



“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

病理生理学

Pathophysiology

(第4版)

主 编 吴立玲 刘志跃

副主编 刘永年 张丽蓉 商战平 门秀丽 赵士弟

编 委 (按姓名汉语拼音排序)

丛 馨 (北京大学医学部)

康毅敏 (内蒙古医科大学)

李 青 (兰州大学基础医学院)

林 岩 (齐齐哈尔医学院)

刘辉琦 (青海大学医学院)

刘录山 (南华大学衡阳医学院)

刘永年 (青海大学医学院)

刘志跃 (内蒙古医科大学)

卢彦珍 (长治医学院)

门秀丽 (华北理工大学基础医学院)

乔俊红 (河北工程大学医学院)

商战平 (山东第一医科大学)

石 磊 (滨州医学院)

王 麟 (哈尔滨医科大学大庆校区)

吴立玲 (北京大学医学部)

邢 嵘 (大连医科大学)

徐 海 (北京大学医学部)

张丽蓉 (天津医科大学)

张伟华 (哈尔滨医科大学)

赵 娟 (承德医学院)

赵士弟 (蚌埠医学院)

邹 平 (西南医科大学)

秘 书 康毅敏 (内蒙古医科大学)

北京大学医学出版社

BINGLI SHENGLIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

病理生理学 / 吴立玲, 刘志跃主编. —4 版.

—北京: 北京大学医学出版社, 2019. 1 (2019. 8 重印)

ISBN 978-7-5659-1907-7

I. ①病… II. ①吴… ②刘… III. ①病理生理学—
医学院校—教材 IV. ① R363

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2018) 第 264225 号

病理生理学 (第 4 版)

主 编: 吴立玲 刘志跃

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-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务有限责任公司

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: 16.75 字数: 480 千字

版 次: 2019 年 1 月第 4 版 2019 年 8 月第 2 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-1907-7

定 价: 36.00 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47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

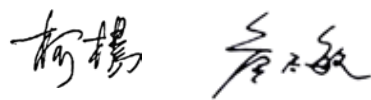
尹思源 于春水 袁聚祥 张晓杰 朱望东

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发展作出了部署、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。



前言

病理生理学是一门以患病人体为研究对象，以功能与代谢变化为研究重点，研究疾病发生、发展和转归规律及其机制的基础医学学科。在医学教育体系中，病理生理学是将基础医学与临床医学各学科密切联系在一起的一门重要的桥梁学科。学习病理生理学有助于帮助学生系统分析和深入理解疾病发生和发展的机制，解释患病过程中各种临床表现产生的原理，从而更好地认识疾病的本质，并为进一步学习疾病的预防、诊断和治疗奠定基础。

作为主要面对五年制本科医学教育的教材，《病理生理学》已历经3次修订，第3版作为“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材，受到了广大读者的欢迎和关注。为顺应国际医学教育的发展趋势，紧密结合我国医学教育“5+3”一体化人才培养模式的改革，我们在第4版教材的编写中更加注重体现病理生理学的内在规律和特色，重点突出基础与临床之间承前启后的紧密联系。具体反映在：①教材内容整合优化，选取与教学大纲相适应的经典病理生理学章节，在内容上保持了第3版的基本架构，新增了与慢性非感染性疾病密切相关的糖、脂质代谢紊乱的章节。②章内设置了知识拓展的链接，引进基础医学和临床医学近年来取得的最新进展以及基础医学研究向临床应用转化方面的成果。③增加临床案例，突出了病理生理学的基础知识在临床上的应用，以便学生尽早地将基础理论和临床实践相结合。案例分析的参考答案可扫描二维码获得，既给读者提供了独立分析案例的空间，又方便读者快速寻求解答的思路。④增加相关图表，便于读者对内容的理解，也为教师授课提供参考。⑤增加数字化网络教学资源，采取纸质教材、数字教学平台加二维码的方式，并为部分章节制作了微课，以加强对教学重点与难点的学习。⑥以数字化题库取代纸质版应试习题集，关注执业医师资格考试的变化，在数字题库中增加以临床场景为先导的病例型选择题，以加强对学生分析与解决问题能力的培养。本书是高等医学院校本科生的教材及专科生的参考教材，也可以为基础医学和临床医学的教师与医师提供参考。

鉴于使用本教材的院校遍及全国，本版教材编委会的组成更加注重广泛性，这次再版是来自全国18所院校的22位编委通力合作的结果。在教材编写和定稿过程中，内蒙古医科大学病理生理学教研室及所在单位领导给予了大力支持，北京大学医学出版社为本书的编辑出版给予了极大的关注，特别是参与本书前3版编写工作的各位编者为本书做出了重要的贡献，在此一并致以衷心的感谢！相信各位编委的辛勤劳动将使得新版教材的质量和学术水平得到进一步提高，使其更符合读者的需要。

本教材内容虽经多次审校和修改，但由于水平和时间有限，缺点错误在所难免，敬请各位读者不吝赐教和指正，以使教材质量不断提高。

吴立玲 刘志跃

二维码资源索引

资源名称	资源类型	页码
学习目标	下载资源	1
知识拓展 基因工程动物	下载资源	3
知识拓展 精准医学	下载资源	3
Summary	下载资源	4
思考题参考答案	下载资源	4
学习目标	下载资源	5
知识拓展 疾病谱	下载资源	7
机制动画 疾病发生发展的一般规律	视频	7
知识拓展 临终关怀和安乐死	下载资源	11
案例分析	下载资源	11
Summary	下载资源	11
思考题参考答案	下载资源	12
学习目标	下载资源	13
机制动画 脱水的发生机制	视频	19
案例分析	下载资源	21
机制动画 水肿的发生机制	视频	26
案例分析	下载资源	30
知识拓展 心源性肺水肿	下载资源	30
机制动画 低钾血症对神经肌肉的影响	视频	34
知识拓展 低钾血症引起心肌反常性去极化的机制	下载资源	35
机制动画 高钾血症对神经肌肉的影响	视频	38
案例分析	下载资源	40
知识拓展 重组PTH用于治疗骨质疏松症	下载资源	42
知识拓展 面神经叩击征和束臂加压征	下载资源	43
知识拓展 肾性骨病	下载资源	44
机制动画 肾功能下降时钙磷代谢紊乱对机体的影响	视频	46
案例分析	下载资源	46

资源名称	资源类型	页码
Summary	下载资源	47
思考题参考答案	下载资源	47
学习目标	下载资源	48
机制动画 代谢性酸中毒发生的病因及机制	视频	54
案例分析	下载资源	56
知识拓展 慢性肾脏病患者的碱剂治疗和碱性饮食	下载资源	57
机制动画 代谢性碱中毒发生的病因及机制	视频	57
案例分析	下载资源	59
机制动画 呼吸性酸中毒发生的病因及机制	视频	59
案例分析	下载资源	60
机制动画 呼吸性碱中毒发生的病因及机制	视频	61
案例分析	下载资源	62
Summary	下载资源	64
思考题参考答案	下载资源	65
学习目标	下载资源	66
机制动画 胰岛素抵抗的发生机制	视频	67
知识拓展 内质网应激与胰岛素抵抗	下载资源	68
案例分析	下载资源	70
机制动画 胰岛素缺乏对机体代谢的影响	视频	71
知识拓展 足细胞与糖尿病肾病	下载资源	71
案例分析	下载资源	74
Summary	下载资源	75
思考题参考答案	下载资源	75
学习目标	下载资源	76
机制动画 脂蛋白代谢过程示意图	视频	78
机制动画 高脂血症的发生机制	视频	80
知识拓展 PCSK9：脂代谢转化医学研究的范例	下载资源	82
案例分析	下载资源	82
知识拓展 “高” 脂饮食新认识	下载资源	83
Summary	下载资源	86
思考题参考答案	下载资源	86

续表

资源名称	资源类型	页码
学习目标	下载资源	87
机制动画 低张性缺氧的发生机制	视频	89
机制动画 血液性缺氧的发生机制	视频	90
案例分析	下载资源	92
机制动画 循环性缺氧的发生机制	视频	92
机制动画 组织性缺氧的发生机制	视频	93
知识拓展 高原的分类	下载资源	100
知识拓展 急进高原的注意事项	下载资源	101
知识拓展 高原适应与高原习服	下载资源	102
Summary	下载资源	103
思考题参考答案	下载资源	104
学习目标	下载资源	105
知识拓展 孕激素升高体温的作用	下载资源	106
机制动画 发热的发生机制	视频	106
知识拓展 发热待查的诊断思路和步骤	下载资源	115
案例分析	下载资源	116
Summary	下载资源	117
思考题参考答案	下载资源	117
学习目标	下载资源	118
知识拓展 全身适应综合征	下载资源	123
机制动画 应激性溃疡的发生机制	视频	128
案例分析	下载资源	129
Summary	下载资源	131
思考题参考答案	下载资源	132
学习目标	下载资源	133
知识扩展 休克患者血压的监测	下载资源	138
机制动画 休克的发生机制	视频	140
知识扩展 低血容量性休克的诊断标准	下载资源	141
案例分析	下载资源	141
知识扩展 血管扩张药的临床应用	下载资源	145
案例分析	下载资源	146

资源名称	资源类型	页码
Summary	下载资源	146
思考题参考答案	下载资源	146
学习目标	下载资源	147
知识拓展 凝血系统简介	下载资源	149
知识拓展 抗凝血系统简介	下载资源	149
知识拓展 纤维蛋白溶解系统简介	下载资源	150
知识拓展 免疫微血栓简介	下载资源	150
机制动画 DIC的临床表现及其机制	视频	152
案例分析	下载资源	155
Summary	下载资源	156
思考题参考答案	下载资源	156
学习目标	下载资源	157
知识拓展 缺血-再灌注损伤的认识简史	下载资源	157
知识拓展 活性氧诱发细胞凋亡的基本机制	下载资源	161
机制动画 钙超载引起再灌注损伤的机制	视频	162
案例分析	下载资源	164
Summary	下载资源	168
思考题参考答案	下载资源	168
学习目标	下载资源	169
案例分析	下载资源	170
机制动画 呼吸功能不全的发生机制	视频	170
知识拓展 睡眠呼吸疾病	下载资源	173
知识拓展 临床常用肺通气功能评价指标	下载资源	179
案例分析	下载资源	179
Summary	下载资源	183
思考题参考答案	下载资源	184
学习目标	下载资源	185
机制动画 心功能不全的发生机制	视频	188
机制动画 心肌收缩性减弱的发生机制	视频	190
机制动画 心室舒张功能障碍的发生机制	视频	191
知识扩展 钠尿肽与心功能不全	下载资源	194

续表

资源名称	资源类型	页码
案例分析	下载资源	200
案例分析	下载资源	202
Summary	下载资源	203
思考题参考答案	下载资源	203
学习目标	下载资源	204
知识拓展 急性肾损伤	下载资源	207
机制动画 急性肾损伤的发生机制	视频	208
案例分析	下载资源	211
知识拓展 透析简介	下载资源	212
知识拓展 肾小球滤过率的测定	下载资源	213
机制动画 慢性肾衰竭钙磷紊乱的发生机制	视频	216
知识拓展 肾移植	下载资源	220
案例分析	下载资源	220
Summary	下载资源	221
思考题参考答案	下载资源	221
学习目标	下载资源	222
知识拓展 轻微肝性脑病（MHE）	下载资源	225
案例分析	下载资源	226
机制动画 血氨升高干扰脑能量代谢及神经递质平衡的可能环节	视频	228
知识拓展 肝性脑病机制的研究进展	下载资源	229
机制动画 假性神经递质的产生及对脑功能的影响	视频	230
机制动画 血浆氨基酸失衡导致肝性脑病的机制	视频	232
案例分析	下载资源	233
Summary	下载资源	235
思考题参考答案	下载资源	235
学习目标	下载资源	236
知识拓展 MODS命名的历史回顾	下载资源	236
机制动画 多器官功能障碍综合征的发生机制	视频	237
知识拓展 脓毒症概念的进展	下载资源	238
案例分析	下载资源	243

续表

资源名称	资源类型	页码
Summary	下载资源	244
思考题参考答案	下载资源	245

目 录

第 1 章 绪论1	
第一节 病理生理学的学科性质及特点	1
第二节 病理生理学的研究内容与方法	2
第三节 病理生理学的发展简史	3
第 2 章 疾病概论5	
第一节 健康与疾病	5
第二节 病因学	6
第三节 发病学	7
第四节 疾病的转归	10
第 3 章 水、电解质代谢紊乱13	
第一节 水、电解质正常代谢	13
第二节 水、钠代谢紊乱	19
第三节 水肿	25
第四节 钾代谢障碍	30
第五节 钙磷代谢紊乱	40
第 4 章 酸碱平衡和酸碱平衡紊乱48	
第一节 人体酸碱物质的来源及平衡调节	48
第二节 酸碱平衡紊乱的概念及分类	51
第三节 反映酸碱平衡的检测指标	...52
第四节 单纯型酸碱平衡紊乱	54
第五节 混合型酸碱平衡紊乱	62
第六节 判断酸碱平衡紊乱的病理生理基础	63
第 5 章 糖代谢紊乱66	
第一节 高血糖症	66
第二节 低血糖症	73
第 6 章 脂代谢紊乱76	
第一节 概述	76
第二节 高脂血症	78
第三节 低脂血症	84
第 7 章 缺氧87	
第一节 常用的血氧指标	87
第二节 缺氧的类型、原因和发病机制	88
第三节 缺氧对机体的影响	94
第四节 缺氧与疾病	100
第五节 影响机体缺氧耐受性的因素	102
第六节 缺氧治疗的病理生理基础	...102
第 8 章 发热105	
第一节 概述	105
第二节 发热的原因和机制	106
第三节 发热的时相及其热代谢特点	112
第四节 发热时机体的代谢与功能变化	113
第五节 发热防治的病理生理基础	...115
第 9 章 应激118	
第一节 概述	118
第二节 应激的全身反应	119
第三节 应激时机体的代谢及功能变化	127
第四节 应激与疾病	128
第五节 应激性损伤防治的病理生理基础	130
第 10 章 休克133	
第一节 休克的病因和分类	133
第二节 休克的发病机制	135
第三节 休克对机体代谢和功能的影响	142
第四节 休克防治的病理生理基础	...144

第 11 章 弥散性血管内凝血	147	第 14 章 心功能不全	185
第一节 弥散性血管内凝血的病因与诱因	147	第一节 心功能不全的原因、诱因和分类	185
第二节 弥散性血管内凝血发生与发展的机制	149	第二节 心功能不全的发生机制	188
第三节 弥散性血管内凝血的分期与分型	150	第三节 心功能不全时机体的代偿适应反应	193
第四节 弥散性血管内凝血的主要临床表现	152	第四节 心功能不全临床表现的病理生理基础	197
第五节 弥散性血管内凝血防治的病理生理基础	154	第五节 心功能不全防治的病理生理基础	201
第 12 章 缺血 - 再灌注损伤	157	第 15 章 肾功能不全	204
第一节 概述	157	第一节 肾功能不全的基本发病环节	204
第二节 缺血 - 再灌注损伤的原因和影响因素	157	第二节 急性肾衰竭	206
第三节 缺血 - 再灌注损伤的发生机制	158	第三节 慢性肾衰竭	212
第四节 主要器官缺血 - 再灌注损伤的特点	163	第四节 尿毒症	217
第五节 缺血 - 再灌注损伤防治的病理生理基础	166	第 16 章 肝功能不全	222
第 13 章 呼吸功能不全	169	第一节 概述	222
第一节 呼吸功能不全的概念和分类	169	第二节 肝性脑病	225
第二节 呼吸功能不全的原因和发病机制	170	第三节 肝肾综合征	234
第三节 呼吸功能不全时机体的主要功能和代谢变化	179	第 17 章 多器官功能障碍综合征	236
第四节 呼吸功能不全防治的病理生理基础	182	第一节 病因和发病经过	236
		第二节 多器官功能障碍综合征的发病机制	237
		第三节 多器官功能障碍时机体的变化	240
		第四节 多器官功能障碍综合征防治的病理生理基础	243
		中英文专业词汇索引	246
		主要参考文献	252



随着现代科学与生物技术的飞速发展,关于人类健康与疾病的研究在宏观和微观两个方面不断向前推进。在医学教育体系中,医学生从学习正常人体的结构、功能与代谢入门,逐步向患病机体的病理变化及其产生机制深入,并从整体、细胞、分子和基因水平阐明疾病本质,最终为疾病的预防、诊断与治疗奠定基础。

第一节 病理生理学的学科性质及特点

一、病理生理学的学科性质

病理生理学(pathophysiology)是基础医学学科之一,是一门研究疾病状态时人体生命活动的异常改变,特别是人体功能与代谢方面的动态变化及其发生机制,以阐明疾病本质的科学,其目的在于揭示疾病发生、发展和转归的规律,为疾病诊疗和预防提供坚实的理论基础和实验依据。

需要强调的是,虽然病理生理学所涉及的问题大多是生物学问题,但在现代医学实践中,对疾病的认识理念已不断从传统单一的“生物医学”模式向复合多因素的“生物-心理-社会-环境”医学模式转变,病理生理学学科的发展亦更加注重心理、社会、环境等多因素在疾病发生、发展、转归及防治中的作用。病理生理学知识已成为人们在认识疾病、战胜疾病过程中所依托的重要理论体系,是沟通基础医学理论与临床医学实践的重要桥梁学科。

二、病理生理学的学科特点

1. 病理生理学是一门与多种学科密切联系的理论性较强的综合性学科。在对疾病的探索过程中,病理生理学以疾病为研究对象,逐步深化对疾病发病本质的认识,不断发展和丰富了以阐述疾病发生机制为主的病理生理学的理论体系。为了更为全面地认识疾病的本质及其发生机制的复杂性,病理生理学科需要对正常人体中形态、功能和代谢等多方面的有关知识加以综合、分析,再通过科学思维应用到患病机体,从而正确地认识疾病中出现的各种变化。为此,必须充分运用细胞生物学、遗传学、人体解剖学、生理学、生物化学、病理学、药理学、免疫学、分子生物学、微生物学、寄生虫学等多学科的理论、技术和方法,在不同领域以不同的视角去认真研究,从而丰富病理生理学的学科内涵。也只有如此,病理生理学的知识才能为临床医学的学习和发展奠定坚实的理论基础,并在基础医学与临床医学各学科间发挥承前启后的桥梁作用。

2. 病理生理学又是一门实践性较强的学科。为了探索疾病发生的原因和条件,病理生理学研究有时需要做一定的流行病学调查;为了研究疾病时功能与代谢的动态变化及其发生机制,除了必须做周密的临床观察之外,还应当在不损害患者的前提下,进行一些必要的临床试

验研究。但是,从伦理道德角度考虑,大部分试验研究是不允许在人体上进行的。这就需要在动物体上复制人类疾病的模型,人为地控制各种条件,从各个方面对功能与代谢变化进行深入的动态观察,对复制的疾病模型进行治疗并探索其机制。动物实验的结果往往可以成为临床医学实践的重要借鉴和参考。病理生理学的大量研究结果主要来自实验研究,特别是来自动物实验研究,因此动物实验研究为人类健康做出了重大贡献。在进行动物实验时,必须遵循伦理和动物保护原则。由于开展病理生理学研究的实验特性,在病理生理学的教学内容中,也含有一些动物实验,通过实验设计和动手进行实验操作,对所得结果进行分析综合,培养学生独立思考 and 独立操作的能力,为临床学习和研究打下基础。

第二节 病理生理学的研究内容与方法

一、病理生理学的研究内容

人类疾病种类繁多,各种疾病均有其共性和个性的内在变化特点与发生发展规律,都会涉及病理生理学的问题,因此,病理生理学的研究范围非常广泛。依据病理生理学主要研究疾病发生、发展规律及其机制的学科特征,病理生理学教学体系一般包括三大部分,即疾病概论、基本病理过程以及各系统病理生理学。

