



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材



卫生部“十二五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材

全国高等学校教材

供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

病理生理学

Pathophysiology

第8版

主审 金惠铭

主编 王建枝 殷莲华

副主编 吴立玲 孙连坤 李文斌



人民卫生出版社

PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



网络
增值服务
ONLINE SERVICES

高水平、高质量的医学教育既是办好人民满意教育的重要组成部分,也是医疗卫生事业改革发展的重要支撑。随着我国医药卫生体制改革的不断深入,对高等医学教育改革也提出了更高的要求。如何培养适应国家需要、人民满意的高质量、高水平医学人才是当前医学教育的首要任务。为此,在“十二五”开局之年,教育部和卫生部共同组织实施了医学教育综合改革。

医学教育综合改革要求我们深入贯彻落实教育规划纲要和医药卫生体制改革的意见,遵循医学教育规律,以改革创新为动力,着力于医学教育发展与医药卫生事业发展的紧密结合,着力于人才培养模式和体制、机制的重点突破,着力于医学生职业道德和临床实践能力的显著提升,着力于医学教育质量保障体系的明显加强,从而全面提高医学人才培养质量,为发展医药卫生事业和提高人民健康水平提供坚实的人才保障。

教材建设在提高人才培养质量中发挥着重要的基础性作用,对此教育部一直高度重视,要求以教材建设为抓手,推动医学课程和教学方法改革。一本好的教材,给医学生以正确的引导,给临床医生以正确的指导。人民卫生出版社作为国家级优秀出版单位,承担了大量教材的规划和出版工作,形成了课程种类齐全、学科体系合理、配套服务全面的教材出版模式。尤其是在以吴阶平、裘法祖、吴孟超、陈灏珠等院士为代表的老一辈医学大家的付出和带领下,在一大批医学教育精英的努力和参与下,其出版的五年制本科临床医学专业规划教材为我国医学界培养了一代又一代优秀的医药学人才,为推动我国医疗卫生事业的改革和发展做出了巨大的历史贡献。

此次第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订工作是在贯彻党的十八大关于“深化教育领域综合改革”精神的背景下,在落实卫生部、教育部联合下发的《关于实施临床医学教育综合改革的若干意见》的基础上启动的。修订工作贯穿了医学教育综合改革的要求,特别是注重将医德教育贯穿于医学教育的全过程,增加了《医患沟通》一书,同时强化临床实践教学,配套编写了相关的实践指导,以提高医学生的临床实践能力。

我们相信,在教育、卫生系统的通力合作下,在广大医学教育工作者的大力支持和参与下,第八轮五年制本科临床医学专业规划教材的修订出版对推动医学教育综合改革,提高医学人才培养质量将产生积极的推动作用。

教育部部长助理

林蕙青

2013年3月



第一章 绪 论

第一节 病理生理学的性质、任务及特点

病理生理学(Pathophysiology)是研究疾病发生、发展过程中功能和代谢改变的规律及其机制的学科,其主要任务是揭示疾病的本质,为建立有效的疾病诊疗和预防策略提供理论和实验依据。

病理生理学科是联系基础医学与临床医学的“桥梁学科”。医学生在学习了正常人体的结构、功能及代谢等知识后,通过学习病理生理学,掌握疾病发生发展的机制和规律,为学习临床医学奠定基础。

临床医务工作者在医疗实践中经常需要用病理生理学的知识来分析疾病的症状、体征及实验室检测指标的变化,指导和改进对疾病的诊疗。作为一门独立课程,病理生理学主要讨论患病机体功能和代谢变化的特点和规律,与生理学(注重正常机体功能)、生物化学(注重正常机体代谢)、病理学(注重患病机体形态改变)和内科学(注重具体疾病的症状、体征和诊治)等课程密切联系。因此,在教与学中酌情温习相关内容,可达到融会贯通,提高学习兴趣。

第二节 病理生理学的发展简史和未来趋势

一、发展简史

病理生理学的起源可追溯至公元18世纪,意大利解剖学家Morgagni(1682—1771)等通过大量尸体解剖,发现不同的疾病显示不同器官的形态变化,由此创立器官病理学(Organ Pathology)。公元19世纪末,德国病理学家Virchow(1821—1902)等通过利用光学显微镜进行观察研究,创立了细胞病理学(Cellular Pathology)。与此同时,法国生理学家Bernard(1813—1878)等开始利用动物复制人类疾病模型,并用科学实验的手段研究疾病发生过程中功能、代谢和结构的变化,从而形成了病理生理学的前身——实验病理学(Experimental Pathology)。

1879年,病理生理学作为一门独立课程在俄国的喀山大学正式开设。此后,东欧和德国的一些医学院校相继成立病理生理学教研室、开设病理生理学课程。在西欧及北美等国家,医学院虽然也开设了病理生理学课程,并出版了多种病理生理学教材,但有关教学内容由生理学专家和相关临床专家讲授。

我国的病理生理学科创建于20世纪50年代初期,通过几代病理生理学工作者的努力工作,病理生理学科在教学、科研、人才培养、学科及学会、杂志建设等方面均取得了丰硕的成果。1961年成立中国生理学会病理生理专业委员会筹委会并召开第一届全国病理生理学术会议,1985年由中国科协批准成立国家一级学会——中国病理生理学会(Chinese Association of Pathophysiology, CAP),此后相继成立了心血管疾病、受体、炎症发热感染低温、微循环、休克、实验血液学、动脉粥样硬化、缺氧和呼吸、免疫、中医、肿瘤、消化、动物病理生理、大中专教育、危重病医学等专业委员会,并于1991年成为国际病理生理学会(International Society for Pathophysiology, ISP)成员国及组建国;学会于1986年出版《中国病理生理杂志》、2010年建立病理生理学网站;为了配合不同层次的教学,编写了多种病理生理学教科书和参考书;这些为国内外病理生理学

工作者的教学和科研提供了合作与交流的平台。

二、未来趋势

随着医学模式(medical model)从单纯的“生物医学模式”向“生物-心理-社会医学模式”的转变,对生命现象的本质、疾病与社会的关系,疾病时的身心变化,人与社会间的协调等问题的认识日趋受到关注,病理生理学教学内容要更多体现新医学模式对医务工作者知识的广博与深厚、能力和素质方面的特殊要求,注重心理、社会、环境等因素在疾病发生、发展、转归及防治中的作用。近年来,临床医学模式也发生了巨大改变,即从传统的经验医学转变为循证医学(evidence based medicine)。因此,在病理生理学的教研中要引用循证医学的基本原则及方法。

随着社会制度、经济状况、医疗卫生条件、生活习惯、生产方式和环境污染等的变化,疾病谱(spectrum of disease)发生了明显的改变。在美国,1900年导致死亡的前五位疾病排序是肺炎、结核、腹泻、肠炎、心脏病。然而,随着社会的高度工业化,环境污染加重、社会竞争日趋激烈,恶性肿瘤、心脑血管病等慢性非传染性疾病的发病率及死亡率也有所上升。至1997年,美国导致死亡的前五位疾病的排序是心脏病、恶性肿瘤、脑卒中、慢性阻塞性肺病和损伤。在我国,解放前由于卫生条件差,传染病引起的死亡率占总死亡率50%以上。新中国成立后,随着人民生活水平的提高及医疗卫生条件的改善,传染病的发病率及死亡率大大降低。值得注意的是,由于人均寿命的显著延长,全球人口老龄化问题日趋严重,一些老年疾病(如阿尔茨海默病)的患病率急剧上升。在病理生理学的教学中应该重视和追踪疾病谱改变的问题。

随着转化医学(translational medicine)的兴起以及各种交叉学科的建立,病理生理学作为基础医学与临床医学的“桥梁”,在教研中要进一步加强与临床结合,掌握临床对相关疾病诊治的最新进展,促进基础研究成果的临床应用;要紧密追踪和应用后基因组时代(post-genome era)的相关研究成果,促进个体化医疗(personal medicine)的实施;要吸纳和整合生命科学、社会科学及其他相关学科的最新成果,开展高水平科学研究,不断提高对疾病的诊治和预防水平。

第三节 病理生理学的主要内容和学习方法

病理生理学的知识和研究对象涉及临床所有疾病。然而,根据医学课程的分工,病理生理学主要讨论在多种疾病进程中可能出现的功能、代谢改变的机制和规律,而针对各种疾病独特的病理生理学问题将在临床相关学科讲授。

一、理论课主要教学内容

病理生理学理论课教学一般包括如下三部分内容:①总论:包括绪论和疾病概论,主要介绍病理生理学课程和学科发展的基本情况;讨论疾病的概念、发生发展的原因、基本机制和转归。②基本病理过程(pathological process):主要讨论多种疾病共同的、成套的功能和代谢变化,如水、电解质、酸碱平衡紊乱,缺氧,发热,应激,缺血-再灌注损伤,休克,弥散性血管内凝血,全身炎症反应综合征,细胞增殖和凋亡障碍等。③各论或各系统器官病理生理学: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,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和神经系统疾病时的脑功能不全等。

二、实验课程的特点

病理生理学的理论来源于实验研究,因此,在病理生理学的教学中除理论课以外,还安排了相应的实验课程,其目的是通过课题设计、具体操作、观察以及对实验结果的分析,提高学生独

立思考、实践技能以及分析和综合的能力。

作为一门与疾病密切联系的课程,病理生理学实验课的特点是大量涉及人类疾病模型的复制。常用的疾病模型包括整体动物、离体器官和离体细胞模型三种,其优缺点为:①整体动物模型:能从整体水平(神经-体液-器官-分子)较全面地体现临床疾病的特征,是最能体现人类疾病特征的实验模型;由于人类是高度进化的生物体,因此,动物进化程度越高,越能反映人类疾病时的改变。其缺点是:干扰因素复杂,实验条件难以控制,个体之间的实验数据差异较大。此外,由于人类与动物在结构、功能和代谢以及语言和思维等方面的差异,动物实验结果只能供临床参考和借鉴,必须经过分期临床实践检验后方能用于人类疾病的防治。②离体器官模型:离体器官在合适的温度、氧气及营养条件下,可在体外生存并维持其功能。例如,离体大(小)鼠脑片在适当培养条件下可长期存活,已被广泛用于中枢神经系统疾病的研究。离体大鼠心脏在适宜灌注条件下可跳动数小时,可用于研究各种心肌损伤和保护的机制和策略。离体器官模型的优点是可排除神经调节造成的干扰,集中研究某一种或几种体液因素对疾病发生发展的影响;其缺点是离体状态下器官功能难以长久维持,不宜于慢性疾病或病理过程的实验研究。③细胞模型:在含有相关营养成分的培养基以及适量的氧气和二氧化碳条件下,动物及人体的各种细胞可在体外培养成活或增殖;通过药物处理或基因操控技术,可复制特定人类疾病的细胞损伤模型。从动物或人体组织直接分离的细胞被称为原代细胞(primary cell),它在功能、代谢及形态方面具有与动物或人体细胞十分类似的特点,如体外培养的心肌细胞可有节律性搏动。原代细胞的缺点是不够均一;一些分化程度较高的细胞(如心肌细胞,神经细胞)增殖能力低;体外培养时间受限,且不能传代。当某些原代细胞经长期培养、筛选后,其功能、代谢、形态趋于均一化,并获得无限增殖及永生化的特征,称为细胞株(cell line)。细胞模型的优点在于干扰因素少,条件便于控制,研究结果重复性好,且便于进行基因操控。其主要缺点是与整体差别大,所获结果必须在整体水平进行检验。除上述三个层次的生物学模型外,通过联合应用生物信息学、生物物理学等新型交叉学科技术对相关疾病进行建模,对相关疾病的研究也有一定的辅助作用。大部分疾病模型是通过采用不同的生物技术进行人工诱发而成(如各种基因操控模型等),但有些疾病模型为自然发生(如自发性高血压等)。

三、学习方法

《病理生理学》是一门理论性和逻辑性很强的课程,因此,在学习的过程中要特别注重学习方法。

(一) 掌握重点内容

在病理生理学课程的所有章节中,重点内容包括相关概念或定义、病因和发病机制、机体功能和代谢改变以及防治的病理生理学依据。

(二) 体会课程的特点

病理生理学的教学内容中处处充满着辩证法,如矛盾的对立与统一(损伤与抗损伤)、转化(因果交替)、局部与整体等,因此,在病理生理学的教学中要充分运用辩证的思维和方法,在理解的基础上加强记忆。由于不同病理过程的高度复杂性以及观察者所取的时间、空间、对象和研究手段的差异性,同一致病因素所引起的结果可能完全不同。所以,在学习上要善于追根求源,融会贯通。此外,由于技术手段的限制,对有些矛盾的病理现象目前还无法得到明确的解释(如钠离子负荷改变对肾小球旁器致密斑的作用的问题等);虽然在教材编写过程中尽量采用已经被公认的理论,然而,由于科学技术是不断发展的,即使是由权威人士提出、被大多数人接受的理论也有错误的可能。因此,在学习上要敢于质疑和批判,并提出自己的观点和加以验证。唯有如此,才能不断完善对疾病的认识,改进诊治方案。胃幽门螺杆菌和促胰泌素的发现等是不唯上、不唯书的典型案例。

(三) 追踪相关领域的最新进展

20 世纪末以来,生命科学的快速发展大大促进了对疾病的认识。例如,随着人类基因组计划(human genome project, HGP)的完成,表观遗传学(epigenetic)、功能基因组学(functional genomics)、蛋白质组学(proteomics)、代谢组学(metabonomics)的研究成果将极大地促进人类对生命奥秘以及各种疾病发病机制和诊治效果的认识,极大地改善对疾病的诊断、治疗和预防。

由于脑的高度复杂性以及解剖结构的特殊性,对脑功能和脑疾病的研究大大滞后于外周器官。近年来,各种影像学技术的快速发展,给脑科学和脑疾病的研究带来了机遇;2010 年启动的人类脑连接组计划,将描绘出人类大脑的所有神经连接,对促进人们对大脑功能和脑疾病的理解有重要价值。此外,2012 年荣膺诺贝尔生理学 and 医学奖的成体细胞重编程技术的进一步完善,将为终末分化器官(如心脏和脑疾病)疾病的治疗带来新希望。

(四) 重视实验课

病理生理学实验课可验证大课堂中所学的相关理论,巩固基本理论知识。利用多学科融合的功能实验平台,通过设置综合性实验和设计性实验,可有效激发学生的学习兴趣 and 主动性,培养学生的基本科研思维、实验技能和综合分析能力。由于实验课是分组实行,同学们要有团队合作精神、要积极参与。

(五) 重视临床实践和社会调查

病理生理学以患者为主要对象,研究的是患病机体中功能代谢变化。因此,早期接触临床患者,对相关疾病有一个感性认识(如慢性阻塞性肺部时出现呼气性呼吸困难、长期缺氧引起杵状指等),可达到提高学习兴趣和效率。

最近 10 年来,国外越来越多的学校推行“服务学习”的理念,强调在服务于社会的过程中进行学习。作为医学生,要有高度社会责任感,以解除广大病患疾苦为己任,在学习过程中多做社会调查,促进学以致用。

(王建枝)

思考题

1. 病理生理学的性质?
2. 病理生理学 with 生理学、生物化学、病理学和内科学之间的联系与区别?
3. 病理生理学的教学应如何适应医学模式的转变?
4. 试述你对“服务学习”理念的理解。

参考文献

1. 金惠铭. 绪论//金惠敏,王建枝. 病理生理学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:1-4.
2. 肖献忠. 绪论//肖献忠. 病理生理学. 北京:高等教育出版社,2004:1-3.



第二章 疾病概论

疾病(disease)是对应于健康的一种异常生命状态,在疾病与健康之间还存在一种亚健康状态。本章将围绕疾病的概念、发生发展的原因、基本机制和转归等问题,概述疾病发生发展的一些基本规律。

第一节 疾病的相关概念

一、疾 病

人类对疾病的认识经历了从愚昧到科学的漫长过程。在生产力及科技水平十分低下的原始社会,人们认为疾病是鬼神作怪的结果。古印度医学(公元前2000—1000年)认为疾病是气、胆、痰三种“体液”的失衡。中国古代医学(公元前770—公元265年)认为疾病是阴阳五行的失调。古希腊医学家希波克拉底(Hippocrates,公元前460—公元前377年)则认为,疾病是由于来自心脏的血液、肝脏的黄胆汁、脾脏的黑胆汁和脑中的黏液四种元素的失衡所引起。

在科学技术水平高度发达的今天,通过大量的动物实验和人体观察与验证,人们对疾病有了更深入的了解和更科学的认识。认为疾病是在一定病因作用下,机体内稳态(homeostasis)调节紊乱而导致的异常生命活动过程。在疾病过程中,躯体、精神及社会适应上的完好状态被破坏,机体进入内环境稳态失衡、与环境或社会不相适应的状态。

二、健 康

传统观念认为不生病便是健康。1946年,世界卫生组织宪章的前言(the Preamble to the Constitution of the World Health Organization)中对健康提出的定义是:健康不仅是没有疾病或衰弱现象(infirmity),而是躯体上、精神上和社会适应上的一种完好状态(state of complete well-being)。可见,健康至少包含健壮的体魄和健全的心理精神状态。

躯体上的完好状态指躯体结构、功能和代谢的正常,采用当今的科技手段未发现任何异常现象。精神上的完好状态指人的情绪、心理、学习、记忆及思维等处于正常状态,表现为精神饱满、乐观向上、愉快地从事工作和学习,能应对紧急的事件,处理复杂的问题。社会适应上的完好状态指人的行为与社会道德规范相吻合,能保持良好的人际关系,能在社会中承担合适的角色。

值得一提的是,心理健康与身体健康可相互影响,心理的不健康可伤害身体,甚至引起躯体疾病;反之,长期躯体疾病的折磨也可引发精神和心理上的障碍。此外,健康的标准随经济发展、社会进步而变化。在不同地区,不同年龄的人群中健康的标准也会略有不同。增强健康意识,保障个人和大众的健康是每个人义不容辞的责任。

三、亚 健 康

亚健康(sub-health)是指介于健康与疾病之间的一种生理功能低下状态。世界卫生组织的一项调查表明,人群中真正健康者约占5%,患疾病者约占20%,而处于亚健康状态者约占75%。中年人是亚健康的高发人群。

亚健康的主要表现形式为:①躯体性亚健康状态:主要表现为疲乏无力,精神不振,工作效

率低等。②心理性亚健康状态:主要表现为焦虑、烦躁、易怒、睡眠不佳等,严重时可伴有胃痛、心悸等表现。这些问题的持续存在可诱发心血管疾病及肿瘤等的发生。③人际交往性亚健康状态:主要表现为与社会成员的关系不稳定,心理距离变大,产生被社会抛弃和遗忘的孤独感。

引起亚健康的原因复杂,如环境污染致人体质下降;生活及工作方式不科学破坏人体正常的平衡;工作、学习负荷过重致人身心疲惫;家庭、社会及个人的麻烦事过多致人焦虑等;某些遗传因素可能亦在亚健康的发生发展中发挥作用。

亚健康状态处于动态变化之中,若适时采取积极、健康的生活、工作和思维方式,亚健康状态可向健康转化;若长期忽视亚健康状态,不予积极应对,则亚健康状态可向疾病转化。医务工作者应充分认识亚健康的危害性,重视疾病预防,促使亚健康向健康转化。

第二节 病因学

病因学(etiology)主要研究疾病发生的原因与条件。

一、疾病发生的原因

疾病发生的原因(简称病因)是指引起疾病必不可少的、赋予疾病特征或决定疾病特异性的因素。病因种类繁多,一般可分成以下几类:

(一) 生物因素(biological factors)

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。这类病因引起各种感染性疾病,其致病性取决于病原体侵人的数量、毒性(toxicity)及侵袭力(invasiveness),亦与机体本身的防御及抵抗力强弱有关。

这类致病因素的作用特点为:①病原体有一定的入侵门户和定位,例如甲型肝炎病毒可从消化道入血,经门静脉到肝,在肝细胞内寄生和繁殖并致病。②病原体必须与机体相互作用才能引起疾病,例如,鸡瘟病毒对人一般无致病作用,因为人对鸡瘟病毒一般无感受性。③病原体作用于机体后,致病微生物常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。

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

主要包括高温(或寒冷)、高压(或突然减压)、电流、辐射、机械力、噪声、强酸、强碱及毒物等,其致病性主要取决于理化因素本身的作用强度、部位及持续时间,而与机体的反应性关系不大。

物理因素的致病特点:①大多数物理性致病因素只引发疾病但不影响疾病的发展。②除紫外线和电离辐射以外,一般潜伏期较短或无潜伏期。③对组织损伤无明显选择性。

化学因素的致病特点:①多数化学因素对组织、器官的损伤有一定选择性,如 CCl_4 主要引起肝细胞中毒、汞主要损伤肾脏等。②在疾病发生发展中都起作用、它可被体液稀释、中和或被机体解毒。③其致病作用除了与毒物本身的性质、剂量有关外,还与其作用部位和整体的功能状态有关。④除慢性中毒外,化学因素致病的潜伏期一般较短。

(三) 营养因素(nutritional factors)

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)以及纤维素是维持生命活动必需的物质,摄入不足或过多时都可引起疾病。如脂肪、糖、蛋白质等摄入不足可致营养不良,而摄取过量又可导致肥胖或高脂血症等;维生素D缺乏可致佝偻病,而摄取过量又可导致中毒。

(四) 遗传因素(genetic factors)

遗传因素指染色体或基因等遗传物质畸变或变异引起的疾病。染色体畸变包括数目畸变

和结构畸变两类,其中常染色体畸变通常可导致先天性智力低下,生长发育迟缓,伴五官、四肢、皮纹及内脏等多发畸形。性染色体畸变表现为性征发育不全,有时伴智力低下等。基因异常包括基因点突变、缺失、插入或倒位等突变类型。这些异常通过改变 DNA 碱基顺序或碱基类型,致使蛋白质结构、功能发生变化而致病。如甲型血友病是由于位于 X 染色体上的相关基因缺失或插入突变或点突变,导致凝血因子Ⅷ缺失、凝血障碍,出血倾向。该病一般男性发病,女性遗传。

遗传易感性(genetic susceptibility)指由遗传因素所决定的个体患病风险(即在相同环境下不同个体患病风险)。例如,糖尿病肾病(diabetic nephropathy)的发生发展与遗传易感性密切相关,有些糖尿病患者(20%~25%)无论血糖控制好坏,患病多年也不会发生糖尿病肾病。相反,有些糖尿病患者(约5%)即使血糖控制良好,在短期内便可出现严重的糖尿病并发症。这种现象与遗传易感性有关。

个体对疾病的易感性并不完全由基因型决定,环境致病因子导致的基因异常表达和修饰在疾病(特别是高血压、糖尿病等复杂疾病)的发生发展中起重要作用。可见,遗传易感性受环境因素影响,由此近年来对表观遗传的研究受到关注。有些由表观遗传异常引起的疾病,如高糖高脂饮食加链尿佐菌素(streptozotocin)复制大鼠2型糖尿病模型可从亲代传至子代。可见,表观遗传改变在疾病的发生、发展和遗传中均起重要作用。

(五) 先天因素(congenital factors)

先天因素指那些损害胎儿发育的因素,而由先天因素引起的疾病被称为先天性疾病。例如,先天性心脏病与妇女怀孕早期患风疹、麻疹或其他病毒感染性疾病有关,通常婴儿出生时就已患病。有的先天性疾病是可以遗传的,如多指(趾)、唇裂等;有的先天性疾病不遗传,如先天性心脏病等。

(六) 免疫因素(immunological factors)

免疫反应过强、免疫缺陷或自身免疫反应等免疫因素均可对机体造成影响。如机体对异种血清蛋白(破伤风抗毒素)、青霉素等过敏可导致过敏性休克;某些花粉或食物可引起支气管哮喘、荨麻疹等变态反应性疾病。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染可破坏T淋巴细胞,导致获得性免疫缺陷综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)。当机体对自身抗原发生免疫反应时,可导致自身组织损伤或自身免疫性疾病(autoimmune disease),如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等。

(七) 心理和社会因素(psychological and social factors)

随着生物医学模式向生物-心理-社会医学模式的转换,心理和社会因素在疾病发生发展中的作用日益受到重视。心理和社会因素,如长期的紧张工作、不良的人际关系,恐惧、焦虑、悲伤、愤怒等情绪反应,以及自然灾害、生活事件的突然打击等。这些因素不但可引起精神障碍性疾病,如抑郁等;还可通过情神、心理作用导致机体功能、代谢紊乱及形态结构变化,如高血压、冠心病、溃疡病等的发生发展都与精神心理因素密切相关。

总之,没有病因就不可能发生疾病。然而,目前对很多疾病的病因尚不完全明确,相信随着医学科学的发展,更多疾病的病因将会得到阐明。

二、疾病发生的条件

条件(condition)是指能促进或减缓疾病发生的某种机体状态或自然环境。条件本身不引起疾病,但可影响病因对机体的作用。例如,结核杆菌是引起结核病的病因,但在生活条件和生活习惯良好、营养充足的人群,一定量的结核杆菌侵入可不引起结核病。然而,在营养不良、居住条件恶劣、过度疲劳等“条件”下,由于机体抵抗力减弱,即使少量结核杆菌进入机体便可引起结核病。再例如,夏季天气炎热有利于细菌传播、消化液分泌减少、生冷食物摄取过多,这些可促

进致病菌在胃肠道的繁殖;因此,“炎热”作为条件可促进消化道传染病的发生。此外,年龄和性别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疾病,而男子则易患动脉粥样硬化、胃癌等疾病。

有些疾病的发生有明显的诱因(precipitating factor),即能加强病因的作用而促进疾病发生的因素。如肝硬化患者因食管静脉曲张破裂而发生上消化道大出血时,可致血氨突然增高而诱发肝性脑病;而暴饮暴食又常常是已经曲张的食管静脉破裂的诱因;肺部感染、妊娠、过量体力活动、过度过快输液、情绪激动等常常是心脏病患者发生心力衰竭的诱因。

有些因素与特定疾病的发生发展明显相关,但又不宜归类于上述病因,被称为危险因素(risk factor),如高脂血症、高血压、吸烟等是动脉粥样硬化的危险因素。

原因或条件在不同疾病中可互相转化。例如,营养不良是肺结核发生的条件,但又是营养不良症的原因。寒冷是上呼吸道感染的条件,但又是冻伤的原因。

重视对疾病病因和条件的研究,对疾病的预防有重要意义。

第三节 发病学

发病学(pathogenesis)主要研究疾病发生发展的规律和机制。不同疾病均有其特定的发生机制和发展规律,本章仅讨论疾病发生发展的一般规律及基本机制。

一、疾病发生发展的一般规律

疾病发生发展的一般规律指各种疾病过程中一些普遍存在的共同规律,归纳如下:

(一) 损伤与抗损伤

对损伤做出抗损伤反应是生物机体的重要特征,也是生物机体维持生存的必要条件。在疾病发生发展过程中,损伤与抗损伤作用常常同时出现,贯穿始终且不断变化。

以烧伤为例,高温引起皮肤、组织坏死,大量渗出可导致循环血量减少、血压下降等损伤性变化;与此同时,机体启动抗损伤反应,如白细胞增加、微动脉收缩、心率加快、心输出量增加等。如果损伤较轻,则通过各种抗损伤反应和恰当的治疗,机体即可恢复健康;反之,若损伤较重,又无恰当和及时的治疗,则病情恶化。可见,损伤与抗损伤反应的斗争及其力量对比常常影响疾病的发展方向和转归。

值得指出的是,损伤与抗损伤之间无严格界限,可相互转化。例如,在严重失血性休克早期,小动脉、微动脉收缩有助于动脉血压的维持,但若收缩时间过久,就会加重组织器官的缺血、缺氧损伤和功能障碍。由于不同疾病中损伤与抗损伤反应的差异,构成了各种疾病的不同特征。在疾病的防治中,应尽量支持和加强抗损伤反应,减轻和消除损伤反应。图2-1示疾病时机体的损伤与抗损伤反应。

(二) 因果交替

因果交替指疾病发生发展过程中,由原始病因作用于机体所产生的结果又可作为病因,引起新的后果。这种因果的相互转化常常促进疾病的恶化,导致恶性循环(vicious cycle)。例如,由不同原因引起的失血性休克中组织血液灌流进行性下降的过程,是因果交替导致恶性循环而加重损伤的典型范例(图2-2)。

此外,由于原因和结果的互相转化和交替,有些疾病一旦发生(如放射性损伤或二氧化硅引起的肺纤维化)、或进展到一定程度后(如链球菌反复感染引起的慢性肾小球肾炎或由高血压引起的慢性肾病等),即使在原始病因已不存在时,通过因果交替规律仍可推动疾病的进展。因此,作为医务工作者,揭示不同疾病中因果交替的内在机制、及时发现并打断这种恶性循环,便

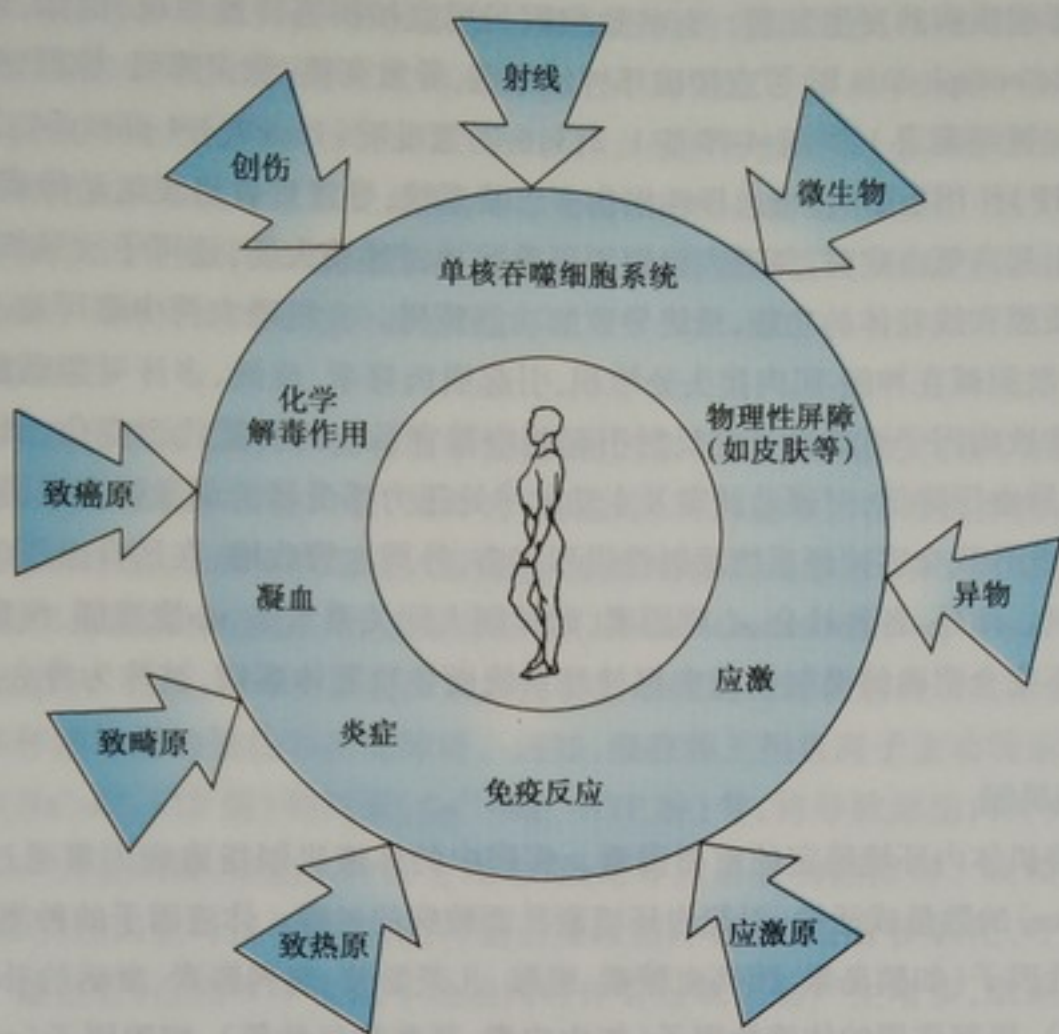


图 2-1 疾病时体内的损伤(箭头)与抗损伤反应(圆圈内)

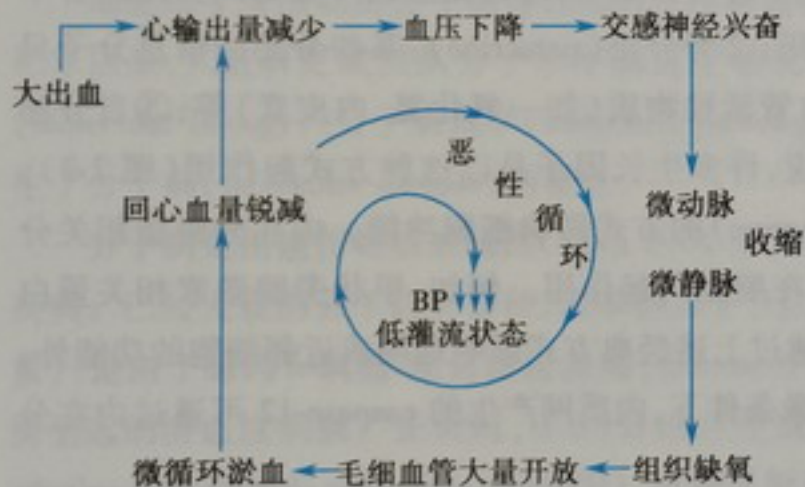


图 2-2 大出血时的恶性循环

可使疾病朝着有利于机体健康的方向发展。

(三) 局部和整体

疾病可表现为局部变化或全身变化或二者兼有。局部病变可通过神经和体液途径影响整体,而机体的全身功能状态也可通过神经和体液途径影响局部病变的发展。例如,毛囊炎(痈疖)可引起局部充血、水肿等炎性反应,还可通过神经体液途径引起白细胞升高、发热、寒战等全身性表现。

如果体质强壮、身体功能状态良好,加以适当的抗感染治疗,局部痈疖可很快痊愈;反之,也可引起全身性感染,严重时可引起脓毒血症等严重后果。有些局部改变是全身性疾病的表现,如糖尿病患者局部皮肤瘙痒、溃烂,是全身性血糖持续升高的毒性反应,此时若单纯给予局部治疗而不控制糖尿病则不会得到预期效果。因此,医务工作者应善于识别局部和整体病变之间的主从关系,抓住主要矛盾进行处理,不能“头疼医头、脚疼医脚”。

二、疾病发生发展的基本机制

正常状态下,机体通过神经、体液的精细调节,使各系统、器官、组织、细胞之间的活动互相协调,机体处于稳态(homeostasis)。疾病发生时,稳态被打破,机体将通过复杂的机制进行调节,以建立疾病状态下的新稳态。在这些错综复杂的机制中,神经、体液、细胞和分子水平的调节是所有疾病发生发展过程中存在的共同机制。

(一) 神经机制

神经系统在人体生命活动的维持和调控中起主导作用,因此,许多致病因素通过改变神经

系统的功能而影响疾病的发生发展。有些致病因子可直接损害神经系统,例如,流行性乙型脑炎病毒(epidemic encephalitis B)可直接破坏神经细胞,导致高热、意识障碍、惊厥、强直性痉挛和脑膜刺激征等。神经毒素1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)作用于脑时,可选择性损伤多巴胺系统,导致患者出现运动障碍等躯体表现。肝功能障碍等引起高氨血症时,氨进入脑组织可导致神经递质失衡,还可干扰脑细胞能量代谢、损伤神经细胞质膜和线粒体的功能,最终导致脑功能障碍。有机磷农药中毒可致乙酰胆碱酯酶失活,使大量乙酰胆碱在神经-肌肉接头处堆积,引起肌肉痉挛、流涎、多汗等胆碱能神经过度兴奋的表现。有些致病因子可通过神经反射引起相应器官系统的功能代谢变化,例如,大出血致休克时,由于动脉血压降低,对颈动脉窦及主动脉弓处压力感受器的刺激强度减弱,使抑制性传入冲动减少,由此导致交感神经系统反射性强烈兴奋、外周血管收缩,在回升血压的同时可能导致组织缺血缺氧。此外,各种社会、心理因素,如长期人际关系紧张、心情抑郁、焦虑、烦恼等,也可通过目前尚不完全明确的机制损伤中枢神经系统而导致躯体疾病,被称为身心疾病(psychosomatic disease)。

(二) 体液机制

体液是维持机体内环境稳定的重要因素。疾病中的体液机制指致病因素通过改变体液因子(humoral factor)的数量或活性,引起内环境紊乱而致病的过程。体液因子的种类繁多,包括全身作用的体液性因子(如胰岛素、胰高血糖素、组胺、儿茶酚胺、前列腺素、激活的补体、活化的凝血、纤溶物质等)、局部作用的体液性因子(如内皮素、某些神经肽等)、细胞因子(cytokines,如白介素、肿瘤坏死因子等)。体液性因子主要通过以下三种方式作用于靶细胞:①内分泌(endocrine):体内一些特殊的分泌细胞分泌的各种化学介质如激素,通过血液循环输送到身体的各个部分,被远距离靶细胞上的受体识别并发挥作用;②旁分泌(paracrine):某些分泌的信息分子只能对邻近的靶细胞起作用,如神经递质、某些血管活性物质(如一氧化氮、内皮素)等;③自分泌(autocrine):细胞对自身分泌的信息分子起反应,许多生长因子是以这种方式起作用(图2-3)。此外,最近还发现有些分子通过内在分泌(intracrine)的方式影响细胞功能。内在分泌指相关分子在细胞内产生后,无需向细胞外分泌而直接在细胞内起作用。例如,甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone related protein, PTHrP)除通过上述经典方式影响远隔或近邻细胞的功能外,还可进入细胞核,调节细胞自身的功能。在应激条件下,内质网产生的caspase-12可通过内在分泌方式直接影响细胞核的功能。

在许多疾病的发生发展中,神经机制常常与体液机制共同参与,被称为“神经体液机制”。

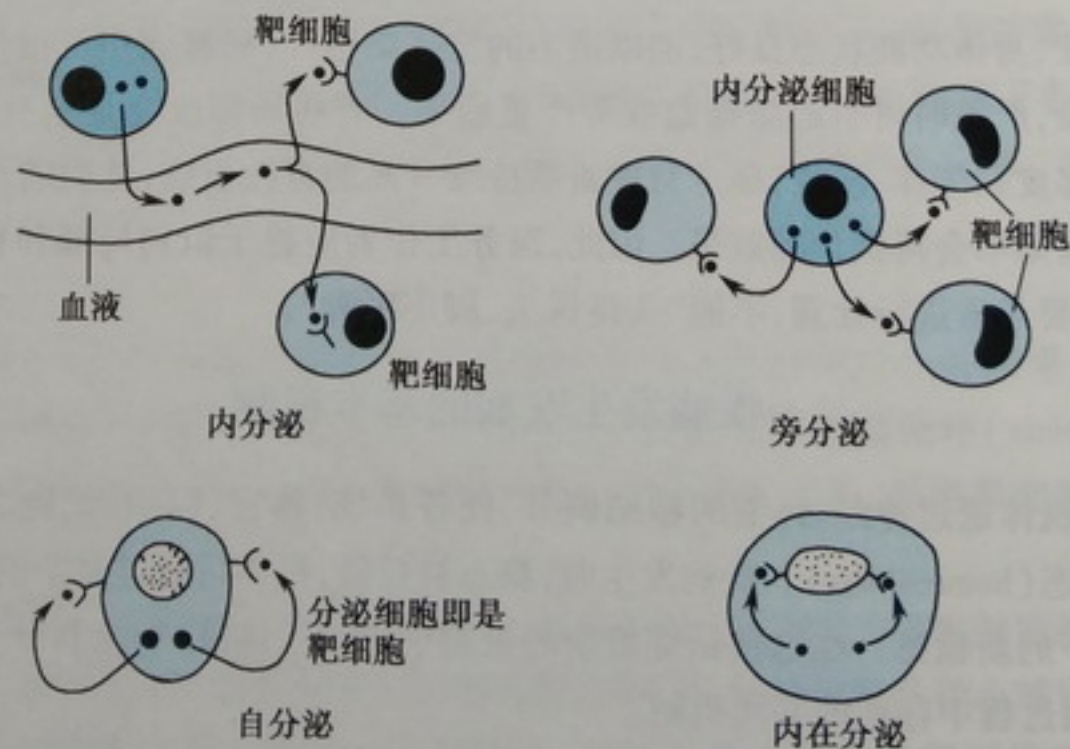


图2-3 体液性因子作用的方式

例如,情绪属于高级神经活动,长期情绪紧张是高血压病的危险因素,其神经体液机制为:①长期情绪紧张或严重的心理压力可导致大脑皮质和皮质下中枢(主要是下丘脑)功能紊乱,此时血管运动中枢反应性增强,交感神经兴奋,导致去甲肾上腺素释放增加,小动脉紧张性收缩。②交感兴奋还可刺激肾上腺髓质释放肾上腺素,导致心率加快、心输出量增加。③交感兴奋还可引起肾小动脉收缩,促进肾素释放,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,导致全身血容量增高。上述神经体液机制共同作用的结果是升高血压。

(三) 细胞机制

细胞是生物机体最基本的结构、功能单位,致病因素可损伤细胞的代谢、功能和结构,从而引起细胞的自稳调节紊乱。有些因素(如外力、高温等)对细胞的损伤无选择性;而另一些因素则有选择性地损伤细胞,如肝炎病毒侵入肝细胞、疟原虫侵犯红细胞、汞中毒时主要损伤肾脏、MPTP 主要损伤多巴胺能神经元、人免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染主要破坏 T 淋巴细胞等。目前,对不同致病因素如何引起细胞损伤的机制尚未完全阐明,但常常涉及细胞膜和多种细胞器的损伤和功能障碍。例如,细胞膜上担负离子主动转运的各种泵失调时,包括钠泵(Na^+/K^+ -ATP 酶)和钙泵(Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶)等,将导致细胞内外离子失衡,造成细胞内 Na^+ 、 Ca^{2+} 大量积聚、细胞水肿甚至死亡,最终导致器官功能障碍。线粒体是细胞的能量发电站,很多病理因素可损伤线粒体,抑制三羧酸循环、脂肪酸的 β -氧化、呼吸链的氧化磷酸化偶联等产能过程,造成 ATP 生成不足或同时伴有过氧化物产生增多,细胞功能障碍甚至死亡。

(四) 分子机制

细胞的生命活动由分子执行,因此,在疾病过程中细胞的损伤均涉及分子的变化。自 20 世纪末以来,大量研究试图从分子水平研究生命现象和揭示疾病机制,由此产生了分子生物学(molecular biology)、分子病理学(molecular pathology)或分子医学(molecular medicine)学科,还产生了分子病(molecular disease)的概念。

分子病是由遗传物质或基因(包括 DNA 和 RNA)的变异引起的一类以蛋白质异常为特征的疾病。已经发现的分子病有多种,现举例如下:①由酶缺陷引起的分子病:如蚕豆病(俗称蚕豆黄),是由于编码 6-磷酸-葡萄糖脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)的基因缺陷所引起的溶血性疾病。正常时, G-6-PD 通过生成还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH),维持还原型谷胱甘肽(reduced glutathione hormone, GSH)的水平,达到保护红细胞免受氧化损伤。当 G-6-PD 缺乏时,红细胞不能提供足够的 NADPH 以维持 GSH 的抗氧化作用。此时若进食新鲜蚕豆,可导致细胞膜的氧化损伤而产生溶血反应。此外,葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphorase)缺乏可引起糖原在肝、肾及小肠等组织沉积,导致 I 型糖原沉积病(亦称 Von Gierke 病)。②由血红蛋白异常引起的分子病:迄今已发现的血红蛋白异常达 300 多种,如镰刀型细胞贫血和地中海贫血(血红蛋白肽链合成障碍)等。镰刀型细胞贫血是由于血红蛋白单基因突变,导致其分子中 β -肽链氨基端第 6 位亲水性谷氨酸被疏水性缬氨酸取代,形成溶解度下降的血红蛋白 S(hemoglobin S, HbS)。在低血氧分压的毛细血管区, HbS 凝胶化形成棒状结构,使红细胞扭曲呈镰刀状,引起贫血。此外,由于这种僵硬的镰状红细胞不能通过毛细血管,加上 HbS 的凝胶化使血液黏滞度增大,导致毛细血管阻塞,局部组织器官缺血缺氧,因而出现脾肿大、胸腹疼痛等表现。③由受体异常引起的分子病:受体是存在于细胞表面或细胞内的一些特殊化学分子,能与相应的物质(配基)产生特异性结合并引起一系列生物化学反应,最终导致特定生理效应。受体异常指由受体性质或数目的变化,使一些生物活性物质不能发挥作用而引起的病理过程。根据病因不同,可分为遗传性受体病(如由低密度脂蛋白受体基因致病突变所引起的家族性高胆固醇血症等)、自身免疫性受体病(如重症肌无力,由机体内

产生乙酰胆碱受体的抗体所致)和受体数目改变的疾病(如自发性高血压大白鼠的动静中 β 受体数目明显减少,心肌 β 受体减少一半,脑内 α_1 受体增加)。^④由膜转运障碍引起的分子病:如胱氨酸尿症(cystinuria),是由于遗传性缺陷导致肾小管上皮细胞对胱氨酸、精氨酸、鸟氨酸与赖氨酸转运障碍,导致这些氨基酸不能被肾小管重吸收而随尿排出,形成胱氨酸尿症。

由于已知的分子病大部分由基因变异引起,有人提出基因病(genopathy)的概念,即由基因本身突变、缺失或其表达调控障碍引起的疾病。由单个致病基因变异引起的疾病被称为单基因病(monogenic disease),如多囊肾,是由常染色体16p13.3区域蛋白激酶D(protein kinase D, PKD)等位基因缺陷引起的显性遗传病。由多个基因变异引起的疾病被称为多基因病(polygenic disease),如高血压、冠心病、糖尿病等。

此外,有些蛋白质分子本身的翻译后异常折叠或修饰在无需基因变异的条件下便可致病,例如,由朊蛋白(prion)异常折叠引起的疯牛病(prion disease 或 mad cow disease)或人类的克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease)就是这类疾病的典型范例,由于这类疾病均涉及蛋白质空间构象的异常改变,故又被称为构象病(conformational disease)。

总之,从分子医学的角度看,疾病时机体形态和功能的异常实质上是某些特定蛋白质结构或功能的变异所致,而蛋白质的结构和功能除受基因序列的控制外,还受细胞所处环境的影响。因此,基因及其表达调控环境是决定身体健康或患病的基础。

第四节 疾病的转归

疾病的转归主要有康复和死亡两种,其走向取决于病因的类型及损伤程度、机体抗损伤反应的能力以及合理及时的治疗方案等因素。

一、康 复

根据康复(recovery)的程度,可分为完全康复(complete recovery)和不完全康复(incomplete recovery)。^①完全康复是指疾病所致的损伤完全消失,机体的功能、代谢及形态完全恢复正常。例如,由大出血性引起的急性功能性肾功能衰竭,如果能得到及时合理的处理,患者在短时间内可达到完成康复。有些感染性疾病,康复后还可使机体获得特异性免疫力,如天花可获得终身免疫能力。^②不完全康复是指疾病所致的损伤得到控制,主要症状消失,机体通过代偿机制维持相对正常的生命活动。但是,此时疾病基本病理改变并未完全恢复,有些可留有后遗症(sequelae)。

二、死 亡

死亡(death)是生命活动过程的必然结局,然而,对死亡的精确判定一直是一个难题。传统观点认为,死亡过程包括濒死期(agonal stage)、临床死亡期(stage of clinical death)和生物学死亡期(stage of biological death)。显然,依据这一观点很难准确判定死亡时间。在临床上,医务工作者一直把心跳和呼吸的永久性停止作为死亡的标志(即心肺死亡模式)。然而,随着起搏器、呼吸机等复苏技术的普及和不断进步,使上述“心肺死亡”时间的确定面临挑战。基于上述问题以及器官移植的广泛开展,亟需一个从医学、法律和伦理方面均可被接受的死亡标准。1968年,美国哈佛大学医学院死亡定义审查特别委员会正式提出将脑死亡(brain death)作为人类个体死亡的判断标准。

脑死亡是指全脑功能(包括大脑、间脑和脑干)不可逆的永久性丧失以及机体作为一个整体功能的永久性停止。自从脑死亡概念提出以来,多个国家相继制定了脑死亡标准,其基本内容

均与“哈佛标准”相同或相似,即①自主呼吸停止(脑干是控制呼吸和心跳的中枢,脑干死亡以呼吸心跳停止为标准。然而,由于心肌具有自发收缩特性,在脑干死亡后的一定时间内还可能有微弱的心跳,因此,自主呼吸停止被认为是临床脑死亡的首要指标)。②不可逆性深度昏迷。③脑干神经反射消失(如瞳孔散大或固定,瞳孔对光反射、角膜反射、咳嗽反射、吞咽反射等均消失)。④脑电波消失。⑤脑血液循环完全停止。

确定脑死亡的主要意义为:①可协助医务人员判定患者的死亡时间、适时终止复苏抢救。不但可节省卫生资源,还可减轻社会和家庭的经济和情感负担。②有利于器官移植。虽然确定“脑死亡”并非器官移植的需要,然而,由于借助呼吸、循环辅助装置,可使脑死亡者在一定时间内维持器官组织的低水平血液灌注,有利于局部器官移植后的功能复苏,为更多人提供生存和健康生活的机会。

脑死亡已经引起越来越多的学者和民众关注,美国、英国、法国、瑞典、荷兰、日本等30多个国家已制定脑死亡法并在临床将脑死亡作为宣布死亡的依据。在我国,1988年提出有关脑死亡的诊断问题,1999年在武汉市召开了脑死亡标准(草案)专家研讨会,已经审定通过了《脑死亡判断标准(成人)》和《脑死亡判定技术规范》。虽然争议尚存,但脑死亡立法正在我国稳步推进。

脑死亡须与“植物状态”(vegetative state)或“植物人”(vegetative patient)鉴别,后者是指大脑皮层功能严重受损导致主观意识丧失,但患者仍保留皮层下中枢功能的一种状态。在植物状态与脑死亡的众多差异中,最根本的区别是植物状态患者仍保持自主呼吸功能。

最近,临终关怀(hospice care)和安乐死(euthanasia)受到社会广泛关注。临终关怀是指为临终病人及其家属提供医疗、护理、心理、社会等方面的全方位服务与照顾,使病人在较为安详、平静中接纳死亡。为此,我国最近已出现一些临终关怀医院。安乐死是指对患有不治之症的患者在濒死状态时,为了免除其精神和躯体上的极端痛苦,用医学方法结束生命的一种措施。由于安乐死涉及复杂的医学、社会学和伦理学问题,大多数国家(包括我国)尚未通过立法施行。

(王建枝)

思考题

1. 试述在同样的社会和卫生环境下,哪些人更容易患病?为什么?
2. 举例说明疾病过程中的损伤与抗损伤反应。
3. 试述因果交替规律如何促进疾病的进展或恶化。
4. 试述分子病的种类及其与基因变异的关系?
5. 试述脑死亡标准在死亡确定中的价值和前景。

参考文献

1. 金惠铭. 绪论//金惠铭,王建枝. 病理生理学. 北京:人民卫生出版社,2008:5-13.
2. 卫生部脑死亡判定小组. 脑死亡判定标准(成人)(修订稿)和脑死亡判定技术规范(成人)(修订稿). 中国脑血管病杂志,2009,6(4):220-224.
3. Porth CM. Essentials of Pathophysiology, concept of altered health states. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins Inc., 2007: xxxi ~ xxxii.
4. McCance KL, Huether SE. Pathophysiology, the biologic basis for disease in adults and children. 4th ed. St.



第三章 水、电解质代谢紊乱

水是机体的重要组成成分和生命活动的必需物质,人体的新陈代谢是在体液环境中进行的。体液是由水和溶解于其中的电解质、低分子有机化合物以及蛋白质等组成,广泛分布于组织细胞内外。分布于细胞内的液体称细胞内液(intracellular fluid, ICF),它的容量和成分与细胞的代谢和生理功能密切相关。浸润在细胞周围的是组织间液(interstitial fluid),其与血浆(血管内液)共同构成细胞外液(extracellular fluid, ECF)。细胞外液构成了人体的内环境,是沟通组织细胞之间和机体与外界环境之间的媒介。为了保证新陈代谢的正常进行和各种生理功能的发挥,必须维持内环境相对稳定。

第一节 水、钠代谢紊乱

一、正常水、钠平衡

体内水的容量及电解质的成分和浓度是通过机体的自稳调节机制控制在一个相对稳定的、较窄的范围内,疾病和外界环境的剧烈变化常会引起水、电解质平衡的紊乱,从而导致体液的容量、分布、电解质浓度和渗透压的变化。这些紊乱得不到及时纠正,常会引起严重后果,甚至危及生命,故水和电解质平衡在临床上具有十分重要的意义,纠正水和电解质紊乱的输液疗法是临床上经常使用和极为重要的治疗手段。

(一) 体液的容量和分布

成人体液总量占体重的60%左右,其中细胞内液约占体重的40%,细胞外液约占体重的20%,细胞外液中的血浆约占体重的5%,其余的15%为组织间液。组织间液中有极少的一部分分布于一些密闭的腔隙(如关节囊、颅腔、胸膜腔、腹膜腔)中,为一特殊部分,也称第三间隙液。由于这一部分是由上皮细胞分泌产生的,又称为跨细胞液(transcellular fluid)。

(二) 体液的电解质成分

细胞内液和细胞外液电解质成分有很大的差异。细胞外液的组织间液和血浆的电解质在构成和数量上大致相等,在功能上可以认为是一个体系,阳离子主要是 Na^+ ,其次是 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等,阴离子主要是 Cl^- ,其次是 HCO_3^- 、 HPO_4^{2-} 、 SO_4^{2-} 及有机酸和蛋白质,两者的主要区别在于血浆含有较高浓度的蛋白质(7%),而组织间液的蛋白质含量仅为0.05%~0.35%,这与蛋白质不易透过毛细血管进入组织间液有关。其对维持血浆胶体渗透压、稳定血管内液(血容量)有重要意义。

细胞内液中, K^+ 是重要的阳离子,其次是 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} , Na^+ 的浓度远低于细胞外液。主要阴离子是 HPO_4^{2-} 和蛋白质,其次是 HCO_3^- 、 Cl^- 、 SO_4^{2-} 等。各部分体液中所含阴、阳离子数的总和是相等的,并保持电中性,如果以总渗透压计算,细胞内外液也是基本相等的。绝大多数电解质在体液中是游离状态。

(三) 体液的渗透压

溶液的渗透压取决于溶质的分子或离子的数目,体液内起渗透作用的溶质主要是电解质。血浆和组织间液的渗透压90%~95%来源于单价离子 Na^+ 、 Cl^- 和 HCO_3^- ,剩余的5%~10%由其他离子、葡萄糖、氨基酸、尿素以及蛋白质等构成。血浆蛋白质所产生的渗透压极小,仅占血浆总渗透压的1/200,与血浆晶体渗透压相比微不足道,但由于其不能自由通透毛细血管壁,因此

对于维持血管内外液体的交换和血容量具有十分重要的作用。通常血浆渗透压在 $280 \sim 310\text{mmol/L}$ 之间,在此范围里称等渗,低于此范围的称低渗,高于此范围的称高渗。

维持细胞内液渗透压的离子主要是 K^+ 与 HPO_4^{2-} ,尤其是 K^+ 。细胞内液的电解质若以 mmol/L 为单位计算,与细胞外液的渗透压基本相等。

(四) 水的生理功能和水平衡

1. 水的生理功能 水是机体中含量最多的组成成分,是维持人体正常生理活动的重要营养物质之一,水的生理功能是多方面的:

(1) 促进物质代谢:水既是一切生化反应的场所,又是良好的溶剂,能使物质溶解,加速化学反应,有利于营养物质的消化、吸收、运输和代谢废物的排泄。水本身也参与水解、水化、加水脱氧等重要反应。

(2) 调节体温:水的比热大,能吸收代谢过程中产生的大量热能而体温不至于升高。水的蒸发热大,1g 水在 37°C 完全蒸发需要吸收 575 卡热量,所以蒸发少量的汗就能散发大量的热量。水的流动性大,能随血液迅速分布全身,而且三部分体液中水的交换非常迅速,使得物质代谢中产生的热量能够在体内迅速均匀分布。因为水有这些特点,因而水可以调节体温和维持产热和散热的平衡。

(3) 润滑作用:泪液可以防止眼球干燥而有利于眼球转动,唾液可保持口腔和咽部湿润而有利于吞咽,关节囊的滑液有利于关节转动,胸膜和腹膜腔的浆液可减少组织间的摩擦等都是水的润滑作用。

(4) 体内的水有相当大的一部分是以结合水的形式存在(其余的以自由水的形式存在)。这些结合水与蛋白质、黏多糖和磷脂等相结合,发挥其复杂的生理功能。各种组织器官含自由水和结合水的比例不同,因而坚实程度各异,心脏含水 79%,比血液仅少 4%(血液含水 83%),但由于心脏主要含结合水,故它的形态坚实柔韧,而血液则循环流动。

2. 水平衡 正常人每天水的摄入和排出处于动态平衡之中。水的来源有饮水、食物水、代谢水。成人每天饮水量波动于 $1000 \sim 1300\text{ml}$ 之间,食物水含量约 $700 \sim 900\text{ml}$ 。糖、脂肪、蛋白质等营养物质在体内氧化生成的水称为代谢水,每天约 300ml (每 100g 糖氧化时产生 60ml,每 100g 脂肪可产生 107ml,每 100g 蛋白质可产生 41ml),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内生水。每破坏 1kg 肌肉约可释放 850ml 水。

机体排出水分的途径有四个,即消化道(粪)、皮肤(显性汗和非显性蒸发)、肺(呼吸蒸发)和肾(尿)。每天由皮肤蒸发的水(非显性汗)约 500ml,通过呼吸蒸发的水分约 350ml。前者仅含少量电解质,而后者几乎不含电解质,故这两种不感蒸发排出的水分可以当作纯水来看待。在显性出汗时汗液是一种低渗溶液,含 NaCl 约为 0.2%,并含有少量的 K^+ ,因此,在炎夏或高温环境下活动导致大量出汗时,会伴有电解质的丢失。健康成人每日经粪便排出的水分约为 150ml,由尿排出的水分约为 $1000 \sim 1500\text{ml}$ 。必须指出,正常成人每天至少必须排出 500ml 尿液才能清除体内的代谢废物。因为成人每日尿液中的固体物质(主要是蛋白质代谢终产物以及电解质)一般不少于 35g,尿液最大浓度为 $60 \sim 70\text{g/L}$,所以每天排出 35g 固体溶质的最低尿量为 500ml,再加上非显性汗和呼吸蒸发以及粪便排水量,则每天最低排出的水量为 1500ml。要维持水分出入量的平衡,每天需水约 $1500 \sim 2000\text{ml}$,称日需要量。在正常情况下每日的出入量保持平衡(图 3-1)。尿量则视水分的摄入情况和其他途径排水的多少而增减。

(五) 电解质的生理功能和钠平衡

机体的电解质分为有机电解质(如蛋白质)和无机电解质(即无机盐)两部分。形成无机盐的主要金属阳离子为 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} ,主要阴离子则为 Cl^- 、 HCO_3^- 、 HPO_4^{2-} 等。无机电解质的主要功能是维持体液的渗透压平衡和酸碱平衡;维持神经、肌肉和心肌细胞的静息电位并参与其动作电位的形成;参与新陈代谢和生理功能活动。

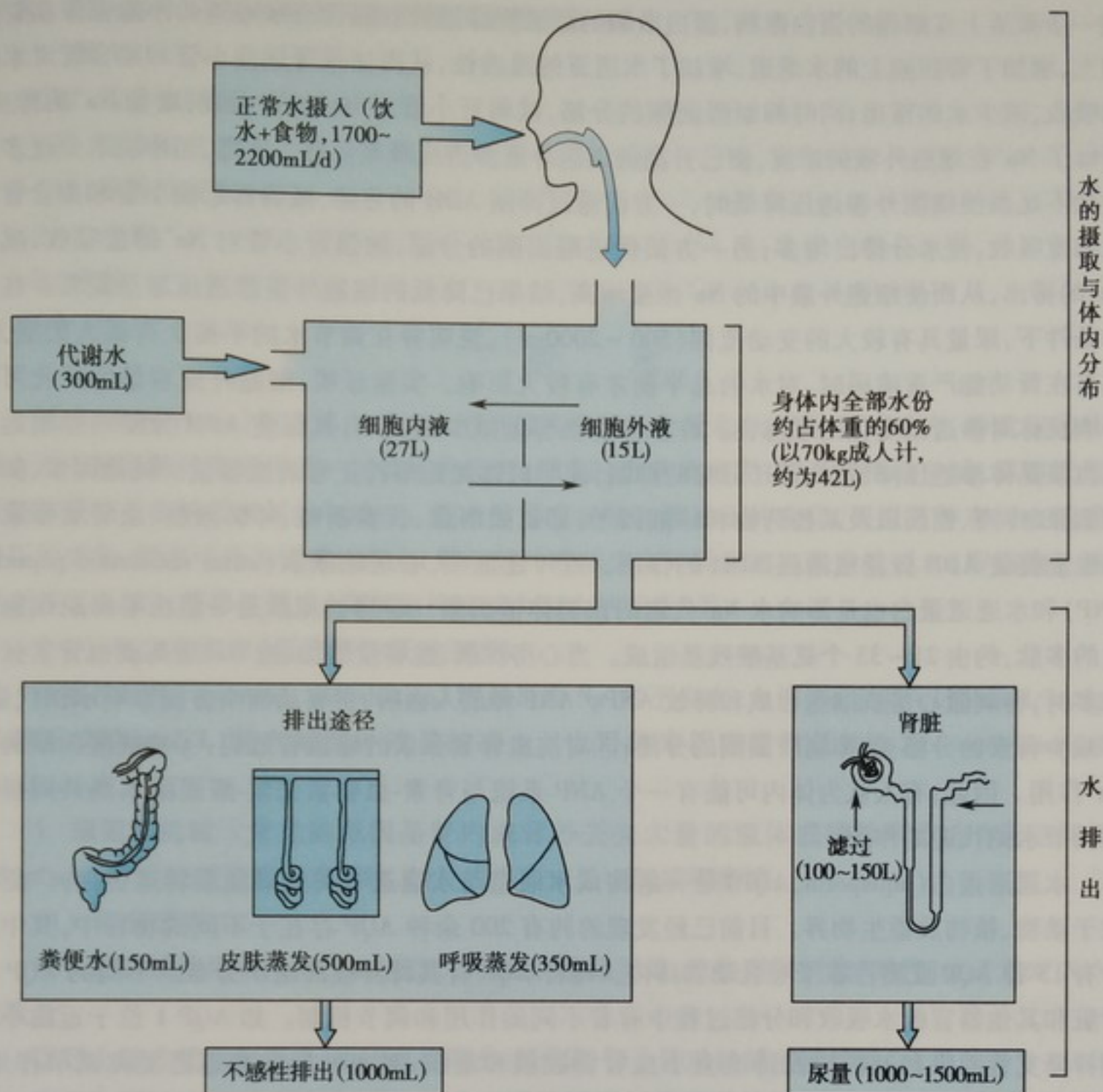


图 3-1 正常人每日水的摄入和排出量

正常成人内含钠总量为 $40 \sim 50 \text{ mmol/kg}$ 体重, 其中 $60\% \sim 70\%$ 是可以交换的, 约 40% 是不可交换的, 主要结合于骨骼的基质。总钠量的 50% 左右存在于细胞外液, 10% 左右存在于细胞内液。血清 Na^+ 浓度的正常范围是 $135 \sim 145 \text{ mmol/L}$, 细胞内液中的 Na^+ 浓度仅为 10 mmol/L 左右。成人每天饮食摄入钠约 $100 \sim 200 \text{ mmol}$ 。天然食物中含钠甚少, 故人们摄入的钠主要来自食盐。摄入的钠几乎全部由小肠吸收, Na^+ 主要经肾随尿排出。摄入多, 排出亦多; 摄入少, 排出亦少。正常情况下排出和摄入钠量几乎相等。此外, 随着汗液的分泌也可排出少量的钠, 钠的排出通常也伴有氯的排出。

(六) 体液容量及渗透压的调节

细胞外液容量和渗透压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下丘脑视上核和室旁核。正常渗透压感受器阈值为 280 mmol/L , 当成人细胞外液渗透压有 $1\% \sim 2\%$ 变动时, 就可以影响抗利尿激素 (antidiuretic hormone, 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。当机体内水分不足或摄入较多的食盐而使细胞外液的渗透压升高时, 则刺激下丘脑的视上核渗透压感受器和侧面的口渴中枢, 产生兴奋。可以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 ADH 的分泌增多, ADH 与远曲小管和集合管上皮细胞管周膜上的 V_2 受体结合后, 激活膜内的腺苷酸环化酶, 促使 cAMP 升高并

进一步激活上皮细胞的蛋白激酶,蛋白激酶的激活使靠近管腔膜含有水通道的小泡镶嵌在管腔膜上,增加了管腔膜上的水通道,增加了水通道的通透性,从而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渗透压降至正常。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 ADH 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,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),说明肾在调节水的平衡上有很大的潜力。只有在肾功能严重障碍时,对水的总平衡才有较大影响。实验证明,细胞外液容量的变化可以影响机体对渗透压变化的敏感性。许多伴有血容量减少的疾病,其促使 ADH 分泌的作用远超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。其他因素,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 II 等也能促使 ADH 分泌或增强 ADH 的作用。近年还证明,心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)和水通道蛋白也是影响水 Na^+ 代谢的重要体液因素。心房钠尿肽是一组由心房肌细胞产生的多肽,约由 21 ~ 33 个氨基酸残基组成。当心房扩展、血容量增加、血 Na^+ 增高或血管紧张素增多时,将刺激心房肌细胞合成和释放 ANP。ANP 释放入血后,主要从四个方面影响水钠代谢:①减少肾素的分泌;②抑制醛固酮的分泌;③对抗血管紧张素的缩血管效应;④拮抗醛固酮的滞 Na^+ 作用。因此,有人认为体内可能有一个 ANP 系统与肾素-血管紧张素-醛固酮系统共同担负着调节水钠代谢的作用。

水通道蛋白(aquaporin, AQP)是一组构成水通道与水通透有关的细胞膜转运蛋白,广泛存在于动物、植物及微生物界。目前已经发现的约有 200 余种 AQP 存在于不同的物种中,其中至少有 13 种 AQP 亚型存在于哺乳动物体内。每种 AQP 有其特异性的组织分布。不同的 AQP 在肾脏和其他器官的水吸收和分泌过程中有着不同的作用和调节机制。如 AQP 1 位于近曲小管髓祥降支管腔膜和基膜以及降支直小血管管腔膜和基膜,对水的运输和通透发挥调节作用。AQP 2 和 AQP 3 位于集合管,在肾脏浓缩机制中起重要作用。当 AQP 2 发生功能缺陷时,将导致尿崩症。拮抗 AQP 3 可产生利尿反应。AQP 4 位于集合管主细胞基侧,可能提供水流出通道;在脑内也有 AQP 4 的分布,与脑水肿的发生有关。在肺泡上皮 I 型细胞有 AQP 5 分布,对肺水肿的发生有一定作用。

近年来的细胞内信息传递研究提示,ADH 调节集合管重吸收水而浓缩尿液的过程与 ADH 受体 V_2R (集合管有多种 VR,但参与水转运的主要是 V_2R)和 AQP2 关系密切。当 ADH 释放入循环后,与集合管主细胞管周膜上的 V_2R 结合,并通过偶联的三磷酸鸟苷结合蛋白(GTP-binding protein),激活腺苷酸环化酶使细胞内 cAMP 增高,再依次激活 cAMP 依赖的蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)。PKA 使主细胞管腔膜下的胞质囊泡中的 AQP2 发生磷酸化,触发含 AQP2 的胞质囊泡向管腔膜转移并融合嵌入管腔膜,致管腔膜上 AQP2 密度增加,对水的通透性提高,继而通过胞饮作用,将水摄入胞质,由存在于管周膜上持续活化的 AQP3 或 AQP4 在髓质渗透压梯度的驱使下将水转运到间质,再由直小血管带走。ADH 与 V_2R 解离后,管腔膜上的 AQP2 重新回到胞质囊泡。如果 ADH 水平持续增高(数小时或更长)可使 AQP2 基因活化,转录及合成增加,从而提高集合管 AQP2 的绝对数量。

总之,水通道的发现对于水代谢的研究有重要意义,随着对 AQP 研究的深入,人们对全身水代谢的生理过程和水平衡紊乱的机制将会有更多新的认识。

二、水、钠代谢紊乱的分类

水、钠代谢紊乱往往是同时或相继发生,并且相互影响,关系密切,故临床上常将二者同时

考虑。在分类时,一般是根据体液容量和渗透压分为:

1. 脱水

(1) 低渗性脱水

(2) 高渗性脱水

(3) 等渗性脱水

2. 水中毒

3. 水肿

三、脱 水

脱水(dehydration)指人体由于饮水不足或病变消耗大量水分,不能即时补充,导致细胞外液减少而引起新陈代谢障碍的一组临床症候群,严重时会造成虚脱,甚至有生命危险,需要依靠补充液体及相关电解质来纠正和治疗。脱水常伴有血钠和渗透压的变化,根据其伴有的血钠或渗透压的变化,脱水可分为低渗性脱水(即细胞外液减少合并低血钠);高渗性脱水(即细胞外液减少合并高血钠);等渗性脱水(即细胞外液减少而血钠正常)等。

(一) 低渗性脱水(低容量性低钠血症)

低渗性脱水(hypotonic dehydration)特点是失 Na^+ 多于失水,血清 Na^+ 浓度 $<130\text{mmol/L}$,血浆渗透压 $<280\text{mmol/L}$,伴有细胞外液量的减少。也可称为低容量性低钠血症(hypovolemic hyponatremia)。

1. 原因和机制 常见的原因是肾内或肾外丢失大量的液体或液体积聚在“第三间隙”(third space)后处理措施不当所致,如只给水而未给电解质平衡液。

(1) 经肾丢失

①长期连续使用利尿药,如呋塞米、利尿酸、噻嗪类等,这些利尿剂能抑制髓袢升支对 Na^+ 的重吸收。

②肾上腺皮质功能不全:由于醛固酮分泌不足,肾小管对钠的重吸收减少。

③肾实质性疾病:如慢性间质性肾疾患可使髓质正常间质结构破坏,使肾髓质不能维持正常的浓度梯度和髓袢升支功能受损等,均可使 Na^+ 随尿液排出增加。

④肾小管酸中毒:肾小管酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)是一种以肾小管排酸障碍为主的疾病。主要发病环节是集合管分泌 H^+ 功能降低, H^+-Na^+ 交换减少,导致 Na^+ 随尿排出增加,或由于醛固酮分泌不足,也可导致 Na^+ 排出增多。

(2) 肾外丢失

①经消化道失液:丧失大量消化液而只补充水分,这是最常见的原因。如呕吐、腹泻导致大量含 Na^+ 的消化液丧失;或因胃、肠吸引术丢失体液而只补充水分或输注葡萄糖溶液。

②液体在第三间隙积聚:如胸膜炎形成大量胸水,腹膜炎、胰腺炎形成大量腹水等。

③经皮肤丢失:大量出汗:汗虽为低渗液,但大量出汗也可伴有明显的钠丢失(每小时可丢失约 $30\sim40\text{mmol/L}$ 的钠),若只补充水分则可造成细胞外液低渗;大面积烧伤可导致液体和 Na^+ 的大量丢失,若只补充水分,可发生低渗性脱水。

2. 对机体的影响

(1) 细胞外液减少,易发生休克:低渗性脱水的主要特点是细胞外液量减少。由于丢失的主要是细胞外液,严重者细胞外液量将显著下降,同时由于低渗状态,水分可从细胞外液向渗透压相对较高的细胞内转移,从而进一步减少细胞外液量,并且因为液体的转移,致使血容量进一步减少,故容易发生低血容量性休克。外周循环衰竭症状出现较早,患者有直立性眩晕、血压下降、四肢厥冷、脉搏细速等症状。

(2) 血浆渗透压降低:无口渴感,故机体虽缺水,但却不思饮,难以自觉从口服补充液体。

同时,由于血浆渗透压降低,抑制渗透压感受器,使ADH分泌减少,远曲小管和集合管对水的重吸收也相应减少,导致低比重尿和尿量无明显减少。但在晚期血容量显著降低时,ADH释放增多,肾小管对水的重吸收增加,可出现少尿。

(3) 有明显的失水体征:由于血容量减少,组织间液向血管内转移,使组织间液减少更为明显,因而患者皮肤弹性减退,眼窝和婴幼儿囟门凹陷。

(4) 经肾失钠的低钠血症患者,尿钠含量增多,如果是肾外因素所致者,则因低血容量所致的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,结果导致尿 Na^+ 含量减少。

3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病,去除病因。

(2) 适当的补液。

(3) 原则上给予等渗液以恢复细胞外液容量,如出现休克,要按休克的处理方式积极抢救。

(二) 高渗性脱水(低容量性高钠血症)

高渗性脱水(hypertonic dehydration)的特点是失水多于失钠,血清 Na^+ 浓度 $>150\text{mmol/L}$,血浆渗透压 $>310\text{mmol/L}$ 。细胞外液量和细胞内液量均减少,又称低容量性高钠血症(hypovolemic hypernatremia)。

1. 原因和机制

(1) 水摄入减少:多见于水源断绝、进食或饮水困难等情况;某些中枢神经系统损害的患者、严重疾病或年老体弱的患者也因无口渴感而造成摄水减少。一日不饮水,丢失水约1200ml(约为体重的2%)。婴儿一日不饮水,失水可达体重的10%,对水丢失更为敏感,故临床上更应特别注意。

(2) 水丢失过多

①经呼吸道失水:任何原因引起的过度通气(如癔病和代谢性酸中毒等)都会使呼吸道黏膜不感性蒸发加强,如果持续时间过长又未得到水分的补充,则由于其损失的都是不含任何电解质的水分,故可以引起低容量性高钠血症。

②经皮肤失水:高热、大量出汗和甲状腺功能亢进时,均可通过皮肤丢失大量低渗液体,如发热时,体温每升高 1.5°C ,皮肤的不感性蒸发每天约增加500ml。

③经肾失水:中枢性尿崩症时因ADH产生和释放不足,肾性尿崩症时肾远曲小管和集合管对ADH反应缺乏及肾浓缩功能不良时,肾排出大量低渗性尿液,使用大量脱水剂如甘露醇、葡萄糖等高渗溶液,以及昏迷的患者鼻饲浓缩的高蛋白饮食,均可产生溶质性利尿而导致失水。

④经胃肠道丢失:呕吐、腹泻及消化道引流等可导致等渗或含钠量低的消化液丢失。

以上情况在口渴感正常的人,能够喝水和有水喝的情况下,很少引起高渗性脱水,因为水分丢失的早期,血浆渗透压稍有升高时就会刺激口渴中枢,在饮水以后,血浆渗透压即可恢复。但如果没有及时得到水分的补充,再由于皮肤和呼吸道蒸发丧失单纯水分,体内水的丢失就大于钠的丢失,造成高渗性脱水。

2. 对机体的影响

(1) 口渴:由于细胞外液高渗,通过渗透压感受器刺激中枢,引起口渴感,循环血量减少及因唾液分泌减少引起的口干舌燥,也是引起口渴感的原因。这是重要的保护机制,但在衰弱的患者和老年人,口渴反应可不明显。

(2) 细胞外液含量减少:由于丢失的是细胞外液,所以细胞外液容量减少,同时,因失水大于失钠,细胞外液渗透压升高,可通过刺激渗透压感受器引起ADH分泌增加,加强了肾小管对水的重吸收,因而尿量减少而尿比重增高。

(3) 细胞内液向细胞外液转移:由于细胞外液高渗,可使渗透压相对较低的细胞内液向细

胞外转移,这有助于循环血量的恢复,但同时也引起细胞脱水致使细胞皱缩。

(4) 血液浓缩:由于血容量下降,可反射性地引起醛固酮分泌增加,但在早期由于血容量变化不明显,醛固酮分泌可不增多。一般在液体丢失达体重4%时,即可引起醛固酮分泌增加,后者增强肾小管对 Na^+ 的重吸收,它与ADH一起有助于维持细胞外液容量和循环血量,使其不致下降太多。ADH的分泌增多促使水重吸收增多,加上细胞内液向细胞外液转移,均使细胞外液得到水分的补充,既有助于渗透压回降,又使血容量得到恢复,故在高渗性脱水时细胞外液量及血容量的减少均没有低渗性脱水明显。因此,这类患者血液浓缩、血压下降及氮质血症的程度一般也比低渗性脱水轻。

(5) 中枢神经系统功能障碍:严重的患者,由于细胞外液高渗使脑细胞严重脱水时,可引起一系列中枢神经系统功能障碍,包括嗜睡、肌肉抽搐、昏迷、甚至死亡。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出血和蛛网膜下腔出血。

严重的病例,尤其是小儿,由于从皮肤蒸发的水分减少,使散热受到影响,从而导致体温升高,称之为脱水热。

3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病,去除病因。

(2) 补给体内缺少的水分,不能经口进食者可由静脉滴入5%~10%葡萄糖溶液,但要注意,输入不含电解质的葡萄糖溶液过多反而有引起水中毒的危险,输入过快则又加重心脏负担。

(3) 补给适当的 Na^+ ,虽然患者血 Na^+ 升高,但体内总钠量是减少的,只不过是失水多于失 Na^+ 而已。故在治疗过程中,待缺水情况得到一定程度纠正后,应适当补 Na^+ ,可给予生理盐水与5%~10%葡萄糖混合液。

(4) 适当补 K^+ :由于细胞内脱水, K^+ 也同时从细胞内释出,引起血 K^+ 升高,尿中排 K^+ 也多。尤其当患者醛固酮增加时,补液若只补给盐水和葡萄糖溶液,则由于增加了 K^+ 的转运至细胞内,易出现低钾血症,所以应适当补 K^+ 。

(三) 等渗性脱水

等渗性脱水(isotonic dehydration)的特点是水钠成比例丢失,血容量减少,但血清 Na^+ 浓度和血浆渗透压仍在正常范围。

任何等渗性液体的大量丢失所造成的血容量减少,短期内均属等渗性脱水,可见于呕吐、腹泻、大面积烧伤、大量抽放胸水、腹水等。等渗性脱水不进行处理,患者可通过不感性蒸发和呼吸等途径不断丢失水分而转变为高渗性脱水;如果补给过多的低渗溶液则可转变为低钠血症或低渗性脱水。因此,单纯性的等渗性脱水临床上较少见。

四、水中毒

水中毒(water intoxication)的特点是患者水潴留使体液量明显增多,血钠下降,血清 Na^+ 浓度 $<130\text{mmol/L}$,血浆渗透压 $<280\text{mmol/L}$,但体钠总量正常或增多,故又称之为高容量性低钠血症(hypervolemic hyponatremia)。

1. 原因和机制 主要原因是由于过多的低渗性体液在体内潴留造成细胞内外液量都增多,引起重要器官功能严重障碍。

(1) 水的摄入过多:如用无盐水灌肠,肠道吸收水分过多、精神性饮水过量和持续性大量饮水等。另外,静脉输入含盐少或不含盐的液体过多过快,超过肾脏的排水能力。因婴幼儿对水、电解质调节能力差,更易发生水中毒。

(2) 水排出减少:多见于急性肾功能衰竭,ADH分泌过多,如恐惧、疼痛、失血、休克、外伤等,由于交感神经兴奋性解除了副交感神经对ADH分泌的抑制。

在肾功能良好的情况下,一般不易发生水中毒,故水中毒最常发生于急性肾功能不全的患者而又输液不恰当时。

2. 对机体的影响

(1) 细胞外液量增加,血液稀释。

(2) 细胞内水肿:血 Na^+ 浓度降低,细胞外液低渗,水自细胞外向细胞内转移,造成细胞内水肿,由于细胞内液容量大于细胞外液,过多的水分大都聚集在细胞内,因此,早期滞留在细胞间液中的水分尚不足以产生凹陷性水肿,在晚期或重度患者可出现凹陷症状。

(3) 中枢神经系统症状:细胞内外液容量增大对中枢神经系统产生严重后果,因中枢神经系统被限制在一定体积的颅腔和椎管中,脑细胞的肿胀和脑组织水肿使颅内压增高,脑脊液压力也增加,此时可引起各种中枢神经系统受压症状,如头痛、恶心、呕吐、记忆力减退、淡漠、神志混乱、失语、嗜睡、视神经乳头水肿等,严重病例可发生枕骨大孔疝或小脑幕裂孔疝而导致呼吸心跳停止。轻度或慢性病例,症状常不明显,多被原发病所掩盖,一般当血 Na^+ 浓度降低至 120mmol/L 以下时,出现较明显的症状。

(4) 实验室检查可见血液稀释,血浆蛋白和血红蛋白浓度、血细胞比容降低,早期尿量增加(肾功能障碍者例外),尿比重下降。

3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病:急性肾功能衰竭、术后及心力衰竭的患者,应严格限制水的摄入,预防水中毒的发生;

(2) 轻症患者,只要停止或限制水分摄入,造成水的负平衡即可自行恢复;

(3) 重症或急症患者,除严格进水外,尚应给予高渗盐水,以迅速纠正脑细胞水肿,或静脉给予甘露醇等渗透性利尿剂,或呋塞米等强利尿剂以促进体内水分的排出。

五、水 肿

过多的液体在组织间隙或体腔内积聚称为水肿(edema)。水肿不是独立的疾病,而是多种疾病的一种重要的病理过程。如水肿发生于体腔内,则称之为积水(hydrops),如心包积水、胸腔积水、腹腔积水、脑积水等。

水肿的分类:①按水肿波及的范围可分为全身性水肿(anasarca)和局部性水肿(local edema);②按发病原因可分为肾性水肿、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;③按发生水肿的器官组织可分为下水肿、脑水肿、肺水肿等。

水肿是由多种原因引起的。全身性水肿多见于充血性心力衰竭(心性水肿)、肾病综合征和肾炎(肾性水肿)以及肝脏疾病(肝性水肿),也见于营养不良(营养不良性水肿)和某些内分泌疾病。有的全身性水肿至今原因不明,称“特发性水肿”。局部性水肿常见于器官组织的局部炎症(炎性水肿),静脉阻塞及淋巴管阻塞(淋巴性水肿)等情况。比较少见的血管神经性水肿(angioneurotic edema)也属局部水肿。

(一) 水肿的发病机制

正常人体液容量和组织液容量是相对恒定的,这种恒定依赖于机体对体内外液体交换平衡和血管内外液体交换平衡的完善调节。当平衡失调时,就为水肿的发生奠定了基础。

1. 血管内外液体交换平衡失调 正常情况下组织间液和血浆之间不断进行液体交换(图3-2),使组织液的生成和回流保持动态平衡,而这种平衡主要受制于有效流体静压、有效胶体渗透压和淋巴回流等几个因素。

①驱使血管内液体向外滤出的力量是平均有效流体静压:毛细血管的平均血压为 20mmHg ,组织间隙的流体静压为 -10mmHg ,两者之差约为 30mmHg ,即是有效流体静压。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 25mmHg ,组织间液的胶体渗

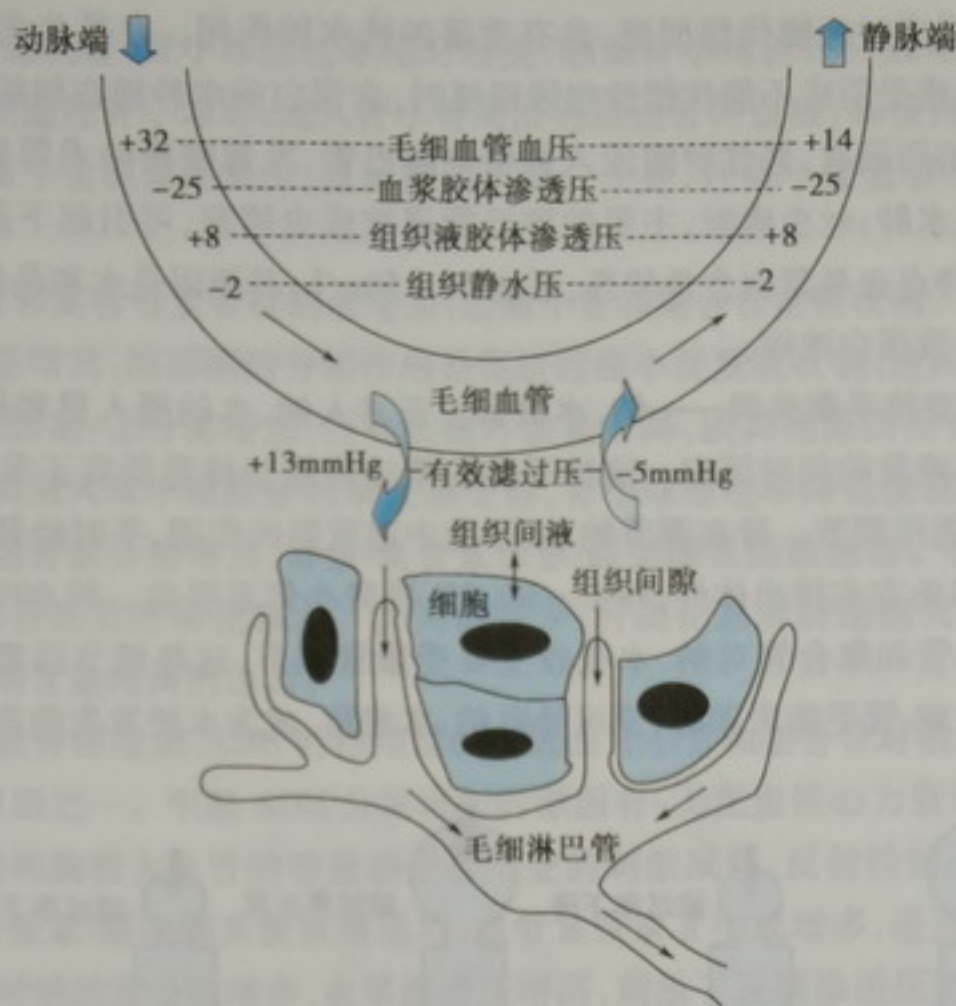


图 3-2 血管内外液体交换示意图

“→”代表体液流动方向

透压为 15mmHg, 两者之差为有效胶体渗透压, 约 10mmHg。有效流体静压减去有效胶体渗透压之差值是平均有效滤过压。可见, 正常情况下组织液的生成略大于回流。③淋巴回流: 组织液回流剩余的部分须经淋巴系统回流进入血液循环, 正常成人在安静状态下每小时大约有 120ml 液体经淋巴系统进入血液循环。组织间隙流体静压升高时, 淋巴液的生成速度加快。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吸收入体循环。上述一个或一个以上的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, 平均有效滤过压增大。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全身水肿的重要原因; 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重要原因之一。

(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, 而平均有效滤过压增大, 组织液生成增加, 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主要有: ①蛋白质合成障碍, 见于肝硬化和严重的营养不良; ②蛋白质丧失过多, 见于肾病综合征时大量的蛋白质从尿中丧失; 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, 毛细血管只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。这类水肿液的特点是所含蛋白量较高, 可达 30~60g/L。

(4) 淋巴回流受阻: 正常情况下, 淋巴回流不仅能把组织液及其所含蛋白回收入血液循环,

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性加强回流时,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,恶性肿瘤侵入并堵塞淋巴管,乳腺癌根治术等摘除主干通过的淋巴结,可致相应部位水肿;丝虫病时,主要的淋巴管道被成虫堵塞,可引起下肢和阴囊的慢性水肿。这类水肿液的特点也是蛋白含量较高,可达 $40 \sim 50\text{g/L}$,其原因是水和晶体物质透过血管壁回吸收到血管内,导致蛋白浓缩。

2. 体内外液体交换平衡失调——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,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和功能,以及体内的容量及渗透压调节。肾在调节钠、水平衡中起重要的作用,平时经肾小球通过的钠、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。约 $60\% \sim 70\%$ 由近曲小管主动吸收;远曲小管和集合管对钠、水吸收主要受激素调节,这些调节因素保证了球-管的平衡,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 3-3)。

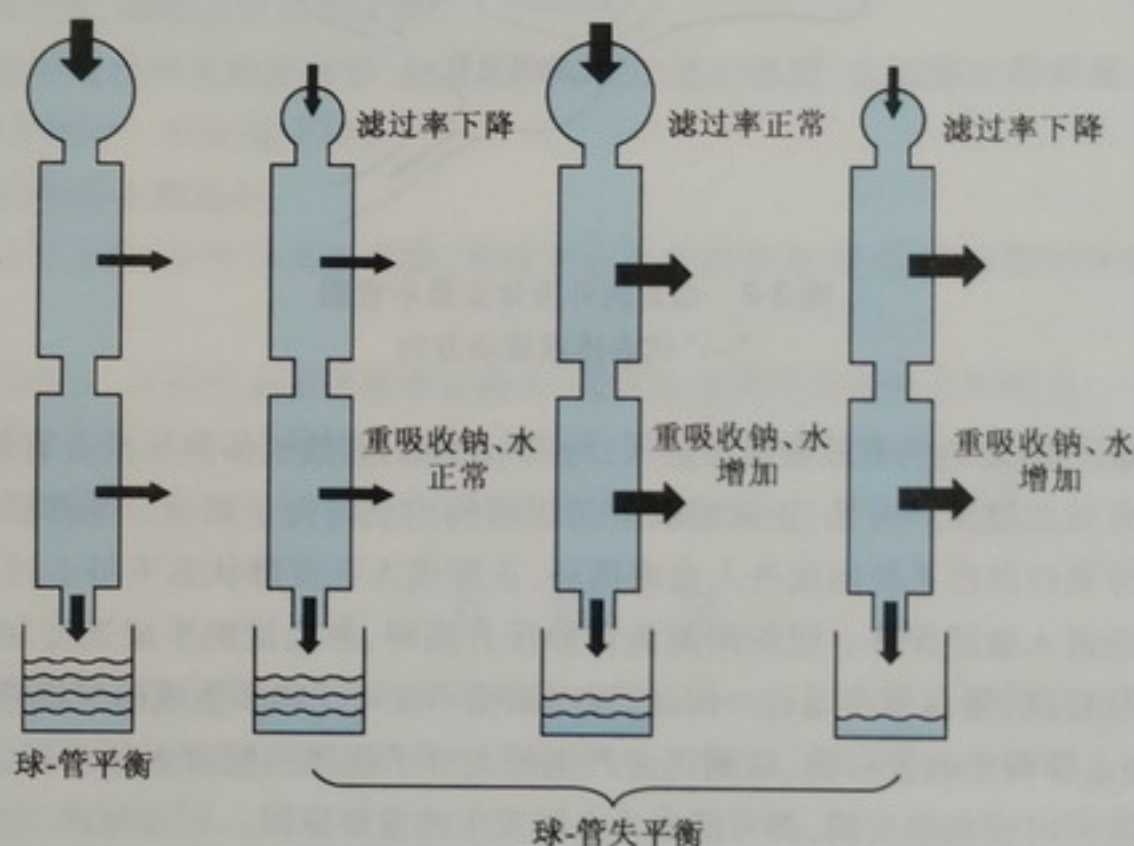


图 3-3 球-管失衡基本形式示意图

(1) 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,炎性渗出物和内皮细胞肿胀或慢性肾小球肾炎肾单位严重破坏,肾小球滤过面积明显减少等。②有效循环血量明显减少,如充血性心力衰竭、肾病综合征等使有效循环血量减少、肾血流量下降。以及继发于此的交感-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,导致钠、水潴留。

(2) 近曲小管重吸收钠水增多: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病的重要原因。

1) 心房钠尿肽分泌减少:正常人血液循环中就存在有低浓度的 ANP,表明平时就有 ANP 从心肌细胞储存的颗粒中释放出来。当血容量、血压、血 Na^+ 含量等影响 ANP 释放的因素发生变化时,就会影响 ANP 的分泌和释放。如有效循环血量明显减少时,心房的牵张感受器兴奋性降低,致使 ANP 分泌减少,近曲小管对钠水的重吸收增加,从而导致或促进水肿的发生。

2) 肾小球滤过分数(filtration fraction)增加:肾小球滤过分数增加是肾内物理因素的作用。肾小球滤过分数 = 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

缩比入球小动脉收缩明显,肾小球滤过率相对增高,随而肾小球滤过分数增加。此时由于无蛋白滤液相对增多,而通过肾小球后,流入肾小管周围毛细血管的血液,其蛋白和血浆胶体渗透压也相应增高,同时由于血流量的减少,流体静压下降。于是,近曲小管重吸收钠和水增加,导致钠水潴留。

(3) 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、水受激素调节。

1) 醛固酮含量增高:醛固酮的分泌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,均可使近球细胞肾素分泌增加,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、肾病综合征及肝硬化腹水。②灭活减少:肝硬化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: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充血性心力衰竭发生时,有效循环血量减少使左心房和胸腔大血管的容量感受器所受的刺激减弱,反射性的引起ADH分泌的增加;②肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活后,血管紧张素Ⅱ生成增多,进而导致醛固酮分泌增加,并促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。

以上是水肿发病机制中的基本因素。在各种不同类型的水肿发生发展中,通常是多种因素先后或同时发挥作用。同一因素在不同的水肿发病机制中所居的地位也不同。因此,在医疗实践中,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。

(二) 水肿的特点及对机体的影响

1. 水肿的特点

(1) 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;蛋白质的含量低于25g/L;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30~50g/L;可见较多的白细胞。后者由于毛细血管通透性增高所致,见于炎性水肿。但也有例外,如淋巴性水肿时虽微血管通透性不增高,水肿液比重可不低于渗出液,原因已于前述。

(2) 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,用手指按压时可能有凹陷,称为凹陷性水肿(pitting edema),又称为显性水肿(frank edema)。实际上,全身性水肿患者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)。组织间隙中已有液体的积聚而无凹陷的原因是分布在组织间隙中的胶体网状物(化学成分是透明质酸、胶原及黏多糖等)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,后者在组织间隙中具有高度的移动性,当液体积聚到一定量时,用手指按压该部位皮肤,游离的液体乃从按压点向周围散开,形成凹陷,数秒钟后凹陷自然平复。

(3) 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低垂部位;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。这些特点与下列因素有关:①重力效应:毛细血管流体静压受重力影响,距心脏水平面垂直距离越远的部位,外周静脉压与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流体静压增高与水肿。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容易容纳水肿液。组织结构致密的部位如手指和足趾等,皮肤较厚而伸展度小不易发生水肿。因此,肾性水肿由于不受重力的影响首先发生在组织疏松的眼睑部。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,肝硬化时

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,进而使肝静脉压和毛细血管流体静压增高,成为肝硬化时易伴发腹水的原因。

2. 水肿对机体的影响 除炎性水肿具有稀释毒素,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。其影响的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增大,增加了营养物质在细胞间弥散的距离。受骨皮质坚实的包膜限制的器官和组织,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及代偿,可能引起比慢性水肿更严重的功能障碍。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,甚至脑疝致死;喉头水肿可引起气道阻塞,严重者窒息死亡。

第二节 钾代谢紊乱

一、正常钾代谢

钾是体内最重要的无机阳离子之一,正常人体内的含钾量约为 $50 \sim 55 \text{ mmol/kg}$ 体重。其中约 90% 存在于细胞内,骨钾约占 7.6%,跨细胞液约占 1%,仅约 1.4% 的钾存在于细胞外液中。钾的摄入和排出处于动态平衡,且保持血浆钾浓度在正常范围内。天然食物含钾比较丰富,成人每天随饮食摄入 $50 \sim 120 \text{ mmol}$ 钾。摄入钾的 90% 经肾随尿排出,排钾量与摄入量相关,即多吃多排、少吃少排,但是不吃也排,说明肾虽有保钾能力,但不如保钠能力强;摄入钾的 10% 随粪便和汗液排出。机体可通过以下几条途径维持血浆钾的平衡:①通过细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵,改变钾在细胞内外液的分布;②通过细胞内外的 $\text{H}^+ - \text{K}^+$ 交换,影响细胞内外液钾的分布;③通过肾小管上皮细胞内外跨膜电位的改变影响其排钾量;④通过醛固酮和远端小管液流速,调节肾排钾量;⑤通过结肠的排钾及出汗形式。钾具有维持细胞新陈代谢、保持细胞静息膜电位、调节细胞内外的渗透压及调控酸碱平衡等多种生理功能。

二、钾代谢紊乱

按血钾浓度的高低,钾代谢紊乱通常可分为低钾血症和高钾血症两大类。测定血钾可取血浆或血清,血清钾浓度的正常范围为 $3.5 \sim 5.5 \text{ mmol/L}$,血清钾浓度通常比血浆钾高 $0.3 \sim 0.5 \text{ mmol/L}$,这与凝血过程中血小板释放出一定数量的钾有关。

(一) 低钾血症

血清钾浓度低于 3.5 mmol/L 称为低钾血症(hypokalemia)。通常情况下,血钾浓度能反映体内总钾含量,但在异常情况下,两者之间并不一定呈平行关系。而且低钾血症患者的体内钾总量也不一定减少,但多数情况下,低钾血症常伴有缺钾。

1. 原因和机制

(1) 钾摄入不足:在正常饮食条件下,一般不会发生低钾血症。只有在消化道梗阻、昏迷、神经性厌食及手术后较长时间禁食的患者,在静脉补液中又未同时补钾或补钾不够,才可发生低钾血症。

(2) 钾丢失过多:这是低钾血症最常见的原因,常见于下列情况:

1) 经消化道失钾:主要见于严重呕吐、腹泻、胃肠减压及肠痿等。发生机制是:①消化液含钾量较血浆高,故消化液丧失必然丢失大量钾;②消化液大量丢失伴血容量减少时,可引起醛固酮分泌增加使肾排钾增多。

2) 经肾失钾:主要见于:①长期大量使用髓袢或噻嗪类利尿剂,其机制是由于水、钠、氯的重吸收受到抑制,到达远端肾小管钾分泌部位的尿流速增加,促进钾分泌;同时原发病(肝硬化、心力衰竭)或血容量减少引起的继发性醛固酮分泌增多,使肾保钠排钾作用加强而失钾。②盐皮质激素过多,见于原发性和继发性醛固酮增多症。Cushing 综合征或长期大量使用糖皮质激素,也可出现低钾血症。③各种肾疾患,尤其是肾间质性疾病如肾盂肾炎和急性肾功能衰竭多尿期,前者由于钠水重吸收障碍使远端肾小管液流速增加,后者由于原尿中溶质增多产生渗透性利尿作用,两者均使肾排钾增多。④肾小管性酸中毒。I 型(远曲小管性)酸中毒,由于远曲小管泌 H^+ 障碍,导致 K^+-Na^+ 交换增加,尿钾排出增多;II 型(近曲小管性)酸中毒,是一种多原因引起的以近曲小管重吸收多种物质障碍为特征的综合征,表现为由尿中丧失 HCO_3^- 、 K^+ 和磷而出现代谢性酸中毒、低钾血症和低磷血症。⑤镁缺失,可使肾小管上皮细胞 Na^+-K^+-ATP 酶失活,钾重吸收障碍,导致钾丢失过多。

3) 经皮肤失钾:汗液含钾不多,约为 $5 \sim 10\text{mmol/L}$,一般情况下出汗不易引起低钾血症。但在高温环境中进行体力劳动时,可因大量出汗丢失较多的钾,若没有及时补充可引起低钾血症。

(3) 细胞外钾转入细胞内:当细胞外液的钾较多地转入细胞内时,可引起低钾血症,但机体的总钾量并不减少。主要见于:

1) 碱中毒:无论是代谢性还是呼吸性,均可促使 K^+ 进入细胞内。其发生机制是:①碱中毒时 H^+ 从细胞内溢出细胞外,细胞外 K^+ 进入细胞内,以维持体液的离子平衡;②肾小管上皮细胞也发生此种离子转移,致使 H^+-Na^+ 交换减弱,而 K^+-Na^+ 交换增强,尿钾排出增多。

2) 过量胰岛素使用:一方面可直接激活细胞膜上 Na^+-K^+-ATP 酶的活性,使细胞外钾转入细胞内,另一方面可促进细胞糖原合成,使细胞外钾随同葡萄糖转入细胞内。

3) β -肾上腺素能受体活性增强:如 β -受体激动剂肾上腺素、沙丁胺醇等可通过 cAMP 机制激活 Na^+-K^+ 泵促进细胞外钾内移。

4) 某些毒物中毒:如钡中毒、粗制棉籽油中毒(主要毒素为棉酚),由于钾通道被阻滞,使 K^+ 外流减少。

5) 低钾性周期性麻痹:是一种遗传性少见病,发作时细胞外液钾进入细胞内,血浆钾急剧减少,剧烈运动、应激等是其常见的诱发因素,但发生机制目前尚不清楚。肌肉麻痹可能是由于骨骼肌膜上电压依赖性钙通道的基因位点突变,使 Ca^{2+} 内流受阻,肌肉的兴奋-收缩耦联障碍所致。

2. 对机体的影响 低钾血症时,机体功能代谢变化因个体不同有很大的差异,主要取决于血钾浓度降低的速度和程度及伴随的缺钾严重程度,表现为膜电位异常引发的一系列障碍、细胞代谢障碍引发的损害及酸碱平衡异常。

(1) 与膜电位异常相关的障碍:静息电位和动作电位都与钾平衡有密切关系,低钾血症导致膜电位异常引起的损害特别体现在可兴奋组织:神经肌肉和心肌,主要表现为细胞膜电位的变化及细胞膜离子通透性的改变。

1) 低钾血症对神经-肌肉的影响:主要有骨骼肌和胃肠道平滑肌,其中下肢肌肉最为常见,严重时可累及躯干、上肢肌肉及呼吸肌。

①急性低钾血症:轻症可无症状或仅觉倦怠和全身软弱无力;重症可发生弛缓性麻痹。其机制主要是超极化阻滞状态的发生。由于细胞外液钾浓度急剧降低时,细胞内液钾浓度 $[K^+]_i$ 和细胞外液钾浓度 $[K^+]_o$ 的比值变大,静息状态下细胞内液钾外流增加,使静息电位(E_m)负值增大,与阈电位(E_t)之间的距离(E_m-E_t)增大,细胞

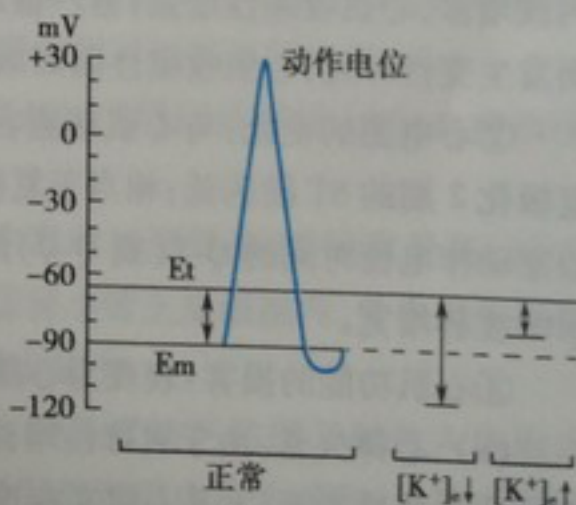


图 3-4 细胞外钾浓度与正常骨骼肌静息膜电位(E_m)与阈电位(E_t)的关系

乃处于超极化阻滞状态(图3-4),因此细胞的兴奋性降低,严重时甚至不能兴奋。

②慢性低钾血症:由于病程缓慢,细胞内液钾逐渐移到细胞外,使 $[K^+]_i/[K^+]_o$ 比值变化不大,静息电位因而基本正常,细胞兴奋性无明显变化,故临床表现不明显。

2) 低钾血症对心肌的影响:主要表现为心肌生理特性的改变及引发的心电图变化和心肌功能的损害(图3-5)。

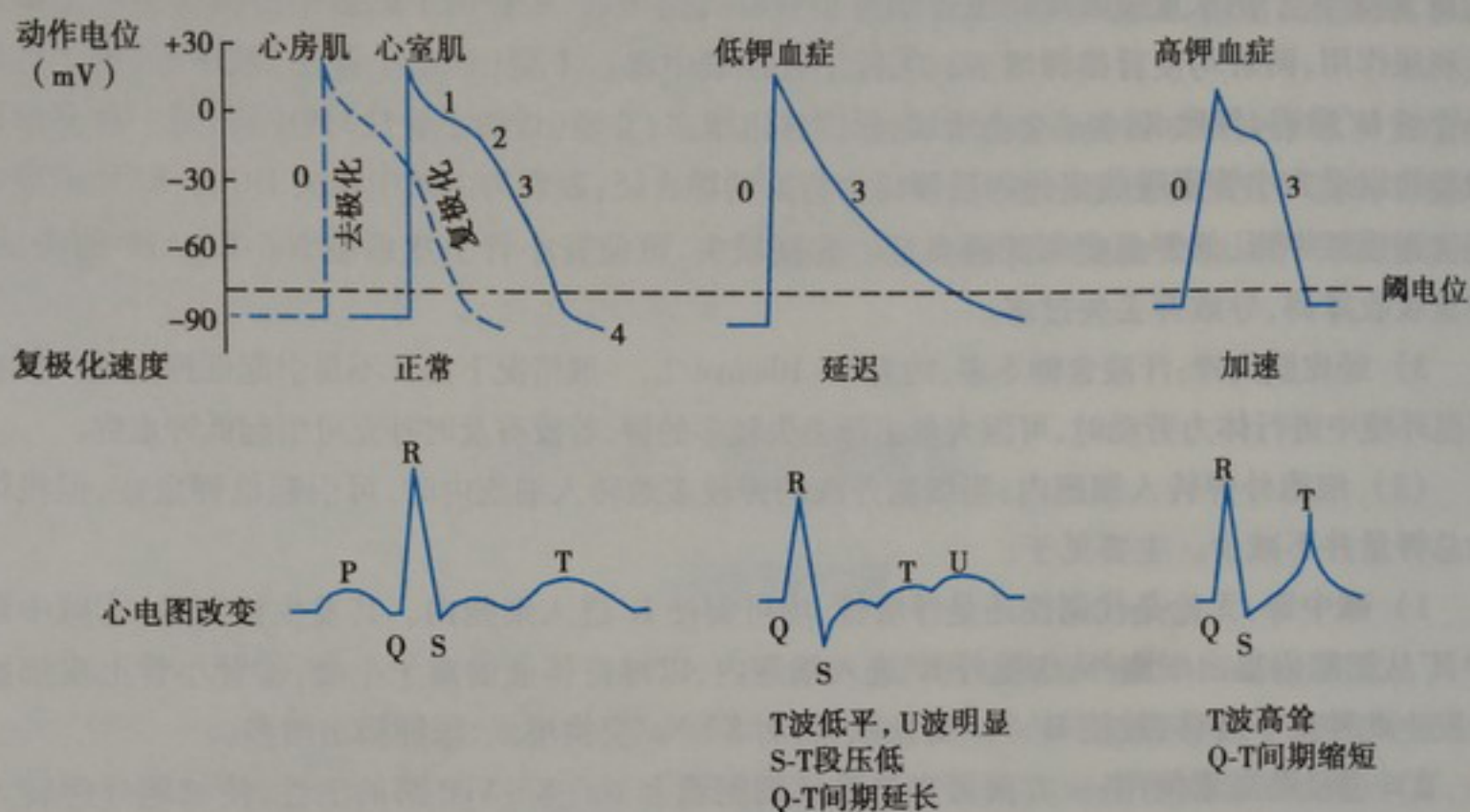


图3-5 血胞外液钾浓度对心肌细胞动作电位和心电图的影响

①心肌生理特性的改变

(a) 兴奋性增高:心肌兴奋性大小主要与 E_m-E_t 间距长短有关。低钾血症时,心肌细胞膜对 K^+ 的通透性降低,因而 E_m 绝对值减少, E_m-E_t 间距离缩短,心肌兴奋性增高。

(b) 自律性增高:心肌自律性的产生依赖于动作电位复极化4期的自动去极化。低钾血症时,心肌细胞膜对 K^+ 的通透性下降,因此复极化4期 K^+ 外流减慢,而 Na^+ 内流相对加速,使快反应自律细胞的自动去极化加速,心肌自律性增高。

(c) 传导性降低:心肌传导性快慢主要与动作电位0期去极化的速度和幅度有关。低钾血症时,心肌细胞膜 E_m 绝对值减少,去极化时 Na^+ 内流速度减慢,故动作电位0期去极化速度减慢和幅度降低,兴奋的扩布因而减慢,心肌传导性降低。

(d) 收缩性改变:轻度低钾血症时,其对 Ca^{2+} 内流的抑制作用减弱,因而复极化2期时 Ca^{2+} 内流增多,心肌收缩性增强;但严重或慢性低钾血症时,可因细胞内缺钾,使心肌细胞代谢障碍而发生变性坏死,心肌收缩性因而减弱。

②心电图的变化:与心肌细胞在低钾血症时电生理特性变化密切相关,典型的表現有:代表复极化2期的ST段压低;相当于复极化3期的T波低平和U波增高(超常期延长所致);相当于心室动作电位时间的Q-T(或Q-U)间期延长;严重低钾血症时还可见P波增高、P-Q间期延长和QRS波群增宽。

③心肌功能的损害:表现为心律失常和心肌对洋地黄类强心药物的敏感性增加。

(a) 心律失常:由于自律性增高,可出现窦性心动过速;异位起搏的插入而出现期前收缩、阵发性心动过速等;尤其心肌兴奋性升高、3期复极化延缓所致的超常期延长更易化了心律失常的发生。

(b) 心肌对洋地黄类强心药物的敏感性增加:低钾血症时,洋地黄与 Na^+-K^+-ATP 酶的亲和力增高而增强了洋地黄的毒性作用,并显著降低其治疗的效果。

(2) 与细胞代谢障碍有关的损害:钾是细胞内的主要阳离子,与细胞代谢密切相关。因此,体内缺钾可引起细胞结构和功能的不同程度损害,比较典型的表现是在骨骼肌和肾脏。

1) 骨骼肌损害:钾对骨骼肌的血流量有调节作用。严重缺钾患者,肌肉运动时不能释放足够的钾,以致发生缺血缺氧性肌痉挛、坏死和横纹肌溶解。当然,低钾血症引起的肌肉代谢障碍也是骨骼肌损害的之一原因。

2) 肾脏损害:形态上主要表现为髓质集合管上皮细胞肿胀、增生等,重者可波及各段肾小管,甚至肾小球,出现间质性肾炎样表现。功能上主要表现为尿浓缩功能障碍而出现多尿,其发生机制是:①远曲小管和集合管上皮细胞受损,cAMP生成不足,对ADH的反应性降低;②髓袢升支粗段对NaCl的重吸收障碍,妨碍了肾髓质渗透压梯度的形成而影响了对水的重吸收。

(3) 对酸碱平衡的影响:低钾血症可引起代谢性碱中毒,同时发生反常性酸性尿(paradoxical acidic urine)。其发生机制是:①细胞外液 K^+ 浓度减少,此时细胞内液 K^+ 外出,而细胞外液 H^+ 内移,引起细胞外液碱中毒;②肾小管上皮细胞内 K^+ 浓度降低, H^+ 浓度增高,造成肾小管 K^+-Na^+ 交换减弱而 H^+-Na^+ 交换加强,尿排 K^+ 减少,排 H^+ 增多,加重代谢性碱中毒,且尿液呈酸性。

3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病,尽快恢复饮食和肾功能。

(2) 补钾:对严重低钾血症或出现明显的并发症,如心律失常或肌肉瘫痪等,应及时补钾。最好口服,不能口服者或病情严重时,才考虑静脉滴注补钾。补钾时应观察心率、心律,定时测定血钾浓度。细胞内缺钾恢复较慢,因此,治疗缺钾勿操之过急。

(3) 纠正水和其他电解质代谢紊乱:引起低钾血症的原因常常同时引起水和其他电解质代谢紊乱,应及时检查并加以纠正。同时低钾血症易伴发低镁血症,由于缺镁可引起低钾,故补钾时必须补镁,方才有效。

(二) 高钾血症

血清钾浓度高于 5.5mmol/L 称为高钾血症(hyperkalemia)。高钾血症时极少伴有细胞内钾含量的增高,且也未必总是伴有体内钾过多。

1. 原因和机制

(1) 钾摄入过多:主要见于处理不当,如经静脉输入过多钾盐或输入大量库血。

(2) 钾排出减少:主要是肾脏排钾减少,这是高钾血症最主要的原因。常见于:①肾功能衰竭:急性肾功能衰竭少尿期、慢性肾功能衰竭晚期,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;②盐皮质激素缺乏:包括绝对和相对缺乏两种情况。前者见于肾上腺皮质功能减退,后者见于某些肾小管疾病(如间质性肾炎、狼疮肾、移植肾等),对醛固酮的反应低下。二者均表现为肾远曲小管、集合管排钾障碍,致使血钾升高;③长期应用潴钾利尿剂:螺内酯和三氨蝶呤等具有对抗醛固酮保钠排钾的作用,故长期大量应用可引起高钾血症。

(3) 细胞内钾转到细胞外:细胞内钾迅速转到细胞外,当超过了肾的排钾能力时,血钾浓度升高。主要见于:

1) 酸中毒:酸中毒时易伴发高钾血症,其机制是:①酸中毒时细胞外液 H^+ 浓度升高, H^+ 进入细胞内被缓冲,而细胞内 K^+ 转到细胞外以维持电荷平衡;②肾小管上皮细胞内、外也发生此种离子转移,致使 H^+-Na^+ 交换加强,而 K^+-Na^+ 交换减弱,尿钾排出减少。

2) 高血糖合并胰岛素不足:见于糖尿病,其发生机制是:胰岛素缺乏妨碍了钾进入细胞内及高血糖形成的血浆高渗透压使血钾升高。血浆渗透压增高引起细胞内脱水,同时细胞内钾浓度相对增高,为钾通过细胞膜钾通道的被动外移提供了浓度梯度。

3) 某些药物的使用: β 受体阻滞剂、洋地黄类药物中毒等通过干扰 Na^+-K^+-ATP 酶活性而妨碍细胞摄钾。肌肉松弛剂氯化琥珀碱可增大骨骼肌膜对 K^+ 通透性,使细胞内钾外溢,导致血

钾升高。

4) 组织分解:如溶血、挤压综合征时,细胞内钾大量释出而引起高钾血症。

5) 缺氧:缺氧时细胞 ATP 生成不足,细胞膜上 Na^+-K^+ 泵运转障碍,使 Na^+ 在细胞内滞留,而细胞外 K^+ 不易进入细胞内。

6) 高钾性周期性麻痹:是一种常染色体显性遗传性疾病,发作时细胞内钾外移而引起血钾升高。

(4) 假性高钾血症: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。临床上可见于白细胞增多或血小板增多患者,但更多见于静脉穿刺造成的红细胞机械性损伤。

2. 对机体的影响 高钾血症对机体的影响主要表现为膜电位异常引发的一系列障碍及酸碱平衡异常。

(1) 高钾血症对神经-肌肉的影响:

1) 急性高钾血症:①急性轻度高钾血症(血清钾 $5.5 \sim 7.0 \text{ mmol/L}$)时,主要表现为感觉异常、刺痛等症状,但常被原发病症状所掩盖。其发生机制是:细胞外液钾浓度增高后, $[\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i$ 比值变小,静息期细胞内钾外流减少,使 E_m 绝对值减少,与 E_t 间距离缩短而兴奋性增高。②急性重度高钾血症(血清钾 $7.0 \sim 9.0 \text{ mmol/L}$)时,表现为肌肉软弱无力乃至弛缓性麻痹,其机制在于细胞外液钾浓度急剧升高, $[\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i$ 比值更小,使 E_m 值下降或几乎接近于 E_t 水平。 E_m 值过小,肌肉细胞膜上的快钠通道失活,细胞处于去极化阻滞状态而不能兴奋(图 3-5)。

2) 慢性高钾血症:很少出现神经-肌肉方面的症状,主要是细胞内外钾浓度梯度变化不大, $[\text{K}^+]_o/[\text{K}^+]_i$ 比值变化不明显之故。

(2) 高钾血症对心肌的影响:高钾血症对心肌的毒性作用极强,可发生致命性心室纤颤和心搏骤停。主要表现为心肌生理特性的改变及引发的心电图变化和心肌功能的损害(见图 3-5)。

1) 心肌生理特性的改变

①兴奋性改变:急性高钾血症时,心肌兴奋性的改变随血钾浓度升高的程度不同而有所不同。急性轻度高钾血症时,心肌的兴奋性增高;急性重度高钾血症时,心肌的兴奋性降低;慢性高钾血症时,心肌兴奋性变化不甚明显。其发生机制与高钾血症时神经-肌肉的变化机制相似。

②自律性降低:高钾血症时,细胞膜对 K^+ 的通透性增高,复极化 4 期 K^+ 外流增加而 Na^+ 内流相对缓慢,快反应自律细胞的自动去极化减慢,因而引起心肌自律性降低。

③传导性降低:由于心肌细胞 E_m 绝对值变小,与 E_t 接近,则 0 期钠通道不易开放,使去极化的速度减慢、幅度变小,因此心肌兴奋传导的速度也减慢。严重高钾血症时,可因严重传导阻滞和心肌兴奋性消失而发生心搏骤停。

④收缩性减弱:高钾血症时,细胞外液 K^+ 浓度增高抑制了复极化 2 期时 Ca^{2+} 的内流,使心肌细胞内 Ca^{2+} 浓度降低,因而心肌收缩性减弱。

2) 心电图的变化:由于复极 3 期钾外流加速(心肌细胞膜的钾电导增加所致),因而 3 期复极时间和有效不应期缩短,反映复极 3 期的 T 波狭窄高耸,相当于心室动作电位时间的 Q-T 间期轻度缩短。由于传导性降低,心房去极化的 P 波压低、增宽或消失;代表房室传导的 P-R 间期延长;相当于心室去极化的 R 波降低;相当于心室内传导的 QRS 综合波增宽。

3) 心肌功能的损害:高钾血症时心肌传导性降低可引起传导延缓和单向阻滞,同时有效不应期又缩短,故易形成兴奋折返,引起严重心律失常。

(3) 高钾血症对酸碱平衡的影响:高钾血症可引起代谢性酸中毒,并出现反常性碱性尿(paradoxical alkaline urine)。其发生机制是:①高钾血症时,细胞外液 K^+ 升高,此时细胞外液 K^+ 内移,而细胞内液 H^+ 外出,引起细胞外液酸中毒;②肾小管上皮细胞内 K^+ 浓度增高, H^+ 浓度减

低,造成肾小管 H^+ - Na^+ 交换减弱,而 K^+ - Na^+ 交换增强,尿排 K^+ 增加,排 H^+ 减少,加重代谢性酸中毒,且尿液呈碱性。

3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病,以去除引起高钾血症的原因。

(2) 降低体内总钾量:减少钾的摄入,用透析疗法和其他方法(口服或灌肠阳离子交换树脂),增加肾脏和肠道的排钾量。

(3) 使细胞外钾转入细胞内:应用葡萄糖和胰岛素静脉输入促进糖原合成,或输入碳酸氢钠提高血液 pH,促使钾向细胞内转移,而降低血钾浓度。

(4) 应用钙剂和钠盐拮抗高钾血症的心肌毒性作用: Ca^{2+} 一方面能促使 Et 上移,使 Em-Et 间距离增加甚至恢复正常,恢复心肌的兴奋性;另一方面使复极化 2 期 Ca^{2+} 竞争性地内流增加,提高心肌的收缩性。应用钠盐后,细胞外液钠浓度增多,使 0 期去极化时 Na^+ 内流增加,0 期上升的速度加快、幅度增大,心肌传导性得以改善。

(5) 纠正其他电解质代谢紊乱:高钾血症时很可能伴有高镁血症,应及时检查处理。

第三节 镁代谢紊乱

一、正常镁代谢

镁是机体内具有重要生理、生化作用的占第四位的阳离子,仅次于钠、钙、钾。在细胞内,镁是钾之后的第二位阳离子。正常人体镁的摄入和排出处于动态平衡,且保持血清镁浓度在 $0.75 \sim 1.25 \text{ mmol/L}$ 的范围内。成人每天从饮食摄取镁 $10 \sim 20 \text{ mmol}$,其中约 $1/3$ 在小肠内吸收,其余随粪便排出。体内镁总量大约 $21 \sim 28 \text{ g}$,其中 60% 在骨骼中,其余大部分在骨骼肌和其他组织器官的细胞内,只有 1% ~ 2% 在细胞外液中。骨中镁主要以 $\text{Mg}_3(\text{PO}_4)_2$ 和 MgCO_3 的形式存在,吸附于羟磷石表面,它与钙不同,不易随机体需要从骨中动员出来。但镁在一定程度上可置换骨中的钙,其置换的量取决于骨钙动员的情况。细胞内镁则大部分与磷酸根、柠檬酸根及其他阴离子结合为复合物,尤其是与 ATP 结合为 $\text{Mg} \cdot \text{ATP}$ 形式,参与需要 ATP 的反应。

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镁中大约 25% 在近曲小管和 50% ~ 60% 在髓袢升支粗段被重吸收,只有 3% ~ 6% 被肾排出。高血钙、甲状腺素、降钙素以及抗利尿物质可降低肾小管对镁的重吸收,增加肾排镁;甲状旁腺素可增加肾小管对镁的重吸收,减少肾排镁。镁是骨盐的组成成分,具有多种生理功能,包括调节各种离子通道的电子流、催化体内多种酶而参与 ATP 代谢、调控细胞生长、再生及膜结构和维持心肌、骨骼肌及胃肠道平滑肌的兴奋性等。

二、镁代谢紊乱

镁与人类许多生理功能密切相关,在疾病发生发展及临床治疗中有重要影响,一旦出现紊乱将干扰生理功能甚至导致疾病。

(一) 低镁血症

血清镁浓度低于 0.75 mmol/L 时称为低镁血症(hypomagnesemia)。

1. 原因和机制

(1) 镁摄入不足:常见于长期禁食、厌食或长期静脉营养又未补镁。

(2) 镁排出过多

1) 经胃肠道失镁:主要见于小肠病变。如小肠手术切除、严重腹泻或长期胃肠减压引流,使镁在消化道吸收减少,排出增多。

2) 经肾排出过多:①大量应用利尿剂:呋塞米、利尿酸可抑制髓袢升支粗段对镁的重吸收;渗透性利尿剂甘露醇、尿素或高渗葡萄糖也可使镁随尿排出增多;②高钙血症:钙和镁在肾小管中被重吸收时有相互竞争作用,故任何原因所致的高钙血症均可使肾小管重吸收镁减少;③糖尿病酮症酸中毒:可因胃肠不全麻痹和腹泻使镁吸收障碍,但主要是肾对镁的排出过多,其原因是一方面酸中毒能明显妨碍肾小管对镁的重吸收,另一方面高血糖可引起渗透性利尿;④严重甲状旁腺功能减退:由于甲状旁腺素分泌减少,肾小管对镁和磷酸盐的重吸收减少,因而肾排镁增多;⑤甲状腺功能亢进:甲状腺素可抑制肾小管重吸收镁;⑥肾疾患:急性器质性肾功能衰竭多尿期、慢性肾盂肾炎等,可产生渗透性利尿和肾小管功能受损,导致肾排镁增多;⑦酒精中毒:酒精可抑制肾小管对镁的重吸收。

(3) 细胞外镁转入细胞内:胰岛素治疗糖尿病酮症酸中毒时,因促进糖原合成,使镁过多转入细胞内,细胞外液镁减少。

2. 对机体的影响

(1) 低镁血症对神经-肌肉的影响:低镁血症时神经-肌肉的应激性增高,表现为肌肉震颤、手足搐搦、Chvostek 征阳性、反射亢进等。其发生机制是:① Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 竞争进入轴突,低镁血症时则 Ca^{2+} 进入增多,导致轴突释放乙酰胆碱增多,使神经-肌肉接头处兴奋传递加强;② 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作用减弱;③低镁血症使 Mg^{2+} 抑制神经纤维和骨骼肌应激性的作用减弱。镁对平滑肌也有抑制作用,故低镁血症时胃肠道平滑肌兴奋,可引起呕吐或腹泻。

(2) 低镁血症对中枢神经系统的影响:镁对中枢神经系统具有抑制作用,血镁降低时抑制作用减弱,故可出现焦虑、易激动等症状,严重时可引起癫痫发作、精神错乱、惊厥、昏迷等。其机制不详,可能与下列因素有关:①低镁血症时, Mg^{2+} 阻滞中枢兴奋性 N-甲基-D 天冬氨酸受体的作用减弱,导致癫痫发作;②低镁血症时, Mg^{2+} 抑制中枢神经系统的作用减弱,引起惊厥、昏迷等;③低镁血症时, Na^{+} - K^{+} -ATP 酶活性及 cAMP 水平的异常改变可能也参与作用。

(3) 低镁血症对心血管系统的影响

1) 心律失常:低镁血症时易发生心律失常,以室性心律失常为主,严重者可引起室颤导致猝死。其可能机制有:①细胞外液镁浓度降低时,心肌细胞 E_m 绝对值变小,心肌兴奋性增高;②低镁血症时, Mg^{2+} 对心肌快反应自律细胞的缓慢而恒定的钠内流的阻断作用减弱,导致钠内流相对加速,自动去极化加快,自律性增高;③低镁血症时, Na^{+} - K^{+} -ATP 酶活性减弱,引起心肌细胞内缺钾而导致心律失常。

2) 高血压:低镁血症时易伴发高血压,主要原因是:血管平滑肌细胞内钙含量增高,使血管收缩,外周血管阻力增大。此外,低镁还可增强儿茶酚胺等缩血管物质的收缩血管作用,从而引起血压升高。

3) 冠心病:低镁血症在冠心病发生发展中起一定作用,其主要机制是:①心肌细胞代谢障碍;②冠状动脉痉挛,其原因是:低镁时 Mg^{2+} 拮抗 Ca^{2+} 的作用减弱;低镁时血管内皮细胞产生舒血管内皮介质减少;低镁加强了儿茶酚胺等缩血管物质的收缩血管作用。

(4) 低镁血症对代谢的影响:①低钾血症:髓袢升支对钾的重吸收依赖于肾小管上皮细胞中的 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶,此酶需 Mg^{2+} 的激活。镁缺乏使 Na^{+} - K^{+} -ATP 酶活性降低,导致肾保钾功能减退;②低钙血症:镁缺乏使腺苷酸环化酶活性下降,导致甲状旁腺分泌 PTH 减少,同时靶器官对 PTH 的反应性减弱,肠道吸收钙、肾小管重吸收钙和骨钙动员均发生障碍,导致血钙浓度降低。

3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病,以去除引起低镁的原因。

(2) 补镁:多采用硫酸镁制剂,轻者肌内注射,重者静脉内缓慢输入。同时还须注意血压、肾功能变化以及有无低钙血症、低钾血症并存的情况。

(二) 高镁血症

血清镁浓度高于 1.25mmol/L 时称为高镁血症(hypermagnesemia)。

1. 原因和机制

(1) 镁摄入过多:主要见于静脉内补镁过多过快。

(2) 镁排出过少:肾有很强的排镁能力,即使摄入大量镁也不致引起高镁血症,因此,肾排镁减少是高镁血症最重要的原因。①肾功能衰竭:这是高镁血症最常见的原因,多见于急、慢性肾功能衰竭伴有少尿或无尿时,肾小球滤过率降低,肾排镁减少;②严重脱水伴有少尿:严重脱水使有效循环血量减少,肾小球滤过率降低,随尿排镁减少;③甲状腺功能减退:甲状腺素合成和分泌减少,其抑制肾小管重吸收镁作用减弱,肾排镁障碍;④肾上腺皮质功能减退:醛固酮减少,肾保钠排镁作用减弱,随尿排镁也减少。

(3) 细胞内镁移到细胞外:主要见于分解代谢占优势的疾病,如糖尿病酮症酸中毒,使细胞内镁移到细胞外。

2. 对机体的影响 血清镁浓度升高但不超过 2mmol/L 时,临床上很难察觉。只有当血清镁浓度升至 3mmol/L 或更高时,才有明显的临床表现。

(1) 高镁血症对神经-肌肉的影响:表现为肌无力甚至弛缓性麻痹,严重者发生呼吸肌麻痹。其主要机制是:高浓度血镁有箭毒样作用,能使神经-肌肉连接点释放的乙酰胆碱量减少,抑制神经-肌肉兴奋的传递。

(2) 高镁血症对中枢神经系统的影响:镁能抑制中枢神经系统的突触传递,从而抑制中枢的功能活动,因此,高镁血症时常有腱反射减弱或消失,甚至发生嗜睡或昏迷。

(3) 高镁血症对心血管系统的影响:高镁血症时易发生心律失常,表现为心动过缓和传导阻滞。主要是因为高浓度的镁能抑制房室和心室内传导,并降低心肌兴奋性。当血清镁浓度达 $7.5 \sim 10\text{mmol/L}$ 时,可发生心搏骤停。

(4) 高镁血症对平滑肌的影响:高镁血症对平滑肌有显著抑制作用。血管平滑肌抑制可使血管扩张,导致外周阻力和动脉血压下降;内脏平滑肌抑制可引起暖气、腹胀、便秘和尿潴留等症状。

3. 防治的病理生理基础

(1) 防治原发病,以改善肾功能等。

(2) 应用利尿剂和透析疗法排出体内镁。

(3) 静脉注射钙剂,拮抗镁对心肌的抑制作用。

(4) 纠正水和其他电解质紊乱,特别注意处理伴发的高钾血症。

第四节 钙磷代谢紊乱

一、正常钙磷代谢、调节和功能

钙(calcium)和磷(phosphorus)是人体内含量最丰富的无机元素。正常成人体内钙总量约为 $700 \sim 1400\text{g}$,磷总量约 $400 \sim 800\text{g}$ 。

(一) 钙、磷的吸收

体内钙磷均由食物供给。正常成人每日摄取钙约 1g 、磷约 0.8g 。儿童、孕妇需要量增加。钙主要含于牛奶、乳制品及蔬菜、水果中。食物中的钙必须转变为游离钙(Ca^{2+})才能被肠道吸收。肠管 pH 偏碱时, Ca^{2+} 吸收减少;偏酸时 Ca^{2+} 吸收增多。 Ca^{2+} 的吸收部位在小肠,吸收率约为 30%;磷(Pi)在空肠吸收最快,吸收率达 70%。食物缺乏或生理需要增加时,两者的吸收率

Ca^{2+} 由肠腔进入黏膜细胞内是顺浓度梯度的被动扩散或易化转运,因微绒毛对 Ca^{2+} 的通透性极低,故需要 Ca^{2+} 结合蛋白(calcium binding protein, CaBP)作为特殊转运载体。 Pi 伴随 Na^+ 的吸收进入黏膜细胞内,又随 Na^+ 的泵出而至细胞外液,称为“继发性主动转运”(secondary active transport)。食物中的有机磷酸酯,在肠管内被磷酸酶分解为无机磷酸盐后被肠道吸收。

(二) 钙、磷的排泄

人体 Ca^{2+} 约20%经肾排出,80%随粪便排出。肾小球滤过的钙,95%上被肾小管重吸收。血钙升高,则尿钙排出增多。

肾是排磷的主要器官,肾排出的磷占总磷排出量的70%,余30%由粪便排出。肾小球滤过的磷,约85%~95%被肾小管(主要为近曲小管)重吸收。

(三) 钙和磷的分布

体内约99%钙和86%磷以羟磷灰石形式存在于骨和牙齿,其余呈溶解状态分布于体液和软组织中。血钙指血清中所含的总钙量,正常成人2.25~2.75mmol/L,儿童稍高。血钙分为非扩散钙(nondiffusible calcium)和可扩散钙(diffusible calcium)。非扩散钙是指与血浆蛋白(主要为白蛋白)结合的钙(CaBP),约占血浆总钙的40%,不易透过毛细血管壁。可扩散钙主要为游离 Ca^{2+} (占45%)及少量与柠檬酸、碳酸根等形成不解离钙(占15%)。发挥生理作用主要为游离 Ca^{2+} 。CaBP与游离 Ca^{2+} 可互相转化,并呈动态平衡关系。此平衡受血浆pH影响,血液偏酸时,游离 Ca^{2+} 升高;血液偏碱时,CaBP增多,游离 Ca^{2+} 下降。碱中毒时常伴有抽搐现象,与血浆游离钙降低有关。

血浆中钙、磷浓度关系密切。正常时,二者的乘积 $[\text{Ca}]\times[\text{P}]$ 为30~40。如>40,则钙磷以骨盐形式沉积于骨组织;若<35,则骨骼钙化障碍,甚至发生骨盐溶解。

血液中的磷以有机磷和无机磷两种形式存在。有机磷酸酯和磷脂存在于血细胞和血浆中,含量大。血磷通常是指血浆中的无机磷,正常人为1.1~1.3mmol/L,婴儿为1.3~2.3mmol/L,血浆无机磷酸盐的80%~85%以 HPO_4^{2-} 式存在。血浆磷的浓度不如血浆钙稳定。

(四) 钙磷代谢的调节

1. 体内外钙稳态调节 目前认为,体内钙磷代谢主要由甲状旁腺激素、1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 和降钙素三种激素作用于肾脏、骨骼和小肠三个靶器官调节的。

(1) 甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH): PTH是由甲状旁腺主细胞合成并分泌的一种单链多肽激素,具有升高血钙、降低血磷和酸化血液等作用。PTH在血液中半衰期仅数分钟,在甲状旁腺细胞内的储存亦有限,血钙是调节PTH的主要因素。低血钙的即刻效应是刺激贮存的PTH释放,持续作用主要是抑制PTH的降解速度。此外,1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 增多时,PTH分泌减少;降钙素则可促进PTH分泌。

PTH作用于靶细胞膜,活化腺苷酸环化酶,增加胞质内cAMP及焦磷酸盐浓度。cAMP能促进线粒体 Ca^{2+} 转入胞质;焦磷酸盐则作用细胞膜外侧,使膜外侧 Ca^{2+} 进入细胞,结果可引起胞质内 Ca^{2+} 浓度增加,并激活细胞膜上的“钙泵”,将 Ca^{2+} 主动转运至细胞外液,导致血钙升高。PTH的生理作用包括:①对骨的作用。PTH具有促进成骨和溶骨的双重作用:小剂量PTH激骨细胞分泌胰岛素样生长因子(IGF),促进胶原和基质合成,有助于成骨;大剂量PTH能将前破骨细胞和间质细胞转化为破骨细胞,后者数量和活性增加,分泌各种水解酶和胶原酶,并产生大量乳酸和柠檬酸等酸性物质,促进骨基质及骨盐的溶解。②对肾脏的作用。PTH增加肾近曲小管、远曲小管和髓袢上升段对 Ca^{2+} 的重吸收,抑制近曲小管及远曲小管对磷的重吸收,结果使尿钙减少,尿磷增多。③对小肠的作用。PTH通过激活肾脏1 α -羟化酶,促进1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 的合成,间接促进小肠吸收钙磷,此效应出现较缓慢。

(2) 1,25-(OH) $_2$ D $_3$: 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ 是一种具有生物活性的激素。皮肤中的胆固醇代谢中间产物,在紫外线照射下先转变为前维生素D $_3$ (previtamin D $_3$)后,自动异构化为维生素D $_3$ (VD $_3$)。皮

肤转化生成的及肠道吸收的 VD_3 入血后,首先在肝细胞微粒体中 25-羟化酶催化下,转变为 $25-(\text{OH})_2\text{D}_3$,再在肾近曲小管上皮细胞线粒体内 1α -羟化酶作用下,转变成 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$,其活性比 VD_3 高 10 ~ 15 倍。PTH 能促进 1α -羟化酶的合成。 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的生理作用包括:①促进小肠对钙磷的吸收和转运。 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 与肠黏膜上皮细胞特异受体结合后,直接作用于刷状缘,改变膜磷脂的结构与组成(增加磷脂酰胆碱和不饱和脂肪酸含量),从而增加钙的通透性;通过与受体的结合,进入细胞核,加快 DNA 转录 mRNA,促进与 Ca^{2+} 转运相关的蛋白质(钙结合蛋白, Ca^{2+} -ATP 酶)的生物合成;刺激基底膜腺苷酸环化酶的活化, Ca^{2+} 向血液转运是在 Ca^{2+} -ATP 酶作用下的主动耗能过程。如此进入细胞的 Ca^{2+} 和 cAMP 均作为第二信使,发挥其调节作用。②具有溶骨和成骨双重作用。 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 既能刺激破骨细胞活性和加速破骨细胞的生成,又能刺激成骨细胞分泌胶原等,促进骨的生成。钙磷供应充足时,主要促进成骨。当血钙降低、肠道钙吸收不足时,主要促进溶骨,使血钙升高。③促进肾小管上皮细胞对钙磷重吸收。其机制是增加细胞内钙结合蛋白的生物合成。此作用较弱,只是在骨骼生长、修复或钙磷供应不足时,作用增强。

(3) 降钙素(calcitonin):降钙素是由甲状腺滤泡旁细胞(又称 C 细胞)所分泌的一种单链多肽类激素。血钙升高可刺激降钙素的分泌,血钙降低则抑制其分泌。降钙素的生理功能为:①直接抑制破骨细胞的生成和活性,抑制骨基质分解和骨盐溶解;加速破骨细胞、间质细胞转化为成骨细胞,增强成骨作用,降低血钙、血磷浓度;②直接抑制肾小管对钙磷的重吸收,从而使尿磷、尿钙排出增多;③抑制肾 1α -羟化酶而间接抑制小肠钙磷的吸收。

在正常人体内,通过 PTH、降钙素、 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 三者的相互制约,相互作用,以适应环境变化,保持血钙浓度的相对恒定(表 3-1)。

表 3-1 PTH、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 及降钙素对钙磷代谢的影响

调节因素	肠钙吸收	溶骨作用	成骨作用	肾排钙	肾排磷	血钙	血磷
PTH	↑	↑↑	↓	↓	↑	↑	↓
降钙素	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↓
$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	↑↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑

注:↑促进,↑↑明显促进,↓抑制

2. 细胞内钙稳态调节 正常情况下,细胞内钙浓度为 $10^{-8} \sim 10^{-7} \text{mol/L}$,细胞外钙浓度为 $10^{-3} \sim 10^{-2} \text{mol/L}$ 。约 44% 细胞内钙存在于胞内钙库(内质网和肌浆网等),细胞内游离钙仅为细胞内钙的 0.005%。上述电化学梯度的维持,取决于生物膜对钙的不自由通透性和转运系统的调节。

(1) Ca^{2+} 进入胞质的途径: Ca^{2+} 进入胞质是顺浓度梯度的被动过程。一般认为,细胞外钙跨膜进入是细胞内钙释放的触发因素,细胞内 Ca^{2+} 增加主要取决于内钙释放。①质膜钙通道:电压依赖性钙通道(voltage dependent calcium channel, VDCC)可分为 L 型、T 型、N 型等亚型;受体操纵性钙通道(receptor operated calcium channel, ROCC),亦称配体门控性钙通道(ligand gated calcium channel, LGCC),此类受体由多个亚基组成,与激动剂结合后,通道开放。②胞内钙库释放通道:钙释放通道(calcium release channel)属于受体操纵性钙通道,包括三磷酸肌醇操纵的钙通道(IP_3 受体通道)和 Ry(ryanodine)敏感的钙通道,耦联于横小管(transverse tubule, T-tubule)和肌浆网的 Ry 受体(ryanodine receptor, RyR)钙通道同时开放,产生局部游离钙浓度升高—“钙火花”(Ca^{2+} spark)。自发性钙火花是细胞内钙释放的基本单位,它成为引发钙振荡(calcium oscillation)和钙波(calcium wave)的位点,是构成心肌细胞兴奋-收缩耦联的物质基础。

(2) Ca^{2+} 离开胞质的途径: Ca^{2+} 离开胞质是逆浓度梯度、耗能的主动过程。主要包括:①钙泵的作用。钙泵即 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶,其存在于质膜、内质网膜和线粒体膜上。当 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高到

一定程度,该酶被激活,水解 ATP 供能,将 Ca^{2+} 泵出细胞或泵入内质网及肌浆网,使细胞内 Ca^{2+} 浓度下降。② Na^{+} - Ca^{2+} 交换。 Na^{+} - Ca^{2+} 交换蛋白是一种双向转运方式的跨膜蛋白,通过一种产电性电流(以 3 个 Na^{+} 交换 1 个 Ca^{2+})。 Na^{+} - Ca^{2+} 交换主要受跨膜 Na^{+} 梯度调节。生理条件下, Na^{+} 顺着电化学梯度进入细胞,而 Ca^{2+} 则逆着电化学梯度移出细胞。③ Ca^{2+} - H^{+} 交换。 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 升高时,被线粒体摄取, H^{+} 则排至胞质。

(五) 钙磷的生理功能

1. 钙磷共同参与的生理功能

(1) 成骨:绝大多数钙磷存在于骨骼和牙齿中,起支持和保护作用。骨骼为调节细胞外液游离钙磷恒定的钙库和磷库。

(2) 凝血:钙磷共同参与凝血过程。血浆 Ca^{2+} 作为血浆凝血因子Ⅳ,在激活因子Ⅱ、Ⅸ、Ⅹ等过程中不可缺少;血小板因子 3 和凝血因子Ⅲ的主要成分是磷脂,它们为凝血过程几个重要链式反应提供“舞台”。

2. Ca^{2+} 的其他生理功能

(1) 调节细胞功能的信使:细胞外 Ca^{2+} 是重要的第一信使,通过细胞膜上的钙通道(电压依赖性受体门控性)或钙敏感受体(Calcium sensing receptor, CaSR)发挥重要调节作用。CaSR 是 G 蛋白偶联受体超家族 C 家族的成员,其存在于各种细胞膜上,细胞外 Ca^{2+} 是其主要配体和激动剂。两者结合后,通过 G 蛋白激活磷脂酶 C (PLC)- IP_3 通路及酪氨酸激酶-丝裂原蛋白激酶 (MAP) 通路,引起内质网(ER)或肌浆网(SR)释放 Ca^{2+} ,以及细胞外 Ca^{2+} 经钙库操纵性钙通道(store operated calcium channel, SOCC)内流,使细胞内 Ca^{2+} 增加。细胞内 Ca^{2+} 作为第二信使,例如,肌肉收缩的兴奋-收缩耦联因子,激素和神经递质的刺激-分泌耦联因子,体温中枢调定点的主要调控介质等,发挥重要的调节作用。研究表明,CaSR 参与维持钙和其他金属离子稳态,调节细胞分化、增殖和凋亡等生物学过程。

(2) 调节酶的活性: Ca^{2+} 是许多酶(例如脂肪酶、ATP 酶等)的激活剂,还能抑制 1α -羟化酶的活性,从而影响代谢活动。

(3) 维持神经-肌肉的兴奋性:与 Mg^{2+} 、 Na^{+} 、 K^{+} 等共同维持神经-肌肉的正常兴奋性。当血浆 Ca^{2+} 的浓度降低时,神经-肌肉的兴奋性增高,可引起抽搐。

(4) 其他: Ca^{2+} 可降低毛细血管和细胞膜的通透性,防止渗出,抑制炎症和水肿。

3. 磷的其他生理功能

(1) 调控生物大分子的活性:酶蛋白及多种功能性蛋白质的磷酸与脱磷酸化是机体调控机制中最普遍而重要的调节方式,与细胞的分化、增殖的调控有密切的关系。

(2) 参与机体能量代谢的核心反应: $\text{ATP} \rightleftharpoons \text{ADP} + \text{P}_i \rightleftharpoons \text{AMP} + \text{P}_i$

(3) 生命重要物质的组分:磷是构成核酸、磷脂、磷蛋白等遗传物质,生物膜结构,重要蛋白质(各种酶类等)等基本组分的必需元素。

(4) 其他:磷酸盐($\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$)是血液缓冲体系的重要组成成分,细胞内的磷酸盐参与许多酶促反应如磷酸基转移反应、加磷酸分解反应等,2,3-DPG 在调节血红蛋白与氧的亲合力方面起重要作用。

二、钙、磷代谢紊乱

(一) 低钙血症

当血清蛋白浓度正常时,血钙低于 2.25mmol/L ,或血清 Ca^{2+} 低于 1mmol/L ,称为低钙血症(hypocalcemia)。

1. 原因

(1) 维生素 D 代谢障碍:①维生素 D 缺乏:食物中维生素 D 缺少或紫外线照射不足;

②肠吸收障碍:梗阻性黄疸、慢性腹泻、脂肪泻等;③维生素D羟化障碍:肝硬化、肾功能衰竭、遗传性 1α -羟化酶缺乏症等。活性维生素D减少,引起肠钙吸收减少和尿钙增多,导致血钙降低。

(2) 甲状旁腺功能减退(hypoparathyroidism):①PTH缺乏:甲状旁腺或甲状腺手术误切除甲状旁腺,遗传因素或自身免疫导致甲状旁腺发育障碍或损伤;②PTH抵抗:假性甲状旁腺功能低下患者,PTH的靶器官受体异常。此时,破骨减少,成骨增加,造成一时性低钙血症。

(3) 慢性肾功能衰竭:①肾排磷减少,血磷升高,因血液钙磷乘积为一常数,故血钙降低;②肾实质破坏, $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 生成不足,肠钙吸收减少;③血磷升高,肠道分泌磷酸根增多,与食物钙结合形成难溶的磷酸钙随粪便排出;④肾毒物损伤肠道,影响肠道钙磷吸收;⑤慢性肾衰时,骨骼对PTH敏感性降低,骨动员减少。

(4) 低镁血症:可使PTH分泌减少,PTH靶器官对PTH反应性降低,骨盐 $\text{Mg}^{2+}-\text{Ca}^{2+}$ 交换障碍。

(5) 急性胰腺炎:机体对PTH的反应性降低,胰高血糖素和CT分泌亢进,胰腺炎症和坏死释放出的脂肪酸与钙结合成钙皂而影响肠吸收。

(6) 其他:低白蛋白血症(肾病综合征)、妊娠、大量输血等。

2. 对机体的影响

(1) 对神经肌肉的影响:低血钙时神经、肌肉兴奋性增加,可出现肌肉痉挛、手足搐搦、喉鸣与惊厥。

(2) 对骨骼的影响:维生素D缺乏引起的佝偻病,表现为囟门闭合迟缓、方头、鸡胸、念珠胸、手镯、O形或X形腿等;成人可表现为骨质疏松和纤维性骨炎等。

(3) 对心肌的影响:低血钙对内流的膜屏障作用减小,心肌兴奋性和传导性升高。但因膜内外 Ca^{2+} 的浓度差减小, Ca^{2+} 内流减慢,致动作电位平台期延长,不应期亦延长。心电图表现为Q-T间期和ST段延长,T波低平或倒置。

