

普通高等教育“十二五”国家级规划教材
卫生部“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校教材
人民卫生出版社

病理生理学

第8版

第一章 绪论

第一节 病理生理学的任务地位与内容

(一) 主要任务

病理生理学是研究患病机体的生命活动规律与机制的基础医学学科。

- ◆ 以患病机体为对象
- ◆ 以功能与代谢变化为重点
- ◆ 研究疾病发生发展的规律与机制

(二) 地位 桥梁学科

(三) 内容 疾病概论基本病理过程各系统病理生理学

1、疾病概论：又称病理生理学总论，主要论述的是疾病的概念、疾病发生发展的中具有普遍规律性的问题。

2、基本病理过程(pathological process)：又称典型病理过程。是指在多种疾病过程中可能出现的共同的、成套的功能、代谢和形态结构的病理变化。

3、各系统病理生理学又称病理生理学各论

主要讲述体内重要系统的不同疾病在发生发展过程中可能出现的一些

常见的共同的病理生理变化及机制。

如何学好病理生理学

★ 概念要清楚

第二节 常用研究方法

1. 动物实验：这是病理生理学研究最主要的方法。

◆在动物身上复制人类疾病的模型

◆动物的自发性疾病

2、临床观察：以不损害病人健康为前提，观察患病机体的功能代谢变化

3、疾病的流行病学研究

第二章 疾病概论

◆ 病因学

◆ 发病学

第一节 健康与疾病

健康(health)的概念：健康不仅是没有疾病，而且是一种身体上、精神上和社会上的完全良好状态。

疾病(disease)的概念：疾病是指在一定条件下受病因的损害作用后，因机体自稳调节紊乱而发生的异常生命活动过程。

症状(symptom)：是指疾病所引起的病人主观感觉的异常。

体征(sign)：是指通过各种检查方法在患病机体发现的客观存在的异常。

第二节 病因学(etiology)

研究疾病发生的原因与条件及其作用的规律

一、疾病发生的原因

(一) 致病因素的概念：能够引起某一疾病并决定疾病特异性的因素称为致病因素，简称为病因。

(二) 病因的分类

1、生物性因素：

指病原微生物和寄生虫

侵袭力(invasiveness)：是指致病因素侵入 机体并在体内扩散和蔓延的能力。

毒力(toxicity)：是指致病因素产生内毒素和外毒素的能力。

生物性因素作用于机体具有的特点：

(1) 有一定的入侵门户和定位

(2) 病原体必须与机体相互作用才能致病

(3) 病原体与机体相互作用，各自都可能发生改变。

2、理化性因素

★ 物理性因素：机械力、温度、气压、电流、电离辐射、噪声等。

致病特点：

(1) 只引起疾病发生，在疾病发展中不再起作用。

(2) 潜伏期较短（除了紫外线和电离辐射）

★ 化学性因素：无机及有机物、动植物毒性物质

致病特点：

(1) 对组织、器官有一定的选择性损伤作用

(2) 此类因素在整个疾病过程中都发挥作用。

(3) 致病作用于毒物本身的性质、剂量有关，还可作用的部位和整体的状态有关。

(4) 潜伏期一般较短（除慢性中毒以外）

3、营养性因素 指各类必需或营养物质缺乏或过多。

4、遗传性因素 因遗传物质改变引起

◆ 基因突变：主要是由基因的化学结构改变所引起；例如血友病。

◆ 染色体的畸变：主要表现为染色体总数或结构的改变

遗传易感性：具有易患某种疾病的遗传素质

5、先天性因素 指能够损害胎儿生长发育的有害因素。例如先天性心脏病。

6、免疫性因素

★ 变态反应或超敏反应：指机体免疫系统对一些抗原发生异常强烈的反应，致使组织细胞损伤和生理功能障碍。例如荨麻疹。

★ 自身免疫性疾病(autoimmune disease)：对自身抗原发生免疫反应并引起自身组织的损害造成的疾病。例如，SLE，类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎。

★ 免疫缺陷病(immunodeficiency disease)：因体液免疫或细胞免疫缺陷所引起的疾病。AIDS。

7、其他因素：主要指精神、心理和社会因素等。

二、疾病发生的条件

1. 概念：影响疾病发生的各种因素。

2. 条件在疾病中的作用：

① 不是疾病发生所必须的因素；

② 作用于病因或/和机体，通过增强或削弱病因的致病力，或增强或削弱机体的抵抗力促进或阻碍疾病的发生。

诱因(precipitating factor)的概念：通过作用于病因或机体促进疾病发生发展的因素。

第三节 发病学 (pathogenesis)

研究疾病发生发展及转归的一般规律和共同机制。

一、疾病发生发展的一般规律

(一) 因果交替规律:

在原始病因作用下, 机体发生某些变化, 前者为因, 后者为果; 而这些变化又作为新的发病学原因, 引起新的变化, 如此因果不断交替、相互转化, 推动疾病的发生与发展。

(二) 损伤与抗损伤的斗争

在疾病过程中, 损伤与抗损伤斗争是推动疾病发展的基本动力, 两者的强弱决定疾病的发展方向 and 结局。

(三) 局部和整体的关系

二、疾病发生的基本机制

(一) 神经机制: 维持和调控人体生命活动。

(二) 体液机制: 指致病因素引起体液的质和量的变化, 体液调节的紊乱造成内环境紊乱, 以致疾病发生。

体液性因子通过三种方式作用于靶细胞: 内分泌、旁分泌、自分泌。

(三) 组织细胞机制: 引起细胞的自稳调节紊乱。

(四) 分子机制:

分子病(molecular disease): 由于 DNA 变异引起的以蛋白质异常为特征的疾病。

四大类:

1、酶缺陷所致疾病: I 型糖原沉积病, 编码 6-磷酸-葡萄糖脱氢酶的基因发生突变。

2、血浆蛋白和细胞蛋白缺陷所致疾病: 镰刀细胞性贫血—血红蛋白的珠蛋白分子异常。

3、受体病: 分为遗传性受体病(家族性高胆固醇血症)和自身免疫性疾病(重症肌无力)两种。

4、膜转运障碍所致疾病: 基因突变导致特异性载体蛋白缺陷而造成。例如胱氨酸血症(该类患者的肾小管上皮细胞对胱氨酸、精氨酸、鸟氨酸和赖氨酸转运发生障碍)。

基因病(gene disease): 因基因本身突变、缺失或表达调控障碍而引起的疾病。

第四节 疾病的经过与转归(prognosis)

(一) 疾病的过程

1、潜伏期(period of incubation): 指从病因侵入机体到该病最初症状

出现之前的一段时间。

2、前驱期(prodromal period): 在潜伏期后到出现明显的症状之前的一段时期

3、症状明显期(period of clinic manifestation): 是出现该疾病特征性临床表现的时期。

4、转归期(stage of termination): 疾病发展的最后终结阶段。

(二) 疾病的转归

1、康复(rehabilitation)

(1) 完全康复 (complete recovery): 亦称痊愈, 是指致病因素已经清除或不起作用; 疾病时的损伤性变化完全消失; 机体的自稳调节恢复正常。

(2) 不完全康复 (incomplete recovery): 是指疾病的损伤性变化得到控制, 主要的症状、体征和行为异常消失, 但基本病理变化尚未完全消失, 需通过机体的代偿来维持内环境的相对稳定

2、死亡(death)

(1) 死亡的分类 :

生理性死亡: 指生命的自然终止, 是因各器官的 老化而发生的死亡

病理性死亡: 因为疾病而造成的病理性死亡。

(2) 死亡的过程:

①濒死期: 亦称临终状态。其特征是脑干以上的中枢神经处于深度抑制状态。

②临床死亡期:

临床死亡期的标志是: 心跳停止、呼吸停止和各种反射消失。

③生物学死亡期: 是死亡过程的最后阶段。从大脑皮层到各组织器官均相继发生不可逆变化。

(3) 死亡及脑死亡的概念

死亡: 是指机体作为一个整体的功能永久性停止。

脑死亡 (brain death): 是指全脑功能的永久性停止。

(4) 脑死亡的判定标准:

①不可逆性昏迷(irreversible coma)和大脑无反应性

②自主呼吸停止

③瞳孔散大或固定

④脑干神经反射消失

⑤脑电波消失

⑥脑血液循环完全停止

第三章 水和电解质代谢障碍

主要内容

- 水、电解质代谢的生理、生化基础
- 水钠代谢障碍：脱水、水中毒
- 钾代谢紊乱
- 水肿

第一节、水、电解质代谢的生理、生化基础

一、 体液的含量与分布

二、 正常成人体液占体重的 60%：

其中细胞内液占 40%；细胞外液占 20%--包括血浆 5%、组织间液 15%
正常情况下体液总量有明显个体差异，主要受年龄、性别、体型胖瘦的影响。

体型对体液总量的影响

体重 kg	体液总量%	总含水量 L
肥胖者 70	42.8	30
非肥胖者 70	64.2	40

三、成年人每日进出的水量

成年人每日水的出入量

水的入量 (ml)		水的出量 (ml)	
食物中水	700	皮肤蒸发	500
代谢水	300	肺呼出	350
饮水	1000 -1500	粪便排水	150
		肾脏排水	1000-1500
总量	2500		2500

四、细胞内外液电解质含量

	阳离子 (mmol/l)	阴离子 mmol/l	
细胞外液 (血浆)	Na ⁺ 140	Cl ⁻ 104	HCO ₃ ⁻ 24
细胞内液	K ⁺ 150	HPO ₄ ²⁻ 40	蛋白质 67

五、体内水交换及体液的渗透压

体内各部分体液间的水不断相互交换，其交换量保持动态平衡。

1、血浆与组织间液之间有毛细血管壁相隔，除蛋白质外，水和小分子溶质均可自由通过。因此以血浆电解质代表细胞外液电解质。

2、组织间液与细胞内液之间存在细胞膜，细胞膜对水和小分子溶质（如尿素）可以自由通过，蛋白质不能通过。电解质虽然经常出入细胞，但是其通过细胞膜并不自由，受多种因素制约，所以细胞内外离子成分不同，细胞内阳离子主要是 K⁺，细胞外阳离子主要是 Na⁺。细胞内外 Na⁺、K⁺之所以

保持显著的浓度差，主要是细胞膜上存在钠泵。

3、溶液的渗透压取决于溶质的分子或离子数目，体液内起渗透作用的溶质主要是电解质。细胞内外的渗透压是相等的，当出现压差时，主要靠水的移动来维持细胞内、外液渗透压平衡。血浆和组织间液的渗透压主要是由单价离子 Na^+ 、 Cl^- 和 HCO_3^- 产生。维持细胞内液渗透压的主要是 K^+ 、 HPO_4^- 。

六、消化液的特点

人体由消化道摄入水和电解质。在食物消化过程中消化道分泌大量消化液，成年人达 8000ml/日，消化液完成消化功能后几乎全部重吸收。消化道各段分泌液所含电解质不同，胃液中主要含 Cl^- 、 HCO_3^- 为零呈酸性；小肠中胰液、胆汁、肠液主要含 Na^+ 、 HCO_3^- 为碱性；各阶段消化液中所含 K^+ 和血浆相近甚至明显高于血浆。在疾病状态下，如呕吐、腹泻、引流、造瘘等均会丢失大量消化液，导致水、电解质代谢紊乱。

七、水、电解质平衡的调节

人体水、电解质平衡受神经和体液的调节，通过改变肾脏对水的排出量和控制肾脏对 Na^+ 的重吸收，维持细胞外液的容量和渗透压相对稳定。

1、抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)

ADH 释放： 渗透压升高作用 非渗透压因素（血容量和血压变化）

当细胞外液渗透压升高时，刺激下丘脑视上核渗透压感受器，使 ADH 分泌增加；当血容量下降时，对容量感受器刺激减弱，使 ADH 分泌增加。肾脏远曲小管和集合管重吸收水增多，细胞外液渗透压下降，容量增加。相反，当渗透压下降，血容量增多时，可出现上述相反机制，使 ADH 分泌减少，肾远曲小管和集合管重吸收水减少；渗透压回升，血容量减少。

2、渴中枢

渴觉中枢位于下丘脑视上核侧面，它和渗透压感受器在空间上有部分重叠。渗透压感受器兴奋时，渴觉中枢也兴奋、产生渴感、机体主动饮水补充水的不足。

3、醛固酮 (aldosterone):

是人体内调节血容量的激素，通过调节肾脏对钠的重吸收，维持水平衡。醛固酮是调节细胞外液容量和电解质的激素，醛固酮的分泌，是通过肾素-血管紧张素系统实现的。当细胞外液容量下降时，刺激肾小球旁细胞分泌肾素，激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统、醛固酮分泌增加，使肾脏重吸收钠增加，进而引起水重吸收增加，细胞外液容量增多；相反细胞外液容量增多时，通过上述相反的机制，使醛固酮分泌减少，肾重吸收钠水减少，细胞外液容量下降。血钠降低，血钾升高同样刺激肾上腺皮质，使醛固酮分泌增加。

4、心房利钠因子

(1) 减少肾素的分泌；(2) 抑制醛固酮分泌；(3) 对抗血管紧张素的缩血管效应；(4) 拮抗醛固酮的滞钠作用。

第二节 水钠代谢障碍

分类：

根据体液的渗透压分：

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

根据血钠的浓度和体液容量来分：

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

一、低钠血症（hyponatremia）：总体特点都是血钠 $<130\text{mmol/l}$ ，渗透压 $<280\text{mOsm/l}$

（一）低容量性低钠血症

特点：失钠 $>$ 失水，血钠 $<130\text{mmol/l}$ ，渗透压 $<280\text{mOsm/l}$

1、原因和机制

◆ 经肾丢失

- (1) 长期连续应用高效利尿药：抑制了髓袢对 Na^+ 的重吸收。
- (2) 肾上腺皮质功能不全：醛固酮分泌不足
- (3) 肾实质性疾病：肾髓质破坏—不能维持正常浓度梯度和髓袢升支功能受损。

(4) 肾小管酸性中毒：导致集合管分泌 H^+ 功能降低， H^+-Na^+ 交换减少，导致 Na^+ 排出增加。

◆ 肾外丢失

- (1) 经胃肠道丧失：呕吐，腹泻。
- (2) 液体在第三间隙积聚：大量胸水等。
- (3) 大量出汗、大面积烧伤

2、病理生理变化及对机体影响

主要特点：细胞外液量减少。失钠多于失水，细胞外液渗透压降低

(1) 细胞外液减少，易发生休克；外周循环衰竭出现的早，直立性眩晕，血压下降，四肢厥冷，脉搏细速。

(2) 患者无口渴，饮水减少；同时 ADH 分泌↓，尿量不减或增加，但晚期可出现少尿；

(3) 明显的失水体征：皮肤弹性减退，眼窝和婴幼儿囟门凹陷。

(4) 血钠↓，醛固酮↑，肾吸收钠↑，尿钠↓；但如果是经肾丢失的，则尿钠增加

(5) 细胞外液↓，包括血容量↓ → 早期循环障碍，组织间液↓↓ → 脱水体征；细胞内液未减少反而增加 → 细胞水肿，特别是脑水肿

3、防治原则：原则上给予等渗液

(二) 高容量性低钠血症

特点：血钠<130mmol/L，血浆渗透压<280mmol/L，体钠总量正常，患者有水潴留，使体液量明显增多，又称为水中毒。

1、原因和机制

- (1) 水摄入过多：无盐水灌肠、精神性饮水过量等
- (2) 水排出减少：急性肾衰竭、ADH 分泌增多

2、对机体影响：

- (1) 细胞外液量增多，血液稀释
- (2) 细胞内水肿：低渗导致水从细胞外向细胞内转移
- (3) 中枢神经体征：脑水肿表现
- (4) 实验室检查 可见血液稀释。早期尿量增加、尿比重下降

3、防治原则：轻症患者停止或限制水分摄入，重症患者除严格限制进水外，尚应给予高渗盐水，迅速纠正脑水肿；或静脉给予甘露醇等渗透型利尿剂，或速尿促进水分排出。

(三) 等容量性低钠血症

特点：血钠<130mmol/L，血浆渗透压<280mmol/L，一般不伴有血容量明显改变。

1、原因和机制

主要见于 ADH 分泌异常综合症

2、对机体影响：轻者无大碍，重者也可出现脑水肿表现。

3、防治原则：轻者限制水摄入，重者对症治疗。

二、高钠血症：高钠血症总体特点血浆 $[Na^+] > 150mmol/L$ ，渗透压 $> 310mOsm/L$ 。

（一）低容量性高钠血症

特点：失水 $>$ 失钠，血浆 $[Na^+]>150mmol/L$ ，渗透压 $>310mOsm/L$ ，细胞外液量和细胞内液量均减少，又称为高渗性脱水。

1、原因和机制

（1）饮水不足： 昏迷、极度衰竭的病人；
口腔、咽喉、食道疾患；
水源断绝。

（2）失水过多： 经肺（癔病和代谢性酸中毒等引起的过度通气）和皮肤（高热、大量出汗、甲亢等）不感性蒸发增多；

经肾丢失：尿崩症
丢失低渗液（经皮肤、经消化道）。

2、病理生理变化

主要环节：失水多于失钠，细胞外液渗透压升高。

（1）细胞外液含量减少—因失水多于失钠，所以细胞外液渗透压增高—刺激渗透压感受器—ADH释放 \uparrow ，尿量 \downarrow 或无尿，尿比重升高；

（2）口渴：细胞外液高渗，通过渗透压感受器刺激中枢。

（3）细胞内液向细胞外转移；

高渗性脱水时，细胞内外液都减少，但以细胞内液丢失为主，出现细胞脱水。

早期轻症患者，由于血容量 \downarrow 不明显，醛固酮不 \uparrow ，尿钠 \uparrow ；

（4）细胞脱水可引起代谢障碍：酸中毒、氮质血症、脱水热；脑细胞脱水出现功能障碍

（5）血液浓缩：血容量下降，反射性引起醛固酮增多。

3、防治原则：

补水为主，给予适量含钠液、并适当补钾。

（二）高容量性低钠血症

特点是血容量和血钠均增高。

1、原因和机制：主要是盐摄入过多或盐中毒。

（1）医源性盐摄入过多

（2）原发性钠潴留：原醛患者及Cushing综合征患者，由于醛固酮的持续超常分泌，导致远曲小管对 Na^+ 和水的重吸收增加。

2、对机体的影响：细胞外液高渗，导致液体自细胞内向细胞外转移，导致细胞脱水。

3、防治原则：防治原发病、肾功能正常者可用强效利尿剂—除去过量的钠；肾功能低下或对利尿剂反应差者，用高渗葡萄糖液进行腹膜透析。

（三）等容量性高钠血症

特点是血钠升高，血容量无明显变化。

1、原因和机制：此为原发性高钠血症。病变部位可能在下丘脑。对正常水平的渗透压无反应性感受，只有当渗透压明显高于正常时，才能刺激 ADH 的释放。但是，这类患者对口渴和 ADH 释放的容量调节是正常的，因此当容量收缩时，仍能照常引起口渴感和 ADH 的释放。

2、对机体的影响：容量无明显改变，只有当细胞外液的高渗状态引起细胞脱水皱缩后，才会引发中枢神经系统的障碍。

3、防治的病理生理基础

防治原发病、补充水分以降低血钠。

三、等渗性脱水(isotonic dehydration)

特点：水、钠呈比例丢失，血钠 140—150mmol/l，渗透压 280—310mOsm/l

1、原因和机制

等渗体液丢失，在短期内均属等渗性脱水

2、病理生理变化

(1) 因首先丢失细胞外液，且细胞外液渗透压正常，对细胞内液影响不大。

(2) 循环血量↓，Ald 和 ADH 分泌↑；

兼有低渗性、高渗性脱水的临床表现。

如不予处理，通过皮肤、肺不断蒸发→高渗性脱水；

如果仅补水，未补钠，→低渗性脱水

3、防治原则： 葡萄糖盐水

四、水肿

(一) 概念 (Conception) 过多的体液在组织间隙或体腔内积聚。发生在体腔内、称为积水 (hydrops)

(二) 分类 (Classification) 分类方法较多，可以从不同角度分类。

按照分布范围分全身性水肿和局部性水肿。

按照发生的原因分心性水肿，肾性水肿，肝性水肿，营养不良性水肿等。

按发生的部位分皮下水肿、肺水肿、脑水肿等。

(三) 发病机制 (Mechanisms) 正常人组织间液量相对恒定，依赖于体内外液体交换和血管内外液体交换的平衡。水肿的本质是组织间液过多，即以上平衡失调。

1、血管内外液体交换失衡（组织液的生成大于回流）血浆和组织间隙之间体液的平衡主要受以下因素的影响。

有效流体静压：毛细血管血压 - 组织间静水压（促使血管内液体向外滤出的力量）

胶体渗透压：血浆胶体渗透压 - 组织间胶体渗透压（促使组织间隙液体回到毛细血管内的力量）

淋巴回流：回流组织液十分之一

正常组织间液由毛细血管动脉端滤出，静脉端回流，其机制为：
动脉端有效流体静压 $[30 - (-6.5)] > \text{有效胶体渗透压} (28 - 5)$ 血浆滤出生成组织间液。静脉端有效流体静压 $[12 - (-6.5)] < \text{有效胶体渗透压} (28 - 5)$ 组织间液回流入毛细血管静脉端，剩余的组织间液须经淋巴回流。

如果上述任何因素发生改变即使组织液生成大于回流。

(1) 毛细血管血压升高

全身或局部的静脉压升高是毛细血管血压升高的主要原因。升高的静脉压逆向传递到小静脉和毛细血管静脉端，使毛细血管血压升高，有效流体静压随之升高，血浆滤出增多，且阻止静脉端回流，组织间液增多。如右心衰竭上、下腔静脉淤血，静脉压升高。

(2) 血浆胶体渗透压下降

血浆胶体渗透压取决于血浆白蛋白含量，任何原因使血浆白蛋白减少，血浆胶体渗透压乃至有效胶体渗透压下降，组织液回流力量减弱，组织间液增加。如肝硬化患者肝脏合成白蛋白减少；肾病患者尿中丢失蛋白过多等。

(3) 微血管壁通透性增加

正常微血管壁只允许微量蛋白通过，血浆白蛋白含量 6-8g%，而组织间隙蛋白含量 1g% 以下。如果微血管壁通透性增加，血浆白蛋白减少，组织间隙蛋白增多，有效胶体渗透压下降，组织间隙水和溶质潴留。引起微血管壁通透性增加的因素很多。如炎症时、炎症介质组胺、激肽使微血管壁内皮细胞微丝收缩，内皮细胞变形，细胞间隙增大；缺氧、酸中毒可使微血管基底膜受损等。

(4) 淋巴回流受阻

正常情况下，大约 1/10 的组织间液经淋巴回流，组织间隙少量蛋白经淋巴回流入血循环。即使组织液生成增多，淋巴回流可代偿性增加有抗水肿的作用。某些病理条件下，淋巴干道堵塞，淋巴回流受阻，不仅组织间液增多，水肿液蛋白含量增加，称为淋巴性水肿。如：丝虫病时，主要淋巴道被成虫堵塞、引起下肢阴囊慢性水肿。乳癌根治术清扫腋窝淋巴结引起前臂水肿。

2、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状态，故体液量维持恒定。钠水排出主要通过肾脏，所以钠水潴留基本机制是肾脏调节功能障碍。正常经肾小球滤过的钠，水若为 100%，最终排出只占总量的 0.5-1%，其中 99-99.5% 被肾小管重吸收、近曲小管主动吸收 60-70%，远曲小管和集合管对钠水重吸收受激素调节、维持以上状态为球管平衡，肾脏调节障碍即球管失衡。

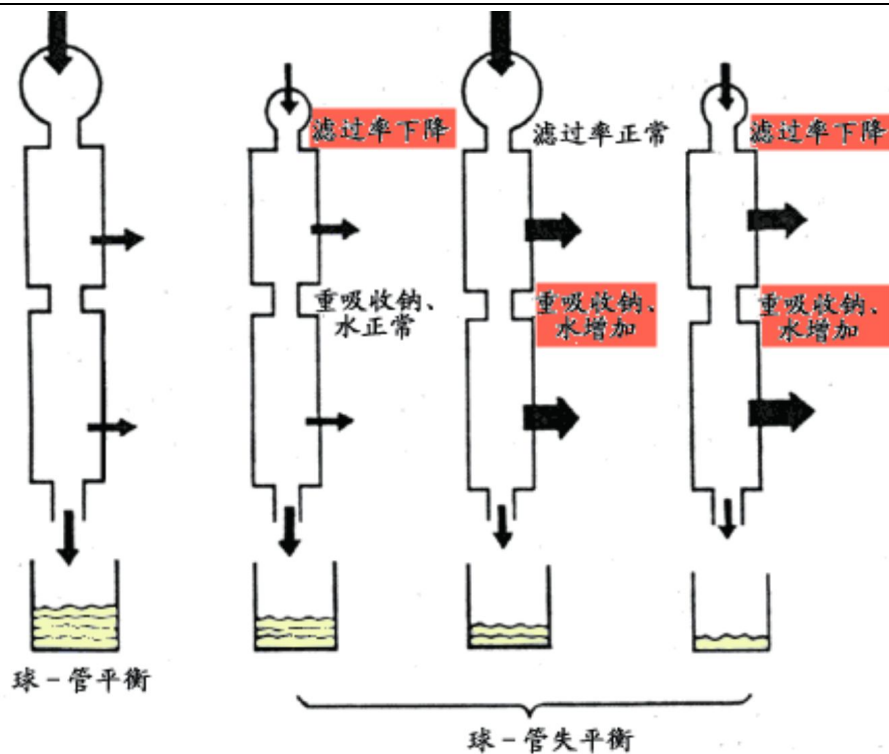


图3-13 球-管失衡基本形式示意图

(1) 肾小球滤过率下降

肾小球滤过率主要取决于有效滤过压，滤过膜的通透性和滤过面积，其中任何一方面发生障碍都可导致肾小球滤过率下降。在心力衰竭、肝硬化腹水等有效循环血量下降情况下，一方面动脉血压下降，反射性的兴奋交感神经；另一方面由于肾血管收缩、肾血流减少，激活了肾素-血管紧张素-醛固酮系统，进一步收缩入球小动脉，使肾小球毛细血管血压下降，有效滤过压下降；急性肾小球肾炎，由于炎性渗出物和肾小球毛细血管内皮肿胀，肾小球滤过膜通透性降低；慢性肾小球肾炎时，大量肾单位破坏，肾小球滤过面积减少，这些因素均导致肾小球滤过率下降，钠水潴留。

(2) 近曲小管重吸收钠水增多

目前认为在有效循环血量下降时，除了肾血流减少，交感神经兴奋，肾素-血管紧张素-醛固酮激活外，血管紧张素 II 增多使肾小球出球小动脉收缩比入球小动脉收缩更为明显，肾小球毛细血管血压升高，其结果是肾血浆流量减少，比肾小球滤过率下降更显著，即肾小球滤过率相对增高，滤过分数增加。这样从肾小球流出的血液，因在小球内滤出增多，其流体静压下降，而胶体渗透压升高（血液粘稠），具有以上特点的血液分布在近曲小管，使近曲小管重吸收钠水增多。

(3) 远曲小管、集合管重吸收钠水增多

远曲小管和集合管重吸收钠水的能力受 ADH 和醛固酮的调节，各种原因引起的有效循环血量下降，血容量减少，是 ADH、醛固酮分泌增多的主

要原因。醛固酮和 ADH 又是在肝内灭活的，当肝功能障碍时，两种激素灭活减少。ADH 和醛固酮在血中含量增高，导致远曲小管，集合管重吸收钠水增多，钠水潴留。

以上是水肿发病机制中的基本因素，在不同类型水肿的发生，发展过程中，以上因素先后或同时发挥作用。同一因素在不同类型水肿所起的作用也不同。只有对不同的患者进行具体分析，才能选择适宜的治疗方案。

(四) 水肿的特点及对机体的影响 (Characteristics and influence to body)

1. 水肿的特点 (character of edema fluid)

(1) 水肿液的性状：组织间液是以血浆滤出的，含有血浆全部晶体成分。因为水肿发生原因不同，同是体腔积水蛋白含量不同可分为漏出液和渗出液。(见下表) 渗出液见于炎性水肿。

漏出液和渗出液比较

	漏出液	渗出液
比重	<1.015	>1.018
蛋白量	<2.5g%	3 ~ 5g%
细胞数	<500/dl	多量白细胞

(2) 皮下水肿特点：

皮下水肿是水肿的重要体征。除皮肤鼓胀、光亮、弹性差、皱纹变浅外，用手指按压会出现凹陷，称凹陷性水肿或显性水肿。全身水肿病人在出现凹陷之前已有组织间液增多，可达原体重 10%，这种情况称隐性水肿。为什么同是水肿表现为有凹陷或无凹陷，机理何在？这是因为在组织间隙分布着凝胶网状物，其化学成分为透明质酸，胶原及粘多糖等，对液体有强大的吸附能力和膨胀性，只有当液体积聚超过凝胶网状物吸附能力时，才游离出来形成游离的液体，游离液体在组织间隙有移动性，用手按压皮肤，游离液体从按压点向周围散开，形成凹陷。③ 全身性水肿分布特点：不同原因引起的水肿，水肿开始出现的部位不同：心性水肿首先出现在低垂部位，肾性水肿最先出现在眼睑、面部；肝性水肿多见腹水。分布特点与重力效应，组织结构的疏密度及局部血流动力学等因素有关。