1. 疾病概论 主要讨论各种疾病发生发展过程中带有普遍规律性的问题,如疾病的概念、疾病发生的原因和条件、疾病发生时机体自稳调节的紊乱及其基本规律,以及疾病的转归等。

2. 基本病理过程(fundamental pathological process) 主要讨论不同器官、系统在多种疾病中可能出现的共同的、一系列的功能与代谢变化,如水及电解质平衡、酸碱平衡、糖代谢、脂质代谢紊乱,以及缺氧、发热、应激、休克、缺血-再灌注损伤、弥散性血管内凝血等。基本病理过程不是独立的疾病,但与疾病密不可分。

3. 各系统病理生理学 其主要内容是各系统的多种疾病在其发展过程中出现的一些常见的、共同的病理生理变化,如心功能不全、呼吸功能不全、肝功能不全和肾功能不全等。每一种疾病的特殊变化和规律虽然也属于各系统病理生理学的范围,但由于疾病种类多,学时有限,故许多具体疾病的病理生理学问题将分别在临床学科有关教材中论及。

二、病理生理学的研究方法

为了深刻阐明疾病的发病机制,病理生理学常常采用多学科、多途径的方式设计实验,并在综合分析的基础上实现研究目标。在众多研究方法中,应用最多、最为经典和重要的是动物实验与临床研究。

1. 动物实验 建立人类疾病动物模型是病理生理学研究中最为常用的动物实验方法。常用的疾病模型包括整体动物、离体器官和细胞(株)模型。动物的依从性好,实验可重复性高,能够非常有效地人为控制疾病发生的条件并进行干预,系统地观察和研究疾病发生和发展过程中相关功能、代谢指标和各种生物分子的动态变化,全面体现临床疾病的特征,从而能够深入地探索疾病发生发展与转归的规律。在动物实验研究中,根据实验目的可建立急性或慢性疾病模型,复制方法有诱发性动物模型、自发性动物模型和基因工程动物模型。

诱发性动物模型多采用损伤性物理、化学或生物性致病因素(如药物、手术等)人工诱发形成,如休克、缺氧、应激和心力衰竭等动物模型;自发性动物模型是实验动物不经过任何有意识的人工处置,在自然生存状态下所发生的、与人类相应疾病非常类似的遗传性疾病及肿瘤等,这类自发性动物模型在病理生理学研究中应用广泛,如自发性高血压大鼠模型等。但上述

动物模型的不足是自发性动物模型的种类和数量远远不能满足医学研究和应用的需要, 常规诱发性动物模型与人类疾病在疾病的发生、发展、表现方面有较大出入, 并不能全面反映人类疾病的本质, 难以深入到分子水平进行研究。因此, 其实验结果可供临床参考和借鉴, 但是不能机械地、不经分析地直接应用于临床实践中。

21 世纪以来, 随着分子生物学技术的迅猛发展, 研究者们为了更深入地从分子水平了解疾病的机制, 借助基因工程技术通过外源基因导入或利用同源重组的方法构建了众多转基因及基因敲除动物的疾病模型, 如阿尔茨海默病小鼠模型、侏儒症小鼠模型等。利用基因工程技术, 迄今已有数百种基因缺陷小鼠应用于生命科学的诸多研究领域之中, 为人类精确地研究基因功能、基因与疾病的关联提供了重要的实验依据。基因工程动物模型 (genetic engineering animal model) 克服了上述传统动物模型研究中的不足, 能从动物整体、器官、细胞、分子水平多个层次研究目的基因的生物学特性, 是研究人类疾病的理想动物模型。

2. 临床研究 临床研究是以人体为研究对象, 常用的方法主要有临床回顾性研究和临床前瞻性研究两类。临床研究的结果往往能够直接获取人体在疾病过程发生变化时的各种参数、指标或变化规律, 深化和阐明相关病理过程以及疾病的理论知识。因而, 临床研究在病理生理学研究占有极其重要的地位。①临床回顾性研究: 就是以现在为结果, 回溯过去的研究方法, 是一种由“果”至“因”的研究方法。这种研究是在已有病例资料的基础上进行总结与研究设计, 被研究对象暴露与疾病或死亡均已既成事实, 病例资料的完整性不受试验设计的控制, 同时混杂因素及偏倚已经存在, 所以只能通过巧妙的研究设计来避免或降低其影响。②临床前瞻性研究: 是以正确而周密的前瞻性研究设计为指导, 采用合适的方法和手段, 对临床医学中未知或未全知的事物和现象进行探索的一种认识和实践, 其中队列研究是经典的临床前瞻性研究。队列研究是从“因”到“果”, 目的是验证某种暴露因素对某种疾病的发病率或死亡率的影响, 研究者对暴露因素不能控制, 分组是自然形成的, 并有同期对照, 是群体研究中常用的研究方法。相对于回顾性研究, 临床前瞻性研究是一种对未知的试验性研究。这种临床试验不限于临床治疗药物、治疗方法的比较, 也包括社区干预的人群试验。临床试验除了要遵循“重复、对照、随机化”的基本原则外, 还要考虑到伦理、失访、依从性、主观感觉对研究结果的影响。因为人体是一个复杂的、开放的巨系统, 各种影响因素复杂多变, 需要从“生物-心理-社会-环境”医学模式的角度考虑其生物性和社会性, 考虑其生理、病理、心理、社会和所处环境的影响以及个体间的差异, 此外还要考虑到疾病的复杂性与不确定性。

由于病理生理学是多学科的交汇, 在其发展中综合了多个学科的研究成果与方法, 所以, 病理生理学的研究方法并不拘泥于上述动物实验与临床研究两个方面。事实上, 在病理生理学研究, 还融入了流行病学调查以及细胞生物学、分子生物学的各种实验技术, 这对阐明疾病的发病机制, 尤其是疾病发生的分子机制起到了极大的推动作用。近年来, 随着信息化大数据科学的迅猛推进, 医疗健康大数据能够更好地建立健康描述和预测模型, 通过医疗健康大数据的汇集、提炼与应用, 通过这些数据与医学实践的深度融合, 极大地促进了以证据为基础、以实践为核心的循证医学 (evidence based medicine, EBM) 的快速发展。可以预测, 基于基因组测序、生物芯片、蛋白质组学、代谢组学等技术的发展与大数据分析工具应用的精准医学 (precision medicine) 时代的到来, 会促使人们健康保障能力的进一步增强, 对疾病机制认识的进一步深化, 对疾病精确个体化治疗的进一步完善, 从而造福全人类。

第三节 病理生理学的发展简史

作为一门独立的学科, 病理生理学是伴随医学发展需要, 并随着人类对疾病认识的深入和多学科发展而逐步发展起来的。早在 18 世纪, 意大利解剖学家 Morgagni (1692—1771 年) 通



知识拓展 基因工程动物



知识拓展 精准医学

过大量尸体解剖,发现不同的疾病由不同的器官病变引起,提出器官病理学(organ pathology)的概念。19世纪,德国病理学家 Virchow (1821—1902 年)等利用显微镜观察到疾病的关键是细胞病变,创立了细胞病理学(cell pathology)。与此同时,法国生理学家 Bernard (1813—1878 年)用动物实验方法复制人类疾病模型,研究疾病过程中的功能、代谢和形态的动态变化规律,从而创立了实验病理学(experimental pathology),这是病理生理学的前身。从 1878 年开始,俄国喀山大学首先成立了病理生理学教研室,此后,其他东欧国家也相继成立并开设了病理生理学课程。在西欧和北美情况有些差异,他们出版了多种病理生理学教材,也为医学生开设病理生理学课程,但未设立病理生理学教研室,有关病理生理学教学内容主要由生理学专家和相关临床医生讲授。

我国的病理生理学科创建于 20 世纪 50 年代初,在几代病理生理学工作者勤奋不懈的努力下,病理生理学在学科建设、人才培养、教学科研、学术成就以及学会、杂志和网站建设等诸多方面均取得了丰硕成果。目前,国内所有医学本科院校都建有病理生理学教研室,出版了多种病理生理学教科书和参考书,病理生理学已成为医学专业的主干课程。1961 年,中国生理科学会病理生理学专业委员会筹委会成立,并同时召开了第一届全国病理生理学术会议。1985 年中国病理生理学会(Chinese Association of Pathophysiology, CAP)正式成立,此后,随学科发展在病理生理学一级学会下相继成立了 21 个专业委员会;1986 年《中国病理生理杂志》创刊;1991 年中国成为国际病理生理学会(International Society for Pathophysiology, ISP)成员国和组建国;2010 年建立了中国病理生理学网站。这些工作为病理生理学的学科发展、专业建设、人才培养以及国内外专业学术交流与合作奠定了良好的基础。

小结

病理生理学是研究疾病发生、发展过程中患病机体功能与代谢的动态变化及其发生机制的基础医学学科,其主要任务在于揭示疾病的本质,为疾病诊疗和预防提供坚实的理论基础和实验依据。病理生理学已成为人们在认识疾病、战胜疾病过程中所依托的重要理论体系,是沟通基础医学理论与临床医学实践的重要桥梁,也是一门与多种学科密切联系、集理论与实践为一体的综合性学科。病理生理学的教学体系一般包括疾病概论、基本病理过程以及各系统病理生理学三大部分。病理生理学在科学研究中依托现代医学模式,采用多学科、多途径的多种方法设计实验,在综合分析的实证基础上实现研究目标。病理生理学正以其丰富的学术内涵,在学科发展、专业建设、人才培养以及国内外专业学术交流与合作方面展现了良好的发展态势和广阔的前景。

思考题

1. 结合病理生理学的学科性质与特点,简述学习病理生理学的重要性。
2. 举例说明基本病理过程的核心内容。

(吴立玲 刘志跃)



Summary



思考题参考答案



健康（health）与疾病（disease）是一组相对的概念，从健康到疾病是量变到质变的过程，两者之间存在中间状态，即亚健康（subhealth）状态。人类对健康与疾病的认识是伴随着科学技术的发展和社会文化的进步而不断更新和完善的。本章主要对健康、疾病及亚健康的概念，以及疾病发生发展的病因、条件、一般规律、基本机制和转归等问题进行探讨。

第一节 健康与疾病

一、健康的概念

传统的健康观认为“无病即健康”，而现代人的健康观是整体健康。世界卫生组织（World Health Organization, WHO）提出：健康是指躯体上、精神上和社会上处于完好状态。即：健康至少包含强壮的体魄、健全的心理精神状态和良好的社会适应性。WHO 关于健康的这一概念，把人的健康从生物学的意义，扩展到了心理精神和社会关系（社会适应性）方面，把人的身心、家庭和社会生活的健康状态均包括在内。健康的标准并不是固定的，它随经济发展、社会进步而变化，在不同地区、不同年龄的人群中健康的标准也会不同。为了达到健康和保持健康，必须从增强自我保健着手，并动员全社会共同参与卫生保健。

二、疾病的概念

人类对疾病的认识经历了从愚昧到科学的漫长过程。远古时期把疾病看作独立于人体之外而存在的东西，称作“中邪”“神灵惩罚”等，是神灵主义医学模式的本体疾病观。古文明时期对疾病产生自然而朦胧的经验认识，形成古代朴素整体医学模式的自然哲学疾病观。中世纪特别是文艺复兴时期，把人仅仅看作生物个体，疾病是症状、体征、形态改变及一定病因的综合实体，这是生物医学模式的机械疾病观。

在科学技术高度发达的今天，人们对疾病有了更深入的了解和更科学的认识，认为疾病是机体在一定的条件下受病因损害作用后，因机体自稳调节紊乱而发生的异常生命活动过程。这一过程包括躯体疾病、精神疾病和社会适应性疾病。学习和探讨疾病的概念是为了正确、深刻认识疾病的本质，揭示其发病机制，制订正确的诊断和防治疾病的策略，明确与疾病做斗争的治疗方向。

三、亚健康的概念

亚健康是指机体介于健康与疾病之间的生理功能低下的状态，此时机体处于非病、非健康并有可能向疾病转化的状态。亚健康是一种临界状态。处于亚健康状态的人，虽然没有明确的疾病，但却出现精神活力、适应能力和反应能力的下降。如果这种状态不能得到及时纠正，非

常容易引起心身疾病。因此,对于亚健康的人群应采取加强自我保健、开展体育锻炼、提高免疫功能、调节心理活动等措施,促进其从亚健康状态向健康状态发展,防止向疾病方向转化。

第二节 病因学

病因学(etiology)主要研究疾病发生的原因和条件。

一、疾病发生的原因

疾病发生的原因简称病因,又称致病因素。它是指作用于机体的众多因素中,能引起疾病并赋予该病特征的因素。病因种类很多,一般分为以下几大类:

(一) 生物性因素

生物性因素包括细菌、病毒、真菌、立克次体和寄生虫等病原微生物。这类病因的致病作用主要与病原体致病力强弱和侵入宿主机体的数量、侵袭力、毒力以及其逃避或抵抗宿主攻击的能力有关。

生物性因素的致病特点:①有一定的感染途径;②病原体必须与机体相互作用才能引起疾病,如人对鸡瘟病毒无易感性,所以鸡瘟病毒对人无致病作用;③病原体可引起机体的免疫反应,同时病原体也可能发生变异,如致病微生物常可引起机体的免疫反应,有些致病微生物自身也可发生变异,产生抗药性,改变其遗传性。

(二) 理化性因素

1. 物理性因素 包括机械力、高温、低温、电流、大气压、电离辐射及噪声等。物理性因素的致病特点是:①只发挥疾病的始动作用,在疾病的进一步发展其本身不再继续起作用;②疾病一般潜伏期较短或者没有潜伏期;③对组织器官无明显选择性。

2. 化学性因素 包括强酸、强碱、化学毒物以及动植物毒性物质等。化学性因素的致病特点是:①对机体的组织器官有一定的选择性损伤作用,如四氯化碳主要引起肝细胞中毒;②在整个发病过程中都发挥作用;③化学性因素的致病作用与毒物本身的性质、剂量及机体部位均相关;④除慢性中毒外,化学性因素的致病作用潜伏期一般较短。

(三) 营养性因素

机体的正常生命活动是依靠机体内、外环境中多种营养素和必需物质来维持的。如维持生命活动的糖、脂肪、蛋白质、维生素、无机盐等物质缺乏或过多,会导致疾病发生,严重时甚至引起死亡。如维生素D缺乏可引起佝偻病,而摄入过量又可导致中毒。

(四) 遗传性因素

遗传性因素的直接致病主要是通过染色体畸变和基因突变发生的。染色体畸变是由染色体数目和结构发生改变所引起的疾病,目前已达数百种,如第21对染色体畸变导致的先天愚型等。基因突变是由基因结构发生改变引起的分子病,如血友病A,其遗传基因位于X染色体上,基因突变后造成凝血因子Ⅷ缺失,导致凝血障碍,容易出血。此外,某些家族成员具有易患某种疾病的倾向,如精神分裂症、高血压和糖尿病等,此种现象称为遗传易感性。

(五) 先天性因素

先天性因素是指妊娠期能损害胎儿生长发育的有害因素。例如,孕妇妊娠早期初次感染风疹病毒后,病毒可通过胎盘屏障进入胎儿,常可造成流产或死胎,也可导致胎儿发生先天性风疹综合征,引起胎儿畸形。

(六) 免疫性因素

在某些机体中免疫系统对一些抗原刺激发生异常强烈的反应,从而导致组织、细胞的损伤

和生理功能的障碍。这些异常的免疫反应称为变态反应或超敏反应。例如，某些食物（虾、蛋类）、花粉、药物（青霉素）可引起荨麻疹、支气管哮喘甚至过敏性休克等变态反应性疾病。某些机体对形成的自身抗原发生免疫反应并引起组织损伤，称自身免疫性疾病，如系统性红斑狼疮和类风湿关节炎等。机体的免疫功能严重不足或缺乏时，可引起免疫缺陷病，此时机体易伴发致病微生物的感染或易发生恶性肿瘤。

（七）精神、心理和社会因素

人不仅是生物学领域内的动物，更重要的也是社会范畴里的生物。精神、心理、社会因素引起的疾病越来越受到重视，如应激性疾病、变态人格、身心疾病等逐渐增多。

除上述病因之外，还有诱因和危险因素可促进疾病的发生。诱因（precipitating factors）是指能加强病因作用或促进疾病发生的因素。危险因素（risk factors）是指与某种疾病明显相关，但分不清是病因还是诱因的因素。例如，肺部感染、发热、急性风湿热复发、感染性心内膜炎、各种变态反应性炎症和感染性疾病所致的心肌炎症等均可作为诱因或危险因素，促进心力衰竭的发生。

总之，病因是引起疾病必不可少的、决定疾病特异性的因素。目前医学领域中很多疾病的病因尚不清楚，相信随着医学科学的发展，这些疾病的病因将会得到阐明。

二、疾病发生的条件

条件是指在病因作用于机体的前提下，那些能够促进或阻碍疾病发生发展的各种因素。条件本身并不直接导致疾病，但它可影响疾病的发生。例如，结核杆菌是结核病发生的原因，但并不是所有感染了结核杆菌的个体都会发生结核病。过度劳累、营养不良、居住环境恶劣、长期忧郁等条件，均可削弱机体的抵抗能力，这时如结核杆菌进入机体，就可引起结核病；反之，充足的营养、良好的生活条件、适量的体育活动等条件，均能增强机体抵抗力，此时即使有结核杆菌的侵入，也可以不发生结核病。因此，在疾病的病因学中，考虑条件的作用是很重要的。

第三节 发 病 学

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

一、疾病发生发展的一般规律

疾病发生发展的一般规律主要是指各种疾病过程中一些普遍存在的、共同的基本规律。

（一）损伤与抗损伤规律

损伤与抗损伤的斗争贯穿于疾病的始终，二者之间既是相互联系又是相互斗争的，这是构成疾病各种临床表现、推动疾病发展的基本动力。在疾病中损伤与抗损伤作用常常同时出现，不断变化（图 2-1）。

在不同的疾病中损伤和抗损伤的斗争是不相同的，这就构成了各种疾病的不同特征。在临床疾病的防治中，应尽量支持和加强抗损伤反应，减轻和消除损伤反应，从而使患者得到康复。

（二）因果交替规律

在疾病的过程中，原始致病因素作用于机体后，机体产生一定的变化，这些变化在一定条件的作用下又会引起机体另外一些变化，如此因果不断交替，推动疾病发展，称为因果交替规律（图 2-1）。疾病中当损伤力量强于抗损伤的力量时，因果交替的发展常可形成恶性循环



知识拓展 疾病谱



机制动画 疾病发生发展的一般规律

(vicious cycle)，使疾病不断恶化，直到死亡；但如果能在疾病发展的某一环节上及早采取措施，打断因果转化和恶性循环，就可使疾病朝有利于康复的方向发展。

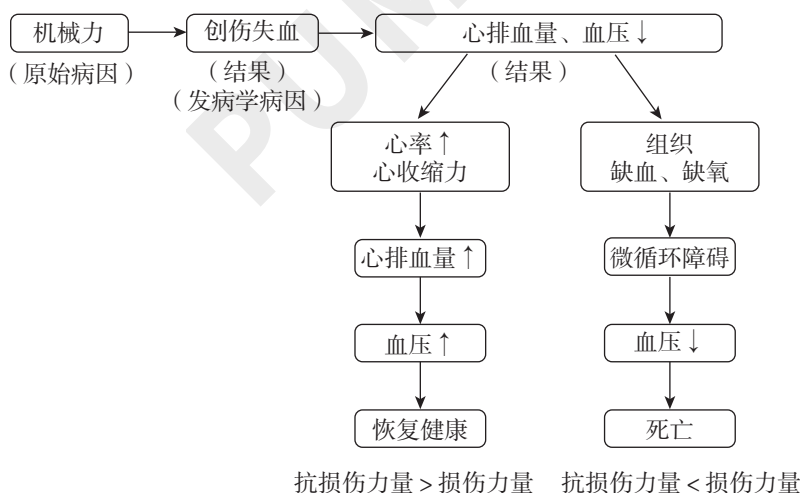


图 2-1 大失血患者的损伤与抗损伤规律和因果交替规律

(三) 局部和整体规律

任何疾病的局部表现既是某些器官、组织或细胞损伤的特征性反应，同时又是整体自稳调节紊乱的组成部分。例如，某部位的疖在局部引起充血和水肿等炎性反应，继发性感染后可引起白细胞升高、发热和寒战等全身性表现。而一个反复发生疖的患者，给予单纯的局部治疗，效果可能不佳；如仔细检查，局部的疖可能是全身代谢障碍性疾病——糖尿病的局部表现，只有治疗糖尿病后，局部疖才会得到控制。因此，只有正确认识疾病中局部与整体的关系，才能有的放矢地采取有效措施治疗疾病（图 2-2）。

