



“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

“十三五”全国高等医学院校本科规划教材

供基础、临床、护理、预防、口腔、中医、药学、医学技术类专业用

医学生理学

Medical Physiology

(第4版)

主 编 管又飞 朱进霞 罗自强

副主编 王卫国 马春蕾 宋德懋 薛明明 张翠英

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

董军奎 (齐鲁医药学院)	王 滨 (齐齐哈尔医学院)
樊守艳 (海南医学院)	王 乐 (邵阳学院基础医学院)
冯丹丹 (中南大学基础医学院)	王黎明 (广西科技大学医学院)
管又飞 (大连医科大学)	王卫国 (天津医科大学)
李 晨 (长治医学院)	王 杨 (海南医学院)
李建秀 (河北工程大学医学院)	温海霞 (哈尔滨医科大学)
李利生 (首都医科大学)	薛明明 (内蒙古医科大学)
李生花 (青海大学医学院)	杨秀红 (华北理工大学基础医学院)
李晓娟 (新乡医学院)	臧 颖 (中山大学中山医学院)
李正红 (蚌埠医学院)	张翠英 (长治医学院)
刘云霞 (承德医学院)	张小郁 (兰州大学基础医学院)
罗自强 (中南大学基础医学院)	张晓燕 (大连医科大学)
马春蕾 (滨州医学院)	张 颖 (哈尔滨医科大学)
曲丽辉 (哈尔滨医科大学大庆校区)	赵春玲 (西南医科大学)
舒安利 (湖南医药学院)	朱进霞 (首都医科大学)
宋德懋 (北京大学医学部)	

北京大学医学出版社

YIXUE SHENGLIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

医学生理学 / 管又飞, 朱进霞, 罗自强主编. — 4 版. — 北京: 北京大学医学出版社, 2018.12 (2019.11 重印)

ISBN 978-7-5659-1887-2

I . ①医… II . ①管… ②朱… ③罗… III . ①人体生理学—高等学校—教材 IV . ①R33

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 244153 号

医学生理学 (第 4 版)

主 编: 管又飞 朱进霞 罗自强

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - m a i l : booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京信彩瑞禾印刷厂

经 销: 新华书店

责任编辑: 韩忠刚 郭 颖 责任校对: 靳新强 责任印制: 李 啸

开 本: 850 mm × 1168 mm 1/16 印张: 24.5 字数: 703 千字

版 次: 2018 年 12 月第 4 版 2019 年 11 月第 3 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1887-2

定 价: 65.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

修订说明

国务院办公厅颁布《关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》、以“5+3”为主体的临床医学人才培养体系改革、教育部本科临床医学专业认证等一系列重要举措，对新时期高等医学教育人才培养提出了新的要求，也为教材建设指明了方向。

北京大学医学出版社出版的临床医学专业本科教材，从2001年开始，历经3轮修订、17年的锤炼，各轮次教材都高比例入选了教育部“十五”“十一五”“十二五”国家级规划教材。为了顺应医教协同和医学教育改革与发展的要求，北京大学医学出版社在教育部、国家卫生健康委员会和中国高等教育学会医学教育专业委员会指导下，经过前期的广泛调研、综合论证，启动了第4轮教材的修订再版。

本轮教材基于学科制课程体系，在院校申报和作者遴选、编写指导思想、临床能力培养、教材体系架构、知识内容更新、数字资源建设等方面做了优化和创新。共启动46种教材，其中包含新增的《基础医学概论》《临床医学概论》《诊断学》《医患沟通艺术》4种。《基础医学概论》和《临床医学概论》虽然主要用于非临床医学类专业学生的学习，但须依托于临床医学的优秀师资才能高质量完成，故一并纳入本轮教材中。《诊断学》与《物理诊断学》《实验诊断学》教材并存，以满足不同院校课程设置差异。第4轮教材修订的主要特点如下：

1. 为更好地服务于全国高等院校的医学教育改革，对参与院校和作者的遴选精益求精。教材建设的骨干院校结合了研究型与教学型院校，并注重不同地区的院校代表性；由各学科的委员会主任委员或理事长和知名专家等担纲主编，由教学经验丰富的专家教授担任编委，为教材内容的权威性、院校普适性奠定了坚实基础。

2. 以“符合人才培养需求、体现教育改革成果、教材形式新颖创新”为指导思想，以深化岗位胜任力培养为导向，坚持“三基、五性、三特定”原则，密切结合国家执业医师资格考试、全国硕士研究生入学考试大纲。

3. 部分教材加入了联系临床的基础科学案例、临床实践应用案例，使教材更贴近基于案例的学习、以问题为导向的学习等启发式和研讨式教学模式，着力提升医学生的临床思维能力和解决临床实际问题的能力；适当加入知识拓展，引导学生自学。

4. 为体现教育信息化对医学教育的促进作用，将纸质教材与二维码技术、网络教学平台相结合，教材与微课、案例、习题、知识拓展、图片、临床影像资料等融为一体，实现了以纸质教材为核心、配套数字教学资源的融媒体教材建设。

在本轮教材修订编写时，各院校对教材建设提出了很好的修订建议，为第4轮教材建设的顶层设计和编写理念提供了详实可信的数据储备。第3轮教材的部分主编由于年事已高，此次不再担任主编，但他们对改版工作提出了很多宝贵的意见。前3轮教材的作者为本轮教材的日臻完善打下了坚实的基础。对他们的贡献，我们一并表示衷心的感谢。

尽管本轮教材的编委都是多年工作在教学一线的教师，但囿于现有水平，书中难免有不当之处。欢迎广大师生多提宝贵意见，反馈使用信息，以臻完善教材的内容，提高教材的质量。

“十三五”全国高等医学院校 本科规划教材评审委员会

顾 问 王德炳

主任委员 柯 杨 詹启敏

副主任委员 吕兆丰 王维民

秘 书 长 王凤廷

委 员 (按姓名汉语拼音排序)

蔡景一 曹德品 崔慧先 邓峰美 丁元林

管又飞 黄爱民 黄元华 姜志胜 井西学

黎孟枫 李春江 李春鸣 李 燕 刘传勇

刘永年 刘志跃 罗自强 雒保军 宋晓亮

宋焱峰 宋印利 唐世英 陶仪声 王 滨

王鹏程 王松灵 温小军 文民刚 肖纯凌

尹思源 于春水 袁聚祥 张晓杰 朱望东

序

国务院办公厅《关于深化医教协同进一步推进医学教育改革与发展的意见》(以下简称《意见》)指出,医教协同推进医学教育改革与发展,加强医学人才培养,是提高医疗卫生服务水平的基础工程,是深化医药卫生体制改革的重要任务,是推进健康中国建设的重要保障。《意见》明确要求加快构建标准化、规范化医学人才培养体系,全面提升人才培养质量。要求夯实5年制临床医学教育的基础地位,推动基础与临床融合、临床与预防融合,提升医学生解决临床实际问题的能力,推进信息技术与医学教育融合。从国家高度就推动医学教育改革作出了部署、明确了方向。

高质量的医学教材是满足医学教育改革、培养优秀医学人才的核心要素,与医学教育改革相辅相成。北京大学医学出版社出版的临床医学专业本科教材,立足于岗位胜任力的培养,促进自主学习能力建设,成为临床医学专业本科教学的精品教材,为全国高等医学院校教育教学与人才培养工作发挥了重要作用。

在医教协同的大背景下,北京大学医学出版社启动了第4轮教材的修订再版工作。全国医学院校一大批活跃在教学一线的专家教授,以无私奉献的敬业精神和严谨治学的科学态度,积极参与到本轮教材的修订和建设工作中。相信在全国高等医学院校的大力支持下,有广大专家教授的热情奉献,新一轮教材的出版将为我国高等医学院校人才培养质量的提高和医学教育改革的发展发挥积极的推动作用。

柯揚 詹小敏

前 言

1628年，英国医生威廉·哈维（William Harvey）在前人工作的基础上发现了血液循环，把实验方法引入生物学研究，奠定了生理学学科发展的基石和起点。生理学既是阐明生命现象最重要的基础科学，也是生物学和临床医学的重要基础学科，是培养医学生（临床医学、基础医学、预防医学、护理学和药学专业）的主要基础课程之一。生理学的基本理论和基本方法更是医学科学思维方式形成和科学实验研究实施的重要保证。

目前生理学学科面临着前所未有的机遇和挑战。微观生物学的发展、新兴学科如生物信息学和系统生物学的出现给传统生理学带来了挑战。现有生理学教学“三基”（基础理论、基本知识和基本技能）如何与现代生物学新兴学科和交叉学科的发展相结合，如何将传统生理学基本知识和技能与前沿科技融合，是当前广大生理科学工作者面临的重要问题。新的第4版教材在这方面做了大胆尝试。

众所周知，我国的医学教育处于快速变革时期，医学教育的学制经历了三年、四年、五年、六年、七年和八年的不断变动。在这种多层次、多轨道的教学中，以五年制医学教育推行和实施的时间最长、覆盖范围最广；在众多的教材中也以五年制的教材最为成熟。无论学制如何改变，生理学都是培养医学生的基石。本教材是五年制医学生理学教材中的佼佼者，曾被评为普通高等教育“十五”“十一五”“十二五”国家级规划教材，对于不同年限学制的医学生都具有很好的参考价值。

《医学生理学》前两版由北京大学医学部学术造诣高深、教学经验丰富的朱文玉教授主编，以内容严谨著称；第3版和第4版都由我国中青年生理学家担纲。第4版由教育部“长江学者奖励计划”特聘教授、大连医科大学管又飞教授，首都医科大学朱进霞教授和中南大学罗自强教授担任主编，一批生理学科科研和教学一线的优秀青年教师加盟编著。本教材在传承前3版优良特色的基础上，更树新风，在教材中新增数字化网络教学资源，采取纸质教材、数字教学平台和二维码的方式，并为部分章节制作了微课，在融合大量医学生理学前沿进展内容的同时，加强对教学重点与难点的学习。

期望新版《医学生理学》教材为广大师生所喜爱！

唐朝枢

二维码资源索引

资源名称	资源类型	页码
内环境及稳态概念的由来与发展	下载资源	5
溶质转运蛋白	下载资源	12
高钾血症性周期性麻痹	下载资源	20
电压钳和膜片钳技术	下载资源	21
膜适应现象	下载资源	22
连接蛋白与疾病	下载资源	28
遗传性肾性尿崩症	下载资源	29
药物和病理因素对神经-骨骼肌接头兴奋传递的影响	下载资源	37
血浆蛋白质异常的临床意义	下载资源	48
再生障碍性贫血	下载资源	50
促红细胞生成素作用的研究进展	下载资源	52
白细胞计数的临床意义	下载资源	53
阿司匹林的防血栓形成作用	下载资源	54
肺——血小板生成的另一个重要场所	下载资源	55
血友病	下载资源	57
肝与血液凝固	下载资源	58
弥散性血管内凝血	下载资源	59
减少器官移植中免疫反应的方法	下载资源	62
ATP敏感钾通道	下载资源	66
心律失常	下载资源	71
Ca^{2+} 和 K^+ 对心肌生理特性的影响	下载资源	74
心电图其他波形及时段的意义	下载资源	76
房颤与射频消融	下载资源	77
心力衰竭	下载资源	81
心室顺应性对静脉回心血量的影响	下载资源	82
心室压力-容积环评价心功能	下载资源	83
动脉血压的测量方法	下载资源	86
特殊的微循环	下载资源	91

续表

资源名称	资源类型	页码
颈动脉窦综合征	下载资源	98
冠状动脉粥样硬化性心脏病	下载资源	104
肺的非呼吸功能	下载资源	108
肺泡表面活性物质与呼吸窘迫综合征	下载资源	116
肺通气功能障碍	下载资源	120
肺的免疫防御功能	下载资源	132
人工肺	下载资源	140
胃肠平滑肌运动单位 SIP 合胞体与胃肠动力	下载资源	142
胃肠激素与临床	下载资源	148
幽门螺杆菌与消化性溃疡	下载资源	152
促胰液素的发现	下载资源	160
胆汁酸与FXR、TGR5受体	下载资源	160
肠道菌群——人体后天获得的器官	下载资源	166
功能性胃肠病	下载资源	171
影响呼吸商的因素	下载资源	176
习服和中暑	下载资源	190
微穿刺和微灌流技术	下载资源	195
强效袢利尿药——托拉塞米	下载资源	200
Na ⁺ -H ⁺ 交换与Na ⁺ -K ⁺ 交换	下载资源	205
尿素转运蛋白	下载资源	209
抗利尿激素受体与水通道蛋白	下载资源	210
醛固酮对心血管系统的作用	下载资源	213
病毒和毒素的轴浆运输	下载资源	221
星形胶质与细胞外K ⁺ 再摄取	下载资源	224
神经胶质瘤	下载资源	224
神经递质的发现	下载资源	231
多巴胺递质与诺贝尔生理学或医学奖	下载资源	232
嘌呤受体及功能	下载资源	237
兴奋性氨基酸及其受体与疾病	下载资源	237
酸敏感离子通道与痛觉	下载资源	247
慢肌纤维和快肌纤维	下载资源	249
帕金森病的非运动功能障碍	下载资源	255
中枢神经系统退行性疾病与老年神经退行性疾病	下载资源	257

续表

资源名称	资源类型	页码
哺乳动物的昼夜节律	下载资源	262
有关记忆的研究	下载资源	266
恐惧记忆	下载资源	267
脑功能磁共振成像	下载资源	270
大脑中的“定位系统”	下载资源	274
“主动”的耳蜗	下载资源	288
助听器和人工耳蜗	下载资源	290
气味受体与嗅觉产生机制	下载资源	293
激素分泌的检测	下载资源	302
脱碘酶	下载资源	315
大剂量碘的应用	下载资源	320
降钙素基因相关肽	下载资源	324
胰岛的可塑性	下载资源	326
葡萄糖转运体	下载资源	12, 327
胰岛素的中枢作用	下载资源	328
ATP敏感K ⁺ 通道与胰岛素分泌	下载资源	329
GLP-1增强胰岛素分泌的作用	下载资源	329
摄食与能量稳态的神经内分泌调控	下载资源	331
糖皮质激素受体	下载资源	333
案例分析	下载资源	346
合成类固醇兴奋剂与体育运动	下载资源	347
睾丸功能的衰退	下载资源	348
甾体类口服避孕药的问世	下载资源	353
卵巢功能的衰退	下载资源	355
胚胎干细胞	下载资源	356
人类辅助生殖技术	下载资源	357

目 录

第 1 章 绪论	1	第 6 章 消化和吸收	141
第一节 生理学简介	1	第一节 概述	141
第二节 生命活动的基本特征	2	第二节 口腔内消化	148
第三节 内环境及其稳态	4	第三节 胃内消化	150
第四节 机体功能的调节	5	第四节 小肠内消化	158
第 2 章 细胞的基本功能	8	第五节 大肠内消化	164
第一节 细胞膜的基本结构和功能	8	第六节 吸收	167
第二节 物质跨细胞膜转运	11	第 7 章 能量代谢和体温	172
第三节 细胞的生物电活动	16	第一节 能量代谢	172
第四节 细胞通讯	27	第二节 体温及其调节	181
第五节 肌肉收缩活动	36	第 8 章 泌尿系统	191
第 3 章 血液	47	第一节 概述	191
第一节 血液的组成和理化特性	47	第二节 肾小球的滤过功能	195
第二节 血细胞生理	50	第三节 肾小管与集合管的重吸收 和分泌功能	199
第三节 生理性止血	55	第四节 尿液的浓缩和稀释	206
第四节 血型和输血原则	60	第五节 尿生成的调节	211
第 4 章 血液循环	63	第六节 血浆清除率	214
第一节 心脏的生物电活动	63	第七节 尿的排放	216
第二节 心脏的泵血功能	76	第 9 章 神经系统	219
第三节 血管生理	84	第一节 神经细胞和神经胶质细胞	219
第四节 心血管活动的调节	94	第二节 神经元之间的信息传递	224
第五节 器官循环	103	第三节 神经递质和受体	231
第 5 章 呼吸	108	第四节 神经反射	238
第一节 呼吸器官的功能结构	108	第五节 神经系统的感觉分析功能	242
第二节 肺通气原理	110	第六节 神经系统对躯体运动的调节	247
第三节 气体交换	121	第七节 神经系统对内脏功能的调节	258
第四节 气体在血液中的运输	126	第八节 脑的高级整合功能	263
第五节 呼吸运动的调节	132		

第 10 章 感觉器官	275	第五节 胰腺内分泌	325
第一节 视觉器官	275	第六节 肾上腺皮质内分泌	331
第二节 听觉器官	285	第七节 肾上腺髓质内分泌	339
第三节 前庭器官	290	第八节 其他器官与组织内分泌	341
第四节 嗅觉器官和味觉器官	293	第 12 章 生殖	344
第 11 章 内分泌系统	295	第一节 男性生殖	344
第一节 内分泌活动的一般规律	295	第二节 女性生殖	348
第二节 下丘脑、垂体与松果体 内分泌	303	中英文专业词汇索引	358
第三节 甲状腺内分泌	312	主要参考文献	375
第四节 甲状旁腺激素、活性维生素 D ₃ 及降钙素	321		

生理学 (physiology) 是一门研究生物体 (或机体) 及各组成成分生命活动的过程、规律和机制的科学。医学生理学则是以人体为主要对象, 研究在正常状态下, 人体内各种细胞、组织和器官功能活动的规律和机制、机体内外部环境变化对这些功能的影响, 以及机体为适应环境变化和维持整体生命活动所作出的反应和调节。例如, 呼吸生理主要研究机体如何从外界摄取氧和将代谢产生的二氧化碳排出体外, 呼吸活动如何与血液循环、代谢状态相互配合, 内、外环境中氧和二氧化碳浓度变化时呼吸运动的适应性调节机制等。

本章主要介绍生理学中一些重要的基本概念, 如刺激阈值和兴奋性、内环境及其稳态、机体功能的神经调节和体液调节等。这些概念将贯穿在整个医学生理学课程中, 正确地掌握这些概念将有助于对以后各章内容的理解和掌握。

第一节 生理学简介

一、为什么要学习医学生理学

医学生理学 (medical physiology) 以人体为主要研究对象, 阐述正常人体内各种生命活动的过程、规律和机制。医学生只有在掌握了人体正常生理活动规律的基础上, 才能理解和掌握在各种疾病状态下机体功能的改变, 以及疾病的临床诊断和药物治疗的原理。医学生理学也是一门实验性科学, 它的所有知识都来源于科学研究和临床实践。医学生理学的发展很大程度上决定了临床医学的进步, 它的研究可从细胞分子、器官系统和整体三个层次展开, 借助现代科学技术的方法和手段进行缜密的实验和观察, 并将研究结果进行整合, 从而不断揭示人体生命活动的奥秘。因此, 医学生理学是医学教育中的一门重要基础学科, 是医学生学习其他医学基础课 (如药理学、病理学等) 和临床各学科知识的重要基础。医学生理学的学习, 不仅要学习其基本知识和基本理论, 还要学习和掌握医学生理学的逻辑思维方式。

二、生理学的研究方法

医学生理学是一门实验性科学, 临床实践和科学研究是其知识的主要来源。许多生理学知识是通过在志愿者 (健康人或患者) 身上进行观察获得的, 但由于人体研究的困难, 更多的生理学知识则来自动物实验。人与动物的很多细胞、组织和器官在功能上有着相似的基本特征, 如兴奋在神经纤维上的传导、消化腺的分泌过程等, 这就使人们有可能选择合适的动物种系和标本来探究人体的某些生理现象和机制, 从而避免了对人体的伤害。17 世纪英国生理学家 William Harvey 就是通过动物实验和人体观察证明了血液循环的基本生命现象, 即心脏是血液循环的中心, 血液由心脏射入动脉, 再由静脉回流入心脏。这一经典的工作奠定了实验生理学的基础。

动物实验为我们了解人体生理功能提供了大量可借鉴的资料, 但必须注意到的是, 人与动

物，特别是与低等动物之间存在着许多差异。因此，在将动物实验的结果应用于人体时，必须充分考虑到这些种属差异，必须在人体进行验证，不能简单地把动物实验中观察到的现象直接用来推论人体的生理功能。

生理学作为一门古老的实验性生命科学，其研究方法多种多样，包括生物学技术、化学技术、物理学技术等。随着现代科学技术的迅猛发展，生理学研究方法更加丰富，分子生物学技术、组织学技术、影像技术、组学技术和模式动物等方法和平台的建立和应用，极大地推动了现代生理学研究的进展。

动物实验通常可分为离体 (in vitro) 实验和在体 (in vivo) 实验两类。离体实验是将动物的某种细胞或器官从体内分离出来，在特定的实验条件下进行研究。如将兔的一段小肠游离出来，放置在 37 ℃ 有氧的营养液中，观察各种刺激作用下小肠运动的变化。由于细胞或器官已从体内取出，实验条件较易控制，结果也易于分析。在体实验则是在完整的动物身上进行的，动物可以在清醒状态下，也可以是在麻醉状态下。如在麻醉后做兔颈动脉插管，观察各种刺激对血压的影响；又如在麻醉条件下给狗做胃瘘手术，待其清醒后观察胃液分泌的调节。前者又称急性实验，后者则称为慢性实验。慢性实验可在较长时间内对该动物进行重复多次观察。在体实验由于所观察的器官在整体内，可观察各器官间的相互作用，较离体实验的结果更接近于生理状态，但因体内因素错综复杂，不易控制，对个别因素的作用及其机制的深入了解往往受到一定的限制。

人体的基本结构和功能单位是细胞，不同细胞构成了不同的器官，各种器官又相互联系组成了不同的功能系统，各系统相互协调构成了一个统一的整体。因此，生理学的研究又常被划分为数个水平，如细胞及分子水平、器官及系统水平、整体水平。细胞和分子水平的研究是以细胞和构成细胞的分子为研究对象，如细胞受刺激时细胞膜离子通道的变化、细胞内信息的转导、基因的表达改变等。器官和系统水平的研究主要研究各器官和系统的功能活动及各种因素对其功能的影响，如心脏的射血功能、肺的通气功能等。整体水平的研究是以完整的机体为对象，研究不同生理条件下机体各部分的协调活动以及与外界环境相适应的规律和机制，如运动时循环、呼吸、能量代谢、体温调节等多系统、多器官的协调活动及其机制。

不难看出，要阐明某一生理功能的机制，揭开生命活动的奥秘，必须要采用多种实验方法，在不同水平上进行全面的深入研究。

第二节 生命活动的基本特征

人体生命活动的基本特征主要有 4 个方面，即新陈代谢、兴奋性、适应性和生殖。

一、新陈代谢

机体不断地从环境中摄取营养物质以合成为自身的物质（合成代谢），同时又不断地分解自身的物质（分解代谢），并将其分解产物排出体外。机体这种不断破坏和清除衰老的结构、重建新的结构的吐故纳新过程称为**新陈代谢**（metabolism）。

物质的合成需要摄取和利用能量，而物质在分解过程中又会将蕴藏在化学键内的能量释放出来，作为机体各种生理活动的能量来源并维持体温。因此，新陈代谢包含着物质转变（物质代谢）和能量转换（能量代谢）两个密不可分的过程。

一切生命活动都是建立在新陈代谢基础上的，新陈代谢一旦停止，生命也将随之终结。

二、兴奋性

机体所处的环境经常发生变化,正常情况下,机体会对环境的变化作出适当的反应。生理学中常将能引起机体发生一定反应的内、外环境条件的变化称为**刺激**(stimulus),而将刺激引起机体的变化称为**反应**(reaction/response)。

刺激的种类很多,按其性质可分为物理性刺激(如声、光、电、机械、温度、射线等)、化学性刺激(如酸、碱、药物等)和生物性刺激(如细菌、病毒及其毒素等)。就人类而言,社会因素和心理活动构成的刺激,对人体的生理功能和疾病的发生、发展也具有十分重要的作用。

并非所有的刺激都能引起机体发生反应。刺激引起反应必须具备三个条件,即足够的刺激强度、足够的刺激作用时间和适宜的强度-时间变化率(单位时间内刺激强度的变化幅度)。如果将刺激作用时间和强度-时间变化率固定不变,只改变刺激强度,则刚能引起组织细胞产生反应的最小刺激强度称为**阈强度**,简称**阈值**(threshold)。刺激强度低于阈值的刺激称为**阈下刺激**,刺激强度高于阈值的刺激称为**阈上刺激**。

反应是细胞、组织、器官乃至整个机体对各种刺激所产生的特异性的表现。反应可概括为两种类型,即**兴奋**(excitation)和**抑制**(inhibition)。兴奋是指细胞或组织在受到刺激后,由相对静止的状态转变为活动状态,或由较弱的活动状态转变为较强的活动状态;抑制是指接受刺激后由较强的活动转变为较弱的活动状态,或由活动状态转变为相对静止的状态。如电刺激家兔颈部交感神经引起心跳加快、加强,即为兴奋;若刺激其颈部迷走神经,心跳减慢、减弱,甚至停止,即为抑制。抑制并不是无反应,而是与兴奋过程相对立的另一种主动过程。人体正常的活动表现都是兴奋和抑制相互协调的结果。

不同的细胞或组织兴奋时的表现各不相同,如肌细胞兴奋时表现为收缩,腺细胞兴奋时表现为分泌,神经细胞兴奋时表现为产生和传导冲动。但它们在上述表现之前都会产生一种共同的生物电反应,即产生动作电位(将在第2章中介绍)。近代生理学将组织细胞对刺激产生动作电位的能力称为**兴奋性**(excitability),将能对刺激产生动作电位的组织称为**可兴奋组织**;将组织细胞受刺激后产生动作电位称为**兴奋**。

兴奋性是机体生命活动的基本特征之一,但不同组织细胞,或同一组织细胞在不同情况下,对刺激产生反应的能力并不相同,即组织细胞的兴奋性是一个变数。衡量组织细胞的兴奋性高低最常用的指标就是上面提到的刺激的阈值。兴奋性高的组织细胞,对弱的刺激便能产生兴奋,即其刺激阈值较低;只对很强的刺激才产生兴奋的组织,表示其兴奋性较低,其刺激阈值也高。简言之,组织细胞兴奋性的高低与阈值的大小呈反变关系,即:

$$\text{兴奋性} \propto \frac{1}{\text{阈值}}$$

三、适应性

机体根据内、外环境的变化而调整体内各部分活动和相互关系以适应变化的能力称为**适应性**(adaptability)。适应可分为行为性适应和生理性适应两种。

行为性适应常有躯体活动的改变。如在低温环境中机体会出现趋热活动;遇到伤害性刺激时会出现躲避活动。行为性适应在生物界普遍存在,属于本能性行为。

生理性适应是指身体内部的协调性反应。如在高原低氧环境中生活的人,血液中红细胞和血红蛋白会增加,以增强运输氧的能力;在强光照射下,瞳孔缩小以减少光线进入眼内对视网膜的损伤。

四、生殖

人体生长发育到一定阶段时，男性和女性两种个体中发育成熟的生殖细胞相结合时，可形成与自己相似的子代个体，这种功能称为生殖 (reproduction)。生殖是人类得以繁衍后代、延续种系的基本生命特征 (详见第12章)。

第三节 内环境及其稳态

人类和一切生物都生活在地球表面的广阔空间中，我们通常将这个空间称为外环境 (external environment)。外环境包括自然环境和社会环境，它们对人体的各种功能活动具有重要意义。

内环境是相对于人体所处的外界环境而言的。人是一种多细胞生物体，人体内绝大多数细胞与外界环境没有直接的接触，而是浸浴和生存在细胞外面的液体——细胞外液中。在生理学 (乃至整个医学) 中，通常将细胞外液称为内环境 (internal environment)。

人体内的液体统称为体液，约占成年人体重的60%，其中2/3分布于细胞内，即细胞内液；其余1/3分布于细胞外，即细胞外液。细胞膜将细胞外液和细胞内液分隔。细胞外液主要由组织液、血浆、淋巴液和脑脊液等组成，构成了人体生命活动的内环境 (表1-1)。为了维持细胞功能，细胞外液和细胞内液的组成有很大不同，其主要组成成分的差别见表1-2。

表1-1 人体内液体的分布

	成年男性	成年女性	新生儿
总体液	60	50	75
细胞内液	40	30	40
细胞外液	20	20	35
血浆	4	4	5
组织液	16	16	30

所有数值均以体重的百分数表示

表1-2 细胞内液和细胞外液的主要组成成分

成分	细胞外液	细胞内液
Na ⁺	145	12
K ⁺	4	120
Ca ²⁺	2.5	0.0001
Mg ²⁺	1	0.5
Cl ⁻	110	15
HCO ₃ ⁻	24	12
磷酸盐	0.8	0.7
葡萄糖	5	<1
蛋白质 (g/dl)	1	30
pH 值	7.4	7.2

表中数值代表近似于在正常代谢情况下的浓度，所有数值 (蛋白质浓度和 pH 值除外) 的单位是 mmol/L

内环境与外环境明显的不同是，外环境常变幻无常，如气温可低至零下几十度，高至零上几十度，但内环境的理化性质如温度、渗透压、酸碱度及各种离子浓度等则总是保持着相对稳定。内环境理化性质相对稳定的状态称为稳态（homeostasis）。内环境稳态是细胞乃至整个机体维持正常生命活动的必要条件。

内环境的理化性质不是静止不变的。由于细胞新陈代谢，不断地与细胞外液进行物质交换，如不断地从细胞外液中摄取氧和营养物质，并排出代谢终产物，因此不断地扰乱或破坏内环境的稳态。外界环境因素的改变也会扰乱内环境，如气温的升高或降低可影响内环境的温度。

内环境的理化性质如何保持相对稳定？实际情况是，机体各细胞、器官虽然不断地在扰乱和破坏内环境，但同时又不断地利用各种机制来维持内环境的稳态，例如呼吸器官通过呼吸运动补充 O_2 和排出 CO_2 、消化器官通过消化和吸收摄入营养成分、泌尿器官通过生成和排出尿液，排出各种代谢产物，参与水、电解质及酸碱平衡的调节等。因此，内环境稳态的保持是一个复杂的生理过程，是一个不断破坏和不断恢复的过程，是一个动态的、相对的稳定状态。

当环境剧烈变化或处于疾病状态时，如果器官组织的代偿活动不能维持内环境稳态，内环境的理化性质可发生较大的变化，整个机体的功能也将发生障碍，严重时可危及生命。例如肾衰竭时，由于代谢产物不能通过尿液排出体外，可引起尿毒症。在人的一生中，维持稳态机制的效能是不同的，新生儿体内许多调节机制未完全发育，如尿浓缩的机制，因此不能很好地耐受缺水；老年人稳态机制逐渐减退，他们对应激或温度变化的耐受弱于年轻人。



内环境及稳态概念的
由来与发展

第四节 机体功能的调节

当机体内、外环境发生变化时，体内各器官组织的功能及相互关系将发生相应的变化，使机体适应环境的变化，并维持内环境的稳态。人体各器官功能的这种适应性反应称为调节（regulation）。

一、机体功能调节的方式

人体功能存在精确的调节机制，其调节方式主要有三种，即神经调节、体液调节和自身调节。

（一）神经调节

通过神经系统进行的调节方式称为神经调节（nervous regulation）。神经调节的基本方式是反射。反射（reflex）是指在中枢神经系统参与下，机体对刺激产生的规律性反应。完成反射的结构基础称为反射弧（reflex arc）（图 1-1），它包括 5 个部分，即感受器、传入神经、神经中枢、传出神经和效应器。感受器的作用是感受内、外环境变化的刺激，感受器可将各种刺激的能量转换为电信号（神经冲动），沿传入神经传至神经中枢。神经中枢包括脑和脊髓，二者对传入信号进行处理，分析综合后将指示由传出神经传到效应器，改变效应器的活动。例如当强光刺激人眼感受器后，通过传入神经到中枢，再由传出神经至瞳孔括约肌，引起瞳孔缩小，就是一种反射活动（瞳孔对光反射）。反射活动的完成有赖于反射弧结构和功能的完整。反射弧的五个部分中任何一个部分结构或功能遭受破坏，反射活动将不能完成。



图 1-1 反射弧的基本组成

反射分为非条件反射和条件反射两种。**非条件反射** (unconditioned reflex) 是天生具有的, 多是人体维持生命的本能活动, 其反射弧和反应都是比较固定的, 如食物入口后对口腔内感受器的刺激引起的唾液分泌。**条件反射** (conditioned reflex) 则是后天获得的, 是个体在生活过程中建立起来的, 例如人们在谈论美味食品时, 虽然没有食物的具体刺激, 也会引起唾液分泌, 以及在口渴时想到梅子的望梅止渴反应。条件反射是在非条件反射的基础上建立起来的一种高级神经活动, 它大大地扩展了机体适应环境的能力 (详见第9章)。

神经调节的特点是反应迅速、准确, 作用持续时间短暂。

(二) 体液调节

体液调节 (humoral regulation) 是指体内产生的一些化学物质通过体液途径, 对某些细胞或组织器官的活动进行调节的过程。这类化学物质主要有: ①由内分泌细胞或内分泌腺分泌的**激素** (hormone), 如胰岛素、甲状腺素、肾上腺素等; ②由一些组织细胞产生的特殊化学物质, 如组胺、5-羟色胺、细胞因子等; ③细胞代谢的某些产物如 CO_2 、乳酸等。化学物质到达被调节的组织或器官, 主要是通过血液循环运输到远距离的组织器官, 称之为**远距离分泌** (telecrine) 或**内分泌** (endocrine); 但有一些化学物质并不通过血液循环运送, 而是直接进入周围的组织液, 通过扩散作用于其邻近的组织细胞, 称之为**旁分泌** (paracrine); 如果内分泌细胞所分泌的激素通过局部扩散又作用于该内分泌细胞自身, 则称之为**自分泌** (autocrine)。

与神经调节相比较, 体液调节的特点是反应较缓慢, 作用持续的时间较长, 作用面较广泛。一般来讲, 体液调节是一个独立的调节系统, 但人体内很多内分泌腺的活动直接或间接地受神经的支配和调节, 在这种情况下, 内分泌腺往往是神经反射传出通路上的一个分支 (图1-2)。例如交感神经中枢兴奋时, 除可通过神经纤维直接作用于心脏外, 同时交感神经纤维还作用于肾上腺髓质, 使肾上腺素的分泌增加, 通过血液循环加强心脏的活动。这种神经和体液复合调节的作用方式被称为**神经-体液调节** (neurohumoral regulation), 神经在其中起主导作用。

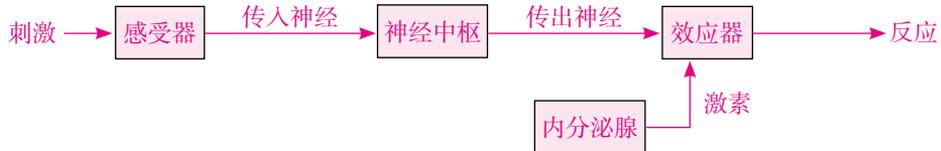


图 1-2 神经-体液调节

(三) 自身调节

自身调节 (autoregulation) 是指细胞或组织器官不依赖于神经和体液调节, 而是由其自身特性决定对内、外环境变化产生适应性反应的过程。这种调节方式只存在于少数组织和器官。例如在一定范围内, 心肌纤维被伸展得愈长, 其收缩力将随之增加。由于这种现象在没有神经和体液因素影响下的离体灌流心脏中也同样存在, 说明它完全是由心肌自身的特性决定的。

自身调节的特点是影响范围小、调节幅度小、灵敏度较低。自身调节在维持某些器官 (如肾) 功能的稳定中具有重要意义。

二、反馈控制

在生理学中, 通常将神经中枢或内分泌腺看作是控制部分, 而将效应器或靶细胞看成是受控部分。多数情况下, 控制部分与受控部分之间往往并不是一种单向信息联系, 即控制部分除发出信息改变受控部分的活动外, 受控部分也不断有信息返回到控制部分, 纠正和调整控制部分的活动。因此, 在控制部分和受控部分之间形成一个闭环式的控制回路 (图1-3)。

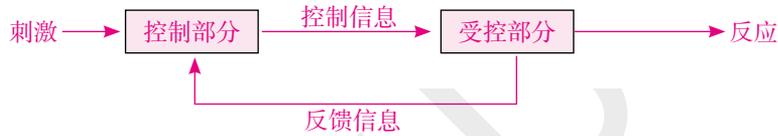


图 1-3 反馈控制

生理学上通常将受控部分的信息返回作用于控制部分的过程称为**反馈** (feedback)。不难看出, 由于反馈的存在, 使机体功能的调节达到极其精确的程度。

根据受控部分对控制部分发生的作用效果不同, 可将反馈分为两种: 负反馈和正反馈。

(一) 负反馈

受控部分发出的反馈信息对控制部分的活动产生抑制作用, 使控制部分的活动减弱, 这种反馈称为**负反馈** (negative feedback)。例如, 餐后血糖水平升高, 刺激胰岛素分泌, 胰岛素使血糖水平降低。当血糖降低后, 通过反馈信息反过来又抑制胰岛素的分泌, 从而使血糖不致过度降低。

负反馈普遍存在于机体各种功能的调节过程中, 负反馈作用与原来的效应相反, 它是维持机体内环境稳态的重要控制机制。

(二) 正反馈

受控部分发出的反馈信息加强控制部分的活动, 使其活动进一步加强, 称为**正反馈** (positive feedback)。在正反馈情况下, 反馈作用与原来的效应一致, 促进或加强原效应, 使该效应迅速达到预期顶点。例如在排尿过程中, 尿液通过尿道时, 对尿道感受器的刺激信息返回到排尿中枢, 可加强膀胱逼尿肌的收缩, 使膀胱进一步收缩, 直到尿液排尽。此外, 分娩时子宫肌肉收缩和血管破损后的凝血过程也都属于正反馈调控, 体内的正反馈控制为数不多。

三、前馈控制

前馈控制 (feed-forward control) 是机体对各种生理活动调控的另一种形式, 它是指在控制部分向受控部分发出活动指令的同时或稍前, 又通过另一快捷的通路向受控部分发出指令, 这一提前到达的指令使受控部分的活动更具有预见性和适应性。例如, 人们在进餐时, 进餐环境和进食动作 (如咀嚼、胃蠕动等) 在血糖升高之前即已引起胰岛素分泌, 以及时、快速地防止营养物质吸收引起的血糖过度升高。机体各种条件反射都属于前馈控制活动。

与反馈控制相比, 前馈控制更为快捷。在机体生理活动的调控中, 前馈控制与反馈控制常互相联系、互相配合。

(管又飞 朱进霞 罗自强)

生物体从单细胞进化到多细胞，为维持自身的生存，细胞分工组成具有特定功能的组织、器官和系统。人体的细胞总数可达 $10^{14} \sim 10^{15}$ 之多，细胞类型可分为 200 余种。虽然构成器官系统的各类型细胞在维持内环境稳态中发挥各自独特的功能，但又都表现一些共有的基本活动规律。本章在已有生物学与形态学知识的基础上，从生理学科的角度阐述细胞工作的基本原理。

第一节 细胞膜的基本结构和功能

一、细胞膜的分子组成与结构

机体所有细胞都由薄膜包被，形成独立的单元结构，这层膜即**细胞膜**（cell membrane），也称**质膜**（plasma membrane）。不仅是细胞的整体，细胞内的各种细胞器也具有相似的内膜结构，与质膜统称为**生物膜**（biomembrane）。早在 1890 年，Overton 就发现细胞膜对脂溶性物质高度通透，据此推测细胞膜由脂质分子组成。1925 年，Gorter 和 Grendel 在提取红细胞所有脂质后，以单分子形式铺于水溶液表面，发现其面积约为红细胞膜表面积的 2 倍，以此推断细胞膜脂质分子是以双层形式排列的。20 世纪 30 年代以来，学者们曾提出过多种细胞膜结构的假说。其中，得到较多证据支持，且目前依然被广泛认可的是 1972 年 Singer 和 Nicolson 提出的**液态镶嵌模型**（fluid mosaic model）。该学说认为，生物膜的共同结构是以液态的脂质双分子层为基本构架，其中镶嵌着具有不同生理功能的蛋白质（图 2-1）。

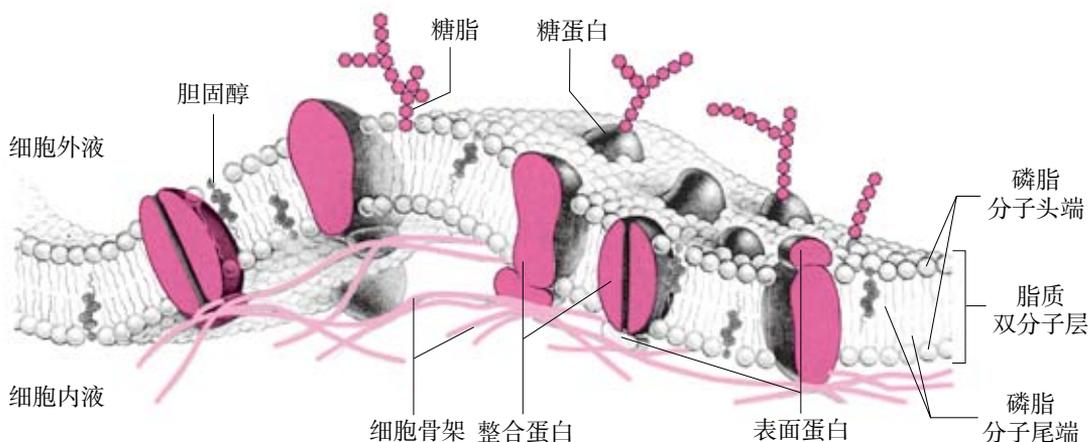


图 2-1 细胞膜的基本构造——液态镶嵌模型示意图

从低等生物至高等哺乳动物，生物膜的分子组成与结构基本相同，主要由脂质、蛋白质和糖类等组成。不同膜中各种物质组成比例不同，一般都以脂质和蛋白质分子为主，糖类仅占极少量。膜蛋白质与脂质的比例与膜的功能活动水平有关，功能活跃的细胞膜所含蛋白质比例高，如红细胞膜所含蛋白质与脂质的比例分别为49%与43%，线粒体内膜蛋白质占膜化学组分总量的76%；而功能较为单一的膜，如神经纤维髓鞘的脂质占79%，蛋白质仅占18%。

（一）膜脂质

脂质分子是质膜的基本成分。一般而言，膜脂质主要有**磷脂**（phospholipid）和**胆固醇**（cholesterol），通常磷脂占70%以上，胆固醇不足30%，此外尚有少量糖脂。

1. 磷脂 膜磷脂有甘油磷脂与鞘磷脂两大类。甘油磷脂以甘油为分子骨架，在甘油分子上有3个羟基，其中2个羟基各与1分子脂肪酸相结合，构成磷脂的两条尾部，另一羟基与1分子磷酸相结合，磷酸再与1分子碱基结合，构成磷脂的头部。由于所含碱基的差异，甘油磷脂包含磷脂酰胆碱（卵磷脂）、磷脂酰乙醇胺（脑磷脂）、磷脂酰丝氨酸和磷脂酰肌醇等多种。鞘磷脂以鞘氨醇为分子骨架组成，不含甘油，由1分子鞘氨醇类物质和1分子脂肪酸结合而成。

磷脂为双嗜性分子，头端为亲水性的极性基团，尾端为疏水性的非极性基团。在水溶液中，磷脂分子的极性头端与水分子相互吸引，而非极性尾端则受到水分子排斥。结果导致水溶液中的磷脂分子疏水端朝内，而亲水端朝外排列，形成脂质双分子层。在电子显微镜下，细胞膜呈相当稳定的“三夹板”构造：靠近细胞质侧和细胞外液侧均为电子致密层，而中间层密度小、较透明，分别厚约2.5 nm，总厚度约7.5 nm。脂质的熔点较低，体温条件下的膜结构呈液态，具有一定程度的流动性（图2-1）。

脂质双分子层的稳定性和流动性决定了细胞可以承受相当大的张力，外形改变而不致破裂，即使膜结构有时发生一些较小的损伤与破裂，也可自动融合修复，仍能保持连续的双分子层形式。例如，血液中的吞噬细胞能以阿米巴运动变形，从毛细血管内皮的缝隙“挤”入被微生物侵扰的组织；红细胞在随血流穿过比自身直径小的毛细血管时，虽然被挤压变形但不致破裂。

2. 胆固醇 胆固醇分子具有刚性结构，由一个环戊烷多氢菲内核与一个八碳饱和烃链组成。胆固醇的羟基具有亲水性，而疏水部分埋没于质膜中。胆固醇具有调节膜流动性的作用，其含量愈多，膜流动性愈差。

不同细胞或同一细胞不同部位的膜结构中，脂质的成分和含量不尽相同。如神经元的胞体和树突膜所含蛋白质比例较高，而轴突膜所含脂质比例较高。此外，脂质双分子层构架内-外层所含的脂质分子种类也并非完全对称。体内各种细胞膜的脂类含量均相当稳定，不会因体型的胖瘦而变化。

（二）膜蛋白质

膜蛋白质多以肽链 α -螺旋的形式分散镶嵌在脂质双分子层中。一般来说，膜蛋白质的质量为脂质的4倍左右，但脂质分子的数目为蛋白质的10~100倍。根据膜蛋白质与质膜的关系，大致可分为整合蛋白和表面蛋白两大类（图2-1）。

1. 整合蛋白 整合蛋白（integral protein）或称内在蛋白（intrinsic protein）占膜蛋白质的70%~80%，其肽链结构一次或反复多次穿越脂质双分子层，很难与脂质膜分离。穿越脂膜的次数取决于膜蛋白质肽链所含疏水性氨基酸片段的数量。每一疏水性片段长度为20~30个氨基酸残基，相当于膜的厚度，而且分子间相互吸引形成 α -螺旋。疏水性片段与脂质双分子层内部的疏水区相互吸引，相对稳定地镶嵌在膜内，而疏水片段以外的亲水性肽链部分则裸露在膜的内外两侧表面，多数伸到细胞外液的膜蛋白质有糖链附着而形成糖蛋白。整合蛋白可以是能与细胞外信号分子（如激素或神经递质等）结合的受体、G蛋白，或是某种物质的转运蛋白

(如 Na^+ 泵)、离子通道及膜孔道,也可以是酶或细胞黏附分子等。

2. 表面蛋白 表面蛋白(peripheral protein)或称外在蛋白(extrinsic protein)占膜蛋白质总量的20%~30%,通过静电作用松散地附着于细胞膜的内表面以及外表面。如改变溶液的离子浓度或pH值,就可破坏相应的离子键、氢键等,使表面蛋白与膜分离。如分布在细胞膜内表面的骨架蛋白即是一种表面蛋白。

由于脂质双分子层呈液态,具有流动性,所以镶嵌在质膜中的膜蛋白质也可移动,但一般只做横向移动。当膜蛋白质横向移动时,与脂质双分子层的纵向关系可不发生改变。

(三) 膜糖类

细胞膜结构中含有较多的糖类成分是氨基糖、岩藻糖以及葡萄糖、半乳糖等单糖。单糖分子聚合排列成糖链,绝大多数裸露在细胞膜的外表面,并以共价键的方式与膜蛋白质或膜脂质相结合成糖蛋白或糖脂(见图2-1)。由于所组成糖链的单糖种类与排列顺序的特殊性,不同糖链具有不同功能。如,有的糖链作为抗原决定簇,呈现某种免疫信息;有的糖链构成细胞膜受体的特异性识别部分,能与某种神经递质、激素或细胞因子等化学信号分子特异地结合。总体而言,细胞膜所含糖链主要与细胞的特征性标识有关。

二、细胞膜的基本功能

1. 屏障分隔 细胞膜将水溶性的体液分隔为细胞内液与细胞外液。以脂溶性为基础的细胞膜形成一道屏障,可阻止细胞内、外液成分的自由交流,维护细胞内液理化性质的相对稳定,有利于细胞进行各种活动。

2. 转运物质 细胞膜容许脂溶性的小分子物质,如 O_2 和 CO_2 等的跨膜扩散,满足细胞代谢的需要。细胞膜本身含有各种转运蛋白,不仅能够直接参与多种水溶性以及脂溶性成分的跨膜转运,而且还可以依据细胞的代谢需求主动地完成某些物质的跨膜转运。如葡萄糖转运体、 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 泵和 $\text{Na}^+\text{-I}^-$ 转运体等膜蛋白,分别转运细胞活动所需的相应物质。此外,各种通道蛋白有助于各种带电粒子(如 Na^+ 、 K^+ 等)的跨膜扩散。

3. 特征标识 细胞膜的糖蛋白和糖脂的糖链具有结构特异性,可作为生物个体以及各种细胞特有的生物标识。如血细胞膜的血型抗原(凝集原)、细胞膜各种信号分子的特异受体等。

4. 传递信息 细胞膜受体蛋白分子能特异性识别并与细胞外相应的信号分子相结合,将信息转递到细胞内,引发特定的细胞应答反应。胰岛素与胰岛素受体结合后,通过活化磷脂酰肌醇3-激酶提升细胞膜上葡萄糖转运体-4的数目,促进细胞对葡萄糖的摄取。

许多组织相邻细胞间还存在缝隙连接结构,可直接进行细胞之间的物质交流与信息传输。此外,细胞膜生物电的变化也是传输信息的一种形式。机体在生命活动中无时无刻不伴有生物电活动。细胞膜的电学特性是细胞生物电活动的基础。如神经元兴奋时所形成的动作电流,能沿轴突膜以每秒百余米的速度将电信号传输到末梢。细胞膜的这种电变化是机体实现多种功能的生物学基础,如心肌、骨骼肌和平滑肌的收缩、神经系统信号的传递等。

5. 细胞骨架 在细胞膜内侧面由微丝与微管等构成的细胞骨架不仅可支撑细胞膜,具有维护细胞基本形态的作用,而且还与细胞自身的运动等过程有关,如被激活血小板的变形、巨噬细胞的活跃功能等。膜蛋白质也可在细胞之间形成连接结构,如紧密连接将细胞“绑定”在一起。

第二节 物质跨细胞膜转运

细胞在新陈代谢或发挥功能的过程中都涉及相关物质出入细胞。细胞能通过多种方式有选择地摄入和排出代谢物，即物质跨细胞膜转运。物质跨细胞膜转运具有重要的意义，如可兴奋细胞需通过细胞膜的物质转运过程创建和维持跨膜电-化学势，为细胞生物电活动奠定基础。然而，构成膜的脂质双分子层只允许少数脂溶性或非极性的小分子物质通过，而大多数水溶性物质的跨膜转运则需要膜蛋白质参与才能完成。有些大分子物质或颗粒出入细胞则依赖于细胞整体的生物过程才能完成。

一、单纯扩散转运

单纯扩散 (simple diffusion) 也称简单扩散，是指物质顺其浓度梯度通过膜脂质分子间隙的跨细胞膜转移过程。扩散是原子或分子因其自身不规则热运动而得以迁移的过程，也称布朗运动 (Brownian motion)。遵循这一理化原理，分布在细胞膜两侧液体中的各种物质，都为达到其跨膜分布趋于平衡的状态而发生扩散，最终导致该物质出入细胞而实现跨膜的净转运。在体内， O_2 、 CO_2 、 NO 、 NH_3 、脂肪酸、类固醇激素以及乙醇和水分子等都可经单纯扩散方式跨膜转运。

在各种理化因素保持一定时，某物质经细胞膜扩散净转运的总量关键取决于“条件”和“动力”两大方面：膜对该物质的通透性为其跨膜扩散的前提条件，而膜两侧该物质的浓度梯度是驱动该物质跨膜扩散的直接动力，为转运过程提供势能。细胞膜化学本质决定，物质的脂溶性高、质量小，其自然通透性就高。在膜对某物质通透性一定的前提下，该物质的跨膜浓度梯度越大，其所积蓄的化学势能也越高，驱动力就越强，在一定时间内发生净转运的量也越多。一般而言，某物质的净转运量与其跨膜浓度梯度成正比 (图 2-2)。

水分子呈中性，透过细胞膜的速度很快，比按照其分子半径和脂溶性所推测的速度约快上百倍。除了分子小易于穿越膜脂质分子间隙外，水分子主要在渗透力的作用下经膜上**水孔蛋白** (aquaporin, AQP) 组成的水通道跨膜转运。

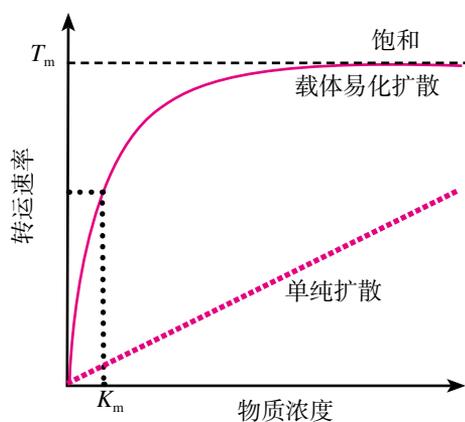


图 2-2 物质经载体易化扩散方式转运的饱和现象
在同样的浓度梯度条件下，同一物质经载体跨膜转运的速率远快于其单纯扩散过程。 T_m 为易化扩散转运极限 (最大转运速率)； K_m 为米氏常数，即物质转运达转运极限 1/2 时的物质浓度

二、膜蛋白介导转运

出入细胞的多数物质都具有或强或弱的亲水性，所以都需要借助膜转运蛋白的协助才能实现跨膜转运，可归纳为**易化转运** (facilitated transport) 与**主动转运** (active transport) 两种基本形式。二者主要区别在于是否需要 ATP 供能，易化转运只介导物质顺浓度或电位梯度转运，使不易跨膜扩散的水溶性或极性物质“容易”转运，而被“易化”；主动转运则逆化学或电位梯度转运，需要细胞额外提供能量以克服原有势能而实现物质转运，“主动”蕴含转运过程要直接利用细胞代谢所释放的生物能之意。因此，后者可因细胞代谢过程的抑制而终止，前者则不能；前者具有平衡膜两侧被转运物质的趋势，而后者则导致膜两侧物质分布的失衡，即产生

差异，积蓄势能。正是“主动转运”造成的差异，才为物质跨膜扩散提供势能储备的支持。

(一) 易化转运

易化转运也称易化扩散 (facilitated diffusion)，是指物质借助膜转运蛋白顺浓度或电位梯度的跨膜转运。参与易化转运的膜蛋白主要为载体 (或转运体)、通道和孔道三种结构形式。这些膜转运蛋白均不具有 ATP 酶活性，即水解 ATP 的功能。

1. 载体转运 载体介导易化扩散 (carrier-mediated facilitated diffusion) 由载体蛋白 (或转运体蛋白) 实现，主要转运葡萄糖、氨基酸、水溶性维生素等亲水性物质。目前，载体已归类为成员众多的溶质载体 (solute carrier, SLC) 超家族。借助膜转运体蛋白，这些水溶性分子可顺跨膜浓度梯度出入脂质分子构成的细胞膜，实现跨膜转运，如葡萄糖转运体 (glucose transporter, GLUT) 跨膜转运葡萄糖等己糖分子。被转运的分子先与膜转运体一侧的特定部位选择性结合，改变转运体蛋白构象，将所结合的分子转运到细胞膜的另一侧，再将其释放。同时，转运体又恢复原先的构象，再继续转运该物质。

载体介导易化扩散的特点主要包括：①表现结构特异性：转运体通常只结合并转运具有特定化学结构的分子，如葡萄糖转运体和氨基酸转运体分别转运葡萄糖和氨基酸分子。②存在饱和现象：物质的跨膜转运速度随其浓度的增加而加快，但当被转运物质浓度达到一定程度时，跨膜转运速度不再增加。这是因为细胞膜的转运蛋白总数量以及与其转运物质结合的位点数目都是相对固定的 (图 2-2)。③具有竞争性抑制：如果某一转运体对两种结构类似的物质都有转运能力，则当一种物质浓度更高时，则可能通过竞争性地结合转运体，进而削弱另一种物质的转运。

2. 通道转运 通道介导易化扩散 (channel-mediated facilitated diffusion) 系经膜蛋白所形成的跨膜亲水孔隙实现的物质跨膜转运。通道介导易化扩散主要转运 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Cl^- 等各种离子，所以这种通道又称离子通道 (ion channel)。

离子通道多是镶嵌在细胞膜上的跨膜多聚体蛋白，其结构中心对离子有高度亲和力，允许小于通道孔隙直径的离子顺浓度梯度快速而大量地通过。离子通道的功能活动不仅在于完成离子本身的跨膜转运，更是实现细胞生物电活动和信息转换等功能活动的基础。

离子通道具有的选择性和门控特性完全取决于其功能成分。由于结构上的差异，每种离子通道只对一种或几种离子有较高的通透能力，对其他离子则不易或不能通透。根据专属通道选择性的不同，可分为 Na^+ 通道、 K^+ 通道、 Ca^{2+} 通道和 Cl^- 通道等。但通道对离子的特异性选择并不像转运体那样严格，如 K^+ 通道对 K^+ 和 Na^+ 的通透性之比约为 100 : 1；N 型乙酰胆碱通道对 K^+ 、 Na^+ 等小阳离子有高度通透能力，但对 Cl^- 无通透性，故又称阳离子通道。各种离子通道对离子通透性的变化可随通道蛋白质分子构象的变化而改变，有如闸门 (gate) 样的结构来控制通道的开启与关闭，这一过程称为门控 (gating)，也是通道活动的最重要特点。根据通道门控机制的差异，分别有电压门控离子通道 (voltage-gated ion channel)、化学门控离子通道 (chemically-gated ion channel) 和机械门控离子通道 (mechanically-gated ion channel) 等多种类型 (图 2-3)。

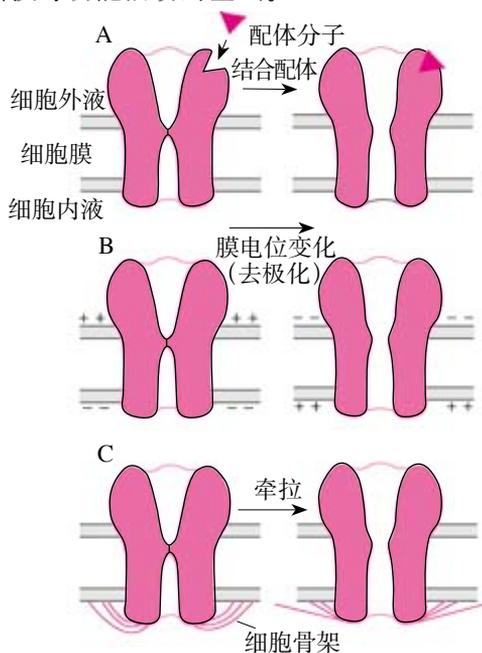


图 2-3 门控离子通道的主要类型

(A) 化学门控离子通道；(B) 电压门控离子通道；(C) 机械门控离子通道



葡萄糖转运体



溶质转运蛋白

电压门控离子通道的分子结构中,存在对电变化敏感的结构或亚单位,可因跨膜电位的改变诱发通道开启或关闭。化学门控离子通道能因与特定化学物质结合而开启或关闭。控制化学门控离子通道的化学物质通常都是神经递质、激素和细胞因子等信号分子,相对于受体,统称为配体(ligand,见后文),故也称配体门控离子通道,同时也被看作是通道型受体。机械门控离子通道可因细胞膜的局部变形、张力变化或直接牵拉刺激而开启或关闭。

离子的转运还受其跨膜扩散所致电场力的影响。当通道处于开启状态时,相关的离子可顺浓度梯度跨膜扩散。但随着带电离子跨膜扩散量的变化,将逐渐形成阻止离子进一步扩散的静电场。当促进离子跨膜扩散的化学势与阻止离子跨膜扩散的静电势相当时,离子的跨膜净转运为0,此即达到某一离子的跨膜电-化学平衡。

3. 孔道转运 细胞膜还存在一类称为孔道(pore)的膜蛋白结构,与离子通道的不同之处在于其为非门控通道(non-gated channel),即孔道处于常开状态。水通道就是一种常开通道。

水分子主要经细胞膜上的水通道跨膜转运。水分子扩散的动力来自跨膜渗透压梯度,即以渗透(osmosis)方式转运,同样遵循布朗运动原理。水分子从溶液浓度低(即渗透压低,水分子数量多)的一侧,经半透膜流向浓度高(渗透压高,水分子数量少)的一侧,最终达到跨膜分布的平衡,其跨膜净转运量与跨膜渗透压梯度成正比。由于体内的膜结构(细胞膜、毛细血管壁等)都具有半透膜的性质,只要膜两侧溶液存在浓度梯度,即渗透压梯度,就会改变水的分布状态而影响机体的水平衡。此外,有的水通道还参与甘油、尿素等的转运。水通道蛋白表达异常可导致疾病的发生,如人类AQP2的基因突变可引起遗传性肾性尿崩症,而AQP2的基因过度表达可导致体液过多而造成充血性心力衰竭等疾患。

(二) 主动转运

主动转运(active transport)是指在膜蛋白直接参与下,细胞依靠自身耗能过程,逆电-化学势跨膜转运物质的方式。由于主动转运过程需要逆物质浓度或电位梯度的势能转运物质,因此需要特别利用细胞储备的ATP释放生物能去克服已存在的势能才可实现。依据是否能够直接获取生物能,分为原发性主动转运与继发性主动转运。

1. 原发性主动转运 原发性主动转运(primary active transport)是指具有ATP酶活性的膜转运蛋白,催化并利用ATP分解释放的生物能,逆电势转移某种离子的跨膜转运方式。由于这类膜蛋白能逆物质浓度或电位梯度跨膜转运相关的离子,故被形象地称为“离子泵”,如钠-钾泵(简称 Na^+ 泵)、钙泵、氢-钾泵(质子泵)和阴离子泵等。这些膜蛋白均具有ATP酶活性,可因细胞内、外某种离子浓度的变化而被激活,直接催化ATP分解,释放其高能磷酸键所蕴含的能量,逆电势跨膜转运离子。如果细胞代谢活动停止,主动转运也将随之停止,因此任何能够影响细胞代谢的内外因素都能影响主动转运过程。

钠-钾泵(sodium-potassium pump, Na^+ - K^+ 泵),或简称 Na^+ 泵(sodium pump),分布于机体所有细胞,对细胞生存和活动至关重要。因其可被 Na^+ 或 K^+ 激活而具有ATP酶活性,也称 Na^+ - K^+ 依赖式ATP酶(Na^+ - K^+ dependent ATPase, NKA)。 Na^+ 泵分子为由 α 和 β 亚单位组成的二聚体蛋白质,含有能分别与ATP、 Na^+ 和 K^+ 结合的位点(图2-4)。当细胞内 Na^+ 浓度升高或细胞外 K^+ 浓度升高时,都可激活 Na^+ 泵的ATP酶活性。 Na^+ 泵借助ATP分解所释放的

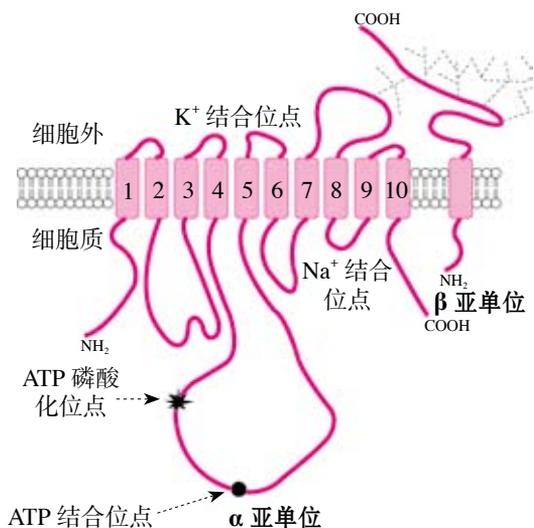


图2-4 Na^+ 泵分子结构示意图

生物能将胞内的 Na^+ 泵至胞外，并将胞外的 K^+ 泵入胞内，完成逆浓度梯度的离子转运。 Na^+ 泵被激活后分子构象发生一系列周期性变化（图 2-5）：① E_1 型状态时 Na^+ 泵蛋白与 ATP 结合，分子构象呈现朝向细胞内的 Na^+ 结合位点，在 Na^+ 泵与 3 个 Na^+ 结合后，其酶活性被激活而分解 ATP。② Na^+ 泵在自身磷酸化为 E_2 型的同时将 Na^+ 释放到细胞外；③此时 Na^+ 泵分子构象变化为朝向细胞外的 K^+ 结合位点，并与 2 个 K^+ 结合；④ Na^+ 泵再向细胞内释放所结合的 K^+ ，同时由 E_2 型去磷酸化转为 E_1 型。 Na^+ 泵的每一轮活动，消耗 1 分子 ATP，可驱出 3 个 Na^+ ，摄回 2 个 K^+ ，故 Na^+ 泵是一种生电性泵。在安静状态下，细胞能量代谢过程中所生成的 20%~30%ATP 用于维持 Na^+ 泵的活动。

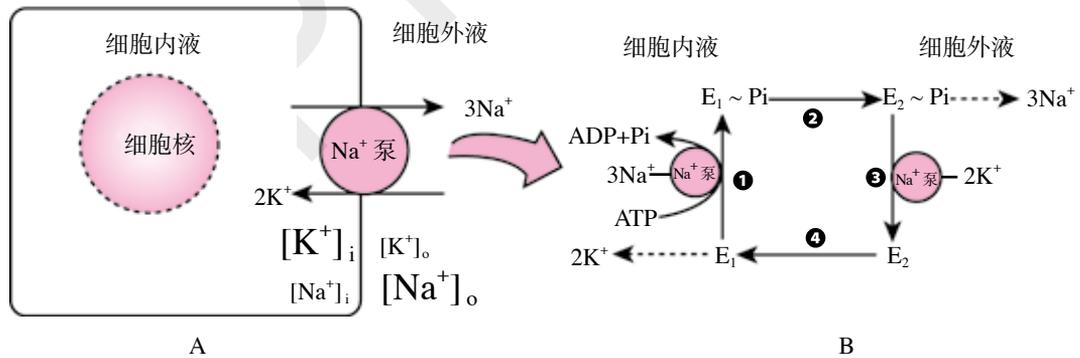


图 2-5 Na^+ 泵及其周期性变化示意图

(A) Na^+ 泵即 Na^+ - K^+ 依赖式 ATP 酶，能够逆浓度梯度向细胞外转运 Na^+ ，向细胞内转运 K^+ ；(B) 经 Na^+ 泵的周期性活动，可向细胞外转运 3 个 Na^+ ，同时向细胞内转运 2 个 K^+ (①~④见正文)。ADP：腺苷二磷酸；ATP：腺苷三磷酸；~Pi：磷酸化；E： Na^+ - K^+ ATP 酶 (Na^+ 泵)

Na^+ 泵活动具有重要的生理意义：①建立势能储备是 Na^+ 泵活动的最重要意义。 Na^+ 泵造成细胞内外 Na^+ 、 K^+ 的不均衡分布，这种势能储备保持细胞内 K^+ 浓度约为细胞外的 30 余倍，细胞外 Na^+ 浓度约为细胞内的 10 余倍。这样，一旦膜的专属离子通道开启， Na^+ 或 K^+ 便可顺浓度梯度迅速地跨膜扩散，改变细胞膜两侧电荷分布状态，为可兴奋细胞的电活动奠定基础。同时， Na^+ 泵建立的 Na^+ 化学势能储备也为一些营养物质（如葡萄糖、氨基酸等）的继发性主动转运提供能量，如小肠和肾小管上皮的吸收过程。② Na^+ 泵活动所致细胞内高 K^+ 环境是细胞进行代谢反应的必要条件，例如，蛋白质合成过程需要高 K^+ 的环境。③ Na^+ 泵活动还有助于维持细胞内外水、电解质平衡。若细胞内 Na^+ 过多，则因渗透压的关系，导致过多水分进入细胞，致使细胞肿胀，影响细胞的正常结构与功能。④ Na^+ 泵活动的生电效应可以直接影响膜电位，在静息电位和动作电位的形成中都发挥一定作用。

钙泵也是具有重要生理意义的膜转运蛋白。钙泵系 Ca^{2+} -ATP 酶，可分布于细胞膜或细胞内，如存在于肌细胞中的肌质网膜上。真核细胞胞质中 Ca^{2+} 的浓度约为 10^{-7}mol/L ，仅为胞外浓度的万分之一。钙泵逆浓度梯度转运 Ca^{2+} ，维持多数细胞内外 Ca^{2+} 的浓度梯度，或肌细胞内肌质网与细胞质间的 Ca^{2+} 浓度梯度。某些细胞在接受外来信号而发生反应时，胞质的 Ca^{2+} 浓度增高可触发细胞的一些功能，如参与调节信息的跨膜传递、神经递质的释放、激素的分泌等。骨骼肌细胞兴奋时，肌质网释放 Ca^{2+} 可将兴奋的电变化转化为肌细胞的机械收缩过程。细胞质中 Ca^{2+} 浓度的升高又能激活肌质网膜 Ca^{2+} 泵，逆浓度梯度回收 Ca^{2+} ，引起肌肉舒张。

此外，分布在胃黏膜壁细胞膜的氢-钾泵，即质子泵，参与胃酸逆百万倍浓度梯度的主动分泌过程（见第 6 章）。

2. 继发性主动转运 继发性主动转运 (secondary active transport) 是指膜转运蛋白间接利

用细胞代谢所释放的生物能而进行的主动转运方式。继发性主动转运多见于非离子物质的主动转运，如小肠和肾小管上皮细胞吸收葡萄糖和氨基酸等的过程。与原发性主动转运机制不同，这类转运蛋白不具有 ATP 酶活性，不能直接水解 ATP 获取生物能。但它们可与 Na^+ 泵活动相偶联，利用 Na^+ 跨膜内向电 - 化学势储备，逆浓度梯度转运物质，将所结合转运的物质在细胞内积聚。尽管这一类膜转运蛋白活动与细胞能量代谢无直接关联，但凡是阻断 Na^+ 泵活动的因素，或细胞外液中缺乏 Na^+ ，都可导致继发性主动转运减弱或停止。

继发性主动转运方式可分为同向转运 (symport) 与反向转运 (antiport)。这取决于所转运物质的方向与 Na^+ 跨膜浓度梯度形成的电 - 化学势方向的关系。与 Na^+ 内向电 - 化学势方向一致的为同向转运，这类膜转运蛋白称同向转运体 (symporter)，如 1 型钠依赖葡萄糖转运体 (sodium dependent glucose transporter type 1, SGLT1) 由肠腔一侧向小肠黏膜上皮细胞内转运葡萄糖的过程 (图 2-6A)。甲状腺滤泡逆浓度梯度从血液中摄取碘的过程也属于继发性主动转运，通过钠 - 碘同向转运体实现同向转运。反向转运由反向转运体 (antiporter) 实现，所转运的物质与 Na^+ 内向电 - 化学势方向相反，如心肌细胞兴奋后向细胞外转运 Ca^{2+} 的过程，表现为 Na^+ 与 Ca^{2+} 的跨膜交换 (图 2-6B)，所以反向转运体也称交换体 (exchanger)。临床常用一些强心苷类药物治疗心力衰竭，其原理就是抑制 Na^+ 泵活动，减少 Ca^{2+} 的外运，保留心肌细胞质中足够的 Ca^{2+} ，有助于增强心肌收缩性能。

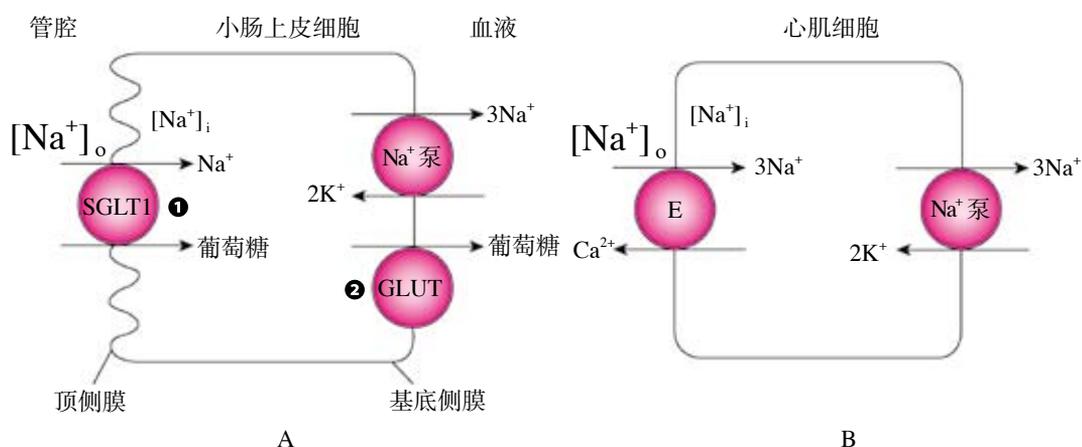


图 2-6 继发性主动转运的过程

(A) 同向转运：小肠上皮细胞吸收葡萄糖的过程分两步进行：①在管腔侧，SGLT1 借助由 Na^+ 泵活动提供的 Na^+ 内向电 - 化学势，逆浓度梯度向细胞内转运葡萄糖；②在基底侧膜，葡萄糖经 GLUT 顺浓度梯度向细胞外间隙方向，即血液中转运葡萄糖。结果表现为 Na^+ 与葡萄糖的同向转运；(B) 反向转运：在 Na^+ 泵所维持的内向电 - 化学势驱动下，心肌细胞通过 Na^+ - Ca^{2+} 交换体 (E) 逆浓度梯度向细胞外转运 Ca^{2+} 。结果表现为 Na^+ 内流、而 Ca^{2+} 外流的反向转运。GLUT：葡萄糖转运体；SGLT1：1 型钠依赖葡萄糖转运体；E：反向转运体 (交换体)

三、膜泡转运

膜泡转运 (vesicular transport) 是细胞通过形成细胞内小泡以转运大分子颗粒或物质团块的跨膜转运方式。膜泡转运要经过在细胞内形成囊泡的环节，因此需要通过细胞更复杂的活动才能实现。

(一) 胞吞

胞吞 (endocytosis) 也称入胞，是指细胞外某些物质团块被细胞膜包裹后以囊泡形式进入细胞的过程，如血浆中的脂蛋白颗粒、大分子蛋白质以及红细胞碎片、细菌、病毒或异物等。如果进入细胞的物质为固体物，称为吞噬 (phagocytosis)；如果进入细胞的物质为液态可溶性分

子, 则称为胞饮 (pinocytosis) 或吞饮。胞吞发生时, 靠近物质团块的细胞膜先发生内陷或伸出“伪足”包绕异物, 随后膜凹陷处发生膜的融合和断裂, 形成囊泡进入细胞内。不同细胞胞吞的意义不同, 如毛细血管内皮细胞, 通过胞吞将蛋白质从一侧转运进入细胞内, 再转运到细胞另一侧。而免疫系统的白细胞将细菌等团块物质吞噬后, 形成吞噬 (吞饮) 小泡, 最后这些吞噬小泡与细胞内的溶酶体融合, 吞噬小泡内容物被溶酶体内所含的各种酶水解消化 (图 2-7A)。

(二) 胞吐

胞吐 (exocytosis) 也称出胞, 是指细胞内大分子物质由细胞内排出的过程。各种细胞的分泌活动就是出胞的一种主要表现形式, 如消化腺外分泌细胞合成的酶原颗粒和黏液等分泌到腺体的导管腔中, 内分泌细胞将蛋白质类激素分泌到细胞外液, 以及神经元轴突末梢释放神经递质的过程等。细胞的各种分泌物大都在粗面内质网合成, 在向高尔基体转运过程中, 被膜性结构包装成分泌囊泡, 储存在胞质中。当细胞分泌时, 囊泡被迁移到细胞膜内表面侧, 与细胞膜融合后, 局部向胞外开裂, 将全部内容物倾囊排放 (图 2-7B)。

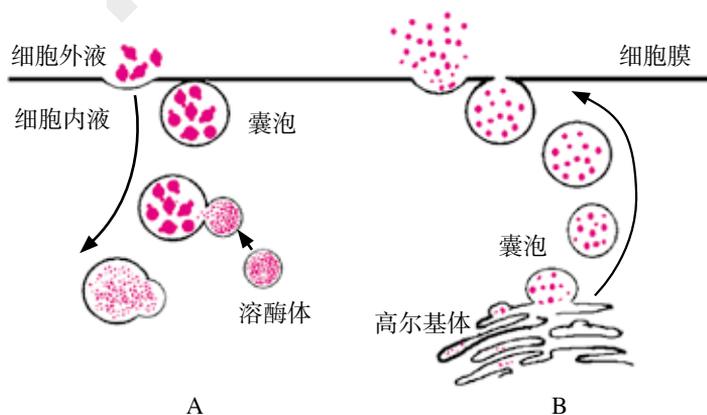


图 2-7 膜泡转运过程示意图

(A) 胞吞过程; (B) 胞吐过程

(张颖 王卫国)

第三节 细胞的生物电活动

一切具有生命的细胞, 无论处于静息状态还是活动状态, 均存在电现象, 这种电现象就是生物电 (bioelectricity)。生物电是机体极其普遍且十分重要的生命活动, 是细胞、组织乃至整体具有生命活动的征象, 是最直接可测的重要生命指征。临床上诊断疾病广泛应用的心电图、脑电图和肌电图等记录到的电变化就是构成器官的许多细胞生物电活动的综合表现。

在细胞水平, 可利用精密的电位计测得细胞膜两侧存在的电位梯度 (电位差), 此即跨膜电位 (transmembrane potential), 简称膜电位 (membrane potential, MP)。膜电位可因细胞状态而改变, 主要有两种表现形式: 安静时即具有的静息电位和受刺激发生兴奋时产生的动作电位。

一、细胞生物电基础

(一) 膜通透性与离子通道

膜通透性是表示膜允许某种物质从其一侧转移到另一侧的能力。膜对离子的通透性一般可理解为离子通过膜的难易程度或阻力大小, 可根据跨膜离子流 (ion current) 来度量。离子容易跨膜流动, 所形成的跨膜电流也强, 表明膜对离子的通透性高, 相应的膜电阻小; 反之亦

然。而电阻的倒数是**电导** (conductance)，因此可用电导来反映细胞膜对离子的通透性能。对于离子流，膜电导是膜通透性的同义语。

细胞膜对离子通透性的变化取决于离子通道的开放或关闭状态。随着生物物理和分子生物学的迅速发展，膜片钳、分子克隆及基因突变技术等得以广泛应用，研究者已有能力从分子水平来解释离子通道的孔道特性、动力学过程、结构与功能关系以及功能表达和调节等。每种离子通道都有选择性过滤器（也是离子通道最狭窄的部分），离子要通过过滤器，必须脱去水合作用获得的大部分水分子。钠离子和钾离子带有相同的电荷，同属一族，性质相似，但离子直径不同。然而 K^+ 离子通道能够选择性地通透 K^+ ，而不通透直径比 K^+ 更小的 Na^+ 。因为钠离子有较强的电荷密度，周围被水分子围绕而直径增大（水合的钠离子直径 0.18 nm，而钾离子直径 0.12 nm）。此外，为了阻止水合的 Na^+ 或 K^+ ，排列在通道孔处的带有负极性的氨基酸残基必须具有精确的几何构象，这些精确的几何构象对于不同离子具有高度的特异性。所以，离子通道对各种离子的选择性由通道蛋白内的氨基酸残基序列和通道直径所决定。最新研究发现， K^+ 离子通道是否允许钠离子通过，与钾离子和钠离子浓度有关。在极端情况下，如果没有钾离子存在而钠离子浓度较高时， K^+ 离子通道可以允许钠离子通过，在此基础上加入微量的钾离子则可阻断钠离子流。

大多数通道开启和关闭受“闸门”控制，称**门控机制** (gating mechanism)。“闸门”形象地表示通道蛋白在跨膜电位或化学物质等因素作用下，其带电分子或基团如羟基或磷酸基等结构所致的构象改变。当受到适宜刺激时，通道蛋白构象变化，开启或关闭通道的“闸门”，不论是允许还是阻止相应离子跨膜通过，都会产生电变化。某离子通道开启时，细胞膜对该离子的通透性增强，其膜电导增大，将允许该离子顺浓度梯度或电位梯度跨膜扩散；离子通道关闭后则离子不能跨膜流动。所以，离子通道在不同条件下的状态是生物电现象产生的基础条件。

(二) 离子跨膜移动的条件

离子要跨膜移动取决于两个要素：①细胞膜对某种离子的通透性，取决于相应离子通道的开-关状态，是离子跨膜移动的前提条件；②离子跨膜移动的动力来自某种离子的跨膜浓度梯度和电位梯度，这又取决于细胞膜两侧各种离子不均衡分布所储备的势能，如哺乳动物神经元细胞内、外液离子分布的不同造成离子跨膜移动潜在驱动力（表 2-1）。

表2-1 哺乳动物神经元细胞内、外液中部分离子浓度

离子	细胞内浓度 (mmol/L)	细胞外浓度 (mmol/L)
K^+	140	4
Na^+	14	142
Cl^-	7	120
Ca^{2+}	0.0001	1.2

(三) 细胞生物电现象的表述

通常以两种方式表述细胞生物电活动的变化，即跨膜电位的大小和膜两侧电荷分布状态（图 2-8）。前一种方式一般以膜内电位表述跨膜电位的大小，如从 -90mV 到 -70mV 即膜内电位升高，习惯以膜内电位负值的绝对值来表述，也称静息电位减小；从 -70mV 到 -90mV 称静息电位增大。细胞安静时，隔细胞膜排布的正、负电荷两两相对，呈现“内负外正”的状态称**极化** (polarization)。以此为基础，静息电位增大，表明膜两侧电荷分布密度加大，相对于极化状态称**超极化** (hyperpolarization)，此时膜内电位更低，负电性增强。静息电位减小称**去极化** (depolarization)，意味着膜两侧电荷分布密度减小，极化状态被消减，表明膜内负电性减弱。细胞膜去极化后再向静息电位方向恢复称**复极化** (repolarization)，即膜内负电性的复原

过程。膜内正电性增强的过程中，可使细胞膜两侧呈等电位状态，即膜电位为0，甚至进一步升高倒转为“外负内正”状态时则称超射（overshoot）或反极化（contrapolarization）。

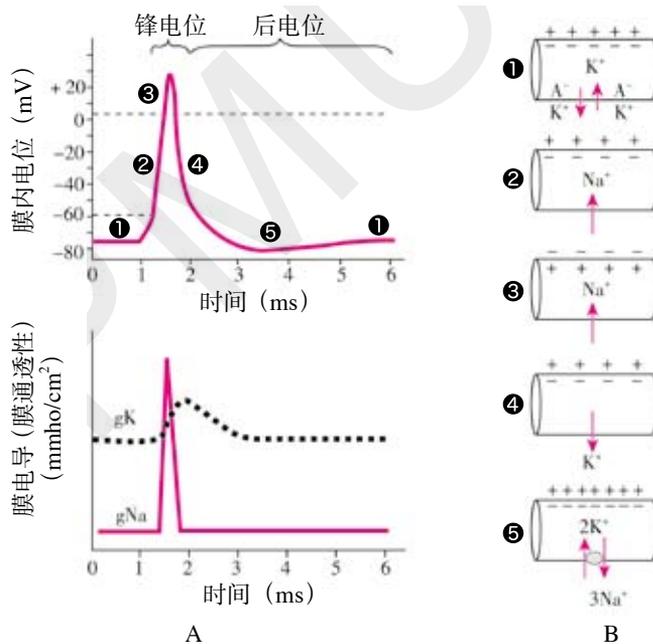


图 2-8 神经细胞跨膜电位变化及其形成的基本过程

(A) 跨膜电位与细胞膜离子通透性的变化；(B) 跨膜电位形成过程中主要离子的跨膜转移与膜两侧电荷分布的状态 ①静息电位（极化状态）；②去极化；③反极化（超射）；②~③形成动作电位上升支（去极相）；④复极化形成动作电位下降支（复极相）；⑤超极化

（四）细胞生物电活动的记录方式

记录与观察组织或细胞生物电活动的方法分为细胞外记录和细胞内记录。对生物电活动的研究和分析常在细胞水平进行（图 2-9）。

1. 细胞外记录 此法将测量电极均安置在细胞外表面，可测量细胞外表面不同点之间的电位梯度。在安静状态下，作为记录装置的示波器显示屏只出现等电位扫描线；但在细胞受刺激发生一次兴奋时，则在等电位扫描线基础上出现一过性电位波动，表明两测量电极下出现了电位差。这种方法常用于在体器官或组织的无创伤性检查中，如临床上用于辅助性诊断的心电图、脑电图及神经

干传导速度的测定等。器官、组织的生物电变化是其各细胞综合电活动在细胞外液中传播的反映，如心电图就是不同时刻各部位心肌细胞顺序活动所产生的综合电位变化。

2. 细胞内记录 细胞内记录以单细胞为记录单位，常利用玻璃微电极作为引导电极。玻璃微电极为尖端直径小于 $1\mu\text{m}$ 的空心细管，内充导电液，刺入细胞内并引导出细胞内电位。安静状态下，微电极刺入细胞膜内的瞬间，原先在细胞外记录到的等电位扫描线即刻偏离，出现

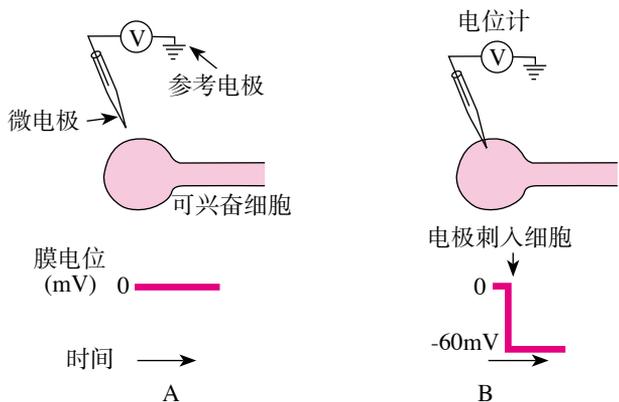


图 2-9 细胞生物电活动的记录方式

(A) 细胞外记录方式，等电位状态；(B) 细胞内记录方式，微电极刺入细胞的瞬间，记录到跨膜电位差，细胞内电位低于膜外

电位差。此时因电极分别被安置在细胞膜内外两侧，所以记录到的是细胞膜内侧和外侧的电位差，因此称**跨膜电位**（transmembrane potential）。无论细胞处于安静还是活动状态都存在跨膜电位。如果细胞外浸浴液接地，则细胞膜内的电位低于细胞外，较膜外为负。

二、静息电位及其产生原理

（一）静息电位

静息电位可通过细胞内记录方式进行测定。安静状态下存在于细胞膜内外的电位梯度称静息跨膜电位，简称**静息电位**（resting potential）。已经记录到的静息电位都表现为细胞膜内低于膜外，膜外相对为正，即“内负外正”状态。通常实验状态下，细胞外电极接地而作为参比电极，即细胞外电位为0，细胞静息电位多在-10~-100 mV之间。红细胞静息电位为-10 mV，平滑肌细胞为-50~-60 mV，神经纤维为-70~-90 mV，骨骼肌和心室肌细胞为-90 mV等。多数细胞的静息电位都是稳定的直流电位，不会随时间变化。只要细胞未受到外来刺激并保持正常的新陈代谢，静息电位就维持在相对恒定的水平。

（二）静息电位产生原理

1902年，Bernstein提出了解释生物电产生机制的膜学说。该学说认为：细胞内外 K^+ 的不均衡分布和安静时膜对 K^+ 的选择性通透可能是细胞膜保持膜内较膜外为负的极化状态的基础。由于技术所限，这一学说当时并未得到实验证明。1939年，英国剑桥大学的Hodgkin和Huxley等利用枪乌贼巨轴突首次直接记录到细胞膜两侧的电位梯度，经研究证明Bernstein的膜学说理论基本正确。

安静状态下，细胞膜对 K^+ 的通透性高，在浓度梯度驱动下 K^+ 有向细胞外扩散的趋势。当 K^+ 向膜外扩散时，膜内带负电的蛋白质等有机成分却因膜对其不通透而不能透出细胞膜，于是 K^+ 向膜外扩散将造成膜内电位变负而膜外变正的静电场。随着 K^+ 向膜外扩散，所造成的“内负外正”电场力将阻碍 K^+ 进一步外流，且阻止 K^+ 外流的力不断增大（图2-10）。当驱动 K^+ 外流的化学驱动力和阻止 K^+ 外流的电驱动力相当，即达到平衡时， K^+ 的跨膜净扩散量为零，此时膜两侧电位梯度稳定于某一数值不变，此电位梯度称为 K^+ 的**电-化学平衡电位**，简称 **K^+ 平衡电位**（ K^+ equilibrium potential, E_K ）。

E_K 的数值可根据物理化学中的Nernst方程式计算：

$$E_K = \frac{RT}{ZF} \cdot \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

式中 E_K 为 K^+ 平衡电位， R 为气体常数， T 为绝对温度， Z 为离子价数， F 为法拉第常数， $[K^+]_o$ 和 $[K^+]_i$ 分别为细胞外、内的 K^+ 浓度。如果以体温37℃计算，自然对数转换为常用对数，各常数的值代入上式中为：

$$E_K = \frac{8.3 \times (273+37)}{1 \times 96500} \times 2.3 \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} = 61.4 \ln \frac{[K^+]_o}{[K^+]_i}$$

经计算，在细胞外液 K^+ 不同浓度下，静息电位与 E_K 值十分接近，表明其产生关键取决

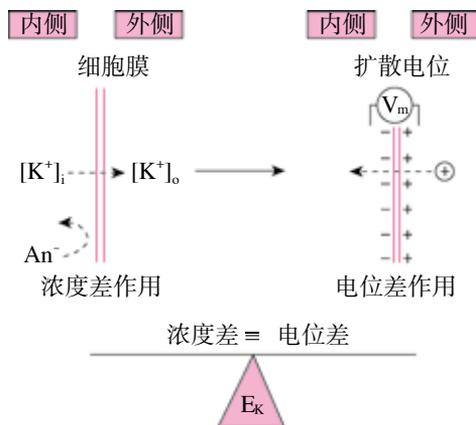


图 2-10 K^+ 平衡电位形成的原理

An^- ：有机阴离子； E_K ： K^+ 平衡电位； V_m ：膜电位

于膜两侧最初 K^+ 浓度。

在实验中,人为改变离体神经纤维浸浴液中 K^+ 的浓度,即 $[K^+]_o$,可改变 $[K^+]_o/[K^+]_i$ 关系,所测得静息电位值也随 $[K^+]_o$ 而相应改变。提高浸浴液 K^+ 浓度时,相当于增加细胞外液 K^+ 浓度, E_K 减小,静息电位减小;降低浸浴液 K^+ 浓度,则静息电位增大, E_K 也增大(图 2-11)。应用 K^+ 通道阻断药四乙铵(tetraethylammonium)阻断 K^+ 通道时,则静息电位显著减小。如果只改变神经纤维浸浴液 Na^+ 或 Cl^- 浓度时, E_K 不变。这些均表明细胞内高 K^+ 浓度和安静时膜对 K^+ 的高通透性是细胞产生静息电位的主要原因。

实际测得的静息电位值略小于 Nernst 方程式计算值。因为可兴奋细胞膜不仅对 K^+ 有通透性,对 Na^+ 也有一定通透性,其少量地向细胞内渗漏可轻度减小跨膜电位。当膜对多种离子有通透性时,跨膜电位(E_m)可用 Goldman 方程式来计算。如果考虑在静息状态下,细胞膜不仅对 K^+ 有通透性,而且对 Na^+ 也有通透性,在正常体温(37℃)下,Goldman 方程式可简化如下:

$$E_m = -61 \cdot \ln \frac{C_{Na^+i} P_{Na^+} + C_{K^+i} P_{K^+}}{C_{Na^+o} P_{Na^+} + C_{K^+o} P_{K^+}}$$

式中 C_{K^+i} 和 C_{Na^+i} 为细胞内 K^+ 和 Na^+ 浓度, C_{K^+o} 和 C_{Na^+o} 为细胞外 K^+ 和 Na^+ 浓度, P_{K^+} 和 P_{Na^+} 分别是膜对 K^+ 和 Na^+ 的通透性。

神经纤维在静息时,如果细胞膜仅对 K^+ 有通透性,静息电位应等于 K^+ 的平衡电位,经 Nernst 方程式计算 K^+ 的平衡电位为 -94 mV。如果考虑细胞膜不仅对 K^+ 有通透性,而且对 Na^+ 也有通透性,经 Goldman 方程式计算静息电位值为 -86mV。而实际测得神经纤维在静息状态下的膜电位为 -90 mV,因为在机体中,细胞膜上的钠-钾泵每分解一个 ATP 可将 2 个 K^+ 泵入细胞内和将 3 个 Na^+ 泵到细胞外,所以是生电性的,导致细胞内更负,使静息电位增加 -4 mV。所以,神经纤维在膜对 Na^+ 和 K^+ 的通透性以及钠-钾泵的作用下,其静息电位值为 -90 mV。

三、动作电位及其产生原理

动作电位(action potential, AP)是指可兴奋细胞在静息电位基础上受到阈刺激或阈上刺激而产生的迅速、可逆、可传播的跨膜电位波动。动作电位是许多细胞功能活动的前奏,其产生的基本原理与静息电位相同,也取决于膜对离子通透性的变化与离子跨膜流动方向和速度的驱动力。所不同的是,可兴奋细胞受到刺激后,细胞膜对离子的通透性发生一过性可复原的变化,主要是膜对 Na^+ 与 K^+ 通透性发生一系列顺序改变所致。

(一) 动作电位的组分

不同组织细胞受到刺激后所产生的动作电位形态和时程不尽相同。例如,枪乌贼巨大神经轴突动作电位的时程仅 1ms,骨骼肌约数毫秒,而心肌细胞动作电位时程可长达几百毫秒。

神经纤维受刺激而兴奋时产生的动作电位由锋电位与后电位组成。

锋电位(spike potential)是膜内电位瞬间升高,随之降低所形成的脉冲样电位波动,在不到 1ms 时间内升降达 100mV,形似双刃剑锋而得名,是动作电位的主要部分。锋电位上升支

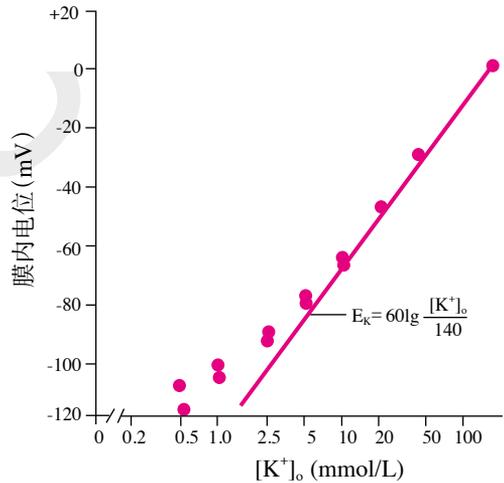


图 2-11 细胞外液 $[K^+]_o$ 对实测静息电位值及 E_K 的影响



高钾血症性周期性麻痹

为去极相 (depolarization phase), 膜内电位由 -70 mV 去极化最高可达 $+30\text{ mV}$, 其中膜内电位由静息时的 -70 mV 上升至零电位的过程为去极化, 由零电位反转为正电位的过程为超射 (反极化); 下降支由膜内电位从 $+30\text{ mV}$ 向静息电位 -70 mV 恢复的复极化过程形成, 为复极相 (repolarization phase)。在神经纤维上传导的锋电位习惯上称神经冲动。

后电位 (after-potential) 是指锋电位之后出现的低幅度、缓慢的膜电位波动。持续时间较长, 哺乳动物 A 类神经纤维的后电位可持续将近 100 ms , 幅度低, 最高不足锋电位的 6% 。后电位包括前后两个部分, 前一部分的膜电位仍小于静息电位, 称为去极化后电位 (after-depolarization potential), 也称负后电位 (negative after-potential); 后一部分大于静息电位, 称为超极化后电位 (after-hyperpolarization potential), 也称正后电位 (positive after-potential) (图 2-8)。后电位结束后膜电位才恢复到稳定的静息电位水平。动作电位或锋电位是可兴奋细胞发生兴奋的标志, 因此, 兴奋、动作电位和锋电位都是表明细胞发生兴奋的相关概念。

(二) 动作电位产生原理

在细胞膜对某离子具有通透性的基础上, 该离子可顺电化学梯度跨膜扩散, 所形成的离子流可改变细胞膜两侧电荷分布, 即跨膜电位改变。阳离子由膜外流入膜内可形成内向离子流 (inward ion current), 如 Na^+ 内流、 Ca^{2+} 内流形成内向离子流; 与之相反, 膜内阳离子外流或阴离子内流形成外向离子流 (outward ion current), 如 K^+ 外流或是 Cl^- 内流均可形成外向离子流。在静息电位基础上, 内向离子流使膜内电位升高, 引起去极化, 甚至反极化变化; 而外向离子流则使膜内电位下降, 导致细胞膜复极化或呈超极化变化 (见图 2-8)。Hodgkin 和 Huxley 以枪乌贼巨大神经轴突为实验对象, 系统研究了轴突发生兴奋时的离子流, 证实了动作电位的产生主要是细胞膜对 Na^+ 、 K^+ 通透性相继变化所致

(图 2-12)。去极相 (即动作电位上升支) 主要由细胞外 Na^+ 快速内流而产生。 Na^+ 内流的动力是膜内、外 Na^+ 的浓度差及静息状态下膜两侧的电位差。 Na^+ 内流的条件是细胞膜对 Na^+ 通透性的突然增大。去极化的过程即动作电位上升的过程, 可被 Na^+ 通道的阻滞剂河豚毒 (TTX) 所阻断。复极相 (即动作电位下降支) 主要由细胞内 K^+ 外流而产生。 K^+ 外流的动力是膜内、外 K^+ 的浓度差以及反极化状态下的电位差。 K^+ 外流的条件是细胞膜对 K^+ 通透性的增加。 K^+ 的外流使膜电位由反极化状态恢复到静息电位的水平。 K^+ 的外流可被 K^+ 通道阻滞剂四乙胺 (TEA) 所阻断。复极化后, 膜电位以及膜对 Na^+ 、 K^+ 的通透性已恢复到静息电位水平, 但膜内、外的离子分布尚未恢复。此时细胞内的 Na^+ 和细胞外的 K^+ 都有所增加。这种膜内 Na^+ 增多、膜外 K^+ 增多的状态激活了细胞膜上的钠泵, 使之加速运转, 将细胞内多出的 Na^+ 运至细胞外, 同时将细胞外多出的 K^+ 摄回细胞内, 使细胞膜内外的离子分布恢复到兴奋前的水平。

早有研究表明, 随着细胞外液 Na^+ 浓度降低, 所发生的动作电位幅度也相应降低 (图 2-13)。可见在动作电位形成过程中, Na^+ 内流起关键作用。 Na^+ 内流同样有两个条件: ①细胞膜去极化时, 细胞膜对 Na^+ 的通透性增加; ② Na^+ 跨膜浓度梯度和电位梯度: 电位梯度来自膜内侧负电位所致的负电场; 浓度梯度来自各种细胞膜内、外均存在 Na^+ 的跨膜浓度梯度, 如

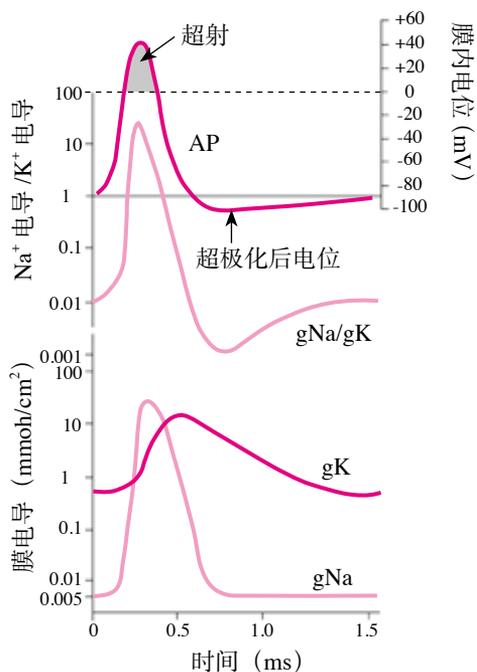


图 2-12 跨膜电位变化 (AP) 及其与膜 Na^+ 和 K^+ 电导 (通透性) 的对应关系



电压钳和膜片钳技术

哺乳动物神经元为 $5 \sim 15 \text{ mmol/L} : 145 \text{ mmol/L}$ ；枪乌贼巨大神经轴突为 $50 \text{ mmol/L} : 440 \text{ mmol/L}$ 。所以，一旦细胞膜 Na^+ 通道开启， Na^+ 即刻向细胞内扩散，形成内向离子流。

当神经纤维受到有效刺激时，先是膜上少量 Na^+ 通道被激活开启， Na^+ 顺浓度梯度少量内流，使细胞膜轻度去极化，膜内电位上升。一旦膜内电位升高到一定程度（ $-50 \sim -70 \text{ mV}$ 水平，即阈电位）时，更大量电压门控 Na^+ 通道被激活而开启，细胞膜对 Na^+ 的通透性瞬间增大，超过对 K^+ 的通透性。在电-化学势驱动下， Na^+ 以易化扩散的方式迅速进入细胞。随着 Na^+ 内流增加，膜进一步去极化，而去极化本身又激活更多的 Na^+ 通道。如此反复促进了 Na^+ 内流，使膜对 Na^+ 的通透性增大 $500 \sim 5000$ 倍，形成 Na^+ 内流的再生性循环。这种正反馈作用使膜以极高的速率去极化，形成陡峭的动作电位上升支。随着 Na^+ 内流造成膜去极化，膜内负电位迅速消失。由于 Na^+ 较高的跨膜浓度势能， Na^+ 在膜内电位上升达零电位水平时，仍可驱使 Na^+ 继续内流，直到内流的 Na^+ 在膜内形成的正性电场力足以阻止 Na^+ 的净内流时为止。这时，膜内所具有的电位值，理论上应相当于 Nernst 公式计算所得出的 Na^+ 平衡电位值 (E_{Na})。而实际测得的动作电位超射值较为接近 E_{Na} 。

Na^+ 内流造成膜内电位升高，其负电性减弱、消失直至变正，形成动作电位的上升支即去极相。最早证明这一设想的是 Hodgkin 和 Huxley (1949 年) 的实验，他们用等张葡萄糖溶液替代神经纤维的浸浴液，使 $[\text{Na}^+]_o/[\text{Na}^+]_i$ 比值减小时，动作电位的幅度、去极化的速度和动作电位的传导速度都降低，而且降低的程度与 Na^+ 被替代的程度成正比，但不影响神经纤维的静息电位。如人为地增加浸浴液 Na^+ 浓度时， E_{Na} 增大，超射值也增大；而人为降低浸浴液 Na^+ 浓度时， E_{Na} 减小，超射值也减小。如果浸浴液中无 Na^+ ，则不能产生动作电位 (图 2-14)。若用 Na^+ 通道阻滞剂河豚毒 (tetrodotoxin, TTX) 阻断 Na^+ 通道，则细胞受刺激时不能产生动作电位，也就失去了兴奋的能力。

去极化过程中细胞膜电压门控 Na^+ 通道开启时间短暂，大多不足 1 ms ，随着去极化过程关闭而失活。膜去极化过程的电位变化使电压门控性 K^+ 通道延迟开启，进而膜对 K^+ 的通透性增大，膜内 K^+ 顺电-化学驱动力向膜外扩散，形成外向离子流，膜内电位降低，由正值快速向负值转变，直至恢复到静息电位水平，便形成了动作电位的下降支即复极相。

