

高等医药院校教材
供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

病理生理学

第四版

金惠铭 主编

5-43

学图书馆



人民卫生出版社

DF03/31

高等医药院校教材

供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

病理生理学

第四版

金惠铭 主编

尤家驊 (湖南医科大学)
王迪浔 (同济医科大学)
王树人 (华西医科大学)
张万年 (西安医科大学)
李和泉 (中国医科大学) 编写
吴其夏 (协和医科大学)
金惠铭 (上海医科大学)
赵雪俭 (白求恩医科大学)
韩德五 (山西医学院)



R363-43
JHM
=4

人民卫生出版社



A1C01106530

图书在版编目 (CIP) 数据

病理生理学/金惠铭主编. —4版. —北京: 人民卫生出版社, 1995

ISBN 7-117-00239-5

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 12998 号

病理生理学

第 四 版

金 惠 铭 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北京市崇文区天坛西里10号)

中 国 科 学 院 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米 16开本 16印张 359千字
1979年5月第1版 1996年5月第4版第25次印刷
印数: 949 883-1 014 382
ISBN 7-117-00239-5 R·240 定价: 12.40元

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 | 陆培廉主编 |
| 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》 | 倪宗瓚主编 |
| 44. 《医德学概论》 | 丘祥兴主编 |
| 45. 《医学辩证法》 | 彭瑞聪主编 |
| 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	

四 版 前 言

本教材是临床医学专业教材中的一种。根据1993年5月卫生部教材办公室召开的“临床医学专业第四轮教材主编会议”的精神，教材必须具备思想性、科学性、先进性、启发性和适用性。本教材主要是为培养从事医疗、预防工作的各科医师打基础，并非是培养某一学科的专业人才。本次编写强调全套教材应有较好的整体性，各门教材的相关内容应有有机地衔接，防止脱节，删除不必要的重复和多余的联系，因此经过教材评委会、主编和编者的反复讨论与协商，最后确定本版教材省去“肿瘤”与“炎症”两章，有关内容由病理学负责编写。为避免过多的重复，又删去了“高血压”与“黄疸”的内容，“分子病理学”的内容尽量插入各章。另外，应临床要求与教材评委会讨论决定，第四版增加“钙、磷代谢障碍”及“多系统器官衰竭”等内容。应当强调，本教材的内容和字数是按卫生部规定的病理生理学教学时数——90学时编写的，使用本教材的院校可以根据本单位的具体情况决定内容的取舍、增减。本书只是现阶段给本科医学生使用的教材，远未包括病理生理学的全部内容。有关病理生理学的其它内容可参考由王迪得教授主编的、与本教材配套的参考书《病理生理学》（人民卫生出版社，1994）。

本书编写过程中，得到上海医科大学教务处，教材办公室，基础医学院和病理生理学教研室的大力支持，部分章节曾请老一辈的病理生理学专家冯新为教授、程立教授、李楚杰教授和徐仁宝教授等审阅指正，上海医科大学病理生理学教研室的张国平老师对书稿的整理给予大力协助，在这里谨向这些同志表示衷心的感谢。他们的辛勤劳动为本书的质量提高起了重要的作用。

本教材是在第三版《病理生理学》的基础上编写的。本书中采用了第三版教材中的少数内容与插图，在此向第三版的主编冯新为教授和全体编者表示衷心的感谢。

书稿虽经全体编写人员反复讨论、修改及审阅，主编又对全书作了润色与加工，但是限于各方面的水平，错误缺点在所难免，欢迎使用此教材的教师及学生不吝批评指正。

金惠铭

1994年12月

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 病理生理学的任务、地位与内容	(1)
第二节 病理生理学的主要研究方法	(2)
第三节 病理生理学发展简史	(2)
第二章 疾病概论	(4)
第一节 健康与疾病	(4)
一、健康的概念	(4)
二、疾病的概念	(4)
第二节 病因学	(4)
一、疾病发生的原因	(4)
二、疾病发生的条件	(6)
第三节 发病学	(7)
一、疾病发生发展的一般规律	(7)
二、疾病发生的基本机制	(9)
第四节 疾病的经过与转归	(10)
一、潜伏期	(10)
二、前驱期	(10)
三、临床症状明显期	(10)
四、转归期	(10)
第五节 衰老	(11)
一、不可逆损伤学说	(11)
二、程序衰老学说	(12)
第三章 水、电解质代谢障碍	(13)
第一节 正常水、钠代谢及水、钠代谢障碍	(13)
一、水、钠的正常代谢	(13)
二、水、钠代谢障碍的分类	(19)
三、低钠血症	(20)
四、高钠血症	(22)
五、血钠浓度正常的细胞外液减少	(24)
六、血钠浓度正常的细胞外液过多	(25)
第二节 正常钾代谢及钾代谢障碍	(25)
一、正常钾代谢	(25)
二、钾代谢障碍	(26)
第三节 正常镁代谢及镁代谢障碍	(32)
一、镁的正常代谢和生理功能	(32)

二、低镁血症	(34)
三、高镁血症	(35)
第四节 钙磷代谢与钙磷代谢障碍	(36)
一、钙和磷的正常代谢	(36)
二、钙磷代谢异常	(40)
第四章 酸碱平衡紊乱	(45)
第一节 机体对酸碱平衡的调节机制	(45)
一、体液酸碱物质的来源	(45)
二、酸碱平衡的调节机制	(46)
第二节 反映血液酸碱平衡状况的常用指标及其意义	(50)
一、 H^+ 浓度和 pH	(50)
二、动脉血 CO_2 分压	(50)
三、标准碳酸氢盐 and 实际碳酸氢盐	(50)
四、缓冲碱	(51)
五、碱剩余	(51)
六、阴离子间隙	(51)
第三节 单纯型酸碱平衡紊乱	(51)
一、代谢性酸中毒	(52)
二、呼吸性酸中毒	(55)
三、代谢性碱中毒	(57)
四、呼吸性碱中毒	(61)
第四节 混合型酸碱平衡紊乱	(63)
一、相加性混合型酸碱平衡紊乱	(63)
二、相消性混合型酸碱平衡紊乱	(63)
三、三重性混合型酸碱平衡紊乱	(64)
第五节 代偿预计值及酸碱图	(65)
一、代偿预计值	(65)
二、酸碱图	(67)
第五章 水肿	(68)
第一节 水肿的发病机制	(68)
一、血管内外液体交换失衡	(68)
二、体内外液体交换失衡——钠、水潴留	(69)
第二节 水肿特点及对机体的影响	(71)
一、水肿的特点	(71)
二、水肿对机体的影响	(72)
第三节 常见的水肿类型与特点	(73)
一、心性水肿	(73)
二、肾性水肿	(73)
三、肝性水肿	(74)

四、肺水肿	(75)
五、脑水肿	(76)
第六章 缺氧	(78)
第一节 缺氧的类型、原因和发病机制	(79)
一、低张性缺氧	(79)
二、血液性缺氧	(80)
三、循环性缺氧	(81)
四、组织性缺氧	(82)
第二节 缺氧时机体的功能代谢变化	(83)
一、代偿性反应	(83)
二、功能代谢障碍	(87)
第三节 影响机体对缺氧耐受性的因素	(89)
一、代谢耗氧率	(89)
二、机体的代偿能力	(89)
第四节 氧疗与氧中毒	(90)
一、氧疗	(90)
二、氧中毒	(90)
第七章 发热	(92)
第一节 概述	(92)
一、发热的概念	(92)
二、过热与生理性体温增高	(92)
第二节 发热的原因与机制	(92)
一、致热原与激活物	(92)
二、发热激活物的种类与性质	(93)
三、内生致热原	(94)
四、内生致热原的作用部位	(95)
五、内生致热原的作用方式	(96)
六、发热体温上升的基本环节	(97)
第三节 发热的时相及热代谢特点	(98)
一、体温上升期	(98)
二、高峰期或稽留期	(98)
三、体温下降期	(98)
第四节 热限及其成因	(99)
一、热限的概念	(99)
二、热限的成因	(99)
第五节 发热机体的主要功能与代谢变化	(99)
一、生理功能的变化	(99)
二、代谢变化	(100)
第六节 发热的生物学意义及处理原则	(100)

一、生物学意义	(100)
二、处理原则	(101)
第八章 应激	(102)
第一节 概述	(102)
一、应激的概念	(102)
二、应激原	(102)
三、全身适应综合征	(103)
第二节 应激时的神经内分泌反应	(103)
一、交感-肾上腺髓质系统	(103)
二、下丘脑-垂体-肾上腺糖皮质激素系统	(105)
三、其它激素	(106)
第三节 急性期反应蛋白和热休克蛋白	(107)
一、急性期反应蛋白	(107)
二、热休克蛋白	(108)
第四节 应激时机体的功能代谢变化	(109)
一、代谢变化	(109)
二、心血管系统的变化	(110)
三、消化系统的变化	(110)
四、免疫系统的变化	(111)
五、中枢神经系统的变化	(111)
六、血液系统的变化	(111)
七、泌尿生殖系统的变化	(112)
第五节 应激与疾病	(112)
一、应激与疾病的关系	(112)
二、应激性溃疡	(113)
三、原发性高血压	(113)
四、其它	(114)
五、防治原则	(115)
第九章 休克	(116)
第一节 病因和分类	(116)
第二节 发病机制	(117)
一、休克发生的起始环节	(117)
二、休克的分期与微循环的改变	(118)
三、休克发生的机制	(124)
第三节 休克的细胞代谢改变及器官功能障碍	(128)
一、细胞代谢障碍	(128)
二、细胞的损害	(128)
三、重要器官功能衰竭	(129)
第四节 各型休克的特点	(131)

一、感染性休克	(131)
二、过敏性休克	(132)
三、心源性休克	(133)
四、低血容量性休克	(133)
五、神经源性休克	(133)
第五节 休克的防治原则	(134)
一、病因学防治	(134)
二、发病学治疗	(134)
第十章 弥散性血管内凝	(136)
第一节 弥散性血管内凝血的病因和发病机制	(136)
一、容易引起 DIC 的原发病	(136)
二、大量组织因子入血启动外源性凝血途径	(136)
三、激活凝血因子 XII, 启动内源性凝血途径	(136)
四、红细胞或白细胞大量破坏	(137)
五、血小板被激活	(137)
六、某些酶释放入血直接激活凝血系统	(137)
七、内皮细胞受损害	(137)
八、蛋白 C 缺乏或活性下降	(137)
九、纤溶活性的变化	(138)
第二节 影响弥散性血管内凝血发生发展的因素	(139)
一、单核吞噬细胞系统功能受损	(139)
二、肝功能严重障碍	(139)
三、血液的高凝状态	(139)
四、微循环障碍	(139)
五、不恰当地应用纤溶抑制剂	(139)
六、其它	(140)
第三节 弥散性血管内凝血的发展过程(分期)及分型	(140)
一、分期	(140)
二、分型	(140)
第四节 弥散性血管内凝血时功能代谢变化与临床表现	(141)
一、出血	(141)
二、低血压或休克	(142)
三、器官功能障碍	(142)
四、贫血	(143)
第五节 弥散性血管内凝血的防治原则	(144)
第十一章 缺血-再灌注损伤	(145)
第一节 概述	(145)
第二节 缺血-再灌注损伤的原因和影响因素	(145)
一、原因	(145)

二、影响因素	(145)
第三节 缺血-再灌注损伤的发生机制	(146)
一、自由基的作用	(146)
二、钙超负荷及其他	(150)
第四节 缺血-再灌注损伤时机体的功能、代谢变化	(153)
一、心脏缺血-再灌注损伤的变化	(153)
二、脑缺血-再灌注损伤的变化	(154)
三、肠缺血-再灌注损伤的变化	(155)
四、肾缺血-再灌注损伤的变化	(155)
第五节 缺血-再灌注损伤的防治原则	(156)
一、消除缺血原因、尽早恢复血流	(156)
二、改善缺血组织的代谢	(156)
三、清除自由基	(156)
四、减轻钙超负荷	(157)
五、一些细胞保护剂的应用	(157)
第十二章 心脏病理生理学	(158)
第一节 心律失常的病理生理	(158)
一、心律失常的原因与机制	(158)
二、心律失常对血流动力学的影响	(159)
第二节 冠状动脉循环功能不全	(159)
一、冠脉循环功能不全的原因和机制	(159)
二、机体的功能、代谢变化	(160)
第三节 心力衰竭	(160)
一、心力衰竭的病因和分类	(161)
二、心力衰竭时机体的代偿功能	(162)
三、心力衰竭发生的机制	(166)
四、心力衰竭时机体的主要功能、代谢变化	(172)
五、心力衰竭的防治原则	(176)
第十三章 肺病理生理学	(177)
第一节 概述	(177)
一、呼吸功能与呼吸功能障碍	(177)
二、防御功能与防御功能障碍	(177)
三、滤过功能与栓塞	(178)
四、代谢功能与代谢功能变化	(178)
第二节 呼吸衰竭	(179)
一、原因和发病机制	(179)
二、主要代谢功能变化	(187)
三、防治原则	(190)
第十四章 肝脏病理生理学	(192)

第一节 概述	(192)
一、肝脏疾病的病因学	(192)
二、肝功能障碍	(193)
第二节 肝功能衰竭	(196)
一、概念	(197)
二、分类及病因	(197)
三、肝性脑病	(197)
四、肝性肾功能衰竭	(204)
五、防治原则	(207)
第十五章 肾脏病理生理学	(209)
第一节 概述	(209)
一、肾脏疾病的病因学	(209)
二、肾功能障碍	(210)
第二节 急性肾功能衰竭	(213)
一、病因与分类	(214)
二、发病机制	(217)
三、临床经过与表现	(220)
四、防治原则	(221)
第三节 慢性肾功能衰竭	(223)
一、病因	(223)
二、发展进程及其机制	(223)
三、对机体的影响	(226)
第四节 尿毒症	(230)
一、功能代谢变化	(230)
二、发病机制	(232)
三、防治原则	(234)
第十六章 多系统器官衰竭	(235)
第一节 多系统器官衰竭的病因和发病经过	(235)
一、病因	(235)
二、发病经过	(235)
第二节 各系统器官的功能代谢变化	(236)
一、肺的功能代谢变化	(236)
二、肾的功能代谢变化	(237)
三、肝的功能代谢变化	(237)
四、胃肠道的功能代谢变化	(237)
五、免疫系统的变化	(238)
第三节 发病机制	(238)
一、免疫反应与炎症介质的作用	(239)
二、微循环血液灌流障碍	(239)
三、细菌与内毒素的作用	(240)
四、激素与氨基酸的不平衡	(241)
第四节 防治原则	(241)

第一章 绪 论

病理生理学 (pathophysiology) 是一门研究疾病发生发展规律和机制的科学。在医学教学中, 它是一门医学基础理论课。病理生理学的教学内容与研究范畴也与国外的临床生理学 (clinical physiology)、医学生理学 (medical physiology) 或疾病生理学 (physiology of diseases) 相近。目前病理生理学已被国家教委列为医学教学中的主干课程之一。

第一节 病理生理学的任务、地位与内容

病理生理学的研究范围很广, 但其主要任务是研究疾病发生发展的一般规律与机制, 研究患病机体的功能、代谢的变化和机制, 从而探讨疾病的本质, 为疾病的防治提供理论根据。

由于病理生理学主要探讨疾病发生发展的规律与机制, 因此它是一门理论性较强的学科, 它需要应用正常人体中形态、功能、代谢方面的各种有关知识加以综合、分析, 再通过科学思维用到患病的机体, 从而正确地认识疾病中出现的各种变化, 因此它和生物学、遗传学、人体解剖学、生理学、生物化学、病理学、药理学、免疫学、生物物理学、微生物学、寄生虫学等各种医学基础学科有关。从这个角度说, 病理生理学又是一门与基础医学中多学科密切相关的综合性的边缘学科。

既然病理生理学的研究对象是疾病, 因此作为一门研究疾病的基础课, 它有责任把学生从学习正常人体的有关知识, 逐渐引向对疾病机体的认识。病理生理学是基础课中围绕疾病进行探讨的学科之一, 通过本学科在基础与临床内科学、外科学、妇产科学、儿科学等各科间架起“桥梁”, 起一个承前启后的作用, 因此它又是一门沟通基础医学与临床医学的桥梁学科。

疾病种类繁多, 但是不同的疾病可以具有一些相同的变化和共同的发病规律, 而同一个器官系统的疾病, 以及每一种具体疾病, 又有其特殊的变化和特殊的发生发展规律, 因此病理生理学主要包括以下三部分内容:

1. 病理生理学总论 又称疾病概论。主要讨论疾病的概念、疾病发生发展中的普遍规律、病因学和发病学的一般问题。
2. 基本病理过程 简称病理过程。主要是指多种疾病中可能出现的共同的、成套的功能、代谢和结构的变化。例如: 水、电解质、酸碱平衡紊乱, 缺氧, 发热, 弥散性血管内凝血, 休克, 炎症, 肿瘤等。
3. 病理生理学各论 又称各系统器官病理生理学。个别疾病的病理生理变化将在临床讲授, 本书主要论述体内几个主要系统的某些疾病在发生、发展过程中可能出现一些常见而共同的病理过程, 这些变化在临床上称其为综合征 (syndrome)。如心血管系统疾病时的心力衰竭、呼吸系统疾病时的呼吸衰竭、严重肝脏病时的肝功能衰竭、泌尿系统疾病时的肾功能衰竭等。

第二节 病理生理学的主要研究方法

病理生理学是基础医学中的一门理论性学科，但她又是一门实验性学科。为了探讨疾病发生发展的一般规律以及疾病时体内功能代谢的变化，病理生理学工作者必须从事科学研究。在病理生理学的教学内容中也安排了一些动物实验，目的在于通过具体操作和观察，通过对实验结果的分析，提高学生独立思考和工作的能力。常用的研究方法与手段如下：

动物实验：包括急性和慢性动物实验。这是病理生理学研究疾病时的主要手段。由于有关疾病的大部分实验研究不能在人体中进行，为此，首先需要在动物身上复制类似人类疾病的模型，或者利用动物的某些自发性疾病，人为地控制某些条件，以便对疾病时功能、代谢变化进行深入的动态观察，并在必要时对动物疾病进行实验治疗，探索疗效的机制。但是人与动物不仅在形态上和新陈代谢上有所不同，而且由于人类神经系统的高度发达，具有与语言和思维相联系的第二信号系统，因此人与动物虽有共同点，但又有本质上的区别。人类的疾病不可能都在动物身上复制，就是能够复制，在动物中所见的反应也远比人类反应简单，因此动物实验的结果不能不经分析机械地完全用于临床，只有把动物实验结果和临床资料相互比较、分析和综合后，才能被临床医学借鉴和参考，并为探讨临床疾病的病因、发病机制及防治提供依据。

临床观察：病理生理学研究的是疾病和患病机体中的功能代谢变化，而人体是其主要对象。因此很多研究必须在对病人作周密细致的临床观察后得出结论，有时甚至要在对病人长期的随访中探索疾病动态发展的规律，故而应在不损害病人健康的前提下，进行一些必要的临床实验研究。

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

总之，病理生理学应该运用各种研究方法与手段，综合分析从群体和整体水平、器官系统水平、细胞水平和分子水平上获得的研究结果，为探讨人类疾病的发生发展规律与机制提供理论依据。

第三节 病理生理学发展简史

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

19世纪法国生理学家 Claude Bernard (1813~1878) 首先倡导以研究活体的疾病为主要对象的实验病理学，因为此时开始认识到，仅仅用临床观察和尸体解剖的方法无法对疾病有全面、深刻的认识，于是开始在动物身上复制人类疾病的模型，用实验方法来研究疾病发生的原因和条件以及疾病过程中功能、代谢的动态变化，这就是病理生理学的前身——实验病理学。病理生理学作为一门新兴的学科，一经诞生就显示了其旺盛的生命力，它进一步揭示了疾病时各种临床表现和体内变化的内在联系，阐明了许多疾病发

生的原因、条件、机制和规律，从而使人们对疾病本质的看法提高到理性认识阶段，因此获得了较大的发展。

病理生理学在教学上作为一门独立的学科和独立的教研室最早出现在1879年俄国的喀山大学内，后来在德国、前苏联、东欧及西方一些国家都纷纷讲授病理生理学或设立病理生理学教研室。在我国，病理生理学作为一门独立学科和独立的教研室诞生在50年代。当时有学者将前苏联的病理生理学教科书翻译成中文介绍到我国，东北一些院校最先成立了病理生理学教研室，并独立开设病理生理课程。1954年卫生部聘请了前苏联的病理生理学专家，以北京医学院为基地开办全国性病理生理学师资进修班，在全国31所医学院调集教师进行培训。1956年全国省以上的医学院校相继成立了病理生理学教研室，并开始讲授病理生理学和进行病理生理学的科学研究。在此基础上，1961年召开了第一次全国病理生理学术讨论会，并成立了中国生理学会病理生理专业委员会筹委会。1963年举办第二届全国学术会议，大大推动了学科的发展。1980年成立了中国生理学会病理生理学会，此后为了加强专业对口交流，并根据国内具体情况，先后成立了肿瘤、心血管疾病、动脉粥样硬化、微循环、休克、缺氧和呼吸、炎症发热和感染、实验血液学、消化、受体、免疫、中医、动物病理生理及中专病理生理等14个专业委员会。1985年3月中国科协批准正式成立国家级一级学会——中国病理生理学会。

在科学研究方面，我国病理生理学工作者在肿瘤病因和发病、缺氧、发热、休克、微循环、心血管疾病等多方面取得了可喜的研究成果。近年来不少病理生理学实验室引进了分子生物学技术，为接近或赶超世界先进水平作出不懈努力。1984年创办了病理生理学报，1986年改为中国病理生理杂志，它在推动病理生理学术交流方面作出了重要贡献。为了及时介绍国内外重大进展，病理生理的专家们分别编写了各种专著，如《临床病理生理学》、《病理生理学进展》、《病理生理学》大型参考书、医学百科全书《病理生理学》分册等，这些著作对促进病理生理学的学术交流起了重要的作用。

当前我国病理生理学的教学与研究正在不断努力与国际接轨。1992年在北京召开了外国病理生理教材研讨会，吸取国外病理生理教材中适合于我国使用的内容与方法。中国病理生理学会目前已成为国际病理生理学会（International Pathophysiological Society）成员，并是组建者之一。各专业委员会纷纷与国外相应学术机构挂钩，在国际学术组织或国际专业杂志中任职的中国病理生理学专家日益增多，参加国际病理生理学术交流学者也逐年递增。中国病理生理学已经走上了一条前途辉煌的阳关大道，相信它一定会有一个更为灿烂和美好的明天。

（金惠铭）

第二章 疾病概论

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

第一节 健康与疾病

一、健康的概念

长期以来，人们常常认为不生病就是健康，但是实际上此种观点是不全面的。目前，一般认为，健康不仅是没有疾病，而且是身体和精神健康的总称。换言之，健康至少包含强壮的体魄和健全的精神状态。

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

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

健康是每个公民的基本权利，也是每个公民的义务，更是全社会的责任，社会的每个成员，都要增强健康意识，自觉参与到保障社会大众健康的工作中去。

二、疾病的概念

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

值得强调的是，近年来随着医学模式的转换，即从生物医学模式转变为生物心理社会医学模式，因此对疾病的认识必须重视社会和心理因素的作用，由此可见疾病不仅是医学问题，而且还是一个社会问题。

第二节 病因学

一、疾病发生的原因

疾病发生的原因简称病因，又可称为致病因素。它是指作用于机体的众多因素中，能引起疾病并赋予该疾病以特征性的因素。病因在一定条件下发挥致病作用。因此也可以

说，病因是指能引起某一疾病的特定因素，它是决定疾病特异性的。

病因的种类很多，一般分成以下几大类：

（一）生物性因素

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

这一类致病因素作用于机体时具有以下特点：

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

（二）理化性因素

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

物理性因素的致病具有以下特点：

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

化学性因素的致病具有以下特点：

- （1）不少化学性因素对机体的组织、器官有一定的选择性毒性作用。例如 CCl_4 主要引起肝细胞中毒等。
- （2）化学性因素在整个中毒过程中都起一定作用，但一旦进入体内后，它的致病性常常发生改变，它可被体液稀释、中和或被机体组织解毒。
- （3）化学性因素的致病作用除同毒物本身的性质、剂量等有关外，在一定程度上还决定于其作用部位和整体的功能状态。
- （4）除慢性中毒外，化学性因素的致病作用潜伏期一般较短。

（三）机体必需物质的缺乏

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

（四）遗传性因素

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

(五) 先天性因素

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

(六) 免疫因素

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

(七) 精神、心理、社会因素

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

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

每种疾病一般来说都有病因，因此病因是引起疾病必不可少的、决定疾病特异性的因素。没有病因，不可能发生相应的疾病。目前医学领域中虽然还有不少已经存在的疾病或新发现的疾病的病因不明，这是一种暂时现象，相信随着医学科学的发展，这些疾病的病因迟早会得到阐明。

二、疾病发生的条件

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

疾病的病因学预防中，考虑条件的作用是很重要的。

此外，年龄和性别因素也可作为某些疾病发病的条件。例如小儿易患呼吸道和消化道传染病，这可能与小儿呼吸道、消化道的解剖生理特点和防御功能不够完善有关。妇女易患胆石病、癌病以及甲状腺功能亢进等自身免疫性疾病，而男子则易患动脉粥样硬化、胃癌等疾病，但是对于性别与疾病间的具体关系，目前尚未阐明。

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

第三节 发病学

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

一、疾病发生发展的一般规律

1. 损伤与抗损伤 损伤与抗损伤的斗争贯穿于疾病的始终，两者间相互联系又相互斗争，这是构成疾病各种临床表现，推动疾病发展的基本动力。在疾病中损伤与抗损伤作用常常同时出现，不断变化 (图 2-1)。以烧伤为例，高温引起的皮肤、组织坏死，大量渗出引起的循环血量减少，血压下降等变化均属损伤性变化，但是与此同时体内又出

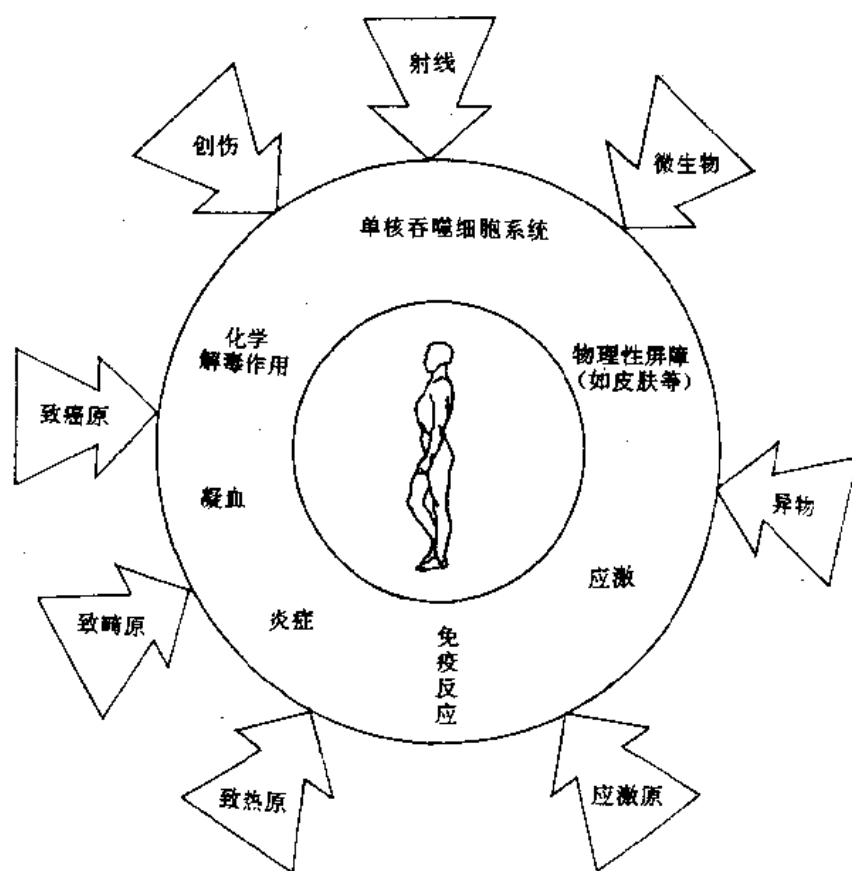


图 2-1 疾病时体内的损伤与抗损伤反应

现一系列变化，如白细胞增加、微动脉收缩、心率加快、心输出量增加等抗损伤反应，如果损伤较轻，则通过各种抗损伤反应和适当的治疗，机体即可恢复健康；反之，如损伤较重，抗损伤的各种措施无法抗衡损伤反应，又无适当而及时的治疗，则病情恶化。由此可见，损伤与抗损伤反应的斗争以及它们间的力量对比常常影响着疾病的发展方向和转归。应当强调的是损伤与抗损伤性反应之间无严格的界限，它们间可以相互转化。例

的疴仅是全身代谢障碍性疾病——糖尿病的局部表现，只有治疗糖尿病后局部疴才会得到控制。因此在研究疾病过程中整体与局部关系时，应该认识到在每一个疾病过程中，局部和整体之间的关系，都有其各自的特征，而且随病程的发展两者间的联系又不断发生变化，同时还可以发生彼此间的因果转化，此时究竟是全身还是局部占主导地位，应作具体分析。

二、疾病发生的基本机制

疾病发生的基本机制是指参与很多疾病发病的共同机制，因此它不同于个别疾病的特殊机制。近年来由于医学基础理论的飞速发展，各种新方法新技术的应用，不同学科间的横向联系，使疾病基本机制的研究逐渐地从系统水平、器官水平、细胞水平逐步深入到分子水平。下面从神经体液机制、细胞机制和分子机制三方面叙述。

(一) 神经体液机制

正常机体维持内环境的稳定（即自稳调节，homeostasis）是通过神经体液调节来实现的，神经机制与体液机制是密切联系的。众所周知，在很多疾病中存在体液调节紊乱，这主要是通过内分泌激素起作用的，而内分泌腺的功能活动是受神经机制调节的。例如，在经济高度发达的社会里，部分人群受精神或心理的刺激可引起大脑皮质和皮质下中枢（主要是下丘脑）的功能紊乱，使调节血压的血管运动中枢的反应性增强，此时交感神经兴奋，去甲肾上腺素释放增加，导致小动脉紧张性收缩；同时，交感神经活动亢进，刺激肾上腺髓质兴奋而释放肾上腺素，使心率加快，心输出量增加，并且因肾小动脉收缩，促使肾素释放，经血管紧张素-醛固酮系统激活，血压升高，这就是高血压发病中的一种神经体液机制。在局部损伤为主的疾病中（如创伤、烧伤），也都有神经体液机制的参与。

(二) 细胞机制

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

(三) 分子机制

随着医学科学的发展，分子生物学崛起，从分子水平研究生命现象和疾病的发生机制引起了极大的重视，它使我们对疾病时形态、功能和代谢变化以及对疾病本质的认识进入了一个新阶段。因此近年来出现了分子病理学（molecular pathology）。广义的分子病

理学研究所有疾病的分子机制，狭义分子病理学则是生物大分子特别是核酸、蛋白质和酶受损所致的疾病。其中由DNA的遗传性变异所引起的疾病称为分子病，如镰刀细胞性贫血，它就是由血红蛋白的珠蛋白分子中在 β -肽链氨基端第六位的谷氨酸被缬氨酸异常取代，以致血红蛋白的稳定性破坏，表现为血氧分压降低的情况下容易形成棒状晶体，使红细胞扭曲呈镰状，故而容易破坏，发生溶血；此外也可以是遗传引起酶改变，如因6-磷酸葡萄糖脱氢酶异常导致的溶血性黄疸（蚕豆病）；遗传引起的蛋白质缺失或结构异常，如血红蛋白病和受体缺陷病；由于编码低密度脂蛋白（LDL）受体的基因结构发生改变，以致LDL受体缺乏、功能异常所致的家族性高胆固醇血症等。总之，从分子水平上阐述疾病发生的机制是当前医学发展的一个重要方向。

第四节 疾病的经过与转归

疾病都有一个发生发展的过程，大多数疾病发生发展到一定阶段后终将结束，这就是疾病的转归。疾病的经过一般可分为四期。这在急性传染病比较明显，有些病（如肿瘤）的分期并不明显。

一、潜伏期

主要是指病因入侵到该病症状出现的一段时间，潜伏期的长短随病因的特异性、疾病的类型和机体本身的特征而不同。传染病的潜伏期比较明显，有一定的时间，但有些疾病无潜伏期，如创伤等。正确认识疾病的潜伏期有很重要的意义，如确定或怀疑某些个体已经感染某种传染病时就应及早隔离预防。

二、前驱期

在潜伏期后到开始出现明显症状前的一段时期。当时主要出现一些非特异性症状，如全身不适、食欲减退、头痛、乏力、发热等一般性临床表现。前驱期的及时发现有利于疾病的早期诊断、早期治疗。

三、临床症状明显期

这是出现该病特征性临床表现的时期。这个时期的特殊症状和体征往往是疾病诊断的重要依据。此期长短不一，主要取决于疾病的特异性与机体的反应性，临床表现有轻有重，或时轻时重。

四、转归期

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

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

2. 死亡 (death) 长期以来，一直把心跳呼吸的永久性停止作为死亡的标志。根据

传统的观念，死亡是一个过程，包括濒死期、临床死亡期与生物学死亡期。但是近年来随着复苏（resuscitation）技术的普及与提高、器官移植的开展，对死亡有了新的认识。目前一般认为死亡是指机体作为一个整体的功能永久停止，但是并不意味着各器官组织同时均死亡。因此近年来提出了脑死亡（brain death）的概念。一旦出现脑死亡，就意味着机体作为一个整体的功能永久停止。因此脑死亡成了近年来判断死亡的一个重要标志。

脑死亡应该符合以下标准：

- (1) 不可逆的昏迷和大脑无反应性。
- (2) 呼吸停止，进行15分钟人工呼吸仍无自主呼吸。
- (3) 颅神经反射消失（如瞳孔反射、角膜反射、咳嗽反射、吞咽反射等均消失）。
- (4) 瞳孔散大或固定。
- (5) 脑电波消失。
- (6) 脑血循环完全停止（脑血管造影）。

在没有条件做脑血管造影、脑电图以及用人工呼吸机进行抢救时，一般就可根据心跳、呼吸的永久性停止来诊断脑死亡，因为它能导致全脑功能永久性丧失。

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

第五节 衰 老

衰老是生命发展的必然，它也是一种生命表现的形式。衰老是一个在机体发育成熟之后，体内各种功能活动进行性下降的过程。

衰老虽然不是疾病，但是衰老过程中不可避免地伴随各种功能的降低，对外环境变化适应能力的减弱、代偿功能的低下，体内的自稳态紊乱，所以衰老的机体容易患病。

衰老的原因和机制，至今尚未阐明，目前存在很多学说，大致分为两大类。

一、不可逆损伤学说

此学说认为衰老是机体生活过程中发生的不可逆损伤积累的结果，引起这些不可逆损伤的原因有：

1. 差误蛋白质合成和体细胞突变 某些学者认为，细胞内核酸、蛋白质大分子在生物合成过程中可能由于某种原因发生差错，这种差错又可引起更多更严重的差错，于是导致代谢功能下降，机体衰老。有人认为，体细胞在各种外界因素作用下（如自由基等）发生突变，这些突变物质积累多了，就要使蛋白质合成中的传递信息过程发生差错，在从DNA-mRNA-蛋白质的转化过程中，因种种原因引起的突变和障碍，致使蛋白质合成发生异常，从而影响细胞代谢，导致衰老。

2. 生物大分子交联 人体组织和细胞中有大量可发生交联反应的成分（蛋白质、核酸、脂质、胶原等），他们可以在交联因子（如自由基、醛、醌等）的作用下发生交联反应。脂质本身的交联，特别是膜脂之间或膜脂与膜蛋白之间的交联，可造成生物膜结构

和功能障碍。有人认为衰老的本质是蛋白质硬化，在细胞老化过程中出现蛋白质与核酸的交叉结合，形成不易溶解的巨大分子，从而使细胞功能下降，发生衰老。

二、程序衰老学说

此学说认为，衰老是由遗传确定的一个有程序的过程。人从出生起就按照既定程序，随着时间的推移，一步一步经过生命的各个阶段直到衰老与死亡。控制这一程序的动因可能来自与衰老有关的基因。

(金惠铭)

第三章 水、电解质代谢障碍

第一节 正常水、钠代谢及水、钠代谢障碍

一、水、钠的正常代谢

水是机体内含量最多而又重要的构成物质。生命对水的依赖仅次于氧气。体内并无纯水，各种无机物和有机物大多以水为溶剂而形成水溶液，称为体液。不溶于水的物质可与亲水性物质相结合而形成水溶性较大的复合物，例如脂类可与亲水性的蛋白质分子结合而形成水溶性的脂蛋白复合物，体液中的各种无机盐，一些低分子有机物等皆以离子状态溶于体液中，称为电解质。

机体生命活动，特别是代谢活动是在体液中进行的。体液的正常容量和分布、正常渗透压和各种电解质的正常含量，是保证细胞代谢活动和各器官功能正常进行的必需条件。水电解质的平衡是通过神经-内分泌系统的调节实现的。任何可导致此调节障碍的因素，或水和电解质的变化超越了机体的调节功能，都将造成水和电解质代谢的紊乱。临床上水和电解质代谢紊乱十分常见，它可以是疾病引起的后果或疾病伴有的病理变化，有时甚至是威胁生命的主要危险。因此熟悉和掌握水和电解质代谢紊乱的发生机制及其演变规律，对医务工作者是非常重要的。

(一) 体液的容量和分布

成人体液总量约占体重的60%，细胞膜将体液分隔成细胞内液（约占40%）和细胞外液（约占20%）。细胞外液又可分为组织间液（约占15%）、血浆（约占5%）和透细胞液（transcellular fluid, 约占2%）（图3-1）。透细胞液需要细胞消耗能量，完成一定的化学反应，然后分泌出来。包括胃肠道消化液、汗液、尿液、脑脊液、关节囊液以及炎性渗出液等。这部分液

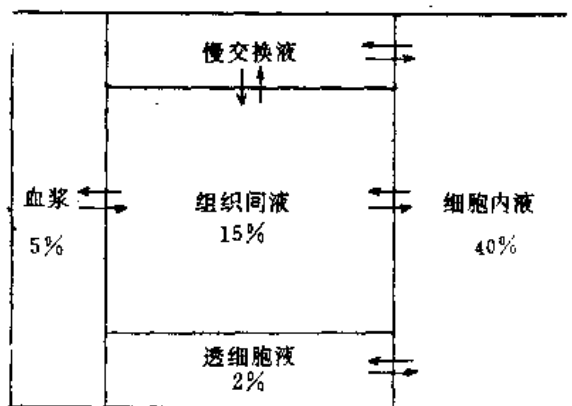


图3-1 体液的分布与交流

体就其生理功能和贮留的部位而言，属细胞外液，为一特殊部分，又称为第三间隙液。这部分液体大量丢失，也会引起细胞外液容量的减少。至于存在于结缔组织、软骨和骨质中的水分虽亦属细胞外液，由于它们与细胞内外液的交换十分缓慢，称为慢交换液；在生理情况下变化不大，临床意义相对较小。

体液的含量和分布因年龄、性别、胖瘦而不同，个体间差异很大。人体各种组织的含水量也有很大区别，例如肌肉组织含水量较多（达75%~80%）脂肪细胞含水量较少（10%~30%），故肌肉发达者较能耐受失水性疾病。

(二) 水的生理功能

1. 水是一切生化反应进行的场所 参与了水解、水化、加水脱氢等重要反应。
2. 水是良好的溶剂 能使许多物质溶解。而且粘度小，易流动，有利于营养物质和代谢产物的运输。
3. 水对体温调节起重要作用 一方面因为水的比热大，能吸收代谢过程产生的大量热能而使体温不致升高；另一方面因为水的蒸发热大（1g 水在 37℃ 完全蒸发时，能吸收热能 575 卡 = 575×4.1868 焦耳 = 2407.41J）。所以不感蒸发和汗液的蒸发就可使热量散失，从而在维持产热与散热的平衡中起重要作用。
4. 水具有润滑作用 如唾液有助于食物吞咽，泪液有助于眼球的转运，滑液有助于关节活动等等。
5. 结合水的作用 结合水即与蛋白质分子结合的水，其功能之一是保证各种肌肉具有独特的机械功能。例如，心肌含水量约 79%，其中大部分以结合水的形式存在，并无流动性，这就是使心肌成为坚实有力的舒缩性组织的条件之一。

(三) 水的摄入和排出

正常人每天水的摄入和排出处于动态平衡。水的来源有饮水、食物水和代谢水。成人每天饮水量波动于 1000~1500ml 之间；食物含水量约 700ml；糖、脂肪、蛋白质在代谢过程中生成的代谢水约 300ml，故总计正常成人每天从外界环境中摄取的水量约 2000~2500ml。

组织分解代谢也产生水。在氧化时，1g 蛋白质可产生水 0.41ml，1g 糖产生 0.60ml 而 1g 脂肪产生 1.07ml。在严重创伤如挤压综合征时大量组织破坏可使体内迅速产生大量的内生水。每破坏 1kg 肌肉约可释放出水 850ml。

机体排出水分的途径有四个，即消化道（粪）、皮肤（明显出汗、不显性出汗、肺（水蒸气）和肾（尿）。正常成人每天随粪便排出的水量约 150ml。每天由皮肤蒸发的水分约 500ml，通过肺排出的水约 400ml。从肺呼吸蒸发的水蒸气不含电解质。不显性出汗不是通过汗腺活动产生的，仅含少量电解质。故此两种不感蒸发排出的体液类似纯水。由于经粪便和不感蒸发排出的水分在正常情况下变化不大，因此每天由肾排出的尿量就取决于摄入量。正常成人每天排尿量约为 1000~1500ml。水的排出量基本上等于水的摄入量（表 3-1）。正常成人每天尿中的固体溶质（主要是蛋白质代谢终产物和电解质）一般不少于 35g，尿液的最大浓度为 6g%~8g%，排出 35g 固体溶质的最低尿量应为 500ml，再加上不感蒸发和粪便排水量，则每天最低排出的水量约 1500ml。要维持水出入量平衡，每天需给水 1500~2000ml，称日需要量，对无尿液的病人，每天进水量亦不应少于 700ml，否则将出现负平衡。

表 3-1 正常成人每日水的摄入和排出量

摄 入 (ml)	排 出 (ml)
饮水 1000~1500	尿量 1000~1500
食物水 700	皮肤蒸发 500
代谢水 300	呼吸蒸发 400
	粪便水 100
合计 2000~2500	2000~2500

当气温达 28℃ 时，汗腺开始排汗，称为显性出汗。汗液为低渗溶液，其中的固体物主要是氯化钠，浓度变化很大，约为 0.15%~0.50%，平均约为 0.30%，此外还含有少量钾离子。汗液量改变的范围很大，出汗多少还与活动量有关。因此，在高温环境进行体力劳动时应补充摄入水量和少量钠、钾离子。由此可见水的需要量受食物、环境温度、湿度、体力活动以及伴有发热、气喘的疾病等的影响。

(四) 体内水的交换及体液渗透压

1. 体内各部分体液间的水是不断相互交换的 其交换量保持着动态平衡。血浆与组织间液之间有毛细血管壁相隔。除蛋白质外，水和小分子溶质（葡萄糖、氨基酸、尿素及电解质）均可自由透过。因此，通常以血浆电解质代表细胞外液电解质。扩散是水和无机盐交换的主要方式。血浆蛋白质可通过毛细血管内皮细胞的双向吞饮作用而在血浆

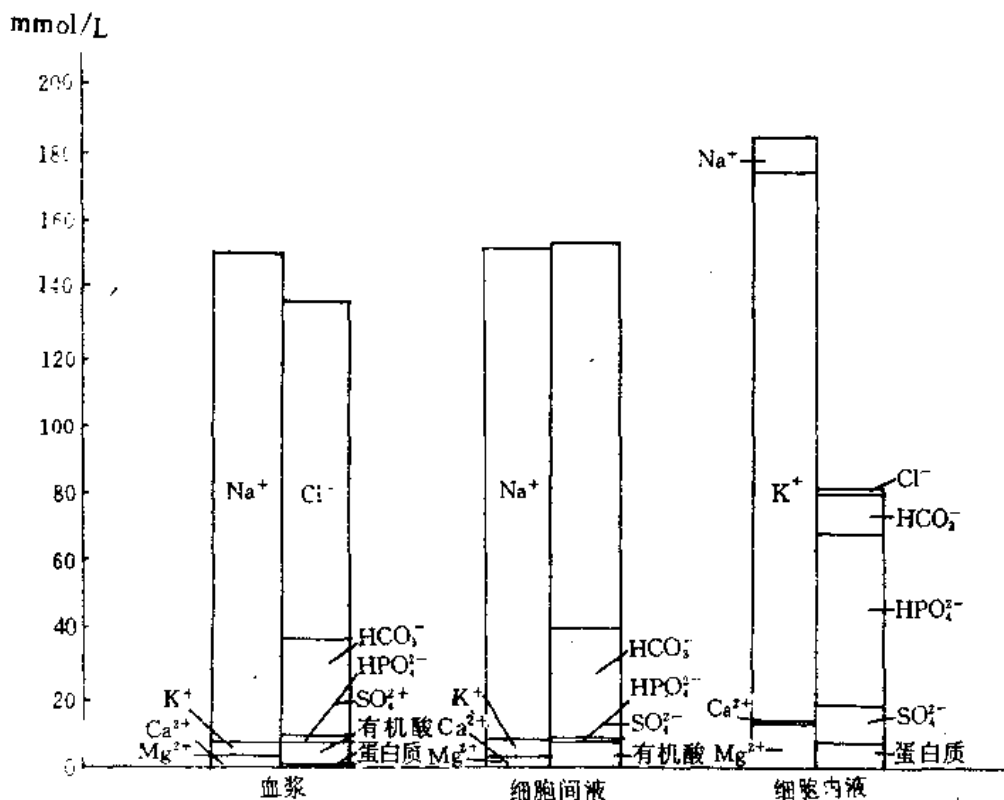


图 3-2 三部分体液的电解质含量
(引自张昌颖, 1985)

(六) 体液渗透压

血浆总的渗透压是由血浆电解质的阳离子、阴离子的个数与非电解质的分子个数加在一起所表现出来的渗透效应。对于一价离子(如 Na⁺、K⁺、Cl⁻、HCO₃⁻ 和有机酸根离子)来说, 它们的毫当量浓度就等于毫摩尔浓度 (1mEq/L=1mmol/L); 对于两价离子 (Ca²⁺、Mg²⁺、SO₄²⁻、HPO₄²⁻), 它们的毫当量浓度就等于 1/2 毫摩尔浓度 (1mEq/L=0.5mmol/L)。由于多价的蛋白质阴离子每一个粒子上带的负电荷很多, 所以它的 16mEq/L 约相当于 1.5mmol/L。正常血浆总渗透浓度 = 阴离子总渗透浓度 139mmol/L + 阳离子总渗透浓度 151mmol/L + 非电解质溶质 (葡萄糖、尿素等) 的渗透浓度约 10mmol/L = 300mmol/L。这表明 1L 血浆中有 $300 \times 6.023 \times 10^{23}$ 个溶质粒子。根据血浆总渗透浓度可算出 0℃ 时血浆的总渗透压为 $300 \times 17 \times 0.133 = 678.3\text{kPa}$ (约为 6.7 大气压)。实际上正常人血浆渗透压浓度的波动范围为 280~320mmol/L。血浆中蛋白质所产生的渗透压为胶体渗透压, 为 3.72kPa (28mmHg), 仅占血浆总渗透压的 1/200, 但对维持血管内外体液的交换和血容量起着重要作用。除蛋白质以外, 血浆其它物质统称为晶体物质。由晶体物质粒子引起的渗透压称为晶体渗透压。尽管晶体物质的百分浓度不是 10g/L, 但由于其粒子 (离子或分子) 的质量很小, 故粒子个数比蛋白质多得多。因此, 晶体物质的渗透浓度很大, 几乎等于血浆总渗透压。总渗透压的变化决定着水在细胞内外的移动。由于晶体很易进出血管, 所以血浆总渗透压的大小基本上可代表组织液渗透压, 能反映细胞内液的容量与渗透压的变化。

(七) 体液容量及渗透压的调节

细胞外液容量和渗透浓度的相对稳定是通过神经-内分泌系统的调节实现的。渗透压感受器主要分布在视上核和颈内动脉附近。正常渗透压感受器阈值为280mmol/L。当成人细胞外液渗透压有1%~2%变动时就可影响抗利尿激素(ADH)的释放。非渗透性刺激,即血容量和血压的变化可通过左心房和胸腔大静脉处的容量感受器和颈动脉窦主动脉弓的压力感受器而影响ADH的分泌(图3-3)。在一般情况下,不会因喝水和吃盐多少而使细胞外液的渗透压发生显著的改变。当机体内水分不足或摄入较多的食盐而使细胞外液渗透压升高时,则刺激下丘脑的视上核的渗透压感受器和侧面的口渴中枢,产生兴奋。也可反射性引起口渴的感觉,机体主动饮水而补充水的不足。另一方面促使抗利尿激素的分泌增多加强肾远曲小管和集合管对水的重吸收,减少水的排出;同时抑制醛固酮的分泌,减弱肾小管对Na⁺的重吸收,增加Na⁺的排出,降低了Na⁺在细胞外液的浓度,使已升高的细胞外液的渗透压降至正常。

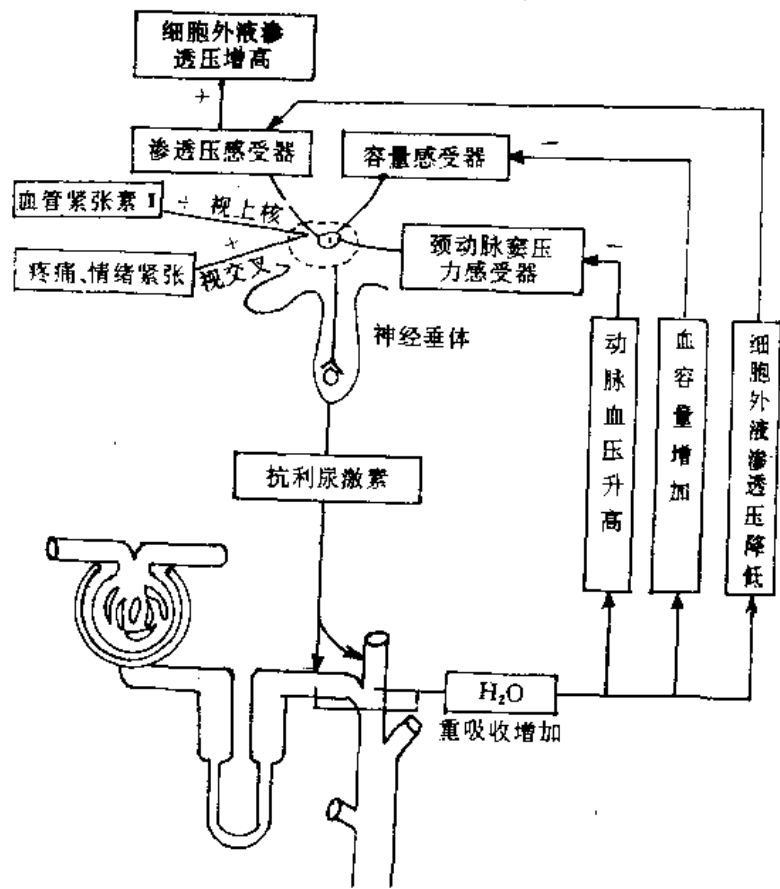


图 3-3 抗利尿激素的调节及其作用示意图
(引自张昌颖, 1985; 略加修改)

反之,当体内水分过多或摄盐不足而使细胞外渗透压降低时,一方面通过抑制抗利尿激素的分泌,减弱肾远曲小管和集合管对水的重吸收,使水分排出增多;另一方面促进醛固酮的分泌(图3-4),加强肾小管对Na⁺的重吸收,减少Na⁺的排出,从而使细胞外液中的Na⁺浓度增高,结果已降低的细胞外液渗透压增至正常。在正常条件下,尿量具有较大的变动范围(500~2000ml),说明肾在调节水的总体平衡上有很潜力。只有在肾功能严重障碍时,对水的总体平衡才有较大影响。实验证明,细胞外液容量的变化可影响机体对渗透压变化的敏感性。许多血容量减少的疾病,其促使ADH分泌的作用远超

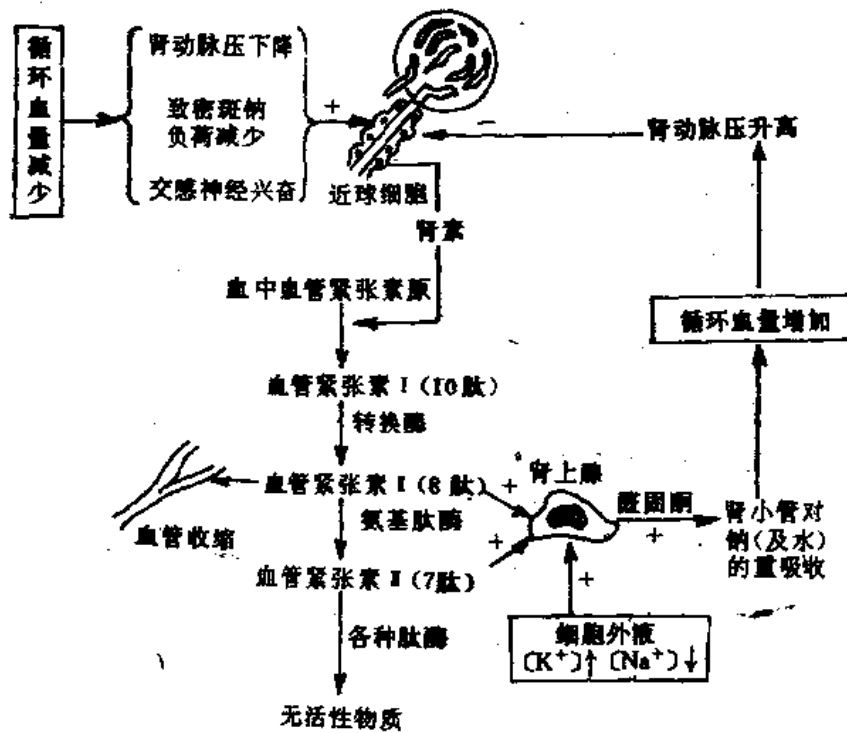
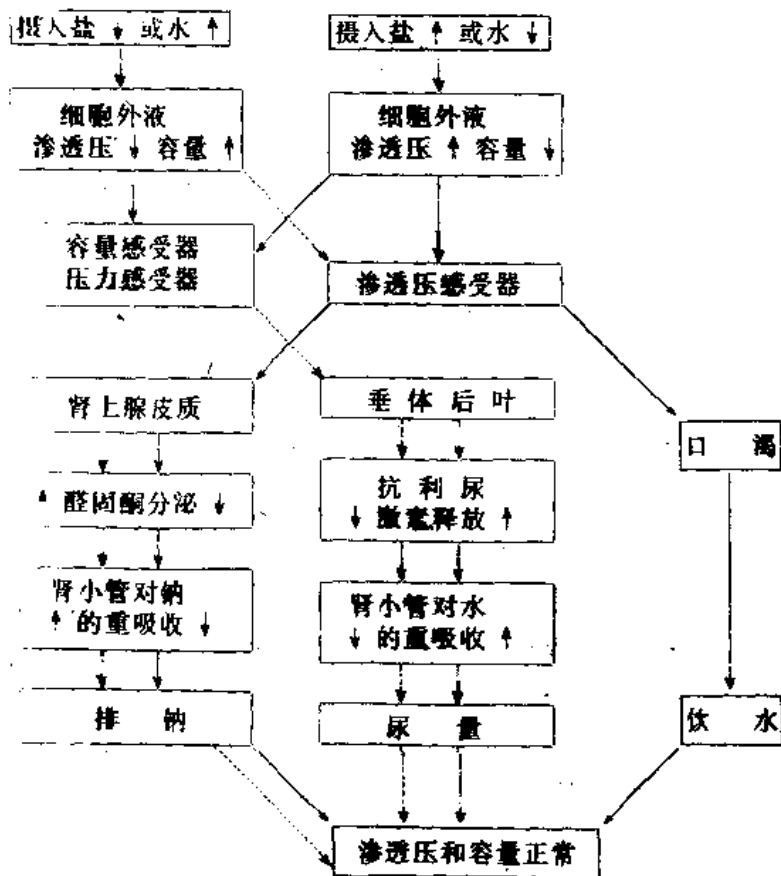


图 3-4 醛固酮分泌的调节及其作用示意图
(引自魏文汉, 1984; 略加修改)



过血浆晶体渗透压降低对 ADH 分泌的抑制，说明机体优先维持正常的血容量。其它因素，如精神紧张、疼痛、创伤以及某些药物和体液因子如氯磺丙脲、长春新碱、环磷酰胺、血管紧张素 I 等也能促使 ADH 的分泌或增强 ADH 的作用。近年还证明，血管紧张素 I 是引起渴觉的重要体液因素。此外，心钠素 (cardionatrin) 也参与细胞外液的等容性调节。当细胞外液增加时，它可以抑制近曲肾小管对 Na^+ 的重吸收，有利于 Na^+ 的排出。

(一) 根据临床特点

1. 摄入失调 如缺乏饮水或饥饿。
2. 吸收失调 如胆道及胰腺痿。
3. 转运失调 充血性心力衰竭，肾病综合征。
4. 分泌失调 中暑、腹泻、肠梗阻。
5. 排泄失调 肾功能衰竭、肺气肿、哮喘发作。
6. 调节失调 尿崩症、原发性醛固酮增多症。
7. 其他各种失调 二、三度烧伤、肝硬化伴腹水等。

(二) 根据水、钠的含量

1. 单纯水缺乏。
2. 水、钠共同缺乏。
3. 单纯水过多。
4. 水、钠共同过多。

(三) 根据体液的渗透压和容量

1. 等渗性血容量减少 (等渗性脱水)。
2. 等渗性血容量过多 (水肿)。
3. 高渗性血容量减少 (高渗性脱水)。
4. 高渗性血容量过多 (盐中毒)。
5. 低渗性血容量减少 (低渗性脱水)。
6. 低渗性血容量过多 (水中毒)。

(四) 根据血清钠浓度

1. 低钠血症。
2. 高钠血症。
3. 血钠浓度正常的水、钠代谢紊乱。

本节采用最后一种分类方法叙述水钠代谢紊乱。

三、低钠血症

低钠血症 (hyponatremia) 是指血清钠浓度低于 135mmol/L (135mEq/L) 而言。

(一) 伴有细胞外液减少的低钠血症

也可称为低渗性脱水 (hypotonic dehydration), 其特征是失钠多于失水, 血清钠浓度 $<135\text{mmol/L}$, 血浆渗透压 $<280\text{mmol/L}$ 。

1. 原因和机制 几乎都是在治疗措施不当, 即失液后只补充水分或滴注葡萄糖而不补充电解质时, 才会导致低渗性脱水。

(1) 肾外性原因:

- 1) 经消化道失液: 如呕吐和腹泻导致大量含钠消化液丧失。
- 2) 体腔内大量液体贮留: 如大量胸水或腹水形成时。
- 3) 经皮肤失液: 如大面积烧伤时。

(2) 肾性原因:

- 1) 长期连续使用高效能利尿药如速尿、利尿酸、噻嗪类等。

2) 肾实质性疾病：如慢性间质性肾炎可使髓质正常间质的结构破坏和髓袢升支功能受损，因而随尿失钠增多。

3) 肾上腺皮质功能不全：如 Addison 病时，由于醛固酮不足，故肾小管对钠的重吸收减少。

(3) 肾内“自由水”产生减少和重吸收增多，进一步促使失钠多于失水。

“自由水 (free water)”或“无溶质水 (solute-free water)”是一个理论上的概念。当原尿流经髓袢升支时，由于管壁对水不能通透，而对 Na^+ 、 Cl^- 有高度的通透性，因而原尿中的 NaCl 便被重吸收；在升支粗段， Na^+ 是随着 Cl^- 的主动重吸收而被转运至间质的。这样，随着溶质 NaCl 的重吸收，管腔内就产生了相应的“无溶质水”或“自由水”，原尿也因而被稀释。“自由水”的产生需要三个条件：①向髓袢升支提供足够的 Na^+ 、 Cl^- 和水，而这又有赖于正常的肾小球滤过率和近曲小管的等渗性重吸收功能；②髓袢升支只重吸收 NaCl 而不重吸收水的正常功能；③没有 ADH 的作用：在无 ADH 的情况下，远曲小管的起始部很可能与髓袢升支一样，也只能重吸收 NaCl 而不能重吸收水，因而也能产生“自由水”。在远曲小管和集合管中，原尿中“自由水”的重吸收或排出，取决于 ADH 的分泌量，如 ADH 分泌增多，“自由水”重吸收就增多而导致尿液浓缩；反之，“自由水”排出增多而使尿液稀释。任何原因引起的大量失液，都可导致低血容量，低血容量就可引起“自由水”产生减少，因为：①低血容量时肾血流量减少以致肾小球滤过率减少；②低血容量时细胞外液减少，故近曲小管重吸收钠水增多。以上两点都使流至髓袢升支和远曲小管起始部分的原尿减少，故“自由水”产生减少。另外，显著的血容量减少也可使 ADH 释放增多，从而使肾重吸收“自由水”增多。“自由水”产生减少和重吸收增多，进一步促使失钠多于失水。

2. 对机体的影响

(1) 低渗性脱水主要是细胞外液减少。如果细胞外液的低渗状态得不到及时的纠正，则水分可从细胞外液移向渗透压相对较高的细胞内液，从而使细胞外液进一步减少，低血容量进一步加重，病人出现休克倾向。往往有静脉塌陷，动脉血压降低，脉搏细速。

(2) 由于细胞外液减少，血浆容量也就减少，使血液浓缩，血浆胶体渗透压升高，使组织间液进入血管补充血容量，结果组织间液减少更为明显 (图 3-6)。因而病人皮肤弹性丧失，眼窝和婴儿囟门凹陷，出现明显的脱水外貌。

(3) 细胞外液渗透压降低，抑制下丘脑视上核渗透压感受细胞，ADH 分泌减少，肾小管对水重吸收减少。所以早期病人尿量一般不减少。严重脱水时，血浆容量明显减少，ADH 释放增多，肾小管对“自由水”的重吸收增加。加之肾血流量减少，肾小球滤过率减少，原尿减少，“自由水”产生减少。结果引起少尿。

(4) 如果低渗性脱水是经肾失钠，则病人尿钠含量增多 ($>20\text{mmol/L}$)；如果是由于肾外原因引起，则因低血容量时肾血流量减少而激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，使肾小管对钠的重吸收增加，结果尿钠含量减少 ($<10\text{mmol/L}$)。

3. 防治原则 在去除病因 (如停用利尿药) 和治疗原发疾病的同时，一般用等渗液

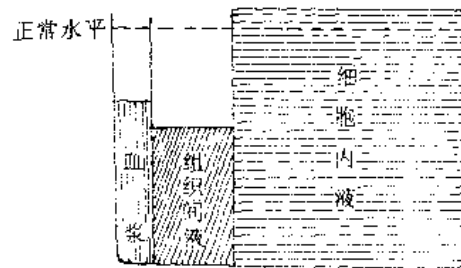


图 3-6 低渗性脱水体液变动示意图

化钠溶液及时补足血管内容量。如已发生休克，要及时积极抢救。

（二）细胞外液量正常的低钠血症

见于 ADH 分泌异常增多症 (syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH)。患者有明显的低钠血症，但细胞外液容量基本正常。血浆 ADH 水平持续或间歇性地升高，但与渗透压或容量刺激无关。

(1) 原因：恶性肿瘤，特别是肺的燕麦细胞癌，可合并分泌 ADH 或 ADH 样物质；中枢神经系统肿瘤、外伤、感染和蛛网膜下腔出血等能刺激内源性 ADH 的合成和释放；严重肺结核和肺炎有时可伴有 SIADH。

(2) 发病机制：由于 ADH 增多，摄入的水在体内贮留，细胞外液 Na^+ 浓度降低。ADH 可减少“自由水”的生成和增加“自由水”的重吸收。同时，细胞外液的扩张使醛固酮分泌减少，远曲小管对钠的重吸收减少。结果利钠的同时，“自由水”被保留，发生严重的低钠血症而尿钠增高 ($>20\text{mmol/L}$)。所滞留的水 2/3 分布在细胞内液，1/3 分布在细胞外液，而仅 1/12 分布在血管内液，故血容量变化不明显。

(3) 对机体的影响：轻度无明显影响，也无症状。当低钠血症比较明显而有较多的水从细胞外液进入细胞内时，就会引起临床症状。主要是脑细胞水肿引起的一系列神经症状，包括恶心、呕吐，甚至抽搐、昏迷等。

(4) 防治原则：轻度者只需限制水的摄入即可控制。出现抽搐、昏迷则需抢救。首先用高效能利尿剂使钠水排出增加，从而减少细胞外液容量，然后用高渗盐水补充血清钠。

此外，疼痛、恶心或情绪上的应激，糖皮质激素不足，以及吗啡、氯磺丙脲等药物也可使 ADH 释放增多，导致细胞外液量正常的低钠血症，而与渗透压和血容量的刺激无关。

（三）伴有细胞外液增多的低钠血症

见于全身性水肿，急性水中毒，以及高血糖和静脉内输注甘露醇所致水分重分布。

四、高钠血症

高钠血症 (hypernatremia) 是指血清钠浓度 $>150\text{mmol/L}$ (150mEq/L) 而言。

（一）伴有细胞外液减少的高钠血症

也可称为高渗性脱水 (hypertonic dehydration)，其特征是失水多于失钠，血清钠浓度 $>150\text{mmol/L}$ ，血浆渗透压 $>310\text{mmol/L}$ 。细胞外液量减少，细胞内液量也减少。

1. 原因和机制

(1) 单纯失水：

1) 经肺失水：任何原因引起的过度通气都可使呼吸道粘膜的不感蒸发加强；

2) 经皮肤失水：例如在发热或甲状腺功能亢进时，通过皮肤的不感蒸发每日可失水数升；

3) 经肾失水：中枢性尿崩症时因 ADH 产生和释放不足，肾性尿崩症时因肾远曲小管和集合管对 ADH 的反应缺乏，故肾排出大量水分。由于失水发生在肾单位的最远侧部分，在此部分前，大部分钠离子已经被重吸收。因此，病人可排出 $10\text{L}\sim 15\text{L}$ 的稀释尿而其中只含几个 mmol 的钠。

单纯失水时机体的总钠含量可以正常。

(2) 失水大于失钠：即低渗液的丧失，见于：

1) 胃肠道失液：呕吐和腹泻时可能丧失含钠量低的消化液，如部分婴幼儿腹泻的患儿，粪便钠浓度在 60mmol/L 以下；

2) 大量出汗：汗为低渗液。

3) 经肾丧失低渗尿：如反复静脉内输注甘露醇、尿素、高渗葡萄糖时，可因肾小管液渗透压增高而引起渗透性利尿，排水多于排钠。

在这些情况下，机体既失水，又失钠，但失水不成比例地多于失钠。

然而，上述原因在渴感正常的人，在可以得到水喝和能够喝水的情况下，很少引起高渗性脱水。因为在水分丧失的早期，血浆渗透压稍有增高时，就会刺激口渴中枢。在喝水后，血浆渗透压即可恢复。因此，只有在下述情况才会发生明显的高渗性脱水：①水源断绝：如沙漠迷路；②不能或不会饮水：如频繁呕吐的病人、昏迷病人、极度衰弱的病人等；③渴感障碍：下丘脑病变可损害口渴中枢；在有些并不引起失语症的大脑皮质脑血管意外的老年病人，也可发生渴感障碍。

2. 对机体的影响

(1) 因失水多于失钠，细胞外液渗透压增高，刺激口渴中枢，促使病人找水喝。

(2) 除尿崩症病人外，细胞外液渗透压增高，刺激下丘脑渗透压感受器而使 ADH 释放增多，从而使肾小管重吸收水增多，尿量减少而比重增高；

(3) 细胞外液渗透压增高，可使渗透压相对较低的细胞内液中的水向细胞外转移（图 3-7）。

以上三点都能使细胞外液得到水分补充，使渗透压倾向于回降，可见，高渗性脱水时细胞内外液都有所减少。但因细胞外液可能从几方面得到补充，故细胞外液和血容量的减少不如低渗性脱水时明显，发生休克者也较少。

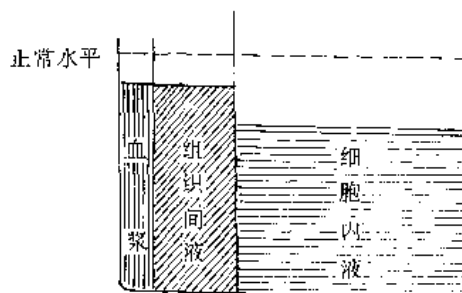


图 3-7 高渗性脱水体液变动示意图

(4) 早期或轻症病人，由于血容量减少不明显，醛固酮分泌不增多，故尿中仍有钠排出，其浓度还可因水重吸收增多而增高；在晚期和重症病例，可因血容量减少，醛固酮分泌增多而致尿钠含量减少。

(5) 严重细胞外液渗透压增高使脑细胞脱水时，可引起一系列中枢神经系统功能障碍的症状，包括嗜睡、肌肉抽搐、昏迷，甚至导致死亡。脑体积因脱水而显著缩小时，颅骨与脑皮质之间的血管张力增大，因而可导致静脉破裂而出现局部脑内出血和蛛网膜下腔出血。

3. 防治原则 防治原发病，供给饮水。在单纯失水的病人，应补充水分或输注 5% 葡萄糖溶液；在失水多于失钠的病人，在主要补水的同时，也要适当补钠。

(二) 伴有细胞外液增多的高钠血症

一般为医源性。在抢救心跳呼吸骤停的病人时，为了对抗乳酸中毒而滴注过多的高浓度碳酸氢钠时，可造成细胞外液量增多的高钠血症。在小儿，过度的钠负荷较易引起脑细胞脱水、脑损伤和死亡。对此应当立即停止钠输入，并适当补充水分。在原发性醛固酮增多症和 Cushing 综合征时，由于肾小管的远侧部分对钠、水的重吸收增加，患者

有钠、水潴留。

(三) 原发性高钠血症

临床表现为慢性高钠血症，渴感减退或缺乏，细胞外液容量明显不足。禁止饮水时尿液变为高渗，说明有ADH释放，肾对ADH也有反应；强制饮水也不能使血清钠浓度降低，摄入的水通过所形成的低渗尿而被排出体外，偶尔可见高钠血症所致的神经症状。

这些病都有中枢神经系统受损的病史。病变常见于下丘脑。可能由于下丘脑受损，其中的渗透压感受器阈值升高，即渗透调定点(osmostat)上移，因而只有在血浆钠浓度明显高于正常时才能刺激ADH的释放，从而在高于正常的水平对细胞外液的渗透压进行调节。在这种情况下，ADH仍能使肾小管重吸收水而使尿浓缩。强制饮水使细胞外液增加，细胞外液的钠浓度和渗透压虽然有所降低，但尚未降至正常水平。然而，这种渗透压对于上移的调定点来说，已属过低，因而ADH释放受抑制，水分排出，血浆渗透压又回升至原有的新的高度。于是维持了高钠血症。

五、血钠浓度正常的细胞外液减少

也可称为等渗性脱水(isotonic dehydration)，其特征是钠与水成比例地丧失，血清钠浓度在130~150mmol/L之间，渗透压在280~310mOsm/L之间。细胞外液量减少，细胞内液量正常。

(一) 原因和机制

1. 小肠液丧失 所有小肠分泌液以及胆汁和胰液的钠浓度都在120~140mmol/L之间。因此，小肠炎所致的腹泻、小肠瘘，小肠梗阻等可引起等渗体液的丧失。

2. 大量胸水和腹水形成，大面积烧伤，严重的创伤等使血浆丢失。

(二) 对机体的影响

由于细胞外液量的减少而导致血容量不足，渗透压正常，细胞内液容量无明显变化。血容量减少可通过醛固酮和ADH的释放增多，使肾对钠水的重吸收增加，因而细胞外液得到一定的补充。同时尿量减少。

如不予及时处理，则可通过不感蒸发继续丧失水分而转变为高渗性脱水；如只补水分而不补钠盐，又可转变为低渗性脱水。

(三) 防治原则

防治原发病，输注渗透压偏低的氯化钠溶液，其渗透压以等渗溶液渗透压的1/2~2/3为宜。

应指出，实际上脱水的性质不是固定不变的，它一方面取决于引起脱水的原因和水与电解质丧失的情况，另一方面也与脱水后水分的补充情况和脱水发展的速度、程度有关。往往在同一原因下，由于条件不同脱水的表现也各异。例如，在高温环境下大量出汗后，如果完全不补充水，则可引起高渗性脱水；如果只补充水而不补充电解质，则可导致低渗性脱水，如果补充的水分不足，则可表现为等渗性脱水。

等渗性脱水临床上最常见，低钠血症在儿科亦较常见。

一般脱水量不到体重的5%时，临床上不易察觉。水分损失约相当体重的5%为轻度脱水；达6%~10%为中度脱水；达10%以上为重度脱水。

液体疗法的量应包括三方面：①累积损失量的补充；②在治疗过程中继续损失量的

补充；③供给每天生理需要量。补液成分根据脱水的性质决定，如果脱水性质不能肯定，一般按等渗性脱水处理。

六、血钠浓度正常的细胞外液过多

常为医源性。见于快速输注生理盐水时，钠和水基本上成比例地在体内滞留，严重时可有肺水肿和全身性水肿。

(吴其真)

第二节 正常钾代谢及钾代谢障碍

钾是生命必需的矿物质之一，临床上许多急慢性疾病伴有钾代谢紊乱。

一、正常钾代谢

正常成人内含钾总量约为 $50\sim 55\text{mmol/kg}$ ($50\sim 55\text{mEq/kg}$) 体重，其中 98% 存在于细胞内，仅 2% 在细胞外液中。细胞内钾浓度高达 160mmol/kg 水 (160mEq/kg 水)，而血浆钾浓度为 4.5mmol/L (4.5mEq/L)。细胞内钾并非都以游离形式存在，一部分与糖原、蛋白质等相结合。

(一) 钾的生理功能

1. 维持细胞新陈代谢 钾参与多种新陈代谢过程，与糖原和蛋白质合成有密切关系。细胞内一些与糖代谢有关的酶类，如磷酸化酶和含巯基酶等必须有高浓度钾存在才具有活性。糖原合成时有一定量钾进入细胞内，分解时则释出，其比例为 1g 糖原： $0.36\sim 0.45\text{mmol}$ 钾；蛋白质合成亦需一定量的钾，1g 蛋白质约需 30mmol 钾。

2. 保持细胞静息膜电位 钾是维持神经和肌细胞膜静息电位的物质基础。静息膜电位主要决定于细胞膜对钾的通透性和膜内外钾浓度差。由于安静时细胞膜只对钾有通透性，随着细胞内钾向膜外的被动扩散，造成内负外正的极化状态，形成了静息膜电位。此电位对神经肌肉组织的兴奋性是不可缺少的。

3. 调节细胞内外的渗透压和酸碱平衡 由于大量钾离子储存于细胞内，不仅维持了细胞内液的渗透压和酸碱平衡，也因而影响了细胞外液的渗透压和酸碱平衡。

(二) 钾平衡及其调节

正常人体钾的摄入和排出处于动态平衡并保持血浆钾浓度在 $3.5\sim 5.5\text{mmol/L}$ 的范围内。钾的来源是食物，天然食物富含钾盐；人体每日生理需要量约为 $40\sim 120\text{mmol}$ 。摄入钾的 90% 经肾从尿排出，少量随粪 ($5\sim 10\text{mmol}$) 和汗液 ($0\sim 10\text{mmol}$) 中排出。机体维持血浆钾平衡的主要调节机制是：①通过改变钾在细胞外液和细胞内液间的分布；②调节肾排出细胞外液中钾量来控制血浆钾浓度。

1. 细胞内外液间钾分布 血浆钾浓度变动时，能够依赖钾在细胞内外间的移动能力来进行调节。例如，一体重 70kg 的男子，一次饮入约含 40mmol 钾的桔汁，如果钾仅储留在细胞外液 (约 17L)，则血浆钾浓度可增加 2.4mmol/L ；但是，由于负荷的钾迅速进入细胞内而防止了血浆钾浓度增高，其后，约 6~8 小时，这些过多的钾从尿排出。

钾在细胞内外间的移动能力，主要是由细胞膜 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性决定的。影响此酶活性的主要因素有以下几方面：

(1) 儿茶酚胺和胰岛素：两者均能增强细胞膜 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性。儿茶酚胺（主要是肾上腺素）对钾分布的影响是：刺激 α 受体， K^+ 进入细胞减少；刺激 β 受体则促进 K^+ 进入细胞。胰岛素促进细胞摄取 K^+ 。

(2) 血浆钾浓度：血浆钾浓度本身是一个重要影响因素。钾负荷后，血浆钾浓度增高，细胞膜 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性增强，促进钾进入细胞内；相反，经胃肠或肾丢失钾而造成低钾血症时，钾从细胞内溢出以维持血浆钾浓度。

2. 肾排钾能力 微穿刺法研究证明：从肾小球滤出的钾，几乎全部在近曲小管和髓袢被重吸收，尿中排出的钾主要来自远端肾单位。远端肾单位排泌K的主要部位是：①远曲小管与集合管的连结段；②皮质集合管的主细胞；③乳头部和内髓集合管。

肾排钾量因摄入量不同而有很大差异：摄入量增加，排钾量增加；摄入量减少，排钾量减少。但是，肾保钾能力不如肾保钠能力那么强，以致在低钾血症情况下，虽然肾排钾量减少但每天仍继续排钾 $15\sim 20\text{mmol}$ ，几天后可发生明显低钾血症。

影响肾排钾功能的主要因素如下：

(1) 醛固酮和血浆钾浓度：醛固酮和血浆钾浓度是影响远端肾单位，特别是皮质集合管主细胞排钾功能的主要调节因素。血浆钾浓度增加，刺激肾上腺皮质释放醛固酮。醛固酮促进肾排泌钾增加的机制在于：①肾小管对 Na^+ 重吸收增加，管腔内负电荷增大，有利于肾小管上皮细胞内的阳离子 K^+ 进入管腔；②细胞膜 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性增强，细胞内 Na^+ 浓度增加，有利于肾小管上皮细胞内 K^+ 进入管腔；③使肾小管上皮细胞管腔膜开放的钾通道数量增加。

近年来研究证明，血浆钾浓度增加不仅能促使醛固酮分泌增加，而且本身对皮质集合管也能起到醛固酮样的作用。

(2) 远端流速 (distal flow rate)：远端肾单位的小管液流速是影响钾分泌的重要因素。小管液中钾浓度高达一定程度后，限制了钾的进一步分泌。远端流速增加对管腔起冲刷作用，使小管液钾浓度降低并增大了细胞内外钾浓度梯度，故钾分泌增加。

远端流速在生理和病理生理情况下均有重要意义，它可以使醛固酮在不影响钾平衡的情况下调节钠平衡。例如，在低血容量时，由于醛固酮分泌增多钠水在体内滞留，但并不经常伴有低钾血症，这是因为低血容量时近端肾小管钠水重吸收增加，因而减缓了远端流速使钾排泌减少。但是，当远端流速增加而醛固酮分泌正常或减少时，则过多的钾丢失将引起低钾血症。

3. 钠重吸收和跨膜电位 钾为阳离子其排泌必然受肾小管上皮细胞内外跨膜电位的影响。皮质集合管钾排泌细胞的正常跨膜电位（管腔负电位）为 $-35\sim 50\text{mV}$ ，小管液中的钠被大量重吸收后，致使管腔内负电位增加，从而促使钾从肾小管上皮细胞中排出。

4. 细胞外液 pH 详见第五章。

二、钾代谢障碍

(一) 低钾血症

血浆钾浓度低于 3.5mmol/L 称为低钾血症 (hypokalemia)。血浆钾浓度减少除体内钾分布异常外，常同时有机体总钾含量（体钾）缺乏。

1. 原因和机制

(1) 摄入不足：通常见于不能进食（如胃肠道梗阻或昏迷）、禁食（胃肠术后）或长期输液未注意补钾的病人。由于食物（特别是肉类和蔬菜）含钾丰富，正常饮食引起缺钾的病例甚为罕见。

(2) 钾进入细胞内过多：因细胞外钾向细胞内转移而引起低钾血症，但此时机体的总钾含量并不减少，主要见于以下几种情况：①细胞外液 pH 增高：无论是代谢性或呼吸性的碱血症，均可促使 K^+ 进入细胞内。碱血症时， H^+ 从细胞内溢出至细胞外以缓解细胞外液 pH 的增高；同时，细胞外 K^+ 进入细胞内以维持体液的离子平衡。②过量胰岛素：如前所述，胰岛素能增强细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶活性，使钾进入骨骼肌细胞和肝。临床上某些不易控制的糖尿病患者有明显的钾缺乏，但因胰岛素不足或渗透压增加等因素可促使钾外溢，故血浆钾浓度反而正常甚而增高。③ β -肾上腺素能受体活性增强：④低钾血症型周期性麻痹。周期性麻痹是少见病，特征是肌肉松弛或麻痹呈周期性发作，有低钾血症型、高钾血症型和正常血钾型三类。剧烈运动，应激，给予胰岛素或肾上腺素为低钾血症型常见的诱发因素。发作时，钾突然移入细胞内致使血浆钾浓度急剧减少，可低至 $1.5\sim 2.5\text{mmol/L}$ 。如不予以治疗，多于 $6\sim 48$ 小时肌张力恢复，钾返回细胞外，血浆钾浓度恢复正常。

(3) 经胃肠道失钾：大量消化液丧失是低钾血症最常见的原因。主要见于呕吐、腹泻、胃肠减压及肠痿等。发生机制为：①消化液富含钾，如胃液、胆汁、胰液和小肠液钾浓度分别为 $10\sim 20$ 、 5.2 、 4.6 及 5.5mmol/L 。因此，消化液丧失必然丢失大量钾。②因严重腹泻、呕吐等原因丧失大量消化液，如有血容量减少时，可引起醛固酮分泌增加。醛固酮既可促使肾排钾增多。

(4) 经肾失钾：经肾失钾原因较多，例如：①使用髓袢或噻嗪类利尿剂：主要机制有二，一是由于水和钠、氯的重吸收受到抑制，到达远端肾单位钾分泌部位的尿流增加，促进钾分泌；二是原发病（心力衰竭，肝硬化）或血容量减少引起的继发性醛固酮分泌增多。②盐皮质激素过多：原发性醛固酮增多症和继发性醛固酮增多时，肾排钾增加。Cushing 综合征时，皮质醇分泌增多亦可引起低钾血症。③远端流速增加：各种肾疾病，尤其是肾间质性疾疾病如肾盂肾炎，由于钠和水重吸收障碍使远端肾单位小管液流速增加导致排钾过多。④镁缺失：髓袢升支的钾重吸收有赖于肾小管上皮细胞的 Na^+-K^+-ATP 酶，而此酶又需 Mg^{2+} 的激活。缺镁时，可能因为细胞内 Mg^{2+} 不足而使此酶失活，钾重吸收障碍，引起钾丢失。

(5) 经皮肤失钾：汗液含钾不多，一般情况下出汗不致引起低钾血症。但在高温环境中进行体力劳动时，大量出汗常能引起明显的失钾。

2. 对机体的影响 低钾血症可引起多种功能代谢变化。这些变化的严重程度与钾缺乏程度密切相关，但不同个体间也显示出明显差异。一般而言，血浆钾浓度低于 $2.5\sim 3.0\text{mmol/L}$ 时才出现严重的临床症状。

(1) 肌肉松弛无力或弛缓性麻痹：以下肢肌肉最为常见，严重时能累及躯干、上肢肌肉，甚至发生呼吸肌麻痹。后者是低钾血症患者的主要死亡原因。

低钾血症时出现肌肉松弛的发生机制是个比较复杂的问题。目前认为，主要取决于细胞内液 K^+ 浓度 ($[K^+]_c$) 和细胞外液 K^+ 浓度 ($[K^+]_e$) 的比值变化；也受血浆 Ca^{2+} 浓度及细胞外液 pH 的影响。

肌细胞兴奋性大小是由静息电位 (E_m) 与电位 (E_t) 间的距离决定的：距离增大，需要增加刺激强度才能引起兴奋，其兴奋性低；距离变小，较弱刺激便能引起兴奋，其兴奋性高。

E_m 除与钾绝对值有关外， $[K^+]_c$ 和 $[K^+]_e$ 的比值是重要决定因素。这种关系可用下列公式表示：

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

$r=3:2$ ，是 Na^+-K^+ -ATP 酶泵的主动转运比；0.01 是钠对钾的相对膜通透性 (relative membrane permeability)。如果钾和钠均为正常浓度，则细胞内的负电位值为：

$$E_m = 61 \log \frac{3/2 [140] + 0.01 [12]}{3/2 [4.4] + 0.01 [145]} = -86mV$$

低钾血症时，由于 $[K^+]_e$ 急剧下降， $[K^+]_c / [K^+]_e$ 比值增高， E_m 负值增大，致使 E_m-E_t 距离变大，故肌细胞对兴奋刺激的敏感性降低，严重时甚至不能兴奋。通常把这种因 E_m-E_t 距离增大而导致的肌细胞兴奋性降低称之为超极化阻滞状态。

由于血钾对 E_m 的影响是依赖于 $[K^+]_c / [K^+]_e$ 比值变化， K^+ 在细胞内外变动速度比细胞外液 K^+ 浓度变化与临床症状发生的关系更为密切。例如，低钾血症型周期性麻痹患者，发作时细胞外液 K^+ 急速进入细胞内，此时 $[K^+]_c$ 仅轻度增高，但 $[K^+]_c / [K^+]_e$ 比值变化较大，经常出现肌肉松弛或弛缓性麻痹。但在慢性失钾时，如经胃肠道或肾失钾时则症状不明显，很少出现肌肉麻痹。这是因为血浆钾浓度下降后造成细胞内外钾离子浓度梯度增大，故细胞内钾溢出至细胞外；由于时间长溢出的钾量较多，结果使细胞内外钾浓度均有下降，故 $[K^+]_c / [K^+]_e$ 比值变化不明显。

血浆 Ca^{2+} 浓度和细胞外液 pH 是低钾血症时影响骨骼肌兴奋性变化的重要因素。血浆 Ca^{2+} 和 K^+ 相反，能改变肌细胞的阈电位值而不影响静息电位。这是因为细胞外 Ca^{2+} 对骨骼肌细胞膜 Na^+ 内流有竞争性抑制作用，因此细胞外 Ca^{2+} 发生变化时只影响与 Na^+ 内流有关的电活动，而静息电位变化不大，血浆 Ca^{2+} 浓度增高时， Na^+ 内流受到抑制，触发 Na^+ 快速内流而产生的 O 期去极受到影响，使阈电位上移，从而加大了 E_m 与 E_t 间的距离，膜兴奋性降低。相反，血浆 Ca^{2+} 浓度降低时，细胞膜对 Na^+ 内流的抑制作用减弱，阈电位下降，膜兴奋性增高 (图 3-8)。

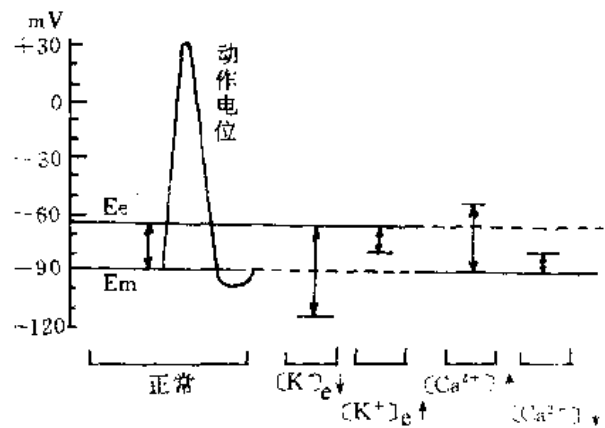


图 3-8 细胞外液钾浓度和钙浓度对骨骼肌细胞静息电位 (E_m) 与阈电位 (E_t) 的影响

细胞外液 pH 对膜兴奋性的影响是：碱血症时增加；酸血症时减少。因为代谢性酸中毒对膜兴奋性影响与低钙血症时恰好相反，故可以说明临床上慢性肾功能衰竭患者经常伴有低钙血症和代谢性酸中毒，并不经常发生与低钙血症有关的症状。

(2) 心律失常：低钾血症可引起包括心室纤维颤动在内的各种心律失常。然而，关

于低钾血症引起心律失常的发病机制，目前仍缺乏满意的解释。一般认为，可能主要与增强快反应自律细胞的自律性、心室复极速度延缓使心肌超常期延长以及心肌兴奋性增高等诸因素有关。①心肌快反应自律细胞在复极3期末达最大复极电位后，细胞膜便开始自动去极化，当达到阈电位时即发生0期去极。低钾血症时，外向钾电流 I_{K_2} 孔道对 K^+ 的通透性下降，因此达到最大复极后，细胞内 K^+ 外流比正常缓慢，而 Na^+ 内流相对加速，故这些快反应自律细胞的自动去极化加速，自律性增高。异位节律点自律性增高与低钾血症时发生的心律失常有密切关系。②血浆钾浓度明显降低($<3\text{mmol/L}$)时，心肌细胞静息膜电位下降。这可能是由于低血钾对膜静息钾通透性有抑制作用造成的。此时， E_m-E_r 间距离减少，心肌兴奋性增高；同时，动作电位0期去极速度和幅度降低，使传导性降低。细胞外液钾浓度减少时，对 Ca^{2+} 内流的抑制作用减弱，故 Ca^{2+} 内流加速而使复极2期变短，导致心肌有效不应期缩短。又因钾外流减少，复极3期时间延长使心肌超常期延长(图3-9)。

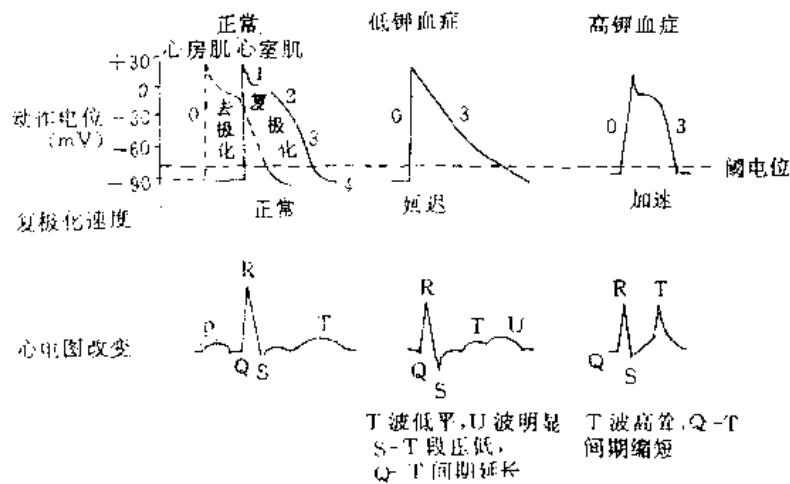


图3-9 血浆钾浓度对心肌细胞膜电位及心电图的影响

低钾血症时的心电图变化，除心律不齐外，主要是由于心室肌复极的延迟造成的。表现为反映2期除极的ST段下降，相当于3期复极的T波变平和U波增高(超过1mm)，相当于心室动作电位时间的QU间期延长，严重低血钾时还可见P波增高，PQ间期延长和QRS波群变宽。这些变化在血钾浓度 $<3\text{mmol/L}$ 时即可看到；达 2.7mmol/L 时，90%病例出现(图3-10)；补钾后迅速恢复。

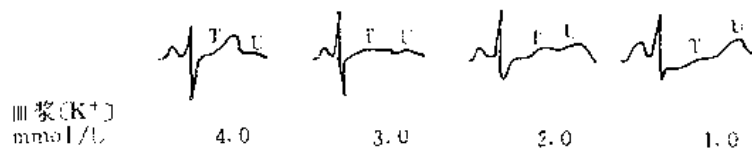


图3-10 血浆 K^+ 浓度与心电图变化的关系

(3) 横纹肌溶解：钾对骨骼肌的血流量有调节作用。运动时肌肉血液灌注量增加的部分原因与骨骼肌释放钾有关。局部钾浓度增加引起血管扩张致使血流量增加。严重钾缺乏(血钾低于 2.5mmol/L)患者，肌肉运动时不能从细胞释出足够的钾，以致发生缺血缺氧而引起肌痉挛，缺血性坏死(ischemia necrosis)和横纹肌溶解(rhabdomyolysis)，进而引起肾功能衰竭。当然，严重低钾血症时，发生横纹肌溶解的机制除肌肉低灌



注外，也与低钾血症引起的肌肉代谢障碍有关。

(4) 肾功能障碍：表现为，①尿浓缩功能障碍：慢性低钾血症患者，由于尿浓缩功能障碍经常出现多尿和烦渴。发生机制是：②集合管和远曲小管上皮细胞对 ADH 的反应性降低，因为慢性缺钾时集合管和远曲小管上皮细胞受损，cAMP 生成不足，ADH 虽能与肾小管上皮细胞膜受体结合并激活膜腺苷酸环化酶，仍发生水的重吸收障碍而引起多尿和低比重尿。③髓袢升支粗段对 NaCl 的重吸收障碍，妨碍了髓质渗透梯度的形成而影响了对水的重吸收。④低钾血症时，肾上管上皮细胞氨 (NH₃) 生成增加；近曲小管对 HCO₃⁻ 重吸收增强。⑤缺钾性肾病 (nephropathy of potassium depletion)：人类钾缺乏时，近端小管上皮细胞发生空泡变性，偶尔也见于远端肾小管上皮细胞。这种变化发生在慢性缺钾患者，并且缺钾时间至少需要持续 1 个月以上。此外，还可见到间质纤维化和小管萎缩或扩张。有人认为间质纤维化与产氨增加有关。肾间质局部贮留的氨直接刺激补体系统，进而造成肾小管损伤和间质纤维化。

(5) 高血糖：低钾血症可引起轻度血糖增高。例如用噻嗪类利尿剂治疗高血压时，患者常伴有高血糖。一般认为，低钾血症能引起胰岛素分泌减少或作用减弱而致使血糖增高；血浆钾浓度降低本身可能也有增高血糖的作用。

3. 防治原则 对低钾血症和钾缺乏的治疗，首先应该积极治疗原发病，尽快恢复患者的饮食和肾功能。如果低钾血症严重或者出现明显的并发症，如心律失常或肌肉瘫痪等，则应及时补钾。

补钾最好口服，因恶心、呕吐等原因不能口服者或病情严重时，才考虑静脉内滴注补钾。静脉内补钾时，切勿使血钾浓度骤然升得很高，以避免发生高钾血症。一般只有当每日尿量在 500~700ml 以上时才允许静脉内补钾；每小时的滴入量为 10~20mmol；输入液钾浓度以 20~40mmol/L 为宜，必要时可酌情加大浓度，但浓度过大对静脉壁有刺激性，且因滴速不易掌握而有发生高钾血症的危险。

细胞内缺钾恢复较慢，有时需补钾 4~6 日后细胞内外的钾才能达到平衡，严重病例需补钾 10~15 日以上。因此，治疗钾缺乏勿操之过急。

(二) 高钾血症

血浆钾浓度高于 5.5mmol/L 称为高钾血症 (hyperkalemia)。

1. 原因和机制

(1) 肾排钾减少：这是引起高钾血症最主要的原因。可见于：①肾功能衰竭：急性肾功能衰竭患者出现少尿或无尿以及慢性肾功能衰竭末期，因肾小球滤过率减少或肾小管排钾功能障碍，往往发生高钾血症。临床上，以急性肾功能衰竭引起的高钾血症更多见。②任何原因引起的急性而严重的肾小球滤过率减少，例如休克、失液、出血等，均可导致钾在体内潴留。③IV 型肾小管酸中毒：此型酸中毒远端肾小管不仅泌 H⁺ 减少而且 Na⁺ 重吸收亦发生障碍，因此引起代谢性酸中毒的同时，因小管液中 Na⁺ 重吸收减少使管腔负电位降低和 K⁺ 排出障碍而发生高钾血症。④盐皮质激素缺乏：醛固酮的主要作用是促进远曲小管和集合管对 Na⁺ 的重吸收和 K⁺、H⁺ 的排泄。醛固酮分泌减少或作用减弱时，经常发生高钾血症。临床上，除见于肾上腺皮质功能减退 (Addison 病) 和双侧肾上腺切除外，还见于低醛固酮症 (hypoaldosteronism)。产生低醛固酮症的原因很多，可以是低肾素性的、原发性合成障碍 (先天性合成酶缺乏)、醛固酮抵抗。后者是外周器官对醛固酮

的反应性下降,又称为假性低醛固酮症(pseudohypoaldosteronism)。④长期应用潴钾利尿剂:安体舒通和三氨蝶呤等抗醛固酮利尿剂,具有抑制肾小管对醛固酮反应的作用。

(2) 细胞内钾转移到细胞外:细胞内K⁺迅速转移至细胞外,当钾负荷超过了肾的排钾能力时,血浆钾浓度增高,主要见于:①胰岛素缺乏和高血糖:糖尿病酮症或非酮症患者均可发生高钾血症,其发生机制是:胰岛素缺乏妨碍了钾进入细胞内和高血糖形成的血浆高渗透压使血钾增高。一般血浆渗透压每增加10mOsm/L,血钾可升高0.4~0.8mmol/L。血浆渗透压增高后细胞内脱水,同时细胞内钾浓度增高,为钾通过细胞膜钾通道的被动外移提供了有利的浓度梯度。②酸中毒(详见第五章)。③高钾血症型周期性肌麻痹:发作时细胞内钾向细胞外转移;血浆钾浓度多在5~6mmol/L范围内。④组织分解:细胞内液钾含量比细胞外液高出20~30倍,因此,组织分解(如溶血,挤压综合征等)时,细胞内钾大量释出而引起高钾血症。⑤肾上腺素能阻断剂。

(3) 钾摄入过多:肾功能正常情况下,因高钾饮食引起的高钾血症极为少见。只有当静脉内输钾过多过快,特别是在肾功能低下时,才能引起高钾血症。

(4) 假性高钾血症(pseudohyperkalemia)是指测得的血清钾浓度增高而实际上血浆钾浓度并未增高的情况而言。正常人血液凝固时从白细胞和血小板释出少量钾离子,使血清钾浓度高出0.1~0.5mmol/L,此差值并无临床意义。但是,当白细胞增多或血小板增多时,则血清钾明显增加,有时可高达9mmol/L。不过,临床上最多见的原因还是静脉穿刺过程中对红细胞造成的机械性损伤,使红细胞释出大量钾而引起的。

2. 对机体的影响 高钾血症对机体的影响主要表现为肌无力和心传导异常,后者可形成致死性心律失常。

(1) 肌肉松弛无力:高钾血症患者,当血浆钾浓度高于8mmol/L时,可出现肌肉软弱无力乃至麻痹。肌肉兴奋性变化的机制在于细胞外液钾浓度增高后, $[K^+]_o/[K^+]_i$ 比值变小,Em负值减少,如Em下降到或低于Et时,则因骨骼肌细胞静息电位过小,快速钠通道失活,以致动作电位后细胞丧失了形成兴奋的能力,亦即肌细胞处于去极化阻滞状态而不能引起兴奋。