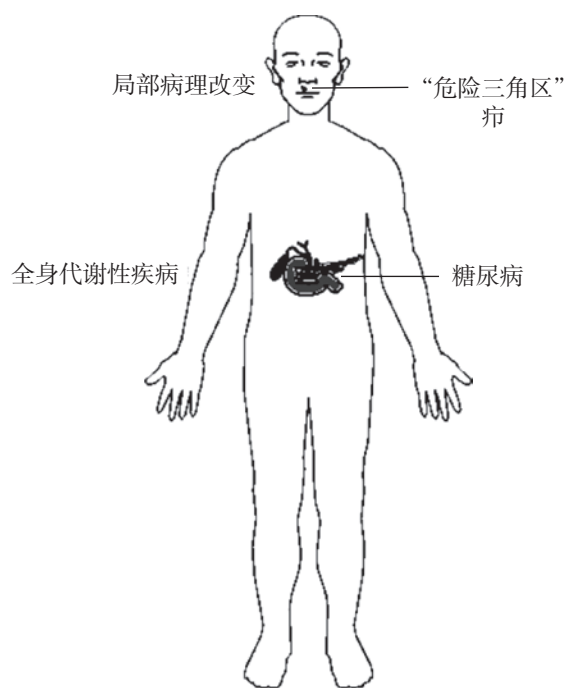


图 2-2 糖尿病患者的局部和整体规律

二、疾病发生的基本机制

疾病发生的基本机制（mechanism）是指参与很多疾病发生的共同机制，包括神经机制、体液机制、细胞机制和分子机制四个方面。

（一）神经机制

神经系统在维持和调控人体生命活动中起主导作用，因此神经系统的变化与疾病的发生发展密切相关，疾病时也常有神经系统的变化。有些病因可直接损害神经系统，如流行性乙型脑炎病毒，此种病毒具有高度嗜神经的特性，可直接破坏神经组织；另一些病因可通过神经反射引起相应器官组织的功能代谢变化，如长期精神紧张、焦虑、烦恼引起大脑皮质功能紊乱，导致内脏器官功能障碍。

（二）体液机制

疾病中的体液机制主要是指致病因素引起体液因子数量或活性发生变化，体液调节的紊乱造成内环境紊乱，以致疾病发生。体液因子（humoral factor）包括各种全身性作用的体液因子和局部作用的体液因子，通过内分泌、旁分泌和自分泌三种方式作用于靶细胞受体发挥生物学作用。

疾病发生发展中体液机制与神经机制常常同时发生，共同参与疾病的过程，故称其为神经 - 体液调节机制。例如，在经济高度发达的社会，部分人群受精神或心理的刺激可引起大脑皮质和皮质下中枢（主要是下丘脑）的功能紊乱，使调节血压的血管运动中枢的反应性增强，此时交感神经兴奋，去甲肾上腺素释放增加，导致小动脉紧张性收缩；同时，交感神经活动亢进，刺激肾上腺髓质兴奋而释放肾上腺素，使心率加快，心排量增加，并且因肾小动脉收缩，促使肾素释放，血管紧张素 - 醛固酮系统激活，血压升高，这就是高血压发病中的神经 - 体液调节机制（图 2-3）。

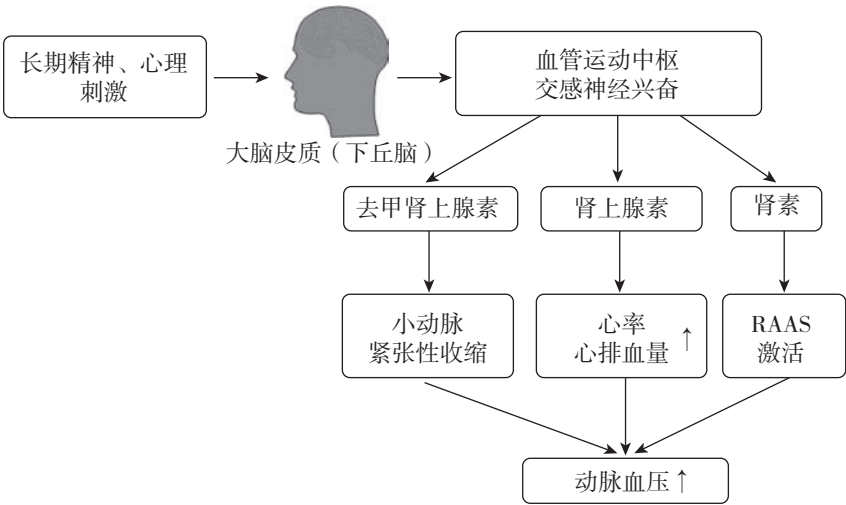


图 2-3 高血压患者的神经 - 体液调节机制
RAAS：肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

（三）细胞机制

细胞机制是指致病因素作用于机体后可以直接或间接作用于细胞，造成某些细胞膜或细胞器的功能代谢障碍，从而引起细胞的自稳调节紊乱。细胞膜功能障碍表现为膜上的各种离子泵如钠泵（Na⁺-K⁺-ATP 酶）、钙泵（Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶）等泵功能失调，造成细胞内 Na⁺、Ca²⁺大量积聚，导致细胞水肿，甚至死亡。细胞器的功能障碍表现为线粒体、内质网、高尔基体、核糖体等细胞器功能障碍，其中线粒体功能障碍对机体的影响最为突出。线粒体是真核生物进

行氧化代谢的部位,是糖类、脂肪和氨基酸最终氧化释放能量的场所。在一些致病因素刺激下,线粒体功能障碍,氧化还原电位下降,辅酶Ⅱ不能再生,氧化磷酸化过程被抑制,能量生成不足,造成严重的细胞功能障碍。

(四) 分子机制

疾病的分子机制是一种狭义的概念,主要指大分子多聚体(蛋白质与核酸)在疾病发生和发展中的作用。各种致病因素无论通过何种途径引起疾病,在疾病过程中都会以各种形式表现出分子水平的异常;反之,分子水平的异常变化又会在不同程度上影响正常生命活动,引起疾病的发生,如镰状细胞贫血就是由于血红蛋白的分子合成异常所致的疾病。

近年来,随着基因研究的深入,人类基因组计划(human genome project, HGP)的完成,随之出现了基因病(gene disease)的新概念。所谓基因病主要是指基因本身突变、缺失或表达调控障碍引起的疾病。由一个致病基因引起的基因病称单基因病(single gene disease),如多囊肾。而由多个基因共同控制其表型性状的疾病称多基因病(multiple gene disease),高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)和糖尿病等均属此类疾病。

第四节 疾病的转归

疾病发展到一定阶段终将结束,这就是疾病的转归。疾病的转归有康复(rehabilitation)和死亡(death)两种形式。疾病的转归如何,主要取决于致病因素作用于机体后发生的损伤与抗损伤反应的力量对比,正确、及时的治疗可影响疾病的转归。

一、康复和死亡

(一) 康复

康复有完全康复与不完全康复两种。

1. 完全康复 指疾病时所发生的损伤性变化完全消失,机体的自稳调节恢复正常。例如,流感病毒引起的感冒,经过机体代偿或者药物等治疗后,机体的功能、代谢与结构完全恢复正常。

2. 不完全康复 指疾病时的损伤性变化得到控制,主要的症状、体征或行为异常消失,但遗留有某些病理改变,需通过机体的代偿来维持内环境的相对稳定。例如,风湿性心脏瓣膜病变引起的心力衰竭患者经治疗后,虽然心力衰竭的症状和体征消失,但心脏瓣膜的病理改变依然存在。当感染或心脏负荷过重时,心力衰竭又会复发。

(二) 死亡

死亡包括传统意义上的“死亡”和现代医学中的“脑死亡(brain death)”。

1. 死亡 长期以来,一直把心跳、呼吸的永久性停止作为死亡的标志。各国的临床医学、法学和社会传统观念,都是根据这种心、肺死亡的概念来宣告和判定人的死亡的。然而,这种传统的心、肺死亡概念及标准在现实生活中却屡屡遇到尴尬和困惑。世界各地曾数次发生心跳、呼吸停止的“死人”从棺材中或坟墓中爬出复活的事例。这就使得传统的心、肺死亡概念成为一种过时的死亡概念。

2. 脑死亡 近年来,随着复苏技术的普及、提高与器官移植的开展,对死亡有了新的认识。1968年,在第22届世界医学大会上,美国哈佛医学院脑死亡定义审查特别委员会提出了一项报告,正式要求否定传统的心、肺死亡概念和标准,提出脑死亡的概念,即“全脑功能的不可逆性丧失”,并制定了脑死亡诊断标准。同年,由世界卫生组织建立的国际医学科学组织委员会也提出脑死亡标准。目前,国际上通用的脑死亡判定标准如下:

(1) 自主呼吸停止:人工呼吸15 min后,仍无自主呼吸者。自主呼吸停止是临床脑死亡

的首要指标。

- (2) 不可逆性深昏迷：无自主性肌肉活动，对外界刺激毫无反应。
- (3) 脑干神经反射消失：如瞳孔对光反射、角膜反射、咳嗽反射、吞咽反射等均消失。
- (4) 脑电波消失，呈平直线。
- (5) 脑血液循环完全停止：经脑血管造影或经颅脑多普勒超声诊断呈脑死亡图形。

脑死亡观作为一种全新的死亡观，在现代医学高度发展的今天具有极为重要的意义。脑死亡一旦确立，就意味着在法律上已经具备死亡的合法依据，它可协助医务人员判断患者死亡时间和确定终止复苏抢救的界线。此外，脑死亡也为器官移植创造了良好的时机和合法的根据。因为对脑死亡患者借助呼吸、循环辅助装置，在一定时间内维持器官组织低水平的血液循环，可以为器官移植提供良好的供者。因此，用脑死亡作为死亡的标准是社会发展的需要，与传统的死亡概念相比，脑死亡的概念更为科学和可靠。



知识拓展 临终关怀和安乐死



案例 2-1

患者男，61岁。因在看电视时突然感到头晕冒冷汗，不久昏迷而急诊入院。患者患高血压已有20年。经体检和CT诊断为脑干大出血，给予药物治疗。第2天，呼吸、心跳突然停止，深度昏迷，经用呼吸机和药物抢救后心跳恢复到65~80次/分，但瞳孔始终散大，经检查脑电波消失，脑血流停止。

问题：

该患者尚有心跳，是否发生了死亡？



案例分析

小结

健康是指躯体上、精神上和社会上处于完好状态。疾病是指机体在一定的条件下受病因损害作用后，因机体自稳调节紊乱而发生的异常生命活动过程。

疾病的病因学是研究疾病发生的原因和条件。病因是指作用于机体的众多因素中，能引起疾病并赋予该病特征的因素。病因种类很多，一般分为以下几大类：生物性因素、理化性因素、营养性因素、遗传性因素、先天性因素、免疫性因素及精神、心理和社会因素。条件是指在病因作用于机体的前提下，那些能够促进或阻碍疾病发生发展的各种因素。条件本身并不直接导致疾病，但它可影响疾病的发生。

疾病的发病学主要研究疾病发生、发展过程中的一般规律和共同机制。疾病发生发展的一般规律主要是指各种疾病过程中一些普遍存在的、共同的基本规律，包括损伤与抗损伤规律、因果交替规律及局部和整体规律。疾病发生的基本机制是指参与很多疾病发生的共同机制，包括神经机制、体液机制、细胞机制和分子机制。

疾病发展到一定阶段终将结束，这就是疾病的转归。疾病的转归有康复和死亡两种形式。康复有完全康复与不完全康复。死亡包括传统意义上的“死亡”和现代医学中的“脑死亡”。脑死亡作为死亡的标准是社会发展的需要，与传统的死亡概念相比，脑死亡的概念更为科学和可靠。



Summary



思考题参考答案

思考题

1. 举例说明疾病过程中损伤与抗损伤规律。
2. 简述疾病发生的基本机制。
3. 什么是脑死亡？简述判断脑死亡的标准及其临床意义。

(赵 娟)

水、电解质代谢紊乱



学习目标

水是机体的重要组成成分和生命活动的必需物质。机体内的水既有游离水又有结合水，主要以体液（body fluid）形式存在。体液是由水和溶解在其中的电解质、低分子有机化合物以及蛋白质等组成，广泛分布于组织细胞内外，是人体新陈代谢的场所。体液分布于细胞内外，位于细胞内的体液称细胞内液（intracellular fluid, ICF），与细胞的代谢和生理功能紧密关联；位于细胞周围的体液称组织间液（interstitial fluid, ISF），与血浆（血管内液）共同构成细胞外液（extracellular fluid, ECF），形成人体的内环境，是连通组织细胞间及机体与外界环境间的重要中介。体液的容量、化学成分、渗透压和分布保持相对恒定，称为水、电解质平衡（water and electrolyte balance）。

疾病和外界环境的剧烈变化以及医源性因素常会引起机体发生或伴有水、电解质代谢紊乱，从而导致体液的容量、分布、电解质浓度和渗透压等的异常变化。这些紊乱如得不到及时纠正，会促发疾病的进程，甚至危及生命。

水和电解质紊乱在临床上较为常见，因此纠正水和电解质紊乱的输液治疗方法被经常使用并成为重要的临床治疗手段。

第一节 水、电解质正常代谢

一、体液的容量与分布

正常成人体液总量约占其体重的60%，细胞内液占40%，细胞外液占20%，细胞外液分为血浆（占体重的5%）和组织间液（占体重的15%）。组织间液中有极少一部分分布在密闭的腔隙中，如胃肠道消化液、颅腔脑脊液、胸膜腔液、腹膜腔液、关节囊液等，称第三间隙液。由于这部分体液是由上皮细胞消耗能量完成一定的化学反应分泌至细胞外，故又称透细胞液或跨细胞液（transcellular fluid）。虽然第三间隙液仅占细胞外液的极小一部分（占体重的1%~2%），但这部分体液大量丢失或形成也会引起细胞外液容量改变，如肠梗阻时体液在肠腔内淤积，以及胸腔积液、腹水等。此外，存在于结缔组织、软骨和骨质中的水也属于组织间液，但它们与细胞内液的交换十分缓慢，称为慢交换液，在生理情况下其变化不大，不容易引起水、电解质代谢障碍。

组织间液和细胞内液之间由细胞膜隔开，水可以通过渗透作用透过细胞膜从渗透压低的一侧向渗透压高的一侧扩散，其余物质不能通过。组织间液与血液之间由血管壁隔开，允许除蛋白质以外的其他小分子物质通过毛细血管壁上的孔隙进行扩散。

体液总量的分布因年龄、性别、胖瘦而不同（表3-1）。随年龄增长，体液量占体重的比例逐渐减少。新生儿体液量约占体重的80%，婴儿占70%，学龄儿童约占65%，成年人占60%，而老年人的体液量则仅占体重的40%~50%。婴幼儿细胞外液尤其是组织间液占的比重较大，且代谢旺盛、尿量多，水的交换率较高，每日水的交换量达细胞外液总量的50%，

加之婴幼儿的神经、内分泌、呼吸、泌尿系统等发育尚不完善,调节功能比成人差,对体液容量变化非常敏感,在疾病过程中容易发生水、电解质代谢紊乱。老年人因体液总量相对较少也容易发生脱水。成年男性的体液量比女性平均多约6%。另外,肥胖者与肌肉发达者体液含量也有明显的不同。由于脂肪组织含水量为10%~30%,体液总量随脂肪的增加而减少,而肌肉组织的含水量为25%~80%,因此肥胖者体液总量占体重的比例较小,肌肉发达者对缺水有更大的耐受性。

表3-1 不同年龄及体重者的体液容量〔占体重的百分比(%)〕

	成人(男)	成人(女)	儿童	婴儿	新生儿	老年人
正常	60	50	65	70	80	45
消瘦	70	60	70	80	70	50
肥胖	50	42	55	60	50	40

二、体液中的电解质及分布

在水溶液中完全或不完全发生电离能够导电的物质,称之为电解质(electrolyte)。体内主要的电解质有 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Cl^- 、 HCO_3^- 、 HPO_4^{2-} 、 SO_4^{2-} 、有机酸根和蛋白质阴离子等(表3-2)。细胞内液与细胞外液在电解质成分上差异很大,细胞内液阳离子以 K^+ 为主,阴离子以 HPO_4^{2-} 和蛋白质阴离子为主;而细胞外液阳离子以 Na^+ 为主,阴离子以 Cl^- 和 HCO_3^- 为主。细胞内外 Na^+ 和 K^+ 的浓度差主要依靠细胞膜上的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶作用来维持。组织间液和血浆电解质的主要区别在于血浆蛋白浓度较高,为7%,而组织间液仅为0.05%~0.35%,这与蛋白质分子较大、不易通过血管壁有关。其对维持血浆胶体渗透压、稳定血容量、防止组织间液增多具有重要意义。

表3-2 体液中主要电解质的浓度

电解质	细胞内液 (mmol/L)	组织间液 (mmol/L)	血浆 (mmol/L)
阳离子			
总量	194	155.5	154
Na^+	15	147	142
K^+	150	4	5
Ca^{2+}	2	2.5	2.5
Mg^{2+}	27	2	2
阴离子			
总量	194	155.5	154
Cl^-	1	114	103
HCO_3^-	10	30	27
HPO_4^{2-}	100	1.2	1.2
蛋白质阴离子	63	1	16
有机酸根	—	7.7	5
SO_4^{2-}	20	1	1

三、体液的渗透压

体液的渗透压 (osmotic pressure) 是指体液中溶质分子或离子 (主要包括电解质、葡萄糖、氨基酸、尿素以及蛋白质等) 对水的吸引力。体液中的溶质包括电解质与非电解质两大类, 后者在水溶液中不发生电离, 因而不带电荷的溶质, 包括尿素、葡萄糖、氧和二氧化碳等。

体液的渗透压分为两种, 由 Na^+ 、 K^+ 等晶体物质形成的渗透压称为晶体渗透压 (crystalloid osmotic pressure), 由蛋白质等大分子形成的渗透压称为胶体渗透压 (colloid osmotic pressure)。体液的渗透压与溶质颗粒数目有关, 而与颗粒大小、电荷或质量无关。尽管体液中晶体物质的质量很小, 但颗粒数目多于蛋白质, 因此体液中起渗透作用的主要是晶体物质形成的晶体渗透压。血浆总渗透压中 90% ~ 95% 是晶体渗透压。 Na^+ 是细胞外液含量最高的物质, 血钠浓度改变往往会影响到血浆渗透压, 故临床上常用血钠浓度的变化间接反映血浆渗透压的高低。血浆胶体渗透压只占血浆总渗透压的 5% ~ 10%。虽然血浆中胶体渗透压与晶体渗透压相比占比较小, 但由于蛋白质不能自由通透毛细血管壁, 因此其形成的胶体渗透压对维持血管内外液体的分布, 尤其是对细胞外液减少时血容量的维持具有十分重要的作用。

水在各部位体液间从渗透压低处向渗透压高处转移。细胞膜、毛细血管壁对水分子可以自由透过, 因此生理情况下血浆、组织间液和细胞内液的渗透压是相同的, 维持在 280 ~ 310mmol/L 之间。组织间液和血液之间晶体物质成分相同, 晶体渗透压在这两部位对水的运动不起重要作用, 血管内外水的移动方向主要取决于胶体渗透压。