神经纤维锋电位发生后，继之以微小而持续时间较长的后电位，顺序为去极化后电位（负后电位）与超极化后电位（正后电位）。去极化后电位紧接锋电位下降支末，持续 $5 \sim 30 \text{ ms}$ ，幅度为锋电位幅度的 $5\% \sim 6\%$ 。因此时膜内电位水平较高，相对于极化状态而言，跨膜电位差较小，故称去极化后电位。去极化后电位的产生可能是复极相迅速外流的 K^+ 在膜外暂时蓄积，阻碍了 K^+ 继续快速外流所致。随后膜内电位水平转为较低的状态，跨膜电位差较大，为超极化后电位，可持续 50 ms 至几秒，幅度约为锋电位的 0.2% 。超极化后电位的形成主要是由

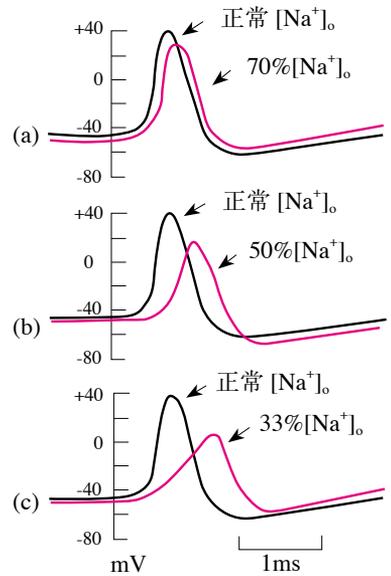


图 2-13 细胞外液 Na^+ 浓度变化对动作电位幅度的影响

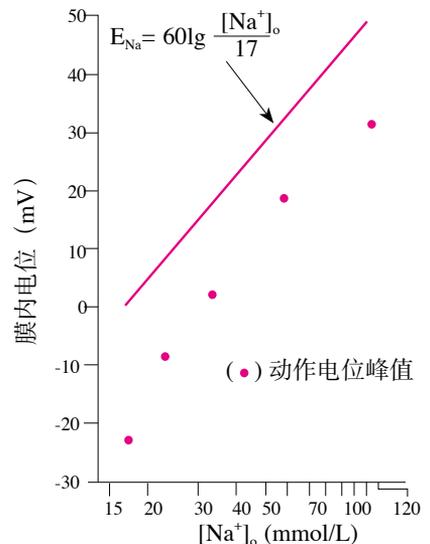


图 2-14 细胞外液 $[\text{Na}^+]_o$ 变化对动作电位峰值及 E_{Na} 的影响



于 K^+ 通道仍然处于一定的开启状态，对 K^+ 的过度通透可持续数毫秒，以至有较多的 K^+ 向膜外扩散；而后半部分则主要是由于 Na^+ 泵的生电性作用，使 Na^+ 外流较多所致（每消耗 1 分子 ATP，排出 3 个 Na^+ ，回收 2 个 K^+ ）。其实，神经纤维每兴奋一次，进入细胞内的 Na^+ 仅仅使膜内 Na^+ 浓度增加八万至十万分之一；复极时 K^+ 外流量也大致与之相同。即使如此微小的变化，足以激活膜上的钠-钾泵，使之加速转运，逆浓度梯度将细胞内液多出的 Na^+ 排出，将细胞外液多出的 K^+ 回收。后电位后即恢复到静息状态，而且膜内外 Na^+ 、 K^+ 分布也恢复到静息状态，细胞可再次接受刺激发生兴奋。

细胞生物电活动是以膜两侧离子浓度梯度及膜对离子通透性为基础的。改变膜内、外离子浓度或用人工作调控离子通道的开关，都将影响生物电的质和量。例如给患者输入 KCl 溶液，会使细胞外 K^+ 浓度升高，从而使细胞内、外 K^+ 浓度梯度减小，可影响与 K^+ 有关的静息电位和动作电位的复极相。因此，在临床上使用电解质溶液治疗时，一定要综合考虑离子对细胞生物电活动的影响。再如，误食用河豚时，若处理不当可能导致十分凶险的食物中毒。因为河豚毒素可特异阻断 Na^+ 通道，导致细胞膜对 Na^+ 的通透性降低，多数细胞的兴奋过程不能发生。

（三）动作电位的传导

细胞任何一处发生兴奋时，动作电位都将迅速沿细胞膜向周围扩布，使整个细胞膜都经历一次离子通透性的系列改变，表现为动作电位沿着整个细胞膜传导，使整个细胞兴奋。动作电位在同一细胞上的扩布过程称为兴奋的**传导**（conduction）。

细胞的兴奋传导机制基本相同，以局部电流学说解释。以无髓神经纤维为例，当神经纤维受到刺激产生动作电位时，该处膜电位由静息时“外正内负”的极化状态，变为“外负内正”的反极化状态。兴奋部位膜电位极性倒转，使其与相邻部位之间形成电位差，便产生局部电流（图 2-15）。在膜外，局部电流的方向由未兴奋处流向已兴奋处，在膜内由已兴奋处流向未兴奋处。局部电流进而对未兴奋部位形成有效刺激，使膜去极化，一旦达到阈电位，大量 Na^+ 通道被激活开启，产生动作电位，邻接安静部位膜发生兴奋。新兴奋部位膜电位同样出现极性倒转，所引起的局部电流又导致其相邻未兴奋部位产生动作电位，如此周而复始连续进行，表现为动作电位在整个细胞上的传导。在同一细胞上，因为局部电流的强度超过阈强度数倍，所以动作电位的传导过程安全、可靠。在长距离传导中，动作电位幅度和形态保持不变，即动作电位的传导是不衰减的，这对于保证信号沿神经纤维长距离的传导有重要意义。

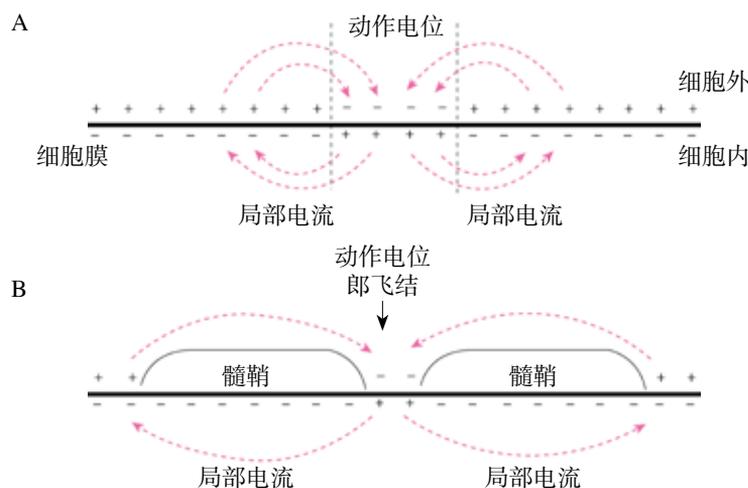


图 2-15 动作电位传导的过程

(A) 无髓纤维的顺次传导；(B) 有髓纤维的跳跃式传导

各种神经纤维的传导速度并不相同,这除与轴突的直径、膜上的 Na^+ 通道密度有关外,更为重要的原因在于神经纤维是否包有髓鞘。有髓神经纤维在轴突外面包裹多层具有电绝缘性的髓鞘。每段髓鞘长1 mm,两段髓鞘之间有轴突膜裸露的郎飞结。该处膜上的电压门控 Na^+ 通道密集,容易产生动作电位。由于郎飞结间髓鞘高电阻和低电容,当某一结处产生动作电位时,局部电流将主要在结区之间发生(只有很少电流从髓鞘漏过),很容易使邻近的郎飞结去极化达到阈电位。而且,由于电压门控 Na^+ 通道群集在郎飞结处,更容易在郎飞结处引起大量的 Na^+ 内流,产生动作电位。这好似动作电位由一个结区跳到另一个结区,动作电位的这种传导方式被形象地称为**跳跃式传导**(saltatory conduction)。因此,有髓神经纤维传导神经冲动的速度比在无髓神经纤维上快得多,最高传导速度可达100 m/s。有髓神经纤维不仅传导速度快,而且因为动作电位只发生在郎飞结,在动作电位传导过程中跨膜出入的离子相对减少,经 Na^+ 泵转运这些离子所耗能量也会减少。

可见,兴奋传导实际上是局部电流作为外加刺激电流,刺激细胞膜依次连续产生一个个新的动作电位的过程。单个细胞动作电位及其传导过程因此表现为“全或无”(all or none)的特征。“全或无”现象具有两方面含义:①在单一可兴奋细胞,阈下刺激不引起动作电位,而动作电位一旦产生则其幅度即达最大值,不会因刺激强度增加而增大;②动作电位在同一细胞传导时,不因传导距离增加而有所衰减,即呈不衰减传导。

四、细胞兴奋的发生

动作电位是可兴奋细胞兴奋的标志。细胞兴奋的发生取决于其本身的功能状态和外加的有效刺激。刺激只要使细胞膜去极化达到某种临界状态就能爆发可传导的动作电位。

(一) 兴奋的条件

1. 刺激要素 在生理实验中,常采用电的方式作为人工刺激。能引起组织兴奋的电刺激强度一般不致造成组织的过度损伤,可反复使用。有效刺激通常包括三个基本参数,即具有一定强度、一定的持续时间和强度-时间变化率,即刺激的“三要素”。除此之外,还与刺激电流的方向有关。

在有效刺激的三个参数中,为应用方便通常将刺激持续时间与强度-时间变化率固定,以便分析刺激强度与组织细胞兴奋性的关系。能引起组织细胞兴奋,即产生动作电位的最小刺激强度称**阈强度**(threshold intensity),或称**阈值**(threshold)。具有阈强度的刺激称**阈刺激**(threshold stimulus),达不到阈强度的刺激为阈下刺激,而高于阈强度的刺激为阈上刺激。

阈刺激作用于可兴奋细胞,可使膜去极化时的电位变化达某一临界数值(阈电位),即触发动作电位,引起细胞兴奋。阈刺激对于动作电位的形成只起到一个触发的作用,因为去极化一旦达到阈电位水平,电压门控 Na^+ 通道即大量开启,随着 Na^+ 内流引起的进一步的去极化,又将导致更多 Na^+ 通道开启,使去极化再加强,成为再生性去极化,形成 Na^+ 内流与去极化的正反馈。使膜去极化迅速发展形成动作电位上升支,直到接近 E_{Na} 。所以,对于单细胞的兴奋,阈上刺激与阈刺激具有同样的效力(图2-16)。

阈下刺激引起的去极化程度小,激活的电压门控 Na^+ 通道数量少, Na^+ 内流引起的膜电位变化可被 K^+ 外流所对抗,达不到阈电位水平。

2. 刺激电流 将刺激电极中的一个用微电极预先刺入膜内,另一电极留在膜外,两电极分别与直流电源的正、负极相连。若将直流电源正极与膜外电极相连,负极与膜内电极相连,电路接通时,将在置于细胞外的正电极下形成由外向内的外加电流穿过细胞膜,即内向刺激电流。此时,刺激只能引起膜超极化改变,远离阈电位,不能引起动作电位,从而产生抑制效应。与此相反,如果使膜内电极为正,而膜外电极为负,一旦电路接通,外加电流由膜内流向膜外,即形成外向刺激电流。外向刺激电流可使膜内电位升高,将在置于细胞外的负电极下引

起去极化，只要膜电位能达到某一临界数值（阈电位），就会爆发动作电位（图 2-16）。

3. 阈电位 阈电位（threshold potential）是细胞膜电位因去极化突然转变为锋电位时的临界膜电位，即细胞膜 Na^+ 通道突然大量开启产生动作电位时的临界膜电位（图 2-16）。一般可兴奋细胞的阈电位比静息电位水平高出 $10 \sim 20 \text{ mV}$ ，例如神经纤维的静息电位为 -70 mV ，阈电位为 -55 mV 。因此，引起细胞兴奋或产生动作电位的关键取决于外加刺激能否使膜内电位升高到阈电位水平。膜内电位一旦达到阈电位水平，此后的迅速去极化不再依赖于刺激强度，膜电位的变化成为一种自动的过程并直至动作电位结束。

阈电位是能使细胞膜上 Na^+ 通道开启的数目足以引起 Na^+ 再生性循环出现的细胞膜电位的临界水平。所以，只要刺激大于能引起再生性循环的刺激强度，膜的去极化就不再决定于原刺激强度的大小，整个动作电位上升支的幅度也只取决于原来静息电位的水平、 Na^+ 通道的性状、 Na^+ 内流的再生性循环及其跨膜的浓度梯度。故动作电位只要产生，其幅度就不会随刺激强度增加而增大；而刺激引起的去极化达不到阈电位时，不能形成突发性 Na^+ 大量内流和去极化的正反馈，也就不能产生动作电位，这就决定了动作电位具有“全或无”的特性。

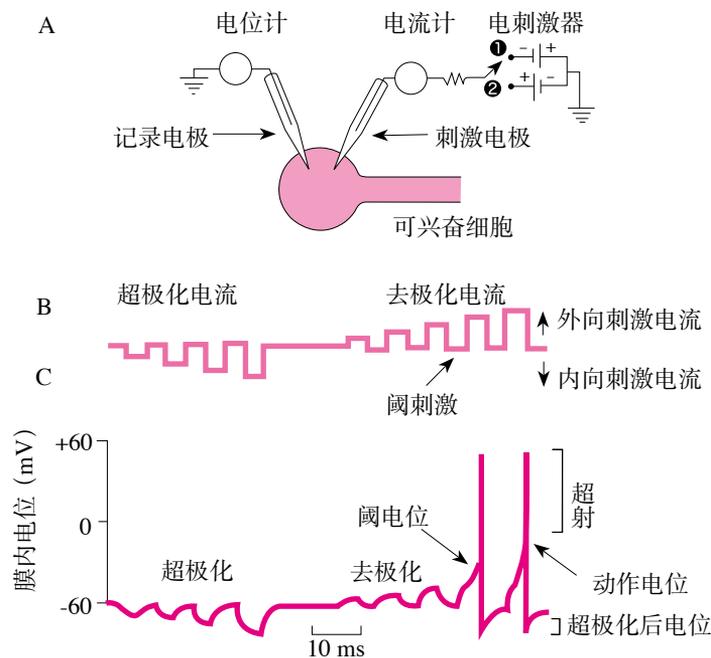


图 2-16 刺激强度、电流方向与膜电位的关系

(A) 刺激与记录装置：①开关置于电源负端；②开关置于电源正端；(B) 刺激强度与电流方向关系：开关置于①时产生“内向刺激电流”；置于②时产生“外向刺激电流”；(C) 膜内电位记录：“内向刺激电流”引起细胞发生超极化；而“外向刺激电流”引起细胞发生去极化，甚至引起动作电位

(二) 局部电位及其特性

尽管阈下刺激不能直接诱发动作电位，但因为细胞膜自身电学特性依然会出现跨膜电位的变化。

局部电位（local potential）是阈下刺激引起的小幅度膜电位变化。细胞膜具有电学的特性，可因外加的电刺激发生电紧张电位（electrotonic potential）。当阈下刺激进一步增强，使局部电位达到一定程度时可引起少量阈值较低的 Na^+ 通道开启，少量 Na^+ 内流，受刺激局部出现主动的膜去极化反应，即发生局部兴奋（local excitation）（图 2-17）。由于刺激强度较低，可被同时存在的 K^+ 外流所抵消，因而达不到阈电位水平。如果刺激进一步增强或多个局部刺激

发生总和达到阈电位，即可引起动作电位。

局部电位表现与动作电位不同的一些特点：①等级性反应：局部电位的去极化幅度随阈下刺激的强度变化而增减，不是“全或无”式的。②电紧张扩布 (electrotonic propagation)：局部电位仅发生在受刺激的部位，不能在膜上远距离扩布，随着扩布距离增加，这种去极化电位会迅速衰减，直至消失。③总和：如果在距离很近的部位，同时受到数个阈下刺激，所引起的去极化电位可以叠加，称为空间总和。如果某一部位相继接受多个阈下刺激，则多个刺激引起的去极化可与尚未消失的前一个刺激所引起的去极化叠加，称为时间总和。总和后引起的去极化过程达到阈电位依然可以引起动作电位。

五、细胞兴奋过程中兴奋性的变化

可兴奋细胞和组织发生兴奋后，自身兴奋状态发生一系列的规律性变化。细胞的兴奋过程就是动作电位发生的过程。通过在细胞产生动作电位的过程中再次施加刺激，可检测到细胞兴奋性可复原的规律性变化。细胞的这一特性决定着细胞在接受连续刺激时，能够再次产生动作电位的最短周期。神经纤维兴奋过程中的兴奋状态可依次出现绝对不应期、相对不应期、超常期和低常期的变化 (图 2-18)。

(一) 绝对不应期

绝对不应期 (absolute refractory period) 是细胞在一次兴奋初期，无论接受多强的刺激都不再发生兴奋的时期，此期兴奋性降低到零。绝对不应期产生的原因是此期细胞膜 Na^+ 通道处于失活状态。绝对不应期相当于整个锋电位持续的时间，所以动作电位的锋电位不会发生叠加。

(二) 相对不应期

相对不应期 (relative refractory period) 是在绝对不应期之后，细胞对阈刺激无反应，而阈上刺激能引起细胞兴奋，产生动作电位的时期。这表明细胞的兴奋性已经有所恢复，但仍低于正常水平。在此期间，部分 Na^+ 通道已经复活，但通道数目和开启能力尚未恢复到正常水平，故需较强刺激才能引起细胞兴奋。神经纤维的相对不应期相当于动作电位的负后电位前半段所持续的一段时间。

(三) 超常期

超常期 (supranormal period) 是在相对不应期之后，施加阈下刺激即可引起细胞再兴奋的时期。由于阈下刺激即可引起细胞再兴奋，表明细胞兴奋性高于兴奋前水平。此期中，膜电位处于去极化状态，较接近阈电位， Na^+ 通道也基本恢复到可被激活的备用状态。超常期相当于动作电位的负后电位的后半段所持续的一段时间。

(四) 低常期

低常期 (subnormal period) 是指超常期后施加阈上刺激才能引起细胞再兴奋的时期。此

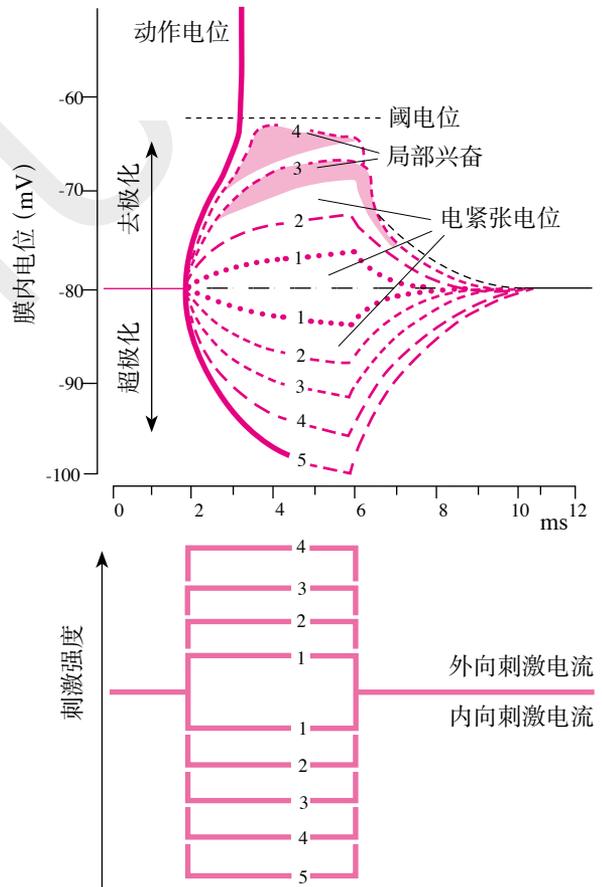


图 2-17 电紧张电位与局部兴奋

时, Na^+ 通道虽完全恢复到兴奋前水平, 但由于 Na^+ 泵活动增强, 细胞膜处于超极化状态, 与阈电位间距较大, 兴奋性低于正常。低常期相当于动作电位的正后电位所持续的一段时间。

不同细胞兴奋性变化的各期所持续时间和过程存在很大差异, 但都存在绝对不应期。绝对不应期决定可兴奋细胞在单位时间发生兴奋的频率, 或相当于引起两次兴奋的最短刺激周期。细胞在单位时间产生兴奋的最高频率小于绝对不应期的倒数。例如, 哺乳动物的神经纤维的绝对不应期约为 0.5 ms, 理论上每秒钟最多可产生 2000 次高频神经冲动; 骨骼肌细胞的绝对不应期约为 5 ms, 每秒钟可兴奋 200 次; 而心肌细胞的绝对不应期可长达 150 ~ 200 ms, 因此每秒钟最多只能兴奋几次。绝对不应期的长短

与细胞的不同功能特性密切相关, 如骨骼肌可接受高频率神经冲动的兴奋作用而发生强直收缩; 而心肌则因其不应期很长, 成为确保其舒缩交替而不发生强直收缩的基础。

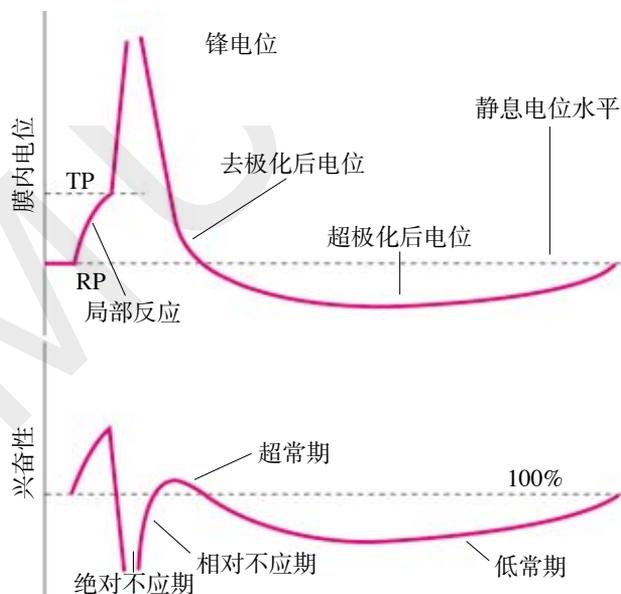


图 2-18 神经纤维兴奋过程中兴奋性的变化
横坐标为时间; TP: 阈电位; RP: 静息电位

(曲丽辉 王卫国)

第四节 细胞通讯

细胞通讯 (intercellular communication) 泛指多细胞生物细胞间通过精巧、复杂的信息网络, 协调细胞之间代谢与功能的信息传输。细胞通讯可以直接方式进行 (如电传递), 也可以通过化学物质间接实现, 这些物质都被视作携带某种信息的化学信使 (如激素)。细胞通讯同时也涉及细胞外信息向细胞内传递的完整过程, 信号分子分别通过膜受体和核受体介导, 实现细胞跨膜信号转导 (signal transduction)。细胞通讯过程中涉及的一系列分子统称为信号分子 (signaling molecules)。

人体的细胞种类多、分工细, 分别组成各司其职的器官系统, 不仅彼此之间的活动要通过细胞通讯来协调, 而且还必须通过神经调节以及体液调节才能在更高层面上协调不同器官系统的活动, 形成有机和谐的整体, 有效地应对多变的内、外环境而维护自身各种生命活动——新陈代谢、增殖分化、生长发育和内环境稳态的运转。所以, 不论神经调节还是体液调节等方式, 调节过程都以细胞通讯为基础。

一、直接通讯

直接通讯 (direct communication) 是指相偶联细胞之间经缝隙连接传输信息的联系方式。缝隙连接的结构在机体广泛存在, 如神经元、心肌、胃肠平滑肌、肝细胞、内分泌细胞等。其意义不仅在于细胞间信息的联系, 也是实现细胞间物质交流的重要结构, 如单糖、核苷酸、氨基酸和维生素等水溶性小分子物质也能通过缝隙连接, 在相邻细胞之间直接交流和转运, 在协

调细胞功能中十分重要。

缝隙连接 (gap junction, GJ) 是两细胞间局部细胞膜相向微凸所形成的一种圆盘样结构, 以致两细胞膜之间的间隙不足 3 nm。此处, 借助**连接子** (connexons) 在两细胞之间对接形成中心内径约 1.5 nm 的跨细胞通道 (图 2-19)。连接子由六分子**连接蛋白** (connexin, Cx) 亚单位围绕中心形成。Cx 是保守的蛋白质超家族, 已确认至少有 20 名成员。Cx 以分子量命名, 如 Cx26、Cx62 分别指分子量为 26 kD 和 62 kD 的 Cx 分子。组装为连接子的 Cx 亚单位可相同或不同, 这就决定了连接子通透性的差异, 如 Cx32 组装的同源连接子可通透环腺苷酸 (cAMP) 和环鸟苷酸 (cGMP), 但 Cx32 和 Cx26 组装的异源连接子只对 cGMP 有通透性。当细胞内 $[Ca^{2+}]$ 升高、pH 降低时, Cx 构象变化, 缝隙连接通道关闭; 相反, 缺乏 Ca^{2+} 时则呈开放状态。相偶联细胞的跨膜电位梯度、通道的磷酸化过程都会影响通道的开放程度。因此, 缝隙连接的跨细胞通道既不是非选择性的, 也不是恒定开放的, 会因细胞的功能变化而发生调整。

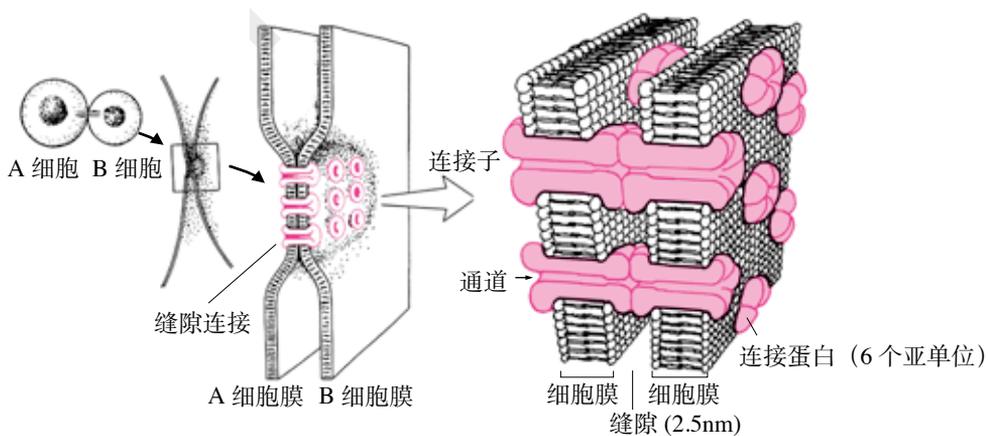


图 2-19 缝隙连接结构示意图

跨细胞通道允许离子、水以及分子量小于 1.5 kD 的物质通过。当带电离子, 如 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 等经连接子跨越细胞, 形成离子流, 可在两细胞间直接、迅速、双向地传输电信号, 实现快速的电传递过程 (图 2-20), 从而使相邻细胞功能活动一致化。因此, 直接通讯可完成细胞间信息的快速传递, 对于保证邻近多细胞的同步性活动具有重要意义。如心脏的上亿心肌细胞可通过闰盘处缝隙连接实现“同步兴奋”“同步收缩”, 形成“功能性合胞体”而产生强大张力; 神经元间电信号的快速传递也有赖于电突触的缝隙连接结构。

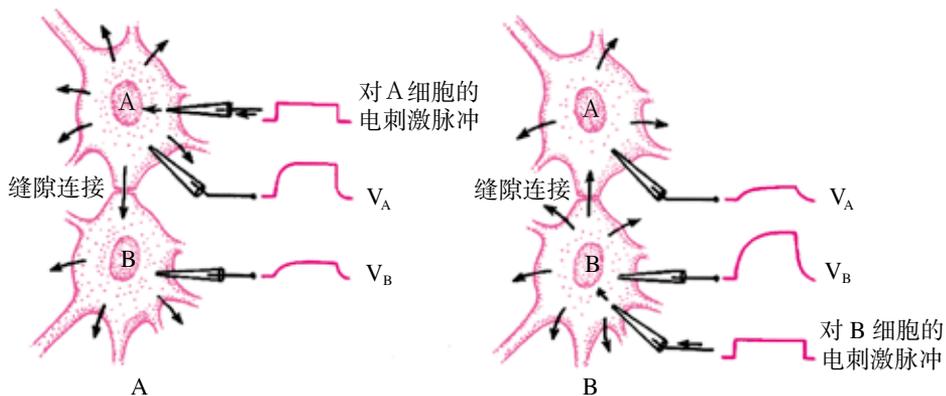


图 2-20 缝隙连接处电信号的双向传递

(A) A 细胞受到电刺激时产生电位变化 (V_A) 的同时, 在 B 细胞也能记录到相似的电位波动 (V_B); (B) 同样, 电刺激 B 细胞时 A 细胞也随即产生相应的电位波动 (V_A)



二、间接通讯

间接通讯 (indirect communication) 也称化学传递, 是指细胞以分泌多种化学物质作为信息载体, 并以体液为媒介在细胞间传输信息的联系方式。在间接通讯过程中, 含有特定信息的一类物质, 即配体与其靶细胞受体结合, 开启细胞内信号转导过程, 引发系列应答反应, 靶细胞的功能活动发生变化。受体与配体的关系犹如“锁”和“钥”, 结构功能互补。最近发现, 细胞可分泌一种具有脂质双层膜结构、直径为 40~100 nm 的微小膜泡, 称为外泌体 (exosome); 外泌体含有细胞特异的蛋白质、脂质和核酸, 能作为信号分子传递给其他细胞从而实现细胞间通讯。间接通讯是高等动物细胞通讯的主要方式, 其意义不仅在于完成远距离的细胞通讯, 而且使机体功能的调节更具丰富的多样性和高度的精确性。

(一) 受体与配体

受体 (receptor) 通常指存在于细胞膜或细胞内, 能识别并可逆性专一结合特定物质, 从而启动一系列反应, 最终改变靶细胞活动的蛋白质分子。**配体** (ligand) 泛指携有特定信息, 可与受体特异结合, 并能引发细胞产生特定生物效应的物质。二者结合触发细胞的应答反应, 影响细胞的功能活动。

1. 受体 受体与配体结合后其构象发生变化, 可通过多种方式将配体所携带的相关信息向下游传递, 最终改变细胞的活动状态。

(1) 受体功能特性: ①特异性: 受体具有高度的识别力, 通常只能与分子空间构象互补的特定物质, 即配体结合, 从而保证信号传递的精确性。②可逆性: 受体与配体多依靠分子间的吸引力, 如氢键、离子键与范德华力的作用相结合, 也可以发生解离。③饱和性: 每一细胞某种受体数量都有一定限度, 多在 500~100 000 之间。因此所能结合的配体数量也不是无限的, 当配体浓度达到一定程度就能引起受体的饱和。④高亲和力: 受体能识别并结合其环境中极微量配体, 经细胞内多级信号传递产生显著的生物效应。受体分子变构等因素可改变其对配体的亲和力。⑤多样性: 同一种受体可分布于不同组织细胞, 与配体结合后可产生不同的生物效应。

(2) 受体调节: 受体的数量与亲和力可受多种因素影响, 特别是与配体的浓度有关。已知血中胰岛素长时间升高可使靶细胞胰岛素受体数量减少, 表现为受体的下调 (down regulation) 现象; 而给未成年大鼠用雌激素则可使雌激素受体数量增加, 表现为受体的上调 (up regulation) 现象。胰岛素与胰岛素受体结合后还能使胰岛素受体的亲和力降低。不仅如此, 肾上腺素与其 β -受体结合也能降低胰岛素受体的亲和力。受体的变化是机体自身保护机制在细胞水平的一种表现, 这样至少可以缓冲因配体浓度过度变化时可能导致的代谢活动紊乱对机体造成的伤害。

(3) 受体的种类: 受体的种类繁多, 依据在细胞的定位分为细胞膜受体和细胞内受体两大类, 分别主要介导水溶性和脂溶性信号分子的调节作用。化学本质上属于蛋白质、肽类和氨基酸衍生物等水溶性信号分子通常由细胞膜受体介导, 实现调节信号的跨膜转导。细胞膜受体大致分为 **G 蛋白偶联受体** (G protein-coupled receptors, GPCRs)、**酶偶联受体** (enzyme-coupled receptors) 和**离子通道受体** (ion channel receptors) 三大类。细胞间接通讯过程中, 绝大多数信号分子由这三类受体介导发挥其生物效应。类固醇等脂溶性信号分子可以直接穿越细胞膜进入细胞, 由细胞内受体介导产生调节作用。细胞内受体可分别定位在细胞质或细胞核, 即使定位在细胞质, 受体最终也将转位进入细胞核内发挥作用, 因此均视为**核受体** (nuclear receptor)。核受体在人类有 48 类, 多为基因转录调节因子, 可因其配体的结合而改变活性, 进而调节基因转录。因此这一类受体又称为**配体依赖转录激活因子** (ligand dependent transcription activator)。



2. 配体 配体也称配基, 即能传递信息, 并能与靶细胞特异结合的一类化学物质。配体既可以是体内的, 也可以是体外的物质。在体内主要为各种神经递质、激素、细胞因子等生物活性物质, 而来源于体外的药物、毒素等也可为配体。另有一些配体是分布在细胞膜或细胞外基质的生物大分子。

(二) 膜受体介导的跨膜信号传递

膜受体与配体分子结合后至少经历如下几个环节: ①受体识别: 靶细胞受体先从体液所含纷繁的物质分子中识别出携带特定调节信息的配体分子; ②信号转导: 配体与靶细胞特异受体结合而使后者活化, 启动细胞内信号转导系统, 生成第二信使或触发一系列酶促级联反应; ③应答反应: 随着细胞内一系列信号分子浓度的变化, 细胞的固有功能被启动或终止, 即产生应答反应; ④效应终止: 多种机制, 尤其是信号转导途径中的反馈机制中止配体分子所诱导的细胞生物反应。

1. 离子通道受体介导的跨膜信号传递 在膜受体介导的跨膜信号传递系统中, 有些受体本身就是离子通道。离子通道与信号分子结合后通道构象改变, 无论“门”开启或关闭, 都会引起离子流变化, 进而改变细胞膜两侧的电活动。离子通道受体可根据配体分布在细胞外或细胞内而分为两种类型。

N_2 型 ACh 受体 (N_2 -AChR) 分布在神经-骨骼肌接头后膜 (终板膜), 其本身即为化学门控通道。 N_2 -AChR 与 ACh 特异结合时通道开启, Na^+ 、 K^+ 跨膜流动, 造成终板膜去极化产生终板电位, 将 ACh 所携带的神经活动信息转化为肌细胞的生物电变化。 N_2 -AChR 是由四种亚单位组成的五聚体蛋白质, 五个亚单位 $\alpha_2\beta\gamma\delta$ 围绕中心孔径排布, 形成跨膜离子通道。每个亚单位的肽链由 4 个亲脂性 α 跨膜螺旋组成, 分别称 M_1 、 M_2 、 M_3 和 M_4 (图 2-21)。五个亚单位的 M_2 共同组成通道的内壁, 由于 M_2 带负电荷, 故可选择性允许阳离子通过。在 N_2 -AChR 分子中, 两个 α 亚单位上各有一与 ACh 分子相结合的位点, 当两分子 ACh 与受体分子上的 α 亚单位结合后, 受体-离子通道分子构象改变致使通道开启, Na^+ 、 K^+ 都能通过, 甚至还可通过 Ca^{2+} , 但不能通过阴离子, 功能上属于阳离子通道。由于这类受体激活时直接引起离子跨膜流动, 故也称促离子型受体 (ionotropic receptor)。

除了 N_2 型 ACh 受体, 5-羟色胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸和甘氨酸等都有对应的离子通道型受体, 如 5-HT₃ 受体、谷氨酸的 NMDA 受体、 γ -氨基丁酸的 GABA_A 和 GABA_C 受体、甘氨酸受体等。与前几种受体功能属性不同, GABA_A 和 GABA_C 受体与甘氨酸受体等属阴离子通道。与相应配体结合后, 这些受体构象变化, 允许 Cl^- 等阴离子跨膜移动, 如仅为阴离子内流, 则使细胞发生超极化而不易发生兴奋。

有些离子通道是由细胞内物质控制的。如 M 型 ACh 受体活化后, G 蛋白解离出的 $\beta\gamma$ 亚单位可开启心肌细胞膜上一种 K^+ 通道, 因 K^+ 外流而引起细胞膜超极化, 产生抑制效应。与前不同, 核苷酸受体和 IP₃ 受体 (IP₃R) 等都是存在于细胞质的受体, 可分别与 cAMP、cGMP 和 IP₃ 等分子结合。如肌质网膜上的 IP₃R 本身即钙释放通道, 与 IP₃ 结合后可引起肌质网内储备的 Ca^{2+} 释放。分布在胰岛 β 细胞膜上的 ATP 敏感 K^+ 通道, 可因细胞内糖分解代谢产生的

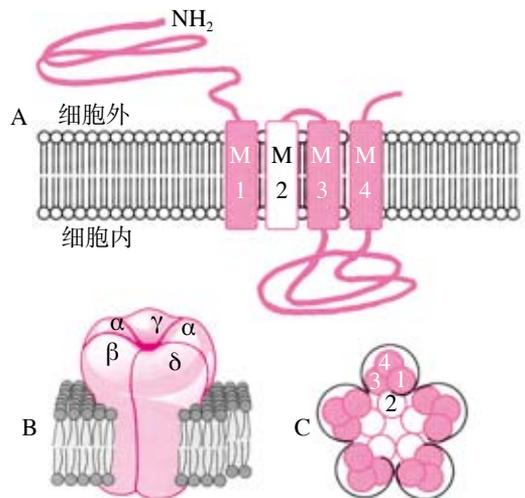


图 2-21 N_2 型胆碱受体通道结构示意图

(A) 跨膜蛋白单体肽链; (B) N_2 型乙酰胆碱通道五聚体立体构造; (C) 通道横断面结构

ATP 增加而关闭, 以致细胞膜去极化, 因 Ca^{2+} 内流触发胰岛素分泌 (见第 11 章)。但细胞外 ATP 与其受体结合则开启相关通道。

各种离子通道型受体完成的跨膜信号传递具有速度快、反应较局限等特点。随着研究的深入, 离子通道型受体在细胞通讯中的地位越来越受到重视。离子通道型受体缺陷可引起相关的疾病, 如已知甘氨酸受体缺陷与多种惊厥综合征相关, NMDA 受体过度激活与多种神经退行性变、癫痫、脑缺血损伤等病理过程相关。

2. G 蛋白偶联受体介导的跨膜信号传递 G 蛋白偶联受体是需要通过 G 蛋白活动才能完成信号传递效能的膜受体超家族。目前已知, 大约 100 多种激素、神经递质和其他信号分子通过 G 蛋白偶联受体介导调节靶细胞活动。

(1) 信息传递物质: 信息传递物质即指信号转导途径中涉及的各种信号分子。细胞通过 G 蛋白偶联受体介导的跨膜信号转导需要有 G 蛋白、G 蛋白效应器、第二信使、蛋白激酶等存在于细胞膜、细胞质和细胞核中的一系列信号分子参与。

• G 蛋白偶联受体: 与 G 蛋白偶联受体结合的细胞外信号分子千差万别, 但 G 蛋白偶联受体在分子结构上同属一个受体超家族, 均由一条 7 次跨膜肽链组成, 因此也称 7 次跨膜受体 (seven-spanning receptor) (图 2-22)。分子氨基端的细胞外结构域有糖基化的位点, 可与信号分子特异结合; 羧基端的细胞内结构域有发生磷酸化的位点。受体与细胞外信号分子结合后构象改变而活化, 再通过 G 蛋白活性的改变, 将细胞外的信号传递到细胞内。

• G 蛋白: G 蛋白是鸟苷酸结合蛋白 (guanine nucleotide-binding protein) 的简称, 因可与鸟苷酸结合而名, 在膜受体和细胞内效应器蛋白 (酶或离子通道) 之间起联系作用。G 蛋白包括单体 G 蛋白 (或小 G 蛋白) 和异源三聚体 G 蛋白, 通常所指为后者。异源三聚体 G 蛋白的共同特征是: ①由 $\alpha\beta\gamma$ 三个亚单位组成; ②具有两种基本状态, 处于失活态时 α 亚单位与 GDP 结合, 激活态时具有 GTP 酶 (GTPase) 活性, 并与 GTP 结合; ③其构象的改变可改变效应器蛋白活性, 从而启动细胞内、外信号的传递。因此, G 蛋白犹如信号转导通路中的分子“开关”。

尚未与配体结合时, G 蛋白以三聚体形式存在于细胞膜内侧面上, 其 α 亚单位与 GDP 结合, 并与受体呈分离状态。当与配体结合后, 受体分子构象变化, G 蛋白与之结合并活化。 α 亚单位与 GDP 亲和力降低, 释放出 GDP; 对 GTP 亲和力增加, 并与 GTP 结合, G 蛋白分离成 α -GTP 复合物和 $\beta\gamma$ 二聚体两部分。这两部分都可影响下游效应器蛋白活性的改变, 从而完成信号传递。当配体与受体解离后, G 蛋白又恢复到先前的状态。

G 蛋白有多种, 依据 α 亚单位的结构和活性分为 G_s 、 G_i 和 G_q 等多个家族。 G_s 为激活性 G 蛋白, 对效应器蛋白有激活作用, 如 β -肾上腺素受体、促肾上腺皮质激素受体等与配体结合后即可激活 G_s , 进而激活腺苷酸环化酶。 α_2 -肾上腺素受体、生长抑素受体等与配体结合后通过激活 G_i , 抑制腺苷酸环化酶, 故 G_i 为抑制性 G 蛋白。 G_q 蛋白激活后可使磷脂酶 C 活化。

• G 蛋白效应器与第二信使: G 蛋白效应器包括催化生成第二信使的效应器酶和离子通道。G 蛋白效应器酶主要有广泛分布在细胞膜上的腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC)、磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)、磷酸二酯酶 (phosphodiesterase, PDE) 和磷脂酶 A_2

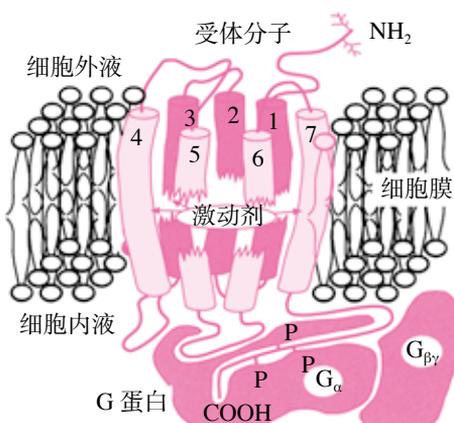


图 2-22 G 蛋白偶联受体结构示意图

G_α : G 蛋白分子 α 亚单位; $G_{\beta\gamma}$: G 蛋白分子 $\beta\gamma$ 亚单位; P: 磷酸基团

(phospholipase A₂)等,分别是催化“第二信使”物质生成或分解的一些酶。G蛋白的变化也可直接调控某些离子通道的开关状态。

在G蛋白偶联受体介导的信号转导系统中,一般通过少数几种通用的细胞内分子活化或生成完成跨膜信号转导,这些信号分子统称**第二信使**(second messenger)。在细胞间传递信息的配体或信号分子则被看作**第一信使**(first messenger)。目前,已明确的“第二信使”分子主要有**环腺苷酸**(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、**三磷酸肌醇**(inositol triphosphate, IP₃)、**二酰甘油**(diacylglycerol, DAG)、**环鸟苷酸**(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)和Ca²⁺等。通常,细胞质中的第二信使分子浓度保持相对稳定,可因上游G蛋白效应器酶的作用而发生变化,从而影响其继续向下游传递信息的能力。

• **蛋白激酶**:第二信使可继续向下游传递信息,如激活相应的**蛋白激酶**(protein kinase)等。后者包括**依赖cAMP的蛋白激酶**(cAMP-dependent protein kinase,或称蛋白激酶A, protein kinase A, PKA)、**依赖Ca²⁺的蛋白激酶**(蛋白激酶C, protein kinase C, PKC)和**依赖cGMP的蛋白激酶**(cGMP-dependent protein kinase,或称蛋白激酶G, protein kinase G, PKG)等。蛋白激酶的激活可使底物蛋白磷酸化而产生各种生物学作用或继续向下游传递信息。蛋白激酶将ATP分子的磷酸基团转移到底物蛋白,底物磷酸化后其电荷和构象可发生变化,导致细胞自身固有的生物应答反应改变。细胞内蛋白质的磷酸化和去磷酸化可以引起**级联反应**(cascade),也就是催化某一反应的蛋白质是由上一反应的产物激活或抑制的,从而产生瀑布样的生物化学反应,使所传递信号逐级放大,产生极强的生物效应。

(2) 信息传递途径:G蛋白偶联受体介导的跨膜信号转导传递概要如下(图2-23)。

• **AC-cAMP-PKA途径**:腺苷酸环化酶是位于细胞膜上的G蛋白效应器蛋白,可催化胞质中的ATP生成cAMP,生成的cAMP可被PDE迅速分解生成5'-AMP而降解失去活性。通常胞质中cAMP浓度很低,在10⁻⁷mol/L以下,并保持生成与分解的平衡。在大多数细胞,cAMP可进一步激活PKA,PKA再使其底物蛋白发生磷酸化。部分底物蛋白也可以是调节基因表达的因子,激活后可启动基因表达为具有各种生物学效应的蛋白质。在不同细胞,PKA的底物蛋白不同,cAMP通过激活或抑制不同的酶系统,使细胞对外界不同的信号产生不同的反应。例如,肾上腺素经这一途径使肝细胞内cAMP升高,激活PKA,PKA激活磷酸化酶激酶,后者促进肝糖原分解的反应;心肌细胞内的PKA可使Ca²⁺通道磷酸化而开启,从而增强心肌的收缩效能。cAMP也可直接调控离子通道的活动。通过这一途径在细胞通讯中发挥作用的物质种类很多,尤其是各种激素,如下丘脑调节肽、腺垂体激素、儿茶酚胺类激素等。

• **PLC-IP₃-Ca²⁺途径**:许多配体,如毒蕈碱、5-羟色胺、血管紧张素II、P物质、血小板生长因子等与受体结合后可激活Gq蛋白。Gq能激活膜上的磷脂酶C(PLC),催化细胞膜上的**二磷酸磷脂酰肌醇**(phosphatidylinositol-biphosphate, PIP₂)分解为DAG和IP₃两种第二信使分子。IP₃是水溶性小分子物质,进入胞质后与内质网或肌质网膜上的IP₃受体结合。IP₃受体本身为Ca²⁺通道,激活后可导致细胞内钙储库中的Ca²⁺释放到胞质中。Ca²⁺作为第二信使,在信号转导中发挥重要作用。Ca²⁺既可以直接作用于底物蛋白发挥调节作用,也可以和胞质中的**钙调蛋白**(calmodulin, CaM)结合后继续发挥作用。

• **PLC-DAG-PKC途径**:PLC水解PIP₂生成的另一脂溶性产物是DAG。DAG存在于细胞膜内表面,可活化**蛋白激酶C**(protein kinase C, PKC)。PKC有多种亚型,广泛分布于不同的组织中,激活后可使底物蛋白磷酸化,引起细胞的生物效应。

• **G蛋白-离子通道途径**:G蛋白也可直接调控离子通道的活动,如G蛋白βγ二聚体直接刺激心肌K⁺通道的开放,引起抑制性效应。也可间接通过第二信使分子(如cAMP等)调控离子通道的活动,从而引起靶细胞的应答反应。

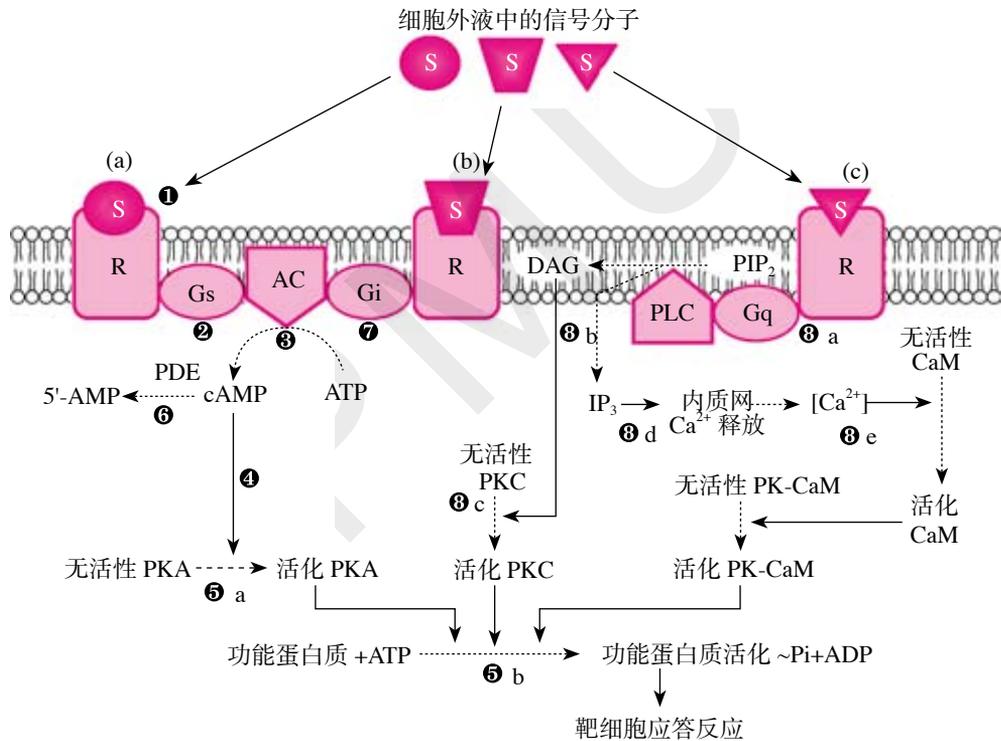


图 2-23 G 蛋白偶联受体介导的跨膜信号传递途径

(a)、(b) Gs/Gi 蛋白 - 腺苷酸环化酶 - cAMP 途径；(c) Gq 蛋白 - 磷脂酶 C-DAG/IP₃ 途径。①激素、神经递质等水溶性配体作为细胞通讯的信号分子 (S) 与靶细胞膜表面相应特异受体 (R) 结合；②配体 - 受体复合物形成后即激活 Gs 蛋白；③活化的 Gs 蛋白再激活效应蛋白，如腺苷酸环化酶 (AC) 等；腺苷酸环化酶催化胞质中的 ATP 成为环磷腺苷 (cAMP)；④cAMP 作为“第二信使”能将细胞外信号分子所携带的调节信息向下游传递；⑤a cAMP 通过激活蛋白激酶 A (PKA)，催化细胞内功能蛋白质活性变化 (磷酸化或去磷酸化)，如酶蛋白磷酸化等反应；⑤b 一系列功能蛋白质活性的变化，即改变靶细胞固有的各种生理生化反应；⑥cAMP 可被磷酸二酯酶 (PDE) 降解为 5'-AMP 而失活，信号分子的调节效应就此中断。⑦配体 - 受体复合物若激活 Gi 蛋白，则效应蛋白 AC 受到抑制，活性降低，cAMP 生成减少，信号分子可产生对细胞的抑制性调节效应。⑧a 若配体 - 受体复合物激活 Gq 蛋白，可活化磷脂酶 C (PLC)；⑧b 催化膜磷脂酰二磷酸肌醇 (PIP₂) 分解，生成作为第二信使的二酰甘油 (DAG) 和三磷酸肌醇 (IP₃)；⑧c DAG 直接激活蛋白激酶 C (PKC)；⑧d IP₃ 使胞内钙池释放 Ca²⁺，提高胞质中 Ca²⁺ 浓度；⑧e 通过 Ca²⁺，或者 Ca²⁺ 与钙结合蛋白，如钙调蛋白 (CaM) 等结合，激活钙调蛋白激酶 (PK-CaM)，再进一步调节细胞的功能活动。

——→ 表示促进；·····→ 表示转化

3. 酶偶联受体介导的跨膜信号传递 酶偶联受体也称酶促受体 (catalytic receptors)，为一次跨膜肽链的蛋白质，可分为两类：①一类受体分子本身就具有酶的活性片段，即受体与酶是同一蛋白质分子，如酪氨酸激酶受体 (tyrosine kinase receptors)、苏氨酸/丝氨酸激酶受体 (threonine/serine kinase receptors) 与鸟苷酸环化酶受体 (guanylate cyclase receptors) 等；②另一类受体本身虽没有酶的活性，但当其与配体结合时即吸附细胞内具有酪氨酸激酶活性的分子，并使之激活，称酪氨酸激酶关联受体 (tyrosine kinase-associated receptors) (图 2-24)。

(1) 酪氨酸激酶受体：一些肽类激素和大部分生长因子，如胰岛素、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等，在与其受体结合后，可使受体细胞内结构域的酪氨酸蛋白激酶 (protein tyrosine kinase, PTK) 片段发生自身磷酸化。受体的这种自身磷酸化在信号的跨膜转导过程中起着重要的作用。受体自身磷酸化形成了靶蛋白结合位点，再经过一些中间过程激活如 Ras 一类的单体 G 蛋白质，激活丝裂原活化的蛋白激酶 (mitogen activated protein

kinase, MAPK) 系列, 将信号转导至细胞核内, 调节基因转录。此外, DAG-PKC 途径和 cAMP 也可激活 MAPK 系列。

- 酪氨酸激酶关联受体: 这一类受体的肽链结构中没有蛋白激酶的结构域, 但一旦其与配体结合后, 就可以吸附细胞内具有酪氨酸蛋白激酶活性的成分, 如 JAK2 (Janus kinase 2) 完成细胞内信号传递。生长激素、催乳素、促红细胞生成素和许多细胞因子都通过这一类受体实现跨膜信号转导。

- 鸟苷酸环化酶受体: 这类受体的细胞内结构域具有鸟苷酸环化酶 (guanylate cyclase, GC) 的活性, 可催化 GTP 生成 cGMP。已知心房钠利尿肽通过这种受体跨膜转导信号。心房钠利尿肽与其受体结合后, 受体分子构象改变而活化, 催化 GTP 生成 cGMP。cGMP 主要通过激活 PKG, 引起底物系列蛋白磷酸化产生相应的反应。

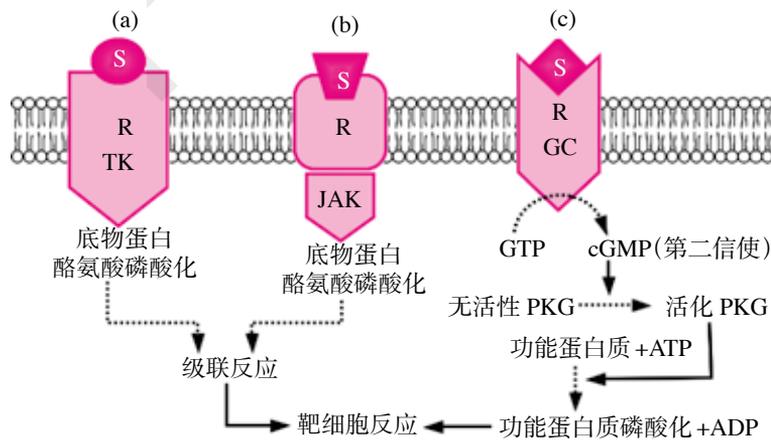


图 2-24 酶偶联受体 (酶促受体) 介导的跨膜信号传递途径

(a) 胰岛素等激素分子 (S) 与酪氨酸激酶受体结合后, 其膜内结构域酪氨酸激酶片段 (TK) 发生自身磷酸化而活化, 随后引起细胞内一系列信号传递级联反应及生物效应; (b) 生长激素、生长因子等受体的膜内结构域本身不具有酶活性片段, 但与配体结合后可吸附胞质中具有酶活性的成分, 如 JAK 激酶等, 再经下游一系列过程引起细胞生物反应; (c) 心房钠利尿肽等受体为鸟苷酸环化酶受体, 与激素结合后鸟苷酸环化酶 (GC) 自我激活, 催化作为第二信使的 cGMP 生成, 实现向下游信号传递, 引起细胞生物反应

——▶ 表示促进; - - - -▶ 表示转化

(三) 核受体介导的跨膜信号传递

核受体定位于胞质或胞核内, 但多作为配体激活转录因子发挥作用。核受体多为单肽链结构, 都含有共同的功能区段, 至少包括配体结合域、DNA 结合域和转录激活域。配体结合域在与特定的激素结合后, 其 DNA 结合域与 DNA 分子的激素应答元件 (hormone response element, HRE) 结合, 转录激活域则调节靶基因转录, 通过最终表达的产物引起细胞生物效应。脂溶性信号分子能直接穿越细胞膜, 与细胞内相应受体结合形成激素-受体复合物, 进入细胞核内后以单体、同源或异源二聚体形式, 单独或与其他调控因子共同调控其靶基因表达, 通过影响功能蛋白质合成而发挥作用。

依据二聚化的同源性, 可将核受体分为 I 型和 II 型两大类。I 型核受体也称类固醇激素受体 (包括糖皮质激素、盐皮质激素、雌激素、雄激素与孕激素受体等), 以同源二聚体形式发挥作用。II 型核受体包括甲状腺激素受体、维生素 D 受体和视黄酸受体以及前列腺素受体等, 则主要以异源二聚体形式发挥作用。目前, 还有相当多的核受体尚未找到其内源性特异配体, 这些核受体被统称为孤儿受体 (orphan receptors)。

类固醇激素与 I 型受体结合产生调节效应。类固醇激素进入细胞后, 先与定位于胞质的受体结合, 解除后者与热休克蛋白等的结合, 形成激素-受体复合物。受体蛋白因构象改变而

活化, 并因此获得进入核内的能力, 随之**转位** (translocation) 至细胞核内。激素 - 受体复合物以同源二聚体形式, 作为活化的转录调节因子, 与靶基因 DNA 分子序列上特异性激素应答元件相结合, 并在其他转录因子共同参与下调控转录, 从而启动或终止合成某种功能蛋白质所需的 mRNA 的转录。如为启动效应则作为模板的 mRNA 进入胞质, 在核糖核蛋白体的作用下合成新的功能蛋白质, 特别是酶蛋白。最终通过新合成的功能蛋白质引起细胞的生物效应 (图 2-25)。由于细胞生物效应需要新的功能蛋白质所引起, 所以, 与膜受体介导的信号转导机制相比, 这种机制需较长时间才能表现出生物效应。一般而言, 前者多以秒与分钟计, 而后者需数十分钟或小时以上的时间。但目前已知, 存在于神经系统的某些类固醇物质也可产生快速的生物效应, 显然不是通过核受体调节基因转录实现的信号转导。

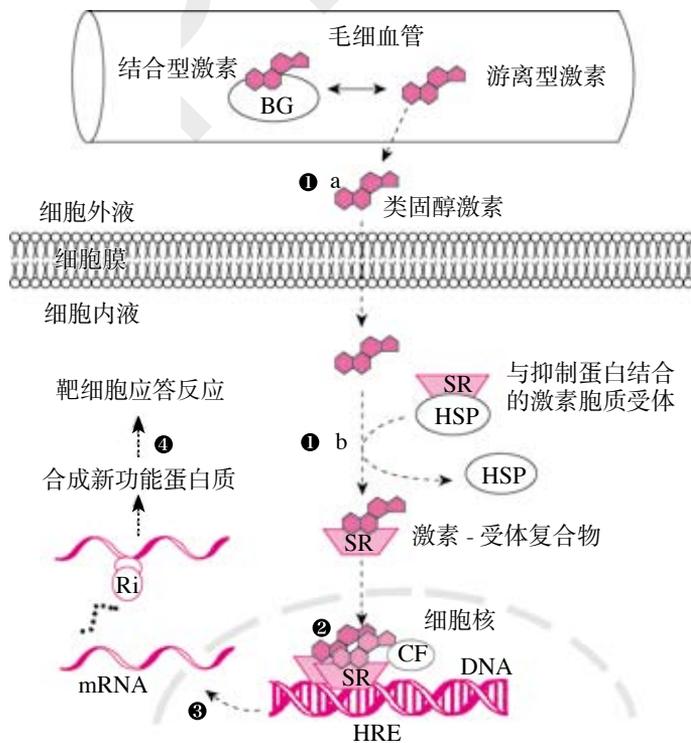


图 2-25 细胞内受体介导的跨膜信号传递过程

在血中, 类固醇激素等脂溶性配体分子主要以与血浆运输蛋白质 (BG) 结合形式存在和运输, 并与游离形式的激素分子间保持动态平衡。①a 游离型类固醇激素可穿越细胞膜, 进入靶细胞内; ①b 激素进入胞内后, 先与抑制蛋白 (如热休克蛋白, HSP) 结合的胞质激素受体 (SR) 与前者解聚, 并形成激素 - 受体复合物; ②激素 - 受体复合物进入细胞核内, 以二聚化形式与 DNA 分子的激素应答元件 (HRE) 相结合, 在 RNA 多聚酶多种转录调节因子和共因子 (cofactor, CF) 的共同参与下调控基因转录, 生成某种 mRNA 进入胞质; ③核糖核蛋白体 (Ri) 以 mRNA 为模板, 翻译、合成新的功能蛋白质 (如酶等); ④新功能蛋白质引起靶细胞的应答反应

甲状腺激素受体 (TR) 在未与激素结合前就已经定位在核内靶基因上, 当与激素结合后解除先前与其结合的抑制性成分, 并与视黄酸 X 受体结合为异二聚体 (TR-RXR) 形式, 调节靶基因转录。因此, 与多数类固醇激素作用机制有所不同。

细胞通过多种途径来完成多种外界刺激信号的转导过程。各条信号转导途径之间形成了错综复杂的联系, 交互对话 (crosstalk) 构成细胞内信号转导网络。不同受体介导的信号转导途径之间, 既相对独立又相互联系, 相互影响, 以协调细胞的功能, 维持生命活动的进行。细胞的功能及其调节机制非常复杂、精细。因此, “信号转导” 是当今生命科学研究的热点之一。

第五节 肌肉收缩活动

机体各种形式的运动都需要通过肌肉的交替收缩与舒张来完成，如躯体运动、心脏泵血活动与胃肠道消化功能等分别由骨骼肌、心肌与平滑肌活动来实现。肌肉组织至少占人体总重量的 50% 以上。虽然形态和功能有所不同，但在分子水平各种肌细胞的收缩机制存在共同之处。本节主要以骨骼肌为例，说明肌细胞收缩的基本原理。

一、骨骼肌的兴奋与收缩

骨骼肌是人体最多的组织，约占体重的 40%。骨骼肌属于随意肌，其活动受意识的控制。所有骨骼肌细胞都受躯体运动神经末梢的支配，只有神经冲动作用于骨骼肌细胞，才能引发骨骼肌兴奋，进而发生收缩。

(一) 骨骼肌细胞兴奋过程

运动神经末梢兴奋后通过释放神经递质——乙酰胆碱，作用于骨骼肌终板膜的 N_2 型胆碱受体，使终板产生局部电位，进而触发肌细胞动作电位，发生兴奋。因而神经与骨骼肌之间可归纳为“电-化学-电”的信息转换过程。

1. 神经-骨骼肌接头功能结构 神经-骨骼肌接头 (neuromuscular junction) 由运动神经末梢和与其接触的骨骼肌细胞膜所构成，是将运动神经上的兴奋传递给其所支配骨骼肌的特定部位 (图 2-26)。

运动神经纤维抵达所支配的骨骼肌时，失去髓鞘，裸露的轴突末梢进入肌肉后又广泛分支形成大量末端膨大的突触小体，每个突触小体各嵌入到一条与其相对的、由肌膜向内下陷形成的凹陷 (或称终板) 中，共同形成一个神经-骨骼肌接头。嵌入肌细胞膜凹陷中的神经元轴突末梢突触小体的膜称**接头前膜** (prejunctional membrane)，与其相对的肌细胞膜称为**接头后膜** (postjunctional membrane)，或**终板膜** (endplate membrane)。接头前膜与接头后膜之间 20~50nm 的间隔为**接头间隙** (junctional cleft)，其内充满细胞外液。终板膜向内凹陷形成许多皱褶以增大其表面积，其顶部分布有 $10^7 \sim 10^8$ 个 N_2 型乙酰胆碱受体 (N_2 -AChR)。终板膜表面和接头间隙中含有能分解乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 的**胆碱酯酶** (acetylcholinesterase)。轴突膨大的末梢内均含有线粒体和成簇的**突触囊泡** (synaptic vesicles)。ACh 在轴浆中合成，储备在突触小泡内。每个突触小泡含 5 000~10 000 分子 ACh，较为稳定。

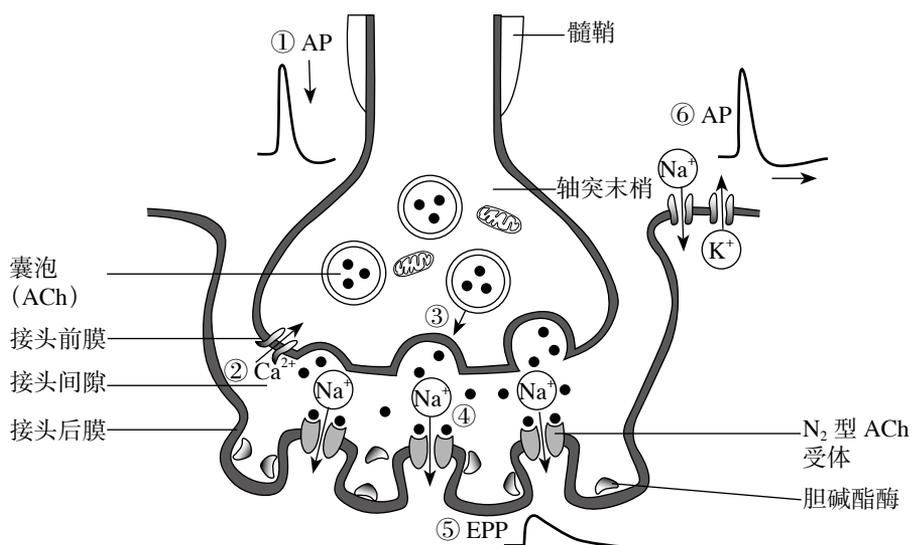


图 2-26 神经-骨骼肌接头兴奋传递结构示意图

2. 神经-骨骼肌接头兴奋传递过程 如图 2-27 所示：当神经冲动沿神经纤维传导至轴突末梢时，接头前膜去极化使该处膜上存在的电压门控 Ca^{2+} 通道开启；因膜外 Ca^{2+} 浓度比轴突末梢内高出近 20 000 倍， Ca^{2+} 流入轴突末梢，使胞质 Ca^{2+} 浓度升高，进而导致 200~300 个囊泡以胞吐方式释放 ACh；释放出的 ACh 经接头间隙扩散至终板膜，与终板膜上的 $\text{N}_2\text{-AChR}$ 结合，通道因分子构象改变而开启。该通道为阳离子通道，不仅允许 Na^+ 和 K^+ 通过，甚至还可通过 Ca^{2+} 。由于跨膜 Na^+ 的内向电-化学驱动力远大于 K^+ 的外向电-化学驱动力，跨膜 Na^+ 内流远多于 K^+ 外流，引起净内向离子流，使终板膜发生去极化。这个由运动神经末梢释放的 ACh 作用于终板膜引起的去极化电位变化称为终板电位 (endplate potential, EPP)。由于终板膜上无电压门控 Na^+ 通道，因而不会爆发动作电位，但终板电位的幅度较大，可达 50~75mV，足以在尚未衰减消失之前以电紧张扩布的方式传播，使与终板膜相邻的肌膜去极化达阈电位水平，爆发动作电位，并传遍整个肌细胞。

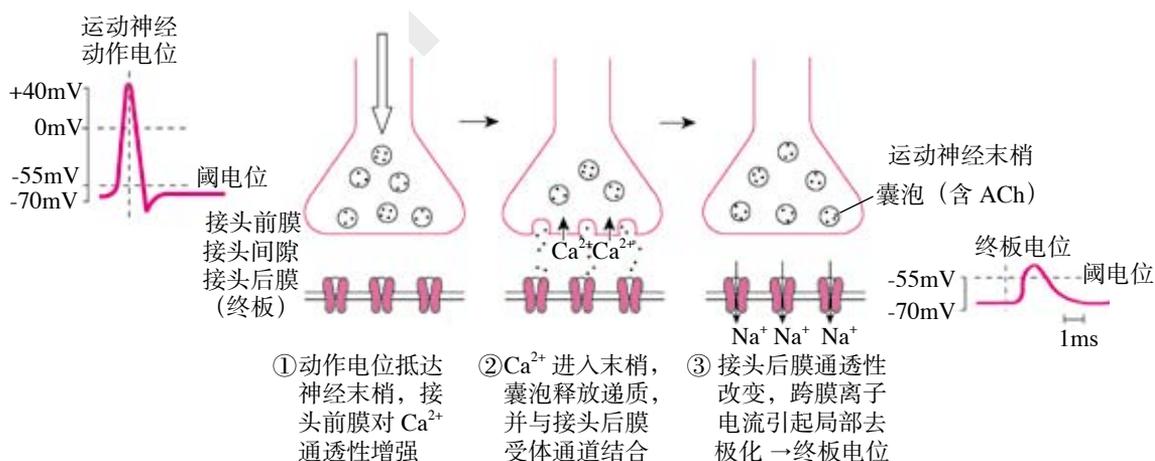


图 2-27 神经-骨骼肌接头传递兴奋的过程

终板电位具有局部电位的特征。终板电位幅度与神经末梢释放 ACh 的量成正比，可呈分级变化；无“全或无”特性，也无不应期。终板电位持续时间短暂，仅持续 1~2ms，因为终板膜上的胆碱酯酶可迅速将接头间隙内大部分 ACh 分解为胆碱和乙酸，少量从接头间隙弥散至细胞外液流失。ACh 浓度下降，ACh 与其通道受体分离，一次传递过程中止。

在神经-骨骼肌接头兴奋传递过程中，ACh 释放是一个关键步骤。首先，接头前膜 ACh 的释放具有 Ca^{2+} 依赖性，即 Ca^{2+} 内流是 ACh 释放的必要条件，且 Ca^{2+} 内流越多，释放 ACh 越多，故细胞外 Ca^{2+} 浓度的改变可明显影响兴奋的传递。其次，运动神经末梢释放 ACh 呈量子式释放 (quantal release)，即 ACh 的释放是以囊泡为单位进行的，释放时，囊泡内的 ACh 倾囊而出，一个囊泡中所含的 ACh 被视为一个量子，故称为量子式释放。安静状态下，运动神经末梢也会因囊泡的随机运动而发生单个囊泡的自发释放，并引起终板膜发生微小的去极化，称为微终板电位 (miniature end-plate potential, MEPP)，其频率平均为 1 次/秒。

3. 神经-骨骼肌接头兴奋传递的特点 神经-骨骼肌接头处兴奋的传递是离子通道偶联受体介导信号转导的典型过程，其信息传递表现为以下特点：①单向传递：因为局部的非对称结构，信息只能从神经末梢传给肌纤维；②时间延搁：神经-骨骼肌接头（两细胞膜间隔 20~50 nm）传递耗时 0.5~1.0 ms，比相等距离运动神经纤维传导时间（约 100 m/s）显著延长；③易受干扰：递质的合成、储存、释放、与受体结合以及失活等均与多种因素有关，而接头间隙充满细胞外液，易受内环境变化的影响；④对应传递：每一次动作电位所诱发释放的 ACh 足以且只能引起一次肌肉兴奋，ACh 很快会被胆碱酯酶完全清除，用时约 2 ms 终板膜即可恢复到初始状态。



药物和病理因素对神经-骨骼肌接头兴奋传递的影响

(二) 骨骼肌收缩原理

1. 骨骼肌的超微功能结构 骨骼肌细胞为细长的合胞体, 也称骨骼肌纤维, 其内含有纵贯细胞全长的上千条肌原纤维, 是肌肉收缩的基本成分。同时肌原纤维周围又被丰富、发达的肌管系统包绕 (图 2-28A)。

(1) 肌原纤维: 肌原纤维 (myofibril) 由端端相续的许多肌小节连接而成。在电子显微镜下, 肌原纤维全长呈规则的明暗交替现象, 分别称明带 (light band, I 带) 和暗带 (dark band, A 带)。暗带中央有一段浅淡的窄带称为 H 区, H 区的中央有一条较深的 M 线, 为肌小节的中线。明带中央也有一条较深的 Z 线, 是相邻肌小节的分界线。每两条相邻 Z 线之间的区域, 包括一个位于中间部位的暗带和其两侧各 1/2 的明带, 称为一个肌小节 (sarcomere)。光学显微镜下看到的骨骼肌明暗交替的规则横纹都是肌小节内肌丝的有序排列所致, 故称为横纹肌。心肌同属横纹肌, 也含有大量肌原纤维。

肌小节是肌细胞进行收缩和舒张的基本功能单位, 主要由粗肌丝和细肌丝组成。在体骨骼肌静息状态下肌小节的长度为 2.0~2.2 μm , 可变动于 1.5~3.5 μm 。粗肌丝由肌小节中央骨架蛋白形成的 M 线向两侧 Z 线延伸, 但不到 Z 线即终止。细肌丝由 Z 线的骨架结构向 M 线延伸, 与粗肌丝相互穿插、重叠, 形成肌小节的暗带。接近 M 线两侧没有细肌丝插入, 形成暗带中央较透亮的 H 区; 靠近 Z 线的两侧仅有细肌丝, 没有粗肌丝重叠, 形成明带 (图 2-28B、图 2-29)。肌小节中细肌丝的数量是粗肌丝的 2 倍。

粗肌丝长约 1.6 μm , 直径 10 nm, 主要由 200~300 分子肌球蛋白 (myosin) 构成。肌球蛋白分子长 150nm, 呈长杆状, 一端有两个球形膨大, 形似豆芽。在粗肌丝中, 肌球蛋白的尾部都朝向 M 线平行排列, 形成粗肌丝主干。球形的头部由粗肌丝中向外伸出形成 300~400 个横桥 (cross-bridge) (图 2-28C)。横桥的基本作用是: ①具有 ATP 酶活性, 可分解所结合的 ATP 获取能量, 作为横桥扭动和做功的能量来源; ②可与肌动蛋白分子呈可逆性的结合, 同时向 M 线方向扭动, 向 M 线拖曳细肌丝。

细肌丝长约 1 μm , 直径 5~8 nm, 由肌动蛋白、原肌球蛋白和肌钙蛋白三种主要成分构成, 大致为 7:1:1 的比例 (图 2-28C)。肌动蛋白 (actin) 单体呈球形, 聚合成串珠状链, 两条同样的链相互缠绞构成细肌丝主干。每一肌动蛋白分子具有激活肌球蛋白头部 ATP 酶的位点, 并可与肌球蛋白相结合。原肌球蛋白 (tropomyosin) 是长杆状分子, 长度约相当于 7 个肌动蛋白单体, 分子首尾相连形成细索状, 与肌动蛋白平行。原肌球蛋白可“遮盖”肌动蛋白与横桥结合的活性位点, 阻隔后两者“相遇”。肌钙蛋白 (troponin) 为三聚体形式的 Ca^{2+} 结合蛋白, 肌钙蛋白 T (troponin T, TnT) 结合于原肌球蛋白; 肌钙蛋白 C (troponin C, TnC) 是结合 Ca^{2+} 的亚单位, 每分子最多结合 4 个 Ca^{2+} ; 肌钙蛋白 I (troponin I, TnI) 连接肌动蛋白。TnC 与 Ca^{2+} 结合后, 肌钙蛋白构象变化, 可解除原肌球蛋白对肌动蛋白活性位点的遮盖作用, 从而有助于肌动蛋白激活肌球蛋白头部的 ATP 酶活性。肌球蛋白与肌动蛋白分别组成粗、细肌丝主干, 直接完成收缩过程, 统称收缩蛋白; 原肌球蛋白与肌钙蛋白则作为调节蛋白控制收缩蛋白之间的相互作用。

(2) 肌管系统: 骨骼肌细胞内存在两套独立的肌管系统 (sarcotubular system) (图 2-28A)。横管又称 T 管 (T tubule), 是与肌原纤维走行相垂直的管道, 由肌膜在明、暗带交界处 (Z 线附近) 向细胞深处凹陷而成, 包绕每条肌原纤维, 所以横管内的液体就是细胞外液。纵管也称 L 管 (L tubule), 即肌质网 (sarcoplasmic reticulum, SR), 与肌原纤维走行平行, 较为发达。纵管交织成网, 大面积包绕肌原纤维, 其与 T 管相接触的末端膨大为终池, 在骨骼肌, T 管与其两侧的终池形成三联管 (triad) 结构, 而在心肌, T 管与单侧的终池相接触形成二联管 (diad) 结构。终池膜上有 Ca^{2+} 释放通道 (或称 ryanodine 受体 /ryanodine receptor, RyR), 因终池内 Ca^{2+} 浓度比胞质高出千倍以上, 所以通道开放时将 Ca^{2+} 释放到胞质中; 而肌

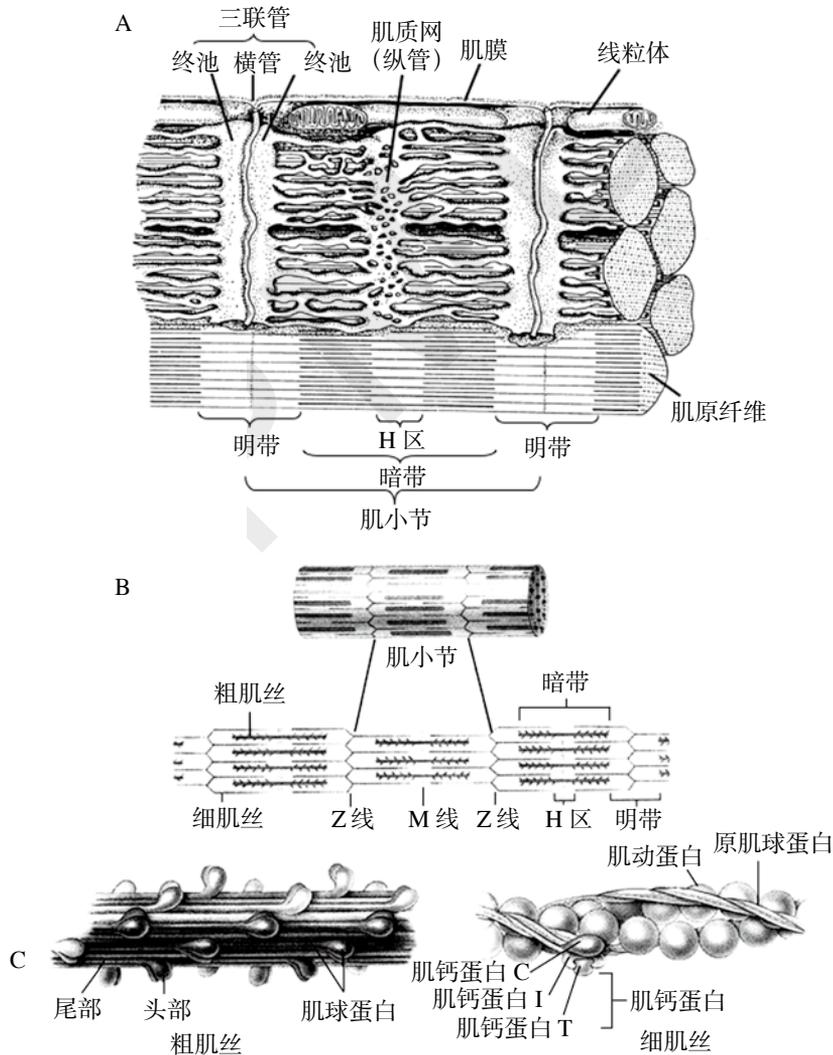


图 2-28 骨骼肌细胞的超微功能结构

(A) 肌膜、肌管与肌原纤维；(B) 肌小节的结构；(C) 肌丝的结构

质网膜上的 Ca^{2+} 泵可将胞质中的 Ca^{2+} 回收蓄积。与 RyR 位置对应的 T 管膜上存在电压门控 L 型 Ca^{2+} 通道，也称 DHP 受体 (dihydropyridine receptor, DHPR)，与 RyR 间存在某种物理性或机械性关系。当肌细胞兴奋时，动作电位沿 T 管传入肌细胞深部，DHPR 构象变化触发 RyR 开启，终池释放 Ca^{2+} 。而胞质中 Ca^{2+} 浓度增加即可触发肌小节缩短。可见，横管将兴奋引入肌细胞内部，终池则通过储存、释放和再积蓄 Ca^{2+} 参与肌小节活动，三联管则是将肌细胞兴奋与收缩过程衔接起来的关键结构，能将电信号转变为机械活动。

2. 骨骼肌细胞的收缩机制 20 世纪 50 年代 Huxley 等提出肌丝滑行理论来解释肌肉收缩的机制。该理论认为，肌肉收缩是因为在肌小节内部相互穿插的粗、细肌丝由 Z 线向 M 线滑行所致 (图 2-29)。由 Z 线发出的细肌丝主动向暗带中央 M 线移动，结果两 Z 线间距减小，肌小节长度缩短，结果整条肌原纤维、肌细胞以及整块肌肉长度缩短，发生收缩。滑行理论最直接的证据是，肌肉收缩时肌原纤维暗带宽度无变化，而明带和暗带中央的 H 区相应变窄。这说明在肌肉收缩时粗、细肌丝都没有缩短，只是细肌丝朝向暗带中央滑行，与粗肌丝相对滑行导致产生更多重叠。

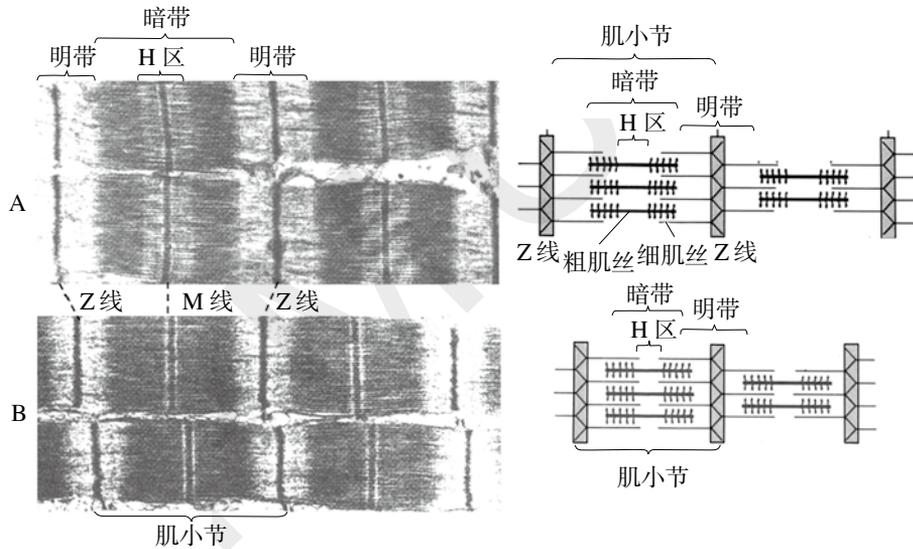


图 2-29 骨骼肌肌小节内粗、细肌丝的相对滑行

(A) 肌肉舒张时肌小节状态的电镜观和示意图；(B) 肌肉收缩时肌小节状态的电镜观和示意图

骨骼肌收缩时，由于细肌丝向肌小节中心 M 线滑动，明带与 H 区缩窄，暗带宽度不变，两端 Z 线向中心靠拢，肌小节缩短

(1) 肌细胞收缩过程：当肌细胞兴奋时，动作电位可沿 T 管膜向细胞内部传导。分布于 T 管膜的电压敏感蛋白，即 DHPR 构象改变，直接开启终池膜 Ca^{2+} 释放通道，终池中的 Ca^{2+} 流入胞质。胞质中 $[\text{Ca}^{2+}]$ 由 10^{-7} mol/L 迅速增加到 10^{-5} mol/L ，约升高 100 倍。 Ca^{2+} 从终池以及肌质网释放到胞质的过程属于易化扩散。这种由动作电位而引起终池释放 Ca^{2+} 的全过程称电触发钙释放 (electro-induced calcium release)，有别于心肌细胞的钙触发钙释放 (Ca^{2+} -induced calcium release, CICR) 机制。虽然 T 管膜上的 DHPR 本质是 L 型 Ca^{2+} 通道，但在电触发钙释放机制中却主要作为电-机械传感器的角色传递信息，控制 RyR 的状态，而不是作为 Ca^{2+} 通道发挥作用。

胞质 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高可触发肌丝的相对滑动，肌小节缩短。胞质 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高时，TnC 与 Ca^{2+} 结合，使肌钙蛋白发生构象变化，引起 TnI 与肌动蛋白的结合减弱，原肌球蛋白分子移向肌动蛋白两条螺旋链的沟槽中，从而解除原肌球蛋白对肌动蛋白和横桥相互结合的阻隔，暴露出肌动蛋白的活化位点，遂使横桥与肌动蛋白结合。在 Mg^{2+} 存在下，肌动蛋白可激活肌球蛋白头部的 ATP 酶，分解 ATP 释放能量。肌动蛋白与横桥的结合造成肌球蛋白头部构象改变，使头部向 M 线方向扭动约 45° 角，随即拖动细肌丝向 M 线方向滑动，从而使肌小节缩短，肌肉收缩 (图 2-29)。

(2) 肌细胞舒张过程：肌膜动作电位终止后，肌质网的 Ca^{2+} 泵活动增强。 Ca^{2+} 泵是一种 Ca^{2+} - Mg^{2+} 依赖式 ATP 酶，占肌质网膜蛋白总量的 60%。当胞质中 Ca^{2+} 浓度升高时，可激活 Ca^{2+} 泵，从而分解 ATP 获得能量，同时逆浓度梯度将 Ca^{2+} 由胞质转运回肌质网中再储备，胞质 Ca^{2+} 浓度再度降低。此时，肌钙蛋白与所结合的 Ca^{2+} 解离，与原肌球蛋白复原，横桥与肌动蛋白脱离，粗、细肌丝复位，肌小节再度松弛复原，肌肉舒张。由于 Ca^{2+} 的回收、蓄积也需要 ATP 分解提供能量，所以肌肉的收缩与舒张都被认为是主动的过程。横桥与肌动蛋白结合、扭动、复位、再结合的过程，周而复始，形成横桥周期 (cross-bridge cycling)。

3. 骨骼肌的兴奋-收缩耦联 兴奋-收缩耦联 (excitation-contraction coupling) 是指将肌细胞电活动转化为机械活动的中间环节，即肌膜动作电位引起肌细胞收缩反应的过程 (图 2-30)。中介骨骼肌兴奋-收缩耦联的关键结构是三联管，关键的中介物质是 Ca^{2+} 。兴奋-收缩耦联可归纳为三个环节：①肌膜动作电位通过横管系统向内传导到细胞深处；②膜电位变化

通过电压敏感蛋白触发肌质网释放 Ca^{2+} ；③胞质内 Ca^{2+} 浓度升高，触发肌丝滑行而引起收缩。在实验中，将蛙骨骼肌放入含有 20%~50% 甘油的高渗任氏液内浸泡 2 h，可选择性破坏横管系统，但肌膜及收缩结构保持完好。当施加电刺激时，肌膜仍可产生动作电位，但不能引起肌肉收缩，出现兴奋 - 收缩脱耦联现象。这主要是因为三联管损毁，肌膜产生的动作电位不能经三联管触发 Ca^{2+} 释放，兴奋 - 收缩耦联发生障碍，也就不可能触发肌丝滑行。

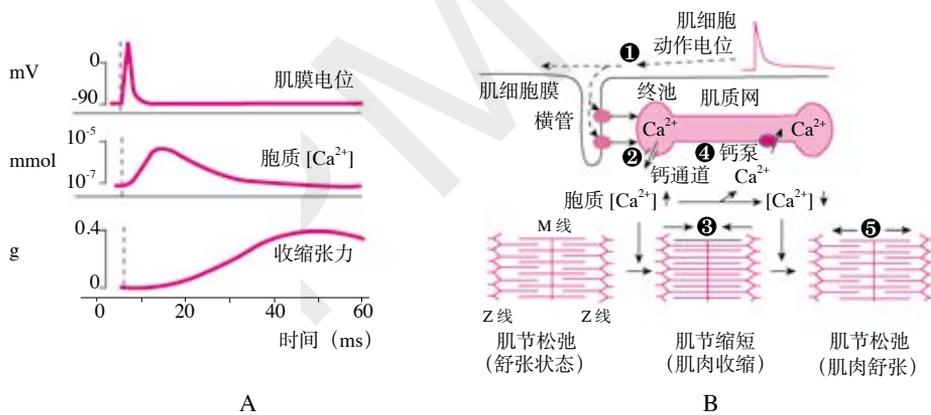


图 2-30 骨骼肌细胞的兴奋 - 收缩耦联

(A) 肌细胞兴奋过程中电、化学和机械变化顺序的对应关系；(B) 兴奋 - 收缩耦联过程：①肌细胞兴奋，动作电位经 T 管传向细胞深部；② T 管膜 DHP 受体构象改变，触发终池钙释放通道开启并释放 Ca^{2+} ；③胞质 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高，触发肌丝相对滑行，肌小节缩短而引起收缩；④肌质网 Ca^{2+} 泵回收所释放的 Ca^{2+} ；⑤胞质 $[\text{Ca}^{2+}]$ 降低，肌小节松弛复原，肌肉舒张

心肌也是横纹肌，但呈分枝状，彼此之间以闰盘结构相联络，是能够实现同步性电和机械活动的功能合胞体。与骨骼肌相同，心肌也是以肌原纤维中的肌小节为最小收缩单元。但明显不同的是心肌细胞横管较为宽大，而肌质网发育较差，所以细胞内 Ca^{2+} 的储备量不如骨骼肌，而且实现心肌兴奋 - 收缩耦联的结构是二联管。在兴奋 - 收缩耦联过程中，胞质内升高的 Ca^{2+} 80%~90% 来自肌质网，其余来自细胞外液，而骨骼肌约 100% 来自肌质网。肌质网 Ca^{2+} 的释放是因为 DHPR 作为 Ca^{2+} 通道发挥作用，内流的 Ca^{2+} 与 RyR 结合，肌质网释放 Ca^{2+} ，即通过 CICR 机制升高胞质内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 。因而当细胞外液 $[\text{Ca}^{2+}]$ 发生变化时可明显影响心肌的收缩效能，骨骼肌则不受影响。

(三) 影响骨骼肌收缩效能的因素

肌肉收缩表现为肌肉长度的缩短 (shortening) 或张力 (force) 的增加以及缩短速度 (velocity) 的变化等。肌肉收缩的外部表现可根据这些变化分为等长收缩与等张收缩两种形式。等长收缩 (isometric contraction) 是指肌肉收缩时产生的张力不足以克服所承载负荷时，长度保持不变，只有张力的增加；当肌肉收缩的张力足以克服承载负荷时，肌肉长度可以缩短，而收缩过程中产生的张力保持不变，相当于所承载负荷，称为等张收缩 (isotonic contraction) (图 2-31)。但在体内，同一肌肉同时存在两种收缩形式，只是依据功能需要表现以某种为主。对于以维持姿势为主要功能的肌肉，以等长收缩为主；而以引起躯体运动为主要功能的肌肉，以等张收缩为主。影响横纹肌收缩效能的因素包括前负荷、后负荷、肌肉收缩能力及收缩的总和等。

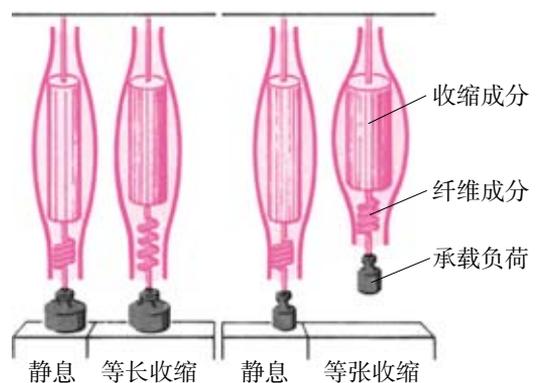


图 2-31 肌肉的等长收缩与等张收缩

1. 前负荷 前负荷 (preload) 是指肌肉在收缩之前所承受的负荷。在前负荷作用下肌肉所具有的长度称为初长度 (initial length)。前负荷越大, 初长度越长。因此, 在生理学实验中, 肌肉的前负荷可用初长度表示。肌肉因受到牵拉而产生的弹性回位力属于被动张力。如果在实验中以不同的前负荷改变骨骼肌的初长度, 将其收缩时所产生的主动张力变化绘制成曲线, 即为长度 - 张力关系曲线 (length-tension relationship curve) (图 2-32A)。由曲线可见, 当前负荷逐渐增加时, 肌肉每次收缩所产生的主动张力也相应增大, 当前负荷超过某一限度后, 再增加前负荷反而使主动张力越来越小, 以致降到零。肌肉收缩产生最大主动张力时的前负荷和初长度分别称为最适前负荷 (optimal preload) 和最适初长度 (optimal initial length)。肌肉在最适初长度条件下进行收缩可产生最大收缩效能。在体情况下, 骨骼肌多处于最适初长度状态。

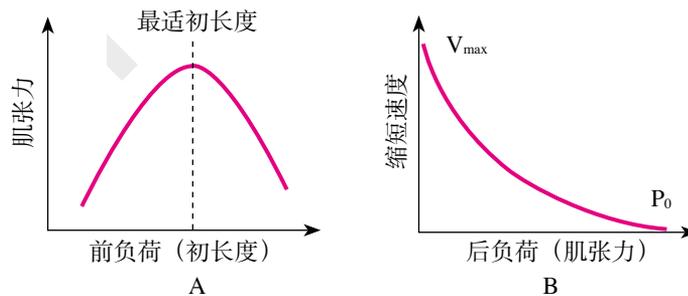


图 2-32 前负荷与后负荷对肌肉收缩的影响

(A) 长度 - 张力关系曲线, 骨骼肌在最适前负荷, 即最适初长度条件下收缩产生最大张力; (B) 张力 - 速度曲线, 在 P_0 处肌肉收缩虽然产生最大张力, 但未缩短; 在 V_{max} 处肌肉缩短速度最快, 但无张力, 曲线两端处表明肌肉收缩均未做功, 而生理状态下肌肉收缩以一定的速度缩短并产生张力

肌肉初长度决定每个肌小节的长度, 因而也决定细肌丝和粗肌丝相重合的程度, 决定肌肉收缩时有多少横桥可以与对应的细肌丝相互作用。肌小节长度为 $2.0 \sim 2.2 \mu\text{m}$ 时, 粗、细肌丝约处于最适重叠状态, 即粗肌丝所有的横桥都可能与细肌丝接触, 形成的横桥联接数量多, 肌肉收缩时产生的主动张力达最大值。肌小节长度长或短于这一范围, 粗、细肌丝相互重叠机会均减少, 肌肉收缩产生的张力也相应减小。

2. 后负荷 后负荷 (afterload) 是肌肉在收缩开始后才承载的负荷。肌肉在有后负荷的条件下收缩时, 先是出现等长收缩增加张力, 而后才发生等张收缩, 肌肉长度缩短。当后负荷逐渐增加时, 肌肉收缩产生的主动张力也越大, 故可用后负荷反映收缩张力的多少。但缩短速度越慢, 开始缩短的时间也越晚。

根据同一肌肉在不同后负荷条件下所产生的张力和缩短速度关系可以绘制出张力 - 速度关系曲线 (tension-velocity relationship curve) (图 2-32B)。当后负荷为 0 时, 肌肉缩短速度最快 (V_{max}), 但肌肉收缩不产生张力; 随着后负荷的增大, 收缩张力增加, 但肌肉开始缩短的时间推迟, 肌肉缩短的程度和速度也减小; 当后负荷达到一定限度, 肌肉收缩虽产生最大张力 (P_0), 但已不能缩短, 缩短速度为 0。由此可见, 在有后负荷的条件下, 肌肉收缩产生的张力和收缩时的速度呈反变关系。在其他因素不变时, 肌肉在适度的后负荷情况下收缩, 所能完成的外功最大, 不论在 V_{max} 还是 P_0 状态下, 肌肉收缩时所做的机械功均为零。

肌肉的缩短速度取决于横桥周期的长短, 而横桥周期的长短决定于肌球蛋白 ATP 酶活性和收缩时的负荷。当后负荷为零时, 横桥摆动的速率可达最大, 这个最大速率只决定于肌球蛋白 ATP 酶的活性。当有后负荷时, 横桥摆动的速率降低, 横桥周期延长, 每瞬间就有较多的横桥处于与肌动蛋白结合的状态, 以产生和维持较大的张力来克服负荷的阻力。

3. 肌肉收缩能力 肌肉收缩能力 (contractility) 是指肌肉不依赖于前、后负荷, 而改变其收缩效能的一种内在特性或肌肉内部功能状态。肌肉收缩能力提高, 在同样的前、后负荷条件下, 收缩时产生的张力和缩短程度, 以及缩短速度都会提高, 表现为长度 - 张力关系曲线向上移位和张力 - 速度关系曲线向右上移位。肌肉收缩能力降低时则发生相反的变化。

凡能影响兴奋 - 收缩耦联各环节的因素都可能影响肌肉收缩能力, 其中活化横桥数目和肌球蛋白头部 ATP 酶的活性以及细胞内的能量转换等都可成为影响收缩能力的主要因素。粗肌丝上的横桥只有与细肌丝中的肌动蛋白结合, 形成横桥联接, 才能活化横桥上的 ATP 酶, 分解 ATP 提供能量使肌丝滑行并产生张力。活化横桥数目的多少取决于胞质内 Ca^{2+} 浓度和肌钙蛋白对 Ca^{2+} 的亲合力。对于心肌而言, 儿茶酚胺类物质可提高 L 型 Ca^{2+} 通道的活性, 使胞质 Ca^{2+} 浓度升高, 因而可提高心肌收缩的效能。一些钙增敏剂可以增加肌钙蛋白对 Ca^{2+} 的亲合力, 增加活化横桥联接的数目, 肌肉收缩效能增强。许多神经递质、体液物质、病理因素和药物可通过上述途径调节和影响肌肉收缩效能, 具有一定临床意义。

4. 收缩的总和 收缩的总和 (summation) 是指肌细胞收缩的叠加特性, 由于骨骼肌是随意肌, 其生理情况下的收缩都是由躯体运动神经所控制, 运动单位数量的总和及频率效应的总和是神经系统快速调节骨骼肌收缩效能的主要方式。

当一个运动神经元兴奋后, 其所支配的所有肌纤维将同步收缩, 表现出“全或无”的特性。把一个运动神经元及其所支配的所有肌纤维称为一个**运动单位** (motor unit)。每块骨骼肌有数量不等的运动单位, 中枢神经系统可以通过增加同时参与收缩的运动单位数量来提高骨骼肌的收缩强度, 这种调节骨骼肌收缩效能的方式称为**运动单位总和** (motor unit summation), 属于空间总和, 在同一时间参与的运动单位数量越多, 骨骼肌收缩产生的肌张力越大。此外, 骨骼肌的运动单位还有大小之分, 小的运动单位只有几根肌纤维, 大的运动单位可有成百上千根肌纤维, 因而收缩时产生的张力相差很大。如果收缩较弱, 仅有少量的和较小的运动单位参与, 将有助于产生精细运动; 随着运动加强, 可有越来越多和越来越大的运动单位参与进来, 便于产生较大的肌张力; 而当肌肉舒张时, 首先停止收缩的是最大的运动单位, 最后才是最小的运动单位, 这种方式被称为**大小原则** (size principle)。

当骨骼肌受到一次短促刺激、发生一次动作电位时, 仅出现一次短暂的收缩和舒张, 称为**单收缩** (single twitch)。通过机械记录装置可记录到肌肉收缩时产生的长度或张力的变化 (图 2-33)。单收缩全过程分**潜伏期** (latent period)、**收缩期** (contraction period) 和**舒张期** (relaxing period) 三个时相。以蛙的腓肠肌为例, 其单收缩持续约 120 ms, 三个时相分别约为 10 ms、50 ms 和 60 ms。

完整肌肉单收缩的反应与刺激强度关系密切 (图 2-33A)。肌肉受到有效刺激后, 先发生时程仅为 1~2 ms 的动作电位, 随后才出现肌肉的缩短。从施加刺激到肌肉开始收缩, 肌肉无明显的外部表现即为潜伏期。阈刺激可引起肌肉发生最小收缩反应, 随着刺激强度的增加, 更多的肌细胞兴奋并发生收缩, 使收缩反应增强。当肌肉的肌细胞全部活动时, 肌肉出现最大收缩, 再增加刺激强度肌肉收缩并不能随之更强, 因此能引起肌肉发生最大收缩的最小临界刺激为最大刺激。若连续两次施加最大刺激, 在第一次刺激引起的单收缩尚未完成前, 即给予第二次刺激, 两次连续刺激引起的两次单收缩叠加起来, 产生比最大收缩更强的收缩, 这就是**复合收缩** (compound contraction) 或**收缩总和** (summation of muscle contraction)。

如果给肌肉施加连续电脉冲刺激, 则肌肉的收缩反应将随刺激的频率发生变化。若刺激频率低, 每一新刺激落于前一次刺激引起的收缩过程结束之后, 则肌肉表现一连串各自独立的单收缩。如果提高刺激频率, 则各次刺激所引起的单收缩逐一叠加, 若后一刺激均落在前次收缩过程的舒张期结束之前, 则肌肉形成**不完全强直收缩** (incomplete tetanus); 继续提高刺激频率, 每个后一刺激就会落在前次收缩的收缩期内, 各次收缩完全叠加, “融合”为更强的

持续收缩状态，称**完全强直收缩**（complete tetanus）。完全强直收缩产生的张力要比单收缩强3~4倍（图2-33B）。通常所说的强直收缩是指完全强直收缩。连续刺激导致肌肉出现强直收缩是因为骨骼肌的动作电位时程短，不应期也短，可接受高频率连续刺激，发生高频率的动作电位，触发肌肉的总和性收缩。单收缩时，胞质内 Ca^{2+} 浓度升高持续时间太短，以至于被活化的收缩蛋白尚未产生最大张力时胞质 Ca^{2+} 浓度就开始下降，因而单收缩产生的张力并未达到胞质 Ca^{2+} 水平理应产生的最大效能。强直收缩时，肌细胞前一次动作电位激活引起的 Ca^{2+} 释放尚未完全从胞质中回收，后一次 Ca^{2+} 释放又出现，胞质 Ca^{2+} 浓度持续升高，未完全舒张的肌纤维将进一步缩短，收缩张力可达到一个稳定的最大值。

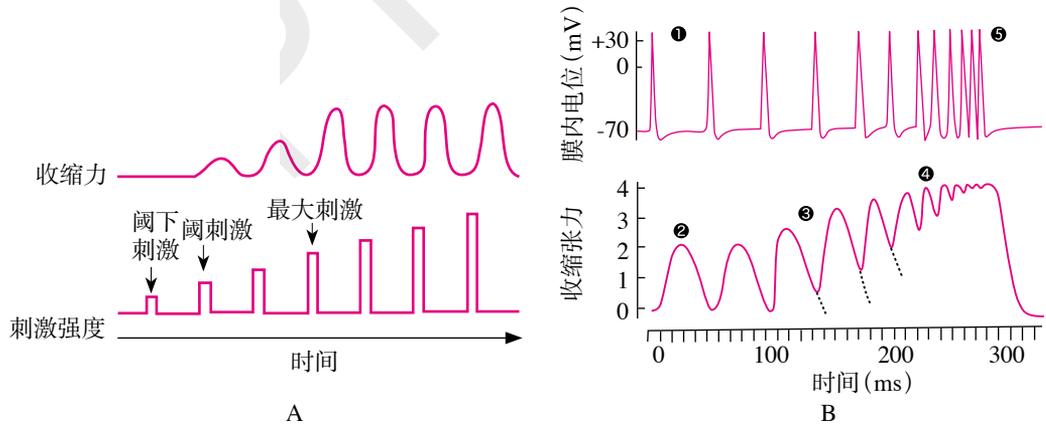


图 2-33 刺激强度与频率对骨骼肌收缩反应和收缩形式的影响

(A) 阈刺激引起肌肉收缩，并随刺激强度增大收缩幅度增大，但达到最大刺激后收缩幅度不会随刺激强度无限增大。(B) 连续刺激或神经冲动：①频率低时，引起肌肉的单收缩②；随刺激或冲动频率的增加，肌肉的收缩发生总和现象③；高频率刺激或冲动引起肌肉强直收缩④；高频率电刺激或神经冲动虽然可引起骨骼肌收缩的融合，但肌细胞的动作电位总是分离的锋电位形式⑤