轻度高钾血症时,Em减低但尚未达到快速钠通道失活的程度,则由于Em-Et距离缩小,肌肉兴奋性增高。临床上可出现四肢感觉异常,刺痛等症状,但均不很明显,常被原发病症状掩盖而被忽视。

高钾血症周期性肌麻痹患者,血浆钾浓度有时不足5.5mmol/L便出现肌无力或肌麻痹。可能这种疾病的基本缺陷是肌细胞膜功能异常。

(2) 心律失常:高钾血症对机体的主要危险是重症高钾血症引起的心室纤维颤动和心跳停止。目前对高钾血症引起心律失常的发病机制仍无确切说明。一般认为,心肌传导功能紊乱具有决定性作用,也与心肌的其它性质,酸碱状态,离子紊乱以及心脏病变等多种因素有关。急性高钾血症对心肌细胞膜电位的影响与对骨骼肌细胞膜电位的影响基本相同,因此随着血钾浓度的增高,心肌兴奋性和传导性可出现双相性变化,起始增高,其后严重降低。轻度高钾血症(5~7mmol/L)时,房室传导加速;血钾进一步增高则房室传导减慢,传导组织中的传导延迟可以不均匀而发生单向传导阻滞,因而诱发折返性异位心律。血钾急剧增高,由于严重传导阻滞和心肌兴奋性消失而导致心跳停止。

此外,高钾血症时心肌细胞膜的钾电导增加,使钾外流加速,因而3期复极时间和

有效不应期缩短。在心电图上，反映3期复极的T波狭窄而高耸。相当于心室动作电位时间的Q-T延长。

3. 防治原则 首先要消除和控制引起高钾血症的原因和积极防治原发病，如控制感染，彻底扩创，保证足够的热量摄入以防止因蛋白质和肝糖原大量分解而释出过多的钾等。对高钾血症本身的处理则应迅速采取各种有效措施，使血钾浓度恢复正常以保证患者的安全。降低血钾的常用方法有：①使钾向细胞内转移：葡萄糖和胰岛素同时静脉内注射，可使细胞外钾移入细胞内，应用碳酸氢钠不仅能通过提高血液pH而促使K⁺进入细胞内，而且Na⁺还能拮抗K⁺对心肌的毒性作用。②使钾向体外排出：阳离子交换树脂聚苯乙烯磺酸钠(sodium polystyrene sulfonate)经口服或灌肠后，能在胃肠道内进行Na⁺-K⁺交换而促进体内钾的排出。对于严重高钾血症患者，可用腹膜透析或血液透析(人工肾)移出体内过多的钾。

此外，高钾血症还可以采用静脉注射钙剂和钠盐进行治疗。

(李和泉)

第三节 正常镁代谢及镁代谢障碍

镁是机体内具有重要生理作用的阳离子，镁在含量上是机体内第四位的阳离子，仅次于钙、钠、钾；在细胞内，镁的含量仅次于钾而占第二位。镁离子(Mg²⁺)是细胞内液的重要成分。它参与细胞内许多酶的反应，镁代谢的正常对维持细胞正常代谢和生理功能是十分必需的。很多疾病皆伴有镁代谢异常。

一、镁的正常代谢和生理功能

(一) 镁的摄取和排泄

镁普遍存在于天然食物中，以蔬菜等绿色植物含量最丰富。正常人每天从食物中摄入的镁量约10~20mmol/L，足够供应机体生理需要。从食物中摄入的镁大约30%~40%是经肠吸收的。主要在十二指肠、空肠和回肠中被吸收，乙状结肠也能吸收镁，消化液中的镁也主要在小肠吸收。一般认为钙和镁在肠的吸收有竞争作用，当食物中钙含量过多时，则抑制肠对镁的吸收。甲状旁腺素和维生素D促进肠对镁的吸收，而降钙素和醛固酮减少肠对镁的吸收。Mg²⁺的吸收取决于Mg²⁺的饱和动力学和部分能量的依赖性，未被肠吸收的镁，从粪便排出。

正常情况下体内镁平衡主要靠肾调节。通过肾小球超滤过的Mg²⁺中3%~6%被肾排出，大约25%在近曲小管，50%~60%在亨利氏祥升支粗段被重吸收。但其重吸收的机制尚不清楚。可能继发于Cl⁻的主动重吸收后产生的电位差促使Mg²⁺进入细胞内。高血钙、甲状腺素、降钙素以及醛固酮可降低肾小管对镁的重吸收，增加肾排镁，甲状旁腺激素可增加肾小管对镁的重吸收，减少肾排镁。

(二) 镁在体内的含量及分布

在成人体内镁总量大约为21~28g 平均24g (1mol/kg 体重)。其中60%结合在骨组织中，相对不能交换，软组织细胞含镁总量的38%，20%存在于骨骼肌中，1%~2%存在于细胞外。在血浆中大约35%的镁与蛋白质非特异结合，正常血清镁含量为0.75~1.25mmol/L，(平均0.89mmol/L)，血清中的镁仅为全身镁含量的0.3%。细胞内镁的

80%~90%为结合形式，由游离镁和结合镁组成细胞内 Mg^{2+} 缓冲系统，可以互相交换达到动态平衡。细胞浆中的 Mg^{2+} 主要与带负电荷的配体 ATP 结合形成螯合物，核糖小体中的 Mg^{2+} 与 RNA 结合，在细胞核中 Mg^{2+} 主要与 DNA 相结合。 Mg^{2+} 被转运到线粒体内，与其中的 ATP 以及内膜和基质中的蛋白质相结合。 Mg^{2+} 也可进入肌浆网（或内质网）被结合。在细胞中不同的细胞器和胞浆 Mg^{2+} 浓度是不同的。细胞内外 Mg^{2+} 分布和转运见图 3-11。

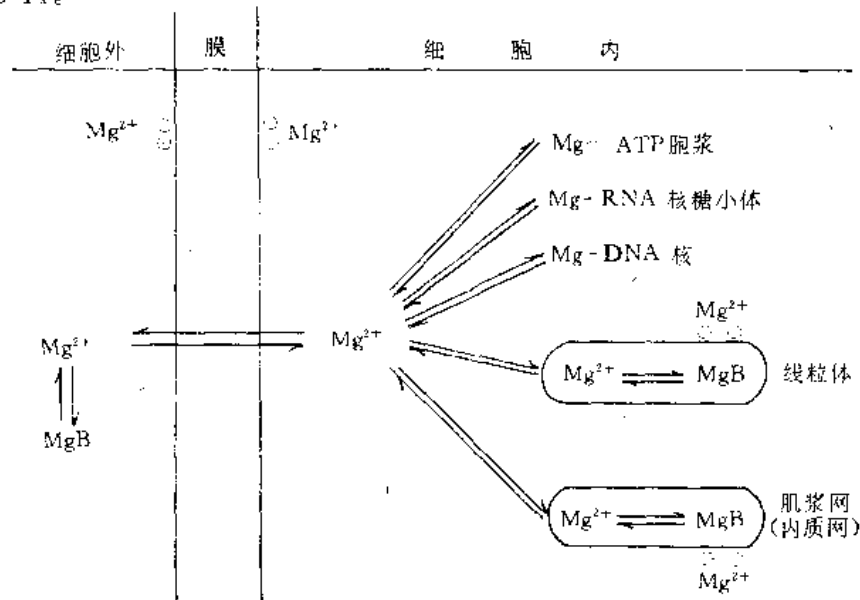


图 3-11 细胞内外 Mg^{2+} 的分布和转运

细胞和组织的镁含量比较容易测定，而细胞胞浆游离 Mg^{2+} 浓度 $[Mg^{2+}]_i$ 很难测定，只有游离 Mg^{2+} 才具有生物活性。目前可采用 Mg^{2+} 选择微电极、核磁共振、荧光分子探针和核磁共振敏感的荧光探针等方法测定 $[Mg^{2+}]_i$ 。研究结果显示哺乳动物细胞 $[Mg^{2+}]_i$ 是由 Mg^{2+} 流入和流出网络闸门和细胞内 Mg^{2+} 的缓冲系统调节，故细胞内 $[Mg^{2+}]_i$ 相当恒定。

(三) 镁的生理功能

镁可催化或活化机体 325 种以上的酶，在能量传递、贮存和利用上起关键作用。它活化磷酸基团和参与 ATP 反应。 $[Ca^{2+}]_i$ 活化限速酶，例如己糖激酶、丙酮酸脱氢酶、烯醇酶和肌酸酐磷酸激酶等调节中间代谢。 Mg^{2+} 在催化过程通过促进多酶复合体聚集（醛脱氢酶）或通过--混合机制（ F_1 -ATP 酶）引起构型改变（例如 Na^+ - K^+ -ATP 酶）。

在细胞核内镁调节 DNA 的合成，在 DNA 的戊糖-磷酸主链上结合大量 Mg^{2+} ， Mg^{2+} 还调节 RNA 合成酶、mRNA 与核糖体接触等。通过调节 DNA 和 RNA 合成和结构， Mg^{2+} 在调节细胞生长、再生和膜结构中起关键作用。镁在调节细胞膜通透性、电解质穿透膜流动和细胞粘着中的作用已被广泛接受。

以通过电压闸门、胆碱活化、 Ca^{2+} 活化和ATP活化的 K^+ 通道而调节离子流。在某些类型细胞，细胞内外 Mg^{2+} 浓度改变使动作电位和静息电位改变。

因此，镁与细胞代谢、生长、离子转运、膜通透性等生命活动密切相关。 Mg^{2+} 与 Ca^{2+} 、 K^+ 、 Na^+ 等共同维持神经肌肉、心和血管的兴奋性。 Mg^{2+} 对中枢和周围神经系统、对心肌、骨骼肌以及血管和胃肠的平滑肌均有抑制作用。镁还是骨盐的组成成分。

二、低镁血症

血清镁含量低于 0.75mmol/L (1.5mEq/L)称为低镁血症 (hypomagnesemia)。

(一) 原因和机制

1. 摄入不足 一般食物中有丰富的镁，故只要能正常进食，机体就不致缺镁。镁的摄入不足见于长期营养不良、禁食、厌食或长期静脉营养又未注意补钙。

2. 经消化道排镁过多 最常见的是小肠病变。如小肠的手术切除、严重腹泻、持续胃肠吸引及脂肪痢等。此时不仅有肠对镁的吸收不良，消化液中的镁也大量丢失，粪便中的镁并未减少。

3. 经肾排出过多 见于：①大量使用利尿药：如速尿、利尿酸等可抑制髓袢对镁的重吸收。甘露醇、尿素或葡萄糖所致的渗透性利尿中引起镁随尿排出过多。②高钙血症：钙与镁在肾小管中被重吸收时有相互竞争作用，故高钙血症时使肾小管重吸收镁减少。甲状旁腺功能亢进时过多的甲状旁腺激素 (PTH) 增加肾小管对镁的重吸收作用被高钙血症对消。③严重甲状旁腺功能减退或甲状旁腺被切除的病人PTH减少，肾小管对镁和磷酸盐重吸收减少。④糖尿病酮症酸中毒：糖尿病时引起低镁血症的原因是多方面的。可因胃不全麻痹和腹泻使镁吸收障碍，但主要机制是肾对镁的排除过多。酸中毒能明显地妨碍肾小管对镁的重吸收，高血糖又可引起渗透性利尿而使镁随尿排出增多。此外，用胰岛素治疗时，因糖原合成需要镁，使细胞外液的镁过多地转向细胞内液，促使低镁血症。⑤酒精中毒：血中酒精浓度升高可抑制肾小管对镁的重吸收，使尿镁排出增多。慢性酒精中毒者往往伴有营养不良和腹泻。⑥肾疾患：急性肾小管坏死多尿期、慢性肾盂肾炎、肾小管酸中毒等疾病分别因渗透性利尿和肾小管功能受损而导致镁随尿排出增多。

(二) 对机体的影响

1. 对神经-肌肉的影响 Mg^{2+} 能竞争性地进入轴突，对抗 Ca^{2+} 的作用；低镁血症时 Ca^{2+} 进入增多，故乙酰胆碱的释放量增多。 Mg^{2+} 能抑制终板膜上乙酰胆碱受体对乙酰胆碱的敏感性，低镁血症时这种抑制减弱。因此，神经-肌肉接头处兴奋传递加强。 Mg^{2+} 还能抑制神经纤维和骨骼肌的应激性，低镁血症时神经-肌肉应激性增高，临床上表现小束肌纤维收缩、震颤、Chvostek征阳性和Trousseau手足搐搦。低镁血症时 Mg^{2+} 对中枢神经系统的抑制作用减弱，可出现反射亢进，对声、光反应过强，焦虑，易激动等症状；低镁血症时 Mg^{2+} 对平滑肌的抑制作用减弱，平滑肌的兴奋可导致呕吐或腹泻。

2. 对心、血管的影响 大多数低镁血症患者常表现出心律不齐，心房纤颤和高血压。流行病学调查发现，通过饮食摄取 Ca^{2+} 比 Mg^{2+} 多或摄取 Mg^{2+} 少则冠状动脉硬化性心脏病发病率高。心肌 Mg^{2+} 的严重缺乏可引起突然的心源性死亡。心肌梗塞早期就伴有血清 Mg^{2+} 含量下降，在其它缺血性心脏病患者血清 Mg^{2+} 也是降低的。饮食或饮水中缺乏镁，能够产生高血压，各种类型高血压患者呈现低镁血症。血清或组织中镁含量和动脉血压

两者间呈负相关。

体外灌流实验证明，去除灌流液中的 Mg^{2+} 可使心肌细胞静息电位负值显著变小，说明缺镁可使心肌兴奋性增高。另外，蒲肯野细胞等快反应自律细胞的缓慢而恒定的钠内流（背景电流）是细胞自动去极化的基础。镁有阻断作用，当低镁血症时，这种阻断作用减弱， Na^+ 内流相对加速，因而心肌快反应自律细胞的自动去极化加速，自律性增高，故易发生心律失常。

Mg^{2+} 可直接和间接作用于许多器官血管床的动脉张力。血浆 Mg^{2+} 迅速降低，产生冠状动脉收缩或痉挛。当 $[Mg^{2+}]_i$ 降低或血液和灌流液中缺乏 Mg^{2+} ，外周和脑膜微循环中的微动脉和小静脉发生强烈的收缩。

3. 低镁血症常可引起低钙血症和低钾血症。低镁血症病人 PTH 分泌障碍，PTH 的靶器官骨骼系统和肾小管上皮对激素的反应也减弱，因而骨钙的动员和钙在肾小管的重吸收发生障碍，血钙得不到补充。这与靶器官腺苷环化酶（AC）因 Mg^{2+} 浓度低不易被活化有关。血钙低本应通过 Mg^{2+} 活化甲状旁腺腺体细胞膜的 AC 而刺激 PTH 分泌，但因 Mg^{2+} 浓度低，不能激活此酶，不能刺激 PTH 分泌，血钙乃进一步降低。

实验和临床皆发现低镁使低钾难以纠正。镁的缺乏能增加尿中钾的排出而产生低钾血症。故对低钾或低钙病例，若经补钾、补钙后仍无效，应考虑有缺镁的存在。缺镁可加强对洋地黄毒性作用的敏感性，因为 Mg^{2+} 调节钠-钾-ATP 酶活性，缺镁使钠泵功能降低，心肌细胞缺钾，继而引起心律失常。

（三）防治原则

积极治疗原发病，尽快排除发病因素。对较轻的低镁血症可通过肌肉注射的途径补钙。严重低镁血症且有症状，特别是出现心律失常时应及时静脉补钙。但应缓慢、谨慎，经常测定血清镁浓度，特别是有肾功能受损者，更应小心。小儿应防止低血压的发生。补钙的剂量视缺镁的程度和症状的轻重而定。

（四）胎儿、婴儿和镁缺乏

胎儿从怀孕 24 小时开始到足月，镁、钙和磷呈指数增加，早产儿贮存减少。大约 50% 伴有原发性窒息的早产儿有低镁血症，多数患儿也有呼吸窘迫症和酸中毒。补充镁可明显减少窒息复发。有病的早产儿处于明显缺镁的高危险状态。钙和磷代谢增加需要镁，因此用高钙和高磷配方喂养早产儿应谨慎。约半数吃牛奶的婴儿发生低镁血症，可能由于牛奶中钙/磷的比值低，可用镁治疗。伴有胃肠大量丢失镁的营养不良小儿，用高钙高磷配方的牛奶喂养可发生低镁血症。胰岛素依赖性糖尿病母亲所生的婴儿可能有低镁血症。

镁被广泛用于治疗妊娠高血压综合征和早产。镁治疗高血压和子宫平滑肌功能障碍有效，但机制不清楚。

三、高镁血症

血清镁浓度高于 1.25mmol/L (2.5mEq/L) 时为高镁血症。

（一）原因和机制

正常人肾有很大的排镁能力，即使摄入大量镁也不致引起高镁血症。高镁血症最常见的原因是肾功能衰竭。见于：

1. 急性或慢性肾功能衰竭伴有少尿或无尿时，由于肾小球滤过功能降低可使尿镁排

出减少。肾小球滤过率在 10ml/min 时就可能产生轻度高镁血症，若 <5ml/min 则产生中度高镁血症。如果此时再使用含镁的药物，则进一步加重高镁血症。

2. 严重脱水伴有少尿。随着尿量减少，镁的排出也减少，故易发生高镁血症。

3. 甲状腺素可抑制肾小管重吸收镁，促进尿镁排出。故某些粘液水肿的病人甲状腺功能减退可能发生高镁血症。

4. 醛固酮也有抑制肾小管重吸收镁，促进尿镁排出的作用。故 Addison 病病人，由于醛固酮分泌减少而导致高镁血症。

(二) 对机体的影响

血清镁浓度不超过 2mmol/L (4mEq/L) 时，临床上很难察觉，当血清镁浓度升高到 3mmol/L (6mEq/L) 时，才会出现镁过多或镁中毒症状。

1. 对神经系统的影响 镁过多能使神经-肌肉连接点释放的乙酰胆碱量减少，抑制了神经肌肉兴奋的传递。镁能抑制中枢神经系统的突触传递，抑制中枢神经系统的功能活动。当血清镁达到 3mmol/L 时，可出现肌肉软弱无力；增至 3.5mmol/L 时，腱反射减退，进而可发展为肌肉弛缓性麻痹；达 5mmol/L 时，可发生呼吸肌麻痹及嗜睡或昏迷。

2. 对心血管的影响 高浓度的镁能抑制房室和心室内传导，并降低心肌兴奋性，故可引起传导阻滞和心动过缓。当血清镁达 7.5~10mmol/L 时，可发生心搏停止。由于镁对血管平滑肌和血管运动中枢的抑制，可使小动脉、微动脉扩张，外周阻力降低和动脉血压下降。

此外，因镁对内脏平滑肌功能的抑制，可引起暖气、呕吐、便秘和尿潴留。

(三) 防治原则

关键是积极治疗原发病和改善肾功能。由于钙、镁有拮抗作用，因此紧急治疗时可静脉输入葡萄糖酸钙。若肾功能低下，可用血液透析疗法以去除过多的镁。此外，应注意纠正可能伴随的高钾血症和抢救呼吸肌麻痹。

(吴其夏)

第四节 钙磷代谢与钙磷代谢障碍

钙、磷在维持人体正常结构与功能中起着重要的作用。虽然钙、磷的日摄入量和排出量经常有很大的变动，但人体细胞内、外液的浓度却相对恒定。体内的钙、磷绝大部分以骨盐形式存在于骨和牙中，成为机体的钙磷库，且骨中的钙、磷比几乎是恒定的，两者之一在体内含量显著变动时，另一个亦随之改变。

一、钙和磷的正常代谢

(一) 钙、磷的含量和分布

成人体内总钙量约 1000~1200g，99% 以骨盐形式存在于骨骼中，其余存在于各种软组织中，细胞外液钙仅占总钙量的 0.1%，约 1g 左右。成人体内含磷约 750±50g，85% 以上存在于骨盐中，其余主要以有机磷酸脂形式存在于软组织中（如磷脂，核酸等），细胞外液中仅约有 2g，以磷脂和无机磷酸盐形式存在。

1. 骨的钙、磷 骨盐占骨总重的 60%~65%，主要以非晶体的磷酸钙和晶体的羟磷灰石两种形式存在 $[Ca_9(\text{HPO}_4)_6\text{OH}, \text{Ca}_5\text{H}_2(\text{PO}_4)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 和 $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6 \cdot (\text{OH})_2]$ ，

其组成和物化性状随人体生理或病理情况而不断变动。新生骨的非晶体磷酸钙比陈骨的多，骨骼成熟过程中逐渐转变成晶体的羟磷灰石。

骨钙和血循环中的钙不断进行着缓慢的交换，每天可达 250~1000mg，它是维持血钙恒定的重要机制之一，同时也是骨的不断更新过程。骨的转换率随年龄而变动，0~1 岁儿童的骨转换率为每年 100%，即婴儿骨骼几乎在一年之内全部更新，同时有明显的骨增积 (accretion)。刚出生婴儿骨骼重约 100g，周岁时可达 200g。青春期生长高峰时骨发育最快，骨钙积储可达 275~500mg/d，骨骺闭合后，骨转换率降低，约为 2%~4%/年，但骨盐仍不断增积，成年后骨的总质量逐步稳定，40~50 岁后，骨吸收增加，骨盐逐步减少。

2. 血钙 正常人血清总钙量相当恒定，为 2.25~2.75mmol/L，儿童稍高，常处于上限。血浆和体液中的钙有三种存在方式。①蛋白结合钙：约占血钙总量的一半，主要与白蛋白结合。②可扩散结合钙：与有机酸结合的钙，如柠檬酸钙、乳酸钙、磷酸钙等，它们可扩散通过生物膜（如肾小球滤过膜），故称为可扩散结合钙。③游离钙：即钙离子 (Ca^{2+})，它与上述两种钙处于动态平衡、不断交换之中，其含量与血 pH 有关，如在 pH6.8 时， Ca^{2+} 约占血总钙量的 58.3%，在 pH7.8 时占 37.5%，其关系遵循下式： $(\text{Ca}^{2+}) = K \cdot [\text{H}^+] / [\text{HCO}_3^-] \cdot [\text{HPO}_4^{2-}]$ 。上述三种血钙形式中，只有离子钙才起直接的生理作用。

正常人血中钙磷浓度之间存在一定关系， $[\text{Ca}] \times [\text{P}] = 350 \sim 400 \text{mg/L}$ ，当 $>400 \text{mg/L}$ 时，两者以骨盐形式沉积， $<350 \text{mg/L}$ 时，可出现骨盐溶解。

3. 血磷 临床上所测的血磷通常指血清中以无机磷酸盐形式存在的磷，正常成人约为 0.8~1.3mmol/L，红细胞和血清磷脂中所含的磷远大于此数，但一般不把它包含在血磷之中。血磷浓度不如血钙稳定，波动较大，因此各种书籍记载的血磷正常范围不一。新生儿血磷约为 1.66mmol/L，6 个月婴儿可达 2.10mmol/L，15 岁左右降至成人水平。同一个体夏天血磷常比冬天高。一日之中的变动可达 10~20mg/L，如葡萄糖、胰岛素可使无机磷酸盐进入细胞形成磷脂，使血磷降低；组织分解旺盛时可使细胞释放磷，使血磷升高。

(二) 钙、磷的生理功能

1. 钙

(1) 成骨：钙是构成骨骼和牙的主要成分，起支持和保护作用，同时作为钙库，调节细胞外液钙离子浓度的恒定以保证组织的正常兴奋性。

(2) 调节细胞功能的信使：钙在所有细胞的运动、分泌、代谢和分化等过程中都起着信使或协同信使的作用。细胞内胞浆钙离子的浓度约为 0.1 $\mu\text{mol/L}$ ，细胞外液钙离子浓度为 1~3mmol/L，细胞内外钙相差一万倍，使钙具有很强的电化学力。当细胞受到刺激时，细胞质膜对钙的通透性发生微小的变化都会使胞浆钙产生明显的波动，从而产生相应的生理效应。如： Ca^{2+} 是肌肉组织的兴奋-收缩偶联因子。 Ca^{2+} 是许多激素、神经递质的刺激-分泌偶联因子，葡萄糖刺激胰岛素分泌需要 Ca^{2+} 协同，无钙的环境中，葡萄糖不能刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素；肾上腺髓质受胆碱能神经刺激分泌儿茶酚胺时，也需要 Ca^{2+} 的协同。 Ca^{2+} 是体温中枢调定点的主要调控介质之一（见发热章）。细胞有丝分裂的启动，细胞的粘附等都需要钙离子的参与。

(3) 凝血： Ca^{2+} 是凝血过程必不可少的因子。枸橼酸盐、草酸盐等的抗凝作用即在於

形成不易解离的枸橼酸钙、草酸钙而使 Ca^{2+} 缺乏，以致血液不能凝固。

(4) 酶活性的调节：许多参与细胞代谢的酶，如腺苷酸环化酶、鸟苷酸环化酶、磷酸二酯酶、酪氨酸、色氨酸羟化酶等，其活性都受 Ca^{2+} 的调节或需 Ca^{2+} 激活。

(5) 维持神经-肌肉的正常兴奋性： Ca^{2+} 与 Mg^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 等共同维持神经-肌肉的正常兴奋性。当血钙 $< 1.75\text{mmol/L}$ 时，神经肌肉兴奋性升高，可出现搐搦。

(6) 其它： Ca^{2+} 降低毛细血管膜的通透性，防止渗出、控制炎症和水肿。

2. 磷 磷在生命过程中十分重要，体内重要的生命化学过程皆有磷的参与。

(1) 生命重要物质的组分：核酸、磷脂、磷蛋白是机体遗传物质、膜结构、重要功能蛋白的基本组份，而磷是这些基本组分的必需元素。

(2) 参与机体能量代谢的核心反应： $\text{ATP} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{Pi} \rightleftharpoons \text{AMP} + \text{Pi}$ ，这是机体能量代谢的核心反应，其实质即磷酸基的给出与再获得，同时伴随着能量的转换。它是机体一切生命活动的能量源泉。

(3) 生物大分子活性的调控：蛋白质的可逆磷酸化过程是机体调控机制的分子学基础之一。如组蛋白的磷酸化可使基因去抑制而加速转录作用；核糖体的蛋白质磷酸化可加速翻译作用；细胞膜蛋白质的磷酸化可改变膜的通透性；酶蛋白的磷酸化可改变酶的活性（如无活性的磷酸化酶 b 经磷酸化转变为活性的磷酸化酶 a 等）。

(4) 成骨：磷是骨和牙的基本矿物质成分。

(5) 凝血：凝血过程的几个重要步骤皆须在磷脂的表面进行，血小板 3 因子和凝血因子 III 的主要成分即磷脂，它们为凝血过程提供充分的磷脂表面。

(6) 其它：磷酸盐参与酸碱平衡的调节；2, 3-二磷酸甘油酸调节血红蛋白与氧的亲合力等皆是磷的重要生理功能。

(三) 钙、磷平衡的调节

1. 钙、磷的需求量及其吸收与排泄

(1) 钙、磷的每日需求量：成人约需钙 $0.5 \sim 1.0\text{g/d}$ ，儿童、妊娠、哺乳期需钙量增加，约为 $1.0 \sim 1.5\text{g/d}$ ，绝经期妇女由于女性激素缺乏，尿钙排出增加，钙需求量也增加。乳制品、干果、豆制品含钙丰富，但谷物、肉类、禽类含钙不多。

磷的需求量成人约 $1.0 \sim 1.5\text{g/d}$ ，磷在膳食中含量丰富。乳制品，谷类，肉，鱼等皆有极丰富的磷，且食物中磷易于吸收，并可在体内储存，因此磷缺乏症相对少见。

(2) 钙的吸收和排泄：钙的吸收主要在酸度较强的十二指肠和空肠上段，分主动运转和被动弥散两种方式。生理情况下决定钙吸收的主要因素是维生素 D (Vit D) 和机体对钙的需要量。在 VitD 供应充分的情况下，通常不致发生钙缺乏。维生素 D 缺乏则钙的吸收降低。儿童、乳母对钙的需求增加也可使钙的吸收加强。甲状旁腺素 (PTH) 通过加强肾对 VitD 的羟化，使 $25(\text{OH}) \cdot \text{D}_3$ 转化成活性的 $1, 25(\text{OH})_2 \cdot \text{D}_3$ ，也可促进肠道钙的吸收。但食物中过多的碱性盐如草酸盐、碱性磷酸盐或植酸等可妨碍钙的吸收。

钙的排泄主要通过粪和尿两种方式。正常人粪钙日排量约占摄入量的 $75\% \sim 80\%$ ，粪钙由食物中未被吸收的钙和消化液中的钙组成，腹泻、VitD 缺乏、高钙膳食时，粪钙增加，但机体对粪钙的排泄量不具重要的调节能力。尿钙约占钙摄入量的 20% ，但机体对此部份排泄钙具有一定的调节能力。经肾小球滤过的钙每日约为 10000mg ，但在 PTH 和 VitD 的作用下， 99% 的滤出钙被肾小管重吸收。若血钙低于 2.4mmol/L ，尿钙排出可

明显减少甚至停排。血钙增多时尿钙排出也增多，但很少能超过 500mg/d，因此在骨质迅速破坏的一些疾病状态下，骨钙释放超过肾的清除能力可出现高钙血症。但某些利尿剂如速尿、利尿酸和药理剂量的肾上腺糖皮质激素可促进尿钙的排泄，并被用以治疗严重高钙血症。

(3) 磷的吸收和排泄：从膳食中摄入的磷约有 70% 在小肠吸收，以小肠中段吸收最多。磷的吸收需要钠离子的同时存在，磷和钠的协同运输是一个耗能的主动过程。调节肠对磷吸收的机制尚不清，VitD 可促进磷的吸收，PTH 和降钙素对肠吸收磷无明显影响。

正常成人每日磷排量约等于吸收量，其中 20%~40% 由粪便排泄，60%~80% 由尿排泄。从肾小球滤过的磷有 85%~95% 被肾小管重吸收，尿中磷的排泄量常随食物中磷含量的升降而升降，同时肾小管对磷的重吸收也和钠重吸收相平行，当钠重吸收减少时，尿磷排泄也增加。Vit D 促进肾小管对磷的重吸收，但 PTH 和降钙素抑制肾小管对磷的

1) VitD 对肠的作用: 小肠粘膜内有 $1,25(\text{OH})_2 \cdot \text{D}_3$ 的受体蛋白, 该蛋白经 Vit D 激活后可促进钙结合蛋白的生成从而促进钙的吸收。Vit D 还促进肠上皮细胞刷状缘上钙敏感的 ATP 酶的生成, 该酶的激活也促进钙的吸收。促进钙磷在小肠中的吸收是 Vit D 的主要功能。

2) VitD 对骨的作用: VitD 可激活破骨细胞, 促进溶骨, 使血钙升高。同时 Vit D 还参与调节 PTH 的成骨作用, 缺乏 Vit D 时 PTH 对骨的作用明显减弱甚至消失, 骨盐沉积速度也减慢。

3) Vit D 对肾的作用: Vit D 促进肾小管对钙磷的重吸收, 减少尿钙、尿磷的排泄。

(3) 降钙素 (CT): CT 的基本作用为降低血钙, 其分泌受血 Ca^{2+} 的反馈调节。

1) CT 对骨组织的作用: CT 的作用与 PTH 相反, 它主要抑制破骨细胞的形成和活性, 并促进破骨细胞转变为成骨细胞, 从而降低血钙, 促进骨质钙化。

2) CT 对肾的作用: CT 抑制肾小管对钙磷的重吸收, 增加钙磷的排泄。CT 还抑制肾小管上皮细胞的 $1-\alpha$ 羟化酶, 阻碍 $25(\text{OH}) \cdot \text{D}_3$ 在肾的进一步羟化, 从而间接影响钙、磷在肠的吸收。CT 对肠无直接作用。

(4) 其它影响钙磷代谢的激素见表 3-4。

表 3-4 影响钙磷代谢的其它激素

激 素	作 用
生长素	在生长期促进钙的利用, 促进钙磷的正平衡
雄激素	促进钙磷在骨质的沉着
雌激素	促进钙磷在骨质的沉着。在青春期特异的作用於骺端软骨, 使骺端关闭而停止骨的生长
甲状腺素	使成骨作用和骨吸收均加强, 但骨吸收占优势, 从而引起高血钙和尿钙增多
糖皮质激素	抑制骨吸收, 抑制肠中钙吸收, 减少肾小管对钙磷重吸收。可用於治疗高血钙。

二、钙磷代谢异常

(一) 低钙血症

血清蛋白浓度正常时, 血清钙 $< 2.2\text{mmol/L}$ 为低钙血症。

1. 病因和发病机制

(1) 维生素 D 代谢障碍: ① Vit D 缺乏; 多见的於食物中缺乏 Vit D, 或接触阳光过少, 儿童发病典型, 形成营养性佝偻病。② 肠吸收障碍: 见于慢性腹泻、脂肪泻、阻塞性黄疸等, 使维生素 D 吸收障碍。③ Vit D 的羟化障碍: 见于肝硬化、肾功能衰竭、遗传性 $1-\alpha$ 羟化酶缺乏等疾病。由於 VitD 的羟化障碍, 不能在体内有效地生成活性型的 Vit D_3 , 形成抗维生素 D 佝偻病。

由於 Vit D 的不足致肠钙吸收减少, 尿钙丢失增加, 造成低钙血症和钙缺乏。

(2) 甲状旁腺功能减退: 该症可分为原发性甲状旁腺功能减退症和继发性甲状旁腺功能减退症。后者多见的於甲状腺肿瘤治疗过程中误伤或不可避免地损伤甲状旁腺, 如甲

甲状腺切除术中连同甲状旁腺一起切除或损伤了甲状旁腺的血管供应，或对恶性甲状腺肿瘤作放射治疗时使甲状旁腺同时受损等。

原发性甲状旁腺功能减退症是一组多原因疾病，最常见者为体内有 PTH 抗体，原因不明。少数病人显示甲状旁腺被脂肪和纤维组织替代。由于 PTH 的不足使骨钙动员受阻，尿钙丢失增加。

(3) 慢性肾功能衰竭：慢性肾衰低血钙的发生机制主要有以下四方面：①高血磷：由于肾小球滤过率的明显降低，磷酸盐排出受阻，而 $[Ca] [P] = \text{常数}$ ，血磷升高，则血钙降低。②Vit D 的羟化障碍：由于肾的严重损害，不能有效地将 $25(OH) \cdot D_3$ 转化为 $1, 25(OH)_2 \cdot D_3$ ，使钙的吸收减少。③骨抗 PTH：慢性肾衰时，骨骼对 PTH 的敏感性下降，骨钙动员受阻。④肠钙吸收减少：肾功能衰竭时，食欲减退、胃肠功能紊乱，再加上活性 Vit D 不足，使钙的吸收明显减少。肾衰常伴有代谢性酸中毒，酸性环境中结合钙的解离度高， Ca^{2+} 可无明显降低，症状不显。但当纠正酸中毒后，若不及时补充钙剂和维生素 D，则易出现显著的低血钙。

(4) 急性胰腺炎：胰腺因炎症、坏死，释放脂肪酸与钙结合形成钙皂，可引起血钙暂时性降低。此外，胰腺炎可引起胰高血糖素过多分泌，后者刺激 CT 分泌增加也可能参与低血钙的发生。

2. 对机体的影响 慢性、轻中度的低血钙可不伴有症状，但血清钙离子严重而迅速下降可致明显症状。

(1) 对神经肌肉的影响：由于 Ca^{2+} 可降低神经肌肉的兴奋性，低血钙时神经肌肉兴奋性增高，可出现手足抽搐、肌痉挛、喉鸣与惊厥，严重者可致癫痫发作及精神症状。

(2) 对骨代谢的影响：低钙血症伴钙缺乏时，可引起骨质钙化障碍，小儿多表现为佝偻病，出现囟门迟闭、骨骼畸形等；成人则表现为骨质软化、纤维性骨炎、骨质疏松等。

(3) 对心肌的影响：由于细胞外液钙离子浓度降低，对 Na^+ 内流的膜屏障作用减小，心肌的兴奋性、传导性升高。但由于膜内外 Ca^{2+} 的浓度差减小， Ca^{2+} 内流减慢，从而使动作电位平台期延长，不应期相应延长。心电图上表现为 Q-T 时间延长，ST 段延长及 T 波平坦或倒置。同时，钙内流减慢使心肌收缩力下降，在新生儿，严重的低钙血症可引起心力衰竭。

(4) 其它：婴幼儿缺钙时，免疫功能降低，易感染念珠菌病或反复发生细菌感染。少数慢性缺钙患者可有皮肤干燥、鳞屑增多、指甲易脆、毛发稀疏等表现。

3. 防治原则

(1) 病因治疗：找出病因，尽可能根治。

(2) 补充钙剂和 Vit D：对于抗 Vit D 的缺钙症，可使用 $1, 25(OH)_2 \cdot D_3$ 。

(二) 高钙血症

血清蛋白正常时，血清钙大于 2.75mmol/L 为高钙血症。

1. 病因和发病机制

(1) 原发性甲状旁腺功能亢进症：为高血钙的主要原因，常见于甲状旁腺腺瘤和甲状旁腺增生，少数为甲状旁腺癌。由于 PTH 的异常增多而使血钙升高。

(2) 恶性肿瘤：引起高血钙的发生率仅次于原发性甲状旁腺功能亢进症，为高血钙

的另一主要原因。按肿瘤性质分，骨转移性肿瘤约占 70%，白血病 20%，无转移性肿瘤 10%。转移至骨的肿瘤细胞可引起骨质的破坏，骨钙释放，血钙升高；骨转移癌还可产生一些细胞因子，如白介素-1 (interleukin-1)，转移生长因子 (transforming growth factor)，上皮生长因子 (epidermal growth factor)，肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor) 等，这些因子在局部皆显示出促进骨质吸收，骨钙释放的活性。

有些肿瘤细胞 (如肺癌、肾癌、乳腺癌等) 还可释放 PTH 样物质，被称为 PTH 相关肽 (PTH related peptide)，它是一个含 141 个氨基酸残基的多肽，具有 PTH 的生物活性，但与 PTH 免疫原性不同。PTH 相关肽的异常分泌可能是非骨转移肿瘤引起高血钙的主要因素。

(3) 甲状腺功能亢进：甲状腺素和三碘甲腺氨酸 (T_3) 可促进骨质吸收，使血钙升高，尿钙增加。约有 15%~20% 的中度甲状腺功能亢进病人伴有高血钙。

(4) 继发性甲状旁腺功能亢进症：见于慢性肾炎，Vit D 缺乏，肾功能衰竭病人血液透析等原因引起的长期低血钙。长期低血钙的刺激可引起甲状旁腺的代偿性增生，PTH 分泌增加，有时可因过度增生反而出现高血钙。

(5) 其它：Vit D 中毒，肾上腺皮质功能减退等。过量的 Vit D 造成肠钙吸收增加和骨钙溶解致高血钙。肾上腺皮质功能减退致高血钙者多见于肾上腺切除术后或大剂量使用肾上腺皮质激素后突然停药，因肾上腺皮质激素具有对抗维生素 D，抑制肠钙吸收和骨吸收的作用，其突然减退可致功能性 (相对性) 高维生素 D 血症，从而导致高血钙。

2. 对机体的影响

(1) 肾的损害：肾对高钙血症相当敏感，高钙血症 48 小时后即可见肾超微结构的改变，主要损害位于肾小管，包括肾小管的水肿、坏死、肾小管基底膜钙化等。晚期可见肾小管纤维化、肾钙化、肾结石等。

肾功能损害由于以肾小管受害为主，早期主要表现为浓缩功能障碍，多尿、夜尿，严重者尿量增多可达 8~10L/d。病人烦渴，脱水，呕吐，血液浓缩致高钠血症。若高钙血症不能控制，则可逐步发展至肾功能不全，肾功能衰竭。

(2) 对神经肌肉的影响： Ca^{2+} 与其它几种阳离子的平衡控制着神经肌肉的应激性，其关系式如下：神经肌肉应激性 $\propto [Na^+][K^+] / ([Ca^{2+}][Mg^{2+}][H^+])$ 。高钙血症时，神经肌肉兴奋性下降，病人早期常表现乏力、软弱、淡漠、腱反射抑制。严重高血钙病人常表现腹痛、极度衰弱、精神障碍以至木僵、昏迷等。

(3) 对心肌的影响： Ca^{2+} 对心肌细胞膜的钠内流有竞争性抑制作用，称为膜屏障作用。高血钙时，膜屏障作用加大，钠内流受抑制，心肌的兴奋性、传导性皆降低。高血钙时快反应细胞动作电位平台期钙内流加速，因而平台期缩短，复极加速。心电图上可显示房室传导阻滞，Q-T 间期缩短。但严重高血钙时 (血清 $Ca^{2+} > 4mmol/L$) T 波变宽，Q-T 间期延长，病人可发生致命性心律失常或心搏骤停。

(4) 其它：血钙升高可形成多处的异位钙化，如血管壁的钙化，关节周围的钙化，软骨钙化，肾钙化，结膜、鼓膜钙化等，这些钙化灶可引起相应的器官功能损害。如钙盐沉积在胰管中及高血钙刺激胰泌素和胰酶大量分泌可引起急性胰腺炎。

通常血清钙 3.0~3.75mmol/L 时可出现神经衰弱，4.0mmol/L 出现精神症状，>4.0mmol/L 发生谵妄，>4.5mmol/L 可发生高钙血症危象，如严重脱水、高热、心律紊

乱、意识不清等，病人每易死於心搏骤停、昏迷及其并发症或坏死性胰腺炎、肾功能衰竭等。

3. 防治原则 轻度高钙血症若无明显的临床症状可不予治疗，控制钙和 Vit D 摄入亦可。有明显症状的高钙血症应予及时治疗。

(1) 支持疗法：最重要的支持疗法为大量输液，以纠正脱水，促进钙的排泄。

(2) 病因治疗：及时有效治疗、控制原发病。但高钙血症患者全身麻醉的危险性较大，因此，当选择外科手术治疗时，宜先用内科治疗以降低血钙。

(3) 降钙治疗：有多种方法可降低血钙，如速尿、利尿酸等袢性利尿剂；糖皮质激素，降钙素，以及透析疗法等，可酌情选用。

(三) 低磷血症

血清磷浓度 $<0.8\text{mmol/L}$ 称为低磷血症， $<0.5\text{mmol/L}$ 时为重度低磷血症。

1. 病因和发病机制

(1) 摄入不足：慢性酒精中毒，长期腹泻，长期静脉营养未注意补磷等皆可导致机体磷的负平衡，使血磷降低。

(2) 甲状旁腺功能亢进症：由於 PTH 分泌增加导致大量无机磷从肾排泄，可引起低血磷，病人同时有高血钙。

(3) Vit D 缺乏：Vit D 缺乏使肠道磷吸收减少而肾排磷增加，亦可导致低磷血症。

(4) Fanconi 综合征：这是一组多原因引起的以近端肾小管重吸收障碍为特征的综合征。近曲小管对超滤液中多种物质的重吸收皆降低，经髓袢和远曲小管的代偿后，其突出的最终表现为碳酸氢盐、钾和磷的过度丢失，病人酸中毒、低钾、低磷血症。即使血磷已明显降低时，尿磷仍见增高。

(5) 糖代谢增强：输入葡萄糖、胰岛素可引起血磷暂时降低，因葡萄糖进入细胞时伴有磷酸盐的进入，可能与代谢物磷酸化有关。

(6) 其它：严重的感染、烧伤等也可见血磷降低，可能与呕吐、吸收不良和肾排磷增加有关。

2. 对机体的影响 自从血清磷自动检测技术问世以来，住院病人中低磷血症的发现甚为常见，据国外报导，一般住院病人低磷血症发生率自 10%~21.6% 不等，但低磷血症通常并无明确特异的症状，因此常易被忽略。

低磷血症引起的常见生化异常为 ATP 生成不足和红细胞中 2, 3-DPG 减少，因为 ATP 和 2, 3-DPG 的生成皆需要充足的无机磷。在急性轻中度低磷血症时，由於细胞内通常有丰富的磷储备，可不出现任何症状，但在长期严重的磷缺乏时，则可出现明显的损害，甚至危及生命（此时血清磷通常低於 0.3mmol/L ）。

在急性低磷血症时，以神经肌肉的症状较明显，包括近端肌肉无力、厌食、头晕、感觉异常、鸭步态等。慢性低磷血症时常以骨骼系统损害为主要表现，如骨痛、佝偻病、骨质软化、病理性骨折等。在极度严重的低磷血症（血清磷低於 0.16mmol/L ）、可出现神经系统的明显损害和神经精神症状，如易激惹、发音障碍、精神错乱、木僵、抽搐、昏迷。脑电图可见广泛的异常改变以及神经传导速度减慢。横纹肌可出现溶解，严重者可出现呼吸肌衰竭。

红细胞在重度低磷血症时也可出现一系列损害。红细胞中 2, 3-DPG 生成不足，血红

蛋白氧离曲线左移可导致组织缺氧；ATP生成不足，红细胞膜由于能量缺乏而变得僵硬易损，红细胞寿命缩短。白细胞的吞噬、迁移活性降低，使病人抗感染能力下降。血小板的聚集力下降，寿命缩短则可能参与重症病人出血倾向的发生。

3. 防治原则 低磷血症防治的关键在于及时的识别和诊断，因低磷血症通常无特异的表现常易被忽略，或被混入原发病的症状中，因此对它保持警惕性，及时正确的诊断，适当的补磷常可奏效。

(四) 高磷血症

成人血清磷 $>1.61\text{mmol/L}$ ，儿童 $>1.90\text{mmol/L}$ 为高磷血症。

1. 病因和发病机制

(1) 肾功能衰竭：急性肾功能衰竭时，当肾小球滤过率 $<20\sim 30\text{ml/min}$ 可出现高磷血症。主要是由于磷酸盐的滤过障碍所致；此外，由于高血磷导致低血钙，引起继发性PTH增多，使骨盐释放增加，过多释出的磷酸盐在重度肾功能衰竭时又无法及时排出，遂使血磷进一步上升。

(2) 甲状旁腺功能低下：由于PTH分泌不足致尿磷排泄减少，导致血磷升高。

(3) Vit D中毒：Vit D促进小肠的磷吸收和肾小管对磷的重吸收，过量的Vit D可使血磷升高。

(4) 磷从细胞内释出：急性酸中毒或淋巴瘤，白血病等化疗时，磷可从细胞内大量释出而造成高磷血症，尤其在肾功能不全、磷排泄受阻时更易发生。

2. 对机体的影响 高磷血症的主要影响在于它与钙的结合（ $[\text{Ca}] \cdot [\text{P}] = \text{常数}$ ），导致低钙血症和异位钙化，从而出现低钙血症的各种临床表现和异位钙化组织的相应损害，如肾的钙化可造成肾功能的进行性损害，皮肤的钙化则可能是慢性肾功能衰竭病人皮肤顽固搔痒的原因之一等。

高磷血症抑制肾近曲小管的 α -羟化酶，使VitD代谢障碍；同时抑制骨的重吸收，而重吸收是骨重建的必须步骤，因此，在肾性骨营养不良的发生中，高磷血症亦是一个重要的发病因素。

3. 防治原则

(1) 防治原发病，治疗低血钙。

(2) 降低肠吸收磷，如口服氢氧化铝凝胶与磷形成不溶解的化合物以阻止磷的吸收等。

(3) 肾功能衰竭所致高血磷可用透析疗法。

(王树人)

第四章 酸碱平衡和酸碱平衡紊乱

机体的组织、细胞必须处于具有适宜的酸碱度的体液环境中，才能进行正常的生命活动。细胞外液适宜的酸碱度用 pH 表示时是 7.35~7.45，平均值为 7.40 ± 0.05 ，是一个变动范围很窄的弱碱性环境。虽然机体在代谢过程中不断生成酸性或碱性物质，也经常摄取一些酸性或碱性食物，但是依靠体液的缓冲系统以及肺和肾的调节功能，血浆 pH 仍然稳定在正常范围内。这种生理情况下，维持体液酸碱度的相对稳定性称为酸碱平衡 (acid-base balance)。

尽管机体对酸碱负荷具有强大的缓冲能力和有效的调节功能，但有许多原因可引起酸碱超量负荷或调节机制障碍而导致体液环境酸碱度稳定性破坏，形成酸碱平衡紊乱 (acid-base disturbance)。这是临床各科均十分常见的重要课题。

本章以细胞外液的酸碱状态为重点，在阐述正常机体酸碱调节机制之后，叙述各种类型酸碱平衡紊乱的常见原因、代偿功能以及对机体的影响。

第一节 机体对酸碱平衡的调节机制

一、体液酸碱物质的来源

食物当中含有大量非电解质（糖和脂肪）和中性有机或无机盐，也含有酸性或碱性物质，但量不多。体液中的酸性或碱性物质主要是组织、细胞在物质代谢过程中产生的。正常人体在普通膳食条件下，酸性物质的产生量远远超过碱性物质的产生量。

1. 两种酸及其来源

(1) 挥发酸：机体在代谢过程中产生最多的酸性物质是 H_2CO_3 。糖、脂肪和蛋白质在其分解代谢过程中，特别是在其氧化最后阶段均可形成 CO_2 。据估计成人在安静状态下每天可产生 300~400L CO_2 。 CO_2 非酸亦非碱，但与水结合后生成 H_2CO_3 ；而且体内某些组织细胞含有碳酸酐酶能催化这一反应而生成大量 H_2CO_3 。如果产生的 CO_2 全部生成 H_2CO_3 则每天约产生 $15molH^+$ 。

H_2CO_3 可以变成气体的 CO_2 从肺排出体外，故称之为挥发酸 (volatile acid)。通常，把肺对 H_2CO_3 排出量的调节，称为酸碱平衡的呼吸性调节。

(2) 固定酸：这类酸性物质不能由肺排出体外，必须经肾从尿中排出，故称为固定酸 (fixed acid) 或称非挥发酸。正常成人每天由固定酸产生的 H^+ 约为 50~100mmol。

体内固定酸是蛋白质在分解代谢过程中产生的。由于氨基酸种类不同，生成的内源性固定酸亦不同，如含硫氨基酸（蛋氨酸、胱氨酸及半胱氨酸）产生硫酸；核蛋白和磷脂水解后生成磷酸。嘌呤类化合物氧化分解产生尿酸。

糖和脂肪在分解代谢过程中亦能产生多种酸性物质，如糖酵解过程生成甘油酸、丙酮酸及乳酸；糖氧化过程中生成各种三羧酸；脂肪代谢产生 β 羟丁酸和乙酰乙酸等。这些有机酸是物质代谢过程中的正常中间产物，最终氧化成 CO_2 和 H_2O 而被排出体外并不影响体液的酸碱状态。

2. 碱及其来源 食物中的碱性物质主要来源于蔬菜和水果。由于这些植物性食物富含有机酸盐如柠檬酸盐、苹果酸盐、草酸盐等，在体内有机酸经三羧酸环氧化后变成 CO_2 和 H_2O ，而 Na^+ 、 K^+ 则与细胞外液 HCO_3^- 结合成碱性盐。

物质代谢过程中也可产生碱性物质，但对体液酸碱状态影响不大。例如氨基酸脱氨后生成的碱性物质氨，由于在肝经鸟氨酸循环转为尿素故血中含量其微。

二、酸碱平衡的调节机制

(一) 细胞外液的缓冲作用

缓冲作用系指向溶液中加入酸或碱时具有防止 H^+ 浓度发生显著变动，即减轻 pH 变动程度的作用。体液中的缓冲物主要是弱酸，它能够吸收或释放 H^+ ，使游离 H^+ 浓度变化减少到最低程度。以磷酸为例，由于在体液中发生如下变化： $\text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HPO}_4^{2-}$ ，则弱酸 (H_2PO_4^-) 与其共轭的碱 (HPO_4^{2-}) 形成有效的缓冲对。

体液的缓冲系统是由弱酸及其共轭的碱所构成的缓冲对组成的。细胞内外液均有碳酸氢盐 (HCO_3^-) 缓冲系及 HCO_3^- 缓冲系以外的各种缓冲系构成的非 HCO_3^- 缓冲系 (Buf)。细胞外液的缓冲对分布如下：

1. 血液

血浆： $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 、 Pr^-/Hpr 、 $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 。

红细胞： Hb/HHb 、 $\text{HbO}_2^-/\text{HHbO}_2$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 、 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 、有机磷酸盐。

在血浆和红细胞中，分别以 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 和血红蛋白缓冲对为主 (表 4-1)。

2. 组织间液 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 。

体内挥发酸主要由非 HCO_3^- 缓冲系中的 Hb 缓冲对缓冲。固定酸或碱能被所有缓冲系 (HCO_3^- 缓冲系及非 HCO_3^- 缓冲系) 所缓冲，其中以 HCO_3^- 缓冲系的缓冲能力为最强。这是因为：①含量最多，占血液缓冲总量的 53%；②为开放性缓冲系，它通过肺和肾对血中 CO_2 及 HCO_3^- 浓度的调节，使其缓冲能力大为增加，远远超出其化学反应达到的程度。

(二) 肺在酸碱平衡调节中的作用

肺在酸碱平衡调节中的作用是通过改变肺泡通气量控制 CO_2 的排出量，使血浆中 HCO_3^- 与 H_2CO_3 的浓度比值维持正常，以保持相对恒定。

肺泡通气量是受呼吸中枢控制的。延髓呼吸中枢接受来自中枢化学感受器和外周化学感受器的信息。中枢化学感受器位于延髓腹外侧浅表部位，接受脑脊液及脑间质液 H^+ 的刺激而兴奋呼吸中枢使肺泡通气量增加。血液中 H^+ 因不易透过血脑屏障，对中枢化学感受器的直接作用很弱。外周化学感受器系指主动脉体和颈动脉体而言， PaO_2 降低， Pa

表 4-1 全血各缓冲系及其缓冲能力比较

缓 冲 对	占全血缓冲能力的百分比
HCO_3^- 缓冲系	53
血 浆	35
红 细 胞	18
非 HCO_3^- 缓冲系	47
Hb 及 HbO_2	35
血浆蛋白	7
无机磷酸盐	3
有机磷酸盐	2

延髓的中枢化学感受器对 PaCO_2 变动非常敏感。 PaCO_2 升高刺激中枢化学感受器使呼吸中枢兴奋引起肺泡通气量增加。这种作用是由于增加的 CO_2 改变了脑间质或脑脊液的 pH，使 H^+ 增加而造成的，并非 CO_2 本身的直接作用。但 PaCO_2 增高至大于 10.7kPa (80mmHg) 时，呼吸中枢反而受到抑制。动脉血 pH 变化亦能明显地改变肺泡通气量，例如，代谢性酸中毒当 pH 由 7.4 降至 7.0 时，肺泡通气量可由正常 5L/min 增到 30L/min 以上。这是 H^+ 刺激外周化学感受器，主要是颈动脉体而引起的。 PaO_2 低于 8kPa (60mmHg) 时，刺激末梢化学感受器反射地引起呼吸加深加快，肺泡通气量增加。 PaO_2 下降对呼吸中枢的直接作用是抑制效应。

(三) 肾在酸碱平衡调节中的作用

肾在酸碱平衡调节中的作用在于通过改变排酸或保碱的量来维持血浆 HCO_3^- 浓度在正常范围内，以保持血浆 pH 值不变。由于普通膳食条件下，正常人体内酸性物质的产生量远远超过碱性物质的产生量，因此肾主要是针对固定酸负荷的调节。这种调节作用是由两个方面构成的：①排出每天代谢过程中生成的 50~100mmol 的 H^+ ；②重吸收经肾小球滤出的 HCO_3^- 。

肾小管上皮细胞分泌的 H^+ 是由细胞内的 H_2O 生成的，此过程产生的等量的 OH^- 在碳酸酐酶 (carbonic anhydrase) 催化下与 CO_2 结合生成 HCO_3^- ；后者经基侧膜进入肾小管周围毛细血管。结果每分泌一个 H^+ ，也必然同时在血浆中增加一个 HCO_3^- 。如果分泌的 H^+ 与滤出的 HCO_3^- 结合，则 HCO_3^- 被重吸收而防止了 HCO_3^- 从尿中丢失；如果分泌 H^+ 过多，则可与 NH_3 或 HPO_4^{2-} 结合，生成的 HCO_3^- 回收入血增加血浆 HCO_3^- 浓度，以补偿每日因酸负荷而丢失的 HCO_3^- 。

1. 近端肾单位的酸化作用 近端肾单位的酸化作用是通过近曲小管上皮细胞管腔膜的 Na^+ - H^+ 交换完成的。由于泌 H^+ 时需与管腔中的 Na^+ 进行交换，而且两者转运方向相反，故又称逆向转运。这种转运蛋白在细胞外侧与滤出的 Na^+ 结合而在细胞内侧则与 H^+ 结合，结果使 Na^+ 进入细胞内而 H^+ 从细胞内排出 (图 4-1)。

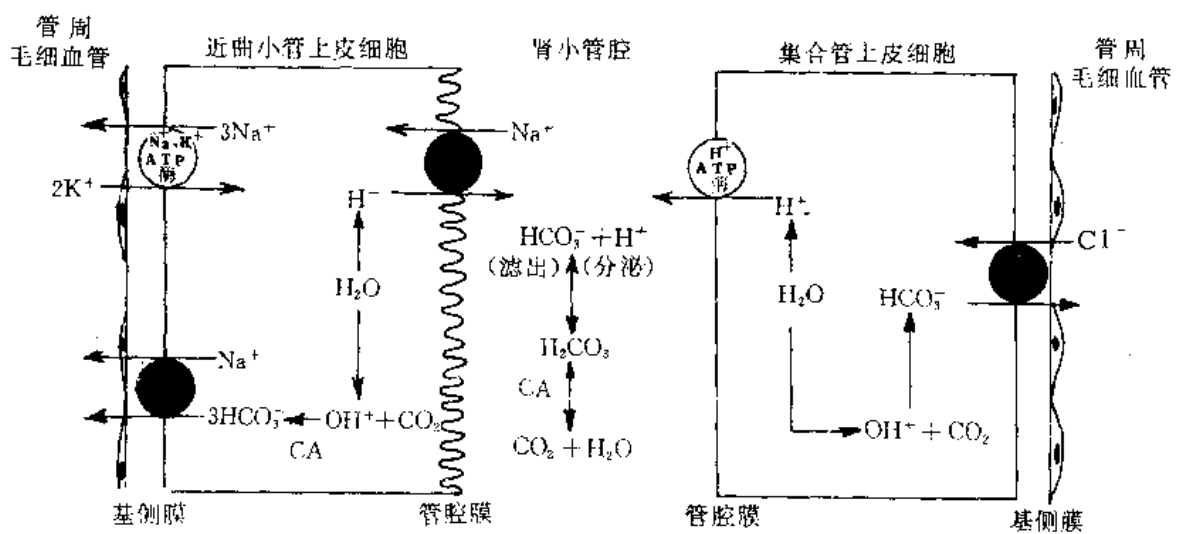


图 4-1 近曲小管和集合管泌 H^+ 重吸收 HCO_3^- 过程示意图

○：表示主动转运；●：表示继发性主动转运；CA：碳酸酐酶

Na⁺ 移出而使细胞内 Na⁺ 浓度维持在一个较低的水平 (约 30mmol/L), 因此细胞外 Na⁺ 易于向低浓度的细胞内扩散, 同时促进 H⁺ 向管腔中分泌, 这种过程称为继发性主动转运 (secondary active transport)。

近曲小管上皮细胞内形成的 HCO₃⁻, 由基侧膜 Na⁺-3HCO₃⁻ 载体返回循环; 此部位的 Cl⁻-HCO₃⁻ 交换的作用不大。

2. 远端肾单位的酸化作用 远端肾单位是由皮质升支粗段末端的致密斑开始的, 包括远曲小管、连结段、皮质集合管和髓质集合管。远端酸化作用 (distal acidification) 是由皮质集合管和髓质集合管的闰细胞承担的。此细胞又称泌氢细胞, 它并不能转运 Na⁺, 是一种非 Na 依赖性酸碱调节, 是借助于管腔膜 H⁺-ATP 酶泵向管腔中泌 H⁺, 同时重吸收等量 HCO₃⁻。后者如图 4-1 所示, 是 Cl⁻-HCO₃⁻ 交换的结果。

3. HCO₃⁻ 重吸收 肾小球滤出的 HCO₃⁻ 约 90% 在肾近曲小管被重吸收, 其中大部份是在这段起始的 1~2mm 处, 即初段近曲小管 (earlyproximal tubule), 相当于 S₁ 和 S₂ 段进行的。其余 10% 的回收部位是较远的节段, 主要是在外髓集合管。

肾小管上皮细胞的碳酸酐酶对 HCO₃⁻ 的重吸收起着关键作用。在近曲小管, 上皮细胞排泌的 H⁺ 与管腔中的 HCO₃⁻ 结合生成 H₂CO₃, 进而水解为 H₂O+CO₂。由于初段近曲小管上皮细胞的刷状缘富含碳酸酐酶, 上述反应在此段明显加速, 使得生成的 H₂CO₃ 并不能在近曲小管的小管液中滞留, 故游离 H⁺ 浓度很低。这一反应的生理意义在于它能够保持细胞与管腔间的 H⁺ 浓度梯度, 有利于 H⁺ 的分泌和 HCO₃⁻ 的重吸收。

外髓集合管上皮细胞管腔膜也含碳酸酐酶, 在远端肾单位的酸化过程中起重要作用。

4. NH₄⁺ 的排出 铵 (NH₄⁺) 的生成和排出是 pH 依赖性的, 酸中毒愈重, 尿排 NH₄⁺ 量愈多。近曲小管上皮细胞是产 NH₄⁺ 的主要场所, 主要是谷氨酰胺酶水解谷氨酰胺产生的: 谷氨酰胺 → NH₄⁺ + 谷氨酸盐 → NH₄⁺ + α-酮戊二酸盐。后者进而生成 2HCO₃⁻, 并通过基侧膜 Na⁺-3HCO₃⁻ 逆向转运进入循环 (图 4-2)。

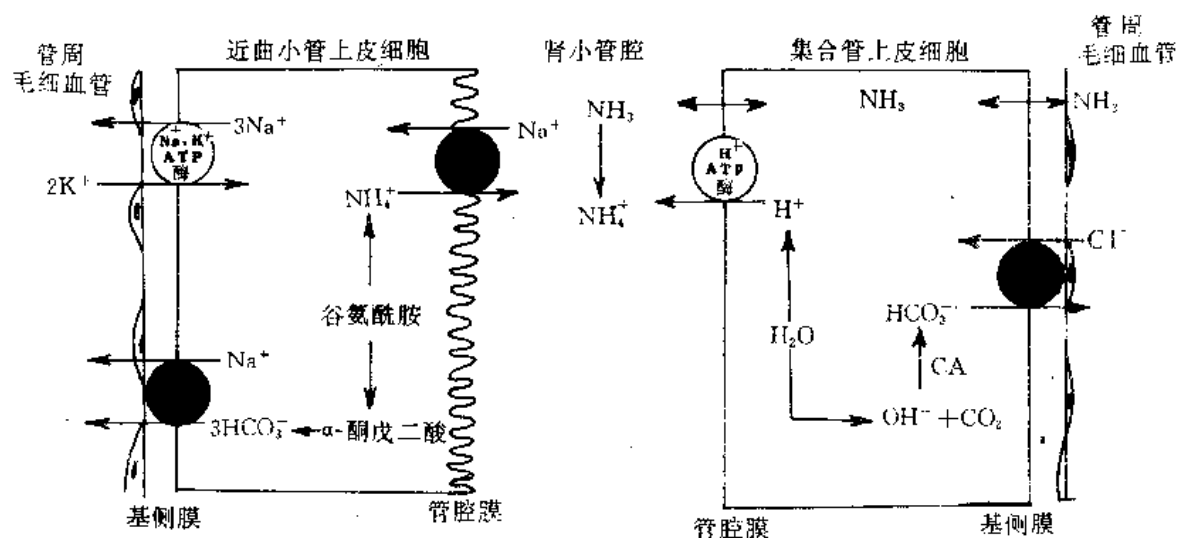


图 4-2 尿铵形成示意图

值得注意的是, NH₄⁺ 必须通过载体才能进入管腔, 并非自由弥散。近曲小管上皮细胞管腔膜 Na⁺-H⁺ 载体还承担 Na⁺-NH₄⁺ 交换功能, 使 NH₄⁺ 进入管腔。肾小管管腔内 75% 以上的 NH₄⁺ 在髓质进入铵循环 (图 4-3), 在髓袢升支粗段 NH₄⁺ 替代管腔膜 Na⁺。

K^+ 、 $2Cl^-$ 载体中的 K^+ 而被移入细胞内，进而进入低酸度的肾间质生成 NH_3 。 NH_3 的进一步去向和作用有二：①进入近曲小管 S_3 段，参与 NH_4^+ 的髓质循环。 S_3 段无碳酸酐酶，小管上皮细胞排泌少量 H^+ 便可使 pH 明显下降，故 NH_4^+ 浓度转低有利于 NH_3 从肾间质弥散进入管腔。②进入髓质集合管加强酸的排出。由于 NH_4^+ 在髓祥升支被吸收，髓质集合管 NH_4^+ 的浓度已经很低；其次，大部分髓质集合管管腔膜无碳酸酐酶，而且 H^+ -ATP 酶泵不断地泌 H^+ ，故管腔内酸度明显增加。以上原因促使 NH_3 从间质弥散至髓质集合管管腔中。氨进入肾小管管腔后与小管上皮细胞排泌的 H^+ 结合成 NH_4^+ 。 NH_4^+ 带电荷，水溶性，故不易通过基底膜返回小管上皮细胞而从尿中排出。

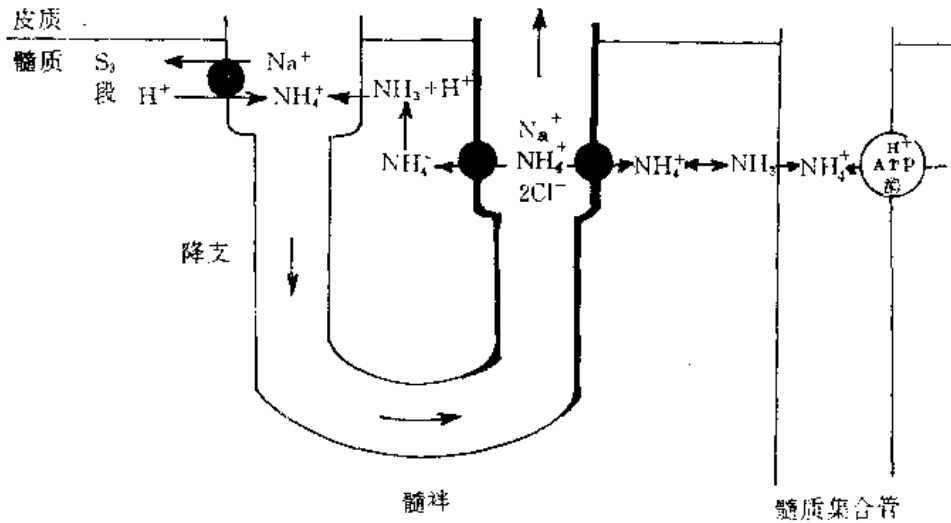


图 4-3 肾髓质铵循环示意图

5. 可滴定酸 各种弱酸如磷酸、肌酸酐及尿酸等，经肾小球滤出后在原尿中均能对 H^+ 起缓冲作用。由于肌酸和尿酸含量甚微，磷酸成为主要缓冲物。尿中可滴定酸度系指尿中 $H_2PO_4^-$ 而言。

血浆 pH 为 7.4 时，血浆中 $[HPO_4^{2-}]$ 与 $[H_2PO_4^-]$ 的比值是 4 : 1。近曲小管管腔中两者的比值与血浆相同；当原尿流经远端肾单位时，由于小管上皮细胞排泌 H^+ ，肾小管滤液中的碱性 HPO_4^{2-} 变为酸性 $H_2PO_4^-$ 。随着 H^+ 的不断增多，绝大多数 HPO_4^{2-} 变为 $H_2PO_4^-$ ，结果两者的比值由原来的 4 : 1 变为 1 : 99，尿液 pH 值降至 4.8 左右。但是，通过磷酸缓冲系增加酸分泌的作用是有限的，一旦尿液 pH 低于 5.0，实际上尿液中所有磷酸盐都已转变为 $H_2PO_4^-$ ，进一步发挥缓冲作用已不再可能。

综上所述，肾在酸碱平衡中的调节作用是，一方面全部回收经小球滤出的 HCO_3^- ；另一方面肾小管上皮细胞分泌的 H^+ 与肾小管滤液中的 NH_3 或 HPO_4^{2-} 结合，形成 NH_4^+ 或可滴定酸 ($H_2PO_4^-$) 随尿排出。因此尿中排出的酸量 = 可滴定酸 + NH_4^+ - HCO_3^- 。

总之，当内源性或外源性固定酸 (HA) 进入细胞外液后，体液中的碱质立刻对 H^+ 进行缓冲，并进而产生一系列反应。以 HCO_3^- 为例则发生如下反应： $HA + HCO_3^- \rightarrow A^- + H_2CO_3$ 。结果是：①强酸 (HA) 变为弱酸 (H_2CO_3)，pH 降低不明显；②消耗了碱质 (HCO_3^-)；③ H_2CO_3 增多；④酸根 (A^-) 在体液中堆积。上述变化的恢复还需要肺 (排出增多的 H_2CO_3)，肾 (排 H^+ 、重吸收 HCO_3^-) 进行调节。

当 PaCO_2 增高时, 肾泌 H^+ 增加并且细胞内液缓冲系能增高血浆 HCO_3^- 浓度。

第二节 反映血液酸碱平衡状况的常用指标及其意义

一、 H^+ 浓度和 pH

血液的 H^+ 浓度很低, 直接用克离子/升表示很不方便, 因此广泛使用 H^+ 浓度的负对数 (氢离子指数) 即 pH 来表示, 结果使小数变为正值, 如 H^+ 浓度 ($[\text{H}^+]$) 为 100nmol/L 时, pH 是 7, 因此 pH 是表示溶液中 $[\text{H}^+]$ 的简明指标。

正常人动脉血 pH 为 $7.35\sim 7.45$, pH 低于 7.35 为酸血症 (失代偿性酸中毒), pH 高于 7.45 为碱血症 (失代偿性碱中毒)。但动脉血 pH 本身并不能区别酸碱平衡紊乱的性质, 判定是代谢性的还是呼吸性的需要根据血浆 HCO_3^- 和 H_2CO_3 浓度变化情况来决定。

血液的酸度也常直接用 $[\text{H}^+]$ 表示。 $[\text{H}^+]$ 与 pH 比较有鲜明的量的关系, 例如 pH 7.40 与 7.70 之间量的关系不甚明显, 而 $[\text{H}^+]$ 则为 40nmol/L 和 20nmol/L , 两者已是 2 倍的关系。动脉血 pH 和 $[\text{H}^+]$ 的关系如表 4-2。

表 4-2 动脉血 pH 和 $[\text{H}^+]$ 关系

pH	$[\text{H}^+]$ nmol/L
7.80	16
7.70	20
7.60	26
7.50	32
7.40	40
7.30	50
7.20	63
7.10	80
7.00	100
6.90	125
6.80	160

二、动脉血 CO_2 分压

动脉血 CO_2 分压 (PaCO_2) 是血浆中呈物理溶解状态的 CO_2 分子产生的张力。由于 CO_2 通过呼吸膜的弥散速度很快, PaCO_2 与肺泡气中的 CO_2 分压 (P_ACO_2) 基本相等, 因此 PaCO_2 是反映酸碱平衡呼吸性因素的重要指标, 正常值为 $4.39\sim 6.25\text{kPa}$ ($33\sim 46\text{mmHg}$), 平均值为 5.32kPa (40mmHg)。 PaCO_2 增高, $\text{PaCO}_2 > 6.25\text{kPa}$ (46mmHg) 时表示肺泡通气不足, 有 CO_2 潴留, 见于呼吸性酸中毒或代偿后的代谢性碱中毒; PaCO_2 降低, $\text{PaCO}_2 < 4.39\text{kPa}$ ($< 33\text{mmHg}$) 时, 表示肺泡通气过度, 有 CO_2 呼出过多, 见于呼吸性碱中毒或代偿后的代谢性酸中毒。

三、标准碳酸氢盐和实际碳酸氢盐

标准碳酸氢盐 (standard bicarbonate, SB) 是全血在标准条件下 (即在 38°C , 血红蛋白氧饱和度为 100% , 用 PaCO_2 为 5.32kPa 的气体平衡) 所测得的血浆 HCO_3^- 含量。因为已排除了呼吸性因素的影响, 故 SB 是反映酸碱平衡代谢性因素的指标, 正常值为 $22\sim 27\text{mmol/L}$, 平均为 24mmol/L , 代谢性酸中毒时降低, 代谢性碱中毒时升高。

实际碳酸氢盐 (actual bicarbonate, AB) 是隔绝空气的血液标本, 在实际 PaCO_2 和血氧饱和度条件下测得的血浆 HCO_3^- 含量。AB 受呼吸和代谢两方面因素影响。正常人 AB 与 SB 相等。AB 与 SB 的差值反映呼吸性因素对酸碱平衡的影响。AB 增加, $\text{AB} > \text{SB}$ 表明有 CO_2 潴留, 可见于呼吸性酸中毒或代偿后的代谢性碱中毒; AB 减少, $\text{AB} < \text{SB}$ 表明

有 CO₂ 排出过多，见于呼吸性碱中毒或代偿后的代谢性酸中毒；两者的值均高表明有代谢性碱中毒或代偿后的呼吸性酸中毒。

四、缓冲碱

缓冲碱 (buffer base, BB) 是指血液中一切具有缓冲作用的负离子的总和，包括 HCO₃⁻、Hb⁻ 和 Pr⁻ 等，通常以氧饱和的全血测定，正常值为 45~55 mmol/L (45~55 mEq/L)。缓冲碱数值是反映代谢性因素的指标，PaCO₂ 的高低对 BB 无明显影响。代谢性酸中毒时，BB 值减少；代谢性碱中毒时，BB 值增加。

五、碱剩余

碱剩余 (base excess, BE) 是指在 38°C、PaCO₂ 5.32kPa、血红蛋白完全氧合条件下，将 1L 全血或血浆滴定 pH 至 7.40 时所需的酸或碱的量。如需用酸滴定，说明受测血样碱过剩，此时用正值表示，见于代谢性碱中毒；如需用碱滴定，说明受测血样碱缺失，此时用负值表示，见于代谢性酸中毒。但在呼吸性酸中毒或碱中毒时，由于肾的代偿作用，BE 也可增加或减少。BE 正常值为 0±3 mmol (0±3 mEq/L)。

六、阴离子间隙

阴离子间隙 (anion gap, AG) 系指血浆中未测定阴离子 (undetermined anion, UA) 与未测定阳离子 (undetermined cation, UC) 的差值，即 AG=UA-UC。由于细胞外液阴阳离子总当量数相等，故 AG 可用血浆中的可测定阴离子与可测定阳离子的差算出，即 AG=Na⁺-(HCO₃⁻+Cl⁻)=142-(27+103)=12 mmol/L (12 mEq/L)，波动范围是 12±2 mmol/L (图 4-4)，由于 K⁺ 也属可测定阳离子，有人主张将 K⁺ 也包括在内，故此时测得值偏低。

	Cl ⁻
Na ⁺ (140)	(104)
	HCO ₃ ⁻
	(24)
UC (11)	UA (23)

病理情况下，AG 值可增大亦可减少：

1. AG 增大 见于未测定阳离子减少或未测定阴离子增加。前者少见，主要是由于 K⁺、Ca²⁺、Mg²⁺ 含量下降引起的；后者则是引起 AG 增大的常见原因，其中以无机酸阴离子在体内贮积为最多见。血浆白蛋白浓度增高也能导致 AG 增大，但只在骨髓瘤和输入白蛋白或急性脱水时出现的暂时现象。外源性阴离子积存可导致 AG 增大，如水杨酸盐中毒、甲醇中毒等。

2. AG 减少 见于未测定阴离子减少或未测定阳离子增加。低蛋白血症可能是 AG 减少的最常见原因。每 100ml 血清中含 4g 白蛋白时，血清中阴离子大约为 11 mmol/L；当降至 2g/100ml 时，AG 减少至 5.5 mmol/L。

图 4-4 血浆阴离子间隙图解 (单位 mmol/L)

第三节 单纯型酸碱平衡紊乱

按酸碱平衡公式 (Henderson-Hasselbach 方程式) 正常人动脉血浆 pH 值为：

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 6.1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \text{PaCO}_2} \\ &= 6.1 + \log \frac{24}{0.03 \times 40} \end{aligned}$$

R363-43
JHM
=4

$$= 6.1 + \log \frac{20}{1} = 7.40$$

上式中，pH、PaCO₂ 和 [HCO₃⁻] 是决定体液酸碱平衡状态的三个基本参数。PaCO₂ 是酸碱平衡的呼吸性因素，[HCO₃⁻] 是酸碱平衡的代谢性因素。由于 PaCO₂ 原发性的升高或降低引起的酸碱紊乱称为呼吸性的酸中毒或碱中毒；由 [HCO₃⁻] 的原发性增加或减少引起的酸碱紊乱称为代谢性碱中毒或酸中毒。酸碱平衡紊乱的基本类型与 pH、PaCO₂ 及 [HCO₃⁻] 的关系如图 4-5 所示：

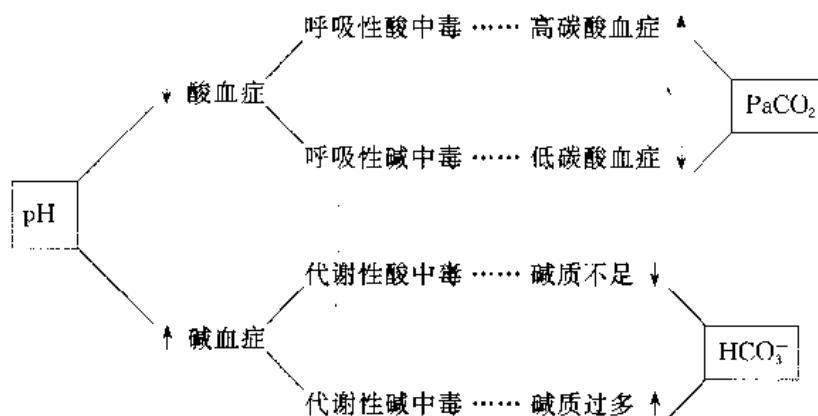


图 4-5 pH、PaCO₂、[HCO₃⁻] 变化与酸碱平衡紊乱类型

一、代谢性酸中毒

代谢性酸中毒 (metabolic acidosis) 的病理生理基础是血浆 [HCO₃⁻] 原发性减少，致使 SB、AB、BB 降低，BE 负值加大，失代偿时 pH 下降。

(一) 原因和机制

通常根据 AG 值的变化，将代谢性酸中毒分为两类：AG 增高型代谢性酸中毒和 AG 正常型代谢性酸中毒。

1. AG 增高型代谢性酸中毒 此类型的特点是 AG 值增高，血氯正常。基本发生机制是：因固定酸产生过多或肾排 H⁺ 障碍而导致血浆固定酸增加时，一方面血浆 HCO₃⁻ 浓度因中和 H⁺ 而降低，形成了代谢性酸中毒；另一方面则因与固定酸对应的碱(阴离子)在体液中蓄积而导致 AG 增大，但血氯浓度无明显变化 (图 4-6)。

(1) 乳酸酸中毒：乳酸是糖酵解的终产物。无氧条件下，葡萄糖分解为丙酮酸后，在乳酸脱氢酶催化下生成乳酸。也有

部分丙酮酸来源于丙酮酸脱氨基。在有氧情况下，乳酸可以再转变为丙酮酸，然后大部分被丙酮酸脱氢酶催化成 CO₂ 和 H₂O，一部分经丙酮酸脱羧酶催化成酒精

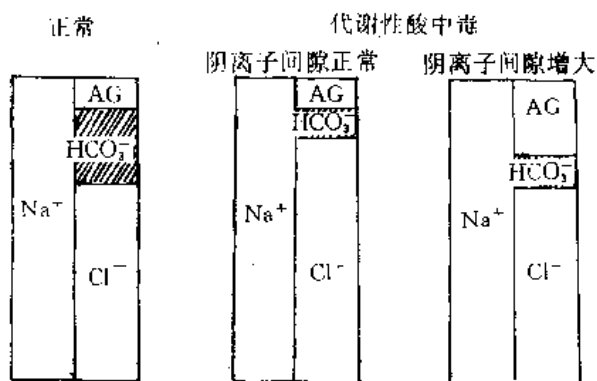


图 4-6 正常和代谢性酸中毒时阴离子间隙

(引自 Maxwell MH 等, 1980)

酸（各种原因引起的缺氧）等。以后者最为常见，如休克、心搏骤停、低氧血症等。②原发性乳酸利用障碍（严重肝疾患、酒精中毒、低灌注和严重酸血症）。③机制不明，如糖尿病、低血糖、白血病。

(2) 酮症酸中毒：酮症酸中毒 (keto-acidosis) 常见于糖尿病、饥饿和酒精中毒等。糖尿病时由于胰岛素绝对或相对不足，则使葡萄糖利用减少和脂肪分解加速；由于大量脂肪酸进入肝而形成过多的酮体，当其量超过外周组织的氧化能力及肾排出能力时，便可发生酮症酸中毒。长时间饥饿时，体内糖原耗尽后，能量来源于脂肪分解，故可出现酮症酸中毒。

(3) 肾排酸减少：多见于急性和慢性肾功能衰竭。由于肾小球滤过率降低，硫酸根、磷酸根等不能经肾排出；同时，因肾小管有功能损伤的上皮细胞泌 H^+ 和 NH_4^+ 能力减退，因而发生代谢性酸中毒。

(4) 水杨酸中毒：摄入大量阿司匹林（乙酰水杨酸）可引起代谢性酸中毒。

2. AG 正常型代谢性酸中毒 因各种原因引起的血浆 HCO_3^- 浓度降低并同时伴有血氯代偿性增高时，则呈现 AG 正常型代谢性酸中毒。

(1) 消化道丢失 HCO_3^- ：肠液、胰液和胆汁中的 HCO_3^- 浓度均高于血浆 $[HCO_3^-]$ 。因此，严重腹泻、小肠和胆道瘘管、肠吸引术等均可引起 HCO_3^- 大量丢失和血氯代偿性增高，形成 AG 正常型（高氯）代谢性酸中毒。血氯增高的机制可能主要是肾代偿的结果。如前文所述， HCO_3^- 在近曲小管的重吸收是以 H^+ - Na^+ 交换方式进行的。消化道丢失

内易解离出 HCl。HCl 消耗血浆中 HCO_3^- 而导致 AG 正常型代谢性酸中毒。

(二) 机体的代偿调节

如图 4-7 所示,代谢性酸中毒时当细胞外液中 H^+ 增加后,①缓冲系统即刻进行缓冲;结果随着 HCO_3^- 及 Buf^- 的不断被消耗,反映酸碱平衡代谢性因素的各项指标,包括 AB、SB、BB 均降低, BE 负值增大, pH 可以下降。②血液中 H^+ 浓度升高,刺激颈动脉体化学感受器反射性兴奋延髓呼吸中枢,使呼吸的深度和频率增加,结果 CO_2 排出增多并使血浆 HCO_3^- 浓度降低, $[\text{HCO}_3^-]$ 与 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值得以接近 20:1, pH 可以维持在正常范围内。呼吸系统的代偿功能是极其迅速的,一般数分钟即可出现深大呼吸。③ H^+ 浓度升高后 2~4 小时,将有 $\frac{1}{2}$ 通过离子交换的方式进入细胞内,被细胞内缓冲系统缓冲。④ H^+ 进入细胞内后, K^+ 从细胞内逸出致细胞外而导致高钾血症。⑤肾发挥代偿功能使血浆 HCO_3^- 浓度逐渐回升。

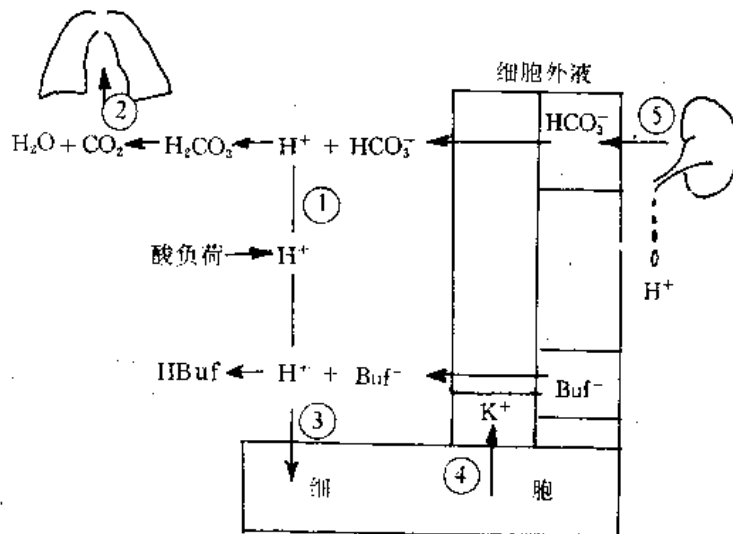


图 4-7 代谢性酸中毒时机体的代偿调节

(三) 对机体的影响

代谢性酸中毒主要是引起心血管系统和中枢神经系统的功能障碍。

1. 心血管系统 严重代谢性酸中毒能产生致死性室性节律失常、心收缩力降低以及心血管对儿茶酚胺的反应性降低。

(1) 心律失常:代谢性酸中毒时出现的心律失常与血钾升高密切相关,血钾浓度增高的机制除与细胞外液 H^+ 浓度升高后细胞内 K^+ 逸出有关外,酸中毒时肾小管上皮细胞泌 H^+ 增加而排 K^+ 减少,也是原因之一。高血钾引起心律失常的机制参阅第二章高钾血症。

(2) 心收缩力减弱:虽然由于酸中毒时肾上腺髓质释放肾上腺素对心脏具有正性肌力作用,但严重酸中毒又可阻断肾上腺素对心脏的作用而引起心收缩力减弱。一般而言,在 pH 7.40~7.20 时,上述两种相反的作用几乎相等,心肌收缩力变化不大;pH 小于 7.20 时,则因肾上腺素的作用被阻断而使心收缩力减弱。

酸中毒心肌收缩力减弱的可能机制是:① H^+ 可竞争地抑制 Ca^{2+} 与肌钙蛋白钙结合亚单位的结合;② H^+ 影响 Ca^{2+} 内流;③ H^+ 影响心肌细胞的肌浆网释放 Ca^{2+} 。

(3) 血管系统对儿茶酚胺的反应性降低:以毛细血管前括约肌最为明显,而小静脉变化不大,外周血管扩张,血压可轻度下降。

2. 中枢神经系统 代谢性酸中毒时中枢神经系统功能障碍的主要表现是抑制, 严重者可有嗜睡、昏迷。其发生机制与下列因素有关: ①酸中毒时脑组织中谷氨酸脱羧酶活性增强, 使 γ -氨基丁酸生成增多。后者对中枢神经系统有抑制作用。②酸中毒时生物氧化酶类的活性受抑制, 氧化磷酸化过程减弱, 致使 ATP 生成减少, 脑组织能量供应不足。

(四) 防治原则

治疗原发病、去除引起代谢性酸中毒的发病原因, 是治疗代谢性酸中毒的基本原则。同时注意纠正水、电解质紊乱, 恢复有效循环血量和肾功能。对严重代谢性酸中毒患者, 可考虑给予一定量的碱性药物进行对症治疗。一般多选用碳酸氢钠 (NaHCO_3) 以直接补充 HCO_3^- 。乳酸钠也是常用的碱性药物, 在体内可结合 H^+ 生成乳酸, 后者在肝内进一步氧化成 H_2O 和 CO_2 。因此, 除肝功能不良或乳酸酸中毒外, 均可应用。

三羟甲基氨基甲烷 (THAM) 为不含钠的有机胺缓冲碱, 在体内的作用是: $\text{THAM} + \text{H}_2\text{CO}_3 \longrightarrow \text{THAM} \cdot \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ 。由上式可见, THAM 不仅可直接缓冲 H_2CO_3 , 而且在中和 H_2CO_3 后可产生 HCO_3^- 。因此, 此药既可用于治疗呼吸性酸中毒又可治疗代谢性酸中毒。缺点是对呼吸中枢有抑制作用, 故滴入速度不宜过快。

二、呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒 (respiratory acidosis) 的病理生理基础是血浆 H_2CO_3 浓度原发性增高, 致使 PaCO_2 升高。失代偿时 pH 下降。

(一) 原因和机制

引起呼吸性酸中毒的原因不外乎是 CO_2 排出障碍或 CO_2 吸入过多, 但多数情况下是由于肺通气功能不足而致的 CO_2 排出受阻。常见原因如下:

1. 呼吸中枢抑制 颅脑损伤、脑炎、脑血管意外、麻醉药或镇静剂用量过大、中枢性睡眠无呼吸、吸入过量 CO_2 等, 均可抑制呼吸中枢导致肺通气功能不足, 使 CO_2 在体内滞留而引起急性呼吸性酸中毒。

2. 呼吸肌麻痹 急性脊髓灰质炎、传染性多发性神经根炎、重症肌无力、有机磷中毒、重症低钾血症或家族性周期性麻痹等, 因呼吸运动失去动力而发生呼吸性酸中毒。

3. 呼吸道阻塞 喉痉挛、喉头水肿、吸入异物或呕吐物堵塞等, 由于上呼吸道狭窄均可引起急性呼吸性酸中毒。

4. 胸廓病变 胸部创伤、严重气胸或大量胸膜腔积液和胸廓畸形等, 均可严重影响肺通气功能, 使 CO_2 排出受阻而引起急性呼吸性酸中毒。

5. 肺部疾患 广泛的肺组织病变, 如成人呼吸窘迫综合征、急性心源性肺水肿、严重支气管哮喘和肺炎以及慢性阻塞性肺疾患 (肺气肿、支气管炎) 均可由于肺通气障碍而引起急性或慢性呼吸性酸中毒。

6. 呼吸机使用不当 乃通气量过小所致。

(二) 机体的代偿调节

由于呼吸性酸中毒的共同发病学原因是肺通气功能障碍或吸入气中 CO_2 浓度过高, 故呼吸系统往往不能发挥代偿调节作用。主要代偿调节方式如下:

1. 细胞内外离子交换和细胞内缓冲 这是急性呼吸性酸中毒时的主要代偿措施, 体液的缓冲系统缺乏有效地处理 PaCO_2 急剧增高的能力。这是因为 HCO_3^- 对 H_2CO_3 并无缓

冲能力： $\text{H}_2\text{CO}_3 + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 + \text{HCO}_3^-$ ；而且血浆非 HCO_3^- 缓冲物含量很低，故细胞外液对急性呼吸性酸中毒的缓冲作用是微不足道的。此外，由于肾对酸碱平衡的调节作用是一个缓慢的过程，故急性呼吸性酸中毒时机体主要是由细胞内液非 HCO_3^- 缓冲系统进行缓冲的。

急性呼吸性酸中毒时， CO_2 在体内潴留使血浆 H_2CO_3 浓度不断升高；进而 H_2CO_3 解离为 H^+ 和 HCO_3^- 。 H^+ 与细胞内 K^+ 交换；进入细胞的 H^+ 可被蛋白质缓冲。 HCO_3^- 则留在细胞外液中，有一定的代偿作用。此外，血浆中的 CO_2 通过弥散迅速进入红细胞，并在碳酸酐酶的催化下生成 H_2CO_3 ， H_2CO_3 又解离为 H^+ 和 HCO_3^- 。 H^+ 主要被血红蛋白缓冲，而 HCO_3^- 则进入血浆与 Cl^- 进行交换，结果使血浆 HCO_3^- 浓度有所增加。但是， PaCO_2 每升高 1.3kPa (10mmHg) 血浆 HCO_3^- 浓度仅增高 1mmol/L，不足以维持血浆中 $[\text{HCO}_3^-]$ 与 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的正常比值，因此急性呼吸性酸中毒常常是失代偿性的。

2. 肾的代偿调节作用 这是慢性呼吸性酸中毒的主要代偿方式。慢性呼吸性酸中毒一般是指持续 24 小时以上的 CO_2 潴留。 PaCO_2 和 H^+ 浓度升高，可增强肾小管上皮细胞内碳酸酐酶和线粒体中谷氨酰胺酶活性，促进肾小管排泌 H^+ 和 NH_4^+ ，同时增加对 HCO_3^- 的重吸收。这种作用在 3~5 日后达到新的稳定状态，大致 PaCO_2 每升高 1.3kPa (10mmHg) 血浆 HCO_3^- 浓度增高 3.5mmol/L，能使血浆中 $[\text{HCO}_3^-]$ 与 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比

通气，使过多的 CO_2 能及时排出才可应用 NaHCO_3 治疗。也可谨慎补给 THAM 或乳酸钠。

三、代谢性碱中毒

代谢性碱中毒 (metabolic alkalosis) 的病理生理基础是血浆 HCO_3^- 浓度原发性升高，致使血浆中 SB、AB、BB 均增高，BE 正值增大， PaCO_2 可呈代偿性增加；失代偿时 pH 升高。

(一) 原因和机制

1. 原因 血浆 HCO_3^- 浓度原发性升高，主要见于 H^+ 经胃丢失 (呕吐或胃液吸引) 及经肾丢失 (应用利尿剂)。这些 H^+ 是由细胞内 H_2CO_3 解离生成的： $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ 。因此，每丢失 1mmol 的 H^+ ，必然同时生成 1mmol 的 HCO_3^- 。后者返回血液引起代谢性碱中毒。

(1) H^+ 丢失：

1) 消化道丢失：常见于剧烈呕吐及胃液吸引等引起的酸 (HCl) 性胃液大量丢失。正常情况下，在胃粘膜壁细胞， CO_2 和 H_2O 经碳酸酐酶催化生成 H_2CO_3 ， H_2CO_3 解离为 H^+ 和 HCO_3^- ；然后， H^+ 与来自血浆的 Cl^- 合成 HCl 并分泌到胃腔中，而 HCO_3^- 则返回血液。但是血浆 HCO_3^- 浓度增高只是暂时的，因为胃液进入十二指肠后，在 H^+ 刺激下，十二指肠上皮细胞及胰腺分泌 HCO_3^- 与进入肠腔内的 H^+ 中和；同时生成的 H^+ 返回血液与来自胃粘膜壁细胞的 HCO_3^- 中和。由于剧烈呕吐等原因使胃腔中 HCl 丢失时，则来自胃粘膜壁细胞的 HCO_3^- 得不到来自十二指肠上皮细胞及胰腺的 H^+ 的中和，结果血浆 HCO_3^- 浓度升高发生代谢性碱中毒。

腹泻是引起代谢性酸中毒的常见原因之一，但在少数情况下也可以引起代谢性碱中毒。先天性氯腹泻症 (congenital chloridorrhea) 和结肠绒毛状腺瘤 (villous adenoma) 伴有小肠重吸收 Cl^- 的缺陷，排出物中含有大量 Cl^- 和 H^+ ，血浆 HCO_3^- 浓度升高。

2) 经肾丢失：①应用利尿药：当给予髓袢利尿剂 (速尿) 或噻嗪类利尿剂时，常常伴发代谢性碱中毒。上述利尿剂引起代谢性碱中毒的机制是 H^+ 经肾大量丢失使 HCO_3^- 大量被重吸收以及因丧失含 Cl^- 很高的细胞外液而形成的浓缩性碱中毒。前者，是以下诸因素引起的远端肾小管排 H^+ 增多的结果：a) 远端流速增加：上述利尿剂能抑制髓袢升支对 Cl^- 的主动重吸收及 Na^+ 的被动重吸收，使流经肾远端肾单位小管液中的 NaCl 和 H_2O 增加；由于冲洗作用小管液中 H^+ 浓度急剧降低，促进了 H^+ 的分泌。b) 利尿剂的利尿作用使大量细胞外液丧失，则因有效循环血量减少而引起醛固酮分泌增加；醛固酮具有促使远端肾小管泌 H^+ 的作用。c) 由于利尿剂的作用进入远端肾单位的 Na^+ 大量增加，因而 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换增强， K^+ 排出增多；加之继发性醛固酮分泌增多的排钾作用而发生低钾血症。低钾血症时肾排 H^+ 增多。总之，由于在远端肾单位 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 及 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 交换增强，增加了 H^+ 和 K^+ 的分泌及 HCO_3^- 的重吸收； Cl^- 则以 NH_4Cl 的形式从尿中排出，故血浆 HCO_3^- 浓度升高而 Cl^- 浓度降低，形成低氯性代谢性碱中毒。②盐皮质激素过多：醛固酮是肾上腺盐皮质激素中作用最强的一种，它一方面可以通过直接刺激皮质集合管和髓质集合管泌氢细胞的 $\text{H}^+ - \text{ATP}$ 酶泵，促进 H^+ 分泌增加；另一方面还可以通过增强在皮质集

合管对 Na⁺ 的重吸收, 间接地促进 H⁺ 的排出。这是因为阳离子 Na⁺ 被吸收后, 管腔中阴电荷增加而有利于 H⁺ 排出。此外, 醛固酮排 K⁺ 作用引起的低钾血症也与碱中毒的形成有关。临床上可见于原发性醛固酮增多症(肾上腺皮质增生或肿瘤)及 Cushing 综合征。后者是能够分泌 ACTH 的垂体肿瘤、原发性肾上腺皮质增生或肿瘤引起的。此时患者皮质醇等糖皮质激素生成和释放增多; 皮质醇也具有盐皮质激素的作用, 故也可引起代谢性碱中毒。

全身性水肿(心力衰竭、肝硬变、肾病综合征)患者因有效循环血量不足均伴有继发性醛固酮增多症, 但是这些水肿时近曲小管重吸收 Na⁺ 亢进, 提供给远端肾单位的 NaCl 减少, 故不易发生代谢性碱中毒。不过, 此时如果应用利尿剂使进入远端肾单位的 NaCl 增加, 则容易引起代谢性碱中毒。

3) H⁺ 向细胞内移动: 低钾血症时因细胞外液 K⁺ 浓度降低引起细胞内 K⁺ 向细胞外转移; 而细胞外的 H⁺ 则向细胞内移动, 故发生代谢性碱中毒。

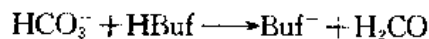
(2) HCO₃⁻ 过量负荷:

1) 碳酸氢盐等碱性药物摄入过多: 见于经口或非经口短期内给予大量 HCO₃⁻ 以及枸橼酸盐、乳酸盐等在代谢过程中能生成 HCO₃⁻ 的碱性药物, 例如静注乳酸钠纠正代谢性酸中毒时, 有机阴离子乳酸根在体内可迅速生成 HCO₃⁻:



2) 大量输入库存血液: 库存血液多用柠檬酸盐抗凝, 每单位(500ml)血液内含有 5.6mmol 的柠檬酸盐, 后者经过代谢后生成 HCO₃⁻。

3) 浓缩性碱中毒: 浓缩性碱中毒(contraction alkalosis)常在细胞外液丢失 NaCl 和水, 而 HCO₃⁻ 总量没有受到影响的情况下发生。例如, 在应用髓祥或噻嗪类利尿剂时, 因 NaCl 的利尿作用细胞外液量减少和溶质浓缩, 结果即使 HCO₃⁻ 量没有变化血浆 HCO₃⁻ 浓度也会升高, 形成浓缩性碱中毒。一般而言, 如无大量体液丧失, HCO₃⁻ 受非 HCO₃⁻ 缓冲系的缓冲作用不致发生严重碱中毒。