四、水、电解质的生理功能

(一) 水的生理作用

1. 促进物质代谢 水提供生化反应的场所, 而且还参与水解、水化和加水脱氢等重要反应。

2. 调节体温 水的比热大, 能够吸收代谢过程中产生的大量热能, 通过汗液的蒸发和 (或) 体表的不显性蒸发可带走大量的热量。水的流动性大, 体液各部分中水的交换非常迅速, 因而对体温调节起重要作用。

3. 润滑作用 唾液可保持口腔和咽部湿润, 有利于食物的吞咽; 泪液可防止眼球干燥, 有利于眼球转动; 胸膜腔和腹膜腔的浆液可减少组织间的摩擦; 关节囊的滑液有助于关节活动等, 这些都是水的润滑作用。

4. 结合水 主要与蛋白质、黏多糖和磷脂等结合, 以结合水的形式存在, 发挥生理功能。

(二) 电解质的生理功能

1. 维持体液的渗透压和酸碱平衡 钾和钠是细胞内外主要的阳离子, 是维持细胞内外渗透压的基础。 K^+ 又能通过细胞膜与细胞外液中的 H^+ 、 Na^+ 进行交换, 参与酸碱平衡的调节。

2. 调节细胞膜电位 K^+ 是决定细胞静息膜电位的关键电解质, Na^+ 快速内流产生的动作电位是神经肌肉兴奋的基础。

3. 参与新陈代谢 多种无机离子作为金属酶或金属活化酶的辅助因子, 在细胞水平对物质代谢进行调节。例如钾离子参与糖原和蛋白质的合成, 每合成 1g 糖原有 0.33mmol 钾离子进入细胞, 每合成 1g 蛋白质有 0.45mmol 钾离子进入细胞。反之, 当糖原或蛋白质分解时, 也有等量钾离子返回血浆。

4. 构成组织的成分 如钙、磷、镁是骨骼和牙齿的组成成分。

五、水、钠的平衡及其调节

（一）水平衡

正常人每天水的摄入和排出处于动态平衡之中（表 3-3）。

1. 摄入 一般情况下，24 h 水摄入量在 2000 ~ 2500 ml 之间，水的来源有饮水、食物水、代谢水。成人每天饮水 1000 ~ 1300 ml 之间，食物水含量为 700 ~ 900 ml。糖、脂肪、蛋白质等营养物质在体内氧化生成的代谢水每日约 300 ml。

表3-3 正常成人每日的水平衡

来源	水量 (ml)	排出	水量 (ml)
饮水	1000 ~ 1300	尿量	1000 ~ 1500
食物水	700 ~ 900	皮肤蒸发	500
代谢水	300	呼吸蒸发	400
		粪便水	100
总量	2000 ~ 2500		2000 ~ 2500

2. 排出 机体排出水分主要有四条途径，分别为消化道（粪便）、皮肤（显性汗液和非显性蒸发）、肺（呼吸蒸发）和肾（尿液）。健康成人每天由皮肤蒸发的水（非显性汗）约 500 ml，通过呼吸蒸发的水分约 400 ml，经粪便排出的水分约 100 ml，由尿排出的水分为 1000 ~ 1500 ml。正常成人每天需至少排出 500 ml 尿液才能清除体内的代谢废物（主要是蛋白质代谢终产物以及电解质）。因此，要维持水分出入量的平衡，每日需水 1500 ~ 2000 ml。需要指出的是，在机体排出水的几种方式中，通过呼吸和皮肤非显性蒸发排出的水分主要以纯水为主；而通过显性汗和粪便排出的水分一般为含少量电解质的低渗液体；发生腹泻时可排出含电解质较高的等渗液；尿液则比较特殊，其电解质含量受肾血浆流量及肾功能的影响，可排出低渗、等渗甚至高渗液。

（二）钠平衡

正常成人体内钠总量的 50% 在细胞外液，10% 在细胞内液，为可交换的钠，40% 与骨骼的基质结合，为不可交换的钠。血清钠浓度的正常范围为 135 ~ 150 mmol/L，细胞内液中的 Na^+ 浓度仅为 15 mmol/L 左右。成人每天所需的钠为 4 ~ 6 g（100 ~ 200 mmol/L），机体对钠的摄入和排出处于动态平衡之中。

1. 摄入 天然食物中含钠甚少，故人们摄入的钠主要来自食盐。每日膳食提供氯化钠 5 ~ 15 g，正常人每天摄入食盐以少于 10 g 为宜，高血压患者以少于 6 g 为宜。每天从食物（食盐）中得到的钠往往超过机体的需要，摄入的钠几乎全部由小肠吸收，多余的钠经肾随尿排出。

2. 排出 机体排出钠主要有三条途径，分别为肾、皮肤和消化道。肾排钠的特点：多摄多排，少摄少排，不摄不排。由于肾对钠的排出进行调节，因此在肾功能正常的人群中，钠摄入的改变不易引起体内钠含量的变化。此外，汗液为低渗液，随汗液可排出少量的钠，随粪便也可排出少量钠，因此大量出汗或严重腹泻时若不注意盐的补充，可导致体内钠的大量丢失。

（三）水和钠的平衡调节

机体水、电解质的平衡是由神经 - 内分泌系统的调节来维持的。机体水和钠的平衡紧密相关，共同影响细胞外液的渗透压和容量。水平衡主要由渴觉及抗利尿激素调节，在维持血浆等渗方面发挥重要的作用；而钠平衡则主要受醛固酮和心房钠尿肽的调节，在维持细胞外液的容量及组织灌流方面起重要作用。

1. 渴觉 渴觉中枢位于下丘脑视上核侧面，与渗透压感受器相邻，并有部分交叉重叠。

近来认为第三脑室旁的穹窿下部和终板血管器也与渴觉有关。细胞外液渗透压升高和血容量减少都可以兴奋渴觉中枢,引起口渴反射则思饮水,饮水后细胞外液渗透压降低,渴觉消失。血管紧张素Ⅱ(angiotensin Ⅱ, Ang Ⅱ)增加也可以引起渴觉,其机制可能与降低渴觉阈值有关。渴觉机制是机体通过控制水的摄入,调节体液容量和渗透压相对稳定的重要机制之一。

2. 抗利尿激素 抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH)是由下丘脑视上核和室旁核的神经元合成的八肽,因其有收缩血管的作用,故也称为血管加压素(vasopressin, VP)。ADH作用于肾远曲小管和集合管,使小管上皮细胞对水的重吸收增加,即ADH具有保水作用。

刺激ADH释放的主要因素有细胞外液渗透压的增高及血容量的减少(图3-1):当成人细胞外液渗透压有1%~2%变动时,就可影响ADH的释放。血容量减少和血压降低可通过左心房和胸腔大静脉处的容量感受器以及颈动脉窦和主动脉弓的压力感受器而促进ADH的分泌。机体对容量改变的敏感性低于渗透压的改变,细胞外液容量要有10%减少才能刺激渴觉和ADH释放,但是后者的作用一旦激发,作用更强。临床上,当血容量严重减少时,尽管渗透压不高,ADH的分泌仍然可以增加。另外,应激、疼痛、精神紧张、吸烟、恶心、呕吐和血浆Ang Ⅱ增高等也可刺激ADH分泌。

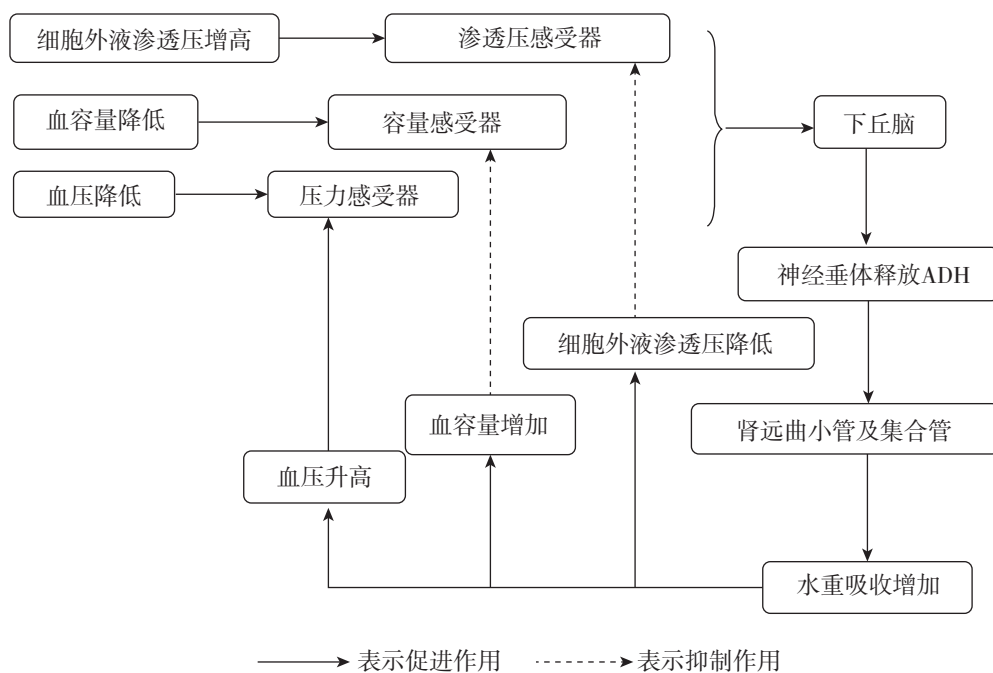


图 3-1 抗利尿激素分泌调节示意图

ADH作用的机制与水通道蛋白(aquaporin, AQP)有关。水通道蛋白是一组构成水通道并与水通透性有关的细胞膜转运蛋白,广泛存在于动、植物及微生物界。目前在哺乳动物体内发现了至少13种AQP(AQP 0~AQP 12),每种AQP有其特异的组织分布。肾作为维持机体水钠平衡的重要器官,其中主要分布有AQP 1~AQP 4,这些水通道蛋白与抗利尿激素协同作用,促进ADH对水的重吸收。当ADH与远曲小管和集合管基侧膜上的ADH受体结合后,激活腺苷酸环化酶(adenylatecyclase, AC),使细胞内cAMP增高,继而激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA),磷酸化胞质囊泡中的AQP 2,磷酸化AQP 2穿梭并嵌入管腔膜,促使管腔膜上AQP 2密度增加,将水摄入胞质,随后由管周膜上持续活化的AQP 3或AQP 4将水分转运至间隙,由直小血管重吸收。当血浆中ADH数量减少时,ADH与受体解离,管腔膜上的AQP 2回到胞质囊泡中。AQP 1位于近曲小管亨利祥降支以及降支直小血管的管腔膜

和基侧膜，发挥水运输和通透的调节作用。AQP 0 是眼晶状体纤维蛋白的主要成分，维持晶状体水平衡。AQP 5 分布于泪腺和颌下腺，提供分泌通道，也分布于肺泡上皮Ⅱ型细胞中，与肺水肿的发生有关。

3. 醛固酮 醛固酮是肾上腺皮质球状带分泌的盐皮质激素，主要作用是促进肾远曲小管和集合管对 Na^+ 的重吸收，同时通过 Na^+-K^+ 和 Na^+-H^+ 交换而促进 K^+ 和 H^+ 的排出，随着 Na^+ 的主动重吸收增加，水的重吸收也增多。

醛固酮分泌的刺激因素主要有血容量减少、细胞外液渗透压降低、血钠浓度降低和血钾浓度增高，依赖于肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 的调节。循环血量降低、血压降低或血钠浓度降低是激活 RAAS 的有效因素，这种刺激使肾产生肾素增多，进而激活血液中的血管紧张素原，生成血管紧张素 I (Ang I)，后者相继转化为血管紧张素 II (Ang II) 和血管紧张素 III (Ang III)，Ang II 和 Ang III 刺激肾上腺皮质球状带分泌和释放醛固酮。醛固酮作用于肾远曲小管和集合管，增加其对 Na^+ 的重吸收。提高细胞外液晶体渗透压，并通过释放 ADH 以增加水的重吸收，从而使减少的血容量得以恢复。如前所述，Ang II 也有促进 ADH 分泌的作用。血浆渗透压降低或血 K^+ 浓度升高也可刺激肾上腺皮质球状带，使醛固酮分泌增多 (图 3-2)。

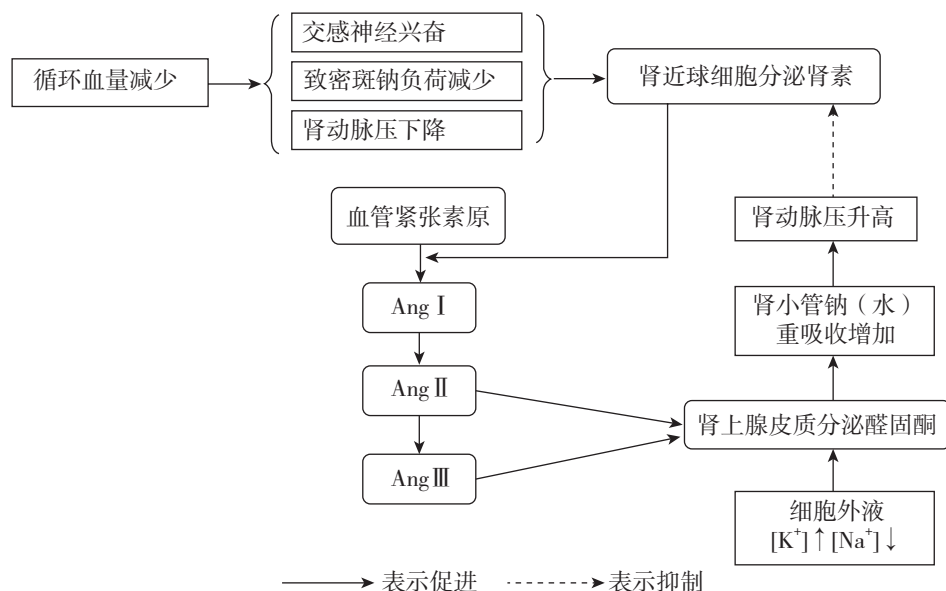


图 3-2 醛固酮分泌释放的调节示意图

4. 心房钠尿肽 心房钠尿肽 (atrial natriuretic peptide, ANP)，又称心房肽或心房利钠肽，是一组由心房肌细胞产生的多肽，由 21 ~ 33 个氨基酸残基组成。当心房扩张、血容量增加、血 Na^+ 增高、血浆渗透压增高或血管紧张素增多时，将刺激心房肌细胞合成和释放 ANP，主要作用于肾近曲小管，抑制钠和水的重吸收。ANP 通过利钠、利尿、扩血管和降低血压的作用，对肾及心血管内环境稳定起重要调节作用。其机制为：①减少醛固酮的分泌；②抑制肾素的活性；③对抗血管紧张素的缩血管效应；④拮抗醛固酮的滞 Na^+ 作用。反之，当限制钠和水的摄入、降低血容量、减少血管紧张素时，则能减少 ANP 的释放。因此，ANP 是血容量的负调节因素。

第二节 水、钠代谢紊乱

水、钠代谢紊乱是临床上最常见的水、电解质紊乱，水紊乱和钠紊乱总是同时或相继发生，临床上可以根据体液容量、渗透压或血钠浓度的变化对水、钠代谢紊乱进行分类。根据体液容量变化不同将其分为脱水和水过多，二者又分别根据细胞外液渗透压的不同分为高渗性、低渗性和等渗性；根据血钠浓度的变化可分为高钠血症和低钠血症，二者又分别根据细胞外液容量的不同分为高容量性、低容量性及等容量性（表 3-4）。本节以容量变化分类进行讨论。

表3-4 水、钠代谢紊乱的分类

	血清钠降低	血清钠升高	血清钠正常
ECF 降低	低容量性低钠血症 (低渗性脱水)	低容量性高钠血症 (高渗性脱水)	低容量性正常血钠血症 (等渗性脱水)
ECF 升高	高容量性低钠血症 (水中毒)	高容量性高钠血症 (盐中毒)	等渗性水过多 (水肿)
ECF 正常	等容量性低钠血症	等容量性高钠血症	正常

一、脱水

脱水 (dehydration) 是指体液容量的减少，并出现一系列功能和代谢紊乱的病理过程。由于体液的丢失主要是细胞外液的丢失，而钠离子是细胞外液中最主要的离子，因此脱水除水的丢失外，常伴有不同程度的钠丢失。根据脱水时水钠丢失的比例不同分为三种类型：以失水为主者，即失水多于失钠，称为高渗性脱水；以失钠为主者，称为低渗性脱水；水钠按其 在血浆中的含量等比例丢失者，称为等渗性脱水。

(一) 高渗性脱水

高渗性脱水 (hypertonic dehydration) 又称低容量性高钠血症 (hypovolemic hypernatremia)，主要特征是失水多于失钠，血清钠浓度 > 150 mmol/L，血浆渗透压 > 310 mmol/L。

1. 原因和机制 高渗性脱水主要是水的丢失过多，包括水的摄入不足及排出过多，分别经消化道、皮肤、肺和肾排出，故原因与机制如下：

(1) 饮水不足：见于水源断绝的各种情况，如沙漠迷路、海难、地震灾难等；患者不能或不会主动饮水，如昏迷和极度衰弱的患者等；渴觉中枢障碍，如下丘脑病变可损害渴觉中枢，有些并不引起失语症的大脑皮质脑血管意外的老年患者也可发生渴觉障碍。

(2) 水丢失过多

1) 经肾丢失：中枢性或肾性尿崩症时，因 ADH 产生和释放不足或肾远曲小管和集合管对 ADH 缺乏反应，远曲小管和集合管对水的重吸收减少，排出大量低渗性尿液；以肾间质损害为主的肾脏疾病，因肾浓缩功能障碍，排出大量低渗尿；静脉输入大量甘露醇、高渗性葡萄糖等产生渗透性利尿亦可导致失水。

2) 经消化道丢失：小肠分泌液及胆汁和胰液的钠浓度都在 120 ~ 140 mmol/L，为等渗液。因此，呕吐、腹泻等可经胃肠道丢失大量等渗体液，一般引起等渗性脱水。如果长期丢失消化液、或者部分婴幼儿腹泻时，肠液含钠低如水样便，可经胃肠道丢失低渗液，引起高渗性脱水，其粪便钠浓度在 60 mmol/L 以下。

3) 经皮肤丢失：在高温环境、剧烈运动、高热及甲状腺功能亢进时，通过皮肤的不显性



蒸发丢失几乎不含电解质的纯水或低渗汗液；大量出汗时，汗为低渗液，大汗时每小时可丢失水分 800 ml 左右。

4) 经肺丢失：任何原因引起的过度通气都可使呼吸道黏膜的不显性蒸发增加，由于其丢失的都是不含任何溶质的水分，因此可能引起高渗性脱水。

通常情况下，仅仅因水或低渗液的丢失不易引起高渗性脱水，往往同时存在水摄入不足，因为血浆渗透压稍有增加，就会通过兴奋渴觉中枢增加饮水，或通过肾调节等使血浆渗透压降至正常。在临床中高渗性脱水的原因常是综合性的，如婴幼儿腹泻导致高渗性脱水的原因除了丢失肠液、摄入水不足外，还有发热出汗、呼吸增快等因素引起的失水过多。

2. 对机体的影响 高渗性脱水时，因细胞外液渗透压增高，水由细胞内向细胞外移动、ADH 分泌、渴觉中枢兴奋、饮水使细胞外液量得到补充，而细胞内液量明显减少，故此时细胞外液量和细胞内液量均减少，而以细胞内液量减少更甚（图 3-3）。