二、平滑肌的兴奋与收缩

平滑肌与骨骼肌、心肌不同，属于非横纹肌，主要构成呼吸、消化、泌尿和生殖系统器官，此外还有血管平滑肌、皮肤的竖毛肌、瞳孔括约肌等。

(一) 平滑肌细胞的类型与结构特征

1. 平滑肌细胞的类型 平滑肌细胞大致分为多单元平滑肌和单一平滑肌两种类型（图2-34）。

(1) **多单元平滑肌**：多单元平滑肌（multiunit smooth muscle）类似骨骼肌，细胞的活动相对独立，与邻旁细胞无直接关系。这类平滑肌细胞的活动受自主神经支配，虽然神经末梢分支抵达每一细胞，但不同于神经-骨骼肌接头精确的一一对应关系，是一种非定向突触传递的模式（图2-34A），而且可同时受交感与副交感神经纤维的双重支配，因末梢释放神经递质的不同分别引起兴奋性或抑制性的调节效应。多单元平滑肌主要分布在眼内（如睫状肌等）、皮肤（竖毛肌）、大血管壁和气道等。

(2) **单一平滑肌**：单一平滑肌（unitary smooth muscle）与多单元平滑肌的最大不同点是多细胞的一体化舒缩活动，因为相邻细胞间存在缝隙连接的结构，形成功能性的合胞体，呈“一体性”活动特征而得名。这类平滑肌细胞主要构成胃肠道、膀胱、子宫及小血管等内脏器官的腔壁，因此也称**内脏平滑肌**（visceral smooth muscle）。有些部位的细胞具有自发性的电活动，类似心肌的起搏细胞，引起肌组织的自律性舒缩活动。单一平滑肌也有自主神经纤维支配，但神经末梢分布较弥漫、散在，不一定覆盖每一细胞（图2-34B）。

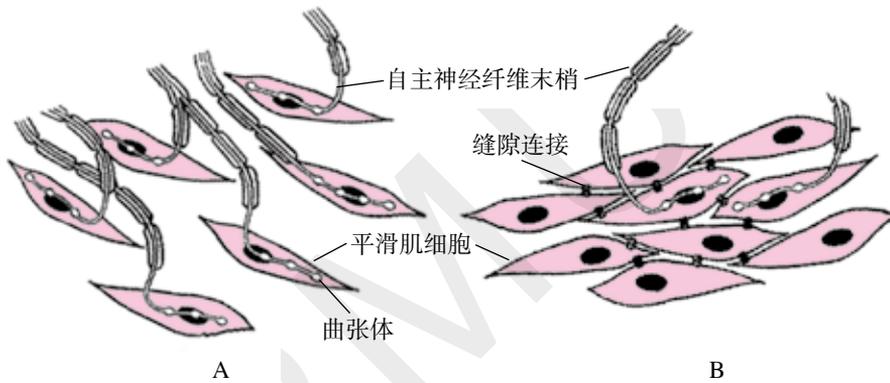


图 2-34 平滑肌细胞的类型与自主神经支配模式

(A) 多单元平滑肌，各细胞间无直接联系，分别受自主神经末梢支配；(B) 单一平滑肌（内脏平滑肌），彼此之间以缝隙连接相互联系，作为功能合胞体活动，并受神经末梢所释放递质的弥漫性调节作用

2. 平滑肌细胞的结构特征 平滑肌细胞呈梭形，细胞排列紧密，且相互交错。分布在不同脏器的细胞体积差异较大，如妊娠期子宫平滑肌可长达 500 μm ，小血管壁平滑肌仅 20 μm 。在电子显微镜下，胞质中充满肌丝与中间丝，构成收缩系统与细胞骨架。平滑肌细胞骨架系统较发达，胞质内的中间丝斜向排布，交叉成网架状，交点处附着于密体 (dense body)，止于细胞膜下的密斑 (dense patch)。密体既是中间丝的附着点，也相当于骨骼肌肌小节的 Z 盘，细肌丝极性相反地由其两侧插入其中。密斑也有中间丝与细肌丝附着，粗肌丝则分布于细肌丝之间 (图 2-35)。

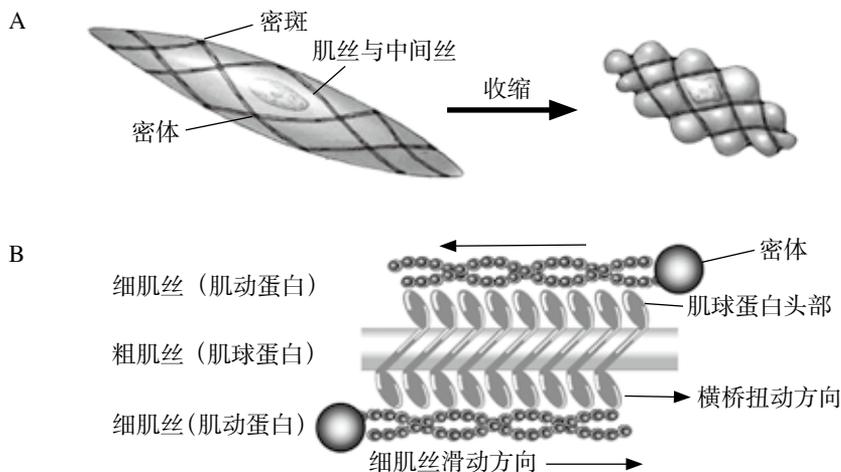


图 2-35 平滑肌细胞舒缩状态的结构模式

(A) 平滑肌细胞舒张与收缩状态；(B) 平滑肌细胞的粗肌丝横桥扭动，分别将附着于两侧密体的细肌丝相向地拉向中心引起肌细胞收缩

平滑肌细胞无横管系统，但细胞表面存在大量成行排列的小陷凹。小凹区域富集受体、激酶等蛋白质，因而被认为是信号转换中心。而且肌质网的发育也较骨骼肌差，但同时又分布具有 Ca^{2+} 通道效应的 RyR 受体与 IP_3 受体。

平滑肌没有肌小节，但是收缩的基本结构成分也是粗、细肌丝。细肌丝的数量是粗肌丝的 10~30 倍，呈束状包围粗肌丝。细肌丝结构与骨骼肌类似，但以平滑肌肌动蛋白为主体，同时附有几种调节蛋白。不同脏器平滑肌的肌动蛋白类型有差异。与骨骼肌不同，平滑肌粗肌

丝由肌球蛋白分子沿其长轴呈角度斜向排列组成，其头部也具有 ATP 酶的活性（图 2-35）。调节蛋白主要是钙调蛋白（calmodulin, CaM）、钙桥蛋白和原肌球蛋白等。钙调蛋白与胞质中的 Ca^{2+} 结合为 Ca^{2+} -CaM 复合物，类似骨骼肌肌钙蛋白 TnC 亚单位。除此之外， Ca^{2+} -CaM 复合物还具有激活肌球蛋白轻链激酶（myosin light chain kinase）的作用。钙桥蛋白作用类似 TnI 亚单位，有如“转换开关”可“遮盖”细肌丝与横桥结合的位点，但在与 Ca^{2+} -CaM 复合物结合后可暴露这些位点，进而激活肌球蛋白头部 ATP 酶。

（二）平滑肌细胞的电活动特征

平滑肌细胞的兴奋过程既可类似于骨骼肌，由神经冲动发动，也可像心肌自律细胞一样自动发生节律性兴奋。

平滑肌细胞的动作电位呈多样性，既有类似骨骼肌的较短时程的锋电位，也有类似心肌的长时程平台电位，还有慢波电位基础上的簇状锋电位。锋电位幅度约 50 mV。动作电位可触发肌细胞收缩，但并不是唯一的。平滑肌细胞动作电位的去极化时相主要因电压门控 Ca^{2+} 通道开放、 Ca^{2+} 内流所致。尽管有些细胞存在电压门控 Na^{+} 通道，但并非动作电位产生所必需，主要在于加速 Ca^{2+} 通道的激活，使去极化加速。复极化时相与电压门控 K^{+} 通道开放有关。

平滑肌细胞的静息电位较骨骼肌小，通常为 -50 mV。

慢波（slow wave）电位是某些内脏平滑肌的自发性电活动，具有自律性的特征。在慢波的波峰上可发生簇状的锋电位，触发平滑肌细胞收缩。而且簇状锋电位的密度还与收缩时产生的张力有关（见第 6 章）。

（三）平滑肌细胞收缩的基本原理

平滑肌细胞的收缩存在多种机制，较骨骼肌和心肌更复杂。

平滑肌细胞的舒缩活动主要取决于胞质中 $[\text{Ca}^{2+}]$ 的变化。静息状态下，胞质中 $[\text{Ca}^{2+}]$ 约为 10^{-7} mol/L。当各种刺激作用于细胞可分别经两条途径提高胞质中 $[\text{Ca}^{2+}]$ ：①胞膜电压门控 Ca^{2+} 通道开放， Ca^{2+} 内流；②肌质网 RyR 与 IP_3 受体激活，释放储备的 Ca^{2+} 。胞质中 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高到 10^{-5} mol/L 时就能引起平滑肌细胞收缩。因此，不仅细胞膜电压变化，细胞外液中化学物质经细胞内信号传递途径也可引起平滑肌细胞的收缩。但已有发现，平滑肌细胞也存在非 Ca^{2+} 依赖性收缩（ Ca^{2+} -independent contraction），即细胞收缩过程中胞质 $[\text{Ca}^{2+}]$ 无显著的变化，而直接与肌球蛋白轻链（myosin light chain, MLC）磷酸化与去磷酸化机制相关。

Ca^{2+} 依赖的平滑肌细胞收缩机制大致如下：①胞质中 $[\text{Ca}^{2+}]$ 升高，形成 Ca^{2+} -CaM 复合物。② Ca^{2+} -CaM 复合物与钙桥蛋白结合，暴露细肌丝上肌动蛋白与肌球蛋白结合的位点。③肌动蛋白激活肌球蛋白头部 ATP 酶，分解 ATP 获取能量，横桥联接形成。④粗肌丝横桥扭动，将其长轴两端附于密体的细肌丝相向拉向其中心，经细胞骨架将张力变化传遍整个肌细胞，导致整个细胞收缩（见图 2-35）。⑤肌质网 Ca^{2+} 泵回收 Ca^{2+} ，膜 Na^{+} - Ca^{2+} 交换体和 Ca^{2+} 泵活动向胞外转运 Ca^{2+} ，胞质 $[\text{Ca}^{2+}]$ 降低， Ca^{2+} -CaM 复合物减少，肌细胞舒张。 Ca^{2+} -CaM 复合物可激活肌球蛋白轻链激酶（myosin light chain kinase, MLCK），使 MLC 磷酸化而触发肌细胞收缩；在磷酸酶（phosphatase）作用下 MLC 去磷酸化而使肌细胞舒张。

（董军奎 王卫国）

血液 (blood) 是充满于心血管系统内、不断循环流动的一种流体组织。血液流动的过程, 担负着细胞之间、细胞与外环境之间物质交换媒介的作用, 因此, 运输是血液的最基本功能。血液将氧气从肺部带到各组织细胞, 将体内代谢产生的二氧化碳运送到肺排出体外; 将营养物质从消化道或储存器官转运到各组织细胞, 并将代谢废物转运到排泄器官。内环境理化性质的微小变化也可通过血流直接传递给各种感受器 (如颈动脉体化学感受器、下丘脑温度感受器等), 为维持稳态传递反馈信息。血液还对内环境理化性质 (如各种离子和营养物质的浓度、 O_2 和 CO_2 含量、pH、温度、渗透压等) 的某些变化具有缓冲作用。因此, 血液在维持内环境稳态方面起着非常重要的作用。此外, 血液在机体防御和生理止血等多方面具有重要功能。血液中的白细胞、免疫球蛋白和补体等可通过特异性和非特异性免疫反应对入侵的细菌等异物及体内衰老、坏死的组织细胞进行吞噬、分解、清除, 对机体起到防御作用。绝大多数凝血因子、抗凝物质、纤溶物质都是血浆蛋白, 生理止血功能的正常运行既可有效地防止失血, 又可保持血管内血流通畅, 是血液非常重要的一种自我保护功能。临床上血液还与输血、器官移植和许多疾病的关系十分密切。

第一节 血液的组成和理化特性

一、血液的起源

血液是在动物不断进化过程中出现的。单细胞生物最早出现在远古的海洋中, 在进化为比较复杂的多细胞生物时, 机体内部的细胞不可能和外界海洋直接接触, 于是在机体中出现了细胞外液。最初的细胞外液可能就是被包裹在机体内的海水, 即一种盐溶液。以后, 在机体内出现循环系统, 细胞外液逐渐分化为血管内的血浆和血管外的组织液。组织液的主要成分仍然是盐溶液, 而血管中的血浆除了盐溶液, 还逐渐出现了包括蛋白质在内的多种物质以及各种血细胞, 最终进化为血液。

二、血量

血量 (blood volume, BV) 是指全身血液的总量, 正常成人的血量为体重的 7%~8%。例如, 体重 70kg 的男性, 其全身血量为 5 000~6 000 ml。血量包括在心血管系统中循环流动的循环血量以及在肝、肺、腹腔静脉和皮下静脉丛内缓慢流动的储存血量。当机体处于剧烈运动或出现大失血时, 储存血量可以进入循环系统, 补充循环血量。

血量的相对稳定是保持正常血压的必要条件。正常成年人一次失血量不超过总血量的 10%, 机体在神经、体液等因素的调节下可以维持正常血压, 不发生严重的生理功能改变; 当超过总血量的 20%, 失血量超过机体的代偿能力, 血压下降, 可引起某些正常生理功能的障碍; 失血超过总血量的 30%, 则可危及生命。

三、血液的基本组成

取人体静脉血放入含抗凝剂的试管内离心后,试管内血液分为三层:上层为淡黄色的血浆,下层为红色的红细胞,中间层呈灰白色,由白细胞和血小板组成(图3-1)。因此,血液是由血浆、红细胞、白细胞和血小板共同组成(图3-2)。

血浆内含有多种物质,其中水占92%左右;还包括蛋白质、电解质、气体和其他小分子有机化合物;血细胞中红细胞数量最多,占血细胞总数的99%以上。

血细胞占全血容积的百分比称为**血细胞比容**(hematocrit)(图3-1),正常成年男性为40%~50%,女性为37%~48%,新生儿的血细胞数目较多,血细胞比容为55%。贫血或红细胞增多时,血细胞比容会相应减少或增多。

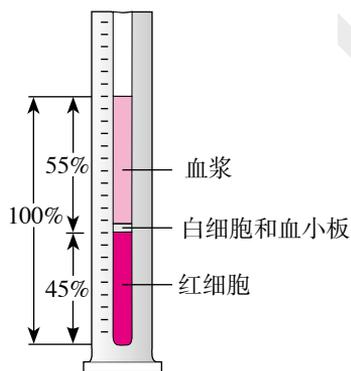


图 3-1 血细胞比容

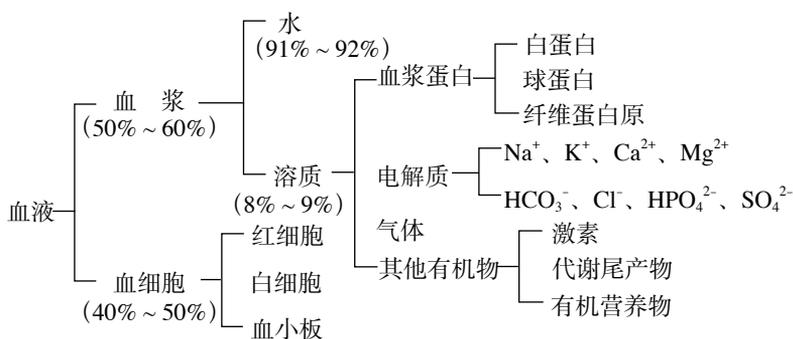


图 3-2 血液的组成

四、血浆的主要成分及其功能

血浆(plasma)是一种含有多种溶质的水溶液,其中水占92%左右,蛋白质占6%~8%,电解质、气体及其他小分子有机物占2%左右(图3-2)。

(一) 蛋白质

血浆蛋白质是血浆中最主要的溶质成分,分子量较大,不易透过毛细血管壁,因此,蛋白质水平高低是血浆和组织液的主要区别。通过盐析法可将血浆中的蛋白质分为白蛋白、球蛋白和纤维蛋白原三部分。其中白蛋白含量最多,球蛋白次之,纤维蛋白原最少。

1. 白蛋白 白蛋白分子量约为69 kD,数量多。在形成血浆胶体渗透压及转运某些小分子物质和脂溶性物质方面发挥主要作用。

2. 球蛋白 用电泳法可将球蛋白进一步分为 α_1 、 α_2 、 β 和 γ 球蛋白。球蛋白可作为载体转运胆红素、甾体激素、离子等物质, γ 球蛋白还参与抗体的形成,人体大部分免疫球蛋白是 γ 球蛋白,与特异性免疫有密切关系。

3. 纤维蛋白原 纤维蛋白原分子量约为400 kD,分子呈细长形,平时以溶解方式存在于血浆中,是参与血液凝固过程的重要物质。

(二) 电解质

血浆中的电解质由阳离子和阴离子组成(表3-1),它们容易通过毛细血管壁,因此其含量与组织液基本相同。阳离子主要为 Na^+ ,阴离子主要为 Cl^- 。血浆中的电解质是形成血浆晶体渗透压的主要成分。



血浆蛋白质异常的
临床意义

表3-1 人体各部分体液中电解质的含量 (mmol/L)

离子	血浆	组织液	细胞内液
阳离子			
Na ⁺	142	145	12
K ⁺	4.3	4.4	139
Ca ²⁺	2.5	2.4	<0.001 (游离) [*]
Mg ²⁺	1.1	1.1	1.6 (游离) [*]
总计	149.9	152.9	152.6
阴离子			
Cl ⁻	104	117	4
HCO ₃ ⁻	24	27	12
HPO ₄ ²⁻ /H ₂ PO ₄ ⁻	2	2.3	29
蛋白质阴离子 [#]	14	0.4	54
其他	5.9	6.2	53.6
总计	149.9	152.9	152.6

^{*} 表示游离 Ca²⁺ 和 Mg²⁺ 浓度, 是离子活性的一种度量;

[#] 蛋白质是以当量浓度表示 (mEq/L), 而不是以摩尔浓度表示

五、血液的理化性质

(一) 比重和黏滞性

血浆的比重是 1.025~1.030, 红细胞的比重是 1.090~1.092。正常人全血的比重为 1.050~1.060, 其比重大小与红细胞数量成正比。黏滞性主要由液体流动时, 其内部分子或颗粒之间相互摩擦产生。全血和血浆的黏滞性通常与水相比较, 假设水的黏滞性为 1, 全血的黏滞性为 4~5, 血浆的黏滞性为 1.6~2.4。全血的黏滞性与红细胞比容成正比, 当大面积烧伤时, 由于水分大量外渗, 红细胞浓缩, 血液黏滞性可增高。

(二) 血浆渗透压

若半透膜两侧溶液浓度不同, 水分子将从溶质少的一侧向溶质多的一侧移动, 这种现象称为渗透。在渗透现象中, 高浓度溶液通过半透膜吸引和保留水分子的能力称为渗透压。渗透压的大小与溶液中所含溶质的颗粒数目成正比, 通常以溶质的颗粒浓度 1 mol/L 作为渗透压单位, 称为渗透浓度。1 mol/L 的葡萄糖渗透压为 1 mol/L, 约为 1 渗透压摩尔浓度 [Osm/(kg·H₂O)]; NaCl 因为可以在水中解离成 Na⁺ 和 Cl⁻, 因此 1 mol/L 的 NaCl 渗透压为 2 Osm/(kg·H₂O)。血浆的渗透压约为 300 mOsm/(kg·H₂O), 由胶体渗透压和晶体渗透压组成。

1. 血浆晶体渗透压 主要由溶解于血浆中的晶体物质形成, 其 80% 来自 Na⁺ 和 Cl⁻。血浆中的晶体物质数量远大于胶体分子的数量, 其形成的晶体渗透压约占血浆总渗透压的 99.6%。血浆中的绝大部分晶体物质不易透过细胞膜, 所以, 血浆晶体渗透压的相对稳定对于保持细胞内外水的平衡、维持细胞的正常形态及功能具有重要意义。

2. 血浆胶体渗透压 由血浆中的蛋白质形成, 其 75%~80% 来自白蛋白。血浆蛋白质的分子量较大, 但数量较少, 因此其形成的胶体渗透压比较低, 仅为 1.5 mOsm/(kg·H₂O)。血浆蛋白质不易通过毛细血管壁, 对于维持血管内外水的平衡极为重要。如果血浆白蛋白含量减少, 血浆胶体渗透压将下降, 可导致组织液生成增多, 出现组织水肿。

临床或实验工作中, 常将渗透压与血浆渗透压相等的溶液称为等渗溶液 (isoosmotic solution), 低于或高于血浆渗透压的溶液分别称为低渗溶液或高渗溶液。常用的等渗溶液有

5% 葡萄糖溶液与 0.9%NaCl 溶液（生理盐水）。红细胞在 0.9%NaCl 溶液中可以保持正常形态与大小，但并非所有的等渗溶液都能使细胞保持形态和大小不变。一般把能使悬浮其中的红细胞保持正常形态和大小的盐溶液称为**等张溶液**（isotonic solution）。若将红细胞置于 1.9% 尿素溶液中，由于尿素分子可依其浓度差自由进入细胞内，引起细胞内渗透压升高，水移入细胞内，使红细胞迅速肿胀、破裂，发生溶血，故 1.9% 尿素是等渗溶液，不是等张溶液；0.9%NaCl 既是等渗溶液，又是等张溶液。

（三）血浆 pH

正常人血浆的 pH 为 7.35 ~ 7.45。pH 能保持在这么狭小的范围内主要依赖于血浆和红细胞内多种缓冲物质以及肺和肾的调节作用。血液中的缓冲物质主要包括 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ 、蛋白质钠盐 / 蛋白质、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 及红细胞中的血红蛋白钾盐 / 血红蛋白等，其中最重要的是 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ 缓冲对，这些缓冲对可将一般的酸碱物质对血浆 pH 的影响大大降低。

第二节 血细胞生理

一、血细胞生成的部位和一般过程

骨髓是形成血细胞的主要场所，但在个体发育过程中，造血场所有一个变迁的程序。在胚胎发育的早期是由卵黄囊造血，胚胎的第二个月由肝、脾造血；当胚胎发育到第四个月以后，肝、脾的造血逐渐减少，骨髓开始造血并逐渐加强。在出生时，骨髓腔完全被造血细胞充满，几乎完全依赖其造血，但在造血需要增加时，肝、脾的造血功能可被重新激活参与造血，作为骨髓造血功能的补充，此时的骨髓外造血具有代偿作用。4 岁以后，骨髓腔的增长速度超过了造血细胞的增长速度，脂肪细胞逐步填充多余的骨髓腔。成年以后，仅有脊椎骨、髌骨、肋骨、胸骨、颅骨和长骨近端骨髓处才有造血功能，但造血组织的总量已很充裕。成年人如果出现骨髓外造血，已无代偿的意义，而是造血功能紊乱的表现。

各类血细胞的发育、成熟是一个连续又复杂的过程，它们均起源于**造血干细胞**（hematopoietic stem cell, HSC）。首先造血干细胞增殖分化为多向祖细胞（progenitor cells），再逐步分化为各系祖细胞，然后成为各系**前体细胞**（precursor cells），最后发育为各系成熟细胞。造血的发生需要适宜的造血微环境。造血微环境是由骨髓基质细胞、微血管、神经和基质细胞分泌的细胞因子等构成，对调控造血干细胞增殖、分化等起重要作用。各种因素（药物或毒物、辐射、病毒等）导致骨髓造血干细胞功能衰竭或造血微环境缺陷，可引起再生障碍性贫血发生。

二、红细胞生理

（一）红细胞的形态和数量

红细胞（red blood cell）是血液中数量最多的一种血细胞。人类正常红细胞呈双凹圆碟形，平均直径约为 $8 \mu\text{m}$ ，周边厚，中间薄，细胞内任何一点距细胞表面都不超过 $0.9 \mu\text{m}$ ，有利于红细胞进行气体交换。红细胞与同体积的球形结构相比表面积较大，有较大的表面积与体积比。成熟红细胞是体内唯一的无核也无细胞器的细胞，糖酵解是其获得能量的唯一途径。

正常成年男性红细胞数量为 $(4.5 \sim 5.5) \times 10^{12}/\text{L}$ ，女性为 $(3.8 \sim 4.6) \times 10^{12}/\text{L}$ 。红细胞内最主要的蛋白质是**血红蛋白**（hemoglobin, Hb），成年男性血红蛋白浓度为 $120 \sim 160 \text{ g/L}$ ，成年女性为 $110 \sim 150 \text{ g/L}$ 。临床上，若红细胞数量、血红蛋白含量及（或）血细胞比容低于正常值，称为贫血。



（二）红细胞的功能

红细胞最重要的生理功能是运输 O_2 和 CO_2 ，这主要依赖红细胞中的血红蛋白完成。血红蛋白由4条多肽链和4个亚铁血红素组成，1分子血红蛋白能结合4分子氧。血红蛋白是一种双向呼吸载体，在血液的气体运输过程中有极为重要的作用。血红蛋白可将肺部的 O_2 运送到组织，也可将组织的 CO_2 运至肺（详见第5章）。此外，红细胞还具有调节机体酸碱平衡、运输 NO 及免疫调节等作用。

（三）红细胞的生理特性

1. 可塑性变形 变形红细胞在全身血管中循环运行时，常要挤过直径比它还小的毛细血管和血窦孔隙，这时红细胞将发生变形，通过后又恢复原状，这一特性称为**可塑性变形**（plastic deformation）。红细胞的表面积与体积的比值越大，变形的能力也越大。因此，双凹圆碟形红细胞具有较大的表面积与体积比值，变形能力良好，若红细胞形态趋于球形或口形（如遗传性球形红细胞增多症、口形红细胞增多症等），比值减小，则变形性下降。血红蛋白变性或浓度过高时红细胞内黏度增加，衰老的红细胞膜弹性降低，均可使红细胞变形能力降低。

2. 渗透脆性 渗透脆性（osmotic fragility）是指红细胞在低渗盐溶液中膨胀乃至破裂的特性。正常情况下，红细胞内渗透压与血浆渗透压相等，将红细胞置于0.9%NaCl溶液中，红细胞保持正常的形态和大小。把红细胞放入渗透压逐渐递减的低渗溶液中，水将渗入细胞内，使红细胞逐步膨胀并双面凸起，这说明红细胞对低渗盐溶液具有一定的抵抗力。正常人的红细胞在0.42%的NaCl溶液中开始出现溶血，在0.35%的NaCl溶液中完全溶血。红细胞的渗透脆性可反映其对低渗溶液的抵抗力大小。红细胞的渗透脆性越大，表示其对低渗盐溶液的抵抗力越小，越容易发生破裂、溶血。生理情况下，衰老的红细胞渗透脆性大；有些疾病如遗传性球形红细胞增多症患者的红细胞渗透脆性大。故测定红细胞的渗透脆性有助于一些疾病的诊断。

3. 悬浮稳定性 将经过抗凝处理的血液静置，尽管红细胞的比重大于血浆，但正常时红细胞下降缓慢，表明红细胞能相对稳定地悬浮于血浆中，这一特性即称为**悬浮稳定性**（suspension stability）。通常以红细胞沉降率作为衡量悬浮稳定性的指标。将抗凝混匀处理后的血液垂直置于带刻度的细玻璃管内，通常以红细胞在第一小时末下降的距离来表示**红细胞沉降率**（erythrocyte sedimentation rate, ESR），简称血沉。正常值男性为0~15 mm/h，女性为0~20 mm/h。血沉值越大，表示红细胞的悬浮稳定性越小。

红细胞能相对稳定地悬浮于血浆中，是由于双凹圆碟形的红细胞具有较大的表面积与体积比，红细胞与血浆之间的摩擦较大，阻碍了红细胞的下沉。在某些疾病时（如活动性肺结核、风湿热等），由于细胞间很快以凹面相贴，发生红细胞叠连，使红细胞团块的总表面积与总体积之比减小，导致红细胞血沉值增大。

血沉的快慢主要取决于血浆的性质，而非红细胞本身。如将血沉快的人的红细胞置于正常人的血浆中，红细胞沉降的速度并不加快；相反，把正常人的红细胞置于血沉快的患者血浆中，则红细胞会较迅速叠连而下沉。通常血浆中白蛋白和卵磷脂增多可使沉降率减慢；而球蛋白与纤维蛋白原增多时，红细胞沉降率增大。

（四）红细胞的生成与破坏

成年后，红骨髓是红细胞生成的唯一部位。红细胞的生成先后经历了造血干细胞、红系定向祖细胞、红系前体细胞（原始红细胞、早幼红细胞、中幼红细胞、晚幼红细胞）、网织红细胞的过程，网织红细胞通过骨髓-血液屏障后进入血液循环并最终成熟为功能红细胞。在这一过程中，红细胞体积由大变小，细胞核由有变无，血红蛋白逐渐增加。红细胞正常数量的维持是其不断生成和不断破坏保持动态平衡的结果。

1. 生成原料 红细胞的主要成分是血红蛋白，合成血红蛋白的原料主要是铁和蛋白质。铁的来源有两部分：①一部分是衰老的红细胞在体内破坏，由血红蛋白分解所释放出的“内源性

铁”，每日约 25mg，很少丢失，基本上供造血需要时重复利用；②另一部分是食物供应的“外源性铁”。外源性铁多为 Fe^{3+} ，只有还原为 Fe^{2+} 或其他亚铁化合物，才能被吸收用于造血。蛋白质的来源主要是食物被消化分解为氨基酸后，吸收入血并被运送到骨髓，在有核红细胞内合成血红蛋白。故机体缺乏铁和蛋白质时引起的贫血，称为营养性贫血。以缺铁为主导致的贫血，称为缺铁性贫血（小细胞性贫血）。

2. 成熟因子 红细胞在细胞分裂和成熟过程中，需要叶酸和维生素 B_{12} 的参与。叶酸是合成胸腺嘧啶脱氧核苷酸所必需的辅酶，胸腺嘧啶脱氧核苷酸是构成 DNA 的原料之一。叶酸缺乏时，骨髓内有核红细胞 DNA 合成障碍，细胞的分裂增殖速率减慢，使红细胞停止在初始状态而不能成熟，形成巨幼细胞贫血（大细胞性贫血）。维生素 B_{12} 的作用是增加叶酸在体内的利用，从而间接促进红细胞生成。维生素 B_{12} 来自食物，它与胃黏膜分泌的内因子结合形成复合物，可保护维生素 B_{12} 不被消化液破坏，并促进维生素 B_{12} 在回肠的吸收。任何原因导致的维生素 B_{12} 吸收障碍，可影响骨髓内红细胞发育，导致巨幼细胞贫血的发生。

3. 红细胞生成的调节 正常情况下，人体内红细胞数量能保持相对恒定。当人体功能状态发生变化时，红细胞生成的数量和速度会发生适应性的调整。红细胞的生成主要受促红细胞生成素的调节。促红细胞生成素（erythropoietin, EPO）是一种主要由肾间质细胞产生的糖蛋白，是调控红细胞生成的主要激素。EPO 能促进骨髓中红系定向祖细胞增殖、分化，加速红细胞生成，数天后红细胞数量可增加（至少 5 天）。组织缺氧是刺激 EPO 分泌的主要因素。当组织氧分压降低时（如循环血量减少、贫血、血红蛋白减少、肺部疾病等），血浆中 EPO 浓度升高，24h 后达到最大值，从而缓解组织缺氧情况。机体可通过这种负反馈调节使血液中红细胞数量维持相对恒定。

雄激素可以提高血浆中的 EPO 浓度，促进红细胞的生成；也可以直接刺激骨髓红系祖细胞的增殖，促进红细胞的生成。雌激素可降低红系祖细胞对 EPO 的反应，抑制红细胞的生成。雄激素和雌激素对红细胞生成的不同效应，可能是成年男性红细胞数量高于女性的原因之一。此外，甲状腺激素、生长激素和肾上腺皮质激素等也可通过改变组织对氧的需求，增加 EPO 的作用。

4. 红细胞的破坏 红细胞的平均寿命约为 120 天。每天约有 0.8% 的衰老红细胞被破坏。90% 的衰老或破损的红细胞由于变形能力减退、脆性增高，难以通过微小的空隙，因此容易滞留在肝、脾被巨噬细胞所吞噬破坏，经消化后释放出铁、氨基酸和胆红素，铁可再利用，脱铁血红素转变为胆色素随粪便或尿排出体外。

三、白细胞生理

（一）白细胞的数量和分类

白细胞（white blood cell）是一个不均一的细胞群，可分为中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞 5 种类型。我国健康成人血液白细胞正常值及其分类百分数见表 3-2。

表3-2 我国健康成人血液白细胞正常值及其主要功能

名称	均值 ($\times 10^9/\text{L}$)	百分比 (%)	主要功能
粒细胞			
中性粒细胞	4.5	50 ~ 70	吞噬细菌与坏死细胞
嗜酸性粒细胞	0.1	1 ~ 4	抑制组胺释放
嗜碱性粒细胞	0.025	0 ~ 1	释放组胺与肝素



促红细胞生成素作用的研究进展

续表

名称	均值 ($\times 10^9/L$)	百分比 (%)	主要功能
无粒细胞			
淋巴细胞	1.8	20~40	参与特异性免疫
单核细胞	0.45	1~7	吞噬细菌与衰老的红细胞
总数	7.0		

(二) 白细胞的功能

白细胞在机体发生炎症、过敏或损伤时发挥重要作用，是机体免疫系统的一个重要组成部分。

1. 中性粒细胞 人体最重要的吞噬细胞，具有较强的变形能力和吞噬活性，是机体防御病原体入侵的重要防线。当细菌入侵机体时，在炎症区域趋化因子的作用下，中性粒细胞通过变形运动穿过毛细血管壁，并被吸引至病变区域吞噬细菌。当机体因为细菌感染引起炎症时，中性粒细胞及白细胞数量的增加是炎症反应的常见表现。

2. 嗜酸性粒细胞 在体内具有抗寄生虫感染和调节超敏反应的功能。机体发生蠕虫感染或过敏性疾病时，可伴有嗜酸性粒细胞数量的明显增加。

3. 嗜碱性粒细胞 胞质中有较大的颗粒，颗粒内含有肝素和组胺，可引起过敏反应。

4. 单核细胞 在血液中大约循环 72 h，然后进入组织，成为组织巨噬细胞。巨噬细胞表现出更强的吞噬作用。单核-巨噬细胞系统能吞噬、清除侵入体内的病原微生物和衰老损伤的细胞，参与 T 细胞介导的细胞免疫反应及识别、杀伤肿瘤细胞，是机体防御系统和免疫系统的重要组成部分。

5. 淋巴细胞 在机体的特异性免疫反应应答过程中起着关键作用。淋巴细胞有 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和自然杀伤细胞 (NK 细胞) 三类。T 细胞参与细胞免疫，可对抗病毒、细菌、癌细胞的侵犯；B 细胞参与体液免疫，当机体受到抗原刺激后，B 细胞转化成浆细胞，浆细胞可合成和分泌抗体。NK 细胞可以参与针对细胞内病原体和恶性肿瘤的先天免疫，调节适应性免疫和血细胞的生成。

(三) 白细胞的生成和调节

白细胞起源于骨髓中的造血干细胞。在细胞发育的过程中经历定向祖细胞、可识别的前体细胞等阶段，最后成为具有多种细胞功能的成熟白细胞。白细胞的分化和增殖受一组造血生长因子的调节。这些因子由淋巴细胞、单核-巨噬细胞、成纤维细胞和内皮细胞合成并分泌。由于有些造血生长因子在体外可刺激造血细胞生成集落，又称集落刺激因子。这些因子除了刺激相应祖细胞增殖之外，还能增强成熟细胞的活性。此外，还有一些抑制因子能够直接刺激相应祖细胞的增殖、分化或限制上述一些因子的释放或作用，如乳蛋白和转化生长因子- β (TGF- β)。

(四) 白细胞的破坏

由于白细胞主要在组织中发挥作用，淋巴细胞还可往返于血液、组织液和淋巴之间，并能增殖分化，故白细胞的寿命较难准确判断。一般来说，中性粒细胞在循环血液中停留 8 h 左右后进入组织，在组织中存活 2~3 天。当细菌入侵时，中性粒细胞在吞噬过量细菌后因释放出过多的溶酶体而发生自我溶解，与破坏的细菌和组织碎片共同形成脓液。单核细胞在血液中停留 2~3 天，然后进入组织，并发育成巨噬细胞，在组织中可生存 3 个月左右。

四、血小板生理

(一) 血小板的数量和功能

血小板 (platelet) 是骨髓中成熟巨核细胞脱落的具有生物活性物质的小块胞质，并非严格



白细胞计数的临床意义

意义上的细胞。血小板呈双面微凸的圆盘状，无细胞核，体积小，直径为 $2\sim 3\ \mu\text{m}$ 。我国健康成年人血液中血小板正常值为 $(100\sim 300)\times 10^9/\text{L}$ 。正常人血小板数量在 $6\%\sim 10\%$ 的范围内变化，通常午后较清晨高，冬季较春季高，缺氧、进食、剧烈运动后和妊娠中、晚期升高，妇女月经期减少。

血小板的主要功能：①维持血管内皮的光滑与完整性：血小板能随时沉着于血管壁，以填补内皮细胞脱落时留下的空隙，并能够融入内皮细胞并对其进行修复。动物实验表明，在血小板减少时输入新鲜的血小板后，血小板黏附并融合到血管内皮细胞中，从而维持血管内皮的完整性。此外，血小板还可以释放血管内皮细胞生长因子和血小板源生长因子，促进血管内皮细胞、平滑肌细胞以及成纤维细胞增殖，有助于受损血管修复。②血小板也参与生理性止血和凝血过程（详见第三节）。

血小板数量或功能障碍与临床上许多出血倾向及血栓性疾病关系密切。血小板数量超过 $1000\times 10^9/\text{L}$ ，称血小板过多，易发生血栓；血小板数量低于 $50\times 10^9/\text{L}$ ，称为血小板减少，有出血倾向，并且患者的毛细血管脆性增高，微小创伤或仅血压升高即可使之破裂而出现小的出血点甚至紫癜。

（二）血小板的生理特性

1. 黏附 血小板与非血小板表面的黏着，即为血小板黏附。血小板不能黏附于正常内皮细胞的表面，但可以黏附于损伤血管处暴露的胶原纤维上。参与血小板黏附的主要因素包括血小板膜糖蛋白 I (GP I b)、von Willebrand 因子 (vW 因子) 和内皮下组织中的胶原蛋白。当血小板缺乏 GP I 或胶原蛋白变性时，其黏附功能将出现障碍。血管内皮受损后，vW 因子首先与内皮下组织结合，然后 vW 因子再与血小板膜上的特异性受体结合，从而实现黏附。

2. 聚集 血小板之间的相互黏着，称为血小板聚集。在静息时血小板并不发生聚集，当致聚剂激活血小板时，血小板由圆盘状变为球形并伸出伪足，同时将储存在致密颗粒内的活性物质 ADP、5-羟色胺 (5-HT) 等释放出来，引起聚集发生。血小板聚集需要纤维蛋白原、 Ca^{2+} 和血小板膜上 GP II b/III a 的参与。血小板聚集通常出现两个时相，第一时相发生迅速，也能迅速解聚；第二时相发生缓慢，但不能解聚，为不可逆聚集。血小板聚集在生理性止血和病理性血栓的形成中起着重要作用。

3. 释放 血小板受到刺激后将储存在致密体、 α 颗粒或溶酶体内的物质排出现象，称为血小板释放或血小板分泌。从致密体中释放的物质主要包括 ADP、ATP、5-HT 和 Ca^{2+} ，从 α 颗粒中释放的物质主要有 β -血小板球蛋白、血小板因子 4 (PF₄)、vW 因子、纤维蛋白原、血小板因子 5 (PF₅) 等。此外，激活的血小板还可以合成和释放血栓烷 A₂ (thromboxane A₂, TXA₂) 等颗粒外物质。能引起血小板聚集的因素大多也能引起血小板释放，而且血小板的黏附、聚集与释放几乎同时发生。许多由血小板释放的物质可以进一步促进血小板活化、聚集，加速止血过程。可以通过测定血浆 β -血小板球蛋白和 PF₄ 的含量来了解体内血小板的活化情况。

4. 收缩 在血小板中存在着类似肌肉的收缩蛋白系统，包括肌动蛋白、肌球蛋白、微管和各种相关蛋白，它们既有维持血小板形态结构的功能，也是血小板收缩系统的主要成分。血小板活化以后，胞质内 Ca^{2+} 浓度增高可引起血小板的收缩反应。当血凝块中的血小板发生收缩时，可使血块回缩变硬，有利于生理性止血。

5. 吸附 血小板表面可吸附血浆中多种凝血因子（如凝血因子 I、V、VI 和 VIII 等）。如果血管内皮破损，随着血小板黏附和聚集于破损部位，局部凝血因子浓度升高，有利于血液凝固和生理止血。





肺——血小板生成的另一个重要场所

（三）血小板的生成和调节

血小板由巨核细胞分化产生。造血干细胞首先分化为巨核系祖细胞，然后再分化为原始巨核细胞，并经过巨幼核细胞发育为成熟的巨核细胞。一个巨核细胞可产生数百到上千个血小板。从原始巨核细胞到释放血小板入血大约需要1周的时间，进入血液的血小板三分之二存于外周血中，其余储存在脾和肝中。

血小板的生成受血小板生成素（thrombopoietin, TPO）的调节，TPO主要由肝产生，也有一小部分由肾产生。它能刺激造血干细胞向巨核系祖细胞分化，并能特异性地促进巨核系祖细胞增殖、分化，以及巨核细胞成熟并释放血小板。

（四）血小板的破坏

血小板进入血液后，其寿命为7~14天，但只在开始两天具有生理活性。衰老的血小板在脾、肝和肺组织中被吞噬破坏。此外，在生理性止血过程中，血小板聚集后，其本身将解体并释放出全部活性物质，这说明血小板除衰老破坏外，还可在发挥生理功能时消耗。

（王乐 宋德懋）

第三节 生理性止血

生理性止血（hemostasis）是指在正常情况下，小血管受损后引起的出血在几分钟内自行停止的现象。

一、生理性止血的基本过程

生理性止血主要包括三个过程：①血管收缩；②血小板栓子形成；③血液凝固。

（一）血管收缩

在小血管受到损伤后，受损的血管壁立即收缩，减小血管直径，增加局部的血流阻力，降低血流速度，从而导致受损部位血液的流出减少。血管收缩是神经反射、局部血管肌源性收缩、来自血小板和受损组织释放的体液因子共同作用的结果。神经反射是由受损组织或邻近组织产生痛觉神经冲动以及其他神经冲动诱发的，其特点是缩血管反应出现快，持续时间短。由受损的血管壁引起的局部肌源性反应对于血管收缩的作用最强。对于小血管而言，血小板和受损的组织释放的缩血管物质的作用也非常强烈，这些物质主要包括血栓烷 A_2 （ TXA_2 ）、5-羟色胺（5-HT）和内皮素（ETs）等。它们引起的缩血管效应比较缓慢，但是持续时间比较长。局部血管收缩可以持续数分钟到数小时，在此期间可以形成血小板栓子并且发生血液凝固。

（二）血小板栓子形成

血小板接触到受损的血管表面下的胶原纤维蛋白，黏附于胶原纤维上，并被激活。首先血小板开始肿胀，呈现出不规则的形状，并在表面形成数个伪足，收缩蛋白强力收缩引起颗粒中所含的多种活性因子释放；同时释放vW因子、大量的ADP和 TXA_2 。ADP和 TXA_2 可以将邻近的血小板激活并且粘附于最初已经黏附于胶原表面的血小板上，发生血小板的聚集。因此在任何血管受损的部位上，受损的血管或血管外组织引起一定数量的血小板活化，它们会吸引更多的血小板一同构成血小板栓子。最先构成的是一个疏松的栓子，如果损伤比较小，如同机体血管每天都出现的很多微小损伤一样，它通常就可以堵塞受损血管的破口，阻止血液的丢失；但是如果损伤比较大，则需要在形成血栓后进一步进行血液凝固来阻止出血。

(三) 血液凝固

止血的第三个环节是血液凝固。如果血管壁损伤比较严重,凝血块在损伤后15~20 s内开始形成;如果损伤比较轻微,凝血块将在损伤后1~2 min内开始形成。来自损伤的血管壁、血小板和血浆蛋白的活性物质黏附于损伤的血管部位开始凝血(详见后文)。如果面积不是太大,损伤后3~6 min,损伤的部位完全被凝血块填塞;20 min~1 h,凝血块开始收缩,变成坚实的止血栓。血小板在凝血块收缩过程中起重要作用。

临床上常以**出血时间**(bleeding time)作为判断受试者止血功能是否正常的依据。出血时间的测定是从皮肤被刺破出血时起、到出血停止的这段时间。若生理止血功能减退则有出血倾向,而生理止血功能过度则可导致血栓形成。

二、血液凝固

血液从流动的液体状态变成不能流动的胶冻状凝块的过程即为**血液凝固**(blood coagulation)。这是由凝血因子参与的一系列复杂的酶促反应。血液凝固的关键过程是血浆中可溶性的纤维蛋白原转变为不溶的纤维蛋白。多聚体纤维蛋白交织成网,将血细胞网罗其中形成凝血块。将静脉血放入玻璃试管中,自采血开始到血液凝固所需的时间为**凝血时间**(clotting time),正常人为4~12 min。

(一) 凝血因子

在血液和组织中有50余种物质会影响血液凝固,其中促进血液凝固的物质称为**促凝物**(procoagulants),阻碍血液凝固的物质称为**抗凝物**(anticoagulants)。血液是否凝固依赖于这两组物质的平衡。在血管内,抗凝物质通常是占优势的,所以血液可以不凝固地循环于血管中。血管损伤后,在受损组织区域内的促凝物被激活并超过了抗凝物的活性,导致血液凝固的发生。

血液和组织中直接参与凝血的物质统称为**凝血因子**(coagulation factors)。现公认的凝血因子共有12种,国际命名法用罗马数字编号(表3-3)。此外,还有前激肽释放酶(PK)、高分子激肽原以及来自血小板的磷脂等也都直接参与了凝血过程。凝血因子中,因子IV是钙离子,其余的凝血因子均是蛋白质,其中因子II、VII、IX、X、XI和XII均为蛋白内切酶。通常在血液中,因子II、IX、X、XI和XII都是以无活性的酶原形式存在,必须经过激活才具有活性,被激活的酶称为这些因子的活性型,习惯上在该因子代号的右下角标“a”表示,如因子X_a。因子III正常时只存在于血管外的组织中。因子II、VII、IX、X都是在肝中合成,合成时需要维生素K的参与,当肝病变时,可出现凝血功能障碍。

表3-3 按国际命名法编号的凝血因子*

编号	同义名	编号	同义名
因子I	纤维蛋白原	因子VIII	抗血友病因子
因子II	凝血酶原	因子IX	血浆凝血激酶
因子III	组织凝血激酶	因子X	Stuart-Prower 因子
因子IV	钙离子	因子XI	血浆凝血激酶前质
因子V	前加速素	因子XII	接触因子
因子VII	前转变素	因子XIII	纤维蛋白稳定因子

* 因子VI已被取消

(二) 血液凝固的过程

1964年,Macfarlane、Davies和Ratnoff提出血液凝固的“瀑布学说”,认为凝血是一系列凝血因子相继酶解激活的过程,每一步酶解反应均有放大的效应,这个学说得到了大多数研

究人员的认同。凝血过程大致上可以分为凝血酶原激活物的形成、凝血酶原激活和纤维蛋白形成三个阶段（图 3-3）。

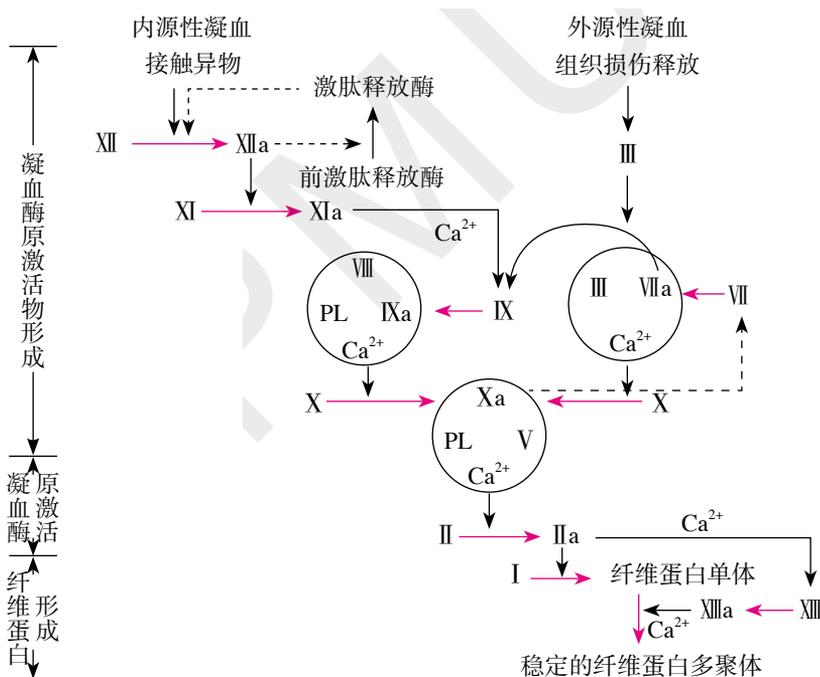


图 3-3 血液凝固的过程

——→ 表示催化作用；——→ 表示反应方向；-----→ 表示正反馈促进

1. 凝血酶原激活物的形成 凝血酶原激活物（prothrombin activator）是因子 Xa 与因子 V、血小板磷脂（PL）和 Ca^{2+} 组成的复合物。在其形成过程中，依据因子 X 的激活途径不同，又可将凝血过程分为内源性凝血和外源性凝血两个途径。内源性凝血途径是指参与凝血过程的全部凝血因子都存在于血液中；外源性凝血途径是指在凝血过程中，还有血液外组织因子（III）参加。二者的主要区别在于凝血酶原激活物形成的过程不同。

(1) **内源性凝血途径**：内源性凝血途径是因为血液与带有负电荷的表面接触，如胶原、玻璃等，导致触发凝血。内源性途径比较复杂，可人为地将其分为两步。

1) 第一步：凝血因子 XII 在血管内膜下组织，特别是胶原纤维的作用下被激活，形成 XIIa，XIIa 再激活因子 XI 形成 XIa，这个过程需要 PK 和高分子激肽原（HMWK）的参与。与此同时，血浆中的血小板也被大量活化释放出血小板磷脂（PL），其主要成分是血小板因子 3（ PF_3 ）。

2) 第二步：XIa 在 Ca^{2+} 的参与下激活因子 IX。IXa 与 VIII、PL 和 Ca^{2+} 组成一个复合物，协同激活因子 X，复合物中的因子 IXa 作为蛋白酶可激活因子 X； Ca^{2+} 的作用是将 IXa 和 X 连接在磷脂表面上；因子 VIII 与其他因子不同，平时在血浆中与 vW 因子形成复合物，这种结合形式可调节血浆因子中 VIII 的浓度，因子 VIII 只有从复合物中解离出来后才表现活性。血小板磷脂是提供反应的磷脂表面，上述凝血过程是在磷脂表面进行的，所以又称为磷脂表面阶段。

(2) **外源性凝血途径**：外源性凝血途径是在组织损伤、血管破裂的情况下，由凝血因子 III 与血液接触而启动的凝血过程。凝血因子 III 由组织释放，是一个脂蛋白复合物，含有蛋白酶的活性成分。创伤出血后，因子 III 进入血管与血浆中的因子 VIIa 和 Ca^{2+} 形成复合物，激活因子 X。复合物中的 VIIa 是蛋白酶，使因子 X 被水解激活效率增加 1000 倍；血小板提供反应的磷脂表面； Ca^{2+} 的作用是将因子 VIIa 和因子 X 连接在磷脂表面上。



血友病

内源性和外源性凝血途径最终都是激活因子X，但其激活的机制不同，造成血液凝固速度的差异。外源性凝血过程简单，参与的因子少，故外源性凝血的过程耗时极短，比内源性凝血快几倍甚至几十倍。在通常情况下，单纯由一种途径引起血液凝固并不多见，内源性途径和外源性途径可以相互促进。

因子Xa形成后，与因子V、PL和Ca²⁺组成复合物，称为凝血酶原激活物。凝血酶原激活物的形成是整个血液凝固过程的限速步骤。

2. 凝血酶原的激活 凝血酶原（prothrombin，因子II）在凝血酶原激活物的作用下，几秒钟内即可活化为凝血酶（thrombin）。在凝血酶原激活物中，因子Xa是催化生成凝血酶的蛋白酶，因子V在最初合成的凝血酶原激活物中是没有活性的，但是很快就被凝血酶激活，激活后的因子Va可以使因子IIa的生成速度大大提高；Ca²⁺的作用是将因子Xa和因子II同时连接到磷脂表面上。在这个过程中，血小板也有重要作用，血小板通过提供磷脂表面，加速凝血过程。

3. 纤维蛋白的形成 纤维蛋白原（fibrinogen，因子I）是一种高分子量的蛋白质，在血浆中的含量为100~700 mg/dl。因其巨大的分子量，在正常的情况下几乎没有纤维蛋白原分子漏出血管进入组织液，而纤维蛋白原是凝血过程中最为基本的因子，所以在组织液内不会发生凝集反应。但是，在病理情况下如果毛细血管通透性增加，引起足够量的纤维蛋白原漏入组织液，如同血液凝集一样即会导致这些液体凝集。纤维蛋白原由肝合成，肝病可导致循环血液中的纤维蛋白原浓度降低。

凝血酶是一个具有蛋白水解能力的蛋白酶，可以在10~15 s内将一个纤维蛋白原脱去4个小分子肽，转变为纤维蛋白单体（fibrin monomer），这个纤维蛋白单体具有自动与其他单体多聚化的能力，可以在数秒内形成较长的纤维，构成网状结构。

在多聚化的早期阶段，纤维蛋白单体通过非共价的氢键相互连接，刚刚构成的纤维多聚体分子之间没有形成交叉连接，因此并不稳定，容易被破坏。在随后的几分钟内，纤维网状结构的强度被大大增加，这一步涉及一个被称为纤维蛋白稳定因子（fibrin-stabilizing factor，因子XIII）的物质，它通常少量存在于血浆蛋白中，血凝块中的血小板也能释放该物质。在产生纤维蛋白稳定的效应前，其必须首先被IIa活化。随后，被活化的纤维蛋白稳定因子如同酶一样在纤维蛋白单体之间形成越来越多的共价键，在邻近的纤维蛋白单体间形成交叉联系，构成了永久的、高强度的、不溶于水的三维纤维蛋白网状结构——纤维蛋白多聚体（fibrin polymer）。

以不同方向交织在一起的纤维蛋白形成网状结构，将血细胞、血小板和血浆网罗于其中构成血凝块。纤维蛋白也黏附于血管的开放部位，阻止血液的进一步丢失。

血栓形成后数分钟内开始回缩（clot retraction），通常在20~60 min内将一些液体挤出。这个被挤压出的淡黄色液体称为血清（serum）。与血浆相比，血清中缺乏纤维蛋白原和大多数凝血因子，但又增添了少量凝血过程中血小板释放的物质。血小板对于血栓的回缩非常重要，血块回缩不良通常是由于循环血液中的血小板数量较低所致。

三、抗凝和纤维蛋白溶解

人在正常状态下血管经常有轻微的损伤发生，体内的凝血系统也常有不同水平的激活，但血液并未发生凝固；即使在组织损伤后导致生理性凝血时也只是在损伤部位形成血栓，凝血过程并不扩散至其他部位，并且在出血停止、损伤愈合后，血栓被逐渐溶解，从而保证血管的基本通畅。这是由于体内存在着抗凝和纤维蛋白溶解机制，能够防止正常状态下血液凝固，并对凝血反应加以适当的限制和调节。

（一）血液的抗凝机制

1. 血管内皮表面因子 在正常的血管系统中，防止凝固的最重要因素包括：①光滑的血



管内皮表面，可防止激活内源性凝血系统；②内皮的多糖-蛋白质复合物是吸附于血管内皮表面的黏多糖，可以抵制凝血因子和血小板的附着，防止激活凝血过程；③结合于内皮细胞膜上的一种蛋白质——**凝血酶调节蛋白**（thrombomodulin），不仅可以通过结合凝血酶的方式除去凝血酶，减慢凝血过程，凝血酶调节蛋白-凝血酶复合物也能激活一种称为蛋白质C的血浆蛋白。蛋白质C可以通过将活化的因子V和因子VIII失活的方式达到抗凝的目的。

当血管内皮受损，失去了其平滑性和多糖-蛋白质复合物、凝血酶调节蛋白层，则将导致因子XII和血小板的同时激活，从而诱发内源性凝血途径。当因子XII和血小板接触到内皮下的胶原蛋白时，这个激活过程将会变得更为强烈。

2. 纤维蛋白和抗凝血酶 在血液中最重要抗凝血物质就是那些从血液中除去凝血酶的物质。其中最有活性的是在凝血过程中形成的纤维蛋白网和一种称为**抗凝血酶**（antithrombin）的 α -球蛋白。

在血栓形成过程中，85%~90%活化的凝血酶被纤维蛋白网吸附，这有助于防止凝血酶扩散到其他部位的血液中，从而防止凝血过度扩散。没有被纤维蛋白网吸附的凝血酶随后被抗凝血酶结合，以抑制凝血酶对纤维蛋白原的作用，并在随后的12~20 min内使凝血酶失活。

3. 肝素 肝素（heparin）是另一种有效的抗凝物，其本身几乎没有抗凝血酶的特性，但是当与抗凝血酶结合后，可以显著增加抗凝血酶灭活凝血酶的活性。因此，在肝素存在的情况下，抗凝血酶可以瞬间除去血液中的游离凝血酶。此外，肝素与抗凝血酶形成的复合物还可以除去一些其他已经被激活的凝血因子，如激活的因子XII、XI、IX和X，进一步增强其抗凝血的活性。肝素由肥大细胞合成，因首先在肝内发现而称之为肝素。生理情况下血浆中几乎不含肝素。在临床工作中，肝素作为抗凝剂以远高于生理剂量的浓度被广泛使用。

（二）血栓溶解

血浆蛋白中含有一种称为**纤溶酶原**（plasminogen）的球蛋白，其激活后称为**纤溶酶**（plasmin）。纤溶酶是一种蛋白水解酶，类似于胰蛋白酶。纤溶酶可以消化纤维蛋白网以及其中的多种蛋白质，包括纤维蛋白原、因子V、因子VIII、凝血酶原和因子XII。因此，当纤溶酶被激活后，能通过分解凝血因子的方式水解血凝块（图3-4），在某些时候甚至引起血液凝血功能低下。

在形成血栓后，大量的纤溶酶原结合到纤维蛋白上，但是在纤溶酶原被激活前并不能引起血凝块溶解。在血栓形成或停止出血1天或更长时间以后，受损伤的组织和血管内皮非常缓慢地释放一些有活性的激活剂，称为**组织纤溶酶原激活物**（t-PA），进而将纤溶酶原转化为纤溶酶，其最终将血栓溶解。此外，血液中还存在着尿激酶型纤溶酶原激活物（u-PA），主要在组织中激活纤溶酶原溶解血管外纤维蛋白。许多小血管被血栓阻塞时就是通过纤溶系统的激活而复通，因此纤溶系统的重要功能就是维持外周小血管的通畅。

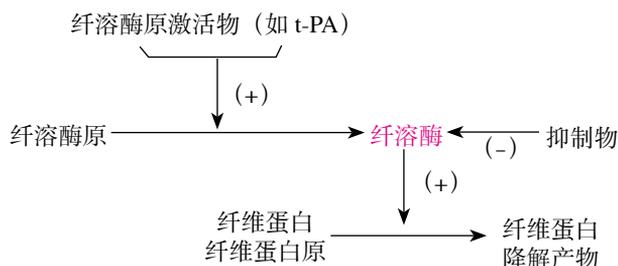


图 3-4 纤维蛋白溶解系统示意图



弥散性血管内凝血

第四节 血型 and 输血原则

一、血型与红细胞凝集

在历史上最初试图将一个人的血液输给另一个人时，经常会引起立即或延迟发生的血液凝集和溶血反应，这种典型的输血反应通常会致人死亡。后来发现，不同人的血液有不同的抗原和免疫学特征，一个人血浆中的抗体会与另外一个人红细胞上的抗原发生抗原-抗体反应，这是导致输血反应发生的主要原因。位于红细胞膜上特异性抗原的类型就是**血型** (blood group)。将两个血型不相容的人的血液混合，则红细胞可凝集成簇，这一现象称为**红细胞凝集** (agglutination)。在补体的参与下，可引起凝集的红细胞破裂，发生溶血。

在人类血细胞上，目前已发现 30 多种常见抗原以及数百种罕见抗原。许多存在于红细胞上的血型抗原也存在于白细胞、血小板和一般组织细胞上。此外，在白细胞和血小板上还存有其本身的特异性抗原。因此，广义的血型概念应包括红细胞血型、白细胞血型和血小板血型。血型问题不仅是输血反应和新生儿溶血性疾病的病因，也成为组织器官移植、法医鉴定、亲子鉴定和人类学研究的一个重要问题。

二、红细胞血型

在人类红细胞上，目前已经发现了 35 个独立的血型系统，其中有两个血型系统最常引起输血反应，与临床工作的关系最为密切，即 ABO 血型系统和 Rh 血型系统。此外还有一些血型系统如 MNSs、kell、Lewis、Lutheran、Duff 和 Kidd 等。

(一) ABO 血型系统

1. ABO 血型的分型及其抗原 ABO 血型系统 (ABO blood group system) 是 1901 年由奥地利人 Landsteiner 发现的。他观察到如果将一些人的红细胞与另外一些人的血清混合，就会出现有的凝集、有的并不凝集的现象。据此，他认为可以将人的血液分为四种类型，即 A、B、AB 和 O 型。这四种血型在西欧人群中所占的比例大约为：A 型 41%，B 型 9%，AB 型 3%，O 型 47%；在我国汉族人群中比例为 A 型 31.3%，B 型 28.1%，AB 型 9.8%，O 型 30.8%。

ABO 血型系统中有两种抗原，即 A 抗原和 B 抗原，存在于大多数人类的红细胞表面，因其可以引起血液凝集，也被称为**凝集原** (agglutinogen)。根据红细胞表面拥有何种凝集原，以确定红细胞的血型。红细胞表面有 A 凝集原的为 A 型，有 B 凝集原的为 B 型；如果同时存在 A 和 B 凝集原的则为 AB 型；既无 A 凝集原也无 B 凝集原的为 O 型 (表 3-4)。

表3-4 ABO血型的基因型与其凝集原和凝集素

基因类型	血型	凝集原	凝集素
OO	O	—	抗 A 或抗 B
OA 或 AA	A	A	抗 B
OB 或 BB	B	B	抗 A
AB	AB	AB	—

研究表明，位于 9 号染色体 (9q34.1-q34.2) 上的三个基因决定 ABO 血型。这三个基因是等位基因，其可以是三种不同类型中的任意一种或两种，但是在每个染色体上仅为一种，

即：O型、A型或B型。O型基因是无功能基因，或基本上无功能的基因，所以在细胞上没有明确的O型凝集原。与之相反，A型或B型基因可以在细胞上形成抗原性非常强的凝集原。一共有6种可能的基因组合方式，即OO、OA、OB、AA、BB和AB。如表3-4所示，OO基因型的人在细胞表面没有A或B凝集原，因此是O型血；OA或AA基因型的人为A型血；OB或BB基因型的人为B型血；基因型为AB的人，则为AB型血。在5~6周龄的人胚胎红细胞膜上已可以检测出A和B抗原，但是数量较少，仅为成人的1/3，直到2~4岁时才逐渐发育完全。正常人A、B抗原的抗原性终生不变。

2. ABO血型系统的抗体 在ABO血型系统中，血浆内的抗体也称凝集素（agglutinin）。如果人的红细胞表面没有A型凝集原，那么在其血浆中出现的血型抗体就称为抗A凝集素；反之，则为抗B凝集素。应注意，O型血虽然没有A和B凝集原，但是却有抗A和抗B凝集素。AB型血在红细胞表面有A和B凝集原，但无抗A和抗B凝集素。

ABO血型抗体属于天然型抗体IgM。新生儿的血液中尚无ABO血型系统的抗体，出生后2~8个月开始产生，8~10岁时达到高峰。IgM的分子量大，不能通过胎盘到达胎儿体内。此外，在出生后由于受到自然界广泛存在的A抗原与B抗原的刺激，可以产生IgG型的免疫型抗A或抗B抗体。

（二）Rh血型系统

1. Rh血型的发现和分布 1940年Landsteiner等将恒河猴（Rhesus monkey）的红细胞注射到家兔的体内，使家兔体内产生抗恒河猴红细胞的抗体，再用含抗体的家兔血清与人的红细胞混合，发现约85%的白种人的红细胞可被这种血清凝集，这说明这些人的红细胞上含有与恒河猴红细胞相同的抗原，因此将这部分人的血型称为Rh阳性血型；另外，15%不能被这种血清凝集，称为Rh阴性血型。这一血型系统称为Rh血型系统。在我国汉族和大部分民族中，Rh阳性者约占99%，Rh阴性者占1%。但是在有些民族中，Rh阴性者较多，如塔塔尔族约占15.8%，苗族占12.3%，在这些民族聚集地区，Rh血型的问题应该受到特别的关注。

2. Rh血型系统的抗原与分型 Rh血型系统一共有6种常见的Rh抗原，可称其为Rh因子，包括C、D、E、c、d和e。一个人如果有C抗原，那么就没有c抗原；但是如果一个人没有C抗原，那么一定有c抗原。同样的现象在D-d、E-e中也存在。D抗原在人群中的分布最为广泛，且其抗原性也远强于其他类型的抗原。如果一个人有D抗原，那么就是Rh阳性；反之，就是Rh阴性。但是应当注意，其他类型的Rh抗原也可以引起输血反应，只是其反应通常比较温和。

3. Rh血型的特点及其临床意义 与ABO血型系统不同，人的血清中没有天然的抗Rh抗体，只有当Rh阴性者接受了Rh阳性血液后，才会通过体液免疫反应产生抗Rh的免疫抗体，在输血后的2~4个月，血清中抗Rh抗体的水平达到高峰。如果给同一个人再次输入Rh阳性的血液，即可发生抗原-抗体反应，输入的Rh阳性的红细胞将被破坏而导致溶血。

Rh血型系统与ABO血型系统之间的另一个差异是抗体的特性。Rh系统的抗体是IgG，其分子量较小，所以可以透过胎盘。当Rh阴性的母亲怀有Rh阳性的胎儿时，Rh阳性胎儿的少量红细胞或D抗原可以进入母体，使母亲产生免疫抗体。这种抗体可以透过胎盘进入胎儿体内，使胎儿的红细胞发生溶血反应，造成新生儿溶血性贫血，严重时可导致胎儿死亡。一般仅在妊娠晚期才有足量胎儿的红细胞进入母体，使母亲产生抗体，故Rh阴性的母亲在第一次孕有Rh阳性胎儿时很少发生新生儿溶血；但在第二次妊娠时，母亲血液中足量的抗体进入胎儿可引起新生儿溶血。如果在Rh阴性母亲生育第一胎后，及时给予特异性抗D免疫球蛋白，可中和进入母体的D抗原，从而预防第二次妊娠时新生儿溶血的发生。

三、输血原则

在临床上输血 (blood transfusion) 已经成为治疗疾病、抢救伤员、保障手术的重要手段。但是如果输血过程处理不当就会给患者造成严重的伤害甚至死亡。

在输血时必须严格遵守以下基本原则：

1. 正常情况下应坚持同型输血 因为同型输血时受者血液中含有供者红细胞的抗体，供者血浆中也不含有抗受者红细胞的抗体。

2. 必须进行交叉配血 因为存在着多种罕见的血型系统，且发生输血反应的后果非常严重，故在临床上，输血前即使已知供者和受者的血型相同，也必须进行交叉配血试验 (cross-match test) (图 3-5)，将供者的红细胞与受者的血清相混合，称为交叉配血试验主侧；再将受者的红细胞与供者的血清相混合，称为交叉配血试验次侧。如果交叉配血的主侧与次侧均无凝集反应即为交叉配血相合，可以进行输血；如果主侧发生凝集反应，则为配血不合，不能进行输血，否则会产生严重的后果；如果主侧不发生凝集反应，而次侧发生凝集反应，称为配血基本相合，这种情况见于将 O 型血输给其他血型的受者或 AB 型者接受其他血型的血液。在输血时首先考虑供者的红细胞不被受者的血清所凝集破坏，故在缺乏同型血源的紧急情况下可输入少量配血基本相合的血液 (<200 ml)，但血清中血型抗体的效价不能太高 (<1:200)，输血的速度不宜过快，并在输血过程中严密观察受者的状态，如发生输血反应，必须立即停止。

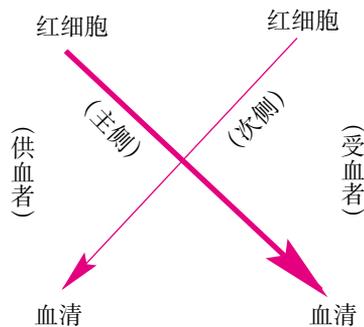


图 3-5 交叉配血试验示意图

过去曾经将 O 型血的人称为“万能供血者”，认为他们的红细胞上没有 A 和 B 型凝集原，不会被受者的血浆所凝集，但 O 型血的血浆中存在抗 A 和抗 B 凝集素，这些抗体能与其他血型受者的红细胞发生凝集，特别是在输血量较大的情况下更是如此。另外，也曾将 AB 血型的人称为“万能受血者”，同样这种说法也存在片面性。

四、组织和器官移植

多数可引起输血反应的红细胞表面抗原也存在于机体的其他细胞上，每种机体组织也拥有其自身抗原的抗体，这导致了机体可对移植到任何部位的外源性组织或细胞产生免疫反应。换句话说，多数受者可以如排斥任何异常进入的细菌或红细胞那样排斥入侵的外源性组织细胞。

将来自同一个动物的组织或完整的器官移植到其另一部分，称为自体移植 (autograft)；从双胞胎中的一个个体移植到另一个个体，称为同系移植 (isograft)；从一个人移植到另一个人或在相同种属的动物之间的移植，称为同种异体移植 (allograft)；从低等动物到人或在不同种属动物之间的移植，称为异种移植 (xenograft)。

在自体移植或同系移植的情况下，被移植组织的细胞上各种抗原类型与受者组织相同，如果有充足的血液供应，移植体几乎可以长期正常生存。但是在异种移植这种极端情况下，势必会发生免疫反应，如果没有采用抗移植免疫反应的特殊治疗，被移植物的细胞会在移植后的 1~5 周内全部死亡。

目前，出于实验或治疗的目的，一些组织或器官现在已经成功地进行了同种异体移植，包括皮肤、肾、心脏、肝、腺体组织、骨髓和肺。因为组织与器官的移植具有非常重要的临床意义，因此抑制与移植相关的抗原-抗体反应就显得格外重要。

(刘云霞 宋德懋)



循环系统 (circulatory system) 是封闭的管道系统, 包括心血管系统以及淋巴管系统。血液由心脏泵入动脉, 再沿动脉分流到各器官组织和毛细血管, 最后经静脉回流至心脏, 周而复始, 形成血液循环 (blood circulation)。其中心脏是驱动血液循环的动力器官, 血管是输送和分配血液的管道。

血液循环的主要功能是运输氧、营养物质到各个器官组织, 并将其代谢产生的二氧化碳和代谢产物运出; 在神经、体液系统的精密调节下, 血液循环与机体的代谢需求相适应, 保证机体各器官活动的能量和代谢需求, 维持内环境稳态。

心血管系统还具有内分泌功能, 可分泌多种生物活性物质, 如心房肌细胞可合成和分泌心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP), 血管内皮细胞能合成和分泌内皮素 (endothelin, ET) 及一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等, 这些生物活性物质不仅直接参与心血管系统的调节, 还与多种心血管疾病密切相关。此外, 血液循环还将各种激素、信号分子运输至靶细胞参与机体的体液调节, 运输各种细胞因子、抗体等参与机体免疫反应。

第一节 心脏的生物电活动

心肌细胞按其结构和功能特点, 可分为两大类: ①一类是工作细胞, 包括心房肌和心室肌, 它们含有丰富的肌原纤维, 具备收缩和舒张功能, 此类细胞具有兴奋性、传导性和收缩性的特征, 但缺乏自律性, 故也称非自律细胞; ②另一类是自律心肌细胞, 这些细胞是经特殊分化的心肌细胞, 构成心脏内特殊传导系统, 包括窦房结、房室交界、传导束 (结间束、房室束等)、浦肯野细胞 (Purkinje cell), 这类细胞具有自动节律性、兴奋性和传导性的特征, 但因其肌质中肌原纤维甚少或完全缺乏, 故无收缩性。这两类心肌细胞的特性与其生物电活动密切相关。

一、心肌细胞的跨膜电位及其形成机制

与神经细胞和骨骼肌细胞相比, 心肌细胞的生物电活动更为复杂。不同类型心肌细胞的跨膜电位差异较大, 从而具有不同的电生理特性。

(一) 工作细胞的跨膜电位

1. 静息电位 人和哺乳动物心室肌细胞的静息电位约为 -90 mV , 其形成机制与骨骼肌和神经细胞类似, 即与静息时细胞膜对离子的通透性不同和离子的跨膜浓度差有关。心肌细胞膜内外几种主要离子的浓度如表 4-1 所示。

在静息状态下, 心肌细胞膜 K^+ 的通透性较高, 而对其他离子的通透性很低。因此, K^+ 顺其浓度梯度经钾通道 (I_{K1} 通道) 由膜内向膜外扩散达到电化学平衡, 即 K^+ 平衡电位, 构成了静息电位的主要成分。其次, 静息时细胞膜对 Na^+ 也有一定的通透性, 使少量 Na^+ 内流形成

表4-1 心肌细胞膜内外几种主要离子的浓度及平衡电位值

离子	浓度 (mmol/L)		膜内 / 外比例	平衡电位 (mV) (根据 Nernst 公式计算)
	细胞内液	细胞外液		
Na ⁺	10	145	1 : 14.5	+70
K ⁺	140	4	35 : 1	-94
Ca ²⁺	10 ⁻⁴	2	1 : 20 000	+132
Cl ⁻	9	104	1 : 11.5	-65

静息时的 Na⁺ 背景电流，这使静息电位的实际数值（绝对值）小于按 Nernst 公式（见第 2 章）计算所得的 K⁺ 平衡电位的数值。此外，Na⁺-K⁺ 泵的活动也可影响静息电位的数值，Na⁺-K⁺ 泵每消耗 1 分子 ATP 可将 3 个 Na⁺ 排出细胞外，同时摄入 2 个 K⁺，产生的外向电流或泵电流，使静息电位的绝对值略微增大。因此，在心室肌细胞实际测得的静息电位是 K⁺ 平衡电位、Na⁺ 背景电流和泵电流的总和。

由于心室肌细胞静息电位主要是 K⁺ 平衡电位，细胞外与细胞内浓度的比值是决定静息电位大小的主要因素。高血钾时，由于膜两侧 K⁺ 浓度梯度减小而使 K⁺ 外流减少，静息电位绝对值降低，发生去极化。但低血钾时，细胞膜 I_{K1} 通道对 K⁺ 的通透性降低，细胞内 K⁺ 外流也减少，发生去极化。

2. 动作电位 不同心肌细胞的动作电位形态和形成的离子机制各不相同，这与不同心肌细胞的功能特性密切相关。以心室肌细胞为例（图 4-1），其动作电位与骨骼肌和神经细胞的明显不同。心室肌细胞兴奋过程中离子活动较复杂，因其复极化过程缓慢，动作电位的升支与降支不对称，动作电位时程可长达 250 ~ 350 ms。为便于分析，通常将心室肌细胞动作电位分为 5 个时期：即 0、1、2、3、4 期。

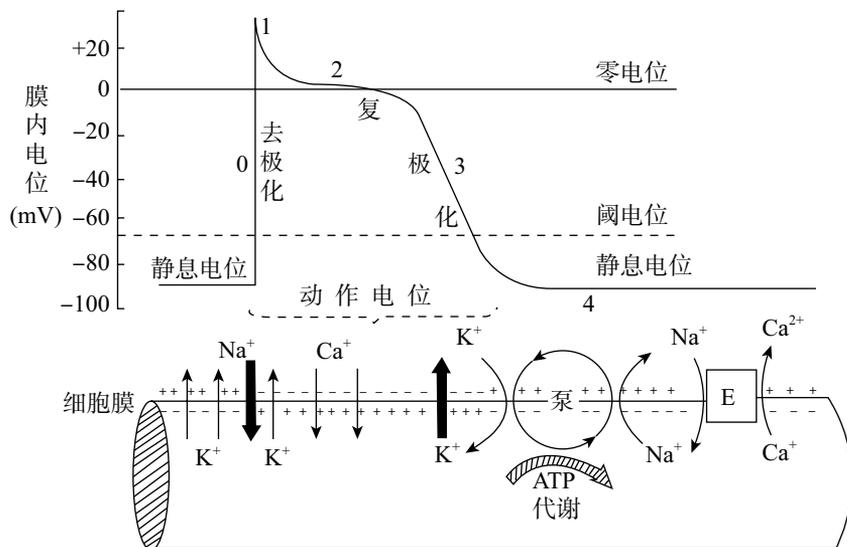


图 4-1 心室肌细胞动作电位及其主要离子机制示意图

箭头的粗细显示该离子电流的大小

(1) **0 期（去极期）**：0 期是心室肌细胞的去极化过程。当细胞受到刺激发生兴奋时，膜内电位由静息时的 -90 mV 迅速上升到 +30 mV 左右，形成动作电位的升支。0 期去极化的持续时间很短，仅为 1 ~ 2 ms，而去极化的幅度很大，约 120 mV。可见，心室肌细胞的去极化速度很快，最大速率（V_{max}）可达 200 ~ 400 V/s。

心室肌细胞0期去极化的离子机制与骨骼肌和神经细胞类似。当心室肌细胞受到刺激使膜内电位由 -90 mV 除极至阈电位(约 -70 mV)时,膜 Na^+ 通道大量开放, Na^+ 的通透性剧增, Na^+ 快速涌入细胞,使膜内电位升高至动作电位顶点($+30\text{ mV}$),快钠通道关闭,完成0期。

0期去极化的钠通道激活开放的速度和失活关闭的速度都很快,是一种快通道(fast channel)。当膜去极化达阈电位水平,快钠通道激活开放;到 0 mV 左右时开始失活;到0期顶点时,钠通道几乎全部关闭,持续开放时间约 1 ms 。心室肌细胞0期去极化速度快、动作电位升支陡峭,是典型的快反应细胞。临床上常用的I类抗心律失常药基本属于钠通道阻滞剂,如利多卡因、普鲁卡因胺等。

(2) 1期(快速复极早期):复极化初期,仅出现部分复极。膜内电位由 $+30\text{ mV}$ 迅速下降到 0 mV 左右,历时约 10 ms 。0期去极化和1期复极化期间膜电位的变化迅速,形成锋电位。

在1期,快钠通道已经失活。并且在膜去极化到 -30 mV 时,瞬时外向钾通道被激活,开放 $5\sim 10\text{ ms}$, K^+ 外流,产生瞬时外向电流(transient outward current, I_{to}),使膜内电位迅速复极到 0 mV 水平。换言之, K^+ 的短暂外流是形成1期复极化的离子基础。

(3) 2期(平台期):在1期复极使膜电位降到 0 mV 左右后,复极化过程变得非常缓慢,动作电位变化比较平坦,历时 $100\sim 150\text{ ms}$,形成平台期(plateau phase)。这是心室肌细胞动作电位持续时间较长的主要原因,也是其区别于骨骼肌和神经细胞动作电位的主要特征。

平台期的形成是由于此期同时存在内向电流和外向电流。内向离子流主要由 Ca^{2+} 形成。心室肌细胞膜上存在一种电压门控型钙通道,因其失活慢、电流持续时间长(long-lasting current),故称为L-型钙通道(L-type calcium channel)。当细胞膜去极化达到 -40 mV 时,该通道被激活, Ca^{2+} 顺浓度梯度内流,使膜去极化。L-型钙通道主要对 Ca^{2+} 通透,但也允许少量 Na^+ 通过。另外,由于这一通道的激活、失活以及再复活所需的时间均比钠通道的长,故又称为慢通道(slow channel)。L型 Ca^{2+} 通道可被 Mn^{2+} 和钙通道阻滞剂双氢吡啶类药物阻滞,使平台期缩短。临床上常用的第IV类抗心律失常药就是某些钙通道阻滞剂。此外,钙通道阻滞剂在临床上还广泛用于治疗高血压、冠心病等疾病。

平台期的外向离子流是 K^+ 经 I_{K1} 通道和延迟整流钾通道(delayed rectifier K^+ channel, I_{K} 通道)的外流。 I_{K1} 通道的开放程度受膜电位的影响,静息时通透性很大,当膜发生去极化时, I_{K1} 通道的通透性降低, K^+ 外流减少,使得复极缓慢,是平台期较长的一个重要原因。 I_{K} 通道在动作电位0期去极至 -40 mV 时激活,而在复极到 -50 mV 时去激活。其激活和去激活均很缓慢,持续数百毫秒,故称为延迟整流钾通道。现已证实 I_{K} 电流有两种成分,分别是快速延迟整流钾电流和缓慢延迟整流钾电流。

在平台期的早期, Ca^{2+} 内流和 K^+ 外流的电荷量相当,因此膜电位稳定于1期复极所达到的电位水平。随着时间的推移,钙通道逐渐失活, K^+ 外流逐渐增加,结果造成一种逐渐增强的微弱的净外向电流,导致膜电位的缓慢复极化,形成平台期的晚期。

(4) 3期(快速复极末期):在2期复极末,膜内电位逐渐下降,延续为3期复极,与2期之间没有明显的界限。在动作电位3期,复极化速度加快,膜内电位由 0 mV 左右较快地下降到 -90 mV ,完成整个复极化过程。故3期又称为快速复极末期,历时 $100\sim 150\text{ ms}$ 。

3期复极是由于L型钙通道失活关闭,内向离子流终止,而外向 K^+ 流成为3期主要的离子流。 I_{K} 的逐渐加强是促进膜复极的重要因素。 K^+ 外流随时间而递增,促使膜电位转向负电位,而膜电位越负, K^+ 电流就越大,是一种正反馈式的再生性的外向电流。到3期末,随着膜内电位负值越大,膜对 K^+ 的通透性越高,此正反馈效应导致膜的复极化越来越快,直至复极化完成。临床上的III类抗心律失常药就是抑制了 I_{K} 通道,使复极化减慢,从而使动作电位时程明显延长。

(5) 4期(静息期): 此期, 膜复极化完毕, 膜电位恢复至静息电位水平。但此时离子的跨膜转运仍在活跃进行, 因为在动作电位期间大量 Na^+ 和 Ca^{2+} 进入细胞内, 而 K^+ 流出细胞, 造成细胞内外离子分布发生改变。此时, 细胞需要排出 Na^+ 和 Ca^{2+} , 摄回 K^+ , 以恢复细胞内外各种离子的正常浓度梯度, 保持心肌细胞的正常兴奋性, 为下一次兴奋做好准备。

Na^+ 的外运和 K^+ 的摄回靠 Na^+-K^+ 泵完成。细胞膜上 Na^+-K^+ 泵可将 3 个 Na^+ 排出细胞外, 同时摄入 2 个 K^+ 。 Ca^{2+} 主动转运出细胞主要是通过细胞膜上的 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体 ($\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchanger) 和钙泵 (calcium pump) 进行的。 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体是存在于细胞膜上的一种双向转运蛋白, 在生理状态下, $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体在将 3 个 Na^+ 转运入细胞的同时, 将 1 个 Ca^{2+} 转运出细胞。进入细胞的 Na^+ 再由 Na^+-K^+ 泵的活动排出细胞。 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换是一种继发性主动转运, 其转运过程也是生电性的, 产生的内向电流称 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换电流。此外, 尚有少量的 Ca^{2+} 可通过细胞膜上的 Ca^{2+} -ATP 酶 (即钙泵) 主动排出细胞。

实际上, Na^+-K^+ 泵和 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换体的活动是持续进行的, 而不只是在 4 期。在动作电位的不同时期, 它们的活动强度可依当时膜内外不同离子分布情况而改变。它们的活动对维持细胞内外离子分布的稳态起重要的作用。临床常用于抗心衰的洋地黄类药物就是通过阻断心肌细胞膜上的 Na^+-K^+ 泵, 从而减少 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换, 使更多的 Ca^{2+} 留在细胞内, 从而增加心肌的收缩能力。

(二) 自律细胞的跨膜电位

自律细胞 (autorhythmic cell) 没有稳定的静息电位, 在 3 期复极达最大复极电位后, 又逐渐自动去极化, 形成起搏电位 (pacemaker potential)。起搏电位达到阈电位水平即触发动作电位产生, 而发生兴奋。4 期自动去极化的实质是进行性地形成净内向电流, 其产生可由于内向电流逐渐增强或外向电流逐渐减弱, 或二者兼而有之。不同类型的自律细胞其 4 期自动去极化的速度及机制亦不同。起搏电位是心脏可产生自动节律兴奋的基础。

1. 窦房结自律细胞的动作电位 窦房结的自律细胞是心脏在生理情况下的起搏者 (pacemaker), 故称 P 细胞。窦房结 P 细胞的动作电位具有以下特点: ①由 0、3、4 期构成, 无明显的复极 1 期和平台期; ② 0 期去极是由于细胞膜上慢钙通道被激活, Ca^{2+} 内流而形成, 故幅度低 (70 mV), 速率慢 (10 V/s), 时程长 (约 7 ms); ③最大复极电位小 (-70 mV); ④阈电位为 -40 mV; ⑤ 4 期自动去极速率较其他自律细胞快 (0.1 V/s) (图 4-2)。

(1) 0 期去极与 3 期复极: 窦房结 P 细胞膜中 I_{K1} 通道较为缺乏, 因此其最大复极电位仅约 -70 mV。当自动去极至阈电位水平 (-40 mV) 时即爆发动作电位。由于窦房结 P 细胞膜缺乏快 Na^+ 通道, 其动作电位 0 期的产生主要依赖 L-型钙通道开放, Ca^{2+} 内流 ($\text{I}_{\text{Ca-L}}$) 形成 0 期去极, 膜内电位由原来的 -70 mV 升至 0~15 mV。L-型钙通道的激活过程比较缓慢, 故 0 期去极化速率较慢 (约 10 V/s), 持续时间较长 (约 7 ms)。这种 0 期去极化过程由慢钙通道介导的动作电位称为慢反应动作电位 (slow response action potential), 故窦房结属于慢反应细胞。因为 0 期由 Ca^{2+} 内流而形成, 所以其受细胞外 Ca^{2+} 浓度的影响明显。钙通道阻滞剂维拉帕米可减慢窦房结 P 细胞 0 期自动去极, 从而减慢心率。

窦房结 P 细胞缺乏瞬时外向通道 (I_{o}), 其动作电位无明显的 1 期和 2 期, 0 期去极化后, P 细胞直接进入 3 期复极化过程, 此时, Ca^{2+} 通道失活关闭使 Ca^{2+} 内流终止, 同时 I_{K} 通道激活, 使 K^+ 递增性外流, 膜电位逐渐恢复至最大复极电位。

(2) 4 期自动去极: 4 期自动去极化的离子机制较为复杂, 主要是外向电流 (I_{K}) 减弱和内向电流 (I_{f} 、 $\text{I}_{\text{Ca-T}}$) 增强两方面共同作用的结果 (图 4-2)。

1) I_{K} : 目前认为, I_{K} 通道的时间依赖性失活导致 K^+ 外流进行性衰减 (递减性外流) 是窦房结 P 细胞 4 期自动去极重要的离子基础之一。 I_{K} 在动作电位复极到 -50 mV 左右时逐步减小, 其减小的速率正好与窦房结细胞的 4 期自动去极速率同步, 提示其是窦房结细胞主要的起搏电



流 (pacemaker current) 之一。 I_K 通道阻滞剂 E-4031 可因降低最大复极电位, 进而影响 I_f 的充分激活, 减慢窦房结的起搏频率。

2) I_f : I_f (见后文) 在窦房结 P 细胞起搏活动中所起作用较小, 不如 I_K 外流衰减重要。因为 I_f 最大激活电位为 -100 mV 左右, 而窦房结 P 细胞的最大复极电位为 -70 mV , 这可能是 I_f 在窦房结 P 细胞 4 期自动去极中作用很小的原因。

3) I_{Ca-T} : P 细胞存在另一种缓慢激活的钙通道, 因开放时间较短 (transient current), 被称为 **T-型钙通道** (T-type calcium channel)。当膜电位在 $-70 \sim -60\text{ mV}$ 时该通道被激活, Ca^{2+} 内流, 当膜电位继续去极到 -40 mV 时又激活 L-型钙通道, 引起慢内向 Ca^{2+} 电流, 形成 0 期去极化。

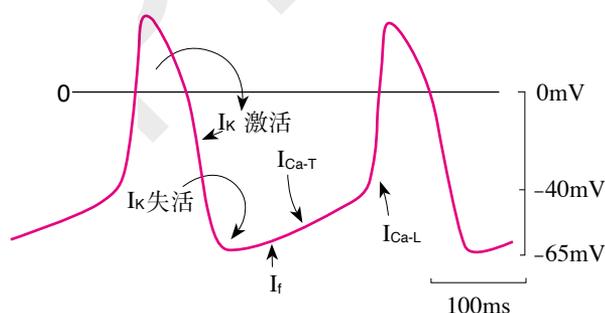


图 4-2 窦房结 4 期自动去极化和动作电位发生的离子机制示意图

2. 浦肯野细胞的动作电位 浦肯野细胞是一种快反应自律细胞, 其动作电位 0、1、2、3 期与心室肌细胞动作电位的形态和离子基础相似, 所不同的是其 4 期不稳定, 可自动去极化。

4 期自动去极的机制也包括外向电流的减弱和内向电流的增强两个方面。其中主要是由于 I_f 内向电流随时间而进行性的增强, 也有外向 K^+ 电流的递减 (图 4-3)。 I_f 通道是一种特殊的离子通道, 具有电压依赖性和时间依赖性, 其激活程度随膜电位的超极化和时间的推移而增强, 这与其他心肌电压依赖性通道的特性相反。最初的发现者不能解释该通道的奇特之处, 故称其为“**奇异**”通道 (funny channel, I_f 通道)。 I_f 通道开放主要形成 Na^+ 内流, 也有少量 K^+ 外流的参与, 不同于心室肌快 Na^+ 通道, 二者比较见表 4-2。继膜电位复极达 -60 mV 左右时, I_f 通道开始被激活、开放, 至 -100 mV 左右充分激活, I_f

电流的产生和增强导致膜进行性去极, 而去极达阈电位时又产生新的动作电位。因此, I_f 电流也称浦肯野细胞的起搏电流。之后, 当膜去极达 -50 mV 左右时, I_f 通道失活, I_f 电流随即终止。由于 I_f 通道在浦肯野细胞膜中的密度很低, 且其激活和开放的速率均较慢, 导致其 4 期自动去极化速度较慢, 因而浦肯野细胞自动节律性较低。在动作电位 3 期复极化至 -50 mV 左右时, I_K 通道去激活而关闭, I_K 电流逐渐减小, 浦肯野细胞在最大复极电位 (-90 mV) 时的 I_K 电流已经很小, 因此, I_K 电流的衰减并不是引起浦肯野细胞 4 期自动去极化的主要原因。

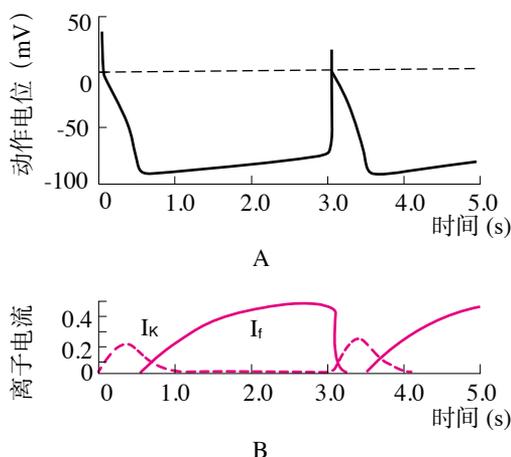


图 4-3 浦肯野细胞动作电位及其形成机制示意图 (A) 跨膜电位; (B) I_K 衰减和 I_f , 以及两者在形成起搏电位中的相对关系

表4-2 快钠通道（电流）与I_r通道（电流）的比较

项目	快钠通道（电流）	I _r 通道（电流）
离子	Na ⁺	Na ⁺ 、K ⁺
作用	快反应细胞0期去极的离子基础	快反应自律细胞4期自动去极的离子基础
激活电压	0期去极达-70 mV	3期复极达-60 mV
阻断剂	河豚毒（TTX）	铯（Cs ²⁺ ）

二、心肌的生理特性

心肌的生理特性主要包括兴奋性、自律性、传导性和收缩性，其中前三者是心肌的电生理特性，收缩性是心肌的机械特性。工作细胞（心房、心室肌细胞）有兴奋性、传导性和收缩性，无自律性。自律细胞（浦肯野细胞、P细胞）有兴奋性、自律性和传导性，但无收缩性。

（一）兴奋性

心肌细胞和神经、骨骼肌细胞一样，都是可兴奋组织。心肌细胞受到刺激时产生动作电位的能力，称为心肌的**兴奋性**（excitability）。心肌兴奋性的高低通常用能引起心肌细胞兴奋的最小刺激强度即阈强度的大小来衡量。阈强度大，表示兴奋性低；反之，则兴奋性高。

1. 兴奋性的周期性变化 在一次兴奋过程中，心肌细胞的膜电位发生一系列有规律的变化，兴奋性也随之发生相应的周期性变化，经历了有效不应期、相对不应期、超常期不同阶段。现以心室肌细胞为例，说明在一次兴奋过程中兴奋性的周期性变化（图4-4）。

（1）有效不应期：心肌细胞发生一次兴奋后，从0期去极到复极3期膜电位达到-55 mV这一期间内，无论给予心肌多大的刺激，都不会产生动作电位，这段时间称为**绝对不应期**（absolute refractory period, ARP）。其机制是此期膜电位太小，钠通道完全失活，还没有恢复到备用状态。从-55 mV继续复极到-60 mV这段极短时间内，钠通道刚开始复活，给予阈上刺激可使膜发生局部的部分去极化，但仍不能产生动作电位，这一时段称为**局部反应期**（local response period, LRP）。上述两段时间可合称为**有效不应期**（effective refractory period, ERP）。

（2）相对不应期：从有效不应期刚结束的-60 mV继续复极到-80 mV这段期间，用大于正常阈值的强刺激才能产生动作电位，故称为**相对不应期**（relative refractory period, RRP）。此期内，Na⁺通道已逐渐复活，兴奋性也逐渐恢复，但仍低于正常，产生的动作电位幅度也比正常低。

（3）超常期：膜电位从-80 mV继续复极到-90 mV这段时间内，膜电位值虽低于静息电位，但此时Na⁺通道基本恢复到正常备用状态，且膜电位水平比其他各期都更接近阈电位，若在此期给予一个阈下刺激，即可引起一次新的动作电位，表明兴奋性高于正常，故称为**超常期**（supranormal period, SNP）。由于此期Na⁺通道开放能力还没有完全恢复正常，产生的动作电位幅度仍然低于正常。

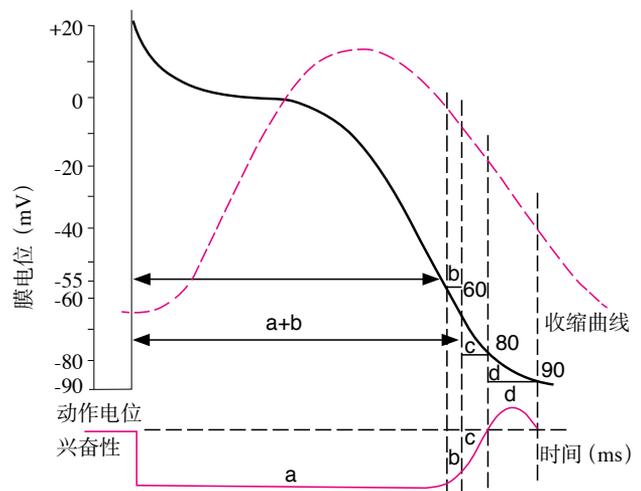


图4-4 心室肌动作电位期间兴奋性的变化及其与机械收缩的关系

——表示动作电位，- -表示机械收缩，——表示兴奋性
a：绝对不应期；b：局部兴奋；a+b：有效不应期；c：相对不应期；d：超常期

2. 兴奋性周期性变化的生理与临床意义 心肌细胞每次兴奋过程中，兴奋性发生的周期性

变化是可兴奋细胞的共同特征。但心肌的有效不应期特别长 ($>200\text{ ms}$)，该特性赋予了心肌诸多重要的功能特点和意义。

(1) 不产生强直收缩：心肌的有效不应期长 ($200\sim 300\text{ ms}$)，相当于心肌收缩活动的整个收缩期和舒张早期 (图 4-4)。在此期内无论用多强的刺激都不会使心肌产生动作电位和收缩，因而不会产生强直收缩，从而保证了心脏舒张和收缩的交替活动，以完成其正常的充盈和泵血功能。

(2) 抗心律失常：由于心肌有效不应期很长，故任何额外刺激落在该期内均不能引发兴奋而导致心律失常。因此，临床上凡是能延长有效不应期的药物通常都具有抗心律失常的作用，如奎尼丁可抑制 Na^+ 通道而延长有效不应期。延长有效不应期可作为寻找抗心律失常新药的策略之一。

(3) 期前收缩与代偿间歇：正常心脏是按窦房结的节律而兴奋的，如果在心室有效不应期后受到额外刺激，则可在下一次窦房结正常冲动传来之前产生一次正常节律以外的兴奋和收缩，称为**期前收缩** (premature systole) 或**早搏** (premature beat) (图 4-5)。期前兴奋也有其自己的有效不应期，当紧接在期前收缩后的一次窦房结的兴奋传到心室时，常常正好落在期前兴奋的有效不应期内，因而不能引起心室兴奋和收缩，形成一次“脱失”，必须等到再下一次窦房结的兴奋传到心室时才能引起收缩。因此，在一次期前收缩之后出现一段较长的心室舒张期，称为**代偿间歇** (compensatory pause) (图 4-5)。

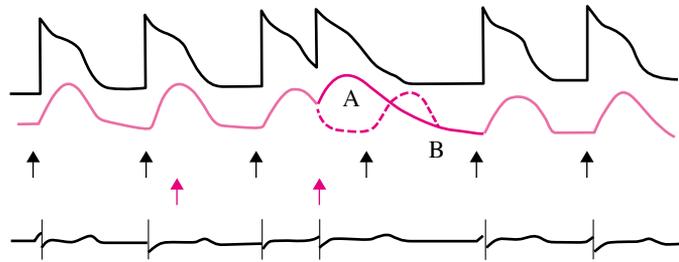


图 4-5 期前收缩和代偿间歇

上图：动作电位；中图：收缩曲线；下图：心电图； \uparrow 表示窦房结冲动； \uparrow 表示期前刺激
(A) 期前收缩；(B) 代偿间歇

3. 影响兴奋性的因素 心肌细

胞兴奋的产生包括细胞膜电位与阈电位水平的相对关系以及引起 0 期去极化相关离子通道的激活这两个环节。任何能影响这两个环节的因素均可改变心肌细胞的兴奋性。以快反应细胞为例，分析这两个环节中三个因素对心肌兴奋性的影响。

(1) 膜电位水平：若阈电位水平不变，而静息电位或最大复极电位增大，则膜电位与阈电位之间的差距增大，需更强刺激才能达到阈值引起兴奋，故兴奋性降低；反之，静息电位或最大复极电位减小时，距阈电位的差距缩小，兴奋性增高。但当静息电位显著减小时，由于部分钠通道失活，导致阈电位水平上移，结果兴奋性反而降低。

(2) 阈电位水平：阈电位实质是反映离子通道电压依赖性的一种内在特性，它决定了在什么条件下该通道可被激活而大量开放。若静息电位或最大复极电位不变而阈电位水平下移，则其与静息电位（或最大复极电位）之间的差距缩小，引起兴奋所需刺激减小，兴奋性增高；反之，兴奋性降低。

(3) Na^+ 通道的性状：细胞膜快 Na^+ 通道存在“备用”“激活”和“失活”三种功能状态 (图 4-6)。每个 Na^+ 通道有两个闸门 (m 门与 h 门) 控制 Na^+ 的通过，这两个闸门的启闭随膜电位的变化而变化。m 门位于细胞膜外侧面，膜电位变小时，倾向于开放，称为激活门；h 门位于细胞膜内侧面，膜电位变小时，倾向于关闭，称为失活门。m 门与 h 门处于串联状态，如果 m 门与 h 门都打开， Na^+ 可以进入细胞内，只要有一个门关闭，无论是 m 门或 h 门，则 Na^+ 无法通过。 Na^+ 通道三种状态之间的转换是电压依赖性和时间依赖性的。当膜电位处于静息电位水平 (-90 mV) 时， Na^+ 通道处于备用状态，其特点是 m 门关闭，即使 h 门开启， Na^+ 也不能进入细胞内，但备用状态下的 Na^+ 通道可迅速被激活。当膜去极化至阈电位水平 (-70 mV)

时，分别引起 m 门的激活和 h 门的关闭。但 m 门的激活开放速度快，而 h 门的关闭速度稍慢于 m 门的激活开放，因此，有一个短暂的瞬间 m 门打开而 h 门尚未关闭， Na^+ 迅速内流，此时 Na^+ 通道为激活状态。此后，随着 h 门的关闭， Na^+ 也不再能通过，此时 Na^+ 通道为失活状态， Na^+ 内流迅即停止，细胞兴奋性降至最低。处于失活状态的 Na^+ 通道不仅限制了 Na^+ 的跨膜扩散，而且在短时间内不能再次被激活，必须等膜电位恢复到静息电位， Na^+ 通道才能恢复到备用状态，这个过程称为**复活** (recovery)。 Na^+ 通道从备用状态到激活状态又到失活状态，最后再复活到备用状态的过程，其顺序见图 4-6。