2. 维持因素 肾具有迅速排出血浆中过多 HCO₃⁻ 的能力。当血浆 HCO₃⁻ 浓度超出 24mmol/L 时, 过多的 HCO₃⁻ 从肾小球滤出后不会被肾小管重吸收。例如正常成人每日摄入 1000mmol NaHCO₃, 2 周后过多的 HCO₃⁻ 已被排出。因此, 无论是体内生成的 HCO₃⁻ 增多或是外源性 HCO₃⁻ 过量负荷, 只有在肾排出 HCO₃⁻ 能力降低的情况下才能发生代谢性碱中毒。将导致肾排出 HCO₃⁻ 能力降低的原因称为代谢性碱中毒的维持因素。这种因素不但能引起血浆 HCO₃⁻ 浓度升高, 而且能使其得以持续维持。肾小球滤过率减少和肾小管重吸收增强都有这种作用。但是慢性肾功能衰竭患者如仅有肾小球滤过率降低并不发生代谢性碱中毒。因此, 一般认为, 肾小管重吸收增强比肾小球滤过率降低更为重要。有效循环血量减少, 缺氧、低钾血症以及盐皮质激素增多是代谢性碱中毒的主要维持因素。

(1) 有效循环血量减少: 有效循环血量是影响肾小管上皮细胞重吸收 HCO₃⁻ 的最重要因素。肾功能正常时, 随着有效循环血量减少肾重吸收 HCO₃⁻ 的能力逐渐增强, 甚至可使血浆 HCO₃⁻ 浓度超过 35mmol/L。由于有效循环血量减少时机体无能力将过多的

HCO_3^- 排出体外，故有效循环血量减少成为代谢性碱中毒的维持因素。

微穿刺研究资料揭示，代谢性碱中毒伴有细胞外液减少、有效循环血量不足时，肾小管重吸收 HCO_3^- 持续增强可能主要发生在远端肾单位。远端肾单位 HCO_3^- 重吸收增强的机制是：①低血容量引起继发性醛固酮分泌增多：醛固酮能激活 Na^+ 非依赖性 H^+ -ATP 酶泵而促进 H^+ 的排出和 HCO_3^- 的重吸收；醛固酮也可以通过增强对 Na^+ 的重吸收间接地增加 H^+ 的排泄。这是因为 Na^+ 重吸收后小管液负电位增加而促进 H^+ 进入管腔。②缺氧（如呕吐或应用利尿剂）。此外，有效循环血量不足时，肾小球滤过率降低使 HCO_3^- 经肾小球滤出减少。

(2) 缺氧：缺氧维持代谢性碱中毒的机制有三：①致密斑细胞管腔膜 Na^+ - K^+ - 2Cl^- 载体活性主要由 Cl^- 决定的，因此低氯血症时进入致密斑细胞的 Cl^- 减少而使 NaCl 重吸收降低，于是肾素分泌增加，致使醛固酮分泌增多并促进远端肾小管泌 H^+ 。②集合管 H^+ -ATP 酶泵很可能也伴随 Cl^- 的被动分泌，以维持电中性。低氯血症时小管液中 Cl^- 浓度低，故细胞和小管间 Cl^- 浓度梯度增大， H^+ -ATP 酶泵泌 H^+ 功能增强。③尿中部分 HCO_3^- 来自皮质集合管，这是闰细胞管腔膜 Cl^- - HCO_3^- 交换完成的。由于细胞内 Cl^- 浓度很低，细胞内和小管液间 Cl^- 浓度梯度成为 Cl^- - HCO_3^- 交换的动力。缺 Cl^- 时，小管液中 Cl^- 浓度降低，故因跨膜浓度梯度减小而限制了 HCO_3^- 的排出。

(3) 低钾血症和盐皮质激素增多：低钾血症是促进 H^+ 排泄和增强对 HCO_3^- 重吸收的作用最强的刺激物。至少有三种因素参与这一过程：①细胞外液 K^+ 浓度降低时，细胞内 K^+ 逸出以维持浓度平衡；作为交换细胞外液 H^+ 进入细胞内而使细胞内发生酸中毒由于这种 H^+ - K^+ 交换引起的细胞内酸中毒，促使 H^+ 排泄增加。②远端肾单位 H^+ -ATP 酶泵还具有 K^+ -ATP 酶的功能，可以重吸收 K^+ 。通过管腔膜的 H^+ - K^+ 反方向移动，是维持肾小管上皮细胞电中性的机制之一。低钾血症时肾小管主动重吸收 K^+ 增强，必然使 H^+ 排泄增加。③严重低钾血症时，通过某种目前尚不清楚的机制减少远端肾单位对 Cl^- 的重吸收。结果伴随 Na^+ 的重吸收，小管液中负离子增加，促进 H^+ 的排泄。

原发性醛固酮增多症伴有低钾血症，而低钾血症是原发性醛固酮增多症时发生代谢性碱中毒的主要维持因素。不伴有原发性肾上腺皮质功能亢进的一般性轻度缺 K^+ ，肾重吸收 HCO_3^- 阈值不升高，代谢性碱中毒不能继续维持，但高度缺钾（血浆 K^+ 浓度低 2mmol/L ）时，即使不存在肾上腺皮质功能亢进，因泌 H^+ 增加，肾重吸收 HCO_3^- 增强亦可引起代谢性碱中毒。

不同原因引起的代谢性碱中毒其维持因素亦不完全相同。目前，通常按给予盐水后代谢性碱中毒能否得到纠正而将其分为两类，即盐水反应性碱中毒 (saline-responsive alkalosis) 和盐水抵抗性碱中毒 (saline-resistant alkalosis)。前者主要见于呕吐、胃液吸引 (胃性碱中毒) 及应用利尿剂，维持因素是细胞外液减少、有效循环血量不足，也常有低 K^+ 、低 Cl^- 的参与。给予等张或半张的盐水来扩充细胞外液量和补充 Cl^- 能促进过多的 HCO_3^- 经肾排出，碱中毒得到纠正。盐水抵抗性碱中毒常见于全身性水肿、原发性醛固酮增多症、严重低钾血症等，维持因素主要是盐皮质激素的直接作用和低 K^+ ，给予盐水无治疗效果。

(二) 机体的代偿调节

1. 细胞外液的缓冲作用 细胞外液 H^+ 浓度降低时， OH^- 浓度升高； OH^- 可被缓冲

系统中的弱酸所中和,结果使 HCO_3^- 及 Buf^- 浓度增高。反映酸碱平衡代谢性因素的各项指标 AB、SB 及 BB 均升高, BE 正值加大, pH 升高。

2. 肺的代偿调节 由于 H^+ 浓度降低,呼吸中枢受到抑制,呼吸运动变浅变慢使通气减少,血浆 H_2CO_3 浓度及 PaCO_2 回升, $[\text{HCO}_3^-]$ 与 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比例趋于正常, pH 有所回复。但是这种代偿作用是有限的,这是因为通气量减少时不仅 PaCO_2 升高而且 PaO_2 也降低,当 PaO_2 降低到一定程度 ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$, 即 8.0kPa) 时反而引起呼吸中枢抑制。而且,严重代谢性碱中毒时血 K^+ 降低, H^+ 进入细胞内导致细胞内酸中毒。

3. 细胞内外离子交换 细胞外液 H^+ 浓度降低时,细胞内 H^+ 溢出至细胞外以补充细胞外 H^+ 的不足,而细胞外 K^+ 则进入细胞内以维持离子平衡,因而产生低钾血症。

4. 肾的代偿调节 血浆 H^+ 减少和 pH 升高使肾小管上皮细胞的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性受到抑制,故泌 H^+ 和 NH_4^+ 减少, HCO_3^- 重吸收减少,血浆 HCO_3^- 浓度有所下降。因此,代谢性碱中毒时因肾泌 H^+ 减少和 HCO_3^- 排出增多,尿呈碱性。但在缺钾性碱中毒时,肾泌 H^+ 增多尿呈酸性(反常性酸性尿)。

(三) 对机体的影响

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

1. 中枢神经系统功能改变 严重代谢性碱中毒患者常有烦躁不安、精神错乱、谵妄、意识障碍等中枢神经系统症状。其发生机制可能主要在于抑制性神经介质 γ -氨基丁酸生成减少。血浆 pH 升高时,脑组织内 γ -氨基丁酸转氨酶活性增高而谷氨酸脱羧酶活性降低,故 γ -氨基丁酸分解加强而生成减少。 γ -氨基丁酸减少则对中枢神经系统的抑制作用减弱,因此出现中枢神经系统兴奋症状。其次,也同碱中毒时血红蛋白氧离曲线左移引起的脑组织缺氧有关。

2. 血红蛋白氧离曲线左移 血液 pH 升高可使血红蛋白与 O_2 的亲合力增强,以致相同氧分压下血氧饱和度可以增加,血红蛋白氧离曲线左移,血红蛋白不易将结合的 O_2 释出而造成组织供氧不足。

3. 对神经肌肉的影响 严重的急性碱中毒时,神经肌肉的应激性增高,可出现面部和肢体肌肉的抽动,手足搐搦和惊厥等症状。一般认为其发生机制是由于 pH 升高引起的血浆中游离钙 (Ca^{2+}) 浓度降低所致。有人认为碱中毒发生惊厥,也可能与脑组织中 γ -氨基丁酸减少有关。

4. 低钾血症 代谢性碱中毒时常伴有低钾血症。这是由于碱中毒时,细胞外 H^+ 浓度降低,细胞内 H^+ 逸出而细胞外 K^+ 向细胞内移动;同时,由于肾小管上皮细胞排 H^+ 减少,故 H^+-Na^+ 交换降低而 K^+-Na^+ 交换增强,故排 K^+ 增多导致低钾血症。低钾血症除可导致神经肌肉症状外,严重时还可以引起心律失常。

(四) 防治原则

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

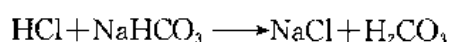
1. 盐水反应性碱中毒 对盐水反应性碱中毒患者,只要口服或静注等张或半张的盐

水即可恢复血浆 HCO_3^- 浓度。机制是：①由于扩充了细胞外液容量则消除了“浓缩性碱中毒”成分的作用；②由于有效循环血量得以恢复，则增强肾小管重吸收 HCO_3^- 的因素已不存在，血浆中过多的 HCO_3^- 从尿中排出；③由于远端肾单位小管液中 Cl^- 含量增加，则使皮质集合管增加分泌 HCO_3^- 。

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

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

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



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

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

四、呼吸性碱中毒

呼吸性碱中毒 (respiratory alkalosis) 的病理生理基础是血浆 H_2CO_3 浓度原发性减少， PaCO_2 降低；失代偿时 pH 升高。

(一) 原因和机制

肺通气过度是各种原因引起呼吸性碱中毒的基本发生机制。原因如下：

1. 低氧血症 外呼吸障碍如肺炎、间质性肺疾病、肺水肿等，以及吸入气氧分压过低，均可因 PaO_2 降低而引起通气过度。

2. 肺疾患 许多肺疾患可以引起呼吸性碱中毒，如肺炎、肺梗塞、间质性肺疾病等。其发生机制与低氧血症有关，但给 O_2 并不能完全纠正过度通气，说明还有其他因素参与。实验资料表明，牵张感受器和肺毛细血管旁感受器在肺疾患时过度通气的发生机制中具有重要意义。

3. 呼吸中枢受到直接刺激 精神性通气过度见于癔病发作时过度通气、中枢神经系统疾病如脑血管障碍、脑炎、脑外伤及脑肿瘤等均可刺激呼吸中枢引起过度通气。某些药物如水杨酸、氨可直接兴奋呼吸中枢致使通气增强。革兰阴性杆菌败血症也是引起过度通气的常见原因。高热、甲状腺功能亢进等因机体代谢过盛可使肺通气功能增强。

4. 人工呼吸机使用不当 常因通气量过大而引起严重呼吸性碱中毒。

(二) 机体的代偿调节

当有效肺泡通气量超过排出每日产生的 CO_2 的需要时, 可使血浆 H_2CO_3 浓度降低, pH 升高。由低碳酸血症而致的 H^+ 减少, 可由血浆 HCO_3^- 浓度的降低而得到代偿。这种代偿作用包括迅速发生的细胞内缓冲和缓慢进行的肾排酸减少。根据这两种代偿作用在时间上的差异, 可区别为急性和慢性呼吸性碱中毒。

1. 急性呼吸性碱中毒 急性呼吸性碱中毒时, 血浆 H_2CO_3 浓度迅速降低, 故 HCO_3^- 浓度相对增高; 约在 10 分钟内, H^+ 从细胞内移出至细胞外并与 HCO_3^- 结合, 因而血浆 HCO_3^- 浓度下降, H_2CO_3 浓度有所回升。这些进入血浆的 H^+ 来自细胞内的血红蛋白、磷酸和蛋白等非碳酸氢盐缓冲物: $\text{HBuf} \rightarrow \text{H}^+ + \text{Buf}^-$ 。也来自细胞代谢产生的乳酸, 因为碱中毒能促进糖酵解使乳酸生成增多, 其机制可能与碱中毒影响血红蛋白释放氧, 从而造成组织缺氧和糖酵解增强所致。此外, 部分血浆 HCO_3^- 进入红细胞与红细胞内 Cl^- 交换。进入红细胞内的 HCO_3^- 与 H^+ 结合, 并进一步生成 CO_2 ; CO_2 自红细胞进入血浆形成 H_2CO_3 , 使血浆 H_2CO_3 浓度有所回升。

一般 PaCO_2 每下降 1.3kPa (10mmHg), 血浆 HCO_3^- 浓度降低 2mmol/L。例如 PaCO_2 下降至 2.6kPa (20mmHg) 时, 血浆 HCO_3^- 浓度降低 4mmol/L, 而至 20mmol/L, pH 为 7.63。

$$\text{pH} = 6.10 + \log \frac{20}{0.03 \times 20} = 7.63$$

但是这种缓冲作用是很有限制的。假如不存在这种细胞内外离子交换和细胞内缓冲, 血浆 HCO_3^- 浓度仍然是 24mmol/L 时, 则计算结果 pH 为 7.70 仅略高于 7.63。

2. 慢性呼吸性碱中毒 由于肾的代偿调节是个缓慢的过程, 因此急速发生的通气过度肾的代偿调节作用尚来不及发挥。低碳酸血症持续存在的情况下, 肾代偿性的泌 H^+ 减少, 故尿中 HCO_3^- 及可滴定酸和 NH_4^+ 量降低, 血浆 HCO_3^- 浓度降低。

慢性呼吸性碱中毒时, 由于肾的代偿调节和细胞内缓冲, 平均 PaCO_2 每降低 1.3kPa (10mmHg), 血浆 HCO_3^- 浓度下降 5mmol/L, 从而有效地避免了细胞外液 pH 发生大幅度变动。

(三) 对机体的影响

呼吸性碱中毒比代谢性碱中毒更易出现眩晕, 四肢及口周围感觉异常, 意识障碍及抽搐等。抽搐与低 Ca^{2+} 有关。神经系统功能障碍除与碱中毒对脑功能的损伤外, 还与脑血流量减少有关, 因为低碳酸血症可引起脑血管收缩。据报道 PaCO_2 下降 2.6kPa (20mmHg) 脑血流量可减少 35%~40%。当然, 精神性过度换气患者的某些症状, 如头痛、气急、胸闷等, 属精神性与碱中毒无关。

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

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

(四) 防治原则

首先应防治原发病和去除引起通气过度的原因。急性呼吸性碱中毒患者可吸入含5%CO₂的混合气体，或用纸袋罩于患者口鼻使其再吸入呼出的气体以维持血浆H₂CO₃浓度。对精神性通气过度患者可用镇静剂。

第四节 混合型酸碱平衡紊乱

混合型酸碱平衡紊乱 (mixed acid-base disturbance) 是指同一病人有两种或两种以上的单纯型酸碱平衡紊乱同时存在。如果代谢性和呼吸性异常皆为酸中毒或碱中毒，则称之为相加性混合型酸碱平衡紊乱；如果代谢性和呼吸性异常呈相反方向变化，则称之为相消性混合型酸碱平衡紊乱。但是，因为在同一病人不可能同时发生CO₂又过多又过少，因此呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒不会同时存在。三重性混合型酸碱平衡紊乱只见于代谢性酸中毒和代谢性碱中毒伴有呼吸性酸中毒或呼吸性碱中毒。

一、相加性混合型酸碱平衡紊乱

(一) 呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒

1. 原因 可见于：①心搏及呼吸骤停；②慢性阻塞性肺疾患严重缺氧，进食量很少或并发心力衰竭、休克等，以上情况均可因CO₂蓄积引起呼吸性酸中毒，同时伴有有机酸产生增多而发生代谢性酸中毒。

2. 特点 由于呼吸性和代谢性因素均朝向酸性方面变化，因此①PaCO₂升高，血浆HCO₃⁻浓度减少，两者间看不到相互代偿关系；②由于两种变化都使血液pH向减少方向移动，故pH显著降低。此外，AB>SB、血浆K⁺浓度增高，AG增大。

(二) 呼吸性碱中毒合并代谢性碱中毒

1. 原因 可见于：①慢性肝功能衰竭，败血症和严重创伤的病人可以分别因血氨增高，细菌毒素和疼痛等刺激呼吸中枢而发生通气过度，加上利尿剂应用不当或呕吐而发生代谢性碱中毒；②慢性呼吸性酸中毒病人体内代偿性HCO₃⁻增多，如果人工呼吸机使用不当则可致CO₂排出过多，故发生代谢性碱中毒合并呼吸性碱中毒。

2. 特点 因呼吸性和代谢性因素均朝向碱性方面变化，故①PaCO₂降低，血浆HCO₃⁻浓度升高，两者间看不到相互代偿的关系；②由于两种变化都使血液pH向增高方向移动，pH明显升高，此时血浆K⁺浓度降低，AG可增大。此型临床常见且预后不佳。

二、相消性混合型酸碱平衡紊乱

(一) 呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒

1. 原因 可见于：①慢性肺源性心脏病患者，因长时间限制NaCl的摄入和使用髓袢或噻嗪类利尿剂而在呼吸性酸中毒的基础上又发生代谢性碱中毒；②慢性肺源性心脏病患者发生严重呕吐，则因失H⁺、K⁺和Cl⁻以及失液而致呼吸性酸中毒与代谢性碱中毒并存。

2. 特点 ①PaCO₂和血浆HCO₃⁻浓度均升高，而且升高程度均已超出彼此的正常代偿范围。②由于呼吸性和代谢性因素分别使血液pH朝彼此相反方面移动，血液pH基本不变；酸化和碱化相互抵消而处于正常范围，或略偏高、偏低。

(二) 代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒

1. 原因 可见于：①糖尿病、肾功能衰竭和感染性休克等病人伴有发热，则在原有代谢性酸中毒的基础上因通气过度而并发呼吸性碱中毒。②慢性肝功能衰竭并发肾功能衰竭时，可在呼吸性碱中毒的基础上又发生代谢性酸中毒。

2. 特点 ① PaCO_2 和血浆 HCO_3^- 浓度均降低，而且两者降低程度均已超出彼此代偿所能达到的范围。②由于呼吸性和代谢性因素分别使血液 pH 朝彼此相反方向移动，血液 pH 不定；由于两种变化在程度上有所不同，pH 除可在正常范围外，呼吸性碱中毒偏重 pH 可大于 7.45；代谢性酸中毒偏重 pH 可小于 7.35。

(三) 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒

1. 原因 可见于：①肾功能衰竭或糖尿病病人因剧烈呕吐使胃液大量丢失；剧烈呕吐伴有严重腹泻。

2. 特点 由于导致血浆 HCO_3^- 浓度升高和降低的原因同时存在或相继发生，因彼此相互抵消，常使血浆 HCO_3^- 浓度及血液 pH 在正常范围内，或偏高、偏低。

测量 AG 值对判断是否存在代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒有一定帮助。单纯性 AG 增高型代谢性酸中毒时，AG 增大部分 (ΔAG) 与 HCO_3^- 减少部分 (ΔHCO_3^-) 应该相等；但 AG 增高型代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒时，则 ΔAG 大于 ΔHCO_3^- 。因此，AG 扩大部分超过 HCO_3^- 变化的程度应考虑到这种类型酸碱紊乱的存在。AG 正常型代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒时诊断有一定困难，需结合病史，全面分析。

三、三重性混合型酸碱平衡紊乱

如前所述，由于同一病人不可能有呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒同时存在，三重性混合型酸碱平衡紊乱只能有两种类型：①呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒和碱中毒；②呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒和碱中毒。此时，由于两种代谢性紊乱各自程度不同，血浆 HCO_3^- 浓度可以增加、减少或处于正常范围。血液 pH 和 PaCO_2 也同时因升高和下降的因素同时存在而无固定结果（表 4-3）。

表 4-3 各类混合型酸碱平衡紊乱的特点

类 型	原发性紊乱		pH
	HCO_3^-	PaCO_2	
相加型			
呼酸+代酸	↓	↑	↓↓
呼碱+代碱	↑	↓	↑↑
相消型			
呼酸+代碱	↑	↑	不定
呼碱+代酸	↓	↓	不定
代酸+代碱	不定		不定
三重型			
呼酸+代酸+代碱	不定	不定	不定
呼碱+代酸+代碱	不定	不定	不定

呼酸：呼吸性酸中毒；呼碱：呼吸性碱中毒；

代酸：代谢性酸中毒；代碱：代谢性碱中毒；

不定：决定于酸化和碱化的相对优势。

三重性混合型酸碱平衡紊乱比较复杂,必须在充分了解原发病及病情变化的基础上,结合实验室检查,进行综合分析才能得出正确结论。

第五节 代偿预计值及酸碱图

病史和临床表现为判断酸碱平衡紊乱提供重要线索,不容忽视。例如呕吐或应用利尿剂可发生代谢性碱中毒;腹泻、肾功能衰竭可发生代谢性酸中毒;呼吸衰竭则易发生呼吸性酸中毒等。血清电解质测定可获得有价值的资料。计算 AG 值可用于区别单纯型代谢性酸中毒的类型,也利于诊断混合型酸碱平衡紊乱。

血气检测是诊断酸碱平衡紊乱类型的决定性依据。运用代偿预计值和酸碱图有助于对酸碱紊乱做出正确判断。

一、代偿预计值

单纯型酸碱平衡紊乱处于代偿阶段时,根据 pH、 HCO_3^- 和 PaCO_2 三个参数的相互关系,已知二个以后可以计算出另一变量的实际数值。采用这种计算代偿预计值的办法,可以区别是单纯型酸碱平衡紊乱或是混合型酸碱平衡紊乱。这里仅叙述 PaCO_2 及 HCO_3^- 间的代偿预计值。

单纯型酸碱平衡紊乱时,呼吸性因素 (PaCO_2) 的原发性变化,由代谢性因素 (HCO_3^-) 来进行继发性代偿;相反,代谢性因素 (HCO_3^-) 的原发性变化,由呼吸性因素 (PaCO_2) 来进行继发性代偿。这种代谢代偿呼吸和呼吸代偿代谢相互代偿程度的预计值可按表 4-4 中的公式算出。意义在于所得预计值在代偿范围内即可断定为单纯型酸碱平衡紊乱,如超出代偿范围则为混合型酸碱平衡紊乱。例如,某水杨酸中毒患者,血气检测结果是: $\text{pH}=7.45$, $\text{PaCO}_2=2.6\text{kPa}$ (20mmHg), $\text{HCO}_3^- = 13\text{mmol/L}$ 。pH 轻度增高指示有碱血症。产生 pH 增高的原因可以是 HCO_3^- 浓度增高,也可以是 PaCO_2 降低。但患者只有 PaCO_2 降低,故可以判定是呼吸性碱中毒。根据单纯型酸碱平衡紊乱的代偿预计值公式,急性呼吸性碱中毒时 $\Delta[\text{HCO}_3^-] \downarrow = 0.2\Delta\text{PaCO}_2$, 即 PaCO_2 每降低 1.3kPa (10mmHg) 血浆 HCO_3^- 浓度减少 2mmol/L, 故 PaCO_2 由 40mmHg 降至 20mmHg (2.6kPa) 时, $[\text{HCO}_3^-]$ 应由 24mmol/L 降至 20mmol/L。但 HCO_3^- 的实际测得值是 13mmol/L, 低于代偿预计值。表明患者是呼吸性碱中毒合并代谢性酸中毒,为一混合型酸碱平衡紊乱,这是水杨酸中毒最常见的类型。

表 4-4 单纯型酸碱平衡紊乱的代偿预计范围

类 型	原发性变化	继发性代偿	代偿预计公式	最大代偿时间	代偿限值
代谢性酸中毒	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$\text{PaCO}_2 = 1.5 [\text{HCO}_3^-] + 8 \pm 2$ $\Delta\text{PaCO}_2 \downarrow = 1.2\Delta[\text{HCO}_3^-] \pm 2$	12~24 小时	1.3kPa (10mmHg)
代谢性碱中毒	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$\Delta\text{PaCO}_2 \uparrow = 0.7\Delta[\text{HCO}_3^-] \pm 5$	12~24 小时	7.8~9.1kPa (60~70mmHg)
呼吸性酸中毒					
急性	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$	$\Delta[\text{HCO}_3^-] \uparrow = 0.1\Delta\text{PaCO}_2 \pm 1.5$ $(\Delta[\text{HCO}_3^-] \uparrow \text{不能} > 3\sim 4\text{mmol/L})$	数分钟至 4~6 小时	32mmol/L

续表

类型	原发性变化	继发性代偿	代偿预计公式	最大代偿时间	代偿限值
慢性呼吸性碱中毒	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$	$\Delta [\text{HCO}_3^-] \uparrow = 0.4 \Delta \text{PaCO}_2 \pm 3$	3~5天	45mmol/L
急性呼吸性碱中毒	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$	$\Delta [\text{HCO}_3^-] \downarrow = 0.2 \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	数分钟至4~6小时	18~20mmol/L
慢性呼吸性酸中毒	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$	$\Delta [\text{HCO}_3^-] \uparrow = 0.5 \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	3~5天	12~15mmol/L

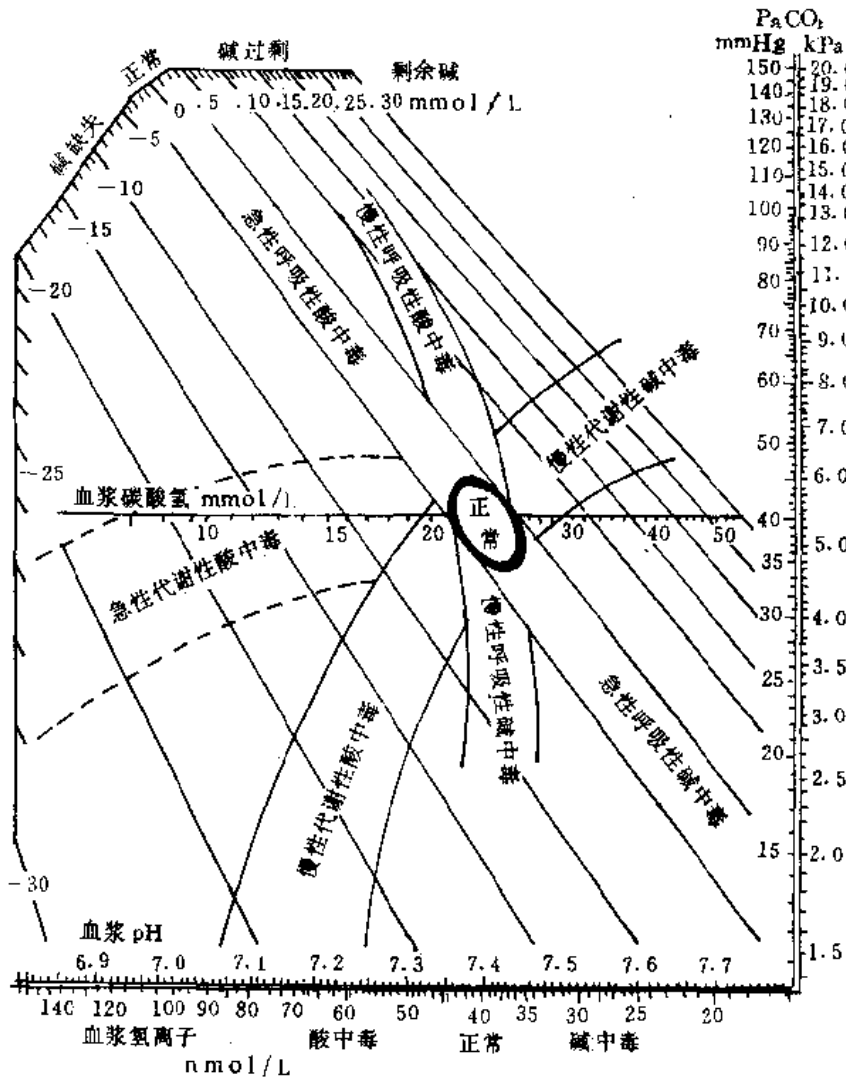


图 4-8 各种类型酸碱平衡紊乱时
血浆 pH、 PaCO_2 、 HCO_3^- 变化

在酸中毒或碱中毒时，机体的代偿能力是有一定限度的。这个限度是指肾和肺的代偿功能需要经过一定时间才能达到最大代偿范围和代偿限制（最大限制），一定时间是指达到最大代偿所需要的时间，即最大代偿时间。各种单纯型酸碱平衡紊乱的最大代偿时间见表 4-4。在对血气检测结果进行分析时，如不注意达到充分代偿所需要的时间，有可能做出不切实际的判断。

代偿是继发的而且是有限的，各种酸碱紊乱均有其代偿限值。例如代谢性碱中毒时

呼吸抑制以提高 PaCO_2 ，但同时也会因通气不足而发生低氧血症； PaO_2 降至一定程度后，反而又能兴奋呼吸中枢。因而 PaCO_2 的代偿性升高是很有限的，一般很少 $>7.15\text{kPa}$ (55mmHg)；如果 $>8.0\text{kPa}$ (60mmHg) 肯定合并呼吸性酸中毒。又如单纯型急性呼吸性酸中毒时， PaCO_2 每升高 1.3kPa (10mmHg)， HCO_3^- 升高约 1mmol/L 。因此， HCO_3^- 不会超过 32mmol/L ，如果 $>32\text{mmol/L}$ ，表明已合并代谢性碱中毒。

最大代偿和完全代偿的意义不同。经代偿使变动的 pH 恢复到正常范围为完全代偿；但达到最大代偿时未必达到完全代偿。事实上，除轻度酸碱平衡紊乱 pH 可能恢复到正常范围外，大多数情况下达不到完全代偿。因此，对于 pH 正常而同时又存在 PaCO_2 和 HCO_3^- 浓度变化的病例，提示有混合型酸碱紊乱。

二、酸 碱 图

酸碱图 (acid-base map) 是各种不同酸碱紊乱时动脉血 pH (或 H^+ 浓度)、 PaCO_2 及 HCO_3^- 浓度三个变量关系的相关坐标图。迄今，已有种类繁多的酸碱图问世，为酸碱平衡的正确诊断提供简便而准确的手段，图 4-8 为其中之一。单纯型酸碱平衡紊乱落在其相应的线区内；线区间为混合型酸碱平衡紊乱。

(李和泉)

第五章 水 肿

水肿 (edema) 是过多液体在组织间隙或体腔中积聚的一种常见的病理过程。水肿是等渗液的积聚, 一般不伴有细胞水肿。低渗液体积聚时, 水分转入细胞内引起细胞水肿, 也称为细胞水化, 见于水中毒。

水肿的分类: ①按水肿波及的范围分为全身性水肿 (anasarca) 和局部性水肿 (local edema)。体腔内过多液体的积聚称为积水 (hydrops), 如心包积水、胸腔积水、腹腔积水、脑积水、阴囊积水等。②按发病原因分为肾性水肿、肝性水肿、心性水肿、营养不良性水肿、淋巴性水肿、炎性水肿等。

第一节 水肿的发病机制

正常人体组织液总量是相对恒定的, 主要依赖于两大调节因素, 即血管内外液体交换的平衡和体内外液体交换的平衡, 当这种平衡失调时就可能导致水肿。

一、血管内外液体交换失衡

血管内外液体交换受多种因素调控, 以维持组织液生成与回流的平衡, 如图 5-1 所示。

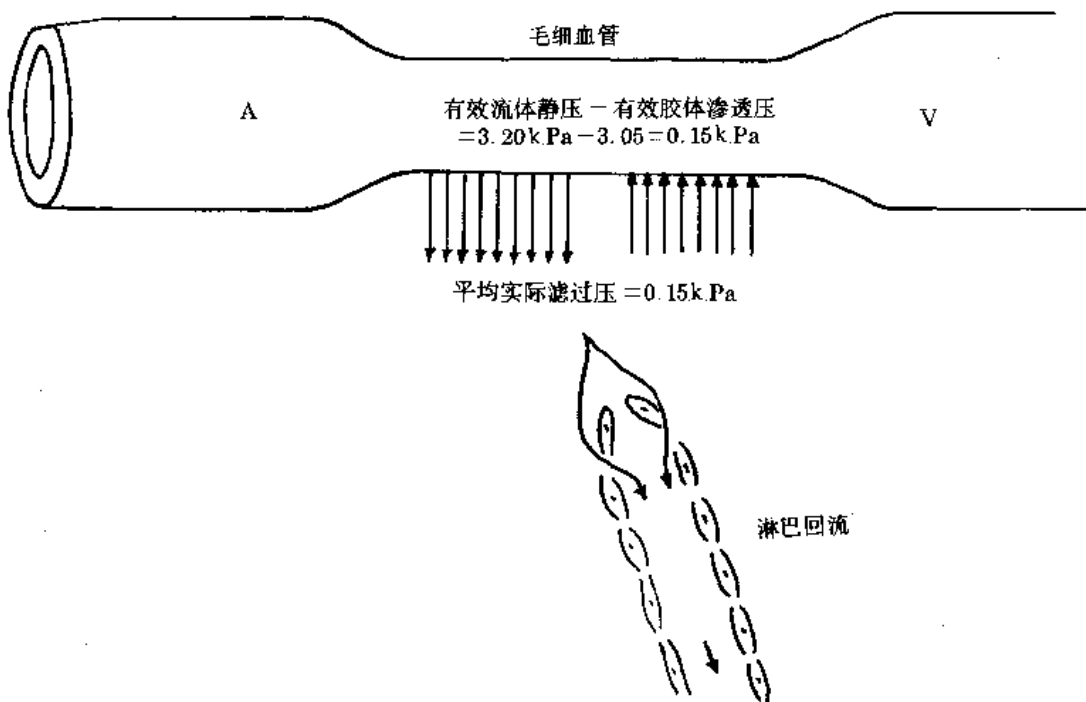


图 5-1 血管内外液体交换示意图

影响血管内外液体交换的因素主要有: ①驱使血管内液体向外滤出的力量是平均有效流体静压。毛细血管平均血压为 2.33kPa , 组织间隙的流体静压为 -0.87kPa , 两者之差为平均有效流体静压, 约 3.20kPa 。②促使液体回流至毛细血管内的力量是有效胶体渗

透压。正常人血浆胶体渗透压为 3.72kPa, 组织间液的胶体渗透压为 0.67kPa, 两者之差为有效胶体渗透压 3.05kPa。有效流体静压减去有效胶体渗透压之差值是平均实际滤过压。可见, 正常时组织液的生成略大于回流。③淋巴回流: 当组织间隙的流体静压为 -0.87kPa 时, 淋巴回流为 $0.1\text{ml}/100\text{g}$ 组织/h, 组织间隙流体静压增加至 0 时, 淋巴回流可增加 10~50 倍。另外, 淋巴管壁的通透性较高, 蛋白质易通过。因此, 淋巴回流不仅可把略多生成的组织液送回体循环, 而且, 可把毛细血管漏出的蛋白质、细胞代谢产生的大分子物质回收入体循环。上述一或两个以上因素同时或相继失调, 都可能成为水肿发生的重要原因。

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

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

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

4. 淋巴回流受阻 正常时淋巴回流, 不仅能把组织液及其所含的蛋白质回收到血液循环, 而且, 在组织液生成增多时, 还能代偿回流, 具有重要的抗水肿作用。在某些病理条件下, 当淋巴干道被堵塞, 淋巴回流受阻或不能代偿地加强回流时, 含蛋白的水肿液在组织间隙中积聚, 形成淋巴性水肿。常见的原因有, 恶性肿瘤细胞侵入并堵塞淋巴管; 乳腺癌根治术等摘除主要的淋巴管, 可致相应部位水肿; 丝虫病时, 主要的淋巴管道被成虫阻塞, 可引起下肢和阴囊的慢性水肿。水肿液的特点是蛋白含量高, 可达 $4\text{g}\% \sim 5\text{g}\%$, 是因为水和晶体物质回收到血管内, 以致蛋白浓缩。

二、体内外液体交换失衡——钠、水潴留

正常人钠、水的摄入量和排出量处于动态平衡, 从而, 保持体液量的相对恒定。这种平衡的维持依赖于排泄器官正常的结构与功能, 以及体内的容量与渗透压调节。肾在调节钠、水平衡中起重要作用, 平时经肾小球滤过的钠、水总量, 只有 $0.5\% \sim 1\%$ 左右排出体外, $99\% \sim 99.5\%$ 被肾小管重吸收。其中, 约 $60\% \sim 70\%$ 由近曲小管主动重吸收; 远曲小管和集合管对钠、水的重吸收则主要受激素调节。这些调节因素保证了球-管的平衡, 在某

些因素导致球-管平衡失调时,便可导致钠、水潴留,成为水肿发生的重要原因(图 5-2)。

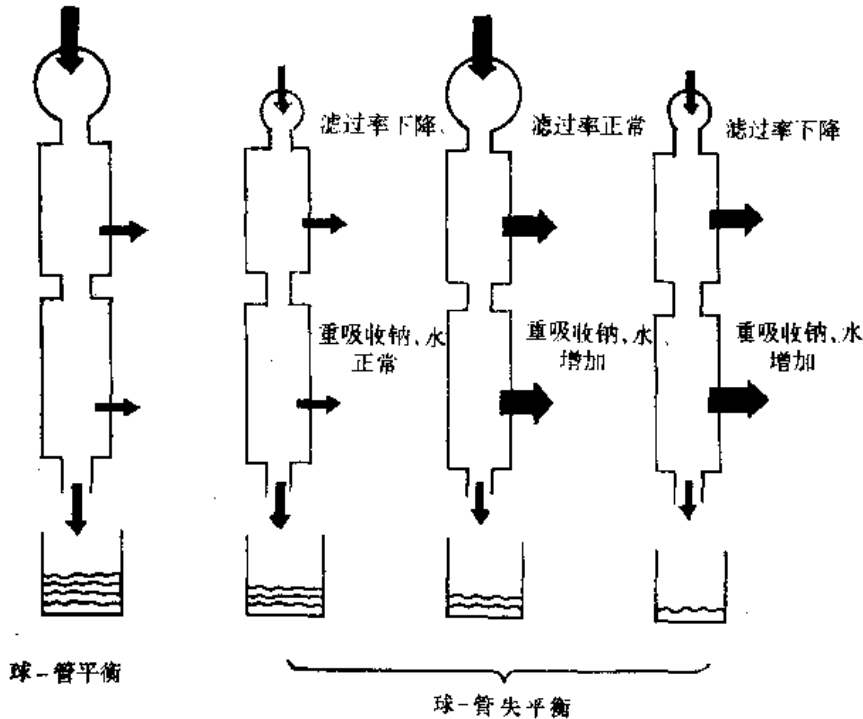


图 5-2 球-管失衡基本形式示意图

(一) 肾小球滤过率下降

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

(二) 肾血流的重分布

正常时,约 90%的肾血通过靠近肾表面外 2/3 的皮质肾单位,后者约占肾单位总数的 85%,这些肾单位的髓袢短,不能进入髓质高渗区,对钠、水重吸收功能较弱。约 15%的近髓肾单位,其肾小管深入髓质高渗区,对钠、水重吸收功能强。在某些病理情况下,如有效循环血量下降时通过皮质肾单位的血流明显减少,而较大的血流转入近髓肾单位,使钠、水重吸收增加。这种现象称为肾血流重分布。引起肾血流重分布的机制可能是:①肾皮质交感神经丰富;②肾素含量较高,形成的血管紧张素 I 也较多,易引起小血管的收缩。

(三) 近曲小管重吸引钠水增多

当有效循环血量减少时,近曲小管对钠水的重吸收增加使肾排水减少,成为某些全身性水肿发生的重要原因。

1. 利钠激素分泌减少 利钠激素 (natriuretic hormone) 又称为心房肽 (atriopeptin)、心房利钠多肽 (atrial natriuretic polypeptide, ANP)、或心钠素。ANP 是从心房组织分离纯化出的一种低分子多肽,人和鼠的 ANP 前体分别是 151 和 152 个氨基酸

组成的多肽。心房中含有一种酶，能将 ANP 前体迅速地转化为有活性的 28 肽 ANP 进入血液循环。血循环中存在着低浓度的 ANP，表明平时就有 ANP 从储存的颗粒中释放出来。影响 ANP 释放的因素有，血浆容量增加兴奋心房的牵张感受器，及提高心房压的血管收缩剂、高盐饮食等均可提高血浆 ANP 浓度。ANP 的作用：①抑制近曲小管重吸收钠，使尿钠与尿量增加。②循环 ANP 作用于肾上腺皮质球状带，可抑制醛固酮的分泌。对其作用机制的研究认为，循环 ANP 到达靶器官与受体结合，可能通过 cGMP 而发挥利钠、利尿和扩血管的作用。所以，当循环血容量明显减少时，ANP 分泌减少，近曲小管对钠水重吸收增加，成为水肿发生中不可忽视的原因。

2. 肾小球滤过分数 (filtration fraction FF) 增加 是肾内物理因素的作用。FF = 肾小球滤过率 / 肾血浆流量。正常时约有 20% 的肾血浆流量经肾小球滤过。充血性心力衰竭或肾病综合征时，肾血流量随有效循环血量的减少而下降，由于出球小动脉收缩比入球小动脉明显，肾小球滤过率相对增高。FF 增高，使血浆中非胶体成分滤过量相对增多。因此，通过肾小球后，流入肾小管周围毛细血管的血流，其血浆胶体渗透压增高，流体静压下降。于是，近曲小管重吸收钠和水增加，导致钠水潴留。

(四) 远曲小管和集合管重吸收钠水增加

远曲小管和集合管重吸收钠、水功能受激素调节。

1. 醛固酮分泌增多 醛固酮的作用是促进远曲小管重吸收钠，进而引起钠水潴留。醛固酮增加的常见原因是：①分泌增加：当有效循环血量下降，或其他原因使肾血流减少时，肾血管灌注压下降，可刺激入球小动脉壁的牵张感受器；肾小球滤过率降低使流经致密斑的钠量减少，均可使近球细胞分泌肾素增加。于是，肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活。临床上，见于充血性心力衰竭、肾病综合征，及肝硬变腹水时。②灭活减少：肝硬变患者肝细胞灭活醛固酮的功能减退，也是血中醛固酮含量增高的原因。

2. 抗利尿激素分泌增加 抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH) 的作用是促进远曲肾小管和集合管对钠水的重吸收，是引起钠水潴留的重要原因之一。引起 ADH 分泌增加的原因有：①充血性心力衰竭等时，有效循环血量减少使左心房壁和胸腔大血管的容量感受器所受的刺激减弱，反射地引起抗利尿激素分泌增加；②肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活后，血管紧张素 II 生成增多，可致下丘脑-神经垂体分泌和释放 ADH 增加。此时，醛固酮分泌增加可使肾小管对钠的重吸收增多，血浆渗透压增高，刺激下丘脑渗透压感受器，使 ADH 的分泌与释放增加。

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

第二节 水肿特点及对机体的影响

一、水肿的特点

(一) 水肿液的性状

水肿液含血浆的全部晶体成分，根据蛋白含量的不同分为漏出液和渗出液。①漏出

液 (transudate) 的特点是水肿液的比重低于 1.015; 蛋白质含量低于 2.5g%; 细胞数少于 500/100ml。②渗出液 (exudate) 的特点是水肿液的比重高于 1.018; 蛋白质含量可达 3g%~5g%; 可见多数的白细胞。后者由于毛细血管通透性增高所致, 见于炎性水肿。

(二) 水肿的皮肤特点

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

(三) 全身性水肿的分布特点

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

二、水肿对机体的影响

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

1. 细胞营养障碍 过量的液体在组织间隙中积聚, 使细胞与毛细血管间的距离加大, 增加了营养物质向细胞弥散的距离。受骨壳或坚实的包膜限制的器官或组织, 急速发生重度水肿时, 压迫微血管使营养血流减少, 可致细胞发生严重的营养障碍。

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

第三节 常见的水肿类型与特点

一、心性水肿

心性水肿时水肿液的分布与心力衰竭发生部位有关，左心衰竭主要引起肺水肿也称为心源性肺水肿（见肺水肿）。右心衰竭引起全身性水肿，习惯上称为心性水肿。

（一）临床特点

右心衰竭时，由于重力因素的作用，水肿先出现于下垂部位，能走动的患者以足及胫前部为重。卧床的病人则以骶部为明显，严重时波及全身。

（二）发生机制

引起心性水肿的因素很多，但最重要的原因是，钠、水潴留和毛细血管的有效流体静压增高。

1. 肾小球滤过率下降 心力衰竭时继发于心输出量下降的有效循环血量减少，使肾血流量减少。与此同时，由于交感-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素系统被激活，肾血管收缩使肾血流量进一步减少，肾小球滤过率下降。

2. 肾小管重吸收钠、水增加 ①醛固酮分泌增加：由于肾血流减少激活肾素-血管紧张素系统，血管紧张素Ⅱ增多使肾上腺皮质球状带分泌醛固酮增多。后者可促进远曲小管重吸收钠、水增加。②ADH分泌增加：有效循环血量减少通过容量感受器使ADH分泌与释放增多；血管紧张素Ⅱ也可促进ADH的释放增加。后者促进集合管对水的重吸收。③肾小球滤过分数增加：右心衰竭时肾小球的出球小动脉收缩，使肾小球滤过率相对增加，滤过分数增大。流入肾小管周围毛细血管的血液，胶体渗透压增高。于是，近曲小管对钠水的重吸收增加。

3. 体静脉压和毛细血管流体静压增高 由于心收缩力减弱，心脏不能等量地将回心血量输出，血液淤滞在静脉系统中，使静脉压和毛细血管流体静压增高，组织液生成增加。而继发于心输出量下降的交感-肾上腺髓质系统兴奋，使静脉壁的紧张度增加，小静脉收缩也成为毛细血管流体静压增高的原因。另外，钠水潴留使血容量增加，再加上心功能障碍，因而部分血液淤滞在静脉系统和微循环中，成为心性水肿发生中不能忽视的原因。

4. 血浆胶体渗透压下降 ①钠水潴留使血液稀释；②蛋白质的摄入与吸收障碍：与胃肠淤血有关；③蛋白质丢失增加：通过胸、腹水丢失；④蛋白质合成障碍：长期的肝淤血水肿导致蛋白质合成障碍。

5. 淋巴回流障碍 体静脉压增高可能限制淋巴液回流。

（三）治疗原则

必须立足于病因学的治疗即改善心功能，提高心输出量；利尿排除潴留的钠与水，减轻心脏的负担；适当地限制钠与水的摄入，减少钠、水的潴留。

二、肾性水肿

原发于肾功能障碍的全身性水肿，称为肾性水肿（renal edema）。分为两种类型：①肾病性水肿是以大量蛋白尿所致的低蛋白血症为原因的水肿。②肾炎性水肿是以肾小球

滤过率明显下降所导致的水肿。

肾性水肿的临床特点：晨起时发现眼睑和面部浮肿，之后逐渐扩展至全身。因无静脉压和毛细血管流体静压增高的因素存在，因此水肿液分布在皮下组织疏松的部位。

(一) 肾病性水肿的发生机制

1. 肾病性水肿发病机制的中心环节是，低蛋白血症所致的血浆胶体渗透压下降，后者使平均实际滤过压增大，组织液生成增加。肾病综合征时，大量蛋白质从尿中丢失，白蛋白的丢失量每天可达 10~20g，大大地超过机体蛋白质的合成能力。

2. 继发的钠水潴留 ①肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活：肾病时的低血浆胶体渗透压，促使钠、水转入组织间隙使有效循环血量下降，后者可继发地引起该系统的激活。于是，醛固酮分泌增加，促进远曲小管对钠的重吸收。②ADH 释放增加：由于有效循环血量减少，通过容量感受器反射地引起下丘脑-神经垂体分泌和释放 ADH，又可在血管紧张素 I 的作用下使 ADH 分泌增加，后者通过促进集合管对水的重吸收而参与肾病性水肿的形成。此外，利钠激素分泌减少也是肾病性水肿发生的可能原因。

(二) 肾炎性水肿的发生机制

见于急性肾小球肾炎，除发生全身性水肿外，突出的变化是血尿、蛋白尿与各种管型等尿的异常，并伴有高血压。目前认为，其发生机制是肾小球滤过率明显下降的同时，肾小管的重吸收无相应减少，即球-管失衡。导致球-管失衡的原因有：①肾小球滤过率下降：由于肾小球血管内皮细胞和间质细胞肿胀增生，炎细胞渗出、纤维蛋白堆积和充塞肾小球囊腔，以致通过肾小球的血流量明显减少，进而使肾小球滤过压下降。②肾小球滤过面积缩小：严重损伤的肾小球失去功能。③肾小管重吸收钠、水的功能不仅无下降，而且，因肾血流减少继发地引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统的兴奋，使肾小管重吸收钠水的功能加强。

三、肝性水肿

原发于肝疾病的体液异常积聚，称为肝性水肿 (hepatic edema)。肝性水肿以腹腔积水为多见。最常见的原因是肝硬化。

肝性水肿的发生机制与多种因素有关。

1. 肝静脉回流受阻 肝的 1/3 血流来自肝动脉，2/3 血流来自门静脉，并汇合于肝血窦。再经肝小叶的中央静脉，又汇集为小叶下静脉，经肝静脉入下腔静脉。门脉性肝硬化时，由于肝内结缔组织增生和假小叶的形成，肝内血管特别是肝静脉的分支被挤压，发生偏位、扭曲、闭塞或消失。肝静脉回流受阻，肝血窦内压升高，使过多的液体滤出，当超过淋巴回流时，便经肝表面和肝门进入腹腔而形成腹水。

2. 门静脉高压使肠淋巴液生成增多 临床上肝病患者腹水的蛋白含量较肝淋巴液为低。有门静脉高压的肝硬化患者，腹水较为多见，并伴有肠壁和肠系膜水肿。因此，门静脉系统高压可能是腹水形成的重要原因之一。门静脉内压增高时，肠系膜区的毛细血管流体静压增高，特别是肝硬化时血浆胶体渗透压降低，平均实际滤过压升高，组织液的生成明显增加，当超过淋巴回流的代偿能力时，便导致肠壁水肿，并形成腹水。

3. 钠水潴留 在上述因素引起腹水的基础上，有效循环血量下降，继发引起肾素-血管紧张素-醛固酮系统兴奋，加之肝灭活醛固酮的功能障碍，血中醛固酮水平升高，促进

远曲肾小管对钠的重吸收。此外，继发于有效循环血量减少与血管紧张素Ⅱ增高，ADH释放增加，促进集合管对水的重吸收。这种钠、水潴留则成为肝性腹水进一步发展的主要原因。

4. 有效胶体渗透压的作用 肝硬变所伴有的低蛋白血症，一直被认为是肝性腹水发生的重要原因。近年来的研究认为，消化道的毛细血管壁，尤其是肝窦壁对血浆蛋白有较大的通透性，因而，在正常时该区组织间液中的蛋白质含量相当高，但在肝硬变时，则可随着低蛋白血症的发展，组织间液的蛋白质含量下降，组织胶体渗透压也随之下降。实际上，有效胶体渗透压是增高了，因此，这可能是一种抗腹水发生的因素。

总之，肝性腹水发生机制是复杂的，是多种因素共同作用的结果。

四、肺 水 肿

过多液体在肺组织间隙与肺泡内积聚的现象，称为肺水肿 (pulmonary edema)。一般情况下，水肿液先在间质中积聚，称为间质性肺水肿 (interstitial edema)。然后，发展为肺泡水肿 (alveolar edema)。

肺组织具有抗水肿特点：肺循环的血浆胶体渗透压和体循环一样，都是 3.73kPa。但肺泡毛细血管的平均血压为 0.93kPa，还不到体循环的 1/2。因此，正常时肺间质液的回收明显大于滤出，保证了肺泡的相对“干燥”和正常功能，对于防止肺水肿的发生具有重要的意义。

(一) 肺水肿的发生机制

1. 肺毛细血管血压增高：任何因素使肺静脉回流受阻引起肺静脉内压升高，都可致毛细血管内流体静压上升，当组织液的生成大于回流，并超过淋巴回流的代偿能力时便可发生肺水肿。常见的原因是：①左心衰竭，见于高血压性心脏病、二尖瓣狭窄、大面积心肌梗塞等引起的心力衰竭。②严重的休克时，局部组织产生的激肽和组胺等可引起肺静脉明显收缩，后者可成为肺毛细血管流体静压增高的原因。③肺静脉、左心房受压或腔内梗塞，见于纵隔的肿瘤压迫等。

2. 肺血容量急骤增加 如伴有心功能不全或急性肾功能不全时，大量输液可引起肺毛细血管的流体静压升高与血浆胶体渗透压降低，进而导致肺水肿。

3. 肺毛细血管通透性增高 生物因子 (细菌等)、理化因子 (光气、氯气等) 和氧中毒等，均可直接导致肺毛细血管通透性增高。另外，继发产生的炎症介质如组胺、激肽与蛋白水解酶等都可能是肺泡毛细血管通透性增高的原因。

4. 血浆胶体渗透压下降 应用犬的实验证明，当血浆胶体渗透压降至 2.0kPa 时，肺毛细血管血压上升到 2.0kPa 就可发生肺水肿。在血浆蛋白减少的情况下，即使不伴有左心衰竭，只给中度容量负荷就能引起肺水肿。可见，血浆胶体渗透压下降是促进肺水肿形成的重要因素。

5. 肺淋巴回流障碍 肺淋巴回流是一种重要的抗水肿因素。实验表明，在用犬复制二尖瓣闭锁不全或狭窄的病理模型时，左房内压虽已达 2.0kPa，但无肺水肿发生；如同时部分结扎肺淋巴管便出现肺水肿；当全部结扎淋巴管而不造成心瓣膜损伤时，也可引起肺水肿。也有资料表明，当肺毛细血管滤出增多时，淋巴回流可增加 3~10 倍。可见，淋巴回流在防止肺水肿发生中的意义。当矽肺等慢性肺部病变引起肺淋巴管闭塞等损伤

时，使淋巴回流代偿受限，易发生肺水肿。

（二）防治原则

在准确判断发病机制的基础上，积极治疗其原因病。如心源性肺水肿病人应改善心功能，以解除肺静脉高压和降低毛细血管流体静压。在积极治疗原发病的同时，应用细胞膜保护剂，如类固醇、人参制剂等。

五、脑 水 肿

过多液体在脑组织间隙中积聚，称为脑水肿 (brain edema)。而将脑细胞液体的积聚称为脑肿胀 (brain swelling)。临床上很难区分，而且两者无法进行严格的鉴别，因此，一般把脑水肿认为是脑组织液体含量增多引起的脑容积增大和重量增加。

（一）脑水肿的分类

1. 血管源性脑水肿 (vasogenic brain edema) 多因脑外伤、脑肿瘤、脑梗塞、脑出血等引起。其主要的发病机制是，脑内毛细血管的通透性增高，含蛋白的液体进入细胞间隙增多。特点是白质的细胞间隙有大量的液体积聚，而灰质无明显变化。灰质主要表现为血管和神经元周围胶质成分的肿胀。

2. 细胞中毒性脑水肿 (cytotoxic brain edema) 常见的原因是：①急性脑缺氧：见于心脏停搏、窒息等；②内源性中毒：见于糖尿病、尿毒症等；③水中毒：见于急、慢性肾功能衰竭等；④代谢抑制物：见于毒毛旋花子苷、二硝基酚、三乙基锡等中毒。细胞中毒性脑水肿的特点是水肿液主要分布在细胞内，包括神经细胞、胶质细胞和血管内皮细胞的肿胀。而细胞外间隙非但不扩大，反而缩小。灰白质均被波及。

3. 间质性脑水肿 (interstitial brain edema) 主要的发病原因是阻塞性脑室积水。见于肿瘤、炎症和胶质增生堵塞导水管或脑室孔道。表现为脑积水和相应脑室周围白质的间质水肿 (图 5-3)。

（二）脑水肿的临床特点

轻者可无明显的症状与体征。重症可出现头痛、头晕、呕吐、视乳头水肿等颅内压升高的综合征；可出现半身轻瘫与锥体性体征；严重者可发生脑疝，以至导致病人死亡。

（三）脑水肿的发生机制

1. 血管源性脑水肿 正常的血脑屏障只允许一些小分子溶质通过，这是因为脑毛细血管通透性很低，其周围被星形胶质细胞终足所包围，后者被认为是第二道血脑屏障。因此，组织间液几乎不含蛋白质。血管源性脑水肿时组织间液中含蛋白质较多，表明微血管通透性增高。引起微血管壁通透性增高的机制还不清楚，但认为与下列因素有关：①与化学介质的作用有关，有人发现脑组织的白质中 5-HT 含量增高。②氧自由基所引起的脂质过氧化是导致微血管内皮细胞损伤的因素。近年来，有人发现应用自由基清除剂可明显地减轻实验性冻伤性脑水肿。

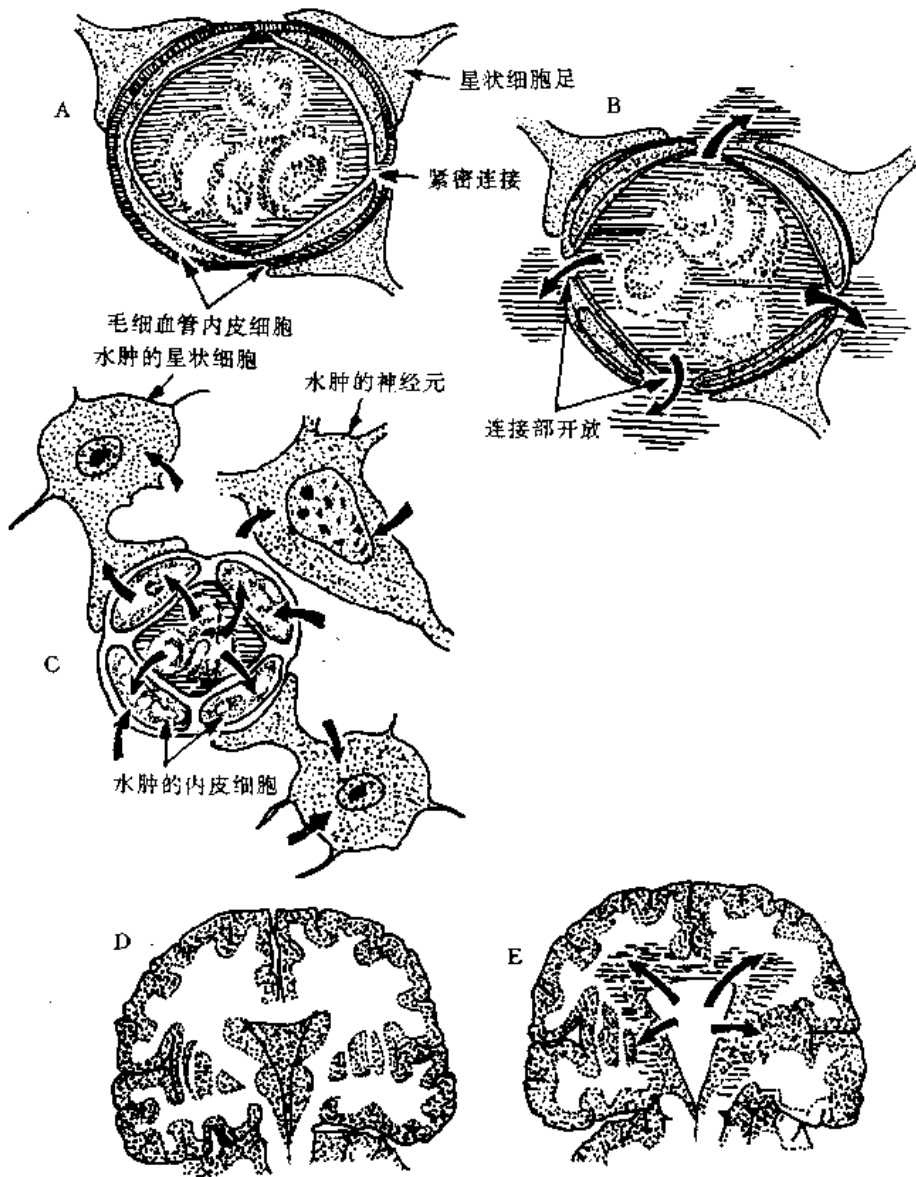


图 5-3 各类脑水肿发生机制示意图
 A 正常脑毛细血管； B 血管源性脑水肿；
 C 细胞中毒性脑水肿； D 正常脑矢状面； E 间质性脑水肿
 (引自 Fishman)

3. 间质性脑水肿 水肿液主要来源于脑脊液，由于导水管被肿瘤压迫等原因，脑脊液的回流受阻，于是，过多的脑脊液在脑室中积聚，室内压上升。后者使脑室管膜通透性增高以致使脑脊液溢入周围白质中，引起间质性脑水肿。

(四) 治疗原则

首先必须重视病因治疗，同时应用细胞膜稳定剂以保护脑细胞膜与线粒体膜结构免招损伤。另外，应用脱水剂以减小脑容积和降低颅内压。

(赵雪俭)

第六章 缺 氧

氧为生命活动所必需。当组织得不到充足的氧，或不能充分利用氧时，组织的代谢、功能，甚而形态结构都可能发生异常变化，这一病理过程称为缺氧 (hypoxia)。成年人需氧量约为 250ml/min，而体内贮存的氧仅 1.5L，因此，一旦呼吸、心跳停止，数分钟内就可能死于缺氧。缺氧是临床极常见的病理过程，是很多疾病引起死亡最重要的原因。

氧的获得和利用是个复杂的过程，包括外呼吸、气体的运输和内呼吸。组织的供氧量=动脉血氧含量×组织血流量，组织的耗氧量=(动脉血氧含量-静脉血氧含量)×组织血流量。故血氧是反映组织的供氧量与耗氧量的重要指标。

常用的血氧指标有：

氧分压 (partial pressure of oxygen, PO_2)：为溶解于血液的氧所产生的张力。动脉血氧分压 (PaO_2) 正常约为 13.3kPa (100mmHg)，取决于吸入气体的氧分压和肺的呼吸功能。静脉血氧分压 (PvO_2) 正常约为 5.33kPa (40mmHg)，它可反映内呼吸状况。

氧容量 (oxygen binding capacity, $CO_2 \text{ max}$)：为 100ml 血液中 Hb 为氧充分饱和时的最大带氧量，应等于 $1.34 \text{ (ml/g)} \times \text{Hb} \text{ (g/dl)}$ ，它取决于血液中 Hb 的质 (与 O_2 结合的能力) 和量。血氧容量的大小反映血液携氧的能力。血氧容量正常约为 20ml/dl。

氧含量 (oxygen content, CO_2)：为 100ml 血液实际的带氧量，主要是 Hb 实际结合的氧和极少量溶解于血浆的氧 (通常仅 0.3ml/dl)。氧含量取决于氧分压和氧容量。动脉血氧含量 (CaO_2) 通常约为 19ml/dl，静脉血氧含量 (CvO_2) 约为 14ml/dl。

氧饱和度 (oxygen saturation, SO_2)：是指 Hb 的氧饱和度。

$$SO_2 = \frac{\text{血氧含量} - \text{溶解的氧量}}{\text{氧容量}} \times 100\%$$

SO_2 主要取决于氧分压，与 PO_2 之间呈氧合血红蛋白解离曲线的关系。红细胞内 2, 3-二磷酸甘油酸 (2, 3-diphosphoglyceric acid, 2, 3-DPG) 增多、酸中毒、 CO_2 增多及体温增高可使 Hb 与 O_2 亲和力降低，以致在相同氧分压下血氧饱和度降低，氧解离曲线右移，反之则左移。动脉血氧饱和度 (SaO_2) 通常约为 95%，静脉血氧饱和度 (SvO_2) 约为 75% (图 6-1)。

P_{50} 为反映 Hb 与 O_2 的亲合力的指标，是指血红蛋白氧饱和度为 50% 时的氧分压，正常为 3.47~3.6Pa (26~27mmHg)。红细胞内 2, 3-DPG 浓度每增高 $1\mu\text{mol/gHb}$ ， P_{50} 将

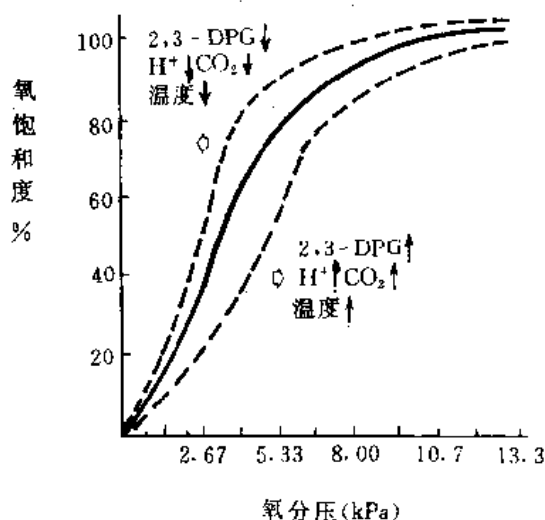


图 6-1 氧合血红蛋白解离曲线及其影响因素

升高约0.1kPa(2,3-DPG的生成与分解见图6-2)。

第一节 缺氧的类型、原因和发病机制

外界氧被吸入肺泡、弥散入血液，再与血红蛋白结合，由血液循环输送到全身，最后被由组织细胞摄取利用。其中任一环节发生故障都能引起缺氧。根据缺氧的原因和血氧的变化，一般将缺氧分为四种类型。

一、低张性缺氧

低张性缺氧(hypotonic hypoxia)的主要特点为动脉血氧分压降低，使 CaO_2 减少，组织供氧不足。

(一) 原因

PaO_2 降低的原因：

1. 吸入气氧分压过低 多发生于海拔3000m以上高原或高空，也可发生于通风不良的矿井、坑道，以及吸入被惰性气体或麻醉药过度稀释的空气时，称为大气性缺氧(at-mospheric hypoxia)。

2. 外呼吸功能障碍 由肺的通气功能障碍或换气功能障碍所致，称为呼吸性缺氧(respiratory hypoxia)。(参阅肺病理生理学章)。

3. 静脉血分流入动脉 多见于先天性心脏病，如室间隔缺损伴有肺动脉狭窄或肺动脉高压时，由于右心的压力高于左心，出现右向左分流，静脉血掺入左心的动脉血中，导致 PaO_2 降低。

(二) 血氧变化的特点与组织缺氧的机制

低张性缺氧时，动脉血的氧分压，氧含量和血红蛋白的氧饱和度均降低。由于氧分压在8kPa(60mmHg)以上时氧合血红蛋白解离曲线近似水平线，在8kPa以下曲线斜率较大，所以 PaO_2 降至8kPa以下才会使 SaO_2 及 CaO_2 显著减少，才可能引起组织缺氧。血液中的氧弥散入细胞被线粒体用于生物氧化过程，弥散的速度取决于血液与细胞线粒体部位的氧分压差。细胞内氧分压正常为0.8~5.33kPa(6~40mmHg)。若 PaO_2 与 CaO_2 过低使氧弥散速度减慢，可引起细胞缺氧。通常100ml血液流经组织时约有5ml氧被利用，即动-静脉血氧含量差约为5ml/dl，低张性缺氧时，由同量血液弥散给组织利用的氧量减少，故动-静脉血氧含量差一般是减少的。如慢性缺氧使组织利用氧的能力代偿性增强，则动-静脉血氧含量差也可变化不显著。

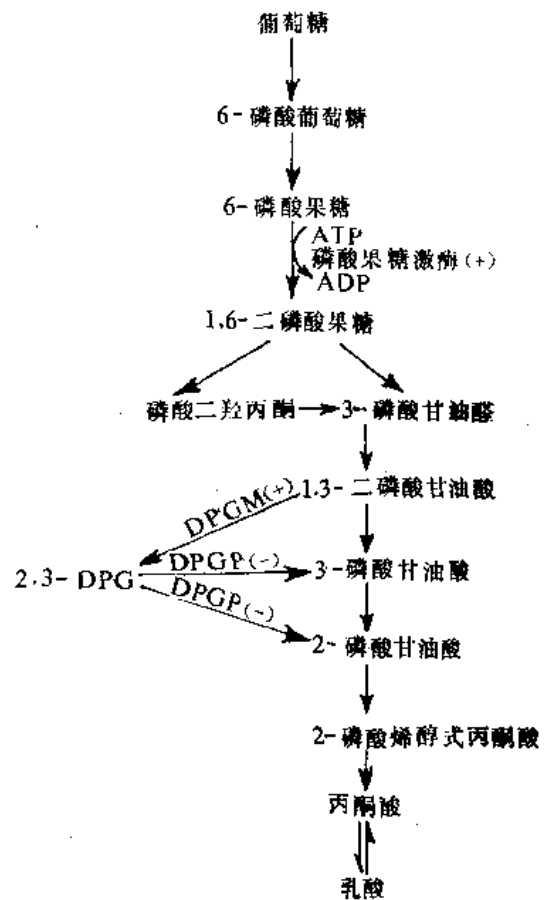


图6-2. 2,3-DPG的生成与分解

DPGM: 二磷酸甘油酸变位酶;

DPGP: 二磷酸甘油酸磷酸酶;

(+): pH增高时促进反应;

(-): pH增高时抑制反应

通常毛细血管中脱氧血红蛋白平均浓度约为 2.6g/dl。低张性缺氧时，动脉血与静脉血的氧合血红蛋白浓度均降低，毛细血管中氧合血红蛋白必然减少，脱氧血红蛋白浓度则增加。如毛细血管中脱氧血红蛋白平均浓度增加至 5g/dl 以上可使皮肤与粘膜呈青紫色，称为发绀 (cyanosis)。发绀是缺氧的表现，但缺氧的病人不一定都有发绀，如血液性缺氧可无发绀；有发绀的病人也可以无缺氧，如红细胞增多症患者。

二、血液性缺氧

血液性缺氧 (hemic hypoxia) 是由于血红蛋白数量减少或性质改变，以致血氧含量降低或血红蛋白结合的氧不易释出所引起的组织缺氧。大多是动脉血氧含量降低而氧分压正常，为等张性低氧血症 (isotonic hypoxemia)。

(一) 原因

1. 贫血 各种原因引起的严重贫血，使血红蛋白量减少，血液携氧因而减少。因贫血是血液性缺氧最常见的原因，所以有人将血液性缺氧称为贫血性缺氧 (anemic hypoxia)。

2. 一氧化碳中毒 Hb 与 CO 结合形成碳氧血红蛋白 (carboxyhemoglobin, HbCO)，从而失去运氧功能。CO 与 Hb 结合的速率虽仅为 O₂ 与 Hb 结合速率的 1/10，但 HbCO 的解离速度却为 HbO₂ 解离速度的 1/2100，因此 CO 与 Hb 的亲和力比 O₂ 大 210 倍。当吸入气中有 0.1% 的 CO 时，血液中的血红蛋白可能有 50% 为 HbCO。另一方面，CO 还能抑制红细胞内糖酵解，使其 2, 3-DPG 生成减少，氧离曲线左移，HbO₂ 中的氧不易释出，从而加重组织缺氧。

3. 高铁血红蛋白血症 血红蛋白中的二价铁在氧化剂的作用下可氧化成三价铁，形成高铁血红蛋白 (methemoglobin, HbFe³⁺-OH)，也称变性血红蛋白或羟化血红蛋白。高铁血红蛋白中的三价铁因与羟基牢固结合而丧失携带氧的能力，加上血红蛋白分子的四个二价铁中有一部分氧化为三价铁后还能使剩余的 Fe²⁺ 与氧的亲和力增高，导致氧离曲线左移，使组织缺氧。生理情况下，血液中不断形成极少量高铁血红蛋白，又不断被血液中的还原剂如 NADH、抗坏血酸、还原型谷胱甘肽等还原为二价铁的血红蛋白，使正常血液中高铁血红蛋白含量只占血红蛋白总量的 1%~2%。亚硝酸盐、过氯酸盐等氧化剂中毒时，如血中高铁血红蛋白含量增加至 20%~50%，就可出现头疼、衰弱、昏迷、呼吸困难和心动过速等症状。较常见的是食用大量含硝酸盐的腌菜后，经肠道细菌将硝酸盐还原为亚硝酸盐，后者吸收导致高铁血红蛋白血症，称为肠源性紫绀 (enterogenous cyanosis)。

4. 血红蛋白与氧的亲和力异常增强 如输入大量库存血液，由于库存血中红细胞的 2, 3-DPG 含量低，可使氧合血红蛋白解离曲线左移；输入大量碱性液体，使血液 pH 升高，在短时间内通过 Bohr 效应也可使 Hb 与 O₂ 的亲和力增强；此外，至今已发现 30 多种血红蛋白病，由于 Hb 肽链中存在氨基酸替代，例如 α 链第 92 位的精氨酸被亮氨酸取代，以致 Hb 与 O₂ 的亲和力比正常的 Hb 高几倍，从而使组织缺氧，并有代偿性的红细胞增多。

(二) 血氧变化的特点与组织缺氧的机制

血液性缺氧时，由于外呼吸功能正常，故动脉血氧分压及血氧饱和度正常，但因 Hb

数量减少或性质改变,使血氧容量降低,因而血氧含量也减少。

一氧化碳中毒时,将血取出在体外用氧充分饱和后,测得的血氧容量是正常的,因为Hb结合的CO已完全被O₂所取代,HbCO已不复存在。但一氧化碳中毒的病人血液中一定有不少HbCO,能结合O₂的Hb必然减少,因而体内的血氧容量应该是降低的。

毛细血管床中氧向组织、细胞弥散的动力是血液与组织、细胞之间的氧分压梯度,在毛细血管动脉端血液PO₂高,故O₂向血管外弥散速度快。血液由动脉端流向静脉端时,血氧含量逐渐减少,PO₂逐步下降,氧向组织弥散的速度也逐步减慢,故组织获得的氧量取决于毛细血管中的平均氧分压与组织细胞的氧分压差。贫血的病人虽然PaO₂正常,其毛细血管床中平均血氧分压却低于正常,故使组织缺氧。例如,一贫血病人Hb为正常值的一半,则其血氧容量为10ml/dl,100ml血液流入毛细血管床,释出1ml氧后,SO₂由95%降至85%,PO₂由13.3kPa(100mmHg)降至7.07kPa(53mmHg);而正常人100ml血液释出1mlO₂后,SO₂由95%仅降至90%,PO₂仅降至8.40kPa(63mmHg)。可见,贫血病人血液流经毛细血管时,血氧分压降低较快,氧向组织弥散的速度也很快减慢,导致组织缺氧和动-静脉血氧含量差低于正常。

Hb与O₂亲和力增强引起的血液性缺氧较特殊,其动脉血氧容量和氧含量可不低,甚至有的还高于正常。这时的组织缺氧是由于Hb与氧的亲和力较大,结合的氧不易释出所致,其动-静脉血氧含量差小于正常。

血液性缺氧的病人可无发绀。严重贫血的病人面色苍白,即使再加上低张性缺氧,毛细血管中脱氧血红蛋白仅能达不到5g/dl,故不会出现发绀——一氧化碳中毒者血液内Hb

(二) 血氧变化的特点与组织缺氧的机制

单纯性循环性缺氧时，动脉血的氧分压、氧饱和度和氧含量是正常的。由于血流缓慢，血液流经毛细血管的时间延长，从单位容量血液弥散给组织的氧量较多，静脉血氧含量降低，致使动-静脉氧含量差大于正常；但是单位时间内流过毛细血管的血量减少，故弥散到组织、细胞的氧量减少，导致组织缺氧。由于静脉血的氧含量和氧分压较低，毛细血管中平均脱氧血红蛋白可超过 5g/dl，因而可引起发绀。

全身性循环障碍累及肺，如左心衰竭引起肺水肿，或休克引起成人呼吸窘迫综合征时，则可合并有呼吸性缺氧，使动脉血氧分压与氧含量低于正常。

四、组织性缺氧

由组织、细胞利用氧异常所引起的缺氧称为组织性缺氧 (histogenous hypoxia)。

(一) 原因

1. 组织中毒 如氰化物、硫化物、磷等可引起组织中毒性缺氧 (histotoxic hypoxia)，最典型的是氰化物中毒。各种氰化物如 HCN、KCN、NaCN、NH₄CN 等可由消化道、呼吸道或皮肤进入体内，迅速与氧化型细胞色素氧化酶的三价铁结合为氰化高铁细胞色素氧化酶，使之不能还原成还原型细胞色素氧化酶，以致呼吸链中断，组织不能利用氧。0.06gHCN 即可使人死亡。硫化氢、砷化物等中毒也主要由于抑制细胞色素氧化酶等而影响了细胞的氧化过程。

2. 细胞损伤 如大量放射线照射、细菌毒素作用等可损伤线粒体，引起氧的利用障碍。

3. 呼吸酶合成障碍 如硫胺素为丙酮酸脱氢酶的辅酶成分，尼克酰胺组成的 NAD⁺ 和 NADP⁺ 和核黄素组成的黄素辅酶，均为许多氧化还原酶的辅酶，这些维生素的严重缺乏可能导致氧的利用障碍。

4. 组织需氧过多 如冠状动脉硬化的病人运动或情绪激动时，心肌耗氧增加可诱发心绞痛。

(二) 血氧变化的特点

组织性缺氧时动脉血氧分压、氧饱和度和氧含量一般均正常。由于内呼吸障碍使组织不能充分利用氧，故静脉血氧含量和氧分压较高，动-静脉血氧含量差小于正常。但是，由组织需氧过多引起缺氧时，组织耗氧量是增加的，静脉血氧含量与氧分压较低，使动-静脉血氧含量差增大。

临床所见缺氧的原因往往不是单一的，常为混合性缺氧。例如感染性休克时主要是循环性缺氧，内毒素还可引起组织利用氧的功能障碍而发生组织性缺氧，并发休克肺时可有呼吸性（低张性）缺氧。

现将各型缺氧的特点总结如图 6-3，表 6-1。

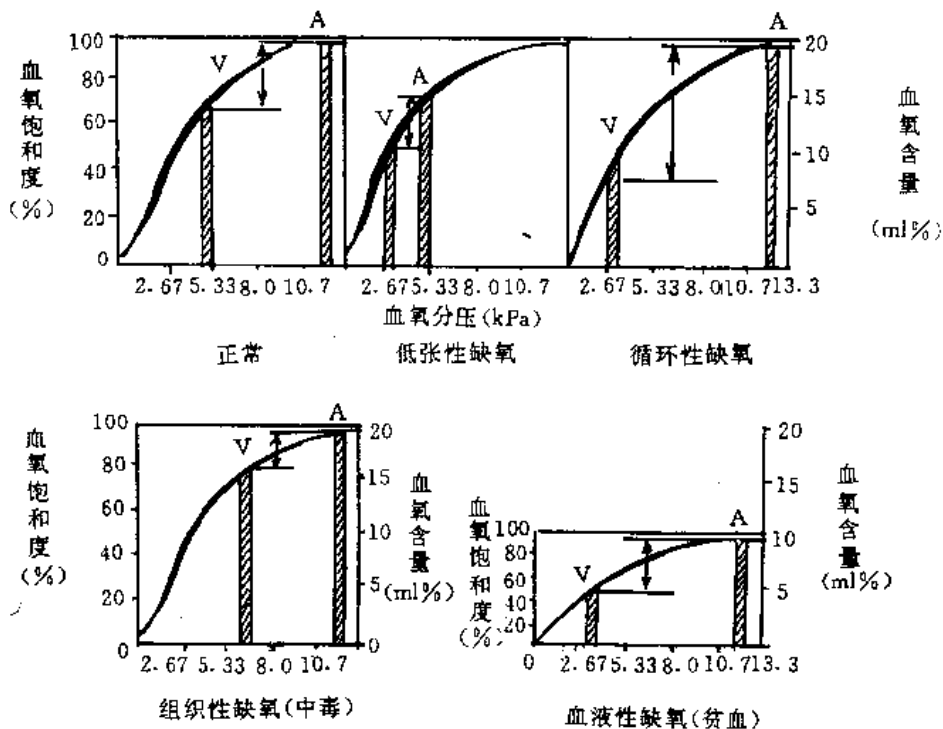


图 6-3 各型缺氧的血氧变化特点

A 动脉; V 静脉

表 6-1 各型缺氧的血氧变化

缺氧类型	动脉血 氧分压	动脉血 氧饱和度	血 氧 容 量	动脉血 氧含量	动-静 脉氧差
低张性缺氧	↓	↓	N	↓	↓ 或 N
血液性缺氧	N	N	↓ 或 N	↓ 或 N	↓
循环性缺氧	N	N	N	N	↑
组织性缺氧	N	N	N	N	↓ 或 ↑

↓降低 ↑升高 N 正常

第二节 缺氧时机体的功能代谢变化

缺氧时机体的功能、代谢变化，包括机体对缺氧的代偿性反应和由缺氧引起的代谢与功能障碍。轻度缺氧主要引起机体代偿性反应，严重缺氧而机体代偿不全时，出现的变化以代谢功能障碍为主。机体在急性缺氧时与慢性缺氧时的代偿反应有区别。急性缺氧时由于机体来不及代偿而较易发生代谢功能障碍。各种类型的缺氧所引起的变化既有相似之处，又各具特点。以下主要以低张性缺氧为例说明缺氧对机体的影响。

一、代偿性反应

动脉血氧分压一般要降至 8kPa (60mmHg) 以下，才会使组织缺氧和引起机体的代偿反应，包括增强呼吸和血液循环，增加血液运送氧和组织利用氧的功能等。

(一) 呼吸系统

PaO₂ 降低 (低于 8kPa) 可刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器，反射性地引起呼吸

加深加快,从而使肺泡通气量增加,肺泡气氧分压升高,PaO₂也随之升高。吸入10%氧时,通气量增加50%;吸入5%氧可使通气量增加3倍。胸廓呼吸运动的增强使胸内负压增大,还可促进静脉回流,增加心输出量和肺血流量,有利于氧的摄取和运输。但过度通气使PaCO₂降低,减低了CO₂对延髓的中枢化学感受器的刺激,可限制肺通气的增强。

低张性缺氧所引起的肺通气变化与缺氧持续的时间有关。如人到达4000m高原后,肺通气量立即增加,但仅比在海平面高65%;数日后,肺通气量可高达在海平面的5~7倍;但久居高原后,肺通气量逐渐回降,至仅比海平面者高15%左右。在急性缺氧早期肺通气增加较少,可能因过度通气形成的低碳酸血症和呼吸性碱中毒对呼吸中枢的抑制作用,使肺通气的增加受阻。2~3日后,通过肾代偿性排出HCO₃⁻,脑脊液内的HCO₃⁻也逐渐通过血脑屏障进入血液,使脑组织中pH逐渐恢复正常,此时方能充分显示缺氧兴奋呼吸的作用。久居高原使肺通气量回降,可能与外周化学感受器对缺氧的敏感性降低有关,据观察,世居高原者之颈动脉体的体积平均比世居海平面者大6.7倍,患慢性阻塞性肺病的病人的颈动脉体比正常人大1倍以上。电镜观察表明,在慢性低张性缺氧的早期,颈动脉体增大,其中I型细胞增多,因I型细胞中嗜银体含儿茶酚胺类神经介质,其增多可能具代偿意义。但在缺氧晚期,在增大的颈动脉体中嗜银体的中心(core)缩小、晕轮(halo)加宽,有时整个嗜银体为空泡所取代,这可能是颈动脉体化学感受器敏感性降低的原因。长期缺氧使肺通气反应减弱,这也是一种慢性适应性反应,因为肺通气每增加1L,呼吸肌耗氧增加0.5ml,从而可加剧机体氧的供求矛盾,故长期呼吸运动增强显然是对机体不利的。

肺通气量增加是对急性缺氧最重要的代偿性反应。此反应的强弱存在显著的个体差异,代偿良好者肺通气增加较多;PaO₂比代偿不良者高,PaCO₂也较低。

血液性缺氧和组织性缺氧因PaO₂不低,故呼吸一般不增强;循环性缺氧如累及肺循环(如心力衰竭引起肺淤血、水肿时),可使呼吸加快。

(二) 循环系统

低张性缺氧引起的代偿性心血管反应主要表现为心输出量增加、血流分布改变、肺血管收缩与毛细血管增生。

1. 心输出量增加 有报导进入高原(6100m)30天的人的心输出量比平原居民高2~3倍。在高原久居后,心输出量逐渐减少。心输出量增加可提高全身组织的供氧量,故对急性缺氧有一定的代偿意义。心输出量增加主要是由于:

(1) 心率加快:过去认为心率加快是颈动脉体和主动脉体化学感受器受刺激反射性地引起。但实验证明,在控制呼吸不变的情况下,缺氧刺激血管化学感受器却使心率变慢。因此缺氧时心率加快很可能是通气增加所致肺膨胀对肺牵张感受器的刺激,反射性地通过交感神经引起的。

然而呼吸运动过深反而通过反射使心率减慢,外周血管扩张和血压下降。

(2) 心肌收缩性增强:缺氧作为一种应激原,可引起交感神经兴奋,作用于心脏β-肾上腺素能受体,使心肌收缩性增强。

(3) 静脉回流量增加:胸廓呼吸运动及心脏活动增强,可导致静脉回流量增加和心输出量增多。

2. 血流分布改变 器官血流量取决于血液灌注的压力(即动静脉压差)和器官血流

的阻力。后者主要取决于开放的血管数量与内径大小。缺氧时，一方面交感神经兴奋引起血管收缩；另一方面组织因缺氧产生的乳酸、腺苷、 PGI_2 等代谢产物则使缺氧组织的血管扩张。这两种作用的平衡关系决定该器官的血管是收缩或扩张，以及血流量是减少或增多。急性缺氧时，皮肤、腹腔器官因交感神经兴奋，缩血管作用占优势，使血管收缩；而心、脑血管因受局部组织代谢产物的扩血管作用故血流增加。这种血流分布的改变显然对于保证生命重要器官氧的供应是有利的。

3. 肺血管收缩 肺血管对缺氧的反应与体血管相反。肺泡缺氧及混合静脉血的氧分压降低都引起肺小动脉收缩，从而使缺氧的肺泡的血流量减少。由肺泡通气量减少引起的局部肺血管收缩反应有利于维持肺泡通气与血流的适当比例，使流经这部分肺泡的血液仍能获得较充分的氧，从而可维持较高的 PaO_2 。此外，正常情况下由于重力作用，肺尖部的肺泡通气量与血流量的比值过大，肺泡气中氧不能充分被血液运走。当缺氧引起较广泛的肺血管收缩导致肺动脉压升高时，肺上部的血流增加，肺上部的肺泡通气能得到更充分的利用。

缺氧引起肺血管收缩的机制较复杂，尚未完全阐明，研究结果也有矛盾。当前倾向性的观点是：①交感神经作用：缺氧所致交感神经兴奋可作用于肺血管的 α 受体引起血管收缩反应。②体液因素作用：缺氧可促使肺组织内肥大细胞、肺泡巨噬细胞、血管内皮细胞、血细胞，甚至平滑肌细胞释放血管活性物质，其中有的能收缩肺血管，如白三烯 (leukotriene, LTs)、血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)、内皮素 (endothelin, ET) 等，有的能扩张血管，如前列环素 (prostacyclin, PGI_2)、内皮源性舒张因子 (endothelium derived relaxing factor, EDRF) 及组胺等。在肺血管收缩反应中，缩血管物质生成与释放增加，起介导作用，扩管物质的生成与释放也可增加，起调节作用。两者力量对比决定肺血管收缩反应的强度。③缺氧直接对血管平滑肌作用：缺氧使平滑肌细胞膜对 Na^+ 、 Ca^{2+} 的通透性增高，促使 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流，导致肌细胞兴奋性与收缩性增高。缺氧性肺血管收缩反应是多因素综合作用的结果。

4. 毛细血管增生 长期缺氧可促使毛细血管增生，尤其是脑、心和骨骼肌的毛细血管增生更显著。毛细血管的密度增加可缩短血氧弥散至细胞的距离，增加对细胞的供氧量。

(三) 血液系统

缺氧可使骨髓造血增强及氧合血红蛋白解离曲线右移，从而增加氧的运输和 Hb 释放氧。

1. 红细胞增多 移居到 3600m 高原的男性居民红细胞计数通常约为 $6 \times 10^{12}/\text{L}$ ($6 \times 10^6/\text{mm}^3$)，Hb 为 210g/L (21g/dl) 左右，慢性缺氧所致红细胞增多主要是骨髓造血增强所致。当低氧血流经肾近球小体时，能刺激近球细胞，使生成并释放促红细胞生成素 (erythropoietin)，后者促使干细胞分化为原红细胞，并促进其分化、增殖和成熟，加速 Hb 的合成，和使骨髓内的网织红细胞和红细胞释放入血液。当血浆中促红细胞生成素增高到一定水平时，可因红细胞增多使缺氧缓解，肾促红细胞生成素的产生因而减少，通过这种反馈机制控制着血浆促红细胞生成素的含量。红细胞增多可增加血液的氧容量和氧含量，从而增加组织的供氧量。

2. 氧合血红蛋白解离曲线右移 缺氧时，红细胞内 2, 3-DPG 增加，导致氧离曲线

右移,即血红蛋白与氧的亲合力降低,易于将结合的氧释出供组织利用。但是,如果 PaO_2 低于 8kPa ,则氧离曲线的右移将使血液通过肺泡时结合的氧量减少,使之失去代偿意义。

2,3-DPG 是红细胞内糖酵解过程的中间产物。缺氧时红细胞中生成的 2,3-DPG 增多是因为:①低张性缺氧时氧合血红蛋白 (HbO_2) 减少,脱氧血红蛋白 (HHb) 增多,前者中央孔穴小不能结合 2,3-DPG; 后者中央孔穴较大,可结合 2,3-DPG。故当脱氧血红蛋白增多,红细胞内游离的 2,3-DPG 减少,使 2,3-DPG 对磷酸果糖激酶及二磷酸甘油酸变位酶 (diphosphoglycerate mutase, DPGM) 的抑制作用减弱,从而使糖酵解增强及 2,3-DPG 的生成增多;②低张性缺氧时出现的代偿性肺过度通气所致呼吸性碱中毒,以及由于脱氧血红蛋白稍偏碱性,致使 pH 增高,pH 增高能激活磷酸果糖激酶使糖酵解增强,2,3-DPG 合成增加。另一方面,pH 增高还能抑制 2,3-DPG 磷酸酶 (2,3-DPG phosphatase, 2,3-DPGP) 的活性,使 2,3-DPG 的分解减少 (图 6-2、6-4)。

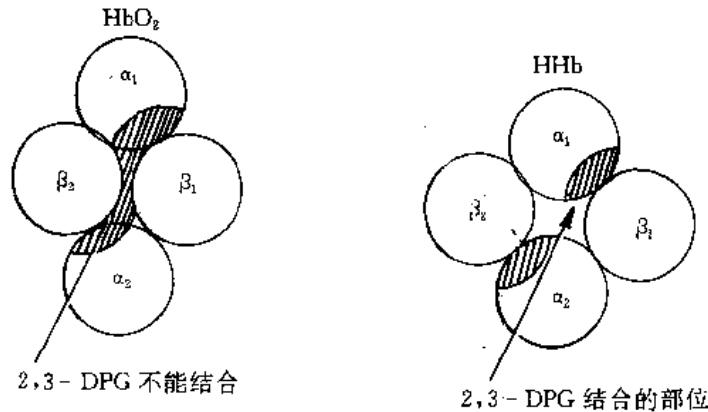


图 6-4 2,3-DPG 结合于 HHb 分子的中央孔穴示意图

2,3-DPG 增多使氧解离曲线右移,因为:①2,3-DPG 与脱氧血红蛋白结合,可稳定后者的空间构型,使之不易与氧结合;②2,3-DPG 是一种不能透出红细胞的有机酸,增多时可降低红细胞内 pH,而 pH 下降通过 Bohr 效应可使血红蛋白与氧的亲合力降低。

(四) 组织细胞的适应

在供氧不足的情况下,组织、细胞可通过增强利用氧的能力和增强无氧酵解过程以获取维持生命活动所必需的能量。

1. 组织、细胞利用氧的能力增强 慢性缺氧时,细胞内线粒体的数目和膜的表面积均增加,呼吸链中的酶如琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶可增加,使细胞的内呼吸功能增强。如胎儿在母体内因处于相对缺氧的环境,其细胞线粒体的呼吸功能为成年动物的 3 倍,至出生后 10~14 天,线粒体呼吸功能才降至成年动物水平。

2. 无氧酵解增强 严重缺氧时,ATP 生成减少,ATP/ADP 比值下降,以致磷酸果糖激酶活性增强。该酶是控制糖酵解过程最主要的限速酶,其活性增强可促使糖酵解过程加强,在一定的程度上可补偿能量的不足。

3. 肌红蛋白增加 慢性缺氧可使肌肉中肌红蛋白含量增多。肌红蛋白和氧的亲合力较大。当氧分压为 1.33kPa (10mmHg) 时,血红蛋白的氧饱和度约为 10%,而肌红蛋白的氧饱和度可达 70%,当氧分压进一步降低时,肌红蛋白可释出大量的氧供细胞利用。肌红蛋白的增加可能具有储存氧的作用 (图 6-5)。

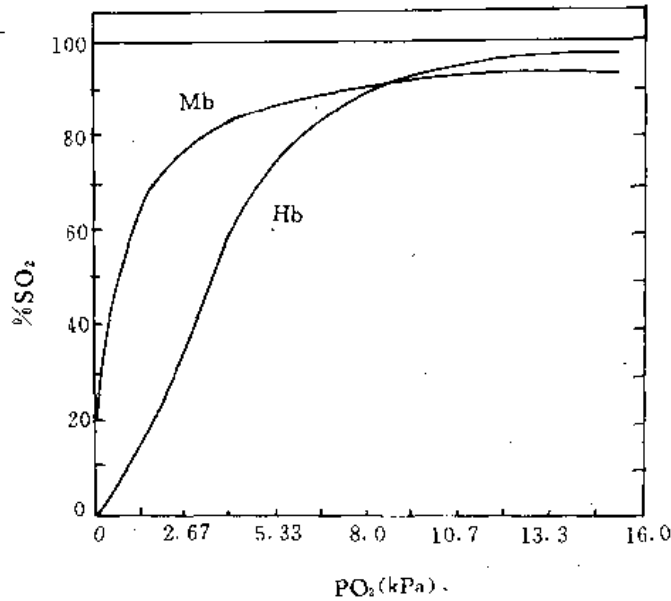


图 6-5 血红蛋白 (Hb) 和肌红蛋白 (Mb)

在 38°C 和 pH7.40 时的氧离曲线

肺通气及心脏活动的增强可在缺氧时立即发生,但这些代偿功能活动本身消耗能量和氧。红细胞的增生和组织利用氧能力的增强需较长的时间,但为较经济的代偿方式。急性缺氧时以呼吸系统和循环系统的代偿反应为主。慢性缺氧者,如世居高原的居民,主要靠增加组织利用氧和血液运送氧的能力以适应慢性缺氧,其肺通气量、心率及心输出量并不多于居海平面者。

二、功能代谢障碍

严重缺氧,如低张性缺氧者 P_{aO_2} 低于 4kPa (30mmHg) 时,组织、细胞可发生严重的缺氧性损伤,器官可发生功能障碍甚而功能衰竭。

(一) 缺氧性细胞损伤

缺氧性细胞损伤 (hypoxic cell damage) 主要为细胞膜、线粒体及溶酶体的变化。

1. 细胞膜的变化 在细胞内 ATP 含量减少以前,细胞膜电位已开始下降,其原因为细胞膜对离子的通透性增高,导致离子顺浓度差通过细胞膜。

(1) 钠离子内流: Na^+ 内流使细胞内 Na^+ 浓度增加,可激活 Na^+-K^+ 泵以泵出 Na^+ ,从而消耗 ATP,ATP 消耗增多可促使线粒体氧化磷酸化过程增强。严重缺氧时,ATP 生成减少,以致 Na^+-K^+ 泵不能充分运转,进一步使细胞内 Na^+ 增多。细胞内 Na^+ 的增多促使水进入细胞,导致细胞水肿。血管内皮细胞肿胀可堵塞微血管,加重组织缺氧。

(2) 钾离子外流: K^+ 外流使细胞内缺 K^+ ,而 K^+ 为蛋白质包括酶等合成代谢所必需。细胞内缺钾将导致合成代谢障碍,酶的生成减少,将进一步影响 ATP 的生成和离子泵的功能。

(3) 钙离子内流: 细胞外 Ca^{2+} 浓度比胞浆中游离 Ca^{2+} 高 1000 倍以上,细胞内 Ca^{2+} 逆浓度外流和肌浆网,线粒体逆浓度差摄 Ca^{2+} 均为耗能过程。当严重缺氧使细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性增高时, Ca^{2+} 内流将增加。ATP 减少将影响 Ca^{2+} 的外流和被摄取,使胞浆 Ca^{2+} 浓度增高。 Ca^{2+} 增多可抑制线粒体的呼吸功能;可激活磷脂酶,使膜磷脂分解,引起

溶酶体的损伤及其水解酶的释出；还可激活一种蛋白酶，使黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶，从而增加自由基的形成，加重细胞的损伤。

2. 线粒体的变化 细胞内的氧约有 80%~90%在线粒体内用于氧化磷酸化生成 ATP，仅 10%~20%在线粒体外用于生物合成、降解及生物转化（解毒）作用等。轻度缺氧或缺氧早期线粒体呼吸功能是增强的。严重缺氧首先影响线粒体外的氧利用，使神经介质的生成和生物转化过程等降低，当线粒体部位氧分压降到临界点 0.1kPa (<1mmHg) 时，可降低线粒体的呼吸功能，使 ATP 生成更减少。呼吸功能降低主要因脱氢酶活性下降，严重时线粒体可出现肿胀、嗜崩解、外膜破裂和基质外溢等病变。

3. 溶酶体的变化 缺氧时因糖酵解增强使乳酸生成增多和脂肪氧化不全使其中间代谢产物酮体增多，导致酸中毒。pH 降低可引起磷脂酶活性增高，使溶酶体膜磷脂被分解，膜通透性增高，结果使溶酶体肿胀、破裂和大量溶酶体酶释出，进而导致细胞及其周围组织的溶解、坏死。

（二）中枢神经系统功能障碍

脑重仅为体重的 2%左右，而脑血流量约占心输出量之 15%，脑耗氧量约为总耗氧量的 23%，所以脑对缺氧十分敏感。脑灰质比白质的耗氧量多 5 倍，对缺氧的耐受性更差。急性缺氧可引起头痛、情绪激动、思维力、记忆力、判断力降低或丧失以及运动不协调等。慢性缺氧者则有易疲劳、嗜睡、注意力不集中及精神抑郁等症状。严重缺氧可导致烦躁不安、惊厥、昏迷，甚而死亡。正常人脑静脉血氧分压约为 4.53kPa (34mmHg)，当降至 3.73kPa (28mmHg) 以下可出现精神错乱等，降至 2.53kPa (19mmHg) 以下时可出现意识丧失，低至 1.6kPa (12mmHg) 时将危及生命。缺氧引起脑组织的形态学变化主要是脑细胞肿胀、变性、坏死，及脑间质水肿。