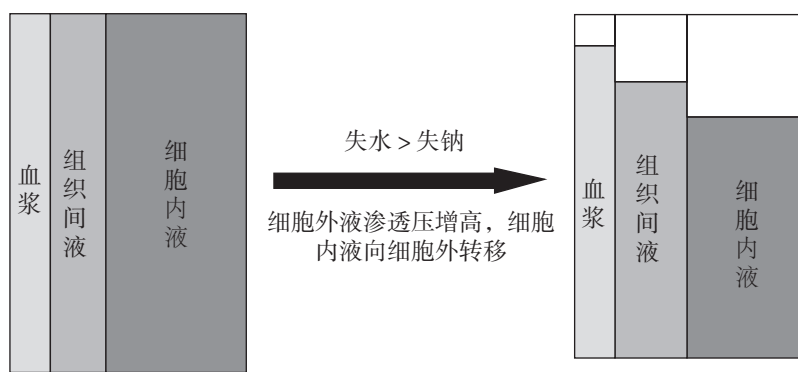


图 3-3 高渗性脱水时体液的分布

(1) 细胞脱水：此时因细胞外液渗透压升高，水透过细胞膜由细胞内移向细胞外，导致细胞内液量明显减少，引起细胞脱水皱缩，组织器官体积缩小，致功能代谢障碍，尤以脑细胞脱水的临床表现最为严重，可引起嗜睡、肌肉抽搐、昏迷等一系列中枢神经系统功能障碍，甚至导致死亡。由于颅腔容积固定，脑体积的缩小可使介于颅骨与脑皮质之间的血管被牵拉，故导致静脉破裂而出现局部脑出血和蛛网膜下腔出血以及脑血液循环障碍等。

(2) 脱水热 (dehydration fever)：因高渗性脱水以水的丢失为主，通过汗液、尿液等排出水分而散热的体温调节功能受到影响，从而导致体温升高。小儿因体温调节功能不完善，兼之细胞脱水，易出现体温升高，称为脱水热。

(3) 口渴：由于高渗性脱水既有细胞外液渗透压增高又有血容量的减少，都会刺激渴觉中枢（渴觉障碍者除外），因此患者口渴感觉特别显著，可促进患者主动饮水而补充体液。

(4) 尿的变化：高渗性脱水时，血浆渗透压升高与血容量减少均可刺激 ADH 的释放，使患者尿量减少。由于机体对渗透压的敏感性高于血容量，因此在轻症或早期，细胞外液渗透压升高，血钠升高可抑制醛固酮的分泌，加之 ADH 分泌促进尿的浓缩，使尿钠增多；在重症或晚期，由于严重脱水导致血容量明显减少，此时机体优先维持血容量，醛固酮分泌增多致尿钠减少。



案例 3-1

患者男, 32岁。频繁呕吐、腹泻伴发热, 口渴、烦躁不安、少尿3天入院。

体格检查: 体温 38.5°C , 血压 $110/80\text{ mmHg}$, 脉搏 110 次/分 , 呼吸 29 次/分 , 精神萎靡, 皮肤干燥、无汗。

实验室检查: 尿量 300 ml/d , 色黄, 尿比重 $1.023 (1.010 \sim 1.020)$, 血清 Na^{+} 157 mmol/L 。

问题:

1. 患者发生了何种水、电解质代谢紊乱, 为什么?
2. 患者出现上述症状和体征的机制是什么?



案例分析

(二) 低渗性脱水

低渗性脱水 (hypotonic dehydration) 又称低容量性低钠血症 (hypovolemic hyponatremia), 主要特征是失钠多于失水, 血清钠浓度 $< 135\text{ mmol/L}$, 血浆渗透压 $< 280\text{ mmol/L}$ 。

1. 原因和机制 临床上体液容量的减少通常先发生等渗性 or 高渗性脱水, 此时如果只注重水的补充, 如口渴导致饮水或输入葡萄糖液, 而未补钠或钠的补充不足, 就会造成失钠比失水更多, 使细胞外液转为低渗。另外, 应用排钠利尿剂、醛固酮分泌减少、肾的病变等因素能够促进肾排钠增多, 可直接引起低渗性脱水发生。

(1) 经皮肤大量失液而只补充水: 汗液为低渗液, 大量出汗时丢失的固体物质主要是氯化钠, 若只补充水而不补钠, 大量出汗也可伴有明显的钠丢失 (每小时可丢失 $30 \sim 40\text{ mmol}$ 钠), 造成细胞外液低渗。大面积烧伤由于血管通透性增加, 导致体液大量丢失, 若只补充水分, 可引起低渗性脱水。

(2) 丢失大量消化液而只补充水: 这是临床最常见的失钠原因。见于腹泻、呕吐, 部分是因胃、肠吸引术丢失大量含 Na^{+} 消化液而只补充水分或输注葡萄糖溶液。

(3) 体液大量在第三间隙内积聚: 如胸膜炎形成大量胸腔积液, 腹膜炎、胰腺炎、肝硬化等形成大量腹水, 若只补充水未补钠, 可引起低渗性脱水。

(4) 肾性原因

1) 水肿患者长期使用排钠利尿剂: 如呋塞米 (速尿)、依他尼酸 (利尿酸)、噻嗪类等, 使髓袢升支对 Na^{+} 的重吸收减少; 如再限制钠盐摄入, 则钠的缺乏更为明显。

2) 肾脏疾病: 如慢性肾间质性疾病, 当髓质结构破坏和髓袢升支功能障碍, 钠随尿丢失增多; 急性肾衰竭多尿期, 肾小管液中尿素等溶质浓度增高, 可通过渗透性利尿作用使肾小管上皮细胞对钠、水重吸收减少; 失盐性肾病患者因肾小管细胞病变, 对醛固酮的反应性降低, 钠的重吸收减少, 肾排钠过多。

3) 肾上腺皮质功能不全: 常见于 Addison 病, 主要是因为醛固酮分泌减少, 故肾小管对钠重吸收减少, 肾排出钠增多。

4) 肾小管性酸中毒: 肾小管性酸中毒 (renal tubular acidosis, RTA) 是一种以肾小管排酸障碍为主的疾病, 由于集合管分泌 H^{+} 功能降低, H^{+} - Na^{+} 交换减少, 使钠随尿排出增多。

2. 对机体的影响 低渗性脱水时, 因细胞外液渗透压降低, 水由细胞外向细胞内转移, 使得细胞外液减少, 细胞内液增加。由于细胞外液的减少致使血液浓缩, 血浆蛋白质浓度增加, 血浆胶体渗透压增高, 组织间液生成减少、回流增加以维持血容量。所以此时主要是细胞外液明显减少, 细胞内液不减少甚至增加, 尤以组织间液减少为甚 (图 3-4)。

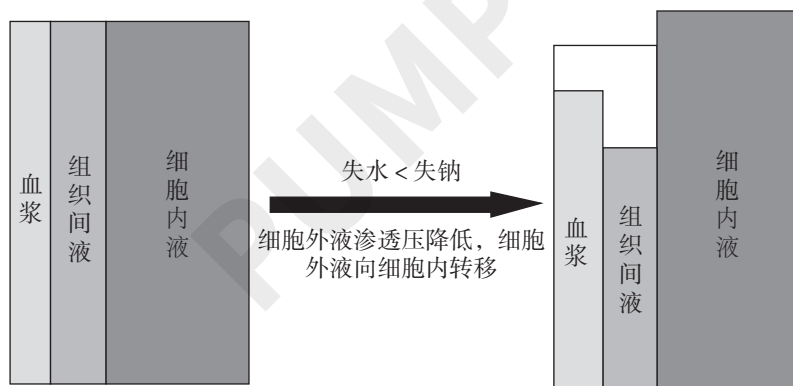


图 3-4 低渗性脱水时体液的分布

(1) 血液循环障碍甚至休克：①低渗性脱水在原发病因作用下，体液大量丢失；②体液向细胞内转移，使细胞外液进一步减少；③如果因细胞外液低渗抑制 ADH 分泌，肾远曲小管重吸收水障碍。以上原因使血容量明显减少，因此低渗性脱水在临床上容易出现休克倾向，表现为静脉塌陷、血压降低、脉搏细速、尿量减少甚至发生功能性肾衰竭、氮质血症。在三型脱水中低渗性脱水最易出现休克，这是本型脱水的主要特点。

(2) 脱水貌：由于细胞外液移向细胞内，血浆蛋白质不能自由通透血管壁，血浆胶体渗透压升高使组织间液明显减少，表现为皮肤弹性明显降低、黏膜干燥、眼窝和婴儿囟门凹陷等脱水外貌，在三型脱水中最为明显。

(3) 细胞水肿：低渗性脱水时细胞内液可能增多，可出现细胞水肿，导致细胞功能代谢障碍，以脑细胞水肿的临床表现最为严重，出现头痛、意识模糊、惊厥、昏迷等一系列中枢神经系统障碍症状。

(4) 口渴不明显：尽管体液容量减少可兴奋渴觉中枢，但渗透压降低又可抑制渴觉中枢，故轻症或早期患者不会出现渴觉，重症或晚期患者由于血容量明显减少，可引起渴觉中枢兴奋，产生轻度渴觉。

(5) 尿的变化：血浆渗透压降低与体液容量减少共同作用将导致低渗性脱水患者尿钠和尿量的异常。细胞外液渗透压下降，抑制 ADH 分泌释放，肾小管对水重吸收减少，轻症或早期患者尿量一般不减少；而脱水严重时由于血容量明显减少，机体优先维持血容量，ADH 分泌、释放增多，尿量明显减少。由肾外原因所致低渗性脱水，因醛固酮分泌释放增多，尿钠减少；而肾性原因所致脱水患者尿钠增多。

(6) 其他表现：低渗性脱水按失钠程度及临床表现分为轻、中、重度三类。轻度：失钠量 $< 0.5 \text{ g/kg}$ ，患者常感疲乏、头晕，手足麻木、口渴不明显，直立时可发生昏倒（昏厥），尿中钠减少。中度：失钠量为 $0.5 \sim 0.75 \text{ g/kg}$ ，患者常有厌食、恶心呕吐、视物模糊、收缩压轻度降低、起立时昏倒、心率加快、脉搏细弱、皮肤弹性减弱、面容消瘦，尿量少。重度：失钠量为 $0.75 \sim 1.25 \text{ g/kg}$ ，患者表情淡漠、肌腱反射减弱或消失、出现木僵，最后发生昏迷，甚至死亡。

(三) 等渗性脱水

等渗性脱水 (isotonic dehydration) 的特征是水和钠等比例摄入不足或丢失，或失液后经机体调节血浆渗透压仍在正常范围，因此等渗性脱水时肾的调节功能没有受到损坏或影响，血清钠浓度维持在 $135 \sim 150 \text{ mmol/L}$ ，血浆渗透压在 $280 \sim 310 \text{ mmol/L}$ 。

1. 原因和机制

(1) 经消化道丢失：短期内的消化液丢失，如严重呕吐、腹泻或胃肠引流后、肠炎、胃肠痿管、小肠梗阻致体液潴留于肠腔内等可引起等渗性脱水。如果长期消化液丢失，则出现高

渗性脱水。

(2) 经皮肤或肺丢失：见于大面积烧伤、创伤等丢失血浆，在高温环境、剧烈运动、高热、甲状腺功能亢进时大量出汗，或各种原因引起的过度通气，尽管丧失的是低渗液，经机体调节后血浆渗透压为等渗。

(3) 大量抽放胸腔积液、腹水：见于大量胸腔积液、腹水的形成。

2. 对机体的影响

(1) 等渗性脱水时机体的基本变化是细胞外液明显减少，血浆渗透压正常。细胞外液容量减少而渗透压在正常范围，细胞内液并不向细胞外液转移以代偿细胞外液的减少，故细胞内液容量无明显变化（图 3-5）。

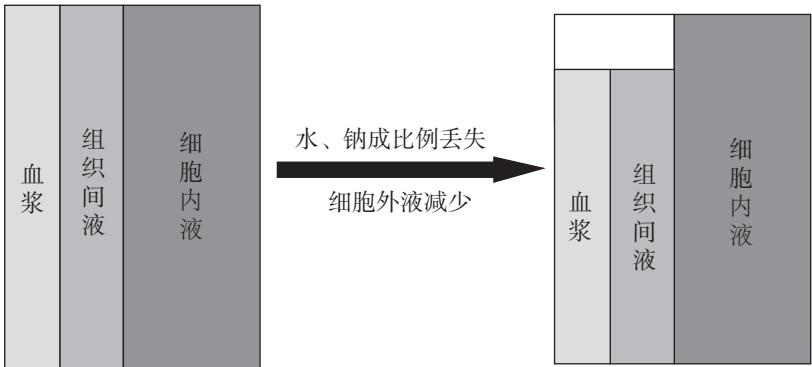


图 3-5 等渗性脱水时体液的分布

(2) 等渗性脱水常兼有低渗性及高渗性脱水的临床表现，严重程度往往介于两者之间。大量丢失等渗性体液首先引起细胞外液和血容量的减少，容易发生血压降低、外周循环衰竭及尿量减少。等渗性脱水患者因组织间液的减少也可出现明显脱水貌，如皮肤弹性减退、眼窝凹陷、婴幼儿囟门凹陷等。患者因不显性蒸发、严重呕吐、不能饮水等情况使失水相对较多，存在向高渗性脱水转变的倾向，加上血容量减少，故可使患者产生较明显的渴觉、ADH 释放维持等渗。必须指出，如果等渗性脱水在处理上只补水而不注意补钠，也可使之转变为低渗性脱水；如果未及时处理就可能转变为高渗性脱水。

(四) 脱水防治的病理生理基础

1. 去除病因 防治原发病。

2. 液体疗法 补液量包括累计损失量的补充、治疗过程中继续损失量的补充及供给每日生理需要量。补液种类取决于脱水性质，低渗性脱水以补等渗溶液为主，高渗性脱水以补水为主，等渗性脱水以补等渗溶液为主，兼顾补钠、水的原则（表 3-5）。一般情况下，生理需要量宜尽量口服，不足者予以静脉滴注。

3. 防治并发症 如出现休克或肾功能不全，应按休克或肾功能不全的处理方式进行治疗。

表3-5 三种脱水的比较

	低渗性脱水	高渗性脱水	等渗性脱水
机制	失水<失钠	失水>失钠	水、钠成比例丢失
血钠浓度（mmol/L）	< 135	> 150	135 ~ 150
血浆渗透压（mmol/L）	< 280	> 310	280 ~ 310
主要失液部分	细胞外液	细胞内液	细胞外液

续表

	低渗性脱水	高渗性脱水	等渗性脱水
口渴	早期无，重度脱水者有	明显	有
脱水貌	明显	早期不明显	明显
外周衰竭	早期可发生	轻症无	早期不明显
血压	易降低	轻症正常，重症降低	易降低
尿量	轻症正常，重症减少	减少	减少
尿钠	极少或无	有	减少
治疗	等渗或高渗盐溶液	5% 葡萄糖液，辅以补钠	2/3 等渗的盐溶液

二、水过多

水过多 (water excess) 指体液容量增多，按照细胞外液渗透压不同可分为低渗性、高渗性和等渗性水过多。

(一) 低渗性水过多

低渗性水过多 (hypotonic water excess) 为高容量性低钠血症 (hypervolemic hyponatremia)，主要特征是水在体内大量潴留多于钠潴留，血清钠浓度 $< 135 \text{ mmol/L}$ ，血浆渗透压 $< 280 \text{ mmol/L}$ 的病理过程，又称为水中毒 (water intoxication)。

1. 原因和机制 水中毒临床多见于肾脏病变或肾外病变引起的肾排水功能降低，或饮水过多、超过机体的调节能力，造成大量低渗液在体内潴留。

(1) 急慢性肾功能不全：肾功能不全时，肾排水能力下降，容易发生水中毒，特别是急性肾衰竭少尿期或慢性肾衰竭晚期对水的摄入未加控制者。因此肾功能不全的患者尤其要注意限制水的摄入量。

(2) ADH 分泌异常增多：ADH 分泌过多使肾远曲小管和集合管重吸收水增强。肾排水能力降低时，一旦摄入水稍多，就会引起明显的水中毒症状。ADH 分泌异常增多可见于：①急性应激状态 (外伤、手术) 时可刺激下丘脑的视上核，使 ADH 分泌增多；②某些药物的作用，如镇痛剂、异丙肾上腺素、某些抗癌药 (环磷酰胺、长春新碱等)、口服降血糖药、前列腺素抑制剂、降脂药等可促进 ADH 的释放或增强 ADH 对肾远曲小管和集合管的作用；③肾上腺皮质功能低下，肾上腺皮质激素分泌减少，对下丘脑分泌 ADH 的抑制作用减弱，ADH 分泌增多；④ ADH 异常分泌增多综合征 (ADH secretion increased syndrome, SIADH)：常见于可引起下丘脑 ADH 分泌增加的疾病，中枢神经系统疾病如脑炎、脑肿瘤、脑脓肿、脑血栓、脑出血等；急性精神病；恶性肿瘤引起 ADH 异位分泌，如肺小细胞癌、胰腺癌、霍奇金淋巴瘤、淋巴肉瘤等。

(3) 有效循环血量减少：肺部疾病如肺炎、肺结核、肺脓肿、肺不张等，严重心功能障碍，肝硬化或休克时，有效循环血量减少，对左心房内膜下的容量感受器牵张刺激减弱，经迷走神经传至下丘脑抑制 ADH 释放的传入冲动减少，故 ADH 分泌增多。

(4) 医源性 ADH 用量过多：临床上在治疗尿崩症时，过量使用 ADH 或在使用 ADH 后未注意控制水的出入平衡，可引起水潴留。

(5) 摄入或输入水过多：由于肾具有强大的调节水平衡的能力，因此正常人摄入较多水时，一般不会发生水潴留，更不会引起水中毒。然而，渴觉中枢受刺激所致饮水过多或精神性饮水过多，超过肾排水能力的最大极限时 (1200 ml/h)，也可能发生水中毒。尤其是婴幼儿，由于其水、电解质的调节功能尚未成熟，过多给予不含电解质的液体更易发生水中毒。对于低

渗性脱水晚期患者,由于细胞外液向细胞内转移,可造成细胞内水肿,若此时输入大量水分也可引起水中毒。

2. 对机体的影响 水中毒时,细胞外液量增多,且渗透压降低,促进水由细胞外移入细胞内,此时细胞内、外液均增多,尤其是细胞内增多为甚。

(1) 细胞水肿:由于水不断由细胞外移向细胞内,使细胞内液量也增多,引起细胞水肿。

(2) 中枢神经系统症状:细胞内、外液容量增大对中枢神经系统产生严重后果,可出现头痛、恶心、呕吐、视神经乳头水肿、定向力障碍、意识障碍甚至可出现小脑幕裂孔疝、枕骨大孔疝,导致呼吸、心搏停止而死亡。

(3) 循环血量增加:水中毒时循环血量增加,使心血管系统负荷增大而引起肺水肿或心力衰竭。

3. 水中毒防治的病理生理基础

(1) 防治原发病。

(2) 轻、中度患者的治疗主要是严格限制水入量。

(3) 急性重度患者,可用3%~5%高渗氯化钠溶液静脉滴注,纠正低渗状态,但需注意钠离子过多会使细胞外液容量扩大,加重心脏负荷。可用甘露醇、山梨醇或呋塞米快速利尿,减轻脑水肿。

(二) 高渗性水过多(盐中毒)

高渗性水过多(hypertonic water excess)为高容量性高钠血症(hypervolemic hypernatremia),主要特征是钠在体内大量潴留多于水潴留,血清钠浓度 $>150\text{ mmol/L}$,血浆渗透压 $>310\text{ mmol/L}$,又称为盐中毒(salt poisoning)。

1. 原因和机制 高渗性水过多临床上较少见,主要见于:

(1) 医源性盐用量过多:临床上在治疗低渗性脱水时,过量使用高渗盐水溶液,可引起水钠潴留。

(2) 原发性钠潴留:原发性醛固酮增多症患者,因醛固酮持续过量分泌,导致肾小管水钠重吸收增加,引起血钠含量和细胞外液容量的增加。

2. 对机体的影响 高渗性水过多时细胞外液渗透压增高,水由细胞内向细胞外移动,导致细胞脱水,严重者因脑细胞脱水可引起嗜睡、昏迷等一系列中枢神经系统功能障碍。

3. 盐中毒防治的病理生理基础 防治原发病;肾功能正常者可用强效利尿剂,如呋塞米,以除去过量的钠;肾功能低下以及对利尿剂反应差者,可在连续监测血浆电解质水平的情况下,进行腹膜透析。

第三节 水 肿

水肿(edema)属于等渗性水过多(isotonic water excess)的两种情况之一,过量的体液潴留在血管内称高容量血症,通常见于容量依赖性高血压;过多体液在组织间隙或体腔中积聚的病理过程称为水肿,它是多种疾病的临床体征。在水肿的范畴内,习惯上又将体液积聚在体腔的病理变化,称为积水或积液(hydrops),如胸腔积液(胸水)、腹腔积液(腹水)、心包积液和脑室积水(脑积水)等。

一、水肿的分类

(一) 按水肿发生的范围分类

按水肿发生的范围可分为:①局部性水肿(local edema):如炎性、淋巴性、变态反应性、血管神经性、静脉阻塞性水肿;②全身性水肿(anasarca):如肾病综合征引发肾性水肿、肝疾

病引发肝性水肿、充血性心力衰竭引发心源性水肿，以及营养不良性水肿等。全身性水肿时往往同时有体腔积液，如肝腹水、胸腔积液和心包积液。

（二）按发病原因分类

按发病原因可分为肾性水肿、肝性水肿、心源性水肿、营养不良性水肿、淋巴性水肿和过敏性水肿等，原因不明的水肿称为特发性水肿。

（三）按累及部位分类

按累及部位可分为下水肿、脑水肿、肺水肿和喉头水肿等。

（四）根据皮肤有无凹陷分类

手指按压皮下组织较少的部位片刻，移开后有凹陷，不易恢复，则称为凹陷性水肿（pitting edema），又称为显性水肿（frank edema）；当组织间液量已经增多但手指按压无凹陷时，称为非凹陷性水肿（non-pitting edema），又称为隐性水肿（recessive edema）。

（五）按发生速度分类

按发生速度可分为急性水肿（如急性肺水肿）和慢性水肿（多见于慢性疾病引起的水肿）。

二、水肿发生的基本机制

如前所述，水肿是等渗性体液在组织间隙及体腔过多积聚。机体每日钠水的摄入量和排出量大致相当，处于动态平衡状态，从而维持体液量的相对恒定。一旦钠水摄入过多或肾对钠水排出不足，可导致体内钠水潴留，血容量增多，继而由于毛细血管流体静压增高、血浆胶体渗透压下降而致组织间液生成增多。组织间液的更新及其容量的恒定，有赖于体内外液体交换及血管内外液体交换的平衡调节。如果这两种平衡失调，体内外液体交换失衡导致机体钠水潴留，或血管内外液体交换失衡导致组织间液的生成大于回流，则可发生水肿。

（一）血管内外液体交换失衡——组织间液生成大于回流

正常情况下，血浆与组织间液之间通过毛细血管壁不断进行着液体交换，使组织间液的生成和回流保持动态平衡（图 3-6），这种平衡主要取决于以下几个因素：①驱使血管内液滤出的力量是有效流体静压：有效流体静压 = 毛细血管平均压（17 mmHg）- 组织间液流体静压（-6.5 mmHg）= 23.5 mmHg；②促使液体回流至毛细血管内的力量是有效胶体渗透压：有效胶体渗透压 = 血浆胶体渗透压（28 mmHg）- 组织间液胶体渗透压（5 mmHg）= 23 mmHg；③平均有效滤过压 = 有效流体静压（23.5 mmHg）- 有效胶体渗透压（23 mmHg）= 0.5 mmHg，可见，正常情况下组织间液的生成略大于回流；④淋巴回流：组织间液回流的剩余部分由淋巴系统回流进入血液循环，由于淋巴管壁的通透性较高，还可将细胞代谢生成或经毛细血管漏出的微量蛋白质等大分子物质经组织间液回流入体循环。组织间隙的液体仅有 1% 是游离的，具有流动性，呈游离态液体，能与血液和淋巴液迅速交换；99% 的液体存在于胶体网状物（化学成分是透明质酸、胶原和黏多糖等）中，呈凝胶态液体，其更新速度比较缓慢。当组织间隙流体静压增高时，淋巴液回流速度明显增加，同时组织间隙的胶体网状物对液体的吸附能力增强而膨胀，使游离态液体不至于过多。当组织间隙流体静压降低时，凝胶态液体由胶体网状物中被吸出形成游离态液体。通过淋巴管的回吸收和胶体网状物的吸附作用，机体具有了一定的抗水肿能力。

如果上述调节因素失衡，即可导致组织间液的生成多于回流而积聚在组织间隙或体腔中，形成水肿。

1. 毛细血管流体静压增高 毛细血管流体静压增高可导致有效流体静压增高，平均有效滤过压增大，组织间液生成增多。当组织间液生成增多超过淋巴回流的代偿能力时，可引起水肿。毛细血管流体静压增高主要见于全身性或局部性静脉压增高，逆向传递到毛细血管静脉端和微静脉，使微循环后阻力增加，从而使毛细血管内有效流体静压增大。如肝硬化、静脉血栓



机制动画 水肿的发生机制

形成和肿瘤压迫静脉导致局部水肿的发生,左心衰竭时肺静脉压的增高可导致肺水肿发生,右心衰竭时体静脉压的增高导致全身性水肿的发生。此外,动脉扩张充血也可使毛细血管流体静压增高,如炎症性水肿。

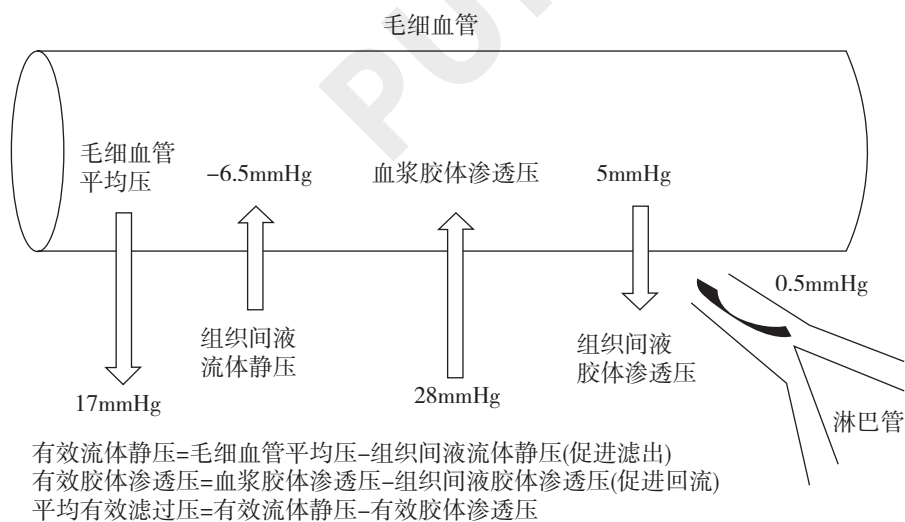


图 3-6 等渗性脱水时体液的分布

2. 血浆胶体渗透压下降 血浆胶体渗透压主要取决于血浆蛋白尤其是白蛋白的含量。当血浆白蛋白含量降低时,血浆胶体渗透压下降,致使平均有效滤过压增大,组织间液生成增多,超过了淋巴回流的代偿能力,而引起水肿。导致血浆白蛋白含量下降的因素有:①蛋白质合成吸收障碍:白蛋白主要在肝合成,若肝功能障碍,可使蛋白质合成减少,长期禁食或胃肠功能障碍,引起蛋白质摄入吸收不足,常见于肝硬化和严重营养不良;②蛋白质丢失过多:见于肾病综合征患者尿液丢失大量蛋白质;③蛋白质分解增强:常见于慢性消耗性疾病,蛋白质被大量动用,如恶性肿瘤、慢性感染和烧伤等。

3. 微血管壁通透性增加 生理情况下,仅微量的蛋白质可以滤出毛细血管壁,以维持细胞内外的胶体渗透压梯度。各种生物性或理化性致病因素可直接损伤微血管壁,或通过促进炎症介质的释放使管壁通透性增加,促使血浆蛋白从毛细血管和微静脉壁滤出,从而造成血浆胶体渗透压下降,组织间液胶体渗透压升高,导致有效胶体渗透压下降,促使水及溶质分子滤出。因有蛋白质的滤出,此类水肿液中蛋白质含量较高。常见于:①各种炎症性疾病,炎症灶内释放组胺、5-羟色胺、激肽、缓激肽、前列腺素等炎症介质,造成血管通透性的增加;②过敏性疾病,过敏局部产生组胺、激肽等物质;③其他:如某些血管神经性疾病、毒物对血管的直接损害都可发生水肿。

4. 淋巴回流受阻 淋巴回流具有很强的抗水肿作用,不但组织间液多余的水与小分子物质可通过淋巴管流入血液循环,大分子物质及微聚物等也可通过通透性强的淋巴管流入血液循环。淋巴回流受阻时,组织间隙中的组织间液和蛋白质积聚,形成淋巴性水肿,同时组织间液胶体渗透压增高又可进一步促进水肿的形成。如恶性肿瘤细胞侵入并堵塞淋巴管,或乳腺癌根治术清扫摘除淋巴管,可使淋巴回流受阻或无法代偿加强回流,导致含大量蛋白质的水肿液在组织间隙积聚,引起局部水肿。又如丝虫病,由于腹股沟部的主要淋巴管道被成虫堵塞,加之炎症反应和长期慢性水肿及结缔组织增生,可引起下肢的慢性水肿,其典型临床表现为下肢增粗,形同象腿,又称“象皮腿”。

(二) 体内外液体交换失衡——钠水潴留

钠水潴留见于钠水摄入过多、尤其是肾对其排出不足。肾是机体调节水、钠平衡的重要器

官,生理情况下,经肾小球滤过的水和钠有 99% ~ 99.5% 被肾小管重吸收,只有 0.5% ~ 1% 由尿排出,其中近曲小管的重吸收率相对稳定在 60% ~ 70%,即肾小管重吸收率始终随着肾小球滤过率的高低而相应变化,被称为球-管平衡。球-管平衡靠肾小球滤过、肾小管重吸收和肾小管分泌所维系。在病因作用下,肾小球和(或)肾小管功能失调,引起球-管失衡(glomerulo-tubular imbalance),则可导致钠和水排出的减少而发生水肿。

1. 肾小球滤过率下降 肾小球滤过率的高低取决于肾小球的有效滤过压、滤过膜的通透性和滤过面积的大小。常见原因有:①肾小球广泛病变:如急性肾小球肾炎,炎性渗出、细胞增生和内皮细胞的肿胀可导致肾小球滤过率下降;慢性肾小球肾炎,肾单位大量破坏,滤过面积明显减少致肾小球滤过率下降;②有效循环血量减少:如充血性心力衰竭、肾病综合征、肝硬化伴腹水时,有效循环血量不足,使肾血流量下降,而继发性的交感-肾上腺髓质系统和肾素-血管紧张素系统的兴奋,使肾血流量进一步减少,因而肾小球滤过率降低。

2. 近曲小管重吸收钠、水增加 当有效循环血量减少时,近曲小管可以通过以下机制使钠水的重吸收增加,肾排水减少。①心房钠尿肽(atrial natriuretic peptide, ANP)分泌减少:心房钠尿肽由心肌细胞释放,可抑制近曲小管对钠的主动重吸收,还可抑制肾上腺皮质球状带分泌醛固酮。当有效循环血量明显减少时,心房的牵张感受器兴奋性降低,引起心房钠尿肽分泌减少,致使近曲小管重吸收钠、水增加。②肾小球滤过分数(filtration fraction)增加:肾小球滤过分数是肾小球滤过率(125 ml/min)与肾血浆流量(660 ml/min)的比值,正常值为 19% (15% ~ 20%)。有效循环血量减少时,如充血性心力衰竭或肾病综合征等,肾血浆流量与肾小球滤过率均减低,由于皮质肾单位出球小动脉收缩比入球小动脉更明显,因此,肾小球滤过率下降的程度小于肾血浆流量下降的程度,使肾小球滤过率相对增加,故滤过分数增高,同时血浆中水和小分子溶质由肾小球滤出相对增多。因此,血液流经出球小动脉时血液被浓缩,血浆胶体渗透压明显升高,而出球小动脉延伸后形成毛细血管,缠绕在肾小管周围,所以肾小管周围毛细血管的流体静压下降而血浆胶体渗透压增高,从而促进近曲小管重吸收钠、水,导致钠、水潴留。

3. 肾血流重分布 当有效循环血量降低时,通过反射性交感神经兴奋以及肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活,使肾素和 Ang II 水平增高,由于肾单位的生理学特点,发生肾血流重分布,导致大量肾血流从皮质肾单位转移至近髓肾单位。近髓肾单位因髓袢长,深入髓质高渗区,故对钠、水的重吸收功能较皮质肾单位强,结果使肾小管对钠、水的重吸收增多。

4. 远曲小管和集合管重吸收钠、水增加 远曲小管和集合管对钠、水的重吸收主要受醛固酮和抗利尿激素的调节。①醛固酮增多:醛固酮增加的原因有分泌增加和灭活减少,当有效循环血量下降,或其他原因使肾血流减少时,肾血管灌注压下降,入球小动脉毛细血管压下降,可激活入球小动脉壁的牵张感受器,以及肾小球滤过率降低使流经致密斑的钠量减少,均可使近球细胞肾素分泌增加,肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活,醛固酮分泌增多,促进远曲小管和集合管重吸收钠。临床上见于充血性心力衰竭、肾病综合征及肝硬化腹水。另外,肝功能障碍患者肝细胞灭活醛固酮的功能减退,也是血中醛固酮含量增高的原因,使钠重吸收增多。随之血浆晶体渗透压增高,促进水的重吸收。②ADH 增加:包括分泌增多与肝功能障碍引起的灭活减少。当各种原因引起的有效循环血量减少时,可刺激容量感受器致下丘脑神经垂体分泌和释放 ADH 增多;或肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活后,醛固酮的释放促进远曲小管重吸收钠,引起血浆晶体渗透压增高,通过刺激下丘脑渗透压感受器,使 ADH 分泌和释放增加,从而促进远曲小管和集合管重吸收水。随之血浆晶体渗透压下降,又促进钠的重吸收。

以上是水肿发病机制中的基本因素。其中钠、水潴留是形成全身性水肿的基本机制,组织间液生成大于回流是局部水肿形成的必要机制。在各种不同类型的水肿发生发展中,常常是各种因素先后或同时发挥作用,同一因素在不同水肿的发病机制中所处的地位也不相同。

三、水肿的表现特征

(一) 水肿液的性状

根据水肿液性状，尤其是蛋白质含量的不同，可将水肿液分为漏出液和渗出液（表 3-6）。漏出液（transudate）为淡黄色浆液性，外观透明，水肿液的相对密度低于 1.015；蛋白质的含量低于 25 g/L；细胞数少于 500 个 /100 ml。渗出液（exudate）外观混浊，水肿液的相对密度高于 1.018；蛋白质含量高于 25 g/L，甚至可达 30 ~ 50 g/L；多见于炎症、恶性肿瘤等，主要由毛细血管通透性增高所致。

表3-6 渗出液与漏出液的区别

	渗出液	漏出液
发病环节	炎症	非炎症
外观	混浊，血性、脓性	透明，淡黄，浆液性
蛋白质含量（g/L）	高，30 ~ 50	低，< 25
细胞数目（× 10 ⁶ /L）	多，> 500	少，< 100
相对密度	大，> 1.018	小，< 1.015

(二) 水肿的皮肤特点

皮下水肿是全身性水肿和体表局部水肿常见的体征，易出现在组织疏松的部位（如眼睑和阴囊部）和身体的下垂部（如足踝部）。局部一般表现为肿胀，弹性降低，皱纹浅平，温度降低。当水肿患者体重增加达到原体重的 10% 时，呈非凹陷性或隐性水肿，这是由于机体的抗水肿能力在发挥代偿作用，即分布在组织间隙中的胶体网状物对组织间液的强大吸附能力和膨胀性。当水肿患者体重增加超过原体重的 10% 时，组织间液的积聚超过胶体网状物的吸附能力，凝胶态液体游离出来积聚到一定量时，用手指按压该部位皮肤，游离的液体向周围散开而形成凹陷，数秒钟后凹陷自然平复，呈凹陷性水肿或显性水肿。

(三) 全身性水肿的分布特点

不同原因引起的全身性水肿有不同的特点，其影响因素包括：重力效应、皮下组织结构的致密性和皮肤厚度与伸展性，局部静脉及毛细血管血流动力学的特点。最常见的全身性水肿是心源性水肿、肾性水肿和肝性水肿。心源性水肿因为重力作用，使肢体低垂部毛细血管流体静压增高，因此水肿首先出现于低垂部位；肾性水肿，由于眼睑和颜面部组织疏松，皮肤薄而伸展度大，易于容纳水肿液，因此首先表现为眼睑或颜面部水肿；肝性水肿的发生与肝硬化时肝结构改变有关，肝硬化时由于肝内广泛的结缔组织增生与收缩，以及再生肝细胞结节的压迫，肝静脉回流受阻，进而使肝静脉压和毛细血管流体静压增高，成为肝硬化时易伴发腹水的原因。

四、水肿对机体的影响

除炎性水肿具有稀释毒素、运送抗体等抗损伤作用外，其他水肿对机体都有不同程度的不利影响。

(一) 引起细胞营养障碍

过量的液体在组织间隙中积聚，使细胞与毛细血管间的距离增大，增加了营养物质在细胞间的弥散距离。另外，受骨等坚实的包膜限制的组织和器官，发生急性重度水肿时，常会压迫微血管而减少营养血流，致使细胞变性，如脑水肿时的神经细胞水肿。

(二) 导致器官组织功能障碍

水肿对器官组织功能活动的影响，取决于水肿发生的速度及程度。急速发展的重度水肿因

来不及适应及代偿,可能引起比慢性水肿更加严重的功能障碍。若为生命活动的重要器官,则可能造成更为严重的后果,如脑水肿引起颅内压升高,甚至脑疝常危及生命;喉头水肿可引起气道阻塞,严重者窒息死亡;而双下肢水肿的影响较小。

五、水肿防治的病理生理基础

(一) 防治原发病

对心力衰竭及肾病综合征等有水潴留倾向的患者要对原发病进行治疗,防止水肿的发生。

(二) 对症处理

对于全身性水肿,选用适当的利尿药,必要时限制水、钠的摄入及补充血浆白蛋白;对局部性水肿,通过引流和改变体位,缓解水肿。

(三) 防治并发症

维持水、电解质和酸碱平衡。



案例 3-2

患者女,54岁。因气急、呼吸困难、心悸入院。

体格检查:体温 38.9℃,血压 110/80 mmHg,心率 154 次/分,呼吸 32 次/分。口唇发绀、端坐呼吸、颈静脉怒张,心浊音界向两侧扩大,两肺闻及广泛湿啰音。肝、脾肿大,双下肢明显水肿。

问题:

该患者为什么会出现双下肢水肿?