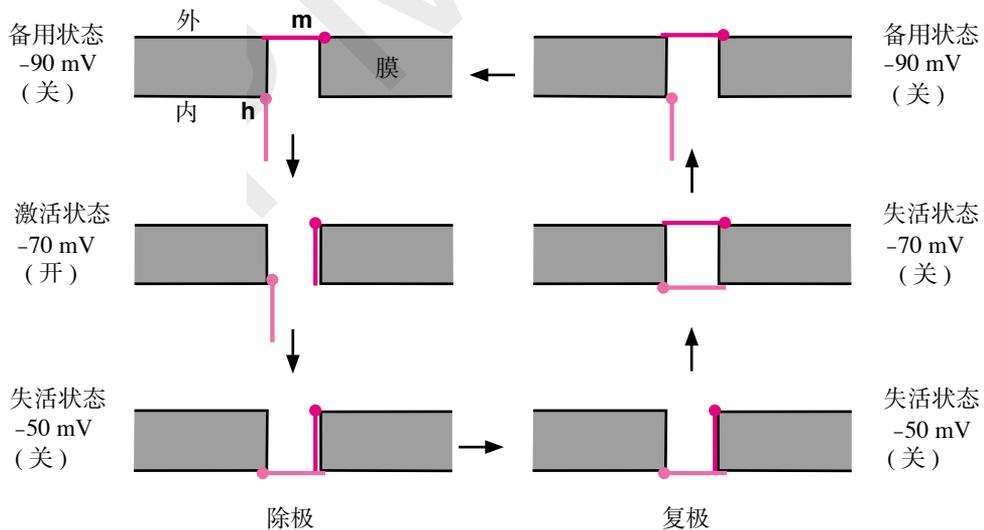


图 4-6 Na^+ 通道的功能状态示意图

显然 Na^+ 通道的复活不是激活、失活的逆过程，失活状态不能直接进入激活状态，必须先进入备用状态，然后才能进入激活状态，这也就是为什么膜由 -90 mV 去极至 -70 mV 可产生动作电位，而复极至 -70 mV 时则不能产生动作电位的原因。因为去极至 -70 mV 时，m 门与 h 门均开放， Na^+ 通道激活，而复极至 -70 mV 时，m 门与 h 门均关闭， Na^+ 通道失活（图 4-6）。由此可见，备用状态是决定心肌细胞具有兴奋性的前提，而静息膜电位的水平则是决定 Na^+ 通道能否进入备用状态的关键。

（二）自律性

心肌能在没有外来刺激的条件下自动地发生节律性兴奋的特性，称为**自动节律性** (autorhythmicity)，简称自律性。自动兴奋频率的快慢与规整度的高低是衡量自律性高低的指标。心脏内特殊传导系统各部位的自律性高低不同，其中以窦房结 P 细胞的自律性最高 ($90 \sim 100$ 次/分)，其次是房室交界和房室束支 ($40 \sim 60$ 次/分)，浦肯野细胞的自律性最低 ($15 \sim 35$ 次/分)。

1. 正常起搏点与潜在起搏点 心脏的传导系统绝大多数都具有自律性，但由一个起搏点主宰整个心脏的兴奋和收缩，对心脏的整体活动至关重要。在生理情况下，心脏活动总是按照自律性最高的组织所发出的节律性兴奋来进行的。由于窦房结细胞的自律性最高，其产生的兴奋“抢先”激动下游自律性较低的组织，使心房、心室依次按窦房结的节律性兴奋活动。因此，生理情况下窦房结是心脏兴奋的发源地，称之为**正常起搏点** (normal pacemaker)，由此产生的心脏节律称为**窦性节律** (sinus rhythm)。窦房结细胞自律性的高低决定心率的快慢。而窦房结以外的心脏自律组织生理情况下因受窦房结兴奋的控制，不表现出各自的自律性，只起着兴奋传导的作用，称为**潜在起搏点** (latent pacemaker)。当正常起搏点的兴奋及其传导发生故障，

或潜在起搏点的自律性增高时，潜在起搏点的起搏作用才显现出来，可代替窦房结产生可传导的兴奋，从而控制心脏的活动。此时，异常的起搏部位称为**异位起搏点**（ectopic pacemaker），由异位起搏点所引起的心脏节律称为**异位节律**（ectopic rhythm）。

2. 正常起搏点控制潜在起搏点的机制 窦房结对于潜在起搏点的控制是通过两种方式实现的。

(1) **抢先占领**（capture）：窦房结的自律性高于其他潜在起搏点，故在其他自律细胞4期自动去极尚未达阈电位之前，窦房结传来的兴奋已抢先将其激活而产生动作电位，从而控制心脏的节律性活动。由于抢先占领的作用，使潜在起搏点自身的自律性不能表现出来。

(2) **超速驱动压抑**（overdrive suppression）：窦房结对潜在起搏点不仅有驱动作用，还通过这种快速驱动抑制潜在起搏点。例如，当窦房结对心室潜在起搏点的控制突然中断后，心脏首先会出现一段时间的停搏，然后心室才能按其自身潜在起搏点的节律发生兴奋。这是因为在窦房结的长期“超速”驱动下，潜在起搏点被动兴奋的频率远超其本身自动兴奋的频率，其自身的节律活动被压抑；一旦窦房结的驱动中断，心室潜在起搏点需经过一定的时间才能从被压抑的状态中恢复过来，表现出其自身的节律。这种自身节律性由于超速驱动而受到压抑的现象称为超速驱动压抑。压抑程度与两个起搏点自动兴奋的频率差呈正相关。频率差越大，受压抑越强，超速驱动中断后，恢复越慢（停搏时间越长）。因此在病理情况下，当窦房结兴奋停止或传导阻滞时，通常是与窦房结自动兴奋频率差最小、受超速驱动压抑最轻的房室交界代替窦房结作为新的起搏点。临床上给装有人工起搏器的患者更换起搏器时，应在更换之前逐步减慢起搏器的驱动频率，然后再取出更换，以免发生心脏停搏。

3. 影响自律性的因素 心肌自律性的高低受自律细胞动作电位4期自动去极化的速度、最大复极电位和阈电位水平的影响，其中以4期自动去极化速度最为重要。

(1) **4期自动去极化速度**：在最大复极化电位和阈电位水平不变的情况下，4期自动去极化速度越快，到达阈电位越快，单位时间内发生兴奋的次数增多，自律性增高。反之，则自律性降低。交感神经和儿茶酚胺（CA）可通过增加 I_{Ca-T} 和 I_f 加快4期自动去极化速度，使心率加快（图4-7A）。

(2) **最大复极电位水平**：在4期自动去极化速度不变的情况下，最大复极电位变小（绝对值），则与阈电位距离变近，自动去极达阈电位更快，自律性则增高，心率变快。迷走神经兴奋时，释放的乙酰胆碱（ACh）使细胞膜对 K^+ 通透性增高，最大复极电位增大，心率减慢（图4-7B）。

(3) **阈电位水平**：在4期自动去极化速度不变的情况下，阈电位水平下移可使最大复极电位与阈电位的距离缩短，4期自动去极达阈电位快，自律性升高，心率加快。反之，则自律性降低（图4-7C）。

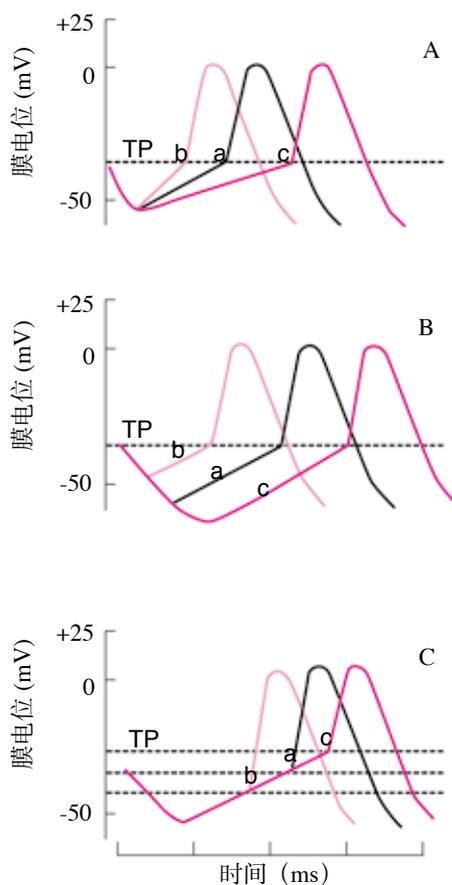


图4-7 决定和影响自律性的因素

- (A) 4期自动去极化速度：a. 对照；b. 4期自动去极化速度↑；c. 4期自动去极化速度↓
 (B) 最大复极电位：a. 对照；b. 最大复极电位变小；c. 最大复极电位增大
 (C) 阈电位（TP）：a. 对照；b. 下移；c. 上移



心律失常

(三) 传导性

传导性 (conductivity) 指心肌细胞具有传导兴奋的能力。传导性的快慢可用动作电位的传播速度来衡量。相邻心肌细胞之间以闰盘相连接, 而闰盘处的肌膜中存在较多的缝隙连接, 形成沟通相邻细胞间的亲水性通道, 使动作电位能从一个心肌细胞传到相邻的另一个心肌细胞, 实现细胞间的兴奋传导。

1. 兴奋在心脏内的传导途径和特点

(1) 兴奋传导的途径: 窦房结、房室交界和浦肯野细胞组成心脏的特殊传导系统, 兴奋在心脏内的传导是通过特殊传导系统有序进行的。正常情况下, 窦房结发出的兴奋通过心房肌传播至整个右心房和左心房, 尤其是沿着一些心房小肌束组成的**优势传导通路 (preferential pathway)** 迅速传到房室交界区, 进而经房室束和左、右束支传到浦肯野纤维网, 最终传到心室肌, 产生有序和协调的兴奋和收缩。

(2) 兴奋传导的特点

1) 兴奋传导的“全或无”特性: 正常情况下, 左、右心房或左、右心室的每次兴奋活动涉及全部的心房肌细胞或心室肌细胞, 这种兴奋的“全或无”特性是由于心肌细胞间的闰盘上存在有大量的**缝隙连接 (gap junction)** 所致。缝隙连接构成细胞间的通道, 兴奋可以局部电流的形式跨越这些低电阻区, 在细胞间迅速传播, 实现同步性活动, 使心室和心房各自构成一个**功能性合胞体 (functional syncytium)**。

2) 兴奋传导速度的差异性: 各部分心肌细胞的特性不同, 兴奋在心脏各个部位的传导速度也不同 (图 4-8)。一般心房肌的传导速度较慢, 约为 0.3 m/s, 而优势传导通路的传导速度较快 (为 1.0 ~ 1.2 m/s), 窦房结的兴奋可通过优势传导通路很快传播到房室交界区。

生理状态下, 房室交界是窦房结兴奋传入心室的唯一传导途径。房室交界包括房结区、结区和结希区三个功能区, 传导速度慢, 尤以结区最慢, 仅约 0.02 m/s。兴奋通过房室交界耗时约 0.1 s, 即心室的兴奋比心房的兴奋延迟了约 0.1 s, 称为**房-室延搁 (atrioventricular delay)**。房-室延搁保证了心房收缩后心室才收缩, 有利于心室的血液充盈, 具有重要的生理意义。同时, 该处传导慢, 也是病理情况下传导系统中最易发生传导阻滞的部位。由于房室交界的细胞为慢反应细胞, 其有效不应期长, 当心房传来快速兴奋 (如室上性心动过速、心房颤动、心房扑动) 时, 房室交界较长的不应期可阻断部分下传的兴奋, 是保护心室免受过快波动的天然屏障, 对心室节律有保护作用。兴奋在心室肌的传导速度为 1 m/s, 在浦肯野细胞传导最快, 为 4 m/s。

由浦肯野细胞组成的浦肯野纤维网连接房室结和心室肌细胞, 传导速度高达 4 m/s, 保证了左、右心室肌的同步兴奋与收缩。此外, 心室内浦肯野纤维网的兴奋首先到达乳头肌, 再传遍整个心室, 使乳头肌的收缩先于室壁收缩, 可防止房室瓣返流。

2. 影响心肌传导性的因素

(1) 结构因素: 心肌细胞兴奋传导的速度与细胞直径和闰盘的密度有关。直径 (横截面

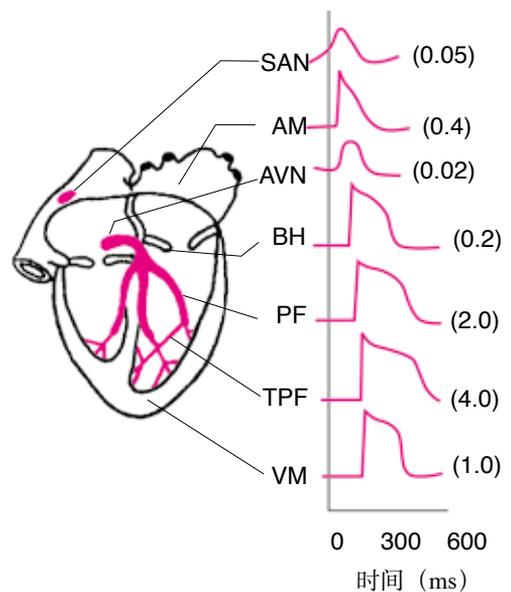


图 4-8 心脏各部分心肌细胞的跨膜电位及兴奋传导速度

SAN- 窦房结; AM- 心房肌; AVN- 结区; BH- 希氏束; PF- 浦肯野纤维; TPF- 末梢浦肯野纤维; VM- 心室肌

括号内数字为传导速度 (单位: m/s)

积)越大,对电流的阻力越小,兴奋传导速度越快。例如,结区细胞直径小(为 $3\sim 4\ \mu\text{m}$),兴奋传导速度慢,(约为 $0.02\ \text{m/s}$);而浦肯野细胞直径最大(约为 $70\ \mu\text{m}$),兴奋传导速度最快(为 $2\sim 4\ \text{m/s}$)。闰盘是心肌细胞间的缝隙连接,浦肯野细胞的闰盘密度高,传导速度快;心房肌闰盘密度低,传导速度慢。某些病理情况下,如心肌缺血等,可使细胞间缝隙连接关闭,使兴奋的传导明显减慢。

(2)生理因素:由于心脏解剖结构是相对固定的,因此影响心肌传导性的主要因素是心肌细胞的电生理特性。心脏内兴奋的传导受到以下因素的影响:

1)动作电位0期去极化的速度和幅度:0期去极化速度越快,局部电流的形成越快,从而使邻近未兴奋部位膜电位达阈电位越快,故传导速度越快;0期去极化幅度越高,与邻近未兴奋部位膜电位差越大,形成的局部电流越强,电紧张扩布的距离也越大,传导速度越快。

兴奋前膜电位水平是决定0期去极化幅度和上升速度的重要因素。在一定范围内,膜电位(绝对值)降低,0期去极化的速度和幅度减小,则兴奋传导速度减慢。若以膜电位为横坐标,以0期最大去极化速率为纵坐标,可得到“S”形的膜反应曲线(membrane response curve)(图4-9)。膜反应曲线表明:心室肌膜电位在正常静息电位($-90\ \text{mV}$)时,细胞膜受刺激后, Na^+ 通道快速开放,0期去极化速率可达最大值 $400\sim 500\ \text{V/s}$;若膜电位值减小,0期去极化速度显著降低;当膜电位降至 $-55\ \text{mV}$ 时, Na^+ 通道处于失活状态,0期去极化速度几乎为零,即传导完全阻滞。若在正常静息电位基础上继续增大膜电位值,去极化速度不再明显增加,这是由于 Na^+ 通道已经都处于备用状态。膜反应曲线反映的是 Na^+ 通道效应的电压依从性。某些药物,如苯妥英钠可使膜反应曲线向左上移位,增加传导性;奎尼丁则相反,使膜反应曲线向右下移位,降低传导性。

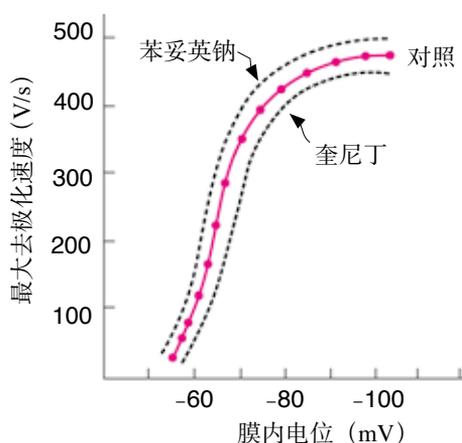


图4-9 膜反应曲线

2)阈电位水平:邻旁部位的阈电位水平下移,则静息电位与阈电位差距小,邻旁部位易产生动作电位,兴奋传导快;反之,阈电位水平上移,则静息电位与阈电位差距大,兴奋传导慢。

3)邻旁未兴奋部位膜的兴奋性:兴奋传导是细胞膜依序兴奋的过程,因此邻旁未兴奋部位膜的兴奋性必然影响传导。只有邻旁未兴奋部位心肌的兴奋性是正常的,处于非不应期时,兴奋才可以传导。当邻旁未兴奋部位膜电位(或最大复极电位)与阈电位差距增大时,所需刺激阈值增高,兴奋性降低,同时,膜去极化到达阈电位所需时间延长,故传导速度减慢。如果在邻旁部位受到额外刺激产生期前兴奋时,由兴奋部位形成的局部电流落在期前兴奋的有效不应期内,则不能引起兴奋,而导致传导阻滞;如果落在期前兴奋的相对不应期或超常期内,则兴奋引起的动作电位去极化速率慢,幅度小,传导速度减慢,可导致不完全传导阻滞。

(四)收缩性

收缩性(contractility)是心肌的机械特性。心肌细胞和骨骼肌细胞一样,在受刺激发生兴奋时,首先是细胞膜产生动作电位,然后通过兴奋-收缩耦联,使肌丝滑行而引起收缩。但与骨骼肌相比,心肌细胞收缩有其自身的特点,使心脏能更好地完成泵血功能。

1. 心肌收缩的特点

(1)“全或无”收缩:心脏内快速的特殊传导系统及相邻心肌细胞间大量的闰盘结构,可使兴奋在细胞间迅速传播,因此,整个心房或心室可分别看作一个功能合胞体,左、右心房是一个合胞体,左、右心室也是一个合胞体。一个心肌细胞兴奋会引起整个心房或心室肌细胞发

生同步的兴奋和收缩，称为“全或无”式收缩。只有当心肌同步收缩时，心脏才能更有效地完成其泵血功能。

(2) 不发生完全强直收缩：心肌细胞在发生一次兴奋后，其有效不应期长，相当于整个收缩期和舒张早期。在有效不应期内，心肌细胞接受任何刺激也不会再产生兴奋和收缩。因此，正常情况下，心脏不会发生完全强直收缩，这一特征保证了心脏节律性舒张和收缩活动的交替进行，有利于心脏的充盈和泵血功能。

(3) 对细胞外 Ca^{2+} 的依赖性强：心肌细胞的肌质网不如骨骼肌细胞发达， Ca^{2+} 储备量较少，在 T 管与肌质网之间形成二联管而非三联管。因此，心肌细胞的兴奋 - 收缩耦联过程高度依赖于细胞外的 Ca^{2+} 。当心肌细胞兴奋时，经 L-型钙通道内流的 Ca^{2+} (占 10%~20%) 触发肌质网释放大量的 Ca^{2+} (占 80%~90%)，使胞质 Ca^{2+} 浓度迅速升高约 100 倍，从而引起心肌细胞收缩，此过程称为钙触发钙释放 (calcium-induced calcium release, CICR)。细胞外 Ca^{2+} 浓度在一定范围内增加，可增强心肌收缩力；反之，细胞外 Ca^{2+} 浓度降低，则心肌收缩力减弱。当细胞外 Ca^{2+} 浓度很低或无 Ca^{2+} 时，虽然心肌细胞仍能产生动作电位，却不能引起收缩，称为兴奋 - 收缩脱耦联 (excitation-contraction decoupling)。

2. 影响心肌收缩性的因素

(1) 细胞外 Ca^{2+} 浓度：心肌收缩对细胞外 Ca^{2+} 有显著的依赖性，故血 Ca^{2+} 变化对心脏收缩有重要影响。在一定范围内，血 Ca^{2+} 升高，心肌兴奋时 Ca^{2+} 内流增多，心肌收缩增强；反之，低血 Ca^{2+} 时心肌收缩减弱。

(2) 神经和体液因素：生理条件下，支配心脏的交感神经及血液中的儿茶酚胺 (catecholamine, CA) 是增加心肌收缩能力的最重要因素。儿茶酚胺能激活心肌细胞膜上的 β_1 受体，通过兴奋型 G 蛋白激活腺苷酸环化酶，使 cAMP 增加，促进 L-型钙通道开放， Ca^{2+} 内流并触发肌质网 Ca^{2+} 释放增多，增加心肌收缩能力。此外，还促进肌质网对胞质内的 Ca^{2+} 摄取，促进肌钙蛋白 C 与 Ca^{2+} 的解离。因此，交感神经兴奋在增强心肌收缩的同时，也能促进心肌舒张。反之，支配心脏的迷走神经释放的乙酰胆碱 (acetyl choline, ACh) 激活心肌细胞膜中的 M 受体，通过 G 蛋白 - 腺苷酸环化酶 - cAMP - 蛋白激酶 A (Protein Kinase A, PKA) 通路，使细胞中 cAMP 水平降低，PKA 活性下降，从而抑制 L-型钙通道开放，使 Ca^{2+} 内流减少，心肌收缩力减弱。

(3) 缺氧和酸中毒：缺氧时酸性代谢产物增多，使 $[\text{H}^+]_i$ 增高，后者可竞争性与肌钙蛋白结合，抑制 Ca^{2+} -肌钙蛋白的结合，使心肌收缩能力减弱。此外，缺氧也减少 ATP 生成，进一步抑制心肌收缩能力。

值得指出的是，上述细胞外 Ca^{2+} 、神经体液因素、氧供给及酸碱度等可影响心肌收缩能力，而与心肌前、后负荷无关。整体情况下，心脏收缩及泵血功能既与上述因素有关，也受心脏前、后负荷改变的影响 (详见本章第二节)。

三、体表心电图

正常心脏的兴奋由窦房结发出，按一定的传导途径和时程依次传向心房和心室，引起整个心脏的兴奋。心脏各部分在兴奋过程中出现的生物电活动可通过心脏周围的导电组织和体液传到体表。若将测量电极置于体表的特定部位，即可引导出心脏兴奋过程中所发生的电变化，这种电变化经一定处理后并记录下来，即成为心电图 (electrocardiogram, ECG)。

心电图与心肌细胞动作电位不同，动作电位是用细胞内记录方法采集到的单细胞生物电活动，而心电图的电极均置于体表，是一种细胞外记录方法，反映的是整个心脏在兴奋产生、传导和恢复过程中的综合的生物电变化，心电图上每一瞬间的电位数值反映的是当时整个心脏所有细胞生物电变化的综合向量 (图 4-10)。心电图与心脏的机械收缩活动无直接关系，不反映



心机的收缩能力。

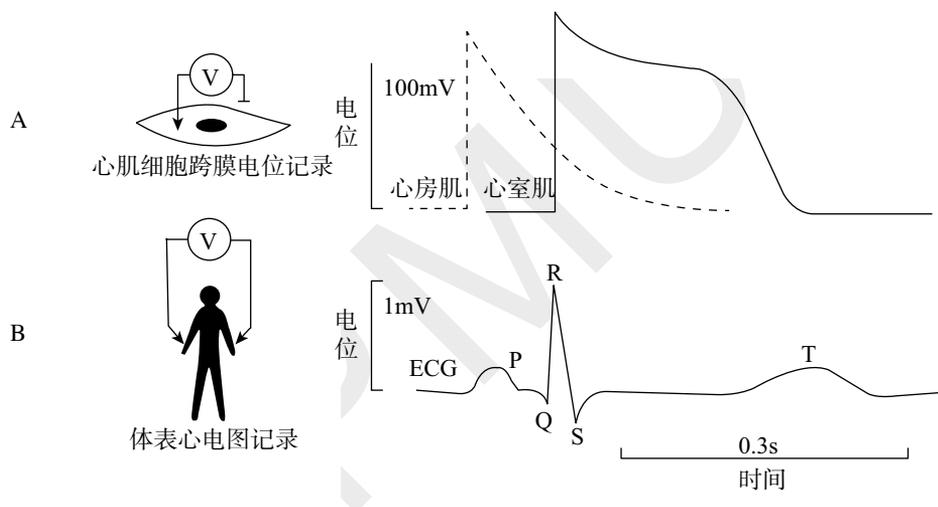


图 4-10 心肌细胞动作电位与心电图记录模式比较

(A) 心肌细胞动作电位是利用细胞内电极记录到的单个细胞电活动；(B) 心电图是在体表记录到的整个心脏顺序活动所产生的心肌细胞电活动的总和。

心电图记录纸上有长和宽均为 1 mm 的小方格。纵线表示电压，横线表示时间。通常将心电图机的灵敏度和走纸速度分别设置为 1 mV/cm 和 25 mm/s，故纵向每一小格相当于 0.1 mV，横向每一小格相当于 0.04 s。因此，可以在记录纸上测量出心电图各波的电位数值和经历的时间。

记录心电图的测量电极安放位置和连线方式称**导联** (lead)。临床上检查心电图时，一般需要记录 12 个导联。不同导联记录到的心电图波形不同，但都包含几个基本波形和间期，现以 II 导联心电图为例，介绍心电图各波和间期的形态及其生理意义 (图 4-11)。

(1) **P 波**：反映左、右两心房的去极化过程。P 波小而圆钝，历时 0.08 ~ 0.11 s，波幅不超过 0.25 mV。右心房肥大时可造成 P 波高耸，左心室肥大导致 P 波时间延长或伴有切迹，切迹的前、后分别代表右心房和左心房的去极化过程。心房去极化前的窦房结兴奋因电信号太弱而不能记录出来。

(2) **QRS 波群**：继 P 波之后出现的一个短时程、较高幅度及波形尖锐的波群，称为 QRS 波，代表左、右心室去极化过程。典型的 QRS 波群包括三个紧密相连的电位波，第一个向下的波称为 Q 波，第一个向上的波称为 R 波，其后向下的波称为 S 波。在不同导联的记录中，这三个波不一定都出现。正常的 QRS 波群历时 0.06 ~ 0.10 s，反映兴奋在心室内传播所需的时间；各波波幅在不同导联中变化较大。正常的传导途径是经过左右束支、浦肯野纤维再到心室肌，这是最快速和有效的动作电位传导途径。因此，经任何其他路径传导的时程均要延长而导致异常的 QRS 时程。

(3) **T 波**：QRS 波群后的一个持续时间较长、波幅较低的向上的波，称为 T 波，反映心室的复极化过程 (相当于心室肌细胞 3 期复极)，历时 0.05 ~ 0.25 s，波幅为 0.1 ~ 0.8 mV。在

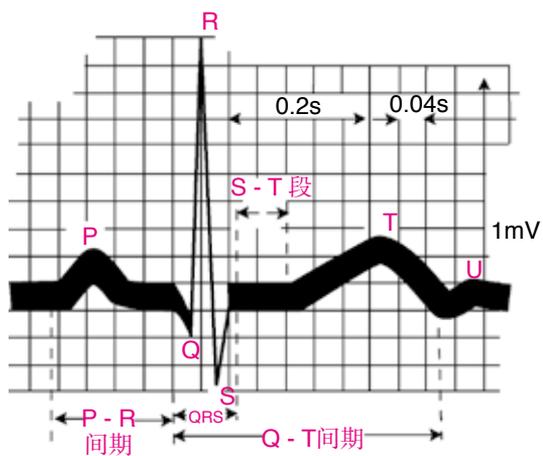


图 4-11 正常人心电图

R波较高的导联中，T波不应低于R波的1/10。T波的方向与QRS波群的主波方向相同。如果出现T波低平、双向或倒置等改变，通常反映心肌缺血。

(4) U波：是在T波后0.02~0.04s可能出现的一个低而宽的小波，方向一般与T波一致，波宽0.1~0.3s，波幅大多在0.05mV以下。U波的意义和成因尚不十分清楚，一般推测U波可能与浦肯野纤维网的复极化有关。

(5) PR间期：指从P波起点到QRS波群起点之间的时程，一般为0.12~0.20s。PR间期代表由窦房结产生的兴奋经心房、房室交界和房室束到达心室，并引起心室肌开始兴奋所需要的时间，故也称为房室传导时间。当发生房室传导阻滞时，PR间期延长。



心电图其他波形及时段的意义

第二节 心脏的泵血功能

心脏的主要功能是泵血，心脏节律性收缩与舒张的交替活动，使心腔内压力、容积发生周期性变化，并由此引起心脏内瓣膜的规律性开启和关闭，推动血液沿单一方向循环流动。正常成年人安静时心脏每分钟可泵出约5L血液。

一、心动周期和心率

心脏每收缩、舒张一次构成的机械活动周期，称为心动周期（cardiac cycle）。一个心动周期中，心房和心室均可分为收缩期（contraction period）和舒张期（relaxing period）。由于心室在心脏泵血活动中起主要作用，故心动周期通常是指心室活动周期。

每分钟心脏收缩和舒张的次数称心率（heart rate）。一个心动周期的时程长短与心率呈反比关系。以健康成人平均心率75次/分计算，则一个心动周期为0.8s。这其中，心房收缩期为0.1s，舒张期约为0.7s；心室收缩期约为0.3s，舒张期约为0.5s。在一个心动周期中约有0.4s为心房与心室都处于舒张状态，称为全心舒张期（图4-12），冠脉供血及心室充盈的大部分（占总充盈量的70%~80%）都在舒张期进行。如果心率加快，则心动周期缩短，收缩期和舒张期都相应缩短，但舒张期缩短更明显。因此，心率过快将影响冠脉供血和心室充盈，这对心脏的持久活动是不利的。

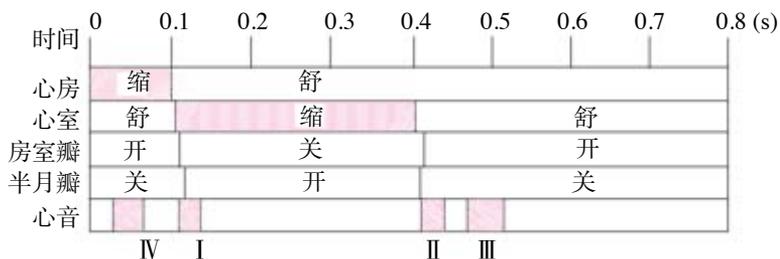


图4-12 心动周期中房室舒缩及瓣膜开闭的时序关系

正常人的心率随年龄、不同生理状态和体质改变等而有较大变动范围。新生儿的心率较快，可达130次/分以上，此后随年龄增长而逐渐减慢；经常进行体力活动或运动锻炼者，安静状态下心率较慢，可低至50~60次/分。同一个人，在安静或睡眠时心率减慢，运动或情绪激动时心率加快。

值得指出的是，心率不同于心律（heart rhythm），前者是指心脏跳动的快慢，即频率；而后者则是指心跳的节律是否规则、均匀。

二、心脏的泵血过程

在一个心动周期中,心脏通过收缩和舒张的交替活动完成泵血功能。心脏之所以能使静脉回流至心脏的血液定向从心房流入心室,又使心室的血液射入动脉,主要由两个因素决定:一是心脏节律性收缩和舒张建立的心室、心房与动静脉之间的压力梯度;二是心脏瓣膜的单向开启和闭合控制血流方向。左、右心室的泵血原理基本相同,下面以左心室为例具体说明其泵血过程。

1. 心室收缩期 (period of ventricular systole) 心室收缩期可分为等容收缩期和射血期,而射血期又可分为快速射血期和减慢射血期。

(1) 等容收缩期:心室开始收缩后,心室内压力立即升高,当室内压超过房内压时,即可推动房室瓣关闭,阻止血液倒流入心房。但此时室内压尚低于主动脉压,主动脉瓣仍处于关闭状态,心室暂时成为一个封闭的腔。从房室瓣关闭到主动脉瓣开启前的这段时期,心室收缩但不射血,心室容积恒定,故称为**等容收缩期** (period of isovolumic ventricular contraction),此期持续约0.05 s。心室继续收缩,室内压急剧升高,到足以开放主动脉瓣的程度,则进入射血期。当主动脉压升高或心肌收缩力减弱时,等容收缩期将延长。

(2) 射血期:当心室收缩使室内压升高至超过主动脉压时,主动脉瓣开放,这标志着等容收缩期的结束,此时血液由心室迅速射入主动脉,进入**射血期** (period of ventricular ejection)。射血期又可因为射血速度的快慢分为两期:①**快速射血期**:随着心室肌继续强烈收缩,心室内压很快升高达峰值。在射血早期,射入主动脉的血流量较多,血液流速也很快,故称为**快速射血期** (period of rapid ejection),历时约0.10 s,在此期心室射出的血液量约占总射血量的2/3,由于心室内血液很快进入主动脉,故心室容积明显缩小,主动脉压也随之升高;②**减慢射血期**:在射血后期,由于心室收缩强度减弱,主动脉压逐渐升高,射血的速度逐渐减慢,故称为**减慢射血期** (period of reduced ejection),持续约0.15 s,在此期,室内压和主动脉压都由峰值逐渐下降(图4-13)。心室内压的峰值就是快速射血期和减慢射血期的分界点。需指出的是,在快速射血期的中期或稍后,乃至整个减慢射血期,室内压已略低于主动脉压,但此时心室内的血液因具有较高的动能,仍可逆不大的压力梯度继续进入主动脉。

2. 心室舒张期 (period of ventricular diastole) 心室舒张期可分为等容舒张期和心室充盈期,心室充盈期又分为快速充盈期、减慢充盈期和心房收缩期。

(1) 等容舒张期:射血结束后,心室开始舒张,室内压下降,主动脉内的血液向心室方向反流,推动主动脉瓣关闭;但此时心室内压仍然明显高于心房压,故房室瓣仍处于关闭状态,心室又再度成为一个封闭的腔。从主动脉瓣关闭到房室瓣开启这段时间,心室舒张而心室的容积恒定,称为**等容舒张期** (period of isovolumic relaxation),历时0.06 s。

(2) 心室充盈期:等容舒张期后,心室继续舒张,当心室内压下降到低于房内压时,心房内血液顺着房室压梯度冲开房室瓣进入心室,进入**心室充盈期** (period of ventricular filling):①**快速充盈期**:房室瓣开启初期,心室肌很快舒张,室内压明显降低,甚至形成负压,心房内血液被快速“抽吸”入心室,心室容积迅速增大,称为**快速充盈期** (period of rapid filling),历时0.11 s。此期因处于全心舒张期,心室内压低于静脉压,大静脉内的血液也直接经心房流入心室,该期流入心室的血量占总充盈量的70%~80%;②**减慢充盈期**:快速充盈期后,随着心室内血液不断增多,心室、心房、大静脉之间的压力梯度逐渐减小,血液流入心室的速度逐渐减慢,血量逐渐减少,称为**减慢充盈期** (period of reduced filling),历时0.22 s;③在心室舒张期的最后0.1 s,心房开始收缩,进入**心房收缩期** (period of atrial systole),心房的收缩使心房内压力升高,将心房内剩余的血液继续挤入心室,增加心室的充盈量。



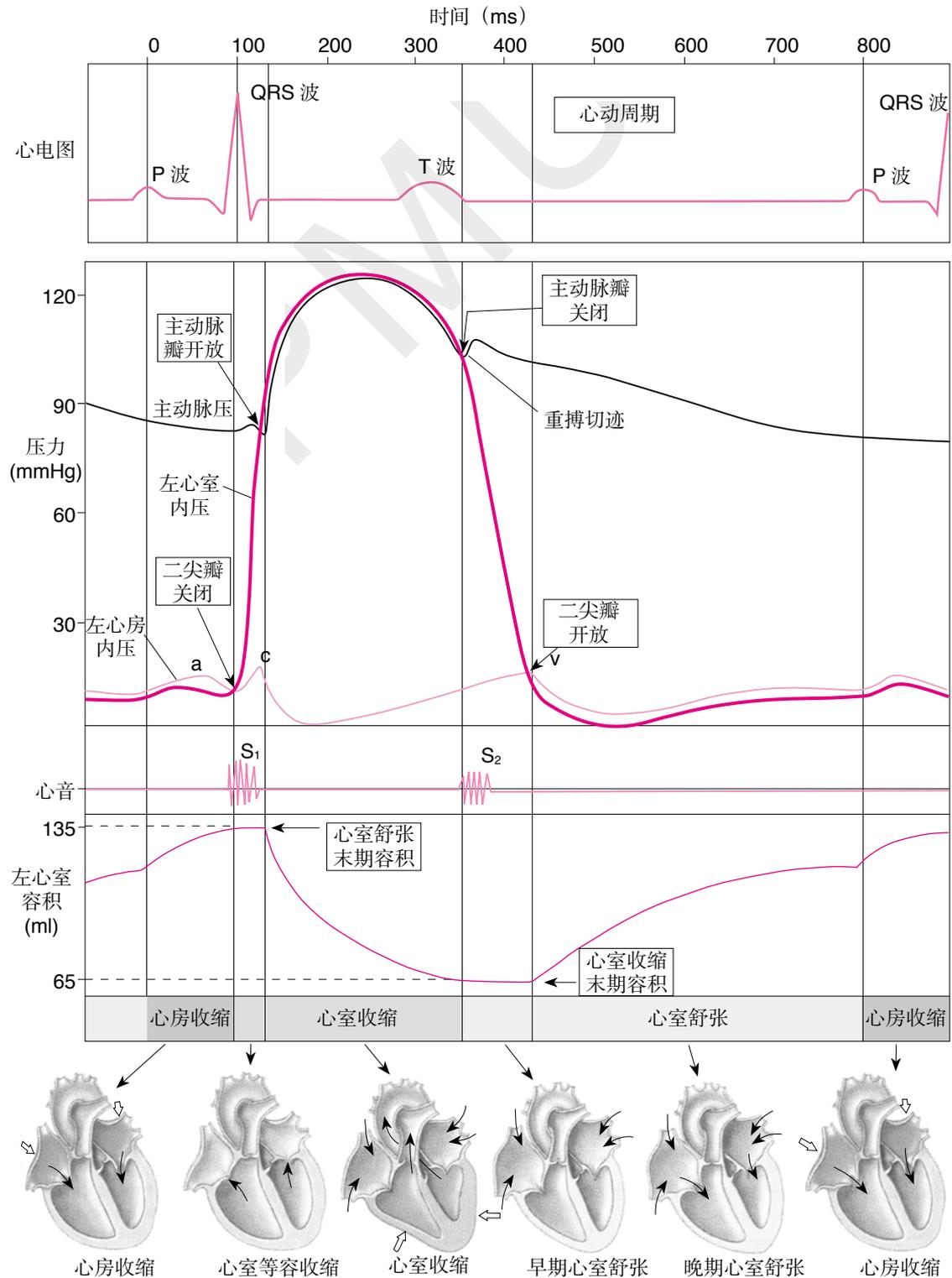


图 4-13 心动周期中左心压力、容积及瓣膜启闭状态等变化及其相互关系

3. 心房在心脏泵血中的作用 由心房收缩增加的心室充盈量仅占总充盈量的 10%~30%。心房起着初级泵的作用，对心脏射血和静脉血液回流有一定的促进作用。当心房发生纤维性颤动而不能正常收缩时，可使初级泵作用丧失，心室充盈减少。这时，如果机体处于安静状态，

心室每次射血量不至于受到严重影响；但是，如果心率增快或者心室顺应性降低使心室舒张期被动充盈减少时，心房初级泵作用的丧失将进一步影响心室充盈的减少，从而使心室射血量明显降低，就可能出现心输出量不足等心泵功能的严重损害。

右心室的泵血过程与左心室基本相同，但由于肺动脉压约为主动脉压的 1/6，因此在心动周期中右心室内压力的变化幅度比左心室小得多。

综上所述，心室的舒缩是心脏充盈和射血的动力，瓣膜的结构特点和启闭活动特征是保证血液在心脏内单向流动的关键。

4. 心动周期中房内压的变化 在心动周期中，左心房内压力曲线依次出现 a、c、v 三个较小的正向波（图 4-13）。a 波是心房收缩的标志，心房收缩时房内压升高，形成 a 波的升支，随后心房舒张，房内压回降，形成 a 波的降支。当心室收缩时，心室内的血液向上推动已关闭的房室瓣并使之凸入心房，造成房内压略有升高而形成 c 波的升支；随着心脏射血，心室容积减小，房室瓣向下移动，房内压降低，遂形成 c 波的降支。此后，由于血液不断从静脉回流入心房，房室瓣仍处于关闭状态，心房内血液增加，房内压持续升高，形成 v 波的升支；当心室舒张，房室瓣开放，血液迅速由心房进入心室，房内压很快下降而形成 v 波的降支。在心动周期中，右心房也有类似的房内压力波动，并可逆向传播到腔静脉，使腔静脉内压也发生同样的波动。

三、心音

在心动周期中，心肌收缩、瓣膜启闭和血液流速改变形成的湍流以及血液撞击心室壁和大动脉壁引起的振动，可通过邻近组织传递到胸壁，用听诊器在胸部某些部位可听到相应的声音，称为心音（heart sound）。若用传感器将这些机械振动转换成电信号记录下来，便可得到心音图（图 4-13）。心音发生在心动周期的特定时期，其音调和持续时间有一定的特征。正常心脏在一次搏动过程中，可产生 4 个心音，即第一、第二、第三和第四心音。通常用听诊的方法只能听到第一和第二心音（在某些青年人和健康儿童可听到第三心音），用心音图可能记录到全部 4 个心音。某些心脏病或瓣膜活动异常可导致心音变化，产生相应特定的改变。临床上根据心音变化的特征，可协助诊断某些心脏疾病。

1. 第一心音 出现在心室收缩期，标志着心室收缩的开始，其特点是音调较低，持续时间较长。第一心音是由于房室瓣突然关闭引起心室内血液和室壁的振动，以及心室射血引起大血管壁的振动和血液涡流所发生的振动而产生的，在心尖搏动处（左锁骨中线上第 5 肋间）听得最清楚，

2. 第二心音 出现在心室舒张期，标志着心室舒张期的开始，其特点是音调较高，持续时间较短。第二心音主要是由于主动脉瓣和肺动脉瓣关闭，血流冲击大动脉根部引起血液、大血管壁和心室壁的振动而产生的，在胸骨旁第 2 肋间处听诊最清楚。

3. 第三心音 在部分健康儿童和青年人，偶可听到第三心音。第三心音是血液从心房流入心室、在快速充盈期末室壁和乳头肌突然伸展及充盈血流突然减速引起的振动所致，紧随第二心音后出现。

4. 第四心音 也称心房音，出现在心室舒张的晚期，是与心房收缩有关的一组低频短音。正常心房收缩时一般不产生心音，但异常强烈的心房收缩和左心室壁顺应性下降时，可产生第四心音。

四、心脏泵血功能的评定

心脏的主要功能是泵血，对心脏泵血功能进行评价，是医学临床实践中必须关注的重要问题。通常用单位时间内心脏的射血量和做功量作为评定心脏泵血功能的指标。

1. 每搏输出量与每分输出量 一侧心室每次搏动输出的血液量,称为**每搏输出量** (stroke volume, SV),简称搏出量。心室舒张末期血液充盈量最大(120~140 ml),此时的心室容积称为**舒张末期容积** (end-diastolic volume, EDV);心室收缩期末,容积最小(约为60 ml),此时的心室容积称为**收缩末期容积** (end-systolic volume, ESV)。舒张末期容积与收缩末期容积之差即为搏出量。健康成人安静时,每搏输出量为60~80 ml。

每搏输出量乘以心率即为每分输出量,它反映一侧心室每分钟输出的血液量,即通常所说的心输出量(cardiac output),是评定心脏泵血功能的重要基本指标。以平均心率75次/分计算,则每分输出量=(60~80 ml)×75次/分=4.5~6 L/min。每分输出量与机体新陈代谢的水平相适应,可因性别、年龄及不同生理状况而异,如女性比同体重男性的心输出量约低10%,青年人心输出量高于老年人,体位变换可使心输出量增减10%~20%,其他生理因素如活动、情绪激动、妊娠等情况下,心输出量均增加。由于左心和右心从血流关系上看是串联的,所以左室和右室的输出量基本相等。但临床上提到心输出量,一般指的是左心室输出量。

2. 射血分数 心脏每次射血,心室收缩并不能将心室内血液全部射入动脉,即射血完毕时心室尚剩余一定量的血液。搏出量占心室舒张末期容积的百分比称**射血分数** (ejection fraction, EF),正常为50%~60%。生理情况下,搏出量始终与心室舒张末期容积相适应,即当心室舒张末期血液增多时,搏出量也相应增加,射血分数基本不变。但因某些心脏病变出现心功能减退,心室异常扩大的患者,尽管其搏出量可能与正常人无明显差异,但心室舒张末期容积增大,因此射血分数降低。例如,患者心室舒张末期容积增至180 ml,搏出量可能仍为70 ml,其射血分数已降至39%。

每搏输出量和射血分数都能反映心室泵血的效率。但射血分数考虑了泵血前心室舒张末期的差异,与搏出量相比,能更准确地反映心脏泵血功能。临床上,射血分数是反应心脏收缩功能的重要指标,一般用超声心动图进行测量,对早期发现慢性心衰患者的心功能异常具有重要意义。一般认为,射血分数如果低于50%,表示有心泵功能不全(心力衰竭)存在;如果低于33%,则表示有严重心力衰竭。

3. 心指数 心输出量是以个体为单位计算的。不同身材的人,其新陈代谢总量并不相等,人体静息时的心输出量与体表面积成正比。按每平方米体表面积计算的每分输出量,称为**心指数** (cardiac index, CI)。因此,比较不同个体之间的心功能,一般多采用空腹和静息时的心指数。普通成人的体表面积为1.6~1.7 m²,静息每分输出量为4.5~6.0 L,故其心指数为3.0~3.5 L/(min·m²)。由于女性基础代谢率低,同龄女性的心指数比男性低7%~10%。在同一个体的不同年龄段或不同生理情况下,心指数也可发生变化,10岁左右,静息心指数最大,可达4.0 L/(min·m²)以上,以后随年龄增长而下降,到80岁时接近于2.0 L/(min·m²);运动时,心指数随运动强度的增加大致成比例地增高;在妊娠、情绪激动和进食时,心指数均有不同程度的增高。心指数是分析比较不同功能状态和不同个体心脏功能时常用的指标。

但应该指出,在心指数的测定过程中,并未考虑心室舒张末期容积的变化,因此,对心脏扩大患者心泵功能的评价,其价值不如射血分数。

4. 心力储备 健康人的心输出量能在机体需要时显著增加,如健康成年人安静时心输出量约为5 L/min,运动时的最大输出量可增至25~30 L/min,为安静时的5~6倍,表明健康人心脏泵血功能具有很大的储备。这种心输出量随机体代谢需要而增加的能力称为**心力储备** (cardiac reserve)。心力储备反映心脏的健康状况,通常用最大心输出量来表示。

最大心输出量是通过最大限度地动用心率储备和搏出量储备来实现的。搏出量储备又可分为收缩期储备和舒张期储备两部分,前者是通过增强心肌收缩能力和提高射血分数来实现的,而后者则是通过增加舒张末期容积而获得的。体力活动时,心输出量增加是靠搏出量和心率的增加,但先以搏出量动员为主;当活动更剧烈时,进一步再能动员的搏出量储备已经有

限, 此时则主要靠增加心率来提高心输出量。运动员活动时, 心率可达 180~200 次/分, 搏出量可提高到 180 ml, 使心输出量较安静时增加约 7 倍; 而心功能不全患者心力储备明显降低, 尽管静息时输出量可能与健康人无明显差别, 但在活动增强时心输出量不能相应增加, 最大心输出量较正常人显著减少。可见心力储备也是反映心脏泵血功能的一个重要指标。

5. 心脏做功 血液在心血管内的流动依赖于心脏做功, 心室一次收缩所做的功称**每搏功** (stroke work), 简称搏功, 它包含**压力-容积功** (pressure-volume work) 和**动力功** (dynamic work)。前者是将一定容积的血液提升至一定的压力水平 (动脉压) 而增加的势能, 是心脏做功的主要部分; 后者是使一定容积的血液以较快的流速向前流动, 以动能表示, 该部分所占比重小, 在正常静息状态下可以忽略不计。因此, 每搏功可用下面公式表示:

$$\text{每搏功} = \text{搏出量} \times (\text{左心室射血期内压} - \text{左心室舒张末期压})$$

为方便计算, 通常用平均动脉压代替左心室射血期内压, 以平均心房压代替左心室舒张末期压。假设某人左室舒张末期容积为 145 ml, 收缩末期容积为 75 ml, 收缩压为 120 mmHg, 舒张压为 80 mmHg (平均动脉压为 92 mmHg), 心房压为 6 mmHg, 将数值代入上式, 并经力学单位换算可计算出其搏功为 0.8J。心室每分钟做的功称**每分功** (minute work), 它等于搏功乘以心率。若心率按 75 次/分计算, 则每分功为 60 J/min。

当动脉血压升高时, 为克服增大的射血阻力, 心脏需通过增强收缩才能使搏出量保持不变, 因而心脏做功必然增加。可见, 与单纯的心输出量相比, 用心脏做功量来评定心脏泵血功能更为全面, 尤其是在动脉血压不同的个体之间, 心脏做功是衡量比较心脏泵血功能更具优越性的指标。

五、影响心脏泵血功能的因素

心输出量可反映心功能, 等于搏出量和心率的乘积。因此, 凡能影响搏出量和心率的因素, 都能影响心输出量。

1. 搏出量的调节 在心率不变时, 心脏的每搏输出量取决于心肌收缩的前负荷、后负荷和心肌收缩力。

(1) **前负荷** (preload): 指心室收缩之前承载的负荷, 亦即心室舒张末期充盈的血量或压力 (后者使心室肌伸展形成一定的初长度)。实验中常用心室舒张末期压力 (end-diastolic pressure) 来反映前负荷。正常人心室舒张末期的压力几乎与心房内压力相等, 且心房内压力的测定更为方便, 故常用心房内压力反映心室的前负荷。

为了分析前负荷或心肌初长度对搏出量的影响, 在实验中可逐步改变心室舒张末期压力 (横坐标), 测量其相对应的搏出量或每搏功 (纵坐标), 可绘制出**心室功能曲线** (ventricular function curve) (图 4-14)。心室功能曲线可分为三段:

1) 心室舒张末期压力 (充盈压) 在 5~15 mmHg 时为曲线的上升支, 搏出量随心室舒张末期压增大而增加。通常状态下, 心室舒张末期压为 5~6 mmHg, 而心室舒张末期压在 12~15 mmHg 时为心室最适前负荷 (此时, 肌小节处于最适初长度 2.0~2.2 μm , 粗、细肌丝处于最佳重叠状态, 肌小节收缩产生的张力最大)。表明心室有较大的初长度储备, 即在较大范围内, 增加心室充盈量可明显增加搏出量 (而体内骨骼肌的自然长度已接近最适长度, 故其初长度储备很小)。这种通过改变心肌初长度而改变心肌收缩力的调节, 称为**异长自身调节** (heterometric autoregulation)。这是因为在一定范围内, 随着肌小节初长度的增加, 粗、细肌丝有效重叠的程度增加, 心肌收缩增强。异长自身调节是 1914 年英国生理学家 Ernest Starling 发现的, 故也称 Starling 定律 (Starling law of the heart)

2) 心室舒张末期压在 15~20 mmHg 时, 心室功能曲线逐渐平坦, 表明前负荷在其上限



范围内变动时,对泵血功能的影响不大。

3) 心室舒张末期压大于 20 mmHg, 曲线呈平坦状或轻度下倾, 但并不出现明显的下降支, 表明正常心室充盈压即使超过 20 mmHg, 搏功不变或仅轻度减小。通常只有在心脏发生严重病变时, 心室功能曲线才出现降支, 即心脏通常不会在前负荷明显增加时, 引起搏出量和做功量的下降。该特性对心脏维持正常泵血功能具有重要的生理意义。

在整体情况下, 心室前负荷取决于心室舒张末期充盈的血量, 是静脉回心血量和心室射血剩余血量的总和。多数情况下, 静脉回心血量是决定前负荷的主要因素。静脉回心血量受下述因素的影响: ①心室舒张充盈期持续时间: 心率增快时, 充盈期缩短, 心室充盈不完全, 充盈压降低, 搏出量减少; 反之亦然。但如果在心室完全充盈后继续延长心室充盈时间, 则不能进一步增加静脉回心血量。正常人在运动时, 交感神经系统兴奋, 心率加快, 同时心肌的收缩能力增强, 心室收缩和舒张的速度都加快, 故虽然心动周期缩短, 搏出量却能增加。②静脉回流速度: 取决于外周静脉压与心房压和心室压之差, 压差越大, 静脉回流速度愈快, 心室充盈量愈大, 搏出量相应增加。③心包腔内压: 正常情况下, 心包有助于防止心室的过度充盈。心包内压力升高, 妨碍心室充盈, 减少静脉回心血量。

心脏异长自身调节机制精细调节搏出量, 使心输出量与回心血量相适应, 使左、右心室的搏出量相一致, 这是心脏维持自身稳态(使心室舒张末期容积和压力保持在正常范围内)的一种重要自身调节机制。

(2) 后负荷(afterload): 心肌收缩后遇到的负荷或阻力, 即动脉压就是心室的后负荷。在心率、心肌初长度和收缩能力不变的情况下, 动脉压增高, 由于心室等容收缩期延长, 射血期相应缩短、射血速度减慢, 每搏输出量减少。动脉血压降低, 则有利于心脏射血。但是, 在健康人, 动脉血压于 80~170 mmHg 范围内变化时心输出量并无明显改变, 只有当动脉血压升高到 170 mmHg 以上时, 心输出量才开始下降。这与体内的多种调节机制有关。当动脉血压增高时, 一方面由于左心室搏出量减少, 残余血量增多, 而此时由于肺血管床顺应性很大, 右心室几乎并不因左心室搏出量的减少而增大后负荷, 仍能正常泵血, 使左心室舒张末期容积增加, 通过异长自身调节作用, 维持左心室正常心输出量; 另一方面, 后负荷增大也可使心肌收缩能力增加, 以适应动脉血压的增高。但当动脉血压持续增高时, 心室肌长期加强收缩活动, 心脏做功量增加, 心肌将逐渐发生肥大, 使心脏效率降低, 最终导致泵血功能减退。如长期高血压病可导致左心室肥厚、扩张以至左心衰竭。

(3) 心肌收缩能力(myocardial contractility): 指心肌不依赖于前、后负荷而改变其力学活动的一种内在特性。研究表明, 给予去甲肾上腺素后心室功能曲线向左上移位, 说明在同一前负荷下, 搏功或搏出量增加, 心室泵血功能明显增强。给予乙酰胆碱后, 心室功能曲线向右下移位, 搏功减小, 心脏泵血功能减弱(图 4-15)。这种与初长度无关而改变心肌收缩性能的调节, 称等长调节(homometric autoregulation)。

心肌收缩能力受神经、体液及药物等多种因素的影响。生理条件下, 支配心脏的交感神经及血液

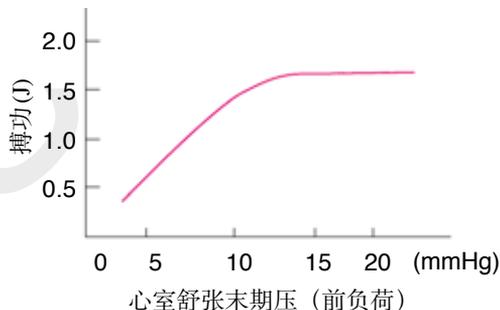


图 4-14 左心室功能曲线



心室顺应性对静脉回心血量的影响

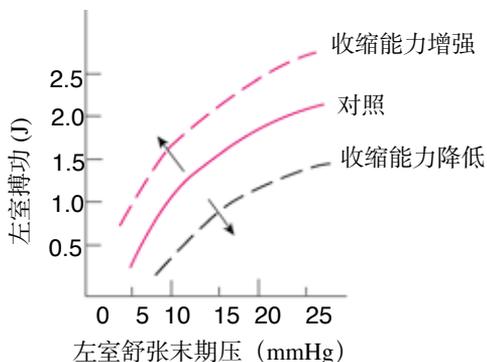


图 4-15 心肌收缩力对心室功能曲线的影响
- - - - : 给予去甲肾上腺素; ———— : 正常;
· · · · : 给予乙酰胆碱



心室压力-容积环评价
心功能

中的儿茶酚胺是增加心肌收缩能力的最重要因素。其机制主要是激活心肌细胞 β_1 受体, 通过兴奋型 G 蛋白激活腺苷酸环化酶, 使 cAMP 增多和 PKA 活化, 引起 L 型钙通道的磷酸化, 促进 Ca^{2+} 内流和肌质网 Ca^{2+} 的释放, 提高心肌兴奋后胞质 Ca^{2+} 浓度, 肌钙蛋白对胞质钙的利用增加, 活化横桥数增加, 加之横桥 ATP 酶的活性增高, 使心肌收缩力增强。支配心脏的迷走神经通过释放 ACh 激活心肌细胞膜中的 M 受体, 使细胞中 cAMP 水平降低, PKA 活性下降, 从而抑制 L-型钙通道开放, 使 Ca^{2+} 内流减少; 同时, ACh 敏感的 K^+ 离子通道被激活, 复极化时 K^+ 外流加速, 平台期缩短, 也导致 Ca^{2+} 内流减少, 从而使心肌收缩力减弱。

机体通过增加心肌收缩能力可大幅度地提高每搏输出量, 使机体能更好地适应持续、剧烈的循环功能变化。心肌收缩能力降低是心力衰竭发生的主要原因。心肌收缩能力降低时射血分数减低, 搏出量减少, 心输出量减少。

2. 心率的调节 健康成年人安静时心率为 60~90 次/分, 平均为 75 次/分。若搏出量不变, 在一定范围内 (40~180 次/分), 心率与心输出量成正比, 心率增快, 心输出量增加。但心率过快 (超过 180 次/分), 则因心室舒张不完全, 充盈时间明显缩短, 使心室充盈量减少, 导致搏出量及心输出量减少; 反之, 如果心率太慢 (低于 40 次/分), 心输出量也减少, 这是因为心率过慢虽使舒张期延长, 但因心室充盈过程主要在舒张初期完成 (占充盈量 70%), 加之心包的限制, 延长的舒张期所致的搏出量增大不足以抵偿心率减慢所造成的不利影响。经常高强度训练的运动员由于其心肌舒缩功能强大, 心室射血快、舒张快且“抽吸力”大, 使心率在 180~200 次/分时, 心输出量还能增加。

在整体情况下, 心率受神经和体液因素的调节。交感神经活动增强时心率加快, 迷走神经活动增强时心率减慢。循环血液中肾上腺素、去甲肾上腺素和甲状腺激素水平增高时心率加快。此外, 心率还受体温的影响, 体温每升高 1°C , 心率可增加 12~18 次/分。

影响心输出量的因素简要总结于图 4-16。

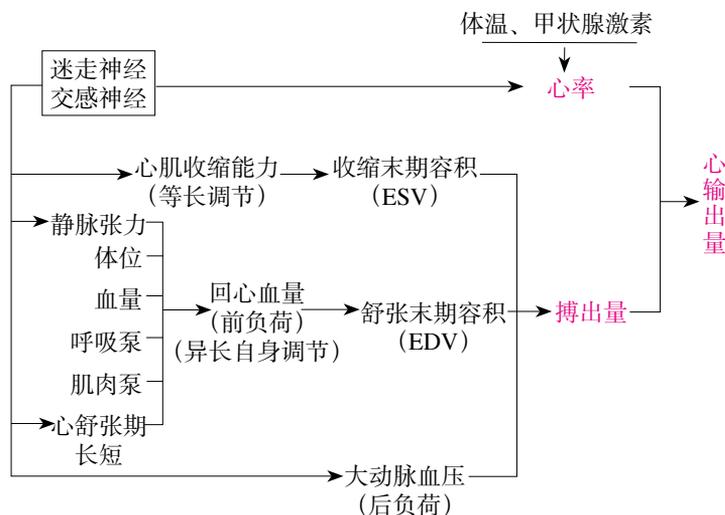


图 4-16 影响心输出量的因素

(冯丹丹 宋德懋)

第三节 血管生理

心血管系统由心脏(heart)和血管(blood vessel)构成。血液由心房进入心室,再从心室泵出,依次流经动脉、毛细血管和静脉,然后返回心房,如此循环往复。在心血管系统中,血管不仅为血液的流动提供了通道,而且在推动血流、调节血压、调控器官血流量、进行物质交换、生成组织液、分泌生物活性物质等方面,都有重要作用。

一、血管的分类

在形态学上,一般将血管分为动脉、毛细血管和静脉三大类。在生理学上,可按照其功能特点,将血管分为以下几类:

1. 弹性贮器血管 弹性贮器血管(windkessel vessel)是指主动脉、肺动脉主干及其发出的最大分支。这类血管的管壁坚韧,富含弹性纤维,有明显的可扩张性和弹性。心室射血时,大动脉压升高,一方面推动动脉内的血液向前流入外周,另一方面使主动脉扩张,容积增大,这样可缓冲主动脉内的压力,使之不至于在收缩期内升高很多,同时又将一部分血液暂时贮存在主动脉中,当心室舒张时,大动脉压降低,被扩张的动脉管壁发生弹性回缩,推动射血期暂存的那部分血液继续流向外周。其生理意义是在心室舒张期能推动血液连续流动和缓冲心动周期中血压的波动。

2. 分配血管 分配血管(distribution vessel)是指中动脉,即从弹性贮器血管以后到分支为小动脉前的动脉管道,其中管壁平滑肌较多,故收缩性较强。其功能是将血液输送至各器官组织。

3. 毛细血管前阻力血管 毛细血管前阻力血管(precapillary resistance vessel)是指小动脉和微动脉(arteriole)。此类血管管径小,长度长,血流阻力大,管壁富含平滑肌纤维,该血管在生理状态下保持一定的紧张性收缩,通过平滑肌的舒缩活动,可以改变血流的阻力,调节所在器官、组织的血流量。

4. 毛细血管前括约肌 在真毛细血管的起始部常有一、两个平滑肌细胞环绕,称为毛细血管前括约肌(precapillary sphincter),是阻力血管的一部分。它的舒缩活动可调控真毛细血管的启闭,决定某一时间内毛细血管开放的数量。

5. 毛细血管后阻力血管 微静脉(venule)管径小,对血流也产生一定的阻力,称毛细血管后阻力血管(postcapillary resistance vessel),该血管的舒缩可改变毛细血管前、后阻力的比值,直接影响毛细血管血压和体液在血管内和组织间隙内的分布。

6. 交换血管 交换血管(exchange vessel)是指真毛细血管(true capillary)。真毛细血管数量多,口径小,血流速度非常缓慢。加之毛细血管的管壁极薄,仅由一层内皮细胞和基膜构成,故通透性高,是血液与组织间进行物质交换的部位。

7. 容量血管 容量血管(capacitance vessel)是指静脉系统的血管。与同级的动脉相比,静脉具有口径大、管壁薄、容量较大的特点。静脉的可扩张性大,表现为在静脉口径变化较小时就可使静脉的容积发生较大的变化,而静脉压力改变不大。在安静状态下,循环血量的60%~70%容纳在静脉中,起血液贮存库的作用。

8. 短路血管 微循环内微动脉与微静脉之间直接联系的动-静脉吻合支称短路血管(shunt vessel)。短路血管开放时,动脉血液不经毛细血管而直接流入小静脉,主要参与体温调节。

二、血流动力学

血液在心血管系统中流动的一系列物理学问题属于**血流动力学** (hemodynamics) 的范畴。血流动力学主要研究血流量、血流阻力和血压及它们之间的关系。但因血管有弹性和可舒缩性,血液含有血细胞与胶体物质等,血液在心血管内的流动既服从一般流体力学的规律,又有其自身的特点。

1. 血流方式 血液在血管内的流动可表现为**层流** (laminar flow) 和**湍流** (turbulent flow) 两种形式。层流是指液体中每个质点的移动方向都一致,与血管的长轴平行。但由于靠近管壁的血流摩擦力较大,血流速度较慢,而靠近管腔中心的血流速度较快,因此可以设想血管内的血流由无数层同轴的圆柱面组成,处于同一层的液体所有质点的流速均相等,由轴心向管壁,各层液体的流速依次减慢(图4-17)。湍流是指血液中各质点的移动方向不一致,出现旋涡。由于湍流使血液的总摩擦阻力增加,因此产生的阻力大于层流。生理情况下,心腔、主动脉和动脉分支处的血流可出现湍流,其余则以层流形式流动。病理情况下,血管局部狭窄,狭窄下游出现湍流,在相应的体表处可听到杂音。

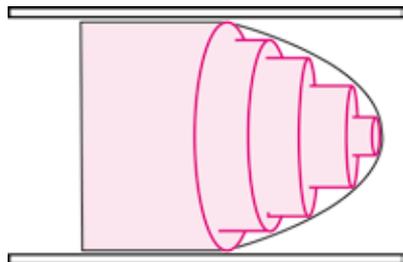


图4-17 层流情况下各轴层流速矢量图

2. 血流量 单位时间内流过血管某一横截面积的血量称为**血流量** (blood flow), 又称为**容积速度** (volume velocity), 通常以 ml/min 或 L/min 表示。血流量的大小与血管两端的压力差成正比,与血管对血流的阻力成反比。

3. 血流速度 血流中一个质点在血管内移动的直线速度,称为**血流速度** (velocity of blood flow), 通常以 cm/s 或 m/s 表示。各类血管的血流速度与血流量成正比,与同类血管总横截面积成反比。主动脉总横截面积最小,毛细血管的总横截面积最大。因此,在主动脉处血流速度最快,在毛细血管处最慢(图4-18)。

4. 血流阻力 血液在血管内流动时所遇到的阻力称**血流阻力** (resistance of blood flow, R)。血液在流动时,血液内部的摩擦、血液与血管壁之间的摩擦产生阻力,消耗的能量通常表现为热能。这部分热能不能再转化成动能,所以,压力在驱动血液流动时,因需不断克服阻力,各段血管血压逐渐降低。在血液内部的摩擦力和血液与管壁间的摩擦力中,前者主要取决于血液黏滞度(η),后者主要取决于血管的半径(r)和长度(L)。

血流阻力一般不能直接测量,可计算得出。在层流情况下,根据泊肃叶定律 $Q = \Delta P \cdot \pi r^4 / 8\eta \cdot L$, 欧姆定律 $Q = \Delta P / R$, 血流阻力可按式计算得出:

$$R = 8\eta L / \pi r^4$$

这一公式表明,血流阻力与血管的长度和血液的黏滞度成正比,与血管半径的4次方成反比。对于同一个测量对象,其血管的长度短时间内变化很小,因此血流阻力主要由血管口径和血液黏滞度决定。当血管半径缩小1/2时,血流阻力就增加至原来的16倍。因此,小动脉和微动脉的口径只要发生很小的变化,血流阻力就会发生很大的变化。在体循环总的血流阻力

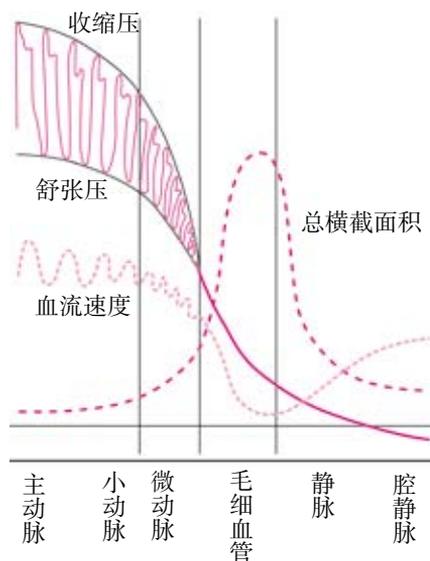


图4-18 血流速度与血管总横截面积的关系

中, 主动脉和大动脉约占 9%, 小动脉及其分支占 16%, 微动脉占 41%, 毛细血管占 27%, 静脉占 7%。可见小动脉和微动脉是产生血流阻力的主要部位。

全血的相对黏滞度为水的 4~5 倍。血液黏滞度的高低主要取决于血细胞比容。血细胞比容愈大, 血液黏滞度就愈高。红细胞发生聚集, 血液黏滞度也增加。

5. 血压 血管内流动的血液对单位面积血管壁的侧压力称为**血压** (blood pressure), 实际为压强。按照国际标准计量单位表示, 压强的单位为帕 (Pa) 或千帕 (kPa), 但通常习惯用毫米汞柱 (mmHg) 来表示, $1 \text{ mmHg}=0.1333 \text{ kPa}$ 。一般说的血压是指动脉血压。大静脉压和心房压较低, 常以厘米水柱 (cmH_2O) 为单位, $1 \text{ cmH}_2\text{O}=0.098 \text{ kPa}$ 。

三、动脉血压与动脉脉搏

(一) 动脉血压

1. 动脉血压的概念与正常值 动脉血压是指流动的血液对动脉管壁单位面积上的侧压力, 即压强。在一个心动周期中, 动脉血压随着心室的收缩与舒张而发生规律性的波动。心室收缩时, 主动脉压升高, 约在收缩期的中期达到最高值, 称**收缩压** (systolic pressure); 心室舒张时, 主动脉压下降, 在心舒末期降到最低值, 称为**舒张压** (diastolic pressure)。收缩压和舒张压之差称为**脉搏压**, 简称**脉压** (pulse pressure)。一个心动周期中动脉血压的平均值, 称**平均动脉压** (mean arterial pressure), 约等于舒张压 + 1/3 脉压 (图 4-19)。

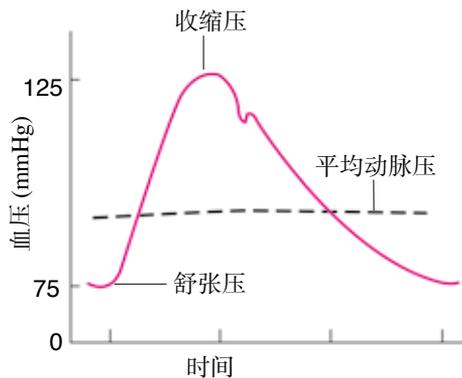


图 4-19 收缩压、舒张压和平均动脉压的关系

一般所说的动脉血压是指主动脉压。由于在大动脉中血压降落很小, 故通常将在上臂测得的肱动脉压代表主动脉压。我国健康青年人在安静状态时的收缩压为 $90 \sim 120 \text{ mmHg}$ ($12.0 \sim 16.0 \text{ kPa}$), 舒张压为 $60 \sim 80 \text{ mmHg}$ ($8.0 \sim 10.6 \text{ kPa}$), 脉压为 $30 \sim 40 \text{ mmHg}$ ($4.0 \sim 5.3 \text{ kPa}$), 平均动脉压在 100 mmHg (13.3 kPa) 左右。正常动脉血压存在个体差异。动脉血压还呈现明显的昼夜波动, 称动脉血压的日节律, 表现为动脉血压凌晨 2~3 时最低, 上午 6~10 时及下午 16~18 时各出现一高峰, 晚 20 时后缓慢下降。

2. 动脉血压的形成 心血管系统内的足够血液充盈、心脏射血、血管的外周阻力及大动脉的弹性贮器作用是血压形成的基本条件。

(1) 心血管系统内的血液充盈: 心血管系统内有足够的血液充盈是血压形成的前提。循环系统中血液充盈的程度可用**循环系统平均充盈压** (mean circulatory filling pressure) 表示。当心室颤动或停搏时, 心血管管腔各处的压力都趋于相等, 此时血管内的压力仍比大气压高出 7 mmHg 左右, 称循环系统平均充盈压。循环系统平均充盈压的大小反映循环系统内血量和循环系统容积之间的相对关系, 血量增多或循环系统容积减小, 循环系统平均充盈压升高; 反之则降低。

(2) 心脏射血: 心脏射血为血压形成提供能量, 心室收缩时所释放的能量可转化为动能和压强能, 动能推动血液流动; 压强能对血管壁施压并使血管壁扩张。心室收缩期, 只有搏出量的 1/3 流向外周, 其余 2/3 的血液暂存在大动脉内, 使动脉血压升高, 是形成收缩压的主要机制。在心室舒张期, 大动脉发生回缩, 又将一部分势能转变成推动血液流动的动能, 使血液在血管中继续向前流动。由于心脏射血是间断性的, 因此, 在心动周期中动脉血压将发生周期性的变化。另外, 由于血液从大动脉流向心房的过程中不断消耗能量, 故血压将逐渐降低。主动脉首端的血压约为 100 mmHg , 最小的小动脉端约为 85 mmHg , 毛细血管前端约为



30 mmHg, 静脉前端约为 10 mmHg, 心房内压力接近于零。由于小动脉和微动脉的血流阻力最大, 所以血压降落最为明显。

(3) 外周阻力: 外周阻力 (peripheral resistance) 主要来自小动脉和微动脉。小动脉和微动脉适度收缩产生的外周阻力能阻碍血液从大动脉快速流向外周, 从而使部分血液暂存在大动脉内, 维持动脉血压在一定高度。如果只有心脏射血而无外周阻力, 心室射入主动脉的血液就会全部流走, 动脉内不能保持足够的血量, 动脉血压就不能形成和维持。其次, 血液黏滞性也是外周阻力形成的一个次要因素。

3. 影响动脉血压的因素 凡能影响动脉血压形成的各种因素, 都能影响动脉血压。为了讨论方便, 在下面的分析中, 都是在假定其他条件不变时, 单独分析某一因素变化对动脉血压产生的影响。

(1) 搏出量: 搏出量增多, 则心缩期射入主动脉的血量增多, 动脉管壁所受的压力也增大, 收缩期动脉血压明显升高。由于收缩压升高使血流速度加快, 因此大动脉内增多的血量在心舒期大部分流到外周, 到舒张期末, 大动脉内存留的血量与每搏输出量增加之前相比增加并不多。因此, 每搏输出量增加引起的动脉血压升高主要表现为收缩压升高, 舒张压升高不多, 故脉压增大。反之, 当每搏输出量减少时, 主要使收缩压降低, 脉压减小。因此, 收缩压的高低主要反映心脏每搏输出量的多少。

(2) 心率: 心率加快, 心室舒张期明显缩短, 在舒张期流向外周的血液就减少, 故心室舒张末期主动脉内存留的血量增多, 使舒张压升高。在心舒期末主动脉内血量增加的基础上, 通过心脏射血, 心缩期动脉系统内血量相应增多, 使收缩压也升高。但由于血压升高使血流速度加快, 使收缩期动脉内血量的增加不如舒张期多, 因此收缩压升高不如舒张压升高明显, 脉压也相应减小。相反, 心率减慢时, 舒张压降低的幅度比收缩压降低的幅度大, 故脉压增大。

(3) 外周阻力: 外周阻力增加可使心室舒张期血液流向外周的速度减慢, 心室舒张末期存留在主动脉中的血量增多, 故舒张压明显升高。在心缩期, 由于动脉血压升高使血流速度加快, 所以收缩压的升高不如舒张压的升高显著, 脉压减小。反之, 当外周阻力减小时, 舒张压的降低比收缩压的降低明显, 故脉压加大。可见, 在一般情况下, 舒张压的高低主要反映外周阻力的大小。原发性高血压主要就是由于阻力血管口径变小导致外周阻力过高。

(4) 主动脉和大动脉的弹性贮器作用: 由于有主动脉和大动脉的弹性贮器作用, 动脉血压的波动幅度明显小于心室内压的波动幅度。老年人的主动脉和大动脉管壁中胶原纤维增生, 逐渐取代平滑肌和弹性纤维, 使血管壁的弹性和可扩张性减小, 导致收缩压升高, 舒张压降低, 脉压加大。但是, 老年人发生主动脉和大动脉硬化的同时往往伴有小动脉硬化, 因此收缩压升高的同时也伴有舒张压的升高。

(5) 循环血量与血管系统容积的比例: 生理情况下, 循环血量与血管容积相适应, 使心血管系统内有足够的充盈度, 这是产生动脉血压的前提条件。在失血时, 如果失血量小, 可通过神经体液调节机制使容量血管收缩, 血管容积减少, 因而血压下降不明显或仅有短暂的轻度下降; 如果失血量超过全身血量的 20%, 虽可通过机体调节机制使容量血管收缩, 但血管充盈仍不足, 血压明显下降。在一些条件下, 虽然循环血量没有减小, 但血管容积加大, 也可导致血压下降。相反, 如果增加循环血量或缩小血管容积都可以使血压升高, 这就是临床上输血和缩血管药物能明显升高血压的生理学基础。

在不同的生理或病理情况下, 上述各种因素可同时影响动脉血压。因此, 实际所测得的动脉血压变化, 往往是各种因素相互作用的综合结果。

(二) 动脉脉搏

在每个心动周期中, 随着心脏的舒缩活动, 动脉内压力和容积发生周期性变化而导致动脉

管壁发生周期性的搏动，称为**动脉脉搏**（arterial pulse），简称脉搏。脉搏搏动可以沿着动脉管壁向小动脉传播。检查脉搏时一般选择桡动脉。在特殊情况下，也可以检查颞动脉、颈动脉、股动脉和足背动脉。

1. 脉搏的发生和传播 脉搏的发生主要是由左心室射血到主动脉所引起的。左心室收缩射血时，主动脉内压力升高，因动脉管壁有弹性而扩张；左心室舒张时，主动脉内压力降低，动脉管壁回缩。脉搏自主动脉发生后，并不停留在原位，而是沿动脉管壁向外周血管传播。脉搏波并非血液在血管内的流动，而是由血液推动引起的血管壁的运动，其传播速度远较血流速度为快。一般来说，动脉管壁的可扩张性愈大，脉搏波的传播速度就愈慢。由于主动脉的可扩张性最大，故脉搏波在主动脉的传播速度最慢，为3~5 m/s，在大动脉的传播速度为7~10 m/s，到小动脉可加快到15~35 m/s。老年人动脉管壁的可扩张性减弱，所以脉搏波的传播速度比年轻人快些。由于小动脉和微动脉对血流的阻力很大，故在微动脉以后脉搏波动即大大减弱，到毛细血管脉搏已基本消失。

2. 脉搏的波形及其意义 用脉搏描记仪记录到的浅表动脉脉搏的波形称为**脉搏图**（sphygmogram）。脉搏的波形可因描记方法和部位的不同而有差别，但一般都由上升支和下降支组成（图4-20）。上升支是快速射血期主动脉压上升、管壁突然扩张所致。因此，上升速度和幅度受每搏输出量、射血速度、血流阻力和动脉弹性等因素的影响。下降支在减慢射血期，射血速度减慢，动脉血压逐渐降低，被扩张的动脉血管开始回缩，形成了下降支的前段。随后，心室舒张，动脉血压继续下降，形成了下降支的后段。在心室舒张主动脉瓣关闭的瞬间，主动脉内的血液向心室反流，撞击在主动脉瓣上而弹回，使主动脉根部的容积增大。因此，在主动脉记录脉搏图时，在降支的中部动脉压再度升高，构成降中波，其前面的小切迹为降中峡。

脉搏波的形状常因循环系统情况变化而不同。主动脉瓣健全与否、心跳节律和动脉血管的弹性状态等，都可根据脉搏波的波形进行分析判断。

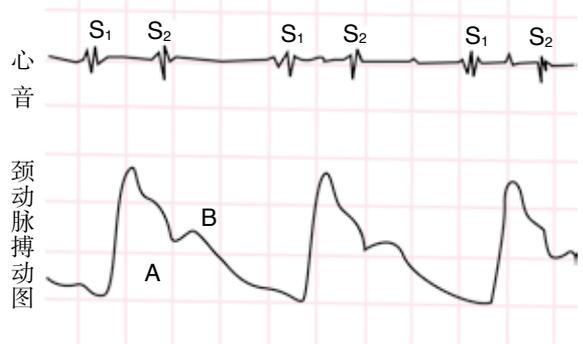


图4-20 正常人的颈动脉搏动图
(A) 降中峡；(B) 降中波

四、静脉压和静脉回心血量

静脉不仅是血液回流入心脏的通道，而且是循环系统的血液储存库。安静状态下，体循环血量的60%~70%分布在静脉系统，静脉的收缩或舒张可有效地调节回心血量和心输出量，使循环系统的功能适应机体的需要。

1. 静脉血压 体循环从左心室开始到右心房结束的整个过程中，血流需不断克服血管的阻力，消耗能量，因此压力逐渐降低。当到达微静脉处，压力已降至15~20 mmHg。右心房压力最低，接近于零。通常将右心房和胸腔内大静脉的血压称为**中心静脉压**（central venous pressure），而将各器官静脉的血压称为**外周静脉压**（peripheral venous pressure）。中心静脉压的数值较低，正常变动范围为4~12 cmH₂O。中心静脉压的高低取决于心搏出量与静脉回心血量之间的相对关系，是反映心血管功能的一项重要指标。如果心脏射血能力较强，能及时将回流入心脏的血液射入动脉，中心静脉压就较低；反之，如果心脏射血能力减弱，中心静脉压就升高。另外，静脉回心血量减少时，中心静脉压降低；反之则升高。测定中心静脉压可反映心脏功能和回心血量的相互关系。临床上输液治疗休克时，常将中心静脉压作为判断输液量和输

液速度的重要参数。如果中心静脉压超过 16 cmH₂O，应慎重或停止输液；如果中心静脉压低于 4 cmH₂O，常提示输血量不足。

2. 重力对静脉压的影响 血管系统内的血液因受地球重力的影响，产生一定的静水压。各部分血管静水压的数值，取决于该血管所处位置与右心房水平之间的垂直距离，因此与人体所处的体位有关。当人体由平卧转为直立时，足部的静脉血压比卧位时高出约 90 mmHg，脑膜矢状窦内压可降至 -10 mmHg 左右。因此，在测量静脉血压时，为排除重力的影响，应采取平卧位，并使被测部位、检压计零点与心脏处于同一水平。重力形成的静水压，对处于同一水平的动脉和静脉是相同的，但其对静脉功能的影响要比动脉大，这是因静脉管壁较薄，可扩张性大，静脉血压较低，其充盈程度受跨壁压的影响较大所致。**跨壁压 (transmural pressure)** 是指血管内血液对管壁的压力与血管外组织对管壁的压力之差。一定的跨壁压是保持血管充盈的必要条件。静脉跨壁压改变时可改变静脉的扩张状态，从而也改变静脉对血流的阻力。当跨壁压减少到一定程度时，静脉就不能保持充盈膨胀而塌陷，此时静脉的横截面从圆形变成椭圆形，静脉的容积减小，血流的阻力增大。同样，血管周围组织对静脉的压迫也可增加静脉对血流的阻力。

3. 静脉回心血量及其影响因素 静脉血压与右心房压之差是驱动血液回心的动力，因此，凡能影响外周静脉压、中心静脉压以及静脉血流阻力的因素，都能影响静脉回心血量。

(1) 循环系统平均充盈压：循环系统平均充盈压是反映心血管系统内血液充盈程度的指标，受血管容积与循环血量的影响。当容量血管收缩或血量增加时，循环系统平均充盈压高，静脉回心血量也就增多；反之，当容量血管舒张或血量减少时，循环系统平均充盈压降低，静脉回心血量减少。

(2) 心收缩力：心脏收缩时将血液射入动脉，舒张时则可从静脉抽吸血液。如果心脏收缩力量强，则收缩时心室排空比较完全，在心舒期心室内压就较低，对心房和大静脉内血液的抽吸力量就比较大，回心血量增加；反之，则回心血量减少。因此，当右心衰竭时，血液淤积在右心房和大静脉内，患者可出现颈外静脉怒张、肝充血肿大、下肢水肿等体征。左心衰竭时，左心房和肺静脉压升高，可造成肺淤血和肺水肿。

(3) 体位：当人体由平卧位转变为直立位时，由于血液的重力作用，使身体低垂部分的静脉扩张，容量增大，可多容纳 400~600 ml 的血液，引起回心血量减少。长期卧床的患者，静脉管壁的紧张性较低，可扩张性较高，加之腹壁和下肢肌肉的收缩力量减弱，对静脉的挤压作用减小，故由平卧位突然变为直立位时，可因大量血液积滞在下肢，回心血量过少，导致心输出量减少和脑供血不足而发生昏厥。

(4) 骨骼肌节律收缩：骨骼肌收缩时，位于肌肉内或肌肉间的静脉受到挤压，使静脉血流加快；肌肉舒张时，对静脉的挤压作用消失，静脉内压降低。由于静脉内有瓣膜存在，因此静脉内的血液只能向心脏方向流动而不能倒流。这样，骨骼肌和静脉瓣膜一起对静脉回流起着“泵”的作用，称为“静脉泵”或“肌肉泵”。步行时下肢肌肉收缩，可将静脉内的血液挤向心脏，下肢肌肉舒张，静脉内的压力降低，有利于微静脉和毛细血管的血液流入静脉，使静脉充盈。这种下肢肌肉节律性的舒缩活动对于立位时降低下肢静脉压和减少下肢的血液滞留有重要作用。如果站立不动，足部静脉压可达 90 mmHg，而步行时可降低至 25 mmHg 以下。但是，如果肌肉不是做节律性的舒缩，而是维持在紧张性收缩状态，则静脉持续受压，静脉回流反而减少。

(5) 呼吸运动：由于胸内负压的作用，胸腔内大静脉处于扩张状态。吸气时，胸膜腔内负压加大，使胸腔内的大静脉和右心房更加扩张，容积增大，中心静脉压降低，因而有利于外周静脉内的血液回流到右心房；呼气时，胸膜腔内负压减小，由静脉回流入右心房的血量也相应减少。可见，呼吸运动对静脉回流也起着“泵”的作用。

五、微循环

微循环 (microcirculation) 是指微动脉和微静脉之间的血液循环, 是血液与组织之间直接进行物质交换的基础。通过微循环向组织运送养料, 同时带走组织代谢产物, 实现机体与外界的物质交换。

(一) 微循环的组成和功能

1. 微循环的组成 一个典型的微循环 (如肠系膜的微循环) 由以下 7 个部分组成 (图 4-21):

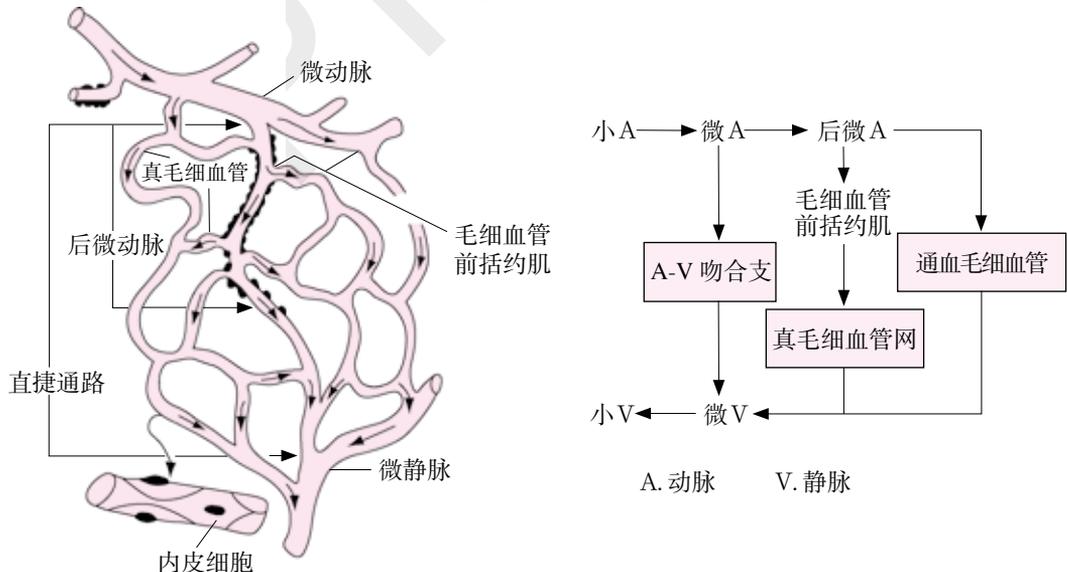


图 4-21 肠系膜微循环模式图

(1) 微动脉 (arteriole): 是小动脉的延续部分, 管壁有环行平滑肌, 其舒缩可影响微循环的血液灌注量;

(2) 后微动脉 (metarteriole): 是微动脉的分支, 管壁只有一层平滑肌细胞;

(3) 真毛细血管 (true capillary): 由后微动脉以垂直方向分出, 是物质交换的主要场所;

(4) 毛细血管前括约肌 (precapillary sphincter): 在真毛细血管起始端由 1~2 个平滑肌细胞形成一个环, 其舒缩决定着进入真毛细血管的血量;

(5) 通血毛细血管 (thoroughfare vessel): 是后微动脉的直接延伸, 汇入微静脉;

(6) 动-静脉吻合支 (arterio-venous anastomosis): 是连接微动脉与微静脉之间的吻合血管, 管壁结构与微动脉相似;

(7) 微静脉 (venule): 为微循环后阻力血管, 其舒缩影响毛细血管血压, 进而影响微循环的血液流出量。

2. 微循环通路及功能 因各器官和组织的结构和功能不同, 微循环的结构和血流通路也不一样。常见的有迂回通路、直捷通路和动-静脉短路等 (图 4-21)。

(1) 迂回通路: 迂回通路 (circuitous channel) 的血流途径为: 微动脉→后微动脉→毛细血管前括约肌→真毛细血管网→微静脉。由于真毛细血管数量多, 迂回曲折, 交错成网, 分布于各细胞之间, 因此, 这一通路血流缓慢, 是血液与组织进行物质交换的主要部位。真毛细血管是交替开放的, 安静时, 骨骼肌中真毛细血管大约只有 20% 处于有血流通过的开放状态。通过毛细血管前括约肌的控制, 开放部位可以轮换, 每分钟 5~10 次。活动时, 由于局部酸

性代谢产物增加, 毛细血管前括约肌舒张, 真毛细血管网开放的数量亦增加, 从而使血量增多以适应代谢增强需要。常见于肠系膜、肝、肾等。

(2) 直捷通路: **直捷通路** (thoroughfare channel) 的血流途径为: 微动脉→后微动脉→通血毛细血管→微静脉。直捷通路经常处于开放状态而有血流通过。由于通血毛细血管的管径比真毛细血管大, 所以直捷通路的血流速度较快, 几乎没有物质交换的功能。它的主要功能是使一部分血液能迅速通过微循环回流到心脏。

(3) 动-静脉短路: **动-静脉短路** (arteriovenous shunt) 的血液从微动脉经过动-静脉吻合支直接流回微静脉。吻合支管壁厚, 有完整的平滑肌层。该通路血流速度快, 不能进行物质交换, 一般处于关闭状态。在人的皮肤, 特别是手掌、足底、耳郭等处, 这类通路较多, 参与体温调节功能。当环境温度升高时, 动-静脉吻合支开放, 皮肤血流量增多, 皮肤温度升高, 有利于散热; 反之, 环境温度降低时, 动-静脉吻合支关闭, 皮肤血流量减少, 有利于保存热量。

(二) 微循环的血流动力学

1. 微循环中的血流阻力 血液在流经微循环血管网时不断克服来自血管的阻力, 血压逐渐降低。小动脉、微动脉、后微动脉、毛细血管前括约肌构成微循环的前阻力, 在微动脉处, 对血流的阻力最大, 血压降落也最大。毛细血管动脉端血压为 30~40 mmHg, 毛细血管中段的血压约 25 mmHg, 至静脉端为 10~15 mmHg。微静脉和小静脉是微循环的后阻力血管。毛细血管血压的高低取决于毛细血管前、后阻力的比值。当比值增大时, 毛细血管血压就降低; 比值变小时则毛细血管血压升高。某组织中微循环的血流量与微动脉和微静脉之间的血压差成正比, 与微循环中总的血流阻力成反比。由于在总的血流阻力中微动脉处的阻力占较大比例, 故微动脉的阻力对血流量的控制起主要作用。

2. 微循环血流量的调节 微循环的前、后阻力血管均受神经与体液调节。交感神经支配微动脉、后微动脉和微静脉的平滑肌, 并以微动脉为主。当交感神经兴奋时, 平滑肌收缩, 血管口径变小。由于交感神经对微动脉的收缩作用大于微静脉, 使微循环中的血流量减少, 毛细血管压下降; 反之, 微循环中血流量增多, 毛细血管压上升。在微循环的血管中, 微动脉和微静脉既受交感神经支配, 也受体液因素的影响, 且前阻力血管对儿茶酚胺、缺氧、酸中毒的敏感性高于后阻力血管。但毛细血管前括约肌无神经支配, 只受体液因素调节。在体液因素中, 肾上腺素、去甲肾上腺素、血管紧张素Ⅱ等为缩血管物质; 缓激肽、胰舒血管素、前列腺素、组胺和乳酸、CO₂ 等代谢产物为舒血管产物。

安静状态下, 骨骼肌组织在同一时间内只有 20%~35% 的真毛细血管处于开放状态。血管的舒缩活动主要与局部组织的代谢活动有关。活动状态下, 局部组织内积聚的代谢产物增多, 微动脉、后微动脉和毛细血管前括约肌舒张, 真毛细血管开放, 进入微循环的血流量增加, 于是局部组织内积聚的代谢产物被血流清除, 后微动脉和毛细血管前括约肌在血流中的缩血管物质作用下又恢复收缩, 于是开放的真毛细血管再次关闭。如此反复, 使得正常微循环内的真毛细血管在舒血管物质的间断作用下得以交替开闭。

总之, 通过微循环血流量的多少, 主要取决于微动脉(总闸门)的舒缩状态, 而血液在微循环中的分配, 则主要取决于毛细血管前括约肌(分闸门)的舒缩活动和交替开放。

(三) 血液和组织液之间的物质交换方式

组织与细胞之间的空间称为组织间隙, 其中充满组织液。组织液是组织和细胞直接所处的环境, 组织和细胞通过细胞膜和组织液进行物质交换, 组织液与血液之间则通过毛细血管壁进行物质交换。分子大小和性质不同的物质在血液和组织液之间的交换方式也不同。

1. 扩散 扩散(diffusion)是血液与组织液之间进行物质交换的最主要形式。分子直径小于毛细血管壁裂隙的物质, 能通过管壁进出毛细血管。脂溶性物质, 如 O₂、CO₂ 等可直接通过毛细血管内皮细胞进行扩散, 因此, 所有毛细血管壁都可成为扩散面, 扩散的速率极高。脂



溶性物质在管壁两侧的浓度差是该物质扩散的驱动力。溶质分子在单位时间扩散的速率与该物质在管壁两侧的浓度差、管壁对该物质的通透性以及管壁有效交换面积成正比，与管壁厚度成反比。

2. 滤过和重吸收 在毛细血管壁的两侧存在静水压，水分子会从压力高的一侧移向压力低的一侧；在毛细血管壁的两侧还存在渗透压，使水分子从渗透压低的一侧移向高的一侧。在生理学上，将由于管壁两侧静水压和渗透压的差异，促使液体由毛细血管内向外的移动，称为**滤过**（filtration），而将液体反方向的移动称为**重吸收**（reabsorption）。分子直径小于毛细血管壁孔隙的溶质可随水的移动一同移动。血液和组织液之间通过滤过和重吸收方式进行的物质交换只占一小部分，但在组织液的生成中起重要作用。

3. 吞饮 当分子直径大于毛细血管壁裂隙时，大分子物质可被毛细血管内皮细胞管腔侧的细胞膜以**吞饮**（pinocytosis）方式入细胞内，形成吞饮囊泡，囊泡被运送至内皮细胞的另一侧，并被排出细胞外，从而使被转运物质穿过整个内皮细胞。血液中的血浆蛋白能以此种方式通过毛细血管壁进行交换。

六、组织液的生成与回流

在细胞外液中，存在于组织细胞间隙的液体称为**组织液**（interstitial fluid）。组织液是组织、细胞和血液之间进行物质交换的媒介。组织液绝大部分呈胶冻状，因此正常情况下组织液不会因重力作用而流至身体低垂部分。组织液凝胶的基质是胶原纤维与透明质酸细丝。邻近毛细血管的小部分组织液呈溶胶状态，可自由流动。组织液中各种离子成分与血浆相同。组织液中也存在各种血浆蛋白质，但其浓度明显低于血浆。

（一）组织液生成与回流的机制

组织液是血浆中的液体经毛细血管滤至组织间隙而形成的。组织液生成的过程是血液中的液体滤过到组织间隙的过程。液体通过毛细血管壁移动的方向由毛细血管血压、组织液静水压、血浆胶体渗透压和组织液胶体渗透压4个因素综合作用来决定。其中，毛细血管血压和组织液胶体渗透压是促使液体由毛细血管内向血管外滤过的力量，而组织液静水压和血浆胶体渗透压是将液体从血管外重吸收入毛细血管内的力量。滤过的力量和重吸收的力量之差，称为**有效滤过压**（effective filtration pressure），其关系可用下式表示：

$$\text{有效滤过压} = (\text{毛细血管血压} + \text{组织液胶体渗透压}) - (\text{血浆胶体渗透压} + \text{组织液静水压})$$

当有效滤过压为正值时，滤过的力量大于重吸收的力量，液体就由毛细血管滤出；反之，当有效滤过压为负值时，重吸收力量大于滤过的力量，液体就从组织间隙中被吸回毛细血管。以图4-22所示的各种压力数值为例，可见毛细血管动脉端血压约为30 mmHg，静脉端约为12 mmHg，血浆胶体渗透压为25 mmHg，组织液静水压约为10 mmHg，组织液胶体渗透压约为15 mmHg。这样，毛细血管动脉端的有效滤过压约为 $(30+15) - (25+10) = 10 \text{ mmHg}$ ，于是液体便滤出毛细血管；而毛细血管静脉端的有效滤过压约为 $(12+15) - (25+10) = -8 \text{ mmHg}$ ，故发生液体的重吸收。因为从毛细血管动脉端到毛细血管静脉端，血压是逐渐下降的，因此有效滤过压也逐渐变小，则毛细血管中液

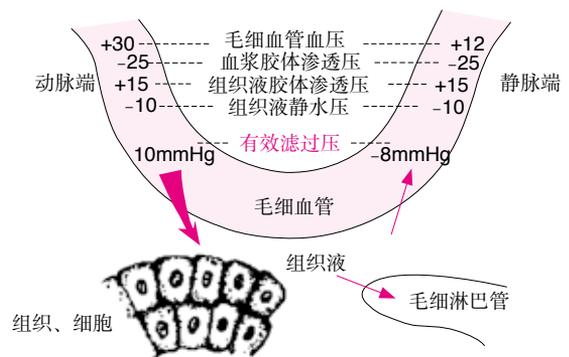


图4-22 组织液生成与回流示意图

+ 代表使液体滤出毛细血管的力量；- 代表使液体重吸收入毛细血管的力量

体的滤出与重吸收，也是一个逐渐变化的过程。组织液的生成与回流是一个动态平衡过程。总体来说，流经毛细血管的血浆量，约有0.5%在毛细血管动脉端以滤过的方式生成组织液，其中90%的组织液在毛细血管静脉端重吸收回血液中，10%的组织液则流入毛细淋巴管内，成为淋巴液，经淋巴系统流入大静脉。

（二）影响组织液生成与回流的因素

在正常情况下，组织液不断生成，又不断被重吸收，保持动态平衡，故血量和组织液量能维持相对稳定。如果这种动态平衡遭到破坏，发生组织液生成过多或重吸收减少，组织间隙中就有过多的液体滞留，形成组织水肿（edema）。根据组织液生成的原理，以下影响有效滤过压和毛细血管壁通透性的因素，都可以影响组织液的生成与回流。

1. 毛细血管血压 毛细血管前阻力降低或后阻力升高均可使毛细血管血压升高，从而增大有效滤过压，组织液生成增多。例如，炎症部位微动脉扩张使毛细血管前阻力降低；右心衰竭使静脉回流受阻而导致毛细血管后阻力升高，均可引起组织液生成增多而发生水肿。

2. 血浆胶体渗透压 血浆胶体渗透压降低，有效滤过压升高，组织液生成增多。在某些肾脏疾病的情况下，由于大量血浆蛋白随尿排出，使血浆胶体渗透压降低，有效滤过压升高，组织液生成增多而出现水肿。

3. 毛细血管壁通透性 毛细血管壁通透性增高，组织液生成增加。在烧伤、炎症、变态反应等某些病理情况下，由于毛细血管壁通透性加大，血浆蛋白质进入组织液，使组织液胶体渗透压升高，组织液生成增多，出现局部水肿。

4. 淋巴回流 如果淋巴回流受阻，在受阻部位远端的组织间隙中组织液积聚而出现水肿。如在丝虫病导致的淋巴管阻塞条件下，可产生上述的水肿情况。

七、淋巴液的生成与回流

淋巴系统（lymphatic system）是组织液向血液回流的一个重要的辅助系统。毛细淋巴管以稍膨大的盲端起始于组织间隙，彼此吻合成网，并逐渐汇合成大的淋巴管。全身的淋巴液经淋巴管收集，最后由右淋巴导管和胸导管导入静脉。

（一）淋巴液的生成与回流

组织液进入淋巴管，即成为淋巴液（lymph fluid）。因此，来自某一组织的淋巴液的成分与该组织的组织液非常接近。毛细淋巴管起始端由单层内皮细胞组成，管外无基膜，故通透性极高。而且毛细淋巴管内皮细胞的边缘像瓦片般互相覆盖，形成朝向管腔内开启的单向活瓣（图4-23）。当组织液积聚在组织间隙时，组织中的胶原纤维和毛细淋巴管之间的胶原细丝可将互相重叠的内皮细胞边缘拉开，使内皮细胞之间出现较大的缝隙，通透性增大，组织液包括其中的血浆蛋白质分子可以自由地进入毛细淋巴管。

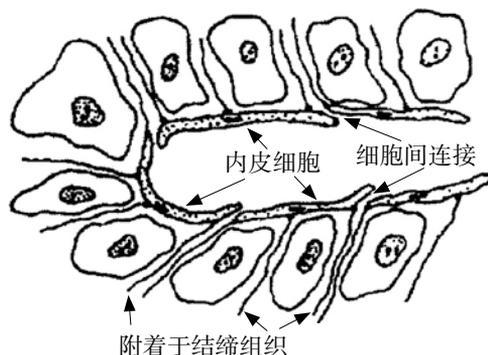


图4-23 毛细淋巴管盲端结构示意图

正常成人在安静状态下大约每小时有120 ml淋巴液流入血液循环，其中约100 ml由胸导管、20 ml由右淋巴导管进入血液。以此推算，每天生成的淋巴液总量为2~4 L，大致相当于全身血浆总量。组织液和毛细淋巴管内淋巴液的压力差是组织液进入淋巴管的动力。凡能增加组织液生成的因素，如毛细血管血压升高、血浆胶体渗透压降低、组织液胶体渗透压升高、毛细血管壁通透性增加等，都能增加淋巴液的生成和回流量。淋巴管壁平滑肌的收缩活动和淋巴管腔内的瓣膜共同作用，构成“淋巴管泵”，能推动淋巴液向心回流。淋巴管周围组织对淋巴

管的压迫,如肌肉收缩、相邻动脉的搏动以及外部力量对身体组织的压迫和按摩等也能推动淋巴液回流。

(二) 淋巴液回流的生理意义

1. 回收蛋白质 由毛细血管动脉端滤出的血浆蛋白质分子只能通过毛细淋巴管进入淋巴液,再回流入血液。每天由淋巴液回流到血液的蛋白质多达75~200g,从而维持了血浆蛋白的正常浓度,并使组织液中蛋白质浓度保持较低水平。