缺氧引起中枢神经系统功能障碍的机制较复杂，神经细胞膜电位的降低、神经介质的合成减少、ATP 的生成不足、酸中毒、细胞内游离 Ca^{2+} 增多、溶酶体酶的释放以及细胞水肿等，均可导致神经系统的功能障碍，甚而神经细胞结构的破坏。PaO₂ 低于 6.67kPa (50mmHg) 可使脑血管扩张。缺氧与酸中毒还使脑微血管通透性增高，从而导致脑间质水肿。脑血管扩张、脑细胞及脑间质水肿可使颅内压增高，由此引起头痛、呕吐等症状。

（三）外呼吸功能障碍

急性低张性缺氧，如快速登上 4000m 以上的高原时，可在 1~4 天内发生肺水肿，表现为呼吸困难、咳嗽、血性泡沫痰、肺部有湿性罗音、皮肤粘膜发绀等。因高原肺水肿的动物模型难以复制成功，故其发病机制至今尚不清楚。因为肺水肿与肺动脉高压呈正相关，故有人强调肺毛细血管压力增高的作用。可能缺氧所致外周血管收缩使回心血量增加和肺血量增多，加上缺氧性肺血管收缩反应使肺血流阻力增加，导致肺动脉高压。由于肺血管收缩强度不一，致使肺血流分布不均，在肺血管收缩较轻或不收缩的部位肺泡毛细血管血流增加，毛细血管压增高，从而引起压力性肺水肿。也有人强调肺微血管壁通透性增高的作用，因为患者支气管肺泡洗出液中蛋白质含量较高，并有大量肺泡巨噬细胞，可测得补体 C3a、LTB₄、TXB₂ 等血管活性物质。肺内血压高和流速快对微血管的切应力（流动的血液作用于血管壁的力与管壁平行方向的分力）可能是导致微血管内皮损伤和血管通透性增高的一个因素。肺水肿影响肺的换气功能，可使 PaO₂ 进一步下降。

PaO₂ 过低可直接抑制呼吸中枢，使呼吸抑制，肺通气量减少，导致中枢性呼吸衰竭。

(四) 循环系统功能障碍

严重的全身性缺氧时，心脏可受累，如高原性心脏病、肺源性心脏病、贫血性心脏病等，甚而发生心力衰竭。今以高原性心脏病为例说明缺氧引起循环障碍的机制。

1. 肺动脉高压 肺泡缺氧所致肺血管收缩反应可增加肺循环阻力，导致严重的肺动脉高压。慢性缺氧使肺小动脉长期处于收缩状态，可引起肺血管中膜平滑肌肥大，血管硬化，形成持续的肺动脉高压。另外，缺氧所致红细胞增多，使血液粘度增高也可增加肺血流阻力。肺动脉压增高增加右室射血的阻力，可导致右心室肥大，甚至心力衰竭。

2. 心肌的收缩与舒张功能降低 心肌缺氧可降低心肌的舒缩功能，甚而使心肌发生变性、坏死（参阅心脏病理生理学章）。

3. 心律失常 严重缺氧可引起窦性心动过缓、期前收缩，甚至发生心室纤颤致死。心动过缓可能为严重的 PaO_2 降低对颈动脉体化学感受器的刺激，反射性地兴奋迷走神经所致。期前收缩与室颤的发生与心肌细胞内 K^+ 减少、 Na^+ 增加，使静息膜电位降低、心肌兴奋性及自律性增高、和传导性降低有关。缺氧部位的心肌静息电位降低，使其与相邻较完好的心肌之间形成电位差，而产生“损伤电流”，也可成为异位激动的起源。严重的心肌受损可导致完全的传导阻滞。

4. 静脉回流减少 脑严重缺氧时，呼吸中枢的抑制使胸廓运动减弱，可导致静脉回流减少。全身性极严重而持久的缺氧使体内产生大量乳酸、腺苷等代谢产物，后者可直接扩张外周血管，使外周血管床扩大，大量血液淤积在外周，回心血量减少，使心输出量减少。

除以上所述的神经、呼吸与循环系统功能障碍外，肝、肾、消化、内分泌等的功能均可因严重缺氧而受损害。

第三节 影响机体对缺氧耐受性的因素

影响机体对缺氧耐受性的因素很多，可归纳为两点，即代谢耗氧率与机体的代偿能力。

一、代谢耗氧率

基础代谢高者，如发热、机体过热或甲状腺功能亢进的病人，由于耗氧多，对缺氧的耐受性较低。寒冷、体力活动、情绪激动等可增加机体耗氧量，也使对缺氧的耐受性降低。体温降低、神经系统的抑制则因能降低机体耗氧率使对缺氧的耐受性升高，故低温麻醉可用于心脏外科手术，以延长手术所必需的阻断血流的时间。

二、机体的代偿能力

机体通过呼吸、循环和血液系统的代偿性反应能增加组织的供氧。通过组织、细胞的代偿性反应能提高利用氧的能力。这些代偿性反应存在着显著的个体差异，因而各人对缺氧的耐受性很不相同。有心、肺疾病及血液病者对缺氧耐受性低，老年人因为肺和心的功能储备降低、骨髓的造血干细胞减少、外周血液红细胞数减少，以及细胞某些呼吸酶活性降低等原因，均可导致对缺氧的适应能力下降。另外，代偿能力是可以通过锻炼提高的。轻度的缺氧刺激可调动机体的代偿能力，如登高山者若采取缓慢的阶梯性的

上升要比快速上升者能更好的适应；慢性贫血的病人血红蛋白即使很低仍能维持正常生命活动，而急性失血使血红蛋白减少至同等程度就可能引起严重的代谢功能障碍。

第四节 氧疗与氧中毒

一、氧 疗

各类缺氧的治疗，除了消除引起缺氧的原因以外，均可给病人吸氧。但氧疗的效果因缺氧的类型而异。

氧疗对低张性缺氧的效果最好。由于病人的 PaO_2 及 SaO_2 明显低于正常，吸氧可提高肺泡气氧分压，使 PaO_2 及 SaO_2 增高，血氧含量增多，因而对组织的供氧增加。但由静脉血分流入动脉引起的低张性缺氧，因分流的血液未经过肺泡而直接掺入动脉血，故吸氧对改善缺氧的作用较小。

血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧者 PaO_2 和 SaO_2 正常，因为可结合氧的血红蛋白已达 95% 左右的饱和度，故吸氧虽然可明显提高 PaO_2 ，而 SaO_2 的增加却很有限，但吸氧可增加血浆内溶解的氧。通常在海平面吸入空气时，100ml 血液中血浆内溶解的氧仅 0.3ml；吸入纯氧时，可达 1.7ml/dl；吸入 3 个大气压的纯氧时，溶解的氧可增至 6ml/dl。而通常组织从 100ml 血液中摄氧量平均约为 5ml，故吸入高浓度氧或高压氧使血浆中溶解氧量增加能改善组织的供氧。组织性缺氧时，供氧一般虽无障碍，而是组织利用氧的能力降低，通过氧疗提高血浆与组织之间的氧分压梯度以促进氧的弥散，也可能有一定治疗作用。一氧化碳中毒者吸入纯氧，使血液的氧分压升高，氧可与 CO 竞争与血红蛋白结合，从而加速 HbCO 的解离，促进 CO 的排出，故氧疗效果好。

二、氧 中 毒

O_2 虽为生命活动所必需，但 0.5 个大气压以上的氧却对任何细胞都有毒性作用，可引起氧中毒 (oxygen intoxication)。

一般认为氧中毒时细胞受损的机制与活性氧的毒性作用有关 (参阅缺血-再灌注损伤章)。氧中毒的发生取决于氧分压而不是氧浓度。吸入气的氧分压 (PiO_2) 与氧浓度 (FiO_2) 的关系如公式： $\text{PiO}_2 = (\text{PB} - 6.27) \times \text{FiO}_2$ ，式中 PB 为吸入气压力 (kPa)。6.27 为水蒸气压 (6.27kPa 即 47mmHg)。潜水员在深 50m 海水下作业 (PB 约为 608kPa，即 4560mmHg) 时，虽然吸入气的氧浓度正常 ($\text{FiO}_2 = 0.21$)，氧分压 (PiO_2) 却高达 126.4kPa (948mmHg)，因而可导致氧中毒；相反，宇航员在 1/3 大气压环境中工作，即使吸入纯氧 ($\text{FiO}_2 = 1$)， PiO_2 也仅 27.5kPa (206mmHg)，不会出现氧中毒。当吸入气的氧分压过高时，因肺泡气和动脉血的氧分压随着增高，使血液与组织细胞之间的氧分压差增大，氧的弥散加速，组织细胞因获得过多氧而中毒。

人类氧中毒有两型：肺型与脑型。

肺型氧中毒 发生于吸入一个大气压左右的氧 8 小时以后，出现胸骨后疼痛、咳嗽、呼吸困难、肺活量减小、 PaO_2 下降。肺部呈炎性病变，有炎性细胞浸润、充血、水肿、出血和肺不张。氧疗的病人如发生氧中毒，可使 PaO_2 下降，加重缺氧，造成难以调和的治疗矛盾，故氧疗时应控制氧的浓度和时间，严防氧中毒的发生。

脑型氧中毒 吸入2~3个大气压以上的氧，可在短小时内引起脑型氧中毒（6个大气压的氧数分钟；4个大气压氧数十分钟），病人主要出现视觉和听觉障碍、恶心、抽搐、晕厥等神经症状，严重者可昏迷、死亡。高压氧疗时，病人出现神经症状，应区分脑型氧中毒与由缺氧引起的缺氧性脑病。前者病人先抽搐以后才昏迷，抽搐时病人是清醒的，后者则先昏迷后抽搐。对氧中毒者应控制吸氧，但对缺氧性脑病者则应加强氧疗。

（王廷溥）

第七章 发 热

第一节 概 述

一、发热的概念

正常体温是相对恒定的。通常把体温上升超过正常值的 0.5°C 称为发热。但在某些生理条件下,体温也可超过正常值的 0.5°C ,其本质并非是发热。因此,这一概念不够确切。根据调定点概念,发热是指在致热原作用下,体温调节中枢的调定点上移而引起的调节性体温升高,当体温上升超过正常值的 0.5°C 时,称为发热(fever)。

二、过热与生理性体温增高

(一) 过热

是体温调节机构失调或调节障碍所引起的一种被动性的体温升高,体温升高的程度可超过调定点水平。如先天性汗腺缺乏所引起的散热障碍;甲状腺功能亢进引起的产热异常增多;环境高温引起的散热障碍使体温升高等。

(二) 生理性体温升高

如月经前期、妊娠期以及剧烈运动等生理条件下,体温升高也可超过正常体温的 0.5°C ,不属于发热,而属于生理性反应。为了便于了解,归纳如图7-1。

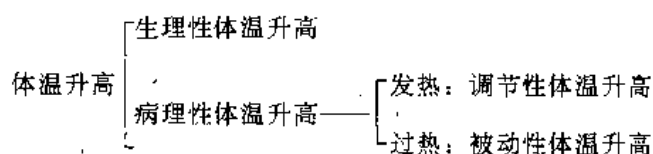


图 7-1 体温升高的分类

发热不是独立的疾病,而是一种病理过程。发热常因出现于许多疾病的早期,而首先被病人察觉,因而,可把发热看作是疾病的信号和重要的临床表现。

第二节 发热的原因与机制

一、致热原与激活物

传统上把能引起人体和动物发热的物质称为致热原(pyrogen)。致热原指具有致热性或含致热成分的物质。但是,学者们发现,除含有致热成分且能直接作用于体温调节中枢的刺激因子能引起发热外,许多外致热原是通过激活产内生致热原细胞,使后者产生和释放内生致热原(endogenous pyrogen, EP)而引起发热。激活产内生致热原细胞,产生和释放内生致热原的物质称为发热激活物。

二、发热激活物的种类与性质

(一) 细菌及其毒素

1. 革兰阴性细菌与内毒素 大肠杆菌等革兰阴性细菌进入体内引起发热，主要是内毒素的作用。

内毒素 (endotoxin, ET)：是一种有代表性的细菌致热原 (bacterial pyrogen, BP)。是革兰阴性细菌的菌壁成分，其活性成分是脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)，它由 O-特异侧链、核心多糖和脂质 A 三个部分组成。现已证明脂质 A 是致热的主要成分。ET 有明显的耐热性，干热 160℃ 2 小时才能灭活。ET 的分子量很大 (1000~2000kD)，不易透过血脑屏障。近年来，对其致热作用机制研究得很深入。体外实验表明，微量的 ET 与白细胞共同培养，可使后者产生和释放内生性致热原；在给家兔和犬静脉内注射 ET 后，血清中可检测出大量的内生性致热原。因此，认为 ET 性发热是由于其激活产内生致热原细胞产生和释放内生性致热原，进而引起发热。

静脉内注入较大剂量 ET 引起的是双峰热。有人认为第一热峰，是由于 ET 在颅内血管引起前列腺素 E (PGE) 的生成，后者进入脑内致热。我国研究者应用水杨酸钠阻断 PGE 的生成，未能消除 ET 发热的第一热峰。因此，认为第一热峰的形成与 PGE 无关；多数研究者认为，ET 进入血液后可能引起其它化学介质的生成，后者通过血脑屏障进入脑内作用于体温调节中枢，成为 ET 性发热第一热峰形成的原因；但也有人认为，不能除外 ET 对中枢的直接作用，虽然 ET 难以通过血脑屏障，但大量 ET 有可能损伤血脑屏障，或由于某些病理过程提高了脑毛细血管的通透性，使小量的 ET 或其降解产物能进入脑内直接作用于体温调节中枢，参与 ET 性发热第一热峰的形成。ET 性发热第二热峰是内毒素作用于产致热原细胞产生内生致热原所致。

2. 革兰阳性细菌与外毒素 包括肺炎双球菌、葡萄球菌、溶血性链球菌等，实验证明这些细菌引起发热的同时，血中的 EP 水平增高。另外，从某些革兰阳性细菌分离出的外毒素有明显的致热性，如从葡萄球菌分离出的肠毒素是分子量为 28kD 的多肽；从 A 型溶血性链球菌分离出的红疹毒素是一种强激活物，微量注射即可引起动物发热。体外实验证明，红疹毒素与家兔的白细胞一起培养能使后者产生内生致热原。

(二) 病毒和其它微生物

在将流感病毒、麻疹病毒或 Cocksackie 病毒等注入家兔静脉内，可引起发热，在此同时动物血清中可检测出白细胞致热原。有实验证明，病毒可激活产致热原细胞产生和释放内生致热原。将螺旋体或酵母菌分别与人的白细胞一起培养，在培养上清中都检测出内生致热原。可见，这些病原微生物也都是通过 EP 引起发热。

(三) 抗原抗体复合物

实验证明，抗原抗体复合物对产致热原细胞有激活作用。有人用牛血清白蛋白使家兔致敏，然后把致敏动物血清转移给正常家兔，再用特异性抗原攻击受血动物，可引起后者发热。但牛血清白蛋白对正常家兔无致热作用。这表明抗原抗体复合物是产致热原细胞的激活物。

(四) 类固醇

体内某些类固醇产物对人体有致热作用，睾丸酮的中间代谢产物本胆烷醇酮 (etio-

cholanolone) 是一典型的代表。在给犬、猫、大鼠、豚鼠、家兔和猴肌肉注射本胆烷醇酮时不引起发热, 但是, 给人肌肉注射时则引起明显发热, 表明有很强的种系特异性。体外实验证明, 将其与人的白细胞共同培养数小时后, 便可使之激活而产生并释放内生性致热原, 证明具有致热活性的是 5- β -H 部分, 5- α 本胆烷醇酮无致热活性。

某些周期性发热病人, 血浆中的本胆烷醇酮增高, 另一类固醇, 如糖皮质激素和雌激素, 则能抑制白细胞致热原的产生与释放。因此, 有人认为类固醇代谢失调是某些周期性发热的原因。

(五) 致炎物

现已证明, 硅酸盐结晶和尿酸盐结晶等在体内不仅可引起炎症反应, 其本身即可激活产致热原细胞产生和释放内生致热原。

三、内生致热原

(一) 细胞来源

1948 年 Beeson 等将家兔腹腔无菌性炎灶中的白细胞培养在无菌生理盐水中, 发现有致热原产生, 命名为白细胞致热原 (leucocytic pyrogen, LP)。为表示来自体内又称为内生致热原 (EP)。由于在分类上发现, 中性粒细胞在渗出的白细胞中占 95% 以上, 认为 EP 主要来自中性粒细胞。但是, 1980 年 Hanson 等应用胶状硅土梯度离心法, 把家兔渗出白细胞分为中性粒细胞和单核细胞, 以表皮葡萄球菌作为激活物分别进行培育, 发现单核细胞产生并释放大量 EP, 而中性粒细胞产生和释放的 EP 量不及前者的 1%。因此, 提出单核细胞是产 EP 的主要细胞。近年来的研究认为, EP 有与白介素-1 (interleukin-1, IL-1) 一样的生物活性。进一步研究发现 EP 主要是 IL-1, 并已得到公认。

产生 EP 的细胞种类归纳为如下 3 类: ①巨噬细胞类: 包括血单核细胞、巨噬细胞、肝星状细胞、脾巨噬细胞、腹腔巨噬细胞、滑膜巨噬细胞、骨髓巨噬细胞。②肿瘤细胞: 包括骨髓单核细胞性肿瘤细胞、白血病细胞、何杰金病瘤细胞、肾细胞癌细胞。③其它细胞: 包括郎罕细胞、神经胶质细胞、肾小球膜细胞等。

(二) 内生致热原的种类

EP 是一组内源性的不耐热的小分子蛋白质。已经证明的 EP 主要是 IL-1、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、干扰素 (interferon, IFN)、IL-6, 以及巨噬细胞炎症蛋白-1 (macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)。

1. IL-1 是在激活物作用下, 由单核/巨噬细胞合成和释放的。IL-1 的分子量范围很大 (2~75kD), 小分子量的是完整的 IL-1 被水解成的短肽, 大分子量的则是 IL-1 聚积的形式, 具有致热作用的是分子量为 12~18kD 的糖蛋白, 为一族多肽类。1985 年 March 等从人的外周血单核细胞 cDNA 文库中同时获得了两种不同的 IL-1 的 cDNA 克隆, 将酸性 IL-1 称为 IL-1 α , 中性 IL-1 称为 IL-1 β , 两种 IL-1 的氨基酸排列顺序同源性的 26%, 核苷酸排列顺序同源性的 45%。IL-1 α 和 IL-1 β 结合于相同的细胞膜受体。给动物静脉注射重组的 IL-1 0.1 μ g/kg 就可引起发热, 为双峰热, 第一热峰出现在注射后的 2 小时, 是直接作用于体温调节中枢而形成。第二热峰出现在注射后的 2~4 小时。

2. 肿瘤坏死因子 TNF 是由巨噬细胞分泌的一种小分子蛋白质, 能为内毒素所诱生。研究者们用小剂量 (1 μ g/kg) 的 TNF 给家兔注射可引起单峰热, 1 小时内达到峰值。

大剂量 TNF ($>10\mu\text{g}/\text{kg}$) 则引起双峰热, 第二峰出现于注射后的第 3~4 小时。第一峰是 TNF 直接作用于体温调节中枢引起的。第二峰则是通过 IL-1 而致热。体外实验表明, 重组的 TNF 能激活单核细胞产生 IL-1。TNF 在 70°C 加热 30 分钟失去致热性的 50%, 加热后的 TNF 以 $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉内注射只引起单峰热, 多次注射不发生耐受。

3. 干扰素 因为接受 IFN 治疗的病人, 大多数出现发热, 特别是注射 IFN- α 后, 发热成为 IFN 治疗的主要副作用。实验证明, IFN- α 引起发热是因为它能刺激下丘脑产生 PGE_2 直接作用于体温调节中枢。

IFN 是一种低分子量的抗病毒的糖蛋白, 分子量为 $15\sim 17\text{kD}$ 。在受病毒等因素作用时, 由淋巴细胞或致敏淋巴细胞等产生。1984 年 Dinarello 等证明, 给家兔静脉注射 IFN- α 能引起单相热。并且, 在注射 hIFN 引起的发热期间循环血中未检测出 EP。给猫脑室注射 hIFN 可引起发热。这些事实表明, IFN 本身具有致热活性。静脉注射 IFN 引起的发热是单峰热, 峰值多出现在给药后的 2 小时。多次注射后产生耐受性, IFN 可刺激下丘脑释放 PGE_2 。

4. 巨噬细胞炎症蛋白-1 (MIP-1) Wolpe 等新发现的一种单核细胞因子, 是肝素-结合蛋白质, 对人体多形核白细胞有化学促活作用, 在体外能引起中性粒细胞产生 H_2O_2 , 皮下注射此因子能引起炎症反应。Davatelis 等用纯化的 MIP-1 给家兔静脉注射, 引起了剂量依赖性的发热反应并呈单相热。因此, 学者们认为 MIP-1 也是一种内生性致热原, 但迄今为止, 未获得进一步证实。

近来, 有研究发现, 白细胞介素 6 (IL-6) 也具有明显的致热活性。IL-6 是一种具有复杂生物功能的细胞因子, 由单核/巨噬细胞、T、B 细胞和成纤维细胞等产生, 有多种生物学效应。有人发现, 伴有发热的烧伤患者, 其体温升高程度和血中 IL-6 水平密切相关。因此, 有人认为 IL-6 也是一种新发现的为生致热原。

四、内生致热原的作用部位

哺乳动物和人类的体温相对恒定, 是依赖体温调节中枢调控产热和散热来维持的。体温调节中枢位于下丘脑。视前区-下丘脑前部 (preoptic anterior hypothalamus, POAH) 是体温调节中枢的高级部位, 次级部分是延髓、脑桥、中脑和脊髓等。

作为 EP 的 IL-1 和 TNF 等除水解产生的短肽可以直接透过血脑屏障外, 大分子多肽难以通过血脑屏障。因此, 对内生致热原的作用部位的研究引起了许多研究者的兴趣。

(一) 下丘脑终板血管区神经元的作用

近年来, 研究者们提出 EP 的作用部位可能是位于血脑屏障外的脑血管区, 称为下丘脑终板血管区 (organum vasculosum laminae terminalis, OVLT), 位于第三脑室壁的视上隐窝处 (图 7-2)。OVLT 区的神经元与 POAH 有联系, 认为 EP 可能通过这里的有孔毛细血管作用于血管外间隙中的巨噬细胞, 后者释放发热介质, 如 PGE_2 作用于 OVLT 区神经元, 或弥散通过室管膜血脑屏障的紧密联接, 而作用于 POAH 的神经元。这一观点已引起研究者的关注, 并得到了进一步的证实。

(二) EP 的直接作用

有人认为 EP 可能通过血脑屏障直接作用于下丘脑的温度敏感区, 而引起发热。在大剂量静脉注射 IL-1 和 TNF 都可引起双峰热, 而第一热峰的形成是直接作用于体温调节

中枢的结果。此外，INF 和 MIP-1 的致热作用也被认为是直接作用的结果。

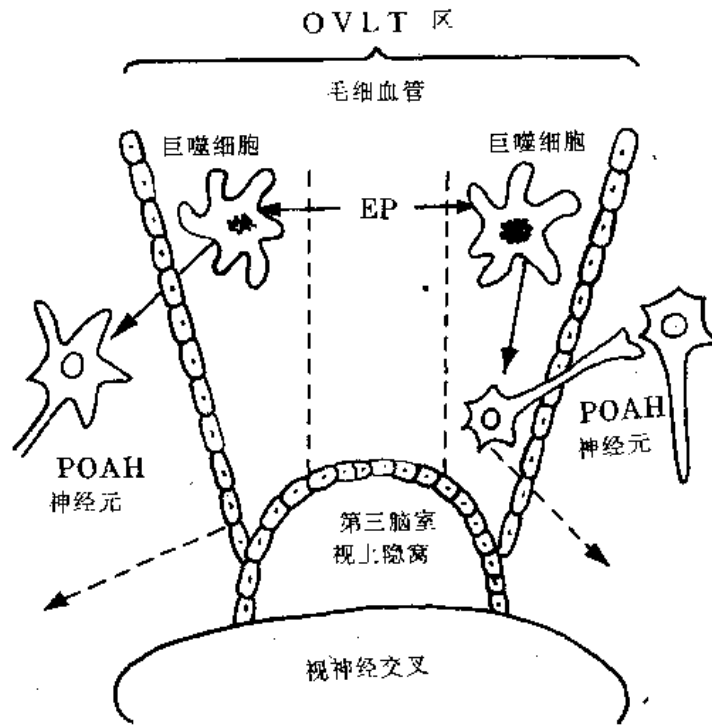


图 7-2 OVLT 在发热发病学中的作用

五、内生致热原的作用方式

EP 无论是通过血脑屏障血管区的有孔毛细血管，作用于外周间隙中的巨噬细胞释放介质，再作用于 OVLT 区的神经元，还是通过血脑屏障直接作用于体温调节中枢，从静脉注入 EP 到体温升高，总是有一段潜伏期。多数研究者认为，当 EP 到达下丘脑后可能有某些中枢介质（又称为中枢发热介质）参与发热的中枢机制，使体温调节中枢的调定点上移，引起发热。

（一）前列腺素

多数研究者认为，在各种体液因子中， PGE_2 可能是发热反应的最重要的中枢介质。支持这一假说的实验依据有：①EP 性发热的同时脑脊液内 PGE_2 含量明显增加。这是因为 EP 作用于下丘脑的体温调节中枢，使其合成、释放 PGE_2 增加而使调定点上移，引起体温升高。②以 PGE_2 直接灌注第三脑室、侧脑室或下丘脑前部，可以很快引起发热，且呈剂量依赖关系。③下丘脑组织分别与 IL-1、IFN 或 TNF 进行体外培养，培养液中有高浓度的 PGE_2 。④EP 静脉内注射或 IFN 脑室内注射引起发热时，脑脊液中 PGE_2 明显增高。⑤阻断 PGE 合成的药物，如水杨酸钠、消炎痛、布洛芬对 IL-1、IFN 或 TNF 性发热都有解热作用。

有的学者认为尚无足够的证据证明 EP 能透过血脑屏障，提出了新的假说。即 PGE 的释放部位是在 OVLT 区的有孔性毛细血管外周的巨噬细胞。被 EP 激活的巨噬细胞释放 PGE，后者作用于 OVLT 区的神经元，或透过室管膜细胞紧密连接而作用于 POAH 的神经元。也还有一些资料不支持 PGE 作为发热的中枢介质，例如，内毒素性发热不能被环氧化酶抑制剂，如水杨酸钠和消炎痛等抑制，却能被磷脂酶 A_2 阻滞剂脂肪酸动员

所抑制，这表明还有其他发热介质的参与。

(二) 环磷酸腺苷

脑内有较高浓度的环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP), 并含有cAMP合成和降解酶类。cAMP是调节细胞功能和突触传递的重要介质。因此,cAMP在体温调节中的作用, 得到研究者的关注。已有较多的证据支持cAMP参与发热的中枢机制: ①把二丁酸cAMP分别给猫、兔、大鼠脑内注射, 可迅速引起发热; ②以EP静脉内注射引起家兔发热时, 脑脊液中cAMP含量明显增高; ③注射磷酸二酯酶抑制剂在引起体温增高的同时, 增强EP的发热效应, 但是, 也有的学者得出相反的结果。我国学者的研究证明, EP引起发热时脑脊液和下丘脑的cAMP浓度均明显增高, 其增高的程度与体温呈明显的正相关。并证明环境高温引起的体温升高不伴有脑脊液的cAMP含量增高。因此, 主张cAMP是EP性发热的中枢介质。最新的资料表明, EP可能通过提高 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 的比值, 再引起脑内cAMP的增高。

(三) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值

实验证明, 用0.9%NaCl溶液灌注动物侧脑室-大脑池时, 可引起体温明显上升, 当加入 CaCl_2 时则可防止体温升高。而改用不含钠的蔗糖灌注时, 对体温无影响。若加入生理盐水的1/4钠浓度时, 足以引起发热, 若在不含钠的等渗蔗糖溶液中加 Ca^{2+} , 则降温。因而, 提出体温中枢的调定点受 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值的调控。 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值上升可致调定点上移。有人用同位素标记的钠和钙溶液灌注侧脑室, 发现发热时脑内 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值增大。我国学者通过系列研究发现, 当用降钙剂(EGTA)灌注侧脑室引起发热时, 脑脊液的cAMP明显增高; 若事先灌注 CaCl_2 , 可抑制降钙素所引起的体温上升, 而且, 也抑制了脑脊液中cAMP的增高。进一步证明, 事先给家兔侧脑室灌注 CaCl_2 , 在抑制EP性发热的同时, 可抑制脑脊液中cAMP的增多, 而且, 体温变化也与cAMP含量的变化呈明显的正相关。因此, 对 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值升高引起发热的机制提出了新的见解, 即EP→下丘脑 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值↑→cAMP↑可能是内生致热原性发热重要的中枢机制。

六、发热体温上升的基本环节

发热发病学的基本机制包括三个基本环节(图7-3): 第一是信息传递, 激活物作用于产致热原细胞, 使后者产生和释放EP, 后者作为“信使”, 经血流将其传递到下丘脑体温调节中枢; 第二环节是中枢调节, 即EP以某种方式改变下丘脑温敏神经元的化学环境, 使体温调节中枢的调定点上移。于是, 正常血液温度变为冷刺激, 体温中枢发出冲动, 引起调温效应器的反应; 第三环节是效应部分, 一方面通过运动神经引起骨骼肌紧张度增高或寒战, 使产热增加, 另一方面, 经交感神经系统引起皮肤血管收缩, 使散热减少。于是, 产热大于散

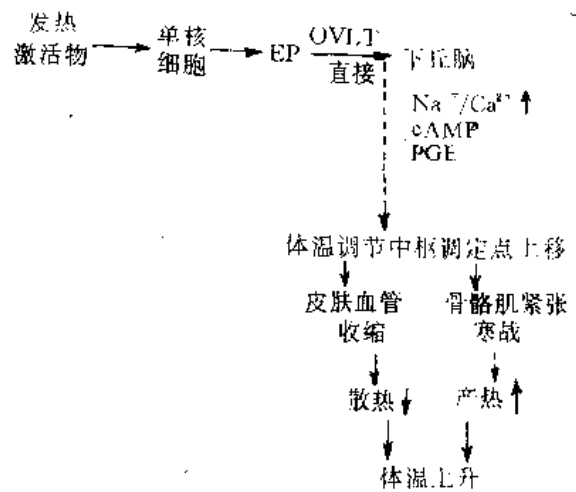


图7-3 发热发病学基本环节示意图

EP: IL-1, 6, TNF, IFN, MIP 1

热，体温升至与调定点相适应的水平。

第三节 发热的时相及热代谢特点

一、体温上升期

发热的第一时相是中心体温开始迅速或逐渐上升，快者几小时或一昼夜就达高峰，有的需几天才达高峰，称为体温上升期。

主要的临床表现是畏寒、皮肤苍白，严重者寒战和鸡皮。由于皮肤血管收缩血流减少表现为皮色苍白。因皮肤血流减少，皮温下降刺激冷感受器，信息传入中枢而有畏寒感觉。鸡皮是经交感神经传出的冲动引起皮肤立毛肌收缩而致。寒战则是骨骼肌不随意的周期性收缩，是下丘脑发出的冲动，经脊髓侧索的网状脊髓束和红核脊髓束，通过运动神经传递到运动终板而引起。此期因体温调定点上移，中心温度低于调定点水平，因此，热代谢特点是产热增多，散热减少，体温上升。

二、高峰期或稽留期

当体温调节到与新的调定点水平相适应的高度，就波动于较高的水平上，称为高峰期或高热稽留期（fastigium）。

此期病人自觉酷热，皮肤发红、干燥。病人的中心体温已达到或略高于体温调定点新水平，故下丘脑不再发出引起“冷反应”的冲动。皮肤血管由收缩转为舒张，浅层血管舒张使皮肤血流增多，因而，皮肤发红，散热增加。由于温度较高的血液灌注使皮温增高，热感受器将信息传入中枢而使病人有酷热感产生。高热时水分经皮肤蒸发较多，因而，皮肤和口唇干燥。

不同的发热性疾病，高峰期持续时间长短不一。疟疾仅为几小时，大叶性肺炎可持续几天，伤寒持续1周以上，本期热代谢特点是中心体温与上升的调定点水平相适应，产热与散热在较高水平上保持相对平衡。

三、体温下降期

体温下降期因发热激活物在体内被控制或消失，EP及发热介质也被清除（EP主要自肾清除），加上内生解热物的作用，上升的体温调定点回降到正常水平。由于调定点水平低于中心体温，故从下丘脑发出降温指令，不仅引起皮肤血管舒张，还可引起大量出汗，故又称出汗期。由于出汗，皮肤比较潮湿。

出汗是一种速效的散热反应，但大量出汗可造成脱水，甚至循环衰竭，应注意监护，补充水和电解质，尤其对心肌劳损患者更应密切注意。本期的热代谢特点是散热多于产热，故体温下降，直至与回降的调定点相适应。热的消退可快可慢，快者几小时或24小时内降至正常，称为热的骤退，慢者需几天才降至正常，称为热的渐退。此期热代谢特点是散热过程大于产热过程。

临床发热大致分上述三期，第一期相当于健康人暴露于冷环境中；第二期体温被维持于高水平；第三期相当于正常人暴露于热环境中的反应。在这三个时相中，调定点与中心体温的关系见图7-4。

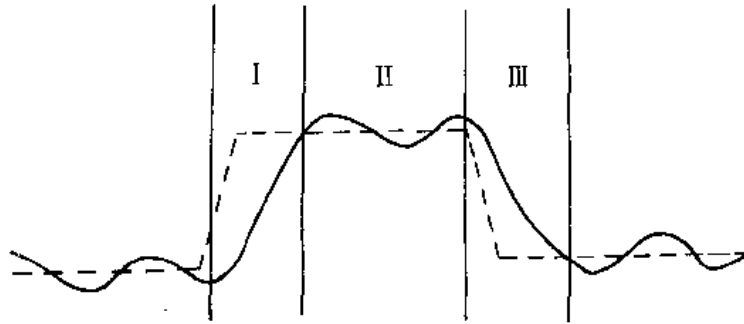


图 7-4 发热三个时相体温与调定点关系示意图

I 体温上升期；II 高峰期；III 体温下降期

点线为调定点动态变化曲线；实线为体温曲线

第四节 热限及其成因

一、热限的概念

在发热动物的实验中发现，致热原静脉注射引起的发热效应，在一定范围内呈量效依赖关系。但到达一定水平后，再增加致热原剂量，发热效应就不再增强，体温上升被限定于一定高度，这种现象称为热限（hyperthermic ceiling 或 febrile limit）。热限也是机体对调节性体温升高的自我限制。

二、热限的成因

由于临床研究受限制，对其成因的研究主要依赖于动物实验。国外学者对其成因进行了研究，提出了应急性粗调节学说、内生性解热系统学说和温敏神经元突触闸门机制假说等。这些假说多缺乏实验依据。

国内学者在系列研究的基础上，提出了体温正调节受限和负调节加强学说，主张体温调定点的上移高度，取决于正调节和负调节系统的相互作用。正调节受限是指 EP 和发热介质所启动的发热机制受限，即调定点不再上移。内生性降热物质的作用使调定点上移受限，称为体温的负调节加强。体外实验表明，在一定范围内，随激活物剂量增加，产致热原细胞释放 EP 增加。但是，到达一定水平后，再增加激活物，EP 的释放不再增加。因此，国内研究者们认为，产致热原细胞膜上的特异性受体被激活物全部占据后，再增加激活物也不能增加内生性致热原的产生。后者可能是正调节受限的机制。关于负调节系统，国内外学者对精氨酸加压素、内生性冷原等的降温作用有较多的研究，但在热限形成中的作用还不清楚。

体温每升高1℃,心率增加10次/分。这是血温增高刺激窦房结及交感肾上腺髓质系统的结果。心率加快可增加心输出量,是增加组织血液供应的代偿性效应,但对心肌劳损或有潜在性病灶的病人,则因加重心肌负担而诱发心力衰竭。寒战期动脉血压可轻度上升,是外周血管收缩,阻力增加,心率加快,使心输出量增加的结果。在高峰期由于外周血管舒张,动脉血压轻度下降。但体温骤降可因大汗而失液,严重者可发生失液性休克。

(二) 呼吸系统

发热时,由于血温增高和酸性代谢产物的刺激作用,呼吸中枢兴奋使呼吸加深加快。深而快的呼吸在增加散热的同时,也可引起呼吸性碱中毒。持续的体温升高可因大脑皮质和呼吸中枢的抑制,使呼吸变浅慢或不规则。

(三) 消化系统

发热时交感神经系统兴奋性增高,消化液分泌减少,胃肠蠕动减慢,使食物的消化、吸收与排泄功能异常。患者表现为食欲低下、恶心和呕吐等。胰液和胆汁分泌不足,可致蛋白质、脂肪的消化不良,加之胃肠蠕动减弱,使食物在肠道发酵和腐败,产气增多,临床表现为便秘和腹胀。

(四) 中枢神经系统

发热患者可表现为不同程度的中枢神经系统功能障碍,突出的症状是头痛。有的病人有谵语和幻觉。注射EP能诱导睡眠,可能是病人嗜睡的原因。特别是在小儿易出现全身或局部肌肉抽搐,称为热惊厥。其机制有待研究。

二、代谢变化

发热时机体的代谢变化可由两方面因素引起。在致热原作用下,体温调节中枢对产热的调节,提高骨骼肌的物质代谢,使调节性产热增多。另外是体温升高本身的作用。一般认为,体温升高1℃,基础代谢率提高13%,高热稽留的伤寒病人,基础代谢率约增加30%~50%。持续的发热使物质消耗明显增加,营养物质补充不足,会引起自身物质的消耗。

(一) 蛋白质代谢

高热病人蛋白质分解加强,尿素氮明显增高,呈负氮平衡。

(二) 糖与脂肪代谢

肝糖原和肌糖原分解增加,血糖增高,糖原储备减少,脂肪分解代谢也明显增加。后者与糖原储备不足、摄入相对减少有关。

(三) 水盐代谢

在体温上升期和高热持续期,患者排尿减少,可致水、钠和氯在体内滞留。在体温下降期,由于通过皮肤和呼吸道大量蒸发水分,出汗增多,又可引起脱水。因发热时,组织分解增强,细胞内钾释放入血,血钾与尿钾均增高。严重的也可发生代谢性酸中毒。

第六节 发热的生物学意义及处理原则

一、生物学意义

近年来,随着对内源性致热原的深入研究,已经证实EP就是由IL-1, IFN和TNF

组成的一组细胞因子。这意味着发热不仅限于体温调节中枢的变化,而且还有EP作用的靶细胞所引起的一系列反应,其中有抗损伤和损伤的两个方面。病原菌等激活物作用于单核吞噬细胞系统后产生的EP除作用于体温调节中枢引起体温升高外,还引起其他神经内分泌反应。例如,发热时精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP)、促黑素细胞激素(melanocyte-stimulating hormone, MSH)和促皮质释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)等的释放增多,可限制体温升高的程度。LP(IL-1)刺激T细胞产生IL-2。后者又反过来作用于某些T反应细胞,促进T细胞的增生。这些对于防止发热对机体的危害具有重要的意义。然而,高热持续时间过长,对机体是不利的,如心脏过度负荷、脱水、负营养平衡等,严重者可致器官功能障碍。

二、处理原则

发热是多种疾病,特别是传染病所共有的病理过程。应针对发热原因进行积极治疗,以中断激活物的作用。对原因不明的发热病人,若体温不太高,不应随便退热,以免延误诊断与治疗。对于高热或持续发热病人,则应在治疗原发病的同时,采用适当的退热措施。也应补充发热时营养物质的消耗,增强机体抵抗力,补给糖和维生素,纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱。

(赵雪俭)

第八章 应 激

第一节 概 述

一、应激的概念

应激是指机体在受到各种内外环境因素刺激时所出现的非特异性全身反应。任何躯体的 (physical) 或心理的 (psychologic) 刺激, 只要达到一定的强度, 除了引起与刺激因素直接相关的特异性变化外, 都可以引起一组与刺激因素的性质无直接关系的全身性非特异反应。如环境温度过低、过高, 手术, 中毒, 恐怖的环境, 丧失亲人等等, 除引起原发因素的直接效应外 (如冷引起寒战、冻伤, 热引起出汗、烫伤, 手术引起组织创伤, 中毒毒物的特殊毒性作用, 以及心理刺激所引起的恐怖、悲伤、抑郁等), 还出现以交感-肾上腺髓质和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴兴奋为主的神经内分泌反应及一系列功能代谢的改变, 如: 心跳加快、血压升高、肌肉紧张、胃肠松弛、分解代谢加快、负氮平衡, 血浆中某些蛋白的浓度升高等。不管刺激因素的性质如何, 这一组反应都大致相似。这种对各种刺激的非特异性反应称为应激 (stress) 或应激反应 (stress response), 而刺激因素被称为应激原 (stressor)。

应激是一个普遍存在的生活事实, 是一切生命为了生存和发展所必需的, 它是机体整个适应、保护机制的一个重要组成部分。应激反应可提高机体的准备状态, 有利于机体的战斗或逃避 (fight or flight)。如一个人发生出血, 则机体的应激反应将有利于止血, 并尽可能地维持血液循环。当然, 如果应激原过强, 失血过多, 机体自身的应激反应无法战胜应激原时, 则出现血压下降、循环衰竭, 直至死亡。但是对应激原不适当的、过度的反应也可导致疾病, 甚至死亡。如在严重的创伤、大手术及某些重症病人, 强烈的应激反应常可导致上消化道的广泛糜烂、溃疡、渗血, 使病情恶化。当溃疡侵袭较大的血管时, 可发生大出血致死。

二、应 激 原

凡是能引起应激反应的各种因素皆可成为应激原。可粗略地分为三大类。

1. 外环境物质的因素 如温度的剧变, 射线、噪声、强光、电击、低压、低氧、中毒、创伤、感染等等。
2. 个体的内环境因素 内环境失衡也是一类重要的应激原, 如血液成分的改变、心功能的低下、心律失常、器官功能的紊乱、性的压抑等等。
3. 心理、社会环境因素 大量事实说明, 心理社会因素是现代生活中重要的应激原。职业的竞争、工作的压力、紧张的生活、工作节奏、人际关系的复杂、拥挤、孤独等等皆可引起应激反应。

一种因素要成为应激原, 必须有一定的强度。但对于不同的人, 应激原的强度可以有明显的不同, 如摇滚音乐, 可能对某些人是愉快的, 但却可使另一些人儿茶酚胺分泌

增多、血压升高、心情烦躁、睡眠障碍等。当然，过度强烈的摇滚乐则会对所有的人成为一种噪音刺激，引起明显的应激反应。

疾病本身除了有其特定的损害和相应的反应外，在许多情况下都可成为一个重要的心理应激原。患者常担心疾病的后果和可能带来的一系列麻烦，求医过程中若再遇上医护人员的冷淡、粗鲁或者不恰当的暗示，则可使病人出现明显的焦虑、抑郁或者愤怒，产生不良的应激反应（distress）。而认真、细心、给病人热情关怀的医护人员常可提高病人的康复信心和对治疗的配合。有人认为，建立良好的医患关系的能力实际上是学习医学科学非常重要的一环。

三、全身适应综合征

对应激原的反应可以是急性的或慢性的。对于一个短期的、不过份强烈的应激原，在撤除应激原后，机体可很快趋于平静。但如果应激原持续作用于机体，则应激可表现为一个动态的连续过程，Selye 将其称之为全身适应综合征（general adaptation syndrome GAS），并将其分为三期。

1. 警觉期（the alarm stage）此期在应激原作用后迅速出现，为机体保护防御机制的快速动员期。以交感-肾上腺髓质系统的兴奋为主，并伴有肾上腺皮质激素的增多。警觉反应使机体处于最佳动员状态，有利于机体的战斗或逃避。如人在遭遇恶狗攻击时，整个身体都将动员起来，肾上腺素分泌增加，血压上升，心跳呼吸加快，骨骼肌、心、脑等器官的血流量增加，血糖升高，这些反应使机体作好充分准备，或与恶狗战斗或者逃跑。

2. 抵抗期（the resistance stage）如果应激原持续作用于机体，在产生过警告反应之后，机体将进入抵抗或适应阶段。此时，以交感-肾上腺髓质兴奋为主的一些警告反应将逐步消退，而表现出肾上腺皮质激素分泌增多为主的适应反应。机体的代谢率升高，炎症、免疫反应减弱、胸腺、淋巴组织可见缩小。此期显示出对特定应激原的抵抗程度增强，但机体的防御贮备能力被消耗，对其它应激原抵抗力下降。

3. 衰竭期（the exhaustion stage）持续强烈的有害刺激将耗竭机体的抵抗能力，警告反应期的症状可再次出现，肾上腺皮质激素持续升高，但糖皮质激素受体的数量和亲和力下降，机体内环境明显失衡，应激反应的负效应陆续显现，应激相关的疾病，器官功能的衰退甚至休克、死亡都可在此期出现。

第二节 应激时的神经内分泌反应

当机体受到强烈刺激时，应激反应的主要神经内分泌改变为交感-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的强烈兴奋，多数应激反应的生理生化变化与外部表现皆与这两个系统的强烈兴奋有关（图 8-1）。

一、交感-肾上腺髓质系统

应激时血浆肾上腺素、去甲肾上腺素浓度迅速升高。交感神经兴奋主要释出去甲肾上腺素，肾上腺髓质兴奋主要释放肾上腺素。对将执行的死刑犯的检测表明，其血浆去甲肾上腺素可升高 45 倍，肾上腺素升高 6 倍。低温，缺氧也可使去甲肾上腺素升高 10~20 倍，肾上腺素升高 4~5 倍。

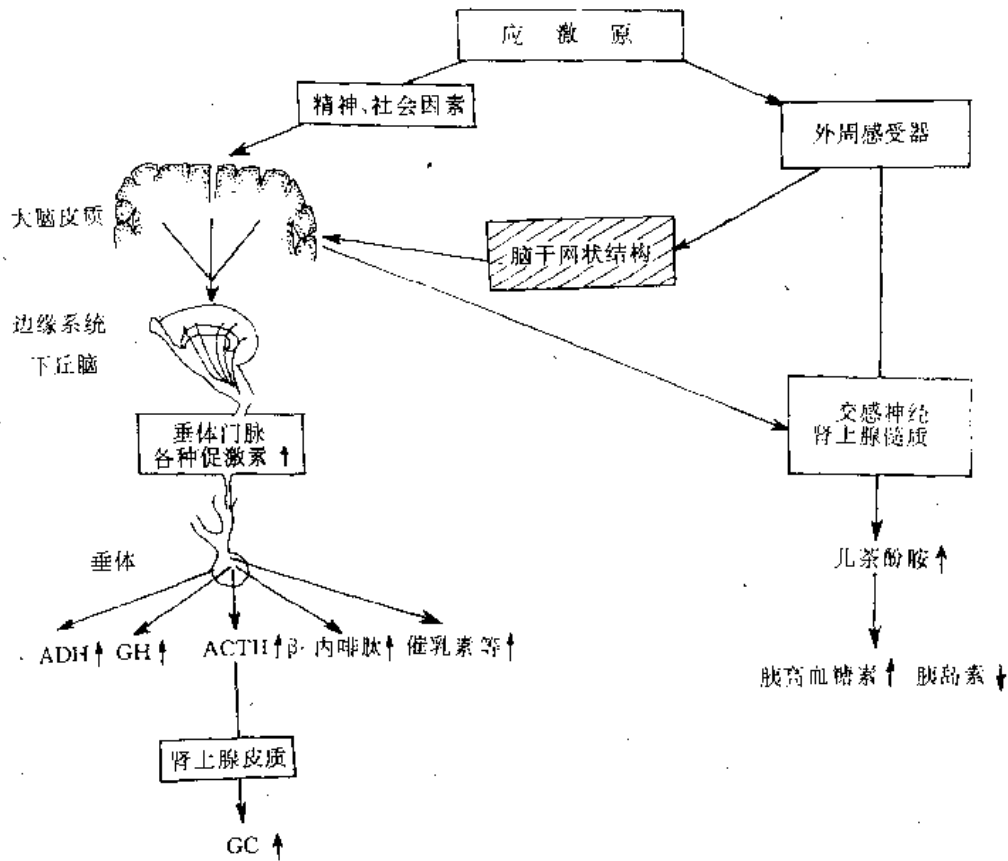


图 8-1 应激时的神经内分泌反应

交感-肾上腺髓质系统在应激时的兴奋可产生一系列代谢和功能的改变,在一定范围内有利于机体的防御、代偿机制。

(一) 防御意义

1. 心率加快,心收缩力加强,心输出量增加,血压升高,从而增加组织的血液供应。
2. 促进糖原分解,升高血糖,促进脂肪动员,使血浆中游离脂肪酸增加,从而保证了应激时机体对能量需求的增加。
3. 交感-肾上腺髓质系统兴奋时,由于各组织器官受体分布和敏感性的差异及局部代谢因素的影响,出现血液的重分布,心、脑、骨骼肌得到更充分的血液供应,而皮肤、腹腔器官、肾等的血管收缩,这有利于机体集中力量应付各种紧急情况。
4. 支气管扩张,有利于增加肺泡通气量,向机体提供更多的氧。
5. 儿茶酚胺对许多激素的分泌有促进作用,包括 ACTH、胰高血糖素、生长素、甲状腺素、肾素、促红细胞生成素等等,使机体在更广泛的程度上动员起来以对抗应激原。

(二) 不利影响

如果机体处于持续或过份强烈的应激状态下,交感-肾上腺髓质系统的持续兴奋也可造成机体的损害。

1. 腹腔器官小血管的持续收缩可造成器官的缺血。如胃肠粘膜的持续缺血是应激性溃疡的主要发病因素之一。
2. 外周小血管的持续收缩可使血压升高。在原发性高血压的发病机制中,应激(特别是精神心理应激)可能是一个重要的始动因素。

3. 儿茶酚胺促使血小板数目增多,粘附聚集力增强。它一方面有利于机体对抗出血,但同时可使血液粘度升高。在应激时,血小板数可达到 $900\sim 1500\times 10^9/L$ (正常 $100\sim 300\times 10^9/L$)。这与儿茶酚胺动员贮备的血小板进入循环和巨核细胞的增生有关。血小板粘附能力的升高在创伤后数分钟至数小时内即可查见,加上应激时纤维蛋白原增多,白细胞数升高等因素,常造成血液粘度的升高,称之为血液应激综合征 (hematologic stress syndrome),它可造成组织血液流动的缓慢,甚至淤滞,使组织缺血,易于形成血栓。

4. 过多的能量消耗。心肌耗氧量明显增加。

5. 促进脂质过氧化物生成,从而损伤生物膜。

二、下丘脑-垂体-肾上腺糖皮质激素系统

(一) 应激时糖皮质激素分泌增加

正常未应激的成人每日约分泌糖皮质激素 $25\sim 37\text{mg}$ 。应激时糖皮质激素分泌迅速增加。如外科手术的应激可使每日皮质醇的分泌量超过 100mg ,达到正常分泌量的 $3\sim 5$ 倍。若应激原解除 (手术完成无合并症),皮质醇通常于 24 小时内恢复至正常水平。但若应激原持续存在,则血浆皮质醇浓度持续升高,如大面积烧伤病人,血浆皮质醇维持于高水平可长达 $2\sim 3$ 个月。

(二) 应激时糖皮质激素分泌增加的机制

应激时糖皮质激素的分泌增加主要是通过下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的兴奋实现的。各种刺激通过传入神经通路进入大脑皮层及边缘系统,再由此发出信号进入下丘脑,内侧下丘脑促垂体区的一些神经元可将神经信号转换成激素信号,使促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 分泌增加。CRH 经垂体门脉进入腺垂体,刺激 ACTH 的释放。后者作用于肾上腺皮质,使皮质醇分泌增加。皮质醇和 ACTH 的增多又反馈抑制 ACTH 和 CRH 的进一步增加,但在应激时,上述负反馈抑制效应减弱,从而出现 ACTH 和皮质醇的分泌高峰。

应激时,ACTH 和皮质醇的分泌增加还可通过其它途径。神经垂体分泌的血管加压素 (vasopressin) 可加强 CRH 对 ACTH 的分泌效应;肾上腺素可直接作用于腺垂体使 ACTH 分泌增加。应激时血管加压素和肾上腺素的明显增加可能是皮质醇负反馈抑制 ACTH 机制减弱的原因之一。

(三) 应激时糖皮质激素分泌增加的生理意义

糖皮质激素 (GC) 分泌增多是应激最重要的一个反应,对机体抵抗有害刺激起着极为重要的作用。动物实验表明,切除双侧肾上腺后,极小的有害刺激即可导致动物死亡,但若仅去肾上腺髓质而保留肾上腺皮质,则动物可以存活较长时间。应激时 GC 增加对机体的保护机制尚不完全清楚,目前认为与下列因素有关。

1. 升高血糖 GC 促进蛋白质分解,使氨基酸转移至肝,糖异生过程得以大大加强。同时 GC 在外周组织抑制葡萄糖的利用,从而使血糖升高。GC 还对儿茶酚胺、生长素及胰高血糖素的代谢功能起容许作用,即这些激素所引起的脂肪动员增加,糖原分解等代谢效应,必须要有足量 GC 的存在。缺乏糖皮质激素可致血糖降低,饥饿时更加严重,有发生致死性低血糖的危险。

2. 维持循环系统对儿茶酚胺的反应性 心血管系统对儿茶酚胺的正常反应性有赖于

GC 的支持,这是 GC 对多种激素的容许作用。肾上腺皮质功能不全时,心血管系统对儿茶酚胺的反应性明显降低,可出现心肌收缩力减低、心电图显示低电压、心输出量下降、外周血管扩张、血压下降,严重时致循环衰竭。

3. 抗炎、抗过敏 GC 对许多化学介质的生成、释放和激活具有抑制作用,包括前列腺素 (PGs),白三烯 (LTs),血栓素 (TXA₂),缓激肽,5-羟色胺,纤溶酶原激活物,胶原酶,淋巴因子等。GC 和 GC 受体结合后,能诱导产生一种分子量为 40~45kD 的蛋白质,称为巨皮质素 (macro cortin) 或脂调蛋白 (lipomodulin),它具有抑制磷脂酶 A₂ 活性的作用,可减少花生四烯酸的释放,从而减少 PGs、LTs、TXA₂ 的生成。GC 还具有稳定溶酶体膜的作用,减少溶酶体酶的外漏,保护细胞免受溶酶体酶的损害。过去认为,只有大剂量 GC 才有抗炎、抗过敏作用,但近年已证明,生理浓度的 GC 即有此作用。

应激时 GC 的分泌增多对机体将产生哪些不利影响尚无明确的结论。但长期应用药理剂量的 GC 制剂可出现许多副作用,如精神抑郁,自杀倾向,胃和十二指肠溃疡、穿孔、淋巴细胞减少,免疫力低下,易继发感染,以及水肿,代谢性碱中毒等等。

此外,应激时细胞的 GC 受体 (GCR) 数目减少,亲和力降低,可以在 GC 浓度升高的情况下出现 GC 功能的不足。因为 GC 的效应不仅取决于血浆中 GC 的水平,还取决于靶细胞上 GCR 的数量和亲和力。动物实验和休克病人的检测都显示出应激时 GCR 的数量和亲和力下降,因此在一些持续强烈的应激反应时,某些病人,特别是原有慢性肾上腺皮质功能减退的病人,可出现肾上腺皮质功能不全或肾上腺皮质危象 (adrenal crisis),对这些病人常常需要及时补充大剂量皮质醇。

三、其它激素

(一) 胰高血糖素和胰岛素

应激时胰高血糖素分泌明显增加。胰高血糖素的正常血浆浓度为 15~90pg/ml,烧伤病人可高达 300pg/ml,且其升高程度与病情的严重程度有一定的平行关系。引起胰高血糖素分泌增加的主要原因是交感神经系统的兴奋,应激时交感兴奋通过 β 受体刺激胰岛 α 细胞,使胰高血糖素分泌增加。

应激时胰岛素的分泌不一。一方面应激时的血糖升高和胰高血糖素增加对胰岛 β 细胞的直接刺激作用使胰岛素分泌增加,另一方面,儿茶酚胺增多通过 α 受体抑制胰岛素分泌,使胰岛素分泌减少,总的结果表现为血中胰岛素和胰高血糖素的比值明显降低。这是应激时血糖升高的重要原因之一,它有利于向组织提供充足的能源。同时应激时外周胰岛素依赖组织对胰岛素的敏感性降低,对葡萄糖的利用减少,这有利于胰岛素非依赖性组织 (脑、外周神经、骨髓、白细胞等) 获得更充分的葡萄糖。

(二) β -内啡肽

应激时血浆 β -内啡肽 (β -endorphin) 浓度增加。 β -内啡肽主要由腺垂体合成,其前体为前阿黑皮质素原 (proopiomelanocortin POMC)。POMC 在腺垂体生成后通常被分解成 ACTH 和 β -趋脂素 (β -lipotrophin) 释放入血, β -趋脂素被进一步分解则生成 γ -趋脂素和 β -内啡肽。因此 β -内啡肽的增加常和 ACTH 的增加相平行,其分泌也受下丘脑控制。

应激时 β -内啡肽升高的意义可能主要在于它对应激强度的调控作用。

1. 抑制交感-肾上腺髓质系统的活性 β -内啡肽对交感-肾上腺髓质功能的抑制效应

在该系统被强烈激活时表现得更为明显,这可能有利于避免过度强烈的应激反应对机体的损害;如抑制过份强烈的血管收缩避免缺血,降低过快的心率等。但它对心血管系统的抑制效应也可能参与休克的发展,使血压降低。

2. 抑制 ACTH 和糖皮质激素的分泌 β -内啡肽参与 ACTH 和 GC 分泌的负反馈调节,其机制可能涉及它对 CRF 效应的负反馈抑制,它有助于避免应激时垂体-肾上腺皮质轴的过度兴奋。

β -内啡肽还参与多种垂体激素分泌的调节。它刺激催乳素、生长激素的分泌,而抑制血管加压素(抗利尿激素)、催产素、促性腺激素的分泌等。

3. 应激镇痛 应激时痛阈升高与 β -内啡肽的分泌增多有密切关系。由于疼痛本身是一个劣性应激原,因此应激镇痛可减少机体的不良应激反应。

(三) 调节水盐代谢的激素

应激时肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,醛固酮分泌增多。抗利尿激素(ADH,又称血管加压素)的分泌也增多,它有利于应激时血容量的保存。但也可妨碍水的排出,这在手术、创伤等应激病人的临床输液中应引起注意。

此外,应激时生长激素、催乳素的分泌也增加。

第三节 急性期反应蛋白和热休克蛋白

• 一、急性期反应蛋白

应激时由于感染、炎症或组织损伤等原因可使血浆中某些蛋白质浓度迅速升高,这种反应称为急性期反应,这些蛋白质被称为急性期反应蛋白(AP)。

(一) AP 的主要构成及来源

AP 的种类很多,可大致归属于以下几大类别(表 8-1):

1. 凝血蛋白 纤维蛋白原,凝血酶原,Ⅷ因子,纤溶酶原等。
2. 蛋白酶抑制剂 α_1 蛋白酶抑制剂, α_1 抗糜蛋白酶, α_2 巨球蛋白。
3. 运输蛋白 结合珠蛋白,铜蓝蛋白,血红素结合蛋白。
4. 补体 C_{1a} , C_4 , C_2 , C_3 , B 因子, C_5 等。
5. 其它 C 反应蛋白, α_1 酸性糖蛋白,血清淀粉样 A 蛋白,纤维连接蛋白。

表 8-1 重要的急性期反应蛋白

成分	分子量	正常血浆浓度 (mg/ml)	急性炎症时增加
C-反应蛋白	105000	<0.5	>1000 倍
血清淀粉样 A 蛋白	160000	<10	>1000 倍
α_1 -酸性糖蛋白	40000	55~140	2~3 倍
α_1 蛋白酶抑制剂	54000	200~400	2~3 倍
α_1 -抗糜蛋白酶	68000	30~60	2~3 倍
α_2 -巨球蛋白	1000000	150~420	
结合珠蛋白	100000	40~180	2~3 倍
纤维蛋白原	340000	200~450	2~3 倍
铜蓝蛋白	151000	15~60	50%
C_5	180000	80~120	50%

AP 主要由肝细胞合成，单核吞噬细胞、成纤维细胞也可产生少数 AP。正常时血中 AP 含量很少，但在炎症、感染、发热时明显增加。少数蛋白在急性期反应时减少，被称为负急性期反应蛋白，如白蛋白，前白蛋白，运铁蛋白等。

(二) AP 的生物学功能

AP 的种类很多，其功能也相当广泛。但总体来看，它是一种起动迅速的机体防御机制。机体对感染、组织损伤的反应可大致分为两个时相：一为急性反应时相，AP 浓度的迅速升高为其特征之一；另一为迟缓相或免疫时相，其重要特征为免疫球蛋白的大量生成。两个时相的总和构成了机体对外界刺激的保护性系统。

1. 抑制蛋白酶 创伤、感染时体内蛋白分解酶增多，AP 中的蛋白酶抑制剂可避免蛋白酶对组织的过度损伤。

2. 清除异物和坏死组织 以 AP 中的 C 反应蛋白的作用最明显：它可与细菌细胞壁结合，起抗体样调理作用；激活补体经典途径；促进吞噬细胞的功能；抑制血小板的磷脂酶，减少其炎症介质的释放等等。在各种炎症、感染，组织损伤等疾病中都可见 C 反应蛋白的迅速升高，且其升高程度常与炎症、组织损伤的程度呈正相关，因此临床上常用 C 反应蛋白作为炎症和疾病活动性的指标。

3. 其它 如铜蓝蛋白可清除氧自由基；补体成分的增多可加强机体的抗感染能力；凝血蛋白类的增加可增强机体的抗出血能力等。

二、热休克蛋白

长期以来困扰生物学界的一个重要问题是：机体如何在分子水平适应外环境的迅速变动而保持内环境的恒定？如温度的升高，毒物的作用，细菌、病毒的感染，氧化剂的损伤等等，这些应激原在基因，蛋白质转录水平会引起一些什么样的变化？

1962 年 Ritossa 发现果蝇在热应激时（从 25℃ 移到 30℃，30 分钟）其唾液腺染色体出现蓬松现象（或称膨突，puff），提示该区带基因转录的加强并可能有某些蛋白质合成增加。1974 年有人从热应激果蝇幼虫的唾液腺等部位分离出一组蛋白质，并将其命名为热休克蛋白（heat shock protein HSP）。以后发现许多应激原皆可引起 HSP 的生成增加，因此 HSP 又被称为应激蛋白。目前发现的 HSP 是一大类，分子量从 15kD 至 110kD 不等，人类以 70kD 的一组 HSP 为主，被称为 HSP₇₀，其生理和病理生理学意义目前正受到广泛的关注。

(一) HSP₇₀ 的组成、诱导和调节

目前认为 HSP₇₀ 可分为两大类，一部份由各种应激原诱导生成，另一部份为细胞的结构蛋白，正常时即存在于细胞内。

在非应激细胞的胞浆和胞核中皆存在一种蛋白质，被称为热休克因子（heat shock factor HSF），通常以单体形式存在。在热应激或其它应激原作用于细胞后数分钟内，即可见 HSF 组装成三聚体，并聚集于细胞核内，该三聚体 HSF 具有与热休克基因（heat shock gene）的一段特殊序列结合的活性，其结合启动了该基因的转录活性，诱导 HSP 的合成。HSP₇₀ 具反馈调节 HSF 的特征，它可与 HSF 结合使其维持单体状态，单体的 HSF 不具 DNA 结合特性，因而不能激活热休克基因的转录。因此目前推测各种应激原引起热休克蛋白增多的模式是：热或其它应激原使蛋白质变性，聚集或使新生蛋白质错误折叠，

这些异常蛋白质很易与 HSP₇₀ 结合，从而使与 HSP₇₀ 结合的 HSF 得以游离而聚合成三聚体，后者再启动基因的转录而使 HSP₇₀ 生成增多。

(二) HSP 的功能

HSP 是一族进化上十分保守的蛋白质，广泛存在于从原核细胞至真核细胞的各种生物体中，其主要功能与蛋白质代谢有关，被称之为“分子伴娘 (molecular chaperones)”。它可以稳定新生肽链折叠的中间状态，避免折叠错误或非特异性聚集，并帮助新生蛋白质移位。一个新生蛋白质要形成正确的三维结构和正确定位，必须有正确的时空控制，目前认为该功能主要由各种“分子伴娘”完成，结构性 HSP₇₀ 即是一类重要的“分子伴娘”，而诱生的 HSP₇₀ 主要与应激时受损蛋白质的修复或移除有关，从而在蛋白质水平起防御、保护作用。

关于 HSP 与疾病的关系，目前的资料多来源于动物实验。已有的证据表明 HSP 可增强机体对多种应激原的耐受能力，如 HSP 合成的增加可使机体对热、内毒素、病毒感染、心肌缺血等多种应激原的抵抗能力增强，表明了应激反应在分子水平的机制。

第四节 应激时机体的功能代谢变化

一、代谢变化

应激时能量代谢明显增强；物质代谢的总体变化表现为分解代谢旺盛，合成减少。

(一) 高代谢率

应激时代谢率明显升高，正常成人安静状态下每日能量需求量约 2000kCal，一个大面积烧伤病人，其能量需求量可高达 5000kCal/d。高代谢率为机体应付紧急情况提供充足的能量。此种高代谢率主要是因为应激时儿茶酚胺，糖皮质激素以及某些炎症介质（如肿瘤坏死因子，白介素-I 等）的释放增加，使体脂动员明显增强，外周肌肉组织分解旺盛所致。但持续过高的代谢率常造成机体明显的消耗，在重度应激的情况下，机体可很快出现体重下降，骨骼肌消耗，甚至组织修复能力降低等表现，且此种消耗很难以单纯的营养支持来逆转。对这些病人，除了充分的营养支持外，适当调整机体的应激反应，使用某些促进合成代谢的生长因子已被证明是有益的。

(二) 糖、脂肪、蛋白质的代谢

应激时糖原分解、糖异生明显增强，血糖升高，甚至可超过肾糖阈而出现糖尿。体脂的动员、分解也加强，血中游离脂肪酸、酮体有不同程度的增加，肌肉组织分解增加，血氨基酸浓度升高，机体呈负氮平衡。上述物质代谢的特点与应激时能量代谢的升高相匹配，为机体提供了充足的能源物质；同时，外周肌肉组织的分解也为肝提供了足够的原料，用以合成急性期反应蛋白、热休克蛋白等与应激相关的新生蛋白质。但上述变化可造成机体明显的消耗，在有遗传易感性的病人可诱发糖尿病，或使轻、中度糖尿病恶化。

儿茶酚胺、胰高血糖素、糖皮质激素等的升高及胰岛素的相对不足是上述物质代谢变化的主要原因。

应激时糖、脂肪和蛋白质的变化见图 8-2。

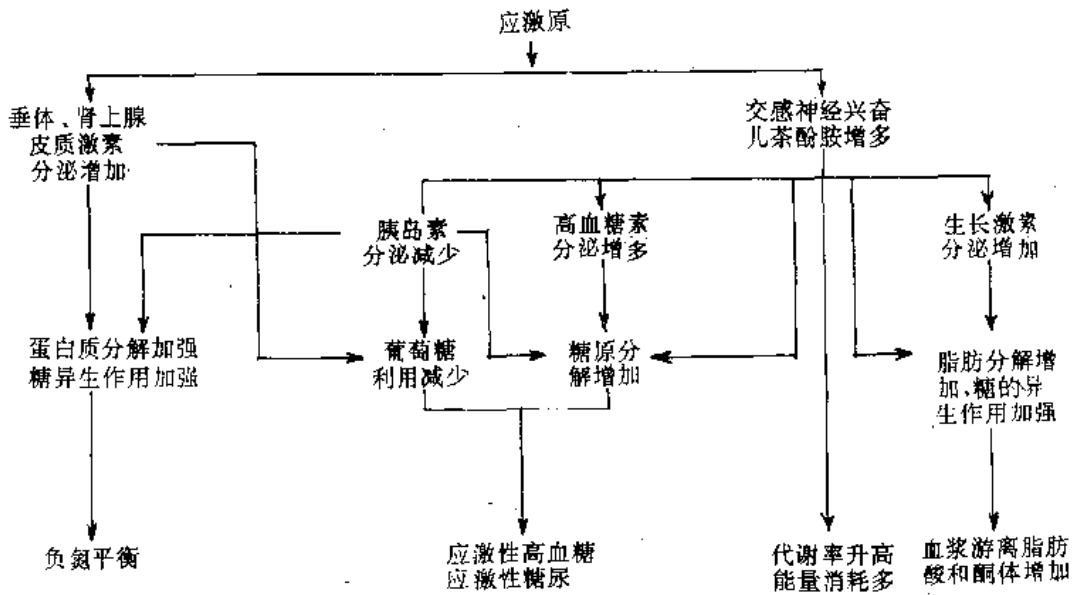


图 8-2 应激时糖、脂肪和蛋白质代谢的变化
(仿徐仁宝, 1987 年)

二、心血管系统的变化

心血管系统在应激时的基本变化为心率增快，心肌收缩力增强，心输出量增加，血压升高，总外周阻力视应激的具体情况而不同。在某些应激状态下（如与运动、战斗有关的应激），交感兴奋引起骨骼肌血管的明显扩张，可抵消交感兴奋所引起的其它部位血管收缩导致的外周阻力上升，表现为总外周阻力下降。但在某些应激情况下，如失血、心源性休克，或某些精神应激刺激下（如需高度警惕专注的环境），外周总阻力可升高。心血管系统的上述反应主要由交感-肾上腺髓质系统介导。

冠状动脉血流量在应激时通常是增加的。动物实验表明，冠状动脉血流量在夜晚熟睡时最低，白天应激时最高，一日之中波动可达 5 倍。但精神应激在某些情况下可引起冠状动脉痉挛，特别在已有冠状动脉病变的基础上，从而导致心肌缺血。

应激使心率增加，主要通过儿茶酚胺兴奋 β 受体引起。但交感-肾上腺髓质的强烈兴奋也可使心室纤颤的阈值降低，在冠状动脉和心肌已有损害的基础上，强烈的精神应激有时可诱发心室纤颤，导致猝死。

三、消化系统的变化

应激时消化系统的功能常出现各种障碍。但不同的应激原可产生不同的消化系统的反应。精神心理应激（如紧张、恐惧、焦虑等）常可产生咀嚼肌的收缩、痉挛，在轻中度心理应激下可出现咀嚼、进食活动的增加，并成为某些肥胖症的诱因。但精神心理应激也可明显抑制食欲，特别在一些年轻女性可成为神经性厌食症的诱因。应激影响食欲的机制尚不清楚，目前认为与应激时中枢神经系统的单胺类介质（多巴胺、5-羟色胺）和内啡肽类介质的变化有关。

应激时由于交感-肾上腺髓质系的强烈兴奋，胃肠血管收缩，血流量减少，特别是胃

肠粘膜的缺血，可造成胃肠粘膜的损害，成为应激时出现胃粘膜糜烂、溃疡、出血的基本原因。胃酸分泌在应激时可正常或降低，但胃粘液蛋白的分泌通常是降低的。应激时可发生胃肠运动的改变，动物实验表明，大鼠应激时可出现胃的高强度持续收缩时间明显延长；儿童在情绪紧张时可出现胃部不适；在某些个体，心理应激可诱发肠平滑肌的收缩、痉挛，出现便意、腹痛、腹泻或便秘，甚至诱发溃疡性结肠炎。

四、免疫系统的变化

应激对免疫功能的影响颇为复杂，急性应激反应时，可见外周血吞噬细胞数目增多，活性增强，补体、C反应蛋白等非特异性抗感染的急性期蛋白升高等。但持续强烈的应激反应常造成免疫功能的抑制甚至功能紊乱，诱发自身免疫病。

应激时免疫功能的变化与交感神经的兴奋及神经内分泌的改变直接相关。胸腺、淋巴结、脾等免疫器官含有丰富的交感神经末梢，淋巴细胞、吞噬细胞表面也具有儿茶酚胺、糖皮质激素、ACTH、生长激素、内啡肽等多种激素的受体，应激时各种神经内分泌改变既可强化也可抑制免疫功能，它们之间的平衡左右着机体的免疫状态。但总体来看，由于应激时变化最明显的激素为糖皮质激素和儿茶酚胺，而两者对免疫功能主要都显示抑制效应，因此持续应激通常会造成功能的抑制，甚至功能障碍。

五、中枢神经系统的变化

中枢神经系统是应激反应的调控中心，同时其功能也明显受到应激反应的影响。机体对各种应激原的反应常常都包括生理和心理（或情绪）两种成分。如感染，它可引起体温升高，心跳呼吸加快，急性期反应蛋白增加等生理反应；同时病人感觉不适、活动受限，生活、学习、工作受影响，被迫要到一个陌生环境去住院等，可使病人感到焦虑、恐惧、失助感等。

中枢神经系统对应激的生理反应主要通过交感神经系统和下丘脑-垂体轴表达，而引起一系列神经内分泌变化和相应的生理反应，已如上述。同时，机体在应激时常常经受一系列心理情绪的变化，大脑边缘系统是这种情绪反应的主要结构基础。边缘系统主要包括海马、旁海马回、扣带回和嗅脑，它们与下丘脑有非常丰富的往返联系。在不同的应激原作用下机体可出现一系列的情绪反应，包括欣快、恐惧、焦虑、失助感、抑郁、愤怒、敌意、自怜等。过份强烈持久的情绪反应可造成中枢神经系统的功能紊乱，引起心理障碍或诱发精神病。如随着城市化的加剧，生活、工作节奏的加快，竞争的激烈，噪音，空气、环境的污染，拥挤等，部份人出现睡眠障碍，心神不宁、冲动，自控力减弱、敌意、愤怒感增强，或者抑郁、绝望、自杀倾向等等一系列症状，被称为“人口拥挤综合征”，实即应激所引起的中枢神经系统的功能障碍。

六、血液系统的变化

急性应激时，外周血中可见白细胞数目增多、核左移，血小板数增多、粘附力增强，纤维蛋白原浓度升高，凝血因子Ⅴ、Ⅷ、血浆纤溶酶原、抗凝血酶Ⅱ等的浓度也升高。血液表现出非特异性抗感染能力和凝血能力的增强，全血和血浆粘度升高，红细胞沉降率增快等。骨髓检查可见髓系和巨核细胞系的增生。上述改变既有抗感染、抗损伤出血的

疾病的发生或发展。因此有人将应激性疾病和应激相关疾病也称为适应性疾病(disease of adaptation)。Selye 所提出的全身适应综合征的第三期“衰竭期”的变化与此概念也是基本一致的。

不同的个体对完全相同的应激原的反应常表现出极大的差别，有的人适应良好，而有的人却发生应激性疾病或应激相关疾病，其机制至今尚无满意的解释，有人认为可能与各个机体遗传易感性的差异有关。

与应激相关的疾病很多，不可能一一阐述，现仅将常见的几种叙述如下。

二、应激性溃疡

(一) 概念

应激性溃疡是指病人在遭受各类重伤(包括大手术)、重病和其他应激情况下，出现胃、十二指肠粘膜的急性病变，主要表现为胃、十二指肠粘膜的糜烂、浅溃疡、渗血等，少数溃疡可较深或穿孔。当溃疡发展侵蚀大血管时，可引起大出血。据内窥镜检查，重伤重病时应激性溃疡发病率相当高，一般估计为75%~100%。但造成威胁的通常是应激性溃疡发生大出血，它的发病率在危重病人中一般估计不超过5%。Skillman 报告在重症监护病室(ICU)连续收治的150例中，有8例(5%)发生了应激性溃疡大出血。但重症病人合并应激性溃疡大出血者，其死亡率目前仍在50%以上。

(二) 发生机制

1. 胃粘膜缺血 这是应激性溃疡形成的最基本条件。由于应激时的儿茶酚胺增多，内脏血流量减少，胃肠粘膜缺血，其粘膜的缺血程度常与病变程度正相关。粘膜缺血使上皮细胞能量不足，不能产生足量的碳酸氢盐和粘液，使由粘膜上皮细胞间的紧密连接和覆盖于粘膜表面的碳酸氢盐-粘液层所组成的胃粘膜屏障遭到破坏，胃腔内的 H^+ 就顺浓度差进入粘膜，而粘膜血流量的减少又不能将侵入粘膜的 H^+ 及时运走，使 H^+ 在粘膜内积聚而造成损伤。

2. 胃腔内 H^+ 向粘膜内的反向弥散 这是应激性溃疡形成的必要条件。胃腔内 H^+ 浓度越高，粘膜病变通常越重，若将胃腔内pH维持在3.5以上，可不形成应激性溃疡。但应激时胃酸的分泌通常并不增多，甚或减少。目前认为，粘膜内pH的下降程度主要取决于胃腔内 H^+ 向粘膜反向弥散的量与粘膜血流量之比。在胃粘膜血流灌注良好的情况下，反向弥散至粘膜内的过量 H^+ 可被血流中的 HCO_3^- 所中和或被携走，从而防止 H^+ 对细胞的损害，反之，在创伤、休克等应激状态下，胃粘膜血流量减少，即使反向弥散至粘膜内的 H^+ 量不多，也将使粘膜内pH明显下降，从而造成细胞损害。

3. 其它 尚有一些次要因素也可能参与应激性溃疡的发病，酸中毒时血流对粘膜内 H^+ 的缓冲能力降低，可促进应激性溃疡的发生。胆汁逆流在胃粘膜缺血的情况下可损害粘膜的屏障功能，使粘膜通透性升高， H^+ 反向弥散入粘膜增多等。

的发病，其中心理应激在原发性高血压发病中的重要作用已得到公认。本章仅叙述应激与高血压的关系，而不涉及高血压发病机制的全面细节。

(一) 应激与原发高血压的关系

大量临床流行病学和动物实验的资料都表明，长时间的情绪紧张和各种负性（消极）的心理状态（焦虑、恐惧、愤怒、抑郁等）都能导致血压升高。如1987、1988年我国对中小学生考试前后的血压进行监测，发现考试前血压明显高于考试后，在12岁组的紧张试验中有15.1%的儿童血压达到高血压诊断标准。工作紧张、噪音、竞争的激烈等因素皆可使高血压患病率上升，如我国1979~1980年的全国高血压抽样调查中，15岁以上确诊高血压患病率城市为7.03%，农村为3.47%，随着城市化的加剧，生活节奏的加快，1991年全国95万15岁以上人口普查，高血压患病率已达11%，较10年前约增长50%。世界范围的资料都表明，应激，特别是心理应激是高血压的一个重要发病因素。

(二) 应激引起原发性高血压的可能机制

1. 应激引起交感-肾上腺髓质系统兴奋 它使外周血管收缩、阻力升高；使心输出量增加；激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，血管紧张素使血管收缩，醛固酮使血量增加，上述机制皆可引起血压升高。

2. 应激引起遗传易感性的激活，目前比较一致的看法是，高血压的发生是遗传因素和环境因素长期相互作用的结果。环境因素在高血压中的作用，可从“低血压人群”移民研究得到证实。如一组低血压人群自肯尼亚农村迁移至城市内罗毕后2年，移民组年龄调整的平均收缩压和舒张压均显著高于原农村一个队列的人群对照组。当然，环境因素包括膳食、体重、盐摄入量，饮酒等多种组分，但其中社会心理应激已被证明是一个重要的因素。由于高血压的遗传易感性是多基因的，因此应激可能在多个环节引起遗传易感性的激活。

四、其 它

(一) 心肌缺血、心律失常

心理应激、情绪波动诱发心肌缺血、心律失常是一个很常见的事实。统计资料表明，约1/5患者的心绞痛是以情绪波动为诱因的。惊吓、激怒可引起心律失常，在有器质性心脏病的基础上可诱发室颤致猝死，其机制涉及交感-肾上腺髓质兴奋所引起的冠状动脉痉挛、心肌细胞电位的改变等。

(二) 结肠激惹综合征

又称粘液性结肠炎或过敏性结肠炎。发作时，有明显的结肠运动功能障碍、肠痉挛、腹痛、便秘或颗粒状（羊粪状）大便，或腹泄、粘液便。本病病因不明，但应激，特别是心理情绪应激是本病的重要诱因，它可能通过对植物神经的影响使肠运动、分泌、血流等发生障碍，从而诱发本病。

(三) 停经

停经是一个症状，它主要是因怀孕或老年（绝经期）。除此之外，中青年妇女的停经常常是因为与生殖有关的内分泌障碍，包括下丘脑、垂体、卵巢分泌激素的紊乱。其中，应激所造成的下丘脑促激素分泌紊乱（促性腺激素释放激素GnRH）是一个主要病因。病人常常都有比较明确的精神创伤、过度焦虑等病史，有人将其称为“应激相关停经（stress

related amenorrhea)”。由于 GnRH 分泌的紊乱造成 LH (黄体生成素) 和 FSH (促卵泡激素) 的分泌障碍进而导致月经紊乱、停经。

(四) 创伤后应激病

创伤后应激病 (post-traumatic stress disorder, PTSD) 是美国精神病学会 1987 年定义的一个应激造成的精神障碍类疾病。它常发生在战争、严重的创伤、恐怖之后, 病人常做恶梦, 并被恐怖惊醒, 出现睡眠障碍, 易激惹, 脾气变得暴躁易怒或焦虑抑郁等。严重的精神心理应激作为该病的病因已十分明确, 但由于大脑功能的复杂性, 其精确的发生机制知之甚少。但作为一种应激引发的精神心理障碍已得到广泛的认可, 将其同其它精神障碍病人区分开来并施以适当的心理治疗已被证明是行之有效的。

应激还与许多疾病的发生发展有关, 如某些免疫功能的紊乱、哮喘、糖尿病、类风湿、雷诺病 (肢端动脉痉挛病), 甚至恶性肿瘤等等, 都可以发现应激因素在其发生发展中的作用。

五、防治原则

1. 及时处理原发损害、疾病或精神创伤, 避免过份强烈的应激状态持续作用于机体。
2. 针对应激造成的具体损害及其发生机制采取相应措施, 如应激性溃疡时抗酸治疗以降低胃腔内酸度。充分的营养支持以减轻消耗等。
3. 适当的心理治疗和医疗咨询, 避免就医过程对患者产生不恰当的暗示或新的心理应激。

(王树人)

第九章 休 克

休克是英语 shock 的音译,是涉及临床各科常见的危重病症,战伤主要的死亡原因,由于死亡率高,发病机制尚未完全阐明,一直受到医学界的重视。

shock 的原意是震荡或打击,1731 年法国 Le Dran 首次将休克一词应用于医学,并认为休克是由于中枢神经系统功能严重紊乱而导致循环及其他器官功能衰竭的一种危重状态。19 世纪 Warren 对休克病人的临床症状经典地描述为“面色苍白或紫绀、四肢湿冷、脉搏细速、尿少、神志淡漠”,随后 Crile 补充了重要的体征:低血压。这些认识对休克的诊断至今仍有重要意义。在第一次及第二次世界大战期间,大量伤员死于休克,迫使人们对休克机制进行了较系统的研究。当时,虽然对创伤性休克时血量减少是否起主导作用的想法不一,但各家均认为休克是急性循环紊乱所致,而血管运动中枢麻痹和小动脉血管扩张引起血压下降是休克发生发展的关键,并主张使用肾上腺素类血管收缩药治疗休克,但随后临床实践发现,使用这种升压药后,部分休克病人获救,但有些病人病情并没有逆转,甚至反而恶化。本世纪 60 年代 Lillehei 通过大量实验测定了各种休克时器官血流量和血流动力学,提出了休克的微循环学说,该学说认为各种原因引起的休克,都有一个共同的发病环节,交感-肾上腺系统强烈兴奋,导致微循环障碍。休克发病的关键不在于血压,而在于血流,其机制不是交感-肾上腺系统衰竭或麻痹,而是交感-肾上腺系统强烈兴奋。根据这一学说,目前临床上治疗措施有了根本性改变,结合补液应用血管活性药,甚至血管扩张药改善微循环,从而提高了休克病人抢救的成功率。80 年代以来研究的热点转到败血症休克,因为败血症休克的机制更加复杂,并开始从细胞、亚细胞和分子水平进行研究,已开始使用细胞能量合剂、稳膜措施及基因疗法,并取得一定的效果。休克的研究简史证明,病理生理学的基础研究推动和促进了临床医学的不断发展。

第一节 病因和分类

休克的种类很多,分类也不统一,最常见的分类方法是按病因分类,因为病因分类有助于及时消除病因。

(一) 失血与失液

1. 失血 大量失血可引起失血性休克(hemorrhagic shock),见于外伤、胃溃疡出血、食管静脉曲张出血及产后大出血等。休克的发生取决于血量丢失的速度和丢失量,一般 15 分钟内失血少于全血量 10% 时,机体可通过代偿使血压和组织灌流量保持稳定。若快速失血量超过总血量 20% 左右,即可引起休克,超过总血量 50% 则往往导致迅速死亡。

2. 失液 剧烈呕吐和腹泻、肠梗阻、大汗淋漓导致失液。体液丢失也可引起有效循环血量的锐减,过去称为虚脱(collapse),现在倾向虚脱与失血性休克的本质和表现都相似,都是由于低血容量所致。

(二) 烧伤

大面积烧伤,伴有血浆大量丢失,可引起烧伤性休克(burn shock),烧伤性休克早期与疼痛及低血容量有关,晚期可继发感染,发展为败血症休克。

(三) 创伤

严重创伤可导致创伤性休克 (traumatic shock), 尤其是在战争时期多见, 这种休克发生与疼痛和失血有关。

以上三种休克共同环节如都有血容量降低, 可统称低血容量性休克。

(四) 感染

严重感染特别是革兰阴性细菌感染常可引起感染性休克 (infectious shock)。在革兰阴性细菌引起的休克中, 细菌内毒素起着重要作用。静脉注入内毒素可引起内毒素休克 (endotoxic shock)。感染性休克常伴有败血症, 故又称败血症休克 (septic shock)。败血症休克按血流动力学的特点分为两型: 低动力型休克和高动力型休克 (详见感染性休克一节)。

(五) 过敏

给过敏体质人注射某些药物 (如青霉素)、血清制剂或疫苗可引起过敏性休克 (anaphylactic shock), 这种休克属 I 型变态反应。发病机制与 IgE 与抗原在肥大细胞表面结合, 引起组胺和缓激肽大量入血, 引起血管床容积扩张, 毛细血管通透性增加有关。

过敏性休克和感染性休克都有血管床容量增加。感染性休克时, 血细胞粘附, 引起微循环淤滞。高动力型的感染性休克和过敏性休克时血管扩张, 血管床面积增加, 有效循环血量相对不足, 导致组织灌流及回心血量减少。

(六) 急性心力衰竭

大面积急性心肌梗塞、急性心肌炎、心包填塞及严重的心律紊乱 (房颤与室颤), 引起心输出量明显减少, 有效循环血量和灌流量下降, 称为心源性休克 (cardiogenic shock)。

(七) 强烈的神经刺激

剧烈疼痛, 高位脊髓麻醉或损伤, 可引起神经源性休克 (neurogenic shock)。

第二节 发病机制

一、休克发生的起始环节

尽管休克的原始病因不同, 但有效灌流量减少是多数休克发生的共同基础, 而实现有效灌流的基础: ①需要足够血量。②需要正常血管舒缩功能。正常时大部分毛细血管处于关闭状态, 如果全部舒张, 血管床容积加大, 血量相对不足, 组织灌流减少。③需要正常心泵功能。各种病因一般通过以上三种环节而影响组织有效灌流量。

(一) 血容量降低

由于血量减少引起的休克称低血容量性休克 (hypovolemic shock), 见于失血、失液或烧伤等情况。血量减少导致静脉回流不足, 心输出量下降, 血压下降, 由于减压反射抑制, 交感神经兴奋, 外周血管收缩, 组织灌流量进一步减少。

(二) 血管床容量增加

血管床的总容量很大, 毛细血管内表面积达 6000m^2 以上, 正常毛细血管是交替开放的, 大部分处于关闭状态, 毛细血管血量仅占总血量 6% 左右。如果全部开放, 仅肝毛细血管就可以容纳全身血量。休克时由于组织长期缺血、缺氧、酸中毒和组胺及一氧化氮

等活性物质的释放，造成血管张力低下，加上白细胞、血小板在微静脉端粘附；造成微循环血液淤滞；毛细血管开放数增加，导致有效循环血量锐减。过敏性休克时，由于组胺、激肽、补体、慢反应物质作用，使后微动脉扩张，微静脉收缩，微循环淤血，通透性增加；感染性休克中的高动力型休克，是由于扩血管因子的作用大于缩血管因子的作用，引起高排低阻的血流动力学特点。而神经源性休克是由于麻醉或损伤和强烈的疼痛抑制交感缩血管功能，引起一时性的血管扩张和血压下降，此时微循环灌流不一定明显减少，有人认为不属于真正的休克。

(三) 心泵功能障碍

心输出量锐减，使有效循环血量和微循环灌流量下降，见心源性休克。

二、休克的分期与微循环的改变

自从60年代提出休克的微循环障碍学说以来，此后许多实验与临床观察进一步论证并丰富了该学说的理论，对休克的认识从临床表现逐步深入到本质，认识到休克是一个以急性微循环障碍为主的综合征，各类不同病因的休克其共同特征是体内重要器官微循环处于低灌流状态，按微循环障碍学说的观点，休克的定义为有效循环血量减少，引起重要生命器官血液灌流不足，从而导致细胞功能紊乱。

微循环(microcirculation)一词是指微动脉与微静脉之间微血管的血液循环，是循环系统最基本的结构，是血液和组织物质代谢交换的最小功能单位，这一单位主要受神经-体液的调节。交感神经支配小动脉、微动脉和微静脉的平滑肌上肾上腺能 α 受体，兴奋时血管收缩；血流减少。微血管壁上平滑肌包括毛细血管前括约肌也受体液因素的影响；如儿茶酚胺、血管紧张素I、血管加压素、 TXA_2 和内皮素等引起血管收缩；而组胺、激肽、腺苷、乳酸、 PGI_2 、内啡肽、肿瘤坏死因子和一氧化氮则引起血管舒张。

正常生理情况下，全身血管收缩物质浓度很少变化，微循环血管平滑肌，特别是毛细血管前括约肌的收缩与舒张，主要由局部产生的舒血管物质进行反馈调节，以保证毛细血管交替性开放(图9-1)。

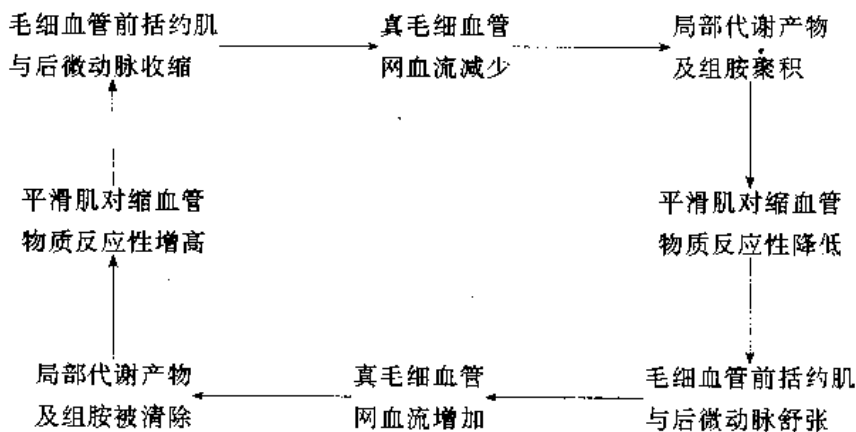


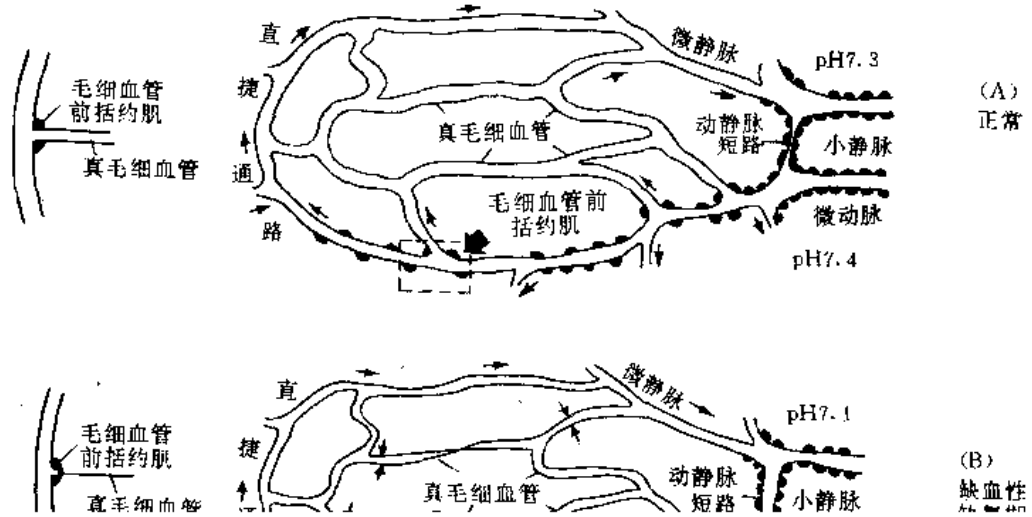
图9-1 毛细血管灌流的局部反馈调节示意图

休克时微循环的改变以失血性休克为例大致可分为三个时期：

(一) 休克早期：

又称微循环痉挛期或缺血性缺氧期。

1. 休克早期的微循环及组织灌流 休克早期全身的小血管，包括小动脉、微动脉、后微动脉、毛细血管前括约肌和微静脉、小静脉都持续痉挛，口径明显变小，其中主要是毛细血管前阻力（由微动脉、后微动脉和毛细血管前括约肌组成）增加显著，微血管运动增强，同时大量真毛细血管网关闭，此时微循环内血流速度显著减慢，由线流变为粒线流，甚至粒流，不时出现齿轮状运动，开放的毛细血管减少，毛细血管血流限于直捷通路，动静脉吻合支开放，组织灌流量减少，出现少灌少流、灌少于流的情况。Lillehei 称该期为缺血性缺氧期（ischemic anoxia phase）。（图 9-2B）。



统兴奋，已证明休克时血中儿茶酚胺含量比正常高几十倍甚至几百倍。不同的病因引起交感-肾上腺髓质系统兴奋的机制不一：低血容量性休克、心源性休克由于血压低，减压反射抑制，引起心血管运动中枢及交感-肾上腺髓质兴奋，儿茶酚胺大量释放，使小血管收缩；烧伤性休克时由于疼痛刺激引起交感-肾上腺髓质系统兴奋，血管收缩往往比单纯失血为甚；败血症休克时，血中的儿茶酚胺的浓度也明显升高，有人解释可能与内毒素有拟交感神经系统的作用有关。休克时儿茶酚胺大量释放，既刺激 α 受体，造成皮肤、内脏血管明显痉挛，又刺激 β 受体，引起大量动静脉短路开放，构成了微循环非营养性血流通路，使器官微循环血液灌流锐减。

此外休克时体内产生其他体液因子，如血管紧张素 I、加压素、血栓素、内皮素、心肌抑制因子，及白三烯类物质等也都有促使血管收缩的作用。

3. 本期微循环变化的代偿意义 Zweifach 称该期为代偿期 (compensatory stage)，其代偿意义表现在以下几个方面：

(1) 肌性微静脉和小静脉收缩，肝储血库收缩，可以迅速而短暂地增加回心血量，减少血管床容量，以利于动脉血压的维持。因为静脉系统属于容量血管，可容纳总血量的 60%~70%，这种代偿起到“自身输血”的作用，是休克时增加回心血量的“第一道防线”。

(2) 组织液返流入血：由于微动脉、后微动脉和毛细血管比微静脉对儿茶酚胺更敏感，导致毛细血管前阻力比后阻力更大，毛细血管中流体静力压下降，使组织液进入血管，起到“自身输液”的作用，这是休克时增加回心血量的“第二道防线”。据 Moore 测定，中度失血的病例，毛细血管再充盈每小时达 50~120ml，成人组织液入血总共可达 1500ml。此时血液稀释，血细胞压积降低。

(3) 微循环反应的不均一性导致血液重新分布。由于不同器官的血管对儿茶酚胺反应不一，皮肤、内脏、骨骼肌、肾的血管 α 受体密度高，对儿茶酚胺的敏感性较高，收缩更甚，而脑动脉和冠状动脉血管则无明显改变，平均动脉压在 7~18kPa 范围内，微血管可进行自我调节，使灌流量稳定在一定水平。这种微循环反应的不均一性，保证了心、脑主要生命器官的血液供应。

交感-肾上腺髓质系统的兴奋，也增强了心收缩力，增加了外周阻力，减轻了血压下降的程度。

4. 临床表现 该期病人的临床表现为脸色苍白、四肢冰凉、出冷汗、脉搏细速，脉

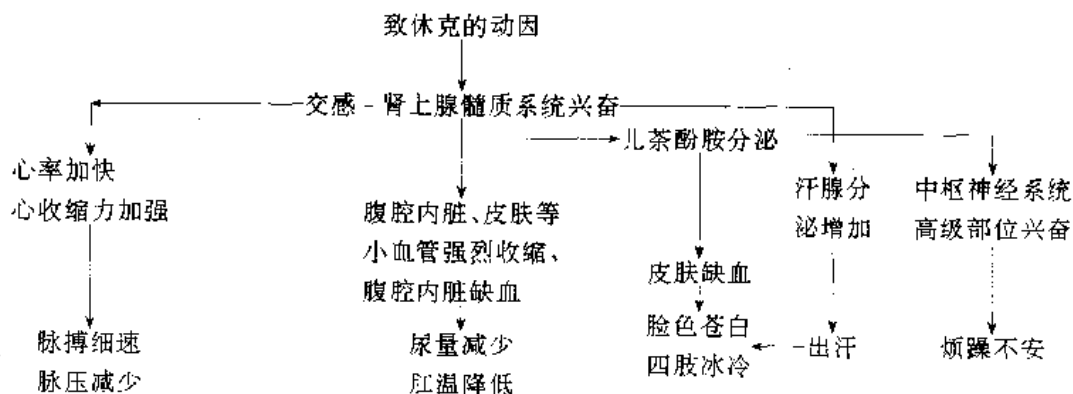


图 9-3 休克早期的临床表现及机制

压减少，尿量减少，烦躁不安（图 9-3）。结合病史即可考虑早期休克的诊断，该期血压可骤降（如大失血），也可略降，甚至正常（代偿），所以血压下降并不是判断早期休克的指标。由于血液的重新分配，心脑灌流可以正常，所以早期休克的病人，神志一般是清楚的，早期休克不一定有昏迷，休克与昏迷两者不能混淆。

