①血尿酸增高，但在急性期血尿酸增高的程度与临床症状的轻重不一定平行，甚至少数急性痛风发作的病人其血尿酸水平可以正常。②关节腔穿刺取滑囊液进行旋光显微镜检查，可发现白细胞内有双折光现象的针形尿酸盐结晶。③痛风石活检或穿刺取内容物检查，证实为尿酸盐结晶。④受累关节X线片检查，在骨软骨缘邻近关节的骨质，可有圆形或不整齐的穿凿样透亮缺损，系由尿酸盐侵蚀骨质所致，为痛风的X线特征（图8-8-4），但在早期可无此表现。急性关节炎期诊断有困难者，可用秋水仙碱作诊断性治疗，如为痛风，服秋水仙碱后症状迅速缓解，具有特征性诊断意义。

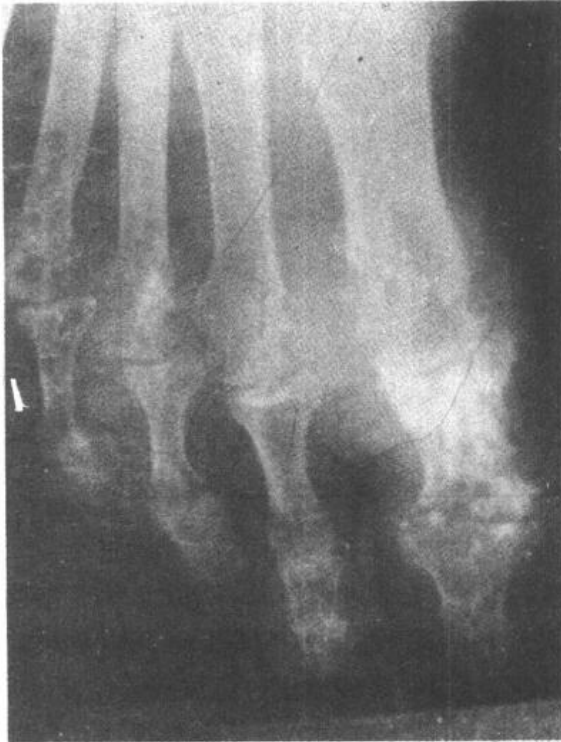


图8-8-4 痛风的X线改变
第一、三、四趾骨及第一趾骨关节端各有不整的弧形穿凿样透亮缺损

鉴别诊断：痛风急性关节炎期需与风湿性关节炎、类风湿性关节炎急性期、化脓性关节炎、创伤性关节炎等鉴别。慢性关节炎期需与类风湿性关节炎、假性痛风等鉴别。类风湿性关节炎多见于年轻女性，好发于四肢近端小关节，多关节受累，关节肿胀呈梭形、对称，伴明显晨僵，类风湿因子阳性，血尿酸不高，受累关节X线片早期仅有软组织肿胀和骨质疏松而关节改变不明显，久后关节面狭窄不平，出现骨侵蚀；晚期有骨性强直等特征，但关节边缘的穿凿样骨质缺损较痛风为小。假性痛风发病年龄较大，以膝关节为多见，关节滑液含焦磷酸结晶或磷灰石，X线片可见软骨钙化，血尿酸不高。

原发性痛风还需与继发性痛风鉴别。继发性痛风各有导致血尿酸增高的病因、原发病的临床表现，结合病史和实验室检查，一般不难区别。急性发作期适当限制嘌呤饮食5天后，测定24h尿排出尿酸量，可确定尿酸是否生成增多。红细胞PRPP合成酶、次黄

嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶等含量测定有助于确定酶缺陷部位。

【防治】 原发性痛风目前尚无根治方法，但控制高尿酸血症可使病情逆转。防治要求达到下述目的：①迅速终止急性发作，防止复发；②纠正高尿酸血症，使血尿酸浓度经常保持在正常范围；③防止尿酸结石形成和肾功能损害。根据疾病阶段和并发症的不同采用不同的治疗措施。

一、一般处理 调节饮食，防止过胖。蛋白质摄入量限制在每日每公斤理想体重1g左右，糖类占总热量不超过50%~60%，果糖宜少摄取，以免增加腺嘌呤核苷酸分解，加速尿酸生成。不进高嘌呤食物（心、肝、肾、脑、螺、沙丁鱼、酵母等），严格戒酒，避免诱发因素。鼓励多饮水，使每日尿量在2000ml以上。尿H⁺浓度在1000nmol/L（pH6.0

以下)时,宜服碱性药物,使尿 H^+ 浓度维持在 $1\ 000\text{nmol/L}$ 以下($\text{pH}6.0\sim 6.5$ 之间);晨尿酸性时,晚上加服乙酰唑胺 250mg 可使尿保持碱性,增加尿酸的溶解度,避免结石形成。不宜使用抑制尿酸排泄的药物。应对痛风病人家属进行检查,以发现早期病例。

二、无症状期高尿酸血症的处理 进行医学监护。如血尿酸经常超出正常范围,经饮食控制而未能恢复正常,特别有明显家族史和(或)每日尿酸排泄超过 6.54mmol ,即使未出现关节炎、肾结石或肾功能不全等表现,亦需用降尿酸药物,使血尿酸维持在正常水平。

三、急性期处理 绝对卧床休息,抬高患肢,避免受累关节负重。休息应至关节疼痛缓解 72h 后始恢复活动。迅速给予秋水仙碱或非甾体抗炎药、糖皮质激素等,越早用药疗效越好,如延迟用药,疗效可随时间的推移而下降。此期使用降尿酸的药物并无意义。

(一)秋水仙碱 为治疗痛风急性发作的特效药,能奇跡般缓解症状。一般于服药后 $6\sim 12\text{h}$ 症状减轻, $24\sim 48\text{h}$ 内约 90% 以上病例得到缓解。剂量为每 $1\text{h}0.5\text{mg}$ 或每 $2\text{h}1\text{mg}$ 口服,直至症状缓解或出现腹泻等胃肠道副作用或虽用至最大剂量 6mg 而病情无改善时停用。静脉注射秋水仙碱能迅速获得疗效减少胃肠道副作用,且其在白细胞的浓度较高并保持 24h 恒定,一次静脉注射秋水仙碱后,经 10 天仍能检出。因此,在口服秋水仙碱由于恶心、呕吐等原因不能给予,必要时可静脉缓慢注射给药。剂量为 2mg ,以生理盐水 10ml 稀释,注射时间不少于 5min ,如病情需要,每隔 6h 后可再给予 1mg (以相当于 $5\sim 10$ 倍容积生理盐水稀释),总剂量不超过 4mg 。静脉注射漏出浸润皮下时,可引起组织坏死,需予注意。秋水仙碱能导致骨髓抑制、肝细胞损害、秃发、精神抑郁、上行性麻痹、呼吸抑制等,在有骨髓抑制及肝、肾损害的病人更易出现,故对这些病人需使用秋水仙碱时应减少剂量并密切观察。血白细胞减少的病人不能使用。

(二)非甾体抗炎药 包括吲哚美辛(indomethacin)、萘普生、布洛芬、保泰松和羟保泰松等,其中以吲哚美辛应用最广。本类药物一般在开始治疗时给予接近最大的剂量,而在症状缓解时逐渐减少剂量。如吲哚美辛开始剂量为 50mg ,每 $6\text{h}1$ 次,症状缓解后按此剂量继续 $24\sim 72\text{h}$,以后逐渐减量至每次 25mg ,每日 $2\sim 3$ 次。

(三)糖皮质激素 能迅速缓解急性发作,但停药后往往出现“反跳”现象(复发),因此只在秋水仙碱、非甾体抗炎药治疗无效或有禁忌证时采用。泼尼松剂量为 10mg ,每日 $3\sim 4$ 次。局限于单一关节或关节囊的病人,可予己曲安奈德(triamcinolone hexacetonide) $5\sim 20\text{mg}$ 于受累关节内注射,能使疼痛在 2d 内缓解。

四、发作间歇期和慢性期的处理 主要是使用排尿酸或抑制尿酸合成药物,以控制高尿酸血症,使血尿酸维持在 0.36mmol/L (6mg/dl)或以下。使用降低血尿酸药物的最初几个月,可能会引起急性痛风发作,每日给予秋水仙碱 $0.5\sim 1.5\text{mg}$ 治疗,能使症状缓解。

(一)排尿酸药 适用于血尿酸增高,肾功能尚好,每日尿排出尿酸不多的病人。如病人肌酐清除率低于 80ml/min 时疗效开始降低,达 30ml/min 时无效。已有尿酸结石形成和(或)每日尿排出尿酸 3.57mmol (600mg)以上时,不宜使用。其作用机制是抑制肾小管对尿酸重吸收,增加尿酸排泄,从而降低血尿酸水平。一般从小剂量开始,逐渐增加剂量,直至血尿酸降至理想水平。服药期间尤需注意大量饮水及碱化尿液。常用药

物有丙磺舒 (probenecid)、磺吡酮 (sulfipyrazone) 及苯溴马隆 (benzbromarone) 等。后者由于对胃肠道刺激、皮疹、过敏、骨髓毒性等副作用均较前二者低, 而对有肾功能不全的病人其疗效又优于前二者, 近年来较为常用, 剂量为每日 25~100mg。在使用排尿酸药时, 不宜与水杨酸、噻嗪类利尿药、呋塞米、利尿酸等抑制尿酸排泄的药物同用。

(二) 抑制尿酸合成药 主要有别嘌醇 (allopurinol), 其作用机制是通过抑制黄嘌呤氧化酶使尿酸生成减少。适用于尿酸生成过多, 对排尿酸药过敏或无效, 以及不适宜使用排尿酸药的病人。剂量为每次 100mg, 每日 2~4 次, 最大剂量每日可用至 600mg。待血尿酸降至 0.36mmol/L 或以下, 则逐渐减至能使血尿酸维持至此水平的最适宜剂量。别嘌醇在体内的半衰期为 2~3h, 而其代谢产物——氧嘌呤醇的半衰期则长达 18~30h, 且对黄嘌呤氧化酶能起抑制作用, 因此认为别嘌醇可以每日 1 次用药, 其疗效与分次用药相同。与排尿酸药同用可加强疗效, 特别适用于痛风石严重而肾功能良好的病人。副作用有胃肠道不适, 皮疹, 发热, 毒性表皮坏死松解, 肝和骨髓损害等, 多见于有肾功能不全的病人。因此如病人有肾功能不全, 别嘌醇的剂量应减半。

(三) 其他 关节活动障碍可进行理疗和体疗。痛风石较大或经皮溃破, 可用手术将痛风石剔除。

五、急性肾功能衰竭的处理 尿酸性肾病所致者, 先予乙酰唑胺 500mg, 继而每日 3 次, 每次 250mg。在静脉滴注 1.25% 碳酸氢钠及补充足够水分的同时, 静脉注射呋塞米 40~100mg, 使体内水分迅即从肾排出, 增加尿流量。立即使用别嘌醇, 剂量于开始时为每日每公斤体重 8mg, 3~4d 后减至每日 100~300mg。血尿素氮、肌酐增高显著, 可予血液透析。如为肾盂或输尿管尿酸结石引起者, 除碱化尿液及使用别嘌醇外, 可先行经皮肾造口术, 以缓解肾外梗阻, 再进一步处理肾结石。

(余斌杰)

第九篇 风湿性疾病

第一章 总 论

风湿 (rheumatism) 在医学上是指关节及其周围软组织不明原因的慢性疼痛。风湿性疾病 (rheumatic diseases) 则指一大类病因各不相同但共同点为累及关节及周围软组织, 包括肌、韧带、滑囊、筋膜的疾病。关节病变除有疼痛外尚伴有肿胀和活动障碍, 呈发作与缓解交替的慢性病程, 部分患者且可出现关节致残和内脏功能衰竭。

【风湿性疾病的分类】 根据本类疾病的病因的不同而分类如下:

一、弥漫性结缔组织病

(一) 类风湿关节炎

(二) 幼年型关节炎 ①系统性起病; ②多关节起病; ③少关节起病。

(三) 红斑狼疮 ①盘状; ②系统性; ③药物性。

(四) 硬皮病

1. 局部型 ①线状; ②斑状。

2. 系统性硬化症 ①弥漫型硬皮病; ②CREST 综合征; ③化学物 (或药物) 所致。

(五) 弥漫性筋膜炎伴或不伴嗜酸粒细胞增多症

(六) 多发性肌炎

1. 多发性肌炎

2. 皮肌炎

3. 多发性肌炎或皮肌炎与恶性肿瘤相关

4. 儿童期多发性肌炎或皮肌炎与血管病相关

(七) 坏死性血管炎和其他型的血管病变

1. 结节性多动脉炎

2. 变应性肉芽肿

3. 超敏性血管炎 ①血清病; ②过敏性紫癜; ③混合性冷球蛋白血症; ④与恶性肿瘤相关; ⑤低补体血症性血管炎。

4. 肉芽肿性动脉炎 ①Wegener 肉芽肿; ②巨细胞 (颞) 动脉炎伴或不伴风湿性多肌痛; ③Takayasu 动脉炎。

5. Kawasaki 病

6. 白塞病

(八) 干燥综合征

1. 原发性

2. 继发性 与另一结缔组织病相关。

(九) 重叠综合征

1. 混合性结缔组织病

2. 其他

(十) 其他

1. 风湿性多肌痛
2. 复发性脂膜炎
3. 复发性多软骨炎
4. 结节红斑

二、并发脊柱炎的关节炎 (血清阴性脊柱关节病)

- (一) 强直性脊柱炎
- (二) Reiter 综合征
- (三) 银屑病关节炎
- (四) 炎性肠病关节炎

三、骨性关节炎

- (一) 原发性 ①周围性; ②脊柱。
- (二) 继发性 ①先天性; ②代谢性; ③外伤性; ④其他关节病。

四、感染

- (一) 直接 因细菌、病毒、真菌、寄生虫、螺旋体引起。
- (二) 反应性 ①细菌性: 风湿热、亚急性感染性心内膜炎、痢疾后; ②病毒性; ③疫苗后; ④其他。

五、代谢和内分泌疾病

(一) 与晶体相关

1. 尿酸钠 (痛风)
2. 焦磷酸钙 (假痛风、软骨钙化病)
3. 碱性磷酸钙 (磷灰石)

(二) 其他生化异常

1. 淀粉样变 原发性、继发性。
2. 血管病
3. 其他先天性病 Marfan 综合征、Ehlers-Danlos 综合征、成骨不全。
4. 内分泌病 糖尿病、肢端肥大、甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能低下。
5. 免疫缺陷病 低丙球蛋白血症, IgA 缺乏症, 补体缺乏症。

(三) 遗传性疾病

1. 先天性多关节弯曲
2. 过动综合征
3. 进行性骨化肌炎

六、肿瘤性

- (一) 原发性 滑膜瘤、滑膜肉瘤。
- (二) 继发性 白血病、多发性骨髓瘤、转移瘤。

七、神经血管病

- (一) 神经性关节病
- (二) 压迫性神经病变
 1. 周围神经受压 (腕管综合征)

2. 神经根受压

3. 脊髓狭窄

(三) 交感神经反射性萎缩

(四) 其他 雷诺现象 (病)

八、骨与软骨病变

(一) 骨质疏松 全身性、局限性。

(二) 骨软化

(三) 肥大性骨关节病

(四) 弥漫性原发性骨肥厚

(五) 骨炎

(六) 缺血性骨坏死

(七) 肋软骨炎

(八) 其他

九、非关节性风湿病

(一) 关节周围病变 滑囊炎、肌腱病、附着端炎、囊肿。

(二) 椎间盘病变

(三) 原发性下背痛

(四) 其他

1. 纤维肌痛、纤维织炎

2. 精神性风湿病

3. 局部性痛

十、其他具关节症状的疾病

(一) 周期性风湿病

(二) 间歇性关节积液

(三) 药物致风湿综合征

(四) 其他 慢性活动性肝炎、多中心性单核-巨噬细胞增多症、外伤等。

从上述分类可以看出其中一部分是继发于病因较明确的疾病,如肿瘤、内分泌-代谢性疾病、感染等。在内科工作中最常见的风湿性疾病为弥漫性结缔组织病和血清阴性脊柱关节病。

【风湿性疾病的诊断】 风湿性疾病的诊断有赖于病史和体检,要全面了解并着重抓住关节病变的特点。

一、关节表现的特点

(一) 关节病变的分布与痛的性质 见表 9-1-1。

(二) 晨僵 患者晨起或休息较长时间后,关节呈胶粘样僵硬感,活动后方能缓解或消失。晨僵在类风湿关节炎中最为突出,可以持续数小时,在其他关节炎则持续时间较短。

(三) 关节肿胀和压痛 往往出现在有疼痛的关节,是滑膜炎或周围软组织炎的体征,其程度因炎症轻重不同而异。可由关节腔积液或滑膜肥厚所致。骨性增生性肥大则多见于骨性关节炎。

表 9-1-1 各不同疾病受累关节的分布及痛的性质

	易受累的关节	分布	痛性质
RA	腕、掌指、近指	多个、对称性	持续性
AS	膝、髋、踝	非对称性	持续性
OA	膝	单或双侧	休息后减轻
痛风	第一跖趾	单侧	剧烈

RA. 类风湿关节炎 AS. 强直性脊柱炎 OA. 骨性关节炎

(四) 关节畸形和功能障碍 指关节丧失其正常的外形和活动范围受到限制, 如膝不能完全伸直, 手的掌指关节有尺侧偏斜, 关节半脱位等。这些改变都与软骨和骨遭破坏有关。在类风湿关节炎常见。

二、系统症状的特点 要抓住关节外其他系统受损的表现以助诊断。如颊部蝶形皮疹、蛋白尿提示系统性红斑狼疮; 银屑病皮疹提示银屑病性关节炎; 大量龋齿提示干燥综合征。

患者发病年龄、性别亦对诊断有一定帮助, 如强直性脊柱炎多见于青年男性, 系统性红斑狼疮多见于育龄妇女, 痛风多见于中年男性, 骨性关节炎多见于中老年者。

三、实验室及 X 线检查的特点

(一) 自身抗体 在风湿性疾病的范围内应用于临床的自身抗体分以下四类: 抗核抗体谱、类风湿因子、抗中性粒细胞浆抗体、抗磷脂抗体。对弥漫性结缔组织病的诊断有很大的作用。

1. 抗核抗体谱 表 9-1-2。

2. 类风湿因子 除出现在类风湿关节炎外, 尚见于其他结缔组织病, 如系统性红斑狼疮、干燥综合征、混合性结缔组织病、系统性硬化等。

表 9-1-2 抗核抗体谱及其在风湿性疾病中的阳性率

	系统性 红斑狼疮	药物性 狼疮	混合性结 缔组织病	类风湿 关节炎	系统性 硬化症	多发性 肌炎	干燥 综合征
抗核抗体	>95%	>95%	99%	20%~50%	30%	20%~30%	20%~60%
抗双链 DNA 抗体	50%~80%	少见	少见	3%~5%	少见	少见	0%~29%
抗 DNP 抗体	70%	—	8%	少见	少见	少见	5%~30%
抗组蛋白抗体	25%~60%	90%	—	20%	0%~27%	0%~10%	0%~30%
抗 Sm 抗体	25%~40%	少见	少见	—	少见	少见	少见
抗 RNP 抗体	26%~45%	—	100%	10%	10%~22%	0%~20%	0%~14%
抗 SS-A (Ro) 抗体	30%~40%	—	少见	5%~20%	0%~10%	少见	60%~75%
抗 SS-B (La) 抗体	0%~15%	—	0%~20%	0%~5%	0%~5%	少见	50%~60%
抗 Scl-70 抗体	—	—	—	—	30%~60%	—	—
抗着丝点抗体	—	—	—	—	40%~90% (局限型者)	—	—
抗 PM-1 抗体	—	—	—	—	—	30%~50%	—
抗 JO-1 抗体	—	—	—	—	—	20%~50%	—
抗核仁抗体	6%	—	—	15%	39%	—	9%

3. 抗中性粒细胞胞浆抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 以正常

人中性粒细胞为底物按所见荧光的图型，分为 C-ANCA（胞浆型）和 P-ANCA（核周型），其各自的抗原为胞浆内的丝氨酸蛋白酶和髓过氧化物酶。本抗体对血管炎的诊断极有帮助，且不同的 ANCA 抗原提示不同的血管炎，如 C-ANCA 主要出现在 Wegener 肉芽肿、Churg-Strauss 综合征，P-ANCA 则见于显微镜下结节性多动脉炎、新月形肾炎、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等。

4. 抗磷脂抗体 临床上应用的有抗心磷脂抗体和狼疮抗凝物两种测定方法。本抗体出现在系统性红斑狼疮等多种自身免疫病。抗磷脂综合征是指临床表现有动脉或静脉栓塞、血小板减少、习惯性流产并伴有抗心磷脂抗体和（或）狼疮抗凝物者，除继发于系统性红斑狼疮外也可以是原发性的。

（二）滑液检查 在一定程度上反映了关节滑膜炎。特别是在滑液中找到尿酸盐结晶或滑膜细菌培养阳性则分别有助于痛风或化脓性关节炎的确诊。

（三）关节影像检查 X 线检查有助于关节病变的诊断和鉴别诊断，亦能随访了解关节病变的演变。是目前最常用的影像学诊断方法，其他尚有关节 CT、MRI、同位素等检查。

（四）病理 活组织检查所见的病理改变如狼疮带对系统性红斑狼疮、类风湿结节对类风湿关节炎、唇腺炎对干燥综合征、关节滑膜病变对不同病因所致的关节炎都有着重要的意义。

【风湿性疾病的治疗】 风湿性疾病多为慢性病，治疗目的是改善疾病预后，保持其关节、脏器的功能，解除有关症状。

一、药物治疗 治疗的原则是早期诊断和尽早合理、联合用药。常用的抗风湿病药物如下：

（一）非甾体抗炎药 此类药物因可抑制前列腺素的合成而迅速产生抗炎止痛作用，对解除疼痛有较好效果，但不能改变疾病的病程。临床上常用的有布洛芬、萘普生、双氯酚酸、阿司匹林、吲哚美辛等。

（二）慢作用抗风湿药 此类药物多用于类风湿关节炎及血清阴性脊柱关节病。对病情有一定控制作用但起效较慢。常用的有金合剂（肌注或口服）、青霉胺、柳氮磺胺吡啶、氯喹等。

（三）细胞毒药物 此类药物通过不同途径产生免疫抑制作用。常用的有环磷酰胺、甲氨蝶呤、雷公藤等。它们往往是系统性红斑狼疮、类风湿关节炎和血管炎的二线药物，副作用虽较多且较严重，但对改善这些疾病的预后有很大的作用。

（四）肾上腺皮质激素 本类药物是强的抗炎、抗过敏药物，明显地改善了系统性红斑狼疮等结缔组织病的预后，但不能根治这些疾病。其众多的副作用随剂量加大及疗程延长而增加，故在应用时要衡量它的疗效和副作用而慎重选用。

二、外科疗法 包括不同的矫形手术、人工关节的置换、滑膜切除等。手术不能治愈疾病只能改善关节功能和生活的能力。

三、其他治疗 包括物理、康复、职业训练、心理等治疗，是本类疾病综合治疗的不可少的部分。

【风湿病学的现在和未来】 风湿病学（rheumatology）是内科各专业学科中最年轻的。作为一个独立的学科，它在我国仅有 10 余年的历史。本篇各章所述的风湿性疾病是

风湿病学中最受重视的疾病，均为原发于结缔组织、关节的慢性病，医务工作者应对之有正确的了解，并予合理的治疗。风湿性疾病多和自身免疫相关，随着免疫学和分子生物技术的迅猛发展，有关其病因和发病机制的认识、自身抗体的检测在临床应用都得到了相应的发展，用于治疗的新生物制剂已在积极验证，为风湿性疾病开辟了新的治疗方向，从而改善了这些疾病的预后，提高了患者的生活质量。

本篇中的部分内容如第五章血管炎中的 Takayasu 大动脉炎、过敏性紫癜已分别在循环系统和造血系统讲述，痛风编入代谢性疾病，可参阅各有关篇章。

(董 怡)

第二章 类风湿关节炎

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis) 是主要表现为周围对称性的多关节慢性炎症性的疾病，可伴有关节外的系统性损害。其病理为关节的滑膜炎，当累及软骨和骨质时出现关节畸形。70% 患者血清中出现类风湿因子。是一种自身免疫性病。

本病在我国人口的患病率为 0.34%~0.32%，低于欧美国家白人的 1%~2%。本病是造成我国人群丧失劳动力与致残的主要病因之一。

【病因】 病因尚不明。可能与下述因素有关。

一、**感染因子** 如支原体、分支杆菌、肠道细菌、EB 病毒、HTLV-I 和其他逆转录病毒都曾怀疑为引起本病的病原体，但均未找到确证。

二、**易感性** 本病的易感性是与遗传基础即 I 类 HLA 有关。国内外的资料都显示具有 HLA-DR₄ 分子者发生类风湿关节炎的相对危险性是正常人群的 3~4 倍，提示 DR₄ 分子是本病易感的基础。这基础来源于 DR₄ 的 B 链的第三高变区第 70~74 位点的氨基酸序列。除 DR₄ 的某些亚型 (HLAβ₁*0401、HLAβ₁*0404、HLAβ₁*0405、HLAβ₁*0408) 有这段氨基酸序列外，DR₁ 和 DR₆ 的某些亚型也有。这段氨基酸序列被称为共同表位 (shared epitope) 并是类风湿关节炎易感性的遗传基础。

【发病机制】 类风湿关节炎的发生及延绵不愈是病原体和遗传基因相互作用的结果。有以下假设可说明两者间的相互作用：①HLA 可以作为某些病原体的受体；②病原体的抗原片段与 HLA 分子的氨基酸进行结合；③分子模拟作用，即与疾病相关的 HLA 分子和病原体具有相似结构的基因片段，如 HLA-DR₄ 某些亚型与 EB 病毒壳抗原 (gp₁₁₀) 间则有一段相同的氨基酸，使抗体对病原体的反应转为对其自身抗原的免疫反应。

当抗原进入人体后首先被巨噬细胞或巨噬样细胞所吞噬，经消化、浓缩后与其细胞膜的 HLA-DR 分子结合成复合物，若此复合物被其 T 细胞的受体所识别，则该 T 辅助淋巴细胞被活化，引起一系列的免疫反应，包括激活 B 淋巴细胞，使其分化为浆细胞，分泌大量免疫球蛋白，其中有类风湿因子 (rheumatoid factor)。

类风湿因子是免疫球蛋白 IgG Fc 端的抗体，它与自身的 IgG 相结合，故又是一个自身抗体。类风湿因子和 IgG 形成的免疫复合物是造成关节局部和关节外病变的重要因素之一。

细胞因子是细胞间相互作用的重要介质。它们由不同的但活化了的细胞所分泌，如

被抗原-HLA 复合物活化了的巨噬细胞能分泌 IL-1、IL-6、TNF 等，它们起了活化 T 淋巴细胞的辅助因子。活化了的淋巴细胞则分泌 IL-2、IL-3、IL-4、 γ 干扰素等， γ 干扰素又转而促进巨噬细胞的 HLA-DR 分子的表达，IL-2 促使 T 淋巴细胞本身的增殖及巨噬细胞的活化。细胞因子一方面使巨噬细胞、淋巴细胞在疾病过程中持续被活化，造成类风湿关节炎慢性过程；另一方面它是许多临床表现的因素。如 IL-1 等促使花生四烯酸的代谢造成滑膜炎，它也激活胶原酶和破骨细胞，致使关节软骨和骨破坏，促使肝合成急性期蛋白以致血沉、C 反应蛋白升高。

【病理】 类风湿关节炎的基本病理改变是滑膜炎。在急性期滑膜表现为渗出性和细胞浸润性，滑膜下层有小血管扩张，内皮细胞肿胀，细胞间隙的增大，间质有水肿和中性粒细胞浸润。当病变进入慢性时期，滑膜变得肥厚，形成许多绒毛样突起，突向关节腔内或侵入到软骨和软骨下的骨质。这种绒毛在显微镜下呈现其滑膜细胞层由原来的 1~3 层增生到 5~10 层或更多，其中大部分为具有免疫活性的 A 型滑膜细胞，有巨噬细胞样功能。滑膜下层有大量淋巴细胞，呈弥散状分布或聚集成结节状，如同淋巴滤泡。其中大部分为 CD₄(+) T 淋巴细胞，其次为 B 淋巴细胞和浆细胞。另外尚出现新生血管和大量被激活的纤维母样细胞以及随后形成的纤维组织。

绒毛具有很大的破坏性，它又名血管翳，是造成关节破坏、关节畸形、功能障碍的病理基础。

血管炎可发生在类风湿关节炎患者关节外的任何组织。它累及中、小动脉和(或)静脉，管壁有淋巴细胞浸润、纤维素沉着，内膜有增生导致血管腔的狭窄或堵塞。类风湿结节是血管炎的一种表现，常见于关节伸侧受压部位的皮下组织，但也见于肺。结节中心为纤维素样坏死组织，周围有上皮样细胞浸润，排列成环状，外被以肉芽组织。肉芽组织间含有大量的淋巴细胞和浆细胞。

【临床表现】 本病发病年龄自 20 岁至 60 岁，以 45 岁左右为最常见。女性患者约 2~3 倍于男性。

大部分患者起病缓，在出现明显关节症状前有一段乏力、全身不适、发热、纳差等症状。

一、关节表现

(一) 晨僵 病变的关节在静止不动后出现较长时间(半至数小时)的僵硬，如胶粘着样的感觉。出现在 95% 以上的类风湿关节炎患者。晨僵持续时间和关节炎症的程度成正比，它常被作为观察本病活动性的指标之一。其他病因的关节炎也可出现晨僵，但不如本病明显。

(二) 痛与压痛 关节痛往往是最早的关节症状，最常出现的部位为腕、掌指关节、近端指关节，其次是足趾、膝、踝、肘、髌等关节。多呈对称性、持续性但时轻时重。疼痛的关节往往伴有压痛。

(三) 关节肿 多因关节腔内积液或关节周围软组织炎症引起。病程较长者可因滑膜慢性炎症后的肥厚而引起肿胀。凡受累关节均可肿，常见的部位为腕、掌指、近指、膝关节，亦多对称性。

(四) 关节畸形 多见于较晚期患者。因滑膜炎的绒毛破坏了软骨和软骨下的骨质造成关节纤维性或骨性强直的畸形，又因关节周围的肌腱、韧带受损使关节不能保持在正

常位置,出现手指关节的半脱位如尺侧偏斜、天鹅颈样畸形等。关节周围肌肉的萎缩、痉挛则使畸形更为加重。

(五) 关节功能障碍 关节肿痛和畸形造成了关节的活动障碍。美国风湿病学院将因本病而影响了生活能力的程度分为四级。

I 级 能照常进行日常生活和各项工作。

II 级 可进行一般的日常生活和某种职业工作,但对参与其他项目的活动受限。

III 级 可进行一般的日常生活,但对参与某种职业工作或其他项活动受限。

IV 级 日常生活的自理和参与工作的能力均受限。

总之,本病的关节炎有以下特点:它是一个主要累及小关节尤其是手关节的对称性多关节炎。病情多呈慢性且反复发作,如不给予恰当治疗则逐渐加重。加重的程度和速度在个体间差异甚大。

二、关节外表现

(一) 类风湿结节 是本病较特异的皮肤表现,出现在 20%~30% 患者,多位于关节隆突部及受压部位的皮下,如前臂伸面、肘鹰嘴突附近、枕、跟腱等处。其大小不一,结节直径由数毫米至数厘米、质硬、无压痛、对称性分布。它的存在表示本病的活动。

(二) 类风湿血管炎 可出现在患者的任一系统。查体能观察到的有指甲下或指端出现的小血管炎,少数引起局部组织的缺血性坏死。在眼造成巩膜炎,严重者因巩膜软化而影响视力。

(三) 肺

1. 肺间质性变 是最常见的肺病变,见于约 20% 患者。虽有肺功能异常但临床常无症状,有时通过肺 X 线检查方能发现。只有少数发展为慢性纤维性肺泡炎。

2. 结节样改变 肺内出现单个或多个结节;为肺内的类风湿结节的表现。结节有时可液化,咳出后形成空洞。

3. 胸膜炎 见于约 10% 患者。为单侧或双侧性的少量胸水,偶为大量胸水。胸水呈渗出性,糖含量很低。

(四) 心包炎 是最常见心脏受累的表现。通过超声心动图检查约 30% 出现小量心包积液,多不引起临床症状。

(五) 胃肠道 患者可有上腹不适、胃痛、恶心、纳差、甚至黑便;但均与服用抗风湿药物所致。很少由类风湿关节炎本身引起。

(六) 肾 本病的血管炎很少累及肾。若出现尿的异常则应考虑因抗风湿药物引起的肾损害。也可因长期的类风湿关节炎而并发淀粉样变。

(七) 神经系统

1. 脊髓受压 都由颈椎骨突关节的类风湿病变而引起。表现为渐起的双手感觉异常和力量的减弱,腱反射多亢进,病理反射阳性。

2. 周围神经因滑膜炎而受压,如正中神经在腕关节处受压而出现腕管综合征。多发性单神经炎则因小血管炎的缺血性病变所造成。

(八) 血液系统 本病出现低血红蛋白小细胞性贫血。贫血因病本身所致或因服用非甾体抗炎药而造成胃肠道长期少量失血所致。Felty 综合征是指类风湿关节炎者伴有脾大和中性粒细胞减少,有的甚至同时有贫血和血小板减少。

(九)干燥综合征 约30%~40%本病患者出现此综合征。口干、眼干的症状多不明显,必需通过各项检测方证实有干燥性角结膜炎和口干燥征。

【实验室和其他辅助检查】

一、血象 有轻至中度贫血。活动期患者血小板增高。白细胞及分类多正常。

二、血沉 是一个观察滑膜炎的活动性和严重性的指标。本身无特异性。

三、C反应蛋白 是炎症过程中出现的急性期蛋白。它的增高说明本病的活动性。

四、类风湿因子(RF) 是一种自身抗体,可分为IgM型RF、IgG型RF、IgA型RF。在常规临床工作中以乳胶凝集法所测得的为IgM型RF,它见于约70%的患者血清,其滴度与本病的活动性和严重性成比例。但RF也出现在系统性红斑狼疮、原发性干燥综合征、系统性硬化、亚急性细菌性心内膜炎、慢性肺结核、高球蛋白血症等其他疾病,甚至在5%的正常人也可出现低滴度的RF。因此RF阳性者必须结合临床表现,方得诊断本病。

五、免疫复合物和补体 70%患者血清中出现各种类型的免疫复合物,尤其是活动期和RF(+)患者。在急性期和活动期,患者血清补体均有升高,只有在少数合并有血管炎者出现低补体血症。

六、关节滑液 正常人的关节腔内的滑液不超过3.5ml。在关节有炎症时滑液就增多,滑液中的白细胞明显增多,达2000~75000/mm³且中性粒细胞占优势。其粘度差。含糖量低(低于血糖)。

七、关节X线检查 本项检查对本病的诊断、对关节病变的分期、监察病情的演变均殊重要。以手指及腕关节的X线摄片最有价值。X线片中可以见到关节周软组织的肿胀阴影,关节端的骨质疏松(I期);关节间隙因软骨的破坏尚变得狭窄(Ⅰ期);关节面出现凿样破坏性改变(Ⅱ期);晚期则出现关节半脱位和关节破坏后的纤维性和骨性强直。

八、类风湿结节的活检 其典型的病理改变有助于本病的诊断。

【诊断和鉴别诊断】 为使类风湿关节炎的诊断标准得以一致,美国风湿病学院于1958年制定了本病的分类标准,并于1987年进行修正。现将1987年分类标准简述如下:①晨僵持续至少1小时(每天),病程至少6周;②有三个或三个以上的关节肿,至少6周;③腕、掌指、近指关节肿至少6周;④对称性关节肿至少6周;⑤有皮下结节;⑥手X线摄片改变(至少有骨质稀疏和关节间隙的狭窄);⑦类风湿因子阳性(滴度>1:20)。有上述七项中四项者即可诊为类风湿关节炎。

上述分类标准不仅适用于大规模的流行病学调查、药物验证等时病例的选择,在临床医疗工作中也以此作为诊断标准。但容易遗漏一些早期或不典型的患者,对此临床医师需结合本病的特点为对称性、多发性的慢性小关节炎,症状可以相继出现而进行综合考虑。

类风湿关节炎需与以下疾病进行鉴别:

一、强直性脊柱炎 在70年代前本病多被误认为类风湿关节炎的一个亚型,现已明确无论在病因、病理、临床表现等方面都不相同,因此强直性脊柱炎是一个独立的风湿性疾病。强直性脊柱炎多见于男性青壮年,以非对称性的下肢大关节炎为主。骶髂关节炎具典型的X线改变。有家族史,90%以上患者HLA-B₂₇(+)。血清RF都阴性。

二、骨性关节炎 本病多见于50岁以上的老年人。关节痛不如类风湿关节炎明显。以累及负重关节如膝、髌为主。手指则以远端指关节出现骨性增殖和结节为特点。血沉增快多不明显。血清RF都阴性。

三、系统性红斑狼疮 有部分患者因手指关节肿痛而被误诊为类风湿关节炎。然本病的关节病变较类风湿的关节炎为轻且关节外的系统性症状如蝶形红斑、脱发、蛋白尿等较突出。血清抗核抗体，抗双链DNA抗体多阳性，补体则多低下。

四、风湿性关节炎 是风湿热的临床表现之一。多见于青少年。其关节炎的特点为四肢大关节游走性肿痛，很少出现关节畸形。关节外症状包括发热、咽痛、心脏炎、皮下结节、环形红斑等。血清抗链球菌溶血素O滴度升高，类风湿因子则阴性。

【治疗】 由于本病的病因不明，目前临床上尚缺乏根治本病的方案和预防本病的措施。治疗本病的目的是：①减轻或消除患者因关节炎引起的关节肿痛、压痛、晨僵或关节外的症状；②控制疾病的发展，防止和减少关节、骨的破坏，达到较长时间的临床缓解，尽可能的保持受累关节的功能；③促进已破坏的关节、骨的修复。为达到上述目的，早期诊断和尽早的进行合理治疗是极为重要的。

治疗措施包括 一般性治疗、药物治疗、外科手术治疗，其中以药物治疗最为重要。

一、一般性治疗 包括休息、关节制动（急性期）、关节功能锻炼（恢复期）、物理疗法等。卧床休息只适宜于急性期、发热、内脏受累患者。

二、药物治疗 根据作用，抗类风湿关节炎的药物可分为：改善症状的抗风湿药和控制疾病的抗风湿药。后一类药物目前尚在探索和实验阶段，下面主要对前一类药物进行叙述。

改善症状的抗风湿药物分为非甾体类抗炎药、慢作用抗风湿药、肾上腺皮质激素等。

（一）非甾体抗炎药 通过抑制环氧化酶以减少花生四烯酸代谢为前列腺素、前列腺素、血栓素等炎性介质，从而改善关节滑膜的充血、渗出等炎症现象，达到控制关节肿痛的目的。是治疗本病不可缺少的、非特异性的对症治疗的药物。属于这类药的包括许多品种，结构不同，药代动力学亦不尽相同，剂量用法亦各相异，但有以下的共同特点：①均为口服药；②除个别外都属酸类化合物；③由于胃粘膜的前列腺的合成亦受到抑制，因此在服用后出现胃肠道不良反应如胃不适、胃痛、恶心、返酸、甚至胃粘膜出血；④久用这类药物后可出现肾间质性损害。以下例举国内常用的几种药物：

1. 乙酰水杨酸（阿司匹林） 每日总量为4~6g，分3~4次服用。最大剂量达每日9g。本药不良反应较多，除胃肠道反应外，尚有耳鸣、头晕、肝损害等。目前已较少应用于本病。

2. 吲哚美辛 对关节的肿痛有良效。日量为75~150mg，分3次服。胃肠道反应较多。属同类结构的有舒林酸、阿西美辛，前者适用于老年患者及肾功能有损者。

3. 布洛芬 疗效好，不良反应少，是常用于治疗关节肿痛的药物。每日剂量为1.2~3.2g，分3~4次服用。芬必得系其缓释剂，服法为300mg，日两次。

4. 萘普生 每日剂量为0.8~1.0g，分2次服。不良反应少。

5. 双氯酚酸 每日总量为75~150mg，分3次服用。除胃肠道不良反应外偶可出现一过性的转氨酶升高及皮疹。

6. 吡罗昔康 本药的特点是半衰期长，故每日只需服用一次，每次20mg。不良反

应少。

上述各种药至少需服两周方能判断其疗效，效果不明显者可改用另一种非甾体抗炎药。由于本类药物间的协同作用不明显，因此不需要同时服用两种非甾体药物。

(二)慢作用抗风湿药 由于本类药物起效时间长于非甾体抗炎药故名。又因它们作用于类风湿关节炎病程中的不同免疫成分，并认为它们有控制病情进展的可能，故又名这类药物为改变病情药，其中部分属免疫抑制剂。在临床治疗时，多采用本类药物与非甾体抗炎药联合应用方案。本类药物中常用的药有：

1. 甲氨蝶呤 (MTX) 本药抑制细胞内二氢叶酸还原酶，同时具抗炎作用。每周剂量为 7.5~20mg，以口服为主（一日内服完）亦可静注或肌注。4~6 周后起效。疗程至少半年。不良反应有肝损害、胃肠道反应、骨髓受抑等。停药后多能恢复。

2. 雷公藤 具抑制淋巴、单核细胞及抗炎作用。本药有不同制剂，以雷公藤多甙为例，每日剂量为 60mg，分 3 次服用。病情稳定后可酌情减量。其主要不良反应为对性腺的毒性，出现月经减少、停经，精子活力及数目降低，皮肤色素沉着，指甲变薄软，肝损，胃肠道反应等。

3. 金合剂 分为注射及口服两种剂型。常用的注射剂为硫代苹果酸金钠，每周肌注一次，由最小剂量开始，逐渐增至每次 50mg，待有效后注射间隔可延长。口服片剂名金诺芬 (auranofin)，每日剂量 6mg，分两次口服。3 个月后起效，不良反应少。适用于早期或轻型患者。

4. 青霉胺 开始剂量为 125mg，日 2~3 次，无不良反应者则每 2~4 周后加倍剂量，至每日量达 500 至 750mg。待症状改善后减量维持。不良反应较多，包括胃肠道反应、骨髓受抑、皮疹、口异味、肝肾损害等。