2. 运输脂肪及其他营养物质 食物被消化后,80%~90%的脂肪是由小肠绒毛的毛细淋巴管吸收并运输到血液的。因此,小肠的淋巴液呈乳糜状。少量的胆固醇和磷脂也经淋巴管吸收进入血液循环。

3. 调节体液平衡 淋巴系统是组织液向血液回流的一个重要辅助系统,在调节血浆量与组织液量的平衡中起重要作用。约10%的组织液进入淋巴管形成淋巴液,经淋巴系统回流入静脉。

4. 防御和免疫功能 当组织受损伤时可能会有红细胞、异物、细菌等进入组织间隙,这些可进入毛细淋巴管,并随淋巴液回流;在淋巴液回流途中经过多个淋巴结时,可被淋巴结内大量巨噬细胞吞噬。此外,淋巴结能释放淋巴细胞和单核细胞,参与机体的免疫和防御过程。

(李正红 宋德懋)

第四节 心血管活动的调节

在不同的生理状态下,人体各器官组织的代谢水平不同,对血流量的需求也有变化,因而需要对心血管活动进行适当的调节。心血管活动的调节包括神经调节、体液调节和自身调节,其主要的生理意义是稳定血压、分配血流和维持血量。

一、神经调节

机体对心血管活动的神经调节是通过各种心血管反射实现的。心肌和血管平滑肌均接受自主神经的支配。

(一) 心脏和血管的神经支配

1. 心脏的神经支配 心脏受自主神经系统交感神经和副交感神经的双重支配。安静状态下,心迷走神经对心脏的支配作用占优势,故对心脏的抑制作用较强,但这一作用随着年龄的增长而减弱。

(1) 心交感神经: **心交感神经** (cardiac sympathetic nerve) 节前神经元位于脊髓第1~5胸段的中间外侧柱,发出节前纤维,在星状神经节或颈神经节中更换神经元。换元后发出节后纤维组成心脏神经丛,支配心脏各个部分,包括窦房结、房室交界、房室束、心房肌和心室肌。两侧心交感神经对心脏的支配各有侧重,右侧心交感神经主要支配窦房结,左侧心交感神经主要支配房室交界。

心交感神经节后纤维释放的递质是**去甲肾上腺素** (norepinephrine, NE),通过与心肌细胞膜上的 β_1 肾上腺素受体结合改变其功能活动,使心率加快、房室交界的传导加速、心房肌和心室肌的收缩能力加强。这些作用分别称为**正性变时作用** (positive chronotropic action)、**正性变传导作用** (positive dromotropic action) 和**正性变力作用** (positive inotropic action)。在去甲肾上腺素对心脏的作用中,其正性变时作用主要是由于去甲肾上腺素能增强窦房结P细胞的4期内向电流 I_f ,使自动去极化速度加快;同时能使3期 K^+ 外流增快,导致复极化过程加

速,不应期缩短,从而使自律性增高,心率增快。其正性变传导作用主要是由于在房室交界,去甲肾上腺素能增加细胞膜上 Ca^{2+} 通道开放的概率和 Ca^{2+} 的内流,使慢反应细胞 0 期动作电位的幅度增大,去极化加快,房室传导时间缩短。其正性变力作用主要是由于去甲肾上腺素可激活腺苷酸环化酶,使细胞内 cAMP 增加,从而激活蛋白激酶 A,导致蛋白质磷酸化,激活心肌细胞膜上的 Ca^{2+} 通道并使其开放,导致了心肌细胞动作电位 2 期 Ca^{2+} 内流增加和肌质网释放 Ca^{2+} 增加,使心肌的收缩力增强,同时去甲肾上腺素又能促使肌钙蛋白对 Ca^{2+} 的释放并加速肌质网对 Ca^{2+} 的摄取,故能加速心肌舒张。 β 受体阻滞剂普萘洛尔可阻断心交感神经对心脏的兴奋作用。

(2) 心迷走神经:心迷走神经(cardiac vagus nerve)节前神经元胞体位于延髓的迷走神经背核和疑核,发出的节前纤维在迷走神经干中下行。在胸腔内,心迷走神经和心交感神经一起组成心神经丛。心迷走神经在心内神经节换元,换元后的纤维支配窦房结、心房肌、房室交界、房室束及其分支。心室肌也有少量迷走神经纤维支配。两侧心迷走神经对心脏的支配也有差异,右侧心迷走神经对窦房结的影响占优势,左侧迷走神经则对房室交界的作用占优势。

心迷走神经节后纤维末梢释放的递质是乙酰胆碱(acetylcholine),与心肌细胞膜上的 M 型胆碱受体结合,使心率减慢,房室传导减慢,心房肌收缩能力减弱,即具有负性变时作用(negative chronotropic action)、负性变传导作用(negative dromotropic action)和负性变力作用(negative inotropic action)。在乙酰胆碱对心脏的作用中,其负性变时作用主要是由于乙酰胆碱能增加窦房结细胞 3 期的 K^+ 外流,使最大复极电位变得更负。此外,乙酰胆碱还能抑制 4 期的内向电流 I_f ,使自动去极化速度变慢,从而降低心率。其负性变传导作用主要是乙酰胆碱能抑制 Ca^{2+} 通道,减少内向 Ca^{2+} 流,使房室交界处的慢反应细胞 0 期动作电位的幅度减小,上升速率减慢,致使房室传导速度减慢。其负性变力作用主要是乙酰胆碱能抑制腺苷酸环化酶,使细胞内 cAMP 减少,肌质网释放的 Ca^{2+} 减少;乙酰胆碱也能增加动作电位 2 期的 K^+ 外流和减少 Ca^{2+} 内流;乙酰胆碱还能直接抑制 Ca^{2+} 通道,这些均可造成心肌收缩力的减弱。M 型胆碱受体拮抗剂阿托品可阻断心迷走神经和乙酰胆碱对心脏的抑制作用。

(3) 肽能神经:心脏中存在着肽能神经纤维,其末梢释放肽类递质,如神经肽 Y(neuropeptide Y)、血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide)、降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide)、阿片肽(opioid peptide)、神经降压素(neurotensin)和速激肽(tachykinin)等。这些肽类递质可与其他递质(单胺类和乙酰胆碱等)共存于同一神经元中,并共同释放。目前关于心脏中肽类递质的生理功能还不完全清楚,可能与参与心肌和冠脉活动的调节、协调交感与副交感神经的功能有关。

2. 血管的神经支配 除真毛细血管外,血管壁都有平滑肌分布。绝大多数血管平滑肌(vascular smooth muscle)的活动受自主神经的调节,毛细血管前括约肌的舒缩活动主要受局部组织代谢产物的影响。支配血管平滑肌的神经纤维可分为缩血管神经纤维(vasoconstrictor nerve fiber)和舒血管神经纤维(vasodilator nerve fiber)两大类,两者又统称为血管运动神经纤维。缩血管神经纤维都是交感神经纤维,故一般称为交感缩血管神经纤维(sympathetic vasoconstrictor nerve fiber);舒血管神经纤维种类较多,包括交感舒血管神经纤维、副交感舒血管神经纤维和脊髓背根舒血管神经纤维等。

(1) 交感缩血管神经纤维:交感缩血管神经纤维节前神经元位于脊髓胸、腰段($T_1 \sim L_3$)灰质的中间外侧柱中,在椎旁神经节和椎前神经节交换神经元,节后纤维释放去甲肾上腺素。血管平滑肌有 α 和 β_2 两类肾上腺素受体。去甲肾上腺素与 α 受体结合,引起血管平滑肌收缩;与 β_2 受体结合,则引起血管平滑肌舒张。去甲肾上腺素与 α 受体结合的能力较与 β_2 受体结合的能力强,故交感缩血管纤维兴奋时主要引起缩血管效应。

体内几乎所有的血管都受交感缩血管神经纤维的支配,但不同部位的血管中缩血管纤维的

分布密度不同。皮肤血管中缩血管纤维分布最密，骨骼肌和内脏的血管次之，冠脉血管和脑血管中分布较少。在同一器官中，各段血管中缩血管纤维的分布密度也不相同。动脉中缩血管纤维的密度高于静脉，微动脉中密度最高。

人体内多数血管只接受交感缩血管纤维的单一神经支配。在安静状态下，交感缩血管纤维持续发放每秒1~3次的低频冲动，称**交感缩血管紧张**（sympathetic vasoconstrictor tone），这种紧张性活动使血管平滑肌保持一定程度的收缩状态。当交感缩血管紧张加强时，血管平滑肌进一步收缩；当交感缩血管紧张减弱时，血管平滑肌的收缩程度减弱，血管舒张。因此，交感缩血管神经通过改变血管口径调节器官的血流量和血流阻力。

(2) **交感舒血管神经纤维**：有些动物如狗和猫，支配骨骼肌微动脉的交感神经中除有缩血管纤维外，还有舒血管纤维。在人体内可能也有交感舒血管纤维存在。**交感舒血管神经纤维**（sympathetic vasodilator nerve fiber）末梢释放的递质是乙酰胆碱，它能与血管平滑肌上的M受体结合，引起骨骼肌血管舒张，阿托品可阻断其效应。交感舒血管纤维在平时无紧张性活动，不参与血压调节，只有在情绪激动或做剧烈的肌肉运动时才发放冲动，使骨骼肌血管舒张，血流量增加。

(3) **副交感舒血管神经纤维**：**副交感舒血管神经纤维**（parasympathetic vasodilator nerve fiber）只存在于少数器官，如脑膜、唾液腺、胃肠外分泌腺和外生殖器等，其末梢释放的递质是乙酰胆碱，它能与血管平滑肌上的M受体结合，引起血管舒张，但副交感舒血管神经纤维只对器官组织局部血流起调节作用，对循环系统总的外周阻力影响很小。

(4) **脊髓背根舒血管神经纤维**：皮肤伤害性感觉传入纤维在外周末梢处可发出分支。当皮肤受到伤害性刺激时，感觉冲动一方面沿传入纤维向中枢传导，另一方面可在末梢分叉处沿其他分支到达受刺激邻近部位的微动脉，使微动脉舒张，局部皮肤出现红晕。这种仅通过轴突外周部分完成的反应，称为**轴突反射**（axon reflex）。这种神经纤维也称为**脊髓背根舒血管神经纤维**（dorsal root vasodilator nerve fiber）。

(5) **血管活性肠肽神经元**：有些自主神经元内有血管活性肠肽和乙酰胆碱共存。这些神经元兴奋时，其末梢一方面释放乙酰胆碱，引起腺细胞分泌；另一方面释放血管活性肠肽，引起舒血管效应，使局部组织血流增加。

（二）心血管活动的中枢调节

在中枢神经系统内，控制心血管活动的神经元集中的部位称**心血管中枢**（cardiovascular center）。心血管中枢并非集中在中枢神经系统内的某个部位，而是分布于从脊髓到大脑皮质的各个水平，它们各具不同的功能，又互相密切联系，使整个心血管系统的活动协调一致，并与整个机体的活动相适应。

1. 延髓心血管中枢 一般认为，最基本的心血管中枢位于延髓。这一概念最早是在19世纪70年代提出的。它基于以下的动物实验结果：在延髓上缘横断脑干后，动物的血压并无明显的变化；但如果将横断水平逐步移向脑干尾端，则动脉血压将逐渐降低；当横断水平下移至延髓网状部时，血压降低至大约40 mmHg（5.3 kPa）。这些结果说明，心血管正常的紧张性活动不是起源于脊髓，而是起源于延髓，因为只要保留延髓及其以下中枢部分的完整，就可以维持心血管正常的紧张性活动，并完成一定的心血管反射活动。

延髓心血管中枢的神经元是指位于延髓内的心迷走神经元、心交感神经元和交感缩血管神经元。这些神经元在平时都有紧张性活动，分别称为心迷走紧张、心交感紧张和交感缩血管紧张。安静时，心迷走紧张占优势。因此，窦房结的起搏频率虽为100次/分，但安静状态下心率只有75次/分左右。

2. 延髓以上的心血管中枢 在延髓以上的脑干部分以及大脑和小脑中，也都存在与心血管活动有关的神经元，它们对延髓心血管中枢起调节作用，并可根据不同的环境或机体功能状

态对心血管活动进行更复杂的整合,并表现为一定形式的反应。例如,下丘脑是一个非常重要的整合部位,在体温调节、摄食、水平衡以及发怒、恐惧等情绪反应的整合中,都起着重要的作用。这些反应都包含有相应的心血管活动的变化。在动物实验中可以看到,电刺激下丘脑的“防御反应区”,可立即引起动物的警觉状态,骨骼肌的肌紧张加强,表现出准备防御的姿势等行为反应,同时出现一系列心血管活动的改变,主要是心率加快,心搏加强,心输出量增加,皮肤和内脏血管收缩,骨骼肌血管舒张,血压稍有升高。这些心血管反应显然是与当时机体所处的状态相协调的,主要是使骨骼肌有充足的血液供应,以适应防御、搏斗或逃跑等行为的需要。

大脑边缘系统能影响下丘脑和脑干其他部位心血管神经元的活动,并与机体各种行为的改变相协调。大脑新皮质的运动区兴奋时,除引起相应的骨骼肌收缩外,还能引起该骨骼肌的血管舒张。刺激小脑顶核可引起血压升高,心率加快。顶核的这种效应可能与姿势和体位改变时伴随的心血管活动变化有关。

(三) 心血管反射

神经系统对心血管活动的调节是通过各种心血管反射 (cardiovascular reflex) 实现的。机体内、外环境的变化,可以被各种内、外感受器所感受,通过反射引起心血管活动的改变,如心排血量和血管舒缩活动的变化等。其生理意义在于使循环功能适应当时机体所处的状态或环境的变化,维持机体内环境的相对稳定。

1. 压力感受性反射 压力感受性反射 (baroreceptor reflex) 又称减压反射 (depressor reflex), 是调节心血管活动最重要的一种心血管反射。

(1) 感受器: 压力感受性反射的感受器是位于颈动脉窦 (carotid sinus) 和主动脉弓 (aortic arch) 血管壁外膜下的感觉神经末梢,称为动脉压力感受器 (图 4-24)。该感受器的适宜刺激并不是动脉血压本身的变化,而是由动脉血压变化导致血液对动脉管壁的被动扩张变化,因此它是机械感受器。在一定范围内,压力感受器的传入冲动频率与动脉管壁的扩张程度成正比 (图 4-25)。当动脉血压升高时,动脉管壁被牵张的程度就升高,压力感受器发放的神经冲动也就增多。在正常情况下,颈动脉窦压力感受器的兴奋性比主动脉弓压力感受器的兴奋性高。

(2) 传入神经、中枢、传出神经和效应器: 颈动脉窦压力感受器的传入神经为窦神经 (sinus nerve), 窦神经加入舌咽神经, 进入延髓与孤束核的神经元发生突触联系。主动脉弓压

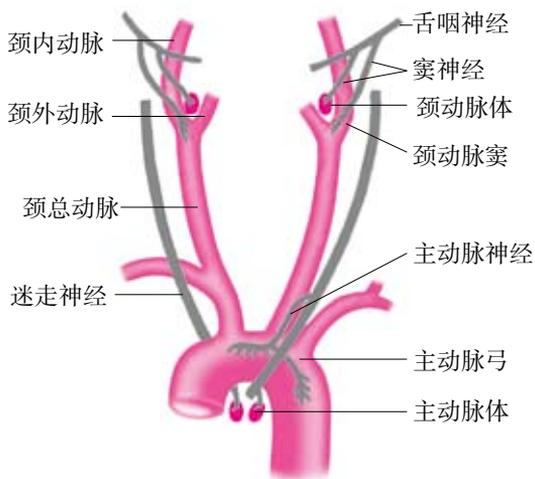


图 4-24 颈动脉窦区和主动脉弓区的压力与化学感受器

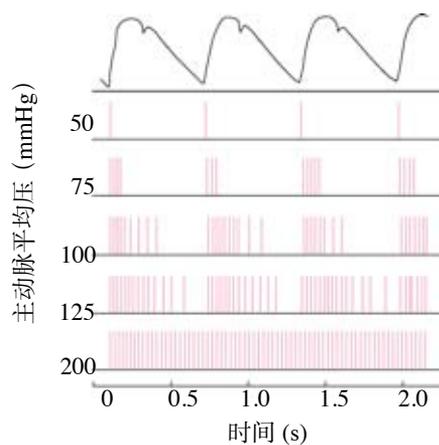


图 4-25 在不同平均动脉压时, 单根窦神经纤维放电频率

最上方为主动脉血压波

力感受器的传入神经纤维行走于迷走神经干内，然后进入延髓，到达孤束核。兔的主动脉弓压力感受器的传入神经在颈部自成一束，与迷走神经伴行，称为**主动脉神经**（aortic nerve）。压力感受器的传入神经冲动到达孤束核后换元，再与延髓内其他神经核团以及中枢其他部位如脑桥、下丘脑等的心血管神经元发生联系。压力感受性反射的传出神经为心迷走神经、心交感神经和交感缩血管神经，效应器主要是心脏和血管。

(3) 反射效应：压力感受性反射具有双向调节能力。当动脉血压升高时，压力感受器发放冲动增加，经窦神经和迷走神经的传入冲动增加，到达延髓，通过中枢机制，引起心交感神经传出冲动减少、心迷走神经传出冲动增多以及交感缩血管神经的传出冲动减少，结果使心率减慢，心肌收缩力减弱，心输出量减少，血管舒张和外周阻力降低，导致动脉血压回降；相反，当动脉血压下降时，压力感受器发放冲动减少，经窦神经和迷走神经的传入冲动减少，引起心交感神经传出冲动增加、心迷走神经传出冲动减少以及交感缩血管神经的传出冲动增多，结果使心率加快，心肌收缩力加强，心输出量增加，血管收缩和外周阻力增加，导致动脉血压回升，这也称为减压反射的升压效应。

(4) 生理意义：压力感受性反射是一种负反馈调节机制，其生理意义在于使动脉血压保持相对稳定而不至于发生过多的波动，因此在生理学中将动脉压力感受器的传入神经称为**缓冲神经**（buffer nerve）。尤其是由于压力感受器正好位于脑和心脏供血通道的起始部，所以减压反射对于脑和心脏的正常血液供应尤为重要。

在一定的压力范围内（60~180 mmHg），压力感受器的传入冲动与动脉血压成正比。压力感受器对快速的压力变化要比对缓慢的压力变化更加敏感，压力感受性反射在心输出量、外周血管阻力、血量等发生突然变化的情况下，对动脉血压进行快速调节的过程中起重要作用。特别是动脉血压在正常水平波动时，减压反射的调节最为敏感，因此，减压反射对维持正常血压的稳定具有重要作用。当血压持续升高时，压力感受性反射可发生**重调定**（resetting），即引起反射调定点（set point）的上移。压力感受性反射重调定的机制较为复杂。重调定可发生在感受器的水平，也可发生在反射的中枢部分。

2. 心肺感受器引起的心血管反射 在心房、心室和肺循环大血管壁内存在许多感受器，总称为**心肺感受器**（cardiopulmonary receptor）。其传入神经纤维行走于迷走神经干内。引起心肺感受器兴奋的适宜刺激有两类：一类是血管壁的机械牵张刺激，例如当心房、心室或肺循环大血管中压力升高或血容量增多使之受到牵张时，感受器发生兴奋。任何引起心房充盈的因素都能使感受器放电频率增多，因生理情况下，心房壁的牵张主要是因为血容量增多所致，故位于心房壁感受牵张刺激的心肺感受器亦称“**容量感受器**”（volume receptor），又由于它们位于循环系统压力较低的部分，故又称“**低压力感受器**”（low-pressure receptor）；另一类是化学物质刺激，前列腺素、缓激肽和某些药物如藜芦碱等也能刺激心肺感受器，大多数心肺感受器受刺激引起的反射效应是心交感和交感缩血管紧张降低，心迷走紧张加强，导致心率减慢，心输出量减少，外周血管阻力降低，故血压下降。心肺感受器兴奋还能抑制血管升压素的释放，使肾排水和排钠增多。

3. 颈动脉体和主动脉体化学感受性反射 在颈总动脉分叉处和主动脉弓区域，存在一些特殊的感受装置，称为**颈动脉体**（carotid body）和**主动脉体**（aortic body）**化学感受器**（chemoreceptor）（见图 4-24）。这些感受器内有感受细胞和感觉神经末梢，并有丰富的血液供应，能直接和迅速地感受到血液中某些化学成分的变化。例如血液中 PO_2 降低、 PCO_2 增高和 H^+ 浓度过高等，都可刺激这些感受器。传入冲动由颈动脉窦神经和迷走神经传入至延髓孤束核，然后使延髓内呼吸神经元和心血管神经元的活动发生改变。

化学感受性反射（chemoreceptor reflex）的兴奋性效应主要是调节呼吸运动，使呼吸加深、加快（详见第 5 章），但可间接地引起心率加快，心输出量增加，脑和心脏的血流量增加，而



腹腔内脏的血流量减少,外周血管阻力增大,血压升高。

化学感受性反射在平时对心血管活动并不起明显的调节作用。只有在低氧、窒息、失血、动脉血压过低和酸中毒等情况下才发挥作用,如血压降低时由于颈动脉体和主动脉体的血流减少而导致局部 PO_2 降低、 PCO_2 增高和 H^+ 浓度增高,可通过化学感受性反射提高心输出量,增加外周阻力,重新分配血液,保证心、脑等重要器官的血液供应。

4. 其他心血管反射

(1) 躯体感受器引起的心血管反射:刺激躯体传入神经时可以引起各种心血管反射。反射的效应取决于感受器的性质、刺激的强度和频率等因素。例如,用低至中等强度的低频电脉冲刺激骨骼肌的传入神经,常引起降血压效应;而用高强度、高频率电刺激皮肤的传入神经,则常引起升血压效应。在平时,肌肉活动、皮肤的冷热刺激以及各种伤害性刺激都能引起心血管反射活动。

(2) 其他内脏感受器引起的心血管反射:扩张肺、胃、肠、膀胱等空腔器官,或挤压睾丸等,常可引起心率减慢和外周血管舒张等效应。这些内脏感受器的传入神经纤维行走于迷走神经或交感神经内。

(3) 脑缺血反应:当脑血流量减少时,心血管中枢的神经元可对脑缺血发生反应,引起交感缩血管紧张显著加强,外周血管高度收缩,动脉血压升高,称为脑缺血反应。

二、体液调节

心血管活动的体液调节是指血液和组织液中一些化学物质对心肌和血管平滑肌活动的调节。这些体液因素中,有些物质是通过血液运输的,可广泛作用于心血管系统;有些则在组织中形成,主要作用于局部血管,对局部组织的血流量起调节作用。

(一) 肾素-血管紧张素系统

肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin-system, RAS), 也称肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)。RAS 既存在于循环系统中,也存在于血管壁、心脏、中枢、肾和肾上腺等组织中,共同参与对靶器官的调节。生理情况下,它对心血管系统的正常发育、心血管功能稳态、电解质和体液平衡的维持,以及血压的调节均有重要作用。

1. 肾素-血管紧张素系统的构成 当机体肾血流量不足或血 Na^+ 降低时,可刺激肾球旁细胞合成和分泌一种酸性蛋白酶,称为肾素 (renin)。交感神经兴奋也能使肾素分泌增多。肾素进入血液,启动 RAS 的链式反应。反应过程包括:①肾素将由肝合成的血管紧张素原 (angiotensinogen) 水解成十肽的血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I);②血管紧张素 I 经过肺循环时,在血管紧张素转换酶 1 (angiotensin-converting enzyme 1, ACE1) 的作用下生成八肽的血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II),也可在 ACE2 作用下生成九肽的 Ang1-9;③血管紧张素 II 在血浆或组织中的氨基肽酶 (aminopeptidase) 或中性内肽酶 (neutral peptidase, NEP) 作用下生成七肽的血管紧张素 III (angiotensin III, Ang III) 和六肽的血管紧张素 IV (angiotensin IV, Ang IV);④ Ang I 和 Ang II 可在脯氨酰肽链内切酶、脯氨酰羧肽酶和肽链内切酶作用下形成 Ang1-7;⑤ Ang1-7 在氨基肽酶和 NEP 作用下生成 Ang IV、Ang2-7 和 Ang3-7;⑥上述的血管紧张素家族成员还可被继续降解为无活性的小肽片段,它们共同构成血管紧张素家族 (图 4-26)。

近些年来随着分子生物学技术的发展,以 Dzau 等为代表的学者发现,在心肌、血管平滑肌、骨骼肌、脑、肾、性腺等多种器官组织中均有肾素及血管紧张素原的基因表达,且这些组织富含 ACE 和 Ang II 的受体,从而证实除全身性的 RAS 外,在心血管等器官组织中还存在相对独立的局部 RAS,它们通过旁分泌和(或)自分泌方式直接调节心血管活动,而且这种

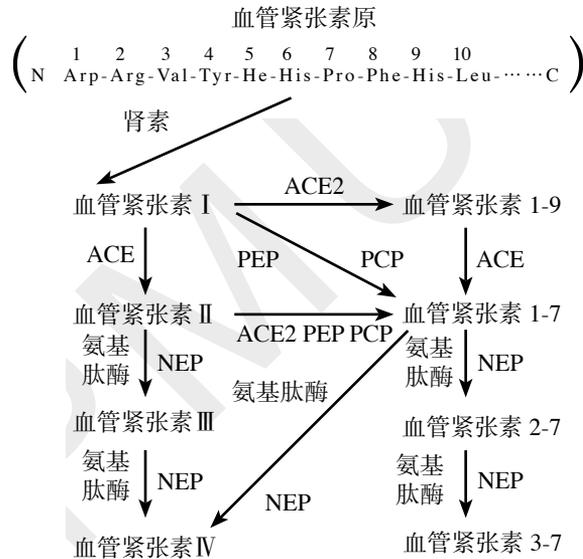


图 4-26 肾素 - 血管紧张素系统组成

ACE. 血管紧张素转换酶；NEP. 中性内肽酶；PCP. 脯氨酰羧酐酶；PET. 脯氨酰肽链内切酶

局部 RAS 比循环 RAS 在心血管活动调节中起着更直接、更重要的生理与病理作用。

2. 血管紧张素的主要生物学作用 血管紧张素通过与血管紧张素受体 (angiotensin receptor, AT) 结合发挥其生物学效应, 目前已报道有四种 AT 亚型, 分别是 AT₁、AT₂、AT₃ 和 AT₄。AT₁ 受体是被研究最清楚的血管紧张素受体, 分布于人体的血管、心、肝、脑、肾和肾上腺皮质等部位; AT₂ 受体主要分布在人胚胎组织和未发育成熟的脑组织中; AT₃ 受体分布和信号通路仍不太清楚; AT₄ 受体广泛分布于哺乳动物的心血管、脑、肾、肺等处。

Ang II 是血管紧张素中最具活性的一种, 在循环系统中, Ang II 主要通过作用于 AT₁ 受体发挥生理作用, 包括: ①可直接使全身微动脉收缩, 外周阻力增加; 也可使静脉收缩, 回心血量增加, 心输出量增多; ②可作用于中枢神经系统的某些部位, 加强交感缩血管的紧张性; ③可作用于交感神经末梢, 促进其分泌去甲肾上腺素; ④可刺激肾上腺皮质球状带细胞合成和释放醛固酮, 后者又可促进肾小管对 Na⁺ 和水的重吸收, 结果使血量增加。总之, Ang II 的上述作用均与血压升高有关。

Ang I 对体内多数组织细胞不具有活性。Ang III 的缩血管作用仅为 Ang II 的 10%~20%, 但刺激肾上腺皮质合成和释放醛固酮的作用较强。Ang IV 作用于神经系统和肾的 AT₄ 受体, 可调节脑和肾皮质的血流量。Ang 1-7 表现出与 Ang II 相反的效应, 如舒张血管, 抑制血管平滑肌细胞增殖和增强压力感受器反射的敏感性等。Ang 1-9 被视为 Ang II 的内源性生物效应抑制剂。

RAS 尤其是心血管局部 RAS 的功能活动持续亢进, 是高血压、冠心病、心力衰竭、心肌肥大等心血管疾病的重要病因, 临床上常用 ACE 抑制剂和 Ang II 受体拮抗剂对这些疾病进行治疗或预防。

(二) 肾上腺素和去甲肾上腺素

1. 生成部位 肾上腺素 (epinephrine, E) 和去甲肾上腺素在化学结构上都属于儿茶酚胺 (catecholamine)。血液循环中的肾上腺素和去甲肾上腺素主要来自肾上腺髓质的分泌。肾上腺素能神经末梢释放的递质去甲肾上腺素也有一小部分进入血液循环。肾上腺髓质释放的儿茶酚胺中, 肾上腺素约占 80%, 去甲肾上腺素约占 20%。

2. 生理作用 肾上腺素与去甲肾上腺素对心脏和血管的作用有许多共同点, 但并不完全相同, 因为两者与不同肾上腺素受体的结合能力不同。肾上腺素可与 α 和 β (β₁ 和 β₂) 两类肾上腺素受体结合。在心脏, 肾上腺素与心肌细胞膜上的 β₁ 受体结合, 引起心率加快、心肌

收缩力加强和心输出量增加。在血管, 肾上腺素的作用取决于血管平滑肌上 α 和 β_2 受体的分布情况: 在皮肤、肾、胃肠血管的平滑肌上, α 受体在数量上占优势, 肾上腺素的作用是使这些器官的血管收缩; 在骨骼肌和肝的血管平滑肌上, β_2 受体占优势, 小剂量肾上腺素常引起这些器官的血管舒张。大剂量肾上腺素也可通过兴奋 α 受体, 引起体内大多数血管收缩。可见肾上腺素对血管既有收缩作用, 又有舒张作用, 因此, 肾上腺素的主要作用是调节全身各器官的血流分配。由于肾上腺素对心脏的兴奋作用较强, 临床上常用于心脏复苏。由于肾上腺素对血管的作用是使部分血管收缩, 部分血管舒张, 因而对总外周阻力影响不大。

去甲肾上腺素主要与 α 受体结合, 也可与心肌的 β_1 受体结合, 但与血管平滑肌上 β_2 受体结合的能力较弱。因此, 去甲肾上腺素可使体内大多数血管收缩, 外周阻力增加, 血压升高, 但其强心作用远比肾上腺素为弱。静脉注射去甲肾上腺素, 可使全身血管广泛收缩, 动脉血压升高; 血压升高又使压力感受性反射活动加强, 压力感受性反射对心脏的效应超过去甲肾上腺素对心脏的直接效应, 故心率减慢。

(三) 血管升压素

血管升压素 (vasopressin) 由下丘脑视上核和室旁核的神经元合成, 经下丘脑 - 垂体束运输到神经垂体储存, 并经常少量释放入血液循环。血管升压素有两种受体, 即 V_1 和 V_2 受体。生理情况下血管升压素与肾远曲小管和集合管上皮的 V_2 受体结合, 促进肾小管对水的重吸收, 使尿量减少, 细胞外液量增多, 故又称**抗利尿激素 (antidiuretic hormone, ADH)**。大剂量的血管升压素可作用于血管平滑肌上的 V_1 受体, 引起血管平滑肌收缩, 外周阻力增加, 血压显著上升。在正常情况下, 血浆中血管升压素浓度升高时首先出现抗利尿效应, 只有当其血浆浓度明显高于正常时, 才引起升压效应。故一般认为, 生理状态下的血管升压素在血压调节中可能不起重要作用, 而在急性大失血时, 血管升压素的释放量显著增加, 不仅能增加体液量, 而且对维持动脉血压也有重要的作用。

(四) 激肽

激肽 (kinin) 是一类具有舒血管作用的多肽, 它是由**激肽原 (kininogen)** 在**激肽释放酶 (kallikrein)** 的作用下转变而来的, 主要包括**缓激肽 (bradykinin)** 和**血管舒张素 (kallidin)**。激肽可通过内皮细胞释放**一氧化氮 (nitric oxide)** 而使血管平滑肌舒张和毛细血管通透性增高。缓激肽和血管舒张素是已知较强烈的舒血管物质。在一些器官组织中生成的激肽, 主要使器官局部的血管舒张, 血流量增加。在循环血液中的激肽也参与对动脉血压的调节, 使血管舒张, 血压降低。但是激肽也可引起其他平滑肌 (如内脏平滑肌) 收缩。

(五) 心房钠尿肽

心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP) 是由心房肌细胞合成和释放的一类多肽。心房钠尿肽可使血管舒张, 外周阻力降低, 也可使心输出量减少, 故血压降低。心房钠尿肽作用于肾, 可使肾排水和排钠增多。此外, 心房钠尿肽还能抑制肾近球细胞释放肾素, 抑制肾上腺皮质球状带细胞释放醛固酮, 抑制血管升压素的释放。这些作用都可导致体内细胞外液量减少, 血压降低。当血容量增多、血压升高或头低足高体位时, 心房壁受到牵拉, 使心房钠尿肽释放增加, 引起尿量和尿钠排出增多。因此, 心房钠尿肽是体内调节水、电解质平衡的一种重要的体液因素。

(六) 前列腺素

前列腺素 (prostaglandin) 是一种二十碳不饱和脂肪酸。全身各部位的组织细胞几乎都能生成前列腺素。前列腺素按其分子结构的差别, 可分为多种类型。各种前列腺素对血管平滑肌的作用各不相同, 如前列腺素 E_2 具有强烈的舒血管或缩血管作用, 而前列腺素 $F_{2\alpha}$ 则使静脉收缩。去甲肾上腺素和血管紧张素 II 等缩血管物质作用于血管平滑肌相应的受体, 引起血管平滑肌收缩, 同时也使血管平滑肌生成前列腺素, 生成的前列腺素可使血管平滑肌对去甲肾上腺素

和血管紧张素Ⅱ的敏感性降低。因此，前列腺素在局部对血管平滑肌的活动起负反馈调节作用。

（七）组胺

组胺 (histamine) 是由组氨酸在脱羧酶的作用下产生的。许多组织，特别是皮肤、肺和肠黏膜的肥大细胞中含有大量的组胺。当组织受到损伤、发生炎症和过敏反应时，都可释放组胺。组胺有强烈的舒血管作用，并能增加毛细血管和微静脉管壁的通透性，致使血浆蛋白漏入组织，导致局部组织水肿。

此外，血管内皮可以合成、释放多种血管活性物质（包括舒血管物质和缩血管物质两类），引起血管平滑肌舒张和收缩；体内的阿片肽和肾上腺髓质素 (adrenomedullin) 也可导致血管平滑肌的舒张。

三、自身调节

如果将调节血管的各种神经、体液因素都去除，当血压在一定的范围内波动时，各器官的血流量仍能通过局部血管的舒缩而得到适当的调节，并维持于相对稳定的水平。这种调节机制来源于器官或血管本身，故称为自身调节。心脏泵血功能的自身调节机制已在前文叙述。关于血管自身调节的机制，主要有以下两类：

（一）代谢性自身调节

组织细胞代谢需要氧和营养物质，并产生各种代谢产物。组织中的氧和代谢产物对该组织的血流量有调节作用。当组织代谢活动增强时，局部组织中氧分压降低，代谢产物增多，使局部的微动脉和毛细血管前括约肌舒张，结果使局部血流量增多，向组织提供更多的氧，并带走代谢产物，代谢产物的减少又会使微动脉和毛细血管前括约肌不再舒张，局部血流量相应减少。这一效应称为代谢性自身调节，其意义在于使器官组织的血流量与代谢水平相适应。

（二）肌源性自身调节

血管平滑肌本身经常保持一定的紧张性收缩，称为**肌源性活动** (myogenic activity)。肌源性活动强度与血管平滑肌被牵张的程度呈正相关，当供应某一器官的血管灌注压突然升高时，阻力血管跨壁压增大，血管平滑肌受到的牵张刺激增加，肌源性活动增强，血管收缩，血流阻力增加，器官的血流量不致因灌注压升高而过度增加；当器官血管的灌注压突然降低时，肌源性活动减少，血管舒张，血流阻力减小，器官的血流量不致因灌注压下降而过度减少。血管平滑肌的这种肌源性自身调节现象，在肾血管表现特别明显，也可见于脑、心、肝、肠系膜和骨骼肌的血管，对保持这些器官血流量的相对稳定有重要意义。

四、动脉血压的长期调节和短期调节

根据动脉血压的调节时程，可将动脉血压调节分为**短期调节** (short-term regulation) 和**长期调节** (long-term regulation)。短期调节是指对短时间内发生的血压变化起即刻调节作用，主要是指神经调节，包括各种心血管反射通过调节心肌收缩力和血管外周阻力，使动脉血压恢复正常并保持相对稳定。当血压在较长时间内（数小时、数天、数月或更长）发生变化时，神经调节不足以将血压调节到正常水平，主要通过**肾-体液控制系统** (renal-body fluid system)，使动脉血压恢复正常，这一方式称为长期调节。当细胞外液量增多时，循环血量增多，循环血量与血管系统容量的相对比增加，回心血量和心输出量增加，血压升高，升高的血压能使肾血流量增多和肾小球滤过率升高，肾排水和排钠增加（压力性利尿），循环血量减少，从而使血压恢复到正常水平。当细胞外液量和循环血量减少，血压下降时，则发生相反的调节。

循环血量增多、动脉血压升高不仅通过压力性利尿减少血容量，还与体液调节有关，其中较重要的是血管升压素（抗利尿激素）、心房钠尿肽和肾素-血管紧张素-醛固酮系统。当循环血量增多、动脉血压升高时，可通过以下机制使循环血量和血压恢复至正常水平：①血管升

压素释放减少,可使肾远曲小管和集合管对水的重吸收减少,肾排水量增加,细胞外液量回降;②心房钠尿肽分泌增多,使肾对 Na^+ 和水的重吸收减少, Na^+ 和水排出增加,细胞外液量回降;③血管紧张素Ⅱ生成减少,血管紧张素Ⅱ引起的血管收缩效应减弱,血压回降;血管紧张素Ⅱ促进肾上腺皮质分泌醛固酮的作用也减弱,醛固酮分泌减少,肾小管对 Na^+ 和水的重吸收减少, Na^+ 和水排出增加,细胞外液量回降。反之,当循环血量减少、动脉血压降低时,则出现相反的效应。通过肾-体液控制系统,保持体液量的动态平衡和血压相对稳定。

总之,动脉血压的调节有许多机制的参与,每种机制只在某方面发挥调节作用,各种机制相互配合、协调作用才能完成全部的、复杂的调节。动脉血压的快速、短期内调节,主要是通过神经调节,通过调节阻力血管口径及心脏的活动完成;而长期调节则主要是通过肾对细胞外液量的调节实现的。

第五节 器官循环

体内各器官的血流量一般与灌注该器官的动脉和静脉间压力差成正比,而与该器官的血流阻力成反比。由于各器官的结构和功能各不相同,器官内部的血管分布又各有特征,因此,其血流量的调节除服从前述的一般规律外,还有其本身的特点。

一、冠脉循环

供应心脏的血液循环称**冠脉循环**(coronary circulation)。

(一) 冠脉循环的功能结构特点

冠状动脉直接起自主动脉根部,分左、右两支。左冠状动脉主要供应左心室的前部,右冠状动脉主要供应左心室的后部和右心室。冠状动脉的主干行走于心脏的表面,其小分支常以垂直于心脏表面的方向穿入心肌,并在心内膜下层分支成网,供应内层心肌。因此,冠脉血管分支容易在心肌收缩时受到压迫。心肌的毛细血管网分布极为丰富,与心肌纤维平行排列,毛细血管数与心肌纤维数的比例为1:1,因此,心肌与冠状动脉血液之间的物质交换可迅速完成。但当心肌肥厚时,毛细血管数量不能随着心肌细胞的增大而增加,单位面积的血液供应相对减少,因此肥大的心肌易发生相对缺血。冠状动脉之间有侧支互相吻合,但正常心脏的冠状动脉侧支较细小,血流量很少。因此,当冠状动脉突然阻塞时,不易很快建立侧支循环,常可导致心肌梗死。但如果冠状动脉阻塞是缓慢形成的,则侧支可逐渐扩张,并建立新的侧支循环,起代偿作用。

(二) 冠脉循环的血流特点

1. 途径短、流速快、压力高 冠状动脉直接开口于主动脉根部,血流途径短。血液从主动脉根部经冠脉血管到右心房,只需6~8s。由于冠脉开口于主动脉根部,并直接流入较小血管,故血压能维持在较高的水平。

2. 血流量大且储备丰富 冠脉血流量较大,安静时人体冠脉血流量为每百克心肌每分钟60~80ml,左心室单位克重心肌组织的血流量大于右心室。中等体重的人,总的冠脉血流量为225ml/min,占心输出量的4%~5%。当心肌活动加强、冠状动脉达最大舒张状态时,冠脉血流量可增加到每百克心肌每分钟300~400ml,为安静时的5倍。

3. 耗氧量大,摄氧能力强 心肌主要通过有氧氧化而获得大量能量,心肌耗氧量大,摄氧能力很强。人体处于安静状态时,动脉血流经心脏后,其中65%~70%的氧被心肌摄取,故经冠脉循环后的静脉血氧储备已很小。当机体进行剧烈运动时,主要靠扩张冠状动脉、增加血流量来满足心肌对氧的需求。

4. 冠脉血流量随心动周期呈周期性变化 冠状动脉直接起源于主动脉，其分支垂直于心脏表面穿过心肌至心内膜。因此，在心肌的收缩期和舒张期，因受主动脉压和心室壁张力的影响，冠脉血流量呈周期性变化。图 4-27 显示左、右冠状动脉血流与主动脉压在一个心动周期中的变化情况。当左心室等容收缩期开始，心室壁张力升高，左冠状动脉受压而致血流量突然减少甚至发生倒流；在左心室射血期，主动脉压升高，冠状动脉灌注压也随之升高，故冠脉血流量逐渐增加；进入减慢射血期，随着主动脉压下降，冠脉血流量再次下降；在等容舒张期开始时，心肌对冠状动脉的挤压作用减弱或消失，冠脉血流阻力减小，血流量突然增加，到舒张早期冠脉血流量达最高峰，然后又随着主动脉压的下降逐渐减少。通常左心室在收缩期的血流量只有舒张期的 20%~30%。当心肌收缩加强时，心缩期血流量所占比例更小。由此可见，心肌的血液供应主要在舒张期。舒张压的高低和心舒期的长短是影响冠脉血流量的重要因素，舒张压升高时，冠状动脉灌注压也随之升高，冠脉血流量增多。心率加快时，由于心动周期缩短主要是心舒期缩短，冠状动脉灌注时间缩短，冠脉血流量减少。右心室肌肉比较薄弱，收缩时对血流的影响不如左心室明显，安静时，右心室收缩期的血流量和舒张期的血流量相差不多，甚至收缩期的血流量多于舒张期的血流量。

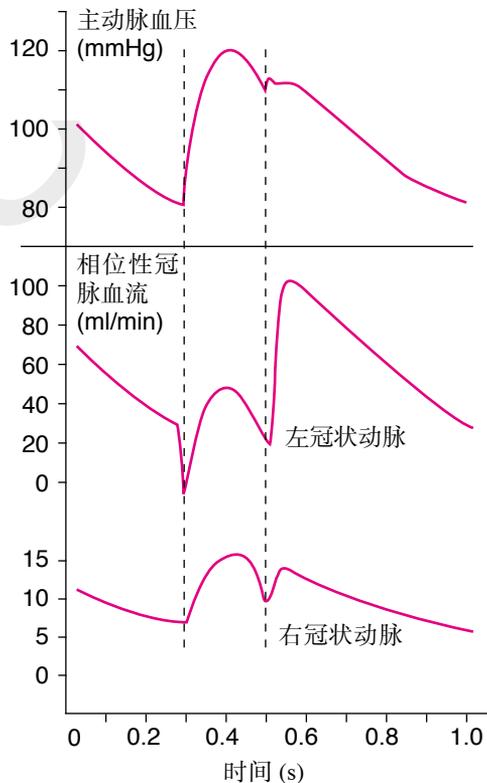


图 4-27 一个心动周期中左、右冠状动脉血流变化情况

(三) 冠脉血流量的调节

生理情况下，冠脉血流量主要受心肌本身代谢水平的调节，神经、体液因素对冠脉血流量也有一定的调节作用。

1. 心肌代谢水平 心肌本身代谢水平是调节冠脉血流量的最重要因素，有氧代谢是心肌能量的主要来源，心肌耗氧量很大，人在安静状态时，每百克心肌的耗氧量为 7~9 ml/min。在运动、精神紧张等情况下，心肌本身代谢活动明显增强，耗氧量也随之增加。实验证明，冠脉血流量与心肌代谢水平成正比。在失去神经支配和激素等作用时，这种关系依旧存在，故有人称其为心肌血流量的自身调节。这说明当心肌耗氧量增加或心肌组织中的氧分压降低时，可引起冠状动脉舒张，血流量增加，以满足心肌对氧的需求。

心肌代谢增强引起冠状动脉血管舒张的原因并非低氧本身，而是由于某些心肌代谢产物的增加。在各种代谢产物中，腺苷 (adenosine) 具有强烈的舒张小动脉的作用，使冠脉血流量增加。腺苷生成后，在几秒钟内即被破坏，因此不会引起其他器官的血管舒张。心肌的其他代谢产物，如 H^+ 、 CO_2 、乳酸等也有较弱的舒张冠状动脉作用。在冠状动脉硬化时，即使心肌代谢产物增多，冠状动脉也难于舒张，因而容易发生心肌缺血。

2. 神经调节 冠状动脉受迷走神经和交感神经的支配。迷走神经兴奋对冠状动脉的直接作用是舒张，但迷走神经兴奋时又使心率减慢，心肌代谢率降低，代谢产物减少，这些因素可抵消迷走神经对冠状动脉的直接舒张作用。刺激心交感神经时，可激活冠状动脉平滑肌的 α 肾上腺素受体，使血管收缩。但交感神经兴奋又同时激活心肌的 β_1 肾上腺素受体，使心率加快，心肌收缩加强，耗氧量增加，代谢产物增多，从而使冠状动脉舒张。给予 β 受体拮抗药



后,刺激交感神经只表现出直接的冠状动脉收缩反应。总之,在整体条件下,冠状动脉血流量主要受心肌本身的代谢水平调节,神经因素对冠状动脉血流量的影响在很短时间内就被心肌代谢改变所引起的血流量的变化所抵消。

3. 体液调节 甲状腺激素、肾上腺素和去甲肾上腺素通过增强心肌代谢活动使冠状动脉舒张,冠脉血流量增加;NO、 PGI_2 、组胺、5-羟色胺、缓激肽等可直接舒张冠状动脉,增加冠脉血流量;血管紧张素Ⅱ、内皮素、 TXA_2 和大剂量血管升压素等能收缩冠状动脉,减少冠脉血流量。

二、肺循环

血液由右心室经肺动脉、肺泡毛细血管、肺静脉返回左心房的血液循环过程称肺循环(pulmonary circulation)。肺循环的主要功能是从肺泡气中摄取 O_2 ,排出 CO_2 ,进行气体交换。营养呼吸性小支气管以上呼吸道组织的支气管动脉,属体循环系统,因肺循环血管和支气管血管的末梢间有吻合支沟通,因此少量的支气管静脉血可以通过吻合支进入肺静脉和左心房,使主动脉血液中掺入1%~2%的静脉血。

(一) 肺循环血流特点

1. 肺循环阻力小 肺动脉主干长4cm,随即分为左、右两支,再分为若干小支进入肺泡壁形成毛细血管网,最后汇入肺静脉流回左心房,整个肺循环途径比体循环短得多。肺动脉分支短、管径大、管壁薄,可扩张性大,血管的总横截面积大,加上肺循环的全部血管都位于比大气压低胸膜腔内,经常处于扩张状态,因此肺循环的阻力小。

2. 肺循环血压低 由于右心室的收缩能力弱,肺循环对血流的阻力小,肺循环的血压较低,仅为体循环的 $1/6 \sim 1/5$ 。正常人右心室收缩压平均为22 mmHg,舒张压为 $0 \sim 1$ mmHg;肺动脉收缩压与右心室收缩压相同,舒张压为8 mmHg,肺循环平均压约13 mmHg;肺静脉与左心房内压相近,为 $1 \sim 4$ mmHg。肺循环毛细血管平均血压约7 mmHg,肺毛细血管血浆胶体渗透压约25 mmHg,所以将肺泡间隙的液体吸收入毛细血管的力量较大。这一状态不仅使肺泡膜与毛细血管壁互相紧密相贴,而且促进肺泡间隙和肺泡内液体的吸收,有利于肺泡与血液之间的气体交换。左心衰竭时,肺静脉压及肺毛细血管压升高,当高于血浆胶体渗透压时,会有血浆滤出毛细血管,积聚在肺泡及肺组织间隙中,形成肺淤血和肺水肿,阻碍气体交换,导致严重的缺氧和二氧化碳潴留。

3. 血容量变化大 肺部的血容量约为450 ml,占全身总血量的9%。由于肺组织和肺血管顺应性大,故肺血容量变化大。用力呼气时,肺的血容量可减少至200 ml左右,而在用力吸气时可增加到1000 ml左右。因其容量大,变化范围也大,故肺循环有贮血库作用。当机体失血时,肺循环可将一部分血液转移至体循环,起代偿作用。肺循环的血容量还受呼吸周期的影响,并对左心室输出量和动脉血压发生影响。在吸气时,由腔静脉回流入右心房的血量增多,右心室射出血量增多。由于肺扩张时可将肺循环的血管牵拉扩张,使其血容量增大,能容纳较多的血液,而由肺静脉回流入左心房的血液则减少。但经过几次心搏后,扩张的肺循环血管已被充盈,故肺静脉回流入左心房的血液则逐渐增多。在呼气时,发生相反的过程。因此,在吸气开始时,动脉血压下降,到吸气相的后半期降到最低点,以后逐渐回升,在呼气相的后半期达到最高点。在呼吸周期中出现这种血压波动,称为动脉血压的呼吸波(respiratory waves of blood pressure)。

(二) 肺循环血流量的调节

1. 神经调节 肺血管受交感神经和迷走神经支配。交感神经兴奋可产生缩血管作用,肺血管阻力增大,但体循环血管收缩,将一部分血液挤入肺循环,使肺的血容量增加。刺激迷走神经可使肺血管舒张,肺循环血流量增加。

2. 肺泡气的氧分压 当肺泡气氧分压降低时, 肺泡周围的微动脉收缩, 局部血流阻力增大, 血流量减少, 这有利于较多的血液流经通气充足的肺泡, 进行有效的气体交换。当吸入气氧分压低时, 如高海拔地区, 可使肺循环微动脉广泛收缩, 肺动脉压升高。低氧引起的肺血管收缩反应称**低氧性肺血管收缩反应** (hypoxic pulmonary vasoconstriction)。长期肺动脉高压可使右心室肥厚、右心衰竭。

3. 血管活性物质 肾上腺素、去甲肾上腺素、血管紧张素 II、内皮素、血栓素 A₂、PGF₂ 等能使肺循环的微动脉收缩。组胺、5-羟色胺能使肺循环的微静脉收缩。ACh、PGI₂、NO、缓激肽等能使肺循环的血管舒张, 血流量增加。

三、脑循环

脑循环 (cerebral circulation) 是脑组织血液循环的简称。脑循环的主要功能是为脑组织提供氧、能量和营养物质, 排出代谢产物, 以维持脑的内环境稳定。

(一) 脑循环血流特点

1. 脑血流量大, 脑组织的代谢水平高, 血流量较多 在安静状况下, 每百克脑每分钟的血流量为 50~60 ml, 整个脑的血流量为 700~900 ml/min。可见, 脑的重量虽仅占体重的约 2%, 但血流量却占心输出量的 15% 左右。脑组织的耗氧量也较大。在安静情况下, 每百克脑组织每分钟耗氧 3~3.5 ml, 整个脑的耗氧量约占全身耗氧量的 20%。脑组织对缺血和缺氧的耐受性较低。当每百克脑组织的血流量低于 40 ml/min 时, 就会出现脑缺血症状; 正常体温条件下, 脑血流完全中断数秒钟即可导致意识丧失, 中断 5 min 以上则出现不可逆性脑损伤。

2. 脑血流量变化范围较小 脑位于颅腔内, 颅腔容积是固定的。颅腔内为脑组织、脑血管和**脑脊液** (cerebrospinal fluid) 所充满。由于脑组织和脑脊液是不可压缩的, 故脑血管舒缩程度受到很大的限制。所以, 脑血流量的变化明显小于其他器官。脑组织血液供应的增加主要依靠提高脑循环的血流速度来实现。当脑水肿或脑脊液循环障碍时, 颅内压升高, 压迫脑血管, 脑血流量减少。

(二) 脑血流量的调节

1. 自身调节 由于脑血管的舒缩受到限制, 故脑的血流量主要取决于脑的动-静脉压差以及脑血管的阻力。平均动脉压降低或颅内压升高都可使脑的灌注压降低。但当平均动脉压在 60~140 mmHg 的范围内波动时, 脑血管可通过自身调节机制使脑血流量保持相对恒定。当平均动脉压低于 60 mmHg 时, 脑血流量就会显著减少, 引起脑的功能障碍; 反之, 当平均动脉压超过 140 mmHg 时, 脑血流量显著增加, 严重时可能因毛细血管血压过高而引起脑水肿。

2. CO₂ 分压和 O₂ 分压 血液中的 CO₂ 分压和 O₂ 分压对脑血流量也有影响。当血液中 CO₂ 分压升高时, 通过细胞外液 H⁺ 浓度的升高使脑血管舒张, 血流量增加; 相反, 过度通气时, CO₂ 呼出过多, 动脉血 CO₂ 分压过低, 脑血管收缩, 脑血流量减少, 可引起头晕等症状。血液中 O₂ 分压降低时, 也能使脑血管舒张。

3. 脑组织局部代谢产物 脑各部位的血流量与该部位脑组织的代谢水平有关。实验证明, 在同一时间内脑不同部位的血流量是不同的。当脑的某一部位活动加强时, 该部位的血流量就增多。例如在握拳时, 对侧大脑皮质运动区的血流量就增加; 阅读时脑的许多区域血流量增加, 特别是皮质枕叶和额叶与语言功能有关的部位血流量增加更为明显。代谢活动加强引起局部脑血流量增加的机制, 可能是通过代谢产物, 如 H⁺、K⁺、腺苷增加以及氧分压降低, 引起脑血管舒张。

4. 神经调节 脑血管虽接受交感缩血管神经和副交感舒血管神经的支配, 但神经纤维的分布较少, 所起的作用也不大。刺激或切除支配脑血管的交感或副交感神经, 脑血流量没有明显的变化。在多种心血管反射中, 脑血流量的变化一般都很小。

(三) 血 - 脑脊液屏障和血 - 脑屏障

脑脊液在脑、脊髓和颅腔、椎管之间起缓冲作用,既有保护中枢神经的作用,又可作为脑和脊髓与血液之间物质交换的媒介。脑脊液的成分与血浆相比,蛋白质含量极微,葡萄糖含量也较少,但 Na^+ 和 Mg^{2+} 的浓度较高, K^+ 、 HCO_3^- 和 Ca^{2+} 的浓度较低。可见,血液和脑脊液之间的物质转运并不是被动过程,而是主动转运过程。另外,一些大分子物质较难从血液进入脑脊液,仿佛在血液与脑脊液之间存在着某种特殊的屏障,故称为血 - 脑脊液屏障(blood-cerebrospinal fluid barrier, BCFB)。血 - 脑脊液屏障的基础是无孔的毛细血管壁和脉络丛细胞中运输各种物质的特殊载体系统。这种屏障对不同物质的通透性是不同的,例如, O_2 和 CO_2 等脂溶性物质很容易通过屏障,但许多离子的通透性则较低。

血液与脑组织之间也存在着类似的屏障,可限制物质在血液与脑组织之间的自由交换,称为血 - 脑屏障(blood-brain barrier, BBB)。脂溶性物质如 O_2 、 CO_2 、某些麻醉药和乙醇等,很容易通过血 - 脑屏障。对于不同的水溶性物质来说,其通透性并不一定与分子的大小相关,例如,葡萄糖和氨基酸的通透性较高,而甘露醇、蔗糖和许多离子的通透性则很低,甚至不能通透。这说明脑内毛细血管处的物质交换与身体其他部位的毛细血管处是不同的,也是一种主动的转运过程。毛细血管的内皮、基膜和星状胶质细胞的血管周足等结构可能是血 - 脑屏障的形态学基础。

血 - 脑脊液屏障和血 - 脑屏障的存在,对于保持脑组织周围稳定的化学环境和防止血液中有有害物质侵入脑内具有重要的生理意义。脑组织发生缺氧和损伤等情况以及在脑肿瘤部位,毛细血管壁的通透性增加,故平时不易透过血 - 脑屏障的物质此时较易进入受损部位的脑组织。因此,临床上用同位素标记的白蛋白注入体内,这些蛋白质进入正常脑组织的速度很慢,但容易进入脑肿瘤组织,以此来检查脑瘤的部位。在用药物治疗神经系统疾病时,必须明确所用的药物是否容易通过血 - 脑屏障。由于脑脊液中的物质很容易通过室管膜或软脑膜进入脑组织,因此,临床上可将不易通过血 - 脑屏障的药物直接注入脑脊液,使之能较快地进入脑组织。

(李晓娟 宋德懋)

呼吸 (respiration) 是指机体与外界环境之间的气体交换过程, 是维持正常生命活动所必需的基本生理活动过程之一, 其意义在于为机体补充 O_2 , 并排出 CO_2 , 从而维持血液中氧和二氧化碳含量的稳定, 确保机体新陈代谢正常进行。

呼吸过程由呼吸、血液和循环三个系统共同参与完成。呼吸系统的活动是整个呼吸过程的基础, 为气体交换提供动力。血液是气体的载体。循环系统推动的血液流动将 O_2 运输到组织, 并将 CO_2 运输到肺。呼吸、血液或循环任一系统出现功能障碍, 均可引起组织缺氧, 影响正常的生命活动。

人体呼吸的全过程由三个环节组成 (图 5-1): ① **外呼吸** (external respiration), 指肺毛细血管血液与外界环境之间的气体交换过程, 包括两个过程: 肺与外界环境之间的气体交换过程称为**肺通气** (pulmonary ventilation); 肺泡与肺毛细血管血液之间的气体交换过程称为**肺换气** (gas exchange in lungs); ② **气体运输** (transport of gas), 指由循环流动的血液将 O_2 由肺运送至组织以及将组织细胞代谢产生的 CO_2 运送至肺的过程; ③ **内呼吸** (internal respiration), 包括组织换气 (gas exchange in tissues) 和细胞内的生物氧化, 其中组织换气是指组织毛细血管血液与组织、细胞之间的气体交换过程。

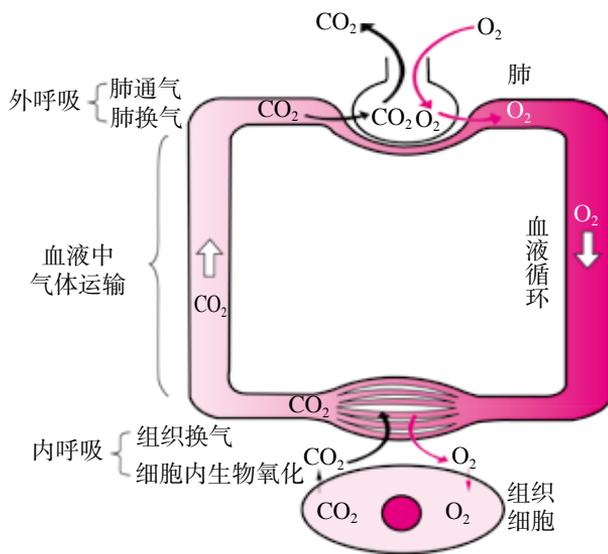


图 5-1 呼吸全过程示意图

第一节 呼吸器官的功能结构

一、肺与胸廓

肺 (lung) 是机体与大气之间进行气体交换的重要器官, 主要由支气管、肺泡和毛细血管网等构成。在呼吸过程中, 肺容量周期性变化导致肺内压相应改变, 肺内压与大气压之间形成压力梯度, 从而驱动气体出入肺, 使肺泡内气体得到不断更新。

胸廓 (thorax) 是由脊柱、肋骨和胸骨等组成的胸廓骨架与封闭胸廓的呼吸肌共同构成的空腔器官。呼吸肌在中枢神经系统的控制下发生节律性收缩, 使胸廓的容量发生周期性变化, 从而使嵌套在胸廓内的肺也随之改变容量, 并引起肺内压的升降, 实现肺通气过程。

胸膜腔 (pleural cavity) 是在肺和胸廓之间存在的密闭、潜在的腔隙, 由紧贴于肺表面的



脏层和紧贴于胸廓内壁的壁层组成。胸膜腔内只有少量稀薄的浆液。通常状态下，胸膜腔内的压力低于大气压，这一负压使胸膜腔的壁胸膜和脏胸膜相互贴附，保证了不具有主动张缩能力的肺能随胸廓容积的变化而扩张和回缩。

二、呼吸道

(一) 气管树

呼吸道 (respiratory tract) 是气体出入肺的通路, 也称气道 (air way)。临床上将鼻、咽、喉称作上呼吸道; 气管、支气管及其在肺内的分支称为下呼吸道。下呼吸道由树状的分级管道构成 (图 5-2), 从气管到肺泡共分支约 23 级。16 级以上的支气管树构成 **传导区** (conducting zone) 或通气区, 是气体流通的管道; 16 级以下的结构则经 **过渡区** (transitional zone) 直到形成 **呼吸区** (respiratory zone)。呼吸区是机体与环境进行气体交换的部位, 主要由肺泡构成。随着呼吸道的逐级分支, 气道数目增多, 口径减小, 管壁变薄, 总横断面积增大。

呼吸道不仅是呼吸气流的通道, 还可以在神经、体液等因素的控制下, 通过调节气道阻力来调整出入肺的气体量、气流速度等。同时, 呼吸道具有对吸入气体进行加温、湿化、过滤和清洁等作用, 还具有防御反射等保护功能。咳嗽反射和喷嚏反射均属于防御反射。

(二) 呼吸道口径的神经体液调节

1. 神经调节 自主神经系统通过交感神经与副交感神经支配呼吸道的平滑肌。交感神经兴奋时, 神经末梢释放去甲肾上腺素, 使支气管平滑肌舒张, 气道口径扩大, 气道阻力减小; 迷走神经兴奋时, 神经末梢释放乙酰胆碱, 使支气管平滑肌收缩, 气道口径缩小, 气道阻力增大, 并且使气道黏膜腺体分泌增多。临床上常用异丙肾肾上腺素等拟肾上腺素类药物解除支气管平滑肌痉挛, 缓解呼吸困难。在手术麻醉前常用阿托品阻断迷走神经兴奋引起的平滑肌收缩和腺体分泌, 以保持呼吸道的通畅。此外, 自主神经纤维还可释放血管活性肠肽、速激肽等物质, 通过不同的作用机制, 影响呼吸道口径。

2. 体液调节 儿茶酚胺类物质、前列腺素 E_2 等可使气道平滑肌舒张; 前列腺素 $F_{2\alpha}$ 可使气道平滑肌收缩; 过敏反应时, 由肥大细胞释放的组胺和白三烯等物质也可使气道平滑肌收缩。吸入气中 CO_2 含量的增加, 可以引起支气管收缩。一定状态下, 气道黏膜上皮细胞也可通过合成释放一些生物活性物质影响气道平滑肌的活动, 如内皮素可使气道平滑肌收缩等。现已发现哮喘患者内皮素的合成和释放增加, 提示内皮素可能与哮喘的发生有关。

三、肺泡与呼吸膜

1. 肺泡 肺泡 (alveoli) 是气管树终末盲端的膜性囊状结构, 被肺循环系统的毛细血管所包绕 (图 5-3)。肺泡内壁主要衬有 I 型和 II 型两种肺泡上皮细胞。I 型肺泡上皮细胞呈扁平状, 约占肺泡壁区域的 95%, 为呼吸膜的基本部分。II 型肺泡上皮细胞呈圆形或立方形 (图 5-4), 散在分布于肺泡壁, 约占肺泡壁区域的 5%, 其特征是胞质中含有肺泡表面活性物质,

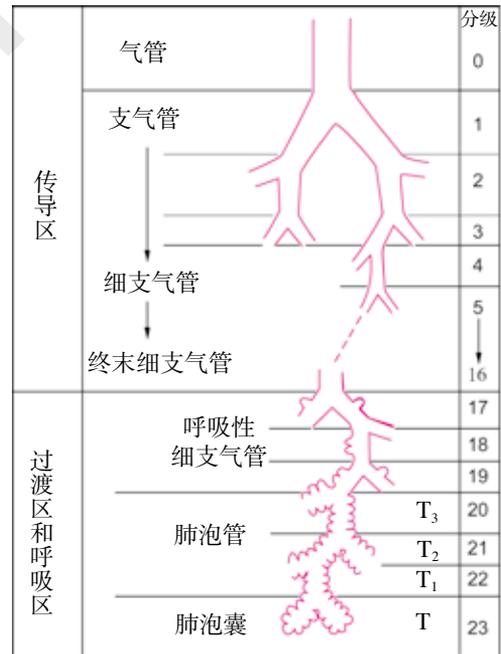


图 5-2 气管树结构的分级

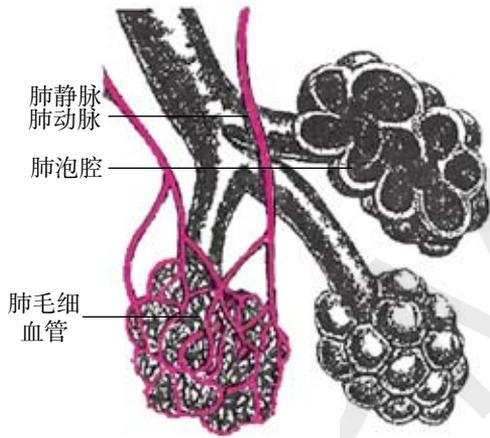


图 5-3 气管树的终末结构

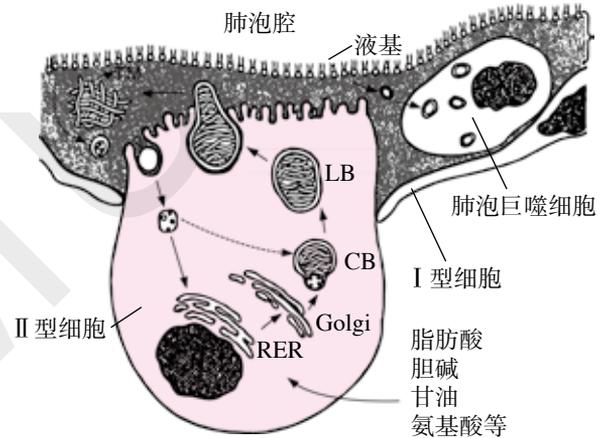


图 5-4 肺泡表面活性物质的形成与分泌

肺泡表面活性物质在Ⅱ型肺泡上皮细胞的粗面内质网(RER)合成,经高尔基体(Golgi)浓缩,并与多板体(CB)合并形成板层体(LB)。Ⅱ型上皮细胞通过胞吐作用将板层体分泌至肺泡腔,其中的表面活性物质分布于肺泡液层表面,形成磷脂表面薄膜(SF)。肺泡表面活性物质多数可被Ⅱ型上皮细胞经胞吞作用摄取,部分可被巨噬细胞吞噬

具有降低肺泡表面张力、稳定肺泡的作用(见后文)。

2. 呼吸膜 (respiratory membrane) 即肺泡-毛细血管膜,是肺泡内气体与肺毛细血管血液之间进行气体交换的膜性间隔,由六层结构组成(图5-5):含肺泡表面活性物质的液体分子层、肺泡上皮细胞层、肺泡上皮基膜、肺泡上皮和毛细血管膜之间的间隙(基质层)、毛细血管基膜及毛细血管内皮细胞层。呼吸膜的平均厚度只有约 $0.6\ \mu\text{m}$,最薄处仅 $0.2\ \mu\text{m}$, O_2 和 CO_2 易于扩散通过。人类两肺共有约3亿肺泡,呼吸膜的总面积可达 $70\ \text{m}^2$ 。

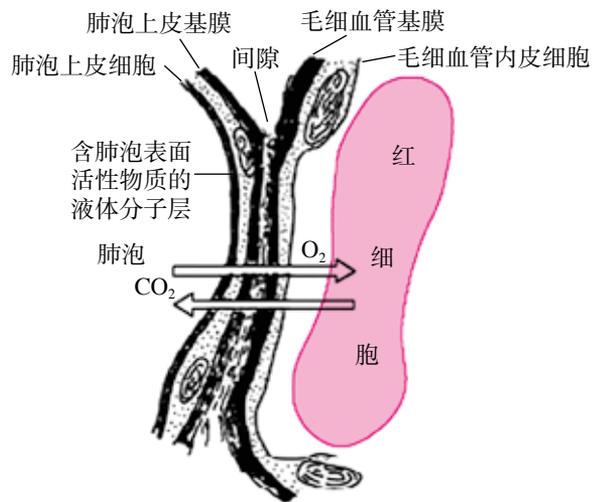


图 5-5 呼吸膜结构示意图

第二节 肺通气原理

肺通气 (pulmonary ventilation) 是肺与大气之间的气体交换,即气体经呼吸道出入肺泡的过程。气体能够出入肺泡,取决于推动气体流动的动力与阻止气体流动的阻力的相互作用,只有动力克服阻力,才能实现肺通气。实现肺通气的主要结构基础包括呼吸道、肺、胸膜腔、胸廓和膈等。呼吸道是气体进出肺的通道,肺是气体交换的场所,胸膜腔可使肺随胸廓的张缩而张缩;胸廓和膈的呼吸肌是实现肺通气的动力器官。肺通气的阻力来源于呼吸器官本身的弹性阻力和通气过程中形成的非弹性阻力。

一、肺通气动力

气体流动的动力来源于不同区间的气体压力梯度，即气体总是从气压高处向气压低处流动，因此气体进出肺的直接动力来源于肺泡与外界环境之间的气体压力梯度。在一定海平面水平，外界环境大气压是相对恒定的，所以，肺泡与外界环境之间的气体压力梯度主要是由肺内压决定的。肺内压的高低取决于肺的扩张和缩小，但是肺本身并不具有主动扩张和缩小的能力，肺张缩的变化依赖于胸廓的扩大和缩小，而胸廓的扩大和缩小是由呼吸肌的收缩和舒张所引起的，所以呼吸肌的收缩和舒张是实现肺通气的原动力。

(一) 呼吸运动

呼吸肌收缩和舒张所引起的胸廓节律性扩大和缩小的运动称为**呼吸运动** (respiratory movement)。呼吸运动可使肺容积发生周期性的增大和减小，从而导致肺内压的降低和升高，引起吸气和呼气。引起呼吸运动的肌肉称为呼吸肌。使胸廓扩大，产生吸气动作的肌肉为吸气肌，主要有膈肌和肋间外肌；使胸廓缩小，产生呼气动作的肌肉是呼气肌，主要有肋间内肌和腹肌。此外，还有一些辅助呼吸肌，如斜角肌、胸锁乳突肌和胸背部的肌肉等，这些肌肉只在用力呼吸时才参与呼吸运动。

1. 呼吸运动的过程 当吸气肌收缩时，胸廓扩大，肺随之扩张，肺内压降低，空气进入肺，称为**吸气运动** (inspiratory movement)；当吸气肌舒张或呼气肌收缩时，胸廓缩小，肺也随之缩小，肺内压升高，肺内气体流出，称为**呼气运动** (expiratory movement)。

平静呼吸时，**吸气** (inspiration) 是由吸气肌，即膈肌和肋间外肌的主动收缩引起。当膈肌收缩时，膈顶下降使胸腔的上下径增大。由于胸腔近似于锥形，膈顶稍下降就可使胸腔容积大幅度增加。平静吸气时，因膈肌收缩而增加的胸腔容积约占一次通气量的 4/5，因此膈肌的舒缩活动在肺通气中起重要作用。膈顶下降的幅度取决于膈肌收缩的程度，平静吸气时，下降 1~2 cm；用力吸气时，下降幅度可达 7~10 cm。当肋间外肌收缩时，可使各肋骨及胸骨上升，并且肋下缘还稍向外翻转，从而使胸廓前后径、左右径均增大。胸廓上下径、前后径和左右径的增大，使胸廓容积增大，肺容积也随之增大，肺内压降低。当肺内压低于大气压时，空气即可顺此压力差由大气环境进入肺内。用力吸气时，除膈肌和肋间外肌收缩外，斜角肌、胸锁乳突肌等吸气辅助肌也参与收缩，可使胸廓和肺的容积进一步增大，更多的气体进入肺内。由上可知，平静吸气和用力吸气，都是由吸气肌收缩来实现的主动过程。

平静呼吸时，**呼气** (expiration) 的发生是由吸气肌舒张引起。膈肌舒张、松弛上移，使胸廓上下径减小；肋间外肌舒张，胸廓和肺依靠重力及其本身的弹性回缩力恢复到吸气前的位置和容积，从而使胸廓前后径和左右径也减小。胸廓上下径、前后径和左右径的减小，使胸廓和肺容积减小，肺内压升高。当肺内压高于大气压时，肺内气体顺此压力差被排出。

用力呼气时，除吸气肌舒张外，还需要呼气肌的收缩。呼气肌主要有肋间内肌和腹肌。肋间内肌走行方向与肋间外肌正相反，所以当其收缩时，迫使肋骨和胸骨均进一步向下移位，肋骨还向内侧旋转，使胸廓前后径、左右径进一步减小，由肺排出更多的气体。同时，腹壁肌肉收缩，尤其是腹直肌收缩不仅可压迫腹腔脏器，挤压膈肌上移，还使胸廓尽量向下、向内移动，胸廓容积再度缩小，辅助用力呼气。由上可知，平静呼气是被动过程，而用力呼气则是主动过程。

2. 呼吸运动的形式 根据参与呼吸运动的呼吸肌的主次、多少和用力程度，呼吸运动可表现为不同的呼吸形式。

机体在安静状态下的呼吸称为**平静呼吸** (quiet respiration)。此时呼吸运动均匀平稳，呼吸频率为 12~18 次/分。平静呼吸时，吸气运动是由吸气肌（膈肌和肋间外肌）的收缩引起的，是主动过程；平静呼吸时，呼气运动并不是由呼气肌收缩引起的，而是由膈肌和肋间外肌的舒

张引起的胸廓弹性回位,是被动过程。当机体活动时,或吸入气中 CO_2 含量增加而氧含量减少时,呼吸运动增强,这时不仅吸气肌收缩增强,而且也有呼气肌的收缩,这种呼吸运动称为**用力呼吸**(forced respiration)或**深呼吸**(deep respiration)。在严重缺氧和 CO_2 增多的情况下,会出现呼吸困难,这时不仅呼吸幅度进一步加深,而且还会出现鼻翼扇动、胸部困压的感觉。

在呼吸过程中,膈肌的收缩与舒张,在引起胸廓上下径改变的同时,腹腔内的脏器也发生移位,造成腹壁的起伏变化,这种以膈肌舒缩为主的呼吸运动称为**腹式呼吸**(abdominal breathing);肋间外肌舒缩时主要表现为胸部的起伏,这种以肋间外肌舒缩活动为主的呼吸运动称为**胸式呼吸**(thoracic breathing)。通常腹式呼吸和胸式呼吸同时存在,称为混合式呼吸。只有当胸部或腹部活动因疾病等原因受到限制时,某种呼吸形式才可能占优势。

(二) 肺内压

肺内压(intrapulmonary pressure)是指肺泡内的气压,是形成驱动气体出入肺所需压力梯度的主要因素,它在呼吸过程中呈周期性波动(图5-6)。吸气时,肺容积随胸廓的牵引而扩大,肺内压下降,当下降到低于大气压时,空气进入肺内。随着肺内气体的增加,肺内压不断升高,当其升高到与大气压相等时,气流停止,吸气终止。呼气时,肺容积因胸廓和肺弹性回位而减小,肺内压升高,肺内气体被排出。随着肺内气体量的减少,肺内压逐渐降低,低至大气压水平时,呼气停止。所以,在呼吸道通畅的情况下,吸气末和呼气末,肺内压等于大气压。

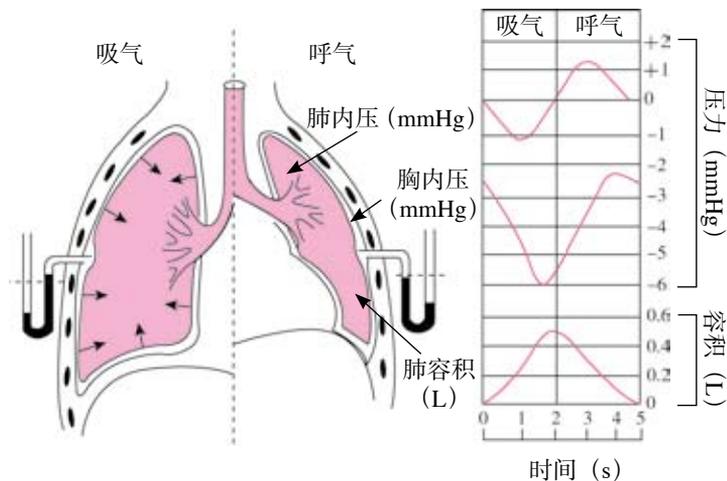


图 5-6 呼吸过程中肺内压、胸内压及肺容积的变化和胸膜腔内压直接测量示意图

右图中,上曲线示肺内压变化,中曲线示胸内压变化,下曲线示肺容积变化

肺内压的变化幅度与呼吸的深浅、缓急和气道通畅程度等变化相关联。在平静呼吸时,肺容积变化较小,肺内压的变化幅度也小。吸气时肺内压比大气压低 $1\sim 2\text{ mmHg}$,呼气时肺内压比大气压高 $1\sim 2\text{ mmHg}$ 。用力呼吸时,肺内压变化幅度增大。当呼吸道不通畅时,肺内压的升降幅度更加明显。

如上所述,肺内压和大气压之间的压力梯度是肺通气的直接动力。根据这一原理,当患者自然呼吸停止时,可用人工方法建立肺内压和大气压之间的压力差来维持肺通气,这就是**人工呼吸**(artificial respiration)。人工呼吸分为正压法和负压法两类。正压法是施以正压引起吸气的方法,如口对口人工呼吸,就是人为地升高气道开口处压力,使其高于肺内压,将气体压入肺内,形成吸气,再依靠胸廓和肺的弹性回位形成呼气;负压法是施以负压引起吸气的方法,如通过人为地牵引上臂,使胸腔容积扩大,肺随之扩张,肺内压降低,形成吸气。在医院,可使用不同类型的人工呼吸机对患者实施正压人工呼吸或负压人工呼吸。一旦患者自然呼

吸停止，必须紧急实施人工呼吸。在实施人工呼吸时，注意要清除异物和痰液等，保持呼吸道通畅。

(三) 胸膜腔内压

在肺和胸廓之间密闭的胸膜腔内没有气体，仅有少量浆液，这一薄层浆液可在两层胸膜之间起到内聚和润滑作用。浆液分子之间的内聚力可使两层胸膜紧紧贴附在一起，不易分开，使肺能够随胸廓的运动而张缩。胸膜腔的这种特征对于肺通气具有重要意义。浆液还可在两层胸膜之间起润滑作用，以减小两层胸膜相互滑动时的摩擦力，并可避免胸膜摩擦损伤。

胸膜腔内压 (intrapleural pressure) 即胸膜腔内的压力，简称**胸内压**。胸膜腔内压可用直接法和间接法测定。直接测定法是将与检压计相连接的穿刺针头刺入胸膜腔内，直接由检压计读取相应数值 (图 5-6)，测定时需避免损伤胸膜脏层和肺。间接测定法是令受试者将带有薄壁气囊的导管吞入至下胸段食管内，通过测定食管内压来间接反映胸膜腔内压，此法简单、安全。因食管介于肺和胸壁之间，壁薄而软，在呼吸时食管内压的变化与胸膜腔内压的变化基本一致，所以通过测定食管内压可间接反映胸膜腔内压的变化。平静呼吸时，胸膜腔内的压力低于大气压，故为负压。

胸膜腔内负压的产生主要与通过胸膜脏层作用于胸膜腔的两种力有关：一是肺内压通过胸膜脏层作用于胸膜腔；二是在人的生长发育过程中，胸廓发育的速度快于肺，胸廓的自然容积大于肺的自然容积，以致肺被胸廓牵引而处于扩张状态，肺产生回位力，即肺弹性回缩力 (图 5-7)。所以，胸膜腔内压是这两种方向相反的作用力的代数和，即：

$$\text{胸膜腔内压} = \text{肺内压} + (-\text{肺弹性回缩力})$$

在吸气末或呼气末，肺内压等于大气压，此时：

$$\text{胸膜腔内压} = \text{大气压} + (-\text{肺弹性回缩力})$$

若将大气压视为 0，则：

$$\text{胸膜腔内压} = -\text{肺弹性回缩力}$$

在吸气时，肺被动扩张的程度大，肺弹性回缩力增大，胸膜腔负压增大。平静吸气末，胸膜腔负压为 $-10 \sim -5 \text{ mmHg}$ ；关闭声门，用力吸气时胸内压可降至 -90 mmHg 。呼气时，肺被动扩张程度小，肺弹性回缩力也减小，胸膜腔负压相应减小。平静呼气末，胸膜腔内压为 $-5 \sim -3 \text{ mmHg}$ ；只有在关闭声门并用力呼气时，胸膜腔内压才可升高为正压。

胸膜腔负压对于维持肺的被动扩张状态具有重要的生理意义。胸膜腔负压的牵拉作用可使肺总是处于扩张状态而不至于萎缩，并使肺能随胸廓

的扩大而扩张。胸膜腔的密闭性是产生胸膜腔负压的前提条件，一旦胸膜腔密闭状态被破坏，空气将立即进入胸膜腔造成**气胸** (pneumothorax)，此时胸膜腔内压将升高，当其等于大气压时，肺将因其自身内向回缩力的作用而萎陷 (肺不张)，这时虽然呼吸运动仍可进行，肺却减

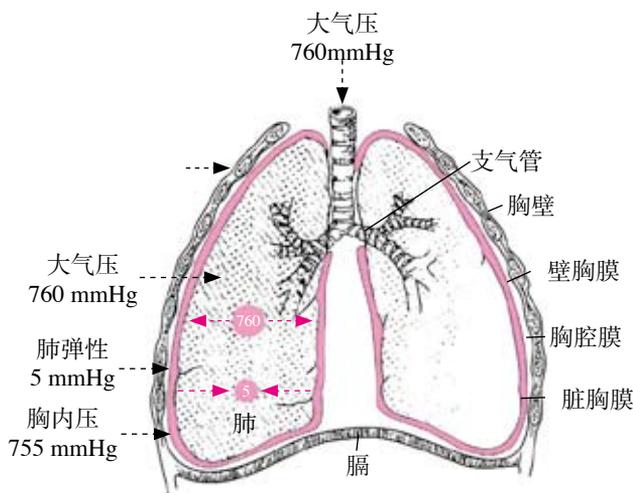


图 5-7 胸膜腔内负压产生的原理

弱甚至丧失随胸廓运动而张缩的能力，从而影响肺通气功能。此外，胸膜腔负压可使右心房、腔静脉和胸导管等扩张，使其中的压力降低，有助于静脉血液及淋巴液的回流。因此，出现气胸时，不仅呼吸功能出现障碍，而且循环功能也将受到不同程度的影响，特别是严重气胸时，会危及生命，必须紧急处理。治疗气胸的关键是使胸膜腔密闭，恢复胸膜腔负压。

综上所述，呼吸肌的收缩和舒张是肺通气的原动力，肺内压与大气压之间的压力差是肺通气的直接动力，胸膜腔负压能使肺处于扩张状态并随胸廓的运动而张缩，可使原动力转化为直接动力。

二、肺通气阻力

肺通气过程中所遇到的阻力称为肺通气阻力。肺通气阻力约 70% 来自弹性阻力，约 30% 来自非弹性阻力。弹性阻力在气流停止的状态下仍然存在，属于静态阻力，包括肺弹性阻力和胸廓弹性阻力；非弹性阻力是在气体流动时形成的，属于动态阻力，包括气道阻力、惯性阻力和黏滞阻力，其中以气道阻力为主。

(一) 呼吸器官的弹性阻力

1. 弹性阻力与顺应性 物体对抗外力作用所引起变形的力即弹性阻力 (elastic resistant)。肺和胸廓等呼吸器官都是由弹性成分构成的空腔弹性体，因此在外力作用下发生变形时，自然就会产生使肺和胸廓向其自身初始容积恢复的趋势，形成肺通气过程的弹性阻力。

具有弹性的空腔器官在外力作用下发生变形的难易程度称为顺应性 (compliance)。呼吸器官的顺应性 (C) 用单位跨壁压变化 (ΔP) 所引起的器官容积变化量 (ΔV) 来表示。

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (\text{L/cmH}_2\text{O})$$

在同样外力作用下，容易变形者顺应性大，弹性阻力小；不易变形者顺应性小，弹性阻力大。物体的弹性阻力 (R) 与其顺应性 (C) 成反变关系。

$$\text{弹性阻力 (R)} = \frac{1}{\text{顺应性 (C)}}$$

2. 肺弹性阻力与顺应性 呼吸过程中，无论吸气还是呼气，肺容积总是大于其自然容积，肺始终处于被动扩张状态，所以肺总是形成内向弹性回位力 (即回缩力)，其与肺扩张的方向相反，成为吸气的阻力。肺弹性阻力虽然是吸气的阻力，但有助于呼气过程，是呼气的动力。肺的弹性阻力可用肺的顺应性来表示，式中跨肺压是肺内压与胸内压之差。

$$\text{肺顺应性 (C}_L\text{)} = \frac{\text{肺容积的变化 } \Delta V}{\text{跨肺压的变化 } \Delta P} \quad (\text{L/cmH}_2\text{O})$$

测定离体肺顺应性时，一般采用分步向肺内充入气体 (或生理盐水) 或分步从肺内抽出气体 (或生理盐水) 的方法。每次打入一定量的气体 (或生理盐水) 后，观察检压计水柱的变化，直到水柱不再降低时，即为肺内的压力。根据每次测得的数据绘制成的压力 - 容积曲线就是肺的静态顺应性曲线，所测得的顺应性就是肺的静态顺应性 (static compliance)。曲线的斜率反映不同肺容量状态下的顺应性或弹性阻力的大小。曲线斜率大，表示肺顺应性大，弹性阻力小；反之，则表示肺顺应性小，弹性阻力大。曲线中段斜率最大，成年人平静呼吸时的肺顺应性就位于曲线中段，所以平静呼吸比较省力；而用力吸气或呼气的初期则相当于曲线的下段或上段，曲线斜率小，肺顺应性小，弹性阻力大，所以呼吸就费力。

肺顺应性不仅受肺缩小和扩张程度的影响，而且还与肺容积大小有关。肺容积大，顺应

性较大；反之亦然。因为吸入同等体积的气体，由于基础肺容积较大其扩张程度较小，弹性回缩程度也较小，仅需较小的跨肺压作用，故表现顺应性大，弹性阻力小；但对于肺容量较小者，则需较大的跨肺压作用，才可扩张至同等程度，弹性回缩程度较大，故表现顺应性小，弹性阻力大。例如，若用 $5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 的压力将 1 L 气体注入两肺，计算得出两肺总顺应性为 $0.2 \text{ L/cmH}_2\text{O}$ 。如果左、右两肺的容积和顺应性相同，每侧肺容积仅增加 0.5 L ，每侧肺的顺应性只有 $0.1 \text{ L/cmH}_2\text{O}$ ，而不是 $0.2 \text{ L/cmH}_2\text{O}$ 。为排除肺容积对肺顺应性的影响，在比较不同个体之间肺顺应性时应注意测定时的基础肺容积。因为平静吸气从功能余气量（见后文）开始，所以可用功能余气量进行校正，这一指标就是比顺应性（specific compliance），即以单位肺容积计算的肺顺应性。

$$\text{比顺应性} = \frac{\text{肺顺应性 (L/cmH}_2\text{O)}}{\text{功能余气量 (L)}}$$

图 5-8 是向离体肺分别充生理盐水和空气时各自的肺顺应性曲线。使肺扩张到一定容量时，充气所需的跨肺压力要比充生理盐水大得多，前者约为后者的 3 倍。

由此得出，肺弹性阻力的 $2/3$ 来自肺泡腔气-液界面产生的表面张力， $1/3$ 来自肺组织本身弹性成分所产生的弹性回缩力。因为充气时，可保持肺泡内气体与肺泡内表面液体层之间的气-液界面，产生表面张力；而充生理盐水时，消除了气-液界面，无表面张力作用，只有肺组织本身弹性成分所产生的弹性阻力。

•**肺泡表面张力**(alveolar surface tension) 由肺泡内气体与肺泡内表面液体层之间的气-液界面所形成。由于液体分子之间的吸引力大于液体分子与气体分子之间的吸引力，因此产生了使液体表面尽量缩小的力，这就是肺泡表面张力。在肺泡球形气-液界面，表面张力指向气-液界面的切线方向，其合力指向肺泡腔(图 5-9)，使肺泡趋于缩小，成为阻止肺泡扩张的弹性阻力。

根据 Laplace 定律，即

$$P = \frac{2T}{r}$$

式中 P 为表面张力合力在气泡内所形成的附加压强 (N/m^2)，它能使肺泡回缩； T 为肺泡气-液界面的表面张力系数，即单位长度的表面张力 (N/m)； r 为肺泡半径 (m)。

由公式可知，如果表面张力系数不变，则小肺泡的回缩力大，大肺泡的回缩力小。肺内约有 3 亿个大小不等的肺泡，其半径相差 $3 \sim 4$ 倍，而肺泡之间又彼此相通，所以，小肺泡内的气体将流入大肺泡，引起小肺泡萎陷而大肺泡过度膨胀。此外，肺泡表面张力过大，还会降低肺顺应性，增加吸气的阻力；肺泡表面张力过大，也可导致肺水肿。但在生理情况下，上述情况不会发生，因为在肺泡的气-液界面上存在着表面活性物质。

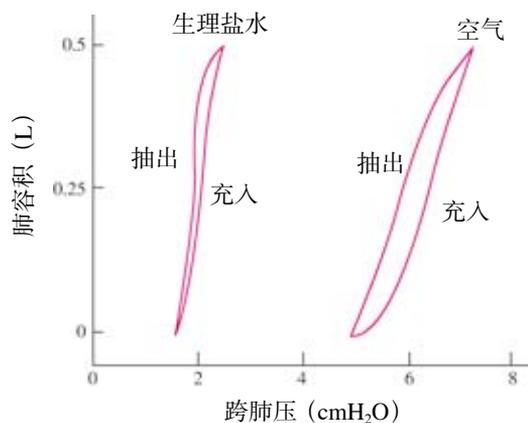


图 5-8 充生理盐水和充空气时肺的顺应性曲线

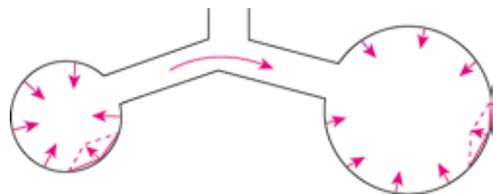


图 5-9 相连通的大小不同肺泡内压及气流方向示意图

• **肺泡表面活性物质** 肺泡表面活性物质 (alveolar surfactant) 是由 II 型肺泡上皮细胞分泌的复杂的脂蛋白混合物, 其脂质主要成分是二棕榈酰卵磷脂 (dipalmitoyl phosphatidyl choline, DPPC)。DPPC 分子的一端是非极性的脂肪酸, 是疏水的; 分子的另一端具有极性, 是亲水的。因此, DPPC 分子垂直排列于肺泡气 - 液界面, 极性端插入液体层, 非极性端朝向肺泡腔, 形成单分子层分布, 从而减少液体分子之间的相互吸引, 降低肺泡表面张力。

肺泡表面活性物质的作用是降低肺泡表面张力, 该作用具有以下重要生理意义:

(1) 降低吸气阻力: 肺泡表面活性物质降低肺泡表面张力后, 使肺顺应性增高, 易于扩张, 从而降低吸气阻力, 减少吸气做功。

(2) 维持肺泡的稳定性: 因为肺泡表面活性物质的分布密度随肺泡表面积的减小而增大, 或随表面积的增大而减小, 所以, 小肺泡由于表面活性物质的分布密度大, 降低表面张力的作用较强, 因此表面张力小, 不会发生萎陷; 相反, 大肺泡由于表面活性物质的分布密度小, 降低表面张力的作用较弱, 因此表面张力大, 不会过度膨胀, 这样就能维持不同大小肺泡的稳定性, 吸入气体能在肺内均匀分布, 有利于气体在肺部的交换。同理, 在呼气末, 肺泡表面积缩小, 表面活性物质分布密度增大, 降低表面张力的作用增强, 肺泡回缩力明显降低, 从而防止肺泡塌陷; 相反, 在吸气末, 由于肺泡表面活性物质分布密度减小, 肺泡表面张力增大, 从而阻止肺泡过度扩张。此外, 表面活性物质对肺泡表面张力的调整可减缓肺泡内压过度波动, 有利于肺换气。

(3) 减少肺组织液生成, 防止肺水肿: 肺泡表面张力的合力指向肺泡腔, 对肺间质起“抽吸”作用, 可引起肺水肿。肺泡表面活性物质使表面张力降低, 组织液生成减少, 不仅可以防止肺水肿的发生, 也有利于气体交换。

• **影响肺弹性阻力的因素** 健康成年人肺顺应性 (C_L) 约为 $0.2 \text{ L/cmH}_2\text{O}$ 。肺的顺应性和弹性阻力除与年龄、性别、身高等相关外, 还与肺组织的病变有关。肺充血、肺组织纤维化等疾患以及使肺泡表面活性物质减少的因素, 都可降低肺顺应性, 增加肺的弹性阻力, 引起吸气困难; 而肺气肿时, 肺弹性成分大量破坏, 肺顺应性增大, 弹性回缩力减小, 引起呼气困难。

3. 胸廓弹性阻力和顺应性 与肺的弹性阻力不同, 胸廓的弹性阻力既可成为吸气或呼气的阻力, 也可成为吸气或呼气的动力 (表 5-1)。胸廓对肺通气的影响取决于胸廓的位置。当胸廓处于自然容积位置时, 此时肺容积约为肺总量的 67%, 因胸廓无变形, 所以无弹性回位力。当胸廓被动压缩 (平静呼气或用力呼气) 时, 此时肺容积小于肺总量的 67%, 胸廓产生向外扩张的回位力, 成为吸气的动力、呼气的阻力; 当胸廓被动扩张 (用力吸气) 时, 此时肺容积大于肺总量的 67%, 胸廓产生向内紧缩的回位力, 成为吸气的阻力、呼气的动力。但是, 在临床上因胸廓弹性阻力变化而导致肺通气障碍的情况较少见。通过测定胸廓的顺应性 (C_{chw}) 可反映其弹性阻力大小, 胸廓的顺应性是单位跨胸壁压 (胸膜腔内压与胸壁外大气压之差) 作用下的胸腔容积变化。正常成人胸廓的顺应性大约也是 $0.2 \text{ L/cmH}_2\text{O}$ 。

表 5-1 肺与胸廓弹性阻力的比较

项目	肺弹性阻力	胸廓弹性阻力
方向	单向性, 方向向内	双向性, 吸气 (或呼气) 初与末方向可不同
作用	吸气的阻力, 呼气的动力	既可是吸气 (或呼气) 的阻力, 也可是吸气 (或呼气) 的动力
来源	2/3 来源于肺泡表面张力, 1/3 来源于肺本身的弹性组织	来源于胸廓的弹性组织
影响因素	较多, 如肺充血、肺水肿、肺气肿、肺组织纤维化、肺泡表面活性物质减少等	较少, 主要有胸膜壁层增厚、胸廓畸形、肥胖等



肺泡表面活性物质与
呼吸窘迫综合征

4. 肺和胸廓的总弹性阻力和顺应性 肺和胸廓都是弹性空腔器官，呈串联关系，所以肺和胸廓的总弹性阻力是两者弹性阻力之和。因为弹性阻力是顺应性的倒数，所以平静呼吸时，肺和胸廓的总弹性阻力可用下式计算：

$$\frac{1}{C_{L+chw}} = \frac{1}{C_L} + \frac{1}{C_{chw}} = \frac{1}{0.2} + \frac{1}{0.2}$$

式中 C_{L+chw} 为肺和胸廓的总顺应性， C_L 为肺的顺应性， C_{chw} 为胸廓的顺应性。

如以顺应性表示，则平静呼吸时肺和胸廓的总顺应性为 $0.1 \text{ L/cmH}_2\text{O}$ 。

平静呼气时，吸气肌舒张，此时肺的内向回缩力大于胸廓的外向弹性回位力，胸廓被牵拉而缩小，产生呼气。在呼气时，随着胸廓的容积逐渐小于其自然容积，胸廓的外向弹性回位力逐渐增大，当其等于肺的内向回缩力时，呼气停止，此时的肺容量为功能余气量。肺和胸廓在平静呼气末的位置和容量大小取决于胸廓外向回位力和肺内向回缩力的平衡状态。当肺回缩力下降（如肺气肿）时，平衡位置外移，胸廓外扩呈桶状，功能余气量增大；当肺回缩力增高（如肺纤维化）时，平衡位置内移，胸廓容积缩小，功能余气量减少。

平静吸气时，吸气肌收缩，吸气肌收缩产生的力量再加上胸廓的外向弹性回位力要大于肺内向回缩力，胸廓扩大，产生吸气。

（二）通气过程中的非弹性阻力

与弹性阻力不同，非弹性阻力是在气流形成时才出现的阻力，并随流速的加快而增加，属于动态阻力，包括气道阻力、黏滞性阻力和惯性阻力等。气道阻力是非弹性阻力的主要成分，占非弹性阻力的 $80\% \sim 90\%$ 。

1. 气道阻力 气体流经呼吸道时，呼吸道内气体分子之间以及气体分子与气道壁之间发生摩擦所形成的阻力称为**气道阻力**（airway resistance）。气道阻力的大小可用维持单位时间内气体流量所需要的压力差来表示：

$$\text{气道阻力} = \frac{\text{大气压} - \text{肺内压} (\text{cmH}_2\text{O})}{\text{单位时间内气体流量} (\text{L/s})}$$

维持气体流量所需的压力越小，表明气道阻力越小，呼吸越省力；反之，维持气体流量所需的压力越大，表明气道阻力越大，呼吸越费力。健康成人平静呼吸时的总气道阻力为 $1 \sim 3 \text{ cmH}_2\text{O} \cdot \text{s/L}$ ，呼气时略高于吸气。

气道阻力受气流形式、气流速度、气体密度和管道口径的影响。气流表现为层流和湍流两种形式。层流时气流阻力小，湍流时则阻力增大。气道不规则、气流速度过快或气道内有黏液、渗出物等情况时，易发生湍流。气道阻力与气流速度呈正变关系，如其他条件不变，气流速度越快，阻力越大；反之，气流速度越慢，阻力越小。吸入气的气体密度加大，也使气道阻力增加。根据 Poiseuille 定律，气流阻力与管道半径的 4 次方呈反比，可知，当气道管径缩小时，气道阻力将显著增加。因此，气道管径的大小是影响气道阻力的主要因素。

呼吸过程中气道阻力的周期性变化就是由气道口径变化所致：①吸气时，肺容积增大，因肺的扩张使弹性成分对小气道的牵拉作用增强，气道口径增大，气道阻力变小；呼气时则相反；②吸气时，因胸膜腔负压增大而引起呼吸道内外两侧的跨壁压增大，气道管径被动扩大，阻力变小；呼气时则相反；③吸气时，交感神经兴奋使气道平滑肌舒张，管径变大，阻力降低；呼气时则相反。以上三方面也是支气管哮喘患者呼气比吸气更为困难的主要原因。

2. 黏滞性阻力 来自呼吸时各相关器官组织相对位移所发生的摩擦。吸气量大，吸气速度快，黏滞性阻力增加。肺纤维化、脊柱变形等病理情况下，黏滞性阻力可有所增加。

3. 惯性阻力 气流在发动、变速、换向时因气流和组织惯性所产生。平静呼吸时，呼吸频

率较低、气流速度较慢，呼吸频率及气流速度变化也不大，惯性阻力很小，可忽略不计。

（三）呼吸功

呼吸功 (work of breathing) 是指呼吸过程中，呼吸肌为克服肺通气阻力实现肺通气所做的功。通常以一次呼吸过程中的跨壁压变化与肺容积变化的乘积来表示。如果功的单位用焦耳 (J)，跨壁压的单位用 cmH_2O ，肺容积单位用 L，则

$$1 \text{ J} = 10.2 \text{ L} \cdot \text{cmH}_2\text{O}$$

正常人平静呼吸时，每一次呼吸功很小，约为 0.25 J，其中 65% 用于克服呼吸过程中的弹性阻力，28% 用于克服气道阻力，7% 用于克服黏滞性阻力。在体力劳动或运动时，呼吸加深，潮气量增大，呼吸功增加。病理情况下，肺通气阻力增大时，也使呼吸功增大。

三、肺通气功能评价

（一）肺容积

肺容积 (pulmonary volume) 是指不同状态下肺内气体的容积。肺容积可分为潮气量、补吸气量、补呼气量和余气量，四者之间无重叠关系，全部相加后等于肺总量 (图 5-10)。

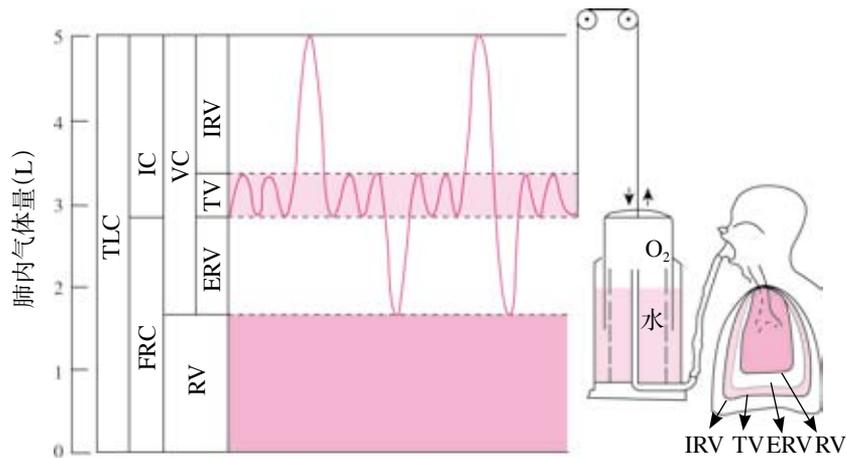


图 5-10 肺容积和肺容量图解

1. 潮气量 每次呼吸时吸入或呼出的气体量称为**潮气量** (tidal volume, TV)。潮气量可随呼吸强弱而变。平静呼吸时，健康成年人的潮气量为 400 ~ 600 ml，平均约为 500 ml。运动强度增大时，潮气量增大。潮气量可反映肺的一次通气幅度。因潮气量大小受年龄、性别、身材、呼吸肌收缩强度和机体代谢水平等的影响，故单独测定潮气量不能反映肺通气功能的好坏。

2. 补吸气量 平静吸气末，再尽力吸入肺内的气体量称为**补吸气量** (inspiratory reserve volume, IRV)。健康成年人的补吸气量为 1500 ~ 2000 ml。补吸气量又称吸气储备量，其反映肺的吸气储备能力。