2. 水肿对机体的影响 (Influence of edema to body)

水肿对机体的影响，可因引起水肿的原因，部位、程度、发展速度、持续时间而异，一般认为、除炎性水肿有稀释毒素，输送抗体作用外，其他类型水肿和重要器官的急性水肿，对机体均有不良影响。

影响组织细胞代谢

水肿部位组织间液过多，压迫微血管增大细胞与血管间物质弥散距离，影响物质交换，代谢发生障碍，局部抵抗力降低，易发生感染、溃疡、创面不易愈合。

引起重要器官功能障碍：

水肿发生于特定部位时引起严重后果，如咽喉部尤其声门水肿，可引起气道阻塞甚至窒息致死；肺水肿引起严重缺氧；心包积液，妨碍心脏的舒缩活动，引起心输出量下降，导致心力衰竭发生；脑水肿，使颅内压增高及脑功能紊乱，甚至发生脑疝、引起呼吸、心跳骤停。

第三节 钾代谢障碍

一、正常钾代谢 (Normal potassium metabolism)

(一) 钾在体内的分布

正常人体含钾量约 50-55mmol/kg，其中 98% 分布在细胞内，2% 分布在细胞外，一般细胞外钾在合成代谢时进入细胞内，细胞内钾在分解代谢时释出细胞外。钾离子在细胞内、外平衡极为缓慢。同位素示踪发现，细胞内、外水平衡需 2 小时，而钾的平衡需 15 小时。

成人每日摄入量波动在 50-200mmol，90% 在肠道内吸收。

(二) 钾平衡的调节

两大机制：肾的调节和钾的跨细胞转移。

1、钾的跨细胞转移

(1) 细胞外钾离子浓度一升高激活 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 泵；也可刺激胰岛素的分泌，从而促进细胞摄钾。

(2) 酸碱平衡状态：酸中毒促进钾离子移出细胞，碱中毒相反。

(3) 胰岛素：直接刺激 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶，促进细胞摄钾，该作用不依赖于葡萄糖的摄取。

(4) 儿茶酚胺： β 肾上腺能的激活通过 cAMP 机制激活 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 泵促进细胞摄钾；而 α -肾上腺能的激活则促进钾离子自细胞内移出。肾上腺素由于具有激活 α 和 β 两种受体的活性，其净表现为首先引起一个短暂的高钾血症，然后出现一个较持续的血清钾浓度的轻度下降。

(5) 渗透压：急性升高促进钾离子自细胞内移出。

(6) 运动：反复的肌肉收缩使细胞内钾外移，一般是轻度的升高血清钾。

(7) 机体总钾量：总钾量不足时，细胞外液钾浓度下降比例大于细胞内液钾浓度下降比例。但是从绝对量上，细胞内钾丢失大于细胞外钾的丢失，从相对量上看，细胞外钾浓度下降量更显著。这样导致 K_e/K_i 比值减小，静息膜电位负值增大，骨骼肌兴奋性出现超极化阻滞。反之，总钾量过多时，有相反的结果。

2、肾对钾排泄的调节：机体主要依靠远曲小管和集合小管对钾的分泌和重吸收的调节来维持体钾的平衡。

(1) 远曲小管、集合管的钾分泌机制：该段小管上皮的主细胞分泌。影响主细胞钾分泌的因素通过三个方面起调节作用：影响主细胞基底膜的 $\text{Na}^+\text{-K}^+$

泵的活性；影响管腔面胞膜对 K^+ 的通透性；改变从血到小管腔的钾的电化学梯度。

(2) 集合小管对钾的重吸收：摄钾量明显不足时，才发挥作用。主要是由闰细胞执行重吸收功能。闰细胞管腔面有 H^+-K^+ -ATP 酶，也称质子泵，向小管腔内泌 H^+ 而重吸收钾。

影响排钾的调节因素

(1) 细胞外液的钾浓度：升高促进泌钾（机制是对主细胞泌钾的三个机制都有促进作用）

(2) 醛固酮：显著促排钾功效。机制是提高 Na^+-K^+ 泵活性，并增加主细胞胞腔面对钾的通透性。

(3) 远曲小管的原尿流速：流速增加，促进排泄。

(4) 酸碱平衡状态： H^+ 浓度升高可抑制主细胞的 Na^+-K^+ 泵，抑制排钾。急性酸中毒时，肾排钾减少；碱中毒时排钾增高。但慢性酸中毒时却常显示尿钾增多—原因是慢性酸中毒可使近曲小管的水钠重吸收受抑制，从而使远曲小管的原尿流速增大，该作用可超过 H^+ 对远曲小管、集合小管主细胞 Na^+-K^+ 泵的抑制作用，从而出现慢性酸中毒时肾排钾增多。

3、结肠排钾功能：结肠上皮细胞以类似于主细胞泌钾的方式向肠道分泌，因此，其分泌也受醛固酮的调控。在肾衰时，结肠泌钾成为重要排钾途径。

(三) 钾的生理功能：

维持细胞新陈代谢、保持细胞静息膜电位、调节细胞内外的渗透压和酸碱平衡。

二、钾代谢障碍

血钾正常值为 $3.5\sim 5.5\text{mmol/L}$ 。

(一) 低钾血症和缺钾

1、原因和机制

(1) 钾的跨细胞分布异常：此类原因通常只引起低钾血症而不引起缺钾。

常见原因有：

①通过对钾跨细胞转移的影响因素起作用：碱中毒；某些药物— β 受体激动剂（肾上腺素、舒喘灵、外源性胰岛素）；

②阻滞钾通道：某些毒物（钡中毒、粗制棉籽油中毒—主要为棉酚）；

③低钾性周期性麻痹：骨骼肌膜上电压依赖型钙通道的基因位点突变。

④甲状腺毒症：甲状腺素过度激活 Na^+-K^+ 泵，使细胞摄钾过多所致。

(2) 钾摄入不足

(3) 钾丢失过多：这是缺钾和低钾血症最主要的病因，分两类。

1) 经肾的过度丢失：

①排钾型利尿剂：机制—引起远端流速增加、利尿后容量减少引起的继发性醛固酮增多、利尿引起的氯缺失，此时远端肾单位泌钾增多。

②肾小管性酸中毒：分 I、II 型。

I 型为远曲小管性酸中毒：集合管质子泵异常，导致 H^+ 排泄和 K^+ 重吸收障碍。

II 型为近曲小管性酸中毒：近曲小管重吸收 K^+ 受阻。若再合并其他物质的重吸收障碍，则称为 Fanconi 综合征。

③盐皮质激素过多：见于原发和继发性醛固酮增多症。

④镁缺失：缺镁和缺钾常合并发生。缺镁影响 Na^+-K^+-ATP 酶活性。可导致在正常血钾浓度下出现细胞内缺钾。另外还影响髓祥升支的重吸收钾功能。

2) 肾外途径的过度失钾：

胃肠道大量丢失消化液（腹泻、呕吐、胃肠减压等），消化液内富含钾；另外，丢失消化液引起容量缺失导致继发性醛固酮增多也促进肾排钾。

经皮肤：在过量发汗时，可大量失钾。

2、对机体的影响：低钾血症和缺钾对机体的主要影响与钾的生理功能密切相关。

(1) 导致膜电位的异常：

1) 对心肌的影响：

①对心肌生理特性的影响：

兴奋性升高： $[K^+]_e$ 明显降低时，心肌细胞对 K^+ 的通透性降低（但对骨骼肌及平滑肌细胞膜上的 K^+ 的通透性没有太大影响）。静息膜电位的绝对值减小，与阈电位差距减小，则兴奋性升高。

传导性下降：与动作电位 0 相去极化的速度和幅度有关。而 0 相去极化速度又受静息电位大小的影响。低钾血症时，静息膜电位绝对值 $|E_m| \downarrow$ ，所以 0 相去极化速度降低，传导性下降；

自律性升高：与自律细胞自动除极化相有关，动作电位 4 期，内向 Na^+ 电流 $>$ 外向 K^+ 电流，引起细胞除极化。低钾血症时，膜对钾的通透性下降，钾外流减小，内向电流相对增大，自动除极化速度加快，自律性增强。

收缩性变化视具体情况而定（急性低钾血症，膜对 Ca^{2+} 通透性升高，内流加速使兴奋-收缩耦联增强，收缩性升高；严重缺钾时，导致细胞代谢障碍，从而收缩性降低）。

②心电图的表现：T 波低平、U 波增高、ST 段下移、心率增快和异位心律、QRS 波增宽。

③心肌功能损害表现：心律失常、对洋地黄类强心药物毒性的敏感性增高

2) 对神经肌肉的影响：

①骨骼肌：血清钾低于 3mmol/L 时，出现松弛无力；低于 2.65mmol/L 时，出现麻痹。超极化阻滞—由于 $[K^+]_e$ 减小，使得 E_m 负值增大，即出现

超极化， E_m 至 E_t 间的距离增大，兴奋性降低。

②胃肠道平滑肌：胃肠道运动功能减退，血清钾低于 2.5mmol/L 时，出现麻痹性肠梗阻。

(2) 导致细胞代谢障碍

1) 骨骼肌损害：低于 3mmol/L 时，出现血清肌磷酸激酶活性升高，提示肌细胞损伤。低于 2mmol/L 时，出现横纹肌溶解。机制：缺钾导致舒血管反应丧失，造成肌肉缺血。

2) 肾损害：主要表现在髓质集合管。长期可出现间质性肾炎表现，功能上主要损害表现为尿浓缩功能的障碍，出现多尿。集合小管对 ADH 缺乏反应。

(3) 对酸碱平衡的影响：易诱发代谢性碱中毒—机制是低钾血症 H^+ 向细胞内转移；肾脏在缺钾时排 H^+ 增多。

(二) 高钾血症：血钾浓度 $>5.5\text{mmol/L}$ 。

1、原因和机制：钾摄入过高、排泄受阻和跨细胞分布异常。

(1) 肾排钾障碍：

1) GFR 的显著下降：见于急性肾衰少尿期、慢性肾衰末期或因失血、休克等血压显著下降。钾滤出受阻。

2) 远曲小管、集合小管的泌钾功能受阻：泌钾主要受醛固酮调节，各种原因引起的醛固酮分泌不足或对醛固酮的反应不足都可导致钾排除减少。

(2) 钾的跨细胞分布异常

1) 酸中毒：钾外移。高氯性代酸明显。

2) 高血糖合并胰岛素分泌不足：见于糖尿病所造成的高渗以及伴发酮体增高性酸中毒都促进 K^+ 外移。

3) 药物： β 受体阻滞剂、洋地黄等中毒干扰 Na^+-K^+ 泵，妨碍细胞摄钾。肌松剂氯化琥珀胆碱增大骨骼肌膜 K^+ 通透性，钾外漏增多。

4) 高钾性周期性麻痹：遗传性疾病。

(3) 摄钾过多：少见。

(4) 假性高钾血症：指测得的血清钾浓度增高而实际的在体内血浆钾或血清钾浓度并未增高的情况。常见的原因是：采集血样时发生溶血，红细胞内 K^+ 大量释放，但肉眼很容易发现血清带红色。另外血小板或者白细胞超过一定数量时，也可出现血清钾的增多。

2、对机体的影响：主要表现在因膜电位异常引发的障碍，典型表现在心肌和骨骼肌。

(1) 对心肌的影响

1) 心肌生理特性的变化

心肌兴奋性（随 K^+ 浓度升高，出现兴奋性先升高，后下降的现象（快 Na^+ 通道的关闭）—去极化阻滞）；

传导性下降： $|E_m| \downarrow$ ，0相去极化速度下降，传导性降低。

自律性下降：细胞外高钾使膜对 K^+ 通透性增强，因此4相的 K^+ 外向电流增大，延缓了4相的净内向电流的自动除极化效应，自律性下降。

收缩性下降：细胞外高钾干扰了 Ca^{2+} 内流，导致心肌收缩性下降。

2) 心肌电生理特性的心电图表现：

T波高尖、P波和QRS波振幅降低，间隙增宽，S波增深、多种类型的心律失常（各类型的传导阻滞、室颤等）

3) 功能损害的具体表现：主要是各种类型的心律失常。

(2) 对骨骼肌的影响：骨骼肌的兴奋性同心肌一样，随着血钾浓度的逐步升高，先升高后降低，表现为肢体的刺痛、感觉异常及肌无力。

(3) 对酸碱平衡的影响：诱发代谢性酸中毒。

(三) 防治的病理生理基础

1、防治原发病；

2、低钾血症和缺钾时的补钾原则：

(1) 尽量口服补钾

(2) 必须静脉补钾时注意避免引起高钾血症

(3) 严重缺钾时，补钾需持续一段时间，观察血清 K^+ 水平的恢复估计缺钾的补足程度。

3、高钾血症时对抗 K^+ 的心肌毒性和清除 K^+ 的原则

(1) 对抗高钾的心肌毒性：可注射 Na^+ 、 Ca^{2+} 溶液。

(2) 促进 K^+ 移入细胞：给胰岛素，葡萄糖。

(3) 加速 K^+ 的排出：加速肠道排钾（口服阳离子交换树脂），经腹膜排钾（腹膜透析）等。

第三节 镁代谢紊乱

第四章 酸碱平衡和酸碱平衡紊乱

如果体内酸和碱超负荷、严重不足或调节调节机能障碍，导致体液酸碱度稳定性破坏，引起酸碱平衡发生紊乱，简称酸碱失衡。

本章以细胞外液为对象：正常机体酸碱平衡的调节机制；检测酸碱平衡常用指标

四种单纯性酸碱平衡紊乱的原因机制、机体代偿以及对机体的影响等。

第一节 正常机体对酸碱平衡的调节

一、人体内的酸和碱

(一) 酸碱概念

酸：在化学反应能提供 H^+ 的物质（ H^+ 的供体），如 HCl 、 H_2CO_3 、 H_3PO_4 等。

碱：能接受 H^+ 的物质 (H^+ 的受体)，如 NH_3 、 HCO_3^- 、 HPO_4^{2-} ， Pr^- 等

(二) 体内酸碱的来源

1、酸的来源

(1) 挥发性酸：

糖、脂肪、蛋白质氧化分解产生 CO_2 ，



CO_2 可通过肺脏排出， H_2CO_3 又称呼吸性 H

CO_2 和 H_2O 结合成 H_2CO_3 的可逆反应主要是在碳酸酐酶作用下进行，而碳酸酐酶主要存在于肾小管上皮细胞、红细胞、肺泡上皮细胞及胃粘膜上皮细胞等。

通过肺对挥发酸的调节，称为酸碱平衡的呼吸性调节。

(2) 固定酸

必须从肾脏排出的酸。如蛋白质代谢产生的 H_2SO_4 、 H_3PO_4 等。糖、脂肪代谢过程中产生的丙酮酸、乳酸、 β -羟丁酸、乙酰乙酸等，又称代谢性 H。一般情况下，固定酸的主要来源是蛋白质的分解代谢。因此，体内固定酸的生成量与摄入食物中的蛋白质含量呈正比。

固定酸可以通过肾进行调节，成为酸碱的肾性调节。

2、碱的来源：体内碱性物质来自食物，特别是蔬菜、水果中的有机酸盐；另外，肾小管上皮泌 NH_3 、氨基酸脱氨基产 NH_3 ，在体内代谢产碱。

三、酸碱平衡的调节机制

(一) 体液的缓冲作用

1. 什么是缓冲作用：

指既能和酸又能与碱起反应，使溶液 pH 保持不变或甚少变化的化学反应。缓冲作用的实施是由缓冲系统完成的。缓冲系统：由弱酸及其弱酸盐组成。

2. 体液的缓冲系统

其中**碳酸氢盐缓冲对**最重要：

(1) 血浆碳酸氢盐缓冲对：只能缓冲固定酸，不能缓冲挥发酸；含量最高的缓冲系统，作用最强大， HCO_3^-/H_2CO_3 决定着细胞外液的 pH 值。

(2) 血红蛋白缓冲对：在缓冲挥发性酸方面担负不容忽视的作用。

(3) 血浆蛋白缓冲对

(4) 磷酸盐缓冲对： $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$ 主要在细胞内发挥作用，特别是肾小管上皮细胞中。

(5) 氧合血红蛋白缓冲系统

(二) 呼吸的调节作用（肺在酸碱平衡中的调节作用）

通过改变 CO_2 的排出量来调节血浆碳酸（挥发酸）浓度。

调节特点：1、发生迅速；2、调节是通过中枢和外周两方面进行的：

(1) 中枢调节：呼吸中枢化学感受器对 PaCO_2 变动非常敏感，但是 PaCO_2 并不是直接刺激中枢化学感受器，而是通过改变脑脊液和脑间质液中的 pH，使 H^+ 增加，刺激中枢化学感受器，从而兴奋呼吸中枢，明显增加肺的通气量；特别注意的是一种调节并不是无限制的，正常 PaCO_2 为 40mmHg，如果 PaCO_2 增加为 44mmHg（增加 10%），肺通气量可增加 2 倍，如果 PaCO_2 增加到 60mmHg，肺通气量可增加 10 倍，但是如果 PaCO_2 增加到 80mmHg，则对呼吸中枢产生抑制作用——这被称为二氧化碳麻醉。(2) 外周调节： $\text{PaO}_2 \downarrow$ 、 $\text{pH} \downarrow$ 、 $\text{PaCO}_2 \uparrow$ ，刺激外周化学感受器（位于颈动脉体和主动脉体），引起呼吸加深加快，增加 CO_2 排出量。

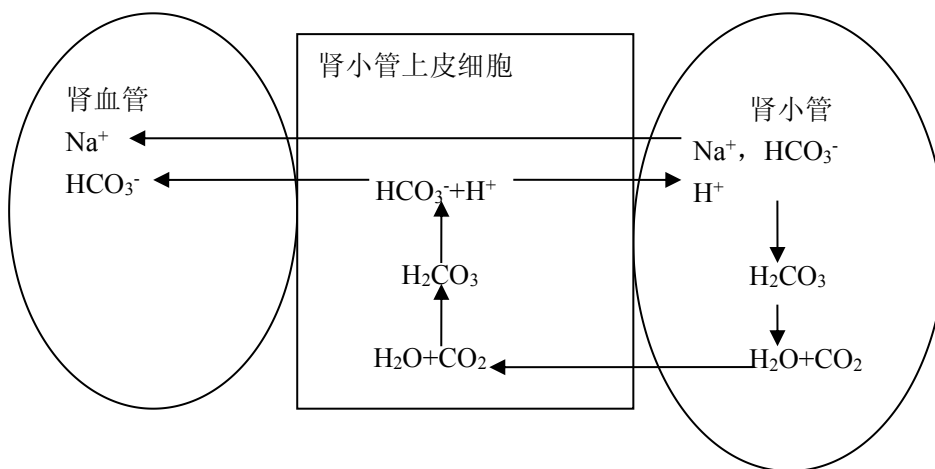
(三) 肾脏的调节作用

肾脏通过泌尿功能排出过多的酸和碱，调节和维持血液的 pH。普通膳食，尿液 $\text{pH} 6.0 \pm$ ，波动范围 4.4-8.2（排酸—排碱）。

主要机制：

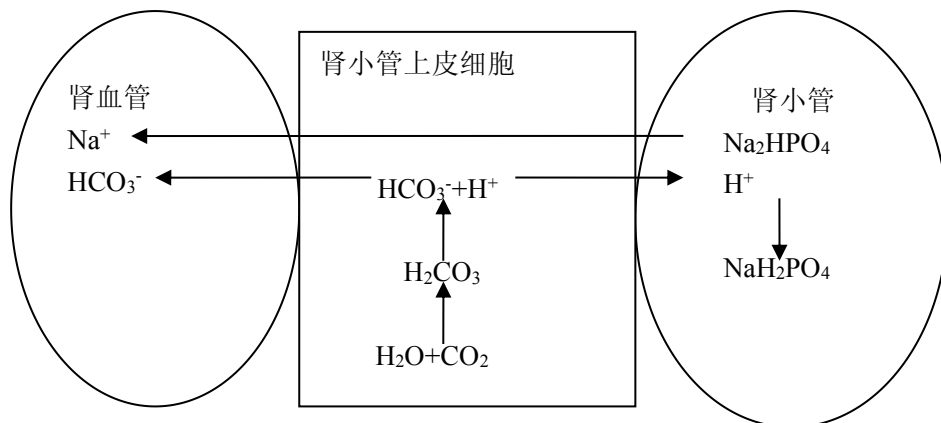
肾小管上皮细胞泌 H^+ 、泌 NH_4^+ ，磷酸盐酸化，gffff 重吸收 NaHCO_3 。

1、 NaHCO_3 的重吸收

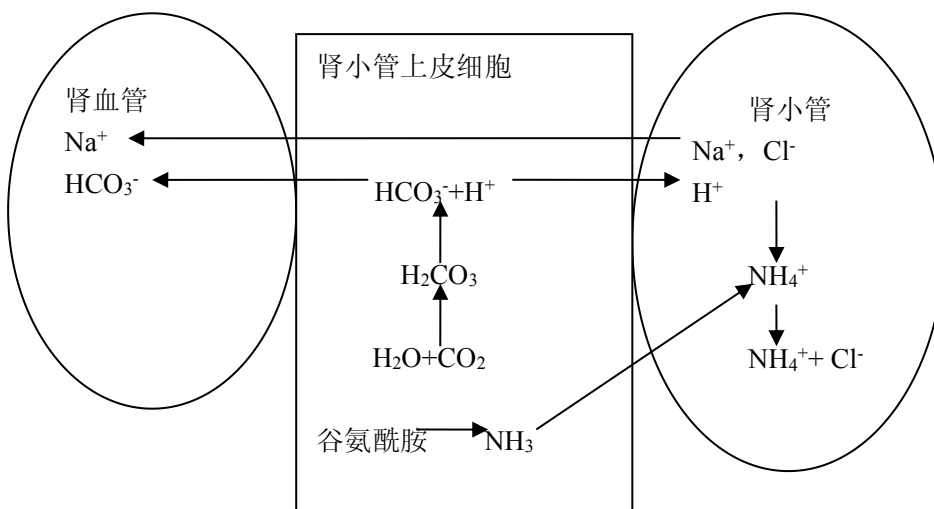


这里又可分近曲小管和远曲肾小管对 NaHCO_3 的重吸收。近曲小管是通过 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换分泌 H^+ ，但是远曲小管和集合管是通过闰细胞分泌 H^+ ，这是一种非 Na^+ 依赖性的泌氢。另外经基侧膜重吸收 HCO_3^- 的方式也不同——在近曲小管大部分经过基侧膜的 $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$ 载体进入血液，小部分经过 $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ 逆向转运方式发生跨膜交换进入细胞间隙；在远曲小管基侧膜以 $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ 交换方式重吸收（这被称为远端酸化作用）

2、磷酸盐的酸化



3、氨的排泄



磷酸盐的酸化和氨的排泄都可以新生成 NaHCO_3 。但是磷酸盐的酸化生成 NaHCO_3 的能力有限，能力最强的是氨的排泄。

(四) 组织细胞的缓冲

血细胞、肌细胞、骨细胞等通过细胞内外离子的交换发挥缓冲作用。所以在酸中毒时，往往伴有高钾血症。



血液 pH 值降低、血 K^+ 、血 Cl^- 降低、有效循环血量降低、醛固酮升高及碳酸酐酶活性增强时，肾小管泌 H^+ 和重吸收 HCO_3^- 增多。

上述四方面的调节中，血液缓冲系统反应最迅速；其次是肺的调节、然后是组织内液调节，肾脏调节作用发挥最慢。

第二节 酸碱平衡紊乱的类型及常用指标

一、分类

HCO_3^- 浓度含量主要受代谢性因素的影响，由其浓度原发性降低或升高引起的酸碱平衡紊乱，称为代谢性酸中毒或代谢性碱中毒； H_2CO_3 主要受呼吸因素影响，由其浓度原发性增高或降低引起的酸碱平衡紊乱称为呼吸性酸中毒或呼吸性碱中毒。

二、常用检测指标及其意义

(一) pH

pH 是指溶液内氢离子浓度的负对数。pH7.35-7.45, 平均 7.4。

Henderson-Hasselbalch 方程式:

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

可以看出 pH 值或 H^+ 主要取决于 HCO_3^- 与 H_2CO_3 的比值。

pH 正常可出现在三种情况: (1) 酸碱平衡正常; (2) 代偿性酸碱平衡紊乱; (3) 酸与碱中毒并存

(二) 动脉血二氧化碳分压

二氧化碳分压 (partial pressure of CO_2 , PCO_2) 是指物理溶解在血浆中的 CO_2 分子所产生的压力 (张力) (相当于肺泡气二氧化碳分压)。

4.39Kpa-6.25Kpa (33-46mmHg), 平均 5.32Kpa (40mmHg)。

$\text{PaCO}_2 > 6.25$ (46mmHg) 说明 CO_2 潴留通气不足; 多见于呼吸性酸中毒或代偿后代代谢性碱中毒

$\text{PaCO}_2 < 4.39$ (33mmHg) 说明 CO_2 排出过多, 通气过度, 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 and 实际碳酸氢盐

标准碳酸氢盐 (standard bicarbonate, SB) 是血液在标准状况下 (38℃, Hb 完全氧合, PCO_2 为 40mmHg), 测得血浆中 HCO_3^- 浓度。判断代谢性因素影响的指标。正常值 22-27mmol/l, 平均 24mmol/l。

实际碳酸氢盐 (actual bicarbonate, AB): 血浆中 HCO_3^- 的实际含量。正常值 22-27mmol/l, 平均 24mmol/l。 **AB 和 SB 的关系:**

正常人 $\text{AB} = \text{SB} = 24\text{mmol/l}$ 。

二者都低, 表明代酸;

两者都高, 表明代碱;

SB 正常, $\text{AB} > \text{SB}$, 表明有 CO_2 滞留, 可见于呼吸性酸中毒, 反之, 见于呼吸性碱中毒。

(四) 缓冲碱 (buffer base, BB)

指血中具有缓冲作用碱质总和。正常值 $50 \pm 5\text{mmol/l}$, 全面反映体内中和固定酸的能力, 也是反映代谢性因素的指标。BB 减少, 可见于代谢性酸中毒, 反之, 见于代谢性碱中毒。

(五) 碱剩余 (base excess, BE)

测定方法: 用酸或碱滴定血标本 1L, 使其 pH 为 7.4, 需用酸或碱的量。
正常值: $0 \pm 3 \text{ mmol/l}$ 。不受呼吸因素影响。

用酸, 碱剩余, 正值表示;
用碱, 碱缺失, 负值表示。

BE 可由全血 BB 和 BB 正常值 (NBB) 算出: $\text{BE} = \text{BB} - \text{NBB} = \text{BB} - 48$

以上六个指标

1. PH
2. PaCO_2
3. SB、AB、BB、BE

分别代表汉-哈二氏方程式的三个参数

(七) 负离子间隙 (anion gap, AG): AG 是一个计算值。

是血浆中未测定的阴离子 (undetermined anion, UA) 减去未测定的阳离子 (undetermined cation, UC) 的差值。

可测定	未测定
阳离子: Na^+	K^+ 、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} (UC)
阴离子: Cl^- 、 HCO_3^-	Pr^- 、 SO_4 、 PO_4 有机酸

$\text{AG} = \text{UA} - \text{UC}$ 正常值为 $12 \pm 2 \text{ mmol/L}$

AG 增高的意义较大, 可帮助区分代谢性酸中毒的类型和诊断混合型酸碱平衡紊乱。 $\text{AG} > 16 \text{ mmol/L}$, 表明有代谢性酸中毒。AG 增高还可见于与代谢性酸中毒无关的情况下, 如脱水、使用大量含钠盐的药物和骨髓瘤病人释放出本周氏蛋白过多的情况。

AG 降低意义不大, 仅见于低蛋白血症等。

第三节 单纯性酸碱平衡紊乱

PH 受呼吸和代谢两方面因素影响, 代谢性成分改变引起的酸碱中毒称代谢性酸碱中毒, 由呼吸性成分改变引起的酸碱中毒称呼吸性酸碱中毒。

如果 NaHCO_3 和 H_2CO_3 任一因素原发改变, 另一因素通过代偿也会发生相应改变, 经过代偿两者比值不能维持 20: 1, 为失代偿性酸碱中毒; 如果能维持 20: 1, 为代偿性酸碱中毒。

一、代谢性酸中毒 (metabolic acidosis): 临床上发生率最高

特征: $[\text{HCO}_3^-]$ 原发性减少, 导致 PH 下降。

(一) 原因和发生机制

代酸: 血浆负离子组成比率改变

血浆负离子: Cl^- 、 HCO_3^- 、 Pr^- 、 SO_4^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、有机酸根、蛋白质