5. 柳氮磺胺吡啶 剂量为每日 2g，分次服用，由小剂量开始。不良反应少，但对磺胺过敏者禁用。

6. 硫唑嘌呤 抑制细胞的合成和功能。每日口服剂量为 100mg，病情稳定后可改为 50mg 维持。服药期间需监测血象及肾功能。

7. 环磷酰胺 抑制细胞生长。本药毒副反应较多，多用于难治性、持续活动性、系统症状较重的患者。静脉冲击疗法的用法为每平方米体表面积用药 0.75~1.0g，每月一次，症状控制后延长其间歇期，或用 200mg，静脉注射，隔日一次。口服法为：100mg，每日一次。不良反应包括骨髓、性腺受抑，胃肠道反应，肝损害，出血性膀胱炎。用药期间宜大量饮水以防膀胱并发症。

8. 环孢霉素 A 是近年来治疗本病的免疫调节剂。每日剂量为每公斤体重 3~5mg，一次口服。其突出的不良反应为血肌酐和血压上升，宜服用期间严密监测。

(三)肾上腺皮质激素 本药有强大的抗炎作用，可使关节炎症状得到迅速而明显的改善，但由于它不能根本控制本病因此它和非甾体抗炎药一样，停药就症状复发。长期使用皮质激素造成停药困难的依赖性和许多不良反应的出现。本药适用于有关节外症状者或关节炎明显又不能为非甾体抗炎药所控制或慢作用药尚未起效时的患者。泼尼松 (强的松) 每日量为 30~40mg，症状控制后递减，以每日 10mg 维持。逐渐以非甾体药物代替。

(四)实验性治疗 包括一些生物制剂如 γ 干扰素，抗 TNF α 抗体，抗 T 淋巴细胞及

其受体的单抗等。有望能阻断类风湿关节炎发病环节以控制疾病，疗效有待观察。另一些治疗如血浆换置、去淋巴细胞引流、放射治疗都应用于一些难治的重症患者。

药物的选择和应用的方案要根据患者的病情活动性、严重性和进展而定。受累关节超过 20 个，起病 2 年内就出现关节骨破坏，RF 滴度持续很高，有关节外症状者则应尽早采用联合治疗方案，包括一种以上的慢作用抗风湿药及非甾体抗炎药的联合应用。

三、外科手术治疗 包括关节置换和滑膜的切除手术。前者适用于较晚期有畸形并失去正常功能的关节。这种手术目前只适用于大的关节，而且手术不能改善类风湿关节炎本身的病情。滑膜切除术可以使病情得到一定的缓解，但当滑膜再次增生时病情又趋复发。

【预后】 影响类风湿关节炎预后的有以下因素：①疾病的自然病程规律在各个患者不一，有少数（约 10%）在短期发作后可自行缓解，不留后遗症。另有少数（约 15%）在极短的 1~2 年间就进入到关节骨的明显破坏。大多数患者则出现发作与缓解的交替过程并出现轻重不等的关节畸形和功能受损；②治疗的早晚和治疗方案的合理性，应尽早的在疾病早期得到充分而合理的治疗，因为该时关节炎尚有可逆性可能，待至关节软骨受到破坏则往往是不可逆的。对有持续多关节肿痛、RF（+）、早期 X 线出现骨破坏、有皮下结节等关节外症状、具 HLA-DR₄ 或 DR₁ 者应尽早、积极应用联合方案治疗。

造成本病死亡的原因中与本病有关的有：系统性血管炎、感染、淀粉样变等。

（董 怡）

第三章 血清阴性脊柱关节病

血清阴性脊柱关节病是指一组累及脊柱、周围关节、关节周围组织的慢性炎症性疾病。它包括强直性脊柱炎、Reiter 综合征、反应性关节炎、银屑病关节炎、炎性肠病关节炎、幼年起病脊柱关节病。其中以强直性脊柱炎最常见，并具有代表性。

本组关节病变在 50 年代前后一直被认作类风湿关节炎的亚型，错误地把强直性脊柱炎称为类风湿脊柱炎或类风湿关节炎的中枢型，至 70 年代才公认这是一组独立的关节炎。

本组疾病有以下特点：

1. 与 HLA-B₂₇ 密切相关。本组各疾病患者的 HLA-B₂₇ 的频率如表 9-3-1，皆明显的高于普通人群（中国人群 B₂₇ 频率为 5%~9%），但两者的相关性并非绝对，因为不是全部患者都具有 B₂₇。

2. 与肠道革兰阴性杆菌有一定相关性 如强直性脊柱炎与肠道的克雷白肺炎杆菌相关，Reiter 综合征与福氏痢疾杆菌相关，反应性关节炎则与沙门杆菌、痢疾杆菌相关。

3. 附着端炎（enthesitis）是本组疾病的特异性病理改变。附着端炎是指腱、韧带与骨相连接处的炎症病变。

4. 髌髻关节炎及脊柱炎为其 X 线特点。

5. 血清类风湿因子阴性。

6. 临床表现见表 9-3-2。

表 9-3-1 血清阴性脊柱关节病与 HLA-B₂₇ 的相关性

疾病名称	HLA-B ₂₇ 频率
强直性脊柱炎	95%~90%
Reiter 综合征	90%~70%
反应性关节炎	70%~50%
幼年型脊柱病	80%
银屑病脊柱炎	60%~50%
炎症性肠病脊柱炎	60%~50%

表 9-3-2 血清阴性脊柱关节病的临床表现

	强直性 脊柱炎	Reiter 综合征	幼年型强 直性脊柱炎	银屑病 关节炎	炎症性肠 病关节炎
发病年龄	<40 岁	青、壮年	<16 岁	青、中年	青、中年
性别	男>女	男>女	男>女	男=女	男=女
起病方式	慢	急	不定	不定	慢
骶髂关节炎	对称	不对称	不定	不对称	对称
骶髂关节炎或脊柱炎	100%	<50%	<50%	20%	<20%
周围关节炎	40%	90%	90%	95%	常见
眼葡萄膜炎或结膜炎	++	+++	++	+	+
皮肤或指甲病变	-	++	-	+++	+
尿道炎	-	++	-	-	-
主动脉瓣闭锁不全	+	+	/	/	/

以下对本组中有代表性的强直性脊柱炎略加叙述。

强直性脊柱炎

强直性脊柱炎 (ankylosing spondylitis) 是一个累及脊柱的慢性炎症性免疫病。本病在我国并不少见, 据各地调查的结果其患病率约为 0.3%, 是造成人群残疾的重要病因。

【病因】 可能与以下因素有关:

一、遗传基础

(一) 本病有明显家族史。患者亲属中本病的发病率明显高于非强直性脊柱炎患者的亲属。调查本病患者的直系亲属发现 50% 具有 HLA-B₂₇, 20% 患有强直性脊柱炎。

(二) HLA-B₂₇ 基因属 MHC I 类, 根据 DNA 分型法可将 B₂₇ (+) 者分为 *2701~*2707 七个亚型。亚型的分布与种族相关, 如中国人主要表达为 *2704 和 *2705, 白人主要为 *2705, *2702 而 *2703 主要出现在黑人, *2701、*2706、*2707 在人群中很少出现。在强直性脊柱炎患者中出现的亦主要为 *2704、*2705、*2702, 因此很可能强直性脊柱和 B₂₇ 各亚型某些共同序列的氨基酸有关而不是和某一亚型有关。

二、感染因子 研究提示感染可能是本病发生的因素之一。如在强直性脊柱炎患者

大便培养出克雷白杆菌的阳性率就明显的高于正常人；患者血清 IgA 型抗克雷白菌抗体的阳性率亦高；抗具有 B₂₇和克雷白菌固氮酶相同的氨基酸的多肽抗体的阳性率亦高。说明克雷白杆菌与强直性脊柱炎有一定相关性。

【发病机制】 尚不明确。一直试图用分子模拟假说来解释本病的发病机制，即以为 B₂₇和促发本病的感染因子间抗原结构相似，从而引起两者间的交叉反应。现已证实在克雷白杆菌的固氮酶和 B₂₇间，福氏痢疾杆菌的质粒与 B₂₇间都有相似序列的氨基酸片段，当上述细菌入侵人体后对该菌产生的抗体和免疫反应都转为对其自身 B₂₇为靶抗原的反应，导致本病的发生和发展。

最近，又观察到具有 B₂₇分子的转基因小鼠可以出现一系列的炎症反应，包括周围和脊柱关节炎、胃肠道炎症、腹泻、银屑病样皮疹、心脏炎等，与人类血清阴性脊柱关节病很为相似。这进一步提示 B₂₇与本病的密切关系。

然而，并非所有的强直性脊柱炎都具有 B₂₇，B₂₇（-）者的发病机制又当如何解释则有待研究。

【病理】 本病的基本病变为附着端炎，它可出现在身体多个部位。当附着骨的部分韧带、髓鞘、包膜囊出现炎症反应即为附着端炎。在显微镜下可以看到淋巴细胞浸润等炎性病变。当疾病继续进展则附着端相应的软骨和骨也出现病变，有骨破坏和新骨形成。最终附着端出现纤维化和骨化。附着端炎最多发生在髌髌关节、椎间盘、椎体周韧带、跟腱、趾筋膜、肋间肌等处的硬结缔组织部位，以致造成这些部位的病变和临床症状。髌髌关节炎为本病突出的临床症状，其病变为炎性肉芽组织逐渐破坏了该关节，使关节间隙消失代之以纤维组织和骨化。椎体因其椎间组织的炎症和新骨形成而由正常的凹形椎体变成方形。椎体边缘的新骨与上下相邻的椎体连成骨桥，构成 X 线片所谓的竹节样改变。椎体各小关节突的韧带亦纤维化，骨化。这样，就使脊柱固定而丧失其活动功能。

【临床表现】 起病缓慢而隐匿。发病年龄多在 15~30 岁，40 岁以后发病者少见。男性患病率至少 5 倍于女性，且男性患者的症状远较女性为重。

早期的症状往往是腰痛，痛位于髌髌关节处或臀部，逐渐加重并影响腰部活动，方引起注意。继而背痛和背僵直感，静止后加重，经活动后可以明显的减轻。最终脊柱出现驼背、颈强等畸形。

另有约半数的患者因下肢的周围关节炎为首症而求治。尤其是年青患者。表现为髌、膝、踝大关节非对称性肿痛。反复发作和缓解，往往遗有活动障碍。

其他常见的症状有足跟痛、足掌痛、肋间肌痛等。

脊柱关节外的症状，依次有眼葡萄膜炎、结膜炎、肺上叶纤维化、升主动脉根病变和主动脉瓣病变。它们出现在少数患者的病程中。

脊柱受累后最早出现的阳性体征为腰部的后仰、侧弯、前弯、转动等动作受限和 Schöber 试验（+）。当肋椎和肋横突关节受累时患者出现扩胸受限。

【实验室和 X 线检查】 患者的血沉、C 反应蛋白在活动期都升高，类风湿因子阴性，HLA-B₂₇在 90%以上患者呈阳性。早期有意义的 X 线片改变为双侧的髌髌关节炎，脊柱炎的 X 线表现有：椎体的方形变、脊柱骨赘，脊柱竹节样变。

【诊断】 常用的诊断标准为 1966 年拟订的纽约标准，内容如下：①腰部前弯、后仰、侧弯的三向活动受限；②腰背或腰椎痛；③胸廓扩张度 < 2.5cm。髌髌关节炎的 X 线分级

(0~4) 则如下: 0级为正常; 1级为可疑; 2级为微小病变; 3级为中度, 即关节面出现侵蚀、硬化、关节狭窄或增宽; 4级为重度, 即关节强直。凡具有X线3~4级的双侧骶髂关节炎并伴有上述任一症状者或有3~4级的单侧骶髂关节炎或2级的双侧骶髂关节炎伴有第1或同时有第2和第3条症状者即可以确诊为强直性脊柱炎。无临床症状的双侧骶髂关节炎者则为可能的强直性脊柱炎患者。

应用本标准时要警惕早期X线片尚未显示的骶髂关节炎, 易被漏诊。

强直性脊柱炎尤其是有周围关节炎者需与类风湿关节炎鉴别。两者在发病年龄、性别、临床表现上都有不同点。强直性脊柱炎还须与血清阴性脊柱关节病中的其他脊柱关节病鉴别, 可参照表9-3-2。另外本病亦须与弥漫性原因不明骨骼增生症鉴别, 后者的脊柱强直都出现在老年人, 病变以胸椎段为主, 不出现骶髂关节炎。

【预后和治疗】 本病呈发作与缓解的自然交替过程。病情轻重因人而异, 发病年龄轻伴有周围大关节炎的男性患者病情多重。病情在起病后的前10年发展得较迅速, 以后逐渐自限, 40岁以后发展可停止。有小部分患者因脊柱和关节的强直而严重的影响工作和生活。

应该鼓励患者适当锻炼, 尤其是脊柱及髋的屈曲活动。睡硬板床, 用低枕, 避免脊柱负重、过久弯腰和创伤。

药物治疗包括: ①非甾体抗炎药: 主要是减轻患者疼痛和僵硬状态。②慢作用抗风湿药: 近年来人们以抑氮磺胺吡啶用于本病, 对本病病情的发展似有一定遏止, 也有人用雷公藤(用法可参考类风湿关节炎章)。除有眼葡萄膜炎的急性发作外本病没有应用肾上腺皮质激素的适应证。手术疗法仅用于脊柱有严重屈曲畸形的晚期患者。

(董 怡)

第四章 系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一累及全身多个系统的自身免疫病, 血清出现多种自身抗体, 并有明显的免疫紊乱。

SLE以年青女性多见, 育龄妇女占病人的90%~95%, 但也见于儿童和老人。男女之比为1:7~10。我国患病率高于西方国家, 约为70/10万人口, 海外华裔人群同样有较高患病率。美国黑人患病率比白人高3倍。

【病因】 病因不明, 可能与遗传、性激素、环境等多种因素有关。

一、遗传 SLE患者的近亲发病率为5%~12%; 据统计异卵孪生的发病率为2%~9%, 同卵孪生则高达23%~69%, 说明遗传和本病的发生有关。目前认为HLA-Ⅱ类分子(DR、DQ)与SLE的易感性和自身抗体的形成关联, HLA-DR₂、HLA-DR₃的频率在SLE患者中明显高于正常对照人群, HLA-DQ的某些亚型与SLE的各种自身抗体密切相关。DQ链的氨基酸序列结构可能是产生相应自身抗体的物质基础。同样, 当HLA-Ⅱ类分子C₂、C₄, 尤其是C_{4A}缺乏时SLE的患病率亦增高。由此看出SLE的易感性是多基因性的。

二、性激素 大部分SLE是育龄妇女。对SLE动物模型NZB/NZWF₁雄鼠在新生期

予阉割后，其 SLE 发病率增高，与模型雌鼠的发病相似。给发病的小鼠使用雌激素可加重病情，而雄激素则可减少发病。在人类无论是男性或女性 SLE，体内的雌酮羟基化产物皆增高，且妊娠可诱发病。由此可见性激素和本病的发生有关。

三、环境

(一) 感染 NZB/NZWF₁ 小鼠组织中可分离出 C 型 RNA 病毒并在肾小球沉积物中查到抗 C 型病毒抗体。在人类发病中尚未证实与任何病原体有直接关系。病原体可能只是一种多克隆 B 细胞刺激因素，促发了本病。

(二) 日光 日光过敏见于 40% 的 SLE 患者。紫外线的照射使皮肤的 DNA 转化为胸腺嘧啶二聚体，提高了免疫原性，并使角质细胞产生白介素₁，增强了免疫反应。

(三) 食物 改变实验动物的饮食成分，如脂肪种类、牛白蛋白的含量、能量水平均能影响实验性结缔组织病的病情。猕猴饲以苜蓿可产生狼疮样症状。说明食物的变化也可能和本病的发生有关。

(四) 药物 药物进入人体后可以改变其细胞而成为自身抗原。在服用某些药物如普鲁卡因酰胺、胍苯达嗪、氯丙嗪、甲基多巴、异烟肼等后或过程中，有人会出现狼疮样症状和血清 ANA (+)，停药后均自动消失，即所谓药物性狼疮 (drug-induced lupus)。这些药物能否引起 SLE 则尚无确证。

【发病机制】 至今尚未清楚。在内在和外来的尚不明瞭的因素的作用下，机体丧失了正常的免疫耐受性 (immune tolerance)，以致淋巴细胞不能正确的识别其自身组织，而出现自身免疫反应。突出的表现为 B 淋巴细胞高度的活化而产生多种针对自身组织包括细胞核及各种核成分、细胞膜、细胞浆、各种组织成分的自身抗体，其中尤以抗核抗体 (ANA) 为重要。ANA 对 SLE 的发病、诊断和病情都起了关键的作用。

在正常情况下 B 细胞受到 T_H (辅助/促进) 和 T_S (抑制/细胞毒) 淋巴细胞的调节。许多实验资料都表明 SLE 周围血的 T_H 和 T_S 的数值都不正常，并受到不同病期和病情的影响。说明 SLE 存在着 T 细胞的异常。T 细胞的异常也反映在它分泌的细胞因子，从活动期 SLE 患者的循环中可以测到大量可溶性 IL-2 受体也证明了上述论点。肿瘤坏死因子 (TNF)。可呈低下或升高的多态性改变，而 TNF_α 的低下很可能与狼疮肾炎的发病有关。

许多自身抗体有明确的致病作用。ANA 中的抗双链 DNA 抗体与肾小球的 DNA 相结合后形成免疫复合物，固定并活化补体，所释放的趋化因子吸引中性粒细胞，当后者脱粒时释放炎症性介质而导致肾小球肾炎。SLE 肾组织中查到免疫球蛋白、补体成分、DNA 沉积物以及肾病变组织洗脱液中查到抗 DNA 抗体都证明了这个论点。SLE 患者的皮疹或非皮疹区的皮肤也可查到免疫复合物 (IgG 和抗 IgG 免疫复合物)。免疫复合物也可沉积在各个器官的血管壁，引起血管炎导致该器官的损伤。目前认为免疫复合物是引起 SLE 组织损伤的主要机制。

除抗 DNA 外其他的自身抗体在 SLE 的发病中也起了一定作用。与某些自身抗原如红细胞、白细胞、血小板结合的自身抗体，常不需要补体的参与而被单核巨噬细胞系统吞噬清除或通过抗体依赖细胞毒细胞的杀伤作用而减少。另有些自身抗体如抗磷脂抗体当与组织中的磷脂结合后就影响到血液的凝固系统，促发了血管内栓塞，构成 SLE 的许多临床症状如狼疮脑病、脊髓炎、反复流产、血小板减少等症状。ANA 中的不少自身抗

原为酶或具有生物活性的亚细胞成分，它们参与了DNA、RNA的复制或转录的过程，因此相应的自身抗体能特异性的抑制细胞的这些功能。

总之，SLE主要是由细胞和体液免疫紊乱而导致的组织炎症性的损伤。除免疫复合物外尚有其他机制参与，其中有的尚不了解，有待更多的研究。

【病理】 SLE的受损伤组织一般表现为炎症及炎症后病变，以血管炎或血管病变尤为突出。

本病的特征性组织病理学改变是：①苏木紫小体，系由苏木紫染成蓝色的均匀球状物质所构成。在形态学与组织化学上与狼疮细胞的包涵体相似，几乎见于所有受损的炎症区。②“洋葱皮样”病变，系指脾中央动脉及其他动脉周围有显著向心性纤维增生。③疣状心内膜炎，一般在心瓣膜或腱索上形成的赘生物，有时仅能在显微镜下观察到。

经免疫病理或电子显微镜检查，几乎所有SLE患者的肾都可发现异常，虽然肾组织在光镜检查下未见异常，尿常规也无改变，但在肾小球血管系膜上可见微量免疫球蛋白或致密沉积物。尿常规检查异常者，不论轻重，光镜下均可查到病变。世界卫生组织将狼疮性肾小球肾炎作以下分类：①正常肾小球；②单纯系膜性：细胞增多局限于血管系膜，毛细管无任何改变，预后佳；③局灶节段性：仅部分肾小球出现病变，表现为活动性坏死和（或）硬化，以前者多见；④弥漫增生性：几乎所有肾小球受侵犯，而且通常每个肾小球的大部分受累。有炎症细胞浸润。细胞增生可以在毛细血管内或毛细血管外，形成新月体。基底膜不规则增厚。可伴有肾小球硬化。⑤膜性：基底膜均匀性增厚，上皮侧有免疫球蛋白沉着，肾小球细胞增生不明显。⑥晚期硬化性。代表狼疮性肾病活动性炎症的病理改变包括：细胞增生、坏死、核破碎、细胞性新月体、白细胞浸润、透明样血栓、间质性炎症，上述病变表示可有较佳治疗反应；慢性终末期病理改变包括：肾小球硬化、纤维性新月体、肾小管萎缩、肾间质纤维化，这些病变表示治疗难以奏效。狼疮性肾炎的病理改变不仅限于肾小球，间质性炎症，肾小管病变及血管炎都可以是其重要病变。

【临床表现】 SLE的临床表现无固定模式，病程迁延，反复发作，间有长短不等的缓解期。起病可为暴发性、急性或隐匿性，开始或仅有单一器官受累，也可多个系统同时受累。一般在老年发病，病情较轻，而儿童较重。多数患者有乏力、发热、体重下降等全身症状，诱发因素包括阳光照射、感染、妊娠、分娩、药物、手术等。

一、皮肤与粘膜 80%患者有皮肤损害，常见于皮肤暴露部位，有对称性皮疹，典型者在双面颊和鼻梁部位呈蝶形红斑。这种皮损为不规则水肿性红斑，色鲜红或紫红，边缘清楚或模糊，表面光滑，有时可见鳞屑。病情缓解时，红斑可消退，留有棕黑色素沉着，较少出现萎缩现象。在SLE患者中也可见到盘状红斑的皮损，这与蝶形红斑略有不同，常呈不规则圆形，边缘略凸出，毛细血管扩张明显，红斑上粘有鳞屑，毛囊口扩大。晚期可出现皮肤萎缩，瘢痕化或皮肤色素消失，以面、颌、臂部较多见。此外在手掌的大小鱼际、指端及指（趾）甲周也可出现红斑，有的在下肢出现网状青斑，这些都是血管炎的表现。活动期患者可有脱发、口腔溃疡。有部分患者有雷诺现象。

二、关节与肌肉 80%患者有关节受累，大多数患者表现为关节痛，其中部分尚伴有关节炎。受累关节常是近端指间关节、腕、足部、膝、踝等关节，呈对称性分布，而肘及髌关节较少受累。不伴有骨质侵蚀、软骨破坏及关节畸形。长期用肾上腺糖皮质激素

素病人的5%~8%发生股骨头或肱骨头无菌性坏死。肌痛见于50%患者,有时出现肌炎。

三、浆膜 1/3患者有单侧或双侧胸膜炎,30%患者有心包炎,少数患者有腹膜炎。各部位的浆膜炎可伴有少量或中等量渗出液,偶有血性渗出液。

四、肾 约半数患者有临床狼疮性肾炎,表现为:①轻型肾炎:无有关症状,肾功能正常,仅有蛋白尿、管型尿、镜下血尿;②肾病综合征:有大量蛋白尿、低白蛋白血症、高度水肿,但血胆固醇有时不升高,病程进展缓慢;③慢性肾炎:患者呈不等程度的水肿,高血压、蛋白尿、变形红细胞尿及肾功能不全;④尿毒症:为狼疮性肾炎的结局,是患者死亡的最常见原因;⑤急性肾炎:有面部浮肿、尿少、一过性高血压、蛋白尿、明显血尿、红细胞管型尿、一过性氮质血症;⑥远端肾小管中毒:有尿浓缩及调节酸碱平衡的功能不全。

五、心 约10%累及心肌。心肌炎患者常因合并肾性高血压及肾功能不全而发生心力衰竭。临床上很难以确定心内膜炎的存在。

六、肺 约10%可有急性狼疮性肺炎,胸片示双侧弥散性肺泡浸润性病灶。慢性狼疮性肺炎主要表现为肺间质纤维化。

七、消化道 少数可发生各种急腹症,如急性腹膜炎、胰腺炎、胃肠炎等有关表现,肠壁或肠系膜的血管炎可造成胃肠道出血、坏死、穿孔或肠梗阻。肝肿大多见,但出现黄疸者少见。有黄疸者宜除外其他病因。

八、神经系统 约20%患者有神经系统损伤。大脑损害以精神障碍、癫痫发作、偏瘫及蛛网膜下出血等多见,也可出现脊髓炎。出现中枢神经损害表现者常预示病变活动、病情危重,预后不良。但如及时治疗,症状可以缓解。此外可出现脑神经与外周神经病变。大部分患者的脑脊液多可见蛋白增高、轻度细胞增多。严重头痛可以是SLE首发症状,此时诊断SLE需依靠血清学检查。

九、淋巴结 可出现无痛性、轻或中度淋巴结肿大,病理活检可显示坏死性淋巴结炎病变。

十、血液系统 6%~15%可有自身免疫性溶血性贫血,5%可有严重血小板减少性紫斑,约半数患者的血白细胞数在 $2\sim 4.5\times 10^9/L$ 。最常见的血液异常是正常色素细胞性贫血。

【免疫学检查】

一、抗核抗体谱 这是针对细胞核中不同成分的一组抗体,共有十余种,但临床上常用者有下列试验。

1. **抗核抗体** 是SLE的标准筛选试验但其特异性小,因它也出现在其他结缔组织病。SLE患者约95%阳性,抗体效价与病情活动进展不一定平行。由于意义相同,此试验已代替方法繁琐而阳性率低的狼疮(LE)细胞检查。

2. **抗双链DNA抗体** 对SLE特异性高,阳性率约60%,抗体效价一般随病情缓解而下降。

3. **抗 S_m 抗体** 特异性高,SLE病人的阳性率是20%~30%。本抗体与SLE活动性无关。

4. **其他自身抗体** 抗RNP、抗SS-A(R_o),抗SS-B(L.),抗组蛋白等抗体均可出现在SLE。

二、抗磷脂抗体 包括抗心脂抗体、狼疮抗凝物、生物学假阳性反应物（即假阳性的梅毒试验），均针对基本上相同的磷脂抗原。抗体在试管内抑制血凝，但有此抗体的患者不但无出血倾向，反而容易发生动脉与静脉的血栓形成。此外也常发生习惯性流产与血小板减少症。以上诸症状及抗磷脂抗体共同构成抗磷脂综合征。

三、其他自身抗体 针对红细胞膜抗原的抗体引起抗人球蛋白试验阳性，还有抗血小板糖蛋白 GP-Ⅲ 抗体，抗粒细胞、淋巴细胞抗体，针对高尔基体、核糖体的抗体，针对细胞骨架成分、微纤维等抗体。大约 1/3 患者类风湿因子阳性。

四、补体 血清补体总溶血能力 (CH₅₀)，C₃ 含量降低可间接反映循环免疫复合物含量增加，与病情活动有关，补体分解物 C_{3a}，C_{5a} 增加也代表病情活动。检测循环免疫复合物的方法甚多，但无一令人满意。

五、其他 病情活动时血沉常增快，可溶性白介素₂受体量增高。

【免疫病理检验】

一、肾穿刺活组织检查 本方法所提供的病理诊断对治疗狼疮性肾炎和估计预后有价值。至少应包括光镜、荧光镜检查，必要时用电镜检查。用免疫组化方法可鉴定淋巴细胞的亚型及沉积物的成分。

二、皮肤狼疮带试验 用免疫荧光方法观察患者皮肤的表皮与真皮连接处有无免疫球蛋白的沉着，如有则为阳性。SLE 阳性率为 50%~70%。IgG 沉着较 IgM 沉着更具有诊断意义。如从病损部位取材，则多种皮肤病均为阳性，故应自暴露部位正常皮肤取材，以提高本试验的特异性。

表 9-4-1 1982 年美国风湿病学会修订的系统性红斑狼疮分类标准

标 准	定 义
1. 颧部红斑	遍及颧部的扁平或高出皮肤固定性红斑，常不累及鼻唇沟部位
2. 盘状红斑	隆起红斑上覆有角质性鳞屑和毛囊栓塞，旧病灶可有皮肤萎缩性瘢痕
3. 光敏感	日光照射引起皮肤过敏
4. 口腔溃疡	口腔或鼻咽部无痛性溃疡
5. 关节炎	非侵蚀性关节炎，累及 2 个或 2 个以上的周围关节，特征为关节的肿、痛或渗液
6. 浆膜炎	①胸膜炎：胸痛、胸膜摩擦音或胸膜渗液；或②心包炎：心电图异常，心包摩擦音或心包渗液
7. 肾脏病变	①蛋白尿 > 0.5g/dl 或 > 卅；或②细胞管型：可为红细胞、血红蛋白、颗粒管型或混合性管型
8. 神经系统异常	①抽搐：非药物或代谢紊乱，如尿毒症、酮症酸中毒或电解质紊乱所致；或②精神病：非药物或代谢紊乱，如尿毒症、酮症酸中毒或电解质紊乱所致
9. 血液学异常	①溶血性贫血伴网织红细胞增多；或②白细胞减少 < 4 × 10 ⁹ /L，至少 2 次；或③淋巴细胞减少 < 1.5 × 10 ⁹ /L，至少 2 次；④血小板减少 < 100 × 10 ⁹ /L (除外药物影响)
10. 免疫学异常	①狼疮细胞阳性；或②抗双链 DNA 抗体阳性；或③抗 S _m 抗体阳性；或④梅毒血清试验假阳性
11. 抗核抗体	免疫荧光抗核抗体滴度异常或相当于该法的其他试验滴度异常，排除药物性狼疮

在 11 项标准中,符合 4 项或 4 项以上者即可诊断为 SLE。

在验证美国上述标准基础上,我国风湿病学学会建议亦可采用以下标准,13 项中符合 4 项者即可确诊。13 项为:①蝶形红斑或盘形红斑;②光过敏;③口腔溃疡;④非畸形性关节炎或关节痛;⑤浆膜炎(胸膜炎或心包炎);⑥肾炎(蛋白尿或管型尿或血尿);⑦神经系统损伤(抽搐或精神症状);⑧血象异常(白细胞 $<4 \times 10^9/L$ 或血小板 $<80 \times 10^9/L$ 或溶血性贫血);⑨狼疮细胞或抗双链 DNA 抗体阳性;⑩抗 S_m 抗体阳性;⑪抗核抗体阳性;⑫狼疮带试验阳性;⑬补体低于正常。

【诊断】 美国风湿病学会于 1982 年曾制定 SLE 分类标准(表 9-4-1),其主要用途是有效地区分 SLE 与类风湿关节炎、皮肤炎、多发性肌炎、系统性硬化症、结节性多动脉炎等病,标准的敏感性和特异性均在 90%以上。由于列举出 SLE 最常见的症状及最重要的检查,所以对诊断 SLE 有很大的价值,为国际上所普遍接受。我国风湿病学会在美国标准的基础上增加了狼疮带及补体检测两个有意义的检查作为诊断本病的参考项目。

诊断 SLE 应注意:育龄妇女是高发人群,随着病情发展一般有多系统损害,但起病初期可以仅有单系统损害,因此血清中出现的自身抗体,特别是出现高效价抗核抗体、抗双链 DNA 抗体、抗 S_m 抗体对本病早期诊断极有帮助。本病应与以下几类疾病鉴别:①其他自身免疫疾病,特别是单器官损害的自身免疫疾病;②其他结缔组织病;③有多系统损害的疾病,如感染、中毒、癌症、变态反应等;④药物性狼疮,本病有服药史,常见症状有发热、肌关节痛,很少出现系统性损害,肾及神经系统多不累及。血清 ANA 100% (+),抗组蛋白抗体 90% (+),抗单链 DNA 抗体 70%~80% (+),但抗双链 DNA 抗体及抗 S_m 抗体均 (-),补体水平正常。

【治疗】 应依据病情轻重、疾病活动度、受损器官而制定治疗方案。

一、一般原则 ①急性活动期病人应以卧床休息为主,慢性病或病情稳定的患者可以适当参加社会活动或工作,并注意劳逸结合;②有感染时应积极治疗。手术及创伤性检查前宜用抗生素预防感染。疫苗注射并不诱发 SLE 病情活动;③无论有无光过敏,应避免暴露于强阳光下,如夏天戴帽子及穿长袖衣服;④治疗并发症的重要意义不亚于治疗 SLE 病本身。

二、疾病活动度的判断 是指导治疗的指征及估计疗效的依据。判断应根据:①临床上有无活动性炎症损伤,如皮疹、浆膜炎或其他进行性免疫损伤如溶血性贫血、血小板减少性紫癜。狼疮性肾炎经治疗而持续有尿异常者,应作肾活检以确定炎症活动度;②有无全身症状,如发热、无力、疲倦、体重下降;③化验如见抗双链 DNA 抗体效价升高, CH_{50} 、 C_3 水平下降,一般说明病情恶化,相反则表示好转。此外可观察血沉, C_{3n} 及可溶性白介素 2 受体水平。总之,需连续动态观察指标变化才能正确判断患者 SLE 的活动度。

三、药物治疗

(一)非甾体抗炎药 主要用于发热、关节肌肉酸痛、关节炎、浆膜炎,而无明显内脏或血液病变的轻症患者。对有肾炎者应慎用,因能使肾功能恶化。

(二)抗疟药 对于控制皮疹、光敏感及关节症状有一定效果,是治疗盘状狼疮的主药。可用磷酸氯喹每日 250~500mg,或羟基氯喹每日 200~400mg。氯喹衍生物排泄缓慢,长期应用可在体内蓄积,引起视网膜退行性病变。为预防眼部病变,宜定期检查眼底。

(三) 肾上腺糖皮质激素 尽管肾上腺糖皮质激素长期应用有不少副作用,但仍是目前治疗 SLE 的主要药物,适用于急性暴发性狼疮,脏器受累包括肾、中枢神经系统、心、肺等,急性溶血性贫血,血小板减少性紫斑等。通常采用泼尼松,剂量为每日 1mg/kg。病情严重者剂量可加倍,病情轻者可按每日 0.5mg/kg 给药。一般治疗 4~6 周,病情明显好转后开始减量,如起初泼尼松剂量为 60mg/d,则可较快地减至 40mg/d,然后每 1~2 周减 5mg。很多病人需要长期用小剂量泼尼松,如 10~15mg/d,以维持病情稳定。病情活动时,一日量宜分次给药,待病情稳定后,一日量宜晨一次服用或隔日服一次药,以减少泼尼松的副作用。

对患有病情突然恶化的狼疮性肾炎和严重中枢神经系统病变者,可用甲基泼尼松龙,1g/d 静脉滴注,共 3 天。由于用药剂量很大,应特别注意引起感染及高血压,心律失常,高血糖及药物性肌炎等副作用。

狼疮的皮肤病可用糖皮质激素局部治疗。

(四) 免疫抑制剂 对一些重型如中枢神经狼疮、狼疮性肾炎、心肌受损者,宜加用免疫抑制剂。对一些病情易于复发而又因严重副作用不能用激素者,亦应考虑免疫抑制剂的应用:环磷酰胺每次 0.5~1.0g/m² 体表面积,静脉滴入,3~4 周重复一次,或 1~2mg/kg·d,口服;硫唑嘌呤 1~2mg/kg·d,口服;MTX 7.5mg~25mg 每周一次口服或注射;长春新碱 1~2mg,用生理盐水稀释后静注,每周一次。本类药物的毒性反应主要为胃肠道不适、头晕、头痛、脱发、口腔溃疡、肝病、骨髓抑制、性腺萎缩、神经炎、致畸胎、致癌。在应用过程中应定期查血象及肝肾功能。

(五) 其他 雷公藤对狼疮肾炎有一定效果,但也有毒性反应。环孢霉素 A 对上述免疫抑制剂无效的肾炎患者有效,可起减少激素用量的作用,剂量是每日 3~5mg/kg。主要副作用是肾功能减退、高血压、多毛症。血浆置换疗法对肾炎无肯定疗效,只用于急性危重患者的抢救。

四、妊娠 SLE 好发于育龄女性,因此常需考虑其妊娠的问题。含雌激素避孕药可使疾病复发,故不宜使用,理论上可以使用只含孕酮的避孕药,但常因副作用而难以耐受,多被迫停用。病情稳定而且心肾功能正常者可允许怀孕,但应嘱咐在妊娠前 3 个月停用除激素以外的免疫抑制剂,在妊娠过程中需密切监测病情变化和实验室指标。病情的恶化都发生在妊娠期特别是在产后。妊娠期用药以肾上腺糖皮质激素对胎儿最安全,故宜停用其他药物,按病情需要给予肾上腺糖皮质激素,并于围生期增加其剂量。SLE 患者有较高的流产、早产、死亡率。由于母亲的 IgG 型自身抗体可进入胎儿循环,可出现新生儿狼疮,表现为皮疹、完全性房室传导阻滞以及免疫性血小板减少症。哺乳期勿用大量激素;弱酸性非甾体抗炎药在乳汁中浓度很低。可以用半衰期短,在体内不能转化为葡萄糖苷酸者如布洛芬、双氯芬酸。

【预后】 SLE 患者如早期诊断和有效治疗,预后可大为改观,不少单位报告 5 年及 10 年生存率分别可达到 94% 及 80%~90%。少数患者可长期无症状,也无免疫学检查的异常,处于完全缓解状态。目前,SLE 死因中感染、肾功能衰竭、中枢神经系统病各占 1/3。我国病人因长期服用激素,发生结核扩散者不在少数。

(俞乃昌)

第五章 血管炎

血管炎 (vasculitis) 是一组与血管坏死及炎症有关的疾病。管腔受损引起相应器官或组织的供血不足。临床表现因受累血管的类型、大小、部位、炎症的病期和病损的特点而异。

【病因】 多数病因不明，少数病因较明确，如血清病，药物变态反应及感染。乙型肝炎病毒已证实是多种血管炎的病因，近而又发现巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、成人 T 细胞白血病病毒均能引起血管炎。

【发病机制】 大多数血管炎发病机制与免疫反应有关。血中可测得免疫复合物，血管壁有免疫球蛋白及补体的沉积，甚至有特异的抗原和抗体，如 HBsAg 及抗 HBsAg 抗体，DNA 及抗 DNA 抗体，说明免疫复合物是引起血管炎的重要机制。体液免疫和细胞免疫均可引起肉芽肿形成。一些自身抗体，如抗内皮细胞抗体、抗中性粒细胞浆抗体是否有直接致病作用尚有待研究证实。

Shwartzman 现象：非免疫因素（内毒素、阴离子聚合物等）或免疫因素（免疫复合物）可通过激活补体系统，产生 C_{3a} 、 C_{5a} 以至 C_{5b-9} 膜攻击复合物，能造成有中性粒细胞参与的广泛内皮损伤，但形成的血管炎并无免疫复合物沉着于管壁。

【病理】 血管炎可以累及体内任何血管，根据浸润细胞的种类与病理特点可分为①白细胞破碎性血管炎；②淋巴细胞肉芽肿性血管炎；③巨细胞性血管炎；④坏死性血管炎。这些病变构成了血管腔狭窄或管壁瘤样变，使局部组织供血不足。病理变化还有以下特点：①病变呈节段或局限性改变；②不同阶段的病变和其严重程度往往不一致；③病变有时只涉及管壁一角，因此病理诊断可有一定难度。

【分类】

一、原发性血管炎

（一）累及大、中、小血管

1. 大动脉炎 (Takayasu 动脉炎)
2. 颞动脉炎 (巨细胞动脉炎)
3. 局限性中枢神经系统血管炎

（二）累及中、小血管

1. 结节性多动脉炎
2. 变应性肉芽肿血管炎 (Churg-Strauss 综合征)
3. Wegener 肉芽肿

（三）累及小血管

1. 显微镜下多动脉炎 (microscopic polyarteritis)
2. 过敏性紫癜 (Henoch Schonlein 紫癜)
3. 皮肤白细胞破碎性血管炎

（四）其他

1. 闭塞性血栓性血管病 (Buerger 病)
2. Cogan 综合征
3. 白塞病 (Behcet 病)
4. Kawasaki 病

二、继发性血管炎

1. 感染相关血管炎
2. 结缔组织病相关血管炎
3. 继发于混合型原发性冷球蛋白血症血管炎
4. 恶性肿瘤相关血管炎
5. 低补体血症荨麻疹性血管炎
6. 器官移植后血管炎
7. 假性血管炎综合征 (粘液性瘤、心内膜炎、Sneddon 综合征)

血管炎按病因分类有困难, 因为多数病因不明, 同一病因又可引起几种不同类型血管炎。例如乙型肝炎病毒感染可诱发荨麻疹性血管炎、冷球蛋白血症性血管炎和典型结节性多动脉炎。从受累血管的种类、大小、分布以及组织学特征来进行分类也有问题, 因为许多血管炎有重叠性, 例如 Wegener 肉芽肿和类风湿关节炎所并发的血管炎, 均可以出现急性坏死性动脉炎、粒细胞或淋巴细胞性小血管炎及肉芽肿性血管炎。各血管炎的临床表现也有许多重叠, 所以临床上有时粗略的把血管炎分为原发性和继发性两大类。总之, 目前无满意方案, 一般使用临床病理结合的血管炎分类。

【诊断】

一、临床表现 出现以下症状应想到血管炎: ①多系统损害; ②活动性肾小球肾炎; ③缺血性或淤血性症状和体征, 特别是年轻人; ④隆起性紫癜以及其他结节性坏死性皮疹; ⑤多发性单神经炎; ⑥不明原因的发热。

二、自身抗体

(一) 抗中性粒细胞浆抗体 (ANCA) 用荧光免疫方法检查有两种图型: ①胞浆型 (C-ANCA), 粒细胞浆均匀着色, 对 Wegener 肉芽肿有很高特异性。活动期的全身性 Wegener 肉芽肿病人绝大多数为阳性, 缓解后一般效价下降或转阴, C-ANCA 所识别的抗原是一种位于中性粒细胞颗粒内, 分子量为 29KD 的丝氨酸蛋白酶 (PR₃); ②核周型 (P-ANCA), 着色集中在分叶核的核周边, 除见于 Wegener 肉芽肿, 也见于其他血管炎, 如显微镜下多动脉炎, 新月型肾炎及结缔组织病如红斑狼疮、类风湿关节炎、硬皮病等。P-ANCA 所识别的抗原主要是髓过氧化物酶 (MPO)。ANCA 对血管炎可能有致病作用。它通过活化中性粒细胞, 使其产生呼吸爆炸 (respiratory burst) 和脱颗粒而引起血管炎症。

(二) 抗内皮细胞抗体 (AECA) 见于多种血管炎及结缔组织病, 是针对内皮细胞膜抗原的特异抗体, 一般不结合补体或产生细胞毒性反应。目前仅在 Kawasaki 病证实 AECA 起病理损伤作用。