3. 补呼气量 平静呼气末，再尽力呼出的气体量称为**补呼气量** (expiratory reserve volume, ERV)。健康成年人的补呼气量为 900 ~ 1200 ml。补呼气量又称呼气储备量，其反映肺的呼气储备能力。

4. 余气量 最大呼气末仍存留于肺内不能被呼出的气体称为**余气量** (residual volume, RV)。健康成年人的余气量为 1000 ~ 1500 ml。余气量的存在可避免肺泡塌陷。余气量过大，表示肺通气功能不良。老年人因肺弹性减弱和呼吸肌力量衰退，故余气量比青壮年大。支气管哮喘和肺气肿患者的余气量增加。

(二) 肺容量

肺容量 (pulmonary capacity) 是肺容积中两项或两项以上的组合气体量。肺容量包括深吸气量、功能余气量、肺活量和肺总量等 (图 5-10)。

1. 深吸气量 平静呼气末做深吸气, 所能吸入的最大气体量为**深吸气量** (inspiratory capacity, IC), 相当于潮气量和补吸气量之和, 是衡量最大通气潜力的一个指标。胸廓、胸膜和肺组织等发生病变, 均可导致深吸气量减小, 表明最大通气潜力降低。

2. 功能余气量 平静呼气末仍存留在肺内的气体量为**功能余气量** (functional residual capacity, FRC), 相当于余气量和补呼气量之和。健康成年男性约为 2500 ml, 女性约为 2000 ml。功能余气量的生理意义是稀释每次吸入肺泡的 O_2 和排入肺泡的 CO_2 , 以缓冲呼吸过程中氧分压 (PO_2) 和二氧化碳分压 (PCO_2) 的变化幅度, 保证 PO_2 和 PCO_2 的相对稳定。因此, 肺泡气和血液之间的 PO_2 和 PCO_2 也就不会随呼吸周期而发生过大波动, 从而保证肺换气过程的平稳进行。支气管哮喘患者, 气道阻力增大, 功能余气量增大; 肺气肿患者, 肺弹性回缩力降低, 功能余气量也增大; 肺纤维化和弹性阻力增大的患者, 功能余气量减小。

3. 肺活量 尽力深吸气后, 再尽力呼气, 所能呼出的最大气体量称为**肺活量** (vital capacity, VC), 相当于潮气量、补吸气量和补呼气量之和。肺活量个体差异较大, 与身材、性别、年龄、呼吸肌功能的强弱等有关。正常成年男性的肺活量平均约为 3500 ml, 女性约为 2500 ml。肺活量测定方法简单, 可反映一次肺通气的最大能力, 是肺功能测定的常用指标。由于肺活量是静态指标, 测定时并无时间限制, 因此难以充分反映肺组织的弹性状态和气道通畅程度等变化。例如肺组织弹性降低或气道阻力增大的患者, 虽然肺通气功能已有损害, 但如果延长呼气时间, 测定的肺活量仍可在正常范围。

4. 用力肺活量和用力呼气量 在尽力深吸气后, 再尽力尽快呼出的最大气体量称为**用力肺活量** (forced vital capacity, FVC)。用力肺活量略小于不受时间限制的肺活量。在一次尽力深吸气后, 再尽力尽快呼气, 在特定的时间段所呼出的气体量称为**用力呼气量** (forced expiratory volume, FEV), 通常以第 1、2、3 秒末的 FEV 占 FVC 的百分数来表示。用力呼气量是一种动态指标, 它能反映气道阻力的变化。通过计算, 可得出正常成年人第 1、2、3 秒末用力呼气量 (FEV_1 、 FEV_2 、 FEV_3) 占用力肺活量的百分数分别为 80%、96%、99%, 其中以第 1 秒末用力呼气量占用力肺活量的百分数最有临床意义。限制性肺疾病 (如肺纤维化) 患者, FEV_1 和 FVC 都降低, 但两者的比值可正常; 而阻塞性肺疾病 (如支气管哮喘) 患者, 由于气道阻力增加, 所以 FEV_1 比 FVC 降低得更明显 (图 5-11), 两者的比值减小。由此可见, FEV_1 在鉴别限制性肺疾病和阻塞性肺疾病时具有重要意义。

5. 肺总量 肺最大扩张时所能容纳的最大气体量称为**肺总量** (total lung capacity, TLC), 相当于肺活量与余气量之和。肺总量的大小与性别、年龄、身材和体育锻炼等有关。成年男性肺总量平均约为 5000 ml, 女性约为 3500 ml。

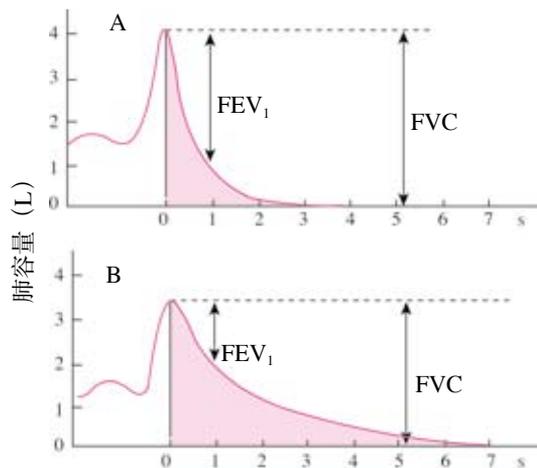


图 5-11 用力肺活量 (FVC) 和用力呼气量 (FEV) 示意图

(A) 正常人用力呼气量; (B) 气道狭窄时用力呼气量纵坐标的“0”等于余气量

四、肺通气量和肺泡通气量

(一) 肺通气量

肺通气量 (pulmonary ventilation volume) 是指每分钟吸入或呼出的气体总量, 为潮气量和呼吸频率的乘积。正常成年人平静呼吸时, 呼吸频率为每分钟 12~18 次, 潮气量为 500 ml, 则肺通气量为 6~9 L/min。肺通气量存在个体差异, 与性别、年龄、身材和活动量有关。剧烈运动和从事重体力劳动时, 肺通气量增大。

最大随意通气量 (maximal voluntary ventilation volume) 为尽力做深、快呼吸时, 每分钟所能吸入或呼出的最大气体量, 简称最大通气量。最大通气量能反映单位时间内呼吸器官发挥最大潜力后所能达到的通气量, 是估计一个人所能进行最大运动量的一项重要生理指标。测定时, 一般只测量尽力做深、快呼吸时 10 s 或 15 s 的吸入或呼出气量, 再换算为每分钟的通气量。成人最大通气量一般可达 150 L/min。任何原因导致的肺或胸廓顺应性降低、气道阻力增大、呼吸肌收缩力降低或呼吸中枢病变, 均可使最大通气量减小。最大通气量与平静呼吸时的每分平静通气量之差值占最大通气量的百分比, 称为通气储量百分比, 可用下式表示:

$$\text{通气储量百分比} = \frac{\text{最大通气量} - \text{每分平静通气量}}{\text{最大通气量}} \times 100\%$$

通气储量百分比的正常值 $\geq 93\%$, 比值减小表示通气储备功能不良。

(二) 肺泡通气量

在通气过程中, 每次吸入的气体并非全部进入肺泡内, 有一部分留在鼻或口与呼吸性细支气管之间的气道内, 不能参与肺泡和血液之间的气体交换, 这部分呼吸道的容积称为**解剖无效腔** (anatomical dead space) 或死腔。成人解剖无效腔可容纳约 150 ml 气体。进入肺泡内的气体, 也有一部分可因肺内血流的分布不均而不能与血液进行气体交换, 这部分未能参与气体交换的肺泡容积称为**肺泡无效腔** (alveolar dead space)。肺泡无效腔与解剖无效腔合称**生理无效腔** (physiological dead space)。健康人平卧时, 生理无效腔与解剖无效腔相等或接近, 肺泡无效腔接近或等于零。由于解剖无效腔的存在, 每次吸气时, 最先吸入的气体是上次呼气末存留在解剖无效腔中已进行气体交换的气体, 这部分气体氧含量较低; 每次呼气时, 则首先呼出前次吸入的最后一部分新鲜空气。可见, 由于解剖无效腔的存在, 肺通气量中有一部分气体不能进行气体交换。所以, 计算真正有效的气体交换量, 应以肺泡通气量为准。**肺泡通气量** (alveolar ventilation) 是指每分钟吸入肺泡的新鲜空气量。由于这部分气体一般情况下能与血液进行气体交换, 因此也称**有效通气量** (effective ventilation), 其计算公式为

$$\text{肺泡通气量} = (\text{潮气量} - \text{无效腔气量}) \times \text{呼吸频率}$$

因为解剖无效腔的容积是个常数, 所以肺泡通气量主要受潮气量和呼吸频率的影响。潮气量和呼吸频率的变化, 对肺通气量和肺泡通气量的影响是不同的。当潮气量减半和呼吸频率加倍或潮气量加倍而呼吸频率减半时, 肺通气量均可保持不变, 但肺泡通气量却发生明显的变化 (表 5-2)。由表 5-2 可见, 从气体交换效率角度看, 深而慢的呼吸可以增加肺泡通气量, 有利于肺换气; 而浅而快的呼吸则使肺泡通气量减少, 不利于肺换气。

表 5-2 不同呼吸形式的肺通气量和肺泡通气量

呼吸形式	潮气量 (ml)	无效腔气量 (ml)	呼吸频率 (次/分)	肺通气量 (ml/min)	肺泡通气量 (ml/min)
平静呼吸	500	150	12	6000	4200
深慢呼吸	1000	150	6	6000	5100
浅快呼吸	250	150	24	6000	2400



第三节 气体交换

气体交换 (gas exchange) 包括肺换气和组织换气。连续进行的肺通气使肺内气体成分不断更新, 从而保持肺泡气 PO_2 、 PCO_2 的相对稳定。

一、气体交换原理

(一) 气体扩散

气体扩散遵循物理原理, 气体分子在其所处的空间不停地进行无定向的运动, 但其活动的总趋势是从分压高处 (高浓度区) 向分压低处 (低浓度区) 发生净转移, 最终使各处的气体分压 (浓度) 趋于相等。气体分子从分压高处向分压低处发生净转移的过程称为扩散 (diffusion), 分压差是气体分子扩散的驱动力。因为 O_2 和 CO_2 是脂溶性的气体, 所以肺换气和组织换气以单纯扩散方式进行。气体在单位时间内的扩散容积, 称为气体扩散速率 (gas diffusion rate, D), 其受多种因素的影响, 如下式所示:

$$D = \frac{\Delta P \cdot T \cdot A \cdot S}{d \cdot \sqrt{MW}}$$

式中: ΔP 为某气体分压差, T 为温度, A 为气体扩散的面积, S 为气体分子溶解度, d 为气体扩散的距离, MW 为气体分子量。

1. 气体的分压差 在混合气体中, 每种气体分子运动时所产生的压力称为该气体的分压 (partial pressure, P)。混合气体的总压力等于各气体分压之和。在一定条件下, 某一气体的分压取决于其自身在混合气体中的容积百分比, 而与其他气体无关。气体分压的计算公式如下:

$$\text{某气体的分压} = \text{混合气体总压力} \times \text{该气体容积百分比}$$

气体在两个区域之间的分压差越大, 驱动气体分子扩散的力越强, 扩散速率越高; 反之, 分压差越小, 驱动气体分子扩散的力越弱, 扩散速率越低。

2. 气体的分子量与溶解度 因为气体分子的扩散速率与气体分子量 (MW) 的平方根成反比, 所以质量轻的气体分子扩散较快。如果扩散发生在气体和液体之间, 则扩散速率与气体分子的溶解度 (S) 成正比。溶解度是在单位分压下, 溶解于单位容积溶液中的气体量。通常以 1 个大气压 (760 mmHg)、38 °C 时、在 100 ml 液体中溶解的气体毫升数来表示。溶解度与气体分子量平方根之比称为扩散系数 (diffusion coefficient), 其与气体分子本身的特性有关。虽然 CO_2 的分子量 (44) 略大于 O_2 的分子量 (32), 但因为 CO_2 在血浆中的溶解度 (51.5 ml) 约是 O_2 溶解度 (2.14 ml) 的 24 倍, 所以 CO_2 的扩散系数是 O_2 的 20 倍。

3. 气体扩散面积和距离 气体扩散通过的面积越大, 气体分子扩散的总量越多; 气体分子扩散的距离越远, 扩散所需时间越长, 气体分子扩散的总量也越少。因此, 气体扩散速率与扩散面积 (A) 成正比, 与扩散距离 (d) 成反比。

4. 温度 温度升高, 气体分子的运动速度加快, 扩散速率也提高。因此, 气体扩散速率与温度 (T) 成正比。由于人体体温相对恒定, 故温度对气体扩散速率的影响很小, 可忽略不计。

(二) 大气与人体不同部位的气体分压

大气与人体存在着气体的分压梯度, 人体不同部位也存在着气体的分压梯度 (表 5-3)。分压梯度是气体交换的动力, 决定了气体扩散的方向。

1. 大气的主要成分与分压 大气的主要成分是 N_2 、 O_2 、 CO_2 等，大气成分中具有生理意义的是 O_2 和 CO_2 。空气中各气体的分压可因大气压的变化而改变。高原地区大气压降低，各气体的分压也相应降低。如在海平面上，大气压约为 760 mmHg， PO_2 约为 158.4 mmHg；在海拔 5500 m 处，大气压约为 380 mmHg， PO_2 约为 79.2 mmHg；在海拔高度为 8848 m 的珠穆朗玛峰顶，大气压约为 250 mmHg， PO_2 约为 52.1 mmHg。因此，人在高海拔区域活动，如登山、飞行等就会造成机体缺 O_2 而出现反应，表现为乏力、倦怠、嗜睡等；在海拔 7000 m 以上时，人可出现昏迷甚至很快死亡。

2. 呼吸气的分压 ①吸入气：吸入的空气进入呼吸道后，被水蒸气所饱和，所以吸入到呼吸道内气体的成分不同于大气，各种气体的分压也发生相应改变。②呼出气：呼出气是无效腔中尚未进行气体交换的吸入气和已经完成气体交换的肺泡气的混合物，所以呼出气与吸入气的成分和分压不同。

3. 肺泡气的分压 肺泡内所含气体是可以与血液进行交换的气体。由于气体交换，使肺泡气 PO_2 降低， PCO_2 提高，所以肺泡气分压与吸入气分压不同；肺泡气分压与呼出气分压也不同，这是因为呼出气是肺泡气与无效腔中尚未进行气体交换的吸入气的混合气体。

从表 5-3 可以看出，肺泡气与吸入的空气在气体组成的容积百分比和分压方面都有明显不同，其原因是：①吸入气在通过气道过程中被水蒸气饱和，使肺泡内的气体因水分子的加入而被稀释，气体的容积百分比减小，分压也随之降低；②大量的 PO_2 较低、 PCO_2 较高的功能余气与吸入气混合，使进入到肺泡内的气体 PO_2 降低， PCO_2 升高；③由于肺泡内气体与血液中气体的不断交换，导致肺泡气 PO_2 降低， PCO_2 升高。

表5-3 海平面各气体的容积百分比 (ml%) 和分压 (mmHg)

项目	大气		吸入气		呼出气		肺泡气	
	容积百分比	分压	容积百分比	分压	容积百分比	分压	容积百分比	分压
O_2	20.84	158.4	19.67	149.5	15.70	119.3	13.60	103.4
CO_2	0.04	0.3	0.04	0.3	3.60	27.4	5.30	40.3
N_2	78.62	597.5	74.09	563.1	74.50	566.2	74.90	569.2
H_2O	0.50	3.8	6.20	47.1	6.20	47.1	6.20	47.1
合计	100	760	100	760	100	760	100	760

4. 血液和组织液中气体的分压 溶解在液体中的气体分子从液体中溢出的力称为气体张力，也可以说，气体张力就是液体中的气体分压。动脉血中气体的分压取决于肺换气的效率，而静脉血和组织液中的气体分压取决于组织的代谢水平。

混合静脉血流经肺时，经过肺换气使 PO_2 升高、 PCO_2 降低，成为动脉血。动脉血流经组织时，经组织换气后 PO_2 降低、 PCO_2 升高，成为静脉血。因为不同组织新陈代谢的水平不同，所以 PO_2 和 PCO_2 值各不相同。代谢旺盛的组织 O_2 消耗量和 CO_2 生成量均增加，则 PO_2 降低、 PCO_2 升高。即使同一组织的 PO_2 和 PCO_2 也受其自身代谢水平的影响。表 5-4 所示为安静状态下血液和组织液中气体的分压。

表5-4 血液和组织液中气体的分压 (mmHg)

项目	动脉血	混合静脉血	组织液
PO_2	97 ~ 100	40	30
PCO_2	40	46	50

二、气体在肺部的交换

肺部的气体交换是在肺泡与肺毛细血管血液之间进行的，其驱动力是二者之间的 O_2 和 CO_2 的分压差。同时也受其他多种因素的影响，尤其是肺内有效通气量与覆盖肺泡血流量之间合适的匹配关系。

(一) 肺换气过程

体循环静脉血在右心房混合后，经右心室进入肺循环。由于混合静脉血 PO_2 (约为 40 mmHg) 比肺泡气 PO_2 (约为 102 mmHg) 低 (图 5-12)， O_2 就在分压差的作用下由肺泡扩散进入肺血液中，使血液 PO_2 逐渐上升，最后接近肺泡气的 PO_2 (约为 100 mmHg)；混合静脉血 PCO_2 为 46 mmHg，肺泡气 PCO_2 为 40 mmHg， CO_2 也在分压差的驱动下，由肺毛细血管扩散至肺泡中，使血液 PCO_2 逐渐降低。气体跨呼吸膜的扩散极为迅速，约在 0.3 s 内即可达到平衡，使流经肺的静脉血变成气体分压与肺泡气相近的动脉血。

正常安静状态下，经过肺换气，1 L 血液的氧含量由混合静脉血的 150 ml 上升到动脉血的 200 ml，即 1 L 血液摄取 O_2 50 ml；二氧化碳的含量由 520 ml 下降到 480 ml，即 1 L 血液释放 CO_2 40 ml。若按心输出量为 5 L/min 计算，则流经肺毛细血管的血液每分钟可从肺泡摄取 O_2 250 ml，向肺泡释放 CO_2 200 ml。

(二) 影响肺换气的因素

1. 气体分压差 肺换气的动力是肺泡气与肺毛细血管血液之间的气体分压差，其中肺泡气体分压是影响分压差的主要因素。这是因为肺毛细血管中的静脉血气体分压取决于组织气体分压及组织的代谢水平，不受呼吸系统调节的影响，而通过对呼吸系统的调节可以改变肺泡通气量，改变肺泡气体分压，从而影响气体分压差，所以肺泡气体分压是影响分压差的主要因素。另外，当气体扩散达到平衡时，动脉血的 PO_2 接近肺泡气的 PO_2 。肺泡气 PO_2 升高，动脉血 PO_2 也相应升高；反之动脉血 PO_2 则降低。所以肺泡气体分压也是影响动脉血 PO_2 和肺换气效率的决定性因素。气体扩散速率与分压差成正比。肺泡气与血液间气体分压差增大，可使驱动气体扩散的动力增强，肺部气体交换效率提高。在同一海平面，肺泡气体分压主要受肺泡气更新率的影响，因为肺泡气是功能余气量和吸入气的混合体，随呼吸过程不断更新。吸入肺泡的空气越多，更新率越高， PO_2 越高而 PCO_2 越低，分压差也分别增大。肺泡气更新率 = (潮气量 - 无效腔气量) / 功能余气量。通常状态下肺泡气体的更新率约为 14%。呼吸幅度加深，潮气量增加，可使气体更新率提高，反之肺泡气更新率降低。

2. 呼吸膜 呼吸膜是肺换气时气体扩散必须经过的结构。因为气体扩散速率与气体扩散面积成正比，与气体扩散距离成反比，所以呼吸膜面积的大小和厚度也是影响肺换气的因素。

(1) 呼吸膜面积：呼吸膜总面积约 $70 m^2$ ，在安静状态下，气体扩散使用的呼吸膜面积只有约 $40 m^2$ 。运动时，随着肺毛细血管开放数量和开放程度的增加，气体扩散面积相应增大，气体交换效率提高。肺气肿、肺实变、肺不张以及肺毛细血管阻塞等均可使呼吸膜面积减小，

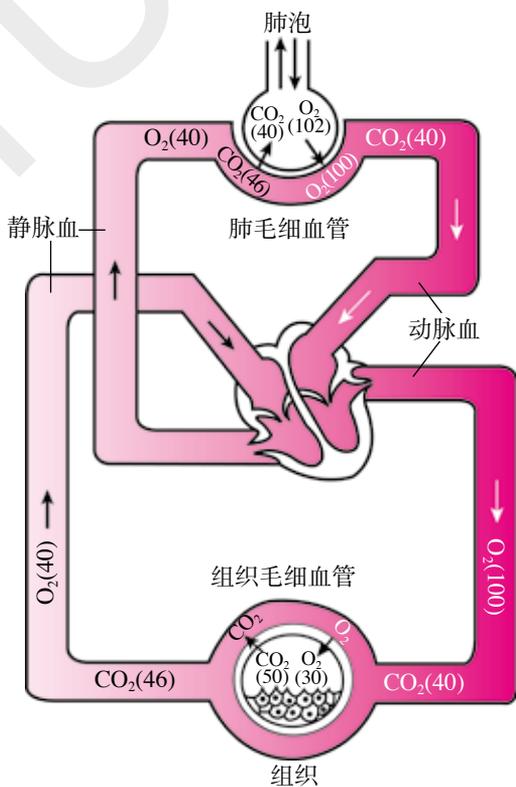


图 5-12 肺换气和组织换气过程

图中数字为气体分压 (mmHg)

从而影响肺换气。

(2) 呼吸膜厚度：呼吸膜厚度变化不仅影响气体扩散距离，而且影响对气体的通透性。呼吸膜平均总厚度仅约 $0.6\ \mu\text{m}$ ， O_2 与 CO_2 均极易跨膜扩散。肺毛细血管总血量仅 $60\sim 140\ \text{ml}$ ，所以血液层很薄，利于气体交换。肺毛细血管直径平均约 $5\ \mu\text{m}$ ，红细胞常紧贴毛细血管壁， O_2 和 CO_2 扩散距离短，交换速度快。肺炎、肺水肿、肺纤维化和尘肺等，都可使呼吸膜厚度增加，影响肺换气，尤其容易发生低氧血症，其原因是 O_2 的扩散速率比 CO_2 慢。

3. 通气/血流比值 每分钟肺泡通气量与每分钟肺血流量的比值称为**通气/血流比值** (alveolar ventilation/perfusion ratio, \dot{V}_A/\dot{Q})。健康成年人安静状态下，肺泡通气量约为 $4\ 200\ \text{ml}/\text{min}$ ，肺血流量约为 $5\ 000\ \text{ml}/\text{min}$ ，因此， \dot{V}_A/\dot{Q} 约为 0.84 。这一比值的维持需要“气泵”和“血泵”的协调配合。“气泵”使肺泡气不断更新，提供足够的 O_2 ，排出 CO_2 ；“血泵”则不断将周身组织的静脉血泵入肺循环，带来机体产生的 CO_2 ，同时带走由肺泡摄取的 O_2 。 \dot{V}_A/\dot{Q} 可作为衡量肺换气功能的指标。如果 \dot{V}_A/\dot{Q} 增大，意味着通气过剩，血流相对不足，部分肺泡气不能与血液中气体充分交换，导致肺泡无效腔增大，如肺动脉栓塞；反之， \dot{V}_A/\dot{Q} 减小，则意味着通气不足，血流相对过多，部分血液流经通气不良的肺泡，混合静脉血中的气体不能得到充分更新，即未转化为动脉血就流入左心，犹如发生了功能性动-静脉短路，如支气管痉挛 (图 5-13)。



图 5-13 通气/血流比值及其变化示意图

只有肺泡通气量与肺血流量匹配才能实现有效的换气。无论 \dot{V}_A/\dot{Q} 增大或减小，都会降低肺换气效率，导致机体缺 O_2 以及 CO_2 的滞留，但缺 O_2 更明显，其原因是：①动-静脉血液之间 PO_2 差远高于 PCO_2 差，动-静脉短路出现时，动脉血 PO_2 下降的程度大于 PCO_2 升高的程度；② CO_2 的扩散系数是 O_2 的 20 倍，因此 CO_2 的扩散较 O_2 快，不易发生滞留；③动脉血 PO_2 下降和 PCO_2 升高都可以刺激呼吸，增加肺泡通气量，有助于 CO_2 的排出，却几乎无助于 O_2 的摄取，这与氧解离曲线和二氧化碳解离曲线的特点有关 (见后文)。因为随着肺通气的改善， CO_2 分压差提高促使 CO_2 排出； O_2 分压差虽然也提高，但由于 HbO_2 的饱和现象而不能结合更多的 O_2 。

在临床上，肺气肿是造成肺换气功能障碍最常见的一种疾病，患者因肺泡壁不同程度的破坏和大量细支气管的闭塞， \dot{V}_A/\dot{Q} 增大和减小都可能出现，致使肺换气效率降低。

(三) 肺换气功能储备

每分钟的气体交换量能随机体代谢水平的提高而增加，这一潜在的换气能力即是**肺换气功能储备**。肺换气量增加的方式主要有：

(1) 延长气体扩散时间：通常情况下血液流经肺毛细血管的时间约为 $0.7\ \text{s}$ ，气体的扩散仅需约 $0.3\ \text{s}$ 即可达到平衡，所以当血液流经肺毛细血管全长约 $1/3$ 时就完成了肺换气，而后 $2/3$ 仍具有换气的潜能，这是肺换气的**时间储备** (图 5-14)。当呼吸膜在一定范围内增厚时，虽然气体扩散速率减慢，达到扩散平衡时间推迟，但仍可在 $0.7\ \text{s}$ 内完成气体的交换，使动脉

血的 PO_2 维持在正常范围内。

(2) 增大气体扩散面积：正常成人两肺约有 3 亿个肺泡，呼吸膜总面积可达 70 m^2 ，但在安静状态下，用于肺换气的呼吸膜面积仅 40 m^2 ，约占呼吸膜总面积的 60%，所以供气体交换的呼吸膜面积具有很大的储备。运动时，随着肺毛细血管开放数量和开放程度的增加，气体扩散面积相应增大，肺换气量增多，换气效率提高。另外，运动时，心输出量增加，肺血流速度加快，气体扩散平衡点后移，即肺毛细血管长度的后 2/3 也有气体扩散，气体实际扩散面积增大，使换气效率大大提高。

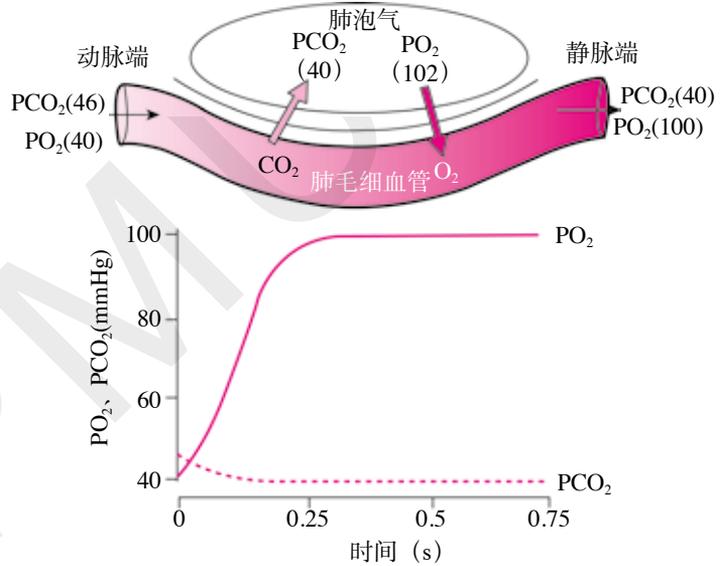


图 5-14 肺部气体交换的过程与时间

图中数字为气体分压 (mmHg)

(3) 改善肺内不同部位通气 / 血流比值：正常成年人安静时的 \dot{V}_A/\dot{Q} 为 0.84 是指全肺的平均水平，但肺泡通气量和肺毛细血管血流量在肺内的分布是不均匀的，所以肺内各部位的 \dot{V}_A/\dot{Q} 不完全相同。人在直立体位时，由于重力因素的影响，从肺底部到肺尖部，肺泡通气量和肺毛细血管血流量都逐渐减少，但血流量的减少更明显，所以肺尖部 \dot{V}_A/\dot{Q} 较大，而肺底部 \dot{V}_A/\dot{Q} 较小。运动时，肺通气量和血流量均增加，肺尖部血流量增加明显，而肺底部肺通气量增加明显，使这两个部位的 \dot{V}_A/\dot{Q} 都得到改善，功能性动 - 静脉短路减少，肺泡无效腔减小，从而使肺换气量增加，换气效率提高。

三、气体在组织的交换

组织换气是指发生在血液、组织液和细胞之间的气体交换。虽然组织换气过程完全发生在液相（血液、组织液、细胞内液）中，但其换气机制及影响因素与肺换气相似。组织换气的驱动力是扩散膜两侧的气体分压差，其大小主要受细胞内氧化代谢的强度和组织血流量大小的影响。由于细胞代谢不断地摄取 O_2 和产生 CO_2 ，所以细胞内及组织液中的 PO_2 总是低于毛细血管血液中的 PO_2 ，而 PCO_2 总是高于毛细血管血液中的 PCO_2 ，结果 O_2 和 CO_2 各顺其分压差由分压高处向分压低处扩散，即 O_2 顺分压差从血液向组织液和细胞扩散， CO_2 由细胞和组织液向血液扩散，结果使毛细血管血液中 PO_2 逐渐降低， PCO_2 逐渐升高，动脉血也因此而转变为静脉血。

细胞的氧化磷酸化反应是在线粒体中进行的，由于 O_2 很容易由组织液扩散到细胞内，以及线粒体对氧分压的要求很低，只要达到 $2\sim 3\text{ mmHg}$ ，细胞内氧化磷酸化过程就能进行。所以，如果血流量不变，组织代谢水平提高，组织液中的 PO_2 就会降低， PCO_2 就会升高，组织与毛细血管血液之间的气体分压差增大，组织换气也相应增多；反之，组织换气减少。当组织代谢率不变而血流量增加时，组织液中的 PO_2 升高， PCO_2 降低；反之，当组织血流量减少时，组织液中的 PO_2 降低， PCO_2 升高。

组织换气效率还与毛细血管的数量和功能状态有关。组织毛细血管数量多，气体扩散面积大，距离短，气体扩散快，组织 PO_2 高， PCO_2 低。同一组织当其活动增强、代谢水平升高时，由于局部温度、 PCO_2 和 H^+ 浓度均升高，这些因素的舒血管作用可使毛细血管的开放数量增多，

局部血流量和流速都增加，缩短了气体扩散距离，增大了扩散面积，使组织换气加快。

由于 CO_2 解离曲线与氧解离曲线的特点不同（见后文），以及 CO_2 的扩散速率较 O_2 快，多数组织换气障碍主要表现为组织缺 O_2 ，而无明显的 CO_2 滞留。

（李建秀 罗自强）

第四节 气体在血液中的运输

血液是运输 O_2 和 CO_2 的载体。肺换气过程摄取的 O_2 经体循环动脉血输送到周身组织细胞，组织代谢生成的 CO_2 通过组织换气经体循环静脉血运输到肺并排至体外。

一、氧和二氧化碳的运输方式

O_2 和 CO_2 在血液中的运输方式有两种，即物理溶解和化学结合（表 5-5）。

表5-5 血液中 O_2 和 CO_2 的含量（ml/100 ml）及所占比例（%）

		O_2			CO_2		
		物理溶解	化学结合	合计	物理溶解	化学结合	合计
动脉血	含量	0.31	20.0	20.31	2.53	46.4	48.93
	比例（%）	1.5	98.5	100	5.2	94.8	100
静脉血	含量	0.11	15.2	15.31	2.91	50.0	52.91
	比例（%）	0.7	99.3	100	5.5	94.5	100

1. 物理溶解 气体在溶液中溶解的量与气体分压和溶解度成正比，与温度成反比。在温度 38°C 、大气压 760 mmHg 的状态下，每 100 ml 动脉血含物理溶解的 O_2 为 0.31 ml ，占总 O_2 含量的 1.5% ；每 100 ml 静脉血含物理溶解的 CO_2 为 2.91 ml ，占总 CO_2 含量的 5.5% 。平静时，正常成年人心输出量约为 5 L/min ，因此，动脉血中物理溶解方式运输 O_2 的量约为 15 ml/min ，静脉血中物理溶解方式运输 CO_2 的量约为 145 ml/min 。在安静状态下，机体耗 O_2 量约为 250 ml/min ， CO_2 生成量约为 200 ml/min ，在运动状态下，机体的耗 O_2 量和 CO_2 生成量将成倍增加。显然，仅靠物理溶解方式运输 O_2 和 CO_2 不可能适应机体正常代谢的需求。

2. 化学结合 气体分子通过与血液中化学物质结合进行运输的方式。如 O_2 与红细胞中的血红蛋白结合生成氧合血红蛋白进行运输； CO_2 主要以碳酸氢根形式，也可与血红蛋白结合生成氨基甲酰血红蛋白的方式进行运输。如表 5-5 所示，血液中 O_2 和 CO_2 通过化学结合方式进行运输的比例均为 90% 以上，是气体运输的主要方式。

虽然以物理溶解方式运输的气体量很少，但在气体运输和交换过程中起着非常重要的作用。在肺或组织进行气体交换时，进入血液的气体必须先溶解在血浆中，提高气体的分压，气体分子再进行化学结合。气体从血液释放时，也是物理溶解的气体先逸出，降低气体的分压，然后化学结合的气体再解离。物理溶解和化学结合之间保持着动态平衡。

二、氧的运输

血液中物理溶解的 O_2 量极少。血液中的 O_2 绝大部分是以化学结合形式运输的，占血氧总量的 98.5% 。 O_2 的化学结合形式是氧合血红蛋白（ HbO_2 ）。

(一) 血红蛋白的分子结构

血红蛋白分子由一个珠蛋白和4个血红素组成(图5-15A)。珠蛋白有4条多肽链,每条肽链与一个血红素相连接。每个血红素又由4个吡咯基组成一个环,其中心为一个 Fe^{2+} 。血红蛋白是由四个单体构成的四聚体,其立体构象呈椭圆形,4个亚基聚集成四面体,血红素分别位于Hb表面各亚基的裂隙中(图5-15B)。Hb各亚基内部和亚基之间通过范德华力、氢键和盐键连接。Hb与 O_2 结合或解离时,盐键等的形成或断裂可使Hb的分子构象改变,Hb与 O_2 的亲合力也随之改变。

由于Hb分子中珠蛋白组成的差异,可形成不同类型的血红蛋白。成年人红细胞中的Hb主要是HbA型(adult hemoglobin),分子组成为 $\alpha_2\beta_2$ 型。此外,还含有约2%的HbA₂(α_2, δ_2)型和1%的HbF(α_2, γ_2)型。HbF(fetal hemoglobin)为胎儿型Hb,占胎儿体内Hb总含量的70%~80%,但出生后不久HbF即被HbA所取代。

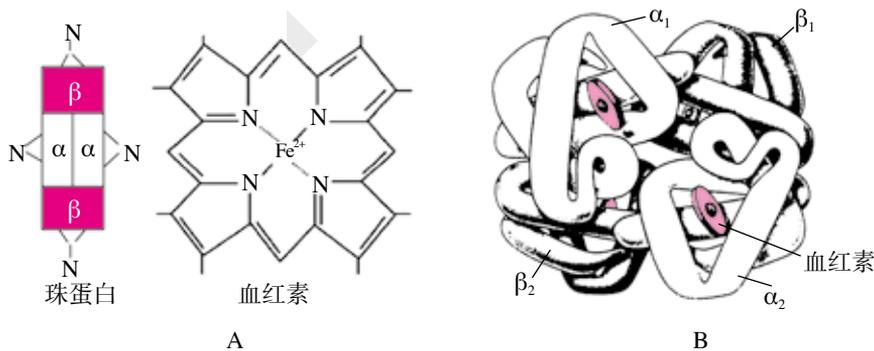
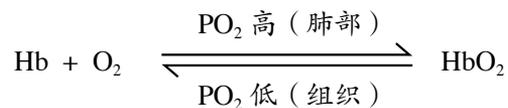


图 5-15 血红蛋白组成和结构示意图

(A) 血红蛋白的四聚体结构; (B) 血红蛋白的立体构象

(二) 氧与血红蛋白结合的特征

1. 迅速且可逆 Hb与 O_2 结合或解离反应快,反应时间不足0.01 s,此反应不需要酶的催化,反应的方向取决于 PO_2 的高低。当血液流经肺泡时,由于 PO_2 高,Hb与 O_2 结合,形成氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO_2);当血液流经 PO_2 低的周身组织时, HbO_2 则迅速解离,释放 O_2 ,形成去氧血红蛋白(deoxyhemoglobin, Hb)。其反应式为:



2. 氧合作用 在此反应中, Fe^{2+} 与 O_2 结合后仍是二价的铁,未涉及电子转移,铁原子未被氧化。所以Hb与 O_2 结合的反应是氧合作用(oxygenation)而不是氧化反应(oxidation),结合 O_2 的Hb称为氧合Hb。由于 α 亚基的裂隙空穴大于 β 亚基,所以氧合作用总是起于 α 亚基。

3. 饱和性 Hb的分子量为69458。1分子Hb最多可以与4分子 O_2 结合变成 $\text{Hb}(\text{O}_2)_4$,而达到饱和。健康成人在足够的 PO_2 ($\geq 100 \text{ mmHg}$)下,1 g Hb可结合1.34 ml O_2 。在特定条件下(一个大气压,38℃,pH 7.4等),每100 ml血液中Hb结合的最大氧量称为血红蛋白氧容量(oxygen capacity),它取决于血液中Hb的浓度。而Hb实际结合 O_2 的量称为血红蛋白氧含量(oxygen content),其值取决于血液的 PO_2 。Hb氧含量占Hb氧容量的百分比为血红蛋白氧饱和度(oxygen saturation)。当Hb浓度为15 g/100 ml血液时,Hb氧容量= $1.34 \times 15 = 20.1 \text{ ml/100 ml}$ 血液,如Hb氧含量为20.1 ml,Hb氧饱和度是100%。如果Hb氧含量为15 ml,则Hb氧饱和度

$=15/20.1 \times 100\% \approx 75\%$ 。通常情况下，血液中溶解的 O_2 极少，故可忽略不计。因此，Hb 氧容量、Hb 氧含量和 Hb 氧饱和度可分别视为血氧容量、血氧含量和血氧饱和度。一个大气压下，Hb 即达到饱和，故在高压条件下，血氧含量可随着 PO_2 升高而溶解增多，但 Hb 氧容量和 Hb 氧饱和度则不再升高（图 5-16）。

4. 吸收光谱的变化 HbO₂ 吸收短波光谱（如蓝光）区域光线的能力较强，而 Hb 吸收长波光谱（如红光）区域光线的能力较强，所以血液中 HbO₂ 呈鲜红色，如动脉血。如果血液中含去氧 Hb 多，血液呈紫蓝色，如静脉血。如果体表浅毛细血管网中血液 Hb 含量达 50 g/L 以上时，皮肤、黏膜出现紫蓝色的现象，称为发绀（cyanosis），发绀一般是缺氧的标志。值得注意的是，有些严重贫血的患者，虽然存在缺氧，但由于 Hb 总量太少，以致毛细血管床血液中去氧 Hb 达不到 50 g/L，故不出现发绀；相反，患高原性红细胞增多症的患者，虽不缺氧，但因 Hb 总量很多，以致毛细血管床血液中去氧 Hb 可达 50 g/L 以上，而出现发绀。CO 中毒时，由于 CO 与 Hb 结合的能力是 O_2 的 210 倍， O_2 与 Hb 结合机会减少，造成缺 O_2 ，此时去氧 Hb 并未增多，因此不出现发绀，而呈现樱桃红色。

5. 变构效应 Hb 在与 O_2 结合时发生变构效应（allosteric effect），由紧密型（tense configuration, T 型）转变为疏松型（relaxed configuration, R 型）。去氧 Hb 为 T 型，氧合 Hb 为 R 型，后者对 O_2 的亲合力约为前者的 500 倍。虽然 T 型 Hb 与 O_2 亲合力低，可是随着 PO_2 的升高，一旦 Hb 分子中的一个亚基与 O_2 结合，盐键断裂，亚基构象相继改变，会促进下一个亚基与 O_2 的结合；反之，R 型 Hb 虽然与 O_2 亲合力高，但随着 PO_2 的降低，HbO₂ 中的某个亚基只要解离释放出 O_2 ，其他亚基更容易释放 O_2 。因此，当 Hb 由 T 型逐步变为 R 型时，Hb 对 O_2 的亲合力也随之增强，结合 O_2 的量也相应增加；相反，Hb 分子由 R 型逐步变为 T 型时 Hb 对 O_2 的亲合力也随之减弱，结合 O_2 的量减少。

（三）氧解离曲线

氧解离曲线（oxygen dissociation curve）是表示血液 PO_2 与 Hb 氧饱和度关系的曲线（图 5-16），也称为**氧合血红蛋白解离曲线**（oxyhemoglobin dissociation curve）。该曲线以 PO_2 为横坐标，以血氧饱和度为纵坐标，反映在不同 PO_2 条件下 O_2 与 Hb 的结合与解离情况。根据曲线的 S 形变化趋势和功能意义可将曲线分为三段。

1. 氧解离曲线的上段 相当于 PO_2 在 60~100 mmHg 之间时的 Hb 氧饱和度，该段曲线较平坦，表明在此范围内 PO_2 的变化对 Hb 氧饱和度影响不大。如 PO_2 为 100 mmHg 时（相当于动脉血 PO_2 ），血氧饱和度约为 97.4%，氧含量约为 19.4 ml/100ml（血液）；如将吸入气中 PO_2 提高到 150 mmHg，血氧饱和度为 100%，只增加了 2.6%，此时的血氧含量约为 20 ml/100 ml（血液），增加不到 1 ml。这就解释了为何 \dot{V}/\dot{Q} 不匹配时，肺泡通气量的增加几乎无助于 O_2 的摄取；当 PO_2 下降到 60 mmHg，血氧饱和度仍有 90%，血氧含量下降也并不明显。因此，即使在高原、高空或某些呼吸系统疾病时，只要 PO_2 不低于 60 mmHg，血液仍可携带足够的 O_2 ，不致发生明显的低氧血症。

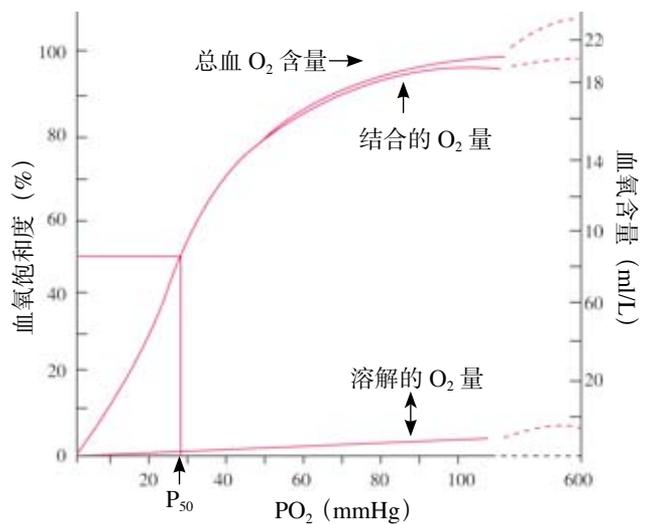


图 5-16 氧解离曲线

2. 氧解离曲线的中段 相当于 PO_2 在 40~60 mmHg 之间时的 Hb 氧饱和度，该段曲线

较陡,表明 PO_2 在这一范围内变化对 Hb 氧饱和度或 Hb 氧含量影响较大,有利于 HbO_2 与 O_2 的解离、释放和利用。 PO_2 为 40 mmHg,相当于混合静脉血的 PO_2 ,此时血氧饱和度约为 75%,氧含量约为 14.4 ml/100 ml (血液),即每 100ml 血液流经组织时释放 5 ml O_2 。血液流经组织时释放出的 O_2 容积占动脉血氧含量的百分比称为**氧利用系数** (utilization coefficient of oxygen)。安静状态下,如动脉血氧含量 20 ml/100 ml (血液),则氧利用系数为 25% 左右。中段曲线为组织细胞供氧段,其意义是血液在流经组织时可释放适量的 O_2 ,保证机体在安静状态下组织代谢的需 O_2 量。

3. 氧解离曲线的下段 相当于 PO_2 在 15~40 mmHg 之间的 Hb 氧饱和度,该段曲线陡直,表明 Hb 氧饱和度可随血液 PO_2 的降低而急剧降低,从而解离出大量的 O_2 供组织细胞利用。在剧烈运动时,组织 PO_2 可降低到 15 mmHg, Hb 氧饱和度降低至 22%, Hb 氧含量仅约 4.4 ml/100 ml (血液),这样每 100 ml 动脉血流经组织时,能释放 O_2 15.6 ml,氧利用系数升高到 75%,是安静时的 3 倍。可见这段曲线反映出血液有较大的 O_2 储备,其意义是更好地适应机体活动加强时对 O_2 的需要。

因此, Hb 氧解离曲线的特殊形态不仅解释了 Hb 的运氧机制,也反映了 Hb 的氧缓冲作用,从而保证体内氧的运输和利用 (表 5-6)。

表5-6 氧解离曲线三段的比较

项目 / 分段	上段	中段	下段
PO_2 (mmHg)	60~100	40~60	15~40
曲线特点	平坦	较陡	最陡
Hb 与 O_2 的亲合力	高	低	最低
对应人体部位	肺	组织 (安静时)	组织 (运动时)
PO_2 变化对血氧饱和度的影响	不明显	较明显	最明显
曲线移位对 O_2 饱和度的影响	不明显	较明显	最明显
意义	反映肺部 Hb 与 O_2 的结合及特点	反映静息时组织中血液 HbO_2 释放 O_2	反映血液 O_2 的储备,满足运动时组织细胞需要

(四) 影响氧解离曲线的因素

如前所述,血液 PO_2 的变化引起 Hb 与 O_2 亲和力的改变,使 Hb 与 O_2 结合或解离。此外 Hb 与 O_2 的亲合力还会受到其他因素的影响,从而使曲线位置发生偏移。通常用 P_{50} 表示 Hb 与 O_2 的亲合力,以定量评价其他因素对氧解离曲线的影响。 P_{50} 是 Hb 氧饱和度达到 50% 时血液的 PO_2 ,正常值为 26.5 mmHg。 P_{50} 增大时,氧解离曲线右移,表示 Hb 与 O_2 亲合力减弱,这时 O_2 释放增加,有利于增大 O_2 的利用系数; P_{50} 降低时,氧解离曲线左移,表示 Hb 对 O_2 亲合力增强, O_2 释放减少, O_2 的利用系数减小。pH、 PCO_2 、温度 (T) 和二磷酸甘油酸 (DPG) 等因素均可影响血液对 O_2 的运输 (图 5-17)。

1. 血液 pH 和 PCO_2 的影响 血液 pH 降低或 PCO_2 升高,可使 Hb 与 O_2 的亲合力降低, P_{50} 增大,曲线右移;pH 升高或 PCO_2 降低, Hb 与 O_2 的亲合力增强, P_{50} 减小,曲线左移。血液酸度对 Hb 与 O_2 亲和力的影响称为**波尔效应** (Bohr effect)。波尔效应的发生与 Hb 分子构型变化有关。酸度增加时, H^+ 与 Hb 多肽链中某些氨基酸残基的基团结合,通过促进盐键形成,使 Hb 向 T 型转化,对 O_2 的亲合力减弱,曲线右移;酸度降低时,则盐键易于断裂释出 H^+ , Hb 向 R 型转化,对 O_2 的亲合力增强,曲线左移。 PCO_2 对 Hb 与 O_2 亲和力的影响,分别通过影响血液 pH 的间接效应,以及 CO_2 与 Hb 结合产生的直接效应影响 Hb 与 O_2 的亲合力。

波尔效应具有重要的生理意义,它既可促进肺毛细血管血液摄取 O_2 ,又有利于组织毛细

血管血液释放 O_2 ，提高血液的运 O_2 效率。由于全身组织细胞的代谢活动不断进行，组织中 H^+ 和 CO_2 含量均较高。当血液流经组织时， CO_2 扩散进入血液，血液中的 PCO_2 和 H^+ 浓度随之升高，Hb 对 O_2 的亲合力减弱， HbO_2 解离趋势增强并向组织释放 O_2 。当血液流经肺部时， CO_2 由血液向肺泡扩散，血液 PCO_2 下降， H^+ 浓度降低，使 Hb 对 O_2 的亲合力增强，促进对 O_2 的结合，使血氧含量增加。

2. 温度的影响 温度升高，Hb 对 O_2 的亲合力减弱，曲线右移，有助于 HbO_2 释放 O_2 ；温度降低，Hb 与 O_2 的亲合力增强，曲线左移，则不利于 O_2 的释放。温度对氧解离曲线的影响，可能与温度影响了 H^+ 活度有关。温度升高时， H^+ 活度增加，可降低 Hb 与 O_2 的亲合力。当组织代谢活跃时，局部组织温度升高，且 CO_2 和酸性代谢产物增加，这些因素有利于 HbO_2 解离，组织可获得更多的 O_2 以适应其代谢的需要。临床上进行低温麻醉手术时，低温可以降低组织的耗 O_2 量，但 HbO_2 释放 O_2 的量也减少，可导致组织缺氧，这时血液因血氧含量较高而呈鲜红色，因此组织缺氧容易被忽略。

3. 2,3-二磷酸甘油酸的影响 2,3-二磷酸甘油酸 (2,3-diphosphoglycerate, 2,3-DPG) 是无氧糖酵解的产物，可与 Hb 分子 β 链结合形成盐键，促使 Hb 向 T 型转化。2,3-DPG 浓度升高时，Hb 与 O_2 的亲合力降低，有助于 HbO_2 解离释放 O_2 ，氧解离曲线右移；反之，曲线左移。2,3-DPG 也可以通过提高血液 H^+ 浓度，通过波尔效应影响 Hb 对 O_2 的亲合力。在高原低 O_2 环境中，糖酵解加强，红细胞 2,3-DPG 增加，氧解离曲线右移，有利于 O_2 的释放。在血库中用抗凝剂枸橼酸-葡萄糖液保存的血液超过 3 周后，糖酵解停止，红细胞中的 2,3-DPG 含量减少，导致 Hb 与 O_2 亲合力增强，不利于 HbO_2 解离而影响组织供氧，因此给患者输入大量库存时间较长的血液时，应考虑到血液 O_2 的利用系数是下降的。

4. 其他因素的影响 CO 与 Hb 的亲合力是 O_2 的 250 倍，这意味着在极低的 PCO 下，CO 就可占据 O_2 的结合位点，取代 O_2 与 Hb 结合形成 $HbCO$ ，使 HbO_2 形成减少，血液运输 O_2 的能力下降。此外，当 CO 与 Hb 分子中某个血红素结合后，将增加其他血红素对 O_2 的亲合力，使氧解离曲线左移， HbO_2 不易解离。可见，CO 既妨碍 Hb 与 O_2 的结合，又妨碍 HbO_2 的解离，所以 CO 中毒后，血液运 O_2 的效率急剧降低而危及生命。

Hb 与 O_2 的结合还受其自身状态的影响。胎儿的 Hb 与 O_2 的亲合力高，有助于胎儿血液流经胎盘时从母体摄取 O_2 。Hb 的 Fe^{2+} 可在氧化剂（如亚硝酸盐）作用下被氧化成 Fe^{3+} ，因此形成高铁 Hb，失去运 O_2 的能力。珠蛋白基因缺失或点突变使 Hb 中的珠蛋白肽链有一种或几种合成减少或不能合成，形成异常的血红蛋白，导致红细胞变形性降低，寿命缩短，运氧能力下降，如地中海贫血等。

三、二氧化碳的运输

血液中的 CO_2 也是以物理溶解和化学结合两种形式运输，其中化学结合又有两种存在形式，即碳酸氢盐和氨基甲酰血红蛋白。这三种运输形式占总运输量的比例分别是 5%、88% 和 7%。

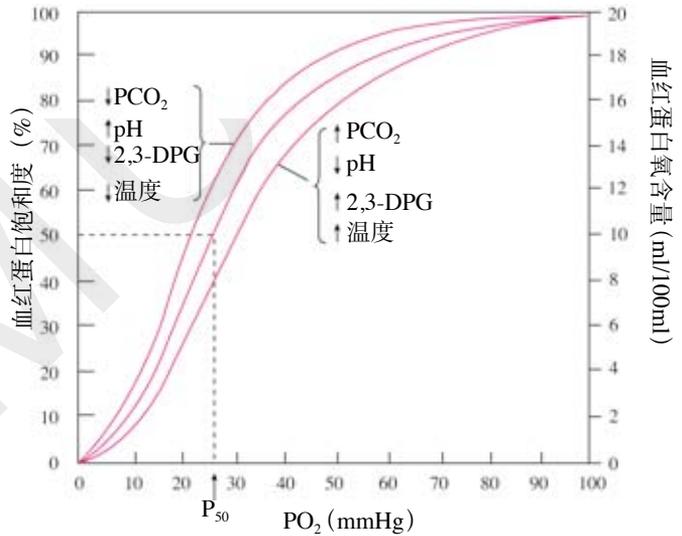


图 5-17 影响氧解离曲线的因素

(一) 二氧化碳化学结合的形式

1. 碳酸氢盐 组织细胞代谢生成的 CO_2 扩散进入血液，其中大部分进入红细胞内，在较高浓度碳酸酐酶 (carbonic anhydrase, CA) 的催化下，与 H_2O 反应生成 H_2CO_3 。 H_2CO_3 再解离成 HCO_3^- 与 H^+ 。此反应极为迅速，而且可逆，是血浆中同样反应速度的 5000 倍，不到 1 s 即达平衡。



随着红细胞内 HCO_3^- 浓度的不断增加， HCO_3^- 顺浓度差经红细胞膜扩散进入血浆。由于 HCO_3^- 向外扩散，红细胞内负离子减少，此时只有等量正离子同时向外扩散，才能维持细胞内外电平衡，但红细胞膜不允许正离子自由通过。血浆中的 Cl^- 可通过红细胞膜上特异 HCO_3^- - Cl^- 转运体扩散进入红细胞内，出现氯转移 (chloride shift) 现象 (图 5-18)。这样， HCO_3^- 便可不断生成和运出，不会在红细胞内堆积，也有利于反应向右进行和 CO_2 运输。在红细胞内， HCO_3^- 可与 K^+ 结合成碳酸氢钾 (KHCO_3)，在血浆中则与 Na^+ 结合成碳酸氢钠 (NaHCO_3)。在上述反应中产生的 H^+ ，大部分与 Hb 结合，所以 Hb 还是红细胞内的重要缓冲剂。

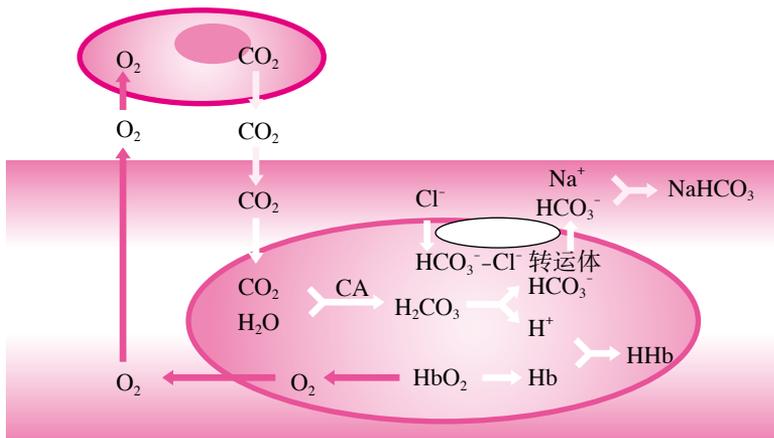
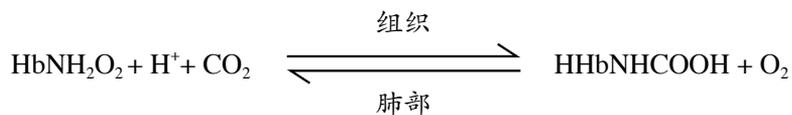


图 5-18 CO_2 在血液中的运输

在肺部，反应向相反方向进行。因为肺泡气 PCO_2 低于静脉血，所以血浆中溶解的 CO_2 扩散进入肺泡，血浆中红细胞内的碳酸酐酶又催化 H_2CO_3 分解成 CO_2 与 H_2O 。随着 CO_2 由红细胞扩散入血浆，血浆中的 HCO_3^- 则进入红细胞内与 H^+ 生成 H_2CO_3 ，以补充反应中消耗的 H_2CO_3 。 Cl^- 则从红细胞中返回到血浆。通过这一过程，以 HCO_3^- 形式运输的 CO_2 ，在肺部又转变成 CO_2 排出。

2. 氨基甲酰血红蛋白 少部分 CO_2 与红细胞内 Hb 的自由氨基结合生成氨基甲酰血红蛋白 (carbamino hemoglobin, HHbNHCOOH)，这一反应无需酶的催化，且 CO_2 与 Hb 的结合松散，因而反应迅速、可逆，如下式所示



这一反应进行的方向取决于 Hb 的氧合作用。 HbO_2 与 CO_2 结合形成 HHbNHCOOH 的能力比 Hb 弱。在组织，部分 HbO_2 解离释放出 O_2 变成 Hb，再与 CO_2 结合生成 HHbNHCOOH 。

此外, Hb 酸性较 HbO_2 弱, 易于和 H^+ 结合, 也促进反应向右进行, 并缓冲血液 pH 的变化。在肺部, HbO_2 生成增多, 促使 HHbNHCOOH 解离释放 CO_2 和 H^+ , 反应向左进行。虽然以氨基甲酰血红蛋白形式运输的 CO_2 仅占总运输量的 7%, 但在肺排出的 CO_2 中却有 17.5% 是从氨基甲酰血红蛋白释放出来的, 说明这种运输形式的效率较高。

(二) 二氧化碳解离曲线

二氧化碳解离曲线 (carbon dioxide dissociation curve) 是反映血液中 CO_2 含量与 PCO_2 之间关系的曲线 (图 5-19)。与氧解离曲线不同, CO_2 在血液中的含量随 PCO_2 的升高而增加, 两者几乎呈线性关系, 而不是呈“S”形, 且没有饱和点。因为在血液中二氧化碳分压升高的范围内, 生成的碳酸氢盐和氨基甲酰血红蛋白不会出现饱和, 所以 CO_2 解离曲线纵坐标用 CO_2 的含量标注, 而不用饱和度来表示。这一特点反映血液结合和运输 CO_2 的巨大潜能, 是组织不易出现 CO_2 潴留的原因之一。

上图中, A 点是静脉血的情况, 即 PO_2 为 40 mmHg、 PCO_2 为 46 mmHg 时血液中 CO_2 的含量约为 52 ml/100 ml (血液); B 点是动脉血的情况, 即 PO_2 为 100 mmHg、 PCO_2 为 40 mmHg 时血液中的 CO_2 含量约为 48 ml/100 ml (血液)。 PCO_2 生理变动范围虽然只有 6 mmHg, 但每 100 ml 静脉血 CO_2 含量却比动脉血增加了 4 ml; 动脉血 PO_2 虽比静脉血 PO_2 升高了 60 mmHg, 但每 100 ml 动脉血 O_2 含量也仅增加了 5 ml, 说明血液中 PCO_2 对 CO_2 含量的影响明显高于 PO_2 对 O_2 含量 (或饱和度) 的影响。这一特点不仅有利于 CO_2 的结合、运输和排放, 也有利于保持血液中 PCO_2 的相对稳定, 这对防止 PCO_2 过度波动, 维持 CO_2 在呼吸调节中的作用及其敏感性有着重要意义。 CO_2 运输障碍可导致机体 CO_2 潴留, 出现代谢性酸中毒。

(三) 影响 CO_2 解离曲线的因素

Hb 与 O_2 结合情况是影响 CO_2 解离曲线的主要因素, 受血液 PO_2 的影响。Hb 与 O_2 结合可促进 CO_2 释放, 而释放了 O_2 的 Hb 则更容易与 CO_2 结合, 这一现象称为什么尔登效应 (Haldane effect)。 PO_2 升高时, CO_2 解离曲线向右下方移位, 即在相同 PCO_2 下, 动脉血携带的 CO_2 量也少于静脉血 (图 5-20); 反之, PO_2 降低时, 静脉血可运输更多的 CO_2 。由于 HbO_2 酸性较强, 不易与具有酸性的 CO_2 结合生成 HHbNHCOOH , 而去氧的 Hb 酸性较弱, 易与 CO_2 结合生成 HHbNHCOOH , 同时也易与 H^+ 结合, 使 H_2CO_3 解离过程中产生的 H^+ 被及时中和, 有利于生成 HCO_3^- , 提高血液 CO_2 运输量。

PO_2 使 CO_2 解离曲线移位的效应具有重要的生理意义。血液流经肺部时, 因 PO_2 高, HbO_2 生成增多, 促使 CO_2 释放排出; 血液流经组织时, 由于 PO_2 低, 血液中 HbO_2 解离形成去氧 Hb, 便于与 CO_2 结合, 带走组织产生的 CO_2 。由上可见, O_2 与 CO_2 在血液中的运输彼此互相影响。动脉血流经组织时, 较高水平的 CO_2 通过波尔效应促使 HbO_2 释放 O_2 ; 静脉血流经肺时, O_2 又通过何尔登效应促使 CO_2 释放。

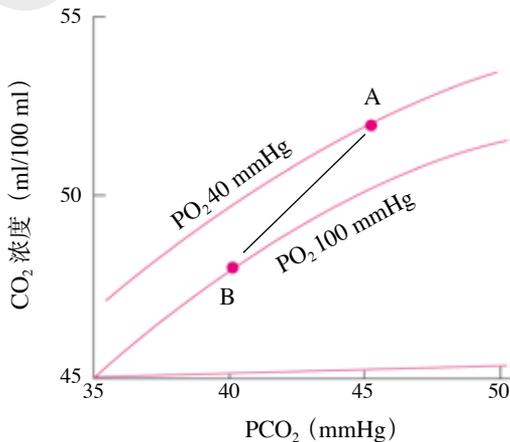


图 5-19 CO_2 解离曲线



肺的免疫防御功能

第五节 呼吸运动的调节

呼吸运动是由呼吸肌舒缩活动完成的一种节律性运动, 并受意识控制。呼吸的频率和幅

度随机体内外环境的变化而发生相应的变化，以适应机体代谢的需要。如在运动时，呼吸加深加快，肺通气量增加，机体摄 O_2 增加，排出更多 CO_2 ，以适应代谢增强的需要。呼吸节律的形成及其与人体代谢水平的适应，主要是通过自主性调节和随意性调节两种神经系统调节实现的。

一、呼吸中枢与呼吸节律

(一) 呼吸中枢

呼吸中枢 (respiratory center) 是指中枢神经系统内与呼吸运动产生和呼吸节律调节有关的神经细胞群，广泛分布于大脑皮质、间脑、脑桥、延髓和脊髓等各级部位。它们之间协调配合，互相制约，对各种传入冲动进行整合，以此共同维持人类正常的呼吸运动。

1. 脊髓 脊髓中有支配呼吸肌的运动神经元，支配膈肌的运动神经元位于脊髓第3~5颈段前角，支配肋间肌和腹肌等的运动神经元位于脊髓胸段。动物实验中发现，如果在延髓和脊髓之间做一横切，动物立即停止呼吸，并不再恢复。临床上脊髓的高位损伤或横断将会导致呼吸运动终止。保留延髓与脊髓的联系，可保持基本的呼吸节律。另外，脊髓在某些呼吸反射活动的初级整合中发挥一定的作用。说明脊髓呼吸运动神经元和呼吸肌不能产生呼吸节律，脊髓仅仅是高位呼吸中枢和呼吸肌联系的中转部位以及某些呼吸反射的初级整合中枢，各级高位中枢对呼吸的调控作用最终都是通过位于脊髓前角的运动神经元实现的。当其神经元受到损害时，呼吸肌麻痹，呼吸运动停止。

2. 低位脑干 低位脑干指脑桥和延髓。早期实验已证明，低位脑干是产生呼吸节律的基本中枢。呼吸运动可因脑干横断平面的高低而改变：在动物的中脑和脑桥之间横切，呼吸节律无明显变化 (图 5-20, A 平面)；在延髓和脊髓之间横断 (图 5-20, D 平面)，则呼吸停止。表明呼吸节律产生于低位脑干，而高位中枢对于自主性节律呼吸运动的产生不是必需的。进一步实验观察到，在脑桥上、中部之间横断，呼吸将变慢、变深，若同时切断双侧迷走神经，吸气时相大为延长 (图 5-20, B 平面)，表现为长吸式呼吸 (apneusis)。因而推测脑桥上部存在促进吸气转换为呼气的呼吸调整中枢 (pneumotaxic center)；来自肺部的迷走神经传入冲动也有抑制吸气的的作用，当延髓失去来自这两方面对吸气活动的抑制作用后，吸气活动不能及时中断，便出现长吸式呼吸。如果再在脑桥和延髓之间横断，不论迷走神经完整与否，长吸式呼吸消失，呼吸不规则，呈喘息样呼吸 (gaspings) (图 5-20, C 平面)。这说明脑桥中下部存在兴

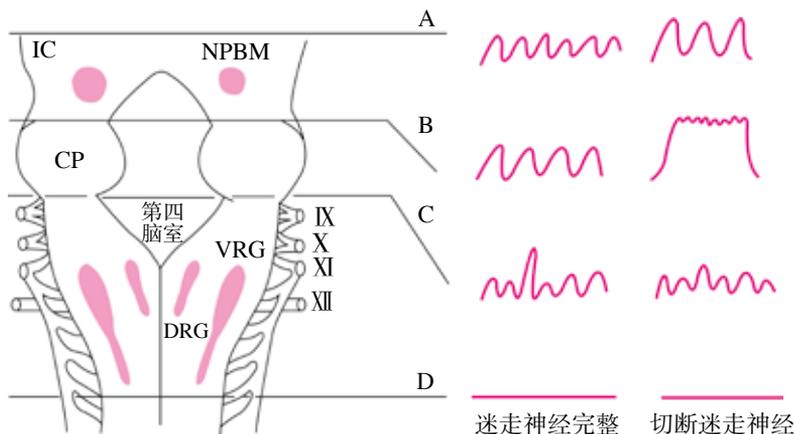


图 5-20 脑干的呼吸神经元分布及不同平面横断后呼吸运动的变化

DRG: 背侧呼吸组; VRG: 腹侧呼吸组; NPBM: 臂旁内侧核

A、B、C、D 为脑干不同平面横断及对应的呼吸活动变化

IC: 下丘; CP: 中小脑脚

奋吸气活动的长吸中枢，而延髓是产生呼吸节律的基本中枢。据此，在20世纪20~50年代期间形成了三级呼吸中枢理论：脑桥上部有呼吸调整中枢，脑桥下部有长吸中枢，延髓有喘息中枢，产生最基本的呼吸节律，三者共同作用，形成节律性呼吸运动。但后来的研究未能证实长吸中枢的存在。

利用微电极等电生理技术研究发现，在中枢神经系统内分布有与呼吸周期相关的、呈节律性自发放电的神经元，这些神经元被称为呼吸相关神经元（respiratory related neuron 吸气前起搏神经元）或呼吸神经元（respiratory neuron）。在低位脑干，呼吸神经元主要集中在左右对称的三个区域（图5-21）：①延髓腹侧呼吸组（ventral respiratory group, VRG），该区从尾端到头端位于后疑核、疑核、面神经后核平面及其邻近区域。脊髓尾端主要含呼气神经元，兴奋时引起主动呼气；中段主要含吸气神经元，兴奋时引起主动吸气；头端主要含呼气神经元，兴奋时抑制吸气神经元的活动；中段和头端也能调控咽喉部辅助呼吸肌的活动。

②延髓背侧呼吸组（dorsal respiratory group, DRG），该区位于延髓背侧孤束核的腹外侧部，主要含吸气神经元，兴奋时膈肌和肋间外肌收缩，产生吸气。③脑桥呼吸组（pontine respiratory group, PRG），该区位于脑桥上部，呼吸神经元相对集中于臂旁内侧核与相邻的Kolliker-Fuse (KF)核，合称PBKF核群，主要含呼气神经元，与延髓的呼吸神经核团之间形成调控呼吸的神经元回路，从而限制吸气，促使吸气向呼气转换。

20世纪90年代以来，有学者发现，在VRG中，相当于疑核头端平面，存在着一个被称为前包钦格复合体的区域，该区可能是哺乳动物呼吸节律起源的关键部位。

3. 高位脑 脑桥以上中枢，如下丘脑、边缘系统、大脑皮质等对呼吸运动均有调节作用，以保证其他与呼吸相关活动的完成。体温升高时呼吸加快就是由于刺激了下丘脑的体温调节中枢。大脑皮质可以分别通过皮质脊髓束和皮质脑干束随意控制脊髓和低位脑干呼吸神经元的活动，如人可以有意地控制呼吸幅度和频率。此外，如讲话、读书、唱歌等需要依靠呼吸运动配合的活动，也都由大脑皮质调控。

呼吸运动受随意和非随意调节系统的双重调节，大脑皮质的呼吸调节系统是随意呼吸调节系统，下位脑干的呼吸调节系统是不随意的自主节律呼吸调节系统，两个系统分别有相对独立的下行通路。在临床上，脊髓损伤及自主呼吸通路后，可以观察到自主呼吸和随意呼吸分离的现象。

（二）呼吸节律的形成

关于呼吸节律的形成机制尚无定论，目前主要有两种学说：起搏细胞学说和神经网络学说。

起搏细胞学说认为，节律性呼吸运动类似窦房结起搏细胞的节律性兴奋引起整个心脏产生节律性收缩那样，由延髓内具有起搏样活动的神经元的节律性兴奋引起，该神经元可能就位于前包钦格复合体。这一认识早期在低等动物如龙、虾等甲壳动物及软体动物上研究证实，近数十年在对新生大鼠脑干-脊髓标本进行的研究发现，只要保留了前包钦格复合体的脑片标本，就存在自发节律性活动。

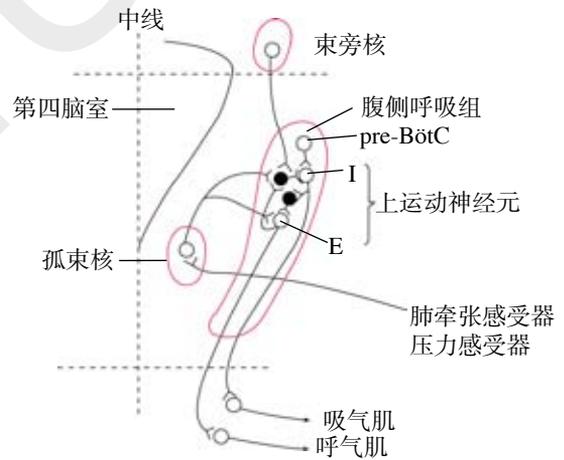


图5-21 脑干呼吸神经元间的网络联系示意图

E：呼气神经元；I：吸气神经元；pre-BötC：吸气前起搏神经元

神经网络学说认为,呼吸节律的产生是延髓内呼吸神经元之间相互联系和相互作用的结果。其中回返抑制假说认为,在延髓存在具有“中枢吸气活动发生器”和“吸气切断机制”两种作用的神经元,解释了平静呼吸时吸气的发动与吸气向呼气转化两个关键问题,但有待实验进一步证实。虽然许多学者在关于延髓呼吸神经元轴突投射的大量实验研究基础上提出了多种网络模型,但均不能很好地解释呼吸节律的产生原理。

根据两种学说实验依据的动物分析,起搏细胞学说动物依据主要来自新生动物,而神经网络学说主要来自成年动物。因此,有可能两种机制都起作用,只是发生在动物的不同发育阶段,即新生儿以起搏细胞的活动起主导作用,随着动物的成长发育,呼吸神经元之间联系加强,网络的作用更加重要。

二、化学因素对呼吸运动的调节

化学因素对呼吸运动的调节是一种反射性的活动,称为化学感受性反射(chemoreceptor reflex)。动脉血中的 O_2 、 CO_2 和 H^+ 水平的变化可作用于化学感受器调节呼吸运动,反过来呼吸运动也可调节血液中 O_2 、 CO_2 和 H^+ 水平,如此共同维持着机体内环境的稳定。

(一) 化学感受器

化学感受器是感受体液中化学物质刺激的一类感受器,根据感受器所在部位的不同,分为中枢化学感受器和外周化学感受器。

1. 中枢化学感受器 中枢化学感受器(central chemoreceptors)位于延髓腹外侧浅表部位,左右对称,可分为头、中、尾三个区域(图5-22)。头端区和尾端区都可感受化学刺激,中间区虽然没有化学感受性,但却是头端区和尾端区传入冲动向脑干呼吸中枢投射的中继站。近年来研究表明,在斜方体后核、孤束核、下丘脑等部位也存在化学敏感神经元。

中枢化学感受器的生理刺激是脑脊液和局部细胞外液的 H^+ 浓度。在保持人工脑脊液pH不变的实验条件下,用含高浓度 CO_2 的人工脑脊液灌流脑室时所引起的通气增强反应消失,可见有效刺激不是 CO_2 本身,而是 CO_2 所引起的 H^+ 浓度升高,传入神经放电增加。在体内,血液中的 CO_2 能迅速通过血脑屏障,使化学感受器周围体液中的 H^+ 浓度升高,从而刺激中枢化学感受器,引起呼吸中枢兴奋。由于脑脊液中碳酸酐酶含量少, CO_2 与水的反应慢,所以对 CO_2 的反应有一定的时间延迟,潜伏期较长。由于血液中的 H^+ 不易通过血脑屏障,因此血液pH变化对中枢化学感受器直接作用不大,也较缓慢。中枢化学感受器不能感受低 O_2 的刺激,但对 CO_2 的敏感性高于外周化学感受器。中枢化学感受器的作用可能是通过调节 CO_2 的呼出而调节脑脊液的 H^+ 浓度,使中枢神经系统内部始终维持pH环境的稳态。

2. 外周化学感受器 外周化学感受器(peripheral chemoreceptors)位于颈动脉体和主动脉体,当动脉血 PO_2 降低、 PCO_2 或 H^+ 浓度升高时刺激外周化学感受器,冲动分别经窦神经和迷走神经传入延髓孤束核,反射性地引起呼吸加深、加快和心血管活动的变化。与中枢化学感受器不同,外周化学感受器能感受低 O_2 的刺激,是机体低 O_2 时维持对呼吸中枢活动驱动的重要机制。比利时生理学家Heymans曾因发现外周化学感受器对呼吸运动的调节作用获得1938年诺贝尔生理学或医学奖。

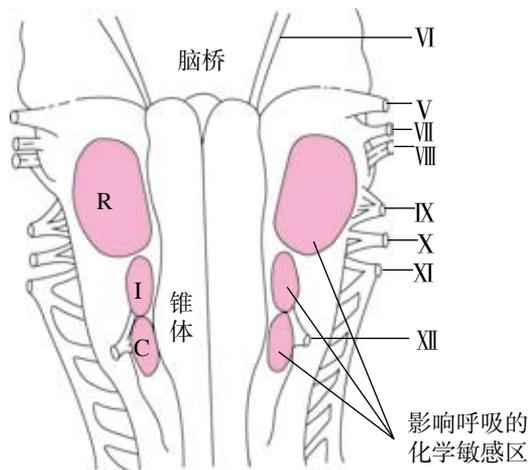


图5-22 延髓腹外侧浅表部位化学敏感区

R: 头端区; I: 中间区; C: 尾端区

颈动脉体重量约 20 mg, 含 I 型细胞 (球细胞) 和 II 型细胞 (鞘细胞)。细胞周围被毛细血管窦所环绕, 血液供应十分丰富, 远大于脑组织和肾组织的血供。这有利于保持感受器细胞实时监测的动脉血与全身动脉血理化性质的一致性, 最大限度地发挥呼吸在维持内环境稳态方面的作用, 减小动脉血气体分压和 pH 的波动幅度。I 型细胞内有大量囊泡, 内含神经递质和调质, 起着化学感受器的作用。目前认为, 当细胞受到刺激时, 胞质内 Ca^{2+} 浓度升高, 触发递质多巴胺 (DA) 的释放, 引起传入神经纤维兴奋。II 型细胞数量较少, 没有囊泡, 功能上类似神经胶质细胞, 可能起支持作用。窦神经的传入纤维末梢分支穿插于 I、II 型细胞之间, 并与 I 型细胞形成多种特化接触, 如单向突触、交互突触、缝隙连接等 (图 5-23)。此外, 颈动脉体还接受传出神经支配, 通过调节血流和化学感受器的敏感性来改变化学感受器的活动。

用游离的颈动脉体, 记录其传入神经单纤维的动作电位, 观察改变灌流液成分时动作电位频率的变化, 可了解颈动脉体所感受的刺激性质和刺激与反应之间的关系。结果发现, 当灌流液 PO_2 降低、 PCO_2 或 H^+ 浓度升高时, 传入冲动频率增加。如果保持灌流液的 PO_2 在 100 mmHg, 仅减少灌流量, 其传入冲动频率也增加, 而贫血或 CO 中毒时, 虽然动脉血氧含量减少, 但只要灌流量充分, 传入神经放电并不增加。这说明颈动脉体的适宜刺激是感受器所处环境的 PO_2 , 而不是动脉血 O_2 含量。 PO_2 降低可抑制颈动脉体 I 型细胞 K^+ 通道的开放, K^+ 外流减少, 细胞膜去极化, 从而促使电压依赖性 Ca^{2+} 通道开放, Ca^{2+} 进入细胞, 引起多巴胺的释放, 使传入神经冲动频率增加。

当灌流液的 PCO_2 或 H^+ 浓度升高时, 其传入冲动频率也增加。其机制是: 当 PCO_2 或 H^+ 浓度升高时, 进入颈动脉体 I 型细胞内的 H^+ 增多, 激活了细胞的 Na^+-H^+ 交换机制, 使细胞内 Na^+ 浓度提高, 继而抑制细胞的 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ 交换活动, Ca^{2+} 外流减少, 使细胞质内 Ca^{2+} 浓度升高, 对感受器的刺激比 H^+ 强。实验中还观察到, PO_2 降低、 PCO_2 和 H^+ 浓度升高三种因素对化学感受器的刺激作用有相互增强的现象, 即两种因素同时作用比单一因素的作用强。其意义在于, 当机体循环或呼吸衰竭时, PO_2 降低、 PCO_2 或 H^+ 浓度升高常常同时存在, 它们协同作用于外周化学感受器, 共同促进代偿性呼吸增强反应。

(二) CO_2 、 H^+ 和低氧对呼吸运动的调节

1. CO_2 对呼吸运动的调节 临床实践与动物实验表明, 在麻醉的人或动物, 动脉血液 PCO_2 降得很低时可发生呼吸暂停。因此, 一定水平的 PCO_2 对维持呼吸中枢的基本活动是必要的, CO_2 是调节呼吸运动最重要的生理性化学因素。

当吸入气中 CO_2 浓度增加时, 血液中 PCO_2 也随之升高, 反射性引起呼吸加深加快, 肺通气量增加 (图 5-24), 肺通气量增加可使 CO_2 排出量增加, 从而恢复血液中 PCO_2 水平。肺通气或换气功能障碍、代谢活动增强等都可导致血液中 PCO_2 升高, 引起该反射活动。血液中 PCO_2 在一定范围内升高可加强呼吸运动, 但当吸入气中 PCO_2 超过 7% 时, 则起抑制作用, 导致包括呼吸中枢在内的中枢神经系统活动的抑制, 引起呼吸困难、头痛、头晕, 甚至昏迷, 严重时出现 CO_2 麻醉。

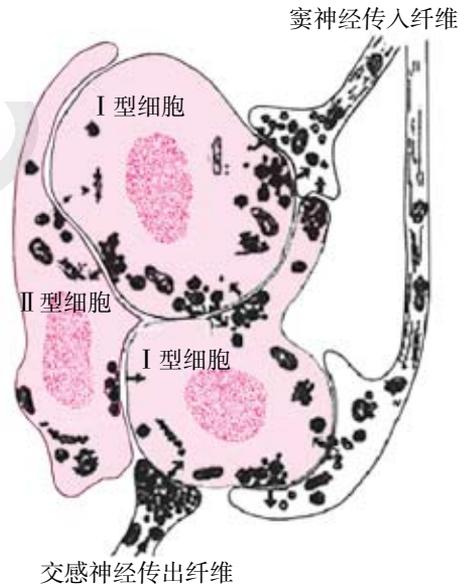


图 5-23 颈动脉体的组织结构

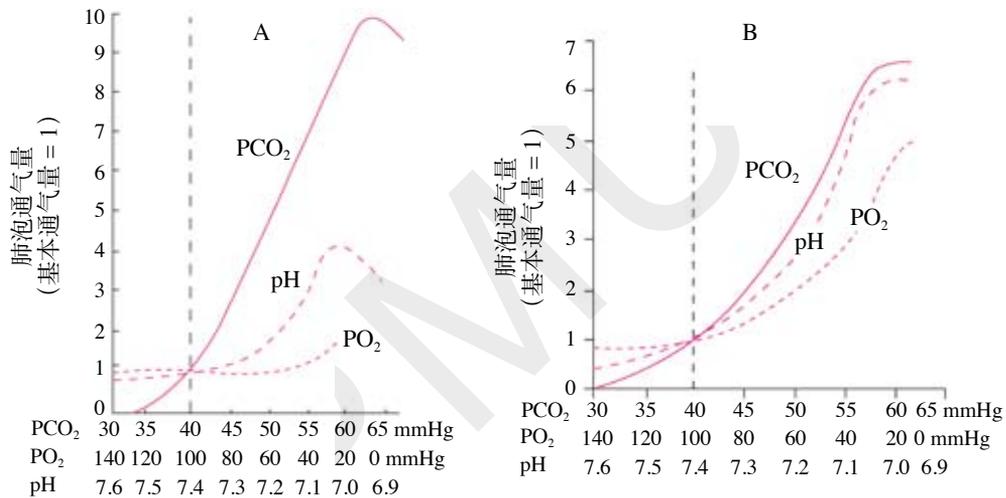


图 5-24 动脉血液 PCO₂、PO₂、pH 改变对肺泡通气量的影响

(A) 改变 PCO₂、PO₂、pH 其中一种因素，对另两个因素不加控制；(B) 维持两种因素在正常水平，改变一种因素

CO₂ 对呼吸的影响通过两条途径实现，即刺激中枢化学感受器和外周化学感受器。这两条途径中前者的作用是主要的，因为动脉血 PCO₂ 只需升高 2 mmHg 就可通过刺激中枢化学感受器，出现通气加强效应，而对于外周化学感受器，则需升高 10 mmHg。另外，阻断外周化学感受器的作用途径之后，CO₂ 引起的通气反应仅下降约 20%，可见中枢化学感受器在 CO₂ 引起的通气反应中起主要作用。由于中枢化学感受器对刺激的反应慢，潜伏期长，所以当动脉血 PCO₂ 突然升高时，外周化学感受器可接受这一刺激而引起快速的呼吸调节反应。此外，当中枢化学感受器受到抑制或麻痹，对 CO₂ 的敏感性降低时，如出现睡眠呼吸暂停综合征、药物中毒性呼吸中枢麻醉等，外周化学感受器的作用就更显重要。

2. H⁺ 对呼吸运动的调节 当动脉血液中 H⁺ 浓度升高，呼吸运动加深加快，肺通气量增加；相反，当 H⁺ 浓度降低时，呼吸受到抑制，肺通气量减少（图 5-25）。H⁺ 对呼吸的调节也是通过刺激中枢化学感受器和外周化学感受器实现的。中枢化学感受器对 H⁺ 的敏感性较外周化学感受器高 25 倍，脑脊液中的 H⁺ 是中枢化学感受器的最有效刺激，但血液中的 H⁺ 难以透过血脑屏障，所以血液中的 H⁺ 主要通过外周化学感受器起作用。

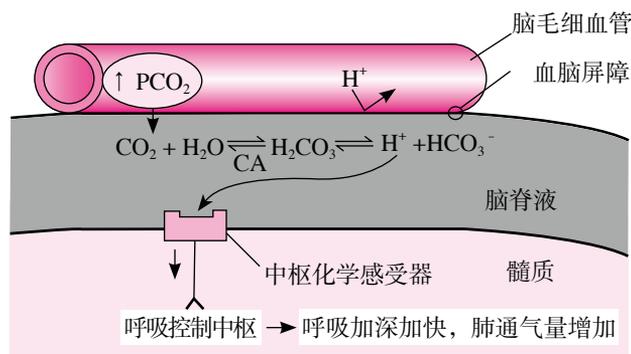


图 5-25 CO₂ 与 H⁺ 作用的中枢途径

3. 低氧对呼吸运动的调节 当吸入气 PO₂ 降低时，动脉血中 PO₂ 随之降低，呼吸加深加快，肺通气量增加。一般在动脉血 PO₂ 下降到 80 mmHg 以下时，才可觉察到肺通气量的增加，可见动脉血 PO₂ 的改变在正常呼吸调节中作用不大，当机体严重缺氧时才有重要意义。

此外,严重肺气肿、肺心病患者,肺换气功能障碍,导致机体慢性缺 O_2 和 CO_2 潴留,长时间 CO_2 潴留,使中枢化学感受器对 CO_2 的刺激出现适应现象,而外周化学感受器对低 O_2 刺激适应很慢,此时低 O_2 对外周化学感受器的刺激成为驱动呼吸的主要因素。因此,在临床上给有 CO_2 潴留的患者吸 O_2 时,应予以高度注意,不能给予快速吸入纯 O_2 ,否则解除了低 O_2 对外周化学感受器的刺激,将会引起呼吸暂停。低 O_2 对呼吸的刺激作用完全是通过外周化学感受器实现的(图5-26)。切断动物外周化学感受器的传入神经或摘除其颈动脉体,急性低 O_2 引起的呼吸刺激反应完全消失。低 O_2 对中枢的直接作用是抑制,但其通过外周化学感受器对呼吸中枢的兴奋作用可对抗中枢途径的直接抑制效应,在严重缺氧时,这种对抗作用减弱,将导致呼吸运动减弱。

4. PCO_2 、 H^+ 和 PO_2 在呼吸运动调节中的相互作用 在自然呼吸情况下,单一因素起作用的情况是不可能的,一个因素的改变往往会引起另外一种或两种因素相继改变或三种因素同时改变。三者之间的相互作用对肺通气的影响既可使之增强也可减弱。若在实验中改变三因素之一而保持其他两者不变,可观察到各单一因素对肺泡通气的调节效应(图5-24B);若改变三者中的单一因素而对其他两种因素的变化不加控制时,实际观察到的是各因素对肺泡通气调节的综合效应(图5-24A),而这种情况更接近自然呼吸的状况。上述实验均表明, CO_2 对呼吸的刺激作用最强,且共同作用比单因素作用更强; H^+ 的作用次之,低氧的作用最弱。这是由于随着 PCO_2 的升高,血中 H^+ 浓度也升高,两者的协同作用使肺通气量增加更为明显(图5-27)。 H^+ 浓度增加时,因肺通气量增加导致 CO_2 排出增加, PCO_2 下降,可部分抵消 H^+ 的刺激作用。 PO_2 降低时,肺通气量增加,呼出较多的 CO_2 ,使 PCO_2 和 H^+ 浓度降低,从而减弱低氧的作用。

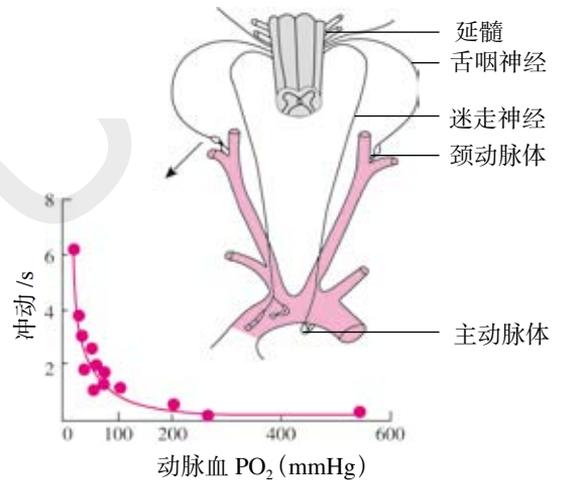


图 5-26 动脉血氧分压改变对颈动脉体单纤维传入冲动的影晌

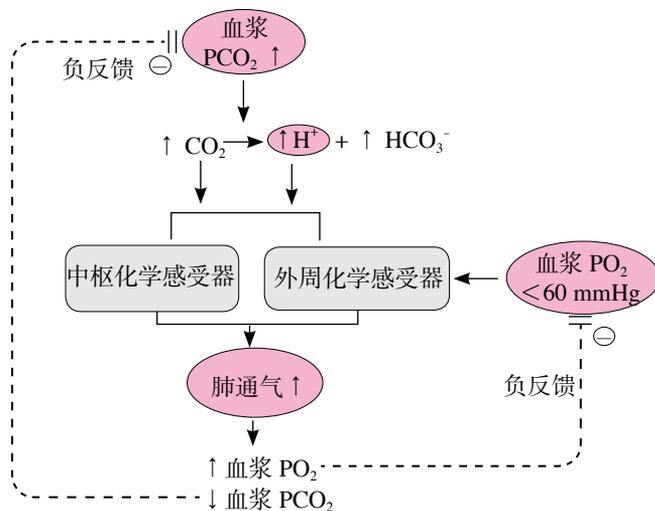


图 5-27 化学因素对呼吸调节的相互影响

三、机械因素对呼吸运动的调节

(一) 肺牵张反射调节

19世纪中叶, Breuer 和 Hering 在实验中发现, 使麻醉动物的肺扩张或充气, 可出现吸气活动受到抑制的现象; 若使肺缩小或抽气, 则引起吸气活动的发生。切断迷走神经后, 上述反应消失, 由此推断这是由迷走神经参与的反射性反应。这种由肺扩张或缩小所引起的吸气抑制或吸气兴奋的反射称为**肺牵张反射** (pulmonary stretch reflex), 又称**黑-伯反射** (Hering-Breuer reflex), 包括肺扩张反射和肺缩小反射。

1. 肺扩张反射 由肺扩张引起吸气抑制的反射称为**肺扩张反射** (pulmonary inflation reflex)。感受器位于从气管到细支气管的平滑肌中, 属于牵张感受器, 其阈值低, 适应慢, 为慢适应感受器。当肺扩张牵拉呼吸道时, 刺激牵张感受器, 冲动经迷走神经传入延髓, 经延髓和脑桥呼吸中枢的作用, 阻断吸气, 转入呼气过程。可见肺扩张反射的意义在于促使吸气向呼气的转换, 使呼吸频率增加。若切断两侧迷走神经, 动物的吸气时间延长、幅度加深, 变成深而慢的呼吸。

肺扩张反射的敏感性存在种属差异, 兔的反射最灵敏, 而人的最弱。在人类, 新生儿出生4~5天后, 反射的敏感性显著减弱。在成年人, 只有当潮气量增加至1500 ml以上时, 才引起肺扩张反射, 所以平静呼吸时, 肺扩张反射不参与呼吸运动的调节。在病理情况下, 肺顺应性降低, 肺扩张时对气道的牵张刺激增强, 可使呼吸变浅、加快。

2. 肺缩小反射 肺缩小时引起吸气活动或使呼气转换为吸气的反射称为**肺缩小反射** (pulmonary deflation reflex)。感受器也位于气道平滑肌内, 但其性质尚不十分清楚。肺缩小反射只在肺过度缩小时才出现, 在平静呼吸中的调节意义不大, 但在防止过深呼吸和肺不张等时可能起一定作用。

(二) 呼吸肌本体感受性反射

呼吸肌是骨骼肌, 其内部的肌梭属本体感受器。当肌梭受到牵拉刺激而兴奋, 其冲动经脊神经背根传入脊髓中枢, 可以反射性地引起受牵拉肌肉的收缩, 引起呼吸变化, 这种反射称为**呼吸肌本体感受性反射** (proprioceptive reflex), 它是一种**骨骼肌牵张反射** (muscle stretch reflex), 其意义在于随着呼吸肌负荷的增加而相应增强呼吸肌的收缩强度, 有利于克服气道阻力。呼吸肌本体感受性反射在正常呼吸运动时也参与调节, 但在呼吸肌收缩负荷增加时发挥的作用更明显。

四、其他呼吸反射

1. 咳嗽反射 咳嗽反射 (cough reflex) 是最常见的重要防御性呼吸反射, 感受器位于喉、气管和支气管的黏膜, 属于快适应感受器。大支气管以上的部位对机械刺激敏感, 二级支气管以下的部位主要对化学刺激敏感。传入冲动经迷走神经上行到达延髓, 触发一系列协调反应, 引起咳嗽反射, 以清除下呼吸道刺激物, 避免其进入肺泡。咳嗽时, 先是短促的深吸气, 随之声门紧闭, 呼气肌强烈收缩, 肺内压和胸膜腔内压急速上升, 然后声门突然开放, 由于瞬间气压差极高, 气体以极快的速度由肺内冲出, 使呼吸道内的异物及分泌物强力排出。剧烈咳嗽时, 因胸膜腔内压显著升高, 可阻碍静脉回流, 使静脉压和脑脊液内压等升高。

2. 喷嚏反射 喷嚏反射 (sneeze reflex) 也是一种防御性呼吸反射, 其作用与咳嗽反射相似, 但其刺激主要作用于鼻黏膜的感受器, 在受到机械或化学刺激时, 经三叉神经向中枢传入, 反射性引起腭垂下降, 舌面压向软腭, 气门并不关闭, 气流主要由鼻腔喷出, 以清除鼻腔中的刺激物。

3. 肺毛细血管旁感受器反射 肺毛细血管旁感受器 (juxtacapillary receptor) 又称J感受

器，位于肺组织和气管内，肺泡毛细血管组织间隙，其适宜刺激是组织间隙的膨胀作用，在肺毛细血管充血、肺泡间质积液水肿时刺激J感受器，冲动经迷走神经传入延髓，引起反射性呼吸暂停。该反射在呼吸调节中的作用尚不清楚，可能与运动时呼吸加快及肺充血、肺水肿时的急促呼吸有关。

五、特殊环境对呼吸的影响

当人体处于高海拔、潜水和运动等特殊环境时，呼吸运动除遵循一般的调节规律外，还有其自身特点。

1. 高海拔对呼吸的影响 在高原低气压地区，吸入气中 PO_2 降低，刺激外周化学感受器，进而兴奋呼吸中枢，使呼吸加快、加深，以改善机体缺氧。同时，排出 CO_2 增多，动脉血中 PCO_2 降低， H^+ 浓度降低，使氧解离曲线左移，不利于 O_2 的释放。以上因素将造成一定程度的缺氧，但长期生活在高原环境的人，会逐渐适应这种低氧环境，这一过程称为习服。

2. 潜水对呼吸的影响 潜水时肺内气体被压缩，如人在潜入 20 m 深的海水时，肺内气体的容积将被压缩为海平面的 1/3，使肺容积小于余气量容积，造成肺泡塌陷。随着压力的增加，呼吸运动将变得深而慢，其机制可能是气体压力升高后密度增加，从而增大了呼吸阻力。

3. 运动对呼吸的影响 运动时呼吸加深、加快，肺通气量增大，其增加程度与运动量和个人体质关系密切。潮气量可增加 1500 ml，呼吸频率可增快至 50 次 / 分， O_2 的吸入量和 CO_2 排出量均相应增加。运动时肺通气量的增加常表现为骤升之后缓升，然后稳定在一定水平，运动停止后这一过程则反向进行。其机制为运动时，肌肉、关节的本体感受器受到刺激，传入冲动反射性地刺激呼吸。此外，也与化学感受性反射有关。

六、异常呼吸

1. 陈-施呼吸 陈-施呼吸 (Cheyne-Stoke breathing) 表现为呼吸频率和深度逐渐增强又逐渐减弱，然后呼吸暂停，二者交替出现。常见于尿毒症、脑病患者以及在高原生活的正常人睡眠时和心力衰竭患者。其产生机制可能是：①呼吸中枢对 CO_2 的敏感性增高；②中枢血液供应不足而使 CO_2 增多；③睡眠时中枢化学感受器对 PCO_2 的敏感性降低；④肺-脑循环时间延长。

2. 比奥呼吸 比奥呼吸 (Biot breathing) 表现为在 4~5 次较强的呼吸后，突然出现较长时间的呼吸停止，之后又突然开始呼吸，如此反复。常见于脑损伤等颅内压增高患者，是病情危急的表现。其发病的原因可能是脑部病变已侵及延髓，使呼吸中枢节律活动发生异常。

3. 睡眠呼吸暂停 睡眠呼吸暂停 (sleep apnea) 表现为在睡眠时出现周期性的呼吸暂停，一般在数十秒内自动恢复节律性呼吸运动，以快速眼球运动睡眠期为多见。可发生于任何年龄阶段，常见于老年人或婴儿睡眠时、某些神经系统疾病以及使用麻醉剂的患者，主要症状是打鼾、晨起头痛和困倦乏力等。睡眠呼吸暂停分为中枢性和阻塞性两大类，前者呼吸运动完全消失，膈神经无放电活动，主要原因是呼吸中枢对刺激的反应性降低；后者为气道肌肉松弛、上呼吸道塌陷阻塞等所致，因而有呼吸运动但无气流。长期发生睡眠呼吸暂停会导致肺动脉高压、心力衰竭、心肌梗死等疾病。此外，睡眠呼吸暂停患者比普通驾驶人群的交通事故发生率高 7 倍。

(樊守艳 罗自强)



消化和吸收

第一节 概述

消化系统 (digestive system) 主要由消化道和消化腺两大部分组成。消化道是一条长为 8~10 m、自口腔至肛门的肌性管道；消化腺有大消化腺和小消化腺两种，大消化腺包括三对唾液腺、肝和胰腺，小消化腺散在于消化道各部的管壁内。消化系统通过运动、分泌、消化和吸收四方面功能来消化食物、吸收营养物质和排出粪便，从而为机体新陈代谢提供必要的物质和能量来源 (表 6-1)。

表6-1 消化系统的基本功能

功能	概念	作用及生理意义
运动	以肌肉收缩为基础的消化道规律性活动过程，发挥机械性消化作用	摄取、研磨食物并与消化液充分混合；推送食物，排除残渣 (排便)
分泌	消化腺将其所分泌的消化液释放到消化道内的过程，发挥化学性消化作用	分解食物中的大分子，维持消化道内适宜的酸碱度
消化	将摄入消化道的食物分解为可吸收的小分子物质的过程，包括机械性消化和化学性消化	加工处理食物，分解提取其中的营养成分
吸收	通过消化道黏膜上皮细胞将食物中的营养成分转运到血液或淋巴循环的过程	不断补充并维持血液中新陈代谢所需的原料

消化系统的基本功能是消化食物和吸收营养物质。食物中的营养物质除维生素、水和无机盐可以被机体直接吸收利用外，糖类、脂肪和蛋白质等物质均需消化道内被分解为结构简单的小分子物质后，才能被吸收利用。食物在消化道内被分解为可吸收的小分子物质的过程，称为消化 (digestion)，包括机械性消化和化学性消化。机械性消化 (mechanical digestion) 是指通过消化道的运动，将食物磨碎并与消化液充分混合，并将食物向消化道远端推送的过程。化学性消化 (chemical digestion) 是指通过消化腺分泌的消化酶，将食物中的大分子物质分解为可吸收的小分子物质的过程。在整个消化过程中，两种消化方式同时进行，密切配合。

经过消化分解后的营养物质，通过消化道黏膜上皮细胞进入血液或淋巴循环的过程称为吸收 (absorption)。不能被消化和吸收的食物残渣，最后以粪便的形式排出体外。消化和吸收是两个紧密联系的过程，受神经和体液多种因素的调节。

此外，消化道还存在多种内分泌细胞，分泌多种胃肠激素调节消化道的活动，具有重要的内分泌功能。

一、消化道平滑肌的生理特性

(一) 消化道平滑肌的一般生理特性

除口腔、咽、食管上端和肛门外括约肌为骨骼肌外，消化道其余部分都由平滑肌组成。

消化道平滑肌在功能上属于单位平滑肌，这种平滑肌之间通过紧密连接进行同步性活动，通过其舒缩活动完成对食物的机械性消化，并将残余残渣排出体外。因此，消化道平滑肌是促进食物消化和吸收的重要因素。

消化道平滑肌具有肌肉组织的共同特性，如具有兴奋性、传导性和收缩性等，但又有其自身的表现特点，其一般生理特性及意义见表 6-2。

表6-2 消化道平滑肌的一般生理特性与生理意义

生理特性	特点	生理意义
兴奋性和收缩性	兴奋性较低；收缩速度缓慢，且变异大	适应整体消化活动的需要，与消化过程相协调
节律性运动	缓慢节律性活动，但远不如心肌规则	反复进行充分的消化活动
具有一定紧张性收缩	微弱、持续的收缩状态	保持胃肠基本形态和位置，维持活动的腔内基础压力
富有伸展性	可被动牵拉为自身原始长度的数倍	发挥容纳食物等内容的作
适宜刺激	对电刺激不敏感，但对温度、化学和牵拉刺激敏感	构成消化活动的局部自然刺激因素

（二）消化道平滑肌的电生理特性

消化道平滑肌的生物电活动比骨骼肌复杂，大致可分为静息电位、慢波电位和动作电位。

1. 静息电位 消化道平滑肌静息电位的幅值较低，电位不稳定，存在一定波动，实测值为 $-60 \sim -50 \text{ mV}$ 。静息电位产生的机制主要是由于细胞内 K^+ 的外流和生电性钠泵的活动所形成。此外，少量的 Na^+ 、 Ca^{2+} 内向扩散， Cl^- 外向扩散也参与静息电位的形成。

2. 慢波电位 消化道平滑肌在静息电位的基础上，可产生自发性去极化和复极化的节律性电位波动，由于其频率较慢，故称为**慢波** (slow wave)。因慢波决定平滑肌的收缩节律，又称为**基本电节律** (basic electrical rhythm, BER)。慢波的波幅为 $5 \sim 15 \text{ mV}$ ，持续时间由数秒至十几秒；不同部位消化道平滑肌的慢波频率不同，胃为 3 次/分，十二指肠为 11~12 次/分，回肠末端为 8~9 次/分。目前认为，慢波主要起源于纵行肌和环行肌之间的 **Cajal 间质细胞** (interstitial cell of Cajal, ICC) (图 6-1)。它能启动节律性电活动，因而被认为是胃肠活动的起搏细胞。Cajal 细胞既非神经细胞又非平滑肌细胞，是一种兼有成纤维细胞和平滑肌细胞特性的间质细胞，它们与平滑肌细胞之间的距离很近，并在多处形成缝隙连接，因而慢波可以电紧张形式扩布到平滑肌。