改变二种: $\text{HCO}_3^- \downarrow$ 、 $\text{AG} \uparrow$ 、 Cl^-

$\text{HCO}_3^- \downarrow$ 、 $\text{AG} \downarrow$ 、 $\text{Cl}^- \uparrow$

1、入酸增加

水杨酸中毒；含氯的成酸性药物摄入过多

2、产酸增加：此为主要原因

(1) 乳酸酸中毒：休克、低氧血症、严重贫血等。

(2) 酮症酸中毒：糖尿病病人，严重饥饿和酒精中毒。葡萄糖利用减少，大量脂肪被动员，形成大量酮体。

3、排酸减少

肾功能障碍病人，排酸减少。

4、 HCO_3^- 大量丢失

严重腹泻、肠道瘘管或肠道引流，大量丢失肠液

5、血液稀释， HCO_3^- 浓度下降

快速大量输入无 HCO_3^- 的液体或生理盐水，造成稀释性代谢性酸中毒

6、高血钾

细胞外液 K^+ 浓度增高时，可引起细胞外 H^+ 浓度增大，从而造成代谢性酸中毒。这种酸中毒时体内 H^+ 总量并未增加， H^+ 从细胞内逸出，导致细胞内呈碱中毒，尿液呈碱性。

(二) 分类

1、AG 增高型代谢性酸中毒

特点：AG 增高，血氯正常。

(1) 固定酸生成过多：乳酸中毒；酮症酸中毒

(2) 肾脏排氢能力降低：重度肾功能衰竭：肾小球滤过率 \downarrow 到正常的 25% 以下

(3) 服用不含氯成酸药物：如水杨酸。

2、AG 正常型代谢性酸中毒，血氯升高。

(1) 消化道丢失 HCO_3^- ；

(2) 肾脏排氢能力降低：轻、中度肾功能衰竭——肾小管泌 H^+ 减少，重吸收 HCO_3^- 减少（肾丢失 HCO_3^- ）；肾小管酸中毒；

(3) 服用含氯成酸药物过多，如 NH_4Cl 。

(4) 使用碳酸酐酶抑制剂

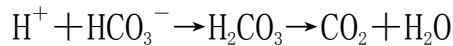
各种体液电解质含量 (mmol/L)

体液	Na^+	K	Cl^-	HCO_3^-
血浆	140	3.5-5.5	104	23-28
唾液	10-40	26	10-30	<10
胃液	20	10-20	150	0
胰液	140	5	40	110

肠液	140	5	60-110	30-80
胆汁	140	5	100	40
汗液	45	4.5	57	0

(三) 机体的代偿

1. 血液的缓冲:



SB、AB、BB、BE 下降

2. 肺的代偿调节 (此时最主要的调节方式)

代酸患者一般均有典型呼吸深快症状,

PaCO_2 继发 ↓。

3. 细胞缓冲: $\text{H}^+ - \text{K}^+$ 交换

4. 肾脏的代偿

酸中毒时肾小管上皮细胞内碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性增强。表现为肾小管泌 H^+ 、 NH_3 增多, 重吸收 NaHCO_3 增加, 补充血浆的 NaHCO_3 ; 但肾功能障碍引起的代酸, 肾脏不能发挥代偿作用。代偿是保持酸碱内稳的重要机理。因此, 当肺或肾的生理功能异常时, 除本身可引起原发性酸碱失衡外, 还影响到代偿调节, 这在分析酸碱失衡时务必注意。

汉一哈二氏方程式重述上述观点:

考虑代偿机制时应注意几个原则, 代偿需一定时间, 代偿是有限度的。

如: 呼吸的代偿非常迅速, 一般在酸中毒 10 分钟后呼吸增强, 30 分钟后即达代偿, 12~24 小时达代偿高峰, 代偿最大极限是 PaCO_2 降到 10mmHg (1.33kpa)。

代谢性酸中毒的血气分析参数如下:

由于 HCO_3^- 降低, 所以 AB、SB、BB 值均降低, BE 负值增大, pH 下降, 通过呼吸代偿, PaCO_2 继发性下降, $\text{AB} < \text{SB}$ 。

(四) 对机体的影响

1. 中枢神经系统功能障碍

表现: 意识障碍, 乏力、知觉迟钝等。

机制: 酸中毒时抑制性神经介质 γ -氨基丁酸生成 ↑; 生物氧化酶类受到抑制, ATP 生成减少, 脑组织能量不足。

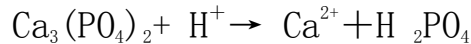
2. 心血管系统功能障碍:

(1) 心律失常: 严重的代谢性酸中毒可导致致死性的室性心律失常, 与血钾升高密切相关。重度高血钾导致严重的传导阻滞和室颤。

(2) 心肌收缩力明显降低, ① H^+ 增多竞争性抑制 Ca^{2+} 与心肌肌钙蛋白结合, 从而抑制心肌的兴奋-收缩耦联, 降低心肌收缩性; ② H^+ 影响 Ca^{2+} 内流; ③ H^+ 影响心肌细胞肌浆网释放 Ca^{2+}

(3) 血管系统对儿茶酚胺的反应性降低，血管扩张、血压下降。尤其是毛细血管前括约肌扩张最为明显。致使回心血量减少。所以休克时，要先纠正酸中毒，才能改善血流动力学障碍。

3、骨骼系统改变：慢性代酸时骨骼钙盐分解以缓冲酸，在小儿可引起纤维性骨炎和肾性佝偻病，在成人可导致骨软化症。



(五) 防治原则

1、防治原发病

2、纠正水、电解质紊乱：纠正酸中毒后可出现低血钾、游离钙增多（手足抽搐）

3、补碱：一般轻度代谢性酸中毒 $\text{HCO}_3^- > 16\text{mmol/L}$ 时，可以少补，或者不补。

二、呼吸性酸中毒 (respiratory acidosis)

血浆 (H_2CO_3) 原发性增高，引起 PH 值下降。

(一) 原因和发生机制

1、 CO_2 排出障碍

(1) 呼吸道阻塞：喉头痉挛和水肿等常造成急性呼吸性酸中毒；而 COPD，支气管哮喘等则造成慢性呼吸性酸中毒。

(2) 呼吸肌麻痹

(3) 呼吸中枢抑制

(4) 胸廓病变

(5) 肺部疾患：心源性急性肺水肿、重度肺气肿等。

2、 CO_2 吸入过多：较为少见

(二) 机体代偿

因 CO_2 排出受阻涉及呼吸功能障碍，呼吸系统往往不能发挥代偿作用。 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ 缓冲对不起作用，体液非碳酸氢盐缓冲对对 H_2CO_3 进行缓冲，作用很弱。

1. 细胞内外离子的交换和细胞内缓冲——是急性呼吸性酸中毒主要代偿方式，血红蛋白系统是呼吸性酸中毒时较重要的缓冲体系。

(1) 血浆碳酸升高

$\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ 进入细胞内，被细胞内蛋白质缓冲， HCO_3^- 留在细胞外。

(2) CO_2 迅速弥散入红细胞： $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ ， H^+ 主要被血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲， HCO_3^- 则与血浆中的 Cl^- 交换，结果血浆 HCO_3^- 略增加。维持 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 比例。

但是急性呼酸时，通过以上方式提高血浆 HCO_3^- 效果极微。所以，急性呼酸时，pH 往往低于正常值，呈失代偿状态。

2. 肾脏代偿——是慢性呼吸性酸中毒主要代偿措施。

慢性呼酸指 24h 以上的 CO_2 潴留，这时肾脏的代偿已经启动，而且潜力很大，通过排 H^+ ，重吸收 (HCO_3^-) 的能力增强，使 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ 的比值维持 20: 1，PH 在正常范围。

呼吸性酸中毒血气分析的参数变化如下：

PaCO_2 增高，pH 降低。通过肾脏代偿后，代谢性指标继发性升高，AB、SB、BB、 $\text{AB} > \text{SB}$ ，BE 正值增大。

(三) 对机体的影响：

比代谢性酸中毒更严重，除了 $[\text{H}^+] \uparrow$ 以外，还有 $\text{PaCO}_2 \uparrow$ 引起的障碍。

1、对中枢神经系统的影响：典型表现为肺性脑病。

(1) CO_2 对中枢神经系统的影响：严重失代偿可出现“ CO_2 ”麻醉，肺性脑病。

CO_2 为脂溶性易进入中枢神经系统内，而 HCO_3^- 水溶性，极为缓慢的通过血脑屏障，所以，脑脊液中的 pH 值下降的比一般细胞外液更为显著，这也就说明了为何中枢神经系统的功能紊乱在呼吸性酸中毒时较代谢性酸中毒时更为显著。

(2) CO_2 使脑血管扩张：常引起持续性的头痛，尤以夜间和晨起时为甚。

高浓度的 CO_2 既能直接作用使脑血管扩张，又能刺激血管运动中枢，间接引起血管收缩，且强度大于直接的扩血管作用；但是由于脑血管壁上并无 α 受体，故 CO_2 潴留引起脑血管舒张。

2、对心血管系统的影响

(1) CO_2 易进入细胞，使细胞内 pH 严重降低；

(2) 更易发生高钾血症；

从而可导致心律失常。

(四) 防治原则：

防治原发病，改善肺泡通气，使 PaCO_2 逐步下降，对肾代偿后代谢因素也增高的患者，切记过急使用人工呼吸器使 PaCO_2 迅速下降到正常，因肾对 HCO_3^- 升高的代偿功能还来不及作出反应，结果又会出现代谢性碱中毒。另外，慢性呼吸系酸中毒时，也要慎用碱性药物，由于肾脏的排酸保碱作用，使 HCO_3^- 升高，在未改善通气之前，使用碱性药物，则可引起代谢性碱中毒。

三、代谢性碱中毒 (metabolic alkalosis)

血浆中 (HCO_3^-) 原发性增高，引起 PH 升高。

(一) 原因机制

1. 氢离子丢失过多

H^+ 是 H_2CO_3 解离生成的，丢失 H^+ 必然有 HCO_3^- 的增加，引起代碱。

(1) 经胃丢失

胃酸大量丢失的同时失钾、失氯。剧烈呕吐，使胃腔内 HCl 丢失，来自胃壁、肠液和胰腺的 HCO_3^- ，得不到 H^+ 的中和而被吸收入血，造成血浆 HCO_3^- 升高，发生代谢性碱中毒。

(2) 经肾丢失：主要由于醛固酮过多（易造成低钾性碱中毒）或过量使用利尿剂（易造成低氯性碱中毒）引起。

2. 碱性物质输入过多

(1) 输入 NaHCO_3 、口服 NaHCO_3 ；

(2) 大量输入库存血；

3. 低钾：低钾血症时细胞内 K^+ 向胞外转移，同时 H^+ 向胞内移动，可发生代谢性碱中毒。一般代谢性碱中毒尿液呈碱性，但在低钾性碱中毒时，由于肾泌 H^+ 增多，尿液反而呈酸性。

4. 低氯

(二) 分类：通常按给予生理盐水后代谢性碱中毒能否得到纠正而将其分为两类：盐水反应性碱中毒、盐水抵抗性碱中毒。

1、盐水反应性碱中毒：主要见于呕吐、胃液吸引及应用利尿剂时，伴随细胞外液较少，有效循环血量不足，常有低钾和低氯存在，而影响肾排出 HCO_3^- 能力，使碱中毒得以维持。

2、盐水抵抗性碱中毒：常见于全身水肿、原醛，严重低血钾及 Cushing 综合症等。维持因素是盐皮质激素的直接作用和低钾，这种碱中毒给予盐水无效。

(二) 机体的代偿和代谢性酸中毒代偿方式相反。

1、血液的缓冲和细胞内外离子交换的缓冲： H^+ 浓度降低， OH^- 浓度升高，可被缓冲系统中的弱酸所缓冲，使 HCO_3^- 浓度升高；另外， H^+ 从细胞内逸出，而细胞外液 K^+ 进入胞内，造成低钾血症。

2、肺的代偿调节：反映较快，数分钟后即可出现，24 小时达到最大效应。原因： H^+ 浓度降低，呼吸中枢受抑制，呼吸变浅变慢，肺泡通气量下降， PaCO_2 继发性升高。这种代偿很有限，很少能够达到完全代偿。 PaCO_2 继发性上升的代偿极限是 55mmHg。

3、肾的代偿调节：发挥作用较晚，血浆 H^+ 减少和 pH 升高使肾小管上皮的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性受到抑制，故泌 H^+ 和泌 NH_4^+ 减少， HCO_3^- 重吸收减少。这种代偿的最大极限往往要 3-5 天，所以急性代碱时不起主要作用。

应注意的是在缺氯、缺钾和醛固酮分泌增多所致的代碱，因肾分泌 H^+ 增多，所以尿呈酸性。

代谢性碱中毒血气分析参数变化：pH 升高，AB、SB、BB 均升高， $\text{AB} > \text{SB}$ ，BE 正值加大。 PaCO_2 可继发性增高。

(三) 对机体的影响

1、对神经肌肉：腱反射亢进、面部和肢体肌肉抽动，手足抽搐。由于血 pH 值升高，游离钙减少。

2、对中枢神经系统的影响

表现：烦躁不安、精神错乱、谵妄等。

因 γ -氨基丁酸减少，出现兴奋症状，氧离曲线左移， HbO_2 不易释放氧，脑缺氧所致。

3、低钾血症

(四) 防治原则

防治原发病，血 Cl^- 低补 Cl^- ，缺钾补钾。有部分代碱给生理盐水治疗。因生理盐水 pH7.0，含 Cl^- 154mmol/l，提高血 Cl^- ，促进 HCO_3^- 排出。

四、呼吸性碱中毒 (respiratory alkalosis)

血浆中 (H_2CO_3) 原发性降低，引起 PH 升高。

(一) 原因

任何引起通气量增加的过程可引起呼碱。

1. 呼吸中枢受刺激或精神性障碍

(1) 中枢疾患：脑血管障碍等。癔病可以引起精神性通气过度。

(2) 药物：水杨酸、氨可直接兴奋呼吸中枢导致通气增强。

(3) 革兰阴性杆菌败血症也是引起过度通气的常见原因。

2. 肺疾患、低氧血症

3. 机体代谢旺盛：高热、甲亢等。

4. 人工呼吸机使用不当，通气量过大

(二) 代偿调节

1. 细胞内外离子交换和细胞内缓冲：急性呼碱

2. 肾脏代偿：慢性呼碱

呼吸性碱中毒的血气分析指标：

$PaCO_2$ 下降、pH 值升高， $AB < SB$ ，代偿后，代谢性指标继发性降低， AB 、 SB 、 BB 均降低、 BE 正值加大。

(三) 对机体的影响

呼碱比代碱更易出现眩晕，四肢及口周围感觉异常，意识改变及抽搐等。神经功能障碍与 $PaCO_2 \downarrow$ 可引起脑血管收缩，脑血流量减少有关。

(四) 防治原则

五、混合性酸碱平衡紊乱

两种或两种以上原发性酸碱平衡紊乱同时并存。这里简单介绍二重性酸碱失衡，包括酸碱一致型和酸碱混合型：

(一) 酸碱一致型

1. 呼酸合并代酸

2. 呼碱合并代碱

(二) 酸碱混合型

1. 呼酸合并代碱
2. 呼碱合并代酸
3. 代酸合并代碱

遇到混合型酸碱平衡紊乱，需密切联系临床实际，全面分析血气指标及其他化验资料，并借助代偿公式（74页）和列线图（77页），作出及时、准确的判断，为临床防治提供可靠的依据。

下面根据前述酸碱平衡紊乱理论，提出以下判断酸碱平衡紊乱类型程序（四项原则）

1. 以 pH 判断酸中毒或碱中毒；
2. 以原发病判别代谢性或呼吸性酸碱平衡紊乱；
3. 以代偿调节是否合乎规律判别单纯性或混合性酸碱平衡紊乱

规律：即有一定的方向性、符合代偿预算值或代偿极限。

(1) 如代偿调节的方向与原发病方向一致为单纯型，若反方向为混合型。

(2) 方向相同也可能为混合型，即实测值超出代偿范围。

4. 以 AG 值判别二、三重酸碱平衡紊乱

第五章 缺氧

第一节 常用血氧指标 (Parameters of blood oxygen)

氧分压 (partial pressure of oxygen, PO_2)：为溶解于血液中的氧所产生的张力。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外呼吸功能。静脉血氧分压 (PvO_2) 正常约为 5.32 kPa(40mmHg)，主要取决于阻止摄氧和利用氧的能力，它可反映内呼吸的情况。

血氧容量 (oxygen binding capacity, CO_{2max})：为 100ml 血液中的血红蛋白被氧充分饱和时的最大带氧量。（这是在 38℃，氧分压 150mmHg，二氧化碳分压为 40mmHg 的调价下测定）正常值约为 20ml/dl，其大小主要取决于 Hb 的质（与 O_2 结合的能力）与量。

血氧含量 (oxygen content, CO_2)：指 100ml 血液实际的带氧量，包括 Hb 实际结合的氧和极少量溶解于血浆中的氧。动脉血氧含量通常为 19ml/dl，静脉血氧含量为 14ml/dl，其大小取决于 PaO_2 的高低和血氧容量。动-静脉血氧含量差 (Arteriovenous difference of oxygen content) 反映组织的摄氧量。

氧饱和度 (oxygen saturation, SO_2)：指血红蛋白结合氧的百分数。主要取决于血氧分压，正常动脉血氧饱和度为 95%-97%，静脉血氧饱和度为 75%。

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

P_{50} : 指 Hb 氧饱和度为 50% 时的氧分压。反映血红蛋白与氧亲和力的指标。正常为 26-27mmHg。

当红细胞 2, 3 二磷酸甘油酸增多、酸中毒、 CO_2 增多及血温增高时, 血红蛋白与氧的亲合力下降, 氧解离曲线右移, P_{50} 增加。

第二节 缺氧的类型、原因和发病机制

表 1 各型缺氧的血氧变化特点

缺氧类型	PaO_2	CO_2	CO_{2max}	SO_2	A-V
低张性	↓		↓	-	↓ / -
血液性	-		↓	↓	↓
循环性	-	-	-	-	↑
组织中毒性	-	-	-	-	↓

第三节 缺氧时机体的功能代谢变化

一、呼吸系统的变化

(一) 代偿性反应 (Compensatory responses)

PaO_2 下降到 60mmHg 以下时, 刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器, 引起呼吸中枢兴奋, 呼吸运动加强, 肺通气量增加。肺通气量增加可以: ①把原来未参与换气的肺泡调动起来, 以增大呼吸面积, 提高 O_2 的弥散量, 使动脉血氧饱和度增加。②使更多的新鲜空气进入肺泡, 提高 PaO_2 。③胸廓运动幅度加大, 胸内负压增加, 回心血量增加, 心输出量、肺血流量增加, 有利于血液摄取和运输更多的氧。

(二) 损伤性变化

- 1、高原性肺水肿: 进入 4000m 高原后 1-4 天内, 出现头痛、胸闷、咳嗽、发绀、呼吸困难、血性泡沫痰, 甚至神志不清。肺部可听见湿性罗音。
- 2、中枢性呼吸衰竭: 严重缺氧时, PaO_2 过低 ($<30mmHg$) 可直接抑制呼吸中枢, 使呼吸运动减弱, 肺通气量减少, 呼吸节律不齐, 周期性呼吸甚至停止, 导致中枢性呼吸衰竭。

二、循环系统变化

(一) 代偿性反应 (主要是四点一心输出量增加、肺血管收缩、血流重新分布和毛细血管增生)

1. 心输出量 ↑ (cardiac output ↑)

机制: ①心率加快: 可能是通气增加, 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; ②心收缩力加强: 缺氧引起交感神经兴奋, 作用于心脏 β -肾上腺能受体, 使心肌收缩力加强。③静脉回流量增加: 胸廓运动幅度增大, 有利于回心血量的增加。

2. 血流分布改变 (Blood redistribution)

心、脑血管扩张（乳酸、腺苷），皮肤、内脏血管收缩（交感神经兴奋）

3. 肺动脉收缩：当某部分肺泡气 PO_2 降低时，可引起该部位肺小动脉收缩，使血流转向通气充分的肺泡，这是肺循环独有的生理现象，称为缺氧性肺血管收缩（HPV）。

机制：①交感神经兴奋作用于肺血管 α -受体引起收缩。体液因素：②缺氧使肺组织内产生多种血管活性物质，其中缩血管物质作用占优势。③缺氧对血管平滑肌的直接作用。如 Ca^{2+} 内流增加，兴奋 - 收缩耦联增强。肺血管长期收缩可使肺循环阻力增加，导致肺动脉高压。

肺动脉平滑肌有 3 种类型的钾通道：电压依赖性钾通道（ K_v ）、 Ca^{2+} 激活型钾通道（ K_{Ca} ）、ATP 敏感性钾通道（ K_{ATP} ）。其中 K_v 是决定肺动脉平滑肌静息膜电位的主要钾通道。

4. 组织毛细血管密度增加：长期缺氧，脑、心和骨骼肌的毛细血管增生明显。缩短氧从血管内向组织细胞弥散的距离，增加对组织的供氧量。机制：细胞生成缺氧诱导因子-1 增多，诱导血管内皮生长因子等基因高表达。

（二）损伤反应

1. 肺动脉高压：机制—引起肺动脉收缩的上述原因；另外长期缺氧可导致肺血管钙内流，不但增加肺循环阻力，而且导致肺血管重塑—血管壁增厚变硬，形成持续的肺动脉高压。

2. 心肌舒缩功能降低：严重缺氧导致（1）心肌 ATP 生成减少，能量供应不足；（2）ATP 不足引起心肌细胞膜和肌浆网钙转运功能障碍，心肌钙转运和分布异常；（3）慢性缺氧导致红细胞代偿性增多，血液粘滞度增高，心肌射血阻力增大；（4）严重的心肌缺氧还可造成心肌收缩蛋白破坏，心肌挛缩或断裂。

3. 心律失常： PaO_2 严重降低经颈动脉体反射性地兴奋迷走神经，导致窦缓；缺氧使细胞内外离子分布异常，心肌内 K^+ 减少， Na^+ 增多，静息电位降低——心肌兴奋性和自律性增高，传导性降低，易发生异位心律和传导阻滞。

4. 回心血量减少：缺氧→乳酸和腺苷大量产生→扩血管，血液淤滞与外周血管；严重缺氧→抑制呼吸中枢→胸廓运动减少，回心血量减少。

三、血液系统变化

1. $RBC \uparrow \rightarrow O_2$ 的运输 \uparrow

慢性缺氧致红细胞增多主要是骨髓造血增强所致。低氧血流经肾脏时，刺激肾小管旁间质细胞，使其生成并释放促红细胞生成素，促进骨髓原始血细胞分化为原红细胞，并对红细胞成熟及血红蛋白的合成也起到一定的促进作用。红细胞增多，携带氧的能力增强，可有效地缓解缺氧。

2. 氧离曲线右移→Hb 释放 $O_2 \uparrow$

缺氧时，红细胞内 2,3-DPG 增加，可使 Hb 与氧亲和力降低，氧离曲

线右移，血液流经组织时 HbO_2 释放氧增多，从而提高组织摄氧率。

2, 3-DPG 增加的机制：①生成增加—缺氧→脱氧血红蛋白增多→红细胞内游离 2, 3-DPG 减少→对磷酸果糖激酶和二磷酸甘油酸变位酶的抑制作用↓→促进糖酵解→2, 3-DPG 增加；另外，缺氧时代偿性肺通气量增加引起呼吸性碱中毒→pH 增高→激活磷酸果糖激酶→促进糖酵解→2, 3-DPG 增加；②分解减少：pH 增高抑制 2, 3-DPG 磷酸酶的活性，使 2, 3-DPG 分解减少。

四、中枢神经系统的变化

缺氧导致中枢神经系统功能障碍—正常人脑静脉血氧分压为 34mmHg，当 <28mmHg 时，可出现精神错乱，<19mmHg 以下，可出现意识丧失，<12mmHg 时，将危及生命。慢性缺氧时，症状比较缓和。

这与脑水肿和脑细胞受损有关。

五、组织细胞变化

(一) Cellular adaptation

- 1、利用氧的能力↑：线粒体↑，酶↑
- 2、无氧酵解加强
- 3、肌红蛋白↑
- 4、低代谢状态

(二) 缺氧性细胞损伤 (Hypoxic cell damage)

细胞膜、线粒体、溶酶体的损伤。

细胞膜是缺氧最早发生损伤的部位。

第四节 氧疗与氧中毒

Oxygen treatment and oxygen toxicity

1. Oxygen treatment

低张性缺氧疗效最好，吸氧能提高肺泡气 PO_2 ，促进氧在肺中的弥散和交换，提高 PaO_2 和血氧饱和度，增加动脉血氧含量。

高原肺水肿吸入纯氧有特殊疗效。

一氧化碳中毒患者吸氧，氧可与一氧化碳竞争与血红蛋白的结合，从而加速一氧化碳与血红蛋白解离。

2. oxygen intoxication

0.5 大气压↑→活性氧→细胞中毒

- (1) 肺型氧中毒：胸骨后疼痛、呼吸困难、肺活量↓、 PaO_2 ↓
- (2) 脑型氧中毒：视觉、听觉障碍、恶心、抽搐、晕厥

第六章 发热

一、概述

体温调节的高级中枢位于视前区下丘脑前部 (POAH)。

发热并不是体温调节障碍，发热时，体温调节功能仍正常，只是由于调定点上移，体温调节在高水平上进行。

但对于非调节性体温升高来说则不同，调定点未发生移动，而是由于体温调节障碍（体温调节中枢损伤）、或散热障碍（皮肤鱼鳞病和中暑）及产热器官功能异常（甲亢）等。这属于被动性体温升高，又称为过热。

另外某些生理情况下，体温也会升高，例如剧烈运动，月经前期，心理性应激等。

二、病因和发病机制

（一）发热激活物

发热通常是由发热激活物作用于机体，激活产内生致热原细胞产生和释放内生致热原（EP），再经过一些后继环节引起体温升高。发热激活物又称为 EP 诱导物。

1、外致热原：来自体外的致热物质。

（1）细菌：

①革兰阳性菌是最常见的发热的原因。主要是葡萄糖球菌、链球菌、肺炎球菌等。致热物是全菌体以及代谢产物。例如葡萄球菌释放的可溶性外毒素，A 族链球菌产生的致热外毒素以及白喉杆菌释放的白喉毒素等。

②革兰阴性菌：大肠杆菌、伤寒杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌等。致热物为全菌体、胞壁所含肽聚糖、最突出的是胞壁所含的脂多糖（LPS，也叫内毒素 ET）。ET 是最常见的外致热原—耐热性高，一般方法难以清除，是血液制品和输液过程中的主要污染物。ET 反复注射可耐受。

③分枝杆菌：结核杆菌。致热物—全菌体及胞壁所含肽聚糖。

（2）病毒：流感病毒、SARS 等。致热物为全病毒及所含的血细胞凝集素。病毒反复注射液可导致耐受性。

（3）真菌：致热因素是全菌体及菌体内所含的荚膜多糖和蛋白质。

（4）螺旋体：钩端螺旋体—钩体内所含溶血素和细胞毒因子等致热。回归热螺旋体—代谢裂解产物致热。梅毒螺旋体—所含外毒素。

（5）疟原虫：裂殖子和代谢产物（疟色素）。

2、体内产物：抗原抗体复合物、类固醇。

（二）内生致热原

1、种类：

（1）白细胞介素-1

（2）肿瘤坏死因子

（3）干扰素：抗病毒、抗肿瘤作用的蛋白质，白细胞产生。与发热有关的是 IFN α 和 IFN γ 。所致发热有剂量依赖性，可被 PG 合成抑制即阻断。与 IL-1 和 TNF 不同的是，IFN 反复注射可产生耐受性。

（4）iL-6：单核细胞、成纤维细胞和内皮细胞释放。作用弱于 TL-1 和 TNF。

TNF α 和 IL-1 β 能诱导 IL-6 产生, 而 IL-6 可下调 TNF α 和 IL-1 β 的表达。PKC 激活途径和 cAMP 依赖途径对 IL-6 基因表达有重要调节作用。

2、内生致热原的产生和释放: 细胞与发热激活物结合后, 即被激活, 从而开始 EP 的合成。

LPS 激活细胞有两种方式:

在上皮细胞和内皮细胞—LPS 首先与 LBP (血清中 LPS 结合蛋白) 结合, 形成复合物→LBP 将 LPS 转移给 sCD14 (可溶性 CD14), 形成 LPS-sCD14 复合物→该复合物作用于细胞上受体, 使细胞活化。

在单核/巨噬细胞—LPS 与 LBP 形成复合物, 在于细胞表面 CD14(mCD14) 结合, 形成三重复合物, 从而启动细胞内激活。

(三) 发热时的体温调节机制

1、体温调节中枢: 包括正调节中枢和负调节中枢。

2、致热信号传入中枢的途径:

(1) EP 通过血脑屏障转运入脑

(2) EP 通过终板血管器作用于体温调节中枢

(3) EP 通过迷走神经向体温调节中枢传递发热信号

3、发热中枢调节介质★★

分两类: 正调节介质和负调节介质

(1) 正调节介质:

①前列腺素 E (PGE): PGE 合成抑制剂阿司匹林、布洛芬等具有解热作用。

②Na⁺/Ca²⁺ 比值: Na⁺ 使体温升高, 而 Ca²⁺ 使体温下降。Na⁺/Ca²⁺ 比值改变不直接引起调定点上移, 而是通过脑脊液中的 cAMP 来起作用。发热时, CSF 中的 cAMP 明显升高。

③环磷酸腺苷 (cAMP): 发热时, cAMP 升高与发热效应呈明显正相关。但高温引起的过热期间(无调定点的改变), CSF 中的 cAMP 不发生明显改变。

④促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH): 主要分布于室旁核和杏仁核。CRH 可能是一种双向调节介质。

⑤一氧化氮 (NO): 机制包括三方面—作用于 POAH 部位, 介导发热时的体温升高; 刺激棕色脂肪组织的代谢活动导致产热增加; 抑制发热时负调节介质的合成与释放。

(2) 负调节介质

①精氨酸加压素 (AVP): 下丘脑神经原合成的神经垂体肽类激素。特点是在不同环境温度, 最体温调节效应期产生不同作用—在 25℃ 时, AVP 的解热效应主要表现在加强散热; 在 4℃ 中, 主要表现在减少产热。

②黑素细胞雌激素 (α -MSH): 解热作用于增强散热有关。内源性的 α -MSH 可以限制发热的高度和持续时间。

③膜联蛋白 A: 又称脂皮质蛋白-1。一种钙依赖性磷脂结合蛋白。

4、体温调节的方式及发热的时相

(1) 体温上升期: 正调节占优势, 调定点上移。皮肤温度降低, 散热减少, 引起寒战和物质代谢加强, 产热增高。此期热代谢特点: 一方面减少散热, 一方面增加产热, 使产热大于散热, 体温因而升高。

(2) 高温持续期: 体温升高的调定点水平, 不再上升, 高峰期或稽留期。皮肤温度上升, 不再感到寒冷, 有酷热感, 皮肤, 口唇干燥。

(3) 体温下降期(退热期): 调定点回到正常水平。发汗中枢受刺激, 汗腺分泌增加, 大汗。

三、代谢与功能的改变

(一) 物质代谢的改变

1、糖的分解代谢增强、糖原贮备减少, 乳酸产量增加。

2、脂肪分解明显加强。

3、蛋白质分解加强。

4、体温上升期, 尿量明显减少, Na^+ 、 Cl^- 排泄减少。退热期, 尿量恢复、 Na^+ 、 Cl^- 排泄增加。

(二) 生理功能改变

1、中枢神经兴奋性增高。

2、循环系统: 心率增快。

3、呼吸功能: 呼吸中枢对 CO_2 敏感性增加, 呼吸加快加强。

4、消化功能改变: 消化液分泌减少、消化酶活性降低、食欲减退等。

(三) 防御功能改变

1、发热能提高抗感染能力、免疫细胞功能加强。

2、EP 细胞在发热时产生的大量 EP, 除了引起发热外, 大多具有一定程度的抑制或杀灭肿瘤细胞的作用。

3、急性期反应: 急性期蛋白合成增多、血浆微量元素改变(血浆铁、锌、铜含量降低)、白细胞计数增高。

四、防治的病理生理基础

1、治疗原发病

2、一般性发热的处理: 补液、补充营养成分。

3、必须及时解热的病例: 高热病例($>40^\circ\text{C}$); 心脏病患者; 妊娠期妇女

4、解热措施: 药物解热—水杨酸类: 作用于 POAH 附近恢复中枢神经原功能; 阻断 PGE 合成。类固醇类药物: 糖皮质激素为代表—抑制 EP 合成和释放; 抑制免疫反应和炎症反应; 中枢效应。物理降温。

第七章 细胞信号转导异常与疾病

一、概述

细胞信号转导系统由受体或能接受信号的其他成分以及细胞内的信号转导通路组成。

(一) 细胞信号转导的基本过程和机制

1、信号的接受和转导

典型的信号转导过程是由受体接受信号，并启动细胞内信号转导通路的过程。

细胞受体分为膜受体和核受体。大多数为膜受体—包括 G 蛋白耦联受体 (GPCR) 家族、酪氨酸蛋白激酶型受体或受体酪氨酸激酶 (RTK) 家族、细胞因子受体超家族、丝/苏氨酸蛋白激酶 (PSTK) 型受体、死亡受体家族 (TNFR、Fas 等)、离子通道型受体以及粘附分子 (整合素等)。

细胞信号转导过程是由细胞内一系列信号转导蛋白的构象、活性或功能变化来实现的，通常具有活性和非活性两种形式。

控制信号转导蛋白活性的方式：

①通过配体调节：例如，第二信使 IP_3 能激活平滑肌和心肌内质网/肌浆网上作为 Ca^{2+} 通道的 IP_3 受体，使 Ca^{2+} 通道开放。cAMP 和 DAG 能分别激活 PKA 和 PKC。

②通过 G 蛋白调节：G 蛋白指的是能结合 GTP 或 GDP，并具有内在 GTPase 活性的蛋白。GTP 结合是它们的活性形式，与 GDP 结合则关闭通路。

③通过可逆磷酸化调节：MAPK 家族的激活机制都通过磷酸化的三级酶促级联反应。

2、信号对靶蛋白的调节：

信号转导通路对靶蛋白调节的最重要的方式是可逆性的磷酸化调节。

3、膜受体介导的信号转导通路举例：

G 蛋白耦联受体家族：G 蛋白可激活多条信号转导通路

(1) 刺激型 G 蛋白 (G_s)，激活腺苷酸环化酶 (AC)，引发 cAMP-PKA 通路，PKA 使多种蛋白质磷酸化。

(2) 抑制型 G 蛋白 (G_i)，抑制 AC 活性，导致 cAMP 水平降低，导致与 G_s 相反的效应。

(3) 通过 G_q 蛋白，激活磷脂酶 C ($PLC\beta$)，产生双信使 DAG 和 IP_3 。DAG 激活 PKC； IP_3 可激活 Ca^{2+} 通道。

④G 蛋白-其他磷脂酶途径：GPCR 还能激活磷脂酶 A_2 ，促进花生四烯酸、前列腺素、白三烯等的生成，以及磷脂酶 D，产生磷脂酸和胆碱。

⑤激活 MAPK 家族成员的信号通路：激活 MAPK，转入核内，调节转录因子活性。

⑥PI-3K-PKB 通路：磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI-3K) 能被多种细胞外信号所激活。活化的 PI-3K 的产物能激活被称作 PDK 的蛋白激酶，后者再激活 PKB/Akt。此通路在胰岛素调节糖代谢中发挥作用，还能促进细胞存活和抗

凋亡，并参与调节细胞的变形和运动。

⑦离子通道途径。

（二）细胞信号转导系统的调节

1、受体数量的调节：下调和上调。高浓度激动剂可使膜受体内化降解而数量减少。同时还存在异源性调节—如甲状腺激素可使肾上腺素 β 受体，特别是心肌的 β 受体明显增多。

2、受体亲和力的调节：受体磷酸化-脱磷酸化是调节的重要方式。分为受体特异性蛋白激酶和非特异性蛋白激酶。前者如G蛋白耦联受体激酶（GRKs）。后者如PKA和PKC。

体内某种激素/配体剧烈变化时，相应受体可随之改变以减少对机体的危害。但过度或长时间的调节可导致受体数量、亲和力或受体后信号转导过程长时间的变化，使细胞对特定配体的反应性减弱或增强，前者称为减敏或脱敏，后者称为高敏或超敏。例如，心衰时，去甲肾上腺素浓度过高可使 β 受体下调以及受体与G蛋白解耦联，使细胞内cAMP生成减少，导致去甲肾上腺素的正性肌力作用减弱，从而促进心衰的发展。

二、信号转导异常的原因和机制

（一）信号转导异常的原因

1、生物学因素：

（1）多种病原体等可通过TLR/IL-1R受体家族成员激活细胞内的信号转导通路。Toll样受体（TLR）为I型膜蛋白，因其与胞内部分IL-1R明显同源，所以归于TLR/IL-1R超家族。

（2）有些病原体可通过干扰细胞内的信号转导通路导致疾病：例如，霍乱毒素可使Gs的GTP酶活性丧失，而导致Gs处于不可逆性激活状态，不断刺激AC生成cAMP，导致小肠上皮细胞膜蛋白构型改变，大量氯离子和水分子转运入肠腔，引起严重腹泻。

2、理化因素：体内某些信号转导成分是致癌物的作用靶点。

3、遗传因素：可导致染色体异常和编码信号转导蛋白的基因突变。

（1）信号转导蛋白数量改变

（2）信号转导蛋白功能改变：

①失活性突变：有些信号转导蛋白突变后，不仅自身无功能，还能抑制和阻断野生型信号转导蛋白的作用，被称为显性负性作用。

②功能获得性突变：某些信号转导蛋白在突变后获得了自发激活和持续性激活的能力，被称为组成型激活突变。甲亢患者TSHR的激活型突变。

4、免疫学因素

抗受体抗体的类型：

(1) 刺激型抗体：模拟信号分子或配体的作用，激活特定的信号转导通路，使靶细胞功能亢进。毒性甲状腺肿（Graves 病）患者出现促甲状腺素受体抗体或甲状腺刺激型抗体（TSAb）。该抗体可模拟 TSH 的作用。

(2) 阻断型抗体：该抗体与受体结合，可阻断受体与配体结合。桥本病患者体内有甲状腺阻断型抗体（TBA b），阻断 TSH 对甲状腺的作用。重症肌无力患者体内有阻断型抗 N 型乙酰胆碱受体。

5、内环境因素：严重的内环境紊乱导致神经内分泌过度激活。

（二）信号转导异常的发生环节

目前研究较多的是配体和受体水平改变。

尿崩症的发生和 ADH 的三个环节异常有关：可能是 ADH 分泌减少（中枢性尿崩症）；可能是 V_2R （2 型 ADH 受体）变异；可能是肾小管上皮细胞水通道 AQP_2 异常。后两个因素缺陷可使肾集合管上皮细胞对 ADH 的反应性降低所致的尿崩症为家族性肾性尿崩症（NDI）。中枢性尿崩症与 NDI 的区别就在于前者血中 ADH 减少，而后者正常。

三、细胞信号转导异常与疾病

家族性高胆固醇血症（FH）是由于 LDL 受体缺陷所致。

（一）受体、信号转导障碍与疾病

激素抵抗征：靶细胞对激素反应性降低，但激素水平并不降低。例如 NDI 就属于 ADH 抵抗征。

1、雄激素受体缺陷与雄激素抵抗征

雄激素受体（AR）是核受体。AR 的减少和失活性突变会导致雄激素不敏感综合征（AIS）。AIS 的表现可能有：男性假两性畸形；特发性无精症和少精症；延髓脊髓性肌萎缩。

2、胰岛素受体与胰岛素抵抗性糖尿病

胰岛素受体（IR）是酪氨酸蛋白激酶型受体。遗传性的胰岛素抵抗性糖尿病一般有家族史，除有严重高血糖和高胰岛素血症外，还伴有黑色棘皮及多毛症，面容丑陋。

（二）受体、信号转导过度激活与疾病

在垂体腺瘤中生长激素过度分泌，是由于 Gs 的基因点突变，特征是 Gs 的精氨酸²⁰¹ 为半胱氨酸或组氨酸所取代，或谷氨酰胺²²⁷ 被精氨酸或亮氨酸所取代，突变抑制了 GTP 活性，使 Gs 处于持续激活状态。所以在这些垂体腺瘤中，信号转导障碍的关键环节是 Gs 过度激活导致的 GHRH（GH 释放激素）和生长抑素对 GH 分泌的调节失衡。

（三）多个环节的信号转导异常与疾病

1、肿瘤：肿瘤的早期主要是与增殖、分化、凋亡有关的基因发生突变，造成调控细胞生长、分化和凋亡信号转导异常，晚期则主要是控制细胞粘附

合运动性的基因发生变化，使肿瘤细胞具有转移性。

(1) 促细胞增殖的信号转导过强：

①生长因子产生增多。自分泌机制发挥重要作用。

②受体的改变：

※某些生长因子受体表达异常增多

※突变使受体组成型激活：受体处于配体非依赖性的持续激活状态。

③细胞内信号转导蛋白的改变：人类肿瘤中发生频率最高的突变是小 G 蛋白 Ras。导致 Ras 自身 GTP 酶活性下降。

(2) 抑制细胞增殖的信号转导过弱

2、高血压心肌肥厚

高血压心肌肥厚形成过程中的促心肌肥厚的信号有：牵拉刺激、激素信号（儿茶酚胺、Ang II、内皮素-1）、局部体液因子（TGF β 等）。

信号转导通路包括：

(1) 激活 PLC-PKC 通路

(2) 激活 MAPK 家族的信号通路

(3) 使细胞内 Na⁺，Ca²⁺浓度增高。

(4) 牵拉刺激可激活 PI-3K 通路和 JAK-STAT 通路，促进细胞周期的运行。

2、炎症：

LPS 受体介导的激活炎细胞的信号转导包括

(1) 激活转录因子 NF- κ B

(2) 激活磷脂酶信号通路

(3) 激活 MAPK 家族。

第八章 细胞增殖分化异常与疾病

从基因水平看，细胞增殖分化异常，实际上是细胞增殖分化基因的调控异常。

一、细胞增殖的调控异常与疾病

细胞增殖包括三个部分：细胞生长、DNA 复制和细胞分裂。细胞增殖通过细胞周期实现。

(一) 细胞周期与调控

1、细胞周期的概念、特点和分期

细胞周期 (cell cycle) 分为四个连续阶段：G₁ 期（合成前期）--S 期（DNA 合成期）--G₂ 期（DNA 合成后期）--M 期（有丝分裂期）。

处于稳态更新的细胞：粘膜、皮肤细胞

处于条件更新的细胞（又称 G₀ 期细胞）：肝、肾细胞。

终端分化细胞：神经细胞，心肌细胞。

细胞周期特点：单向性；阶段性；检查点；细胞微环境影响。

2、细胞周期的调控

(1) 细胞周期自身调控：由周期素和周期素依赖性激酶（CDK）的结合和解聚驱动。CDI 起抑制作用。

周期素：①分三种 G_1 期、S 期和 G_2/M 期。分别在相应期高表达。②周期素作为调节亚基，需与催化亚基 CDK 结合，激活相应的 CDK 和加强 CDK 对特定底物的作用，驱动该期前行。③恒定表达，有丝分裂时消失是因为降解大于合成。在间期积累是由于合成大于降解。CDK 的活性随周期素的波动而波动，但 CDK 的分子浓度在各期是稳定的。

增殖细胞核抗原（PCNA）：细胞周期相关蛋白，不与 CDK 结合，作为 DNA 聚合酶的附属蛋白，促进 DNA 聚合酶延伸 DNA，在 S 期浓度最高，故可作为 S 期标志物之一。

细胞周期素依赖性激酶（CDK）：①一组丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。②CDK 激活依赖于 cyclin，cyclin 达到一定阈值，与 CDK 结合成 cyclin/CDK 复合物，激活 CDK；③CDK 的活化部位被磷酸后，CDK 才有活性；④CDK 活性还受其上游的 CDK 活化激酶影响；⑤灭活可通过泛素介导，CDI 也可抑制 CDK 活性；⑥分子浓度在正常细胞周期各阶段稳定。

细胞周期素依赖性激酶抑制因子（CDI）：主要包括 Ink4 和 Kip。Kip 以化学剂量方式，抑制与 DNA 复制相关的 mRNA 的转录和抑制 H1 组蛋白的磷酸化来抑制细胞周期；Ink 通过抑制 CDK4 的激酶活性，间接抑制 mRNA 的合成。

泛素依赖的蛋白溶解系统：包括两条不同的蛋白水解途径—CDC34 途径（水解 CDI 促进细胞从 G_1 期转到 S 期）；后期促进复合物途径（水解后期抑制因子和 S 期的 cyclin）

抑癌基因产物 P53 和 pRb 蛋白：均作用于 G_1 期，阻止 $G_1 \rightarrow S$ 期转化。

细胞周期检查点：分三种—①DNA 损伤检查点， G_1/S 交界处；②DNA 复制检查点：S/ G_2 交界处；③纺锤体组装检查点：管理染色体的正确分配。

CDK 既是细胞周期转折的调节因子，也是细胞周期检查点的效应器。

(2) 细胞外信号对细胞周期的调控：包括增殖和抑制信号。

增殖信号：大多数肽类生长因子。

抑制信号：转化生长因子 β (TGF- β)，使细胞阻滞于 G_1 期，机制是下调 cyclin 和 CDK 等的表达，主要是在 G_1 期抑制 CDK4 的表达。

(二) 细胞周期调控异常与疾病

增殖异常的疾病：再障、白癜风、前列腺肥大、动脉粥样硬化、家族性红细胞增多症

分化异常的疾病：肥胖症、遗传性血红蛋白病、肌营养不良

增殖分化异常：恶性肿瘤、银屑病、畸胎瘤、先天畸形、高 IgM 血症。

1、细胞周期调控异常与肿瘤

肿瘤的生物特征之一就是恶性增殖，主要是细胞内 CDK 活性增高所致。

(1)细胞周期蛋白的异常: cyclin 过量表达。cyclin D₁ 又称为 Bcl-1。cyclin D₁ 过表达的原因: ①基因扩增—这是其过量表达的主要机制; ②染色体倒位; ③染色体易位。

(2) CDK 增多: 肿瘤细胞主要见于 CDK4 和 CDK6 的过度表达。CDK4 可能是 TGF-β 介导增殖抑制的靶蛋白。

(3) CDI 表达不足和突变:

①InK4 失活: InK4 与肿瘤发生相关的基因变异以缺失为主, 错义突变也常见。

②Kip 含量减少: Kip 中的 P21^{cip1} 是 P53 下游靶分子。而 P27^{kip1} 基因突变被认为是致死性的, 而不是造成细胞转化。

(4) 检查点功能障碍:

P53 基因的突变或丢失可导致细胞分裂异常。P53 过度表达, 可直接激活 bax 凋亡基因或下调 bcl-2 抗凋亡基因表达而诱导凋亡。Li-Fraumeni 癌症综合征患者就是因为遗传一个突变的 P53 基因, 因而肿瘤高发。

2、其他疾病

(1) 家族性红细胞增多症: EPO 受体羧基端基因突变, 导致造血细胞磷酸酶不能发挥作用。EPO 受体受刺激后持续传递增殖信息, 导致大量红细胞产生。CD₄₀ 配体缺乏可导致高 IgM 血症。

(2) 遗传性 B 细胞免疫缺陷病: Bruton 病是因为 Bruton 酪氨酸激酶的基因突变造成的。

(3) 白癜风: 角质形成细胞调节表皮黑素细胞的增殖分化与功能。

二、细胞分化的调控异常与疾病

(一) 细胞分化的调控

1、细胞分化的概念和特点:

同一样来源的细胞通过细胞分裂增殖产生结构和功能上有特定差异的子代细胞, 这一过程就是细胞分化。

细胞形态结构、生化特征、生理功能作为判定细胞分化的三项指标。

机体有两种方式产生新的分化细胞: 通过已分化细胞的简单倍增; 由未分化的干细胞产生。干细胞分为全能干细胞(胚胎干细胞)、多能干细胞(骨髓造血干细胞)、定向干细胞(精原细胞等)。

细胞分化特点: 稳定性、全能型、选择性、细胞分化条件的可逆性。

2、细胞分化的机制: 细胞分化是细胞内不同基因在不同发育阶段选择性激活的结果。

(1) “决定”先于分化：细胞“决定”是某些基因永久地关闭，而另一些基因顺序地表达，具备向某一特定方向分化的能力。

(2) 细胞质在决定细胞差别中的作用：干细胞所特有的细胞质组分成为细胞质决定子。

(3) 细胞间相互作用

3、细胞分化的调控

(1) 基因水平的调控：细胞分化调控本质上是基因调控。一类是管家基因（编码维持细胞各种基本活动所必需的结构功能蛋白，在各类细胞中处于活动状态，如核糖体蛋白、线粒体蛋白等）；另一类是组织专一基因（编码细胞特异性蛋白，如专一选择性表达红细胞血红蛋白、皮肤角蛋白等）。

不同种类细胞的基因选择活动的现象称为差别基因表达。

(2) 转录和转录后水平调控

在诱导分化的因子的作用下，细胞分化的关键是转录调控。

(3) 翻译与翻译后水平调控：翻译水平调控指 mRNA 选择性反映成蛋白质。

(4) 细胞外因素调控

(二) 细胞分化调控异常与疾病

1、畸胎瘤：胚胎细胞发育分化调控异常。

2、恶性肿瘤：

(1) 恶性肿瘤细胞的异常分化

肿瘤细胞分化状态特点：

①低分化：肿瘤细胞表现为形态上的幼稚性；

②去分化或反分化：肿瘤细胞多种表型又返回到原始的胚胎细胞表型；

③趋异性分化（髓母细胞瘤可见神经元分化和各种胶质细胞分化成份，甚至出现肌细胞成分，后者称为趋异性分化）。

(2) 恶性肿瘤细胞异常分化的机制

①细胞的增殖和分化脱耦联：形成瘤。

②基因表达时空上失调：肿瘤发生时，分化基因表达两种形式—特异性基因表达受到抑制（肝癌细胞不能合成蛋白质；胰岛细胞瘤可无胰岛素合成等）；胚胎性基因重现表达（甲胎蛋白的出现，癌胚抗原）

③癌基因和抑癌基因的协同失调：癌基因包括 src、ras、sis、myc、myb 等家族。抑癌基因（Rb、P53 等）突变、丢失、失活。儿童的视网膜母细胞瘤和青少年骨肉瘤都发现 Rb 基因的缺失。

(3) 细胞分化与肿瘤治疗：诱导分化疗法。维甲酸、三氧化二砷等。

诱导分化：诱导剂可抑制癌基因表达或提高抑癌基因表达；分化诱导剂处理后肿瘤细胞分布于 G_0 和 G_1 期的比例明显增加；能诱发瘤细胞凋亡；诱导一些肿瘤细胞向正常成熟方向发展，甚至成为终末分化的细胞。

3、遗传性血红蛋白病：珠蛋白亚基基因出现调控异常。

4、银屑病：IFN- γ 是最强的有丝分裂原。过度增生分化不全的细胞是角质生成细胞。局部用维 A 酸和 VitD₃ 衍生物治疗银屑病，是通过激活核受体作用，促使角质生成细胞分化。

第九章 细胞凋亡与疾病

一、概念

细胞凋亡：体内外因素触发细胞内预存的死亡程序而导致的细胞死亡过程，也成为程序性细胞死亡（PCD）。

生理意义：确保正常发育、生长一指（趾）间组织在发育过程中的清除；维持内环境稳定—清除针对自身抗原的 T 淋巴细胞；发挥积极的防御功能—受感染的细胞发生凋亡，阻止病毒的复制。

二、凋亡的过程与调控

（一）大致过程：四个阶段

凋亡信号转导

凋亡基因激活：接受死亡信号，按预定程序启动凋亡

细胞凋亡的执行：细胞进入死亡执行阶段，主要执行者是核酸内切酶和 Caspase，前者彻底破坏细胞生命活动所必需的全部指令，而后者导致细胞结构的全面解体。

凋亡细胞的清除：凋亡的细胞被邻近的吞噬细胞等吞噬。

（二）凋亡时细胞的主要变化

1、形态学变化：胞膜及细胞起相对完整，细胞皱缩，核骨所，染色质边集。凋亡小体出现（凋亡细胞的特征性改变）。整个凋亡过程没有细胞内容物的外漏，所以不伴有局部的炎症反应。

2、生化改变：DNA 片段化断裂，蛋白质的降解。

核固缩，DNA 片段化，电泳时呈“梯状”条带。

内源性核酸内切酶激活，切割染色质。Ca²⁺/Mg²⁺可增强它的活性，而 Zn²⁺能抑制其活性。

Caspase 的激活，对底物天冬氨酸部位有特异水解作用，活性中心是富含半胱氨酸的蛋白酶。主要作用是灭活细胞凋亡的抑制物，水解细胞的蛋白质结构，导致细胞解体，形成凋亡小体。

（三）细胞凋亡的调控

1、凋亡相关因素：诱导性和抑制性因素。

（1）诱导性因素：

激素和生长因子失衡：强烈应激引起的淋巴细胞数量减少，主要是由于糖皮质激素分泌，诱导淋巴细胞凋亡所致。

理化因素：射线、高温、抗癌药物等。例如，电离辐射可产生大量自由

基，使细胞处于氧化应激状态，DNA 受损，引起细胞凋亡。

免疫性因素：细胞毒 T 淋巴细胞可分泌粒酶，引起靶细胞凋亡。

微生物学因素：细菌、病毒等的感染。HIV 感染时，可导致大量 CD₄⁺ 淋巴细胞凋亡。

(2) 抑制性因素：一些细胞因子 (IL-2, 神经生长因子等)；某些激素 (ACTH, 睾丸酮, 雌激素等)；某些二价金属离子，如 Zn²⁺；药物，如苯巴比妥、半胱氨酸蛋白酶抑制剂等；病毒如 EB 病毒等及中性氨基酸都有类似作用。

2、凋亡信号的转导

凋亡信号转导系统是连接凋亡诱导因素与核 DNA 片段化断裂及细胞结构蛋白降解的中间环节。该系统的特点：多样性—不同种类细胞具有不同信号转导系统；耦联性：同一个信号，在不同条件下，既可以引起凋亡，也可以引起增殖；同一性：不同诱导因素可通过同一信号转导途径触发细胞凋亡；多途性：同一诱导因素可通过多条信号转导途径诱发细胞凋亡。

(1) 胞内 Ca²⁺ 信号系统：起传递凋亡信号的作用。Ca²⁺ 水平升高，可诱导 B 淋巴细胞的凋亡。

(2) cAMP/PKA 信号系统：cAMP 是细胞凋亡信号。cAMP 升高，可激活 cAMP 依赖的 PKA，导致蛋白质功能改变。糖皮质激素诱导淋巴细胞凋亡的机制：先激活 Ca²⁺/钙调素信号系统，然后钙调素激活腺苷酸环化酶使胞内 cAMP 浓度上升，进而激活 PKA，引起细胞凋亡。

(3) Fas 蛋白/Fas 配体信号系统：Fas 蛋白为跨膜蛋白，属于肿瘤坏死因子受体家族。

作用途径：Fas 配体或抗 Fas 抗体与 Fas 蛋白结合，引起神经鞘磷脂酶的活性迅速上升，使神经鞘磷脂分解产生神经酰胺，神经酰胺作为第二信使激活相应的蛋白激酶，从而诱导细胞凋亡；抗 Fas 抗体与 TNF 与 Fas 蛋白结合后激活 ICE 样的 caspase，后者造成细胞凋亡；Fas 蛋白还可通过 Ca²⁺ 信号系统传递死亡信息。

(4) 神经酰胺信号系统：电离辐射、TNF- α 、Fas 抗原、糖皮质激素都可通过该信号系统诱导细胞凋亡。

神经酰胺的水解产物鞘氨醇在激酶作用下形成 1-磷酸鞘氨醇 (SPP)，SPP 具有抗凋亡的作用。

(5) 二酰甘油/蛋白激酶 C 信号系统：二酰甘油是 PKC 的内源性激活物，肿瘤刺激剂佛波酯是 PKC 的外源性激活物。

(6) 酪氨酸蛋白激酶 (PTK) 信号系统：该系统对凋亡起负调控作用。此信号途径被阻断，可引起细胞凋亡。生长因子或细胞因子的撤除引起的凋亡就是由于酪氨酸蛋白激酶不能被有效激活所致。

3、凋亡相关基因：抑制凋亡基因、促进凋亡基因、双向调控基因。

(1) Bcl-2：B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因的缩写。第一个被确认有抑制凋

亡作用的基因。机制是：直接的抗氧化；抑制线粒体释放促凋亡的蛋白质（细胞色素 C、凋亡诱导因子）；抑制促凋亡性调节蛋白 Bax、Bak 的细胞毒作用；抑制凋亡蛋白酶的激活；维持细胞钙稳态。

2、P53：野生型 P53 具有诱导细胞凋亡的作用。该基因突变后可抑制细胞凋亡。分子警察。

3、c-myc, Bcl-x: c-myc 是癌基因，既可诱导细胞增殖，有能诱导细胞凋亡。c-myc 基因，如果生长因子不足，就发生凋亡，反之，就处于增殖状态。Bcl-x 基因可翻译出两种蛋白 Bcl-XL 和 Bcl-Xs，前者抑制细胞凋亡，后者促进凋亡。

三、细胞凋亡的机制

（一）氧化损伤：氧自由基的损伤。各种氧化剂（H₂O₂等）可直接诱导凋亡，抑制 SOD 的活性也可导致凋亡。

机制：1、氧自由基激活 P53 基因；2、活化多聚 ADP 核糖转移酶；3、攻击细胞膜上的不饱和脂肪酸，直接造成细胞膜的损伤；4、激活 Ca²⁺/Mg²⁺ 依赖的核酸内切酶；5、引起细胞膜结构破坏，使 Ca²⁺通透性增加；6、活化核转录因子 NF-κ B, AP-1 等，加速细胞凋亡相关基因的表达。