(4) 其他:婴幼儿缺钙时,免疫力低下,易发生感染。慢性缺钙可致皮肤干燥、脱屑、指甲易脆和毛发稀疏等。

3. 防治原则 病因治疗;在补充钙剂的基础上,给予维生素D。

(二) 高钙血症

当血清蛋白浓度正常时,血钙大于 2.75mmol/L ,或血清 Ca^{2+} 大于 1.25mmol/L ,称为高钙血症(hypercalcemia)。

1. 原因

(1) 甲状旁腺功能亢进:原发性常见于甲状旁腺腺瘤、增生或腺癌,这是高血钙的主要原因。继发性见于维生素D缺乏或慢性肾衰等所致的长期低血钙。刺激甲状旁腺代偿性增生。PTH过多,促进溶骨、肾重吸收钙和维生素D活化,引起高钙血症。

(2) 恶性肿瘤:恶性肿瘤(白血病、多发性骨髓瘤等)和恶性肿瘤骨转移是引起血钙升高的最常见原因。65%的乳腺癌患者有骨转移,多发性骨髓瘤和Burkitt淋巴瘤亦多有骨转移。这些肿瘤细胞可分泌破骨细胞激活因子,这种多肽因子能激活破骨细胞。肾癌、胰腺癌、肺癌等即使未发生骨转移亦可引起高钙血症,与前列腺素(尤其是 PGE_2)的增多导致溶骨作用有关。

(3) 维生素D中毒:治疗甲状旁腺功能低下或预防佝偻病而长期服用大量维生素D可造成维生素D中毒,所致高钙高磷血症可引起头痛恶心等一系列症状及软组织和肾的钙化。

(4) 甲状腺功能亢进:甲状腺素具有溶骨作用,中度甲亢患者约20%伴高钙血症。

(5) 其他:肾上腺皮质功能不全(如Addison disease)、维生素A摄入过量、类肉瘤病、应用噻嗪类药物(促进肾对钙的重吸收)等。

2. 对机体的影响

(1) 对神经肌肉的影响:高钙血症可使神经、肌肉兴奋性降低,表现为乏力、表情淡漠、腱反射减弱,严重患者可出现精神障碍、木僵和昏迷。

(2) 对心肌的影响: Ca^{2+} 对心肌细胞 Na^+ 内流具有竞争性抑制作用,称为膜屏障作用。高血钙膜屏障作用增强,心肌兴奋性和传导性降低。 Ca^{2+} 内流加速,以致动作电位平台期缩短,复极加速。心电图表现为 Q-T 间期缩短,房室传导阻滞。

(3) 肾损害:肾对血钙升高较敏感, Ca^{2+} 主要损伤肾小管,表现为肾小管水肿、坏死、基底膜钙化。早期表现为浓缩功能障碍;晚期可见肾小管纤维化、肾钙化、肾结石;可发展为肾功能衰竭。

(4) 其他:多处异位钙化灶的形成,例如血管壁、关节、肾、软骨、胰腺、胆道黏膜等,引起相应组织器官功能的损害。

当血清钙大于 4.5mmol/L ,可发生高钙血症危象,如严重脱水、高热、心律失常、意识不清等,患者易死于心律失常、坏死性胰腺炎和肾衰等。

3. 防治原则 病因治疗;支持疗法和降钙治疗等。

(三) 低磷血症

血清无机磷浓度小于 0.8mmol/L 称为低磷血症(hypophosphatemia)。

1. 原因

(1) 小肠磷吸收减低:饥饿、吐泻、 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 不足,吸收不良综合征,结合磷酸的制酸剂(氢氧化铝凝胶、碳酸铝、氢氧化镁)等。

(2) 尿磷排泄增加:急性乙醇中毒,甲状旁腺功能亢进症(原发性、继发性),肾小管性酸中毒,Fanconi 综合征,维生素 D 抵抗性佝偻病,代谢性酸中毒,糖尿病,糖皮质激素和利尿剂的使用。

(3) 磷向细胞内转移:应用促进合成代谢的胰岛素、雄性激素和糖类(静注葡萄糖、果糖、甘油),恢复进食综合征(refeeding syndrome),呼吸性碱中毒(激活磷酸果糖激酶促使葡萄糖和果糖磷酸化)。

2. 对机体的影响 通常无特异症状。低磷血症主要引起 ATP 合成不足和红细胞内 2,3-DPG 减少。轻者无症状,重者可有肌无力、感觉异常、鸭态步,骨痛、佝偻病、病理性骨折,易激惹、精神错乱、抽搐、昏迷。

3. 防治原则 治疗原发病,及时诊断,适当补磷。

(四) 高磷血症

血清无机磷成人大于 1.6mmol/L ,儿童大于 1.90mmol/L ,称高磷血症(hyperphosphatemia)。

1. 原因

(1) 急、慢性肾功能不全:肾小球滤过率在 $20 \sim 30\text{ml/min}$ 以下时,肾排磷减少,血磷上升。继发性 PTH 分泌增多,骨盐释放增加。

(2) 甲状旁腺功能低下(原发性、继发性和假性):尿排磷减少,导致血磷增高。

(3) 维生素 D 中毒:促进小肠及肾对磷的重吸收。

(4) 磷向细胞外移出:急性酸中毒,骨骼肌破坏,高热,恶性肿瘤(化疗),淋巴性白血病。

(5) 其他:甲状腺功能亢进,促进溶骨。肢端肥大症活动期生长激素增多,促进肠钙吸收和减少尿磷排泄。使用含磷缓泻剂及磷酸盐静注。

2. 对机体的影响 高磷血症可抑制肾脏 1α -羟化酶和骨的重吸收。其临床表现与高磷血症诱导的低钙血症和异位钙化有关。

3. 防治原则 治疗原发病,降低肠吸收磷,必要时使用透析疗法。

第四章 酸碱平衡和酸碱平衡紊乱

人体的体液环境必须具有适宜的酸碱度才能维持正常的代谢和生理功能(表4-1),正常人体血浆的酸碱度在范围很窄的弱碱性环境内变动,用动脉血 pH 表示是 7.35 ~ 7.45,平均值为 7.40。虽然在生命活动过程中,机体不断生成酸性或碱性的代谢产物,并经常摄取酸性食物和碱性食物,但是正常生物体内的 pH 总是相对稳定,这是依靠体内各种缓冲系统以及肺和肾的调节功能来实现的。机体这种处理酸碱物质的含量和比例、以维持 pH 值在恒定范围内的过程称为酸碱平衡(acid-base balance),这对保证生命活动的正常进行至关重要。

尽管机体对酸碱负荷有很大的缓冲能力和有效的调节功能,但许多因素可以引起酸碱负荷过度或调节机制障碍导致体液酸碱度稳定性破坏,这种稳定性破坏称为酸碱平衡紊乱(acid-base disturbance)。在临床实践中许多原因可以引起酸碱平衡紊乱。很多情况下,酸碱平衡紊乱是某些疾病或病理过程的继发性变化,但是一旦发生酸碱平衡紊乱,就会使病情更加严重和复杂,对病人的生命造成严重威胁。因此及时发现和正确处理常常是治疗成败的关键。

近年来由于对酸碱平衡的理论认识不断深入,血气分析等诊疗技术不断提高,酸碱平衡的判断已成为临床日常诊疗的基本手段。

本章以细胞外液的酸碱平衡为基础,在阐述正常机体酸碱平衡调节机制之后,叙述各种类型酸碱平衡紊乱的常见原因和机制、机体的代偿功能以及对机体的影响,为临床防治提供理论基础。

表 4-1 不同部位体液 pH 值

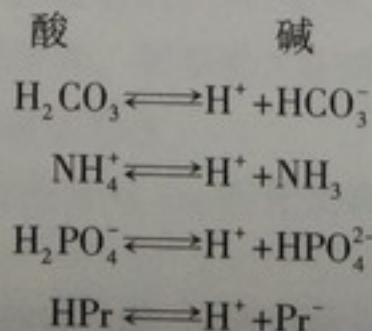
体液	pH
胃液	0.9 ~ 1.5
尿液	5.0 ~ 6.0
动脉血	7.35 ~ 7.45
脑脊液	7.31 ~ 7.34
胰液	7.8 ~ 8.0

第一节 酸碱的概念及酸碱物质的来源和调节

一、酸碱的概念

在化学反应中,凡能释放出 H^+ 的化学物质称为酸,例如 HCl 、 H_2SO_4 、 NH_4^+ 和 H_2CO_3 等;反之,凡能接受 H^+ 的化学物质称为碱,如 OH^- 、 NH_3 、 HCO_3^- 等。

一个化学物质作为酸释放出 H^+ 时,必然有一个碱性物质形成;同样,当一个化学物质作为碱而接受 H^+ 时,也必然有一个酸性物质形成。因此,一个酸总是与相应的碱形成一个共轭体系。例如



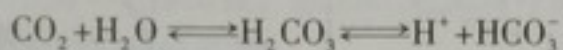
蛋白质(Pr^-)在体液中与 H^+ 结合成为蛋白酸(HPr),而且结合较牢固,所以 Pr^- 也是一种碱。

二、体液中酸碱物质的来源

体液中的酸性或碱性物质可以来自体内的细胞分解代谢,也可以从体外摄入。酸性物质主要通过体内代谢产生,碱性物质主要来自食物。在普通膳食条件下,酸性物质产生量远远超过碱性物质。

1. 酸的来源

(1) 挥发酸(volatile acid):糖、脂肪、蛋白质在其分解代谢中,氧化的最终产物是 CO_2 , CO_2 与水结合生成碳酸,是机体在代谢过程中产生最多的酸性物质。碳酸可释出 H^+ ,也可形成气体 CO_2 ,从肺排出体外,所以称之为挥发酸。



CO_2 和 H_2O 结合为 H_2CO_3 的可逆反应虽可自发地进行,但主要是在碳酸酐酶(carbonic anhydrase, CA)的作用下进行的,CA主要存在于肾小管上皮细胞、红细胞、肺泡上皮细胞及胃黏膜上皮细胞等细胞中。

组织细胞代谢产生的 CO_2 量是相当可观的,正常成人在安静状态下每天可产生300~400L,如果全部与 H_2O 生成 H_2CO_3 ,可释放15mol左右 H^+ ,成为体内酸性物质的主要来源。运动和代谢率增加时 CO_2 生成量显著增加。通常将肺对挥发酸的调节,称为酸碱平衡的呼吸性调节。

(2) 固定酸(fixed acid):这类酸性物质不能变成气体由肺呼出,而只能通过肾由尿排出,所以又称非挥发酸(unvolatile acid)。成人每日由固定酸释放出的 H^+ 可达50~100mmol,与每天产生的挥发酸相比要少得多。固定酸可以通过肾进行调节,称为酸碱平衡的肾性调节。

固定酸主要包括:蛋白质分解代谢产生的硫酸、磷酸和尿酸;糖酵解生成的甘油酸、丙酮酸和乳酸,糖氧化过程生成的三羧酸;脂肪代谢产生的 β -羟丁酸和乙酰乙酸等。机体有时还会摄入一些酸性食物,或服用酸性药物氯化铵、水杨酸等,成为酸性物质的另一来源。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食物中蛋白质的摄入量成正比。

2. 碱的来源 体内碱性物质主要来自食物,特别是蔬菜、瓜果中所含的有机酸盐,如柠檬酸盐、苹果酸盐和草酸盐,均可与 H^+ 起反应,分别转化为柠檬酸、苹果酸和草酸, Na^+ 或 K^+ 则可与 HCO_3^- 结合生成碱性盐。体内代谢过程中也可产生碱性物质,如氨基酸脱氨基所产生的氨,这种氨经肝代谢后生成尿素,故对体液的酸碱度影响不大。人体碱的生成量与酸相比则少得多(图4-1)。

三、酸碱平衡的调节

尽管机体在正常情况下不断生成和摄取酸或碱性物质,但血液pH却不发生显著变化,这是由于机体对酸碱负荷有强大的缓冲能力和有效的调节功能,保持了酸碱的稳态。机体对体液酸碱度的调节主要通过体液的缓冲、肺、组织细胞和肾对酸碱平衡的调节来维持的。

(一) 血液的缓冲作用

血液缓冲系统 由弱酸(缓冲酸)及其相对应的缓冲碱组成,血液的缓冲系统主要有碳酸氢盐缓冲系统、磷酸盐缓冲系统、血浆蛋白缓冲系统、血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲系统五种(表4-2)。此外,在某些特殊情况下,其他组织也可发挥一定的缓冲作用,如骨骼对慢性代谢性酸中毒的缓冲作用。

当 H^+ 过多时,反应向左移动,使 H^+ 的浓度不至于发生大幅度的增高,同时缓冲碱的浓度降低;当 H^+ 减少时,反应则向右移动(表4-2),使 H^+ 的浓度得到部分的恢复,同时缓冲碱的浓度增加。

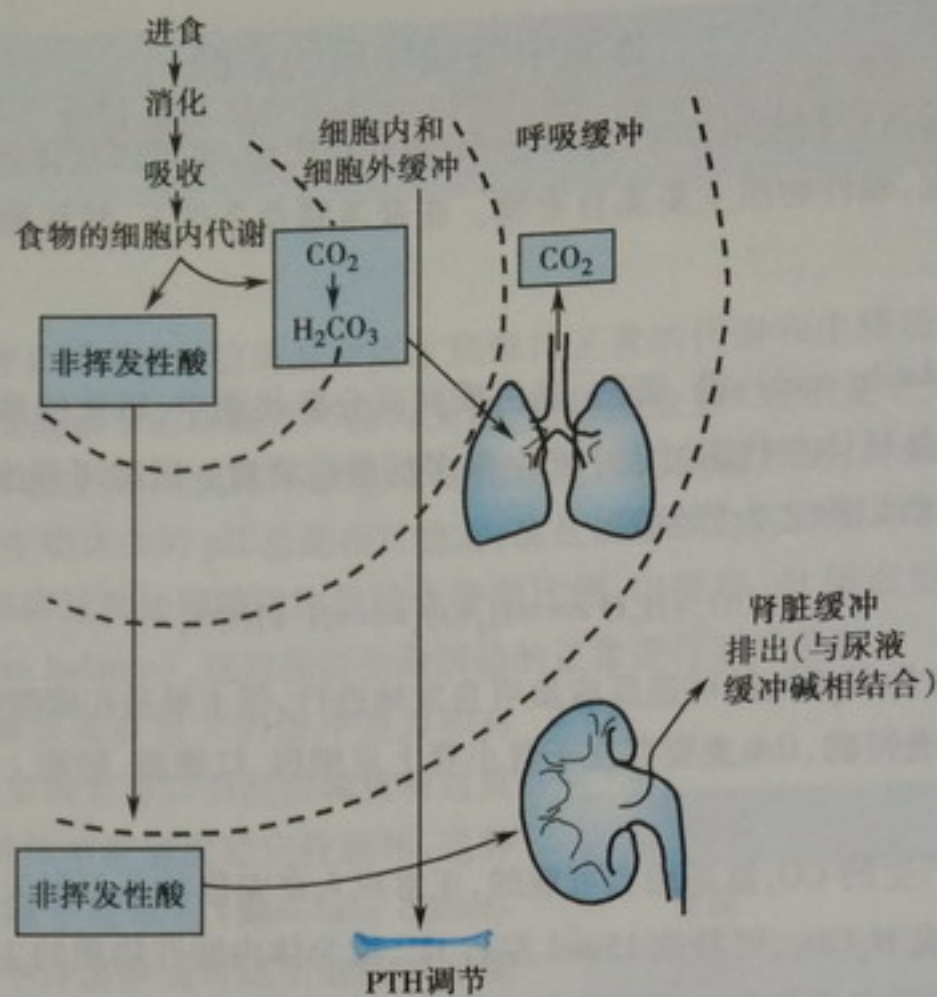


图 4-1 酸碱的生成及缓冲

碳酸氢盐缓冲系统的特点是:①可以缓冲所有的固定酸,不能缓冲挥发酸;②缓冲能力强,是细胞外液含量最多的缓冲系统,含量占血液缓冲总量的 1/2 以上(表 4-3);该系统可进行开放性调节,碳酸能和体液中溶解的 CO_2 取得平衡而受呼吸的调节,能通过肺和肾对 H_2CO_3 和 HCO_3^- 的调节使缓冲物质易于补充和排出。

表 4-2 全血的五种缓冲系统

缓冲酸	缓冲碱
H_2CO_3	$\rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
H_2PO_4^-	$\rightleftharpoons \text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+$
HPr	$\rightleftharpoons \text{Pr}^- + \text{H}^+$
HHb	$\rightleftharpoons \text{Hb}^- + \text{H}^+$
HHbO_2	$\rightleftharpoons \text{HbO}_2^- + \text{H}^+$

表 4-3 全血各缓冲体系的含量与分布

缓冲体系	占全血缓冲系统(%)
血浆 HCO_3^-	35
细胞内 HCO_3^-	18
HbO_2 及 Hb	35
磷酸盐	5
血浆蛋白	7

磷酸盐缓冲系统存在于细胞内外液中,主要在细胞内液中发挥缓冲作用;蛋白质缓冲系统存在于血浆及细胞内,只有当其他缓冲系统都被调动后,其作用才显示出来;而血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲系统主要在缓冲挥发酸中发挥作用。

总之,由于碳酸氢盐缓冲系统不能缓冲挥发酸,挥发酸的缓冲主要靠非碳酸氢盐缓冲系统,特别是 Hb 及 HbO_2 缓冲;而固定酸和碱能够被所有的缓冲系统所缓冲,其中碳酸氢盐缓冲系统尤为重要。

(二) 肺在酸碱平衡中的调节作用

肺在酸碱平衡中的作用是通过改变 CO_2 的排出量来调节血浆碳酸(挥发酸)浓度,使血浆中 HCO_3^- 与 H_2CO_3 比值接近正常,以保持 pH 相对恒定。

呼吸运动的调节是通过中枢和外周两方面来进行的。①呼吸运动的中枢调节:肺泡通气量是受延髓呼吸中枢控制的,呼吸中枢接受来自中枢化学感受器和外周化学感受器的刺激。由于

呼吸中枢化学感受器对脑脊液和局部细胞外液中 H^+ 变化敏感,一旦 H^+ 浓度升高,呼吸中枢兴奋,使呼吸运动加深加快。但是,血液中的 H^+ 不易通过血脑屏障,故血液 pH 的变动对中枢化学感受器的作用较小,而血液中 CO_2 能迅速通过血脑屏障,使化学感受器周围 H^+ 浓度升高,从而使呼吸中枢兴奋。由于脑脊液中碳酸酐酶较少,所以 CO_2 的反应有一定延迟。 $PaCO_2$ 的正常值为 40mmHg, $PaCO_2$ 只需升高 2mmHg,就可刺激中枢化学感受器,出现肺通气增强的反应,从而降低血中 H_2CO_3 浓度,实现反馈调节。但如果 $PaCO_2$ 进一步增加超过 80mmHg 以上时,呼吸中枢反而受到抑制,产生 CO_2 麻醉(carbon dioxide narcosis)。②呼吸运动的外周调节:呼吸中枢也能由外周化学感受器的刺激而兴奋,主动脉体特别是颈动脉体感受器,能感受缺氧、pH 和 CO_2 的刺激。 $PaCO_2$ 需升高 10mmHg 才刺激外周化学感受器,所以外周化学感受器主要感受低氧,反射性引起呼吸中枢兴奋,使呼吸加深加快,增加 CO_2 排出量。但 PaO_2 过低对呼吸中枢的直接效应是抑制效应。

(三) 组织细胞在酸碱平衡中的调节作用

机体大量的组织细胞内液也是酸碱平衡的缓冲池,细胞的缓冲作用主要是通过离子交换进行的,红细胞、肌细胞和骨组织均能发挥这种作用。如 H^+-K^+ 、 H^+-Na^+ 、 Na^+-K^+ 交换以维持电中性,当细胞外液 H^+ 过多时, H^+ 弥散入细胞内,而 K^+ 从细胞内移出;反之,当细胞外液 H^+ 过少时, H^+ 由细胞内移出,所以酸中毒时,往往可伴有高血钾,碱中毒时可伴有低血钾。 $Cl^-HCO_3^-$ 的交换也很重要,因为 Cl^- 是可以自由交换的阴离子,当 HCO_3^- 升高时,它的排出可由 $Cl^-HCO_3^-$ 交换来完成。

(四) 肾在酸碱平衡中的调节作用

机体在代谢过程中产生的大量酸性物质,需不断消耗 $NaHCO_3$ 和其他碱性物质来中和,因此,如果不能及时补充碱性物质和排出多余的 H^+ ,血液 pH 值就会发生变动。肾主要调节固定酸,通过排酸或保碱的作用来维持 HCO_3^- 浓度,调节 pH 值使之相对恒定。 $NaHCO_3$ 可自由通过肾小球,肾小球滤液中 $NaHCO_3$ 含量与血浆相等,其中 85% 的 HCO_3^- 在近曲小管被重吸收,其余部分在远曲小管和集合管被重吸收(图 4-2)。正常情况下,随尿液排出体外的 $NaHCO_3$ 仅为滤出量的 0.1%,即几乎无 $NaHCO_3$ 的丢失。其主要作用机制是:

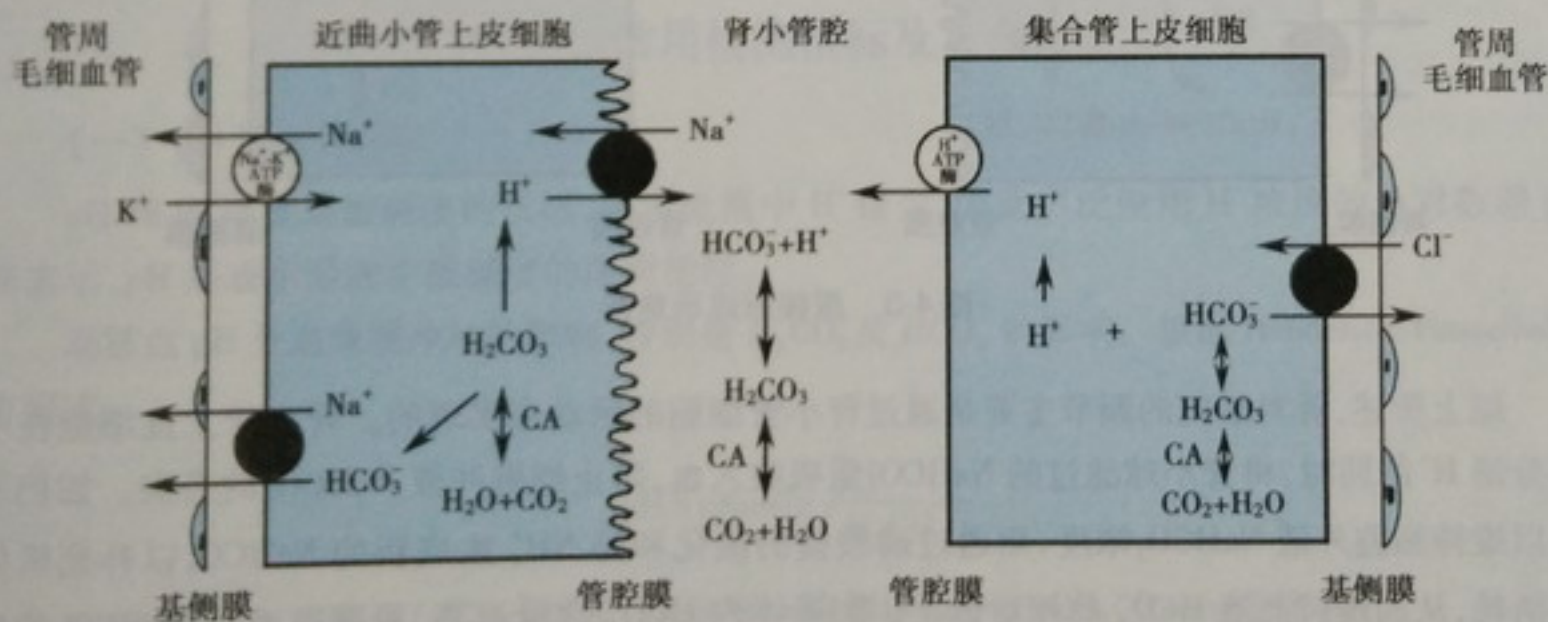


图 4-2 近曲小管和集合管泌 H^+ 、重吸收 HCO_3^- 过程示意图

○:表示主动转运;●:表示继发性主动转运;CA:碳酸酐酶

1. 近曲小管泌 H^+ 和对 HCO_3^- 的重吸收 近曲小管细胞在主动分泌 H^+ 的同时,从管腔中回收 Na^+ ,两者转运方向相反,称 H^+-Na^+ 交换或 H^+-Na^+ 逆向转运,在这种 H^+-Na^+ 交换时常伴有 HCO_3^- 的重吸收。肾小管细胞内富含碳酸酐酶(carbonic anhydrase, CA),能催化 H_2O 和 CO_2 结合生成 H_2CO_3 ,并解离出 H^+ 和 HCO_3^- 。细胞内 H^+ 经管腔膜 Na^+-H^+ 载体与滤液中 Na^+ 交换,并与过滤的 HCO_3^- 结合成 H_2CO_3 ,再迅速分解成 CO_2 和 H_2O , H_2O 则随尿排出, CO_2 又弥散回肾小管上皮细胞(图 4-2 左)。进入细胞内的 Na^+ 经基膜侧钠泵主动转运入血,使细胞内 Na^+ 浓度维持在

10~30mmol/L 的低水平,有利于管腔内 Na^+ 弥散入肾小管上皮细胞,并促进 H^+ 的分泌。而肾小管上皮细胞内的 HCO_3^- 经基侧膜的 $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$ 转运体进入血液循环。

2. 远曲小管及集合管泌 H^+ 和对 NaHCO_3 的重吸收 远曲小管和集合管的闰细胞也可分泌 H^+ ,此细胞又称泌氢细胞,它并不能转运 Na^+ ,是一种非 Na^+ 依赖性的泌氢,这种借助于 H^+-ATP 酶的作用向管腔泌氢,同时在基侧膜以 $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交换的方式重吸收 HCO_3^- ,称为远端酸化作用(distal acidification,图 4-2 右)。远曲肾小管泌 H^+ 到集合管管腔后,可与管腔滤液中的碱性 HPO_4^{2-} 结合形成可滴定酸 H_2PO_4^- ,使尿液酸化,但这种缓冲是有限的,当尿液 pH 降至 4.8 左右时,两者比值由原来的 4:1 变为 1:99,几乎尿液中所有磷酸盐都已转变为 HPO_4^- ,已不能进一步发挥缓冲作用了。

3. NH_4^+ 的排出 铵(NH_4^+)的生成和排出是 pH 依赖性的,即酸中毒越严重,尿排 NH_4^+ 量越多。近曲小管上皮细胞是产 NH_4^+ 的主要场所,主要由谷氨酰胺酶水解谷氨酰胺产生,谷氨酰胺 $\rightarrow \text{NH}_3 + \text{谷氨酸} \rightarrow \text{NH}_3 + \alpha\text{-酮戊二酸}$ 。酸中毒越严重,谷氨酰胺酶的活性也越高,产生氨和 $\alpha\text{-酮戊二酸}$ 也越多。 $\alpha\text{-酮戊二酸}$ 的代谢用去 2 个 H^+ ,生成 2 个 HCO_3^- ,由于 NH_3 是脂溶性分子,可通过细胞膜自由扩散进入小管腔,也可通过基侧膜进入细胞间隙;而 NH_3 与细胞内碳酸解离的 H^+ 结合成 NH_4^+ 通过 $\text{NH}_4^+-\text{Na}^+$ 交换进入管腔,由尿排出。 Na^+ 又与 HCO_3^- 同向转运进入血循环。酸中毒严重时,当磷酸盐缓冲系统不能缓冲时,不仅近曲小管泌 NH_4^+ 增加,远曲小管和集合管也可泌 NH_3 ,可中和尿液中 H^+ ,并结合成 NH_4^+ 从尿中排泄(图 4-3)。

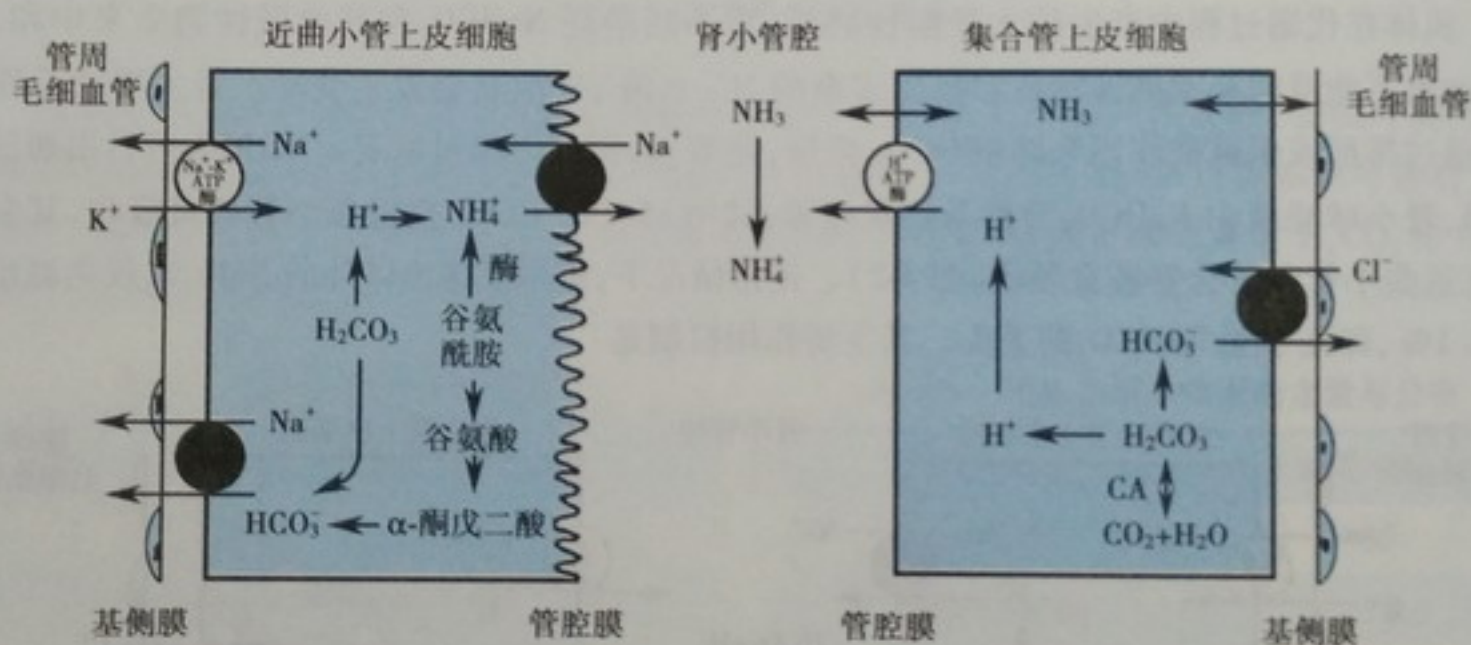


图 4-3 尿铵形成示意图

综上所述,肾对酸碱的调节主要是通过肾小管细胞的活动来实现的。肾小管上皮细胞在不断分泌 H^+ 的同时,将肾小球滤过的 NaHCO_3 重吸收入血,防止细胞外液 NaHCO_3 的丢失。如仍不足以维持细胞外液 NaHCO_3 浓度,则通过磷酸盐的酸化和泌 NH_4^+ 生成新的 NaHCO_3 以补充机体的消耗,从而维持血液 HCO_3^- 的相对恒定。如果体内 HCO_3^- 含量过高,肾脏可减少 NaHCO_3 的生成和重吸收,使血浆 NaHCO_3 浓度降低。但当血液 pH 值降低、血 K^+ 降低、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。

此外,肝可以通过尿素的合成清除 NH_3 调节酸碱平衡,骨骼的钙盐分解有利于对 H^+ 的缓冲,如: $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 + 4\text{H}^+ \rightarrow 3\text{Ca}^{2+} + 2\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 。

上述四方面的调节因素共同维持体内的酸碱平衡,但在作用时间上和强度上是有差别的。血液缓冲系统反应最为迅速,一旦有酸性或碱性物质入血,缓冲物质就立即与其反应,将强酸或强碱中和转变成弱酸或弱碱,同时缓冲系统自身被消耗,故缓冲作用不易持久;肺的调节作用效能大,也很迅速,在几分钟内开始,30 分钟时达最高峰,通过改变肺泡通气来控制血浆 H_2CO_3 浓度的高低,随后 1~2 天内呼吸兴奋反应减弱为原先的 1/5 左右,因为肾参与了调节。肺仅对

CO_2 有调节作用,不能缓冲固定酸;细胞内液的缓冲作用强于细胞外液,约3~4小时后才发挥调节作用,通过细胞内外离子的转移来维持酸碱平衡,但可引起血钾浓度的改变;肾脏的调节作用发挥较慢,常在酸碱平衡紊乱发生后12~24小时才发挥作用,但效率高,作用持久,对排出非挥发酸及保留 NaHCO_3 有重要作用。

第二节 酸碱平衡紊乱的类型及常用指标

一、酸碱平衡紊乱的分类

尽管机体对酸碱负荷有很大的缓冲能力和有效的调节功能,但许多因素可以引起酸碱负荷过度或调节机制障碍导致体液酸碱度稳定性破坏,这种稳定性破坏称为酸碱平衡紊乱。血液pH值取决于 HCO_3^- 与 H_2CO_3 的浓度之比,pH 7.4时其比值为20/1。根据血液pH的高低,可将酸碱平衡紊乱分为两大类,pH降低称为酸中毒,pH升高称为碱中毒。 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 含量主要受呼吸性因素的影响,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。另外,在单纯型酸中毒或碱中毒时,由于机体的调节,虽然体内酸性或碱性物质的含量已经发生改变,但是血液pH尚在正常范围之内,称为代偿性酸或碱中毒。如果血液pH低于或高于正常范围,则称为失代偿性酸或碱中毒,这可以反映机体酸碱平衡紊乱的代偿情况和严重程度。

在临床工作中,病人情况是复杂的,在同一病人不但可以发生一种酸碱平衡紊乱,还可以发生两种或两种以上的酸碱平衡紊乱同时存在,若是单一的失衡,称为单纯型酸碱平衡紊乱(simple acid-base disturbance),若是两种或两种以上的酸碱平衡紊乱同时存在称为混合型酸碱平衡紊乱(mixed acid-base disturbance)。

二、常用检测指标及其意义

(一) pH和 H^+ 浓度

pH和 H^+ 浓度是酸碱度的指标,由于血液中 H^+ 很少,因此广泛使用 H^+ 浓度的负对数即pH来表示,pH是表示溶液中酸碱度的简明指标。

动脉血pH受血液缓冲对的影响,特别是 H_2CO_3 及 HCO_3^- 的影响。根据Henderson-Hasselbalch方程式:

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

H_2CO_3 由 CO_2 溶解量(dCO_2)决定,而 $\text{dCO}_2 = \text{溶解度}(\alpha) \times \text{PaCO}_2$ (Henry定律)

所以上述公式可改写为:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{pK}_a + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \times \text{PaCO}_2} (\alpha \text{ 为溶解度} = 0.03) \\ &= 6.1 + \lg \frac{24}{0.03 \times 40} = 6.1 + \lg \frac{24}{1.2} = 7.40 \end{aligned}$$

以上公式反映了pH、 HCO_3^- 和 PaCO_2 三者参数的相互关系。

血气分析仪可直接用pH和 CO_2 电极测出pH或 $[\text{H}^+]$ 及 PaCO_2 ,并根据Henderson-Hasselbalch方程式计算出 HCO_3^- 量。

Kassier等将此方程式简化为以下公式(图4-4):

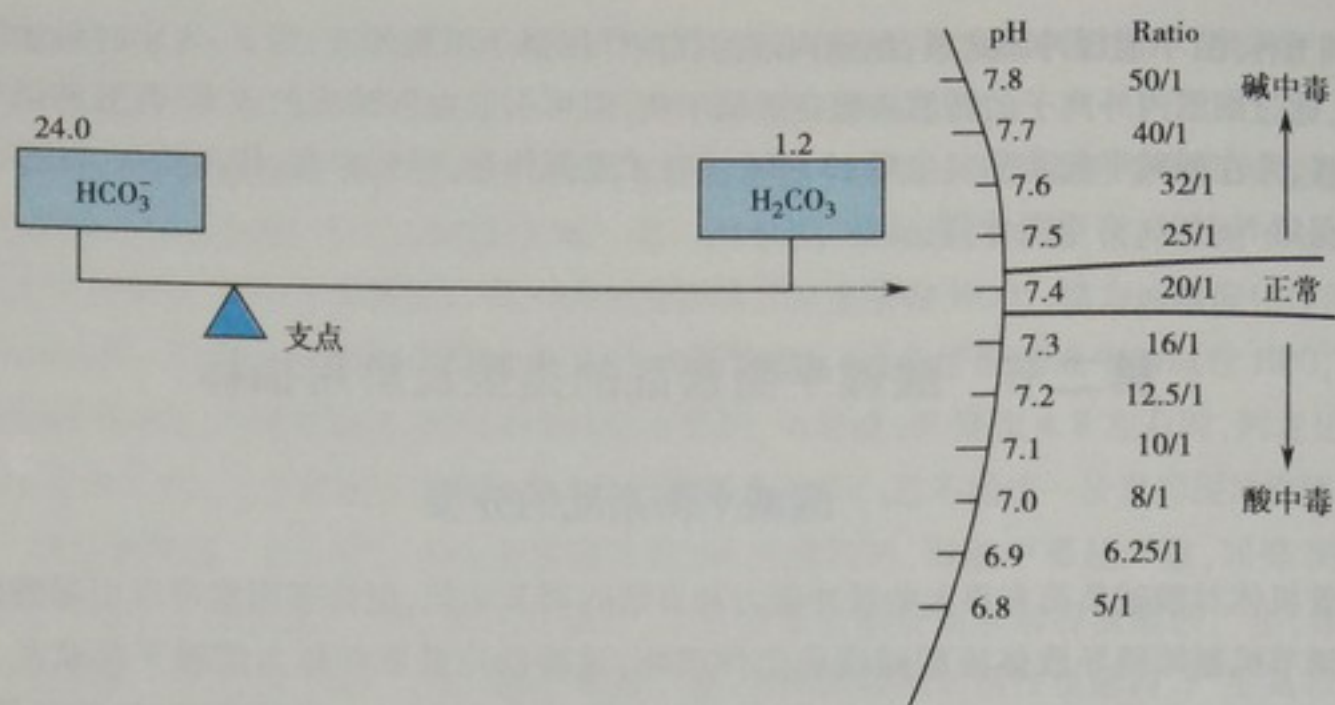


图 4-4 Henderson-Hasselbalch 方程式与 pH 值的关系

$$H^+ = 24 \frac{PaCO_2}{HCO_3^-}$$

式中 $[H^+]$ 的单位是 mmol/L, $PaCO_2$ 的单位是 mmHg, HCO_3^- 的单位是 mmol/L。

从以上公式可得出 pH 或 H^+ 主要取决于 HCO_3^- 与 H_2CO_3 比值。正常人动脉血 pH 为 7.35 ~ 7.45, 平均值是 7.40, 凡 pH 低于 7.35 为失代偿性酸中毒, 凡 pH 高于 7.45 为失代偿性碱中毒, 但动脉血 pH 本身不能区分酸碱平衡紊乱的类型, 不能判定是代谢性的还是呼吸性的。pH 值在正常范围内, 可以表示酸碱平衡正常, 也可表示处于代偿性酸、碱中毒阶段, 或同时存在程度相近的混合型酸、碱中毒, 使 pH 变动相互抵消。所以进一步测定 $PaCO_2$ (计算出 H_2CO_3) 和 HCO_3^- 是非常重要的。

(二) 动脉血 CO_2 分压

动脉血 CO_2 分压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 通过呼吸膜弥散快, 动脉血 CO_2 分压 ($PaCO_2$) 相当于肺泡气 CO_2 分压 ($P_A CO_2$), 因此测定 $PaCO_2$ 可了解肺泡通气量的情况, 即 $PaCO_2$ 与肺泡通气量成反比, 通气不足 $PaCO_2$ 升高; 通气过度 $PaCO_2$ 降低, 所以 $PaCO_2$ 是反映呼吸性酸碱平衡紊乱的重要指标。正常值为 33 ~ 46 mmHg, 平均值为 40 mmHg。 $PaCO_2 < 33$ mmHg, 表示肺通气过度, CO_2 排出过多, 见于呼吸性碱中毒或代偿后的代谢性酸中毒; $PaCO_2 > 46$ mmHg, 表示肺通气不足, 有 CO_2 潴留, 见于呼吸性酸中毒或代偿后代谢性碱中毒。

(三) 标准碳酸氢盐 and 实际碳酸氢盐

标准碳酸氢盐 (standard bicarbonate, SB) 是指全血在标准条件下, 即 $PaCO_2$ 为 40 mmHg、温度 38℃、血红蛋白氧饱和度为 100% 测得的血浆中 HCO_3^- 的量。由于标准化后 HCO_3^- 不受呼吸因素的影响, 所以是判断代谢因素的指标。实际碳酸氢盐 (actual bicarbonate, AB) 是指在隔绝空气的条件下, 在实际 $PaCO_2$ 、体温和血氧饱和度条件下测得的血浆 HCO_3^- 浓度, 因而受呼吸和代谢两方面的影响。正常人 AB 与 SB 相等, 正常范围是 22 ~ 27 mmol/L, 平均为 24 mmol/L。两者数值均低表明有代谢性酸中毒; 两者数值均高表明有代谢性碱中毒; AB 与 SB 的差值反映了呼吸因素对酸碱平衡的影响。若 SB 正常, 而 $AB > SB$ 时, 表明有 CO_2 潴留, 可见于呼吸性酸中毒; 反之 $AB < SB$, 则表明 CO_2 排出过多, 见于呼吸性碱中毒。SB 在慢性呼吸性酸碱中毒时, 由于有肾脏代偿, 也可发生继发性升高或降低。

(四) 缓冲碱

缓冲碱 (buffer base, BB) 是血液中一切具有缓冲作用的负离子碱的总和。包括血浆和红细胞中的 HCO_3^- 、 Hb^- 、 HbO_2^- 、 Pr^- 和 HPO_4^{2-} , 通常以氧饱和的全血在标准状态下测定, 正常值为 45 ~ 52 mmol/L (平均值为 48 mmol/L)。缓冲碱也是反映代谢因素的指标, 代谢性酸中毒时 BB 减少,

而代谢性碱中毒时 BB 升高。

(五) 碱剩余

碱剩余(base excess, BE)也是指标准条件下,用酸或碱滴定全血标本至 pH 7.40 时所需的酸或碱的量(mmol/L)。若用酸滴定,使血液 pH 达 7.40,则表示被测血液的碱过多,BE 用正值表示;如需用碱滴定,说明被测血液的碱缺失,BE 用负值来表示。

全血 BE 正常值范围为 $-3.0 \sim +3.0 \text{ mmol/L}$, BE 不受呼吸因素的影响,是反映代谢因素的指标,代谢性酸中毒时 BE 负值增加;代谢性碱中毒时 BE 正值增加。

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

以上指标均可通过血气分析仪测得。

(六) 阴离子间隙

阴离子间隙(anion gap, AG)是一项受到广泛重视的酸碱指标。AG 是一个计算值,指血浆中未测定的阴离子(undetermined anion, UA)与未测定的阳离子(undetermined cation, UC)的差值,正常机体血浆中的阳离子与阴离子总量相等,均为 151 mmol/L ,从而维持电荷平衡。 Na^+ 占血浆阳离子总量的 90%,称为可测定阳离子。 HCO_3^- 和 Cl^- 占血浆阴离子总量的 85%,称为可测定阴离子。血浆中未测定的阳离子包括 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 。血浆中未测定的阴离子包括 Pr^- 、 HPO_4^{2-} 、 SO_4^{2-} 和有机酸阴离子,即 $\text{AG} = \text{UA} - \text{UC}$ 。临床实际测定时,限于条件及需要,一般仅测定阳离子中的 Na^+ ,阴离子中的 Cl^- 和 HCO_3^- 。因血浆中的阴、阳离子总当量数(或总电荷数)完全相等,故 AG 可用血浆中常规可测定的阳离子与常规测定的阴离子的差算出,即:

$$\text{Na}^+ + \text{UC} = \text{HCO}_3^- + \text{Cl}^- + \text{UA}$$

$\text{AG} = \text{UA} - \text{UC} = \text{Na}^+ - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl}^-) = 140 - (24 + 104) = 12 \text{ mmol/L}$,波动范围是 $12 \pm 2 \text{ mmol/L}$ (图 4-5)。

AG 可增高也可降低,但增高的意义较大,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。目前多以 $\text{AG} > 16 \text{ mmol/L}$ 作为判断是否有 AG 增高代谢性酸中毒的界限,常见于固定酸增多的情况:如磷酸盐和硫酸盐潴留、乳酸堆积、酮体过多及水杨酸中毒、甲醇中毒等。AG 增高还可见于与代谢性酸中毒无关的情况下,如脱水、使用大量含钠盐的药物和骨髓瘤病人释出本周氏蛋白过多的情况下。

AG 降低在诊断酸碱失衡方面意义不大,仅见于未测定阴离子减少或未测定阳离子增多,如低蛋白血症等。

	Cl^-
Na^+ (140)	(104)
	HCO_3^- (24)
UC (11)	UA (23)

图 4-5 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

单纯型酸碱平衡紊乱可分为四种类型,即代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒。

一、代谢性酸中毒

代谢性酸中毒(metabolic acidosis)是指细胞外液 H^+ 增加和(或) HCO_3^- 丢失引起的 pH 下降,以血浆 HCO_3^- 原发性减少为特征,是临床上常见的酸碱平衡紊乱类型。

(一) 原因和机制

1. 肾脏排酸保碱功能障碍 ①肾衰竭:在严重肾功能衰竭患者,体内固定酸不能由尿中排

泄,特别是硫酸和磷酸在体内积蓄, H^+ 浓度增加导致 HCO_3^- 浓度降低,硫酸根和磷酸根浓度在血中增加;重金属(汞、铅等)及药物(磺胺类)的影响,使肾小管排酸障碍,而肾小球功能一般正常。②肾小管功能障碍:I型肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis, RTA)的发病环节是由于远曲小管的泌 H^+ 功能障碍,尿液不能被酸化, H^+ 在体内蓄积导致血浆 HCO_3^- 浓度进行性下降;II型肾小管性酸中毒由于 Na^+-H^+ 转运体功能障碍,碳酸酐酶活性降低, HCO_3^- 在近曲小管重吸收减少,尿中排出增多导致血浆 HCO_3^- 浓度降低。肾小管酸中毒可引起“反常性碱性尿”。③应用碳酸酐酶抑制剂:大量使用碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺可抑制肾小管上皮细胞内碳酸酐酶活性,使 H_2CO_3 生成减少,泌 H^+ 和重吸收 HCO_3^- 减少。

2. HCO_3^- 直接丢失过多 胰液、肠液和胆汁中碳酸氢盐含量均高于血浆,严重腹泻、肠道瘘管或肠道引流等均可引起 $NaHCO_3$ 大量丢失;大面积烧伤时大量血浆渗出,也伴有 HCO_3^- 丢失。

3. 代谢功能障碍 ①乳酸酸中毒(lactic acidosis):任何原因引起的缺氧或组织低灌注时,都可以使细胞内糖的无氧酵解增强而引起乳酸增加,产生乳酸性酸中毒。常见于休克、心搏骤停、低氧血症、严重贫血、肺水肿、一氧化碳中毒和心力衰竭等。此外严重的肝疾患使乳酸利用障碍均可引起血浆乳酸过高。②酮症酸中毒(keto-acidosis):见于体内脂肪被大量动员的情况下,多发生于糖尿病、严重饥饿和酒精中毒等。糖尿病时由于胰岛素不足,使葡萄糖利用减少,脂肪分解加速,大量脂肪酸进入肝,形成过多的酮体(其中 β -羟丁酸和乙酰乙酸为酸性物质),超过了外周组织的氧化能力及肾排出能力时可发生酮症酸中毒。在饥饿或禁食情况下,当体内糖原消耗后,大量动用脂肪供能,也可出现酮症酸中毒。

4. 其他原因 ①外源性固定酸摄入过多, HCO_3^- 缓冲消耗:水杨酸中毒,大量摄入阿司匹林(乙酰水杨酸)可引起酸中毒,经缓冲 HCO_3^- 浓度下降,水杨酸根滞留;含氯的成酸性药物摄入过多,长期或大量服用含氯的盐类药物,如氯化铵、盐酸精氨酸或盐酸赖氨酸,在体内易解离出 HCl 。如氯化铵,经肝合成尿素,并释放出 HCl , $2NH_4Cl + CO_2 \xrightarrow{\text{肝}} (NH_2)_2CO + 2HCl + H_2O$ 。②高 K^+ 血症:各种原因引起细胞外液 K^+ 增多时, K^+ 与细胞内 H^+ 交换,引起细胞外 H^+ 增加,导致代谢性酸中毒。这种酸中毒时体内 H^+ 总量并未增加, H^+ 从细胞内逸出,造成细胞内 H^+ 下降,故细胞内呈碱中毒,在远曲小管由于小管上皮泌 H^+ 减少,也可引起“反常性碱性尿”。③血液稀释,使 HCO_3^- 浓度下降:见于快速输入大量无 HCO_3^- 的液体或生理盐水,使血液中 HCO_3^- 稀释,造成稀释性代谢性酸中毒。

(二) 分类

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

1. AG 增高型代谢性酸中毒 其特点是 AG 增高,血氯正常。这类酸中毒是指除了含氯以外的任何固定酸的血浆浓度增大时的代谢性酸中毒。如乳酸酸中毒、酮症酸中毒、水杨酸中毒、磷酸和硫酸排泄障碍等。其固定酸的 H^+ 被 HCO_3^- 缓冲,其酸根(乳酸根、 β -羟丁酸根、乙酰乙酸根、 $H_2PO_4^-$ 、 SO_4^{2-} 、水杨酸根)增高。这部分酸根均属没有测定的阴离子,所以 AG 值增大,而 Cl^- 值正常,故又称正常血氯代谢性酸中毒(图 4-6C)。

2. AG 正常型代谢性酸中毒 其特点是 AG 正常,血氯升高。这类酸中毒是指 HCO_3^- 浓度降低,而同时伴有 Cl^- 浓度代偿性升高时,则呈 AG 正常型或高血氯性代谢性酸中毒(图 4-6B)。常见于消化道直接丢失 HCO_3^- ,轻度或中度肾功能衰竭泌 H^+ 减少,肾小管性酸中毒重吸收 HCO_3^- 减少或泌 H^+ 障碍,使用碳酸酐酶抑制剂,高钾血症、含氯的酸性盐摄入过多和稀释性酸中毒等。

(三) 机体的代偿调节

体液的缓冲系统、肺、细胞内外离子的交换和肾的调节是维持酸碱平衡的重要机制,也是发

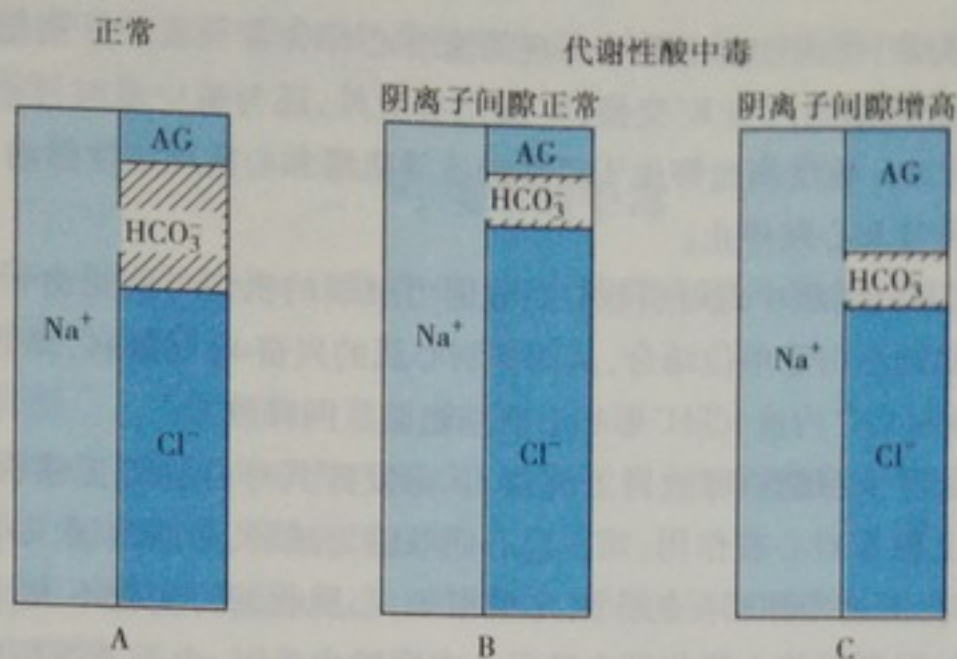


图 4-6 正常和代谢性酸中毒时阴离子间隙

- A. 正常情况下 AG; B. AG 正常型(高血氯型)代谢性酸中毒;
C. AG 增高型(正常血氯型)代谢性酸中毒

生酸碱平衡紊乱后机体进行代偿的重要环节。代谢性酸中毒时,机体的代偿调节主要表现为:

1. 血液的缓冲及细胞内外离子交换的缓冲代偿调节作用 代谢性酸中毒时,血液中增多的 H^+ 立即被血浆缓冲系统进行缓冲, HCO_3^- 及其他缓冲碱不断被消耗。细胞内的缓冲多在酸中毒 2~4 小时后,约 1/2 的 H^+ 通过离子交换方式进入细胞内被细胞内缓冲系统缓冲,而 K^+ 从细胞内向细胞外转移,以维持细胞内外电平衡,故酸中毒易引起高血钾。

2. 肺的代偿调节作用 血液 H^+ 浓度增加可通过刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器,反射性引起呼吸中枢兴奋,增加呼吸的深度和频率,明显地改变肺的通气量。代谢性酸中毒当 pH 由 7.4 降到 7.0 时,肺泡通气量由正常 4L/min 增加到 30L/min 以上,呼吸加深加快(也称为酸中毒 Kussmaul 深大呼吸)是代谢性酸中毒的主要临床表现,其代偿意义是使血液中 H_2CO_3 浓度(或 $PaCO_2$)继发性降低,维持 $[HCO_3^-]/[H_2CO_3]$ 的比值接近正常,使血液 pH 趋向正常。呼吸的代偿反应是非常迅速的,一般在酸中毒 10 分钟后就出现呼吸增强,30 分钟后即达代偿,12~24 小时达代偿高峰,代偿最大极限时, $PaCO_2$ 可降到 10mmHg。

3. 肾的代偿调节作用 除肾功能异常引起的代谢性酸中毒外,其他原因引起的代谢性酸中毒是通过肾的排酸保碱能力加强来发挥代偿作用的。在代谢性酸中毒时,肾通过加强泌 H^+ 、泌 NH_4^+ 及回收 HCO_3^- 使 HCO_3^- 在细胞外液的浓度有所恢复,肾小管上皮细胞中的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性增强,使尿中可滴定酸和 NH_4^+ 排出增加,并重新生成 HCO_3^- ,肾小管泌 NH_4^+ 增加是最主要的代偿机制,因为 H^+-Na^+ 交换增加,肾小管腔内 H^+ 浓度增加,降低了肾小管细胞与管腔液 H^+ 的浓度差,使肾小管上皮细胞继续排 H^+ 受限。但管腔内 H^+ 浓度越高, NH_4^+ 的生成与排出越快,产生的 HCO_3^- 越多。通过以上反应,肾加速酸性物质的排出和碱性物质的补充,由于从尿中排出的 H^+ 增多,尿液呈酸性。但肾的代偿作用较慢,一般要 3~5 天才能达高峰。在肾功能障碍引起的代谢性酸中毒时,肾的排酸作用几乎不能发挥。

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 负值加大,pH 下降,通过呼吸代偿, $PaCO_2$ 继发性下降, $AB < SB$ 。

(四) 对机体的影响

代谢性酸中毒主要引起心血管系统和中枢神经系统的功能障碍。

1. 心血管系统改变 严重的代谢性酸中毒能产生致死性室性心律失常、心肌收缩力降低以及血管对儿茶酚胺的反应性降低。

(1) 室性心律失常:代谢性酸中毒时出现的室性心律失常与血钾升高密切相关,高血钾的发生除与细胞外 H^+ 进入细胞内与 K^+ 交换, K^+ 逸出有关外,还与酸中毒时肾小管上皮细胞泌 H^+ 增加,而排 K^+ 减少有关。重度高血钾由于严重的传导阻滞和心室纤维性颤动,心肌兴奋性消失,可造成致死性心律失常和心跳停止。

(2) 心肌收缩力降低:酸中毒时引起心肌收缩力减弱的机制可能是由于:① H^+ 增多可竞争性抑制 Ca^{2+} 与心肌肌钙蛋白亚单位结合,从而抑制心肌的兴奋-收缩耦联,降低心肌收缩性,使心输出量减少;② H^+ 影响 Ca^{2+} 内流;③ H^+ 影响心肌细胞肌浆网释放 Ca^{2+} 。

酸中毒还可引起肾上腺髓质释放肾上腺素,从而发挥其对心脏的正性肌力作用,但酸中毒严重时又可阻断肾上腺素对心脏作用,而引起心肌收缩力减弱,心肌弛缓,心输出量减少。一般而言, pH 降至 7.2 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 7.2 时,则因肾上腺素的作用被阻断而使心肌收缩力减弱。中度酸中毒时,由于儿茶酚胺的释放常引起心动过速。但当 pH 降至 ≤ 7.1 时,则可出现心动过缓,这是因为酸中毒可抑制乙酰胆碱酯酶而使乙酰胆碱堆积所致。但是心肌的上述变化可因同时出现的其他电解质变化而变化。

(3) 血管系统对儿茶酚胺的反应性降低: H^+ 增多时,也可降低心肌和外周血管对儿茶酚胺的反应性,使血管扩张,血压下降。尤其是毛细血管前括约肌最为明显,使血管容量不断扩大,回心血量减少,血压下降,所以休克时,首先要纠正酸中毒,才能减轻血流动力学的障碍,不然会导致休克加重。

2. 中枢神经系统改变 代谢性酸中毒时引起中枢神经系统的代谢障碍,主要表现为意识障碍、乏力、知觉迟钝,甚至嗜睡或昏迷,最后可因呼吸中枢和血管运动中枢麻痹而死亡,其发生机制有:

(1) 酸中毒时生物氧化酶类的活性受到抑制,氧化磷酸化过程减弱,致使 ATP 生成减少,因而脑组织能量供应不足。

(2) pH 值降低时,脑组织内谷氨酸脱羧酶活性增强,使 γ -氨基丁酸增多,后者对中枢神经系统具有抑制作用。

3. 骨骼系统改变 慢性肾功能衰竭伴酸中毒时,由于不断从骨骼释放钙盐以进行缓冲,故不仅影响骨骼的发育,延迟小儿的生长,而且还可以引起纤维性骨炎和肾性佝偻病。在成人则可导致骨软化症。

(五) 防治的病理生理基础

1. 预防和治疗原发病 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和主要措施。同时纠正水和电解质紊乱,如严重腹泻造成的酸中毒时由于细胞内 K^+ 外流,往往掩盖了低血钾,补碱纠正酸中毒后, K^+ 又返回细胞内,可明显地出现低血钾。酸中毒时游离钙增多,酸中毒纠正后,游离钙明显减少,有时可出现手脚抽搐,因为 Ca^{2+} 与血浆蛋白在碱性条件下可生成结合钙,使游离钙减少,而在酸性条件下,结合钙又可离解为 Ca^{2+} 与血浆蛋白,使游离钙增多;并注意恢复有效循环血量以及改善肾功能。

2. 碱性药物的应用 对轻症代谢性酸中毒病人可口服碳酸氢钠片,对严重的代谢性酸中毒病人需给予碱性药物的治疗。如果病人的原发病是由于 HCO_3^- 减少,首选的碱性药物是碳酸氢钠,因其可直接补充血浆缓冲碱,作用迅速,为临床治疗所常用。补碱的剂量和方法,应根据酸中毒的严重度区别对待,一般主张在血气监护下分次补碱,补碱量宜小不宜大,一般轻度代谢性酸中毒 $HCO_3^- > 16 \text{ mmol/L}$ 时,可以少补,甚至不补,因为肾有排酸保碱的能力,约有 50% 的酸要靠非碳酸氢盐缓冲系统来调节。其他碱性药物如乳酸钠等也是常用来治疗代谢性酸中毒的药物,通过肝可转化为 HCO_3^- ,但肝功能不良或乳酸酸中毒时不宜使用。三羟甲基氨基甲烷 (tromethamine, THAM) 是不含钠的有机胺碱性药,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 不仅可缓冲挥发酸,而且在中和 H_2CO_3 后可产生 HCO_3^- 。因此,此

药既可以治疗呼吸性酸中毒又可以治疗代谢性酸中毒。缺点是对呼吸中枢有抑制作用,故治疗时要注意输入的速度。

二、呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒(respiratory acidosis)是指 CO_2 排出障碍或吸入过多引起的 pH 下降,以血浆 H_2CO_3 浓度原发性升高为特征。

(一) 原因和机制

引起呼吸性酸中毒的原因不外乎外环境 CO_2 浓度过高,或外呼吸通气障碍而致的 CO_2 排出受阻,临床上以后者更为多见,常见的原因如下:

1. 呼吸中枢抑制 颅脑损伤、脑炎、脑血管意外、呼吸中枢抑制剂(吗啡、巴比妥类)及麻醉剂用量过大或酒精中毒等。

2. 呼吸道阻塞 喉头痉挛和水肿、溺水、异物堵塞气管,常造成急性呼吸性酸中毒。而慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),支气管哮喘等则是慢性呼吸性酸中毒的常见原因。

3. 呼吸肌麻痹 急性脊髓灰白质炎、脊神经根炎、有机磷中毒、重症肌无力、家族性周期性麻痹及重度低血钾时,呼吸运动失去动力,可造成 CO_2 排出障碍。

4. 胸廓病变 胸部创伤、严重气胸或胸膜腔积液、严重胸廓畸形等均可严重影响通气功能,引起呼吸性酸中毒。

5. 肺部疾患 如心源性急性肺水肿,重度肺气肿、肺部广泛性炎症、肺组织广泛纤维化、通气功能障碍合并急性呼吸窘迫综合征等,均可因通气障碍而发生呼吸性酸中毒。

6. 人工呼吸器管理不当,通气量过小而使 CO_2 排出困难。

7. CO_2 吸入过多 较为少见,见于外环境 CO_2 浓度过高,使吸入 CO_2 过多。

(二) 分类

呼吸性酸中毒按病程可分为两类

1. 急性呼吸性酸中毒 常见于急性气道阻塞、中枢或呼吸肌麻痹引起的呼吸暂停等。

2. 慢性呼吸性酸中毒 见于气道及肺部慢性炎症引起的 COPD 及肺广泛性纤维化或肺不张时,一般指 PaCO_2 高浓度潴留持续达 24 小时以上者。

(三) 机体的代偿调节

当体内 CO_2 排出受阻产生大量 H_2CO_3 时,由于碳酸氢盐缓冲系统不能缓冲挥发酸,血浆其他缓冲碱含量较低,缓冲 H_2CO_3 的能力极为有限。而且呼吸性酸中毒发生的最主要的环节是肺通气功能障碍,所以呼吸系统往往不能发挥代偿作用,主要靠血液非碳酸氢盐缓冲系统和肾代偿。

1. 急性呼吸性酸中毒时,由于肾的代偿作用十分缓慢,因此主要靠细胞内外离子交换及细胞内缓冲,这种调节与代偿十分有限,常表现为代偿不足或失代偿状态。

细胞内外离子交换和细胞内缓冲作用是急性呼吸性酸中毒时的主要代偿方式。血红蛋白系统是呼吸性酸中毒时较重要的缓冲体系。急性呼吸性酸中毒时由于 CO_2 在体内潴留,使血浆 H_2CO_3 浓度不断升高,而 HCO_3^- 对 H_2CO_3 并无缓冲能力,因而 H_2CO_3 离解为 H^+ 和 HCO_3^- 后, H^+ 与细胞内 K^+ 进行交换,进入细胞内的 H^+ 可被蛋白质缓冲,血浆 HCO_3^- 浓度可有所增加,有利于维持 $[\text{HCO}_3^-]$ 与 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值;此外,血浆中的 CO_2 迅速弥散入红细胞,在碳酸酐酶的作用下,与水生成 H_2CO_3 ,再解离为 H^+ 和 HCO_3^- 。 H^+ 主要被血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲, HCO_3^- 则与血浆中 Cl^- 交换,结果血浆 HCO_3^- 有所增加,而 Cl^- 则降低(图 4-7)。但这种离子交换和缓冲十分有限,往往 PaCO_2 每升高 10mmHg, 血浆 HCO_3^- 仅增高 0.7 ~ 1mmol/L,不足以维持 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 的正常比值,所以急性呼吸性酸中毒时 pH 往往低于正常值,呈失代偿状态。

2. 慢性呼吸性酸中毒时,由于肾的代偿作用,可以呈代偿性。当 PaCO_2 和 H^+ 浓度升高持续

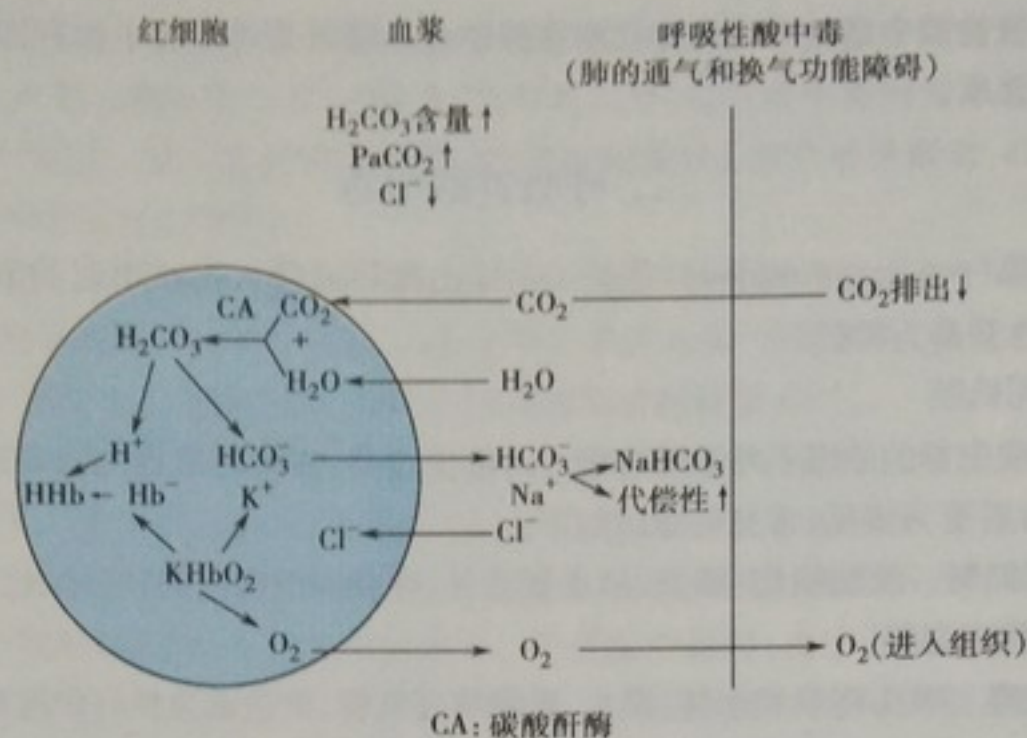


图 4-7 呼吸性酸中毒时血红蛋白的缓冲作用和红细胞内外的离子交换

24 小时以上,可刺激肾小管上皮细胞内碳酸酐酶和线粒体中谷氨酰胺酶活性,促使肾小管上皮排泌 H^+ 和 NH_4^+ 和对 HCO_3^- 的重吸收增加。这种作用的充分发挥常需 3~5 天才能完成,因此急性呼吸性酸中毒来不及代偿,而在慢性呼吸性酸中毒时,由于肾的保碱作用较强大,而且随 PaCO_2 升高, HCO_3^- 也成比例增高,大致 PaCO_2 每升高 10mmHg, 血浆 HCO_3^- 浓度增高 3.5~4.0mmol/L,能使 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 比值接近 20:1,因而在轻度和中度慢性呼吸性酸中毒时有可能代偿。

长期呼吸性酸中毒时,由于糖酵解的限速酶——磷酸果糖激酶受到抑制,因此可减少细胞内乳酸的产生,这也是一种代偿机制。

呼吸性酸中毒血气分析的参数变化如下:

PaCO_2 增高, pH 降低。通过肾等代偿后,代谢性指标继发性升高, AB、SB、BB 值均升高, $\text{AB} > \text{SB}$, BE 正值加大。

(四) 对机体的影响

呼吸性酸中毒时,对机体的影响基本上与代谢性酸中毒相似,也可引起心律失常、心肌收缩力减弱,外周血管扩张、血钾升高等。除此之外,由于 PaCO_2 升高可引起一系列血管运动和神经精神方面的障碍。

1. CO_2 直接舒张血管的作用 高浓度的 CO_2 能直接引起脑血管扩张,使脑血流增加、颅内压增高、因此常引起持续性头痛,尤以夜间和晨起时为甚。

2. 对中枢神经系统功能的影响 如果酸中毒持续较久,或严重失代偿性急性呼吸性酸中毒时可发生“ CO_2 麻醉”,病人可出现精神错乱、震颤、谵妄或嗜睡,甚至昏迷,临床称为肺性脑病 (pulmonary encephalopathy)。肺性脑病的发生机制详见“肺功能不全”章。应该指出, CO_2 为脂溶性,能迅速通过血脑屏障,而 HCO_3^- 则为水溶性,通过屏障极为缓慢,因而脑脊液中的 pH 值的降低较一般细胞外液更为显著,这可能解释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。

(五) 防治的病理生理基础

1. 病因学治疗 去除呼吸道梗阻使之通畅或解痉,使用呼吸中枢兴奋药或人工呼吸机,对慢性阻塞性肺疾患采用控制感染、强心、解痉和祛痰。

2. 发病学治疗 发病学治疗原则是改善通气功能,使 PaCO_2 逐步下降,但对肾代偿后代谢因素也增高的患者,切忌过急地使用人工呼吸器使 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,使病情复杂化。更应避免过度人工

通气,使 PaCO_2 降低到更危险的严重呼吸性碱中毒情况。

慢性呼吸性酸中毒时,由于肾脏排酸保碱的代偿作用,使 HCO_3^- 含量增高,应该慎用碱性药物,特别是通气尚未改善前,错误地使用碱性药物,则可引起代谢性碱中毒,并使呼吸性酸中毒病情加重,使高碳酸血症更进一步加重。

三、代谢性碱中毒

代谢性碱中毒 (metabolic alkalosis) 是指细胞外液碱增多和 (或) H^+ 丢失引起的 pH 升高,以血浆 HCO_3^- 原发性增多为特征。

(一) 原因和机制

凡是使 H^+ 丢失或 HCO_3^- 进入细胞外液增多的因素,都可以引起血浆 HCO_3^- 浓度升高。正常情况下,当血浆 HCO_3^- 浓度超过 26mmol/L 时,肾可减少对 HCO_3^- 的重吸收,使血浆 HCO_3^- 浓度恢复正常,具有纠正代谢性碱中毒的能力。但某些因素,例如有效循环血量不足、缺氧等,可造成肾对 HCO_3^- 的调节功能障碍,使血浆 HCO_3^- 保持高水平,维持代谢性碱中毒的存在。

1. 酸性物质丢失过多

(1) 经胃丢失:常见于剧烈呕吐及胃液引流使富含 HCl 的胃液大量丢失。正常情况下胃黏膜壁细胞富含碳酸酐酶,能将 CO_2 和 H_2O 催化生成 H_2CO_3 , H_2CO_3 解离为 H^+ 和 HCO_3^- ,然后 H^+ 与来自血浆中的 Cl^- 形成 HCl ,进食时分泌到胃腔中,而 HCO_3^- 则返回血液,造成血浆中 HCO_3^- 一过性增高,称为“餐后碱潮”,直到酸性食糜进入十二指肠后,在 H^+ 刺激下,十二指肠上皮细胞与胰腺分泌的大量 HCO_3^- 与 H^+ 中和。病理情况下,剧烈呕吐,使胃液丢失所引起的代谢性碱中毒的机制有:①胃液中 H^+ 丢失,使来自肠液和胰腺的 HCO_3^- 得不到 H^+ 中和而被吸收入血,造成血浆浓度升高;②胃液中 Cl^- 丢失,可引起低氯性碱中毒;③胃液中 K^+ 丢失,可引起低钾性碱中毒;④胃液大量丢失引起有效循环血量减少,也可通过继发性醛固酮增多引起代谢性碱中毒。

(2) 经肾丢失

1) 应用利尿剂:肾小管上皮细胞富含碳酸酐酶,使用髓袢利尿剂(速尿)或噻嗪类利尿剂时,抑制了肾髓袢升支对 Cl^- 的主动重吸收,使 Na^+ 的被动重吸收减少,到达远曲小管的尿液流量增加, NaCl 含量增高,促进远曲小管和集合管细胞泌 H^+ 泌 K^+ 增加,以加强对 Na^+ 的重吸收, Cl^- 以氯化铵形式随尿排出。另外,由于肾小管远端流速增加,也有冲洗作用,使肾小管内 H^+ 浓度急剧降低,促进了 H^+ 的排泄。 H^+ 经肾大量丢失使 HCO_3^- 大量被重吸收,以及因丧失大量含 Cl^- 的细胞外液形成低氯性碱中毒。

2) 肾上腺皮质激素过多:肾上腺皮质增生或肿瘤可引起原发性肾上腺皮质激素分泌增多,细胞外液容量减少、创伤等刺激可引起继发性醛固酮分泌增多,这些激素尤其是醛固酮可通过刺激集合管泌氢细胞的 H^+ -ATP 酶(氢泵),促进 H^+ 排泄,也可通过保 Na^+ 排 K^+ 促进 H^+ 排泄,而造成低钾性碱中毒。此外糖皮质激素过多如 Cushing 综合征也可发生代谢性碱中毒,因为皮质醇也有盐皮质激素活性。

2. HCO_3^- 过量负荷 常为医源性,见于消化道溃疡病患者服用过多的 NaHCO_3 ;或矫正代谢性酸中毒时滴注过多的 NaHCO_3 ;摄入乳酸钠、乙酸钠之后或大量输入含柠檬酸盐抗凝的库存血,这些有机酸盐在体内氧化可产生 NaHCO_3 ,1 升库存血所含的柠檬酸盐可产生 30mmol HCO_3^- ;脱水时只丢失 H_2O 和 NaCl 造成浓缩性碱中毒 (contraction alkalosis),以上均可使血浆 NaHCO_3 浓度升高。但应指出,肾具有较强的排泄 NaHCO_3 的能力,正常人每天摄入 1000mmol 的 NaHCO_3 ,两周后血浆内 HCO_3^- 浓度只是较轻微上升,只有当肾功能受损后服用大量碱性药物时才会发生代谢性碱中毒。

3. H^+ 向细胞内移动 低钾血症时因细胞外液 K^+ 浓度降低,引起细胞内 K^+ 向细胞外转移,同时细胞外的 H^+ 向细胞内移动,可发生代谢性碱中毒,此时,肾小管上皮细胞内缺钾, K^+ - Na^+ 交

换减少,代之 $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换增多, H^+ 排出增多, HCO_3^- 重吸收增多,造成低钾性碱中毒。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,称为反常性酸性尿。

此外,肝功能衰竭时,尿素合成障碍,血氨过高也常导致代谢性碱中毒。

(二) 分类

目前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,即盐水反应性碱中毒(saline-responsive alkalosis)和盐水抵抗性碱中毒(saline-resistant alkalosis)。

1. 盐水反应性碱中毒 主要见于呕吐、胃液吸引及应用利尿剂时,由于伴随细胞外液减少、有效循环血量不足,也常有低钾和低氯存在,而影响肾排出 HCO_3^- 能力,使碱中毒得以维持,给予等张或半张的盐水来扩充细胞外液,补充 Cl^- 能促进过多的 HCO_3^- 经肾排出使碱中毒得到纠正。

2. 盐水抵抗性碱中毒 常见于全身性水肿、原发性醛固酮增多症、严重低血钾及 Cushing 综合征等,维持因素是盐皮质激素的直接作用 and 低 K^+ ,这种碱中毒病人给予盐水没有治疗效果。

(三) 机体的代偿调节

1. 血液的缓冲及细胞内外离子交换的缓冲代偿调节作用 代谢性碱中毒时, H^+ 浓度降低, OH^- 浓度升高, OH^- 可被缓冲系统中弱酸(H_2CO_3 、 HHbO_2 、 HHb 、 Hpr 、 H_2PO_4^-)所缓冲,但因大多数缓冲系统的组成中,碱性成分远多于酸性成分,故对碱性物质的缓冲有限。同时细胞内外离子交换,细胞内 H^+ 逸出,而细胞外液 K^+ 进入细胞内,从而产生低钾血症。

2. 肺的代偿调节 呼吸的代偿反应是较快的,往往数分钟即可出现,在 24 小时后即可达最大效应。这是由于 H^+ 浓度降低,呼吸中枢受抑制,呼吸变浅变慢,肺泡通气量减少, PaCO_2 或血浆 H_2CO_3 继发性升高,以维持 $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ 的比值接近正常,使 pH 有所降低。但这种代偿是有限度的,很少能达到完全的代偿,因为随着肺泡通气量减少,不但有 PaCO_2 升高,还有 PaO_2 降低, PaO_2 降低可通过对呼吸的兴奋作用,限制 PaCO_2 过度升高。因而即使严重的代谢性碱中毒时, PaCO_2 也极少能超过 55mmHg,即很少能达到完全代偿。

3. 肾的代偿调节 肾的代偿作用发挥较晚,血浆 H^+ 减少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,使血浆 HCO_3^- 浓度有所下降。肾在代谢性碱中毒时对 HCO_3^- 排出增多的最大代偿时限往往要 3~5 天,所以急性代谢性碱中毒时肾代偿不起主要作用。应注意的是在缺氯、缺钾和醛固酮分泌增多所致的代谢性碱中毒因肾泌 H^+ 增多,尿呈酸性,称为反常性酸性尿。

通过以上体液缓冲,肺和肾的代偿,代谢性碱中毒的血气分析参数变化规律如下:pH 升高, AB、SB、及 BB 均升高, $\text{AB} > \text{SB}$, BE 正值加大。由于呼吸抑制,通气量下降,使 PaCO_2 继发性升高。

(四) 对机体的影响

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

1. 中枢神经系统功能改变 碱中毒时,因 pH 值增高, γ -氨基丁酸转氨酶活性增强,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,对中枢神经系统抑制作用减弱,因而患者有烦躁不安、精神错乱、谵妄、意识障碍等中枢神经系统等症状。

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。脑组织对缺氧特别敏感,由此可出现精神症状,严重时还可以发生昏迷。

3. 对神经肌肉的影响 碱中毒时,因血 pH 值升高,使血浆游离钙减少,即使血总钙量不变,但只要血浆 Ca^{2+} 浓度下降,神经肌肉的应激性就会增高,表现为腱反射亢进,面部和肢体肌肉抽动、手足搐搦。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。此外,

若患者伴有明显的低钾血症以致引起肌肉无力或麻痹时,则可暂不出现抽搐,但一旦低钾症状纠正后,抽搐症状即可发生。

4. 低钾血症 碱中毒往往伴有低钾血症。这是由于碱中毒时,细胞外 H^+ 浓度降低,细胞内 H^+ 与细胞外 K^+ 交换;同时,由于肾小管上皮细胞在 H^+ 减少时, H^+-Na^+ 交换减弱而 K^+-Na^+ 交换增强,使 K^+ 大量从尿中丢失,导致低钾血症。低钾血症除可引起神经肌肉症状外,严重时还可以引起心律失常。

(五) 防治的病理生理基础

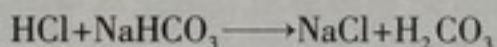
纠正代谢性碱中毒的根本途径是促使血浆中过多的 HCO_3^- 从尿中排出。但是,即使是肾功能正常的患者,也不易完全代偿。因此,代谢性碱中毒的治疗方针应该是在进行基础疾病治疗的同时去除代谢性碱中毒的维持因素。

1. 盐水反应性代谢性碱中毒 对盐水反应性碱中毒患者,只要口服或静注等张(0.9%)或半张0.45%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生理盐水含 Cl^- 高于血浆,通过补充血容量和补充 Cl^- 使过多的 HCO_3^- 从尿中排出;③由于远曲小管液中 Cl^- 含量增加,则使皮质集合管分泌 HCO_3^- 增强。

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

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

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



此外临床上也使用 NaCl、KCl、盐酸精氨酸和盐酸赖氨酸治疗。对游离钙减少的患者也可补充 CaCl_2 ,总之补氯即可排出 HCO_3^- 。

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

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

四、呼吸性碱中毒

呼吸性碱中毒(respiratory alkalosis)是指肺通气过度引起的 PaCO_2 降低、pH 升高,以血浆 H_2CO_3 浓度原发性减少为特征。

(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. 低氧血症和肺疾患 初到高原地区由于吸入气氧分压过低或某些患有心肺疾患、胸廓病变的患者可因缺氧刺激呼吸运动增强, CO_2 排出增多。但外呼吸功能障碍如肺炎、肺梗死、间质性肺疾病等给 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。

2. 呼吸中枢受到直接刺激或精神性过度通气 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;癔病发作时也可引起精神性通气过度;某些药物如水杨酸、铵盐类药物可直接兴奋呼吸中枢致通气增强。革兰阴性杆菌败血症也是引起过度通气的常见原因。

3. 机体代谢旺盛 见于高热、甲状腺功能亢进时,由于体温过高和机体分解代谢亢进可刺激引起呼吸中枢兴奋,通气过度使 PaCO_2 降低。

4. 人工呼吸机使用不当 常因通气量过大而引起严重呼吸性碱中毒。

(二) 分类

呼吸性碱中毒也可按发病时间分为急性呼吸性碱中毒和慢性呼吸性碱中毒两类。

1. 急性呼吸性碱中毒 常见于人工呼吸机使用不当引起的过度通气,高热和低氧血症时,一般指 PaCO_2 在 24 小时内急剧下降而导致 pH 升高。

2. 慢性呼吸性碱中毒 常见于慢性颅脑疾病,肺部疾患,肝脏疾患,缺氧和氨兴奋呼吸中枢引起持久的 PaCO_2 下降而导致 pH 升高。

(三) 机体的代偿调节

呼吸性碱中毒时,虽然 PaCO_2 降低对呼吸中枢有抑制作用,但只要刺激肺通气过度的原因持续存在,肺的代偿调节作用就不明显。如果有效肺泡通气量超过每日产生的 CO_2 排出的需要时,可使血浆 H_2CO_3 浓度降低,pH 升高。由低碳酸血症而致的 H^+ 减少,可由血浆 HCO_3^- 浓度的降低而得到代偿。这种代偿作用包括迅速发生的细胞内缓冲和缓慢进行的肾排酸减少。

1. 细胞内外离子交换和细胞内缓冲作用 急性呼吸性碱中毒时,由于血浆 H_2CO_3 浓度迅速降低,故血浆 HCO_3^- 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。一方面细胞内的 H^+ 即与细胞外的 Na^+ 和 K^+ 交换;另一方面 HCO_3^- 进入红细胞, Cl^- 和 CO_2 逸出红细胞,促使血浆 H_2CO_3 回升, HCO_3^- 降低(图 4-8)。进入血浆的 H^+ 来自细胞内缓冲物(HBuf,如 HHb、HHbO₂、细胞内蛋白质和磷酸盐等),也可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,从而造成细胞缺氧和糖酵解增强有关。

一般 PaCO_2 每下降 10mmHg,血浆 HCO_3^- 浓度降低 2mmol/L。

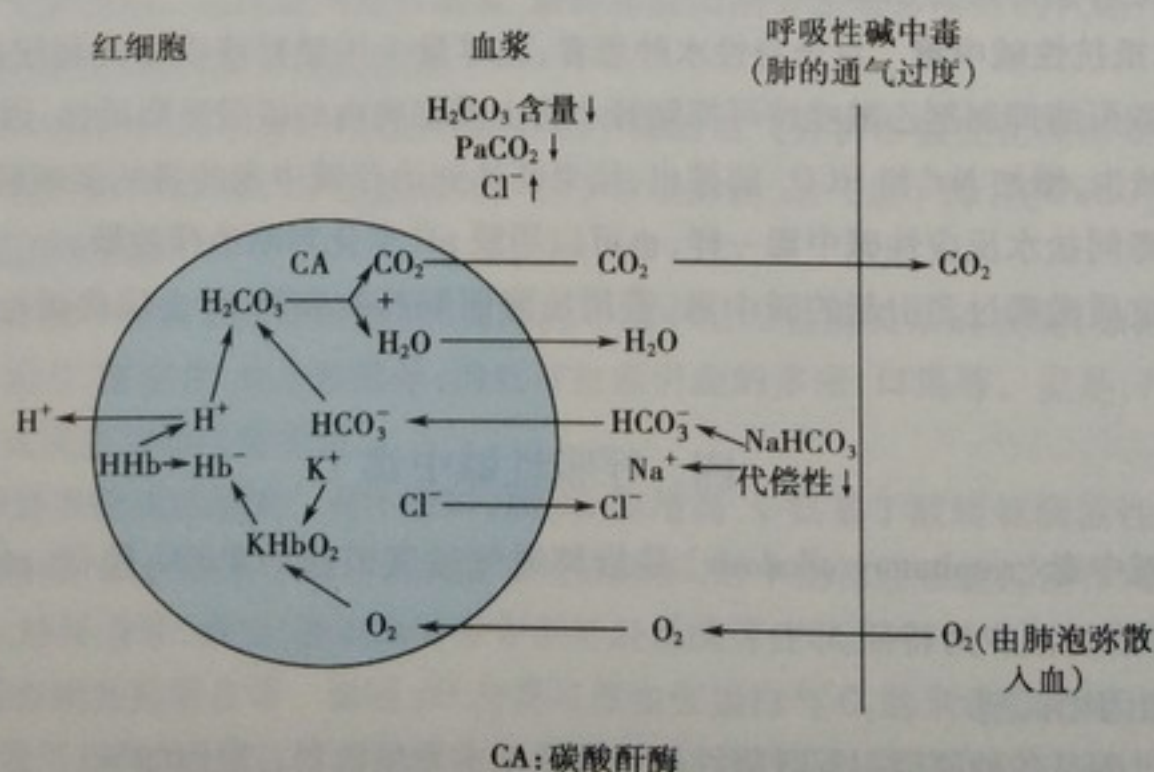


图 4-8 呼吸性碱中毒时血红蛋白缓冲作用,红细胞内外离子交换

2. 肾脏代偿调节 慢性呼吸性碱中毒时才会发生肾脏的代偿调节,这是由于肾的代偿调节是个缓慢的过程,需几天时间才能达到完善,故急速发生的通气过度,可因时间短促而肾脏代偿

调节作用不及发挥。在持续较久的慢性呼吸性碱中毒时,低碳酸血症持续存在的情况下, PaCO_2 的降低使肾小管上皮细胞代偿性泌 H^+ 、泌 NH_3 减少,而随尿排出却增多,因此血浆中 HCO_3^- 代偿性降低。

慢性呼吸性碱中毒时,由于肾的代偿调节和细胞内缓冲,平均 PaCO_2 每降低 10mmHg,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。

呼吸性碱中毒的血气分析参数变化如下:

PaCO_2 降低, pH 升高, $\text{AB} < \text{SB}$, 代偿后,代谢性指标继发性降低, AB 、 SB 、及 BB 均降低, BE 负值加大。

(四) 对机体的影响

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

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

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

(五) 防治的病理生理基础

首先应防治原发病和去除引起通气过度的原因。对急性呼吸性碱中毒可吸入含 5% CO_2 的混合气体或嘱患者反复屏气,或用塑料袋套于病人的口鼻上使其反复吸回呼出的 CO_2 以维持血浆 H_2CO_3 浓度,症状即可迅速得到控制,对精神性通气过度患者可酌情使用镇静剂。有手足搐搦者可静脉注射葡萄糖酸钙进行治疗。

第四节 混合性酸碱平衡紊乱

由于血气分析在临床的广泛应用,并有明确的代谢因素指标和呼吸因素指标,因此可以发现有些病人不是单一的原发酸碱失衡,而是存在两种以上混合性的酸碱失衡,如混合性代谢性酸中毒(高 AG 性加正常 AG 性)、高 AG 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒,三重性酸碱失衡(triple acid-base disorders),即一种呼吸失衡,再同时有 AG 增大的代酸和代碱。临床混合性酸碱失衡的主要类型见表 4-4。

表 4-4 临床混合性酸碱失衡的主要类型

双重性酸碱失衡	
呼酸合并代酸,呼酸合并代碱	
呼碱合并代酸,呼碱合并代碱	
高 AG 代酸合并代碱	
三重性酸碱失衡	
呼酸合并高 AG 代酸+代碱	
呼碱合并高 AG 代酸+代碱	

一、双重性酸碱失衡

双重性酸碱失衡(double acid-base disorders)可以有不同的组合的形式。通常将两种酸中毒

或两种碱中毒合并存在,使 pH 向同一方向移动的情况称为酸碱一致型或相加性酸碱平衡紊乱。如呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒、呼吸性碱中毒合并代谢性碱中毒。如果是一种酸中毒与一种碱中毒合并存在,使 pH 向相反方向移动时,称为酸碱混合型或相消性酸碱平衡紊乱。如呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒、代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒、代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒。

(一) 酸碱一致型

1. 呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒

(1) 原因:常见于严重的通气障碍引起呼吸性酸中毒,同时因持续缺氧而发生代谢性酸中毒,为临床上常见的一种混合型酸碱平衡紊乱类型。例如:心跳和呼吸骤停、慢性阻塞性疾患合并心力衰竭或休克;糖尿病酮症酸中毒患者因肺部感染引起呼吸衰竭。

(2) 特点:由于呼吸性和代谢性因素指标均向酸性方面变化,因此 HCO_3^- 减少时呼吸不能代偿, PaCO_2 增多时,肾也不能代偿,两者不能相互代偿,呈严重失代偿状态,pH 明显降低,并形成恶性循环,患者 SB、AB 及 BB 均降低、 $\text{AB} > \text{SB}$ 、血浆 K^+ 浓度升高,AG 增大。

2. 代谢性碱中毒合并呼吸性碱中毒

(1) 原因:常见高热伴呕吐患者,高热可引起通气过度,出现呼吸性碱中毒,又因呕吐,大量胃液丢失而出现代谢性碱中毒;肝功能衰竭、败血症和严重创伤的患者分别因高血氨、细菌毒素和疼痛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) 特点:因呼吸性和代谢性因素指标均向碱性方面变化, PaCO_2 降低,血浆 HCO_3^- 浓度升高,两者之间看不到相互代偿的关系,病情呈严重失代偿,预后较差。血气指标 SB、AB、BB 均升高, $\text{AB} < \text{SB}$, PaCO_2 降低,pH 明显升高,血浆 K^+ 浓度降低。

(二) 酸碱混合型

1. 呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒

(1) 原因:常见于慢性阻塞性肺疾患的病人引起慢性呼吸性酸中毒,如因呕吐或因心力衰竭而应用大量排钾利尿剂,都可引起 Cl^- 和 K^+ 的丧失而发生代谢性碱中毒。

(2) 特点: PaCO_2 和血浆 HCO_3^- 浓度均升高而且升高的程度均已超出彼此正常代偿范围,AB、SB、BB 均升高,BE 正值加大,pH 变动不大,略偏高或偏低,也可以在正常范围内。

2. 代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒

(1) 原因:可见于糖尿病、肾功能衰竭或感染性休克及心肺疾病等危重病人伴有发热或机械通气过度时;慢性肝病、高血氨并发肾功能衰竭时;水杨酸或乳酸盐中毒、有机酸(水杨酸、酮体、乳酸)生成增多,水杨酸盐刺激呼吸中枢可发生典型的代酸合并呼碱的混合性酸碱平衡紊乱。

(2) 特点: HCO_3^- 和 PaCO_2 均降低,两者不能相互代偿,均小于代偿的最低值,pH 变动不大,甚至在正常范围。

3. 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒

(1) 原因:常见于尿毒症或糖尿病病人因频繁呕吐而大量丢失 H^+ 和 Cl^- ;严重胃肠炎时呕吐加重严重腹泻并伴有低钾和脱水的病人。

(2) 特点:由于导致血浆 HCO_3^- 升高和降低的原因同时存在,彼此相互抵消,常使血浆 HCO_3^- 及血液 pH 在正常范围内, PaCO_2 也常在正常范围内或略高略低变动。对 AG 增高性的代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒时,测量 AG 值对诊断该型有重要意义,若为单纯型代谢性酸中毒,AG 增大部分应与 HCO_3^- 减少部分相等。但 AG 正常型代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒则无法用 AG 及血气分析来诊断,需结合病史全面分析。

二、三重性混合性酸碱平衡紊乱

由于同一病人不可能同时存在呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒,因此三重酸碱平衡紊乱只存

在两种类型。

1. 呼吸性酸中毒合并 AG 增高性代谢性酸中毒和代谢性碱中毒 该型的特点是 PaCO_2 明显增高, $\text{AG} > 16 \text{ mmol/L}$, HCO_3^- 一般也升高, Cl^- 明显降低。

2. 呼吸性碱中毒合并 AG 增高性代谢性酸中毒和代谢性碱中毒 该型的特点是 PaCO_2 降低, $\text{AG} > 16 \text{ mmol/L}$, HCO_3^- 可高可低, Cl^- 一般低于正常。

三重性混合性酸碱失衡比较复杂, 必须在充分了解原发病情的基础上, 结合实验室检查进行综合分析后才能得出正确结论。

第五节 分析判断酸碱平衡紊乱的方法 及其病理生理基础

患者的病史和临床表现为判断酸碱平衡紊乱提供了重要线索, 血气检测结果是判断酸碱平衡紊乱的类型的决定性依据, 血清电解质检查也是有价值的参考资料, 计算 AG 值有助于区别单纯性代谢性酸中毒的类型, 以及诊断混合型酸碱平衡紊乱。

一、单纯型酸碱平衡紊乱的判断

单纯型酸碱平衡紊乱主要靠血气分析诊断, 通过血气分析测得 Henderson-Hasselbalch 方程式中三个变量的关系, 分析后可发现如下规律:

1. 根据 pH 或 H^+ 的变化, 可判断是酸中毒还是碱中毒 凡 $\text{pH} < 7.35$ 则为酸中毒; 凡 $\text{pH} > 7.45$, 则为碱中毒。

2. 根据病史和原发性紊乱可判断为呼吸性还是代谢性紊乱

如原发 $\text{PaCO}_2 \uparrow$ 引起 $\text{pH} \downarrow$ 称为呼吸性酸中毒。

如原发 $\text{PaCO}_2 \downarrow$, 引起 $\text{pH} \uparrow$ 称为呼吸性碱中毒。

如原发 $\text{HCO}_3^- \downarrow$, 引起 $\text{pH} \downarrow$ 称为代谢性酸中毒。

如原发 $\text{HCO}_3^- \uparrow$ 引起 $\text{pH} \uparrow$ 称为代谢性碱中毒。

各种单纯性的酸碱平衡紊乱的发病环节及检测指标的变化见表 4-5。

表 4-5 各型酸碱平衡紊乱发病环节及检测指标的变化的比较

	代谢性酸中毒	呼吸性酸中毒	代谢性碱中毒	呼吸性碱中毒
原因	酸潴留或碱丧失	通气不足	碱潴留或酸丧失	通气过度
原发环节	$\text{H}^+ \uparrow / \text{NaHCO}_3 \downarrow$	$\text{H}_2\text{CO}_3 \uparrow$	$\text{H}^+ \downarrow / \text{NaHCO}_3 \uparrow$	$\text{H}_2\text{CO}_3 \downarrow$
	$\frac{[\text{NaHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \downarrow \left(\leq \frac{20}{1} \right)$		$\frac{[\text{NaHCO}_3]}{[\text{H}_2\text{CO}_3]} \uparrow \left(\geq \frac{20}{1} \right)$	
血浆 pH	正常或 \downarrow		正常或 \uparrow	
PaCO_2	\downarrow	$\uparrow \uparrow$	\uparrow	$\downarrow \downarrow$
HCO_3^-	$\downarrow \downarrow$	\uparrow (慢性)	$\uparrow \uparrow$	\downarrow (慢性)
尿液 pH	\downarrow 或 \uparrow		\uparrow 或 \downarrow	

3. 根据代偿情况可判断为单一性酸碱平衡紊乱还是混合性酸碱平衡紊乱 代偿的规律是代谢性酸碱平衡紊乱主要靠肺代偿, 而呼吸性酸碱平衡紊乱主要靠肾代偿, 单一性酸碱平衡紊乱继发性代偿变化与原发性紊乱同向, 但继发性代偿变化一定小于原发性平衡紊乱, 其代偿公式见表 4-6。

表 4-6 常用单纯型酸碱失衡的预计代偿公式

原发失衡	原发性变化	继发性代偿	预计代偿公式	代偿时限	代偿极限
代谢性酸中毒	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$\Delta \text{PaCO}_2 \downarrow = 1.2 \Delta [\text{HCO}_3^-] \pm 2$	12 ~ 24 小时	10mmHg
代谢性碱中毒	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$\Delta \text{PaCO}_2 \uparrow = 0.7 \Delta [\text{HCO}_3^-] \pm 5$	12 ~ 24 小时	55mmHg
呼吸性酸中毒	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$			
急性:			$\Delta [\text{HCO}_3^-] \uparrow = 0.1 \Delta \text{PaCO}_2 \pm 1.5$	几分钟	30mmol/L
慢性:			$\Delta [\text{HCO}_3^-] \uparrow = 0.35 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 3$	3 ~ 5 天	42 ~ 45mmol/L
呼吸性碱中毒	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$			
急性:			$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.2 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	几分钟	18mmol/L
慢性:			$\Delta [\text{HCO}_3^-] = 0.5 \times \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	3 ~ 5 天	12 ~ 15mmol/L

注:①有“ Δ ”者为变化值,无“ Δ ”表示绝对值。②代偿极限:指单纯型酸碱失衡代偿所能达到的最小值或最大值。③代偿时限:指体内达到最大代偿反应所需的时间

二、混合型酸碱平衡紊乱的判断

在酸碱平衡紊乱时,机体的代偿调节有一定的规律性,即有一定的方向性、有一定的代偿范围(代偿预计值)和代偿的最大限度。符合规律者为单纯型酸碱平衡紊乱,不符合规律者为混合型酸碱平衡紊乱。

(一) 代偿调节的方向性

1. PaCO_2 与 HCO_3^- 变化方向相反者为酸碱一致型混合型酸碱平衡紊乱 在两种酸中毒并存或两种碱中毒并存的酸碱一致型酸碱平衡紊乱,除 pH 发生显著变化外, PaCO_2 与 HCO_3^- 的变化方向一定是相反的。例如心跳呼吸骤停时,呼吸停止使 PaCO_2 急剧升高,引起呼吸性酸中毒,而代谢紊乱引起的乳酸堆积,使 HCO_3^- 明显减少,引起代谢性酸中毒。因此,发现患者 PaCO_2 与 HCO_3^- 呈相反方向变化时,应考虑为酸碱一致型酸碱平衡紊乱。

2. PaCO_2 与 HCO_3^- 变化方向一致者为酸碱混合型酸碱平衡紊乱 一种酸中毒与一种碱中毒并存的酸碱混合型酸碱平衡紊乱, PaCO_2 与 HCO_3^- 的变化方向也是一致的。例如,在呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒患者,因肺通气功能障碍使 PaCO_2 原发性升高,通过肾的调节, HCO_3^- 代偿性升高,此时,如使用利尿剂不当或出现呕吐,血 HCO_3^- 亦有原发性升高,较易出现呼吸性酸中毒合并代谢性碱中毒。患者 PaCO_2 与 HCO_3^- 浓度均明显升高,而 pH 无显著变化。此时,单靠 pH、病史及 PaCO_2 与 HCO_3^- 的变化方向已难以区别患者是单纯型酸碱平衡紊乱,还是酸碱混合型酸碱平衡紊乱,需要从代偿预计值和代偿限度来进一步分析判断。

(二) 代偿预计值和代偿限度

代偿公式亦是简便有效地区别单纯型与混合型酸碱平衡紊乱的手段。单纯型酸碱平衡紊乱时,机体的代偿变化应在一个适宜的范围内,如超过代偿范围即为混合型酸碱平衡紊乱。例如,一名肾功能衰竭患者因无尿放置了导尿管,两天后出现低血压和发热,尿中含有大量的白细胞和细菌。血气检查为:pH 7.32、 PaCO_2 20mmHg、 $[\text{HCO}_3^-]$ 10mmol/L。该患者为肾功能衰竭继发尿路感染,分析其酸碱平衡紊乱的类型。从血气变化看,pH 降低, PaCO_2 与 HCO_3^- 浓度均降低。pH 7.32 表明为酸中毒,引起 pH 降低的原发因素可以是 PaCO_2 升高或 HCO_3^- 浓度降低。该患者有肾功能衰竭及 HCO_3^- 浓度降低,故可以判断是代谢性酸中毒。是否存在混合型酸碱平衡紊乱呢?根据单纯型酸碱平衡紊乱的代偿公式, $[\text{HCO}_3^-]$ 每降低 1mmol/L, PaCO_2 降低 1.2mmHg。该患者 $[\text{HCO}_3^-]$ 降低 $24 - 10 = 14\text{mmol/L}$, PaCO_2 应降低 $14 \times 1.2 = 16.8 \pm 2\text{mmHg}$,患者若是单纯型代谢

性酸中毒,其 PaCO_2 应为 $(40 - 16.8) \pm 2 = 21.2 \sim 25.2 \text{ mmHg}$,此患者 PaCO_2 为 20 mmHg ,低于代偿预计值,表明患者是代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒,为混合型酸碱平衡紊乱。

机体对单纯型酸碱平衡紊乱的代偿能力并不是无限的,会受到多种因素的综合制约。例如,代谢性碱中毒时,代偿性呼吸抑制使 PaCO_2 升高,但 PaCO_2 升高到一定程度,如 55 mmHg (7.3 kPa) 就不再上升,这是因为升高的 PaCO_2 和缺氧会刺激呼吸中枢,维持一定的肺通气量。因此,在单纯型酸碱平衡紊乱时,机体的代偿反应不会超过代偿限值。

(三) 以 AG 值判断代谢性酸中毒的类型及混合型酸碱平衡紊乱

AG 值是区分代谢性酸中毒类型的标志,也是判断单纯型或混合型酸碱平衡紊乱的重要指标。在病情较为复杂的患者,计算 AG 值能将潜在的代谢性酸中毒显露出来。例如,某肺心病、呼吸衰竭合并肺性脑病患者,用利尿剂、激素等治疗,血气及电解质检查为: $\text{pH} 7.43$, $\text{PaCO}_2 61 \text{ mmHg}$, $[\text{HCO}_3^-] 38 \text{ mmol/L}$, $[\text{Na}^+] 140 \text{ mmol/L}$, $[\text{Cl}^-] 74 \text{ mmol/L}$, $[\text{K}^+] 3.5 \text{ mmol/L}$ 。该患者 PaCO_2 原发性增高,为慢性呼吸性酸中毒,计算 $[\text{HCO}_3^-]$ 代偿预计值应为 $31.4 \pm 3 \text{ mmol/L}$,实测值为 38 mmol/L 。表示有代谢性碱中毒存在。计算 AG 值, $\text{AG} = 140 - 38 - 74 = 28$,明显升高,提示患者还有代谢性酸中毒存在,故该患者为三重性酸碱平衡紊乱。

三、酸 碱 图

酸碱图(acid-base map)是各种不同酸碱平衡紊乱时动脉血 pH (或 H^+)、 PaCO_2 及 HCO_3^- 浓度三个变量关系的相关坐标图,为酸碱平衡的正确诊断提供简便手段,图 4-9 纵坐标代表 PaCO_2 ,横坐标代表 pH (或 H^+),根据这两项参数可查出中线的 HCO_3^- 值,并判断单纯性或双重性酸碱紊乱。单纯型酸碱平衡紊乱落在其相应的线区内;线区外为呼吸性和代谢性混合型酸碱平衡紊乱。

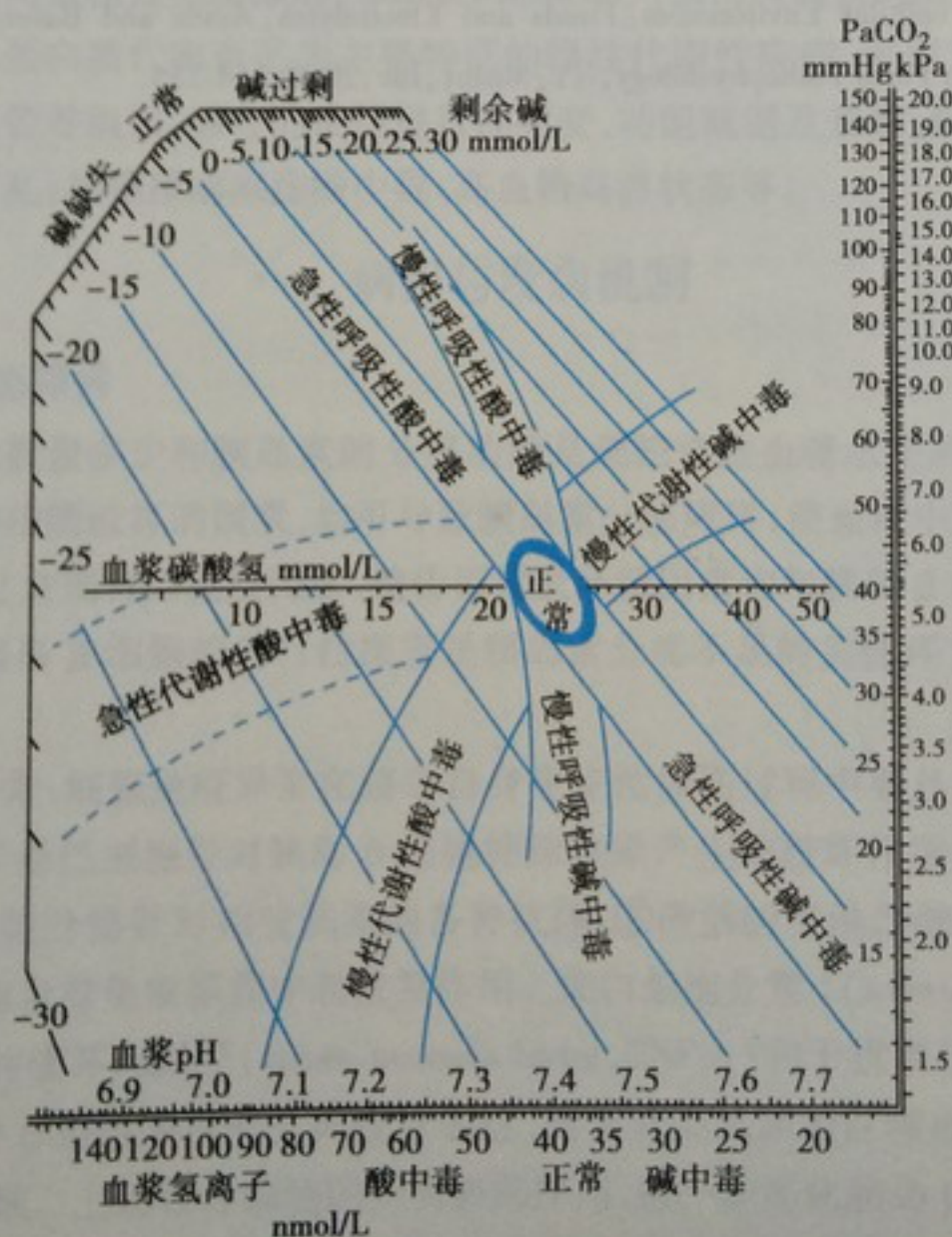


图 4-9 各种类型酸碱平衡紊乱时血浆 pH 、 PaCO_2 及 HCO_3^- 变化

人体中的糖具有极重要的生理功能,它不仅是机体的主要能量来源,也是结构物质的重要组成部分。在正常情况下,机体的内在调节系统能够保持糖代谢处于平衡状态,使血糖浓度的变化局限在一定的生理范围内($3.89 \sim 6.11 \text{ mmol/L}$)。机体调节糖代谢的内分泌激素中,胰岛 β 细胞分泌的胰岛素是体内唯一的降血糖激素,它能增强靶细胞对葡萄糖的摄取利用,同时促进糖原、脂肪、蛋白质合成;胰高血糖素、肾上腺素、糖皮质激素和生长激素等均能使血糖水平升高。当机体发生糖代谢紊乱时,可出现高血糖症(血糖浓度过高)或低血糖症(血糖浓度过低)。测定空腹血糖和尿糖是反映体内糖代谢状态的常用指标。

第一节 高血糖症

高血糖症(hyperglycemia)指空腹时血糖水平高于 6.9 mmol/L (125 mg/dl)。当血糖高于其肾阈值 9.0 mmol/L (160 mg/dl)时,则出现尿糖。

在某些生理情况下,有可能发生暂时性的高血糖及尿糖,如情绪激动致交感神经系统兴奋和肾上腺素等分泌增加,血糖浓度升高,出现情感性尿糖;或一次性摄入大量糖,致血糖迅速升高,出现饮食性尿糖。生理情况下的暂时性高血糖及尿糖,空腹血糖均属正常,并无更多的临床意义。临床上常见的高血糖症是糖尿病(diabetes mellitus),系由胰岛素绝对或相对不足,或利用低下引起的以糖、脂、蛋白质代谢紊乱为主要特征的慢性代谢性疾病,可引发多系统损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织、器官的慢性进行性病变、功能减退及衰竭;病情严重或应激时可发生急性严重代谢紊乱,如糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态等。

一、病因与发病机制

(一) 胰岛素分泌障碍

胰岛 β 细胞群的数量多少和胰岛素的分泌功能是调控稳定血糖水平的基本条件。任何引起胰岛 β 细胞结构和功能破坏的因素,均可导致胰岛素分泌障碍,使血液中胰岛素含量降低,出现高血糖症。目前,已发现自身免疫因素、遗传因素及环境因素均与胰岛 β 细胞的损害有关。

1. 免疫因素 胰岛 β 细胞的进行性损害是胰岛素分泌不足的关键环节,其中90%是由细胞免疫介导的。

(1) 细胞免疫异常:细胞免疫异常在胰岛自身免疫性损伤过程中更显重要,可能的作用包括:①介导细胞毒性T淋巴细胞针对胰岛 β 细胞特殊抗原产生的破坏作用;②激活的T淋巴细胞使辅助性T淋巴细胞分泌针对相应抗原的各种抗体;③激活的T淋巴细胞、巨噬细胞释放多种细胞因子,在 β 细胞自身免疫损伤中起重要作用。如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)能抑制 β 细胞分泌胰岛素。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)和干扰素(interferon, IFN)- γ 二者的共同作用,可诱导 β 细胞表面的II类抗原表达,具有II类抗原的巨噬细胞也称为 β 细胞自身组分的抗原呈递细胞。上述各种细胞因子的协同作用,进一步恶化胰岛 β 细胞自身免疫性损伤、并放大破坏性的炎症反应。

(2) 自身抗体形成:胰岛细胞自身抗体的产生与 β 细胞的损伤有关。其中起主要作用的抗体包括抗胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA)、胰岛素自身抗体(autoantibody to insulin, IAA)、抗谷氨酸脱羧酶抗体(antibody to glutamic acid decarboxylase, GADA)、抗酪氨酸磷酸酶抗体(anti-

body to tyrosine phosphatases, IA-2) 等, 这些抗体可作为胰岛 β 细胞自身免疫损伤的标志物。其可能机制为多种因素导致抗原错误提呈至辅助性 T 细胞 (T helper cells, THcell), 产生针对 β 细胞的特异性抗体, 大量的胰岛 β 细胞出现自身免疫性损伤破坏。

(3) 胰岛 β 细胞凋亡: 除自身免疫性损害造成的胰岛 β 细胞坏死外, 各种细胞因子或其他介质的直接或间接作用引起 β 细胞凋亡也占有重要地位。如细胞因子 IL-1 β 、INF- α 、IFN- γ 可以通过诱导 β 细胞凋亡而损害胰岛 β 细胞, 其作用途径有: ① INF- α 和 IFN- γ 通过诱导胰岛 β 细胞一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) mRNA 表达来增加 NO 产生, 引起胰岛 β 细胞 DNA 链断裂; INF- α 增强 IL-1 β 诱导的 NO 释放, 表示某些细胞因子在诱导胰岛 β 细胞凋亡的过程中具有协同作用; ② 磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2) 的激活可能与诱导胰岛 β 细胞凋亡有关; ③ 通过 Fas-FasL 途径: Fas (CD95 受体) 及 FasL (CD95 配体) 属肿瘤坏死因子受体家族成员, 是具有多效性的跨膜蛋白。Fas 与 FasL 及相关调控因子组成 Fas 系统, 在传递细胞凋亡信号、发挥免疫监控中起重要作用。FasL 阳性浸润的 T 淋巴细胞通过释放 IL-1 β , 诱导胰岛 β 细胞表达 Fas, 引起胰岛 β 细胞凋亡。

2. 遗传因素 在胰岛素分泌障碍发生中, 遗传易感性可能起重要作用, 某些相关的基因突变可促发或加重胰岛 β 细胞自身免疫性损伤过程。

(1) 组织相容性抗原基因: 位于 6 号染色体上的组织相容性抗原 (histocompatibility antigen, HLA) 基因对胰岛素分泌障碍具有促进作用。HLA-I 类分子由 HLA-A、HLA-B 和 HLA-C 基因编码, 表达于绝大多数有核细胞, 而 HLA-II 类分子由 HLA-DP、HLA-DQ 和 HLA-DR 基因编码, 主要表达于抗原递呈细胞, 如巨噬细胞、树突细胞等, 此二类分子的主要功能是向 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞递呈已处理成为肽段的抗原。现已明确, HLA-DQ β 链和 HLA-DQ α 链等位基因对胰岛 β 细胞免疫损伤的易感性有决定性作用, 其作用机制分别与 57 位和 52 位的氨基酸种类影响抗原表位与抗原的结合力有关。胰岛 β 细胞免疫耐受性 (immune tolerance) 的选择性丧失, 可使其易于受到环境因素与特殊细胞膜抗原的相互作用的影响, 进而发生自身免疫性损伤。目前认为, 最高危性的基因型是 DR3/4 DQB1 * 0302/DQB1 * 0201。I 型糖尿病的患者中大约 65% 的患者有 DR3/DR4 的表达, 而 DQ 基因作为 DR 基因的等位基因表达频率亦有增加。

(2) 细胞毒性 T 淋巴细胞相关性抗原 4 基因 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4): 该基因位于人类染色体 2q33, 它编码 T 细胞表面的一个受体, 参与控制 T 细胞增生和调节 T 细胞凋亡。该受体位于特异性 T 淋巴细胞表面, 参与了多种 T 细胞介导的自身免疫紊乱。CTLA-4 基因外显子 1 第 49 位存在 A/G 的多态性。CTLA-4 49/G 与高滴度的谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA)、残存 β 细胞功能及 HLA-DRB1 的存在相关联。独立于年龄及 HLA-DQ 基因之外, CTLA-4 49/A 的多态性表达, 可以激活各种 T 淋巴细胞, 导致胰岛 β 细胞自身免疫反应性破坏。

(3) 叉头蛋白 3 基因: 叉头蛋白 (forkhead helix box, Fox) 是调控多种基因表达的转录因子家族, 其中的成员之一 FoxP3 主要表达于 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞, 参与体内免疫系统的调节, 尤其可影响 CD4⁺CD25⁺ T 细胞的发育和功能。CD4⁺CD25⁺ T 细胞通过对效应细胞的抑制作用, 可以诱导自身耐受, 在防止发生自身免疫反应中有重要作用。叉头蛋白 3 基因表达异常, CD4⁺CD25⁺Treg 细胞减少, 不足以维持自身免疫耐受, 经由 T 细胞介导可引起胰岛 β 细胞选择性破坏。临床上可见因叉头蛋白 3 基因突变所导致的 X 染色体连锁的多发性内分泌腺疾病, 带有该突变基因的新生儿在出生几天内就可发生 1 型糖尿病。外源性刺激使叉头蛋白 3 基因高表达后, 胰岛内调节性 T 细胞数目增多, 糖尿病的发生延迟。

(4) 胸腺胰岛素基因表达: 位于 8 号染色体上的胰岛素启动区内的糖尿病易感基因, 影响胸腺中胰岛素基因表达, 从而影响胸腺对胰岛素反应性 T 细胞的选择。

由于遗传异质性是显而易见的, 与 HLA 相关的胰岛 β 细胞破坏的易感性可能不是任何单一 HLA-2 基因所能决定的, 胰岛 β 细胞损伤与特异性 HLA-2 的联系, 说明自体免疫过程中涉及

CD4+T 细胞。在把抗原肽向 CD4+T 细胞呈送,以及胸腺中 CD4+T 细胞所有组分的选择过程中,这些遗传物质都是至关重要的。

3. 环境因素 胰岛 β 细胞破坏的有关环境因素主要有病毒、化学因素、饮食因素等,以病毒感染最为重要。

(1) 病毒感染:已发现柯萨奇 B4 病毒、巨细胞病毒、腮腺炎病毒、肝炎病毒、风疹病毒等与胰岛 β 细胞损伤有关。其机制可能是:①病毒直接破坏 β 细胞,并在病毒损伤 β 细胞后激发自身免疫反应,使 β 细胞进一步损伤;②病毒作用于免疫系统,诱发自身免疫反应。其机制可能与病毒抗原和宿主抗原决定簇的结构存在相同或相似序列有关;③分子模拟作用使胰岛细胞失去免疫耐受,或刺激调节性 T 细胞及效应性 T 细胞,引发胰岛 β 细胞的自身免疫反应。遗传因素可能广泛参与发病,使胰岛 β 细胞或免疫系统易受病毒侵袭,或使免疫系统对病毒感染产生有害的应答反应。

(2) 化学损伤:对胰岛 β 细胞有毒性作用的化学物质或药物,如四氧嘧啶、喷他脒,可分别通过对胰岛细胞的直接毒性作用,选择性使胰岛 β 细胞快速破坏;或通过化学物质中的-SH 基因直接导致胰岛 β 细胞溶解,并可诱导胰岛 β 细胞产生自身免疫反应,导致胰岛 β 细胞进一步损伤。

(3) 饮食因素:针对携带 HLA DQ/DR 易感基因的敏感个体。例如牛奶蛋白与胰岛 β 细胞表面的某些抗原相似,可以通过“分子模拟机制”,即当抗原决定簇相似而又不完全相同时,诱发交叉免疫反应,出现胰岛 β 细胞的自身免疫性损害。

在遗传因素的控制和环境因素的影响下,机体胰岛 β 细胞发生的自身免疫性炎症反应和进行性损害,是导致血液中胰岛素含量绝对降低的中心发病环节。

(二) 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance)是指胰岛素作用的靶组织和靶器官(主要是肝脏、肌肉和脂肪组织)对胰岛素生物作用的敏感性降低,可引起高血糖症,而血液中胰岛素含量可正常或高于正常。胰岛素抵抗的发病与遗传缺陷高度相关,根据这种缺陷相对于胰岛素受体的位置,可分为受体前、受体和受体后三个水平。

1. 受体前缺陷 主要指胰岛 β 细胞分泌的胰岛素生物活性下降,失去对受体的正常生物作用。

(1) 胰岛素基因突变:胰岛素基因的特异性表达是通过 5'端的转录启动子、增强子及负性调控元件组成的上游调控序列,以及该基因的 5'端顺式作用元件和细胞内反式作用因子(转录因子)的相互作用来实现的,具有十分复杂的网络式调控体系。其中任何环节出现障碍,如胰岛素基因点突变,可引起一级结构的改变,C 肽裂解点的氨基酸不正常,可使胰岛素原转变成胰岛素不完全。变异胰岛素与受体的结合能力或生物活性降低,如 Chicago 胰岛素(Phe B25 Leu)、Los Angeles 胰岛素(Phe B24 Ser)、Wakayama 胰岛素(Val A3 Leu)、Providence 胰岛素(His B10 Asp)以及 Tokyo 胰岛素原(Arg 65 His)。

(2) 胰岛素抗体形成:根据抗原的来源分为内源性抗体和外源性抗体。内源性胰岛素抗体(insulin antibody)可能系胰岛 β 细胞破坏所产生,对胰岛素生物活性有抑制作用。外源性胰岛素抗体仅出现于接受过胰岛素治疗的患者,与胰岛素制剂的纯度有关。

2. 受体缺陷 是指细胞膜上的胰岛素受体功能下降,或者数量减少,胰岛素不能与其受体正常结合,使胰岛素不能发挥降低血糖的作用。

(1) 胰岛素受体异常:具有高度特异性的胰岛素受体(insulin receptor, IR)的合成很复杂,包括基因转录、翻译、翻译后修饰、成熟的受体向细胞膜的转运及插入并穿越细胞膜。现已发现,受体异常多由胰岛素受体基因(insulin receptor gene, IRG)突变所致。位于 19 号染色体短臂末端的胰岛素受体基因可有 65 种突变位点,包括错义和无义突变、插入和缺失突变以及复合重

排等,可导致受体的结构或功能异常,出现受体数量减少或活性下降。可见于特殊类型的胰岛素抵抗综合征的患者。

(2) 胰岛素受体抗体形成:1975年 Flier 等在研究合并黑色棘皮症的胰岛素抵抗综合征患者时发现存在胰岛素受体抗体(insulin receptor antibodies, IRA)。此抗体可与机体细胞膜上的胰岛素受体结合,可竞争性抑制胰岛素与其受体的结合。

3. 受体后缺陷 胰岛素与靶细胞受体结合后,信号向细胞内传递所引起的一系列代谢过程属胰岛素受体的“下游事件”。在胰岛素敏感的组织细胞胞质内存在二种胰岛素受体底物——IRS-1 和 IRS-2,它们是传递胰岛素各种生物作用的信号蛋白。当胰岛素受体与胰岛素结合后,激活 β 亚单位上的酪氨酸蛋白激酶,并使酪氨酸残基磷酸化,从而导致 β 亚单位活化,并与近膜区的 IRS-1 结合,引起后者多个酪氨酸残基磷酸化,进而 IRS-1 能与细胞内某些靶蛋白结合,并使之激活,如激活多种蛋白激酶以及与糖、脂肪和蛋白质代谢有关的酶系,调节细胞的代谢与生长。胰岛素信号转导途径的异常在胰岛素抵抗发生中占有主要的地位(图 5-1)。例如,2 型糖尿病的致病因素是由于受体后缺陷引起,而与胰岛素受体基因突变无关。

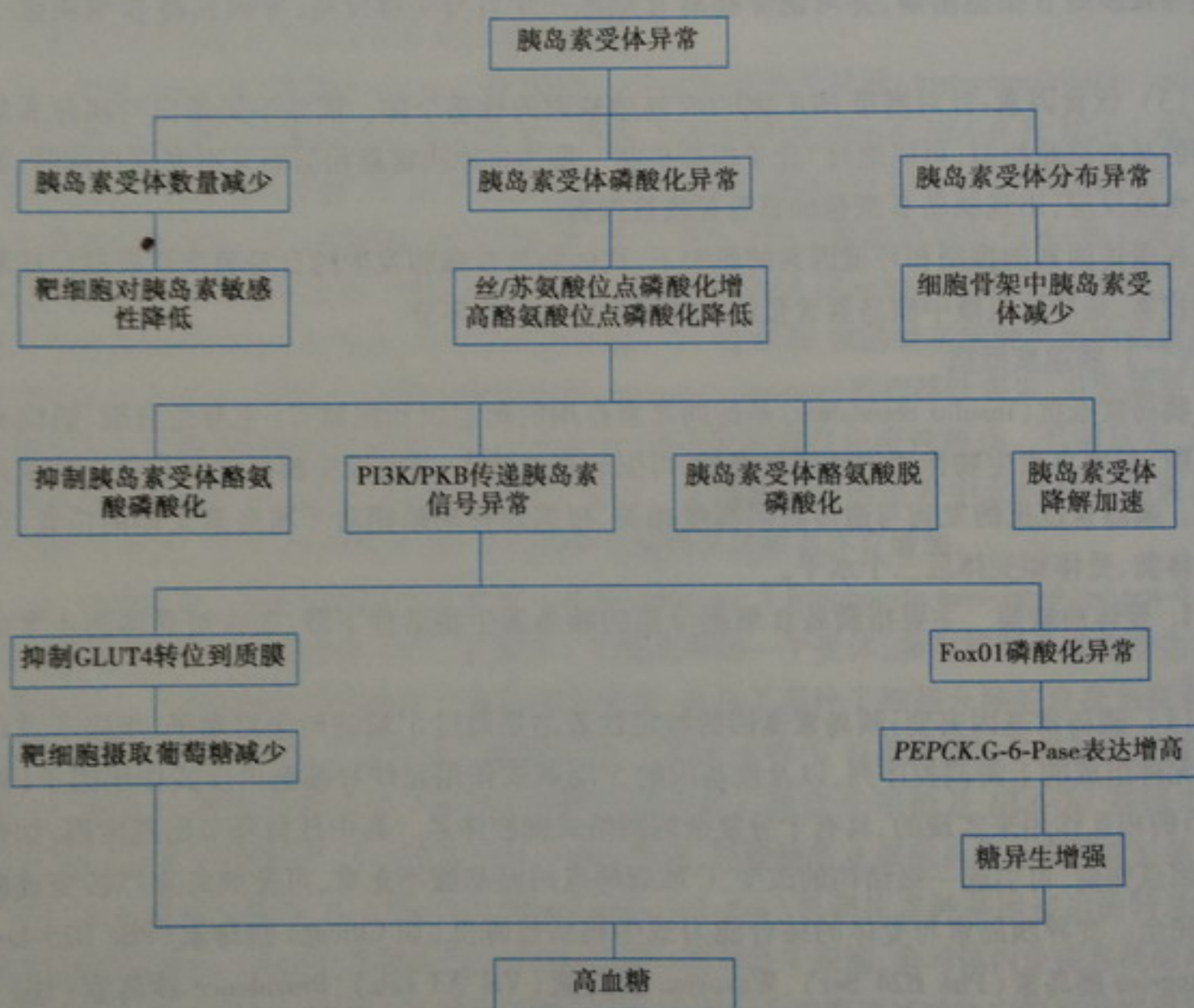


图 5-1 胰岛素信号转导途径异常

胰岛素信号转导途径已知至少有两条,其中主要通过磷酸肌醇 3-激酶(phosphoinositol 3-kinase, PI3K)转导途径介导其代谢调节作用,可大致分为 4 个步骤:①胰岛素经血循环到达相应靶细胞表面,与胰岛素受体的 α 亚基结合,同时使 β 亚基在酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK)的作用下产生受体的磷酸化;②受体磷酸化后,其磷酸激酶可使胰岛素受体底物-1(insulin receptor substrate-1, IRS-1)磷酸化并使其激活;③IRS-1 上磷酸化的酪氨酸与含有 SH2 结构域(Src homology domain 2, SH2)的信号分子 PI3K 结合,依次激活信号转导通路下游的多个信号分子;④通过蛋白激酶、磷酸酶的级联反应发挥胰岛素的生理学效应,如刺激葡萄糖转运体 4(glucose transporter 4, GLUT4)转位,促进细胞对葡萄糖的摄取,刺激糖原合酶,调节糖原合成的

一系列反应。目前发现,胰岛素信号转导异常主要发生在其中的 IRS 家族、PI3K、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)、糖原合酶激酶-3 (glycogen synthase kinase-3, GSK-3) 以及 GLUT4 水平。

(1) 胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate, IRS) 基因变异: IRS 属于细胞质中的适配蛋白, 主要连接受体等多种效应分子, 介导细胞 (包括胰岛 β 细胞和外周靶细胞) 对胰岛素等信号因子的反应, 是胰岛素信号转导过程中的主要成员。IRS 蛋白的不正常降解、磷酸化异常以及在细胞内的分布异常是导致胰岛素信号转导减弱和胰岛素抵抗形成的主要机制之一。

1) IRS 降解异常: IRS 蛋白含量下降使参与胰岛素信号转导的 IRS 蛋白数量下降, 进而影响胰岛素信号的传递, 减弱靶细胞对胰岛素的敏感性。IRS 蛋白水平的下降与蛋白酶对 IRS 蛋白的不正常降解有关。

2) IRS 磷酸化异常: IRS 磷酸化异常主要包括 IRS 丝氨酸/苏氨酸位点磷酸化水平异常增高和 IRS 酪氨酸位点磷酸化水平的降低。IRS 的丝氨酸/苏氨酸磷酸化异常可通过以下方面影响胰岛素信号转导: ①阻碍 IRS 酪氨酸磷酸化, 降低 IRS 蛋白的酪氨酸磷酸化水平; ②PI3K 激活其下游底物的能力下降, 继而影响胰岛素信号经 PI3K/PKB 途径向下游的传递; ③加速 IRS 的降解; ④磷酸酪氨酸磷酸酶 (protein tyrosine phosphatase, PTPase) 在肌肉或脂肪组织中的表达或活性升高, 导致 IRS 蛋白磷酸化的酪氨酸异常脱磷酸化反应, 影响信号向下游的传递。

3) IRS 分布异常: 一般认为, 细胞内功能分子要行使其应有的功能首先需要正确定位。IRS 定位在细胞骨架上有利于与 IR 结合。体外脂肪细胞经慢性胰岛素刺激后, 细胞骨架中的 IRS 会过多地释放到细胞质中, 致使细胞骨架上的 IRS 酪氨酸磷酸化水平显著降低, 同时募集到细胞骨架上的 PI3K 含量也明显减少; 虽然此时胞质中的 IRS 含量增多, 但其酪氨酸磷酸化水平并未增高, 提示 IRS 在胞质中过度聚集可导致胰岛素抵抗。

(2) PI3K 异常: PI3K 是由 p85 调节亚基和 p110 催化亚基构成的异源二聚体。PI3K 活化后一方面加速含 GLUT4 的囊泡向膜转运并镶嵌在细胞膜上, 调节细胞对葡萄糖的摄取; 另一方面抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK) 和葡萄糖-6-磷酸酶 (glucose-6-phosphatase, G-6-Pase) 的表达, 从而抑制糖异生, 增加葡萄糖利用和糖原合成。PI3K 的表达和 (或) 活性降低, 会使胰岛素信号无法通过 PI3K 通路传递, 导致葡萄糖摄取和糖原合成受阻, 从而出现胰岛素抵抗。IRS 基因变异、游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA)、TNF- α 等均可导致 PI3K 表达和激酶活性降低。

(3) PKB 异常: PKB 是 PI3K 直接的靶蛋白, PKB 一旦被激活, 一方面使 GSK-3 N 端丝氨酸 9 (Ser9) 处磷酸化, 降低 GSK3 活性, 继而促进糖原合成、抑制糖异生; 另一方面 PKB 还能促进 GLUT4 向质膜转位, 增加对葡萄糖的摄取。PKB 表达和 (或) 活性的改变与胰岛素抵抗的形成和发展有密切联系。

生理状态下, 胰岛素、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 等信号分子可通过 PI3K/PKB 途径激活 PKB, 激活的 PKB 可抑制 GSK-3 活性, 从而活化糖原合成酶 (glycogen synthetase, GS), 促进糖原合成。持续高血糖可损害人和大鼠骨骼肌胰岛素刺激的葡萄糖利用和糖原合成, 这一作用可能与 PKB 活性下降有关。激活 PKB 基因的表达可诱导 GLUT4 向质膜转位和增加 GLUT1 水平, 促进 3T3-L1 脂肪细胞对葡萄糖的摄取, 调节葡萄糖的摄取和代谢。

(4) GSK-3 异常: GSK-3 是一种多功能丝氨酸/苏氨酸类激酶, 在基础状态下有活性, 但在胰岛素、EGF、FGF 等信号因子的刺激下, 其丝氨酸位点发生磷酸化而失活, 引起一系列细胞内效应, 即启动糖原合成、促进葡萄糖转运等。在胰岛素抵抗患者的肌肉中 GSK-3 的表达及活性均显著升高。GSK-3 的表达及活性升高与胰岛素抵抗的发生、发展有密切关系。其主要原因是: ①GSK-3 表达及活性异常会使胰岛素诱导的 IRS-1/-2 磷酸化水平异常增高, 促进胰岛素抵抗的形成; ②GSK-3 含量增加或活性升高使糖原合成酶的丝氨酸多位点磷酸化而失活, 从而抑制糖

原合成酶活性,减少糖原合成;③PI3K/PKB 途径异常,使 Fox 家族的成员转录因子 1 (Forkhead transcription factor 1, Fox1) 磷酸化障碍,导致 Fox1 转录因子从细胞核向细胞质的转位减少,致使转录因子活性增高,引起 Fox1 转录因子作用的靶基因 6-磷酸葡萄糖 (glucose-6-phosphate, G-6-P) 和 PEPCK 的表达增高,从而促进糖异生;④GSK-3 对葡萄糖转运也存在调节作用。

(5) GLUT4 异常:肌肉和脂肪细胞对胰岛素刺激的葡萄糖摄取主要是通过对胰岛素敏感的 GLUT4 来进行。GLUT4 存在于特殊的膜结构中,称为 GLUT4 囊泡。基础条件下,大多数的 GLUT4 都被限制在胞内,细胞表面的 GLUT4 很少。在胰岛素刺激下,胰岛素受体酪氨酸磷酸化信号的内传使 IRS-1 磷酸化,从而活化 PI3K,触发富含 GLUT4 的囊泡以胞吐形式由内核体(endosome)经由高尔基复合体向细胞表面转位,因而细胞表面 GLUT4 增多,组织对葡萄糖摄取增加。GLUT4 的表达减少、易位受阻及含 GLUT4 的囊泡不能与细胞膜融合等因素,均与胰岛素抵抗的发生有密切关系。①GLUT4 表达减少:GLUT4 表达减少会使参与易位的 GLUT4 数量减少,导致细胞对糖的摄取与利用发生障碍,表现为胰岛素信号转导减弱并最终导致胰岛素抵抗。②GLUT4 转位障碍:在胰岛素抵抗状态下,GLUT4 的数量并无明显减少,而其易位作用却发生障碍,即 GLUT4 在囊泡内异常聚集,不能正常转移到细胞膜上。肌动蛋白和微管蛋白在 GLUT4 的转位及细胞融合过程中起十分重要的作用。胰岛素刺激后 GLUT4 可由核周移位至胞膜;若破坏微管或微丝可分别抑制胰岛素刺激的葡萄糖转运的 70% 和 50%;若同时破坏二者,则葡萄糖的转运完全被抑制。③GLUT4 活性降低:原因是 GLUT4 蛋白自身结构异常和信息传递至细胞障碍。

综上所述,胰岛素抵抗的发生机制是错综复杂的,涉及多因素的相互作用、相互影响(图 5-2)。胰岛素信号转导障碍则是产生胰岛素抵抗和高血糖症的主要发生机制,也是当今研究的热点。但其中许多机制尚未完全明确,如细胞骨架与胰岛素信号转导关系的研究等。

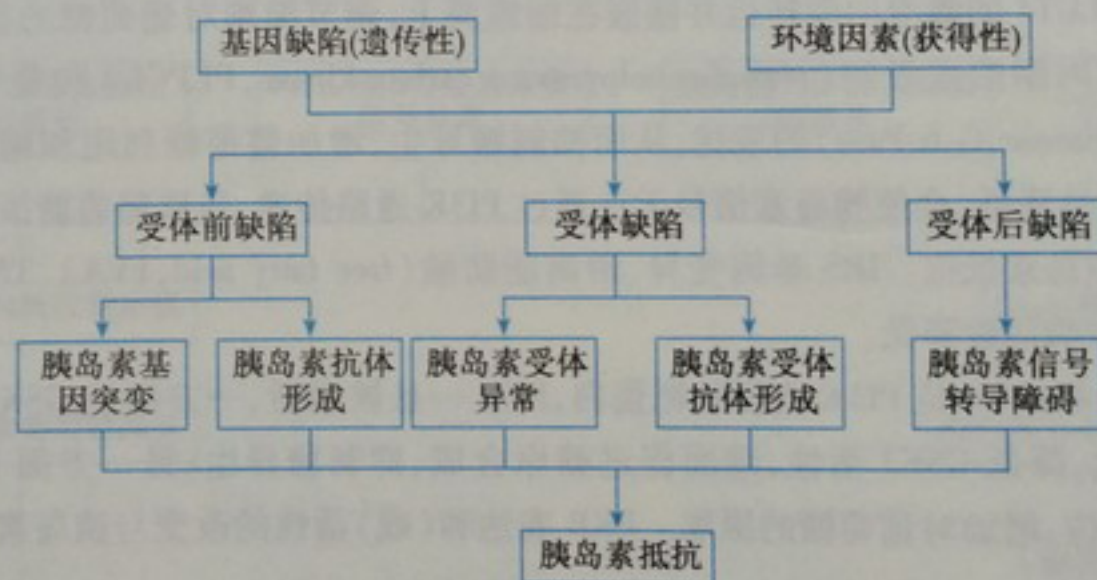


图 5-2 胰岛素抵抗的机制

(三) 胰高血糖素分泌失调

胰高血糖素 (glucagon) 是由胰岛 α 细胞分泌的由 29 个氨基酸残基组成的直链多肽,与胰岛素的作用相拮抗,也是维持血糖稳态的关键性调节激素。血糖浓度是负反馈调节胰高血糖素分泌的主要因素。胰岛素可通过降低血糖而间接促进胰高血糖素分泌,也可通过旁分泌方式,直接作用于邻近 α 细胞,抑制其分泌;交感神经兴奋亦可促进胰高血糖素分泌。高胰高血糖素血症所致的肝葡萄糖生成(糖原分解和糖异生)过多是高血糖发病机制的重要环节。

1. 胰高血糖素分泌的抑制机制受损 胰岛素是抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素的主要因素,胰岛素缺乏造成其通过 IRS-1/PI3K 途径对胰高血糖素分泌的抑制作用减弱。

2. 胰岛 α 细胞对葡萄糖的敏感性下降 长时间的高血糖可降低 α 细胞对血糖的敏感性,导致葡萄糖反馈抑制胰高血糖素分泌的能力下降或丧失。胰高血糖素对进食刺激的反应放大,

其水平异常升高。高血糖可以使 α 细胞产生近似于对血糖无反应的状况,原因可能是预先下调葡萄糖敏感位点。

3. 胰高血糖素对 β 细胞的作用异常 胰高血糖素可以调节 β 细胞的cAMP生成,cAMP可进一步激活肝细胞内的磷酸化酶、脂肪酶及与糖异生有关的酶系,加速糖原分解,脂肪分解及糖异生,同时减少胰岛素分泌。胰高血糖素对 β 细胞的这一刺激作用可能是通过胰高血糖素受体和胰高血糖素样肽1(glucagon like peptide-1, GLP-1)受体的双活化实现的。

4. 胰岛 α 细胞的胰岛素抵抗 糖尿病时高胰岛素血症与高胰高血糖素血症可以同时存在,胰岛素水平的升高并不能抑制胰高血糖素的分泌,提示胰岛 α 细胞存在胰岛素抵抗。 α 细胞胰岛素抵抗是由于胰岛素受体后信号转导通路受损所致,其原因可能与血中的游离脂肪酸增加,脂毒性作用导致细胞的氧化应激反应有关。

(四) 其他因素

1. 肝源性高血糖 肝硬化、急慢性肝炎、脂肪肝等肝脏疾病,可引起糖耐量减退,血糖升高。其主要机制是:①继发性胰岛功能不全;②胰高血糖素灭活减弱,糖代谢的酶系统破坏、功能结构改变,糖吸收、利用障碍;③胰岛素抵抗;④肝病治疗中使用过多的高糖饮食、大量皮质激素和利尿剂的应用等。

2. 肾源性高血糖 尿毒症、肾小球硬化等肾功能严重障碍时,由于对胰岛素有不同程度的抗拒,肝糖原分解增强,同时肾糖阈的改变,也可引起高血糖。

3. 应激性高血糖 主要与体内儿茶酚胺、皮质激素及胰高血糖素分泌增高有关,可见于外科手术、严重感染、大面积创伤、烧伤、大出血、休克等。

4. 内分泌性高血糖 体内除直接参与血糖调控的胰高血糖素外,肾上腺素、糖皮质激素、生长激素等均属胰岛素的拮抗性激素,这些激素水平升高,可明显提高机体的能量代谢水平,可见于肢端肥大症、嗜铬细胞瘤、甲亢、库欣综合征等疾病。

5. 妊娠性高血糖 妊娠时胎盘可产生雌激素、孕酮、催乳素和胎盘生长激素等多种拮抗胰岛素的激素,还能分泌胰岛素酶,加速胰岛素的分解。

6. 药物性高血糖 重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)可明显升高血糖,甚至引起难以控制的高血糖症。使用抗精神病药物治疗的患者,胰岛素抵抗指数上升。免疫抑制剂他克莫司(tacrolimus, FK506)可抑制钙调磷酸酶的活性,驱动蛋白重链的去磷酸化,进而抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌。

7. 其他因素引起的高血糖 肥胖、高脂血症、某些肌病及遗传病、有机磷中毒等,均可引起高血糖。

二、高血糖对机体的影响

(一) 代谢紊乱

1. 渗透性脱水和糖尿 ①高血糖引起细胞外液渗透压增高,水从细胞内转移至细胞外,可导致细胞内液减少,引起细胞脱水。脑细胞脱水可引起高渗性非酮症糖尿病昏迷。②血糖浓度高于肾糖阈,肾小球滤过的葡萄糖多于肾小管重吸收的葡萄糖,葡萄糖在肾小管液中的浓度升高,小管液中的渗透压明显增高,阻止了肾小管对水的重吸收,丢失大量的细胞外液,从而出现渗透性利尿和脱水,临床表现为糖尿、多尿、口渴。

2. 酮症酸中毒 高血糖症时,由于机体不能很好地利用血糖,各组织细胞处于糖和能量的饥饿状态,可引起脂肪分解加速,血中游离脂肪酸增加,酮体生成增加超过了酮体的利用,大量酮体堆积在体内形成酮症,发展为酮症酸中毒和高钾血症(图5-3)。

(二) 多系统损害

高血糖时,血红蛋白两条 β 链N端的缬氨酸可与葡萄糖化合生成糖化血红蛋白。血糖和血

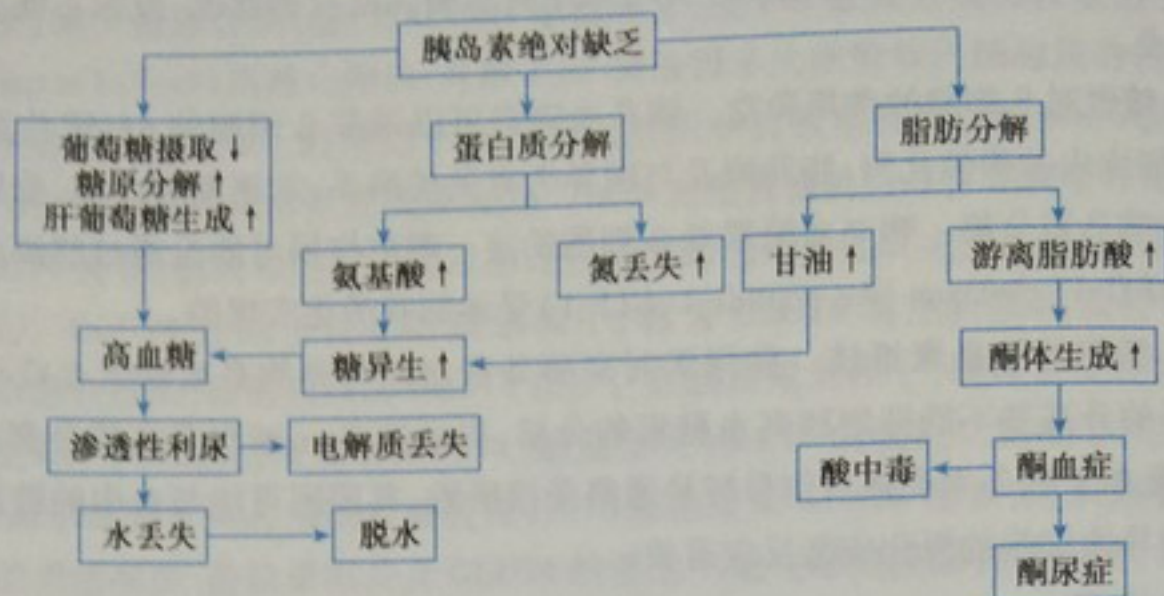


图 5-3 胰岛素缺乏引起的机体代谢紊乱

红蛋白的结合生成糖化血红蛋白是不可逆反应,并与血糖浓度成正比,且保持 120 天左右,所以可以观测到 120 天之前的血糖浓度。糖化血红蛋白测试通常可以反映患者近 8~12 周的血糖控制情况,已成为糖尿病筛选、诊断、血糖控制的有效检测指标。对长期持续的高血糖患者,由于血红蛋白发生糖基化,且组织蛋白也发生非酶糖化,生成糖化终产物。糖化终产物刺激糖、脂及蛋白质,自由基生成增多,引起:①膜脂质过氧化增强;②细胞结构蛋白和酶的巯基氧化形成二硫键;③染色体畸变、核酸碱基改变或 DNA 断裂。最终导致血管内皮细胞损伤,细胞间基质增殖等,引起长期高血糖患者的眼、心、肾、神经等发生并发症。长期的高血糖会使蛋白质发生非酶促糖基化反应,糖化蛋白质与未糖化分子相互结合交联,使分子不断加大,进一步形成大分子的糖化产物。此反应多发生在半寿期较长的蛋白质,如胶原蛋白、晶体蛋白、髓鞘蛋白和弹性硬蛋白等,引起血管基底膜增厚、晶体混浊变性和神经病变等病理变化,导致相应的组织结构变化,是多系统损害的病理基础(图 5-4)。

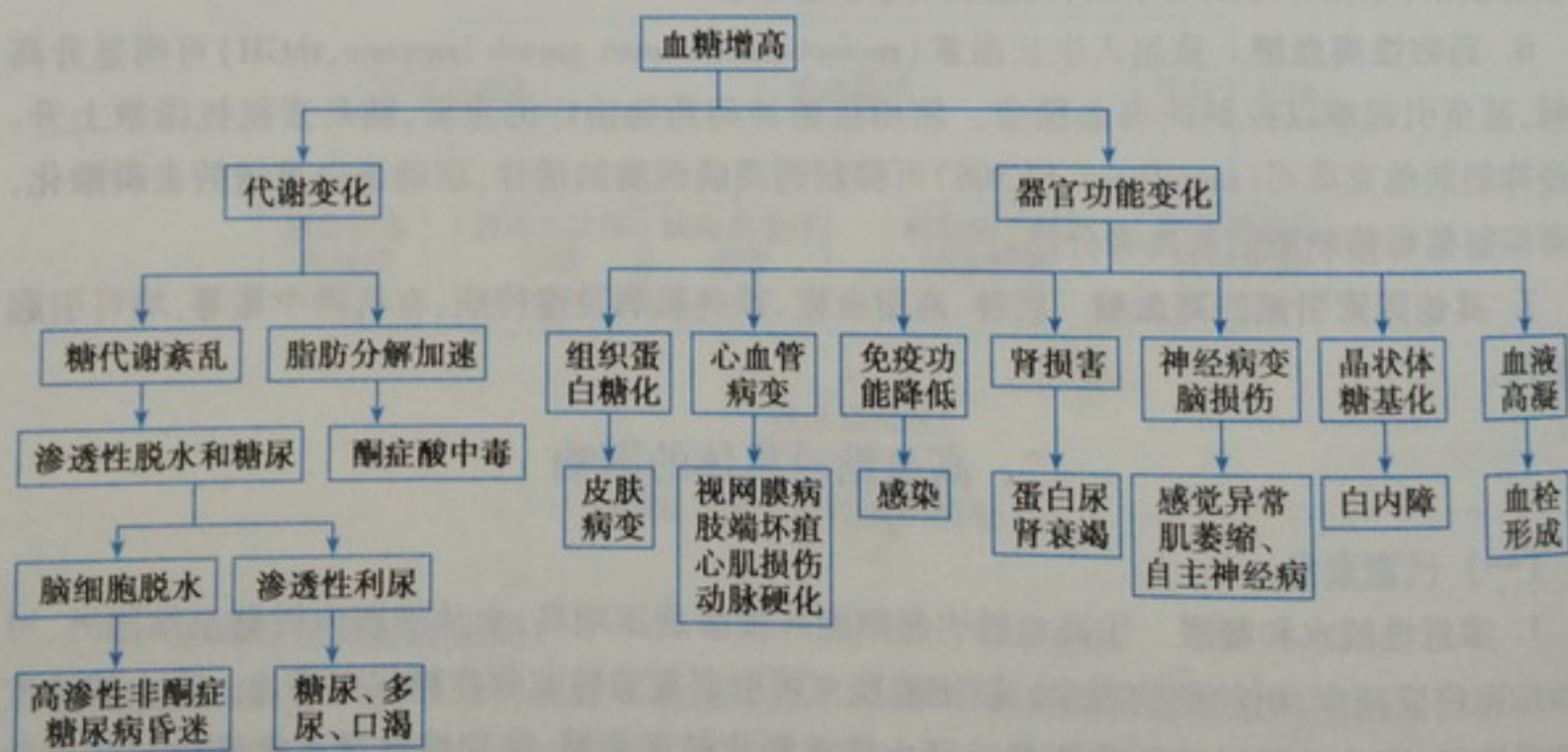


图 5-4 高血糖对机体功能的影响

1. 高血糖对心血管系统的影响 高血糖对心血管系统的影响是多方面的:①急性高血糖可引起心肌细胞凋亡,进而损伤心功能;②高血糖可引起内皮细胞黏附性增加、新血管生成紊乱、血管渗透性增加、炎症反应、血栓形成等,其损害程度与高血糖的峰值成正比关系。高血糖还可通过诱导一氧化氮(nitrogen monoxidum, NO)化学性失活而直接损伤血管内皮细胞功能;③高血糖可以增加血液黏滞度、钠尿肽水平;④高血糖引起血管基底膜增厚。微血管的典型改变是微

循环障碍和微血管基底膜增厚,病变主要表现在视网膜、肾、神经和心肌组织,其中尤以高血糖肾病和视网膜病最为重要;而大血管病变可导致动脉粥样硬化的发生,主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体外周动脉等,引起冠心病、缺血性或出血性脑血管病、肾动脉硬化、肢体动脉硬化等。

2. 高血糖对神经系统的影响 高血糖所引起的神经病变包括外周神经病变和自主神经病变,其发生机制可能与高血糖所致的代谢或渗透压张力的改变有关。高血糖是急性脑损伤的促发因素之一,它在导致脑缺血的同时还可继发神经元的损伤、增加脑中风的概率。高血糖导致脑缺血损伤的可能机制是:①缺血缺氧时,无氧代谢活动增强,高血糖使缺血本身已有的高乳酸浓度进一步升高,而乳酸水平的升高与神经元、星型胶质细胞及内皮细胞损伤密切相关;②高血糖可使细胞外谷氨酸盐在大脑皮层聚集,谷氨酸盐浓度的升高也可继发神经元的损害;③高血糖还可损伤脑血管内皮、减少脑血流、破坏血脑屏障、使严重低灌注半影区快速复极化及神经组织中超氧化物水平升高。

3. 高血糖对免疫系统的影响 高血糖对免疫系统的影响主要表现为使吞噬细胞的功能降低。其发生机制是:①高血糖减弱中性粒细胞和单核细胞的黏附、趋化、吞噬和杀菌等作用;②高血糖可升高血中超氧化物浓度及硝基酪氨酸(nitrotyrosine, NT)水平。升高的超氧阴离子可与一氧化氮发生快速非酶促化学反应,生成过氧亚硝基阴离子(peroxynitrite, ONOO^-),该反应在使一氧化氮失活的同时,还增加了 ONOO^- 的浓度。后者是一种强氧化剂,是一氧化氮细胞毒效应的主要中介物质。 ONOO^- 还能衍生多种其他氧化剂,在体内过量产生时可导致氧化损伤,介导多种病理过程。血中升高的硝基酪氨酸则可以诱导心肌细胞、内皮细胞、纤维元细胞的凋亡。

血糖增高极易发生念珠菌和其他一些罕见的感染;长期尿糖阳性的女性易发生阴道炎。

4. 高血糖对血液系统的影响 高血糖可引起血液凝固性增高,导致血栓形成。其发生机制是:①高血糖在增加血纤维蛋白溶解酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)活性的同时,还可以降低血纤维蛋白及组织纤维蛋白溶解酶原激活物的活性。高血糖引起的 IL-6 水平升高与血浆纤维蛋白原的浓度及血浆纤维蛋白原 mRNA 有关。在细胞水平,高血糖可改变细胞正常的氧化还原状态,引起 $\text{NADH}^+/\text{NAD}^+$ 比率升高,降低一氧化氮的生物利用率,使低密度脂蛋白生成增加,促凝因子激活。②血糖增高,糖代谢紊乱。糖是碳水化合物,具有高黏度,不易水解的特性,又带有少量电荷基团,容易吸附于红细胞的表面,使其表面部分电荷遮蔽,从而导致表面电荷减少,红细胞与血浆之间的电位降低,使全血黏度和血浆黏度增高。当血浆黏度增高时,血流量减少,不利于组织灌流,造成组织缺血,易形成血栓性疾病,这是临床上高血糖病合并冠心病及其他慢性血管病变的重要病理基础之一。③高血糖时,糖化血红蛋白与氧的亲和力升高,导致组织缺氧,血流减慢,血黏度增高,促使血栓的形成。④高血糖的状态下,血液高渗,血黏度升高,使血液在流动过程中耗能增加;同时糖酵解过程中的关键限速酶活性明显降低,糖酵解异常,红细胞供能减少。能耗增加而供能又减少,则使血流速度更加缓慢,故易导致微循环功能障碍,血栓形成或引起栓塞。

5. 高血糖对眼晶状体的影响 高血糖时,晶状体肿胀,出现空泡,某些透明蛋白变性、聚合、沉淀,导致白内障。其发生机制是:①过高的葡萄糖进入晶状体后,形成的山梨醇和果糖不能再逸出晶状体,致使晶状体内晶体渗透压升高,水进入晶状体的纤维中,引起纤维积水、液化而断裂;②代谢紊乱,致使晶状体中的 ATP 和还原型谷胱甘肽等化合物含量降低、晶状体蛋白的糖基化等。

6. 高血糖对其他器官、系统的影响 高血糖时,由于组织蛋白糖基化作用(glycosylation)增加和血管病变,皮肤出现萎缩性棕色斑、皮疹样黄瘤。

长期血糖增高所引起的代谢紊乱、血管病变,可导致骨和关节的病变,如关节活动障碍、骨质疏松等。

(一) 饮食治疗

合理的饮食有利于控制高血糖,减轻体重,改善代谢紊乱;同时可以减轻胰岛 β 细胞的负担,使胰岛组织得到适当恢复;并可减少降糖药物剂量。

(二) 运动疗法

长期、合理地运动可降低机体儿茶酚胺的分泌,血浆胰岛素水平降低,上调胰岛素受体数,提高肌肉等组织对胰岛素的敏感性和葡萄糖的利用能力。同时,可以增强外周组织的脂蛋白酶活性,提高肌肉利用脂肪酸能力,改善脂质代谢紊乱,降低血脂水平,控制体重。

(三) 药物治疗

1. 降糖药物 口服药物包括增加胰岛素敏感性或刺激胰岛素分泌的药物。如磺脲类药物格列本脲、格列吡嗪、格列奇特等,主要作用是刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,其作用部位是胰岛 β 细胞膜上的ATP敏感钾离子通道(K_{ATP})。 K_{ATP} 是钾离子进出细胞的调节通道,当血糖水平升高时,葡萄糖被胰岛 β 细胞摄取和代谢,产生ATP,关闭 K_{ATP} ,细胞内钾离子外流减少,细胞膜去极化,激活电压依赖性钙离子通道,钙离子内流使细胞内钙离子浓度增高,刺激含有胰岛素的颗粒外移,胰岛素释放,使血糖降低。

2. 胰岛素治疗 应用外源性的胰岛素可快速有效的降低血糖浓度,控制高血糖症;或作为体内胰岛素绝对缺乏的终身替代治疗,有可能延缓自身免疫对 β 细胞的损害。

在使用降糖药物尤其是胰岛素时,应密切监测血糖水平,防止因剂量过大而导致低血糖反应。严重时可能因中枢神经系统的代谢被抑制引起昏迷和休克,即胰岛素休克。

3. 其他治疗 可进行胰腺移植、胰岛细胞移植、干细胞治疗等,以替代损伤的胰岛 β 细胞分泌胰岛素。

第二节 低血糖症

低血糖症(hypoglycemia)指空腹时血糖水平低于 2.8mmol/L (50mg/dl)。低血糖症可由多种病因引起,是以血糖浓度过低、交感神经兴奋和脑细胞缺氧为主要表现的临床综合征,即:①血糖低于极限;②出现以神经、精神症状为主的症候群;③给予葡萄糖后,症状立即缓解。

一、病因及发病机制

低血糖症的中心发病环节为血糖的来源小于去路,包括机体的葡萄糖摄入减少、肝糖原分解和糖异生减少和(或)机体组织消耗利用葡萄糖增多两个方面。

(一) 血糖来源减少

1. 营养不良 ①各种原因引起的机体脂肪大量消耗后,肝糖原储备减少,易致低血糖症发生;②严重肌肉萎缩的患者,由于肌肉蛋白含量减低,不能为肝脏的糖异生提供足够原料,较难维持正常血糖浓度;③神经性厌食症患者病情发展出现严重肝功能损害时,可出现自发性低血糖。

2. 肝功能衰竭 常见于重症肝炎、肝硬化、肝癌晚期。可能是由于①肝细胞广泛损害致肝糖原合成储备严重不足,糖原分解减少、糖异生障碍;②肝细胞对胰岛素的分解灭活减少,使血浆胰岛素水平增高;③肝癌或肝硬化时对葡萄糖消耗增多,癌组织产生胰岛素样物质;④肝内雌激素灭活减弱,血中含量增高,拮抗生长激素及胰高血糖素的作用。

3. 肾功能不全 肾脏在正常情况下糖异生能力只有肝脏的 $1/10$,长期饥饿时肾糖异生能力则可大为增加,也是拮抗低血糖的主要器官之一。肾功能衰竭时肾糖异生减少,肾廓清胰岛

素能力减低而易发生低血糖。慢性肾功能衰竭时糖代谢紊乱机制是多方面的,主要包括①血丙氨酸水平降低,致糖原异生底物不足;②肝葡萄糖输出增加;③胰岛素分泌异常;④肾脏对胰岛素清除率下降;⑤肾性糖尿者由尿路失糖过多。

4. 升高血糖激素缺乏

(1) 胰高血糖素缺乏:胰高血糖素对低血糖的反应性下降,负反馈调节机制受损,引起低血糖症。其机制是:①肝细胞膜受体激活依赖 cAMP 的蛋白激酶活性下降。胰高血糖素与受体结合障碍,使糖原合成酶活性增高而抑制磷酸化酶,肝糖原分解减少,血糖降低;②增加 2,6-二磷酸果糖的合成,糖酵解被激活,糖异生减少;③抑制磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的合成,激活肝 L 型丙酮酸激酶,抑制肝摄取血中的氨基酸,从而抑制糖异生;④通过抑制脂肪组织内激素敏感性脂肪酶,减少脂肪动员。如特发性反应性低血糖,可能与胰高血糖素受体的降解和受体敏感性下降及分泌障碍有关。

(2) 糖皮质激素缺乏:肾上腺皮质功能减退,糖皮质激素分泌减少,引起①抑制肌蛋白分解,氨基酸产生减少,肝脏糖异生原料减少,糖异生途径的关键酶——磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶的合成减少;②促进肝外组织摄取和利用葡萄糖;③抑制脂肪组织动员,血中游离脂酸减少,也可间接促进周围组织摄取葡萄糖,引起低血糖症。

(3) 肾上腺素缺乏:肾上腺素主要在应激状态下发挥其血糖调节作用,可以加速糖原分解,升高血糖水平。肾上腺素减少可以引起应激性低糖血症。

(二) 血糖去路增加

1. 血液中胰岛素增高

(1) 胰岛素自身抗体和抗胰岛素受体自身抗体形成:①抗胰岛素抗体可与胰岛素结合,形成无生物活性的复合物,使胰岛素的降解减少,当胰岛素与抗体突然解离释放出大量游离胰岛素即可造成低血糖症,如胰岛素自身免疫综合征(insulin autoimmunity syndrome, IAS),可能是继胰岛素瘤和胰腺外巨大肿瘤(分泌异常的胰岛素样生长因子-II)之后,引起自发性低血糖的第三大原因;②抗胰岛素受体抗体具有很强的胰岛素活性,其活性比胰岛素强 10 倍,抗胰岛素受体抗体与胰岛素受体结合产生类胰岛素作用也可引起低血糖。

(2) 植物神经功能紊乱:如特发性功能性低血糖症,主要见于情绪不稳定和神经质的中年女性,精神刺激、焦虑常可诱发。其发病可能是由于植物神经功能紊乱时,迷走神经紧张性增高使胃排空加速及胰岛素分泌过多引起。

(3) 与饮食相关的反应性低血糖:可能与进食后神经体液对胰岛素分泌或糖代谢调节欠稳定有关。①胃切除术后食物从胃排至小肠速度加快,葡萄糖吸收过快;肝硬化患者营养物质的快速消化吸收,刺激胰岛素大量分泌,其分泌高峰晚于血糖高峰,多于进食后 2 小时左右出现;②早期 2 型糖尿病患者胰岛素快速分泌相出现障碍,胰岛素从胰腺 β 细胞释放延迟,表现为葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)的早期为高血糖,继之发生迟发性低血糖。

2. 胰岛素-葡萄糖偶联机制缺陷 β 细胞磺脲类药物受体或谷氨酸脱氢酶缺乏引起 β 细胞内的胰岛素-葡萄糖偶联机制缺陷, β 细胞的 K^+ 通道由磺脲类药物受体(sulfonylurea receptor 1, SUR1)和内向整流钾通道(KIR6.2)二种亚单位组成。SUR1 和 KIR6.2 基因突变后,SUR1 对 Mg^{2+} -ADP 兴奋性反应下降,ADP 拮抗 ATP 对 K^+ 通道的抑制作用减弱,导致 K^+ 通道关闭,细胞处于除极状态, Ca^{2+} 通道自动开放, β 细胞内 Ca^{2+} 增加,诱发胰岛素持续分泌,导致低血糖发生。

3. 葡萄糖消耗过多 常见于哺乳期妇女、剧烈运动或长时间重体力劳动后,尤其是植物神经不稳定或糖原储备不足者。临床还见于重度腹泻、高热和重症甲状腺功能亢进者。

二、低血糖症对机体的影响

低血糖症对机体的影响以神经系统为主,尤其是交感神经和脑部。

(一) 对交感神经的影响

低血糖刺激交感神经受后,儿茶酚胺分泌增多,可刺激胰高血糖素的分泌导致血糖水平增高,又可作用于 β 肾上腺素受体而影响心血管系统。表现为烦躁不安、面色苍白、大汗淋漓、心动过速和血压升高等交感神经兴奋的症状,伴冠心病者常因低血糖发作而诱发心绞痛甚至心肌梗死。

(二) 对中枢神经系统的影响

中枢神经系统对低血糖最为敏感。最初仅表现为心智、精神活动轻度受损,继之出现大脑皮质受抑制症状,随后皮质下中枢和脑干相继受累,最终将累及延髓而致呼吸循环功能障碍。其机制为:①神经细胞本身无能量贮备,其所需能量几乎完全依赖于血糖提供;②脑细胞对葡萄糖的利用无需外周胰岛素参与。中枢神经每小时约消耗6g葡萄糖,低血糖症时脑细胞能量来源减少,很快出现神经症状,称为神经低血糖(neuroglycopenia)。

(三) 低血糖发作的警觉症状不敏感

反复发作的低血糖可减少低血糖发作的警觉症状,促发无察觉性低血糖产生。低血糖昏迷时,分泌物或异物误吸入气管可引发窒息或肺部感染,甚至诱发急性呼吸窘迫综合征。

三、低血糖症防治的病理生理基础

临床上低血糖症常由药物引起,故应加强合理用药。反复严重低血糖发作且持续时间较长者,易引起不可恢复的脑损害,故应及早识别和防治。

(一) 病因学防治

1. 积极寻找致病原因 若因药物引起应及时停药或调整用药品种和剂量,特别应注意胰岛素和半衰期较长的口服降糖药的用量。确诊的胰岛素瘤或胰外肿瘤可行肿瘤切除术。营养不良、肝肾疾病等所致的低血糖除对症处理外,应积极治疗原发病。

2. 摄入足够碳水化合物 进餐应“定时、定量”,保证每餐摄入足量的复合碳水化合物(各类主食),防止血糖出现剧烈的波动。

3. 避免过度疲劳及剧烈运动 当机体能量消耗急剧增高时,要及时加餐,补充营养;同时应注意适当减少降血糖药物的用量。

(二) 低血糖发作时的处理原则

迅速补充葡萄糖,恢复正常血糖水平,维护重要脏器功能是决定预后的关键。因此,在低血糖发作的当时,应立即摄入含糖较高的食物,如糖果、饼干、果汁等。严重时应及时静脉推注50%葡萄糖40~60ml,可迅速升高血糖。

(王学江)

思考题

1. 胰高血糖素失调如何引起高血糖症?
2. 严重肝脏疾患为什么会引起高血糖症?
3. 糖代谢紊乱为什么会引起渗透性利尿?