三、血管造影检查 血管造影能证实血管病的存在, 确定病变的分布及严重程度, 对某些血管炎的诊断有重要价值, 如颞动脉炎、Takayasu 动脉炎、Buerger 病、结节性多动脉炎。血管造影显示的异常影像, 如管腔不规则、狭窄与闭塞、或瘤样扩张, 但无特异性, 应结合病变的特征、部位与分布来考虑诊断。

超声、X线体层、磁共振等检查能发现血管壁增厚，管腔狭窄等病变。

四、组织活检 对诊断很重要。盲目取活检的阳性发现率很低。应从有病变的组织取样。治疗后及慢性期的组织往往丧失特征性变化。活组织采取的量要充分。针刺活检所得组织太少，很难满足需要。由于血管病变有时呈节段性病变，因此送检血管应有一定的长度以提高检出率。

血管炎一般应与以下几类疾病鉴别，包括其他结缔组织病、感染、肿瘤、动脉粥样硬化、血栓栓塞类疾病。

【治疗原则】

1. 去除病因，如避免或消除药物过敏原，对病因进行治疗如抗感染等。
2. 治疗基础疾病，如结缔组织病，肿瘤。
3. 对局限在皮肤的血管炎常用抗组胺类药，如氯苯那敏 12mg/d，苯茛胺 75mg/d，分 3 次服，及非甾体抗炎药，如吲哚美辛，75~150mg/d，布洛芬 1.2~2g/d，分 3 次服。
4. 全身性血管炎一般需用肾上腺糖皮质激素，如为坏死性血管炎通常应加免疫抑制剂，如环磷酰胺，根据病情选择口服给药或静脉冲击疗法（剂量参见 SLE 章）。
5. 可加用抗血小板聚集剂，如阿司匹林 3~10mg/kg.d，次服血管扩张药，如硝苯地平 30mg/d，硝酸异山梨醇酯 30mg/d，分 3 次服。坏死性血管炎病人不宜用肝素及双香豆素类抗凝剂，以免发生严重出血。
6. 其他 血浆置换疗法可用治疗冷球蛋白血症性血管炎。对其他类型血管炎无肯定疗效。大剂量静注丙种球蛋白属于实验性疗法，用于狼疮肾炎患者反可加重病情。

第一节 结节性多动脉炎

结节性多动脉炎 (polyarteritis nodosa) 是一种坏死性血管炎，主要影响中、小动脉，有时也累及微动脉和微静脉，从不侵犯主动脉及其主要分支及弹力型肺动脉。病损呈节段性，好发于动脉分支处，易形成小动脉瘤。急性病变为血管壁纤维蛋白样坏死，各种炎性细胞浸润及管腔内血栓形成。慢性病变为血管壁纤维增生。急性和慢性病变可同时存在，提示组织屡遭侵害。极少形成肉芽肿。病变可以侵犯全身血管，也可以局限在一个脏器、一种组织的血管，如皮肤、肌肉、外周神经、肾。国外资料 10%~50% 患者 HBsAg 阳性，血管壁可见含 HBsAg 免疫复合物，但国内资料未报告本病与乙肝病毒感染的显著关系，多数病因不明。

【临床表现】 发病率为每年 0.7/10 万人，患病率 6.3/10 万人，见于各年龄组，40~60 岁为高峰。男女比例为 2:1。起病缓急不一，典型者以发热、乏力、体重减轻、肌痛、关节痛起病，继有某些器官受累的表现。皮疹见于 50% 患者，为多形性，如出血、指端皮肤坏死、溃疡、隆起性紫癜、网状青斑。肾受累见于 70%~80% 患者，表现为肾小球肾炎、肾病综合征、急性或慢性肾功能不全、肾梗塞、肾性高血压。约 30%~40% 患者有胃肠道症状，表现为穿孔或发炎，胃肠出血或缺血。外周神经受累见于 50%~70% 患者。可引起单神经炎、多发性单神经炎、多发性神经炎；表现为局部疼痛、麻木、感觉异常甚或肌无力。30% 有脑病，多发生于病后 2~3 年，表现为抽搐、偏瘫、精神症状。因并发高血压或冠状动脉炎，心脏扩大，发生心力衰竭，心肌供血不足。肺很少受累。

【实验室检查】 白细胞增高，以中性粒细胞为主，血沉增快，尿内出现蛋白、红细

胞管型、肾功能损害。肝功能可有轻度损害。

【诊断】 典型的临床表现是多系统损害，特别是肢端皮肤坏死性病灶、网状青斑、外周神经病变、及尿异常。血管造影见内脏小动脉多个瘤样扩张，活检显示中、小动脉坏死性血管炎。若仅侵犯单一组织或器官的病例需靠活检诊断。

美国 1990 年制订的结节性多动脉炎分类诊断标准如下：

1. 体重因本病下降达 4kg。
2. 网状青斑。
3. 睾丸痛或压痛，非因感染、创伤或其他因素。
4. 弥漫性肌痛（不包括肩部、臂部肌肉），或肌无力，或小腿肌肉压痛。
5. 单神经病，多发性单神经病，或多发性神经痛。
6. 舒张压大于 12kPa (90mmHg)。
7. 血尿素氮 > 40mg/dl，或血肌酐 > 1.5mg/dl，非因脱水或阻塞。
8. HBsAg 阳性，或抗 HBsAg 抗体阳性。
9. 动脉造影见内脏动脉有多发性动脉瘤或闭塞病灶，除外动脉粥样硬化，纤维肌肉增生异常症，或其他非炎症因素。
10. 中等或小动脉活检见血管壁有粒细胞或（和）单核细胞浸润。

有三项阳性者即可诊断为结节性多动脉炎。本标准的敏感性为 82.2%，特异性为 86.6%。

【治疗和预防】 现代治疗，包括使用糖皮质激素与环磷酰胺，已使 5 年生存率由过去的 13% 升至 48%。病因如为乙肝病毒，可试用抗病毒治疗，如 α -干扰素。

第二节 变应性肉芽肿血管炎

变应性肉芽肿血管炎 (Churg-Strauss 综合征) 病因不明。病理变化示坏死性血管炎，血管壁及血管外肉芽肿形成，组织内嗜酸粒细胞浸润，病变累及全身，特别是肺、心和皮肤。比结节性多动脉炎更少见。各年龄均可发病，男性稍多。根据本病的三大特点可做出诊断：①呼吸道过敏史：有过敏性鼻炎、鼻息肉、哮喘；②血嗜酸粒细胞增多，组织内嗜酸粒细胞浸润，表现为一过性肺浸润及胃肠炎；③全身性血管炎。病程可按以上特点的顺序发展，或三大特点同时出现，进展急骤，心脏病是导致死亡的主要原因。本病对糖皮质激素敏感，一年存活率为 90%，而 5 年存活率仅为 62%。

美国 1990 年变应性肉芽肿血管炎的分类诊断标准如下：

1. 哮喘史。
2. 血嗜酸粒细胞 > 10% (白细胞分类)。
3. 单神经病，多发性单神经病，多发性神经病。
4. 游走性或一过性肺浸润。固定性浸润不属于此项。
5. 鼻窦病。病史有急性或慢性鼻窦痛或压痛，或 X 线片示鼻窦不透明。
6. 血管外嗜酸粒细胞：活检示动脉、微动脉、微静脉外的组织有嗜酸粒细胞堆积。有四项阳性即可诊断为变应性肉芽肿血管炎。

【治疗】 主要是糖皮质激素及环磷酰胺的联合应用，用法见系统性红斑狼疮章。

第三节 超敏性血管炎

超敏性血管炎 (hypersensitivity angiitis 又称白细胞破碎性血管炎 leucocytoclastic vasculitis)。病变主要侵犯微静脉、微动脉、毛细血管,在血管壁有中性粒细胞或淋巴细胞浸润、白细胞核破碎及血管壁纤维蛋白样坏死。常继发于药物及化学品的变态反应或为感染、肿痛、其他弥散性结缔组织病及冷蛋白血症的症状之一,但原发性病例也不少见。临床主要表现是各种皮疹,如荨麻疹、斑丘疹、结节、紫癜、瘀斑、大疱、坏死性溃疡。有时也侵犯全身,引起间质性肾炎、心肌炎、肝炎等。

皮肤活检是主要诊断的依据。

美国 1990 年超敏性血管炎分类诊断标准如下:

1. 16 岁以后发病。
2. 发病时在服药。
3. 隆起性紫癜,压之不退色,无血小板减少症。
4. 斑丘疹。
5. 微动脉或微静脉活检示血管壁或血管外围有粒细胞浸润。

具有三项阳性即可诊断超敏性血管炎。

【治疗】 去除过敏原,治疗基础病。肾上腺糖皮质激素、抗组胺药物对治疗药物过敏有效,但治疗原发性超敏性血管炎不一定有效,因此有时采用秋水仙素、硫磺,吡喹啉、环磷酰胺等治疗。病变一般呈良性或自限性经过。

第四节 Wegener 肉芽肿

Wegener 肉芽肿病因不明,发病率每年为 0.4/10 万人,见于各年龄组,30~50 岁为高峰,男性略多。组织学改变为小动脉、小静脉及毛细血管的肉芽肿性炎症及坏死。

【临床表现】 常有发热、关节肌痛等。同时有以下特点:鼻炎,鼻旁窦炎常是首发症状;继之出现咳嗽、咯血、肺炎或胸膜炎,X 线示肺内结节,薄壁空洞,多发性较单发性更常见,肺浸润可为弥散性或分叶性;局灶性坏死性肾小球炎常较晚些出现。以上特点被称为 Wegener 肉芽肿三联症。如无局灶性坏死性肾小球肾炎,则称二联症。血管炎是造成本病多系统损害的基础,病变波及鼻软骨,造成马鞍鼻。有表现为巩膜炎、皮疹、皮肤溃疡、神经炎、关节痛、关节炎、甚至心肌缺血者。血 C-ANCA 阳性是一特征。早期病例阳性率为 50%,三联症活动期病例可达 100%,静止期常为阴性,大多病例的滴度与病情活动程度呈平行关系。

【诊断】 根据二联或三联症加活检阳性即可诊断。从肺部取活检阳性率最高。

美国 1990 年 Wegener 肉芽肿分类诊断标准如下:

1. 鼻或口腔炎,痛或无痛性口腔溃疡,脓性或血性鼻分泌物。
2. 胸片示结节、固定性浸润或空洞。
3. 尿沉渣示显微镜血尿 (>5 红细胞/HP),或红细胞管型。
4. 活检见动脉壁、动脉周围、或血管外部位有肉芽肿性炎症。

有两项阳性,即可诊断为 Wegener 肉芽肿。

【治疗和预后】 过去死亡率很高,自从联合使用肾上腺糖皮质激素和环磷酰胺,缓

解率在90%以上,4年存活率为88%。病变局限在呼吸道者,有人主张用复方新诺明(磺胺甲基异噁唑加甲氧苄氨嘧啶)治疗。

第五节 巨细胞动脉炎

巨细胞动脉炎(giant cell arteritis),又称颞动脉炎(temporal arteritis),病因不明,多发于老年人,在50岁以上人群中,发病率可达每年15~30/10万人,男女之比为1:3,主要侵犯大、中动脉,包括脑动脉,特别是颞动脉,走向颈及上肢的主动脉分支,有时也累及主动脉,很少侵犯皮肤、肾、肺。病变为节段性,50%的病理活检中可见到肉芽肿性巨细胞动脉炎,其余为淋巴、单核浸润为主的全层动脉炎,病变以内弹力层最重,故造成管腔狭窄闭塞。

【临床表现】 以发热、头痛最常见,咀嚼性间歇痛是一特征性症状,颞动脉肿胀、变硬、结节样变,压痛是重要体征。30%病人有脑缺血症状,包括视力障碍、听力减退、眩晕等。10%患者有上肢大动脉供血不足症状,如脉弱、双上肢血压不等,大血管杂音。

40%~60%伴有风湿性多肌痛表现,患者诉躯干、肩部、臀部肌肉酸痛,晨僵特别明显,但肌压痛以及肌力减弱常不明显。肌活检、肌酶谱、肌电图均正常。

【实验室检查】 大多数患者血沉明显增快。

【诊断】 依据年龄、脑或上肢缺血表现,血沉增高,加颞动脉活检或血管造影异常。美国1990年巨细胞动脉炎分类诊断标准如下:

1. 50岁以后发病。
2. 新近出现头痛。
3. 颞动脉有压痛,波动减弱(非因动脉硬化)。
4. Westergren法血沉 ≥ 50 mm/h。

5. 颞动脉活检示血管炎,表现以单核细胞为主的浸润,或肉芽肿性炎症,并且常有多核巨细胞。

三项阳性即可诊断为巨细胞动脉炎。

【治疗和预后】 病程可持续数月至数年,可反复发作,但有自限性。对糖皮质激素很敏感,开始宜用足量,泼尼松(强的松)40~60mg/d,以后酌情减量维持。预后一般良好。

第六节 白塞病

白塞病(Behcet病)是一种病因不明的血管炎。典型表现有复发性口腔溃疡、阴部溃疡和眼色素膜炎组成眼、口、生殖器三联症,但此病是一全身性疾病,可累及皮肤、粘膜、眼、胃肠、关节、心血管、泌尿、神经等。

白塞综合征(Behcet syndrome)系指一些病例具有眼、口、生殖器三联征,又伴有可以导致这种表现的基础病,如溃疡性结肠炎、Reiter综合征、强直性脊柱炎、Stevens-Johnson综合征等。

【流行病学】 本病在日本、朝鲜、中国、中东(土耳其、伊朗)以及东地中海地区患病率远较西方欧美国家为高。日本患病率为0.1%,中国为0.14%,而美国为1/2.5万人。患者多为年轻人(25~35岁),男性比女性=0.77比1,男性病情比女性严重。

【发病机制】 病因和发病机制不明确。①遗传：在高发区，患者体表型为 HLA-B₅ 及其亚型 HLA-B₅₁ 的阳性率比正常人高 6 倍，但在低发区则无此相关现象。②感染：近 10 年单纯疱疹病毒和溶血性链球菌最受重视，但未证实为病因。国内报告 1/3 患者过去有结核病史或患活动性结核病，而且部分患者经抗结核治疗取得满意疗效。③免疫：许多病变部位，如血管周围、脑脊液和病损处有淋巴细胞出现。受累血管壁有 IgM，C₃ 补体成分沉着；半数患者有循环免疫复合物升高；血清可有抗人粘膜细胞抗体；淋巴细胞在试管内对人口腔上皮细胞有细胞毒性作用，这些现象均提示本病与免疫失调有关。

【病理】 本病的血管炎涉及不同大小的动脉、静脉，血管壁和血管周围以及附近组织中皆可见到淋巴细胞和单核细胞浸润，血管壁坏死或瘤样扩张，甚至破裂，腔内的血栓形成或纤维增生造成管腔狭窄。病变可累及全身各种血管，包括大型血管，如肾动脉、肺动脉、主动脉、腔静脉、肺静脉、下肢动脉与静脉。但一般以侵犯小动脉、小静脉及微血管为主。

【临床表现】

一、**口腔溃疡** 病人反复发生口腔溃疡，位于唇、牙龈、舌、颊粘膜、软腭粘膜，边缘清楚，圆形或卵圆形，3~15mm 直径，底部有白色或黄色伪膜，一般 1~2 周后愈合。

二、**阴部溃疡** 见于 75% 患者，多在阴囊，龟头、阴唇、阴道，甚至子宫颈、膀胱中出现。反复发作次数少，但溃疡大而深。体检时应注意阴囊、阴唇有无过去溃疡愈后的瘢痕。

三、**眼** 60%~80% 患者有眼病，很少为本病首发症状，多在口腔溃疡出现数年后发生。最典型表现为双侧的前、后葡萄膜炎。前房积液，视网膜动脉炎与静脉炎是引起失明的主要原因。眼底检查可见视网膜出血。动脉、静脉闭塞，视神经萎缩。荧光血管造影术检查有助于发现早期视网膜血管疾病。

四、**皮肤** 多见皮疹依次为位于双下肢的结节红斑，毛囊炎，位于面颈部的座疮样皮疹及脓性丘疹。针刺试验指用 24 号针头，无菌条件下斜刺皮肤，24 或 48h 后出现脓疱或毛囊炎，周边红晕，为阳性。本试验的阳性率为 25%~75%，对 Behcet 病有一定特异性，我国患者阳性率为 62.2%。

五、**关节** 50%~60% 患者诉关节痛或发生关节炎。但骨破坏很少见。四肢大关节可受累，尤其是膝关节受累较多见。

六、**中枢神经系统** 约 10% 患者中枢神经系统受累，出现脑膜炎、脑炎、偏瘫、颅压增高，或椎体束、小脑脑干、脊髓、脑神经等受损症状，疾病可反复发作与缓解，或呈慢性进行性病程。中枢神经系统受累提示病情严重，预后差。

七、**胃肠道** 是本病中最常见受损的内脏，可发生肠道多发性溃疡，多集中于迴盲部，易引起腹痛、腹泻、出血、穿孔，呈反复发作。部分遗有肠瘘、肠腔狭窄等后遗症。

八、**大血管病** 约有 10% 病例发生大动脉和大静脉病变，如上下腔静脉、肢体的深与浅层静脉及脑内静脉窦的狭窄和血栓形成。主动脉狭窄及瘤样变，肢体动脉闭塞招致指端坏死与无脉症。肺动脉受累引起肺高压，肺出血。

九、**其他** 附睾炎不多见。肾、肺有时亦可受损。

【实验室检查】 血白细胞多正常或稍增多。有系统损害者血沉多升高。

【诊断】 国际协作组白塞病诊断标准（1991 年）如下：

一、**必要条件** 复发性口腔溃疡，在一年内观察到至少3次口疮样或疱疹样溃疡。

二、**加上以下四条件中的两条：**

1. 复发性生殖器溃疡 目前或病史中观察到溃疡或瘢痕。

2. 眼损伤 前、后葡萄膜炎，或眼科医生用裂隙灯查到玻璃体有细胞，或视网膜血管炎。

3. 皮肤损伤 结节红斑（医生或患者观察到）或假毛囊炎，或脓性丘疹，或痤疮样结节（见于青春发育期后，未服激素患者）。

4. 针刺试验阳性（由医生在24~48h判断）。

【鉴别诊断】

一、**Reiter 综合征** 本病与白塞病有许多共同点，如均可有口、眼、生殖器三联症，肠道病，皮疹，关节受累等特点，然而有以下区别：①白塞病与HLA-B₅₁相关而不与HLA-B₂₇相关；②无家族聚集现象；③白塞病的基本病理改变是血管炎，而脊柱关节病是附着端炎；④白塞病人并发骶髂关节炎的频率并不增高。

Reiter 综合征与白塞病不同除上述四点外尚有：①诊断依据为尿道炎、关节炎、结膜炎三大特征；②旋涡状龟头炎和溢脓性皮肤角化病属本病特征；③皮肤针刺试验阴性；④不伴发大血管血栓形成。

二、**Stevens-Johnson 综合征** 有以下特点：①急起病，有高热，广泛大疱样、红斑样皮疹（多形性渗出性红斑）；②广泛溃疡性口腔炎；③肛门生殖器溃疡；④结膜炎；⑤可有肺炎，关节痛；⑥好发生于20岁以前及有服药史者。病损主要局限于皮肤和粘膜而不涉及内脏、关节及肉眼。

【治疗】 尚无有效的根治方法，肾上腺糖皮质激素可减轻各种症状，但不能杜绝失明或因中枢神经系统病变导致死亡。对有眼及内脏系统受损者除给予糖皮质激素外还可加用免疫抑制剂，如环磷酰胺、甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等，环孢霉素A对眼病有效，但停药后症状往往复发。对其他系统损害疗效不明显，且肾脏副作用大不宜长期使用。虽然不如环孢霉素A，秋水仙碱对眼病也有效。左旋咪唑的疗效不肯定。有结核病者应积极抗结核治疗。无肯定结核病者亦可试验使用，但疗效很难预测。合并大血管血栓形成者可用抗血小板聚集药物，如阿司匹林，但慎用肝素或双香豆素，因为血管炎患者用此类药可发生出血。

【预后】 一般呈良性经过，但可发生严重或致命性并发症，如脑膜脑炎、胃肠道穿孔、大血管病变。

（俞乃昌）

第六章 系统性硬化症

系统性硬化症（systemic sclerosis, SSc）是一种全身性结缔组织病。特点是胶原增生，炎症细胞浸润，血管阻塞，缺血性萎缩，免疫异常。最初命名为硬皮病，突出其皮肤受损的特征，其后改名进行性系统性硬化症，强调其累及多个系统的性质，由于病情未必都是进行性，故现称系统性硬化症。

【病因】

一、遗传 SSc 与遗传关系尚不肯定。SSc 患者及其近亲有较高染色体断裂频率，此现象与 HLA-B₈、DR₃ 相关。抗着丝点抗体与 HLA-DR₁ 相关。抗 Scl₇₀ 抗体与 HLA-DR₅ 相关。

二、性别 育龄妇女比男性发病率明显升高。

三、化学品与药物 聚氯乙烯、有机溶剂、硅、二氧化硅、环氧树脂、L 色氨酸、博莱霉素、喷他佐辛 (pentazocine) 等可诱发硬皮与内脏纤维化。

四、免疫异常 移植物抗宿主疾病可出现硬皮病样改变。

【发病机制】 SSc 的发病可能是由于免疫反应产生的细胞因子与炎症因子刺激纤维母细胞并损伤血管内皮细胞。

一、纤维母细胞功能亢进 成纤维细胞因子 PDGF、TGF-β、FGF、IL-1 的刺激而增生并产生过量胶原。成纤维细胞在试管内不但表现功能亢进，也表现能长期存活；某些 L₉₂₉ 成纤维细胞系尚能抵抗 TNF 的损伤作用。

二、内皮细胞的激活与损伤 小血管内皮细胞的破坏，使内膜增生，管腔狭窄及闭塞，造成器官供血不足。小血管闭塞，突出表现为对寒冷敏感，易发生痉挛。患者血中有过多能活化与损伤血管内皮细胞的因子，如白介素₁、白介素₂、肿瘤坏死因子、淋巴毒素、白三烯 B₄ 等，而血中 vWF 因子增高说明病人的内皮细胞被激活。激活的内皮细胞通过释放促进成纤维细胞增生因子 (PDGF、TGF-β)，炎症因子 (PAF、IL-1)，促凝因子 (vWF)，血管收缩因子 (内皮素) 与细胞粘着因子 (ICAM-1) 加重病变。

三、免疫失调 患者血清中存在多种自身抗体。抗核抗体谱中的抗 Scl-70 抗体、抗着丝点抗体、抗核仁抗体均为本病特异性抗体。说明自身免疫性不论是在本病的发生和发展过程中均起了重要的作用。

【病理】

一、血管 受累组织内毛细血管明显减少，毛细血管内皮细胞肿胀，基底膜断裂。由于内皮细胞增生与肿胀小动脉内膜增厚，有粘液样基质与细胶原纤维沉积，外层周围有单核细胞浸润，晚期血管壁萎缩纤维化。

二、皮肤 初期为真皮层胶原纤维水肿与分离，弹力纤维断裂，血管壁水肿，周围有淋巴细胞浸润。随着病情发展，水肿消退，真皮层胶原纤维增多，有很多突起伸入皮下组织使之与皮肤紧密粘连，表皮层则变薄萎缩，脂肪组织与汗腺萎缩减小。

三、消化道 食管下 2/3 粘膜变薄，粘膜下纤维增生，有淋巴及浆细胞浸润，肌层萎缩。类似病变也见于肠道。

四、肾 肾病变包括小叶间动脉的内皮增生，输入小动脉和肾小球的纤维蛋白样坏死，以及肾小球基底膜增厚。这些病变可引起肾皮质梗塞和肾小球硬化症，极似恶性高血压所见。

五、肺 肺有弥散性间质纤维化，肺小动脉内层与肌层增厚。

六、其他 此外骨骼肌与心肌也见间质纤维化，关节见滑膜炎。

【临床表现】 该病遍及全球，但不是常见病。女：男为 3：1。20~50 岁为发病高峰。

(一) 起病隐袭，常先有雷诺现象，手指肿胀僵硬或关节痛、关节炎。雷诺现象可先于皮肤病变几个月或几年出现，表现为寒冷或情绪紧张诱发血管痉挛，引起手指发白或

紫绀发作，通常累及双侧手指，有时是足趾，大约80%雷诺现象患者是由于SSc。显微镜观察可见甲皱微循环形态异常，如毛细血管袢减少，扩张畸形，血流缓慢等。以内脏损害为首发症状者少见。

(二) 皮肤病变一般先见于双侧手指及面部，然后向躯干蔓延。初为水肿期，可有或无压痕。继之为硬化期，皮肤增厚变硬如皮革，紧贴于皮下组织，不能提起，呈蜡样光泽。最后为萎缩期，皮肤光滑而细薄，紧贴于皮下骨面，皮纹消失，毛发脱落。硬皮部位常有色素沉着，间以脱色白斑，也可有毛细管扩张，以及皮下组织钙化，面部皮肤受损造成正常面纹消失使面容刻板，张口困难。

(三) 食管下端功能失调引起咽下困难，由于扩约肌受损常发生反流性食道炎，引起烧灼感，久之可引起狭窄。十二指肠与空肠受累，肠段扩张，蠕动缓慢，肠内容物淤滞有利于细菌繁殖，形成吸收不良综合征。结肠受累可导致便秘，严重者X线检查示广口憩室。

(四) 肺部病变主要表现为间质纤维化。X线检查示结节网状病变，以两下肺较重，有时见蜂窝状变化。胸膜炎症状少见。肺功能检查示通气与换气功能均受损。

(五) 心脏受累表现为心脏增大，心力衰竭，心律失常，肺动脉高压导致肺心病。超声心动图和病理检查发现的心包炎较临床多。

(六) 指端由于缺血发生指垫组织丧失，指端有下陷区、溃疡、瘢痕。指骨可溶解和被吸收。

(七) 关节炎与腱鞘炎可发生于早期。晚期由于皮肤和腱鞘纤维化，发生挛缩使关节僵直固定在畸形位置。主要表现在手指关节，但大关节也可发病。

(八) 肌病 除发生废用性肌萎缩外，有两种肌病：①近端肌无力，肌酶轻度增高，活检见肌纤维为纤维组织代替，无炎症细胞浸润；②典型多发性肌炎。

(九) 肾病 一般仅表现轻微尿变化。有时可突然出现硬皮病肾危象，表现急进性极高血压、头痛、视物模糊、蛋白尿血尿、少尿、尿闭、肾功能衰竭。个别患者血压不高，仅表现急进性肾功能衰竭。肾危象是弥漫型SSc的重要死亡原因。

(十) 其他 可合并有干燥综合征，甲状腺炎，胆汁性肝硬化，脑神经病。

【分型】 根据皮肤受累范围本病可分为：

一、**弥漫型** 对称性，广泛硬皮，影响肢体远端及近端，面、躯干、皮损进展快，内脏受损出现早。

二、**局限型** 对称性硬皮只涉及前臂远端（腕关节上1/3）及面，皮损进展慢，内脏受损出现较晚，约在起病10年以后。此型有一组特殊临床表现，名CREST综合征，有五大特征，即钙化（calcinosis）多见于手指软组织，雷诺现象（Raynaud phenomenon），食管运动功能障碍（esophageal dysmotility），硬指（sclerodactyly）及毛细血管扩张（telangiectasis）。

三、**重叠型** 上述任何一型伴有另一种结缔组织病，如SSc与PM或DM或SLE或SS病重叠。

仅有SSc的内脏损害而无硬皮者占SSc病例<1%。弥漫型与局限型SSc的临床表现如表9-6-1。

【实验室检查】 血沉正常或轻度升高，半数有高丙球蛋白血症。1/3患者类风湿因子

阳性，70%抗核抗体阳性。抗 Scl-70 抗体（抗原为局部同分异构酶）为弥漫型 SSc 的标记抗体，见于 50%~60% 的患者。抗着丝点抗体（抗原为着丝点的 DNA）为局限型 SSc 的标记抗体，见于约 20% 的患者。抗核仁抗体约出现在 30%~40% 患者，弥漫型者阳性率高。抗 RNP、抗 SSA 亦有时出现。很少有出现抗双链 DNA 抗体者。

表 9-6-1 系统性硬化的临床表现

	弥漫型 (%患者)	局限型 (%患者)
起病年龄 < 40 岁	35	50
女性	75	85
发病至确诊时间	3 年	8.5 年
硬皮	100	95
毛细血管扩张	30	85
钙化	5	45
雷诺现象	85	95
关节痛或关节炎	80	60
腱摩擦响音	65	5
关节挛缩	85	45
食管运动降低	75	75
肺纤维化	35	35
肺高压	<1	0
慢性心力衰竭	10	1
肾危象	15	1
肌病	20	10
抗核抗体	55	50
抗着丝点抗体	<5	50
抗 Scl-70 抗体	40	15
确诊后 10 年存活率	55	75

【诊断】 诊断一般不困难，SSc 的特点是硬皮，雷诺现象、内脏受累，特异性抗核抗体。应与其他引起雷诺现象及硬皮样疾病的结缔组织病进行鉴别。

1980 年美国风湿病学会制订的 SSc 分类标准：凡具备以下一个主要指标或两个次要指标可以诊断为 SSc。

一、**主要指标** 近端硬皮：对称性手指及掌指或跖趾近端皮肤的增厚，坚硬，类似病变亦见于整个四肢、面、颈、躯干（胸腹）。

二、次要指标

(一) 硬指 上述皮肤改变仅限于手指。

(二) 指端可凹性结疤或指垫变薄。由于缺血指端有下陷区，指垫组织丧失。

(三) 肺底部纤维化 无原发性肺疾患者双肺底部出现网状线索、结节、密度增加，亦可呈弥漫斑点或蜂窝状。

【鉴别诊断】

一、**局部性硬皮病** 其特征为界限清楚，线状（线状硬皮病），或斑状（硬斑病）的硬皮病，而无 SSc 的典型血清学和内脏表现。此病多见于儿童、年轻人、女性。

二、**弥漫性筋膜炎伴嗜酸粒细胞增多** 多在不习惯的剧烈活动后发病，尤多见于青年男性。本病特征为上下肢突然出现压痛性肿胀，肌肉样硬结。面、手、足一般不受累。缺乏雷诺现象和内脏受累。抗核抗体阴性，嗜酸粒细胞显著增多。组织学特点为深部筋

膜、皮下组织及真皮（程度较轻）有广泛性炎症与硬化。

三、混合性结缔组织病 具有两种或两种以上结缔组织病的临床表现及血清学（自身抗体）特点，而不能以某一种结缔组织病来解释的重叠综合征。本病是重叠综合征中的一个特殊类型，其特点是具一个以上结缔组织病的特点，且血清中有高滴度的抗 RNP 抗体。雷诺现象、手指或手浮肿是本病常见的症状。有逐渐转化为 SSc 的可能。

四、其他 化学物、毒物所致硬皮样综合征。

（一）食用毒性油后先发生急性中毒症状，然后转为慢性病，出现周围神经病、干燥综合征、硬皮及内脏损伤。发病是因为变性油所产生的自由基损害血管内皮，不牵涉到免疫机制。长期接触二氧化硅，聚氯乙烯导致的硬皮、雷诺现象等也是毒性反应，因此临床不象典型 SSc，无自身抗体。

（二）乳房硅酮置入术后所出现的各种结缔组织病现很受关注。有些患者的临床与抗核抗体检查结果均与典型 SSc 相似。

【治疗】 尚无满意治疗。本病有自行好转或稳定的可能，目前又缺乏客观判断疗效的指标，加以病人心理因素的影响，判断疗效不无困难。目前认为以下药物无肯定疗效：秋水仙碱，免疫抑制剂，N-乙酰半胱氨酸，二甲基亚砷，右旋糖苷，对氨基苯甲酸等。青霉胺治疗临床实验目前仍在进行中，尚无结论。

肾上腺皮质激素对皮肤水肿有效。血管紧张素转换酶抑制剂对治疗硬皮病肾危象，效果显著。针对微循环障碍，可试用血管扩张药和抑制血小板聚集药，但效果不理想。保暖是针对雷诺现象的重要措施。

【预后】 SSc 的预后与其临床类型、受损内脏的部位及程度有关。弥漫型的致残率和死亡率较局限型为高，有心、肺、肾受损者则预后不佳。一般说，确诊后的 5 年生存率为 60%~70%。随着治疗条件的改善，本病的生存率也不断提高，如用血管紧张素转换酶抑制剂治疗本病的肾危象则能使其 1 年生存率由 20% 提高到 78%。

（俞乃昌）

第七章 特发性炎症性肌病

特发性炎症性肌病是一组病因不甚明确的炎症性横纹肌病，其特点是髋周、肩周、颈、咽部肌群进行性无力。本组病共包括：①原发性多发性肌炎（primary polymyositis, PM）；②原发性皮肌炎（primary dermatomyositis, DM）；③恶性肿瘤相关 DM 或 PM；④儿童期 DM 或 PM；⑤其他结缔组织病伴发的 PM 或 DM；⑥包涵体肌炎；⑦其他肌炎，如嗜酸粒细胞性肌炎（见于嗜酸粒细胞增高综合征），局灶结节性肌炎等（见于结节病等）。目前临床以第 1，第 2 类最为多见，本组肌炎的发病率是每年 0.5~8.4/百万人，男女发病率比为 1:3。发病年龄有两个高峰，10~14 岁，45~54 岁，PM 的发病率大约是 DM 的两倍。本文主要对 PM 和 DM 进行阐述。

【病因】

一、遗传 50% 白人患者为 HLA-DR₃ 表现型，抗 Jo-1 抗体阳性与 HLA-DR₃、B₈ 相关；包涵体肌炎患者的 HLA-DR₁ 频率比正常人高两倍。

二、病毒 30%PM 患者有抗 Jo-1 抗体。此抗体抑制组氨酸 tRNA 合成酶的活性。此酶有一段氨基酸序列与小 RNA 病毒外壳抗原的序列相似，而小 RNA 病毒能招致小鼠肌炎，因此设想小 RNA 病毒感染，通过分子模拟机制，诱发人类肌炎。部分 DM 病人血中抗克萨奇病毒抗体的滴度升高，使人怀疑该病毒是致病原因之一。

【发病机制】 DM 患者肌肉有毛细血管损伤，可查到补体 C_{5b-9}、膜攻击复合体，IgG、IgM 沉着于血管壁。血管周围有单核细胞聚集，其中以 B 细胞居多，CD₄⁺ 细胞多于 CD₈⁺ 细胞，提示细胞和体液免疫都起了致病作用。

PM 患者的肌膜有很强的 MHC（主要组织相容性复合体）抗原表现，侵入组织的单核细胞聚集在未坏死的肌纤维周围，以 CD₈⁺、DR⁺ 细胞为主，提示抗原特异性，MHC 限制性，细胞介导免疫损伤起主导作用。

【临床表现】

一、多发性肌炎 起病多隐袭，病情于数周或数月发展至高峰，受累肌群包括四肢近端肌肉，颈部屈肌，脊柱旁肌肉，咽部肌肉等，但面肌受累罕见。肌无力是主要症状，病人下蹲、起立、举臂、平卧位抬头、翻身、正坐、发音、吞咽均感困难。部分病人肢体远端肌肉也受累，表现前臂、手、小腿、足无力。体检可见有肌力低下，25% 患者肌肉有压痛。晚期可出现肌萎缩。罕见的暴发型表现为横纹肌溶解，肌红蛋白尿，肾功能衰竭。

除肌肉、内脏系统亦可受累，尸检资料近 1/4 患者有心肌炎，临床表现为心电图异常、心律失常、心力衰竭等。

5%~10% 患者发生间质性肺纤维化，出现肺功能障碍、气短。严重咽下困难，可导致吸入性肺炎。全身表现可有发热、关节痛、体重减轻、雷诺现象等。

二、皮肤炎 除肌炎表现外，尚有皮疹，可出现在肌炎之前、同时、或以后出现。皮疹可为多样性，但典型皮疹为面、颈、前胸上部弥漫性红斑（又称红皮病），以及关节伸侧的红斑性鳞屑性疹，疹中间部可以萎缩。如发生在掌指关节及近端指间关节背面则称 Gottron 斑丘疹，颇具特征性。上眼睑可有特殊淡紫色肿胀，称为向阳性皮疹，也是本病的一特征。还可出现指甲基底和指甲双侧充血，以及腱结节。

三、恶性肿瘤相关 DM 或 PM 约占 DM 和 PM 总数的 10%。DM 或 PM 可先于肿瘤 1~2 年出现，或同时或后于肿瘤出现。所患肿瘤多是肺、胃、结肠、乳腺、卵巢癌和淋巴瘤。因此所有成人 DM、PM 患者，尤其是 40 岁以上者均应警惕肿瘤的存在，肿瘤的存在是否使肌炎难治，肿瘤的去除了否使肌炎容易治愈等问题尚不明确。

四、儿童 DM 或 PM 儿童大多患皮肤炎，特点是：①多伴发血管炎，出现消化道出血，胃肠粘膜坏死，胃肠穿孔或视网膜血管炎等症；②起病急骤较成年人多见，肌水肿和肌痛明显；③后期多发生皮下和肌钙化、肌挛缩。

五、其他结缔组织病伴发 PM 或 DM 许多结缔组织病，特别是系统性红斑狼疮、系统性硬皮症、干燥综合征、类风湿关节炎、血管炎等常并发肌病或肌炎，但一般症状不重。如有典型 DM 或 PM 的临床表现和检查依据，则称为重叠综合征，约占 DM 和 PM 总数的 2%。

六、包涵体肌炎 老年男性较多见，发病率可占 DM 和 PM 的 1/7。可有非典型临床表现，如不对称性，远端肌无力。诊断依据是光镜下见肌核、肌浆内有嗜伊红色包涵体

及电镜下肌核与肌浆有异常纤丝等改变。肾上腺皮质激素对该病治疗无效。

【实验室和其他检查】

(一) 血沉常增快, 血白细胞正常或增高。

(二) 肌酶谱 血肌酸磷酸激酶 (CpK) 最敏感, 但醛缩酶、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶也有诊断价值, 99% 患者有酶升高。肌炎的急性期肌酶谱升高, 提示肌肉受损分解, 病情好转后下降。病程中多次检测, 连续观察可判断肌炎进展过程。

(三) 90% 患者肌电图有异常。典型表现为: ①低波幅, 短程多相波; ②插入 (电极) 性激惹增强, 表现为正锐波, 自发性纤颤波; ③自发性、杂乱、高频放电。肌电图示肌原性损害, 对本病有重要诊断价值。

(四) 肌活检 90% 异常, 表现为肌纤维变性或空泡性坏死, 肌纤维粗细不一, 有再生现象。间质有炎性细胞浸润和纤维化。

(五) 自身抗体 抗 J_o-1 抗体特异性强, PM 患者阳性率可达 30%, 在 DM 为 10%。少数患者可查到对 DM/PM 有特异性的抗 PL-7, PL-12, SRP, M₁₋₂, PM-Scl 抗体。不出现系统性红斑狼疮与系统性硬化症的标记抗体。

【诊断】 ①典型对称性近端肌无力表现; ②肌酶谱升高; ③肌电图示肌原性损害; ④肌活检异常。具备上述 4 个条件, 可确诊为 PM, 如伴发典型皮疹则为 DM。

鉴别诊断应注意同其他结缔组织病, 感染性、中毒性、药物性、内分泌性、代谢营养性、酶缺乏性、癌性等肌病, 肌营养不良症, 重症肌无力, 神经系统疾病, 结节病相鉴别。

【治疗和预后】 病情为进行性, 很少自动缓解。首选药为肾上腺皮质激素, 有效率 60%~70%。5 年生存率约 80.4%, 影响预后的因素除病情本身, 最重要是延误治疗造成的严重肌无力, 出现呼吸衰竭, 及不可逆性肌萎缩。

泼尼松量开始宜大, 1~1.5mg/kg·d, 根据肌症状好转, 酶谱变化, 调整激素用量, 用药 3 周至 3 个月应见效。一般需服药时间较长, 如 1~2 年。重型病例, 激素治疗效果不理想的患者, 为减少激素用量和副作用, 可并用免疫抑制剂, 如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环磷酰胺。

(俞乃昌)

第八章 干燥综合征

干燥综合征 (Sjögren syndrome, SS) 是一个侵犯外分泌腺为主的, 以口、眼干燥为常见表现的一种系统性结缔组织病。可分为原发性和继发性两种, 前者除有口眼干燥外, 多有其他系统损害, 后者则与另一种肯定的结缔组织病共存, 最常见有类风湿关节炎, 其次为系统性红斑狼疮、硬皮病、皮炎。国内调查证实人群中患病率为 0.29%~0.77%, 西方国家人群中患病率在风湿性疾病中占第二位, 女性占 90% 以上, 多在中年以后发病。

【病因和发病机制】 尚不明确。

一、遗传和性别 HLA 与 SS 有相关性, 如在欧美人中 SS 患者 DR₃、DR₂ 的频率高于正常人, SS 伴抗 SSA 和抗 SSB 抗体者的 DQA₁/DQB₁ 的频率增高。女性发病率高, 提

示该病与性激素有关。

二、病毒

(一) EB 病毒 原发性 EB 病毒感染常侵犯腮腺, 但当时并不发生 SS, 然而从 50% SS 患者的腮腺液中可培养出 EB 病毒(正常人为 20%)。病人腮腺内 EB 病毒 DNA 增加, 说明病毒被活化, 但此现象也见于其他免疫紊乱疾病, 并非 SS 病所特有。因此, EB 病毒不是 SS 的直接病因, 它是作为一种多克隆 B 细胞活化剂, 可能延续或加重 SS 病人的免疫紊乱。

(二) HIV-1 病毒 人类免疫缺陷病毒 HIV-1 感染可产生口干、眼干, 但与 SS 不同点在于腮腺高度肿大, 是 CD₈⁺ 而非 CD₄⁺ 淋巴细胞侵犯组织, 自身抗体 (RF, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗核抗体) 频率不增高, 与 HLA-DR₅、DR₆ 相关而不是同 DR₃、DR₂ 相关。但 SS 患者血清与 HIV 蛋白-P₂₄ 反应性增高。