（二）钙稳态失衡

机制：1、激活 Ca²⁺/Mg²⁺ 依赖的核酸内切酶；2、激活谷氨酰胺转移酶，利于凋亡小体形成；3、激活核转录因子；4、Ca²⁺在 ATP 配合下暴露核小体之间的酶切位点，有助于 DNA 内切酶切割 DNA。

（三）线粒体损伤：

机制：线粒体内、外膜之间的通透性转换孔（PTP）在凋亡诱导因素作用下由正常情况下的关闭状态转为开放，使细胞凋亡的启动因子从线粒体逸出。

四、凋亡与疾病

（一）细胞凋亡不足：肿瘤、自身免疫病。

（二）凋亡过度：

1、心血管疾病

心肌缺血与缺血-再灌注损伤：此类细胞凋亡的特点—缺血早期以细胞凋亡为主，晚期以细胞坏死为主；梗死灶的中央以细胞坏死为主，周边部分以细胞凋亡为主；轻度缺血以细胞凋亡为主，重度缺血通常发生坏死；缺血-再灌注损伤时发生的凋亡比同时期的单纯缺血更严重；急性、严重的心肌缺血以心肌坏死为主，慢性、轻度的以凋亡为主。

心力衰竭：此过程中，氧化应激、压力或容量负荷过重、神经内分泌失调、细胞因子、缺血、缺氧都可诱导心肌细胞凋亡。

2、神经元退行性疾病

阿尔茨海默氏病 (AD), 帕金森氏病, 多发性硬化症等。AD 造成神经元丧失的主要机制是细胞凋亡—与 Ca^{2+} 内流增加, 激活与 β -淀粉样蛋白合成增加有关的基因, 神经元内 β -淀粉样蛋白合成增加, 从而导致神经元凋亡。

3、病毒感染: HIV 感染导致 CD_4^+ 淋巴细胞发生凋亡的因素:

(1) gp^{120} 与 CD_4^+ 受体分子结合触发 CD_4^+ 淋巴细胞凋亡。

(2) 合胞体形成: 受 HIV 感染的大部分 CD_4^+ 淋巴细胞逐步融合形成合胞体, 在这个过程中或之后即可发生凋亡

(3) Fas 基因表达上调: 使 CD_4^+ 淋巴细胞对 Fas 介导的凋亡敏感性提高。

(4) T 细胞激活: HIV 感染引起 CD_4^+ 淋巴细胞处于被激活状态, 但与正常情况不同的是, CD_4^+ 淋巴细胞不但不发生增殖, 反而发生凋亡。因为所处环境中生长因子的不足所致。

(5) 细胞因子: TNF 可通过与 TNF 受体-1 结合而启动死亡程序, 也可刺激 CD_4^+ 淋巴细胞产生大量氧自由基, 通过氧化应激触发凋亡。

(6) tat 蛋白: HIV 感染的细胞产生, 可自由透过细胞膜。进入 CD_4^+ 淋巴细胞, 诱导细胞产生氧自由基, 增强 Fas 抗原表达而提高细胞对凋亡的敏感性。

(7) HIV 慢性感染阶段: 受感染的 CD_4^+ 淋巴细胞可作为效应细胞, 未受感染的 CD_4^+ 淋巴细胞可作为其靶细胞而被诱导发生凋亡。(这是慢性 HIV 感染时 CD_4^+ 淋巴细胞减少的主要原因)。

(三) 细胞凋亡不足与过度并存

动脉粥样硬化即属于此种情况, 对内皮细胞而言是凋亡过度, 对平滑肌细胞而言则是凋亡不足。

五、细胞凋亡在疾病防治中的意义

1、利用凋亡相关因素

外源性 TNF- α 诱导肿瘤细胞凋亡的机制: 抑制 Bcl-2 抗凋亡作用; 激活 ICE—促进凋亡细胞的解体; 引发氧化应激, 增强 P53 的促凋亡作用。

2、干预凋亡信号转导:

阿霉素刺激肿瘤细胞在其细胞膜上表达 Fas/FasL, 导致肿瘤细胞间相互作用、交联、引起凋亡。SPP 具有转递增殖信号拮抗凋亡的作用。

3、调节凋亡相关基因: 野生型 P53 突变后其诱导肿瘤细胞凋亡的效应减弱。

4、控制凋亡相关的酶: 凋亡执行阶段核酸内切酶和 Caspases 发挥关键性作用, 抑制其活性, 可阻止细胞凋亡。另外提升细胞内 Ca^{2+} 水平可加速凋亡。

5、防止线粒体跨膜电位的下降。

第十章 应激

一、应激和应激原的概念

应激：机体在收到各种因素刺激时所出现的非特异性全身反应。刺激因素被称为应激原。

应激原可分为三大类：环境因素、机体的内在因素（自稳态失衡）、心理社会因素。

二、应激反应的基本表现

基本的表现是以蓝斑-去甲肾上腺素能神经元/交感-肾上腺髓质轴和下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的强烈兴奋为代表的神经内分泌反应。

（一）应激的神经内分泌反应

1、蓝斑-去甲肾上腺素能神经元/交感-肾上腺髓质系统（LC/NE）

该神经内分泌轴的基本组成单元为脑干的去甲肾上腺素能神经元及交感-肾上腺髓质系统。蓝斑作为该系统的中枢位点，上行主要与大脑边缘系统密切联系，成为应激时情绪/认知/行为功能变化的结构基础。下行则主要至脊髓侧角，调节交感-肾上腺髓质系统的功能。

应激时该系统的基本反应：主要中枢效应与应激时的兴奋、警觉有关，并可引起紧张、焦虑的情绪反应。该系统的外周效应是血浆肾上腺素、去甲肾上腺素浓度迅速升高—主要参与调控机体对应激的急性反应。

2、下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素系统（HPA）

HPA轴的基本组成单元是下丘脑的室旁核、腺垂体、肾上腺皮质。室旁核是该神经内分泌轴的中枢位点。

HPA轴兴奋在应激时的中枢效应：释放CRH和ACTH。CRH主要功能—刺激ACTH分泌进而增加糖皮质激素（GC）的分泌（这是最主要的功能）；调控应激时的情绪行为反应；促进内啡肽的释放；促进蓝斑-去甲肾上腺素能神经元的活性。

HPA轴兴奋的外周效应：GC分泌迅速增加。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重要的作用。应激时GC的保护作用有一促进血糖增加、促进蛋白质的糖异生、对儿茶酚胺、胰高血糖素等的脂肪动员起容许作用；对许多炎性介质、细胞因子的生成、释放和激活起抑制作用，并稳定溶酶体膜，维持系统对儿茶酚胺的正常反应性。

但慢性应激时GC的持续增加具有不利影响。GC持续增高显著抑制免疫、炎症反应，还造成生长发育迟缓。还可以抑制性腺轴、甲状腺轴。

（二）应激的。

细胞体液反应

细胞对非心理性应激原，可出现一系列细胞内信号转导和相关基因的激活，表达相关的、多半具保护作用的蛋白质

1、热休克蛋白（HSP）

HSP 指热应激时细胞新合成或合成增加的一组蛋白质，主要在细胞内发挥作用，属非分泌型蛋白。

基本功能：为帮助新生蛋白质的正确折叠、移位、维持和受损蛋白质的修复、移除、降解，被称为“分子伴娘”。应激时增多的热休克蛋白在蛋白水平起防御、保护作用—增强机体对多种应激原的抵抗能力。

2、急性期反应蛋白（AP）：属分泌型蛋白

（1）主要来源：主要由肝细胞合成，单核巨噬细胞和成纤维细胞可产生少量 AP。在炎症、发热、感染时增加。少数蛋白在急性期反应时间少，被称为负急性期反应蛋白，如白蛋白、前白蛋白、运铁蛋白等。

（2）功能：启动迅速的机体防御机制。抑制蛋白酶对组织的过度损伤；清除异物和坏死组织（以 C 反应蛋白作用最明显）；抗感染、抗损伤；结合、运输功能。

（三）应激时机体的功能代谢变化：

1、中枢神经系统（CNS）：适度兴奋和过度兴奋表现不同。适度兴奋 LC/NE 系统，表现为机体出现紧张、专注程度升高，过度则出现焦虑、害怕等情绪反应；适度兴奋 HPA 轴，有助于维持良好的认知学习能力和良好的情绪；过度则引起 CNS 功能障碍—抑郁、厌食等。

2、免疫系统：急性应激时，外周血吞噬细胞增多，活性增强。但持续强烈应激可抑制免疫功能。可诱发自身免疫病。

3、心血管系统：基本变化是心率增快、心肌收缩力增强、心输出量增加、血压升高。总外周阻力可升，可降。冠脉血流通常增加。

4、消化系统：慢性应激时，典型变化是食欲降低，可能与 CRH 的分泌增加有关。胃粘膜出现糜烂、溃疡、出血。胃酸分泌可高、可低，胃粘液蛋白的分泌通常是降低的。

5、血液系统：急性应激时—外周血 WBC 增多，PLC 增多等。血液表现出非特异性抗感染能力和凝血能力增强，ESR 增快。骨髓检查见髓系和巨核细胞系增生。

慢性应激—低色素性贫血，血清铁降低，类似于缺铁性贫血，但不同的是骨髓中的铁含量正常，补铁治疗无效。

6、泌尿生殖系统：GFR 下降，ADH 分泌增多。变化—尿少、尿比重增高、水钠排泄减少。

三、应激损伤与应激相关疾病

（一）全身适应综合征（GAS）

分期：1、警觉期—应激作用后迅速出现，以交感-肾上腺髓质系统兴奋为主，伴有肾上腺皮质激素增多。

2、抵抗期：表现出肾上腺皮质激素分泌增多为主的适应反应。机体表现出

适应、抵抗能力增强。

3、衰竭期：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。

（二）应激性溃疡

机制：胃、十二指肠粘膜缺血—这是应激性溃疡形成的最基本条件；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；另外像酸中毒、胆汁返流为次要因素。

（三）应激与心血管疾病

关系密切的有三种疾病：原发性高血压、冠心病、心律失常。

（四）应激与免疫功能障碍

应激时主要表现两大方面：自身免疫病和免疫抑制，前者机制不清，后者的机制可能是HPA轴的持续兴奋，糖皮质激素分泌过度所致。持续应激，患者胸腺、淋巴结都有萎缩。

（五）应激与内分泌功能障碍

1、慢性应激导致生长发育延迟—出现心理社会呆小状态或心因性侏儒。

急性应激，生长激素升高，慢性时减少。

2、对性腺轴的抑制。

四、防治应激相关疾病的病理生理基础

1、尽快撤离主要致病的应激原；2、给与新的应激刺激、3、恰当的心理治疗、护理；4、及时识别、治疗应激性损伤。

第十一章 凝血与抗凝血平衡紊乱

第一节 概述

一、机体的凝血功能

（一）凝血系统及其功能

1、组织因子FIII在启动外源性凝血系统中起主要作用，正常时血管外层的平滑肌细胞、成纤维细胞、周细胞、星形细胞、足状突细胞等可恒定表达TF。

2、TF通过 Ca^{2+} 形成TF-VII复合物，激活凝血因子X，并与Va、PL- Ca^{2+} 形成凝血酶原复合物，使凝血酶原转变为凝血酶。另外TF-VII复合物还可以激活FIX，与VIIIa、PL- Ca^{2+} 形成X因子复合物，从而产生更多的凝血酶，起放大效应。

3、局部组织损伤后TF启动的凝血过程不能扩大的原因是由于血液汇总存在TEPI。

4、凝血过程启动后，产生高浓度凝血酶的途径是：(1)少量凝血酶激活FXI通过内源性途径产生大量凝血酶；(2)少量凝血酶导致纤维蛋白的形成和血小板的活化，活化的血小板可促进凝血酶诱导的FXI的活化，从而进一步

促进凝血酶的产生。

（二）血小板在凝血中的作用

血小板直接参与凝血。

血小板的激活：血管内皮损伤后，暴露出胶原，血小板膜糖蛋白 GPIb/IX 通过 vWF 与胶原结合，产生黏附作用，同时胶原激活血小板。

可作为血小板激活剂的有：胶原、凝血酶、ADP、肾上腺素、TXA₂、PAF。

血小板激活后发生释放反应，其中致密颗粒释放 ADP、5-HT； α 颗粒释放纤维蛋白原、凝血酶敏感蛋白，纤维连接蛋白等黏附性蛋白。

二、机体的抗凝功能

抗凝系统包括细胞抗凝系统和体液抗凝系统。

细胞抗凝系统是指单核巨噬细胞系统对凝血因子，组织因子等的吞噬、清除作用。

体液抗凝系统包括：

1、丝氨酸蛋白酶抑制物和肝素

此类物质以抗凝血酶-III 为代表。AT-III 主要由肝脏和血管内皮细胞产生。可使 FVIIa、FIXa、FXa、FXIa 灭活，但只有在与肝素结合后，效应能增大 1000 倍。

肝素的作用：首先是凝血酶与血管内皮细胞表面的肝素样物质结合后，再与 AT-III 结合反应并灭活凝血酶；另外肝素可刺激血管内皮细胞释放 TFPI，抑制凝血。

2、血栓调节蛋白（TM）-蛋白 C（PC）系统

凝血酶可使蛋白 C 转变成激活的蛋白 C（APC）。

APC 的作用：①可以水解 FVa、FVIIIa；从而阻碍了 VIIIa 与 IXa 组成的 X 因子复合物的形成，以及阻碍了 Va 和 Xa 组成的凝血酶原激活物的形成；②限制 FXa 与血小板的结合；③灭活纤溶酶原激活物抑制物（PAI-1）；④使纤溶酶原激活物释放。

TM 的作用：与凝血酶结合后，降低其活性，却大大增强 APC 的作用。

3、组织因子途径抑制物（TFPI）：十分重要的 FVIIa 抑制物。

三、纤溶系统及其功能

纤溶系统包括纤溶酶原激活物、纤溶酶原、纤溶酶、纤溶抑制物等成分。其主要功能是使纤维蛋白凝块溶解，保证血流通畅。也参与组织的修复和血管的再生。

纤溶酶原激活物的形成有两条途径：

1、内源性激活途径：在内源性凝血系统激活时，产生的血浆激肽释放酶原（PK）-FXI-高分子激肽原（HK）-FXIIa 复合物。其中 PK 被 FXIIa 分解为激肽释放酶。

激肽释放酶、FXIIa、FXIa 以及产生的凝血酶都可使纤溶酶原转变为纤

溶酶。

2、外源性激活途径：组织和内皮细胞合成的组织性纤溶酶原激活物（tPA）和肾合成的尿激酶（uPA）起作用。

纤溶酶除了使纤维蛋白（原）降解为纤维蛋白（原）降解产物外，还可水解凝血酶、FV、FVIII、FXII等。

体内抑制纤溶系统活性的物质：PAI-1，补体 C1 抑制物； α_2 抗纤溶酶； α_2 巨球蛋白。

四、血管内皮细胞（VEC）在凝血、抗凝及纤溶过程中的作用

1、VEC 正常时不表达 TF；

2、VEC 可生成 PGI₂、NO 及 ADP 酶，扩张血管，抑制血小板活化、聚集等。

3、VEC 产生或促进 tPA、uPA 等，促进纤溶过程

4、VEC 的抗凝作用：VEC 产生 TFPI 抑制外源性凝血系统的启动；VEC 表面表达 TM，通过 TM-PC 系统产生抗凝；VEC 表面表达肝素样物质，并与 AT-III 结合产生抗凝作用；产生 α_2 巨球蛋白等。

第二节 凝血与抗凝功能紊乱

一、凝血因子的异常

（一）与出血倾向有关的凝血因子异常

1、遗传性血浆凝血因子缺乏：

血友病 A、B、C 分别缺乏 FVIII、FIX、FXI。vWF 缺乏可引起血管性假血友病，并分两型；1 型是 vWF 缺乏，2 型是 vWF 质的异常。

2、获得性血浆凝血因子减少：

（1）生成障碍：①VitK 缺乏：依赖 VitK 的因子有 FII、FVII、FIX、FX。

②肝功能严重障碍。

（2）消耗过多：DIC 时。

（二）与血栓形成倾向有关的凝血因子的异常。

与基因等多因素有关。凝血酶、蛋白 C、蛋白 S 基因突变可促进血栓形成。

二、血浆中抗凝因子的异常

抗凝因子异常主要与血栓形成倾向有关。

（一）AT-III 减少或缺乏：导致血栓形成倾向

1、获得性缺乏：

（1）合成减少：肠消化吸收蛋白障碍、肝功能严重障碍、口服避孕药时的雌激素增加。

（2）丢失和消耗增多：肾病综合症、大面积烧伤。DIC。

2、遗传性缺乏。

（二）蛋白 C 和蛋白 S 缺乏

1、获得性缺乏：蛋白 C 和 S 均依赖 VitK。所以 VitK 缺乏可导致缺乏，另

外口服避孕药、妊娠等都是原因。

2、遗传性缺乏和 APC 抵抗

(1) 蛋白 C 缺乏、异常症：基因突变

(2) 蛋白 S 缺乏、异常症：PS 是 APC 分解 FVa、FVIIIa 的辅助因子

(3) APC 抵抗：正常情况下，血浆中加入 APC，可以使部分凝血酶原时间延长。产生 APC 抵抗的原因：抗 PC 抗体、PS 缺乏和抗磷脂抗体以及 FV、FVIII 基因突变等。

三、血浆中纤溶因子的异常

(一) 纤溶亢进引起的出血倾向

纤溶亢进的原因：富含纤溶酶原激活物的器官受损而释放、某些恶性肿瘤释放大量 tPA、肝脏严重的功能障碍、DIC 后的继发性纤溶亢进、溶栓药物引起的纤溶亢进。

遗传性的少见。

(二) 纤溶功能降低与血栓形成倾向

遗传性原因、获得性原因（动、静脉血栓形成、高脂血症、口服避孕药等）

四、血细胞的异常

(一) 血小板的异常

1、血小板减少：再障、急性白血病等引起的生成障碍；特发性血小板减少性紫癜引起的破坏增多；脾功能亢进等引起的分布异常。

2、血小板增多：骨髓增生性疾病（慢粒、真性红细胞增多症等）引起的原发性增多；急性感染、溶血等引起的继发性增多。

3、血小板功能异常

遗传性因素和获得性因素（尿毒症、肝硬化、急性白血病等时功能降低、而血栓性疾病—糖尿病、高脂血症、妊高症时功能升高）

(二) 白细胞异常：增多后可造成毛细血管血流受阻，可诱发微血栓。另外可以起出血倾向。

(三) 红细胞异常：增多可引起 ADP 增多，促进血小板聚集和血栓形成。

五、血管的异常

(一) 血管内皮细胞损伤：

损伤后导致凝血、抗凝和纤溶功能平衡紊乱，导致明显的血栓形成倾向。

(二) 血管壁结构的损伤。

第三节 弥散性血管内凝血

基本特点是：致病因子作用—凝血因子和血小板激活—大量促凝物质入血—凝血酶增加—微循环广泛微血栓形成；微血栓形成—消耗大量凝血因子和血小板—继发性纤溶功能增强—出血明显出现、休克、器官功能障

碍和溶血性贫血等。

一、原因和发病机制

原因：最常见的感染性疾病，其次为恶性肿瘤。产科意外、大手术和创伤也常见。

主要机制：组织因子的释放；血管内皮细胞损伤及凝血、抗凝功能失调、血细胞的破坏和血小板激活以及某些促凝物质的入血。

二、影响 DIC 发生发展的因素

1、单核巨噬细胞系统功能受损：

可促进 DIC 发生。例如全身性 Shwartzman 反应，由于第一次注入小剂量内毒素，使单核巨噬细胞系统功能封闭，第二次注入内毒素则易引起 DIC。

2、肝功能严重障碍

主要的抗凝物质在肝脏合成。

3、血液高凝状态：

妊娠 3 周开始孕妇血液中血小板及凝血因子逐渐增多，而 AT-III、tPA、uPA 降低。胎盘产生的纤溶酶原激活物抑制物增多。酸中毒也是原因。

4、微循环障碍：休克导致的微循环障碍。红细胞聚集、血小板聚集，以及酸中毒及内皮损伤都有利于 DIC 的发生。

另外，临床上不当使用纤溶抑制剂，过度抑制纤溶，而导致高凝。

三、DIC 的分期和分型

（一）分期

高凝期—消耗性低凝期—继发性纤溶亢进期

（二）分型

1、DIC 发生的快慢分：

急性型：休克和出血为主，病情迅速恶化。分期不明显、实验室检查明显异常。常见于：严重感染、异型输血、严重创伤和急性移植排斥反应。

慢性型：病程长，单核巨噬细胞系统功能较健全。临床表现轻。常以某器官功能不全为表现。此型有时仅有实验室异常。常见于：恶性肿瘤、教员并、慢性溶血性贫血。

亚急性：病因为恶性肿瘤转移、宫内死胎等。

2、按 DIC 的代偿情况分

失代偿型：特点是凝血因子和血小板的消耗超过生成。常见于急性型。实验室检查可见血小板和纤维蛋白原明显减少。

代偿型：凝血因子和血小板的消耗与其代偿基本保持平衡。实验室检查常无异常。

过渡代偿型：凝血因子和血小板代偿型生成迅速，甚至超过消耗。常见于慢性 DIC 或恢复期 DIC。

局部 DIC：病变局部有凝血过程的激活，主要产生局限于某一器官的多发性

微血栓症。

四、DIC 的功能代谢变化

主要表现以出血和微血管中微血栓的形成最为突出。

1、出血：常常是 DIC 最初的表现。

机制：凝血物质被消耗而减少；纤溶系统激活；FDP（纤维蛋白降解产物）的形成。

FDP 片段的检查中最有意义的是“3P”试验和 D-二聚体检查。

“3P”试验：也叫鱼精蛋白副凝试验，DIC 患者阳性。方法：将鱼精蛋白加入患者血浆后，可与 FDP 结合，使血浆中原与 FDP 结合的纤维蛋白单体分离并彼此聚合而凝固。

D-二聚体检查：是纤溶酶分解纤维蛋白的产物。原发性纤溶亢进时，血中 FDP 升高，但 D-二聚体并不升高。继发性纤溶时，才会产生 D-二聚体。目前认为该检查是 DIC 诊断的重要指标。

D-二聚体还可以用于血栓性疾病。溶栓药物使血栓迅速溶解，D-二聚体明显升高，如溶栓药物已获疗效，则 D-二聚体升高后很快下降，如升高后维持在高水平，则提示药物用量可能不足。

2、器官功能障碍：主要是全身微血管微血栓形成。导致缺血性器官功能障碍。

累及肾上腺，皮质出血坏死——出现华-佛综合征。累及垂体，可导致席汉综合征。

3、休克

4、贫血：特殊类型的贫血——微血管病性溶血性贫血。特征是外周血涂片可见裂体细胞（特殊形态各异的变形红细胞）。主要原因是：纤维蛋白丝在血管腔内形成细网。

五、DIC 防治的病理生理基础

防治原发病、改善微循环、建立新的凝血纤溶之间的动态平衡

第十二章 休克

历史回顾

整体（50 年代以前）：外周循环衰竭、Bp

组织（50 年代末~60 年代）：微循环学说

细胞、分子（70 年代以来）：细胞、体液因子

一、概述

（一）概念：越来越多的学者认为，休克是多病因、多发病环节、有多种体液因子参与，以机体循环系统功能紊乱，尤其是微循环功能障碍为主要特征，并可能导致器官功能衰竭等严重后果的复杂的全身调节紊乱性病理过程。

（二）病因和分类

1、按病因分类：

（1）失血性休克：休克的发生取决于失血量和失血速度。如果快速失血超过总血量的 20%左右，即可引起休克。

大量失液（剧烈呕吐、腹泻或肠梗阻等），也可引起血容量与有效循环血量锐减。

（2）烧伤性休克：此种休克早期与疼痛及低血容量有关，晚期则因继发感染可发展为感染性休克。

（3）创伤性休克：此类休克的发生，与失血以及强烈的疼痛刺激有关。

（4）感染性休克：严重感染可引起，在革兰阴性细菌引起的休克中，细菌内毒素（有效成分为脂多糖 LPS）起重要作用。

（5）过敏性休克：此类休克为 I 型变态反应。发病与 IgE 和抗原在肥大细胞表面结合，引起组胺和缓激肽大量释放入血，导致血管舒张，血管床容积增大，毛细血管通透性增加有关。

（6）心源性休克：各种心脏疾患（大面积心梗、严重心律失常等）可引起心输出量急剧减少，有效循环血量和灌流量显著下降。

（7）神经源性休克：常见于剧烈疼痛、高位脊髓麻醉等。血管舒张，外周阻力降低，回心血量减少，血压下降。

2、按休克发生的起始环节分类

所有休克共同的环节是血容量减少、血管床容积增大、心输出量急剧降低，从而导致有效循环血量锐减，组织灌注量减少。

（1）低血容量性休克：见于失血、失液、烧伤等。机制：大量体液丧失使血容量急剧减少，静脉回流不足、心输出量减少和血压下降，压力感受器的负反馈调节冲动减弱，引起交感神经兴奋，外周血管收缩，组织灌流量减少。临床症状：“三高一低”——中心静脉压（CVP）、心输出量（CO）、动脉血压降低（BP）；而总外周阻力（TPR）增高。

（2）血管源性休克：见于感染性、过敏性和神经源性休克。机制：不同病因导致血管活性物质增加，致使小血管特别是腹腔内脏的小血管舒张，血管床容积扩大导致血液分布异常，大量血液淤滞在舒张的小血管内，使有效循环血量减少。

（3）心源性休克：心脏泵血功能衰竭，心输出量急剧减少，有效循环血量下降。

3、按血流动力学特点分类

休克类型	血流动力学特点	别名
高排低阻型休克	TPR ↓、CO ↑、BP 稍 ↓、脉压 ↑、皮温 ↑	暖休克
低排高阻型休克	TPR ↑、CO ↓、BP 一、脉压 ↓ ↓、皮温 ↓	冷休克

低排低阻型休克	CO ↓、TPR ↓、BP ↓↓	
---------	------------------	--

二、休克的发展过程和发病机制 stages and mechanisms of shock

休克早期（缺血性缺氧期、代偿期）

休克期（淤血性缺氧期、可逆性失代偿期）

休克晚期（休克难治期、不可逆期、微循环衰竭期、）

（一）休克 I 期（微循环缺血性缺氧期）

1. 微循环变化特点：“少灌少流，灌少于流”（小血管，特别是微动脉、后微动脉和毛细血管前括约肌收缩，真毛细血管关闭，血液通过直捷通路和开放的动-静脉吻合支回流）

2. 微循环改变的机制：各种原因引起的交感-肾上腺素髓质系统强烈兴奋有关。儿茶酚胺大量入血，引起皮肤、腹腔内脏和肾的小血管的收缩，毛细血管前阻力明显升高，微循环灌流急剧减少。

3. 微循环变化的代偿意义

（1）血液重新分布：保证主要生命器官心、脑的血液供应。

（2）“自身输血”：肌性微静脉和小静脉收缩，肝脾储血库紧缩。

（3）“自身输液”：毛细血管前阻力大于后阻力，毛细血管中流体静压下降，促使组织液回流入血管。

4. 主要临床表现：面色苍白、四肢湿冷、脉搏细速、尿量减少，神志尚清、脉压明显减小（比血压下降更具早期诊断意义）。

（二）休克 II 期（微循环淤血性缺氧期）（stagnant anoxia phase）

1. 微循环的改变：特征是淤血。毛细血管前括约肌弛张，导致大量血液进入真毛细血管网，灌多流少，毛细血管中血液处于淤滞状态。

2. 微循环改变的机制：

（1）酸中毒

（2）局部舒血管代谢产物增多

（3）血液流变学改变

（4）内毒素等的作用：导致持续低血压

3. 微循环变化对机体的影响

（1）“自身输液”和“自身输血”停止

（2）恶性循环形成：微循环血管床大量开放，血液淤滞，导致有效循环血量锐减，回心血量减少，CO 和 BP 进行性下降，使得交感-肾上腺髓质系统更为兴奋，血液灌流量进一步下降，组织缺氧更趋严重。

4. 临床表现：血压进行性下降，心、脑血管失去自身调节或血液重新分布中的优先保证，冠状动脉和脑血管灌流不足，出现心、脑功能障碍，心搏无力，心音低钝，患者甚至淡漠甚至昏迷，少尿甚至无尿，皮肤发凉加重，

发绀，可出现花斑。

(三) 休克 III 期 (微循环衰竭期) (irreversible phase)

1、微循环的改变：微循环淤滞更加严重，微血管平滑肌麻痹，对血管活性药物失去反应，并可能发生 DIC。

(1) 微血管反应性显著下降

(2) DIC 的发生。(但 DIC 并非所有的休克的必经时期)