第六章 脂代谢紊乱

脂质(lipid)是脂肪酸和醇作用生成的酯及其衍生物的总称,是一大类中性的脂溶性化合物。正常脂代谢由三部分组成:内源性代谢途径、外源性代谢途径和胆固醇逆转运。脂代谢紊乱是指各种遗传性或获得性因素引起血液及其他组织器官中脂类及其代谢产物异常的病理过程。

血脂是血浆中脂质成分的总称,包括甘油三酯(triglycerides, TG)、磷脂、胆固醇、胆固醇酯和游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)等。肠道吸收的外源性脂质、肝肠合成的内源性脂质及脂肪组织贮存的脂肪动员都必须先经血液再到其他组织,因此脂代谢的核心是血脂代谢。脂质不溶于水,必须与血液中的载脂蛋白(apolipoprotein, apo)结合在一起才能在血液中运输并进入组织细胞。脂蛋白(lipoprotein)是脂质成分在血液中存在、转运及代谢的形式。血浆脂蛋白代谢紊乱是指各种因素造成血浆中一种或多种脂质成分增高或降低、脂蛋白量和质发生改变,主要表现为高脂蛋白血症和低脂蛋白血症,常为血脂代谢紊乱的反映。脂代谢紊乱可引起一些严重危害人体健康的疾病,如动脉粥样硬化性心脑血管疾病、肥胖症、脂肪肝等或使肿瘤发生的风险性增加。

第一节 概 述

一、脂蛋白的组成、分类和功能

成熟的脂蛋白是球形颗粒,由含胆固醇酯和甘油三酯的疏水性核和含磷脂、游离胆固醇(free cholesterol, FC)、载脂蛋白的亲水性外壳组成。各类脂蛋白含有的蛋白质、胆固醇、甘油三酯、磷脂等成分比例和含量不同,使得脂蛋白的密度、颗粒大小、分子量、带电荷强度各不相同。应用超速离心法可将血浆脂蛋白分为四类:乳糜微粒(chylomicron, CM)、极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)。这四类脂蛋白的密度依次增加,而颗粒直径则依次变小。除上述四类脂蛋白外,还有一种 VLDL 代谢产生的中间密度脂蛋白(intermediate density lipoprotein, IDL),其组成和密度介于 VLDL 和 LDL 之间。转运和代谢血浆中非水溶性的胆固醇和甘油三酯是脂蛋白的一个主要功能。

二、脂蛋白的正常代谢

(一) 脂蛋白代谢相关的蛋白

脂蛋白颗粒中的蛋白质起到运载脂质的作用而被命名为载脂蛋白,目前已报道有 20 余种,主要在肝脏和小肠黏膜细胞中合成,其中临床意义较为重要且认识比较清楚的有 apoA、apoB、apoC、apoD、apoE 和 apo(a) 等。由于氨基酸组成的差异,每一型又可分为若干亚型,如 apoA 包括 apoA I、apoA II、apoA IV 和 apoA V 等。载脂蛋白在脂蛋白功能和代谢等方面具有非常重要的作用,主要体现在:①与血浆脂质结合形成水溶性物质,成为转运脂类的载体;②作为配基与脂蛋白受体结合,使脂蛋白被细胞摄取和代谢;③是多种脂蛋白代谢酶的调节因子。

血浆中还存在着能将甘油三酯和胆固醇酯在脂蛋白间转移的蛋白质,包括:胆固醇酯转运蛋白(cholesterol ester transfer protein, CETP)、磷脂转运蛋白(phospholipid transfer protein, PLTP)、微粒体甘油三酯转运蛋白(microsomal triglyceride transfer protein, MTP)等。

(二) 脂蛋白代谢相关的受体和酶

脂蛋白受体有多种,如 LDL 受体(LDL receptor, LDLR)、LDL 受体相关蛋白(LDL receptor related protein, LRP)、apoE 受体、VLDL 受体和清道夫受体(scavenger receptor, SR)等。调节脂代谢的酶包括:卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT)、脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase, LPL)、肝脂酶(hepatic lipase, HL)、3-羟-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMG-CoAR)和酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶(acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase, ACAT)等。这些受体和酶的缺乏或活性降低都可能影响脂蛋白代谢,导致脂代谢紊乱。

(三) 脂蛋白代谢相关的途径

脂蛋白的代谢途径可分为外源性代谢途径、内源性代谢途径和胆固醇逆转运(图 6-1)。外源性代谢途径是指饮食摄入的胆固醇和甘油三酯在小肠中合成 CM 及其代谢过程;内源性代谢途径是指由肝合成的 VLDL 转变成 IDL 和 LDL,以及 LDL 被肝或其他器官代谢的过程;胆固醇逆转运(reverse cholesterol transport, RCT)是指外周组织细胞中脂质以 HDL 为载体转运到肝脏进行分解代谢的过程。

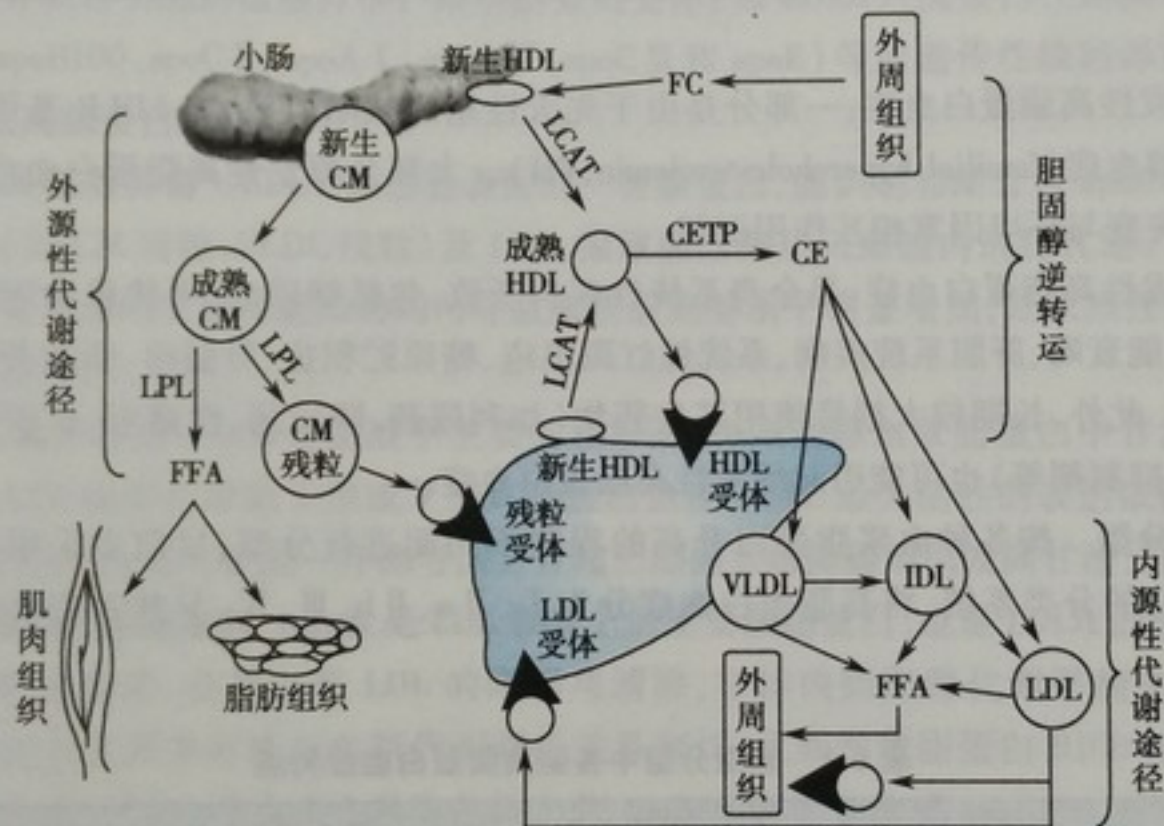


图 6-1 正常脂蛋白代谢过程示意图

1. **外源性代谢途径** 是指饮食摄入的胆固醇和甘油三酯在小肠中合成 CM 及其代谢过程。食物中的脂质在小肠中形成新生的 CM,新生 CM 经淋巴管进入体循环,通过脂蛋白交换成为成熟的 CM,成熟 CM 在 LPL 的作用下甘油三酯被水解,释放出的 FFA 被外周组织摄取利用,形成 CM 残粒并被肝细胞摄取代谢。

2. **内源性代谢途径** 是指由肝脏合成 VLDL 后,VLDL 转变为 IDL 和 LDL,LDL 被肝脏或其他器官代谢的过程。肝脏合成 VLDL 并分泌入血,VLDL 在 LPL 水解的作用下转变成 VLDL 残粒又称为 IDL,部分 IDL 被肝细胞摄取代谢,其余的 IDL 被 LPL 和 HL 进一步水解,转变为 LDL,LDL 与全身各组织的细胞膜表面的 LDLR 结合并被细胞摄取和降解。

3. **胆固醇逆转运** 与 LDL 转运胆固醇的方向相反,HDL 是将肝外组织细胞中的胆固醇转运至肝脏进行分解代谢,即胆固醇逆转运。胆固醇逆转运主要由 HDL 承担,分为三个步骤:①细胞内游离胆固醇从肝外组织细胞中移出,三磷酸腺苷结合盒转运子 A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)介导游离胆固醇转运到细胞膜上,HDL 中 apoA I 作为细胞膜胆固醇移出的接受体;②HDL 接收的游离胆固醇在 LCAT 的作用下生成胆固醇酯进入 HDL 的核心,形

成成熟的 HDL,在 CETP 作用下,胆固醇酯由 HDL 转移到 CM、VLDL 和 LDL 颗粒中;③HDL 及这些接受了胆固醇酯的脂蛋白在代谢过程中被肝脏摄取时,其中的胆固醇酯也就同时被运回肝脏,在肝脏转化为胆汁酸后被清除。胆固醇的这种双向转运既保证了全身组织对胆固醇的需要,又避免了过量的胆固醇在外周组织的蓄积,具有重要的生理意义。

三、脂代谢紊乱的分型

血脂代谢紊乱是脂代谢紊乱的主要形式,血脂水平高于正常上限即为高脂血症(hyperlipidemia),我国一般以成人空腹血总胆固醇(total cholesterol,TC) $\geq 6.22\text{mmol/L}$ (240mg/dl) 和(或)甘油三酯 $\geq 2.26\text{mmol/L}$ (200mg/dl) 为高脂血症的标准。由于血脂在血中以脂蛋白的形式存在和运输,因此,高脂血症也表现为高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia);而低脂血症(hypolipidemia)表现为低脂蛋白血症(hypolipoproteinemia),目前对低脂血症时血脂水平没有统一的标准,一般认为血浆总胆固醇低于 3.10mmol/L (120mg/dl) 为有临床意义的判断标准。

(一) 高脂蛋白血症

高脂蛋白血症的分型较为复杂,主要有以下几种:

1. 病因分型 按是否继发于全身系统性疾病进行分型,可分为原发性和继发性高脂蛋白血症。

(1) 原发性高脂蛋白血症:一部分是由于先天性基因缺陷所致,如 LDLR 基因缺陷引起家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)。大部分原发性高脂蛋白血症是脂蛋白代谢相关基因突变与环境因素相互作用引起。

(2) 继发性高脂蛋白血症:是全身系统性疾病所致,包括糖尿病、甲状腺功能减退症、肾病综合征、肾功能衰竭、肝胆系统疾病、系统性红斑狼疮、糖原贮积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、多囊卵巢综合征等。此外,长期较大剂量使用某些药物(如利尿药、降压药、性激素、口服避孕药、糖皮质激素、免疫抑制剂等)也可能引起继发性高脂蛋白血症。

2. 表型分型 按各种血浆脂蛋白升高的程度不同而进行分型,目前多采用 1970 年世界卫生组织修订的分类系统,将高脂蛋白血症分为 I、II a、II b、III、IV、V 共六型,各型特点如表 6-1。

表 6-1 表型分型中各型高脂蛋白血症特点

表型	脂质变化	脂蛋白变化	易患疾病	相当于简易分型
I	TC \uparrow 或正常, TG $\uparrow\uparrow\uparrow$	CM \uparrow	胰腺炎	高甘油三酯血症
II a	TC $\uparrow\uparrow$	LDL \uparrow	冠心病	高胆固醇血症
II b	TC $\uparrow\uparrow$, TG $\uparrow\uparrow$	VLDL \uparrow , LDL \uparrow	冠心病	混合型高脂血症
III	TC $\uparrow\uparrow$, TG $\uparrow\uparrow$	β -VLDL \uparrow	冠心病	混合型高脂血症
IV	TG $\uparrow\uparrow$	VLDL \uparrow	冠心病	高甘油三酯血症
V	TC \uparrow , TG $\uparrow\uparrow\uparrow$	CM \uparrow , VLDL \uparrow	胰腺炎	混合型高脂血症

表型分型有助于高脂血症的诊断和治疗,但过于繁杂。

3. 简易分型 临床上多采用简易分型,将高脂血症分为:①高胆固醇血症:血清总胆固醇浓度升高,相当于 WHO 分型的 II a 型;②高甘油三酯血症:血清甘油三酯浓度升高,相当于 WHO 分型的 I、IV 型;③混合型高脂血症:血清总胆固醇、甘油三酯浓度均升高,相当于 WHO 分型的 II b、III、V。

(二) 低脂蛋白血症

低脂蛋白血症分原发性和继发性两种。原发性低脂蛋白血症主要由基因突变所引起,按基

因突变所导致脂蛋白减少的类型可分为两种:一种主要影响含有 apoB 的血浆脂蛋白如 LDL,包括家族性低 β -脂蛋白血症、无 β -脂蛋白血症和乳糜微粒滞留性疾病等;另一种主要影响含有 apoA 的血浆脂蛋白即 HDL,如家族性低 α -脂蛋白血症(也称 Tangier 病,特征为 HDL 的严重减少)、LCAT 缺乏症等。

第二节 高脂蛋白血症

一、病因及影响因素

高脂蛋白血症主要由三方面的因素引起:遗传(基因突变及基因多态性)、营养、代谢性疾病和其他疾病。此外,年龄,不健康的生活方式如缺乏运动和酗酒等因素也可引起高脂蛋白血症。

(一) 遗传性因素

遗传是导致脂代谢紊乱的最重要的内在影响因素,其中包括单基因突变导致的严重血脂异常和由遗传异质性引起的血脂异常。某些脂蛋白受体(如 LDLR)、脂蛋白代谢酶(如 LPL)和载脂蛋白(如 apoB100、apoC II、apoA I、apoA V、apoC III 和 apoE)等的遗传性缺陷都能干扰脂蛋白的代谢,导致高脂蛋白血症。

1. LDLR 基因异常 LDLR 是细胞表面的一种糖蛋白,能识别和结合含 apoB100 和 apoE 的脂蛋白残粒(如 CM 残粒、VLDL 残粒)及 LDL,摄取胆固醇进入细胞内进行代谢。LDLR 基因的各种类型突变引起的受体功能障碍均可导致血浆胆固醇水平明显增加,是家族性高胆固醇血症发生的主要原因。

2. LPL 基因异常 LPL 是血液中主要的脂解酶,也是清除血浆脂蛋白中甘油三酯的限速酶。已证实 LPL 缺陷可导致 I 型或 V 型高脂蛋白血症。LPL 最大活性的表达依赖于 apoC II 的激活,apoC II 缺陷与 LPL 缺陷一样都可因为甘油三酯的水解障碍而引发高甘油三酯血症。

3. apoB100 基因异常 apoB 是 LDL 颗粒上的主要载脂蛋白,也是 LDLR 的配体,其主要功能是结合和转运脂质,介导血浆 LDL 的降解与清除,在体内胆固醇代谢平衡中起重要作用。apoB 基因突变及基因多态性与血脂代谢紊乱关系密切,家族性载脂蛋白 B100 缺乏症(familial defective apoB-100, FDB)是由于 2 号染色体上的 apoB 基因突变造成 apoB100 上 3500 位的精氨酸被谷氨酸所置换,因而影响了 LDL 的分解代谢。

4. apoE 基因异常 apoE 在 CM 和 VLDL 残粒清除的过程中起关键作用。apoE 基因的多态性和基因插入与缺失均可改变 apoE 分子的结构、分泌速率、释放入血及其功能状态,进而影响 CM 和 VLDL 残基的分解代谢。以 apoE2 纯合子为例,由于其与 LDL 受体的亲和力仅有 apoE3 的 1%~2%,在其他一些遗传和环境因素影响下,引起 VLDL 过度生成或 LDL 受体活性减少时,可引起家族性异常 β -脂蛋白血症等。

此外,枯草溶菌素转化酶 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)、三磷酸腺苷结合盒转运子 G5(ATP-binding cassette transporter G5, ABCG5)和 G8(ATP-binding cassette transporter G8, ABCG8)、LCAT、衔接子蛋白、胆固醇 7 α -羟化酶 1、脂酶成熟因子 1 等的基因突变均可导致血脂代谢紊乱。

(二) 营养性因素

在影响血脂水平的诸多因素中,营养是最重要的环境因素。饮食中的胆固醇和饱和脂肪酸含量高均可导致血浆胆固醇水平升高。血浆甘油三酯水平也与饮食结构相关,例如,进食糖的比例过高,引起血糖升高,刺激胰岛素分泌增加,胰岛素可促进肝脏合成甘油三酯和 VLDL 增加,因而引起血浆甘油三酯浓度升高。高糖饮食还可诱发 apoC III 基因的表达,使血浆 apoC III 浓度升

高,而 apoCⅢ是 LPL 的抑制因子,可造成 LPL 的活性降低,从而影响 CM 和 VLDL 中甘油三酯的水解,引起高甘油三酯血症。

(三) 疾病性因素

1. 糖尿病 糖尿病患者尤其是血糖水平控制不良者常有Ⅳ型高脂蛋白血症。1型糖尿病由于胰岛素缺乏,LPL 活性受到抑制,使 CM 在血浆中聚积,可伴有高甘油三酯血症。2型糖尿病常有胰岛素抵抗,内源性胰岛素过多分泌,引起高胰岛素血症,继而减弱胰岛素对 LPL 的激活作用,引起甘油三酯水平升高。

2. 肾疾病 肾病综合征时发生高脂蛋白血症是由于脂蛋白合成增加和降解障碍双重机制引起,主要表现为血浆 VLDL 和 LDL 升高,呈Ⅱb或Ⅳ型高脂蛋白血症;而肾衰竭、肾移植术后的患者常出现血浆甘油三酯升高、HDL 降低。

3. 甲状腺功能减退症 周围末梢血中的甲状腺激素水平直接影响脂质代谢的各个环节,甲状腺功能减退时,脂质代谢紊乱或相关因素异常主要表现为高胆固醇血症、高甘油三酯血症、高 VLDL、高 LDL、低 LDL 受体活性、低 LPL 活性等。

血脂异常还可见于异型蛋白血症(如系统性红斑狼疮、多发性骨髓瘤)、肝胆系统疾病(如各种原因引起的胆道阻塞、胆汁性肝硬化)、胰腺炎、糖原贮积症(Ⅰ型)等。

(四) 其他因素

1. 酗酒 酗酒是导致血脂异常的危险因素。酒精可增加体内脂质的合成率,降低 LPL 的活性,使甘油三酯分解代谢减慢,导致高甘油三酯血症。酗酒还会引起 LDL 和 apoB 显著升高,而 HDL 和 apoAⅠ显著降低,导致胆固醇代谢紊乱。此外,酗酒还会引起脂蛋白过氧化情况的发生,导致循环中氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)浓度升高。

2. 缺乏运动 习惯于久坐不动的人血浆甘油三酯水平比坚持体育锻炼者要高。体育锻炼可增加 LPL 的活性,升高 HDL 水平特别是 HDL₂ 的水平,并降低肝脂酶活性。长期坚持体育锻炼,还可以使外源性甘油三酯从血浆中清除增加。

3. 年龄 年龄也是影响血脂水平的一个重要因素,随着年龄的增加,LPL 活性减退、肝细胞表面的 LDL 受体的活性和数量均降低,使 LDL 分解代谢率降低。老化的肝细胞还降低饮食诱导的 apoB 合成,导致血浆甘油三酯水平升高。

此外,长期的精神紧张、吸烟、体重增加以及药物等多种因素均可引起血脂异常。

二、发生机制

脂代谢是一个包括脂质的外源性摄取、内源性合成以及机体内脂蛋白、受体和酶相互作用的复杂过程。正常情况下,血脂的分解利用和吸收合成保持动态平衡,血脂含量的变动可稳定在一定的范围内。当脂质来源、脂蛋白合成与代谢及转运等过程发生障碍时,均可能导致血脂代谢紊乱。

高脂蛋白血症除小部分是由全身性疾病所致外(继发性高脂蛋白血症),大部分是脂蛋白代谢相关基因突变(表 6-2),或与环境因素相互作用引起(原发性高脂蛋白血症)。本文按脂代谢的各个环节异常阐述高脂蛋白血症的发病机制(图 6-2)。

(一) 外源性脂质或其他相关物质摄取增加

1. 饮食脂质含量高 饮食中脂质主要包括甘油三酯、胆固醇和磷脂,食物源性胆固醇占机体胆固醇来源的三分之一。不同个体对食物源性脂质的摄取差别很大,从 25%~75% 不等。健康年轻男、女性每天外源性胆固醇摄入量增加 100mg,血液胆固醇水平分别增加 0.038mmol/L (1.47mg/dl) 和 0.073mmol/L (2.81mg/dl)。机体可通过调节内源性胆固醇合成减少来平衡外源性胆固醇摄取的增加。长期的高脂饮食可从三方面导致血脂增高:①促使肝脏胆固醇含量增加,LDL 受体合成减少,脂质代谢减少;②饮食中大量甘油三酯的摄取,使得小肠经外源性途径

合成 CM 大量增加;③促使肝脏经内源性途径合成 VLDL 增加。

表 6-2 引起严重高胆固醇血症的单基因突变

疾 病	突变基因	主要发生机制
常染色体显性遗传		
家族性高胆固醇血症	<i>LDLR</i>	LDL 清除减少伴 LDL 产生增加
家族性载脂蛋白 B100 缺陷症	<i>apoB</i>	LDL 清除减少
家族性高胆固醇血症 3	<i>PCSK9</i>	LDL 清除减少
常染色体隐性遗传		
常染色体隐性高胆固醇血症 (autosomal recessive hypercholesterolemia, ARH)	<i>ARH</i>	LDL 清除减少
谷固醇血症	<i>ABCG5</i> 或 <i>ABCG8</i>	LDL 排泄减少伴 LDL 清除减少

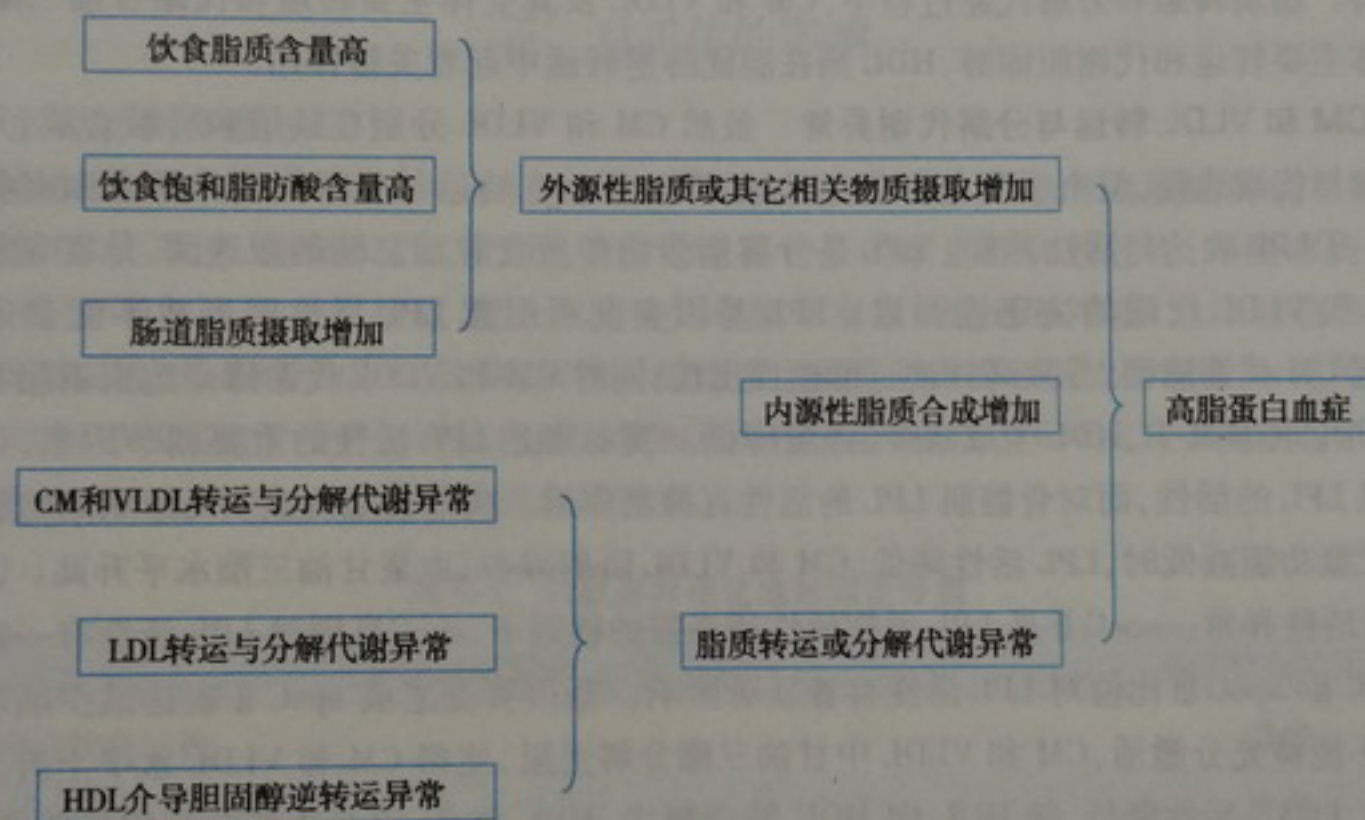


图 6-2 高脂蛋白血症发生的机制

2. 饮食饱和脂肪酸含量高 一般认为饱和脂肪酸摄入量占摄入能量的百分比每增加一个单位,血液总胆固醇含量将增加 0.052mmol/L (2.01mg/dl),其中主要为 LDL。在饱和脂肪酸中,月桂酸(12:0)升高胆固醇效果最明显,其次是肉豆蔻(14:0)和棕榈酸(16:0),长链硬脂酸(18:0)几乎没有效果。饱和脂肪酸摄入增加引起胆固醇增高的机制主要在于:①降低细胞表面 LDL 受体活性;②增加含 apoB 脂蛋白的产生。饮食中胆固醇含量高和 apoE4 基因型有助于饱和脂肪酸的升胆固醇效果。

3. 肠道脂质摄取增加 肠道脂质摄取主要与肠黏膜上皮细胞表达的三种蛋白有关:尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1(Niemann-Pick type C1 Like 1, NPC1L1)、ABCG5 和 ABCG8。正常情况下,ABCG5 和 ABCG8 能把吸收的几乎全部植物固醇重新排放回肠腔,使得谷固醇等植物固醇经肠道吸收很少($<5\%$),并促使肝脏优先分泌植物固醇到胆汁。当 ABCG5 或 ABCG8 发生基因突变时,植物固醇在肠腔的吸收成倍增加,胆固醇吸收中度增加,导致谷固醇血症发生,主要表现就是血液谷固醇含量显著增加,伴有 LDL 的增加。NPC1L1 的作用是参与肠道脂质吸收,抑制肠道

NPC1L1 基因表达能显著降低胆固醇的吸收和血液胆固醇水平,但已报道的 NPC1L1 基因突变似乎对肠道胆固醇吸收影响不大,而主要是导致总胆固醇、磷脂、糖脂、神经鞘磷脂等脂类沉积于溶酶体。

(二) 内源性脂质合成增加

肝脏是内源性脂质合成的主要部位,占机体三分之二的胆固醇、甘油三酯、大部分载脂蛋白如 apoB100、apoC 和 apoE 等均在肝脏合成。肝脏脂蛋白合成增加的机制主要包括:①摄取高糖、高饱和脂肪膳食后,肝脏胆固醇合成限速酶 HMGCoAR 活性增加,胆固醇合成增加;②血液中胰岛素及甲状腺素增多时,能诱导肝 HMGCoAR 表达增加,胆固醇合成增加;③血液中胰高血糖素及皮质醇减少时,其对 HMGCoAR 的活性抑制作用减弱,胆固醇合成增加;④肥胖或胰岛素抵抗等因素导致脂肪动员时,大量 FFA 释放进入血液循环,肝脏以其为底物合成 VLDL 增加。近来发现肠道也是内源性脂质尤其是 HDL 合成的重要部位,但其在高脂蛋白血症发生中的病理生理学意义尚不清楚。

(三) 脂质转运或分解代谢异常

血脂代谢的实质就是血液脂蛋白代谢,参与这一代谢过程的主要因素是载脂蛋白、脂蛋白受体和脂酶等。遗传或环境因素对这些蛋白表达或活性的影响最终都将导致脂质转运或分解代谢障碍。脂质转运和分解代谢过程中,CM 和 VLDL 及其受体主要转运和代谢甘油三酯,LDL 及其受体主要转运和代谢胆固醇,HDL 则在胆固醇逆转运中起着关键作用。

1. CM 和 VLDL 转运与分解代谢异常 虽然 CM 和 VLDL 分别在肠道和肝脏合成,并有不同的转运与代谢途径,但由于两者都富含甘油三酯,所以在转运与分解代谢异常方面有些共同的机制。①LPL 表达与活性异常。LPL 是分解脂蛋白中所含甘油三酯的限速酶,是富含甘油三酯的 CM 和 VLDL 代谢的决定性因素。LPL 基因突变可引起 LPL 活性降低或不能表达正常 LPL,引起 CM 代谢障碍,导致高甘油三酯血症出现;同时 CM 和 VLDL 代谢障碍造成磷脂和载脂蛋白向 HDL 转移减少,HDL 生成减少,含量降低。胰岛素是 LPL 活性的重要调节因素,可激活脂肪组织 LPL 的活性,而对骨骼肌 LPL 的活性有抑制作用。胰岛素抵抗或胰岛素缺陷型糖尿病以及甲状腺功能减低时,LPL 活性降低,CM 和 VLDL 降解减少,血浆甘油三酯水平升高。②apoC II 表达与活性异常。apoC II 是 LPL 发挥活性所必需的辅因子,apoC III 则对 LPL 活性有一定抑制作用,apoC II/apoC III 比值对 LPL 活性有着显著影响。基因突变造成 apoC II 表达减少或功能异常,LPL 不能被充分激活,CM 和 VLDL 中甘油三酯分解受阻,使得 CM 和 VLDL 水平上升。肾病综合征时,LCAT 活性降低,使 HDL₃ 向 HDL₂ 转变减少,HDL₂ 作为 apoC II 最有效的运输载体,其水平的降低将直接导致 apoC II 含量下降。③apoE 基因多态性。apoE 有三个常见的等位基因 E2、E3 和 E4,apoE 结合的受体包括 apoE 受体和 LDL 受体,其中 apoE2 与两个受体的结合力都差,使得含有 apoE 的脂蛋白 CM 和 VLDL 分解代谢障碍。

2. LDL 转运与分解代谢异常 ①LDL 受体基因突变。LDLR 基因突变通过不同的机制引起 LDL 代谢障碍(表 6-3)。②apoB 基因突变。apoB 基因外显子 26 中单碱基置换 G→A 引起错义突变 CGG(Arg3500)→CAG(Glu),此种突变使 apoB100 受体结合域二级结构发生变化,与 LDL 受体的结合能力显著下降,LDL 经 LDL 受体途径降解减少。③LDL 受体表达减少或活性降低。常由高胆固醇和高饱和脂肪酸饮食、肥胖、老年人以及女性绝经后雌激素水平减少等因素引起。④VLDL 向 LDL 转化增加。肾病综合征时 CETP 活性上调催化了富含胆固醇酯的 HDL₂ 和富含甘油三酯的 VLDL 残粒的脂质交换,加速了 VLDL 向 LDL 的转换。此外,LDL 受体活性下降,VLDL 经 LDL 受体途径分解代谢减少,使过多的 VLDL 转化为 LDL。

3. HDL 介导胆固醇逆转运异常 参与胆固醇逆转运的蛋白主要有:ABCA1、LCAT、CETP 和 B 族 I 型清道夫受体(scavenger receptor class B type I,SR-BI)等。编码这些蛋白的基因突变常导致胆固醇逆转运障碍。比如家族性 CETP 缺陷症,由于基因突变导致 CETP 缺乏,HDL 中胆

固醇酯转运到其他脂蛋白发生障碍,造成 HDL 中胆固醇酯积聚,表现为 HDL 浓度明显升高而 LDL 浓度偏低,总胆固醇浓度增加。LCAT 是参与脂质代谢的重要酶之一,主要作用是将卵磷脂 β 位脂肪酸与胆固醇 3-OH 作用,生成胆固醇酯。LCAT 缺乏症时因该酶基因突变导致上述功能异常,游离胆固醇不能转变为胆固醇酯,HDL 的成熟过程受阻,胆固醇逆转运出现障碍。Tangier 病是由于 ABCA1 基因突变,外周组织胆固醇流出障碍,胆固醇逆转运受阻。

表 6-3 LDLR 基因突变类型与代谢特点

突变类型	特点
I 型突变	细胞膜上无 LDL 受体存在
II 型突变	LDLR 合成后不能转运到高尔基体修饰 细胞膜上 LDLR 明显减少
III 型突变	LDLR 不能与 LDL 结合
IV 型突变	LDLR 与 LDL 结合后不能内移
V 型突变	LDLR 不能与 LDL 分离而循环使用

三、对机体的影响

(一) 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是指在多种危险因素作用下,血管内膜结构或功能受损,导致通透性发生改变,血脂异常沉积到血管壁为主要特征的渐进性病理过程,伴随有炎性细胞浸润(单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞等),中膜平滑肌细胞迁移增殖,泡沫细胞形成和细胞外基质合成增加,最终形成 As 斑块,病变中的脂质主要是胆固醇和胆固醇酯。As 危险因素众多,按其是否可以实施干预分为可控危险因素和不可控危险因素(表 6-4),其中脂代谢紊乱导致的高脂蛋白血症是 As 发生的最基本的危险因素。

表 6-4 动脉粥样硬化危险因素分类

可控危险因素	不可控危险因素
不合理的饮食结构	遗传
高脂肪、高热量等	性别
不健康的生活方式	年龄
吸烟、酗酒、缺乏运动、心理应激等	种族
疾病	
高脂蛋白血症、糖尿病、肥胖、高血压、高同型半胱氨酸血症、感染等	

As 发生的基本过程如下:首先是各种危险因素导致血管内皮细胞结构和(或)功能障碍,血管壁通透性增加,血液中脂质向内膜下转运增加,同时血液中的单核细胞向内膜下浸润增加并分化为巨噬细胞。进入内膜下的脂质发生氧化修饰,氧化修饰的脂质具有多方面的致动脉粥样硬化的作用:①浸润的巨噬细胞吞噬氧化修饰的低密度脂蛋白衍变成泡沫细胞,促进脂质在血管壁的蓄积,同时本身具有抗动脉粥样硬化作用的 HDL 氧化修饰后,其作用类似于氧化修饰的 LDL 成为致动脉粥样硬化因素;②氧化修饰脂质成为抗原,通过模式识别受体-Toll 样受体激活机体免疫炎症反应,表现为动脉粥样硬化病变中单核巨噬细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞等炎症细胞浸润持续增加,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 白细胞介素(interleukins, ILs), C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症因子大量分泌,使得免疫炎症反应成为动脉粥

样硬化发生发展以及动脉粥样硬化斑块破裂导致急性临床事件发生的重要机制;③氧化修饰脂质诱导血管壁中膜的平滑肌细胞穿过内弹力板向内膜下迁移增殖,并分泌大量的细胞外基质成为斑块纤维帽的主要组成成分;④氧化修饰脂质诱导动脉粥样硬化病变中细胞的凋亡,内皮细胞凋亡导致血管壁通透性进一步增加,巨噬细胞凋亡导致血管壁脂质沉积由细胞内转向细胞外,平滑肌细胞凋亡导致细胞外基质合成减少斑块纤维帽变薄而容易发生破裂。随着沉积脂质作用的持续存在,动脉粥样硬化病变最终发展为可引发临床事件的成熟斑块。

按斑块内脂质含量和其他特点,成熟斑块分为两类:易损斑块(vulnerable plaque)和稳定斑块(stable plaque)。易损斑块的特点是:①具有偏心性、相对体积大且质软的脂质核,脂质核占整个斑块体积的40%以上;②纤维帽薄且不均匀,细胞外基质含量和平滑肌细胞数量减少;③斑块内有大量炎症细胞浸润;④斑块内有大量的新生血管。稳定斑块的特点是:①斑块内脂质核体积小;②平滑肌细胞和细胞外基质含量多,浸润的炎症细胞少;③纤维帽厚而均匀。As 斑块从三个方面导致急性冠脉综合征和脑卒中等急性临床事件的发生:①斑块表面出现溃疡、裂隙或斑块破裂,导致斑块部位或其下游血栓形成,即动脉粥样硬化血栓形成(atherothrombosis),部分或完全堵塞血管腔;②斑块体积过大,导致血管腔堵塞,一般认为只有管腔截面积被堵塞达50%以上才出现临床症状;③斑块部位血管痉挛,使得本来因斑块存在而狭窄的血管更加堵塞。

(二) 非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指明确排除酒精和其他肝损伤因素外发生的以肝细胞内脂质过度沉积为主要特征的临床病理综合征,主要包括三种:非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎相关的肝硬化。肝脏中沉积的脂质主要是甘油三酯。脂代谢紊乱是 NAFLD 的主要危险因素之一,反之,NAFLD 也将促进脂代谢紊乱的发生。目前解释 NAFLD 发生机制的主要是“二次打击”学说。该学说认为各种致病因素导致肝脏脂代谢紊乱,引起肝细胞甘油三酯堆积是对肝脏的“第一次打击”。“第一次打击”之后,由于甘油三酯沉积导致了肝细胞脂肪变性,使得肝细胞对内、外源性损害因子的敏感性增强;二次打击主要为反应性氧化代谢产物增多,导致脂质过氧化伴线粒体解偶联蛋白-2 和 Fas 配体被诱导活化,进而引起脂肪变性的肝细胞发生炎症、坏死甚至纤维化。

(三) 肥胖

肥胖是指由于食物能量摄入过多或机体代谢异常而导致体内脂质沉积过多,造成以体重过度增长为主要特征并可能引起人体一系列病理、生理改变的一种状态。肥胖分为单纯性肥胖和继发性肥胖。单纯性肥胖主要与遗传因素和饮食营养过剩有关,除有脂质沉积之外,还有脂肪细胞的增生与肥大。继发性肥胖主要为神经内分泌疾病所致,通常认为只有脂肪细胞的肥大而没有增生,但也有不同的观点;重度肥胖时,脂肪细胞不再进一步肥大而出现明显的增生。高脂蛋白血症时,脂质摄取或合成持续增加,使得脂肪组织中脂质贮存也相应增加,同时脂肪组织中脂质的动员分解降低,导致了脂质在脂肪组织中的大量沉积,诱发了肥胖的发生。

(四) 对大脑的影响

大脑因为血脑屏障的存在而具有一个独立的脂质代谢系统,但大量的流行病学资料发现,高脂蛋白血症是神经退行性疾病如阿尔茨海默病的一个重要危险因素,降脂治疗可以降低神经退行性疾病发生的危险性。高脂蛋白血症可能通过两种机制影响脑组织脂质代谢:①血脑屏障受损,通透性增加,使本来不能通过血脑屏障的血脂进入脑组织异常沉积;②血液中能通过血脑屏障且脂质合成必需的成分(如不饱和脂肪酸)进入脑组织增加,使得脑组织中脂质合成增加。

(五) 对肾脏的影响

高脂蛋白血症对肾脏的损伤表现在两个方面:肾动脉粥样硬化病变和肾小球损伤。高脂蛋白血症导致肾动脉粥样硬化斑块形成,肾血流量减少,导致肾性高血压的发生;若斑块造成肾动脉狭窄进一步加重,肾脏将发生缺血、萎缩、间质纤维增生,甚至肾梗死。高脂蛋白血症导致肾

小球损伤的机制较为复杂:①脂质可以脂滴的形式存在于肾小球细胞内,或沉积于系膜基质中,并发生氧化修饰,脂质尤其是氧化脂质可导致肾小球上皮细胞的损害和基底膜通透性增加,肾小球通透性增加,蛋白尿发生;②脂质还可导致系膜细胞弥漫性增生,系膜基质合成增加使系膜增宽,趋化成纤维细胞、巨噬细胞等炎症细胞,发生一系列炎症反应,最终造成小管间质纤维化和肾小球硬化。

高脂蛋白血症对机体的影响还包括脂质在真皮内沉积形成黄色瘤和在角膜周缘沉积形成角膜弓等。

四、防治的病理生理基础

高脂血症可导致多个器官出现病变,其中很多病变的发生发展过程非常漫长。因此积极早期干预高脂血症的可控危险因素,可延缓或消除相应疾病的发生;针对性应用药物或其他方法展开治疗,可控制脂代谢紊乱性疾病的临床症状和保护靶器官。

(一) 消除病因学因素

1. 防治原发病 众多的疾病可以影响胃肠道脂质的消化吸收、肝脏脂质合成与分解以及脂质在各个器官的分布。通过消除此类原发病病因,合理应用药物控制原发病临床表现,可极大降低脂代谢紊乱性疾病的发病风险。

2. 控制其他影响因素 ①合理饮食是高脂蛋白血症防治的基础,应适当减少脂质的摄入,并控制其他能量物质如糖和蛋白质的摄入,促进体内的脂肪动员,避免超重或肥胖的发生;②适度参加体力劳动和体育活动,避免长时间久坐不动;③戒除吸烟、酗酒等不良生活习惯。

(二) 纠正血脂异常

1. 药物降脂 降脂药物治疗是临床上防治脂代谢紊乱性疾病的主要策略之一。针对体内脂质代谢的不同环节,可单独或联合使用药物。需要指出的是,降脂极大地降低了脂代谢紊乱性疾病比如心血管疾病的危险,但过度降脂所引起的低脂蛋白血症可能带来的负面影响也必须引起足够重视。

2. 基因治疗 单基因突变是导致遗传性脂代谢紊乱的重要因素,尤其在高脂蛋白血症的发生中具有重要意义。矫正这些基因的异常表达,从而恢复正常的脂质代谢是脂代谢紊乱基因治疗的病理生理学基础。

(三) 防止靶器官损伤

1. 促进靶器官胆固醇逆转运 促进胆固醇逆转运,减少脂质在靶器官的蓄积造成靶器官损伤是脂代谢紊乱性疾病防治的一个重要策略。

2. 保护靶器官 脂质在靶器官中的蓄积将通过各种机制导致靶器官的损伤。针对不同的损伤机制进行干预,从而减少靶器官损伤是临床防治的一个重要方面。比如针对 As 病变堵塞血管导致所支配的下游组织缺血缺氧,可采用血管内支架放置来恢复血流供应,保护组织免于损伤。脂质氧化修饰后对组织具有更强的损伤作用,可采用抗氧化剂保护组织免于或减轻损伤。

第三节 低脂蛋白血症

原发性低脂蛋白血症主要是基因突变等遗传因素引起,常为常染色体隐性遗传,纯合子可出现明显的临床表现,而杂合子则一般很少发病。继发性低脂蛋白血症影响因素众多,营养不良和消化不良、贫血、恶性肿瘤、感染和慢性炎症、甲亢、慢性严重肝胆和肠道疾病等均可引起低脂蛋白血症。需要指出的是,长时间大剂量降脂药物治疗也已成为低脂蛋白血症发生的一个重要影响因素。

低脂蛋白血症主要发生机制如下:

1. **脂质摄入不足** 常见于食物短缺、疾病引起的长期营养不良和长期素食,以及各种原因引起的脂质消化与吸收不良,如“吸收不良综合征”。其主要机制是:①小肠黏膜原发性缺陷或异常,影响脂质经黏膜上皮细胞吸收、转运,造成乳糜泻;②胰酶或胆盐缺乏造成的脂质消化不良,如胰腺疾病、胆道梗阻等;③小肠吸收面积不足,如短肠综合征、胃结肠瘘等;④小肠黏膜继发性病变,如小肠炎症、寄生虫病、克隆病等;⑤小肠运动障碍,动力过速如甲状腺功能亢进影响小肠吸收时间,动力过缓如假性小肠梗阻、系统性硬皮病,导致小肠细菌过度生长;⑥淋巴回流障碍,如淋巴管梗阻、淋巴发育不良等,使得乳糜微粒经淋巴进入血液循环受阻。

2. **脂质代谢增强** 脂质代谢增强主要包括脂质的利用增加和分解增强。①脂质利用增加,常见于贫血引起的低脂蛋白血症。贫血引起红细胞的增殖增加,使得作为细胞膜主要组成成分的胆固醇利用增加,导致血脂降低,而血脂降低又使得红细胞膜脆性增加,红细胞容易破碎,贫血进一步加重,形成恶性循环。②脂质分解增强,常见于甲状腺功能亢进、恶性肿瘤等引起的低脂蛋白血症。甲状腺激素具有刺激脂肪合成和促进脂肪分解的双重功能,总的作用是减少脂肪的贮存,降低血脂浓度。甲状腺功能亢进时高甲状腺素从三个方面导致血脂浓度降低:①刺激 LDL 受体表达增加和活性增强,经 LDL 受体途径清除 LDL 增加;②促使胆固醇转化为胆汁酸排泄增加;③脂蛋白脂酶和肝酯酶活性增加,使得血清中甘油三酯清除率增加和 HDL₂ 浓度下降。恶性肿瘤引起低脂蛋白血症的机制在于:①肿瘤细胞表面 LDL 受体活性增加;②厌食而导致的营养不良。

3. **脂质合成减少** 常见于严重的肝脏疾病,以及各种原因引起的脂质合成所需原料减少。不管何种原因引起的晚期慢性肝病,都会导致 apoA 和 apoB 的合成障碍,血浆中浓度降低。严重创伤或烧伤时,有可能导致胆固醇合成前体羊毛固醇和 7-胆固醇丢失,两者的缺乏将直接导致胆固醇合成不足。

4. **脂蛋白相关基因缺陷** 脂蛋白相关基因缺陷是低脂蛋白血症发生的重要遗传学机制。遗传性低脂蛋白血症分为低 α -脂蛋白血症和低 β -脂蛋白血症。①低 α -脂蛋白血症,主要包括家族性 α -脂蛋白缺乏症(Tangier 病)和 LCAT 缺乏症。Tangier 病由 ABCA1 基因突变所致,是一种常染色体隐性遗传病。LCAT 缺乏症虽然 α -脂蛋白降低,但其游离胆固醇和总胆固醇水平是增加的,其发病机制如前所述。②低 β -脂蛋白血症,主要包括家族性低 β -脂蛋白血症和无 β -脂蛋白血症,两者皆因 apoB 基因突变所致。apoB 基因突变引起家族性低 β -脂蛋白血症的机制尚未完全清楚,已有研究表明至少有两方面的机制参与:①apoB 基因突变导致不完整的 apoB 蛋白分子产生,后者与 LDL 受体的结合力较 apoB100 更强,促进了经 LDL 受体清除血浆 LDL;②apoB 分泌速度降低,导致 VLDL 和 LDL 合成降低。无 β -脂蛋白血症是 apoB 基因突变导致 apoB 合成分泌缺陷,含 apoB 的脂蛋白如 CM、VLDL 和 LDL 合成代谢障碍。

低脂蛋白血症对机体的影响主要表现为:

1. **对血液系统的影响** 血液系统中出现棘形红细胞,正常的磷脂酰胆碱与鞘磷脂比例发生翻转是其主要原因。细胞膜脂质的降低导致红细胞的渗透脆性显著增加,红细胞出现自溶血现象,血小板活力下降,可伴有贫血和凝血机制异常,易引起脑出血。

2. **对消化系统的影响** 个体出生后出现脂肪泻导致脂肪吸收不良,小肠肠壁细胞中充满脂滴,少数有肝肿大和转氨酶升高。

3. **对神经系统的影响** 个体出生早期即出现精神运动发育迟缓,如出现伸张反射和腱反射减弱,以及定位感觉丧失、步态不稳和语言障碍等。随着中枢和周围神经系统发生慢性退行性脱髓鞘,多数个体出现智力障碍、小脑性震颤、共济失调、肌肉软弱无力、视力减退、视野缩小、夜盲甚至全盲。

此外,低脂蛋白血症与结肠癌、子宫内膜癌和肝癌等肿瘤发生呈现明显相关性,这也解释了



他汀类药物因降脂而具有潜在致癌性的原因,但现有证据不能表明低脂蛋白血症与肿瘤发生具有因果关系。低脂蛋白血症还可导致各种病因造成的患者死亡率明显增加。

低脂蛋白血症在临床上比较少见,其主要防治措施是消除病因学因素和补充脂溶性维生素保护靶器官。

(姜志胜)

思考题

1. 高脂蛋白血症是怎样发生的?它对机体可产生哪些危害?
2. 高脂蛋白血症可分为哪些类型?各有什么特点?

参考文献

1. 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床. 第2版. 北京:科学出版社,2009.
2. 赵水平. 临床血脂学. 北京:人民卫生出版社,2006.
3. Christie M. Ballantyne. Clinical Lipidology: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009.
4. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med, 1999, 340(2):115-126.
5. 范建高. 非酒精性脂肪肝的病因和发病机制. 胃肠病学, 2003, 8(6):363-365.

第七章 缺氧

氧是人体所必需的。组织氧供减少或不能充分利用氧,导致组织代谢、功能和形态结构异常变化的病理过程称为缺氧(hypoxia)。正常成人静息时的耗氧量约为 $250\text{ml}/\text{min}$,剧烈运动时可增加 $8\sim 9$ 倍,而人体内储氧量仅为 1500ml ,一旦呼吸、心跳停止,数分钟内就可能死于缺氧。缺氧是慢性阻塞性肺病、急性呼吸窘迫综合征、严重急性呼吸综合征(SARS)、心肌梗死、缺血性脑卒中、失血性休克、氰化物中毒、CO 中毒等多种疾病共有的病理过程,也是高原、高空、坑道等特殊环境中存在的现象,是许多疾病引起死亡的最重要原因。

第一节 常用的血氧指标

氧在体内主要经血液携带运输,临床上可通过血气分析测定血氧指标,反映组织的供氧和用氧情况。

组织的供氧量 = 动脉血氧含量 \times 组织血流量。

组织耗氧量 = (动脉血氧含量 - 静脉血氧含量) \times 组织血流量。

常用的血氧指标有血氧分压、血氧容量、血氧含量和血氧饱和度等。

一、血氧分压

血氧分压(partial pressure of oxygen, PO_2)为物理溶解于血液中的氧所产生的张力,又称血氧张力(oxygen tension)。动脉血氧分压(PaO_2)正常约为 100mmHg ,其高低主要取决于吸入气的氧分压和肺的通气与弥散功能。静脉血氧分压(PvO_2)正常约为 40mmHg ,其变化反映组织、细胞对氧的摄取和利用状态。

二、血氧容量

血氧容量(oxygen binding capacity, CO_2max)是指在氧分压为 150mmHg ,温度为 38°C 时, 100ml 血液中的血红蛋白(Hb)所能结合的氧量,即 Hb 充分氧合后的最大携氧量,取决于血液中 Hb 的含量及其与 O_2 结合的能力。 1g Hb 充分氧合时可结合 1.34ml 氧,正常成人 Hb 为 $15\text{g}/\text{dl}$,血氧容量为 $20\text{ml}/\text{dl}$ 。

三、血氧含量

血氧含量(oxygen content, CO_2)为 100ml 血液中实际含有的氧量,包括物理溶解的和化学结合的氧量,因正常时物理溶解的氧量仅为 $0.3\text{ml}/\text{dl}$,可忽略不计。血氧含量取决于血氧分压和血氧容量。正常动脉血氧含量(CaO_2)约为 $19\text{ml}/\text{dl}$,静脉血氧含量(CvO_2)约为 $14\text{ml}/\text{dl}$ 。动-静脉氧含量差($\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$)反映组织的摄氧能力,正常时约为 $5\text{ml}/\text{dl}$ 。

四、血红蛋白氧饱和度

血红蛋白氧饱和度(oxygen saturation of hemoglobin, SO_2),简称血氧饱和度,是指血液中氧合 Hb 占总 Hb 的百分数,约等于血氧含量与血氧容量的比值。正常动脉血氧饱和度(SaO_2)为 $95\% \sim 98\%$,静脉血氧饱和度(SvO_2)为 $70\% \sim 75\%$ 。 SO_2 主要取决于 PO_2 ,二者之间的关系曲线呈“S”形,称为氧合 Hb 解离曲线,简称氧离曲线(图 7-1)。此外, SO_2 还与血液 pH、温度、 CO_2 分

压,以及红细胞内 2,3-二磷酸甘油酸(2,3-diphosphoglyceric acid, 2,3-DPG)的含量有关。血液 pH 下降、温度升高、 CO_2 分压升高或红细胞内 2,3-DPG 增多时, Hb 与氧的亲合力降低, 氧离曲线右移; 反之, 氧离曲线左移, 表示 Hb 与氧的亲合力增高。Hb 与氧的亲合力可用 P_{50} 来反映, 它是指血红蛋白氧饱和度为 50% 时的血氧分压, 正常为 26 ~ 27 mmHg。 P_{50} 增大反映 Hb 与氧的亲合力降低, 反之 Hb 与氧的亲合力增高。

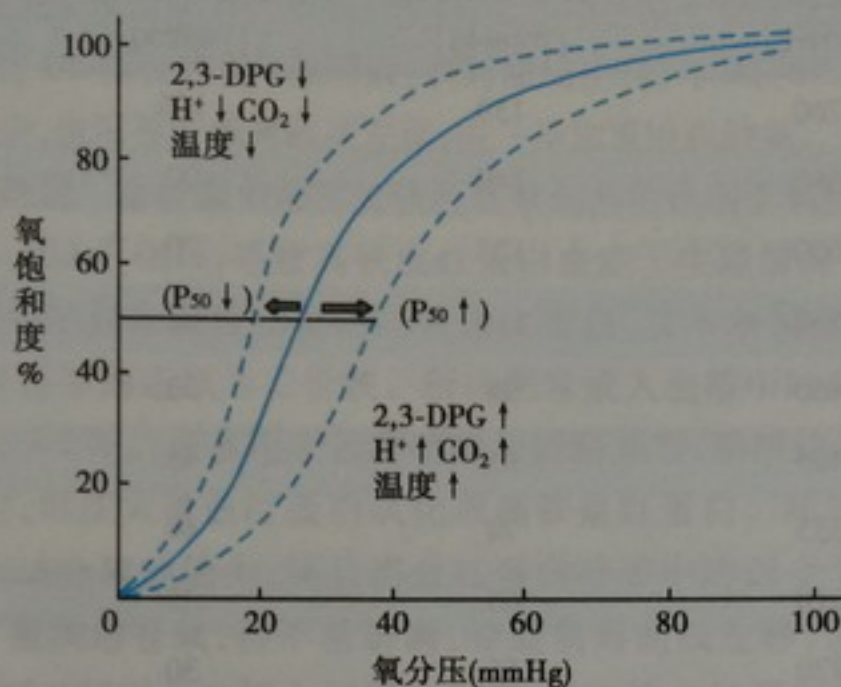


图 7-1 氧合 Hb 解离曲线及其影响因素

第二节 缺氧的原因、分类和血氧变化的特点

大气中的氧通过呼吸进入肺泡, 弥散入血, 与血红蛋白结合, 由血液循环输送到全身, 被组织、细胞摄取利用。其中任一环节发生障碍都可引起缺氧。根据原因和血氧变化的特点, 缺氧一般分为以下四种类型(图 7-2)。

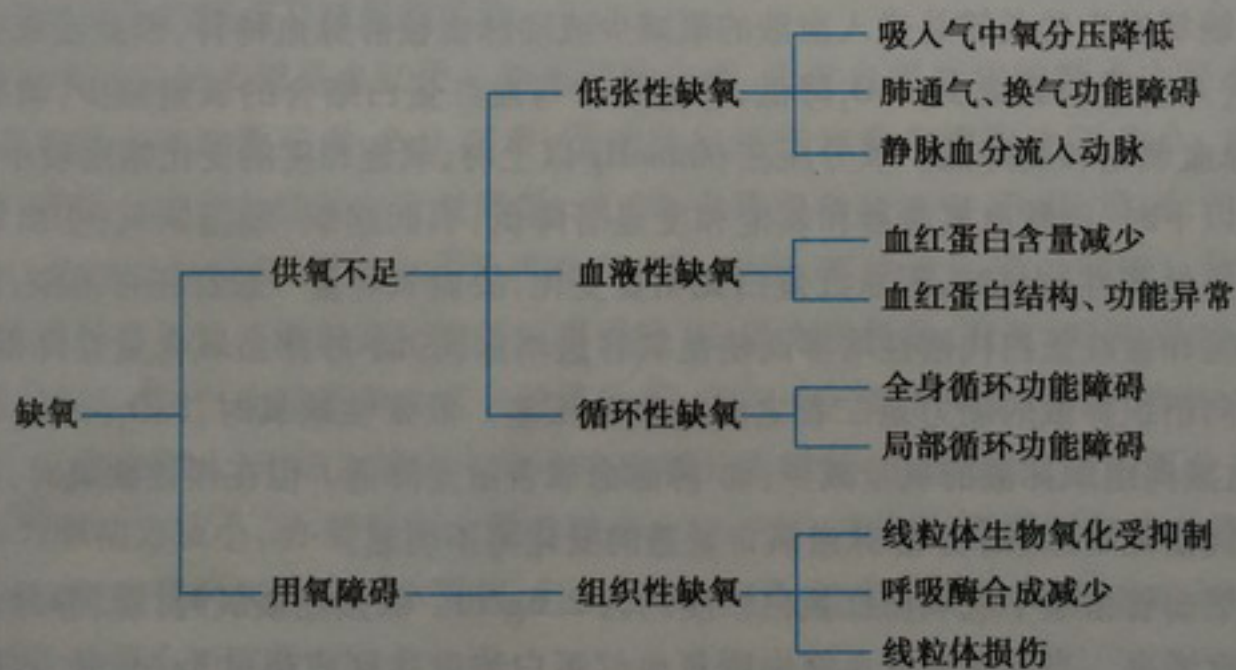


图 7-2 缺氧的病因分类

一、低张性缺氧

以动脉血氧分压降低、血氧含量减少为基本特征的缺氧称为低张性缺氧(hypotonic hypoxia), 又称乏氧性缺氧(hypoxic hypoxia)。

(一) 原因

1. 吸入气氧分压过低 多发生于海拔 3000m 以上的高原、高空, 或通风不良的坑道、矿井,

或吸入低氧混合气体等。体内供氧的多少,首先取决于吸入气的氧分压。在高原,随着海拔的升高,大气压下降,吸入气氧分压也相应降低,致使肺泡气氧分压降低,弥散进入血液的氧减少,动脉血氧饱和度降低(表 7-1)。

表 7-1 不同海拔高度大气压、吸入气与肺泡气氧分压、动脉血氧饱和度

海拔高度 (m)	大气压 (mmHg)	吸入气氧分压 (mmHg)	肺泡气氧分压 (mmHg)	动脉血氧饱和度 (%)
0	760	159	105	95
1000	680	140	90	94
2000	600	125	70	92
3000	530	110	62	90
4000	460	98	50	85
5000	405	85	45	75
6000	355	74	40	70
7000	310	65	35	60
8000	270	56	30	50

2. 外呼吸功能障碍 肺通气功能障碍可引起肺泡气氧分压降低;肺换气功能障碍时经肺泡弥散到血液中的氧减少, PaO_2 和血氧含量降低。外呼吸功能障碍引起的缺氧又称呼吸性缺氧(respiratory hypoxia)。

3. 静脉血分流入动脉 多见于存在右向左分流的先天性心脏病患者,如房间隔或室间隔缺损伴有肺动脉狭窄或肺动脉高压,或法洛四联症,由于右心的压力高于左心,未经氧合的静脉血掺入左心的动脉血中,导致 PaO_2 和血氧含量降低。

(二) 血氧变化的特点及缺氧的机制

低张性缺氧发生的关键是进入血液的氧减少或动脉血被静脉血稀释,因此血氧变化的特点主要是:①进入血液的氧减少, PaO_2 降低;②血液中与血红蛋白结合的氧量减少,动脉血氧含量降低;③动脉血氧饱和度降低。氧分压在 60mmHg 以上时,氧饱和度的变化幅度较小,当 PaO_2 降至 60mmHg 以下时,动脉血氧含量和氧饱和度显著降低,引起组织、细胞缺氧;④血氧容量正常或增高。急性低张性缺氧时,因血红蛋白无明显变化,故血氧容量一般在正常范围;但慢性缺氧者可因红细胞和血红蛋白代偿性增多而使血氧容量增加;⑤动-静脉血氧含量差降低或正常:驱使氧从血液向组织弥散的动力是二者之间的氧分压差。低张性缺氧时, PaO_2 降低,氧弥散的驱动力减小,血液向组织弥散的氧量减少,动-静脉血氧含量差降低。但在慢性缺氧时,由于组织利用氧的能力代偿性增强,则动-静脉血氧含量差的变化可不明显。

正常毛细血管血液中脱氧血红蛋白浓度约为 2.6g/dl。低张性缺氧时,动、静脉血中的脱氧血红蛋白浓度增高。当毛细血管血液中脱氧血红蛋白浓度达到或超过 5g/dl 时,皮肤和黏膜呈青紫色,称为发绀(cyanosis)。在血红蛋白正常的人,发绀与缺氧同时存在,可根据发绀的程度大致估计缺氧的程度。当血红蛋白过多或过少时,发绀与缺氧常不一致。例如重度贫血患者,血红蛋白可降至 5g/dl 以下,出现严重缺氧,但不会出现发绀。红细胞增多者,血中脱氧血红蛋白超过 5g/dl,出现发绀,但可无缺氧症状。

二、血液性缺氧

由于血红蛋白含量减少,或血红蛋白性质改变,使血液携氧能力降低或与血红蛋白结合的氧不易释出引起的缺氧,称为血液性缺氧(hemic hypoxia)。血液性缺氧时,血液中物理溶解的氧

量不变, PaO_2 正常, 故又称等张性缺氧 (isotonic hypoxia)。

(一) 原因

1. 血红蛋白含量减少 见于各种原因引起的严重贫血。

2. 一氧化碳中毒 一氧化碳 (CO) 可与血红蛋白结合形成碳氧血红蛋白 (carboxyhemoglobin, HbCO)。CO 与 Hb 的亲合力是氧的 210 倍。当吸入气中含有 0.1% 的 CO 时, 约有 50% 的血红蛋白与之结合形成 HbCO 而失去携氧能力。当 CO 与 Hb 分子中的某个血红素结合后, 将增加其余 3 个血红素对氧的亲合力, 使 Hb 结合的氧不易释放, 氧离曲线左移。同时, CO 还可抑制红细胞内糖酵解, 使 2,3-DPG 生成减少, 也可导致氧离曲线左移, 进一步加重组织缺氧。

3. 血红蛋白性质改变 血红素中的二价铁可在氧化剂的作用下氧化成三价铁, 形成高铁血红蛋白 (methemoglobin, $\text{HbFe}^{3+}\text{OH}$), 导致高铁血红蛋白血症。生理情况下, 机体的氧化-还原处于动态平衡状态, 血液中不断形成极少量的高铁血红蛋白, 又不断被血液中的 NADH、抗坏血酸、还原型谷胱甘肽等还原剂还原为二价铁。所以正常成人血液中的高铁血红蛋白含量不超过血红蛋白总量的 1% ~ 2%。当食用大量含硝酸盐的腌菜后, 硝酸盐经肠道细菌作用还原为亚硝酸盐, 吸收入血后, 可使大量血红蛋白氧化成高铁血红蛋白。高铁血红蛋白中的 Fe^{3+} 因与羟基结合牢固, 失去结合氧的能力, 而且当血红蛋白分子中的四个 Fe^{2+} 中有一部分被氧化成 Fe^{3+} 后, 剩余的 Fe^{2+} 虽能结合氧, 但不易解离, 导致氧离曲线左移, 使组织缺氧。过氯酸盐及磺胺衍生物等氧化剂也可引起高铁血红蛋白血症, 若高铁血红蛋白含量超过血红蛋白总量的 10%, 就可出现缺氧表现。达到 30% ~ 50%, 则发生严重缺氧, 全身青紫、头痛、精神恍惚、意识不清甚至昏迷。

4. 血红蛋白与氧的亲合力异常增高 某些因素可增强血红蛋白与氧的亲合力, 使氧离曲线左移, 氧不易释放, 引起组织缺氧。如输入大量库存血, 由于库存血中 2,3-DPG 含量低, 可使氧离曲线左移; 输入大量碱性液体时, 血液 pH 升高, 可通过 Bohr 效应增强 Hb 与 O_2 的亲合力; 此外, 已发现 30 多种血红蛋白病, 由于肽链中发生氨基酸替代, 使 Hb 与 O_2 的亲合力成倍增高, 从而使组织缺氧。

(二) 血氧变化的特点及缺氧的机制

血液性缺氧发生的关键是血红蛋白的质或量改变, 因此血氧变化的特点主要是: ①外呼吸功能正常, 氧的摄入和弥散正常, PaO_2 正常; ②动脉血氧饱和度主要取决于 PaO_2 , PaO_2 正常, 故 SaO_2 也正常; ③贫血患者血红蛋白含量降低, 或 CO 中毒患者血液中 HbCO 增多, 均使血氧含量降低; ④血红蛋白含量减少 (贫血) 或性质改变 (CO 中毒、高铁血红蛋白形成), 使血氧容量降低, 由于血氧容量是在体外用氧充分饱和后测得的 Hb 最大携氧量, 因此 CO 中毒时, 在体外测得的血氧容量虽可正常, 但此时患者血液中的部分 Hb 已与 CO 结合形成 HbCO, 在体内 Hb 结合的 O_2 是减少的; ⑤贫血病人, 毛细血管床中的平均血氧分压较低, 血管-组织间的氧分压差减小, 氧向组织弥散的驱动力减小, 动-静脉氧含量差减小。Hb 与 O_2 亲合力增强引起的血液性缺氧较为特殊, 其动脉血氧容量和氧含量可不降低, 但由于 Hb 与 O_2 的亲合力较大, 结合的氧不易释出, 其动-静脉血氧含量差小于正常。

贫血患者皮肤、黏膜呈苍白色; CO 中毒患者皮肤、黏膜呈樱桃红色; Hb 与 O_2 的亲合力异常增高时, 皮肤、黏膜呈鲜红色; 高铁血红蛋白血症患者, 皮肤、黏膜呈棕褐色 (咖啡色) 或类似发绀的颜色, 称为肠源性发绀 (enterogenous cyanosis)。

三、循环性缺氧

循环性缺氧 (circulatory hypoxia) 是指因组织血流量减少使组织供氧量减少所引起的缺氧, 又称为低血流性缺氧或低动力性缺氧 (hypokinetic hypoxia)。其中, 因动脉血灌流不足引起的缺氧称为缺血性缺氧 (ischemic hypoxia), 因静脉血回流障碍引起的缺氧称为淤血性缺氧

(congestive hypoxia)。

(一) 原因

1. 全身性循环障碍 见于心力衰竭和休克。心力衰竭病人心输出量减少,向全身各组织器官运送的氧量减少,同时又可因静脉回流受阻,引起组织淤血和缺氧。全身性循环障碍引起的缺氧,易致酸性代谢产物蓄积,发生酸中毒,使心肌收缩力进一步减弱,心输出量降低,加重组织缺氧,形成恶性循环。

2. 局部性循环障碍 见于动脉硬化、血管炎、血栓形成和栓塞、血管痉挛或受压等。因血管阻塞或受压,引起局部组织缺血或淤血性缺氧。

(二) 血氧变化的特点及缺氧的机制

循环性缺氧发生的关键是组织血流量减少,使组织、细胞的供氧量减少引起缺氧,血氧变化的特点主要是:①外呼吸功能正常,氧的摄入和弥散正常,PaO₂正常;②动脉血氧饱和度正常;③血红蛋白的质和量没有改变,血氧容量和血氧含量正常;④循环障碍使血液流经组织毛细血管的时间延长,细胞从单位容量血液中摄取的氧量增多,同时由于血流淤滞,二氧化碳含量增加,使氧离曲线右移,释氧增加,动-静脉血氧含量差增大。缺血性缺氧时,组织器官苍白。瘀血性缺氧时,组织器官呈暗红色。由于细胞从血液中摄取的氧量较多,毛细血管中脱氧血红蛋白含量增加,易出现发绀。

当全身性循环障碍累及到肺,如左心衰竭引起肺水肿或休克引起急性呼吸窘迫综合征时,则可因影响肺换气功能而合并呼吸性缺氧,此时,患者的动脉血氧分压、血氧含量和血氧饱和度可降低。

四、组织性缺氧

进入细胞内的氧80%~90%在线粒体内参与由呼吸链电子传递和磷酸化相互偶联的生物氧化反应。在这一过程中,代谢物脱下的成对氢原子由呼吸链上多种酶和辅酶所催化的连锁反应逐步传递,最终与氧结合生成水,同时偶联ADP磷酸化生成ATP。在组织供氧正常的情况下,因组织、细胞利用氧的能力减弱而引起的缺氧,称为组织性缺氧(histogenous hypoxia)或氧利用障碍性缺氧(dysoxidative hypoxia)。

(一) 原因

1. 药物对线粒体氧化磷酸化的抑制 氧化磷酸化是细胞生成ATP的主要途径,而线粒体是氧化磷酸化的主要场所。任何影响线粒体电子传递或氧化磷酸化的因素都可引起组织性缺氧。①呼吸链受抑制:许多药物或毒物可抑制或阻断呼吸链中某一部位的电子传递,使氧化磷酸化过程受阻,引起组织性缺氧,ATP生成减少(图7-3)。胍乙啶、鱼藤酮及异戊巴比妥等可与呼吸链酶复合体I中的铁硫蛋白结合,从而阻断电子传递;抗霉素A、苯乙双胍等可抑制呼吸链酶复合体III中Cyt b与Cyt c₁间的电子传递。氰化物中毒时,CN⁻与细胞色素aa₃铁原子中的配

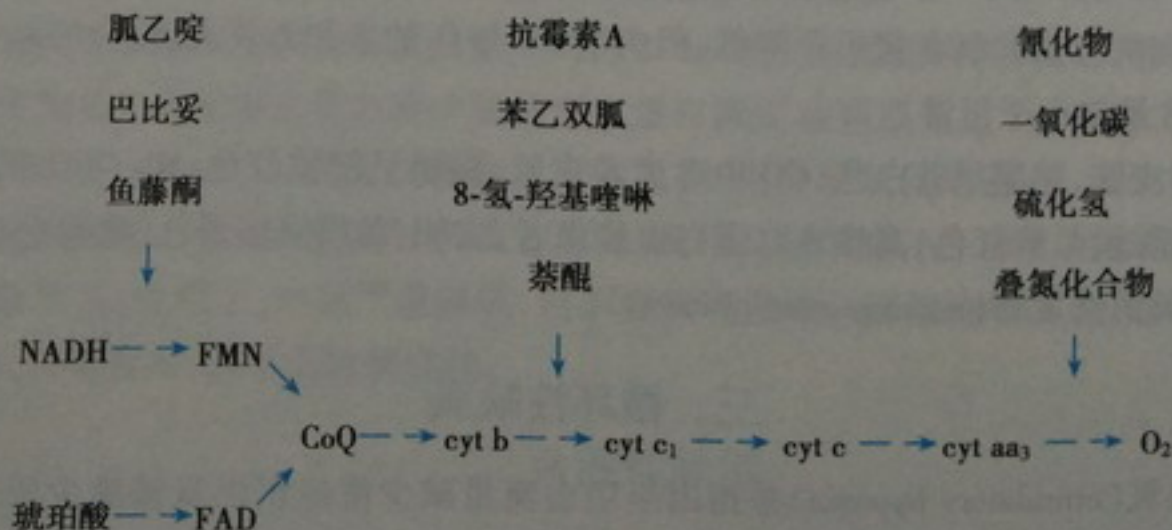


图7-3 呼吸链及氧化磷酸化抑制剂作用环节示意图

位键结合,形成氰化高铁 cyt aa₃,使细胞色素氧化酶不能还原,失去传递电子的功能,呼吸链中断,生物氧化受阻;硫化氢可抑制细胞色素 C 氧化酶,使电子不能传递给氧。砷化物如三氧化二砷(砒霜)、五氧化二砷等,主要通过抑制细胞色素氧化酶、酶复合体 IV、丙酮酸氧化酶等蛋白质巯基使细胞利用氧障碍。甲醇通过其氧化产物甲醛与细胞色素氧化酶的结合,导致呼吸链中断;②氧化磷酸化解偶联:2,4-二硝基苯酚等解偶联剂虽不抑制呼吸链的电子传递,但可使呼吸链电子传递过程中泵出的 H⁺不经 ATP 合酶的 F₀ 质子通道回流,而通过线粒体内膜中其他途径返回线粒体基质,从而使底物氧化产生的能量不能用于 ADP 的磷酸化,使氧化磷酸化解偶联,ATP 生成减少。寡霉素则对电子传递和 ADP 磷酸化均有抑制作用。

2. 呼吸酶合成减少 维生素 B₁是丙酮酸脱氢酶的辅酶成分,维生素 B₁缺乏患者可因细胞丙酮酸氧化脱羧和有氧氧化障碍而发生脚气病。维生素 B₂(核黄素)是黄素酶的组成成分,维生素 PP(烟酰胺)是辅酶 I 和辅酶 II 的组成成分,这些维生素的严重缺乏可影响氧化磷酸化过程。

3. 线粒体损伤 高温、大剂量放射线照射和细菌毒素等可损伤线粒体,引起线粒体功能障碍和结构损伤,引起细胞生物氧化障碍,ATP 生成减少。

(二) 血氧变化的特点及缺氧的机制

组织性缺氧发生的关键是细胞对氧的利用障碍,此时动脉血氧分压、血氧含量、血氧容量和血氧饱和度均正常。由于组织对氧的利用减少,静脉血氧分压、血氧含量和血氧饱和度都高于正常,动-静脉血氧含量差减小。细胞用氧障碍,毛细血管中氧合血红蛋白较正常时为多,患者皮肤可呈红色或玫瑰红色。

在临床上有些患者常发生混合性缺氧。例如,失血性休克病人,因血液循环障碍有循环性缺氧,又可因大量失血加上复苏过程中大量输液使血液过度稀释,引起血液性缺氧,若并发急性呼吸窘迫综合征,则还可出现低张性缺氧。

各种类型缺氧的特点见表 7-2。

表 7-2 各型缺氧的原因和血氧变化特点

缺氧类型	动脉血氧分压	动脉血氧含量	动脉血氧容量	动脉血氧饱和度	动-静脉血氧含量差
乏氧性缺氧	↓	↓	N 或 ↑	↓	N 或 ↓
血液性缺氧	N	↓	↓或 N	N	↓
循环性缺氧	N	N	N	N	↑
组织性缺氧	N	N	N	N	↓

注:↓:降低;↑:升高;N:不变

第三节 缺氧时机体的功能与代谢变化

缺氧对机体多个系统器官组织产生广泛的、非特异性的影响,其影响的程度与后果,取决于缺氧发生的速度、程度、部位、持续的时间以及机体的功能代谢状态。氰化物中毒时,生物氧化过程迅速受阻,机体可在几分钟内死亡。而在海拔 3700m 高原地区,适应良好的个体可正常工作、生活。CO 中毒时,当半数血红蛋白与 CO 结合失去携氧能力时,即可危及生命。而贫血患者,即使血红蛋白减少一半,仍可无显著不适。这是因为前者发生速度快,机体代偿功能未能充分发挥,后者一般发生慢,可通过机体的代偿作用,如增加组织、细胞氧的供应和对氧的利用能力等,使细胞的缺氧程度减轻。

缺氧时机体的功能代谢改变既有代偿性反应,也有损伤性反应,有时二者之间的区别仅在于反应程度的不同。例如,平原人进入高原后红细胞生成增多,有利于提高对氧的运输能力,是

一种代偿反应。但如果红细胞过度增多则可因血液黏滞度增大引起微循环障碍,反而加重细胞缺氧,成为一种损伤性反应。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,出现的变化以功能代谢障碍为主。急性缺氧时机体往往来不及充分发挥代偿作用,容易出现损伤性变化。快速进入海拔 3000m 以上高原,容易发生急性高原病,而缓慢阶梯式进入同等海拔高原者,急性高原病的发病率显著降低。

各种类型的缺氧所引起的变化既相似,又不同。下面以低张性缺氧为例说明缺氧对机体的影响。

一、呼吸系统的变化

(一) 肺通气量增大

PaO_2 降低可刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器,反射性兴奋呼吸中枢,使呼吸加深加快,肺泡通气量增加,称为低氧通气反应(hypoxia ventilation reaction, HVR),这是对急性缺氧最重要的代偿反应,其意义在于:①呼吸加深加快可把原来未参与换气的肺泡调动起来,增大呼吸面积,提高氧的弥散,同时更多的新鲜空气进入肺泡,提高肺泡气氧分压、 PaO_2 和 SaO_2 ;②呼吸深快时胸廓活动幅度增大,胸腔负压增加,促进静脉回流,回心血量增多,促使肺血流量和心输出量增加,有利于气体在肺内的交换和氧在血液的运输。低氧通气反应是人类生来就有的特性,个体间有较大差异。低氧通气反应高者对低氧环境的习服适应能力强。反之,低氧通气反应低者的习服适应能力弱,进入高原后易患高原病。

低氧通气反应的强度与缺氧程度和缺氧持续的时间有关。肺泡气氧分压维持在 60mmHg 以上时,肺通气量变化不明显。肺泡气氧分压低于 60mmHg 时,肺通气量随肺泡气氧分压降低而显著增加(图 7-4)。平原人进入高原后,肺通气量立即增加(初抵 4000m 高原时肺通气量较平原水平约高 65%),4~7 天后达到高峰(可达平原水平的 5~7 倍),久居高原后,肺通气量逐渐回降,仅较平原高 15% 左右。这种变化的机制在于,进入高原初期肺通气反应增强是由低 PaO_2 刺激外周化学感受器引起的,但此时的过度通气可导致低碳酸血症和呼吸性碱中毒,脑脊液中 CO_2 分压降低, pH 增高,对脑干化学感受器的刺激减弱,部分抵消外周化学感受器兴奋呼吸的作用。数日后,通过肾脏代偿性排出 HCO_3^- ,脑脊液中的 HCO_3^- 也逐渐通过血脑屏障进入血液,使脑组织中 pH 逐渐恢复正常,解除对中枢化学感受器的抑制作用,外周化学感受器兴奋呼吸的作用得以充分发挥,肺通气量显著增加。在高原停留一段时间后或久居高原的人,由于外周化学感受器对低氧的敏感性降低,通气反应逐渐减弱,这也是一种慢性适应性反应,因为肺通气量增加时呼吸肌耗氧量增加,可加剧机体氧的供需矛盾。

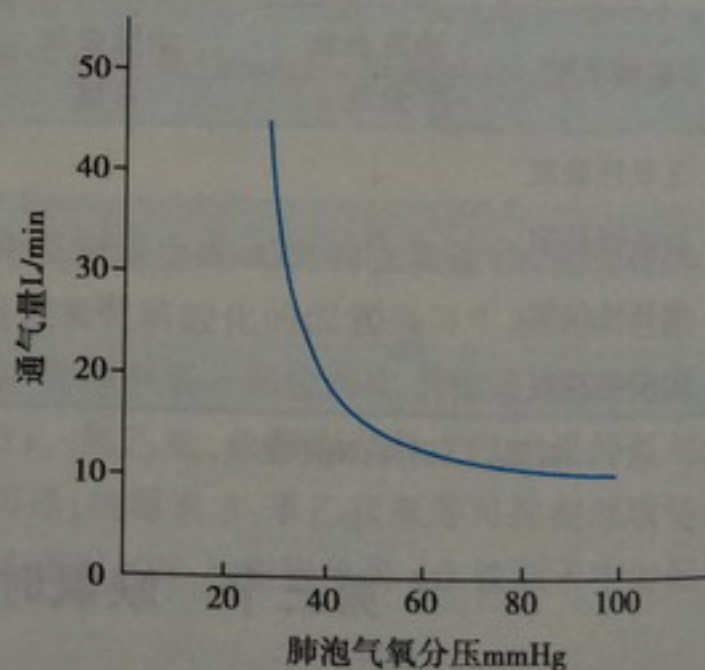


图 7-4 肺泡气氧分压与通气量之间的关系

血液性缺氧、循环性缺氧及组织性缺氧时,由于动脉血氧分压正常,肺通气量无明显变化。

(二) 高原肺水肿

高原肺水肿(high altitude pulmonary edema, HAPE)是指从平原快速进入 2500m 以上高原时,因低压缺氧而发生的一种高原特发性疾病,临床表现为呼吸困难,严重发绀,咳粉红色泡沫痰或白色泡沫痰,肺部有湿啰音等。发病高峰在进入高原后 48~72h,多于夜间发病,起病急,进展快,救治不及时可危及生命。高原肺水肿的发生机制尚不十分明了,可能与下列因素有关:①缺氧引起肺血管收缩,肺动脉压增高,肺毛细血管内压增高,血浆、蛋白和红细胞经肺泡-毛细血管

壁漏出至间质或肺泡;②缺氧可引起肺血管内皮细胞通透性增高,液体渗出。缺氧时肺微血管的通透性增高与活性氧释放增多、血管内皮生长因子(VEGF)表达上调,以及白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症介质释放增多有关;③缺氧时外周血管收缩,肺血流量增多,液体容易外漏;④肺水清除障碍。肺泡上皮具有主动转运清除肺泡内液体的功能。缺氧时肺泡上皮的钠水主动转运系统相关蛋白表达降低,该系统对肺泡内钠和水的清除能力降低。

高原肺水肿有明显的个体易感性,寒冷、剧烈运动、上呼吸道感染等容易诱发高原肺水肿。高原肺水肿一旦形成,将明显加重机体缺氧。

(三) 中枢性呼吸衰竭

当 $\text{PaO}_2 < 30\text{mmHg}$ 时,可严重影响中枢神经系统的能量代谢,直接抑制呼吸中枢,导致肺通气量减少。中枢性呼吸衰竭表现为呼吸抑制,呼吸节律和频率不规则,出现周期性呼吸甚至停止。周期性呼吸(periodic breathing)是异常的呼吸形式,表现为呼吸加强与减弱减慢甚至暂停交替出现,常见的有潮式呼吸和间停呼吸两种形式。潮式呼吸又称陈-施呼吸(Cheyne-Stokes respiration),其特点是呼吸逐渐增强、增快,再逐渐减弱、减慢与呼吸暂停交替出现;间停呼吸又称比-奥呼吸(Biot respiration),其特点是在一次或多次强呼吸后继以长时间呼吸停止之后再次出现数次强的呼吸。

二、循环系统的变化

(一) 心脏功能和结构变化

1. 心率 急性轻度或中度缺氧时,低氧通气反应增强,呼吸运动增强刺激肺牵张感受器,反射性兴奋交感神经,使心率加快,有利于增加血液循环对氧的运输,是机体对缺氧的一种代偿性反应。严重缺氧可直接抑制心血管运动中枢,并引起心肌能量代谢障碍,使心率减慢。

2. 心肌收缩力 缺氧初期,交感神经兴奋,作用于心脏 β -肾上腺素能受体,使心肌收缩力增强。以后,由于心肌缺氧可降低心肌的舒缩功能,使心肌收缩力减弱。极严重的缺氧可直接抑制心血管运动中枢,引起心肌的能量代谢障碍和心肌收缩蛋白丧失,使心肌收缩力减弱。

3. 心输出量 进入高原初期,心输出量增加,久居高原后,心输出量逐渐回降。低张性缺氧时,心输出量增加的机制主要是交感神经兴奋使心率加快、心肌收缩力增强,以及因呼吸运动增强而致的回心血量增加。心输出量增加有利于增加对器官组织的血液供应,是急性缺氧时的重要代偿机制。极严重的缺氧可因心率减慢、心肌收缩力减弱,使心输出量降低。

4. 心律 严重缺氧可引起窦性心动过缓、期前收缩,甚至发生心室颤动。 PaO_2 过度降低可经颈动脉体反射性地兴奋迷走神经,引起窦性心动过缓。缺氧时细胞内外离子分布改变,心肌细胞内 K^+ 减少, Na^+ 增多,静息膜电位降低,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。

5. 心脏结构改变 久居高原或慢性阻塞性肺疾病患者,由于持久的肺动脉压升高和血液黏滞度增加,使右心室负荷加重,右心室肥大,严重时发生心力衰竭。

(二) 血流分布改变

缺氧时,全身各器官的血流分布发生改变,心和脑的血流量增多,而皮肤、内脏、骨骼肌和肾的组织血流量减少。例如,到达3000m高原12h后,脑血流量可增加33%。缺氧时血流重新分布的机制是:①所有血管均有自主神经分布,但不同器官血管的 α -肾上腺素受体密度不同,对儿茶酚胺的反应性不同。皮肤、内脏和肾脏的血管 α -肾上腺素受体密度高,缺氧时交感神经兴奋、儿茶酚胺释放增多,这些部位的血管收缩,血流量减少。②局部代谢产物对血管的调节。心脏和脑组织缺氧时产生大量的乳酸、腺苷、 PGI_2 等代谢产物,这些代谢产物可引起局部组织血管扩张,从而使组织血流量增多。③不同器官血管对缺氧的反应性不同。缺氧引起心、脑血管平滑肌细胞膜的 K_{Ca} 和 K_{ATP} 开放,钾外流增多,细胞膜超极化, Ca^{2+} 内流减少,血管平滑肌松弛,血管扩

可引起肺血管内皮细胞、平滑肌细胞和成纤维细胞等释放多种血管活性物质和细胞因子。缺氧时,血管紧张素Ⅱ、内皮素-1等缩血管物质合成释放增多,它们在引起血管收缩的同时,可促进血管平滑肌细胞增殖。相反,具有舒张血管、抑制平滑肌细胞增殖作用的NO、 PGI_2 等物质释放减少。③缺氧时细胞内ROS增多,可激活RhoA、Rho激酶,进而提高肌球蛋白轻链的磷酸化水平(MLC-P),引起平滑肌持续收缩。同时,RhoA可以与缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor 1, HIF-1)一起,上调多种增殖相关的基因表达,促进增殖。④肺血管持续收缩,可通过细胞骨架应力变化等途径促进细胞增殖(图7-5)。

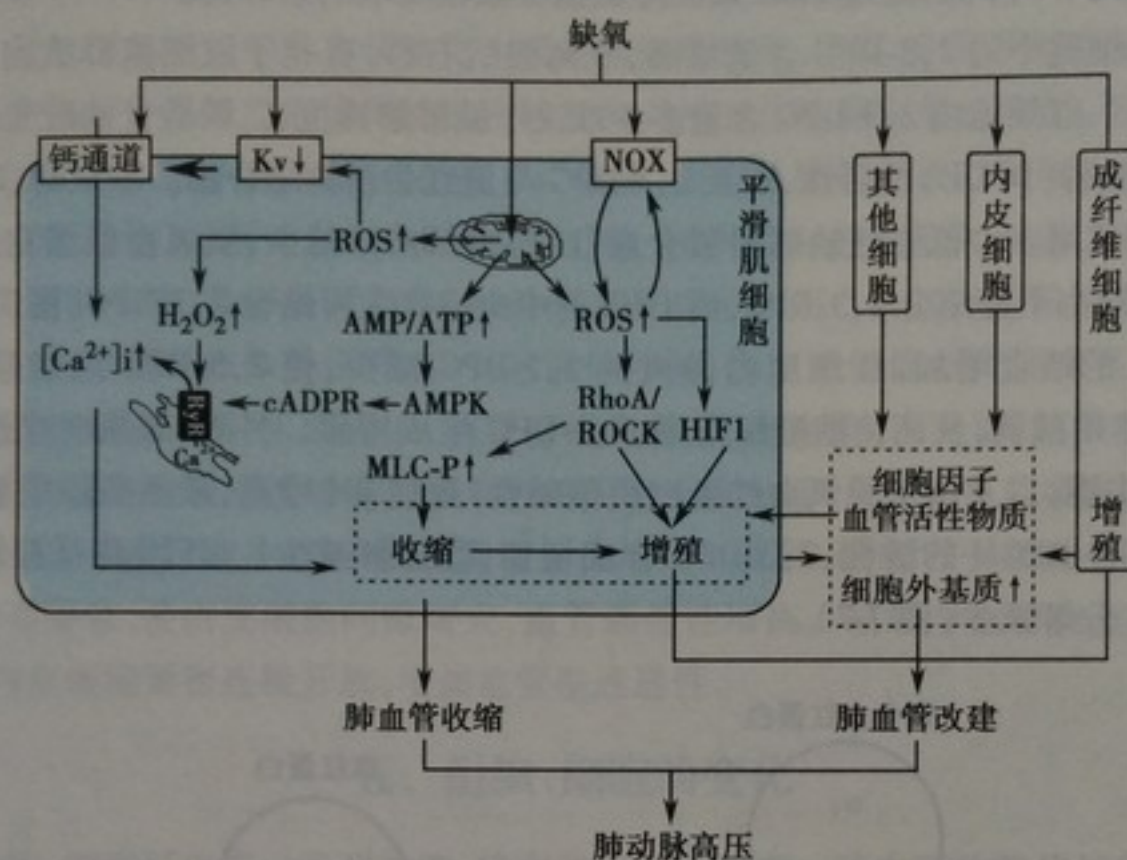


图7-5 缺氧性肺动脉高压发生机制示意图

(四) 组织毛细血管增生

慢性缺氧可引起组织中毛细血管增生,尤其是心脏和脑的毛细血管增生更为显著。缺氧时毛细血管增生的机制主要在于,缺氧诱导因子-1增多,上调血管内皮生长因子(vascular endothelium growth factor, VEGF)等基因的表达,进而促进毛细血管增生。另外,缺氧时ATP生成减少,腺苷增多,腺苷可刺激血管生成。组织中毛细血管增生、密度增大,缩短了氧从血管向组织细胞弥散的距离,具有代偿意义。

三、血液系统的变化

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释放,在缺氧的代偿中有重要意义。

(一) 红细胞和血红蛋白增多

平原人进入高原后,红细胞和血红蛋白均明显增加,增加的程度与海拔高度、居住时间、劳动强度、性别以及个体差异等因素有关。缺氧程度越重,持续时间越长,红细胞和血红蛋白增加越明显。慢性缺氧时红细胞增多主要是由骨髓造血增强所致,其机制是:缺氧引起肾小管旁间质细胞内HIF-1蛋白含量增多,活性增高,促进促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)基因表达,使EPO合成释放增多。EPO主要通过调节红系的增生和分化、抑制原红细胞和早幼红细胞凋亡等途径,或使红细胞生成增加。

红细胞和血红蛋白含量增多可增加血液的氧容量和氧含量,增加组织的供氧量,是机体对慢性缺氧的一种重要代偿性反应。大多数人进入高原后红细胞增加到一定程度后即趋于稳定,但有少数人的红细胞会过度增多(Hb可达210~280g/L,血球比积可达60%~90%)。此时,因

血液黏滞度和血流阻力显著增加,导致微循环障碍,加重组织细胞缺氧,出现头痛、头晕、失眠等多种症状,并易导致血栓形成等并发症,称为高原红细胞增多症。

(二) 红细胞内 2,3-DPG 增多、红细胞释氧能力增强

从平原进入高原后,红细胞内 2,3-DPG 含量迅速增高,返回平原后迅速恢复。2,3-DPG 是在红细胞内糖酵解支路中产生的,二磷酸甘油酸变位酶(DPGM)催化它的合成,二磷酸甘油酸磷酸酶(DPGP)促进它的分解,其功能主要是调节血红蛋白与氧的亲合力:①2,3-DPG 与还原血红蛋白(HHb)结合,使其空间结构稳定,从而结合氧的能力降低;②2,3-DPG 本身为酸性,2,3-DPG 增多,使红细胞内 pH 降低,通过 Bohr 效应降低血红蛋白与氧的亲合力。

缺氧时,红细胞中的 2,3-DPG 含量增多,氧离曲线右移,有利于红细胞释放出更多的氧,供组织、细胞利用。红细胞内 2,3-DPG 含量多少取决于糖酵解速度、二磷酸甘油酸变位酶(DPGM)和 2,3-DPG 磷酸酶(DPGP)的活性,以及 2,3-DPG 与血红蛋白的结合量。缺氧时,2,3-DPG 增多的机制是:①生成增多。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。 HbO_2 的中央孔穴小不能结合 2,3-DPG,而 HHb 的中央空穴大可结合 2,3-DPG(图 7-6)。HHb 增多,对 2,3-DPG 的结合增加,红细胞内游离的 2,3-DPG 减少,使 2,3-DPG 对磷酸果糖激酶和 DPGM 的抑制作用减弱,从而使糖酵解增强,2,3-DPG 生成增多。另外,缺氧时代偿性过度通气引起呼吸性碱中毒,以及由于脱氧血红蛋白稍偏碱性,致使 pH 增高,激活磷酸果糖激酶使糖酵解增强,同时促进 DPGM 的活性,2,3-DPG 合成增加;②分解减少。pH 增高可抑制 DPGP 的活性,使 2,3-DPG 分解减少(图 7-7)。

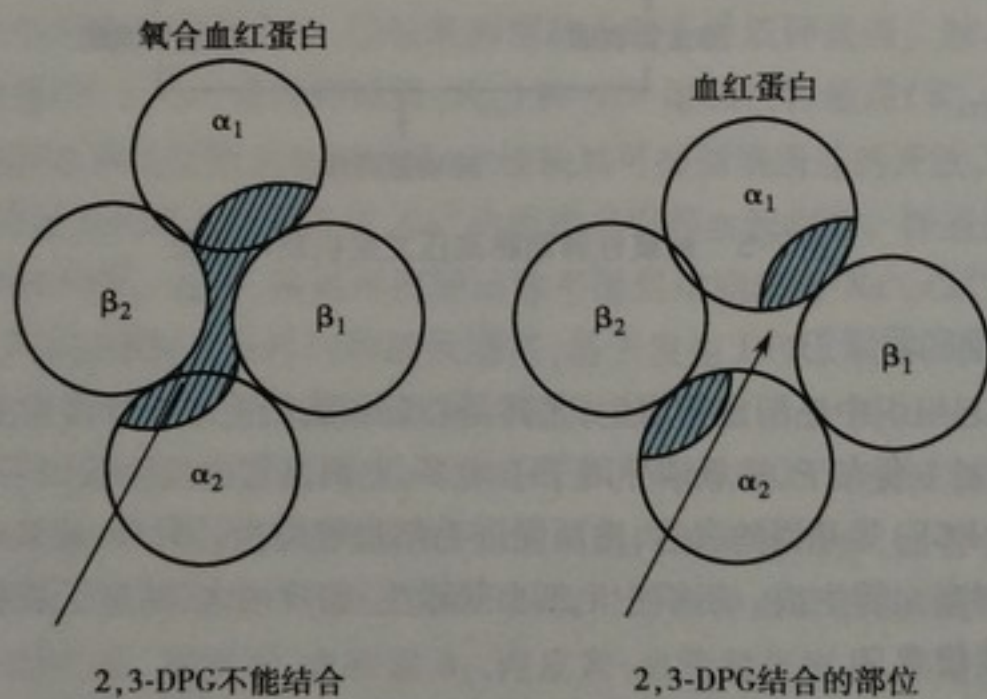


图 7-6 2,3-DPG 与 HHb 结合的空穴示意图

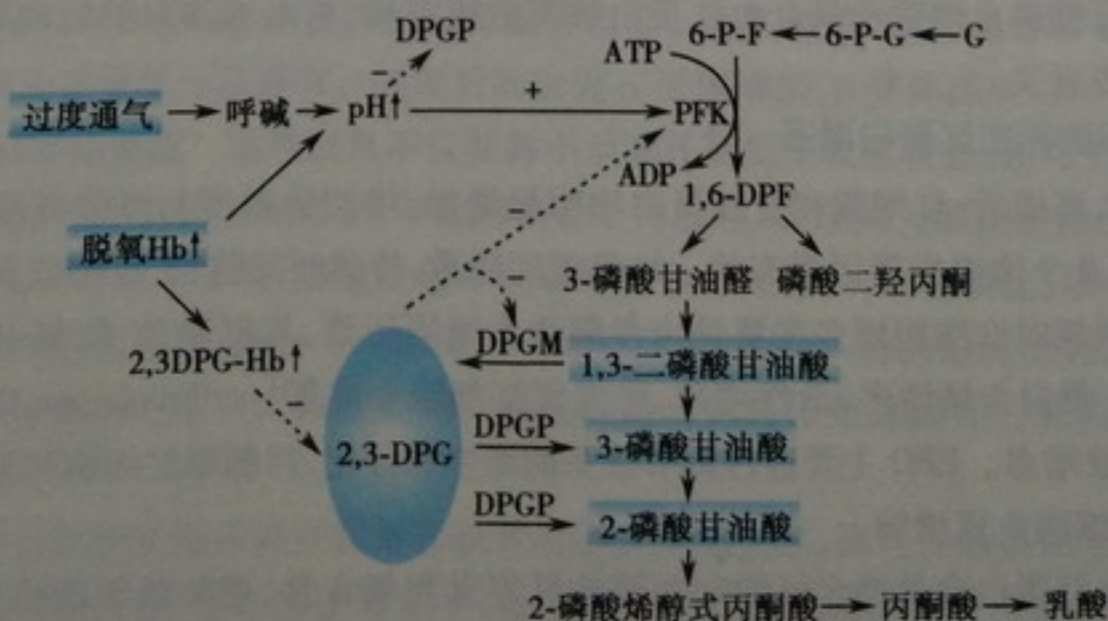


图 7-7 缺氧时红细胞 2,3-DPG 增多的机制

四、中枢神经系统的变化

脑的重量仅为体重的2%~3%,而脑血流量却占心输出量的15%,脑的氧耗量占机体总氧耗量的23%。脑组织的能量主要来源于葡萄糖的有氧氧化,而脑内葡萄糖和氧的储备量很少,因此脑组织对缺氧极为敏感。一般情况下,脑组织完全缺氧15s,即可引起昏迷,完全缺氧3min以上,可致昏迷数日,完全缺氧8~10min,常致脑组织发生不可逆损害。

急性缺氧可引起头痛、思维能力降低、情绪激动及动作不协调等。严重者可出现惊厥或意识丧失。慢性缺氧时神经精神症状较为缓和,表现为注意力不集中,记忆力减退,易疲劳,轻度精神抑郁等。缺氧引起脑组织形态学变化主要是脑细胞肿胀、变形、坏死及间质脑水肿。

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,甚至神经细胞结构的破坏。极少数人进入3000m以上高原后,可发生脑水肿,表现为剧烈头痛,共济失调和昏迷,救治不及时易致死亡。其发生机制是:①脑血管扩张,脑血流量增加,脑循环流体静压升高,引起液体外漏;②脑组织能量代谢紊乱。缺氧时脑细胞氧化磷酸化过程减弱,ATP生成减少,钠泵功能障碍,细胞内钠、水潴留,脑细胞肿胀;③血管内皮细胞损伤,脑微血管通透性增高。缺氧时的代谢性酸中毒、自由基生成增多,以及细胞因子和炎症介质等可损伤血管内皮细胞,使血管通透性增高。此外,缺氧可引起血-脑屏障紧密连接蛋白表达和分布异常,使内皮细胞间隙增大,血管通透性增高。缺氧时血管内皮生长因子表达增多,可诱导内皮细胞紧密连接开放,增加血管壁通透性。

五、组织、细胞的变化

缺氧时组织、细胞可出现一系列功能、代谢和结构的改变。其中有的起代偿作用,有的是缺氧所致的损害性改变。

(一) 代偿适应性变化

缺氧时,机体除了通过增加通气量、心输出量、血红蛋白含量等器官系统水平的机制进行代偿外,还可在组织细胞层面发生一系列代偿适应性反应,以维持正常的生命活动。

1. 细胞利用氧的能力增强 慢性缺氧可使线粒体数量增多,表面积增大,从而有利于氧的弥散和利用。同时,线粒体呼吸链中的酶如细胞色素氧化酶、琥珀酸脱氢酶的含量增多,活性增强,提高细胞对氧的利用能力。此外,慢性缺氧还可促使细胞色素C氧化酶亚基IV(COX4)1亚型(COX4-1)向2亚型(COX4-2)转换,使细胞色素C氧化酶活性增强,提高细胞对氧的利用能力。高原世居藏族对高原缺氧环境有很强的适应能力,与移居汉族相比,藏族可以以较低的耗氧量完成同等的做功,说明藏族在组织细胞水平对氧的利用效率高,是其适应高原低氧环境的重要机制。

2. 糖酵解增强 磷酸果糖激酶是糖酵解的限速酶。缺氧时,ATP生成减少,ATP/ADP比值降低,使磷酸果糖激酶活性增强,糖酵解过程加强。糖酵解通过底物磷酸化,在不消耗氧的情况下生产ATP,以补偿能量的不足。

3. 载氧蛋白表达增加 细胞中存在有多种载氧蛋白(oxygen carrying protein)。肌红蛋白(myoglobin, Mb)是一种广泛存在于肌细胞中的载氧蛋白,它与氧的亲合力显著高于血红蛋白。Mb与氧的结合达到半饱和时的氧分压(P_{50})为1mmHg,而血红蛋白的 P_{50} 约为26mmHg。当 PO_2 为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%(图7-8)。因此,肌红蛋白能有效促进氧从血液、组织间液向细胞内转移,同时具有储存氧的作用,并直接介导氧向线粒体的传递。脑组织中存在脑红蛋白(neuroglobin, NGB),它的 P_{50} 约为2mmHg,显著低于血红蛋白(26mmHg),这种特性有助于脑红蛋白转运氧通过血脑屏障,增加脑组织氧的供应。

脑红蛋白含量高的部位对缺氧的耐受性好,含量低的部位耐受性差。例如,海马的脑红蛋白含量不到大脑皮质的1/4,缺血导致海马1/2最大损伤的时间(12.17min)远远短于皮质(19.11min)。胞红蛋白(cytoglobin, CGB)是普遍存在于多种组织、细胞的载氧蛋白,能可逆结合氧,起到转运、储存氧的作用。

慢性缺氧时细胞肌红蛋白、脑红蛋白及胞红蛋白含量增多,组织、细胞对氧的摄取和储存能力增强。

4. 低代谢状态 缺氧时机体通过一系列调整机制,使细胞的耗能过程减弱,如糖、蛋白质合成减弱等,减少氧的消耗,以维持氧的供需平衡。

缺氧时在细胞水平发生的一系列代偿适应性反应多是通过基因水平的改变来实现的。目前已知,缺氧可诱导上百种基因的表达,这些基因统称为缺氧相关基因(hypoxia related gene),所编码蛋白质的功能涉及红细胞生成、血管增生、血管张力调节、糖酵解,以及细胞增殖、凋亡等,在介导细胞缺氧反应中发挥重要作用。缺氧相关基因的表达受转录因子的调控,其中以缺氧诱导因子-1(HIF-1)的作用最为重要。HIF-1由 α 和 β 两个亚基组成。常氧时,HIF-1 α 第402和564位的脯氨酸在脯氨酸羟化酶的作用下被羟化,进而经泛素化途径降解,使胞质中的HIF-1 α 保持在较低水平,HIF-1的功能受抑制。脯氨酸羟化酶的活性受 PO_2 调节,同时这一羟化反应以氧为底物。缺氧时,脯氨酸羟化酶的羟化作用减弱,HIF-1 α 的降解减少,胞质中的含量增高。HIF-1 α 进入细胞核与HIF-1 β 形成二聚体,成为有活性的转录因子,与缺氧相关基因增强子中的特异序列结合,从而增强缺氧相关基因的表达(图7-9)。

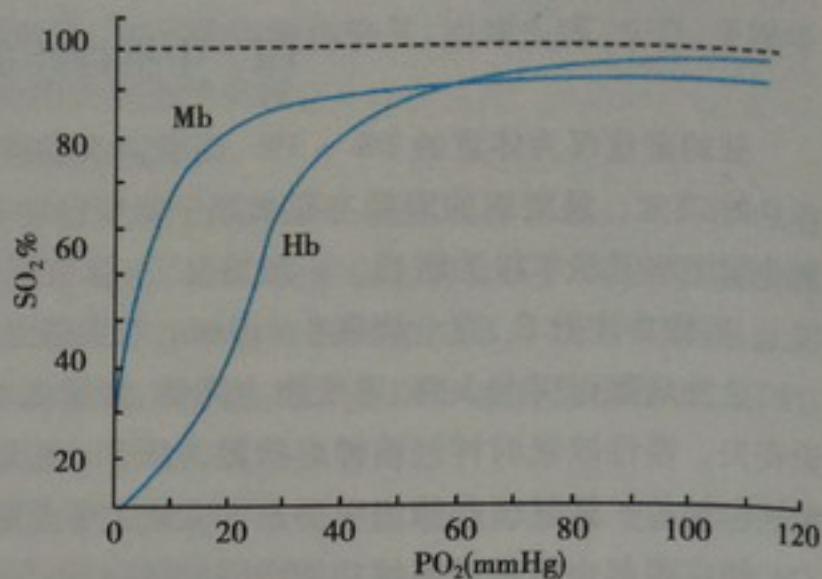


图7-8 血红蛋白与肌红蛋白在标准状态下的氧解离曲线

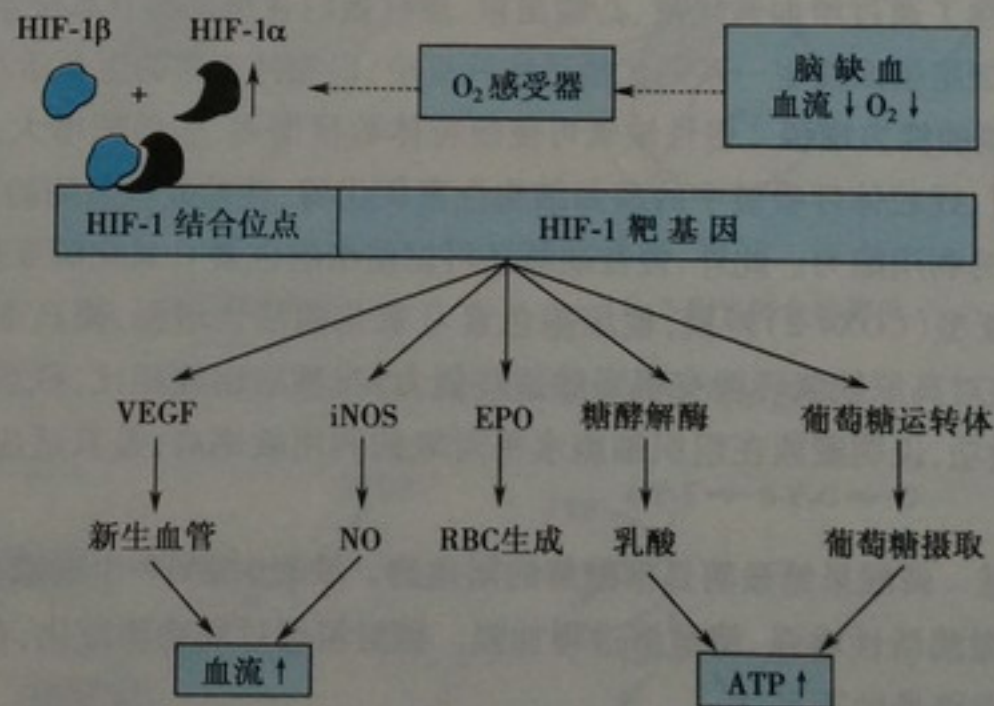


图7-9 缺氧时HIF表达的调控机制

(二) 损伤性变化

缺氧可引起细胞发生一些损伤性变化。

1. 细胞膜损伤 缺氧时ATP生成减少,细胞膜上 Na^+-K^+-ATP 酶功能降低,加上缺氧时细胞内乳酸增多,pH降低,使细胞膜通透性升高,细胞内 Na^+ 、水增多,细胞水肿;细胞内 Na^+ 增多和 K^+ 减少,还可使细胞膜电位负值变小,影响细胞功能。严重缺氧时,细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性增

高, Ca^{2+} 内流增多, 同时由于 ATP 减少影响 Ca^{2+} 的外流和摄取, 使胞质 Ca^{2+} 浓度增加。 Ca^{2+} 可抑制线粒体的呼吸功能, 激活磷脂酶, 使膜磷脂分解。此外, Ca^{2+} 还可激活钙依赖的蛋白水解酶, 使黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶, 从而增加氧自由基的形成, 加重细胞的损伤。

2. **线粒体损伤** 急性缺氧时, 线粒体氧化磷酸化功能降低, ATP 生成减少。严重缺氧可引起线粒体结构损伤, 表现为线粒体肿胀, 脊断裂溶解, 外膜破裂和基质外溢等。缺氧引起线粒体损伤的机制在于: 缺氧时产生大量氧自由基诱发脂质过氧化反应, 破坏线粒体膜的结构和功能; 缺氧时细胞内 Ca^{2+} 超载, 线粒体摄取钙增多, 并在线粒体内聚集形成磷酸钙沉积, 抑制氧化磷酸化, ATP 生成减少。

3. **溶酶体损伤** 酸中毒和钙超载可激活磷脂酶, 分解膜磷脂, 使溶酶体膜的稳定性降低, 通透性增高, 严重时溶酶体可以破裂。溶酶体内蛋白水解酶逸出引起细胞自溶, 溶酶体酶进入血液循环可破坏多种组织细胞, 造成广泛的损伤。

第四节 缺氧治疗的病理生理学基础

缺氧治疗的主要原则是针对病因治疗和纠正缺氧。

一、去除病因

去除病因或消除缺氧的原因是缺氧治疗的前提和关键。对高原脑水肿患者应尽快脱离高原缺氧环境; 对慢性阻塞性肺病、支气管哮喘、严重急性呼吸综合征等患者应积极治疗原发病, 改善肺的通气 and 换气功能; 对先天性心脏病患者, 应及时进行手术治疗, 对各类中毒引起缺氧的患者, 应及时解毒。

二、氧疗

通过吸入氧分压较高的空气或纯氧治疗疾病的方法称为氧疗 (oxygen therapy)。氧疗是治疗缺氧的首要措施, 已在临床医疗中得以广泛应用。氧疗对各种类型的缺氧均有一定的疗效, 但对不同类缺氧的疗效不尽相同。吸氧能有效提高肺泡气氧分压, 促进氧在肺中的弥散与交换, 提高动脉血氧分压、血氧含量和氧饱和度, 因而对高原、高空缺氧以及因肺通气功能和 (或) 换气功能障碍等引起的低张性缺氧是非常有效的。大多数急性高原病患者经吸氧、休息后, 症状缓解, 甚至痊愈。常压氧疗对由右向左分流所致缺氧的作用较小, 因为吸入的氧无法对经动-静脉短路流入左心的血液起氧合作用。但吸入纯氧可使血浆中物理溶解的氧量从 0.3ml/dl 增至 2.0ml/dl , 从而使动脉血氧含量增加 10% 左右。高压氧疗 (3 个大气压) 可使血浆中物理溶解的氧增至 6ml/dl , 这时如果心输出量正常, 则可维持整个机体的需氧量。血液性缺氧和循环性缺氧患者动脉血氧分压和氧饱和度均正常, 此时氧疗的作用主要是通过提高动脉血氧分压、增加血液中溶解的氧量, 改善对组织的供氧。此外, 由于血液、组织液、细胞及线粒体之间的氧分压差是驱使氧弥散的动力, 当氧分压增大时, 氧的弥散速度加快。CO 中毒患者吸入纯氧特别是高压氧不仅可使血液氧分压增高, 而且氧与 CO 竞争与血红蛋白结合, 可促使碳氧血红蛋白解离, 治疗效果较好。组织性缺氧时组织的供氧是正常的, 此时的主要问题是细胞对氧的利用障碍, 氧疗的效果不及其他类型的缺氧。

三、防止氧中毒

氧疗虽然对治疗缺氧十分重要, 但如果长时间吸入氧分压过高的气体则可引起组织、细胞损害, 称为氧中毒 (oxygen intoxication)。氧中毒的发生主要取决于吸入气氧分压而不是氧浓度。吸入气氧分压 (PiO_2) 与吸入气体的压力 (PB) 和氧浓度 (FiO_2) 成正比, $\text{PiO}_2 = (\text{PB} - 47) \times \text{FiO}_2$ (其

中47为水蒸气压力 mmHg)。在高气压环境下(高压舱、潜水),以及长时间、高流量、吸入纯氧时容易发生氧中毒,临床工作中应加以重视。氧中毒的发生与活性氧的毒性作用有关。正常情况下,进入组织、细胞的氧有少部分在代谢过程中产生活性氧(包括超氧阴离子、过氧化氢、羟自由基和单线态氧),并不断被清除。当供氧过多时,活性氧的产生增多,超过机体的清除能力,则引起组织、细胞损伤。

(高钰琪)

思考题

1. 什么是缺氧?引起各型缺氧的原因各有哪些?
2. 各型缺氧血氧变化的特点及引起缺氧的机制是什么?
3. 什么是发绀?试举例说明发绀与缺氧的关系?
4. 低张性缺氧对机体呼吸系统、心血管系统和血液系统有何影响?
5. 缺氧时组织、细胞有何变化?

参考文献

1. 高钰琪. 高原病理生理学. 北京:人民卫生出版社,2006:107-133.
2. 王迪浔,金惠铭. 人体病理生理学. 北京:人民卫生出版社,2008:317-337.
3. 金惠铭,王建枝. 病理生理学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008:69-82.
4. 陈主初. 病理生理学. 北京:人民卫生出版社,2009:153-165.
5. 李桂源. 病理生理学. 北京:人民卫生出版社,2010:220-235.
6. Nakayama K. Cellular signal transduction of the hypoxia response. J Biochem,2009,146(6):757-765.
7. Sommer N. Regulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction: basic mechanisms. Eur Respir J,2008,32(6):1639-1651.