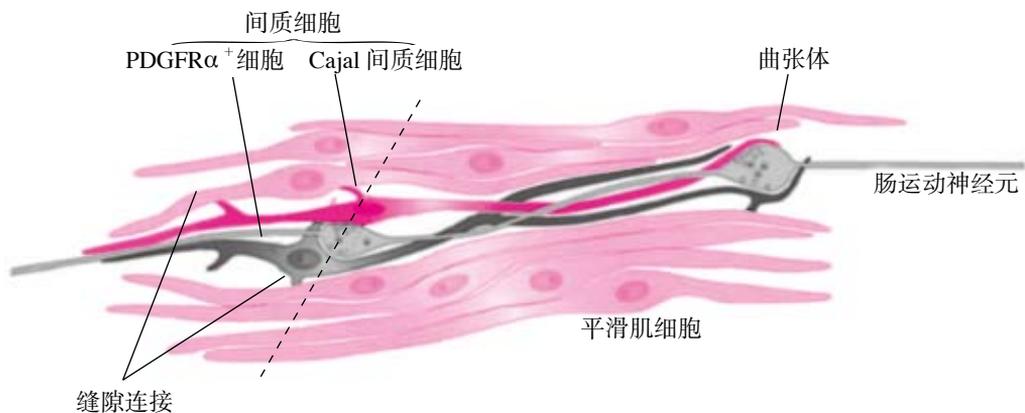


图 6-1 Cajal 间质细胞模式图

(引自 Interstitial cell : regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev.* 2014 Jul; 94 (3) 859-907)



胃肠平滑肌运动单位
SIP 合胞体与胃肠动力

实验证明,慢波受自主神经的调节,交感神经系统活动增强时,慢波的幅度变小;副交感神经系统活动增强时,其幅度增大。但在去除神经支配或用药物阻断神经冲动后,平滑肌的慢波依然存在,提示慢波的产生并不完全依赖于神经的支配。实验还观察到,在纵行肌和环行肌的交界处,慢波幅度最大,并从交界向两肌层传播;若将附着于两肌层交界处的Cajal细胞去除,慢波即消失,表明Cajal细胞是慢波产生的必要条件,并在两肌层间起“桥梁”作用。慢波产生的离子机制尚未完全阐明,目前认为ICC的线粒体、内质网和细胞膜上离子通道共同构成起搏单位,线粒体和内质网之间相互作用形成细胞内 Ca^{2+} 浓度周期性震荡,这种 Ca^{2+} 震荡激活细胞膜上的 Cl^- 和非选择性阳离子通道,后者可能属于瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)通道,引起细胞膜节律性去极化。

3. 动作电位 当消化道平滑肌受到各种理化因素刺激后,在慢波的基础上进一步去极化达到阈电位(-40mV)时,就会爆发动作电位。有时当慢波去极化达到阈电位时,动作电位也可自发产生。消化道平滑肌动作电位时程很短,为10~20ms,故又称**快波**(fast wave)。动作电位常叠加在慢波的峰顶上,幅度60~70mV,可为单个,也可成簇出现。其产生机制是当平滑肌细胞膜去极化达阈电位后,膜上一种慢钙通道开放,大量 Ca^{2+} 内流和少量 Na^+ 内流而产生去极化;复极化与骨骼肌相同,都是通过 K^+ 的外流所形成。

慢波、动作电位和肌肉收缩的关系:过去认为,慢波本身并不能引起平滑肌的收缩,但能使平滑肌细胞的静息电位减小,一旦去极化达阈电位,使肌细胞电压门控钙通道大量开放,便产生动作电位和平滑肌细胞收缩。现已证实,平滑肌细胞存在**机械阈**(mechanical threshold)和**电阈**(electrical threshold)两个临界膜电位值:当慢波去极化达到或超过机械阈时,平滑肌细胞 Ca^{2+} 少量内流,引起平滑肌细胞轻度收缩,而不一定通过动作电位引发;当去极化达到或超过电阈时,可引发动作电位使更多的 Ca^{2+} 进入细胞,使平滑肌收缩进一步增强。动作电位与平滑肌收缩之间存在很好的相关性,每个慢波上所出现的作用电位数越多,收缩力就越强(图6-2)。因此,动作电位在慢波去极化的基础上产生,收缩主要发生在动作电位之后,慢波是平滑肌的起步电位,决定蠕动的方向、节律和速度。

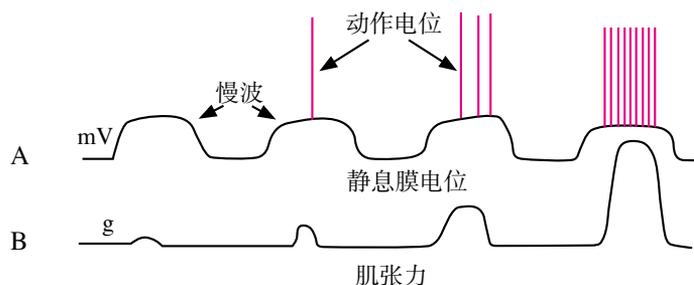


图 6-2 消化道平滑肌的电活动与肌肉收缩的关系
(A) 细胞内记录的细胞内电位变化曲线; (B) 肌肉收缩曲线

二、消化腺的分泌功能

人体各种消化腺每日分泌的消化液总量为6~8L(表6-3)。消化液的功能主要有:①分解食物中的各种成分;②为各种消化酶提供适宜的pH环境;③稀释消化道内的食物消化产物,使其渗透压与血浆的渗透压相等,以利于吸收;④通过分泌黏液、抗体和大量液体,保护消化道黏膜免受理化因素的损伤和抵御病原微生物侵害。

消化腺的分泌功能受神经、体液因素的调节。

表6-3 消化液的成分及其作用

消化液	分泌量 (L/d)	pH 值	主要成分	酶的底物	酶的水解产物
唾液	1.0 ~ 1.5	6.6 ~ 7.1	黏液 唾液淀粉酶	淀粉	糊精、麦芽糖
胃液	1.5 ~ 2.5	0.9 ~ 2.0	盐酸 胃蛋白酶 (原) 内因子 黏液	蛋白质	多肽
胰液	1.0 ~ 2.0	7.8 ~ 8.4	HCO ₃ ⁻ 胰蛋白酶 (原) 糜蛋白酶 (原) 羧基肽酶 (原) 胰脂肪酶 胆固醇酯酶 磷脂酶 A ₂ 胰淀粉酶 核糖核酸酶 脱氧核糖核酸酶	蛋白质 蛋白质 肽 三酰甘油 胆固醇酯 磷脂 淀粉 RNA DNA	小肽、氨基酸 小肽、氨基酸 氨基酸 脂肪酸、甘油、一酰甘油 脂肪酸、胆固醇 溶血磷脂 麦芽糖、寡糖 单核苷酸 单核苷酸
胆汁	0.8 ~ 1.0	6.8 ~ 7.4	胆盐 胆固醇 胆色素		
小肠液	1.0 ~ 3.0	7.6	黏液 肠致活酶	胰蛋白酶原	胰蛋白酶
大肠液	0.5	8.3 ~ 8.4	黏液 HCO ₃ ⁻		

三、消化系统的神经支配

在体内，胃肠活动受外来自神经系统和胃肠道内在神经系统的双重调节（图 6-3）。

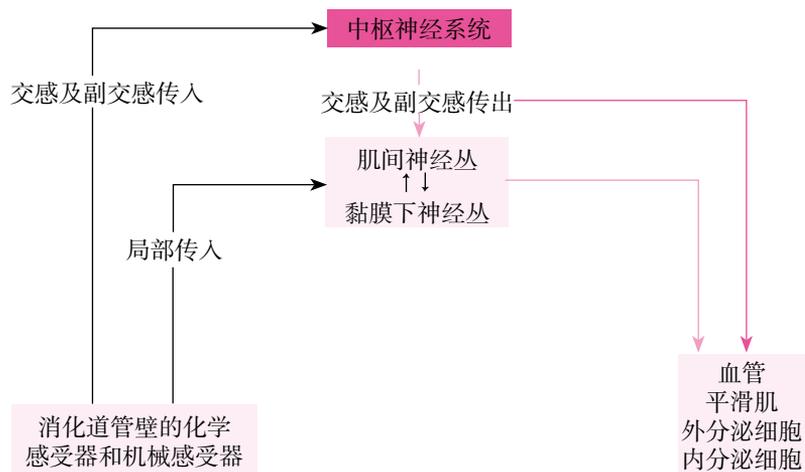


图 6-3 消化系统的局部和中枢性调节通路

(一) 自主神经系统

1. 交感神经 支配胃肠道的交感神经从脊髓胸5~腰2段侧角发出,在腹腔神经节、肠系膜神经节或腹下神经节中交换神经元后发出节后纤维,主要终止于壁内神经丛内的胆碱能神经元,抑制其兴奋性;少数交感节后纤维直接支配胃肠平滑肌、血管平滑肌和消化道腺细胞(图6-3)。交感神经节后纤维末梢释放去甲肾上腺素(noradrenaline or norepinephrine, NA or NE),对胃肠道的运动、腺体分泌和血流量通常起抑制作用,而对消化道括约肌却起兴奋作用。

2. 副交感神经 支配胃肠道的副交感神经主要来自迷走神经和盆神经,其节前纤维到达胃肠道并终止于胃肠壁内的神经元,发出的节后纤维主要支配胃肠道的腺细胞、上皮细胞、血管和平滑肌细胞(图6-3)。副交感神经大部分节后纤维释放的递质是乙酰胆碱(acetylcholine, ACh),通过激活毒蕈碱样(M)受体,对胃肠道运动和腺体分泌起兴奋作用,而对消化道括约肌却相反。但也有少数副交感神经的节后纤维释放的递质既不是NA也不是ACh,而是某些肽类物质,如血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)、P物质、脑啡肽和生长抑素等,因而被称为肽能神经,在胃的容受性舒张、机械刺激引起的小肠充血等过程中起作用。

在交感和副交感神经中,除上述的传出神经外,还存在有大量的传入神经,它们可将消化道感受器的各种信息传入中枢,以调节消化系统的活动(图6-3)。如迷走-迷走反射(vago vagal reflex)就是通过迷走神经的传入和传出纤维完成的胃肠反射活动。

(二) 内在神经系统

胃肠道内在神经系统(intrinsic nervous system)是指存在于消化道壁内无数的神经元和神经纤维组成的复杂的神经网络(图6-4),又称为肠神经系统(enteric nervous system, ENS)或壁内神经丛。包括黏膜下神经丛和肌间神经丛两类。

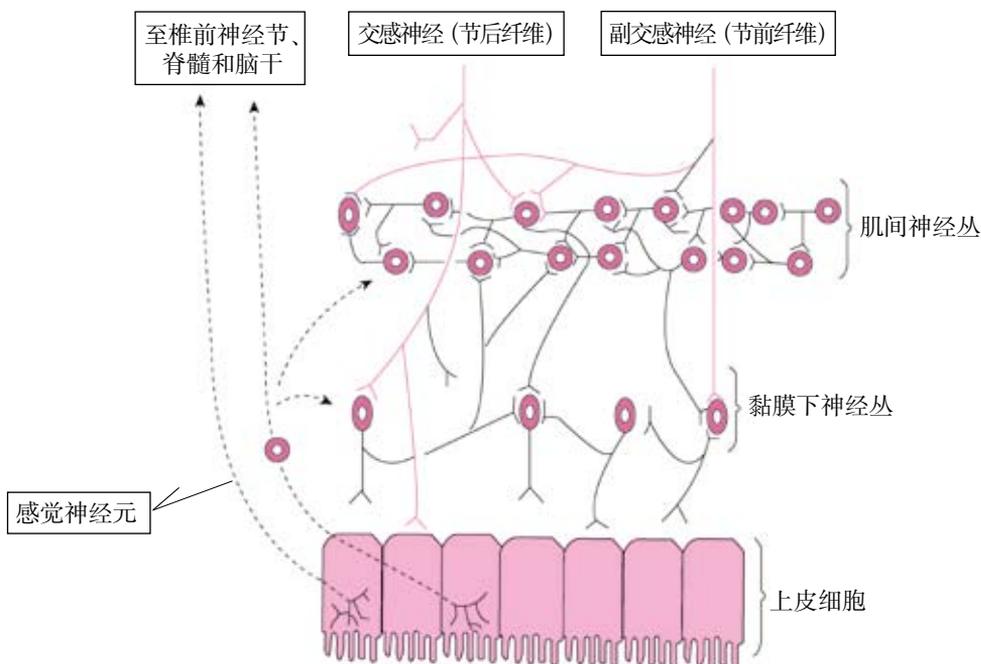


图6-4 消化道内在神经与自主神经的关系模式图

黏膜下神经丛(submucosal plexus, Meissner plexus)是指位于环行肌和黏膜层之间的神经丛,其神经元中的运动神经元释放ACh和VIP,主要调节腺细胞和上皮细胞功能,也有部分神经元支配黏膜下血管。**肌间神经丛**(myenteric plexus, Auerbach plexus)的神经元分布在纵行

肌和环行肌之间，其中有以 ACh 和 P 物质为神经递质的兴奋性神经元，也有以 VIP 和一氧化氮 (NO) 为递质的抑制性神经元。肌间神经丛的运动神经元主要支配平滑肌细胞。

内在神经系统由大量神经元及其纤维组成，其所含神经元数量达 8 亿 ~ 10 亿个，接近于整个脊髓的神经元数量，其中包括感觉神经元、运动神经元和中间神经元。内在神经系统具有复杂多样的化学递质和调质，几乎所有中枢神经系统中的递质和调质均存在于内在神经元中。通过纤维联系，内在神经系统将胃肠壁内的各种感受器和效应器连接在一起，形成一个完整的、相对独立的神经网络，可独立完成局部反射活动，从而调节胃肠运动、分泌、血流及水和电解质的转运，因而有“肠脑” (brain of the gut) 之称。但从机体整体而言，胃肠道内在神经系统的活动也受交感神经和副交感神经的调节。

四、消化道的内分泌功能

胃肠道黏膜中分布着 40 多种内分泌细胞，它们能合成和释放具有生物活性的化学物质，统称为胃肠激素 (gastrointestinal hormone 或 gut hormone)，分子量为 2 000 ~ 5 000 Da。主要胃肠内分泌细胞的名称、分泌产物和分布见表 6-4。

表6-4 消化道主要内分泌细胞的名称、分泌产物和分布

细胞名称	分泌产物	分布部位
α 细胞	胰高血糖素 (glucagon)	胰岛
β 细胞	胰岛素 (insulin)	胰岛
D 细胞	生长抑素 (somatostatin)	胰岛、胃、小肠、结肠
G 细胞	促胃液素 (gastrin)	胃窦、十二指肠
I 细胞	缩胆囊素 (cholecystokinin)	小肠上部
K 细胞	抑胃肽 (gastric inhibitory polypeptide)	小肠上部
L 细胞	胰高血糖素样肽 -1 (glucagon-like peptide-1)	小肠
M_o 细胞	胃动素 (motilin)	小肠
N 细胞	神经降压素 (neurotensin)	回肠
PP 细胞	胰多肽 (pancreatic polypeptide)	胰岛、胰腺外分泌部分、胃、小肠、大肠
S 细胞	促胰液素 (secretin)	小肠上部
X/A 样细胞	促生长激素释放素 (ghrelin)	胃、小肠

(一) 胃肠内分泌细胞

根据细胞的形态、结构和所在位置，可将胃肠内分泌细胞分为开放型细胞和闭合型细胞两类 (图 6-5)。胃肠道的内分泌细胞大多为开放型细胞，其细胞呈锥形，顶端有微绒毛突起伸入胃肠腔内，直接感受胃肠内食物成分和 pH 的刺激而引起细胞的分泌活动。闭合型细胞无微绒毛，与胃肠腔无直接接触，它们的分泌受神经兴奋和周围环境变化的调节。闭合型细胞较少，主要分布在胃底、胃体泌酸区和胰腺。

(二) 胃肠激素的分泌方式

胃肠激素分泌后，大多数 (如促胃液

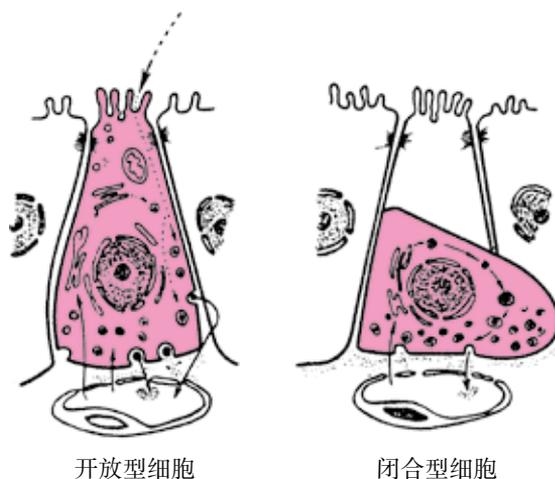


图 6-5 消化道内分泌细胞形态模式图

素、促胰液素、缩胆囊素、抑胃肽等)经血液循环途径发挥作用,即远距分泌,也称内分泌(endocrine);有些则局部释放作用于其附近的细胞(如生长抑素),称为旁分泌(paracrine);有些胃肠激素作为神经递质或神经调质(如VIP、P物质等)起作用的,属于神经分泌(neurocrine);也有一些胃肠激素(如促胃液素、胰多肽)可直接分泌入胃肠腔内发挥作用,称为腔分泌(solinochrine);还有些胃肠激素分泌到细胞外,扩散到组织间隙,再反过来作用于分泌该激素的细胞本身,称为自分泌(autocrine)。消化道内还存在有大量的分泌单胺类物质的内分泌细胞,如肠嗜铬细胞(enterochromaffin cells)释放5-HT等,肠嗜铬样细胞(enterochromaffin-like cells, ECL cells)释放组织胺等。它们往往表现为多种分泌方式。

(三) 胃肠激素的主要作用

1. 调节消化腺的分泌和消化道的运动 不同胃肠激素对不同的消化腺、平滑肌和括约肌产生不同的调节作用。一种激素可调节多个消化器官的活动,而一个消化器官的功能又往往接受多种激素的调节。如表6-5是五种主要胃肠激素的作用和引起其释放的刺激物。

表6-5 五种胃肠激素的主要生理作用及引起其释放的刺激物

激素名称	主要生理作用	引起释放的刺激物
促胃液素	促进胃酸和胃蛋白酶分泌,使胃窦和幽门括约肌收缩,促进胃排空、胃肠运动和胃肠上皮生长	蛋白质消化产物、迷走神经兴奋、胃扩张
缩胆囊素	刺激胰液中消化酶的分泌和胆囊收缩,增强小肠和结肠运动,抑制胃排空,增强幽门括约肌收缩,松弛Oddi括约肌,促进胰外分泌部的生长	蛋白质消化产物、脂肪酸
促胰液素	刺激胰液及胆汁中的 HCO_3^- 分泌,抑制胃酸分泌和胃肠运动,收缩幽门括约肌,抑制胃排空,促进胰外分泌部生长	盐酸、脂肪酸
抑胃肽	刺激胰岛素分泌,抑制胃酸和胃蛋白酶分泌,抑制胃排空	葡萄糖、脂肪酸和氨基酸
促胃动素	在消化间期刺激胃和小肠的运动	迷走神经、盐酸和脂肪

2. 调节其他激素的释放 胃肠激素如促胃液素(gastrin)、促胰液素(secretin)、缩胆囊素(cholecystokinin, CCK)在大剂量时都有促进胰岛素分泌的作用,而抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide, GIP)在生理条件下即可刺激胰岛素的分泌。胰高血糖素(glucagon)可通过升高血糖浓度而间接刺激胰岛素分泌,也可直接刺激B细胞分泌胰岛素。

3. 营养作用 某些胃肠激素对消化道组织的代谢和生长具有促进作用,称为营养作用。这种作用可能与促进胃肠道黏膜的DNA、RNA和蛋白质合成有关。临床观察到,切除胃窦的病人,由于血清促胃液素减少,胃黏膜发生萎缩;而患有促胃液素瘤的病人则多伴有胃黏膜增生肥厚。

4. 影响免疫功能 胃肠激素对免疫细胞增生及细胞因子的释放、免疫球蛋白的生成、白细胞的趋化与吞噬作用等有广泛的影响。此外,很多免疫细胞也能产生胃肠激素,如巨噬细胞可分泌P物质、生长抑素、蛙皮素等。

(四) APUD细胞和脑-肠肽

消化道的内分泌细胞都具有摄取胺前体、进行脱羧而产生肽类或活性胺的能力,这类细胞统称为APUD(amine precursor uptake and decarboxylation, APUD)细胞。目前研究发现,具有这种能力的细胞颇多,神经系统、甲状腺、肾上腺髓质、腺垂体等组织中也含有APUD细胞。

一些被认为是胃肠激素的肽也存在于中枢神经系统,而原来认为只存在于中枢神经系统的神经肽也在消化道中发现。这些双重分布的肽被统称为脑-肠肽(brain-gut peptide)。已发现的脑-肠肽有促胃液素、CCK、促胃动素(motilin)、生长抑素、神经降压素等20多种。目前



已对双重分布的某些脑-肠肽的功能进行了研究。例如,对存在于脑内的促甲状腺激素释放激素促进胃酸分泌的中枢功能已有所了解,但它在胃肠道内存在的生理意义还不清楚。

第二节 口腔内消化

消化过程从口腔开始。食物在口腔内停留的时间仅为15~20s,但却能引起整个消化系统功能状态的改变,为依次进行食物的消化和吸收做好准备。在口腔内,食物被咀嚼、湿润而后吞咽。口腔中的唾液对食物有较弱的化学性消化作用。

一、唾液分泌

人的口腔有三对大唾液腺,即腮腺、下颌下腺和舌下腺,以及众多散在于口腔黏膜内的小唾液腺,唾液就是由这些腺体所分泌的混合液。

(一) 唾液的性质和成分

唾液(saliva)为无色、无味、近于中性的低渗液体,比重为1.002~1.012,其中水分约占99%,还有少量的有机物、无机物和一些气体分子(如氧气、氮气和二氧化碳等)。有机物主要为黏蛋白、黏多糖、唾液淀粉酶、溶菌酶、免疫球蛋白(IgA、IgG、IgM)、尿素、尿酸和游离氨基酸等;无机物有 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 、 HCO_3^- 和 SCN^- (硫氰酸盐)等。唾液渗透压通常低于血浆,并随分泌率而改变。分泌率低时,由于唾液腺导管上皮细胞对 Na^+ 和 Cl^- 的重吸收作用使唾液渗透压较低,最低可达50 mOsm/L;随分泌速率的提高,重吸收作用减弱,唾液渗透压将升高,最高可接近血浆渗透压,达300 mOsm/L。

(二) 唾液的作用

唾液的主要作用:①湿润和溶解食物,引起味觉并使食物易于吞咽;②清洁和保护口腔,清除口腔中残余食物、脱落的上皮细胞和进入口腔的异物,当有害物质进入口腔时,唾液可以冲淡、中和这些物质,唾液中的溶菌酶和免疫球蛋白还有杀灭细菌和病毒的作用;③消化淀粉,唾液中含有唾液淀粉酶,可将淀粉分解为麦芽糖,因此淀粉类食物在口腔中咀嚼时间较长时会产生甜味。唾液淀粉酶最适pH为7.0,故随食物进入胃后,在食团内还可以继续作用一段时间,直至食物pH值降至3.0~4.5为止;④排泄功能,进入体内的某些异物,如铅及某些药物等可随唾液分泌被排出。

(三) 唾液分泌的调节

不同情况下唾液腺的分泌速率有很大差异,最低时仅为微量,最高时可达4ml/min。唾液分泌的调节为神经调节(图6-6),包括非条件反射和条件反射。通常在进食时,条件反射和非条件反射调节唾液分泌的作用同时存在。

1. 非条件反射性分泌 食物对口腔产生机械、化学和温度刺激,使口腔黏膜和舌的感受器兴奋,传入冲动经第V、VII、IX、X对脑神经传入,通过各级神经中枢,由交感和副交感神经的传出纤维抵达唾液腺,引起唾液分泌,这种途径称为非条件反射性分泌。非条件反射性唾液分泌是与生俱来的,引起这类反射的刺激称非条件刺激。

2. 条件反射性分泌 在平日的进食活动中,食物外观、气味、进食环境以及有关的语言文字描述等,都能形成条件反射,引起唾液分泌,称为条件反射性分泌。“望梅止渴”即是一种典型的条件反射性唾液分泌。

唾液分泌的基本中枢在延髓,下丘脑和大脑皮质中还存在更高级的中枢。支配唾液腺的传出神经主要是副交感神经,其末梢释放ACh,后者与腺细胞膜上M受体结合,引起胞内 IP_3 释放增加,触发细胞内钙库释放 Ca^{2+} ,使腺细胞分泌功能加强、肌性上皮细胞收缩、血管扩

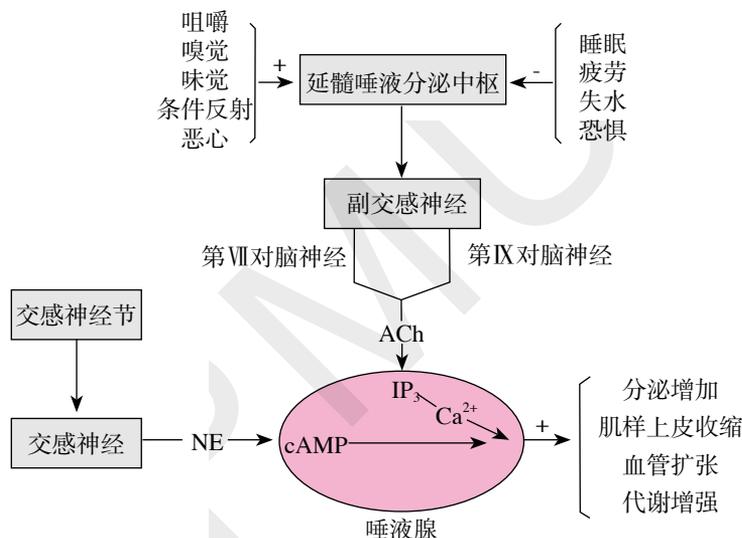


图 6-6 唾液分泌的神经调节

张、细胞代谢增加，最终使唾液分泌增加。副交感神经兴奋引起的唾液分泌增加的特点是量多而固体成分少的稀薄的唾液，故临床患者服用阿托品后可出现“口干”的现象。交感神经纤维也支配唾液腺，其节后纤维释放 NA（或 NE），作用于腺细胞膜上的 β 受体，使细胞内 cAMP 增高，从而引起唾液腺分泌黏稠的唾液。

二、咀嚼

咀嚼（mastication）是由咀嚼肌按一定的顺序收缩而实现的。咀嚼肌是骨骼肌，可做随意运动。当食物触及齿龈、硬腭前部和舌表面时，口腔内感受器和咀嚼肌内本体感受器受刺激产生传入冲动可反射性地引起节律性的咀嚼活动。

咀嚼的主要作用是对食物进行机械性加工，通过上、下牙以相当大的压力相互接触，将食物切割或磨碎。切碎的食物与唾液混合形成**食团**（bolus），便于吞咽。咀嚼还可使食物与唾液淀粉酶充分接触而产生化学性消化作用。此外，咀嚼还能加强食物对口腔内各种感受器的刺激，反射性地引起胃、胰、肝、胆囊等活动加强，为下一步的消化及吸收过程做好准备。

三、吞咽

吞咽（swallowing）是指食团由舌背经咽和食管进入胃的过程，吞咽动作由一系列高度协调的反射活动组成。按照食团经过的部位，可将吞咽动作分为以下三期：

1. 口腔期（oral phase）指食团从口腔进入咽，主要通过舌的运动把食团从舌背推入咽部。这些运动是在大脑皮质控制下的随意运动，受意识控制，因此又称为随意期。

2. 咽期（pharyngeal phase）指食团从咽进入食管上端。咽期的基本过程包括：食团刺激软腭和咽部的触觉感受器，神经冲动经迷走神经和舌下神经反射性地引起咽部肌肉收缩，喉头提高并前移，鼻、口、喉通道关闭，防止食物进入气管或逆流鼻腔；食管上括约肌舒张，使食团从咽进入食管。咽期由咽部一系列急速的反射动作实现，涉及多组肌肉舒缩的复杂过程，属于非随意运动。

3. 食管期（esophageal phase）指食团从食管上端经贲门进入胃。此期主要由食管蠕动实现，完全是反射性活动，是由食团刺激软腭、咽和食管等部位的感受器，兴奋通过三叉神经、舌咽神经和迷走神经传入到延髓的基本反射中枢，传出冲动通过迷走神经传到食管而引起。当食团经过食管上括约肌后，引起该括约肌反射性收缩，食管产生由上而下的蠕动，将食团推送入胃。

蠕动 (peristalsis) 是消化道平滑肌普遍存在的一种运动形式, 由平滑肌顺序舒缩引起, 是一种舒张波在前、收缩波在后, 并向前推进的波动形式 (图 6-7)。蠕动的传播速度平均约为 5 cm/s, 食团通过食管全程一般需要 6~7 s。

在食管的下段, 距离与胃连接处 3~5 cm 的部位, 其内压比胃内压高 5~10 mmHg, 可阻止胃内容物逆流回食管, 发挥类似生理括约肌的作用, 称为食管下括约肌 (lower esophageal sphincter, LES) (图 6-7)。食管下括约肌受迷走神经抑制性和兴奋性纤维双重支配。当食管壁感受器受食团刺激时, 迷走神经的抑制性纤维发出冲动增多, 末梢释放 VIP 和 NO, 引起食管下括约肌舒张, 便于食团通过; 随后兴奋性纤维兴奋, 末梢释放 ACh, 使食管下括约肌收缩, 防止胃内容物反流入食管。食管下括约肌的张力也受体液因素的调节, 食物进入胃后引起促胃液素、促胃动素等的释放, 可加强该括约肌的收缩, 而促胰液素、CCK 等则可使食管下括约肌舒张。此外, 妊娠和月经期以及过量饮酒、吸烟亦可使食管下括约肌的张力降低。当食管下 2/3 部的肌间神经丛受损时, 食管下括约肌不能弛缓, 导致食管推送食团入胃受阻, 从而出现食物吞咽困难、胸骨下疼痛、反流等症状, 称为食管失弛缓症。

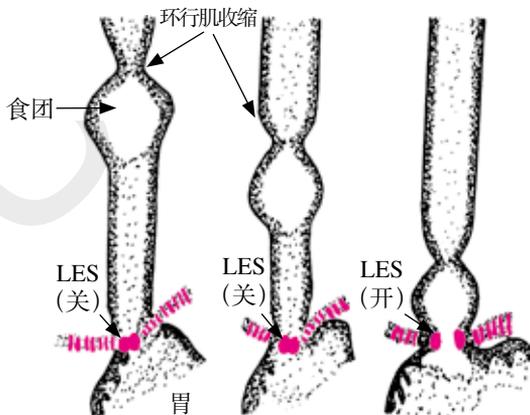


图 6-7 食管蠕动的模式图

(张小郁 张翠英 朱进霞)

第三节 胃内消化

胃具有储存和初步消化食物的功能。成年人胃的容量为 1~2 L。胃液的化学性消化和胃运动的机械性消化作用, 使进入胃内的食团被胃液分解和胃运动研磨, 形成食糜 (chyme), 再逐次少量地通过幽门排入十二指肠。

一、胃液的分泌

胃的分泌功能主要由胃黏膜内三种管状外分泌腺和多种内分泌细胞共同完成。胃液由外分泌细胞的分泌物构成。

胃的外分泌腺: ①贲门腺 (cardiac gland): 位于胃与食管连接处的宽 1~4 cm 的环状区, 主要由颈黏液细胞组成, 分泌碱性黏液; ②泌酸腺 (oxyntic gland): 分布于占胃黏膜约 2/3 的胃底和胃体部, 由壁细胞 (parietal cell)、主细胞 (chief cell) 和颈黏液细胞 (neck mucous cell) 组成, 它们分别分泌盐酸、胃蛋白酶原和黏液; ③幽门腺 (pyloric gland): 分布于幽门部, 主要分泌碱性黏液。

胃黏膜内还含有多种内分泌细胞, 如分泌促胃液素的 G 细胞、分泌生长抑素的 D 细胞以及分泌组胺的肠嗜铬样 (enterochromaffin-like, ECL) 细胞等。

(一) 胃液的性质、成分和作用

胃液 (gastric juice) 是由胃多种细胞分泌的混合液, pH 为 0.9~1.5, 含水量为 91%~97%。正常人 24 h 胃液分泌量为 1.5~2.5 L, 空腹时胃液分泌 (基础胃液分泌) 量很少;

进食情况下胃液的分泌量可大大增加，称消化期胃液分泌，一般进食后半小时左右达高峰。胃液成分主要包括盐酸、胃蛋白酶原、黏液、碳酸氢盐 (HCO_3^-)、内因子、 Na^+ 、 K^+ 和水等。

1. 盐酸 胃分泌的盐酸 (hydrochloric acid, HCl) 主要来自泌酸腺的壁细胞，也称胃酸 (gastric acid)。胃酸有游离酸和结合酸两种形式，两者在胃液中的总浓度称为胃液总酸度。结合酸为与蛋白质结合的盐酸蛋白酸，在纯胃液中绝大部分是游离酸。正常人空腹时的**基础胃酸排出量** (basal acid output) 为 $0 \sim 5 \text{ mmol/h}$ 。在食物或某些药物刺激下，胃酸排出量可明显增加，正常人的胃酸最大排出量可达 $20 \sim 25 \text{ mmol/h}$ 。一般认为**最大胃酸排出量** (maximal acid output) 与壁细胞的数量和功能状态有关。

胃液中 H^+ 浓度为 $150 \sim 170 \text{ mmol/L}$ ， Cl^- 浓度为 170 mmol/L ；血浆中 H^+ 浓度为 0.0005 mmol/L ， Cl^- 浓度为 104 mmol/L 。胃液中的 H^+ 浓度比血浆高约 300 万倍， Cl^- 浓度也比血浆高。因此，壁细胞分泌 H^+ 是逆巨大浓度梯度进行的主动过程。研究表明这种逆浓度差分泌的能量来源与壁细胞细胞膜上**质子泵** (proton pump) 的活动有关。质子泵是一种转运蛋白，镶嵌于壁细胞顶端膜内陷形成的分泌小管膜上，具有转运 H^+ 、 K^+ 和催化 ATP 水解的功能，故也称 H^+-K^+ ATP 酶。

壁细胞分泌盐酸的转运过程 (图 6-8)：壁细胞分泌的 H^+ 是由胞质中的 H_2O 解离生成的 ($\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$)，质子泵分泌 H^+ 的前提是分泌小管内 K^+ 的存在，而分泌小管内的 K^+ 是壁细胞受刺激时，经细胞顶端膜上的 K^+ 通道由胞质进入分泌小管的，细胞基底侧膜上的 Na^+-K^+ ATP 酶可使细胞外的 K^+ 通过与细胞内的 Na^+ 交换而进入细胞内，以补充由顶端膜丢失的部分 K^+ 。质子泵每分解 1 分子 ATP 所释放的能量，可驱动一个 H^+ 从胞质进入分泌小管腔，同时驱动一个 K^+ 从分泌小管腔进入胞质。 H^+ 与 K^+ 的交换是 1 对 1 的，因而是电中性交换； H^+ 被质子泵泵出后，留在胞质中的 OH^- 在**碳酸酐酶** (carbonic anhydrase, CA) 的催化下迅速与氧化代谢产生的 CO_2 结合，形成 HCO_3^- ($\text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$)；生成的 HCO_3^- 在细胞的基底侧膜与 Cl^- 进行交换， HCO_3^- 进入血液，而 Cl^- 进入胞质并通过细胞顶端膜特异的 Cl^- 通道进入分泌小管腔，与 H^+ 形成 HCl。

消化期胃酸大量分泌的同时，有大量的 HCO_3^- 进入血液，形成**餐后碱潮** (postprandial alkaline tide) 现象。壁细胞分泌小管上的质子泵可被其选择性抑制剂奥美拉唑 (omeprazole) 所阻断，目前该药已在临床上用来有效地抑制胃酸分泌。

胃酸的生理作用：①抑制和杀死随食物进入胃内的细菌；②激活胃蛋白酶原，使其转变为有活性的胃蛋白酶，并为其发挥作用提供必要的酸性环境；③可使食物中的蛋白质变性而易于水解；④胃酸进入十二指肠后，促进胰液、胆汁和小肠液的分泌；⑤胃酸造成的酸性环境，有助于小肠对铁和钙的吸收。胃酸分泌过多，对胃和十二指肠黏膜具有侵蚀作用，可能是消化性溃疡发病的原因之一；胃酸分泌过少，常可产生腹胀、腹泻等消化不良的症状。

2. 胃蛋白酶原 胃蛋白酶原 (pepsinogen) 是胃液中最重要消化酶，主要由泌酸腺的主细胞合成与分泌。颈黏液细胞、贲门腺和幽门腺的黏液细胞以及十二指肠近端的腺体也能分泌

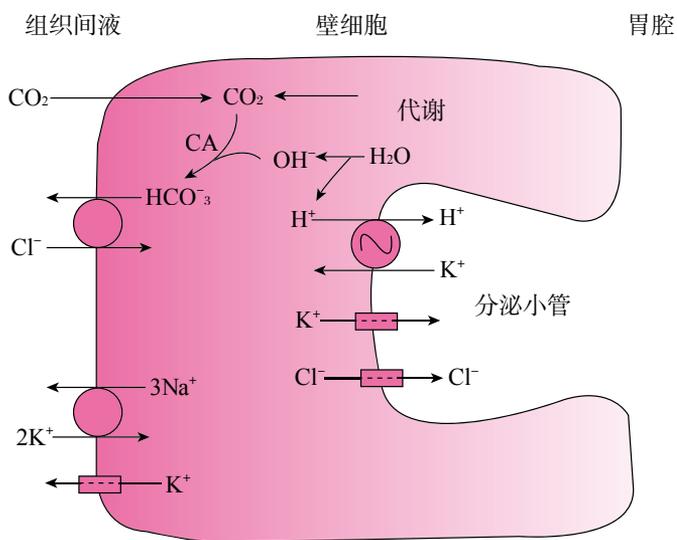


图 6-8 壁细胞分泌盐酸的基本过程模式图

胃蛋白酶原。胃蛋白酶原以无活性的酶原形式储存在细胞内，迷走神经兴奋、进食及促胃液素等刺激引起其释放增多。分泌入胃腔的胃蛋白酶原在胃酸或已激活的胃蛋白酶作用下，分离出小分子多肽后，转变为具有活性的胃蛋白酶（pepsin），其分子量也由 43.5×10^3 减小到 35×10^3 。胃蛋白酶能水解食物中蛋白质的多肽链，其主要产物是肽和胨，并产生少量的多肽或氨基酸。胃蛋白酶作用的最适 pH 值为 1.8 ~ 3.5，随着 pH 值的升高，胃蛋白酶的活性降低，当 pH 超过 5 时，此酶将完全失活。

3. 黏液和碳酸氢盐 胃的黏液（mucus）是由胃黏膜表面的上皮细胞、泌酸腺的颈黏液细胞以及贲门腺和幽门腺共同分泌，其主要成分为糖蛋白。由于黏液有较高的黏滞性和形成凝胶的特性，可在胃黏膜表面形成一个厚约 500 μm 的保护层，减少粗糙食物对胃黏膜的机械性损伤。

胃内碳酸氢盐（ HCO_3^- ）主要是由胃黏膜的非泌酸细胞分泌的，也有少量的 HCO_3^- 是从组织间液渗入胃腔的。由于胃黏膜表面存在 500 μm 的黏液凝胶层，其黏稠度为水的 30 ~ 260 倍，可显著减慢离子在其中的扩散速度，所以，对于细胞分泌的 HCO_3^- 向胃腔移动和胃腔中的 H^+ 向黏膜上皮细胞扩散来说，经过凝胶层时速度均明显减慢，两者在凝胶层内可以不断发生中和反应，从而形成一个跨黏液层的 pH 梯度（图 6-9）。黏液层近胃腔侧呈酸性，pH 在 2.0 左右，而靠近上皮细胞侧呈中性，pH 值在 7.0 左右，因此可有效地防止胃内 H^+ 对胃黏膜的直接侵蚀作用，以及胃蛋白酶对胃黏膜的消化作用。将由胃黏膜表面的黏液联合 HCO_3^- 组成的抗胃黏膜损伤的屏障称为“黏液 - 碳酸氢盐屏障（mucus-bicarbonate barrier）”。

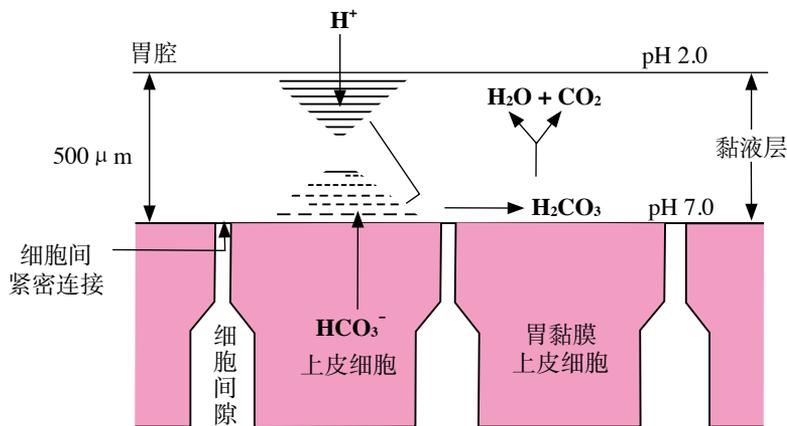


图 6-9 胃黏液 - 碳酸氢盐屏障模式图

此外，机体还有多重胃黏膜保护机制，例如胃上皮细胞的顶端膜和相邻细胞侧膜之间存在的紧密连接构成了胃黏膜屏障（gastric mucosal barrier），可防止胃腔内的 H^+ 向黏膜内扩散。胃黏膜和肌层还能合成和释放某些前列腺素（ PGE_2 、 PGI_2 ）和表皮生长因子（EGF），有抑制胃酸和胃蛋白酶原的分泌、刺激黏液和碳酸氢盐的分泌、促使胃黏膜的微血管扩张、增加黏膜血流量等作用，从而有助于胃黏膜的修复和维持其完整性。有害因素影响和破坏胃黏膜的抗损伤能力，如大量饮酒或大量服用阿司匹林、吡罗昔康等非甾体抗炎药，可抑制黏液和 HCO_3^- 的分泌，破坏黏液 - 碳酸氢盐屏障，还能抑制胃黏膜合成前列腺素，降低细胞保护作用，从而损伤胃黏膜，引起 H^+ 逆渗至黏膜内，引起炎症渗出、水肿、糜烂、出血或溃疡。

4. 内因子 内因子（intrinsic factor）是由壁细胞分泌的一种分子量约为 60×10^3 Da 的糖蛋白，它有两个活性部位，一个部位与进入胃内的维生素 B_{12} 结合成复合物，保护维生素 B_{12} 在肠道内不被破坏；另一个部位可与远端回肠黏膜上的受体结合，促进维生素 B_{12} 在远端回肠吸收。维生素 B_{12} 是红细胞成熟必需的辅酶，其吸收障碍会引起巨幼细胞贫血。各种引起胃液分



泌的刺激,如迷走神经兴奋、组胺和促胃液素等都可导致内因子分泌增多。而胃大部切除、广泛性萎缩性胃炎和胃酸缺乏的患者,内因子分泌减少,进而引起恶性贫血。

(二) 促进胃液分泌的因素

胃液的分泌受神经和体液因素的调节。神经调节主要通过迷走神经的活动实现,体液调节通过激素或生物活性物质(如促胃液素、组胺等)的作用实现。

1. 乙酰胆碱(ACh) 支配胃的大部分迷走神经节后纤维末梢及部分肠壁内在神经末梢释放ACh。ACh作用于壁细胞膜上的胆碱能(M_3 型)受体,引起胃酸分泌,该作用可被M受体拮抗剂阿托品阻断。此外,ACh可直接兴奋胃泌酸区黏膜内的ECL细胞,引起组胺(histamine)的分泌。组胺与壁细胞上的 H_2 受体结合,可促进胃酸的分泌。

2. 促胃液素 促胃液素是由胃窦及十二指肠和空肠上段黏膜中G细胞分泌的一种肽类激素,释放后主要通过血液循环运送到靶细胞发挥作用。促胃液素作用广泛,可以直接刺激胃酸和胃蛋白酶原的分泌;也可以通过刺激ECL细胞分泌组胺,间接促进壁细胞分泌胃酸;还可加强胃肠和胆囊的运动,促进胰液和胆汁的分泌,对胃肠黏膜组织具有营养作用。

促胃液素是一组多肽激素,主要有大促胃液素(G-34)和小促胃液素(G-17)两种。G-17主要由胃幽门部G细胞分泌,半衰期为3min;G-34主要由肠黏膜中的G细胞分泌,半衰期为15min。G-17刺激胃酸分泌的作用比G-34强5~6倍。引起促胃液素分泌的主要刺激物是存在于胃窦部的蛋白质消化产物,如蛋白胨、多肽和氨基酸,机械扩张胃窦部和迷走神经兴奋也可使促胃液素分泌增加。目前,人工合成的四肽(G-4)或五肽(G-5)促胃液素具有天然促胃液素的全部活性,已广泛应用于临床与实验研究。

3. 组胺 组胺主要是由胃泌酸区黏膜中的ECL细胞分泌,可通过局部扩散作用于邻近的壁细胞,与壁细胞上的 H_2 受体结合引起胃酸分泌。西咪替丁及其类似物可阻断组胺与 H_2 受体结合而抑制胃酸分泌,有助于十二指肠溃疡的愈合。ECL细胞上存在促胃液素受体和胆碱能受体,促胃液素和ACh可通过作用于各自的受体引起ECL细胞释放组胺而促进胃酸分泌(图6-10)。

ACh、促胃液素和组胺三者都是较强的胃酸分泌促进剂。迷走神经末梢释放ACh,作用于壁细胞上的M受体;促胃液素通过血液循环作用于壁细胞上的促胃液素受体;而组胺则由ECL细胞以旁分泌形式释放到组织液,并通过扩散作用于壁细胞上的 H_2 受体,促进胃酸分泌。三种促进剂刺激壁细胞泌酸的作用可相互影响(图6-10)。ECL细胞上还存在M受体和促胃液素受体,因此ACh和促胃液素也可以通过ECL细胞间接刺激胃酸分泌, H_2 受体阻断剂除能阻断组胺的作用外,也能部分阻断ACh和促胃液素的作用。

此外, Ca^{2+} 、低血糖、咖啡因和乙醇等也可刺激胃酸的分泌。

引起壁细胞分泌胃酸的大多数刺激均能促进主细胞分泌胃蛋白酶原及颈黏液细胞分泌黏液。ACh是主细胞分泌胃蛋白酶原的强刺激物,促胃液素也可直接作用于主细胞,十二指肠

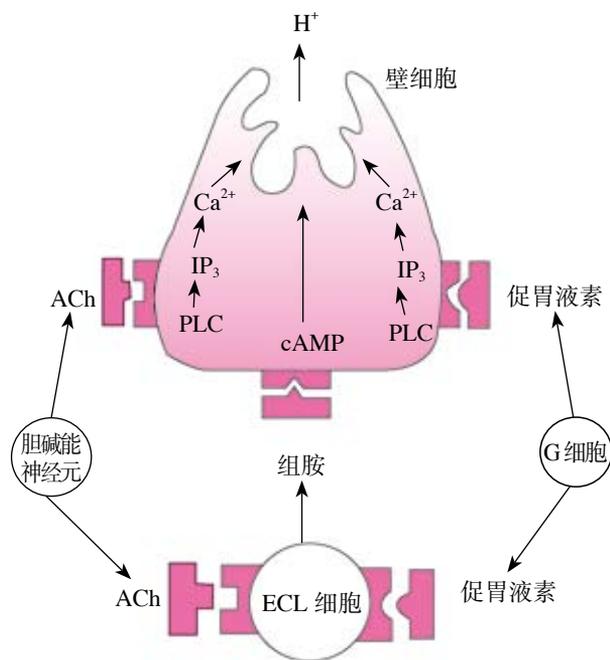


图6-10 组胺、促胃液素和乙酰胆碱对壁细胞的作用及相互关系

黏膜分泌的促胰液素和缩胆囊素也能刺激胃蛋白酶原的分泌。

(三) 抑制胃液分泌的因素

进食过程中, 胃液分泌除受兴奋性因素调节外, 还受各种抑制性因素的调节, 胃液分泌实际是兴奋性和抑制性因素共同作用的结果。抑制胃液分泌的因素有精神、情绪因素, 如恐惧和悲痛等, 主要通过高位中枢抑制迷走神经中枢的兴奋性。此外, 任何原因导致交感神经紧张性增高, 使胃血管收缩, 黏膜血流减少, 亦可间接抑制胃液的分泌。抑制胃液分泌的消化性因素主要有盐酸、脂肪和高张溶液三种。

1. 盐酸 盐酸由胃腺分泌, 但当胃和十二指肠内的 pH 降到一定程度时, 盐酸对胃腺分泌活动又产生抑制作用, 因而这是胃腺分泌的一种负反馈调节机制, 对防止胃酸过度分泌, 保护胃肠黏膜具有重要的意义。

当胃窦内 pH 降到 1.2~1.5 时, 对胃酸分泌可产生抑制作用, 其机制包括盐酸直接抑制胃窦黏膜中的 G 细胞, 减少促胃液素的释放; 盐酸还可引起胃黏膜内 D 细胞释放生长抑素 (somatostatin, SS), 通过后者间接地抑制促胃液素和胃液的分泌。

当十二指肠内的 pH 降到 2.5 以下时, 对胃酸分泌也产生抑制作用, 其作用机制可能为: ①胃酸刺激小肠黏膜释放促胰液素, 后者对促胃液素引起的胃酸分泌有明显的抑制作用; ②胃酸刺激十二指肠壶腹释放出一种抑制胃酸分泌的肽类激素——**球抑胃素** (bulbogastone), 但球抑胃素的化学结构尚未最后确定。

2. 脂肪 脂肪及其消化产物进入小肠后可刺激小肠黏膜分泌促胰液素、CCK、肠抑胃肽、VIP 和胰高血糖素等, 这些具有抑制胃液分泌和胃运动作用的激素统称为**肠抑胃素** (enterogastrone)。

3. 高张溶液 十二指肠内的高张溶液可通过两种途径抑制胃液分泌: ①兴奋小肠内渗透压感受器, 通过**肠-胃反射** (entero-gastric reflex) 抑制胃液分泌; ②通过刺激小肠黏膜释放一种或几种胃肠激素抑制胃酸分泌。

此外, 小肠上部的 S 细胞释放的促胰液素以及前列腺素、表皮生长因子等都能抑制促胃液素和胃酸的分泌。

(四) 消化期胃液分泌的调节

进食后引起的胃液分泌称为消化期胃液分泌。通常按感受食物刺激的部位不同, 将消化期胃液分泌人为地分成 3 个时期, 即头期、胃期和肠期。事实上, 进食时这三个时期几乎是同时开始、互相重叠的, 而且都受神经和体液因素的双重调节, 但头期主要受神经调节, 而肠期则以体液调节为主。

1. 头期胃液分泌 头期胃液分泌是指在咀嚼、吞咽时, 由来自头部感受器 (眼、耳、鼻、口腔、咽、食管等) 的传入冲动而引起的胃液分泌。头期胃液分泌可用**假饲** (sham-feeding) 实验证实 (图 6-11)。将狗事先进行食管切断术, 并制备胃瘘。当食物经口腔进入食管后, 随即从食管的切口流出体外, 食物并未进入胃内, 称为假饲。假饲时食物并不进入胃内, 却仍然能有效地刺激胃液分泌, 这说明咀嚼、吞咽动作本身在头期胃液分泌中具有重要的刺激作用。

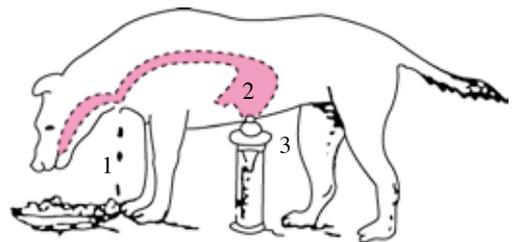


图 6-11 假饲实验示意图

1. 食物从食管切口流出; 2. 胃; 3. 从胃瘘收集胃液

头期引起的胃液分泌机制包括条件反射和非条件反射。前者是指食物颜色、形状、气味、声音等刺激作用于头部的视觉、嗅觉、味觉、听觉等感受器引起的胃液分泌; 后者则是当咀嚼和吞咽食物时, 食物刺激了口腔和咽喉等处的化学和机械感受器而引起的。这些反射的传入神

经与引起唾液分泌的神经走行相同，反射中枢位于延髓、下丘脑、边缘叶和大脑皮质等。迷走神经是这些反射共同的传出神经，可直接作用于壁细胞，也可通过引起促胃液素和组胺释放，间接作用于壁细胞而引起胃液分泌。当切断支配胃的迷走神经后，假饲就不再引起胃液分泌。

头期胃液分泌量与食欲有很大关系，美味食物比不可口食物引起更多的胃液分泌。人在情绪抑郁或惊恐时，可出现头期胃液分泌的抑制。

头期胃液分泌的特点是持续时间较长，分泌量较大，占进食后总分泌量的30%，酸度及胃蛋白酶的含量均很高。

2. 胃期胃液分泌 胃期胃液分泌是指食物入胃后，通过对胃的机械性和化学性刺激引起的胃液分泌。

胃期胃液分泌的主要途径为：①扩张刺激作用于胃底、胃体部，通过迷走-迷走神经的长反射和壁内神经丛的短反射，直接或间接通过促胃液素引起胃腺分泌；②扩张刺激胃幽门部的感受器，通过壁内神经丛作用于G细胞而引起促胃液素的释放；③食物的化学成分，主要是蛋白质的消化产物，直接作用于G细胞引起促胃液素的分泌，而糖和脂肪本身并不直接刺激促胃液素的分泌。此外，碳酸饮料、牛奶、茶、啤酒、咖啡以及高浓度的乙醇等都有明显增加胃酸分泌的作用。

胃期分泌的胃液量约占进食后总分泌量的60%，酸度也很高，但胃蛋白酶的含量比头期少。

3. 肠期胃液分泌 食物进入小肠上段引起的胃液分泌，称肠期胃液分泌。将食糜、肉的提取液、蛋白胨液等通过瘻管直接注入十二指肠内，也可引起胃液分泌轻度增加，说明当食物离开胃进入小肠后，还有继续刺激胃液分泌的作用。机械扩张游离的空肠可见胃液分泌增加，切断支配胃的神经后此种分泌仍然存在，说明肠期胃液分泌主要是通过体液调节机制实现的，迷走神经的支配并非此期所必需。当食物进入小肠后，通过机械性和化学性刺激作用于小肠黏膜，可使其释放出多种胃肠激素，通过血液循环作用于胃。在切除了胃窦的患者，进食后血浆促胃液素水平仍然升高，说明由十二指肠释放的促胃液素是肠期胃液分泌的体液因素之一。在食糜作用下，小肠黏膜还可能释放一种名为“肠泌酸素”(entero-oxyntin)的激素刺激胃酸分泌。此外，静脉注射氨基酸也可引起胃酸分泌，表明从小肠吸收的氨基酸也可能参与肠期胃液分泌的体液调节。

肠期胃液分泌的特点是分泌量少，仅占一次进餐后胃液分泌总量的10%左右，胃蛋白酶的含量也较少，这可能和酸、脂肪、高张溶液在小肠内对胃液分泌产生的抑制作用有关。

进食后头期、胃期、肠期胃液分泌的机制归纳为图6-12。

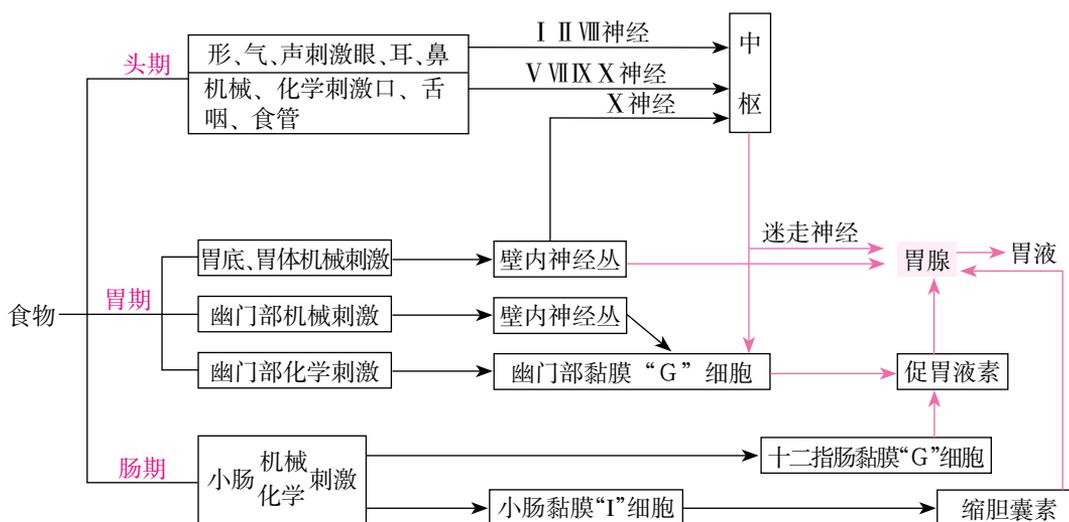


图 6-12 消化期胃液分泌的机制

二、胃的运动

胃在消化期和非消化期具有不同的运动功能。消化期胃运动的主要功能是接纳和储存食物，对食物进行机械性消化，使食物与胃液充分混合成为糊状的食糜，然后以适当的速率排入十二指肠。非消化期的胃运动则主要是清除胃内的残留物。

根据胃运动功能的特点可将胃分为头区和尾区两部分：头区是指胃底和胃体上 1/3 部分，其运动较弱，主要功能是接纳和储存食物，调节胃内压以及促进液体的排空；胃体其余的 2/3 和胃窦称为尾区，有较明显的运动，主要功能是混合、磨碎食物以形成食糜，并加快固体食物的排空。

(一) 胃运动的主要形式

1. 容受性舒张 当咀嚼和吞咽时，食物对咽、食管等处感受器的刺激可反射性地引起胃头区肌肉的舒张，胃容量由空腹时约 50 ml 可增加到 1.5 L，以适应大量食物的摄入，而胃内压变化小，称之为容受性舒张 (receptive relaxation)。它的主要作用是接纳和储存食物。这一机制可以防止胃内压力突然升高所致的胃内容物迅速排空到十二指肠，或下段食管括约肌功能不全导致胃内容物反流入食管。

胃的容受性舒张可由吞咽、扩张食管或刺激迷走神经中枢端引起，是通过迷走神经实现的反射活动，迷走神经传出纤维末梢释放抑制性递质，可能是某种肽类物质 (如 VIP) 或 NO，从而使胃壁肌肉舒张。切断双侧迷走神经后，容受性舒张消失。

2. 紧张性收缩 紧张性收缩 (tonic contraction) 是消化道平滑肌共有的运动形式。胃紧张性收缩是指胃壁平滑肌经常处于一定程度的收缩状态，这对于形成一定的胃内压和维持胃的形状和位置具有重要意义。胃充盈后，紧张性收缩加强，使胃内压升高，一方面促使胃液渗入食物内部，有利于化学性消化；另一方面由于胃内压增加，有利于食糜向十二指肠推送。

3. 蠕动 食物入胃后 5 min 左右即出现胃的蠕动。胃蠕动的生理意义在于研磨、搅拌胃内的固体食物，并促使胃内容物与胃液混合，促进化学性消化；胃蠕动还可将胃腔内的食糜从胃体通过胃窦向幽门推进。胃的蠕动从胃的中部开始，蠕动波初起时较小，在向幽门传播过程中，波幅和传播速度逐渐增加，当接近幽门时明显增强，形成一个很深的收缩环，可将少量食糜 (1~2 ml) 推入十二指肠，故称为“幽门泵”。胃蠕动的收缩力逐渐增强，主要与胃壁结构特点有关。胃体的肌层薄，收缩力较弱；胃窦方向肌层逐渐增厚，收缩力也随之增强。胃的蠕动波频率约为每分钟 3 次，每个蠕动波约需 1 min 到达幽门。因此，进食后胃的蠕动通常是一波未平，一波又起。当蠕动波接近终末胃窦时，幽门开放，但内腔很窄，仅少量液状食糜克服幽门阻力排入十二指肠。其后终末胃窦持续收缩，幽门关闭，幽门腔中央的食糜不能前行，而被反向推回到近侧胃窦或胃体 (图 6-13)。食糜的这种后退有利于块状食物在胃内进一步被磨碎。

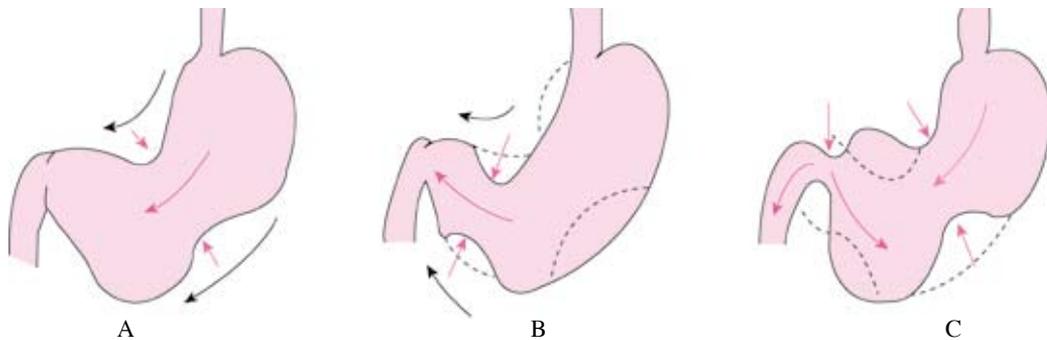


图 6-13 胃的蠕动示意图

(A) 胃的蠕动起始于胃的中部，向幽门方向推进；(B) 可将食糜推入十二指肠；(C) 强有力的收缩波还可将部分食糜反向推回到近侧胃窦或胃体，使食糜在胃内进一步被磨碎

胃的蠕动受胃平滑肌的慢波控制。胃的慢波起源于胃大弯上部,约3次/分。迷走神经兴奋、促胃液素和促胃动素均可使胃的慢波和动作电位的频率增加,从而使胃的收缩频率和强度增加;交感神经兴奋、促胰液素和抑胃肽则起抑制作用。

(二) 胃排空及其控制

胃内食糜由胃排入十二指肠的过程称为**胃排空**(gastric emptying)。影响胃排空速度的因素主要包括:

1. 食糜的理化性质和化学组成 一般来说,稀的流体食物比稠的固体食物排空快,颗粒小的食物比大块的食物排空快,等渗溶液比非等渗溶液排空快。在三种主要食物中,排空最慢的是脂肪,其次是蛋白质,排空最快的是糖类。混合食物由胃完全排空通常需4~6h。

2. 胃内因素促进胃排空 胃运动是胃排空的动力。胃内容物体积增大使胃壁扩张,刺激胃壁内的机械感受器,冲动通过壁内神经丛的局部反射,以及迷走-迷走反射,使胃运动加强。一般来说,胃排空的速率与胃内食物量的平方根成正比。食物的扩张刺激和化学成分还可引起促胃液素的释放。促胃液素除促进胃液分泌外,还能加强胃运动,促进胃排空。

3. 十二指肠内因素抑制胃排空 在十二指肠壁上存在着多种感受器,酸、脂肪、渗透压及机械扩张都可刺激这些感受器,反射性地抑制胃运动,使胃排空减慢。这种反射称为**肠-胃反射**(entero-gastric reflex),其传出冲动可通过迷走神经、壁内神经丛等途径到达胃。肠-胃反射对十二指肠内的刺激物和胃酸特别敏感,当小肠内pH降到3.5~4.0时,即可引起肠-胃反射,抑制胃运动和胃排空,延缓酸性食糜进入十二指肠,使十二指肠黏膜免受强酸的侵蚀。酸性食糜和脂肪进入十二指肠后,还可引起小肠黏膜释放多种激素,如促胰液素、抑胃肽等,抑制胃运动和胃排空。

胃内因素与十二指肠因素是互相配合、共同作用的。随着盐酸在肠内被中和以及食物消化产物被吸收,对胃的抑制性影响便逐渐消失,胃运动又逐渐增强,再推送少量食糜进入十二指肠。可见,胃排空是在神经和体液因素的控制下间断进行的,这是由促进和抑制胃运动的两种机制相互作用,使胃内食糜的排空能很好地适应十二指肠内消化和吸收的速度。

(三) 非消化期的胃运动

胃在空腹时呈现以间歇性强力收缩伴有较长静息期为特征的周期性运动,并向肠道方向扩布。胃肠道在消化间期的这种运动称为**移行性复合运动**(migrating motor complex, MMC)。MMC的每一周期为90~120min,它可将胃肠内上次进食后遗留的残渣、脱落的细胞碎片和细菌等清除干净,因而起着“清道夫”的作用。MMC的发生和移行受肠道神经系统和胃肠激素的调节,MMC活动减弱可引起功能性消化不良和肠道内细菌过度繁殖等疾病。

(四) 呕吐

呕吐(vomiting)是经过一系列复杂的反射活动,将胃及肠内容物从口腔强力排出的过程。呕吐是一种复杂的反射活动。各种机械和化学刺激作用于舌根、咽部、胃、大小肠、胆总管、泌尿生殖器官等处感受器都可引起呕吐,视觉和内耳前庭位置觉的改变也可引起呕吐。冲动经迷走神经和交感神经传入到延髓外侧网状结构背外侧缘的呕吐中枢,传出冲动则沿迷走神经、交感神经、膈神经和脊神经等传至胃、小肠、膈肌和腹壁肌肉等。颅内压增高(脑水肿、脑肿瘤等情况)可直接刺激该中枢而引起呕吐。由于呕吐中枢在解剖和功能上与呼吸中枢、心血管中枢均有密切联系,因而呕吐时常常伴随呼吸和心血管方面的反应。

呕吐时,胃和食管下端舒张,膈肌和腹肌强烈收缩,从而挤压胃内容物通过食管而进入口腔。同时,十二指肠和空肠上端的蠕动增快并可转为痉挛。由于胃舒张而十二指肠收缩,压力差倒转,使十二指肠内容物流入胃内,故呕吐物中常混有胆汁和小肠液。

呕吐是一种具有保护意义的防御性反射,可把胃内有害的物质排出。但长期剧烈的呕吐影响进食和正常消化活动,使大量的消化液丢失,造成体内水、电解质和酸碱平衡的紊乱。

第四节 小肠内消化

食糜由胃进入小肠后,即开始小肠内消化。食物在小肠内停留的时间随食物的性质不同而不同,一般为3~8 h。在小肠内胰液、胆汁和小肠液的化学性消化以及小肠运动的机械性消化的作用下,营养物质被分解为可吸收的小分子物质,食物通过小肠后,消化过程基本完成,未被消化的食物残渣则从小肠进入大肠。

一、胰液的分泌

胰腺由外分泌部和内分泌部两部分组成,外分泌部主要由胰腺的腺泡及分泌导管组成,分泌的胰液经各级导管流入十二指肠。胰液中含有多种消化酶,是人体最重要的消化液。内分泌部是指散在分布于外分泌部之间的细胞团——胰岛,胰岛的功能将在内分泌章中叙述。

(一) 胰液的成分和作用

胰液 (pancreatic juice) 是无色、无臭的碱性液体, pH 为 7.8~8.4, 渗透压与血浆相等。正常人每日分泌的胰液量为 1~2 L。胰液的主要成分是水、电解质以及各种消化酶。

1. 电解质 胰液中的主要阳离子为 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} , 在胰液中的浓度与血浆中浓度相近。胰液中的阴离子主要为 HCO_3^- 和 Cl^- , 在胰液中的浓度随胰液分泌速率的变化而变化。当胰液分泌增加时, HCO_3^- 浓度增高, Cl^- 浓度降低; 当胰液分泌减少时, HCO_3^- 浓度下降, Cl^- 浓度升高, 但胰液中 HCO_3^- 与 Cl^- 浓度的总和是恒定的。胰液中起主要作用的电解质是 HCO_3^- , 主要由胰腺小导管上皮细胞分泌。 HCO_3^- 浓度最高时可达 140 mmol/L, 为血浆 HCO_3^- 浓度的 5 倍。 HCO_3^- 的作用主要是中和进入十二指肠的胃酸, 使肠黏膜免受强酸的侵蚀, 并可作为小肠内多种消化酶的活动提供适宜的弱碱性环境。

2. 消化酶 胰腺腺泡细胞可分泌十余种消化酶, 主要包括胰淀粉酶、胰脂肪酶、胰蛋白酶原和糜蛋白酶原, 在食物的消化过程中起主要作用。

(1) **胰淀粉酶: 胰淀粉酶** (pancreatic amylase) 属于 α -淀粉酶, 是一种糖蛋白, 作用的最适 pH 为 6.0~7.0, 无需激活即具活性, 可分解淀粉为糊精、麦芽糖及麦芽寡糖, 但不能水解纤维素。在小肠内, 淀粉与胰液接触约 10 min 就能全部被水解, 故胰淀粉酶的水解效率高, 速度快。

(2) **胰脂肪酶: 胰脂肪酶** (pancreatic lipase) 属于糖蛋白, 作用的最适 pH 为 7.5~8.5, 在有胆盐存在的情况下, 其活性大大增强。胰脂肪酶可分解三酰甘油为脂肪酸、一酰甘油和甘油, 这一过程要依靠胰腺分泌的一种小分子蛋白质——**辅脂酶** (colipase) 协助来完成。胰脂肪酶与辅脂酶在三酰甘油的表面形成一种高亲和度的复合物, 牢固地附着在脂肪颗粒表面, 防止胆盐把脂肪酶从脂肪表面置换下来, 因此, 辅脂酶的作用可比喻为附着在三酰甘油表面的“锚”。除胰脂肪酶外, 胰液中还含有一定量的胆固醇酯酶和磷脂酶 A_2 , 它们分别水解胆固醇酯和卵磷脂。

(3) **胰蛋白酶原和糜蛋白酶原: 胰蛋白酶原** (trypsinogen) 和 **糜蛋白酶原** (chymotrypsinogen) 都以无活性的酶原形式存在于胰液中。肠液中的**肠致活酶** (enterokinase) 可以激活胰蛋白酶原, 使之变为具有活性的**胰蛋白酶** (trypsin)。此外, 胃酸、胰蛋白酶本身以及组织液也能使胰蛋白酶原激活。糜蛋白酶原在胰蛋白酶作用下转变为有活性的**糜蛋白酶** (chymotrypsin)。胰蛋白酶和糜蛋白酶的作用相似, 都能将蛋白质分解为肽和胨, 当它们协同作用时可分解蛋白质成为小分子的多肽和氨基酸, 多肽则可能被羧基肽酶进一步分解成氨基酸。此外, 糜蛋白酶还有较强的凝乳作用。

胰液中还含有 RNA 酶、DNA 酶等核酸水解酶，它们也以酶原的形式存在，可被胰蛋白酶激活，并能使相应的核酸水解为单核苷酸。

正常情况下，胰液中的蛋白酶并不消化胰腺本身，因为胰蛋白酶均以酶原形式分泌。此外，腺泡细胞在分泌蛋白酶时，还分泌少量**胰蛋白酶抑制物** (trypsin inhibitor)。胰蛋白酶抑制物是一种多肽，可与胰蛋白酶结合形成无活性的化合物，从而防止由于少量胰蛋白酶原在胰腺内被激活而发生自身消化。当胰腺受到创伤或导管阻塞时，大量胰液进入损伤的组织，由于胰蛋白酶抑制物浓度比胰蛋白酶原低得多，因而不能阻止大量胰蛋白酶原活化所致的胰腺自身消化过程，从而引发急性胰腺炎。

如上所述，胰液中含有三种主要营养物质的水解酶，因此，胰液在所有消化液中消化食物最全面、消化力最强。当胰腺分泌发生障碍时，会明显影响蛋白质和脂肪的消化和吸收，也可使脂溶性维生素的吸收受到影响，但对糖的消化和吸收影响不大。

(二) 胰液分泌的调节

1. 消化间期胰液分泌的调节 在消化间期，胰液分泌很少，但每 60~120 min 有短暂的周期性分泌，其消化酶的峰值可达缩胆囊素 (CCK) 刺激引起最大反应的 50%。胰液基础分泌的周期性变化与胃肠的消化间期运动波同步，对两次进食间残留在肠腔的脱落上皮细胞和细菌的消化与清除具有一定的意义。

2. 消化期胰液分泌的调节 进食可引起胰液大量分泌，其调节也分为头期、胃期和肠期。头期以神经调节为主，胃期和肠期以体液调节为主 (图 6-14)。

(1) 头期：食物的色、香、味等对感觉器官的刺激，可通过条件反射或非条件反射引起胰液分泌，分泌量约占消化期胰液分泌量的 20%。此反射的传出神经是迷走神经，递质是 ACh。ACh 主要作用于胰腺的腺泡细胞，而对导管细胞的作用较弱，因此，迷走神经兴奋引起的胰液分泌特点是水分和碳酸氢盐含量很少，而酶的含量很丰富。此外，迷走神经也可通过引起促胃液素的释放，间接地引起胰腺的腺泡细胞分泌，但这一作用较弱。

(2) 胃期：食物扩张胃，通过迷走-迷走反射引起含酶多而液体量少的胰液分泌。扩张胃以及蛋白质的消化产物也可刺激胃窦黏膜释放促胃液素，间接引起含酶多而液体量少的胰液分

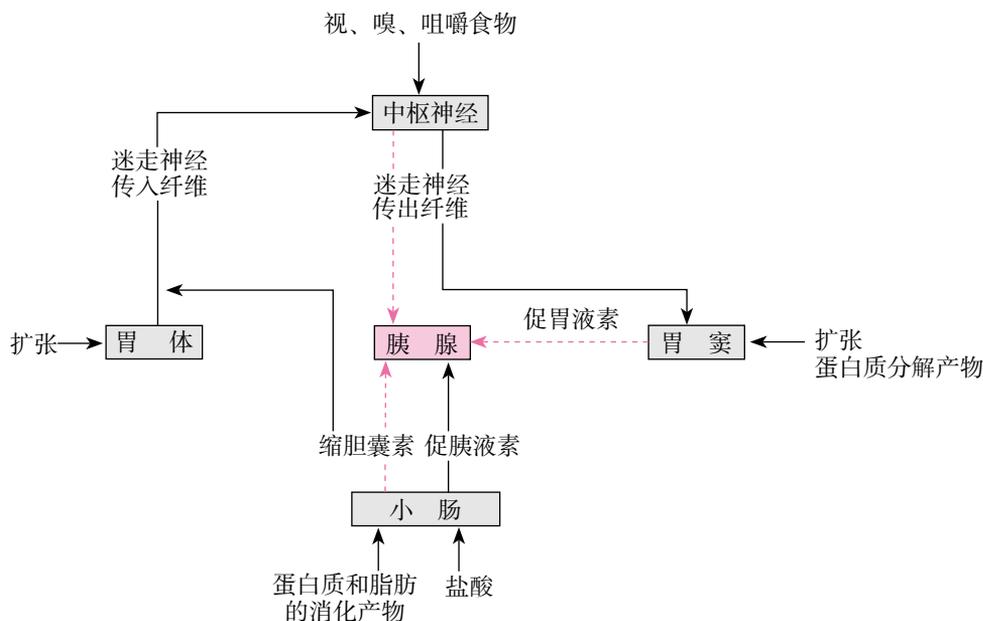


图 6-14 胰液分泌的神经体液调节示意图
→ 表示引起水样分泌，--> 表示引起酶的分泌

泌。此期的胰液分泌占消化期胰液分泌量的5%~10%。

(3) 肠期：肠期胰液的分泌是消化期胰液分泌反应的最重要时相。此期的胰液分泌量最多，占消化期胰液分泌量的70%，碳酸氢盐和酶的含量都很高。进入十二指肠的各种食糜成分，特别是蛋白质和脂肪的水解产物对胰液分泌具有很强的刺激作用，参与这一时相调节胰液分泌的因素主要是促胰液素和缩胆囊素。此外，消化产物刺激小肠黏膜，通过迷走-迷走反射，也参与调节这一时相的胰液分泌。

促胰液素 (secretin) 由小肠上段黏膜的S细胞分泌。胃酸是引起促胰液素释放的最强刺激因素，其次是蛋白质分解产物和脂肪酸，糖类几乎没有作用。促胰液素主要作用于胰腺小导管上皮细胞，使其分泌水分和碳酸氢盐，因而使胰液量大为增加，而酶的含量不高。碳酸氢盐可中和酸性食糜，同时使进入十二指肠的胃蛋白酶失活，使肠黏膜免受损伤；大量的碳酸氢盐还可为胰腺分泌的消化酶提供适宜的pH环境。此外，促胰液素还可促进胆汁分泌，抑制胃酸分泌和促胃液素的释放。

缩胆囊素 (cholecystokinin, CCK) 是由小肠黏膜I细胞释放的一种肽类激素。引起CCK释放的因素由强至弱依次为：蛋白质分解产物、脂肪酸、盐酸和脂肪，糖类没有作用。CCK的主要作用是促进胰腺腺泡细胞分泌胰酶以及促进胆囊平滑肌收缩和Oddi括约肌舒张，CCK还可作用于迷走神经传入纤维，通过迷走-迷走神经反射刺激胰酶分泌。切断或阻断迷走神经后，CCK引起的胰酶分泌明显减弱。

3. 胰液分泌的反馈性调节 进食后，上段小肠黏膜释放出一种CCK释放肽，可引起小肠I细胞释放CCK，进而引起胰酶分泌增加，而胰蛋白酶又可使CCK释放肽失活，反馈性抑制CCK和胰酶的分泌。胰酶分泌反馈性调节的生理意义在于防止胰酶的过度分泌。在慢性胰腺炎患者，由于胰酶分泌减少，其反馈性抑制作用减弱，故导致CCK释放增加而刺激胰腺分泌，并产生持续性疼痛。胰酶的补偿性治疗不仅可补充胰酶的不足，而且可以减少CCK的释放和胰腺分泌，从而降低胰导管内压力，减轻疼痛，具有一定的临床意义。

二、胆汁的分泌与排出

胆汁 (bile) 由肝细胞不断生成，在消化间期生成的胆汁从肝管流出后并不直接流入十二指肠，而是首先储存于胆囊内，进食时再从胆囊排出，进入十二指肠。

(一) 胆汁的性质和成分

成年人每日分泌胆汁总量800~1000 ml。肝细胞直接分泌的胆汁呈金黄色或橘棕色，pH约7.4，称为**肝胆汁 (hepatic bile)**；胆囊中储存过的胆汁因被浓缩而颜色变深，并因碳酸氢盐被胆囊吸收而呈弱酸性 (pH 6.8)，称为**胆囊胆汁 (gallbladder bile)**。

胆汁的成分很复杂，除水分和 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 HCO_3^- 等无机成分外，还包括有机成分如胆汁酸、胆色素、胆固醇、磷脂和黏蛋白等，但胆汁中无消化酶。胆汁酸与甘氨酸或牛磺酸结合形成的钠盐或钾盐称为**胆盐 (bile salt)**，是胆汁参与脂肪消化和吸收的主要成分。胆色素是血红蛋白的分解产物，包括胆红素及其氧化物——胆绿素。胆色素的种类和浓度决定了胆汁的颜色。肝能合成胆固醇，其中约一半转化为胆汁酸，另一半则随胆汁排入小肠。胆汁中胆固醇含量过高时将形成胆固醇结晶。胆汁中的磷脂主要是卵磷脂，占胆汁固体成分的30%~40%，有乳化脂肪的作用。

正常情况下，胆汁中胆盐、胆固醇和卵磷脂的适当比例是维持胆固醇呈溶解状态的必要条件。当胆固醇分泌过多，或胆盐、卵磷脂合成减少时，胆固醇就容易沉积下来，这是形成胆石的原因之一。

(二) 胆汁的作用

胆汁的消化作用主要由胆盐来承担，胆盐对脂肪的消化和吸收具有重要意义。胆汁可通过



促胰液素的发现



胆汁酸与FXR、TGR5受体

以下方式影响脂肪的消化和吸收。

1. 乳化脂肪，促进脂肪消化分解 胆汁中的胆盐、胆固醇和卵磷脂等都可作为乳化剂乳化脂肪，减少脂肪的表面张力，使脂肪裂解为直径 $3\sim 10\mu\text{m}$ 的脂肪微滴，分散在肠腔内，从而增加了胰脂肪酶的作用面积，可加速胰脂肪酶对脂肪的消化分解（图6-15A）。

2. 促进脂肪的吸收 胆盐是双嗜性分子，当水溶液中的胆盐达到一定浓度后，聚合形成疏水性朝向内部、亲水性朝向外部的微胶粒（micelle）。在肠腔中，脂肪的消化产物如脂肪酸、一酰甘油，以及胆固醇、脂溶性维生素等可渗入到微胶粒内部，共同形成混合微胶粒（mixed micelles）。由于混合微胶粒的外面是亲水性的，因此它可携带不溶于水的脂肪消化产物通过覆盖在小肠刷状缘表面的水层到达肠上皮细胞，从而促进脂肪消化产物的吸收（图6-15B）。据估计，如肠中缺乏胆汁，将有40%的饮食脂肪不能被消化、吸收而随粪便排出。

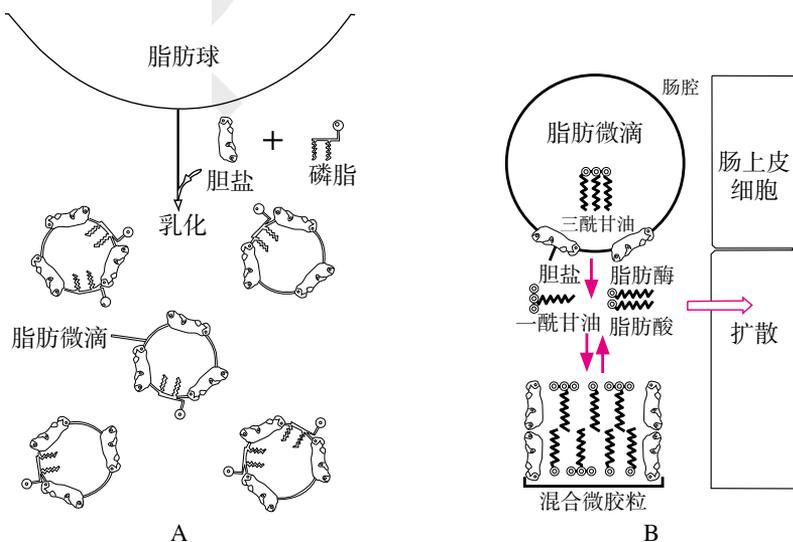


图6-15 胆盐对脂肪消化和吸收的促进作用

(A) 乳化作用，促进消化；(B) 形成混合微胶粒，促进脂肪分解产物吸收

3. 促进脂溶性维生素的吸收 由于胆汁能促进脂肪分解产物的吸收，所以对脂溶性维生素A、D、E、K的吸收也有促进作用。

4. 其他作用 胆汁在十二指肠内可中和胃酸；胆盐在小肠内被吸收后通过肠-肝循环回到肝，也是促进胆汁自身分泌的体液因素之一。

(三) 胆汁分泌和排出的调节

肝细胞可以不断分泌胆汁，但在消化间期，肝胆汁大部分流入胆囊内储存。胆囊可以吸收胆汁中的水分和无机盐，使肝胆汁浓缩 $4\sim 10$ 倍，从而增加了储存效能。在消化期，胆汁可直接由肝和胆囊大量排出至十二指肠，因此，在消化道内的食物是引起胆汁分泌和排出的自然刺激物。高蛋白食物（蛋黄、肉等）引起胆汁流出最多，高脂肪和混合食物次之，糖类食物的作用最小。在胆汁排出过程中，胆囊和Oddi括约肌的活动具有相互协调的关系，即胆囊收缩时，Oddi括约肌舒张；相反，胆囊舒张时，Oddi括约肌收缩。

胆汁的分泌和排出受神经和多种体液因素的调节。

1. 神经调节 进食动作或食物对胃、小肠的刺激可通过神经反射轻度增加肝胆汁分泌和胆囊收缩，其传出神经为迷走神经，切断两侧迷走神经或用胆碱能受体阻断剂，均可阻断这种效应。迷走神经还可通过引起促胃液素释放而间接引起肝胆汁分泌和胆囊收缩。

2. 体液调节

(1) 促胃液素：促胃液素可通过血液循环作用于肝细胞和胆囊，促进肝胆汁分泌和胆囊

收缩。促胃液素也可先引起胃酸分泌，后者通过作用于十二指肠黏膜，引起促胰液素释放而促进肝胆汁分泌。

(2) 促胰液素：**促胰液素** (secretin) 的主要作用是刺激胰液分泌，但对胆汁分泌也有一定的刺激作用。促胰液素主要作用于胆管系统而非肝细胞，因此，可增加胆汁的分泌量和 HCO_3^- 含量，并不能增强胆盐的分泌。

(3) 缩胆囊素：在蛋白质分解产物、盐酸和脂肪等作用下，小肠上部黏膜的 I 细胞释放缩胆囊素 (CCK)，可通过血液循环兴奋胆囊平滑肌，引起胆囊强烈收缩；CCK 对 Oddi 括约肌则有降低其紧张性的作用，因此可促使胆囊胆汁大量排放。CCK 对胆管上皮细胞也有一定的刺激作用，使胆汁流量和 HCO_3^- 的分泌轻度增加。

(4) 胆盐：胆盐进入小肠后，90% 以上被末端回肠黏膜吸收，通过门静脉又回到肝，再参与组成胆汁分泌入小肠，这一过程称为**胆盐的肠-肝循环** (enterohepatic circulation of bile salt) (图 6-16)。每次进餐后可进行 2~3 次肠肝循环，胆盐每循环一次仅损失 5% 左右。返回肝的胆盐有刺激肝胆汁分泌的作用，因此临床常用胆盐作为利胆剂。

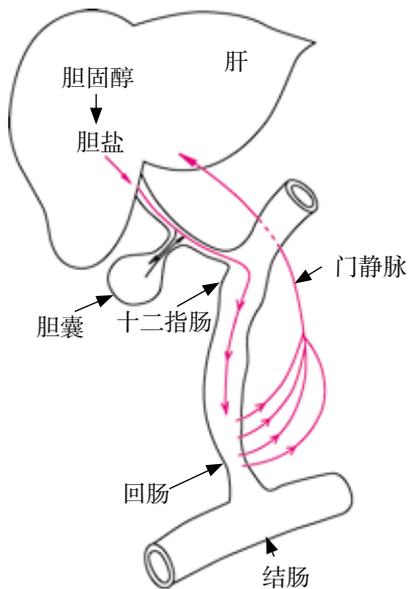


图 6-16 胆盐的肠肝循环示意图

三、小肠液的分泌

小肠内有十二指肠腺和小肠腺两种腺体。十二指肠腺又称勃氏腺 (Brunner gland)，位于十二指肠黏膜下层，分泌碱性液，内含黏蛋白，黏稠度高，主要功能是保护十二指肠上皮不被胃酸侵蚀。小肠腺又称李氏腺 (Lieberkuhn crypt)，分布于全部小肠的黏膜层内，其分泌液构成了小肠液的主要部分。

(一) 小肠液的性质、成分和作用

小肠液是一种弱碱性液体，pH 约为 7.6，渗透压与血浆相等，成年人每日分泌量为 1~3 L。在不同的情况下，小肠液分泌的量及成分变化很大，有时是较稀的液体，有时则由于含有大量的黏蛋白而较黏稠。小肠液的成分中还常有脱落的肠上皮细胞、白细胞以及由肠上皮细胞分泌的免疫球蛋白。小肠液中含有一种重要的酶——肠致活酶，它能激活胰液中的胰蛋白酶原。在小肠液中还存在着一些由脱落的肠黏膜细胞释放的寡肽酶、二肽酶、双糖酶等，但它们在肠腔内并不能发挥消化作用，而是在小肠上皮细胞的刷状缘上，进一步将寡肽分解为氨基酸，将蔗糖、麦芽糖和乳糖分解为单糖，在上皮细胞膜上各种转运蛋白的协助下，完成对营养物质的完全消化，阻止没有消化分解的产物吸收入血。

小肠液中的黏蛋白具有润滑作用， HCO_3^- 可中和胃酸，故对肠黏膜具有保护作用。大量的消化液可降低肠腔渗透压，有利于消化产物的吸收。

(二) 小肠液分泌的调节

神经系统和体液因素都参与小肠液分泌的调节。食糜对肠黏膜的局部机械刺激和化学刺激都可以通过肠的壁内神经丛局部反射引起小肠液的分泌，其中对扩张刺激最为敏感，小肠内食糜量越多，分泌液越多。一般认为，自主神经的作用并不明显。另外，促胃液素、促胰液素等胃肠激素也有刺激小肠液分泌的作用。

四、小肠的运动

(一) 小肠运动的形式

1. 紧张性收缩 小肠平滑肌经常保持在一定程度的持续收缩状态,称为紧张性收缩。小肠平滑肌的紧张性收缩是小肠其他运动形式有效进行的基础。当小肠紧张性降低时,肠腔易于扩张,肠内容物的混合和转运减慢;相反,当小肠紧张性升高时,食糜在肠腔内的混合与转运加快。紧张性收缩可使肠道保持一定的形状,维持一定的肠腔内压,使食糜与肠黏膜密切接触,有利于吸收的进行。

2. 分节运动 分节运动(segmentation movement)是以小肠壁环行肌分节段、交替收缩和舒张为主的节律性运动。在食糜所在的一段肠管上,环行肌在许多点同时收缩,把食糜分割成许多节段;随后,原来收缩处舒张,原来舒张处收缩,使原来的节段分为两半,而相邻的两半则混合形成一个新的节段。如此反复交替进行,食糜不断地分开又不断地混合(图6-17)。分节运动在空腹时几乎不出现,进食后才逐渐变强。

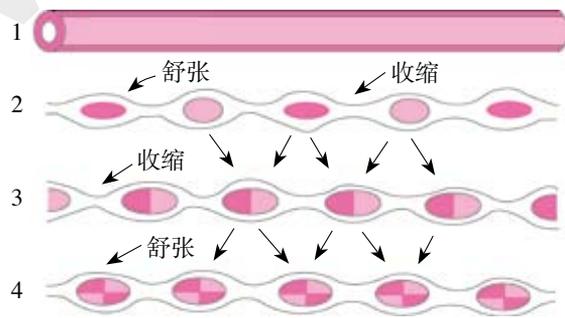


图 6-17 小肠分节运动模式图

1: 肠管表面观; 2~4: 肠管纵切面观,表示不同阶段的食糜节段分割与合拢的组合情况

分节运动的作用主要为:①使食糜与消化液充分混合,便于进行化学性消化;②使食糜与肠壁紧密接触,为吸收创造良好条件;③挤压肠壁,有助于血液和淋巴的回流。

小肠分节运动的频率和基本电节律的频率相同,在小肠上部频率较高,下部较低,呈阶梯式递减。人的十二指肠分节运动的频率约为11次/分,回肠末端为8次/分。这种活动梯度有助于食糜向远端推进。

3. 蠕动 小肠的蠕动是由纵行肌和环行肌协调地顺序舒缩引起,是一种推进性波形运动。小肠蠕动波行进速度很慢,为0.5~2.0 cm/s,近端小肠的蠕动速度快于远端。每个蠕动波通常只进行一段短距离(约数厘米)后即消失。蠕动的意义在于使经过分节运动的食糜向前推进一步,到达新的肠段后再开始分节运动。

进食时在小肠部位还常常出现一种行进速度很快、传播较远的蠕动(2~25 cm/s),称为蠕动冲(peristaltic rush),它可在几分钟内将食糜从小肠的始端一直推送到末端,有时还可推送入大肠。蠕动冲可能是由进食时吞咽动作或食糜刺激十二指肠引起的。在回肠末端也可出现逆蠕动,其意义在于防止食糜过早通过回盲瓣进入大肠,使食物在小肠能充分地消化吸收。

小肠在消化间期也存在与胃相似的、周期性移行性复合运动波(MMC)。

(二) 小肠运动的调节

小肠运动主要由肠腔内食糜的机械扩张刺激引起,是壁内神经丛局部反射的结果。此外,小肠蠕动还受外来神经及胃肠激素的影响。

1. 肠神经的作用 当机械和化学刺激作用于肠壁感受器时,通过局部反射可引起小肠蠕动。切断支配小肠的外来神经,蠕动仍可进行,说明肠道内在神经系统对小肠运动起主要的调节作用。应用免疫组织化学技术证实,小肠平滑肌的肌间神经丛内主要有两类神经元,一类神经元含VIP、腺苷酸环化酶激活肽、一氧化氮合酶、生长抑素等,它们可能是中间神经元或抑制性运动神经元;另一类神经元含ACh、速激肽、SP等,它们可能是中间神经元或兴奋性运动神经元。这些神经元通过末梢释放相关的神经递质,调节小肠平滑肌的活动。

2. 外来神经的调节 一般来说,副交感神经兴奋能加强肠运动,而交感神经兴奋则产生抑

制作用。但上述效果还要根据肠肌当时的状态而定，如当肠肌紧张性高时，则无论副交感或交感神经兴奋均使之抑制；相反，如肠肌紧张性低，则这两种神经兴奋都有增强其活动的作用。

3. 体液因素的调节 胃肠激素对小肠运动具有重要的调节作用。如促胃液素、CCK 可促进小肠运动；而促胰液素、生长抑素和 VIP 等可抑制小肠运动。越来越多的研究表明消化道本身也可以产生大量的单胺类物质，如 5-HT 和多巴胺，对胃肠动力功能与黏膜保护等均具有重要的调节作用。例如，激动 5-HT₄ 受体可以促进胃肠转运，缩短胃肠转运时间，阻断多巴胺受体 2 可以促进胃动力。临床上常选用 5-HT₄ 受体激动剂（如莫沙必利）治疗功能性消化不良伴有胃灼热、嗝气、恶心、呕吐、早饱、上腹胀、上腹痛等消化道症状的患者，用多巴胺受体 2 阻断剂（如多潘立酮）治疗胃轻瘫等。

（三）回盲括约肌的功能

回盲括约肌 (ileocecal sphincter) 通常处于关闭状态，将回肠和结肠分隔开。进食时，食物入胃可通过胃 - 肠反射引起回肠蠕动；当蠕动波通过回肠末端时，回盲括约肌舒张，少量食糜（约 4 ml）通过括约肌进入盲肠。胃窦黏膜释放的促胃液素也能引起回盲括约肌舒张。正常情况下，每天有 450 ~ 500 ml 食糜进入大肠。肠内容物对盲肠的扩张刺激或对盲肠黏膜的机械刺激又可通过肠肌局部反射引起括约肌收缩，从而阻止回肠内容物向结肠排放。因此，回盲括约肌的主要作用之一是防止回肠内容物过快进入大肠，从而延长食糜在小肠内停留的时间，有利于小肠内容物的完全消化和吸收。此外，回盲括约肌还具有活瓣样作用，阻止大肠内容物逆流回肠。

小肠内容物向大肠的排放，除与回盲括约肌的活动有关外，还与食糜的流动性和回肠与结肠内的压力差有关：食糜越稀薄，越容易通过回盲瓣；小肠腔内压力升高，也可迫使食糜通过回盲括约肌。

（舒安利 张翠英 朱进霞）

第五节 大肠内消化

大肠是消化道的最后一段，包括阑尾、盲肠、结肠和直肠，通过肛管开口于肛门。食糜的消化和吸收在小肠内已大部分完成，而大肠没有重要的消化功能，其主要生理作用是：①吸收来自小肠食糜残液中的水和电解质，参与机体对水、电解质平衡的调节；②吸收由结肠内微生物产生的 B 族维生素和维生素 K；③完成对食物残渣的加工，形成并暂时储存粪便，并控制排便。大肠各段的功能有所不同，右半结肠的主要功能是吸收，左半结肠则是形成和储存粪便，直肠起排便作用。此外，大肠肠壁上有内分泌细胞，可分泌数种激素。大肠还有较强的免疫功能，如大肠的免疫组织接受肠道抗原刺激后可产生局部的免疫应答，其抗体主要有分泌性 IgA (sIgA)、IgM 和 IgG 等。

一、大肠液的分泌

结肠的黏膜有许多含分泌腺的**隐窝** (crypt)，黏膜表面的柱状上皮细胞及杯状细胞的分泌物富含黏液。肠液中所含电解质成分主要是 Na⁺、K⁺ 和 HCO₃⁻，其 pH 为 8.3 ~ 8.4，呈碱性。浓稠的大肠黏液能润滑粪便，使其易于下行，并可保护肠壁免受机械损伤，免遭细菌侵蚀；大肠液中的溶菌酶与大肠内菌群调节有关；大肠液中含有少量二肽酶和淀粉酶，但它们对物质的分解作用不大；大肠黏膜内分泌细胞可分泌 5-羟色胺、VIP、P 物质、生长抑素、蛙皮素、胰高血糖素和脑啡肽等。

影响大肠液分泌的因素：食物残渣对肠壁的机械性刺激通过壁内神经丛的局部反射促进大肠液分泌；副交感神经兴奋可使其分泌增加，而交感神经兴奋则使其分泌减少；中枢神经亦影响大肠液分泌，在情绪极度紊乱时，大肠液分泌增加，致使人们频频产生便意、排便次数增加；胃肠激素、肾上腺皮质激素等都可影响大肠液的分泌。

二、大肠的运动

大肠有多种运动形式，大肠的运动比较缓慢，有利于水分的充分吸收。

1. 袋状往返运动 袋状往返运动 (haustral shuttling) 是非推进性结肠运动，在空腹时最多见。它是由结肠环行肌交替发生节段性收缩所引起，使结肠袋中的内容物向上、下两个方向做短距离往返位移，而不是朝单方向远距离推进。

2. 分节或多袋推进运动 分节或多袋推进运动 (segmental or multihaustral propulsion) 是一个结肠袋或一段结肠收缩，其内容物被推移到下一段结肠的运动形式，多在餐后或副交感神经兴奋时出现。

3. 蠕动 大肠的蠕动由一些稳定向前的收缩波所组成，收缩波前面的肠壁舒张，该段肠腔内常充有气体；收缩波后面的肠壁则保持在收缩状态，使这段肠管闭合并排空。

4. 集团蠕动 进食后数小时，大肠有一种传播速度很快且传播距离很远的蠕动，称为集团蠕动 (mass peristalsis)。集团蠕动通常从横结肠开始，表现为一系列的多袋运动或蠕动，可以较快的速度将一部分大肠内容物推送至降结肠或乙状结肠。集团蠕动常见于进食后，当胃内食糜进入十二指肠时，刺激肠黏膜通过壁内神经丛反射引起十二指肠 - 结肠反射。

表 6-6 是消化道器官的运动形式及生理意义的归纳。

表6-6 消化道器官的运动形式及生理意义

	运动形式	生理意义
口腔	咀嚼	切割、粉碎食物，与唾液混合形成食团
	吞咽	将食团推送入胃
胃	容受性舒张	容纳和储存食物
	紧张性收缩	形成一定的胃内压，保持胃的形状和位置
	蠕动	搅拌和研磨食物，使食物与胃液混合，实现胃排空
小肠	紧张性收缩	小肠其他运动形式的基础
	分节运动	使食糜与消化液充分混合；促进血液和淋巴回流，以利吸收
	蠕动	缓慢推进肠内容物
	蠕动冲	快速推进肠内容物
大肠	袋状往返运动	使结肠袋内容物双向短距离位移
	多袋推进运动	推进肠内容物
	蠕动	推进肠内容物
	集团蠕动	快速推进肠内容物

三、大肠内细菌的活动

大肠内的细菌来自空气和食物。外界细菌由口腔进入胃时，大部分被胃酸杀灭。而在大肠，由于肠腔内容物呈弱碱性，且移动缓慢，有利于细菌的大量繁殖。

大肠内细菌的种类可达 400 多种，约占粪便固体总量的 1/3。大肠内的细菌主要是厌氧菌，其中含有能分解食物残渣的酶。细菌对糖及脂肪的分解称为发酵 (fermentation)，能产生乳酸、醋酸、CO₂、沼气等。细菌对蛋白质的分解则称为腐败 (decompose)，能产生氨、硫化氢、组胺、吲哚等，其中胺类物质对身体有毒性作用。在正常情况下，胺类等有毒物质可由肠壁吸



肠道菌群——人体后天获得的器官

收入血后，在肝内转化、解毒，但在某些肝病患者，肝功能受损时，就可能发生胺中毒。大肠内细菌还能利用肠内某些简单物质合成少量 B 族维生素和维生素 K 等，它们在肠内吸收，对人体有营养作用。若长期服用广谱抗生素，肠内细菌被抑制或杀灭，就可引起 B 族维生素和维生素 K 的缺乏。

四、食物纤维素对肠道功能的影响

适当增加纤维素的摄取有增进健康，预防便秘、痔疮、结肠癌等疾病的作用。食物中纤维素对胃肠功能的影响主要有以下几个方面：①大部分多糖纤维能与水结合形成凝胶，限制水的吸收，使肠内容物容积膨胀加大；②纤维素多能刺激肠运动，缩短粪便在肠内停留时间和增加粪便容积；③纤维素可降低食物中热量的比率，减少含能物质的摄取，从而有助于纠正不正常的肥胖。

五、排便反射

食物残渣在大肠内经过细菌的发酵和腐败作用，并由于结肠的袋状运动和黏膜对水分的吸收而形成粪便 (feces)。粪便中除食物残渣外，还包括脱落的肠上皮细胞、大量细菌、肝排出的胆色素衍生物，以及由肠壁排出的某些重金属如钙、镁、汞等盐类。

大肠内的粪便通常存留在乙状结肠。由于乙状结肠与直肠之间的环行肌收缩、肛提肌经常性紧缩形成的角度，以及黏膜的螺旋形皱褶，阻止粪便进入直肠，因而正常人的直肠内通常没有粪便。当结肠发生强烈的推进性运动时，粪便即被送入直肠，当直肠内容物的总量达 150~200 ml，压力达 55 mmHg (7.33 kPa) 时，就会引起排便反射 (defecation reflex)。排便是一个复杂的反射活动 (图 6-18)，其初级中枢在骶髓。在正常成人，该反射活动受大脑皮质控制。当粪便充盈直肠使肠壁感受器兴奋时，冲动沿盆神经和腹下神经传入腰骶部脊髓内的低级排便中枢，同时上传至大脑皮质引起便意。如果条件允许，大脑皮质即发出冲动使脊髓初级排便中枢活动，此时，传出冲动沿盆神经下传，使降结肠、乙状结肠和直肠收缩，肛门内括约肌舒张；同时，阴部神经的传出冲动减少，引起肛门外括约肌舒张，使粪便排出体外。此外，由于支配腹肌和膈肌的神经兴奋，腹肌和膈肌也发生收缩，腹内压增加，进一步促进粪便的排出。如果条件不允许，大脑皮质发出冲动抑制脊髓初级排便中枢的活动，抑制排便反射。若人对便意经常有意识抑制，会使直肠壁压力感受器敏感性逐渐降低，加之粪便在大肠内停留时间过久，水分吸收过多而变得干硬，不易排出，这是导致便秘最常见的原因之一，所以应当养成定时排便的良好习惯。