2、临床表现：(1) 循环衰竭：血压进行性下降，给升压药难以恢复；脉搏细弱而频速，CVP 降低，静脉塌陷，出现循环衰竭。(2) 毛细血管无复流现象：大量输血补液，血压回升，但是有时仍不能恢复毛细血管血流。原因：白细胞黏着和嵌塞；毛细血管内皮细胞肿胀；并发 DIC 后微血管堵塞管腔。

(3) 重要器官功能障碍或衰竭。

三、休克时的细胞损伤与代谢障碍 Metabolic alteration of cell

(一) 细胞损伤

1、细胞膜的变化：细胞膜是休克时最早发生损伤的部位。机制：缺氧、ATP 减少、高钾、酸中毒及溶酶体释放、自由基引起膜的脂质过氧化、炎症介质和细胞因子等，导致离子泵功能障碍，水、钠和钙内流，细胞内水肿，跨膜电位明显下降。

2、线粒体的变化：休克早期功能损害，导致 ATP 合成减少，细胞能量不足。后期，线粒体肿胀，致密结构和嵴消失，钙盐沉积，直至崩解。

3、溶酶体的变化：缺血、缺氧和酸中毒导致溶酶体酶释放，溶酶体肿胀，空泡形成。最后导致细胞自溶，消化基底膜，激活激肽系统，形成心肌抑制因子等毒性多肽。

休克时细胞损伤最终可导致细胞死亡，主要形式是坏死，也存在凋亡。

(二) 代谢障碍

1、物质代谢变化：代谢变化总趋势是氧耗减少，糖酵解加强，脂肪和蛋白分解增加，合成减少。临床表现一过性的高血糖和糖尿，血中游离脂肪酸和酮体增多；蛋白质分解增加，血清尿素氮水平增高，尿氮排泄增多，出现负氮平衡。

2、水、电解质、酸碱平衡紊乱

ATP 不足，钠泵失灵，导致细胞内 Na 增多，胞外 K 增多，从而引起细胞水肿和高钾血症。

细胞内最早发生的代谢变化是从优先利用脂肪酸功能转向优先利用葡萄糖功能。

可出现代谢性酸中毒；另外，早期休克可出现二氧化碳分压下降和呼吸性碱中毒（发生在血压下降和血中乳酸盐增多之前）。后期可出现休克肺，还可出现呼吸性酸中毒。

四、休克时体液因子的变化与全身反应

(一) 血管活性胺

1、儿茶酚胺：人体内天然存在的儿茶酚胺有三种—多巴胺（DA）、去甲肾上腺素（NE 或 NA）、肾上腺素（EP 或 Ad）。休克时交感-肾上腺髓质系统兴奋，NE 和 Ad 大量入血。NE 和 Ad 兴奋 α 受体，引起血管平滑肌收缩，导致微循环缺血。Ad 还可以兴奋 β 受体，一方面使微循环中动-静脉吻合支大量开放，导致毛细血管网血液灌注量急剧减少，组织缺血、缺氧加重；同时肺内微循环的动-静脉吻合支大量开放，使低氧静脉血直接进入左心房引起 PaO₂ 降低；另一方面，使血管外周阻力降低，进一步加剧血压的降低。

2、组胺：主要存在于肥大细胞，在消化道、脾脏和皮肤分布最多，也存在于嗜碱性粒细胞和血小板中。休克时，肥大细胞脱颗粒释放大量组胺，引起小动脉、静脉扩张，毛细血管通透性增加，可导致血压降低，回心血量减少，血液粘滞度增加。应用 H₁ 受体阻滞剂，有一定的抗休克作用，但应用 H₂ 受体阻滞剂，可使休克恶化。

3、5-羟色胺：分布于肠道嗜铬细胞和血小板内。循环血液中的 5-HT 主要来自血管内皮细胞和肥大细胞在缺氧和儿茶酚胺刺激下的释放。肠道缺血时，门静脉血中 5-HT 浓度最高。5-HT 可引起微静脉强烈收缩，毛细血管通透性增加，血浆渗出、血液浓缩和血小板聚集，促进休克时 DIC 的发生。

(二) 调节肽

1、内皮素（ET）：

作用：强大的缩血管作用及正性心肌肌力作用；促进脑脊液生成，刺激其他调节肽的分泌。病理条件下可促进血管痉挛、降低组织器官营养血流、高浓度时还对心肌有直接毒性，另外还促进钙超载的发生。

2、血管紧张素 II（Ang II）：在休克早期，具有代偿性保护作用，抑制其增加对机体不利；休克晚期抑制组织 Ang II 的过度分泌，则有明显的抗休克作用。

3、血管升压素：也称抗利尿激素。通过抗利尿和缩血管作用可能在休克早期起代偿作用。

4、心房钠尿肽（ANP）：肾素-血管紧张素系统的内源性拮抗剂。强大的利钠、利尿作用外，还有舒张血管、支气管平滑肌作用。休克是 ANP 水平显著升高，以局部激素作用为主，对休克时血压及体液因子的急剧改变可能不起主要作用。并有利于防止急性肺损伤的发生。

5、血管活性肠肽（VIP）：广泛分布于神经系统及胃肠道、肺，具有舒张血管、支气管、消化道平滑肌、促进腺体分泌等作用。VIP 主要由肠产生、肝脏分解、肾脏排泄，正常时不起循环激素作用。休克时，VIP 大量分泌，可起循环激素作用。早期增强心肌收缩力、增加心输出量、改善内脏缺血等；

晚期可能参与低血压、缺血-再灌注损伤的发生。

6、降钙素基因相关肽 (CGRP): 强大的内源性血管舒张剂, 调节胃肠道血流和分泌、蠕动。生理剂量可以促进 ANP 的释放, 调节皮质激素的分泌。正常时 CGRP 不起循环激素作用, 但休克时, 早期可改善小肠以及全身重要脏器的血液供应, 但晚期可参与低血压等损伤。

7、激肽: 包括激肽释放酶原、激肽释放酶、激肽原和激肽组成。代谢产物缓激肽是重要的炎性介质, 可扩张小血管、增高为血管通透性, 促进水中形成。

8、内源性阿片肽: 广泛存在于脑、交感神经节、肾上腺髓质和消化道。对心血管的作用是降低血压, 减少心输出量和减慢心率。休克时升高。可用吗啡受体阻断剂纳络酮治疗休克大鼠, 可明显恢复血压和提高生存率。但纳络酮在抗休克的同时, 可阻断阿片受体而降低休克患者的痛阈, 对创伤性休克慎用。

(三) 炎症介质与全身炎症反应综合征

全身炎症反应综合征 (SIRS): 机体失控的自我持续放大和自我破坏的炎症。表现为播散性炎症细胞活化和炎症介质泛滥到血浆并在原各部位引起全身性炎症。

标准: 机体受到严重侵袭后具备以下各项中的二项或二项以上, SIRS 即可成立:

①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$; ②心率 >90 次/分; ③呼吸 >20 次/分或 $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$; ④白细胞计数 $>12 \times 10^9/\text{L}$, 或 $<4.0 \times 10^9/\text{L}$, 或幼稚粒细胞 $>10\%$ 。

1、SIRS 原因: 严重感染、非感染性打击。感染的细菌以革兰阴性细菌及其产生的内毒素为主。

2、SIRS 的病理生理变化与发病机制

SIRS 时体内主要病理生理变化是全升高代谢状态, 静息时全身耗氧量增高并伴有心输出量增加等高动力循环和多种炎症介质的失控性释放。

(1) 播散性炎症细胞活化:

炎症细胞活化后的特征: 细胞变性; 分泌炎症介质; 细胞表面表达黏附分子或黏附分子激活。SIRS 时, 炎症细胞的活化由原来的只发生在局部损伤, 变为在远隔部位出现。

(2) 促炎介质的泛滥 SIRS 时大量炎症细胞活化后突破了炎症细胞产生炎症介质的自限作用, 通过自我持续放大的级联反应, 产生大量促炎介质。

(3) 促炎-抗炎介质平衡失控: 主要的抗炎介质有 IL-4, IL-10, IL-13, 前列腺素 E_2 、前列环素 (PGI_2), 脂氧素、NO 和膜联蛋白-1 等。

适量的抗炎介质有助于控制炎症, 但抗炎介质产生过量并泛滥入血, 可引起代偿性抗炎反应综合征 (CARS), 导致免疫功能抑制, 增加对感染的易感性。

所谓 CARS 就是感染或创伤时机体产生可引起免疫功能降低和对感染易感性增加的过于强烈的内源性抗炎反应。

炎症局部促炎炎症和抗炎介质一定水平的平衡，有助于控制炎症，维持机体稳态。炎症加重时两种介质均可泛滥入学，导致 SIRS 和 CARS。如 SIRS>CARS，即 SIRS 占优势时，可导致细胞死亡和器官功能障碍。如 CARS>SIRS，即 CARS 占优势时，导致免疫功能抑制，增加对感染的易感性。

如果 SIRS 和 CARS 并存有相互加强，则会导致更加严重的紊乱，成为混合性拮抗反应综合征（MARS）。

严重创伤、感染时，机体防御反应最大的特点是非特异的炎症反应亢进，与此同时，特异性细胞免疫功能却降低。

六、器官功能变化与多器官功能障碍和衰竭

多器官功能障碍（MODS）：指在严重创伤、感染和休克时，原无器官功能障碍的患者同时或在短时间内相继出现两个以上器官系统的功能障碍。

各类型休克中以感染性休克 MODS 的发生率最高。MODS 主要发生于急性危重患者。

※那些原患有某些器官衰竭的慢性病患者以后继发引起另一器官衰竭，如肺原性心脏病、肺性脑病等，均不属于 MODS。

（一）MODS 的发病经过与发病机制

1、MODS 发病经过与临床类型

（1）速发单相型：损伤因子直接引起，原无器官功能障碍的患者同时或在短时间内相继出现两个以上器官系统的功能障碍。器官功能损伤只有一个高峰，故又称原发型。

（2）迟发双相型：常出现在创伤、失血、感染等原发因子（第一次打击）作用经过一定时间或经支持疗法，甚至在休克复苏后。发病过程中有一个相对稳定的缓解期，以后又受到致炎因子的第二次打击发生多器官功能障碍和（或）衰竭。第二次打击常较重。又称继发型。

2、发病机制

原发与继发机制不尽相同。原发型 MODS 由损伤直接引起，与患者的抗损伤-防御反应关系不大。

继发型 MODS 的机制是：

- （1）器官微循环灌注障碍：
- （2）高代谢状态
- （3）缺血-再灌注损伤

（二）各器官系统的功能变化

1、肺功能变化：

SIRS 时肺往往是最先受累的器官。

肺容易受损的原因：（1）肺是全身血液的滤过器；（2）血中活化的中性

粒细胞与肺小血管的内皮细胞黏附；(3) 肺富含巨噬细胞，SIRS 时刻被激活，产生 TNF 等促炎介质，引起炎性反应。

肺部主要的病理特征：(1) 肺泡内毛细血管 DIC、(2) 肺水肿形成、(3) 肺泡微萎陷、(4) 透明膜形成。

ARDS 是以进行性呼吸窘迫、进行性低氧血症、发绀、肺水肿和肺顺应性降低为特征的急性呼吸衰竭。

2、肾功能的变化：

急性肾功能障碍在临床上表现为少尿、无尿，同时伴有高钾血症、代谢性酸中毒和氮质血症，血清肌酐持续高于 $177 \mu\text{mol/L}$ ，尿素氮大于 18mmol/L 。

重度低血容量休克引起的急性肾衰多发生在休克后 1-5 天，属于速发单相型。休克初期发生的急性肾功能衰竭，以肾灌注不足、肾小球滤过为主要原因。

3、心功能的变化

休克患者心功能障碍发生率较低。除心源性休克伴有原发性心功能障碍外，其他类型的休克（非心源性休克），心脏没有原发病，心力衰竭不常见。

非心源性休克发展到一定阶段发生心功能障碍的机制：(1) 冠脉血流量减少，造成心肌缺血缺氧；(2) 危重患者伴有水、电解质代谢与酸碱平衡紊乱，影响心率和心肌收缩力；(3) 心肌抑制因子（MDF）使心肌收缩性减弱。MDF 主要由缺血的胰腺产生。(4) 心肌内 DIC 影响心肌的营养血流，造成局灶性坏死；(5) 细菌毒素，引起心功能抑制。

4、脑功能的变化：

休克晚期，由于血压进行性下降，和 DIC 的出现，脑组织严重缺血、缺氧，能量衰竭。可造成脑水肿和颅内压升高，产生神经症状。

5、胃肠道功能的变化：

主要有胃粘膜损害、肠缺血和应激性溃疡。临床表现为腹痛、消化不良、呕血和黑便等。

6、肝功能的变化：

肝功能障碍主要表现在黄疸和肝功能不全，由创伤和全身感染引起多见。发生率很高。原因：肠道移位、吸收入血的细菌、毒素，首先作用于肝脏。受 LPS 作用，Kupffer 细胞活化，分泌 IL-8，引起中性粒细胞黏附和微血栓形成，导致微循环障碍；另外可分泌 TNF，产生 NO，释放氧自由基等，可直接损伤邻近的细胞。此外，肝脏的嘌呤氧化酶含量多，易发生缺血-再灌注损伤。

7、凝血-纤溶系统功能的改变：开始血液高凝，后来出现 DIC。

8、免疫系统功能变化：MODS 患者血浆补体水平明显变化—C4a 和 C3a 升高，而 C5a 降低。另外由于患者过度表达 IL-4、IL-10、IL-13 等抗炎性介质，

使免疫系统处于全面抑制状态。

七、休克防治的病理生理基础

(一) 病因学防治

(二) 发病学防治

1、纠正酸中毒

2、扩充血容量：输液原则——“需多少，补多少”。必须正确估计补液的总量，有条件的可用 PAWP 和 CVP 来做监测指标。一般应控制 PAWP 在 10mmHg 左右，CVP 不高于 12cmH₂O。血细胞压积控制在 35%-40%。

3、合理应用血管活性药物：一般说来，休克早期宜选择型地署长为血管，但必须在充分扩容基础上使用；休克后期可选用所血管药。

4、防治细胞损伤

5、拮抗体液因子

6、防治器官功能障碍与衰竭。

(三) 支持与保护疗法

第十三章 缺血-再灌注损伤

缺血-再灌注损伤：恢复血液再灌注后，部分患者细胞功能代谢障碍及结构破坏反而加重，因而将这种血液再灌注使缺血性损伤进一步加重的现象称为缺血-再灌注损伤。

氧反常 (oxygen paradox)：实验研究发现，用低氧溶液灌注组织器官或在缺氧条件下培养细胞一定时间后，再恢复正常氧供应，组织及细胞的损伤不仅未能恢复，反而更趋严重。

钙反常 (calcium paradox)：预先用无钙溶液灌注大鼠心脏 2 分钟，再用含钙溶液进行灌注时，心肌细胞酶释放增加、肌纤维过渡收缩及心肌电信号异常，称为钙反常。

pH 反常 (pH paradox) 缺血引起的代谢性酸中毒造成细胞功能及代谢紊乱，但在再灌注时迅速纠正缺血组织的酸中毒，反而会加重细胞损伤，这称为 pH 反常。

第一节 缺血-再灌注损伤的原因及条件

一、原因：凡是在组织器官缺血基础上的血液再灌注都可能成为缺血-再灌注损伤的发病原因。

二、条件：

1、缺血时间：过短与过长都不易发生再灌注损伤。

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、需氧程度：对氧需求高的器官，如心、脑等，易发生再灌注损伤。

4、再灌注条件：低压、低温（25度），低 pH，低钠，低钙液灌流，可使心肌再灌注损伤减轻、心功能迅速恢复。

第二节 缺血-再灌注损伤的发生机制

目前主要认为与氧自由基生成、钙超载和白细胞激活有关。

一、自由基作用

（一）自由基概念、类型

自由基：是在外层电子轨道上含有单个不配对电子的原子、原子团和分子的总称。

类型：非脂质氧自由基—超氧阴离子和羟自由基（OH·），NO。

脂质自由基—氧自由基与多不饱和脂肪酸作用后产生的中间代谢产物，如脂氧自由基（LO·）、脂过氧自由基（LOO·）

活性氧：一类由氧形成、化学性质较基态氧活泼的含氧代谢物质，包括氧自由基和非自由基物质，如单线态氧（ 1O_2 ）和 H_2O_2 。 H_2O_2 氧化能力很强，易接受一个电子生成 OH·。

（二）自由基代谢

生理状态下，98%的氧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，仅 1%-2%的氧经单电子还原成超氧阴离子，这是其他自由基和活性氧产生的基础。

Fenton 反应：超氧阴离子可在 Fe^{3+} 或 Cu^{2+} 的催化下与 H_2O_2 反应生成 OH·，这种由金属离子催化的反应称为 Fenton 反应。

自由基参与体内的电子转移、杀菌和物质代谢。

（三）缺血-再灌注时氧自由基生成增多的机制

1、黄嘌呤氧化酶途径：

黄嘌呤氧化酶及其前身黄嘌呤脱氢酶主要存在于毛细血管内皮细胞内。

组织缺氧时，黄嘌呤脱氢酶在 Ca^{2+} 的存在下，转变为黄嘌呤氧化酶。黄嘌呤氧化酶在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，释放出大量电子，生成大量自由基（超氧阴离子和 H_2O_2 。 H_2O_2 经过 Fenton 反应转变成活性更强的 OH·。

2、中性粒细胞：中性粒细胞在吞噬活动增加时耗氧量增加，其摄入 O_2 的大部分在 NADPH 氧化酶和 NADH 氧化酶催化下，接受电子形成氧自由基，杀灭病原微生物。

呼吸爆发：再灌注期组织重新获得 O_2 供应，激活的中性粒细胞耗氧量显著增加，产生大量氧自由基，称为呼吸爆发（respiratory burst）或氧爆发，造成细胞损伤。

3、线粒体：再灌注时，线粒体氧化磷酸化功能障碍，损伤的电子传递链成为氧自由基的重要来源。

(四) 自由基的损伤作用

1、膜脂质过氧化增强:

膜损伤是自由基损伤细胞的早期表现。

自由基对磷脂膜的损伤作用主要表现——与膜内多价不饱和脂肪酸作用，形成脂质自由基和过氧化物，造成损害。

膜脂质氧化的主要损害表现:

(1) 破坏膜的正常结构: 使膜不饱和脂肪酸减少，不饱和脂肪酸/蛋白质比例失调，细胞外 Ca^{2+} 内流增加

(2) 间接抑制膜蛋白功能: 使脂质之间形成交联和聚合，间接抑制膜蛋白功能，导致胞浆 Na^+ ， Ca^{2+} 浓度升高，造成细胞肿胀和钙超载。还可以影响细胞信号转导。

(3) 促进自由基及其他生物活性物质生成: 激活磷脂酶 C、D，进一步分解膜磷脂，催化花生四烯酸代谢反应，并形成多种生物活性物质——前列腺素等

(4) 减少 ATP 生成。损伤线粒体。

2、抑制蛋白质功能: 自由基使蛋白和酶的巯基氧化，形成二硫键。血中氧化性谷胱甘肽含量升高，是氧自由基攻击蛋白质巯基的代谢标志。

3、破坏核酸及染色体: 80%是由 $\text{OH}\cdot$ 所致。

通过检测丙二醛的含量可以反映脂质过氧化的程度。

二、钙超载

细胞内钙主要存储于在线粒体和肌浆网，胞浆游离钙浓度低于 $0.1 \mu\text{mol/L}$ 。

钙超载: 各种原因引起的细胞内含钙量异常增多并导致细胞结构损伤和功能代谢障碍的现象。

(一) 细胞内钙超载的机制:

钙超载主要发生在再灌注期，且主要原因是由于钙内流增加，而不是钙外流减少。

1、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换异常: 正常生理条件下， $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白以正向转运的方式将胞浆 Ca^{2+} 运出细胞，与肌浆网和细胞膜钙泵一同维持心肌细胞静息状态时的低钙浓度。在细胞内 Na^+ 明显升高或膜正电位的情况下， $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白以反向转运的方式将细胞内 Na^+ 排出， Ca^{2+} 进入细胞。在正常细胞，反向转运的模式仅在动作电位达到峰值时短暂发生。

但在缺血-再灌注损伤和钙反常时， $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白反向转运增强，成为 Ca^{2+} 进入细胞内的主要途径。

(1) 细胞内 Na^+ 升高可直接激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白 (这是再灌注时激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白的主要因素);

(2) 细胞内 H^+ 升高间接激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白 (高 H^+ 首先激活 Na^+/H^+ 交换蛋

白);

(3) 蛋白激酶 C (PKC) 活化间接激活 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白。缺血-再灌注损伤时, 内源性儿茶酚胺释放增加, α_1 肾上腺素能受体激活 G 蛋白-磷脂酶 C 介导的信号转导通路, 促进磷脂酰肌醇分解, 生成 IP_3 和 DG。 IP_3 促进细胞内 Ca^{2+} 释放, DG 经激活 PKC 促进 Na^+/H^+ 交换, 进而增加 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白, 使胞浆内 Ca^{2+} 浓度升高。

β 肾上腺素能受体兴奋通过激活 L 型钙通道, 引起钙超载。

2、生物膜损伤: 细胞膜损伤—膜通透性增加; 线粒体及肌浆网膜损伤。

(二) 钙超载引起再灌注损伤的机制

1、线粒体功能障碍: 线粒体过多摄入 Ca^{2+} , 增加 ATP 消耗, 同时 Ca^{2+} 与含磷酸根的化合物结合, 形成不溶性磷酸钙, 干扰氧化磷酸化, 使 ATP 生成减少。

2、激活多种酶: 促进膜磷脂分解等。

3、再灌注性心律失常: 通过 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换形成一过性内向电流, 在心肌动作电位后形成延迟后除极。

4、促进氧自由基生成。细胞内 Ca^{2+} 增加, 增强了黄嘌呤氧化酶活性。

5、肌原纤维过度收缩。

三、白细胞的作用

无复流现象 (no-reflow phenomenon): 心肌局部缺血一段时间后, 恢复血流时, 部分缺血区并不能得到充分的血液灌流。中性粒细胞激活及其致炎细胞因子的释放是引起微血管床及血液流变学改变和产生无复流现象的病理生理学基础。

(一) 再灌注时白细胞激活

白细胞激活的主要机制:

1、再灌注损伤, 大量趋化因子, 吸引中性粒细胞聚集于缺血区的血管内。

2、再灌注期, 激活的中性粒细胞也释放具有趋化作用的炎性介质, 如白介素等。

3、再灌注期: 中性粒细胞和血管内皮细胞表达黏附分子增加。黏附分子指由细胞合成的、可促进细胞与细胞之间、细胞与细胞外基质之间黏附的一大类分子的总称。如整合素、选择素、细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子等。

(二) 中性粒细胞介导的再灌注损伤

1、微血管损伤:

(1) 白细胞黏附—微血管血流阻塞

(2) 血管内皮细胞肿胀—微血管狭窄

(3) 自由基损伤和中性粒细胞黏附—微血管通透性增加。

2、细胞损伤: 大量致炎物质的释放。

第三节 缺血-再灌注损伤时机体的功能及代谢变化

一、心脏缺血-再灌注损伤的变化

(一) 心功能变化

1、再灌注性心律失常：其中以室性心律失常，特别是室性心动过速和室颤最常见。

机制：可能与心肌 Na^+ 和 Ca^{2+} 负荷过度及动作电位时程的不均一性。另外，再灌注时产生的磷脂肌醇通过作用于 K_{ATP} 促进心律失常的持续存在 (K_{ATP} 通道开放增加，使动作电位时程更加缩短)。

再灌注后缺血区和缺血边缘区心肌动作电位时程的不一致性增强了心肌折返，可能是发生室颤的主要因素。缺血 20-30 分钟正是心肌发生可逆性与不可逆性损伤的交叉点，细胞的不均一性最强，心室纤颤几率最高。

2、心肌舒缩功能降低：心输出量减少，LVEDP 升高。

心肌顿抑(myocardial stunning)：心肌并未因缺血发生不可逆损伤，但在再灌注血流已经恢复或基本恢复正常后一定时间内心肌出现的可逆性收缩功能降低的现象。

心肌顿抑发生的机制主要是自由基爆发生成和钙超载，另外与 ATP 减少和 Ca^{2+} 敏感性增高也有关。

3、心肌代谢变化：ATP 等高能磷酸化合物含量降低，AMP、腺苷等降解产物增加。氧化型谷胱甘肽含量进行性增加，还原型谷胱甘肽含量减少，提示再灌注时活性氧产生增多。

4、心肌超微结构的变化：出现各种损害。

二、脑缺血再灌注损伤的变化

1、细胞代谢变化：乳酸明显增加。缺血期 cAMP 含量增加，而 cGMP 含量减少。再灌注后脑内 cAMP 进一步增加，cGMP 进一步下降，提示缺血再灌注时脂质过氧化反应增强。

2、组织学变化：脑水肿及脑细胞坏死。

三、其他组织器官的损害

严重肠缺血-再灌注损伤的特征是粘膜损伤。

肾：血清肌酐明显增高，表明肾功能严重受损。以急性肾小管坏死最为严重。

第四节 防治缺血-再灌注损伤的病理生理学基础

一、减轻缺血性损伤，控制再灌注条件

低压、低流、低温、低 pH、低钠及低钙液灌注可减轻损伤。

二、改善缺血组织代谢：外源性 ATP，细胞色素 C。

三、清除自由基

（一）低分子清除剂

1、存在于细胞脂质部分的自由基清除剂：维生素 E 和维生素 A。

维生素 E 能还原超氧阴离子和单线态氧、脂质自由基等。

维生素 A 是单线态氧的有效清除剂并能抑制脂质过氧化。

2、存在于细胞内外水相中的自由基清除剂：半胱氨酸、维生素 C，还原型谷胱甘肽和 NADPH 等。

（二）酶性清除剂：

1、过氧化氢酶（CAT）及过氧化物酶：细胞内，清除 H_2O_2

2、超氧化物歧化酶（SOD）：金属蛋白，歧化超氧阴离子生成 H_2O_2 。SOD 作用的重要意义在于清除 H_2O_2 和 $OH\cdot$ 的前身超氧阴离子，从而保护细胞不受毒性自由基的损伤。

$OH\cdot$ 清除剂：二甲基亚砷。

四、减轻钙超负荷：钙拮抗剂的使用。

第十四章 心功能不全

心功能不全包括代偿阶段和失代偿阶段，心力衰竭属于失代偿阶段。

在各种致病因素的作用下，心脏的收缩和（或）舒张功能发生障碍，使心输出量绝对或相对下降，以致不能满足机体代谢需要的病理生理过程称为心力衰竭。

第一节 心力衰竭的病因、诱因和分类

一、病因

（一）原发性心肌舒缩功能障碍：冠心病、心肌炎等引起心肌损害以及 $VitB_1$ 缺乏、缺血、缺氧等引起的代谢异常等因素造成。

（二）心脏负荷过度

A. 压力负荷 (pressure load) 过度

心室收缩时承受的负荷称为压力负荷或后负荷

B. 容量负荷 (volume load) 过度

心室舒张时承受的负荷称为容量负荷或前负荷，常见于瓣膜关闭不全，高动力循环状态等。

二、诱因

增加心肌耗氧或减少心肌供氧

（一）全身感染

（二）电解质及酸碱平衡紊乱

1、酸中毒：（1） H^+ 竞争性抑制 Ca^{2+} 与心肌肌钙蛋白结合，抑制 Ca^{2+} 内流和肌浆网 Ca^{2+} 的释放；（2） H^+ 抑制肌球蛋白 ATP 酶活性；（3）使毛细血管前括约肌松弛，而小静脉张力不变，导致微循环出现灌多流少，回心血

量减少。

2、高钾血症：抑制心肌动作电位复极化期 Ca^{2+} 内流；还可引起心肌传导性降低，并导致单向阻滞和传导缓慢，因而容易造成兴奋折返。

(三) 妊娠与分娩：妊娠期血容量增加，特别是血浆容量增加比红细胞增加更多，出现**稀释性贫血**，加上心率加快和心搏出量增大，使机体处于**高动力循环状态**，心脏负荷加重。分娩时，宫缩疼痛，精神紧张，使交感-肾上腺髓质系统兴奋，一方面使静脉回流增加，心脏前负荷加大；另一方面外周小血管收缩，阻力增加，后负荷增大。

(四) 心律失常：特别是快速型心律失常，一方面由于舒张期缩短冠脉血流不足；另一方面由于心率加快，使心肌耗氧量增加。两者综合作用使心泵功能下降。

第二节 心力衰竭的分类

一、根据心力衰竭的发病部位

(一) 左心衰竭

(二) 右心衰竭

(三) 全心衰竭

二、根据心力衰竭的发展速度

(一) 急性心力衰竭

(二) 慢性心力衰竭

三、根据心力衰竭病情程度

(一) 轻度心力衰竭

安静或轻体力活动时可不出现心力衰竭的症状和体征。

(二) 中度心力衰竭

轻体力活动时出现心力衰竭的症状和体征。

(三) 重度心力衰竭

安静情况下即可出现心力衰竭的症状和体征。

四、根据心输出量的高低

(一) 低输出量性心力衰竭：常见于冠心病、心肌炎、高血压病、心瓣膜病等引起的心衰。

(二) 高输出量性心力衰竭

心衰发生时心输出量较发病前有所下降，但其值仍属正常，甚至高于正常，故称为高输出量性心力衰竭。造成这类心衰的主要原因是高动力循环状态。常见于甲亢、严重贫血、妊娠、脚气病、动静脉瘘。