第一节 概 述

人具有完善的体温调节系统,以适应正常生命活动的需要。正常成人体温维持在 37°C 左右,一昼夜波动范围不超过 1°C 。当人处在严寒或酷热的极端气温时,其体温变化很少超过 0.6°C 。

体温调节的高级中枢位于视前区下丘脑前部(preoptic anterior hypothalamus, POAH),延髓、脊髓等部位也对体温信息有一定程度的整合功能,被认为是体温调节的次级中枢所在。另外,大脑皮层也参与体温的行为性调节。体温的中枢调节主要以“调定点(set point, SP)”学说来解释,调定点理论认为体温调节类似于恒温器的调节,在体温调节中枢内有一个调定点,体温调节机构围绕调定点来调控体温。当体温偏离调定点时,可由反馈系统(温度感受器)将偏差信息输送到控制系统,后者进行综合分析,然后通过对效应器(产热和散热)的调控把中心温度维持在与调定点相适应的水平。根据此理论,发热(fever)是指当由于致热原的作用使体温调定点上移而引起调节性体温升高。

发热不是体温调节障碍,其体温调节功能正常,只是由于调定点上移,将体温调节到较高水平。临床上见到的体温升高,可分为调节性体温升高和非调节性体温升高,前者即发热。非调节性体温升高时,调定点并未发生移动,而是由于体温调节障碍(如体温调节中枢损伤),或散热障碍(皮肤鱼鳞病和环境高温所致的高温等)及产热器官功能异常(甲状腺功能亢进)等,体温调节中枢不能将体温控制在与调定点相适应的水平上,是被动性体温升高,故把这类体温升高称为过热(hyperthermia)。

除上述体温升高外,某些生理情况也会出现体温升高,如剧烈运动、月经前期、心理性应激等。人赛跑时体温可升高 3°C ,这主要是由于肌肉产热过多所致。它们属于生理性反应,故称之为生理性体温升高(图 8-1),但也有学者将其称之为非病理性发热。

发热不是独立的疾病,但在整个病程中的体温变化往往可反映病情的进程。所以,了解发热的特点,对判断病情、评价疗效和估计预后,均有重要参考意义。

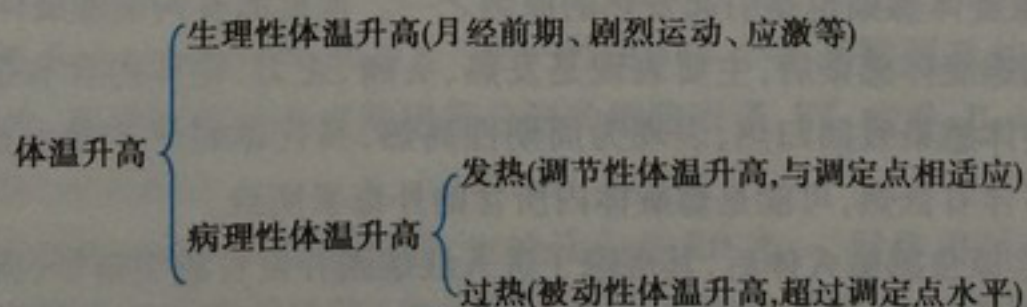


图 8-1 体温升高的分类

第二节 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使之产生和释放内生致热原

(endogenous pyrogen, EP),再经一些后续环节引起体温升高。发热激活物又称 EP 诱导物,包括外致热原(exogenous pyrogen)和某些体内产物。

(一) 外致热原

来自体外的致热物质称为外致热原。

1. 细菌

(1) 革兰氏阳性细菌:此类细菌感染是常见的发热原因。主要有葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、白喉杆菌和枯草杆菌等。这类细菌全菌体,菌体碎片及释放的外毒素均是重要的致热物质,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。此外,葡萄球菌和链球菌的细胞壁中的肽聚糖(peptidoglycan),具有致热性。

(2) 革兰氏阴性细菌:典型菌群有大肠杆菌、伤寒杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌、志贺氏菌等。这类菌群的致热性除全菌体和胞壁中所含的肽聚糖外,其胞壁中所含的内毒素(endotoxin, ET)是主要的致热成分。ET 的主要成分为脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),具有高度水溶性,是效应很强的发热激活物。它位于细胞壁的最外层,附着于肽聚糖。LPS 分子包含 3 个基本亚单位:①O-多糖(或 O-特异侧链)、②R-核心(或核心多糖)和③脂质 A(lipid A)。脂质 A 是引起发热的主要成分。

ET 是最常见的外致热原,耐热性高(一般需干热 160℃ 2h 才能灭活),是血液制品和输液过程中的主要污染物。ET 无论是体内注射或体外与产 EP 细胞一起培养,都可刺激 EP 的产生和释放,这可能是其主要致热方式。ET 反复注射可致动物产生耐受性,即连续数日注射相同剂量的 ET,发热反应逐渐减弱。

(3) 分枝杆菌:典型菌群为结核杆菌。其全菌体及细胞壁中所含的肽聚糖、多糖和蛋白质都具有致热作用。结核病是伴有发热的典型临床疾病。结核杆菌活动性感染者多数有明显发热和盗汗,且往往在其他临床症状之前出现。

2. 病毒 病毒感染是人体常见的传染病。常见的有流感病毒、SARS(severe acute respiratory syndrome)病毒、麻疹病毒、柯萨奇病毒等。流感和 SARS 等病毒感染的最主要的症状就是发热。给动物静脉内注射病毒在引起发热的同时,循环血中出现 EP;将白细胞与病毒在体外一起培育,可产生 EP。病毒是以其全病毒体和其所含的血细胞凝集素致热。病毒反复注射也可导致动物产生耐受性。

3. 真菌 许多真菌感染引起的疾病也伴有发热。如白色念珠菌感染所致的鹅口疮、肺炎、脑膜炎;组织胞浆菌、球孢子菌和副球孢子菌引起的深部感染;新型隐球菌所致的慢性脑膜炎等。真菌的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 螺旋体感染也是引起发热的原因之一。常见的有钩端螺旋体、回归热螺旋体和梅毒螺旋体。钩端螺旋体感染后,主要表现是发热、头痛、乏力,钩体内含有溶血素和细胞毒因子等。回归热螺旋体感染致回归热,表现为周期性高热,其代谢裂解产物入血后引起高热。梅毒螺旋体感染后可伴有低热,可能是螺旋体内所含的外毒素所致。

5. 疟原虫 疟原虫感染人体后,其潜隐子进入红细胞并发育成裂殖子,当红细胞破裂时,大量裂殖子和代谢产物(疟色素等)释放入血,引起高热。

(二) 体内产物

1. 抗原抗体复合物 抗原抗体复合物对产 EP 细胞有激活作用。用牛血清白蛋白致敏家兔,然后将其血清转移给正常家兔,再用特异性抗原攻击受血动物,可引起后者明显的发热反应。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可能是发热的激活物。

2. 类固醇 体内某些类固醇(steroid)产物有致热作用,睾酮的中间代谢产物——本胆烷醇酮(etiocholanolone)是其典型代表。某些周期性发热的病人,血浆中的本胆烷醇酮的浓度有所增

高,与发热的发生有关。人体白细胞与本胆烷醇酮一起培育,经几小时激活也能产生和释放 EP。石胆酸也有类似作用。此外,还有尿酸结晶等对产 EP 细胞也有一定的激活作用。

3. 体内组织的大量破坏 严重的心脏病急性发作、大手术后、X 线或核辐射等导致机体组织大量破坏,均可引起发热,严重者可持续数天。

二、内生致热原

产内生致热原细胞在发热激活物的作用下,产生和释放的能引起体温升高的物质,称之为内生致热原。

(一) 内生致热原的种类

1948 年,Beeson 发现了白细胞致热原(leukocyte pyrogen, LP),随后的研究证实,由产 EP 细胞在发热激活物的作用下所释放的产物,统称之为 EP,现分述如下:

1. 白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1) 是由单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、星状细胞、角质细胞及肿瘤细胞等多种细胞在发热激活物的作用下所产生的多肽类物质,目前已发现其有两种亚型:IL-1 α 和 IL-1 β 。IL-1 α 是酸性蛋白质,IL-1 β 是中性蛋白质,其基因编码的多肽前体分子的分子量均是 31kD,成熟型分子量分别为 17kD 和 17.5kD。IL-1 α 和 IL-1 β 二者虽然仅有 26% 的氨基酸序列相同,但作用于相同的受体,有相同的生物学活性。IL-1 受体广泛分布于脑内,密度最大的区域位于最靠近体温调节中枢的下丘脑外侧。将提纯的 IL-1 导入脑室或静脉注射后,均可引起发热体温升高 0.5 $^{\circ}\text{C}$ 以上,大剂量可引起双相热。这些反应可被水杨酸钠(解热药)阻断。在 ET 引起发热的动物,循环血内也有大量 IL-1 出现。IL-1 不耐热,70 $^{\circ}\text{C}$ 30min 即丧失活性。

2. 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 也是重要的 EP 之一。据报道,多种外致热原,如葡萄球菌、链球菌、内毒素等都可诱导巨噬细胞、淋巴细胞等产生和释放 TNF。TNF 也有两种亚型:TNF α 和 TNF β ,TNF α 由 157 个氨基酸组成,分子量为 17kD;TNF β 由 171 个氨基酸组成,分子量为 25kD。二者有相似的致热活性。TNF 也不耐热,70 $^{\circ}\text{C}$ 30min 失活。将提纯的 TNF 经静脉注射或脑室导入,均可引起发热体温升高,大剂量可引起双相热。这些反应可被环加氧酶抑制剂布洛芬阻断。另外,TNF α 在体内和体外都能刺激 IL-1 β 的产生,IL-1 β 也可诱导 TNF α 的产生。

3. 干扰素(interferon, IFN) 是一种具有抗病毒、抗肿瘤作用的蛋白质,主要由单核细胞和淋巴细胞所产生,有 IFN α 、IFN β 和 IFN γ 三种类型,均与发热有关。IFN α 与 IFN β 有明显的氨基酸同源性,但 IFN β 对人体的致热性低于 IFN α 。IFN γ 不同于 IFN α ,只有大约 17% 的同源性,对人体有致热性,但作用方式可能不同。IFN 反复注射可产生耐受性。IFN 不耐热,60 $^{\circ}\text{C}$ 40 分钟可灭活。

4. 白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 是一种由 184 个氨基酸组成的蛋白质,分子量为 21kD,是由单核细胞、纤维细胞和内皮细胞等分泌的细胞因子,ET、病毒、IL-1、TNF、血小板生长因子等都可诱导其产生和释放。

由于 IL-6 能引起各种动物的发热反应,也被认为是 EP 之一,但作用弱于 IL-1 和 TNF。其主要证据:给大鼠腹腔注射致热剂量的 LPS,可引起血浆和脑脊液中 IL-6 浓度明显增高;静脉或脑室内注射 IL-6,可致体温明显升高布洛芬或吲哚美辛可阻断其作用;TNF α 和 IL-1 β 都能诱导 IL-6 的产生,而 IL-6 则下调 TNF α 和 IL-1 β 的表达。

5. 巨噬细胞炎症蛋白-1(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1) 是内毒素作用于巨噬细胞所诱生的肝素-结合蛋白质。它包括两种类型,即 MIP-1 α 和 MIP-1 β ,两者同源性很高。已证明用纯化 MIP-1 给家兔静脉注射引起剂量依赖性单相热。

白细胞介素-2(interleukin-2, IL-2)也可诱导发热,但发热反应出现晚,推测 IL-2 可能是通过其他 EP 间接引起发热,其可能是一个激活物。此外,睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic fac-

tor, CNTF)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)、以及内皮素(endothelin)等也被认为与发热有一定的关系,但缺乏较系统的研究。

(二) 内生致热原的产生和释放

内生致热原的产生和释放是一个复杂的细胞信息传递和基因表达调控的过程。这一过程包括产 EP 细胞的激活、EP 的产生和释放。

所有能够产生和释放 EP 的细胞都称之为产 EP 细胞,包括单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、淋巴细胞、星状细胞以及肿瘤细胞等。当这些细胞与发热激活物如 LPS 结合后,即被激活,从而启动 EP 的合成。经典的产内生致热原细胞活化方式主要包括以下两种:

1. Toll 样受体(Toll-like receptors, TLR)介导的细胞活化 首先 LPS 与血清中 LPS 结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)结合,形成复合物。LBP 将 LPS 转移给可溶性 CD14(sCD14),形成 LPS-sCD14 复合物再作用于上皮细胞和内皮细胞上的受体,使细胞活化。在单核/巨噬细胞, LPS 与 LBP 形成复合物后,再与细胞表面 CD14(mCD14)结合,形成三重复合物,从而启动细胞内激活机制。较大剂量的 LPS 可不通过 CD14 途径直接激活单核巨噬细胞产生 EP。

LPS 信号转入细胞内可能尚须另一种跨膜蛋白 Toll-like receptors(TLR)参与。TLR 将信号通过类似 IL-1 受体活化的信号转导途径,激活核转录因子(NF- κ B),启动 IL-1、TNF、IL-6 等细胞因子的基因表达、合成内生致热原。EP 在细胞内合成后即可释放入血。

2. T 细胞受体(T Cell Receptor, TCR)介导的 T 淋巴细胞活化途径 主要为革兰氏阳性细菌的外毒素如 SE 和 TSST-1 以超抗原(SAg)形式活化细胞,此种方式亦可激活 B 淋巴细胞及单核/巨噬细胞。SAg 与淋巴细胞的 TCR 结合后导致多种蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTKs)的活化,胞内多种酶类及转录因子参与这一过程。在 T 淋巴细胞活化过程中,磷脂酶 C(Phospholipase C, PLC)和鸟苷酸结合蛋白 P21ras(Ras)途径具有重要作用。PLC 途径:PTKs 活化使细胞内 PLC 磷酸化后,分解细胞膜上的磷脂酰肌醇二磷酸(PIP_2)生成三磷酸肌醇(IP_3)和甘油二酯(DAG); IP_3 可促使胞外 Ca^{2+} 内流及肌浆网 Ca^{2+} 释放进而活化核因子 NF-AT; DAG 可激活蛋白激酶 C(PKC)进而促使多种核转录因子如 NF- κ B 等活化。Ras 途径:活化的 PTKs 使 Ras 转化为活性形式后,可经 raf-1 激活 MAPK,使 Fos 和 Jun 家族转录因子活化。以上这些核转录因子活化入核后即可启动 T 淋巴细胞活化与增殖,并大量合成和分泌 TNF、IL-1 和 IFN 等。

三、发热时的体温调节机制

(一) 体温调节中枢

体温调节中枢位于 POAH,该区含有温度敏感神经元,对来自外周和深部温度信息起整合作用。损伤该区可导致体温调节障碍。另外一些部位,如中杏仁核(medial amygdaloid nucleus, MAN)、腹中隔(ventral septal area, VSA)和弓状核则对发热时的体温产生负向影响。因此,目前倾向于认为,发热时的体温调节涉及中枢神经系统的多个部位。李楚杰等在此基础上提出了发热体温正负调节学说,认为发热体温调节中枢可能有两部分组成,一个是正调节中枢,主要包括 POAH 等,另一个是负调节中枢,主要包括 VSA、MAN 等。当外周致热信号通过这些途径传入中枢后,启动体温正负调节机制,一方面通过正调节介质使体温上升,另一方面通过负调节介质限制体温升高。正负调节相互作用的结果决定调定点上移的水平及发热的幅度和时程。因此,发热体温调节中枢是由正、负调节中枢构成的复杂的功能系统。

(二) 致热信号传入中枢的途径

血液循环中的 EP 进入脑内到达体温调节中枢引起发热的途径,目前认为可能存在几种:

1. EP 通过血脑屏障转运入脑 这是一种较直接的信号传递方式。研究中观察到,在血脑屏障的毛细血管床部位分别存在有 IL-1、IL-6、TNF 的可饱和转运机制,推测其可将相应的 EP 特

异性地转运入脑。另外,作为细胞因子的 EP 也可能从脉络丛部位渗入或者易化扩散入脑,通过脑脊液循环分布到 POAH。但这些推测还缺乏有力的证据,需待进一步证实。

2. EP 通过终板血管器作用于体温调节中枢 终板血管器(organum vasculosum laminae terminalis, OVLT)位于视上隐窝上方,紧靠 POAH,是血脑屏障的薄弱部位。该处存在有孔毛细血管,对大分子物质有较高的通透性。EP 可能由此入脑。但也有人认为,EP 并不直接进入脑内,而是被分布在此处的相关细胞(巨噬细胞、神经胶质细胞等)膜受体识别结合,产生新的信息介质,将致热原的信息传入 POAH。

(三) 发热中枢调节介质

研究证实,进入脑内的 EP 不是引起调定点上升的最终物质,EP 可能首先作用于体温调节中枢,引起发热中枢介质的释放,从而使调定点改变。发热中枢介质可分为两类:正调节介质和负调节介质。

1. 正调节介质

(1) 前列腺素 E(prostaglandin E, PGE):作为中枢介质的主要依据:EP 诱导的发热期间,下丘脑合成和释放 PGE,动物脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中 PGE 水平明显升高;使用 PGE 合成抑制剂如阿司匹林、布洛芬等在降低体温的同时,也降低了 CSF 中 PGE 浓度;将 PGE 直接注射动物脑室内,引起明显发热,其致热敏感点在 POAH。

但有学者认为 PGE 的前体花生四烯酸也是发热介质。其致热作用不受 PGE 拮抗剂和水杨酸类药物的影响。事实证明,多种动物脑室内给予花生四烯酸可以引起明显发热。

(2) 环磷酸腺苷(cAMP):作为重要的发热介质,主要依据:外源性 cAMP(二丁酰 cAMP, Db-cAMP)注入动物静脉或脑室内迅速引起发热,潜伏期明显短于 EP 性发热;其致热作用可被磷酸二酯酶抑制剂(减少 cAMP 分解)ZK62711 和茶碱所增强,或被磷酸二酯酶激活剂(加速 cAMP 分解)尼克酸减弱。ET 和 EP 双相热期间,CSF 中 cAMP 含量与体温呈同步性双相变化,下丘脑组织中的 cAMP 含量也在两个高峰期明显增多。因此,许多学者认为 cAMP 可能是更接近终末环节的发热介质。

(3) $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值:早在 20 世纪 20 年代,学者们就已注意到某些无机离子注入脑内能影响动物体温。20 世纪 70 年代以来,研究主要集中在 Na^+ 和 Ca^{2+} 两种离子。动物脑室内灌注 Na^+ 使体温很快升高,灌注 Ca^{2+} 则使体温很快下降;降钙剂(例如,EGTA)脑室内灌注也引起体温升高。这些研究资料表明: $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值改变在发热机制中可能担负着重要中介作用。

但李楚杰等的研究表明,用 EGTA 灌注家兔侧脑室引起发热时,CSF 中 cAMP 含量明显升高;预先灌注 CaCl_2 可阻止 EGTA 的致热作用,同时也抑制 CSF 中 cAMP 的增高,而且 CSF 中 cAMP 含量升高被抑制的程度与体温上升被抑制的程度呈明显正相关。因此指出:EP→下丘脑 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+} \uparrow \rightarrow \text{cAMP} \uparrow \rightarrow$ 调定点上移,可能是多种致热原引起发热的重要途径。

(4) 促肾上腺皮质激素释放素:促肾上腺皮质激素释放素(corticotrophin releasing hormone, CRH)是一种 41 肽的神经激素,主要分布于室旁核和杏仁核。在应激时,它刺激垂体合成释放 ACTH、 β -内啡肽及黑素细胞刺激素等。同时,中枢 CRH 也具有垂体外生理功能,它是发热体温中枢正调节介质。主要证据:IL-1、IL-6 等均能刺激离体和在下丘脑释放 CRH,中枢注入 CRH 可引起动物脑温和结肠温度明显升高;CRH 单克隆抗体或 CRH 受体拮抗剂阻断 CRH 的作用,可完全抑制 IL-1 β 、IL-6 等 EP 的致热性。

但也有实验证实,TNF α 和 IL-1 α 诱导的发热并不依赖于 CRH。在发热的动物的脑室内注射 CRH 使已升高的体温下降。因此,目前倾向于认为,CRH 是一种双向调节介质。

(5) 一氧化氮(nitric oxide, NO):作为新型的神经递质,在大脑皮层、小脑、海马、下丘脑视上核、室旁核、OVLT 和 POAH 等部位均含有一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)。NO 与发热有关,其机制为:NO 作用于 POAH、OVLT 等部位,介导发热时的体温上升;增加棕色脂肪组织

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 由于各种感染性疾病引起的发热很少超过 41°C 。因此,发热时体温上升的幅度被限制在特定范围内的现象称为热限(febrile ceiling)。这就意味着体内必然存在自我限制发热的因素。这是机体的自我保护功能和自稳调节机制,它具有极其重要的生物学意义。

现已证实,体内存在对抗体温升高的物质,主要包括精氨酸加压素、黑素细胞刺激素及其他一些发现于尿中的发热抑制物。

(1) 精氨酸加压素:70年代,Cooper等人发现在妊娠后期妇女的血液中有种发热抑制物质,后证明为精氨酸加压素(arginine vasopressin, AVP),即抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)。AVP是由下丘脑神经元合成的神经垂体肽类激素,也是一种与多种中枢神经系统功能(如心血管中枢和学习记忆功能)有关的神经递质,其解热作用主要依据为:多种动物实验证实AVP脑内微量注射后,可降低LPS、EP、PGE等诱导的发热反应;应用AVP拮抗剂或其受体阻断剂能阻断AVP的解热作用或加强致热原的发热效应。不同的环境温度中,AVP的解热作用对体温调节的效应器产生不同的影响:在 25°C 中,AVP的解热效应全要表现在加强散热,而在 4°C 中,则主要表现在减少产热。这说明AVP是通过中枢机制来影响体温的(有人认为是影响调定点)。

(2) 黑素细胞刺激素(α -Melanocyte-stimulating hormone, α -MSH):是由腺垂体分泌的多肽激素,由13个氨基酸组成,其有解热或降温的依据为:在EP诱导发热期间,脑室中隔区 α -MSH含量升高,而且将 α -MSH注射于此区可使发热减弱,说明其作用位点可能在这里;其解热作用与增强散热有关:在使用 α -MSH解热时,兔耳皮肤温度增高,说明散热加强(兔主要依靠调整耳壳皮肤血流量来控制散热);内源性 α -MSH能够限制发热的高度和持续时间:将 α -MSH抗血清预先给家兔注射(以阻断内源性 α -MSH的作用),再给予IL-1致热,其发热高度明显增加,持续时间显著延长。

(3) 膜联蛋白A1(annexin A1):又称脂皮质蛋白-1(lipocortin-1)是20世纪80年代发现的一种钙依赖性磷脂结合蛋白。它在体内分布十分广泛,但主要存在于脑、肺等器官之中。目前的研究发现,糖皮质激素发挥解热作用依赖于脑内膜联蛋白A1的释放。研究中观察到,向大鼠中枢内注射膜联蛋白A1可明显抑制IL- 1β 、IL-6、IL-8、CRH诱导的发热反应。这些资料表明,膜联蛋白A1有可能是一种发热体温调节中枢的负调节介质。

(4) 白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10):其分子量为35~40kD,主要是由T淋巴细胞产生,也可由单核细胞、角质细胞和活化的B细胞产生。IL-10能够抑制活化的T细胞产生细胞因子,因此曾被称为细胞因子合成抑制因子。IL-10能抑制LPS诱导的各种动物的发热反应,也被认为是发热的外周负调节物质。其主要证据:给动物脑室或静脉内注射IL-10,可明显抑制LPS引起的发热所产生的IL- 1β 、TNF和IL-6的增高。这些资料表明IL-10有可能是一种发热体温调节的负调节介质。

(四) 发热时体温调节的方式及发热的时相

调定点的正常设定值在 37°C 左右。发热时,来自体内外的发热激活物作用于产EP细胞,引起EP的产生和释放,EP再经血液循环到达颅内,在POAH或OVLT附近,引起中枢发热介质的释放,后者相继作用于相应的神经元,使调定点上移。此时由于调定点高于中心温度,体温调节中枢对产热和散热进行调整,从而把体温升高到与调定点相适应的水平。在体温上升的同时,负调节中枢也被激活,产生负调节介质,进而限制调定点的上移和体温的上升。正负调节相互作用的结果决定体温上升的水平(图8-2)。发热持续一定时间后,随着激活物被控制或消失,EP及增多的介质被清除或降解,调定点迅速或逐渐恢复到正常水平,体温也相应被调控下降至正常。这个过程大致分为三个时相。

1. 体温上升期 在发热的开始阶段,由于正调节占优势,调定点上移,此时原来的正常体温

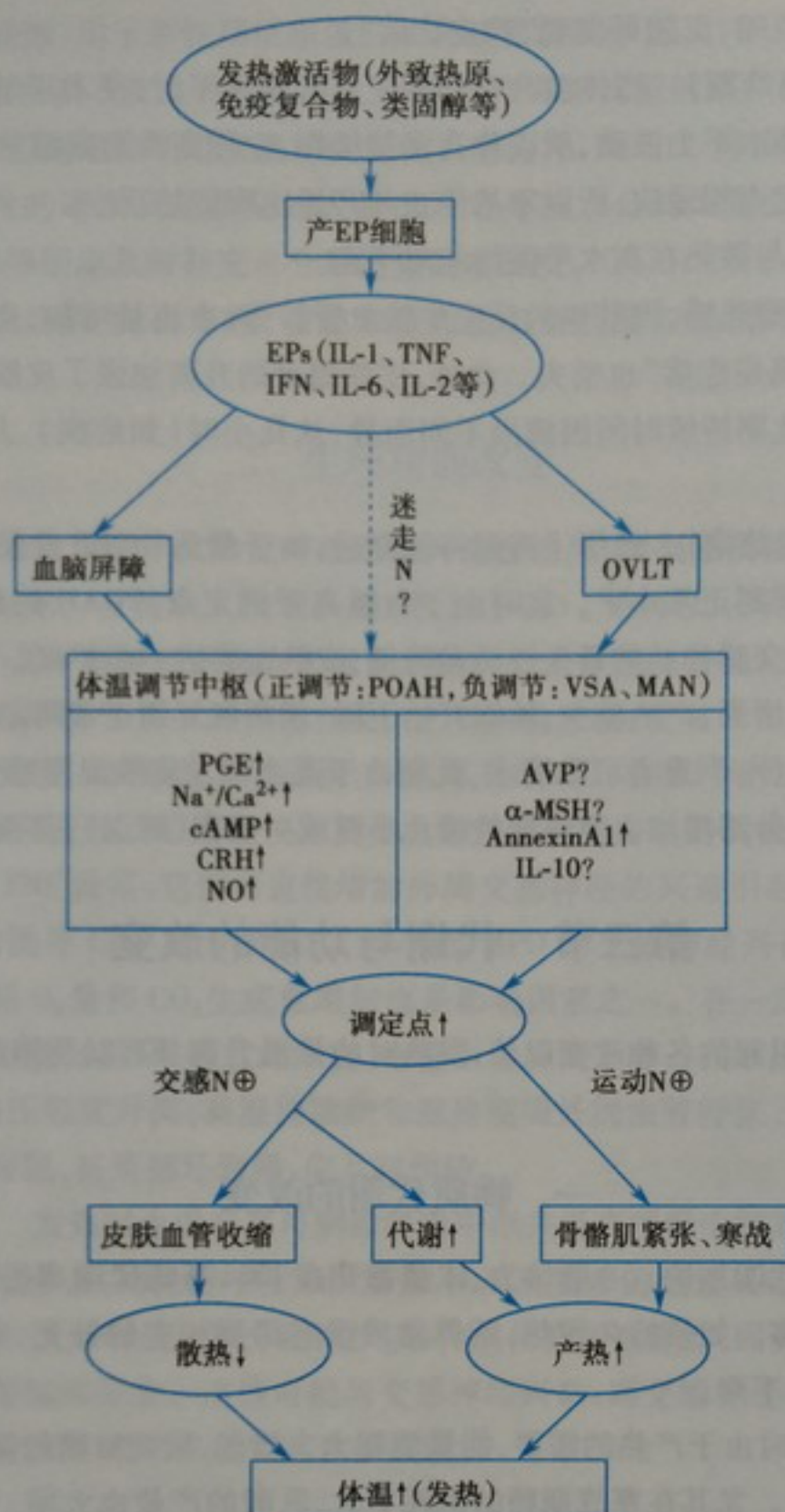


图 8-2 发热发病学示意图

变成了“冷刺激”，中枢对“冷”信息起反应，发出指令经交感神经到达散热中枢，引起皮肤血管收缩和血流减少，导致皮肤温度降低和散热减少，同时指令到达产热器官，引起寒战和物质代谢加强，产热随之增加。

寒战是骨骼肌不随意的节律性收缩，由于是屈肌和伸肌同时收缩，所以不表现外功，肢体不发生伸屈运动，但产热率可比正常增加4~5倍。有人认为，寒战是由寒战中枢的兴奋引起的，此中枢位于下丘脑后部，靠近第三脑室壁，正常时它被来自于POAH的热敏神经元的神经冲动所抑制，当POAH受冷刺激时，这种抑制被解除，随即发生寒战。皮肤温度的下降也可刺激冷感受器通过传入途径兴奋寒战中枢。中枢发出的冲动沿两侧传导通路到达红核，再由此经脑干下降至脊髓侧索，经红核脊髓束和网状脊髓束传导到脊髓前角运动神经元，由此发出冲动到运动终板，进而引起肌肉节律性收缩。此外，由于交感神经兴奋，各种物质代谢加快，特别是棕色脂肪细胞内脂质分解和氧化增强，产热增加。

此期热代谢特点：机体一方面减少散热，另一方面增加产热，结果使产热大于散热，体温因而升高。

临床表现：由于皮肤温度的下降，病人感到发冷或恶寒（其实此时的中心温度已经开始上

升)。另外,因立毛肌收缩,皮肤可出现“鸡皮疙瘩”。

2. 高温持续期(高峰期) 当体温升高到调定点的新水平时,便不再继续上升,而是在这个与新调定点相适应的高水平上波动,所以称高温持续期,也称高峰期或稽留期(*fastigium*)。由于此期中心体温已与调定点相适应,所以寒战停止并开始出现散热反应。

热代谢特点:产热与散热在高水平保持相对平衡。

临床表现:患者有酷热感,因散热的反应皮肤血管扩张、血流量增加,皮温高于正常,病人不再感到寒冷,皮肤的“鸡皮疙瘩”也消失。此外,皮肤温度的升高加强了皮肤水分的蒸发,因而皮肤和口唇比较干燥。此期持续时间因病因不同而异,从几小时(如疟疾)、几天(如大叶性肺炎)到1周以上(如伤寒)。

3. 体温下降期(退热期) 经历了高温持续期后,由于激活物、EP及发热介质的消除,体温调节中枢的调定点返回到正常水平。这时由于体温高于调定点,POAH的温敏神经元发放频率增加,通过调节作用使交感神经的紧张性活动降低,皮肤血管进一步扩张。

热代谢特点:散热增强,产热减少,体温开始下降,逐渐恢复到正常调定点相适应的水平。

临床表现:大量出汗,严重者可致脱水,此期由于高体温及皮肤温度感受器传来的热信息对发汗中枢的刺激,汗腺分泌增加。退热期持续几小时或一昼夜(骤退),甚至几天(渐退)。

第三节 代谢与功能的改变

除了各原发病所引起的各种改变以外,发热时的体温升高、EP以及体温调节效应可引起一系列代谢和功能变化。

一、物质代谢的改变

体温升高时物质代谢加快。一般认为,体温每升高 1°C ,基础代谢率提高13%,所以发热病人的物质消耗明显增多。如果持久发热,营养物质没有得到相应的补充,病人就会消耗自身的物质,导致消瘦和体重下降。

1. 糖代谢 发热时由于产热的需要,能量消耗大大增加,因而对糖的需求增多,糖的分解代谢加强,糖原贮备减少。尤其在寒战期糖的消耗更大,乳酸的产量也大增。因此在正常情况下,肌肉主要依靠糖和脂肪的有氧氧化供给能量。寒战时肌肉活动量加大,对氧的需求大幅度增加,超过机体的供氧能力,以致产生氧债(*oxygen debt*),此时肌肉活动所需的能量大部分依赖无氧代谢供给。据粗略计算,肌肉剧烈活动时,从有氧氧化得到的能量只及糖酵解供给能量的 $1/5$,因而产生大量乳酸。当寒战停止后,由于氧债的偿还,乳酸又被逐渐消除。

2. 脂肪代谢 发热时因能量消耗的需要,脂肪分解也明显加强。由于糖原贮备不足,加上发热病人食欲较差,营养摄入不足,机体动员脂肪贮备。另外,交感-肾上腺髓质系统兴奋性增高,脂解激素分泌增加,也促进脂肪加速分解。

棕色脂肪组织(*brown adipose tissue*, BAT)参与非寒战性产热的作用早已被认识,但它在发热时的反应,近年来才引起重视。多数哺乳类动物含有BAT,其含量一般小于体重的2%,但血管丰富,受交感神经支配和去甲肾上腺素调控,后者作用于肾上腺素受体而引起BAT产热。人体也含有BAT,尤其是在婴儿期,但随年龄增长其功能逐渐减退。有资料表明,恶性疾病或死于严重烧伤伴有高代谢和发热的儿童,其肾周围的BAT代谢比对照者高100%~300%。

3. 蛋白质代谢 正常成人每日约需摄入30~45g蛋白质才能维持总氮平衡。发热时由于高体温和EP的作用($\text{EP} \rightarrow \text{PGE} \uparrow \rightarrow$ 骨骼肌蛋白分解),病人体内蛋白质分解加强,尿氮比正常人增加约2~3倍。此时如果未能及时补充足够的蛋白质,将产生负氮平衡,蛋白质分解加强可为

肝脏提供大量游离氨基酸,用于急性期反应蛋白的合成和组织修复。

4. 水、盐及维生素代谢 在发热的体温上升期,由于肾血流量的减少,尿量也明显减少, Na^+ 和 Cl^- 的排泄也减少。但到退热期因尿量的恢复和大量出汗, Na^+ 、 Cl^- 排出增加。高温持续期的皮肤和呼吸道水分蒸发的增加及退热期的大量出汗可导致水分的大量丢失,严重者可引起脱水。因此,高热病人退热期应及时补充水分和适量的电解质。

发热尤其是长期发热病人,由于糖、脂肪和蛋白质分解代谢加强,各种维生素的消耗也增多,应注意及时补充。

二、生理功能改变

1. 中枢神经系统功能改变 发热使神经系统兴奋性增高,特别是高热($40\sim 41^\circ\text{C}$)时,病人可能出现烦躁、谵妄、幻觉。有些病人出现头痛(机制不明)。在小儿,高热比较容易引起抽搐(热惊厥),这可能与小儿中枢神经系统尚未发育成熟有关。有些高热病人神经系统可处于抑制状态出现淡漠、嗜睡等,可能与IL-1的作用有关。已有实验证明,注射IL-1能够诱导睡眠。

2. 循环系统功能改变 发热时心率加快,体温每上升 1°C ,心率约增加18次/分(1°F ,增加10次/分),儿童可增加得更快。心率加快主要是由于热血对窦房结的刺激所致。LPS导致的发热引起血浆中IL-1和TNF升高,它们可直接增加外周交感神经的兴奋引起心率加快。此外,下丘脑的PGE水平增加诱导CRF的分泌,CRF可引起MPO的交感神经兴奋性增加导致心率加快。另外,代谢加强,耗 O_2 量和 CO_2 生成量增加也是影响因素之一。在一定限度内(150次/分)心率增加可增加心输出量,但如果超过此限度,心输出量反而下降。在寒战期间,心率加快和外周血管的收缩,可使血压轻度升高;高温持续期和退热期因外周血管舒张,血压可轻度下降。少数病人可因大汗而致虚脱,甚至循环衰竭,应及时预防。

3. 呼吸功能改变 发热时体温升高可刺激呼吸中枢并提高呼吸中枢对 CO_2 的敏感性,再加上代谢加强、 CO_2 生成增多,共同促使呼吸加快加强,从而有更多的热量从呼吸道散发。

4. 消化功能改变 发热时消化液分泌减少,各种消化酶活性降低,因而产生食欲减退、口腔黏膜干燥、腹胀、便秘等临床征象。这些可能与交感神经兴奋、副交感神经抑制以及水分蒸发较多有关。也有实验证明IL-1和TNF能引起食欲减退。

三、防御功能改变

发热对机体防御功能的影响,既有有利的一面,也有不利的一面。

1. 抗感染能力的改变 一些研究表明,有些致病微生物对热比较敏感,一定高温可将其灭活。如淋球菌和梅毒螺旋体,就可被人工发热所杀灭。一定高温也可抑制肺炎球菌。许多微生物生长繁殖需要铁,EP可使循环内铁的水平降低,因而使微生物的生长繁殖受到抑制。已有实验证明,EP能降低大鼠血清铁并增加其抗感染能力。有些研究者证明,将用天然病原感染的蜥蜴分别放置于不同的环境温度($35\sim 42^\circ\text{C}$)中,结果在 40°C 或 42°C 环境中的动物都存活,而在较低的温度中的动物大部分都死亡。说明发热能提高动物的抗感染能力。

发热时,某些免疫细胞功能加强。人淋巴细胞孵育在 39°C 比在 37°C 中有更加强的代谢能力,能摄取更多的胸腺核苷。人和豚鼠的白细胞最大吞噬活性分别在 $38\sim 40^\circ\text{C}$ 和 $39\sim 41^\circ\text{C}$ 。发热还可促进白细胞向感染局部游走和包裹病灶。也有报道提示,中性粒细胞功能在 40°C 时加强;巨噬细胞的氧化代谢在 40°C 时明显增加。

然而,也有资料表明,发热可降低免疫细胞功能和降低机体抗感染能力,例如,发热可抑制自然杀伤细胞(NK细胞)的活性;降低感染了沙门氏菌的大鼠的生存率;提高内毒素中毒动物的死亡率等。

2. 对肿瘤细胞的影响 发热时产EP细胞所产生的大量EP(IL-1、TNF、IFN等)除了引起发

热以外,大多具有一定程度的抑制或杀灭肿瘤细胞的作用。另外,肿瘤细胞长期处于相对缺氧状态,对高温比正常细胞敏感,当体温升高到 41°C 左右时,正常细胞尚可耐受,肿瘤细胞则难以耐受,其生长受到抑制并可被部分灭活。因此,目前发热疗法已被用于肿瘤的综合治疗,尤其是那些对放疗或化疗产生抵抗的肿瘤,发热疗法仍能发挥一定的作用。

3. 急性期反应 急性期反应(acute phase response)是机体在细菌感染和组织损伤时所出现的一系列急性时相的反应。EP 在诱导发热的同时,也引起急性期反应。主要包括急性期蛋白的合成增多(详见应激)、血浆微量元素浓度的改变及白细胞计数的改变。实验证明,家兔静脉注射 IL-1 和 TNF 后,在体温升高的同时,伴有血浆铁和锌含量的下降,血浆铜浓度和循环白细胞计数的增高。IL-1 通过中枢和外周两种途径引起急性期反应,而 TNF 可能只通过外周靶器官起作用。IFN 静脉注射也引起铁和锌浓度的下降。

急性期反应是机体防御反应的一个组成部分。

综上所述,发热对机体防御功能的影响是利弊并存,有人认为这可能与发热程度有一定的关系。中等程度的发热可能有利于提高宿主的防御功能,但高热就有可能产生不利的影响。例如多核白细胞和巨噬细胞在 40°C 条件下其化学趋向性、吞噬功能及耗氧量都增加,但在 42°C 或 43°C 下则反而降低。因此,发热对防御功能的影响不能一概而论,应全面分析,具体对待。

第四节 防治的病理生理基础

(一) 治疗原发病

多数发热与自限性感染有关,最常见的是病毒感染,在这种情况下,发热的原因很容易确定。因此,针对其原发病进行治疗。

(二) 一般性发热的处理

对于不过高的发热(体温 $<40^{\circ}\text{C}$)又不伴有其他严重疾病者,可不急于解热。这除了前文所述的发热能增强机体的某些防御功能以外,发热还是疾病的信号,体温曲线的变化可以反映病情和转归。特别是某些有潜在病灶的病例,除了发热以外,其他临床征象不明显(如结核病早期),若过早予以解热,便会掩盖病情,延误原发病的诊断和治疗。因此,对于一般发热的病例,主要应针对物质代谢的加强和大汗脱水等情况,予以补充足够的营养物质、维生素和水。

(三) 必须及时解热的病例

对于发热能够加重病情或促进疾病的发生发展、或威胁生命的那些病例,应不失时机地及时解热。

1. 高热($>40^{\circ}\text{C}$)病例 高热病例,尤其是达到 41°C 以上者,中枢神经细胞和心脏可能受到较大的影响。已有实验证明,正常动物在极度高热的情况下,可导致心力衰竭。高热引起昏迷、谵妄等中枢神经系统症状也是常见的。因而,对于高热病例,无论有无明显的原发病,都应尽早解热。尤其是小儿高热,容易诱发惊厥,更应及早预防为佳。

2. 心脏病患者 心率过快和心肌收缩力加强(交感神经和肾上腺素的作用)还会增加心脏负担,在心肌劳损或心脏有潜在病灶的人容易诱发心力衰竭,应特别注意。因而,对心脏病患者及有潜在的心肌损害者也须及早解热。

3. 妊娠期妇女 妊娠妇女如有发热也应及时解热,理由如下:①已有临床报道,妊娠早期的妇女如患发热或人工过热(洗桑拿浴)有致畸胎的危险;②妊娠中、晚期,循环血量增多,心脏负担加重,发热会进一步增加心脏负担,有诱发心力衰竭的可能性。

(四) 解热措施

1. 药物解热

(1) 化学药物:水杨酸盐类,其解热机制可能是:作用于 POAH 附近使中枢神经元的功能复

原;阻断 PGE 合成;可能还以其他方式发挥作用。

(2) 类固醇解热药:以糖皮质激素为代表,主要原理可能是:①抑制 EP 的合成和释放;②抑制免疫反应和炎症反应;③中枢效应。

(3) 清热解毒中草药也有很好的解热作用,可适当选用。

2. 物理降温 在高热或病情危急时,可采用物理方法降温。如用冰帽或冰带冷敷头部、在四肢大血管处用酒精擦浴以促进散热等。也可将病人置较低的环境温度中,加强空气流通,以增加对流散热。

(张伟华)

思考题

1. 体温升高是否可称为发热,为什么?
2. 内生致热原的产生和释放的基本过程。
3. 简述发热的基本过程。
4. 发热时相的热代谢变化。
5. 发热时心率加快的机制。

参 考 文 献

1. 陆大祥. 发热//王迪浔,金惠铭. 人体病理生理学. 北京:人民卫生出版社,2008:361.
2. 孙连坤. 发热//李桂源. 病理生理学. 北京:人民卫生出版社,2010:361.
3. 孙葳,陆大祥. 体温对免疫功能的影响. 中国病理生理杂志,1995,11(5):550.
4. Katrin S. Kohl. Fever after immunization: current concepts and improved future scientific understanding. *Vaccines*, 2004, 39(8):389-393.
5. Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *Journal of endotoxin research*, 2004, 10(4):201-22.
6. Joachim Roth. Endogenous antipyretics. *Clinica Chimica Acta*, 2006, 371(1-2):13-24.

应激或应激反应(stress response)是指机体在受到一定强度的应激原(躯体或心理刺激)作用时所出现的全身性非特异性适应反应。适度应激有利于机体在变动的环境中维持自身稳态,提高机体应对不利环境的能力,但过强或持续时间过长的应激可导致器官功能障碍和代谢紊乱,产生身心疾病。

第一节 概 述

一、应激概念的形成和发展

1929年,美国生理学家 W. B. Cannon 发现动物在处于紧急环境或者受到威胁的时候,肾上腺有一种体液因子释放入血,同时有血压升高。他称此种因子为“交感素(sympathin)”(之后证实交感素是去甲肾上腺素和肾上腺素的混合物),把动物的上述反应称之为格斗-逃跑反应(fight and flight response),并提出了交感神经系统在机体紧急情况下起重要平衡作用的紧急学说(emergency theory)。

加拿大内分泌生理学家塞里(Hans Selye)是第一个在医学领域中提出应激(stress)和应激原(stressor)概念的人。1936年他在 Nature 杂志发表的论文中描述了一种可由细菌感染、中毒、X射线、外伤等多种物理刺激引起的病理三联症(肾上腺肿大,胃肠道溃疡和胸腺淋巴结退化),他认为这些变化是机体在遭受有害刺激时出现的一种非特异性适应性反应,他将其称之为全身适应综合征(general adaptation syndrome)或应激综合征(stress syndrome),并将能引起应激反应的刺激称为应激原。在 Selye 的应激理论中,他强调了应激的非特异特点和在应激反应时垂体—肾上腺皮质系统在机体对抗有害刺激(或适应)中的重要作用,并首次将应激分为良性应激(eustress)和劣性应激(distress)。后者指机体在经历强烈和持续性应激原作用后,其能力储备及防御机制被消耗,内环境严重失调,自至出现一个或多个器官衰竭和死亡的状态。Cannon 和 Selye 的工作和有关应激理论的提出大大推动了当时对应激,特别是应激时神经内分泌反应的研究。

第二次世界大战之后,由于医疗水平的提高,理化和生物学因素所致疾病的死亡率明显降低,而随着战后城市化、工业化进程加快,社会竞争加剧,社会心理因素在应激和疾病发生发展中的重要作用受到越来越多的关注。研究表明心理应激与疾病,特别是心身疾病(psychosomatic disease)的发生具有密切关系。

此外,随着细胞和分子生物学技术的发展,对应激机制的研究逐步深入到细胞分子水平。20世纪60~70年代热休克蛋白和热休克反应的发现,以及之后对细胞应激的研究,证实了应激反应是非常保守的反应,不仅存在于高等动物,也存在于低等动物及单细胞。因此实际上应激反应涉及的变化是多个层次的(整体、器官、细胞、分子),这些不同层次之间相互影响,共同决定应激反应的结果。

二、应激原和应激反应的分类

应激原(stressor)是能导致应激的因素,包括理化和生物学因素以及社会心理因素。根据应激原的种类、作用的强度和时间,可将应激分为以下类型:

(一) 躯体性应激和心理性应激

导致躯体性应激(physical stress)的应激原有外环境的理化和生物学因素,如温度的剧变,射

线、噪声、强光、电击、低压、低氧、中毒、创伤、感染等以及导致机体内环境紊乱或自稳态失衡 (disturbance of homeostasis) 的因素,如血液温度或成分的改变、心功能低下、心律失常、器官功能紊乱以及性压抑等。而引发心理性应激 (psychological stress) 的应激原主要是心理和社会因素,是机体在遭遇不良事件或者主观感觉到压力和威胁时产生的一种伴有生理、行为和情绪改变的心理紧张状态。当然,一些应激原既可导致躯体应激,也可导致心理应激。如严重创伤和长期的疾病能使患者产生对残疾、治疗和愈后的焦虑,引发心理改变,导致心理性应激。

(二) 急性应激和慢性应激

急性应激 (acute stress) 指机体受到突然刺激,如突发的天灾人祸、意外受伤等所致的应激。过强的急性应激原可诱发心源性猝死、急性心肌梗死 (如在原有冠心病的基础上) 以及精神障碍等。慢性应激 (chronic stress) 则是由应激原长时间作用 (如长期处于高负荷的学习和工作状态) 所致。慢性应激可导致消瘦、影响生长发育,并可引发抑郁和高血压等疾病。

(三) 生理性应激和病理性应激

根据应激原对机体影响的程度和导致的结果,可将应激分为生理性应激和病理性应激。前者指适度的,持续时间不长的应激,如体育竞赛、适度的工作压力。这种应激可促进体内的物质代谢和调动器官的储备功能,增加人的活力,提高机体的认知、判断和应对各种事件的能力,故也称为良性应激。后者指由强烈的或作用持续时间过长的应激原 (如大面积烧伤或严重的精神创伤) 导致的应激。这种应激可造成代谢紊乱和器官功能障碍,进而导致疾病,故也称为劣性应激。

机体对应激原的反应除取决于应激原的种类、作用的强度和时间外,还受个体由遗传素质、个性特点、神经类型、生活方式和经历等的影响,因此不同个体对同样应激原存在不同的敏感性和耐受性,对强度相同的应激原可出现程度不同的应激反应。

第二节 应激时的躯体反应

应激躯体反应很复杂,涉及从整体到细胞多个层面的改变 (图 9-1)。

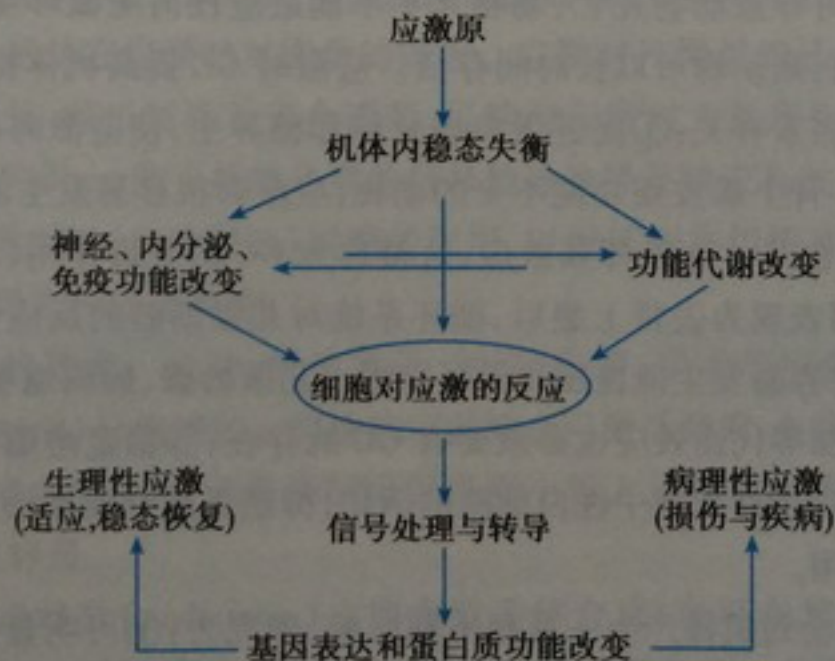


图 9-1 应激时的躯体反应

一、应激的神经内分泌反应

应激时最重要的神经内分泌反应是交感-肾上腺髓质系统 (sympathetic-adrenal medulla system) 和下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统 (hypothalamus-pituitary-adrenal cortex system, HPA) 的强烈兴奋。此外还可出现其他多种神经内分泌的变化。这些神经内分泌变化是应激时代谢和器

官功能变化的基础(详见第四节)。

(一) 交感-肾上腺髓质系统兴奋

应激时重要的神经内分泌反应之一是交感-肾上腺髓质系统的兴奋,表现为血浆去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和肾上腺素(epinephrine, E)浓度迅速升高。在强烈应激时,血浆去甲肾上腺素可升高10~45倍,肾上腺素升高4~6倍。

交感-肾上腺髓质系统的强烈兴奋主要参与调控机体对应激的急性反应。介导一系列的代谢和心血管代偿机制以克服应激原对机体的威胁或对内环境的干扰。其防御意义(对机体有利)主要表现在以下四个方面:①使心率增快、心肌的收缩力增强和外周阻力增加,从而提高心输出量和血压;②使皮肤、腹腔内脏及肾等的血管收缩,而脑血管口径无明显变化、冠状血管和骨骼肌血管扩张,通过使血液重新分布保证心脏、脑和骨骼肌的血液供应,使应激时的组织供血更充分、合理;③有利于改善肺泡通气,以向血液提供更多的氧;④促进糖原、脂肪分解,通过生物氧化以增加应激时机体组织增加的能源供应需要。上述作用促使机体紧急动员,使机体处于一种唤起(arousal)状态,有利于应付各种变化了的环境。但强烈的交感-肾上腺髓质系统的兴奋也引起明显的能量消耗和组织分解,导致血管痉挛和促进血小板凝聚,引发某些部位组织缺血和致死性心律失常等。

(二) 下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素系统激活

应激时无论是从躯体直接来的应激传入信号;或是经边缘系统整合的下行应激信号,皆可使下丘脑的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)分泌增多。CRH是HPA轴激活的关键环节,能通过促进垂体分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropin, ACTH),使肾上腺皮质分泌糖皮质激素(glucocorticoid, GC)增多。

GC分泌增多是应激最重要的反应之一。正常未应激的成人每日分泌皮质醇约25~37mg。应激时其分泌量迅速增加。如外科手术导致的应激可使每日皮质醇的分泌量超过100mg。手术后如无并发症,皮质醇通常于24小时内恢复至正常水平。但若应激原不能短时间去除,则血浆皮质醇浓度会持续升高,如大面积烧伤病人,血浆皮质醇增多可维持2~3个月。

GC分泌增多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,动物几乎不能适应任何应激环境。但若仅去除肾上腺髓质而保留肾上腺皮质,则动物可以长时间存活。应激时GC提高机体抵抗力的机制迄今未完全阐明,但至少和以下因素有关:①促进蛋白质分解和糖异生,使应激时肝糖原得到补充,从而将血糖维持在高水平。肾上腺皮质功能不全的动物,应激时很容易发生低血糖;②有些激素,如儿茶酚胺只有在GC存在时才能发挥其效应,这被称为GC的允许作用(permissive action)。GC对儿茶酚胺的允许作用表现为去肾上腺后,循环系统对儿茶酚胺的反应性减弱甚至不反应,因此去肾上腺动物应激时容易发生低血压和循环衰竭。儿茶酚胺、胰高血糖素和生长素引起脂肪动员增加、糖原分解增加等代谢效应也必须要有GC的存在;③稳定溶酶体膜,防止或减轻溶酶体酶对组织细胞的损害;④抑制嗜中性白细胞的活化,抑制炎症介质和细胞因子的生成,具有抗炎、抑制免疫的自稳作用。

但GC持续增加也会对机体产生一系列不利影响,表现为:①可明显抑制免疫系统,使机体的免疫力下降,易发生感染;②可产生一系列代谢改变,如血脂升高、血糖升高,并参与形成胰岛素抵抗等;③能通过抑制甲状腺轴和性腺轴,导致内分泌紊乱和性功能减退,对儿童可导致其生长发育的迟缓。

(三) 中枢神经系统的变化

CNS是应激反应的调控中心,机体对大多数应激原的感受都包含有认知的因素,丧失意识的动物在遭受躯体创伤时,可不出现应激时的多数神经内分泌改变;昏迷病人对大多数应激原包括许多躯体损伤的刺激也不出现应激反应,表明CNS、特别是CNS的皮层高级部位在应激反

应中具有调控整合作用。

与应激最密切相关的 CNS 部位包括:大脑皮层、边缘系统、杏仁体、海马、下丘脑、脑桥的蓝斑(locus ceruleus)等结构。这些部位在应激时可出现活跃的神传导、神经递质和神经内分泌的变化,并出现相应的功能改变。

脑干蓝斑及其相关的去甲肾上腺素神经元是交感-肾上腺髓质系统的中枢位点,上行主要与大脑边缘系统(limbic system)有密切的往返联系,成为应激时情绪/认知/行为变化的结构基础。下行则主要至脊髓侧角,行使调节交感-肾上腺髓质系统的功能。应激时蓝斑区 NE 神经元激活和反应性增高,持续应激还使该脑区的酪氨酸羟化酶(NE 合成限速酶)活性升高,蓝斑投射区(下丘脑、海马、杏仁体)的 NE 水平升高,机体出现紧张、兴奋和专注程度的升高;过度时则会产生焦虑、害怕或愤怒等情绪反应。此外,脑干的去甲肾上腺素能神经元还与室旁核分泌 CRH 的神经元有直接的纤维联系,该通路可能是应激启动 HPA 轴的关键结构之一。

下丘脑的室旁核(paraventricular nucleus, PVN)是 HPA 轴的中枢位点,其上行主要与杏仁复合体(amygdala complex)、海马(hippocampus)、边缘皮层(limbic cortex)有广泛的往返联系,与蓝斑亦有丰富的交互联络,其分泌的 CRH 是应激反应的核心神经内分泌因素之一,其重要功能是调控应激时的情绪行为反应,大鼠脑室内直接注入 CRH 可引起剂量依赖的行为情绪反应。目前认为,适量的 CRH 增多可促进适应,使机体兴奋或有愉快感;但大量的 CRH 增加,特别是慢性应激时的持续增加则造成适应机制的障碍,出现焦虑、抑郁、食欲和性欲减退等。这是重症慢性病人几乎都会出现的共同表现。

近年来的研究还表明,不同应激原在唤起应答和在神经回路中是有区别的。如机体 HPA 轴的激活并不发生在所有的应激反应中,对应于不同的应激原,机体 HPA 轴的活性可升高、降低或保持不变。应激反应的差异可能与刺激的神经传入通路,机体的感受、整合及效应通路等有关。如实验显示中枢神经系统确实存在应对不同应激原(如束缚、冷应激、胰岛素引发的低血糖、出血、疼痛)的特异性应激通路和回路,上述研究都推进了对应激复杂性的认识。

(四) 其他神经内分泌变化

1. 胰高血糖素和胰岛素 应激时,交感神经兴奋,可以通过作用于胰岛的 α 细胞使胰高血糖素(glucagon)分泌增多,作用于胰岛的 β 细胞抑制胰岛素(insulin)的分泌,其结果使血糖水平明显增加,有助于满足机体在应激时对能量的需求。应激时外周组织还可表现对胰岛素的反应性降低,出现胰岛素抵抗,其机制尚不完全清楚,可能与应激时大量产生的应激激素(如糖皮质激素)和细胞因子(如 TNF- α)能干扰胰岛素的信号转导途径及效应有关。胰岛素抵抗的生理意义在于减少胰岛素依赖组织(如骨骼肌)对糖的利用,以保证创伤组织和胰岛素非依赖组织(如脑、外周神经等)能获得充分的葡萄糖。

2. 调节水盐平衡的激素 运动、情绪紧张、创伤、疼痛、手术等应激原可引起抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)分泌增加。而这些应激原也可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使血浆中醛固酮增多。增多的 ADH 和醛固酮可促进肾小管上皮细胞对水和钠的重吸收,减少尿量,从而有利于维持血容量。

3. β -内啡肽 β -内啡肽(endorphine)主要在腺垂体合成,也可在其他组织细胞(如免疫细胞)中产生。多种应激原(创伤、休克、感染等)可使其分泌增多。 β -内啡肽有很强的镇痛作用,可减轻创伤患者的疼痛及由此诱发的其他不良应激反应。 β -内啡肽和 ACTH 都来自阿黑皮素原(POMC)这一共同的前体,因此血中 β -内啡肽水平增高能抑制 ACTH 和 GC 的分泌,此外还能抑制交感-肾上腺髓质系统的活性,以避免这两个系统在应激过程中被过度激活,因此在应激反应的调控中发挥重要作用。

除上述变化外,应激时还可引起其他多种神经内分泌的变化,其中降低的有 TRH、TSH、GnRH、LH、FSH 以及 T_4 、 T_3 等,增高的如催乳素等(表 9-1)。

表 9-1 应激时其他的内分泌变化

名 称	分泌部位	变 化
β -内啡肽(endorphine)	腺垂体等	升高
抗利尿激素(ADH), 又称加压素	下丘脑(室旁核)	升高
促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone GnRH)	下丘脑	降低
生长素(growth hormone)	腺垂体	急性应激升高, 慢性应激降低
催乳素(prolactin)	腺垂体	升高
TRH(thyrotropin-releasing hormone)	下丘脑	降低
TSH(thyroid stimulating hormone)	垂体前叶	降低
T_4 、 T_3	甲状腺	降低
黄体生成素(luteinizing hormone, LH)	垂体前叶	降低
卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)	垂体前叶	降低

二、应激时免疫系统的反应

免疫反应是应激反应的重要组成部分。这不仅是因为某些应激,如感染、急性损伤可直接导致免疫反应,还因为中枢免疫器官、外周免疫器官和免疫细胞都受神经和内分泌系统的支配。神经内分泌系统可通过神经纤维、神经递质和激素调节免疫系统的功能。在免疫细胞,如巨噬细胞和T淋巴细胞、B淋巴细胞中发现有包括肾上腺素受体和糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)在内的多种神经-内分泌激素受体的表达。因此应激时神经内分泌的改变可通过相应受体正向或负向调节免疫系统的功能(表9-2)。反之,免疫系统也可通过产生的多种神经内分泌激素和细胞因子,改变神经-内分泌系统的活动(表9-3)。如干扰素可与阿片受体结合,产生阿片肽样镇痛作用。TNF可促使星形胶质细胞表达脑啡肽,并促进下丘脑分泌CRH,进而使ACTH和GC分泌增多。IL-1可直接作用于CNS,使体温升高,代谢增加,食欲降低,促进CRH、GH、TSH释放而抑制催乳素、LH分泌。IL-2可促进CRH、ACTH、内啡肽释放等。由于免疫细胞的游走性,它们分泌的激素和因子既可在局部产生较显著的生理或病理作用,亦可进入循环产生相应的内分泌激素样作用。

表 9-2 神经内分泌对免疫的调控作用

因 子	对免疫的调控作用
糖皮质激素(glucocorticoid, GC)	抑制抗体和细胞因子生成,抑制NK细胞活性
儿茶酚胺(catecholamine)	抑制淋巴细胞增殖
β -内啡肽(β -endorphine)	增强/抑制抗体生成以及巨噬细胞和T细胞的活性
加压素(vasopressin)	促进T细胞增殖
促肾上腺皮质激素(ACTH)	增强/抑制抗体和细胞因子的生成以及NK和巨噬细胞的活性
生长激素(GH)	促进抗体生成和巨噬细胞激活
雄激素(androgen)	抑制淋巴细胞转化
雌激素(estrogen)	促进淋巴细胞转化
促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)	促进细胞因子生成

表 9-3 免疫细胞产生的神经-内分泌激素

免疫细胞	免疫细胞产生的神经-内分泌激素
T 细胞	ACTH、 β -内啡肽、TSH、GH、催乳素、胰岛素样生长因子-1
B 细胞	ACTH、 β -内啡肽、GH、胰岛素样生长因子-1
巨噬细胞	ACTH、 β -内啡肽、GH、胰岛素样生长因子-1、P 物质
脾细胞	黄体生成素、卵泡刺激素(FSH)、CRH
胸腺细胞	CRH、促性腺激素释放激素(GnRH)、ADH、催产素(oxytocin)

总之,神经内分泌和免疫系统间存在相互作用,它们拥有一套共同的信息分子(神经肽、激素、细胞因子等)及其相应的受体。神经、内分泌及免疫组织通过合成和释放这些信息分子,实现系统内或系统间的相互作用,并以网络的形式共同调节应激反应(图 9-2)。

三、急性期反应和急性期蛋白

急性期反应(acute phase response, APR)是感染、烧伤、大手术、创伤等应激原诱发机体产生的一种快速的防御反应。除了表现为体温升高、血糖升高、补体增高、外周血吞噬细胞数目增多和活性增强等非特异性免疫反应外,还表现为血浆中一些蛋白质浓度的迅速变化。这些蛋白被称为急性期反应蛋白(acute phase protein, AP)。AP 属于分泌型蛋白,种类很多,主要由肝细胞合成。单核吞噬细胞、成纤维细胞亦可产生少数急性期反应蛋白。正常血浆中 AP 蛋白含量一般较低或甚微。在急性期反应过程中有些 AP 蛋白可增加 20 ~ 1000 倍(表 9-4)。急性期反应时也有浓度减少的血浆蛋白,称为负性 AP,如白蛋白,运铁蛋白(transferrin)等。AP 的主要功能为:

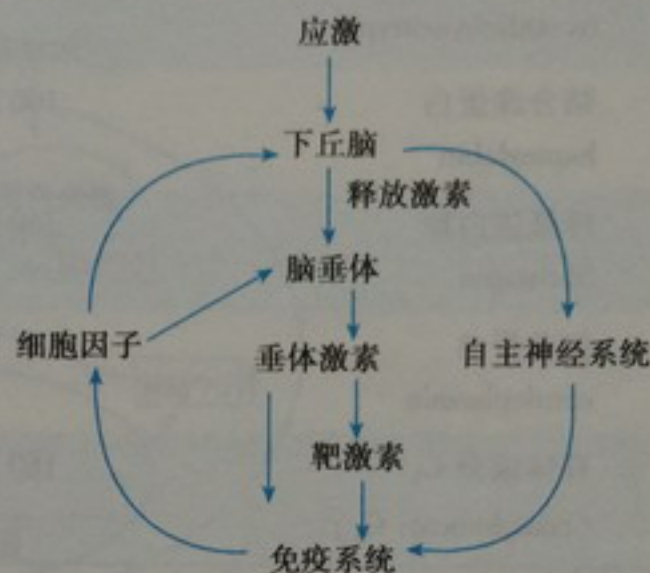


图 9-2 应激激活的神经内分泌和免疫系统

1. 抑制蛋白酶的作用 创伤、感染等引起的应激时,体内蛋白水解酶增多,过多的蛋白水解酶可引起组织的损害。多种 AP 为蛋白酶抑制物,如 α 1-抗胰蛋白酶、 α 1-抗糜蛋白酶、C1 酯酶抑制因子、 α 2-抗纤溶酶等,它们增多能抑制蛋白酶对组织细胞的损伤,产生保护作用。

2. 参与凝血和纤溶 增加的凝血因子,如凝血因子Ⅷ和纤维蛋白原可在组织损伤早期促进凝血。此外,纤维蛋白原在凝血酶作用下形成的纤维蛋白在炎症区组织间隙构成网状物或凝块,有利于阻止病原体及其毒性产物的扩散。而增加的纤溶酶原在凝血后期能促进纤溶系统的激活,有利于纤维蛋白凝块的溶解。

3. 抗感染、抗损伤 如 C-反应蛋白容易与细菌细胞壁结合,起抗体样调理作用。又可激活补体经典途径,促进大、小吞噬细胞的功能。这就使得与 C-反应蛋白结合的细菌能被迅速地清除。此外 C-反应蛋白还能抑制血小板的磷脂酶,减少炎症介质的释放等。由于在各种炎症、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、组织损伤的程度成正相关,因此临床上常将 C 反应蛋白作为炎症性疾病活动性的指标。此外补体成分也具有抗感染作用,而纤维连接蛋白能促进单核细胞、巨噬细胞和成纤维细胞趋化性,促进单核细胞膜上 Fe 受体和 C_{3b} 受体的表达,并激活补体旁路,从而促进单核细胞的吞噬功能等。

4. 其他 如铜蓝蛋白能活化超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),故有清除氧自由基的作用。结合珠蛋白、铜蓝蛋白、血红素结合蛋白等可与相应的物质结合,避免过多的游离 Cu^{2+} 、血红素等对机体的危害,并可调节它们的体内代谢过程和生理功能。

表 9-4 急性期反应蛋白的基本构成

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 C-reactive protein	105 000	<8.0	>1000 倍
血清淀粉样 A 蛋白 serum amyloid protein A	160 000	<10	>1000 倍
α_1 -酸性糖蛋白 α_1 -acid glycoprotein	40 000	0.6 ~ 1.2	2 ~ 3 倍
α_1 -抗糜蛋白酶 α_1 -antichymotrypsin	68 000	0.3 ~ 0.6	2 ~ 3 倍
结合珠蛋白 haptoglobin	100 000	0.5 ~ 2.0	2 ~ 3 倍
纤维蛋白原 fibrinogen	340 000	2.0 ~ 4.0	2 ~ 3 倍
铜蓝蛋白 ceruloplasmin	151 000	0.2 ~ 0.6	50%
补体成分 C ₃ (complements C ₃)	180 000	0.75 ~ 1.65	50%

四、细胞对应激原的反应

20 世纪 60 ~ 70 年代热休克蛋白(heat shock protein, HSP)和热休克反应(heat shock response, HSR)的发现,证实了应激反应是非常保守的反应,不仅存在于高等动物,也存在于低等动物及单细胞。已知当原核或真核单细胞(如细菌、酵母及哺乳动物细胞)遭遇各种明显的环境变化(如冷、热、低氧、营养缺乏)或遭遇射线、活性氧等导致大分子损伤时,能产生一系列适应性的变化,最终导致基因表达的改变,以增强细胞抗损伤能力和在不利环境下的生存能力。这种反应称为细胞应激(cellular stress)。细胞应激是更为原始的应激反应。在高等生物,细胞水平的应激受神经内分泌的影响和调节。因此,比单细胞生物的应激反应更为复杂,调节的更为精密。

(一) 热休克反应

是指生物体在热刺激或其他应激原作用下所表现出的以基因表达改变和热休克蛋白生成增多为特征的反应。是最早发现的细胞应激。1962 年, Ritossa 等将培养的果蝇幼虫由 25℃ 移至 30℃ 环境中, 30min 后在果蝇唾液腺的多丝染色体上观察到了蓬松或膨凸现象,提示这些区带基因的转录加强并可能有某些蛋白质的合成增加。以后的研究证实热休克或热应激能诱导生物体或离体培养细胞生成热休克蛋白。近年来的研究进一步证实 HSP 的产生并不限于热应激,许多对机体有害的应激因素,如低氧、缺血、活性氧、基因毒物质、ATP 缺乏、酸中毒、炎症以及感染等也可快速诱导 HSP 的生成。故 HSP 又名应激蛋白(stress protein),但习惯上仍称 HSP。

HSP 是生物体中广泛存在的一组高度保守的细胞内蛋白质。按其分子量分成若干个家族,如 HSP90、HSP70 和 HSP27 等,按其生成方式又可分为组成性的和诱导性的。其中与应激关系最为密切的是 HSP70 家族。它们在应激时的表达明显增加。在应激时不仅有多种新合成的蛋白质,还存在被应激原作用后变性的蛋白质,这些变性蛋白的疏水区域可暴露在分子表面,通过其疏水基团互相结合,这些蛋白可聚集而失去活性。蛋白质聚集物还可对细胞造成严重损伤。热休克蛋白具有分子伴侣(molecular chaperone)的作用,能通过其 C 末端的疏水区与新合成的尚

未折叠的肽链或变性蛋白暴露的疏水区域结合,并依赖其 N 端的 ATP 酶活性,帮助新合成的蛋白质正确折叠和运输;促进变性蛋白复性,防止它们凝聚;而当蛋白质损伤严重不能复性时,则协助蛋白酶系统对它们进行降解。已有证据表明热休克蛋白可增强机体对多种应激原,如热、内毒素、病毒感染、心肌缺血等的耐受能力,对细胞产生非特异性保护作用。

应激能促进诱导性 HSP 生成,这是因为多种损伤性应激能使原来存在于胞质的热休克因子 (heat shock factor, HSF) 激活。热休克因子是一种转录因子。在非应激细胞中,HSF 以单体形式存在于胞质中,与 HSP70 结合,不表现转录活性。多种应激原能导致蛋白质(特别是合成中的蛋白和正在穿膜过程中的蛋白)变性,变性蛋白通过与 HSP70 结合使 HSF 游离并激活,激活的 HSF 形成活性的三聚体转入核内,与热休克蛋白基因上游的热休克元件 (HSE) 结合,促进一系列热休克蛋白的表达,使热休克蛋白增多(图 9-3)。

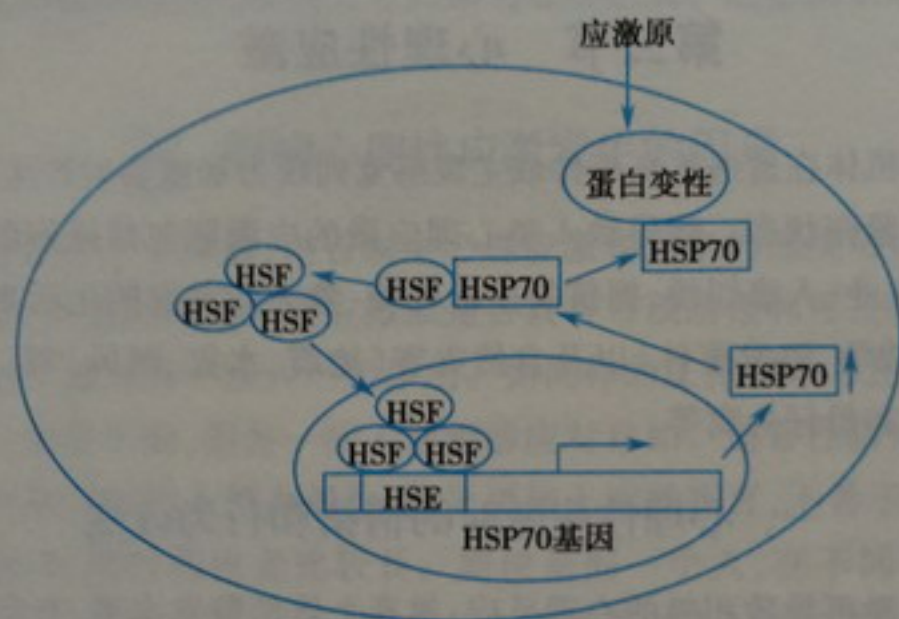


图 9-3 应激诱导热休克蛋白的表达

(二) 其他类型的细胞应激

除了热刺激导致的热应激外,其他能导致细胞应激的环境因子或应激原有射线、紫外线、低氧、营养缺乏、温度或渗透压改变、过量的活性氧 (ROS) 等。此外感染细胞的病毒、细菌毒素、进入生物体内的药物和毒物(如抗癌剂、蛋白质和 RNA 合成抑制剂)也都可导致细胞应激反应。细胞应激分为热应激、氧化应激、基因毒应激、低氧应激、渗透性应激和内质网应激等。上述分类不是绝对的,因为一些应激原,如氧自由基可同时攻击脂质、蛋白质和核酸,既可导致氧化应激,也能引发基因毒应激;而 DNA 损伤剂除了能引起基因毒应激外,还可损伤蛋白质,并能增加 ROS 的生成而导致氧化应激。所以一种应激原常可导致两种甚至多种细胞应激反应。

细胞的应激反应包括一系列高度有序事件,如细胞对应激原的感知,应激原诱发的细胞内信号转导和激活特定转录因子,导致基因表达的改变,诱导多种特异性和非特异性的对细胞具有保护作用的蛋白质(表 9-5),同时细胞内一些正常基因的表达受到抑制,以去除有害刺激,保护细胞防止损伤,或修复已发生的损伤。若细胞的损伤比较严重,则可通过诱导细胞凋亡或导致细胞死亡来清除损伤细胞,以维护内环境的稳定。以氧化应激(oxidative stress)为例。氧化应激是一种由活性氧(reactive oxygen species, ROS)增多和(或)清除减少导致 ROS 相对超负荷引起的细胞应激反应。已证明 ROS 能通过激活多条细胞内的信号转导通路和转录因子(如 AP-1 和 NF- κ B),诱导含锰离子的超氧化物歧化酶(MnSOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等的表达,从而清除 ROS,产生对细胞特异性的保护作用。此外 NF- κ B 还能增强多种抗凋亡基因,如 Bcl-XL、c-FLIP、cIAPs 等的表达,增加细胞在活性氧作用下的抗凋亡能力,促进细胞的存活。但是若活性氧生成过多,或者细胞抗氧化的能力不足,氧化应激激活的一些信号分子和通路也可以诱导细胞凋亡。

表 9-5 细胞应激激活的转录因子和效应蛋白举例

细胞应激	转录因子	诱导的蛋白或产生的效应
热应激	热休克因子(HSF)	诱导性热休克蛋白
低氧应激	低氧诱导因子(HIF-1 α)	VEGF、EPO、GLUT1、糖酵解酶等
氧化应激	AP-1、NF- κ B 等	Mn-SOD、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等
感染、炎症等	NF- κ B 等	促炎细胞因子、趋化因子等
基因毒应激	P53、AP-1、c-Myc 等	细胞周期抑制性蛋白 p21、GADD45 等

VEGF: 血管内皮细胞生长因子; EPO: 促红细胞生成素; GLUT1: 葡萄糖转运子-1;

Mn-SOD: 含锰离子的超氧化物歧化酶; GADD45: 分子量 45 的生长抑制和 DNA 损伤蛋白

第三节 心理性应激

心理性应激是指机体在遭遇不良事件或主观感觉到压力和威胁时产生的一种伴有生理、行为和情绪改变的心理紧张状态。能导致人类心理应激的应激原包括强烈的职业竞争和紧张快速的工作生活节奏、失业、人事纠纷、拥挤的生活环境、重大或突发的生活事件(如亲人亡故、婚姻解体)、社会动荡(战争、突发事件)以及自然灾害(地震、水灾、飓风)等。能导致动物心理应激的因素有领地被占和母仔分离等。

一、心理性应激时的情绪和行为改变

适度的心理性应激可导致积极的心理反应,提高个体的警觉水平,有利于集中注意力,提高判断和应对能力。但是过度和长时间刺激所致的严重心理应激或慢性心理应激则可导致不同程度的精神障碍,表现为焦虑、紧张、害怕、孤独、易怒、不合群、仇恨和沮丧,甚至出现抑郁、自闭和自杀倾向。

心理性应激还可改变人们相互之间的社会行为方式,使人行为异常,出现敌意的、自私的或攻击性倾向。如在激烈对抗的体育竞技项目中,常可以见到运动员的失控行为。而战争中被长时间围困,处于恶劣生活条件下的士兵之间也可出现明显的敌意和争斗倾向。

创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD),又称延迟性心因性反应(delayed psychogenic reaction)是指个体在经历了残酷的战争、突发性的自然灾害、严重的创伤、被强暴或劫持,以及儿童长期遭受家庭虐待等人为事件后延迟出现和(或)长期持续存在的一系列心理精神障碍。个体以反复重现和体验先前的恐怖经历或目睹的应激场面为特征,表现为极度恐惧、痛苦和无助,并伴有情绪的易激惹和回避行为。这种特殊的心身反应状态与应激事件的发生密切相关,且会在应激原撤除后继续进展和恶化。

二、心理应激对认知的影响

脑具有学习、记忆和情绪等功能,并是应激反应的调控中心。海马是学习与记忆的重要脑区,且能通过调控下丘脑,参与HPA轴对应激的反应过程。已知适当的心理性应激可集中注意力,提高认知、判断和应对能力。而已有较多研究显示反复应激可引起海马结构与功能异常,导致认知能力降低。如对学龄儿童进行的研究表明,长时间的噪音环境可以使儿童的认知学习能力下降,特别是损害与声音相关的学习认知功能。

应激引起的海马功能失调和记忆的破坏作用是两方面的。海马是糖皮质激素受体高度集中区。急性应激时分泌增加的糖皮质激素能抑制大脑颞叶和海马(正常时两者能促进短期记忆)的功能,影响短期记忆。但这种影响是可逆的和短暂的;反复的应激能使得海马神经元持续

暴露于高糖皮质激素环境,引起海马神经的退行性改变和破坏,这可能与糖皮质激素加速海马区钙的流动以及海马持续释放谷氨酸,导致兴奋性氨基酸毒性有关。海马的破坏会降低学习能力和记忆内容的可靠性和准确性,阻止必要的信息传递,使机体缺乏对周围环境危险性的判断,减弱应激反应性。

三、心理应激对功能代谢的影响及其与疾病的关系

长时间的心理应激可影响机体的代谢和器官功能,并参与疾病的发生和发展(详见第四节)。已证明心理应激可导致内分泌、免疫功能和其他脏器的功能紊乱,出现失眠、持续疲劳、乏力、食欲不振、烦躁不安、精神难以集中、记忆力减退等亚健康状态。长时间的精神紧张、悲伤或忧郁、恐惧等可导致心绞痛的发作,并可促进自身免疫性疾病、心血管病、肿瘤等的发生和发展。因此与心理应激相关的躯体性疾病多数又可归属为心身疾病。应激所引起的 CNS 的损害则产生心理、精神的障碍。

四、影响心理性应激发生的因素

同样一个应激原作用于个体后,是否发生心理应激和发生的强度可因人而异。其中的影响因素包括性格类型、经历和经验以及应激原是否具有可预期性和可控制等。能导致某些人明显应激反应的因素可能对另一些人不起作用。如同样的工作和学习压力或遭遇突发事件,一些人可出现紧张和焦虑不安,但另一些人却能够应对自如。通常性格内向的人遭遇到挫折时的内心体验会比性格开朗的人更为强烈,如果再加上沉默寡言,不善于表达和倾诉,因此会造成较强的心理应激,持续时间也会比较长。即使是同一个人,在不同的时间、不同的条件下,对相同应激原的反应强度也可不同。积极的人生态度和良好的心情以及适度的锻炼可以减缓压力和消弱应激原的影响,而不良的生活习惯(如大量饮酒、吸毒等)能加重应激反应。此外是否有来自亲人、朋友的理解和帮助,以及社会支持系统是否健全,也是能否导致心理应激以及发生强度的重要因素。比如日本人民对待地震发生的态度要比其他很多国家要平静的多,这除了与经历多,有经验外,也与日本国家对地震知识的普及和相关的社会保障系统有力有关。

防止心理性应激很重要的是培养乐观积极的生活态度和开朗的个性,回避过强的心理应激原,增强耐受挫折和应对处理负性生活事件的能力,以及遇到问题时积极与人沟通以取得亲人、朋友和社会的支持等。

第四节 应激时机体功能代谢的变化及与疾病的关系

如上述,应激时不仅可出现一系列生理反应,如神经-内分泌、体液和细胞水平的变化,还会导致心理反应,这些变化会导致机体功能和代谢改变,使机体能迅速适应变化的内外环境,产生保护性作用。而如果应激反应过强或者反应时间过长,无论是躯体的还是心理的,都可导致代谢异常和器官功能紊乱,从而发生疾病(图 9-4)。

应激不仅是某些疾病的病因,还是多种疾病发生发展的重要参与因素。约 75% ~ 90% 的人类疾病与应激有关。习惯上仅将那些由应激引起的疾病称为应激性疾病,如应激性溃疡(stress ulcer)。而将可由应激诱发或加重的疾病,如原发性高血压、冠心病、溃疡性结肠炎、支气管哮喘、抑郁症等称其为应激相关疾病(stress related illnesses)。

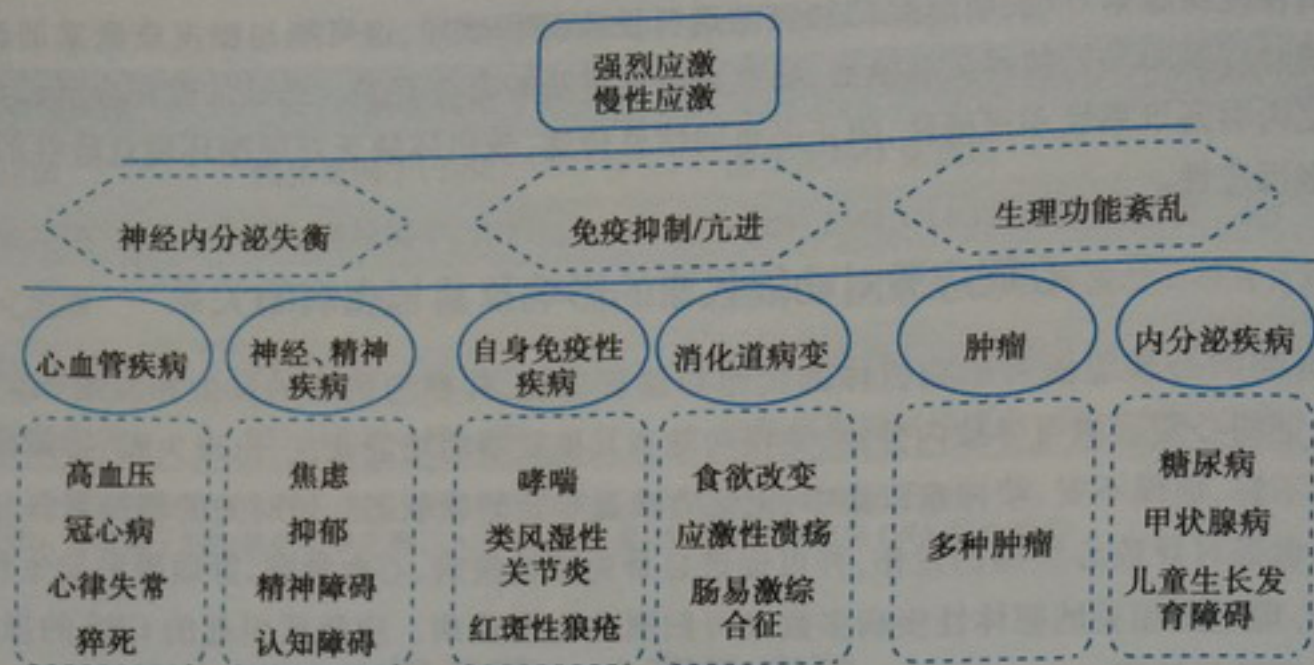


图 9-4 应激与疾病的关系

一、物质代谢的变化

应激时由于儿茶酚胺、糖皮质激素、胰高血糖素等促进分解代谢的激素释放增多,而胰岛素分泌相对不足和组织细胞对胰岛素抵抗,可出现糖、蛋白质和脂肪的分解代谢增强,代谢率增高,出现应激性高血糖、血中游离脂肪酸和酮体增多以及负氮平衡(图 9-5)。在严重应激时,代谢率的升高可以十分显著,如正常成年人在安静条件下,每天能量的需要量为 2000 千卡左右,而一个大面积烧伤患者每天能量的需要量可高达 5000 千卡,约相当于正常人从事重度体力劳动时的代谢率。应激时高代谢率的防御意义在于为机体应付“紧急情况”提供足够的能量。但是如果应激的持续时间过长,则病人会出现消瘦、体重下降。由于负氮平衡,蛋白质缺乏,病人会发生贫血,创面愈合迟缓,抵抗力降低。因此对严重的、持续时间长的应激反应病人,要注意补充营养物质和胰岛素。

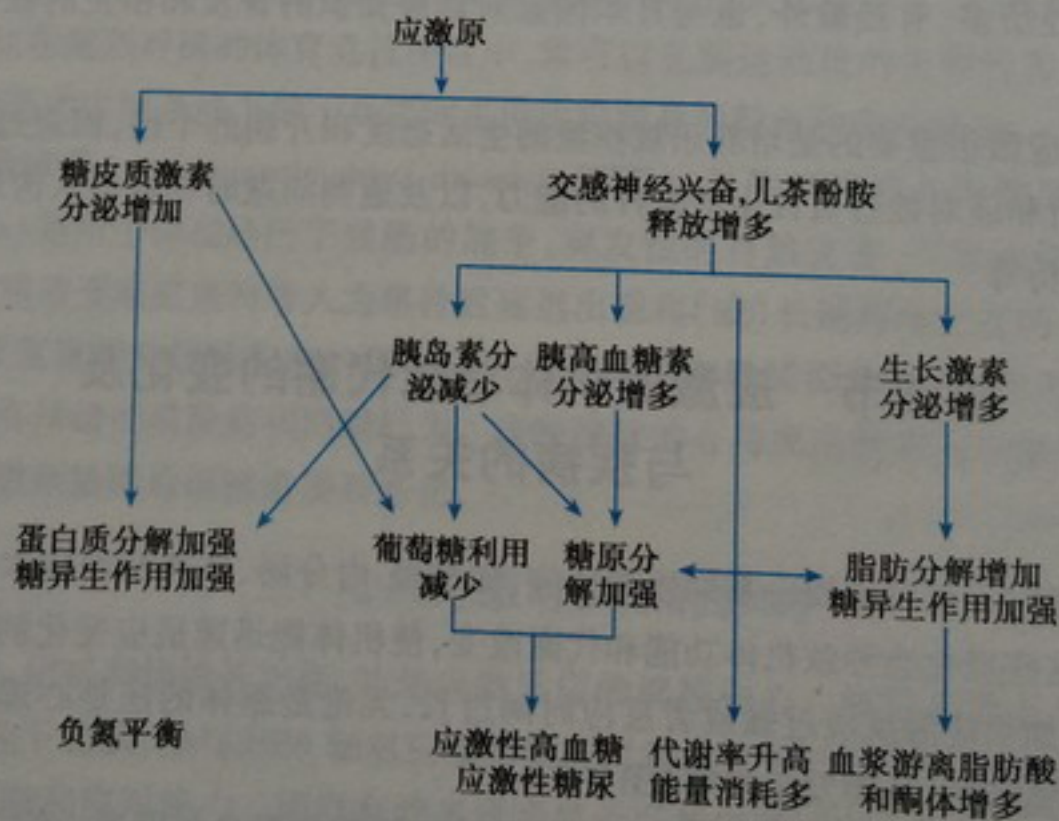


图 9-5 应激时糖、脂肪、蛋白质代谢的变化及其主要机制

二、心血管功能改变和异常

应激时,交感神经被激活,大量儿茶酚胺和加压素被释放,加上肾上腺皮质分泌大量糖皮质激素,循环与组织肾素-血管紧张素系统激活,使心率增快,心肌收缩力增强,心排血量增加,血压

升高,以保证应激状况下组织,特别是重要脏器的供血需要(图9-6)。但是强烈的应激以及长时间的心理性应激可对心血管系统产生不利影响,促进下述心血管疾病的发生与发展。

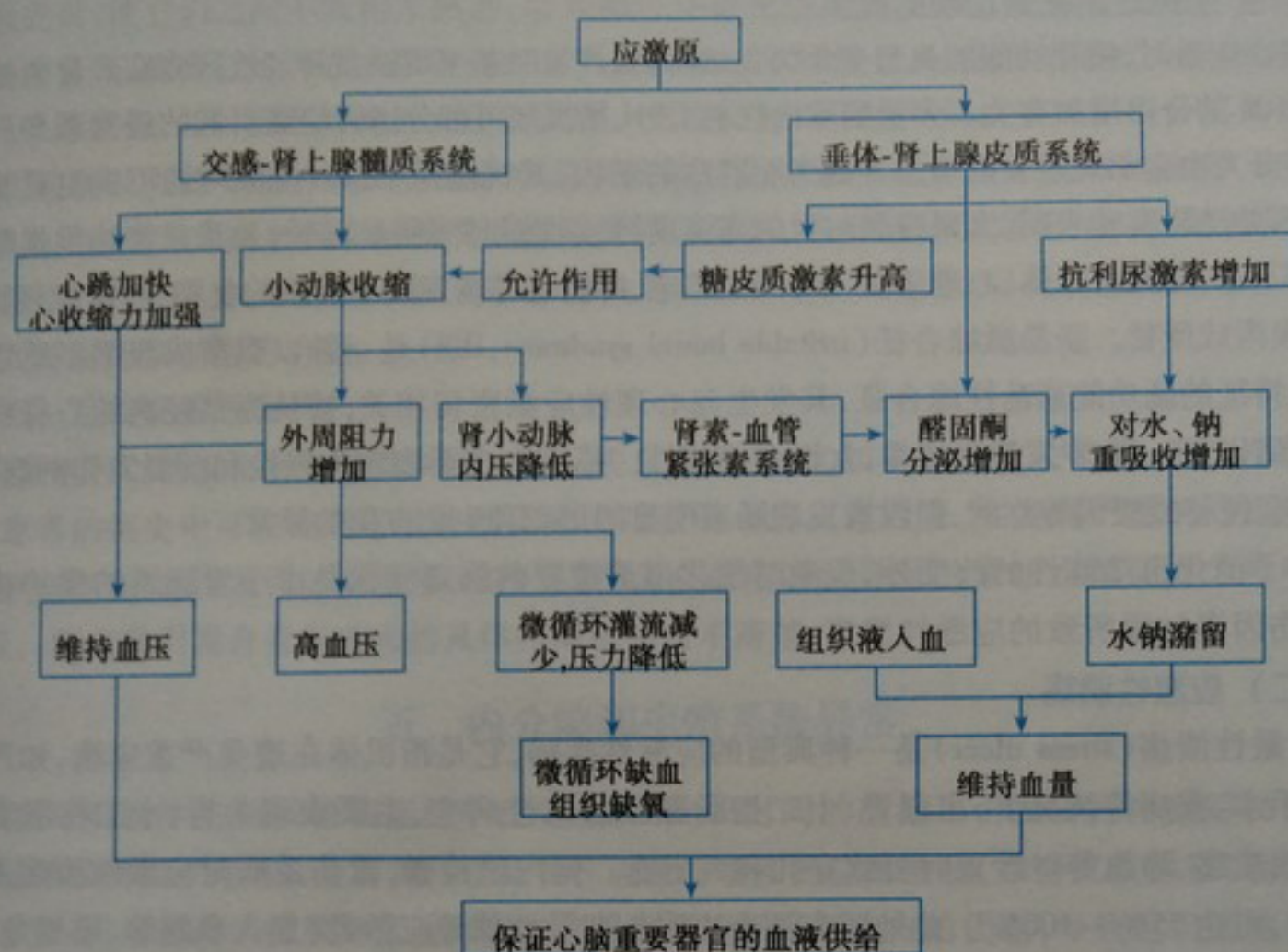


图9-6 应激对心血管系统的影响

(一) 高血压和冠心病

过度的脑力工作负荷、持续紧张、长期精神刺激、烦恼、焦虑等可使心理长期处于紧张状态,从而促进高血压(hypertension)和冠心病(coronary heart disease, CHD)的发生和发展,研究表明应激可导致交感神经-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,加压素分泌增加。而糖皮质激素的持续升高能增加血管平滑肌细胞对儿茶酚胺的敏感性。交感持久的兴奋还可引起血管壁增生变厚,管壁与口径的比值增大,对交感冲动的反应性增加,这些因素都可导致小血管收缩,外周阻力增大,促进高血压的发生和发展。

心理刺激是冠心病发生、加重和复发的重要诱因。在灵长类动物中,处于非支配地位的雄性和处于下层地位的雌性动物,多发动脉粥样硬化。在人类,工作不稳定、过度紧张和劳累也能促进和加重动脉粥样硬化。已证明应激导致的糖皮质激素持续升高能引起代谢的改变,使血胆固醇升高。交感激活引起的急性期反应还使血液黏度和凝固性升高,促进血管损伤部位(如粥样损伤部位)的血栓形成,引起急性心肌缺血,心肌梗死。据我国有关资料显示,有1/3~1/2的冠心病病例发病前有不同程度的应激,以情绪激动、心理紧张及体力劳动最为多见。

(二) 心律失常和心源性猝死

心律失常的发生与应激,特别是强烈的情绪性应激或心理应激密切相关,大量实验和临床证据表明交感—肾上腺髓质的强烈兴奋,应激负荷过强使心血管反应过于激烈,会导致心肌纤维断裂,心肌细胞功能损伤或凋亡、坏死,并引起外周血管更强烈的收缩,甚至是冠状动脉痉挛,在冠状动脉和心肌已有损害的基础上,使心肌缺血更为严重。应激还易在冠脉已有病变的基础上引起心肌电活动异常,降低心室纤颤的阈值,诱发心律失常(arrhythmias),特别是诱发致死性的心室纤颤(ventricular fibrillation, VF),导致心源性猝死(cardiac sudden death, SCD)。因此,愈来愈多的学者认为,心血管疾病是第一位的应激性疾病。

三、消化道功能的改变和应激性溃疡

(一) 应激时消化道功能的改变

慢性应激时,消化功能的典型变化为食欲降低,严重时甚至可诱发神经性厌食症。食欲减退可能与 CRH 的分泌增加有关。大鼠脑室内注射 CRH 拮抗剂可部分逆转应激引起的进食减少。但应激时部分人也会出现进食的增加并成为肥胖症的诱因,其机制尚不清。应激时还可发生胃肠运动的改变,如动物实验表明,大鼠应激时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,如抑郁、焦虑、疼痛还可诱发肠平滑肌的收缩、痉挛,出现便意、腹痛、腹泻或便秘。肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛或腹部不适伴排便异常为特征的肠功能紊乱性综合征,其发生与心理性应激密切相关,被认为是经典的心身疾病之一。该病以 20~50 岁发病者居多,女性多于男性。临床上主要表现为慢性和反复发作的腹痛、腹胀、腹鸣、便秘或腹泻等症状,但没有发现肠道明显的形态和生化方面的异常。

除了消化道功能性的改变外,应激时消化道最重要的病理变化是由于胃肠道的保护机制减弱,损伤因素加强所致的应激性溃疡。

(二) 应激性溃疡

应激性溃疡(stress ulcer)是一种典型的应激性疾病,它是指机体在遭受严重应激,如严重创伤、大手术、重病等情况下,出现胃、十二指肠黏膜的急性病变,主要表现为胃、十二指肠黏膜的糜烂、浅溃疡、渗血等。严重时可致穿孔和大出血。据内镜检查,重伤重病时应激性溃疡发病率相当高,可达 75%~100%。此外还有调查表明长期慢性精神应激者(如人事纠纷、婚姻危机、恐惧忧郁等)十二指肠溃疡的发生率明显高于对照组,表明精神因素亦是导致应激性溃疡的重要因素。

应激性溃疡的发生被认为与以下因素有关:

1. 胃肠黏膜缺血 由于交感-肾上腺髓质系统的强烈兴奋,胃肠血管收缩,血流量减少,特别是胃肠黏膜的缺血缺氧,可造成胃肠黏膜的损害。黏膜的缺血以及应激时明显增加的糖皮质激素导致的蛋白质合成减少而分解增加,使得胃肠黏膜上皮细胞再生和修复能力降低,这些成为应激时出现胃黏膜糜烂、溃疡、出血的基本原因。

2. 黏膜屏障功能降低 黏膜缺血使上皮细胞能量不足,不能产生足量的碳酸氢盐和黏液,而糖皮质激素可使盐酸和胃蛋白酶的分泌增加,胃黏液分泌减少,致使黏膜上皮细胞间的紧密连接和覆盖于黏膜表面的碳酸氢盐-黏液层所组成的胃黏膜屏障遭到破坏。黏液减少使黏膜屏障功能降低,胃酸中的 H^+ 反向逆流入黏膜增多,而碳酸氢盐减少,又导致中和胃酸的能力减弱。已知在胃黏膜血流灌注良好的情况下,反向弥散至黏膜内的过量 H^+ 可被血流中的 HCO_3^- 所中和或被血流及时运走,从而防止 H^+ 对细胞的损害。而在应激的状况下,因黏膜血流量的减少不能及时将弥散入黏膜的 H^+ 运走,可使 H^+ 在黏膜内积聚而造成损伤。

3. 其他损伤因素 如胆汁逆流在胃黏膜缺血的情况下可损害黏膜的屏障功能,使黏膜通透性升高, H^+ 反向逆流入黏膜增多。此外,一些损伤性应激时氧自由基对黏膜上皮的损伤也与应激溃疡的发生有关。

总之,应激性溃疡的发生是机体神经内分泌失调、胃黏膜屏障保护功能削弱及胃黏膜损伤因素作用相对增强等多因素综合作用的结果。应激性溃疡若无出血或穿孔等并发症,在原发病得到控制后,通常于数天内完全愈合,不留瘢痕。

四、免疫功能的改变和异常

(一) 免疫功能抑制

无论是躯体应激或者心理应激,都会导致免疫功能的改变,虽然一定条件下某些应激原(如

损伤、感染等)可使免疫功能增强,但已证明多种应激,特别是慢性应激和长时间的心理应激对免疫功能表现为抑制。如研究发现母婴分离、丧偶、改变群养动物的雌/雄比例或频繁更换笼中的雄鼠成员,使它们之间不能相互熟悉,结果都可导致免疫功能下降。人体在遭受严重精神创伤或过度紧张、疲劳后也可在一段时间内有明显的免疫功能低下,对感染的抵抗力下降,特别易遭受呼吸道感染,并可促进肿瘤的发生和发展。免疫功能低下主要是由于神经内分泌的变化所致,因为应激时明显增加的糖皮质激素和儿茶酚胺对免疫系统主要都显示抑制效应(表9-2)。已知糖皮质激素与免疫细胞中的糖皮质激素受体结合后,能抑制转录因子 NF- κ B 的转录活性,抑制多种细胞因子(如 IL-1, IL-6 和 TNF- α 等)、趋化因子(如 IL-8 等)以及细胞黏附分子等的表达,从而抑制免疫细胞的功能。

(二) 自身免疫性疾病

应激也可以诱发自身免疫性疾病。从一些自身免疫病(如类风湿性关节炎,系统性红斑性狼疮)患者的病史中可以查出有精神创伤史或明显的心理应激因素,并发现严重的心理应激可诱发这些疾病的急性发作。而愤怒、惊吓,因在公众面前讲话导致的紧张也都会成为哮喘发作的诱因。但应激引发自身免疫病的具体作用机制尚不清楚。

五、内分泌和生殖系统异常

应激可引起神经-内分泌功能的广泛变化,因此长时间的应激可引发多种内分泌功能的紊乱,并与糖尿病和甲亢的发生有关。已证明在应激时增多的应激激素(如糖皮质激素)和细胞因子(如 TNF- α)可通过干扰胰岛素受体后的信号转导途径及细胞内的代谢,导致组织细胞对胰岛素的抵抗并造成糖代谢紊乱。多种增高的应激激素还可直接导致应激性高血糖(图9-5)。长期的精神创伤或强烈的精神刺激,如忧虑、悲哀、惊恐、紧张等也会诱发甲亢。此外应激已成为生殖内分泌疾病常见而重要的原因。下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴可在各个环节抑制性腺轴。下丘脑分泌的促性腺激素释放激素在应激特别是精神心理应激时降低,或者分泌的规律性被扰乱,此外,应激还可使靶组织性腺对性激素产生抵抗,其结果可使哺乳期妇女乳汁明显减少突然断乳;30多岁的妇女出现性欲减退,月经紊乱或停经等。慢性心理应激还可导致儿童生长发育迟缓,如失去父母或生活在父母粗暴、亲子关系紧张家庭中的儿童,可出现生长缓慢、青春期延迟,并常伴有行为异常,如抑郁、异食癖等,被称为心理社会呆小状态或心因性侏儒(psychogenic dwarf)。而在解除应激状态后,其血浆中 GH 浓度会很快回升,生长发育亦随之加速。

六、其他系统的改变

(一) 血液系统的改变

急性损伤性应激时,外周血中可见白细胞数目增多、核左移,血小板数增多、黏附力增强,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 III 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增强,全血和血浆黏度升高,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、抗损伤出血的有利方面,也有促进血栓、DIC 发生的不利方面。

慢性应激时,特别是各种慢性疾病状态下,病人常出现贫血,贫血常呈低色素性,血清铁降低,类似于缺铁性贫血。但与缺铁性贫血不同,其骨髓中的铁(含铁血黄素)含量正常甚或增高,补铁治疗无效,红细胞寿命常缩短至 80 天左右,其机制可能与单核吞噬细胞系统对红细胞的破坏加速有关。

(二) 泌尿系统的变化

应激时交感-肾上腺髓质的兴奋使肾血管收缩,肾小球滤过率(GFR)降低;肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活亦引起肾血管收缩;ADH 的分泌增多更促进水的重吸收,因此应激时,泌

尿功能的主要变化表现为尿量减少,尿比重升高,水钠排泄减少。

綜上述,应激不仅是某些疾病的病因,还是多种疾病发生发展的重要参与因素。迄今对躯体应激的认识已比较深入。随着我国城市化和工业化的发展、生活节奏的加快,竞争的加剧,所带来的压力增大导致越来越多的人出现心理问题,心理应激在疾病发生发展中的作用已受到高度关注。

在疾病治疗过程中,除了应注意及时去除躯体应激原,有效治疗躯体疾病外,也应注意心理因素对疾病的影响。这是因为疾病本身就是一个应激原,能使患者产生对残疾、治疗、愈后的焦虑。因此恰当的心理治疗,专业而又通俗易懂的解释常常能及时消除、缓解病人的心理应激,增强病人的康复信心。此外,在病人就诊、住院过程中,医护人员注意工作态度以及有关患者病情的言论,避免对患者不必要的暗示,从而避免新的应激原刺激,促进患者的康复也是很重要的。

(卢建)

思考题

1. 何谓应激,应激反应如何分类?
2. 应激时的躯体反应有哪些?
3. 应激时有哪些主要的神经内分泌变化?交感-肾上腺髓质系统和肾上腺皮质激素的变化和意义是什么?
4. 应激时机体的代谢和器官功能是如何变化的?
5. 何谓应激性溃疡,应激性溃疡是如何发生的?

参考文献

1. 卢建. 应激与疾病//金惠铭. 病理生理学. 第2版. 上海:复旦大学出版社,2010:106-122.
2. 蒋春雷,卢建. 应激与应激性疾病//卢建,余应年,吴其夏. 新编病理生理学. 北京:协和医科大学出版社,2011:229-251.
3. 肖献忠. 应激//金惠铭,王建枝. 病理生理学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008:127-140.
4. 蒋春雷,路长林. 应激医学. 上海:上海科技出版社,2006.
5. 钱令嘉. 应激//唐朝枢. 病理生理学. 北京:北京医科大学出版社,2002:111-123.
6. Cooper CL. Handbook of stress medicine and health. 2nd ed. London: CRC PRESS, 2005.
7. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. Eur J Pharmacol, 2008, 583(2-3): 174-185.

细胞信号转导(cell signal transduction)是指细胞通过位于胞膜或胞内的受体,接受细胞外信号,通过细胞内复杂的级联信号转导,进而调节胞内蛋白质的活性或基因表达,使细胞发生相应生物学效应的过程。它们对于维持正常的细胞生物学功能如增殖、分化及凋亡等至关重要,任何环节异常都可能引起细胞功能改变,严重的可导致疾病的发生如肿瘤、糖尿病及多种遗传病等。细胞信号转导与疾病关系的研究不仅有助于阐明疾病的发生发展机制,而且进一步提供新的治疗药物靶点和治疗思路。

第一节 细胞信号转导的概述

细胞信号转导系统(cell signaling system)由细胞信号、接受信号的受体或类似于受体的物质、细胞内信号转导通路及细胞内的效应器组成。

一、细胞信号转导的过程

(一) 细胞信号种类

细胞信号主要包括化学信号和物理信号。

1. 化学信号一般通过细胞受体起作用,故又被称为配体(ligand),包括:①可溶性的化学分子,如激素、神经递质和神经肽、细胞生长因子和细胞因子、细胞的代谢产物(如ATP、活性氧、进入体内病原体产物)以及药物和毒物等;②气体分子;③细胞外基质成分和与质膜结合的分子(如细胞黏附分子等)。化学信号的作用方式包括:内分泌(endocrine)、旁分泌(paracrine)、自分泌(autocrine)及内在分泌(intracrine)等。

2. 物理信号种类很多,主要包括各种射线、光信号、电信号、机械信号(摩擦力、压力、牵张力及切应力等)以及冷热刺激等。已证明物理信号能激活细胞内的信号转导通路,如视网膜细胞中的光受体,可以感受光信号并引起相应的细胞信号系统激活。但目前多数物理信号是如何被细胞接受和启动细胞内信号转导的尚不完全清楚。

(二) 细胞信号的接受和转导

细胞信号由受体或类似于受体的物质接受,然后将信息转发到细胞内,启动细胞信号转导过程。

1. 细胞受体 受体是指细胞或细胞内一些能与细胞外信号分子相互作用的分子(蛋白质,糖脂等)。根据分布部位可分为膜受体与细胞内受体。膜受体占受体的大多数,细胞内受体主要是核受体超家族。

(1) 膜受体(membrane receptor):膜受体一般为跨膜糖蛋白,具有膜外区、跨膜区和细胞内区。根据它们的分子结构不同,可分为:G蛋白偶联受体(G protein coupled receptor, GPCR)家族;酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosine kinase, PTK)型受体或受体酪氨酸激酶(RTK)家族;丝/苏氨酸蛋白激酶(PSTK)型受体家族;死亡受体家族(如TNFR、Fas等);离子通道型受体家族(N-乙酰胆碱受体、N-甲基-D-门冬氨酸受体、环核苷酸受体、三磷酸肌醇受体、ryanodine受体等);细胞黏附分子(如钙黏素、整合素等)等。

(2) 核受体(nuclear receptor, NR):核受体本质上为一类配体依赖的转录调节因子。其配体为脂溶性分子,受体与配体结合后,主要通过调节靶基因的表达产生生物学效应。主要包括:糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR);性激素受体(SHR);甲状腺激素受体(thyroid

hormone receptor, TR); $1,25(\text{OH})_2\text{VD}_3$ 受体 (VDR); 维甲酸受体 (RAR); 代谢性受体; 小分子气体受体; 孤儿受体 (orphan receptor) 等。

2. 细胞信号转导的基本过程 细胞信号转导过程是将细胞信号通过受体或类似物质将信号导入细胞内并引起细胞内一系列信号转导蛋白的构象、活性或功能变化, 从而实现调控细胞结构和功能的作用。细胞信号转导的过程十分复杂, 而且存在广泛的细胞通路间的交叉调控, 其基本转导过程归结为图 10-1。

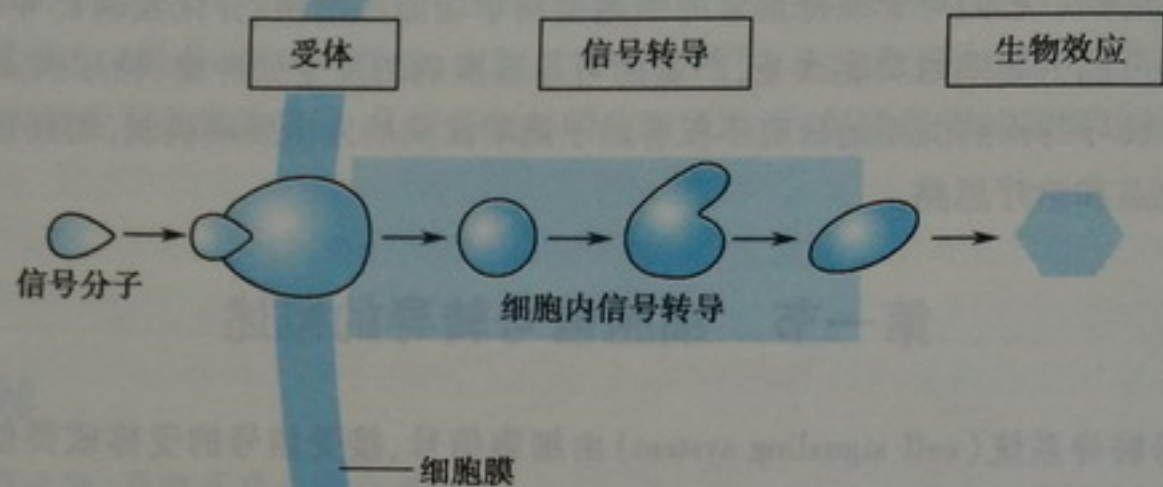


图 10-1 细胞信号转导基本过程示意图

(三) 常见的细胞信号转导通路

近年来的研究发现, 细胞受体介导的细胞内信号转导通路很多, 较常见的有: G 蛋白偶联受体介导的信号转导途径、受体及非受体酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径、丝/苏氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径、死亡受体介导的信号转导途径、鸟苷酸环化酶介导的信号转导途径、黏附分子介导的信号转导途径、离子通道型受体介导的信号转导途径、Wnt 蛋白介导的信号转导途径、Hedgehog 蛋白介导的信号转导途径、糖皮质激素受体介导的信号转导途径、甲状腺激素受体介导的信号转导途径等。以下主要介绍其中几条常见的细胞信号转导途径。

1. G 蛋白偶联受体介导的信号转导途径 该信号转导途径通过配体作用于 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 实现。GPCR 的类型达 2000 多种, 由一条 7 次穿膜肽链构成, 称为 7 次跨膜受体, 受体分子的胞外侧和跨膜螺旋内部有配体的结合部位, 膜内侧部分有结合 G 蛋白的部位。GPCR 配体包括多种激素 (去甲肾上腺素、抗利尿激素、促甲状腺激素释放激素等)、神经递质和神经肽、趋化因子以及光、气味等, 它们在细胞生长、分化、代谢和组织器官的功能调控中发挥重要作用。此外, GPCR 还介导多种药物, 如 β 肾上腺素受体阻断剂、组胺拮抗剂、抗胆碱能药物、阿片制剂等的作用。

G 蛋白是指可与鸟嘌呤核苷酸可逆性结合的蛋白质家族, 包括由 α 、 β 和 γ 亚单位组成的异源三聚体和小 G 蛋白, 通过与 GTP 结合 (激活态) 和 GDP 结合 (失活态) 状态的转换导致信号的转导或终止。当 GPCR 被配体激活后, $G\alpha$ 上的 GDP 为 GTP 所取代, 这是 G 蛋白激活的关键步骤。此时 G 蛋白解离成 GTP- $G\alpha$ 和 $G\beta\gamma$ 两部分, 它们可分别与效应蛋白作用, 直接改变其功能, 如离子通道的开闭; 或通过产生第二信使影响细胞的反应。 $G\alpha$ 上的 GTP 酶水解 GTP, 终止 G 蛋白介导的信号转导。此时, $G\alpha$ 与 $G\beta\gamma$ 又结合成无活性的三聚体。

$G\alpha$ 亚基分为 G_s 、 G_i 、 $G_q/11$ 、 $G_{12/13}$ 四个亚家族, 通过 G_s 蛋白可激活腺苷酸环化酶 (AC), 引发 cAMP-PKA 通路, 引起多种靶蛋白磷酸化, 调节细胞功能; 通过 G_i 蛋白抑制 AC 的活性, 产生与 G_s 蛋白相反的效应; 通过 G_q 蛋白可激活磷脂酶 C_β (PLC_β), 催化质膜磷脂酰肌醇二磷酸 (PIP_2) 水解, 生成三磷酸肌醇 (IP_3) 和甘油二酯 (DAG)。一方面, IP_3 激活肌浆网/内质网上的 IP_3 受体, 促进肌浆网/内质网储存的 Ca^{2+} 释放, 而 Ca^{2+} 可作为第二信使启动多种细胞反应。 Ca^{2+} 与钙调蛋白结合, 激活钙调蛋白依赖性蛋白激酶 (CaMK), 产生多种生物学效应。另一方面, DAG

与 Ca^{2+} 能协调活化蛋白激酶 C (PKC), 促进相应基因表达和细胞增殖 (图 10-2)。

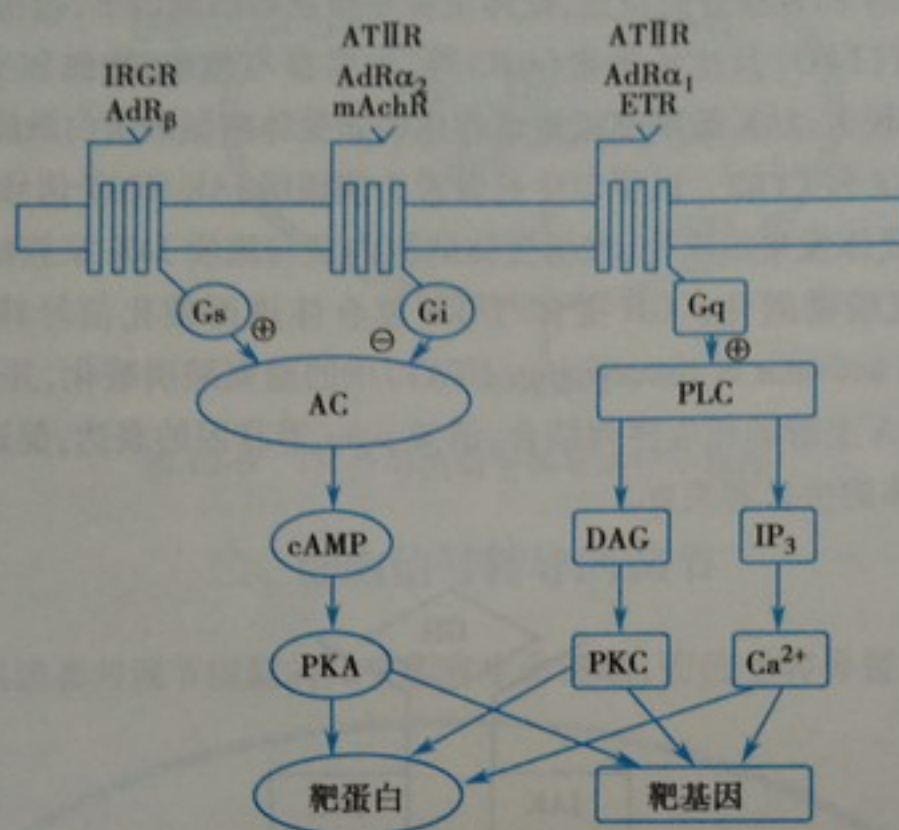


图 10-2 GPCR 介导的细胞信号转导途径示意图

当然, G 蛋白调控的信号分子还有磷脂酶 A_2 (PLA_2)、磷脂酶 D (PLD)、鸟苷酸环化酶 (GC)、MAKP 家族成员、核因子- κB ($\text{NF-}\kappa\text{B}$)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI-3K) 以及直接或间接地调控某些离子通道活性等, 产生广泛复杂的生物学效应。

2. 受体酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径 受体酪氨酸蛋白激酶 (RPTK) 是由 50 多种受体组成的超家族, 其共同的结构特征是单次跨膜受体, 胞内区含有 PTK, 配体以生长因子为代表, 主要有表皮生长因子 (EGF)、血小板源生长因子 (PDGF)、血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 等, 与生长、分化、免疫、肿瘤等有密切关系。配体与受体胞外区结合后, 受体发生二聚化使自身具备 PTK 活性并催化胞内区酪氨酸残基自身磷酸化, 磷酸化的酪氨酸可被一类含有 SH_2 区的蛋白质识别, 通过级联反应向细胞内进行信号转导: ①经 Ras 蛋白激活丝裂原活化蛋白激酶 (Ras-MAPK 途径); ②经 $\text{PLC}\gamma$ 激活蛋白激酶 C ($\text{PLC}\gamma$ -PKC 途径); ③经磷脂酰肌醇-3 激酶激活蛋白激酶 B (PI-3K-PKB 途径), 从而引发相应的生物学效应 (图 10-3)。

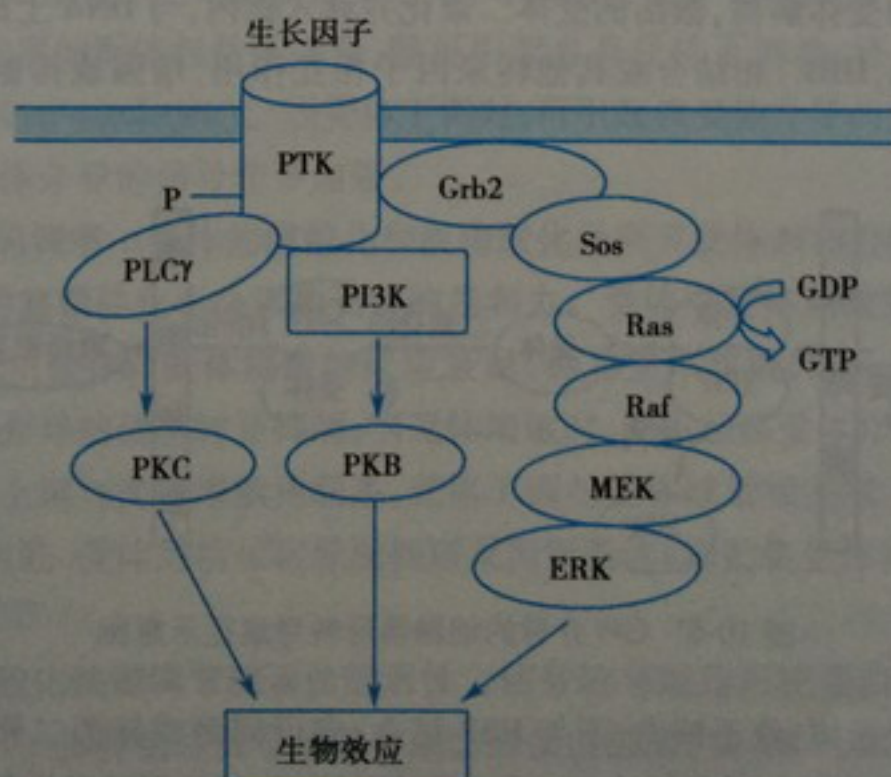


图 10-3 RPTK 介导的细胞信号转导途径示意图

3. 非受体酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径 其共同特征是膜受体本身无 PTK 活性,但其胞内区含有与胞内 PTK 结合的位点,配体主要是激素和细胞因子,包括白介素(IL)、干扰素(INF)、红细胞生成素(EPO)及生长激素(GH)等,主要参与免疫、造血和生长的调节。非受体 PTK 的调节机制差异较大,JAK 激酶是起重要作用的非受体酪氨酸蛋白激酶之一,JAK 激酶家族包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2。以下以生长激素为例说明 JAK-STAT 信号转导途径(图 10-4)。GH 与受体结合并使受体发生二聚化,激活受体的胞内区与胞质 JAK 家族结合,并使 JAK2 和生长激素受体上的酪氨酸磷酸化。GH 受体/JAK2 复合体进而催化信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)中的酪氨酸磷酸化,并形成 STAT 二聚体转移入核,与靶基因 DNA 上游的相应序列结合,诱导 *c-fos* 等基因的表达,促进多种蛋白质和激素的合成,进而促进机体的生长和发育。

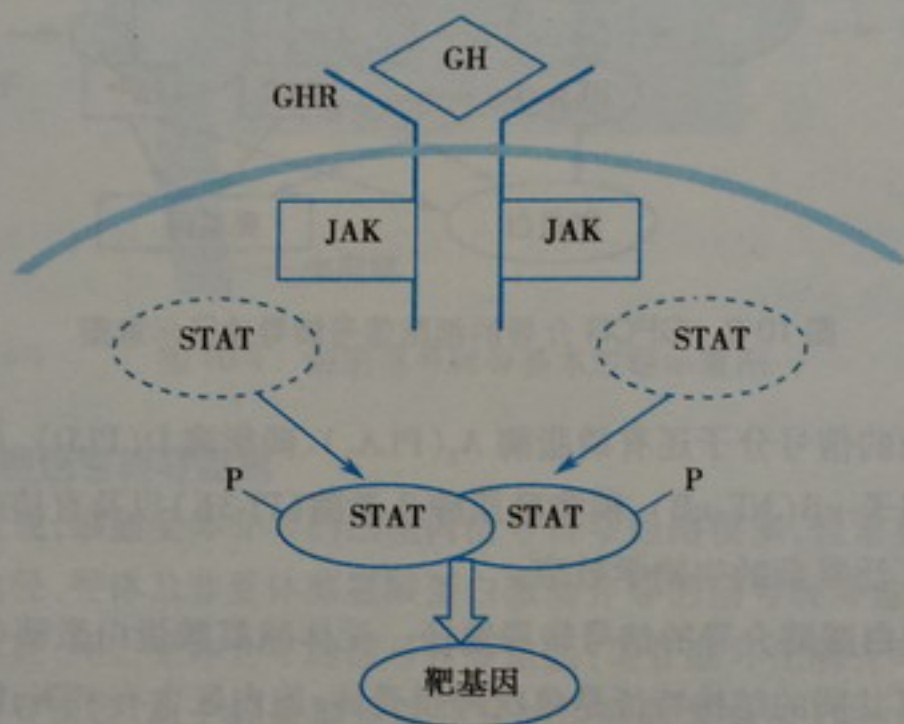


图 10-4 GHR 介导的细胞信号转导途径示意图

4. 核受体介导的信号转导途径 核受体中的甾体激素受体和非甾体激素受体介导的细胞信号转导途径,分别以糖皮质激素受体(GR)和甲状腺激素受体(TR)为代表,叙述如下。

(1) 糖皮质激素受体:位于胞质,与热休克蛋白(HSP)结合存在,处于非活化状态。配体与受体的结合使 HSP 与受体解离,激活的受体二聚化并移入核内,与 DNA 上的激素反应元件(hormone response element, HRE)相结合或其他转录因子相互作用,增强或抑制基因的转录(图 10-5)。

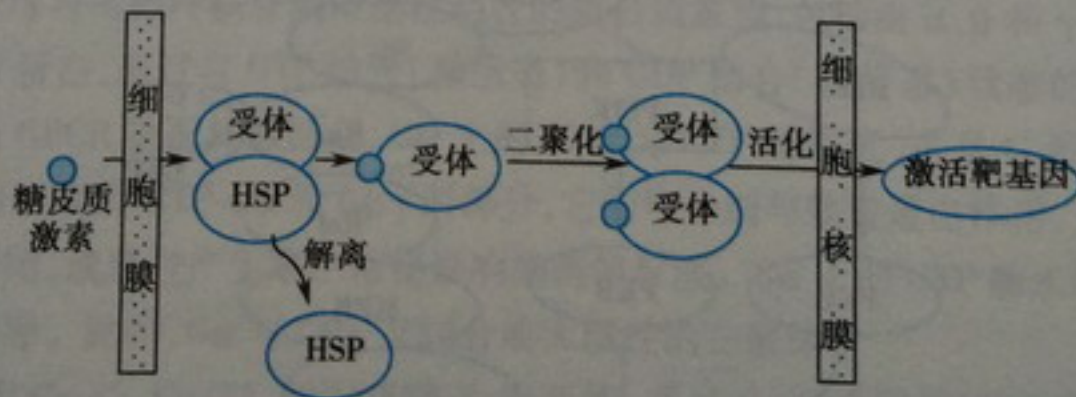


图 10-5 GR 介导的细胞信号转导途径示意图

(2) 甲状腺激素受体:位于核内,不与 HSP 结合,多以同源或异源二聚体的形式与 DNA 或其他蛋白质结合,配体入核与受体结合后,激活受体并通过 HRE 调节基因转录(图 10-6)。

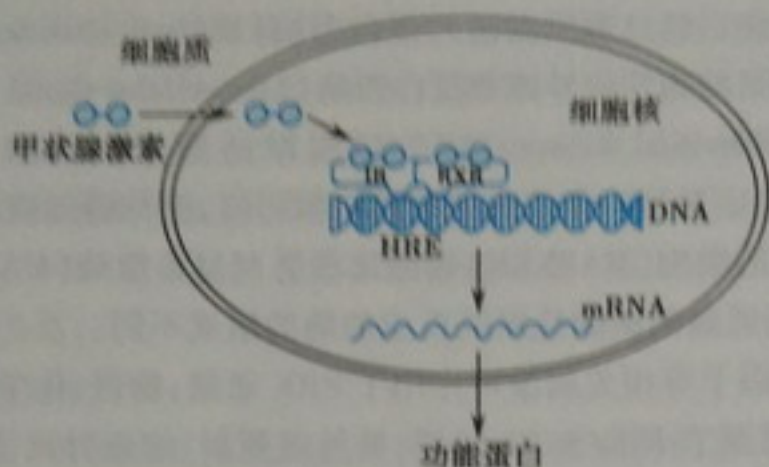


图 10-6 TR 介导的信号转导途径示意图

二、细胞信号转导的调节

细胞信号转导系统参与调节细胞的几乎所有生命活动,而信号转导蛋白的数量和功能也受到严格的调控。

(一) 信号调节

如前所述,很多因素都可以作为细胞信号引起一定细胞的信号转导系统活化,从而调节细胞结构和功能。目前对化学信号(即配体)的认识较多,因此本文以配体为例解释信号分子如何调控相应的信号转导通路。根据配体引发细胞反应的结果不同,将其分为两大类:激动剂与拮抗剂。前者与受体结合可激活受体的内在活性;后者与受体结合可阻抑激动剂与受体结合,从而抑制激动剂的作用。

配体一般通过两种方式控制信号转导蛋白的活性:

1. 配体与信号蛋白结合直接改变信号蛋白活性 如细胞内信使分子 cAMP 与二酰甘油(DAG)能分别激活蛋白激酶 A(PKA)和蛋白激酶 C(PKC)。
2. 配体通过激活受体型蛋白激酶控制信号转导 如细胞外信号(如胰岛素)可激动酪氨酸蛋白激酶型受体-胰岛素受体,通过激活多条信号转导通路控制糖、蛋白质代谢及细胞增殖等功能。

(二) 受体调节

1. 受体数量的调节 当体内配体持续升高时,配体-受体复合物可被细胞内化,内化后配体及部分受体被降解,部分受体返回胞膜重新利用,可致自身受体数量减少,称为受体下调(down-regulation);持续高浓度的配体与受体结合,除可引起自身受体下调外,还可引起其他受体明显增多,称为受体上调(up-regulation)。当受体下调时,可引起该受体介导的信号转导抑制;当受体上调时,则引起该受体介导的信号转导加强。

2. 受体亲和力的调节 受体的磷酸化和脱磷酸化是调节受体亲和力的最重要方式。当然,受体的变构及受体的寡聚体化也会影响受体的亲和力。受体对配体刺激的反应增强,称为受体增敏(hypersensitivity);受体对配体刺激的反应衰退,称为受体减敏(hyposensitivity)。当受体减敏时,可引起该受体介导的信号转导抑制;当受体增敏时,则引起该受体介导的信号转导加强。

一般来说,受体上调与受体增敏相联系,受体下调与受体减敏相关联。此外,受体的调控还可通过受体扣押和内陷、受体的信号转导脱偶联及闲置受体(即贮备受体)来实施。

(三) 受体后调节

1. 通过可逆磷酸化快速调节靶蛋白的活性 信号转导通路对靶蛋白调节的最重要方式是可逆性的磷酸化调节。多种信号转导通路中激活的蛋白激酶(如 PKA、PKB、PKC、MAPK 家族中的成员等)和磷酸酶能通过对各种效应蛋白(如调节代谢的酶、离子通道、离子泵、运输蛋白、骨架蛋白等)及转录因子(如 NF- κ B、AP-1 等)进行可逆的磷酸化修饰,快速调节它们的活性和功

能,产生相应的生物学效应。以丝裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族为例,该家族的酶包括细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular-signal regulated kinase, ERK)、c-jun N 端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)/应激激活的蛋白激酶(stress activated protein kinase, SAPK)和 p38MAPK。MAPK 家族酶的激活机制相似,都是通过磷酸化的三步酶促级联反应进行的,即 MAPK 激酶的激酶(MAPKKK)磷酸化激活 MAPK 激酶(MAPKK),后者磷酸化后再激活 MAPK。但参与不同通路的磷酸化级联反应的酶的组成不同。

以往研究证实,生长因子等相关刺激可作用于 ERK 通路;物理、化学因素引起的细胞外环境变化以及致炎细胞因子可调节 JNK/SAPK 通路;紫外线照射、细胞外高渗、促炎细胞因子以及细菌病原体等都能激活 p38MAPK 通路。通过 ERK 通路,调节生长、发育和分化;通过 JNK/SAPK 通路和 p38MAPK 通路,共同调节炎症反应、凋亡及生长分化(图 10-7)。

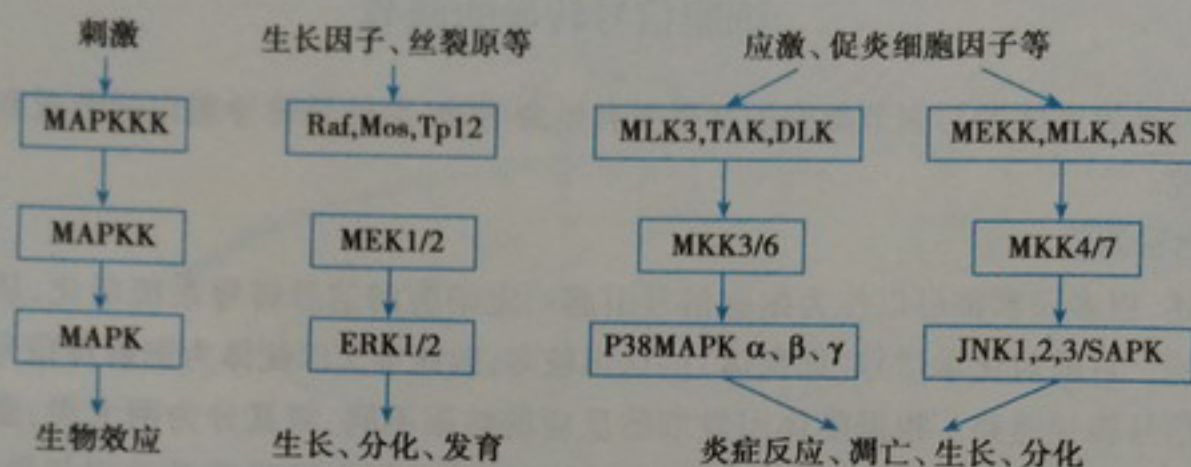


图 10-7 MAPK 家族信号转导途径示意图

2. 通过调控基因表达产生较为缓慢的生物效应 胞外信号调节基因转录有两种方式:一是胞外信号启动细胞的信号转导,在信号通路中激活的蛋白激酶首先磷酸化细胞中现存的转录因子,使其激活并转入胞核,启动相应基因的转录过程;二是某些信号可直接进入细胞(如甾体激素),与核受体结合,调节靶基因的表达而产生较为缓慢的生物学效应。

近年来的研究表明,不同信息分子、不同信号转导途径之间还存在交叉对话(cross-talk)即相互调节,从而构成复杂的信号转导网络。例如, $G_{i\beta\gamma}$ 可通过激活 $PLC\beta$,引起腺苷酸环化酶及 PLC 介导的信号转导途径之间的交互调节。某些 GPCRs 也可激活 ERK。因此,在细胞信号转导的研究中,不但要注意单个信号转导途径中的信号传递,更要注意众多信号转导途径之间的网络调节。

第二节 细胞信号转导异常的机制

细胞信号转导异常的发生机制总体上包括三方面:信号异常、受体异常和受体后信号转导成分异常。

一、信号异常

信号的异常一般是信号的产生异常增多或减少;也可能是信号的拮抗因素产生增多或产生了抗信号的自身抗体;当然,外源性的刺激或损伤也可以导致细胞信号异常。

(一) 体内细胞信号异常

生理情况下,体内神经递质、内分泌激素、生长因子等的生成和释放是根据机体的状况而处于一定的变动之中,这种变化有利于维持内环境的稳定。若变化过于剧烈或持续时间过长,则会导致代谢紊乱或器官功能的变化,从而促进疾病的发生发展。如糖代谢信号异常,可以由多种不同的途径引起,如信号分子-胰岛素减少、体内产生抗胰岛素抗体和应激时产生的影响或对

抗胰岛素作用的激素过多而引起,导致糖代谢障碍,血糖升高。再如嗜铬细胞瘤患者,由于肿瘤细胞大量分泌儿茶酚胺,激动 β 受体,通过Gs蛋白激活AC,引发cAMP-PKA通路,引起多种靶蛋白磷酸化,如膜上的L型 Ca^{2+} 通道、受磷蛋白等磷酸化,结果促进细胞外 Ca^{2+} 内流及肌浆网释放 Ca^{2+} ,引起心肌收缩力和速率增加;儿茶酚胺激动血管壁平滑肌细胞膜上的 α_1 受体,经Gq-PLC-DAG-PKC通路,激活PKC促进基因表达和细胞的增殖(图10-2)。最后造成心肌收缩力加强、外周阻力加大,血压升高。

(二) 体外细胞信号异常

1. 生物损伤性刺激 各种病原体及其相关物如病原微生物的菌体蛋白、脂多糖、核酸等均可作为配体干扰细胞的信号转导过程。1994年,Nomuria等发现哺乳动物有一种与果蝇Toll蛋白相似的蛋白,至今已发现共有10多种Toll蛋白的同源物,被命名为Toll样受体(Toll like receptor, TLR)。Toll样受体为I型膜蛋白,其胞内部分与IL-1受体(IL-1R)明显同源,在信号转导方面亦相似,被归于TLR/IL-1R超家族。TLR可以在一定程度上识别并区分不同类型的病原体,介导生物因素引起的细胞信号转导。

2. 理化损伤性刺激 环境中很多化学物质可引起细胞信号异常而导致信号转导异常。化学致癌物如多环芳烃类化合物,能诱导小鼠小G蛋白K-Ras基因突变,使Ras的GTP酶活性降低,引起Ras处于与GTP结合的持续激活状态,通过激活Ras-Raf-MEK-ERK通路,导致细胞异常增殖,从而诱发肿瘤。各种物理刺激同样可以引起细胞信号异常,如心肌的牵拉刺激、血管中流体的切应力对血管的刺激等可通过特定的信号转导通路,激活PKC、ERK等,促进细胞的增殖,导致心肌肥厚、动脉硬化等病变。

二、受体异常

受体的异常可由编码受体的基因突变、免疫学因素和继发性改变所致。基因突变分为失活性突变和激活性突变,可引起受体数量改变或功能(如受体与配体结合功能、受体激酶的活性、核受体的转录调节功能等)异常。还有一种情况是受体本身没有异常,但受体功能所需的相关因子或辅助因子缺陷,也可导致受体功能异常。基因突变发生在生殖细胞可导致遗传性受体病,而发生在体细胞的突变与肿瘤的发生发展有关。

(一) 遗传性受体病

由于编码受体的基因缺失、突变使受体缺失、减少或结构异常而引起的遗传性疾病,称为遗传性受体病。

1. 受体数量改变引发的疾病 受体合成数量减少、组装或定位障碍,使受体生成减少或受体降解增加,最终导致受体数量减少或缺失,出现受体功能丧失导致靶细胞对相应配体不敏感。这类疾病的特点是:患者体内的相应激素水平并无明显降低,但由于细胞受体缺失,使患者表现出该激素减少的症状和体征。如家族性高胆固醇血症(familial hypercholesterolemia, FH)是由于基因突变引起低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)受体数量减少或功能异常,对血浆LDL的清除能力降低,患者出生后血浆LDL含量即高于正常,发生动脉粥样硬化的危险也显著升高;雄激素抵抗征/雄激素不敏感综合征(androgen insensitivity syndrome, AIS),也是由于遗传性的雄激素受体(androgen receptor, AR)数目减少或功能低下而导致的性分化发育障碍。相反,受体数量异常增多引起的受体过度激活,也可诱发一系列疾病如肿瘤。

2. 受体结构异常引发的疾病 基因突变导致受体结构改变,引起其功能降低或缺失,如受体与配体结合障碍、受体酶活性降低及受体-G蛋白偶联障碍、受体与DNA结合障碍、受体的调节异常等。基因突变也可引起受体成为异常的不受控制的激活状态,又称组成型激活(constitutive activation)状态;或者受体的抑制性成分缺陷,均可使细胞内特定的信号转导通路过度激活。促甲状腺激素受体(TSHR)激活型突变导致的甲状腺功能亢进和TSHR失活性突变导

致甲状腺功能减退是其典型的临床病例。

(二) 自身免疫性受体病

自身免疫性受体病是机体通过免疫应答反应产生了针对自身受体的抗体所引起的疾病。抗受体抗体根据其与相应受体结合所产生的效应可分为阻断型和刺激型。前者与受体结合后,可阻断受体与配体的结合,从而阻断受体的信号转导通路和效应,导致靶细胞功能低下。后者可模拟信号分子或配体的作用,激活特定的信号转导通路,使靶细胞功能亢进。如自身免疫性甲状腺病分为 Graves 病(又称 Basedow 病或毒性甲状腺肿)和桥本病(慢性淋巴细胞性甲状腺炎)两种。前者表现为甲状腺功能亢进,后者表现为甲状腺功能低下。此外,重症肌无力患者体内发现有抗 N 型乙酰胆碱受体(nAChR)的抗体,该抗体能阻断运动终板上的 nAChR 与乙酰胆碱结合,导致肌肉收缩障碍。

(三) 继发性受体异常病

大量的研究证实,很多内环境因素可以调节或改变受体的数量及与配体亲和力,从而引起继发性受体的调节性改变。机体在缺血、缺氧、炎症、创伤等内环境紊乱时可出现神经内分泌的改变,使神经递质、激素、细胞因子、炎症介质等释放异常(持续增多或减少),导致特定受体的数量、亲和力及受体后信号转导系统发生改变,引起细胞对特定信号的反应性增强或减弱。例如,肾上腺素受体及其细胞内信号转导是介导正常及心力衰竭时心功能调控的重要途径。正常人心肌细胞膜含 β_1 、 β_2 和 α_1 肾上腺素受体,其中 β_1 受体占 70% ~ 80%,是调节正常心功能的主要的肾上腺素受体亚型。而心力衰竭患者心肌细胞膜的 β 受体下调,特别是 β_1 受体数量减少,可降至 50% 以下; β_2 受体数量变化不明显,但对配体的敏感性亦有降低。 β 受体减敏是对过量儿茶酚胺刺激的代偿反应,可抑制心肌收缩力,减轻心肌的损伤,但也是促进心力衰竭发展的原因之一。

三、受体后信号转导成分异常

受体后信号转导通路异常多由基因突变所致的信号转导蛋白失活或异常激活引起,主要见于遗传病和肿瘤。如 *Ras* 基因突变,突变率较高的是甘氨酸 12、甘氨酸 13 或谷氨酰胺 61 为其他氨基酸残基所取代,使 *Ras* 处于与 GTP 结合的持续激活状态而引起细胞增殖,因此,该通路的异常激活与多种肿瘤的发病有关。如人膀胱癌细胞 *Ras* 基因编码序列第 35 位核苷酸由正常 G 突变为 C,相应的 *Ras* 蛋白甘氨酸 12 突变为缬氨酸,使其处于持续激活状态。另外,非胰岛素依赖型糖尿病(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM, 即 2 型糖尿病),其发生除了与胰岛素受体(insulin receptor, IR)异常有关外,尚与受体后信号转导成分如 PI-3K 和胰岛素受体底物(IRS)的基因突变密切相关。基因突变使 PI-3K、IRS-1 和 IRS-2 的表达不同程度地下调,导致胰岛素受体后信号转导障碍而引发 NIDDM。

此外,受体后信号转导通路异常也可由于配体异常或病理性刺激所致,如霍乱(cholera)。其发生机制是:霍乱弧菌通过分泌活性极强的外毒素——霍乱毒素(cholera toxin, CT)选择性催化小肠黏膜上皮细胞中的 G_s 亚基的精氨酸 201 核糖化,导致 G_s 的 GTP 酶活性丧失,不能将结合的 GTP 水解成 GDP,从而使 G_s 处于不可逆性激活状态,不断刺激 AC 生成 cAMP,胞质中的 cAMP 含量可增加至正常的 100 倍以上,导致小肠上皮细胞膜蛋白构型改变,大量氯离子、钠离子和水分子持续转运入肠腔,引起严重的腹泻和脱水,患者可因循环衰竭而死亡。

需要指出的是,细胞信号系统是一个网络系统,信号转导通路之间存在交互通话和作用。某种信号蛋白的作用丧失后,可由别的信号蛋白来替代,或者功能相近的信号转导通路间发生了功能上的互补,使细胞的功能代谢不受明显地影响,因此并非所有的信号转导蛋白异常都能导致疾病。

第三节 细胞信号转导异常与疾病

细胞信号转导障碍、增强均会导致细胞功能代谢的紊乱而引起疾病或促进疾病的发生发展。细胞信号转导异常可以局限于单个信号或信号转导成分,如家族性肾性尿崩症、家族性高胆固醇血症、自身免疫性甲状腺病、重症肌无力、雄激素不敏感综合征、Laron 型侏儒症、巨人症、霍乱等;亦可同时或先后累及多个环节甚至多条信号转导途径,造成调节信号转导的网络失衡,使细胞增殖、分化、凋亡、代谢及功能调控失常而引发疾病,如肿瘤、炎症、2 型糖尿病、高血压病、心肌肥大等。下面举例说明几个具有代表性的细胞信号转导过弱或过强(包括单环节和多环节)引发的疾病。

一、家族性肾性尿崩症

家族性肾性尿崩症(familial nephrogenic diabetes insipidus, FNDI)系遗传性肾集合小管上皮细胞膜上的Ⅱ型抗利尿激素(ADH)受体(V_2R)数目减少或功能缺陷,使其对 ADH 的反应性降低,导致对水的重吸收减弱而引起的尿崩症。

ADH V_2R 位于远曲小管和集合管上皮细胞膜。当 ADH 与 V_2R 结合后,经激活 G_s 增加 AC 活性,在 PKA 的催化下,促进位于胞质内的水通道蛋白(aquaporin, AQP)发生磷酸化, AQP2 向细胞管腔侧膜移动并插入膜内,远曲小管和集合管上皮细胞膜对水的通透性增加,管腔内水进入细胞,并按渗透梯度转移到肾间质,使肾小管腔内尿液浓缩。

编码人 ADH 受体的基因位于 X 染色体长臂,绝大多数 FNDI 系性连锁隐性遗传病,其发病机制是由于基因突变使 ADH V_2R 合成减少或受体结构异常,造成受体数量减少或亲和力降低,使 ADH 对远曲小管和集合管上皮细胞的刺激作用减弱, cAMP 生成减少, PKA 的活性抑制,远曲小管和集合管上皮细胞对水的重吸收降低,出现口渴、多饮、多尿等临床表现,但血中 ADH 水平在正常水平以上(图 10-8)。FNDI 患者多在 1 岁以内发病,男性显示症状,女性携带者一般无症状。此外,部分 FNDI 是因编码水通道蛋白-2(AQP2)的基因突变,使肾小管上皮细胞对 ADH 敏感性降低,为常染色体隐性遗传病,临床表现与 ADH 受体缺陷很难区分。

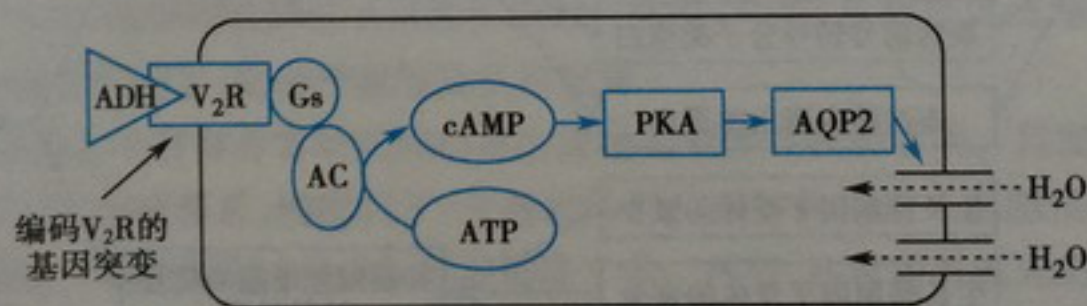


图 10-8 家族性肾性尿崩症的发生机制示意图

二、肢端肥大症和巨人症

生长激素(growth hormone, GH)是腺垂体分泌的多肽激素,其功能是促进机体生长。GH 的分泌受下丘脑的生长素释放激素(GHRH)和生长素释放抑制激素(GHRIH,生长抑素)的调节, GHRH 经激活 G_s , 导致 AC 活性升高和 cAMP 积聚, cAMP 可促进分泌 GH 的细胞增殖和分泌;生长抑素则通过减少 cAMP 水平抑制 GH 分泌。在分泌 GH 过多的垂体腺瘤中,有 30% ~ 40% 是由于编码 G_s 的基因点突变,其特征是 G_s 的精氨酸 201 为半胱氨酸或组氨酸所取代,或谷氨酰胺 227 为精氨酸或亮氨酸所取代,这些突变抑制了 GTP 酶活性,使 G_s 处于持续激活状态, AC 活性升高, cAMP 含量增加,垂体细胞生长和分泌功能活跃。故在这些垂体腺瘤中,信号转导障碍的关键环节是 G_s 过度激活导致的 GHRH 和生长抑素对 GH 分泌的调节失衡。GH 的

过度分泌,可刺激骨骼过度生长,在成人引起肢端肥大症(acromegaly),在儿童引起巨人症(gigantism)(图 10-9)。

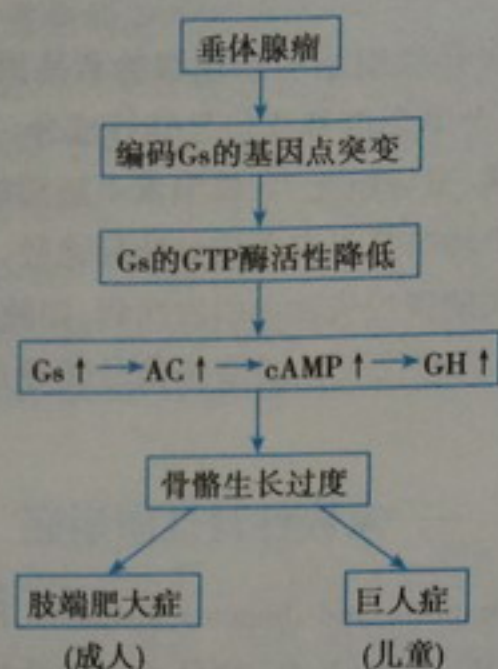


图 10-9 肢端肥大症和巨人症的发生机制示意图

三、肿 瘤

正常细胞的生长、分化及凋亡受到精细的网络调节,细胞癌变最基本的特征是增殖失控分化障碍及凋亡异常。近年来人们认识到绝大多数的癌基因表达产物都是细胞信号转导系统中的重要分子,调控细胞的生存和死亡,从多个环节干扰细胞信号转导过程,导致细胞过度增殖、异常分化和凋亡减少,从而导致肿瘤发生(图 10-10)。

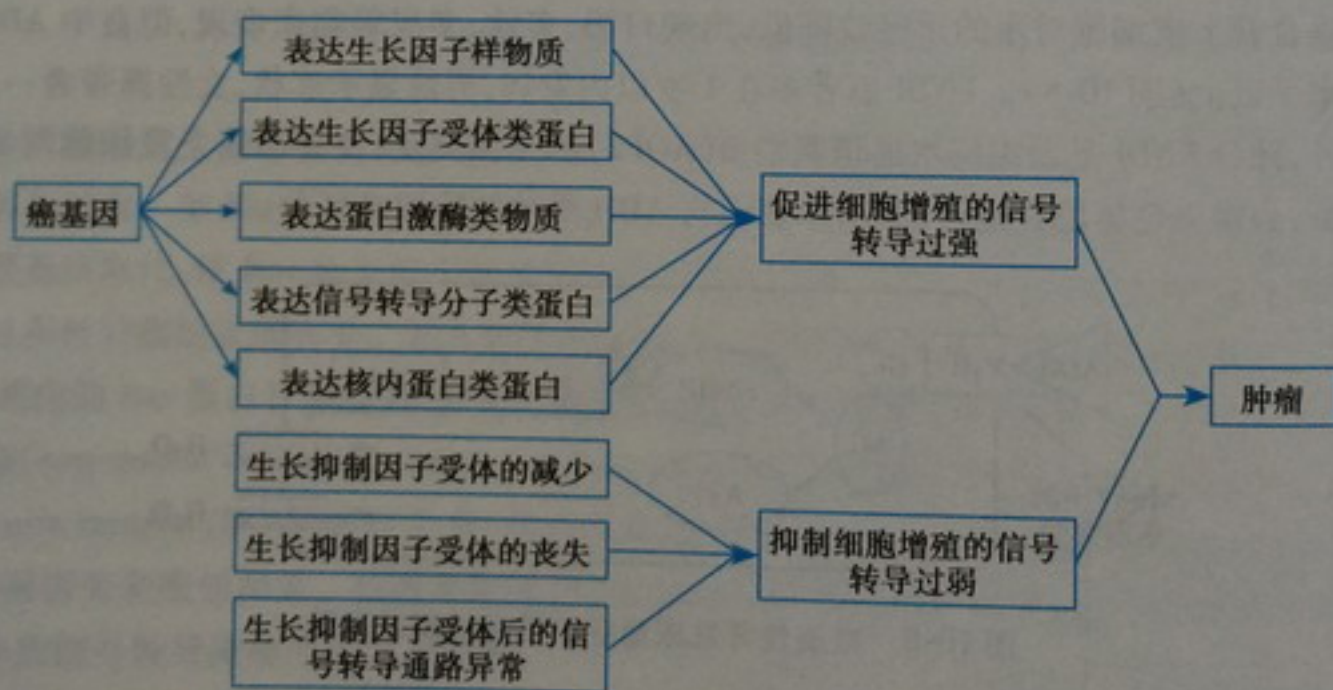


图 10-10 肿瘤的发生机制示意图

(一) 促进细胞增殖的信号转导过强

1. 表达生长因子样物质 某些癌基因可以编码生长因子样的活性物质,例如, *sis* 癌基因的表达产物与 PDGFβ 链高度同源, *int-2* 癌基因蛋白与成纤维细胞生长因子结构相似。此类癌基因激活可使生长因子样物质生成增多,以自分泌或旁分泌方式刺激细胞增殖。在人神经胶质母细胞瘤、骨肉瘤和纤维肉瘤中均可见 *sis* 基因异常表达。

2. 表达生长因子受体类蛋白 某些癌基因可以表达生长因子受体的类似物,通过模拟生长因子的功能受体起到促增殖的作用,其表达量与肿瘤的生长速度密切相关。例如, *erb-B* 癌基因编码的变异型 EGF 受体,缺乏与配体结合的膜外区,但在没有 EGF 存在的条件下,就可持续激

活下游的增殖信号。在人乳腺癌、肺癌、胰腺癌和卵巢肿瘤中已发现 EGF 受体的过度表达;在卵巢肿瘤亦可见 PDGF 受体高表达,且这些受体的表达与预后呈负相关。

3. 表达蛋白激酶类物质 某些癌基因可通过编码非受体 PTK 或丝/苏氨酸激酶类物质影响细胞信号转导过程。例如,src 癌基因产物具有较高的 PTK 活性,在某些肿瘤中其表达增加,可催化下游信号转导分子的酪氨酸磷酸化,促进细胞异常增殖。此外,它还使糖酵解酶磷酸化,糖酵解酶活性增加,糖酵解增强是肿瘤细胞的代谢特点之一。mas、raf 癌基因编码丝/苏氨酸蛋白激酶类产物,可促进 MAPK 磷酸化,进而促进核内癌基因表达。

4. 表达信号转导分子类蛋白 ras 癌基因编码的 21kD 小分子 G 蛋白 Ras,可在 Sos 催化下通过与 GTP 结合而激活下游信号转导分子。在 30% 人类肿瘤组织已发现有不同性质的 ras 基因突变。变异的 Ras 与 GDP 解离速率增加或 GTP 酶活性降低,均可导致 Ras 持续活化,促增殖信号增强而发生肿瘤。如前所述,人膀胱癌细胞 ras 基因编码序列第 35 位核苷酸由正常 G 突变为 C,相应的 Ras 蛋白甘氨酸 12 突变为缬氨酸,使其处于持续激活状态。

5. 表达核内蛋白类物质 某些癌基因如 myc、fos、jun 的表达产物位于核内,能与 DNA 结合,具有直接调节转录活性的转录因子样作用。过度表达的癌基因可引起肿瘤发生,如高表达的 jun 蛋白与 fos 蛋白与 DNA 上的 AP-1 位点结合,激活基因转录,促进肿瘤发生。

(二) 抑制细胞增殖的信号转导过弱

细胞癌变过程不仅可由促进细胞增殖的信号转导通路过强所致,还可能是生长抑制因子受体的减少、丧失以及受体后的信号转导通路异常,使细胞的生长负调控机制减弱或丧失。转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β) 对多种肿瘤细胞具有抑制增殖及激活凋亡的作用,TGF β 受体(T β R)是具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性的受体,分为 I 型和 II 型。II 型受体与配体结合后,与 I 型受体形成寡聚体,并使 I 型受体磷酸化,激活的 I 型受体能使 Smad 蛋白家族的丝/苏氨酸残基磷酸化,之后 Smad 以二聚体的形式转入核内,调节靶基因的转录,通过抑制细胞周期素依赖性激酶 4(CDK4)的表达,诱导 P21^{waf}、P27^{kip1} 和 P15^{ink4a} 等 CDK 抑制因子的产生,将细胞阻滞于 G1 期。

已发现在肿瘤细胞中,如胃肠道癌、肝癌及淋巴瘤中有 TGF β II 型受体(T β R II)的突变,并在多种肿瘤中证实有 Smad4 的失活、突变或缺失。受体和 Smad 的突变可使 TGF β 的信号转导障碍,使细胞逃脱 TGF β 的增殖负调控从而发生肿瘤。此外,TGF β 可通过促进细胞外基质的生成和刺激肿瘤组织血管的增生,促进肿瘤的发生和发展。

综上所述,细胞信号转导异常对疾病的发生发展具有多方面的影响。其发生原因也是多种多样的,如基因突变、细菌毒素、细胞因子、自身抗体和应激等均可造成细胞信号转导过程的原发性或继发性损伤。细胞信号转导异常可以局限于单一环节,亦可同时或先后累及多个环节甚至多条信号转导途径,造成调节信号转导的网络失衡,引起复杂多变的表现形式。细胞信号转导异常在疾病中的作用亦表现为多样性,既可作为疾病的直接原因,引起特定疾病的发生;亦可干扰疾病的某个环节,导致特异性症状或体征的产生。细胞信号转导异常还可介导某些非特异性反应,出现在不同的疾病过程中。

随着研究的不断深入,已经发现越来越多的疾病或病理过程中存在着信号转导异常,认识其变化规律及其在疾病发生发展中的病理生理意义,不但可以揭示疾病的分子机制,而且为疾病的防治提出了新的方向。

第四节 细胞信号转导调控与疾病防治的病理生理基础

近 30 年来细胞信号转导系统的研究取得了许多激动人心的进展,这些进展不仅阐明了细

胞生长、分化、凋亡以及功能和代谢的调控机制,揭示了信号转导异常与疾病的关联,还为新疗法和新一代药物的设计提供了新思路和作用的新靶点。以纠正信号转导异常为目的的生物疗法和药物设计已成为近年来一个新的研究热点。

迄今为止,在临床上已试用了“信号转导疗法”治疗细胞信号转导异常引发的一系列疾病。例如,多种受体的激动剂和拮抗剂、离子通道的阻滞剂、蛋白激酶如 PTK、PKC、PKA、p38MAPK 的抑制剂等,它们中有些在临床应用时已取得明确的疗效,有些也已显示出一定的应用前景。如帕金森病患者的脑中多巴胺浓度降低,可通过补充其前体物质,调整细胞外信息分子水平进行治疗。而针对一些受体的过度激活或抑制引起的疾病,可分别采用受体拮抗剂或受体激动剂达到治疗目的。此外,调节细胞内信使分子或信号转导蛋白水平也是临床上使用较多的方法,如调节胞内钙浓度的钙通道阻滞剂、维持细胞 cAMP 浓度的 β 受体阻滞剂等均在疾病的治疗中应用广泛。由于 85% 与肿瘤相关的原癌基因和癌基因产物是 PTK,且肿瘤时 PTK 活性常常升高,故肿瘤治疗中常以 PTK 为治疗靶点阻断细胞增殖。在一些全身性炎症反应中,早期应用抑制 NF- κ B 活化的药物,则从调节核转录因子的水平出发,控制炎症反应过程中炎症介质的失控性释放,可阻抑炎症性疾病的发生、发展。

(王万铁)

思考题

1. G 蛋白偶联受体介导的细胞信号转导有哪些途径?
2. 酪氨酸蛋白激酶受体介导的细胞信号转导有哪些途径?
3. 试述霍乱的信号转导异常。
4. 试述信号转导通路的异常与肿瘤发生发展的关系。
5. 试述信号转导通路的异常在肢端肥大症和巨人症发病中的作用。

参考文献

1. 卢建. 细胞信号转导异常与疾病//金惠铭,王建枝. 病理生理学. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008: 96-108.
2. 卢建. 细胞信号转导异常与疾病//卢建,余应年,吴其夏. 新编病理生理学. 第 3 版. 北京:中国协和医科大学出版社,2011:42-77.
3. 金可可. 细胞信号转导异常与疾病//王万铁. 精编病理生理学. 北京:清华大学出版社,2011:1-11.
4. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and disease. Dev Cell, 2009, 17: 9-26.
5. Stecca B, Ruiz Altamirano A. Context-dependent regulation of the Gli code in cancer by hedgehog and non-hedgehog signals. J Mol Cell Biol, 2010; 2: 84-95.