(三) HTLV-1 (人 T 淋巴细胞病毒) 感染可导致口干, 眼干及成人 T 淋巴细胞白血病。

三、免疫异常 患者唾液腺小叶出现大量淋巴细胞浸润, 主要是 DR 抗原阳性的 CD₄⁺T 细胞, B 细胞占 5%~10%。腺体内 T 细胞产生白介素₂、白介素 10、 γ 干扰素, B 细胞产生类风湿因子和免疫球蛋白, 腺体上皮细胞有强 HLA- I 型抗原表现(而正常情况下无此现象), 并分泌白介素 1、白介素 6。这些现象表明腺体内存在活跃的免疫反应, 并参与组织损伤机制。

【临床表现】 起病缓慢, 多有乏力, 甚至发热。

一、口干 口干思饮, 严重者进干食困难。由于唾液少而冲洗作用减低, 易发生龋齿, 原发性 SS 患者 63% 有龋齿。40% 患者唾液腺肿大, 呈对称性, 表面平滑、不硬, 腺体肿大可持续存在或反复发作, 很少继发感染。如腺体硬呈结节状, 应警惕恶性变。

二、眼干 患者有眼摩擦异物感或无泪, 泪腺一般不肿大, 或轻度肿大。

三、皮肤粘膜 皮肤干燥、瘙痒, 常见的皮疹是紫癜, 也有荨麻疹样皮疹, 呈多形性、结节红斑。有口唇干裂, 口腔溃疡, 鼻腔、阴道粘膜干燥。

四、关节与肌肉 70%~80% 有关节痛, 甚至发生关节炎, 但破坏性关节炎少见。可出现肌无力, 5% 发生肌炎。

五、肾 近半数并发肾损害, 常见受累部位是远端肾小管, 临床表现有症状型或亚临床型肾小管酸中毒。前者表现血 pH 低下和尿不能酸化 (pH>6)。亚临床型可通过氯化铵负荷试验测到。肾小管酸中毒的并发症有: ①周期性低血钾性麻痹; ②肾性软骨病; ③肾性尿崩症, 近端肾小管受累表现有氨基酸尿、磷酸尿、糖尿、 β_2 -微球蛋白尿。肾小球受累者少见, 但预后很差。

六、肺 17% 患者有干咳, 但不发生反复肺部感染。50% 患者的支气管肺泡冲洗液中有过多的炎症细胞, 表明有肺泡炎症存在, 仅有少数病人发生弥漫性间质肺纤维化。肺功能检查常显示功能下降, 但多无临床症状。

七、消化系统 ①萎缩性胃炎, 胃酸分泌功能低下, 胃酸缺乏; ②小肠吸收不良; ③胰腺外分泌功能低下; ④肝肿大, 血清转氨酶升高, 有黄疸者肝病理活检常呈慢性活动性肝炎的改变, 此类患者对肾上腺皮质激素的反应较好。

八、神经系统 因不同部位的血管炎而构成中枢神经系统不同水平的损害, 症状包

括癫痫、偏瘫、偏盲、脊髓炎、脑神经炎及周围神经炎。后者累及感觉纤维为主。

九、血象 1/4~1/5 出现白细胞及血小板减少，仅少数有出血现象。

十、淋巴组织增生 5%~10% 患者有淋巴结肿大。至少 50% 患者在病程中内脏出现大量淋巴细胞浸润。较突出的是，本病患者的淋巴瘤发病率要比正常人群高 44 倍。在我国的 150 例 SS 的随诊过程中有 2 例出现淋巴瘤。SS 在出现淋巴瘤前可有巨球蛋白血症或单克隆高球蛋白血症。待发生淋巴瘤后，血免疫球蛋白水平可降低，自身抗体消失。

【实验室检查】 绝大多数患者有明显高丙球蛋白血症及多种自身抗体。类风湿因子 70%~90% 阳性，抗核抗体 50%~80% 阳性，抗 SS-A 抗体及抗 SS-B 抗体的阳性率分别为 75% 及 50%。其他自身抗体也有一定阳性率，如抗甲状腺球蛋白抗体阳性占 24%，抗胃壁细胞抗体阳性占 28%，Coombs 试验（抗人球蛋白抗体试验）阳性占 10%，常可查到循环免疫复合物增高，但补体多不减低。有巨球蛋白血症者，血粘度可增加。

【诊断】 1992 年 SS 国际诊断标准如下：

1. 口干持续 3 个月以上。
2. 眼干持续 3 个月以上。
3. Schivmer 试验阳性，滤纸浸湿长度：正常为 15mm/5min，<5mm/5min 肯定不正常。或有角膜染色试验阳性：滴孟加拉红、裂隙灯检查角膜，一侧 >10 着色点为不正常。
4. 唇活检示 ≥ 1 灶性淋巴细胞浸润 4mm^2 ，凡有 ≥ 50 淋巴细胞聚集为一灶。
5. 唾液流量减低 未经刺激、唾液流量 $< 0.05\text{ml}/\text{min}$ 为减低。或腮腺造影异常：表现为腮腺管不规则、狭窄或扩张，碘液淤积于腺体末端如葡萄状。或唾液腺闪烁显像异常；表现为：①显影时间延迟：正常口腔放射性（呈半月型）出现时间（ T_0 ） $< 10\text{min}$ ，腮腺放射性高峰时间（ T_p ） $= 20\sim 30\text{min}$ ，口腔放射性 $>$ 腮腺放射性时间（ T_{op} ） $= 40\text{min}$ ；②唾液腺放射性摄取量减少；③由唾液腺分泌到口腔的放射性强度降低。
6. 抗 SS-A 或抗 SS-B 抗体阳性。

在除外淋巴瘤、HIV 感染、结节病、移植物抗宿主病后，符合其中至少 4 条者即可诊断 SS。

【治疗】 无根治疗法。口干可适当饮水或用人工唾液，注意口腔卫生。眼干可用人工泪液滴眼。病人腮腺组织常保存不少完整上皮细胞在小叶边缘，提示腺体分泌功能丧失，毛果芸香碱和某些中草药，通过刺激神经，仍能增加唾液分泌，肾上腺皮质激素和免疫抑制剂对口眼干燥无效，但并发内脏损害和淋巴细胞增生症时，可以使用。

【预后】 因病情发展快慢不一，预后差别很大。严重脏器损害，如中枢神经损害、肺纤维化、淋巴组织增生症等，则预后不良。仅有唾液腺和泪腺病变者预后良好。

（俞乃昌）

第九章 骨性关节炎

骨性关节炎（osteoarthritis）又名退行性关节病、增生性骨关节炎，不同名称来源于关节病理表现即有软骨退行性变的同时伴有新骨的形成。本病的发生率随年龄的增高而

增多，是一个常见的老年人的关节病。

通过初步的流行病学调查，我国人群中膝关节的骨性关节炎患病率为 9.56%。60 岁以上者达 78.5%，与西方国家相似，但不如其严重。

【病因】 本病的发生可能与以下因素有关：

一、**肥胖** 体重的增加和膝骨性关节炎的发病成正比。肥胖亦是病情加重的因素。肥胖者的体重下降则可以减少膝骨性关节炎的发病。

二、**骨密度** 当软骨下骨小梁变薄、变僵硬时，其承受压力的耐受性就减少，因此在骨质疏松者出现骨性关节炎的机率就增多。

三、**外伤和力的承受** 异常状态下的关节，如在髌骨切除术后或关节处于不稳定状态时，当关节承受肌力不平衡并加上局部压力，就会出现软骨的退行性变。正常的关节在活动甚至剧烈运动后是不会出现骨性关节炎的。

四、**遗传因素** 不同种族的关节受累情况是各不相同的，如髌关节、腕掌关节的骨性关节炎在白种人多见，但有色人种及国人中少见。性别亦有影响，本病在女性较多见。资料表明在患有 Heberden 结节的妇女，其母亲和姊妹的骨性关节炎发病率远比无此病的家属要高 2~3 倍。

【发病机制】 关节软骨是由 1~2mm 厚度的胶原纤维、糖蛋白、透明质酸酯聚集而成，当水合作用时就起了垫子样作用，以吸收和分散所承受的负重和机械力量。在生理状况下，关节软骨依靠关节周围肌肉的收缩及软骨下的骨质来完成上述的任务。肌肉的收缩除带动关节活动外，同时起着橡皮带样作用，吸收了大量传来的冲力，保护了关节。当发生意外（如摔跤）时，因为肌肉对此突发的震动不能及时出现保护性反应而使关节负重加重，可致关节损伤。此外，肌肉老化、周围神经病变时，肌肉吸收能量的功能也大大的减弱。协助软骨承担负重的另一因素是软骨下呈网状分布的骨质，其质地虽较软骨硬但比骨皮质软，故具有高度弹性，有利于承受压力。

可以看出骨性关节炎多出现在以下两种情况：一是关节软骨、软骨下皮质、关节周围肌肉有异常时，如老年性退行性变、骨质疏松、炎症、代谢性疾病等；二是关节软骨、关节下骨质、关节周围肌肉虽正常但因承受了过度的压力，如肥胖、外伤等。

【病理】 关节软骨的变性发生最早，具有特征性病变。软骨基质内糖蛋白丢失使关节表层的软骨软化，在承受压力的部位出现断裂，使软骨表面呈细丝绒状物。以后软骨逐渐片状脱落而使软骨层变薄甚至消失。软骨下的骨质出现微小的骨折、坏死，关节面及周围的骨质增生构成 X 线上的骨硬化和骨赘及骨囊性变。关节滑膜可因软骨和骨质破坏，代谢物脱落入关节腔而呈轻度增生性改变，包括滑膜细胞的增生和淋巴细胞的浸润，其程度远不如类风湿关节炎明显。严重的骨性关节炎的关节囊壁有纤维化，周围肌腱亦受损。

【临床表现】 本病起病缓慢。症状多出现在 40 岁以后，随年龄增长而发病者增多。女性的发病率高于男性。

本病的关节痛有以下特点：多出现在负重关节如膝、髌等；关节痛与活动有关，在休息后痛就缓解；在关节静止久后再活动，局部出现短暂的僵硬感，持续时间不超过 30 分钟，活动后消失；病情严重者即使在休息时都有关节痛和活动的受限；受累关节往往伴有压痛、骨性肥大、骨性磨擦音、少数患者有畸形。

骨性关节炎的常见部位及其特征如下。同一患者可出现不止一个部位的病变。

一、手 指间关节最常受累，尤其是远端指间关节。肿痛和压痛不太明显亦很少影响关节活动。特征性改变为在指关节背面的内外侧，出现骨性增生而形成硬结节，位于远端指间关节的结节称为 Heberden 结节，位于近端指间关节的结节称为 Bouchard 结节。这种结节发展很慢。只有少数患者最终会出现远指关节的屈曲或外斜畸形。当第一腕掌关节受累而有骨质增生时就形成“方”形手，这种畸形在中国人中少见。

二、膝 膝关节痛是本病患者就医常见的主诉。其早期症状为上下楼梯时的疼痛，尤其是下楼时为甚，呈单侧或双侧交替出现，有时出现关节肿大，多因骨性肥大造成，也可关节腔积液。出现滑膜肥厚的很少见。严重者出现膝内翻畸形。

三、髌 表现为大粗隆、臀外侧、腹股沟等部位疼痛，可放射至膝。髌的内旋和伸直活动度受限。我国人群中发生髌的骨性关节炎者较白种人为少。

四、足 第一跖趾关节是病变出现的常见部位。穿紧足鞋和反复外伤是其病因。症状为局部疼痛、骨性肥大和跖外翻。

五、脊柱 椎体、椎间盘、骨突关节的退行性病变引起颈、腰段椎体的病变。局部出现疼痛、僵硬。少数严重者因椎体缘的唇样增生和骨赘压迫局部神经根、脊髓或局部血管而出现各种放射性痛或神经系症状。

临床上将骨性关节炎分为原发和继发两种。后者指由于某些已知系统或局部病变引起的骨性关节炎，如表 9-9-1。

表 9-9-1 继发性骨性关节炎的病因

病 因	疾 病
1. 外伤	急性、慢性
2. 关节疾病	关节感染、类风湿关节炎、骨折
3. 代谢性或内分泌疾病	褐黄病、进行性豆状核变性病、血色病、大骨节病、肢端肥大症、甲状旁腺功能亢进
4. 晶体沉着症	焦磷酸钙沉着症、痛风
5. 神经性病变	神经梅毒、糖尿病
6. 关节腔内过度注射皮质类固醇	
7. 其他	骨发育不全、冻伤

【实验室和 X 线检查】 本病无特异性的实验室检查，但赖此可进一步与其他疾病鉴别。血沉在大部分患者正常，C 反应蛋白不增高，类风湿因子阴性。关节液呈黄色或草黄色，粘度正常，凝固试验正常，其白细胞含量低于 $2 \times 10^9/L$ ，糖含量很少低于其血糖水平的 50%。

关节的 X 线检查有助于本病诊断。受累关节在 X 线上按病情轻重而出现以下改变：①关节间隙变狭；②软骨下骨质硬化；③关节缘有骨赘形成；④软骨下骨质出现囊性变，有极少数患者出现穿凿样骨改变；⑤骨变形包括股骨头呈扁平样改变和（或）关节半脱位。应该指出，不少具有上述 X 线影像变化者并无本病的临床症状。

【诊断和鉴别诊断】 美国风湿病学院（ACR）制定的骨性关节炎分类标准如下：

（一）手关节标准 有手关节痛或僵硬，伴以下四条中至少三条者。

1. 双手第 2、3 指的远指和近指关节和第 1 腕掌关节，此 10 个关节中有 2 个或更多

的关节呈硬组织的肥大。

2. 有至少 2 个远指关节呈硬组织的肥大。
3. 掌指关节受累（肿胀）少于 3 个。
4. 上述 10 个关节中至少有 1 个出现畸形。

（二）膝关节标准 有膝痛及该膝 X 相示有骨赘，同时伴有下述任一条者。

1. 年龄 > 50 岁。
2. 受累膝僵硬 < 30min。
3. 有骨摩擦音。

（三）髌关节标准 髌痛同时有以下三条中至少两条者。

1. 血沉 < 20mm/第 1h
2. X 线示股骨或股骨头有骨赘
3. X 线示至少有关节腔狭窄。

骨性关节炎宜与下述疾病鉴别：

一、**类风湿关节炎** 两者都累及指关节、膝关节等，然而类风湿以近指关节和掌指关节的病变为突出，且关节肿痛、滑膜炎远较骨性关节炎明显，很少出现 Heberden 结节，且类风湿因子阳性，血沉增快。

二、**银屑病关节炎** 亦易累及远指关节但 X 线表现与骨性关节炎不同。患者皮肤有银屑病皮疹。

三、**假性痛风** 为焦磷酸钙晶体沉着于关节软骨、滑膜、包膜、韧带而引起局部关节（其中以膝受累多见）的肿痛，X 线示关节软骨面有钙化线，关节液中可找到焦磷酸钙的结晶。后两者可与骨性关节炎鉴别。

四、**其他** 根据患者年龄、临床表现、X 线特点而将本病与髌关节结核、无菌性骨坏死鉴别。

【治疗】 本病是一个预后良好的关节病，很少有关节强直或到关节功能严重丧失的程度。每个人都应减少或预防发生骨性关节炎的因素，如减轻过肥的体重，避免活动时意外损伤等。对已发生骨性关节炎而症状明显者，可以采用制动、理疗等综合性措施，症状缓解后要适宜的进行锻炼。药物如布洛芬、萘普生、双氯酚酸、舒林酸等非甾体抗炎药对缓解关节肿痛有一定疗效。关节功能障碍严重者可作关节置换术以恢复关节功能和保持生活质量。

（董 怡）

第十章 大 骨 节 病

大骨节病又名 Kashin-Beck 病，属地方性畸形性骨关节病。其原发病变是四肢软骨的变性和坏死，继以出现邻近骨组织的破坏、增生、变形，最后构成典型的骨性关节炎。

本病均发生在儿童管状骨干骺闭合以前，在成人中很少有新发病者。因病变主要局限在关节，影响内脏较少，基本不影响患者的智力和生育。

【流行病学特征】 本病有一定的地理分布，多见于我国的川藏到东北的斜长地带，在

国外则波及西伯利亚的东部和朝鲜北部的少数地方。形成上述地区性分布可能与以下的环境因素有关：①地区的纬度和海拔度，高纬度及中高海拔地带往往是高发病区；②属土壤肥沃并从事农业生产的地区；③多见于居民以麦类和玉米为主食者；④其父兄又多从事农业的农业户。

【病因】 尚未完全阐明。有以下诸学说：

一、**谷物是致病原的载体** 因为致力于改变发病区主食来源和品种，可以控制和消灭本病的发生，例如改成由国家粮库供应，或改种水稻田与主食大米。在谷物中以病区所产面粉的致病性最高。

二、**镰刀菌中毒** 现已证明病区谷物受镰刀菌污染严重，产生耐热性毒素，通过谷物进入人体。将这些有毒菌株接种于无菌的正常玉米，喂养雏鸡，也可出现关节软骨的变性坏死，类似人类大骨节病。

三、**饮水因素** 以前认为致病因素在饮水中，但目前认为发病与饮水无关。

四、**低硒学说** 曾认为病区人群处于低硒元素的营养状态故而发病。但经病区与非病区的玉米、小麦样品分析，认为其镁、钙、硒等8种元素及其他氨基酸、脂类等成分均无明显的差别。

【病理】 病理变化主要在软骨细胞，系属软骨的营养不良性变化，包括软骨的萎缩、变性、和坏死。软骨坏死吸收后出现软骨细胞反应性增生、修复。成骨细胞亦增生，最终形成大量不规则的新骨组织，破坏原来的软骨和骨结构。病变累及骺板全层时，可发生骨骺早期融合，长骨过早停止生长，导致短指（趾）、短肢畸形。又由于关节软骨不断增生，骨化不断进展，导致关节增大、变形。

【临床表现】 多见于儿童。起病缓慢。主要为对称性的多关节病变，以肢端关节受累多见，受累关节的常见部位依次为手、踝、足、肘、腕、膝、肩、髋。



重度 轻度
图 9-10-1 大骨节病儿童

患者早期症状为乏力，晨起关节僵硬和握拳不紧。

轻者表现为受累关节疼痛，关节增粗、变形、活动障碍。手指末节向掌侧屈曲，不能伸直。

重者出现短指（趾）、短肢畸形。肌肉多有萎缩，肢体关节畸形，如肘关节不能伸直、活动困难、部分或完全丧失劳动能力，（图 9-10-1）。但患者精神状态都正常，无智力低下。

【X线检查】 以手部 X 线片为例，如图 9-10-2，主要表现为指骨骨端、干骺端、骨骺、腕骨的硬化、断裂、增生和变形。

【诊断和鉴别诊断】 诊断主要依据患者来自发病流行区或比较集中食用发病区生产的小麦和玉米者；体检发现慢性对称性多个关节的增粗变形，则首先应考虑本病。病变 X 线片的异常有助于本病的诊断。

应和类风湿关节炎、佝偻病、软骨发育不全等病鉴别。类风湿关节炎的骨长径和宽径都正常，无短指畸形，并可有骨穿凿样破坏。佝偻病因软骨不能钙化

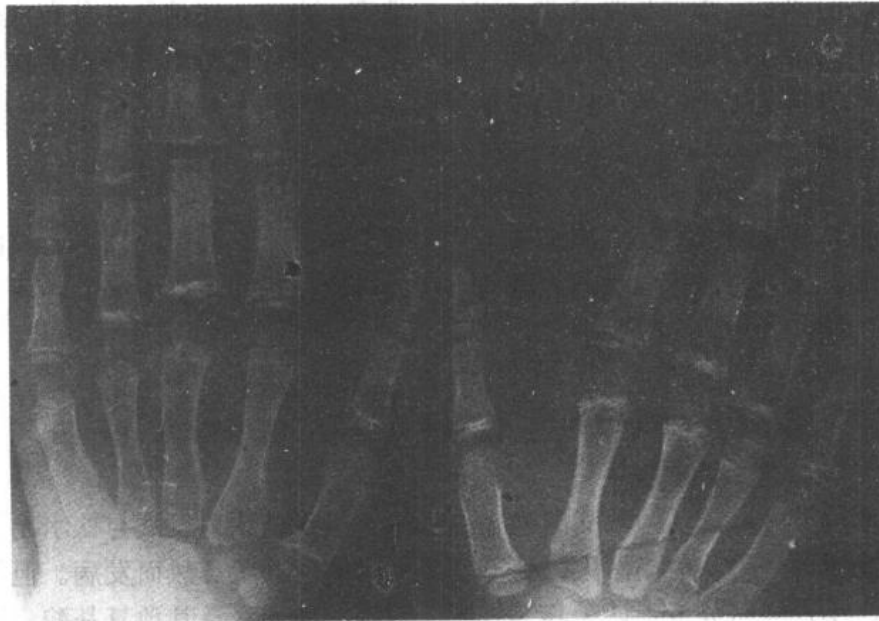


图 9-10-2 大骨节为儿童左右手 X 线片
骨端、干骺、骨髓广泛发生病变

而有软骨带增宽，并呈毛刷状，而大骨节病则呈干骺端先期钙化带部位凹陷，凹陷底部硬化。软骨发育不全可有手足短小，形成侏儒，除四肢外全身有多处的软骨发育不全畸形，而本病除指（趾）短小外，尚有关节骨性增粗畸形。

【治疗】 大骨节病早期患者只要脱离可能的致病因素，可望完全恢复正常而不留痕迹，但对已出现骨骺、指骨、腕骨骨端 X 线改变者，至今尚未发现有效的治疗方法。以下是对症和防止病情进一步恶化的措施：

1. 禁用肾上腺糖皮质激素 因在应用后可使轻症者出现关节重度变形、股骨头坏死，甚至卧床不起。
2. 避免关节的过度负荷 不宜作重体力劳动或体育锻炼。重劳动可给病变关节带来摩擦、挤压而促使病情恶化。
3. 停止继续食用病区的玉米和麦类。
4. 用非甾体抗炎药缓解关节痛。
5. 必要时可采用矫形手术恢复部分关节的功能。

为预防本病，应采取换食外地谷物的有效措施，更重要的措施是在病区采用改种水稻田，主食大米，因为大米几乎不受镰刀菌的污染。

（杨建伯）

第十篇 理化因素所致疾病

第一章 总 论

理化因素所致疾病是来自环境的疾病。人类的生活环境中存在一些对健康有危害的因素，其中包括化学性、物理性、生物性、心理性等因素。本篇主要阐述理化因素对健康的危害，以急性情况为主，兼及慢性情况。

【环境中有害的化学因素】 化学物广泛存在于环境中，可能来自自然界，也可能来自人为的污染，主要是工业的污染。居民长期居住在污染毒物的地区，可以发生地方病或公害病。例如，高氟地区居民可发生地方性氟骨症；甲基汞污染水质可引起甲基汞中毒。

生产环境中使用、生产和排出大量化学物，如果管理不严，化学物从设备中跑、冒、滴、漏，可使车间空气中化学物浓度增高，长期接触可发生慢性中毒。意外事故时，大量毒物逸出可引起职业中毒。工业上常遇到的毒物有：金属、有机溶剂、刺激性气体、窒息性毒物、农药等。改善生产中的劳动条件，可明显降低职业中毒的发病率。

在家庭环境中也接触到不少化学物，如清洁剂、有机溶剂、杀虫药，特别是药物。误服或故意吞服此类化学物，可产生中毒。长期滥用大量具有催眠或麻醉作用的药物，可发生药物依赖；在突然停药或减量时可发生戒断综合征，出现惊厥发作或精神改变。饮酒过量或酗酒可产生急性或慢性酒精中毒。

【环境中有害的物理因素】 在生产或生活环境中，可接触到一些具有危害性的物理因素，包括：

一、**高温** 可引起中暑。

二、**低温** 意外停留在低温环境中，可造成冻僵状态。

三、**低气压** 人在高山、高原或高空停留，因气压过低，空气中氧分压低，可发生高原病。

四、**高气压** 人潜入深水中工作，由于气压过高，吸入空气中的氮气溶解在血液中。如回到地面的速度过快，血液释放出溶解的氮气而形成气泡，可阻塞血管，损害神经、骨骼而发生减压病。

五、**噪声** 长期接触噪声可发生神经性耳聋。

六、**振动** 长期接触振动的肢体可发生植物神经功能紊乱、血管痉挛而出现白指症、骨骼改变等。这些症状是局部振动病的特征。

七、**非电离辐射** 高频、微波、激光等可引起神经衰弱综合征。紫外线可引起电光性眼炎、皮炎、雪盲。

八、**电离辐射** 放射线可抑制骨髓造血功能，造成白细胞减少，甚至再生障碍性贫血。

在生产中，接触上述物理性有害因素可发生职业病。防治物理因素危害是劳动卫生的主要任务之一。

人在日常生活中，在特殊情况下，接触高温、寒冷、高原环境，也可因不能适应而发生功能障碍，发生中暑、冻僵、高原病，成为急需治疗的急症。此外，电击、淹溺等在意外情况下可偶尔发生。病人可死于呼吸、心跳停止，需要紧急处理，进行复苏。晕车、晕船、晕飞机等都属于晕动病。晕动病是由各种形式的运动刺激前庭神经引起的疾病，不难恢复。

【理化因素所致疾病的研究进展】 人类对中毒的认识已有漫长历史，同时也在不断设法解救。但以往对毒理认识不清，缺乏特殊疗法，因而多偏重于采用一般清除和支持疗法。本世纪30年代用亚硝酸盐-硫代硫酸钠治疗氰化物中毒，开始结合生理学和毒理学研究有效的解毒疗法。40年代用二巯基丙醇治疗砷中毒，50年代用依地酸治疗铅中毒，开展了螯合剂治疗金属中毒的方法。50年代用解磷定治疗有机磷杀虫药中毒。我国在60年代开展了用二巯基丁二酸钠治疗锑、铅、汞、砷等中毒。这些研究使特殊解毒疗法逐渐增多。近年发现毒物的发病机制与受体、自由基、脂质过氧化以及细胞内钙稳态有关，为探索新的解毒疗法开拓了道路。

50年代以来，特别是近20余年来，中毒的诊断和治疗取得了很大进展。这一方面是由于毒理学的兴起，另一方面是由于临床医学，特别是急救医学的进展。毒理学研究逐步深入，从器官水平到分子水平阐明发病机制，因而有助于提高中毒的诊断和治疗水平。

物理因素所致疾病的研究起步比中毒要晚，一方面由于一些近代兴起的使用和产生具有危害性物理因素的工业发展较晚，而且测试手段落后；另一方面由于其中有些涉及面较小，给予的注意力较少。近年来由于有关工业和建设的发展以及军事上的需要，对环境中不利的自然条件及生产环境中的物理因素，如高温、高压、噪声、振动、高频、微波、激光、加速度等对人体的生理影响，以及人的适应性和适应不全对人体的危害等进行了研究，并取得很多进展。在急救医学方面，对电击、淹溺等情况采取了先进的心肺复苏疗法，提高了治疗水平。

【理化因素所致疾病的诊断原则】 理化因素所致疾病的特点是病因明确，而且与环境有关，有特殊的临床表现。诊断时应考虑下列因素：

一、**病因** 此类疾病的特点是都有明确的病因，而且存在于环境中。其中大多数理化因素都有方法可以测量，例如，口服药物或毒物可测出或估计出剂量，空气中毒物可测定浓度；环境中温度、海拔高度、海平面下深度、噪声强度、振动频率、辐射强度、放射剂量等都能测定。近年来测试手段进步，灵敏度和准确度明显提高。利用原子吸收分光光度法、气相色谱分析法或高效液相色谱分析法测定环境空气中和人体液中毒物浓度，可辅助病因诊断。

二、**靶部位** 各种毒物都有其作用靶部位，如四氯化碳的主要靶器官是肝；苯的靶器官是骨髓；有机磷杀虫药的靶分子是神经系统的乙酰胆碱酯酶。物理因素也各有其靶部位，如噪声作用于听神经；加速运动作用于前庭神经。

三、**剂量-效应关系** 量效关系是评估理化因素作用的基本规律，也是以接触剂量与临床表现程度是否吻合作为考虑病因诊断的依据。

四、**流行病学调查分析** 由于大多数理化因素所致疾病是环境病，可能同一期间有多数人发病。因而，利用研究人群发病情况的流行病学调查方法，有助于查明环境中存

在的致病因素和诊断发病的个人。

理化因素所致疾病虽然出现一个或多个器官损害，但临床表现往往缺乏特异性。结合接触史，综合临床表现，加上实验室检查验证，排除其他有类似临床表现的疾病，可作出诊断。

【理化因素所致疾病的治疗原则】

一、**脱离接触有害环境和有害因素** 这是治疗此类疾病的重要措施。毒物在体内、体外存在，可继续发挥其毒性作用，因而要尽力清除。急性中毒时，局部污染区要彻底清洗；口服毒物要洗胃，甚至对危重病人采取血液净化疗法，使人体接触毒物的时间愈短愈好。

二、**维持病人生命** 理化因素所致疾病可产生严重的症状，影响意识、呼吸、循环而威胁生命，因而要作好监护，并采取有效的急救措施，使病人渡过生存的难关。例如，电击和淹溺的治疗在于心肺复苏。重症急性放射病的有效疗法是骨髓移植。

三、**采取针对病因和发病机制的疗法** 中毒如有特殊解毒药可用，应及时采用。螯合剂用于治疗金属中毒；解磷定用于使磷酰化胆碱酯酶复活。阿托品治疗有机磷杀虫药中毒，不是直接作用于杀虫药本身，而是阻断毒蕈碱受体，抑制毒蕈碱样症状。氧治疗一氧化碳中毒的作用是氧与一氧化碳竞争血红蛋白。亚甲蓝治疗苯的氨基、硝基化合物中毒，是基于亚甲蓝能使中毒产生的高铁血红蛋白还原。

物理因素所致疾病主要是针对发病机制或症状进行治疗，如中暑高热时降温；冻僵时复温。急性高原病的主要发病机制是缺氧，治疗的主要措施是给氧。减压病的发病机制主要是由高气压环境回到低气压环境减压过速，治疗方法是进入高压氧舱重新加压，再缓慢减压。

四、**对症治疗** 理化因素所致疾病种类繁多，其中有特效疗法的尚为数有限。采取对症治疗，可减少病人痛苦，促进早日康复。

总之，人类在生活和工作中，不断受到环境中各种有害因素的影响。攀登高山，潜入深水，遇严寒，冒酷暑，接触毒物，对人类健康都可带来危害。由于这些有害因素的存在是可能预计的，也是可以采取措加以预防的。医生应该熟悉理化因素所致疾病，作好预防工作，能及时作出诊断，并能采取有效的治疗措施。

(王世俊)

第二章 中 毒

化学物进入人体，在效应部位积累到一定量而产生损害的全身性疾病叫做中毒 (poisoning)。引起中毒的化学物称毒物。毒物根据来源和用途可分为：①工业性毒物；②药物；③农药；④有毒动植物。有关细菌引起的食物中毒，详见《传染病学》有关章节。学习中毒性疾病的目的在于了解毒物如何进入人体，以及进入人体后产生危害的规律。掌握和运用这些规律，可以指导预防，早期诊断和治疗。

中毒可分为急性和慢性两大类，主要由接触毒物的剂量和时间决定。短时间内接触大量毒物可引起急性中毒。长时间接触较小量毒物可引起慢性中毒。急性中毒发病急骤，

症状严重，变化迅速，如不积极治疗，可能危及生命。因此，诊断要准确而及时；治疗要迅速而恰当。慢性中毒起病较缓，病程较长，很多中毒都缺乏特异性诊断指标，容易误诊、漏诊。

【病因和发病机制】

一、原因

(一) 职业性中毒 在生产过程中，有些原料、辅料、中间产物、成品是有毒的。如果不注意劳动保护，在生产过程中与毒物密切接触可发生中毒。在保管、使用、运输方面，如不遵守安全防护制度，也可能发生中毒。

(二) 生活性中毒 在误食、意外接触有毒物质、用药过量、自杀或谋害等情况下，过量毒物进入人体，都可引起中毒。

二、毒物的吸收、代谢和排出 毒物可通过呼吸道、消化道、皮肤粘膜等途径进入人体。在工农业生产中，毒物主要以粉尘、烟、雾、蒸气、气体的形态由呼吸道吸入；肺泡的吸收能力很强。在生活性中毒，毒物大多数是经口食入；由呼吸道进入的毒物很少，后者主要是一氧化碳。少数脂溶性毒物如苯胺、硝基苯、四乙铅、有机磷农药等可通过完整的皮肤、粘膜侵入。毒蛇咬伤时，毒液可经伤口注入体内。

毒物被吸收后进入血液，分布于全身。主要在肝通过氧化、还原、水解、结合等作用进行代谢。大多数毒物经代谢后毒性降低，这是解毒过程，但也有少数在代谢后毒性反而增加，如对硫磷氧化为毒性大得多的对氧磷。

气体和易挥发的毒物吸收后，一部分以原形经呼吸道排出。大多数毒物由肾排出；很多重金属如铅、汞、锰，以及生物碱由消化道排出。少数毒物经皮肤排出，有时可引起皮炎。此外，铅、汞、砷等可由乳汁排出。有些毒物排出缓慢，蓄积在体内某些器官或组织内，可产生慢性中毒。

三、中毒机制 毒物种类繁多，作用不一，如：①局部刺激、腐蚀作用：强酸、强碱可吸收组织中的水分，并与蛋白质或脂肪结合，使细胞变性、坏死。②缺氧：一氧化碳、硫化氢、氰化物等窒息性毒物通过不同的途径阻碍氧的吸收、转运或利用。脑和心肌对缺氧敏感，易发生损害。③麻醉作用：有机溶剂和吸入性麻醉药有强亲脂性。脑组织和细胞膜脂类含量高，因而上述化学物可通过血脑屏障，进入脑内而抑制脑功能。④抑制酶的活力：很多毒物是由其本身或其代谢产物抑制酶的活力而产生毒性作用。例如，有机磷农药抑制胆碱酯酶；氰化物抑制细胞色素氧化酶，重金属抑制含巯基的酶等。⑤干扰细胞或细胞器的生理功能，四氯化碳在体内经酶催化而形成三氯甲烷自由基($CCl_3\cdot$)。自由基作用于肝细胞膜中不饱和脂肪酸，产生脂质过氧化，使线粒体、内质网变性，肝细胞坏死。酚类如二硝基酚、五氯酚、棉酚等可使线粒体内氧化磷酸化作用解偶联，妨碍三磷酸腺苷的形成和贮存而释放热能。⑥受体的竞争，如阿托品阻断毒蕈碱受体。

四、影响毒性作用的因素 ①毒物的理化性质：化学物的毒性与其化学结构有密切关系。空气中毒物的颗粒愈小，挥发性愈强、溶解度愈大，则吸入肺内的量愈多，毒性也愈大。②个体的易感性：个体对毒物的敏感性不同，这常与性别、年龄、营养、健康状况、生活习惯等因素有关。

【临床表现】

一、急性中毒 急性中毒可产生严重的症状，如紫绀、昏迷、惊厥、呼吸困难、休克、尿闭等。

(一) 皮肤粘膜症状 ①皮肤及口腔粘膜灼伤：见于强酸、强碱、甲醛、苯酚、来苏儿等腐蚀性毒物灼伤。硝酸可使皮肤粘膜痂皮呈黄色，盐酸痂皮呈棕色，硫酸痂皮呈黑色。②紫绀：引起氧合血红蛋白不足的毒物可产生紫绀。麻醉药、有机溶剂抑制呼吸中枢，刺激性气体引起肺水肿等都可产生紫绀。亚硝酸盐和苯胺、硝基苯等中毒能产生高铁血红蛋白血症而出现紫绀。③黄疸：四氯化碳、毒蕈、鱼胆中毒损害肝可致黄疸。

(二) 眼症状 ①瞳孔扩大：见于阿托品、莨菪碱类中毒。②瞳孔缩小：见于有机磷类杀虫药、氨基甲酸酯类杀虫药中毒。③视神经炎：甲醇中毒。

(三) 神经系统症状 ①昏迷：见于麻醉药、催眠药、安定药等中毒；有机溶剂中毒；窒息性毒物中毒，如一氧化碳、硫化氢、氰化物等中毒；高铁血红蛋白生成性毒物中毒；农药中毒，如有机磷杀虫药、有机汞杀虫药、拟除虫菊酯杀虫药、溴甲烷等中毒。②谵妄：见于阿托品、乙醇、抗组胺药中毒。③肌纤维颤动：见于有机磷杀虫药、氨基甲酸酯杀虫药中毒。④惊厥：见于窒息性毒物中毒，有机氯杀虫药、拟除虫菊酯类杀虫药中毒以及异烟肼中毒。⑤瘫痪：见于可溶性钡盐、三氧化二砷、磷酸三邻甲苯酯、正己烷、蛇毒等中毒。⑥精神失常：见于四乙铅、二硫化碳、一氧化碳、有机溶剂、酒精、阿托品、抗组胺药等中毒，戒断综合征等。

(四) 呼吸系统症状 ①呼吸气味：有机溶剂挥发性强，而且有特殊气味，如酒味。氰化物有苦杏仁味；有机磷杀虫药、黄磷、砷等有蒜味；苯酚、来苏儿有苯酚味。②呼吸加快：引起酸中毒的毒物如水杨酸类、甲醇等可兴奋呼吸中枢，使呼吸加快。刺激性气体引起脑水肿时，呼吸加快。③呼吸减慢：见于催眠药、吗啡中毒，也见于中毒性脑水肿。呼吸中枢过度抑制可导致呼吸麻痹。④肺水肿：刺激性气体、安妥、磷化锌、有机磷杀虫药、百草枯等中毒可引起肺水肿。

(五) 循环系统症状

1. 心律失常 洋地黄、夹竹桃、乌头、蟾蜍等兴奋迷走神经，拟肾上腺素类、三环抗抑郁药等兴奋交感神经，以及氨茶碱等中毒可引起心律失常。

2. 心脏骤停 可能由于：①毒物直接作用于心肌：见于洋地黄、奎尼丁、氨茶碱、锑剂、吐根碱等中毒。②缺氧：见于窒息性毒物中毒。③低钾血症：见于可溶性钡盐、棉酚、排钾性利尿药等中毒。

3. 休克 原因有：①剧烈的吐泻导致血容量减少：见于三氧化二砷中毒。②严重的化学灼伤：由于血浆渗出而血容量减少，见于强酸、强碱等中毒。③毒物抑制血管舒缩中枢，引起周围血管扩张，有效血容量不足：见于三氧化二砷、巴比妥类等中毒。④心肌损害：见于吐根碱、锑、砷等中毒。

(六) 泌尿系统症状 急性肾功能衰竭：中毒后肾小管受损害，出现尿少以至无尿，见于三种情况：①肾小管坏死：见于升汞、四氯化碳、头孢菌素类、氨基甙类抗生素、毒蕈、蛇毒、生鱼胆、斑蝥等中毒。②肾缺血：产生休克的毒物可导致肾缺血。③肾小管堵塞：砷化氢中毒可引起血管内溶血，游离血红蛋白由尿排出时可堵塞肾小管；磺胺结晶也可堵塞肾小管。

(七) 血液系统症状 ①溶血性贫血：中毒后红细胞破坏增速，量多时发生贫血和黄

疸。急性血管内溶血，如砷化氢中毒，严重者可发生血红蛋白尿和急性肾功能衰竭。中毒性溶血见于砷化氢、苯胺、硝基苯等中毒。②白细胞减少和再生障碍性贫血：见于氯霉素、抗癌药、苯等中毒以及放射病。③出血：见于血小板量或质的异常：由阿司匹林、氯霉素、氢氯噻嗪、抗癌药等引起。血液凝固障碍：由肝素、双香豆素、水杨酸类、敌鼠、蛇毒等引起。

(八) 发热 见于抗胆碱能药(阿托品等)、二硝基酚、棉酚等中毒，金属烟热。

二、慢性中毒 长期接触较小剂量的毒物，可引起慢性中毒。慢性中毒多见于职业中毒和地方病。

(一) 神经系统症状 ①痴呆：见于四乙铅、一氧化碳等中毒。②震颤麻痹综合征：见于锰、一氧化碳、吩噻嗪等中毒。③周围神经病：见于铅、砷、铊、二硫化碳、正己烷、氯乙烯、丙烯酰胺、有机磷杀虫药等中毒。

(二) 消化系统症状 中毒性肝病：见于砷、四氯化碳、三硝基甲苯、氯乙烯等中毒。

(三) 泌尿系统症状 中毒性肾病：见于镉、汞、铅等中毒。

(四) 血液系统症状 白细胞减少和再生障碍性贫血：见于苯、三硝基甲苯中毒。

(五) 骨骼系统症状 氟可引起氟骨症。黄磷可引起下颌骨坏死。

【诊断】 急性中毒需要及早作出诊断。慢性中毒如不注意病因，往往容易误诊、漏诊。职业中毒的诊断是一项严肃的、政策性很强的工作，不但直接关系到劳动人民的健康，而且涉及生产和劳动保护政策，诊断必须持慎重态度。

中毒诊断主要依据接触史和临床表现。中毒经初步诊断后，毒物在体液中的存在以及毒物对人体的特殊影响，可通过实验室检查加以证实，也可通过环境调查了解毒物的存在。最后，经过鉴别诊断，排除其他有相似症状的疾病，可作出病因诊断。

一、毒物接触史 对生活性中毒，如怀疑有服毒的可能性时，要了解患者的生活情况、精神状态，经常服用药物的种类，身边有无药瓶、药袋，家中药物有无缺少等估计服药时间和剂量，对一氧化碳中毒要了解室内炉火、烟囱以及当时同室其他人员的情况。有时需要向患者的同事、家属、亲友或现场目击者了解情况。如怀疑食物中毒时，应调查同餐进食者中有无同样症状发生。水源污染和食物污染可造成地区流行性中毒。必要时进行流行病学调查。对职业中毒应询问职业史，包括工种、工龄、接触毒物的种类和时间、环境条件、防护措施，以及工作中是否曾发生过事故等。总之，对任何中毒都要了解发病现场情况，并寻找接触毒物的证据。

二、临床表现 对突然出现紫绀、呕吐、昏迷、惊厥、呼吸困难、休克而原因不明的患者，要考虑急性中毒的可能性。对原因不明的贫血、白细胞减少、血小板减少、周围神经病、肝病的病人也要考虑中毒的可能性。可参阅本章表 10-2-1《一些常见急性中毒的临床表现和治疗要点》。

急性中毒患者如有肯定的毒物接触史，要分析症状的特点，出现的时间和顺序是否符合某种毒物中毒临床表现的规律性。要进一步根据主要症状，迅速进行重点而必要的体格检查，注意意识水平、呼吸、脉搏、血压情况，给予紧急处理。在病情允许的情况下，再进行系统而细致的补充检查。例如，考虑有机磷杀虫药中毒时，要注意呼吸有无蒜味，有无瞳孔缩小，肌纤维颤动、支气管分泌增多和肺水肿等。经过鉴别诊断排除其他疾病的可能性以后，才能得出急性中毒的诊断。