五、根据心肌收缩与舒张功能障碍

(一) 收缩功能不全性心力衰竭

(收缩性衰竭)

(二) 舒张功能不全性心力衰竭
(舒张性衰竭)

第三节 心力衰竭的发病机制

一、心肌收缩功能障碍

(一) 心肌收缩相关蛋白质的破坏

1. 心肌细胞坏死

当心肌细胞受到各种严重的损伤因素作用后，心肌细胞发生坏死。引起心肌细胞坏死最常见的原因是急性心肌梗死。

2. 心肌细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是指由体内外因素触发细胞内预存的死亡程序而导致的细胞死亡过程。

心衰过程中的许多病理因素如氧化应激、前后负荷过重、某些细胞因子等可诱导心肌细胞凋亡。

对来自心力衰竭病人心肌标本的研究也证实，心肌凋亡指数(apoptotic index)高达 35.5%，而对照仅 0.2%—0.4%。

可引起心肌细胞凋亡的因素：

(1) 氧化应激：

(2) 细胞因子

(3) 钙稳态失衡

(4) 线粒体功能异常

(二) 心肌能量代谢紊乱

1. 心肌能量生成障碍

最常见的原因是心肌缺血、缺氧。VitB₁缺乏可导致丙酮酸氧化脱羧障碍也可使 ATP 生成减少。

2. 心肌能量利用障碍

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(α α)组成，活性最高；V 2 由 α 及 β 肽链(α β)组成，活性次之；V 3 由两条 β 链(β β)组成，活性最低。

过度肥大的心肌其肌球蛋白头部 ATP 酶的活性下降，原因是该酶的肽链结构发生变异，由原来高活性的 V1 型 ATP 酶逐步转变为低活性的 V3 型 ATP 酶。

(三) 心肌兴奋—收缩耦联障碍

1、肌浆网处理 Ca²⁺ 功能障碍

肌浆网通过摄取、储存和释放三个环节来调节胞内的 Ca²⁺浓度，心衰时肌浆网对钙处理功能紊乱，导致心肌兴奋-收缩耦联障碍。

(1) 肌浆网摄取 Ca²⁺能力减弱：

心肌缺血缺氧，ATP 供应不足，肌浆网 Ca^{2+} 泵活性减弱可导致肌浆网从胞浆中摄取 Ca^{2+} 的能力下降。

(2) 肌浆网储存 Ca^{2+} 减少：

心力衰竭时肌浆网 Ca^{2+} 泵的摄钙能力下降，而线粒体摄取 Ca^{2+} 反而增多，不利于肌浆网的钙储存，导致心肌收缩时释放到胞浆中的 Ca^{2+} 减少，心肌收缩性减弱。

(3) 肌浆网 Ca^{2+} 释放量下降：

Ry-受体(ryanodin receptor, RyR)是肌浆网上重要的 Ca^{2+} 释放通道，心衰时，RyR 蛋白及 RyR 的 mRNA 均减少，使肌浆网 Ca^{2+} 释放能力下降。

2、 Ca^{2+} 内流障碍

Ca^{2+} 内流的主要途径有两条：经过 Ca^{2+} 通道内流；经过 $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交换体内流。

Ca^{2+} 通道分为“电压依赖性” Ca^{2+} 通道和“受体操纵性” Ca^{2+} 通道。

伴有严重心肌肥大的心力衰竭，其心肌内去甲肾上腺素含量降低，心肌膜 β -受体密度相对减少，腺苷酸环化酶活性降低，“受体操纵性” Ca^{2+} 通道关闭， Ca^{2+} 内流受阻。

细胞外液的 K^+ 与 Ca^{2+} 在心肌细胞膜有竞争作用，因此高钾血症时 K^+ 可阻止 Ca^{2+} 的内流。

3. 肌钙蛋白与 Ca^{2+} 结合障碍

各种原因引起的心肌细胞酸中毒时，由于 H^+ 与肌钙蛋白的亲合力比 Ca^{2+} 大，使 Ca^{2+} 无法与肌钙蛋白结合。

4. 心肌内去甲肾上腺素含量减少

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” Ca^{2+} 通道，使其开放而 Ca^{2+} 内流。

肥大而衰竭的心肌内去甲肾上腺素含量减少的机制：

①去甲肾上腺素合成减少

酪氨酸羟化酶活性降低；

心脏重量的增加超过了支配心脏的交感神经元轴突的生长；

②去甲肾上腺素消耗增加

(四) 心肌肥大的不平衡生长

心肌肥大超过限度(成人心脏重量 $>500\text{g}$ 或左室重量 $>200\text{g}$)，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。

1. 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下降，使心肌去甲肾上腺素含量减少；

2. 肥大心肌因毛细血管数量增加不足，常处于供血供氧不足的状态；

3. 心肌线粒体数量不能随心肌肥大成比例地增加，导致能量生成不足；
4. 肥大心肌的肌球蛋白 ATP 酶活性下降，心肌能量利用障碍。
5. 肥大心肌的肌浆网处理 Ca^{2+} 功能障碍

二、心肌舒张功能障碍

（一）钙离子复位延缓

心肌收缩完毕后，产生正常舒张的首要因素是胞浆中 Ca^{2+} 浓度要迅速降至“舒张阈值”，即从 10^{-5} mol/L 降至 10^{-7} mol/L，这样 Ca^{2+} 才能与肌钙蛋白脱离，肌钙蛋白恢复原来的构型。

（1）在 ATP 供应不足时，舒张时肌膜上的钙 ATP 酶不能迅速将胞浆内 Ca^{2+} 向胞外排出，肌浆网钙泵不能将胞浆中的 Ca^{2+} 重摄回去，肌钙蛋白与 Ca^{2+} 仍处于结合状态，心肌无法充分舒张。（2） Na^{+} - Ca^{2+} 交换体与 Ca^{2+} 亲和力下降， Ca^{2+} 外排减少。

（二）肌球-肌动蛋白复合体解离障碍

正常的心肌舒张过程，要求肌球-肌动蛋白体解离，恢复到收缩前的位置。在 ATP 参与下肌球-肌动蛋白复合体才能解离为肌球蛋白-ATP 和肌动蛋白。心力衰竭时，①由于 Ca^{2+} 与肌钙蛋白的亲和力增加，使钙难以解离；②ATP 缺乏，使肌动-肌球蛋白复合体难以分离。

（三）心室舒张势能减少

心衰时，由于心肌收缩性减弱，收缩时心室几何结构改变不明显，产生舒张势能减少，影响心室充分舒张。

（四）心室顺应性降低

三、心脏各部舒缩活动的不谐调性

破坏心脏舒缩活动协调性最常见的原因是各种类型的心律失常。

第四节 心力衰竭时机体的代偿

一、心脏的代偿反应

（一）紧张源性扩张

心室容量加大并伴有收缩力增强的心脏扩张。

根据 Frank—starling 定律，心肌收缩力在一定范围内随着心肌纤维初长度的增加而增强。

（一）心率加快

代偿反应机制：1、 $\text{CO} \downarrow \rightarrow \text{BP} \downarrow \rightarrow$ 颈动脉窦和主动脉弓上的压力感受器传入冲动 $\downarrow \rightarrow$ 压力感受性反射活动 $\downarrow \rightarrow$ 心迷走神经兴奋性 \downarrow ；2、心衰时，心室舒张末期容积增大，心房瘀血，压力上升，刺激“容量感受器”，引起交感神经兴奋，心率加快。

当心率过快时 (>180 次/分), 可促使心力衰竭的发生:

①由于舒张期缩短影响冠脉灌注, 导致心室充盈不足及心肌缺血, 心输出量下降;

②心肌耗氧量增加。

(二) 心脏扩张

1、紧张源性扩张: 起代偿作用

心室容量加大并伴有收缩力增强的心脏扩张。

根据 Frank--starling 定律, 心肌收缩力在一定范围内随着心肌纤维初长度的增加而增强。最适初长度为 2.2um。

2、肌源性扩张: 代偿失调后出现的扩张。

(三) 心肌肥大

心肌肥大是指心肌细胞体积增大, 重量增加。

1、向心性肥大(concentric hypertrophy)

在长期压力负荷作用下, 心肌纤维呈并联性增生—肌纤维变粗, 心室厚度增加, 心腔无明显扩大, 室腔直径与室壁厚度的比值小于正常。。

2、离心性肥大(eccentric hypertrophy)

在长期容量负荷作用下, 心肌纤维呈串联性增生—肌纤维长度增加, 心腔明显扩大。

意义: 由于整个心脏重量增加, 所以心脏总的收缩力加强。

二、心外代偿反应

(一) 血容量增加

1、降低肾小球滤过率

2、增加肾小管对水钠的重吸收

A. 肾素—血管紧张素—醛固酮系统

B. 抗利尿激素 ↑

C. 心房利钠因子(atrial natriuretic factor, ANF) ↓

(二) 血流重分布

交感—肾上腺髓质系统兴奋

(三) 红细胞增多

肾合成红细胞生成素增多

(四) 组织细胞利用氧的能力增强

细胞线粒体数量增多

肌肉中的肌红蛋白含量增多

三、神经-体液的代偿反应

交感—肾上腺髓质系统最先被激活, (1) 然后肾血管的收缩又可激活 RAS

系统；(2)可刺激垂体后叶大量释放ADH。

白细胞呼吸爆发：产生大量自由基。

第五节 心力衰竭临床表现的病理生理基础

一、肺循环充血

左心衰竭时，可引起不同程度的肺循环充血，主要表现为各种形式的呼吸困难和肺水肿。

病理生理基础：左室收缩功能↓，负荷过重或顺应性↓→左心室舒张末期压力↑→左房压↑→肺静脉回流障碍→肺循环毛细血管静压↑→肺充血

主要表现：

(一) 呼吸困难

1、劳力性呼吸困难

是指伴随着体力活动而出现的呼吸困难，休息后自行消失。其发生机制包括：

- (1) 肺顺应性降低；
- (2) 肺泡通气/血流比值失调，引起低氧血症；
- (3) 支气管粘膜水肿，使呼吸道阻力增大；
- (4) 肺毛细血管压力增高，刺激肺泡毛细血管感受器。

2、端坐呼吸

- (1) 端坐时部分血液因重力关系转移到躯体下半部，使肺淤血减轻；
- (2) 端坐时膈肌位置相对下移，胸腔容积增大，肺活量增加；
- (3) 平卧位时身体下半部的水肿液吸收入血增多，而端坐位则可减少水肿液的吸收，肺淤血减轻。

3、夜间阵发性呼吸困难

患者夜间入睡后突感气闷被惊醒，称为夜间阵发性呼吸困难(paroxysmal nocturnal dyspnea)。其发生机制如下：

- (1) 入睡后由于中枢神经系统处于相对抑制状态，反射的敏感性降低；
- (2) 入睡后，迷走神经相对兴奋，使支气管收缩；
- (3) 患者平卧后，下半身静脉回血增多，使肺淤血、水肿加重。

(二) 肺水肿

1、毛细血管静压升高

2、毛细血管通透性增大：缺氧→毛细血管通透性增大；毛细血管流体静压升高→血管内皮细胞间隙增大→通透性增大；进入肺泡的水肿液可稀释肺泡表面活性物质→肺泡表面张力增大→毛细血管内液体成分被吸入肺泡

中。

二、体循环瘀血

(一) 静脉淤血和静脉压升高:

临床表现: 颈静脉怒张, 臂肺循环时间延长, 肝颈静脉返流征 (+)。

造成静脉瘀血的主要原因: 水钠潴留, 血容量扩大; 右心房压力升高, 静脉回流受阻。

(二) 水肿: 心性水肿—水钠潴留和毛细血管静压升高造成。

(三) 肝肿大压痛和肝功能异常

三、心输出量不足

心衰最具特征性的血流动力学变化是心输出量绝对或相对减少。

症状与体征

(一) 皮肤苍白或发绀

(二) 疲乏无力、失眠、嗜睡

(三) 尿量减少

(四) 心源性休克

第六节 心力衰竭的防治原则

一、防治基本病因, 消除诱因

二、改善心脏舒缩功能

(一) 增强心肌收缩功能: 毛地黄制剂、拟交感胺类 (多巴胺), 磷酸二酯酶抑制剂等。

(二) 改善心肌舒张性能: 钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂、硝酸酯类。

三、减轻心脏前、后负荷

(一) 降低心脏后负荷: ACEI, ARB, 钙拮抗剂, 动脉血管扩张剂 (肼苯哒嗪)

(二) 调整心脏前负荷

四、控制水肿。

第十五章 肺功能不全

呼吸衰竭定义: 指外呼吸功能严重障碍, 导致 PaO_2 降低或伴有 PaCO_2 增高的病理过程。

诊断呼吸衰竭的血气标准: PaCO_2 低于 60mmHg, 伴有或不伴有 PaCO_2 高于 50mmHg。

血气的特点:

- 1、正常人 PaO_2 随年龄的增长而有所降低, 与运动和海拔高度有关系
- 2、 PaCO_2 极少受年龄影响, 正常范围为 35-45mmHg。
- 3、 PaO_2 低于 60mmHg 不一定是呼吸衰竭。
- 4、老年人的 PaCO_2 比年轻人低是因为通气/血流比例不平衡的肺泡多。
- 5、由于 PaCO_2 弥散快, 所以 PaCO_2 与 P_ACO_2 通常是相等的。

根据 PaCO_2 是否升高, 可将呼吸衰竭分为低氧血症型 (I 型) 和伴有低氧血症的高碳酸血症型 (II 型)。

根据发病机制不同, 分为通气性和换气性。

根据发病部位不同, 分为中枢性和外周性。

根据发病缓急, 分为急性和慢性呼吸衰竭。

一、病因和发病机制

肺通气或 (和) 肺换气功能严重障碍的结果。

(一) 肺通气障碍

包括限制性和阻塞性通气不足。

※ 限制性通气不足: 指吸气时肺泡的扩张受限引起的肺泡通气不足。原因多种。

※ 阻塞性通气不足: 指气道狭窄或阻塞所致的通气障碍。

- 1、影响气道阻力的因素最主要的是气道内径。
- 2、生理情况下, 气道阻力 80% 以上在直径大于 2mm 的支气管与气管, 不足 20% 位于直径小于 2mm 的外周小气道。
- 3、气道阻塞分为中央性和外周性

(1) 中央性: 气管分叉处以上的气道阻塞。

阻塞位于胸外 (声带麻痹、炎症、水肿等) ---- 吸气性呼吸困难。

阻塞位于胸内 ---- 呼气性呼吸困难。

(2) 外周性: COPD 等引起, 主要表现为呼气性呼吸困难。

气道内压与胸内压相等的气道部位称为 “等压点”。

外周性气道阻塞引起呼气性呼吸困难的机制: 用力呼气时胸内压和气道内压均高于大气压, 呼出气道上, 等压点下游端的气道内压低于胸内压, 所以气道可能被压缩。正常人气道的等压点位于有软骨环支撑的大气道, 因此不会使大气道闭塞。

慢支、肺气肿都可引起呼气性呼吸困难。

(二) 肺换气功能障碍

包括弥散障碍、肺泡通气与血流比例失调以及解剖分流增加。

- 1、弥散障碍: 肺泡膜面积减少或肺泡膜异常增厚和弥散时间缩短引起的气

体交换障碍。

● 常见原因:

肺泡膜面积减少: 肺泡膜特点-储备量大, 所以只有当面积减少一半以上时, 才会发生换气障碍; 常见于肺实变、肺不张、肺叶切除等。

肺泡膜厚度增加: 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。

● 此时的血气变化: 静息时一般不出现异常一原因是血液流经肺泡毛细血管的时间约为 0.75s, 而血液氧分压只需 0.25s 就可升至肺泡氧分压水平。所以, 即使肺泡膜病变时, 弥散速度减慢, 但在静息时仍可达到血气与肺泡气的平衡。

体力负荷增加时, 血液和肺泡接触时间过去缩短, 因而导致低氧血症。但不会导致 PaCO₂ 升高。

2、肺泡通气与血流比例失调: 这是肺部疾患引起呼衰最常见和最重要的机制。

正常成人直立时, 肺泡通气量自上而下增加, 肺血流量自上而下增加, 但肺部的 V_A/Q 自上而下降低。V_A/Q 的平均值为 0.8。肺尖部可达 3.0, 肺底部仅有 0.6。这种生理性的肺泡通气与血流比例不协调是造成正常 PaO₂ 比 P_AO₂ 稍低的主要原因。

(1) 部分肺泡通气不足: 支气管哮喘、慢支、阻塞性肺气肿等引起阻塞性通气障碍, 以及肺纤维化、肺水肿等引起的限制性通气障碍。

病变部分肺泡通气明显减少, 血流未相应减少(或增多), 使 V_A/Q 显著降低。造成类似动-静脉短路的表现, 成为功能性分流, 又称静脉血掺杂。

此时的动脉血气改变: 病变区 V_A/Q 可低达 0.1 以下, 血流氧分压与氧含量降低、而二氧化碳分压和含量则增高; 代偿区 V_A/Q 显著大于 0.8, 血流氧分压显著升高, 氧含量增加很少(氧离曲线特性决定), 二氧化碳分压与含量显著降低。两部分混合后的血液, 氧含量和氧分压均降低, 二氧化碳分压和含量可正常。在某些情况下, PaCO₂ 也可高于或低于正常。

(2) 部分肺泡血流不足: 肺动脉栓塞、DIC、肺动脉炎、肺血管收缩等。

V_A/Q 显著大于正常, 患者肺泡血流少而通气多, 肺泡通气不能充分被利用, 成为死腔样通气。正常人生理死腔约占潮气量的 30%。

此时的血气改变: 病变区 V_A/Q 高达 10 以上, 流经的血液 PaO₂ 显著升高, 但氧含量增加很少; 健康肺区 V_A/Q 低于正常, 氧分压和氧含量均降低, 二氧化碳分压和含量均明显增高。混合后的动脉血 PaO₂ 降低, PaCO₂ 的变化取决于代偿性呼吸增强的程度。

3、解剖分流增加

解剖分流正常情况下存在。解剖分流的血液未经过气体交换, 故称为真性分流。

支气管扩张症时，伴有支气管血管扩张和动-静脉短路开放，使解剖分流增加，静脉血掺杂异常增多，而导致呼衰。

肺实变和肺不张时，类似解剖分流，实际为功能性的分流。

吸入纯氧可有效提高功能性分流的 PaO_2 ，而对真性分流无明显作用。

ARDS 与呼衰：

急性肺损伤引起 I 型呼衰的机制：肺弥散功能障碍、肺内分流和死腔样通气。通气血流比例失调是最主要的发病机制。

急性肺损伤的病理生理基础是：广泛的肺泡-毛细血管膜损伤。

ARDS 肺的病理变化：严重的肺间质水肿和肺泡水肿；II 型肺泡上皮细胞凋亡坏死；出血、肺不张、微血栓、纤维化；肺泡透明膜形成。

COPD 与呼衰：

COPD 引起呼衰的共同特征是管径小于 2mm 的小气道阻塞和阻力增高。

引起呼衰的机制：

- 1、阻塞性通气障碍：
- 2、限制性通气障碍
- 3、弥散功能障碍
- 4、肺泡通气与血流比例失调

血气： PaO_2 下降， $PaCO_2$ 升高，二者不呈一定比例关系

二、呼吸衰竭时主要的代谢功能变化

（一）酸碱平衡及电解质紊乱

I 型和 II 型呼衰时均有低氧血症，因此均可引起代谢性酸中毒

II 型呼衰时还存在高碳酸血症，因此可合并呼吸性酸中毒

ARDS 由于代偿性呼吸加深加快，可出现代谢性酸中毒和代谢性碱中毒。

- 1、代谢性酸中毒时电解质的变化：高血钾；高血氯
- 2、呼吸性酸中毒时：II 型呼衰—高血钾和低血氯。造成低血氯的主要原因：红细胞内的 HCO_3^- 与胞外的 Cl^- 交换；酸中毒肾小管上皮细胞产生 NH_3 增多， $NaHCO_3$ 重吸收增多，使尿中 NH_4Cl 和 $NaCl$ 排出增加。

当呼酸合并代酸时，血氯可正常。

- 3、呼吸性碱中毒时：低血钾，高血氯。

（二）呼吸系统变化

1、 PaO_2 降低引起呼吸运动增强：小于 60mmHg 时明显；30mmHg 时肺通气最大

2、但是缺氧对呼吸中枢有直接抑制作用，当 PaO_2 小于 30mmHg 时，抑制作用大于反射性兴奋作用，从而使呼吸抑制

3、 PaCO_2 升高作用于中枢化学感受器，引起呼吸加深加快

4、但 PaCO_2 超过 80mmHg 时，则抑制呼吸中枢，此时呼吸运动主要靠低氧分压对血管化学感受器的刺激得以维持，因而，此种情况下，进行氧疗时，只能吸入 30% 的氧，以免缺氧完全被纠正后反而抑制呼吸，加重高碳酸血症。

5、呼吸运动也发生变化，最常见的是潮式呼吸。

（三）循环系统变化

缺氧和二氧化碳潴留直接抑制心脏活动，并使血管扩张（除肺血管外）。

呼衰累及心脏可导致肺源性心脏病。主要是各种因素导致的慢性肺动脉高压，从而逐渐形成肺源性心脏病。

（四）中枢神经系统变化

中枢神经系统对缺氧最敏感，

1、当 PaO_2 降至 60mmHg，可出现智力和视力轻度减退；

2、降至 40~50mmHg 时，出现一系列神经精神症状。

3、 CO_2 潴留使 PaCO_2 超过 80mmHg 时，可造成二氧化碳麻醉。

4、呼衰引起肺性脑病

II 型呼衰引起肺性脑病的机制：（1）酸中毒和缺氧扩张脑血管，脑间质水肿、脑细胞水肿、颅内压增高，血管内凝血；（2）酸中毒和缺氧对脑细胞的作用：增加谷氨酸脱羧酶的活性，使 γ -氨基丁酸增多，导致中枢抑制；增强磷脂酶活性，使溶酶体水解酶释放，引起神经细胞和组织的损伤。

部分肺性脑病患者，可能因为发生代谢性碱中毒所致。

（五）肾功能变化

肾结构往往无明显改变—功能性肾功能衰竭。机制是由于缺氧与高碳酸血症反射性地通过交感神经使肾血管收缩，肾血流量严重减少所致。

（六）胃肠变化

胃肠粘膜糜烂、坏死、出血与溃疡形成。机制：严重缺氧造成胃壁血管收缩，降低胃粘膜屏障作用； CO_2 潴留增强胃壁细胞碳酸酐酶活性，使胃酸分泌增多，以及患者合并的休克或 DIC 等。

三、呼衰防治的病理生理基础

（一）防止与去除呼衰诱因

（二）提高 PaO_2 ：尽快提高到 50mmHg。I 型呼衰可吸入高浓度氧（一般不超过 50%）。II 型呼衰吸氧浓度不宜超过 30%，并控制流速，使 PaO_2 上升到 50~60mmHg 即可。

（三）降低 PaCO_2 ：其增高是因为肺总通气量减少所致，因此应增加肺泡通气量。方法：解除呼吸道阻滞—消炎、平喘、体位引流等；增强呼吸动力—中枢兴奋剂等；人工辅助呼吸；补充营养。

（四）改善内环境及重要器官的功能：纠正酸碱平衡及电解质紊乱。

第十六章 肝功能不全

一、概述

各种病因严重损害肝脏细胞，使其代谢、分泌、合成、解毒、免疫等功能严重障碍，机体可出现黄疸、出血、感染、肾功能障碍及肝性脑病等临床综合征，称肝功能不全 (hepatic insufficiency)。

(一) 肝脏疾病的常见病因和机制

1、生物性因素

目前发现 7 种病毒可导致病毒性肝炎。最重要的是 HBV。一般认为 T 细胞介导的细胞免疫反应是引起病毒性肝细胞损伤的主要因素。

2、理化性因素：工业毒物—四氯化碳等。药物所致肝损害一般分为过敏性肝损害和中毒性肝损害。酒精。

3、遗传性因素：

肝豆状核变性—过量铜沉积在肝脏，导致肝硬化。

原发性血色病时，含铁血黄素在肝内沉积也可导致肝损害。

4、免疫性因素：肝脏细胞自分泌和旁分泌很多炎症性细胞因子。

原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎—激活了以 T 淋巴细胞为介导的细胞免疫功能，尤其是杀伤性 T 细胞是最重要的效应细胞。

5、营养性因素：黄曲霉素、亚硝酸盐和毒蕈等。

(二) 肝脏细胞与肝功能不全

肝脏由肝实质细胞，即肝细胞和非实质细胞所构成。肝非实质细胞包括：肝巨噬细胞（即 Kupffer 细胞）、肝星形细胞（即贮脂细胞）、肝脏相关淋巴细胞（即 Pit 细胞）和肝窦内皮细胞。

在肝功能不全发生的机制中，肝细胞和肝非实质细胞的异常都起到重要的作用。

1、肝细胞损害与肝功能障碍：肝细胞损害可导致肝脏功能障碍的主要表现为

(1) 代谢障碍：

糖代谢障碍：低血糖—机制为①肝细胞大量死亡导致肝糖原贮备明显减少；②受损肝细胞内质网葡萄糖-6-磷酸酶活性降低，肝糖元转变成葡萄糖过程障碍；③肝细胞灭活胰岛素功能降低。

蛋白质代谢障碍：低蛋白血症—造成水肿；蛋白质物质运输功能受影响。

(2) 水、电解质代谢紊乱

肝性腹水—机制：门脉高压、血浆胶体渗透压降低、淋巴循环障碍、

钠、水潴留（这是肝性腹水形成的全身性因素）。

电解质紊乱：低钾血症、低钠血症（稀释性低钠血症）

（3）胆汁分泌和排泄障碍

胆红素的摄取、运载、酯化、排泄及胆汁酸的摄入、运载及排泄均有肝细胞来完成。

功能发生障碍后可导致高胆红素血症或黄疸以及肝内胆汁淤积。

（4）凝血功能障碍

（5）生物转化功能障碍：药物代谢、解毒功能、激素灭活功能障碍。

2、肝 Kupffer 细胞与肠源性内毒素血症

Kupffer 细胞被激活，造成肝脏功能损害的机制：

①产生活性氧

②Kuffer 细胞产生多种细胞因子：TNF，IL 等。

③可释放组织因子，启动凝血系统，引起凝血，使肝微循环障碍。

导致肠源性内毒素血症的原因：

①内毒素入血增加—严重肝病，侧枝循环建立，来自肠道的内毒素不经过肝脏，直接进入体循环；肠壁水肿使得漏入腹腔内毒素增多；肠粘膜屏障功能障碍，使内毒素被吸收入血增多。

②内毒素清除减少—严重肝病时，肝内淤滞的胆汁酸、胆红素均可抑制 Kuffer 细胞功能，对内毒素清除减少。

3、肝星形细胞与肝纤维化

肝星形细胞存在于肝脏 Disse 间隙。细胞质中有大量脂肪滴。包绕肝窦细胞，可使肝窦内径发生变化，以调节肝脏血流。

正常肝脏，星形细胞处于静止期。肝受损后，星形细胞被激活，其主要变化是：①失去脂肪滴，并增殖；②高度表达平滑肌 α 肌动蛋白，使其具有肌细胞特征，向肌成纤维细胞转化；③星形细胞内蛋白合成旺盛，收缩能力增强；④合成大量 I 型胶原，正常时细胞外基质以 III 和 IV 型胶原为主；⑤细胞外基质的分解酶-基质金属蛋白酶表达降低。

这些变化都促进了肝纤维化的发生。

4、肝窦内皮细胞与肝功能障碍

调节血液-肝细胞之间的物质交换。

5、肝脏相关淋巴细胞与肝功能障碍

肝脏相关淋巴细胞（LAL）也称 Pit 细胞、肝大颗粒淋巴细胞。黏附在肝窦壁的淋巴细胞，其特征是有致密颗粒和杆状核心小泡。致密颗粒含有穿孔素，小泡的核心是强杀伤性物质。慢性肝炎时，LAL 通过黏附分子黏附与肝窦内皮细胞和肝细胞，可杀伤携带病毒的肝细胞，也可对肝脏造成一定损伤。

二、肝性脑病：严重肝病时所继发的神经精神综合征。

(一) 肝性脑病的分类：

内源性：病毒性暴发性肝炎、肝细胞坏死中毒或药物性肝炎引起——急性经过，无明显诱因，血氨可不增高

外源性：门脉性肝硬化、血吸虫性肝硬化等。有明显诱因，血氨往往增高。

肝性脑病临床分四期：一期—前驱期：轻微的神志精神症状；二期—昏迷前期：嗜睡、定向理解力减退等。扑击样震颤。三期—昏睡期：明显精神错乱，昏睡。四期—昏迷期：神志丧失，不能唤醒，没有扑击样震颤。