第十一章 细胞增殖和凋亡异常与疾病

生物从组织到器官的结构形成和功能执行取决细胞数量和质量。细胞通过分裂增加其数量,通过分化形成特定形态、结构和生理功能的子代细胞,通过凋亡清除突变或受损细胞,以保证细胞的数量和质量。细胞增殖、分化或凋亡的调控错综复杂,既受细胞外信号的影响,又依靠细胞内级联反应,是多阶段和多因素参与的有序调控过程,如果其中任一环节或多环节发生故障,均可使特定细胞、组织和器官的结构、功能和代谢异常,导致或促进疾病的发生和发展,甚至影响疾病的预后和治疗。本章节主要讨论细胞增殖和凋亡异常与疾病。

第一节 细胞增殖异常与疾病

细胞增殖(cell proliferation)是指细胞分裂及再生的过程,细胞通过分裂进行增殖,将遗传信息传给子代,保持物种的延续性和数量的增多。细胞增殖是通过细胞周期实现的,细胞周期是多阶段和多因素参与的有序调节过程,以使各类细胞可依机体需要进行增殖或处于静止状态,否则可导致和促进疾病。

一、细胞周期的概述

细胞周期(cell cycle)或称细胞增殖周期是指细胞从上次分裂结束到下一次分裂终了的间隔时间或过程。细胞周期的分类依根据不同而异。根据细胞的时相特点可将其分为四个阶段,即G₁期(first gap phase, DNA合成前期)、S期(synthetic phase, DNA合成期)、G₂期(second gap phase, DNA合成后期)和M期(mitotic phase, 有丝分裂期)。其中在S期细胞进行DNA倍增和染色体复制,最为关键。但并非机体的所有细胞均处于增殖状态,根据细胞的增殖特性可将其分为以下三种。

1. **周期性细胞** 也称连续分裂细胞。这些细胞按G₁→S→G₂→M四个阶段循环,连续运转。如表皮细胞和骨髓细胞等,它们负责组织的生长和修复。周期性细胞始终处于增殖和死亡的动态平衡中,不断地增殖以补充衰老脱落或死亡的细胞,这种更新称为稳态更新(steady-state renewing)。

2. **G₀期细胞** 也称休眠细胞。这些细胞暂时脱离细胞周期,不进行增殖,仅在需要替换损伤或死亡细胞时接受适当刺激才可重新进入细胞周期,如肝和肾细胞等。G₀期细胞在遭遇损伤或应激等因素的作用后可返回细胞周期,进行细胞增殖,这种更新称为条件性更新(conditional renewing)。

3. **终端分化细胞** 也称不分裂细胞。一般情况下这些细胞不可逆地脱离细胞周期、丧失增殖能力而完全停止分裂,但仍具有生理功能,如神经细胞和心肌细胞等。然而最近有迹象表明这些细胞亦可在某特定条件下返回细胞周期,恢复增殖能力。

细胞周期的特点:①单向性:即细胞增殖过程只能沿G₁→S→G₂→M方向前进而不能逆行;②阶段性:各期细胞形态和代谢特点有明显差异,若受不利因素影响细胞可在某时相发生停滞,待生长条件适合后又可重新活跃进入下一时相;③检查点:各时相交叉处存在着相应的检查点(check point),对细胞的下一步增殖趋势起定向作用;④细胞微环境:细胞周期是否顺利推进与细胞外信号和条件等密切相关。

二、细胞周期的调控

细胞周期的调控包括细胞周期的自身调控及细胞外信号对细胞周期的调控。

(一) 细胞周期的自身调控

细胞周期的自身调控主要靠细胞周期驱动力(周期素和周期素依赖性激酶)、抑制力量和检查点等协同作用而实现(图 11-1)。

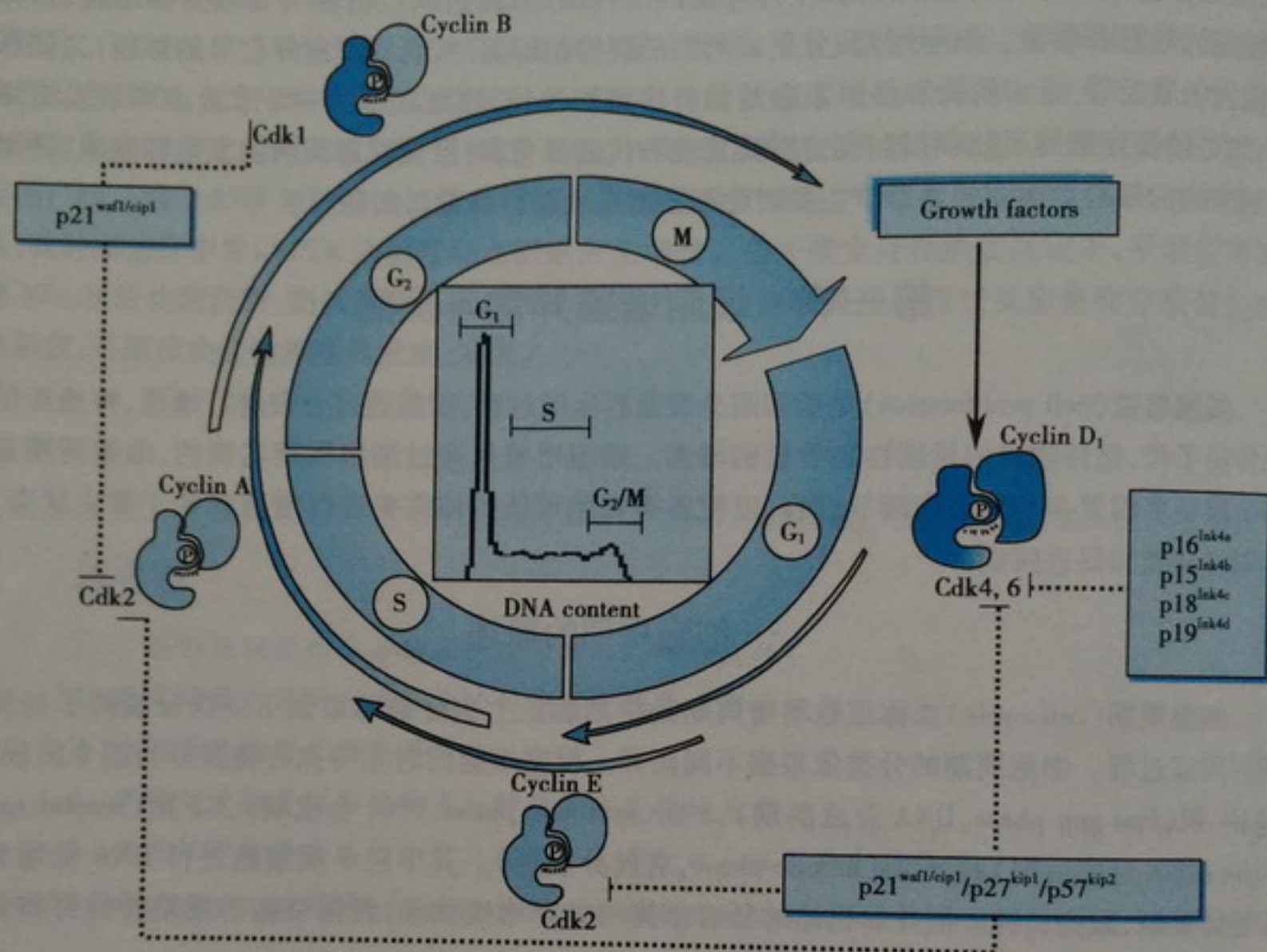


图 11-1 细胞周期的调控

1. 周期素(cyclin) 为细胞周期运转的驱动力之一, cyclin 家族至少包括 11 种, 共 16 个成员, 即 cyclinA、cyclinB1-2、cyclinC、cyclinD1-3、cyclinE、cyclinF、cyclinG1-2、cyclinH、cyclinI、cyclinK 和 cyclinT1-2。Cyclin 可分为三大类, 即 G₁ 期、S 期和 G₂/M 期的 cyclin, 各成员可在细胞间期连续合成、不断累积和降解而使其活性出现周期性变化, 但高表达的相应期各不相同(彩图 11-2)。Cyclin 作为调节亚基, 需与催化亚基周期素依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)结合形成复合物, 激活相应 CDK 和加强 CDK 对特定底物的作用, 驱动周期前行(表 11-1)。

表 11-1 Cyclin-CDK 复合体和相关蛋白

周期素	相关 CDKs	细胞周期效应	相关蛋白质	底物
A	CDK1, CDK2	S+G ₂ →M	P1+E2F, P21, PCNA	Rb
B(B1, B2)	CDK1(cdc2)	G ₂ →M	P21, PCNA	Rb
D(D1~3)	CDK4, 2, 5, 6	G ₁	Rb, P21, P27, P15-16, PCNA	Rb
E	CDK2	G ₁ +G ₁ →S	P107+E2F, P21, PCNA	Rb
H	CDK7	G ₁ , S, G ₂ , M	—	CDK1, 4, 6

Cyclin 在细胞周期自始至终以恒定的速度产生,有丝分裂时消失是因为降解大于合成,在间期时累积是由于合成大于降解。虽然各类细胞 CDK 的表达在细胞周期各期是稳定的,但由于 cyclin 周期性波动,以致 CDK 的活性呈周期性变化。

另外,增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)也是一种细胞周期相关蛋白,它不与 CDK 结合,而是作为 DNA 聚合酶的附属蛋白,促进 DNA 聚合酶延伸 DNA,在 S 期浓度最高,故常作为 S 期标志物之一。

2. 周期素依赖性激酶(CDK) 为细胞周期运转的驱动力量之一,是一组丝氨酸/苏氨酸(serine/threonine, Ser/Thr)蛋白激酶家族,已发现至少 9 个成员,包括 CDK1~9。

CDK 激活依赖于与 cyclin 的结合和其分子中某些氨基酸残基的磷酸化状态。只有当 cyclin 浓度升高达到阈值时,为 CDK 提供足量的调节亚基,使 CDK 可通过其催化亚基与相应调节亚基结合,形成 cyclin/CDK 复合体;通过相互作用使 CDK 分子中的活化部位磷酸化和抑制部位去磷酸化而使 CDK 部分活化,然后再经 CDK 活化激酶(CDK-activating kinase, CAK)的作用,CDK 分子中活化部位氨基酸残基进一步磷酸化,CDK 才被完全活化。

CDK 的灭活,除泛素(ubiquitin)化降解外,CDK 抑制因子可特异抑制 CDK 活性(彩图 11-3)。

3. CDK 抑制因子(cyclin dependent kinase inhibitor, CKI) CKI 是特异抑制 CDK 的蛋白,包括 Ink4 和 Kip 家族。①Ink4(Inhibitors of kinase4)家族:包括 $p16^{Ink4a}$ 、 $p15^{Ink4b}$ 、 $p18^{Ink4c}$ 和 $p19^{Ink4d}$ 等。Ink4 家族可特异与 CDK4/6 结合并抑制其活性,如 $p16^{Ink4a}$ 通过与 cyclinD 竞争结合 CDK4 或 CDK6,抑制 cyclinD/CDK4 或 CDK6 复合物的形成和活性,减少 pRb 磷酸化,增加游离 E2F-1 与去磷酸化 pRb 结合,使细胞阻滞于 G1 期。这种负反馈调节确保 DNA 稳定,若细胞运转机器“刹车”失灵,将导致肿瘤发生。②Kip(kinase inhibitory protein, Kip)家族:或称 Cip(cdk-interacting protein1)或 Waf1(wild-type p53 activated fragment1)家族,包括 $p21^{kip1}$ 、 $p27^{kip1}$ 和 $p57^{kip2}$ 等。Kip 家族可广谱抑制 CDK 活性,如 $p21^{kip1}$ 可通过 N-末端分别与 cyclinD/CDK4、cyclinA/CDK2 和 cyclinE/CDK2 结合并抑制其活性,减少 pRb 磷酸化,引起 G1 期阻滞促进修复,以消除 DNA 损伤引发的肿瘤。

4. 细胞周期检查点 在生物进化过程中,细胞为了保证细胞周期中 DNA 复制和染色体分配质量等而发展出了一套可对细胞周期发生的重要事件及出现的故障加以检测的检查机制,通常称为细胞周期检查点。细胞周期检查点是一类负反馈调节机制。细胞周期检查点由探测器、传感器和效应器三部分组成,分别负责检测质量、传递信号、中断细胞周期并启动修复机制等功能。细胞周期检查点包括四种,即 DNA 损伤检查点、DNA 复制检查点、染色体分离检查点和纺锤体组装检查点,各检查点所处位置和功能各异,其中 DNA 损伤检查点和 DNA 复制检查点备受关注。如①当位于 G1/S 交界处的 DNA 损伤检查点探测和获得 DNA 受损信号,则由效应器中断细胞周期进程,将细胞阻滞在 G1 期,并启动 DNA 修复,以保证 DNA 的质;②位于 S/G2 交界处的 DNA 复制检查点,当 DNA 复制量不足时细胞将阻滞在 S 期,以保证 DNA 的量,使细胞周期精确和有序进行。由此可见细胞周期检查点功能障碍,将使细胞增殖的质和量异常,甚至促进或导致疾病。

(二) 细胞外信号对细胞周期的调控

细胞外信号分为增殖信号和抑制信号。增殖信号包括生长因子、丝裂原、分化诱导剂等。如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)可与细胞膜 EGF 受体结合,启动胞内的信号转导,促进 cyclinD 合成,并抑制 CKI 合成, cyclinD 与相应 CDK 结合,使 pRb 磷酸化而丧失抑制 E2F 的作用,游离的 E2F 激活 DNA 合成基因,促使 G0 进入 G1 期。抑制信号如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)可与细胞膜 TGF- β 受体结合,启动胞内信号通路调控 cyclin 和 CDK 等的表达,在 G1 期表现为抑制 CDK4 表达,诱导 $p21^{kip1}$ 、 $p27^{kip1}$ 和 $p15^{Ink4b}$ 等 CKI 产生,而使

G1 期细胞阻滞。

三、细胞周期调控异常与疾病

细胞周期调控是细胞对不同信号进行整合后依靠细胞内级联反应完成的,包括细胞周期的驱动力量(cyclin 和 CDK)、抑制力量和检查点等,其任一环节发生异常均可使细胞增殖过度或缺陷导致或促进疾病。

(一) 细胞增殖过度

细胞增殖过度可导致疾病,如肿瘤、肝肺肾纤维化、前列腺肥大、原发性血小板增多症、家族性红细胞增多症、银屑病、类风湿关节炎、肾小管间质性病变和动脉粥样硬化等。下面以肿瘤为例阐述细胞周期调控异常与癌细胞恶性增殖的关系。

1. Cyclin 过表达 肿瘤发生与细胞周期驱动力量 cyclin(主要是 cyclinD、E)过表达有关。如在人乳腺癌细胞或组织中 cyclinE 呈高表达;在 B 细胞淋巴瘤、乳腺癌、胃肠癌、甲状旁腺癌和食管癌细胞或组织中 cyclinD1 呈过表达。Cyclin 过表达与基因扩增、染色体倒位和染色体易位有关。CyclinD1 对正常和癌细胞 G1 期至关重要,如过表达 cyclinD1 使细胞易被转化;cyclinD1 与癌基因 C-myc 协同作用能诱导转基因小鼠发生 B 淋巴瘤等。

2. CDK 增多 多种癌细胞或组织 CDK 常呈过表达,且与肿瘤发生、发展、转移和浸润等相关。如在小细胞肺癌、鳞癌和不同分化胃癌组织 CDK1 呈过表达,并与胃癌发生中早期分子事件相关;如在 G₁/S 期过表达的 CDK4 可使 pRb 磷酸化,并与 E2F 分离而解除 pRb 对细胞生长的负调控,导致宫颈癌等;采用 TGF- β 处理人角化细胞可通过降低 CDK4 mRNA 表达介导人角化细胞增殖的抑制;高浓度 CDK4 可对抗 p15 作用而促增殖。

3. CKI 表达不足和突变 CKI 通过直接特异抑制 CDK 活性,影响细胞周期运转。在多种肿瘤细胞或组织呈现 CKI 表达不足或突变,包括 Ink4 和 Kip 失活或(和)含量减少。

(1) Ink4 失活或(和)含量减少:Ink4 家族包括 p16^{ink4a}、p15^{ink4b}、p18^{ink4c} 和 p19^{ink4d} 等,Ink4 可直接与 cyclinD1 竞争 G1 期激酶 CDK4/6,抑制其对 pRb 的磷酸化作用,抑制 E2F-1 基因的转录;也可间接地抑制 DNA 合成的多种生化反应,导致细胞周期调控紊乱,诱发多种肿瘤。如 p16^{ink4a} 常因纯合性缺失、CpG 岛高度甲基化或染色体异位使基因失活,致 p16^{ink4a} 低表达,后者与多种癌(如黑色素瘤、急性白血病、胰腺癌、非小细胞肺癌、胶质瘤、食管癌、乳腺癌和直肠癌)发生发展及预后相关。

(2) Kip 失活或(和)含量减少:Kip 家族包括 p21^{kip1}、p27^{kip1} 和 p57^{kip2} 等,可广谱抑制 CDK(包括 CDK2/3/4/6 等)活性,在肿瘤发生等方面起着重要作用。如 p21^{kip1} 低表达或缺失可使细胞从正常增生转为过度增生,甚至导致肝癌、骨肉瘤和黑色素瘤等的发生。P27^{kip1} 的低表达常与肿瘤发生、分化、分级和预后等相关,在多种人癌组织或细胞中 p27^{kip1} 常表达降低,如乳腺癌、大肠癌、肺癌、前列腺癌、胃癌和卵巢癌等;并发现 p27^{kip1} 表达越低,肿瘤分化越差、分级越高,预后越差。

4. 检查点功能障碍 细胞周期主要的检查点是 DNA 损伤和复制检查点,分别位于 G1/S 和 G2/M 交界处,当其探测到 DNA 损伤或 DNA 复制量异常时,即可终止细胞周期进程,可见在检查点的正确调控下细胞周期得以精确和有序地进行。检查点主要靠蛋白分子发挥调控作用,如 p53 为 DNA 损伤检查点的主要分子,当 DNA 损伤时,p53 可使细胞停滞在 G1 期进行修复,减少携带损伤 DNA 细胞的增殖;如修复失败,p53 则过度表达,直接激活 bax 凋亡基因或下调 bcl-2 抗凋亡基因表达而诱导细胞凋亡,以消除癌前病变细胞不恰当地进入 S 期,避免癌症发生和发展。P53 基因是人癌突变率最高的基因,如 Li-Fraumeni 癌症综合征患者正因为遗传一个突变的 p53 基因,极易在 30 岁前患各种癌症;若 p53 缺失可使细胞易于产生药物诱导的基因扩增和细胞分裂,并降低染色体准确度;缺失 p53 时一个细胞周期中可产生多个中心粒,使有丝分裂时染

染色体分离异常,导致染色体数目和 DNA 倍数改变,最终演变成癌细胞,亦可促进肿瘤侵袭及转移或增加化疗抵抗。

(二) 细胞增殖缺陷

细胞增殖缺陷可导致许多疾病,如糖尿病肾病、再生障碍性贫血和神经退行性疾病等。下面以糖尿病肾病为例简述细胞周期调控异常与糖尿病时肾脏细胞增殖缺陷的关系。

糖尿病肾病是糖尿病的慢性肾脏并发症,主要是由于肾小球硬化导致肾功能减退。在糖尿病实验模型中,虽未见 G₁/S 期 cyclin 和 CDK2 及 CDK4 的改变,但研究发现肾小球 p27 表达增高,如利用 p27 反义寡核苷酸处理可促进高糖环境中系膜细胞的增殖,高血糖或糖基化产物可促进体内 TGF- β 1 及受体表达,TGF- β 1 又作用于细胞周期调控蛋白,使 pRb 处于低磷酸化状态。故认为糖尿病肾病是由于 p27 过表达和 pRb 低磷酸化状态协同作用,抑制肾小管上皮细胞、系膜细胞或血管内皮细胞的增殖所致,至于确切的机制有待探讨。

四、调控细胞周期与疾病的防治

细胞周期及其调控正如一台高度自动化的机器,一经启动就按编好的程序有序地进行。若细胞自动程序、检查机制或信息传递通路等任一环节出现故障,都可使细胞周期失控,导致各种异常。其中最常见为肿瘤,将以癌为例探讨调控细胞周期与疾病防治。

1. 合理利用增殖相关信号 抑制促增殖信号或(和)提高抑增殖信号可防治癌症。如促增殖信号 EGF 可与 EGFR 结合激活受体酪氨酸激酶系统,通过 Ras 和 Akt 等途径激活 NF- κ B,提高 CDK2 激酶活性和使 cyclinD1 过表达,促肿瘤细胞的增殖,这对乳腺癌等尤其是非激素依赖型乳腺癌发生和发展至关重要。采用抑制剂降低 EGF 含量或采用抗 EGFR 单抗抑制 EGF 与 EGFR 结合可使细胞增殖减弱,以降低促增殖信号治疗癌症。

2. 抑制 cyclin 或(和) CDK 的表达和活性 抑制癌症发生发展中增高的细胞周期驱动力 cyclin 和 CDK 可防治癌症。如体内外实验发现注射抗 cyclinD1 抗体或反义寡核苷酸可抑制肺癌细胞由 G₁ 向 S 期过渡,并逆转转化细胞的形态;广谱 CDK 抑制剂 flavopiridol 可抑制 CDK1、CDK2、CDK4 和 CDK6,使细胞发生 G₁/S 和 G₂/M 期阻滞;抗癌药(如 CNDAC)可激活 Chk1,通过灭活磷酸酯酶(如 CDC25C)而增强 CDK1 抑制性位点的磷酸化,引起 G₂ 期阻滞,以减少癌细胞增殖。

3. 提高 CKI 的表达和活性 增加癌症发生发展中低表达 CKI 的量和提高其活性可防治癌症。如将野生型 CKI(如 p16、p21^{kip1}、p27^{kip1})基因导入可使癌细胞阻滞于 G₀/G₁;P27 转染可抑制人乳腺癌和鼻咽癌细胞生长,逆转恶性表型,减少非整倍体细胞,并使 G₂/M 细胞增多;将 p21cDNA 转染可抑制人甲状腺、脑、肺和直肠癌等多种癌细胞生长和增强其对化疗的敏感性;采用 TGF- β 或 cAMP 处理骨髓瘤细胞、电离辐射处理成纤维细胞瘤或 1,25-(OH)₂VD₃ 处理 Hela 细胞,可增加 p27^{kip1} 表达量而抑制癌细胞生长。

4. 修复或利用缺陷的细胞周期检查点 如通过转染野生型 p53(wilde-type p53, "p53)可修复缺陷的细胞周期检查点,抑制多种癌细胞生长和部分逆转其恶性表型。在肿瘤治疗中,尤其是 G₁/S 期和 G₂/M 期 DNA 损伤关卡均缺陷的肿瘤,可利用丧失某时相阻滞作用的特性提高治疗效果。如电离辐射可引起含 "p53 基因的人类肿瘤细胞 G₁ 和 G₂ 期阻滞,而含突变型 p53(mutant p53, "p53)基因的肿瘤细胞则只有 G₂ 期阻滞,应用药物如咖啡因缩短瘤细胞 G₂ 期则可以增加含 "p53 基因的癌细胞放射敏感性。此外大多数肿瘤 p53 基因是突变的,这些细胞 G₁/S 期和 G₂/M 期 DNA 损伤关卡均已丧失,而癌旁组织仍含有 "p53,如同时应用缩短 G₂ 期药物可使常规放化疗选择性杀伤癌细胞,减少正常组织细胞的损伤。可见修复或利用缺陷的细胞周期检查点可防治癌症。

第二节 细胞凋亡异常与疾病

一、细胞凋亡的概述

凋亡(apoptosis)一词源于希腊文,原意为“花瓣或树叶的枯落”。现认为细胞凋亡是指由体内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,为程序性细胞死亡(programmed cell death,PCD)的形式之一。与细胞坏死比较,细胞凋亡在许多方面存在显著差异(表12-2,图12-4)。凋亡是多因素、多阶段和多基因严格控制的过程,如在诱导凋亡相关因素(射线、高温、TNF、细菌和病毒等)作用下启动信号转导,凋亡相关基因接受死亡信号后按预定程序启动合成执行凋亡所需的多种酶,这些酶如核酸内切酶(endogenous nuclease)和半胱天冬酶(caspase)家族通过级联反应等降解底物,导致细胞呈现凋亡特征性的形态(如凋亡小体)和生化(如“梯”状条带)改变(彩图11-4)。

表 11-2 细胞凋亡与细胞坏死的差异

	坏 死	凋 亡
性质	病理性,非特异性	生理性或病理性,特异性
诱导因素	强烈刺激随机发生	较弱刺激,非随机发生
生化特点	被动过程,无新蛋白合成,不耗能	主动过程,有新蛋白合成,耗能
形态变化	细胞肿胀,细胞结构全面溶解破坏	细胞皱缩,核固缩,细胞结构完整
DNA 电泳	弥散性降解,电泳呈均一 DNA 片状	DNA 片段化,电泳呈梯状条带
炎症反应	溶酶体破裂,局部炎症反应	溶酶体相对完整,局部无炎症反应
凋亡小体	无	有
基因调控	无	有

二、细胞凋亡的调控

细胞凋亡调控涉及凋亡相关信号及其转导通路、基因和酶的调控。

(一) 细胞凋亡调控相关的信号

1. 生理性凋亡相关信号 ①某些激素和细胞因子的直接作用:如糖皮质激素为淋巴细胞凋亡的典型信号;甲状腺素在蝌蚪尾巴凋亡性退化中充当重要的信号;TNF 可诱导多种细胞凋亡。②某些激素和细胞因子的间接作用:如睾丸组织发育不良使睾酮不足,可致前列腺上皮细胞凋亡;腺垂体分泌的促肾上腺皮质激素不足可促进肾上腺皮质细胞凋亡等。

2. 病理性凋亡相关信号 ①一般认为能对细胞造成伤害的许多因素都可诱发凋亡,如生物及射线、化学毒素、病毒感染、应激和化疗药等,甚至营养因素缺乏和过度功能负荷都可诱导凋亡。②某些因素如各种化学促癌物、某些病毒(EB 病毒)等抑制凋亡。故认为能否诱导细胞凋亡可能与有害因素的种类、强度和持续的时间等相关。

(二) 细胞凋亡调控相关的信号转导通路

1. 死亡受体介导的凋亡通路 胞外 TNF 超家族的死亡配体如 Fas 配体(Fas ligand, Fas L)和 TNF- α 等与胞膜死亡受体如 Fas 或 TNFR 结合,使受体三聚化并活化,通过 Fas 分子的死亡结构域募集衔接蛋白如 TRADD 和(或)FADD。衔接蛋白可通过死亡效应域与 caspase-8 前体(pro-caspase-8)形成死亡诱导信号复合物,即由 FasL-Fas-FADD-procaspase-8 串联构成的复合物。在复合体内高浓度的 caspase-8 前体可发生自我剪接并活化,然后释放到胞质并启动 caspase 级联

反应,导致细胞凋亡(彩图 11-5)。同时活化的 caspase-8 还能激活 Bcl-2 家族的促凋亡因子(如 binding interface database, Bid),形成一种截短的 Bid(truncated Bid, tBid)转移到线粒体并破坏线粒体膜的通透性,从而诱导细胞色素 C(cytochrome C, Cyto-C)释放进入胞质,进而把死亡受体通路和线粒体通路联系起来,有效地扩大了凋亡信号的作用。

目前研究的较多的是属于 TNFR 家族的 Fas 蛋白,常为活化 T 和 NK 等杀伤性免疫细胞膜上的跨膜蛋白,作为膜受体可与 T 淋巴细胞表面的 Fas 配体结合,也可与抗 Fas 的抗体结合,从而调控细胞凋亡。

2. 线粒体介导的凋亡通路 即死亡受体非依赖的凋亡通路,是细胞凋亡信号转导途径中较重要的途径之一。该通路主要涉及位于线粒体内促凋亡蛋白的异位,也有实验结果提及涉及 CED-4/CED-3 样“凋亡体”的参与。凋亡诱导信号如射线、化疗药和氧化应激及钙稳态失衡等可作用于线粒体膜,使其跨膜电位($\Delta\psi_m$)明显下降和膜转换孔开放,导致线粒体膜通透性增高,促使线粒体内凋亡启动因子(如 Cyto-C、AIF 和 Apaf-1 等)释放至胞质,并通过下列机制导致细胞凋亡:①Cyto-C 在 dATP 存在的情况下,与凋亡蛋白酶激活因子 1(apoptosis protease activating factor, Apaf-1)和 caspase-9 前体(procaspase-9)结合形成凋亡复合体(apoptosome),导致 caspase-9 前体激活,后者通过级联反应激活下游 caspase-3、6 和 7 前体等,活化的 caspase 作用于细胞骨架蛋白等导致细胞 DNA 修复功能丧失、核酸内切酶激活和 DNA 片段化等细胞凋亡的改变。②凋亡诱导因子(apoptosis inductive factor, AIF)通过促进线粒体释放 Cyto-C 而增强细胞凋亡的信号,并可快速激活核酸内切酶(彩图 11-6)。

近期越来越多的报道涉及内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)启动的凋亡通路,它是一种不同于死亡受体介导或线粒体介导细胞凋亡的新途径。适度的氧化应激或钙失衡可通过激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),以保护由内质网应激所引起的损伤,促进细胞增殖;如果影响因子较强或作用时间过长,则引起细胞凋亡。因此内质网应激与很多因素所致疾病的发生、发展密切相关,如神经系统退行性疾病、病毒感染性疾病和糖尿病等。总之凋亡诱导因子可通过激活凋亡通路之一影响凋亡速率而参与疾病,以前两种通路为主,但也可同时涉及三种通路。

(三) 细胞凋亡调控相关的基因

1. Bcl-2 家族(Bcl-2 family) 主要包括抗凋亡成员(如 Bcl-2 和 Bcl-XL)和促凋亡成员(如 Bax 和 Bak),它们相互作用决定了细胞死亡的阈值。Bcl-2 是第一个被确认的抑凋亡基因,经研究证实 Bcl-2 蛋白广泛存在于造血细胞、上皮细胞、淋巴细胞、神经细胞和多种肿瘤细胞,主要分布在线粒体内膜、细胞膜内表面、内质网和核膜等处。人 Bcl-2 蛋白可阻抑多种因素(如射线和化学药物等)诱导的细胞凋亡。如当撤除神经生长因子后,对其依赖的神经细胞会迅速发生凋亡,若预转染表达 Bcl-2 基因的质粒则可防止或减少撤除神经生长因子后神经细胞的凋亡;淋巴细胞性白血病患者外周淋巴细胞 Bcl-2 阳性率高达 20%;高表达 Bcl-2 癌细胞对射线和抗癌药物耐受,患者预后差,主要与细胞不易凋亡相关。Bcl-2 抗凋亡机制包括:①直接抗氧化;②抑制线粒体释放促凋亡蛋白,如 Cyto-C 和 AIF;③抑制 Bax 和 Bak 的促凋亡作用;④抑制凋亡相关酶 caspases 激活;⑤维持细胞钙稳态。

2. p53 “p53 蛋白具有诱导细胞凋亡及抑制细胞增殖的作用。”P53 蛋白是“p53 基因编码的一种负调控因子,主要在 G1/S 期交界处发挥检查点的功能,当其检查发现染色体 DNA 损伤时,通过刺激 CKI 表达引起 G1 期阻滞,并启动 DNA 修复;如修复失败则启动细胞凋亡,把可能演变为癌变的细胞消灭在萌芽状态,因此 p53 有“分子警察”之美誉。”p53 丧失促进细胞凋亡作用,甚至有报道“p53 可驱动细胞周期。”p53 基因是一种反转录激活因子,主要调控三组功能各异相关基因的表达:既包括可启动线粒体凋亡途径和可启动死亡受体凋亡途径的凋亡相关基因组,也包括可负调控细胞生存及增殖信号途径的磷酸酯酶相关基因组。此外,“p53 还可转位到

线粒体,模拟 BH3-only 样蛋白的功能直接诱导细胞凋亡。

3. 其他 癌基因 C-myc 编码的蛋白具有双向的调节作用,作为重要的转录调节因子。C-myc 既可激活介导细胞增殖的基因诱导细胞增殖,也可激活介导细胞凋亡的基因而诱导凋亡,细胞在其影响下增殖或凋亡主要取决于细胞接受何种信号以及细胞所处的生长环境,如在 C-myc 基因表达后,细胞若无足够的生长因子对其持续作用则会发生凋亡;反之细胞就处于增殖状态。

(四) 细胞凋亡调控相关的酶

1. 半胱天冬酶(Caspase) Caspases 又称凋亡蛋白酶,是细胞凋亡执行者,是一组对底物天冬氨酸部位有特异水解作用的蛋白酶,其活性中心富含半胱氨酸。至少包括 14 种,可分为启动型 caspase (initiator caspase) 和效应型 caspase (effector caspase) 两类,前者包括 caspase-8 ~ 10,后者包括 caspase-3、6 和 7。以 caspase-8 为例,凋亡信号与死亡受体 Fas 结合后,Fas 的胞内死亡结构域 DD 与接头蛋白 FADD 结合,后者再募集 caspase-8 前体,在 FasL-Fas-FADD-procaspase-8 串联构成的复合体内高浓度的 caspase-8 前体可通过自身催化功能,在局部形成高浓度的启动型 caspase-8,并进一步活化其他效应型 caspase (如 caspase-3、6 和 7) 引起细胞凋亡。在细胞凋亡过程中 Caspase 可发挥多种功能,包括:①灭活凋亡抑制蛋白(如 Bcl-2);②直接作用于细胞结构并使之解体,如使板层结构的主要成分(lamins)崩解引发染色质浓缩;③分解与细胞骨架构成相关的蛋白;④瓦解核结构成核碎片等,以导致凋亡细胞特征性的形态学改变(图 12-4),如细胞膜表面微绒毛消失及空泡化(blebbing);细胞体积缩小呈现固缩(condensation);核质高度浓缩并融合成团,染色质集中分布在核膜的边缘而呈新月形或马蹄形分布,即染色质边集(margination);因胞膜皱缩内陷,分割包裹胞质或(和)核碎片,形成泡状小体即凋亡小体(apoptosis body)等。

2. 内源性核酸内切酶 正常情况下多种内源性核酸内切酶是以无活性的酶原形式存在胞核内,因而不出现 DNA 断裂。内源性核酸内切酶多数为 $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ 依赖的,但 Zn^{2+} 可抑制其活性。凋亡诱导因素可通过启动信号转导,调控胞内某些成分(如 Ca^{2+})激活内源性核酸内切酶,活化的内源性核酸内切酶可作用于核小体连接区,使其断裂成核小体倍数大小即 180 ~ 200bp 的片段,这些片段在琼脂糖凝胶电泳中可呈特征性的“梯”状(ladder pattern)条带,这是判断凋亡发生的特征性生化指标。

3. 其他 据报道组织型转谷氨酰胺酶(tissue-type transglutaminase)亦与凋亡小体的形成有关。它通过催化 γ 谷氨酰与 ϵ 赖氨酸交联形成稳定的构架,使内容物保留在凋亡小体内。另外在胞质 Ca^{2+} 增加时,亦能活化定位于胞质的需钙蛋白酶(calpains),以参与酶的活化和膜的再塑等凋亡过程。

三、细胞凋亡调控异常与疾病

细胞凋亡有重要的生理和病理意义。适度的凋亡具有重要作用:①确保正常生长发育:如人胚胎肢芽发育过程中指(趾)间组织,通过凋亡而被逐渐消除,形成指(趾)间隙;②维持内环境稳定:如清除针对自身抗原的 T 淋巴细胞,以维持免疫系统功能的稳定;③发挥积极的防御功能:受病毒感染细胞(如 HIV 感染的 CD_4^+ 细胞)发生凋亡,阻止病毒的复制。由此可见适度适时凋亡是维持细胞群体数量稳态的重要手段,否则将影响正常生长、发育、促进衰老,甚至导致各种疾病,包括凋亡不足或(和)过度相关性疾病。

(一) 细胞凋亡不足与疾病

细胞凋亡不足与多种疾病密切相关,包括肿瘤、自身免疫病和病毒感染性疾病等。其共同特点是细胞凋亡不足,细胞群体稳态被破坏,导致病变细胞异常增多,病变组织器官体积增大,功能异常。其中最常见为肿瘤,如 p53 基因突变导致细胞凋亡减弱,显著增加肺非小细胞肺癌发生率;Bcl-2 的高表达与 B 细胞淋巴瘤、神经母细胞瘤、白血病、前列腺癌和结肠癌等预后不良相关;高度恶性的皮肤基底细胞癌和 Bowen 瘤组织细胞凋亡减少与肿瘤的浸润和转移相关。其

机制虽未阐明,但多数学者认为肿瘤细胞凋亡不足的相关机制涉及多方面。

1. 调控凋亡相关信号的异常 包括促凋亡(如 TNF 和 Fas)和抑凋亡信号(如 EGF)的异常。如乳腺癌组织或细胞外抑凋亡信号 EGF 上调,可与膜上 EGF 受体结合,激活胞内 PI3K-AKT 通路,导致核内 p27 和 p53 下调,使得癌细胞凋亡减少及增殖过度;与此同时促凋亡信号 TNF 下调,不足以启动癌细胞凋亡,共同导致和促进乳腺癌的发生和发展。

2. 诱导凋亡相关信号转导通路的障碍 包括死亡受体和线粒体介导的相关信号转导通路异常,最常见的是 Fas 信号转导通路的异常。如与癌旁正常乳腺组织相比,36 例乳腺癌组织中 Fas 受体低表达,癌细胞凋亡率降低;腋淋巴结转移的乳腺癌组织 Fas 的表达量明显低于无腋淋巴结转移者;乳腺癌组织中 Fas 表达量与癌细胞凋亡率呈显著正相关,提示 Fas 信号转导通路的异常与乳腺癌的发生和发展密切相关。

3. 实施凋亡相关基因表达的异常 包括抑凋亡基因和促凋亡基因的异常,其中 Bcl-2 和 p53 备受关注。多种癌组织呈 p53 突变或缺失,与此同时细胞凋亡减少,肿瘤发生率增高或病人预后不良;多种细胞毒因素可使 Bcl-2 过表达,阻遏细胞凋亡,促进癌发生和发展。可见抑凋亡基因过表达或(和)促凋亡基因突变或缺失均可影响凋亡的速率,导致或促进肿瘤的发生、发展和影响预后等。

4. 执行凋亡相关酶活性的异常 包括 caspase 和核酸内切酶等活性异常。如多种癌组织和细胞 Caspase 酶活性的降低,且细胞凋亡减少;某些抗癌药(如 manumycin)或抑癌基因(如 14-3-3 σ)可激活甲状腺癌细胞和乳腺癌细胞中 caspase 酶的活性,提高细胞凋亡百分率而发挥抑癌作用。提示执行凋亡相关酶活性异常可通过调控细胞凋亡速率而影响肿瘤。

(二) 细胞凋亡过度与疾病

细胞凋亡过度与多种疾病密切相关,包括免疫缺陷疾病、心血管疾病和神经元退行性疾病等。其共同特点是细胞凋亡过度,细胞死大于生,细胞群体的稳态被破坏,导致细胞异常减少,组织器官体积变小,功能异常。其中获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)尤为典型。AIDS(也称艾滋病)是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染而引发的一种传染性疾病,其关键的发病机制是 CD₄⁺淋巴细胞被选择性的过度破坏,以致 CD₄⁺淋巴细胞数显著减少而导致相关免疫功能缺陷。多数学者认为 HIV 感染的 CD₄⁺淋巴细胞凋亡过度的相关机制涉及多方面。

1. 过表达的糖蛋白(glycoprotein, gp)触发 HIV 感染的 CD₄⁺淋巴细胞凋亡 HIV 感染可刺激宿主 CD₄⁺淋巴细胞膜过表达 gp¹²⁰, gp¹²⁰通过与淋巴细胞的 CD₄⁺分子结合和相互作用,激活线粒体介导的通路诱导细胞凋亡。同时 gp¹²⁰和病毒蛋白(如 Vpr)能使宿主细胞发生 G2 期阻滞,触发 CD₄⁺淋巴细胞凋亡。

2. 上调的 Fas 基因表达介导 HIV 感染的 CD₄⁺淋巴细胞凋亡 HIV 感染可引起 CD₄⁺淋巴细胞的 Fas 基因表达上调,使其细胞膜过表达 Fas 配体(Fas ligand, Fas L),通过激活死亡受体即 Fas 介导的通路诱导细胞凋亡。

3. 分泌增多的细胞因子直接启动或(和)间接触发 HIV 感染的 CD₄⁺淋巴细胞凋亡 受 HIV 感染的巨噬细胞等可分泌多种细胞因子,其中 TNF、IL-4 及 IL-10 增多可诱导宿主细胞凋亡,如增多的 TNF 通过与 TNF 受体结合直接启动死亡受体介导的通路诱导细胞凋亡;HIV 感染也可刺激 CD₄⁺淋巴细胞产生大量氧自由基,通过激活内质网应激和线粒体介导的凋亡通路触发宿主细胞凋亡。但也有相反的报道,如某些细胞因子(包括 IL-2、IL-12 和 IFN 等)的增多抑制宿主细胞凋亡。

4. 产生增多的 Tat 蛋白促 HIV 感染的 CD₄⁺淋巴细胞凋亡 受 HIV 感染的 CD₄⁺淋巴细胞可产生反式激活蛋白(trans-activator, Tat),后者可自由通过细胞膜进入 CD₄⁺淋巴细胞,诱导细胞产生氧自由基,增强 Fas 表达而提高其凋亡的易感性;Tat 还能够增强病毒复制的起始,促进 mRNA

的转录和翻译。但同时也能保护人 T 细胞、上皮细胞和神经细胞免于凋亡。故 Tat 蛋白的作用是多向性的,既可诱导细胞凋亡,又可保护细胞免于凋亡,至于其机制尚未阐明。

5. 激活的 T 细胞促 HIV 感染 CD₄⁺ 淋巴细胞反常凋亡 HIV 感染使 CD₄⁺ 淋巴细胞处于激活状态。正常情况下被激活的细胞会迅速发生增殖反应,但在 HIV 感染时,被激活的 CD₄⁺ 淋巴细胞不但不增殖,反而发生凋亡。这可能与 HIV 的侵袭引起淋巴细胞生长因子的生成减少有关。

6. 受感染 CD₄⁺ 淋巴细胞融合形成的合胞体促进 CD₄⁺ 淋巴细胞凋亡及解体 受 HIV 感染的大部分 CD₄⁺ 淋巴细胞逐步融合形成合胞体(syncytia)或多核巨细胞,细胞融合在单个小裂解和多核细胞形成过程中均导致 CD₄⁺ 淋巴细胞损耗,故合胞体在形成过程中或形成后均可促发宿主细胞凋亡及解体。

7. 受感染的 CD₄⁺ 淋巴细胞诱导未受感染 CD₄⁺ 淋巴细胞凋亡 在 HIV 慢性感染阶段,受感染的 CD₄⁺ 淋巴细胞可作为效应细胞诱导未受感染 CD₄⁺ 淋巴细胞凋亡。这是慢性感染时 CD₄⁺ 细胞数量极度减少的原因。有报道提及效应细胞可能通过 Tat 蛋白诱导正常的 CD₄⁺ 淋巴细胞凋亡。

总之,HIV 感染通过多因素和多途径诱导 CD₄⁺ 淋巴细胞凋亡,使 CD₄⁺ 淋巴细胞大量减少,它虽然导致相关免疫功能缺陷,但在一定程度上也具有保护意义,因为凋亡可使宿主细胞的 DNA 发生降解,从而破坏整合于其中的病毒 DNA,这样可有效地终止病毒 DNA 的复制和表达,但细胞凋亡在 HIV 感染中的有限的保护作用不足以弥补它对整个免疫系统的打击。因此在积极抗病毒治疗的同时,如何阻止免疫细胞的凋亡是 AIDS 病人免疫重建的关键所在。

另外还有细胞凋亡不足和过度共存的现象,人类组织器官通常由不同种类的细胞构成如血管则以内皮细胞和平滑肌细胞为主。由于细胞类型的差异,在致病因素的作用下,有些细胞表现为凋亡不足,另一些细胞可表现为凋亡过度,因此在同一疾病或病理过程中两种情况可同时并存。如血管动脉粥样硬化时,可见其内皮细胞呈现凋亡过度,而平滑肌细胞则是凋亡不足。

四、调控细胞凋亡与疾病的防治

细胞凋亡是体内外因素触发细胞内预存的死亡程序,启动凋亡相关通路而导致的细胞死亡过程,其任一环节发生障碍均可促进和导致疾病。目前人们正针对凋亡发生的各个环节探索调控细胞凋亡速率的方法和措施,以达到防治各种疾病的目的。

1. 合理利用细胞凋亡的相关信号 凋亡信号是凋亡的始动环节,可尝试调控促凋亡信号或抑凋亡信号以防治凋亡不足或过度相关疾病。如低剂量照射或补充外源性 TNF 等促凋亡信号诱导细胞凋亡,达到防治癌症。

2. 干预细胞凋亡相关的信号转导通路 干预凋亡信号转导通路调控凋亡速率可防治其相关疾病。如阿霉素可上调癌细胞膜 Fas 表达,通过启动死亡受体介导的凋亡通路诱导细胞凋亡而抑制癌细胞生长;免疫抑制剂环孢素 A(cyclosporin A)具有阻抑 $\Delta\Psi_m$ 下降和防止 PTP 开放的作用,通过抑制线粒体介导的凋亡通路抑制细胞凋亡,从而防治某些凋亡过度的疾病如 AD 等。

3. 调节细胞凋亡相关的基因 运用提高和降低凋亡相关基因表达的技术,通过调控凋亡速率防治疾病。如利用各种载体转染促凋亡基因如 p53,以诱导癌细胞凋亡而发挥抑癌作用;抑凋亡基因 Bcl-2 的反义寡核苷酸可特异与 Bcl-2 mRNA 某些区段互补,形成 DNA-mRNA 杂交链抑制基因表达,使癌细胞凋亡明显增多,抑制抑凋亡基因 Bcl-2 过表达的 B 淋巴细胞癌的生长,或提高癌细胞对抗癌药的敏感性。

4. 控制细胞凋亡相关的酶 核酸内切酶和 caspase 是调控细胞凋亡最为关键的酶,若抑制或提高它们的活性,可调控细胞凋亡速率而影响相关疾病。如转染 caspase 酶基因可加速白血病细胞发生凋亡;或通过使用 caspase 抑制剂可明显减少心肌细胞凋亡,从而缩小心肌梗死面积和改善心肌功能。使用含锌药物可抑制核酸内切酶的活性而治疗 AD 和 AIDS 等。

第十二章 缺血-再灌注损伤

近年来,随着休克治疗的进步以及溶栓治疗、心脏外科体外循环、心肺脑复苏、断肢再植、器官移植等方法的建立和应用,使组织器官的血液循环重建,功能得到恢复。由于受损组织结构的修复,患者病情得以好转或康复;但有时缺血后再灌注,不仅未能使组织、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为缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)。现已证实,心、脑、肝、肾、肺、胃肠道、肢体及皮肤等多种组织器官都存在缺血-再灌注损伤的现象。

20 世纪 80 年代, Murry 等人在开胸实验犬模型中发现短暂、间歇地阻断冠状动脉,可以减轻因长时间心肌缺血所造成的心肌组织损伤以及心肌梗死的范围,从而提出“缺血预适应(preconditioning)”的概念。然而由于缺血为一种不可预知因素,因此而限制了缺血预适应在临床实践中的应用。随后的研究证实,心肌梗死病人血液循环重建后的头几分钟多次阻塞、再灌注,便可获得与缺血预适应相同的效果,即缺血后适应(postconditioning)。缺血后适应现象的发现,提示缺血状态下机体内部的内源性保护机制在机体抗损伤反应中具有重要作用。

第一节 缺血-再灌注损伤的原因及条件

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-再灌注损伤的发生原因。值得注意的是,并非所有缺血的器官在血流恢复后都会发生缺血-再灌注损伤,许多因素可以影响其发生、发展的严重程度。

一、常见的原因

1. 组织器官缺血后恢复血液供应,如休克时微循环的疏通,断肢再植和器官移植等。
2. 某些新的医疗技术的应用,如冠脉搭桥术,经皮腔内冠脉血管成形术以及溶栓疗法等。
3. 体外循环条件下的心脏手术,心、肺、脑复苏等。

二、常见的条件

1. **缺血时间** 再灌注损伤与缺血时间有依赖关系。缺血时间短,恢复血供后可无明显的再灌注损伤,因为所有器官都能耐受一定时间的缺血。缺血时间长,恢复血供则易导致再灌注损伤。若缺血时间过长,缺血器官因发生不可逆性损伤,甚至坏死,而观察不到再灌注损伤。另外,不同器官发生再灌注损伤所需的缺血时间不同,如犬冠状动脉一般为 15~45 分钟,肝脏一般为 45 分钟(部分肝血流阻断),肾脏一般为 60 分钟,小肠大约为 60 分钟,骨骼肌甚至为 4 小时。不同动物再灌注损伤所需的缺血时间也不同,如小动物相对较短,大动物相对较长。

2. **缺血程度** 缺血后侧支循环容易形成者,可因缩短缺血时间和减轻缺血程度,不易发生再灌注损伤。可见,尽早实施缺血器官的再灌注具有重要的临床意义。此外,需氧程度高也易发生再灌注损伤,如心、脑等。

3. **再灌注的条件** 研究发现,再灌注时的压力大小、灌注液的温度、pH 值以及电解质的浓度都与再灌注损伤密切相关。再灌注压力愈高,造成的再灌注损伤愈严重;适当降低灌注液的温度、pH 值,则能减轻再灌注损伤;减少灌注液中的 Ca^{2+} 、 Na^{+} 含量,或适当增加 K^{+} 、 Mg^{2+} 含量,有利于减轻再灌注损伤。

第二节 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、细胞内钙超载和白细胞的激活是缺血-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

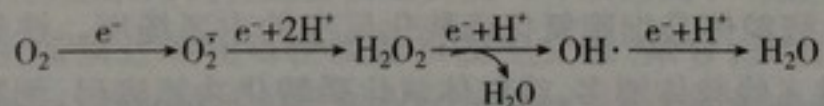
自由基(free radical)是外层电子轨道上含有单个不配对电子的原子、原子团和分子的总称。由氧诱发的自由基称为氧自由基(oxygen free radical, OFR)。自由基的种类很多,可分为:

1. 非脂性自由基 主要指氧自由基,如超氧阴离子($O_2^{\cdot -}$, 单电子还原)、羟自由基(OH^{\cdot} , 三电子还原)。
2. 脂性自由基 指氧自由基与多价不饱和脂肪酸作用后生成的中间代谢产物,如烷自由基(L^{\cdot})、烷氧自由基(LO^{\cdot})、烷过氧自由基(LOO^{\cdot})等。
3. 活性氧 指单线态氧(1O_2)和过氧化氢(H_2O_2 , 双电子还原)。活性氧(active oxygen species, ROS)不属于自由基,但因其氧化作用很强,故常与氧自由基一并讨论。
4. 其他自由基 如氯自由基(Cl^{\cdot})、甲基自由基(CH_3^{\cdot})、一氧化氮(NO^{\cdot})等。特别值得一提的是 NO^{\cdot} , 它是一种气体自由基,本身是一种弱氧化剂,与 $O_2^{\cdot -}$ 反应后生成过氧亚硝基阴离子($ONOO^{\cdot -}$),虽不是自由基,却在偏酸条件下极易自发分解生成 NO_2^{\cdot} 和 OH^{\cdot} ,具有很强的氧化能力而产生损伤效应。

自由基的化学性质极为活泼,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。

(二) 自由基的代谢

氧分子属于双自由基,因其两个外层电子轨道中的每一个轨道都带有一个未配对电子,但两者自旋方向相同。氧分子与还原剂反应即得到两个电子,形成自旋方向相反的电子对。氧分子还原能力有限,反应活性也较低,所以氧在基态情况下是一种相对较弱的氧化剂。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 $O_2^{\cdot -}$,再接受一个电子生成 H_2O_2 ,或再接受一个电子生成 OH^{\cdot} ,活性氧生成的反应式为:



另外,在血红蛋白、肌红蛋白、儿茶酚胺及黄嘌呤氧化酶等氧化过程中也可生成 $O_2^{\cdot -}$ 。 $O_2^{\cdot -}$ 可在 Fe^{2+} 或 Cu^{2+} 的催化下与 H_2O_2 反应生成 OH^{\cdot} ,这种由金属离子催化的反应称为 Fenton 反应。生理情况下,体内两大抗氧化防御系统(酶性抗氧化剂和非酶性抗氧化剂)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,由于活性氧产生过多或抗氧化酶类活性下降,则可引发氧化应激(oxidative stress)反应损伤细胞,进而使细胞死亡。

(三) 缺血-再灌注导致自由基生成增多的机制

1. 黄嘌呤氧化酶形成增多 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;另一方面因氧分压降低,ATP依次降解为ADP、AMP和次黄嘌呤,以致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更为活跃的 $OH\cdot$ 。因此,再灌注时组织内 O_2^- 、 $OH\cdot$ 、 H_2O_2 等自由基及活性氧大量增加(图 12-1)。

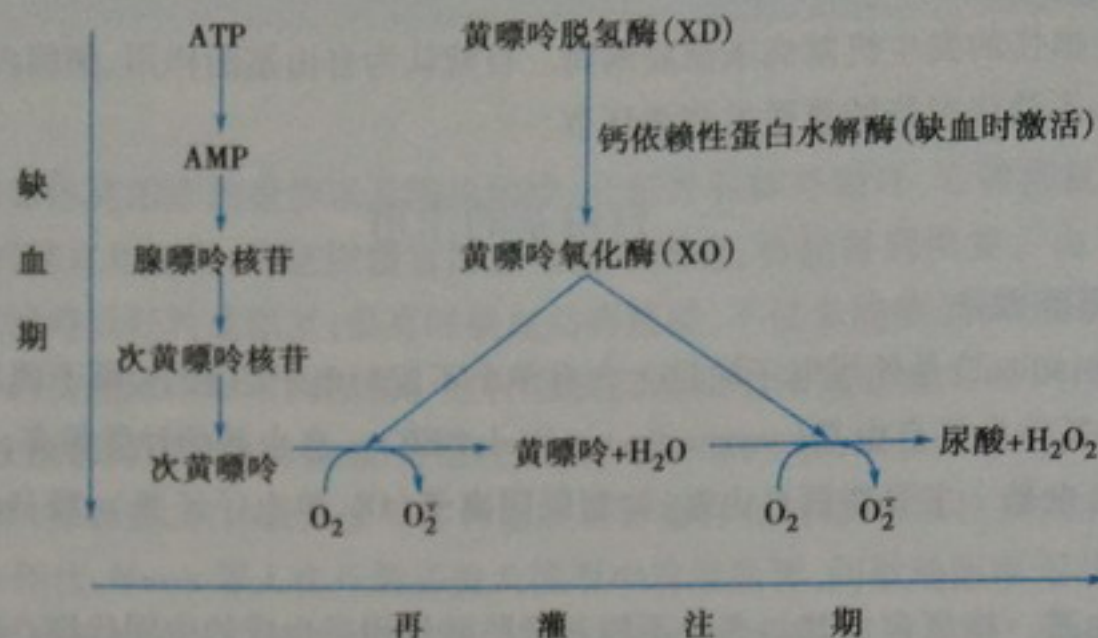
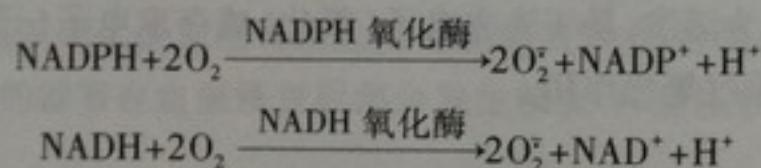


图 12-1 黄嘌呤氧化酶在自由基生成增多中的作用

有研究报道,人、猪及兔体内的黄嘌呤氧化酶含量较低,再灌注期间不足以引起大量活性氧的生成,表明缺血-再灌注时还有其他途径参与自由基的生成。

2. 中性粒细胞聚集及激活 中性粒细胞(neutrophils)在吞噬活动时耗氧量显著增加,所摄入的氧绝大部分经细胞内 NADPH 氧化酶和 NADH 氧化酶的催化,接受电子形成氧自由基,用以杀灭病原微生物。



如果氧自由基生成过多、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细胞。缺血-再灌注时,由黄嘌呤氧化酶的作用所产生的自由基起着原发的、主要的作用,这些自由基作用于细胞膜后产生的物质如白三烯(LT)以及补系统激活产生的 C_3 片段等,具有很强的趋化活性,可吸引大量中性粒细胞聚集并激活。尤其再灌注期间组织重新获得 O_2 ,激活的中性粒细胞耗氧量显著增加,产生大量氧自由基,即呼吸爆发(respiratory burst)或氧爆发(oxygen burst),而进一步造成组织细胞的损伤。

3. 线粒体膜损伤 线粒体是细胞氧化磷酸化反应的主要场所。缺氧时细胞内氧分压降低及 ATP 生成减少, Ca^{2+} 进入线粒体增多,线粒体氧化磷酸化功能障碍,细胞色素氧化酶系统功能失调,电子传递链受损,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,而经 4 价还原形成的水减少。此外, Ca^{2+} 进入线粒体内可使锰-超氧化物歧化酶(Mn-SOD)减少,对自由基的清除能力降低,进而使自由基水平升高。

4. 儿茶酚胺自氧化增加 在各种应激包括缺氧的条件下,交感-肾上腺髓质系统可分泌大量的儿茶酚胺,具有重要的代偿调节作用。但过多的儿茶酚胺,尤其是它的氧化产物,往往成为对机体作用的有害因素。实验证明,大量的异丙肾上腺素、去甲肾上腺素、肾上腺素均能引起组织细胞损伤。已证明,造成细胞损害的是儿茶酚胺的氧化产物,而非儿茶酚胺本身。因为儿茶酚胺的氧化能产生具有细胞毒性的氧自由基,如肾上腺素代谢产生肾上腺素红的过程中有 O_2^- 产生。

(四) 自由基引起缺血-再灌注损伤的机制

自由基性质极为活泼,一旦形成,即可经其中间代谢产物不断生成新的自由基,形成连锁反应。自由基可与各种细胞成分,如膜磷脂、蛋白质、核酸等发生反应,造成细胞结构损伤和功能代谢障碍(图 12-2)。

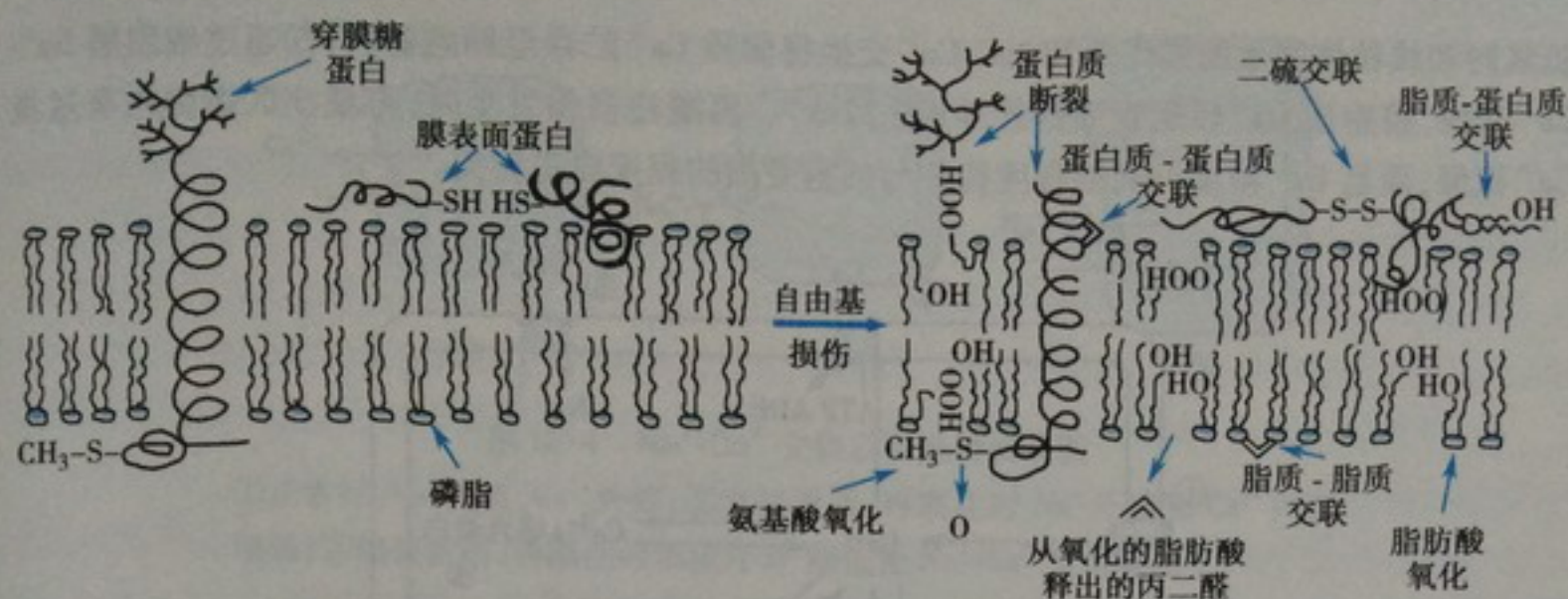


图 12-2 自由基对生物膜的损伤作用

1. 膜脂质过氧化增强 膜脂质微环境的稳定是保证膜结构完整和膜蛋白功能正常的基本条件,而膜损伤是自由基损伤细胞的早期表现。自由基同膜脂质不饱和脂肪酸作用引发脂质过氧化(lipid peroxidation)反应,使膜结构受损、功能障碍。表现为:

(1) 破坏膜的正常结构:脂质过氧化使膜不饱和脂肪酸减少,以致不饱和脂肪酸/蛋白质的比例失调;细胞膜及细胞器膜如线粒体、溶酶体等液态性、流动性降低及通透性升高,可使细胞外 Ca^{2+} 内流增加。

(2) 促进自由基及其他生物活性物质的生成:膜脂质过氧化可激活磷脂酶 C 和磷脂酶 D,进一步分解膜磷脂,催化花生四烯酸代谢反应;在增加自由基生成和增强脂质过氧化的同时,形成多种生物活性物质如前列腺素、血栓素 A_2 (TXA_2)、LT 等,促进再灌注损伤。

(3) 改变血管的正常功能: $\text{OH}\cdot$ 可促进白细胞黏附到血管壁,生成趋化因子和白细胞激活因子; $\text{O}_2\cdot^-$ 可灭活一氧化氮,影响血管舒缩反应;自由基可促进组织因子的生成和释放,加重 DIC。

(4) 减少 ATP 生成:线粒体膜脂质过氧化导致线粒体功能抑制,ATP 生成减少,细胞能量代谢障碍加重。

2. 蛋白质功能抑制 自由基对细胞蛋白质功能的抑制包括直接和间接两方面。

(1) 直接抑制作用:在自由基作用下,细胞结构蛋白和酶的巯基氧化形成二硫键;氨基酸残基氧化,胞质及膜蛋白和某些酶交联形成二聚体或更大的聚合物,直接损伤蛋白质的功能。例如,膜离子通道蛋白的抑制与膜磷脂微环境的改变共同导致跨膜离子梯度异常;肌纤维蛋白的损伤引起心肌收缩力减弱;肌浆网钙转运蛋白的受损可导致钙调节功能异常。

(2) 间接抑制作用:脂质过氧化可使膜脂质发生交联、聚合,从而间接抑制钙泵、钠泵及 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换系统等的功能,导致胞质 Na^+ 、 Ca^{2+} 浓度升高,造成细胞肿胀、 Ca^{2+} 超载;另外,脂质过氧化可抑制膜受体、G 蛋白与效应器的偶联,引起细胞信号转导功能障碍。

3. 核酸及染色体破坏 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 $\text{OH}\cdot$ 所致,因 $\text{OH}\cdot$ 易与脱氧核糖核酸及碱基反应并使其结构改变。

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。故自由基是缺血-再灌注损伤极为重要的发病环节。

二、钙超载的作用

钙超载(calcium overload)系指各种原因引起的细胞内钙含量异常增多并导致细胞结构损伤和功能代谢障碍的现象,严重时可造成细胞死亡。正常条件下,细胞外钙浓度高出细胞内约万倍,这种细胞内外的钙浓度差的维持是由于:①细胞膜对 Ca^{2+} 的低通透性;②钙与特殊配基形成可逆性复合物;③细胞膜钙泵(Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶)逆电化学梯度 Ca^{2+} 主动转运至细胞外;④通过

肌浆网和线粒体膜上的 Ca^{2+} 泵和 Na^{+} - Ca^{2+} 交换将胞质 Ca^{2+} 贮存至细胞器内;⑤通过细胞膜 Na^{+} - Ca^{2+} 交换,将胞质 Ca^{2+} 转运到细胞外等(图 12-3)。再灌注损伤发生时,再灌注区细胞内有过量 Ca^{2+} 积聚,而且 Ca^{2+} 浓度升高的程度往往与细胞受损的程度成正相关。

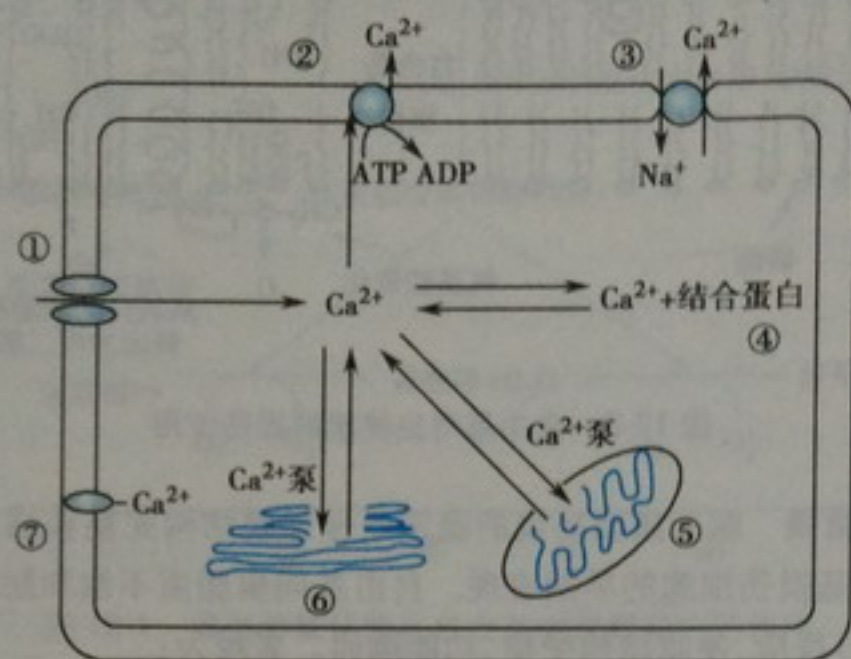


图 12-3 细胞 Ca^{2+} 转运模式图

①电压依赖性钙通道;②细胞膜钙通道;③ $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换;④胞质结合钙;⑤线粒体;⑥肌浆网;⑦细胞膜结合钙

(一) 缺血-再灌注导致钙超载的机制

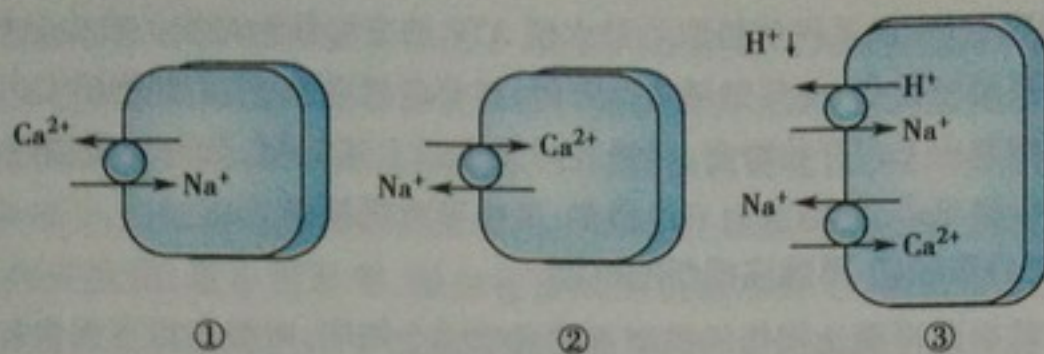
实验研究表明,细胞内钙超载主要发生在再灌注期,且主要原因是钙内流增加,而不是钙外流减少。再灌注时钙超载的发生机制目前尚未完全清楚,可能与下列因素有关。

1. Na^{+} - Ca^{2+} 交换异常 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白($\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ protein)是心肌细胞膜钙转运蛋白之一,在跨膜 Na^{+} 、 Ca^{2+} 梯度和膜电位驱动下对细胞内外 Na^{+} 、 Ca^{2+} 进行双向转运,交换比例为 3 Na^{+} :1 Ca^{2+} 。生理条件下, $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白以正向转运的方式将细胞内 Ca^{2+} 转移至细胞外,与肌浆网和细胞膜钙泵共同维持细胞静息状态时的低钙浓度。病理条件下,如细胞内 Na^{+} 明显升高或膜正电位等, $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白则以反向转运的方式将细胞内 Na^{+} 排出,细胞外 Ca^{2+} 进入细胞。现已证实, $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白的反向运转增强是导致缺血再灌注时 Ca^{2+} 超载的主要途径。

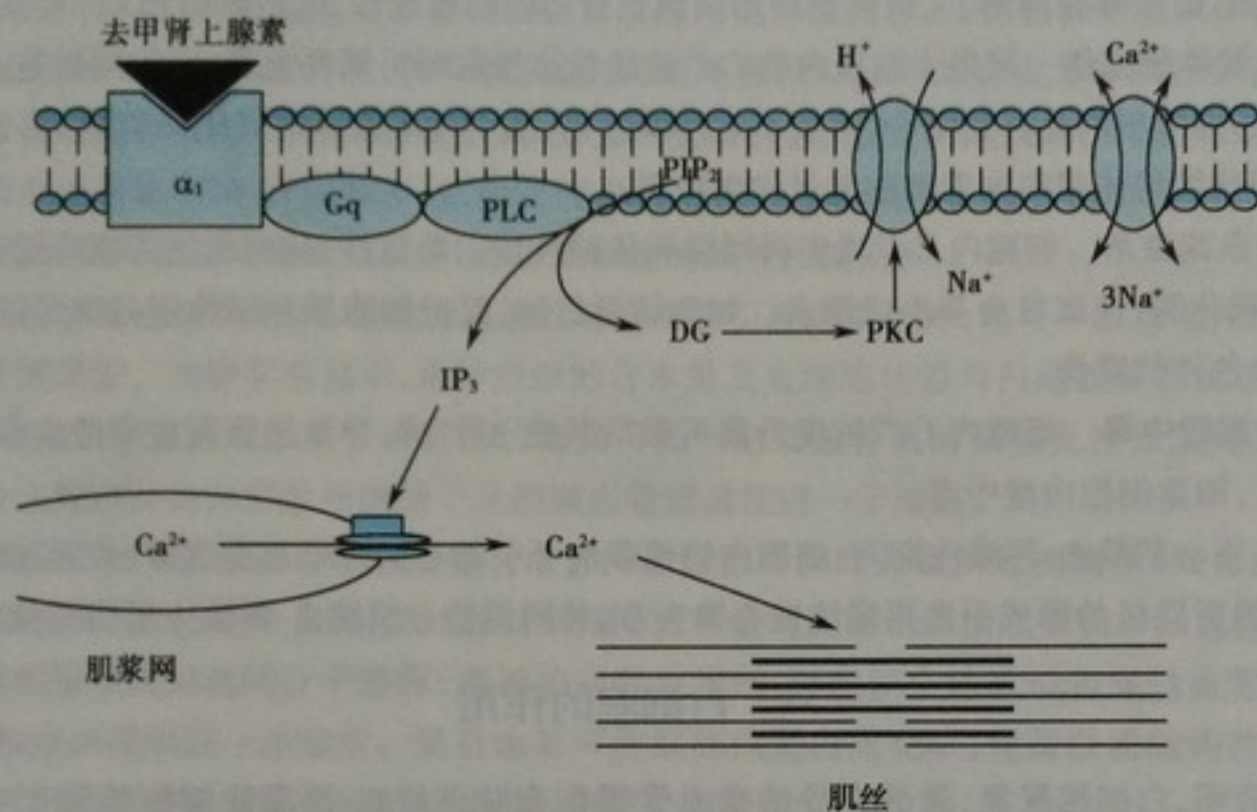
(1) 直接激活——细胞内高 Na^{+} 的作用:缺血时 ATP 生成减少,导致钠泵活性降低,细胞内 Na^{+} 含量明显升高。再灌注时缺血细胞重新获得氧及营养物质供应,细胞内高 Na^{+} 除激活钠泵外,还迅速激活 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白,以反向转运的方式加速 Na^{+} 向细胞外转运,同时将大量 Ca^{2+} 运入胞质,从而导致细胞内 Ca^{2+} 浓度增加引起细胞损伤。

(2) 间接激活——细胞内高 H^{+} 的作用:缺血时,由于无氧代谢增强使 H^{+} 生成增多,组织间液和细胞内酸中毒,pH 降低。再灌注时,组织间液 H^{+} 浓度迅速下降,而细胞内 H^{+} 浓度仍然很高,细胞内外形成显著的 pH 梯度差,由此激活细胞膜的 H^{+} - Na^{+} 交换蛋白,促进细胞内 H^{+} 排出,细胞外 Na^{+} 内流,细胞内 Na^{+} 增加。再灌注后,由于恢复了能量供应和 pH 值,从而又促进 Na^{+} - Ca^{2+} 交换,引起胞外 Ca^{2+} 大量内流,加重细胞内钙超载(图 12-4)。

2. 蛋白激酶 C(PKC)激活 组织缺血、再灌注时,内源性儿茶酚胺释放增加,一方面作用于 α_1 肾上腺素能受体,激活 G 蛋白-磷脂酶 C(PLC)介导的细胞信号转导通路,促进磷脂酰肌醇(PIP_2)分解,生成三磷酸肌醇(IP_3)和甘油二酯(DG)。其中 IP_3 促进肌浆网释放 Ca^{2+} ;DG 经激活 PKC 促进 H^{+} - Na^{+} 交换,进而增加 Na^{+} - Ca^{2+} 交换,促进胞外 Ca^{2+} 内流,共同使胞质 Ca^{2+} 浓度升高(图 12-5)。另一方面儿茶酚胺作用于 β 肾上腺素能受体,通过激活腺苷酸环化酶增加 L 型钙通道的开放,从而促进胞外 Ca^{2+} 内流,进一步加重细胞内钙超载。

图 12-4 Na^+ - Ca^{2+} 交换反向运转模式图

- ①正常时： Na^+ 内流， Ca^{2+} 外排；②直接激活：再灌注时 Na^+ 外排和 Ca^{2+} 内流增强；③间接激活：再灌注时细胞外 H^+ 降低使 Na^+ - Ca^{2+} 交换增强

图 12-5 蛋白激酶 C 对 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白的激活

3. 生物膜损伤 细胞膜和细胞内膜性结构是维持细胞内、外以及细胞内各间区离子平衡的重要结构。生物膜损伤可使其通透性增强，细胞外 Ca^{2+} 顺浓度差进入细胞，或使细胞内 Ca^{2+} 分布异常，加重细胞功能紊乱与结构破坏。

(1) 细胞膜损伤：正常情况下，细胞膜外板多糖包被 (glycocalyx) 由 Ca^{2+} 紧密连接在一起。再灌注时细胞膜损伤的机制是：①缺血造成细胞膜正常结构的破坏，使细胞膜对 Ca^{2+} 通透性增强；②再灌注时生成大量的自由基，使细胞膜的脂质过氧化，加重膜结构的破坏；③细胞内 Ca^{2+} 增加激活磷脂酶，使膜磷脂降解，进一步增加细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性，共同促使胞质 Ca^{2+} 浓度升高。

(2) 线粒体膜损伤：正常时线粒体内 Ca^{2+} 含量为胞质的 500 倍，因此将线粒体称之为细胞的“钙库”。缺血-再灌注时，线粒体膜损伤的机制是：①由于细胞膜损伤，膜功能障碍， Ca^{2+} 内流增多，大量钙盐沉积于线粒体，可造成呼吸链中断、氧化磷酸化障碍；②再灌注使线粒体渗透性转导孔 (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) 开放，既可使线粒体呼吸功能抑制，又可导致细胞色素 C (Cyt C) 释放及凋亡蛋白酶激活，启动细胞凋亡途径；③自由基的损伤及膜磷脂的降解可使线粒体膜受损，抑制氧化磷酸化，使 ATP 生成进一步减少，又加重膜损伤。

(3) 溶酶体膜损伤：溶酶体含有多种水解酶，如酸性磷酸酶、组织蛋白酶、核糖核酸酶等，一旦被释放便处于激活状态。溶酶体膜损伤的机制：①严重缺血时，溶酶体膜破裂，溶酶体内蛋白水解酶逸出引起细胞自溶；②钙超载可激活磷脂酶，分解膜磷脂，使溶酶体膜的稳定性降低，通透性增高；③溶酶体酶进入血液循环可破坏多种组织，造成广泛的细胞损伤。

(4) 肌浆网膜损伤:肌浆网钙摄取均是水解 ATP 的主动转运过程。自由基的作用及膜磷脂的降解可造成肌浆网膜损伤,使其钙泵功能障碍,对 Ca^{2+} 摄取减少,引起胞质 Ca^{2+} 浓度升高。

在缺血期间细胞内 Ca^{2+} 开始增高,再灌注时又通过上述机制,既可加重细胞 Ca^{2+} 转运障碍,又随血流运送来大量 Ca^{2+} ,使细胞内 Ca^{2+} 增多,最终导致钙超载。

(二) 钙超载导致缺血-再灌注损伤的机制

细胞内钙超载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. 细胞膜损伤 细胞内 Ca^{2+} 增加可激活磷脂酶类,促使膜磷脂降解,造成细胞膜结构受损。由于膜磷脂降解产物花生四烯酸、溶血磷脂增多,可加重细胞功能紊乱。

钙超载既是缺血-再灌注的结果,又是缺血-再灌注细胞损伤的原因。细胞内 Ca^{2+} 聚积不仅激活磷脂酶,使膜磷脂降解,又进一步增加细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性,促进膜损伤。

2. 线粒体膜损伤 聚集于胞质内的 Ca^{2+} 被线粒体摄取时可消耗大量 ATP,同时进入线粒体的 Ca^{2+} 与含磷酸根的化合物结合,形成不溶性磷酸钙,既干扰线粒体的氧化磷酸化,使 ATP 生成减少,又损伤线粒体膜而加重细胞能量代谢障碍。

3. 蛋白酶激活 细胞内 Ca^{2+} 增多可增强钙依赖性蛋白酶活性,从而促使黄嘌呤脱氢酶转变为黄嘌呤氧化酶,使氧自由基生成增多。如激活蛋白酶,促进细胞膜和结构蛋白的分解;激活核酸酶,引起染色体的损伤。

4. 加重酸中毒 细胞内 Ca^{2+} 浓度升高可激活某些 ATP 酶,导致细胞高能磷酸盐水解,释放出大量 H^+ ,加重细胞内酸中毒。

此外,在心肌缺血-再灌注期间,细胞内钙超载尚可引起心肌纤维过度收缩;并通过心肌动作电位后延迟后除极的形成引发再灌注性心律失常,共同促使心肌缺血-再灌注损伤的发生。

三、白细胞的作用

研究表明,白细胞聚集、激活介导的微血管损伤在脏器缺血-再灌注损伤的发生中起重要作用。

(一) 缺血-再灌注时白细胞增多的机制

实验研究和临床观察证明: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,心内膜中性粒细胞即增加 25%,而缺血较轻的组织白细胞聚集较少。组织缺血-再灌注时白细胞浸润增加的机制尚不十分清楚,可能是:

1. 黏附分子生成增多 黏附分子(adhesion molecule),又称细胞黏附分子,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类大分子物质的总称(如整合素、选择素、细胞间黏附分子、血管细胞黏附分子等),在维持细胞结构完整和细胞信号转导中起重要作用。缺血和再灌注时中性粒细胞和血管内皮细胞的多种黏附分子表达增强,引起中性粒细胞与受损血管内皮细胞之间的广泛黏附、聚集。临床观察发现,体外循环手术后,患者血管内皮细胞选择素、细胞间黏附分子的表达增强;经皮腔内冠脉血管成形术患者再灌注后中性粒细胞整合素的表达增加,并与球囊扩张持续时间呈明显正相关。

2. 趋化因子生成增多 组织损伤时,细胞膜磷脂降解,花生四烯酸代谢产物如 LT 、血小板活化因子(PAF)、补体及激肽等增多,具有很强的趋化作用,因而能吸引大量白细胞进入组织或黏附于血管内皮。同时,中性粒细胞与血管内皮细胞本身也可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。

(二) 白细胞介导缺血-再灌注损伤的机制

1. 微血管损伤 缺血-再灌注时,激活的白细胞释放自由基和溶酶体酶,可损伤内皮细胞,促进细胞的损伤。激活的中性粒细胞与血管内皮细胞之间的相互作用,是造成微血管损伤的决定因素。

(1) 微血管血液流变学改变:正常情况下,血管内皮细胞与血液中流动的中性粒细胞的相互排斥作用,是保证微血管血液灌流的重要条件。实验表明,白细胞的流变学和形态学特点与微血管血流阻塞有密切关系,其机制主要包括:①与红细胞相比,白细胞体积大,变形能力弱;②在黏附分子参与下,白细胞容易黏附在血管内皮细胞上,而且不易分离,极易嵌顿、堵塞微循环血管;③加之内皮损伤、血小板黏附、微血栓形成和组织水肿等,更易形成无复流现象(no-reflow phenomenon)。缺血-再灌注时中性粒细胞激活及其致炎细胞因子的释放是引起无复流现象的病理生理学基础。

(2) 微血管口径的改变:再灌注时,血管内皮细胞肿胀,可导致管腔狭窄,使血流灌流减少,其机制主要包括:①缩血管物质增多:激活的中性粒细胞和血管内皮细胞可释放大量缩血管物质,如内皮素、 TXA_2 、血管紧张素Ⅱ等使微血管收缩而使口径缩小;②扩血管物质减少:由于血管内皮细胞受损,以致扩血管物质,如一氧化氮、前列环素(PGI_2)等的合成与释放减少,导致微血管舒张障碍而使口径变小;③微血栓形成:血管内皮细胞受损使 PGI_2 生成减少,而儿茶酚胺等因素可刺激血小板使 TXA_2 合成增多,从而促使血栓形成和血管堵塞。血管内皮细胞肿胀使微血管受压,也可促进无复流现象的发生,并加重细胞的缺血性损伤。

(3) 微血管通透性增高:微血管通透性增高既能引发组织水肿,又可导致血液浓缩,有助于形成无复流现象。动物实验显示,水肿组织的含水量及血细胞比容与白细胞密度成正相关。由此表明,缺血及再灌注时微血管通透性的增高可能与白细胞释放的某些炎性介质有关,而中性粒细胞自血管内游出并释放细胞因子又使微血管通透性进一步增高。

2. 细胞损伤 激活的中性粒细胞与血管内皮细胞可释放大量的致炎物质,如自由基、蛋白酶、溶酶体酶等,不但改变了自身的结构和功能,而且造成周围组织细胞损伤。如血管内皮细胞和中性粒细胞表面的黏附分子暴露,两者的亲和力增强,可促使中性粒细胞穿过血管壁趋化游走,使白细胞的浸润进一步加重。氧自由基可使细胞内蛋白质交联,使蛋白质结构改变并丧失活性;还可引起核酸碱基改变或DNA断裂,使整个细胞丧失功能。

综上所述,缺血-再灌注损伤发生的基本机制,主要是自由基、细胞内钙超载及白细胞的共同作用,其中细胞内钙超载是细胞不可逆性损伤的共同通路;而细胞膜损伤则是不同机制相互作用引起的共同的病理改变。在缺血-再灌注损伤机制的各种学说中,均与自由基的作用有关,因此大量自由基生成即使不是再灌注损伤的唯一发病因素,至少也是十分重要的发病环节。中性粒细胞与血管内皮细胞之间的相互作用,在缺血-再灌注损伤的发生发展中的作用越来越受到关注。

第三节 缺血-再灌注损伤时器官的功能、代谢变化

缺血-再灌注损伤表现为再灌注组织器官的代谢紊乱、功能障碍及结构损伤等变化。损伤的程度因缺血程度、再灌注时的条件及组织器官的不同而异。研究发现,机体内许多器官如心、脑、肾、肝、肺、胃肠、肢体和皮肤都可发生缺血-再灌注损伤,其中对心脏的再灌注损伤研究最多。

一、心肌缺血-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,其功能、代谢和结构均发生明显变化。

(一) 心功能变化

1. 心肌舒缩功能降低 表现为静止张力(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(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(VP-

SP)降低以及左心室内压上升与下降的最大速率($\pm dp/dt_{\max}$)降低。这种缺血心肌在恢复血液灌注后一段时间内出现可逆性舒缩功能降低的现象,称之为心肌顿抑(myocardial stunning)。其与心肌梗死引起的收缩功能异常不同,此时心肌并未发生坏死,其损伤仍处于可逆阶段(形态改变以肿胀为主),经过数天或数周的抗损伤或修复后收缩及舒张功能最终可以完全恢复正常。目前认为,心肌顿抑是心肌缺血-再灌注损伤的表现形式之一,自由基爆发性生成和细胞内钙超载是心肌顿抑的主要发生机制(图 12-6)。

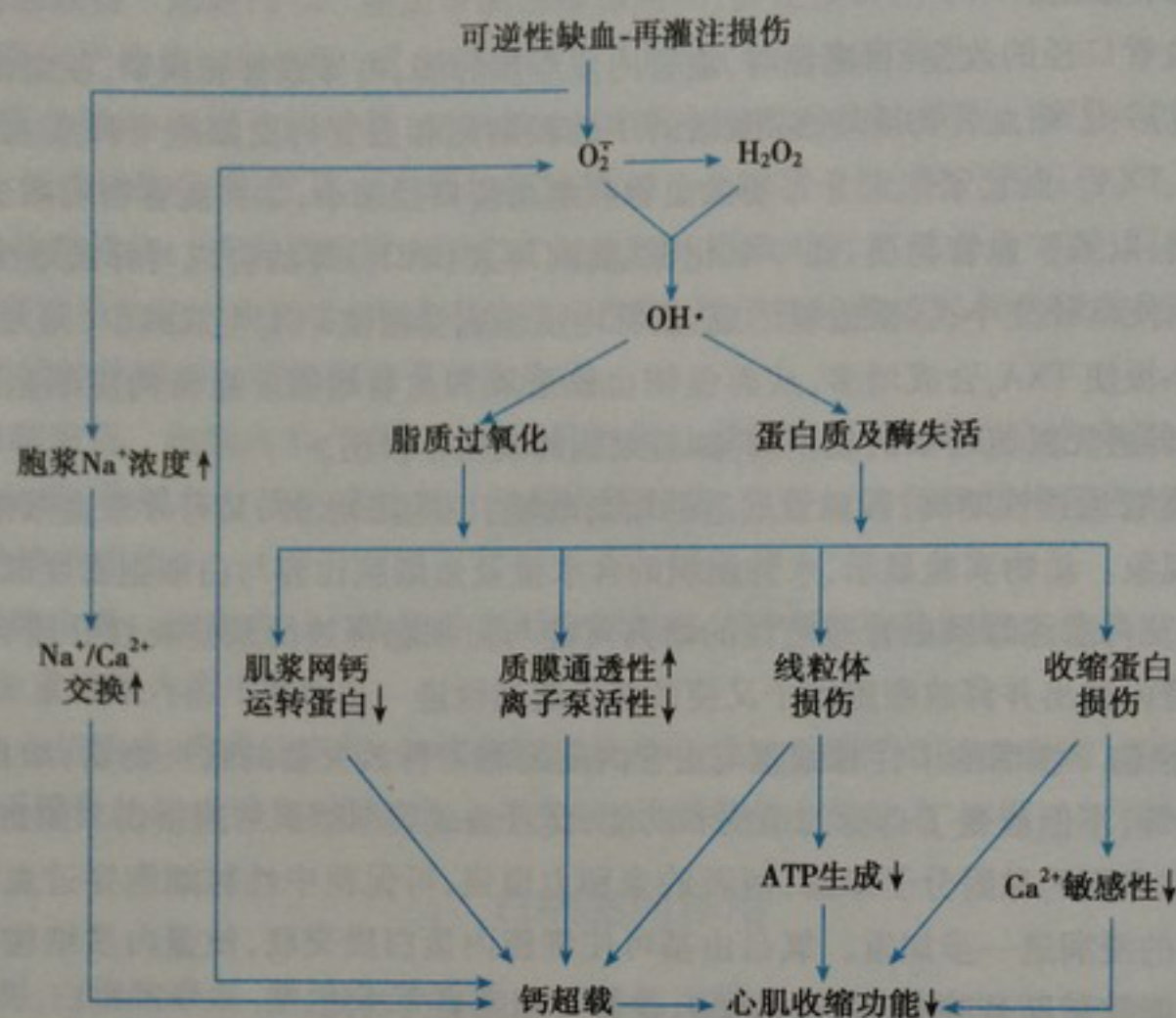


图 12-6 心肌顿抑的发生机制

2. 再灌注性心律失常 缺血心肌再灌注过程中出现的心律失常,称为再灌注性心律失常(reperfusion arrhythmia)。其特点表现为:①再灌区功能上可恢复的心肌细胞越多,心律失常的发生率越高。②缺血心肌数量多、缺血程度重、再灌注速度快,心律失常的发生率就高。③心律失常以室性心律失常居多,如室性心动过速和心室纤颤等。其发生的可能机制:

(1) 再灌注心肌之间动作电位时程的不均一性:实验研究发现,再灌注的最初 30 秒,心肌动作电位迅速恢复,但缺血区心肌与正常区心肌动作电位的恢复有明显不同,即使是缺血细胞,动作电位的恢复也不相同。有的幅度高,持续时间长;有的幅度低,持续时间短。再灌注心肌之间动作电位时程的不均一性增强了心肌兴奋折返,可能是导致心律失常的主要原因。

(2) 钙超载:研究证实,再灌注时细胞内高 Na⁺激活 Na⁺/Ca²⁺交换蛋白进行反向转运,使动作电位平台期进入细胞内的 Ca²⁺增加,出现一个过性内向电流,在心肌动作电位后形成短暂除极,即延迟后除极,可造成传导减慢,触发多种心律失常。

(3) 自由基增多:近年研究证明,再灌注性心律失常与自由基密切相关,其作用机制为:①导致心肌细胞损伤、ATP 生成减少、ATP 敏感性钾离子通道(ATP-sensitive K⁺ channels, AIP)激活等心肌电生理特性的改变,促进心律失常的发生;②再灌注时被冲出的儿茶酚胺刺激 α 受体,可提高心肌细胞的自律性;③再灌注时积聚在细胞外的 K⁺、乳酸等代谢产物被冲走,也可暂时性影响心肌的电生理特性,而促使心律失常的发生。

(4) 纤颤阈降低:近年来研究证明,再灌注可使纤颤阈降低,易致严重心律失常。由于 L-精氨酸可明显减少再灌注性心律失常的发生,故认为再灌注性心律失常可能与体内一氧化氮水平

下降有关系。

(二) 心肌能量代谢变化

缺血时,心肌 ATP、磷酸肌酸含量迅速降低,尤以磷酸肌酸明显。由于 ATP 降解,使 ADP 和 AMP 含量升高。而腺苷酸进一步降解为核苷类(腺苷、肌苷)及碱基(次黄嘌呤等),心肌中这些非磷酸化嘌呤物质可增加百倍,若进入血液循环,局部 ADP、AMP 则迅速下降。如缺血损伤较轻,心肌获得 O_2 和代谢底物供应后,心肌高能磷酸化合物含量可较快恢复正常。若缺血损伤重,再灌注后心肌高能磷酸化合物含量不仅不回升,反而可能进一步降低。这是因为再灌注时自由基和钙超载等对线粒体的损伤使心肌能量合成减少;加之再灌注血流的冲洗,核苷类物质含量下降,以致合成高能磷酸化合物的底物不足。

(三) 心肌结构变化

再灌注损伤心肌的结构变化与单纯缺血心肌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,损伤迅速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),表明再灌注引起了快速的结构破坏过程,既破坏膜磷脂,也破坏蛋白质大分子及肌原纤维。当然,再灌注还可造成不可逆性损伤,出现心肌出血、坏死。

二、脑缺血-再灌注损伤的变化

脑是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。

(一) 脑能量代谢的改变

脑缺血后,ATP、磷酸肌酸、葡萄糖、糖原等均在短时间内减少,乳酸在短时间内明显增加。脑是一个富含磷脂的器官,再灌注后 cAMP 含量上升可激活磷脂酶,使膜结构中磷脂降解,游离脂肪酸生成增多,以花生四烯酸和硬脂酸为著。再灌注后,缺血时脑组织中含量已升高的 cAMP 含量进一步增加,而 cGMP 含量则进一步下降。再灌注生成的大量自由基一方面可直接同膜中不饱和脂肪酸发生反应;另一方面还可同游离脂肪酸反应,生成大量的脂质过氧化物,提示再灌注时脑发生了较强的脂质过氧化反应。

(二) 脑组织形态学的改变

脑组织形态学最明显的改变是脑水肿和脑细胞坏死。其发生是由于缺血-再灌注时大量脂质过氧化物在脑组织中生成,使脑细胞膜结构破坏和钠泵功能障碍的结果。而线粒体及内质网应激则是细胞损伤的重要靶点,其发生机制的研究也备受关注。近年的研究证实,缺血、缺氧、再灌注除导致神经元坏死、凋亡(apoptosis)外,还可引起一种以细胞肿胀、体积增大、胞质空泡化、内质网扩张、线粒体肿胀、嵴破坏及消失为主要特点的死亡方式,即胀亡(oncosis)。

(三) 缺血-再灌注引起脑损伤的机制

1. 兴奋性氨基酸毒作用 兴奋性氨基酸系指中枢神经系统中兴奋性突触的主要神经递质,主要包括谷氨酸和天门冬氨酸。实验研究证明,脑缺血-再灌注损伤时,脑组织内神经递质性氨基酸代谢发生明显改变,主要机制为:①缺血-再灌注时,突触前谷氨酸等释放增多和(或)再摄取减少,导致突触后兴奋性氨基酸受体的过度刺激;②谷氨酸与其受体 α -氨基-3-羟基-甲基噁丙酸(AMPA)结合,可使钠和水内流,导致神经元急性肿胀;③当谷氨酸与其另一种受体 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)结合时,可促使细胞外 Ca^{2+} 大量内流,导致细胞内钙超载。

2. 自由基的作用 再灌注后,由于供氧得到改善,提供了生成自由基的原料,而血液中清除自由基的物质尚未生成,致使自由基呈爆发性增加。自由基与细胞膜上的酶、受体及其他成分结合,影响细胞膜的结构、功能和抗原特异性,加之不饱和脂肪酸的过氧化产物丙二醛可使细胞膜通透性增加,导致细胞进一步损伤,加重脑水肿、颅高压。

3. 钙超载的作用 钙超载激活多种蛋白酶可降解细胞骨架;磷脂酶可产生氧自由基,激活一氧化氮合酶促进一氧化氮生成,造成细胞膜和线粒体损伤,最终导致细胞破坏。

可见,兴奋性氨基酸、自由基以及钙超载是缺血-再灌注所致脑损伤的共同机制。近年提出的“神经-血管单位(neurovascular unit)”概念,为脑缺血-再灌注损伤及其适应机制的研究拓展了新的领域。

三、其他器官缺血-再灌注损伤的变化

(一) 肺缺血-再灌注损伤的变化

肺缺血-再灌注期间,光镜下可见:肺不张伴不同程度肺气肿,肺间质增宽、水肿,炎症细胞浸润,肺泡内较多红细胞渗出。电镜下观察到:肺内毛细血管内皮细胞肿胀,核染色质聚集并靠核膜周边分布,胞核固缩倾向,核间隙增大;Ⅰ型肺泡上皮细胞内吞饮小泡较少;Ⅱ型肺泡上皮细胞表面微绒毛减少,线粒体肿胀,板层小体稀少,出现较多空泡;肺泡隔水肿,肺泡隔及毛细血管内炎症细胞附壁,以中性粒细胞为主,其与黄嘌呤氧化酶产生的氧自由基,是引起肺缺血-再灌注损伤的主要介质;而内皮细胞收缩机制的激活,是肺微血管通透性增加的最后共同通路。

(二) 肝缺血-再灌注损伤的变化

肝移植和阻断血管的肝脏切除术等,可发生肝缺血-再灌注损伤。此时,血清丙氨酸氨基转移酶(谷丙转氨酶)、天冬氨酸氨基转移酶(谷草转氨酶)及乳酸脱氢酶活性明显增高,表明肝功能严重受损。再灌注时肝组织损伤较单纯缺血明显加重,主要表现为:光镜下,肝细胞肿胀、脂肪变性、空泡变性及点状坏死。电镜下,线粒体高度肿胀、变形、嵴减少、排列紊乱,甚至崩解、空泡形成等;内质网明显扩张;毛细胆管内微绒毛稀少等。

(三) 肾缺血-再灌注损伤的变化

肾缺血-再灌注时,血清肌酐浓度明显增高,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,表现为线粒体高度肿胀、变形、嵴减少,排列紊乱,甚至崩解,空泡形成等,再灌注激活TNF转录因子,TNF和受体结合可激活NF- κ B,后者上调TNF和其他致炎因子表达,形成炎症反应正反馈。由于TNF能诱导肾细胞凋亡,引起肾小球纤维蛋白沉积、细胞浸润和血管收缩,导致肾小球滤过率降低。

(四) 肠缺血-再灌注损伤的变化

肠套叠、血管外科手术和失液性休克等,可伴有胃肠道缺血-再灌注损伤,其特征为黏膜损伤和屏障功能障碍,表现为广泛上皮与绒毛分离,上皮坏死,大量中性粒细胞浸润,固有层破损,出血及溃疡形成。小肠缺血时,液体通过毛细血管滤出而形成间质水肿;缺血后再灌注时,肠壁毛细血管通透性更加升高,肠黏膜损伤加重,并出现广泛上皮和绒毛分离,上皮坏死,肠壁出血及溃疡形成。

第四节 缺血-再灌注损伤防治的病理生理基础

缺血-再灌注损伤的发生机制目前尚不十分清楚,故再灌注损伤的防治尚处于实验研究和临床实验观察阶段。目前认为,缺血-再灌注损伤的防治应从以下几个方面着手。

一、尽早恢复血流与控制再灌注条件

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,减轻缺血性损伤,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可使细胞膜蛋白磷酸化,有利于细胞膜功能恢复,避免严重的再灌注损伤。低压、低流灌注可避免原缺血组织中氧和液体量急剧增高而产生大量自由基及引起组织水肿;适当低温灌注有助于降低缺血组织代

谢率,减少耗氧量和代谢产物的堆积;低钙液灌注可减轻因钙超载所致的细胞损伤;低钠液灌注有利于细胞肿胀的减轻;高钾液灌注能减轻因再灌注引起的原缺血组织大量钾的丢失程度。

二、清除自由基与减轻钙超载

自由基清除剂主要有 SOD、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)及铜蓝蛋白(ceruloplasmin)等。哺乳类细胞含有两种 SOD,即胞质和血浆中的铜(Cu)/锌(Zn)-SOD 和线粒体中的 Mn-SOD。SOD 在各种组织中的活性可有较大差异,以肝、肾、脾等脏器中含量较高。其主要功能是通过歧化反应清除 H_2O_2 和 $OH\cdot$ 的前身,从而保护细胞免受毒性氧自由基的损伤。实验证明,黄嘌呤氧化酶抑制剂——别嘌呤及 $OH\cdot$ 清除剂——二甲基亚砜(DMSO)等物质,也可减少自由基的生成和加快自由基的清除,而显著降低缺血-再灌注中的组织细胞损伤。

以往实验证明:在再灌注前或再灌注即刻使用钙通道阻滞剂,可减轻损伤时细胞内钙超载和维持细胞的钙稳态。近年来研究表明,应用 Na^+-H^+ 交换蛋白及 Na^+-Ca^{2+} 交换蛋白抑制剂可以更有效地防止钙超载的发生。

三、细胞保护剂与细胞抑制剂的应用

有学者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,收到了良好的效果,如牛磺酸、金属硫蛋白等,具有抗脂质过氧化、调节 Ca^{2+} 及溶酶体膜的作用。然而,采用非甾体抗炎药物、脂氧化酶和环氧化酶抑制剂、前列环素及抑制中性粒细胞黏附的单克隆抗体均具有减轻缺血-再灌注损伤的作用。

四、缺血预适应与缺血后适应的应用

(一) 缺血预适应的应用

缺血预适应是缺血前反复、多次的短期缺血使机体组织器官对随后更长时间缺血再灌注损伤产生明显保护作用的一种适应性反应。其保护机制主要包括:①蛋白激酶 C(PKC)激活,通过调节多种蛋白质的磷酸化参与预适应的早期保护作用,还可激活转录因子启动基因转录和蛋白质合成,参与预适应的延迟保护效应;②磷脂酰肌醇-3 激酶(PI-3K)/Akt 的激活,通过抑制细胞凋亡而发挥保护作用;③内源性腺苷释放增多,增强心肌对缺血的耐受性,使抗凋亡基因表达上调,可防止低氧诱导的细胞死亡。然而,由于缺血为一种不可预知的因素,因此限制了预适应在临床实践中的应用。

(二) 缺血后适应的应用

目前认为,缺血后适应(缺血后多次短暂阻塞)是一种在方法上与预适应(缺血前多次阻塞)完全不同,但效果上基本一致的细胞保护措施。缺血后适应激活机体内部抗损伤反应的机制可能包括:①PI-3K/Akt 信号通路激活,使 Akt-丝氨酸/苏氨酸双磷酸化而发挥细胞保护作用;②丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路激活,抑制再灌注所致的细胞凋亡;③通过血管壁的机械信号转导而促进缺血局部血流的恢复,并通过压力感受器调节机体器官间的血液重新分布。

将缺血预适应与缺血后适应加以比较则不难发现,两者的区别主要在于施加额外缺血的时机不同,前者不易为临床所接受,而后者则不然。由于两种截然不同的处理可得到极其相似的效果,促使人们对缺血后适应发生机制的探索产生了极大的兴趣。可见,探索缺血-再灌注损伤以及器官保护的机制,做到既保证尽早恢复缺血组织的血流,又减轻或防治再灌注损伤的发生,是缺血性疾病防治中亟待解决的重要课题。

休克是指机体在严重失血失液、感染、创伤等强烈致病因素的作用下,有效循环血量急剧减少,组织血液灌流量严重不足,引起组织细胞缺血、缺氧、各重要生命器官的功能、代谢障碍及结构损伤的病理过程。

“休克”(shock)原意为震荡或打击。自1731年法国医生 Le Dran 首次使用法语 secousse 一词描述创伤引起的危重临床状态并译成英语 shock 以来,医学界对休克的认识和研究已有200多年的历史,其间经历了四个主要发展阶段:

1. 症状描述阶段 1895年,Warren 和 Crile 从临床角度认识休克,将休克描述成“面色苍白或发绀、四肢湿冷、脉搏细速、脉压变小、尿量减少、神态淡漠和血压降低”,并称之为“休克综合征”。这些关于休克临床表现的描述十分生动具体,至今对休克的诊断仍有重要意义。

2. 急性循环衰竭的认识阶段 第一、二次世界大战期间,大量伤病员死于休克,促使医学界对休克的机制进行了较系统的研究。当时认为休克是急性外周循环衰竭所致,其关键是血管运动中枢麻痹和动脉扩张引起低血压(收缩压 $<80\text{mmHg}$),主张用肾上腺素类药物抢救。但临床实践表明,采用肾上腺素治疗后,虽然血压回升使部分患者获救,但一些患者病情反而进一步恶化。

3. 微循环学说的创立阶段 20世纪60年代,Lillehei 等通过大量的动物实验研究发现,各种不同原因引起的休克都具有一个共同的发病环节,即有效循环血量减少,组织器官血液灌流不足,因而提出了休克的微循环学说。该学说认为,休克时的微循环功能障碍是由交感-肾上腺髓质系统强烈兴奋所引起,而不是交感衰竭或麻痹;休克发生发展的关键在于血流而不是血压。根据这一学说,临床上对休克的治疗措施发生了根本性改变,一反过去大量使用肾上腺素等升压药的常规,把补充血容量提到了首位,并结合应用血管活性药,甚至血管扩张药改善微循环,较大地提高了休克救治的成功率。

4. 细胞分子水平研究阶段 20世纪80年代以来,休克的研究热点从低血容量性休克转向感染性休克,并从细胞、亚细胞和分子水平加强了对休克发病机制的研究,发现休克除了与微循环障碍有关外,还与细胞及分子的变化有关。

第一节 病因与分类

一、病 因

许多强烈的致病因子作用于机体可引起休克,常见的有:

(一) 失血和失液

1. 失血 大量失血可引起休克,称为失血性休克(hemorrhagic shock)。常见于创伤失血、胃溃疡出血、食管静脉出血、宫外孕、产后大出血和DIC等。

2. 失液 剧烈呕吐或腹泻、肠梗阻、大汗淋漓以及糖尿病时的多尿等均可导致大量的体液丢失,使有效循环血量锐减而引起休克,过去称为虚脱(collapse)。

(二) 烧伤

严重的大面积烧伤常伴有血浆的大量渗出而丢失,可造成有效循环血量减少,使组织灌流量不足引起烧伤性休克(burn shock)。其早期与低血容量和疼痛有关,晚期则常因继发感染而

发展为感染性休克。

(三) 创伤

严重的创伤可因剧烈的疼痛、大量失血和失液、组织坏死而引起休克,称为创伤性休克(traumatic shock)。

(四) 感染

细菌、病毒、真菌、立克次体等病原微生物的严重感染可引起休克,称为感染性休克(infective shock)。感染是指微生物侵入正常组织,并在体内定植和产生炎性病灶的病理过程。临床上,与感染有关的名词术语较多,如循环血液中存在活体细菌,且血培养呈阳性时称为菌血症;而由感染引起的全身炎症反应综合征,称为脓毒症(sepsis)。严重脓毒症患者,如给予足量液体复苏仍无法纠正其持续性低血压时,称为脓毒性休克(septic shock)。事实上,感染性休克与脓毒性休克或败血症休克这几个概念并没有本质区别。

(五) 过敏

某些过敏体质的人可因注射某些药物(如青霉素)、血清制剂或疫苗后,甚至进食某些食物或接触某些物品(如花粉)后,发生I型超敏反应而引起休克,称为过敏性休克(anaphylactic shock)。

(六) 心脏功能障碍

大面积急性心肌梗死、急性心肌炎、心室壁瘤破裂、严重的心律失常(房颤、室颤)等心脏病变和心包填塞、肺栓塞、张力性气胸等影响血液回流和心脏射血功能的心外阻塞性病变,均可导致心排血量急剧减少、有效循环血量严重不足而引起休克,称为心源性休克(cardiogenic shock)。

(七) 强烈的神经刺激

剧烈疼痛、高位脊髓损伤或麻醉、中枢镇静药过量可抑制交感缩血管功能,使阻力血管扩张,血管床容积增大,有效循环血量相对不足而引起休克,称为神经源性休克(neurogenic shock)。这种休克微循环灌注正常并且预后较好,常不需治疗而自愈。有人称这种状况为低血压状态(hypotensive state),并非休克。

二、分 类

引起休克的病因多而复杂,分类方法也有多种。临床上常用的分类方法有:

(一) 按病因分类

可按上述病因将休克分为失血性休克、烧伤性休克、创伤性休克、感染性休克、过敏性休克、心源性休克、神经源性休克等。这种分类方法有利于及时认识并清除病因,是目前临床上常用的分类方法。

(二) 按始动环节分类

尽管引起休克的病因各异,但大多数休克的发生都存在有效循环血量减少的共同发病环节。而机体有效循环血量的维持,是由三个因素决定的:①足够的血容量;②正常的血管舒缩功能;③正常心泵功能。各种病因均可通过这三个因素中的一个或几个,来影响有效循环血量,使微循环功能障碍导致组织灌流量减少而引起休克。因此,将血容量减少,血管床容量增加,心泵功能障碍这三个因素称为休克的三个始动环节(图13-1)。按此方法一般可将休克分为三类:

1. 低血容量性休克(hypovolemic shock) 是指机体血容量减少所引起的休克。常见病因为失血、失液、烧伤、创伤等。当大量体液丢失或血管通透性增加时,可导致血容量急剧减少,静脉回流不足,心排出量减少和血压下降。这类休克主要包括失血失液性休克、烧伤性休克和创伤性休克。低血容量性休克的典型临床表现为三低一高:即中心静脉压(central venous pressure, CVP)、心排血量(cardiac output, CO)及动脉血压降低,而外周阻力(peripheral resistance, PR)增高。

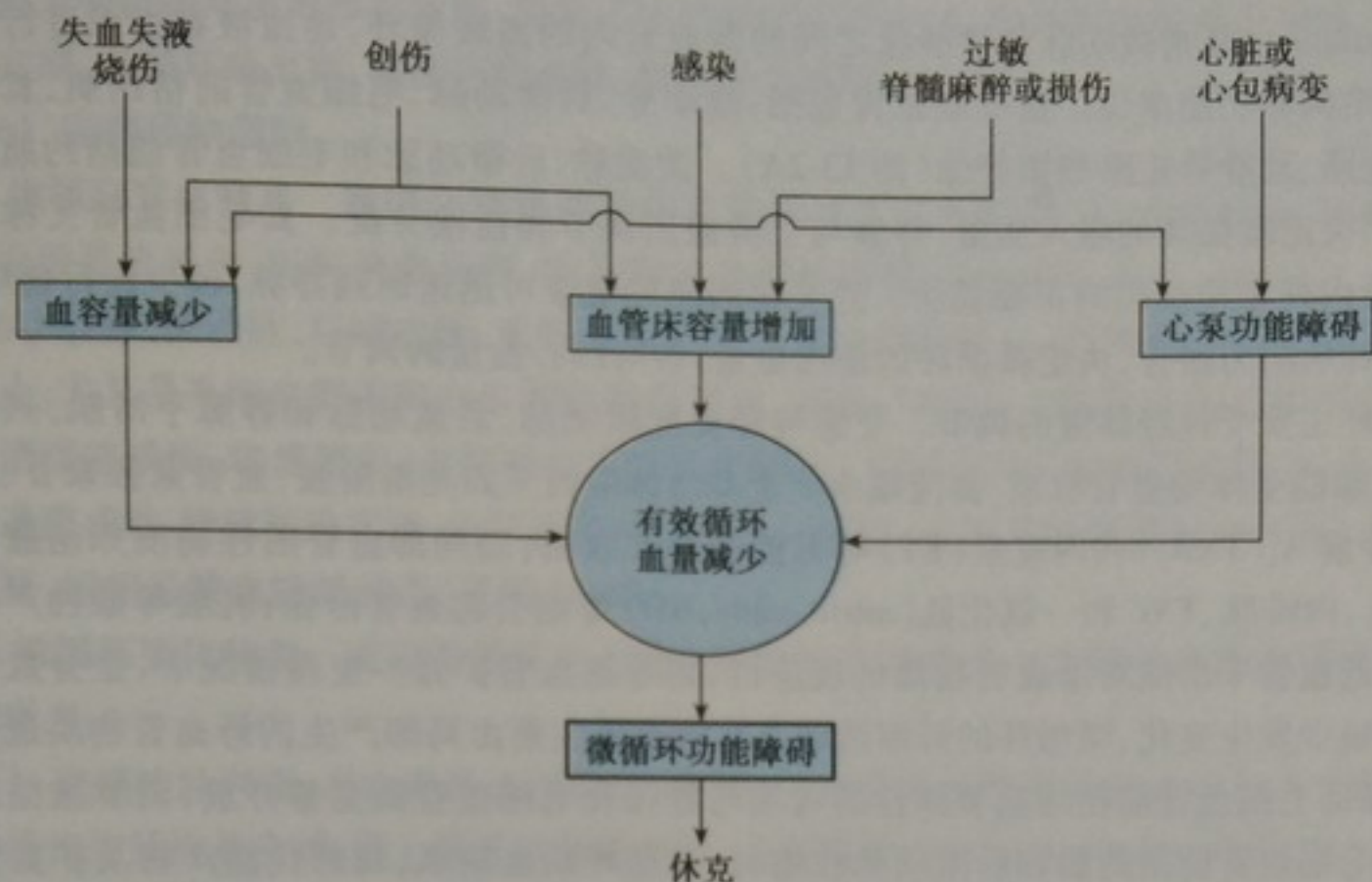


图 13-1 休克发生的始动环节

2. 血管源性休克 (vasogenic shock) 是指由于外周血管扩张, 血管床容量增加, 大量血液淤滞在扩张的小血管内, 使有效循环血量减少且分布异常, 导致组织灌流量减少而引起的休克, 故又称低阻力性休克 (low-resistance shock) 或分布异常性休克 (maldistributive shock)。机体的血管床总量很大, 血管全部舒张开放时的容量, 远远大于血液量。如肝毛细血管全部开放时, 就能容纳全身血量。正常时机体毛细血管仅有 20% 开放, 80% 呈闭合状态, 并不会因血管床容量大于血液量而出现有效循环血量不足的现象; 体内微血管的开放闭合交替进行, 不会导致组织细胞缺血缺氧。某些感染性休克或过敏性休克时, 内源性或外源性血管活性物质可使小血管特别是腹腔内脏小血管扩张, 血管床容量明显增加, 大量血液淤滞在扩张的小血管内, 有效循环血量减少而导致微循环障碍。神经源性休克时, 严重脑部、脊髓损伤或麻醉, 以及创伤患者的剧痛等, 可抑制交感缩血管功能, 使动静脉血管张力难以维持, 引起一过性血管扩张, 使静脉血管容量明显增加, 有效循环血量明显减少, 血压下降。

3. 心源性休克 (cardiogenic shock) 是指由于心脏泵血功能障碍, 心排出量急剧减少, 使有效循环血量和微循环灌流量显著下降所引起的休克。其病因可分为心肌源性和非心肌源性两类。心肌源性病因常见于大面积心肌梗死、心肌病、严重的心律失常、瓣膜性心脏病及其他严重心脏病的晚期。非心肌源性病因包括压力性或阻塞性的病因, 如急性心包填塞, 心脏肿瘤和张力性气胸, 或心脏射血受阻如肺血管栓塞, 肺动脉高压等。这些原因最终导致血液回流受阻, 心舒张期充盈减少, 心排血量急剧下降, 致使有效循环血量严重不足, 组织血液灌注不能维持。这种由非心肌源性原因引起的心源性休克又被称为心外阻塞性休克 (extracardiac obstructive shock)。

将病因与始动环节结合起来进行分类, 将更有利于临床对休克的诊断和治疗。

第二节 发生机制

休克的发生机制尚未完全阐明。目前, 微循环机制和细胞分子机制受到大多数学者的重视。

(microcirculation)是指微动脉和微静脉之间的微血管内的血液循环,是血液和组织进行物质交换的基本结构和功能单位。这些微血管包括:微动脉、后微动脉、毛细血管前括约肌、真毛细血管、直捷通路、动静脉短路和微静脉(图13-2A)。微动脉、后微动脉和毛细血管前括约肌又称前阻力血管,决定微循环的灌入血量,并参与全身血压调节和血液分配。真毛细血管又称交换血管,是血管内外物质交换的主要场所。经直捷通路的血液可迅速回到静脉,较少进行物质交换。微静脉又称后阻力血管,决定微循环的流出血量,参与回心血量的调节。

微循环主要受神经体液的调节。交感神经支配微动脉、后微动脉和静脉平滑肌,兴奋时通过 α -肾上腺能受体使血管收缩,血流减少。全身性体液因子如儿茶酚胺、血管紧张素II、血管加压素、血栓素 A_2 (TXA_2)和内皮素(ET)等可使微血管收缩;而局部血管活性物质如组胺、激肽、腺苷、 PGI_2 、内啡肽、TNF和一氧化氮(nitric oxide, NO)等则引起血管舒张;乳酸等酸性产物的堆积则可降低血管平滑肌对缩血管物质的反应性,而导致血管扩张。生理情况下,全身血管收缩物质浓度很少发生变化,微循环的舒缩活动及血液灌流主要由局部产生的舒血管物质进行反馈调节,以保证毛细血管前括约肌节律性的收缩与舒张和毛细血管的交替开放,调节微循环的灌流量。当毛细血管前括约肌和后微动脉收缩时,微循环缺血缺氧,局部代谢产物及扩血管的活性物质增多,后者降低血管平滑肌对缩血管物质的反应性,使毛细血管前括约肌和后微动脉扩张,微循环灌流量增多。在冲走或稀释这些扩血管物质后,血管平滑肌又恢复对缩血管物质的反应性,使微血管再次收缩。

20世纪60年代,Lillehei 等对休克时的微循环变化进行了深入研究,认为各种类型休克的基

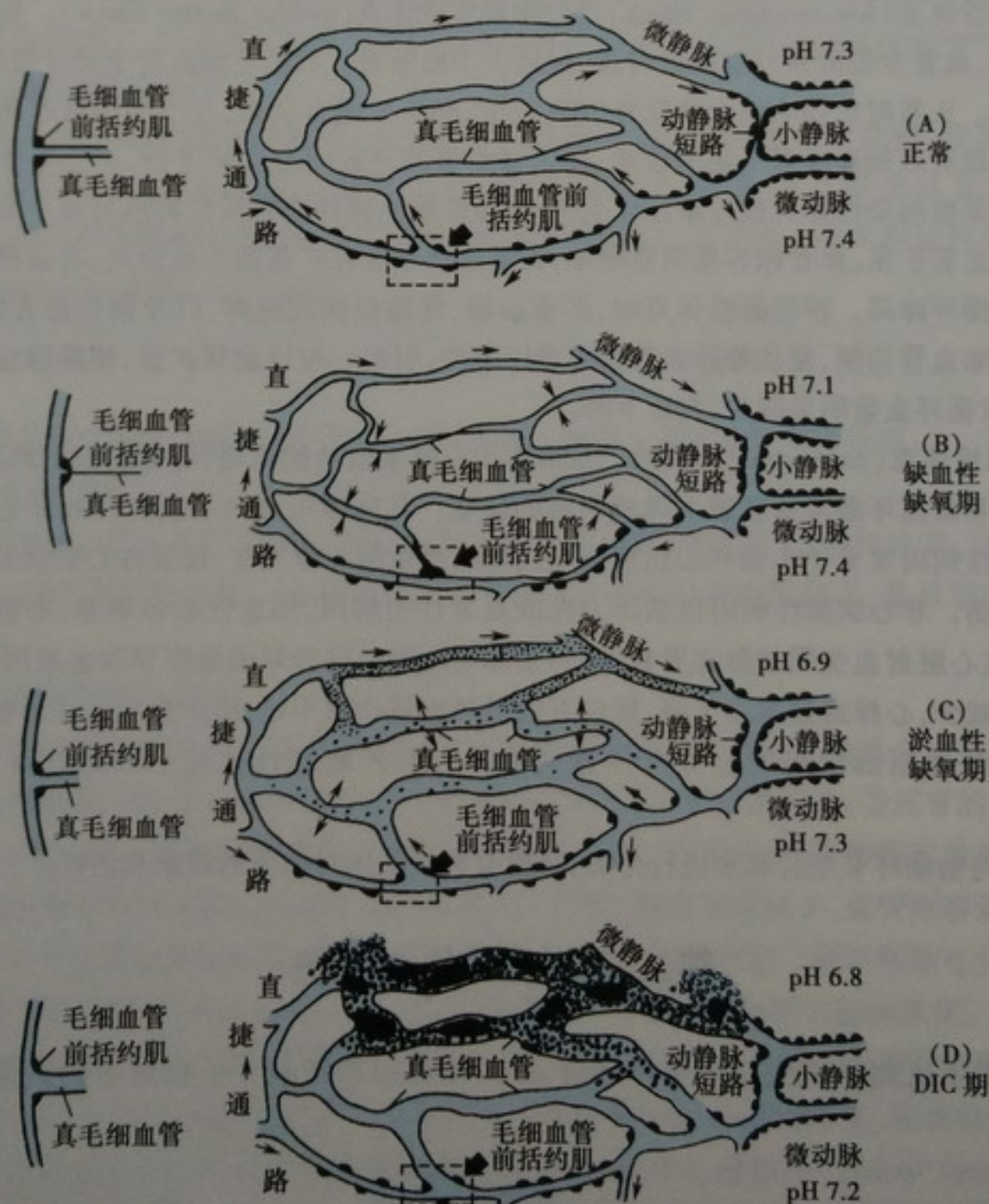


图13-2 休克各期微循环变化示意图

本发病环节是微循环血液灌流障碍,提出了休克的微循环学说,并以失血性休克为例,将休克病程分为三期:微循环缺血期、微循环淤血期、微循环衰竭期。

(一) 微循环缺血期

1. 微循环变化特点 微循环缺血期为休克早期或休克代偿期(compensatory stage)。此期微循环血液灌流减少,组织缺血缺氧,故又称缺血性缺氧期(ischemic anoxia phase)。全身小血管,包括小动脉、微动脉、后微动脉、毛细血管前括约肌和微静脉、小静脉都持续收缩痉挛,口径明显变小,尤其是毛细血管前阻力血管收缩更明显,前阻力增加,大量真毛细血管网关闭,微循环内血液流速减慢,轴流消失,血细胞出现齿轮状运动。因开放的毛细血管数减少,血流主要通过直捷通路或动-静脉短路回流,组织灌流明显减少。所以,此期微循环灌流特点是:少灌少流,灌少于流,组织呈缺血缺氧状态(见图 13-2B)。

2. 微循环变化机制 此期微循环变化的主要机制是交感-肾上腺髓质系统强烈兴奋和缩血管物质增多。

(1) 交感神经兴奋:当血容量急剧减少、疼痛、内毒素等各种致休克病因作用于机体时,机体最早最快的反应是交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺(catecholamine)大量释放入血。如感染性休克时的内毒素刺激、创伤性休克和烧伤性休克时的疼痛刺激等可直接引起交感神经兴奋;低血容量性休克和心源性休克时,心排出量减少,动脉血压下降,使减压反射受抑而引起交感神经兴奋。现已证明,各种休克时血中儿茶酚胺含量比正常高几十倍,甚至几百倍。儿茶酚胺主要发挥以下作用:① α 受体效应:皮肤、腹腔脏器和肾脏的小血管收缩,外周阻力升高,组织器官血液灌流不足,微循环缺血缺氧(图 13-3),但对心脑血管影响不大。② β 受体效应:微循环动-静脉短路开放,血液绕过真毛细血管网直接进入微静脉,使组织灌流量减少,组织缺血缺氧;肺微循环的动-静脉短路大量开放,则可影响静脉血的氧合,使 PaO_2 降低,加重组织缺氧。

(2) 其他缩血管体液因子释放:①血管紧张素 II (Ang II):交感-肾上腺髓质系统兴奋和血

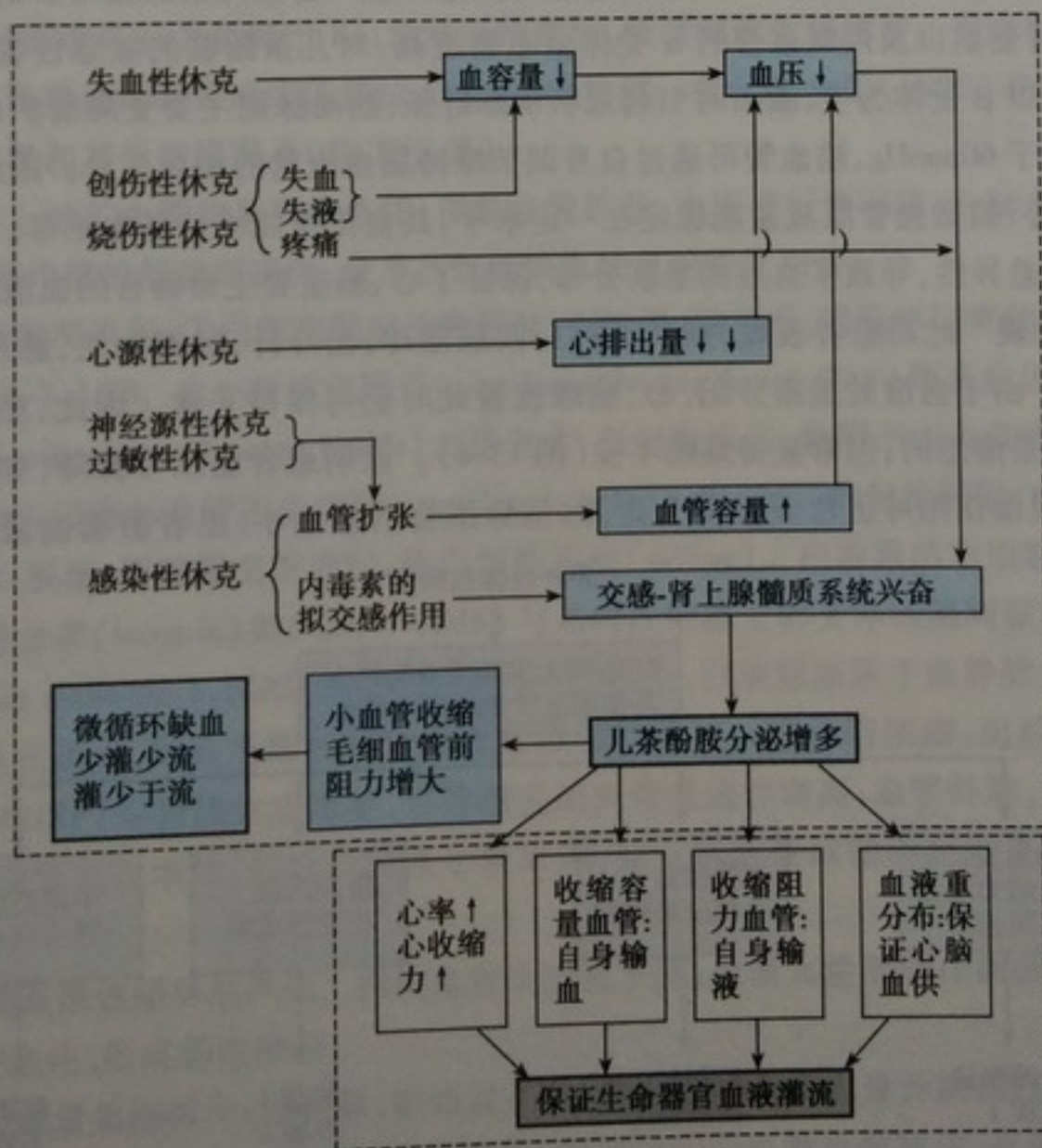


图 13-3 微循环缺血期的主要机制及其代偿意义

容量减少,可激活肾素-血管紧张素系统,产生大量血管紧张素,其中 Ang II 的缩血管作用最强,比去甲肾上腺素约强 10 倍。②血管升压素(vasopressin, VP):又称抗利尿激素(ADH),在血容量减少及疼痛刺激时分泌增加,对内脏小血管有收缩作用。③血栓素 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2):是细胞膜磷脂的分解代谢产物,具有强烈的缩血管作用。④内皮素(endothelin, ET):由血管内皮细胞产生,具有强烈而持久的收缩小血管和微血管的作用;⑤白三烯类(LTs)物质:为白细胞膜磷脂分解时由花生四烯酸在脂加氧酶作用下生成,具有收缩腹腔内脏小血管的作用。

3. 微循环变化的代偿意义 休克早期交感神经强烈兴奋及缩血管物质的大量释放,既可引起皮肤、腹腔内脏及肾脏等许多器官缺血缺氧,也具有重要的代偿意义。

(1) 有助于动脉血压的维持:动脉血压的维持主要通过以下三方面机制来实现。

1) 回心血量增加:静脉血管属容量血管,可容纳总血量的 60% ~ 70%。上述缩血管反应,形成了休克时增加回心血量的两道防线:①肌性微静脉、小静脉和肝脾等储血器官的收缩,可减少血管床容量,迅速而短暂地增加回心血量。这种代偿变化起到了“自身输血”的作用,有利于动脉血压的维持,是休克时增加回心血量和循环血量的“第一道防线”。②由于毛细血管前阻力血管比微静脉收缩强度更大,致使毛细血管中流体静压下降,组织液进入血管。这种代偿变化起到了“自身输液”的作用,是休克时增加回心血量的“第二道防线”。有学者测定发现,中度失血的患者,进入毛细血管的组织液每小时达 50 ~ 120ml,成人 24 小时最多可有 1500ml 的组织液进入血液。

2) 心排出量增加:休克早期,心脏尚有足够的血液供应,在回心血量增加的基础上,交感神经兴奋和儿茶酚胺的增多可使心率加快,心收缩力加强,心输出量增加,有助于血压的维持。

3) 外周阻力增高:在回心血量和心输出量增加的基础上,全身小动脉痉挛收缩,可使外周阻力增高,血压回升。

(2) 有助于心脑血管血液供应:不同器官血管对交感神经兴奋和儿茶酚胺增多的反应性是不一致的。皮肤、骨骼肌以及内脏血管的 α 受体分布密度高,对儿茶酚胺的敏感性较高,收缩明显。而冠状动脉则以 β 受体为主,激活时引起冠状动脉舒张;脑动脉则主要受局部扩血管物质影响,只要血压不低于 60mmHg,脑血管可通过自身调节维持脑血流量的相对正常。因此,在微循环缺血性缺氧期,心、脑微血管灌流量能稳定在一定水平,其血流量能维持基本正常。这种不同器官微循环反应的差异性,导致了血液的重新分布,保证了心、脑重要生命器官的血液供应。

4. 临床表现 此期患者表现为脸色苍白,四肢湿冷,出冷汗,脉搏加快,脉压减小,尿量减少,烦躁不安。由于血液的重新分配,心、脑灌流量此时仍可维持正常。因此,患者在休克代偿期间神志一般是清楚的,但常显得烦躁不安(图 13-4)。该期患者血压可骤降(如大失血),也可略降,甚至因代偿作用可正常或轻度升高,但是脉压会明显缩小,患者脏器血液灌流量明显减

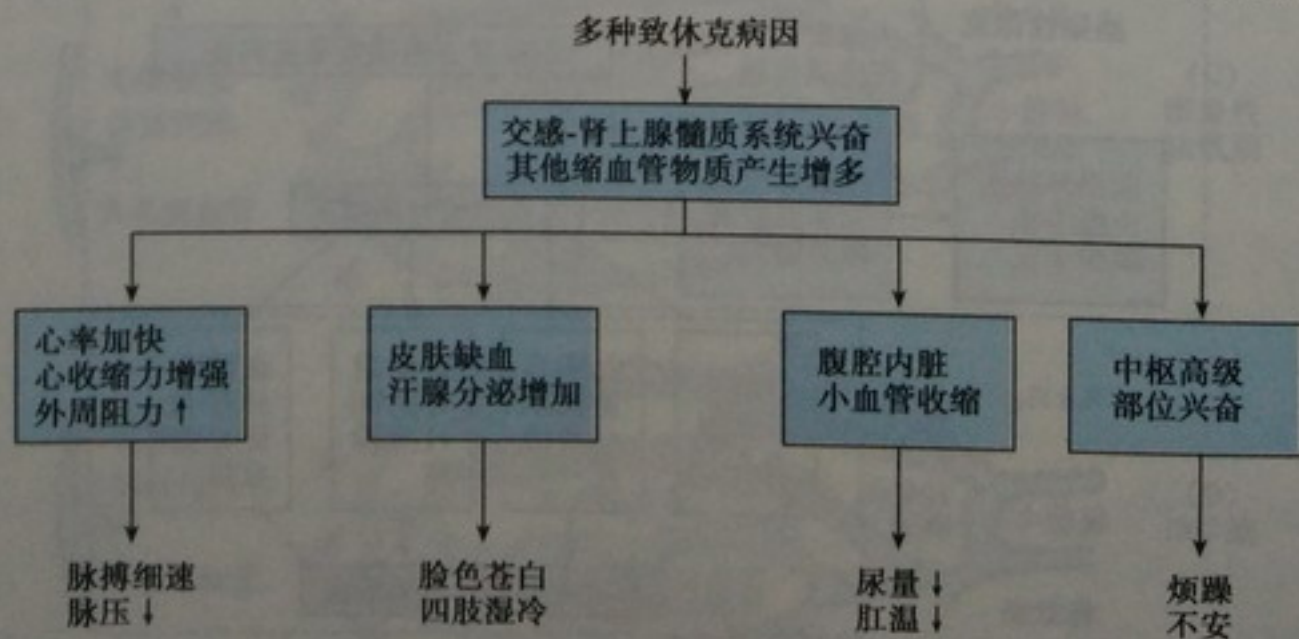


图 13-4 微循环缺血期的主要临床表现

少。所以,不能以血压下降与否作为判断早期休克的指标。根据上述症状,结合脉压变小及强烈的致休克病因,即使血压不下降,甚至轻微升高,也可考虑为早期休克。微循环缺血期是机体的代偿期,应尽早去除休克病因,及时补充血容量,恢复有效循环血量,防止休克向失代偿的微循环淤血期发展。

(二) 微循环淤血期

如果休克的原始病因不能及时消除,组织缺血缺氧持续存在,休克将继续发展进入微循环淤血期。

1. 微循环变化特点 微循环淤血期为可逆性休克失代偿期(decompensatory stage)或称休克进展期(progressive stage of shock)。此期微循环血液流速显著减慢,红细胞和血小板聚集,白细胞滚动、贴壁、嵌塞,血黏度增大,血液“泥化”(sludge)淤滞,微循环淤血,组织灌流量进一步减少,缺氧更为严重。故又称微循环淤血性缺氧期(stagnant anoxia phase)。这是因为微动脉、后微动脉和毛细血管前括约肌收缩性减弱甚至扩张,大量血液涌入真毛细血管网。微静脉虽也表现为扩张,但因血流缓慢,细胞嵌塞,使微循环流出道阻力增加,毛细血管后阻力大于前阻力而导致血液淤滞于微循环中。此期微循环灌流特点是:灌而少流,灌大于流,组织呈淤血性缺氧状态(见图13-2C)。

2. 微循环变化机制 此期微循环改变的主要机制是组织细胞长时间缺氧,导致酸中毒、扩血管物质生成增多和白细胞黏附。

(1) 微血管扩张机制:进入微循环淤血期后,尽管交感-肾上腺髓质系统持续兴奋,血浆儿茶酚胺浓度进一步增高,但微血管却表现为扩张。微血管扩张与下面二个因素有关:①酸中毒使血管平滑肌对儿茶酚胺的反应性降低;微循环缺血期长时间的缺血缺氧引起二氧化碳和乳酸堆积,血液中 $[H^+]$ 增高,致使微血管对儿茶酚胺反应性下降,收缩性减弱。②扩血管物质生成增多:长期缺血缺氧、酸中毒可刺激肥大细胞释放组胺增多;ATP分解增强,其代谢产物腺苷在局部堆积;细胞分解破坏后大量释出 K^+ ;激肽系统激活,使缓激肽生成增多。当发生感染性休克或其他休克引起肠源性内毒素或细菌移位入血时,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达明显增加,产生大量一氧化氮和其他细胞因子(如TNF等)。

酸中毒与上述扩血管物质联合作用,使微血管扩张,血压进行性下降,心脑血管血液供应不能维持,休克早期的代偿机制逐渐丧失,全身各脏器缺血缺氧的程度加重。

(2) 血液淤滞机制:①白细胞黏附于微静脉:在缺氧、酸中毒、感染等因素的刺激下,炎症细胞活化,TNF、IL-1、LTB₄、血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)等炎症因子和细胞表面黏附分子(cell adhesion molecules, CAMs)大量表达,白细胞滚动、黏附于内皮细胞。其中选择素(selectin)介导白细胞与血管内皮细胞(vessel endothelial cell, VEC)的起始黏附,白细胞在血管内皮细胞上黏附、脱落、再黏附交替进行,称白细胞滚动(rolling)。白细胞的牢固黏附及向血管外移动是在 β_2 整合素(integrin)如(CD11/CD18)与其内皮细胞上的受体细胞间黏附分子-1(inter-cellular adhesion molecule-1, ICAM-1)相互作用下完成的。白细胞黏附于微静脉,增加了微循环流出通路的血流阻力,导致毛细血管中血流淤滞(图13-5)。②血液浓缩:组胺、激肽、降钙素基因相关肽(CGRP)等物质生成增多,可导致毛细血管通透性增高,血浆外渗,血液浓缩,血细胞比容增高,血液黏度增加,红细胞和血小板聚集,进一步减慢微循环血流速度,加重血液泥化淤滞。

3. 失代偿及恶性循环的产生 因微血管反应性下降,血液大量淤滞在微循环内,导致整个循环系统功能恶化,形成恶性循环。

(1) 回心血量急剧减少:小动脉、微动脉扩张,真毛细血管网大量开放,血液被分隔并淤滞在内脏器官内,以及细胞嵌塞、静脉回流受阻等,均可使回心血量急剧减少,有效循环血量进一步下降。

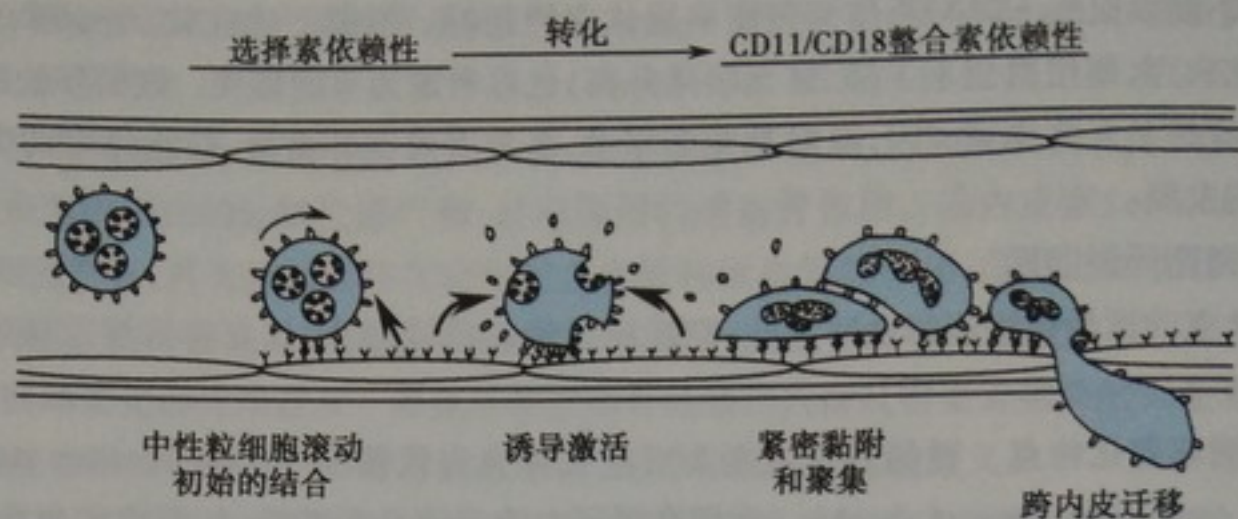


图 13-5 白细胞黏附、聚集和渗出示意图

(2) 自身输液停止: 由于毛细血管后阻力大于前阻力, 血管内流体静压升高, 使组织液进入毛细血管的缓慢“自身输液”停止, 甚至有血浆渗出到组织间隙。血浆外渗导致血液浓缩, 血黏度增加, 红细胞聚集, 微循环淤滞加重, 使有效循环血量进一步减少, 形成恶性循环。

(3) 心脑血管灌流量减少: 由于回心血量及有效循环血量进一步减少, 动脉血压进行性下降。当平均动脉血压低于 50mmHg 时, 心、脑血管对血流量的自身调节作用丧失, 导致冠状动脉和脑血管血液灌流量明显减少。

4. 临床表现 此期患者的临床表现与其微循环变化特点密切相关, 主要表现为: ①血压和脉压进行性下降, 血压常明显下降, 脉搏细速, 静脉萎陷。②大脑血液灌流明显减少导致中枢神经系统功能障碍, 患者神志淡漠, 甚至昏迷。③肾血流量严重不足, 出现少尿甚至无尿。④微循环淤血, 使脱氧血红蛋白增多, 皮肤黏膜发绀或出现花斑(图 13-6)。

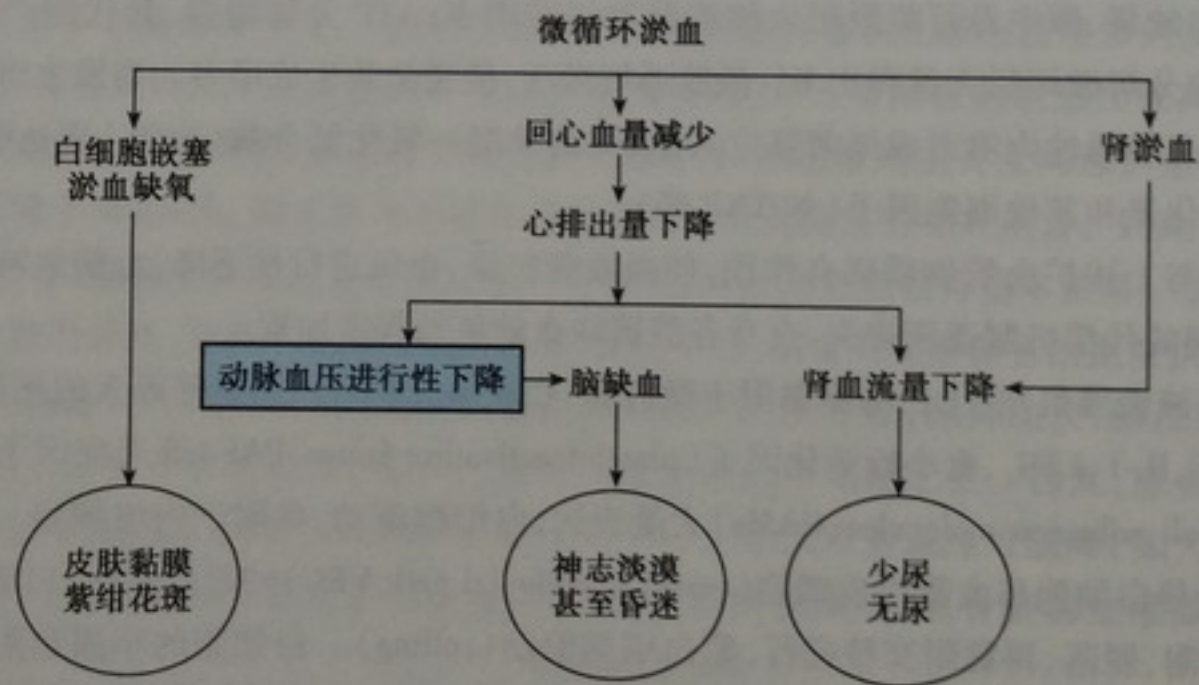


图 13-6 微循环淤血期的主要临床表现

微循环缺血期发展至微循环淤血期后, 休克即由代偿期进入了失代偿期。此时如果治疗方案正确, 休克仍是可逆的。否则, 休克将进入难治期。

(三) 微循环衰竭期

微循环衰竭期 (microcirculatory failure stage) 又称难治期 (refractory stage)、DIC 期。有学者认为休克进入此期便不可逆, 故又称不可逆期 (irreversible stage)。尽管采取输血补液及多种抗休克措施, 仍难以纠正休克状态。此期微循环淤滞更加严重, 但不像休克由微循环缺血期进入微循环淤血期那样, 具有明显的微循环变化特征。因此, 如何从微循环和临床角度去判断休克不可逆期的出现, 一直存在争议。有人把该期包括在休克失代偿期内, 认为休克的不可逆期仅仅是休克失代偿期患者临终前的表现。