(李青 李娟)

第四节 钾代谢障碍

一、正常钾平衡

(一) 钾的体内分布及代谢

成人体内含钾总量为 50 ~ 55 mmol/kg。细胞内液钾浓度为 140 ~ 160 mmol/L,细胞外液钾浓度为 3.5 ~ 5.5 mmol/L,细胞内外钾离子浓度差异十分显著,比例可达 35 : 1。其中约 90% 存在于细胞内,骨钾约占 7.6%,跨细胞液约占 1%,细胞外液约占 1.4%。体内的钾主要来源于食物,膳食中通常都含有较丰富的钾,特别是水果和蔬菜类食物。成人每天随饮食摄入的钾量为 40 ~ 120 mmol (2 ~ 4 g)。进入体内的钾,90% 在肠道吸收。被吸收的钾首先转移到细胞内,以防止高钾血症的发生。钾的代谢特点是多摄多排,少摄少排,不摄也排,因此临床上低钾血症较常见。

(二) 钾平衡的调节

临床依据血清钾浓度判断患者钾代谢状况,机体主要通过两种机制维持血钾平衡,即通过调控钾跨细胞转移维持细胞内外液之间钾分布,和通过调节肾排钾量维持体内钾总量。

1. 钾的跨细胞转移 钾跨细胞转移的基本机制为泵-漏(pump-leak)机制。“泵”指钠



案例分析



知识拓展 心源性肺水肿

泵,即 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶,可逆浓度差将 K^+ 转运入细胞内,故 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性的增强利于 K^+ 移入胞内;“漏”指 K^+ 顺浓度差通过各种 K^+ 通道出细胞,细胞膜对 K^+ 通透性的增强促进其外移。影响细胞内外钾离子分布的主要因素有:

(1) 渗透压:细胞外液高渗状态促使细胞内的水向细胞外转移。一方面,水外移将钾带出细胞;另一方面,细胞内水分减少,使细胞内钾浓度增高,细胞内外钾浓度差增大也促进钾外流。

(2) 酸碱平衡状态:酸中毒时,细胞外液 H^+ 浓度增加,为了维持细胞外液pH平衡, H^+ 入细胞内, K^+ 出细胞外,细胞外液 K^+ 浓度升高。相反,碱中毒时,细胞外液 H^+ 浓度低, H^+ 出细胞, K^+ 入细胞,细胞外液 K^+ 浓度降低。一般认为血液pH每降低和升高0.1单位,血清钾浓度将升高或降低0.6 mmol/L。因此,酸中毒时常伴有高钾血症,而碱中毒时则常伴有低钾血症。

(3) 激素的作用:儿茶酚胺对 K^+ 分布的影响因受体不同而异。 α -肾上腺素受体兴奋,能降低细胞对钾的摄取。 β -肾上腺素受体兴奋,与胰岛素作用一样,通过受体偶联的酪氨酸蛋白激酶信号通路,激活细胞膜上 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶,促进细胞摄取钾。

(4) 物质代谢状况:细胞每合成1g糖原,约有0.33 mmol的钾进入细胞;细胞每合成1g蛋白质,约有0.45 mmol的钾沉积于细胞内。相反,在糖原和蛋白质分解过程中,可由细胞内释出相应量的钾。

(5) 运动:反复的肌肉收缩使细胞内钾外移,而细胞外液的钾浓度升高可促进局部血管扩张,增加血流量,这有利于肌肉的活动。运动所引起的血清钾升高通常是轻度的,但在剧烈运动时,血清钾的升高也可非常迅速而明显。如在极限量运动时,血清钾可在1 min内升高至7 mmol/L。

此外,某些药物、毒物、细胞膜的损伤等病理因素亦会对钾的跨细胞转运产生明显影响。

2. 肾对钾排泄的调节 无论机体缺钾或钾过多,肾小管近曲小管和髓袢对钾的重吸收率始终维持在滤过钾量的90%~95%。随着钾的摄入量的变化,机体远曲小管和集合管通过对钾的分泌和重吸收的调节,维持体内钾的平衡。

(1) 远曲小管和集合管调节钾平衡的机制:根据机体的钾平衡状态,该两段小管即可向小管液中分泌并排出钾,在极端高钾膳食的情况下,分泌与排泄的钾量甚至可超过肾小球滤过的排钾量;也可重吸收小管液中的钾,最低可使终尿中的钾排出量降至肾小球滤过量的1%以下。

1) 远曲小管与集合管的钾分泌机制:正常情况下,大约有1/3的尿钾是由远曲小管和集合管分泌出来的。钾的分泌由主细胞完成。主细胞基底膜面的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶将 Na^+ 泵入小管间液进而入血,而 K^+ 泵入主细胞内,由此形成的主细胞内 K^+ 浓度升高,使 K^+ 被动弥散入小管腔。主细胞的管腔面膜对 K^+ 具有高度的通透性。影响主细胞钾分泌的因素有:①主细胞基底膜面的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性;②管腔面膜对 K^+ 的通透性;③从血液到小管腔钾的电化学梯度。

2) 集合管对钾的重吸收:一般情况下,从正常膳食摄入钾,远曲小管和集合管对钾平衡的调节是控制泌钾量。当钾摄入不足时,远曲小管和集合管才显示出对钾的净吸收。小管对钾的重吸收主要由闰细胞(intercalated cells)完成。闰细胞的管腔面分布有 $\text{H}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 泵,也称质子泵,向小管腔中泌 H^+ 而重吸收钾。缺钾时,闰细胞肥大、增生,钾的重吸收能力增加。

(2) 影响远曲小管、集合管排钾的因素

1) 细胞外液的钾浓度:细胞外液的钾浓度升高,可增加远曲小管和集合管的泌钾速率,其对主细胞泌钾的调节机制是:①刺激 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的活性;②增大管腔面膜对钾的通透性;③减少小管细胞内液钾离子向肾间质的返漏。

2) 远曲小管和集合管中尿液的流速和流量: 钾主要由远曲小管和集合管排泌, 远端肾小管内液体流速及流量的增加, 加大了肾小管细胞内和肾小管尿液的钾离子浓度差, 从而促进钾的排泌。如长期大量应用利尿药呋塞米、依他尼酸等。

3) 肾小管细胞管腔面跨膜电位: 肾小管上皮细胞排泌钾, 受管腔膜面跨膜电位的影响, 皮质集合管钾排泌细胞的正常跨膜电位为 $-50 \sim -35\text{mV}$ 。当小管液中的钠离子大量被重吸收, 或管腔内滞留有 HCO_3^- 、 SO_4^{2-} 、 HPO_4^{2-} 等不易吸收的阴离子, 或肾小管上皮细胞内 K^+ 和 H^+ 浓度增高时, 都可使跨膜电位差增大, 促使肾小管上皮细胞内 K^+ 顺此电位梯度被排泌。

4) 醛固酮: 醛固酮促进肾排泌钾增加的机制: ①激活细胞膜上 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶, 重吸收 Na^+ 。肾小管上皮细胞内 K^+ 浓度增加, 利于 K^+ 排入管腔; ②肾小管对 Na^+ 重吸收增加, 管腔内负电荷增大, 利于肾小管上皮细胞内 K^+ 进入管腔; ③增加肾小管上皮细胞管腔膜上钾通道开放的数量; ④能促进粪便和汗液排钾。

5) 酸碱平衡状态: H^+ 浓度升高可抑制主细胞的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶, 使主细胞的泌钾功能受阻, 因此, 急性酸中毒时肾排钾减少; 碱中毒时则肾排钾增多。但慢性呼吸性酸中毒患者却常显示尿钾增多, 其原因系慢性呼吸性酸中毒时, 血浆 HCO_3^- 浓度代偿性增加, 可使近曲小管的 HCO_3^- 重吸收受抑制而抑制水、钠的重吸收, 从而使远曲小管的原尿流速增大, 该作用可超过 H^+ 对远曲小管、集合管主细胞 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶的抑制作用, 从而出现慢性呼吸性酸中毒时肾排钾反而增多的现象。

3. 结肠的排钾功能 正常时摄入的钾 90% 由肾排出, 10% 由肠道排出, 该部分钾主要由结肠上皮细胞以类似远曲小管上皮主细胞泌 K^+ 的方式向肠道分泌, 因此, 结肠泌 K^+ 量亦受醛固酮的调控。在肾衰竭、肾小球滤过率明显下降的情况下, 结肠泌 K^+ 量平均可达到摄入钾量的 1/3, 而成为重要的排钾途径。

此外, 汗液中也含有少量的钾, 浓度为 $5 \sim 10 \text{mmol/L}$, 经汗的排钾量通常很少。但在炎热环境、重体力活动的情况下, 也可经皮肤丢失相当数量的钾。

总之, 机体通过上述调节方式维持血钾在正常范围, 即血清钾 $3.5 \sim 5.5 \text{mmol/L}$ 。

(三) 钾的生理功能

钾是体内重要的阳离子, 在维持机体内环境稳定方面发挥重要作用。

1. 维持细胞新陈代谢 钾参与多种新陈代谢过程, 与糖原和蛋白质合成有密切关系。细胞内一些与糖代谢有关的酶类, 如磷酸化酶和含巯基酶等必须有高浓度钾存在才具有活性。

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

3. 调节细胞内外的渗透压和酸碱平衡 由于大量钾离子储存于细胞内, 不仅维持了细胞内液的渗透压, 也影响细胞内外酸碱平衡的调节。

二、钾代谢障碍

血钾是判断钾代谢障碍的重要依据。测定血钾可取血浆或血清, 血清钾通常比血浆钾高约 0.4mmol/L , 这主要是因凝血过程中血小板释放一定数量的钾所致。血清钾的正常值为 $3.5 \sim 5.5 \text{mmol/L}$ 。临床按照血清钾浓度改变, 将钾代谢障碍分为低钾血症和高钾血症。

(一) 低钾血症

血清钾浓度低于 3.5mmol/L , 称为低钾血症 (hypokalemia)。而缺钾是指细胞内钾的缺失或机体总钾量减少。但低钾血症并非一定有机体总钾量减少, 两者常可同时发生, 但有时也可分别出现。

1. 原因和机制

(1) 钾摄入不足：由于天然食物富含钾，能正常进食者因钾摄入不足引起的缺钾病例较为罕见。主要见于不能进食，如胃肠道梗阻、昏迷的患者；禁食，如胃肠手术后；胃肠外营养时没有同时给予钾或补钾不足的患者，同时肾每天仍有一定的排钾量，钾随尿液继续排出，持续1周以上，才会导致低钾血症或缺钾。

(2) 钾排出过多：这是低钾血症的最主要原因。钾可以通过肾、消化道或皮肤丢失。其中，通过肾和消化道丢失是临床上最常见和最重要的失钾原因。

1) 经肾丢失：这是成人失钾最重要的原因。常见于：①长期大量使用髓袢或噻嗪类利尿剂：a. 利尿剂引起远曲小管的原尿流速增加，冲刷作用加速肾小管分泌钾；b. 利尿后机体血容量减少，引起继发性醛固酮分泌增多；c. 利尿引起氯缺失，氯缺失时远端肾单位的钾分泌持续增多，从而使肾排钾增加。②盐皮质激素过多：见于原发性和继发性醛固酮增多症，其机制系盐皮质激素排钾作用导致钾丢失过多。此外，库欣（Cushing）综合征或长期大量使用皮质激素患者，也可发生低钾血症。③各种肾脏疾患：如急性肾衰竭多尿期排出尿素增多，通过渗透性利尿作用或远端原尿流速加快，排钾增加；间质性肾疾患如慢性肾炎或肾盂肾炎，因近曲小管和髓袢对钠、水重吸收障碍，使远端肾单位尿液流速增加，排钾增多。④肾小管性酸中毒：肾小管性酸中毒可由遗传性因素、肾实质疾病或药物导致的肾损害所引起，分远曲小管性酸中毒和近曲小管性酸中毒。远曲小管性酸中毒系集合小管质子泵（ H^+ 泵）功能障碍使 H^+ 排泄和 K^+ 重吸收受阻，致酸滞留而钾丢失。药物损害（如两性霉素 B）还可导致肾小管上皮对 H^+ 的通透性增加，致使管腔液中的 H^+ 反流回血中，加重酸中毒。近曲小管性酸中毒系近曲小管重吸收 HCO_3^- 和 K^+ 障碍所致。若再合并其他物质的重吸收障碍，则称为范可尼（Fanconi）综合征，除尿钾和 HCO_3^- 丢失过多外，还出现糖尿、氨基酸尿、磷酸盐尿等。⑤镁缺失：镁缺失和钾缺失常合并发生。单纯镁缺失对钾代谢的影响可能与 Na^+-K^+-ATP 酶的功能障碍有关， Mg^{2+} 是该酶的激活剂。缺镁时，肌细胞的 Na^+-K^+-ATP 酶功能低下，可在正常血钾浓度下出现细胞内缺钾，这可能也是同时发生镁、钾缺乏的患者单纯补钾不易纠正缺钾的机制。此外，髓袢升支重吸收钾也有赖于 Na^+-K^+-ATP 酶的活性，缺镁时，此段小管的钾重吸收减少，尿钾丢失增多。

2) 经消化道丢失：常见于腹泻、呕吐、胃肠减压等。各种消化液钾含量都高于血液，例如唾液 18.9 mmol/L、胃液 14 mmol/L、肠液 6.2 ~ 7.2 mmol/L、胆汁 6.6 mmol/L、胰液 4 ~ 5 mmol/L。消化道失钾的机制是：①消化液大量丢失常伴随钾丢失；②严重丧失大量消化液可导致血容量下降，引起醛固酮分泌增加，可促进肾排钾；③胃肠道功能紊乱可减少钾在小肠的吸收；④呕吐时丢失酸性胃液，使细胞外液呈代谢性碱中毒，促进 K^+ 进入细胞；⑤呕吐引起代谢性碱中毒时， H^+ 出细胞，促进 K^+ 进入细胞，肾 H^+-Na^+ 交换减弱， K^+-Na^+ 交换加强，排钾增加。

3) 经皮肤丢失：见于大量出汗时，如在炎热环境下的剧烈体力活动，其排汗量可达 10 L/d 以上，其累积缺钾量可在 7 ~ 10 d 达到 500 mmol，约为机体总钾量的 1/8 ~ 1/7。如未及时、充分补充电解质，可引起低钾血症。

(3) 钾向细胞内转移增多：钾由细胞外向细胞内转移时，可引起低钾血症，但体内钾含量可不发生改变。见于：①碱中毒：钾离子进入细胞，其机制是：a. 血浆 H^+ 浓度降低，细胞内外 H^+ 浓度差促使 H^+-K^+ 交换增强， H^+ 出细胞， K^+ 入细胞，使血钾浓度降低；b. 细胞外碱中毒时，肾小管上皮细胞排 H^+ 减少， H^+-Na^+ 交换减弱， K^+-Na^+ 交换增加，排 K^+ 增多，也会造成低钾血症；②使用胰岛素时可促进 K^+ 进入细胞内；③ β 肾上腺素受体活动增强，增加细胞膜上 Na^+-K^+-ATP 酶的活性，促进 K^+ 进入细胞内；④某些毒物，如钡、粗制棉籽油（主要毒素为棉酚）可引起钾通道的阻滞，使 K^+ 出细胞受阻；⑤低钾性周期性麻痹，是常染色体显

性遗传病，常在剧烈运动、应激、给予胰岛素或肾上腺素时发作，钾突然进入细胞内使血清钾浓度急剧下降，临床表现为周期性反复发作的肌麻痹。此外，部分甲状腺毒症患者可出现与低钾性周期性麻痹相似的临床表现。此类患者的低钾性麻痹系由于甲状腺激素过度激活 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶，使细胞摄钾过多所致。

2. 对机体的影响 低钾血症可引起机体的功能代谢变化，其临床表现与血钾降低的速度、程度以及机体的个体差异密切相关，低钾血症的临床表现也常被原发病和钠水代谢紊乱所掩盖。一般情况下，血钾浓度越低，对机体的影响越大。低钾血症的主要临床表现是神经和肌肉（骨骼肌、平滑肌、心肌等）的功能障碍。

(1) 对神经和骨骼肌的影响：钾是维持神经和肌细胞静息电位的物质基础，静息膜电位的绝对值 (E_m) 与细胞内外钾浓度比值 ($[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$) 成正比。

急性低钾血症时，细胞外液钾浓度急剧下降， $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$ 增大，细胞内 K^+ 外流增多，使 E_m 负值增大，与阈电位 (E_t) 之间的距离增大，需要增加刺激强度才能引起兴奋，即细胞兴奋性降低，严重时甚至不能兴奋。引起肌肉松弛无力甚至麻痹，通常把因 E_m - E_t 距离增大，导致可兴奋性细胞的兴奋性降低的现象称为超极化阻滞 (hyperpolarized blocking) (图 3-7)。

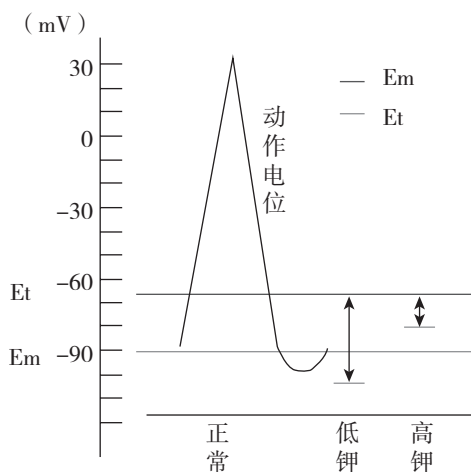


图 3-7 细胞外液钾浓度对骨骼肌细胞兴奋性的影响

慢性低钾血症时，由于病程缓慢，细胞内钾逐渐移至细胞外，代偿细胞外液低钾，使 $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$ 的变化不大， E_m 无明显变化，细胞兴奋性的降低也不如急性低钾血症明显，肌肉松弛无力及麻痹的临床表现较轻。

当血清钾低于 3 mmol/L 时，即可见血清肌酸激酶活性升高，提示肌细胞损伤；低于 2 mmol/L 时，则会出现明显的肌细胞坏死，被称为横纹肌溶解。常发生于缺钾患者伴有较剧烈的肌肉活动时，其机制为：①缺钾时运动所诱发的舒血管反应丧失，造成肌肉缺血；②缺钾时肌肉的糖原合成减少，能源储备不足；③缺钾时 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性降低，使细胞内 Na^+ 增多，与 Na^+ 伴随的物质转运活动也受到损害。

1) 对中枢神经系统的影响：轻度低钾血症患者常表现为精神萎靡、神情淡漠、倦怠，重度有反应迟钝，定向力减弱、嗜睡甚至昏迷。其发生机制可能是：①脑细胞静息电位负值增大，兴奋性下降；②糖代谢减弱，ATP 生成减少；③血清钾降低，脑细胞 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性降低。

2) 对骨骼肌的影响：一般当血清钾低于 3.0 mmol/L (轻症) 时，可有肌肉酸痛、四肢无力的症状，常先累及下肢，以后可影响上肢及躯干的肌群；低于 2.5 mmol/L (重症) 时可出现软瘫，严重时累及呼吸肌，由呼吸肌麻痹引起呼吸衰竭。这是低钾血症的主要致死原因。



机制动画 低钾血症对神经肌肉的影响

上述变化与肌细胞兴奋性降低有关,同时还与细胞内缺钾,降低了丙酮酸磷酸激酶及ATP酶活性,以至能量的产生和利用发生障碍,从而引起肌收缩力减弱有关,严重时表现为弛缓性麻痹。钾与其他电解质对神经肌肉应激性的影响可用下列公式表示:

$$\text{神经肌肉应激性} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] / [\text{Ca}^{2+}] + [\text{Mg}^{2+}] + [\text{H}^+]$$

此外,钾对骨骼肌的供血有调节作用。严重缺钾(血钾低于2.5 mmol/L)的患者肌肉运动时,不能从细胞内释出足够的钾,使血管扩张,导致骨骼肌的供血不足,从而引起肌肉痉挛,缺血性坏死,肌细胞内代谢障碍和横纹肌溶解。

3) 对平滑肌的影响:低钾血症时平滑肌兴奋性下降,使胃肠道运动减弱,轻者表现为腹胀、厌食、恶心、呕吐等症状,严重时可发生麻痹性肠梗阻。其发生机制与低钾血症引起消化道平滑肌细胞超极化阻滞、ATP的产生和利用发生障碍,从而导致收缩力下降有关。