该期为休克的可逆期，应尽早消除休克的动因，控制病变发展的条件，及时补充血容量，恢复循环血量，防止向休克期发展。

（二）休克期

又称微循环淤滞期或淤血性缺氧期。

如果休克的原始病因不能及时除去，病情继续发展，交感-肾上腺髓质系统长期过度兴奋，组织持续缺血和缺氧，病情可发展到休克期。

1. 休克期的微循环及组织灌流 早期研究失血性休克时证明，休克持续到一定的时间，内脏微循环中的血管运动现象首先消失，终末血管床对儿茶酚胺的反应性降低，此时血液不再局限于通过直捷通路，而是经过毛细血管前括约肌大量涌入真毛细血管网，此时微动脉和后微动脉痉挛也较前减轻，微静脉也扩张，但 Lillehei 认为该期微静脉对局部代谢产物有耐受性，故仍然是收缩的。内脏微循环灌而少流，血流淤滞，称为淤血性缺氧期（stagnant anoxia phase）。近年对微动脉已丧失对儿茶酚胺的反应而微静脉仍然收缩的论点提出了争论，用显微电视测定结果发现，在失血性休克和创伤性休克时该期微静脉往往扩张并非见到持续收缩的现象，微循环的淤滞是由于微静脉端血流缓慢、红细胞发生聚集、白细胞滚动、贴壁嵌塞、血小板聚集、血粘度增加、微血流流态的改变所致，引起毛细血管的后阻力大于前阻力，组织灌而少流，灌大于流，该期真毛细血管开放数目虽然增多，但血流更慢，甚至“泥化”（sludge）淤滞，组织处于严重的低灌流状态，缺氧更为加重。（见图 9-2C）

2. 微循环淤滞的机制

（1）长期缺血和缺氧引起组织氧分压下降、CO₂ 和乳酸堆积，发生酸中毒。酸中毒导致平滑肌对儿茶酚胺的反应性降低。

（2）长期缺血和缺氧局部扩血管的代谢产物增多：如释放组胺增多，ATP 分解的产物腺苷增多，细胞分解时释出的 K⁺ 增多，组织间液渗透压增高，激肽类物质生成增多，这些都可以造成血管扩张。

（3）内毒素作用：除病原微生物感染引起的败血症外，休克后期常有肠源性细菌和脂多糖（LPS）入血。LPS 和其他毒素可以通过多种途径，引起血管扩张、持续性低血压。

（4）血液流变学的改变：近年研究血液流变学（hemorheology）表明，血液流变学的改变，在休克期微循环淤血的发生发展中起着非常重要的作用。休克期白细胞在粘附分子作用下，滚动、贴壁、粘附于内皮细胞上，加大了毛细血管的后阻力，此外还有血液浓缩，血浆粘度增大，血细胞压积增大，红细胞聚集，血小板粘附聚集，都造成微循环血流变慢，血液泥化、淤滞，甚至血流停止。

3. 休克期属失代偿期（decompensatory stage），该期微循环血管床大量开放，血液分隔并淤滞在内脏器官，如肠、肝和肺，造成有效循环血量的锐减，静脉充盈不良，回心血量减少，心输出量和血压进行性下降。此期交感-肾上腺髓质更为兴奋，血液灌流量更进行性下降，组织缺氧日趋严重，形成恶性循环。

由于毛细血管后阻力大于前阻力，血管内流体静力压升高，自身输液停止，血浆外渗到组织间隙。此外由于组胺、激肽、前列腺素 E 和心肌抑制因子等引起毛细血管通透性增高，促进了血浆外渗，加上组织间液亲水性增加，出现血管外组织间水分被封闭和分隔在组织间隙，引起血液浓缩，血细胞压积上升，血液粘滞度进一步升高，促进了红细胞聚集，造成有效循环血量进一步减少，加重了恶性循环。

由于回心血量的进行性下降，血压进行性下降，当平均动脉压 $< 7\text{kPa}$ 时，心脑血管失去自身调节，冠状动脉和脑血管灌注不足，出现心脑血管功能障碍，甚至衰竭。

4. 临床表现 休克期病人的主要临床表现是血压进行性下降，可低于 7kPa ，心搏无力，心音低钝，病人神志由淡漠转入昏迷，肾血流严重不足，出现少尿甚至无尿，脉搏细弱、频速，静脉塌陷，皮肤紫绀，可出现花斑（见图 9-4）。

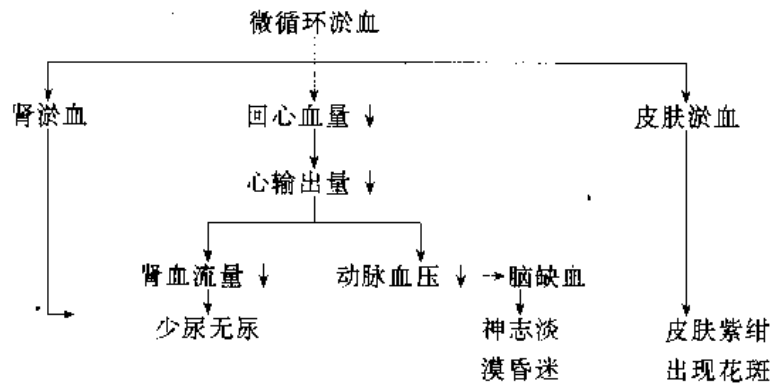


图 9-4 休克期临床表现及机制

研究该期的全身微循环和血流动力学变化对防治休克有重要的指导作用，如临床上对该期治疗除了病因学治疗外，针对该期发病学微循环淤滞，采用纠正酸中毒以提高血管对活性药物的反应；充分输液以扩充血容量，在低血容量休克时，不但要补充已丢失的血量，而且要补足血浆外渗滞留在组织间隙的血浆量；使用血管活性药物甚至是扩血管药物疏通微循环，而不是长期滥用拟交感的缩血管药物。以上治疗收到了很好的效果，大大降低了休克病人的死亡率。

（三）休克晚期

即微循环衰竭期。该期可发生弥散性血管内凝血（DIC）或重要器官功能衰竭，甚至发生多系统器官功能衰竭。

1. DIC 形成 当休克进入淤血性缺氧期后，由于血液进一步浓缩，血细胞压积和纤维蛋白原浓度增加、血细胞聚集、血液粘滞度增高、血液处于高凝状态，加上血流速度显著变慢，酸中毒越来越严重，可能产生弥散性血管内凝血。特别是败血症休克，感染的病原微生物与毒素，均可损伤内皮、激活内源性凝血系统；严重的创伤性休克，组织因子入血，可启动外源性凝血系统；异型输血引起溶血释放的红细胞素，更容易诱发 DIC。

此期休克微循环内微血管扩张，微循环中有大量微血栓阻塞了微循环，随后由于凝血因子耗竭，纤溶活性亢进，出现出血，微循环血流停止，不灌不流，组织完全得不到氧气和营养物质供应，微血管平滑肌麻痹，对任何血管活性药物均失去反应，所以称为微循环衰竭期（见图 9-2D）。

休克一旦并发了 DIC，将使病情恶化，并对微循环和各器官功能产生严重影响：① DIC 时微血栓阻塞了微循环通道，使回心血量锐减。② 凝血与纤溶过程中的产物，纤维蛋

白肽和纤维蛋白降解产物 (FDP) 和某些补体成分, 增加了血管通透性, 加重了微血管舒缩功能紊乱。③DIC 时出血, 导致血量进一步减少, 加重了循环障碍。④器官栓塞梗死, 加重了器官急性功能衰竭, 这样就给治疗造成极大的困难。

2. 重要器官功能衰竭 应当指出, 并非所有休克患者都一定发生 DIC, 目前统计资料看, DIC 并非休克的必经的时期, 许多休克病人, 包括败血症休克病人在重度持续性低血压后, 血流动力学障碍和细胞损伤越来越严重, 各重要器官, 包括心、脑、肝、肺、肾功能代谢障碍也更加严重, 酸中毒和缺氧及休克时的许多体液因子, 特别是溶酶体酶、活性氧和细胞因子的释放, 可能使重要生命器官发生“不可逆性”损伤, 甚至发生多系统器官功能衰竭 (multiple system organ failure)。

休克发展到 DIC 或生命重要器官功能衰竭对临床治疗带来极大的困难, 通常称该期为“不可逆”性休克 (irreversible shock) 或难治性休克 (图 9-5)。

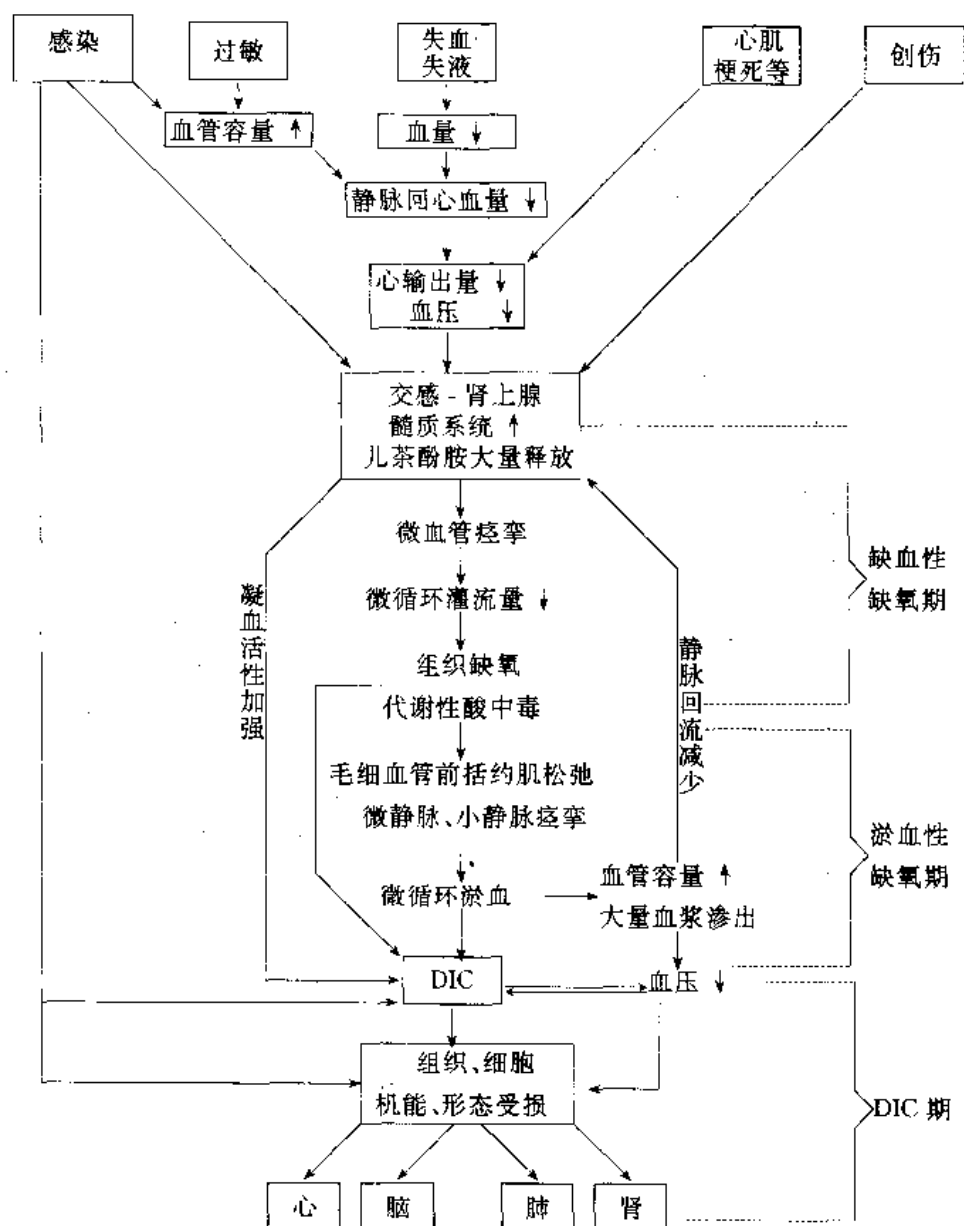


图 9-5 休克发病机制示意图

三、休克发生的机制

(一) 神经机制

血压降低通过颈动脉窦和主动脉弓减压反射抑制，立即引起交感神经系统兴奋和肾上腺髓质系统兴奋。交感兴奋引起体内大多数小动脉收缩，特别是皮肤、骨骼肌、胃肠和肾小动脉，这种缩血管效应增加了外周阻力，因而有助于动脉血压的维持；交感兴奋也引起静脉收缩，降低了静脉血管床容量，有利于维持有效循环血量；交感兴奋也增加了心率和心肌收缩力，一定程度的心率增加有助于心输出量的增加；此外呼吸深度也增加，有利于静脉回流。

交感兴奋对脑血管没有明显的收缩，心脏血管可能扩张。正常心脑血管的血流在平均动脉压不低于 9.3kPa (70mmHg) 时，有局部的自身调节，血压降低，血管扩张，血流增加。当平均动脉压低于 6.7kPa (50mmHg) 时；这种自身调节作用消失，中枢神经系统缺血缺氧和 CO₂ 蓄积，导致交感神经系统更强的兴奋，引起血管收缩。

(二) 体液机制

休克的发生发展受到许多体液因子的作用，主要的体液因子如下：

4. 组胺 (histamine) 过敏性休克、创伤性休克、感染性休克和失血性休克时血浆组胺浓度增加。给动物注射组胺可造成“组胺性休克”。组胺主要贮存在肥大细胞、嗜碱性粒细胞和血小板中。当缺氧、酸中毒、 C_{3a} 、 C_{5a} 和速发型变态反应时，肥大细胞脱颗粒，组胺释放入血，使小动脉、毛细血管扩张，微静脉收缩，毛细血管通透性增高。然而用抗组胺药物治疗结果报导不一，组胺增高程度与休克死亡率之间无明显相关。目前用受体理论来解释组胺在休克中的作用， H_1 受体兴奋引起微静脉收缩，血管通透性增加和微循环淤滞导致休克发生，因而在实验动物应用 H_1 受体的阻断剂苯海拉明 (diphenhydramine) 治疗休克有效。而 H_2 受体兴奋则扩张微血管和增强心肌收缩力，有抗休克的作用，应用 H_2 受体阻断剂 burimamide 则使休克恶化。

5. 激肽 (kinins) 休克时血管内皮受损，胶原纤维暴露，导致因子 XI 激活，同时白细胞释放组织蛋白酶，均可激活激肽释放酶，进而将激肽原水解为缓激肽。此外在变态反应和过敏性休克时以及血液与内毒素一起孵育时，也可产生激肽。激肽是一种多肽，其作用是扩血管并增加毛细血管通透性。

6. 花生四烯酸产物 (arachidonic acid products)

(1) 前列腺素类 (prostaglandins, PGs): 是一族五碳环，有两条侧链的 20 碳不饱和脂肪酸的衍生物。在休克时明显增多，轻微损伤和吞噬作用即可合成，通过磷脂酶 A_2 激活，分解细胞膜磷脂，形成花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)，AA 在环加氧酶作用下，合成一系列前列腺素类物质。在血管张力调节方面，过去主要集中在研究 PGE 及 PGF，认为 PGE 型主要是扩张血管，PGF 型主要是收缩血管。目前认为前列环素 (prostacyclin, PGI_2) 和血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2) 对休克更为主要； PGI_2 主要在内皮细胞内合成，其作用使血管强烈扩张，并可使血小板解聚。而 TXA_2 主要在血小板内合成，具有强烈的缩血管作用及促使血小板聚集的作用。休克时因缺氧、酸中毒或内毒素作用，血管内皮可严重受损， PGI_2 产生减少，而随着儿茶酚胺释放和内皮下胶原的暴露，血小板发生聚集释放反应， TXA_2 增加，引起血管强烈收缩及血小板进一步聚集，血栓形成 (图 9-6)。

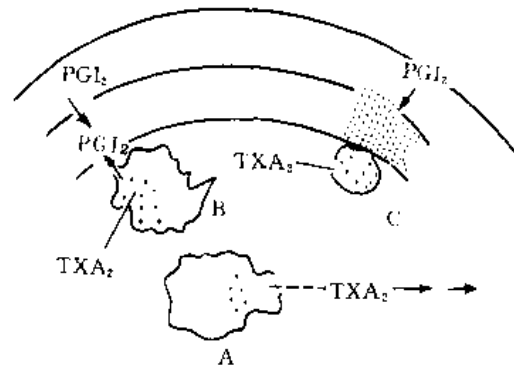


图 9-6 休克时 TXA_2 - PGI_2 的相互关系

- A 血小板在血流中流动；
- B 血小板贴壁释出 TXA_2 被 PGI_2 拮抗；
- C 血小板贴壁于受损的血管壁，
 TXA_2 未被 PGI_2 拮抗

目前用放射免疫测定方法证明，内毒素休克和败血症休克时， PGI_2 / TXA_2 比例失调，比值降低。用消炎痛和山莨菪碱能抑制 TXA_2 合成，促使血小板解聚。

(2) 白三烯 (LTs): 为白细胞膜磷脂分解产物，花生四烯酸在脂加氧酶作用下生成白三烯，对微循环也有明显的作用。其中 LTB_4 是最强的趋化物质，促使白细胞贴壁和释放溶酶体酶，增加血管通透性和炎性反应。 LTC_4 、 LTD_4 、 LTE_4 、 LTF_4 可使肺、肠系膜、冠状血管收缩，支气管平滑肌收缩，增加血管通透性。

7. 血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) 这是一种作用很强的磷脂介质，主要在白细胞、巨噬细胞、肥大细胞和血小板内合成，能增强血小板的聚集和释放，促进白细胞趋化和在后微静脉处粘附并增强毛细血管通透性，引起血浆外渗。

8. 内啡肽 (endorphin) 近年来强调某些调节心血管系统的神经肽在休克发病中起重要作用, 如内啡肽、甲状腺素释放激素 (TRF) 及促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF)。尤其是内啡肽, 存在于垂体及大脑间叶、脊髓交感神经节及肾上腺髓质中, 在应激反应、失血性休克和内毒素休克时内啡肽增多, 会引起血压下降。应用内啡肽的拮抗剂纳络酮 (naloxane), 可使血压稳定, 心输出量增加, 微循环血流增多, 动物存活率明显提高。

9. 肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 目前研究认为 TNF 是引起感染性休克的非常重要的介质, 各种休克的晚期都存在有内毒素血症, 也均有 TNF 参与。当血液中的内毒素即脂多糖 (LPS) 脂质 A 部分, 与血液中的脂多糖结合蛋白结合, 形成脂多糖-脂多糖结合蛋白复合物, 作用于单核细胞和巨噬细胞膜上的受体 (CD_{14}), 而 CD_{14} 又与细胞间葡萄糖磷酸酰肌醇 (GPI_2) 相连接, 使相应的蛋白激酶 C (PKC) 活化, 促进 TNF 基因的转录、翻译, 使 TNF 增加。脂多糖-脂多糖结合蛋白的复合物诱导巨噬细胞合成 TNF 比单纯 LPS 诱导高 1000 倍。

TNF 是引起感染性休克的关键性介质。给绵羊注射人重组 TNF (rhTNF), 能复制出感染性休克的模型, 例如肺水肿、WBC 减少、贫血、血压下降和毛细血管通透性增高。

TNF 能激活中性粒细胞, 增强其吞噬功能, 诱导产生 PAF, 白三烯 B_2 (LTB_2), 血栓素 A_2 (TXA_2), 溶酶体酶和氧自由基, 激活内皮细胞表面的粘附受体, 包括细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 和白细胞粘附分子-1 (ELAM-1), 促进中性粒细胞与内皮细胞粘附, 并诱导合成内皮源性舒张因子 (EDRF), 能使血管扩张, 持续性降低血压。

10. 内皮源性舒张因子 (endothelium derived relaxing factor, EDRF) 与内皮素 (endothelin, ET) 休克时持续性低血压的机制, 近年证明是由于另一种强的血管扩张体液因子-内皮源性的舒张因子 (EDRF) 所介导, 近年来已证实 EDRF 就是一氧化氮 (NO), 它不仅内皮细胞可以合成, 而且从平滑肌细胞、巨噬细胞、肝细胞和枯否氏细胞、淋巴细胞和中性粒细胞也可合成。各种刺激, 如乙酰胆碱、LPS、TNF、和 IL-1、 γ -干扰素可使细胞内 $[Ca^{2+}]$ 上升, 通过 Ca^{2+} 和钙调素 (calmodulin, CAM) 从而活化 NO 合成酶, 通过 L-精氨酸合成 NO, NO 扩散到相邻的血管平滑肌细胞或粘附的血小板中, 激活鸟苷酸环化酶, 合成 cGMP 引起血管舒张并阻止血小板聚集。正常情况下, EDRF 可调节血管紧张状态, 并可对抗血管内皮素的强烈缩血管作用。感染性休克时在 LPS、IL-1、和 γ -IFN 的刺激下, 血管平滑肌细胞、巨噬细胞和肝细胞被激活, 诱导产生更多的 NO, 打破了扩血管与缩血管因子之间的平衡, 引起持续的血管扩张, 血压下降。这种作用可以被 N^G -单甲基-L-精氨酸 (N^G -monomethyl-L-arginine, L-NMMA) 和糖皮质激素阻断, 而被 L-精氨酸及其供体亚硝酸盐类加强。

内皮素是一种具有强大血管收缩作用的肽, 特别是对小动脉有选择性收缩作用, 通过增加游离钙浓度而发挥作用, 在休克时血浆内皮素水平明显增高。

11. 氧自由基 (oxygen free radicals) 在休克时缺血组织中的 ATP 急剧降低, 生成大量次黄嘌呤, 休克复苏和再供氧时, 内皮细胞内黄嘌呤脱氢酶又转化为黄嘌呤氧化酶, 产生大量氧自由基和活性氧, 包括 O_2^- 、 $OH\cdot$ 、 1O_2 、 H_2O_2 引起再灌注损伤。休克时, 白细胞贴壁、吞噬或被内毒素激活, 可引起呼吸爆发, 产生大量氧自由基; 花生四烯酸代谢、儿茶酚胺自氧化、线粒体细胞色素氧化酶功能失调均可产生氧的单电子还原, 生成氧自由基。这些氧自由基可与细胞成分、亚细胞成分反应, 特别是攻击膜的不饱和脂肪

酸，引起细胞损伤。在休克后期，实质器官的功能障碍和多系统器官功能衰竭可能是由于氧自由基介导的损伤。

氧自由基在内皮细胞中失活，可能与NO有关，超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(catalase)、别嘌呤醇(allopurinol)、去铁胺等已用于抗休克的实验治疗。

12. 其他 激活的补体成分如C_{3a}、C_{5a}及溶酶体酶成分，可引起白细胞的趋化，通透性增加。溶酶体酶中的组织蛋白酶-D(cathepsin-D)，水解组织蛋白时形成一些毒性因子，其中最重要的是心肌抑制因子(myocardial depressant factor, MDF)，能抑制心肌收缩力，使心脏小血管收缩以及抑制单核吞噬细胞系统的吞噬功能，加重休克时心血管系统功能的障碍。

(三) 细胞机制

各种休克动因引起有效循环血量减少，组织灌流障碍，必然导致组织、细胞缺氧，引起细胞继发性损伤，细胞能量代谢障碍，细胞内酸中毒，钠水潴留和细胞亚显微结构破坏。但近年来研究表明，某些类型休克，细胞损伤可以是原发性的，出现在血流动力学障碍之前，如休克时骨骼肌障碍(如膜电位改变等)可出现在血压下降之前，出现在微循环障碍之前。有人提出细胞作为一个功能形态单位，在某些休克，特别是败血症休克，细胞损伤是原发的，可以早于微循环障碍，其主要变化：

1. 环磷酸腺苷(cAMP)减少 休克时氧弥散障碍，细胞膜电位差下降，膜通透性增加，钠水内流，激活钠泵，以维持细胞内外离子浓度正常，其结果使ATP消耗，ATP量减少。正常时ATP抑制5-核苷酸酶，如ATP减少，此抑制作用解除，所以cAMP降

也释放大量氧自由基，损伤宿主细胞。

4. 细胞粘附分子产生：中性粒细胞和血小板聚集与内皮细胞表面的粘附，是受细胞表面的粘附分子 (cell adhesion molecules, CAMs) 所介导，参加血细胞粘附的白细胞粘附分子 (Leu-CAMs) 即 CD_{11}/CD_{18} ，存在于白细胞膜上，受 PAF、 LTB_4 、 C_{3a} 、 C_{5a} 、 TxA_2 佛波醇脂激活后产生，内皮细胞在 TNF、IL-1 及 LPS 刺激下产生细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和内皮细胞、白细胞粘附分子 (endothelial leukocyte adhesion molecule, ELAM)，起着 CD_{11}/CD_{18} 粘附受体的作用，介导白细胞粘附并激活白细胞，引起组织损伤 (图 9-7)。

第三节 休克的细胞代谢改变及器官功能障碍

自从 60 年代提出休克的微循环障碍学说以来，休克的发病机制得到进一步阐明，临床治疗取得了突破性进展。微循环障碍学说认为细胞代谢障碍是继发于微循环障碍之后发生的，是由于缺氧和酸中毒引起的损伤。但随后一些研究发现：①休克时细胞膜电位变化发生在血压降低之前；②细胞功能恢复可促进微循环恢复；③器官微循环灌流恢复后，器官功能却没有恢复，④促进细胞功能恢复的药物，取得了抗休克的疗效，以上说明休克时细胞损伤也可以是原发的，是由于休克原始动因直接损伤所致的。因此近年来特别重视休克发生发展中的细胞机制，提出了休克细胞 (shock cell) 的概念，并且已积累了许多资料，对休克本质认识逐步深入到细胞和分子水平。

一、细胞代谢障碍

(一) 供氧不足、糖酵解加强

休克时微循环严重障碍，组织低灌流和细胞缺氧，细胞内最早发生的代谢变化是从优先利用脂肪酸转向优先利用葡萄糖供能。由于缺氧，糖有氧氧化受阻，使 ATP 生成显著减少，无氧酵解增强，乳酸生成显著增多。

(二) 能量不足、钠泵失灵、钠水内流

无氧情况下，糖酵解供能远比有氧时经三羧酸循环供能少。1 分子葡萄糖经酵解只产生 2 个 ATP，而经三羧酸循环可产生 36 个 ATP。ATP 不足，细胞膜上的钠泵 ($Na^+ - K^+ ATP$ 酶) 运转失灵，因而细胞内 Na^+ 增多，而细胞外 K^+ 增多，从而导致细胞水肿和高钾血症。

(三) 局部酸中毒

缺氧时糖酵解加强，丙酮酸不能氧化，转变为乳酸，同时肝也不能充分摄取乳酸转变为葡萄糖，高乳酸血症是造成局部酸中毒的原因。此外由于灌流障碍、 CO_2 不能及时清除也加重了酸中毒。

二、细胞的损害

1. 细胞膜的变化 用微电极和电镜观察发现，细胞膜是休克时最早发生损伤的部位。缺氧、ATP 减少、高钾、酸中毒及溶酶体酶的释放，自由基引起的脂质过氧化，都会造成细胞膜的损伤，出现离子泵功能障碍，水、 Na^+ 和 Ca^{2+} 内流，细胞内水肿，跨膜电位明显下降。

2. 线粒体的变化 休克时线粒体肿胀，致密结构和嵴消失，钙盐沉积，线粒体的破坏，线粒体损伤后，造成呼吸链障碍，氧化磷酸化障碍，能量物质进一步减少。

3. 溶酶体的变化 休克时缺血、缺氧和酸中毒，引起溶酶体酶释放，溶酶体肿胀，有空泡形成。血浆溶酶体酶主要来自缺血的肠、肝、胰等器官。溶酶体酶，包括酸性蛋白酶（组织蛋白酶）和中性蛋白酶（胶原酶和弹性蛋白酶）和 β 葡萄糖醛酸酶，其主要的危害是引起细胞自溶，消化基底膜，激活激肽系统，形成心肌抑制因子MDF等毒性多肽，引起心肌收缩力下降，加重血流动力学障碍。其非酶性成分可以引起肥大细胞脱颗粒，释放组胺以及增加毛细血管通透性和吸引白细胞，加重休克的病理过程（图9-8）。

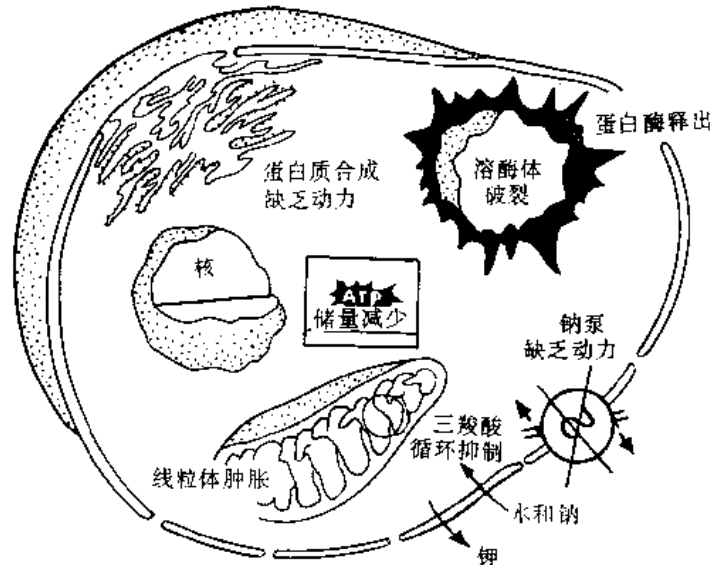


图9-8 休克时ATP减少，导致细胞器肿胀、钠泵障碍蛋白质合成不足

三、重要器官功能衰竭

(一) 急性肾功能衰竭

各种类型休克常伴发急性肾功能衰竭称为休克肾 (shock kidney)。临床表现为少尿、同时伴有氮质血症、高钾及代谢性酸中毒。第二次世界大战期间，休克肾已成为休克伤员主要的死因。近年来由于休克治疗方法的进步和透析疗法的运用，死亡率有所降低，但由于发病机制尚未完全阐明，仍然是威胁休克病人的主要并发症。

休克由于肾灌注不足，很容易发生少尿和氮质血症。最初没有发生肾小管坏死时，恢复肾灌注后，肾功能立刻恢复，称为功能性肾功能衰竭 (functional renal failure) 或肾前性功能衰竭 (prerenal failure)；休克持续时间较长，严重的肾缺血或肾毒素可发生急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN)，即使恢复肾灌注后，肾功能不可能立刻逆转，只有在肾小管上皮修复再生后，肾功能才能恢复，称为器质性肾功能衰竭 (parenchymal renal failure)。

(二) 急性呼吸功能衰竭

严重休克病入晚期，在脉搏、血压和尿量平稳以后，常发生急性呼吸衰竭。尸检时见肺重量增加，呈褐红色，有充血、水肿、血栓形成及肺不张，可有肺出血和胸膜出血，透明膜形成等重要病理变化，这些病变称为休克肺 (shock lung)，属于成人呼吸窘迫综合

征 (adult respiratory distress syndrome, ARDS) 之一。休克肺约占休克死亡人数的 1/3。发生的机制与休克动因通过补体-白细胞-氧自由基损伤呼吸膜 (毛细血管内皮和肺泡上皮) 有关。近年国内学者的工作证明, 来自肺血管内皮细胞中的黄嘌呤/黄嘌呤氧化酶系统产生的氧自由基, 可能是损伤呼吸膜的原发因素, ARDS 发生与许多炎症介质均有关。

上述休克肺的病理变化可影响肺的通气功能, 妨碍气体弥散, 改变肺泡通气和血流的比例, 引起进行性低氧血症和呼吸困难, 从而导致急性呼吸衰竭甚至死亡。

(三) 心功能障碍

除了心源性休克伴有原发性心功能障碍以外, 在其他类型休克早期, 由于机体的代偿, 冠状动脉流量能够维持, 因此心泵功能一般不受到显著的影响。但是随着休克的发展, 动脉血压进行性降低, 使冠状动脉流量减少, 从而心肌缺血缺氧, 加上其他因素的影响, 心泵功能发生障碍, 有可能发生急性心力衰竭。休克持续时间越久, 心力衰竭也越严重, 并可产生心肌局灶性坏死和心内膜下出血。

测定休克时的心功能比较复杂, 受原发疾病影响, 也受前后负荷的影响, 休克时前后负荷均发生迅速变化。Sagawa 从心室收缩末期压力 (P_{ES}) - 容积 ($V_{ES} - V_d$) 关系提出心肌收缩性能的新指标, 并测定各种不同前后负荷下压力-容积环, 发现不同前负荷下收缩末期压力-容积曲线可连成一条直线, 这一直线的斜度称为 E_{ES} ($E_{ES} = P_{ES} / (V_{ES} - V_d)$)。 E_{ES} 作为心收缩性能的指标, 它与其他心肌力学指标比, 更少受前后负荷的干扰 (见图 9-9A), 动物用去甲肾上腺素后, 心肌收缩性能增加, 其斜度上移, 而注入内毒素 1~2 小时后心肌收缩性能下降, 其斜度下移 (图 9-9B)。Goldforb 曾用此指标测内毒素休克前及注入细菌后 30、60 和 120 分钟时心肌收缩性能的变化, 发现凡 E_{ES} 斜度降低者往往死亡。 E_{ES} 斜度未降者存活率高, 心功能障碍严重影响休克的预后。

休克时心功能障碍的发生机制: ①冠状动脉血流量减少, 由于休克时血压降低以及心率加快所引起的心室舒张期缩短, 可使冠状动

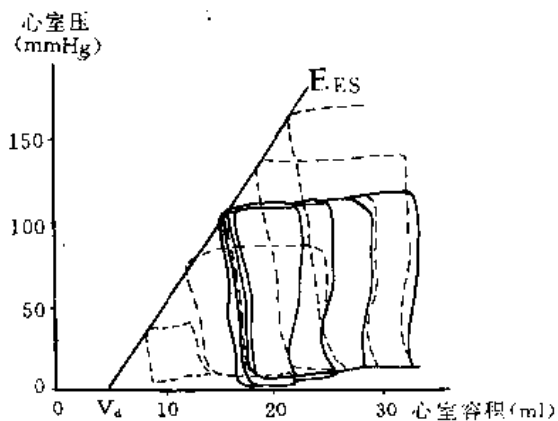


图 9-9A E_{ES} 反映心室收缩末期压力-容积关系, E_{ES} 不受前后负荷的影响。

虚线是不同前负荷压力-容积环; 实线示不同后负荷压力-容积环

(1mmHg=0.133kPa)

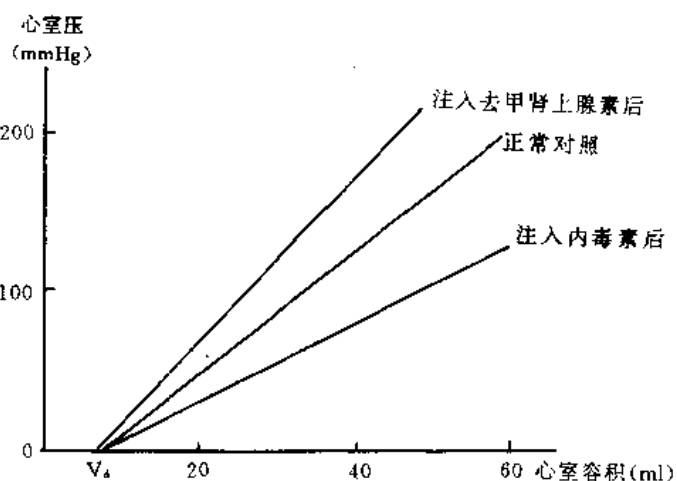


图 9-9B 狗注入去甲肾上腺素后, E_{ES} 斜度上移; 注入内毒素后, E_{ES} 斜度下移

脉灌注量减少和心肌供血不足，同时交感-肾上腺系统兴奋引起心率加快和心肌收缩加强，导致心肌耗氧量增加，更加重了心肌缺氧。②酸中毒和高血钾使心肌收缩性减弱。③心肌抑制因子（MDF）使心肌收缩性减弱。④心肌内的 DIC 使心肌受损。⑤细菌毒素（特别是革兰阴性细菌的内毒素），通过其内源性介质，引起心功能抑制。

（四）脑功能障碍

在休克早期，由于血液的重分布和脑循环的自身调节，保证了脑的血液供应。因而除了因应激引起的烦躁不安外，没有明显的脑功能障碍表现。当血压降低到 7kPa 以下或脑循环出现 DIC 时，脑的血液循环障碍加重，脑组织缺血缺氧，患者神志淡漠，甚至昏迷。缺氧可以引起脑水肿，使脑功能障碍加重。

（五）消化道和肝功能障碍

胃肠因缺血、淤血和 DIC 形成，发生功能紊乱。肠壁水肿，消化腺分泌抑制，胃肠运动减弱，粘膜糜烂，有时形成应激性溃疡，肠道细菌大量繁殖，在上述病理情况下，肠道屏障功能严重削弱，大量内毒素甚至细菌可以入血，从而使休克加重。

休克时肝缺血淤血常伴有肝功能障碍，使由肠道入血的细菌内毒素不能充分解毒，引起内毒素血症，同时乳酸也不能转化为葡萄糖或糖原，加重了酸中毒，这些改变都促使休克恶化。

（六）多系统器官功能衰竭

参阅第十六章。

第四节 各型休克的特点

休克虽有共同的规律，也有各型休克的特殊规律，现将几型重要的休克，包括感染性休克、过敏性休克、心源性休克、低血容量性休克、神经源性休克的特点简述如下：

一、感染性休克

感染性休克 (infective shock) 指因病原微生物感染而引起的休克或称中毒性休克，包括败血症休克 (septic shock) 和内毒素性休克 (endotoxic shock)，可见于流行性脑脊髓膜炎、细菌性痢疾、大叶性肺炎、腹膜炎、蜂窝织炎、肾盂肾炎及脓肿等病灶性感染。据美国统计败血症休克死亡率最高，每年约 20 多万人发病，10 万多人致死，并且发病率在增加。

败血症休克的发病机制比较复杂，感染灶的病原微生物入血并释放出各种外毒素和内毒素，刺激细胞（单核或巨噬细胞、内皮细胞和中性粒细胞等）和血浆生成内源性介质，包括细胞因子，如肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素 1 (IL-1)、血小板活化因子 (PAF)、内啡肽、内皮源性舒张因子 (EDRF)；花生四烯酸代谢产物，如前列腺素 (PGs) 和白三烯 (LTs)；活化补体 C_{3a}、C_{5a}；激肽 (kinin)；纤维蛋白肽 (fibrinopeptide)；纤维蛋白降解产物 (FDP)；心肌抑制因子 (MDF)；溶酶体酶 (lysozyme) 和氧自由基 (oxygen free radical)。这些内源性介质，通过对心-血管系统作用，趋化作用，对毛细血管通透性的作用，和对靶细胞的活化作用和损伤作用，引起败血症各种临床表现。常见的革兰阴性细菌感染引起的败血症休克与脂多糖 (LPS) 有关，清除血中 LPS 后可获得良好的治疗效果。LPS 可引起 TNF 和 IL-1 表达增强，引起内毒素血症。

IL-1 可以复制败血症休克的各种症状，用 TNF 单克隆抗体治疗败血症休克可收到良好的效果，说明 TNF 及 IL-1 是败血症休克的主要介质。此外，LPS 有拟交感作用，能损伤内皮细胞，激活血浆凝血和纤溶系统、补体系统和激肽系统，也能活化白细胞，产生呼吸爆发，释放酸性组织蛋白酶和氧自由基，产生 MDF 抑制心肌收缩力（图 9-10）。

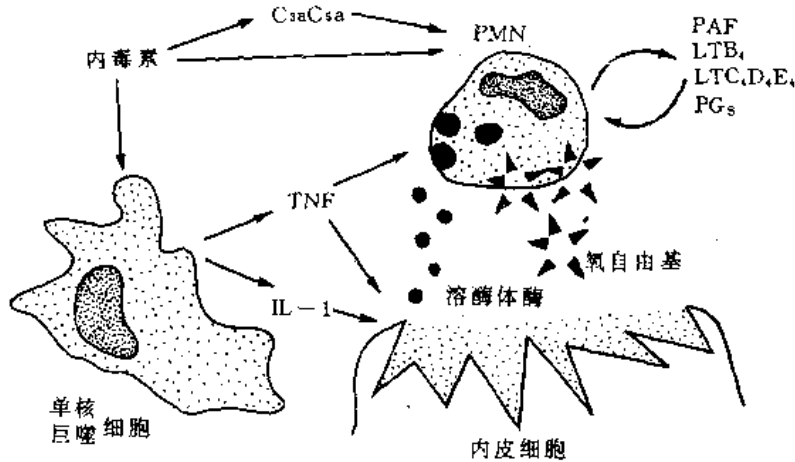


图 9-10 败血症休克机制示意图

根据内源性介质对心-血管的影响，感染性休克的血流动力学有两种类型。

1. 高动力型休克 (hyperdynamic shock) 其血流动力学的特点是外周阻力降低，心输出量增加，又称高排低阻型休克。临床表现为四肢温暖，故又称暖休克 (warm shock)。皮肤潮红，脉充实有力，但血压降低。其机制可能是：①感染灶释出的一些扩血管物质，如组胺、激肽、PGI₂、EDRF、TNF、IL-1、内啡肽等。②儿茶酚胺作用于β受体，使微循环中动-静脉短路开放。③感染性休克早期心功能尚未受到抑制，交感-肾上腺髓质系统兴奋，心输出量增加。该型休克真毛细血管组织灌流量仍减少，动-静脉氧差减少。

2. 低动力型休克 (hypodynamic shock) 其血流动力学的特点是外周阻力增高，心输出量减少，又称低排高阻型休克。临床特点与一般低血容量性休克相似，皮肤苍白，四肢湿冷，故又称冷休克。其机制可能是：①交感肾上腺髓质系统兴奋，一些缩血管物质（如TXA₂、内皮素、加压素及血管紧张素Ⅰ大量释放，而氧自由基灭活NO，使扩血管物质减少。②内毒素损伤内皮，激活凝血因子XⅠ，促进DIC形成、也减少PGI₂产生。③微循环淤血，使大量血液淤积在微循环内，以致回心血量减少。④休克晚期内毒素、MDF

色胺、激肽、慢反应物质-A、血小板活化因子、嗜酸性粒细胞趋化因子)，使血管扩张，支气管平滑肌收缩，毛细血管通透性增加，引起过敏性休克。所以一般休克早期都有微循环痉挛（缺血缺氧期），但过敏性休克例外，早期微循环呈淤血性缺氧期，血管床容量增大，回心血量减少，血压明显下降，这是过敏性休克的特殊血流动力学特点。

三、心源性休克

心源性休克（cardiogenic shock）是由于急性心泵功能衰竭或严重的心律紊乱（心室纤维震颤等）而导致的休克，常见于大面积急性心肌梗塞、心外科手术、心缺血再灌注损伤等。心源性休克发病急骤，死亡率高，预后差。

心源性休克发病的中心环节是心输出量迅速降低（ $CI < 2.2 L/min \cdot m^2$ ），血压可显著下降，多数病人外周阻力增高（低排高阻型），这是因为血压降低，使主动脉弓和颈动脉窦的压力感受器的冲动减少，反射性引起交感神经传出冲动增多，引起外周小动脉收缩，使血压能有一定程度的代偿。少数病例外周阻力降低（低排低阻），这是由于这类病人心肌梗塞面积大，心输出量显著降低，血液淤滞在心室，使心室壁牵张感受器受牵拉，反射性地抑制交感中枢，使交感神经传出的冲动减少，外周阻力降低，引起血压进一步下降。

心源性休克的死亡率可高达80%，视心肌梗塞面积大小，预后也不一。预防和治疗急性心肌梗塞是临床急待解决的重大问题。

四、低血容量性休克

低血容量性休克（hypovolemic shock）在临床十分常见，见于大失血、严重创伤、烧伤、腹膜炎、长期腹泻、呕吐等所致血浆或其他液体丧失。这些病因引起功能性细胞外液减少，有效循环血量减少，回心血量不足，导致心输出量和动脉血压降低。颈动脉窦及主动脉弓上的压力感受器对平均动脉压及脉压下降甚为敏感，反射性引起交感神经张力增高。肾上腺髓质系统兴奋，使小血管收缩，外周阻力增高，同时对心肌有正性肌力作用，使心肌代偿性心动过速和收缩力增高。

病人出现典型的休克表现：面色苍白、四肢湿冷、心动过速、脉压小、少尿、血压下降。临床抢救应采取积极的输液治疗。

五、神经源性休克

神经源性休克（neurogenic shock）是由于丧失血管运动张力所致。此类休克常发生在脑损伤、缺血、深度麻醉、脊髓高位麻醉或脊髓损伤交感神经传出通路被阻断。在正常情况下，血管运动中枢不断发出冲动，传出的交感缩血管纤维，到达全身小血管，维持血管一定的张力。当血管运动中枢发生抑制或传出的缩血管纤维被阻断时，小血管张力丧失，血管扩张，外周阻力降低，大量血液聚集在血管床，回心血量减少，血压下降，这种休克发生机制比较简单，有时不经治疗即可痊愈，预后也较好。有人认为这种情况没有微循环障碍，不能算休克，只能称低血压状态（hypotensive state）。

第五节 休克的防治原则

一、病因学防治

积极防治引起休克的原发病，去除休克的原始动因（如止血、镇痛、控制感染、输液等）。

二、发病学治疗

1. 纠正酸中毒 休克时缺血和缺氧，必然导致乳酸血症性酸中毒，临床应根据酸中毒的程度及时补碱纠酸。酸中毒不纠正，由于酸中毒 H^+ 和 Ca^{2+} 的竞争作用，将直接影响血管活性药物的疗效，也影响心肌收缩力。酸中毒还可导致高血钾。

2. 扩充血容量 各种休克都存在有效循环血量绝对或相对不足，最终都导致组织灌流量减少。除了心源性休克外，补充血容量是提高心输出量和改善组织灌流的根本措施。输液强调及时和尽早，因为休克进入微循环淤滞期，需补充的量会更大，病情也更严重。

关于补液量，以往遵循的原则是“失多少，补多少”。现在认为这个原则显然是不够的，低血容量性休克发展到第二期，微循环淤血，血浆外渗，补充的量应大于失液量，感染性休克和过敏性休克血管床容量扩大，虽然无明显的失液，有效循环量也显著减少，因此正确的输液原则是“需多少，补多少”，采取充分扩容的方法。

充分扩容不等于超量补液，超量输液会带来肺水肿。因此建议在扩容时，正确地估计补液的总量，量需而入。

动态地观察静脉充盈程度、尿量、血压和脉搏等指标，可作为监护输液量多少的参考指标。有条件时应动态地监测中心静脉压（central venous pressure, CVP）和肺动脉楔入压（pulmonary artery wedge pressure, PAWP）。CVP和PAWP超过正常，说明补液过多；反之CVP和PAWP低于正常，说明血容量不足，可以继续补液。CVP测定比较简便，一般医院都能进行，但它只能反映进入右心的血量和功能；而PAWP要采用心导管插入测定，可以反映进入左心的血量和左心功能，是更好的监护指标。

在补充血容量的时候，尚考虑纠正血液流变学的障碍，考虑输血和输液的比例，一般可参考血细胞压积的变化，选择全血、胶体或晶体溶液，使血细胞压积控制在35%~40%范围。

3. 血管活性药物的应用 血管活性药物分为缩血管药物（阿拉明、去甲肾上腺素、新福林等）和扩血管药物（阿托品、山莨菪碱、东莨菪碱、异丙肾上腺素和酚妥拉明等）。血管活性药物，必须在纠正酸中毒的基础上使用，目前临床上对选用收缩剂还是扩张剂存在一定的分歧。从微循环学说的观点，选用血管活性药物的目的必须提高组织微循环血液灌流量。反对单纯追求升压而大量使用血管收缩剂，导致灌流量明显下降，主张合理性使用血管活性药物。

（1）扩血管药物选择：对低排高阻型休克，或应用缩血管药物后血管高度痉挛的患者，休克中晚期体内儿茶酚胺浓度过高的病人，可使用血管扩张剂。我国钱潮在1958年，首次用大剂量阿托品抢救中毒性休克病人获得很好的疗效，近20年来用山莨菪碱治疗暴发性流行性脑膜炎，中毒性休克，成功地降低了这类病人休克的死亡率。证明该药能减

轻微循环的淤滞，提高组织灌流。扩血管药物可以使血压出现一时性降低，因此必须在充分扩容的基础上使用。

(2) 缩血管药物选择：对过敏性休克和神经源性休克，治疗使用缩血管药物是最佳的选择。早期轻型的休克或高排低阻型休克，在综合治疗的基础上，也可采用缩血管药物。血压过低，降低到心脑血管临界关闭压（7.0kPa）以下，扩容又不能迅速进行，使用缩血管剂升压，用来保证心脑血管重要器官的灌流。总之，针对不同情况合理性配合使用缩血管和扩血管药物，可起到相辅相成的作用。

4. 细胞损伤的防治 休克时细胞损伤有的是原发的，有的是继发于微循环障碍之后发生的。改善微循环是防止细胞损伤的措施之一，此外尚可用稳膜和能量补充的治疗。对细胞功能的纠正应引起重视。

5. 体液因子拮抗剂的使用 如 TNF 单克隆抗体；captopril 等拮抗肾素-血管紧张素系统；苯海拉明拮抗组胺；抑肽酶能减少激肽的生成；皮质激素也能抑制磷脂酶 A₂ 能减少前列腺素和白三烯的生成，减少血小板激活因子和一氧化氮的生成，非甾体类药物（阿司匹林、消炎痛等）能抑制环氧合酶，减少前列腺素的生成，纳络酮可拮抗内啡肽，SOD 是 O₂⁻ 的清除剂，别嘌呤醇是黄嘌呤氧化酶的抑制剂，均能减少氧自由基对机体的损伤。以上药物和试剂虽然尚处于实验性治疗阶段，但已显示有一定的抗休克疗效。

6. 防止器官功能衰竭 休克后期如出现 DIC 和器官功能衰竭，除采取一般的治疗外，还应针对不同器官衰竭采取不同的治疗措施，如出现急性心力衰竭时，除停止和减少补液外，尚应强心、利尿，并适当降低前、后负荷；如出现休克肺时，则正压给氧，改善呼吸功能；如出现肾功能衰竭时，尽早利尿和进行透析等措施，并防止出现多器官功能衰竭。

(尤家录)

第十章 弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血 (disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC) 不是一种独立的疾病, 而是某些临床已明确诊断的疾病伴有的、以广泛血管内凝血和出血倾向为特征的中间发病环节或并发症。DIC 是指在某些致病因子作用下, 凝血因子和血小板被激活, 大量促凝物质入血, 引起血管内微血栓形成, 同时或继发纤溶亢进, 从而出现器官功能障碍, 出血、贫血甚至休克的病理过程。其主要特征为凝血功能失常。由于 DIC 的发病机制和临床表现比较复杂, 对其发病过程尚未完全认识, 因此曾有过许多命名。本章继续使用弥散性血管内凝血的命名。

第一节 弥散性血管内凝血的病因和发病机制

一、容易引起 DIC 的原发病

大多数合并 DIC 的疾病与血管内皮细胞和 (或) 组织损伤有关。常见的疾病有产科意外、血管内溶血、败血症、病毒感染、蛇毒和动物毒素、恶性肿瘤播散、白血病、烧伤、挫伤和组织坏死、肝病、血管修补术、心脏和外周血管疾病。如果这些疾病合并低血压、酸中毒、缺氧和休克, 则更容易引起 DIC。DIC 可以由单一原因或同时由多原因引起。凝血系统、纤溶系统、激肽系统和补体系统的激活可以引起 DIC, 但各系统的激活也可单独引起微血管血栓形成和出血。

二、大量组织因子入血启动外源性凝血途径

给狗持续注入组织因子 1~4 周后, 动物可以产生类似于人的急性和慢性 DIC。临床上外科手术、严重创伤、胎盘早期剥离、宫内死胎、恶性肿瘤或实质器官坏死的病人均有严重的组织损伤和坏死, 大量组织因子 (即凝血因子 II, 或称组织凝血活酶 tissue thromboplastin, TTP) 释放入血, 与血浆中的 Ca^{2+} 和凝血因子 VII 形成复合物, 启动外源性凝血系统, 目前认为此时凝血系统的激活主要是通过 TTP 介导的。单核细胞或巨噬细胞和内皮细胞一样, 当受到致病因子或介质刺激后在细胞表面有 TTP 表达。

三、激活凝血因子 XII, 启动内源性凝血途径

细菌、病毒、螺旋体、高热、抗原抗体复合物、持续的缺血、缺氧和酸中毒, 以及细菌内毒素等皆可损伤血管内皮细胞, 使内膜下胶原暴露, 凝血因子 XII 与胶原或与内毒素接触, 其精氨酸上的胍基构型改变, 活性部位丝氨酸残基暴露, 而被激活, 称为接触激活或固相激活。另外, 因子 XII 和活化的因子 XII_a 也可能在激肽释放酶, 纤溶酶或胰蛋白酶等可溶性蛋白水解酶的作用下生成碎片 XII_b, 称酶性激活或液相激活。XII_b 为激肽释放酶原激活物, 可把血浆激肽释放酶原激活成激肽释放酶, 后者使因子 XII 进一步活化, 从而加速内源性凝血系统的反应。XII_a 和 XII_b 还可相继激活纤溶、激肽和补体系统, 进一步促使 DIC 发展。

四、红细胞或白细胞大量破坏

红细胞大量破坏伴有较强的免疫反应时,较容易发生 DIC。红细胞破坏释放 ADP,可激活血小板;红细胞膜内磷脂也有促凝作用。

正常的中性粒细胞和单核细胞内有促凝物质。例如,内毒素可使中性粒细胞合成和释放组织因子。另外,患急性早幼粒细胞性白血病病人的白血病细胞大量坏死或经化疗杀伤时,大量凝血活酶样物质释放入血。

五、血小板被激活

内毒素、免疫复合物、颗粒物质、凝血酶等皆可激活血小板,使其膜糖蛋白 IIb/IIIa 复合物作为纤维蛋白原受体功能表达,与纤维蛋白原结合,促使血小板聚集。而致病因素损伤血管内皮细胞,内皮下胶原和微纤维暴露,通过血管性假血友病因子(von willebrand factor, vWF)或直接与血小板膜糖蛋白 Ib 结合,使血小板粘附。被激活的血小板释放 ADP、5-HT(5-羟色胺)、TXA₂(血栓素 A₂)又可进一步激活血小板,结果形成微聚体。另外,血小板被激活时,膜磷脂分布发生改变,即带负电荷的磷脂(丝氨酸磷脂)从膜内层转到外层,通过 Ca²⁺与因子 IX_a、X、X_a、II 相互作用,在辅因子 VIII 和 V_a 的参与下促使凝血酶形成。一般来说,在 DIC 发病中,血小板多起继发性作用。但也可以起原发的作用。如血栓性血小板减少性紫癜。

六、某些酶释放入血直接激活凝血系统

动物毒素、蛇毒、蛋白水解酶等。如圆斑蝥蛇蛇毒中含有两种促凝成分:一种在 Ca²⁺ 参与下激活因子 X,另一种可加强因子 V 的活性。锯鳞蝥蛇蛇毒可直接激活凝血酶原转变为凝血酶。急性坏死性胰腺炎时,大量胰蛋白酶进入血液,除了酶性激活因子 XII 外,还可激活因子 X 和凝血酶原,增强因子 VIII 和 V 的活性,促使凝血酶生成。

七、内皮细胞受损害

血管内皮细胞(VEC)与血管张力、凝血和纤溶三方面皆有双向相互作用。在致病因素作用下,特别是感染(细菌、病毒、真菌、原虫、螺旋体、立克次体)往往损害内皮细胞,使其生理平衡作用失调。例如,内毒素可直接作用于 VEC,或通过单核巨噬细胞和中性粒细胞释放肿瘤坏死因子(TNF)作用于 VEC,也可以通过白介素 1(IL-1)、血小板活化因子(PAF)和补体(C_{5a})为介导损害 VEC。TNF 和 IL-1 可改变 VEC 表面特性,促使中性粒细胞、单核细胞和 T 细胞在表面粘附。PAF 引起血小板聚集、释放,促使中性粒细胞和单核细胞趋化和颗粒分泌,并促使内皮细胞与中性粒细胞相互反应。C_{3a} 和 C_{5a} 可以使单核细胞释放 IL-1, C_{5a} 可加强活化的中性粒细胞产生氧自由基,结果损伤内皮细胞。

八、蛋白 C 缺乏或活性下降

血栓形成或 DIC 皆与蛋白 C (protein C, PC) 有关。肝功能受损可使血浆 PC 水平下降。TNF 降低 VEC 的血栓调理蛋白(thrombomodulin)表达,使蛋白 C 活性下降,即灭

活因子 V_{10} 、 XI_{10} 的功能减弱,结果促进凝血。实验证明给动物灌注活化的蛋白C可防止大肠杆菌诱发的DIC,器官功能衰竭和死亡。败血症时 C_{3b} 结合蛋白增多,使游离的蛋白S相对不足,也是使蛋白C活性降低的辅助因素。

九、纤溶活性的变化

DIC时血浆纤溶酶原及其抑制物的水平低,而纤维蛋白(原)降解产物(fibrin or fibrinogen degradation product, FDP)水平高,表明纤溶系统广泛活化,传统观点认为这是继发于凝血系统的激活。临床研究发现败血症病人早期纤溶系统就被激活,随后被抑制。

第二节 影响弥散性血管内凝血 发生发展的因素

一、单核吞噬细胞系统功能受损

单核吞噬细胞系统具有吞噬及清除循环血液中的凝血酶、其它促凝物质、纤维蛋白、纤溶酶、FDP 以及内毒素等物质的作用。因此，单核吞噬细胞系统的严重功能障碍会促使 DIC 的形成。例如在严重的革兰阴性细菌引起的内毒素性休克中，单核吞噬细胞系统可因吞噬大量坏死组织、细菌或内毒素而使其功能处于“封闭”状态；同样，在严重的酮症酸中毒时，大量脂质有时也可“封闭”单核吞噬细胞系统，这时机体再与内毒素接触就易于发生 DIC。全身性 Shwartzman 反应的发病机制之一是由于第一次注射小剂量内毒素后单核吞噬细胞系统吞噬了内毒素和纤维蛋白而被“封闭”，因此第二次注射时，单核吞噬细胞系统清除激活的凝血因子的能力降低，并无法使内毒素灭活，故能引起 DIC。

二、肝功能严重障碍

正常肝细胞能合成纤维蛋白原、凝血酶原、因子 V、VI、IX、和 X 等，又可灭活已被激活的凝血因子 IX_a、XI_a 和 X_a 等。并能合成具有抗凝作用和纤溶作用的物质，如抗凝血酶 III (AT-III)、蛋白 C 和纤溶酶原等。因此，当肝细胞功能严重受损时（如急性肝坏死），体内的凝血和纤溶作用将发生严重紊乱。

三、血液的高凝状态

妊娠三周开始孕妇血液中血小板及多种凝血因子（因子 I、II、V、VI、IX、X 及 XI 等）增多；AT-III、t-PA 和 u-PA 降低；来自胎盘的纤溶酶原活化素抑制物 PAI-2 增多。妊娠 4 个月以后，孕妇血液开始逐渐趋向高凝状态，到妊娠末期最为明显。因此，产科意外（如宫内死胎、胎盘早期剥离、羊水栓塞等）时 DIC 的发生率较高。

酸中毒可直接损伤微血管内皮细胞，使内皮下结构暴露，激活因子 XII，引起内源性凝血途径激活。酸中毒时，血液 pH 降低，肝素的抗凝活性减弱而凝血因子的活性升高，血小板的聚集性加强和它释放的促凝因子增加。因此，酸中毒是导致 DIC 发生发展的一个重要诱因。

四、微循环障碍

休克导致的严重微循环障碍，常有血流淤滞、血细胞聚集，血液甚至可呈淤泥状。巨大血管瘤时毛细血管中血流极度缓慢，出现涡流，再加上局部内皮细胞损伤与酸中毒，这些因素均有利于 DIC 的发生。低血容量时，由于肝、肾等器官处于低灌注状态，无法及时清除某些凝血或纤溶产物，也是促成 DIC 发生的因素。

五、不恰当地应用纤溶抑制剂

给动物注射凝血酶的同时，又给予纤溶抑制剂 6-氨基己酸 (ϵ -aminocaproic acid, EACA) 可引起广泛的微血栓形成而造成动物死亡。临床上不恰当地应用 EACA 或对羧

基胺 (paminomethyl benzoic acid, PAMBA) 等药物造成纤溶系统的过度抑制、血液粘度增高时也会促进 DIC 形成。

六、其 它

DIC 的发生可能还与病人当时的微血管功能状态有关。例如,实验证明大剂量长时间使用 α 受体兴奋剂会促使 DIC 形成。

DIC 的发生发展还与促凝物质进入血液的数量、速度和途径有关。促凝物质进入血液少而慢时;如机体代偿功能健全,可不发生或仅表现为症状不明显的慢性型 DIC;促凝物质入血过多过快,超过机体代偿能力时,则可引起急性 DIC。此外,DIC 的定位与促凝物质入血的途径有重要关系。动物实验证明,股静脉内注入凝血酶所引起的 DIC,微血栓的分布以肺为主;主动脉内注入则微血栓主要在肾。

第三节 弥散性血管内凝血的发展 过程(分期)及分型

一、分 期

DIC 是一个病理过程,根据它的病理生理特点及发展过程,典型者可经过三期:

1. 高凝期 由于凝血系统被激活,所以多数患者血中凝血酶含量增多,导致微血栓的形成,此时的表现以血液高凝状态为主。实验室检查:凝血时间和复钙时间缩短。血小板粘附性增加。

2. 消耗性低凝期 由于凝血系统被激活和微血栓的形成,凝血因子和血小板因消耗而减少,此时常伴有继发纤溶。所以有出血的表现。实验室检查:外周血小板数减少 (<10 万/ mm^3),凝血酶原时间延长 ($>15\text{s}$),纤维蛋白原含量减少 (1.6g/L),出血时间、凝血时间和复钙时间延长。

3. 继发性纤溶亢进期 在凝血酶及因子 XII 的作用下,纤溶酶原活化素被激活,从而使大量纤溶酶原变成纤溶酶。此时又有 FDP 的形成,它们均有很强的纤溶和(或)抗凝作用,所以此期出血十分明显。实验室检查:FDP 增多,凝血酶原时间延长 ($>25\text{s}$),血浆鱼精蛋白副凝试验(3P 试验)阳性,优球蛋白溶解时间缩短 ($<120\text{min}$),Fi 试验血清稀释度超过 1:16 仍有凝集反应。

但急性 DIC,往往不易发现高凝期。而在慢性 DIC 的情况下常可出现,这可能是血小板与凝血因子被消耗后机体过度代偿所致。此外,在 DIC 的发展过程中,消耗低凝期与继发纤溶期可能有部分重叠或交叉。

二、分 型

(一) 按 DIC 发生快慢分型

分为急性型、亚急性型与慢性型。

主要和致病因素的作用方式、强度与持续时间长短有关。当病因作用迅速而强烈时,DIC 表现为急性型;相反,作用缓慢而持续时,表现为慢性型或亚急性型。各型的主要特点如下:

1. 急性型 DIC 可在几小时或 1~2 天内发生, 常见于各种严重的感染, 特别是革兰阴性菌感染引起的败血症性休克、血型不合的输血、严重创伤、移植后急性排异反应等。此时, 临床表现明显, 常以休克和出血为主, 患者的病情迅速恶化, 分期不明显, 实验室检查结果明显异常。

2. 亚急性型 DIC 在数天内逐渐形成, 常见于恶性肿瘤转移、宫内死胎等患者, 表现介于急性型和慢性型之间。

3. 慢性型 常见于恶性肿瘤、胶原病、慢性溶血性贫血等疾病。此时, 由于机体有一定的代偿能力, 单核吞噬细胞系统的功能也较健全, 所以各种异常表现均轻微而不明显。病程较长, 临床诊断较困难, 常以某器官功能不全的表现为主, 有时仅有实验室检查异常, 此类 DIC 往往在尸检后作组织病理学检查时才被发现。在一定条件下可转化为急性型。

(二) 按 DIC 代偿情况分型

分为代偿型、失代偿型和过度代偿型。

在 DIC 发生发展过程中, 血浆凝血因子与血小板不断消耗, 但是骨髓和肝可通过增加血小板和血浆凝血因子的生成而起代偿作用。此时肝生成纤维蛋白原的能力可增加 5 倍, 骨髓生成血小板的能力可增加 10 倍, 因此根据凝血物质的消耗与代偿性生成增多之间的对比关系, 可将 DIC 分为以下三型:

1. 代偿型 凝血因子与血小板的消耗与生成间基本上保持平衡状态。主要见于轻度 DIC。此型患者可无明显临床表现或仅有轻度出血和血栓形成的症状。实验室检查无明显异常, 易被忽视。但如病情持续加重, 则可转化为失代偿型。

2. 失代偿型 凝血因子和血小板的消耗超过生成。主要见于急性 DIC。此型患者出血、休克等表现明显, 实验室检查血小板和纤维蛋白原等凝血因子均明显减少。

3. 过度代偿型 机体代偿功能较好、凝血因子和血小板的生成迅速, 甚至超过消耗, 有时出现纤维蛋白原等凝血因子暂时升高。主要见于慢性 DIC 或 DIC 恢复期。此型患者出血或栓塞症状可不太明显, 但在致病因子的性质和强度发生改变时, 也可转化为典型的失代偿型。

所谓局部型的 DIC, 主要指局限于某一器官的多发性微血栓症, 但全身仍有轻度的血管内凝血存在。多见于静脉瘤、主动脉瘤、心脏室壁瘤、人造血管、体外循环、器官移植后的排异反应等, 此时常在病变局部有凝血过程的激活。因此, 严格地说, 这是全身性 DIC 的一种局部表现。

第四节 弥散性血管内凝血时功能 代谢变化与临床表现

DIC 的症状和体征多种多样, 通常包括发热、低血压、酸中毒、蛋白尿和缺氧。这是由于凝血和抗凝血平衡紊乱影响到血液系统、循环系统和各重要器官的功能, 现从四个方面分述如下:

一、出 血

临床表现特点为多部位严重的出血倾向、皮肤出现瘀斑和紫癜、呕血和黑便、咯血、

血尿、阴道出血、牙龈和鼻出血等。有时同时出现多部位出血，来势凶猛；但有时又以隐蔽轻微的形式出现，如伤口的渗血不止，注射针口处的持续渗血等。实验室检查有凝血时间和凝血酶原时间延长，纤维蛋白原和血小板减少。引起出血的机制有以下几种可能：

（一）凝血物质的减少

在 DIC 发生发展过程中，各种凝血因子和血小板大量消耗，加之肝和骨髓的代偿跟不上需要，结果纤维蛋白原、凝血酶原、因子 V、VIII、X 和血小板皆明显减少，凝血过程障碍。

（二）纤溶系统的激活

富含 t-PA 的器官（如子宫、前列腺、肺等）受到致病因子的直接损害或因血管内凝血而发生变性坏死时，t-PA 大量释放入血，激活纤溶系统。也可继发于凝血过程由 XII_i 形成 XII₁，再通过激肽释放酶使纤溶酶原变成纤溶酶。缺氧、应激也可激活纤溶系统。如果缺乏 α_2 抗纤溶酶或 PAI-1 则大大加强纤溶活性。此外，FDP 除能使纤维蛋白降解外，还能水解凝血因子 V、VIII 和凝血酶原，使之进一步减少。

（三）FDP 的形成

纤维蛋白原在纤溶酶作用下先从其分子的 B β 链上裂解出一个小肽，然后又在 A α 链上裂解出碎片 A、B、C 和 H，留下的片段即 X，后者再进一步裂解产生 Y、D 及 E 片段，它们统称为纤维蛋白原降解产物（FgDP）。纤维蛋白在纤溶酶作用下形成 X'、Y'、D、E' 片段，各种二聚体、多聚体及复合物，统称其为纤维蛋白降解产物（FDP）。两类 FDP 的功能特性基本相似，其中 X、Y 碎片可与纤维蛋白单体聚合，从而抑制纤维蛋白多聚体生成；Y、E 碎片有抗凝血酶作用；D 碎片抑制纤维蛋白单体聚合；大部分 FDP 均抑制血小板的粘附和聚集。因此 FDP 可通过其强烈的抗凝作用引起出血。

二、低血压或休克

DIC，特别是急性 DIC，常伴有休克。重度及晚期休克又可促进 DIC 的形成。两者互为因果，形成恶性循环。

DIC 时，由于毛细血管和微静脉中有广泛血小板微聚体和（或）纤维蛋白性微血栓形成，以致回心血量严重不足。再加上心肌损伤和广泛出血所致的血容量减少等因素，使有效循环血量严重下降，心输出量减少，出现全身微循环障碍。与此同时，中心静脉压也往往降低，若肝和肺内有广泛微血栓阻塞，则又可相应地引起门静脉和肺动脉压升高。前者的临床表现为胃肠淤血、水肿，后者为右心排血障碍。此外，在 DIC 的形成过程中，由于循环血中 XII₁、凝血酶和纤溶酶增多，激活补体和激肽系统。激肽能使微动脉和毛细血管前括约肌舒张，从而使外周阻力显著降低；C_{3a} 和 C_{5a} 可使肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒，通过释放组胺而发挥与激肽类似的作用。这是急性 DIC 时动脉血压下降的重要原因。FDP 的形成加重了微血管扩张及通透性升高，使之更易产生休克。

三、器官功能障碍

DIC 时在任何器官皆可发现出血或血栓。最初为血小板微血栓，以后为纤维蛋白微血栓。它们可以在局部形成，也可来自另处，从而阻塞微血管。在某些典型 DIC 临床表现

的病人，病理检查却未能发现阻塞性微血栓，这可能是由于凝血系统和纤溶系统同时被激活，使微血栓被溶解。球状透明样微血栓由纤维蛋白原、纤维蛋白及其降解产物和中间产物聚合而成。在DIC病人尸检时可用各种染色方法和电镜观察到典型的血管内透明样微血栓。DIC时肺泡上皮的透明膜为特殊型的透明样微血栓，与成人休克肺和小儿呼吸窘迫征的肺透明膜病变一样。

在微循环和大循环中的血栓可阻塞相应部位的血流，严重时可能造成实质器官的局灶性坏死。严重或持续过久的坏死性病变可造成受累器官功能衰竭。如果微血栓在肾形成，则病变可累及入球小动脉或肾小球毛细血管，严重时可出现双侧肾皮质坏死和急性肾功能衰竭，临床上表现为少尿、蛋白尿、血尿等。在肺，可引起呼吸困难、肺出血，从而导致呼吸衰竭。消化系统的病变可导致恶心、呕吐、腹泻、消化道出血。肝受累时可出现黄疸及肝功能衰竭。肾上腺皮质出血性坏死造成华-佛综合征（Waterhouse-Friderichsen syndrome），垂体坏死可导致席汉综合征（Sheehan's syndrome）。神经系统的病变可导致神志模糊、嗜睡、昏迷、惊厥等非特异症状，可能是由于蛛网膜下腔出血及微血管阻塞、脑皮质和脑干的多处出血所致。

DIC时，由于凝血及纤溶的轻重程度不一，在不同的病人及病程的不同阶段可有不同的表现。此外，DIC范围大小不一，所造成的后果也不同，轻者仅影响个别器官的部分功能，重者可引起一个或多个器官的功能衰竭即多器官功能衰竭，甚至造成死亡。

四、贫 血

在DIC病人可见到一种特殊类型的贫血，即微血管病性溶血性贫血（microangiopathic hemolytic anemia）。这种贫血除具备溶血性贫血的一般特征外，外周血涂片中发现一些形态特殊的变形的红细胞称其为裂体细胞（schistocyte），其外形呈盔形、星形、新月形等，统称其为红细胞碎片（图10-2）。这些碎片由于脆性高，故容易发生溶血。

产生红细胞碎片的原因很多，但DIC是主要因素。Bull等首先指出纤维蛋白与红细胞之间的相互作用是形成红细胞碎片的机制。即微血管中有纤维蛋白性微血栓形成时，在早期，纤维蛋白丝在微血管腔内形成细网；循环中的红细胞流过由纤维蛋白丝构成的网孔时，常会粘着、滞留或挂在纤维蛋白丝上，加上血流的不断冲击，引起红细胞破裂。在

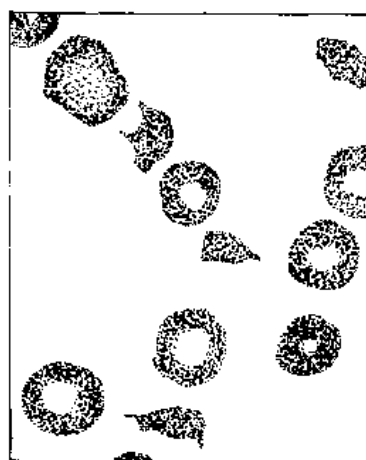


图 10-2 微血管病性溶血性贫血血片中的裂体细胞

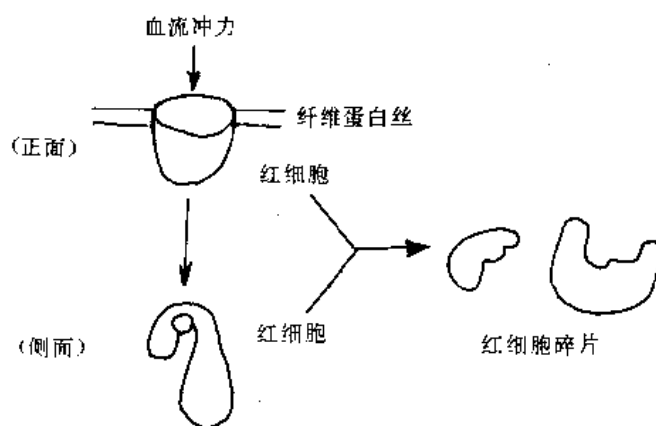


图 10-3 红细胞碎片的形成机制

微血管内皮细胞间的裂隙，红细胞被“挤压”到血管外组织中去，同样也可使红细胞扭曲、变形和碎裂(图 10-3)。除了机械作用外，红细胞自身的因素也参与形成碎片的机制。在内毒素诱导的家兔 DIC 模型可见到红细胞胞浆游离钙增加和钙泵活性明显下降，同时红细胞变形性下降，结果红细胞处于“前溶解状态”，使红细胞受到纤维蛋白网和血流冲击等作用时很容易破碎。部分 DIC 病人可见不到这种裂体细胞，因此没有查出裂体细胞也不能排除 DIC 的存在。

将上述临床表现及其发生机制总结于(图 10-4)。

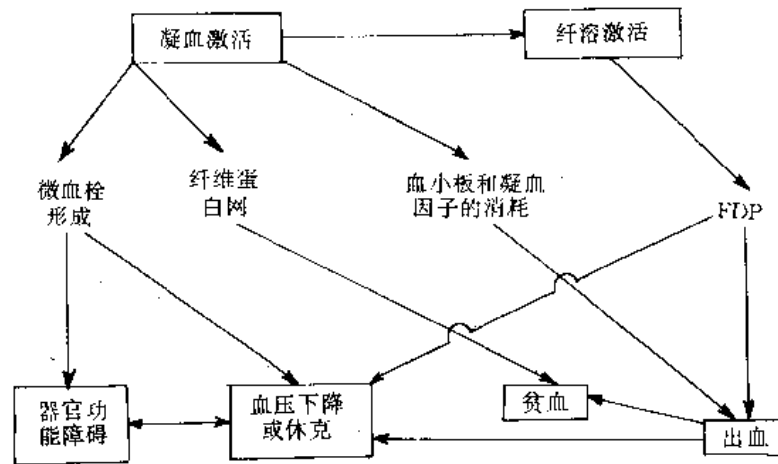


图 10-4 DIC 的主要临床表现及其机制

第五节 弥散性血管内凝血的防治原则

鉴于 DIC 的复杂性，应采取综合措施进行防治。另外，又要根据年龄、DIC 的病因、出血或血栓的部位和严重性以及血液动力学等其他临床指标对不同的病人区别对待。主要原则如下：

1. 防治原发性疾病 预防和去除引起 DIC 的病因是防治 DIC 的根本措施。例如及时有效地控制原发感染病灶对防治严重感染引起的 DIC 起决定性作用。

2. 改善微循环 及时纠正微循环障碍，疏通有微血栓阻塞的微循环，增加重要器官和组织微循环的血液灌流量，包括补充血容量，解除血管痉挛，溶栓和防止新的微血栓形成等措施。

3. 重新建立凝血和纤溶间的动态平衡 DIC 时凝血系统和纤溶系统的变化往往交错在一起，但主要应采取抗凝治疗，即使在后期以纤溶为主的 DIC 病人也不能单独使用抗纤溶药。在病情得到控制的恢复期可酌情补充凝血因子和血小板。

(吴其夏)

第十一章 缺血-再灌注损伤

第一节 概 述

近年来,随着溶栓疗法、动脉搭桥术、心脏外科体外循环、断肢再植和器官移植等方法的建立和推广应用,使许多组织、器官缺血后重新得到血液再灌注。再灌注具有两重性。多数情况下,缺血后再灌注,使组织、器官功能得到恢复,损伤的结构得到修复,患者病情好转、康复。但是有时缺血后再灌注,不仅不能使组织、器官功能恢复,反而加重组织、器官的功能障碍和结构损伤。这种现象称为缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury)。再灌注损伤是普遍存在的,在临床观察、动物实验中都得到了证实。

在机体内,许多组织器官,如心、肾、肝、肺、胃肠、脑、肢体和皮肤等都可发生再灌注损伤,其中对心脏的再灌注损伤研究较多。整体动物实验中,结扎冠状动脉,造成心肌缺血,当解除结扎恢复血流,使心肌得到血液重新灌注后,在一定条件下心肌损伤反而加重,出现心律失常,出血性坏死,梗塞面积扩大。临床上心脏外科手术后重新恢复血流灌注,有时也出现类似现象。有时对心肌梗塞病人施行溶栓疗法,可使病情加重,甚至有导致死亡的危险。这些情况都说明发生了心脏的缺血-再灌注损伤。这种在缺血基础上恢复血流后组织损伤反而加重,甚至发生不可逆性损伤的现象,称之为心脏再灌注损伤(cardial reperfusion injury)。可见,心肌缺血与再灌注损伤是彼此独立而又相互联系的病理生理过程。再灌注损伤实质上是将在缺血损伤期处于可逆损伤的心肌细胞,经恢复血流转化为不可逆损伤。

第二节 缺血-再灌注损伤的原因和影响因素

一、原 因

凡能引起重新恢复血流而导致组织损伤的因素,都可能成为再灌注损伤的发生原因。常见的有:

1. 组织器官缺血后恢复血液供应,如休克时微循环的疏通,冠状动脉痉挛的缓解等。
2. 一些新的医疗技术的应用 如动脉搭桥术,溶栓疗法等。
3. 心脏外科体外循环后,恢复血流供应时。
4. 其他 断肢再植、器官移植等。

二、影 响 因 素

1. 缺血时间 缺血时间长短与再灌注损伤的发生与否有关。不同动物,不同器官,缺血时间不同,小动物较短,如大鼠缺血时间为5~10分钟时,心律失常发生多,缺血时间长者(20~30分钟)室颤发生少。可能时间长,损伤严重,嘌呤氧化酶、磷脂酶等失活,ATP、儿茶酚胺耗竭,线粒体严重受损,不易发生室颤。有人根据线粒体酶消失的时间特点,将再灌注损伤分为缺血20~40分钟再灌注的可逆性损伤期和缺血40~60

分钟再灌注的不可逆性损伤期。因此，认为缺血 40~60 分钟是可逆性与不可逆性再灌注损伤的临界值。

2. 侧支循环 缺血后侧支循环容易形成者，不易发生再灌注损伤。

3. 对氧的需求程度 对氧需求高者，因氧易接受电子，形成氧自由基增多，容易发生再灌注损伤。

4. 电解质浓度 实验证明，高钾、高镁对再灌注损伤有保护作用，而钠、钙增多可诱发再灌注损伤。

第三节 缺血-再灌注损伤的发生机制

缺血-再灌注损伤的发生机制尚未彻底阐明。目前认为自由基的作用和细胞内钙超负荷是缺血-再灌注损伤的重要发病学环节。

一、自由基的作用

(一) 自由基的概念、分类

自由基 (free radical) 是外层轨道上有单个不配对电子的原子、原子团和分子的总称。自由基分为：

1. 氧自由基 由氧诱发的自由基称为氧自由基，如超氧阴离子自由基 (O_2^-)、羟自由基 ($OH\cdot$) 及一线态氧等属于非脂性自由基。 H_2O_2 不是自由基，但氧化作用很强。氧自由基和 H_2O_2 组成为活性氧。

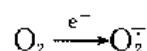
2. 脂性自由基 氧自由基与多聚不饱和脂肪酸作用后生成的中间代谢产物烷自由基 ($L\cdot$)、烷氧自由基 ($LO\cdot$)，烷过氧自由基 ($LOO\cdot$) 等属于脂性自由基。

氧自由基和脂性自由基的性质极为活泼，易于失去电子 (氧化) 或夺取电子 (还原)，特别是其氧化作用强，故具有强烈的引发脂质过氧化作用。在生理情况下，氧通常是通过细胞色素氧化酶系统接受 4 个电子还原成水，同时释放能量，但也有 1%~2% 的氧接受一个电子生成 O_2^- ，或再接受一个电子生成 H_2O_2 。由于细胞内存在有超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-PX)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 等抗氧化酶类可以及时清除它们，所以对机体并无有害影响。在病理条件下，由于活性氧产生的过多或抗氧化酶类活性下降，则可引发链式脂质过氧反应损伤细胞膜，进而使细胞死亡。

(二) 自由基的生成

1. 氧自由基的生成途径

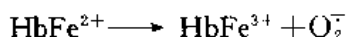
(1) 超氧阴离子自由基的生成：分子氧在线粒体细胞色素氧化酶系统中接受一个电子而被还原生成 O_2^- 。



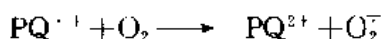
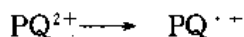
这是其他活性氧或氧自由基产生的基础。过氧化氢 (H_2O_2) 及羟自由基 ($OH\cdot$) 继发于此。即氧在获得一个电子时还原生成 O_2^- ，获得 2 个电子生成 H_2O_2 ，获得 3 个电子生成 $OH\cdot$ ，获得 4 个电子生成 H_2O 。

O_2^- 可由①自然氧化：如还原型细胞色素 C、白红蛋白、肌红蛋白、儿茶酚胺、甲状

腺素等自然氧化过程中生成。以血红蛋白为例，如下式：

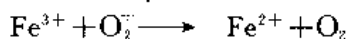


②酶氧化：体内存在的黄嘌呤氧化酶、醛氧化酶等氧化过程中生成 O_2^- 。③线粒体：在线粒体呼吸链中，还原型辅酶Q是生成 O_2^- 的主要部位。黄素蛋白、细胞色素 c_1 等也可产生 O_2^- 。④毒物作用于细胞：如 CCL_4 、除草剂百草枯 (paraquat) 等。百草枯蓄积于肺被细胞内质网内的酶还原后再氧化时生成 O_2^- ，如下式：



四氯化碳在肝中经细胞色素 P 450 Fe^{2+} 作用产生 O_2^- 。

(2) $\text{OH}\cdot$ 的生成： $\text{OH}\cdot$ 为 O_2^- 和 H_2O_2 相互作用的产物，特别是在 Fe^{3+} 的参与下，使 $\text{OH}\cdot$ 生成加速。 O_2^- 和其歧化产物 H_2O_2 相互作用产生 $\text{OH}\cdot$ 的反应，称之为 Haber-Weiss 反应，反应速度很慢，很难由此生成 $\text{OH}\cdot$ 。实际上，此反应中必须有铁复合物参与才能达到应有的反应速度。铁离子催化的 Haber-Weiss 反应，称之为 fenton 反应，如下式：



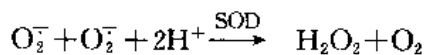
就是说， O_2^- 使铁还原，还原的铁再使 H_2O_2 还原生成 $\text{OH}\cdot$ ， $\text{OH}\cdot$ 是最活跃最强力的氧自由基。

一线态氧 ($^1\text{O}_2$)：一线态氧 (single oxygen) 是一种激发态氧，反应活性较强，生存期长，参予许多化学反应。它可由 O_2^- 自发歧化反应生成，在 Haber-Weiss 反应时，释出一线态氧，随过氧化酶反应产生的次氯酸盐和 H_2O_2 反应生成一线态氧。

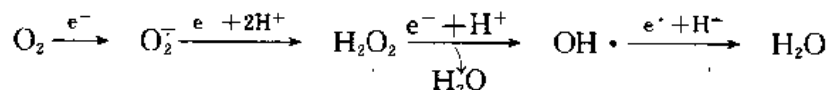
(3) H_2O_2 的生成： H_2O_2 是一种氧化作用很强的活性氧。 H_2O_2 可由 O_2^- 自发歧化生成，这是主要的生成途径。在酸性环境 (pH4.8) 中，约 50% 的 O_2^- 以 HO_2^- 形式存在，可自发歧化为 H_2O_2 和 O_2 ，如下式：



这一反应速度慢，在中性环境中反应速度更慢，所以多数情况下 H_2O_2 的生成是 O_2^- 经超氧化物歧化酶发生歧化反应而生成，如下式：



总之，氧自由基或活性氧生成的反应式为：



2. 氧自由基生成增多的机制 缺血-再灌注时氧自由基生成增多，其机制可能是：

(1) 黄嘌呤氧化酶的形成增多：黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 的前身是黄嘌呤脱氢酶 (xanthine dehydrogenase, XD)。这两种酶主要存在于毛细血管内皮细胞内。正常时只有 10% 以 XO 的形式存在，90% 为 XD。缺血时，一方面由于 ATP 减少，膜泵功能障碍， Ca^{2+} 进入细胞激活 Ca^{2+} 依赖性蛋白水解酶，使 XD 大量转变为 XO；另一方面

ATP 不能用来释放能量，并依次降解为 ADP、AMP 和次黄嘌呤，故在缺血组织内次黄嘌呤大量堆积。再灌注时，大量分子氧随血液进入缺血组织，黄嘌呤氧化酶再催化次黄嘌呤转变为黄嘌呤并进而催化黄嘌呤转变为尿酸的两步反应中，都同时以分子氧为电子受体，从而产生大量的 O_2^- 和 H_2O_2 ，后者再在金属离子参与下形成 $OH\cdot$ 。因此，再灌注时组织内 O_2^- 、 $OH\cdot$ 等氧自由基大量增加（图 11-1）。

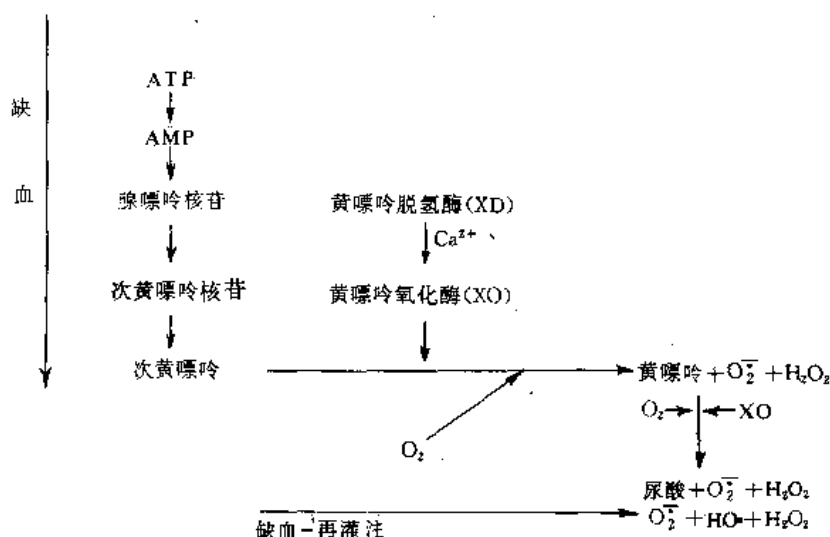


图 11-1 黄嘌呤氧化酶在氧自由基生成增多中的作用

(2) 中性粒细胞：中性粒细胞被激活时氧耗量显著增加（呼吸爆发，respiratory burst 或氧爆发，oxygen burst），所摄取的氧绝大部分经细胞内的 NADPH 氧化酶和 NADH 氧化酶的作用形成氧自由基，用以杀灭微生物。如氧自由基生成过多或机体清除自由基的酶系统活性不足或抗氧化剂不足时，中性粒细胞形成的氧自由基就可损害组织。

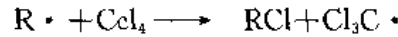
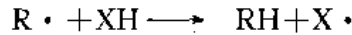
在再灌注时，由黄嘌呤氧化酶的作用生成的氧自由基起原发的、主要的作用；这些自由基作用于细胞膜后产生的具有趋化活性的物质如 LTB_4 等可吸引大量中性粒细胞到局部释放氧自由基等物质而进一步损害组织。

(3) 线粒体：可能由于缺氧，使 ATP 减少， Ca^{2+} 进入线粒体增多，使线粒体功能受损，细胞色素氧化酶系统功能失调，以致进入细胞内的氧，经单电子还原而形成的氧自由基增多，经 4 价还原形成的水减少。细胞色素氧化酶的功能失调，也可能是缺氧时细胞内氧分压降低的结果。有人认为 Ca^{2+} 进入线粒体内，使含 Mn 的 SOD 减少，因此氧自由基增加。

(4) 儿茶酚胺的增加：交感-肾上腺髓质系统是机体在应激时的重要调节系统。在各种应激包括缺氧的条件下，交感-肾上腺髓质系统分泌大量儿茶酚胺，儿茶酚胺一方面具有主要的代偿调节作用，但另一方面，过多的儿茶酚胺特别是它的氧化产物，往往又成为对机体的有害因素。实验证明，儿茶酚胺的氧化能产生具有细胞毒性的氧自由基。肾上腺素代谢形成肾上腺素红的过程中有 O_2^- 产生。

(三) 自由基在缺血-再灌注损伤机制中的作用

机体在生命活动过程中遇到的自由基种类很多。自由基参与一个反应系统后能形成新的自由基。因此自由基一旦形成，就成为自由基反应扩展程序的一部分，例如：



另一个自由基反应则是自由基加入到不饱和键中去，如脂肪酸及芳香族环的不饱和键。

自由基反应既可经自由基中间代谢产物不断向前发展，又可由细胞损伤而终止。自由基反应的扩展可以是无限的，但又可为各种自由基清除剂 (free radical scavenger) 所终止。

由于自由基具有极为活泼的反应性，所以它们能和各种细胞成分 (膜磷脂、蛋白、核酸) 发生反应，造成损伤。

在缺血-再灌注损伤机制的各种学说中，都与自由基的作用有关。

1. 再灌注时，自由基引发的脂质过氧化 (lipid peroxidation) 反应增强，使膜受体、膜蛋白酶和离子通道的脂质微环境改变，引起它们的功能障碍。

(1) 细胞膜脂质过氧化增强，细胞膜内多价不饱和脂肪酸减少，生物膜不饱和脂肪酸/蛋白质比例失调，膜的液态性、流动性改变，通透性增强，细胞外钙离子内流。膜上 $Na^+ - K^+ - ATP$ 酶失活，使细胞内 Na^+ 升高， $Na^+ - Ca^{2+}$ 交换增强，使细胞内钙超负荷。

(2) 线粒体膜富含磷脂，再灌注时自由基引发的线粒体膜脂质过氧化或细胞内形成的脂质过氧化物作用于线粒体膜，使膜的液态及流动性改变，从而导致线粒体功能障碍，ATP 生成减少，自由基产生增多。细胞丧失能量贮备，依靠能量的质膜及肌浆膜钙泵 ($Ca^{2+} - ATP$ 酶)，因能量不足不能将肌浆中过多的 Ca^{2+} 泵出或摄取入肌浆网，致使肌细胞内 Ca^{2+} 浓度增加，加上细胞外 Ca^{2+} 的内流，导致细胞内 Ca^{2+} 超负荷，成为细胞致死的原因。

2. 在自由基的作用下，由于脂质过氧化作用，胞浆及膜蛋白及某些酶可交联成二聚体或更大的聚合物，这种交联 (脂质-脂质交联、蛋白质-蛋白质交联、脂质-蛋白质交联、蛋白质-胶原交联) 既可借助于蛋白质之间的二硫键形成，也可由于自由基损伤的氨基酸残基间的反应形成。蛋白质的交联将使其丧失活性、结构改变，整个细胞丧失功能。双键脂肪酸过氧化生成的丙二醛，也能使膜成分之间形成交联和聚合，导致膜的基本特性如变构、离子传递、酶活性等发生改变 (图 11-2)。

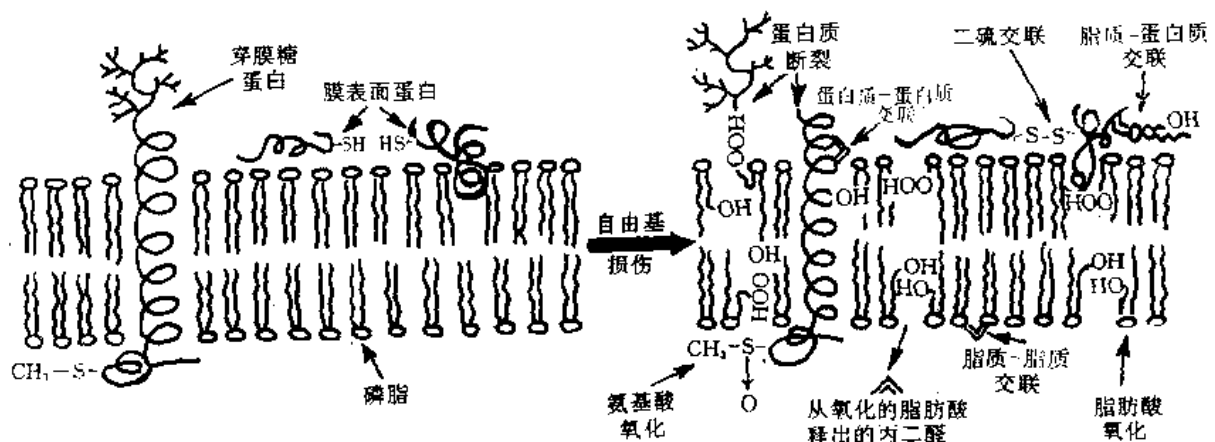


图 11-2 自由基对膜的损伤

3. 自由基对细胞的毒性作用主要表现为染色体畸变,核酸碱基改变或DNA断裂。这种作用80%为OH·所致。OH·易与脱氧核糖及碱基反应并使其改变。

4. 再灌注时,微粒体及质膜上的脂加氧酶(lipoxygenase)及环加氧酶(cyclooxygenase)被激活,催化花生四烯酸代谢,在加强自由基产生及脂质过氧化的同时形成具有高度生物活性的物质,如前列腺素、血栓素、白三烯等。诸多实验证明,缺血特别是再灌注时血栓素形成增加,前列环素形成减少,因而造成微循环障碍,出现无复流现象。

可见,再灌注能使自由基生成增多,自由基生成增多可加重细胞损伤。两者相互影响,促进再灌注损伤的发生、发展。故自由基是再灌注损伤的极为重要的发病学因素和环节。

二、钙超负荷及其他

(一) 钙超负荷

实验证明,心肌细胞在用缺氧灌流液灌流一定时间后,再用富氧灌流液灌流时,心肌损伤反而加重,称为氧反常(oxygen paradox);同样,用无钙液灌流后再用富钙液灌流,也可造成心肌损伤加重,称为钙反常(calcium paradox)。心肌缺血后再灌注或再灌注时迅速纠正缺血组织的酸中毒,能加重缺血再灌注损伤,称为pH反常。在这些情况下,均可见到细胞内钙浓度增加,形成钙超负荷(calcium overload)。细胞内Ca²⁺浓度与细胞受损程度成正相关。细胞内Ca²⁺过量积聚,可引起组织器官严重的功能及结构障碍。

1. 再灌注时细胞内钙超负荷的发生机制 钙反常等可引起细胞内钙超负荷。因为钙反常的主要损伤是在无钙灌流期出现的细胞膜外板(external lamina)和糖被(glycocalyx)表面的分离(两者由Ca²⁺连接在一起)。细胞膜的这种损伤为再灌注时钙的大量内流提供了条件。但是再灌注时细胞内钙超负荷的机制,尚未完全清楚,可能与下列因素有关(图11-3)。

(1) Na⁺-Ca²⁺交换:目前多数人认为是3个Na⁺交换1个Ca²⁺。Na⁺-Ca²⁺交换对维持细胞内Ca²⁺浓度的稳定有重要作用。缺血缺氧时,细胞内pH降低(细胞内酸中毒),所以,在再灌注时细胞内外形成pH梯度差,激活Na⁺-H⁺交换,使细胞内Na⁺增加。再灌注后由于恢复了能量供应和pH值,从而促进Na⁺-Ca²⁺交换的恢复,细胞外Ca²⁺大量内流,造成细胞内钙超负荷。这是细胞内钙超负荷的主要机制。

(2) 细胞膜通透性增高:缺血缺氧引起的细胞内酸中毒,在再灌注时通过细胞内外Na⁺-H⁺交换和Na⁺-Ca²⁺交换而使细胞内钙增加。细胞内钙增加可激活磷脂酶,使膜磷脂降解,细胞膜通透性增高,胞内外高Ca²⁺浓度梯度足以使大量Ca²⁺进入细胞。再灌注时产生的氧自由基可破坏线粒体结构,干扰其氧化磷酸化功能,促使ATP耗竭,抑制钙泵和钠泵的功能,引起细胞内钙超负荷。

(3) 线粒体功能障碍:缺血-再灌注使线粒体肿胀,膜流动性降低,氧化磷酸化功能受损,ATP生成减少,使肌膜及肌浆网膜钙泵功能障碍,不能排出和摄取细胞浆中过多的钙,致使细胞浆中游离钙增加而造成细胞内钙超负荷。

(4) 儿茶酚胺增多:在缺血心肌,可见α和β受体密度增加。缺血时内源性儿茶酚胺释放,刺激α和β受体引起Ca²⁺内流增加。刺激α₁肾上腺素能受体能间接激活蛋白激酶

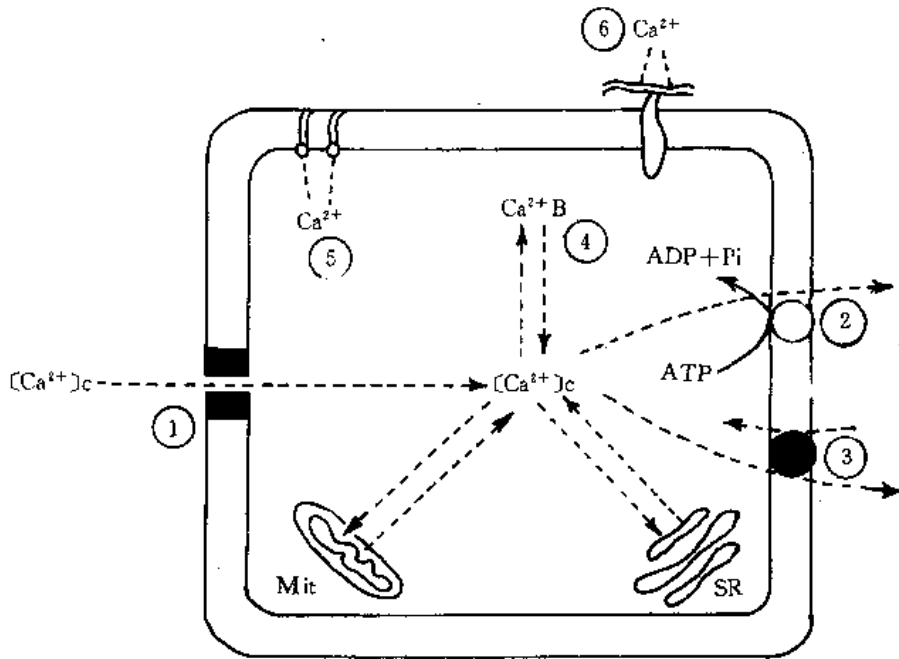


图 11-3 细胞内钙代谢示意图

- ①电压依赖性钙通道；②质膜钙泵 ATP 酶；③ Na^+ - Ca^{2+} 交换；
④细胞内蛋白或阴离子结合的钙；⑤膜磷脂的极性头部；
⑥结合于质膜糖被的钙；SR：肌浆网；Mit：线粒体