1. 微循环变化特点 此期微血管发生麻痹性扩张,毛细血管大量开放,微循环中可有微血栓形成,血流停止,出现不灌不流状态,组织几乎完全不能进行物质交换,得不到氧气和营养物质供应,甚至可出现毛细血管无复流现象(no-reflow phenomenon),即指在输血补液治疗后,血压虽可一度回升,但微循环灌流量仍无明显改善,毛细血管中淤滞停止的血流也不能恢复流动的现象(见图 13-2D)。

2. 微循环变化机制 长期严重的酸中毒、大量一氧化氮和局部代谢产物的释放以及血管内皮细胞和血管平滑肌的损伤等,均可使微循环衰竭,导致微血管麻痹性扩张或 DIC 的形成。

(1) 微血管麻痹性扩张:其机制目前尚不完全清楚,可能既与酸中毒有关,也与一氧化氮和氧自由基等炎症介质生成增多有关。近年来研究发现,休克难治期血管平滑肌细胞(VSMC)内 ATP 减少, H^+ 及一氧化氮的生成增多,可引起 VSMC 膜上 ATP 敏感性钾通道(K_{ATP})开放,细胞内 K^+ 外流增多,膜超极化,电压依赖性钙通道(voltage dependent calcium channel, VDCC)受抑制, Ca^{2+} 内流减少,使血管平滑肌对儿茶酚胺失去反应而扩张,血压进行性下降(图 13-7)。

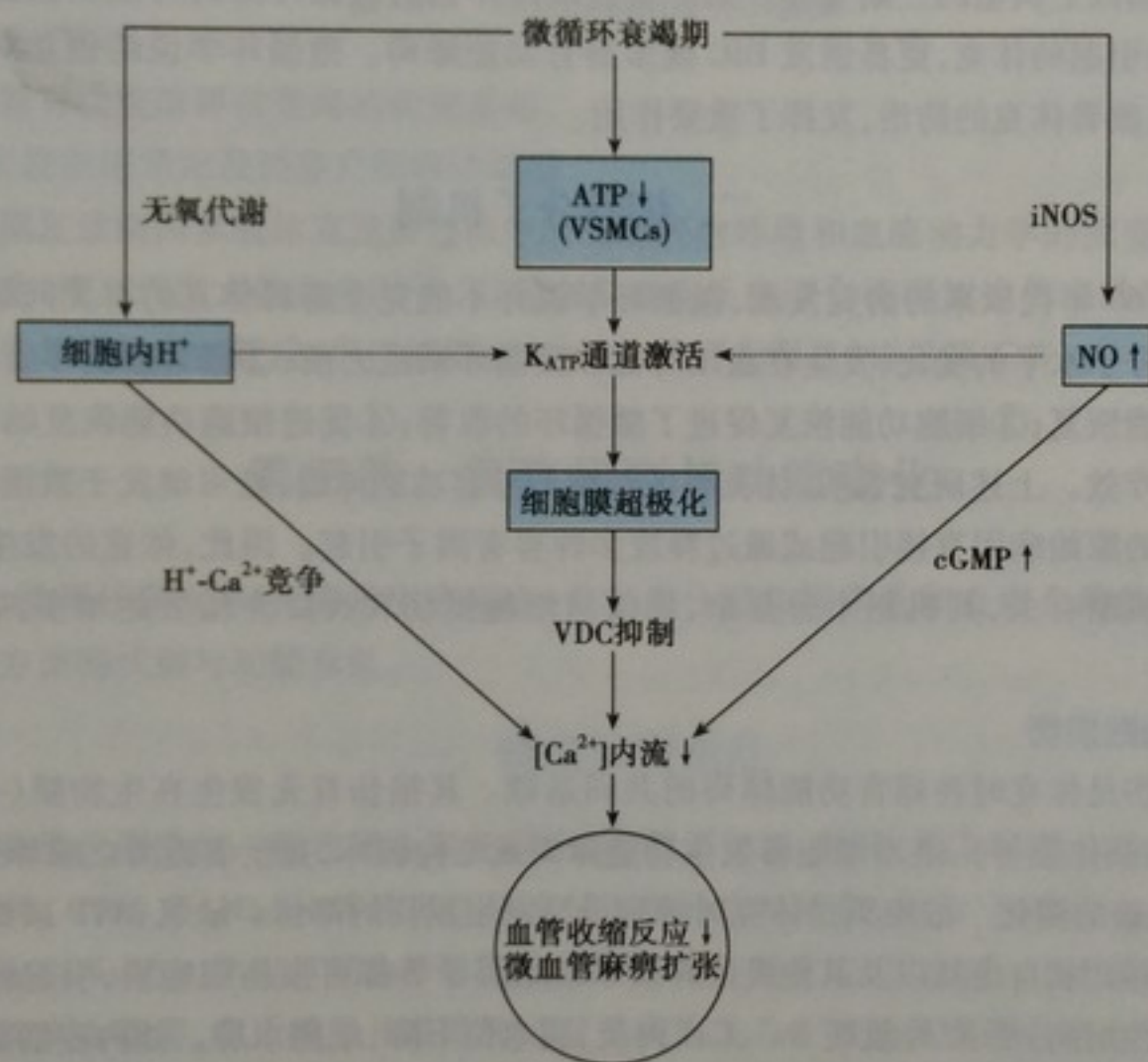


图 13-7 微循环衰竭期微血管麻痹性扩张的机制

(2) DIC 形成:微循环衰竭期易发生 DIC,其机制涉及以下三个方面:①血液流变学的改变:血液浓缩、血细胞聚集使血黏度增高,使血液处于高凝状态。②凝血系统激活:严重缺氧、酸中毒或脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等损伤血管内皮细胞,使组织因子大量释放,启动外凝系统;内皮细胞损伤还可暴露胶原纤维,激活因子XII,启动内凝血系统;同时,在严重创伤、烧伤等引起的休克,组织大量破坏可导致组织因子的大量表达释放;各种休克时红细胞破坏释放的ADP等可启动血小板的释放反应,促进凝血过程。③ TXA_2 - PGI_2 平衡失调:休克时内皮细胞的损伤,既可使 PGI_2 生成释放减少,也可因胶原纤维暴露,使血小板激活、黏附、聚集,生成和释放 TXA_2 增多。因为 PGI_2 具有抑制血小板聚集和扩张小血管的作用,而 TXA_2 则具有促进血小板聚集和收缩小血管的作用,上述 TXA_2 - PGI_2 的平衡失调,可促进DIC的发生。

3. 微循环变化的严重后果 微循环的无复流及微血栓形成,导致全身器官的持续低灌流,内环境受到严重破坏,特别是溶酶体酶的释放以及细胞因子、活性氧等的大量产生,造成组织器

官和细胞功能的损伤,严重时可导致多器官功能障碍甚至死亡(详见第五节)。

4. 临床表现 本期休克病情危重,患者濒临死亡,其临床表现主要体现在三个方面:

(1) 循环衰竭:患者出现进行性顽固性低血压,甚至测不到,采用升压药难以恢复;心音低弱,脉搏细弱而频速,中心静脉压下降;浅表静脉塌陷,静脉输液十分困难。

(2) 并发 DIC:本期常可并发 DIC,出现出血、贫血、皮下瘀斑等典型临床表现。但由于休克的原始病因和机体自身反应性的差异,并非所有休克患者都会发生 DIC。但患者一旦发生 DIC,则会使休克进一步恶化。

(3) 重要器官功能障碍:持续严重低血压及 DIC 引起血液灌流停止,加重细胞损伤,使心、脑、肺、肝、肾等重要器官功能代谢障碍加重,可出现呼吸困难、少尿或无尿、意识模糊、甚至昏迷等多器官功能不全或多器官功能衰竭的临床表现。

由于引起休克的病因和始动环节不同,休克各期的出现并不完全遵循循序渐进的发展规律。上述典型的三期微循环变化,常见于失血、失液性休克。而其他休克虽有微循环功能障碍,但不一定遵循以上典型的三期变化。如严重过敏性休克的微循环障碍可能从淤血性缺氧期开始;严重感染引起的休克,更易诱发 DIC 或多器官功能障碍。微循环学说的创立对于阐明休克的发病机制,改善休克的防治,发挥了重要作用。

二、细胞分子机制

20 世纪 60 年代以来的研究发现,微循环学说并不能完全解释休克的有关问题。如①休克时某些细胞分子水平的变化,发生在血压降低和微循环紊乱之前;②器官微循环灌流恢复后,器官功能却未能恢复;③细胞功能恢复促进了微循环的改善;④促进细胞功能恢复的药物,具有明显的抗休克疗效。上述研究表明,休克时的细胞和器官功能障碍,既可继发于微循环紊乱之后,也可由休克的原始病因直接引起或通过释放多种有害因子引起。因此,休克的发生发展还与许多细胞分子机制有关,其机制十分复杂,现仅从细胞损伤和炎症介质表达增多两个方面进行阐述。

(一) 细胞损伤

细胞损伤是休克时各器官功能障碍的共同基础。其损伤首先发生在生物膜(包括细胞膜、线粒体膜、溶酶体膜等),继而细胞器发生功能障碍或结构破坏,直至细胞凋亡或坏死。

1. 细胞膜的变化 细胞膜是休克时细胞最早发生损伤的部位。缺氧、ATP 减少、酸中毒、高血钾、溶酶体酶、氧自由基以及其他炎症介质和细胞因子等都可损伤细胞膜,引起膜离子泵功能障碍或通透性增高,使 K^+ 外流而 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流,膜电位下降,细胞水肿。如内皮细胞肿胀可使微血管管腔狭窄,组织细胞肿胀可压迫微血管,加重微循环障碍。

2. 线粒体的变化 休克时最先发生变化的细胞器是线粒体,表现为肿胀、致密结构和嵴消失,钙盐沉着,甚至膜破裂。由于线粒体是细胞氧化磷酸化的部位,其损伤可使 ATP 合成减少,细胞能量生成严重不足,进一步影响细胞功能。

3. 溶酶体的变化 休克时缺血缺氧和酸中毒等,可致溶酶体肿胀、空泡形成并释放溶酶体酶。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)以及 β 葡萄糖醛酸酶等,其主要危害是水解蛋白质引起细胞自溶。溶酶体酶进入血液循环后,可损伤血管内皮细胞、消化基底膜,扩大内皮窗,增加微血管通透性;可激活激肽系统、纤溶系统,并促进组胺等炎症介质的释放。因此,溶酶体酶的大量释放加重了休克时微循环障碍,导致组织细胞损伤和多器官功能障碍,在休克发生发展和病情恶化中起着重要作用(图 13-8)。

4. 细胞死亡 休克时的细胞死亡是细胞损伤的最终结果,包括凋亡(apoptosis)和坏死两种形式。休克原发致病因素的直接损伤,或休克发展过程中所出现的缺血缺氧、酸中毒、代谢障碍、能量生成减少、溶酶体酶释放、炎症介质产生等,均可导致细胞凋亡或坏死。细胞凋亡和坏

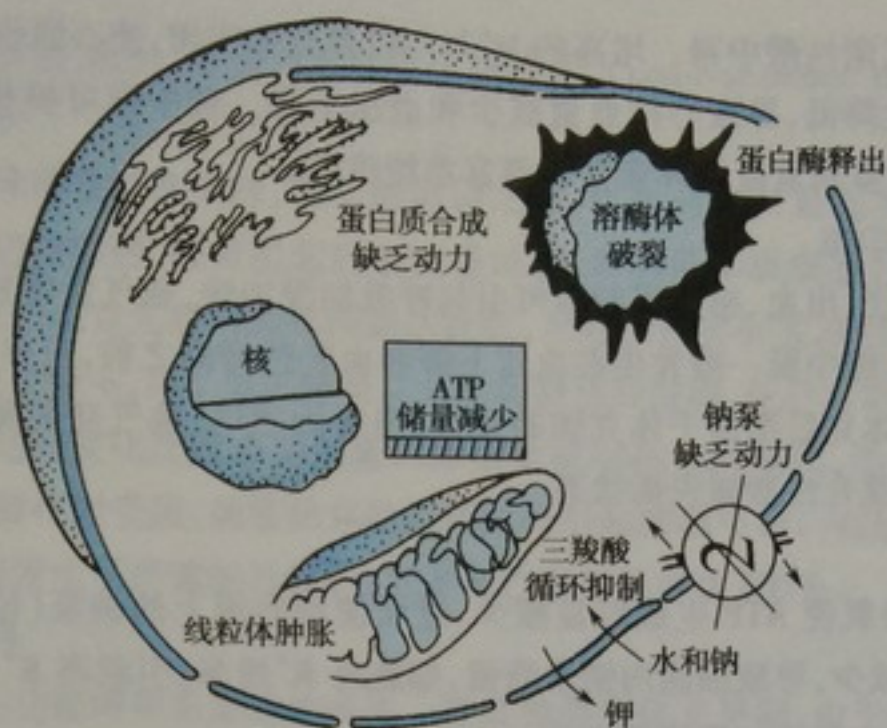


图 13-8 休克时细胞损伤示意图

死是休克时器官功能障碍或衰竭的病理基础。

(二) 炎症细胞活化及炎症介质表达增多

休克的原发致病因素或休克发展过程中所出现的内环境和血流动力学的改变等,都可刺激炎症细胞活化,使其产生大量炎症因子,引起全身炎症反应综合征而加速休克的发生发展。各种休克都可引起全身炎症反应,但以感染、创伤性休克更为明显(详见第五节)。

第三节 机体代谢与功能变化

休克时,微循环灌流障碍、能量生成减少、神经内分泌功能紊乱和炎症介质的泛滥等,可使机体发生多方面的代谢与功能紊乱。

一、物质代谢紊乱

休克时物质代谢变化一般表现为氧耗减少,糖酵解加强,糖原、脂肪和蛋白分解代谢增强,合成代谢减弱。1996年,Michie将脓毒性休克时出现的这种现象,称为“脓毒性自身分解代谢”(septic autotabolism)。休克早期由于休克病因引起的应激反应,可出现一过性高血糖和糖尿。这与血浆中胰高血糖素,皮质醇及儿茶酚胺浓度升高有关。上述激素促进脂肪分解及蛋白质分解,导致血中游离脂肪酸、甘油三酯、极低密度脂蛋白和酮体增多,血中氨基酸特别是丙氨酸水平升高,尿氮排出增多,出现负氮平衡。特别在脓毒性休克、烧伤性休克时,骨骼肌蛋白分解增强,氨基酸从骨骼肌中溢出向肝脏转移,促进急性期蛋白合成。

休克过程中机体因高代谢状态,能量消耗增高,所需氧耗量增大而导致组织氧债增大。氧债(oxygen debt)指机体所需的氧耗量与实测氧耗量之差。氧债增大说明组织缺氧,主要原因有:①组织利用氧障碍:微循环内微血栓形成使血流中断,组织水肿导致氧弥散到细胞的距离增大,使细胞摄取氧受限。②能量生成减少:休克时由于线粒体的结构和功能受损,使氧化磷酸化发生障碍,ATP生成减少。

二、电解质与酸碱平衡紊乱

(一) 代谢性酸中毒

休克时的微循环障碍及组织缺氧,使线粒体氧化磷酸化受抑,葡萄糖无氧酵解增强及乳酸生成增多。同时,由于肝功能受损不能将乳酸转化为葡萄糖,肾功能受损不能将乳酸排除,结果

导致高乳酸血症及代谢性酸中毒。增高的 H^+ 与 Ca^{2+} 具竞争作用,使心肌收缩力下降和血管平滑肌对儿茶酚胺反应性降低,导致心排血量减少和血压下降。酸中毒可损伤血管内皮,激活溶酶体酶,诱发 DIC,进一步加重微循环紊乱和器官功能障碍。

(二) 呼吸性碱中毒

在休克早期,创伤、出血、感染等刺激可引起呼吸加深加快,通气量增加, $PaCO_2$ 下降,导致呼吸性碱中毒。呼吸性碱中毒一般发生在血压下降和血乳酸增高之前,可作为早期休克的诊断指标之一。但应注意,休克后期由于休克肺的发生,患者因通气、换气功能障碍,又可出现呼吸性酸中毒,使机体处于混合性酸碱失衡状态。

(三) 高钾血症

休克时的缺血缺氧使 ATP 生成明显减少,进而使细胞膜上的钠泵(Na^+-K^+ ATP 酶)运转失灵,细胞内 Na^+ 泵出减少,导致细胞内钠水潴留,细胞外 K^+ 增多,引起高 K^+ 血症。酸中毒还可经细胞内外 H^+-K^+ 离子交换而加重高钾血症。

三、器官功能障碍

休克过程中由于微循环功能障碍及全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),常引起肺、肾、肝、胃肠、心、脑等器官受损,甚至导致多器官功能障碍综合征或多器官衰竭。

(一) 肺功能障碍

肺是休克引起 MODS 时最常累及的器官,其发生率可高达 83% ~ 100%。在休克早期,创伤、出血和感染等刺激呼吸中枢,使呼吸加快,通气过度,可表现为呼吸性碱中毒。随着休克的进展,可出现以动脉血氧分压进行性下降为特征的急性呼吸衰竭。一般在脉搏、血压和尿量都趋于平稳之后突然发生,尸检时可发现肺重量增加,呈褐红色,镜下可见严重的间质性肺水肿、肺泡水肿、充血、出血、局部性肺不张、微血栓形成和肺泡透明膜形成,称为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)或休克肺(shock lung)。休克肺的发生机制主要与致休克因子和泛滥的炎症介质直接或间接损伤肺泡毛细血管膜有关(参见第十六章,肺功能不全)。

(二) 肾功能障碍

肾脏是休克时易受损害的重要器官。各类休克常伴发急性肾功能不全,严重时发生肾功能衰竭,称为休克肾(shock kidney)。临床表现为少尿或无尿、氮质血症、高钾血症和代谢性酸中毒。在休克早期,肾小管上皮细胞没有缺血性坏死,表现为急性功能性肾衰。发生机制是:①有效循环血量减少引起交感神经兴奋,儿茶酚胺增多,使肾小动脉收缩,导致肾缺血;②肾缺血激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,血管紧张素 II 使肾小动脉收缩,肾血流量更加减少,导致尿量减少;③醛固酮和抗利尿激素分泌增多,使肾小管对钠水的重吸收增多,尿量进一步减少。如果能够及时恢复肾血液灌流量,就可能使肾功能恢复,尿量增加。如果休克时间延长,将会导致肾小管发生缺血性坏死,引起器质性肾功能衰竭,即使再恢复肾血液供给,肾功能在短时间内也难以恢复正常。

(三) 胃肠道功能障碍

胃肠道也是休克时易受损害的器官之一。休克早期有效循环血量减少,机体因代偿而进行血液重新分布,使胃肠道最早发生缺血和酸中毒,继而引起肠壁淤血水肿、消化液分泌减少、胃肠运动减弱、黏膜糜烂甚至形成溃疡。此时,肠黏膜上皮受损,肠道屏障功能削弱,肠道细菌大量繁殖,大量内毒素甚至细菌移位进入血液循环和淋巴系统,启动全身性炎症反应,引起肠源性内毒素血症或肠源性菌血症和脓毒性休克。细菌透过肠黏膜侵入肠外组织的过程称为细菌移位(bacterial translocation)。有些患者血中细菌培养阴性,有感染症状,但找不到感染灶,可能是

肠源性内毒素血症所引起,称为“非菌血症性临床脓毒症”(non-bacteremic clinical sepsis)。

(四) 肝功能障碍

休克引起肝功能障碍常继发于肺、肾功能障碍之后,但有时也可最先发生。休克时有效循环血量减少和微循环功能障碍,都可引起肝血流量减少,影响肝实质细胞和库普弗细胞的能量代谢;细菌内毒素移位入血首先经门脉循环到达肝脏,可直接损害肝实质细胞,也可活化肝库普弗细胞,后者表达释放 $\text{TNF-}\alpha$ 、 IL-1 等多种炎症介质而损伤肝细胞,使肝对毒素的清除功能削弱,蛋白合成能力下降。这些变化反过来又加重内毒素血症对机体的损伤,形成恶性循环。此外,肝功能障碍还可使乳酸代谢受阻,加重休克微循环障碍引起的酸中毒。在感染引起的多器官功能障碍综合征中,如若发生了严重的肝损伤,患者死亡率几乎可达 100%。

(五) 心功能障碍

在心源性休克,心功能障碍是原发性改变。在其他类型休克早期,由于机体的代偿,能够维持冠状动脉血流量,心泵功能一般不会受明显影响。但如果血压进行性下降,也会并发心泵功能障碍,使心排出量降低,甚至出现急性心力衰竭,其机制与下列因素有关:①休克时交感神经兴奋,心肌收缩力增强,心肌耗氧量增加,氧债增大而加重心肌缺氧,最终导致心肌收缩力下降;交感兴奋也会使心率加快,心室舒张期缩短而减少冠状动脉灌流时间,使冠脉血流量减少而导致心肌供血不足。②休克时常出现代谢性酸中毒和高钾血症,增多的 H^+ 通过影响心肌兴奋-收缩耦联而使心肌收缩力减弱;高钾血症时易出现严重的心律失常,使心排出量下降。③休克时炎症介质增多, TNF 等可损伤心肌细胞。④细菌感染或出现肠源性内毒素血症时,内毒素也可直接或间接损伤心肌细胞,抑制心功能。⑤休克并发 DIC 时,心脏微循环中有微血栓形成,可能导致局灶性坏死和出血,加重心功能障碍。

(六) 免疫系统功能障碍

休克时免疫器官(脾、胸腺、淋巴结)会出现巨噬细胞增生、中性粒细胞浸润、淋巴细胞变性、凋亡和坏死等改变。一般来说,在休克早期,免疫系统被激活。患者血浆补体 C3a 和 C5a 升高。 C3a 和 C5a 均可增加微血管通透性,激活白细胞和组织细胞。在革兰阴性菌所致别的感染性休克,细菌内毒素可与血浆中抗体形成免疫复合物(immune complex),后者激活补体,产生过敏毒素等一系列血管活性物质。免疫复合物可沉积于多个器官微血管内皮上,吸引、活化多形核白细胞,使各系统器官产生非特异性炎症反应,导致器官功能障碍。而在休克晚期,机体免疫系统处于全面抑制状态,体内中性粒细胞的吞噬和杀菌功能下降,单核吞噬细胞功能受抑制,辅助性 T 细胞/抑制性 T 细胞(helper T lymphocyte/suppressor T lymphocyte, Th/Ts) 比例降低, B 淋巴细胞分泌抗体能力减弱,炎症反应无法局限化,使感染容易扩散或易引发新的感染。上述免疫系统功能障碍与 IL-4 、 IL-10 、 IL-13 等抗炎介质大量表达有关。

(七) 脑功能障碍

脑组织只能通过糖的有氧氧化获取能量且耗氧量高,但脑的糖原含量很少,主要靠血液供应葡萄糖。因此,脑组织对缺血缺氧非常敏感。在休克早期,由于血液重新分布和脑循环的自身调节,脑的血液供应能基本保证,除了应激引起的烦躁不安之外,没有明显的脑功能障碍。但随着休克的发展,当平均动脉压低于 50mmHg 或脑循环出现 DIC 时,脑组织会因缺血、缺氧、能量供应不足和酸性代谢产物的积聚而严重受损,患者可出现神志淡漠,甚至昏迷。脑细胞水肿可引起颅内压升高,严重者形成脑疝。脑疝时延髓生命中枢受压,可导致患者死亡。

(八) 多器官功能障碍综合征

休克严重时,可同时或先后引起机体多个器官功能受损,导致多器官功能障碍综合征(详见第五节)。

第四节 几种常见休克的特点

前文介绍了休克发生发展的一般规律。由于休克的病因不同,始动环节各异,各型休克还有各自的特点。

一、失血性休克

失血后是否引起休克,取决于失血量和失血速度:一般 15~20 分钟内失血少于全身总血量的 10%~15% 时,机体可通过代偿使血压和组织灌流量基本保持在正常范围内;若在 15 分钟内快速大量失血超过总血量的 20% (约 1000ml),则超出了机体的代偿能力,即可引起心排血量和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)下降而发生失血性休克。如果失血量超过总血量的 45%~50%,会很快导致死亡。

失血性休克分期较明显,临床症状典型,是休克研究的基础模型。其发展过程基本上遵循缺血性缺氧期、淤血性缺氧期、微循环衰竭期逐渐发展的特点,具有“休克综合征”的典型临床表现。失血性休克易并发急性肾衰和肠源性内毒素血症。大量失血后,血容量迅速减少。为保证心脑血管血液供应,血液发生重新分配,故休克早期就出现肾血流灌注不足,导致急性肾衰,即休克肾;同时,肠血流灌注减少而使肠屏障功能降低,引起肠源性内毒素移位及细菌移位,导致肠源性内毒素血症或感染性休克。这是失血性休克向休克难治期发展的重要原因之一。

二、感染性休克

感染性休克是指病原微生物(如细菌、病毒、真菌、立克次体等)感染所引起的休克,即脓毒性休克,是临床上常见的休克类型之一,可见于流行性脑脊髓膜炎,细菌性痢疾、大叶性肺炎和腹膜炎等严重感染性疾病。 G^- 菌感染引起的脓毒性休克在临床最为常见,细菌所释放的内毒素即脂多糖(LPS)是其重要的致病因子。如给动物直接注射 LPS,可引起脓毒性休克类似的表现,称为内毒素性休克(endotoxic shock)。

感染性休克的死亡率高达 60% 左右,仅美国每年就有 10 万人死于这类休克。尽管目前临床上采用多种抗生素和器官支持疗法,但死亡率仍居高不下。感染性休克的发生机制十分复杂,尚有待进一步研究阐明。目前已知,感染性休克的发生与休克的三个始动环节均有关。感染灶中的病原微生物及其释放的各种毒素均可刺激单核-巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞、内皮细胞等,表达释放大量的炎症介质,引起 SIRS,促进休克的发生发展。其中某些细胞因子和血管活性物质可增加毛细血管通透性,使大量血浆外渗,导致血容量减少;或引起血管扩张,使血管床容量增加,导致有效循环血量的相对不足。此外,细菌毒素及炎症介质可直接损伤心肌细胞,造成心泵功能障碍。

感染性休克按其血流动力学变化可分为两种类型:

(一) 高动力型休克(hyperdynamic shock)

高动力型休克指病原体或其毒素侵入机体后,引起高代谢和高动力循环状态,即出现发热、心排出量增加、外周阻力降低、脉压增大等临床特点,又称为高排低阻型休克或暖休克(warm shock)。患者临床表现为皮肤呈粉红色,温热而干燥,少尿,血压下降及乳酸酸中毒等。其机制如下:① β 受体激活。感染性休克时交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺分泌增多,后者作用于 β 受体使心收缩力增强,动-静脉短路开放,回心血量增多,心排出量增加。②外周血管扩张。感染性休克时机体产生大量 $TNF\alpha$ 、IL-1、一氧化氮或其他扩血管性物质(如 PGE_2 、 PGI_2 、IL-2、缓激肽等),使外周血管扩张,外周阻力下降。此外,细胞膜上的 K_{ATP} 通道被激活, Ca^{2+} 内流减少也是导致外周血管扩张的重要原因。高动力型休克时,虽然心排出量增加,但由于动-静脉短路开放,

真毛细血管网血液灌流量仍然减少,组织仍然缺血缺氧。感染性休克一般首先表现为高动力型休克,可继续发展为低动力型休克。

(二) 低动力型休克(hypodynamic shock)

低动力型休克具有心排出量减少、外周阻力增高、脉压明显缩小等特点,又称低排高阻型休克或称冷休克(cold shock)。临床上表现为皮肤苍白、四肢湿冷、尿量减少、血压下降及乳酸酸中毒,类似于一般低血容量性休克。其发生与下列因素有关:①病原体毒素、酸中毒及某些炎症介质可直接抑制或损伤心肌,使心肌收缩力减弱;微循环血液淤滞导致回心血量减少,心排出量下降。②严重感染使交感-肾上腺髓质系统强烈兴奋,缩血管物质生成增多,致使外周阻力增加(表13-1)。

表 13-1 高动力型休克与低动力型休克特点的比较

	高动力型	低动力型
血压	略降或正常	明显降低
心输出量	高	低
外周阻力	低	高
脉搏	缓慢有力	细速
脉压	较高(>30mmHg)	较低(<30mmHg)
皮肤色泽	淡红或潮红	苍白或紫绀
皮肤温度	温暖干燥	湿冷
尿量	减少	少尿或无尿

三、过敏性休克

过敏性休克又称变应性休克,属 I 型变态反应即速发型变态反应,常伴有荨麻疹以及呼吸道和消化道的过敏症状,发病急骤,如不紧急使用缩血管药,可导致死亡。它的发生主要与休克的两个始动环节有关:①过敏反应使血管广泛扩张,血管床容量增大;②毛细血管通透性增高使血浆外渗,血容量减少。当过敏原(如青霉素或异种蛋白等)进入机体后,可刺激机体产生抗体 IgE。IgE 的 Fc 段能持久地吸附在微血管周围的肥大细胞以及血液中嗜碱性粒细胞和血小板等靶细胞表面,使机体处于致敏状态;当同一过敏原再次进入机体时,可与上述吸附在细胞表面的 IgE 结合形成抗原抗体复合物,引起靶细胞脱颗粒反应,释放大量的组胺、5-HT、激肽、补体 C3a/C5a、慢反应物质、PAF、前列腺素类等血管活性物质。这些活性物质可导致后微动脉、毛细血管前括约肌舒张和血管通透性增加,外周阻力明显降低,真毛细血管大量开放,血容量和回心血量急剧减少,动脉血压迅速而显著地下降。

四、心源性休克

心源性休克的始动环节是心泵功能障碍导致的心输出量迅速减少。此型休克特点表现为血压在休克早期就显著下降,其微循环变化发展过程,基本与低血容量性休克相同,死亡率高达 80%。根据血流动力学的变化,心源性休克亦可分为两型:①低排高阻型:大多数患者表现为外周阻力增高。这与血压下降、减压反射受抑而引起交感-肾上腺髓质系统兴奋和外周小动脉收缩有关。②低排低阻型:少数患者表现为外周阻力降低。这可能是由于心肌梗死或心室舒张末期容积增大和压力增高,刺激了心室壁的牵张感受器,反射性抑制了交感中枢,导致外周阻力降低所致。

第五节 多器官功能障碍综合征

多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)是指机体在严重感染、创伤、烧伤及休克或休克复苏后,短时间内同时或相继出现两个或两个以上的器官功能损害的临床综合征。慢性病患者在原发器官功能障碍基础上继发另一器官功能障碍,如肺源性心脏病、肺性脑病、肝肾综合征等,均不属于 MODS。这一概念于 1991 年由美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)与危重病医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)联合提出。20 世纪 70 年代初外科领域提出多器官衰竭(multiple organ failure, MOF)或多系统器官衰竭(multiple system organ failure, MSOF)的概念。此后不少学者认识到,MOF 或 MSOF 应是一个从早期器官功能轻度障碍到晚期器官功能衰竭的进行性动态发展过程。显然,MOF 及 MSOF 过于强调器官衰竭的终点,未能反映衰竭以前的状态,至诊断成立时病情已十分严重,不利于及早防治。因此,MODS 更能反应器官损害从轻到重的全过程,更强调早期诊断和早期干预。

一、病因与发病过程

前述能引起休克的病因都能导致 MODS 的发生。但应注意的是,MODS 并非只是继发于休克之后,多种因素如严重感染、急性胰腺炎、自身免疫性疾病、多发性骨折、大面积烧伤、肠缺血-再灌注损伤、大手术、大量输血输液或术后治疗不当等,都可在没有发生休克的前提下引起 MODS。

根据 MODS 的临床发病过程,可将其分为两型:

(一) 单相速发型

由损伤因子直接引起,一般在休克复苏以后 12~36 小时内同时或相继出现两个以上器官功能障碍。由于患者病情发展较快,MODS 的发生只有一个高峰,即病变进程只有一个时相,故又称原发型或一次打击型。

(二) 双相迟发型

第一个器官功能障碍高峰经治疗后在 1~2 天内缓解,器官功能有所恢复,但 3~5 天后又可能因为脓毒症使患者遭受炎症因子泛滥的第二次打击,致使病情急剧恶化,出现第二个器官功能障碍高峰。此型 MODS 并非仅由原始损伤因子直接引起,而要经历“二次打击”,在病变进程中出现两个时相,故又称继发型或二次打击型。此型患者病情较重,常有死亡的危险。

患者死亡率随衰竭器官的数量增加而增高,衰竭器官 2 个时,死亡率平均约 60%;衰竭器官 3 个时,死亡率约 80%;衰竭器官 4 个时,死亡率可达 100%。其中,呼吸衰竭和肾功能衰竭对死亡率影响较大。

二、发病机制

MODS 的发病机制十分复杂,目前认为,SIRS 是其最重要的发病机制。SIRS 是指严重的感染或非感染因素作用于机体,刺激炎症细胞的活化,导致各种炎症介质的产生而引起一种难以控制的全身性瀑布式炎症反应。1991 年 ACCP/SCCM 在芝加哥会议上制定了 SIRS 的诊断标准,提出凡具备以下 2 项或 2 项以上体征者,即可诊断为 SIRS:体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 或 $<36^{\circ}\text{C}$;心率 >90 次/min;呼吸频率 >20 次/min 或动脉二氧化碳分压(PaCO_2) $<32\text{mmHg}$;外周血白细胞计数 $>12.0 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<4.0 \times 10^9/\text{L}$,或未成熟粒细胞 $>10\%$ 。但多年的临床实践证明,该诊断标准过于宽松。2001 年 12 月在华盛顿召开的多学会联席会议上,对其相关指标进行了重新修订,提出了比过去更为严格的新诊断标准。

(一) 炎症细胞活化

炎症细胞主要包括中性白细胞、单核-巨噬细胞、血小板和内皮细胞等,一旦受到刺激,会发生细胞变形、黏附、趋化、迁移、脱颗粒及释放等反应,称为炎症细胞活化(activation of inflammatory cells)。炎症细胞活化,对于增强机体防御能力,清除病原体等具有积极意义,但炎症细胞过度活化后,可浸润在组织中,释放氧自由基、溶酶体酶和炎症介质,引起组织细胞的损伤,促进休克和 MODS 的发生发展。

(二) 炎症介质表达增多

感染或非感染因素刺激炎症细胞,可激活核因子-kappa B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、Janus 激酶/信号转导子和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)等多条细胞内信号转导通路,使炎症介质大量产生。炎症介质是指在炎症过程中由炎症细胞释放或从体液中产生,参与或引起炎症反应的化学物质的总称。SIRS 时,炎症细胞活化,释放炎症介质,后者又进一步激活炎症细胞,二者互为因果,引起炎症介质的释放不断增加,形成炎症的“瀑布效应”。SIRS 时产生增加的炎症介质主要有:

1. 细胞因子 是指由多种细胞分泌的能调节细胞生长分化,调节免疫功能,参与炎症发生和创伤愈合等生物学作用的小分子多肽的统称。与炎症有关的细胞因子主要包括 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IFN、IL-5、IL-12、IL-17、集落刺激因子、趋化因子及高迁移率族蛋白(high mobility group box 1 protein, HMGB1)等。感染性休克时,血清中 TNF- α 和 IL-1 快速上升,是参与 SIRS 的重要早期炎症因子;而血清中 HMGB1 则在感染后 16~24 小时才升高,故称为晚期炎症因子。这些炎症因子具有广泛生物学作用,如①启动瀑布式炎症级联反应;②参与创伤后的高代谢反应,引起发热、蛋白消耗、机体氧耗量增加;③损伤组织细胞。

2. 脂类炎症介质 细胞膜结构破坏后,膜上磷脂可降解而生成脂类炎症介质,主要包括二十烷类炎症介质和血小板活化因子。

(1) 二十烷类炎症介质:膜磷脂成分磷脂酰胆碱或磷脂酰肌醇分别在磷脂酶 A2 和磷脂酶 C 的作用下,产生花生四烯酸。①花生四烯酸经环加氧酶作用,产生前列腺素类(prostaglandins, PGs)和血栓烷类(thromboxanes, TXs)代谢产物,其中重要的是 PGE₂、PGI₂ 和 TXA₂。TXA₂ 可促进血小板聚集及血管收缩,参与 ARDS 时肺微循环内的血栓形成、肺动脉高压及通气-血流比例失调的发生。PGE₂ 可使小血管扩张,血管壁通透性增加,形成局部炎性水肿,还可抑制巨噬细胞的功能,是重要的抗炎介质。PGI₂ 可使血管扩张,血管壁通透性增加,导致 SIRS 时炎性渗出和脓毒性休克时低血压。②花生四烯酸经 5-脂加氧酶的作用则产生白三烯类(leukotrienes, LTs)代谢产物,包括 LTB₄、LTC₄ 和 LTD₄ 等。其中 LTB₄ 的作用主要是活化白细胞, LTC₄ 和 LTD₄ 的作用主要是使支气管平滑肌收缩。

(2) PAF: SIRS 时活化的磷脂酶 A2 可裂解膜磷脂上的脂肪酸生成溶血 PAF,后者再经乙酰转移酶作用生成 PAF。PAF 不仅能活化血小板,并可启动炎症反应,可激活中性粒细胞和嗜酸性粒细胞,使之分泌细胞因子和脱颗粒,并活化内皮细胞,使其表达黏附分子。小剂量的 PAF 可使炎症细胞对炎症介质的敏感性升高,大剂量时可引起低血压和急性肺损伤。

3. 黏附分子 主要包括整合素、选择素和免疫球蛋白等三个家族。在炎症介质刺激作用下,黏附分子介导中性粒细胞-内皮细胞的黏附反应。SIRS 时,内皮细胞在 TNF- α 、IL-1 等细胞因子作用下,ICAM-1 表达可增加 30 倍,E-选择素则可增加 100 倍。黏附且激活的白细胞可释放氧自由基和溶酶体酶,导致内皮细胞和其他组织细胞的损伤。采用黏附分子的单抗阻止中性粒细胞黏附于血管内皮,可明显减轻 SIRS 造成的组织损伤,改善动物的存活状况。

4. 血浆源性炎症介质 是指在致炎因素作用下,血浆中没有活性的某些蛋白质(如补体、激肽、凝血和纤溶因子等)发生裂解而生成的一类具有活性的肽类物质。它们可作用于全身各个组织、器官,引起功能紊乱。如 C3a、C5a 可作为趋化因子吸引中性粒细胞到达炎症部位,促进

呼吸爆发,释放氧自由基等,或刺激嗜碱性粒细胞和肥大细胞释放组胺等。后者可增加血管通透性,促进微循环功能障碍。血浆激肽系统激活过程中产生的缓激肽可扩张微血管,增加微血管通透性,并且具有致痛作用。凝血酶活化后裂解纤维蛋白原,产生纤维蛋白肽 A 和肽 B,后者可增加微血管通透性,并促进白细胞趋化。纤溶酶活化后可降解纤维蛋白(原)生成纤维蛋白降解产物(FDP)。FDP 可激活白细胞,增加微血管通透性,并促进组胺和激肽的致炎作用。在 SIRS 发展过程中,补体、激肽、凝血和纤溶四个系统相互激活,产生放大效应,不断加重细胞和器官功能障碍。

5. 氧自由基与一氧化氮 SIRS 时白细胞的激活可产生大量氧自由基;休克容量复苏后,由于氧的大量重新摄入和黄嘌呤氧化酶的激活,也可产生大量氧自由基,引起缺血-再灌注损伤。氧自由基可以攻击细胞的所有成分,导致细胞质膜损伤、酶失活、染色体基因突变等。此外,自由基还可作为信号分子诱导多种炎症细胞的信号转导活化,上调与炎症反应有关的多种基因表达,如促进黏附分子、IL-8 及 TNF- α 等的表达,从而放大炎症效应。但并不是所有的自由基都是有害的,如内皮细胞产生的一氧化氮,它能够稳定溶酶体膜,抵抗自由基的损伤;减少白细胞和血小板的黏附,减少血管损伤;还可以舒张血管平滑肌,扩张血管,增加缺血器官的灌注。但如果一氧化氮产生过量,则又会导致血管麻痹性扩张,引起难治性低血压的发生。

6. 抗炎介质 SIRS 时活化的炎症细胞,既能产生促炎介质,也能产生抗炎介质。抗炎介质主要包括前列腺素 E₂(PGE₂)、白介素-10(IL-10)、白介素-4(IL-4)、白介素-11(IL-11)、白介素-13(IL-13)、可溶性白介素-1 受体拮抗剂、可溶性 TNF 受体、转化生长因子 β 和糖皮质激素等。适度的抗炎介质可抑制炎症反应,但抗炎介质的过度表达可抑制免疫系统功能而导致感染的扩散。

炎症是机体固有的防御反应,维持着内环境的稳定。适量的促炎因子对机体有益,可有助于杀灭细菌、清除坏死组织、增强免疫活性和修复创伤等。休克和 MODS 时,机体促炎-抗炎力量失衡,可引起 SIRS 或免疫抑制,导致多器官损伤的发生。

第六节 防治的病理生理基础

休克的防治应针对病因和发病学环节,以恢复生命器官的微循环灌注和减轻器官功能损伤为目的,采取综合措施。

一、病因学防治

积极处理造成休克的原始病因,如止血、止痛、补液和输血、修复创伤、抗感染、抗过敏、强心等。

二、发病学防治

有效循环血量相对或绝对减少、微血管的收缩或扩张、酸中毒以及组织缺氧,是休克发病过程中最主要的问题。因此,改善微循环,提高组织灌流量是发病学治疗的中心环节。

(一) 改善微循环

1. 扩充血容量 微循环灌流量减少是各种休克发病的共同基础。除心源性休克之外,补充血容量是提高心排出量、增加有效循环血量和微循环灌流量的根本措施。在微循环缺血期要强调尽早和尽快补液,以降低交感-肾上腺髓质系统兴奋性,减少儿茶酚胺释放量,缓解微循环前阻力血管收缩程度,提高微循环灌流量,防止休克进程加重。在微循环瘀血期输液的原则是“需多少,补多少”。因为微循环淤血,血浆外渗,补液量应大于失液量;感染性休克和过敏性休克时,虽然无明显的失液,但由于血管床容量增加,有效循环血量明显减少,也应根据实际需要来补充血容量。补充血容量应适度,超量输液会导致肺水肿。因此,正确估计需要补液的总量至关重

要,必须动态观察静脉充盈程度、尿量、血压和脉搏等指标,作为监护输液量是否足够的参考依据。此外,在补充血容量时,还应根据血细胞比容决定输血和输液的比例,正确选择全血、胶体或晶体溶液,使血细胞比容控制在 35% ~ 40% 的范围内。

2. 纠正酸中毒 休克常因缺血缺氧引起的乳酸堆积或肾功能衰竭而发生代谢性酸中毒。酸中毒是加重微循环障碍、抑制心肌收缩、降低血管对儿茶酚胺的反应性、促进 DIC 形成和高血钾的重要原因,对机体危害很大。同时,由于酸中毒降低血管对儿茶酚胺的反应性,影响血管活性药物的治疗效果。因此,必须根据酸中毒的程度,及时补碱纠酸。

3. 合理使用血管活性药物 使用缩血管或扩血管药物的目的是提高微循环灌流量。对低排高阻型休克患者,应在充分扩容的基础上,使用低剂量多巴胺等血管扩张药物以提高组织的血液灌流量。对过敏性休克、神经源性休克、高排低阻型感染性休克和血压过低的患者,应使用缩血管药物以升高血压,保证心脑重要器官的血液灌流。

(二) 抑制过度炎症反应

阻断炎症细胞信号通路的活化、拮抗炎症介质的作用或采用血液净化疗法去除患者体内过多的毒素和炎症介质,均能减轻 SIRS 和 MODS,提高患者生存率。

(三) 细胞保护

休克时细胞损伤可原发,亦可继发于微循环障碍之后。去除休克病因,改善微循环是防止细胞损伤的根本措施。此外,还可采用葡萄糖、胰岛素及钾(GIK)液、ATP-MgCl₂等改善细胞能量代谢,稳定溶酶体膜;采用自由基清除剂、钙拮抗剂等减轻细胞损伤。

三、器官支持疗法

应密切监控各器官功能的变化,及时采取相应支持疗法。如发生休克肾时,应尽早利尿和透析;发生休克肺时,应保持呼吸道通畅,并正压给氧;发生急性心力衰竭时,应减少或停止输液,并强心利尿,适当降低前后负荷等。

四、营养与代谢支持

保持正氮平衡是对严重创伤、感染等患者进行代谢支持的基本原则。在摄入的营养物中,应提高蛋白质和氨基酸的量,尤其是提高支链氨基酸的比例。如条件许可,应鼓励经口摄食,尽可能缩短禁食时间,以促进胃肠蠕动,维持肠黏膜屏障功能。临床实践表明,经胃肠适当补充谷氨酰胺,可提高机体对创伤和休克的耐受力。

(肖献忠)

思考题

1. 什么叫休克? 各型休克发生的始动环节是什么?
2. 休克分几期? 各期微循环的变化特点及其发生机制是什么?
3. 休克早期机体是如何进行代偿的?
4. 休克Ⅱ期为什么会失代偿?
5. 为什么休克晚期治疗比较困难?
6. 休克时细胞会发生哪些变化?
7. 休克与 DIC 有什么关系? 为什么?
8. 何谓 SIRS、MODS? 他们与休克有何关系?



第十四章 凝血与抗凝血平衡紊乱

当血管破损引起出血时,局部出现包括血管收缩、血小板血栓形成和血液凝固三个过程的生理性止血,这是机体的重要保护机制之一。凝血系统激活的同时,抗凝系统和纤溶系统也被激活,使止血反应限制在损伤局部,以保持全身血液的流体状态。正常机体的凝血、抗凝和纤溶系统之间处于动态平衡。各种凝血因子、抗凝因子和纤溶因子的数量变化或功能障碍,血管结构或功能异常,以及血细胞,特别是血小板的质或量异常,均可使凝血与抗凝血平衡发生紊乱,导致出血或血栓形成性疾病。

第一节 凝血系统功能异常

凝血系统激活后产生的凝血酶是凝血的关键,但凝血酶产生的同时也激活了抗凝系统和纤溶系统,以维持新的凝血与抗凝血平衡。当机体凝血功能异常时,可发生凝血与抗凝血平衡紊乱,在临床上表现为出血或血栓形成倾向。

一、凝血系统的激活

凝血系统包括外源性凝血系统和内源性凝血系统。目前认为,在启动凝血过程中起主要作用的是外源性凝血系统。外源性凝血系统的激活是从组织因子(tissue factor, TF)释放开始的。血管外层的平滑肌细胞、成纤维细胞、周细胞、星形细胞、足状突细胞等与血液不直接接触的细胞可恒定表达组织因子,一旦血管壁损伤,即启动凝血过程产生止血作用。与血浆直接接触的血管内皮细胞、血液中的单核细胞、中性粒细胞,以及有可能接触血液的巨噬细胞等不表达组织因子。因此,虽然血液中可能有少量激活的凝血因子VII(FVIIa),但正常时由于血管内没有组织因子释放,凝血过程不能启动。内源性凝血系统是从FXII的激活开始的,当血液与带负电荷的异物表面(如胶原)接触时,FXII被激活为FXIIa,接着再激活FXI为FXIa,从而启动内源性凝血途径。

血液中的FVII含有 Ca^{2+} 结合氨基酸,组织因子释放后,形成TF- Ca^{2+} -VII复合物,FVII被激活为FVIIa。TF-VIIa可激活FX,FXa与Va、PL- Ca^{2+} 形成凝血酶原激活物,凝血酶原被激活为凝血酶,凝血酶使纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体,纤维蛋白单体相互聚合,最终形成不溶于水的交联纤维蛋白多聚体;凝血酶还可使血小板活化,从而启动凝血过程。此外,TF-VIIa除激活FX以外,还可激活FIX,FIXa与VIIIa、PL- Ca^{2+} 形成X因子激活物,产生更多的凝血酶,呈现放大效应。

正常情况下,组织因子释放后启动的凝血反应仅限于局部,这是因为血液中存在FVIIa抑制物,即组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)。TFPI主要由血管内皮细胞合成,是外源性凝血途径的特异性抑制物,具有防止凝血反应扩散的作用。

外源性凝血系统激活后,只产生少量凝血酶,不足以维持凝血过程。维持凝血过程所需的高浓度凝血酶的产生主要与下列因素有关:①外源性凝血系统激活后产生的少量凝血酶可激活FXI、FVIII和FV,使内源性凝血系统激活,从而产生高浓度凝血酶。②外源性凝血系统激活后产生的少量凝血酶可使血小板活化,促进凝血酶诱导的FXI活化,进一步促进凝血酶的产生。③凝血过程中形成的纤维蛋白可包绕、结合凝血酶,防止凝血酶被血液中的抗凝血酶-III抑制。由此可见,外源性凝血系统和内源性凝血系统密切配合,在启动并维持凝血过程中发挥十分重要的作用(图14-1)。

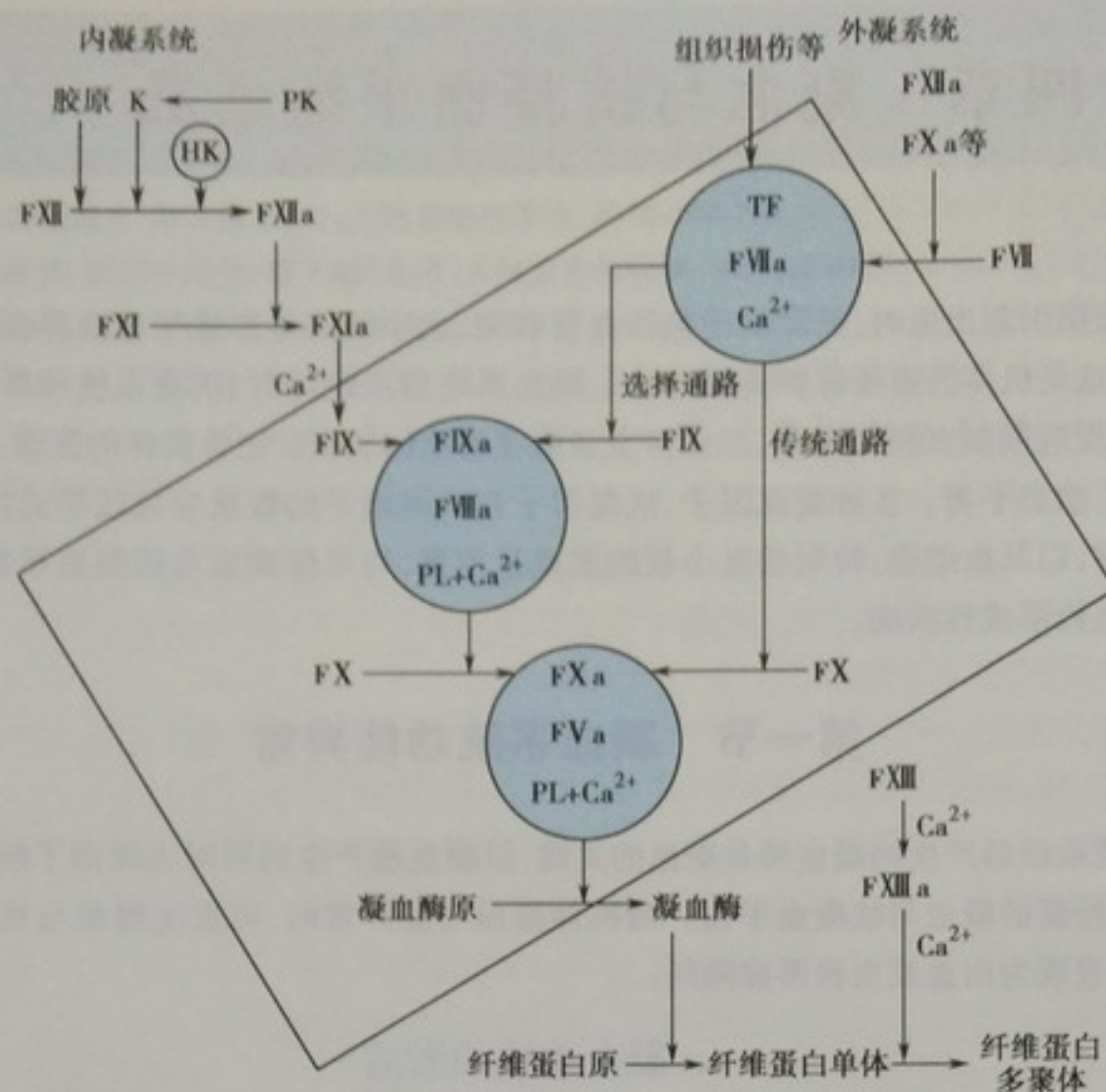


图 14-1 血液凝固机制

二、凝血因子的异常

(一) 与出血倾向有关的凝血因子异常

凝血因子数量减少或结构异常可导致机体的凝血功能障碍,产生出血倾向。

1. **遗传性血浆凝血因子缺乏** 主要见于血友病和血管性假性血友病。血友病患者由于 FVIII、FIX、FXI 缺乏,凝血酶原激活物形成障碍,导致凝血功能异常,产生出血倾向。血管性假血友病患者由于血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF) 缺乏,导致血小板的黏附、聚集障碍和 FVIII 促凝活性降低,引起出血倾向。

2. 获得性血浆凝血因子减少

(1) **凝血因子生成障碍:**①维生素 K 缺乏: FII、FVII、FIX 及 FX 的生成需维生素 K 参与。维生素 K 缺乏可导致上述凝血因子生成减少,引起出血倾向。②肝功能严重障碍使凝血因子合成减少,并影响抗凝、纤溶等功能,引起出血倾向。

(2) **凝血因子消耗增多:** DIC 时广泛微血栓形成消耗了大量凝血因子,这是 DIC 导致出血的重要原因之一(见 DIC)。

(二) 与血栓形成倾向有关的凝血因子异常

1. **遗传性凝血因子异常** 血浆凝血因子水平和活性增高与凝血因子基因的改变相关,例如: FVII 多态性基因 R353Q 是缺血性心脏病的危险因素; FV 的变异 R506Q、R306T 可产生 APC 抵抗(activated protein C resistance, APCR),促进血栓的形成。

2. **获得性血浆凝血因子增多** 肥胖、糖尿病、高血压、高脂血症和吸烟等可使纤维蛋白原浓度增高;恶性肿瘤、吸烟、酗酒及口服避孕药等可使 FVII 浓度增高;肾病综合征可使 FII、FV、FVII 和 FVIII 等浓度增高。这些病理性因素所引起的凝血因子增多,特别是纤维蛋白原增多与心肌梗

死、缺血性心脏病等关系密切。

第二节 抗凝系统和纤溶系统功能异常

正常时,凝血系统一旦被激活,抗凝和纤溶系统也被相继激活,这样既可以有效止血,又可防止凝血的扩大化,保证血液的正常流动。因此,当机体抗凝或纤溶系统功能异常时,可发生凝血与抗凝血平衡紊乱,产生出血或血栓形成倾向。

一、抗凝系统功能异常

抗凝系统功能异常,在临床上多表现为血栓形成倾向。

(一) 抗凝血酶-Ⅲ减少或缺乏

抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)主要由肝脏和血管内皮细胞产生,可使 FⅦa、FⅨa、FXa、FXIa 等灭活,其单独灭活速度慢,与肝素或血管内皮细胞上表达的硫酸乙酰肝素结合后,灭活速度增加约 1000 倍。AT-Ⅲ 数量不足和(或)功能异常可影响抗凝作用导致血栓形成倾向。

1. 遗传性缺乏 AT-Ⅲ 基因变异可导致 AT-Ⅲ 缺乏,引起反复性、家族性深部静脉血栓症。
2. 获得性缺乏

(1) AT-Ⅲ 合成减少:肠道消化吸收蛋白质功能障碍时,因底物不足使其合成减少;肝功能严重障碍也可导致 AT-Ⅲ 合成减少。此外,口服避孕药时,雌激素等成分可使 AT-Ⅲ 减少,因而也易导致静脉血栓形成。

(2) AT-Ⅲ 丢失或消耗增多:肾病综合征患者可从肾脏丢失大量 AT-Ⅲ,此类患者往往还伴有肝脏合成纤维蛋白原等促凝物质增加,因而易有血栓形成;大面积烧伤患者,AT-Ⅲ 可随血浆丢失;DIC 时也可有 AT-Ⅲ 消耗增多(见 DIC)。

(二) 蛋白 C 和蛋白 S 缺乏

蛋白 C(PC)在肝脏合成,以酶原形式存在于血液中,凝血酶可将之活化为激活的蛋白 C(APC)。APC 可水解 FVa、FⅧa,使其灭活,阻碍了由 FⅧa 和 FⅨa 组成的 FX 激活物的形成,另一方面也阻碍了由 FVa 和 FXa 组成的凝血酶原激活物的形成(图 14-1)。此外,APC 还可限制 FXa 与血小板结合,灭活纤溶酶原激活物抑制物,并促进纤溶酶原激活物的释放。蛋白 S(PS)作为 APC 的辅因子,促进 APC 清除凝血酶原激活物中的 FXa。

血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)是内皮细胞膜上的凝血酶受体之一,与凝血酶结合后降低其凝血活性,却大大加强了凝血酶激活蛋白 C 的作用。因此,血栓调节蛋白是使凝血酶由促凝转向抗凝的重要的血管内凝血抑制因子(图 14-2)。

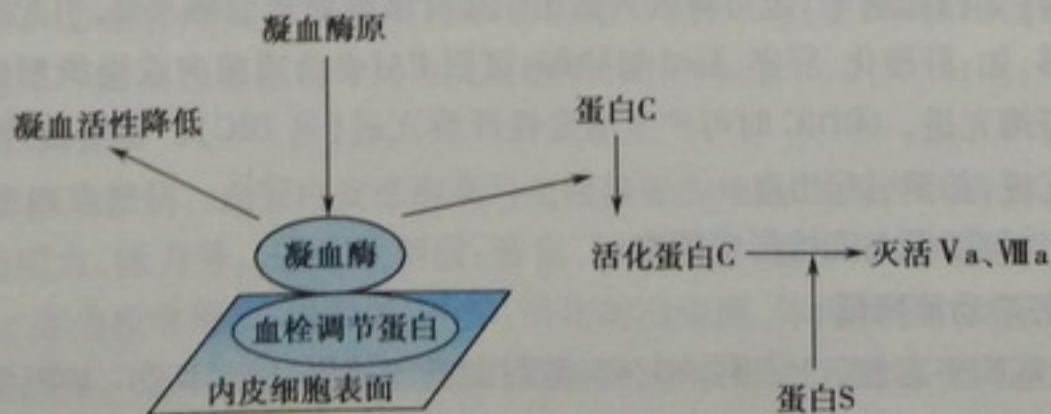


图 14-2 蛋白 C、蛋白 S 及血栓调节蛋白的作用

1. 遗传性缺乏或异常和 APC 抵抗

(1) 遗传性蛋白 C、蛋白 S 缺乏或异常:包括数量缺乏和结构异常,临床上多发生深部静脉血栓症或血栓形成倾向。

(2) APC 抵抗:正常情况下,在血浆中加入 APC,活化部分凝血活酶时间(APTT)延长。若想使部分静脉血栓患者的血浆标本获得同样的 APTT 延长时间,必须加入更多的 APC,称为 APC 抵抗。产生 APC 抵抗的原因有抗蛋白 C 抗体、蛋白 S 缺乏和抗磷脂抗体以及 FV 或 FVIII 基因突变等。

1) 抗磷脂综合征(antiphospholipid syndrome, APS)引起的 APC 抵抗:APS 是一种自身免疫性疾病,血清中有高滴度抗磷脂抗体(antiphospholipid antibody, APA)。抗磷脂抗体可抑制蛋白 C 的活化和 APC 的活性,并可使蛋白 S 减少,产生 APC 抵抗,抗磷脂综合征时血液处于高凝状态,易引起血栓形成。

2) FV 基因突变引起的 APC 抵抗:被 APC 分解的 FVa 可作为辅助因子参与 APC 对 FVIIIa 的分解。FV 基因突变 R506Q 使 FVa 对 APC 的分解产生抵抗,同时使 FVIIIa 对 APC 的分解产生抵抗,该突变亦被称为 FV Leiden 突变。FV 基因的另一种突变 R306T 也可产生 APC 抵抗。APC 抵抗在使抗凝活性明显降低的同时, FVa 和 FVIIIa 的促凝活性明显增强,导致血栓形成倾向。

2. 获得性缺乏 蛋白 C 和蛋白 S 属维生素 K 依赖性抗凝因子。维生素 K 缺乏或应用维生素 K 拮抗剂、严重肝病、肝硬化等可使其合成障碍,引起蛋白 C、蛋白 S 缺乏。

二、纤溶系统功能异常

(一) 纤溶系统的激活与抑制

纤溶系统主要包括纤溶酶原激活物(plasminogen activator, PA)、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,保证血流畅通,另外,也参与组织的修复和血管的再生等。

纤溶酶原主要在肝脏、骨髓、嗜酸性粒细胞和肾脏合成,可被纤溶酶原激活物水解为纤溶酶。纤溶酶可使纤维蛋白(原)降解为纤维蛋白(原)降解产物,还能水解凝血酶、FV、FVIII、FXII 等,参与抗凝作用。纤溶抑制物主要有:纤溶酶原激活物抑制物-1(plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1)、补体 C1 抑制物、 α_2 -抗纤溶酶、 α_2 -巨球蛋白和凝血酶激活的纤溶抑制物(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, TAFI)等。

(二) 纤溶功能亢进引起的出血倾向

1. 遗传性纤溶功能亢进 目前已发现先天性 α_2 抗纤溶酶缺乏症和 PAI-1 缺乏症可引起出血倾向。

2. 获得性纤溶功能亢进 可见于下列几种情况:①富含纤溶酶原激活物的器官,如子宫、卵巢、前列腺、心、肺、脑等脏器大手术或严重损伤时,可释放大量纤溶酶原激活物,引起纤溶亢进。②某些恶性肿瘤(如白血病等)也可释放大量组织型纤溶酶原激活物入血,引起纤溶亢进。③肝脏功能严重障碍,如:肝硬化、肝癌、肝叶切除等,可因 PAI-1 合成减少或组织型纤溶酶原激活物灭活减少引起纤溶亢进。④DIC 时可产生继发性纤溶亢进(见 DIC)。⑤溶栓疗法时,溶栓药物等可引起纤溶亢进,甚至引起出血。

(三) 纤溶功能降低与血栓形成倾向

1. 遗传性纤溶功能降低

(1) PAI-1 基因多态性:已证明,4G/4G 基因型高表达 PAI-1,5G/5G 基因型低表达 PAI-1,4G/5G 基因型中等水平表达 PAI-1。其中 4G/4G 基因型与心肌梗死或血栓性疾病的发生有一定关系。

(2) 先天性纤溶酶原异常症:纤溶酶原基因突变可能与血栓形成倾向有关。

2. 获得性纤溶功能降低 临床上常见于血栓前状态(多种因素引起的血小板和白细胞激活,凝血因子被活化,抗凝和纤溶系统功能降低以及血液黏滞度增加等一系列病理变化)、动、静

脉血栓形成、高脂血症、缺血性中风及口服避孕药等。这类患者的血浆中往往有组织型纤溶酶原激活物降低及 PAI-1 增高等纤溶功能降低的变化,可能与血栓形成密切相关。

总之,血栓性疾病的发生既与遗传因素有关,也与环境因素有关,是一种多因素疾病。血液的凝血因子、抗凝因子及纤溶因子的某些基因变异可能与血栓形成相关。表 14-1 是与血栓形成相关的先天性异常。

表 14-1 与血栓形成相关的先天性异常

抗凝因子低下	AT-III 缺乏或异常 PC 缺乏或异常 PS 缺乏或异常 APC 抵抗(肝素辅因子 II 缺乏或异常)
纤溶功能低下	异常纤溶酶原血症 低纤溶酶原血症 组织型纤溶酶原激活物释放障碍 PAI-1 增多症
其 他	异常纤维蛋白原血症 凝血酶原变异症 同型半胱氨酸尿症 富组氨酸糖蛋白缺乏症

第三节 血管、血细胞的异常

在凝血与抗凝血平衡过程中,血管和各种血细胞也发挥了重要作用,其异常时可发生凝血与抗凝血平衡紊乱。

一、血管的异常

(一) 血管内皮细胞的抗凝作用

血管内皮细胞的抗凝和促进纤溶作用具体表现在:①血管内皮细胞正常时不表达组织因子,因而不会激活外源性凝血系统启动凝血;血管内皮细胞可产生 TFPI,防止局部凝血扩大化。②血管内皮细胞可产生前列腺素、一氧化氮及 ADP 酶等物质,这些物质具有扩张血管、抑制血小板活化和聚集等作用。③血管内皮细胞可产生组织型纤溶酶原激活物、尿激酶型纤溶酶原激活物等,促进纤溶过程。④血管内皮细胞表面可表达血栓调节蛋白,通过血栓调节蛋白-蛋白 C 系统产生抗凝作用。⑤血管内皮细胞表面可表达肝素样物质,并与 AT-III 结合产生抗凝作用。⑥血管内皮细胞可产生 α_2 巨球蛋白等其他抗凝物质(图 14-3)。

(二) 血管的异常

1. 血管内皮细胞损伤 血管内皮细胞是与血液接触的细胞,血液中的各种刺激,包括:①机械刺激:压力、切应力、张力等。②生化刺激:激素、细胞因子、血小板活化因子、可溶性黏附分子、增殖因子等。③免疫学刺激:内毒素、补体、活化的白细胞、体内异物(如氧化变性的低密度脂蛋白、糖化蛋白等)。这些刺激可损伤血管内皮细胞,使凝血、抗凝和纤溶平衡发生紊乱,导致明显的血栓形成倾向(图 14-3)。

2. 血管壁结构损伤

(1) 先天性血管壁异常:遗传性出血性毛细血管扩张症是一种常染色体显性遗传病,该病因小血管先天性缺乏弹力纤维和平滑肌,小动脉和小静脉均由单层内皮细胞构成,易产生自发性或轻微外伤后的反复出血。此外,单纯性紫癜也是与遗传有关的血管性出血性疾病。

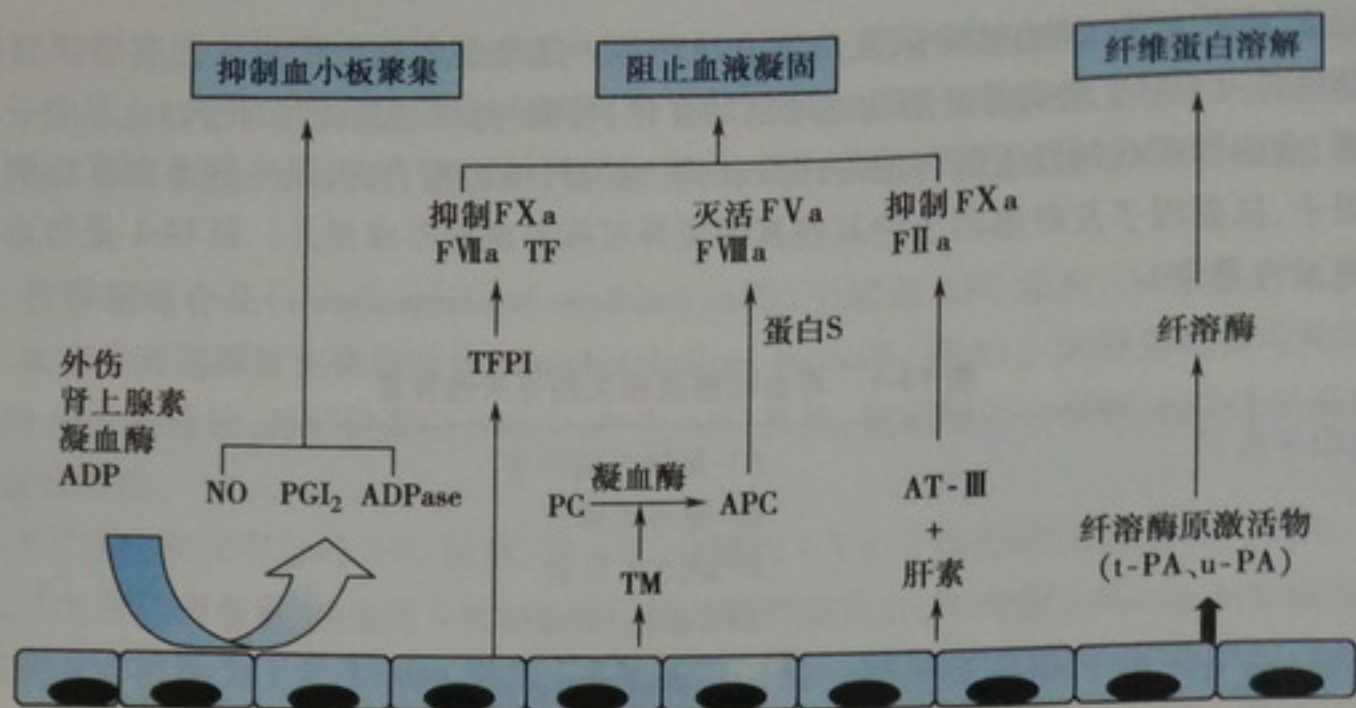


图 14-3 血管内皮细胞的抗凝作用

(2) 获得性血管损伤:常见的获得性血管损伤主要是由免疫因素造成的,如:I型超敏反应时,通过肥大细胞、嗜碱性粒细胞等释放的组胺、5-羟色胺、白三烯和激肽等物质可损伤血管;III型超敏反应时,抗原抗体复合物沉积于血管壁,可通过激活补体等作用损伤血管壁。此外,维生素C缺乏时,可由于血管胶原合成障碍导致出血。老年人因血管周围支持组织脆性增加,也可出现出血性紫癜。

二、血细胞的异常

(一) 血小板在凝血中的作用及其异常

1. 血小板在凝血中的作用 血小板直接参与凝血过程,当外伤等原因导致血管内皮细胞损伤,暴露出基底膜胶原后,血小板膜上的糖蛋白 GP I b/IX 通过 vWF 与胶原结合,使血小板黏附并被激活,除胶原外,凝血酶、ADP、肾上腺素、血栓素 A_2 、血小板活化因子等也可作为血小板的激活剂与血小板表面的相应受体结合,使血小板活化并释放内源性 ADP 和血栓素 A_2 ,进而促使血小板发生不可逆性聚集,形成血小板血栓。血小板活化后,表面出现带负电荷的磷脂,凝血因子 VII、IX、X、凝血酶原等通过带正电荷的 Ca^{2+} 与磷脂结合,使这些凝血因子在血小板磷脂表面浓缩、局限,并被激活,产生大量凝血酶,进而形成纤维蛋白网,网罗其他血细胞形成凝血块。其中血小板有伪足伸入网中,借助血小板中肌动蛋白的收缩,使凝血块回缩,逐渐形成坚固血栓。

2. 血小板异常

(1) 血小板数量异常

1) 血小板减少:血小板减少可引起出血倾向,常见原因有:①生成障碍:如再生障碍性贫血、急性白血病、放、化疗后的骨髓抑制、巨幼细胞贫血及晚期骨髓纤维化等。②破坏或消耗增多:如特发性血小板减少性紫癜、系统性红斑狼疮、血栓性血小板减少性紫癜、新生儿血小板减少症及 DIC 等。③分布异常:常见于脾功能亢进,如:肝硬化、Banti 综合征等,此外还可见于输入大量库存血或血浆等情况。

2) 血小板增多:包括原发性增多和继发性增多,原发性增多常见于骨髓增生性疾病,如慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症、早期骨髓纤维化、原发性血小板增多症等。原发性血小板增多时,若伴有血小板功能缺陷可引起出血;若伴有血小板活化功能增强易发生血栓形成。血小板继发性增多常见于急性感染、溶血等,某些癌症患者也可有轻度增多。

(2) 血小板功能异常

1) 遗传性血小板功能异常:如 Bernard-Soulier 综合征(亦称巨大血小板综合征)、Glanzmann 血小板无力症等。

2) 获得性因素:获得性血小板功能降低常见于尿毒症、肝硬化、骨髓增生性疾病、急性白血病及服用抗血小板药物和低(无)纤维蛋白原血症等。获得性血小板功能增强常见于血栓前状态、血栓性疾病、糖尿病、妊娠高血压综合征、口服避孕药、妊娠晚期、高脂血症和人工心瓣膜移植术等。

(二) 白细胞异常

各种病因引起白细胞增多时,可使毛细血管血流受阻,导致微循环障碍,诱发微血栓(见DIC)。白细胞激活后可释放溶酶体酶,其中弹性蛋白酶、胶原酶可损伤血管基底膜和基质等。激活的白细胞可通过自分泌和(或)旁分泌产生很多炎性细胞因子,如肿瘤坏死因子和白细胞介素-1等,使内皮细胞、单核细胞等释放大量组织因子,启动凝血系统。此外,一些炎症介质还可使血管通透性增高、液体外渗、血液浓缩,也促进血栓形成。

白细胞的异常有时也可引起出血倾向,如急性白血病早期40%患者可有出血倾向。其原因主要与该病引起的血小板减少及释放大量纤溶酶原激活物等有关。

(三) 红细胞异常

红细胞数量增多如真性红细胞增多症等,可使血液黏滞度增高,同时红细胞释放ADP增多,促进血小板的聚集和血栓形成。红细胞大量破坏时(如溶血)也可发生DIC(见DIC)。

第四节 弥散性血管内凝血

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是指在某些致病因子的作用下,大量促凝物质入血,凝血因子和血小板被激活,使凝血酶增多,微循环中形成广泛的微血栓,继而因凝血因子和血小板大量消耗,引起继发性纤维蛋白溶解功能增强,机体出现以止、凝血功能障碍为特征的病理生理过程。主要临床表现为出血、休克、器官功能障碍和微血管病性溶血性贫血等,是一种危重的综合征。

一、DIC的病因和发病机制

(一) DIC的常见病因

DIC的常见病因见表14-2。此外,疾病过程中并发的缺氧、酸中毒以及相继激活的纤溶系统、激肽系统和补系统等也可促进DIC的发生、发展。

表14-2 DIC常见病因

类 型	所占比例	主 要 疾 病
感染性疾病	31% ~ 43%	革兰阴性或阳性菌感染、败血症等;病毒性肝炎、流行性出血热、病毒性心肌炎等
肿瘤性疾病	24% ~ 34%	胰腺癌、结肠癌、食管癌、胆囊癌、肝癌、胃癌、白血病、前列腺癌、肾癌、膀胱癌、绒毛膜上皮癌、卵巢癌、子宫颈癌、恶性葡萄胎等
妇产科疾病	4% ~ 12%	流产、妊娠中毒症、子痫及先兆子痫、胎盘早期剥离、羊水栓塞、子宫破裂、宫内死胎、腹腔妊娠、剖宫产手术等
创伤及手术	1% ~ 5%	严重软组织创伤、挤压伤综合征、大面积烧伤、前列腺、肝、脑、肺、胰腺等脏器大手术、器官移植术等

(二) DIC的发生机制

1. 组织因子释放,外源性凝血系统激活,启动凝血过程。严重的创伤、烧伤、大手术、产科意外等导致的组织损伤,肿瘤组织坏死,白血病放、化疗后所致的白血病细胞大量破坏等情况下,可释放大量组织因子入血,激活外源性凝血系统,启动凝血过程。同时,FVIIa激活FIX和FX产

生的凝血酶又可反馈激活 FIX、FX、FXI、FXII 等,扩大凝血反应,促进 DIC 的发生。

2. 血管内皮细胞损伤,凝血、抗凝调控失调。缺氧、酸中毒、抗原-抗体复合物、严重感染、内毒素等原因,均可损伤血管内皮细胞,产生如下作用:①损伤的血管内皮细胞释放组织因子,启动外源性凝血系统。②血管内皮细胞的抗凝作用降低。主要表现在:血栓调节蛋白-蛋白 C 和肝素-AT-III 系统功能降低及产生的 TFPI 减少。③血管内皮细胞产生组织型纤溶酶原激活物减少,PAI-1 增多,使纤溶活性降低。④血管内皮细胞损伤使一氧化氮、前列腺素、ADP 酶等产生减少,其抑制血小板黏附、聚集的功能降低,而且由于血管内皮细胞损伤,基底膜胶原暴露,血小板的黏附、活化和聚集功能增强。⑤胶原暴露后,可激活 FXII,启动内源性凝血系统,并可激活激肽和补体系统,促进 DIC 的发生。

3. 血细胞大量破坏,血小板被激活。

(1) 红细胞大量破坏:异型输血、疟疾、阵发性睡眠性血红蛋白尿等,特别是伴有较强免疫反应的急性溶血时,可引起红细胞大量破坏,一方面,破坏的红细胞释放大量 ADP 等促凝物质,促进血小板黏附、聚集,导致凝血;另一方面,红细胞膜磷脂可浓缩并局限 FVII、FIX、FX 及凝血酶原等,生成大量凝血酶,促进 DIC 的发生。

(2) 白细胞的破坏或激活:急性早幼粒细胞白血病患者放、化疗导致白细胞大量破坏时,释放组织因子样物质,激活外源性凝血系统,启动凝血,促进 DIC 的发生。内毒素、白细胞介素-1、肿瘤坏死因子 α 等可诱导血液中的单核细胞和中性粒细胞表达组织因子,启动凝血。

(3) 血小板的激活:在 DIC 的发生发展中,血小板多为继发性作用,只有在少数情况下,如血栓性血小板减少性紫癜时,血小板起原发性作用。

4. 促凝物质进入血液 急性坏死性胰腺炎时,大量胰蛋白酶入血,可激活凝血酶原,促进凝血酶生成。蛇毒,如斑蝥蛇毒含有的两种促凝成分或在 Ca^{2+} 参与下激活 FX,或可加强 FV 的活性,促进 DIC 的发生;锯鳞蝥蛇毒可直接将凝血酶原变为凝血酶。某些肿瘤细胞也可分泌促凝物质,激活 FX 等,羊水中含有组织因子样物质。此外,内毒素可损伤血管内皮细胞,并刺激血管内皮细胞表达组织因子,促进 DIC 的发生(图 14-4)。

多数情况下,DIC 的病因通过多种机制引起 DIC 的发生、发展。例如:严重感染是临床上引起 DIC 最常见的原因。相关机制如下:①内毒素及严重感染时产生的肿瘤坏死因子 α 、白细胞介

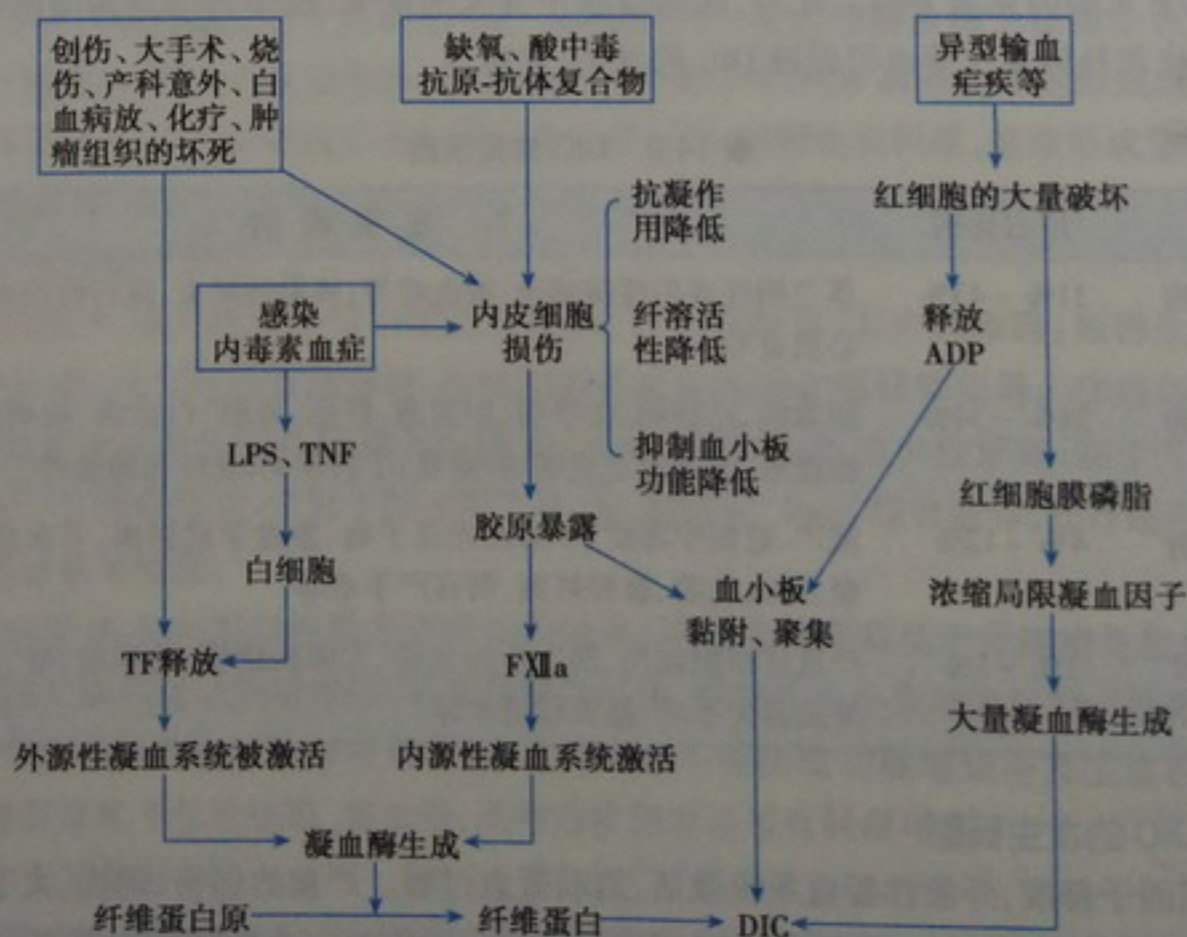


图 14-4 DIC 常见病因及发生机制

素-1 等细胞因子作用于血管内皮细胞使组织因子表达增加,血栓调节蛋白和肝素表达减少(可减少到正常的 50% 左右),血管内皮细胞表面由抗凝状态变为促凝状态。②内毒素可损伤血管内皮细胞,暴露胶原,使血小板黏附、活化、聚集,同时释放 ADP、血栓素 A_2 等,进一步促进血小板的活化、聚集,从而促进微血栓的形成。此外,内毒素也可通过激活血小板活化因子,促进血小板的活化、聚集。③严重感染时释放的细胞因子可激活白细胞释放蛋白酶和活性氧等炎症介质,损伤血管内皮细胞,使其抗凝功能降低。④细胞因子可使血管内皮细胞产生组织型纤溶酶原激活物减少,PAI-1 增多,使生成的血栓溶解障碍,这也与微血栓的形成有关。

总之,严重感染时,由于机体凝血功能增强,抗凝和纤溶功能不足,以及血小板、白细胞激活等,使凝血与抗凝血平衡发生紊乱,促进微血栓的形成,导致 DIC 的发生、发展。

二、影响 DIC 发生发展的因素

(一) 单核吞噬细胞系统功能受损

单核吞噬细胞系统具有吞噬功能,可吞噬、清除血液中的凝血酶、纤维蛋白原及其他促凝物质;也可清除纤溶酶、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation product, FDP)及内毒素等。当其吞噬功能严重障碍或由于吞噬了大量坏死组织、细菌等,使其功能“封闭”时,可促进 DIC 发生。如:全身性 Schwartzman 反应时,由于第一次注入小剂量内毒素,使单核吞噬细胞系统功能“封闭”,第二次注入内毒素时易引起 DIC。

(二) 肝功能严重障碍

主要的抗凝物质,如蛋白 C、AT-III 以及纤溶酶原等均在肝脏合成。FIXa、FXa、FXIa 等凝血因子也在肝脏灭活。当肝功能严重障碍时,可使凝血、抗凝、纤溶过程失调。病毒、某些药物等,既可损害肝细胞,引起肝功能障碍,也可激活凝血因子。此外,肝细胞大量坏死时可释放组织因子等,启动凝血系统,促进 DIC 的发生。

(三) 血液高凝状态

妊娠第三周开始,孕妇血液中血小板及凝血因子(I、II、V、VII、IX、X、XII 等)逐渐增多;而 AT-III、组织型纤溶酶原激活物、尿激酶型纤溶酶原激活物降低;胎盘产生的 PAI 增多。随着妊娠时间的增加,血液渐趋高凝状态,妊娠末期最明显。故当产科意外(胎盘早期剥离、宫内死胎、羊水栓塞等)时,易发生 DIC。

酸中毒所致的血液高凝状态,是促进 DIC 发生发展的重要原因之一。一方面,酸中毒可损伤血管内皮细胞,启动凝血系统,引起 DIC 的发生。另一方面,由于血液 pH 值降低,使凝血因子的酶活性增高,肝素的抗凝活性减弱,并促进血小板的聚集,这些均使血液处于高凝状态,促进 DIC 的发生发展。

(四) 微循环障碍

休克等原因导致微循环严重障碍时,血液淤滞,甚至“泥化”。此时,红细胞聚集,血小板黏附、聚集。微循环障碍所致的缺血、缺氧可引起酸中毒及血管内皮细胞损伤等,这也可促进 DIC 的发生发展。巨大血管瘤时,由于微血管中血流缓慢,甚至出现涡流,以及伴有的血管内皮细胞损伤等可促进 DIC 的发生、发展。低血容量时,由于肝、肾血液灌流减少,使其清除凝血及纤溶产物功能降低,也可促进 DIC 的发生发展。

除上述各种诱因外,临床上不适当地应用纤溶抑制剂(如 6-氨基己酸)等药物,过度抑制了纤溶系统,导致血液黏度增高等也可促进 DIC 的发生发展。

三、DIC 的分期和分型

(一) 分期

根据 DIC 的发展过程,典型的 DIC 可分为三期。

1. **高凝期** 各种病因导致凝血系统激活,凝血酶产生增多,血液凝固性异常增高,微循环中形成大量微血栓。

2. **消耗性低凝期** 大量凝血酶的产生和微血栓形成,使凝血因子和血小板被大量消耗,同时可能继发性激活纤溶系统,使血液处于消耗性低凝状态。此期患者可有明显的出血症状。

3. **继发性纤溶亢进期** DIC 时产生的大量凝血酶及 FXIIa 等激活了纤溶系统,产生大量纤溶酶,导致纤溶亢进和 FDP 的形成。此期出血十分明显。

(二) 分型

1. 按 DIC 的发生速度分型

(1) **急性型**:在数小时或 1~2 天内发病,临床表现明显,常以出血和休克为主,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,特别是革兰氏阴性菌引起的败血症性休克、异型输血、严重创伤、急性移植排斥反应等。

(2) **亚急性型**:在数天内逐渐形成 DIC,临床表现介于急性与慢性之间。常见病因有恶性肿瘤转移、宫内死胎等。

(3) **慢性型**:病程长,由于此时机体有一定的代偿能力,且单核吞噬细胞系统功能较健全,临床表现较轻,不明显,常以器官功能不全为主要表现。有时仅有实验室检查异常,尸检病理检查时始被发现。慢性型 DIC 在一定条件下可转为急性型。常见于恶性肿瘤、胶原病、慢性溶血性贫血等。

2. **按 DIC 的代偿情况分型** 在 DIC 的发生、发展过程中,一方面凝血因子和血小板被消耗;另一方面,肝脏合成凝血因子及骨髓生成血小板的能力相应增强。根据凝血物质的消耗与代偿情况可将 DIC 分为代偿型、过度代偿型及失代偿型。

(1) **失代偿型**:凝血因子和血小板的消耗超过生成。实验室检查可见血小板和纤维蛋白原明显减少。患者常有明显的出血和休克等。常见于急性型 DIC。

(2) **代偿型**:凝血因子和血小板的消耗与代偿基本保持平衡。实验室检查常无明显异常。临床表现不明显或仅有轻度出血或血栓形成症状,可转为失代偿型。常见于轻度 DIC。

(3) **过度代偿型**:机体代偿功能较好,凝血因子和血小板代偿性生成迅速,甚至超过消耗,可出现纤维蛋白原等暂时性升高,出血或血栓形成症状不明显。常见于慢性 DIC 或恢复期 DIC,也可转为失代偿型 DIC。

有时 DIC 主要发生于病变局部,称为局部性 DIC。如:静脉瘤、动脉瘤、心脏室壁瘤、人造血管、体外循环、器官移植后的排斥反应等,病变局部常有凝血过程的激活,主要产生局限于某一器官的多发性微血栓症,但全身也有轻度的血管内凝血存在,严格地说,局部性 DIC 是全身性 DIC 的一种局部表现。

四、DIC 的功能代谢变化

(一) 出血

出血常为 DIC 患者最初的症状,可有多部位出血,如皮肤瘀斑、紫癜、呕血、黑便、咯血、血尿、牙龈出血、鼻出血及阴道出血等。严重者可同时多部位大量出血,轻者只有伤口或注射部位渗血不止等。DIC 导致出血的机制可能与下列因素有关:

1. **凝血物质被消耗而减少** 在 DIC 发生、发展过程中,大量血小板和凝血因子被消耗,虽然肝脏和骨髓可代偿性产生增多,但若其消耗过多,代偿不足,则使血液中纤维蛋白原、凝血酶原、FV、FVIII、FX 及血小板明显减少,使凝血过程发生障碍,导致出血。

2. **纤溶系统激活** 血液中 FXII 激活的同时,激肽系统也被激活,产生激肽释放酶,使纤溶酶原变成纤溶酶,激活纤溶系统。有些器官富含纤溶酶原激活物,如子宫、前列腺、肺等,当大量微血栓形成,导致这些器官缺血、缺氧、变性坏死时,可释放大量纤溶酶原激活物。应激时,交感-肾

上腺髓质系统兴奋,肾上腺素等增多可促进血管内皮细胞合成、释放纤溶酶原激活物。缺氧等原因使血管内皮细胞损伤时,也可使纤溶酶原激活物释放增多,从而激活纤溶系统,导致大量纤溶酶生成。

纤溶酶是活性较强的蛋白酶,除可使纤维蛋白降解外,还可水解凝血因子,如:FV、FVIII、凝血酶、FXII等,使凝血功能发生障碍,引起出血。

3. 纤维蛋白(原)降解产物形成 如前所述,在凝血过程中,凝血酶使纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体,最终形成交联的纤维蛋白多聚体。纤溶系统激活后,纤溶酶分解纤维蛋白原,裂解出纤维肽A(FPA)和纤维肽B(FPB),余下为X片段,继续被分解为D片段和Y片段,Y片段可继续分解为D和E片段。如果纤维蛋白原先经凝血酶作用为纤维蛋白,纤溶酶再分解纤维蛋白,则可使其分解为X'、Y'、D、E'及各种二聚体、多聚体等片段。

纤溶酶水解纤维蛋白(原)产生的各种片段,统称为纤维蛋白(原)降解产物(FgDP或FDP)。这些片段有明显的抗凝作用,如:X、Y、D片段可妨碍纤维蛋白单体聚合,Y、E片段有抗凝血酶作用。此外,多数碎片可与血小板膜结合,降低血小板的黏附、聚集、释放等功能。因此,FDP形成是导致DIC出血的一种非常重要的机制。

各种FDP片段检查在DIC的诊断中具有重要意义。其中主要有“3P”试验和D-二聚体的检查。

(1) “3P”试验:即血浆鱼精蛋白副凝试验(plasma protamine paracoagulation test)。其原理是:鱼精蛋白可与FDP结合,将其加入患者血浆后,血浆中原与FDP结合的纤维蛋白单体与FDP分离后彼此聚合,形成不溶的纤维蛋白多聚体。DIC患者呈阳性反应。

(2) D-二聚体检查:D-二聚体(D-dimer,DD)是纤溶酶分解纤维蛋白多聚体的产物。原发性纤溶亢进时,因血中没有纤维蛋白多聚体形成,故D-二聚体并不增高。换言之,只有在继发性纤溶亢进时,血液中才会出现D-二聚体。因此,D-二聚体是反映继发性纤溶亢进的重要指标。

4. 微血管损伤 在DIC的发生、发展过程中,各种原发病因和继发性的缺氧、酸中毒、细胞因子和自由基产生增多等可引起微血管损伤,导致微血管壁通透性增强,这也是DIC出血的机制之一。

(二) 器官功能障碍

DIC时,大量微血栓引起微循环障碍,可导致缺血性器官功能障碍。尸检常可见微血栓,典型的微血栓为纤维蛋白血栓,亦可为血小板血栓。这些微血栓既可在局部形成,亦可来自别处。但有时因血栓尚未形成或继发性纤溶使血栓溶解等原因,患者虽有典型的临床表现,病理检查却未见微血栓。

微血栓主要阻塞局部的微循环,造成器官缺血、局灶性坏死。严重或持续时间较长可致器官功能衰竭。不同脏器受累可有不同的临床表现。如发生在肾脏可累及入球小动脉或肾毛细血管,严重时导致双肾皮质坏死及急性肾功能衰竭,出现少尿、蛋白尿、血尿等症状。如肺脏受累,可出现呼吸困难、肺出血及呼吸衰竭。肝脏受累可出现黄疸、肝功能衰竭等。胃、肠道受累可出现呕吐、腹泻、消化道出血。肾上腺受累可引起肾上腺皮质出血性坏死,导致沃-弗综合征(Waterhouse-Friderichsen syndrome),又称出血性肾上腺综合征。垂体受累发生坏死,可致希恩综合征(Sheehan syndrome)。神经系统受累可出现神志模糊、嗜睡、昏迷、惊厥等症状,这可能与微血管阻塞,蛛网膜下腔、脑皮质、脑干等出血有关。

总之,由于DIC的累及范围、病程及严重程度不同,轻者可影响个别器官的部分功能,重者可累及多个器官,同时或相继出现两种或两种以上脏器功能障碍,即发生多器官功能衰竭,这也是DIC引起患者死亡的重要原因之一。

(三) 休克

急性DIC时常伴有休克。DIC和休克可互为因果,形成恶性循环。DIC导致休克的原因如

下:①大量微血栓形成,阻塞微血管,使回心血量明显减少。②广泛出血可使血容量减少。③心肌损伤使心输出量减少。④FXII的激活可激活激肽系统、补体系统和纤溶系统,产生一些血管活性物质,如激肽、补体成分(C3a、C5a)。C3a、C5a可使嗜碱性粒细胞和肥大细胞释放组胺等,激肽、组胺均可使微血管平滑肌舒张,管壁通透性增强,外周阻力降低,回心血量减少。⑤FDP的某些成分可增强组胺、激肽的作用,促进微血管的扩张。这些因素均可导致全身微循环障碍,促进休克的发生、发展。

(四) 贫血

DIC患者可出现微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia)。患者外周血涂片中可见一些特殊的形态各异的红细胞,其外形呈盔形、星形、新月形等,统称为裂体细胞(schistocyte)或红细胞碎片。由于该碎片脆性高,易发生溶血。

DIC是产生这些碎片的主要原因。这是因为在凝血反应的早期,纤维蛋白丝在微血管腔内形成细网,当血流中的红细胞通过网孔时,被黏着、滞留或挂在纤维蛋白丝上,然后这些红细胞在血流不断的冲击下发生破裂。当微循环受阻时,红细胞还可通过血管内皮细胞间的裂隙,被挤压到血管外,出现扭曲、变形、破碎。除机械作用外,某些DIC的病因(如内毒素等)也可使红细胞变形能力降低,容易破碎。但是,某些DIC患者的血涂片也可见不到裂体细胞(图14-5、图14-6)。

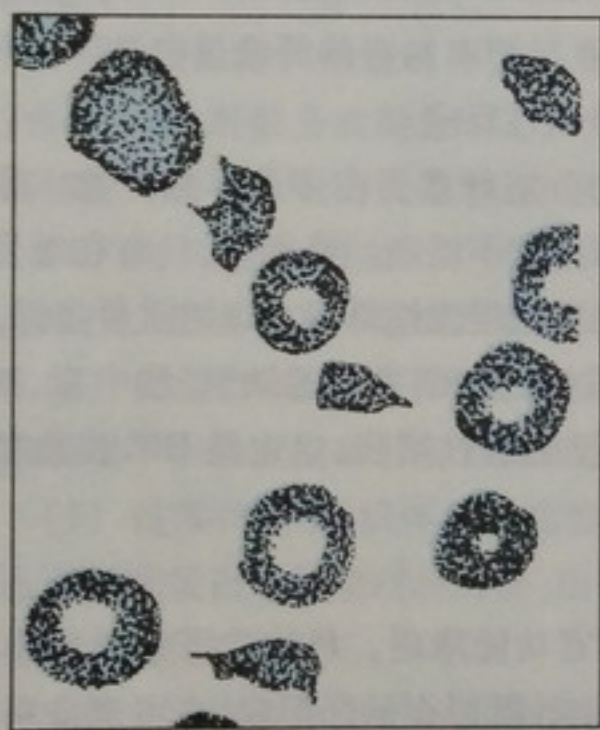


图 14-5 微血管病性溶血性贫血
血涂片中的裂体细胞

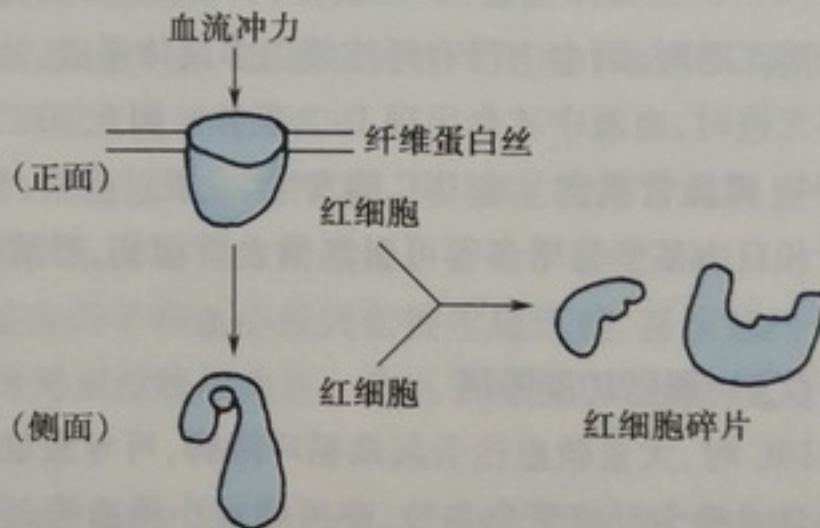


图 14-6 红细胞碎片的形成机制

五、DIC 防治的病理生理基础

1. 防治原发病 积极治疗原发病可预防和去除引起DIC的病因,这是防治DIC的根本措施。

2. 改善微循环 疏通被微血栓阻塞的微循环,增加其灌流量等,在防治DIC的发生、发展中具有重要作用。通常采取扩充血容量、解除血管痉挛等措施。

3. 建立新的凝血、抗凝和纤溶间的动态平衡 在DIC的高凝期可用低分子肝素等抗凝。消耗性低凝期和继发性纤溶亢进期不使用肝素,此时可以输入血小板,以及新鲜冰冻血浆和冷沉淀等补充凝血因子。

第十五章 心功能不全

心脏最主要的功能是泵功能,为推动血液循环提供动力,以满足全身组织细胞的代谢需要。此外,心脏的细胞还能分泌多种生物活性物质,调节自身和远隔器官的功能。完整的心脏泵血过程包括收缩期射血和舒张期充盈两部分,心排血量(cardiac output)是每搏输出量(stroke volume)与心率(heart rate)的乘积,而心室前负荷(preload)、后负荷(afterload)和心肌收缩性(myocardial contractility)是影响每搏输出量的基本因素。

生理条件下,心排血量可随机体的代谢需要而变化,满足机体在静息和运动时的需要。心功能不全(cardiac insufficiency)是指各种原因引起心脏结构和功能的改变,使心室泵血量和(或)充盈功能低下,以至于不能满足组织代谢需要的病理生理过程,在临床上表现为呼吸困难、水肿及静脉压升高等静脉淤血和心排血量减少的综合征。心功能不全包括心脏泵血功能受损后由完全代偿直至失代偿的全过程,而心力衰竭(heart failure)则是指心功能不全的失代偿阶段,两者在本质上是相同的,只是在程度上有所区别,可以通用。部分患者由于钠、水潴留和血容量增加,出现心腔扩大,静脉淤血及组织水肿的表现,称为充血性心力衰竭(congestive heart failure)。

随着高血压和冠心病等心血管疾病发病率的上升以及人口老龄化,心功能不全的患病率正在逐年增加。据国外的调查资料显示,人群中心力衰竭的患病率约为1.5%~2.0%,而65岁以上的老年人口中有6%~10%受到心力衰竭的困扰。在美国患有心功能不全的患者超过500万,而且每年新增病例约55万。据世界卫生组织预测,至2020年以心力衰竭及脑卒中为代表的心、脑血管病将成为全球第一位的致死和致残原因,心力衰竭的防治已成为关系人口健康的重要公共卫生问题。

第一节 心功能不全的病因与诱因

一、心功能不全的病因

心功能不全是多种循环系统及非循环系统疾病发展到终末阶段的共同结果,主要病因可以归纳为心肌收缩性降低、心室负荷过重和心室舒张及充盈受限(表15-1)。

表 15-1 心力衰竭的常见病因

心肌收缩性降低	心室前负荷过重	心室后负荷过重	心室舒张及充盈受限
心肌缺血或梗死	瓣膜关闭不全	高血压	左心室肥厚
心肌炎	房室间隔缺损	主动脉缩窄	限制性心肌病
扩张性心肌病		主动脉瓣狭窄	心室纤维化
药物毒性		肺动脉高压	
		肺源性心脏病	

(一) 心肌收缩性降低

心肌收缩性是指不依赖于心脏前负荷与后负荷变化的心肌本身的收缩特性,主要受神经-体液因素的调节,如交感神经、儿茶酚胺、电解质(特别是 Ca^{2+} 、 K^{+})及某些药物均可通过改变心肌

收缩性来调节心肌收缩的强度和速度。心肌的结构或代谢性损伤可引起心肌的收缩性降低,这是引起心力衰竭特别是收缩性心力衰竭最主要的原因。例如,心肌梗死、心肌炎和心肌病时,心肌细胞发生变性、坏死及组织纤维化,导致收缩性降低。而心肌缺血和缺氧首先引起心肌能量代谢障碍,久之亦合并有结构异常,导致心脏泵血能力降低。阿霉素等药物和酒精亦可以损害心肌的代谢和结构,抑制心肌的收缩性。

(二) 心室负荷过重

心室的负荷过重可引起心肌发生适应性改变,以承受增高的工作负荷,维持相对正常的心排血量。但长期负荷过重,超过心肌的代偿能力时,会导致心肌的舒缩功能降低。

1. 前负荷过重 心室的前负荷是指心脏收缩前所承受的负荷,相当于心室舒张末期容量或压力,又称容量负荷(volume load)。左心室前负荷过重主要见于二尖瓣或主动脉瓣关闭不全引起的心室充盈量增加;右心室前负荷过重主要见于房室间隔缺损出现左向右分流时,以及三尖瓣或肺动脉瓣关闭不全。严重贫血、甲状腺功能亢进、动-静脉瘘及维生素B₁缺乏引起的脚气性心脏病时,由于外周血管阻力降低,回心血量增加,左、右心室容量负荷都增加。

2. 后负荷过重 后负荷是指心室射血时所克服的阻力,又称压力负荷(pressure load)。测量左心收缩期室壁张力可以准确反映左心后负荷的大小,但通常用动脉血压来代替。左心室后负荷过重主要见于高血压、主动脉缩窄和主动脉瓣狭窄等;而肺动脉高压和肺动脉瓣狭窄则加重右心室后负荷。慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease)时肺循环阻力增加,久之因右心后负荷过重引起肺源性心脏病。

(三) 心室舒张及充盈受限

是指在静脉回心血量无明显减少的情况下,因心脏本身的病变引起的心脏舒张和充盈障碍。例如,急性心肌缺血可引起能量依赖性舒张功能异常。左心室肥厚、纤维化和限制性心肌病使心肌的顺应性减退,心室舒张期充盈障碍。二尖瓣狭窄导致左心室充盈减少,肺循环淤血和压力升高;三尖瓣狭窄导致右心室充盈减少,体循环淤血。心包炎时,虽然心肌本身的损伤不明显,但急性心包炎时可因心包腔内大量炎性渗出限制心室充盈;慢性缩窄性心包炎时由于大量的瘢痕粘连和钙化使心包伸缩性降低,心室充盈减少,均造成心排血量降低。

值得注意的是,随着人类疾病谱的变化,引起心力衰竭的主要病因也发生了改变。在发达国家,冠心病是引起心力衰竭的第一位病因,占50%~70%。我国在20世纪80年代前,风湿性瓣膜病是引起心功能不全的第一位原因,而目前冠心病和高血压已成为引起心功能不全的主要病因。

二、心功能不全的诱因

凡是能增加心脏负荷,使心肌耗氧量增加和(或)供血供氧减少的因素皆可能成为心力衰竭的诱因。据统计,在因心力衰竭而入院的患者中,50%~90%是因某些因素诱使原有的心功能损害加重的,表15-2列举了常见的引起心力衰竭的诱因。

表 15-2 心力衰竭的常见诱因

代谢需要增加	前负荷增加	后负荷增加	损伤心肌收缩性
感染或发热	高钠饮食	高血压控制不良	使用负性肌力药物
贫血	过量输入液体	肺动脉栓塞	心肌缺血或梗死
心动过速	肾功能衰竭		大量喝酒
妊娠及分娩			

引起心力衰竭较常见的诱因是感染,特别是呼吸道感染。除致病微生物及其产物可以直接

损伤心肌外,感染引起的发热可导致交感神经兴奋,增加心率和心肌耗氧量。如果合并呼吸道病变,如支气管痉挛、黏膜充血和水肿等,还使肺循环阻力增加,加重右心室负荷。心律失常尤其是快速型心律失常,如室上性心动过速、伴有快速心室律的心房颤动和心房扑动等可诱发心力衰竭。心率增快可使心肌耗氧量增加,亦可使舒张期缩短,既减少冠脉供血,又引起心室充盈不足。此外,快速型心律失常引起的房、室收缩不协调,也可导致心排血量下降。缓慢型心律失常,如高度房室传导阻滞等,当每搏心排血量的增加不能弥补心率减少造成的心排血量降低时可诱发心力衰竭。妊娠期血容量增加,至临产期可比妊娠前增加20%以上,且血浆容量增加超过红细胞数量的增加,因此易出现稀释性贫血及心脏负荷加重。妊娠特别是分娩时疼痛、精神紧张,使交感-肾上腺髓质系统兴奋,除增加心率外,还引起外周小血管收缩,加重心脏后负荷。

由于心力衰竭多呈慢性过程,需要长期治疗。因患者或医生的原因引起的治疗不当也是诱发心力衰竭的重要原因。例如,使用某些可抑制心肌收缩力的药物,如钙通道拮抗剂和抗心律失常药等;洋地黄中毒、使用可促进钠水潴留的非甾体类抗炎药等。过量或过快输液可加重心脏前负荷而诱发心力衰竭,对于老年患者及原有心功能损伤者应特别注意。电解质代谢紊乱,特别是钾离子可通过干扰心肌兴奋性、传导性和自律性引起心律失常,酸中毒主要通过干扰心肌钙离子转运而抑制心肌的收缩性。此外,劳累、气温变化、情绪波动、外伤与手术等均可加重心脏负荷,诱发心力衰竭。认识和防止这些诱因可以减缓或阻止心功能的恶化。

第二节 心力衰竭的分类

按照心肌受损的部位、发生速度、病变程度和舒缩特性,心力衰竭有多种分类方法。

一、按心力衰竭的发生部位分类

(一) 左心衰竭(left heart failure)

在成年患者中以左心衰竭常见,可见于冠心病、高血压病、主动脉(瓣)狭窄及关闭不全等。由于左心室舒张期充盈和收缩期射血功能障碍,临床上以心排血量减少和肺循环淤血、肺水肿为特征。

(二) 右心衰竭(right heart failure)

常见于肺部疾患引起肺微循环阻力增加,如缺氧引起肺小血管收缩和慢性阻塞性肺疾病;也可见于肺大血管阻力增加,如肺动脉狭窄、肺动脉高压及某些先天性心脏病(如法洛四联征和房室间隔缺损)。由于右心室负荷过重,不能将体循环回流的血液充分输送至肺循环,临床上以体循环淤血、静脉压升高,下肢甚至全身性水肿为特征。

(三) 全心衰竭(whole heart failure)

左、右心室同时或先后发生衰竭,称为全心衰竭。可见于病变同时侵犯左、右心室,如心肌炎、心肌病等。由于长期左心衰竭导致肺循环阻力增加,久之合并右心衰竭在临床上较为常见。

二、按心肌收缩与舒张功能障碍分类

(一) 收缩性心力衰竭(systolic heart failure)

因心肌收缩性降低或心室后负荷过重而致泵血量减少而引起的心力衰竭,特点是左室射血分数减少,常见于冠心病和心肌病等,又称为低射血分数型心力衰竭(heart failure with a reduced ejection fraction, HF-REF)。

(二) 舒张性心力衰竭(diastolic heart failure)

是指在心肌收缩功能相对正常的情况下,因心肌舒张功能异常或(和)室壁僵硬增加而造成心室充盈量减少,需提高心室充盈压才能达到正常的心排血量。特点是左心室射血分数正

常,但由于升高的充盈压逆传到静脉系统,患者表现出肺循环甚或体循环瘀血的症状,又称为正常射血分数型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HF-PEF),常见于高血压伴左室肥厚和肥厚型心肌病等。

值得注意的是在心功能不全的早期,患者的心脏受损可能以单纯的收缩或舒张功能减退为主。当心脏损伤发展到一定阶段,心肌收缩和舒张功能障碍常同时并存。例如,高血压性心脏病早期可以只有心室充盈量减少,但随着心肌的代谢、功能和结构改变,最终会发展成收缩和舒张功能障碍。

三、按心排血量的高低分类

(一) 低输出量性心力衰竭(low output heart failure)

患者的心排血量低于正常群体的平均水平,常见于冠心病、高血压病、心脏瓣膜性疾病及心肌炎等引起的心力衰竭。由于外周血管阻力增加,患者可有血管收缩,四肢发冷、苍白、脉压减小和动-静脉血氧含量差增大的表现。

(二) 高输出量性心力衰竭(high output heart failure)

主要见于严重贫血、妊娠、甲状腺功能亢进、动-静脉瘘及维生素 B₁ 缺乏症等。上述疾病时因外周血管阻力降低、血容量扩大或循环速度加快,静脉回心血量增加,心脏过度充盈,代偿阶段其心排血量明显高于正常,处于高动力循环状态。由于心脏容量负荷长期过重,供氧相对不足,能量消耗过多。一旦发展至心力衰竭,心排血量较心力衰竭前(代偿阶段)有所下降,不能满足上述病因造成的机体高水平代谢的需求,但患者的心排血量仍高于或不低于正常群体的平均水平。

四、按心功能不全的严重程度分类

在临床上,为了更好地判断患者的病情轻重和指导治疗,常按心力衰竭的严重程度进行分类。纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)提出按照患者症状的严重程度将慢性心功能不全分为四级(表 15-3)。美国心脏病学院/美国心脏学会(American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA)发布的慢性心力衰竭诊疗指南,将患者分为四期。这种心力衰竭的新分期法是对 NYHA 分级的补充,更加强调心力衰竭早期预防的重要性,有利于在心脏病易患期阻断心脏损伤的发展。

表 15-3 按心功能不全严重程度的分类方法

心功能不全分级(NYHA)	心功能不全分期(ACC/AHA)
I 级:无心力衰竭的症状,体力活动不受限	A 期:指将来可能发生心力衰竭的高危人群,如冠心病和高血压患者,但目前尚无心脏结构性损伤或心力衰竭症状
II 级:静息时无症状,体力活动轻度受限,日常活动可引起呼吸困难、疲乏和心悸等症状	B 期:有结构性心脏损伤,如既往有心肌梗死、瓣膜病,但无心力衰竭的症状,相当于 NYHA 心功能 I 级
III 级:在静息时无症状,轻度活动即感不适,体力活动明显受限	C 期:已有器质性心脏病,以往或目前有心力衰竭的临床表现,包括 NYHA 心功能 II、III 级和部分 IV 级
IV 级:在静息时也有症状,任何活动均严重受限	D 期:难治性终末期心力衰竭,有进行性器质性心脏病,虽经积极的内科治疗,患者仍表现出心力衰竭的症状

此外,按心力衰竭发生的速度又可分为急性心力衰竭和慢性心力衰竭。急性心力衰竭是指突然起病或在原有慢性心力衰竭基础上急性加重的心肌收缩力降低、心脏负荷加重,造成急性心排血量骤降和组织淤血的临床综合征。临床上以急性左心衰竭最为常见,大多数表现为收缩

性心衰,也可以表现为舒张性心衰,常危及生命。

第三节 心功能不全时机体的代偿

生理条件下,心排血量可以随着机体代谢需要的升高而增加,这主要是通过对心率、心室前、后负荷和心肌收缩性的调控实现的。心脏泵血功能受损时,心排血量减少可以通过多种途径,引起内源性神经-体液调节机制激活,这是心功能减退时介导心内与心外代偿与适应反应的基本机制,也是导致心力衰竭发生与发展的关键途径。

一、神经-体液调节机制激活

在初始的心肌损伤以后,患者循环血或组织中儿茶酚胺、血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)、醛固酮、内皮素、肿瘤坏死因子等含量或活性升高。这些神经-体液因子的增加在早期有一定的代偿意义,可引起心脏本身以及心外组织器官的一系列代偿适应性变化,其中既有迅速启动的功能性代偿,又有缓慢持久的结构性代偿。在心功能不全的最初阶段,这些适应性变化对于维持心脏泵血功能、血流动力学稳态及重要器官的血流灌注起着十分重要的作用。但是,随着时间的推移,神经-体液调节机制失衡的有害作用也逐渐显现出来,成为加重心肌损伤,促使心脏泵血功能降低及心力衰竭进展的关键环节。在神经-体液调节机制中,最为重要的是交感-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system)的激活。

(一) 交感神经系统激活

心功能不全时,心排血量减少可以激活颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器,进而激活交感-肾上腺髓质系统,表现为交感神经活性升高,血浆儿茶酚胺浓度升高。在短期内,交感神经兴奋不但可使心肌收缩性增强、心率增快,心排血量增加,提高心脏本身的泵血功能,而且通过对外周血管的调节在血流动力学稳态中起着极为重要的支持作用。例如,腹腔内脏等阻力血管收缩有助于维持动脉血压,保证重要器官的血流灌注。在心功能受损较轻时,这些心血管的代偿调节防止了心排血量和血压发生明显的变化。但长期过度地激活交感神经会造成对机体的不利影响。例如,心脏肾上腺素受体及其信号转导系统下调、压力感受器减敏等。外周血管阻力增加会加重心脏后负荷,内脏器官供血不足会引起其代谢、功能和结构改变。

(二) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活

肾脏低灌注、交感神经系统兴奋和低钠血症等都可以激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统。Ang Ⅱ增加可以通过直接的缩血管作用及与去甲肾上腺素的协同作用对血流动力学稳态产生明显影响。Ang Ⅱ可以升高肾灌注压,通过肾内血流重分布维持肾小球血流量,从而维持肾小球滤过率。醛固酮增加可引起钠潴留,通过维持循环血量保持心排血量正常(图 15-1)。但是,肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活也有明显的副作用。例如,过度的血管收缩加重左心室后负荷;钠潴留引起的血容量增加可使已经升高的心室充盈压进一步升高。Ang Ⅱ还可直接促进心肌和非心肌细胞肥大或增殖。醛固酮增加除可促进远曲小管和集合管上皮细胞对钠水的重吸收,引起水钠潴留外,还可以作用于心脏成纤维细胞,促进胶原合成和心室纤维化。总体来说,肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活在心功能不全的代偿及失代偿调节中的作用是弊大于利。

心房肌主要合成和分泌心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP),心室肌主要合成和分泌B型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP),它们均是钠尿肽家族的成员。BNP基因转录生成由134个氨基酸残基构成的B型钠尿肽原,随后被蛋白酶在N端切掉26个氨基酸残基的片段,在分泌或进入血液循环的过程中,被蛋白水解酶裂解成由32个氨基酸残基组成的具有生物学活性的BNP和由76个氨基酸残基组成无生物学活性的N末端B型钠尿肽(N-terminal pro B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)。NT-proBNP比BNP具有更长的半衰期及更高的稳定性,

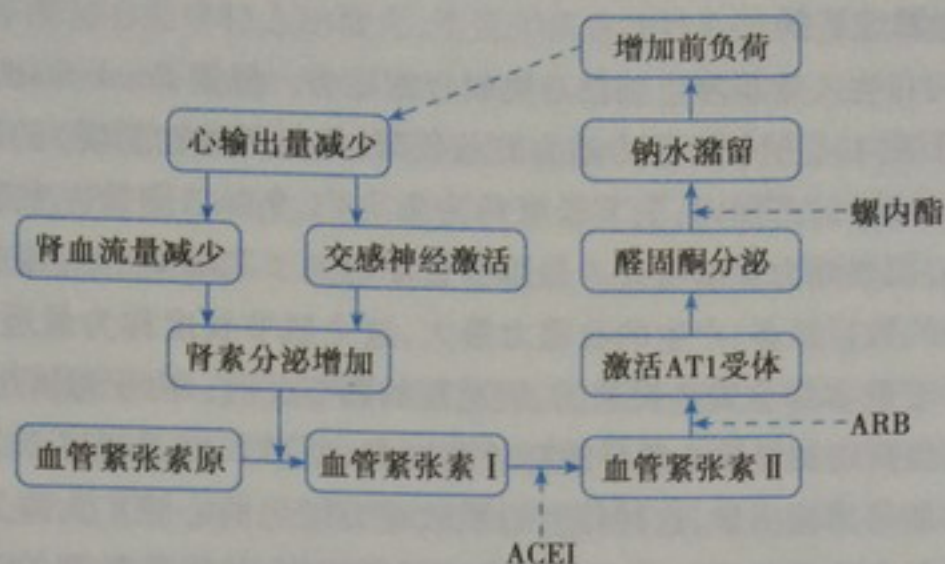


图 15-1 心功能不全时肾素-血管紧张素-醛固酮系统的作用
 - - -> 拮抗作用 ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素受体拮抗剂

其浓度可反映短暂时间内新合成的而不是贮存的 BNP 释放,因此能更好地反映 BNP 通路的激活。钠尿肽类激素具有利钠排尿,扩张血管和抑制肾素及醛固酮的作用。生理状态下,循环血中可检测到少量 BNP/NT-proBNP。心功能不全时,心脏负荷增加或心室扩大,心肌细胞受牵拉而合成并释放 BNP/NT-proBNP 入血,血浆 BNP/NT-proBNP 含量升高,并与心功能分级呈显著正相关。目前,动态监测血中 BNP/NT-proBNP 浓度已成为心力衰竭诊断和鉴别诊断、风险分层以及评估预后的重要生化指标。

心功能不全还会激活肿瘤坏死因子等炎性介质的释放;引起内皮素和一氧化氮等血管活性物质的改变,这些因素都在不同程度上参与了心功能不全的代偿以及失代偿过程。

在神经-体液机制的调控下,机体对心功能降低的代偿反应可以分为心脏本身的代偿和心外代偿两部分。

二、心脏本身的代偿反应

心脏本身的代偿形式包括心率增快、心脏紧张源性扩张、心肌收缩性增强和心室重塑(ventricular remodeling)。其中,心率加快、心脏紧张源性扩张和心肌收缩性增强属于功能性调整,可以在短时间内被动员起来;而心室重塑是心室在前负荷和后负荷长期增加时,通过改变心室的结构、代谢和功能而发生的慢性综合性代偿适应性反应。

(一) 心率加快

心排血量是每搏输出量与心率的乘积,在一定的范围内,心率加快可提高心排血量,并可提高舒张压,有利于冠脉的血液灌流,对维持动脉血压,保证重要器官的血流供应有积极意义。当组织细胞对血供的需求增加时,正常的心脏可通过增加每搏输出量和心率增加心排血量。而心功能不全时,由于损伤的心脏每搏输出量相对固定,难以增加,心率加快成为决定心排血量的主要因素。心率加快是一种易被快速动员起来的代偿反应,往往贯穿于心功能不全发生和发展的全过程。心率加快的机制主要是:①由于心排血量减少,对主动脉弓和颈动脉窦压力感受器的刺激减弱,经窦神经传到中枢的抑制性冲动减少,引起心率加快;②心脏泵血减少使心腔内剩余血量增加,心室舒张末期容积和压力升高,可刺激右心房和大静脉的容量感受器,经迷走神经传入纤维至中枢,使迷走神经抑制,交感神经兴奋;③如果合并缺氧,可以刺激主动脉体和颈动脉体化学感受器,反射性引起心率加快。

但是,心率加快的代偿作用也有一定的局限性,其原因是:①心率加快增加心肌耗氧量;②心率过快(成人>180次/分)明显缩短心脏舒张期,不但减少冠脉灌流量,使心肌缺血、缺氧加重,而且缩短心室充盈时间,减少充盈量,心排血量反而降低。

(二) 心脏紧张源性扩张

静脉回心血量可以在一定程度上调控心肌的收缩能力。根据 Frank-Starling 定律,肌节长度在 $1.7 \sim 2.2\mu\text{m}$ 的范围内,心肌收缩能力随心脏前负荷(心肌纤维初长度)的增加而增加。左室舒张末期压在 $0 \sim 6\text{mmHg}$ 的范围内,肌节长度约为 $1.7 \sim 1.9\mu\text{m}$ 。随着左室舒张末期充盈量增加,肌节长度增长,心肌收缩力逐渐增大。当肌节长度达到 $2.2\mu\text{m}$ 时,粗、细肌丝处于最佳重叠状态,形成有效横桥的数目最多,产生的收缩力最大,这个肌节长度称为最适长度(L_{max})。当心脏收缩功能受损时,心脏本身会发生快速的、应急性的调节反应。由于每搏出量降低,使心室舒张末期容积增加,前负荷增加导致心肌纤维初长度增大(肌节长度不超过 $2.2\mu\text{m}$),此时心肌收缩力增强,代偿性增加每搏输出量,这种伴有心肌收缩力增强的心腔扩大称为心脏紧张源性扩张,有利于将心室内过多的血液及时泵出。近来的研究还指出,肌节长度的适度增长可增加心肌肌节对胞质 Ca^{2+} 的敏感性,增强心肌收缩力。但是,心脏紧张源性扩张的代偿能力也是有限的,当前负荷过大,舒张末期容积或压力过高时,心室扩张使肌节长度超过 $2.2\mu\text{m}$,有效横桥的数目反而减少,心肌收缩力降低,每搏输出量减少。当肌节长度达到 $3.6\mu\text{m}$ 时,粗、细肌丝不能重叠而丧失收缩能力。

应当注意的是,通过增加前负荷而增强心肌收缩力是急性心力衰竭时的一种代偿方式。慢性心力衰竭时,心室扩张如在一定限度内可增加心肌收缩力。但长期前负荷过重引起的心力衰竭以及扩张性心肌病主要是引起肌节过度拉长,使心腔明显扩大。这种心肌过度拉长并伴有心肌收缩力减弱的心腔扩大称为肌源性扩张,其已失去增加心肌收缩力的代偿意义。此外,过度的心室扩张还会增加心肌耗氧量,加重心肌损伤。

(三) 心肌收缩性增强

心功能受损时,由于交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺增加,通过激活 β 肾上腺素受体,增加胞质 cAMP 浓度,激活蛋白激酶 A,使肌膜钙通道蛋白磷酸化,导致心肌兴奋后胞质 Ca^{2+} 浓度升高而发挥正性变力作用。在心功能损害的急性期,心肌收缩性增强对于维持心排血量和血流动力学稳态是十分必要的代偿和适应机制。当慢性心力衰竭时,心肌 β 肾上腺素受体减敏,血浆中虽存在大量儿茶酚胺,但正性变力作用的效果显著减弱。

(四) 心室重塑

心脏由心肌细胞、非心肌细胞(包括成纤维细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞等)及细胞外基质(extracellular matrix)组成。损伤的心脏不但会发生功能与代谢适应的快速代偿,而且有慢性的综合性适应性反应,即心室重塑。心肌细胞的结构性适应不仅有量的增加,即心肌肥大(myocardial hypertrophy),还伴随着质的变化,即细胞表型(phenotype)改变,其功能与代谢均有别于正常心肌细胞。除心肌细胞外,非心肌细胞及细胞外基质也会发生明显的变化。

1. 心肌细胞重塑 心肌细胞重塑包括心肌细胞肥大和心肌细胞表型的改变。

(1) 心肌肥大:正常心室肌细胞长约 $50 \sim 100\mu\text{m}$,宽约 $10 \sim 25\mu\text{m}$,心房肌略小于心室肌。心肌肥大是指心肌细胞体积增大,在细胞水平上表现为细胞直径增宽,长度增加;在器官水平表现为心室质(重)量增加,心室壁增厚。临床上可用超声心动图等无创性方法检测心室壁厚度,因此心肌肥大又称为心室肥厚(ventricular hypertrophy)。虽然大多数学者认为,哺乳类动物于出生后不久,心肌细胞即丧失了有丝分裂能力而成为终末分化细胞。但目前发现,心肌肥大达到一定程度(成人心脏重量超过 500g)时,心肌细胞亦可有数量的增多。

心肌肥大可由多种原因引起。当部分心肌细胞丧失时,残余心肌可以发生反应性心肌肥大(reactive hypertrophy);长期负荷过重可引起超负荷性心肌肥大(overloading hypertrophy),按照超负荷原因和心肌反应形式的不同又可将超负荷性心肌肥大分为:

1) 向心性肥大(concentric hypertrophy):心脏在长期过度的后负荷作用下,收缩期室壁张力持续增加,心肌肌节呈并联性增生,心肌细胞增粗。其特征是心室壁显著增厚而心腔容积正常

甚或减小,使室壁厚度与心腔半径之比增大,常见于高血压性心脏病及主动脉瓣狭窄。

2) 离心性肥大(eccentric hypertrophy):心脏在长期过度的前负荷作用下,舒张期室壁张力持续增加,心肌肌节呈串联性增生,心肌细胞增长,心腔容积增大;而心腔增大又使收缩期室壁应力增大,进而刺激肌节并联性增生,使室壁有所增厚。离心性肥大的特征是心腔容积显著增大与室壁轻度增厚并存,室壁厚度与心腔半径之比基本保持正常,常见于二尖瓣或主动脉瓣关闭不全。

无论是向心性肥大还是离心性肥大都是对室壁应力增加产生的适应性变化,是慢性心功能不全时极为重要的代偿方式。心肌肥大时,室壁增厚,可通过降低心室壁张力而减少心肌的耗氧量,有助于减轻心脏负担。另外,心肌肥大时单位重量心肌的收缩性是降低的,但由于整个心脏的重量增加,所以心脏总的收缩力是增加的,有助于维持心排血量,使心脏在较长一段时间内能满足组织对心排血量的需求而不致发生心力衰竭。但是,心肌肥大的代偿作用也是有一定限度的。过度肥大心肌可发生不同程度的缺血、缺氧、能量代谢障碍和心肌舒缩能力减弱等,使心功能由代偿转变为失代偿。

(2) 心肌细胞表型改变:指由于心肌所合成的蛋白质的种类变化所引起的心肌细胞“质”的改变。在引起心肌肥大的机械信号和化学信号刺激下,可使在成年心肌细胞中处于静止状态的胎儿期基因被激活,如心房钠尿肽基因、脑钠肽基因和 β -肌球蛋白重链(β -myosin heavy chain, β -MHC)基因等,合成胎儿型蛋白质增加;或是某些功能基因的表达受到抑制,发生同工型蛋白之间的转换,引起细胞表型改变。表型转变的心肌细胞在细胞膜、线粒体、肌浆网、肌原纤维及细胞骨架等方面均与正常心肌有差异,从而导致其代谢与功能发生变化。转型的心肌细胞分泌活动增强,还可以通过分泌细胞因子和局部激素,进一步促进细胞生长、增殖及凋亡,从而改变心肌的舒缩能力。

2. 非心肌细胞及细胞外基质的变化 成纤维细胞占人心脏细胞总数的60%~70%,是细胞外基质的关键来源。细胞外基质是存在于细胞间隙、肌束之间及血管周围的结构糖蛋白、蛋白多糖及糖胺聚糖的总称,其中最主要的是I和III型胶原纤维。I型胶原是与心肌束平行排列的粗大胶原纤维的主要成分,III型胶原则形成了较细的纤维网状结构。胶原网络与细胞膜上的结合蛋白质连接,维系心肌细胞的有序排列,为心肌提供了高强度的抗牵拉能力,同时又将心肌收缩和舒张时伴随的张力变化传递至心肌的各个部分。胶原纤维的量和成分是决定心肌伸展及回弹性能(僵硬程度)的重要因素。

许多促使心肌肥大的因素如Ang II、去甲肾上腺素和醛固酮等都可促进非心肌细胞活化或增殖,分泌大量不同类型的胶原及细胞外基质,同时又合成降解胶原的间质胶原酶和明胶酶等,通过对胶原合成与降解的调控,使胶原网络结构的生物化学组成(如I型与III型胶原的比值)和空间结构都发生改变,引起心肌间质的增生与重塑。一般而言,重塑早期III型胶原增多较明显,这有利肥大心肌肌束组合的重新排列及心室的结构性扩张。在重塑后期以I型胶原增加为主,它的增加可提高心肌的抗张强度,防止在室壁应力过高的情况下心肌细胞侧向滑动造成室壁变薄和心腔扩大。但是,不适当的非心肌细胞增殖及基质重塑(如I型/III型胶原的比值增大),一方面会降低室壁的顺应性而使僵硬程度相应增加,影响心脏舒张功能。另一方面冠状动脉周围的纤维增生和管壁增厚,使冠状循环的储备能力和供血量降低。同时心肌间质的增生与重塑还会影响心肌细胞之间的信息传递和舒缩的协调性,影响心肌细胞的血氧供应,促进心肌的凋亡和纤维化。

三、心脏以外的代偿

心功能减退时,除心脏本身发生功能和结构的代偿外,机体还会启动心外的多种代偿机制,以适应心排血量的降低。

(一) 增加血容量

慢性心功能不全时的主要代偿方式之一是增加血容量,进而使静脉回流及心排血量增加。血容量增加的机制有:①交感神经兴奋。心功能不全时,心排血量和有效循环血量减少,引起交感神经兴奋,肾血管收缩,肾血流量下降,近曲小管重吸收钠水增多,血容量增加;②肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,促进远曲小管和集合管对水钠的重吸收;③抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)释放增多。随着钠的重吸收增加,以及 Ang II 的刺激,ADH 的合成与释放增加;加上淤血的肝脏对 ADH 的灭活减少,使血浆 ADH 水平增高,促进远曲小管和集合管对水的重吸收;④抑制钠水重吸收的激素减少:PGE₂ 和心房钠尿肽可促进钠水排出。心力衰竭时 PGE₂ 和心房钠尿肽的合成和分泌减少,促进钠水潴留。一定范围内的血容量增加可提高心排血量和组织灌流量,但长期过度的血容量增加可加重心脏负荷、使心排血量下降而加重心力衰竭。

(二) 血流重新分布

心功能不全时,交感-肾上腺髓质系统兴奋,使外周血管选择性收缩,引起全身血流重新分布,主要表现为皮肤、骨骼肌与内脏器官的血流量减少,其中以肾血流量减少最明显,而心、脑血流量不变或略增加。这样既能防止血压下降,又能保证重要器官的血流量。但是,若外周器官长期供血不足,亦可导致该脏器功能减退。另外,外周血管长期收缩,也会导致心脏后负荷增大而使心排血量减少。

(三) 红细胞增多

心功能不全时,体循环淤血和血流速度减慢可引起循环性缺氧,肺淤血和肺水肿又可引起乏氧性缺氧。缺氧刺激肾间质细胞分泌促红细胞生成素(erythropoietin)增加,后者促进骨髓造血功能,使红细胞和血红蛋白生成增多,以提高血液携氧的能力,改善机体缺氧。但红细胞过多又可使血液黏度增大,加重心脏后负荷。

(四) 组织利用氧的能力增加

心功能不全时,低灌注导致组织细胞的供氧量减少,引起一系列代谢、功能与结构的改变。例如,慢性缺氧时细胞线粒体数量增多,表面积增大,细胞色素氧化酶活性增强等,这些变化可改善细胞的内呼吸功能;细胞内磷酸果糖激酶活性增强可以使细胞从糖酵解中获得一定的能量补充;肌肉中肌红蛋白的含量增多,可改善肌肉组织对氧的储存和利用。通过组织细胞自身代谢、功能与结构的调整,使细胞利用氧的能力增强,以克服供氧不足带来的不利影响。

综上所述,心功能不全时,在神经-体液调节机制的调节下,机体可以动员心脏本身和

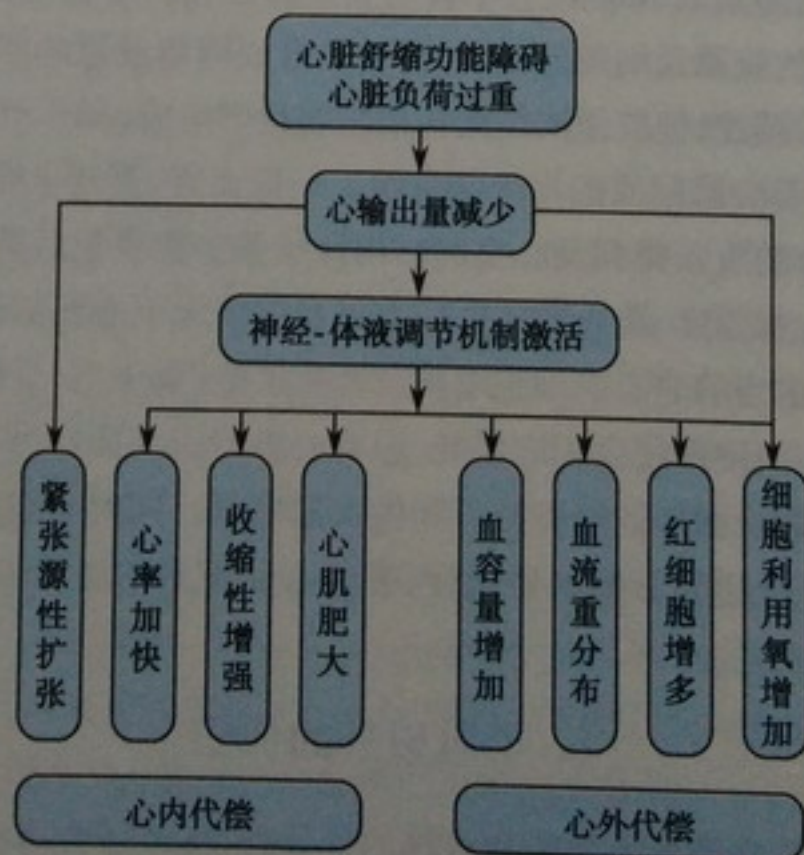


图 15-2 心功能不全时机体的代偿

心脏以外的多种代偿机制进行代偿(图 15-2),并且这种代偿贯穿于心功能不全的全过程。一般说来,在心脏泵血功能受损的急性期,神经-体液调节机制激活,通过加快心率、增加心肌收缩性和增加外周阻力,维持血压和器官血流灌注。同时,启动心室重塑,心功能维持于相对正常的水平。但是,随着心室重塑缓慢而隐匿地进行,其副作用日益明显,终将进入心功能不全的失代偿期。心功能不全时机体的代偿至关重要,它决定着心力衰竭是否发生,以及发病的快慢和程度。严重心功能受损时,如急性大面积心肌梗死、严重心肌炎、急性心包填塞时,由于起病急,病情严重,机体来不及充分动员代偿机制,患者常在短时间内陷入严重的心力衰竭状态。相反,对于起病缓慢的慢性心功能受损,如高血压病和心脏瓣膜疾病等,机体可充分调动各种适应性代偿调节机制,患者在发生心力衰竭之前往往可经历数月、数年甚至更长的代偿期。

第四节 心力衰竭的发生机制

心力衰竭的发生机制复杂,迄今尚未完全阐明。目前认为,心力衰竭的发生发展是多种机制共同作用的结果。不同原因所致的心力衰竭以及心力衰竭发展的不同阶段参与作用的机制不同,但是,神经-体液调节失衡在其中起着关键作用,而心室重塑是心力衰竭发生与发展的分子基础,最终的结果是导致心肌舒缩功能障碍。

一、正常心肌舒缩的分子基础

心肌组织由许多心肌细胞相互联结而成。心肌细胞内有成束的肌原纤维,沿心肌细胞纵轴平行排列。肌原纤维由多个肌节连接而成,心肌收缩与舒张的实质是肌节的缩短与伸长。

(一) 收缩蛋白

肌节是心肌舒缩的基本单位,主要由粗、细肌丝组成。粗肌丝的主要成分是肌球蛋白(myosin),分子量约 500kD,全长约 150nm,由杆状的尾部、能弯曲的颈部和粗大的头部三部分构成。头部具有 ATP 酶活性,可分解 ATP,提供肌丝滑动所需要的能量。头部也含有与肌动蛋白之间形成横桥(cross-bridge)的位点,在粗细肌丝之间的滑行中起重要作用。细肌丝的主要成分是肌动蛋白(actin),分子量 47kD,呈球形,互相串联成双螺旋的细长纤维。肌动蛋白上有特殊的位点,可与肌球蛋白形成可逆性结合。肌动蛋白和肌球蛋白是心肌舒缩活动的物质基础,称为收缩蛋白。

(二) 调节蛋白

主要由细肌丝上的向肌球蛋白(tropomyosin)和肌钙蛋白(troponin)组成。向肌球蛋白呈杆状,含有两条多肽链,头尾串联并形成螺旋状细长纤维嵌在肌动蛋白双螺旋的沟槽内。肌钙蛋白由向肌球蛋白亚单位(TnT),钙结合亚单位(TnC)和抑制亚单位(TnI)构成一个复合体。调节蛋白本身没有收缩作用,主要通过肌钙蛋白与 Ca^{2+} 的可逆性结合改变向肌球蛋白的位置,从而调节粗、细肌丝的结合与分离。

(三) 心肌的兴奋-收缩耦联

当心肌细胞兴奋时,细胞膜电位的变化可以激活细胞膜上的 L 型钙通道开放,细胞外 Ca^{2+} 顺浓度梯度进入细胞,进一步激活肌浆网内储存的 Ca^{2+} 释放,使胞质内 Ca^{2+} 浓度迅速升高。胞质内 Ca^{2+} 和肌钙蛋白结合,改变向肌球蛋白的位置,从而暴露肌动蛋白上肌球蛋白的作用点,使肌球蛋白头部与肌动蛋白结合形成横桥。胞质 Ca^{2+} 浓度的升高可激活肌球蛋白头部的 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶,水解 ATP 释放能量,引发心肌收缩,完成由化学能向机械能的转化,形成一次兴奋-收缩耦联。在此过程中, Ca^{2+} 为兴奋-收缩耦联活动中的重要调节物质,ATP 则为粗、细肌丝的滑动提供能量。

(四) 心机的舒张

当心肌细胞复极化时,大部分 Ca^{2+} 由肌浆网 Ca^{2+} -ATP 摄取并储存在肌浆网,小部分由细胞膜钠-钙交换蛋白和细胞膜 Ca^{2+} -ATP 转运至细胞外,使胞质 Ca^{2+} 浓度迅速降低, Ca^{2+} 与肌钙蛋白解离,肌动蛋白的作用位点又被掩盖,横桥解除,心肌舒张(图 15-3)。

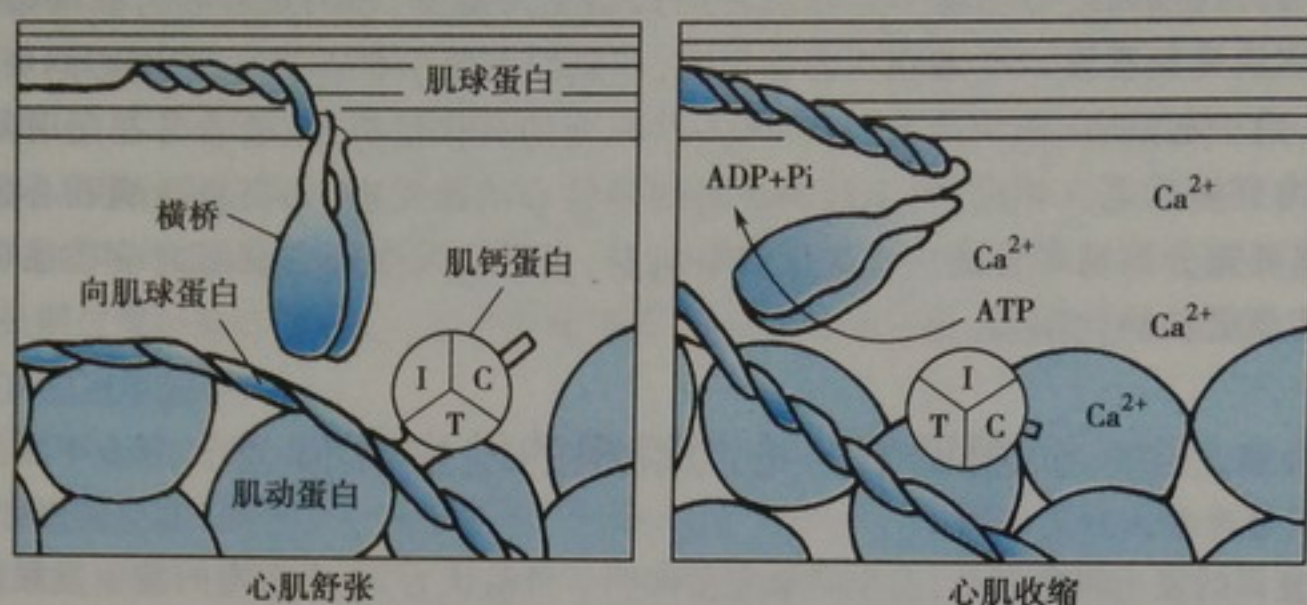


图 15-3 心肌舒缩的分子生物学基础

二、心力衰竭的发生机制

(一) 心肌收缩功能降低

心肌收缩能力降低是造成心脏泵血功能减退的主要原因,可以由心肌收缩相关的蛋白改变、心肌能量代谢障碍和心肌兴奋-收缩耦联障碍分别或共同引起。

1. 心肌收缩相关的蛋白改变

(1) 心肌细胞数量减少:多种心肌损害(如心肌梗死、心肌炎及心肌病等)可导致心肌细胞变性、萎缩,严重者因心肌细胞死亡而使有效收缩的心肌细胞数量减少,造成原发性心肌收缩力降低。心肌细胞死亡可分为坏死(necrosis)与凋亡(apoptosis)两种形式。

1) 心肌细胞坏死:心肌细胞在严重的缺血、缺氧、致病微生物(细菌和病毒)感染、中毒(锑、阿霉素)等损伤性因素作用下,因溶酶体破裂,大量溶酶体酶特别是蛋白水解酶释放,引起细胞成分自溶,心肌细胞发生坏死,心肌收缩性严重受损。在临床上,引起心肌细胞坏死最常见的原因是急性心肌梗死。一般而言,当梗死面积达左室面积的 23% 时便可发生急性心力衰竭。

2) 心肌细胞凋亡:因细胞凋亡而引起心肌收缩能力降低已受到人们的重视,在多种心力衰竭的动物模型及心力衰竭患者(如急性心肌梗死、扩张型心肌病)的心脏中都证实有心肌细胞凋亡的现象存在,而且凋亡是造成老年心脏心肌细胞数量减少的主要原因。细胞凋亡除可以直接引起收缩能力降低外,还可由于心肌肥大与凋亡共存使心肌肥厚与后负荷不匹配,使室壁应力增大并进一步刺激重构与凋亡。在心力衰竭时,心肌细胞凋亡又可致室壁变薄,心室进行性扩大。因此,干预心肌凋亡已成为防治心功能不全的重要目标之一。

(2) 心肌结构改变:①在分子水平上,肥大心肌的表型改变,胎儿期基因过表达;而一些参与细胞代谢和离子转运的蛋白质,如肌浆网钙泵蛋白和细胞膜 L 型钙通道蛋白等合成减少;②在细胞水平,心肌肥大的初期,心肌的组织结构基本正常。可见一定程度的线粒体数目增多、体积增大,肌原纤维增多和细胞核增大。但心肌过度肥大时,尤其是增粗时,肌丝相比于与线粒体呈不成比例的增加,肌节不规则叠加,加上显著增大的细胞核对邻近肌节的挤压,导致肌原纤维排列紊乱,心肌收缩力降低。值得注意的是,损伤心脏各部分的变化并不是均一的。重构心脏不同部位的心肌肥大、坏死和凋亡共存,心肌细胞和非心肌细胞的肥大与萎缩、增殖与死亡共存。例如,在缺血中心区往往以心肌坏死为主,而在缺血边缘区可以观察到许多细胞凋亡,在非

缺血区发生反应性心肌肥大。心肌细胞减少伴有成纤维细胞增生,细胞外基质增多,发生心脏纤维化;③在器官水平上,与代偿期的心腔扩大和心室肥厚不同,衰竭时的心室表现为心腔扩大而室壁变薄,扩张的心室几何结构发生改变,横径增加使心脏由正常的椭圆形变成球状。心室扩张使乳头肌不能锚定房室瓣,主动脉和肺动脉瓣环扩大,可造成功能性瓣膜反流,导致心室泵血功能进一步降低,而血流动力学紊乱进一步加重并参加心室重塑的进展。综上所述,衰竭心脏在多个层次和水平出现的不均一性改变是构成心脏收缩能力降低及心律失常的结构基础。

2. 心肌能量代谢障碍 ATP是心肌唯一能够直接利用的能量形式,心肌细胞必须不断合成ATP以维持正常的泵血功能和细胞活力。心肌的能量代谢包括能量产生、储存和利用三个环节。其中任何一个环节发生故障,都可导致心肌收缩性减弱。

(1) 能量生成障碍:生理状态下,维持心脏收缩功能和基础代谢所必需的ATP主要来自线粒体的氧化代谢,极少量来源于糖酵解。供给心肌能量的底物包括脂肪酸、葡萄糖、乳酸、酮体和氨基酸等。在有氧条件下,正常心肌优先利用脂肪酸,心肌60%~90%的ATP来源于游离脂肪酸的 β -氧化,仅10%~40%由乳酸氧化及葡萄糖等分解产生。在心力衰竭早期,心肌能量底物代谢基本保持正常。而在衰竭晚期或终末阶段,心肌脂肪酸氧化明显下调,底物代谢从优先利用脂肪酸向利用葡萄糖转变,心肌有氧氧化能力受损,糖酵解加速,造成心肌能量生成减少。