表 10-2-1 一些常见急性中毒的临床表现和治疗要点

	毒物	最小致死量	临床表现	治疗
腐蚀性毒物	强酸 浓硫酸	5ml	皮肤灼伤 吞服后,口腔、消化道粘 膜腐蚀。严重者休克。后 期可发生食管穿孔、胃穿 孔,食道狭窄	皮肤冲洗 避免洗胃
	浓硝酸	5ml		饮牛奶、蛋清、氢氧化铝 凝胶
	浓盐酸	5ml		抗休克;输液,止痛,防止 食道狭窄
	强碱 氢氧化钠 浓氨水	5g 10ml	同上	皮肤冲洗 保护剂:牛奶、生蛋清 抗休克;输液,止痛
金 属	汞		吸入高浓度汞蒸气后,出 现口腔炎	脱离接触,解毒药:DMPS 或 DMSA
	镉 硫酸镉 (口服) 氧化镉 (吸入)		食入镉盐后,出现急性胃 肠炎 吸入高浓度镉烟后,有明 显的呼吸道刺激症状。严 重者 4~10h 后可出现肺 水肿	吸入中毒时,防治肺水肿
	钡 氯化钡	1g	可溶性钡盐吸入或食入 后 2~3h 发病,出现急性 胃肠炎。严重者心律失 常。可引起低钾血症。产 生四肢瘫痪、呼吸麻痹	洗胃;2%~5%硫酸镁或 硫酸钠 解毒药:硫酸钠 30g 内 服,或 10%硫酸钠 10ml, 缓慢静脉注射。30min 后 可重复,呼吸困难时:吸 氧,必要时人工呼吸 低钾血症时,补钾
	砷化氢	50mg/m ³	吸入后数小时至 1~2d, 大量血管内溶血出现血 红蛋白尿、贫血。严重者 2~3d 后发生急性肾功能 衰竭	碱化尿液早期应用解毒 药 防治急性肾功能衰竭
有 机 溶 剂	甲醇	30ml	吸入后,眼、上呼吸道粘 膜有明显刺激现象。饮入 后可引起胃肠炎。可有意 识障碍和视力障碍。甲醇 代谢为甲酸,可引起酸中 毒	纠正酸中毒;碳酸氢钠
	汽油	25g/m ³ 40ml	饮入或吸入后,呼吸有特 殊气味,头痛,头晕。重症 患者可有精神失常、昏 迷、惊厥、呼吸麻痹	避免洗胃,以免汽油或煤 油误入气管
	煤油	15g/m ³ 100ml	误吸入呼吸道可发生支 气管炎,化学性肺炎	吸入性肺炎时,吸氧,抗 生素
	苯	24g/m ³ 15ml	吸入大量苯蒸气或饮入 大量苯后,出现麻醉现象	脱离有毒环境 保持呼吸道通畅 禁用肾上腺素,以免诱发 心室颤动
	四氯化碳	90g/m ³ 30ml	吸入或饮入后,有麻醉和 消化道粘膜刺激症状。严 重者急性期后可出现肝、 肾、心肌损害	保护肝、肾功能

	毒物	最小致死量	临床表现	治疗
刺激性气体	氯气	300mg/m ³	接触和吸入后,有眼、上呼吸道粘膜刺激症状。严重者经2~24h可发生肺水肿。有时气道粘膜坏死组织脱落,可堵塞气管-支气管	脱离有毒环境 吸氧 缓解支气管痉挛 防治肺水肿:糖皮质激素,消泡沫剂,必要时气管切开
	光气 二氧化氮	20mg/m ³		
窒息性	硫化氢	1.0g/m ³	吸入后,眼和上呼吸道粘膜有明显刺激现象,心悸,呼吸加快,肺水肿,昏迷 吸入高浓度后,突然昏迷,惊厥,呼吸停止	脱离有毒环境 吸氧 必要时人工呼吸
	氰化物 氰化氢 氰化钠 氰化钾 木薯 苦杏仁	120mg/m ³ 0.15g 0.2g 1000g 30粒	吸入或食入后,迅速出现呼吸苦杏仁味,头晕、头痛、嗜睡、呼吸困难、心跳加快、低血压、皮肤潮红、昏迷、惊厥、呼吸心跳停止	脱离有毒环境 吸氧 解毒药:立即亚硝酸异戊酯吸入,3%亚硝酸钠10ml静脉注射,随即25%硫代硫酸钠50ml静注
毒物	高铁血红蛋白生成性毒物 亚硝酸盐 苯胺 硝基苯	5g 4g 2ml	食入亚硝酸盐引起“肠原性紫绀。”苯胺、硝基苯吸入、皮肤吸收或食入后,产生紫绀。严重者昏迷,抽搐,呼吸循环衰竭	口服中毒时,洗胃 皮肤污染时,用肥皂、清水彻底清洗 吸氧 必要时人工呼吸
	磷化氢 磷化锌 磷化铝	27.8mg/m ³ 2~3g	吸入后1~3h头晕,呕吐,胸闷。严重者出现肺水肿、休克、惊厥、昏迷。可有心律失常、急性肾功能衰竭 食入磷化锌或磷化铝后,作用与磷化氢相同	吸入中毒时,脱离有毒环境 食入中毒时,洗胃,可用0.5%硫酸铜溶液 导泻:硫酸钠 治疗休克、肺水肿、急性肾功能衰竭 保护肝、心脏
杀鼠剂	敌鼠 华法林(杀鼠灵)		食后头晕、恶心、呕吐,以后出现明显的出血现象。凝血时间延长	解毒药:维生素K ₁ 10~20mg,静脉注射,每日3次,持续3~5日。糖皮质激素:泼尼松30mg/d
	氟乙酰胺 氟乙酸钠	2~10mg/kg 2~10mg/kg	口服后恶心、呕吐、烦躁不安、抽搐、昏迷、心律失常、休克、心力衰竭、呼吸衰竭	解毒药:乙酰胺2.5g,每6~8h一次,肌注,至抽搐停止 治疗脑水肿、抽搐、呼吸衰竭
除草剂	砷 三氧化二砷(砒霜)	100mg	食后出现严重的胃肠炎、休克。1~3周后出现周围神经病、皮肤角化。可有肝病	解毒药: BAL、DMPS、DMSA 抗休克:补液
	2,4-滴	6.5g	口服中毒首先出现口咽部发麻,恶心、呕吐。以后感觉异常、嗜睡、肌纤维颤动。严重者出现抽搐,昏迷、呼吸衰竭。部分病人有肝肾损害,发生一时性血糖升高和糖尿	口服者立即洗胃,勿用温水洗胃,以免促进吸收 口服10%硫酸亚铁溶液10ml,每15~30min一次,共3~5次 抽搐,地西洋10mg静注

毒物	最小致死量	临床表现	治疗
水杨酸类 阿司匹林	10~20g 20g	口服过量时, 恶心, 呕吐, 伴有出汗, 面色潮红。呼吸加快可引起呼吸性碱中毒。尔后有代谢性酸中毒。可有低钾血症和脱水。干扰糖代谢, 可产生低血糖症和酮症。凝血酶原生成减少可引起出血	碱化利尿; 输碳酸氢钠溶液纠正脱水 纠正低钾血症 纠正代谢性酸中毒 出血时: 维生素 K ₁ 10~25mg 肌注 必要时人工透析疗法
阿托品 颠茄 曼陀罗 (洋金花)	10mg 种子 9 粒	出现副交感神经抑制症状: 口干、吞咽困难、皮肤干燥潮红、瞳孔散大、视力模糊、心动过速、排尿困难、发热。重症患者谵妄, 幻觉, 躁动, 抽搐, 昏迷	躁动时: 地西洋 10mg 肌注
异烟肼	10g	食入大量后, 嗜睡。肌纤维颤动, 惊厥, 呼吸肌痉挛而窒息	惊厥时: 地西洋、苯巴比妥钠 解毒药: 维生素 B ₆ 每日 200~400mg, 肌注或静滴。烟酰胺每日 500mg, 分次内服或静滴
升汞	0.5~1g	严重中毒患者在 1~2d 内发生肾小管坏死, 出现尿少、尿毒症甚至死亡。轻度中毒患者可在 4~10d 内出现肾脏损害	解毒药: 在出现尿少前, 可试用 DMPS 或 Na-DMS 驱汞 急性肾功能衰竭的处理
苯酚类 苯酚 煤酚皂溶液 (来苏儿)	皮肤灼伤 20% 8~15g (口服) 3g	皮肤接触发生灼伤。吞服时, 口腔、食管、胃粘膜腐蚀。中枢神经系统抑制明显: 昏迷, 血压下降。可出现急性肾功能衰竭	皮肤污染时: 彻底清洗 口服时, 洗胃后给予牛奶保护胃粘膜 休克时补液 急性肾功能衰竭的处理
乌头 附子 雪上一枝蒿		食后数小时内, 口舌、四肢麻木, 肌肉强直, 抽搐。以后出现呕吐, 腹泻、心动过缓、心律失常。严重者呼吸循环衰竭	解毒药: 阿托品 心律失常用阿托品不能纠正时, 可选用治疗心律失常的药物 呼吸抑制时: 吸氧, 人工呼吸
毒草 1. 捕蝇草 斑毒草 2. 马鞍草	0.05g	1. 神经型: 食后 1~2h 先有副交感神经兴奋症状, 以后可出现类似阿托品中毒样症状 2. 溶血型: 食后 6~12h 出现胃肠炎症状。以后有溶血现象。血红蛋白尿可导致急性肾功能衰竭	副交感神经兴奋时, 可服阿托品 出现阿托品中毒样症状时, 可服地西洋 溶血时, 用糖皮质激素 血红蛋白尿时, 碱化尿液 贫血时, 输血
3. 瓢蕈 白毒伞蕈		3. 肝病型: 食后 6~24h 出现胃肠炎症状, 以后可发生急性肝功能衰竭	巯基解毒药: DMSA 或 Na-DMPS

药
物有
毒
动
植
物

	毒物	最小致死量	临床表现	治疗
有毒动植物	河豚鱼	0.5条	河豚鱼毒素有箭毒样作用。食后1~2h呕吐,腹泻、舌尖发麻,眼睑下垂,四肢麻痹,昏迷,休克,呼吸麻痹	排毒:输液利尿 肌肉麻痹时,可用氯化可的松 呼吸麻痹时,吸氧,肾上腺皮质激素,必要时人工呼吸

三、实验室检查 急性中毒时,应常规留取剩余的毒物或可能含毒的标本,如呕吐物、胃内容物、尿、粪、血标本等。必要时进行毒物分析或细菌培养。毒物分析虽很重要,但不能等待检查结果报告后才开始治疗。对于慢性中毒,检查环境中对人体内毒物的存在,有助于确定诊断。

【治疗】 根据毒物的种类,进入途径和临床表现进行治疗。

一、治疗原则 ①立即终止接触毒物;②清除进入人体内已被吸收或尚未吸收的毒物;③如有可能,使用特效解毒药;④对症治疗。

二、急性中毒的治疗 中毒情况危重时,首先应迅速对呼吸、循环功能、生命征进行检查,并采取必要的紧急治疗措施。

(一)立即终止接触毒物 毒物由呼吸道或皮肤侵入时,要立即将病人撤离中毒现场,转到空气新鲜的地方。立即脱去污染的衣服,清洗接触部位的皮肤。由胃肠道进入的毒物应立即停止服用。

(二)清除尚未吸收的毒物

1.清除胃肠道尚未被吸收的毒物 清除胃内毒物常用催吐法或洗胃法。早期清除毒物可使病情明显改善,愈早、愈彻底愈好。

(1)催吐:患者神志清楚且能合作时,催吐法简便易行。让患者饮温水300~500ml,然后自己用手指或压舌板、筷子刺激咽后壁或舌根诱发呕吐。如此反复进行,直到胃内容物完全呕出为止。也可用药物如吐根糖浆催吐。患者处于昏迷、惊厥状态,吞服石油蒸馏物、腐蚀性毒物者,催吐可能引起出血或食管、胃穿孔。

(2)洗胃:洗胃应尽早进行,一般在服毒后6h内洗胃有效。即使超过6h,由于部分毒物仍可滞留于胃内,多数仍有洗胃的必要。但吞服强腐蚀性毒物的患者,插胃管有可能引起穿孔,一般不宜进行洗胃。此外,惊厥患者进行插管时,可能诱发惊厥。昏迷患者插胃管易导致吸入性肺炎,洗胃应慎重。食道静脉曲张患者也不宜洗胃。

插胃管时应该避免误入气管。为了保证安全,如有可能,可先插入带气囊的气管插管。胃管选用粗大者,胃管头部涂石蜡油润滑。由口腔向下插进50cm左右,吸出100~200ml胃液以证明胃管确在胃内,并可留作毒物分析。如尚不能肯定管在胃内,可由胃管注入适当空气,同时在胃区听到咕噜声,即可证明插管确在胃内。吸出所有胃内容。洗胃时,患者取左侧卧位,头低位并转向一侧,以免洗液误入气管内。洗胃液一般可用温开水。如已知毒物的种类,也可选用适当的洗胃液。每次注入量200~250ml,不宜过多,以免促使毒物进入肠内。每次灌液后尽量排出。为了使毒物排尽,需要反复灌洗直至回收液澄清或无药片碎片为止。洗胃液总量至少2~5L,甚至可用到6~8L,必要时还可增

多。撤胃管时，要先将胃管前部夹住，以免在拔管过程中管内液返流进入气管内。

洗胃液可根据毒物的种类不同，选用适当的解毒物质，如：①保护剂：吞服腐蚀性毒物后，为了保护胃肠粘膜，可用牛奶、蛋清、米汤、植物油等。②溶剂：饮入脂溶性毒物如汽油、煤油等有机溶剂时，可先用液体石蜡 150~200ml，使其溶解而不被吸收，然后进行洗胃。③吸附剂：活性炭是强有力的吸附剂，可吸附很多种毒物。一般可用 20~30g 加水 200ml，由胃管灌入。④解毒药：解毒药可通过与体内存留的毒物起中和、氧化、沉淀等化学作用，改变毒物的理化性质，使其失去毒性。根据毒物种类的不同，可选用：1:5 000 高锰酸钾液，可使生物碱、萘类氧化解毒。⑤中和剂：吞服强酸时可采用弱碱如镁乳、氢氧化铝凝胶等中和，不要用碳酸氢钠，因其遇酸后可生成二氧化碳，使胃肠充气膨胀，有造成穿孔的危险。强碱可用弱酸如稀醋、果汁等中和。⑥沉淀剂：有些化学物可与毒物作用，生成溶解度低、毒性小的物质，因而可用作洗胃剂。乳酸钙或葡萄糖酸钙与氟化物或草酸盐作用，生成氟化钙或草酸钙沉淀。硫酸钠（2%~5%）与可溶性钡盐作用，生成不溶性硫酸钡。生理盐水与硝酸银作用生成氯化银。

（3）导泻：洗胃后，灌入泻药以清除进入肠道的毒物。一般不用油类泻药，以免促进脂溶性毒物吸收。导泻常用盐类泻药。如硫酸钠或硫酸镁 15g 溶于水内。口服或由胃管灌入。硫酸镁如吸收过多，镁离子对中枢神经系统有抑制作用，肾功能不全或昏迷患者都不宜使用。

2. 清除皮肤上的毒物 接触可经完好皮肤或灼伤皮肤吸收的毒物时，脱去污染的衣服，用肥皂水和大量温水清洗皮肤和毛发，不必用药物中和。

3. 清除眼内的毒物 毒物溅入眼内，应立即用清水彻底冲洗。局部一般不用化学拮抗药。

4. 清除伤口中的毒物 毒蛇咬伤的具体处理方法详见本篇第八章《毒蛇咬伤中毒》。

（三）促进已吸收毒物的排出

1. 利尿 静脉滴注葡萄糖液可增加尿量而促进毒物的排出。有少数毒物如苯巴比妥、水杨酸类、苯丙胺等可用作用较强的利尿药如呋塞米（furosemide）增加尿量，促进其排出。改变尿 pH 可促使毒物由尿排出。如用碳酸氢钠使尿液碱性化（pH 可达 8.0），可增加弱酸性化合物如苯巴比妥和水杨酸类离子化，因不容易通过肾小管上皮细胞重吸收，而由尿中排出。如有急性肾功能衰竭，不宜采用利尿方法。

2. 吸氧 一氧化碳中毒时，吸氧可促使碳氧血红蛋白解离，加速一氧化碳排出。高压氧促使一氧化碳排出的效果更好。

3. 人工透析 ①腹膜透析：可用于清除血液中的苯巴比妥、水杨酸类、甲醇、茶碱、乙二醇、锂等。短效巴比妥类、导眠能和有机磷杀虫药因具有脂溶性，透析效果不好。②血液透析：透析指征同腹膜透析，但效果较后者强。氯酸盐、重铬酸盐能损害肾引起急性肾功能衰竭，是血液透析的指征。一般在中毒 12h 内进行人工透析效果较好。如中毒时间过长，毒物与血浆蛋白结合，则不易透出。

4. 血液灌流（hemoperfusion） 血液流过装有活性炭或树脂的灌流柱，毒物被吸附后，血液再输回患者体内。此法能吸附脂溶性或与蛋白质结合的化学物，能清除血液中巴比妥类（短效、长效）、百草枯等。应注意，在血液灌流中，血液的正常成分如血小板、白细胞、凝血因子、葡萄糖、二价阳离子也能被吸附排出，因而需要监测和补充。

血液透析和血液灌流一般用于中毒严重、血液中毒物浓度明显增高、昏迷时间长、有并发症、经积极支持疗法而情况日趋恶化者。

(四) 特殊解毒药的应用

1. 金属中毒解毒药 此类药物多属螯合剂(chelating agent),常用的有氨羧螯合剂和巯基螯合剂。①依地酸二钠钙(disodium calcium ethylene diamine tetraacetate,简称Ca Na₂EDTA);本品是最常用的氨羧螯合剂,可与多种金属形成稳定而可溶的金属螯合物排出体外。用于治疗铅中毒。用法:每日1g,加于5%葡萄糖液250ml稀释后静脉滴注。用药3天为一疗程,休息3~4天后可重复用药。②二巯基丙醇(dimercaprol,简称BAL);此药含有活性巯基(-SH),巯基解毒药进入体内可与某些金属形成无毒的、难解离但可溶的螯合物由尿中排出。此外,还能夺取已与酶结合的重金属,使该酶恢复活力,从而达到解毒。用于治疗砷、汞中毒。急性砷中毒治疗剂量:第1~2天,2~3mg/kg,每4~6h1次,肌肉注射;第3~10天,每日2次。副作用较多,包括恶心、呕吐、腹痛、头痛、心悸等。③二巯基磺酸钠(sodium dimercaptopropylsulfonate,简称Na-DMPS);作用与二巯基丙醇相似,但疗效较高,副作用较少。用于治疗汞、砷、铜、镉等中毒。汞中毒时,用5%二巯基丙磺酸钠5ml,每日1次,肌肉注射,用药3天为一疗程,休息4天后可再用药。④二巯基丁二酸(dimercaptosuccinic acid,简称DMSA);用于治疗镉、铅、汞、砷、铜等中毒。用法:每日1.5g,分3次服用,连服3天停药4天为一疗程。急性镉中毒出现心律失常时,每小时静脉注射二巯基丁二酸钠(Na-DMS)1g,可连用4~5次。

2. 高铁血红蛋白血症解毒药 亚甲蓝(美蓝):小剂量亚甲蓝可使高铁血红蛋白还原为正常血红蛋白,用于治疗亚硝酸盐、苯胺、硝基苯等中毒引起的高铁血红蛋白血症。剂量:1%亚甲蓝5~10ml(1~2mg/kg)静脉注射。如有必要,可重复应用。注意:药液注射外渗时易引起坏死。大剂量(10mg/kg)效果相反,可产生高铁血红蛋白血症,适用于治疗氰化物中毒。

3. 氰化物中毒解毒药 氰化物中毒一般采用亚硝酸盐-硫代硫酸钠疗法。中毒后立即给予亚硝酸盐。适量的亚硝酸盐使血红蛋白氧化,产生一定量的高铁血红蛋白;后者与血液中氰化物形成氰化高铁血红蛋白。高铁血红蛋白还能夺取已与氧化型细胞色素氧化酶结合的氰离子;氰离子与硫代硫酸钠作用,转变为毒性低的硫氰酸盐排出体外。用法:立即亚硝酸异戊酯吸入,3%亚硝酸钠溶液10ml缓慢静脉注射。随即用25%硫代硫酸钠50ml缓慢静脉注射。

4. 有机磷农药中毒解毒药 阿托品、解磷定(pralidoxime,简称2-PAM)等详见本篇第三章《农业杀虫药中毒》第一节《有机磷杀虫药中毒》。

5. 中枢神经抑制剂解毒药 ①纳洛酮(naloxone):纳洛酮是鸦片类麻醉药的解毒药,对麻醉镇痛药引起的呼吸抑制有特异的拮抗作用。近来发现纳洛酮对急性酒精中毒有催醒作用。也有人试用于其它镇静催眠药如地西洋(diazepam)等中毒,也取得一定效果。据认为机体应激时促使垂体前叶释放 β -内啡肽,可引起心肺功能障碍。纳洛酮是吗啡受体拮抗药,能拮抗 β -内啡肽对机体产生的不利影响。剂量:0.4~0.8mg静脉注射。重症患者必要时,可1小时后重复用一次。②氟马西尼(flumazenil):本药是苯二氮草类中毒的拮抗药。

(五) 对症治疗 很多急性中毒并无特殊解毒疗法。对症治疗很重要,可帮助危重病

人渡过险关，目的在于保护重要器官，使其恢复功能。急性中毒患者应卧床休息，保暖。注意观察患者神志、呼吸、循环等情况。中毒严重，出现昏迷、肺炎、肺水肿以及循环、呼吸、肾功能衰竭，应积极采取有效的治疗措施，并且根据情况选用适当的抗生素。昏迷患者必须注意保持呼吸道通畅，维持呼吸和循环功能；定期翻身以免发生肺炎和褥疮；输液或鼻饲以维持营养。惊厥时应保护患者避免受伤。用抗惊厥药物如苯巴比妥钠、阿米妥钠、地西洋等。有脑水肿时，行脱水疗法。可用甘露醇或山梨醇和地塞米松等。肺水肿、呼吸衰竭、休克、心律失常、心脏骤停、水电解质及酸碱平衡紊乱、急性肾功能衰竭等情况应积极进行抢救。治疗方法详见有关章节。

三、慢性中毒的治疗

(一) 解毒疗法 慢性铅、汞、砷、锰等中毒可采用金属中毒解毒药。用法详见本章《急性中毒的治疗》节。

(二) 对症疗法 有周围神经病、震颤麻痹综合征、中毒性肝病、中毒性肾病、白细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血的中毒患者，治疗参见有关章节。

【常见急性中毒的临床表现和治疗要点】 本篇主要阐述农药、一氧化碳、铅、镇静催眠药、酒精、毒蛇咬伤等中毒。其他一些常见急性中毒的临床表现和治疗要点，参见表 10-2-1。治疗方法只列出要点。口服中毒的一般疗法如洗胃、导泻等，如无特殊注意事项，不一一列出。表 10-2-1 中所列最小致死量一项来源不一，仅供参考。

【预防】

一、加强防毒宣传 在厂矿、农村、城市居民中结合实际情况，向群众介绍有关中毒的预防和急救知识。可因时、因地制宜地进行防毒宣传。如在初冬宣传预防煤气中毒；农村喷洒农药季节宣传防止农药中毒。

二、加强毒物管理 严格遵守有关毒物的防护和管理制度，加强毒物保管。生产设备密闭化；防止化学物跑、冒、滴、漏。厂矿中有毒物的车间和岗位应加强局部通风和全面通风，以排出毒物。遵守车间空气中毒物最高容许浓度的规定，加强防毒措施。注意废水、废气、废渣的治理。化害为利，物尽其用，既可避免污染环境，减少公害，又可为国家创造财富。

农药中的杀虫剂和杀鼠剂毒性很大，要加强保管，以免误食。园田喷洒农药时，要严格遵守操作规程。容器要加标记专用。喷洒时要穿防护衣服。粮仓、仓库、货车、船舱进行熏蒸杀虫、灭鼠时，也要加强防护。抢修、抢救意外事故，或进入空气中含有高浓度毒物的场所，要加强个人防护。

三、预防化学性食物中毒 食用特殊的食品前，要注意了解有无毒性。不要吃有毒或变质的动植物。有些植物如蕈类如果不易辨认有无毒性，不可进食。有些动植物如河豚鱼、木薯、附子等经过适当处理后，可消除毒性。但要切实作好这些处理，如无把握不要进食。镀锌器皿不宜存放食品，特别是酸性食品，如清凉饮料、果汁等。

四、防止误食毒物或用药过量 盛药物或化学物品的容器要加标签。外用药不可内服。医院、家庭、托儿所的剧毒药物如消毒液、杀虫药要严格管理。医院用药和发药要进行查对，以免误服或用药过量。家庭用药应加锁防护，以免小儿误食；服药前要核对。精神病患者的药物要妥善管理。

五、预防地方性中毒病 有的地方饮水中氟含量过高，可引起地方性氟骨症。经过

打深井、换水等方法改善水源可以预防。有的地方井盐中钡含量过高，可引起地方性麻痹病。井盐提取出氯化钡后，此病随之消除。棉子油中含有棉酚，食后可引起中毒。棉子油加碱处理，使棉酚形成棉酚钠盐，即可消除毒性。

(王世俊)

第三章 农业杀虫药中毒

农作物生长靠适宜的气候、肥沃的土壤、优良的种子和科学的田间管理。近代应用不同效能的农药来刺激农作物生长、清除杂草和防治虫害等以获得高产和丰收。农药中以杀虫药应用最为广泛，由于其对人畜的毒性，可在生产、运输、分销、贮存、使用过程中过量接触以及残留在农作物的量过多、污染食物和意外服用均可引起中毒。

农业杀虫药种类很多，在使用过程中因效果不好或对人畜毒性太大已被大量淘汰。常用的农业杀虫药在本世纪 50 年代以有机氯杀虫药中氯代烃类（二二三、六六六）为主，该类药稳定，对人畜毒性小，但在土壤、食品和体内残存时间持久，造成环境污染和破坏生态平衡，在动物实验中发现肝肿瘤发病率增高，故已被许多国家禁用。以后曾生产残存时间较短的氯化撑萘类（氯丹、七氯化茛、狄氏剂、艾氏剂）和氯化苧烯类（毒杀芬）农业杀虫药，目前亦较少使用。50 年代有机磷类农业杀虫药在世界各地普遍生产和使用，其中对人畜毒性大的品种已被毒性小的逐步取代。70 年代后相继生产氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和杀虫脒等新农业杀虫药。我国目前农业杀虫药的使用仍以有机磷类最为普遍，且常与其他农业杀虫药混合使用。因此，在防治农业杀虫药中毒时，要警惕混合中毒，不要被一种中毒的临床表现掩盖另一种农业杀虫药中毒，以致延误诊断和治疗。以下分别介绍目前常用的有机磷类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类和杀虫脒四类农业杀虫药中毒。

第一节 有机磷杀虫药中毒

有机磷杀虫药 (organophosphorous insecticides) 对人畜的毒性主要是对乙酰胆碱酯酶的抑制，引起乙酰胆碱蓄积，使胆碱能神经受到持续冲动，导致先兴奋后衰竭的一系列的症状；严重者可因昏迷和呼吸衰竭而死亡。有机磷杀虫药大都呈油状或结晶状，色泽由淡黄至棕色，稍有挥发性，且有蒜味。除敌百虫外，一般难溶于水，不易溶于多种有机溶剂，在碱性条件下易分解失效。常用的剂型有乳剂、油剂和粉剂等。其基本化学结构式如图 10-3-1。R 和 R' 为烷基、芳基、羟胺基或其他基因，X 为烷氧基、丙基或其他取代基，Y 为氧或硫。

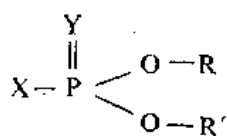


图 10-3-1 有机磷酸酯杀虫剂结构通式

由于取代基不同，各种有机磷杀虫药毒性相差很大。我国生产的有机磷杀虫药的毒性按大鼠急性经口 LD₅₀ 可分以下四类：

- 一、**剧毒类** LD₅₀ < 10mg/kg，如甲拌磷 (3911)、内吸磷 (1059)、对硫磷 (1605)。
- 二、**高毒类** LD₅₀ 10~100mg/kg，如甲基对硫磷、甲胺磷、氧乐果、敌敌畏
- 三、**中度毒类** LD₅₀ 100~1000mg/kg，如乐果、乙硫磷、敌百虫等。

四、低毒类 LD₅₀1000~5000mg/kg, 马拉硫磷等。

【病因】 有机磷杀虫药中毒的常见原因:

1. 生产过程中引起中毒的主要原因是在杀虫药精制、出料和包装过程, 手套破损或衣服和口罩污染; 也可因生产设备密闭不严, 化学物跑、冒、滴、漏, 或在事故抢修过程中, 杀虫药通过皮肤和呼吸道吸收所致。

2. 使用过程中发生中毒的原因是施药人员喷洒杀虫药时, 药液污染皮肤或湿透衣服由皮肤吸收, 以及吸入空气中杀虫药所致; 配药浓度过高或手直接接触杀虫药原液也可引起中毒。

3. 生活性中毒主要由于误服、自服、或摄入被杀虫药污染的水源和食物; 也有因误用有机磷杀虫药治疗皮肤病或驱虫而发生中毒。

【毒物的吸收和代谢】 有机磷杀虫药可经胃肠道、呼吸道、皮肤和粘膜吸收。吸收后迅速分布全身各脏器, 其中以肝内浓度最高, 其次为肾、肺、脾等, 肌肉和脑最少。有机磷杀虫药大多在肝进行生物转化。一般氧化后毒性反而增强, 如对硫磷通过肝细胞微粒体的氧化酶系统氧化为对氧磷, 后者对胆碱酯酶的抑制作用要比前者强 300 倍; 内吸磷氧化后首先形成亚枫 ($\begin{matrix} R \\ \diagup \\ R' \end{matrix} > SO$), 其抑制胆碱酯酶的能力增加 5 倍, 然后经水解后降低毒性。

敌百虫在肝通过其侧链脱去氯化氢转化为敌敌畏, 使其毒性先有增强, 而后经水解、脱胺、脱烷基等降解后失去毒性。马拉硫磷在肝经酯酶水解而解毒。

有机磷杀虫药排泄较快, 24h 内通过肾由尿排泄, 故体内并无蓄积。

【发病机制】 有机磷杀虫药能抑制许多酶, 但对人畜的毒性主要表现在抑制胆碱酯酶。体内胆碱酯酶可分真性和假性胆碱酯酶两类。真性即乙酰胆碱酯酶, 主要存在于中枢神经系统灰质、红细胞、交感神经节和运动终板中, 水解乙酰胆碱作用最强。假性或称丁酰胆碱酯酶, 存在于中枢神经白质和血清、肝、肠粘膜下层和一些腺体中, 能水解丁酰胆碱等, 但难以水解乙酰胆碱, 并在严重肝功能损害时其活力亦可下降。乙酰胆碱酯酶被有机磷杀虫药抑制后, 在神经末梢恢复较快, 部分被抑制的乙酰胆碱酯酶在第二天已基本恢复; 红细胞的乙酰胆碱酯酶被抑制后, 一般不能自行恢复, 需待数月至红细胞再生后全血胆碱酯酶活力才能恢复。假性胆碱酯酶对有机磷杀虫药敏感, 但抑制后恢复较快。

有机磷杀虫药的毒作用是与乙酰胆碱酯酶的酯解部位结合成磷酰化胆碱酯酶 (图 10-3-2), 后者比较稳定, 且无分解乙酰胆碱能力。乙酰胆碱积聚引起胆碱能神经先兴奋

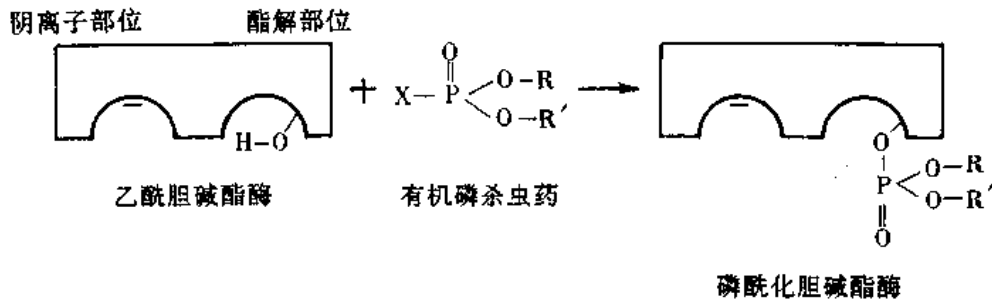


图 10-3-2 乙酰胆碱酯酶形成磷酰化胆碱酯酶示意图

后抑制，临床上出现相应的中毒症状。体内胆碱能神经有交感和副交感神经的节前纤维，副交感神经节后纤维，横纹肌的运动神经肌肉接头，一些控制汗腺分泌和血管收缩的交感神经节后纤维，以及中枢神经系统。

长期接触有机磷杀虫药时，胆碱酯酶活力可明显下降，而临床症状往往较轻，可能是由于人体对积聚的乙酰胆碱耐受性增高了。

【临床表现】

一、急性中毒 急性中毒发病时间与毒物品种、剂量和侵入途径密切相关。经皮肤吸收中毒，一般在接触2~6h后发病，口服中毒在10min至2h内出现症状。一旦中毒症状出现后，病情迅速发展。

(一) 毒蕈碱样症状 这组症状出现最早，主要是副交感神经末梢兴奋所致，类似毒蕈碱作用，表现为平滑肌痉挛和腺体分泌增加。临床表现先有恶心、呕吐、腹痛、多汗，尚有流泪、流涕、流涎、腹泻、尿频、大小便失禁、心跳减慢和瞳孔缩小。支气管痉挛和分泌物增加、咳嗽、气急，严重患者出现肺水肿。

(二) 烟碱样症状 乙酰胆碱在横纹肌神经肌肉接头处过度蓄积和刺激，使面、眼睑、舌、四肢和全身横纹肌发生肌纤维颤动，甚至全身肌肉强直性痉挛。患者常有全身紧束和压迫感，而后发生肌力减退和瘫痪。呼吸肌麻痹引起周围性呼吸衰竭。

交感神经节受乙酰胆碱刺激，其节后交感神经纤维末梢释放儿茶酚胺使血管收缩，引起血压增高、心跳加快和心律失常。

(三) 中枢神经系统症状 中枢神经系统受乙酰胆碱刺激后有头晕、头痛、疲乏、共济失调、烦躁不安、谵妄、抽搐和昏迷。

乐果和马拉硫磷口服中毒后，经急救后临床症状好转，可在数日至一周后突然再次昏迷，甚至发生肺水肿或突然死亡。症状复发可能与残留在皮肤、毛发和胃肠道的有机磷杀虫药重新吸收或解毒药停用过早或其他尚未阐明的机制所致。

急性中毒可分为三级：①轻度中毒：有头晕、头痛、恶心、呕吐、多汗、胸闷、视力模糊、无力、瞳孔缩小。②中度中毒：除上述症状外，还有肌纤维颤动、瞳孔明显缩小、轻度呼吸困难、流涎、腹痛、腹泻、步态蹒跚，意识清楚。③重度中毒：除上述症状外，并出现昏迷、肺水肿、呼吸麻痹、脑水肿。

急性中毒一般无后遗症。个别患者在急性重度中毒症状消失后2~3周可发生迟发性神经病，主要累及肢体末端，且可发生下肢瘫痪、四肢肌肉萎缩等神经系统症状。目前认为这种病变不是由胆碱酯酶受抑制引起的，可能是由于有机磷杀虫药抑制神经靶酯酶(NTE，原称神经毒酯酶)并使其老化所致。

在急性中毒症状缓解后和迟发性神经病发病前，一般在急性中毒后24~96h突然发生死亡，称“中间型综合征”。其发病机制与胆碱酯酶受到长期抑制，影响神经-肌肉接头处突触后的功能。死亡前可先有颈、上肢和呼吸肌麻痹。累及颅神经者，出现睑下垂、眼外展障碍和面瘫。

二、局部损害 敌敌畏、敌百虫、对硫磷、内吸磷接触皮肤后可引起过敏性皮炎，并可出现水泡和脱皮。有机磷杀虫药滴入眼部可引起结合膜充血和瞳孔缩小。

【实验室检查】

一、全血胆碱酯酶活力测定 全血胆碱酯酶活力是诊断有机磷杀虫药中毒的特异性

实验室指标，对中毒程度轻重，疗效判断和预后估计均极为重要。以正常人血胆碱酯酶活力值作为100%，急性有机磷杀虫药中毒时，胆碱酯酶值在70%~50%为轻度中毒，50%~30%为中度中毒，30%以下为重度中毒。对长期有机磷杀虫药接触者，全血胆碱酯酶活力测定可作为生物监测指标。

二、尿中有机磷杀虫药分解产物测定 对硫磷和甲基对硫磷在体内氧化分解生成对硝基酚由尿排出，敌百虫中毒时在尿中出现三氯乙醇，都可能反映毒物吸收，有助于有机磷杀虫药中毒的诊断。

【诊断】 急性有机磷杀虫药中毒可根据有机磷杀虫药接触史。结合临床呼出气多有蒜味、瞳孔针尖样缩小，大汗淋漓、腺体分泌增多、肌纤维颤动和意识障碍等中毒表现，一般已可作出诊断。如有全血胆碱酯酶活力降低，更可确诊。急性有机磷杀虫药中毒应与中暑、急性胃肠炎、脑炎等鉴别。

【治疗】

一、迅速清除毒物 立刻离开现场，脱去污染的衣服，用肥皂水清洗污染的皮肤、毛发和指甲。口服中毒者用清水、2%碳酸氢钠溶液（敌百虫忌用）或1:5000高锰酸钾溶液（对硫磷忌用）反复洗胃，直至洗清为止。然后再给硫酸钠导泻。眼部污染可用2%碳酸氢钠溶液或生理盐水冲洗。在迅速清除毒物的同时，应争取时间及早用有机磷解毒药治疗，以挽救生命和缓解中毒症状。

二、解毒药的使用

（一）胆碱酯酶复活药 肟类化合物能使被抑制的胆碱酯酶恢复活性。其原理是肟类化合物的吡啶环中的氮带正电荷，能被磷酰化胆碱酯酶的阴离子部位所吸引；而其肟基与磷原子有较强的亲和力，因而可与磷酰化胆碱酯酶中的磷形成结合物，使其与胆碱酯酶的酯解部位分离，从而恢复了乙酰胆碱酯酶活力（图10-3-3）。常用的药物有①解磷定（pyraloxime methiodide, PAM-I）和氯磷定（pyraloxime methylchloride, PAM-Cl），此外还有双复磷（obidoxime chloride, DMO₂）和双解磷（trimedoxime, TMB₂）。

胆碱酯酶复活药对解除烟碱样毒作用较为明显，但对各种有机磷杀虫药中毒的疗效并不完全相同。解磷定和氯磷定对内吸磷、对硫磷、甲胺磷、甲拌磷等中毒的疗效好，对敌百虫、敌敌畏等中毒疗效差，对乐果和马拉硫磷中毒疗效可疑。双复磷对敌敌畏及敌百虫中毒效果较解磷定为好。胆碱酯酶复活药对已老化的胆碱酯酶无复活作用，因此对慢性胆碱酯酶抑制的疗效不理想。对胆碱酯酶复活药疗效不好的患者，应以阿托品治疗为主或二药合用。

胆碱酯酶复活药使用后的副作用有短暂的眩晕、视力模糊或复视、血压升高等。用量过大，可引起癫痫样发作和抑制胆碱酯酶活力。解磷定在剂量较大时，尚有口苦、咽痛、恶心。注射速度过快可导致暂时性呼吸抑制。双复磷副作用较明显，有口周、四肢及全身发麻和灼热感，恶心、呕吐和颜面潮红。剂量过大可引起室性早搏和传导阻滞。个别患者发生中毒性肝病。

（二）抗胆碱药阿托品 阿托品有阻断乙酰胆碱对副交感神经和中枢神经系统毒蕈碱受体的作用，对缓解毒蕈碱样症状和对抗呼吸中枢抑制有效，但对烟碱样症状和恢复胆碱酯酶活力没有作用。阿托品剂量可根据病情每10~30min或1~2h给药一次（表10-3-1），直到毒蕈碱样症状明显好转或患者出现“阿托品化”表现为止。阿托品化即临床出

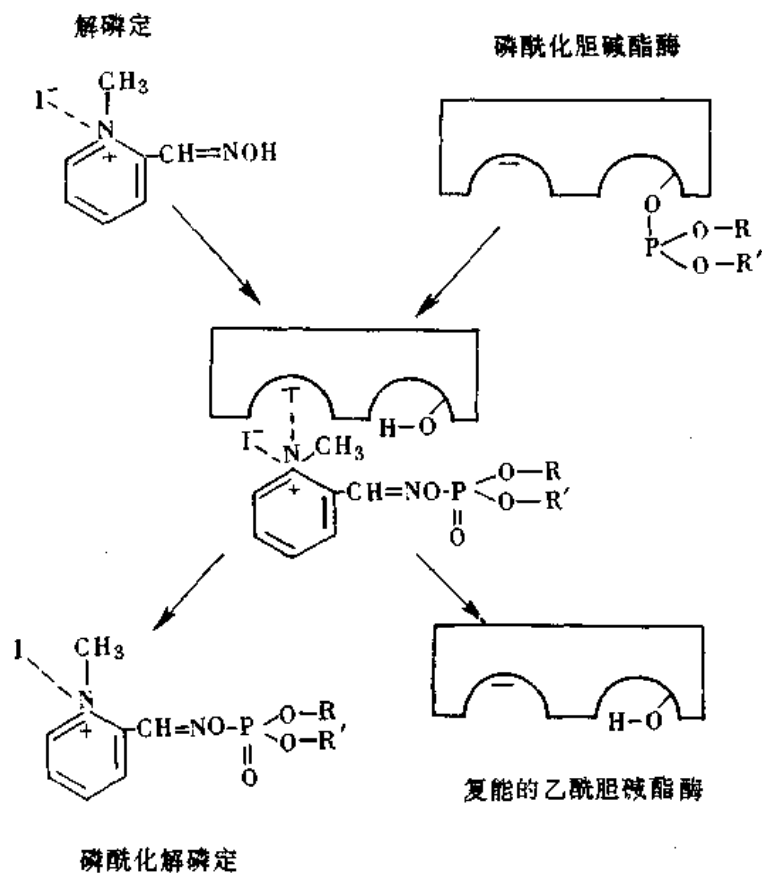


图 10-3-3 乙酰胆碱酯酶复能过程示意图

现瞳孔较前扩大、口干、皮肤干燥和颜面潮红、肺湿啰音消失及心律加快。即应减少阿托品剂量或停用。如出现瞳孔扩大、神志模糊、烦躁不安、抽搐、昏迷和尿潴留等，提示阿托品中毒，应停用阿托品。对有心动过速及高热患者，阿托品应慎用。在阿托品应用过程中应密切观察患者全身反应和瞳孔大小，并随时调整剂量。