C，刺激 H^+ - Na^+ 交换，进而引起 Na^+ - Ca^{2+} 交换，使细胞内钙超负荷。

2. 钙超负荷引起再灌注损伤的机制 目前尚未完全阐明，可能与以下因素有关：

(1) 线粒体功能障碍：聚集在细胞内的 Ca^{2+} 被肌浆网、线粒体摄取过程中消耗大量 ATP，而进入线粒体的 Ca^{2+} ，与含磷酸根的化合物结合，形成磷酸钙，干扰线粒体的氧化磷酸化，使能量代谢障碍，ATP 生成减少。

(2) 激活磷脂酶，促进膜磷脂水解，造成细胞膜及细胞器膜受损。

(3) 通过 Na^+ - Ca^{2+} 交换形成一过性内向离子流 (transient inward current)，在心肌动作电位后形成短暂除极 (迟后除极, delayed afterdepolarization) 而引起心律失常。

(4) 促进氧自由基生成：钙超负荷使钙敏蛋白水解酶活性增高，促使黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶，使自由基生成增加，损害心肌。

(5) 使肌原纤维挛缩、断裂，生物膜机械损伤，细胞骨架破坏。

(二) 白细胞的作用

1. 缺血-再灌注时白细胞增多的原因 临床观察和实验证明，缺血-再灌注时，白细胞 (主要是中性粒细胞) 明显增加，以犬心肌缺血为例，再灌注仅 5 分钟，心内膜中性粒细胞就增加 25%，缺血轻的组织白细胞集聚减少。组织缺血和再灌注时白细胞浸润增加的机制还不十分清楚。可能是：①组织损伤时，细胞膜磷脂降解，花生四烯酸代谢产物增多，其中有些物质如白三烯具有很强的趋化作用，因而就能吸引大量白细胞进入组织或粘附于血管内皮。②白细胞本身释放许多具有趋化作用的炎性介质，如 LTB_4 ，使微循环中白细胞进一步增加。

2. 白细胞在缺血-再灌注损伤中的作用

(1) 用除去白细胞的血液进行再灌注，可以防止水肿产生和减轻再灌注损伤。反之，再灌注损伤加重。

(2) 抗炎药减轻组织白细胞浸润，可缩小梗塞面积。布洛芬 (ibuprofen) 可抑制白细胞浸润，对心肌有保护作用。

(3) 用补体抑制药降低补体，减少白细胞浸润，可能减轻组织损伤，丝氨酸蛋白酶抑制药，可以缩小心肌梗塞面积，是由于这种酶是一种在心肌缺血时能激活补体的酶。因此这种酶的抑制药，可通过抑制补体的激活而抑制白细胞浸润，减轻心肌损伤。

3. 白细胞介导缺血-再灌注损伤的机制

(1) 嵌顿、堵塞毛细血管有助于形成无复流现象。这种现象与白细胞的流变学和形态学特点有关。和红细胞相比，白细胞体积大，变形能力弱，而且容易粘附在血管内皮细胞上，加之，组织水肿，内皮损伤等更易形成无复流，加重心肌缺血损伤。

(2) 白细胞可以增加血管通透性，引发水肿。水肿组织的含水量与白细胞密度呈正相关。其机制可能与白细胞释放的某些炎症介质有关。

(3) 激活的中性粒细胞可通过产生氧自由基或释放溶酶体酶，而损伤、破坏组织。

(三) 高能磷酸化合物缺乏

1. 高能磷酸化合物减少的原因 心肌缺血时从有氧氧化转化为无氧代谢为主，ATP 合成减少，心舒缩功能障碍。实验证明，犬在结扎冠脉左旋支后，严重缺血 15 分钟，心肌发生可逆性损伤。此时如再灌注，细胞并不死亡，但有很多报告指出，短时间缺血后，心收缩功能长时间不能恢复。其原因与 ATP 水平的低下有关。实验证明，缺血 15 分钟时 ATP 减少 60%，总腺苷酸池减少 50%，ADP 也轻度减少 (可能与转化为 ATP 或 AMP 有关)，AMP 明显升高，其升高程度小于 ATP 减少的幅度。再灌注 20 分钟 ATP 明显回升。但只接近正常的一半，再灌注 24 小时仍维持在低水平上，只有在再灌注 4 天后 ATP 总腺苷酸池才近于恢复，但仍低于非缺血区 (图 11-4)。

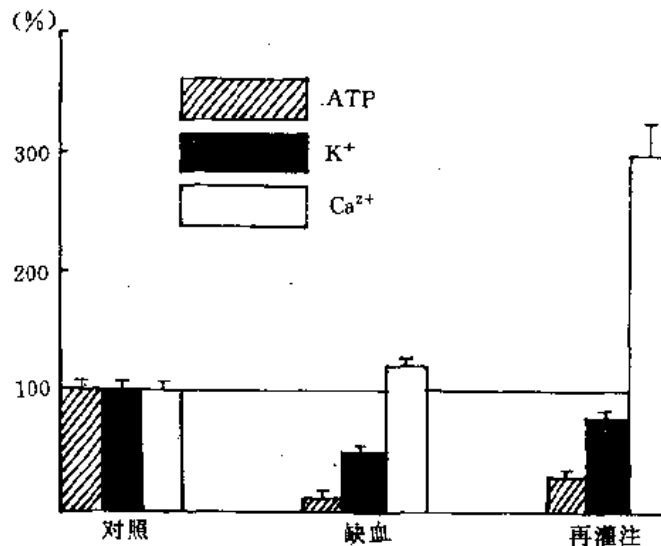


图 11-4 缺血-再灌注时 ATP、Ca²⁺、K⁺的变化

以大鼠离体作功心脏为模型 (Neely 氏模型)，先在 20℃ 低温下给心脏停跳液，在短时间全心缺血 (夹住主动脉) 后，再灌注生理溶液。结果是给停跳液 30 分钟再缺血 30 分

钟后, ATP 几乎完全丧失, ADP 明显减少, AMP 明显增加, 总腺苷酸量显著降低。再灌注 60 分钟可使 ATP 明显回升, 但不及正常对照的一半, 而总腺苷酸量则明显低于给停跳液后, 比正常对照减少 50%。提示心肌有氧代谢发生严重损伤, 影响能量代谢及心功能的恢复。

2. 高能磷酸化合物减少在再灌注损伤中的作用 再灌注时高能磷酸化合物之所以恢复慢且总腺苷酸水平明显下降, 可能与以下因素有关:

(1) 缺血心肌的代谢障碍主要表现为对氧的利用能力受限, 有氧代谢严重受损。在缺血进入不可逆阶段再灌注时, 氧的利用并不增加, 心肌只能利用运至心肌的氧的 17%。氧的利用能力受限与缺血及再灌注所致线粒体受损有关。

(2) ATP 合成的前身物质(腺苷、肌苷、次黄嘌呤等)在再灌注时被冲洗出去, 使心肌失去再合成高能磷酸化合物的物质基础。实验证明在再灌注液中补充肌苷或谷氨酸, 能促进 ATP 的合成及心功能的恢复。

(3) 线粒体膜发生氧自由基诱发的脂质过氧化反应使线粒体受损。线粒体膜富含磷脂, 线粒体在缺氧时又是产生自由基的场所, 因此极易引起膜脂质过氧化使线粒体功能障碍。

这些变化可进一步加重缺血-再灌注损伤。

关于无复流现象(no-reflow phenomenon)是在结扎犬的冠状动脉造成局部心肌缺血 1 小时后, 再打开结扎的动脉, 重新恢复血流, 缺血区并不能得到充分灌注的现象。这种无复流现象不仅见于心肌, 而且也见于脑、肾、骨骼肌缺血后再灌注时。这种损伤实际上是缺血的延续和叠加, 严格说不是缺血-再灌注损伤。因为缺血细胞并未得到血液重新灌注, 而是继续缺血, 使损伤加重。

综上所述, 目前认为缺血-再灌注损伤发生的基本机制, 主要是氧自由基和细胞内钙超负荷的作用。而细胞内钙超负荷是细胞不可逆性损伤的共同通路。心肌缺血-再灌注损伤与单纯缺血性损伤的机制不同, 缺血性损伤是再灌注损伤的基础, 两者密切相关。缺血期细胞内 Na^+ 超负荷导致再灌注时 Na^+ - Ca^{2+} 交换系统被激活, 造成细胞内钙超负荷。缺血心肌因 Na^+ - H^+ 交换被激活, 可加重 Na^+ 、 Ca^{2+} 超负荷。另外, 缺血心肌中的炎症细胞可产生和释放血小板活化因子(platelet activating factor, PAF), 促进中性粒细胞产生自由基和细胞激酶, 加重缺血-再灌注损伤。

第四节 缺血-再灌注损伤时机体的 功能、代谢变化

一、心脏缺血-再灌注损伤的变化

心肌的缺血-再灌注损伤最为常见, 对其研究最多。心肌缺血-再灌注损伤时, 功能、代谢和结构均发生明显变化。

(一) 心功能变化

1. 心舒张、收缩功能降低 表现为静止张力(resting tension, 指心肌在静息状态下受前负荷作用而被拉长时产生的张力)随缺血时间的延长逐渐升高, 发展张力(developed tension, 指心肌收缩时产生的主动张力)逐步下降, 再灌注时静止张力更加增高, 如心室

舒张末期压力 (VEDP) 增大, 发展张力如心室收缩峰压 (VPSP) 愈加降低, 心室内压最大变化速度 ($\pm dp/dt \max$) 降低。

2. 缺血-再灌注性心律失常 缺血心肌再灌注过程中发生的心律失常, 称之为再灌注性心律失常。其发生率较高, 以室性心律失常最多, 如室性心动过速和心室颤动等。再灌注性心律失常的发生, 基本条件是再灌注区必须存在有功能上可以恢复的心肌细胞, 这种心肌细胞存在越多, 心律失常的发生率越高。其次与再灌注前缺血时间的长短有关。实验证明, 犬冠状动脉阻断后 15~45 分钟再灌注, 心律失常的发生率最高, 缺血时间过长或过短, 其发生率都低。另外, 尚与缺血心肌的数量、缺血程度和再灌注恢复的速度有关。缺血心肌多、缺血程度重、再灌注恢复快、心律失常的发生率就高。

缺血-再灌注性心律失常的发生机制可能与心肌电生理特性的改变导致了传导性与不应期的暂时不均一性, 为折返激动心律失常的发生提供了电生理基础; 再灌注时被冲出的儿茶酚胺刺激 α 受体, 提高心肌细胞的自律性。再灌注可使纤颤阈降低, 易致严重心律失常。

最近证明, 再灌注性心律失常的发生与氧自由基和脂质过氧化反应增强有关。因为抗氧化剂可明显减少再灌注性心律失常的发生。

(二) 心肌能量代谢变化

缺血时心肌 ATP、CP 含量迅速降低, 尤以 CP 明显。由于 ATP 降解, 使 ADP、AMP 含量升高。由于腺苷酸进一步降解为核苷类 (腺苷、肌苷) 及碱基 (次黄嘌呤等), 心肌中这些物质可增加百倍, 这些非磷酸化嘌呤可进入血管, 因而 ADP、AMP 迅速下降。再灌注时, 由于血流的冲洗, 核苷类物质明显下降。

缺血时肌浆网 (sarcoplasmic reticulum, SR) 对钙摄取下降, 再灌注时更进一步下降, 因而细胞内钙浓度升高, 线粒体内钙积聚。

(三) 心肌超微结构变化

再灌注损伤的超微结构变化与单纯心肌缺血时的变化性质基本相同, 但前者程度更为严重。基底膜部分缺失, 质膜破坏, 损伤迅即扩展到整个细胞使肌原纤维结构破坏 (出现严重收缩带、肌丝断裂、溶解), 线粒体损伤 (极度肿胀、嵴断裂、溶解, 空泡形成、基质内致密物增多)。这说明再灌注引起了快速的结构破坏过程, 既破坏膜磷脂 (花生四烯酸堆积及前列腺素的合成增加) 也破坏蛋白质大分子及肌原纤维。再灌注损伤与缺血时间的依赖关系, 提示在缺血过程中已经奠定了再灌注损伤的细胞及生物化学的变化基础。

二、脑缺血-再灌注损伤的变化

脑是一个对缺氧最敏感的器官, 它的活动主要依靠葡萄糖有氧氧化提供能量, 因此一旦缺血时间较长即可引起严重的不可逆性损伤。

脑缺血时生物电发生改变, 出现病理性慢波, 缺血一定时间后再灌注, 慢波持续并加重。

(一) 脑再灌注损伤时能量代谢变化

脑缺血后短时间内 ATP、CP、葡萄糖、糖原等均减少, 乳酸明显增加。环腺苷酸 (cAMP) 在缺血 (砂鼠两侧颈动脉闭塞法, 即夹闭双侧颈总动脉) 30 分钟时增加 2.2 倍,

环鸟苷酸(cGMP)减少53%。恢复血流后15分钟cAMP进一步增加,为缺血前的21倍,cGMP进一步下降21%。这提示缺血-再灌注时过氧化反应增强,因为cAMP上升导致磷脂酶激活,使磷脂降解,游离脂肪酸增多,缺血后再灌注时,自由基产生增多与游离脂肪酸作用,使过氧化脂质生成增多。

脑又是一个特别富含磷脂的器官。缺血后游离脂肪酸明显增加,最显著的是花生四烯酸(arachidonic acid)及硬脂酸(18烷酸, stearic acid)。再灌注后游离脂肪酸的增加更为显著,恢复血流90分钟,反而有更多的游离脂肪酸贮留。血流重新恢复时游离脂肪酸的增加,是由于来源于游离脂肪酸的过氧化物进一步损伤膜的同时,由cAMP激活磷脂酶,使膜磷脂不断降解的结果。

在“四动脉闭塞法”(即夹闭双侧椎动脉和双侧颈总动脉)的兔脑缺血再灌注损伤模型中证明,颞叶组织内递质性氨基酸代谢发生明显变化,即兴奋性氨基酸谷氨酸和天门冬氨酸随缺血再灌注时间延长而逐渐降低,抑制性氨基酸丙氨酸、 γ -氨基丁酸、牛磺酸和甘氨酸在缺血再灌注早期明显升高。缺血再灌注时间越长,兴奋性氨基酸递质越低,脑组织超微结构改变也越严重。

(二) 脑再灌注损伤时组织学变化

缺血时最明显的组织变化为脑水肿及脑细胞坏死,两者互为因果。特别是脑水肿是各种脑血管意外的常见病理过程。实验证明,脑水肿只有在多价不饱和脂肪酸存在下才能引起,这是因为脂肪酸容易过氧化而损伤细胞膜之故。用砂鼠做实验制备不完全缺血模型,证明了缺血-再灌注过程中脑含水量持续增加。缺血时水肿的产生是膜脂降解,游离脂肪酸增加的结果,而过氧化是再灌注后水肿持续加重的原因之一,因为细胞膜脂质过氧化使膜结构破坏。

三、肠缺血-再灌注损伤的变化

肠缺血时,液体通过毛细血管滤出而形成间质水肿。缺血后再灌注,肠管毛细血管通透性更加升高。

严重肠管缺血所致损伤的特征为粘膜损伤。人和动物在出血性休克及局部肠管缺血后都出现肠粘膜损伤,其特征表现为广泛的上皮与绒毛分离,上皮坏死,固有层破损,出血及溃疡形成。此必导致广泛的功能(吸收)障碍及粘膜屏障的通透性增高,使大分子得以通过。

四、肾缺血-再灌注损伤变化

肾缺血再灌注时,血清肌酐明显增高,表明肾功能严重受损。再灌注时肾组织损伤较单纯缺血明显加重,线粒体高度肿胀、变形、嵴减少,排列紊乱,甚至线粒体崩解,空泡形成等。

此外,骨骼肌缺血再灌注可致肌肉微血管和实质损伤,氧自由基生成增多,脂质过氧化增强。

第五节 缺血-再灌注损伤的防治原则

一、消除缺血原因，尽早恢复血流

针对缺血原因，采取有效措施，尽可能在再灌注损伤发生的缺血时间以前恢复血流，避免再灌注损伤。注意再灌注时的低压、低流、低温。低压低流的意义在于使灌注氧的供应不致突然增加而引起大量氧自由基的形成；低温则使缺血器官代谢降低，代谢产物累积减少。

二、改善缺血组织的代谢

缺血组织有氧代谢低下，酵解过程增强，因而补充糖酵解底物如磷酸己糖有保护缺血组织的作用；外源性 ATP 作用于细胞表面与 ATP 受体结合，或使细胞膜蛋白磷酸化，有利于细胞膜功能恢复，并可穿过细胞膜进入细胞直接供能；针对缺血时线粒体损伤所致的氧化磷酸化受阻，可以应用氢醌、细胞色素等进行治疗，延长缺血组织的可逆性改变期限。实验证明，细胞色素 C 能增加线粒体的 ADP 磷酸化；醌类化合物则能加速电子传递或将电子直接传递给氢。

三、清除自由基

自由基的产生既然是有机体在正常或病理条件下的常见现象，因此，在进化过程中也就形成了一系列对抗自由基，防止其损伤的系统。这一生化防护系统主要有两大类：低分子自由基清除剂及酶性清除剂。

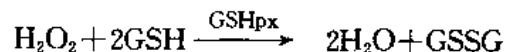
1. 低分子清除剂

(1) 存在细胞脂质部分的自由基清除剂：维生素 E (α -生育酚) 和维生素 A (β -胡萝卜素) 等。

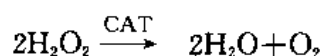
(2) 存在细胞内外水相中的自由基清除剂：半胱氨酸、抗坏血酸和谷胱甘肽等。

上述的自由基清除剂，能提供电子使自由基还原，如维生素 E 能还原 O_2^- 、一线态氧 (1O_2)、过氧化脂质自由基等；抗坏血酸具有相同作用而且能协助生育酚维持其具有活性的还原状态。 β -胡萝卜素是 1O_2 的有效清除剂并能抑制脂质过氧化。

胞浆中的还原型谷胱甘肽 (GSH) 与还原型辅酶 I (NADPH) 在某些酶如过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSHpx) 等的协同作用下，能还原 H_2O_2 、过氧化脂质、二硫化物及某些自由基。



2. 酶性清除剂 细胞的过氧化氢酶 (CAT) 及过氧化物酶，可以清除 H_2O_2 。以避免高毒性 $OH\cdot$ 的产生。



另一个重要的酶是超氧化物歧化酶 (SOD)。它是一种金属蛋白，可以歧化 O_2^- 生成 H_2O_2 。哺乳类细胞含有两种 SOD，即胞浆中的 CuZn 超氧化物歧化酶和线粒体中的 Mn 超氧化物歧化酶。SOD 作用的重要意义，在于清除 H_2O_2 和 $OH\cdot$ 的前身 O_2^- ，从而保护细胞

不受毒性氧自由基的损伤。

在氧自由基中起主要作用的是继发于 O_2^- 的 $OH\cdot$ 。如预先用 $OH\cdot$ 清除剂二甲基亚砜 (dimethyl sulfoxide, DMSO) 处理肠管, 可以明显地减轻缺血所致的血管通透性增高。

最近证明, 丹参、甘露醇等许多中西药物、具有清除氧自由基的作用。

四、减轻钙超负荷

许多研究证明, 钙拮抗剂 (calcium antagonist) 或钙通道阻断剂 (calcium channel blocker), 可减轻再灌注损伤时细胞内钙超负荷和维持细胞的钙稳态, 如异搏定 (verapamil) 等, 可根据病情适当选用。

五、一些细胞保护剂的应用

近年来, 提出了细胞保护的概念, 即某些因素或药物, 不是通过改变器官组织的血流量, 而是直接增强组织、细胞对内环境紊乱的耐受力而起细胞保护作用。许多内、外源性细胞保护剂应用于缺血-再灌注损伤, 收到了良好效果, 如牛磺酸、金属硫蛋白等, 具有抗脂质过氧化、调节 Ca^{2+} 及稳定溶酶体膜的作用。目前, 提出利用心肌细胞内在的抗损伤机制来保护心肌, 如过热或心肌细胞的缺血-再灌注, 可产生特异蛋白 (应激蛋白或称热休克蛋白) 的表达, 这种蛋白对缺血-再灌注有一定对抗作用, 可能与其增强心肌抗氧化作用有关。这些在防治再灌注损伤方面有一定的发展前景, 值得进一步研究。

(张万年)

第十二章 心脏病理生理学

心脏是血液循环系统的动力和枢纽。正常时心脏不断地进行有秩序的、协调的收缩与舒张相交替的节律性活动，舒张时容纳静脉血返回心脏，收缩时则将心室内血液射入动脉，并在外周血管内流动。通过心脏的节律性活动以及由此而引起的瓣膜的规律性开闭，推动血液沿单一方向循环流动，实现心的泵血功能。近年研究证明，心脏除泵血功能外，尚有内分泌功能。

当各种致病因素作用于机体后，可影响心脏功能，导致心功能障碍。其主要表现有：心律失常、冠脉循环功能不全、心力衰竭等。本章重点讨论心力衰竭。

第一节 心律失常的病理生理

心律失常在临床上很常见。所谓心律失常 (arrhythmia) 是指由于心脏激动发生异常或激动传导障碍所引起的心脏活动节律异常。主要表现为心脏的节律、频率或活动顺序紊乱，常见者有心动过速、过缓、早搏、心房和心室扑动或颤动以及房室传导阻滞等。

一、心律失常的原因与机制

(一) 心律失常发生的原因

心律失常可见于某些生理状态，如过劳、情绪激动等，但最常见于病理情况下。

1. 心脏疾病 如风湿性心脏病、冠心病、高血压性心脏病、急性及慢性肺心病、心肌炎、心肌病等。
2. 缺血缺氧、电解质代谢与酸碱平衡紊乱 如低钾血症、高钙血症、酸中毒等。
3. 神经内分泌系统功能障碍 如交感或迷走神经功能异常。甲状腺功能亢进或低下等。
4. 其他 药物（如洋地黄、奎尼丁等）作用、中毒、机械性效应（如心脏扩大、心脏手术或心导管检查对心脏的机械刺激等）。

(二) 心律失常的发生机制

心脏电生理活动异常是产生心律失常的病理生理学基础。

1. 自律性异常 主要由于起搏频率和起搏部位异常所致。在交感神经兴奋性增强，低血钾、高血钙时，自律细胞起搏加速，引起窦性心动过速。反之，迷走神经兴奋性增强、高血钾、低血钙时，自律细胞起搏减慢，引起窦性心动过缓。自律细胞起搏部位的变化，可引起逸搏、早搏（窦性、房性、室性等）以及心房和心室扑动、颤动等。其机制可能是正常起搏点失去对潜在起搏点的控制或延缓复极、持续去极、后电位等所致。
2. 传导性异常 主要表现为冲动传导的时程和（或）顺序异常、引起递减性传导、不同程度的传导阻滞以及折返激动等，产生多种类型心律失常如二联律、房性（室性）心动过速以及纤颤等。
3. 自律性和传导性联合异常 这两者的异常在解释某些心律失常如阵发性心动过速和扑动、颤动等起着重要作用。扑动和颤动可能由于单灶冲动、环形运动或多发性折返

所致。

二、心律失常对血流动力学的影响

心律失常对血流动力学的影响取决于心律失常的类型、时程和心功能状态。其影响主要表现为：

(一) 对心功能的影响

1. 心率改变的影响 窦性心动过速(120次/分)可使心脏指数降至 $2.4\text{L}/\text{min}\cdot\text{m}^2$ ；过慢也使每分输出量减少。

2. 心律不齐的影响 偶发早搏对心功能无明显影响；房颤心室率超过100次/min时，引起心搏出量明显降低。

3. 心脏收缩不协调的影响 房室收缩不协调，可使心房辅助泵功能降低，如房颤出现无效心房收缩时，心输出量可降低40%。完全性房室传导阻滞时，心房收缩后不能产生心室收缩，房室瓣处于开放状态，可发生血液返流。

(二) 对主要器官血流量的影响

冠脉血流量在偶发性房早，无明显变化；伴快速心室率的室上性心动过速，减少达35%；伴快速室率的房颤，减少达40%；室性心动过速平均降低60%；室颤时可降至零。脑血流量在房、室性早搏可减少10%；室性心动过速可减少40%~75%。肾血流量在房、室性早搏可减少10%；室性心动过速可减少60%。

第二节 冠状动脉循环功能不全

冠状动脉循环功能不全(coronary circulation insufficiency)是指心肌血液供求失调所引起的心肌缺血缺氧状态。

一、冠脉循环功能不全的原因和机制

(一) 原因

1. 冠状动脉供血不足 主要由冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD; 冠心病)引起，约占90%；10%是由非冠状动脉粥样硬化的其他病变所致，包括冠状动脉痉挛、冠状动脉瘤、冠状动脉炎等，使冠脉血流量减少，引起心肌绝对缺血。

2. 心肌耗氧量(MVO_2)增加 决定 MVO_2 的主要因素是心率、心肌收缩力和室壁张力。因此，任何原因引起心室内压升高(如不伴有心肌肥大的高血压病)或心室扩张(如主动脉瓣或二尖瓣关闭不全)所致的室壁张力增高或心肌收缩性增强(交感神经兴奋、正性肌力药物作用)或心率加快(发热、甲状腺功能亢进等)时，均可引起 MVO_2 增高。此时，若不伴有冠脉血流量相应增加，则出现心肌相对缺血。

但是，在缺血性心脏病的发生中，常常是上述两种原因综合作用的结果。

(二) 冠脉循环功能不全发生的机制

冠脉循环功能不全，主要是冠心病，其发生机制，可能与下列因素有关：

1. 冠状动脉粥样硬化斑破坏和血栓形成 冠脉粥样硬化斑与血栓形成两者互相促进，阻塞血管腔，使心肌缺血，引发心肌梗塞。

2. 血小板功能异常 主要表现为血小板聚集率明显增加, 血小板数目增多, β -血小板球蛋白增加, $\text{PGI}_2/\text{TXA}_2$ 平衡失调等, 使动脉内皮细胞损伤, 诱导动脉血栓形成, 促进平滑肌细胞增殖, 使心肌缺血。

3. 冠状动脉病等 冠状动脉痉挛使冠脉血管狭窄、闭塞, 引起心肌缺血, 导致心绞痛、心肌梗塞和严重心律失常与猝死等。

二、机体的功能、代谢变化

冠脉循环功能不全的病理生理改变主要是心肌缺血引起的功能代谢的损伤性变化, 表现为:

(一) 心肌缺血性损伤的代谢变化

主要表现为高能磷酸化合物含量减少, 糖酵解先增强后抑制, 乳酸、脂酰 CoA 及游离脂肪酸蓄积和酸中毒。

1. 心肌高能磷酸化合物减少 心肌缺血 15min 时, ATP 下降 65%, 缺血 40min 时, 下降 90% 以上。磷酸肌酸的含量下降更为显著。

2. 糖酵解的时相性变化 心肌缺血早期, 由于 ATP 减少, ATP/ADP 比值下降, Pi 增加, 激活己糖激酶、磷酸果糖激酶等, 使糖酵解增强; 心肌缺血晚期, 因糖酵解底物减少或因酸中毒使糖酵解的限速酶活性降低, 酵解过程减弱。

3. 脂肪氧化障碍 心肌缺血时, 脂肪分解增强, 脂肪酸氧化障碍, 使脂酰 CoA、游离脂肪酸增多, “净化”细胞膜, 提高膜的通透性, 导致酶漏出及细胞内外离子分布异常; 抑制心肌能量代谢和膜 Na^+-K^+ -ATP 酶和肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶活性, 使离子泵运转障碍。

4. 酸中毒 由于乳酸等产生增多, ATP 分解产 H^+ ($\text{Mg-ATP}^{2-} \rightarrow \text{MgADP}^- + \text{Pi}^{2-} + \text{H}^+$)、 Ca^{2+} 与线粒体磷酸根结合过程中产 H^+ ($2\text{Ca}^{2+} + 2\text{HPO}_4^{2-} \rightarrow \text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + 2\text{H}^+$) 等发生酸中毒, 从而降低心肌收缩性、促使心力衰竭和心源性休克的发生。

(二) 心肌缺血性损伤的心功能变化

缺血心肌心功能变化主要表现为心肌舒缩性能降低和心脏电活动异常, 产生心力衰竭及心律失常。

(三) 心肌缺血性损伤的形态变化

心肌缺血可使心肌细胞由可逆性损伤转化为不可逆性损伤, 主要表现为线粒体肿胀, 出现无定形致密颗粒, 肌膜破裂, 胞核溶解、消失, 心肌坏死等, 使心肌代谢、心功能进一步受损。

第三节 心力衰竭

心力衰竭 (Heart failure) 是由于心肌收缩和 (或) 舒张功能障碍, 使心泵功能降低, 导致心输出量减少, 不能满足机体组织代谢需要的一种病理过程。

心力衰竭是原发性心肌舒缩功能障碍引起的心力衰竭, 它是心力衰竭的基础。当心力衰竭呈慢性经过时, 由于心输出量与静脉回流量不相适应, 导致血量增多、静脉淤血和组织间液增多, 出现明显组织水肿, 临床上称之为充血性心力衰竭 (congestive heart fail-

ure)。

一、心力衰竭的病因和分类

(一) 心力衰竭的病因

1. 原发性心肌收缩、舒张功能障碍 这是引起心力衰竭的重要原因，常见于：①心肌病变，如心肌炎、心肌病等。②心肌缺血缺氧，如冠状动脉粥样硬化、严重贫血、低血压等。此外，高血压病时心肌代偿性肥大导致的心肌供血相对不足，严重维生素 B₁ 缺乏（因丙酮酸脱氢酶的辅酶不足）引起的心肌能量代谢障碍，也是引起心力衰竭的因素。

2. 心脏负荷过度 心脏的负荷分为压力负荷和容量负荷。

(1) 压力负荷（后负荷）过度 [excessive pressure (after) load]：是指心脏在收缩时所承受的阻抗负荷增加。常见于高血压、主动脉瓣狭窄、主动脉缩窄、肺动脉高压、肺动脉瓣狭窄、血液粘性增大等。

(2) 容量负荷（前负荷）过度 [excessive volume load (preload)]：是指心脏舒张时所承受的容量负荷过大，即心脏舒张末期容积过度增加。常见于主（肺）动脉瓣或二（三）尖瓣关闭不全、高动力循环状态等。

(二) 心力衰竭的诱因

1. 感染 各种感染特别是上呼吸道感染是心力衰竭的重要诱因。因为感染可通过多种途径增加心脏负荷和（或）妨碍心肌的舒缩功能。①感染时发热可通过交感神经兴奋和代谢率增高，加重心脏负荷；②感染产生的内毒素直接抑制心肌的舒缩功能；③心率加快，增加心肌耗氧量，缩短心脏舒张期，影响冠脉血液灌流量；④呼吸道感染及其引起的呼吸困难，使肺血管阻力增大，加重右室压力负荷。另外，呼吸困难使机体耗氧量增加，以及通气与换气功能障碍而诱发心力衰竭。

2. 心律失常 心律失常尤其是快速型心律失常，可通过心率加快，心肌耗氧量增加；心室充盈障碍，心排血量减少；心脏舒张期缩短，冠脉血液灌流障碍等，导致心力衰竭的发生。一般情况下，心律失常可因上述作用以及水、电解质和酸碱平衡紊乱，如低（高）钾血症、酸中毒等，直接或间接地抑制心肌舒缩功能，或引起心肌电生理异常而导致心律失常，进而诱发心力衰竭。

3. 妊娠和分娩 妊娠和分娩常诱发心力衰竭，其原因是多方面的：①妊娠期血容量增大，至临产期达到最高值，使心脏负荷增加；②孕妇临产时宫缩、精神紧张、腹内压增高等因素，促使静脉血回流增加和外周血管阻力增高，加重心脏的前、后负荷和心肌耗氧量，容易使原来处于心功能代偿期的心脏病患者发生心力衰竭。

此外，过度的体力活动、过多过快的输液、情绪激动、洋地黄中毒、创伤、手术等均可增加心脏负荷，诱发心力衰竭。故防治心力衰竭时，除应注意消除病因外，避免和消除这些诱因也是极为重要的。

(三) 心力衰竭的分类

1. 按心力衰竭的发生部位分为

(1) 左心衰竭：左心衰竭 (left heart failure) 比较多见，这是因为左心室病变发生率较高之故。如高血压性心脏病、冠心病、风湿性心脏病、心肌病及先天性主动脉瓣口狭窄等。

(2) 右心衰竭：(right heart failure) 常见于肺动脉高压、二尖瓣狭窄伴肺血管阻力升高及某些先天性心脏病(如法乐四联症)，也见于三尖瓣或肺动脉瓣膜病，并往往继发于左心衰竭。

(3) 全心衰竭：全心衰竭(whole heart failure) 病变一开始就同时侵犯左、右心室，如风湿性心肌炎、严重贫血等，或长期左心衰竭使右心室负荷加重而并发右心衰竭，最终导致全心衰竭。

2. 按心力衰竭发生的速度分为

(1) 急性心力衰竭：急性心力衰竭(acute heart failure) 发病急剧，心脏常常来不及充分代偿。见于急性心肌梗塞、严重的心肌炎，也可由慢性心力衰竭演变而来。

(2) 慢性心力衰竭：慢性心力衰竭(chronic heart failure) 发病缓慢，大都是在心血管系统病变不断加重，心脏的代偿功能日益减弱的基础上发展的。病程较长，常有心肌肥大等代偿反应。主要见于高血压病、心脏瓣膜病和肺动脉高压等的后期。

3. 按心力衰竭时心输出量的高低分为

(1) 低输出量性心力衰竭：低输出量性心力衰竭(low output heart failure) 时，心输出量比正常人明显降低。常见于心肌病、冠心病、心脏瓣膜病、高血压病等引起的心力衰竭。

(2) 高输出量性心力衰竭：高输出量性心力衰竭(high output heart failure) 继发于代谢增高或心脏后负荷降低的疾病，如甲状腺功能亢进症、严重贫血、维生素 B₁ 缺乏病和动-静脉瘘等。在这种情况下，循环血量增多或循环速度加快(高动力循环状态)，心室前负荷增加，心输出量代偿性地增高，心脏做功增强。但心肌能量供应相对不足，容易发生心力衰竭。心力衰竭发生时，其心输出量较心力衰竭前降低，但其绝对值仍可稍高于正常水平。此时，由于组织需氧量增大，外周血管扩张，动-静脉短路等，尽管这些病人的心输出量比正常水平稍高，但组织的供氧量仍然不足。

4. 按心力衰竭时心肌收缩与舒张功能的障碍分为

(1) 收缩功能不全性心力衰竭(收缩性衰竭)：因心脏收缩功能障碍所致，见于高血压性心脏病、冠心病等。

(2) 舒张功能不全性心力衰竭(舒张性衰竭)：因心脏舒张功能障碍所致，见于冠心病、肥厚型心肌病等的早期，多显示有舒张功能受损，而收缩功能是正常的。

但是，在某些病理情况下，如心肌变性、坏死，主要影响收缩功能，而心肌纤维化、残存心肌细胞发生肥大等，主要影响舒张功能，故两种功能不全同时存在。临床上，两种功能不全相同或平衡进展极为少见，总是以一种(收缩或舒张)功能不全为主，同时存在另一种功能不全。

二、心力衰竭时机体的代偿功能

在心肌病变或心脏负荷过度的初期，因为心脏具有强大的适应代偿能力，一般并不立即发生心力衰竭。如果通过代偿能使心输出量完全满足机体正常活动的重要。致为室

偿失调 (decompensation), 这时机体便发生明显的心力衰竭。急性心力衰竭, 发展较快, 往往来不及充分代偿; 慢性心力衰竭, 发展缓慢, 可通过机体的代偿, 在一段相当长的时间内 (数月、数年甚至数十年) 维持相对正常的生命活动。即使已经发生代偿失调的心力衰竭病人, 一些代偿活动仍在继续进行, 只是未能防止心力衰竭发生而已。

机体的代偿活动主要是动员心脏本身的储备功能 (如心肌收缩加强、心率增快和心肌肥大等), 以及心脏以外的代偿 (如血容量增加、血液再分配等)。其中有的是快速发生的, 如心率增快、心缩加强等; 有的是缓慢发生的, 如心肌肥大等。

(一) 心脏的代偿

1. 心率增快 心率增快是心脏发动快、见效迅速的一种代偿功能。

(1) 心率增快的机制: 心率增快是一种反射性活动, 其机制是: ①心力衰竭时, 心输出量减少, 动脉血压下降, 对主动脉弓和颈动脉窦血管壁压力感受器的刺激减少, 经主动脉神经和窦神经传至中枢的抑制性冲动减少, 以致心脏抑制中枢的兴奋性减低, 心加速中枢的兴奋性相对增高, 使心率加快。②严重心力衰竭时, 心室舒张末期容积和压力增高, 使静脉回心血量减少, 导致右房和腔静脉淤血, 刺激该处的压力或容量感受器, 冲动沿迷走神经传入纤维至中枢, 使迷走神经的紧张性降低, 交感神经兴奋, 心率增快。③缺氧刺激主动脉体和颈动脉体化学感受器, 发出传入冲动经由窦神经和迷走神经到达延髓, 刺激呼吸中枢, 使呼吸加深加快。呼吸的改变又可反射性地影响循环功能。在保持呼吸不变的情况下, 缺氧刺激化学感受器, 引起心率变慢。但在自然呼吸情况下, 化学感受器兴奋引起的呼吸加深加快, 又可反射性地引起心率加快。因此, 化学感受器兴奋引起的心血管效应, 一般表现为心率加快。

此外, 如伴有疼痛、发热等, 可引起交感-肾上腺髓质系统兴奋, 儿茶酚胺分泌增多, 通过对心脏 β (α -) 受体的作用, 使心率加快。

(2) 心率增快的意义: 心率增快在一定范围内有代偿意义。这是因为: ①心率增快可提高心输出量; ②心率增快可提高舒张压, 有利于冠脉的血液灌注。但是, 由于①心率增快, 使心肌耗氧量增加; ②心率过快 (成人超过最大有效心率) 时, 心脏舒张期缩短, 影响冠脉血液灌注; ③心率过快和心脏充盈不足, 使心输出量更加减少。因此, 这种代偿是有限度的, 也是不经济的。心率越快, 对机体的不利影响越明显。

2. 心脏扩张, 增加前负荷 这是心脏对急性血液动力学变化的一种重要代偿机制。当心室舒张末期容积和压力增大时, 心肌的初长度增大, 根据 Frank-Starling 定律, 心肌的收缩力和心搏出量在一定范围内随着心肌纤维初长度的增大或心室舒张末期容积的增大而增加, 即心肌纤维初长度愈长或心室舒张末期容积愈大, 心肌的收缩力愈强, 心脏排血量也愈多; 由于这种自身调节是靠改变前负荷, 即改变心肌纤维的初长度实现的, 故也称异长性自身调节。它具有重要的生理意义。通过它可以防止心室舒张末期压力和容积发生过久和过度的改变。通常, 心室排血量是与静脉回心血量相平衡的, 从而维持心室舒张末期压力和容积于正常范围; 如果因某种原因造成静脉回心血量超过排血量, 则心室充盈压增高, 通过自身调节, 增加搏出量使之与回心血量重新达到平衡。否则, 心室舒张末期压力和容积将继续增高而得不到纠正。根据这种心搏量 (或每搏动) 和舒张末期容积 (或压力) 之间的关系, 以前者为纵坐标, 后者为横坐标所画出的曲线, 称为心功能曲线 (图 12-1)。

正常心脏是在心功能曲线的上升段工作的，故其搏出量随着心室舒张末期容积（前负荷）的增加而增大；但在心力衰竭的病人，由于心功能曲线向右下移位，要维持和正常心脏相同的搏出量，须靠心室扩张即增加舒张末期容积来完成。所以，增加前负荷是急性心力衰竭时的一种重要代偿功能。如果前负荷过大，舒张末期容积或压力过高，又会导致心搏量降低而转向代偿失调。

现在认为心肌纤维粗、细肌丝相互重叠的情况是决定心功能曲线特点和从代偿转向代偿失调的重要机制。肌节初长度为 $2.2\mu\text{m}$ 时，粗、细肌丝处于最佳重叠状态，横桥的

有效数目最多，产生的心肌收缩力最大，称为最适长度 (L_{max})。如超过或短于 L_{max} 时，横桥的有效数目都要减少，心肌收缩力都会减弱。在正常情况下，心室的舒张末期压力较低，为 $0\sim 1.33\text{kPa}$ ($0\sim 10\text{mmHg}$)，此时肌节的初长度变动在 $1.7\sim 2.1\mu\text{m}$ 之间，尚未达到 L_{max} ，所以，当前负荷增加时，心输出量随着心室舒张末期容积增大而增加，直至肌节初长度达到 L_{max} 为止。当心室进一步扩大，心肌收缩力和心输出量反而降低，如果肌节长度超过 $3.65\mu\text{m}$ 时，粗、细肌丝不能重叠，肌节不能收缩。在整体情况下，急性心室高度扩张时偶可出现肌节过度拉长，使心肌收缩力降低，但慢性心室扩张导致心力衰竭的主要机制与心肌缺血、缺氧引起心肌纤维的再排列 (rearrangement) 和错位 (slippage) 有关。心肌纤维的再排列主要是指肌节并联和串联的改变；而错位是指相邻肌节由于过度拉长而使其原来的位置发生改变。

3. 心肌肥大 心肌肥大 (myocardial hypertrophy) 是心脏长期负荷过度时逐步发展起来的一种慢性代偿机制。

(1) 心肌肥大的概念和分类：心肌肥大是指心肌细胞体积增大，即直径增宽，长度增加，导致心重量增加。当心肌细胞肥大达到临界值 (成人心脏重量超过 500g 或左室重量超过 200g) 时，还可发生心肌细胞增生。心肌肥大可分为：①向心性心肌肥大 (concentric hypertrophy)：主要是心脏在长期压力负荷作用下，收缩期室壁张力增加，引起心肌纤维中新形成肌节并联性增生，使心肌纤维增粗，室壁增厚，心腔无明显扩大。②离心性心肌肥大 (eccentric hypertrophy)：主要是心脏在长期容量负荷过度作用下，舒张期室壁张力增加，使心肌纤维中新形成肌节串联性增生，导致心肌纤维长度增加，心室腔明显扩大。

(2) 心肌肥大的原因和发生机制：促使心肌肥大的刺激有：①机械性刺激：如当压力负荷或容量负荷过度时，可使收缩期或舒张期室壁张力增加，刺激蛋白质合成增加，促

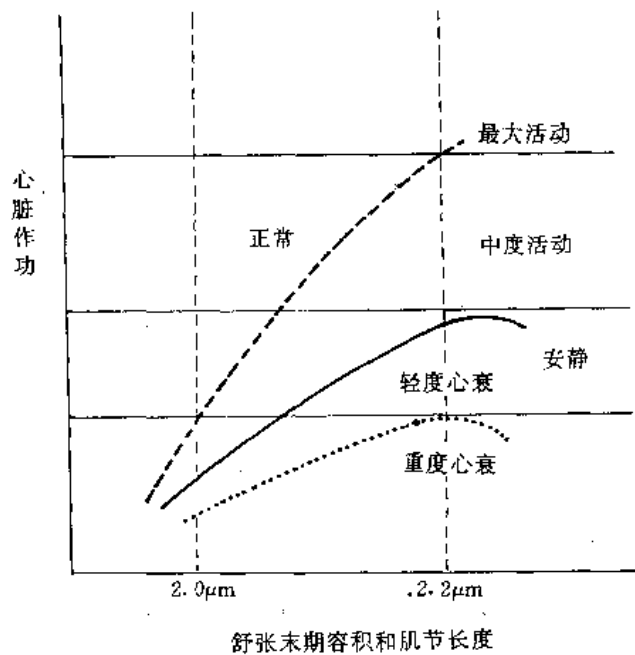


图 12-1 正常和衰竭心脏心功能曲线和肌节长度的关系

进心肌肥大。②化学性刺激；如 ATP 含量降低、ADP 升高以及肌酸、肾上腺素等也可促使蛋白质合成和心肌肥大。

关于这些机械性或化学性刺激通过什么信息和机制引起心肌蛋白质合成增加和心肌肥大，尚不清楚。动物实验证明，在实验性主动脉狭窄时，几秒钟内就出现快速的适应性反应，表现为心肌收缩力增强，与此同时，核酸和蛋白质的合成加强。主动脉狭窄后几天内心肌的 RNA 含量可增加 30%~40%，1g 心肌中蛋白质含量每小时可增加 1mg，所以心肌总重量很快增长。

(3) 心肌肥大的意义：实验证明，单位重量肥大心肌的舒缩性能是降低的，但由于整个心脏的重量增加，心肌总的收缩力还是增加的。心肌肥大后心输出量和心脏做功增大，心功能曲线向左上移位，使肥大心脏在相当长一段时间内处于功能稳定状态，能够维持机体对心输出量的需要，不发生心力衰竭，所以，具有代偿意义。与心率增快比较，心肌肥大是一种较经济的、持久的有效代偿方式（图 12-2）。

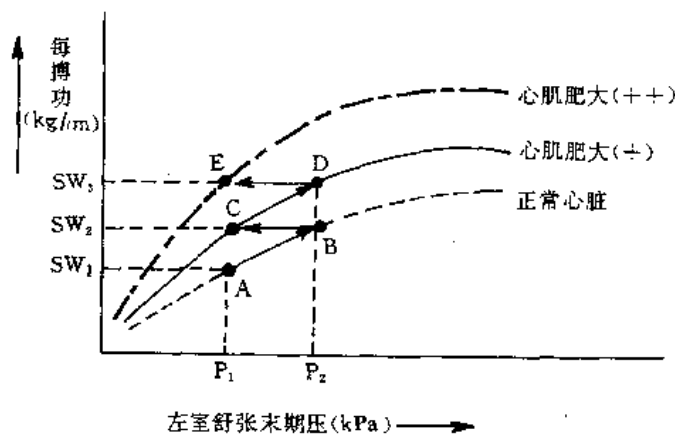


图 12-2 正常和心肌肥大时心功能曲线的变化

正常心脏心功能曲线上的 A 点示心室舒张末期压为 P_1 时能完成的每搏功为 SW_1 ；

当心脏负荷增大，心室舒张末期压为 P_2 时，由 A 点移至 B 点，此时的每搏功变为 SW_2 ；

当心肌轻度肥大时，曲线左移，即当 P_1 时每搏功则增为 SW_2 (C 点)；

当心肌进一步肥大，曲线继续向左移位，即 P_1 时，每搏功则增至 SW_3 (E 点)

另外，慢性心室扩张使室壁张力和心肌耗氧量增大是促进心力衰竭发生的重要因素。但当心肌肥大时，室壁厚度增加，根据 Laplace 定律，通过降低室壁张力，使心肌耗氧量减少，起着一定的代偿作用。

心肌肥大和其他代偿功能一样，也有一定限度，超过代偿限度会对机体造成一些不利影响，如心肌相对缺血、缺氧，线粒体呼吸功能受抑制等，使 ATP 减少，心肌收缩力减弱。如果心肌过度肥大，则可使心功能由代偿转向代偿失调，进而发生心力衰竭。

(二) 心脏以外的代偿

1. 血容量增加 这是对慢性心力衰竭的一种主要代偿功能，系因钠水潴留所致。

(1) 交感-儿茶酚胺作用 心力衰竭时，有效循环血量减少，使交感神经兴奋，儿茶酚胺分泌增多，血中去甲肾上腺素浓度升高。一方面使肾血流量减少，GFR 降低，钠、水排出减少；另一方面使肾小球入球小动脉特别是出球小动脉收缩，肾小球毛细血管内压升高，致肾小球滤过分数增加，促进近曲小管对钠、水重吸收。这在轻、中度心力衰竭的

钠、水潴留中起着重要作用。

(2) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用：心力衰竭时，由于肾血流量降低，对入球小动脉牵张感受器的刺激减弱，促使近球细胞分泌肾素；交感神经兴奋直接刺激近球细胞 β -肾上腺受体分泌肾素；心力衰竭时的利尿、限盐，使致密斑的钠负荷降低，促进肾素分泌。由于肾素-血管紧张素系统被激活，醛固酮分泌增加。加之，心力衰竭时肝对醛固酮灭活减少也导致醛固酮增多。醛固酮增多，使远曲小管对钠、水重吸收增加。

(3) 抗利尿激素作用：心力衰竭时，抗利尿激素增加，一方面由于血管紧张素Ⅱ增多刺激其释放，另一方面与肝、肾对其清除能力降低有关。抗利尿激素作用于远曲小管和集合管上皮细胞抗利尿激素受体，通过第二信使cAMP增加膜对水的通透性，促进水的重吸收。

上述因素导致钠、水潴留，血容量增加，回心血量和前负荷也增加，可使心输出量恢复正常。但血容量过多，潜伏着发生肺淤血的危险。而且，在严重心力衰竭时，肾素-血管紧张素系统的持续激活，加之抗利尿激素加强去甲肾上腺素和血管紧张素Ⅰ的缩血管效应，使外周阻力增高和钠水潴留，血容量过多，加重心脏的前、后负荷，使心输出量进一步减少。

(4) 心房利钠因子的作用：心房利钠因子有改善肾血流量、促进排钠、利尿，降低肾素活性和血浆醛固酮水平的作用。轻度心力衰竭时，心房利钠因子分泌增多，部分地抵消钠水潴留效应。严重心力衰竭时，心房利钠因子减少，对钠水潴留可能起一定的促进作用。

(5) 前列腺素的作用：严重心力衰竭时，可能由于肾内PGE₂合成酶活性降低，PGE₂合成和释放不足，其扩张血管和排钠利尿作用减弱，也是导致钠水潴留的因素之一。

2. 血液重新分配 心力衰竭时，由于交感神经兴奋，使皮肤、骨骼肌、腹腔器官以及肾血管收缩、血流量减少，而心、脑供血量增加。这样既可防止血压下降，又有保证心、脑的血流量，对急性或轻度心力衰竭有重要的代偿意义。但对重度慢性心力衰竭的代偿则有限。这是因为：①次要器官或区域血管的长期收缩，既影响该器官的功能，又因严重缺血、缺氧，使该区小血管扩张，出现缺血后过度充血，导致主要器官血流量减少。②外周血管长期收缩，使外周阻力升高，虽可防止血压下降，但却加重衰竭心脏的后负荷，使心输出量更为减少。

3. 组织利用氧的能力增强 心力衰竭时，组织、细胞中线粒体数量增多，呼吸酶活性增强，使组织利用氧的能力增强。

4. 红细胞增多 缺氧刺激骨髓造血功能增强，红细胞和血红蛋白增多，既有助于增加血量，又可提高血氧容量和血氧含量，具有代偿意义。但血量过多，使血液粘滞性增加，又会造成不利影响。

三、心力衰竭发生的机制

心力衰竭的发生机制比较复杂，目前尚未完全清楚。但是，尽管不同原因的心力衰竭或心力衰竭的不同发展阶段，其机制不一；然而心力衰竭发生的基本机制是心肌收缩、舒张性能障碍。关于心肌舒缩的分子生物学基础，生理学已作了详尽叙述（参见《生理学》），这里不予重复。现仅重点介绍心力衰竭时心肌舒缩障碍的机制。

(一) 心肌收缩性减弱

绝大多数心力衰竭的发生都是由于心肌收缩性的原发性或继发性减弱所致。所谓心肌收缩性 (myocardial contractility), 是指心肌在受到有效刺激后产生张力和缩短的能力, 它是决定心输出量的四个基本因素 (心肌收缩性、前负荷、后负荷和心率) 中最重要的一个。引起心肌收缩性减弱而发生心力衰竭的机制是:

1. 心肌结构的破坏 完整的心肌结构是实现心肌舒缩性能的物质基础。由于心肌结构破坏, 心肌舒缩性能降低而发生心力衰竭。

当严重心肌缺血 (心肌梗塞)、心肌炎和心肌病时, 由于心肌发生局部性或弥漫性坏死、纤维化, 使心肌收缩蛋白质大量丧失, 引起心肌收缩性显著减弱, 心肌收缩性降低的程度主要取决于心肌收缩蛋白的丧失量, 如心肌梗塞范围不超过左室心肌的 20%, 由于非梗塞心肌的代偿作用, 在不伴有心律失常时, 可不出现心力衰竭。但当心肌梗塞范围大于 20% 时, 即可发生心力衰竭。

2. 心肌肥大的不平衡生长 如前所述, 心肌肥大是一种强有力的代偿方式, 然而它不是无限制的, 如果病因持久而不能被消除, 心肌肥大超过限度 (成人心脏重量 $\geq 500\text{g}$ 或左室重量 $\geq 200\text{g}$), 则肥大心肌的功能便不能长期维持正常, 终将由代偿转为代偿失调而发生心力衰竭。肥大心肌发生衰竭的基础是心肌的不平衡生长。代偿性肥大心肌的不平衡生长在器官、组织、细胞和分子水平上都有其特征性的表现:

(1) 心肌重量的增加: 心肌重量的增加超过心脏交感神经元轴突的增长, 使单位重量心肌的交感神经分布密度显著低于正常, 加之肥大心肌的去甲肾上腺素合成减少、消耗增多, 心肌内去甲肾上腺素含量显著减少, 使肥大心肌的收缩性减弱。

(2) 冠脉微循环障碍: 因引起心肌肥大的原因不同, 冠脉微循环障碍的形式也不相同。①肥大心肌内微动脉和毛细血管数目不能随心肌肥大而相应地成比例增加, 使氧的弥散距离增大 (如各种心瓣膜病和先天性心脏病)。②毛细血管数目虽然能随着心肌肥大而增多, 但因阻力性小血管收缩, 口径变小, 使微循环灌流减少 (如高血压病)。③毛细血管数目随着心肌肥大而增多, 但因心脏射血阻抗过大 (如高血压病、主动脉瓣狭窄), 肥大心肌的室壁张力增加和收缩时间延长, 使毛细血管的外在压力增大, 微循环缺血。因此, 肥大心肌在负荷增加时, 常处于缺氧状态, 使有氧氧化减弱, 能量生成不足, 心肌收缩性减弱。

(3) 肥大心肌细胞的表面积与重量之比显著降低, 使肌浆网对 Ca^{2+} 的转运功能障碍, 心肌兴奋时肌浆网释 Ca^{2+} 减少以及 Ca^{2+} 内流不足, 使心肌收缩性减弱。

(4) 心肌线粒体数目不能随着心肌细胞体积成比例地增加, 加之, 随着心肌肥大的发展, 肥大心肌线粒体的呼吸功能逐渐转向抑制, 生物氧化功能减弱, ATP 生成不足。

(5) 肌球蛋白 ATP 活性降低: 由于肌球蛋白头部所占比例减少, 肌球蛋白 ATP 酶活性降低, 并且, 随着心肌肥大的不断发展, 活性高的肌球蛋白 ATP 酶同工酶 V_1 减少, 而活性低的肌球蛋白 ATP 酶同工酶 V_2 增多, 加之, Ca^{2+} 减少, 激活 ATP 酶的作用减弱, 使肌球蛋白 ATP 酶活性进一步降低, 心肌能量利用障碍, 心肌收缩性减弱。

3. 心肌能量代谢障碍 在心肌收缩活动中, 无论 Ca^{2+} 的运转或肌丝的滑行, 都要消耗能量, 因此, 必须有充足的能量供应, 才能保证心肌收缩的正常活动。否则, 即使收缩蛋白正常, 也将引起心肌收缩性减弱。

心肌的能量代谢主要靠有氧氧化而获得能量，故心肌需氧量大，且摄氧能力也强。心肌的能量代谢过程大体上分为三个阶段，即能量释放（生成）、能量贮存和能量利用。最常见的是能量释放和利用阶段发生障碍引起心肌收缩性减弱（图 12-3）。

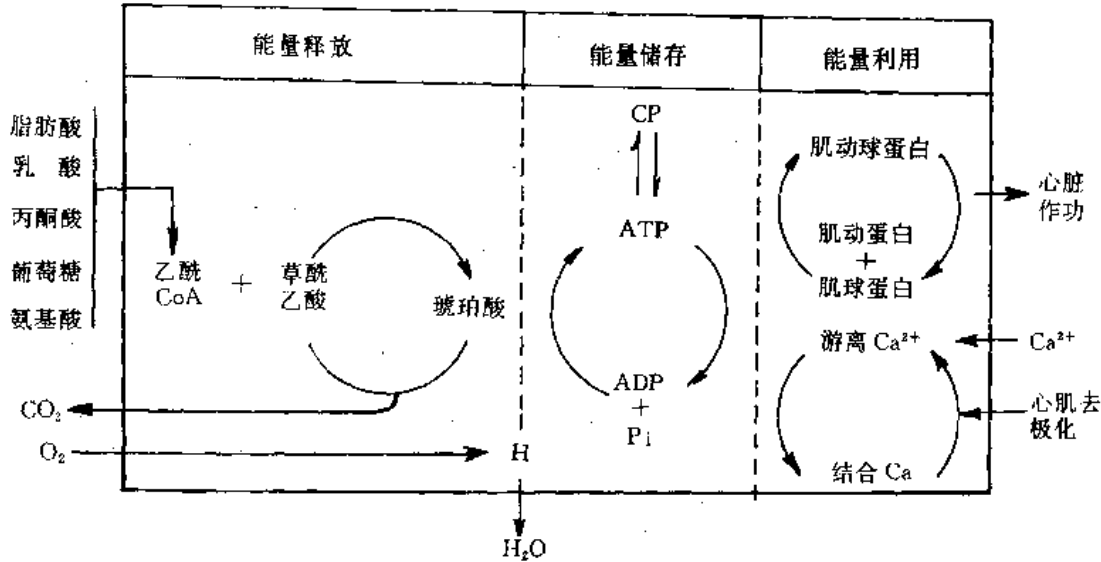


图 12-3 心肌能量代谢过程示意图

(1) 心肌能量释放障碍（通常称为能量生成障碍）：多见于缺血性心脏病、休克、严重贫血等所致的心肌缺血和（或）缺氧时，因心肌供氧不足，有氧氧化障碍，能量生成减少。虽然通过无氧酵解能得到部分能量，但远远不能满足心肌收缩的能量需要，使心肌收缩性减弱，甚至不能收缩。但须指出，缺血与缺氧不同，前者不仅因缺氧而致能量生成不足，且有代谢产物排出障碍并在局部蓄积。如缺血后 2~3 分钟，心肌内乳酸可高达正常 10 多倍。实验证明，缺血早期心肌收缩性减弱主要与代谢产物蓄积和酸中毒有关。因为当心肌 ATP 含量降至正常值的 40% 时，如细胞内 pH 不变，心肌收缩性可以正常，但若细胞内 pH 降低，即使 ATP 含量仅较正常降低 10%~20%，心肌收缩性也会明显减弱。

此外，在维生素 B_1 缺乏时，由于焦磷酸硫胺素（丙酮酸脱氢酶的辅酶）生成不足，致使丙酮酸氧化脱羧障碍，不能变为乙酰辅酶 A 进入三羧酸循环，使 ATP 生成不足而引起心肌收缩性减弱。

(2) 能量利用障碍：心肌细胞内氧化磷酸化过程中所产生的 ATP，在心肌兴奋-收缩偶联过程中受到肌球蛋白头部 ATP 酶的作用而水解，为心肌收缩提供能量。实验表明，部分动物的心肌由肥大转向衰竭时，心肌耗氧量和 ATP 含量并不减少而完成的机械功却显著减少，说明利用 ATP 中的化学能作机械功的过程发生障碍，即心肌能量利用发生障碍。与此同时，相应心室的肌球蛋白 ATP 酶活性降低。心力衰竭患者也发现类似现象。由于 ATP 酶活性降低，致使心肌收缩时对 ATP 的水解作用减弱，不能为心肌收缩提供足够的能量，使心肌收缩性减弱。

肌球蛋白 ATP 酶活性改变的机制，尚不清楚，可能与肌球蛋白 ATP 酶同工酶的比例改变有关。肌球蛋白 ATP 酶同工酶有 V_1 、 V_2 、 V_3 三种。 V_1 由两条 α 肽链 ($\alpha\alpha$) 组成，活性最高； V_2 由 α 及 β 肽链 ($\alpha\beta$) 组成，活性次之； V_3 由两条 β 肽链 ($\beta\beta$) 组成，活性

最低。在轻、中度负荷的代偿状态时， V_1 增多；但当心脏由于重度负荷而转入慢性代偿失调状态时， V_2 增多，故心肌用能减少。此时虽然心肌收缩性减弱，收缩速度减慢，但从心肌耗氧量降低的角度来看，这种同工酶的转变又可视为心脏对负荷过度产生的一种保护性反应。

心肌能量代谢障碍有的是引起心肌收缩性减弱的原因，有的是心力衰竭的后果，然而一旦出现能量代谢障碍，势必又可加重心力衰竭。

4. 心肌兴奋-收缩偶联障碍 近年来， Ca^{2+} 转运失常所导致的兴奋-收缩偶联障碍在心肌收缩性减弱中的作用日益受到重视。特别是压力负荷过度和心肌病等可通过以下几个过程影响兴奋-收缩偶联而导致心力衰竭。

(1) 肌浆网摄取、储存和释放 Ca^{2+} 障碍：心肌兴奋去极化时，胞浆中 Ca^{2+} 的浓度升高主要来自肌浆网 Ca^{2+} 的释放；心肌复极化时，胞浆中的 Ca^{2+} 借助于肌浆网的钙泵又被摄取，储存于肌浆网中。心力衰竭时，由于肌浆网的 ATP 酶活性降低，在心肌复极化时，使肌浆网摄取、储存的 Ca^{2+} 减少。故心肌兴奋时，肌浆网向胞浆中释放的 Ca^{2+} 减少。如伴有细胞内酸中毒时，肌浆网和钙结合牢固，使 Ca^{2+} 释放缓慢，结果在心肌兴奋时，胞浆中 Ca^{2+} 浓度不能迅速达到引起心肌收缩的阈值 ($10^{-3}mol/L$)，从而使兴奋-收缩偶联障碍。

另外，在肌浆网摄取 Ca^{2+} 减少的同时，线粒体对 Ca^{2+} 的摄取增加，但线粒体在心肌兴奋时向胞浆中释放的 Ca^{2+} 量很少，速度又非常缓慢，也使胞浆内 Ca^{2+} 浓度降低。有人认为线粒体内 Ca^{2+} 的增多可引起氧化磷酸化脱偶联，使能量生成不足。

(2) Ca^{2+} 内流障碍：主要见于伴有严重心肌肥大的心力衰竭。心肌收缩时胞浆中的 Ca^{2+} 来自肌浆网与细胞外液。来自细胞外液的 Ca^{2+} ，不但能直接提高胞浆中 Ca^{2+} 浓度，还可诱发肌浆网释放 Ca^{2+} ，故对激发心肌收缩起着重要作用。 Ca^{2+} 内流主要是通过两种钙通道完成的：①“膜电压依赖性” Ca^{2+} 通道，由膜电位调节通道的启闭：去极化时，膜内电位变正，钙通道开放，细胞外 Ca^{2+} 顺浓度差进入细胞内；复极化时，膜内电位变负，钙通道关闭， Ca^{2+} 内流终止。②“受体操纵性” Ca^{2+} 通道，其关闭受细胞上 β -受体和某些激素的调控，与膜去极化无关。当交感神经兴奋，释放去甲肾上腺素，后者与 β -受体结合，激活腺苷酸环化酶，使 ATP 变为 cAMP，cAMP 再激活膜上“受体操纵性”备用 Ca^{2+} 通道，使其开放而 Ca^{2+} 内流。当去甲肾上腺素减少或 β -受体与腺苷酸环化酶活性降低时，该通道关闭， Ca^{2+} 内流终止。心力衰竭时，胞膜的 Ca^{2+} 内流通道障碍，加之，心肌膜 β -受体密度明显降低，且心肌内源性去甲肾上腺素明显减少，结果均导致 Ca^{2+} 内流受阻，影响心肌兴奋-收缩偶联过程 (图 12-4)。

去甲肾上腺素除影响 Ca^{2+} 内流外，还可通过蛋白激酶的活化使心肌细胞肌浆网的一种蛋白磷酸化，肌浆网对 Ca^{2+} 摄取、释放速度增快，心肌收缩力增强。当心肌内去甲肾上腺素减少时，心肌兴奋-收缩偶联障碍。

肥大而衰竭的心肌内去甲肾上腺素减少可能与合成减少和消耗过多有关。虽然心力衰竭时，心肌儿茶酚胺减少，但因交感神经活动增强，血中儿茶酚胺显著增多，一定程度上可弥补心肌中儿茶酚胺的不足。

高钾血症时，因细胞外液中的 K^+ 与 Ca^{2+} 在心肌细胞膜上有互相竞争的作用。当血 K^+ 浓度升高， Ca^{2+} 内流受阻，使胞浆中 Ca^{2+} 浓度降低，也是心肌兴奋-收缩偶联障碍的一

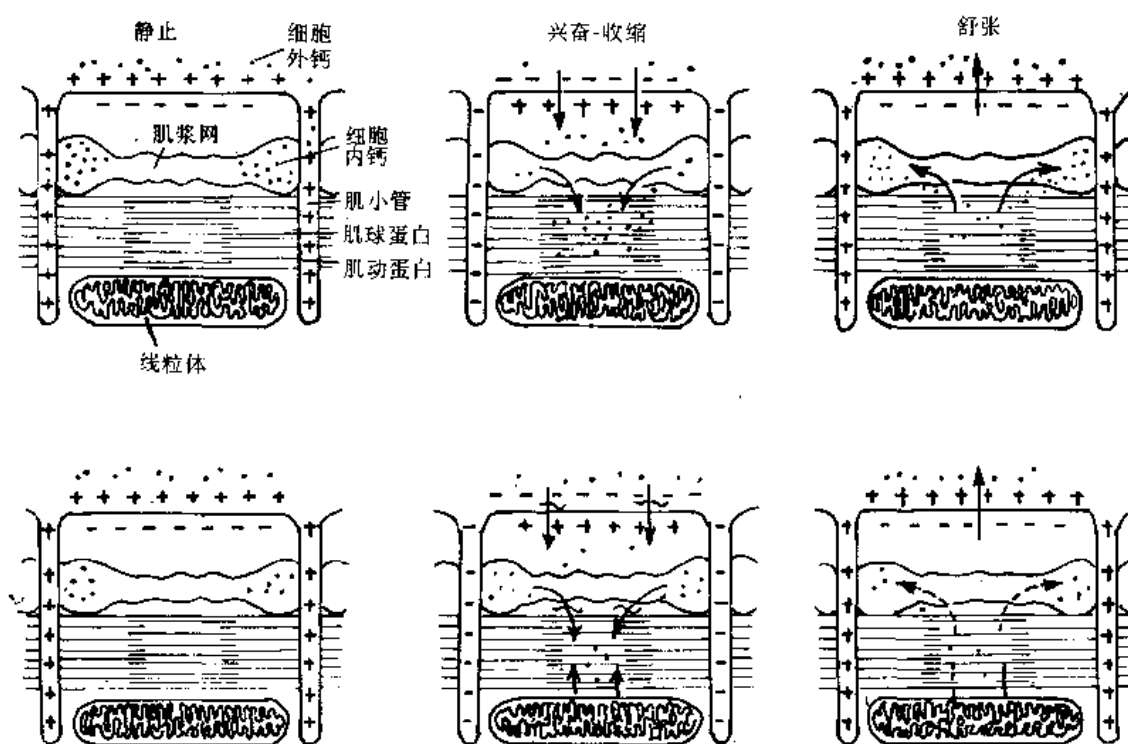


图 12-4 正常（上）和心力衰竭（下）时心肌兴奋-收缩偶联

下中图：钙内流和肌浆网释放钙受阻

（引自卢兴，1992）

个因素。

(3) 肌钙蛋白与 Ca^{2+} 结合障碍：完成兴奋-收缩偶联过程，不但需要使胞浆中 Ca^{2+} 浓度迅速达到“收缩阈值”（即 Ca^{2+} 由 10^{-7}mol/L 升至 10^{-5}mol/L ），而且还需与肌钙蛋白迅速结合。如 Ca^{2+} 与肌钙蛋白结合障碍，兴奋-收缩偶联过程也难以完成。心力衰竭时，因血流量减少或血流缓慢，发生循环性缺氧，以致酵解过程增强，酸性代谢产物增多，引起酸中毒。酸中毒可导致：① H^{+} 与 Ca^{2+} 竞争肌钙蛋白的结合位置（TnC）， H^{+} 增多就取代 Ca^{2+} 而与肌钙蛋白 TnC 结合，肌动蛋白作用点不能暴露，肌动-球蛋白复合体难以形成，兴奋-收缩偶联障碍；且 H^{+} 与肌钙蛋白的亲合力远较 Ca^{2+} 的亲合力大；② 细胞内 H^{+} 增多，增加肌浆网与 Ca^{2+} 的亲合力，并且结合牢固，除极化时释放 Ca^{2+} 缓慢，使兴奋-收缩偶联障碍。③ 酸中毒又可引起高钾血症。

酸中毒还可抑制磷酸果糖激酶、丙酮酸脱氢酶、3-磷酸甘油醛脱氢酶等的活性，以及破坏线粒体功能，影响心肌能量代谢，使心肌收缩性减弱。严重酸中毒可破坏心肌细胞，产生不可逆性改变，也可使心肌收缩性减弱。

（二）心室舒张功能和顺应性异常

心脏的射血功能不但取决于心肌的收缩性，还决定于心室的舒张功能和顺应性。前者保证心脏把流入心室的血液射出，而后者保证血液流入心室。“射出”和“流入”是完成心脏射血功能同等重要的基本因素。由心肌舒张功能障碍引起的心力衰竭，约占 30%。可见研究心脏舒张功能障碍，对阐明心力衰竭的发生机制和治疗具有重要作用。

1. 心脏舒张功能障碍 心脏的舒张是以主动的舒缓（relaxation）开始的，包括心室

肌的舒缓和心室的顺应性(compliance)。所谓心肌舒张性是指在心肌收缩后其张力下降和伸长的能力,即心肌收缩后恢复到原来容积和压力的能力,或心室肌纤维恢复到舒张末期长度的能力,它是决定心室舒张功能的基础。导致心室舒张功能障碍的机制,尚不清楚,可能与下列因素有关:①钙离子复位延缓;心力衰竭时由于ATP供给不足,或肌浆网 Ca^{2+} -ATP酶活性降低,使 Ca^{2+} 的复位(移至胞外或被重新摄入肌浆网)延缓,胞浆中 Ca^{2+} 浓度不能迅速降到使脱离肌钙蛋白的水平,导致心肌舒张延缓。②肌球-动蛋白复合体解离障碍;要使肌球-动蛋白复合体(横桥)解离,不但需要 Ca^{2+} 从肌钙蛋白结合处及时脱离,而且,还需要ATP的参与,因为在收缩期形成肌球-动蛋白复合体在获得ATP后,才能解离为肌球蛋白-ATP和肌动蛋白,使心肌舒张。心力衰竭时,可能由于肌钙蛋白与 Ca^{2+} 的亲合力增加,使 Ca^{2+} 难以脱离或因ATP不足,使肌球-动蛋白复合体难以解离,致使心肌处于不同程度的收缩状态,心肌舒张功能障碍。③心室舒张负荷降低:心室舒张功能不但决定于心肌本身的舒张性能,还决定于心室舒张负荷的高低。心力衰竭时,由于心肌收缩性减弱,收缩时心脏几何构型改变不明显,产生舒张势能减小,影响心室充分舒张;主动脉瓣关闭后的冠脉血液迅速灌流,是促使心室舒张的重要因素。心脏疾患时,或因冠脉阻塞性病变,或因室壁张力和室内压增大(如高血压病和心肌病),或因心率过快等,都会引起冠脉的灌流不足,从而影响心室舒张功能。

2. 心室顺应性降低 心室顺应性(ventricular compliance)是指心室在单位压力变化下所引起的容积改变(dv/dp),而心室僵硬度(ventricular stiffness)是指在单位容积变化下所引起的压力改变(dp/dv)。心室顺应性(或僵硬度)常以心室舒张末期压力(纵轴)-容积(横轴)曲线(P-V曲线)表示之。当心室顺应性降低(或僵硬度升高)时,P-V曲线向左上移位;反之,则向右下移位(图12-5)。

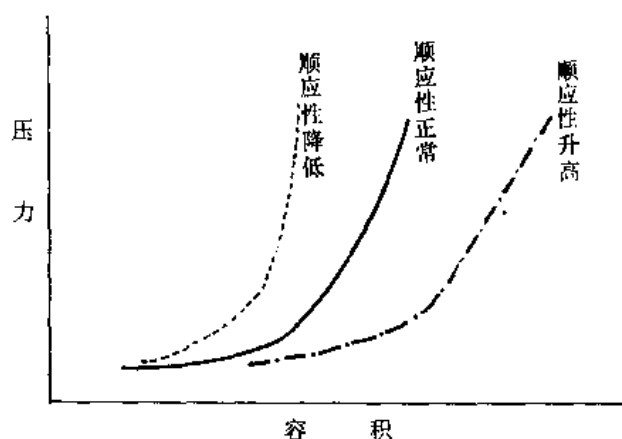


图12-5 心室压力-容积(P-V)曲线

引起心室顺应性降低的主要原因是室壁厚度增大(如心肌肥大)和(或)室壁组成成分的改变如炎症细胞浸润、水肿、间质增生和心肌纤维化等。另外,当心包炎或心包填塞时,心肌本身舒张顺应性早期可能正常,以后因心脏舒张受限,可导致心室顺应性降低。

心室顺应性降低,在诱发或加重心力衰竭上有重要作用。这是因为:①心室顺应性降低可妨碍心室的充盈。②由于P-V曲线明显左移(斜率增大),故当左室舒张末期容积扩大时,将引起更明显的左室舒张末期压力升高和肺静脉压升高,导致肺淤血、水肿等左心衰竭征象。此时心肌收缩性仍可正常,称之为顺应性降低性心力衰竭。③妨碍冠脉灌注。因冠脉血液灌注量的 $\frac{2}{3}$ 是在心脏舒张期灌注的,当心脏舒张不全特别在心率过快时,可严重影响冠脉血液灌注量,加重心肌缺血、缺氧。

另外,引起心力衰竭的原因,特别是心肌梗塞、心肌炎等,可使心肌各部分的生化

代谢、电活动和舒缩性能受损的程度和顺序不同。这样就可能出现心脏各部分的舒缩活动有时间上和空间上的不协调性，从而影响心脏的舒张充盈和心泵功能，使心输出量减少，在心力衰竭的发生中也起一定的作用。

最后，应当强调指出，心肌的收缩性、心室的舒张功能以及顺应性是密切相关的。临床上心力衰竭的发生发展，往往是多种机制共同作用的结果。但由于引起心力衰竭的原因不同，心力衰竭发生的基本机制也不同。多数心力衰竭主要由于心肌收缩性减弱所致，有的主要是舒张功能障碍和心室顺应性异常的结果，也有的是两者兼有。另外，随着心力衰竭发展阶段和程度的不同，参与作用的基本机制也有所不同，例如，当心脏因压力负荷过度而发生心肌肥大时，随着室壁的增厚，首先出现舒张顺应性逐渐降低，心脏的舒张充盈受限，当心脏由代偿转为代偿失调而发生扩张时，心肌的收缩性减弱在引起心力衰竭中的作用就逐渐突出起来。当然，在一些病例，心室各部舒缩活动的不协调性，在心力衰竭的发生中也可能起着一定作用。

四、心力衰竭时机体的主要功能、代谢变化

心力衰竭时机体发生一系列的功能、代谢变化的根本原因在于心泵功能降低，导致心输出量减少，动脉系统血液充盈不足，静脉系统血液淤滞，于是各器官、组织血液灌注不足，发生淤血、水肿和缺氧，从而引起器官功能障碍和代谢改变。这些改变主要决定于心力衰竭的缓急、程度和发生部位。

(一) 心血管系统的变化

1. 心功能的变化 心功能降低是心力衰竭时最根本的变化，主要表现为心泵功能、心肌收缩性能、舒张性能和顺应性等降低，从而引起一系列血液动力学变化。

(1) 心力贮备降低：心力贮备是指心输出量随机体代谢需要而增长的能力，亦称泵功能贮备，包括心搏量贮备和心输出量贮备。心力贮备降低是各种心脏疾病导致心功能降低时最早出现的改变，如心肌梗塞所致低输出量性心力衰竭或动-静脉瘘导致的高输出量性心力衰竭，在安静情况下，心功能指标正常，但此时心力贮备已明显降低。

(2) 心泵功能变化：心力衰竭时心泵功能降低。其常用的评价指标有：①心输出量降低：心输出量 (cardiac output, CO, L/min) 是反映心泵功能的综合指标，包括每搏及每分心输出量 (正常为 3.5~5.5L/min)，在心力衰竭时两者均降低。②心脏指数降低：心脏指数 (cardiac index, CI, L/min. m²) 是单位体表面积的分心输出量，正常值为 2.5~3.5L/min. m²，心力衰竭时心脏指数降低，多数在 2.5L/min. m² 以下，在少数高输出量性心力衰竭患者，心脏指数可大于 3.5L/min. m²，但由于组织代谢率升高，血流加快等原因，这样的心脏指数仍嫌相对不足。

心力衰竭早期心输出量和心脏指数都降低，但由于机体的代偿功能，安静状态下的心输出量和心脏指数通常在正常范围之内。因此，测定安静状态下的心输出量和心脏指数不能反映心力衰竭早期的心泵功能状态。

(3) 心肌收缩功能的变化：心力衰竭时心肌收缩功能降低。其常用的评价指标有：①射血分数降低：射血分数 (ejection fraction, EF) 是指心室舒张末期容积 (ventricular end diastolic volume, VEDV) 和心室收缩末期容积 (ventricular end systolic volume, VESV) 之差，即每搏量 (stroke volume, SV) 与心室舒张末期容积之比值。正常左室的射血分数为

0.56~0.78。它是反映心功能尤其是收缩功能的常用指标。心力衰竭时，特别是急性心力衰竭，由于心肌收缩性减弱，使每搏量减少，因而心室收缩末期余血较多，心室舒张末期容积也必然增大，故射血分数降低，有时可降至0.3以下。②心肌最大收缩速度降低：心肌最大收缩速度(V_{max})是指负荷为零时的心肌最大收缩速度，须通过左室压力动态变化所投影的图来计算，测量比较复杂。但它能准确反映心肌的收缩性。心力衰竭时心肌收缩性减弱， V_{max} 减小。③心室压力上升的最大变化速率($+dp/dt \max$)减小：心室 $+dp/dt \max$ (ventricular dp/dt maximum)是指心室等容收缩期中心室内压上升的最大速度，即心室内压力上升随时间的最大变化率(kPa/sec)，它可反映心肌的收缩性。心肌收缩性减弱时此值减小。

(4) 心室舒张功能和顺应性的变化：心力衰竭时心室舒张功能和顺应性降低。其常用的指标有：① $-dp/dt \max$ ： $-dp/dt \max$ 是指心室在等容舒张期内压力下降的最大变化率(单位为kPa/sec)。心力衰竭时， $-dp/dt \max$ 降低。②T-值：T-值是指等容舒张期室内压下降的时间常数，单位是ms。心力衰竭时心室舒张功能降低，T-值延长。③心室充盈量(舒张末期容积减去收缩末期容积)和充盈率(单位时间内血液充盈量)。充盈率=充盈量/充盈时间。心力衰竭时，心室舒张功能异常，该指标降低。

(5) 心室舒张末期压力(或容积)增高：这也是心力衰竭时出现较早的变化。①左室舒张末期压力增高：当左室收缩功能减弱或容量负荷过度时，可使左室舒张末期压力(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP)增高，正常为 $<1.6\text{kPa}$ ($<12\text{mmHg}$)。因临床上测定LVEDP比较困难，多用肺动脉楔压(pulmonary artery wedge pressure, PAWP)或称肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)来代替LVEDP，反映左室功能状态，因为PAWP接近左房压和LVEDP。正常值 0.93kPa (7mmHg) (平均压)。左心衰竭时由于LVEDP显著升高，PAWP也明显高于正常。②右室舒张末期压力升高：右室舒张末期压力(right ventricular end diastolic pressure, RVEDP)增高是右心衰竭时重要的血流动力学改变，主要反映右室功能减弱，容量负荷过度或其舒张顺应性降低。临床上常用中心静脉压(central venous pressure, CVP)反映右房压并估计右室舒张末期压力。CVP升高， $>1.18\text{kPa}$ ($>12\text{cmH}_2\text{O}$)，说明回心血量已超过心脏容量负荷的最大限度，或者右室射血功能降低，不能把回心血量完全排出。心力衰竭时，CVP明显升高。但当伴有外周循环衰竭时，因大量血液淤积于外周循环中，使回心血量减少，CVP不但不升高甚至降低。

2. 动脉血压的变化 急性心力衰竭(如急性心肌梗塞)时，因心输出量急剧减少，使动脉血压下降，组织灌流量减少，甚至发生心源性休克。慢性心力衰竭时，机体可通过压力感受器反射使外周小动脉收缩和心率加快，以及通过血量增多等代偿活动，一般使动脉血压维持正常，这有利于保证生命重要器官心、脑的血液供应，维持机体的功能活动。

3. 淤血和静脉压升高 心力衰竭时由于钠水潴留，使血量增加，又因心室舒张末期容积增大和压力升高以致静脉血回流受阻，发生静脉淤血。静脉淤血和交感神经兴奋导致小动脉、小静脉发生收缩，使静脉压升高。

左心衰竭时引起肺循环静脉淤血和静脉压升高，肺毛细血管压力也随之升高，严重时会导致肺水肿(心源性肺水肿)。肺淤血、水肿可引起呼吸困难。

右心衰竭引起体循环静脉淤血和静脉压升高，且其程度与心力衰竭的程度相关。当上腔静脉、下腔静脉压力升高时，使颈外静脉、手背静脉等浅表静脉异常充盈，表现为颈静脉怒张、颈静脉搏动，这些比肝肿大、水肿出现的早，是右心衰竭早期征象。右心衰竭时淤血和静脉压升高是引起心性水肿的主要机制之一。

4. 血量增加及血流缓慢 血量增加主要见于慢性充血性心力衰竭。血量的增加，一方面因肾缺血，肾素-血管紧张素系统被激活，醛固酮分泌增加，抗利尿激素增多，使钠、水重吸收增加，导致钠、水潴留，故血浆量增加。另一方面，因肾分泌的促红细胞生成素增多，促进骨髓造血功能增强，红细胞生成增多。血量增加在一定程度上可以改善组织的血液供应，减轻组织缺氧，但同时又可加重心脏的负荷，促使心力衰竭的发生。

血流速度缓慢也是心力衰竭时常见的变化之一。测定循环时可见臂-舌循环，及臂-肺循环时间延长。由于血流缓慢，使组织缺氧，进而加重各器官的功能障碍。

(二) 呼吸功能的变化

呼吸功能的改变是左心衰竭时最早出现的症状，主要表现是：

1. 呼吸困难 呼吸困难 (dyspnea) 是指患者主观感到呼吸费力或“喘不过气”的感觉，实际上还伴有呼吸肌用力，呼吸频率、幅度以及呼气与吸气时间比等各种客观变化。

(1) 呼吸困难的机制：呼吸困难的基础是肺淤血、水肿。肺淤血、水肿引起呼吸困难的机制是：①肺顺应性降低：患者要吸入与正常同量的空气时，须使呼吸肌作出更大的功和耗费更多的能，故易感到呼吸费力；同时，因肺的顺应性降低，不易被扩张，吸气时呼吸道的扩大程度相对加大，对呼吸道平滑肌牵张感受器的刺激也相对加强，使吸气的反射性抑制出现较快，结果吸气幅度变浅，频率加快。②肺淤血、水肿时，肺泡通气/血流比值失调，引起低氧血症；低氧血症可反射性地兴奋呼吸中枢，引起呼吸运动增强。呼吸困难导致呼吸肌做功和耗氧量增加，进而又加重呼吸困难。③肺毛细血管压力增高和（或）肺间质水肿，刺激肺泡毛细血管感受器，经迷走神经传入中枢，反射性引起呼吸中枢兴奋，呼吸运动增强，使患者感到呼吸费力。④当肺淤血、水肿时，常伴有支气管粘膜充血、水肿（支气管静脉血量增多），使呼吸道阻力增大，患者感到呼吸费力。

(2) 呼吸困难的表现形式：①劳力性呼吸困难：左心衰竭的最早表现之一，是指伴随着体力活动而出现的呼吸困难，休息后即行消失。其发生机制：①体力活动时回心血量增多，加重肺淤血，造成肺毛细血管压力升高，肺顺应性降低、气道阻力增大，患者感到呼吸困难；②体力活动时，心率加快，耗氧量增加，舒张期缩短，左心室充盈减少，加重肺淤血；③体力活动时，需氧量增加，但因缺氧，二氧化碳潴留，刺激呼吸中枢，发生呼吸困难。②端坐呼吸：患者在安静情况下也感到呼吸困难，平卧时尤为明显，故常被迫切采取端坐位或半卧位以减轻呼吸困难的程度，称为端坐呼吸 (orthopnea)。其发生机制主要是体位对心输出量和肺活量的影响。①平卧位时，机体下半身的血液回流增多，加重肺淤血、水肿，而端坐位，血液由于重力作用，部分（可达 15%）转移至腹腔和下肢，使回心血量减少，肺淤血减轻；②平卧位，特别是伴有肝肿大、腹水时，因膈位置升高，妨碍膈肌运动，胸腔容积变小，使肺活量进一步降低（平均降低 25%）。端坐位则膈下移，胸腔容积变大，肺活量增加，减轻呼吸困难；③平卧位，下肢水肿液吸收入血增多，端坐位则水肿液吸收减少，肺淤血减轻。③夜间阵发性呼吸困难：是左心衰竭的典型表现。患者夜间入睡后常突然感到气闷而被惊醒，称为夜间阵发性呼吸困难 (paroxysmal nocturnal

dyspnea)。此时，患者被迫坐起喘气和咳嗽，才稍感好转。其发生机制是：①端坐呼吸的患者入睡后往往滑向平卧位，因而下半身静脉血回流增多，且在白天因重力关系积聚在下垂部位组织间隙中的水肿液吸收入血增多，使肺淤血、水肿加重；加之膈肌上移，肺活量减小，发生呼吸困难。②入睡后迷走神经兴奋性相对升高，使支气管收缩，通气道阻力增大；③入睡后中枢神经系统处于抑制状态，神经反射的敏感性降低，只有当肺淤血比较严重、 PaO_2 降到一定水平时，才足以刺激呼吸中枢，使患者突感呼吸困难而被憋醒。如果患者在发作时伴有哮鸣音，则称为心性哮喘（cardiac asthma），可能与患者有潜在的支气管炎诱发支气管痉挛有关。

2. 急性肺水肿 是急性左心衰竭最严重的表现，多见于有劳力性呼吸困难或经常发作夜间阵发性呼吸困难的患者。由于肺毛细血管内压力升高，或因缺氧使肺毛细血管通透性增大，使血浆等滤入肺泡，或因水肿液破坏肺泡表面活性物质，使肺泡表面张力增大，肺毛细血管内水分被吸入肺泡和肺间质中，发生急性肺水肿。此时，患者出现紫绀、呼吸困难、端坐呼吸、咳嗽、咯粉红色（或无色）泡沫样痰等症状和体征。

（三）其他器官功能的改变

1. 肝功能改变 右心衰竭时，由于体循环静脉淤血，使肝淤血、肿大；加之，心输出量减少，使肝动脉血液灌流不足，造成肝功能障碍。久之，使肝细胞发生变性、坏死和纤维组织增生，严重时发展为心源性肝硬化。由于肝淤血、肿大，质地较软（发展为心源性肝硬化，质地变硬），压痛明显，肝-颈反流征阳性。右心衰竭在短期内急剧加重者，肝急剧增大，常伴有右上腹部及剑突下剧痛及黄疸，血清谷丙转氨酶活性显著增高。

脾也可因淤血而肿大，引起脾功能亢进。

2. 胃肠功能的改变 因胃肠淤血和动脉血液灌流不足，使消化功能障碍，表现为消化不良、食欲不振。有时因胃肠粘膜淤血、水肿，出现恶心、呕吐和腹泻。

3. 肾功能变化 肾因淤血、血流量减少，肾功能降低，常出现少尿或者夜尿。夜尿是因为夜间平卧后，肾血流量增加，对白天蓄积的水肿液排出加强所致。

4. 脑功能改变 严重心力衰竭时因大脑供血不足，患者常出现头晕等症状。

此外，心输出量减少 肌肉血流量不足，常使患者感到肌无力，体力活动时更为明显。

（四）水、电解质和酸碱平衡紊乱

心力衰竭时水、电解质和酸碱平衡发生一系列改变，主要有：

1. 水平衡紊乱 心力衰竭时可引起心性水肿。心性水肿的分布和心力衰竭的发生部位有关。左心衰竭主要引起肺水肿（心源性肺水肿）。右心衰竭主要引起全身水肿。其典型表现是皮下水肿，随体位变动，可波及躯体各部，严重时可有腹水、胸水和心包积水（参见水肿章）。

2. 电解质平衡紊乱

（1）低钠血症：心力衰竭时出现缺钠性低钠血症和稀释性低钠血症。前者因长期间盐、应用强效利尿剂或呕吐、腹泻等，使钠丢失过多所致。后者因水的潴留大于钠的潴留。

（2）低钾血症：除与继发性醛固酮增多有关外，多数是因长期使用排钾利尿药所致。此外患者食欲不振、摄钾过少，呕吐、腹泻等也是低钾血症的原因。

（3）低镁血症：心力衰竭时由于：①长期使用利尿药，使尿镁排出增多；②继发性

醛固酮分泌增多也促进肾脏排镁；③肠粘膜淤血使镁吸收障碍，加之营养补充不足，更易造成低镁血症。

3. 代谢性酸中毒 由于心力衰竭时，低氧血症（循环性缺氧及低张性低氧血症），使有氧氧化减弱，无氧酵解增强，酸性代谢产物（乳酸）增多；加之，肾排酸保碱功能障碍，更促使发生代谢性酸中毒，加重心力衰竭。

五、心力衰竭的防治原则

防治心力衰竭除了积极防治原发病、消除诱因外，针对心力衰竭的类型、程度及其发展的阶段不同，按照每个病人的不同情况，慎重地进行治疗。一般应注意以下几个原则。

（一）改善心脏的舒缩功能

1. 改善心肌的收缩性 主要适用于因心肌收缩性减弱所致的心力衰竭。可选用适当的正性肌力药物，如洋地黄类药物等，增加心肌收缩性，提高心输出量。

2. 改善心肌舒张顺应性能 主要适用于室壁顺应性降低和心室舒张不全所致的心力衰竭，可合理选用钙拮抗剂，以减少胞浆内钙浓度，改善心肌舒张性能。

（二）减轻心脏前、后负荷，提高心输出量

1. 降低心脏后负荷 心力衰竭时可通过各种神经体液机制使心脏后负荷增加，从而加大心室的射血阻抗和降低心脏的射血量，此时如果适当、合理地选用动脉血管扩张药如肼苯哒嗪（hydralazine）等，不但可降低左室的射血阻抗，提高心输出量和改善外周灌注，还可因射血阻抗和血压降低以及室壁张力减小，使心肌耗氧量降低。

2. 调整心脏前负荷 心力衰竭时，心脏前负荷（心室充盈压）可高可低（急性心力衰竭时，心脏前负荷可降低），应当把充盈压调整到适宜的高度，对于急性心肌梗塞患者，肺毛细血管楔压（相当于LVDEP）维持在2~2.4kPa（15~18mmHg）时最为合适。低于此值表示血容量不足，每搏输出量将会减少。前负荷过重时，不但不能使每搏量增加，反而会诱发心力衰竭。因此，给心肌梗塞患者或其他心力衰竭病人输液时，可用扩张静脉血管的药物，如硝酸甘油等以减少回心血量，不但可减小左室舒张末期容积，使肺循环淤血减轻，心肌耗氧量降低，而且，使左室舒张末期压降低，增大舒张期冠脉灌注流的梯度，增加冠脉灌流量。

此外，对伴有心室充盈压过高和心输出量降低的患者，可同时应用扩张动脉和静脉血管的药物如硝普钠（Na-nitroprusside）等降低心脏的前、后负荷，改善心脏的射血功能。

（三）控制水肿、降低血容量

这是治疗慢性充血性心力衰竭的重要措施，除限制食盐外，主要是适当、合理选用利尿药。

（四）纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱

在心力衰竭发展过程中，尤其是治疗不当时，经常会发生水、电解质和酸碱平衡紊乱，这不但会加重心力衰竭，而且会妨碍心力衰竭的治疗效果。因而，纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱，也是治疗心力衰竭的重要原则之一。应强调指出，纠正低钾血症时，不要忘记同时纠正低镁血症。因为这两者常常伴随发生，如果单纯纠正低钾血症，往往不易奏效。

（张万年）

第十三章 肺病理生理学

第一节 概 述

肺不仅具有呼吸功能，还有非呼吸功能（nonrespiratory function），即防御、滤过和代谢功能，这些功能的变化对某些疾病的发生发展具有重要作用。

一、呼吸功能与呼吸功能障碍

肺与呼吸道组成呼吸系统，行使外呼吸功能（respiratory function）。外呼吸包括肺泡气与外界空气之间进行气体交换的肺通气，和肺泡气与血液之间气体交换的肺换气。

外呼吸功能障碍也可分为肺通气障碍和肺换气障碍，严重时使动脉血氧分压（ PaO_2 ）降低，有的尚伴有二氧化碳分压（ PaCO_2 ）升高，导致呼吸衰竭。肺通气不足或通气过度可引起呼吸性酸中毒或呼吸性碱中毒（参阅酸碱平衡紊乱章）。

二、防御功能与防御功能障碍

人每天吸入的空气在 10000L 以上，其中可能含有大量微生物、有害的粉末或毒物，这些都可成为肺部的炎症、肿瘤及全身性疾病的原因。一般情况下肺和呼吸道的防御功能（defensive function）可将这些致病因子排出、灭活及清除。但如吸入的致病因子过多或作用过强，或（和）肺的防御功能降低，就可能引起疾病发生。

呼吸系统的防御功能包括非特异性防御和特异性防御功能。

（一）非特异性防御机制

吸入气中悬浮的固体颗粒和有害气体一部分随呼气运动呼出，一部分沉积于呼吸道或肺泡上皮表面，由防御机制将其清除。

固体悬浮物的清除：较粗大的颗粒多沉积在上呼吸道，直径为 $1\sim 5\mu\text{m}$ 的颗粒则沉积在小气道，由气道粘膜上的粘液纤毛装置运送至咽部后被吞咽或咳出；直径小于 $1\mu\text{m}$ 的颗粒被吸入肺泡，主要靠肺泡巨噬细胞清除。肺泡巨噬细胞将异物吞噬后，可通过溶酶体将其分解清除；有些颗粒巨噬细胞不能将其分解消化，则由巨噬细胞运送至细支气管，再由粘液纤毛运动排出，极少数带吞噬颗粒的巨噬细胞可进入淋巴管，输送至淋巴结，甚至可进入血液。

呼吸道分泌物除了具有粘附异物的作用外，还含有溶菌酶、补体等非特异性免疫因子，可杀灭吸入的微生物；含有 α_1 抗胰蛋白酶可减少蛋白酶对组织的损伤。

有害气体的清除：有刺激性的气体和固体悬浮物均可刺激呼吸道粘膜，反射性地引起喷嚏、咳嗽，将之排出。水溶性的成分容易被呼吸道粘膜吸收，吸入肺泡后可大量被吸收，有毒气体的吸收可造成组织损伤，甚至引起全身性中毒，例如长时间吸入高浓度氧引起氧中毒，吸入 SO_2 、 NH_3 和 Cl_2 等气体引起支气管炎和肺水肿。

（二）特异性防御机制

抗原作用于呼吸道，量小时仅引起呼吸道局部的免疫反应，抗原量大时可引起全身

性免疫反应。在上呼吸道形成的免疫球蛋白主要是分泌型IgA，具有中和病毒与毒素、凝集微生物，以及减少细菌与上皮表面附着等作用。支气管肺泡洗出液中的免疫球蛋白与血清中的免疫球蛋白成分相仿，主要是IgG。洗出之淋巴细胞主要是T细胞。但呼吸系统清除微生物的主要效应细胞是巨噬细胞，而不是T细胞。特异性防御机制中也必须有巨噬细胞的作用。巨噬细胞将抗原吞噬进行处理后，将抗原信息传递给T细胞，导致特异性免疫反应。T细胞产生的淋巴因子又能吸引和激活巨噬细胞，被激活的巨噬细胞杀菌能力增强但是非特异性的，如在结核病中被激活的巨噬细胞不仅对结核菌，对其它细菌的作用也增强。

虽然存在上述非特异性与特异性防御功能，呼吸系统的感染性疾病和肿瘤的发病率仍然很高，因为防御功能的作用是有限的。吸烟、污染的空气、过分干燥或寒冷的空气等的吸入，可损伤呼吸道粘膜，影响粘液纤毛运动。呼吸系统本身的病变、有些器官的疾病和免疫缺陷病等可能降低呼吸系统的防御能力，使病人不能充分清除吸入气中的致病因子而发病。例如吸烟可使呼吸道纤毛运动减弱，纤毛细胞减少，纤毛变短而不规则，肺泡巨噬细胞也可受损，故吸烟者易患支气管炎。

三、滤过功能与栓塞

全身的静脉血都要经过肺循环再流入体动脉，肺所处的这种解剖位置使它具有重要的血液滤过功能，将血液中的各种栓子，如血块、纤维蛋白、聚集的白细胞、癌细胞、脂肪粒等阻拦在肺血管中，避免栓子进入体动脉引起脑栓塞、心肌梗塞等致命的后果。

肺栓塞一般不易引起组织坏死，因为肺还有支气管循环供给血液，有的栓子可被肺血管中的酶，如纤维蛋白溶酶等分解，或被吞噬细胞清除；有的栓子（如含菌的栓子或癌细胞）在肺中可形成肺脓肿或转移性肺癌。

肺内或肺外的分流可影响肺的滤过功能，静脉血中的栓子可部分绕过肺微血管而流入体动脉，引起其他器官的栓塞。

除的血管活性物质有白三烯、前列腺素类（包括PGE₁、PGE₂、PGF_{2α}、TXA₂）、缓激肽、5-HT、乙酰胆碱和去甲肾上腺素等；肺能生成却不能或极少清除的有PGA₂、PGI₂、组胺、肾上腺素、异丙肾上腺素、多巴胺、血管活性肠肽和P物质等；血管紧张素Ⅰ在肺血管中经血管紧张素转换酶作用转变为血管紧张素Ⅱ，后者也不被肺灭活。

上述血管活性物质的作用：有的使血管收缩如去甲肾上腺素、血管紧张素Ⅰ、白三烯、TXA₂、PGF_{2α}等；有的则使血管扩张，如PGI₂、PGE₁、缓激肽、VIP等；有的使血管通透性增高，如白三烯、组胺、5-HT、P物质等；有的使血小板聚集，如TXA₂、PGE₂、5-HT等。

肺的这种代谢功能具有重要的生理和病理生理学意义。例如，抗原抗体反应促使肺内肥大细胞等生成并释放白三烯、组胺、缓激肽和某些前列腺素，可导致支气管哮喘的发作；一种蝰蛇毒能抑制血管紧张素转换酶，使血管紧张素Ⅱ生成减少和缓激肽的灭活减少，从而可导致致死性低血压；肺血管内皮损伤时，由于PGI₂的生成减少和TXA₂及5-HT等灭活障碍，促使血小板聚集及静脉内血栓的形成等。