(二) 肝性脑病发病机制

1、氨中毒学说

正常人血氨不超过 $59 \mu\text{mol/L}$ 。

◆血氨增高的原因：

(1) 尿素合成减少、氨清除不足—肝脏鸟氨酸循环障碍。

(2) 氨的产生增多：肠道产氨增多。

肠道内氨的来源主要是：①肠道内蛋白质经消化变成氨基酸，在肠道细菌释放的氨基酸氧化酶作用下可产氨；②经尿素的肠-肝循环弥散入肠道的尿素，在细菌释放的尿素酶的作用下也可产氨。

肝脏功能严重障碍时，门脉血流受阻，肠粘膜淤血，水肿，肠蠕动减弱以及胆汁分泌减少等，均可使消化功能降低，导致肠道细菌活跃。从而使肠道氨基酸氧化酶和尿素酶增多；同时未经消化的蛋白质成分在肠道滞留，使肠内氨基酸增多；肝硬化晚期合并肾功能障碍，尿素排出较少，可使弥散入肠道的尿素增加。这些因素都导致肠道产氨增多。如果合并上消化道出血，则由于肠道内血液蛋白质的增多，也可经细菌分解产氨增多。

◆氨对脑的毒性作用

NH_3 可自由通过血脑屏障，进入脑内。 $\text{TNF-}\alpha$ 可以使血脑屏障通透性增加，从而加重肝性脑病。

对脑的作用：

(1) 干扰脑细胞能量代谢：①消耗了大量 α -酮戊二酸，造成 ATP 产生减少；②消耗了大量 NADPH，使 ATP 产生减少；③氨抑制丙酮酸脱羧酶的活性，使乙酰辅酶 A 生成减少，也可使 ATP 产生减少；④大量氨与谷氨酸合成谷氨酰胺时，消耗了大量 ATP。这样导致脑细胞能量严重不足，不能维持中枢神经系统的兴奋活动而昏迷。

(2) 脑内神经递质发生改变：兴奋性递质谷氨酸、乙酰胆碱减少；而抑制性递质谷氨酰胺、 γ -氨基丁酸增多。

(3) 氨对神经细胞膜的抑制作用：氨可与钾离子竞争通过细胞膜上的钠泵进入细胞内，造成细胞缺钾；另外还可以干扰神经细胞膜上的钠泵活

性。

2、假性神经递质学说

去甲肾上腺素和多巴胺等，在维持脑干网状结构上行激动系统的唤醒功能中具有重要作用。

当真性递质被假性递质所取代时，可使大脑皮质进入抑制状态。

与去甲肾上腺素和多巴胺相对应的假性递质分别是羟苯乙胺和羟苯乙醇胺。

假性递质的来源：芳香族氨基酸苯丙甘氨酸和酪氨酸经肠道脱羧酶作用被分解成苯乙胺和酪胺，正常时，这两种物质被肝脏的单胺氧化酶作用，被氧化分解而解毒。肝功能严重障碍时，解毒功能降低，大量苯乙胺和酪胺入血，在脑内被脑干网状结构的神经细胞内的 β -羟化酶作用生成苯乙醇胺和羟苯乙醇胺。

假性神经递质学说的根据之一就是利用左旋多巴可以明显改善肝性脑病的病情。

3、血浆氨基酸失衡学说

支链氨基酸/芳香族氨基酸：正常值3~3.5，肝性脑病时可下降至0.6~1.2。

血浆氨基酸不平衡的原因：肝脏对胰高血糖素和胰岛素的灭活功能降低，导致两种激素浓度都升高，但胰高血糖素升高更加显著，导致胰高血糖素/胰岛素比值升高，体内分解代谢增强。大量芳香族氨基酸释放入血，一方面在肝脏降解减少，另一方面，肝脏利用芳香族氨基酸糖异生的能力降低，从而使芳香族氨基酸大量增加。另外，主要在骨骼肌进行代谢的支链氨基酸在升高的胰岛素的作用下，更多的进入骨骼肌组织被利用，从而血中含量降低。

血中芳香族氨基酸增多，则进入脑内的也增多，主要是苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸。从而生成大量假性神经递质。色氨酸在脑内色氨酸羟化酶的作用下，生成5-HT（抑制性神经递质、同时还抑制酪氨酸转变成多巴胺）。

4、GABA 学说

γ -氨基丁酸（GABA）属于抑制性神经递质，既是突触后抑制递质，又是突触前抑制递质。GABA通过使突触后膜 Cl^- 通透性增高， Cl^- 由突出间隙进入细胞内，产生超极化，发挥突触后抑制作用。GABA还可以作用于突触前的轴突末梢，也可使其 Cl^- 通透性增强， Cl^- 由轴突内流向轴突外，进而产生去极化，使末梢在冲动到来时，释放神经递质减少，从而产生突触前抑制作用。

神经细胞内的GABA主要是由谷氨酸在谷氨酸脱羧酶的作用下脱羧而产生的。血中GABA主要由肠道细菌作用于肠内容物产生的。肝功能严重障碍时，使原本进入肝脏代谢的GABA降解减少，而大量进入血液。正常时GABA

不能通过血脑屏障进入脑内，但严重肝病时，血脑屏障通透性增高，GABA进入脑内，并在突触间产生抑制作用，导致中枢神经系统功能抑制。

5、其他神经毒质的作用：

血中硫醇增多，从呼吸道排出，气味难闻，称为肝臭，其毒性是抑制尿素合成而干扰氨的解毒；抑制线粒体的呼吸过程；抑制脑内钠泵活性。

短链脂肪酸增多，抑制脑神经细胞的钠泵活性。

酪氨酸增多还可经肠道细菌作用产生酚，对肝性脑病也有一定作用。

色氨酸经肠道细菌可产生吲哚、甲基吲哚等。

（三）肝性脑病影响因素

1、氮负荷增加：这是诱发肝性脑病的最常见的原因。分外源性负荷过度和内源性负荷过度。

2、血脑屏障通透性增加：TNF- α 、IL-6的作用，增强血脑屏障通透性。合并的高碳酸血症、脂肪酸以及饮酒等都可使通透性增强。

3、脑敏感性增高：脑对药物或氨等毒性物质的敏感性增强。因此使用止痛、镇静、麻醉以及氯化铵等药物时，易诱发肝性脑病。感染、缺氧、电解质紊乱也可以增高脑对毒性物质的敏感性。

（四）肝性脑病防治的病理生理基础

1、防治诱因、2、降低血氨（口服乳果糖、应用谷氨酸或精氨酸、纠正碱中毒、口服新霉素）、3、其他措施、4、肝移植

三、肝肾综合征

指肝硬化失代偿期或急性重症肝炎时，继发于肝功能衰竭基础上的功能性肾功能衰竭，故又称肝性功能肾衰竭。

※发病机制：

肾交感神经张力增加导致有效循环血量减少，肾血流量减少

RAS 系统激活

激肽系统活动异常：缓激肽活性不足，血管紧张素 II 活性增强，使肾血管收缩。

前列腺素减少、TXA₂、白三烯增多

内皮素-1 增多。

内毒素血症

假性神经递质作用：外周，取代去甲肾上腺素，导致小动脉扩张，皮肤肌肉血管舒张明显，肾血管舒张不明显，从而血流进行重分布。

第十七章 肾功能不全

概念：各种病因引起肾功能严重障碍时，会出现多种代谢产物、药物和毒

物在体内蓄积，水、电解质和酸碱平衡紊乱，以及肾脏内分泌功能障碍的临床表现。

肾功能不全的原因：肾脏疾病（原发性）；肾外疾病（继发性）

一、肾功能不全的基本发病环节

（一）肾小球滤过功能障碍

肾小球滤过功能以肾小球滤过率（GFR）来衡量，正常约为 125ml/min。

肾血流量的减少、肾小球有效滤过压的降低、肾小球滤过面积的减少以及肾小球滤过膜通透性的改变都可能导致肾小球滤过率下降。

（二）肾小管功能障碍

各段肾小管功能不同，所以功能障碍时表现各异。

近曲小管功能障碍—重吸收功能受损—肾性糖尿、氨基酸尿、钠水潴留和肾小管性酸中毒。另外对酚红、对氨马尿酸、青霉素等排泄减少。

髓袢功能障碍—原尿浓缩条件受损—多尿、低渗或等渗尿。

远曲小管—钠、钾代谢障碍和酸碱平衡失调。

集合管功能障碍—肾性尿崩症。

（三）肾脏内分泌功能障碍

RAAS 参与调节循环血量、血压和水、钠代谢。某些肾脏疾病可导致 RAAS 活性增强，形成肾性高血压。

EPO 分泌障碍—肾性贫血

1, 25-二羟维生素 D₃：促进肠道吸收钙、磷；促进骨骼钙磷代谢。肾实质损害后，其生成减少，可发生用维生素 D 治疗无效的低钙血症，并诱发肾性骨营养不良。

激肽释放酶-激肽-前列腺素系统（KKPGS）：慢性肾衰时，KKPGS 活性下降，引起肾性高血压的因素之一。

甲状旁腺激素和胃泌素—在肾脏灭活。慢性肾衰时，易发生肾性骨营养不良和消化性溃疡。

二、急性肾功能衰竭

概念：各种原因在短期内引起肾脏泌尿功能急剧障碍，以致机体内环境出现严重紊乱的病理过程。临床表现有水中毒、氮质血症、高钾血症和代谢性酸中毒。

分两类：少尿型 ARF 和非少尿型。

GFR 降低是急性肾衰的中心环节。

（一）急性肾衰的分类和原因

病因学分类：

肾前性（肾灌注不足）：见于休克早期；肾小管功能尚正常，肾脏并未发生器质性病变，故又称功能性急性肾功能衰竭。

肾性（肾实质损伤）：临床上以肾缺血和肾毒物引起的急性肾小管坏死最常见；

肾后性（原尿排出障碍）：常见于双侧尿路结石、盆腔肿瘤和前列腺肥大、前列腺癌等引起的尿路梗阻。

（二）急性肾衰发病机制

※肾小球因素：

1、肾血流量减少（肾缺血）

（1）肾灌注压下降

（2）肾血管收缩：交感-肾上腺髓质系统兴奋，儿茶酚胺增多；RAS 激活；前列腺素合成减少；内皮素合成增加。这些都导致入球小动脉收缩，从而使有效滤过压和 GFR 下降

（3）肾血管内皮细胞肿胀

（4）肾血管内凝血：与血液流变学变化有关--纤维蛋白原增多引起血液粘度增高；红细胞集聚和变形能力降低；血小板集聚；白细胞黏附、嵌顿。

2、肾小球病变，导致 GFR 下降。

※肾小管因素：

（1）肾小管上皮细胞坏死—细胞碎片形成管型—引起肾小管阻塞—肾小囊内压升高—GFR 下降

（2）肾小管上皮细胞坏死—原尿回漏（原尿漏入周围肾间质）--肾间质水肿—囊内压升高—GFR 下降。

3、肾细胞损伤及其机制

（1）受损细胞的种类及其特征

※肾小管细胞：

1) 坏死性损伤：两种形式--小管破裂性损伤；肾毒性损伤：主要累及近球小管，但基底膜完整。

2) 凋亡性损伤：常发生在远端肾小管。

AFR 时，大多数并没有肾小管形态结构改变，但都不同程度的发生肾小管重吸收和分泌功能的减退。

※内皮细胞

※系膜细胞

（2）细胞损伤机制：代谢障碍和膜转运障碍是导致细胞损伤甚至死亡的主要机制。

1) ATP 合成减少和离子泵失灵

2) 自由基增多

3) 还原性谷胱甘肽减少

4) 磷脂酶活性增高

5) 细胞骨架结构改变

6) 细胞凋亡的激活

(3) 细胞增生与修复机制

1) 缺血缺氧的基因调节反应

2) 应激蛋白的产生与激活：热休克蛋白（HSP）

3) 生长因子的作用

4) 细胞骨架与小管结构的重建。

(三) ARF 时的功能代谢变化

1、少尿期：病情最危重的时期，内环境严重紊乱，持续几天到几周，持续愈久，愈后愈差。

(1) 尿变化：少尿或无尿；低比重尿；尿钠高；血尿、蛋白尿、管型尿。

(2) 水中毒：内生水及摄入水过多造成体内水钠潴留、稀释性低钠血症和细胞水肿。

(3) 高钾血症：是 ARF 最危险的变化，常为少尿期致死的原因。发生机制：尿量减少使钾随尿排出减少；组织损伤和分解代谢增强，使钾大量释放到细胞外液；酸中毒时，细胞内钾离子外逸；低钠血症，使远曲小管的钾钠交换减少；输入库存血或食入含钾量高的食物或药物等。

(4) 代谢性酸中毒：特点--进行性，不易纠正。发生机制：GFR 降低，使酸性代谢产物在体内蓄积；肾小管分泌 H 和 NH₃ 能力降低，使碳酸氢钠重吸收减少；分解代谢增强，体内固定酸产生增多。

(5) 氮质血症：血中尿素、肌酐、尿酸等非蛋白氮含量显著升高。机制是肾脏排泄功能降低和体内蛋白分解增强。

2、多尿期：尿量增加到 400ml/d，表明已经进入多尿期。机制：肾脏功能逐渐恢复；新生肾小管上皮功能尚不成熟，钠水重吸收功能仍低下；肾间质水肿消退，肾小管内管型被冲走，阻塞解除；少尿期中潴留在血中的尿素等经肾小球大量滤出，产生渗透性利尿。

多尿期后期，易出现脱水、低钾血症和低钠血症。多尿期维持 1~2 周。

3、恢复期

非少尿型 ARF，肾内病变和临床表现比较轻，病程短，预后较好。其特点是：尿量不减少；尿比重低而固定，尿钠含量也低；有氮质血症。

三、慢性肾功能衰竭

(一) 病因：

凡能造成肾实质进行性破坏的疾患，均可引起 CRF。

慢性肾小球肾炎是 CRF 最常见的原因。

(二) 慢性肾衰的发展过程

1、代偿期（肾储备功能降低期）

内生肌酐清除率在正常值的 30%以上，血液生化治疗无异常。

2、肾功能不全期：肾脏已经不能维持内环境稳定。出现多尿、夜尿、轻度氮质血症和贫血。内生肌酐清除率为正常的 25%~30%，

3、肾功能衰竭期：内生肌酐清除率为正常的 20%~25%。临床表现加重。

4、尿毒症期：内生肌酐清除率降至正常的 20%以下，明显的内环境紊乱，并出现一系列尿毒症症状。

（三）慢性肾衰的发病机制

1、主要学说：健存肾单位学说和肾小球超滤过学说，矫枉过正学说。

2、肾单位功能丧失机制：原发病的作用；继发性进行性肾小球硬化

（四）慢性肾衰时的功能代谢变化

1、尿的变化：CRF 早期，多尿、夜尿，低比重尿，后期，少尿，等渗尿。

多尿的机制：原尿流速快，肾小管来不及充分重吸收；渗透性利尿：尿素造成的；尿浓缩功能降低

2、氮质血症：

3、水电解质和酸碱平衡紊乱

（1）钠水代谢障碍

（2）钾代谢障碍：低钾血症和高钾血症均可出现。

（3）镁代谢障碍：晚期高镁血症。

（4）钙磷代谢障碍：高磷血症，低钙血症

（5）代谢性酸中毒

4、肾性高血压：机制—钠水潴留；肾素分泌增多；肾脏降压物质合成减少

5、骨性营养不良：又称肾性骨病

机制：（1）高血磷、低血钙与继发性甲状旁腺功能亢进：PTH 的溶骨作用。（2）维生素 D₃活化障碍；（3）酸中毒：使骨动员加强，促进骨盐溶解。另外还可以干扰维生素 D₃的活化，抑制肠对钙磷的吸收。

6、出血倾向：表现为皮下淤血和粘膜出血。主要是由于蓄积在体内的毒性物质抑制血小板的功能所致。

7、肾性贫血：EPO 合成减少；毒性物质抑制骨髓造血；毒性物质抑制血小板功能；毒性物质破坏红细胞。

四、尿毒症

1、功能代谢变化

（1）神经系统：中枢神经系统功能紊乱是尿毒症的主要表现—头痛、头昏、烦躁、理解力和记忆力减退等动能。

（2）消化系统：症状出现最早

（3）心血管系统：充血性心力衰竭和心律紊乱。晚期可出现尿毒症心包炎。

（4）呼吸系统：深大呼吸。呼出气有氨味。严重时肺炎、肺水肿、纤维

素性胸膜炎等。患者可出现呼吸困难，咳泡沫痰，两肺可闻及干湿罗音。

(5) 免疫系统：细胞免疫异常为主。T 细胞绝对数下降。故尿毒症患者常有严重感染。

(6) 皮肤：皮肤搔痒、干燥、脱屑和颜色改变。尿素霜。

(7) 代谢障碍：糖耐量降低；负氮平衡；高脂血症。

第十八章 脑功能不全

第一节 概述

一、脑的结构、代谢与功能特征

1、脑位于颅腔内，颅腔一方面可起保护作用，但另一方面，对脑组织的限制也是形成颅内高压和脑疝的结构基础。

2、脑由神经元和胶质细胞构成，前者行使脑的各项功能，后者对神经元起营养和保护作用。

3、脑的血液供应来自成对的椎动脉和颈内动脉；血液中的物质要进入脑组织需要通过血脑屏障。脂溶性强的物质可快速进入脑组织。

4、脑的代谢非常活跃，血流量与耗氧量大。主要靠葡萄糖功能。

二、脑疾病的表现特征★

1、具有特殊规律：(1) 病变定位和功能障碍之间关系密切；(2) 相同的病变发生在不同的部位，出现不同的后果；(3) 成熟神经元无再生能力；(4) 病程缓急常引起不同的后果——急性脑功能不全常导致意识障碍，而慢性脑功能不全的后果则是认知功能的损害。

2、对损伤的基本反映：神经元的坏死、凋亡、退行性变性；神经胶质细胞、星形胶质细胞炎症反应、增生、肥大；少突胶质细胞脱髓鞘等。大脑损伤的最主要表现是认知和意识的异常。

第二节 认知障碍

认知障碍：与学习记忆以及思维判断有关的大脑高级智能加工过程出现异常，从而引起严重学习、记忆障碍，同时伴有失语或失用或失认或失行等改变的病理过程。

一、认知的脑结构基础

认知的脑结构基础是大脑皮层，由主区和辅助区组成。

1、额叶皮层区负责自主运动、书写、记忆等复杂的智力活动

损伤后可导致中枢性偏瘫，失写症等，脑左半球额叶皮层 Broca's 语言区受损可导致运动性失语症。

2、顶叶皮层主要是对感觉信息的高级加工和整合。损伤后可导致对侧感觉

障碍，感觉性失读症。

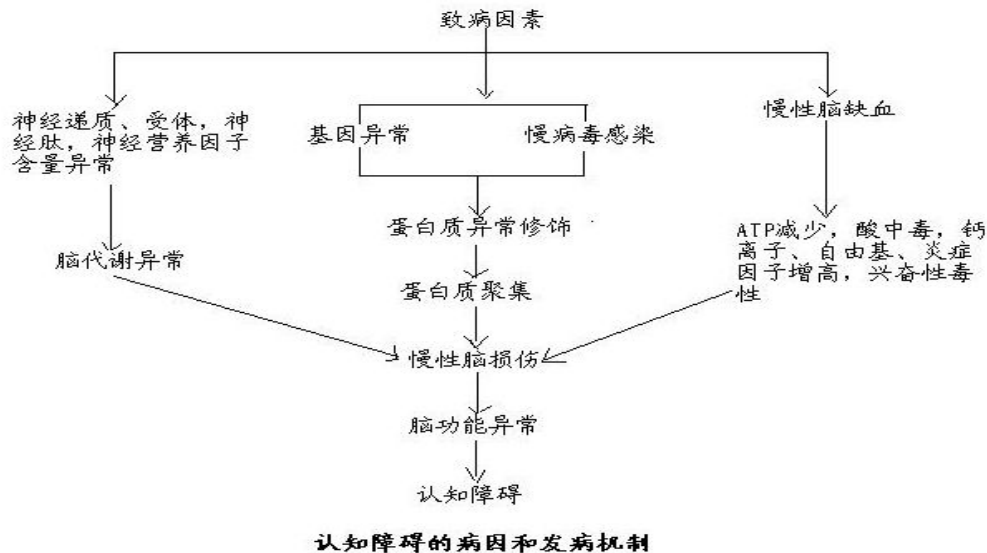
3、颞叶接受听觉刺激：损伤后可导致感觉性失语症

4、枕叶含有原始视觉皮层。损伤后导致个体不能识别物体。

二、认知障碍的主要表现形式★

学习、记忆障碍、失语、失认、失用、其他精神、神经活动的改变、痴呆。

三、病因及发病机制★★



(一) 慢性脑损伤

1、脑组织调节分子异常

(1) 神经递质及其受体异常

多巴胺：显著降低可导致智能减退等高级神经功能活动障碍，譬如帕金森病。其过多也可导致认知功能的异常改变。

去甲肾上腺素：在脑内通过 α_1 、 α_2 、和 β 受体发挥作用。一般认为， α_1 受体持续、过度激活可致认知异常、 α_2 受体激动与维持正常的认知功能有关。正常警醒状态时 α_2 受体功能占优势；应激状态下 α_1 受体功能占优势。

乙酰胆碱：阿尔茨海默病（AD）患者早期就有 Meynert 基底区胆碱能神经原减少；精神分裂症患者认知障碍的程度与皮层乙酰胆碱转移酶活性呈负相关。

谷氨酸：哺乳动物脑内最终的兴奋性神经递质，异常增高时，可引起“兴奋性毒性”损伤。

(2) 神经肽异常：CCK、NT（神经降压肽）、VP（血管加压素）、VIP（血管活性肠肽）、TRH（促甲状腺释放激素）、ACTH（促肾上腺激素释放激素）都与认知障碍有关。

(3) 神经营养因子缺乏：神经生长因子（NGF），睫状神经营养因子（CNTF），脑源性神经营养因子（BDNF）等。

2、脑组织蛋白质异常聚集：可见于一大类脑神经细胞退行性变性疾病中

—AD、PD、亨廷顿病（HD）、海绵状脑病（GJD）。

（1）基因异常

（2）蛋白质合成后的异常修饰

（3）脑组织慢病毒感染：最常见的疾病是GJD，由一种传染性朊蛋白所致。

3、慢性脑缺血性损伤

（1）能量浩劫和酸中毒

（2）脑细胞内 Ca^{2+} 超载：

Ca^{2+} 超载导致细胞死亡的机制：干扰氧化磷酸化，使能量产生障碍；破坏神经细胞骨架；促使大量自由基产生；激活血小板，促进微血栓形成，增加缺血区梗死范围，加重脑损害；导致血管收缩、痉挛，加重组织缺血，缺氧。

（3）自由基损伤：

自由基大量产生的机制：黄嘌呤氧化酶系统激活；脑血性时NO增多与 O_2 反应；儿茶酚胺发生氧化反应；梗死灶内游离血红蛋白和铁离子与细胞内的 H_2O_2 反应；中性粒细胞通过细胞色素系统产生大量自由基；三羧酸循环障碍，功能降低，不能充分的将 O_2 还原成 H_2O_2 ，导致自由基增多；激活磷脂酶A，花生四烯酸增多—代谢后使自由基增多。

（4）**兴奋性毒性★★**：谷氨酸、天冬氨酸对神经原有极强的兴奋作用，被称为兴奋性氨基酸（EAA）。兴奋性毒性是指脑缺血缺氧造成的能量代谢障碍直接抑制细胞膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶的活性，使胞外 K^+ 浓度显著增高，神经元去极化，EAA在突触间隙大量释放，过度激活EAA受体，使突触后神经元过度兴奋并最终死亡的病理过程。

EAA引起兴奋性毒性的机制：一是AMPA受体和KA受体过度兴奋引起神经细胞急性渗透性肿胀，数小时内即可发生，以 Na^+ 内流，以及 Cl^- 和 H_2O 被动内流为特征；另一方中是NMDA受体过度兴奋所介导的神经细胞迟发性损伤，可在数小时至数日发生，以持续的 Ca^{2+} 内流为特征。

（5）炎症细胞因子损害：IL-1，TNF等。导致缺血区吞噬细胞明显增加，吞噬细胞在释放细胞因子刺激修复的同时，可释放神经毒素杀伤存活神经元。

4、环境、代谢毒素的损害，脑外伤，脑老化。

（二）慢性全身性疾病

（三）精神、心理异常

（四）人文因素的影响

四、认知障碍防止的病理生理基础

1、对症和神经保护性治疗

2、恢复和维持神经递质的正常水平

3、手术治疗

第三节 意识障碍

意识：指人们对自身状态和客观环境的主观认知能力，是人脑反映客观现实的最高形式。包含两方面内容—觉醒状态和意识内容。前者属于皮层下中枢的功能，而后者属于大脑皮层的功能。

意识障碍：指不能正确认识自身状态和/或客观环境，不能对环境刺激做出反应的一种病理过程，其病理学基础是大脑皮层、丘脑和脑干网状系统的功能异常。常常是急性脑功能不全的主要表现形式。

一、意识维持和意识障碍的脑结构基础

1、脑干网状结构是保证大脑清醒状态的结构基础。网状结构的上行激动系统主要作用就是维持大脑皮层的兴奋性，以维持觉醒状态和产生意识活动。上行激动系统与上行抑制系统及其与大脑皮质的相互联系决定意识水平。

2、丘脑参与维持大脑皮层的觉醒状态。此区受损可导致觉醒障碍，同时也可导致意识内容异常。

3、大脑皮层：清晰的意识要求大脑皮层处于适当的兴奋状态。大脑皮质的代谢状态及脑干网状结构上行激动系统决定了大脑皮质的兴奋性。

二、意识障碍的主要表现形式★

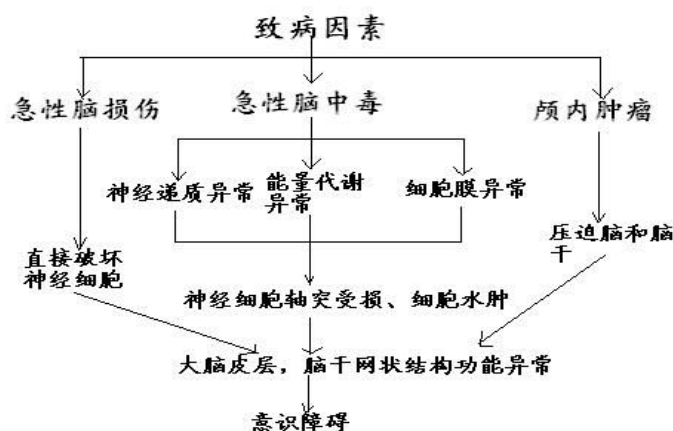
1、谵妄：以意识内容异常为主，常有睡眠-觉醒周期紊乱等精神运动性改变。

2、精神错乱：觉醒状态和意识内容都出现异常。

3、昏睡：觉醒水平、意识内容均降至最低水平，强烈疼痛刺激可有反应。腱反射尚存。

4、昏迷：觉醒状态、意识内容、随意运动持续完全丧失的极严重意识障碍。出现病理反射。机制是大脑半球和脑干网状结构广泛的轴突损伤和水肿。

三、意识障碍的病因和发病机制★★



(一) 急性脑损伤：颅内弥漫性感染（脑炎、脑膜炎、脑型疟疾）；广泛性脑外伤（脑震荡和脑挫伤）；蛛网膜下腔出血；高血压脑病等。

(二) 急性脑中毒

1、内源性毒素损伤

(1) 神经递质损伤：GABA 异常增高或降低都可引起意识障碍。肝性脑病、严重代谢性碱中毒；5-HT 增高。

(2) 能量代谢异常：最常见的是低血糖性脑病和急性缺血、缺氧性脑病。一般而言，轻至中度慢性脑缺血、缺氧常引起认知障碍，而急性严重脑缺、缺氧则常导致意识障碍。

(3) 神经细胞膜损伤：导致脑水肿。

2、外源性毒素损伤：网状结构易受药物、毒物影响。苯二氮卓类药物可增强 GABA 能神经的效应而产生突触抑制。

(三) 颅内占位性和破坏性损伤：外伤性颅内血肿、脑肿瘤、颅内局部感染（脓肿等）和肉芽肿等。引起意识障碍的机制主要是脑受压，特别是脑干网状结构受压。

四、意识障碍对机体的主要危害★

(一) 呼吸功能障碍：机制是呼吸中枢受压、肺部感染等

(二) 水、电解质、酸碱平衡紊乱

(三) 循环功能障碍

(四) 其他：过热、或体温过低等。消化道糜烂、出血，应激性溃疡。

五、意识障碍防治的病理生理基础

1、紧急应对措施

2、尽快明确诊断以对因治疗

3、生命指征、意识状态的监测

4、脑保护措施。