心脏是一个高耗能和高耗氧的器官,骨骼肌从动脉血中摄取20%~25%的氧,而心肌细胞从动脉血中摄取75%的氧,冠状动静脉血氧含量差可达14ml/dl,这意味着当心肌需氧增加时,要进一步提高对血液中氧的摄取量是相当困难的。要保证心肌的能量生成,就必须保证心肌有充分的血液供应。冠心病引起的心肌缺血是造成心肌能量生成不足的最常见原因,休克、严重贫血等也可以减少心肌的供血供氧,引起心肌能量生成障碍。过度肥大的心肌内线粒体含量相对不足,而且肥大心肌的线粒体氧化磷酸化水平降低。心肌肥大时,毛细血管的数量增加不足,这些均导致肥大心肌产能减少。此外,VitB₁缺乏引起的丙酮酸氧化脱羧障碍,也使心肌细胞有氧氧化障碍,导致ATP生成不足。

(2) 能量储备减少:心肌以ATP和磷酸肌酸(creatine phosphate, CP)的形式储存能量,肌酸分子量小且在心肌内的浓度比ADP大100倍,故磷酸肌酸是心肌细胞内储存能量的主要形式。在磷酸肌酸激酶(creatine phosphate kinase)的催化下,肌酸与ATP之间发生高能磷酸键转移而生成磷酸肌酸,迅速将线粒体中产生的高能磷酸键以贮存形式转移至胞质。心肌肥大初期,细胞内磷酸肌酸与ATP含量可在正常范围。随着心肌肥大的发展,产能减少而耗能增加,尤其是磷酸肌酸激酶同工型发生转换,导致磷酸肌酸激酶活性降低,使储能形式的磷酸肌酸含量减少,作为能量储备指数的CP/ATP比值明显降低。

(3) 能量利用障碍:心肌对能量的利用是指把ATP储存的化学能转化成为心肌收缩的机械做功的过程。在收缩期, Ca^{2+} 与肌钙蛋白C结合,横桥形成与滑动需要位于肌球蛋白头部的 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP酶水解ATP。因此, Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP酶活性是决定心肌收缩速率的内在因素,即 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP酶活性是决定心肌细胞对ATP进行有效利用的物质基础。在人类衰竭的心肌中 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP酶活性降低,其机制主要与心肌调节蛋白改变有关。如肌球蛋白轻链-1(myosin light chain, MLC-1)的胎儿型同工型增多;肌钙蛋白T亚单位的胎儿型同工型(TnT₄)增多等,使肥大心肌肌球蛋白头部的ATP酶活性降低,利用ATP产生机械功障碍,心肌收缩性降低。

3. 心肌兴奋-收缩耦联障碍 心肌的兴奋是电活动,而收缩是机械活动, Ca^{2+} 在把心肌兴奋的电信号转化为收缩的机械活动中发挥了极为重要的中介作用。 Ca^{2+} 可通过多个机制影响心肌的兴奋-收缩耦联,进而调控心肌的收缩与舒张(图15-4)。心肌细胞兴奋时,膜去极化激活细胞膜L型钙通道开放,少量细胞外 Ca^{2+} 迅速进入胞质,触发肌浆网内储存的 Ca^{2+} 释放入胞质,胞质 Ca^{2+} 浓度快速上升, Ca^{2+} 与肌钙蛋白C结合,引起心肌收缩。当心肌开始舒张时,肌浆网 Ca^{2+} -ATP酶(又称钙泵)消耗ATP将 Ca^{2+} 转运至肌浆网内储存。此外,还有少量胞质内 Ca^{2+} 经细胞膜

上的 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换蛋白与钙泵转运到细胞外。在这一过程中, Ca^{2+} 与肌钙蛋白 C 的结合是横桥形成的启动环节。而肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶是调控心肌舒张的重要靶点。任何影响心肌对 Ca^{2+} 转运和分布的因素都会影响钙稳态, 导致心肌兴奋-收缩耦联障碍。

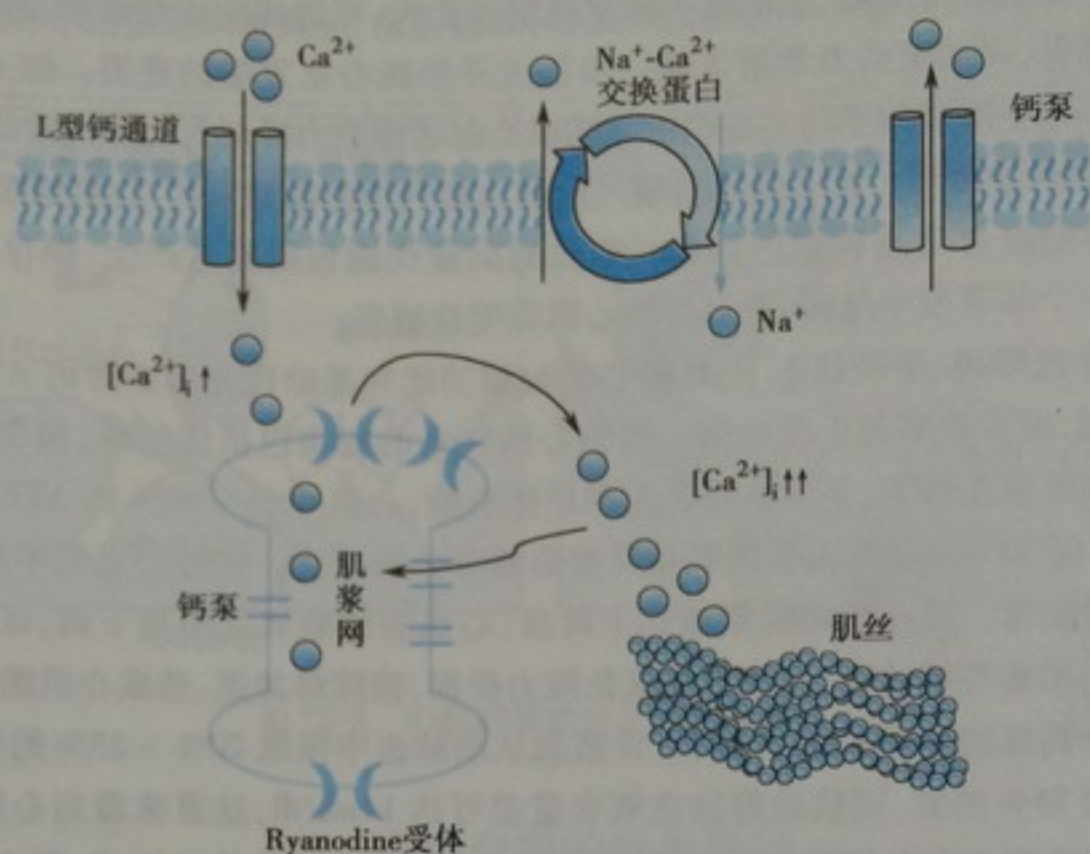


图 15-4 心肌细胞的钙转运

(1) 肌浆网钙转运功能障碍: 肌浆网通过摄取、储存和释放三个环节维持胞质 Ca^{2+} 的动态变化, 从而调节心肌的舒缩功能。心力衰竭时, 肌浆网 Ca^{2+} 摄取和释放能力明显降低, 导致心肌兴奋-收缩耦联障碍。其机制是: ①肌浆网释放的 Ca^{2+} 约占心肌收缩总钙量的 75%, 过度肥大或衰竭的心肌细胞中, 肌浆网钙释放蛋白的含量或活性降低, Ca^{2+} 释放量减少; ②肌浆网 Ca^{2+} -ATP 酶含量或活性降低, 使肌浆网摄取 Ca^{2+} 减少, 一方面胞质内不能迅速降低, 使心肌舒张延缓; 另一方面造成肌浆网贮存的 Ca^{2+} 量减少, 供给心肌收缩的 Ca^{2+} 不足, 抑制心肌收缩性。

(2) 胞外 Ca^{2+} 内流障碍: 心肌收缩时胞质中的 Ca^{2+} 除大部分来自肌浆网外, 尚有少量从细胞外经 L 型钙通道内流。 Ca^{2+} 内流在心肌收缩活动中起重要作用, 它不但可直接升高胞内 Ca^{2+} 浓度, 更主要的是触发肌浆网释放 Ca^{2+} 。长期心脏负荷过重或心肌缺血缺氧时, 都会出现细胞外 Ca^{2+} 内流障碍, 其机制为: ①心肌内去甲肾上腺素合成减少及消耗增多, 导致去甲肾上腺素含量下降; ②过度肥大的心肌细胞上 β 肾上腺素受体密度相对减少; ③心肌细胞 β 肾上腺素受体对去甲肾上腺素的敏感性降低, 这些机制都使 β 肾上腺素受体兴奋引起的 L 型钙通道磷酸化降低, 细胞膜 L 型钙通道开放减少, 导致 Ca^{2+} 内流受阻。此外, 细胞外液的 K^+ 与 Ca^{2+} 在心肌细胞膜上有竞争作用, 因此在高钾血症时 K^+ 可阻止 Ca^{2+} 的内流, 导致胞内 Ca^{2+} 浓度降低。

(3) 肌钙蛋白与 Ca^{2+} 结合障碍: 心肌兴奋-收缩耦联的关键是 Ca^{2+} 与肌钙蛋白 C 结合, 它不但要求胞质的 Ca^{2+} 浓度迅速上升到足以启动收缩的阈值 (10^{-5} mol/L), 同时还要求肌钙蛋白活性正常, 能迅速与 Ca^{2+} 结合, 否则可导致兴奋-收缩耦联中断。各种原因引起心肌细胞酸中毒时, 由于 H^+ 与肌钙蛋白的亲合力比 Ca^{2+} 大, H^+ 占据了肌钙蛋白上的 Ca^{2+} 结合位点, 此时即使胞质 Ca^{2+} 浓度已上升到收缩阈值, 也无法与肌钙蛋白结合, 心肌的兴奋-收缩耦联因而受阻。酸中毒还可引起高钾血症, 减少钙离子内流; H^+ 浓度升高使肌浆网中钙结合蛋白与 Ca^{2+} 亲和力增大, 使肌浆网在心肌收缩时不能释放足量的 Ca^{2+} 。

(二) 心肌舒张功能障碍

舒张期是指心动周期中从主动脉瓣关闭到二尖瓣关闭之间的时间, 心脏舒张是保证心室有足够的血液充盈的基本因素, 其功能障碍的特点是在左室收缩功能正常时, 左室充盈压升高。

任何使心室充盈量减少、弹性回缩力降低和心室僵硬度 (ventricular stiffness) 增加的疾病都可以引起心室舒张功能降低。例如,高血压性心脏病时可因心室壁增厚,特别是向心性肥厚降低心室充盈量。心肌负荷过重和衰老时都可伴有心肌纤维化,造成心室僵硬度增加,使心脏的被动充盈受损,需加强心房收缩以完成对心室的充盈,左心腔内充盈压升高。据统计,舒张性心力衰竭的发生率约占全部心力衰竭的 20% ~ 40%,特别是在老年、女性和肥胖患者中发病率较高。

心肌舒张功能障碍的确切机制目前尚不完全清楚,可分为主动性舒张功能减弱和被动性舒张功能减弱。

1. 主动性舒张功能减弱 发生于舒张早期。心肌收缩后,产生正常舒张的首要因素是胞质中 Ca^{2+} 浓度要迅速从 10^{-5} mol/L 降至 10^{-7} mol/L , Ca^{2+} 与肌钙蛋白解离,肌钙蛋白恢复原来的构型。胞质内 Ca^{2+} 大部分被 Ca^{2+} -ATP 酶摄取入肌浆网,少量运出细胞外,故心脏舒张也是能量依赖性的。肥大和衰竭心肌细胞由于缺血缺氧,ATP 供应不足,肌浆网或心肌细胞膜上 Ca^{2+} -ATP 酶活性降低,不能迅速将胞质内 Ca^{2+} 摄取入肌浆网或向细胞外排出,使心肌收缩后胞质内 Ca^{2+} 浓度不能迅速降低并与肌钙蛋白解离,导致心室舒张迟缓和不完全,从而使心肌舒张功能降低。缺血心肌的舒张功能障碍可以出现在收缩功能障碍之前。另外,肌球-肌动蛋白复合体的解离也是一个需要消耗 ATP 的主动过程。损伤的心肌由于 ATP 缺乏及 Ca^{2+} 与肌钙蛋白亲和力增加,使肌球-肌动蛋白复合体解离困难,肌动蛋白难以恢复原有的构型,影响心室的舒张和充盈(图 15-5)。

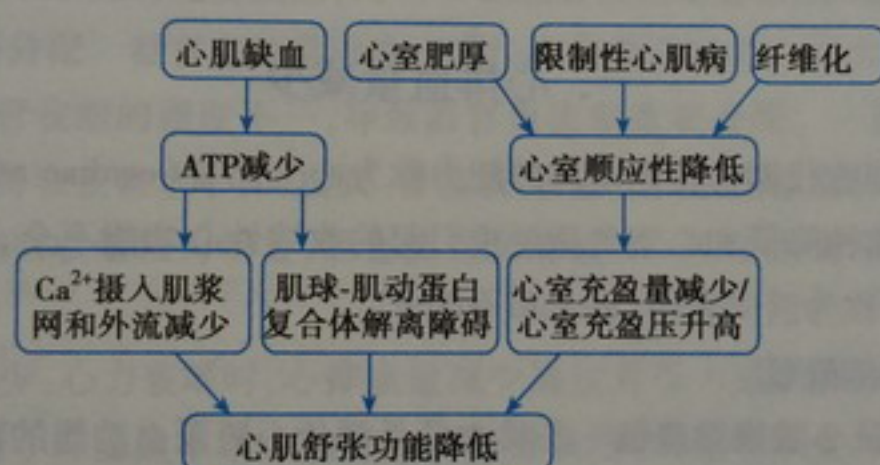


图 15-5 心肌舒张功能障碍的机制

2. 被动性舒张功能减弱 见于舒张晚期,指心室顺应性 (ventricular compliance) 降低及充盈障碍。心室顺应性是指心室在单位压力变化下所引起的容积改变 (dV/dp),其倒数 dp/dV 即为心室僵硬度。高血压及肥厚性心肌病时心室壁增厚,心肌炎症、纤维化及间质增生等均可引起心室壁成分改变,导致心室顺应性下降,心室在舒张舒张末期容量减少,每搏输出量减少,而心室收缩末期容量无明显变化。此时,需提高心室的充盈压以维持心室的充盈量。当左室舒张末期压力过高时,肺静脉压随之上升,从而出现肺淤血、肺水肿等左心衰竭的临床表现。此时,心肌的收缩功能尚无明显损伤,心排量无明显降低。心室舒张末期压力-容积 (P-V) 曲线可反映心室的顺应性和僵硬度。当顺应性下降 (僵硬度增大) 时,压力-容积曲线左移 (图 15-6)。由于冠心病和高血压已经成为心力衰竭的主要病因,因舒张功能障碍引起的心功能不全也日益受到重视。

此外,心肌细胞骨架的改变、室壁应力 (后负荷) 过大、心率过快、心室显著扩张以及心室的相互作用也会影响心室舒张功能。

(三) 心脏各部分舒缩活动不协调

为保持心功能的稳定,心脏各部,左-右心之间,房-室之

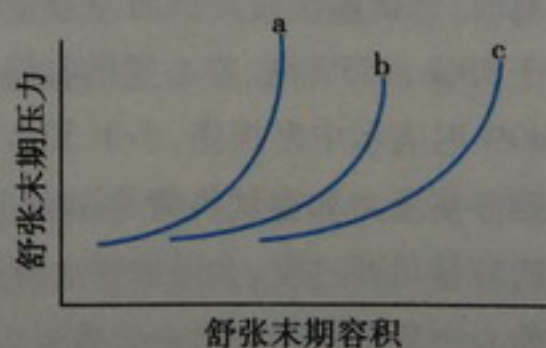


图 15-6 心室舒张末期压力-容积 (P-V) 曲线

a. 顺应性降低; b. 顺应性正常; c. 顺应性升高

间,心室本身各区域的舒缩活动处于高度协调的工作状态。也就是说,心排血量的维持除受心肌舒缩功能的影响外,还需要心房和心室、左心和右心舒缩活动的协调一致。一旦心脏舒缩活动的协调性被破坏,将会引起心脏泵血功能紊乱而导致心排血量下降。在心肌炎、甲状腺功能亢进、严重贫血、高血压性心脏病、肺心病时,由于病变呈区域性分布,病变轻的区域心肌舒缩活动减弱,病变重的心肌完全丧失收缩功能,非病变心肌功能相对正常,甚至代偿性增强,不同功能状态的心肌共处一室,特别是病变面积较大时必然使整个心脏的舒缩活动不协调,导致心排血量下降。特别是心肌梗死患者,心肌各部分的供血是不均一的,梗死区、边缘缺血区和非病变区的心肌在兴奋性、自律性、传导性、收缩性方面都存在差异,在此基础上易发生心律失常,使心脏各部分舒缩活动的协调性遭到破坏。度过心肌梗死的急性期后,坏死心肌被纤维组织取代,该处室壁变薄,收缩时可向外膨出,形成室壁瘤,影响心脏泵血。无论是房室活动不协调还是两侧心室不同步舒缩,心排血量均有明显地降低。

第五节 心功能不全时临床表现的病理生理基础

心脏泵血功能障碍及神经-体液调节机制过度激活可以引起心功能不全的患者在临床上出现多种表现,主要以心排血量降低引起的器官组织灌流量减少和肺循环或体循环静脉淤血为特征,表现为相应的症候群。

一、心排血量减少

心排血量随组织细胞代谢需要而增加的能力称为心力储备(cardiac reserve),这反映心脏的代偿能力。由心肌收缩性降低和心室负荷过重引起的收缩性心功能不全,在临床上表现为心排血量减少的综合征,又称为前向衰竭(forward failure)。

(一) 心脏泵血功能降低

1. 心排血量减少及心脏指数降低 心排血量是评价心脏泵血功能的重要指标之一,但在不同个体之间横向可比性较差。心脏指数(cardiac index, CI)是心排血量经单位体表面积标准化后的心脏泵血功能指标,横向可比性较好。心脏泵血功能受损的早期阶段,心力储备减少。随着心力衰竭的发展,心排血量显著降低,心室功能曲线趋于低平,心排血量常常依赖升高的充盈压或(和)增快的心率才能达到满足组织代谢需求的水平。严重心力衰竭时,卧床静息时的心排血量也显著降低,多数患者心排血量 $<3.5\text{L}/\text{min}$,心脏指数 $<2.2\text{L}/\text{min}\cdot\text{m}^2$ 。

2. 左室射血分数降低 左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)是每搏输出量占左心室舒张末容积(ventricular end diastolic volume, VEDV)的百分比,在静息状态下正常值为55%~65%,是评价左心室射血效率的常用指标,能较好地反映心肌收缩功能的变化。心力衰竭时,每搏输出量降低而左心室舒张末容积增大,射血分数降低。一般认为,当左室射血分数大于50%~55%时,左心室的收缩功能尚可;射血分数40%~55%表示收缩功能轻度损伤;30%~40%时表示中度损伤,小于30%为收缩功能严重抑制,患者预后差。值得注意的是,射血分数受到心室压力和容量负荷的影响。例如,压力负荷增加会抑制心肌收缩能力;而二尖瓣反流引起的容量负荷过度,会增加射血分数。随着对舒张性心力衰竭认识的加深,人们注意到约有40%的心力衰竭患者的射血分数可以大于50%,特别是在老年患者,不应单以射血分数判断是否存在心力衰竭。此外,反映心肌收缩性的指标,如等容收缩期心室内压上升的最大速率($+dp/dt_{\max}$)以及反映心肌舒张性能的指标,如等容舒张期心室内压下降的最大速率($-dp/dt_{\max}$)在心力衰竭时也有不同程度的降低。

3. 心室充盈受损 通常以肺毛细血管楔压(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)反映

左心房压和左心室舒张末压(left ventricular end diastolic pressure, LVEDP);以中心静脉压(central venous pressure, CVP)反映右心房压和右心室舒张末压(right ventricular end diastolic pressure, RVEDP)。由于射血分数降低、心室射血后剩余血量增多,使心室收缩末容积(ventricular end systolic volume, VESV)增多,心室容量负荷增大,心室充盈受限。在心力衰竭早期阶段即可出现心室舒张末压升高。

4. 心率增快 由于交感神经系统兴奋,患者在心力衰竭早期即有明显的心率增快。随心搏出量的进行性降低,心排血量的维持对心率增快的依赖程度增大。因此心悸常是心力衰竭患者最早的和最明显的症状。而过快的心率不但可使心排血量转而降低,且可造成心肌缺血、缺氧而加重心肌损害。

(二) 器官血流重新分配

心排血量减少引起的神经-体液调节系统的激活,表现为血浆儿茶酚胺、Ang II 和醛固酮含量增高,各器官血流重新分配。

1. 动脉血压的变化 心力衰竭对血压的影响依心力衰竭发生的速度和严重程度而定。急性心力衰竭时(如急性心肌梗死),由于心排血量锐减,导致动脉血压下降,甚至发生心源性休克。慢性心力衰竭时,由于交感-肾上腺系统神经兴奋,外周阻力增大、心率加快以及血容量增多等,动脉血压可维持在正常范围。而在因慢性心力衰竭出现心功能急剧恶化而入院的患者中,由于交感神经-体液调节系统的过度激活,约 50% 的患者出现动脉血压升高。

2. 器官血流重新分配 器官血流量取决于灌注压及灌注阻力。心力衰竭时,各组织器官的灌注压降低和阻力血管收缩的程度不一,导致器官血流量重新分配。一般而言,心力衰竭较轻时,心、脑血流量可维持在正常水平,而皮肤、骨骼肌、肾脏及内脏的血管床因含 α 肾上腺素受体较多,在交感神经兴奋时收缩较为明显,故血流量显著减少。当心力衰竭发展到严重阶段,心、脑血流量亦可减少。

(1) 肾血流量减少:心力衰竭时,心排血量减少通过对压力感受器和肾球旁装置的刺激使肾血流量明显减少,肾小球滤过率减少和肾小管重吸收增加,患者尿量减少,出现钠水潴留,亦可伴有氮质血症。患者的尿量在一定程度上可以反映心功能的状况,随心功能的改善,尿量增加。在慢性心力衰竭时,压力感受器和肾球旁装置对心排血量减少的敏感性降低,尚可维持一定的肾血流量。

(2) 骨骼肌血流量减少:在轻度心力衰竭时,患者在静息状态下无明显不适,而在体力活动时器官血液灌注与组织代谢需求的失衡较为显著。由于骨骼肌血流量减少,心力衰竭患者的早期症状之一是易疲乏(fatigue),对体力活动的耐受力降低(exercise intolerance),这是通过减少骨骼肌耗氧量以适应组织的低灌注状态,在早期具有一定的保护意义。然而由于心力衰竭患者的血管内皮功能受损,缺血或运动时引起的扩血管反应减弱,难以抗衡神经-体液调节机制激活所致的外周血管收缩,骨骼肌的血液灌注不足。长期低灌注可导致骨骼肌萎缩、氧化酶活性降低及线粒体数减少等,这是心力衰竭患者承受体力活动能力降低的主要机制。

(3) 脑血流量减少:随着心排血量的进一步减少,脑血流量也可以减少。脑供血不足可引起头晕、头痛、失眠、记忆力减退和烦躁不安等表现。部分患者在变换体位时出现头晕、晕厥等直立性低血压的表现。当心排血量急性减少时,可导致脑缺血发生短暂性意识丧失,称为心源性晕厥(cardiogenic syncope)。严重者晕厥发作可持续数秒并伴有四肢抽搐、呼吸暂停、发绀等临床表现,称为阿斯综合征(Adams Stokes syndrome)。

(4) 皮肤血流量减少:心力衰竭时,皮肤血流量减少,表现为皮肤苍白、皮肤温度降低。如果合并缺氧,可出现发绀。

二、静脉淤血

由于心肌收缩力降低,神经-体液调节机制过度激活通过血容量增加和容量血管收缩导致的前负荷增加,非但不能使心排血量有效增加,反而导致充盈压显著升高而造成静脉淤血,表现为静脉淤血综合征,亦称后向衰竭(backward failure)。根据静脉淤血的主要部位分为体循环淤血和肺循环淤血。

(一) 体循环淤血

体循环淤血见于右心衰竭及全心衰竭,主要表现为体循环静脉系统的过度充盈、静脉压升高、内脏充血和水肿等。

1. 静脉淤血和静脉压升高 右心衰竭时因钠、水潴留及右室舒张末期压力升高,使上下腔静脉回流受阻,静脉异常充盈,表现为下肢和内脏的淤血。右心淤血明显时出现颈静脉充盈(engorgement of neck vein)或怒张。按压肝脏后颈静脉异常充盈,称为肝颈静脉反流征(abdominal-jugular reflux)阳性。静脉淤血和交感神经兴奋引起的容量血管收缩,可使静脉压升高。

2. 肝肿大及肝功能损害 由于下腔静脉回流受阻,肝静脉压升高,肝小叶中央区淤血,肝窦扩张、出血及周围水肿,导致肝脏肿大,局部有压痛。长期右心衰竭,还可造成心源性肝硬化。因肝细胞变性、坏死,患者可出现转氨酶水平增高及黄疸。

3. 胃肠功能改变 慢性心力衰竭时,由于胃肠道淤血及动脉血液灌流不足,可出现消化系统功能障碍,表现为消化不良、食欲不振、恶心、呕吐、腹泻等。

4. 水肿 水肿是右心衰竭以及全心衰竭的主要临床表现之一,称为心源性水肿(cardiac edema)。受重力的影响,心性水肿在体位低的下肢表现最为明显,严重者还可伴发腹水及胸水等。毛细血管血压增高是心性水肿的始发因素,而肾血流量减少可引起肾小球滤过率降低和醛固酮增加,造成钠、水潴留,促进水肿的发展。此外,由于胃肠道淤血引起的食物消化吸收障碍、肝淤血造成的肝功能损伤可导致低蛋白血症,又进一步加重心性水肿(图 15-7)。

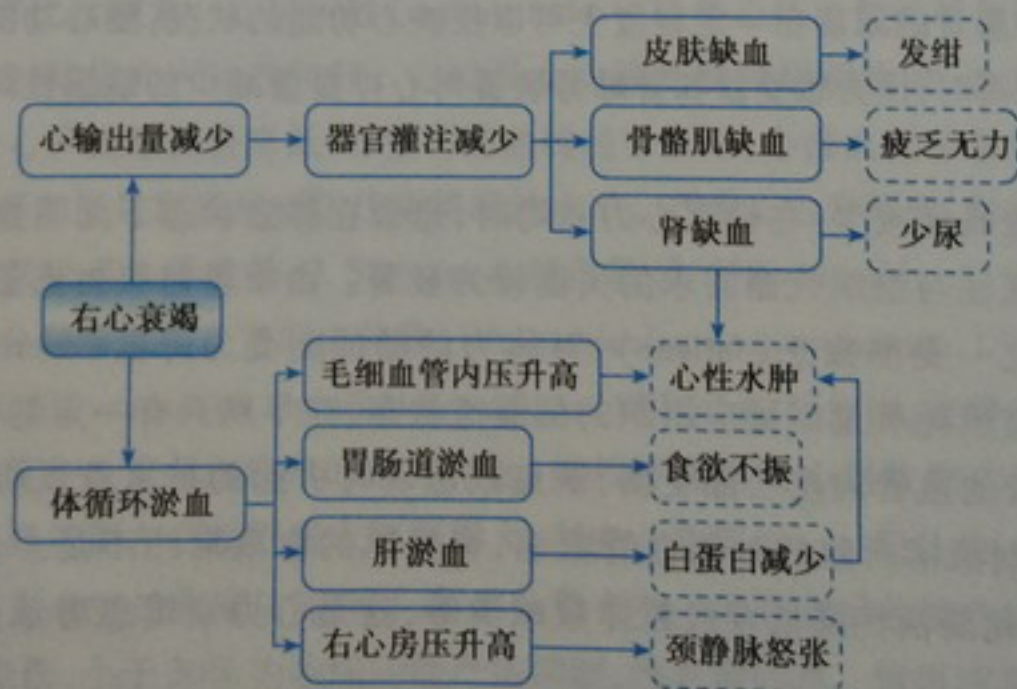


图 15-7 右心衰竭临床表现的病理生理基础
临床表现

(二) 肺循环淤血

肺循环淤血主要见于左心衰竭患者。当肺毛细血管楔压升高,首先出现肺循环淤血,严重时可出现肺水肿(pulmonary edema)。肺淤血、肺水肿的共同表现是呼吸困难(dyspnea),为患者气短及呼吸费力的主观感觉,具有一定的限制体力活动的保护意义,也是判断肺淤血程度的

指标。

1. 呼吸困难发生的基本机制 ①肺淤血、肺水肿导致肺顺应性降低,要吸入同样量的空气,需要增加呼吸肌做功,消耗更多的能量,故患者感到呼吸费力;②支气管黏膜充血、肿胀及气道内分泌物导致气道阻力增大;③肺毛细血管压增高和间质水肿使肺间质压力增高,刺激肺毛细血管旁J受体(juxtacapillary J receptor),引起反射性浅快呼吸。

以往曾认为呼吸困难还与缺氧有关,但心力衰竭患者动脉血氧分压及含量通常在正常范围。当用静脉扩张剂使左房压迅速降低时,于呼吸困难消失的同时,反可有动脉血氧饱和度降低。这可能与左房压突然下降,肺血流向肺下叶转移,使肺下叶淤血加重而通气量减少(顺应性降低),导致功能性分流增加有关。

2. 呼吸困难的表现形式 根据肺淤血和肺水肿的严重程度,呼吸困难可有不同的表现形式。

(1) 劳力性呼吸困难:轻度左心衰竭患者仅在体力活动时出现呼吸困难,休息后消失,称为劳力性呼吸困难(dyspnea on exertion),为左心衰竭最早的表现。其机制是:①体力活动时四肢血流量增加,回心血量增多,肺淤血加重;②体力活动时心率加快,舒张期缩短,左心室充盈减少,肺循环淤血加重;③体力活动时机体需氧量增加,但衰竭的左心室不能相应地提高心排量,因此机体缺氧进一步加重,刺激呼吸中枢,使呼吸加快加深,出现呼吸困难。

(2) 夜间阵发性呼吸困难:夜间阵发性呼吸困难(paroxysmal nocturnal dyspnea)亦是左心衰竭早期的典型表现。患者夜间入睡后(多在入睡1~2小时后)因突感气闷、气急而惊醒,被迫坐起,可伴有咳嗽或泡沫样痰,发作较轻者在坐起后有所缓解,经一段时间后自行消失。严重者可持续发作,咳粉红色泡沫样痰,甚至发展为急性肺水肿。夜间阵发性呼吸困难的发生机制是:①患者入睡后由端坐位改为平卧位,下半身静脉回流增多,水肿液吸收入血液循环也增多,加重肺淤血;②入睡后迷走神经紧张性增高,使小支气管收缩,气道阻力增大;③熟睡后中枢对传入刺激的敏感性降低,只有当肺淤血程度较为严重,动脉血氧分压降低到一定程度时,方能刺激呼吸中枢,使患者感到呼吸困难而惊醒。若患者在气促咳嗽的同时伴有哮鸣音,则称为心性哮喘(cardiac asthma)。

(3) 端坐呼吸:患者在静息时已出现呼吸困难,平卧时加重,故需被迫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)。其机制是:①端坐位时下肢血液回流减少,肺淤血减轻;②膈肌下移,胸腔容积增大,肺活量增加,通气改善;③端坐位可减少下肢水肿液的吸收,使血容量降低,减轻肺淤血。端坐呼吸是左心衰竭造成严重肺淤血的表现。

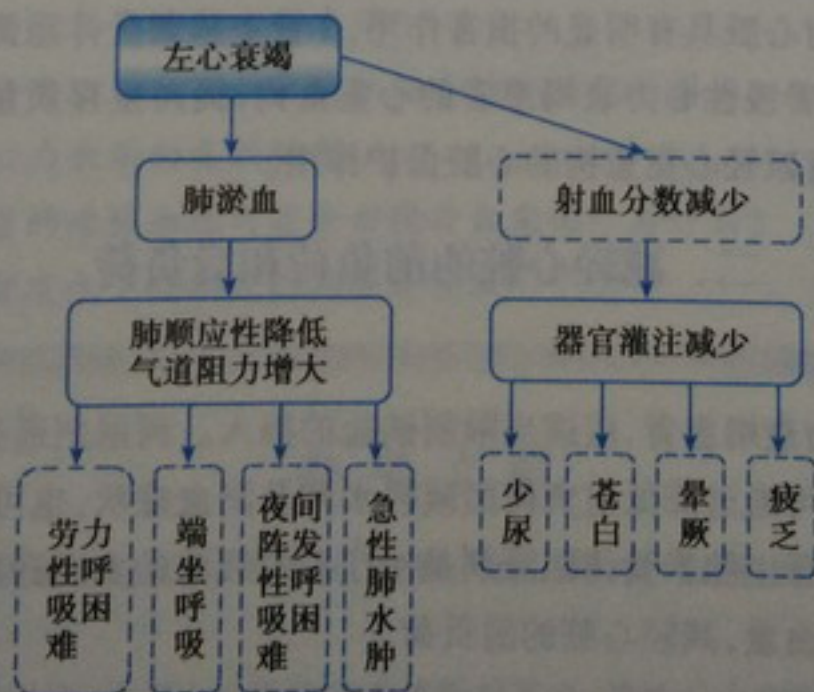


图 15-8 左心衰竭临床表现的病理生理基础

.....临床表现

(4) 急性肺水肿:为急性左心衰竭的主要临床表现。由于突发左心室排血减少,引起肺静脉和肺毛细血管压力急剧升高,毛细血管壁通透性增大,血浆渗出到肺间质与肺泡而引起急性肺水肿。此时,患者可出现发绀、气促、端坐呼吸、咳嗽、咳粉红色(或无色)泡沫样痰等症状和体征(图 15-8)。

左心衰竭引起长期肺淤血,肺循环阻力增加,使右心室后负荷增加,久之可引起右心衰竭。当病情发展到全心衰竭时,由于部分血液淤积在体循环,肺淤血可较单纯左心衰竭时有所减轻。

第六节 心功能不全防治的病理生理基础

心功能不全是一种进行性的病变,一旦起始,即使没有新的心肌损害,临床亦处于稳定阶段,但心力衰竭仍可不断发展。随着对心功能不全发生机制认识的不断深入,心功能不全的治疗模式也发生了很大的变化,治疗方式已从过去的短期血流动力学/药理学措施转变为长期的、修复性策略,治疗目标不仅仅是改善症状,更重要的是抑制神经-体液系统的过度激活,防止和延缓心肌重构的发展,从而降低心力衰竭的死亡率和住院率,提高患者的生活质量和延长寿命。

首先,必须采取积极有效的措施防治可能导致心力衰竭发生的原发性疾病。例如,解除冠脉堵塞和痉挛,控制血压,纠正血脂异常,有规律的运动,戒烟限酒和控制肥胖等。此外,消除诱因是一个不可忽视的防治环节。例如,控制感染、避免过度紧张和劳累、合理补液、纠正电解质和酸碱平衡紊乱等。

一、调整神经-体液系统失衡及干预心室重塑

神经-体液系统的功能紊乱在心室重塑和心力衰竭的发生和发展中扮演着重要的角色。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)通过抑制循环和心脏局部的肾素-血管紧张素系统,延缓心室重构;并可作用于激肽酶 II,抑制缓激肽的降解,减少胶原沉积,促进一氧化氮和前列环素产生,改善急性心肌梗死后冠状动脉血流。目前,ACEI 已成为治疗慢性心力衰竭的常规药物,可以降低心力衰竭的住院率,降低病残率和病死率。对于不能耐受 ACEI 者,可用血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)替代。过去认为,由于可能干扰交感神经兴奋的代偿机制,不宜采用 β 肾上腺素受体阻滞剂治疗心力衰竭。现在认识到儿茶酚胺长期升高对心脏具有明显的损害作用, β 肾上腺素受体阻滞剂可防止交感神经对衰竭心肌的恶性刺激,改善慢性心力衰竭患者的心室重构,提高生存质量,降低患者的病死率。醛固酮拮抗剂螺内酯也有减轻心室重构的心脏保护作用。

二、减轻心脏的前负荷和后负荷

(一) 调整心脏前负荷

对有液体潴留的心力衰竭患者,应适当限制钠盐的摄入。利尿剂通过抑制肾小管对钠水重吸收而降低血容量,不仅可通过降低前负荷而减轻水肿及淤血症状,也可改善患者的泵血功能。目前,利尿剂、ACEI 和 β 肾上腺素受体阻滞剂是治疗心力衰竭的主要药物。静脉血管扩张剂如硝酸甘油等,可减少回心血量,减轻心脏的前负荷。

(二) 降低心脏后负荷

心力衰竭时,由于交感神经兴奋和大量缩血管物质分泌,患者的外周阻力增加,心脏后负荷增大。选用合适的药物如 ACEI 等降低外周阻力,不仅可降低心脏后负荷,减少心肌耗氧量,而

且可因射血时间延长及射血速度加快,在每搏做功不变的条件下使心搏出量增加。

三、改善心肌的收缩和舒张性能

对于收缩性心力衰竭且心腔扩大明显、心率过快的患者,可选择性应用洋地黄类药物(地高辛)。洋地黄制剂通过抑制细胞膜 Na^+, K^+ -ATP 酶,使细胞内 Na^+ 浓度升高,促进 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换,提高细胞内 Ca^{2+} 浓度,从而发挥正性肌力作用。但是,应用地高辛虽可改善心力衰竭患者的临床症状,但不能降低患者的病死率,应与利尿剂、ACEI 和 β 肾上腺素受体阻滞剂联合应用(图 15-9)。

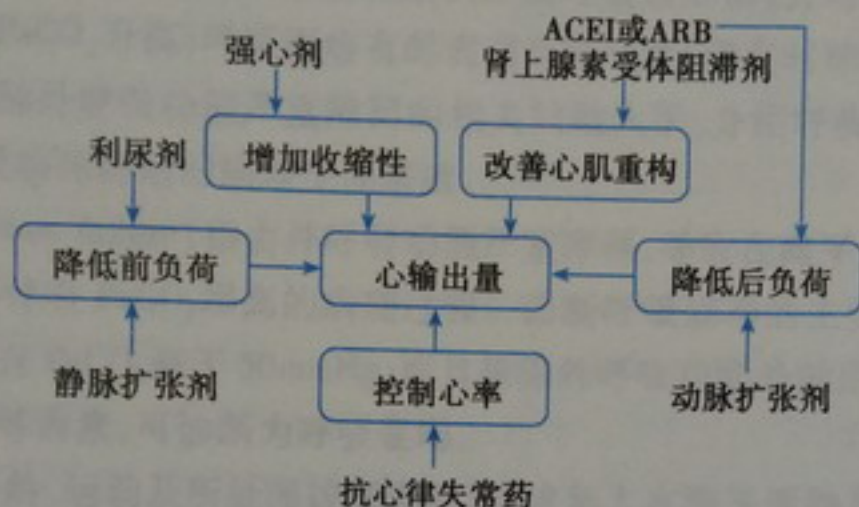


图 15-9 心力衰竭药物治疗的病理生理基础

此外,严重心力衰竭特别是左心衰竭时,患者可因血流速度减慢和肺换气障碍引起缺氧。对于有呼吸困难并出现低氧血症的患者,吸氧可提高氧分压和血浆内溶解的氧量,改善组织的供氧。心肌能量药物如能量合剂、葡萄糖、氯化钾、肌苷等可能具有改善心肌代谢的作用。对于有严重血流动力学障碍的瓣膜狭窄或反流的患者,可考虑作瓣膜置换或修补术。对难治性严重的心力衰竭患者可考虑采用人工心脏或心脏移植。

(吴立玲)

思考题

1. 什么是正常射血分数型心力衰竭?
2. 呼吸道感染为什么易诱发心力衰竭?
3. 心功能不全患者出现心率加快的机制及对心功能的影响。
4. 简述收缩性心力衰竭的发病机制。
5. 左心衰竭患者的动脉血压可能会出现什么变化?为什么?
6. 右心衰竭患者发生下肢水肿的机制是什么?

参考文献

1. 黄岚. 心力衰竭的发病机制研究现状//葛均波,方唯一,沈卫峰. 现代心脏病学进展 2012. 上海:复旦大学出版社,2012:163-174.
2. 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南. 中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.
3. Brashers VL. Alterations of cardiovascular function//McCance KL, Huether SE (Ed). Pathophysiology: the

第十六章 肺功能不全

肺的主要功能是与外界进行气体交换,通过其外呼吸功能不断给机体提供 O_2 ,排出 CO_2 ,以维持机体血气平衡和内环境稳定。肺的功能还包括屏障防御、免疫、代谢分泌等非呼吸功能(non-respiratory function)。许多病理性因素可导致肺的上述功能发生改变,从而引起肺部疾病和生命活动的异常。各种病因无论是引起肺组织还是呼吸道的损伤,均可引起机体出现呼吸困难和 PaO_2 降低,甚至 $PaCO_2$ 升高;呼吸困难有时表现为吸气性,而有时却表现为呼气性。本章从上述引起临床常见的肺外呼吸功能严重障碍的相关问题入手,介绍呼吸功能衰竭发生的病因、机制、代谢功能改变及临床防治的病理生理基础。

呼吸衰竭(respiratory failure)指由外呼吸功能严重障碍,导致在海平面,静息呼吸状态下,出现 PaO_2 降低伴有或不伴有 $PaCO_2$ 增高的病理过程。诊断呼吸衰竭的主要血气标准是 PaO_2 低于 60mmHg,伴有或不伴有 $PaCO_2$ 高于 50mmHg,而且排除外呼吸功能外的原因,如心内解剖分流和原发性心排血量降低等因素,可诊断为呼吸衰竭。

正常人 PaO_2 随年龄、运动及所处海拔高度而异,成年人在海平面静息时 PaO_2 的正常范围为 $(100-0.32 \times \text{年龄}) \pm 4.97$ mmHg, $PaCO_2$ 极少受年龄影响,正常范围为 40 ± 5.04 mmHg。当吸入气的氧浓度(Fraction of inspiration oxygen, FiO_2)不是 20% 时,用呼吸衰竭指数(respiratory failure index, RFI)作为诊断呼吸衰竭的指标。 $RFI = PaO_2 / FiO_2$,如 $RFI \leq 300$ 可诊断为呼吸衰竭。

呼吸衰竭根据动脉血气特点可以分为 I 型呼吸衰竭,即低氧血症型呼吸衰竭(hypoxemic respiratory failure),血气特点为 $PaO_2 < 60$ mmHg, $PaCO_2$ 降低或正常;II 型呼吸衰竭,即伴有高碳酸血症型低氧血症呼吸衰竭(hypercapnic respiratory failure),血气特点为 $PaO_2 < 60$ mmHg,同时伴有 $PaCO_2 > 50$ mmHg。根据发病机制特点,分为通气性和换气性;根据原发病变部位特点,分为中枢性和外周性;根据发病的缓急,分为慢性和急性呼吸衰竭。

第一节 病因和发病机制

外呼吸包括肺通气和肺换气,前者指肺泡气与外界气体交换的过程,后者是肺泡气与血液之间的气体交换过程。呼吸衰竭则是肺通气或(和)肺换气功能严重障碍的结果。

一、肺通气功能障碍

正常成人在静息时有效通气量约为 4L/min。当肺通气功能障碍使肺泡通气不足时可发生呼吸衰竭。肺通气障碍包括限制性和阻塞性通气不足。

(一) 限制性通气不足(restrictive hypoventilation)

指吸气时肺泡的扩张受限引起的肺泡通气不足。通常吸气运动是呼吸肌收缩引起的主动过程,呼气则是肺泡弹性回缩和肋骨与胸骨借重力作用复位的被动过程。主动过程更易发生障碍。其原因有:①呼吸肌活动障碍:中枢或周围神经的器质性病变如脑外伤、脑血管意外、脑炎、脊髓灰质炎、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由长时间呼吸困难和呼吸运动增强所引起的呼吸肌疲劳、由营养不良所致呼吸肌萎缩;由低钾血症、缺氧、酸中毒等所致呼吸肌无力等,均可累及呼吸肌收缩功能而引起限制性通气不足。②胸廓的顺应性降低:严重的胸廓畸形、胸膜纤维化等可限制胸部的扩张。③肺的顺应性降低:如严重的肺纤维化或肺泡表面活性物质减少可降低肺的顺应性,使肺泡扩

张的弹性阻力增大而导致限制性通气不足。④胸腔积液和气胸：胸腔大量积液或张力性气胸压迫肺，使肺扩张受限。

(二) 阻塞性通气不足(obstructive hypoventilation)

指气道狭窄或阻塞所致的通气障碍。成人气道阻力正常约为 $0.75 \sim 2.25 \text{ mmHg} \cdot \text{s/L}$ ，呼气时略高于吸气时。影响气道阻力的因素有：气道内径、长度和形态、气流速度和形式等，其中最主要的是气道内径。气管痉挛、管壁肿胀或纤维化，管腔被黏液、渗出物、异物等阻塞，肺组织弹性降低以致对气道管壁的牵引力减弱等，均可使气道内径变窄或不规则而增加气流阻力，从而引起阻塞性通气不足。生理情况下气道阻力 80% 以上在直径大于 2mm 的支气管与气管，不足 20% 位于直径小于 2mm 的外周小气道。因此，气道阻塞可分为中央性与外周性：①中央性气道阻塞：指气管分叉处以上的气道阻塞。阻塞若位于胸外（如声带麻痹、炎症、水肿等），吸气时气体流经病灶引起的压力降低，可使气道内压明显低于大气压，导致气道狭窄加重；呼气时则因气道内压大于大气压而使阻塞减轻，故患者表现为吸气性呼吸困难(inspiratory dyspnea)。如阻塞位于中央气道的胸内部位，吸气时由于胸内压降低使气道内压大于胸内压，故使阻塞减轻；呼气时由于胸内压升高而压迫气道，使气道狭窄加重，患者表现为呼气性呼吸困难(expiratory dyspnea)(图 16-1)。②外周性气道阻塞：内径小于 2mm 的小支气管软骨为不规则的块片，细支气管无软骨支撑，管壁薄，又与管周围的肺泡结构紧密相连，因此随着吸气与呼气而伸缩，由于胸内压的改变，其内径也随之扩大和缩小。吸气时随着肺泡的扩张，细支气管受周围弹性组织牵拉，其口径变大和管道伸长；呼气时则小气道缩短变窄。慢性阻塞性肺疾患主要侵犯小气道，不仅可使管壁增厚或痉挛和顺应性降低，而且管腔也可被分泌物堵塞，肺泡壁的损坏还可降低对细支气管的牵引力，因此小气道阻力大大增加，患者主要表现为呼气性呼吸困难。

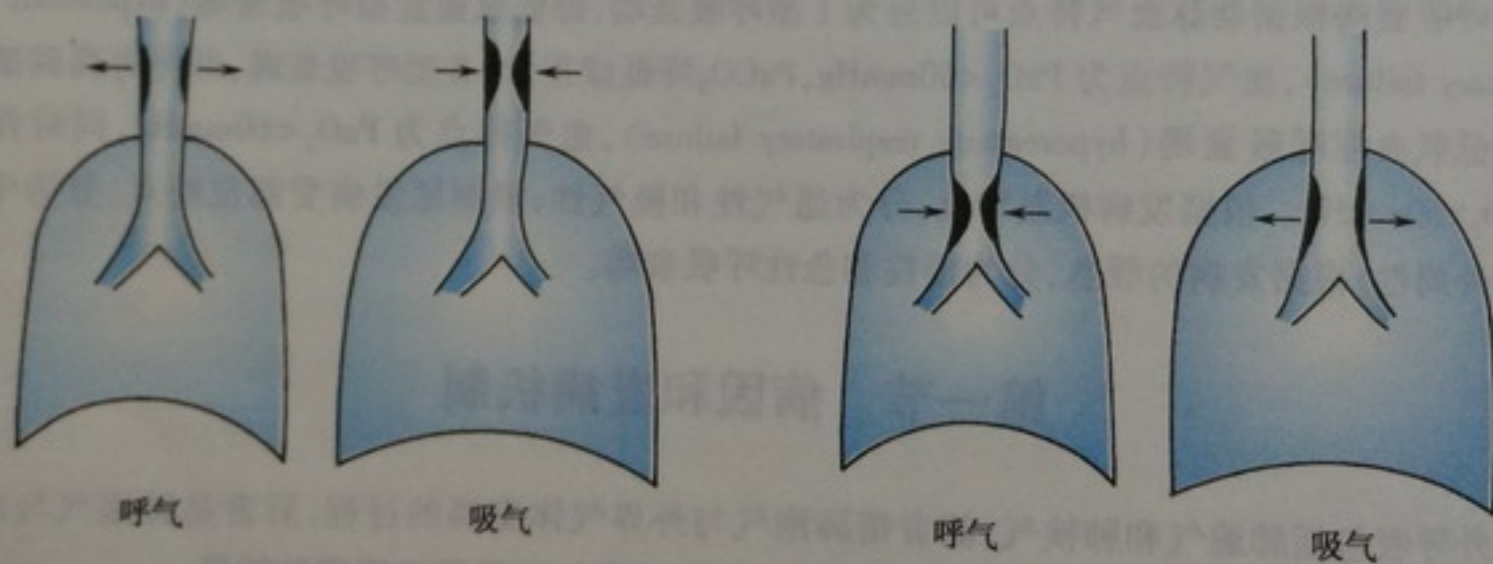


图 16-1 不同部位气道阻塞呼吸困难的特征

外周性气道阻塞的患者用力呼气时可引起小气道闭合，从而导致严重的呼气性呼吸困难。其机制为：用力呼气时胸内压和气道内压均高于大气压，在呼出气道上，压力由小气道至中央气道逐渐下降，通常将气道内压与胸内压相等的气道部位称为“等压点”(equal pressure point)。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。正常人，气道的等压点位于有软骨环支撑的大气道，即使气道外压力大于气道内压力，也不会使大气道闭合。

慢性支气管炎时，大支气管内黏液腺增生，小气道管壁炎性充血水肿、炎症细胞浸润、上皮细胞与成纤维细胞增生、细胞间质增多，二者均可引起气道管壁增厚狭窄；气道高反应性和炎症介质可引起支气管痉挛；炎症累及小气道周围组织，引起组织增生和纤维化可压迫小气道；气道炎症使表面活性物质减少，表面张力增加，使小气道缩小而加重阻塞；黏液腺及杯状细胞分泌增多可加重炎性渗出物形成黏痰堵塞小气道。由于小气道的阻塞，患者在用力呼气时，气体通过阻塞部位形成的压差较大，使阻塞部位以后的气道压低于正常，以致等压点由大气道上移至无软骨支撑的小气道，在用力呼气时小气道外的压力大于小气道内的压力，使气道阻塞加重，甚至

使小气道闭合。

肺气肿时,由于蛋白酶与抗蛋白酶失衡,如炎症细胞释放的蛋白酶过多或抗蛋白酶不足,可导致细支气管与肺泡壁中弹性纤维降解,肺泡弹性回缩力下降,此时胸内负压降低(即胸内压升高),可压迫小气道,导致小气道阻塞;肺气肿患者肺泡扩大而数量减少,使细支气管壁上肺泡附着点(alveolar attachments)减少,肺泡壁通过密布的附着点牵拉支气管壁是维持细支气管的形态和口径的重要因素,附着点减少则牵拉力减少,可引起细支气管缩小变形,阻力增加,气道阻塞;由于上述因素造成肺气肿患者胸内压力(气道外的压力)增高,用力呼气时使等压点上移至小气道,引起小气道闭合而出现呼气性呼吸困难(图 16-2)。

(三) 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 , $P_A O_2$)下降和肺泡气二氧化碳分压(alveolar PCO_2 , $P_A CO_2$)升高,因而流经肺泡毛细血管的血液不能被充分动脉化,导致 PaO_2 降低和 $PaCO_2$ 升高,最终出现 II 型呼吸衰竭。此时, $PaCO_2$ 的增值与 PaO_2 降低成一定比例关系,其比值相当于呼吸商(respiratory quotient, R)。在呼吸空气的条件下, $P_A CO_2$ 与肺泡通气量(V_A)和体内每分钟产生的二氧化碳量(carbon dioxide production, VCO_2 , ml/min),可以用下式表示(图 16-3):

$$PaCO_2 = P_A CO_2 = \frac{0.863 \times VCO_2}{V_A (L/min)}$$

由此可见, $PaCO_2$ 是反映总肺泡通气量变化的最佳指标。

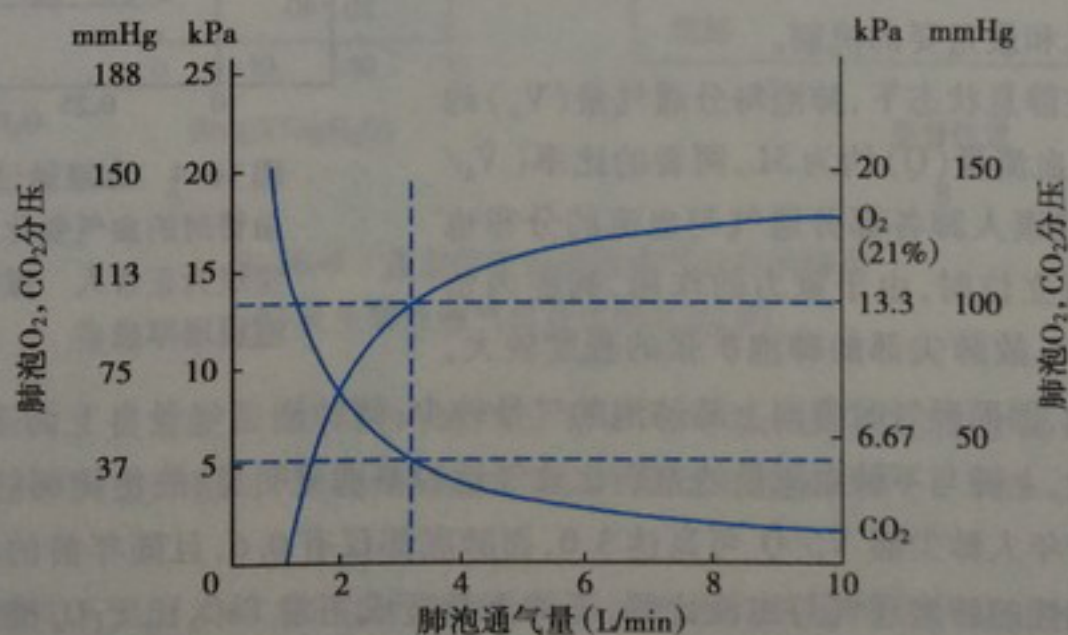


图 16-3 肺泡通气量与肺泡氧和二氧化碳分压的关系

二、肺换气功能障碍

肺换气功能障碍包括弥散障碍、肺泡通气与血流比例失调以及解剖分流增加。

(一) 弥散障碍(diffusion impairment)

指由肺泡膜面积减少或肺泡膜异常增厚和弥散时间缩短引起的气体交换障碍。肺泡气与

肺泡毛细血管血液之间的气体交换是一个物理弥散过程。气体弥散速度取决于肺泡膜两侧的气体分压差、气体的分子量和溶解度、肺泡膜的面积和厚度。气体弥散量还取决于血液与肺泡接触的时间。

1. 弥散障碍的常见原因 ①肺泡膜面积减少:正常成人肺泡总面积约为 80m^2 。静息时参与换气的面积约为 $35\sim 40\text{m}^2$,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。肺泡膜面积减少见于肺实变、肺不张、肺叶切除等。②肺泡膜厚度增加:肺泡膜的薄区,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 $1\mu\text{m}$,是气体交换的部位。虽然气体从肺泡腔到达红细胞内还需经过肺泡表面的液体层、血管内血浆和红细胞膜,但总厚度不到 $5\mu\text{m}$,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等导致血浆层变厚时,可因弥散距离增宽使弥散速度减慢。

2. 弥散障碍时的血气变化 肺泡膜病变患者在静息时一般不出现血气异常。因为正常静息时,血液流经肺泡毛细血管的时间约为 0.75s ,而血液氧分压只需 0.25s 就可升至肺泡气氧分压水平(图 16-4)。肺泡膜病变时虽然弥散速度减慢,但在静息时气体交换在 0.75s 内仍可达到血气与肺泡气的平衡,因而不发生血气的异常。在体力负荷增加等使心输出量增加和肺血流加快时,血液和肺泡接触时间过于缩短,导致低氧血症。肺泡膜病变加上肺血流增快只会引起 PaO_2 降低,不会使 PaCO_2 增高。因为 CO_2 在水中的溶解度比 O_2 大,故弥散速度比 O_2 快,能较快地弥散入肺泡使 PaCO_2 与 $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$ 取得平衡。只要患者肺泡通气量正常,就可保持 PaCO_2 与 $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$ 正常。如果存在代偿性通气过度,则可使 $\text{P}_\text{A}\text{CO}_2$ 与 PaCO_2 低于正常。

(二) 肺泡通气与血流比例失调

血液流经肺泡时能否获得足够的氧和充分地排出 CO_2 ,使血液动脉化,还取决于肺泡通气量与血流量的比例。如肺的总通气量和总血流量正常,但肺通气或(和)血流不均匀,造成部分肺泡通气与血流比例失调(ventilation-perfusion imbalance)(图 16-5),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和最重要的机制。

正常成人在静息状态下,肺泡每分通气量(\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,因而吸气时流向上肺肺泡的气量较少,使肺泡通气量自上而下递增。重力对血流的影响更大,上肺与下肺血流量的差别比通气量的差别更明显,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,不均衡是造成正常 PaO_2 比 $\text{P}_\text{A}\text{O}_2$ 稍低的主要原因。当肺发生病变时,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平衡,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 16-6)。

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

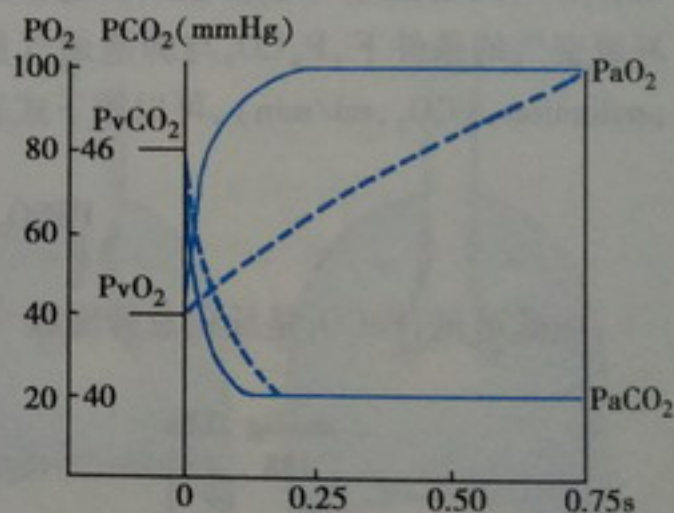


图 16-4 血液通过肺泡毛细血管时的血气变化
实线为正常人 虚线为肺泡膜增厚患者

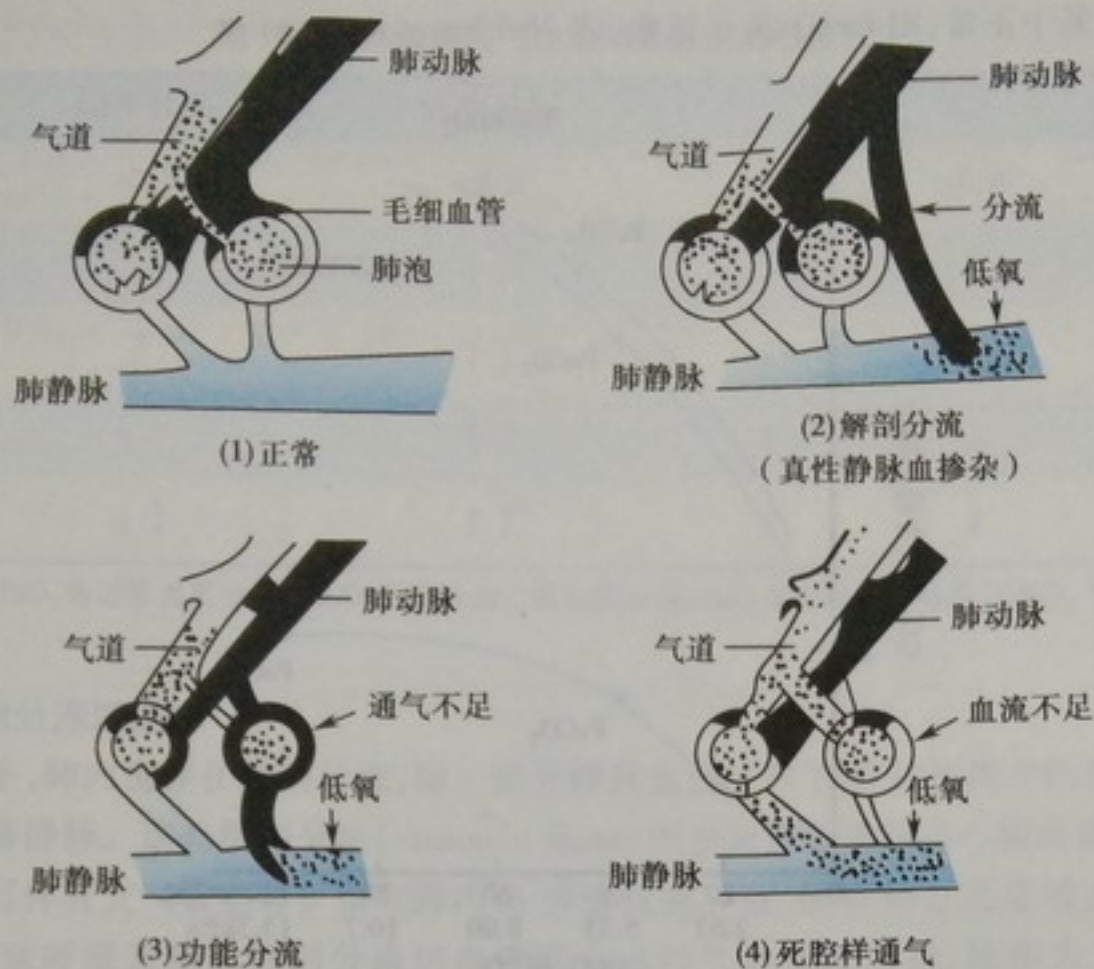
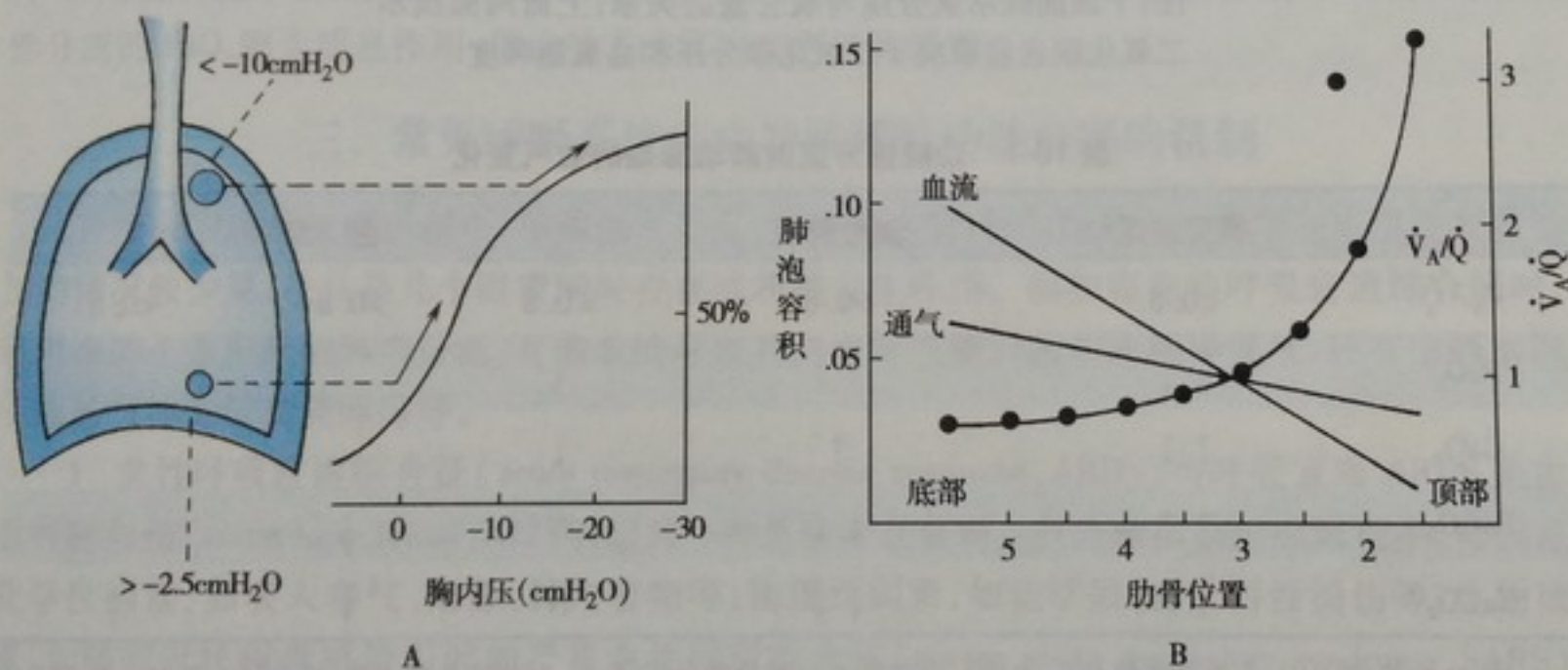


图 16-5 肺泡通气与血流关系的模式图

图 16-6 直立体位时肺泡通气分布的特点
(A) 及生理性通气血流比例改变 (B)

(venous admixture)。正常成人由于肺内通气分布不均匀形成的功能性分流约占肺血流量的 3%，慢性阻塞性肺疾患严重时，功能性分流可增加到肺血流量的 30% ~ 50%，从而严重地影响换气功能。

部分肺泡通气不足时动脉血的血气改变：部分肺泡通气不足时，病变肺区的 \dot{V}_A/\dot{Q} 可低至 0.1 以下，流经此处的静脉血不能充分动脉化，其氧分压与氧含量降低而二氧化碳分压与含量则增高。这种血气变化可引起代偿性呼吸运动增强和总通气量恢复正常或增加，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 显著升高，但氧含量则增加很少（由氧离曲线特性决定），而二氧化碳分压与含量均明显降低（由二氧化碳解离曲线决定，图 16-7）。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均降低，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 16-1)。

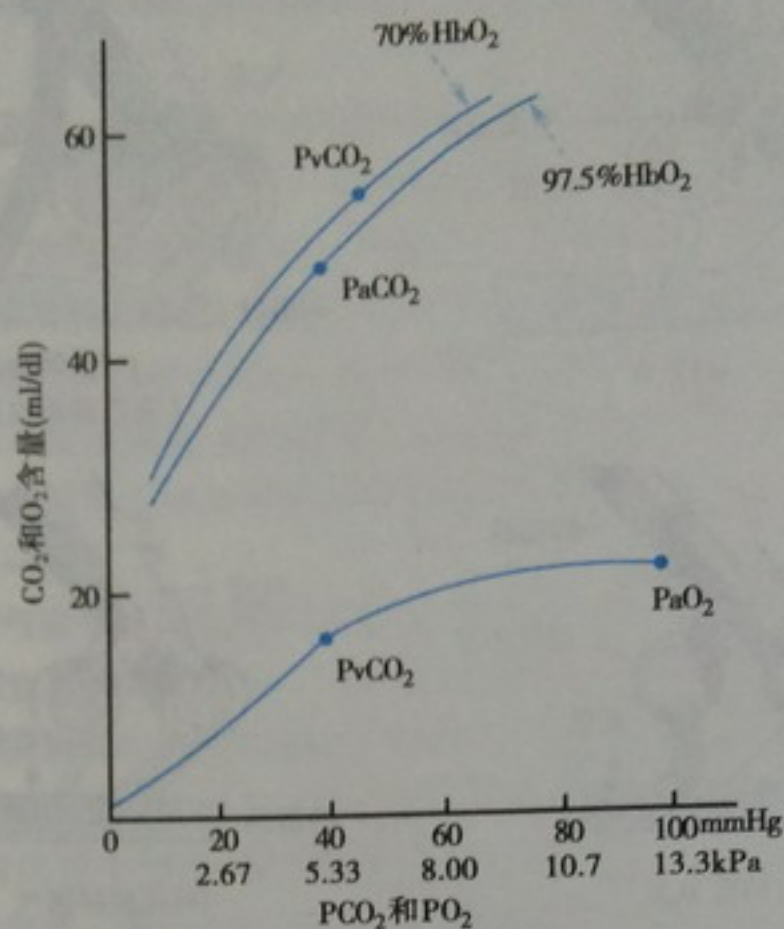


图 16-7 血液氧和二氧化碳解离曲线

注:下面曲线示氧分压与氧含量的关系;上面两曲线示二氧化碳含量取决于二氧化碳分压和血氧饱和度

表 16-1 功能性分流时肺动脉血的血气变化

	病变肺区	健康肺区	全肺	
\dot{V}_A/\dot{Q}	<0.8	>0.8	=0.8	>0.8 <0.8
PaO_2	↓↓	↑↑	↓	
CaO_2	↓↓	↑	↓	
PaCO_2	↑↑	↓↓	N	↓ ↑
CaCO_2	↑↑	↓↓	N	↓ ↑

注:N 为正常; PaO_2 为动脉血氧分压; PaCO_2 为动脉血二氧化碳分压; CaO_2 为动脉血氧含量; CaCO_2 为动脉血二氧化碳含量

2. 部分肺泡血流不足 肺动脉栓塞、弥散性血管内凝血、肺动脉炎、肺血管收缩等,都可使部分肺泡血流减少, \dot{V}_A/\dot{Q} 可显著大于正常,患部肺泡血流少而通气多,肺泡通气不能充分被利用,称为死腔样通气(dead space like ventilation)。正常人的生理死腔(dead space, V_D) 约占潮气量(tidal volume, V_T) 的 30%,疾病时功能性死腔(functional dead space, V_{Df}) 可显著增多,使 V_D/V_T 高达 60%~70%,从而导致呼吸衰竭。

部分肺泡血流不足时动脉血的血气改变:部分肺泡血流不足时,病变肺区肺泡 \dot{V}_A/\dot{Q} 可高达 10 以上,流经的血液 PaO_2 显著升高,但其氧含量却增加很少(由氧离曲线特性决定);而健康肺区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 PaO_2 降低, PaCO_2 的变化则取决于代偿性呼吸增强的程度,可以降低、正常或升高(表 16-2)。

总之,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。

表 16-2 死腔样通气时肺动脉血的血气变化

	病变肺区	健康肺区	全 肺		
\dot{V}_A/\dot{Q}	>0.8	<0.8	=0.8	>0.8	<0.8
PaO_2	↑↑	↓↓	↓		
CaO_2	↑	↓↓	↓		
PaCO_2	↓↓	↑↑	N	↓	↑
CaCO_2	↓↓	↑↑	N	↓	↑

注: N 为正常; PaO_2 为动脉血氧分压; PaCO_2 为动脉血二氧化碳分压; CaO_2 为动脉血氧含量; CaCO_2 为动脉血二氧化碳含量

(三) 解剖分流增加

生理情况下, 肺内也存在解剖分流, 即一部分静脉血经支气管静脉和极少的肺内动-静脉交通支直接流入肺静脉。这些解剖分流(anatomic shunt)的血流量正常约占心输出量的 2% ~ 3%。支气管扩张症可伴有支气管血管扩张和肺内动-静脉短路开放, 使解剖分流量增加, 静脉血掺杂异常增多, 而导致呼吸衰竭。解剖分流的血液完全未经气体交换过程, 故称为真性分流(true shunt)。在肺实变和肺不张时, 病变肺泡完全失去通气功能, 但仍有血流, 流经的血液完全未进行气体交换而掺入动脉血, 类似解剖分流。吸入纯氧可有效地提高功能性分流的 PaO_2 , 而对真性分流的 PaO_2 则无明显作用, 用这种方法可对二者进行鉴别。

三、常见呼吸系统疾病导致呼吸功能衰竭的机制

在呼吸衰竭的发病机制中, 单纯通气不足, 单纯弥散障碍, 单纯肺内分流增加或单纯死腔增加的情况较少见, 往往是几个因素同时存在或相继发生作用。例如在急性呼吸窘迫综合征时, 既有由肺不张引起的肺内分流, 有微血栓形成和肺血管收缩引起的死腔样通气, 还有由肺水肿引起的气体弥散功能障碍等。

1. 急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)与呼吸衰竭 ARDS 是由急性肺损伤(acute lung injury, ALI)引起的一种急性呼吸衰竭。急性肺损伤的原因很多, 可以是化学性因素, 如吸入毒气、烟雾、胃内容物等; 物理性因素, 如化学损伤, 放射性损伤等; 生物因素, 如肺部冠状病毒感染引起的严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)等; 或全身性病理过程, 如休克、大面积烧伤、败血症等; 或由某些治疗措施, 如作体外循环、血液透析等所致。

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, 进而引起肺损伤; 有的则主要通过激活白细胞、巨噬细胞和血小板间接地引起肺损伤。大量中性粒细胞在趋化因子, 如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白细胞介素(IL-8)、脂多糖(LPS)、补体 5a (C5a)、白三烯 B₄ (LTB₄)、血栓素 A₂ (TXA₂)、血小板活化因子(PAF)、纤维蛋白降解产物(FDPs)等作用下, 聚集于肺、黏附于肺泡毛细血管内皮, 释放氧自由基、蛋白酶和炎症介质等, 损伤肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞。血管内膜的损伤和中性粒细胞及肺组织释放的促凝物质, 导致血管内凝血, 形成微血栓, 后者通过阻断血流进一步引起肺损伤, 通过形成纤维蛋白降解产物及释放 TXA₂ 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症介质的作用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, 致肺弥散性功能障碍。肺泡 II 型上皮细胞损伤使表面活性物质生成减少, 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、肺水肿以及炎症介质引起的支气管痉

挛均可引起肺泡通气量降低,导致肺内功能性分流增加;肺内 DIC 及炎症介质引起的肺血管收缩,可导致死腔样通气增加。肺弥散功能障碍、肺内功能性分流和死腔样通气均使 PaO_2 降低,导致 I 型呼吸衰竭。在上述机制中,肺泡通气血流比例失调是 ARDS 患者呼吸衰竭的主要发病机制。患者由于 PaO_2 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 PaCO_2 降低。故 ARDS 患者通常发生 I 型呼吸衰竭;极端严重患者,由于肺部病变广泛,肺总通气量减少,引起 PaCO_2 升高,从而导致 ARDS 患者从 I 型呼吸衰竭加重为 II 型呼吸衰竭(图 16-8)。

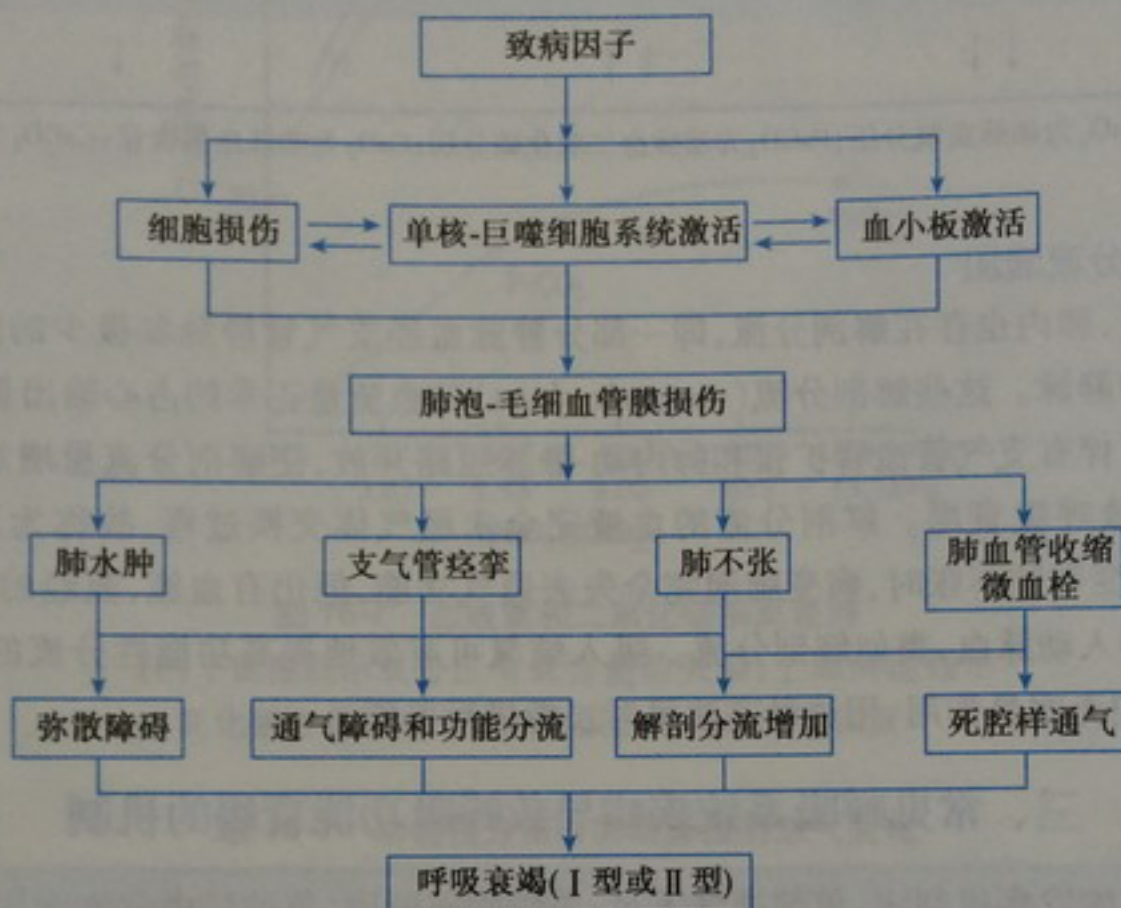


图 16-8 ARDS 病人呼吸衰竭的发病机制示意图

2. 慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)与呼吸衰竭:COPD 指由慢性支气管炎和肺气肿引起的慢性气道阻塞,简称“慢阻肺”,其共同特征是管径小于 2mm 的小气道阻塞和阻力增高。COPD 是引起慢性呼吸衰竭(chronic respiratory failure)的最常见的原因。其机制涉及:①阻塞性通气障碍:炎细胞浸润、充血、水肿、黏液腺及杯状细胞增殖、肉芽组织增生引起的支气管壁肿胀;气道高反应性、炎症介质作用引起的支气管痉挛;黏液分泌多、纤毛细胞损伤引起的支气管腔堵塞;小气道阻塞、肺泡弹性回缩力降低引起的气道等压点上移;②限制性通气障碍:II 型上皮细胞受损及表面活性物质消耗过多引起的肺泡表面活性物质减少;营养不良、缺氧、酸中毒、呼吸肌疲劳引起的呼吸肌衰竭;③弥散功能障碍:肺泡壁损伤引起的肺泡弥散面积减少和肺泡膜炎症性增厚;④肺泡通气与血流比例失调:气道阻塞不均引起的部分肺泡低通气;微血栓形成引起的部分肺泡低血流(图 16-9)。

四、临床常用肺通气功能评价指标

肺通气功能检测是临床诊断呼吸系统疾病和评价呼吸功能的重要辅助检测指标,临床常用的指标包括:

1. 每分通气量(minute ventilation, VE) 指在安静状态下,测定的每分通气量。该指标可以反映肺通气储备功能,VE 降低说明肺通气功能损伤严重。
2. 每分钟肺泡通气量(minute alveolar ventilation, VA) 指每分钟肺泡交换气体的体积。 $\text{VA} = (\text{潮气容积} - \text{无效腔容积}) \times \text{呼吸频率}$,VA 可以直接反映有效通气量。
3. 用力肺活量(forced vital capacity, FVC)和一秒钟用力呼气容积(forced expiratory volume in

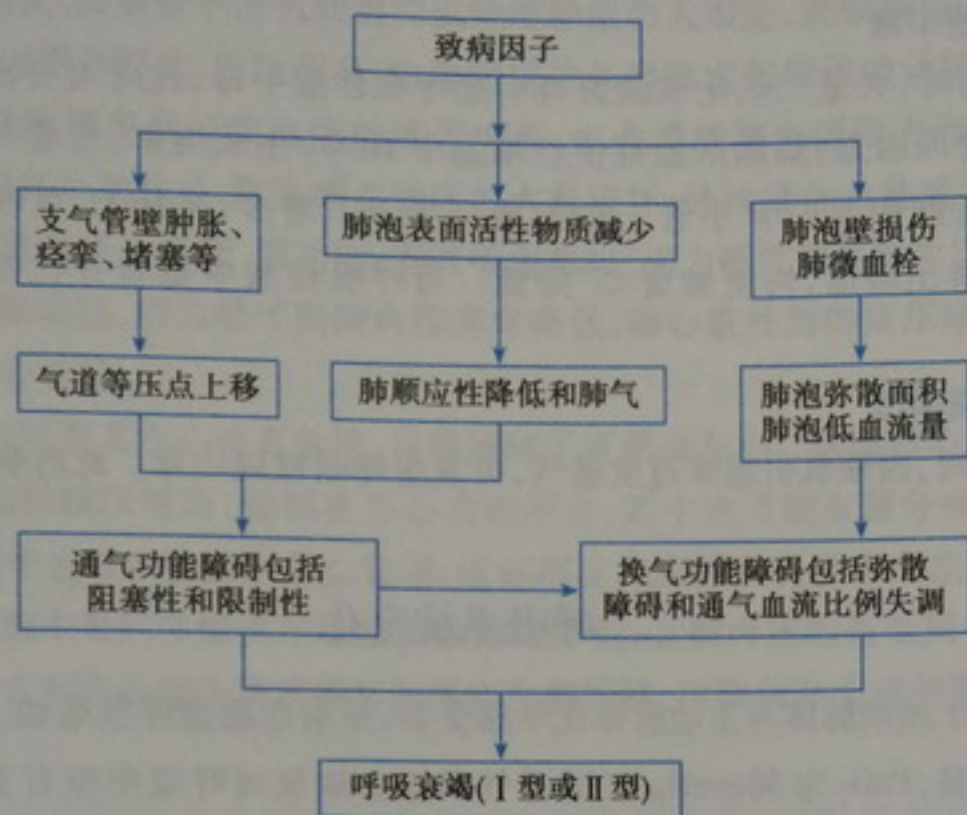


图 16-9 慢性阻塞性肺病引起呼吸衰竭的机制

one second, FEV1) FVC 指深吸气后,用力以最快速度所呼出的气体容积,正常在 3 秒钟内全部呼出。FEV1 指深吸气后,用力以最快速度在第一秒呼出的气体容积。 $FEV1\% = FEV1/FVC \times 100\%$ 临床上常用其反映气道阻力。

4. 最大通气量(maximal voluntary ventilation, MVV) 指每分钟最大和最快深呼吸所测定的通气总量。MVV 可以反映气道的动态功能。

5. 最大呼气中段流量(maximal mid-expiratory flow curve, MMEF) 指将用力呼出的气体容积分成四等份,其中间呼出气体(即 MMEF 25% ~ 75%)的容积除以呼气所需的时间。MMEF 可以比较准确地反映气道的阻塞程度,是小气道功能评价的最佳指标。

第二节 呼吸衰竭时主要的代谢功能变化

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

I 型和 II 型呼吸衰竭时均有低氧血症,因此均可引起代谢性酸中毒;II 型呼吸衰竭时低氧血症和高碳酸血症并存,因此可有代谢性酸中毒和呼吸性酸中毒;ARDS 患者由于代偿性呼吸加深加快,可出现代谢性酸中毒和呼吸性碱中毒;若给呼吸衰竭患者应用人工呼吸机、过量利尿剂或 NaHCO_3 等则可引起医源性呼吸性或代谢性碱中毒。一般而言,呼吸衰竭时常发生混合性酸碱平衡紊乱。

(一) 代谢性酸中毒

严重缺氧时无氧代谢加强,乳酸等酸性产物增多,可引起代谢性酸中毒。此外,呼吸衰竭时可能出现功能性肾功能不全,肾小管排酸保碱功能降低,以及引起呼吸衰竭的原发疾病或病理过程,如感染、休克等均可导致代谢性酸中毒。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,导致高血钾;②血清氯浓度增高:代谢性酸中毒时由于 HCO_3^- 降低,可使肾排 Cl^- 减少,故血 Cl^- 常增高。

（二）呼吸性酸中毒

Ⅱ型呼吸衰竭时,大量二氧化碳潴留可引起呼吸性酸中毒,此时可有高血钾和低血氯。造成低血氯的主要原因是:高碳酸血症使红细胞中 HCO_3^- 生成增多,后者与细胞外 Cl^- 交换使 Cl^- 转移入细胞;酸中毒时肾小管上皮细胞产生 NH_3 增多, NaHCO_3 重吸收增多,使尿中 NH_4Cl 和 NaCl 的排出增加,均使血清 Cl^- 降低。当呼吸性酸中毒合并代谢性酸中毒时,血 Cl^- 可正常。

（三）呼吸性碱中毒

Ⅰ型呼吸衰竭时,因缺氧引起肺过度通气,可发生呼吸性碱中毒。此时病人可出现血钾降低,血氯增高。

二、呼吸系统变化

PaO_2 降低作用于颈动脉体与主动脉体化学感受器,反射性增强呼吸运动,此反应要在 PaO_2 低于 60mmHg 才明显, PaO_2 为 30mmHg 时肺通气最大。缺氧对呼吸中枢有直接抑制作用,当 PaO_2 低于 30mmHg 时,此作用可大于反射性兴奋作用而使呼吸抑制。 PaCO_2 升高主要作用于中枢化学感受器,使呼吸中枢兴奋,引起呼吸加深加快。但当 PaCO_2 超过 80mmHg 时,则抑制呼吸中枢,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。因此,在这种情况下,吸氧浓度不宜过高(一般 30% 的氧),以免完全纠正缺氧后出现呼吸抑制,使高碳酸血症加重,病情进一步恶化。

引起呼吸衰竭的呼吸系统疾病本身也会导致呼吸运动的变化。如中枢性呼吸衰竭时呼吸浅而慢,可出现潮式呼吸、间歇呼吸、抽泣样呼吸、叹气样呼吸等呼吸节律紊乱。其中最常见者为潮式呼吸,可能由于呼吸中枢兴奋过低而引起呼吸暂停,从而使血中 CO_2 逐渐增多, PaCO_2 升高到一定程度使呼吸中枢兴奋,恢复呼吸运动,从而排出 CO_2 ,使 PaCO_2 降低到一定程度又可导致呼吸暂停,如此形成周期性呼吸运动。在肺顺应性降低所致限制性通气障碍的疾病,因牵张感受器或肺毛细血管旁感受器(juxtapulmonary capillary receptor, J 感受器)受刺激而反射性地引起呼吸运动变浅变快。阻塞性通气障碍时,由于气体受阻,呼吸运动加深,由于阻塞的部位不同,表现为吸气性呼吸困难或呼气性呼吸困难。

在生理情况下,肺通气 1L 呼吸肌耗氧约 0.5ml。在静息时呼吸运动的耗氧量约占全身耗氧量的 1% ~ 3%。呼吸衰竭时,如存在长时间增强的呼吸运动,使呼吸肌耗氧增加,加上血氧供应不足,可能导致呼吸肌疲劳,使呼吸肌收缩力减弱,呼吸变浅变快。呼吸浅则肺泡通气量减少,可加重呼吸衰竭。

三、循环系统变化

一定程度的 PaO_2 降低和 PaCO_2 升高可兴奋心血管运动中枢,使心率加快、心肌收缩力增强、外周血管收缩,加上呼吸运动增强使静脉回流增加,导致心排血量增加。但缺氧和二氧化碳潴留对心、血管的直接作用是抑制心脏活动,并使血管扩张(肺血管例外)。一般器官的血管运动通常主要受神经调节,但脑血管与冠脉则主要受局部代谢产物,如腺苷等的调节,从而导致血流分布的改变,有利于保证心、脑的血液供应。

严重的缺氧和 CO_2 潴留可直接抑制心血管中枢和心脏活动,扩张血管,导致血压下降、心肌收缩力下降、心律失常等严重后果。

呼吸衰竭可累及心脏,主要引起右心肥大与衰竭,即肺源性心脏病。肺源性心脏病的发病机制较复杂:①肺泡缺氧和 CO_2 潴留所致血液 H^+ 浓度过高,可引起肺小动脉收缩(CO_2 本身对肺血管起扩张作用),使肺动脉压升高,从而增加右心后负荷;②肺小动脉长期收缩,缺氧均可引起

无肌型肺微动脉肌化,肺血管平滑肌细胞和成纤维细胞肥大增生,胶原蛋白与弹性蛋白合成增加,导致肺血管壁增厚和硬化,管腔变窄,由此形成持久而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黏度增高,也会增加肺血流阻力和加重右心的负荷;④有些肺部病变如肺小动脉炎、肺毛细血管床的大量破坏、肺栓塞等也能成为肺动脉高压的原因;⑤缺氧和酸中毒降低心肌舒、缩功能;⑥呼吸困难时,用力呼气则使胸内压异常增高,心脏受压,影响心脏的舒张功能,用力吸气则胸内压异常降低,即心脏外面的负压增大,可增加右心收缩的负荷,促使右心衰竭。

呼吸衰竭是否可累及左心尚有争论,目前倾向于可累及左心。肺源性心脏病患者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;ARDS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心室肌收缩性降低;②胸内压的高低同样也影响左心的舒缩功能;③右心扩大和右心室压增高将室间隔向左侧推移,可降低左心室的顺应性,导致左室舒张功能障碍。

四、中枢神经系统变化

中枢神经系统对缺氧最敏感,当 PaO_2 降至 60mmHg 时,可出现智力和视力轻度减退。如 PaO_2 迅速降至 $40 \sim 50\text{mmHg}$ 以下,就会引起一系列神经精神症状,如头痛、不安、定向与记忆障碍、精神错乱、嗜睡,以致惊厥和昏迷等。慢性呼吸衰竭 CO_2 潴留和缺氧都可引起中枢神经的损伤,特别是当 PaCO_2 超过 80mmHg 时,可引起头痛、头晕、烦躁不安、言语不清、扑翼样震颤、精神错乱、嗜睡、抽搐、呼吸抑制等,即所谓 CO_2 麻醉(carbon dioxide narcosis)。缺氧和高碳酸血症引起的神经精神症状应与“脑型氧中毒”相区分,前者患者昏迷后才出现抽搐,而后者患者是清醒时发生抽搐。

由呼吸衰竭引起的脑功能障碍称为肺性脑病(pulmonary encephalopathy)。Ⅱ型呼吸衰竭患者肺性脑病的发病机制与高碳酸血症、酸中毒和缺氧引起的脑水肿和神经元功能障碍有关。

(一) 酸中毒和缺氧对脑血管的作用

酸中毒使脑血管扩张。 PaCO_2 升高 10mmHg 约可使脑血流量增加 50% 。缺氧也使脑血管扩张。缺氧和酸中毒还能损伤血管内皮使其通透性增高,导致脑间质水肿。缺氧使细胞 ATP 生成减少,影响 Na^+-K^+ 泵功能,可引起细胞内 Na^+ 及水增多,形成脑细胞水肿。脑充血、水肿使颅内压增高,压迫脑血管,更加重脑缺氧,由此形成恶性循环,严重时可导致脑疝形成。此外,脑血管内皮损伤尚可引起血管内凝血,这也是肺性脑病的发病因素之一。

(二) 酸中毒和缺氧对脑细胞的作用

正常脑脊液的缓冲作用较血液弱,其 pH 也较低, PCO_2 比动脉血高。因血液中的 HCO_3^- 及 H^+ 不易通过血脑屏障进入脑脊液,故脑脊液的酸碱调节需时较长。呼吸衰竭时脑脊液的 pH 变化比血液更为明显。当脑脊液 pH 低于 7.25 时,脑电波变慢,pH 低于 6.8 时脑电活动完全停止。神经细胞内酸中毒一方面可增加脑谷氨酸脱羧酶活性,使 γ -氨基丁酸生成增多,导致中枢抑制;另一方面增强磷脂酶活性,使溶酶体水解酶释放,引起神经细胞和组织的损伤(见第七章缺氧章节)。

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。然而酸中毒的患者也有 $1/3$ 表现为神经兴奋,其机制尚不清楚。

五、肾功能变化

呼吸衰竭时,可引起肾受损,轻者尿中出现蛋白、红细胞、白细胞及管型等,严重时可发生急

性肾功能衰竭,出现少尿、氮质血症和代谢性酸中毒。此时肾结构往往并无明显改变,为功能性肾功能衰竭。肾功能衰竭的发生是由于缺氧与高碳酸血症反射性地通过交感神经使肾血管收缩,肾血流量严重减少所致。

六、胃肠变化

严重缺氧可使胃壁血管收缩,因而能降低胃黏膜的屏障作用, CO_2 潴留可增强胃壁细胞碳酸酐酶活性,使胃酸分泌增多,加之有的患者还可合并弥散性血管内凝血、休克等,故呼吸衰竭时可出现胃肠黏膜糜烂、坏死、出血与溃疡形成等病变。

第三节 呼吸衰竭防治的病理生理基础

一、防止与去除呼吸衰竭的原因

如慢性阻塞性肺疾患的患者若发生感冒与急性支气管炎,可诱发呼吸衰竭和右心衰竭,故应注意预防,一旦发生呼吸道感染应积极进行抗感染治疗。

二、提高 PaO_2

呼吸衰竭者必有低张性缺氧,应尽快将 PaO_2 提高到 50mmHg 以上。I 型呼吸衰竭只有缺氧而无 CO_2 潴留,可吸入较高浓度的氧(一般不超过 50%)。II 型呼吸衰竭患者的吸氧浓度不宜超过 30%,并控制流速,使 PaO_2 上升到 50~60mmHg 即可。因为在这种情况下,氧疗吸入低于 30% 的氧,可以避免缺氧完全纠正后,由高碳酸血症引起的呼吸抑制,进而加重高碳酸血症而使病情更加恶化。

三、降低 PaCO_2

PaCO_2 增高是由肺总通气量减少所致,应通过增加肺泡通气量以降 PaCO_2 。增加肺通气的方法包括:①解除呼吸道阻塞:如用抗生素治疗气道炎症,用平喘药扩张支气管,用体位引流、必要时行气管插管以清除分泌物。②增强呼吸动力:对原发于呼吸中枢抑制所致限制性通气障碍可用呼吸中枢兴奋剂尼可刹米等,但对一般慢性呼吸衰竭患者用中枢兴奋剂,在增加肺通气的同时也增加呼吸肌耗氧量和加重呼吸肌疲劳,反而得不偿失。③人工辅助通气:用人工呼吸维持必需的肺通气量,同时也使呼吸肌得以休息,有利于呼吸肌功能的恢复,这也是治疗呼吸肌疲劳的主要方法。呼吸肌疲劳是由呼吸肌过度负荷引起的呼吸肌(主要是膈肌)衰竭,表现为收缩力减弱和收缩与舒张速度减慢,往往出现在 PaCO_2 升高之前,是 II 型呼吸衰竭的重要发病因素。④补充营养:慢性呼吸衰竭患者由于呼吸困难影响进食量和胃肠消化及吸收功能差,常有营养不良,导致体重和膈肌重量减轻,膈肌萎缩也可使其收缩无力,更易发生呼吸肌疲劳,故除呼吸肌休息外,还应补充营养以改善呼吸肌功能。

四、改善内环境及保护重要器官的功能

纠正酸碱平衡及电解质紊乱,保护心、脑、肝和肾等重要器官的功能,预防与治疗严重并发症,如肺源性心脏病与肺性脑病等。

第十七章 肝功能不全

肝脏是人体最大的代谢器官,由肝实质细胞(即肝细胞)和非实质细胞构成。肝非实质细胞包括:肝巨噬细胞(即库普弗细胞)、肝星形细胞、肝脏相关淋巴细胞和肝窦内皮细胞。肝脏承担着消化、代谢、解毒、分泌及免疫等多种生理功能。特别是胃肠道吸收的物质,几乎全部经肝脏处理后进入血液循环。各种致肝损伤因素损害肝脏细胞,使其代谢、合成、解毒、分泌、生物转化及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,称为肝功能不全(hepatic insufficiency)。肝功能不全晚期一般称为肝功能衰竭(hepatic failure),主要临床表现为肝性脑病及肝肾综合征。

第一节 病因及分类

一、肝功能不全的常见病因

(一) 生物性因素

多种病毒可导致病毒性肝炎,其中乙型肝炎病毒引起的乙型肝炎发病率高、危害大。病毒性肝炎的发病与感染病毒的量、毒力以及途径有关,也与机体的状态即免疫反应等密切相关。

除肝炎病毒外,某些细菌、阿米巴滋养体可引起肝脓肿;某些寄生虫病如肝吸虫病、血吸虫病可累及肝脏,造成肝损伤。

(二) 药物及肝毒性物质

有些工业毒物和药物可引起肝损伤。进入体内的药物或毒物,一般经肝代谢或解毒,主要通过肝细胞内的P450酶系及一些基团如葡萄糖醛酸、硫酸酯甲基、巯基等结合而被解毒。如果毒物过量或解毒功能失效,药物或毒物可与蛋白质等结合,通过脂质过氧化、硫代氧化等方式损伤蛋白质,导致肝细胞受损、死亡。酒精的代谢与分解主要在肝脏进行,酒精可直接或经其代谢产物乙醛损伤肝脏。随食物摄入的黄曲霉素、亚硝酸盐和毒蕈等也可促进肝病的发生发展。

(三) 免疫性因素

免疫反应有利于杀灭病毒,但也可攻击感染病毒的肝细胞,使肝细胞受损。如由T淋巴细胞介导的免疫功能在原发性胆汁性肝硬化、慢性活动性肝炎等的发生发展过程中起重要作用。

(四) 营养性因素

单纯营养缺乏导致的肝病非常罕见。但营养缺乏可促进肝病的发生、发展。如饥饿时,肝糖原、谷胱甘肽等减少,可降低肝脏解毒功能。

(五) 遗传性因素

遗传性肝病较少见,但多种肝病的发生、发展却与遗传因素有关。某些遗传性代谢缺陷及分子病可导致肝炎、脂肪肝、肝硬化等。如肝豆状核变性时,过量铜在肝脏沉积,可致肝硬化。

二、分 类

根据病情经过,肝功能不全可分为急性和慢性两种类型:

急性肝功能不全起病急骤,进展迅速,发病数小时后出现黄疸,很快进入昏迷状态,具有明显的出血倾向,常伴发肾功能衰竭。

慢性肝功能不全病程较长,进展缓慢,呈迁延性过程。临床上常因上消化道出血、感染、碱中毒、服用镇静剂等诱因的作用使病情突然恶化,进而发生昏迷。

第二节 肝功能不全时机体的功能、代谢变化

一、代谢障碍

(一) 糖代谢障碍

肝细胞对维持血糖稳定具有重要作用,肝糖原是血糖的主要来源,其合成与分解受胰高血糖素和胰岛素的调节。肝细胞功能障碍导致低血糖,其机制与下列因素有关:①肝细胞大量死亡使肝糖原贮备明显减少。②受损肝细胞内质网葡萄糖-6-磷酸酶活性降低,肝糖原转变为葡萄糖过程障碍。③肝细胞灭活胰岛素功能降低,使血中胰岛素含量增加,出现低血糖。个别肝功能障碍患者也可出现糖耐量降低。

(二) 脂类代谢障碍

肝脏参与脂类的消化、吸收、运输、分解与合成等过程,其中胆汁酸盐辅助脂类的消化与吸收。而肝脏合成的三酰甘油、磷脂及胆固醇则通过合成极低密度脂蛋白和高密度脂蛋白辅助分泌入血。

当肝功能障碍时,由于磷脂及脂蛋白的合成减少可造成肝内脂肪蓄积。胆固醇在肝内酯化生成胆固醇酯后转运。肝功能不全时,胆固醇酯化障碍、转运能力降低,以及胆固醇转化为胆汁酸的能力下降,导致血浆胆固醇升高。

(三) 蛋白质代谢障碍

肝对血中氨基酸浓度相对稳定有重要作用,肝功能受损后血浆芳香族氨基酸水平升高而支链氨基酸水平降低。近31种血浆蛋白在肝细胞合成,特别是白蛋白,约占肝合成蛋白的25%。肝细胞受损使白蛋白合成减少,导致低蛋白血症。此外,肝细胞多种运载蛋白的合成障碍(如运铁蛋白、铜蓝蛋白等)也可导致相应的病理改变。

二、水、电解质代谢紊乱

(一) 肝性腹水

肝硬化等肝病晚期可出现腹水。其发生机制为:

1. 门脉高压 ①肝硬化时,由于肝内纤维组织增生和肝细胞结节状再生,压迫门静脉分支,使门静脉压增高;②肝内肝动脉-门静脉间异常吻合支的形成,使肝动脉血流入门静脉,也使门静脉压增高。门静脉压增高使肠系膜毛细血管压增高,液体漏入腹腔增多,形成腹水。

2. 血浆胶体渗透压降低 肝功能降低,白蛋白合成减少,血浆胶体渗透压降低,促进液体漏入腹腔增多。

3. 淋巴循环障碍 肝硬化时,肝静脉受挤压发生扭曲、闭塞,继而引起肝窦内压增高,包括蛋白在内的血浆成分经肝窦壁进入肝组织间隙,从肝表面漏入腹腔,形成腹水。

4. 钠、水潴留 肝脏损害及门脉高压等原因使血液淤积在脾、胃、肠等脏器,有效循环血量减少,肾血流量减少,可致:①肾小球滤过率降低。②肾血流量减少,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAS),加之肝脏灭活醛固酮减少,使醛固酮过多,钠水重吸收增强。③抗利尿激素(ADH)增高、心房钠尿肽可减少,促进肾脏水、钠重吸收。上述变化可导致钠、水潴留,促进腹水的形成,为肝性腹水形成的全身性因素。

(二) 电解质代谢紊乱

1. 低钾血症 肝硬化晚期,醛固酮过多使肾排钾增多,可致低钾血症。

2. 低钠血症 有效循环血量减少引起 ADH 分泌增加,同时肝脏灭活 ADH 减少,肾小管重吸收水增多,加之体内原有钠水潴留,可造成稀释性低钠血症。

三、胆汁分泌和排泄障碍

肝细胞负责胆红素的摄取、运载、酯化、排泄等功能。血红蛋白、肌红蛋白及其他含血红素蛋白分解产生的血红素,被吞噬细胞吞噬处理后,生成非酯型胆红素,经血浆中白蛋白运载至肝细胞,经谷胱甘肽 S-转移酶 (glutathione-s transferase, GST) 转运至内质网,被胆红素-UDP 葡萄糖醛酸基转移酶 (bilirubin UDP-glucuronyl transferase, bilirubin-UGT) 酯化为酯型胆红素,排泄入毛细胆管中。嗜肝病毒、药物、毒物及遗传等原因使肝细胞对胆红素的摄取、运载、酯化和排泄等任一环节发生障碍时,均可产生高胆红素血症 (hyperbilirubinemia) 或黄疸 (jaundice or icterus)。

肝细胞可通过各种载体摄入、运载和排泄胆汁酸。胆汁酸一旦排入毛细胆管,Na⁺随即移入毛细胆管内,形成渗透压梯度,促使水进入毛细胆管,驱动胆汁流动,有助于某些毒物随胆汁经肠道排出。某些药物如环孢素 A、秋水仙碱、氯丙嗪、红霉素及雌激素等,可影响载体对胆汁酸的摄入、运载或排泄,导致肝内胆汁淤滞,体内毒性物质蓄积。

四、凝血功能障碍

大部分凝血因子都由肝细胞合成,重要的抗凝物质如蛋白 C、抗凝血酶-3 等也由肝细胞合成,肝细胞还合成纤溶酶原、抗纤溶酶等;此外,很多激活的凝血因子和纤溶酶原激活物等也由肝细胞清除,因此肝功能障碍可致机体凝血与抗凝平衡紊乱,严重时可诱发 DIC。

五、生物转化功能障碍

1. 药物代谢障碍 受损肝细胞对药物的代谢能力降低,体内药物的分布、代谢及排泄等发生变化。如血清白蛋白减少可致血中游离型药物增多,而肝硬化侧支循环的建立可使门脉血中药物绕过肝脏,免于被肝细胞代谢,药物的毒、副作用增强,易发生药物中毒。因此,肝病患者应慎重用药。

2. 解毒功能障碍 肝细胞损害,其解毒功能障碍。特别是来自肠道的有毒物质入血增多,毒物也可经侧支循环绕过肝脏,直接进入体循环。

3. 激素灭活功能减弱 肝细胞受损后,激素的灭活功能障碍,并出现相应的临床症状。肝病患者的很多临床表现与激素灭活功能障碍有关。如醛固酮、抗利尿激素灭活减少导致钠、水潴留,雌激素灭活不足可产生月经失调、男性患者女性化及小动脉扩张等变化。

六、免疫功能障碍

库普弗细胞是存在于肝窦内的巨噬细胞,可吞噬、清除来自肠道的异物、病毒、细菌及毒素等;同时参与清除衰老、破碎的红细胞,以及监视、杀伤肿瘤细胞。肝功能不全时,库普弗细胞功能障碍及补体水平下降,常伴有免疫功能低下,易发生肠道细菌移位及感染等。库普弗细胞功能严重障碍可导致肠源性内毒素血症,其主要原因为:

1. 内毒素入血增加 严重肝病时由于肠壁水肿等,使漏入腹腔内的毒素增多;同时由于肠黏膜屏障功能障碍,使内毒素被吸收入血增多。

2. 内毒素清除减少 严重肝病、肝硬化时,由于侧支循环的建立,可使来自肠道的内毒素绕过肝脏,不能被库普弗细胞清除,直接进入体循环。此外,肝内胆汁酸、胆红素淤滞等可使库普弗细胞功能受抑,对内毒素等清除不足。

第三节 肝性脑病

一、概念、分类与分期

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是指在排除其他已知脑疾病前提下,继发于肝功能障碍的一系列严重的神经精神综合征,可表现为人格改变、智力减弱、意识障碍等特征,并且这些特征为可逆的。肝性脑病晚期发生不可逆性肝昏迷(hepatic coma),甚至死亡。

1998年第十一届世界胃肠病学大会按照肝脏的异常和神经病学的症状和体征及病程重新将肝性脑病分为三类:A型为急性肝衰竭相关性脑病。B型为无内在肝病的门体旁路相关性脑病。C型是指肝硬化伴门脉高压或门体分流相关的脑病。其中,C型肝性脑病又分为三个亚型,即间歇型、持续型及轻微型。肝性脑病在临床上按神经精神症状的轻重分为四期:一期(前驱期):轻微的精神神经症状,可表现为轻度知觉障碍、欣快或焦虑、精神集中时间缩短等,轻微扑翼样震颤(asterixis)。二期(昏迷前期):一期症状加重,出现嗜睡、淡漠、轻度时间及空间感知障碍、言语不清、明显的人格障碍及行为异常,明显的扑翼样震颤。三期(昏睡期):有明显的精神错乱、时间及空间定向障碍、健忘、言语混乱等症状,表现为昏睡但能唤醒。四期(昏迷期):昏迷,不能唤醒,对疼痛刺激无反应,无扑翼样震颤。

二、肝性脑病的发病机制

对肝性脑病的认知已超过百年,通常认为脑组织无明显结构变化,但最近研究发现肝性脑病存在特异性神经病理学改变,脑组织主要受累细胞为星形胶质细胞。继发于急性肝功能不全的肝性脑病病理学表现为星形胶质细胞肿胀及明显的细胞毒性脑水肿,临床表现为颅内压明显增高,常有脑疝形成;而继发于慢性肝功能不全的肝性脑病病理学特征为 Alzheimer II 型星形胶质细胞增多症及轻度脑水肿,而其急性发作时亦有颅内压增高。肝性脑病的发病机制尚不完全清楚,其神经病理学变化多被认为是继发性变化,肝性脑病的发生主要是由于脑组织的功能和代谢障碍所引起。目前,解释肝性脑病发病机制的学说主要有氨中毒学说、假性神经递质学说、血浆氨基酸失衡学说及 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)学说等。每个学说都能从一定角度解释肝性脑病的发生发展,并对肝性脑病的临床治疗提供了理论依据。

(一) 氨中毒学说(ammonia intoxication hypothesis)

1890年,研究发现行门静脉-下腔静脉吻合术后,动物喂饲肉食可诱发肝性脑病,且尿中铵盐水平增高。随后研究发现实验动物摄入含氮物质可致昏迷、死亡,其脑内氨水平增加约三倍。据此,提出脑病的发生与肝功能衰竭后血氨水平升高有关,肝性脑病的提法首次出现。此后几十年间,大量临床研究证明氨与肝性脑病相关,针对肝硬化腹水患者采用阳离子交换树脂降腹水过程中,由于树脂吸收钠盐而释放铵离子,患者形成间歇性脑病;肝硬化患者摄入含氮物质出现行为异常及类似于肝性脑病的症状;临床上约80%的肝性脑病患者血及脑脊液中氨水平升高,且降血氨治疗有效。这些研究结果为氨中毒学说的确立提供了充分的依据。

氨中毒学说的基础是星形胶质细胞功能受损,主要是因为星形胶质细胞为神经元提供乳酸、 α -酮戊二酸、谷氨酰胺及丙氨酸等营养物质,星形胶质细胞功能异常可以直接影响神经元的功能及代谢,并参与肝性脑病的发生发展过程。

正常人氨的生成和清除之间维持着动态平衡,血氨浓度不超过 $59\mu\text{mol/L}$ 。当氨生成增多而清除不足时,可使血氨水平增高,过量的氨通过血脑屏障进入脑内,作为神经毒素诱发肝性脑病。

1. 血氨增高的原因

(1) 尿素合成减少, 氨清除不足: 体内产生的氨一般在肝脏进入鸟氨酸循环, 合成尿素而解毒。鸟氨酸循环有如下特点: ①酶促反应依照 Michaelis-Menten 模式进行, 即其反应速度随底物毒。鸟氨酸循环有如下特点: ①酶促反应依照 Michaelis-Menten 模式进行, 即其反应速度随底物 (鸟氨酸、瓜氨酸、精氨酸) 浓度的增高而加快。②氨经鸟氨酸循环生成尿素过程中消耗能量, 即 2 分子氨经鸟氨酸循环生成 1 分子尿素, 最终消耗 4 分子的 ATP。

肝性脑病时血氨增高主要是由于肝脏疾病所致的鸟氨酸循环障碍。肝功能严重障碍时, 由于代谢障碍, 供给鸟氨酸循环的 ATP 不足, 鸟氨酸循环的酶系统严重受损、以及鸟氨酸循环的各种底物缺失等均可使由氨合成尿素明显减少, 导致血氨增高。

(2) 氨的产生增多: 血氨主要来源于肠道产氨, 肠道内氨的主要来源是: ①肠道内的蛋白质经消化变成氨基酸, 在肠道细菌释放的氨基酸氧化酶作用下产氨; 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作用下也可产氨。正常时, 肠道每天产氨约 4g, 经门脉入肝, 转变为尿素而被解毒。

肝脏功能严重障碍时, ①门脉血流受阻, 肠黏膜淤血、水肿, 肠蠕动减弱以及胆汁分泌减少等, 使消化吸收功能降低, 导致肠道细菌活跃, 可使细菌释放的氨基酸氧化酶和尿素酶增多。②未经消化吸收的蛋白成分在肠道滞留。③肝硬化晚期合并肾功能障碍, 尿素排除减少, 弥散入肠道的尿素增加。如果合并上消化道出血, 肠道内增多的血液蛋白质经细菌分解产氨进一步增加。上述因素均使肠道产氨增加。④肾脏也可产生少量氨, 主要是在肾小管上皮细胞的谷氨酰胺酶作用下分解产氨。如果尿 pH 偏低, 进入管腔的 NH_3 与 H^+ 结合成 NH_4^+ 被排出。但肝功能障碍患者因伴有呼吸性碱中毒或应用碳酸酐酶抑制剂利尿, 肾小管腔中 H^+ 减少, 生成 NH_4^+ 减少, 而 NH_3 弥散入血增加, 血氨增高。⑤肝性脑病患者昏迷前, 出现明显的躁动不安、震颤等肌肉活动增强的表现, 肌肉的腺苷酸分解代谢增强, 使肌肉产氨增多。

肠腔内 pH 可影响肠道氨的吸收。因此, 口服乳果糖降血氨, 主要因其在肠道不易吸收, 且易被细菌分解产生乳酸、醋酸, 降低肠腔内 pH, 减少氨的吸收。

2. 氨对脑的毒性作用 NH_3 属弱碱性, 血中仅占 1%, 且主要以铵离子 (NH_4^+) 形式存在, NH_4^+ 不易通过血脑屏障, 而 NH_3 可自由通过血脑屏障进入脑内。血氨增高, 氨入脑增多。血脑屏障通透性增高时, 即使血氨不升高, 进入脑内的氨也可增多。细胞因子、自由基等可使血脑屏障通透性增高, 氨入脑增多, 从而加重肝性脑病, 这也是部分病例循环中氨浓度不高, 但发生严重肝性脑病的原因。研究认为氨对脑组织的毒性作用主要与氨的代谢过程有关。进入脑内的氨增多, 可产生如下作用:

(1) 氨使脑内神经递质发生改变: 正常状态下, 脑内兴奋性神经递质与抑制性神经递质保持平衡。而脑内氨水平升高则直接影响脑内神经递质的水平及神经传递, 在肝性脑病的发生发展过程中, 神经传递障碍所起的作用要强于且早于能量代谢障碍。

1) 对谷氨酸能神经传递的作用: 谷氨酸为脑内主要兴奋性神经递质, 脑内氨水平增高可直接影响谷氨酸水平及谷氨酸能神经传递。在肝性脑病进展到昏迷前期以前, 氨可明显抑制 α -酮戊二酸脱氢酶 (α -ketoglutarate dehydrogenase, α KGDH) 活性, 但对丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase) 作用相对较小, 因而在葡萄糖代谢过程中造成 α -酮戊二酸蓄积, 累积增多的 α -酮戊二酸在其他氨基酸提供氨基前提下经转氨基作用生成谷氨酸, 患者表现为兴奋性增强。随着肝病进展, 脑内氨进一步增加, 脑内生成的谷氨酸在谷氨酰胺合成酶 (只表达于星形胶质细胞) 作用下, 与氨结合生成谷氨酰胺, 以解除氨毒性作用。但这一解毒过程使脑内谷氨酰胺累积增多, 发挥近似于抑制性神经递质的作用, 同时诱导星形胶质细胞肿胀、大量自由基生成等变化。肝性脑病晚期, 当脑内氨水平极度增高时, 丙酮酸脱氢酶及 α -酮戊二酸脱氢酶活性均受到抑制, 因而三羧酸循环过程受抑, 谷氨酸生成减少, 神经传递障碍 (图 17-1)。

此外, 临床上部分患者全脑谷氨酸水平降低, 但表现为兴奋性神经活动增强。其主要原因

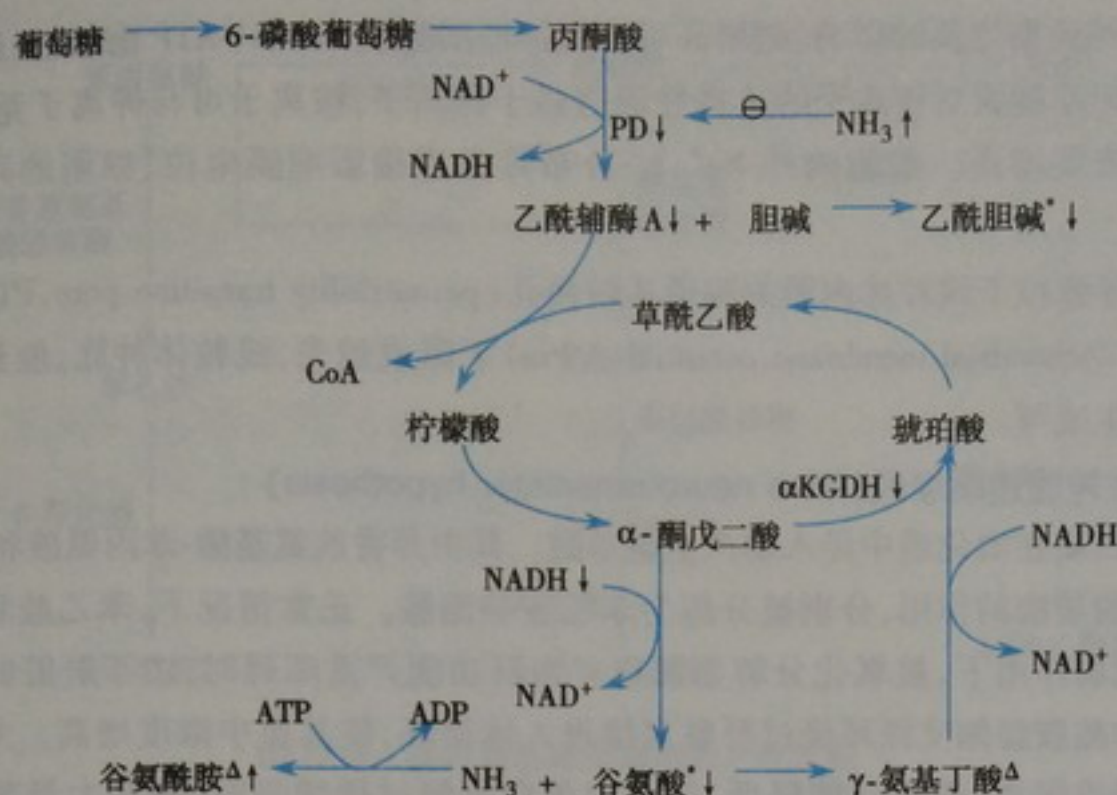


图 17-1 氨对脑内神经递质及能量代谢的影响

PD: 丙酮酸脱氢酶; α KGDH: α -酮戊二酸脱氢酶; *: 中枢兴奋性递质; Δ : 中枢抑制性递质。注: 目前认为肝性脑病时, 谷氨酸主要是由 α -酮戊二酸经转氨基作用生成, 只有极少部分来源于氨与 α -酮戊二酸反应过程

为突触间隙谷氨酸水平增高, 这可能与氨刺激的钙依赖性谷氨酸过度释放, 或与低表达兴奋性氨基酸转运体 2 (excitatory amino acid transporter-2, EAAT2) 所致的谷氨酸摄取减少有关。

2) 增强抑制性神经元活动: 氨水平增高可介导抑制性神经元活动增强, 如 GABA、甘氨酸等神经活动变化等, 有关 GABA 及其受体在肝性脑病发生发展过程中的作用将在 GABA 学说部分讨论。

3) 对其他神经递质的影响: 在肝性脑病晚期, 由于氨抑制丙酮酸脱氢酶活性, 从而抑制了丙酮酸的氧化脱羧, 使乙酰辅酶 A 生成减少, 导致乙酰辅酶 A 与胆碱结合生成中枢兴奋性递质乙酰胆碱减少。

此外, 脑内氨水平增高, 可引起脑内多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质水平发生变化, 并与肝性脑病的发生发展相关。

综上所述, 脑内氨增高, 与谷氨酸结合生成谷氨酰胺 (近似于中枢抑制性递质) 增多, 使中枢兴奋性递质谷氨酸减少。同时乙酰胆碱等兴奋性递质减少, 而谷氨酰胺、GABA 等抑制性递质活动增强, 脑内神经递质平衡失调, 导致中枢神经系统功能紊乱。

(2) 干扰脑细胞能量代谢: 脑内贮存的糖原极少, 因而脑内能量主要来源于入脑葡萄糖的有氧氧化过程。神经活动耗能较多, 氨入脑增多可干扰脑细胞的能量代谢, 导致脑细胞完成各种功能所需的能量严重不足, 从而不能维持中枢神经系统的兴奋活动。

肝性脑病发生发展过程中, 尤其是肝性脑病晚期, 脑内葡萄糖代谢率明显降低。主要表现为糖酵解增强, 乳酸堆积, 而 ATP 和磷酸肌酸水平降低。进入脑内的氨增多, 可引起如下后果 (图 17-1): ①抑制丙酮酸脱氢酶的活性, 妨碍丙酮酸的氧化脱羧过程, 使 NADH 和乙酰辅酶 A 生成减少, 进而三羧酸循环过程停滞, 可使 ATP 产生减少。②抑制 α -酮戊二酸脱氢酶, 使三羧酸循环反应过程不能正常进行, ATP 产生减少。③ α -酮戊二酸经转氨基生成谷氨酸过程, 消耗了大量 NADH, NADH 是呼吸链中完成递氢过程的重要物质, 其大量消耗使 ATP 产生减少。④大量的氨与谷氨酸结合生成谷氨酰胺时, 消耗了大量 ATP。⑤ Na^+ - K^+ -ATP 酶活化, 消耗 ATP。

此外, 脑内氨增高可抑制细胞质及线粒体天冬氨酸转氨酶和线粒体苹果酸脱氢酶活性, 使细胞内谷氨酸水平明显降低, 从而破坏苹果酸-天冬氨酸穿梭过程, 能量生成障碍, 也参与了肝性脑病的发生发展。

(3) 氨对神经细胞膜的影响:氨增高可干扰神经细胞膜 Na^+/K^+ -ATP 酶活性,影响细胞内外 Na^+/K^+ 分布。但细胞膜对铵离子的选择性通透强于钾离子,铵离子可与钾离子竞争入胞,结果细胞外钾离子浓度增高。细胞内外 Na^+/K^+ 分布异常直接影响膜电位、细胞的兴奋及传导等活动。

氨增高可导致位于线粒体内膜的膜通透转换孔(permeability transition pore, PTP)开放,线粒体跨膜电位(mitochondrial membrane potential, $\Delta\Psi_m$)下降或消失,线粒体肿胀,能量代谢障碍及大量氧自由基生成等。

(二) 假性神经递质学说(false neurotransmitter hypothesis)

食物中蛋白质在消化道中经水解产生氨基酸。其中芳香族氨基酸-苯丙氨酸和酪氨酸,经肠道细菌释放的脱羧酶的作用,分别被分解为苯乙胺和酪胺。正常情况下,苯乙胺和酪胺进入肝脏,在单胺氧化酶作用下,被氧化分解而解毒。当肝功能严重障碍时,由于肝脏的解毒功能低下,或苯乙胺和酪胺经侧支循环绕过肝脏直接进入体循环,使其血中浓度增高。尤其是当门脉高压时,由于肠道淤血,消化功能降低,使肠内蛋白分解过程增强时,将有大量苯乙胺和酪胺入血。

脑干网状结构的主要功能是保持清醒状态或维持唤醒功能,因而又称为脑干网状结构上行激动系统。去甲肾上腺素和多巴胺等为脑干网状结构中的主要神经递质。肝功能严重障碍时,苯乙胺和酪胺入脑增加。在脑干网状结构的神经细胞内,苯乙胺和酪胺分别在 β -羟化酶作用下,生成苯乙醇胺(phenylethanolamine)和羟苯乙醇胺(octopamine)。苯乙醇胺和羟苯乙醇胺在化学结构上与正常(真性)神经递质-去甲肾上腺素和多巴胺相似,但生理效应极弱,被称为假性神经递质(false neurotransmitter)(图 17-2)。当假性神经递质增多时,可取代去甲肾上腺素和多巴胺被神经元摄取,并贮存在突触小体的囊泡中。但其被释放后的生理效应则远较去甲肾上腺素和多巴胺弱,脑干网状结构上行激动系统的唤醒功能不能维持,从而发生昏迷(图 17-3)。

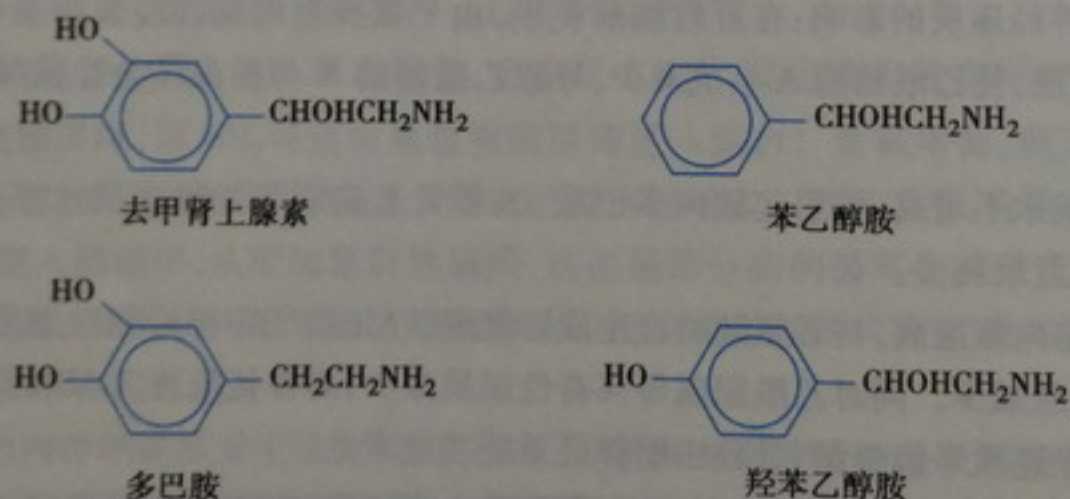


图 17-2 正常及假性神经递质

假性神经递质学说的建立主要依据两个方面:第一,肝性脑病患者脑内多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质减少。第二,应用左旋多巴可以明显改善肝性脑病患者的状况。左旋多巴可进入脑内,在脑内转变成多巴胺和去甲肾上腺素,使正常神经递质增多,并与假性神经递质竞争,使神经传导功能恢复,促进患者的苏醒。但大量研究结果并不支持假性神经递质学说,如无论是否发生脑病的肝硬化患者,死后的脑组织中多巴胺和去甲肾上腺素与非肝病患者并无明显差异,有时羟苯乙醇胺的浓度在非肝病患者更高。另外,向大鼠脑室内注入羟苯乙醇胺,虽然其浓度提高 20 000 倍以上,且去甲肾上腺素和多巴胺量也分别减少 80% 和 92%,但动物的活动状态并无明显变化。因此,假性神经递质学说逐渐被氨基酸失衡学说所替代。

(三) 氨基酸失衡学说(amino acid imbalance hypothesis)

肝性脑病患者或门-体分流术后动物,常表现血浆氨基酸的失平衡,即:芳香族氨基酸

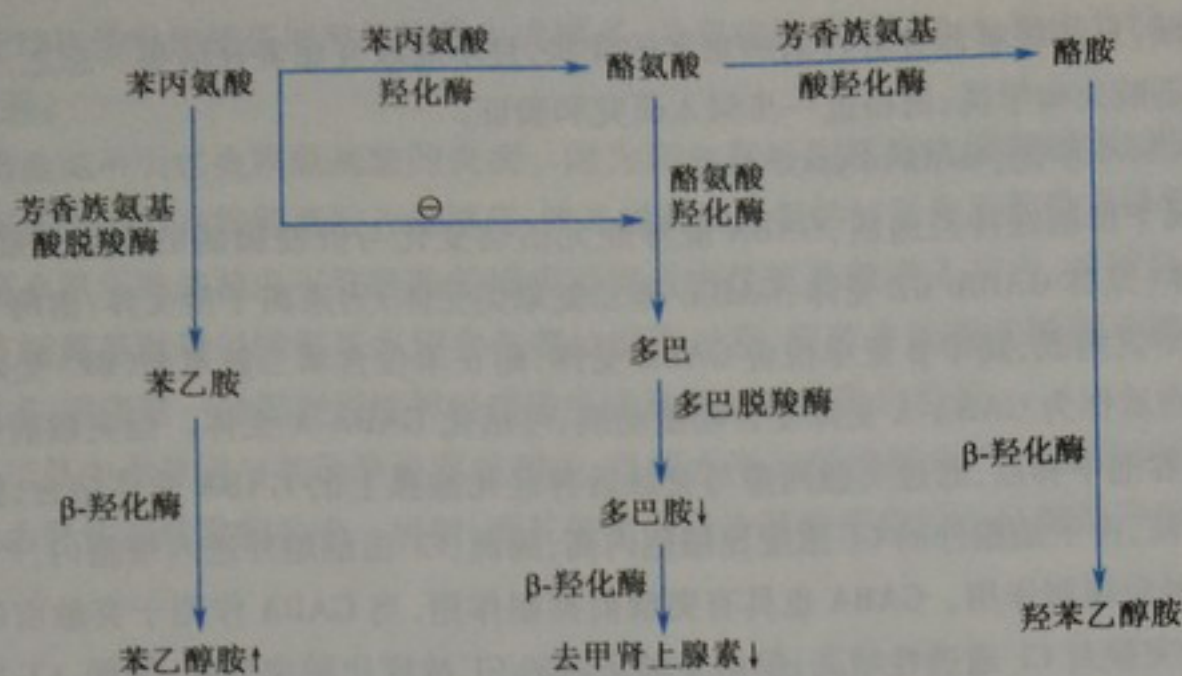


图 17-3 脑内假性神经递质的产生过程

(aromatic amino acids, AAA)增多,而支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAA)减少,两者比值(BCAA/AAA)可由正常的3~3.5下降至0.6~1.2。

1. 血浆氨基酸失衡的原因 肝脏功能严重障碍时,肝细胞灭活胰岛素和胰高血糖素能力降低,使二者浓度增高,但胰高血糖素升高更显著,导致血中胰岛素/胰高血糖素比值降低,分解代谢增强。其中胰高血糖素使组织蛋白分解代谢增强,大量芳香族氨基酸由肝和肌肉释放入血,而肝功能严重障碍时,芳香族氨基酸的降解能力降低;同时因肝脏的糖异生途径障碍,使芳香族氨基酸转变为糖的能力降低。这些均可使血中芳香族氨基酸含量增高。

支链氨基酸主要在骨骼肌中进行代谢,胰岛素可促进肌肉组织摄取和利用支链氨基酸。肝功能严重障碍,血中胰岛素水平增高,支链氨基酸进入肌肉组织增多,因而使其血中含量减少。此外,在骨骼肌及脑组织,血氨增高可增强支链氨基酸代谢。当血氨水平升高时,支链氨基酸的氨基通过转氨基作用与 α -酮戊二酸结合生成谷氨酸,进而与自由氨结合生成谷氨酰胺而发挥解毒作用。这一解毒过程中,由于大量支链氨基酸提供氨基而转化为相应的酮酸,造成支链氨基酸水平降低。

2. 芳香族氨基酸与肝性昏迷 生理情况下,芳香族氨基酸与支链氨基酸同属电中性氨基酸,借同一载体转运系统通过血脑屏障并被脑细胞摄取。血中芳香族氨基酸的增多和支链氨基酸的减少,则必然使芳香族氨基酸主要是苯丙氨酸、酪氨酸进入脑内增多。

正常神经递质的生成过程为:脑神经细胞内的苯丙氨酸在苯丙氨酸羟化酶作用下,生成酪氨酸;酪氨酸在酪氨酸羟化酶作用下,生成多巴;多巴在多巴脱羧酶作用下,生成多巴胺;多巴胺在多巴胺 β -羟化酶作用下,生成去甲肾上腺素。

当进入脑内的苯丙氨酸和酪氨酸增多时,高水平苯丙氨酸可抑制酪氨酸羟化酶的活性,从而使正常神经递质生成减少。苯丙氨酸可在芳香族氨基酸脱羧酶作用下,生成苯乙胺,进一步在 β -羟化酶作用下生成苯乙醇胺。而高水平酪氨酸也可在芳香族氨基酸脱羧酶作用下生成酪胺,进一步在 β -羟化酶作用下生成羟苯乙醇胺。因而,苯丙氨酸和酪氨酸进入脑内增多使脑内产生大量假性神经递质,抑制正常神经递质的合成及作用(图17-3)。

由此可见,血中氨基酸的失平衡可使脑内产生大量假性神经递质,并使正常神经递质的产生受到抑制。最终导致昏迷。

事实上,氨基酸失衡学说是假性神经递质学说的补充和发展。氨基酸失衡学说的基础是患者脑内支链氨基酸减少而芳香族氨基酸增加,肝性脑病患者补充支链氨基酸可缓解患者的神经精神症状。但多数学者反对氨基酸失衡学说,认为BCAA与AAA比值降低,并不是发生肝性脑病的原因,而可能是肝损害的结果,更可能是氨中毒所诱导支链氨基酸水平降低的结果。而补

充支链氨基酸,只能缓解部分肝性脑病患者的症状,且不能改变患者存活率。总之,假性神经递质学说和氨基酸失衡学说,尚待进一步深入研究和验证。

(四) GABA 学说(GABA hypothesis)

GABA 属于抑制性神经递质,GABA 能神经元活动变化与肝性脑病的发生发展密切相关。GABA-A 受体(又称 GABA/BZ 受体,GABA/苯二氮草类受体)为亲离子型受体,由两个 α 亚单位和两个 β 亚单位组成,其中 β 亚单位含 GABA 受体,而 α 单位含苯二氮草类(BZ)受体,GABA 和苯二氮草类物质作为 GABA-A 受体复合物激动剂,可活化 GABA-A 受体。当突触前神经元兴奋时,GABA 从囊泡中释放,通过突触间隙与突触后神经元胞膜上的 GABA 受体结合,使细胞膜对 Cl^- 通透性增高,由于细胞外的 Cl^- 浓度比细胞内高,因而, Cl^- 由细胞外进入细胞内,产生超极化,从而发挥突触后抑制作用。GABA 也具有突触前抑制作用,当 GABA 作用于突触前的轴突末梢时,也可使轴突膜对 Cl^- 通透性增高,但由于轴浆内的 Cl^- 浓度比轴突外高,因而, Cl^- 反由轴突内流向轴突外,进而产生去极化,使末梢在冲动到来时,释放神经递质的量减少,从而产生突触前抑制作用。

GABA 学说建立的基础是因 GABA 能神经元抑制性活动增强。GABA 能神经元活动增强可能与脑内 GABA 浓度增加、GABA-A 受体复合物完整性及其与配体的结合能力变化、以及内源性 GABA-A 受体变构调节物质浓度增加等有关。早期 GABA 学说认为,肝功能不全时,血浆中 GABA 累积增加,血脑屏障通透性增高,GABA 入脑增多参与了肝性脑病的发生发展。但最近大量研究表明,脑内 GABA、内源性苯二氮草类物质并不增加,同时 GABA-A 受体复合物完整性也未发生变化。因而,解释肝性脑病时 GABA 能神经元抑制性活动增强目前更多基于 GABA-A 受体复合物与配体的结合能力变化以及内源性 GABA-A 受体变构调节物质增加等方面。

血氨增高可增强 GABA 能神经活动,具体机制如下:首先,氨促使 GABA-A 受体复合物与其配体即与 GABA、内源性苯二氮草类物质结合能力增强,氨对脑内中枢抑制性递质介导的中枢功能抑制具有协同作用。第二,氨使星形胶质细胞对 GABA 的摄取降低、释放增加,虽然全脑 GABA 水平不变,但突触间隙 GABA 水平增高,促使 GABA-A 受体活性增强。特别是脑内氨增高,可明显上调线粒体外膜的外周型苯二氮草受体(peripheral type benzodiazepine receptor, PTBR)水平,而 PTBR 的上调及活化可促使线粒体孕烯醇酮(神经类固醇前体)合成增加,进而神经类固醇类物质如四氢孕烯醇酮(tetrahydropregnenolone, THP)和四氢脱氧皮质酮(tetrahydrodeoxycorticosterone, THDOC)水平增高,而二者作为 GABA 受体的强激动剂可变构调节 GABA-A 受体活性,增强 GABA-A 受体复合物内源性配体的作用,中枢抑制性作用增强。

(五) 其他神经毒质在肝性脑病发病中的作用

研究发现许多神经毒质可能参与肝性脑病的发生发展过程。其中主要有:锰、硫醇、脂肪酸、酚等物质。锰由肝胆管排除,肝功能不全时血锰升高,锰中毒可导致星形胶质细胞病变,影响谷氨酸摄取及能量代谢。含硫的蛋氨酸经肠道细菌作用后,可产生毒性较强的一些含硫化合物,正常时可被肝脏解毒,肝功能严重障碍,可产生毒性作用。硫醇可抑制尿素合成而干扰氨的解毒;抑制线粒体的呼吸过程等。肝脏功能严重障碍所致脂肪代谢障碍,肝脏清除脂肪酸不足,可使血中短链脂肪酸增多,短链脂肪酸可抑制脑能量代谢及氨的分解代谢。酪氨酸经肠道细菌作用可产生酚,正常时经肝解毒,肝脏解毒功能降低,则血中酚增多。此外,色氨酸经肠道细菌作用可产生吲哚、甲基吲哚等,由于肝解毒功能障碍而产生毒性作用,此与肝性脑病的发生也可能有一定关系。

肝性脑病的发病机制较为复杂,并非单一因素所致。随着研究的深入,诸多因素间的内在联系及其相互作用得以揭示。氨中毒学说已成为解释肝性脑病发病机制的中心环节,与其他学说之间的联系越来越密切。

首先,脑内氨增高,诱导突触间隙 GABA 水平增高,增强 GABA-A 受体复合物与其配体结合

能力,通过 PTBR 诱导神经类固醇类物质生成增多,并变构调节 GABA-A 受体活性,从而使中枢抑制作用增强。

第二,高血氨可引起血浆氨基酸的失衡。因为高血氨可使胰高血糖素增多,进而使胰岛素分泌增多,促使血中芳香族氨基酸含量增高,胰岛素增加及氨的解毒作用促使支链氨基酸减少。

第三,高血氨所致的脑内谷氨酰胺的增多可促进中性氨基酸进入脑内,而减少其从脑内流出,入脑的支链氨基酸通过转氨基作用参与氨的解毒过程,而芳香族氨基酸则可能参与假性神经递质的生成,因而这一过程与假性神经递质生成及氨基酸失衡均相关。

正是由于氨中毒学说与其他学说明显相关,且氨水平与肝性脑病严重程度密切相关,有人提出氨中毒为肝性脑病发病的唯一机制,而其他学说所涉及的变化均为氨增高所引起的继发性变化。

三、肝性脑病的诱因

1. 氮的负荷增加 氮的负荷过度是诱发肝性脑病最常见的原因。肝硬化病人常见的上消化道出血、过量蛋白饮食、输血等外源性氮负荷过度,可通过促进血氨增高而诱发肝性脑病。由于肝肾综合征等所致的氮质血症、低钾性碱中毒或呼吸性碱中毒、便秘、感染等内源性氮负荷过重等,也常诱发肝性脑病。

2. 血脑屏障通透性增强 一些神经毒质正常时不能通过血脑屏障,血脑屏障通透性的增高,可使神经毒质入脑增多,参与肝性脑病发病过程。

细胞因子水平增高、能量代谢障碍等可使血脑屏障通透性增高。严重肝病患者合并的高碳酸血症、脂肪酸以及饮酒等也可使血脑屏障通透性增高。

3. 脑敏感性增高 严重肝病患者,体内各种神经毒质增多,在毒性物质的作用下,脑对药物或氨等毒性物质的敏感性增高,因而,当使用止痛、镇静、麻醉以及氯化铵等药物时,则易诱发肝性脑病。感染、缺氧、电解质紊乱等也可增强脑对毒性物质的敏感性而诱发肝性脑病。

总之,凡能增加毒性物质的来源,提高脑对毒性物质的敏感性以及使血脑屏障通透性增高的因素,均可成为肝性脑病的诱因,促进肝性脑病的发生。

四、肝性脑病防治的病理生理基础

(一) 防止诱因

1. 减少氮负荷 严格控制蛋白摄入量,减少组织蛋白质的分解,减少氮负荷。
2. 防止上消化道大出血。
3. 防止便秘,以减少肠道有毒物质进入体内。
4. 注意预防因利尿、放腹水、低血钾等情况诱发肝性脑病。
5. 由于患者血脑屏障通透性增强、脑敏感性增高,因此,肝性脑病患者用药要慎重,特别是要慎用止痛、镇静、麻醉等药物,防止诱发肝性脑病。

(二) 降低血氨

1. 口服乳果糖等使肠道 pH 降低,减少肠道产氨和利于氨的排出。
2. 应用门冬氨酸鸟氨酸制剂降血氨。
3. 纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱,特别是要注意纠正碱中毒。
4. 口服新霉素等抑制肠道细菌产氨。

(三) 其他治疗措施

可口服或静注以支链氨基酸为主的氨基酸混合液,纠正氨基酸的不平衡。可给予左旋多巴,促进患者清醒。此外,临床上也配合采取保护脑细胞功能、维持呼吸道通畅、防止脑水肿等措施。

(四) 肝移植

总之,由于肝性脑病的发病机制复杂,应结合病人的具体情况,采取一些综合性治疗措施进行防治,这样才能获得满意的疗效。

第四节 肝肾综合征

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是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可逆性功能肾衰竭,故又称肝性功能肾衰竭。急性重症肝炎有时可引起急性肾小管坏死,也属于肝肾综合征。

一、病因和分型

各种类型的肝硬化、重症病毒性肝炎、暴发性肝衰竭、肝癌等均可导致肝肾综合征。多数肝肾综合征表现为功能性肾衰竭,如果肝病病情得到改善则肾功能可恢复。但如果持续时间较长,可因肾小管缺血、缺氧,或由于并发消化道出血引起休克等原因,也可引起急性肾小管坏死,产生器质性肾衰竭。有些急性肝衰竭患者可直接发生肝性器质性肾衰竭,其机制可能与肠源性内毒素血症有关。

临床上肝肾综合征可分为Ⅰ型和Ⅱ型,Ⅰ型起病急,2周内肾功能急剧下降,肝功能亦急剧下降,出现黄疸及肝性脑病。Ⅱ型属慢性型,病情相对稳定,但出现顽固性腹水。

二、发病机制

肝肾综合征(HRS)的典型特征为外周动脉扩张,肾血管收缩及血流减少,肾小球滤过率明显降低。HRS的发病机制较为复杂,近年研究提出外周动脉血管扩张学说(peripheral arterial vasodilation hypothesis)。

急慢性肝疾病可导致门脉高压,血液回流阻力增加,因而机体外周血管特别是内脏动脉局部扩血管物质增加,导致外周动脉扩张和外周阻力下降,血液淤积于外周血管床,表现为动脉压和有效循环血量下降。因此,HRS患者发病初期处于高动力循环状态,即周围血管阻力降低、心率加快、心输出量增加。但随着疾病的进展,高动力循环状态不足以纠正低有效循环血量,因而RAS、交感神经系统、ADH激活,维持外周血管阻力并促进肾脏水盐重吸收。RAS等激活后,内脏动脉因局部扩血管物质存在,并不发生动脉血管收缩,但肾动脉明显收缩,肾血流和肾小球滤过率明显下降,出现少尿、无尿等肾功能衰竭症状。如¹³³氙洗脱术和选择性肾动脉造影显示HRS患者肾皮质血液灌注量降低、充盈不全,叶间动脉、弓形动脉呈念珠状。HRS的肾血管收缩可能与下列因素有关:

1. 肾交感神经张力增高 ①肝硬化晚期大量腹水形成或放腹水;或因消化道大出血、大量利尿剂应用等可使有效循环血量减少。②肝硬化晚期,由于周围血管扩张以及门脉高压所致的大量血液淤滞在门脉系统的血管床内,也可使有效循环血量减少。有效循环血量减少,交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺增多,使肾动脉收缩,肾血流减少,肾小球滤过率降低,发生肾功能衰竭。

2. RAS激活 肾血流量减少使肾素释放增加,而肝功能衰竭可使肾素灭活减少。该系统激活导致肾血管收缩,GFR降低,醛固酮增多使尿钠重吸收增加,在HRS的发病中有一定的作用。

3. ADH释放 ADH水平增高促进水潴留,同时明显增强肾血管阻力,肾血流减少,促进肾功能衰竭的发生。

此外,研究表明激肽系统活动异常,前列腺素、白三烯代谢紊乱以及内皮素增高等亦参与

HRS 的发生发展。而内毒素水平增高可能导致 I 型 HRS 的快速进展。

总之,重症肝病患者由于门脉高压,导致外周血管床扩张,加之腹水等原因引起有效循环血量减少,因而激活交感-肾上腺髓质系统、RAS 等,使肾血管收缩、GFR 降低,直接导致 HRS 的发生发展。

(孙连坤)

思考题

1. 肝功能障碍患者的主要临床表现是什么?
2. 为什么肝功能障碍患者易发生腹水?
3. 为什么四期肝性脑病患者无扑翼样震颤?
4. 试分析某肝性脑病患者早期表现兴奋而晚期表现抑制甚至昏迷的机制?
5. 严重肝病患者合并上消化道出血为什么容易发生肝性脑病?
6. 简述氨对脑组织的毒性作用及其机制是什么?
7. 如何理解氨中毒学是肝性脑病发生发展的中心环节?
8. 试分析肝肾综合征时肾血管收缩的机制?

参考文献

1. 孙连坤. 肝功能不全//金惠铭,王建枝. 病理生理学. 第7版. 北京:人民卫生出版社,2008:232-247.
2. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification; final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology, 2002, 35(3):716-721.
3. Shawcross D, Jalan R. The pathophysiologic basis of hepatic encephalopathy: central role for ammonia and inflammation. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(19-20):2295-2304.
4. Jones EA. Ammonia, the GABA neurotransmitter system, and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis, 2002, 17(4):275-281.
5. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water-retention in cirrhosis. Hepatology, 1988, 8:1151-1157.