第二节 呼吸衰竭

呼吸为气体交换过程，完整的呼吸功能包括外呼吸、内呼吸和气体运输功能。

呼吸衰竭（respiratory failure）指的是由于外呼吸功能的严重障碍，以致动脉血氧分压低于正常范围，伴有或不伴有二氧化碳分压增高的病理过程。正常人在静息时的PaO₂随年龄及所处海拔高度而异。成年人在海平面的正常范围为：PaO₂ = (13.3 - 0.043 × 年龄) ± 0.667kPa。PaCO₂的正常范围为5.33 ± 0.67kPa，极少受年龄的影响。一般以PaO₂低于8kPa（60mmHg），PaCO₂高于6.67kPa（50mmHg）作为判断呼吸衰竭的标准。

呼吸衰竭必定有PaO₂降低。根据PaCO₂是否升高，可将呼吸衰竭分为低氧血症型（Ⅰ型）和高碳酸血症型（Ⅱ型）；根据主要发病机制的不同，可分为通气性和换气性呼吸衰竭；根据原发病变部位不同可分为中枢性和外周性呼吸衰竭；根据病程经过不同可分为急性和慢性呼吸衰竭。

一、原因和发病机制

外呼吸包括肺通气和肺换气两个基本环节。肺通气是通过呼吸运动使肺泡气与外界气体交换的过程；肺换气则是肺泡气与血液之间的气体交换过程。呼吸衰竭是由肺通气障碍或（和）肺换气功能障碍所致。肺换气功能障碍又包括弥散障碍、肺泡通气与血流比例失调以及解剖分流增加。

（一）肺通气功能障碍

肺通气是在呼吸中枢的调控下，通过呼吸肌的收缩和松弛，使胸廓和肺作节律性的扩大和缩小得以实现的。正常成人在静息时肺通气量约为6L/min，其中死腔通气约占30%，肺泡通气量约为4L/min。肺泡通气量为有效通气量，当肺通气功能障碍使肺泡通气不足时可发生呼吸衰竭。

1. 肺通气障碍的类型与原因

（1）限制性通气不足：吸气时肺泡的扩张受限制所引起的肺泡通气不足称为限制性通气不足（restrictive hypoventilation）。通常吸气运动是吸气肌收缩引起的主动过程，呼气则是肺泡弹性回缩和肋骨与胸骨借重力作用复位的被动过程。主动过程容易发生障碍，

导致肺泡扩张受限。其原因有：①呼吸肌活动障碍：中枢或周围神经的器质性病变如脑外伤、脑血管意外、脑炎、脊髓灰质炎、多发性神经炎等；由过量镇静药、安眠药、麻醉药所引起的呼吸中枢抑制；呼吸肌本身的收缩功能障碍如重症肌无力、低钾血症等，均可累及吸气肌收缩功能而引起限制性通气不足。②胸廓的顺应性降低：严重的胸廓畸形、脊柱后侧凸、多发性肋骨骨折、胸膜纤维化等可限制胸廓的扩张。③肺的顺应性降低：肺泡的弹性回缩力是由肺泡间隔中的弹性纤维和胶原纤维与肺泡内层的表面张力所形成。严重的肺纤维化或肺泡表面活性物质减少可降低肺的顺应性，使肺泡扩张的弹性阻力增大而导致限制性通气不足。肺泡表面活性物质减少的原因有Ⅱ型肺泡上皮细胞发育不全（婴儿呼吸窘迫综合征）或急性受损（成人呼吸窘迫综合征）所致表面活性物质合成不足和组成的变化，和肺过度通气或肺水肿等所致表面活性物质的过度消耗、稀释和破坏。④胸腔积液和气胸：胸腔大量积液或张力性气胸压迫肺，使肺扩张受限。

(2) 阻塞性通气不足：由气道狭窄或阻塞所致的通气障碍称为阻塞性通气不足 (obstructive hypoventilation)。成人气道阻力正常约为 $0.1 \sim 0.3 \text{ kPa} / (\text{s} \cdot \text{L})$ ，呼气时略高于吸气时。其中 80% 以上在直径大于 2mm 的支气管与气管，直径小于 2mm 的外周小气道阻力仅占总阻力的 20% 以下。

影响气道阻力的因素有气道内径、长度和形态、气流速度和形式（层流、湍流）等，其中最主要的是气道内径。管壁痉挛、肿胀或纤维化，管腔被粘液、渗出物、异物等阻塞，肺组织弹性降低以致对气道管壁的牵引力减弱等，均可使气道内径变窄或不规则而增加气流阻力，从而引起阻塞性通气不足。气道阻塞可分中央性与外周性：①中央性气道阻塞：指气管分叉处以上的气道阻塞。阻塞若位于胸外（如声带麻痹、炎症、水肿等），吸气时气体流经病灶引起的压力降低，可使气道内压明显低于大气压，导致气道狭窄加重；呼气时则因气道内压大于大气压而使阻塞减轻，故患者表现为吸气性呼吸困难。如阻塞位于中央气道的胸内部分，吸气时由于胸内压降低使气道内压大于胸内压，故使阻塞减轻；用力呼气时由于胸内压升高而压迫气道，使气道狭窄加重，病人表现为呼气性呼吸困难（图 13-1）。②外周气道阻塞：内径小于 2mm 的细支气管无软骨支撑，管壁薄，又与管周围的肺泡结构紧密相连，因此随着吸气与呼气，由于跨壁压的改变，其内径也随之扩大和缩小。而且吸气时随着肺泡的扩张，细支气管受周围弹性组织牵拉，也使其口径变大和管道伸长；呼气时则相反，小气道缩短变窄。慢性阻塞性肺疾患主要侵犯小气道，不仅可使管壁增厚或痉挛和顺应性降低，而且管腔也可被分泌物堵塞，肺泡

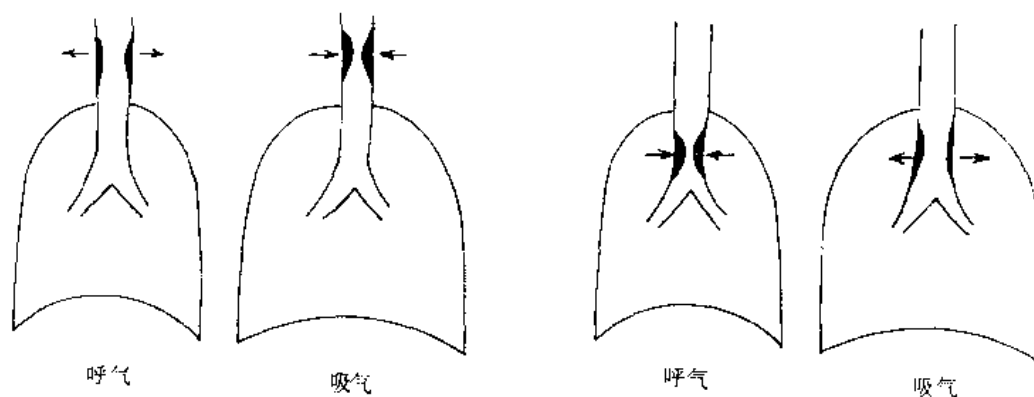


图 13-1 不同部位气道阻塞所致呼气与吸气时气道阻力的变化

壁的损坏还可降低对细支气管的牵引力，因此小气道阻力大大增加，患者主要表现为呼气性呼吸困难。

病人用力呼气时，小气道甚至闭合，使肺泡气难以呼出。这是因为用力呼气时胸内压大于大气压。此时气道压也是正压，压力由小气道至中央气道逐渐下降，在呼出的气道上必然有一部位气道内压与胸内压相等，称为等压点。等压点下游端（通向鼻腔的一端）的气道内压低于胸内压，气道可能被压缩。但正常人的等压点位于软骨性气道，气道不会被压缩，而慢性支气管炎病人由于小气道阻力异常增大，用力呼气时小气道压降更大，等压点因而上移（移向小气道）；或肺气肿病人由于肺弹性回缩力降低，使胸内压增高，致等压点上移，等压点移至无软骨支撑的膜性气道，导致小气道受压而闭合（图 13-2）。

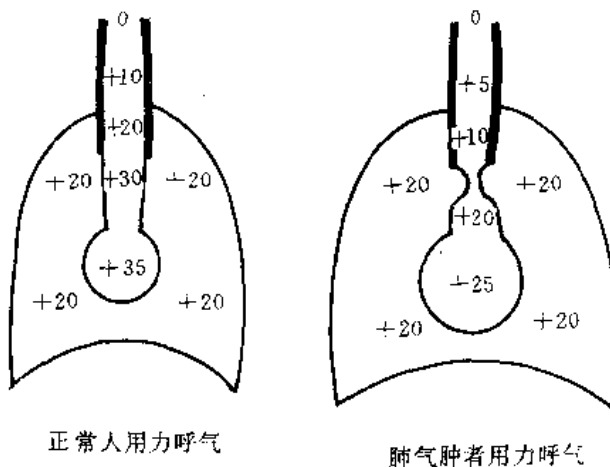


图 13-2 气道等压点上移使用力呼气引起气道闭合
 正常人等压点位于有软骨支撑的气道，故用力呼气不易引起气道闭合；肺气肿者由于肺泡弹性降低使等压点上移至小气道，用力呼气可使小气道闭合
 （压力单位为 cmH_2O ， $1\text{cmH}_2\text{O}=0.098\text{kPa}$ ）

2. 肺泡通气不足时的血气变化 总肺泡通气量不足会使肺泡气氧分压（alveolar PO_2 ， P_AO_2 ）下降和肺泡气二氧化碳分压（alveolar PCO_2 ， P_ACO_2 ）升高，因而流经肺泡毛细血管的血液不能充分动脉化，必然导致 PaO_2 降低和 PaCO_2 升高，而且 PaCO_2 的增值与 PaO_2 降值成一定比例关系，其比值相当于呼吸商（respiratory quotient, R）。因为：

$$R = \frac{\text{P}_A\text{CO}_2 \times \dot{V}_A}{(\text{P}_i\text{O}_2 - \text{P}_A\text{O}_2) \times \dot{V}_A}$$

P_iO_2 为吸入气氧分压（ PO_2 of inspired gas），在海平面为 20kPa （ 150mmHg ）， \dot{V}_A 为肺泡通气量（alveolar ventilation）。

由上式可得：

$$\text{P}_A\text{O}_2 = \text{P}_i\text{O}_2 - \frac{\text{P}_A\text{CO}_2}{R}$$

当 \dot{V}_A 减少一半时， P_ACO_2 由正常的 5.33kPa （ 40mmHg ）增加至 10.7kPa （ 80mmHg ），在 R 为 0.8 时， P_AO_2 就由正常的 13.3kPa （ 100mmHg ）降低至 6.67kPa （ 50mmHg ），因血流经肺后与肺泡气取得平衡的动脉血也发生相应变化，即 PaO_2 为 6.67kPa （ 50mmHg ）和 PaCO_2 为 10.7kPa （ 80mmHg ）， PaCO_2 比正常升高 5.33kPa （ 40mmHg ）， PaO_2 比正常降低 6.67kPa （ 50mmHg ），两变化值之商为 0.8，相当于呼吸商，这是单纯性肺低通气时血气变化的特点（图 13-3）。

PaCO_2 为反映总肺泡通气量变化的最佳指标。 PaCO_2 取决于每分肺泡通气量（ \dot{V}_A ，L/min）与体内每分钟产生的二氧化碳量（carbon dioxide production， VCO_2 ，ml/min）。

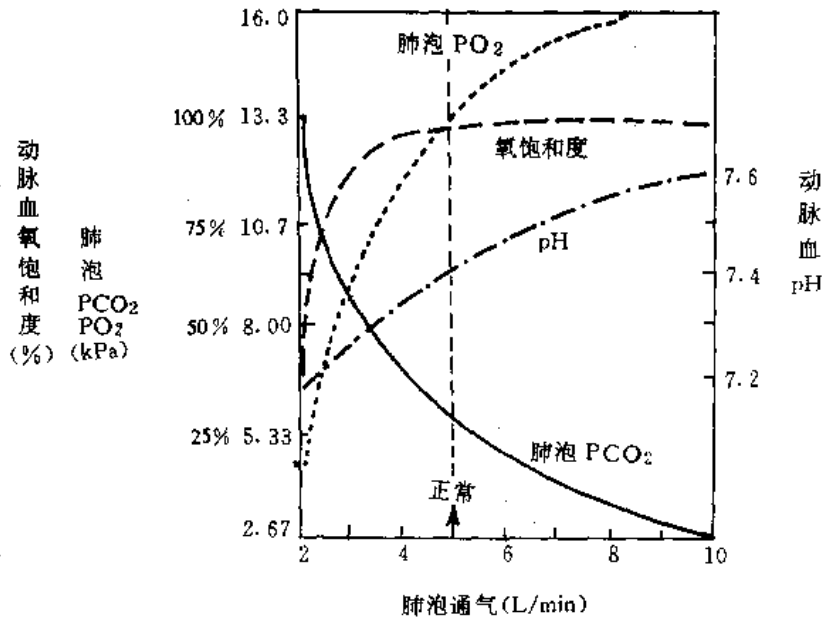


图13-3 肺泡通气与肺泡 PO₂、肺泡 PCO₂、动脉血氧饱和度和动脉血 pH 的关系

可以下式表示之：

$$P_aCO_2 = P_ACO_2 = \frac{0.863 \times VCO_2}{\dot{V}_A}$$

VCO₂为体内每分钟产生的 CO₂量 (ml/min)。

$$VCO_2 = F_ACO_2 \times \dot{V}_A$$

F_ACO₂为肺泡气中 CO₂的浓度。

$$F_ACO_2 = \frac{P_ACO_2}{(P_B - 47)}$$

P_B为大气压，47为肺泡气饱和水蒸气压47mmHg (6.27kPa)。

\dot{V}_A 为在体温37℃和水蒸气饱和状态 (BTPS) 的肺泡气的通气量，换算成为标准状态 (STPD) 即0℃, 101.3kPa (760mmHg) 和干燥的气体容量，当乘以 $\frac{273}{273+37} \times \frac{(P_B-47)}{760}$

$$\text{则 } VCO_2 = F_ACO_2 \times \dot{V}_A = \frac{P_ACO_2}{(P_B - 47)} \times \dot{V}_A \times \frac{273}{273+37} \times \frac{(P_B - 47)}{760}$$

$$P_ACO_2 = \frac{VCO_2}{\dot{V}_A} \times \frac{310}{273} \times 760 = \frac{VCO_2 \text{ (L/min)}}{\dot{V}_A \text{ (L/min)}} \times 863$$

由于 VCO₂常用单位为 ml/min，故化为 L/min 当除以1000。由式中可见，如 VCO₂不变， \dot{V}_A 减少必然引起 P_ACO₂相应地增高。

(二) 弥散障碍

肺泡气与肺泡毛细血管中血液之间进行气体交换是一个物理弥散过程。气体弥散的速度取决于肺泡毛细血管膜 (简称肺泡膜) 两侧的气体分压差、肺泡膜的面积与厚度以及气体的弥散能力。弥散能力又与气体的分子量和溶解度相关。此外，气体弥散量还取决于血液与肺泡接触的时间。弥散障碍 (diffusion impairment) 是指由于肺泡膜面积减少或

肺泡膜异常增厚所引起的气体交换障碍。

1. 弥散障碍的原因

(1) 肺泡膜面积减少：正常成人肺泡总面积约为 80m^2 。静息时参与换气的面积约为 $35\sim 40\text{m}^2$ ，运动时增大。由于储备量大，只有当肺泡膜面积减少一半以上时，才会发生换气功能障碍。肺泡面积减少见于肺实变、肺不张、肺叶切除等。

(2) 肺泡膜厚度增加：肺泡膜的薄部为气体交换的部位，它是由肺泡上皮、毛细血管内皮及两者共有的基底膜所构成，其厚度不到 $1\mu\text{m}$ 。虽然气体从肺泡腔到达红细胞内还需经过肺泡表面的液体层、血管内血浆和红细胞膜，总厚度也不到 $5\mu\text{m}$ ，故正常气体交换很快。当肺水肿、肺泡透明膜形成、肺纤维化及肺泡毛细血管扩张或稀血症导致血浆层变厚时，可因弥散距离增宽使弥散速度减慢。

正常静息时，血液流经肺泡毛细血管的时间约为 0.75s ，由于弥散距离很短，只需 0.25s 血液氧分压就可升至肺泡气氧分压水平（图13-4）。肺泡膜面积减少和膜增厚的病人，虽然弥散速度减慢，一般在静息时气体交换仍可在正常的接触时间（ 0.75s ）内达到血气与肺泡气的平衡，而不致发生血气的异常。只有在体力负荷增加等使心输出量增加和肺血流加快，血液和肺泡接触时间过于缩短的情况下，才会由于气体交换不充分而发生低氧血症。

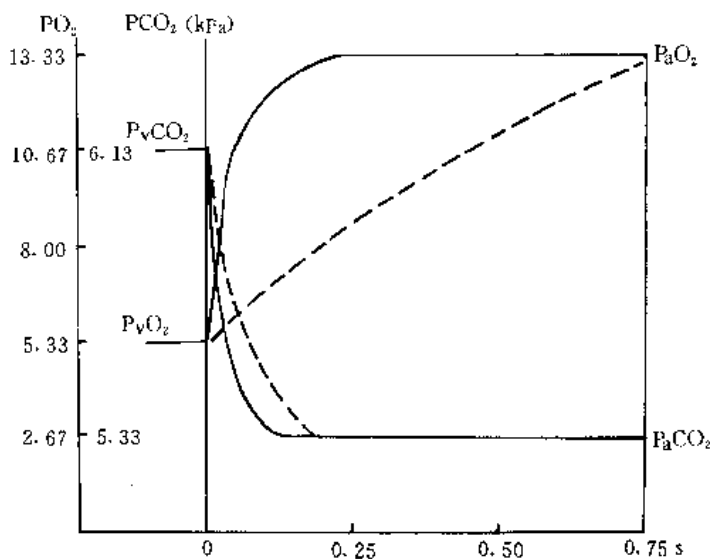


图13-4 血液通过肺泡毛细血管时的血气变化

实线为正常人 虚线为肺泡膜增厚患者

2. 弥散障碍时的血气变化 肺泡膜的病变加上肺血流增快只会引起 PaO_2 降低，不会使 PaCO_2 增高。因为 CO_2 虽然分子量比 O_2 大，但在水中的溶解度却比 O_2 大24倍，故 CO_2 的弥散能力比 O_2 大20倍，因而血液中的 CO_2 能较快地弥散入肺泡，使 PaCO_2 与 P_ACO_2 取得平衡。如果病人肺泡通气量正常，则 PaCO_2 与 P_ACO_2 正常。如果存在代偿性通气过度，则可使 P_ACO_2 与 PaCO_2 低于正常。

(三) 肺泡通气与血流比例失调

血液流经肺泡时能否获得足够的氧和充分地排出二氧化碳，使血液动脉化，还取决于肺泡通气量与血流量的比例。如肺的总通气量正常，但肺通气或（和）血流不均匀，造

或部分肺泡通气与血流比例失调 (ventilation-perfusion imbalance), 也可引起气体交换障碍, 导致呼吸衰竭。这是肺部疾患引起呼吸衰竭最常见最重要的机制。

正常成人在静息状态下, 肺泡每分钟通气量 (\dot{V}_A) 约为4L, 每分钟肺血流量 (\dot{Q}) 约为5L, 两者的比率 (\dot{V}_A/\dot{Q}) 约为0.8。健康人的肺各部分通气与血流的分布也是不均匀的。直立位时, 由于重力的作用, 胸腔内负压上部比下部大, 故肺尖部的肺泡扩张的程度较大, 肺泡顺应性较低, 因而吸气时流入上肺肺泡的气量较少, 使肺泡通气量自上而下递增。重力对血流的影响更大, 上肺与下肺的血流量差别更大, 故使肺部的 \dot{V}_A/\dot{Q} 自上而下递减。正常青年人肺尖部 \dot{V}_A/\dot{Q} 可高达3.0, 而肺底部仅有0.6, 且随年龄的增长, 这种差别更大。这种生理性的肺泡通气与血流比例不协调是造成正常 PaO_2 比 P_AO_2 稍低的主要原因。肺疾病时, 由于肺病变轻重程度与分布的不均匀, 使各部分肺的通气与血流比例不一, 可能造成严重的肺泡通气与血流比例失调, 导致换气功能障碍 (图13-5)。

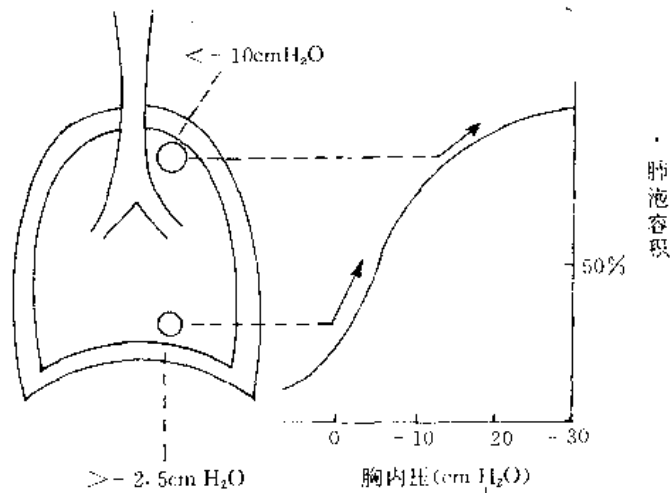


图13-5 直立体位时胸内压对肺泡通气分布的影响

上肺的肺泡顺应性比下肺者小, 故吸气时入上肺肺泡的气量少于入下肺肺泡者 (1cmH₂O=0.098kPa)

1. 肺通气与血流比例失调的类型和原因

(1) 部分肺泡通气不足: 支气管哮喘、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿等引起的气道阻塞, 以及肺纤维化、肺水肿等引起的限制性通气障碍的分布往往是不均匀的, 可导致肺泡通气的严重不均。病变重的部分肺泡通气明显减少, 而血流未相应减少, 甚至还可因炎性充血等使血流增多 (如大叶性肺炎早期), 使 \dot{V}_A/\dot{Q} 显著降低, 以致流经这部分肺泡的静脉血未经充分动脉化便掺入动脉血内。这种情况类似动-静脉短路故称功能性分流 (functional shunt), 又称静脉血掺杂 (venous admixture)。正常成人由于肺内通气分布不均匀形成的功能性分流约占肺血流量的3%, 慢性阻塞性肺疾患严重时, 功能性分流可增加至占肺血流量的30%~50%, 从而严重地影响换气功能。

(2) 部分肺泡血流不足: 肺动脉栓塞、弥散性血管内凝血、肺动脉炎、肺血管收缩等, 都可使部分肺泡血流减少, \dot{V}_A/\dot{Q} 可显著大于正常, 患部肺泡血流少而通气多, 肺泡通气不能充分被利用, 称为死腔样通气 (dead space like ventilation)。正常人的生理死腔 (dead space, \dot{V}_D) 约占潮气量 (tidal volume, \dot{V}_T) 的30%, 疾病时功能性死腔 (functional

dead space, \dot{V}_{Df}) 可显著增多, 使 \dot{V}_D/\dot{V}_T 高达60%~70%, 从而导致呼吸衰竭 (图13-6)。

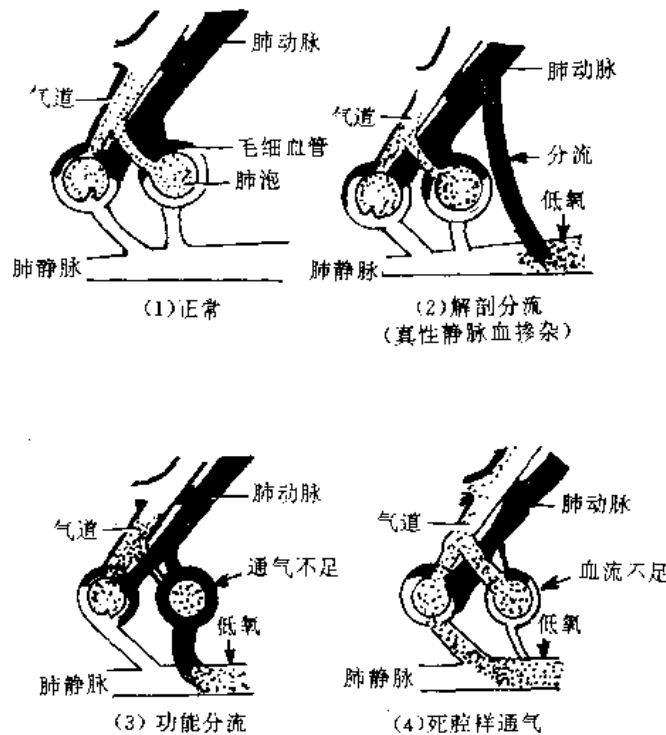


图13-6 肺泡通气与血流比例失调模式图

2. 肺泡通气与血流比例失调时的血气变化 无论是部分肺泡通气不足引起的功能性分流增加, 还是部分肺泡血流不足引起的功能性死腔增加, 均可导致 PaO_2 降低, 而 $PaCO_2$ 可正常或降低, 极严重时也可升高。

部分肺泡通气不足时, 病变部位肺的 \dot{V}_A/\dot{Q} 可低至0.1以下, 流经此处的静脉血不能充分动脉化, 其氧分压与氧含量降低而二氧化碳分压与含量则增高。这种血气变化可引起代偿性呼吸运动增强和总通气量增加, 主要是使无通气障碍或通气障碍较轻的肺泡通气量增加, 以致该部分肺泡的 \dot{V}_A/\dot{Q} 显著大于0.8。流经这部分肺泡的血液 PO_2 异常升高, 但氧含量则增加很少 (氧离曲线特性决定), 而二氧化碳分压与含量均明显降低 (二氧化碳解离曲线决定, 图13-7)。来自 \dot{V}_A/\dot{Q} 降低区与 \dot{V}_A/\dot{Q} 增高区的血液混合而成的动脉血的氧含量和氧分压都是降低的, 二氧化碳分压和含量则可正常。如代偿性通气增强过度, 尚可使 $PaCO_2$ 低于正常。如肺通气障碍的范围较大, 加上代偿性通气增强不足, 使总的肺泡通气量低于正常, 则 $PaCO_2$ 高于正常 (表13-1)。

表13-1 肺功能分流时肺通气与血气的变化

	病 肺		健 肺		全 肺
V_A	↓	↓	↑	↑	N
V/\dot{Q}	↓	↓	↑	↑	N
PaO_2	↓	↓	↑	↑	↓
CaO_2	↓	↓		↑	↓
$PaCO_2$	↑	↑	↓	↓	N
$CaCO_2$	↑	↑	↓	↓	N

↑增高; ↓减低; N正常

部分肺泡血流不足时, 病变区肺泡 \dot{V}_A/\dot{Q} 可高达10以上, 流经的血液 P_{aO_2} 显著升高, 但其氧含量却增加很少; 而健肺却因血流量增加而使其 \dot{V}_A/\dot{Q} 低于正常, 这部分血液不能充分动脉化, 其氧分压与氧含量均显著降低, 二氧化碳分压与含量均明显增高。最终混合而成的动脉血 P_{aO_2} 降低, P_{aCO_2} 的变化则取决于代偿性呼吸增强的程度, 可以降低、正常或升高。

(四) 解剖分流增加

生理情况下, 肺内也存在解剖分流, 即一部分静脉血经支气管静脉和极少的肺内动-静脉交通支直接流入肺静脉。这些解剖分流 (anatomic shunt) 的血流量正常约占心输出量的2%~3%。支气管扩张症可伴有支气管血管扩张和肺内动-静脉短路开放, 使解剖分流增加, 静脉血掺杂异常增多, 而导致呼吸衰竭。

解剖分流的血液完全未经气体交换过程, 故称为真正分流 (true shunt)。肺的严重病变, 如肺实变和肺不张等, 使该部分肺泡完全失去通气功能, 但仍有血流, 流经的血液完全未进行气体交换而掺入动脉血, 类似解剖分流, 也称为真正分流。吸入纯氧可有效地提高功能性分流的 P_{aO_2} , 而对真正分流的 P_{aO_2} 则无明显作用, 用这种方法可鉴别功能性分流与真正分流。

在病人呼吸衰竭的发病机制中, 单纯的通气不足, 单纯的弥散障碍, 单纯的肺内分流增加或单纯的死腔增加的情况较少, 往往是几个因素同时存在或相继发生作用。例如在成人呼吸窘迫综合征时的呼吸衰竭。

成人呼吸窘迫综合征 (adult respiratory distress syndrome, ARDS) 是由急性肺损伤 (肺泡-毛细血管膜损伤) 引起的呼吸衰竭。急性肺损伤的原因很多, 可以是化学性的因素, 如吸入毒气、烟雾、胃内容物等; 物理性因素, 如肺挫伤、放射性损伤等; 生物性因素, 如肺部感染; 也可由全身性病理过程, 如休克、大面积烧伤、败血症等; 或由某些治疗措施, 如作体外循环或血液透析等所致。

急性肺损伤的发生机制很复杂, 尚未完全阐明。有些致病因子可直接作用于肺泡膜引起肺损伤; 有的则主要通过激活中性粒细胞和血小板间接地引起肺损伤。大量中性粒细胞在趋化因子 (C_3a 、 LTB_4 、 TXA_2 、PAF、FDP等) 作用下聚集于肺、粘附于肺泡毛细血管内皮, 释放氧自由基、蛋白酶和炎性介质等, 损伤肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞。血管内膜的损伤和中性粒细胞及肺组织损伤释放的促凝物质, 导致血管内凝血, 形成微血栓, 后者通过阻断血流进一步引起肺损伤, 通过形成纤维蛋白降解产物 (FDP) 及释放 TXA_2 等血管活性物质进一步使肺血管通透性增高。

急性肺损伤引起呼吸衰竭的机制是由于肺泡-毛细血管膜的损伤及炎性介质的作用

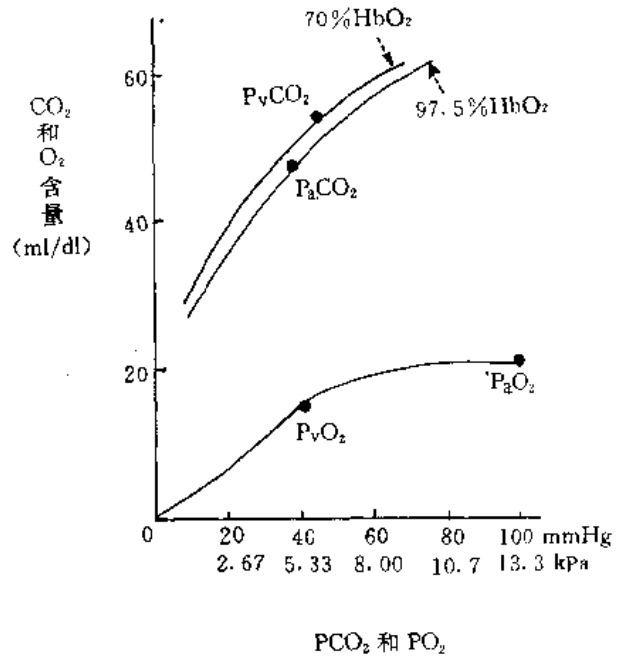


图13-7 血液氧和二氧化碳解离曲线

使肺泡上皮和毛细血管内皮通透性增高,引起渗透性肺水肿,致肺弥散功能障碍。肺泡Ⅰ型上皮细胞损伤使表面活性物质的生成减少,加上水肿液的稀释和肺泡过度通气消耗表面活性物质,使肺泡表面张力增高,肺的顺应性降低,形成肺不张。肺不张、肺水肿液引起的气道阻塞,以及炎性介质引起的支气管痉挛可导致肺内分流;肺内DIC及炎性介质引起的肺血管收缩,可导致死腔样通气。肺弥散功能障碍、肺内分流和死腔样通气均使PaO₂降低,导致Ⅰ型呼吸衰竭。其中以肺泡通气血流比例失调为ARDS病人呼吸衰竭的主要发病机制。病人由于PaO₂降低对血管化学感受器的刺激,和肺充血、水肿对肺泡毛细血管旁J感受器的刺激,使呼吸运动加深加快,导致呼吸窘迫和PaCO₂降低。故ARDS病人通常发生Ⅰ型呼吸衰竭;极端严重者,由于肺部病变广泛使肺总通气量减少,可发生Ⅱ型呼吸衰竭(图13-8)。

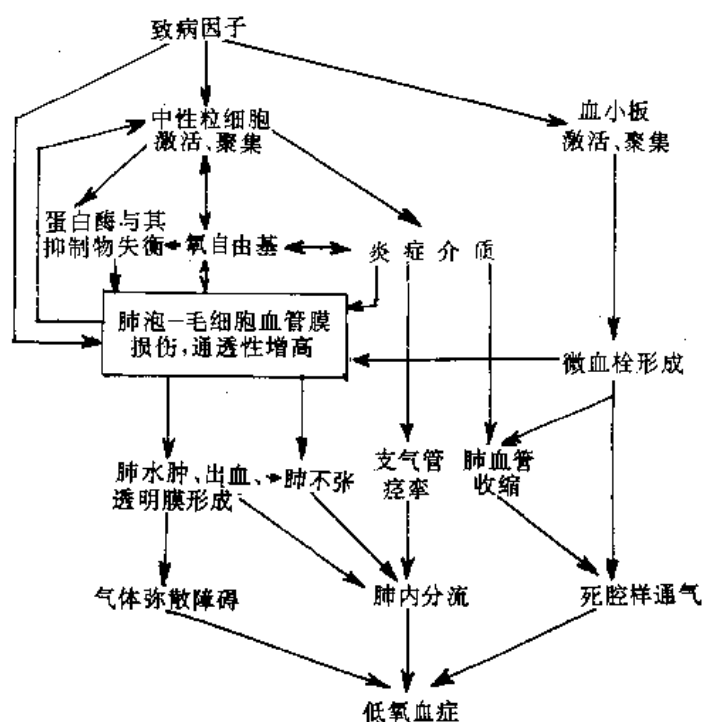


图13-8 ARDS发病机制示意图

二、主要代谢功能变化

呼吸衰竭时发生的低氧血症和高碳酸血症可影响全身各系统的代谢和功能,首先是引起一系列代偿适应性反应,以改善组织的供氧,调节酸碱平衡,和改变组织器官的功能、代谢以适应新的内环境。呼吸衰竭严重时,如机体代偿不全,则可出现严重的代谢功能紊乱。

(一) 酸碱平衡及电解质紊乱

外呼吸功能障碍可引起呼吸性酸中毒、代谢性酸中毒、呼吸性碱中毒,也可合并代谢性碱中毒,常见的多为混合性酸碱平衡紊乱。

1. 呼吸性酸中毒 Ⅰ型呼吸衰竭时,大量二氧化碳潴留可引起呼吸性酸中毒。此时血液电解质主要有以下变化:①血清钾浓度增高:由于酸中毒可使细胞内K⁺外移及肾小

管排 K^+ 减少, 导致血清钾增高; ②血清氯浓度降低: 高碳酸血症使红细胞中 HCO_3^- 生成增多, 后者与细胞外 Cl^- 交换使 Cl^- 转移入红细胞; 以及酸中毒时肾小管上皮细胞产生 NH_3 增多及 $NaHCO_3$ 重吸收增多, 使尿中 NH_4Cl 和 $NaCl$ 的排出增加, 均使血清 Cl^- 降低。

2. 代谢性酸中毒 严重缺氧使无氧代谢加强, 乳酸等酸性产物增多, 可引起代谢性酸中毒。此外, 呼吸衰竭时可能出现功能性肾功能不全, 肾小管排酸保碱功能降低, 以及引起呼吸衰竭的原发病或病理过程, 如感染、休克等均可导致代谢性酸中毒。存在代谢性酸中毒时, 由于 HCO_3^- 降低可使肾排 Cl^- 减少, 故当呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒时血 Cl^- 可正常。

3. 呼吸性碱中毒 I型呼吸衰竭的病人如有肺过度通气, 可发生呼吸性碱中毒。此时血钾浓度可降低, 血氯浓度则可增高。

此外, 呼吸衰竭病人还可合并代谢性碱中毒, 多为医源性, 如用人工呼吸机使呼吸过快, 排出大量二氧化碳, 而原来代偿性增加的 HCO_3^- 又不能迅速排出, 表现为 HCO_3^- 增高和碱中毒。治疗用排钾利尿药和肾上腺皮质激素等也可能导致低钾血症性碱中毒。纠正酸中毒使用 $NaHCO_3$ 过量也可引起代谢性碱中毒。

(二) 呼吸系统变化

外呼吸功能障碍造成的低氧血症和高碳酸血症又可进一步影响呼吸功能。 PaO_2 降低作用于颈动脉体与主动脉体化学感受器, 反射性增强呼吸运动, 此反应要在 PaO_2 低于 $8kPa$ ($60mmHg$) 才明显。缺氧对呼吸中枢有直接的抑制作用。当 PaO_2 低于 $4kPa$ ($30mmHg$) 时, 此作用可大于反射性兴奋作用而使呼吸抑制。 $PaCO_2$ 升高主要作用于中枢化学感受器, 使呼吸中枢兴奋, 引起呼吸加深加快。当 $PaCO_2$ 超过 $10.7kPa$ ($80mmHg$) 时, 反而抑制呼吸中枢。此时呼吸运动主要靠动脉血低氧分压对血管化学感受器的刺激得以维持。在这种情况下, 氧疗只能吸入30%的氧, 以免缺氧完全纠正后反而呼吸抑制, 使高碳酸血症更加重, 病情更恶化。

引起呼吸衰竭的呼吸系统疾病本身也会导致呼吸运动的变化。如中枢性呼吸衰竭时呼吸浅而慢, 可出现潮式呼吸、间歇呼吸、抽泣样呼吸、叹气样呼吸等呼吸节律紊乱。其中最常见者为潮式呼吸, 可能由于呼吸中枢兴奋性过低而引起呼吸暂停, 从而使血中 CO_2 逐渐增多, $PaCO_2$ 升高到一定程度使呼吸中枢兴奋, 出现呼吸运动, 由呼吸排出 CO_2 , 使 $PaCO_2$ 降低到一定程度又可导致呼吸暂停, 如此形成周期性呼吸运动 (图13-9)。在肺顺应性降低所致限制性通气障碍的疾病, 因牵张感受器或肺毛细血管旁感受器 (juxtapulmonary-capillary receptor, J感受器) 受刺激而反射性地引起呼吸运动变浅而快。阻塞性通气障碍时, 由于气流受阻, 呼吸运动加深, 由于阻塞的部位不同, 表现为吸气性呼吸困难或呼气性呼吸困难。



图13-9 陈施氏呼吸

在生理情况下, 肺通气1L呼吸肌耗氧约0.5ml。在静息时呼吸运动的耗氧量约占全身耗氧量的1%~3%。呼吸衰竭时, 如存在长时间增强的呼吸运动, 使呼吸肌耗氧剧增, 加上血氧供应不足, 可能导致呼吸肌疲劳, 使呼吸肌收缩力减弱, 呼吸变浅而快。呼吸浅则

肺泡通气量减少，可加重呼吸衰竭。

(三) 循环系统变化

低氧血症与高碳酸血症对心血管的作用相似，两者具协同作用。

一定程度的 PaO_2 降低和 PaCO_2 升高可兴奋心血管运动中枢，使心率加快、心缩力增强、外周血管收缩。但缺氧和二氧化碳潴留直接对心、血管的作用却是抑制心脏活动和使血管扩张（肺血管例外）。一般器官的血管运动通常主要受神经调节，但脑血管与冠脉则主要受呼吸衰竭时局部代谢产物如腺苷等调节，从而导致血流分布的改变，这有利于保证心、脑的血液供应。

严重的缺氧与二氧化碳潴留可直接抑制心血管中枢，直接抑制心脏活动和扩张血管，导致血压下降、心收缩力下降、心律失常等严重后果。

呼吸衰竭可累及心脏，主要引起右心肥大与衰竭，即肺源性心脏病。肺源性心脏病的发病机制较复杂：①肺泡缺氧和二氧化碳潴留所致血液氢离子浓度过高，均可引起肺小动脉收缩（二氧化碳本身对肺血管有直接扩张作用），使肺动脉压升高，从而增加右心后负荷；②肺小动脉长期收缩可引起肺血管壁平滑肌细胞和成纤维细胞的肥大和增生，胶原蛋白与弹性蛋白合成增加，导致肺血管壁增厚和硬化，管腔变窄，由此形成持久的稳定的慢性肺动脉高压；③长期缺氧引起的代偿性红细胞增多症可使血液的粘度增高，也会增加肺血流阻力和加重右心的负荷；④有些肺部病变如肺小动脉炎、肺毛细血管床的大量破坏、肺栓塞等也能成为肺动脉高压的原因；⑤缺氧和酸中毒降低心肌的舒、缩功能；⑥呼吸困难时，用力呼气使胸内压异常升高，心脏受压，影响心脏的舒张功能，用力吸气则使胸内压异常降低，即心脏外面的负压增大，可增加右心收缩的负荷，促使右心衰竭。

呼吸衰竭是否可累及左心尚有争论，目前倾向于可累及左心。肺源性心脏病病人心功能失代偿时有半数肺动脉楔压增高，说明有左心功能不全，其中也可能有部分病例合并有冠心病；成人呼吸窘迫综合症的死亡病例中也有半数发生左心衰竭，这些都支持肺部疾病可累及左心的观点。其机制为：①低氧血症和酸中毒同样能使左室肌收缩性降低；②

(10mmHg)约可使脑血流量增加50%。缺氧也使脑血管扩张。缺氧和酸中毒还能损伤血管内皮使其通透性增高,导致脑间质水肿。缺氧使细胞ATP生成减少,影响 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵功能,可引起细胞内 Na^+ 及水增多,形成脑细胞水肿。脑充血、水肿使颅内压增高,压迫脑血管,更加重脑缺氧,由此形成恶性循环,严重时可导致脑疝形成。此外,脑血管内皮损伤尚可引起血管内凝血,这也是肺性脑病的发病因素之一。

2. 酸中毒和缺氧对脑细胞的作用 正常脑脊液的缓冲作用较血液弱,其pH也较低(7.33~7.40), PCO_2 比动脉血高。因血液中的 HCO_3^- 及 H^+ 不易通过血脑屏障进入脑脊液,故后者的酸碱调节需时较长。呼吸衰竭时脑脊液的pH变化比血液更为明显。当脑脊液pH低于7.25时,脑电波变慢,pH低于6.8时脑电活动完全停止。神经细胞内酸中毒一方面可增加脑谷氨酸脱羧酶活性,使 γ -氨基丁酸生成增多,导致中枢抑制;另一方面增强磷脂酶活性,使溶酶体水解酶释放,引起神经细胞和组织的损伤(缺氧对脑细胞作用见缺氧章)。

部分肺性脑病患者表现为神经兴奋、躁动,可能因发生代谢性碱中毒所致。然而酸中毒的病人也有 $\frac{1}{3}$ 表现为神经兴奋,其机制尚不清楚。

(五) 肾功能变化

呼吸衰竭时肾也可受损,轻者尿中出现蛋白、红细胞、白细胞及管型等,严重时可发生急性肾功能衰竭,出现少尿、氮质血症和代谢性酸中毒。此时肾结构往往并无明显改变,为功能性肾功能衰竭。只要外呼吸功能好转,肾功能就可较快地恢复正常。肾功能衰竭的发生是由于缺氧与高碳酸血症反射性地通过交感神经使肾血管收缩,肾血流量严重减少所致。若患者合并有心力衰竭、弥散性血管内凝血或休克,则肾的血液循环和肾功能障碍更严重。

(六) 胃肠变化

严重缺氧可使胃壁血管收缩,因而能降低胃粘膜的屏障作用,二氧化碳潴留可增强

凡是呼吸衰竭必定存在缺氧，应争取尽快将 PaO_2 提高到 8kPa (60mmHg) 以上。

I 型呼吸衰竭只有缺氧而无二氧化碳潴留，可吸入较高浓度的氧（一般不超过 50% ）。

II 型呼吸衰竭患者宜吸较低浓度的氧气 ($30\%\text{O}_2$)，如由鼻管给氧，流速为 $1\sim 2\text{L}/\text{min}$ ，使 PaO_2 上升到 8kPa 即可。

（四）改善内环境及重要器官的功能

如纠正酸碱平衡及电解质紊乱，预防与治疗肺源性心脏病与肺性脑病等。

（王迪科）

第十四章 肝脏病理生理学

第一节 概 述

各种致肝损伤因素作用于肝组织,均可引起程度不等的肝细胞损伤与肝功能障碍。一般而言,肝实质细胞首先发生的是分泌功能障碍(高胆红素血症、胆汁淤积症),其后为合成功能障碍(凝血因子合成减少、低蛋白血症),最后发生解毒功能障碍(激素灭活功能低下,血氨、胺类与芳香族氨基酸水平升高等)。枯否细胞功能障碍致使肠源性内毒素血症发生,后者可直接或通过激活单核吞噬细胞系统(包括枯否细胞)释放某些细胞因子或炎性介质损害肝组织,并可波及多个器官功能,使之发生损害。严重的肝实质细胞和枯否细胞功能障碍错综复杂地形成肝功能不全的临床综合征,进一步发展为肝功能衰竭。

一、肝脏疾病的病因学

估计大约 85% 的肝病为环境因素所致,其中以肝炎病毒、酒精和化学物质三大因素所引起的肝损害最为多见, 15% 以下属遗传性肝病。

(一) 环境因素

1. 肝炎病毒 现已确定病毒性肝炎有甲、乙、丙、丁、戊五型。其中乙型肝炎发病率最高,危害最大。据报道乙型肝炎的带毒者约占我国人口的 10%。其中一些病人经若干年后可演变为慢性活动性肝炎、肝硬化以至肝癌。近些年来业已证实,丙型肝炎病毒是引起输血后肝炎的一个主要原因,并与肝炎的慢性化、肝硬化及肝癌发生有关。在日本肝癌病人中 70% 以上能查到丙型肝炎病毒感染的血清学证据。

2. 化学性致病因素 引起不同程度肝损害的药物至少有 200 种以上。过去只注意到药物(如氯丙嗪、异烟肼等)可引起急性肝炎和肝内胆汁淤积症。近些年来发现若干药物(如双醋酚汀、甲基多巴等)也可引起慢性活动性肝炎和肝硬化。据统计药物引起的严重肝实质损害占急性肝功能衰竭的 30%,仅次于暴发性病毒性肝炎,高居第二位。

工业毒物中以磷、镉、四氯化碳、三氯乙烯、氯仿、硝基苯、三硝基甲苯(TNT)等对机体的影响以肝的损害最为严重,故称之为向肝性毒物。

3. 酒精 酒精性肝病在多数西方发达国家中发病率甚高。酒精中毒引起的肝损害包括脂肪肝、酒精性肝炎与肝硬化。酒精本身不引发肝癌,不是直接的致癌物,但可能作为乙型肝炎病毒、化学致癌物或性激素致癌的诱发剂和促进剂。

4. 营养因素 人们对营养与一些肝病发生的内在联系的认识不断加深,目前趋向否定营养缺乏是致肝病的因素,而将其视为肝病发生的条件。营养不良或饥饿能增强肝毒物对肝的损伤作用。如饥饿可使肝糖原消失,肝细胞内谷胱甘肽含量减少等。现已把注意力集中到与人类食物相关的一些毒物(如黄曲霉毒素、亚硝胺、毒蕈等)的研究上。

(二) 遗传因素

遗传性肝病包括肝豆状核变性、原发性血色病、 α -抗胰蛋白酶缺乏症和一些先天性肝

硬变等。现已证明，遗传易感性也影响着个体易于发生某些肝病（如原发性肝癌患者多有肝癌家族史）。

二、肝功能障碍

在各种致肝损伤因素作用下肝发生的功能障碍大体可归纳为以下五个方面。

（一）代谢障碍

肝是物质代谢的中心。在糖、脂类、蛋白质、维生素、激素等物质代谢中肝均起着重要作用。肝受到严重损害时往往出现低血糖症、低蛋白血症、低钾血症和低钠血症等。

1. 低血糖症 单糖由门静脉到达肝，在肝内转变为糖原而贮存。肝糖原在调节血糖浓度以维持其稳定中具有重要作用。

暴发性肝炎时常见低血糖（hypoglycemia）。其发生机制可能与大量肝细胞坏死致使肝内糖原储备锐减；同时由于肝细胞内质网上葡萄糖-6-磷酸酶受到破坏，使残存的少量肝糖原也不能水解为葡萄糖。此外，还可能由于肝严重受损使胰岛素灭活减低，肝硬变时可见血内胰岛素含量延迟下降，出现高胰岛素血症（hyperinsulinemia），故往往发生低血糖。严重肝病患者往往因低血糖而诱发肝昏迷。

但也有报道，部分肝功能严重障碍的患者可出现类似糖尿病患者的糖耐量降低。一旦病人摄入较多葡萄糖时，就会出现高血糖（hyperglycemia）。这可能是血浆中来自胰腺 α -细胞的胰高血糖素比胰岛素更多的缘故。

2. 低蛋白血症 肝是人体合成和分解蛋白质的主要器官，也是血浆蛋白质的重要来源（包括血浆白蛋白、凝血因子、运铁蛋白、各种酶类等）。由于肝蛋白质合成障碍，使血

bilirubinemia) 的发生, 临床表现为黄疸。

结合胆红素水平过高由于氧化磷酸化受到抑制而使中枢神经系统功能发生障碍; 可使肾小管上皮细胞对缺血性损害的敏感性增强而易于发生变性与坏死。非结合胆红素过高能改变磷脂膜的表面张力, I 型肺泡上皮受损, 使表面活性物质的合成与分泌减少; 同时对胃排空有着抑制作用。

2. 肝细胞内胆汁淤积症 肝细胞内胆汁分泌器, 包括毛细胆管、微丝与微管、溶酶体与高尔基复合体。目前将与胆汁生成有关的内质网和线粒体也列入其中。肝内胆汁淤积 (intrahepatic cholestasis) 是肝细胞内胆汁分泌器严重结构与功能障碍的结果。由于胆汁分泌障碍致使正常分泌到胆汁中的物质蓄积于肝内和血清内, 临床上有黄疸、瘙痒, 并伴有血清结合胆红素、胆固醇、碱性磷酸酶、5'-核苷酸 (5'-NT) 和脂蛋白 X 的增高。

肝细胞内胆汁各成分积聚过多可引起肝细胞变性与坏死, 胆盐可激惹小胆管增生与炎症反应而引起纤维化, 进而发生肝硬化; 严重胆汁淤积时胆汁不能排入肠腔, 致使维生素 K 吸收发生障碍, 肝内合成凝血因子 I、VI、X 减少, 故出现出血倾向; 肠内胆盐缺乏可促进内毒素的吸收增多, 加剧肠源性内毒素血症的形成; 血内胆盐的积聚可引起动脉血压降低与心动过缓; 胆汁酸具有毒扁豆碱样作用, 使血中胆碱酯酶活性降低, 引起神经系统的抑制症状。

胆汁淤积时, 血脂和脂蛋白浓度、成分都有改变。血浆磷脂、胆固醇因胆汁内脂质反流和肝胆固醇合成增加而见增高, 淤胆型脂蛋白 (即脂蛋白 X, LP-X) 形成。

(三) 凝血障碍

正常情况下, 凝血与抗凝血系统保持着动态平衡, 若平衡失调则发生出血或血栓形成。肝在这一动态平衡的调节中起着重要作用。因为: ①肝几乎合成全部的凝血因子 (除凝血因子 IV 为无机钙离子外); ②清除活化的凝血因子; ③制造纤溶酶原; ④制造抗纤溶酶; ⑤清除循环中的纤溶酶原激活物。

多种严重肝病伴有凝血和 (或) 纤维蛋白溶解异常, 易发生出血倾向或出血。其凝血障碍主要表现为: ①凝血因子合成减少; ②凝血因子消耗增多; 因急性肝功能衰竭和少数失代偿期肝硬化时常并发 DIC; ③循环中抗凝血物质增多: 类肝素物质、FDP 产生增多; ④易发生原发性纤维蛋白溶解: 肝病时血循环中抗纤溶酶减少与不能充分地清除纤溶酶原激活物, 从而增强了纤维蛋白溶解酶的活力; ⑤血小板量与功能异常: 将近一半急性肝功能衰竭患者和肝硬化患者血小板数目严重减少。肝病时血小板多发生释放障碍、聚集性缺陷和收缩不良。

(四) 免疫功能障碍

枯否细胞有很强的吞噬能力, 能吞噬血中的异物、细菌、染料、内毒素及其他颗粒物质。这种吞噬能力在纤维连结蛋白协助下会变得更加强大。因此, 枯否细胞是肝抵御细菌、病毒感染的主要屏障。据估计门静脉中的细菌有 99% 在经过肝窦时被吞噬。

肝是免疫球蛋白和补体的主要产地, 也是处理抗原、抗体的重要场所, 对机体的免疫起着以下重要作用: ①扣留从肠道来的大部分抗原, 如食物、细菌、病毒等抗原性物质, 加以处理使其失去抗原性; ②有选择地清除血流中某些有害的免疫复合物, 防止免疫复合物性疾病发生; ③参与免疫耐受的调节作用。肝对某些抗原、半抗原产生免疫耐受, 使人体免受外界大量抗原的威胁, 这对维护生命有重要意义。

1. 细菌感染与菌血症 严重肝病时,感染所致的死亡率达20%~30%。肝病并发感染常见于菌血症、细菌性心内膜炎、尿道感染和自发性细菌性腹膜炎等。

枯否细胞能产生超氧阴离子以杀灭细菌,产生干扰素发挥其抗病毒作用,还能合成补体成分和其他细胞毒性物质。

补体系统和循环中的吞噬细胞是防御感染的关键。消除血液中的细菌需要免疫球蛋白和补体,它们覆盖与包裹细菌以后,使细菌与多核白细胞表面上免疫球蛋白Fc段和补体C_{3b}碎片的受体结合,这样吞噬细胞才能吞噬和杀灭细菌。

在暴发性肝炎时,出现补体严重不足,故对细菌的调理作用有缺陷;血浆纤维连结蛋白严重减少,使枯否细胞吞噬功能严重受损,故并发感染率很高。慢性肝病特别是酒精性肝病和慢性活动性肝炎患者常有补体缺乏,使得中性粒细胞对金黄色葡萄球菌的吞噬能力严重下降。

2. 肠源性内毒素血症 革兰阴性细菌释放内毒素,在正常情况下小量间歇地进入门静脉,或漏入肠淋巴并转漏至腹腔,在进入肝后迅速被枯否细胞的吞噬作用所清除,故不能进入体循环。

在严重肝病情况下往往出现肠源性内毒素血症(intestinal endotoxemia)。其原因与下列因素有关:①通过肝窦的血流量减少:严重肝病时肝小叶正常结构遭到破坏,肝窦走行和排列失去常态,又由于门脉高压形成,出现肝内、外短路(侧支循环)。由于部分血液不接触枯否细胞,内毒素便可通过肝进入体循环。②枯否细胞功能受到抑制:如伴有淤积性黄疸的肝病患者,肝内淤积的胆汁酸和结合胆红素可抑制枯否细胞功能,使内毒素得以进入体循环。③内毒素从结肠漏出过多:结肠壁发生水肿时(常见于肝硬变门脉高压)漏入腹腔的内毒素增多。④内毒素吸收过多:严重肝病时肠粘膜屏障可能受损,致使内毒素吸收增多,胆盐具有抑制肠腔内毒素吸收的作用,故在淤积性黄疸时,由于胆汁排泄受阻,肠腔内胆盐量少,有利于内毒素吸收入血。

由于这种肠源性内毒素血症可使肝组织发生损伤,引起肝内胆汁淤积;并可使有严重肝损伤大鼠的肾功能进一步受损;血脑屏障通透性增强而促使脑病发生等,因此肠源性内毒素血症又可加剧肝功能不全,发展为肝功能衰竭。

(五) 生物转化功能障碍

对于体内产生的多种生物活性物质(如激素等),代谢终末产物,特别是来自肠道的毒性分解产物(如氨、胺类、酚类等),以及由外界进入体内的各种异物(药物、毒物等),肝或将它们通过胆道排出体外,或先经过生物转化作用(氧化、还原、水解、结合等反应)将其转变为水溶性物质再从肾排出体外。肝在这种生物转化中居核心地位。

1. 药物代谢障碍

(1)肝病时,不少药物的血中生物半衰期延长。例如眠尔通在正常人其半衰期是12.6小时,在慢性肝炎病人为24.3小时。肝病时在肝代谢的安替比林的半衰期可延长5倍。肝病时药物半衰期延长的原因很多,其中之一是肝病损害了肝代谢药物的能力。

多数药物(或毒物)的第一期反应被肝细胞的滑面内质网上的一组药酶(或称混合功能氧化酶)所催化,进行各种类型的氧化作用。动物实验证明,在四氯化碳和半乳糖胺所致的肝损伤时,细胞色素P₄₅₀含量显著减少,明显影响其生物转化功能。

肝病损伤了肝代谢药物的能力,改变药物在体内的代谢过程,这就可增加药物,尤

其是镇静药、催眠药等的毒性作用，而易发生药物中毒。

(2) 肝病时可通过血液灌注的改变而使药物或毒物代谢发生异常。例如肝硬化时，肝血流量明显减少，同时又由于侧支循环，62%的肠系膜血液经侧支循环而被分流，门脉血中的药物或毒物绕过肝细胞而免于被代谢。

(3) 血液中只有游离型（未与血浆蛋白结合）的药物可被组织利用。肝病时尤其是肝硬化患者血清白蛋白减少，药物同血清白蛋白结合率降低，从而使药物在体内的分布、代谢与排泄也发生改变。此外，肝病可造成体液分布的改变（如肝硬化腹水），这也可能进一步改变药物在体内的分布。

2. 毒物的解毒障碍 正常时从肠道吸收的蛋白质代谢终末产物（如氨、胺类、 γ -氨基丁酸、酚类等）不能被生物转化而蓄积于体内引起中枢神经系统发生严重功能障碍，以至发生肝性脑病。

3. 激素的灭活减弱 肝是许多激素作用的靶器官，也是激素降解、排泄、转化和贮存的主要场所。激素降解涉及许多特异酶，其中许多酶主要由肝制造。因此，肝功能障碍时可见胰岛素、雌激素、皮质醇、醛固酮与抗利尿激素等灭活减弱（图 14-1）。

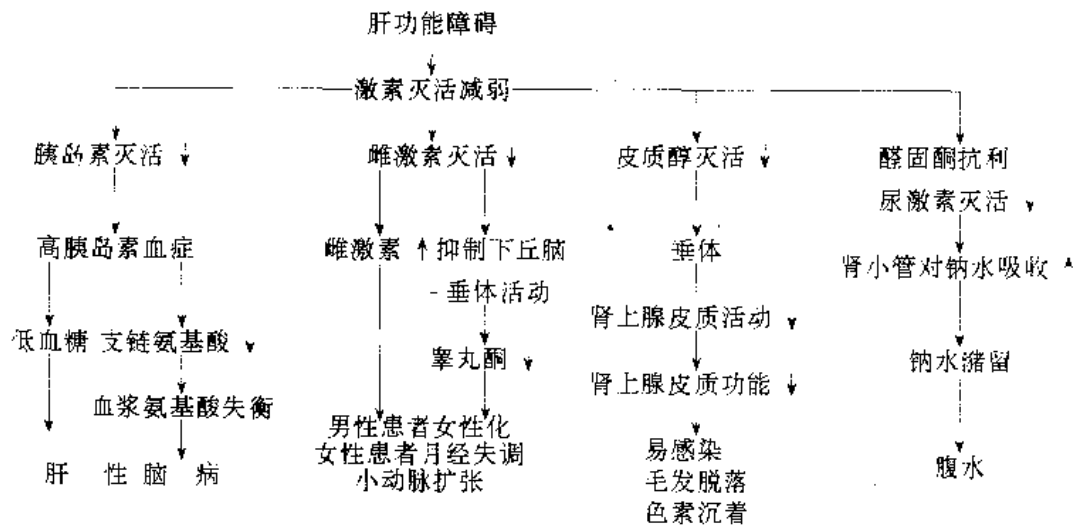


图 14-1 肝激素灭活障碍对机体的影响

第二节 肝功能衰竭

肝功能具有极大的储备能力，主要体现在肝细胞旺盛、活跃的再生能力上。肝实质细胞具有迅速核分裂的能力。实验证明，切除大鼠肝的中叶与右叶（为肝重量的 68%）后，约 10~20 天即恢复到原来的肝重量。临床观察表明，当人的肝部分切除术后 1 个月，残存的肝叶可明显增大，6 个月后可恢复到切除前的大小，而且往往不出现肝功能障碍。肝的迅速再生，不仅在肝部分切除术后，而且在化学、药物中毒与肝炎病毒损伤时亦是如此。如当药物中毒后，即使残存 20% 的正常肝细胞，仍可迅速再生，并在数周内肝功能恢复正常。据报道，在暴发性病毒性肝炎患者血浆中查到一种具有抑制家兔肝细胞再生作用的因子，故在大量肝细胞坏死后不能再生，从而导致暴发性肝功能衰竭发生。一般而言，长期反复的肝细胞坏死，只有在健在肝细胞无再生能力时才发生纤维增生反应。例如，黄曲霉毒素之所以能诱发肝硬化，就是因为黄曲霉毒素能抑制健在肝细胞的有丝分

裂，抑制肝细胞再生之故。因此，只有肝损害严重而且广泛，同时肝再生能力又受到抑制的情况下才会发生肝功能不全。

一、概 念

凡各种致肝损伤因素使肝细胞（包括肝实质细胞和枯否细胞）发生严重损害，使其代谢、分泌、合成、解毒与免疫功能发生严重障碍，机体往往出现黄疸、出血、继发性感染、肾功能障碍、脑病等一系列临床综合症，此种综合症称之为肝功能不全（hepatic insufficiency）。近年来很多资料表明，肝功能不全综合症的出现均直接或间接与枯否细胞功能障碍所形成的肠源性内毒素血症有关。因此，应把肝功能不全视为肝实质细胞与枯否细胞功能严重障碍综合作用的结果。

肝功能衰竭（hepatic failure）一般是指肝功能不全的晚期阶段。肝功能衰竭患者几乎都以肝昏迷而告终。在肝昏迷发生前或发生当中往往伴有肾功能衰竭（少尿或无尿）。根据临床资料报道，死于肝昏迷的肝硬变患者，84%伴有肾功能衰竭；100例已发生昏迷的暴发性肝炎患者，其中73例发生了肾功能衰竭。因此，肝功能衰竭的临床主要表现为肝昏迷与肾功能衰竭（肝肾综合症）。

二、分类及病因

按病情经过可分为急性和慢性肝功能衰竭两种。

（一）急性肝功能衰竭

病情凶险，发病后12~24小时后发生黄疸，2~4天后即由嗜睡进入昏迷状态，并有明显的出血倾向。因起病急骤故又称暴发性肝功能衰竭。其原因主要是严重而广泛的肝细胞变性（主要为脂肪变性）或坏死。常见于暴发性病毒性肝炎，扑热息痛中毒、氟烷麻醉中毒、妊娠期急性脂肪肝和Reye综合症等。

（二）慢性肝功能衰竭

病情进展缓慢，病程较长，往往在某些诱因（如上消化道出血、感染、服用镇静剂、麻醉剂，电解质和酸碱平衡紊乱、氮质血症等）作用下病情突然加剧，进而发生昏迷。慢性肝功能衰竭多见于各种类型肝硬变的失代偿期和部分肝癌的晚期。

三、肝 性 脑 病

肝性脑病（hepatic encephalopathy）是继发于严重肝疾病的神经精神综合症。肝性脑病从轻微的精神异常到昏迷可人为地分为四期：一期有轻微的性格和行为改变；二期以精神错乱、睡眠障碍，行为失常为主；三期以昏睡和精神错乱为主；四期病人完全丧失神志，不能唤醒，即进入昏迷阶段。上述所出现的一系列神经精神症状，用肝性昏迷（hepatic coma）一词表达显然不如肝性脑病更为确切。肝性昏迷是肝性脑病的最后阶段。肝性昏迷实质是肝功能衰竭的最终临床表现。

（一）发病机制

肝性脑病发生时脑组织并无明显的特异性形态学改变。因此，目前多数学者主张肝

1. 氨中毒学说 人们很早就发现肝硬变患者在口服铵盐、尿素等含氮物质或进食大量蛋白质后血氨水平升高，并可发生与肝性脑病相同的症状与脑电图改变。80%的肝性昏迷患者有血氨升高，这些均说明氨代谢障碍与肝性昏迷有密切关系。

正常情况下，血氨的来源和去路保持着动态平衡，使血氨浓度稳定，一般不超过 $59\mu\text{mol/L}$ ($100\mu\text{g/dl}$)。氨在肝中合成尿素是维持此平衡的关键。当肝功能严重受损时，尿素合成发生障碍，因而血氨水平升高。增高的血氨通过血脑屏障进入脑组织，从而引起脑功能障碍。此即氨中毒 (ammonia intoxication) 学说的基本论点。

(1) 血氨水平升高的原因：血氨水平升高可能是氨生成过多或氨清除不足所致。一般而言，仅在肝清除氨功能发生障碍时血氨水平才会升高。

1) 氨清除不足：体内氨的主要去路是在肝内经鸟氨酸循环合成尿素。在此鸟氨酸形成过程中，在有关酶的作用下生成 1 克分子尿素，清除 2 克分子氨，消耗 3 克分子 ATP。肝严重受损时，由于鸟氨酸循环所需之底物缺失，由于代谢障碍致使 ATP 供给不足，同时肝内酶系统遭到破坏，致使鸟氨酸循环难以正常进行，尿素合成明显减少。

2) 氨的产生过多：肝功能障碍时有许多使氨产生过多的因素：①肝功能衰竭患者常见上消化道出血，血液蛋白质在肠道内细菌作用下可产生大量氨。在临床上对这类患者除口服新霉素以减少细菌作用外，必须及时排出滞留在肠道的血块，否则血氨不易下降。②肝硬变时由于门静脉血流受阻，致使肠粘膜淤血、水肿，或由于胆汁分泌减少，食物消化、吸收和排空都发生障碍，细菌丛生，氨的生成显著增多。③肝硬变晚期可因合并肾功能障碍而发生氮质血症，使弥散至胃肠道的尿素大增，经肠内细菌尿素酶作用，产氨剧增。④目前认为，肌肉中腺苷酸分解是重要的产氨方式。当肌肉收缩加剧时，这种分解代谢增强。因而使产氨增多。肝性脑病前期，患者高度不安与躁动，使肌肉活动增强，故产氨增多。

除产氨之多寡外，肠道中氨的吸收情况也影响血氨的水平。肠道中氨的吸收与肠道的 pH 有密切关系。当肠道 pH 较低时， NH_3 与 H^+ 结合成不被吸收的 NH_4^+ 而随粪便排出体外。实验证明，当结肠内环境 pH 降至 5.0 时，不但不再从肠腔吸收氨，反而可向肠道内排氨，称此情况为酸透析。近些年来，应用乳果糖治疗肝性昏迷获得一定效果，就是因为乳果糖在小肠内不被分解，大部分进入结肠，由结肠内乳酸杆菌、厌氧杆菌、大肠杆菌等将其分解为乳酸和醋酸，因而使肠腔内 pH 明显降低，从而达到酸透析的效果。

(2) 氨对脑组织的毒性作用：

1) 干扰脑组织的能量代谢：大脑皮质是人类精神和意识活动的高级中枢，皮质细胞本身的代谢和功能正常是保持意识清醒和精神正常的基本条件。由于脑功能复杂、活动频繁，需要能量特别多，而能量多来自葡萄糖氧化。因脑内贮存的糖原甚微，无中性脂肪，因此脑组织随时都依赖血液输送的葡萄糖供给能量。

氨干扰脑组织的能量代谢主要是干扰葡萄糖生物氧化的正常进行。氨与脑内的 α -酮戊二酸结合，生成谷氨酸，一方面使三羧酸循环中间产物 α -酮戊二酸减少，影响糖的有氧代谢，同时又消耗了大量还原型辅酶 I (NADH)，妨碍了呼吸链中的递氢过程，以致 ATP 产生不足。在氨进一步与谷氨酸结合形成谷氨酰胺的过程中又消耗了大量 ATP，因此，脑细胞活动所需之能量不足，不能维持中枢神经系统的兴奋活动，从而引起昏迷 (图 14-2)。

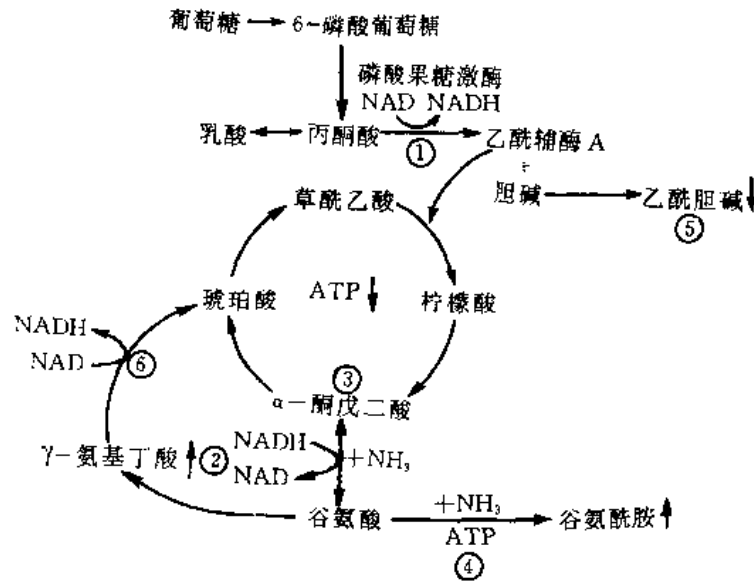


图 14-2 氨对脑组织的毒性作用示意图

- ①丙酮酸氧化脱羧障碍；②NADH 减少呼吸链递氢过程受抑；
③α-酮戊二酸减少；④合成谷氨酰胺时消耗 ATP，谷氨酰胺增多；
⑤乙酰胆碱合成减少；⑥γ-氨基丁酸蓄积

目前很多实验证实，氨中毒时大脑皮质 ATP 和磷酸肌酸含量正常，而脑干含量低下。因此，氨中毒影响大脑能量代谢的问题仍在实验研究阶段。

2) 使脑内神经递质发生改变：有人将大鼠造成端侧吻合的门静脉分流，以产生慢性高氨血症，术后 8 周给大鼠 5μmol/kg 醋酸胺。实验结果表明，作了门脉分流的大鼠，在 10 分钟内由于 NH₃ 负荷造成昏睡，30 分钟后发生持续 2~5 小时的昏迷，而非分流的对照大鼠仅变得轻度迟钝，并在 30 分钟后恢复。在昏迷前期（10 分钟时）发现谷氨酸与天门冬氨酸已减少，但脑能量平衡仍属正常。当进入昏迷（60 分钟时），ATP 在脑各个部位均下降。实验结果提示，慢性反复性氨中毒时，脑功能障碍不是由于原发性能量衰竭，而谷氨酸与天门冬氨酸缺乏倒很象是主要的原因。此实验也提示，在昏迷早期递质的减少是关键，在昏迷后期脑能量代谢减低才发挥其作用。因此，有人认为脑氨增多可使脑内兴奋性神经递质（谷氨酸、乙酰胆碱）减少和抑制性神经递质（γ-氨基丁酸、谷氨酰胺）增多，致使神经递质之间的作用失去平衡，导致中枢神经系统功能发生紊乱（图 14-2）。但对这方面研究工作的结论仍有不少分歧，有待进一步证实。

3) 氨对神经细胞膜的抑制作用：有人提出氨干扰神经细胞膜上的 Na⁺-K⁺-ATP 酶的活性，这可影响到复极后膜的离子转运，使膜电位变化和兴奋性异常。氨与 K⁺ 有竞争作用，以致影响 Na⁺、K⁺ 在神经细胞膜内外的正常分布，从而干扰神经传导活动。此种观点尚未得到实验的证明。

综上所述，氨中毒学说对肝性昏迷发生机制的解释尚缺乏足够实验依据，临床上又有许多难以解释的事实：①肝性昏迷患者约有 20% 血氨是正常的，有的肝硬变患者血氨虽然很高但不发生昏迷；②有些病人在昏迷初期血氨虽然明显升高，但经处理（血液透析、异体肝灌注）后血氨转为正常时昏迷程度与脑电图波形却无相应好转；③暴发性肝炎病人的动脉血氨水平与其临床表现无相关性，减氨疗法也无效果，等等。因而使氨中

毒学说受到挑战。

2. 假性神经递质学说 1970年 Parkes 首先报道左旋多巴治疗肝性昏迷获得成功。经左旋多巴治疗的暴发性肝炎而昏迷的患者神志迅速恢复，虽然尚未达到治愈的地步，但此效果为进一步探讨暴发性肝炎产生昏迷的机制提供了启示。其后，Fischer 等对肝性昏迷的发生提出了假性神经递质学说 (false neurotransmitter hypothesis)。该学说认为，肝性昏迷的发生是由于假性神经递质在网状结构的神经突触部位堆积，使神经突触部位冲动的传递发生障碍，从而引起神经系统的功能障碍而导致昏迷的。

(1) 网状结构与意识：网状结构位于中枢神经系统的中轴位置。对于维持大脑皮质的兴奋性和醒觉具有特殊的作用。醒觉时意识存在，睡眠时意识便丧失，从这个角度来看，脑干网状结构也是维持意识的基础。意识的维持是脑干-间脑-大脑皮质之间功能相互联系的结果，其中脑干网状结构中的上行激动系统具有极其重要的作用。上行激动系统能激动整个大脑皮质的活动，维持其兴奋性，使机体处于醒觉状态。当这一系统活动减弱时，大脑皮质就从兴奋转入抑制，进入睡眠。当其活动极度降低或无活动时便昏睡不醒。

上行激动系统在网状结构中多次地更换神经原，所通过的突触特别多。突触在传递信息时需要神经递质。中枢神经递质有乙酰胆碱、单胺类（包括去甲肾上腺素、多巴胺与 5-羟色胺）和氨基酸类（ γ -氨基丁酸、谷氨酸和天门冬氨酸）。按递质作用的效果可分为兴奋性和抑制性递质两类。肝功能衰竭时，在网状结构中由于正常时的真性神经递质被假性神经递质所取代，致使神经冲动的传递发生障碍，严重时则发生昏迷。

(2) 假性神经递质与肝性昏迷：正常时蛋白质在肠中分解成氨基酸，再经肠道细菌的脱羧酶作用形成胺类。其中芳香族氨基酸，如苯丙氨酸和酪氨酸转变为苯乙胺和酪胺，这些胺类经门静脉输送到肝，经单胺氧化酶作用而被分解清除。当肝功能严重障碍或有门体侧支循环时，这些胺类即可通过体循环而进入中枢神经系统。这些胺类在脑细胞非特异性 β -羟化酶作用下被羟化，形成苯乙醇胺 (phenylethanolamine) 和羟苯乙醇胺 (罂胺, octopamine)。苯乙醇胺和羟苯乙醇胺的化学结构与真性神经递质去甲肾上腺素和多巴胺极为相似，但生理效能却远较去甲肾上腺素为弱，故称假性神经递质 (图 14-3)。

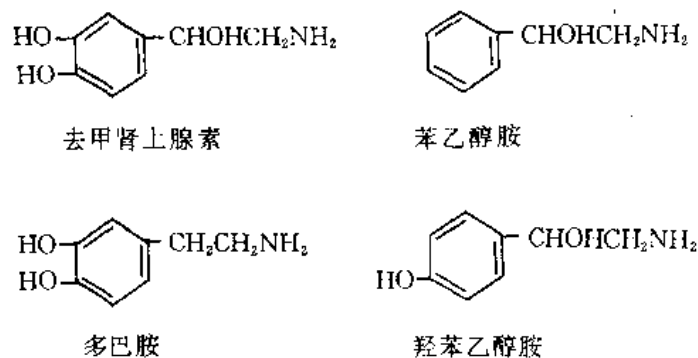


图 14-3 正常及假性神经递质

当脑干网状结构中假性神经递质增多时，则竞争性地取代正常（真性）神经递质而被神经末梢所摄取和贮存，每当发生神经冲动时再释放出来。因假性神经递质作用效能远不及正常神经递质强，致使网状结构上行激动系统功能失常，传至大脑皮质的兴奋冲

动受阻，以致大脑功能发生抑制，出现意识障碍乃至昏迷。

3. 血浆氨基酸失衡学说 许多研究均证实，在肝性昏迷发生之前或发生之中，血浆内假性神经递质和（或）抑制性神经递质增多。这种增多与血浆氨基酸型式（或称血浆氨基酸间的比值）改变有关。

在实验观察中发现，正常人，狗和大鼠的血浆支链氨基酸（BCAA）/芳香族氨基酸（AAA）之比值接近 3~3.5，而肝性昏迷患者和动物为 0.6~1.2。若用中性氨基酸混合液将此比值矫正到 3~3.5，中枢神经系统功能即会得到改善。

肝性昏迷患者血浆氨基酸失去原有比值的原因是：由于肝功能严重障碍或门体侧支循环形成，致使胰岛素在肝内灭活减弱，流入体循环形成高胰岛素血症。后者可增强骨骼肌和脂肪组织对支链氨基酸的摄取和分解，故血浆的 BCAA 水平下降。肝功能衰竭时，胰岛素和胰高血糖素的降解都减低，因而血中之浓度均升高，但胰高血糖素较胰岛素升高的更为显著，致使胰岛素/胰高血糖素比值下降，体内分解代谢大于合成代谢。由于蛋白质分解代谢占优势，大量 AAA 从肌肉和肝蛋白质被分解出来，同时又由于受损肝将 AAA 转化为糖（糖异生作用）的能力减弱，于是血中 AAA 明显增多。这些增多的 AAA 其分解代谢只能在肝内进行，每当肝功能严重受损时血浆的 AAA 水平便明显升高。

酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸等芳香族氨基酸与亮氨酸、异亮氨酸与缬氨酸等支链氨基酸在生理性 pH 下都是不电离的氨基酸，它们由同一个载体转运而通过血脑屏障，在通过血脑屏障时它们之间发生竞争，因 AAA 过多而竞先进入脑内。实验证明，脑内酪氨酸、苯丙氨酸、色氨酸和假性神经递质增多时，或通过抑制酪氨酸羟化酶，或通过抑制多巴脱羧酶使多巴胺和去甲肾上腺素合成减少，同时在芳香族氨基酸脱羧酶作用下，分别生成羟苯乙醇胺和苯乙醇胺。色氨酸在脑内可能先羟化形成 5-羟色氨酸，再通过芳香族氨基酸脱羧酶生成 5-羟色胺（5-HT）。5-羟色胺是中枢神经系统上行投射神经元的抑制性递质，同时 5-羟色胺可被儿茶酚胺神经元摄取而取代储存的去甲肾上腺素，因此它又是一种假性神经递质（图 14-4）。

总之，苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸大量进入脑细胞，使假性神经递质生成增多，并抑制去甲肾上腺素的合成，最终导致肝性昏迷。血浆氨基酸失衡学说认为脑中的假性神经递质不单纯来自肠道，而脑组织本身在酪氨酸等浓度很高的情况下也可以合成假性神经递质。此外，肝性昏迷的发生可能由于假性神经递质的蓄积取代了真性神经递质，也可能是由于脑内去甲肾上腺素合成受阻抑，也可能是由于两者综合作用的结果。因此不难看出，血浆氨基酸失衡学说是假性神经递质学说的补充和发展。

然而目前有很多动物实验和临床资料不完全支持此学说：①在动物实验中，使正常大鼠脑的多巴胺和去甲肾上腺素减少 90%，动物仍然清醒。自脑室内滴入罂胺，使脑内的罂胺浓度增加 20 000 倍，动物也未见昏迷。②有人对不同病因与严重度的慢性肝病患者进行 BCAA/AAA 比值的测定，发现这些患者不管有无脑病，其比值均明显低于对照组，同时并发现，此比值与肝损伤程度密切相关。由此认为，BCAA/AAA 并不是诱发肝性昏迷的原因，而是肝损伤的结果。③有临床资料表明，用输注 BCAA 给伴有昏迷的肝硬变患者，矫正了血浆氨基酸的失衡，但脑病往往未见明显改善。由此可见，假性神经递质学说与血浆氨基酸失衡学说的确定仍有待更多事实来证实。

4. GABA 学说 Schafer 等在 1980 年首先在家兔实验性肝昏迷中发现外周血清 GA-

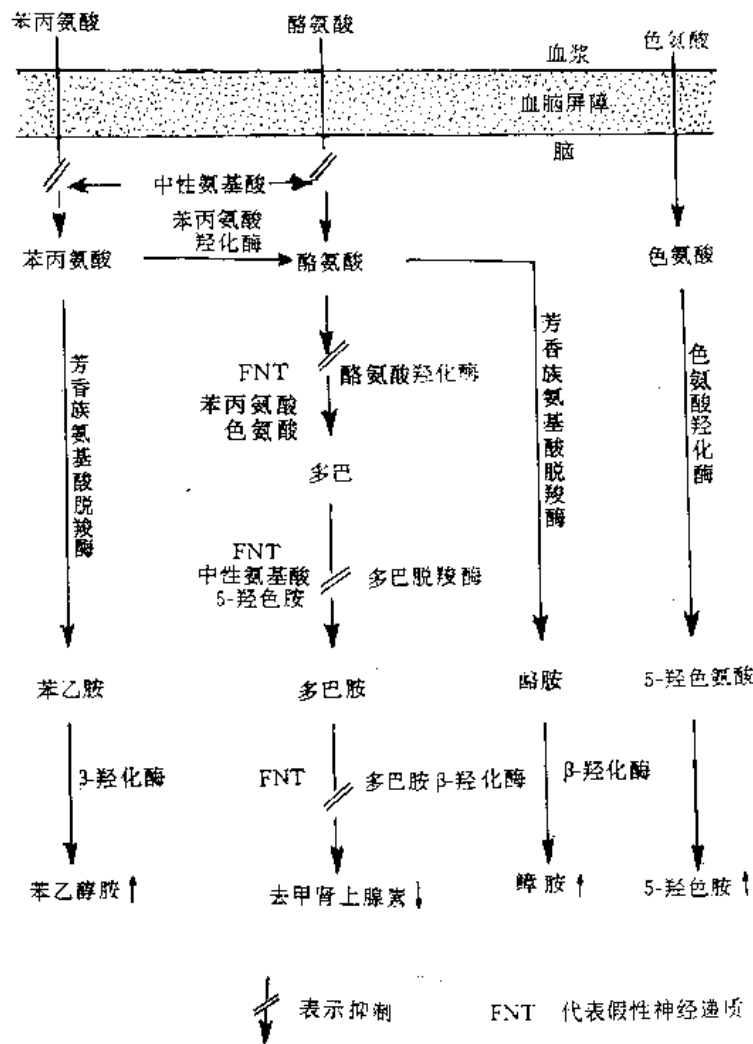


图 14-4 脑内假性神经递质生成模式图

BA (γ-氨基丁酸, γ-amino butyric acid) 水平升高, 有的高达正常动物的 12 倍。在发生肝性昏迷的动物和患者均发现 GABA 受体数增多。

GABA 被认为是哺乳动物最主要的抑制性神经递质。脑内 GABA 总含量为生物胺神经递质总量的 200~1000 倍。脑内 GABA 储存于突触前神经元的细胞质囊泡内, 在细胞内 GABA 是无生物活性的。突触前神经元兴奋时, 从贮存囊泡释放到突触间隙, 并结合于突触后神经元的特异性 GABA 受体上。GABA 与其受体间相互作用使 Cl^- 通过突触后神经膜的传导增强。GABA 是通过增强氯离子膜的通透性而产生其抑制作用的。

肠细菌丛是 GABA 的主要来源, 大肠杆菌、脆弱类杆菌等均可合成大量 GABA。正常肝在清除来自肠的门脉血中 GABA 具有重要作用。家兔肝含有代谢 GABA 的酶, 它的含量占全身的 80% 以上。因此在肝功能衰竭时肝细胞对来自肠道 GABA 的摄取和代谢降低, 因而使外周血浆内的 GABA 水平升高。

在正常情况下, GABA 由突触前神经元利用谷氨酸合成, 并在中枢神经系统内分解。血液中的 GABA 通常是不能穿过血脑屏障的, 因而也不参与神经系统的神经生理过程。然而, 实验已证明, 肝功能衰竭时在肝性昏迷发生前数小时 GABA 异构体 ^{14}C -α-氨基丁酸

(^{14}C -AIB) 通过血脑屏障量增多。进入脑组织的 GABA 与突触后神经元的特异性 GABA 受体相结合而发挥其抑制作用。

总之，GABA 学说的主要内容为：肝功能衰竭时，肝不能清除肠源性 GABA，使血中 GABA 浓度增高，通过通透性增强的血脑屏障进入中枢神经系统，导致脑突触后膜 GABA 受体增加并与之结合，使细胞外氯离子内流，神经元即呈超极化状态，造成中枢神经系统功能抑制。与其他学说相比，GABA 学说是从大脑主要抑制性神经递质 GABA 和相应受体相互作用上探讨肝性昏迷发病机制的，而不仅限于神经活性物质及其代谢物的含量，因而逐渐受到人们的注意。

然而，此学说是以动物实验为基础提出的，临床资料报道甚少，故有待进一步验证。

5. 综合学说 目前有些学者认为，由于氨中毒学说不能完满地解释肝性昏迷的发生，而转向研究氨对脑组织氨基酸代谢的影响，来阐明氨在肝性昏迷发生中的关键作用。

(1) 高血氨可刺激胰高血糖素的分泌，从而导致来自氨基酸的糖异生与产氨的进一步增高。为了保持血糖的正常水平，这时胰岛素分泌也增多。增高的胰岛素分泌使肌肉、脂肪组织摄取 BCAA 增多，导致血浆 BCAA 水平下降。由于胰高血糖素增强分解代谢的作用，使得 AAA 水平增高，从而使血浆氨基酸失衡。

毒性作用可表现为干扰脑的能量代谢(如氨),对脑细胞呼吸的抑制(蛋氨酸与色氨酸的代谢产物,如硫醇类、吲哚、甲基吲哚等),抑制脑细胞 Na^+ 、 K^+ -ATP酶活性(如硫醇类、酚类、短链脂肪酸等),使神经传递功能障碍(如罾胺、苯乙醇胺、谷氨酰胺、5-羟色胺)和对神经突触毒性作用(如短链脂肪酸等)。

2. 诱发因素 如上所述,慢性肝功能衰竭患者往往是在一些诱因作用下而发生昏迷的。其诱发作用大多是通过下列机制而实现的。

(1) 神经毒质之间,或与代谢异常间的协同作用:例如,在肝功能衰竭时血内蓄积的短链和中链脂肪酸可与一些能引起昏迷的神经毒质(如氨、硫醇)起协同作用。这是由于脂肪酸可阻碍氨的代谢,加重氨的滞留和蓄积。

在亚急性或慢性氨或硫醇中毒时,缺氧、缺血、低血容量、低血糖、电解质丢失或酸碱平衡失调均可诱发昏迷。纠正这些代谢异常可扭转昏迷状态而变为清醒。如低血糖时应用亚昏迷剂量的 NH_4^+ 就足以使正常大鼠发生昏迷。急性失代偿性肝硬化患者常出现昏迷,此时多有低钾血症存在。单独补钾后,昏迷常消失。

(2) 血脑屏障通透性增强:不论血液环境如何改变,它必须通过血脑屏障通透性改变才能影响中枢神经系统的功能状态。随着血脑屏障通透性增高,外周血液循环中原来通不过血脑屏障的一些神经活性物质(如 γ -氨基丁酸)或毒物得以进入脑内,同时脑内正常的神经递质也可能漏入血浆,从而影响神经细胞的正常代谢与电活动,诱发脑病发生。因此,血脑屏障通透性改变是诱发脑病发生的前提条件。

实验证明,高碳酸血症、缺血、缺氧、碱中毒、感染、内毒素血症、高渗液、硫醇、胺盐、脂肪酸、饮酒以至精神过度紧张等都会使血脑屏障通透性增加,使神经毒质进入脑而诱发昏迷。实验也证明,切除肝的大鼠,随着血脑屏障通透性增强,L-葡萄糖、菊粉和台盼蓝可进入脑组织。

(3) 脑的敏感性增高:严重肝病患者脑组织对神经毒质的敏感性增高,因而易于在各种外源性因素(如镇静剂、感染、缺氧、电解质紊乱等)作用下发生昏迷。

有人曾对5例正常人和17例病理检查为慢性肝病的患者,每分钟静脉注安定1mg后,测定脑电图反应与药物动力学。肝病组达到反应所需之剂量为17.9mg,而正常对照组为27mg。在输注结束时,两组的血浆安定浓度相同,但肝病患者,特别是曾有过脑病者的脑电波显示有明显的减慢,这显然是由于大脑敏感性增加所致。

给切除肝的大鼠注射用 ^{15}N 标记的氯化铵,发现该鼠脑组织摄取 ^{15}N 的含量远比其它器官为多。这说明切除肝的动物其血脑屏障对氨的通透性增高。此外还发现,在肝大部切除的家兔大脑新皮质及边缘系统摄取 ^{15}N 最多,给家兔注射低于引起昏迷的氯化铵量,即可出现慢波或类似三相波的脑电图变化,这也说明肝大部切除后脑对氨的敏感性增高。

由此不难理解,严重的慢性肝病患者由于脑对神经毒质的敏感性增高,在体内外诱因作用下易于发生昏迷,而急性肝功能衰竭时昏迷迅速发生,大脑未曾致敏,故昏迷发生与外界诱因无关,而主要是严重肝坏死所致。

四、肝性肾功能衰竭

50多年前Helwig等采用肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)这一术语来表述胆道手术后所发生的原因不明的肾功能衰竭。近年来试把肝肾综合征分为真性和假性两

种。所谓真性肝肾综合征是指肝硬化患者在失代偿期所发生的功能性肾功能衰竭（肝性功能性肾衰竭）及重症肝炎所伴随的急性肾小管坏死而言。目前看来，将真性肝肾综合征改称为肝性肾功能衰竭似更确切。除此之外，凡是同一病因使肝和肾同时受到损害的情况，均属假性肝肾综合征。

（一）肝性肾功能衰竭的类型

1. 肝性功能肾衰竭 大多数肝硬化晚期（失代偿期）患者和少数暴发性肝炎患者多伴有功能性肾衰竭。起病时肾并无器质性病变，但肾血流量明显减少，肾小球滤过率降低，而肾小管功能正常。所谓的肝肾综合征即指此类而言。

此类患者大多数有黄疸、肝脾肿大、低白蛋白血症及顽固性腹水等肝功能衰竭的表现。少尿与氮质血症突然或逐渐发生。疾病末期的特点是深昏迷，严重少尿和血压进行性下降。

2. 肝性器质性肾衰竭 此型多见于急性肝功能衰竭。据报告 48 例暴发性肝功能衰竭的患者中有 32 例显示肾功能障碍，其中 12 病人发生了肾小管坏死，并有 5 例功能性肾衰竭的患者后期转化为急性肾小管坏死。失代偿性肝硬化患者因消化道出血而发生休克时亦可导致急性肾小管坏死发生。

器质性肾衰竭的主要病理变化是肾小管坏死。其发病机制目前认为主要是肠源性内毒素血症所致。此外，还与重症肝病的大失血等因素有关。

（二）肝性功能肾衰竭的发病机制

肝硬化患者在失代偿期发生的少尿是功能性的。其根据是：①死于肾功能衰竭的肝硬化患者，其肾经组织学检查未见任何异常；②死于肾功能衰竭的肝硬化患者的肾移植给尿毒症患者，被移植的肾可迅速发挥正常功能；③将功能正常的肝移植给发生肾功能衰竭的肝硬化患者，肾的功能可恢复正常。

这种肾功能衰竭是如何发生的呢？

1. 肾血液动力学异常 合并少尿和氮质血症的肝硬化腹水患者，肾血流量和肾小球滤过率严重低下，与此同时肾血管阻力明显增大。因此设想，这种肾血流量与肾小球滤过率的严重降低很可能是肾血管持续收缩的结果。

2. 肾血管收缩 给肝性功能肾衰竭患者作肾动脉造影，发现肾叶间动脉与弓形动

2) 内脏血液动力学改变: 肝硬变患者大多有门脉高压, 即使急性肝功能衰竭患者也往往有急性门脉高压的存在。由于门脉高压使大量血液淤积在门脉所属的内脏血管床内, 从而使有效循环血量减少。

无论是血容量减少, 还是由于内脏血液动力学改变, 均使大量血液淤滞在门脉系统, 致使有效循环血量减少, 从而反射性引起交感-肾上腺髓质系统兴奋性加强, 肾血管收缩。

(2) 肾素-血管紧张素系统活动增强: 在肝病晚期一般都有明显的肾素-血管紧张素系统活动的增强。现已证实, 清除减少并非是高肾素血症的主要原因, 决定因素是肾分泌肾素增多。

(3) 激肽释放酶-激肽系统活动异常: 有人发现, 肝硬变患者肾素-血管紧张素系统及血浆激肽释放酶-激肽系统均有异常。严重肝硬变患者血浆中激肽释放酶和缓激肽减少, 而血浆肾素与血管紧张素 I 活性增强。这些综合性变化, 即血管扩张剂 (缓激肽) 活性降低而血管收缩剂 (血管紧张素 I) 活性增强, 在肝硬变患者发生功能性肾衰竭时特别明显。

(4) 前列腺素合成不足: 现已证明, 肝硬变腹水患者在不伴肾功能衰竭时, 肾素-血管紧张素系统和交感神经活动虽然增高, 但因肾产生前列腺素增多, 肾血液灌注仍可维持。因而, 严重肝病伴有功能性肾衰竭时, 肾血流量和肾小球滤过率下降可能是肾血管收缩增强而肾合成前列腺素不足的结果。近年发现, 肝性功能性肾衰竭患者尿中 PGE_2 减少的同时 TXA_2 水平明显增高, 而不伴有功能性肾衰竭的肝硬变腹水患者则无此种改变, 推测 TXA_2 在发病中有重要作用。

(5) 内毒素血症: 应用 LLT (鲎试验) 方法检查有无内毒素血症存在, 发现进行性肝性功能性肾衰竭患者的 LLT 试验几乎均为阳性, 而肾功能正常的患者均为阴性。存活者的内毒素血症一旦消失, 肾功能便随之改善。这些事实说明内毒素血症在功能性肾衰竭发病中的重要作用。有人观察给清醒大鼠注射内毒素, 引起肾小球滤过率和尿量明显减少, 而血压并未降低。这一事实说明内毒素可直接影响肾功能。也有人认为内毒素可刺激血栓素 (TXA_2) 生成增多, 后者与功能性肾衰竭发生有密切关系。

(6) 假性神经递质蓄积: 功能性肾功能衰竭患者常有动脉血管张力下降, 分配到内脏血管床、肌肉和皮肤的血液增多, 而肾, 特别是肾皮质灌流量减少。这种血液动力学改变与血液分配障碍是什么原因引起的, 目前认识还不一致, 似乎与交感神经功能密切相关。

现已证实, 间羟胺 (α 、 β 受体兴奋剂) 对功能性肾功能衰竭患者的肾功能有良好的作用。静脉滴注的大剂量间羟胺也可贮存于突触囊泡内, 并可取代假性神经递质。这一事实说明功能性肾衰竭可能是由于假性神经递质蓄积于外周神经系统, 取代了正常神经递质的结果。

交感缩血管神经对各器官血管床支配密度有很大差别。皮肤的缩血管神经支配最丰富, 其次是骨骼肌和内脏血管, 脑血管的这种神经支配最少。在肝功能衰竭时, 由于外周神经末梢的正常神经递质-去甲肾上腺素不足或被假性神经递质所取代, 引起小动脉扩张。由于正常时阻力高的血管 (如皮肤、肌肉) 扩张显著, 这些血管系内血量明显增多, 而平时血管阻力较低的血管 (如肾) 扩张的不甚显著, 血流量将减少, 这是血液从肾流向皮肤与肌肉所致。由于肾血流量减少, 激活了肾素-血管紧张素系统, 以竭力维持其血

液灌注，导致局部肾血管阻力增加，最后，肾皮质血流减少，发生功能性肾衰竭。

有人对肝功能衰竭时假性神经递质替代了去甲肾上腺素致使肾功能发生障碍一说提出了疑问，认为交感神经张力在维持肾功能上并无重要意义。在狗的实验曾证明，去神经肾的肾小球滤过率、肾血流量、对利尿剂的反应和电解质排出等方面均与有神经支配的肾无异。应用¹³³氙冲洗法和肾动脉造影已证明肝功能衰竭时合并的少尿是皮质血管收缩所致，而静脉滴注的 α -受体阻断剂酚妥拉明，肾血管收缩未见消除，说明其神经递质并非是儿茶酚胺一类。

综上所述，肝功能衰竭时所发生的肾血管收缩因素可归纳为两大类。一类是肝功能严重障碍时产生的，或受损的肝不能从循环中清除的有毒物质，如内毒素等；一类是低血容量与门脉高压引起的有效循环血量减少。两者主要是通过交感-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素系统兴奋性增强以及其他血管活性物质综合作用而使肾血管持续收缩的。由于肾血管持续收缩导致血液重新分布，肾皮质缺血与肾小球滤过率下降，进而发展为功能性肾衰竭。

五、防治原则

目前尚无治疗肝功能衰竭的特效疗法，病死率甚高。近年来虽开展了人工肝辅助装置与肝移植方面的研究，取得了一些进展，但仍存在不少问题。因此，防治肝功能不全的发生与发展就显得格外重要。

肝炎既可发展为重型肝炎，进而导致急性肝功能衰竭；又可通过慢性活动性肝炎发展为肝硬化，进而发展为慢性肝功能衰竭。显然，防治肝炎对阻止肝功能不全的发生与发展是至关重要的。

肝组织对各种致肝损伤因素的应答反应均是肝细胞的变性与坏死和肝间质的渗出与增生。因此，抑制肝细胞的变性坏死，促进肝细胞的再生，控制炎症反应与纤维组织增生是防治肝功能不全的关键。

此外，谨防诱因的出现，无论对尚未发生脑病的肝功能严重的患者，抑或是已经发生脑病的病例，都是十分重要的。

(二) 对肝性功能肾衰竭的治疗原则

Lee Veen 曾报告一种新式腹腔-颈静脉分流术。在分流术后，每当病人吸气时，膈下降，腹腔内压力增大，腹水即不断自腹腔进入上腔静脉。有人应用此分流术于肝性功能肾衰竭患者，并在术前后作一系列检查。结果表明，术后腹水减退，肾素-血管紧张素系统受到抑制，功能性肾衰竭逆转。此静脉分流术的本质是输入扩容剂与放腹水的结合，是一种很有希望的治疗方法。

有些药物曾被试用于纠正或改善肾血液动力学的变化。八肽加压素 (octapress) 是一种有前途的药物。该药既能保持其升压作用，又可降低肾血管的阻力，从而增加肾小球滤过率。

(三) 人工肝

人工肝辅助系统目前主要有两种：一是通过透析的方法，一种则是通过吸附的方法。近年来的倾向是转向应用选择性透析的膜，如聚丙烯腈进行血液透析，其优点是能清除分子量 500~5000 的物质，而这些物质正是引起肝性昏迷的主要有害物（如氨、游离脂肪酸、氨基酸及胆汁酸等）。临床所采用的活性炭吸附法，是因为活性炭能吸附肝性昏迷患者血液中的某些毒性物质，如芳香族氨基酸、硫醇、甲硫氨酸、有机酸、酚类及假性神经递质等。