有机磷杀虫药中毒的治疗最理想是胆碱酯酶复活药与阿托品二药合用。轻度中毒亦可单独使用胆碱酯酶复活药。两种解毒药合用时，阿托品的剂量应减少，以免发生阿托品中毒。关于胆碱酯酶复活药及阿托品具体剂量见表 10-3-1。

三、对症治疗 有机磷杀虫药中毒主要的死因是肺水肿、呼吸肌瘫痪或呼吸中枢衰竭。休克、急性脑水肿、心肌损害及心跳骤停等亦是重要死因。因此，对症治疗应以维持正常呼吸功能为重点，例如保持呼吸道通畅，给氧或应用人工呼吸器。肺水肿用阿托品，休克用升压药，脑水肿应用脱水剂和肾上腺糖皮质激素，以及按情况及时应用抗心律失常药物等。危重病人可用输血疗法。为了防止病情复发，重度中毒患者，中毒症状缓解后应逐步减少解毒药用量，直至症状消失后停药，一般至少观察 3~7 天。

【预防】 生产和喷洒有机磷杀虫药应严格执行各种操作规程，做好个人防护。普及防治知识，定期体检，并测定全血胆碱酯酶。

表 10-3-1 有机磷杀虫药中毒解毒药剂量表

药名	用药阶段	轻度中毒	中度中毒	重度中毒
胆碱酯酶复活药				
氯磷定	首剂	0.25-0.5g, 稀释后缓慢静脉注射	0.5~0.75g, 稀释后缓慢静脉注射	0.75~1g, 稀释后缓慢静脉注射, 半小时后可重复一次
	以后	需要时, 2h 后重复一次	0.5g, 稀释后缓慢静脉注射, 每 2h 一次, 共 3 次	0.25g, 每小时静脉滴注, 6h 后如病情显著好转, 可停药观察
解磷定	首剂	0.4g, 稀释后缓慢静脉注射	0.8~1.2g, 稀释后缓慢静脉注射	1.2~1.6g, 稀释后缓慢静脉注射, 半小时后可视情况重复 0.6~0.8g 一次
	以后	需要时 2h 后重复一次	0.4~0.8g, 稀释后缓慢静脉注射, 每 2h 一次, 共 3 次	0.4g, 每小时静脉滴注, 6h 后好转, 可停药观察
双复磷	首剂	0.125~0.25g, 肌肉注射, 必要时每 2~3h 重复一次	0.5g, 肌肉注射或稀释后静脉注射, 2~3h 后可重复 0.25g	0.5~0.75g, 稀释后静脉注射, 半小时后可重复 0.5g
	以后		0.25g, 酌情用药 1~3 次	0.25g, 每 2~3h 给药一次, 共 2~3 次
抗胆碱药				
阿托品	开始	1~2mg, 皮下注射, 每 1~2h 一次	2~4mg, 静脉注射, 立即; 1~2mg, 每半小时一次, 静脉注射	3~10mg, 静脉注射, 立即; 2~5mg, 静脉注射, 每 10~30min 一次
	阿托品化后	0.5mg, 皮下注射, 每 4~6h 一次	0.5~1mg, 皮下注射, 每 4~6h 一次	0.5~1mg, 皮下注射, 每 2~6h 一次

第二节 氨基甲酸酯类杀虫药中毒

氨基甲酸酯类杀虫药 (carbamate insecticides) 有选择性强、作用迅速、对人畜毒性

低等优点。其化学基本结构为 $\begin{matrix} \text{R}_1 \\ \diagdown \\ \text{N} \\ \diagup \\ \text{R}_2 \end{matrix} - \overset{\text{O}}{\parallel} \text{C} - \text{O} - \text{X}$, 根据 R_1 、 R_2 和 X 取代基不同, 一般可分为五类, 大鼠经口 LD_{50} 见表 10-3-2。

表 10-3-2 氨基甲酸酯类杀虫药大鼠急性经口 LD_{50}

类别	LD_{50} (mg/kg)
萘基氨基甲酸酯类 (西维因)	250~560
苯基氨基甲酸酯类 (叶蝉散)	260~800
杂环二甲基氨基甲酸酯类 (异索威)	11~50
杂环甲基氨基甲酸酯类 (呋喃丹)	8~14
脒类 (肟又威)	1~30

【病因】 生产性中毒主要发生在生产、成品包装和使用时，但极少见；自服或误服中毒病情较重。

【毒物的吸收和代谢】 氨基甲酸酯类可经消化道、呼吸道和皮肤吸收。吸收后分布于肝、肾、脂肪和肌肉中，其他组织中的含量甚低。在肝进行代谢，一部分经水解、氧化或与葡萄糖醛酸结合而解毒，一部分以原形或其代谢产物迅速由肾排泄，24小时可排泄90%以上。

【发病机制】 氨基甲酸酯类杀虫药的立体结构式与乙酰胆碱相似，可与胆碱酯酶的阴离子部位和酯解部位结合，形成复合物，成为氨基甲酰化胆碱酯酶，使其失去水解乙酰胆碱的活力，引起乙酰胆碱蓄积，刺激胆碱能神经兴奋和产生相应的临床表现。但本品易水解，使胆碱酯酶活力极快恢复。

【临床表现】 生产性中毒主要通过呼吸道和皮肤吸收，中毒后2~6h发病；口服中毒发病较快，可在10~30min内出现中毒症状。

一、**轻度中毒** 有头痛、头晕、乏力、视力模糊、恶心、呕吐、流涎、多汗、食欲不振和瞳孔缩小。

二、**中度中毒** 除上述症状加重外，尚有肌纤维颤动。

三、**重度中毒** 可有昏迷、肺水肿、呼吸衰竭、心肌损害和肝、肾功能损害。一次接触氨基甲酸酯类杀虫药中毒后，血胆碱酯酶活力在15min下降到最低水平，30~40min后已可恢复到50%~60%，60~120min后胆碱酯酶基本恢复正常。随着胆碱酯酶活力的恢复，临床症状逐渐好转和消失。反复接触氨基甲酸酯类杀虫药，血胆碱酯酶可抑制到50%，而临床可无中毒症状。

【诊断】 结合接触史、临床表现和全血胆碱酯酶活力降低，诊断并不困难。西维因在体内主要水解为1-萘酚，尿中萘酚排出量增高有助于诊断。

【鉴别诊断】 需要与有机磷杀虫药中毒、中暑、乙型脑炎和急性胃肠炎鉴别。

【治疗】

1. 清除毒物 皮肤污染用肥皂水彻底清洗，洗胃用2%碳酸氢钠溶液。

2. 阿托品 轻度中毒1~2mg，中度中毒5mg，重度中毒10mg，并可重复注射，但要防止过量，可参考本章第一节有机磷杀虫药中毒（表10-3-1）。

胆碱酯酶复活剂对氨基甲酸酯杀虫药引起的胆碱酯酶抑制无复活作用，且可出现副作用，禁用。

第三节 拟除虫菊酯类杀虫药中毒

除虫菊是一种天然杀虫药，有效成分是天然菊素。目前常用人工合成的拟除虫菊酯类杀虫药（pyrethroid insecticides）有溴氰菊酯（敌杀死）、氰戊菊酯（速灭杀丁）、氯氰菊酯、二氯苯醚菊酯等。拟除虫菊酯类杀虫药对昆虫的毒性比哺乳类动物高，有触杀和胃杀作用。主要用于杀灭棉花、蔬菜、果树、茶叶等农作物上的害虫，是一种广谱高效的杀虫剂。常用拟除虫菊酯类杀虫药的理化特性和急性大鼠经口LD₅₀见表10-3-3。

【病因】 急性中毒主要在生产和使用过程中接触大量本类杀虫药或自服、误服所致。

【毒物的吸收和代谢】 拟除虫菊酯主要通过消化道和呼吸道吸收，皮肤吸收甚微。吸收后迅速分布于全身，主要在肝进行代谢。溴氰菊酯在哺乳动物体内被肝中的酶水解和

氧化。代谢物排泄很快，8天后几乎完全排出。尿中排出物为酯类、酚类代谢物和溴氰菊酯原形。氰戊菊酯在大鼠肝微粒体中发现有甲基羟基化反应。二氯苯醚菊酯工业品为四种异构体混合物，约有21种代谢物，主要排出形式为硫酸和葡萄糖醛酸结合物。氯氰菊酯的代谢与二氯苯醚菊酯类同。

表 10-3-3 常用拟除虫菊酯类杀虫药的理化性质和毒性 (LD₅₀)

名 称		LD ₅₀ (mg/kg)	剂 型
溴氰菊酯	白色无味结晶粉末，蒸气压低，遇碱分解	128.5	2.5%乳油
氰戊菊酯	黄色油状液体，溶于多种有机溶剂	451	20%乳油
氯氰菊酯	黄棕色粘稠液体或固体，不挥发	251	10%乳油
二氯苯醚菊酯	浅黄色油状液体，不挥发，遇碱分解	2370	10%，20%或3.2%乳剂

【发病机制】 拟除虫菊酯类杀虫药对哺乳动物的毒性主要作用于中枢神经系统的锥体外系统、小脑、脊髓和周围神经。其作用机制目前尚未完全阐明，认为是选择性地减慢神经膜钠离子通道闸门的关闭，使钠离子通道保持开放，去极化期延长，周围神经出现重复的动作电位，使肌肉持续收缩，最终由兴奋转为抑制。在发生有震颤和运动共济失调时，小脑环鸟苷酸水平和葡萄糖利用率都有增高。拟除虫菊酯类杀虫药对皮肤粘膜有刺激作用。

【临床表现】

一、皮肤粘膜反应 接触后，迅速出现面部烧灼、刺痒和紧缩的感觉，少数有喷嚏、流泪现象。还可出现粟粒样红色丘疹，严重的有大疱。皮损多见于面颊部，还见于胸部和暴露部位的皮肤，出汗或遇热水时加重。皮疹一般在停止接触24h后消失，大疱需3d自愈。

二、急性中毒

(一) 轻度 喷洒药后数小时发病，常见症状有头晕、头痛、恶心、呕吐、食欲不振、精神萎靡、全身乏力、心慌、视力模糊。口服中毒者消化道症状更明显，可有上腹部灼痛。体检无阳性发现。

(二) 中度 除上述症状外，尚有嗜睡、流涎、胸闷、四肢肌肉震颤、心律失常和肺部干啰音。

(三) 重度 有四肢抽搐、角弓反张、呼吸困难、肺水肿、紫绀和昏迷。

【治疗】

一、清除药液污染 皮肤污染用清水或肥皂水清洗，洗胃用2%碳酸氢钠溶液。

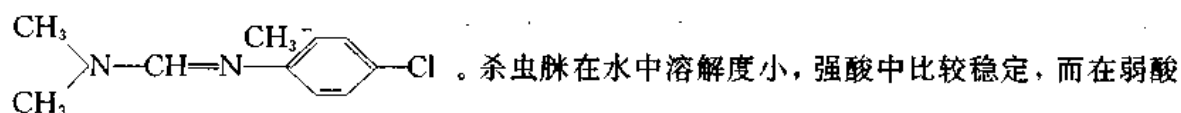
二、镇静和解痉 选用地西洋5~10mg或苯妥英0.1~0.2g。

三、对症处理 病人应放置在安静处，适量补液。有呼吸困难或紫绀者吸氧。应用抗生素控制感染。

第四节 杀虫脒中毒

杀虫脒(chlordimeform)是一种高效广谱有机氮农业杀虫药和杀螨药。对有机磷、有

机氯和氨基甲酸酯类杀虫药有抗药性的虫类均有效。杀虫脒化学结构式为



和弱碱溶液中迅速水解。

【病因】 急性杀虫脒中毒主要是由于喷药员喷洒农药时未穿戴防护口罩、衣裤，喷洒器渗漏和杀虫脒成品包装工人防护手套破漏而有大量杀虫脒污染皮肤和由呼吸道吸入。其他系误服或自服 25% 杀虫脒原液所致。

【毒物的吸收和代谢】 杀虫脒可经消化道、呼吸道和皮肤吸收。用苯基³H 标记的杀虫脒给大鼠口服，8h 后，肝、肾、淋巴结中放射性杀虫脒的含量较多而其他组织较少；24h 后，肝中仍较多，其他组织中含量则甚微。杀虫脒及其代谢产物迅速从尿和粪排出，给药后 24h 尿中排出 85%，胆管和乳汁也有排出。由于杀虫脒在体内迅速代谢和排出，因此组织内无明显的蓄积。

【发病机制】 杀虫脒的中毒机制比较复杂，主要机制可能是直接的麻醉作用和对心血管的抑制作用。杀虫脒及其代谢产物的苯胺活性基团能引起高铁血红蛋白血症和出血性膀胱炎。杀虫脒抑制血清单胺氧化酶和其他酶，导致错综复杂的临床表现。

【临床表现】 生产性中毒主要经皮肤和呼吸道吸收，一般在接触杀虫脒后 2~4h 出现症状；口服中毒在半至一小时内发病。

一、轻度中毒 常有头痛、头晕、精神萎靡、倦怠无力、心悸、恶心、嗜睡和轻度紫绀。

二、中度中毒 除上述症状加重外，出现浅昏迷、皮肤粘膜紫绀以及尿频、尿急、尿痛、血尿等出血性膀胱炎症状。有些患者有发热、血压降低或升高、心动过速、心律失常。

三、严重中毒 出现昏迷、明显紫绀、瞳孔扩大、休克、呼吸衰竭和心力衰竭，少数患者出现肺水肿、急性肾功能衰竭、上消化道出血、溶血性贫血、弥散性血管内凝血、脑水肿和心脏骤停。局部皮肤红肿和粟粒样皮疹，可伴有灼痛或瘙痒。

【实验室检查】 尿中出现红细胞、蛋白、少量白细胞和管型。少数患者血清 ALT 增高。尿中杀虫脒及其代谢产物 4-氯-邻甲苯胺增高（正常值总量为 $0.02 \pm 0.025 \text{mg/L}$ ，其中杀虫脒为 $0.01 \pm 0.023 \text{mg/L}$ ，4-氯-邻甲苯胺为 $0.010 \pm 0.16 \text{mg/L}$ ）。血中高铁血红蛋白增高。严重中毒时血清单胺氧化酶降低。心电图可出现心律失常和心肌损害。

【诊断】 急性杀虫脒中毒的诊断并不困难，可根据杀虫脒大量皮肤接触、吸入或口服史。出现不同程度的意识障碍、紫绀、出血性膀胱炎等为主的全身中毒症状和体征。尿中杀虫脒及其代谢产物 4-氯-邻甲苯胺增高。血中高铁血红蛋白增高。血清单胺氧化酶在严重中毒时才明显下降；随着病情好转而恢复。急性杀虫脒中毒应与急性有机磷杀虫药中毒相鉴别，除临床表现有所不同外，后者血胆碱酯酶活力有明显抑制。杀虫脒与有机磷杀虫药混合使用后出现急性中毒症状时，应同时测定血胆碱酯酶活力和尿中杀虫脒及其代谢产物 4-氯-邻甲苯胺，以资鉴别和确诊。杀虫脒中毒还须注意与肠原性紫绀病、食物中毒、中暑、乙型脑炎、泌尿道感染及其他农药中毒等进行鉴别。

【治疗】

一、制止毒物继续吸收 生产工人和农田施药员中毒时，应立即脱离现场，脱去污染的衣服，用肥皂水清洗皮肤。口服中毒者应迅速洗胃，洗胃液可用2%碳酸氢钠溶液。

二、亚甲蓝及其他还原剂的应用 高铁血红蛋白血症引起的紫绀可用亚甲蓝治疗，剂量为每1~2mg/kg体重，需要在1~2h后可重复半量。亚甲蓝剂量过大，反使血红蛋白的二价铁氧化为三价铁而形成高铁血红蛋白，使紫绀加重或出现亚甲蓝的副作用。无紫绀的患者毋需注射亚甲蓝。对轻度高铁血红蛋白血症可用大剂量维生素C和葡萄糖作为还原剂应用。

三、加速毒物排泄 加强输液和利尿。使杀虫脒及其代谢产物尽快排出体外。烟酰胺可促进杀虫脒降解，亦可试用。

四、对症治疗 对出血性膀胱炎患者用碳酸氢钠碱化尿液。抢救急性杀虫脒中毒过程中，要防治感染和其他各种并发症。

【预防】

1. 改进杀虫脒原液的包装机器和工人、施药员劳动保护用品，以免药液外漏和皮肤污染。

2. 医务人员要警惕杀虫脒及其他农药，特别是有机磷杀虫药混合中毒，以免漏诊或误诊，失去抢救机会。

(丁铎)

第四章 急性一氧化碳中毒

在生产和生活环境中，含碳物质燃烧不完全，都可产生一氧化碳(CO)。如不注意煤气管道的密闭和环境的通风等预防措施，吸入过量CO后可发生急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning)。急性一氧化碳中毒是较为常见的生活性中毒和职业性中毒。

【病因】 CO是无色、无臭、无味的气体。气体比重0.967。空气中CO浓度达到12.5%时，有爆炸的危险。

工业上，高炉煤气和发生炉含CO30%~35%；水煤气含CO30%~40%。炼钢、炼焦、烧窑等工业在生产过程中炉门或窑门关闭不严，煤气管道漏气都可逸出大量CO。在室内试内燃机车或火车通过隧道时，空气中CO可达到有害浓度。矿井打眼放炮产生的炮烟中，CO含量也较高。煤矿瓦斯爆炸时有大量CO产生。化学工业合成氨、甲醇、丙酮等都要接触CO。

在日常生活中，每日吸烟一包，可使血液碳氧血红蛋白(COHb)浓度升至5%~6%。在吸烟环境中生活8h，相当于吸5支香烟。煤炉产生的气体中CO含量可高达6%~30%。室内门窗紧闭，火炉无烟窗，或烟囱堵塞、漏气、倒风以及在通风不良的浴室内使用燃气加热器淋浴都可发生CO中毒。失火现场空气中CO浓度可高达10%，也可发生中毒。

【发病机制】 CO中毒主要引起组织缺氧。CO吸入体内后，85%与血液中红细胞的血红蛋白(Hb)结合，形成稳定的COHb。CO与Hb的亲合力比氧与Hb的亲合力大240

倍。吸入较低浓度 CO 即可产生大量 COHb。COHb 不能携带氧，且不易解离，是氧合血红蛋白 (O₂Hb) 解离速度的 1/3600。COHb 的存在还能使血红蛋白氧解离曲线左移。血氧不易释放给组织而造成细胞缺氧。此外，CO 还可与肌球蛋白结合，抑制细胞色素氧化酶，但氧与细胞色素氧化酶的亲和力大于 CO。

组织缺氧程度与血液中 COHb 占 Hb 的百分比呈比例关系。血液中 CO-Hb% 与空气中 CO 浓度和接触时间有密切关系 (图 10-4-1)。

CO 中毒时，体内血管吻合枝少而代谢旺盛的器官如脑和心最易遭受损害。脑内小血管迅速麻痹、扩张。脑内三磷酸腺苷 (ATP) 在无氧情况下迅速耗尽，钠泵运转不灵，钠离子蓄积于细胞内而诱发脑细胞内水肿。缺氧使血管内皮细胞发生肿胀而造成脑血管循环障碍。缺氧时，脑内酸性代谢产物蓄积，使血管通透性增加而产生脑细胞间质水肿。脑血循环障碍可造成血栓形成、缺血性坏死以及广泛的脱髓鞘病变。

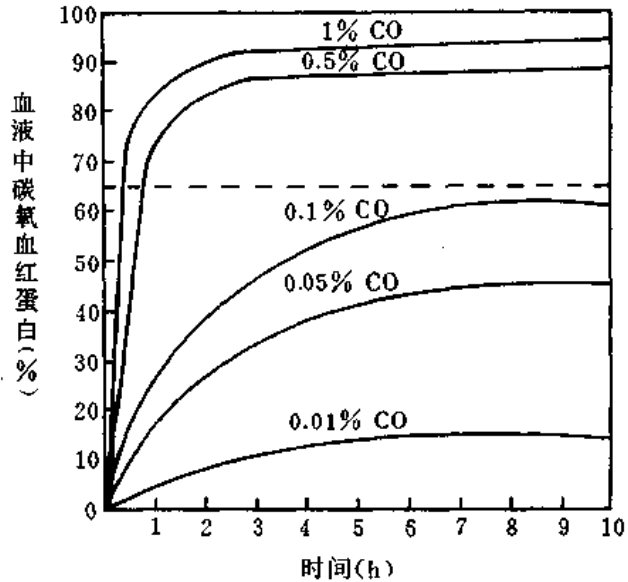


图 10-4-1 血液中 HbCO% 与空气中 CO 浓度和接触时间的关系

【病理】 急性 CO 中毒在 24h 内死亡者，血呈樱桃红色。各脏器有充血、水肿和点状出血。昏迷数日后死亡者，脑明显充血、水肿。苍白球常有软化灶。大脑皮质可有坏死灶；海马区因血管供应少，受累明显。小脑有细胞变性。有少数病人大脑半球白质可发生散在性、局灶性脱髓鞘病变。心肌可见缺血性损害或内膜下多发性梗塞。

【临床表现】

一、急性中毒 急性 CO 中毒的症状与血液中 COHb% 有密切关系，同时也与患者中毒前的健康情况，如有无心血管疾病和脑血管病，以及中毒时体力活动等情况有关。按中毒程度可为三级。

(一) 轻度中毒 患者有剧烈的头痛、头晕、四肢无力、恶心、呕吐、嗜睡、意识模糊。原有冠心病的患者可出现心绞痛。血液 COHb 浓度可高于 10%。

(二) 中度中毒 患者昏迷，对疼痛刺激可有反应，瞳孔对光反射和角膜反射可迟钝，腱反射减弱，呼吸、血压和脉搏可有改变。经治疗可恢复且无明显并发症。血液 COHb 浓度可高于 30%。

(三) 重度中毒 深昏迷，各种反射消失。患者可呈去大脑皮质状态：患者可以睁眼，但无意识，不语，不动，不主动进食或大小便，呼之不应，推之不动，并有肌张力增强。常有脑水肿而伴有惊厥、呼吸抑制。可有休克和严重的心肌损害，出现心律失常，偶可发生心肌梗塞。有时并发肺水肿、上消化道出血、脑局灶损害，出现锥体系或锥体外系损害体征。皮肤可出现大水泡和红肿，多见于昏迷时肢体受压迫的部位。该部肌肉血液供给受压可导致压迫性肌肉坏死 (横纹肌溶解症, rhabdomyolysis)。坏死肌肉释放的肌球蛋白可引起急性肾小管坏死和肾功能衰竭。血液 COHb 浓度可高于 50%。

二、急性一氧化碳中毒迟发脑病（神经精神后遗症） 急性一氧化碳中毒患者在意识障碍恢复后，经过约2~60d的“假愈期”，可出现下列临床表现之一：①精神意识障碍：呈现痴呆状态、谵妄状态或去大脑皮质状态；②锥体外系神经障碍：出现震颤麻痹综合征；③锥体系神经损害：如偏瘫、病理反射阳性或小便失禁等；④大脑皮质局灶性功能障碍：如失语、失明等，或出现继发性癫痫。

【实验室检查】

一、血液COHb测定 可采用简易测定方法，如（1）加减法：取患者血液1~2滴，用蒸馏水3~4ml稀释后，加10%氢氧化钠溶液1~2滴，混匀。血液中COHb增多时，加碱后血液仍保持淡红色不变，正常血液则呈绿色。本试验在COHb浓度高达50%时才呈阳性反应。（2）分光镜检查法：取血数滴，加入蒸馏水10ml，用分光镜检查可见特殊的吸收带。

二、脑电图检查 可见弥漫性低波幅慢波，与缺氧性脑病进展相平行。

三、头部CT检查 脑水肿时可见脑部有病理性密度减低区。

【诊断和鉴别诊断】 根据吸入较高浓度一氧化碳的接触史，急性发生的中枢神经损害的症状和体征，结合血液COHb及时测定的结果，按照国家诊断标准（GB8781-88），可作出急性CO中毒诊断。职业性CO中毒多为意外事故，接触史比较明确。疑有生活性中毒者，应询问发病时的环境情况，如炉火烟囱有无通风不良或外漏现象及同室其他人有无同样症状。

急性CO中毒应与脑血管意外、脑震荡、脑膜炎、糖尿病酮症酸中毒以及其他中毒引起的昏迷相鉴别。既往史、体检、实验室检查有助于鉴别诊断。血液COHb测定是有价值的诊断指标，但采取血标本要早，因为脱离现场数小时后COHb即逐渐消失。

【治疗】 迅速将病人转移到空气新鲜的地方，卧床休息，保暖，保持呼吸道通畅。

一、纠正缺氧 迅速纠正缺氧状态。吸入氧气可加速COHb解离，增加CO的排出。吸入新鲜空气时，CO由COHb释放出半量约需4h；吸入纯氧时可缩短至30~40min，吸入3个大气压的纯氧可缩短至20min。高压氧舱治疗能增加血液中溶解氧，提高动脉血氧分压，使毛细血管内的氧容易向细胞内弥散，可迅速纠正组织缺氧。呼吸停止时，应及时进行人工呼吸，或用呼吸机维持呼吸。危重病人可考虑血浆置换。

二、防治脑水肿 严重中毒后，脑水肿可在24~48h发展到高峰。脱水疗法很重要。目前最常用的是20%甘露醇，静脉快速滴注。待2~3d后颅压增高现象好转，可减量。也可注射呋塞米脱水。三磷酸腺苷、肾上腺糖皮质激素如地塞米松也有助于缓解脑水肿。如有频繁抽搐，目前首选药是地西泮，10~20mg静注，抽搐停止后再静滴苯妥英0.5~1g，剂量可在4~6h内重复应用。

三、治疗感染和控制高热 应作咽拭子、血、尿培养，选择广谱抗生素。高热能影响脑功能，可采用物理降温方法，如头部用冰帽，体表用冰袋，使体温保持在32℃左右。如降温过程中出现寒战或体温下降困难时，可用冬眠药物。

四、促进脑细胞代谢 应用能量合剂，常用药物有三磷酸腺苷、辅酶A、细胞色素C和大量维生素C等。

五、防治并发症和后发症 昏迷期间护理工作非常重要。保持呼吸道通畅，必要时行气管切开。定时翻身以防发生褥疮和肺炎。注意营养，必要时鼻饲。急性CO中毒患者

从昏迷中苏醒后，应尽可能休息观察2周，以防神经系统和心脏后遗症的发生。如有后遗症，给予相应的治疗。

【预后】 轻度中毒可完全恢复。重症患者昏迷时间过长者，多提示预后严重，但也有不少病人仍能恢复。迟发脑病恢复较慢。有少数可留有持久性症状。

【预防】 加强预防CO中毒的宣传。居室内火炉要安装烟囱。烟囱结构要严密和通风良好。

厂矿应认真执行安全操作规程。煤气发生炉和管道要经常检修以防漏气。有CO的车间和场所要加强通风。加强矿井下空气中CO浓度的监测和报警。井下放炮后，必须经过充分通风换气，排出炮烟后才能进入作业面。进入高浓度CO的环境内执行紧急任务时，要戴好特制的CO防毒面具，系好安全带；两人同时工作，以便彼此监护和互救。

经常测定工厂空气中CO浓度。我国规定车间空气中CO最高容许浓度为 $30\text{mg}/\text{m}^3$ 。

(王世俊)

第五章 铅 中 毒

铅在工业上用途较广，在生活中接触机会也较多。铅及其无机化合物有相似的毒性，进入体内过量可引起铅中毒(lead poisoning)。

【病因】 铅是淡灰色金属，比重11.34，质软，熔点 327°C ，加热到 $400\sim 500^\circ\text{C}$ 时即有大量铅烟逸出。铅可溶于碳酸和有机酸中。

接触铅的工业有：铅矿开采、印刷铸字、浇板、船舶修造，焊接，以及生产蓄电池、电缆、油漆、陶瓷绘料、釉料、含铅玻璃、枪弹、医药、塑料稳定剂等。在生产过程中，铅以粉尘或烟尘两种形态污染空气。汽车废气中含有铅，大量排放可污染大气。

在日常生活中，用含铅容器贮存食品、饮料，服用过量含铅药物如樟丹、黑锡丹等，都可能引起意外铅中毒。

【发病机制】

一、铅的吸收、分布和排出 正常人每日由饮食进入 $300\mu\text{g}$ 铅，其中约有10%可被吸收；由呼吸道吸入的铅约有40%可被吸收。铅吸收后进入血液，分布于软组织如肝、脾、肾、脑等。以后铅在体内重新分布，90%~95%的铅贮存于骨骼。吸收到体内的铅主要由肾排出。一小部分由粪便、唾液、汗、乳汁等排出。每日铅吸收量超过 0.5mg 可发生蓄积并出现毒性。

血液、软组织中铅为可转运性铅，具有生物活性。其量超过正常，但尚无中毒症状时为铅吸收。过量铅可产生毒性。骨骼内铅为贮存铅，无生物活性。血铅、软组织铅与骨骼铅处于动态平衡状态。在感染、饮酒、酸中毒等情况下，骨骼中铅转运到血液和软组织可引起中毒。

二、中毒机制 铅及其无机化合物的毒性与体内铅量有关。颗粒小的铅化合物容易由呼吸道吸入，其中溶解度大的铅化合物进入体内容易被吸收，因而毒性较大。铅在体内易与蛋白质的巯基结合，可抑制含巯基的酶，特别是有关血红素合成的几种酶。铅抑制红细胞 δ -氨基- γ -酮戊酸脱水酶(ALAD)可使血清和尿中 δ -氨基- γ -酮戊酸(ALA)增

多。铅抑制粪卟啉原脱羧酶，引起尿中粪卟啉 (coproporphyrin) 增多。铅抑制血红素合成酶，干扰铁与原卟啉结合成血红素，并影响血红蛋白的生成。结果幼红细胞内蓄积铁 (形成环形铁粒幼细胞) 和游离原卟啉 (FEP)。游离原卟啉与锌螯合，形成锌原卟啉 (Zinc protoporphyrin, ZPP)。铅影响卟啉代谢的部位见图 10-5-1。

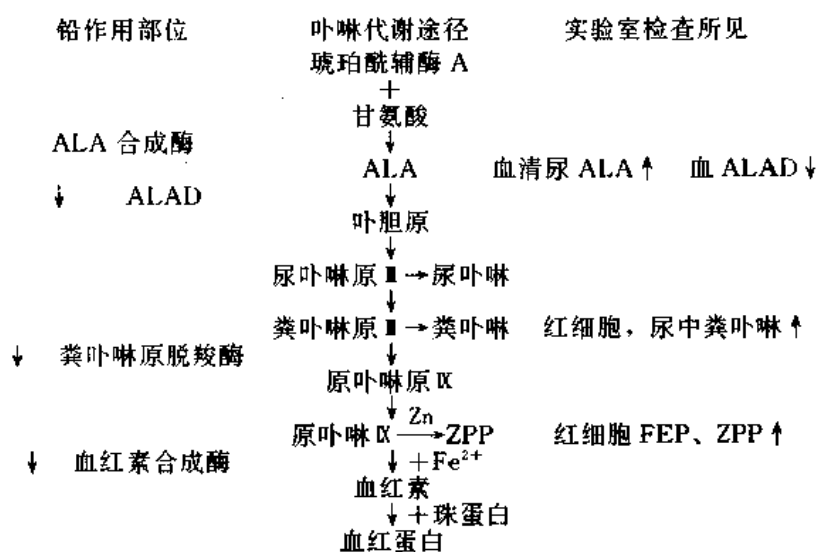


图 10-5-1 铅对血红素合成的影响

铅中毒可见点彩红细胞增多。这是由于铅抑制了红细胞嘧啶-5-核苷酸酶 (pyrimidine-5'-nucleotidase, P5'Nase), 使红细胞内嘧啶核苷酸降解发生障碍, 同时也妨碍核糖体 RNA 的降解。结果红细胞内蓄积经部分降解的嘧啶核苷酸和核糖体 RNA, 形成嗜碱性点彩。

铅贴附在红细胞膜上, 干扰 Na⁺, K⁺-ATP 酶, 使红细胞脆性增加而易溶血。

近年发现 ALA 可通过血脑屏障。铅中毒时大量 ALA 进入脑组织能引起各种行为和神经的效应。机制可能是 ALA 与 γ -氨基酪酸 (GABA) 结构相似, 可与 GABA 竞争突触后膜上 GABA 受体而影响 GABA 的功能。

铅中毒发病机制有些方面尚未阐明。

【临床表现】

一、急性中毒 由消化道或呼吸道进入大量铅化合物后数日内, 口中可有金属味、恶心、呕吐、便秘、腹泻以及顽固的腹绞痛。重症患者还可出现肝病、周围神经病、溶血性贫血和高血压等。儿童可发生中毒性脑病, 出现昏迷、惊厥, 及时治疗可迅速恢复。

二、慢性中毒 长期接触低浓度铅尘或铅烟引起的职业性铅中毒多为慢性中毒。目前由于劳动条件的改善, 患者多为轻症。

(一) 轻度中毒

1. 神经衰弱综合征 症状出现较早, 也比较常见, 有头痛、头晕、乏力、肢体酸痛。
2. 消化不良 患者口中有金属味、腹部隐痛、便秘。少数患者牙龈缘粘膜内可见硫化铅点状颗粒沉积形成的“铅线”, 呈深灰色或蓝色的带状或不规则的斑块, 往往见于少数口腔卫生较差者。

(二) 中度中毒

1. 腹绞痛 发作时腹痛剧烈难忍,在脐周、下腹部或其他部位。疼痛具绞痛性质。腹痛阵阵发作,每次持续数分钟至数小时。腹痛发作时面色苍白,出冷汗,烦躁不安,压痛部位不固定。

2. 贫血 可有轻度贫血,面色明显苍白。

3. 周围神经病 大多数为多发性神经病。肢体有闪电样疼痛、麻痹、麻木,肢体末梢部位感觉障碍、无力。

(三) 重度中毒

1. 瘫痪 主要累及伸肌,在上肢表现为垂腕,在下肢表现为垂足。

2. 脑病 开始有感觉、记忆力、情绪的轻度障碍。在数月、数周内出现嗜睡、谵妄、躁狂、共济失调,最后出现震颤、昏迷、惊厥。目前此种情况已属罕见。

【实验室检查】

一、人体内铅的测定

(一) 血铅 是近期铅吸收指标。血铅正常值上限为 $2.4\mu\text{mol/L}$ ($50\mu\text{g/dl}$)。

(二) 尿铅 可反映铅吸收情况。尿铅正常值上限为 $0.39\mu\text{mol/L}$ (0.08mg/L)。

(三) 诊断性驱铅试验 其尿铅 $1.45\mu\text{mol/L}$ (0.3mg/L) 为正常值上限。尿铅超过 $3.86\mu\text{mol/L}$ (0.8mg/L) 或 $4.82\mu\text{mol/d}$ (1mg/d) 者,可诊断铅中毒。

(四) 尿中粪卟啉(尿棕色素) 尿中粪卟啉增多也见于血卟啉病、肝病以及酒精中毒和巴比妥类中毒。尿中粪卟啉半定量++为阳性。

(五) 红细胞游离原卟啉(FEP)、红细胞锌原卟啉(ZPP) 两者是反映铅吸收的敏感指标。ZPP用血液荧光计测定,操作迅速,便于现场检查。FEP的正常值上限为 $0.72\sim 1.78\mu\text{mol/L}$ ($40\sim 100\mu\text{g/dl}$)。ZPP的正常值上限为 $0.9\sim 1.79\mu\text{mol/L}$ ($4.0\sim 8.0\mu\text{g/gHb}$)。两者的增高也见于缺铁性贫血。

(六) 红细胞ALAD ALAD活力降低是反映铅接触十分灵敏的指标。有时血铅在正常范围内,ALAD活力已明显降低,因而不能作为诊断指标。

二、血液检查

(一) 血红蛋白、红细胞计数 慢性铅中毒发生贫血多为轻度,属低色素性贫血。急性铅中毒可有溶血性贫血。

(二) 网织红细胞和碱性点彩红细胞 这两种红细胞在铅中毒贫血时可明显增多,但并非铅中毒所特有,也见于其他类型贫血。此类细胞在工人健康普查时检出率不高,但对诊断重症铅中毒有参考价值。正常值上限:点彩红细胞300个/百万红细胞,或10~15个/50个视野。

【诊断和鉴别诊断】 诊断铅中毒的主要依据是:

一、铅接触史 职业性铅中毒应有接触过量铅的职业史。详细了解铅作业的工种、工龄、环境中铅浓度以及防护情况。生活性铅中毒的接触史有时隐晦不清。临床上如有典型的多系统症状,往往可提示铅中毒的可能性。应进一步询问有无食物或饮料污染铅的可能性,如用锡制酒壶饮酒或近期服用含铅药物等情况。

二、铅中毒的临床表现 人体对铅的效应与铅的剂量有一定关系。急性铅中毒起病急骤,依次出现腹绞痛、肝病、溶血性贫血、周围神经病、中毒性脑病。慢性铅中毒可分轻、中、重度三级。

三、铅吸收的实验室检查证据 血铅和尿铅增多表明体内吸收了过量的铅。尿 ALA、尿粪卟啉、红细胞 ZPP 增高,反映铅吸收引起的生化反应。如根据职业史和临床表现疑有铅中毒,但尿铅不超过正常值上限,可进行驱铅试验以辅助诊断。方法为用依地酸二钠钙 1.0g 稀释后静脉注射或静脉滴注;或用 0.5g 肌肉注射。正常人用药后 24h 内尿铅不超过 $1.45\mu\text{mol/L}$;铅中毒时尿铅往往超过 $3.86\mu\text{mol/L}$ 或 $4.82\mu\text{mol/d}$ 。

具备铅中毒的临床表现,再结合接触史,以及实验室阳性所见进行综合分析,可诊断铅中毒。有铅接触史、血铅或尿铅增高,但无铅中毒症状者诊断为铅吸收。职业性铅中毒的诊断应按照卫生部批准的《职业性慢性铅中毒诊断标准及处理原则》(GB11504-89)执行。

鉴别诊断 ①铅中毒性腹绞痛:需要与其他急腹症鉴别。铅绞痛发作频繁,持续时间长,部位以下腹为主,但不固定,无腹胀,在疼痛缓解期间腹肌可放松。外周血中点彩红细胞增多,且可能有其他铅中毒的伴随症状。急性间歇型血卟啉病腹痛表现与铅绞痛相似。鉴别点在于前者发病时尿中卟胆原大量增加,持续时间较长,而且无明显的铅吸收证据。②铅中毒性贫血:急性贫血应与其他溶血性贫血鉴别;慢性贫血应与其他铁粒幼细胞性贫血、红细胞噤啉 5'核苷酸酶缺陷相鉴别。主要依靠铅接触史、铅吸收的证据以及其他铅中毒症状。

【治疗】

一、一般治疗 口服中毒应查出毒物来源,立即停止食入。职业性铅中毒患者应暂时脱离接触,并进行治疗。神经衰弱综合征可用镇静药。腹绞痛发作时,最有效的疗法是驱铅疗法。周围神经病可用维生素 B₁、B₆、B₁₂以及加兰他敏、地巴唑等,但主要是早期用螯合剂驱铅治疗。

二、驱铅疗法 用螯合剂驱铅可迅速改善症状。可选用 CaNa₂EDTA、DMSA 或 Na-DMS 等。用法见本篇第二章《中毒》。

【预后】 铅中毒治疗效果好,一般预后良好。腹绞痛和贫血经驱铅治疗后可迅速好转,但重症周围神经病和中毒性脑病恢复较慢。

【预防】

一、改善生产条件,降低空气中铅浓度 生产设备应做到机械化、自动化。尽量减少铅尘、铅烟的接触。产生铅尘、铅烟的场所应加以密闭,并安装通风装置。控制熔铅温度以减少铅烟的产生。铅尘多的工序可采用湿式作业。开展技术革新,利用无毒的物质代替铅,如油漆中的颜料以钛白代替铅白,以铁红代替铅丹等。采用各种技术措施降低空气中铅浓度,并定期进行监测,使车间空气中铅浓度不超过最高容许浓度:铅烟 0.03mg/m^3 ,铅尘 0.05mg/m^3 。

二、加强工人个体防护和医疗监督 铅作业工人工作时应穿工作服,戴过滤式防铅口罩。不得穿工作服进入食堂、宿舍。下班和饭前洗手。不得在车间吸烟、进食。定期进行工人健康监护。

三、避免意外食进过量的铅化合物 防止食用铅污染的食物和饮料。用含铅药物应严格控制剂量,不得过量。

(王世俊)

第六章 镇静催眠药中毒

镇静催眠药是中枢神经系统抑制药，具有镇静、催眠作用，过多剂量可麻醉全身，包括延脑中枢。一次服用大剂量可引起急性镇静催眠药中毒 (acute sedative-hypnotic poisoning)。长期滥用催眠药可引起耐药性和依赖性而导致慢性中毒。突然停药或减量可引起戒断综合征 (withdrawal syndrome)。

【病因】 1950 年以前常用的镇静催眠药是巴比妥类。50 年代以后开始开拓使用非巴比妥类药，但缺点也不少。1960 年开始用抗焦虑药物苯二氮草类，目前此类药几乎取代了大部其他镇静催眠药。镇静催眠药可分为以下几类：

一、苯二氮草类

(一) 长效类 (半衰期 > 30h) 氯氮草 (chlordiazepoxide)、地西洋 (diazepam)、氟西洋 (flurazepam)。

(二) 中效类 (半衰期 6~30h) 阿普唑仑、奥沙西洋 (oxazepam)、替马西洋。

(三) 短效类 三唑仑 (triazolum)。

二、巴比妥类

(一) 长效类 巴比妥、苯巴比妥。

(二) 中效类 戊巴比妥、异戊巴比妥、异丁巴比妥。

(三) 短效类 司可巴比妥、硫喷妥钠。

三、非巴比妥非苯二氮草类 (中效~短效) 水合氯醛、格鲁米特 (glutethimide, 导眠能)、甲喹酮 (methaqualone, 安眠酮)、甲丙氨酯 (meprobamate, 眠尔通)。