第十八章 肾功能不全

肾脏是人体重要的生命器官,具有诸多生理功能:①排泄功能:排出体内代谢产物、药物和毒物;②调节功能:调节水、电解质和酸碱平衡,并参与血压的调控;③内分泌功能:产生肾素、促红细胞生成素、 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 和前列腺素,灭活甲状旁腺激素和胃泌素等。

当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,从而出现一系列症状和体征,这种临床综合征称为肾功能不全(renal insufficiency)。肾功能衰竭(renal failure)是肾功能不全的晚期阶段。在临床应用中,这两者往往属同一概念而不加区别。

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。一般而言,急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)时,因为机体来不及代偿适应,代谢产物骤然在体内堆积可导致严重的后果。然而,大多数的 ARF 是可逆的,这与慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)的不可逆明显不同。无论是急性还是慢性肾功能衰竭发展到严重阶段时,均以尿毒症(uremia)而告终。因此,尿毒症可看作是肾功能衰竭的最终表现。本章将在简述肾功能不全基本发病环节的基础上,着重论述急性肾功能衰竭、慢性肾功能衰竭和尿毒症。

第一节 肾功能不全的基本发病环节

肾小球滤过、肾小管的重吸收及肾的内分泌与生物代谢活动是肾脏发挥排泄与调节作用的基本环节。其中任何一个环节发生异常都可导致肾功能不全,其基本发病环节主要包括以下三个方面。

一、肾小球滤过功能障碍

正常情况下,成人肾小球每天通过超滤形成 180L 的超滤液(125ml/min),其中 99% 又被重吸收回血。肾小球仅允许水和小分子物质自由通过,而没有血浆蛋白等大分子的丢失,表现为选择性滤过功能。如果肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降和(或)肾小球滤过膜通透性的改变,均可导致肾小球滤过功能障碍。

1. 肾小球滤过率降低 肾小球滤过率是衡量肾脏滤过功能的重要指标, GFR 降低主要与以下因素有关:①肾血流量减少:动脉血压波动于 $80 \sim 180\text{mmHg}$ 范围内时,肾脏可通过自身调节保持肾血流量和 GFR 相对恒定。但当休克、心力衰竭等使动脉压降到 80mmHg 以下或肾血管收缩时,可使肾血流量显著减少, GFR 随之降低。②肾小球有效滤过压降低:肾小球有效滤过压 = 肾小球毛细血管血压 - (囊内压 + 血浆胶体渗透压)。大量失血和严重脱水等引起全身动脉压下降时,肾小球毛细血管血压随之下降;尿路梗阻、肾小管阻塞、肾间质水肿压迫肾小管时,肾小球囊内压升高,导致肾小球有效滤过压降低。血浆胶体渗透压作用不大,因为其降低会引起组织液生成增多,循环血量减少,进而通过肾素-血管紧张素系统引起肾小球入球小动脉收缩,结果肾小球毛细血管血压亦下降。③肾小球滤过面积减少:肾脏储备功能较强,切除一侧肾脏使肾小球滤过面积减少 50%,健侧肾脏往往可代偿其功能。但是,肾单位大量破坏时,肾小球滤过面积极度减少, GFR 降低,出现肾功能不全。

2. 肾小球滤过膜通透性的改变 肾小球滤过膜由三层结构组成,即肾小球毛细血管内皮细胞、基底膜和肾小囊脏层上皮细胞(足细胞)。内皮细胞间有 $500 \sim 1000\text{\AA}$ 的小孔,基底膜为连续

无孔的致密结构,足细胞具有相互交叉的足突。基底膜和足突间缝隙覆有的薄膜,富含黏多糖并带负电荷,其通透性大小与滤过膜的结构和电荷屏障有关。炎症、损伤和免疫复合物可破坏滤过膜的完整性或降低其负电荷而导致通透性增加,这是引起蛋白尿和血尿的重要原因。

二、肾小管功能障碍

肾小管具有重吸收、分泌和排泄功能,对调节水、电解质和酸碱平衡,维持机体内环境的恒定起着关键作用。不同区段的肾小管,功能特性各异,损伤后所表现的功能障碍也有所不同。

1. 近曲小管功能障碍 近曲小管能重吸收原尿中水、葡萄糖、氨基酸、蛋白质、磷酸盐、重碳酸盐、钠(60%~70%)、钾(绝大部分)等,因此,近曲小管功能障碍可导致肾性糖尿、氨基酸尿、钠水潴留和肾小管性酸中毒(renal tubular acidosis)等。此外,近曲小管具有排泄功能,能排泄对氨马尿酸、酚红、青霉素及某些泌尿系统造影剂等,故其障碍时可导致上述物质在体内潴留。

2. 髓袢功能障碍 髓袢升支粗段对 Cl^- 主动重吸收,伴有 Na^+ 被动重吸收(10%~20%),但对水的通透性低,故形成了肾髓质间质的高渗状态,这是原尿浓缩的重要条件。当髓袢功能障碍时,肾髓质高渗环境受破坏,原尿浓缩障碍,可出现多尿、低渗或等渗尿。

3. 远曲小管和集合管功能障碍 远曲小管在醛固酮作用下,能分泌 H^+ 、 K^+ 和 NH_3 ,并与原尿中 Na^+ 交换,在调节电解质和酸碱平衡中起重要作用。远曲小管功能障碍可导致钠、钾代谢障碍和酸碱平衡紊乱。远曲小管和集合管在ADH作用下,对尿液进行浓缩和稀释,若集合管功能障碍可出现肾性尿崩症。

三、肾脏内分泌功能障碍

肾脏可以合成、分泌、激活或降解多种激素和生物活性物质,在血压、水电解质平衡、红细胞生成与钙磷代谢等调节中起重要的作用。肾脏受损可以影响其内分泌功能,并引起机体出现一系列功能代谢紊乱,如高血压、贫血和骨营养不良等。

1. 肾素(renin)分泌增多 肾素主要由肾小球旁细胞(juxtaglomerular cell)合成和分泌,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,后者具有促使血管收缩与增加醛固酮分泌的作用。

肾素的分泌受肾内入球小动脉处的牵张感受器、致密斑细胞和交感神经三方面的调节。在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情况下,均可引起肾素释放增多,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS),从而可提高平均动脉血压和促进钠水潴留。

2. 肾激肽释放酶-激肽系统(renal kallikrein kinin system, RKKS)功能障碍 肾脏含有激肽释放酶(kallikrein),其中90%来自皮质近曲小管细胞。分泌的激肽释放酶可以催化激肽原(kinigen)生成激肽(kinin)。激肽可以对抗血管紧张素的作用,扩张小动脉,使血压下降,同时还可作用于肾髓质乳头部的间质细胞,引起前列腺素释放。如果RKKS发生障碍,则易促进高血压发生。

3. 前列腺素(prostaglandin, PG)合成不足 肾内产生的PG主要有 PGE_2 、 PGI_2 和 PGF_2 ,主要由肾髓质间质细胞和髓质集合管上皮细胞合成。 PGE_2 、 PGI_2 主要具有以下两种作用:①作用于平滑肌,增加细胞内cAMP浓度,抑制结合钙转变为游离钙,从而抑制平滑肌收缩,使血管扩张,外周阻力降低。此外,它可抑制交感神经末梢释放儿茶酚胺,降低平滑肌对缩血管物质的反应性,间接使血管舒张,外周阻力降低。②抑制抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)对集合管的作用,减少集合管对水的重吸收,促进水的排泄。此外,PG通过cAMP可以抑制近曲小管对钠的重吸收,从而促进钠的排出。因此,这两种PG具有强大的降压作用。肾脏功能障碍、肾脏受损时可使PG合成不足,这可能是高血压的另一个重要发病环节。

4. 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)合成减少 EPO是一种分子量约34 000kDa的糖蛋白,肾是其产生的主要部位。EPO能促进红系祖细胞的增殖与分化,并促进骨髓内网织红细胞释放入血,使红细胞生成增多。慢性肾病患者,由于肾组织进行性破坏,EPO生成明显减少,导致红细胞生成减少,进而可出现肾性贫血。

5. $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ ($1,25$ -dihydroxycholecalciferol)减少 肾脏是体内唯一能生成 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 的器官。 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 是由维生素 D_3 衍变而来的。维生素 D_3 在肝线粒体内经25-羟化酶的作用形成 $25-(\text{OH})\text{D}_3$ 后,需再经肾皮质细胞线粒体上的 $1-\alpha$ 羟化酶的作用,才能形成有活性的 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 。 $1-\alpha$ 羟化酶只存在于肾脏,其他器官不含此酶。 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 具有以下两方面作用:①促进小肠对钙磷的吸收。②在动员骨钙和使骨盐沉积方面都起重要作用,是骨更新、重建的重要调节因素。一方面,它通过加强肠道的钙磷吸收,加快钙磷通过成骨细胞膜进入骨组织的速度,加强成骨细胞的活动,而促进骨盐沉积和骨形成;另一方面,血钙下降时,它又促使骨间叶细胞向破骨细胞转化,动员骨钙入血以维持血钙稳态。肾实质损害时,由于 $1-\alpha$ 羟化酶生成障碍,可使 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 生成减少,从而诱发肾性骨营养不良。

第二节 急性肾功能衰竭

急性肾功能衰竭(acute renal failure, ARF)是指各种原因在短期内(通常数小时至数天)引起双肾泌尿功能急剧障碍,以致机体内环境出现严重紊乱的病理过程,临床表现主要为氮质血症、水中毒、高钾血症和代谢性酸中毒。多数患者伴有少尿(成人每日尿量 $<400\text{ml}$)或无尿(成人每日尿量 $<100\text{ml}$),即少尿型ARF(oliguric ARF)。少数患者尿量并不减少,但肾脏排泄功能障碍,氮质血症明显,称为非少尿型ARF(nonoliguric ARF)。

ARF是临床较为常见的一种危重症,病情凶险,但若及时诊断、治疗,大多数ARF患者的肾脏功能可以恢复正常。

一、分类和病因

引起急性肾功能衰竭的病因很多,一般根据发病环节可将其分为肾前性、肾性和肾后性三大类。然而这种划分并不是绝对的,因为无论是肾前性或肾后性损伤,如果持续较久或者比较严重,均可转为肾性肾功能衰竭。

(一) 肾前性急性肾功能衰竭

肾前性肾功能衰竭(prerenal failure)是指肾脏血液灌流量急剧减少所致的急性肾功能衰竭。肾脏无器质性病变,一旦肾灌流量恢复,则肾功能也迅速恢复。所以这种肾功能衰竭又称功能性肾功能衰竭(functional renal failure)或肾前性氮质血症(prerenal azotemia)。

常见于各型休克早期。由于血容量减少、心泵功能障碍或血管床容积增大,引起有效循环血量减少和肾血管强烈收缩,导致肾血液灌流量和GFR显著降低,出现尿量减少和氮质血症等内环境紊乱。

(二) 肾性急性肾功能衰竭

肾性肾功能衰竭(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,又称器质性肾功能衰竭(parenchymal renal failure)。肾性肾功能衰竭是临床常见的危重病症,根据损伤的组织学部位可分为:肾小球、肾间质、肾血管和肾小管损伤,其主要病因概括如下。

1. 肾小球、肾间质和肾血管疾病 见于急性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、多发性结节性动脉炎和过敏性紫癜性肾炎等引起的肾小球损伤;急性间质性肾炎、药物过敏及巨细胞病毒感染等导致的肾间质损伤;肾小球毛细血管血栓形成和微血管闭塞等微血管疾病,以及肾动脉粥样样栓塞和肾动脉狭窄等大血管病变。

2. 急性肾小管坏死 急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)是引起肾性 ARF 的最常见、最重要原因。导致 ATN 的因素主要包括:

(1) 肾缺血和再灌注损伤:肾前性肾功能衰竭的各种病因(如休克),在早期未能得到及时的抢救,因持续的肾缺血而引起 ATN,即由功能性肾功能衰竭转为器质性肾功能衰竭。此外,休克复苏后的再灌注损伤也是导致 ATN 的主要因素之一。

(2) 肾中毒:引起肾中毒的毒物很多,可概括为外源性肾毒物和内源性肾毒物两类。常见的外源性肾毒物包括:①药物:如氨基苷类抗生素、四环素族和两性霉素 B 等,静脉注射或口服 X 线造影剂也可直接损伤肾小管;②有机溶剂:如四氯化碳、乙二醇和甲醇等;③重金属:如汞、铋、铅、镉、砷等化合物;④生物毒素:如生鱼胆、蛇毒、蜂毒等。内源性肾毒物主要包括:血红蛋白、肌红蛋白和尿酸等。如输血时血型不合或疟疾等引起的溶血,挤压综合征等严重创伤引起的横纹肌溶解症,过度运动、中暑等引起的非创伤性横纹肌溶解症,从红细胞和肌肉分别释出的血红蛋白和肌红蛋白,经肾小球滤过而形成肾小管色素管型,堵塞并损害肾小管,引起 ATN。

在许多病理条件下,肾缺血与肾毒物常同时或相继发生作用。例如肾毒物可引起局部血管痉挛而致肾缺血;反之,肾缺血时也常伴有毒性代谢产物在体内蓄积。

(三) 肾后性急性肾功能衰竭

由肾以下尿路(从肾盂到尿道口)梗阻引起的肾功能急剧下降称肾后性急性肾功能衰竭(postrenal failure),又称肾后性氮质血症(postrenal azotemia)。

常见于双侧输尿管结石、盆腔肿瘤和前列腺肥大等引起的尿路梗阻。尿路梗阻使梗阻上方的压力升高,引起肾盂积水,肾间质压力升高,肾小球囊内压升高,导致肾小球有效滤过压下降而引起 GFR 降低,出现少尿、氮质血症和酸中毒等。肾后性 ARF 早期并无肾实质损害,如及时解除梗阻,肾泌尿功能可迅速恢复。

二、发病机制

急性肾功能衰竭的发病机制十分复杂,至今尚未完全阐明。不同原因所致 ARF 的机制不尽相同,但其中心环节均为 GFR 降低。肾前性及肾后性 ARF 时 GFR 降低的机制已如前述,下面主要围绕急性肾小管坏死(ATN)引起的 ARF,而且主要针对其少尿型的发病机制进行论述。

(一) 肾血管及血流动力学异常

虽然 ATN 时细胞损伤以肾小管上皮细胞为主,但引起肾功能障碍和内环境持续紊乱的中心环节仍是 GFR 降低。临床和动物实验研究表明,在急性肾功能衰竭的初期,有肾血流量减少和肾内血液分布异常,而且肾缺血的程度与形态学损害及功能障碍之间存在着平行关系。肾血管及血流动力学的异常是 ARF 初期 GFR 降低和少尿的主要机制。

1. 肾灌注压降低 当动脉血压低于 80mmHg,有效循环血量减少程度超过肾脏自身调节的范围时,肾脏血液灌流量即明显减少,GFR 降低。

2. 肾血管收缩 肾皮质血管收缩的机制主要与以下因素有关:

(1) 交感-肾上腺髓质系统兴奋:在 ATN 时,因有效循环血量减少或毒物的作用,致使交感-肾上腺髓质系统兴奋,血中儿茶酚胺水平升高,通过刺激 α -肾上腺素受体使肾血管收缩,肾血流量减少,GFR 降低。皮质肾单位分布在肾皮质外 1/3,其入球小动脉对儿茶酚胺敏感,因而皮质呈缺血改变。

(2) 肾素-血管紧张素系统激活:①有效循环血量减少使肾血管灌注压降低,入球小动脉壁受牵拉程度减小,可刺激肾小球旁细胞分泌肾素;②交感神经兴奋时释放肾上腺素和去甲肾上腺素,亦可刺激球旁细胞释放肾素。肾素产生增多,促使肾内血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)生成增加,引起入球小动脉及出球小动脉收缩。因肾皮质中的肾素含量丰富,故 RAS 系统激活,致使肾皮质缺血更甚。

(3) 肾内收缩及舒张因子释放失衡:肾缺血或肾中毒使肾血管内皮细胞受损,可引起血管内皮源性收缩因子(如内皮素, endothelin, ET)分泌增多以及血管内皮源性舒张因子(如一氧化氮, NO)释放减少。此外,急性肾衰时,肾内前列腺素产生减少。肾内产生的 PGE_2 和 PGI_2 具有抑制血管平滑肌收缩,扩张血管的作用。收缩与舒张因子释放的失衡可加强肾血管的持续收缩,使 GFR 降低。

3. 肾毛细血管内皮细胞肿胀 肾缺血、缺氧及肾中毒时,肾脏细胞代谢受影响,使 ATP 生成不足, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性减弱,细胞内钠、水潴留,细胞发生水肿。随着细胞水肿的发生,细胞膜通透性改变,大量的 Ca^{2+} 涌入细胞内,形成细胞内 Ca^{2+} 超载。同时, $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶活性减弱也使肌浆网摄取 Ca^{2+} 受限以及细胞内钙泵出减少,引起细胞质内游离钙增加。细胞内游离钙增加又可妨碍线粒体的氧化磷酸化功能,使 ATP 生成更加减少,从而形成恶性循环。此外,由于缺氧时大量增加的 ADP 可由线粒体进入胞质并直接抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的活性,而且肾毒物(如氨基苷类抗生素)也可直接使 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性减弱,这更加重了细胞内 Na^+ 、水潴留及细胞水肿,妨碍细胞的代谢与功能。当肾细胞水肿,特别是肾毛细血管内皮细胞肿胀,可使血管管腔变窄,血流阻力增加,肾血流量减少。

4. 肾血管内凝血 急性肾功能衰竭患者血液黏度升高,血和尿中纤维蛋白降解产物(FDP)增多,部分病人的肾小球毛细血管内有纤维蛋白和血小板沉积。应用抗凝剂对某些急性肾功能衰竭患者有一定疗效。这些,都提示肾内 DIC 可能在急性肾功能衰竭的发病机制中起一定作用。

(二) 肾小管损伤

ATN 时,肾小管细胞可因缺血、缺血后再灌注、毒物以及缺血与中毒共同作用引起损伤。虽然各种损伤因素开始作用于细胞的成分可能不一样,最初累及的细胞代谢与功能也各有特点,如缺血影响 ATP 形成,重金属离子损伤细胞膜,氨基苷类抗生素干扰酶活性等,但最终引起的细胞功能改变和组织结构的损伤类似,表现为肾小管细胞的重吸收与分泌功能紊乱,以及肾小管细胞的坏死性损伤(necrotic lesion)和凋亡性损伤(apoptotic lesion)。

由于肾小管细胞的功能活动依赖细胞能量代谢系统及膜转运系统的完整性,因此肾小管细胞损伤的机制与细胞能量代谢和膜转运系统功能的变化密切相关,主要包括 ATP 产生减少、 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性降低、自由基产生增加与清除减少和细胞内游离钙增高等。此外,在 ARF 研究领域,炎性反应在细胞损伤中的作用近年来也引起了相当的重视。尤其在肾缺血-再灌注损伤过程中,肾小管上皮细胞和肾实质细胞所产生的炎性因子和活性氧可引起中性粒细胞激活并向损伤部位聚集而加重细胞损伤。肾小管细胞的严重损伤和坏死脱落可导致肾小管阻塞、原尿回漏和管-球反馈机制失调(彩图 18-1)。

1. 肾小管阻塞 肾缺血、肾毒物引起肾小管坏死时的细胞脱落碎片,异型输血时的血红蛋白、挤压综合征时的肌红蛋白,均可在肾小管内形成各种管型,阻塞肾小管管腔,使原尿不易通过,引起少尿。同时,由于管腔内压升高,使肾小球囊内压增加,有效滤过压降低,导致 GFR 减少。目前一般认为,肾小管阻塞可能在某些急性肾功能衰竭持续少尿中是导致 GFR 降低的重要因素。

2. 原尿回漏 在持续肾缺血和肾毒物作用下,肾小管上皮细胞变性、坏死、脱落,原尿通过受损肾小管壁处回漏入周围肾间质,除直接造成尿量减少外,还引起肾间质水肿,压迫肾小管,造成囊内压升高,使 GFR 减少,出现少尿。受损肾小管上皮细胞的通透性增高,在 ^{14}C -菊粉、辣根过氧化酶显微穿刺直接注入的动物实验中得到证实。

3. 管-球反馈机制失调 管-球反馈(tubuloglomerular feedback, TGF)是在肾单位水平上的自身调节,即当肾小管液中的溶质浓度和流量改变时,其信号通过致密斑和肾小球旁器感受、放大和传递,从而改变肾小球的灌注和 GFR,达到平衡。一般认为,致密斑感受的信息可能与致密斑

处 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共同转运的变化导致 Na^+ 和 Cl^- 等离子转运率的改变有关,但其详细的机制尚不明确。采用微穿刺灌注方法的研究证实,增加致密斑的 NaCl 浓度可使单个肾单位 GFR 下降 50%。在 ATN 时,近曲小管对 Na^+ 和 Cl^- 的重吸收减少,使远曲小管内液中的 NaCl 浓度持续升高,可导致管-球反馈异常激活,使入球小动脉收缩,GFR 持续降低。

此外,有学者提出,腺苷也可能作为管-球反馈作用的介导因子,腺苷作用于 A_1 受体使入球小动脉收缩,而作用于 A_2 受体则扩张出球小动脉,该发现促使人们研究其在 ATN 发病中的作用。肾小管细胞受损时,释放大量的腺苷,从而收缩入球小动脉和扩张出球小动脉,因此明显降低 GFR。腺苷还可刺激肾小球旁器的肾素促进 Ang II 的产生,加重入球小动脉收缩,但其收缩出球小动脉的效应可因腺苷通过 A_2 受体介导的作用被拮抗,因此加重了 GFR 下降。这种腺苷的产生直至肾小管上皮细胞功能和结构完整性恢复后方可恢复正常,因而 GFR 可持续降低。

(三) 肾小球滤过系数降低

GFR 的大小不仅取决于肾小球有效滤过压,其与肾小球滤过系数(filtration coefficient, K_f)也密切相关。肾小球滤过率=滤过系数 \times 有效滤过压。 K_f 代表肾小球的通透能力,与滤过膜的面积及其通透性的状态有关。肾缺血和肾中毒时 K_f 降低,也是导致 GFR 降低的机制之一。 K_f 的降低与肾小球毛细血管内皮细胞肿胀、足细胞足突结构变化、滤过膜上的窗孔大小及密度减少有关。此外,肾缺血或肾中毒可促进许多内源性及外源性的活性因子释放,如血管紧张素 II 和血栓素 A_2 (Thromboxane A_2 , TXA_2) 等可引起肾小球系膜细胞收缩,从而导致肾小球滤过面积减少,降低 K_f 。用微穿刺法证明,庆大霉素等氨基苷类抗生素所致的急性肾衰, K_f 可下降 50%;硝酸铯等毒物也可直接促使肾小球系膜细胞收缩,导致 K_f 降低。

总之,肾缺血和肾中毒等因素导致的肾血管及血流动力学改变、肾小管损伤和肾小球滤过系数降低,是 ATN 引起的少尿型急性肾功能衰竭的主要发病机制(图 18-2)。

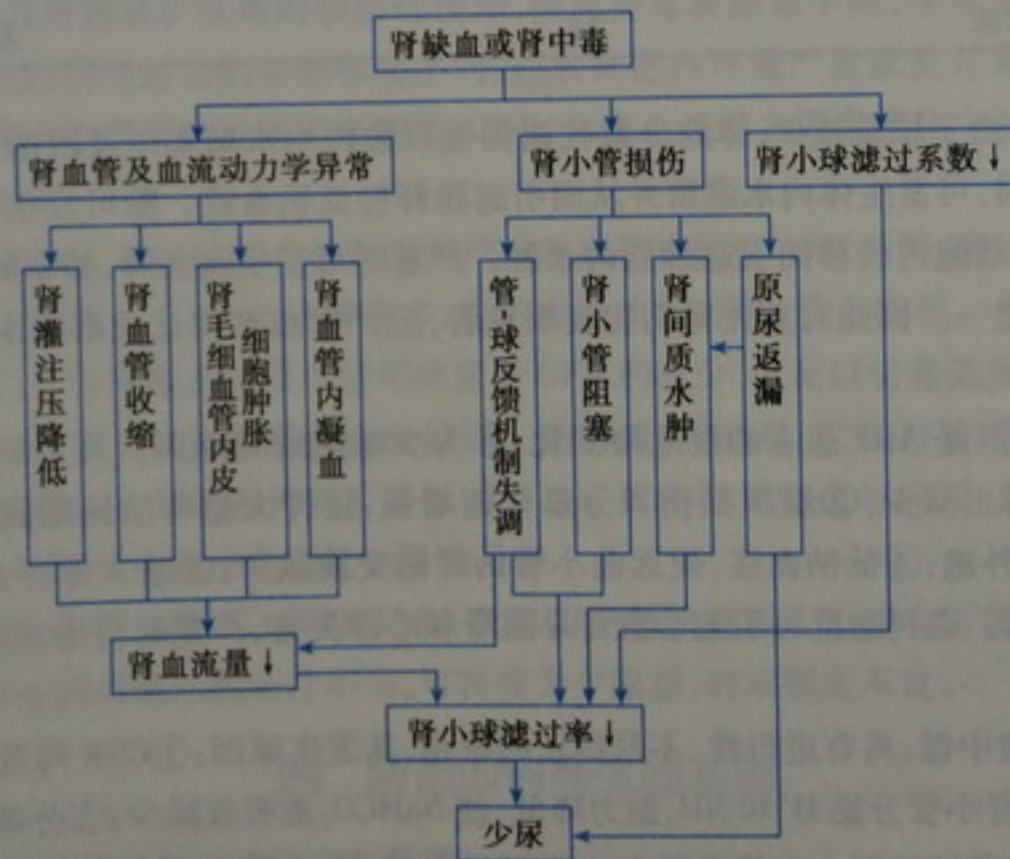


图 18-2 ATN 引起少尿型 ARF 发生机制示意图

三、发病过程及功能代谢变化

急性肾功能衰竭按其发病时尿量是否减少,可分为少尿型 ARF 和非少尿型 ARF。

(一) 少尿型急性肾功能衰竭

少尿型 ARF 的发病过程包括少尿期、移行期、多尿期和恢复期四个阶段。

1. 少尿期 为病情最危重阶段,可持续数天至数周,持续愈久,预后愈差。此期不仅尿量显

著减少,而且还伴有严重的内环境紊乱,常有以下主要的功能代谢变化。

(1) 尿的变化:①少尿或无尿:发病后尿量迅速减少而出现少尿($<400\text{ml/d}$)或无尿($<100\text{ml/d}$)。少尿的发生是由于肾血流减少、肾小管损害及滤过系数降低等因素综合作用所致(参阅前文的 ARF 发病机制部分)。②低比重尿:常固定于 $1.010 \sim 1.015$,是由于肾小管损伤造成肾脏对尿液的浓缩和稀释功能障碍所致。③尿钠高:肾小管对钠的重吸收障碍,致尿钠含量增高。④血尿、蛋白尿、管型尿:由于肾小球滤过障碍和肾小管受损,尿中可出现红细胞、白细胞和蛋白质等;尿沉渣检查可见透明、颗粒和细胞管型。功能性 ARF,肾小管功能未受损,其少尿主要是由于 GFR 显著降低,以及远曲小管和集合管对钠水的重吸收增加所致,而器质性 ARF 则同时有肾小球和肾小管功能障碍。因此,功能性急性肾衰和由 ATN 引起的肾性急性肾衰虽然都有少尿,但尿液成分有本质上的差异,这是临床鉴别诊断的重要依据(表 18-1)。鉴别功能性与器质性 ARF,对于判断预后和指导治疗都具有重要意义。

表 18-1 功能性与器质性 ARF 尿液变化的不同特点

	功能性肾衰(肾前性肾衰)	器质性肾衰(ATN 少尿期)
尿比重	>1.020	<1.015
尿渗透压(mmol/L)	>700	<250
尿钠(mmol/L)	<20	>40
尿/血肌酐比值	$>40:1$	$<20:1$
尿蛋白	阴性或微量	$+-++++$
尿沉渣镜检	轻微	显著,褐色颗粒管型,红白细胞及变性上皮细胞
甘露醇利尿效应	佳	差

(2) 水中毒:由于尿量减少,体内分解代谢加强以致内生水增多以及因治疗不当输入葡萄糖溶液过多等原因,可发生体内水潴留并从而引起稀释性低钠血症。除可发生全身软组织水肿以外,水分还可向细胞内转移而引起细胞内水肿。严重时可发生脑水肿、肺水肿和心力衰竭,为 ARF 的常见死因之一。因此对急性肾功能衰竭患者,应严密观察和记录出入水量,严格控制补液速度和补液量。

(3) 高钾血症:是 ARF 患者的最危险变化,常为少尿期致死原因。其主要发生原因:①尿量减少使钾随尿排出减少;②组织损伤和分解代谢增强,使钾大量释放到细胞外液;③酸中毒时,细胞内钾离子外逸;④低钠血症,使远曲小管的钾钠交换减少;⑤输入库存血或食入含钾量高的食物或药物等。高钾血症可引起心脏传导阻滞和心律失常,严重时可出现心室颤动或心脏停搏。

(4) 代谢性酸中毒:具有进行性、不易纠正的特点,其发生原因:①GFR 降低,使酸性代谢产物在体内蓄积;②肾小管分泌 H^+ 和 NH_3 能力降低,使 NaHCO_3 重吸收减少;③分解代谢增强,固定酸产生增多。酸中毒可抑制心血管系统和中枢神经系统,影响体内多种酶的活性,并促进高钾血症的发生。

(5) 氮质血症:血中尿素、肌酐、尿酸等非蛋白氮(non protein nitrogen, NPN)含量显著升高,称为氮质血症(azotemia)。正常人血中 NPN 为 $250 \sim 300\text{mg/L}$,其中尿素氮为 $100 \sim 150\text{mg/L}$ 。氮质血症的发生机制主要是由于肾脏排泄功能障碍和体内蛋白质分解增加(如感染、中毒、组织严重创伤等)所致。ARF 少尿期,氮质血症进行性加重,严重可出现尿毒症。

2. 移行期 当尿量增加到每日大于 400ml 时标志着病人已度过危险的少尿期进入移行期,提示肾小管上皮细胞已开始修复再生,是肾功能开始好转的信号。在移行期,由于肾功能尚处

于刚开始修复阶段,肾脏排泄能力仍低于正常,因此,氮质血症、高钾血症和酸中毒等内环境紊乱还不能立即改善。

3. 多尿期 每日尿量可达 3000ml 或更多。一般而言,少尿期体内蓄积的水分和尿素氮等代谢产物越多,多尿期尿量也越多。

多尿期产生多尿(polyuria)的机制是:①肾血流量和肾小球滤过功能渐恢复正常;②肾小管上皮细胞开始再生修复,但是新生的肾小管上皮细胞功能尚不成熟,钠水重吸收功能仍低下;③肾间质水肿消退,肾小管内管型被冲走,阻塞解除;④少尿期中滞留在血中的尿素等代谢产物经肾小球大量滤出,产生渗透性利尿。

多尿期早期阶段血中尿素氮等仍明显增高,此后,随着尿量继续增加,水肿消退,尿素氮等逐渐趋于正常。此外,由于尿量明显增加,水和电解质大量排出,易发生脱水、低钾血症和低钠血症。多尿期持续 1~2 周,可进入恢复期。

4. 恢复期 多尿期过后,肾功能已显著改善,尿量逐渐恢复正常,血尿素氮和血肌酐基本恢复到正常水平,水、电解质和酸碱平衡紊乱得到纠正。此时,坏死的肾小管上皮细胞已被再生的肾小管上皮细胞所取代,但肾小管功能需要数月甚至更长时间才能完全恢复。

ATN 引起的 ARF 病情虽然很严重,但是只要处理得当,情况是可以逆转的,多数患者肾功能可望逐渐恢复正常。少数患者由于肾小管上皮细胞和基底膜破坏严重,出现肾组织纤维化而转变为慢性肾功能衰竭。

(二) 非少尿型急性肾功能衰竭

非少尿型 ARF,系指患者在进行性氮质血症期内每日尿量持续在 400ml 以上,甚至可达 1000~2000ml。近年来,非少尿型 ARF 有增多趋势,其原因在于:①血、尿生化参数异常的检出率提高;②药物中毒性 ARF 的发病率升高,如氨基苷类抗生素肾中毒常引起非少尿型 ARF;③大剂量强效利尿药及肾血管扩张剂的预防性使用,使此类患者尿量不减;④危重患者的有效抢救与适当的支持疗法;⑤与过去的诊断标准不同,过去常把内环境严重紊乱并需透析治疗作为诊断标准,目前采用血肌酐进行性增高来判断 ARF。由于上述综合因素使非少尿型 ARF 的发病率或检出率明显增加。

非少尿型 ARF 时,肾脏泌尿功能障碍的严重程度较少数尿型 ARF 为轻,肾小管部分功能还存在,以尿浓缩功能障碍为主,所以尿量较多,尿钠含量较低,尿比重也较低。尿沉渣检查细胞和管型较少。然而,非少尿型急性肾小管坏死患者 GFR 的减少,已足以引起氮质血症,但因尿量不少,故高钾血症较为少见。其临床症状也较轻。病程相对较短。发病初期尿量不减少,也无明显的多尿期;恢复期从血尿素氮和肌酐降低时开始。其病程长短也与病因、患者年龄及治疗措施等密切相关。一般肾功能完全恢复也需数月。

少数尿型与非少尿型 ARF 可以相互转化,少数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,可转变为少数尿型,表示预后不良。

四、防治的病理生理基础

(一) 积极治疗原发病或控制致病因素

首先是尽可能明确引起急性肾功能衰竭的病因,采取措施消除病因。如解除尿路阻塞,解除肾血管的阻塞,尽快清除肾的毒物,纠正血容量不足,抗休克等;合理用药,避免使用对肾脏有损害作用的药物。

(二) 纠正内环境紊乱

1. 纠正水和电解质紊乱 在少数尿期应严格控制体液输入量,以防中毒发生。多尿期注意补充水和钠、钾等电解质,防止脱水、低钠和低钾血症。

2. 处理高钾血症 ①限制含钾丰富的食物及药物;②静注葡萄糖和胰岛素,促进细胞外钾

进入细胞内;③缓慢静注葡萄糖酸钙,对抗高钾血症的心脏毒性作用;④应用钠型阳离子交换树脂,使钠和钾在肠内交换;⑤严重高钾血症时,应用透析疗法。

3. 纠正代谢性酸中毒。

4. 控制氮质血症 ①滴注葡萄糖以减轻蛋白质分解;②静脉内缓慢滴注必需氨基酸,促进蛋白质合成和肾小管上皮再生;③采用透析疗法以排除非蛋白氮等。

5. 透析治疗 见本章第四节。

(三) 抗感染和营养支持

1. 抗感染治疗 急性肾功能衰竭极易合并感染,而且感染也是急性肾功能衰竭比较常见的原因之一,因而抗感染治疗极为重要。在应用抗生素时应避免肾毒性。

2. 饮食与营养 补充营养可维持机体的营养供应和正常代谢,有助于损伤细胞的修复和再生,提高存活率。患者每日所需能量主要由碳水化合物和脂肪供应,蛋白质的摄入量应严格限制。对于高分解代谢、营养不良和接受透析的患者蛋白质摄入量可适当放宽。不能口服的则需要全静脉营养支持。

(四) 针对发生机制用药

自由基清除剂;RAAS 的阻断剂;钙通道阻断剂;能量合剂;膜稳定剂等。

第三节 慢性肾功能衰竭

各种慢性肾脏疾病引起肾单位慢性进行性、不可逆性破坏,以致残存的肾单位不足以充分排除代谢废物和维持内环境恒定,导致代谢废物和毒物在体内积聚,水、电解质和酸碱平衡紊乱,以及肾内分泌功能障碍,并伴有一系列临床症状的病理过程,被称为慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)。CRF 发展呈渐进性,病程迁延,病情复杂,常以尿毒症为结局而导致死亡。

一、病 因

凡能造成肾实质慢性进行性破坏的疾患,均可引起 CRF。包括原发性和继发性肾脏疾患两类。引起 CRF 的原发性肾脏疾患包括慢性肾小球肾炎、肾小动脉硬化症、慢性肾盂肾炎、肾结核等。继发于全身性疾病的肾损害主要包括糖尿病肾病、高血压性肾损害、过敏性紫癜肾炎、狼疮性肾炎等。以往的研究认为,慢性肾小球肾炎是 CRF 最常见的原因,而近年的资料表明,糖尿病肾病和高血压性肾损害所致的 CRF 逐年增多。

二、发展过程

由于肾脏具有强大的代偿储备能力,引起 CRF 的各种疾病并非突然导致肾功能障碍,而是呈现一个缓慢而渐进的发展过程。根据肾功能变化和内环境紊乱程度,可分为以下四期(图 18-3):

1. 肾储备功能降低期(代偿期) 当肾单位破坏尚不严重,内生肌酐清除率(clearance rate of endogenous creatinine)在正常值的 30% 以上时,肾功能仍可进行代偿。内生肌酐清除率=尿中肌酐浓度×每分钟尿量/血浆肌酐浓度。由于内生肌酐清除率与 GFR 的变化呈平行关系,因此其可以反映肾功能的好坏以及残存肾单位的数目。

在肾储备功能降低期,肾脏尚能维持内环境稳定,无临床症状,血液生化指标也无异常。但

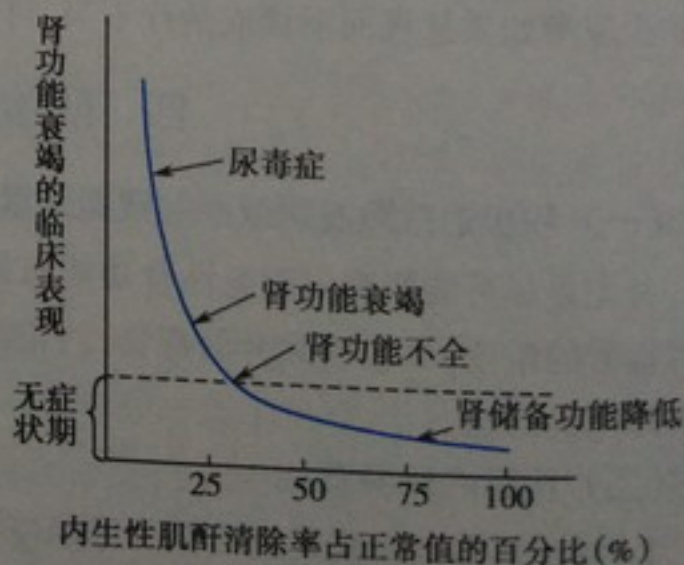


图 18-3 慢性肾功能衰竭的临床表现与肾功能的关系

是,在感染和水、钠、钾负荷突然增加时,会出现内环境紊乱。

2. **肾功能不全期** 肾单位损伤超过 50%,内生肌酐清除率降至正常的 25% ~ 30%。此时,肾脏已不能维持内环境稳定,可出现多尿、夜尿,轻度氮质血症和贫血等。

3. **肾功能衰竭期** 肾单位进一步受损,内生肌酐清除率降至正常的 20% ~ 25%。临床表现明显,出现明显的氮质血症、酸中毒、高磷血症、低钙血症、严重贫血、多尿、夜尿等,并伴有部分尿毒症中毒的症状。

4. **尿毒症期** 内生肌酐清除率降至正常的 20% 以下,有明显的水、电解质和酸碱平衡紊乱以及多系统功能障碍,并出现一系列尿毒症中毒症状。

三、发病机制

CRF 的发病机制复杂,迄今为止尚无一种理论或学说能完全阐述清楚。目前认为,CRF 进行性发展有多种病理生理过程参与,这一系列过程的相互作用、共同发展,导致肾单位不断损伤,肾功能进行性减退,最终发展为终末期肾功能衰竭(图 18-4)。

(一) 原发病的作用

各种慢性肾脏疾病和继发于全身性疾病的肾损害导致肾单位破坏、使其功能丧失的机制不尽相同,有些疾病以损伤肾小球为主,有些疾病则以损害肾小管及破坏肾间质为主。主要包括以下几个方面:

- ①炎症反应:如慢性肾小球肾炎、慢性肾盂肾炎、肾结核等;
- ②缺血:如肾小动脉硬化症、结节性动脉周围炎等;
- ③免疫反应:如膜性肾小球肾炎、肾毒性血清性肾炎、系统性红斑狼疮等;
- ④尿路梗阻:如尿路结石、前列腺肥大等;
- ⑤大分子沉积:如淀粉样变性等。

(二) 继发性进行性肾小球硬化

大量研究证实,导致 CRF 的各种原发病造成肾单位破坏,使肾功能损伤到达一定程度后,即使原发病因去除,病情仍然进展,这表明继发性机制在后续肾损伤中起着重要的作用。目前认为,继发性进行性肾小球硬化是导致继发性肾单位丧失的重要因素,其发生主要与以下机制有关:

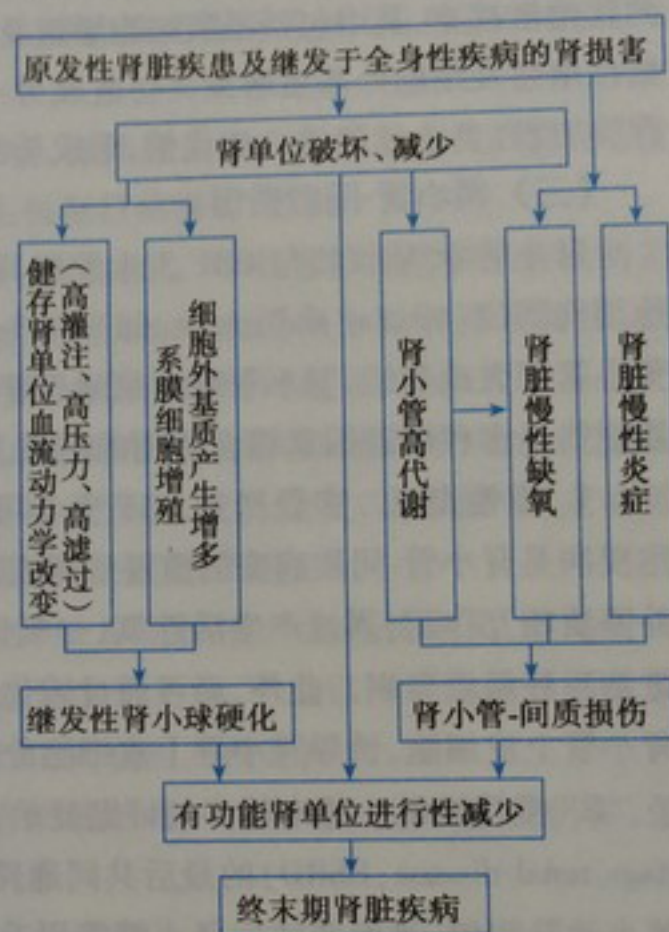


图 18-4 慢性肾功能衰竭发病机制示意图

1. **健存肾单位血流动力学的改变** 1960 年,Bricker 提出健存肾单位假说(intact nephron hypothesis),认为各种损害肾脏的因素持续不断的作用于肾脏,造成病变严重部分的肾单位功能丧失,而另一部分损伤较轻或未受损伤的“残存”或“健存”肾单位加倍工作以进行代偿,从而适应机体需要。当代偿不足以完成肾脏的排泄和调节等功能时,机体则表现出代谢废物和毒物潴留,水、电解质及酸碱平衡紊乱等 CRF 的症状。在健存肾单位学说的基础上,1972 年 Bricker 等提出矫枉失衡学说(trade-off hypothesis)。该学说认为,某些引起毒性作用的体液因子,其浓度增高并非都是肾清除减少所致,与肾小球滤过率降低时机体的代偿过程,或称“矫枉”过程也密切相关。在“矫枉”过程中出现了新的失衡,使机体进一步受损。CRF 时,甲状旁腺激素(PTH)水平升高是说明矫枉失衡学说的一个例子(详见钙磷代谢障碍和肾性骨营养不良)。

健存肾单位学说主要强调原发性疾病进行性破坏肾单位对 CRF 发生发展的作用,而忽略了代偿反应过度对肾单位的破坏及对肾功能的影响。20 世纪 80 年代初 Brenner 等对健存肾单位

假说进行了修正,提出肾小球过度滤过假说(glomerular hyperfiltration hypothesis)亦称“三高学说”。该学说认为,部分肾单位被破坏后,健存肾单位血流动力学发生改变,单个健存肾单位的血流量和血管内流体静压增高,使GFR相应增高,形成肾小球高压、高灌注和高滤过的“三高”状态。健存肾单位的过度灌注和过度滤过导致肾小球纤维化和硬化,进一步破坏健存肾单位,导致继发性肾单位丧失,从而促进肾功能衰竭。肾小球过度滤过是CRF发展至尿毒症的重要原因之一。

2. 系膜细胞增殖和细胞外基质产生增多 肾小球系膜细胞是产生与分泌细胞外基质的主要细胞之一,系膜细胞增殖及细胞外基质增多和聚集是肾小球硬化机制的关键。体内外多种物质包括内毒素、免疫复合物、糖基化终末产物、各种炎性介质和细胞因子均可导致肾小球系膜细胞增殖和释放多种细胞因子,使细胞外基质产生增加并沉积,从而导致肾小球纤维化和硬化。

当各种原发性病理损伤使部分肾小球受损、功能性肾单位减少时,可引起肾小球发生一系列代偿性改变,其中包括系膜细胞增殖及细胞外基质合成代谢加强等。这种肾小球系膜细胞代偿性增殖及细胞外基质增加又会造成另一部分肾小球损害、功能性肾单位进一步减少以及“残存”功能性肾小球的进一步代偿,形成恶性循环,最终导致肾小球硬化的肾脏病理改变。

(三) 肾小管-间质损伤

肾小管-间质损伤与CRF发生发展具有密切的相关性,有学者提出了肾小管细胞和间质细胞损伤假说(tubular and interstitial cells lesion hypothesis)。肾小管-间质损伤的主要病理变化为肾小管肥大或萎缩,肾小管腔内细胞显著增生、堆积、堵塞管腔,间质炎症与纤维化。肾小管-间质损伤是多种病理因素综合作用的结果,其机制主要包括:

1. 慢性炎症 多数严重CRF患者可因多种因素影响处于慢性炎症状态中。单核-巨噬细胞浸润是肾小管-间质病变的重要病理表现。已有研究表明,巨噬细胞可与肾脏固有细胞及细胞外基质相互作用,通过产生活性氧、一氧化氮及多种细胞炎症因子,直接损伤肾脏固有细胞,促进细胞外基质聚积。此外,还可通过转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)作用于肾小管上皮细胞,诱导肾小管上皮细胞分化,从而加重肾脏损伤,促进肾间质纤维化。

2. 慢性缺氧 越来越多的证据显示,慢性缺氧致肾小管间质损伤是终末期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)的最后共同通路。缺氧时RAS局部激活,血管紧张素II增加,促使出球小动脉收缩,进而使球后肾小管管周毛细血管灌注不足,导致下游肾小管间质缺氧。而且,氧化应激可妨碍肾小管细胞对氧的利用,同时代谢需求增加,肾脏相对缺氧。缺氧本身就是致纤维化促进因子,可导致细胞凋亡或肾小管上皮细胞间充质转分化(epithelial mesenchymal transition, EMT),这又加重了肾脏纤维化和慢性缺氧,构成了恶性循环,最后导致ESRD。

此外,肾性贫血可影响氧的运输,血红蛋白每减少1g/dl,发生ESRD的相对风险平均增加11%。

3. 肾小管高代谢 部分肾单位破坏后,残留肾单位的肾小管系统重吸收及分泌也明显增强,出现代谢亢进,导致耗氧量增加和氧自由基生成增加, Na^+ - H^+ 反向转运亢进和细胞内 Ca^{2+} 流量增多,由此引起肾小管-间质损害不断加重和肾单位的进一步丧失。此外,由于残存肾小管功能代偿性增强,近端小管对 HCO_3^- 重吸收增加、氨产生增多,残存肾小管氨的产生增加可激活补体旁路途径,进一步加重肾小管和间质病变。

综上所述,原发病的作用、继发性进行性肾小球硬化和肾小管-间质损伤是导致CRF有功能肾单位不断减少,肾功能丧失的主要机制。

另外,还有许多因素可加重CRF的进展,主要包括:①蛋白尿:蛋白大量滤过,不仅可形成管型而阻塞肾小管,对肾小管细胞和间质有损害作用,而且滤过蛋白的重吸收将激活近曲小管上皮,发生蛋白应激反应,表现为炎症和血管活性基因表达的上调,例如,单核细胞趋化蛋白1(Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1)和ET。有研究表明,糖尿病造成的肾脏损害与其并

发的微量蛋白尿有关。适当和早期抗蛋白尿疗法可制止肾脏疾病的进展。②高血压:高血压既是肾脏疾病发展过程中的一种表现和结果,也是加重肾脏疾病进展的独立危险因素。③高脂血症:进行性肾功能异常常伴脂代谢紊乱,表现为高脂血症。高脂血症除引起动脉粥样硬化外,脂质在肾组织内的沉积,可通过产生活性氧、释放多种细胞活性因子和各种蛋白酶,损伤内皮细胞功能及导致肾小球内纤维素沉积。脂蛋白还可在肾小球系膜区沉积,刺激系膜细胞产生细胞外基质,并促进巨噬细胞聚集和活化,细胞炎症因子生成,导致小管间质炎症,并通过改变肾脏血液流变学和血流动力学异常等多种机制介导肾脏损伤。④其他:尿毒症毒素、营养不良和高血糖等也与CRF的进展相关。

四、功能代谢变化

(一) 尿的变化

1. 尿量的改变 慢性肾功能衰竭的早期和中期主要表现为夜尿和多尿,晚期发展成为少尿。

(1) 夜尿:CRF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)。夜尿的发生机制目前尚不清楚。

(2) 多尿:成人24小时尿量超过2000ml称为多尿(polyuria)。CRF患者发生多尿的机制主要是由于尿液未经浓缩或浓缩不足所致,包括:①原尿流速增快:肾血流集中在健存肾单位,使其GFR增高,原尿生成增多,流经肾小管时流速增快,与肾小管接触时间过短,肾小管来不及充分重吸收,导致尿量增多;②渗透性利尿:健存肾单位滤出的原尿中溶质(如尿素等)含量代偿性增高,产生渗透性利尿;③尿液浓缩功能障碍:肾小管髓祥血管少,较易受损,从而使 Cl^- 主动重吸收减少,导致髓质高渗环境形成障碍,使尿液浓缩功能降低,尿量增多。

在CRF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,在出现多尿的同时,血中非蛋白氮(NPN)仍可不断升高。

(3) 少尿:CRF晚期,由于肾单位极度减少,尽管有功能的每一个肾单位生成尿液仍多,但24小时总尿量还是少于400ml。

2. 尿渗透压的变化

(1) 低渗尿:因测定方法简便,临床上常以尿比重来判定尿渗透压变化。正常尿比重为1.003~1.030。CRF早期,肾浓缩能力减退而稀释功能正常,出现低比重尿或低渗尿(hyposthenuria)。

(2) 等渗尿:CRF晚期,肾浓缩功能和稀释功能均丧失,以致尿比重常固定在1.008~1.012之间,尿渗透压为260~300mmol/L,因此值接近于血浆晶体渗透压,故称为等渗尿(isosthenuria)。

3. 尿成分的变化

(1) 蛋白尿:正常尿液中存在痕量蛋白,包括来源于血浆和尿路分泌的,一般低于150mg/24h。每日尿蛋白持续超过150mg称为蛋白尿。CRF时,由于肾小球毛细血管壁屏障、足细胞的细胞骨架结构以及它们的裂隙膜或肾小球基底膜的损伤,导致大量蛋白质滤过,同时伴有肾小管重吸收功能受损,因此可出现蛋白尿。蛋白尿的程度与肾功能受损严重程度成正相关。临床研究表明,微量蛋白尿对于早期肾脏疾病的诊断具有重要参考价值,例如对糖尿病肾病及高血压肾损害的早期诊断。

(2) 血尿:尿沉渣镜检每高倍镜视野红细胞超过3个,称为血尿。若出血量达到或超过1ml/L时,即呈现肉眼血尿。CRF时,由于肾小球基底膜断裂,红细胞通过该裂缝时受血管内压力挤压而受损,受损的红细胞随后通过肾小管各段又受不同渗透压的作用,表现出变形红细胞

血尿。

(3) 管型尿:尿中管型的出现表示蛋白质在肾小管内凝固,其形成与尿液酸碱度、尿蛋白的性质和浓度以及尿量有密切关系。CRF 时,肾小管内可形成各种管型,随尿排出,其中以颗粒管型最为常见。

(二) 氮质血症

CRF 时,由于肾小球滤过下降导致含氮的代谢终产物在体内蓄积,进而引起血中非蛋白氮含量增高,称为氮质血症。其中最常见的 NPN 包括血浆尿素氮、血浆肌酐以及血浆尿酸氮。

1. 血浆尿素氮 CRF 患者血浆尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的浓度与肾小球滤过率的变化密切相关,但不呈线性关系。肾小球滤过率减少到正常值的 50% 时, BUN 含量仍未超出正常范围。当肾小球滤过率降至正常值 20% 以下时, BUN 可高达 71.4 mmol/L (200 mg/dl) 以上。由此可见, BUN 浓度的变化并不能平行地反映肾功能变化,只有在较晚期才较明显地反映肾功能损害程度。BUN 值还受外源性(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)尿素负荷的大小影响,因此,根据 BUN 值判断肾功能变化时,应考虑这些尿素负荷的影响。

2. 血浆肌酐 血浆肌酐是人体肌肉代谢的产物,其含量改变在 CRF 早期也不明显,只是在晚期才明显升高。在肌肉中,肌酸主要通过不可逆的非酶脱水反应缓缓地形成肌酐,再释放到血液中,随尿排泄。正常成人血肌酐值为 $88.4 \sim 176.8 \mu\text{mol/L}$, 当血肌酐值 $>178 \mu\text{mol/L}$ 时,表明肾脏进入失代偿期。与 BUN 不同,血肌酐含量不受蛋白摄入量的影响。而且,内生肌酐清除率与 GFR 的变化呈平行关系,因此临床上常采用内生肌酐清除率来判断病情的严重程度。

3. 血浆尿酸氮 慢性肾功能不全时,血浆尿酸氮虽有一定程度的升高,但较尿素、肌酐为轻。这主要与肾远曲小管分泌尿酸增多和肠道尿酸分解增强有关。

(三) 水、电解质和酸碱平衡紊乱

1. 水钠代谢障碍 CRF 时,由于有功能肾单位的减少以及肾浓缩与稀释功能障碍,肾脏对水代谢的调节适应能力减退。如果此时水负荷突然发生变化,易引起水代谢紊乱,表现为两个方面:①在摄水不足或由于某些原因丢失水过多时,由于肾对尿浓缩功能障碍,易引起血容量降低和脱水等;②当摄水过多时,由于肾稀释能力障碍,又可导致水潴留、水肿和水中毒等。

水代谢紊乱可引起血钠过高或过低,而钠代谢异常也常合并水代谢障碍。随着 CRF 的进展,有功能的肾单位进一步破坏,肾潴钠能力降低。如果钠的摄入不足以补充肾丢失的钠,即可导致机体钠总量的减少和低钠血症。其发生原因主要有:①通过残存肾单位排出的溶质(如尿素、尿酸、肌酐)增多,产生渗透性利尿作用,使近曲小管对水重吸收减少,而钠随水排出增多。同时残存肾单位的尿流速加快,妨碍肾小管对钠的重吸收;②体内甲基胍的蓄积可直接抑制肾小管对钠的重吸收;③呕吐、腹泻等可使消化道丢失钠增多。这些原因不仅引起低钠血症,还同时伴有水的丢失,造成血容量减少,导致肾血流量降低,残存肾单位的 GFR 下降,肾功能进一步恶化,甚至出现明显的尿毒症。

CRF 晚期,肾已丧失调节钠的能力,常因尿钠排出减少而致血钠增高。如摄钠过多,极易导致钠、水潴留,水肿和高血压。

2. 钾代谢障碍 CRF 时,虽然 GFR 降低,但由于早期和中期患者尿量没有减少,而且醛固酮代偿性分泌增多、肾小管上皮和集合管泌钾增多以及肠道代偿性排钾增多,可使血钾长期维持在相对正常的水平。但是 CRF 时,机体对钾代谢平衡的调节适应能力减弱,在内源性或外源性钾负荷剧烈变化的情况下可出现钾代谢失衡。

低钾血症见于:①厌食而摄钾不足;②呕吐、腹泻使钾丢失过多;③长期应用排钾利尿剂,使尿钾排出增多。

晚期可发生高钾血症,机制为:①晚期因尿量减少而排钾减少;②长期应用保钾类利尿剂;

③酸中毒;④感染等使分解代谢增强;⑤溶血;⑥含钾饮食或药物摄入过多。

高钾血症和低钾血症均可影响神经肌肉的应激性,并可导致心律失常,严重时危及生命。

3. 镁代谢障碍 CRF 晚期由于尿量减少,镁排出障碍,引起高镁血症。若同时用硫酸镁降低血压或导泻,更易造成严重的血镁升高。高镁血症常表现为恶心、呕吐、血管扩张、全身乏力、中枢神经系统抑制等。此时若不进行治疗,当血清镁浓度 $>3\text{mmol/L}$ 时可导致反射消失、呼吸麻痹、神志昏迷和心跳停止等严重症状。

4. 钙磷代谢障碍

(1) 高磷血症:CRF 早期,由于 GFR 降低,肾脏排磷减少,血磷暂时性升高并引起低钙血症,后者导致甲状旁腺功能亢进,使 PTH 分泌增多。PTH 可抑制肾单位肾小管对磷的重吸收,使肾脏排磷增多,血磷可恢复正常。因此,CRF 患者血磷浓度可在较长的时间内保持相对正常的水平。但随病情进展,肾单位明显减少,GFR 极度降低时,继发性增多的 PTH 已不能使聚集在体内的磷充分排出,血磷浓度将显著增高。而且血中 PTH 的持续增加可加强其溶骨过程,大量骨磷入血使血磷进一步升高,从而形成恶性循环。同时,由于 PTH 的溶骨作用,增加了骨质脱钙,可引起肾性骨营养不良。上述病理生理过程是 CRF 时“钙磷失衡”的一个典型例证。

(2) 低钙血症:其原因有:①血液中钙磷浓度的乘积为一常数,血磷浓度升高,血钙浓度必然降低;②由于肾实质破坏, $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 生成不足,肠钙吸收减少;③血磷升高时,肠道磷酸根分泌增多,磷酸根可在肠内与食物中的钙结合形成难溶解的磷酸钙,从而妨碍肠钙的吸收;④肾毒物损伤肠道,影响肠道钙磷吸收。

CRF 患者血钙降低但很少出现手足搐搦,主要因为患者常伴有酸中毒,使血中结合钙趋于解离,故而游离钙浓度得以维持。同时 H^+ 离子对神经肌肉的应激性具有直接抑制作用,因此在纠正酸中毒要注意防止低钙血症引起的手足搐搦。

5. 代谢性酸中毒 CRF 患者发生代谢性酸中毒的机制主要包括:①肾小管排 NH_4^+ 减少:CRF 早期,肾小管上皮细胞产 NH_3 减少,泌 NH_4^+ 减少使 H^+ 排出障碍;②GFR 降低:当 GFR 降至 10ml/min 以下时,硫酸、磷酸等酸性产物滤过减少而在体内蓄积,血中固定酸增多;③肾小管重吸收 HCO_3^- 减少:继发性 PTH 分泌增多可抑制近曲小管上皮细胞碳酸酐酶活性,使近曲小管泌 H^+ 和重吸收 HCO_3^- 减少。

酸中毒除对神经和心血管系统有抑制作用外,尚可影响体内许多代谢酶的活性,并可导致细胞内钾外逸和骨盐溶解。

(四) 肾性骨营养不良

肾性骨营养不良(renal osteodystrophy)又称肾性骨病,是指 CRF 时,由于钙磷及维生素 D 代谢障碍、继发性甲状旁腺功能亢进、酸中毒和铝积聚等所引起的骨病,包括儿童的肾性佝偻病和成人的骨质软化、纤维性骨炎、骨质疏松和骨囊性纤维化等。其发病机制如下(图 18-5):

1. 高血磷、低血钙与继发性甲状旁腺功能亢进 机制见前(钙磷代谢障碍)。由于 PTH 的溶骨作用,使骨质脱钙,导致骨质疏松,严重时局部钙磷乘积可大于 70 而形成局部钙结节。血钙降低可导致骨质钙化障碍。

2. 维生素 D_3 活化障碍 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 具有促进肠钙吸收和骨盐沉积等作用。CRF 时,由于 $25-(\text{OH})\text{-D}_3$ 活化成 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 能力降低,使活性维生素 D_3 生成减少,导致骨盐沉着障碍而引起骨软化症;同时,肠吸收钙减少,使血钙降低,从而导致骨质钙化障碍,并加重继发性甲状旁腺功能亢进而引起骨质疏松和纤维性骨炎。

3. 酸中毒 CRF 时,多伴有持续的代谢性酸中毒,可通过以下机制促进肾性骨营养不良的发生:①由于体液中 H^+ 持续升高,于是动员骨盐来缓冲,促进骨盐溶解;②酸中毒干扰 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 的合成;③酸中毒干扰肠吸收钙。

4. 铝积聚 慢性肾功能衰竭时,由于肾脏排铝功能减弱,此时患者又长期血液透析以及口

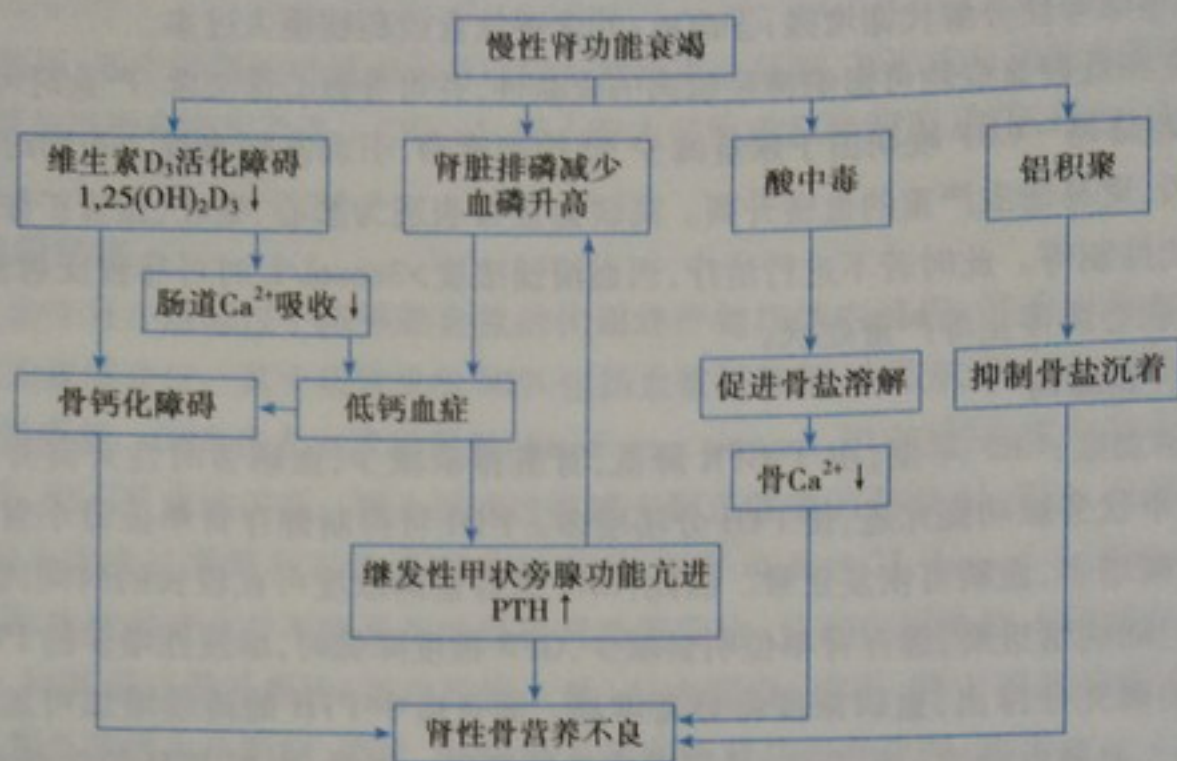


图 18-5 肾性骨营养不良发生机制示意图

服用于结合肠道内磷的药物（如氢氧化铝、碳酸铝凝胶等），铝被吸收并在体内滞留，发生铝积聚。铝可以直接抑制骨盐沉着，干扰骨质形成过程，导致骨软化。此外，铝在骨内沉积还可抑制成骨细胞的功能，使骨质形成受阻，引起再生障碍性骨病，而 $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$ 减少也可促进铝在骨内沉积，加重骨质软化。

（五）肾性高血压

因肾实质病变引起的高血压称为肾性高血压（renal hypertension），为继发性高血压中最常见的一种类型。慢性肾衰患者伴发高血压的机制主要与下列因素有关（图 18-6）。

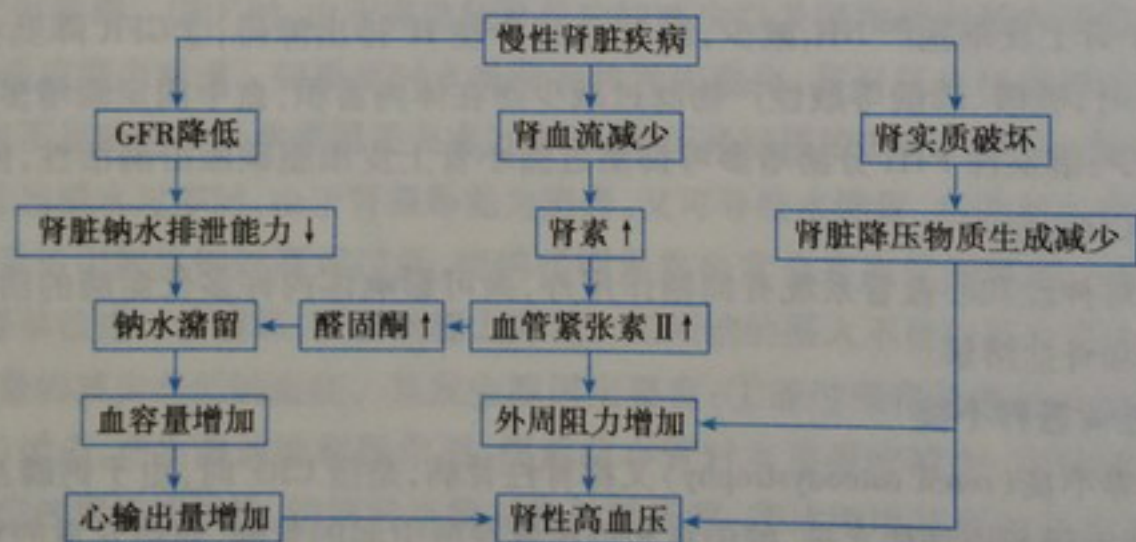


图 18-6 肾性高血压发生机制示意图

1. 钠水潴留 实验证实肾单位大量丧失及临床依靠血液透析维持生命的晚期 CRF 患者，其血压水平与钠平衡有直接关系。CRF 时肾脏对钠水的排泄能力下降，可出现钠水潴留，从而引起：①血容量增多，心脏收缩加强，心输出量增加，血压升高；②动脉系统灌注压升高，反射性地引起血管收缩，外周阻力增加；③长时间血管容量扩张可刺激血管平滑肌细胞增生，血管壁增厚，血管阻力增加。上述这些因素共同促进了肾性高血压的发展。主要由钠水潴留所致的高血压称为钠依赖性高血压（sodium-dependent hypertension）。对该类高血压患者限制钠盐摄入和应用利尿剂以加强尿钠的排出，可以收到较好的降压效果。

2. 肾素分泌增多 主要见于慢性肾小球肾炎、肾小动脉硬化症等疾病引起的 CRF，由于常伴随肾血液循环障碍，使肾相对缺血，激活肾素-血管紧张素系统，使血管紧张素 II 形成增多。血管紧张素 II 可直接引起小动脉收缩和外周阻力增加，又能促使醛固酮分泌，导致钠水潴留，并可

兴奋交感-肾上腺髓质系统,引起儿茶酚胺释放和分泌增多,故可导致血压上升。这种主要由于肾素和血管紧张素Ⅱ增多引起的高血压称为肾素依赖性高血压(renin-dependent hypertension)。对此类患者限制钠盐摄入和应用利尿剂,不能收到良好的降压效果。只有采用药物治疗(如血管紧张素转化酶抑制剂等)抑制肾素-血管紧张素系统的活性,消除血管紧张素Ⅱ对血管的作用,才有明显的降压作用。

3. 肾脏降压物质生成减少 肾单位大量破坏,肾脏产生激肽、 PGE_2 、 PGA_2 等降压物质减少,也是引起肾性高血压的原因之一。

(六) 出血倾向

CRF患者常伴有出血倾向,表现为皮下瘀斑和黏膜出血,如鼻衄、胃肠道出血等。这主要是由于体内蓄积的毒性物质(如尿素、胍类、酚类化合物等)抑制血小板的功能所致。血小板功能障碍表现为:①血小板第Ⅲ因子(磷脂,是Ⅸ、X、凝血酶原活化场所)的释放受到抑制,因而凝血酶原激活物生成减少;②血小板的黏着和聚集功能减弱,因而出血时间延长。

(七) 肾性贫血

CRF患者大多伴有贫血,且贫血程度与肾功能损害程度往往一致。肾性贫血(renal anemia)的发生机制:①促红细胞生成素生成减少,导致骨髓红细胞生成减少;②体内蓄积的毒性物质(如甲基胍)对骨髓造血功能的抑制;③毒性物质抑制血小板功能所致的出血;④毒性物质使红细胞破坏增加,引起溶血;⑤肾毒物可引起肠道对铁和叶酸等造血原料的吸收减少或利用障碍。

第四节 尿毒症

尿毒症(uremia)是指急性和慢性肾功能衰竭发展到最严重阶段,由于肾单位大量破坏,除存在水、电解质、酸碱平衡紊乱和肾脏内分泌功能失调外,还有代谢终末产物和毒性物质在体内大量潴留,从而引起一系列自体中毒症状的综合征。尿毒症是终末期肾功能衰竭(end-stage renal failure, ESRF),有学者形象地将它称作“集各系统症状于一身的综合征”。尿毒症患者需靠透析或肾移植来维持生命,其发生率逐年增多。

一、尿毒症毒素

尿毒症的发病机制非常复杂,目前认为可能是毒性物质在体内蓄积,水、电解质和酸碱平衡紊乱及某些内分泌功能障碍等多因素综合作用的结果,其中毒性物质蓄积在尿毒症的发病中起着重要作用。近年来,已从尿毒症病人血中分离出200多种代谢产物或毒性物质,其中有一些物质可引起尿毒症的症状,称之为尿毒症毒素(uremia toxin)。

1. 尿毒症毒素来源 ①正常代谢产物在体内蓄积,如尿素、胍、多胺等;②外源性毒物未经机体解毒、排泄,如铝的潴留等;③毒性物质经机体代谢又产生新的毒性物质;④正常生理活性物质浓度持续升高,如PTH等。

2. 尿毒症毒素分类 ①小分子毒素:分子量小于500,如尿素、肌酐、胍类、胺类等;②中分子毒素:分子量500~5000,多为细胞和细菌的裂解产物等;③大分子毒素:主要是血中浓度异常升高的某些激素,如PTH、生长激素等。

3. 常见的尿毒症毒素 迄今为止对尿毒症毒素的研究仍十分有限,下面介绍几种比较公认的尿毒症毒素。

(1) 甲状旁腺激素:PTH是由甲状旁腺分泌的一种内分泌激素。正常人血液中存在一定量的PTH,尿毒症时异常增高。持续增高的PTH能引起尿毒症的大部分症状和体征:①可引起肾性骨营养不良;②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,可促进钙进入软骨细胞或进入轴

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。

(2) 胍类化合物:胍类化合物是体内精氨酸的代谢产物。正常情况下精氨酸主要在肝脏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种途径转变为甲基胍和胍基琥珀酸,其产生的可能途径见图 18-7。

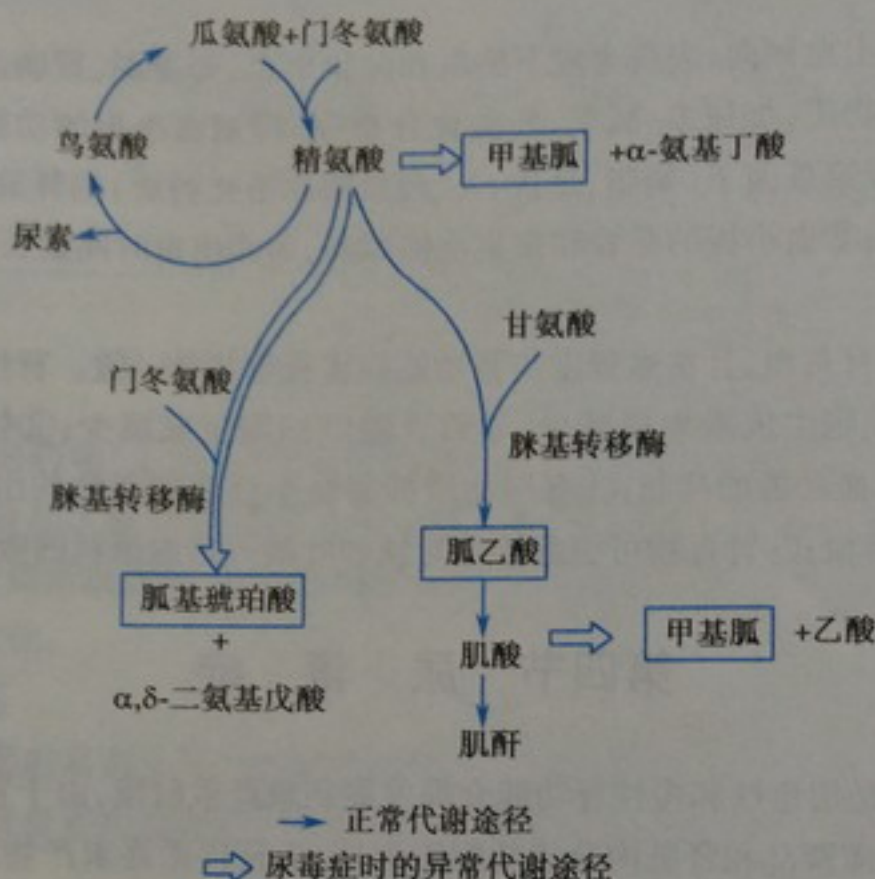


图 18-7 尿毒症时胍类化合物可能的生成途径

甲基胍(methylguanidine)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 0.08mg/L,而尿毒症时可高达 6mg/L。甲基胍可引起体重下降、呕吐、腹泻、肌肉痉挛、嗜睡、红细胞寿命缩短及溶血、心室传导阻滞等。

胍基琥珀酸(guanidinosuccinic acid)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Ⅲ因子释放,引起出血。

(3) 尿素:尿素是体内最主要的含氮代谢产物。可引起头痛、厌食、恶心、呕吐、糖耐量降低和出血倾向等。近年研究发现,尿素的毒性作用与其代谢产物—氰酸盐(cyanate)有关,后者可使蛋白质发生氨基甲酰化。例如,酶(单胺氧化酶,黄嘌呤氧化酶等)发生氨基甲酰化,酶活性明显被抑制,可使胍基琥珀酸产生增多,影响细胞功能;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。

(4) 多胺:是氨基酸代谢产物,包括精胺、精脒、尸胺和腐胺,可引起厌食、恶心、呕吐和蛋白尿,促进红细胞溶解,抑制 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶活性,增加微血管壁通透性,促进肺水肿和脑水肿的发生。

(5) 中分子量物质(middle molecular substance, MMS):其化学结构不明,推测为多肽类物质。在体外对成纤维细胞增生、白细胞吞噬作用、淋巴细胞增生及细胞对葡萄糖利用等有抑制作用。

此外,肌酐、尿酸、酚类、晚期糖基化终末产物、 β_2 -微球蛋白等,对机体也有一定毒性作用。尿毒症是一个很复杂的临床综合征,很难将其归因于某种单一的毒素,往往是多因素综合作用

的结果。

二、尿毒症的功能代谢变化

尿毒症期,除上述水电解质、酸碱平衡紊乱、贫血、出血倾向、高血压等进一步加重外,可出现各器官系统功能及代谢障碍所引起的临床表现。

1. 神经系统 有资料报道,尿毒症患者出现神经系统症状者可高达86%,其主要表现为中枢神经系统功能障碍和周围神经病变两种形式。

(1) 中枢神经系统功能障碍:表现为不安,思维不集中,记忆力减退,失眠等,严重者嗜睡甚至惊厥、昏迷,称之为尿毒症性脑病(uremic encephalopathy)。其发生机制尚不清楚,可能是血中尿毒症毒素的蓄积,脑循环与脑代谢障碍,水、电解质平衡失调和代谢性酸中毒等因素共同作用的结果。

(2) 周围神经病变:尿毒症时周围神经病变较为常见,男性多见,经神经活检占有75%。其表现为足部发麻,腱反射减弱或消失,甚至远侧肌肉麻痹等。病理形态变化为神经脱髓鞘和轴索变化。其原因是患者血中胍基琥珀酸或PTH增多,抑制神经中的转酮醇酶,故髓鞘发生病变而表现外周神经症状。

2. 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。早期表现厌食,以后出现恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜溃疡,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,刺激胃肠黏膜产生炎症甚至溃疡有关。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,促使溃疡发生。

3. 心血管系统 主要表现为充血性心力衰竭和心律失常,晚期可出现尿毒症心包炎。心血管功能障碍是由于肾性高血压、酸中毒、高钾血症、钠水潴留、贫血以及毒性物质等作用的结果。尿毒症心包炎多为纤维性心包炎(尿素、尿酸渗出所致),患者有心前区疼痛,体检时可闻及心包摩擦音。

4. 呼吸系统 尿毒症时伴有的酸中毒可引起呼吸加深加快,严重时可能出现酸中毒固有的深大呼吸(kussmaul呼吸)甚至潮氏呼吸。由于尿素经唾液酶分解生成氨,故呼出气可有氨味。肺部并发症包括肺水肿、纤维素性胸膜炎或肺钙化等病变。肺水肿的发生与心力衰竭、毒性物质使肺毛细血管通透性增高、低蛋白血症、钠水潴留等有关;纤维素性胸膜炎是尿素刺激引起的炎症;肺钙化是磷酸钙在肺组织内沉积所致。

5. 免疫系统 尿毒症患者极易发生感染,并常以感染为其主要死因之一。这可能是患者免疫功能低下之故。其主要表现为细胞免疫反应受到明显抑制,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存活期延长,迟发性变态反应降低,淋巴转化试验反应减弱。所以出现细胞免疫功能异常,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。

6. 皮肤变化 患者常出现皮肤瘙痒、干燥、脱屑和色素沉着等,其中瘙痒可能与毒性物质刺激皮肤感觉神经末梢及继发性甲状旁腺功能亢进所致皮肤钙沉积有关。尿素随汗液排出,在汗腺开口处形成的细小白色结晶,称为尿素霜(urea cream)。

7. 物质代谢紊乱

(1) 糖代谢紊乱:约半数病例伴有葡萄糖耐量降低,其机制与尿素、肌酐和中分子量毒物的如下作用有关:①使胰岛素分泌减少;②使生长激素(可拮抗胰岛素)分泌增多;③胰岛素与靶细胞受体结合障碍;④肝糖原合成酶活性降低。

(2) 蛋白质代谢紊乱:患者常出现消瘦、恶病质、低蛋白血症等负氮平衡的体征,其发生机制:①患者摄入蛋白质减少或因厌食、恶心、呕吐、腹泻使蛋白质吸收减少;②毒性物质(如甲基胍)使组织蛋白分解加强;③随尿丢失一定量蛋白质;④因出血使蛋白丢失;⑤合并感染可导致

蛋白分解增强。

(3) 脂肪代谢紊乱:患者血中甘油三酯含量增高,出现高脂血症。这是由于胰岛素拮抗物使肝脏合成甘油三酯增加,周围组织脂蛋白酶活性降低而清除甘油三酯减少所致。

三、慢性肾功能衰竭和尿毒症防治的 病理生理基础

(一) 治疗原发病

积极治疗原发病,可防止肾实质的继续破坏,从而改善肾功能。

(二) 消除加重肾损伤的因素

控制感染、高血压、心力衰竭等,避免使用血管收缩药物与肾毒性药物,及时纠正水、电解质和酸碱平衡紊乱,以延缓疾病进展。

(三) 饮食控制与营养疗法

饮食控制与营养疗法是非透析治疗最基本、有效的措施。其关键是蛋白质摄入量及成分的控制,要求采取优质低蛋白高热量饮食,保证足够的能量供给,减少蛋白质分解。其他方面还包括磷、嘌呤及脂质摄入的控制。

(四) 透析疗法

1. 血液透析疗法(人工肾) 是根据膜平衡原理,将尿毒症患者血液与含一定化学成分的透析液同时引入透析器内,在透析膜两侧流过,两侧可透过半透膜的分子依浓度梯度进行跨膜移动,达到动态平衡。从而使尿毒症患者体内蓄积的毒素得到清除;而人体所需的某些物质也可从透析液得到补充。

2. 腹膜透析 其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,并定时更新透析液,便可达到透析的目的。

(五) 肾移植

肾移植是目前治疗尿毒症最根本的方法。但目前仍存在供肾来源困难、移植肾被排斥及移植受者感染等问题。随着移植技术不断提高,更有效免疫抑制剂的应用以及异种器官移植研究的进展,将会对肾移植工作起到很大的推进作用。

(李跃华)

思考题

1. 肾前性、肾性及肾后性急性肾功能衰竭发生的原因和机制有何区别?如何鉴别功能性急性肾功能衰竭与器质性急性肾功能衰竭?
2. 肾血管收缩在急性肾功能衰竭患者少尿发生中的作用如何?简述其机制。
3. 慢性肾功能衰竭病程进行性加重的原因和机制是什么?临床上有何指标可以较为精确的估测 GFR?请阐述主要采用该指标作为慢性肾功能衰竭严重程度评估重要参数的合理性。
4. 慢性肾功能衰竭患者为什么容易发生骨折?阐述其发生机制。
5. 简述对慢性肾功能衰竭和尿毒症患者进行饮食控制的目的。

参考文献

1. 金惠铭,王建枝.病理生理学.北京:人民卫生出版社,2008:248-265.

第十九章 脑功能不全

脑主要由神经元(neuron)和神经胶质细胞(neuroglial cell)构成。神经元具有接受、整合和传递信息的功能,是神经系统的基本结构和功能单位,整个神经系统的活动是由一系列神经元的活动来实现的。神经胶质细胞是神经系统的重要组成部分,对神经元有支持、营养、绝缘、保护和修复等作用,并参与血脑屏障的构成。近年研究表明,胶质细胞可参与很多的生理和病理过程。脑在保持机体内部各器官系统、机体与外部环境的协调中处于主导地位。它既可以直接或间接地调节体内各器官、组织和细胞的活动,使之互相联系成为统一的整体;又可以通过对各种生理过程的调节,使机体随时适应外界环境的变化,从而保持机体内环境的稳定。人类的长期生产劳动和社会生活,促进了大脑的高度发展,不仅产生了更高级的感觉和运动中枢,而且大脑还成为语言文字、学习记忆、思维意识、认知情感等精神活动的物质基础。

脑功能不全可由脑本身的损伤引起,也可由脑以外的器官组织功能不全所引起。引起脑功能不全的常见原因有以下几个方面:①脑血管性疾病:主要分为缺血性和出血性脑血管疾病。缺血性脑血管疾病(ischemic cerebrovascular disease)是指因各种原因使颅内动脉血流量减少或阻断,脑组织因缺血坏死而产生的疾病,占全部脑血管疾病的70%左右,主要包括脑梗死(cerebral infarction)和短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack)等。出血性脑血管疾病(hemorrhagic cerebrovascular disease)是指高血压、颅内动脉瘤、血管畸形等脑血管破裂出血所引起的疾病,包括脑出血(cerebral hemorrhage)和蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage)等。②感染性疾病:按病因分为细菌、病毒、立克次体、螺旋体、真菌和寄生虫等引起的疾病。③神经退行性疾病:是一组由于慢性进行性中枢神经组织退行性变性而导致的疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer disease)和帕金森病(Parkinson disease)。④创伤:颅脑创伤多见于男性青壮年,主要导致脑实质损伤和脑膜损伤。脑实质损伤包括脑挫伤、脑撕裂、脑震荡和弥漫性轴突损伤。脑膜损伤主要引起硬脑膜外出血和硬脑膜下出血。⑤肿瘤:包括原发性颅内肿瘤和转移性肿瘤。颅内肿瘤可出现因肿瘤压迫或破坏周围组织引起的局部神经症状,如瘫痪等;也可出现因颅内占位病变引起的颅内高压等症状。⑥遗传性疾病:有单基因遗传病(如亨廷顿病)、多基因遗传病(如癫痫)、线粒体遗传病(如线粒体脑肌病)和染色体病(如先天愚型)。⑦代谢性疾病:是全身性疾病在脑部的表现,如糖尿病、尿毒症、肺性脑病和肝性脑病等。⑧中毒:如金属、有机物、细菌毒素和动物毒素中毒等导致的神经损害。⑨先天性疾病:如小脑扁桃体下疝畸形、脊柱裂和脑性瘫痪等。⑩脱髓鞘性疾病(demyelinating disease):主要有急性播散性脑脊髓炎和多发性硬化等。

由于脑结构和功能的复杂性,脑功能不全时,一方面表现为脑对机体各器官系统功能活动的调节和感觉、运动异常,另一方面表现为语言文字、学习记忆、思维意识、认知情感等脑高级功能的异常。此外,在很多疾病的过程中,神经系统的调节功能也不断发生变化,从而产生复杂的临床表现。脑功能不全有以下特点:①病因的多样性(见上述)。②病情的复杂性:相同的疾病,病程缓急或部位不同常引起不同的后果。如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障碍。③症状的多样性:相同的病变发生在不同的部位,可出现不同的症状。如脑梗死发生在小脑可导致小脑性共济失调,而发生在脑干可引起呼吸和心血管运动中枢的损伤。④体征的繁杂性:并非所有定位体征均指示存在相应的病灶,如结核性脑膜炎引起颅内压显著增高时所出现一侧或两侧展神经麻痹,通常是颅内压增高引起的假性定位体征。⑤疾病的难治性:神经系统的结构和功能极其复杂,并且神经元的再生能力很弱,一旦受损往往很难完全

恢复。

本章重点介绍认知障碍和意识障碍,以期对脑功能不全有一个初步认识。

第一节 认知障碍

认知(cognition)是机体认识和获取知识的智能加工过程,是脑的高级功能,涉及学习、记忆、语言、思维、精神、情感、时间空间定向能力等一系列心理和社会行为。认知障碍又称认知缺陷,指与上述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、失用或失认等病理改变的过程。认知的基础是大脑皮质的正常功能,任何引起大脑皮质结构和功能异常的因素均可导致认知障碍。由于大脑的功能复杂,且认知障碍的不同类型互相影响,即某一方面的认知问题可以引起另一方面或多方面的认知异常。因此,认知障碍是脑疾病诊断和治疗中最困难的问题之一,而学习记忆功能障碍是认知障碍最重要的表现形式。近年来,血管性认知障碍日益受到关注,64%的中风患者有不同程度的认知障碍,并且社会老龄化和脑血管疾病的高发使血管性认知障碍的发病率逐年增加。同时,人类平均寿命的增加带来了老年人口的剧增,使阿尔茨海默病导致的认知障碍的发生率明显增加。阿尔茨海默病是一种以进行性痴呆(记忆减退、认知障碍以及人格改变)为临床特征,以大脑皮质和海马区域出现老年斑(senile plaque)、神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle)为病理特征的神经退行性疾病。

一、认知障碍的临床表现

认知障碍的临床表现多种多样,这些表现可单独存在,但大多同时存在。

(一) 学习、记忆障碍和痴呆

学习(learning)是机体不断接受环境变化而获得新的行为习惯或经验的过程,即获得外界信息的神经过程。记忆(memory)是机体将获得的行为习惯或经验贮存一定时期的能力,即信息获得、贮存与巩固、再现和读出的神经过程。记忆障碍有多种不同的分类方法,如根据保持时间长短分为的瞬时记忆、短期记忆和长期记忆障碍;根据内容分为形象记忆、动作记忆、情感记忆和抽象记忆障碍;根据遗忘方向分为顺行性遗忘症和逆行性遗忘症;根据特征分为记忆增强、记忆减退、遗忘、错构、虚构和似曾相识症等。

痴呆(dementia)是一种获得性、持续性智能损害综合征,具有以下至少三项精神活动障碍:语言、记忆、视空间能力、情感、人格和其他认知功能(如计算力和抽象判断力)障碍。早期痴呆症状轻微,进展缓慢;主要表现为近期记忆障碍,注意力不集中,兴趣和积极性减退,学习知识和掌握新技能的能力下降,可有多疑和固执等。中期痴呆智能减退与人格变化已相当显著,有明显的认知功能障碍,主要表现为近事遗忘严重,远事遗忘也常受影响,可出现定向力、计算力和理解判断力障碍,患者生活自理能力降低,情绪不稳定、注意力涣散、行为异常,有的可出现幻觉和妄想等。晚期痴呆主要表现为严重的记忆障碍和计算力障碍,日夜节律紊乱、失语、失认,日常生活不能自理,大小便失禁等。由于引起痴呆的原因不同,其临床病程也不尽相同,最后痴呆患者常常死于并发症,如感染和内脏功能衰竭等。

(二) 失语

失语(aphasia)是指后天获得性的、由于脑损害所致的语言理解和表达能力障碍。患者在意识清晰、无精神障碍及严重智能障碍的前提下,无视觉及听觉缺损,亦无口、咽、喉等发音器官肌肉瘫痪及共济运动障碍,却听不懂别人及自己的讲话,说不出要表达的意思,不理解亦写不出病前会读、会写的字句等。失语有运动性失语、感觉性失语和混合性失语等。例如,运动性失语以口语表达障碍为突出特点,呈非流利型口语,表现为语量少、讲话费力、找词困难、发音和语调障

碍等,复述、命名、阅读及书写均有不同程度受损。

(三) 失用

失用(apraxia)是指脑部疾病时,患者在无任何运动或感觉障碍,也无意识及智能障碍的情况下,不能在全身动作的配合下,正确地使用一部分肢体功能去完成那些本来已经形成习惯的动作。患者神志清楚,对所要求完成的动作能充分理解,却不能执行,不能完成病前早已掌握的有目的性的技巧动作,如不能按要求做伸舌、洗脸和划火柴等简单动作,但病人在不经意的情况下却能自发地做这些动作。失用有观念性失用、观念运动性失用、运动性失用、结构性失用和穿衣失用等。例如,观念运动性失用是指运动意念与运动的实施之间的联系断开,运动的意念不能传输到指挥身体进行运动的脑区,患者能正确口述动作,但执行困难,常感到手不听使唤。

(四) 失认

失认(agnosia)是指脑损害时,患者在无视觉、听觉、触觉、智能及意识障碍的情况下,不能通过某一种感觉辨认以往熟悉的物体,但能通过其他感觉通道进行认识。失认有触觉性失认、视觉性失认、听觉性失认和身体体位失认。例如,触觉性失认患者触觉、温度觉、本体感觉等基本感觉均存在,但闭目后不能凭触觉辨别物品;听觉性失认患者能听到各种声音,但闭目后不能识别熟悉的声音,如钟声、动物叫声等。

(五) 其他精神、神经活动的改变

患者常表现出语多唠叨、情绪多变、焦虑、抑郁、激动、欣快等方面的异常改变。

(六) 不同脑区损害产生的认知障碍的特点

认知的结构基础是大脑皮质,其有严密的形态结构和功能定位。大脑皮质各功能区由主区(primary area)和辅助区(association area)组成,对事物的观察、分析与判断以及对躯体运动的协调均由主区控制,但主区完成这些功能依赖辅助区对行为和智能进行高级整合。根据大脑皮质的不同形态特征和功能,可将其分为若干区,如 Brodmann 将大脑皮质分为 52 个功能区。不同功能区负责不同的功能,损伤后出现相应的认知障碍。如额叶皮质区负责自主运动、书写、创造性思维、判断、社会责任感等复杂的智力活动,并且主要参与情节记忆相关信息的采集、编码、检索和回忆。额叶受损通常导致长时程情节记忆受损。因额叶受损将使信息难以存入和取出,信息可因“不正确的归档”而被曲解,导致背景或顺序不准确,从而出现情节记忆扭曲和形成错误的记忆。此外,额叶皮质 6 区损伤导致失写症,9 区和 12 区损伤导致额叶性痴呆,44 区和 45 区损伤导致运动性失语症。颞叶的主要功能是处理听觉信息,其 41 区和 42 区感受声音,而听觉辅助皮质 22 区帮助对声音的理解。颞叶损伤导致新记忆形成障碍,表现为最新学的最容易遗忘,而远期记忆则被保留。颞叶的海马和蓝斑结构参与记忆加工,损伤后分别引起空间或情感记忆障碍。杏仁核在情感记忆的形成和贮存方面起重要作用,杏仁核损伤通常导致情感记忆障碍。枕叶含有初级视皮质,17 区感知和接受视觉刺激,该区损伤引起视野缺陷,视觉联合皮质 18 区和 19 区包绕视皮质,整合视觉信息和内容,该区损伤导致不能识别物体。顶叶皮质的主要功能是对感觉信息的高级加工和整合。顶叶皮质 1 区至 3 区的损伤导致对侧感觉障碍,39 区的损伤导致感觉性失读症,40 区的损伤引起触觉缺失等。优势侧顶叶损伤通常导致单侧或双侧身体失认和空间定位障碍(图 19-1)。

二、认知障碍的原因

认知功能是脑的高级功能,其结构基础是大脑皮质,任何直接或间接导致大脑皮质结构或功能损伤的因素均可引起认知障碍,特别是学习记忆障碍。

(一) 颅脑外伤

认知障碍尤其是学习记忆障碍,是颅脑外伤后常见的问题,影响患者躯体、行为和情绪等诸多方面的康复,对患者的远期影响甚至超过躯体障碍。颅脑外伤包括脑挫裂伤及颅内血肿等,

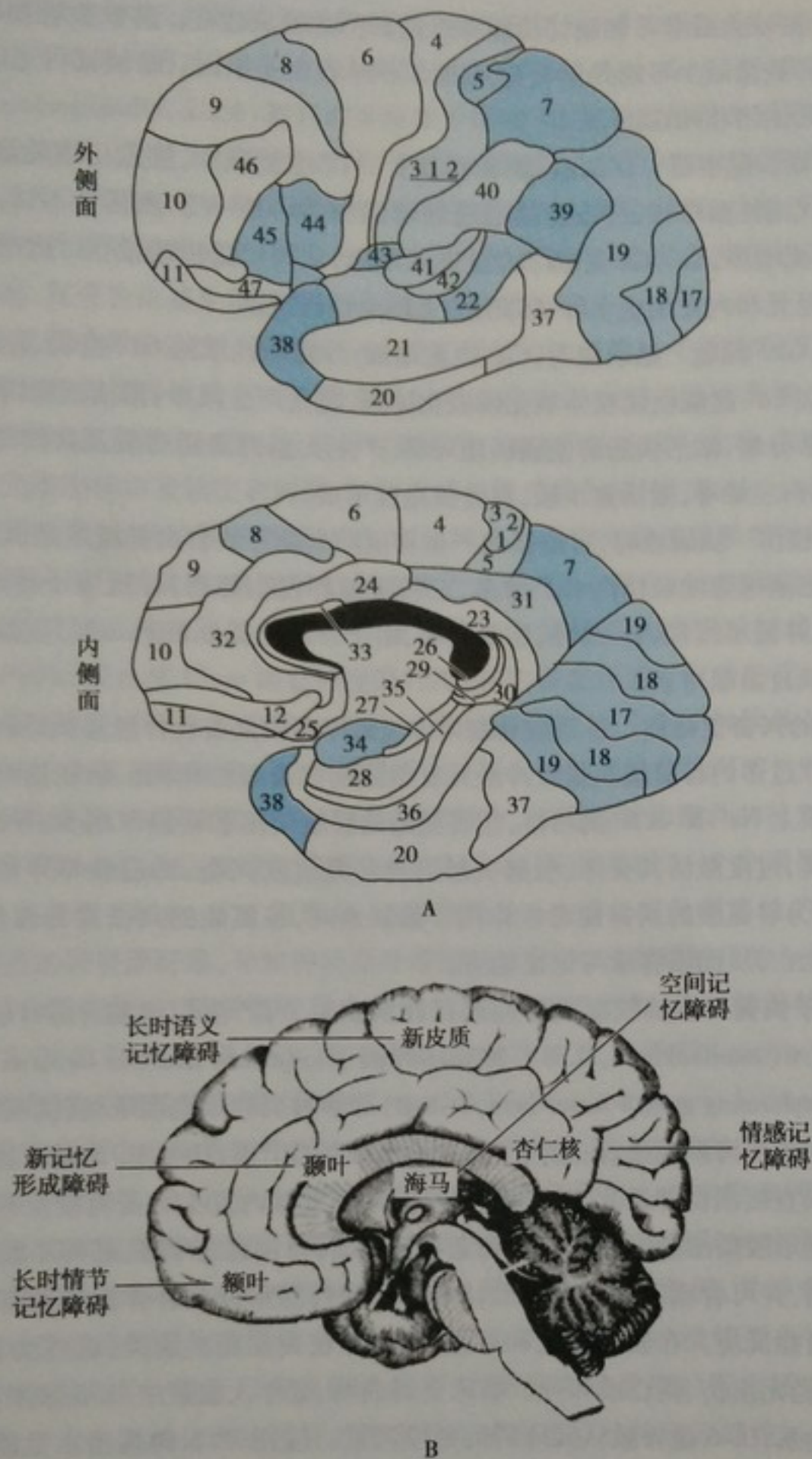


图 19-1 大脑皮质 Brodmann 分区和不同脑区损伤产生的认知障碍特点
A. 大脑皮质 Brodmann 分区。Brodmann 根据大脑皮质的不同形态特征和功能,将大脑皮质分为 52 个功能区。B. 不同脑区损伤产生的认知障碍特点不同。如额叶损伤导致长时情节记忆障碍;颞叶损伤导致新记忆形成障碍;新皮质损伤导致长时语义记忆障碍;海马损伤导致空间记忆障碍;杏仁核损伤导致情感记忆障碍

都可造成脑组织的损害和脑结构的改变,导致学习记忆障碍。颅脑外伤对学习记忆和智力有不同程度的影响,轻者可有失眠和健忘,中度者可出现暂时失去知觉和近事遗忘,重度者可导致学习记忆严重障碍。不同部位颅脑外伤患者可表现出不同的认知障碍特点,如左侧半球损伤患者在定向和思维障碍上明显重于右侧,双侧大脑半球或弥漫性脑损伤患者认知障碍更为明显。

(二) 脑缺血性损伤

随着人口老龄化和脑血管病发病率的增高,缺血性脑血管病已成为严重危害人类健康的常

见病和多发病,脑缺血后学习和记忆功能障碍是其严重的后遗症。脑缺血性损伤后大脑皮质神经元功能障碍和数量减少可能是学习记忆能力下降的主要原因。脑缺血可通过以下环节引起大脑皮质神经元损伤和死亡。

1. 能量耗竭和酸中毒 在缺血、缺氧状态下,ATP生成减少,细胞出现能量耗竭;同时无氧酵解增强引起代谢性酸中毒,使细胞膜通透性增强和 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性下降。这些变化可导致细胞内 K^+ 外流增多, Na^+ 、 Cl^- 及 Ca^{2+} 大量进入细胞,从而引起细胞损伤。此外,缺血区乳酸堆积还可引起神经元和内皮细胞水肿、坏死,加重缺血性损害。

2. 细胞内 Ca^{2+} 超载 脑缺血时, Ca^{2+} 内流增加,导致神经细胞 Ca^{2+} 超载,通过一系列机制导致细胞死亡。如 Ca^{2+} 超载使线粒体氧化磷酸化障碍,能量产生减少;激活细胞内 Ca^{2+} 依赖性酶导致细胞成分异常分解;激活磷脂酶使膜磷脂降解,产生大量游离脂肪酸及其代谢产物,如花生四烯酸、血栓素和白三烯等,激活血小板,促进微血栓形成。

3. 自由基损伤 脑缺血时,自由基的产生和清除失衡导致自由基增多是引起脑损伤的重要原因。如缺血区脑细胞线粒体内 Ca^{2+} 增多,三羧酸循环发生障碍,导致电子传递异常从而促进氧自由基生成,并漏出线粒体。另外,脑缺血时,由于一氧化氮(nitric oxide)生成增多,可导致过氧亚硝基等氮氧自由基增多。

4. 谷氨酸的兴奋性毒性 谷氨酸是脑内含量最丰富的兴奋性神经递质,可调节学习记忆功能。但突触间隙过多的谷氨酸积聚对神经元有很强的兴奋毒性作用。脑缺血时,由于能量代谢障碍抑制细胞膜上 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性,使谷氨酸的释放增多和再摄取减少,导致突触间隙谷氨酸浓度异常升高,过度激活其受体,引起突触后神经元过度兴奋、钙超载等异常变化,并最终死亡,这一过程称为谷氨酸的兴奋性毒性作用。脑缺血时,谷氨酸的兴奋性毒性作用可导致大量神经元损伤和死亡,从而损害学习记忆能力。

5. 炎症因子失衡 在脑缺血或神经退行性疾病时,可产生白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)等多种炎症细胞因子,直接或间接地造成神经元损伤。如在阿尔茨海默病患者,脑内活化的小胶质细胞产生IL-1、IL-6等大量炎症因子,诱发脑内炎症反应或直接损伤神经元,并产生补体成分,导致脑内发生自身免疫反应,加重神经元的损伤。活化的星形胶质细胞则成簇分布在老年斑周围,并包裹老年斑,妨碍小胶质细胞对A β -淀粉肽的吞噬作用,并可合成多种炎症物质,如IL-1、前列腺素以及补体受体和补体成分,导致脑内发生免疫和炎症反应。在胶质细胞和神经元内,存在炎症相关酶类,这些酶被激活后可导致炎症反应,使神经元损伤、凋亡或坏死。临床资料表明,老年人血浆中IL-6水平升高和认知功能损害有密切的关系,IL-6是导致认知障碍的危险因素。应用IL-6转基因小鼠研究发现,IL-6在导致学习记忆功能障碍方面发挥重要作用。

(三) 脑组织中蛋白质异常聚集

脑组织中异常蛋白质聚集可能与神经细胞的退行性变性有关。蛋白质异常聚集包括基因变异引起的蛋白异常聚集以及蛋白质的异常修饰等。

1. 基因变异后的蛋白异常聚集 最常见的是阿尔茨海默病时受损脑区的A β -淀粉肽(A β -amyloid peptides)的异常聚集。阿尔茨海默病时,受损脑区可见明显的老年斑,这些老年斑的中心部分是淀粉样物质沉淀,其主要成分是A β -淀粉肽。A β -淀粉肽由A β -淀粉肽前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)降解而成。一些基因的异常可促进A β -淀粉肽的异常生成和沉积,如APP基因、早老蛋白-1(presenilin-1, PS-1)基因和早老蛋白-2(presenilin-2, PS-2)基因的异常等。APP基因突变可改变APP的结构和酶切割位点,使A β -淀粉肽生成增多。PS-1基因突变可导致A β -淀粉肽产生过多,并引起tau蛋白等细胞骨架蛋白之间的相互作用异常,从而破坏离子通道的结构,影响细胞内外离子交换。PS-2基因突变可影响APP的水解过程,使聚集性A β -

淀粉肽增多,沉积形成老年斑,并增强 A β -淀粉肽的毒性作用,如增加细胞内钙和氧自由基以及促进线粒体膜电位下降等。另外,一些基因如载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 等位基因和 α -2 巨球蛋白 (α -2 macroglobulin, α -2M) 基因的异常则可影响 A β -淀粉肽的代谢和清除,促进 A β -淀粉肽在突触等部位沉积。大量 A β -淀粉肽的异常聚集和沉积可导致神经元损伤和死亡,从而引起学习记忆障碍。A β -淀粉肽对神经元的毒性作用主要表现在两个方面,一是放大各种伤害性刺激如低血糖、兴奋性氨基酸的毒性作用、自由基等的损伤效应等;二是直接的细胞毒性,如破坏细胞内 Ca²⁺ 稳态、促进自由基生成、使 tau 蛋白过度磷酸化等。

2. 蛋白质合成后的异常修饰 蛋白质合成后正常的加工修饰赋予蛋白质不同的结构和功能,是蛋白质结构和功能多样性的基础。蛋白质的异常修饰可导致其结构异常、功能降低或丧失。例如,阿尔茨海默病患者 tau 蛋白可被异常磷酸化、糖基化和泛素化修饰,被异常修饰的 tau 蛋白沉积在神经元细胞体以及轴突和树突内,形成神经原纤维包涵体 (filamentous inclusions),从而使细胞骨架受到损害,干扰细胞的轴浆转运,影响神经末梢和突触传递系统的结构和功能,导致突触丧失及神经元退行性病变,最终可使细胞死亡。脑内 tau 蛋白的过度磷酸化是导致神经原纤维缠结的主要机制。神经原纤维缠结包涵体的基本结构是双螺旋状神经原纤维 (paired helical filaments, PHFs) 或长度 15nm 的直神经原纤维,其主要成分是过度磷酸化的不溶性 tau 蛋白。Tau 蛋白是人脑中正常存在的磷蛋白,位于轴索和胞体中,至少有 6 种异构体,分子量 50 ~ 65kD,含有 352 ~ 441 个氨基酸残基。正常情况下,tau 蛋白呈低磷酸化的可溶性状态,每分子 tau 蛋白含有 2 ~ 3 个磷酸基,多与细胞内的微管蛋白相结合,有促进微管聚合和稳定的作用。阿尔茨海默病患者脑中的 tau 蛋白呈现过度磷酸化,每分子 tau 蛋白含有 5 ~ 9 个磷酸基团。过度磷酸化的 tau 蛋白,从微管上解离、并互相聚集,由可溶性的 tau 蛋白变为不溶性的 tau 蛋白,进而形成双螺旋状或直的神经原纤维,导致神经原纤维缠结。此外,过度磷酸化的 tau 蛋白可与正常 tau 蛋白竞争性结合微管蛋白,阻断微管蛋白的组装,抑制微管聚集,使微管解体及细胞骨架破坏,导致突触丧失及神经元退行性改变。脯氨酸指导的蛋白激酶 (proline-directed protein kinases, PDPK) 和非脯氨酸指导的蛋白激酶 (non proline-directed protein kinases, non-PDPK) 在 tau 蛋白过度磷酸化过程中发挥重要作用。在阿尔茨海默病患者已发现的 21 个 tau 蛋白异常磷酸化位点中,有 10 个 PDPK 和 11 个 non-PDPK 位点。糖基化是指在特定糖基转移酶的作用下,将糖基以共价键形式连接到蛋白质分子形成糖蛋白的过程。阿尔茨海默病时异常磷酸化的 tau 蛋白常常被异常糖基化修饰,从而使神经元中神经原纤维缠结更加稳固,并导致细胞膜脂成分和膜流动性异常。泛素是与蛋白质降解有关的一种小分子蛋白质,在微管蛋白被蛋白酶降解的过程中,泛素可与靶蛋白共价结合以传递降解信息,去除异常或受损的蛋白质。阿尔茨海默病时脑中 tau 蛋白由于过度磷酸化而从微管上解离并生成双螺旋状神经原纤维-tau 蛋白。双螺旋状神经原纤维-tau 蛋白在神经元胞体和轴索中重新分布并裂解成较小的片段,再和泛素结合形成不溶性的双螺旋状神经原纤维。

组蛋白是指细胞核中与 DNA 结合的碱性蛋白质的总称。组蛋白的翻译后修饰包括甲基化和去甲基化、乙酰化、泛素化和磷酸化等。其中,甲基化和去甲基化可通过改变染色体的结构调控基因的表达。研究表明,组蛋白过度去甲基化与小鼠记忆功能障碍有关,而抑制去甲基化酶的活性则可改善小鼠的学习记忆能力。

(四) 环境因素和慢性全身性疾病

环境因素和慢性全身性疾病可对脑产生损害。环境因素包括毒品、药物、酒精或重金属中毒等。资料显示,铝能损害神经系统的多种功能,特别是学习和记忆功能。对从事铝熔铸和焊接作业工人的研究发现,随着铝负荷的增加,工人的学习记忆能力逐渐降低。动物实验结果也显示,铝对学习记忆功能有抑制作用。慢性全身性疾病如高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、心肺衰竭、慢性肝性脑病、慢性尿毒症性脑病、贫血、慢性电解质紊乱等病理过程中均可出现认

知异常。此外,整体功能水平降低,例如老年人听力下降使其与外界环境的接触以及对外界刺激的加工减少,也可降低老年人对外界环境的认知。

(五) 脑老化

认知功能一般随年龄增高(约60岁以后)而下降。如帕金森病患者黑质多巴胺能神经元、纹状体多巴胺递质含量自30岁以后随年龄增长而逐年减少。老年人脑血液供应减少,合成和分解代谢以及对毒素的清除能力降低,均可造成脑神经细胞死亡,从而导致认知功能降低。

(六) 精神、心理活动异常

轻松、愉快和多彩的生活环境可促进实验动物大脑皮质的增长,使脑重量增加。相反,不良的心理、社会因素可成为认知障碍的诱因,如对精神活动失调患者的脑成像研究发现,社会心理功能减退患者有关脑区的皮质萎缩。

(七) 其他因素的影响

研究表明,受教育程度低、社会地位低下和经济生活状况差等与认知功能减退和痴呆的发生有一定关系。其中受教育程度是这些因素中最明确的影响认知功能的因素。另外,女性认知功能损害的发生率高于男性,这种差异可能与女性受教育程度较低、慢性病患者率较高和雌激素水平变化等有关。

三、学习记忆障碍的发生机制

学习记忆是认知的基础,学习记忆障碍是认知障碍最重要的表现形式,故此处主要阐述学习记忆障碍的发病机制。学习记忆障碍是一个非常复杂的过程,其机制尚不完全清楚,可能与以下因素有关。

(一) 神经调节分子及其受体异常

1. 神经递质及其受体异常 神经元之间的信息传递主要是通过神经递质及其相应的受体完成的。神经递质或受体的异常均可导致不同类型和程度的认知障碍,如乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸等递质和受体的异常在多种原因引起的学习记忆障碍中发挥作用。

乙酰胆碱是与学习记忆和认知功能最密切的神经递质之一。乙酰胆碱在胆碱乙酰转移酶催化下合成,贮存于胆碱能神经纤维末梢的突触小泡内,在动作电位触发下通过胞吐方式释放至突触间隙。动物实验发现,胆碱乙酰转移酶在脑内的含量与动物学习记忆能力呈正相关;反复脑出血和脑缺血大鼠的海马、纹状体、丘脑和颞叶皮质等脑区胆碱乙酰转移酶和乙酰胆碱含量均显著下降,同时出现空间学习记忆障碍。临床资料表明,脑震荡患者出现学习记忆障碍的同时,基底前脑胆碱能神经元明显减少;阿尔茨海默病患者大脑皮质和海马中,胆碱乙酰转移酶与同年龄正常对照组相比减少50%~90%,胆碱能神经元和乙酰胆碱含量也显著降低;血管性痴呆患者脑脊液中乙酰胆碱含量的下降程度与血管性痴呆的评分呈显著正相关。这些资料表明,受损脑区乙酰胆碱含量降低是这些患者学习记忆障碍的重要机制之一。

多巴胺是中枢神经系统中重要的儿茶酚胺类神经递质,通过相应的膜受体发挥作用,在突触可塑性、行为学习以及学习相关的即刻早期基因的表达中发挥作用。研究发现,损害多巴胺系统可造成学习记忆功能障碍;脑内多巴胺含量显著降低可导致动物智能减退;敲除多巴胺 D_{1A} 受体基因的小鼠空间学习出现障碍。临床资料表明,健康志愿者口服多巴胺 D_2 -受体激动剂溴隐亭,可提高空间学习记忆能力;而口服多巴胺 D_2 -受体拮抗剂,则可导致空间识别能力损害。铅可通过影响突触前多巴胺的合成和释放、降低突触小泡中多巴胺的储存量和释放量,从而导致学习记忆功能障碍。

去甲肾上腺素是去甲肾上腺素能神经末梢释放的主要递质,也可由肾上腺髓质少量分泌。过多的去甲肾上腺素释放可损害学习记忆功能。资料显示,在应激状态下产生大量去甲肾上腺素,可能是长期处于应激状态的个体更易出现学习记忆障碍的机制之一。 γ -氨基丁酸是中枢神

经系统中重要的抑制性神经递质,过度释放可损害学习记忆功能,如抑制长时程增强的产生等。

2. 神经肽异常 神经肽是生物体内的一类生物活性多肽,广泛分布于脑内,具有神经递质的典型特征,其中精氨酸加压素、生长抑素、神经肽 Y、P 物质等神经肽参与学习记忆过程。

精氨酸加压素又名血管加压素、抗利尿激素。精氨酸加压素主要影响记忆的巩固和回忆过程,并能使机体理智地加工信息等,有增强记忆、减少遗忘的作用。研究表明,在脑缺血后出现学习记忆障碍大鼠的不同脑区,如海马、纹状体、颞叶和丘脑等,精氨酸加压素水平显著降低。精氨酸加压素受体的密度在海马最高,所以海马内精氨酸加压素含量降低在学习记忆障碍的发生上起重要作用。目前亦有关于精氨酸加压素改善痴呆患者症状和增强记忆力的报道。

生长抑素参与学习和记忆过程,其含量在大脑皮质、海马、基底节和丘脑下部最高。脑缺血可使生长抑素免疫反应阳性的细胞体及其投射纤维出现损伤,同时使生长抑素含量下降,并且其下降程度与学习记忆障碍程度密切相关。

神经肽 Y 是中枢神经系统中含量最丰富的多肽之一,能促进记忆的巩固和再现。神经肽 Y 主要通过其受体发挥作用,在海马中主要存在 Y1、Y2 和 Y5 受体,其中以 Y2 受体表达最丰富。在有学习记忆损害的疾病中,神经肽 Y 免疫阳性神经元含量明显下降;给予神经肽 Y 可改善由乙酰胆碱拮抗剂东莨菪碱或蛋白质合成抑制剂茴香毒素所致的遗忘症;在海马内注射神经肽 Y 抗体或 Y2 受体反义寡核苷酸,可产生遗忘现象。这些结果均表明神经肽 Y 系统的异常参与学习记忆障碍的发生。

P 物质是脑内重要的生物活性肽,近来发现 P 物质和学习记忆功能有关。如帕金森病患者脑苍白球和黑质中 P 物质水平下降;封闭大鼠纹状体边缘区内的 P 物质受体后,学习记忆能力显著下降。

3. 神经营养因子异常 神经营养因子是一类对中枢神经系统有营养活性的蛋白质,其主要功能是促进神经系统的生长发育,保护并修复受损的神经元,以及促进认知和记忆能力。实验显示,神经生长因子可阻止或逆转胆碱能神经的变性,提高胆碱酯酶水平,使基底前脑胆碱能神经损伤引起的认知能力减退有所恢复。给阿尔茨海默病模型大鼠脑室内灌注神经生长因子可使 70%~90% 的基底前脑胆碱能神经元维持存活,学习记忆能力也有明显改善。脑源性神经营养因子可通过增加 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体活性而诱导长时程增强,而长时程增强反过来也可以提高脑源性神经营养因子的 mRNA 表达水平。大鼠前脑缺血后应用脑源性神经营养因子治疗,其空间辨别等学习记忆能力显著改善。

4. 雌激素水平异常 雌激素水平在不同程度上影响女性的学习记忆能力。动物和临床实验表明,雌激素对胆碱能神经元有保护作用,可诱导海马产生新的突触和树突,并且能增加神经生长因子及其受体的表达等。雌激素可通过增加突触素的表达改善阿尔茨海默病患者的学习记忆能力。海马的神经树突棘数目和密度对雌激素浓度非常敏感,它随动物性周期中雌激素的水平波动而变化。生理性增龄或各种病理因素导致的雌激素水平降低可引起学习记忆障碍。

(二) 蛋白质磷酸化失衡

蛋白质磷酸化失衡可导致短期记忆障碍。蛋白质磷酸化是指由蛋白质激酶催化的把 ATP 或 GTP γ 位的磷酸基转移到底物蛋白质氨基酸残基(丝氨酸、苏氨酸)上的过程。蛋白质磷酸化是一种比较普遍的翻译后修饰现象,可以调节离子通道开关的大小和快慢、调节神经递质释放的速度、改变细胞内某些酶和调控分子的活性,从而影响细胞的各种功能。短期记忆对信息的储存时间较短,信息储存的容量也有限,其机制可能是传入刺激通过一系列机制导致神经递质释放增加,从而形成短期记忆。研究表明,海马内注射特定蛋白质磷酸化的抑制剂,可干扰上述过程而选择性地抑制短期记忆,但不影响长期记忆。

(三) 蛋白质合成受阻

长期记忆的形成需要新蛋白的合成,故新蛋白质合成受阻可导致长期记忆障碍。在多种细

胞和动物模型中证实,cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP responsive element binding protein, CREB)在学习记忆过程中发挥重要的作用。CREB 在脑内所有细胞中均有表达,定位于核内,在多种信号分子诱导下可调控大量下游靶基因的表达。长期记忆的可能机制是突触受到反复刺激后,蛋白激酶 A 和丝裂原活化蛋白激酶被激活,转移到细胞核,激活 CREB-1 和 CREB-2,细胞核释放 mRNA 引起蛋白质的合成和新突触的形成,最终形成长期记忆。研究表明,敲除 CREB 基因的小鼠可出现长期记忆障碍和神经元退行性变性,基因敲除、转录和(或)翻译抑制剂等阻碍新蛋白合成的因素均可影响长期记忆的形成。

(四) 突触功能异常

突触是神经元之间的功能联系部位,突触可塑性(包括长时程增强和长时程抑制等)是神经元在外界刺激下结构和功能的适应性变化,在学习记忆中发挥重要作用。长时程增强(long-term potentiation, LTP)是指突触前神经元在短时间内受到快速重复的刺激后,在突触后神经元快速形成、并且持续较长时间的突触传递效能增强的现象,表现为兴奋性突触后电位的幅度增高、斜率加大和潜伏期缩短(图 19-2)。长时程抑制(long-term depression, LTD)是指突触前神经元在受到持续低频刺激后,在突触后神经元形成的持续较长时间的突触传递效能降低的现象,表现为兴奋性突触后电位的波幅降低,潜伏期延长(图 19-2)。LTP 和 LTD 是研究学习记忆的经典模型。突触功能异常使神经细胞间记忆相关信息传递障碍,从而导致学习记忆能力降低。导致突触传递障碍的因素有突触前递质释放失衡、突触间隙递质清除异常和突触后异常。影响突触前膜递

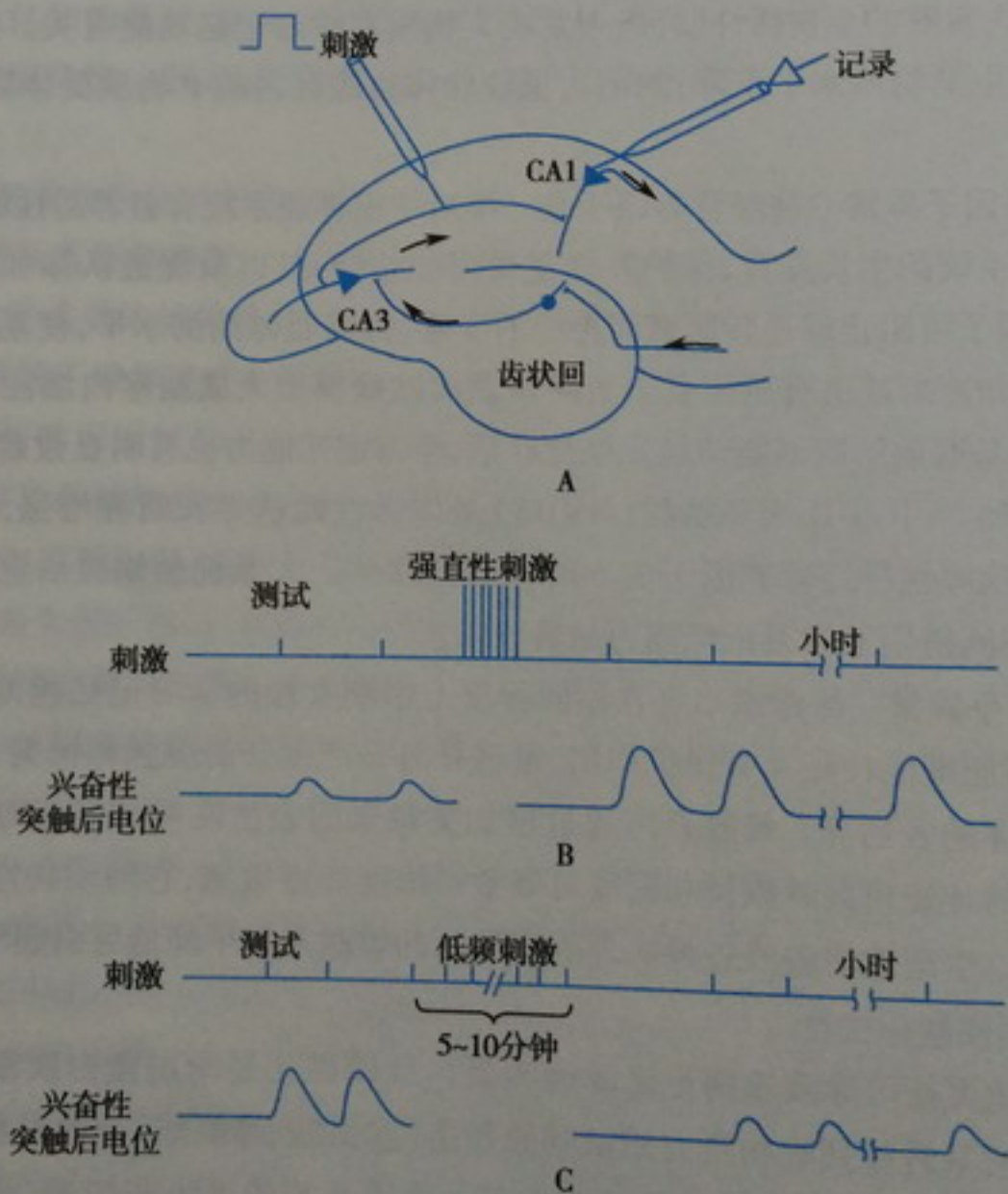


图 19-2 长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)

A. 海马脑片示意图。B. 海马的长时程增强(LTP)。突触前神经元在短时间内受到快速重复的强直性刺激后,在突触后神经元快速形成持续较长时间的兴奋性突触后电位,表现为潜伏期缩短、幅度增高和斜率加大。C. 海马的长时程抑制(LTD)。突触前神经元在受到低频刺激后,在突触后神经元形成的持续较长时间的突触传递效能降低的现象,表现为兴奋性突触后电位的波幅降低,潜伏期延长

质释放量的关键因素是进入突触前膜的 Ca^{2+} 数量,影响 Ca^{2+} 内流的因素可使突触前递质释放失衡;如脑缺血缺氧时, Ca^{2+} 内流增加,使兴奋性神经递质大量释放,其神经毒性作用使神经元损伤和坏死,导致学习记忆障碍。释放到突触间隙的神经递质通过被重摄取或被酶降解而被清除,神经递质清除的异常可干扰正常的信号通路,如胆碱酯酶活性增高时可导致乙酰胆碱过度降解,使突触间隙的乙酰胆碱水平降低,这一机制与阿尔茨海默病的学习记忆障碍有关。突触后异常包括树突棘数量和形态、膜受体的数量、受体与配体亲和力等方面的改变。研究发现,成熟树突棘的数量与学习记忆能力成正相关。记忆功能受损的人和动物可表现出树突棘数量的减少和结构的萎缩。

(五) 神经回路功能异常

大量实验和临床资料表明,海马回路在学习记忆功能密切相关。海马位于颞叶内侧面的基底底部,是边缘系统的重要组成部分。海马主要由 CA1、CA3 和齿状回所组成。1937 年 Papez 提出了边缘系统参与情绪反应的特异环路,其具体的反射途径被称为 Papez 环路(图 19-3)。近年来发现 Papez 环路更多的是与长期记忆有关。Papez 环路即海马结构-穹隆-下丘脑乳头体-乳头丘脑束-丘脑前核-内囊膝状体-扣带回-海马环路。一旦某事件引起皮质神经元兴奋,形成事件-皮质之间短时的信息联系,经 Papez 环路多次重复,使信息重构不断加强,最终形成不再依赖于海马的长期记忆。如双侧海马损伤使 Papez 环路信息传递减弱,可使新的长期记忆形成障碍,但不能抹去损伤前已经形成的记忆。海马的三突触环路和单突触环路参与空间记忆的形成。海马三突触环路为内嗅皮质-齿状回-CA3 区-CA1 区-内嗅皮质(图 19-3)。单突触环路为内嗅皮质-CA1 区-内嗅皮质。这些环路的损害均可产生学习记忆障碍。

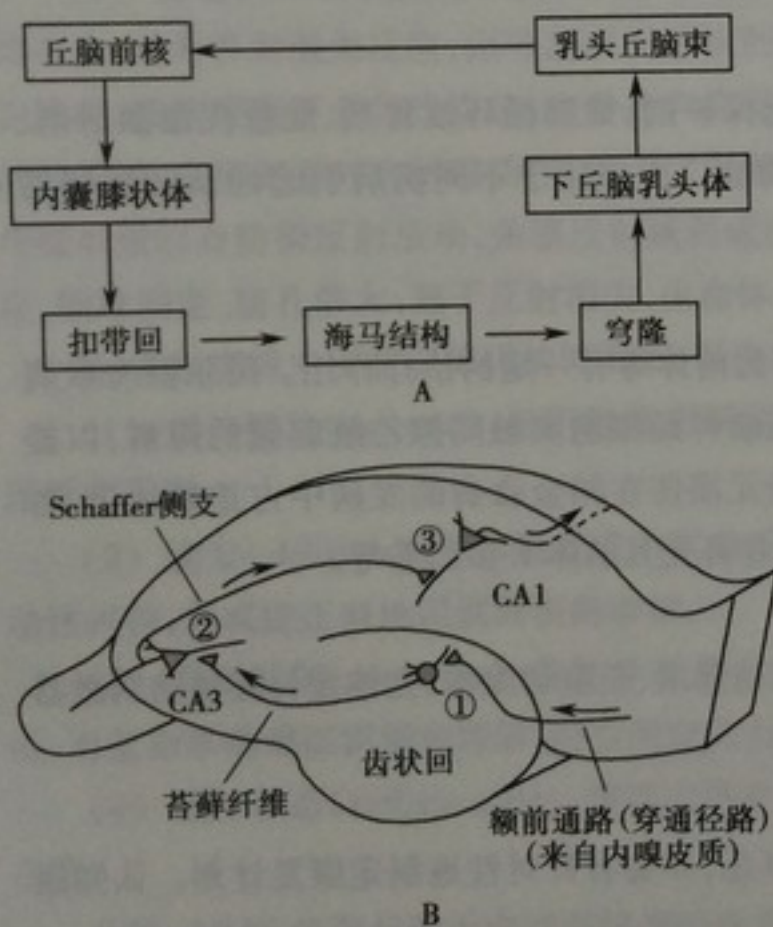


图 19-3 海马 Papez 环路和三突触环路
A. 海马 Papez 环路。Papez 环路即海马结构-穹隆-下丘脑乳头体-乳头丘脑束-丘脑前核-内囊膝状体-扣带回-海马环路。Papez 环路受损导致长时记忆障碍。B. 海马三突触环路。三突触环路始于内嗅皮质,此处的神经元轴突形成穿通路,止于齿状回颗粒细胞树突,形成第一个突触联系;齿状回颗粒细胞轴突形成苔藓纤维与海马 CA3 锥体细胞树突形成第二个突触联系;CA3 区锥体细胞轴突发出侧支与 CA1 区锥体细胞发生第三个突触联系,再有 CA1 锥体细胞发出向内嗅皮质的联系

四、认知障碍对机体的影响

研究表明,认知障碍可影响患者的日常生活和疾病的预后。所以,认知障碍对机体的影响日益受到关注。

(一) 认知障碍对患者日常生活的影响

大量临床观察表明,认知障碍可使患者生活能力下降,生活质量降低,有时认知障碍对日常生活能力的影响甚至要大于躯体功能障碍的影响。严重认知障碍的患者在生活上需要依赖他人,并需要更多的专业护理。因此,及时发现患者存在的认知障碍,制订正确的治疗方案,有利

于认知障碍的康复,对于提高患者日常生活的质量和独立性均具有积极的意义。

(二) 认知障碍对患者预后的影响

有研究表明,认知障碍可明显影响脑血管病患者神经功能的恢复。在脑血管病患者中,约有20%~40%伴有不同程度的痴呆。脑血管病患者要使缺损的神经功能得到恢复,必须进行有效的康复治疗,神经功能的康复在相当程度上依赖于患者自身锻炼的情况。伴有认知障碍的脑血管病患者在记忆力、注意力、理解力等方面存在不同程度的障碍,不能将注意力长时间保持在所进行的康复训练上,每次接受的信息量不能太多,并需要很长时间反复训练、反复学习才能掌握和巩固正常的运动模式,使得他们比认知功能正常患者的肢体运动功能恢复得慢。并且,伴发痴呆的脑卒中患者因部分或完全丧失了对自身患病状况的认识能力,对自己的病情漠不关心,从而严重影响疾病的预后。另外,一项为期13年的研究表明,认知障碍是死亡的独立预测因素,轻度或中重度认知障碍患者的死亡风险分别增加18.4%和44.7%。

五、认知障碍防治的病理生理基础

对认知障碍的治疗要早期诊断、积极干预和早期治疗。根据病情,可进行对症治疗、神经保护治疗、调节神经递质的药物治疗、手术治疗和认知康复训练等。

(一) 对症治疗

维持水电解质平衡,防治感染、心衰及各种代谢障碍,加强营养,尽量消除能损害脑功能的任何原因。对有明显精神、神经症状的患者可根据病情进行抗抑郁、抗焦虑、镇静剂等抗精神病药物治疗,并可进行心理治疗等。

(二) 保护神经细胞

针对认知障碍的病因,可应用不同的神经细胞保护剂,如脑循环改善剂、能量代谢激活剂、神经递质和神经生长因子保护剂、 Ca^{2+} 拮抗剂等均被广泛应用于不同疾病引起的认知障碍的治疗。

(三) 调节神经递质

循证医学证实,胆碱酯酶抑制剂和补充多巴胺的前体等有一定的治疗作用。阿尔茨海默病患者胆碱能神经元退化,可利用胆碱酯酶抑制剂阻断神经细胞突触间隙乙酰胆碱的降解,以提高乙酰胆碱的含量,起到治疗作用。多巴胺能神经元损伤在帕金森病的发病中占重要地位,各种提高多巴胺能神经功能的策略相继产生,包括药物补充其前体L-多巴胺等。

(四) 手术治疗

手术治疗主要用于帕金森病的治疗,有苍白球切除术、丘脑切除术、立体定位埋植脑刺激器和立体定位损毁疗法等。

(五) 认知康复训练

对认知功能障碍的患者要积极开展认知康复训练,并要有针对性地制定康复计划。认知康复训练有记忆训练、智力训练和语言训练等。

第二节 意识障碍

意识(consciousness)是人体对自身状态和环境的感知以及对外界刺激做出恰当反应的能力,是人脑反映客观现实的最高形式。意识包括觉醒和意识内容两方面。脑干上行网状激动系统(ascending reticular activating system, ARAS)激活大脑皮质,使其维持一定的兴奋性,保持觉醒状态,在此基础上形成意识内容。意识内容是大脑皮质广泛联系区活动的结果,包括思想、记忆、定向、情感等,并通过视觉、语言、技巧性运动和复杂的机体反应与外界环境保持正

常的联系。与认知功能主要依赖大脑皮质不同的是,意识的维持涉及大脑皮质及皮质下脑区的结构和功能完整。因此,认知和意识的概念不能截然分开,认知功能的完成需要正常的意识状态,而意识的内容中也包括一些认知的成分。临床上意识障碍(conscious disorder)通常是指觉醒系统的不同部位受到损伤,产生觉醒度降低和意识内容的异常变化。意识障碍往往是急性脑功能不全的重要表现之一,是病情变化的重要信号,其程度可以作为反映病情轻重的重要指标。

一、意识障碍的临床表现

意识障碍的表现包括觉醒度降低(量方面的异常)和意识内容的异常变化(质方面的异常)。当意识内容变化时往往或多或少地伴有觉醒度的降低,而觉醒度降低时也或多或少伴有意识内容的异常变化。两者虽不平行,但却经常伴行,当有意识内容变化时,觉醒度的降低程度可能不太严重;但若觉醒度严重降低时,意识内容的变化就显示不出来。

意识障碍的表现形式

1. 觉醒度降低按其轻重顺序可分为以下几种状态:

(1) 恍惚(dizziness):对直接刺激可出现反应,能对答问话,但对周围事物漠不关心。

(2) 嗜睡(somnolence):卧床即能入睡,呼之可醒,但觉醒的持续时间短暂。

(3) 昏睡(sopor):较前者重,对觉醒刺激有短暂的反应,无觉醒刺激时重又入睡。

(4) 木僵(stupor):对周围的事物一般无反应,但强烈刺激或反复刺激能引起反应。

(5) 昏迷(coma):意识完全丧失,大小便失禁,角膜反射、腱反射、皮肤反射和瞳孔对光反射均丧失,对外界刺激无反应,但可出现无意识的运动,如呻吟、肢体偶动等。昏迷是最严重的意识障碍,按其程度可分为浅昏迷、中昏迷和深昏迷。浅昏迷:睁眼反应消失,无自发言语和有目的的活动,疼痛刺激时有回避动作,脑干反射基本保留。中昏迷:对外界一般刺激无反应,强烈疼痛刺激时有防御反射活动,角膜反射减弱或消失,呼吸节律紊乱。深昏迷:对任何刺激均无反应,眼球固定、瞳孔散大,脑干反射消失,生命体征发生明显变化。

2. 在轻度或中度意识障碍的情况下,可出现如下几种意识内容的变化:

(1) 精神错乱(amentia):见于轻度意识障碍的情况下,表现为思维混乱,对周围事物难以理解和辨别。

(2) 谵妄(delirium):见于轻度或中度意识障碍的情况下,有幻觉、错觉和妄想,并有精神运动性兴奋,间或能正确地识别周围的事物。

(3) 意识模糊(confusion):往往伴有意识混浊、记忆障碍、注意力涣散,对周围事物漠不关心,对复杂事物难以识别和理解,时空间定向力丧失,运动活动协调障碍,呈无欲状。

(4) 朦胧状态(twilight state):表现为错觉、梦幻觉,可突然出现无目的行为,行为多接近于正常。

此外,ARAS位置与脑干内许多脑神经核非常接近,所以ARAS结构损害引起意识障碍时多伴有明显的脑神经反射异常等临床表现,如瞳孔对光反射异常等。而代谢紊乱和中毒引起的意识障碍多不伴有局灶性神经病学体征。

二、意识障碍的原因

意识的形成和维持是ARAS-丘脑-大脑皮质之间结构上相互密切联系和功能上互相影响的结果,能引起这些结构破坏或功能障碍的病因,都可引起意识障碍。通常情况下,结构损害引起的意识障碍较难恢复;而代谢紊乱和中毒引起的意识障碍,在及时纠正后,意识障碍可恢复。意识障碍的病因可分为以下两类。

(一) 颅内疾病

1. 颅内局限性病变 常见于颅脑外伤(如脑挫裂伤和颅内血肿)、脑血液循环障碍(如脑出血和脑梗死)和颅内占位性病变(如肿瘤和脑脓肿)。
2. 脑弥漫性病变 常见于颅内感染(如各种脑炎和脑膜炎)、颅脑外伤(如脑震荡和脑挫裂伤)、蛛网膜下腔出血、脑水肿、脑退行性变性及脱髓鞘性病变。
3. 癫痫发作 部分癫痫发作伴有不同程度的意识障碍。

(二) 代谢紊乱和中毒

1. 营养物质缺乏 常见于缺氧,如一氧化碳中毒、严重贫血、肺部疾病等;缺血,如心输出量减少的各种心律失常、心力衰竭和休克等;低血糖,如胰岛素瘤、严重肝脏疾病和胰岛素注射过量等。
2. 内源性毒素积聚 常见于肝性脑病、肾性脑病、肺性脑病和乳酸酸中毒等。
3. 外源性毒素积聚 常见于工业毒物、药物、农药中毒等。
4. 体液和电解质平衡紊乱 常见于高渗性昏迷、低渗性昏迷、酸中毒、碱中毒、高钠血症、低钠血症、低钾血症等。
5. 体温过高或过低 可见于损伤中枢神经系统的某些病毒性疾病和安眠药中毒等。

三、意识障碍的发生机制

意识是脑干-丘脑-大脑皮质之间结构上相互密切联系和功能上互相影响的结果。通常认为,ARAS 是保持意识存在的主要结构,其功能障碍和结构损伤是意识障碍的主要机制。而大脑皮质与意识内容相关,大脑皮质是完整意识的高级中枢,但大脑皮质须在皮质下觉醒机制的支持下方能正常工作。

(一) ARAS 受损

ARAS 的投射纤维终止于大脑皮质广泛区域,主要维持大脑皮质兴奋性,维持觉醒状态和产生意识活动。脑干内脑桥上端以上部位受损并累及 ARAS 是导致意识障碍的主要机制(图 19-4)。

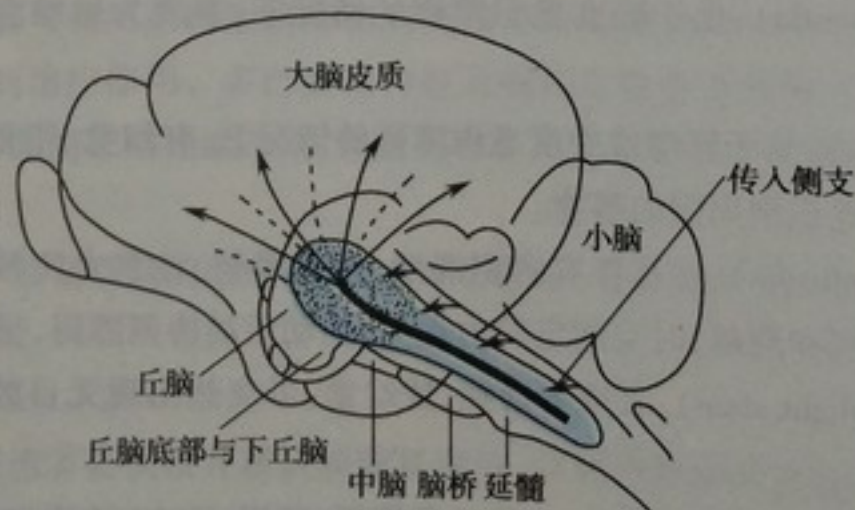


图 19-4 脑干网状结构损害致意识障碍

脑干上行网状激动系统的投射纤维终止于大脑皮质广泛区域,主要维持大脑皮质兴奋性,维持觉醒状态和产生意识活动。脑干内脑桥上端以上部位受损并累及脑干上行网状激动系统是导致意识障碍的主要机制。小点分布区域是引起意识障碍最常见的受损区域

1. ARAS 的兴奋主要依靠三叉神经感觉主核以上水平(即脑桥上端以上的水平)的传入冲动来维持,当该部位受损后,由特异性上行传导系统的侧支传向 ARAS 的神经冲动被阻断,ARAS

的兴奋性下降而不能向上发放冲动以维持皮质的觉醒状态,从而导致意识障碍。

2. 中脑网状结构-丘脑-大脑皮质-中脑网状结构之间构成的正反馈环路遭到破坏。在正常情况下,感觉神经冲动经特异性上行投射系统传至大脑皮质后,皮质发放冲动沿皮质边缘网状激动系统下行至中脑 ARAS,在此汇集来自非特异性上行投射系统的传出冲动,经丘脑再投射至皮质。如此循环不已,并持久地维持皮质的兴奋。当此环路遭到破坏时,失去了维持皮质兴奋性的上行冲动,使皮质的兴奋性不能维持,出现意识障碍。

(二) 大脑皮质的广泛损伤及功能抑制

意识的形成是在 ARAS 的刺激下,大脑皮质神经元兴奋和广泛联系的结果。清晰的意识不仅要求大脑皮质处于适当的兴奋状态,还要求大脑皮质有好的代谢状态,尤其是能量代谢。大脑皮质广泛损伤或功能抑制是产生意识障碍的重要机制之一。如脑内弥漫性损伤、全身代谢紊乱导致脑能量代谢障碍、原发性或继发性脑功能异常等可引起大脑皮质广泛损伤或功能抑制。此外,大脑皮质的突触结构也是毒物和药物攻击的重要部位。但大脑皮质的局限性损伤或切除并不一定引起意识障碍。

(三) 丘脑功能障碍

丘脑由许多核团组成,分为特异性和非特异性丘脑核,特异性丘脑核组成丘脑特异性投射系统,向大脑皮质传递各种特异性感觉信息。非特异性丘脑核接受脑干网状结构上行纤维并向大脑皮质广泛部位投射,终止于大脑皮质,构成非特异性投射系统,参与维持大脑皮质觉醒状态。实验表明,此系统被破坏时,动物可长期处于昏睡状态。

四、意识障碍对机体的影响

意识障碍特别是重度意识障碍时,由于机体对自身和环境的感知以及对外界刺激做出恰当反应的能力丧失,容易出现各种继发性损害;导致意识障碍的病因在损害脑干网状结构和大脑皮质的同时,常常也会影响各种生命活动中枢,威胁患者的生命。因此,意识障碍特别是重度意识障碍,对机体有严重的危害。

(一) 呼吸功能障碍

呼吸功能障碍是重度意识障碍患者最常见的损害。各种颅内病变、弥漫性脑损害常常导致颅内压升高,压迫脑干引起昏迷的同时,还可压迫脑桥和延髓的呼吸中枢,引起呼吸节律和深度的改变,通常引起通气不足,导致缺氧和 CO_2 潴留甚至呼吸停止。此外,意识障碍容易引起肺部感染。意识障碍患者吞咽困难、咳嗽反射减弱,容易发生误吸和呛咳现象,且气道的清除能力下降;意识障碍患者常需建立人工气道(如气管插管、气管切开)行呼吸支持,且常进行吸痰、滴药、置鼻胃管等侵入性操作,是导致肺部感染的高危因素。严重的肺部感染不但可导致呼吸功能障碍,其引起的高热、毒素的吸收等又将进一步加重意识障碍。

(二) 循环功能障碍

引起意识障碍的许多原发病因可导致原发性脑灌注不足。脑水肿、颅内压升高造成的脑循环障碍、血管活性因子失常导致的脑血管痉挛、继发性呼吸功能障碍引起的脑缺氧等,常常引起继发性脑灌注不足,导致脑功能的进一步损害,加重意识障碍。此外,一些引起意识障碍的原发病、或继发性的脑水肿和颅内压升高等可使延髓的心血管运动中枢受损而引起循环功能紊乱,患者可出现心律和血压的异常、甚至心跳停止。

(三) 水、电解质和酸碱平衡失调

意识障碍,特别是重度意识障碍的患者主观感觉和调节能力减弱,如与体液容量和渗透压调节相关的渴感及主动饮水行为;与体温调节相关的冷热感;与机体物质代谢相关的饥饿感等。并且对意识障碍的患者使用脱水、利尿剂治疗,又可加重内环境紊乱。因此,在意识障碍的患

者可出现各种不同的水、电解质和酸碱平衡失调,而水、电解质和酸碱平衡失调又可进一步加重患者的意识障碍。

(四) 其他功能代谢障碍

继发于重度意识障碍的功能代谢障碍多种多样,如影响体温调节中枢,可导致体温过高或过低;丘脑下部和脑干受压,可引起应激性溃疡;患者不能主动进食,加上分解代谢增强,常出现负氮平衡等。

五、意识障碍防治的病理生理基础

意识障碍特别是重度意识障碍时,中枢神经系统对全身各系统、器官功能的调控能力严重受损,是临床上的危重病症,诊治及时与否对此类患者的预后非常重要。重度意识障碍的防治不但应有针对原发病的病因治疗,同时应非常注重防治生命功能衰竭的实时监测和紧急应对措施,以及保护脑功能、防止中枢神经系统进一步受损的防治措施。

(一) 紧急抢救措施

应保持患者呼吸道的通畅,维持呼吸和循环功能,防止患者出现呼吸和循环衰竭。对于局灶性脑干功能异常的意识障碍患者,临床上必须争分夺秒地抢救。

(二) 尽快明确诊断并对因治疗

及早针对病因治疗是减轻脑损伤、挽救患者生命的根本措施。如颅内出血、脑梗死患者,要及时给予内外科治疗;毒物和药物中毒患者,要及时洗胃、注射相应的拮抗药物等。

(三) 实时监测生命指征和意识状态

由于重度意识障碍患者的生命指征和意识状态随时都有可能出现变化,故必须实时监测患者的呼吸、血压、脉搏、瞳孔和体温等生命指征。意识状态的细致观察对于评估中枢神经系统的损伤程度、预后和治疗都有重要意义。

(四) 保护脑功能

脑保护在意识障碍特别是重度意识障碍时占重要地位,可减轻原发性和继发性的脑损伤。脑保护的措施有降低颅压、减轻脑水肿、改善脑血流、改善脑代谢和控制抽搐等。

(李文斌)

思考题

1. 试述脑功能不全的常见原因?
2. 试述引起认知障碍的原因?
3. 试述学习记忆障碍的发生机制?
4. 试述认知障碍对机体的影响?
5. 试述引起意识障碍的原因?
6. 试述意识障碍的发生机制?

参考文献

1. 李桂源. 病理生理学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2010.
2. 陈主初. 病理生理学. 北京:人民卫生出版社,2006.
3. 芮德源,陈立杰. 临床神经解剖学. 北京:人民卫生出版社,2007.
4. 斯维特. 学习和记忆机制. 北京:科学出版社,2012.