(四) 肝移植

自 1963 年第 1 例人类肝移植以来，全世界肝移植总数已达 1000 例以上，存活最长的 1 例已超过 15 年。手术技术的进步，器官采取和保存方法的改善，尤其是新型免疫抑制剂环孢霉素 A 的问世是器官移植史上的里程碑，使肝移植由实验阶段走向临床应用的新时期，成为挽救严重肝病患者的有效方法。

(韩德五)

第十五章 肾脏病理生理学

第一节 概 述

正常肾的功能主要是泌尿功能，通过泌尿排出代谢废物，并维持水、电解质、渗透压和酸碱平衡，以保持机体内环境的恒定。此外，肾还具有多种内分泌功能：分泌肾素、前列腺素、促红细胞生成素、 $1, \alpha$ -羟化酶等，并使某些激素灭活，如胃泌素、甲状旁腺激素等，因而又与机体许多功能代谢活动密切相关。

当各种原因使肾发生严重功能障碍时，体内虽发生适应代偿反应，但终因严重泌尿功能障碍、内环境紊乱以及多系统器官功能障碍而出现一系列临床表现，此种临床综合症称之为肾功能衰竭。

肾功能不全与肾功能衰竭在本质上是相同的，只是在程度上有所区别。肾功能衰竭一般是指肾功能不全的晚期，而肾功能不全则指病情从轻到重的全过程，即包括功能障碍所引起的功能代谢障碍，也包括机体抗损伤的适应代偿反应。但是，在实际应用中，这两个概念又是往往通用的。

根据病因与发病的急缓，肾功能衰竭又可分为急性和慢性两种。无论急性还是慢性肾功能衰竭发展到严重阶段时，均以尿毒症而告终。因此，尿毒症可看作是肾功能衰竭的最终表现。

一、肾脏疾病的病因学

肾有许多疾病可引起相同的肾功能障碍，大体可归纳以损害肾小球为主、损害肾小管为主、损害肾间质为主及损害肾血管为主等几类疾病。

1. 肾小球肾炎 是以肾小球损害为主的变态反应性炎症，可分为原发性和继发性两种。原发性肾小球肾炎指原发于肾的独立性疾病；继发性肾小球肾炎是其他疾病引起的，或肾病变是全身疾病的一部分，如红斑狼疮性肾炎、过敏性紫癜性肾炎等。此外，血管病变如高血压，代谢疾病如糖尿病等均可引起肾小球病变。

2. 肾小管坏死 其原因主要有二：缺血性损害和肾毒性损害。如产生严重或持续时间过长的低血压，由于肾灌流量不足，则可发展为急性肾小管坏死。有不少化学制品和药物具有肾毒性，如某些抗菌素、止痛剂、血管和肾造影剂、以及灭菌剂等。

3. 肾间质损害 其中典型的间质性肾炎：肾盂肾炎，这是由细菌感染引起的肾疾患；止痛剂性肾炎，是由于滥用止痛剂所致的间质性肾炎。

4. 肾动脉原发性器质性病变所致的肾疾患 这是由于部分肾动脉系统的狭窄或闭塞使肾实质灌流量减少所致。如动脉粥样硬化累及肾动脉主干及其大分支，以老年和糖尿病患者发病率为高。栓塞是肾动脉急性闭塞，肾梗死的最常见原因。肾的血管内凝血主要发生在小动脉和肾小球毛细血管，可引起肾皮质梗塞或坏死等。

二、肾功能障碍

各种急慢性肾脏疾病所引起的肾功能障碍大体可归纳为肾小球功能障碍、肾小管功能障碍以及肾的内分泌功能障碍。

(一) 肾小球功能障碍

肾小球功能障碍主要表现为滤过功能障碍与肾小球滤过膜通透性的改变。

1. 肾小球滤过率 (GFR) 下降

(1) 肾血流量减少：凡能使有效循环血量减少，心输出量下降以及引起肾血管收缩的因素，均会导致肾灌流量不足，而使肾小球滤过率下降，导致少尿或者无尿。

(2) 肾小球有效滤过压降低：肾小球超滤系数 (Kf) 代表肾小球的通透能力，它与肾小球毛细血管对水的通透性 (LP) 和肾小球毛细血管总面积 (A) 有关 ($Kf = LP \times A$)。超滤系数降低也影响肾小球的有效滤过压，因为肾小球滤过压 = Kf [肾小球毛细血管血压 - (近曲小管管内压 + 肾小球血浆胶体渗透压)]。

肾小球毛细血管血压一方面受全身血压变化的影响，在失血、脱水时肾小球毛细血管血压随全身血压下降而降低，原尿形成减少，另一方面又受入球小动脉和出球小动脉阻力变化的影响。入球小动脉收缩，肾小球毛细血管血压减低，肾小球滤过率下降；反之，入球小动脉舒张会使滤过率增加。出球小动脉口径的变化通常会出现相反的结果。如当致热原刺激引起发热时，肾血流量可增多 2 倍，但由于出球小动脉扩张，滤过压下降，肾小球滤过率无明显变化，甚至可以减少。

血浆胶体渗透压下降时，组织间液形成增多，可使有效循环血量减少，进而通过肾素-血管紧张素系统活动增强而使肾入球小动脉收缩，肾小球毛细血管血压降低，故血浆胶体渗透压的变化对肾小球的有效滤过压影响并不明显。

在尿路梗阻、管型阻塞肾小管以及肾间质水肿压迫肾小管时，则会引起囊内压升高，致使肾小球有效滤过压下降，原尿形成减少。

(3) 肾小球滤过面积减少：肾小球广泛破坏（如慢性肾炎、慢性肾盂肾炎等）引起肾小球滤过面积极度减少，可使肾小球滤过率明显减少而导致少尿。在急性肾小球肾炎时，由于肾小球毛细血管腔狭窄或完全阻断，以致活动的肾小球数目减少，有效滤过面积缩小，肾小球滤过率降低，结果出现少尿或无尿。

2. 肾小球滤过膜通透性改变 血浆蛋白通过肾小球毛细血管壁进入肾小球囊腔，要通过三层结构，即毛细血管内皮细胞、基底膜和肾小球囊的脏层上皮细胞（足细胞）。内皮细胞间有小孔。基底膜为连续无孔的致密结构，表面覆有胶状物（含有糖胺多糖，旧称粘多糖），带负电荷。足细胞具有相互交叉的足突，足突之间有细长的缝隙，上覆有一层富含糖胺多糖的薄膜。

过去认为肾小球滤过膜小孔之大小是决定其通透性的因素，而小孔只允许相当于或小于白蛋白分子量大小（约 68 000）的分子滤过，因而滤过的蛋白质主要为白蛋白以及其他低分子量蛋白，如溶菌酶、 β_2 -微球蛋白等。在正常情况下，这些滤过的小分子蛋白质又都在近曲小管被重吸收。

近年发现，在正常情况下，肾小球滤过膜富含带阴电荷的糖胺多糖，带阴电荷的分子如白蛋白因受糖胺多糖的静电排斥作用，滤过极少。在肾炎、肾病综合征、肾血管病

变时，由于炎症及免疫损害作用，可使基底膜及上皮足细胞破坏，微孔增大，加之糖胺多糖减少，可使血浆蛋白滤出增多，而出现蛋白尿。

(二) 肾小管功能障碍

肾小管的分泌和重吸收功能对维持内环境的恒定（如水、电解质、渗透压和酸碱平衡）起着重要的调节作用。肾小管可由于缺血、缺氧、毒素作用引起上皮细胞变性坏死，发生功能障碍，也可由于醛固酮和抗利尿激素等体液调节因素的作用导致功能改变。

1. 重吸收障碍 葡萄糖、磷酸盐、氨基酸、蛋白质、碳酸氢钠等经肾小球滤过后，绝大部分由近曲小管重吸收。因此，近曲小管重吸收功能障碍可导致肾性糖尿、磷酸盐尿、氨基酸尿、肾小管性蛋白尿以及因碳酸氢钠重吸收障碍所引起的近曲小管性酸中毒（表 15-1）。

表 15-1 肾小管各段的重吸收与分泌功能及其障碍

肾小管各段	功 能	肾小球滤液重吸收百分率		肾小管液/血浆渗透压	障 碍
		NaCl	H ₂ O		
近曲小管	重吸收 $\frac{2}{3}$ 肾小球滤液及 Na ⁺ 、Cl ⁻ 、H ₂ O，重吸收 HCO ₃ ⁻ 、葡萄糖、钾、磷酸盐、氨基酸、蛋白质、尿酸，分泌 H ⁺ 、有机酸、碱、NH ₄ ⁺	65%	67%	1	肾性糖尿、磷酸盐尿、蛋白尿等 碳酸氢钠重吸收减少引起近曲小管酸中毒
髓 袢	重吸收 NaCl	25%	5%	>1 (降支), <1 (升支)	浓缩功能 ↓
远曲小管	重吸收 Na ⁺ 、Cl ⁻ 、H ₂ O 分泌 H ⁺ 、K ⁺ 、NH ₄ ⁺	微量	8%	<1	浓缩功能 ↓ 分泌 H ⁺ ↓ 引起远曲小管酸中毒
集合管	重吸收 Na ⁺ 、Cl ⁻ 、H ₂ O 分泌 H ⁺ 、NH ₄ ⁺ 、K ⁺	9%	19%	>1 或 <1	浓缩功能 ↓

2. 尿液浓缩和稀释障碍 正常人终尿的渗透压随饮水量的多少而有很大变动。体内水分少时，尿量少，同时尿的渗透压高，这就是肾的浓缩功能；体内水分多时，尿量增多，同时尿的渗透压降低，这就是肾的稀释功能。当肾的浓缩稀释功能减退时，尿比重的变动范围缩小，当尿的比重最高只能达到 1.020 时，称为低渗尿。当尿的比重不论体内水分多少都固定在 1.010 左右，即原尿的渗透压和血浆晶体渗透压相等（相当于 300mOsm/L）时，称为等渗尿。值得提出的是，有时尿渗透压变化与尿比重并不平行，如在尿中有蛋白质或其他大分子物质时，尿比重增高，而尿渗透压并不随之升高。因此，目前提倡用渗透压测定仪直接测定尿的渗透压。

当原尿流经髓袢升支粗段及相邻部分的远曲小管时，Cl⁻ 被肾小管上皮细胞主动重吸收，而 Na⁺ 则随电化梯度差被动地重吸收。由于此处肾小管上皮细胞对水的通透性低，因此原尿逐渐变为低渗。髓质高渗状态的形成，还与尿素由内髓集合管扩散到髓质间质有关。慢性肾疾患者的肾小管上皮细胞多因缺血缺氧而发生变性、萎缩，使其浓缩和稀释功能发生障碍，引起尿的渗透压降低和变动范围减小。在慢性肾盂肾炎病人，由于髓袢

升支重吸收 Cl^- , Na^+ 功能减弱, 髓质高渗环境破坏, 致使肾浓缩功能的障碍尤为显著。

集合管在功能上与远曲小管密切联系。它在尿生成过程中, 特别是尿浓缩过程中起着重要作用, 如抗利尿激素能增加远曲小管和集合管对水的重吸收, 而使尿浓缩。

当含有大量蛋白质或细胞成分的原尿流经远曲小管和集合管时, 由于水分大量重吸收而被浓缩, 又由于远曲小管排 H^+ 使尿液酸化, 蛋白质发生凝固, 铸成各种管型随尿排出, 称为管型尿。肾小管上皮分泌的尿粘液蛋白, 在酸性环境中容易凝固, 往往包裹了肾小管中其它蛋白质或细胞成分, 它在管型形成中起着重要作用。尿中出现管型, 常可说明肾有实质性损害。

如果集合管管壁有病变, 如肾淀粉样变性的病人, 其肾集合管可被淀粉样物质环绕, 影响到集合管对水的重吸收, 因而尿的浓缩功能降低。又如由于神经垂体病变, 抗利尿激素释放减少或缺乏, 造成集合管管壁对水的通透性显著降低, 尿液的浓缩可显著下降。

3. 酸碱平衡紊乱 肾功能障碍时往往出现代谢性酸中毒。在代谢性酸中毒的发生中肾小管的作用尤为重要。远曲小管分泌 H^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 与 Na^+ 交换并保留碱储而使尿液酸化。这些分泌功能障碍可导致酸中毒。

(1) 肾小管分泌 NH_3 减少: 可能由于肾血流量减少, 使得肾小管合成 NH_3 的原料(谷氨酸)供应不足, 或对谷氨酸利用发生障碍所致。也有人认为, 系肾小管摄取谷氨酰胺发生障碍所致。

(2) 肾小管重吸收碳酸氢盐障碍: 慢性肾病患者常有尿中丢失碳酸氢盐的现象。这种现象在原发性甲状旁腺功能亢进时亦可出现。故可能是由于甲状旁腺分泌 PTH 过多, 抑制近曲小管上皮细胞碳酸酐酶的活性, 使之对 HCO_3^- 重吸收降低所致。

(3) 肾小管泌氢减少, 致使钠和碳酸氢根离子随尿排出。

此外, 各种原因导致肾血流量减少(大量失血、脱水等), 或由于滤过面积极度缩小(如慢性肾小球肾炎时肾单位纤维化)致使肾小球滤过率严重下降, 使体内酸性代谢产物(如硫酸根、磷酸根及有机酸等)蓄积于体内。

由于肾或全身性疾病引起肾小管重吸收 HCO_3^- 减少或分泌 H^+ 功能降低, 可发生肾小管酸性中毒(RTA)。此时并不伴有肾小球滤过率明显下降, 临床上常伴有低钾血症和高氯血症。根据肾小管病变部位不同, 主要可分为远曲小管性酸中毒(I型), 以分泌 H^+ 能力降低为主要缺陷, 和近曲小管性酸中毒(II型), 主要系重吸收 HCO_3^- 缺陷所致。

(三) 肾的内分泌功能障碍

现已证明肾可以产生和分泌或降解十余种激素和生物活性物质。它们在血压、水、电解质平衡、红细胞生成与钙磷代谢中均起着重要作用。肾受损而发生的内分泌功能障碍可使机体多个系统发生病理变化, 如高血压、贫血、骨营养不良等表现。

1. 肾素分泌增多 肾素主要由近球细胞分泌, 它是一种蛋白水解酶, 能催化血浆中的血管紧张素原生成血管紧张素 I, 再经肺等部位的转化酶作用而生成血管紧张素 II, 后者具有使血管收缩与增加醛固酮分泌的作用。全身平均动脉压降低、脱水、肾动脉狭窄、低钠血症、交感神经紧张性增高等, 均可引起肾素释放增多, 从而可提高平均动脉血压和促进钠水潴留, 因而具有代偿意义。

有材料报道, 慢性肾炎 62 例, 30 例有高血压, 其中 12 例肾素水平明显升高。慢性肾炎病人肾素分泌增加主要是由于大量肾单位纤维化, 肾组织严重缺血所致。肾性高血

区的产生可能与紧缺而由工匠继承地制要素产生的作用发生障碍 可致而将的要素涉

见综合征，是为数不多的可以完全逆转的器官衰竭。最早由 Bywaters 在第二次世界大战时描述，当时伦敦遭空袭，由于建筑物倒塌，有 4 例肢体被挤压 6~12 小时的患者，先后出现休克、无尿、氮质血症和高血钾等，8 天后全部死亡，他命名为挤压综合征 (crush syndrome)，又可称为创伤后无尿。以后进行了尸体剖检，发现整个肾单位各个部分有严重的退行性改变，斑片状坏死和管型阻塞。以后许多病理学家和临床工作者从不同角度观察，提出了许多命名，如下肾单位性肾病、急性肾小管坏死、休克肾等。这些名词都有片面性，只能代表发病机制的某一方面，所以目前普遍采用急性肾功能衰竭 (acute renal failure, ARF) 这一名词。

急性肾功能衰竭是指各种原因引起肾小球滤过率急剧降低，其标志是少尿 (oliguria) 即每日尿量少于 400ml，含氮代谢废物排出障碍，迅速出现进行性氮质血症 (azotemia)、水电解质和酸碱平衡紊乱。过去十分强调少尿，近年来发现一部分病例尿量并不减少，称非少尿型急性肾功能衰竭，但这部分病例仍出现氮质血症，血浆肌酐 (plasma creatinine, Pcr) 浓度每天至少上升 50 μ mol/L。血液尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 水平每天至少上升 36mmol/L，并有高血钾和代谢性酸中毒。

急性肾衰的发生率与死亡率均很高。但如果采取正确的治疗措施，经过数周后，肾小管上皮经修复再生可得到完全恢复。

一、病因与分类

引起急性肾功能衰竭的主要原因见表 15-2，根据 Levmsly 等对 2200 病例统计，约半数与外科疾病 (43%) 和创伤 (9%) 有关，约 1/3 (26%) 与内科疾病有关，13% 与产科有关，9% 与肾毒素有关。因此当遇到一位氮质血症与少尿的患者，首先应考虑与排除的是尿路阻塞 (肾后性因素)，然后区分肾前性还是肾性的急性肾衰。

表 15-2 急性肾功能衰竭的原因

肾前性
低血容量
皮肤丢失 (出汗、烧伤)
胃肠道丢失 (腹泻、呕吐)
肾丢失 (利尿剂、糖尿病、渗透性利尿)
出血失血
液体分隔 (如烧伤、腹膜炎)
血管床淤滞
败血症休克、过敏性休克
心力衰竭
肝肾综合征
由于外科或其他原因、肾血流障碍
肾性
长期的肾缺血
肾毒素的影响
氨基甙类抗生素 (庆大霉素、卡那霉素、多粘菌素等)
重金属 (铅、汞等)

有机溶剂（四氯化碳、乙二醇）
造影剂
磺胺
急性肾小球肾炎
肾小管阻塞
尿酸盐结晶
溶血反应（异型输血反应）
多发性骨髓瘤、凝溶蛋白
横纹肌溶解症
急性炎症
急性肾盂肾炎
坏死性肾乳头炎
产科疾病
中毒性堕胎、流产感染、子宫大出血
肾后性
尿路阻塞（结石、肿瘤）
膀胱出口阻塞（前列腺肥大、尿道阻塞）

（一）肾前性急性肾功能衰竭

肾前性肾衰（prerenal failure）是指由肾灌注呈急剧降低所致的急性肾衰。肾无器质性病变，一旦肾灌注流量恢复，则肾功能也迅速恢复，所以这种肾衰又称功能性肾衰（functional renal failure）或肾前性氮质血症（prerenal azotemia）。

1. 病因

（1）低血容量：见于大量失血、外科手术、创伤、烧伤、严重的呕吐、腹泻和大量利尿等引起的低血容量性休克。

（2）心功能衰竭：见于心肌梗塞等心源性休克，心输出量急剧下降时。

（3）血管床容量扩大，使有效循环血量减少：见于过敏性休克及败血症休克时血管床容量扩大，血液淤滞。

（4）肝肾综合征（hepatorenal syndrome），肝硬化 门脉淤血引起肾小动脉强烈收缩。

散入血，所以血液尿素氮升高比血浆肌酐升高更多。

及时治疗原发病，抢救休克，使有效循环血量恢复后，肾的血液供应和泌尿功能可迅速恢复正常，所以又称肾前性氮质血症。而持续的肾缺血，将导致肾小管坏死，引起器质性的肾性肾衰。

(二) 肾性急性肾功能衰竭

肾性肾衰 (intrarenal failure) 是由于各种原因引起肾实质病变而产生的急性肾功能衰竭，又称器质性肾衰 (parenchymal renal failure)。

1. 病因

(1) 急性肾缺血：肾前性肾衰的各种病因 (如休克)，在早期未能得到及时的抢救，那么持续地肾缺血，就会引起急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN)，即功能性肾衰就转为器质性肾衰。这种肾小管坏死的病理特点是呈局灶性坏死，部位弥散，基底膜破坏，上皮细胞刷状缘丧失、线粒体溶解。目前研究认为急性肾缺血损伤更容易出现在再灌注之后，称为再灌注损伤，其中再灌注产生的氧自由基可能是导致 ATN 的主要因素之一。

(2) 急性肾中毒：毒素作用于肾小管细胞，是引起急性肾小管坏死的另一种主要原因。这种 ATN 的病理特点是肾小管坏死呈片段状，核固缩，细胞水肿常局限于近曲小管，基底膜完整，细胞器 (如线粒体) 没有溶解。引起肾中毒的毒素包括工业的化学物质如铅、汞、铊、铈等重金属，有机毒如四氯化碳、乙二醇、甲醇；一些生物毒如蛇毒、蕈毒和生鱼胆均可引起 ATN。目前认为许多药物 (庆大霉素、卡那霉素及多粘菌素等氨基甙类抗生素，磺胺) 及放射用造影剂对肾的损伤更为常见。还有许多药物可引起急性肾小管间质性肾炎：如别嘌呤醇、氨基苄西林、羧苄西林、头孢霉素、新型青霉素 I 和 III、甲苯异恶唑青霉素、苯妥英钠、消炎痛、苯巴比妥、利福平、磺胺嘧啶等。

感染、内毒素血症、病毒感染 (流行性出血热) 也是引起 ATN 的常见病因。

(3) 血红蛋白和肌红蛋白对肾小管的阻塞：这是引起 ATN 的常见病因。如输血时血型不合或葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 缺乏和疟疾引起的溶血、挤压综合征、创伤和外科引起的横纹肌溶解症，过度运动、中暑、妊娠高血压综合征、长期昏迷、病毒性心肌炎引起非创伤性横纹肌溶解症，从红细胞膜和肌肉释出的毒素或血管收缩物质，可引起肾小管色素管型形成，并堵塞肾小管，引起 ATN。此外骨髓瘤的凝溶蛋白 (本周蛋白) 及尿酸盐结晶也可堵塞并损伤肾小管。

(4) 急性肾实质性疾病：如急性肾小球肾炎、急进型高血压病、狼疮性肾炎、急性肾盂肾炎、坏死性肾乳头炎和肾动脉粥样样栓塞都能引起急性肾衰。

2. 临床特点 肾性肾衰，临床分为少尿型和非少尿型两种，前者多见。少尿型一般出现少尿甚至无尿，非少尿型尿量可大于 500ml/d。由于肾小管有器质性损伤失去了浓缩和稀释功能，尿比重固定在 1.010，称为等渗尿，同时也失去了重吸收钠的能力，尿钠浓度高 (>40mmol/L)，尿常规可发现血尿，镜检有多种细胞并有管型 (色素管型、颗粒管型和细胞管型)。血液尿素氮和血浆肌酐进行性升高，肌酐与尿素从尿中排出障碍，尿肌酐/血肌酐 < 20，与功能性肾衰有明显区别。

该期病死率较高，需进行透析治疗，约半数病例可以通过肾小管上皮的修复再生而获痊愈。

(三) 肾后性急性肾功能衰竭

由肾以下尿路（即从肾盂到尿道口任何部位）梗阻引起的急性肾功能急剧下降称肾后性肾衰（postrenal failure），又称阻塞性肾衰（obstructive renal failure），由于肾实质并未破坏，又称肾后性氮质血症（postrenal azotemia）。

1. 病因 由于肾有强大的代偿功能，膀胱以上的梗阻（肾盂、肾盂、输尿管梗阻）一定是双侧性完全梗阻，见于结石、肿瘤或坏死组织引起的输尿管内梗阻；肿瘤、粘连和纤维化引起的输尿管外梗阻。如一侧通畅即可排除肾后性肾衰。膀胱以下梗阻见于前列腺肥大、盆腔肿瘤等压迫。

尿路梗阻引起肾盂积水，肾间质压力升高，肾小球囊内压升高，引起肾小球有效滤过压下降，直接影响肾小球滤过率。

2. 临床特点 尿量突然由正常转变为完全无尿（ $<100\text{ml/d}$ ），梗阻部位以上尿滞留，氮质血症日益加重。

用 X 线、肾图或超声检查，查明病因及梗阻部位，解除梗阻，肾功能可迅速恢复正常。所以又称肾后性氮质血症。如长期梗阻，可发展到尿毒症而死亡。

水、肾间质压明显升高，也压迫肾皮质和血管，引起肾缺血和肾萎缩。尿液引流不畅继发感染，可加重肾损伤。

2. 肾血管收缩 在全身血容量降低、肾缺血时，引起肾入球小动脉收缩，肾血流重新分配。Kew 通过肾动脉注入¹³³Xe 后，体外扫描，发现在氮质血症前期，RBF 即降低，尤以肾皮质外层血流降低得最明显。休克时全身血压下降，就可以引起全身血管收缩，特别是皮质肾单位的入球动脉收缩。入球动脉收缩可先于全身血管收缩，而且比较持久，当血压恢复后，入球动脉痉挛仍然维持，所以全身血压不能反映肾血流动力学的改变。入球动脉收缩的后果是影响 GFR，甚至在 RBF 正常的情况下，也引起 GFR 下降，以及相应肾单位的肾小管缺血。目前认为肾血管收缩是一时性的，是肾前性急性肾衰和肾性急性肾衰的早期的主要发病机制。

入球动脉痉挛、肾皮质血管阻力增加的机制与许多体液因素有关：

(1) 体内儿茶酚胺增加：临床上休克或创伤引起的急性肾衰，体内儿茶酚胺浓度急剧增加。动物实验证明：在肾动脉灌注肾上腺素后再作肾动脉造影，肾皮质血管不显影，而髓质血管显影正常，这与急性肾衰的改变类似。皮质肾单位分布在肾皮质外 $\frac{1}{3}$ ，其入球动脉对儿茶酚胺敏感，因而皮质早缺血改变。

(2) 肾素-血管紧张素系统激活：缺血时肾灌注压减少，刺激近球细胞分泌肾素。在缺血和中毒时，近曲小管受损，肾小管的髓袢升支粗段也受损，这些部位对 Na⁺ 和 Cl⁻ 主动吸收能力减弱，因而原尿到达远曲小管处的致密斑 Na⁺ 浓度升高，刺激致密斑分泌肾素，使肾素-血管紧张素系统激活，血管紧张素 II (AT II) 增加，引起肾入球动脉痉挛，即通过管-球的反馈调节机制而导致 GFR 降低。

肾素-血管紧张素激活，引起肾血管收缩。支持这一学说的临床证据有：急性肾衰病人，用放射免疫法测定 AT II 是增加的，并且挤压综合征病人，能发现肾近球细胞肥大。动物实验给大鼠注射 AT II 可复制大鼠急性肾衰的模型，注入 1-甲甘氨酸拮抗 AT II，则大鼠不出现急性肾衰。但也有反对的意见，因为用肾素的抗血清和 AT II 拮抗剂不能预防甘油所致的急性肾衰，说明除肾血管收缩外还有其他的体液因素参与。

(3) 前列腺素产生减少：肾是产生前列腺素的主要器官，许多实验证明前列腺素与急性肾衰有密切关系。如庆大霉素引起的肾中毒，在 GFR 下降前，PGE₂ 减少。使用前列腺素合成抑制剂——消炎痛，引起血管收缩，加重甘油所致的急性肾衰。

3. 肾缺血-再灌注损伤 肾是高血流量器官，约占心输出量的 $\frac{1}{4}$ ，肾从血液中取得的氧，主要供肾小管重吸收之用，肾是对缺血最敏感的器官之一，当恢复肾灌注时，可产生大量氧自由基，导致更严重的损伤。所以急性肾衰更常发生于挤压综合征躯体解除挤压和休克复苏之后。

肾缺血-再灌注后，氧自由基可以损伤血管内皮细胞，引起内皮肿胀，管腔狭窄，严重时引起血管阻塞，造成无复流(no-reflow)现象。氧自由基也导致毛细血管通透性增加，血液浓缩，血液粘度升高，血细胞阻塞等，这些均导致急性肾小管坏死。再灌注损伤也造成钙内流增多，钙过荷，而钙过荷使线粒体钙聚集和功能障碍，并进一步激活黄嘌呤氧化酶，导致更多的氧自由基产生，造成恶性循环，加重了肾灌注障碍。

(二) 肾小管阻塞

病理切片检查证明肾小管管腔中有管型和肾小管细胞肿胀。根据这些观察结果认为，

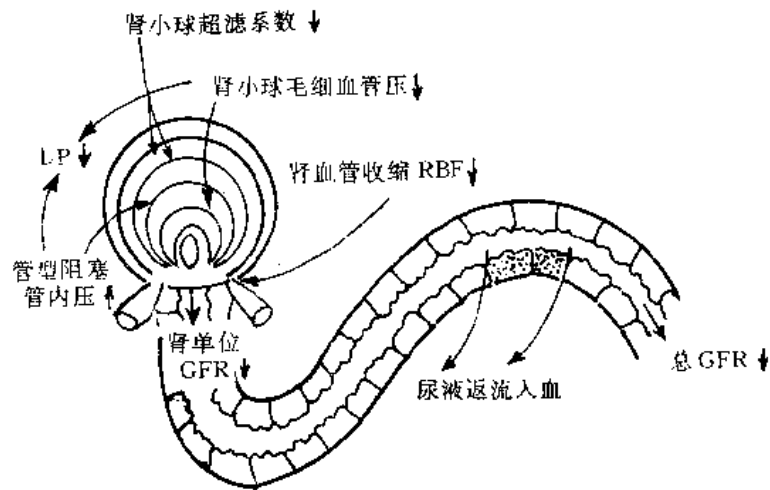


图 15-1 急性肾功能衰竭发病机制模式图

三、临床经过与表现

(一) 少尿型急性肾功能衰竭

1. 少尿期 (oliguric phase) 病人遭受缺血、休克、创伤、毒物等损害后 1 天内出现少尿, 平均少尿期为 1~2 周, 超过 1 个月常表示有广泛的肾皮质坏死、肾小球肾炎或血管炎。少尿期尿量平均每天约 150ml, 发病最初几天尿量较少, 但无尿并不常见。约 1/3 病人每天尿量可大于 400ml, 称非少尿型的急性肾衰。

因为尿排出含氮产物障碍, 出现进行性的氮质血症, BUN 每天上升 36~72mmol/L。在创伤和败血症高分解代谢的病人每天可上升 360mmol/L。血浆肌酐值每天上升 440~880 μ mol/L, 在有创伤和横纹肌溶解症病人每天上升 1770 μ mol/L。

水盐过度负荷可引起全身性水肿, 肺淤血和脑水肿。水摄入过度可引起低钠血症, 甚至水中毒。病人分解代谢增加, 体重每天下降 0.2~1.0kg。

即使没有外源性的钾摄入, 无尿期病人往往可出现高血钾, 平均血钾浓度每天增加 0.5~1.0mmol/L。严重的高血钾可以引起室颤和心跳骤停, 多数病人高血钾在作心电图时可以被发现。

代谢产生的固定酸引起酸中毒, 血浆 HCO_3^- 每天平均降 1~2mmol/L, 高分解代谢病人下降速度更高。磷酸根、硫酸根和各种有机酸的阴离子增加, 阴离子间隙增加。

通常还发生低血钙、高血磷、低蛋白血症和高血镁症。

少尿期病人还引起各系统功能障碍。

心血管系统: 在急性肾衰时可出现心律失常和充血性心力衰竭, 这是由于高血钾和液体过度负荷所致。高血压通常见于早期。应用血液透析后, 心包炎已较少见。

中枢神经系统: 可出现意识障碍、躁动、谵语、抽搐、嗜睡和昏迷症状。

消化系统: 功能紊乱, 出现厌食、频繁的恶心和呕吐, 有时有腹胀和腹痛。胃和结肠可出现溃疡, 但胃肠出血不多见。

血液系统: 有不同程度的溶血, 造血系统因红细胞生成功能受抑制及寿命缩短, 可出现贫血。血小板减少和各种凝血因子缺乏, 有严重出血倾向。

急性尿毒症病人全身蛋白代谢呈负氮平衡，伤口愈合延缓。50%~90%的病人并发感染，呼吸道、泌尿道和伤口是常见的感染部位，感染是导致急性尿毒症死亡的诱因之一。

2. 多尿期 (diuretic phase) 尿量进行性增多是肾功能逐渐恢复的信号。当尿量增加到大于400ml/d，标志着病人已进入多尿期。典型的尿量每天增加1倍，到第3天可达1L/d，再过几天可达3~5L/d，但有的病人尿量增加较慢，每天只增加100~200ml。按一般规律，少尿期体内蓄积的水分和尿素氮越多，多尿期尿量也较多。

多尿期开始几天内，尿量虽然成倍增加，但由于肾功能尚未完全恢复，GFR明显低于正常，不足以排出每天代谢产物，BUN和Per仍可继续升高。通常在5~7天后BUN和Per开始下降，尿毒症才逐渐减轻。

多尿期肾浓缩功能尚未恢复，调节水电解质能力差，很容易发生水和电解质的负平衡，可出现脱水、低血钾、低血钠或高血钠，需要人为细心地控制摄入的水电解质的量。一些在少尿期的严重并发症，如感染、胃肠出血和心血管功能障碍可以在多尿期早期继续存在或出现，即使应用透析治疗，病人仍可死于多尿期，其死亡率大约占死于急性肾衰病人总人数的1/4。多尿期平均持续约1个月左右。

3. 恢复期 (recovery phase) 多尿期之后，肾功能恢复到正常约需要3个月到1年。多尿期与恢复期之间没有明显界限。绝大多数病人肾功能都恢复到能维持生活及可从事一般劳动，但严格检查仍有一部份病人遗留不同程度的肾功能损害。一年后约3%病人GFR较正常低20%~40%，肾小管浓缩功能及酸化功能也低于正常。一般来说，少尿期越长，肾功能恢复需要的时间也越长，老年患者恢复要比年轻患者恢复的时间长。一般肾功能在若干年后可完全恢复，有11个病人在急性肾衰2~15年后作了肾功能和组织学活检，绝大多数恢复到正常，组织学没有任何异常。但少数病人可残留泌尿道感染及高血压后遗症。所以急性肾衰是一个自限性的病理过程，一旦病因除去，则坏死的肾小管上皮可通过修复再生而痊愈，是有可能逆转的器官衰竭。

(二) 非少尿型急性肾功能衰竭

由于对急性肾衰的认识逐步提高，发现不少急性肾小管坏死患者少尿期的尿量在400ml/d~1000ml/d之间，过去统计这类患者只占20%，近年来统计有增多的趋势。

非少尿型急性肾衰患者临床症状较轻，病程相对较短，并发症少，病死率略低，预后较好，但由于尿量不少，容易被临床忽视而漏诊。

非少尿型急性肾衰病理损害较轻，GFR下降程度不严重，肾小管部份功能还存在，但尿浓缩功能障碍，所以尿量较多，尿钠含量较低，尿比重也较低。尿沉渣检查时细胞和管型较少，但仍存在氮质血症。

少尿型和非少尿型急性肾衰可以相互转化：少尿型经利尿或脱水治疗有可能转化为非少尿型；而非少尿型如果忽视而漏诊或治疗不当，可以转变为少尿型，这表示预后更加严重，病情继续恶化。

四、防治原则

(一) 病因学防治

首先是尽可能明确引起急性肾衰的病因，采取特殊措施消除或逆转，如解除尿路阻

塞、解除肾血管的阻塞，治疗肾盂肾炎，用皮质激素治疗某种肾小球肾炎，尽快清除肾的毒物，纠正血容量不足，抗休克等。

(二) 鉴别功能性肾衰与器质性肾衰，采取不同的补液措施

功能性肾衰（肾前性肾衰）和器质性肾衰（急性肾小管坏死）都有少尿与氮质血症，但两者处理原则截然不同。功能性肾衰是由于肾的灌注不足而引起的，如发生休克应尽早采取输液或输血恢复有效的血容量，从而可使RBF和GFR恢复正常，临床输液的原则是充分扩容。但如病情已发展到器质性肾衰，则应严格控制输入液量，使出入液量处于动态平衡，以防止水中毒、肺水肿和心力衰竭的发生，临床输液的原则是量出而入，宁少勿多。如何鉴别这两种急性肾衰见表15-3

表 15-3 急性肾功能衰竭鉴别

尿指标	功能性肾衰	器质性肾衰
尿比重	>1.020	<1.015
尿渗透压	>500mmol/L	<400mmol/L
尿钠	<20mmol/L	>40mmol/L
尿肌酐/血肌酐	>40	<20
肾衰指数	<1	>2
钠排泄分数	<1	>2
尿常规	正常	蛋白尿、颗粒和细胞管型上皮细胞和红、白细胞

注：肾衰指数 (RFI) = $\frac{\text{尿 钠}}{\text{尿肌酐/血肌酐}}$ 钠排泄分数 (FENa) = $\frac{\text{尿钠/血钠}}{\text{尿肌酐/血肌酐}} \times 100$

(三) 甘露醇和利尿剂的使用

急性肾衰使用甘露醇和利尿剂可收到良好的预防和治疗效果。

- (1) 可减少超滤液在肾小管的重吸收，有助于清除阻塞肾小管的色素和蛋白管型。
- (2) 有助于解除微动脉的持续收缩，因为甘露醇、速尿和利尿酸等也属于血管扩张剂。
- (3) 克服无再流现象，高渗可减轻毛细血管内皮细胞的肿胀。
- (4) 降低缺血肾引起的肾素分泌。
- (5) 清除羟自由基，非特异性地保护肾功能，并降低血液粘滞度。

(6) 静脉注射 25~50g 甘露醇后，观察病人是否有尿，也有助于鉴别功能性肾衰和器质性肾衰。

(四) 透析治疗

透析治疗(dialysis)包括腹膜透析和血液透析，在治疗急性肾功能衰竭中占重要地位，能有效地纠正水中毒、电解质紊乱、排出尿毒症有害物质，使急性肾功能衰竭的治疗和预后得到很大的改进。目前主张早期透析或预防透析，原则上早做、多做。即使在多尿期也可以考虑，因为有助于减少并发症，恢复肾功能。

腹膜透析方法简便、安全、有效，不需要特殊设备，只要严格无菌操作，可列为首选的透析方法。

(五) 水电解质平衡的维持

维持水电解质内环境平衡是降低急性肾衰的死亡率、减少并发症的主要措施。液体

摄入必须恰当，要根据尿和肾外丢失的量补充，也应减去每天有 400ml 内生水，防止水中毒发生。也必须维持正常血浆钠和钾浓度。首先要预防高血钾，纠正酸中毒。

（六）其他

营养维持十分重要。必须保证每天至少 100g 碳水化合物，不能口服者应静脉注射高渗葡萄糖，以提供热量，同时补充一定量蛋白质，补充 8 种必需的氨基酸，维持正氮平衡，减少体内蛋白质分解代谢，减轻氮质血症和高血钾。

雄性激素例如睾丸酮和炔诺酮龙可以降低蛋白质的分解代谢，尤其是对女性患者。

抗感染治疗：感染是急性肾衰常见的原因之一，急性肾衰又极易合并感染，因而抗感染治疗极为重要。

（尤家斌）

第三节 慢性肾功能衰竭

任何疾病（包括肾和某些全身性疾病），如能使肾单位发生进行性破坏，则在数月、数年或更长的时间后，残存的肾单位不能充分排出代谢废物和维持内环境恒定，因而体内逐渐出现代谢废物的潴留和水、电解质与酸碱平衡紊乱，以及肾内分泌功能障碍，此种情况称之为慢性肾功能衰竭（chronic renal failure, CRF）。

一、病因

（一）肾疾患

如慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、肾结核、多囊肾、全身性红斑性狼疮等。其中慢性肾小球肾炎引起的慢性肾功能衰竭最为常见，约占 50%~60%。

（二）肾血管疾患

如高血压性肾小动脉硬化、结节性动脉周围炎、糖尿病性肾小动脉硬化症等。

（三）尿路慢性梗阻

如尿路结石、肿瘤、前列腺肥大等。

上述病患早期都有各自的临床特征，但到了晚期，其临床表现大致相同，这说明它们有其共同的发病机制。因此，慢性肾功能衰竭是各种慢性肾疾病最后的共同结局。

二、发展进程及其机制

慢性肾功能衰竭的病程是进行性加重的，可分为代偿期和失代偿期。

（一）代偿期

在代偿期，虽然肾内存在着多种病变，但通过动员肾的适应代偿反应，仍能维持机体内环境的相对稳定，而不出现肾功能不全的征象。

1. 肾的储备能力 两侧肾共有 200 万肾单位。实验证明，只要有 50 万肾单位保持正常，就能维持内环境的稳定。在动物实验中，切除两肾的 75% 才开始出现氮质潴留现象，由此可见肾储备力之大。只有肾发生了广泛而又严重病损时，才会出现肾功能不全的表现。

2. 肾单位的功能性代偿与代偿性肥大 当肾受到严重损害时，残留的肾单位功能加强并发生代偿性肥大。例如，切除狗肾 50% 后，肾小球滤过率只下降一半左右，说明残留

的肾单位滤过功能加强。其肾小管对 K^+ 、 H^+ 的分泌功能也增强,在体液因素调节下,对 Na^+ 等的吸收减少,从而得以维持机体内环境的相对稳定。

3. 肾的调节功能 对于肾功能障碍或其它原因造成的代谢紊乱,肾往往通过改变尿量、尿液成分和酸碱度来调节,以保持内环境的稳定。

当血浆 pH 值降低时,肾小管上皮细胞分泌 H^+ 和 NH_3 增多,使 $NaHCO_3$ 重吸收入血增加,以补充血中 $NaHCO_3$ 的消耗,维持 $[NaHCO_3]$ 与 $[H_2CO_3]$ 的比值不变。肾的代偿调节在酸中毒发生后 12~24 小时内开始,作用持久,是酸中毒代偿调节中最重要的一环。肾疾患时这种代偿能力减弱。

肾主要是通过排出过多的酸或碱来调节血浆中的 $NaHCO_3$ 含量,维持血中正常的 pH 值。根据体内酸碱平衡的实际情况,尿液的 pH 可降至 4.4 或升至 8.2。

又如,在慢性肾病时由于肾小球滤过率下降血钠水平本应升高,但由于健存肾单位滤出尿素增多,排出速度加快,发生渗透性利尿而不利于 Na^+ 的重吸收。同时利钠激素释放增多,可增加尿 Na^+ 排出等,仍能使血钠维持正常水平。

在慢性肾病的发展过程中,病人逐渐对排钾进行适应,表现为每一肾单位排钾量增加。据估计,肾功能正常的成人每天可以摄入钾大约 10mmol/kg 体重,而不发生明显的高钾血症。如果一个病人的肾小球滤过率减至每分钟 10ml (正常的 1/10 弱),还能每天随尿排钾 60mmol 而使血清钾水平保持正常。

在肾功能不全时,由于肾小球滤过率低而使血液非蛋白氮水平升高,此时肾小管可排泄肌酐、尿酸来加以代偿。

4. 肾血流量的自我调节 详见第二节。

由于肾的这些适应代偿能力,故可在相当长的时间内维持肾功能于临界水平,但这些肾单位不能耐受额外的负担。当发生感染、创伤、失血及滥用肾血管收缩药等情况时,可因组织蛋白分解加强而加重肾负担,或因肾血流量减少,肾小球滤过率进一步降低而诱发肾功能不全的发生。

(二) 失代偿期

表 15-4 慢性肾功能衰竭的发展阶段

	内生性肌酐清除率	氮质血症	临床表现
代偿期	正常值的 30% 以上	无	肾排泄和调节功能可维持内环境的稳定,临床上未出现任何症状
非代偿期	下降至正常值的 25%~30%	轻或中度	可有酸中毒;由于肾浓缩功能减退,可出现多尿、夜尿等症状;也可有乏力与轻度贫血
代偿期	下降至正常值的 20%~25%	较重	夜尿多;出现严重贫血;尿毒症部分中毒症状;代谢性酸中毒明显;出现低钙、高磷、高氯及低钠血症
失代偿期	下降至正常值的 20% 以下	严重	出现全身性严重中毒症状,并出现继发性甲状旁腺功能亢进症;有明显水、电解质和酸碱平衡紊乱

由于肾进一步受损，其储备功能与适应代偿功能逐渐下降，健存的肾单位已不能维持机体内环境的恒定，可出现肾功能不全以至肾功能衰竭的一系列症状，直至发生尿毒症（图 15-2，表 15-4）。

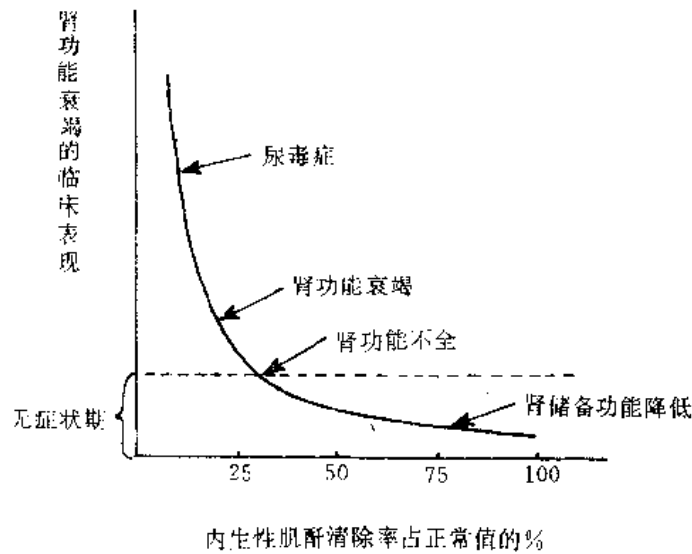


图 15-2 慢性肾功能衰竭的临床表现与肾功能的关系
（引自上海第一医学院《医用生物化学》1981）

慢性肾功能衰竭是肾单位广泛地被破坏，具有功能活动的肾单位逐渐减少，并且病情进行性加重的过程。对这种进行性加重的原因和机制目前尚不十分清楚。可能与下列机制有关。

1. 健存肾单位日益减少 在慢性肾疾病时，很多肾单位不断遭受破坏而丧失其功能，残存的部分肾单位轻度受损或仍属正常，称之为健存肾单位（intact nephron）。这些健存肾单位都发生代偿性肥大，增强其功能来进行代偿，随着疾病的进展，健存的肾单位日益减少，即使加倍工作也无法代偿时，临床上即出现肾功能不全的症状。因此，健存肾单位的多少，是决定慢性肾功能衰竭发展的重要因素。

2. 矫枉失衡 是指机体对肾小球滤过率降低的适应过程中所发生的新的失衡，这种失衡使机体进一步受到损害。当肾损害引起肾单位进行性减少时，为了排出体内过多的溶质（如血磷过高），机体可通过分泌某些体液因子（如 PTH）来影响肾小管上皮细胞的转运功能，减少对滤液中磷的重吸收以增加磷的排泄，使血磷水平趋向正常水平。但这种体液因子（PTH）除影响肾小管功能外，长期超量也可影响机体其他系统的功能，例如除由于溶骨活动增强而引起肾性骨营养不良外，软组织坏死，皮肤瘙痒与神经传导障碍等相继发生。因此，这种矫枉失衡使肾功能衰竭进一步加剧。

3. 肾小球过度滤过 是指肾功能过度代偿加重了肾的损伤，从而促进肾功能的衰竭。动物实验发现，部分肾单位功能丧失后，健存肾单位的肾小球毛细血管血压和血流量增加，从而导致单个健存肾单位的肾小球滤过率增多。长期下去肾小球会发生纤维化和硬化，因而促进肾功能衰竭发生。肾小球过度滤过（glomerular hyperfiltration）是慢性肾功能衰竭发展至尿毒症的重要原因之一。

4. 肾小管-肾间质损害 慢性肾功能衰竭时，肾小管上皮细胞受损，肾间质纤维化，

性肾小管-间质的病理变化关系十分密切。慢性肾功能不全大鼠在摄入大量蛋白质时，肾小管可出现明显肥大伴囊性变、萎缩、间质炎症与纤维化，集合管部分也有明显的增生性变化。如给予低蛋白低磷饮食，纠正酸中毒，可减轻健存肾单位肾小管-间质的损伤，从而减缓肾损伤的进展。说明在慢性肾功能衰竭病程进展中肾小管-间质损害占有重要地位。因此，只有对肾小球和肾小管两个方面的因素都有足够的认识和重视，才能更好地防止慢性肾功能衰竭的进展。

三、对机体的影响

(一) 泌尿功能障碍

1. 尿量的变化

(1) 夜尿：正常成人每日尿量约为 1500ml，白天尿量约占总尿量的 $\frac{2}{3}$ ，夜间尿量只占 $\frac{1}{3}$ 。慢性肾功能不全患者，早期即有夜间排尿增多的症状，夜间尿量和白天尿量相近，甚至超过白天尿量，这种情况称之为夜尿 (nocturia)。但对其发生机制尚不清楚。

(2) 多尿：每 24 小时尿量超过 2000ml 时称为多尿。慢性肾功能不全时，由于多数肾单位遭到破坏，流经残留的肥大的肾小球的血量呈代偿性增加，因而此时滤过的原尿量超过正常量，加之原尿中溶质多、流速快，通过肾小管时未能及时重吸收，从而出现多尿。此外，在慢性肾盂肾炎时，由于髓袢发生病变，髓质间质不能形成高渗环境，因而也使尿液不能被浓缩，故出现多尿 (polyuria)。

在慢性肾功能不全时，多尿的出现能排出体内一部分代谢产物 (如 K^+ 等)，有一定代偿的意义，但此时由于肾单位广泛破坏，肾小球滤过面积减少，滤过的原尿总量少于正常，不足以排出体内不断生成的代谢产物。因此，在慢性肾功能不全的病人，在出现多尿的同时，血中非蛋白氮 (NPN) 仍可不断升高，这是由于此种多尿是未经浓缩或浓缩不足，故含代谢产物少所致。

(3) 少尿：当肾单位极度减少，尽管残存的尚有功能的每一个肾单位生成尿液仍多，但每日终尿总量可少于 400ml。

2. 尿渗透压的变化 临床上，由于测定方法简便，常以尿比重来判断尿渗透压的变化。正常人尿比重的变动范围为 1.002~1.035。在早期慢性肾功能不全的患者，肾浓缩能力减退而稀释功能正常，因而出现低比重尿，当尿比重最高只能到 1.020 时，称为低渗尿。随着病情发展，肾浓缩和稀释功能均告丧失，终尿的渗透压接近血浆晶体渗透压，尿比重固定在 1.008~1.012，尿渗透压为 266~300mOsm/L (正常为 360~1450mOsm/L)，称为等渗尿。

3. 尿液成分的改变

(1) 蛋白尿：很多肾疾患可使肾小球滤过膜通透性增强，致使肾小球滤出蛋白增多，或肾小球滤过功能正常，但因肾小管上皮细胞受损，使滤过的蛋白重吸收减少，或两者兼有之，均可出现蛋白尿。

(2) 血尿和脓尿：尿中混有红细胞时，称为血尿。尿沉渣中含有大量变性白细胞时谓之脓尿。一些慢性肾疾病，如肾小球肾炎，由于基底膜可出现局灶性溶解破坏，通透性增高，血液中的红、白细胞则可从肾小球滤过，随尿排出。

(二) 体液内环境的改变

1. 氮质血症 肾功能衰竭时，由于肾小球滤过率下降，含氮的代谢终产物如尿素、肌酐、尿酸等在体内蓄积，因而血中非蛋白氮（nonprotein nitrogen, NPN）的含量增加（ $>28.6\text{mmol/L}$ ，相当于 $>40\text{mg/dl}$ ），称为氮质血症（azotemia）。

(1) 血浆尿素氮（BUN）：慢性肾功能不全患者 BUN 的浓度与肾小球滤过率的变化密切相关。在早期，当肾小球滤过率减少到正常值的 40% 以前，BUN 浓度虽有缓慢地升高，但仍在正常范围内。当肾小球滤过率减少到正常值的 20% 以下时，血中 BUN 可高达 71.4mmol/L （ $>200\text{mg/dl}$ ）以上。由此可见，BUN 浓度的变化并不是反映肾功能改变的敏感指标。此外，BUN 值还与外源性（蛋白质摄入量）与内源性（感染，肾上腺皮质激素的应用、胃肠出血等）尿素负荷的大小有关，因此根据 BUN 值判断肾功能变化时，应考虑这些因素的影响。

慢性肾功能衰竭时失钠的原因争论很多，目前认为可能与下列因素有关：①渗透性利尿。慢性肾功能衰竭伴有氮质血症，通过残存肾单位排出的溶质（如尿素）增多，影响近曲小管对水的重吸收，同时迫使大量的钠亦随尿排出。此外，残存肾单位的尿流速加快，也妨碍肾小管的重吸收。②在慢性肾功能衰竭时，体内甲基胍的蓄积，可抑制肾小管对钠的重吸收。

(2) 钾代谢障碍：慢性肾功能不全的病人，只要尿量不减少，血钾可以长期维持正常。大约半数慢性肾功能衰竭患者，直到终末少尿期血钾浓度仍保持正常。慢性肾功能衰竭患者肾小球滤过率虽已降低，但由于醛固酮分泌增多和肾小管上皮细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性增强，远曲小管代偿性分泌的钾也增多，故血钾得以维持正常水平。

值得注意的是，慢性肾功能衰竭时尿中排钾量固定，和摄入量无关，因此如摄入量超过排泄速度可很快出现致命的高钾血症。反之，如患者进食甚少或兼有腹泻则可出现严重的低钾血症。严重酸中毒、急性感染、应用钾盐过多或急性并发症引起少尿，均可很快发展成威胁生命的高钾血症。高钾血症和低钾血症均可影响神经肌肉和心脏活动，严重时可危及生命。

(3) 钙和磷代谢障碍：慢性肾功能不全时，往往有血磷增高和血钙降低。

1) 高血磷：人体正常时 60%~80% 的磷由尿排出。然而在肾功能不全早期，尽管肾小球滤过率逐渐下降，但血磷并不明显升高。这是因为在肾小球滤过率下降时血磷暂时上升，但由于钙磷乘积为一常数，血中游离钙为之减少，刺激甲状旁腺分泌 PTH，后者可抑制肾小管对磷的重吸收，使磷排出增多。在肾功能衰竭时由于肾小球滤过率极度下降（低于 30ml/min），继发性 PTH 分泌增多已不能使磷充分排出，故血磷水平显著升高。PTH 的增多又加强溶骨活动，使骨磷释放增多，从而形成恶性循环导致血磷水平不断上升。

2) 低血钙：在慢性肾功能不全时出现低血钙，其原因：①血磷升高：血浆 $[\text{Ca}] \times [\text{P}]$ 为一常数，在肾功能不全时出现高磷血症时，必然导致血钙下降，同时在血磷增高时，磷从肠道排出增多，在肠内与食物中的钙结合成难溶解的磷酸钙排出，妨碍钙的吸收。②维生素 D 代谢障碍：由于肾功能减退，肾小管将肝合成的 25-(OH) $_2$ D $_3$ 转化为 1, 25-(OH) $_2$ D $_3$ 的功能减退，从而影响肠道对钙的吸收。③血磷升高刺激甲状旁腺 C 细胞分泌降钙素，抑制肠道对钙的吸收，促使血钙降低。④体内某些毒性物质的滞留可使小肠粘膜受损而使钙的吸收减少。

低血钙可使 Ca^{2+} 减少而出现手足搐搦，但慢性肾功能不全病人常有酸中毒，使血中结合钙趋于解离，故 Ca^{2+} 浓度得以维持。同时氢离子对神经肌肉的应激性具有直接抑制作用，因此必须避免过快纠正酸中毒。否则，可引起手足搐搦。

(三) 其他病理生理变化

1. 肾性高血压 肾功能很差而需要透析维持生命的患者几乎均有高血压，其中患者用低盐饮食和透析除去体内过剩的细胞外液后，即能控制高血压。另外有的病人即使用透析除去过剩的钠和水之后，仍有高血压。肾性高血压的发生机制分析如下：

(1) 肾素-血管紧张素系统的活动增强：在某些肾疾病患者，由于肾相对缺血，激活了肾素-血管紧张素系统而引起高血压，称之为肾素依赖性高血压 (renin-dependent hypertension)，其主要机制是血管收缩，使外周阻力增加。

(2) 钠水潴留：慢性肾功能衰竭时，由于肾排钠、排水功能降低，钠、水在体内潴留，血容量增加和心输出量增大，产生高血压。此时血管外周阻力可正常甚至低于正常。此种高血压称之为钠依赖性高血压 (Na-dependent hypertension)。

(3) 肾分泌的抗高血压物质减少：正常肾髓质能生成前列腺素 A₂ 和 E₂ 等血管舒张物质。此类物质能舒张肾皮质血管及增加其血流量，并有抑制肾素分泌的作用。此外，这类物质还有排钠排水的效应。这些物质与肾素-血管紧张素系统既互相对抗又维持着平衡。

长期高血压可损害心脏，伴有肺淤血的左心衰竭是晚期肾功能衰竭的常见现象。

2. 肾性贫血 97%的慢性肾功能衰竭患者经常伴有贫血。血液中尿素浓度和血色素之间存在一种大致相反的关系。有时贫血可能是严重肾功能衰竭的最初表现。其发生机制如下：

(1) 促红素生成减少：由于肾实质破坏，促红素产生减少，从而使骨髓干细胞形成红细胞受到抑制，红细胞生成减少。

(2) 血液中的毒性物质：如甲基胍对红细胞生成具有抑制作用。或者可引起溶血和出血、因而加重贫血。

(3) 红细胞破坏速度加快：在严重肾功能衰竭时，红细胞膜上与供能有关的 ATP 酶受到抑制，钠泵能量供应不足，导致钠不能排出，使红细胞内处于高渗状态，红细胞脆性增加，而易于溶血。此外，肾血管内常有纤维蛋白沉着，妨碍红细胞在血管内流动，致使红细胞易于受到机械损伤而破裂。

(4) 铁的再利用障碍：严重肾功能衰竭患者血清铁浓度和铁结合力均降低，但单核吞噬细胞系统内的铁储藏量正常，这是由于铁从单核吞噬细胞系统释放受阻所致。

(5) 出血：肾功能衰竭患者常有出血倾向与出血，因而可加重贫血。

3. 出血倾向 估计 17%~20%慢性肾功能衰竭病人，在疾病过程中存在出血现象，可出现在皮下（瘀斑）和其他部位，其中鼻衄和胃肠出血最为常见。出血倾向无疑是许多因素所致。血小板减少（血小板计数少于 $36 \times 10^9/L$ ，而正常为 $100 \sim 300 \times 10^9/L$ ）可能是出血的一种原因。但在出血病人中只 5%有血小板减少。由于血小板存活时间正常，因此可能是骨髓内血小板生成受抑制之故。经透析或肾功能衰竭恢复后血小板减少可自行得到纠正。目前多数学者认为，出血是由于血小板质的变化而非数量减少所引起。肾功能衰竭病人的血小板粘附性降低，且与血清肌酐浓度有相关性。正常情况下，ADP 释放血小板第三因子，后者活化凝血过程，但尿毒症血浆能抑制血小板第三因子的释放，这可能是慢性肾功能衰竭出血倾向的主要原因。有证据表明，尿毒症病人血浆中胍琥珀酸的含量比正常高好多倍，这是一种可透析的物质，能抑制血小板第三因子的正常释放。

4. 肾性骨营养不良 (renal osteodystrophy) 是指慢性肾功能衰竭时，见于幼儿的肾性佝偻病、成人的骨软化、骨质疏松和骨硬化。其发病机制如下：

(1) 钙磷代谢障碍和继发性甲状旁腺功能亢进：慢性肾功能衰竭患者由于高血磷导致血钙水平下降，后者刺激甲状旁腺引起继发性甲状旁腺功能亢进，分泌大量 PTH，致使骨质疏松和硬化。

(2) 维生素 D 代谢障碍：在慢性肾功能衰竭患者由于 $1, 25(OH)_2D_3$ 合成减少，致使肠对钙磷吸收发生障碍，同时肾小管对磷的吸收减少，致使大量磷酸盐从尿中排出，血

磷降低。血磷减少将影响骨和软骨基质的钙化。病变如发生在生长中的骨骼，则为幼儿佝偻病。病变发生在成年人，骨的生长已停止者，则为骨软化症。

(3) 酸中毒：由于体液中 $[H^+]$ 持续升高，于是动员骨盐来缓冲，因此酸中毒可促进骨盐溶解。现已证明，在肾功能衰竭发生慢性酸中毒时伴有钙负平衡现象。此外，酸中毒还干扰 $1, 25(OH)_2D_3$ 的合成，抑制肠对钙磷的吸收，致使血液中钙与磷水平下降，促进肾性佝偻病或骨软化症的发生。

第四节 尿毒症

尿毒症是急性和慢性肾功能衰竭发展到最严重的阶段。代谢终末产物和内源性毒性物质在体内潴留，水、电解质和酸碱平衡发生紊乱以及某些内分泌功能失调，从而引起一系列自体中毒症状，称为尿毒症 (uremia)。

一、功能代谢变化

在尿毒症时，除泌尿功能障碍，水、电解质和酸碱平衡、氮质血症以及贫血、出血、高血压等进一步加重外，还出现各系统的功能障碍和物质代谢紊乱。

(一) 神经系统

有材料报道，尿毒症患者出现神经症状者可高达 86%。主要表现为两种形式。

1. 尿毒症性脑病 中枢神经系统早期受累的表现为大脑抑制。开始有淡漠、疲乏、记忆力减退等。病情加重时出现记忆力、判断力、定向力和计算力障碍，并常出现欣快感或抑郁状，妄想和幻觉。最后可有嗜睡和昏迷。病理形态学变化为脑实质出血、水肿或点状出血，神经细胞变性，胶质细胞增生，这些变化以大脑皮层、网状结构等处较为严重。其发生机制尚不十分清楚，可能与下列因素有关：某些毒性物质（如胍类）蓄积，使 Na^+-K^+-ATP 酶活性降低，能量代谢障碍，脑细胞膜通透性增高，造成脑细胞内钠含量增加，产生脑水肿。此外还与高血压所致脑血管痉挛加重脑缺血 髓质有关

严重患者可出现肺水肿，纤维素性胸膜炎或肺钙化等病变。肺水肿可能与心力衰竭、低蛋白血症、钠水潴留以及毒性物质所致的肺毛细血管通透性增高等有关。大约 20% 患者有纤维素性胸膜炎，这可能是尿素刺激所致。肺钙化是磷酸钙在肺组织内沉积引起的。

(四) 消化系统

消化系统的症状是尿毒症患者最早出现和最突出的症状。早期表现为厌食，以后出现恶心、呕吐、腹泻、口腔粘膜溃疡，以及消化道出血等症状。其发生可能与消化道排出尿素增多，受尿素酶分解生成氨，刺激胃粘膜产生炎症以至溃疡发生。此外，因肾实质破坏使胃泌素灭活减弱，PTH 增多又刺激胃泌素释放，故胃泌素增加，刺激胃酸分泌，促使溃疡生成。

(五) 内分泌系统

除肾产生的内分泌发生障碍外，性激素也时常紊乱，性功能常有障碍。在女性患者可出现月经不规则或闭经，受孕后自然流产。男性患者则常有阳痿、精子生成减少或活力下降等表现，血浆睾丸酮水平降低。其他内分泌功能紊乱也常发生。(表 15-5)。

表 15-5 尿毒症时的内分泌改变

激 素	临床表现
增加	
催乳激素	泌乳
黄体生成激素	男子乳房女性化
胃泌素	溃疡
醛固酮	高血压
胰高血糖素	葡萄糖耐量降低
甲状旁腺激素	骨质疏松、硬化
减少	
1,25-(OH) ₂ D ₃	骨软化症(佝偻病)
促红素	贫血
睾丸酮	性欲减退、阳痿

(六) 皮肤变化

尿毒症患者因贫血面色苍白或呈黄褐色，这种皮色改变一度认为是尿色素增加之故，现已证明皮肤色素主要为黑色素。皮肤瘙痒似与继发性甲状旁腺功能亢进有关，因切除甲状旁腺后能立即解除这种痛苦的症

状。如仔细观察患者的皮肤，可见很细小的带白色结晶堵塞汗腺，即体液内高浓度尿素形成的所谓的尿素霜。

(七) 免疫系统

60% 以上尿毒症患者常有严重感染，并为其主要死因之一。这可能是免疫功能低下之故，主要表现为细胞免疫反应明显受到抑制，而体液免疫反应正常或稍减弱。血中中性粒细胞吞噬和杀菌能力减弱。尿毒症患者的皮肤和器官移植物存活期延长，迟发性变态反应降低，淋巴细胞转化试验反应减弱。尿毒症患者所出现的细胞免疫异常，可能因毒性物质对淋巴细胞分化和成熟有抑制作用，或者对淋巴细胞有毒性作用。

(八) 代谢紊乱

1. 糖代谢 大约 50%~75% 的尿毒症患者糖耐量降低，表现为轻型糖尿病曲线，但空腹血糖正常，不出现尿糖。给予外源性胰岛素后血糖值仍延迟降低。提示患者有胰岛素拮抗物存在，使外周组织对胰岛素反应降低。

2. 蛋白质代谢 由于尿毒症毒素的影响，机体蛋白质合成障碍，分解增加。加之患者厌食，蛋白质和热量摄入不足，而造成负氮平衡和低蛋白血症。其特点是血清白蛋白和运铁蛋白减少，必需氨基酸水平降低。

3. 脂肪代谢 患者常有高脂血症，主要是血清甘油三酯增高。这是由于胰岛素拮抗物质使肝合成甘油三酯增加，也可能与脂蛋白酶活性降低致使甘油三酯清除率降低有关。

二、发病机制

慢性肾功能衰竭时，体内许多蛋白质的代谢产物蓄积于体内，其中有些代谢产物经临床观察与动物实验证明是有毒的，可以引起尿毒症的某些症状，但尚无一种毒物可以引起尿毒症的全部症状。除蓄积的毒性物质之外，可能还与水、电解质、酸碱平衡紊乱及某些内分泌功能障碍有关。

目前已从尿毒症患者血中分离到 200 多种代谢产物或毒性物质，其中的 100 种含量比正常值高，或者为尿毒症所独有。但尿毒症毒素究竟是那些，尚未有肯定的结论。现仅介绍几种比较公认的尿毒症毒素（uremic toxin）。

（一）甲状旁腺激素

1977 年有人提出 PTH 是引起尿毒症的主要毒素。经观察，尿毒症时出现的许多症状与体征均与 PTH 含量增加密切相关。几乎所有尿毒症患者都有继发性甲状旁腺功能亢进，因而几乎都有 PTH 增多。PTH 能引起尿毒症的大部分症状和体征：①PTH 可引起肾性骨营养不良；②PTH 可引起皮肤瘙痒，切除甲状旁腺后，瘙痒即可减轻；③PTH 增多可刺激胃泌素释放，刺激胃酸分泌，促使溃疡生成；④血浆 PTH 持久异常增高，可促进钙进入雪旺细胞或进入轴突，造成周围神经损害，PTH 还能破坏血脑屏障的完整性，使钙进入脑细胞。脑中铝的蓄积可产生尿毒症痴呆，而铝在脑的沉积又与 PTH 相关；⑤软组织坏死是尿毒症严重而危及生命的病变，这种病变只能在甲状旁腺次全切除术后方能治愈；⑥PTH 可增加蛋白质的分解代谢，从而使含氮物质在血内大量蓄积；⑦PTH 还可引起高脂血症与贫血等。总之，上述事实支持 PTH 是主要尿毒症毒素的观点。

（二）胍类化合物

胍类化合物（guanidine）是体内精氨酸的代谢产物。正常情况下精氨酸主要在肝通过鸟氨酸循环不断生成尿素、胍乙酸和肌酐。肾功能衰竭晚期，这些物质的排泄发生障碍，因而精氨酸通过另一途径转变为甲基胍和胍基琥珀酸（图 15-3）。

甲基胍是毒性最强的小分子物质。正常人血浆中甲基胍含量甚微，约为 $8\mu\text{g}/\text{dl}$ ，而尿毒症时可高达 $600\mu\text{g}/\text{dl}$ 。动物实验表明，给狗注入大剂量甲基胍后，可出现体重减轻、血尿素氮增加、红细胞寿命缩短、呕吐、腹泻、便血、运动失调、痉挛、嗜睡、心室传导阻滞等十分类似人类尿毒症的表现。在体外，甲基胍可降低乳酸脱氢酶和 ATP 酶活性，抑制氧化磷酸化过程。

胍基琥珀酸的毒性比甲基胍弱，它能抑制脑组织的转酮醇酶的活性，可影响脑细胞功能，引起脑病变。若将胍基琥珀酸注入动物体内，可引起抽搐、心动过速、溶血与血小板减少，且可抑制血小板第三因子，引起出血。

（三）尿素

尿素在尿毒症发生中的作用是有争议的。临床观察仅有一部分患者血液中尿素浓度明显升高；给正常人投以尿素，使血中尿素水平与慢性肾功能衰竭患者的水平一样高仅引起口渴和少尿；尿毒症患者的症状并不一定与尿素水平相关等。因而在 70 年代尿素一度被认为是低毒物质。

最近研究显示，当在透析液中加入尿素，使血液中尿素浓度持续高达 $107.1\text{mmol}/\text{L}$ （ $300\text{mg}/\text{dl}$ ）以上时，可引起厌食、头痛、恶心、呕吐、糖耐量降低和出血倾向等症状。

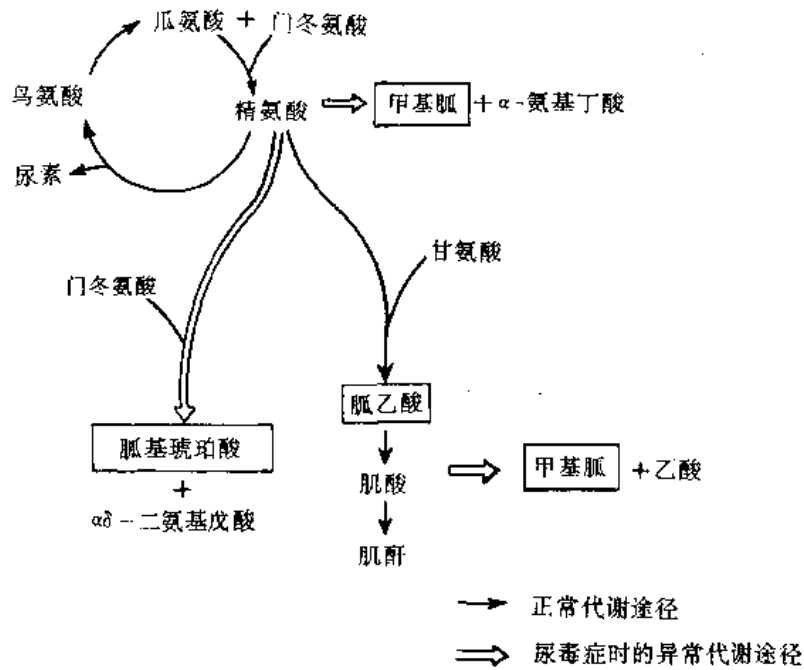


图 15-3 产生胍基琥珀酸与甲基胍的可能途径

体外实验也表明，尿素可抑制单胺氧化酶、黄嘌呤氧化酶以及 ADP 对血小板第三因子的激活作用。因此，有些学者指出，对尿素的否定态度是由于观察时间太短，而尿素的长期作用是十分重要的。近年来又进一步证实尿素的毒性作用与其代谢产物——氰酸盐有关。氰酸盐与蛋白质作用后产生氨基甲酰衍生物。突触膜蛋白发生氨基甲酰化后，高级神经中枢的整合功能可受损，产生疲乏、头痛、嗜睡等症状。以上事实表明，尿素虽不是剧烈毒性作用的尿毒症毒素，但它在尿毒症发病机制中是占有重要地位的。

(四) 胺类

胺类包括脂肪族胺、芳香族胺和多胺。脂肪族胺可引起肌阵挛、扑翼样震颤和溶血，还可抑制某些酶活性。芳香族胺（苯丙胺、酪胺）对脑组织氧化作用、琥珀酸氧化过程以及多巴羧化酶活性均有抑制作用。多胺（精胺、腐胺与尸胺）可引起厌食、恶心、呕吐和蛋白尿，并能促进红细胞溶解，抑制促红素的生成，抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和 $\text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的活性，还能增加微血管通透性，促进尿毒症时肺水肿、腹水和脑水肿的发生，故日益为人们所重视。

(五) 中分子毒性物质

中分子毒性物质是指分子量在 500~5000D 的一类物质。其化学本质还没确定，它包括正常代谢产物、细胞代谢紊乱产生的多肽、细胞或细菌碎裂产物等。这些物质可以透过腹膜而不能透过血液透析时所用的赛璐珞膜。

高浓度中分子物质可引起周围神经病变、中枢神经病变、红细胞生长受抑制、降低

碍血小板的集聚，因此酚类可能是导致尿毒症时出血倾向的原因之一，等等。

最近有人提出膜功能紊乱假说。这一假说认为，尿毒症时各种毒素，以至机体的代谢与电解质紊乱等均可使细胞膜的结构和功能异常，引起细胞膜转运异常，细胞内液组成异常，如细胞内钠含量增多，钾含量减少，以及细胞内渗透压升高、细胞水肿，细胞内酶活性降低，细胞代谢障碍，因而在临床上出现多种多样复杂的症状。以此试图把各种尿毒症毒素等引起膜功能紊乱为其最终的共同途径。

综上所述，尿毒症所出现的临床症状和体征甚为复杂，难以用单一毒性物质去解释，很可能是各种毒性物质和代谢障碍等综合作用的结果。

三、防治原则

(一) 治疗原发病

某些原发病经过适当治疗后，可防止肾实质的继续破坏，而使肾功能得到改善，从而缓解病情。

(二) 防止加重肾负荷的因素

控制感染、减轻高血压、心力衰竭与急性应激（创伤、大手术等），避免使用血管收缩药物与肾毒性药物。此外，还应及时纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱。

(三) 透析疗法

透析疗法包括血液透析和腹膜透析疗法。

血液透析疗法（人工肾），是根据膜平衡原理，将尿毒症病人血液与含有一定化学成分的透析液同时引入透析器内，在透析膜的两侧流过，两侧可透过半透膜的分子便作跨膜移动，达到动态平衡，从而使尿毒症病人体内蓄积的毒素得以清除。

腹膜透析的基本原理与血液透析法相同，但所利用的半透膜就是腹膜而非人工透析膜。将透析液注入腹膜腔内，便可达到透析的目的。

(四) 肾移植

肾移植是治疗慢性肾功能衰竭与尿毒症最根本的方法。在我国由于移植技术逐步提高，新免疫抑制剂的应用，移植肾的存活率已有明显提高。但目前存在供肾来源困难、移植肾被排斥及移植受者感染等问题，因而限制了肾移植的广泛开展。随着移植技术不断提高，更有效的免疫抑制剂的应用以及异种器官移植研究的进展，这些措施将会给肾移植带来光辉的前景。

（韩德五）

第十六章 多系统器官衰竭

近年来,由于医疗技术和医学理论研究的进展,单个器官功能衰竭抢救成功率提高,因此,一些危重病患者存活时间明显延长,使危重病症中原先隐蔽的某些系统、器官功能衰竭表现出来,因此出现了一个新的临床综合征——多系统器官(功能)衰竭。

多系统器官衰竭(multiple system organ failure, MSOF)又称多器官衰竭(multiple organ failure)或相继发生的多系统衰竭(sequential system failure)。MSOF主要是指患者在严重创伤、感染或休克或复苏后,短时间内出现两个或两个以上系统、器官衰竭。它主要出现在急性危重病中,此时体内的病理生理变化复杂,治疗比较困难,因此近年来引起了很大的重视。

第一节 多系统器官衰竭的病因和发病经过

一、病 因

引起多系统器官衰竭的病因很多,一般认为主要有以下三类。

1. 大手术和严重创伤 MSOF最早发现于大手术后,至今仍认为它是大手术后的一个重要并发症。严重创伤后,在有或无感染的情况下均可发生MSOF。有人报导在101例大手术后的患者中51例(50.5%)发生MSOF。

2. 败血症和严重感染 原发或继发性的败血症和严重的感染,如腹膜炎等是引起MSOF的主要原因。败血症和脓毒血症的存在又使感染难以控制。据报导70%左右的MSOF可由感染引起,特别是严重感染引起败血症。败血症的细菌主要为大肠杆菌和绿脓杆菌。老年人中,以肺部感染作为MSOF的原发病因者最多,青壮年病人中在腹腔脓肿或肺部侵袭性感染后MSOF发生率高。腹腔内有感染的患者手术后发生MSOF者有30%~50%,且死亡率较高。但是在某些病人中MSOF发生后,找不到感染病灶或血细菌培养阴性,有些MSOF甚至出现在感染病原菌消灭以后,因此有人称它为非菌血症性临床败血症(nonbacteremic clinical sepsis)。

3. 休克 严重的休克,特别是休克晚期,当动脉血氧分压降低,血中某些体液性物质如 $TNF\alpha$ 、溶酶体酶等明显增多或者休克合并DIC时,MSOF的发生率尤高。据报导,约80%的MSOF病人入院时有明显的休克。创伤36小时内发生的MSOF,常有低血容量性休克,结果又加重和加速MSOF的发生发展。

除此以外,治疗措施不当,如输液过多,吸氧浓度过高,机体抵抗力明显低下(如晚期肿瘤病人有营养不良时),单核吞噬细胞系统功能明显降低等均可诱发或促进MSOF的发生。

二、发病经过

从MSOF的发病形式看,一般可分为两种不同的类型:

1. 单相速发型 此种类型的患者常在休克和创伤后迅速发生,并在短时间内恢复或

死亡。严重的出血是引起或促进多器官功能衰竭的重要原因。发病后迅速出现呼吸、肾和肝功能障碍。

2. 双相迟发型 典型的 MSOF 即属此型。此种类型的患者在创伤、失血、休克后,经处理发病过程中有一稳定的缓解期,但以后很快被迅速发生的败血症所打断。败血症发生后才相继发生多系统器官衰竭。

MSOF 是一个有一定时相经过的病理过程,根据一系列临床观察和生化分析,MSOF 时有进行性代谢障碍。以创伤性休克的 MSOF 为例,从代谢障碍的角度一般可将其分为四个时相:

1. 休克期 (shock phase) 常发生在发病后 1~2 天。此时体内脂类化合物分解代谢迅速降低,糖分解增加、无氧酵解占优势,有低氨基酸血症出现。

2. 休克适应期 (shock adaptive phase) 发病后 3~5 天,糖分解代谢迅速降低,脂肪分解代谢相应加强,血浆中氨基酸增加,血浆白蛋白较高,血液中高血糖素虽有下降,但仍较高。

3. 创伤适应期 (Trauma Adaptive phase): 发病后第 5~10 天,血糖与游离脂肪酸仍较高,但氨基酸相对平衡。

4. 败血症期 (septic phase) 发病后第 10 天左右开始。此期代谢特点为氨基酸的清除有不同的改变,所以各种氨基酸的比例可发生不平衡。

有人认为,MSOF 患者的死亡常是由于进行性代谢衰竭的结果。

MSOF 病人在发病过程中可相继出现多个系统器官功能衰竭,此变化的出现是与各系统器官功能间的相互联系和相互作用分不开的,它们间可以相互影响,形成密切的因果关系,从而造成恶性循环。例如肺功能衰竭发生后由于患者肺血管阻力增加,右心负荷增大,引起右心衰竭,动脉血氧分压急剧降低,酸碱平衡紊乱,全身组织、细胞发生缺氧和酸中毒,从而导致多系统器官功能衰竭。如果致病因素使肝首先受损,则占全身单核吞噬细胞系统功能 85% 的肝枯否细胞吞噬、清除有毒物质的功能降低,来自肠道的细菌、毒素和微聚物等可大量滞留在肺,导致 ARDS 的发生。肺的清除功能受损,细菌和微聚物又可经体循环到达全身,造成其它系统和器官的衰竭。

第二节 各系统器官的功能代谢变化

MSOF 发生后几乎可以累及体内各个重要系统、器官的功能和代谢。这些变化既构成了 MSOF 时临床表现发生的基础,又成为 MSOF 临床诊断的依据,现将几个重要器官系统的变化分述如下。

一、肺的功能代谢变化

肺是全身静脉血液回流的主要过滤器,又是一个重要的代谢器官,全身组织中引流出的许多代谢产物在这里被吞噬、灭活和转换,因此极易受累。有人在实验性 MSOF 模型中发现,光镜和电镜下,肺毛细血管管腔缩小,有明显的白细胞淤滞,毛细血管被中性粒细胞、淋巴细胞和细胞碎片阻塞,中性粒细胞粘附于毛细血管肿胀的内皮细胞上,内皮细胞有时可脱落,造成微血管基底膜暴露,肺泡上皮细胞肿胀,呈空泡状,Ⅰ型肺泡上皮细胞排列紊乱,细胞内板层体数目减少,内容物排空,因而肺表面活性物质明显减

少,中性粒细胞进行性脱颗粒,其中吞噬有细菌。实验证明,白细胞激活释放的白三烯是引起微血管通透性升高、中性粒细胞粘附、肺循环内大量白细胞滞留的重要物质。另有部分研究者认为内毒素通过激活补体,使白细胞在肺血管内聚集活化,造成损伤和肿胀,肺防御功能明显削弱,因而更有利于细菌从气道入侵并进行繁殖。以上这些变化均是产生 MSOF 时肺水肿、肺出血、肺不张和肺泡内透明膜形成的病理生理基础。最后导致肺功能衰竭或呼吸衰竭的产生。临床上主要表现为进行性低氧血症和呼吸窘迫。

二、肾的功能代谢变化

肾的功能障碍主要表现为急性肾功能衰竭,病理上出现急性肾小管坏死。临床表现为少尿或无尿、氮质血症、血尿素氮和血肌酐升高,伴有水、电解质和酸碱平衡紊乱。目前认为,与败血症及 MSOF 相关的肾损伤最初表现为肾小球滤过率下降,随后出现蛋白尿和肾小管细胞管型。给大鼠静脉注射内毒素后发现,尿及尿钠排泄显著增多,而 GFR 减少近 50%,超微结构显示肾小管周围毛细血管内皮细胞水肿,而且有人提出 MSOF 中的肾功能障碍是全身血流动力学紊乱的结果,由于血流在体内的重分布,循环中的一些色素物质(如肌红蛋白等)可损伤已经缺血的肾小管,造成亚临床型的肾损害,此时如有细菌毒素侵入,则临床症状变得明显。近年来还发现 MSOF 病人非少尿型肾衰的发病率增高。

三、肝的功能代谢变化

肝代谢能力较强,有时虽有肝的形态改变,但生化指标仍可正常,因而肝功能衰竭常不能及时为临床和常规检验所发现。有人提出,MSOF 时肝线粒体功能障碍,导致氧化磷酸化障碍和能量产生减少,从而认为应从肝细胞能量代谢障碍的角度来探讨 MSOF 的发生。有人认为,各种损伤因素促发内源性细菌与毒素的吸收、迁移,进入血循环,一方面直接损害肝实质细胞或通过枯否细胞介导造成对肝细胞损害;另一方面,直接或间接受过单核巨噬细胞释放的介质,如 $\text{TNF}\alpha$ 、 IL-1 等造成组织损伤或灌流障碍,影响蛋白质合成与能量代谢,最后导致 MSOF。一系列实验结果均说明,创伤能使肝功能发生障碍,它使肝对毒物的清除能力下降,能量产生障碍,这些变化又反过来加剧了机体的损伤,肝在这个恶性循环中起重要作用。另外,如肝损害导致黄疸,某些胆盐中和内毒素的作用受到影响,会使静脉血中内毒素水平升高,因此临床上出现黄疸与肝功能不全。

四、胃肠道的功能代谢变化

主要表现为胃粘膜损害、应激性溃疡和肠缺血。在很多急性创伤、脑外伤和大面积烧伤病人中,内窥镜证实有急性糜烂性胃炎或应激性溃疡存在。据报告,严重创伤、危重病人发生应激性胃出血者约占 3%,死亡率约为 54%。应激性溃疡是上消化道粘膜的局灶性溃疡,可能是易受损伤的粘膜自身消化的结果。当病变只侵犯到上皮的表层时称为糜烂;当它穿透到粘膜下层时即称为溃疡,它的发展很快,没有象慢性溃疡那种瘢痕反应。应激性溃疡最多发生在胃近端,但也可发生在胃、十二指肠粘膜的任何部位,偶尔也发生在食管。感染常是胃粘膜损伤发生的重要因素。此外,肠的缺血可以引起细菌的转移或内毒素入血,加重休克,导致 MSOF 形成。近年来有人提出缺血的肠可以作为 MSOF 形成的一个发源地。肠病变与 MSOF 的关系如下:

1. 休克或严重感染时全身微循环血液灌流量下降, 肠粘膜下微循环血流锐减, 造成缺血、变性、坏死或通透性升高。

2. 长期静脉高营养, 没有食物经消化道进入体内, 引起胃肠粘膜萎缩, 屏障功能减弱, 细菌或内毒素易入血。

3. 严重创伤、大手术后机体免疫功能下降。

4. 大量使用抗生素, 使肠内菌群失调。

5. 细菌经肠道进入门脉系统, 引起枯否细胞分泌细胞因子(如 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL}1$ 等)增加, 加重败血症或休克。

因此 MSOF 时在肠粘膜损伤的同时菌血症、内毒素血症、败血症的发生率很高、如原先已有者, 则可进一步加重。

五、免疫系统的变化

MSOF 的病人除有明显的补体改变外, 整个免疫系统处于全面抑制状态, 炎症反应失控, 无法局限化, 因此感染容易扩散, 十分难治, 甚至致死。此时体内中性粒细胞的吞噬和杀菌功能低下, 血浆纤维连接蛋白减少, 单核吞噬细胞功能受抑制, 外周血淋巴细胞数减少, T_H/T_S 比例降低, B 细胞分泌抗体的能力减弱。

现将 MSOF 时体内一些重要器官和系统中发生的临床表现和实验室异常总结如下:

1. 肺衰竭 发生 ARDS。临床出现明显的进行性的呼吸困难与紫绀。肺顺应性显著降低。动脉血氧分压 (PaO_2) 低于 6.7kPa (50mmHg) 或需要吸入 50% 以上氧气才能维持 PaO_2 在 6.0kPa 以上。患者必须借助人工呼吸器维持通气 5 天以上。

2. 肾衰竭 尿量可多可少, 但血清肌酐持续高于 $176.8\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl), 尿素氮大于 17.85mmol/L (50mg/dl), 严重时需用人工肾维持生命。

3. 肝衰竭 出现黄疸或肝功能不全。血清总胆红素大于 $34.2\mu\text{mol/L}$ (2mg/dl), 血清谷丙转氨酶 (GPT)、谷草转氨酶 (GOT)、乳酸脱氢酶 (LDH) 或碱性磷酸酶 (AKP) 在正常值上限的 2 倍以上, 有或无脑病。

4. 胃肠衰竭 有胃粘膜损伤或应激性胃肠出血, 24 小时内失血超过 600ml , 经内窥镜检查确定有胃肠出血。

5. 心功能衰竭 一般表现为突然发生的低血压、心脏指数 $<1.5\text{L}/\text{min}\cdot\text{m}^2$, 对正性肌力药物不起作用。

6. 凝血系统衰竭 血小板计数进行性下降, ($<50\times 10^9/\text{L}$), 凝血酶原时间延长, 在正常的 2 倍左右, 常需补充凝血因子才能纠正。纤维蛋白原 $<200\text{mg/dl}$, 并有纤维蛋白(原)降解产物存在。部分患者有 DIC 的证据。

7. 中枢神经系统衰竭 中枢神经系统功能紊乱, 反应迟钝, 甚至出现昏迷。

8. 免疫防御系统功能衰竭 主要表现为菌血症或败血症。

第三节 发病机制

各种病因引起 MSOF 的机制尚未完全阐明, 目前一般认为, 其发病可能与多个环节的障碍有关。

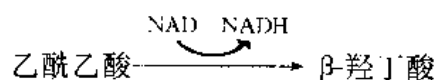
一、免疫反应与炎症介质的作用

免疫学的测定发现，MSOF 病人血浆补体水平有明显变化，主要表现为 C_{4a} 和 C_{3a} 升高，而 C_{5a} 降低。 C_{5a} 的降低可能与白细胞将其从血浆中清除有关。但在 C_{5a} 降低前，由它引起的的作用可能已经开始。 C_{4a} 生物学作用活性较小，而 C_{3a} 和 C_{5a} 可影响微血管通透性、激活白细胞与组织细胞。此外，很多学者用免疫方法来研究感染引起 MSOF 的机制，结果发现，革兰阴性细菌产生的内毒素具有抗原性，它能形成免疫复合物 (IC) 激活补体，产生过敏毒素等一系列血管活性物质。免疫荧光的研究证明，IC 可沉积于多个器官微循环内皮细胞上，吸引多形核白细胞，释放多种毒素，导致细胞膜和胞浆内溶酶体、线粒体等的破坏，从而产生各系统器官细胞的非特异性炎症，细胞变性坏死。

补体、内毒素等均可激活白细胞、单核细胞与巨噬细胞产生一系列体液因子 (图 16-1)，其中主要有自由基、细胞因子及蛋白水解酶等。因此有人认为，MSOF 的发病机制是多种体液性介质产生的生物学作用的总和。MSOF 时炎症区内的效应细胞 (如中性粒细胞、巨噬细胞等) 增加并激活。少量的此种细胞并不一定引起宿主的损害，但在 MSOF 时，此种炎症反应失控，在某些介质的引导下，引起细胞-细胞间的过度反应，即被激发的效应细胞产生对各种器官靶细胞的细胞毒反应，从而引起组织、器官的损伤与障碍。另外，有人发现，MSOF 时中性粒细胞在体内发生重分布，大量的外周白细胞滞留在器官组织或从外周循环迁移到组织。病理学的观察发现器官组织微血管中滞留的白细胞有不少粘附在微血管的内皮细胞表面或甚至在微血管中由中性粒细胞聚集形成微血栓。白细胞在内皮细胞表面的粘附以及由此引起的白细胞与内皮细胞之间的相互作用是通过受体进行的，这种受体存在于白细胞表面，也存在于内皮细胞表面 (见休克章)。内毒素、肿瘤坏死因子 α 和 IL-1 等可激活白细胞表面的受体和 (或) 内皮细胞表面的受体，从而有粘附或相互作用产生。在这种相互作用过程中，被激活的粘附中性粒细胞可以释放多种活性介质，如各种活性氧、酸性或中性蛋白水解酶、花生四烯酸的代谢产物 (如白三烯等) 以及血小板激活因子 (PAF) 等，从而对微血管和器官组织造成损伤，甚至引起细胞死亡，因此有人认为白细胞与内皮细胞之间的作用及其引起的一系列变化在 MSOF 的发生发展上有重要作用。

二、微循环血液灌注障碍

MSOF 时重要器官微循环血液灌注减少，引起缺血缺氧。缺氧既可由于供氧减少引起，也可因组织耗氧能力降低造成 (此时组织供氧正常)，后者主要与氧弥散功能有关。此时因缺血缺氧、微血管内皮细胞肿胀、微血管壁通透性升高，如同时伴有输液过多，则组织间水分潴留，这样就使毛细血管到实质器官细胞内线粒体的距离增加 (正常时最大距离为 $25\mu\text{m}$)，氧弥散发生障碍。氧弥散障碍，造成氧分压下降，当线粒体氧分压降达 $0.013\sim 0.027\text{kPa}$ ($0.1\sim 0.2\text{mmHg}$) 时，线粒体的氧化磷酸化功能即将停止。因此，线粒体功能障碍参加了 MSOF 的发病。衡量线粒体氧化磷酸化、能量代谢时，近年来有人提出用动脉血中乙酰乙酸与 β -羟丁酸的比例表示 (正常时大于 0.7)，反应式：



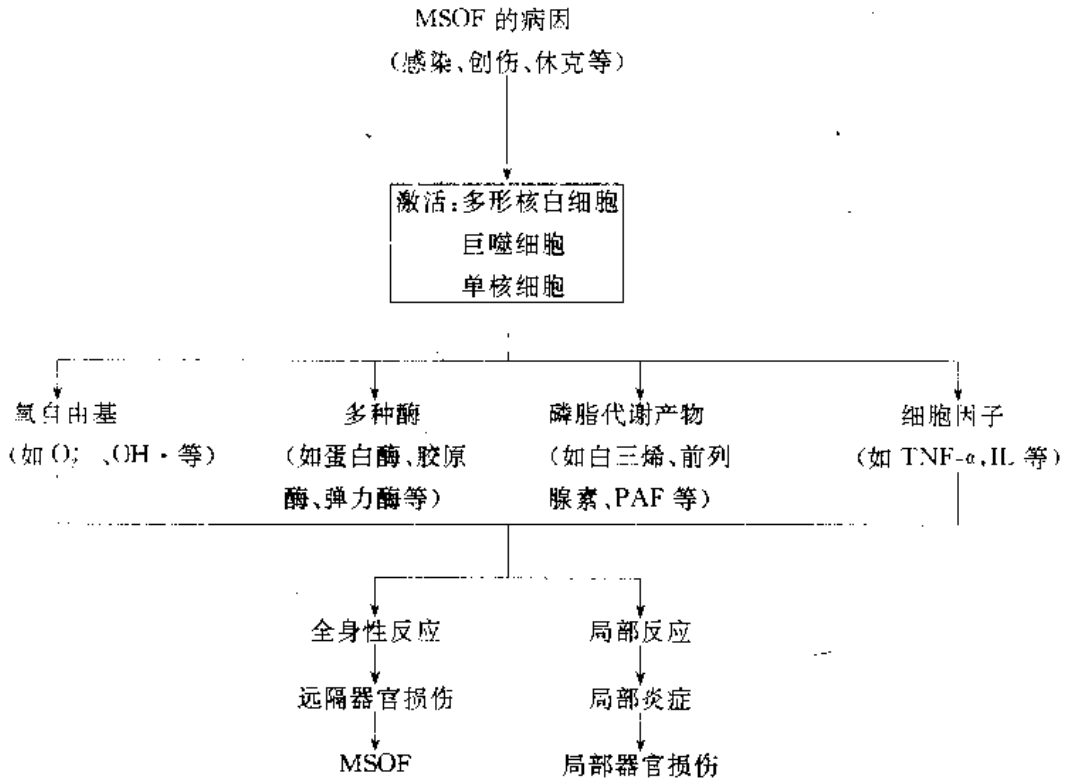


图 16-1 多形核白细胞、巨噬细胞及单核细胞在 MSOF 发生中的作用

当线粒体内 PO_2 降低、氧化还原电位降低时，NAD 不能再生，各种酶系统受抑制，特别是丙酮酸氧化酶 A，从而抑制葡萄糖、脂肪及酮体进入三羧酸循环。MSOF 时乙酰乙酸明显减少，乙酰乙酸与 β -羟丁酸的比例明显减小。此时 ATP 少，cAMP 酶受抑制，又影响了 cAMP 的生成。在严重的创伤休克等病人中，MSOF 有时发生在复苏后，这是由于体内发生缺血-再灌注后的细胞损伤所造成。缺血-再灌注后的细胞损伤所造成 MSOF 的机制，目前一般认为与自由基增多有关。此时自由基生成增加，清除减少，因此自由基急剧增多，并引起细胞膜脂质过氧化作用的增强和重要器官实质细胞的明显损伤，从而导致 MSOF 发生。

三、细菌与内毒素的作用

MSOF 的发生与细菌、内毒素和白细胞的关系很密切，在败血症中尤显。在某些 MSOF 病人中细菌可通过身体机械屏障（肠粘膜）而侵入体循环的血液中，并且可以在器官中生长繁殖，即细菌移位（bacterial translocation），由此引起炎症反应，通过细菌的直接毒性作用和体液因素的介导损害宿主的器官。但有时器官的损伤和局部微生物的存在并无直接的规律可循。在临床上可遇到这样的病人：继发于腹腔内感染的 MSOF 病人常有败血症的症状，但细菌血培养经常为阴性。因此曾有人将此种 MSOF 称为非菌血症性临床败血症。为此，人们注意到了细菌的产物——内毒素。内毒素的生物活性主要包括：

1. 与机体组织、细胞结合直接导致细胞损伤，刺激巨噬细胞、粒细胞等释放介质和酶等。
2. 对凝血、纤溶系统产生作用，促发 DIC。

3. 对免疫系统的影响 激活补体, 促进 B 细胞分裂, 诱导干扰素等。
4. 其它 发热, 低血压等。

最近有人提出, 败血症、休克以及由它导致的 MSOF 中致死的主要原因是内毒素而不是细菌。Levin 等对监护病房的 MSOF 病人进行研究后提出内源性内毒素起着关键作用。胃肠道是细菌和内毒素的储存库。由于肝对内毒素的滤过灭活功能下降, 内毒素大量进入体循环, 枯否氏细胞功能下降, 进一步损害肝细胞。休克时内脏血管收缩造成肠缺血, 粘膜屏障作用削弱、肝血流下降都是重要的致病因素。有些学者探讨了内毒素引起胃肠粘膜病变的机制, 内毒素攻击后最初表现为粘膜血管扩张、间质水肿与出血, 微循环障碍导致细胞代谢紊乱, H^+ 逆相弥散, 加上酶的活化和介质释放, 加重了粘膜细胞损害, 重则出现粘膜糜烂、溃疡和出血。粘膜屏障破坏使大量细菌和内毒素吸收入, 迁移至血循环、淋巴系, 导致全身多器官功能损害, 机体免疫功能紊乱, 微生物的生态失调, 最终形成 MSOF。另外, 正如前述, 内毒素作用于巨噬细胞, 使其激活后释放的一系列体液因子 (如 $TNF\alpha$, $IL-1$ 等) 常是导致 MSOF 的重要介质。

四、激素与氨基酸的不平衡

休克、创伤及严重败血症时机体处于应激状态, 体内有一系列神经体液调节障碍。这种状态如持续较久就会出现体内激素的不平衡, 使蛋白分解的激素, 如胰高血糖素和皮质激素分泌增多。此时, 外周组织 (如肌肉) 不能靠氧化葡萄糖和脂肪取得能量, 主要依靠蛋白质分解和支链氨基酸的氧化, 肌肉组织的蛋白质分解后产生的氨基酸中, 支链氨基酸较少, 芳香族及含硫氨基酸较多。后两者可在外周及中枢形成假介质。当假介质与去甲肾上腺素 (真介质) 等发生竞争性替代时, 可引起小动脉扩张, 外周的皮肤肌肉血管短路开放, 出现高排低阻的血流动力学改变。如果此种变化发生在肾, 则可引起肾功能不全。

第四节 防治原则

MSOF 的防治必须在去除病因的前提下进行综合治疗, 最大限度地保护各器官系统功能, 切断它们可能存在的恶性循环。对于 MSOF 应重在预防, 一旦发生, 应及早采用各种保护器官功能的支持疗法。总的来说, 其防治原则如下:

1. 及早防治病因, 控制感染病灶, 防止和治疗败血症, 正确及时使用有效的抗生素。
2. 防治休克及缺血-再灌注损伤, 其中及时补足血容量, 保持充足的有效循环血量极为重要。预防缺血-再灌注损伤出现, 必要时可酌情使用自由基清除剂。
3. 阻断炎症介质的作用 由于 MSOF 时有多种炎症介质释放, 炎症反应失控, 因此适当使用炎症介质的阻断剂与拮抗剂在理论上具有重要意义, 但实际应用的效果还有待于进一步总结研究, 如肾上腺皮质激素 (地塞米松等)、非类固醇性抗炎药 (消炎痛等) 等。
4. 使用含有丰富的支链氨基酸的氨基酸混合物作静脉高营养治疗, 保护器官功能, 预防 MSOF 的出现。其治疗机制主要是提高血中支链氨基酸浓度, 促使肝利用几种氨基酸混合物合成蛋白质, 并借支链氨基酸与芳香族氨基酸、含硫氨基酸间的竞争, 减少后两者对器官的损害。

(全惠铭)