【发病机制】

一、药代动力学 镇静催眠药均具有脂溶性，其吸收、分布、蛋白结合、代谢，排出以及起效时间和作用时间，都与药物的脂溶性有关。脂溶性强的药物易跨越血脑屏障，作用于中枢神经系统，起效快，作用时间短，成为短效药。

二、中毒机制 近年研究苯二氮草类的中枢神经抑制作用，认为该类药的作用与增强 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经的功能有关。考虑在神经突触后膜表面有由苯二氮草受体、GABA 受体、氯离子通道组成的大分子复合物。苯二氮草类与苯二氮草受体结合后，可加强 GABA 与 GABA 受体结合的亲和力，使与 GABA 受体偶联的氯离子通道开放而增强 GABA 对突触后的抑制功能。

巴比妥类对 GABA 能神经有与苯二氮草类相似的作用，但由于两者在中枢神经系统的分布有所不同，作用也有所不同。苯二氮草主要选择性作用于边缘系统，影响情绪和记忆力。巴比妥类分布广泛，但主要作用于网状结构上行激活系统而引起意识障碍。巴比妥类对中枢神经系统的抑制有剂量-效应关系，随着剂量的增加，由镇静、催眠到麻醉，以至延脑中枢麻痹。非巴比妥非苯二氮草类镇静催眠药物对中枢神经系统有与巴比妥类相似的作用。

三、耐受性、依赖性和戒断综合征 各种镇静催眠药均可产生耐受性、依赖性，因

而都可引起戒断综合征。发生机制尚未完全阐明。长期服用苯二氮草类使苯二氮草受体减少(下调),是发生耐受的原因之一。长期服用苯二氮草类突然停药时,发生苯二氮草受体浓度上调而出现戒断综合征。巴比妥类、非巴比妥类以及乙醇发生耐受性、依赖性和戒断综合征的情况更为严重。发生依赖性的证据是停药后发生戒断综合征。戒断综合征的特点是出现与药理相反的症状,如停用巴比妥类出现躁动和癫痫样发作;停用苯二氮草类出现焦虑和睡眠障碍。镇静催眠药间可有交叉耐受。致死量不因产生耐受性而有所改变。

【临床表现】

一、急性中毒

(一) 巴比妥类中毒 一次服用大剂量巴比妥类,引起中枢神经系统抑制,症状与剂量有关。

1. 轻度中毒 嗜睡、情绪不稳定、注意力不集中、记忆力减退、共济失调、发音含糊不清、步态不稳、眼球震颤。

2. 重度中毒 进行性中枢神经系统抑制,由嗜睡到深昏迷。呼吸抑制由呼吸浅而慢到呼吸停止。心血管功能由低血压到休克。体温下降常见。肌张力松弛,腱反射消失。胃肠蠕动减慢。皮肤可起大疱。长期昏迷患者可并发肺炎、肺水肿、脑水肿、肾功能衰竭而威胁生命。

(二) 苯二氮草类中毒 中枢神经系统抑制较轻,主要症状是嗜睡、头晕、言语含糊不清、意识模糊、共济失调。很少出现严重的症状如长时间深度昏迷和呼吸抑制等。如果出现,应考虑同时服用了其他镇静催眠药或酒等。

(三) 非巴比妥非苯二氮草类中毒 症状与巴比妥类中毒相似,但也各自有些特点。

1. 水合氯醛中毒 可有心律失常、肝肾功能损害。

2. 格鲁米特中毒 意识障碍有周期性波动。有抗胆碱能神经症状,如瞳孔散大等。

3. 甲喹酮中毒 可有明显的呼吸抑制,出现锥体束征如肌张力增强、腱反射亢进、抽搐等。

4. 甲丙氨酯中毒 常有血压下降。

二、慢性中毒 长期滥用大量催眠药的患者可发生慢性中毒,除有轻度中毒症状外,常伴有精神症状。

(一) 意识障碍和轻躁狂状态 出现一时性躁动不安或意识朦胧状态。言语兴奋、欣快、易疲乏,伴有震颤、咬字不清、步态不稳等。

(二) 智能障碍 记忆力、计算力、理解力均有明显下降,工作学习能力减退。

(三) 人格变化 病人丧失进取心,对家庭和社会失去责任感。

三、戒断综合征 长期服用大剂量镇静催眠药的病人,突然停药或迅速减少药量时,可发生戒断综合征。主要表现为植物神经兴奋性增高和神经精神症状。

(一) 轻症 最后一次服药后1d内或数日内出现焦虑、易激动、失眠、头痛、厌食、无力、震颤。2~3d后达到高峰,恶心、呕吐、肌肉痉挛。

(二) 重症 突然停药后1~2d;有的药物停用7~8d后出现癫痫样发作,有时出现以幻觉、妄想、定向力丧失、高热为特征的谵妄。数日至3周内恢复。

患者用药多在治疗量5倍以上,时间超过1个月。用药量大、时间长而骤然停药者

症状严重。滥用巴比妥类者停药后发病较多、较早，且症状较重，出现癫痫发作及轻躁狂状态者较多。滥用苯二氮草类者停药后发病较晚，原因可能与中间代谢产物排出较慢有关。症状较轻，以焦虑、失眠为主。

【实验室检查】

一、血液、尿液、胃液中药物浓度测定 对诊断有参考意义。血清苯二氮草类浓度测定对诊断帮助不大，因活性代谢物半衰期及个人药物排出速度不同。

二、血液生化检查 葡萄糖、尿素氮、肌酐、电解质等。

三、动脉血气分析

【诊断】

一、急性中毒 有服用大量镇静催眠药史，出现意识障碍和呼吸抑制和血压下降。胃液、血液、尿液中检出镇静催眠药。

二、慢性中毒 长期滥用大量催眠药，出现轻度共济失调和精神症状。

三、戒断综合征 有长期滥用催眠药史，突然停药或急速减量，出现焦虑、失眠或癫痫发作和谵妄。

镇静催眠药中毒应与以下疾病相鉴别：

一、急性中毒与其他昏迷疾病相鉴别 询问有无高血压病、癫痫、糖尿病、肝病、肾病等既往史以及一氧化碳、酒精、有机溶剂等毒物接触史。检查有无头部外伤、发热、脑膜刺激征、偏瘫、紫绀等。再作必要的实验室检查。综合考虑，可作出鉴别诊断。

二、慢性中毒与躁郁病相鉴别 慢性中毒的轻躁狂状态病人易疲乏，并伴有震颤、步态不稳等。

三、戒断综合征与神经精神病相鉴别 原发性癫痫以往有癫痫发作史。精神分裂症、酒精中毒引起的震颤谵妄，前者有既往史，后者有长期酗酒和戒酒史。

【治疗】

一、急性中毒的治疗 处理多个受抑制的器官，使其维持正常功能，直到机体将药物代谢和排出。

(一) 维持昏迷患者的生命功能

1. 保持气道通畅 深昏迷患者气管插管。保证吸入足够的氧和排出二氧化碳。

2. 维持血压 急性中毒出现低血压多由血管扩张，应输液补充血容量，如无效，给予多巴胺。

3. 心脏监护 心电图监护，如出现心律失常，给予抗心律失常药。

4. 促进意识恢复 给予葡萄糖、维生素 B₁、纳洛酮。据报道，试用纳洛酮有一定疗效。每次 0.4~0.8mg 静脉注射，可根据情况隔 15min 重复一次。

(二) 清除毒物

1. 洗胃。

2. 活性炭 对吸附各种镇静催眠药有效。

3. 强化碱性化利尿 用呋塞米和碱性液，只对长效类苯巴比妥有效。

4. 血液透析、血液灌流 对苯巴比妥有效，危重病人可考虑应用；对苯二氮草类无效。

(三) 特效解毒疗法 巴比妥类中毒无特效解毒药。氟马西尼 (flumazenil) 是苯二氮

草类拮抗剂,能通过竞争抑制苯二氮草受体而阻断苯二氮草类药物的中枢神经系统作用。剂量: 0.2mg 缓慢静脉注射, 需要时重复注射, 总量可达 2mg。

(四) 治疗并发症

1. 肺炎 昏迷患者可发生肺炎, 应常翻身, 拍背, 定期吸痰。针对病原菌给予抗生素治疗。

2. 皮肤大疱 防止肢体压迫, 清洁皮肤, 保护伤面。

3. 急性肾功能衰竭 多由休克所致, 应及时纠正休克。如已进入无尿期, 应注意水、电解质平衡。

二、慢性中毒

(一) 逐步缓慢减少药量, 停用镇静催眠药。

(二) 请精神科医师会诊, 进行心理治疗。

三、戒断综合征 治疗原则是用足量镇静催眠药控制戒断症状, 稳定后, 逐渐减少药量以至停药。具体方法是将原用短效药换成长效药如地西洋或苯巴比妥。可用原来的一类药物, 也可调换成另一类药物。地西洋 10~20mg 或苯巴比妥 1.7mg/kg, 每小时一次, 至戒断症状消失。由此计算出所需一日总量, 将此量分为 3~4 次口服。情况稳定 2d 后, 可逐渐减少剂量。每次给药前观察病人, 如不出现眼球震颤、共济失调、言语含糊不清, 即可减少 5%~10%。一般可 10~15d 内可减完, 停药。如有谵妄, 可静脉注射地西洋使病人安静。

【预后】 轻度中毒无需治疗即可恢复。中度中毒经精心护理和适当治疗, 在 24~48h 内可恢复。重度中毒患者可能需要 3~5d 才能恢复意识。死亡率低于 5%。

【预防】 镇静药、催眠药的处方、使用、保管应严加管理, 特别是对情绪不稳定和精神不正常的人。要防止药物的依赖性。长期服用大量催眠药的人, 包括长期服用苯巴比妥的癫痫患者, 不能突然停药, 应逐渐减量、停药。

(王世俊)

第七章 酒精中毒

酒是常用的饮料, 饮酒过量可引起以神经精神症状为主的疾病, 称为酒精中毒 (alcohol poisoning) 或乙醇中毒 (ethanol poisoning)。

【病因】 酒中有效成分是乙醇 (ethanol), 别名酒精, 是无色、易燃、易挥发的液体, 具有醇香气味。能与水和大多数有机溶剂混溶, 更易溶于水。乙醇用作工业溶剂。酒是含乙醇的饮料。谷类或水果发酵制成的酒中含乙醇浓度较低, 以容量 (L/L) 计, 啤酒为 3%~5%, 黄酒 12%~15%, 葡萄酒 10%~25%。蒸馏形成烈性酒, 如白酒、白兰地、威士忌等含乙醇 40%~60%。容量浓度换算成重量 (mg/ml) 浓度, 仅为其 80%。

【发病机制】

一、乙醇的吸收、分布、代谢和排出 乙醇经胃和小肠在 30min~3h 内完全吸收, 分布于体内所有含水的组织和体液中, 包括脑和肺泡气中。血中乙醇浓度可直接反映全身的浓度。乙醇由肾和肺排出至多占总量的 10%, 90% 在肝代谢、分解。乙醇先在肝内由

醇脱氢酶氧化为乙醛，乙醛经醛脱氢酶氧化为乙酸，乙酸转化为乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环，最后代谢为 CO_2 和 H_2O 。乙醇的代谢是限速反应。乙醇清除率为 $2.2\text{mmol/kg}\cdot\text{h}$ ($100\text{mg/kg}\cdot\text{h}$)，成人每小时可清除乙醇 7g (100% 乙醇 9ml)。血中乙醇浓度下降速度约 0.43mmol/h ($20\text{mg/dl}\cdot\text{h}$)。虽然血乙醇浓度升高程度受个人耐受性的影响，但血液乙醇致死浓度并无差异，一般为 $87\sim 152\text{mmol/L}$ ($400\sim 700\text{mg/dl}$)。

二、中毒机制

(一) 急性作用

1. 中枢神经系统抑制作用 乙醇具有脂溶性，可迅速透过脑中神经细胞膜，并作用于膜上的某些酶而影响细胞功能。乙醇对中枢神经系统的抑制作用，随着剂量的增加，由大脑皮质向下，通过边缘系统、小脑、网状结构到延脑。小剂量出现兴奋作用，这是由于乙醇作用于脑中突触后膜苯二氮草- γ -氨基丁酸受体，从而抑制了 γ -氨基丁酸 (GABA) 对脑的抑制作用。血中乙醇浓度增高，作用于小脑，引起共济失调；作用于网状结构，引起昏睡和昏迷。极高浓度乙醇抑制延脑中枢引起呼吸、循环功能衰竭。

2. 代谢异常 乙醇在肝内代谢生成大量 NADH，使细胞内还原氧化比 (NADH/NAD) 增高，甚至可高达正常的 $2\sim 3$ 倍。酒精中毒时，依赖于 NADH/NAD 比正常的代谢可发生异常，如乳酸增高、酮体蓄积导致代谢性酸中毒；糖异生受阻可出现低血糖。

(二) 耐受性、依赖性和戒断综合征

1. 耐受性 (tolerance) 饮酒后产生轻松、兴奋的欣快感。继续饮酒后，产生耐受性，效力降低，需要增加饮酒量才能达到原有的效果。

2. 依赖性 (dependence) 为了获得饮酒后的特殊快感，渴望饮酒，这是心理依赖。躯体依赖是指反复饮酒使中枢神经系统发生了某种生理、生化变化，以致需要酒精持续地存在于体内，以避免发生特殊的称之为戒断综合征的病征。

3. 戒断综合征 长期饮酒后已形成躯体依赖，一旦停止饮酒或减少饮酒量，可出现与酒精中毒相反的症状。机制可能是戒酒使酒精抑制 GABA 的作用明显减弱，同时血浆中去甲肾上腺素浓度升高，出现交感神经兴奋症状。

(三) 长期酗酒的作用

1. 营养缺乏 酒饮料中每克乙醇可供给 29.3kJ (7kcal) 热量，但不含维生素、矿物质和氨基酸等必需营养成分，因而酒是高热量而无营养成分的饮料。长期大量饮酒时进食减少，可造成明显的营养缺乏。缺乏维生素 B_1 可引起 Wernicke-Korsakoff 综合征、周围神经病。有人有对维生素 B_1 需要量增多的遗传性，也可能作为发病的诱因。叶酸缺乏可引起巨细胞贫血。长期饥饿、糖供应不足时，脂肪分解占优势，肝内相当一部分乙酰 CoA 被合成酮体。

2. 毒性作用 乙醇对粘膜和腺体分泌有刺激作用，可引起食管炎、胃炎、胰腺炎。乙醇在体内代谢过程中产生自由基，可引起细胞膜脂质过氧化，造成肝损害。

【临床表现】

一、急性中毒 一次大量饮酒中毒可引起中枢神经系统抑制，症状与饮酒量和血乙醇浓度以及个人耐受性有关。临床上分为三期。

(一) 兴奋期 血乙醇浓度达到 1.1mmol/L (50mg/dl) 即感觉头痛、欣快、兴奋。血乙醇浓度超过 1.6mmol/L (75mg/dl)，健谈、饶舌、情绪不稳定、自负、易激惹，可有

粗鲁行为或攻击行动,也可能沉默、孤僻。浓度达到 22mmol/L (100mg/dl) 时,驾车易发生车祸。

(二) 共济失调期 血乙醇浓度达到 33mmol/L (150mg/dl), 肌肉运动不协调, 行动笨拙, 言语含糊不清, 眼球震颤, 视力模糊, 复视, 步态不稳, 出现明显共济失调。浓度达到 43mmol/L (200mg/dl), 出现恶心、呕吐、晒倦。

(三) 昏迷期 血乙醇浓度升至 54mmol/L (250mg/dl), 患者进入昏迷期, 表现昏睡、瞳孔散大、体温降低。血乙醇超过 87mmol/L (400mg/dl), 患者陷入深昏迷, 心率快, 血压下降, 呼吸慢而有鼾音, 可出现呼吸、循环麻痹而有生命危险。

酒醉醒后可有头痛、头晕、无力、恶心、震颤等症状。上述临床表现见于对酒精尚无耐受性者。如已有耐受性, 症状可能较轻。此外, 重症病人可发生并发症, 如轻度酸碱平衡失常、电解质紊乱、低血糖症、肺炎、急性肌病等。后者是在酒醒后发现肌肉突然肿胀、疼痛, 可伴有肌球蛋白尿, 甚至急性肾功能衰竭, 但比较少见。

二、戒断综合征 长期酗酒者在停止饮酒或减少酒量后, 可发生不同类型的戒断综合征。

(一) 单纯性戒断反应 在减少饮酒后 6~24 小时发病。出现震颤、焦虑不安、兴奋、失眠、心动过速、血压升高、大量出汗、恶心、呕吐。在 2~5 天内自愈。

(二) 酒精性幻觉 (alcoholic hallucinosis) 患者意识清醒, 定向力完整。幻觉以幻听为主, 也可见幻视、错觉及视物变形。多为被害妄想, 一般可持续 3~4 周。

(三) 戒断性惊厥 (withdrawal convulsion) 往往与单纯性戒断反应同时发生, 也可在其后发生癫痫大发作。多数只发作 1~2 次, 每次数分钟。也可数日内多次发作。

(四) 震颤谵妄 (delirium tremens) 在停酒后 24~72 小时, 也可在 7~10 天后发生。患者精神错乱, 全身肌肉出现粗大震颤。谵妄是在意识模糊的情况下出现生动、恐惧的幻视。可有大量出汗、心动过速、血压升高等交感神经兴奋症状。

三、慢性中毒 长期酗酒可造成多系统损害。

(一) 神经系统

1. Wernicke 脑病 眼部可见眼球震颤、外直肌麻痹。有类似小脑变性的共济失调和步态不稳。精神错乱显示无欲状态, 少数有谵妄。维生素 B₁ 治疗效果良好。

2. Korsakoff 综合征 近记忆力严重丧失, 时空定向力障碍, 对自己的缺陷缺乏自知力, 用虚构回答问题。病情不易恢复。

3. 周围神经病 双下肢远端感觉运动减退, 跟腱反射消失, 脚感觉异常、烧灼感、无力。恢复较慢。

(二) 消化系统

1. 胃肠道疾病 可有反流性食管炎、胃炎、胃溃疡、小肠吸收不良、胰腺炎。

2. 酒精性肝病 由可逆的脂肪肝、酒精性肝炎转化为肝硬化。脂肪肝有肝大、肝功能异常。酒精性肝炎有食欲不振、恶心、呕吐、发热、肝大、黄疸、肝功能异常。肝硬化有门脉高压症和肝功能异常。

(三) 心血管系统 酒精性心肌病往往未被认出。有时有逐渐加重的呼吸困难、心脏增大、心律失常以及心力衰竭。

(四) 造血系统 贫血可为巨幼细胞贫血或缺铁性贫血。出血可由于凝血因子缺乏或

血小板减少和血小板凝聚功能受抑制。

(五) 呼吸系统 肺炎多见。

(六) 代谢疾病和营养疾病

1. 代谢性酸中毒多为轻度。

2. 电解质失常 血钾、血镁轻度降低。

3. 低血糖症 明显降低时可诱发抽搐。

4. 维生素 B₁ 缺乏 引起 Wernicke 脑病和周围神经病。

(七) 生殖系统 男性性功能低下, 睾丸酮减少。女性死胎率增加。胎儿酒精中毒可出现畸形、发育迟钝、智力低下。

【实验室检查】

(一) 血清乙醇浓度 急性中毒时呼气中乙醇浓度与血清乙醇浓度相当。

(二) 动脉血气分析 急性中毒时可见轻度代谢性酸中毒。

(三) 血清电解质浓度 急慢性酒精中毒时可见低血钾、低血镁和低血钙。

(四) 血清葡萄糖浓度 急性酒精中毒时可见低血糖症。

(五) 肝功能检查 慢性肝病时可见肝功能异常。

(六) 心电图检查 可见心律失常和心肌损害。

【诊断】 饮酒史结合临床表现, 如急性中毒的中枢神经抑制症状, 呼气酒味; 戒断综合征的精神症状和癫痫发作; 慢性中毒的营养不良和脑病等, 以及血清或呼出气中乙醇浓度测定等可以作出诊断。鉴别诊断包括:

一、**急性中毒** 主要与引起昏迷的疾病相鉴别, 如镇静催眠药中毒、一氧化碳中毒、脑血管意外、颅脑外伤等。

二、**戒断综合征** 主要与精神病、癫痫、窒息性气体中毒、低血糖症等相鉴别。

三、**慢性中毒** 智能障碍和人格改变应与其他原因引起的痴呆鉴别。肝病、心肌病、贫血、周围神经病, 也应与其他原因的有关疾病相鉴别。

【治疗】

一、急性中毒

1. 轻症患者无需治疗, 兴奋躁动的病人必要时加以约束。

2. 共济失调患者休息, 避免活动以免发生外伤。

3. 昏迷患者注意是否同时服用其他药物。重点是维持生命功能: ①维持气道通畅, 供氧充足, 必要时人工呼吸, 气管插管。②维持循环功能, 注意血压、脉搏, 静脉输入 5% 葡萄糖盐水溶液。③ECG 监护心律失常和心肌损害。④保暖, 维持正常体温。⑤维持水、电解质、酸碱平衡, 血镁低时补镁。此外, 可肌注维生素 B₁ 100mg。纳洛酮 (naloxane) 有助于缩短昏迷时间, 0.4mg 缓慢静脉注射, 必要时可重复给药 1 次。

二、**戒断综合征** 患者应安静休息, 保证睡眠。加强营养, 给予维生素 B₁、B₆。有低血糖时静脉注射葡萄糖。重症患者用短程镇静药控制症状, 但不致嗜睡和共济失调。常选用地西洋, 根据病情每 1~2 小时口服地西洋 5~10mg。病情严重者可静脉给药。症状稳定后, 可给予维持镇静的剂量, 每 8~12 小时服药一次。以后逐渐减量, 一周内停药。心血管症状可用可乐定 (clonidine) 控制。有癫痫史者可用苯妥英。有幻觉者可用氟哌啶醇 (haloperidol)。

三、慢性中毒 Wernicke 病注射维生素 B₁100mg 有明显效果。补充血容量和电解质。葡萄糖应在注射维生素 B₁ 后再给,以免在其代谢过程中使病情急剧恶化。Korsakoff 综合征治疗一如 Wernicke 病。加强营养,治疗贫血、肝功能不全、感染。注意防治癫痫发作、震颤谵妄。

沉溺于嗜酒的病人应该戒酒,并接受精神科医生的心理治疗。

【预后】 急性中毒如经治疗能生存超过 24h 多能恢复。酒后开车发生车祸可遭致死亡。酒精性精神病戒酒后可好转,但不易完全恢复。长期嗜酒可导致脑、周围神经、肝、心肌等病变以及营养不良,预后与病的类型和程度有关。早期发现、早期治疗可以好转。不及时戒酒,难于恢复。

【预防】

1. 开展反对酗酒的宣传教育。
2. 实行酒类专卖制度,以低度酒代替高度酒。
3. 创造替代条件,加强文娱体育活动。
4. 早期发现嗜酒者,早期戒酒,进行治疗及康复治疗。

(王世俊)

第八章 毒蛇咬伤中毒

毒蛇有数百种,我国至少有数十种,常见的毒蛇主要有眼镜蛇科(眼镜蛇、眼镜王蛇、金环蛇、银环蛇);蝰蛇科分为蝰亚蛇科(蝰蛇),蝮亚蛇科(尖吻蝮、烙铁头、竹叶青和蝮蛇)以及海蛇科(海蛇)。全世界每年被毒蛇咬伤(venomous snake bite)致死的约有 2 0000~25 000 人,其中尤以印度、斯里兰卡、泰国等东南亚国家为多。我国广东、广西、福建、台湾、湖南、湖北、云南、江西、浙江、江苏、贵州、四川、上海等地均有发病。长江以北以蝮蛇为常见,东南沿海有海蛇。被毒蛇咬伤机会较多的人群为农民、渔民、野外工作者和从事毒蛇研究人员。咬伤部位以手、臂、足、腿为常见。毒蛇咬伤以夏、秋两季为多见。

【发病机制】 毒蛇口内有毒腺,由排毒管与牙相连(图 10-8-1)。当毒蛇咬人时,毒腺收缩,蛇毒通过排毒管,经过有管道或沟的牙,注入人体组织。一般毒腺内贮有蛇毒液约 0.1~1.5ml,大蛇可有 5ml。咬时约射出毒腺内贮量的一半。蛇毒液呈淡黄色、琥珀色、白色或无色。蛇毒成分复杂,干蛇毒约 90%为蛋白质,主要为酶和非酶多肽毒素以及非毒蛋白质。

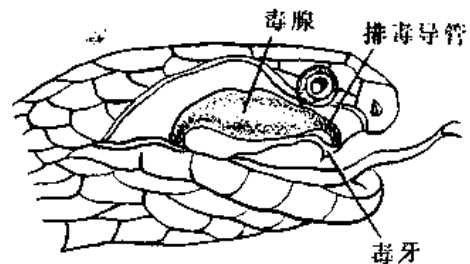


图 10-8-1 毒蛇的毒腺、排毒导管和毒牙模式图

蛇毒对伤口局部的作用:蛇毒中的神经毒可麻痹感觉神经末梢,引起肢体麻木;阻断运动神经与横纹肌之间的神经冲动,引起瘫痪。所含磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂) 可释放组胺、5-羟色胺和缓激素,引起伤口局部组织水肿、炎症反应和疼痛;透明质酸酶(hyaluronidas)使局部炎症进一步扩展。蛋白质溶解酶破坏血管壁,引起出血,损伤组织,

引起局部坏死。

蛇毒对全身的作用：由于各种毒蛇的蛇毒成分不完全相同，因此对全身的损害亦有差别。已知蝰蛇的L-氨基酸氧化酶(L-amino acid oxidase)是一种多肽神经毒； α -银环蛇毒(α -bungarotoxin)和眼镜蛇毒(cobrotoxin)是后突触 α 神经毒，可与运动终板的乙酰胆碱受体结合，使乙酰胆碱不发挥作用； β -银环蛇毒(β -bungarotoxin)或响尾蛇毒(rotoxin)等是前突触 β 神经毒，抑制乙酰胆碱的释放。眼镜蛇、金环蛇的磷脂酶A₂作用在前突触，阻断神经肌肉传导，引起骨骼肌和心肌损伤。海蛇毒的肌毒远较神经毒为重，特别对骨骼肌的损害更为明显，产生大量肌球蛋白和钾离子。蝰蛇科的糖蛋白(glycoprotein)可激活凝血因子X，精氨酸酯水解酶(arginine ester hydrolase)激活凝血因子V。眼镜蛇科的锌金属蛋白(zinc metalloprotein)激活凝血酶原形成凝血酶，促进血液凝固；尖吻蝮蛇毒具有凝血酶样作用，进入血液后直接作用于纤维蛋白原，使其转化为纤维蛋白，加速血液凝固，其最终结果可引起弥散性血管内凝血。蝮亚蛇科的另一种蛋白水解酶(protease)则裂解纤维蛋白分子而引起出血。蛇毒的磷脂酶A₂即卵磷脂酶(lecithinase)具有神经毒、心脏毒、溶血和增加血管渗透性的作用。透明质酸激酶促使蛇毒扩散和组织损伤。毒蛇种类极多，蛇毒成分复杂，一般而言，眼镜蛇科的蛇毒以神经毒为主，蝰蛇科和蝮亚蛇科的蛇毒以心脏毒和凝血障碍为明显，而海蛇科的蛇毒则以肌毒为突出。

【临床表现】 眼镜蛇科和海蛇科的蛇毒分子小，咬后迅速进入血液循环，因而发病很快；蝰蛇的蛇毒分子较大，缓慢地由淋巴系统吸收后才出现症状。眼镜蛇和烙铁头的蛇毒接触角膜吸收后可引起全身中毒。根据蛇毒的主要毒作用，毒蛇咬伤的临床表现可归纳为以下三类。

一、神经毒表现 眼镜蛇咬后，局部伤口反应较轻，仅有微痒和轻微麻木、疼痛或感觉消失。约1~6小时后出现全身中毒症状。常先感全身不适、四肢无力、头晕、眼花，继有胸闷、呼吸困难、恶心和晕厥。接着神经症状迅速加剧，表现为眼睑下垂、视力模糊、斜视、语言障碍、咽下困难、流涎、眼球固定和瞳孔散大。重症患者呼吸由浅而快和不规则，最终出现中枢性或周围性呼吸麻痹。

二、心脏毒和凝血障碍毒表现 蝰蛇和竹叶青蛇咬伤后，症状大都在1/2~3小时出现。局部有红肿、疼痛，常伴水疱、出血和坏死。肿胀迅速向肢体上端扩展，并引起局部淋巴结肿痛。全身中毒症状有恶心、呕吐、口干、出汗，少数患者尚有发热。美洲尖吻蝮蛇和亚洲蝰蛇咬伤引起全身广泛出血，包括颅内和消化道出血。大量溶血引起血红蛋白尿，出现血压下降、心律失常、循环衰竭和急性肾功能衰竭。

三、肌毒表现 海蛇咬伤的局部仅有轻微疼痛，甚至无症状。约半到数小时后，患者感觉肌肉疼痛、僵硬和进行性无力。腱反射消失、眼睑下垂和牙关紧闭。横纹肌大量坏死，释放钾离子引起严重心律失常，肌球蛋白堵塞肾小管引起少尿、无尿，导致急性肾功能衰竭。海蛇的神经毒临床表现与眼镜蛇类同。

许多眼镜蛇、蝰蛇常兼有神经毒、心脏毒和凝血障碍等临床表现。蝮蛇咬伤后的临床表现与眼镜蛇相似。因此从临床表现很难鉴别系哪一种毒蛇咬伤。患者出现面部麻木、休克、肌肉抽搐、血尿、咯血、消化道出血、颅内出血、呼吸困难、心肌炎、急性肾功能衰竭、弥散性血管内凝血和呼吸衰竭，均提示预后严重。

表 10-8-1 毒蛇和非毒蛇咬伤的鉴别表

	毒 蛇	非 毒 蛇
牙痕	2 个针尖大牙痕	2 行或 4 行锯齿状浅小牙痕
局部伤口	水肿、渗血、坏死	无
全身症状	神经毒 心脏毒和凝血障碍 出血 肌毒	无 无 无 无

【诊断】 蛇咬伤的诊断一般并不困难，特别已确认为某种蛇咬伤或已捕获到咬人的蛇，对鉴别是否系毒蛇和非毒蛇咬伤可参阅表 10-8-1 和图 10-8-2。

用适合的单价特异抗蛇毒素，用酶联免疫吸收法 (enzyme linked immunosorbent assay) 测定伤口渗液、血清、脑脊液和其他体液中的特异蛇毒抗原，约 15~30 分钟即可得出结论系何种蛇毒。毒蛇咬伤有时尚需与毒蜘蛛或其他昆虫咬伤鉴别。



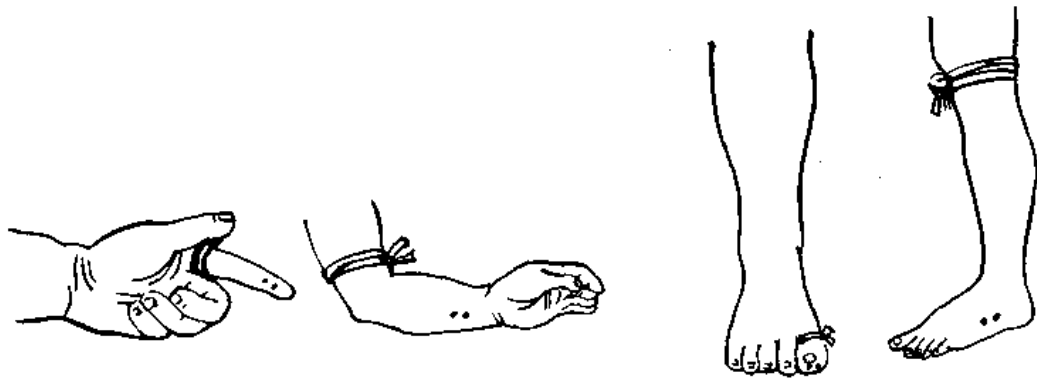
毒蛇咬伤牙痕 无毒蛇咬伤牙痕

图 10-8-2 蛇咬伤牙痕

【治疗】 被蛇咬伤，如不能确切排除毒蛇咬伤者，应按毒蛇咬伤观察和处理。密切注意患者的神志、血压、脉搏、呼吸、尿量和局部伤口等情况。

一、局部处理

(一) 绑扎 被毒蛇咬伤的肢体应限止活动。在伤口上方的近端肢体用绷带贴皮肤绷紧 (图 10-8-3)，可延迟蛇毒扩散。一般避免用止血带，以免影响结扎远端肢体的血液供应，引起组织缺血性坏死。直至注射抗蛇毒血清或采取有效措施后，方可停止绑扎。



手指咬伤绑扎部位

手掌或前臂咬伤绑扎部位

脚趾咬伤绑扎部位

下肢咬伤绑扎部位

图 10-8-3 蛇咬伤的结扎部位

(二) 清创 用 1:5 000 高锰酸钾溶液、净水或盐水清洗伤口。局部消毒后应将留在组织中残牙痕用刀尖或针细心剔除。然后在牙痕伤口处再用 1:5 000 高锰酸钾溶液或 2% 过氧化氢溶液洗涤伤口，盖上消毒敷料；并将肢体放在低位，使伤口的渗液容易引流

出来。避免用口吸吮伤口，以增加伤口感染的机会，同时亦避免蛇毒从吸吮毒液者破损的口腔粘膜吸收导致中毒。千万不要因清创而延迟应用抗蛇毒素血清的时间。

二、抗蛇毒素血清的应用 抗蛇毒素的疗效比较肯定，被毒蛇咬伤的患者应尽早使用，在20~30min内更好。单价特异抗蛇毒素的疗效最好，应首先选用。但仅在已确知被何种毒蛇咬伤后才能使用。如不能确定毒蛇的种类，则可选用多价抗蛇毒素。抗蛇毒素一般采用静脉注射；肌肉注射疗效差。应用抗蛇毒素前应先做皮内试验，反应阴性者方可使用。皮内试验阳性患者如必须应用时，应按常规脱敏，并同时用异丙嗪和糖皮质激素。各地所生产的抗蛇毒素效价不一，通常剂量每次3~5支，先用5%葡萄糖溶液稀释，每支10ml；然后加至500ml内，静脉滴注。我国精制抗蛇毒素的一次剂量：精制蝮蛇抗毒素8000U，精制尖吻蝮蛇、银环蛇和眼镜蛇抗蛇毒素均为10000U。国外，海蛇抗蛇毒素100ml，印度眼镜蛇多价特异抗蛇毒素100ml，尖吻蝮蛇多价特异抗蛇毒素40ml。抗蛇毒素注射后见效迅速，即可见血压逐步上升，神志渐渐清醒，约30分钟到数小时后神经症状和出血有好转。蛇毒的半衰期为26~95小时，因此抗蛇毒素需用3~4天。约有3%~54%患者注射抗蛇毒素10分钟到3小时后出现过敏反应。轻者有皮肤瘙痒、荨麻疹、咳嗽、恶心、呕吐、发热、心跳加快和植物神经功能紊乱。重者出现血压下降、气管痉挛、血管神经性水肿或休克。因此，在应用抗蛇毒素前必须准备好肾上腺素、氢化可的松或地塞米松和抗组胺药物。一旦发生抗蛇毒素有过敏反应时，应立即停止抗蛇毒血清的注射，立即肌肉注射0.1%肾上腺素0.5ml和0.5ml加入50%葡萄糖溶液20ml内，静脉缓慢注射10分钟完毕。同时用琥珀酰氢化可的松200mg或地塞米松10mg静脉滴注；亦可加用异丙嗪25mg肌肉注射。

三、中医中药治疗 临床实践证明中医中药在抢救毒蛇咬伤中有丰富的经验和实际的效果。由于我国土地广阔，各地有针对当地的毒蛇研制的中药制剂。例如广东蛇药、南通蛇药和上海蛇药等中成药。因此应选择当地蛇药为好。中医辨证论治毒蛇咬伤亦为各地所采用。

四、并发症治疗 呼吸衰竭在毒蛇咬伤中出现早，发生率高，常需要数周到10周以上才能恢复。因此，应及时正确地应用人工呼吸器。休克、心力衰竭、急性肾功能衰竭、弥散性血管内凝血等治疗，请参阅有关章节。

五、辅助治疗

(一) 糖皮质激素 糖皮质激素能抑制和减轻组织过敏反应和坏死，对减轻伤口局部反应和全身中毒症状均有帮助。每日剂量，氢化可的松200~400mg或地塞米松10~20mg，连续3~4天。

(二) 防治感染 蛇咬伤的伤口易被污染，故应给予抗生素和破伤风抗毒素1500U。

预防蛇咬伤，重点应对多蛇地区的居民和被蛇咬伤机会较多的人群进行蛇生活习惯和蛇咬伤防治知识的宣传教育。农民、渔民、野外工作者和毒蛇研究人员要根据情况穿戴防护手套和靴鞋。对住宅周围的杂草、乱石要经常清理，使蛇无藏身之地。并有计划地开展捕蛇活动。

(丁 钺)

第九章 中 暑

中暑 (heat illness) 是由高温环境引起的, 以体温调节中枢功能障碍、汗腺功能衰竭和水、电解质丢失过多为特点的疾病。根据发病机制和临床表现不同, 中暑可分为热射病、热痉挛和热衰竭。

【病因】 环境高温是致病原因。室温过高, 超过 35°C , 炉窑等热源强辐射下从事一定时间的劳动; 炎夏烈日下暴晒等, 如无足够的防暑降温措施, 都可发生中暑。即使气温不很高, 但湿度较高和通风不良, 在此种环境下从事重体力劳动, 也可发生中暑。患者年老、体衰、疲劳、肥胖、饮酒、饥饿、脱水、失盐、穿着不透风, 以及患有发热、甲状腺功能亢进、糖尿病、心血管疾病、先天性汗腺缺乏症等疾病, 服用阿托品及其他抗胆碱能药物而影响汗腺分泌等情况, 均可成为炎夏发生中暑的诱因。

【发病机制】 正常人的体温一般恒定在 37°C 左右。这是在下丘脑体温调节中枢控制下, 产热与散热平衡的结果。①在产热方面, 人体产热主要来自体内氧化代谢过程中产生的基础热量。肌肉收缩、运动和不自主的寒战也能产生热量。人体每公斤体重蓄积 3.89J (0.93cal) 热量, 足以使体温提高 1°C 。②在散热方面, 在通常室温 ($15^{\circ}\sim 25^{\circ}\text{C}$) 下, 人体散热主要靠辐射 (60%), 其次为蒸发 (25%) 和对流 (12%), 少量为传导 (3%)。周围环境温度超过皮肤温度时, 人体散热只能靠出汗以及皮肤和肺泡表面的蒸发。每蒸发 1g 水, 可散失 2.4kJ (0.58kcal) 热量。人体散热还通过循环血流将深部组织的热量带至皮下组织, 并通过扩张的皮肤血管散热。因此, 皮肤血管扩张和经皮肤血管的血流越多, 散热越快。皮肤血管扩张可使皮肤温度较深部组织低 1°C 。

高温对人体各系统有不同的影响:

一、体温调节 在高温条件下, 血液循环和汗腺功能对调节体温起主要作用。高温超过一定限度, 产热量大于散热量时, 体温调节中枢失控, 可突然出现高热而发生热射病。此时汗腺功能发生障碍, 出汗减少可加重高热。

二、中枢神经系统 高温对中枢神经系统有抑制作用, 导致注意力不集中, 对外界反应迟钝, 肌肉工作能力降低, 动作准确性和协调性差。

三、心血管系统 由于散热的需要, 皮肤血管扩张, 血液重新分配, 同时心排量增多, 结果心负荷加重。最终导致心功能减弱, 心排量降低, 输送到皮肤血管的血流量减少而影响散热。

四、水盐代谢 出汗是高温作业中的主要散热途径。一般认为一个工作日的出汗量高达 6L 为生理最高限度, 而汗中氯化钠含量约为 $0.3\%\sim 0.5\%$ 。因此, 在高温下作业时, 大量出汗伴有盐的丢失。丢失水分过多可引起循环障碍而发生热衰竭。丢失盐过多和补盐不足可引起肌肉痉挛而发生热痉挛。

五、消化系统 高温引起血液重新分配, 使消化道血流量减少, 胃蠕动减弱, 胃液分泌减少而影响食欲。同时为了解渴而大量饮水, 加上出汗丢失大量氯离子, 胃酸度降低, 可引起消化不良和其他胃肠道疾病。

六、泌尿系统 高温时出汗多和心排量降低, 可使肾血流量减少和肾小球滤过率

下降，导致肾功能减退。

七、其他 高温时血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、肌酸磷酸激酶增高，甲状腺素分泌减少。

体温 $>42^{\circ}\text{C}$ 时，蛋白质可变性；体温 $>50^{\circ}\text{C}$ 时，数分钟后所有细胞均死亡。

【病理】 中暑患者尸体解剖发现原发病理变化为神经细胞坏死，主要在小脑和大脑皮质，特别是Purkinze细胞消失。数日后死亡的患者，病变区有胶质细胞浸润；休克和循环衰竭的病理表现：脑充血、水肿和散在性出血点，胸膜、腹膜和小肠有出血点，肝小叶有中心坏死，肾有缺血表现和肾小管退行性变。

【临床表现】

一、热射病 (heat stroke) 亦称中暑高热。高热、无汗和昏迷是本病的特征。往往在高温环境下工作数小时后发病；老年人、体弱者和慢性病患者常在夏季气温持续高温数天后发病。先驱症状有全身软弱、无力、头晕、头痛、恶心、多汗。不久体温突然升高，可高达 40°C 以上。出现嗜睡、谵妄和昏迷，皮肤干热、无汗、潮红或苍白。周围循环衰竭时出现紫绀、脉搏加快、脉压增宽、血压下降，可有心律失常。呼吸快而浅，后期呈潮式呼吸。可出现抽搐。瞳孔缩小，后期散大，对光反应迟钝或消失。严重者可出现休克、心力衰竭、肺水肿、脑水肿、肝肾功能衰竭或弥散性血管内凝血。