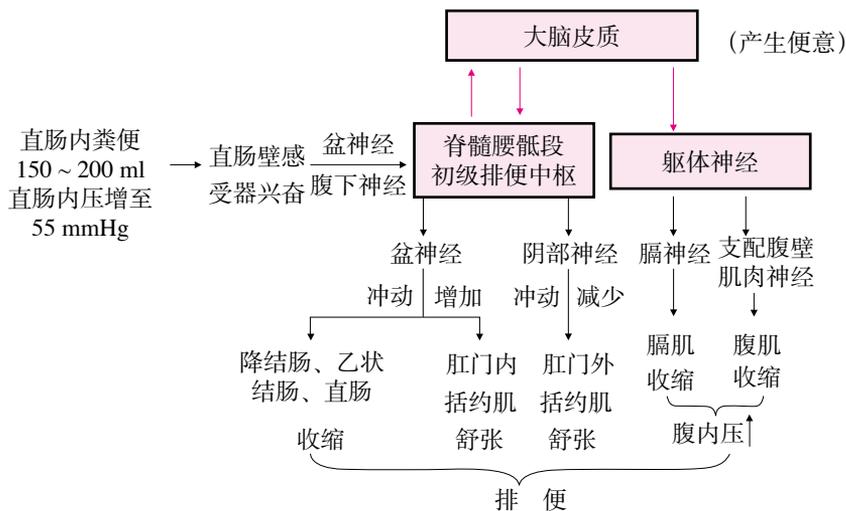


图 6-18 排便反射过程示意图

第六节 吸 收

吸收 (absorption) 是指食物的成分或其消化后的产物通过消化道黏膜的上皮细胞进入血液和淋巴液的过程。人体每天完成各种活动, 消耗许多能量, 食物中的糖、脂肪和蛋白质是人体能量的主要来源, 但是这些大分子营养物质必须先经过消化、分解才能被吸收, 所以吸收是在消化的基础上进行的。

由于消化道不同部位的组织结构不同, 食物在消化道各部位内被消化的程度以及停留的时间也不同, 所以消化道的不同部位具有不同的吸收能力和吸收速度。食物在口腔和食管几乎不被吸收, 胃仅能吸收少量的水分和一些高脂溶性的物质 (如乙醇等), 大肠主要吸收水分和无机盐, 大量消化后的营养物质、水和电解质都是在小肠被吸收的 (图 6-19)。因此, 吸收营养物质的主要部位是小肠。

一、小肠吸收的结构基础

小肠具有强大的吸收能力, 与其巨大的吸收面积密切相关。正常成人的小肠长 4~5 m, 肉眼可见的黏膜面积为 1.9~2.7 m², 由于小肠黏膜有许多**环状皱襞 (circular folds)** 向肠腔突出, 结果使其吸收表面积增加了约 3 倍。此外, 在皱襞上还有由固有层和黏膜上皮伸向肠腔而形成的大量长 0.5~1.5 mm 的**绒毛 (villi)**, 又使小肠吸收面积增大约 10 倍。在电镜下可以看到, 绒毛上皮的细胞顶端又伸出许多突起, 形成**微绒毛 (microvilli)**, 每一柱状上皮细胞约有 1700 条微绒毛, 这又使小肠黏膜的表面积增加约 600 倍, 达 200~250 m² (图 6-20)。与小肠相比, 胃和大肠的皱襞和绒毛等结构远不如小肠发达, 微绒毛也短而稀少, 因此吸收能力较差。

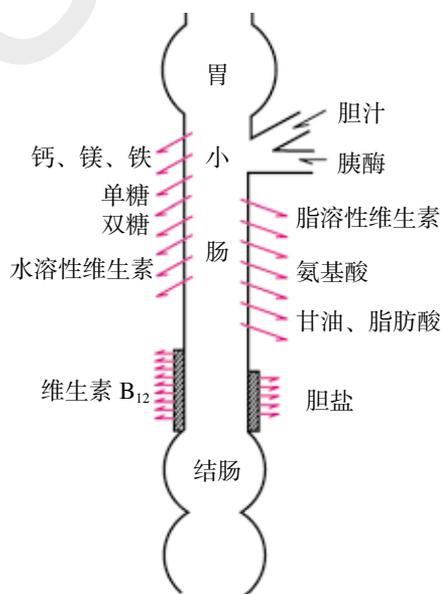


图 6-19 各种主要物质在小肠的吸收部位

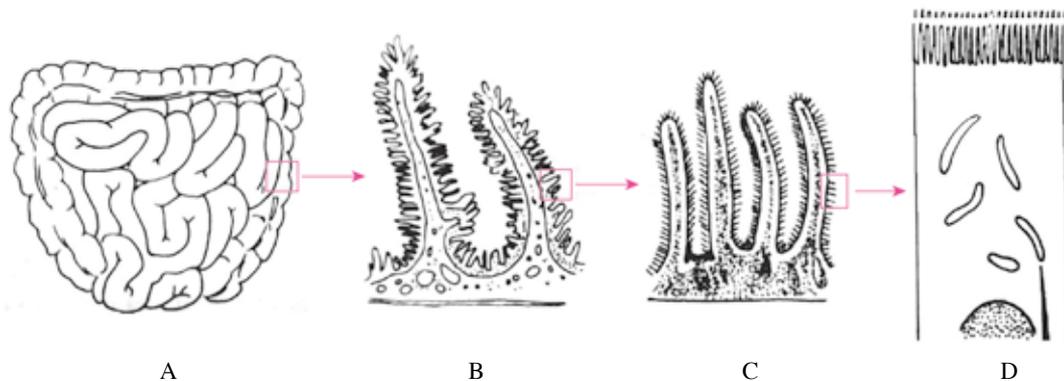


图 6-20 增加小肠黏膜表面积的基本结构

(A) 肠袢; (B) 环状皱襞; (C) 绒毛; (D) 微绒毛

小肠绒毛内部有平滑肌纤维、神经丛、毛细血管、毛细淋巴管等结构。平滑肌纤维的舒缩, 可使绒毛产生节律性的伸缩和摆动, 促进毛细血管内血液和毛细淋巴管内淋巴液的回流, 有利于吸收。小肠绒毛上皮细胞顶端膜的微绒毛还具有许多与吸收功能有关的转运蛋白质, 作

为载体参与 Na^+ 、葡萄糖或氨基酸的转运。上皮细胞内的许多细胞器也参与对被吸收物质的加工、储存、代谢和转运。例如，粗面内质网、滑面内质网和高尔基复合体共同参与脂肪吸收后的转运过程。

由此可见，小肠之所以成为吸收的主要部位，是因为小肠具备以下有利条件：①吸收面积大：成人的小肠长 4~5 m，小肠黏膜的表面积达到 200 m^2 以上，这使小肠具有巨大的吸收面积；②吸收动力足：在小肠绒毛内部有丰富的毛细血管、毛细淋巴管、平滑肌和神经纤维网等结构，有利于吸收；③食物已消化：食物成分在小肠内已被分解为可被吸收的小分子物质；④停留时间长：食物在小肠内停留的时间较长，为 3~8 h，使营养物质有充分的时间被吸收。

二、小肠吸收的途径和机制

在消化道内，营养物质和水可通过跨细胞途径（通过肠上皮细胞的腔面膜进入细胞内，再经细胞基底侧膜进入血液或淋巴液）和旁细胞途径（通过小肠上皮细胞间的紧密连接进入细胞间隙，再进入血液或淋巴液）两条途径进入血液或淋巴（图 6-21）。通常营养物质的吸收需经几种方式的配合才能完成。营养物质通过细胞膜的吸收机制包括被动转运（如扩散、渗透和滤过）、主动转运以及入胞和出胞。

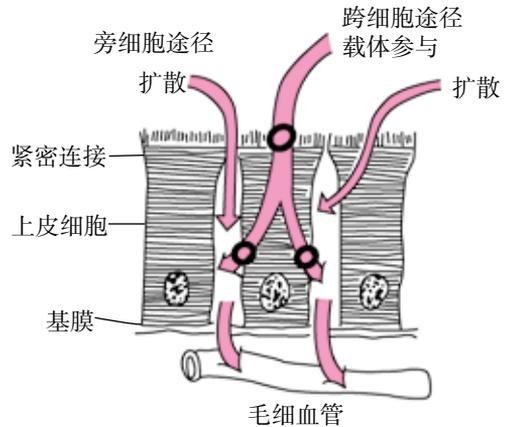


图 6-21 小肠黏膜吸收水和小分子溶质的两条途径示意图

三、营养物质的吸收

（一）水的吸收

每天通过食物、饮料和分泌的各种消化液进入小肠的水分有 5~10 L，而在离开小肠进入结肠后水分只有约 0.5 L，这说明大部分水分在小肠被吸收。

肠腔内水分的吸收与肠腔内内容物的渗透压以及成分有关。当肠腔内的溶液为低渗时，水以渗透方式通过小肠黏膜进入绒毛内的毛细血管；当肠腔内的溶液为高渗时，水能从血浆转运入肠腔，使肠腔容积增大。通过渗透作用，可在数分钟内使肠腔食糜与血浆等渗。水的吸收是被动性的，需要水通道的帮助，主要动力是各种溶质的主动转运所造成的渗透浓度梯度。

（二）无机盐的吸收

1. 钠的吸收 正常成人每天摄入 5~8 g 钠盐，同时每天有 20~30 g 钠盐被分泌到小肠液。因此，小肠每天必须吸收 25~35 g 钠盐，约相当于体内总钠量的 0.5%。

小肠黏膜上皮细胞通过主动转运的方式吸收钠，需要消耗能量（图 6-22）。小肠上皮细胞内的 Na^+ 浓度远低于周围液体，而且细胞内的电压也比其顶端膜外负 40 mV 左右。肠上皮细胞的基底侧膜存在钠泵，由于钠泵的活动将胞内的 Na^+ 主动转运入血浆，使胞内 Na^+ 浓度降低。肠腔内的 Na^+ 借助于刷状缘上的载体，通过易化扩散的形式进入细胞内。由于单糖或氨基酸的转运往往也是借助转运 Na^+ 的载体，因此， Na^+ 的吸收为单糖和氨基酸的吸收提供动力，而单糖和氨基酸的存在也促进 Na^+ 的吸收。另外， HCO_3^- 与 Cl^- 的吸收也与 Na^+

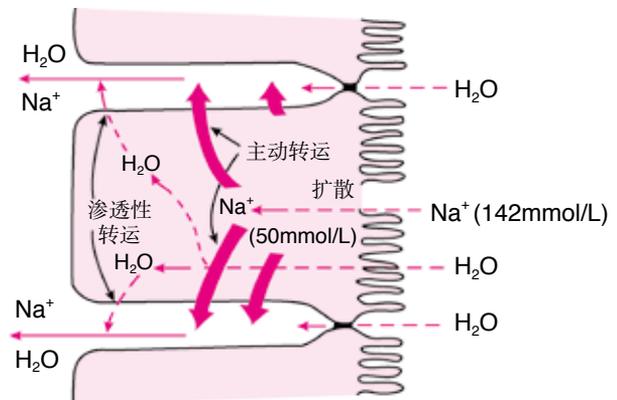


图 6-22 小肠黏膜对钠和水的吸收过程示意图

的吸收有关。

2. 铁的吸收 每日膳食中含铁 10~15 mg, 但仅有 10%~15% 被吸收, 吸收部位主要在十二指肠和空肠。食物中的铁大部分是三价铁 (Fe^{3+}), 不易被吸收, 需还原为亚铁 (Fe^{2+}) 后才能被吸收。

铁在肠腔内的吸收过程如图 6-23。在肠腔内, 铁离子与转铁蛋白 (transferrin, Tf) 结合为复合物后, 通过受体介导的入胞方式进入胞内; 在胞内, 转铁蛋白受体从复合物中被释放, 进入下一个吸收铁的过程; 进入胞内的铁则有两个去处: 一部分从细胞的基底侧膜通过主动转运进入血液, 其余部分则与胞内的铁蛋白结合, 保留在细胞内, 避免铁被过量吸收。如果细胞内铁蛋白大量积聚, 可造成组织细胞损伤。

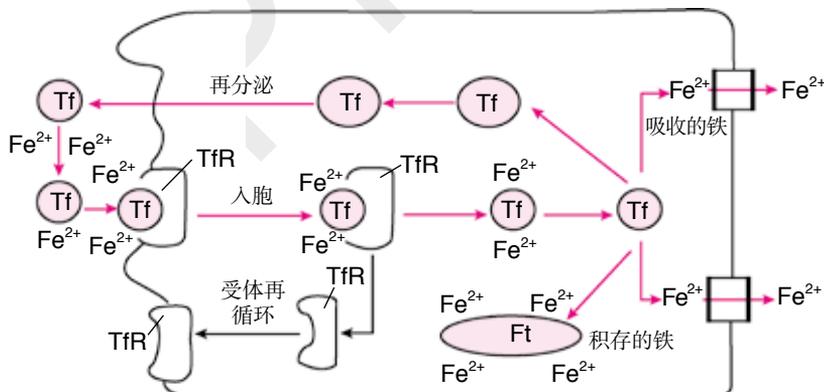


图 6-23 小肠黏膜对铁的吸收过程示意图

Tf: 转铁蛋白; TfR: 转铁蛋白受体; Ft: 铁蛋白

维生素 C 能使 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} , 其造成的酸性环境也使铁易于溶解, 因此, 富含维生素 C 的水果和蔬菜可促进铁的吸收, 预防贫血。铁在酸性环境中易溶解而便于吸收, 故胃酸有促进铁吸收的作用。慢性萎缩性胃炎或胃大部切除患者, 常因胃酸减少而伴有缺铁性贫血。

3. 钙的吸收 食物中的结合钙需转变为离子钙才能被吸收。肠腔内的钙除了来自食物, 还可以通过胃肠道的分泌进入肠腔。吸收 Ca^{2+} 的主要部位是十二指肠。 Ca^{2+} 的吸收是主动过程, 在小肠黏膜细胞的微绒毛上存在一种钙结合蛋白 (calcium-binding protein, CaBP), 它与 Ca^{2+} 有很强的亲和力。每一分子的 CaBP 每次可运载 4 个 Ca^{2+} 进入胞质。在细胞内, Ca^{2+} 可储存在线粒体内, 并可随时转运出细胞。进入细胞内的 Ca^{2+} 可通过位于基底侧膜上的钙泵或 Na^{+} - Ca^{2+} 交换体被转运出细胞, 或由细胞旁途径被吸收。 Ca^{2+} 的吸收受到许多因素的影响, 活化维生素 D、胆汁酸、脂肪食物、肠内容物的酸度、乳酸等都可促进 Ca^{2+} 的吸收; 而食物中的草酸、植酸可与 Ca^{2+} 形成不溶性的 Ca^{2+} 盐, 如硫酸钙、磷酸钙、草酸钙等, 妨碍 Ca^{2+} 的吸收。

4. 负离子的吸收 Cl^{-} 和 HCO_3^{-} 是肠腔内容物中的主要负离子。负离子向细胞内移动而被吸收的动力主要来自肠腔内的正离子 (主要是 Na^{+}) 通过主动转运产生的电位差。

(三) 糖的吸收

食物中的糖类主要是低聚糖和多糖, 必须在胃肠道中被彻底消化、分解为单糖才能被小肠上皮细胞吸收。食物中的多糖进入消化道后, 首先受到唾液淀粉酶的作用, 之后又继续受到胰淀粉酶的作用而形成 α -糊精、麦芽丙糖和麦芽糖。这些多糖分解产物和其他双糖 (如乳糖和蔗糖) 在小肠中又进一步受到低聚糖酶的水解而成为单糖。低聚糖酶存在于上皮细胞的刷状缘, 主要包括麦芽糖酶、异麦芽糖酶、乳糖酶和蔗糖酶, 这些酶可使 α -糊精、麦芽丙糖和麦芽糖水解为葡萄糖, 使乳糖水解为半乳糖, 使蔗糖水解为果糖和葡萄糖。

单糖吸收形式主要是葡萄糖, 约占总量的 80%。小肠对单糖的吸收是由 Na^{+} 泵间接提供能量的继发性主动转运过程, 即通过与 Na^{+} 共同转运的机制而被吸收。小肠黏膜上皮细胞基底

侧膜上的 Na^+ 泵将胞内的 Na^+ 主动转运出胞，导致胞内 Na^+ 浓度较低，然后使肠腔内的 Na^+ 以易化扩散的方式通过肠上皮细胞的刷状缘进入细胞内。黏膜上皮细胞刷状缘上有一种依赖 Na^+ 的葡萄糖载体，即 Na^+ -葡萄糖同向转运体-1 (sodium-glucose cotransporter-1, SGLT-1)，能选择性地将葡萄糖或半乳糖从刷状缘的肠腔面转运进入细胞内，SGLT-1 通常与 2 个 Na^+ 和 1 分子葡萄糖或半乳糖结合形成复合体，将 Na^+ 和葡萄糖或半乳糖转运到细胞内；细胞基底侧膜上的非 Na^+ 依赖性葡萄糖转运体-2 (glucose transporter-2, GLUT-2) 可将胞质中的葡萄糖以易化扩散方式吸收入血 (图 6-24)。可见， Na^+ 和 Na^+ 泵对于葡萄糖和半乳糖的主动吸收是必需的。 Na^+ 泵的抑制剂哇巴因能抑制葡萄糖的主动转运。果糖的吸收机制不同，在细胞两侧都是通过非 Na^+ 依赖性 GLUT 进行的非耗能过程，确切机制有待进一步研究。

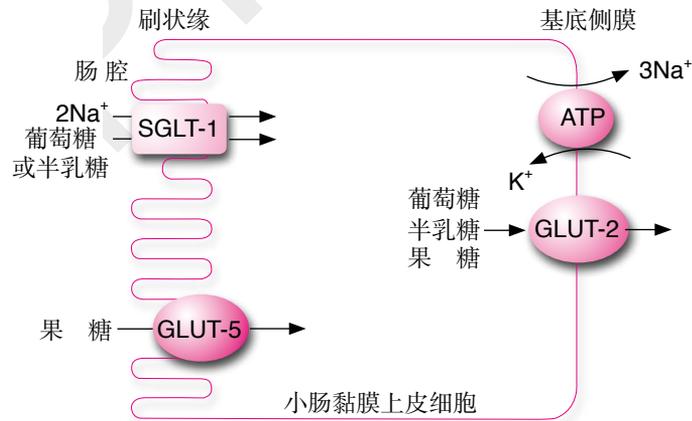


图 6-24 单糖的吸收机制示意图

(四) 蛋白质的吸收

食物中的蛋白质经过胃蛋白酶和胰蛋白酶等的消化分解作用后，其产物包括自由氨基酸和寡肽。小肠黏膜上皮细胞刷状缘的膜上存在着可继续水解寡肽的膜肽酶及胞浆肽酶，可将寡肽水解为自由氨基酸和一些二肽或三肽。肠腔内的氨基酸吸收机制与葡萄糖相同，也是通过钠依赖性转运系统以继发性主动转运的方式进入小肠上皮细胞内。在小肠黏膜内存在着选择性地转运中性、碱性、酸性氨基酸以及亚氨基酸和甘氨酸的转运系统，其中中性氨基酸转运系统的转运速度比酸性和碱性氨基酸转运系统快。小肠的刷状缘上还存在能继发性主动转运二肽和三肽的钠依赖性转运系统，使得蛋白质的半消化产物肽类也能部分被吸收。此外，还有少量完整的蛋白质通过入胞和出胞方式被小肠上皮细胞吸收进入血液，成为抗原而引起过敏反应。蛋白质的消化和吸收过程见图 6-25。

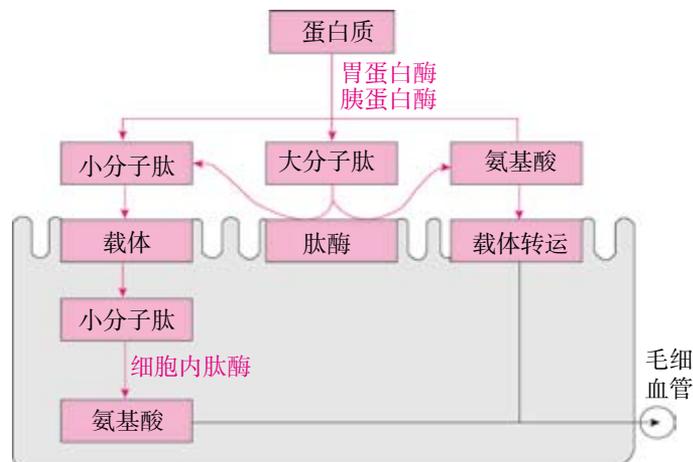


图 6-25 蛋白质的消化吸收过程示意图

(五) 脂肪的吸收

人类膳食中的脂肪主要是三酰甘油。在肠腔内，三酰甘油被胰脂肪酶水解为甘油、脂肪酸和一酰甘油等，胆盐可与其结合形成水溶性混合微胶粒，然后透过小肠绒毛膜面的非流动水层到达微绒毛。在该处，脂肪酸和一酰甘油从混合微胶粒中释出，透过微绒毛的脂蛋白膜进入黏膜细胞，而胆盐因不能通过细胞膜，一部分留在肠腔内被再利用，另一部分在回肠经主动转运入血液，经门静脉回到肝（肠-肝循环）。

进入上皮细胞内的长链脂肪酸和一酰甘油被重新合成成为三酰甘油，并与载脂蛋白和磷脂结合，形成乳糜微粒（chylomicron），以出胞的形式释放到组织间隙，再进入淋巴液，这就是脂肪吸收的淋巴途径。少于10~12个碳原子的中、短链脂肪酸及其一酰甘油水溶性较强，在十二指肠和空肠可通过扩散直接进入血液。脂肪的消化和吸收过程见图6-26。

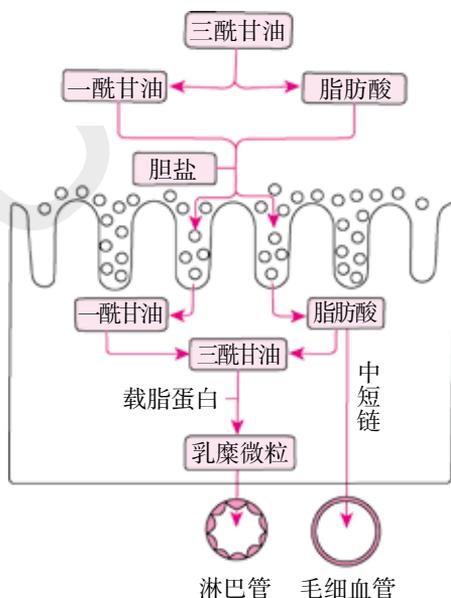


图 6-26 脂肪的消化和吸收过程示意图

(六) 胆固醇的吸收

小肠的胆固醇主要有两类：一类是游离胆固醇，来自胆汁；另一类是酯化胆固醇，来自食物。食物来源的酯化胆固醇必须经过消化液中胆固醇酯酶的水解变成游离胆固醇才能被小肠黏膜吸收。游离胆固醇的吸收机制与长链脂肪酸及一酰甘油类似，也是以混合微胶粒的方式被运送至黏膜细胞。在胞内胆固醇被酯化成胆固醇酯，再形成乳糜微粒出胞，经淋巴途径而被吸收。

膳食中的胆固醇含量越多，被吸收的胆固醇也越多。食物内的脂肪和脂肪酸可促进胆固醇的吸收，而各种植物胆固醇则抑制其吸收。食物中的纤维素、果胶等易与胆盐结合而阻碍混合微胶粒的形成，故也能降低胆固醇的吸收。

(七) 维生素的吸收

大部分维生素在小肠上段被吸收，只有维生素 B₁₂ 在回肠被吸收。大多数水溶性维生素（如维生素 B₁、B₂、B₆、PP 等）的吸收需通过依赖 Na⁺ 的同向转运体。维生素 B₁₂ 须先与内因子结合成复合物后，再到回肠被主动吸收。脂溶性维生素 A、D、E、K 的吸收方式与脂类消化产物相同。

（王黎明 张翠英 朱进霞）



功能性胃肠病

第一节 能量代谢

新陈代谢 (metabolism) 是生命最基本的特征之一。新陈代谢包括物质代谢 (material metabolism) 和能量代谢 (energy metabolism)。物质代谢包括合成代谢 (同化作用) 和分解代谢 (异化作用) 两个相反的过程。在合成代谢中, 机体利用从外界摄取的营养物质及分解代谢的部分产物合成新物质, 同时将能量贮存在合成物质的分子结构中; 而分解代谢时, 机体将自身结构成分及体内贮存的能源物质进行分解, 并释放能量, 供机体维持体温和进行各种生命活动。由此可见, 在新陈代谢的过程中, 物质的转化与能量的转移总是密不可分的。通常将在物质代谢过程中所伴随的能量的释放、转移、贮存和利用统称为能量代谢。

研究能量代谢对于临床医学、预防医学、运动生理学及营养学都有十分重要的意义。本节主要讨论机体能量的来源和利用、能量代谢的测定、影响能量代谢的因素和基础代谢。

一、机体能量的来源和利用

(一) 能量的来源

细胞的一切生命活动, 无论是维持自身生存的代谢过程, 还是细胞的分裂增殖过程, 都要消耗能量。然而人体无法直接利用外界环境供给的各种形式的能量, 如太阳能、电能、机械能等。人体唯一能够利用的是食物中营养物质分子结构中所蕴藏的化学能。机体从外界摄取的营养物质包括糖类、脂肪、蛋白质、无机盐、水及维生素等, 其中糖类、脂肪和蛋白质是机体主要的能量来源。

1. 糖 糖类 (carbohydrate) 是机体所需能量的主要来源。按照中国人的膳食结构, 机体所需能量的 70% 左右是由食物中糖类物质提供的, 其余能量由脂肪供给。人体内的糖类大部分以糖原的形式贮存在肝和肌肉中。肝糖原主要维持血糖水平的相对稳定, 肌糖原是骨骼肌中随时可以动用的贮备能源。

按照机体氧供给情况不同, 糖的分解供能可分为有氧氧化和无氧酵解两种途径。在氧供应充足的情况下, 葡萄糖可经有氧氧化分解成 CO_2 和 H_2O , 并释放出大量能量。在一般生理情况下, 体内绝大多数组织、细胞均有足够的氧供应, 可通过糖的有氧氧化供能。1 mol 葡萄糖在体内完全氧化时释放的能量, 可以合成 38 mol ATP。在氧供应不足的情况下, 糖经无氧酵解只能分解到乳酸阶段, 释放的能量很少, 仅为有氧氧化的 1/19。尽管如此, 糖酵解对于机体处于缺氧状态时的能量供应仍极为重要, 因为它是人体能源物质唯一不需要氧的分解供能途径。如在进行剧烈运动时, 骨骼肌的耗氧量明显增加, 循环、呼吸系统活动的加强不能很快满足骨骼肌对氧的需求, 使骨骼肌处于相对缺氧的状态, 此时骨骼肌只能动用储备的高能磷酸键和通过无氧酵解来提供能量。红细胞缺乏线粒体, 因此糖酵解是唯一产能方式。脑组织所需的能量主要来自糖的有氧氧化, 因此脑对缺氧很敏感。此外, 脑组织中糖原贮存量较少, 所以脑对血糖的依赖性较强, 体内缺氧或低血糖时, 可以引起脑功能活动的障碍, 重者可导致意识障碍,

甚至昏迷。

2. 脂肪 脂肪 (fat) 是体内重要的贮能和供能物质。机体中的脂质可分为组织脂质和贮存脂质两部分,前者是组织细胞的组成成分,包括胆固醇、磷脂等,在饥饿时不减少,不参与机体的供能;后者主要是脂肪,也称三酰甘油或甘油三酯,约占贮存脂质的98%。贮存脂质是人体内能源物质的主要贮存形式,不仅直接来源于食物,也可由糖和氨基酸在体内转变而来。当食物提供的能量超过人体消耗的能量时,贮存脂质就会增多,反之,贮存脂质减少。体内贮存的脂肪可占体重的20%,远比糖贮存量(约150g)多。从能量贮存的形式来看,脂肪是体内最重要的贮能物质。从供能物质的角度来看,1g脂肪氧化所释放的能量约为1g糖或蛋白质在体内氧化时释放能量的2倍。在正常情况下,脂肪氧化分解可补充糖供能的不足,脂肪首先在酶的催化下分解为甘油和脂肪酸。甘油在肝经过磷酸化和脱氢处理,然后进入糖氧化途径供能;脂肪酸与辅酶A结合后,经 β -氧化分解成乙酰辅酶A,再经三羧酸循环氧化供能。在短期饥饿的情况下,主要由脂肪分解供能。但脂肪分解过多时,可发生酮血症。因此,对于较长时间不能进食的患者,补充葡萄糖可预防酮血症的发生。

3. 蛋白质 蛋白质 (protein) 是构成机体组织成分的重要物质。蛋白质的基本组成是氨基酸。氨基酸在体内经过脱氨基或氨基转换,可分解为非氮成分和氨基。氨基主要在肝合成尿素后由肾排出体外,非氮成分(α -酮酸)则可进一步氧化供能。在一般生理情况下,人体主要利用糖和脂肪供能,也有些氨基酸可转变为肝糖原和贮存脂质参与供能。只有在某些特殊情况下(如长期不能进食或过度消耗),机体所需的能源物质供应不足,组织蛋白质才被分解以供给生理活动所必需的能量。

(二) 能量的转移和利用

机体各种能源物质在体内氧化时所释放的能量,约有50%以上迅速转化为热能的形式,主要用于维持机体的体温。热能不能再转化为其他形式的能,因此机体不能用来做功。其余不足50%的能量是可以用于做功的“自由能”,这部分自由能以高能磷酸键的形式贮存于腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)中,当机体需要消耗能量时,ATP被水解为腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)及磷酸,同时释放出能量供机体利用。由此可见,ATP既是体内重要的贮能物质,又是直接供能的物质。机体的组织细胞可以直接利用ATP中的贮备能进行各种功能活动。例如,合成细胞的各种组成成分、各种生物活性物质及其他一些物质;细胞膜或细胞器膜上的各种离子泵,进行离子和某些物质的主动转运,维持膜两侧离子的浓度势能;心肌、平滑肌、骨骼肌的收缩和舒张活动等。以上各种功能活动除肌肉运动时所完成的外功以外,其余在体内完成的各种化学功、转运功与机械功最后均转变为热能向体外发散(图7-1)。

除ATP以外,体内还有另一种含有高能磷酸键的贮能化合物,即磷酸肌酸(creatine phosphate, CP)。当体内物

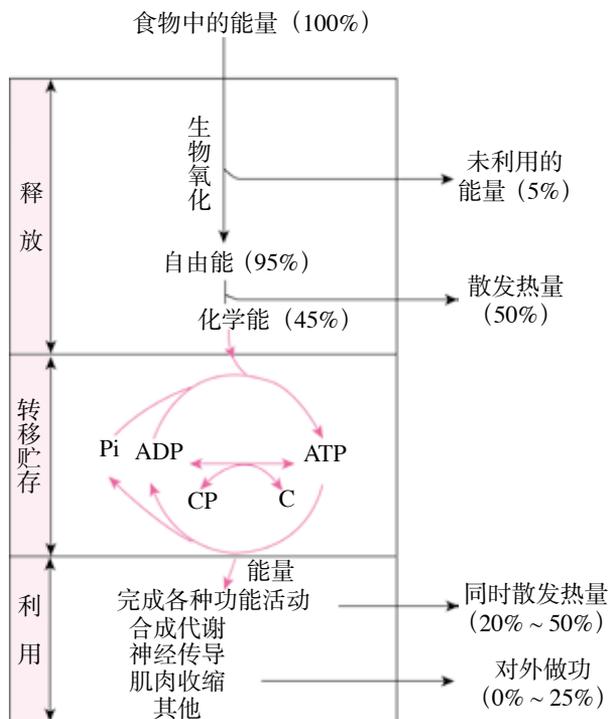


图7-1 机体能量的来源、转移、贮存与利用

C: 肌酸; Pi: 无机磷酸; CP: 磷酸肌酸

质分解生成的能量增多,使形成的ATP浓度升高时,ATP会将高能磷酸键转移给肌酸,生成CP,将能量贮存起来;反之,当组织细胞耗能增加,ATP浓度降低时,CP分解,又将高能磷酸键转移给ADP,生成新的ATP。因此,CP常被看作ATP的贮存库。从能量代谢的整个过程来看,ATP的合成与分解是体内能量转换和利用的关键环节。

(三) 能量平衡

1. 能量平衡与体重 能量平衡 (energy balance) 是指机体从食物中摄取的能量与消耗的能量之间的平衡关系。能量平衡是一种动态平衡。在一段时间内,如果机体摄入的化学能和消耗的能量基本相等,即人体能量的“收支”达到平衡时,体重保持恒定;如果摄入的能量少于消耗的能量,机体则利用体内贮存的能源物质,糖原、脂肪和蛋白质被分解,导致体重有所减轻,表现为能量的负平衡;反之,如果机体摄入的能量多于消耗的能量,过多的能量则以脂肪的形式贮存起来,因而体重增加,表现为能量的正平衡。所以,能量平衡异常是导致肥胖和消瘦的主要原因。有些情况下,体重恒定并不一定代表机体能量“收支”平衡,如随着年龄增长,体内蛋白质减少,脂肪增多时,虽然体重恒定,但实际上机体摄入的能量已超出了消耗的能量,为能量正平衡。临床上判断肥胖的简易标准是腰围 (waist circumference) 和体质指数 (body mass index, BMI)。腰围主要反映腹部脂肪的分布,成年人的腰围在男性不宜超过85cm,女性不宜超过80cm。BMI是体重(kg)除以身高(m)的平方所得之商,主要反映全身性营养状况。在我国,成年人BMI大于24视为超重,大于28视为肥胖。

2. 调节能量平衡的中枢 下丘脑弓状核是调节食欲和体重的基本中枢。弓状核位于第三脑室和正中隆起之间,该部位缺乏功能性的血脑屏障,从而使弓状核调节食欲和体重的神经元能直接接受血液中能量信号物质如胰岛素、瘦素等的变化。弓状核包含两类作用相反的神经元:①前阿片黑素细胞皮质激素 (pro-opiomelanocortin, POMC) 神经元,其末梢释放 α -促黑素细胞激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH)、可卡因和苯丙胺调节转录因子 (cocaine- and amphetamine-regulated transcript peptide, CART) 等, α -MSH通过激活室旁核 (PVN) 内的黑色素受体 (MCR-3 和 MCR-4),继而激活传导入孤束核 (nucleus tractus solitarius, NTS) 的神经元通路,减少食物摄入和增加能量消耗,降低体重;②另一类型神经元产生刺豚鼠相关肽 (agouti related peptide, AGRP) 和神经肽 Y (neuropeptide, NPY),通过作用于下级神经元,增加食欲和减少能量消耗,增加体重。

3. 调节摄食行为的各种因素 机体的摄食行为受多种因素调节。虽然各种因素的作用机制不尽相同,但摄食行为能与机体长期和短期的能量状态相适应是多种因素共同作用的结果。这些因素很难保持机体24h内的能量绝对平衡,但对机体能量收支的长期平衡具有重要意义。

(1) 脂肪贮存量:反映脂肪贮存量的化学物质是血液中的瘦素水平。瘦素主要由脂肪细胞分泌,胎盘、肌肉和胃黏膜也可少量合成。体内贮存脂肪越多,血中瘦素水平越高。瘦素可兴奋弓状核 POMC/CART 神经元、抑制 AGRP/NPY 神经元,减少摄食量;也可直接作用于脂肪细胞,抑制脂肪合成,促进脂肪分解。瘦素主要参与调节机体能量的长期平衡,也与女性第二性征出现有关。

(2) 胃肠道的扩张度:胃肠道扩张度通过产生饱腹感和饥饿感而调节进食的时间和量。

(3) 血糖与胰岛素水平:血糖升高、胰岛素水平升高时,通过兴奋弓状核 POMC/CART 神经元、抑制 AGRP/NPY 神经元,导致摄食减少。

(4) 胃肠激素:十二指肠黏膜分泌的缩胆囊素可抑制进食而控制每餐的进食量,所以,进食一定量后,虽然食物尚未被消化吸收,血糖和胰岛素水平还没有明显增加,机体也会停止进食;相反,胃黏膜分泌的胃生长激素释放素 (Ghrelin) 则通过兴奋下丘脑弓状核 AGRP/NPY 神经元,刺激食欲,促进进食。

(5) 其他因素：心理因素、环境因素、饮食习惯和文化差异均可参与摄食的调节。

二、能量代谢的测定

(一) 测定原理

机体的能量代谢遵循能量守恒定律，即机体所利用的蕴藏于食物中的化学能等于机体散发的热量与所做的外功之和。因此，测定一定时间内机体所散发的热量和所做的外功，或者测定单位时间内机体利用的食物及这些食物中所含的能量，都可计算出整个机体的能量代谢水平。

按照国际单位系统的规定，法定能量计量单位是焦耳 (joule, J) 或千焦耳 (kilojoule, kJ)。在生理学上有关能量代谢的研究中，热量单位传统使用卡 (cal) 或千卡 (kilocal, kcal)，1 kcal 是指能使 1 L 纯水从 15℃ 加热到 16℃ 所需的热量。卡和焦耳之间的换算关系是：1 cal = 4.187 J 或 1 J = 0.23885 cal。

能量代谢水平用**能量代谢率** (energy metabolic rate) 表示，即单位时间内每平方米体表面积产热量，单位为 kJ/(m²·h)。

(二) 测定方法

通常测定机体的能量代谢率有两类方法，即直接测热法和间接测热法。

1. 直接测热法 直接测热法 (direct calorimetry) 是让受试者静止地处于密闭隔热的房间内，通过特殊装置，收集其机体在一定时间内向外界环境发散的总热量，因机体未对外做功，因此，用测得的总热量计算出单位时间内每平方米体表面积的产热量，即为能量代谢率。直接测热法原理简单，测得的数据准确，但装置复杂，操作繁琐，实际工作中很少采用。

2. 间接测热法 间接测热法 (indirect calorimetry) 的理论依据是化学反应的“定比定律”，即在一般化学反应中，反应前底物的量与反应后产物的量之间呈一定的比例关系。例如，氧化 1 mol 葡萄糖，需要 6 mol O₂，同时产生 6 mol CO₂ 和 6 mol H₂O，并释放一定量的热能 (ΔH)。下面的反应式表明了这种定比关系：



同一种化学反应，不论经过什么样的中间步骤，也不论反应条件差异多大，这种定比关系是不变的。例如，在体内氧化 1 mol 葡萄糖，与在体外氧化燃烧 1 mol 葡萄糖的反应式完全相同，而且产生的热量也相等。也就是说，定比定律也适用于营养物质在体内的氧化反应。间接测热法就是利用这种定比关系，测出机体在一定时间内的耗 O₂ 量和 CO₂ 产生量，间接推算出同一时间内机体中糖、脂肪、蛋白质的氧化量和产热量，从而计算出能量代谢率。

(三) 间接测热法的实施步骤

由于间接测热法是根据耗 O₂ 量和 CO₂ 产生量，推算各种食物的消耗量和产热量，因此必须了解以下几个概念。

1. 食物的热价 1g 食物氧化 (或在体外燃烧) 时所释放出来的热量，称为该种食物的**热价** (thermal equivalent of food) 或**食物的卡价** (caloric value of food)。食物的热价分为物理热价和生物热价，前者指食物在体外燃烧时释放的热量，后者指食物在体内氧化所产生的热量。糖或脂肪的物理热价和生物热价相等，而蛋白质由于在体内不能完全氧化分解，一部分以尿素形式从尿中排出，所以蛋白质的生物热价小于其物理热价。三种营养物质的物理热价和生物热价见表 7-1。

2. 食物的氧热价 某种食物氧化时，消耗 1 L 氧所产生的热量称为该食物的**氧热价** (thermal equivalent of oxygen)。氧热价表示某种物质氧化时耗氧量和产热量之间的关系。分子结构不同，同样消耗 1 L 氧氧化后释放的热量就不同。糖、脂肪、蛋白质的氧热价见表 7-1。

表7-1 糖、脂肪、蛋白质氧化时的几种数据

营养物质	产热量 (KJ/g)			耗 O ₂ 量 (L/g)	CO ₂ 产量 (L/g)	氧热价 (KJ/L)	呼吸商 (RQ)
	物理热价	生物热价	营养学热价 *				
糖	17.15	17.15	16.74	0.83	0.83	20.66	1.00
脂肪	39.75	39.75	37.66	2.03	1.43	19.58	0.71
蛋白质	23.43	17.99	16.74	0.95	0.76	18.93	0.80

* 营养学通常采用概数来计算食物的热价

3. 呼吸商和非蛋白呼吸商 机体依靠呼吸功能从外界摄取 O₂, 以供各种营养物质在体内氧化分解时的需要, 同时也将代谢终产物 CO₂ 呼出体外。通常将一定时间内机体的 CO₂ 产生量与耗 O₂ 量的比值, 称为**呼吸商** (respiratory quotient, RQ)。由于各种营养物质在细胞内氧化供能属于细胞呼吸过程, 因而可根据各种营养物质氧化时产生的 CO₂ 量与消耗的 O₂ 量, 计算出其各自的呼吸商 (表 7-1)。严格地说, 呼吸商应该以 CO₂ 和 O₂ 的摩尔数来计算, 但由于在同一温度和气压条件下, 容积相等的不同气体的分子数都是相等的, 所以通常可以用 CO₂ 和 O₂ 的容积数 (ml 或 L) 来计算呼吸商, 即:

$$RQ = \text{产生的 CO}_2 \text{ 量 (mol)} / \text{消耗的 O}_2 \text{ 量 (mol)} = \text{产生的 CO}_2 \text{ 体积 (ml)} / \text{消耗的 O}_2 \text{ 体积 (ml)}$$

呼吸商比值大小取决于食物的成分。由于糖、脂肪和蛋白质分子结构中的 C、H 和 O 元素的比例不同, 所以氧化时, 它们产生的 CO₂ 量和耗 O₂ 量各不相同, 三者的 RQ 也不一样 (表 7-1)。葡萄糖分子式为 C₆H₁₂O₆, 氧化时产生的 CO₂ 和消耗的 O₂ 分子数相等, RQ 等于 1.00。在脂肪的分子结构中, O 元素的含量远较 C 元素和 H 元素少, 因此, 脂肪氧化时需要消耗更多的 O₂, RQ 小于 1。如**油酸甘油酯** (triolein) 氧化: C₅₇H₁₀₄O₆+80 O₂ → 57CO₂+52H₂O, RQ=57/80=0.71。蛋白质的 RQ 较难测算, 因为蛋白质在体内不能完全氧化, 所以只能通过蛋白质分子中的碳和氢被氧化时的耗 O₂ 量和 CO₂ 产生量, 间接算出蛋白质的 RQ 为 0.80。可见根据 RQ 的数值可以推测在某段时间内机体利用能量的主要来源。若某人 RQ 接近于 1.00, 则说明其能量代谢主要来自糖的氧化。糖尿病患者呼吸商偏低, 接近于 0.71, 说明其糖利用发生障碍, 机体主要依靠脂肪代谢供能。在长期饥饿的情况下, 体内的糖与脂肪耗竭, 机体的能量主要来自蛋白质的分解, RQ 接近于 0.80。在日常生活中, 人们所摄取的营养物质是糖、脂肪和蛋白质的混合膳食, 一般情况下, RQ 在 0.85 左右。

在一般情况下, 体内能量主要来自糖和脂肪的氧化, 蛋白质的因素可忽略不计。将一定时间内产生的 CO₂ 量和耗 O₂ 量减去氧化分解蛋白质产生的 CO₂ 量和耗 O₂ 量, 即为非蛋白质部分 (糖和脂肪) 氧化产生的 CO₂ 量和耗 O₂ 量。因此, 通常将一定时间内, 氧化糖和脂肪产生的 CO₂ 量和耗 O₂ 量的比值, 称为**非蛋白呼吸商** (non-protein respiratory quotient, NPRQ)。根据糖和脂肪按不同比例混合氧化时所产生的 CO₂ 量和耗 O₂ 量, 可计算出相应的 NPRQ 值。表 7-2 显示了氧化不同比例的糖和脂肪时的 NPRQ 值以及相应的氧热价, 供计算能量代谢率使用。

间接测热法的计算可分以下四步: ①测出机体在一定时间内的耗 O₂ 量和 CO₂ 产生量, 并测出尿中尿氮的排出量, 测定耗 O₂ 量和 CO₂ 产生量的方法有闭合式和开放式两种 (见后); ②根据尿氮排出量计算氧化分解的蛋白质量 (1g 尿氮相当于氧化分解 6.25g 蛋白质); 查表 7-1 计算出蛋白质的产热量、耗 O₂ 量和 CO₂ 产生量; ③计算 NPRQ 和非蛋白食物 (糖和脂肪) 的产热量: 从总耗 O₂ 量和总 CO₂ 产生量中减去蛋白质氧化分解的耗 O₂ 量和 CO₂ 产生量, 计算出非蛋白呼吸商, 查表 7-2 得出相应 NPRQ 的氧热价, 计算出非蛋白代谢的产热量; ④计算总产热量: 总产热量 = 蛋白质代谢的产热量 + 非蛋白质代谢的产热量。



影响呼吸商的因素

表7-2 非蛋白呼吸商和氧热价

非蛋白呼吸商	氧化的 %		氧热价 (kJ/L)	非蛋白呼吸商	氧化的 %		氧热价 (kJ/L)
	糖	脂肪			糖	脂肪	
0.707	0.00	100.00	19.62	0.86	54.10	45.90	20.41
0.71	1.10	98.90	19.64	0.87	57.50	42.50	20.46
0.72	4.75	95.20	19.69	0.88	60.80	39.20	20.51
0.73	8.40	91.60	19.74	0.89	64.20	35.80	20.56
0.74	12.00	88.00	19.79	0.90	67.50	32.50	20.61
0.75	15.60	84.40	19.84	0.91	70.80	29.20	20.67
0.76	19.20	80.80	19.89	0.92	74.10	25.90	20.71
0.77	22.80	77.20	19.95	0.93	77.40	22.60	20.77
0.78	26.30	73.70	19.99	0.94	80.70	19.30	20.82
0.79	29.00	70.10	20.05	0.95	84.00	16.00	20.87
0.80	33.40	66.60	20.10	0.96	87.20	12.80	20.93
0.81	36.90	63.10	20.15	0.97	90.40	9.58	20.98
0.82	40.30	59.70	20.20	0.98	93.60	6.37	21.03
0.83	43.80	56.20	20.26	0.99	96.80	3.18	21.08
0.84	47.20	52.80	20.31	1.00	100.00	0	21.13
0.85	50.70	49.30	20.36				

上述方法的计算步骤繁多，在临床实际工作中，通常采用更简便的计算法。其步骤为：①用代谢率测定仪测出受试者在一定时间内（通常为 6 min）的耗 O₂ 量；②以普通混合膳食的呼吸商为 0.82，查出氧热价（20.20 kJ）；③依据下式计算，得出该时间内的产热量。

$$\text{产热量 (kJ)} = \text{耗 O}_2 \text{ 量 (L)} \times 20.20 \text{ kJ/L}$$

实践证明，简便计算法的方法简单，测算方便，所得的数值与上述间接测热法的结果非常相近，因此在临床实践中被广泛应用。

（四）测定机体耗 O₂ 量和 CO₂ 产生量的方法

1. 闭合式测定法 临床和实验室中常用肺量计测定机体耗氧量。如图 7-2 所示，将一定量的氧气充于密闭的容器内，容器的上盖与记录装置相连，下端出口与呼吸口瓣相连，受试者通过呼吸口瓣吸入容器内的氧气，呼出气中的 H₂O 和 CO₂ 被回路中的吸收剂吸收，容器随着呼吸上下移动时，与之相连的记录笔也随之上下移动，从而画出呼吸曲线。因每次呼吸都消耗一定 O₂，且 CO₂ 和 H₂O 被吸收，所以描计出的曲线呈逐渐下降，从曲线下降的高度就可以读出一定时间内（通常测 6 min）机体的耗 O₂ 量。

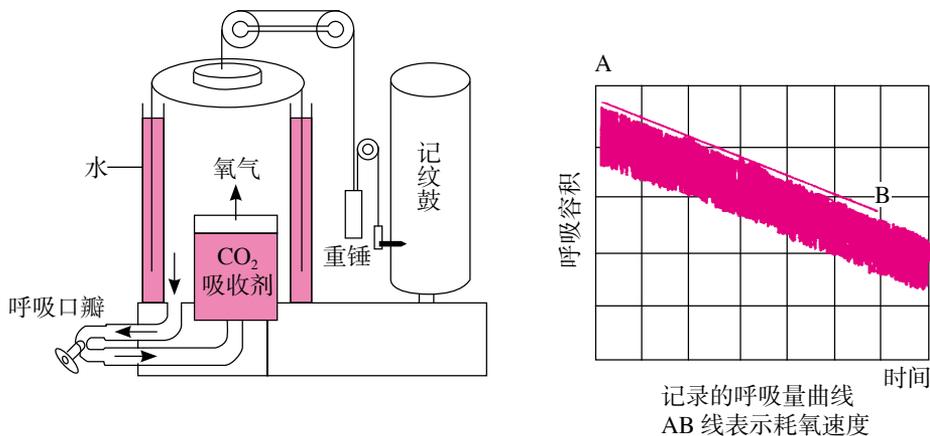


图 7-2 代谢率测定用肺量计模式图

2. 开放式测定法 开放式测定法是让受试者自然呼吸空气, 收集受试者一定时间内的呼出气, 用气量计测出呼出气量, 并分析呼出气中 O_2 和 CO_2 的容积百分比, 再与吸入气 (空气) 比较, 算出两者 O_2 和 CO_2 的容积百分比的差值, 结合呼出气量, 就可得出这段时间内的耗 O_2 量和 CO_2 产生量。

三、影响能量代谢的因素

影响能量代谢的因素主要有肌肉活动、精神活动、食物的特殊动力作用和环境温度四个方面。另外, 身高、体重、体表面积、性别、年龄、体温以及循环血液中的甲状腺激素、肾上腺素和去甲肾上腺素及影响糖代谢、脂代谢的多种激素等也可影响能量代谢。

(一) 肌肉活动

肌肉活动对能量代谢的影响最为显著。机体任何轻微的活动都可提高代谢率。人在运动或劳动时耗氧量显著增加, 因为肌肉活动需要补给能量, 而能量则来自大量营养物质的氧化, 导致机体耗氧量的增加。机体耗氧量的增加与肌肉活动的强度呈正比关系, 耗氧量最多可达安静时的 10~20 倍。肌肉活动的强度称为肌肉工作的强度, 也就是劳动强度。因此, 能量代谢率可以作为评估劳动强度的指标。从表 7-3 可以看出不同劳动强度或运动状态时能量代谢率的变化情况。进行能量代谢测定时应静息半小时以上, 剧烈活动时因供氧量相对不足产生的氧债 (oxygen debt), 致使运动后一段时间内, 骨骼肌仍处于相对缺氧的状态, 机体耗氧量仍处于较高的水平。

表7-3 人体不同状态下的能量代谢率

人体状态	产热量 [KJ / (m ² · min)]	人体状态	产热量 [KJ / (m ² · min)]
静卧	2.73	扫地	11.37
开会	3.40	打排球	17.50
擦窗	8.30	打篮球	24.22
洗衣	9.89	踢足球	24.98

(二) 精神活动

精神活动主要是通过肌紧张及激素的作用增加产热量。脑的重量只占体重的 2%, 但在安静状态下, 却有 15% 左右的循环血量进入脑循环系统, 说明脑组织的代谢水平很高, 耗 O_2 量也比较大。据测定, 在安静状态下, 100 g 脑组织的耗 O_2 量为 3.5 ml/min (氧化的葡萄糖量为 4.5 mg/min), 此值接近安静状态下肌肉组织耗 O_2 量的 20 倍。脑组织的代谢率虽然较高, 但在不同的生理状态下, 本身代谢率的差异却较小。如在睡眠和精神活跃的情况下, 脑中葡萄糖的代谢水平几乎没有差别; 在平静思考问题时, 脑产热量的增加一般不超过 4%。可见, 在精神活动时, 中枢神经系统本身的代谢率增加是很少的。但当人处于精神紧张或情绪激动 (如烦恼、恐惧、焦虑) 的状态时, 能量代谢可以显著增加。其机制有二: 一是由于中枢神经系统的紧张状态, 通过神经的途径, 使骨骼肌紧张性增强, 产热量明显增多; 另一方面, 中枢神经的高度紧张使交感神经激活, 一些促进机体代谢活动的激素如肾上腺素、去甲肾上腺素、肾上腺皮质激素及甲状腺激素等分泌增多, 通过体液的途径, 促进细胞代谢活动, 从而增加产热量。因此, 在测定能量代谢率时, 应摒除精神紧张的影响。

(三) 食物的特殊动力效应

在安静状态下摄入食物后, 人体释放的热量比摄入的食物本身氧化后所产生的热量要多, 即摄食会产生“额外”的产热效应。例如, 摄入能产 100 kJ 热量的糖类或脂肪后, 机体产热量为 104~106 kJ; 摄入能产 100 kJ 热量的蛋白质后, 人体实际产热量为 130 kJ, 额外多

产生了 30kJ 热量。食物能使机体产生“额外”热量的现象称为食物的特殊动力效应 (specific dynamic effect)。糖类或脂肪的食物特殊动力效应使其产热量增加 4%~6%，蛋白质产热量增加 30%，混合食物可使产热量增加 10% 左右。这种现象在进食后 1 h 左右开始，并延续到 7~8 h。这种额外产生的能量只能增加机体的散热量，不能被用来做功。食物特殊动力效应产生的原因目前尚不十分清楚。现已证明，该效应并非由于进食后消化道和消化腺活动增强所致，因向静脉内注射氨基酸也可引起同样的增热效应，而切除肝后，这种效应就消失。因此，目前认为该效应可能与肝内氨基酸的脱氨基作用有关。

(四) 环境温度

人(裸体或只着单衣)在安静状态时的能量代谢，以在 20~30℃ 的环境中最为稳定。环境温度过高或过低均可使机体的能量代谢率升高。有人测定了正常人体在 0~45℃ 环境温度时的耗氧量，在 0℃ 时耗氧量为 330 ml/min，在 30℃ 时减少至 240 ml/min，当温度升至 40℃ 时耗氧量增至 260 ml/min。实验证明：环境温度低于 20℃ 时，代谢率开始增加；在 10℃ 以下时，代谢率显著增加。这是由于寒冷刺激反射性引起肌肉紧张性收缩加强，机体发生寒战，使能量代谢率增高。当环境温度高于 30℃ 时，代谢率也会增加，这可能是由于体温升高，体内酶的活性提高，细胞生化反应速度加快，以及发汗功能旺盛、呼吸和循环功能增强等因素的作用。

四、基础代谢

(一) 基础代谢的概念

如上所述，影响能量代谢的因素很多，为了消除这些因素的影响，通常把基础代谢作为测定能量代谢的标准。**基础代谢** (basal metabolism) 是指人体在基础状态下的能量代谢，基础状态是指人体处在清醒而又非常安静，不受肌肉活动、环境温度、食物及精神紧张等因素影响时的状态。在这种状态下，体内能量的消耗只用于维持基本的生命活动，如心跳、呼吸等，能量代谢较为稳定。临床测定基础代谢时要求在以下条件下进行：①测定前避免剧烈运动，休息半小时以上，测定时平卧，全身肌肉要放松，以排除肌肉活动的影响；②消除烦恼、恐惧、焦虑等心理活动，排除精神紧张的影响；③在清晨进餐以前(禁食后 12~14 h) 进行，以排除食物特殊动力效应的影响；④室温要保持在 20~25℃，以排除环境温度的影响。

基础状态下的代谢率比较稳定，但不是最低，因为在熟睡无梦时，机体的能量代谢率更低，比基础状态下低 8%~10%，这可能与熟睡时机体代谢水平较低以及肌肉完全松弛有关。

(二) 基础代谢的衡量标准及基础代谢率

基础代谢的高低与身高、体重并不成比例关系，而与体表面积基本上呈比例。因此，为了科学地比较个体间的差异，一般用**体表面积** (body surface area, BSA) 来衡量基础代谢。将单位时间内单位体表面积的基础代谢称为**基础代谢率** (basal metabolic rate, BMR)，其单位为 $\text{kJ}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 。

人体体表面积的大小可以从身高和体重两项数值来推算。Stevenson 早年曾对中国人进行调查，提出了计算中国人体表面积的 Stevenson 公式，即

$$\text{体表面积} (\text{m}^2) = 0.0061 \times \text{身高} (\text{cm}) + 0.0128 \times \text{体重} (\text{kg}) - 0.1529$$

为了使用方便，体表面积还可从 Stevenson 体表面积测算图 (图 7-3) 直接读出。具体方法是：将受试者的身高和体重在相应两条线上的两点连成一直线，此直线与中间的体表面积的交点即为受试者体表面积的数值。

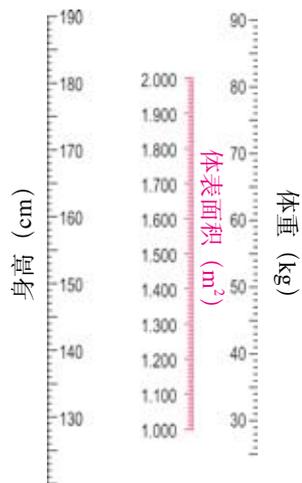


图 7-3 体表面积测算图

(三) 基础代谢率的计算

通常采用简化法来测定和计算 BMR。即将呼吸商设定为 0.82，相对应的氧热价为 20.20 kJ/L，因此，只需测出一定时间内（通常为 6 min）的耗氧量和体表面积，可按下面公式计算出 BMR：

$$\text{产热量} = 20.20 \times \text{耗氧量}$$

下面举例说明：某受试者，男性，20 岁，身高 170 cm，体重 60 kg，在基础状态下，1 h 的耗氧量为 15 L，则其产热量 = 20.20 kJ/L × 15 L = 303 kJ。经计算，此人的体表面积为 1.63 m²，因此，1 h 内每平方米体表面积的产热量，即 BMR 为

$$\text{BMR} = 303 \text{ kJ} \div 1.63 \text{ m}^2 = 185.88 \text{ kJ} / (\text{m}^2 \cdot \text{h})$$

由于以 kJ / (m²·h) 表示 BMR，其数值比较繁琐不易记忆，临床上常用百分法表示：

$$\text{BMR} (\%) = (\text{实测值} - \text{相应年龄的正常值}) / \text{相应年龄的正常值} \times 100\%$$

查表 7-4，20 岁男子的正常 BMR 为 157.8 kJ / (m²·h)，此人的 BMR 超出正常值的百分数为：

$$(185.88 - 157.8) \div 157.8 \times 100\% = 17\%, \text{即} +17\%$$

关于我国正常人 BMR 的水平，男女各年龄组的平均值见表 7-4。

表 7-4 国人正常基础代谢率的平均值 [kJ / (m²·h)]

年龄 (岁)	11~15	16~17	18~19	20~30	31~40	41~50	51~
男性	195.5	193.4	166.2	157.8	158.6	154.1	149.1
女性	172.5	181.7	154.1	146.5	146.9	142.4	138.6

(四) 测定基础代谢率的临床意义

由表 7-4 可见，BMR 随性别、年龄的不同而有生理变动。当其他情况相同时，男子的 BMR 平均比女子的高；青年人比成年人的高；年龄越大，BMR 值越低。重复测定同一个体的 BMR 则无明显差异，说明正常人的 BMR 是相当稳定的。

一般来说，BMR 的实际数值同上述正常的平均值进行比较，如相差在 (±10% ~ ±15%) 之内，属于正常范围；当超过 ±20% 时，才可能是病理变化。在各种疾病中，甲状腺功能的改变总是伴有 BMR 的明显异常。甲状腺功能低下时，BMR 将比正常值低 20% ~ 40%；甲状腺功能亢进时，BMR 将比正常值高 25% ~ 80% (图 7-4)。因此，BMR 的测量是临床诊断甲状腺疾病的重要辅助方法。当人体发热时，BMR 将升高，通常体温每升高 1℃，BMR 可升高 13%。其他如糖尿病、红细胞增多症、白血病以及伴有呼吸困难的心脏病等，也常伴有 BMR 升高。当机体处于病理性饥饿时，BMR 将降低。其他如肾上腺皮质功能减退、肾病综合征以及垂体肥胖症等也常伴有 BMR 降低。

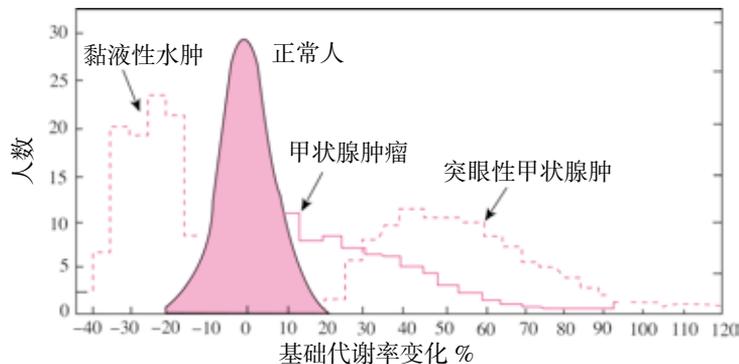


图 7-4 甲状腺疾病患者的基础代谢与正常人基础代谢的比较

纵坐标表示受检人数；横坐标的 0 代表正常平均值，-10 表示比正常人平均值低 10%，10 表示高 10%

(张翠英 薛明明)

第二节 体温及其调节

体温是机体物质代谢的结果。人和动物的机体都具有一定的体温，根据体温和环境温度变化的关系，自然界中的动物被分为**恒温动物** (homeothermic animal) 和**变温动物** (poikilothermic animal) 两类。前者如人类和大多数哺乳动物，其体温在一定范围内无论环境温度如何变化，仍能保持相对恒定；后者如爬虫类、两栖类，其体温常随环境温度而变化。与呼吸、血压和心率一样，作为人体基本生命体征之一，体温是判断机体健康状况的重要指标，其相对稳定是保证机体新陈代谢和一切生命活动正常进行的必要条件。

一、体温

人和动物机体的温度称为**体温** (body temperature)。人体各部位的温度并不相同。生理学所说的体温是指机体深部的平均温度。

(一) 深部温度和体表温度

1. 深部温度 机体深部的温度，称为**深部温度**或**体核温度** (core temperature)，如心、脑、肺、腹腔脏器的温度。深部温度比体表温度高，相对比较稳定，各部位之间的差异也较小。这里所说的深部与表层，不是从严格的解剖学结构来说的，而是从生理功能上划分的体温分布区域而言的。在不同环境温度中，深部温度和表层温度的分布会发生相对改变。在寒冷环境中，深部温度的范围缩小，主要集中在颅内、胸腔和腹腔内的器官，而表层温度的范围相应扩大；相反，在炎热的环境中，深部温度范围可以扩展到四肢，而表层温度的范围相应缩小 (图 7-5)。

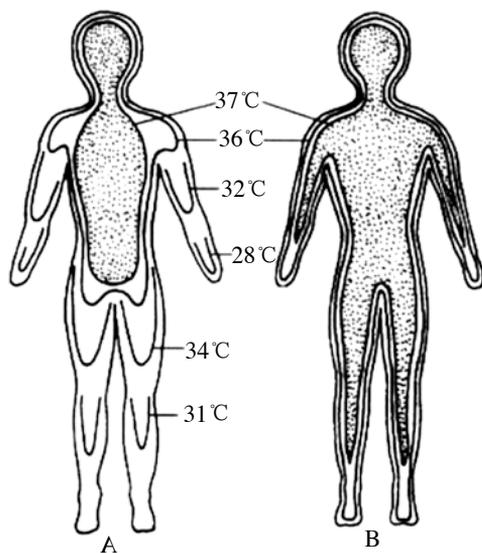


图 7-5 在不同环境温度下人体体温分布示意图

(A) 环境温度 20°C；(B) 环境温度 35°C

由于体内各器官的代谢水平不同，机体深部各器官的温度也略有差异，但不超过 0.5°C。在安静时，肝代谢最活跃，产热量最大，温度最高，约为 38°C；其次，脑的产热量也较大，温度接近 38°C；肾、胰腺和十二指肠等处的温度略低；直肠温度更低。循环血液是体内传递热量的重要途径。由于血液不断循环，深部各个器官的温度会经常趋于一致。因此，机体深部的血液温度可以代表体核温度的平均值。

2. 体表温度 机体的表层温度,称为**体表温度**(shell temperature)或体壳温度,包括皮肤、皮下组织和肌肉等部位的温度。其中最外层皮肤表面的温度,称为**皮肤温度**(skin temperature)。体表温度不稳定,易受环境温度和体温调节反应等因素的影响,特别是皮肤和四肢末端的温度波动较大。人在安静状态下,在环境温度为 $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时,足部皮肤温度约为 $27\text{ }^{\circ}\text{C}$,手部为 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$,躯干为 $32\text{ }^{\circ}\text{C}$,额部为 $33\sim 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。由此可见,四肢末梢皮肤温度最低,越靠近躯干、头部,皮肤温度越高;当环境温度达 $32\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以上时,皮肤温度的部位差异减小。在寒冷环境中,随着气温下降,手、足的皮肤温度降低最显著,而头部皮肤温度的变动相对较小。

皮肤温度与体表局部血流量有密切关系。凡是能影响皮肤血管舒缩的因素都能改变皮肤的温度。在寒冷环境中,由于皮肤血管收缩,皮肤血流量减少,皮肤温度随之降低,以防止体热散失;相反,在炎热环境中,皮肤血管舒张,皮肤血流量增加,皮肤温度因而上升,起到了促进散热的作用。由于皮肤温度的变化在一定程度上反映血管的功能状态,所以,临床上可以通过测定皮肤温度辅助诊断外周血管疾病。另外,当人情绪激动时,由于血管紧张度增加,皮肤温度,特别是手的皮肤温度便显著降低,例如手指的皮肤温度可从 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 骤降到 $24\text{ }^{\circ}\text{C}$,当引起情绪激动的原因解除后,皮肤温度会逐渐恢复。此外,当发汗时由于蒸发散热,皮肤温度也会出现波动。

(二) 体温的测定

深部温度,特别是体核部分的血液温度不易被测量,所以临床上常采用直肠、口腔和腋窝等部位的温度来代表体温,分别称为**直肠温度**(rectal temperature)、**口腔温度**(oral temperature)和**腋窝温度**(axillary temperature)。

直肠的封闭性好,热容量大,不易受外界环境因素影响,将温度计插入直肠内 6cm 以上,测得的直肠温度比较接近机体的深部温度。但是,直肠温度易受下肢温度的影响。当下肢温度较低时,下肢血液回流至髂静脉,通过吻合支使直肠温度降低。直肠温度的测定也不太方便,因此在临床上并不常用。正常的直肠温度为 $36.9\sim 37.9\text{ }^{\circ}\text{C}$,平均值为 $37.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

口腔温度是在闭口的情况下从舌下测得的温度。临床测定结果比较准确,也较为方便。但是口腔温度易受进食、饮水、经口呼吸等因素的影响。对于不能配合的患者,如烦躁的患者和哭闹的小儿等,也不易测量口腔温度。正常的口腔温度为 $36.7\sim 37.7\text{ }^{\circ}\text{C}$,平均值为 $37.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

腋窝温度是在腋窝皮肤测得的温度。测定腋窝温度时,上臂必须紧贴胸廓,使腋窝紧闭,形成密闭的人工体腔。在这种情况下,机体的热量传导至腋窝,并使该处皮肤温度逐渐升高到接近机体深部温度的水平。如果上臂不紧贴胸廓,使腋窝处皮肤不能吸收和保持相当多的热量,测得的腋窝温度便只是腋窝处的皮肤温度。使腋窝温度上升到接近机体深部的温度需要一定的时间,因此测量腋窝温度一般需要 $5\sim 10$ 分钟。此外,测量腋窝温度时须先将腋窝内的汗液擦净,以免汗液吸热而影响测量结果。正常的腋窝温度为 $36.0\sim 37.4\text{ }^{\circ}\text{C}$,平均值为 $36.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

可见,无论是直肠温度还是口腔温度或腋窝温度,正常值均为 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右,变化的幅度一般不超过 $1\text{ }^{\circ}\text{C}$,这正是人体新陈代谢过程中一系列酶促反应的适宜温度范围。

此外,在临床上或实验研究中,也采用其他部位的温度作为监测指标。例如,食管中段的温度与右心房血液的温度大致相同,在体温调节中,二者发生反应的时间过程也比较一致,因此可以监测食管温度作为心脏血液的温度。一般食管温度比直肠温度低 $0.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右。鼓膜温度与下丘脑的温度比较接近,而且它们的变化也比较一致,因此可选用鼓膜附近的温度作为反映脑组织温度的指标。

(三) 体温的生理变动

正常体温相对恒定,但有许多因素可引起体温的生理性波动,波动幅度一般不超过 $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。

1. 昼夜波动 正常人(新生儿除外)的体温在一昼夜之中呈现周期性波动。通常清晨 $2\sim 6$ 时体温最低,午后 $1\sim 6$ 时最高。波动的幅度一般不超出 $1\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。体温的这种昼夜周期性波

动称为昼夜节律或日节律 (circadian rhythm)。大量研究结果表明, 体温的日节律是机体的一种内在的生物节律, 与肌肉活动状态以及代谢率没有直接因果关系。例如, 令受试者处于特定的环境中, 即消除时间、光线、声音以及环境温度的影响, 受试者的体温仍表现出昼夜节律性波动。通常认为这种生物节律现象与机体内存在的生物钟 (biological clock) 的功能有关。实验表明, 下丘脑的视交叉上核和松果体可能是生物节律的控制中心。损毁视交叉上核或同时损毁视交叉上核和松果体后, 皮肤温度昼夜节律消失; 损毁松果体或同时损毁视交叉上核和松果体后, 肛门温度昼夜节律消失, 提示视交叉上核和松果体可能分别是皮肤温度和深部体温昼夜节律的中枢调控部位。此外, 也与其他内分泌腺的节律性活动有关, 并且受机体昼夜活动、代谢、血液循环及呼吸的相应周期性变化的影响。例如, 长期上夜班的人, 昼夜节律可以颠倒, 即夜间体温升高, 白天体温下降。在夜间活动的动物, 最高体温出现的时间在夜间。

2. 性别 成年女性的体温平均比男性约高 0.3°C 。其原因可能与女性皮下脂肪较多、散热较少有关, 因为皮下脂肪的导热性较差, 只有其他组织的三分之一。生育年龄女性的基础体温随月经周期而发生规律性的波动。月经期和排卵前期体温较低, 排卵日最低, 排卵后体温升高 $0.2\sim 0.5^{\circ}\text{C}$, 而且体温逐渐恢复到月经前期的较高水平, 直至下次月经开始 (图 7-6)。因此, 连续测定成年女性的基础体温, 可以判断有无排卵和排卵的日期。

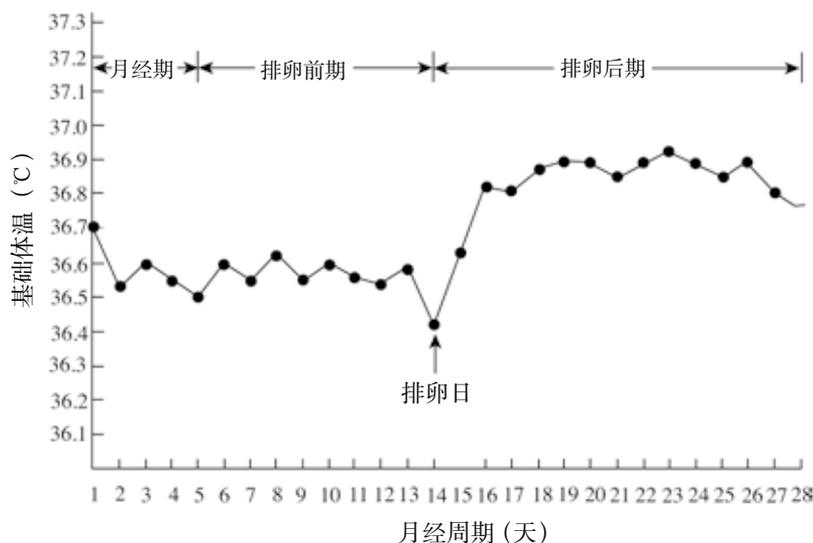


图 7-6 女性月经周期中基础体温的波动

月经周期中的体温波动与性激素的分泌有关。一般认为, 排卵后的体温升高是由于黄体分泌孕激素, 后者具有产热作用所致。孕激素可能通过作用于下丘脑的体温调节中枢, 使体温调定点发生重调定 (见后), 引起产热增加, 体温升高。

3. 年龄 体温与年龄有关。一般说来, 青少年、儿童的体温较高, 老年人的体温较低。特别是早产儿, 由于体温调节中枢发育还不完善, 调节体温的能力差, 所以体温容易受环境温度的影响而变动。老年人因基础代谢率低, 体温也偏低, 因此对新生儿、老年人应注意加强体温护理。

4. 肌肉活动 肌肉活动时代谢加强, 产热量因而增加, 导致体温升高。如劳动或运动时, 体温可升高 $1\sim 2^{\circ}\text{C}$, 肌肉活动停止后可逐渐恢复。癫痫发作后, 患者体温升高, 这是由于骨骼肌剧烈地强直收缩的结果。有人检测发现, 5 公里长跑竞赛后, 运动员的体温可暂时升高至 $40\sim 41^{\circ}\text{C}$ 。所以, 临床上应让患者安静一段时间以后再测体温。测定小儿体温时也应防止哭闹。

5. 其他因素 环境温度、精神紧张、情绪激动、进食等因素对体温都会有影响。测定体温时应考虑到这些情况。许多麻醉药物可抑制体温调节中枢或神经冲动的传导, 并且可扩张皮肤

血管,增加体热的散失,所以对于麻醉手术的患者,在术中和术后应注意保温护理。解热镇痛药能使体温调定点恢复到正常水平,继而使皮肤血管扩张并促进出汗,使发热患者的体温趋向正常,但不能降低正常人的体温。

二、产热与散热

恒温动物之所以能够维持体温的相对稳定,是由于在体温调节机制的作用下,机体产热和散热活动取得动态平衡的结果。机体产热与散热之间的相对平衡状态称为**体热平衡**(body heat equipoise)。体热平衡是动态平衡,机体的产热过程和散热过程受许多因素的影响而不断变化,两者犹如天平两端的托盘,如果机体的产热量大于散热量,体温就会升高;相反,如果散热量大于产热量,则体温就会下降,直到产热量与散热量重新取得平衡时,即产热等于或接近散热时,体温才会相对恒定(图7-7)。

(一) 产热过程

体内热量由三大营养物质在组织细胞中进行分解代谢及机体利用ATP时产生。因此,机体每一个组织器官均代谢产热。不同代谢状态及环境下,机体主要的产热器官和产热方式也有所不同。

1. 产热器官 机体的物质与能量代谢在各个组织中进行,因而体热来自各个器官。由于各器官的代谢水平不同,产热量有很大差异。如表7-5所示,机体的主要产热器官是内脏器官(特别是肝)和骨骼肌。肝是体内物质代谢最旺盛的器官,产热量最大,在机体处于安静状态时,肝血液的温度比主动脉内血液的温度高 $0.4\sim 0.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。因此,在安静状态下,肝和其他内脏器官是体内的主要产热器官。机体运动或劳动时骨骼肌释放大量热量,其产热量比安静时显著增加,剧烈运动时可增加 $10\sim 20$ 倍,可达到总产热量的 90% 。因此,骨骼肌是机体运动时的主要产热器官。此外,特别对于新生儿,褐色脂肪组织在寒冷环境下可发挥重要的产热作用。

表7-5 几种组织、器官在安静和活动情况下的产热百分比

组织、器官	占体重的百分比(%)	产热量(%)	
		安静状态	肌肉运动
内脏	34	56	8
骨骼肌	56	18	90
脑	2.5	16	1
其他	7.5	10	1

2. 产热的方式 机体有多种产热方式,主要包括基础代谢、食物特殊动力作用、肌肉活动所产生的热量以及一些激素作用后的产热量。在安静状态下,机体的产热量大部分来自全身各组织器官的基础代谢;在寒冷环境中,由于散热量显著增加,机体将通过寒战产热和非寒战产热两种方式,增加产热量以维持体温。

(1) 寒战产热: **寒战产热**(shivering thermogenesis, ST)是人在寒冷环境中主要的产热形式。所谓寒战,是指骨骼肌发生不随意的节律性收缩(频率为 $9\sim 11$ 次/分),其特点表现为屈肌和

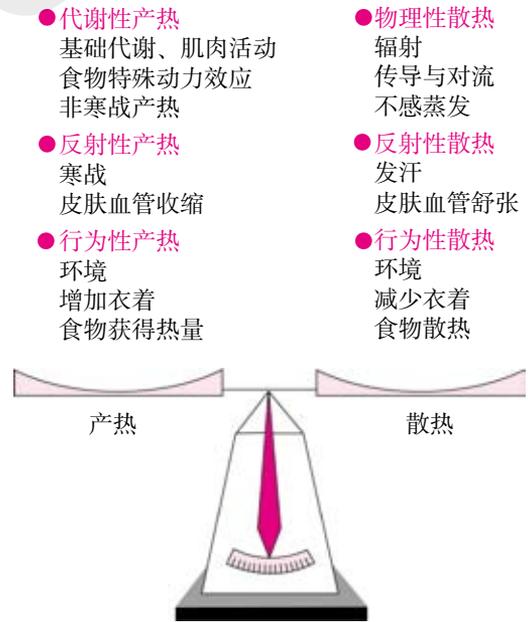


图7-7 机体的产热和散热平衡

伸肌的同时收缩,许多肌纤维同步化放电,在肌电图上表现为成簇的高幅波群集性放电。此时肌肉基本上不做外功,能量全部转化为热量,产热量很高,最高可达每分钟 39.2 kJ/kg。发生寒战时,产热量可增加 4~5 倍。例如,在发烧的最初阶段,经过一段时间的寒战以后,体温会明显升高。实际上,寒冷刺激在使机体发生寒战之前,一般先出现**温度刺激性肌紧张**(thermal muscle tone)或称**寒战性肌紧张**,此时代谢率已开始增加 10%~40%,以后由于寒冷刺激的持续作用,便在温度刺激性肌紧张的基础上出现肌肉寒战性收缩,产热量大大增加,这样就维持了在寒冷环境中的体热平衡。

(2) **非寒战产热**:**非寒战产热**(non-shivering thermogenesis)又称代谢产热。在寒冷环境中,机体通过升高代谢率而增加产热的现象,称为非寒战产热。机体所有组织器官均有代谢产热的功能,但以机体**褐色脂肪组织**(brown adipose tissue, BAT)的代谢产热量最大,约占非寒战产热总量的 70%。BAT 是近年来才被人们发现的一种脂肪组织,主要分布于胸腹腔大血管周围、腹股沟、腋窝、肩胛间区以及颈背部等部位。BAT 的外观呈褐色,细胞内含有大量的脂肪小滴及高浓度的线粒体,细胞间含有丰富的毛细血管和大量的交感神经纤维末梢,组成了一个完整的产热系统。目前认为,BAT 的功能类似一个“产热器”,当机体遇寒冷刺激时,交感神经兴奋,脂肪组织中的脂肪酸在线粒体氧化,但不伴随 ATP 的产生,所产生的电子能量由线粒体内膜的解偶联蛋白以热能的形式释放出来。体内褐色脂肪量在人的生长发育过程中是不断发生变化的,婴幼儿期所占比例较高,随着年龄的增长,体内褐色脂肪量逐渐减少。成年人体内褐色脂肪的重量一般都低于体重的 2%。由于新生儿不能发生寒战,所以非寒战产热对新生儿在寒冷环境中维持体温恒定具有更重要的生理意义。

3. 产热的调节 机体产热受神经和体液因素的调节。如寒冷刺激可引起机体交感神经兴奋,同时引起肾上腺髓质释放肾上腺素和去甲肾上腺素。交感神经兴奋可使肌紧张活动增强以增加产热,同时皮肤血管收缩以减少散热。寒冷刺激还可以通过中枢神经系统促进下丘脑释放促甲状腺激素释放激素(TRH),并通过腺垂体释放促甲状腺激素(TSH)引起甲状腺激素的分泌。甲状腺激素是调节产热活动最重要的体液因素,其作用特点是起效缓慢,但持续时间较长。肾上腺素、去甲肾上腺素、生长激素也可刺激产热,但维持时间较短。

(二) 散热过程

1. 散热途径 机体是通过血液循环和热传导(heat conduction)两条途径将深部的热量转移到皮肤,再散发到周围环境中,所以人体的主要散热部位是皮肤。皮肤的散热量受体温调节机制的调控,因此,皮肤散热在维持体温的稳定中起重要作用。在安静状态下,机体的总散热量中,大部分的体热通过皮肤的辐射、传导、对流和蒸发散失热量,少部分体热通过呼出的气体,以及尿和粪便等排泄物散失(表 7-6)。

表7-6 人体散热方式及其所占百分比率

散热方式	散热量(kcal)	百分比(%)
辐射、传导、对流	2100	70
皮肤水分蒸发	435	14.5
呼吸道水分蒸发	240	8
呼出气	105	3.5
吸入气加温	75	2.5
尿、粪	45	1.5
合计	3000	100

2. 散热方式 机体代谢产生的热量除了维持正常体温所需外,必须不断向外界散发,否则

体温就会升高。据测算,在基础状态下如果不散热,体温每小时将升高 1°C ,在正常活动状态下每小时则升高 2°C 。当环境温度为 21°C 时,大部分的体热(70%)靠辐射、传导和对流的方式发散,少部分的体热(29%)则由蒸散发散;当环境温度升高时,皮肤和环境之间的温度差变小,辐射、传导和对流的散热量减少,而蒸发的散热作用则增强;当环境温度等于或高于皮肤温度时,辐射、传导和对流的散热方式不起作用,此时蒸发就成为机体唯一有效的散热方式。

(1) 辐射散热: 机体以热射线(红外线)的形式将热量传给外界较冷物体的散热方式,称为**辐射散热**(thermal radiation)。辐射散热不需要导热介质,体热可以直接从人体辐射到外界较冷的物体。在环境温度 21°C 、不着衣和安静状态下,约有60%的热量是通过辐射方式发散的。辐射散热量的多少取决于皮肤与环境间的温度差和机体有效辐射面积。皮肤与环境温度的温差越大,辐射的散热量就越多;反之,若环境温度高于皮肤温度时,则机体不仅不能散热,反而会吸收周围的热量(如在高温环境下作业)。机体有效辐射面积越大,散热量就越多;相反,有效辐射面积减小时,辐射散热量也减少。如人体在两腿并立、两臂靠在身体两侧的情况下,有效辐射面积约为总体表面积的75%;将两腿和两臂展开时,有效辐射面积可达总体表面积的85%;将身体尽量卷曲时,有效辐射面积可减少到总体表面积的50%。

(2) 传导散热: 体热直接传给与其相接触的较冷物体的散热方式,称为**传导散热**(thermal conduction)。传导散热量取决于皮肤表面与接触物表面的温度差、接触面积、物体的导热率等。温度差和接触面积与辐射原理相似。物体的导热率决定了热量传导的速度,因此决定了热量散失的速度。衣物等是热的不良导体,因传导热量慢而起到保暖作用。另外,人体脂肪的导热效能也不高,因而肥胖的人由深部传向皮肤的热量要少些,在炎热的天气里容易出汗。水的比热大,导热性能较好,因此在日常生活或临床上常利用水的热传导作用进行局部加温,或利用冰袋、冰帽给高热患者降温。

(3) 对流散热: 机体通过气体的流动来交换热量的散热方式,称为**对流散热**(thermal convection),是传导散热的一种特殊形式。在人体,当皮肤温度高于环境温度时,体热传给与皮肤表面相接触的较冷的空气,空气受热后将上升,流动的空气将体热散发到空间,并引起气体的对流。对流散热量的多少,受风速影响很大。一般而言,风速越大,对流散热量也越多;风速越小,则对流散热量就越少。例如,在暑天,有风时比无风时凉爽,就是由于对流散热的缘故。衣服覆盖的皮肤表层,不易实现对流;棉毛纤维间的空气不易流动,这些情况都有利于保暖。

(4) 蒸散发热: 体表的水分汽化时吸收热量而散发体热的散热方式称为**蒸散发热**(thermal evaporation)。据测定,在人的体温条件下,1g水分从体表汽化蒸发可吸收2.4kJ的热量。因此,体表水分的蒸发是一种有效的散热途径。蒸散发热分为不感蒸发和发汗两种形式。

1) **不感蒸发**(insensible perspiration): 是指机体中的水分直接渗透出皮肤和呼吸道黏膜表面,在没有形成明显水滴之前被蒸发的一种散热形式,其中发生在皮肤的水分蒸发又称为**不显汗**(insensible perspiration)。即使环境温度低于皮肤温度,水分也不断从皮肤和呼吸道渗出而被蒸发。不感蒸发与汗腺的活动无关,也不受生理性体温调节机制的调节。在人体,每日经皮肤不感蒸发的水分有600~800ml,经呼吸道不感蒸发的水分有200~400ml。因此在临床给患者补液时,应考虑不感蒸发所丢失的体液量。由于婴幼儿不感蒸发的速率高于成人,所以婴幼儿在缺水时更容易造成严重脱水。不感蒸发是一种有效的散热途径,临床上对高热患者采用乙醇擦浴,通过乙醇的蒸发达到降温的目的。不感蒸发对某些动物更为重要,如狗的皮肤虽有汗腺结构,但在高温下不能分泌汗液,必须通过热喘呼吸由呼吸道来加强蒸散发热。

2) **发汗**(sweating): 汗腺分泌汗液的活动称为发汗,机体可通过汗液的蒸发而散热。发汗是可以被机体感觉到的,因此汗液的蒸发又称为**可感蒸发**(sensible evaporation),也可称为

显汗 (sensible perspiration)。人在安静状态下, 当环境温度达到 30℃ 左右时, 便开始发汗; 如果空气湿度大、衣着又多时, 气温达 25℃ 便可发汗; 人在进行劳动或运动时, 气温在 20℃ 以下亦可发汗。需要指出的是, 汗液必须在皮肤表面汽化即蒸发, 才具有散热作用, 如果被擦掉或流失, 则不起散热作用。在先天性汗腺缺乏症或大面积烧伤的患者, 发汗存在障碍, 因此在高温环境中体温可明显升高。

汗液中水分占 99%, 固体成分中大部分为 NaCl。与血浆相比, 汗液为低渗液, NaCl 的浓度一般低于血浆。汗液是由汗腺细胞主动分泌的。由汗腺细胞刚刚分泌到管腔的汗液, 与血浆是等渗的, 但在流经汗腺导管时, 在醛固酮的作用下, 由于 Na⁺ 和 Cl⁻ 的重吸收, 导致最终排出的汗液是低渗的。汗液渗透压的这种变化具有保钠的生理意义。当机体大量出汗时, 丧失的水分多于电解质, 引起体液的晶体渗透压升高, 可导致高渗性脱水。对于高温作业等大量出汗的人, 汗液中丧失较多的 NaCl, 因此应注意在补充水分的同时要补充 NaCl, 否则会引起电解质紊乱, 重者可造成神经肌肉组织兴奋性异常而发生“热痉挛”。

蒸发散热受环境温度、风速、空气湿度、劳动强度及机体对高温的适应程度等的影响。环境温度越高, 风速越快, 则蒸发散热和发汗的速度越快; 相反, 蒸发散热和发汗的速度减慢。空气湿度越大, 则蒸发散热减少, 导致体热贮积, 可反射性地引起大量发汗。在一定范围内, 劳动强度越大, 则产热量越多, 发汗量越多, 如在剧烈运动或劳动时, 汗腺分泌量可达每小时 1.5 L。此外, 衣着也会减少蒸发散热。因此, 人在高温、高湿、通风差的环境中容易发生中暑 (heat stroke)。

3. 散热的调节

(1) 皮肤循环的调节: 机体主要的散热部位是皮肤。皮肤通过辐射、传导、对流方式散热的多少取决于皮肤与环境之间的温度差, 而皮肤温度的高低则取决于皮肤的血流量。机体可以通过改变皮肤血管的舒缩状态来调节体热的散失量。皮肤血液循环的特点是: 分布到皮肤的动脉穿透隔热组织 (如脂肪组织等), 在真皮的乳头下层形成微动脉网, 再经迂回曲折的毛细血管网延续为丰富的静脉丛; 皮下还有大量的动-静脉吻合支。这些结构特点决定了皮肤血流量可以在很大范围内变动。机体的体温调节机构正是通过交感神经控制皮肤血管的口径, 调节皮肤血流量, 使散热量符合当时条件下体热平衡的要求。

在炎热环境中, 交感神经紧张度降低, 皮肤小动脉扩张, 动-静脉吻合支开放, 皮肤血流量因而大大增加。据测算, 全部皮肤血流量最多可达到心输出量的 12%, 于是较多的体热从机体深部被带到体表层, 使皮肤温度升高, 故散热量增加。此时汗腺的活动也是增强的, 因为皮肤血流量的增加也给汗腺分泌提供了必要的原料。此外, 四肢的皮下浅表静脉也有一定的散热作用。

在寒冷环境中, 交感神经紧张度增强, 皮肤血管收缩, 皮肤血流量剧减, 散热量也因此大大减少。此时机体表层宛如一个隔热器, 起到了防止体热散失的作用。此外, 四肢深部的静脉和动脉相伴行, 深部静脉呈网状围绕着动脉。这样的解剖结构相当于一个热量逆流交换系统。静脉血温度较低, 而动脉血温度较高。两者之间由于温度差而进行热量交换。逆流交换的结果, 使动脉血带到末梢的热量, 有一部分又被静脉血带回机体深部, 这样就减少了热量的散失。环境温度适中或机体处于安静状态, 产热量改变不大时, 机体既不发汗, 也无寒战, 仅仅通过调节皮肤血管的口径, 就可以精细地控制皮肤温度, 从而增加或减少散热量, 使体热维持平衡状态。

(2) 发汗及其调节: 发汗是一种反射活动。管理发汗的反射中枢位于中枢神经系统各个部位, 但以下丘脑最为主要。下丘脑的发汗中枢很可能位于体温调节中枢之中或其附近, 流入中枢的血液温度和皮肤温觉感受器的传入冲动能刺激发汗中枢, 引起发汗。人体的汗腺分为大汗腺和小汗腺。大汗腺主要局限于腋窝、乳头和外阴部, 开口于毛根。大汗腺不受神经支配,

其分泌不被阿托品阻断，活动可能与性功能有关。小汗腺广泛分布于全身皮肤，开口于皮肤表面，在掌心和足底最多，头部次之，躯干和四肢最少。小汗腺受交感神经节后纤维控制，其末梢释放的乙酰胆碱对小汗腺有促进分泌汗液的作用，而胆碱受体阻断剂阿托品可阻断发汗，故临床上用阿托品治疗“多汗症”。血液中肾上腺素和去甲肾上腺素也可刺激手掌、前额等部位汗腺分泌汗液，这一效应对运动时的散热起重要作用。

根据刺激因素不同，发汗可分为三种类型。由体内外温热性刺激引起的发汗称为**温热性发汗** (thermal sweating)。引起温热性发汗的主要原因是：①温热环境刺激皮肤的温觉感受器，冲动传入至发汗中枢，反射性引起发汗；②机体运动或环境炎热，使皮肤血液温度升高，被加温的血液流至下丘脑发汗中枢，也可引起发汗。温热性发汗的生理意义在于参与体温调节，散发体热。由精神紧张或情绪激动而引起的发汗称为**精神性发汗** (mental sweating)，主要见于掌心、足底和腋窝。精神性发汗的中枢可能在大脑皮质运动区。精神性发汗在体温调节中的意义不大。温热性发汗和精神性发汗并不是截然分开的，常以混合形式出现（如劳动或运动时的发汗）。此外，进食辛辣食物时，口腔内的痛觉神经末梢受到刺激，可反射性地引起头部和颈部发汗，称为**味觉性发汗** (gustatory sweating)。

三、体温调节

体温的相对稳定，是通过许多与体温调节有关的生理功能相互协调，以达到产热和散热的相对平衡而实现的。体温调节的方式包括行为性体温调节和自主性体温调节。

(一) 行为性体温调节

人体有意识地通过改变行为活动而调节产热和（或）散热的方式称为**行为性体温调节** (behavioral thermoregulation)。例如，根据环境温度增减衣着、使用空调、人工改善气候条件等。行为性体温调节是一种以自主性体温调节为基础的有意识的活动，是对自主性体温调节的补充。

(二) 自主性体温调节

当外界环境温度改变时，人和其他恒温动物通过体温调节中枢的活动，可对产热和散热过程进行调节，从而维持体温的相对恒定。这种体温调节方式称为**自主性体温调节** (autonomic thermoregulation)。在寒冷环境中，通过自主性体温调节，机体的产热增加而散热减少，使体温不致过低；相反，在炎热环境中，机体的产热减少而散热增加，使体温不致过高。自主性体温调节是不随意的，是体温调节的基本机制。下面主要讨论自主性体温调节。

自主性体温调节的机制非常复杂，其基本过程包括：①通过温度感受器感受体温的变化；②通过神经传导通路把温度变化的信息传输到体温调节中枢；③通过自主神经系统和躯体运动神经调节效应器（如皮肤血流量、竖毛肌、汗腺和骨骼肌等）的活动；④通过内分泌系统调节机体的代谢活动。

1. 温度感受器 温度感受器 (temperature receptor) 是感受机体体温变化的神经元或神经纤维。根据其分布的部位不同，温度感受器可分为**外周温度感受器** (peripheral temperature receptor) 和**中枢温度感受器** (central temperature receptor) 两大类。

(1) **外周温度感受器**：外周温度感受器是指位于中枢神经系统以外的温度感受器。其广泛分布于皮肤、黏膜、内脏、肌肉等部位，分为**冷感受器** (cold receptor) 和**热感受器** (warm receptor)，它们都是游离神经末梢，分别对相应部位的温度降低和温度升高敏感。如图 7-8 所示，当局部皮肤温度升高时，皮肤热感受器的活动增强；而当皮肤温度降低时，皮肤冷感受器的活动增强。二者的活动使相应的传入神经纤维动作电位频率增加，分别引起冷和热的温度感觉，同时引起机体产热和散热过程的改变，从而维持体温的相对恒定。从动物实验中观察到：冷感受器在 28℃ 时发放冲动频率最高，而热感受器则在 43℃ 时发放冲动频率最高。当温度偏离这两个值时，两种感受器发放冲动的频率都逐渐下降（图 7-8）。此外，皮肤的温度感受器

表现为对温度的变化速率更为敏感。

皮肤的温度感受器呈点状分布，且冷感受器数量较多，约为热感受器数量的10倍。因此，外周皮肤温度感受器主要感受冷刺激，防止体温降低。内脏器官、大静脉处也有温度感受器。这些深部温度感受器可感受机体体核温度的变化，其作用可能与皮肤温度感受器一样，对机体深部的温度降低较为敏感。

(2) 中枢温度感受器：中枢温度感受器是指位于中枢神经系统内、对温度变化敏感的神经元。温度敏感神经元分布于脊髓、延髓、脑干网状结构、下丘脑以及大脑皮质运动区等部位。根据其对温度变化的反应可分为两类：一类在温度升高时放电频率增多，称为**热敏神经元** (warm-sensitive neuron)；另一类在温度降低时放电频率增多，称为**冷敏神经元** (cold-sensitive neuron)。实验发现在脑干网状结构和下丘脑的弓状核冷敏神经元居多，而在下丘脑的**视前区-下丘脑前部** (preoptic anterior hypothalamus, PO/AH) 存在着约30%的热敏神经元和约10%的冷敏神经元。它们对其局部温度变化非常敏感，如当温度变化0.1℃时，其放电频率就会发生明显改变，而且不出现适应现象(图7-9)。PO/AH中热敏神经元兴奋可引起机体散热反应，冷敏神经元兴奋可引起机体产热反应。可见PO/AH能对机体产热和散热两种相反的过程进行调节。在PO/AH中，有些温度敏感神经元不仅具有温度感受器的作用，而且还能对来自中脑、延髓、脊髓以及皮肤、内脏等处的温度变化发生反应，即对传入的温度信息具有整合作用。此外，它们还能接受致热原(pyrogen)、前列腺素、5-羟色胺、去甲肾上腺素和一些多肽类物质的直接作用，进而引起体温的变化。

近年发现的**瞬时受体电位** (transient receptor potential, TRP) 非选择性阳离子通道，在皮肤、感觉神经末梢以及中枢神经系统等多种组织中广泛表达。其亚家族成员除了在分布及激活机制方面各有特点外，各种TRP通道皆可调节细胞内的 Ca^{2+} 、 Na^{+} 浓度和膜电位，介导各种感觉信号的传递。多种TRP通道具有感受温度刺激的功能，其中TRPV1、TRPV2感受伤害性高温刺激，TRPM8和ANKTM1则感受冷(凉)刺激。

近年发现的**瞬时受体电位** (transient receptor potential, TRP) 非选择性阳离子通道，在皮肤、感觉神经末梢以及中枢神经系统等多种组织中广泛表达。其亚家族成员除了在分布及激活机制方面各有特点外，各种TRP通道皆可调节细胞内的 Ca^{2+} 、 Na^{+} 浓度和膜电位，介导各种感觉信号的传递。多种TRP通道具有感受温度刺激的功能，其中TRPV1、TRPV2感受伤害性高温刺激，TRPM8和ANKTM1则感受冷(凉)刺激。

2. 体温调节中枢 虽然与体温调节有关的中枢结构广泛地存在于中枢神经系统的各级部位，但根据多种恒温动物分段切除脑的实验证明，如果在下丘脑头端平面切除大脑皮质及部分皮质下结构，只要保持下丘脑及其以下的神经结构完整，动物的体温仍然能够维持相对恒定；如果在下丘脑尾端与中脑之间横断脑干，则动物的体温不能维持恒定。可见调节体温的基本中枢在下丘脑。在临床上，当病变损及下丘脑时，患者的体温将出现异常。虽然下丘脑产热中枢或散热中枢的确切部位还不清楚，但目前认为PO/AH是体温调节中枢整合的关键部位。PO/AH区域热敏神经元和冷敏神经元既能感受它们所在部位的温度变化，又能将传入的温度信息进行整合，分别调节散热和产热反应。

大脑皮质在后天生活的基础上，对体温有重要的调节作用，例如增减衣着、改变姿势和行

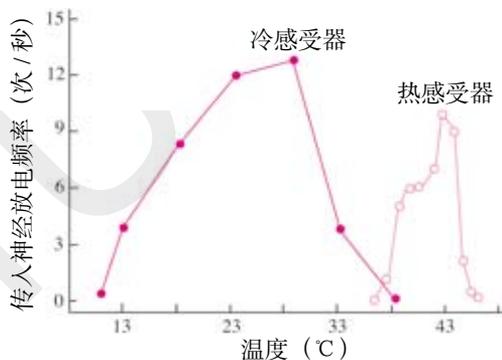


图7-8 动物皮肤冷感受器和热感受器在不同温度情况下的传入神经放电频率

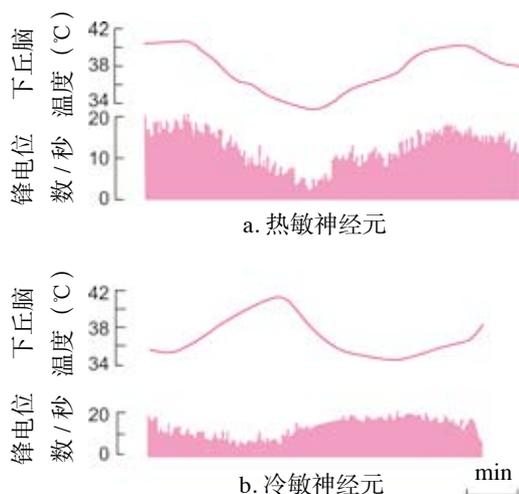


图7-9 下丘脑温度敏感神经元的放电活动

为等有意识的活动。脊髓也存在调节体温的神经结构，如脊髓截瘫的患者，下段脊髓所支配的区域，仍表现出一定程度的体温调节作用，说明脊髓中存在低级的体温调节中枢。

3. 传出路径和效应器 在正常情况下，体温调节中枢接受外周和中枢温度感受器的传入信息并加以整合，同时协同其他神经中枢，通过以下机制调节体温：①通过交感神经系统调节皮肤血管舒缩反应和汗腺的分泌活动，从而影响散热过程，还可调节褐色脂肪组织的分解，影响产热过程；②通过躯体神经活动的变化，一方面引起行为性体温调节，另一方面改变骨骼肌的活动和紧张度，影响产热过程；③通过改变甲状腺激素、肾上腺素、去甲肾上腺素、生长激素等激素的分泌，调节机体的代谢水平，影响产热过程。也有人认为，皮肤温度感受器兴奋主要调节皮肤血管舒缩活动和血流量；而深部温度改变则主要调节发汗和骨骼肌的活动。通过上述复杂的调节过程，使机体在外界温度改变时能维持体温相对稳定（图 7-10）。

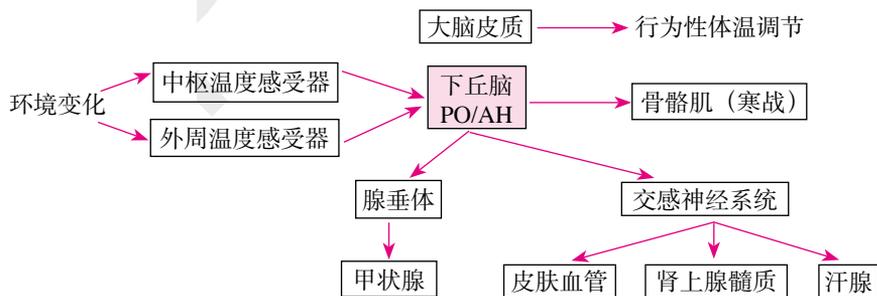


图 7-10 体温调节途径示意图

（三）体温调定点学说

正常人的体温为何能维持在 37°C 左右？生理学上多用调定点（set-point）学说加以解释。该学说认为，体温调节类似于恒温器的调节，下丘脑 PO/AH 区中的中枢温度敏感神经元在体温调节中起调定点的作用，这些神经元感受温度的阈值为 37°C 。这个阈值称为体温的调定点，也就是热敏神经元活动引起的散热速率与冷敏神经元活动引起的产热速率正好相等时的温度。当体温超过 37°C 时，热敏神经元活动增强，使散热增加，产热减少，结果温度降至正常；当体温低于 37°C 时，热敏神经元活动减弱，使散热减少，冷敏神经元活动兴奋，产热增多，所以体温回升至正常水平。

任何原因引起调定点改变时，热敏和冷敏神经元的活动便发生相应改变，机体产热和散热活动则在新的调定点水平达到动态平衡，体温则被稳定在这一新水平。这称为体温调定点重置（resetting）。体温调节的调定点学说可以较好地解释临床上的有些发热（fever）现象。例如细菌感染时，在致热原的作用下，PO/AH 热敏神经元的温度反应阈值升高，而冷敏神经元的反应阈值降低，结果使调定点上移，如调定点上移到 39°C ，而实际体温为 37°C ，则可兴奋冷敏神经元引起畏寒和寒战等传入反应，直到体温升高到 39°C 以上时才出现散热反应。如果致热原不被清除，则产热和散热将在新的体温调定点水平保持平衡，而此时机体的体温调节功能并无障碍。解热镇痛药阿司匹林（aspirin）可使被致热原重调定的体温调定点重新回到正常水平，因此能使发热患者的体温降低到正常，但并不影响正常人的体温。在全身麻醉的情况下，体温调节中枢的活动被抑制，因此如果没有适当的保温措施，可引起体温降低。

目前还有一些假说，认为调定点的形成是由体温调节中枢内的 $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^{+}$ 浓度比值所决定的。实验观察到用 0.9% 的生理盐水灌流下丘脑，可使动物产生寒战，引起体温上升；而在灌流液中加入 Ca^{2+} 后，可抑制 NaCl 的升温作用。但是，这些假说没有对它们如何实现或维持体温平衡的过程加以说明。

（李利生 薛明明）