头部直接受太阳辐射引起的热射病称日射病。

实验室检查有白细胞总数和中性粒细胞比例增高，尿中出现蛋白和管型。血尿素氮、血清丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶增高。可有酸中毒、轻度低钠血症、低钾血症。心电图可见各种心律失常和ST段压低、T波改变等不同程度的心肌损害。

二、热痉挛 (heat cramps) 在高温下进行强体力劳动，大量出汗后突然肌肉痉挛，往往在工作放松或冷水淋浴后发生。明显的肌肉痉挛伴有收缩痛。肌痉挛好发生于活动较多的四肢肌肉和腹肌等，尤以腓肠肌为著，常呈对称性，时而发作，时而缓解。严重的肌肉痉挛可引起横纹肌溶解症。患者意识清楚，体温一般正常。实验室检查见血清钠、氯降低，血清肌酸磷酸激酶增高。

三、热衰竭 (heat exhaustion) 热衰竭多发生于饮水不够的老年人、体弱者和婴儿，也见于从事高温作业的新工人，补够盐而补水不足者。因体内常无过量热蓄积，一般无高热。患者先有头痛、头晕、多汗、恶心、呕吐。继有口渴、疲乏、无力、焦虑、胸闷、面色苍白、冷汗淋漓、轻度脱水、脉搏细弱或缓慢、血压下降、心律不齐。可有晕厥，并有手足抽搐。重者出现循环衰竭。实验室检查可有血液浓缩、高钠血症以及轻度氮质血症。

在临床上，热射病、热痉挛和热衰竭可同时存在，不能截然区分。

【诊断】 中暑的诊断结合季节、气温和临床表现并不困难。热射病应与乙型脑炎、中毒性肺炎、中毒性菌痢、疟疾等发热性疾病相鉴别。热痉挛伴发腹痛者应与急腹症鉴别。热衰竭应与消化道和宫外孕等内出血，低血糖以及其他能引起虚脱和低血压的疾病鉴别。

【治疗】 热衰竭和热痉挛患者应转移到通风阴凉处休息。热痉挛患者口服凉盐水和含盐饮料或静脉注射生理盐水，可迅速好转。有循环衰竭者由静脉补给生理盐水并加葡萄糖液和氯化钾。一般患者在30分钟至数小时内即可恢复。热射病如不及时采取有效的

抢救措施，死亡率可高达5%~30%。热射病情况危急，应积极救治。

一、物理降温 将患者浸于4℃水浴中，按摩四肢皮肤，使皮肤血管扩张和加速血液循环。随时测量肛温，将肛温降至38.5℃时，暂时停止降温，转移到室温25℃以下的环境中，继续观察。体温如有回升，应立即再用4℃水或11℃凉水擦浴，加用风扇吹风，或在头部、腋窝、腹股沟放置冰袋以免体温回升。后法亦适用于不能耐受4℃浸浴、昏迷不深、老年、体弱以及有心血管疾病的病人，以免在4℃浸浴过程中发生寒战而加重心脏负担，引起严重的心律失常和心力衰竭。

二、药物降温 氯丙嗪能调节体温中枢功能，降低代谢，抑制机体产热，阻断交感神经，扩张血管，松弛肌肉和降低氧消耗。氯丙嗪可协助物理降温，避免寒战。剂量25~50mg加入500ml溶液中静脉滴注1~2h。用药过程中观察血压。血压下降时，应减慢滴速或停药。

三、支持疗法 保持呼吸道通畅并给氧。补液不宜过速以免发生心力衰竭。纠正酸中毒和电解质紊乱。低血压可用升压药。心力衰竭用西地兰。疑有脑水肿和早期急性肾功能衰竭患者，试用甘露醇和利尿药。急性肾功能衰竭患者可进行血液透析。发生弥散性血管内凝血时应及时治疗。积极防治感染和褥疮。

【预防】

(一) 加强防暑的卫生宣传教育 夏季向居民宣传防暑知识。居处通风，降低室温，适当饮用防暑饮料。产妇、老年人、体衰、慢性病患者应特别注意防暑措施。一旦出现中暑症状应及时治疗。

(二) 厂矿加强防暑降温措施，改善劳动条件 隔离热源，通风，降低车间温度。提高机械化、自动化以替代繁重的人工操作。合理调整作息时间，饮用防暑饮料。执行高温作业就业禁忌证的规定。

(丁 钱)

第十章 冻 僵

冻僵又称意外低温 (accidental hypothermia)，是寒冷环境引起体温过低而发生的以神经系统和心血管损害为主的严重的全身性疾病。寒冷引起的局部组织损伤称为冻伤 (frostbite)，不在本章论述范围。

【病因】 冻僵多发生于在寒冷环境中逗留时间过长，而其保暖措施不足以御寒或陷埋于积雪或浸没于冰水中等情况。老人、婴儿和体质极度衰弱者，偶尔在温度过低的室内亦可发生。饥饿、疲劳和酒后更易诱发本病。

【发病机制】 寒冷刺激交感神经使体表血管收缩以保持体温，同时通过运动神经增加肌肉张力和抖动来产生热量。但增加热量是有限的，大约高于安静时的40%~60%。寒冷使心排出量和耗氧量增加，在5℃的环境中，其耗氧量增加3倍，心排出量增加95%。寒冷影响人的意识、思维活动、对外界的反应性和工作效力。寒冷继续存在，使体温下降到35℃以下称为低温。低温影响脑和心功能，并妨碍葡萄糖等代谢。体温26~33℃时，寒冷直接作用于心肌，使心跳减慢和心律失常；17~26℃时，血红蛋白氧解离曲线左移、

氧释放减少、使组织缺氧；12℃时，细胞膜钠通道阻断，使钠离子不能进入细胞内、肌纤维无应激反应，并出现感觉和运动神经麻痹，周围血管麻痹、扩张而导致失热，引起体温进一步降低。如低温持续时间较短，在体温回升后，神经和肌肉的功能可以恢复。如果低温持续数小时，神经和肌肉发生退行性变，即使体温恢复正常后，其功能亦较难恢复。冻僵损伤血管内皮细胞，解冻后血管内易形成血栓和引起组织缺血性坏死。

【临床表现】 寒冷初期，患者有头痛、不安、四肢肌肉关节僵硬、皮肤苍白冰冷、心跳呼吸加快以及血压增高。体温<33℃时，有嗜睡、记忆力丧失、心跳和呼吸减慢、脉搏细弱、感觉和反应迟钝。<26℃时，出现昏迷、心排出量减少、血压下降、心律失常，甚至发生心室颤动。肝细胞缺氧影响葡萄糖代谢，使血糖降低和血钾增高。寒冷影响肾小管水和钠的重吸收，使尿量增多，血容量减少。低温易发生横纹肌溶解症而导致肾小管坏死。低温还可引起胃粘膜糜烂和出血以及胰腺炎。冻僵恢复后可出现血管内血栓和组织缺血性坏死，且以四肢最常见。

【治疗】

(一) 迅速将患者移至温暖处，搬动时要小心轻放，避免碰撞后引起骨折。在未获得有确切的死亡证据前，必须积极抢救。

(二) 复温，首先脱去湿冷衣服。患者体温在32~33℃，可用毛毯或被褥裹好身体，使患者在温暖条件下逐渐自行复温。体温<31℃时，应加用热风或用44℃热水袋温暖全身。更积极的方法是将患者裸体浸泡于40~44℃或稍低温度的水浴中，使其缓慢复温。心跳停止或有室颤动的患者应立即进行胸外心脏按压或去颤。一般忌用肾上腺素，以免发生室颤动。体温<12℃，复温后，肢体有红、肿、痛，神经和肌肉的功能需要数周以至数月后才能恢复，理疗可缩短恢复期。

(三) 对症处理 主要是心肺复苏、纠正缺氧、血容量、电解质紊乱，预防血栓形成、继发感染、脑水肿和肾功能衰竭。

(丁 钺)

第十一章 高原病

高原系指海拔在3 000m以上的地区，包括高山和高原。高原空气稀薄，大气压低，氧分压低，易使人缺氧。对高原低氧环境不能适应而发生的疾病称高原病 (disorders of high altitude)。我国是一个多山国家，有许多大山和高原，海拔3 000m以上的地区占全国总面积的1/6。由平原移居或短期逗留高原的人均可发生高原病。

【病因】 高原的特点是空气稀薄，大气压低、氧分压低。海平面地方温度0℃时，大气压为101.2kPa (760mmHg)，大气氧分压为21.2kPa (159mmHg)，正常人肺泡气氧分压为14kPa (105mmHg)，动脉血氧分压 (PaO₂) 为13.3kPa (100mmHg)。海拔增加至3 000m时，大气压降至77.3kPa (526mmHg)，大气氧分压为14.7kPa (110mmHg)，肺泡氧分压为8.26kPa (62mmHg)，PaO₂ 和动脉血氧饱和度明显下降，人体产生缺氧现象。

【发病机制】 人从平原进入高原，为适应低氧环境，需要进行一些适应性改变，以

维持毛细血管内血液与组织间必需的压力阶差。但每个人对高原缺氧的适应能力有一定的限度，过度缺氧和对缺氧反应迟钝者可发生适应不全，即高原病。高原适应不全的速度和程度决定了高原病发生的急缓和临床表现。

一、神经系统 大脑皮质对缺氧的耐受性最低，这是由于大脑代谢旺盛、耗氧量大。急性缺氧时，最初发生脑血管扩张、血流量增加、颅压升高，可出现大脑皮质兴奋性增强，有头痛、多言、失眠、步态不稳。以后呼吸加快、加深，心跳加快，心输出量增加。后者是对缺氧的一种代偿性反应。缺氧持续或加重时，脑细胞无氧代谢加强，ATP生成减少，使脑细胞膜钠泵发生障碍。细胞钠和水滞留，发生脑水肿，出现嗜睡、昏迷、惊厥，甚至呼吸中枢麻痹。

二、呼吸系统 吸入低氧空气后动脉血氧分压降低，可刺激颈动脉体和主动脉体的化学感受器，出现反射性呼吸加深、加快，从而增加了通气量，以及肺泡和动脉血的氧分压。过度换气使CO₂呼出过多，导致呼吸性碱中毒。适应力良好者可通过肾多排出HCO₃⁻以纠正碱中毒趋向。急性缺氧可使肺小动脉痉挛，肌肉型细动脉中层平滑肌增厚。结果肺循环阻力增高，肺毛细血管网静脉压明显提高，毛细血管通透性增加，血浆渗出而产生肺水肿。此外，肺泡壁和肺毛细血管损伤、表面活性物质不足、血管活性物质释放都可参与肺水肿的发生。

三、心血管系统 心率加快是进入高原后最早出现的改变之一，也是由于刺激颈动脉体和主动脉体的化学感受器所致。心率加快可增加心输出量。急性缺氧时，体内血液进行重新分布，心、脑血管扩张，血流量增加；皮肤、腹腔器官，特别是肾血管收缩，血流减少。这种血液重新分布有利于保证生命器官的血液供应，具有代偿性意义。缺氧时冠状动脉扩张这种代偿作用有一定限度，严重和持久的缺氧将造成心肌损伤。长期移居高原者，肺动脉阻力持续增加，可导致肺动脉高压。肺动脉高压本来可改善低氧条件下肺的血液灌注，但持续增高可使右心负担过重而发生肺原性心脏病。高原心脏病属于肺原性心脏病。红细胞增多可增加血液粘度而加重心脏负荷。缺氧可使血中儿茶酚胺增多，垂体加压素和促肾上腺皮质激素分泌增加，并通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增强等使血压升高。有些人因长期缺氧而心肌受损，以及肾上腺皮质功能因长期受缺氧刺激而转变为功能低下，以致出现收缩压降低，脉压变小。

四、造血系统 进入高原后出现的红细胞增多和血红蛋白增加，是对缺氧的适应性反应。急性缺氧时，主要是刺激外周化学感受器，反射性地引起交感神经兴奋，储血器官释放红细胞。缺氧时糖无氧酵解增强，乳酸增多，血pH下降，氧解离曲线右移；还原血红蛋白增多，促使2,3-二磷酸甘油酯(2,3-DPG)合成增加，降低Hb与氧的亲合力，使氧易于释放给组织。低氧血症使红细胞生成素(erythropoietin, EPO)增多。EPO促进骨髓红细胞系统增生，并增加红细胞数和每个红细胞内血红蛋白量，这样会提高血液的携氧能力。但红细胞过度增生，如红细胞压积大于60%时，血液粘稠度增高使血流缓慢，可引起循环障碍。

【临床表现】

一、急性高原病 根据起病急缓和特点，将急性高原病分为三型，但三者间互有关联，常可合并存在。

(一)急性高原反应 初入海拔3000m以上地区，大多数人都可出现高原反应症状，

迅速登山更易发病。进入高原数小时后出现症状，主要是：头痛、头晕、胸闷、气短、心悸。食欲减退、恶心、呕吐常见。记忆力和思维能力减退，可伴有失眠、多梦。部分人有口唇紫绀。少数人血压暂时升高。一般在登山后第1~2天症状明显，以后减轻，一周左右消失，但也有少数人症状急剧加重，发展为高原肺水肿或高原脑水肿。

(二) 高原肺水肿 由平原迅速登上海拔3 000m以上，特别是4 000m以上地区后1~3天内发病。劳累、寒冷、上呼吸道感染常为诱因。对高原适应不全者，剧烈活动可诱发肺水肿。世居者短期到海拔较低地区，再回到原地也可发病。先有急性高原反应症状。头痛，乏力，呼吸困难，咳嗽逐渐加重，出现紫绀、胸痛、咳白色或粉红色痰。端坐呼吸，肺有痰鸣音和湿啰音，心率加快。胸部X线检查见肺野有不对称的絮状、片状模糊阴影。有些病人可同时并发脑水肿。

(三) 高原脑水肿 虽为高原反应实质上也有轻度脑水肿，只有出现显著的神经精神症状时才诊断脑水肿，因而发病率较低，可能只有1%。进入海拔4 000m以上地区，过劳和精神过度紧张可作为诱因。先有严重的高原反应症状并逐渐加重，出现显著的神经精神症状，如剧烈头痛、头晕、频繁恶心、呕吐、共济失调、步态不稳、精神萎靡或烦躁。意识障碍由嗜睡、昏睡以至昏迷。部分病人可发生抽搐或脑膜刺激症状。

二、慢性高原病 急性高原反应患者症状迁延不愈；移居高原长期生活正常者以及少数世居者，由于某种原因失去对缺氧的适应能力，均可发生慢性高原病。

(一) 慢性高原反应 在发生急性高原反应后，症状持续时间超过3个月以上者属于本症。有的病人可伴有肝大，有的出现蛋白尿，症状多样，且时多时少，时轻时重。

(二) 高原红细胞增多症 在高原低氧环境中发生红细胞增多者最为多见。这是生理性代偿反应，而且随海拔增高而增多，但红细胞过度增多也可产生症状。在海拔4 000m以下地区，红细胞超过650万/ μl ，血红蛋白超过200g/L，红细胞压积超过62%，可诊断本症。患者有高原反应症状，头痛、头晕、嗜睡、记忆力减退、失眠。多有紫绀和面部、眼结合膜毛细血管网扩张和增生，可有杵状指。由于红细胞压积增大，血液粘滞性增大，可形成脑内微血栓而引起一过性脑缺氧发作。还可由于肺循环阻力增大，加重肺动脉高压而发生右心衰竭。

(三) 高原血压异常 高原高血压起病缓慢，症状与一般高血压病相似。高原低血压多发生于移居高原较久或世居者中。发病地区多在海拔4 000m以上地区。血压低于12/8kPa(90/60mmHg)可有低血压症状。脉压低于2.7kPa(20mmHg)的高原低脉压症患者亦不少见，且多与低血压同时存在，症状类似高原反应。高原血压异常的类型常有波动和转化，回到平原后可逐渐恢复。

(四) 高原心脏病 多见于移居者在高原出生成长的婴幼儿。成年移居者多在进入高原6~12个月发病。起病隐袭，症状逐渐加重，心悸、胸闷、气短、劳动时加重。有时咳嗽，少数病人咯血。最终发生右心衰竭。体格检查见紫绀，肺动脉高压和右心室增大体征。可有早搏和房室传导阻滞。重症出现心力衰竭。胸部X线表现肺动脉凸出，右肺下动脉干扩张，右心室增大。心电图示右室肥厚、劳损，或不完全右束支传导阻滞。

【诊断和鉴别诊断】 诊断高原病应具备的条件：①进入高原，或由低海拔地区进入更高地区后发病；②急性高原病症状随海拔的增高而加重，进入海拔较低的地区而缓解，氧疗有效。③慢性高原病移地治疗大多有效。④除外有类似症状的其他疾病。

不同类型的高原病应与下列疾病鉴别：

一、晕车 在进入高原前即有晕车史，无缺氧症状。由高原返回低海拔区症状并不减轻，停止乘车后症状好转。

二、左心衰竭肺水肿 无高原反应的前驱症状。有原发心脏病史、体征以及心力衰竭的诱因，氧疗效果差。

三、其他有昏迷的疾病 体检发现偏瘫时应考虑脑血管意外；有头部受伤者考虑颅脑外伤；发热者考虑感染性疾病。病前有毒物接触史者考虑中毒。既往有肺、肝、肾、糖尿病、高血压、癫痫病史者考虑有关疾病。实验室检查可辅助诊断。

四、真性红细胞增多症 常有脾大和白细胞、血小板增多。

五、其他器质性心脏病 动脉粥样硬化性心脏病：老年病人突然发生左心衰竭，心电图和血清心肌酶测定有特殊变化。风湿性心脏病：有二尖瓣狭窄征。肺原性心脏病：出现右心衰竭，有慢性支气管炎合并阻塞性肺气肿病史。

【预后】 高原反应症状消退后，迅速登上更高地区可能再发。高原肺水肿及时治疗，预后良好。高原脑水肿愈后，少数病人短期内可有头痛、记忆力减退。高原心脏病如伴有肺细小动脉硬化，即使转到平原，也难完全恢复正常。高原红细胞增多症患者转到平原后，一般在1~2个月后逐渐恢复。

【治疗】 对重危病人就地抢救，给予高流量吸氧或面罩给氧。发病地点确无医疗条件而有较好的运送工具及抢救设备者，可将病人由高原转往海拔低的地区治疗。慢性高原病患者如病情许可，应逐步锻炼；如疗效不佳，可转往海拔低的地区。

一、急性高原反应 轻症患者可自愈。重症患者给予对症治疗，如镇痛、止痛药阿司匹林等，吸氧，或用利尿药如呋塞米或乙酰唑胺125~250mg，每12小时一次。

二、高原肺水肿 病人绝对静卧休息，吸入大流量高浓度氧，保暖。如现场确无医疗条件，转运到低海拔区，可迅速好转。休息2~3天后可再攀登。地塞米松10~20mg稀释后缓慢静脉注射，每日1~2次，可减少肺毛细血管渗出。氨茶碱0.25mg加50%葡萄糖20ml稀释缓慢静脉注射可缓解支气管痉挛和降低肺动脉压。如无低血压，可舌下含化硝苯啶5~10mg降低肺动脉压。如出现右心衰竭，可用毒毛旋花子甙K或毛花甙C，以及利尿剂。

三、高原脑水肿 加大吸氧量，给予地塞米松、高张葡萄糖、乙酰唑胺、呋塞米等。如有肺水肿、心力衰竭和红细胞增多时，不宜用甘露醇脱水疗法。

四、高原血压异常 高血压按一般高血压治疗。

五、高原心脏病 出现心力衰竭时，吸氧，加服硝苯啶以加强降低肺动脉压。高原心脏病心肌显著缺氧，易发生洋地黄中毒而出现心律失常。可选用作用快、排泄快的强心药，如毛花甙C0.2~0.4mg；心力衰竭控制后改口服地高辛。

六、高原红细胞增多症 吸氧和低分子量右旋糖酐静脉滴注可暂时缓解症状。对有高血压和心力衰竭的危重病人，如有血液粘滞性过高，静脉放血300~500ml可使病情暂时好转，以备紧急转运。病人回到平原后，症状可以消失。

【预防】 进入高原人员应了解和适应高原环境特点。登山时按计划进行阶段性适应性锻炼。注意防寒和防治上呼吸道感染。久居平原重返高原者也应重建适应能力。有明显心、肺、血液疾病患者不宜进入高原。

预防急性高原反应，可从进入高原前 1~2d 起选用一种利尿药预防液体滞留，连服一周：①乙酰唑胺 0.25g，每 8 小时一次；②呋塞米 20mg，每日 2~3 次。紧急条件下登山，可用糖皮质激素。

(王世俊)

第十二章 淹 溺

淹溺 (drowning) 是人淹没于水中，水充满呼吸道和肺泡引起窒息。吸收到血液循环的水引起血液渗透压改变、电解质紊乱和组织损害。最后造成呼吸和心跳停止而死亡。

【发病机制】 人淹没于水中以后，本能地出现反应性屏气，避免水进入呼吸道。由于缺氧，不能坚持屏气，被迫进行深吸气而使大量水进入呼吸道和肺泡，阻滞了气体交换。引起严重缺氧、高碳酸血症和代谢性酸中毒。呼吸道内的水迅速经肺泡吸收到血液内。由于淹溺时水的成分不同，引起的病变也有所不同。淹溺还可引起反射性喉、气管、支气管痉挛；水中污染杂草堵塞呼吸道可发生窒息。跌入粪池、污水池和化学品贮槽内，粪池和污水池中的硫化氢和化学品贮槽中的化学物可刺激皮肤粘膜并引起全身性中毒。

一、淡水淹溺 江、河、湖、泊、池中的水一般属于低渗，统称淡水。水进入呼吸道后影响通气和气体交换。水损伤气管、支气管和肺泡壁的上皮细胞，并使肺泡表面的活性物质减少而出现肺泡塌陷，进一步阻滞气体交换，引起全身严重缺氧。淡水进入血液循环，稀释血液，引起低钠血症、低氯血症和低蛋白血症。循环的红细胞在低渗血浆中破坏而发生血管内溶血；溶血引起的高钾血症，可使心脏骤停。如不死亡，过量的游离血红蛋白在肾小管中形成栓子，可引起急性肾小管坏死性肾病、肾功能衰竭。

二、海水淹溺 海水俗称咸水，约含 3.5% 氯化钠和大量钙盐和镁盐。海水对呼吸道和肺泡有化学性刺激作用。肺泡上皮细胞和肺毛细血管内皮细胞受海水损伤后，大量血浆向肺泡腔和肺间质渗出而引起肺水肿。高钙血症可使心动过缓和各种传导阻滞，甚至心跳骤停。高镁血症可抑制中枢神经和周围神经，松弛横纹肌，扩张血管，降低血压。

淹溺引起全身性缺氧可导致脑水肿。肺部进入污水可发生肺部感染、肺水肿。在病程演变过程中可发生成人呼吸窘迫征、弥散性血管内凝血、急性肾功能衰竭等并发症。此外还有化学物引起的中毒作用。

【临床表现】 患者常出现昏迷、皮肤粘膜苍白、紫绀、四肢厥冷、呼吸和心跳微弱或停止。口、鼻充满泡沫或污泥、杂草，腹部隆起和胃扩张。在复苏过程中可出现各种心律失常，甚至心室颤动、心力衰竭和肺水肿。24~48h 后出现脑水肿、成人呼吸窘迫征、溶血性贫血、急性肾功能衰竭或弥散性血管内凝血的临床表现。肺部感染较为常见。

【实验室检查】 动脉血气分析和 pH 测定显示低氧血症和酸中毒，血钠、钾、氯化物可有轻度降低；溶血时血钾往往增高，尿中出现游离血红蛋白。海水淹溺患者的血钙和血镁增高，复苏后电解质可恢复正常。随着病情缓解，血中钙和镁离子重新进入组织而得到纠正。

X 线胸片见肺门阴影扩大和加深，肺间质纹理增深，有不同程度的絮状渗出或炎症改

变，重者有两肺弥漫性肺水肿。

【治疗】

(一) 立即清除口、鼻中的污泥、杂草，以保持呼吸道通畅。迅速将患者置于抢救者屈膝的大腿上，头部向下，随即按压背部迫使呼吸道和胃内的水倒出。一般肺内水分已被吸收，残留不多，因此倒水时间不宜过长，以免耽误复苏时间。

(二) 吸氧。

(三) 心肺复苏 对呼吸、心跳停止的患者立即进行心肺复苏。尽快进行口对口呼吸和胸外心脏按压。口对口呼吸的吹气量要大，吹气后用双手按压胸廓，加大呼吸通气量和克服肺泡阻力。如无效果，应及早进行气管插管，使用自动人工呼吸器进行间断正压呼吸或呼气末期正压呼吸，使塌陷的肺泡重新张开，改善供氧和气体交换。心力衰竭用西地兰，心律失常用药物纠正。参阅第三章第三节《心律失常》。

(四) 并发症防治 应用糖皮质激素防治脑水肿、肺水肿、成人呼吸窘迫征和控制溶血反应。用碳酸氢钠纠正酸中毒，纠正水和电解质紊乱，治疗急性肾功能衰竭和弥散性血管内凝血。保暖，观察体温，出现低温，按体温情况采取不同方法进行复温。参阅本篇第十章《冻僵》。

(丁 械)

第十三章 电 击

电击 (electrical injury) 俗称触电，是由于一定量的电流或电能量 (静电) 通过人体引起组织损伤和功能障碍，重者发生心跳骤停和呼吸停止。高电压还可引起电热灼伤。闪电损伤 (雷击) 属于高电压损伤范畴。

【病因】 人体直接接触电源、高电压的电流或静电荷，经过空气和其他导电介质传递到人体，可引起电损伤。低电压 40V 即有电损伤的危险，超过 1000V 称高电压，其危险性更大。

引起电损伤的原因很多，主要系缺乏安全用电知识，安装和维修电器、电线不按规程，电线上挂吊衣物。高温、高湿和出汗使皮肤表皮电阻降低，容易引起电损伤。火灾和大风暴等意外事故中电线折断落到人体上以及雷雨时被闪电击中，都可引起电损伤。

【发病机制】 人体作为导体。在接触电流时，即成为电路中的一部分。电损伤对人体的危害与接触电压高低、电流强弱、直流电和交流电、频率高低、通电时间、接触部位、电流方向和所在环境的气象条件都有密切关系。低电压和高电压都可使器官的生物电节律周期发生故障，交流电 15~150Hz 的低频危害性较高频为大，尤其是低频每秒为 50~60Hz 时，易落在心脏应激期，从而引起心室颤动。电流具有使肌细胞膜去极化作用，引起肌肉强烈收缩。交流电有持续抽搐作用，能“牵引住”接触者，使其脱离不开电流，故交流电的危害性较直流电为大。中枢神经系统即使所接触的电流小于 100mA，已可引起神经传导阻断；如累及脑干，呼吸迅速停止。

电流能量可转化为热量，可使局部组织温度升高，引起灼伤。高电压可使局部组织

温度高达 2000~4000℃。闪电为一种直流电，电压为 3~200 百万 V，电流在 2000~3000A。在闪电一瞬间的温度极高，可迅速使组织“炭化”。人体肌肉，脂肪和肌腱等深部软组织的电阻较皮肤和骨骼为小，极易被电热灼伤，且常伴有小营养血管闭塞，引起组织缺血。肢体肌肉和肌腱受电热灼伤后，局部水肿，压迫血管，使远端组织缺血、坏死。

尸体解剖发现患者中枢神经系统和全身器官均有缺氧引起的充血、水肿、出血和坏死。

【临床表现】

一、电击伤 人接触电流后，轻者当即发生头晕、心悸、四肢无力、惊慌呆滞、面色苍白、肌肉收缩。重者出现昏迷、持续抽搐、心室颤动、心跳骤停和呼吸停止等。严重电击的症状可在接触电流时立即发生，亦可在触电当时症状较轻，一小时后突然加重。在体检时要识别患者是处于触电后的心跳和呼吸极其微弱的“假死状态”还是死亡。不可对触电患者轻易放弃抢救。

二、电热灼伤 电热灼伤在电流通过入口处的灼伤较出口处严重。肢体软组织大块被电灼伤后，其远端组织常出现缺血和坏死，并有肌球蛋白尿并发急性肾功能衰竭。

三、闪电损伤 其特点常是立即心跳呼吸停止，急性心肌损害。皮肤和血管收缩呈网状图案，认为是闪电损伤的特点。很少出现肌球蛋白尿。其他临床表现与高压电损伤类同。

四、电损伤的并发症和后遗症

(一) 神经系统损害 电击后可出现周围神经病、上升性或横断性脊髓病变和侧索硬化症，亦可发生肢体单瘫或偏瘫。

(二) 心律失常 电击和心肺复苏后 48 小时内，都可出现严重心律失常包括心室颤动，故应进行心脏监护。

(三) 高钾血症 大量的组织损伤和灼伤，使血钾增高，引起心脏传导障碍和心律失常。

(四) 肢体坏死 肢体软组织受电热灼伤后，发生组织水肿和小营养血管内血栓形成，影响肢体供血和静脉回流，引起灼伤部位及其远端肢体坏死。

(五) 急性肾功能衰竭 高电压使大量组织坏死，产生肌球蛋白尿，引起急性肾小管坏死和急性肾功能衰竭。

(六) 关节脱位和骨折 肌肉强烈收缩和抽搐可使四肢关节脱位和骨折。脊柱旁肌肉强烈收缩甚至可引起脊柱压缩性骨折。

(七) 其他 少数受高电压损伤的患者可发生胃肠道功能紊乱、肠穿孔、胆囊局部坏死、胰腺灶性坏死、肝脏损害伴有凝血机制障碍、白内障和性格改变。

【治疗】

一、立即使患者脱离电源 迅速切断电源或用绝缘物使患者脱离电源。

二、心肺复苏 刻不容缓，不但能抢救病人生命，而且可减少或减轻后遗症和并发症。

三、心脏监护和纠正心律失常 在电击过程中，由于电压、电流、频率的直接影响和组织损伤后产生的高钾血症以及缺氧等因素，均可引起心肌损害和心律失常，故必须

进行心脏监护,并对心律失常和高钾血症及时予以纠正。参阅第三篇第三章心律失常。

四、筋膜松解术和截肢 肢体受高电压电热灼伤,大块软组织灼伤引起的局部水肿和小营养血管内血栓形成,可使电热灼伤远端肢体发生缺血性坏死。因而需要进行筋膜松解术,减轻灼伤部位周围压力,改善肢体远端血液循环。需要做截肢手术前应进行动脉造影术或应用核素¹³³氙洗脱术(¹³³Xenon washout studies)或^{99m}锝焦磷酸盐肌扫描术(^{99m}Tc pyrophosphate muscle scanning)来确定截肢水平。

五、其他对症治疗 预防感染,纠正水和电解质紊乱,防治脑水肿和急性肾功能衰竭。

(丁 钺)

第十四章 晕 动 病

晕动病(motion sickness)是晕车、晕船、晕机和由摇摆、颠簸、旋转、加速运动等各种因素所致疾病的统称。

【发病机制】 晕动病的发病机制尚未完全明了。主要与影响前庭功能有关。前庭器的内耳膜迷路的椭圆囊和球囊的囊斑主要感受上下和左右的直线运动,三个半规管毛细胞主要感受旋转运动。当囊斑和毛细胞受到一定量的不正常运动刺激所引起的神经冲动,依次由前庭神经传到前庭神经核,再传到小脑和下丘脑,引起一系列的临床症状。前庭受刺激后影响网状结构,引起血压下降和呕吐;前庭神经核通过内侧纵束纤维至眼肌运动核引起眼球震颤;小脑和下丘脑受神经冲动后引起全身肌肉张力的改变。晕动病与视觉可能有一定关系。例如,当人们凝视快速运动或旋转的物件时可以出现同样症状。小脑受刺激也可能是本病的又一机制。此外,高温、高湿、通风不良、噪声、不悦气味、情绪紧张、睡眠不足、过度疲劳、饥饿或过饱、身体虚弱、内耳疾病等均容易诱发本病。

【临床表现】 本病常在乘车、航海、飞行和其他运行数分钟至数小时后发生。先感上腹不适、继有恶心、面色苍白、出冷汗;后有眩晕、精神抑郁、唾液分泌增多、呕吐。可有血压下降、呼吸深而慢、眼球震颤。严重的呕吐引起脱水和电解质紊乱。症状一般在停止运行或减速后数十分钟和几小时内消失或减轻,亦有持续数天后才逐渐恢复,并伴有精神萎靡、四肢无力。重复运行或加速运动后,症状又可出现。经多次发病后,症状反可减轻或不发生。

本病应与美尼尔综合征、前庭神经炎、椎基底动脉供血不足等疾病相鉴别。

【防治】

(一) 患者应闭目仰卧,坐位时头部支靠在固定靠背或物体上。环境要安静和通风良好。

(二) 药物治疗 主要用抗组胺和颠茄类药物,可单独或联合应用(表10-14-1)。亦可加用其他药物,呕吐可用甲氧氯普胺(胃复安 metochlopramide)10~20mg,每日3次;镇静用地西洋、苯巴比妥等。

表 10-14-1 晕动病常用药物

	剂量 (mg)	作用开始时间 (h)	作用持续时间 (h)	副作用
氢溴酸东莨菪碱	0.3~0.6	1/2~1	4~6	口干、嗜睡、视力模糊、诱发青光眼
茶苯海明 (晕海宁) (theohydramine)	25~50	1~2	6~8	嗜睡
异丙嗪	25	1 $\frac{1}{2}$ ~2	24~30	口干、恶心、嗜睡
美克洛嗪 (meclozine)	25	1~2	12~24	嗜睡、视力模糊、口干、疲乏

(三) 预防 易患本病的患者,平时加强体质锻炼。乘车、航海、乘机前不宜疲劳,适量饮食。乘车时保持镇静,头有支靠,闭目或水平远视。在旅行 1 $\frac{1}{2}$ ~1h 前服用抗晕动病药物,可避免或减轻本病发作。

(丁 钱)

药物名称对照

药物名称		原 用 名
A		
阿米卡星	amikacin	丁胺卡那霉素
阿莫西林	amoxicillin	羟氨苄青霉素
阿司咪唑	astemizole	息斯敏
氨苄西林	ampicillin	氨苄青霉素
阿米洛利	amiloride	氨氯吡咪
氨力农	amrinone	氨利酮, 氨吡酮
艾司洛尔	esmolol	
阿替洛尔	atenolol	氨酰心安
安吡啶	amsacrine	氨苯吡啶
氨甲苯酸	aminomethylbenzoic acid	对羧基苄胺
阿司匹林	aspirin	阿斯匹林
阿西莫司	acipimox	氧甲吡嗪, 乐脂平
安非拉酮	amfepramone	二乙胺苯丙酮
氨丁三醇	trometamol, THAM	三羟甲基氨基甲烷
氨鲁米特	aminoglutethimide	氨基导眠能
阿昔洛韦	acyclovir	无环鸟苷
奥沙西洋	oxazepam	去甲羟基安定
B		
丙卡特罗	procatamol	普鲁卡地鲁
丙吡胺	disopyramide	异脉定、达舒平
苯扎贝特	bezafibrate	必降脂、力平脂
苯丁酸氮芥	chloram, chlorambucil	瘤可宁, CB ₁₃₄₈
白消安	myleran, busulfan	马利兰
保泰松	phenylbutazone	保太松
苯妥英	phenytoin	苯妥英钠
吡罗昔康	piroxicam	炎痛喜康
布美他尼	bumetanide	丁脲胺, 丁苯氧酸
苯乙福明	phenformin	苯乙双胍
别嘌醇	allopurinol	别嘌吟醇
丙酸睾丸素	testosterone propionate	丙酸睾酮

C

醋丁洛尔
醋硝香豆素
醋磺己脲

acebutolol
acenocoumarol
acetohexamide

醋丁酰心安
新抗凝
乙酰磺环己脲

D

多粘菌素 E
多西环素
多沙普仑
毒毛花甙 K
多泮立酮
地尔硫草
丁福明
地美环素
地西洋
达那唑

colistin
doxycycline
doxapram
strophantin K
domperidone
diltiazem
buformin
demeclocycline
diazepam
danazol

粘菌素
强力霉素
吗乙苯吡酮
毒毛旋花子甙 K
吗丁啉
硫氮草酮 恬尔心
正丁双胍
去甲金霉素
安定
炔羟雄烯异恶唑

E

二苯印酮
恩卡尼
二氮嗪
二丙酸倍氯米松

diphenadione
encainide
diazoxide
beclometasone dipropionate

敌鼠
恩卡胺 英卡胺
氯甲苯噻嗪
二丙酸氯地米松

F

氟胞嘧啶 (5-FC)
呋苄西林
芬氟咪唑
呋噻咪
氟马西尼
氟西洋
芬特明
酚苄明
酚妥拉明

flucytosine
furlenicillin
fenflumizole
furosemide
flumazenil
flurazepam
phentermine
phenoxybenzamine
phentolamine

5-氟胞嘧啶
呋苄青霉素

速尿
安易醒
氟胺安定
苯丁胺
氧苯苄胺
苄胺唑啉

G

格鲁米特
格列本脲
格列吡嗪
格列齐特
格列波脲
格列喹酮

glute thimide
glibenclamide
glipizide
gliclazide
glilarnuide
gliquidone, glurenorn

导眼能
优降糖, 乙磺己脲
美吡达, 吡磺环己脲
达美康, 甲磺吡脲
甲磺冰片脲
糖适平, 噻磺环己脲

骨化三醇	calcitriol	罗钙全
甘珀酸	carbenoxolone	生胃酮
	H	
磺吡酮	sulfipyrazone	硫氧唑酮, 苯磺唑酮
黄体酮	progesterone	孕酮
华法林	warfarin	杀鼠灵
	J	
甲硝唑	metronidazole	灭滴灵
甲氨蝶呤	methotrexate	氨甲蝶呤
甲喹酮	methaqualone	安眠酮
甲丙氨酯	meprolamate	眠尔通
金诺芬	auranofin	瑞得
甲福明	metformin	二甲双胍
吉非贝齐	gemfibrozil	诺衡
己曲安奈德	triamcinolone hexacetonide	丙酮缩去炎松己酸
甲氧氯普胺	metoclopramide	胃复安, 灭吐灵
己烯雌酚	diethylstilbesterol	乙蔗酚
甲巯咪唑	methimazole	他巴唑
胍肽嗪	hydralazine	胍苯达嗪
	K	
克拉维酸	clavulanic acid	棒酸
卡托普利	captopril	开博通, 巯甲丙脯酸
卡波罗孟	carbocromen	延通心
考来替泊	colestipol	降胆宁
卡比马唑	carbimazol	甲亢平
考来烯胺	colestyramine	消胆胺
可乐定	clonidine	血得平, 氯压定
	L	
拉氧头孢	moxalactam	拉他头孢
林可霉素	lincomycin	洁霉素
氯唑西林	cloxacillin	邻氯青霉素
氯丙那林	clorprenaline	氯喘
洛伐他汀	lovastatin	美降脂 美降之
氯贝丁酯, 氯贝特	clofibrate	安妥明
利多氟嗪	lidoflazine	
硫唑嘌呤	azathioprine	依木兰
洛哌丁胺	loperamide	易蒙停

螺内酯	spironolactone	安替舒通
氯氮革	chlordiazepoxide	利眠灵
M		
吗啉胍	moroxydine (ABOB)	病毒灵
毛花甙 C	lanatoside C	西地兰
米力农	milrinone	米利酮
美托洛尔	metoprolol	美多心安, 倍他洛克
美西律	mexiletine	慢心律
吗多明	molsidomine	脉导敏
麻黄苯丙酮	ildamen	安蒙痛
马吲哚	mazindol	氯苯咪吲哚
美替拉酮	metyrapone	甲吡酮
米诺地尔	minoxidil	敏乐啉, 长压定
N		
尼可刹米	nikethamide	可拉明
纳多洛尔	nadolol	萘羟心安
喃氟啉	tegafur	呋喃氟啉啉啉
南诺龙	nandrolone	苯丙酸诺龙
P		
哌拉西林	piperacillin	氧哌嗪青霉素
普罗帕酮	propafenone	心律平
普瑞特罗	prenalterol	对羟苯心安
吡布特罗	pirbuterol	吡丁醇
普萘洛尔	propranolol	心得安
普鲁卡因胺	procainamide	普鲁卡因酰胺
普伐他汀	pravastatin	美百乐镇, 帕瓦停
普尼拉明	prenylamine	心可定
哌克昔林	perhexiline	心舒宁
普罗布可	probucol	
伯氨喹	primaquine	扑疟喹啉
喷他佐辛	pentazocine	镇痛新
哌替啶	pethidine, dolantin	度冷丁
Q		
炔雌醇	ethinylestradiol	乙炔雌二醇
氢氯噻嗪	hydrochlorothiazide	双氢克尿塞
曲尼司特	tranilast	

S

双氯西林
沙丁胺醇
羧卡西林
索他洛尔
双嘧达莫
双吡甲胺
噻吗洛尔
噻氯匹定
司坦唑
水飞蓟素
三唑仑
双氢速甾醇

dicloxacillin
salbutamol
carbenicillin
sotalol
dipyridamole
licordin
timolol
ticlopidine
stanazolol
silymarine
triazolum
dihydrotachysterol

双氯青霉素
喘乐宁
羧苄青霉素
甲磺胺心安
泮生丁
必可定
噻吗心安

康力龙
益肝灵
甲基三唑氯安定
双氢速因醇

T

头孢力新
特布他林
头孢他定
妥卡尼

cephalexin
terbutaline
ceftazidime
tocainide

头孢氨苄
博利康尼
头孢噻甲羧肟
室安卡因, 妥克律

W

戊烷醚
维静宁 (喷托维林)

pentamidine
pentoxyverine

喷他脞
咳必清

X

溴己新
硝酸异山梨醇酯
辛伐他汀
烯丙洛尔
硝苯地平
硝西洋

bromhexine
isosorbide dinitrate
sinvastatin
alprenolol
nifedipine
nitrazepam

必嗽平
消心痛

心得舒
心痛定, 硝苯啶
硝基安定

Y

氧氟沙星
亚胺培南
乙酰半胱氨酸
异丙托溴铵
依酚氯胺
乙氧黄酮
氧烯洛尔
吡哌洛尔

ofloxacin
imipenem
acetylcysteine
ipratropium bromide
edrophonium chloride
efloxate
oxprenolol
pindolol

氟嗟酸
亚胺硫霉素
痰易净
异丙托品
腾喜龙
心脉舒通
心得平
心得静

依他尼酸
吲哚美辛
吲哚菁绿
乙酰唑胺

etacrynic acid
indomethacin
indocyanine green (ICG)
acetazolamide

利尿酸
消炎痛
靛青绿
醋氮酰胺