(2) 对心血管系统的影响:静息电位的高低受到细胞膜对钾的通透性及细胞内外钾浓度差的影响。心肌存在双孔钾通道,故血钾改变不仅影响细胞内外钾浓度差,也影响心肌细胞膜对钾的通透性,血钾降低使心肌细胞膜对钾的通透性也降低,使心肌的电生理特性改变。

1) 心肌兴奋性增高:理论上如果 $[\text{K}^+]_e$ 降低,细胞内、外钾离子浓度差增高,有利于钾的外流,静息电位绝对值增大。但实验显示,心肌细胞静息电位负值反而变小,出现了低钾血症的反常现象。细胞外液钾浓度降低,心肌细胞膜的钾离子通道开放减少,使细胞内钾外流减少。静息电位负值的变小,静息电位与阈电位的距离缩短(E_m-E_t 间差距减小),因而引起兴奋所需的刺激也小,所以心肌的兴奋性增高。

2) 心肌传导性降低:心肌传导快慢主要取决于0期去极化的速度和幅度。低钾血症时,心肌细胞 E_m 绝对值减小, E_m-E_t 间距变小。去极化时 Na^+ 内流的数量和速度均下降,使0期去极化速度减慢、幅度降低。兴奋传导减慢,导致心肌传导性降低。

3) 心肌自律性增高:自律性取决于快反应自律细胞4期自动去极化的速度。低钾血症时,心肌细胞膜对 K^+ 的通透性降低,自律细胞4期自动去极化过程中的 K^+ 外流减少,使持续性慢 Na^+ 内流相对增加,从而加速达到阈电位,使其自律性增高。

4) 心肌收缩性先增强后减弱:细胞外液的 K^+ 与 Ca^{2+} 在心肌细胞膜上存在相互竞争抑制的作用。轻度低钾血症时, K^+ 对 Ca^{2+} 的抑制减弱,在复极化2期 Ca^{2+} 内流增多,心肌细胞内钙浓度增加,兴奋-收缩耦联加强,心肌收缩性增强。但在重症、慢性低钾血症时,由于心肌细胞内缺钾,影响心肌细胞的代谢,心肌结构破坏,使心肌收缩性减弱。

5) 心电图的变化:①T波低平:T波反映心室肌的复极,3期复极主要是 K^+ 外流。低钾血症时膜对 K^+ 的通透性下降,反映3期复极的T波低平。②U波增高:U波是浦肯野(Purkinje)纤维的3期复极波,一般被心室肌的复极波掩盖。低钾血症使浦肯野纤维的复极延缓,迟于心室肌的复极,出现U波。U波是低钾血症特征性的心电图改变。③ST段下降:ST段与动作电位2期相对应。低钾血症时膜对 K^+ 的通透性下降,钾外流减慢, Ca^{2+} 内流相对加快,故2期平台期缩短或消失,在心电图上反映2期复极的S-T段压低,使ST段不能回到基线。④心率增快和异位心律:系由于自律性升高所致。⑤P-R间期延长,QRS波增宽和Q-T间期延长:P-R间期反映兴奋由心房传到心室所用的时间,QRS波反映兴奋在心室内传播所用的时间,低血钾使传导性降低,故表现出P-R间期延长,QRS波增宽。反映心室动作电位时间的Q-T间期延长,这也是室内传导阻滞的表现(图3-8)。

6) 心律失常的表现:低钾血症对心肌生理特性的影响表现为心律失常和对洋地黄类强心药物毒性的敏感性增加。其发生机制为:①心律失常:由于自律性增加,可出现窦性心动过速;异位起搏的插入而出现房性或室性期前收缩,多源性或室性心动过速,严重者出现心室扑动或颤动,同时传导性降低,也会发生房室传导阻滞、兴奋性升高,3期复极化延缓所致的超常期延长更易发生心律失常;②对洋地黄类强心药物毒性的敏感性增高:洋地黄是治疗心力衰竭的



知识拓展 低钾血症引起心肌反常性去极化的机制

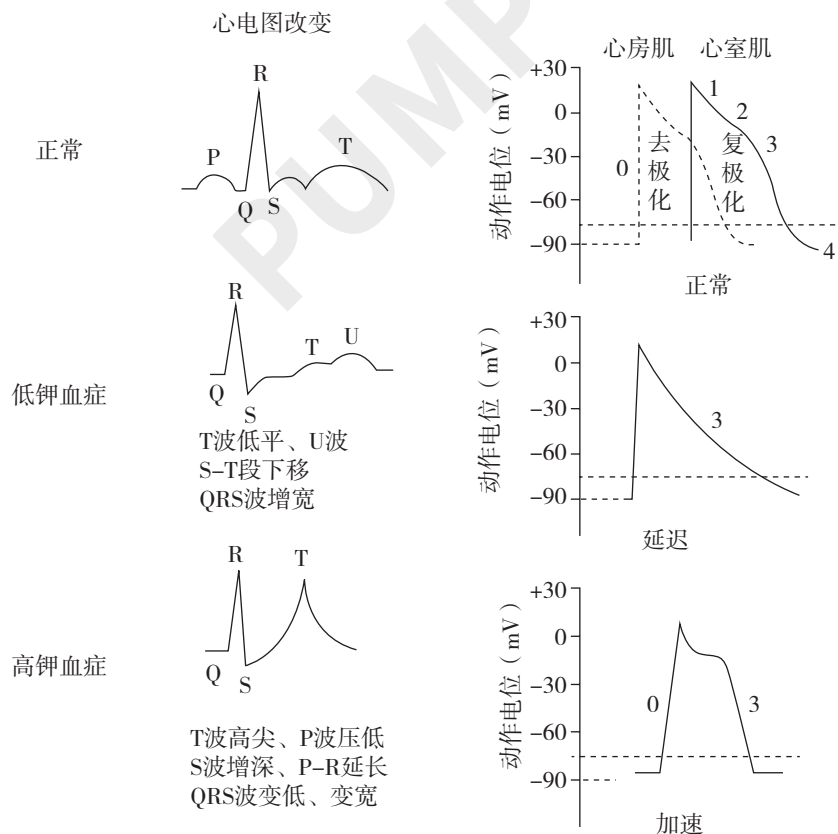


图 3-8 血钾浓度对心肌细胞膜电位及心电图的影响

一类主要强心药，而心力衰竭患者常因摄入不足或使用利尿剂等引起缺钾和低钾血症。低钾血症时，洋地黄与 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的亲和力增高，增强了洋地黄致心律失常的毒性作用，并显著降低治疗效果。

(3) 对肾的影响：缺钾造成的肾损害，在形态学上比较典型地表现在髓质集合管，出现小管上皮细胞肿胀、增生、胞质内颗粒形成等，长时间的严重缺钾可波及各段肾小管，甚至肾小球，出现间质性肾炎样表现。慢性低钾血症患者常发生尿浓缩功能障碍，出现多尿和低比重尿。发生机制是：①远曲小管和集合管上皮细胞受损，cAMP 生成不足，对 ADH 反应性降低；②髓袢升支粗段对 NaCl 重吸收障碍，影响了髓质渗透压梯度的形成；③长期缺钾可导致肾小管上皮细胞肿胀、空泡变性。

(4) 对酸碱平衡的影响：低钾血症患者的酸碱平衡状态与原发疾病或引起低钾血症的原因有关。例如，腹泻可引起低钾性代谢性酸中毒。当长时间应用高效能利尿药如呋塞米、依他尼酸时，患者可出现代谢性碱中毒。但是，缺钾和低钾血症本身往往倾向于引起代谢性碱中毒。发生机制是：①低钾时，细胞内 K^+ 出细胞， H^+ 进细胞，细胞外液 H^+ 浓度降低；②血钾降低时，远曲小管上皮细胞 $\text{K}^+\text{-Na}^+$ 交换减弱， $\text{H}^+\text{-Na}^+$ 交换加强，肾小管排 H^+ 增加；③缺钾时肾泌 H^+ 和重吸收 HCO_3^- 增多，同时排氯增多，机体缺氯就可引起代谢性碱中毒。碱中毒时，尿液一般呈碱性，但由于低钾血症引起的碱中毒，肾小管上皮细胞 $\text{K}^+\text{-Na}^+$ 交换减少， $\text{H}^+\text{-Na}^+$ 交换增多，导致肾泌 H^+ 增多，尿呈酸性，故又被称为“反常性酸性尿” (paradoxical acidic urine) (图 3-9)。

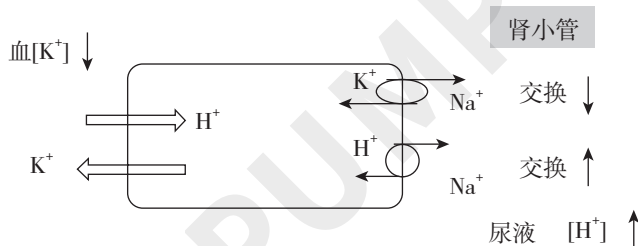


图 3-9 反常性酸性尿

3. 低钾血症防治的病理生理基础

(1) 消除病因，积极治疗原发病。

(2) 补钾：轻度缺钾，口服钾盐最为安全、方便，首选氯化钾。重症或不能口服补钾者需静脉补钾。补钾时注意观察心率、心律和尿量，定时测定血钾浓度。细胞内缺钾恢复较慢，补钾切勿过急。

(3) 纠正水、电解质代谢紊乱：低钾同时多伴发低镁血症，故补钾同时也需补镁，以便奏效。

(二) 高钾血症

血清钾浓度高于 5.5 mmol/L，称为高钾血症 (hyperkalemia)。

1. 原因和机制

(1) 钾输入过多：肠道对钾的吸收有限，故经胃肠道摄入钾过多往往不易引起高血钾。主要见于处理不当，静脉补钾量过多，速度过快，或静脉输注大量库存血或大剂量青霉素钾盐时，特别是在肾功能低下时易发生高钾血症。

(2) 钾排出减少：这是引起高钾血症的主要原因。肾排钾减少可见于：①肾功能不全：急性肾衰竭的少尿或无尿引起肾排钾减少，发生高钾血症。②皮质激素减少：包括绝对和相对减少。肾远曲小管和集合管排泌钾减少，如肾上腺皮质功能不全。③长期使用潴钾利尿剂：如氨苯蝶啶和螺内酯等具有拮抗醛固酮保钠排钾的作用。

(3) 钾向细胞外转移增多：①酸中毒：酸中毒时，细胞外液中的 H^+ 进入细胞内被缓冲，为了维持体液电中性，同时有细胞内的 K^+ 和 Na^+ 被释放到细胞外。酸中毒还可引起肾小管上皮细胞内 H^+ 浓度增加，致使 H^+-Na^+ 交换加强， Na^+-K^+ 交换减弱，从而导致高钾血症。pH 每降低 0.1，血清钾浓度约升高 0.6 mmol/L。这在高氯性代谢性酸中毒时表现得比较明显，而在有机酸增多的代谢性酸中毒或呼吸性酸中毒时，血钾升高相对较弱。②高血糖合并胰岛素不足：见于糖尿病患者。在健康人，高血糖刺激胰岛素分泌反可使血钾降低。但在糖尿病时，胰岛素缺乏、高血糖造成的高渗和糖尿病常常伴随的酮体增高性酸中毒都促进 K^+ 外移，使血 K^+ 升高。③药物：如 β -肾上腺素受体阻滞剂、洋地黄类药物中毒等通过干扰 Na^+-K^+-ATP 酶的功能妨碍细胞摄钾。肌肉松弛剂氯化琥珀酰胆碱则可增大骨骼肌膜的 K^+ 通透性，使钾外漏增多。④大量溶血和组织坏死：如异型输血、严重创伤（挤压综合征）等情况时，组织受损使细胞内 K^+ 大量释出。若伴有肾功能不全，即可发生高钾血症。⑤高钾性周期性麻痹：是一种常染色体显性遗传病，发作时细胞内钾突然外移，使血清钾浓度急剧升高，表现为周期性反复发作的肌麻痹。⑥组织缺氧：严重缺氧时，ATP 生成不足，细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶功能障碍，非但细胞外液中的钾不能泵入细胞，而且细胞内液中的钾可大量外流，引起高钾血症（表 3-7）。

表3-7 钾代谢紊乱的原因

高钾血症	低钾血症
钾输入过多	钾摄入不足
静脉输注大量库存血	不能进食、禁食
大剂量青霉素钾盐	给予钾或补钾不足
钾排出减少	钾排出过多
肾功能不全	肾丢失：使用利尿剂、盐皮质激素过多
皮质激素减少	消化道丢失：腹泻、呕吐
潴钾利尿剂	皮肤丢失：大量出汗
钾向细胞外转移增多	钾向细胞内转移增多
酸中毒	碱中毒
高血糖合并胰岛素不足	使用胰岛素
β -肾上腺素受体阻滞剂	某些毒物
大量溶血和组织坏死	低钾性周期性麻痹
高钾性周期性麻痹	

2. 对机体的影响 高钾血症对机体的影响主要表现在因静息电位异常而造成的骨骼肌和心功能障碍。

(1) 对神经和肌肉组织的影响：急性高钾血症时，骨骼肌兴奋性的改变，随血钾浓度升高的程度不同而有所不同。

1) 急性高钾血症：血清钾浓度 $5.5 \sim 7.0 \text{ mmol/L}$ （轻症）时，由于细胞外液钾浓度增高，细胞内、外液钾浓度比值减小，静息期细胞内 K^+ 外流减少， E_m 负值减小， E_m-E_t 间距缩小，较弱的刺激便能引起兴奋，细胞兴奋性增高。表现为四肢感觉异常，肌肉疼痛、肌震颤等症状。当血清钾浓度在 $7 \sim 9 \text{ mmol/L}$ （重症）时，由于 $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$ 比值减小，静息期细胞内 K^+ 外流减少，当静息电位接近阈电位水平时，细胞膜快钠通道失活，细胞不能兴奋。表现为肌肉软弱无力，弛缓性麻痹。通常把因 E_m-E_t 距离缩小，导致可兴奋细胞的兴奋性降低的现象称为去极化阻滞（hypopolarized blocking）（图 3-7）。

2) 慢性高钾血症：由于病程缓慢，通过代偿 $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$ 比值变化不大，神经肌肉的症状不明显。

(2) 对心脏的影响：高钾血症对患者最主要的危险是其心脏毒性作用，引起各种心律失常，可发生致命性心室颤动和心搏骤停。

1) 心肌兴奋性先增高后降低：急性轻度高钾血症时， $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$ 减小，细胞内的钾向细胞外转移减少， E_m 负值减小， E_m 与 E_t 间距离缩短，心肌兴奋性增高；在急性重症高钾血症时，由于 $[\text{K}^+]_i/[\text{K}^+]_e$ 比值明显减小， E_m 与 E_t 水平接近，细胞膜上的快钠通道部分甚至全部失活，出现去极化阻滞，心肌兴奋性降低甚至消失。慢性高钾血症心肌兴奋性无明显变化。

2) 心肌传导性降低：传导性取决于心肌兴奋部位与周围部位的电位差。轻度高钾血症时静息电位减小，膜上的快钠通道部分失活或能被激活的快钠通道减少，以致 0 期时钠内流减慢或减少，导致 0 期除极的速度减慢，幅度减小，因而兴奋的扩布减慢，传导性降低。在重症高钾血症时，由于快钠通道失活，可导致严重的心肌传导阻滞，再加上兴奋性降低甚至消失，易致心室颤动和心搏骤停。



机制动画 高钾血症对神经肌肉的影响

3) 心肌自律性降低: 高钾血症时, 心肌细胞膜对 K^+ 的通透性增加, 快反应自律细胞在 4 期自动去极时 K^+ 外流加速, 持续性慢钠内流相对减慢, 自动去极化减慢, 使其自律性降低。

4) 心肌收缩性减弱: 高钾血症时, K^+ 对 Ca^{2+} 的抑制增加, 在复极 2 期 K^+ 外流加速, Ca^{2+} 内流减少, 心肌兴奋-收缩耦联减弱, 心肌收缩性减弱。

5) 心电图的变化: 高钾血症时, 心肌复极时 K^+ 外流加速, 复极加快, 心电图改变为: ① T 波高尖: 高钾血症时, 心肌细胞膜对 K^+ 的通透性升高, 复极化 3 期缩短, 心电图上 T 波表现出高尖, 这是高钾血症的特征性心电图改变; ② P 波压低、增宽或消失: 高钾血症时心肌传导性降低, 反映心房去极化的 P 波因传导延缓而变得压低、增宽或消失; ③ Q-T 间期缩短: 高钾血症时复极化 3 期钾外流加速, 3 期复极化时间缩短, 故 Q-T 间期缩短; ④ P-R 间期延长、QRS 波变低、变宽, S 波加深: 主要与传导性下降和去极化障碍有关。严重高钾血症时, 增宽压低的 QRS 波群、增深的 S 波与后面高尖 T 波连成正弦状波, 此时, 心室停搏或心室颤动即将出现。

6) 多种类型的心律失常: 由于自律性降低, 可出现窦性心动过缓、窦性停搏、传导阻滞甚至出现心室颤动等。严重高钾血症时可因自律性降低、传导阻滞和兴奋性丧失而发生心搏骤停。

(3) 对酸碱平衡的影响: 高钾血症时常伴有代谢性酸中毒: ①细胞外 K^+ 浓度升高, 细胞外 K^+ 内移, 而细胞内 H^+ 移向细胞外; ②肾小管上皮细胞内 K^+ 浓度升高, H^+ 浓度降低, 使肾小管 K^+-Na^+ 交换加强, H^+-Na^+ 交换减弱, 尿排出 K^+ 增加, 排 H^+ 减少; ③酸中毒时通常应排酸性尿, 但此时为维持血钾的平衡, 排出的尿液呈碱性, 与一般酸中毒时尿呈酸性不同, 因而称之为“反常性碱性尿”(paradoxical alkaline urine)(图 3-10)。

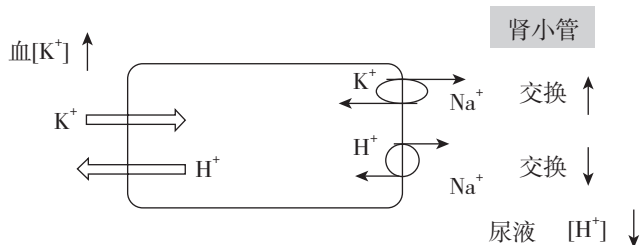


图 3-10 反常性碱性尿

3. 高钾血症防治的病理生理基础

(1) 去除病因, 积极治疗原发病。

(2) 限制钾的摄入。

(3) 促进钾进入细胞内: ①静脉滴注碳酸氢钠溶液, 提高细胞外的 pH 及 Na^+ 浓度; ②用胰岛素葡萄糖溶液静脉滴注, 促进 K^+ 进入细胞内以降低血钾。

(4) 用钙盐拮抗钾的心肌毒性作用: 应用钙剂或钠盐拮抗高钾对心肌的影响。 Ca^{2+} 一方面能促使 Et 上移, 增加 Em-Et 间距, 恢复心肌的兴奋性; 另一方面增加复极化 2 期 Ca^{2+} 竞争性内流, 提高心肌的收缩性。钠盐使细胞外液钠浓度增加, 0 期去极化时钠内流增加, 0 期去极化的速度和幅度增加, 改善心肌传导性。

(5) 促进钾的排出: ①服用阳离子交换树脂, 促进肠道排钾; ②使用利尿剂促进肾排钾; ③透析疗法。

(6) 纠正其他电解质代谢紊乱: 如伴高镁血症, 应及时检查处理。



案例 3-3

患儿男, 2 岁, 腹泻 3 天, 每天 6 ~ 7 次, 水样便, 呕吐 3 次, 呕吐物为所食牛奶, 不能进食。伴有口渴、尿少、腹胀。

体格检查: 精神萎靡, T 37℃, BP 86/50mmHg, 皮肤弹性降低, 两眼凹陷, 前囟下陷, 心率 120 次/分, 律齐, 心音弱, 肺无异常所见。腹胀, 肠鸣音减弱, 腹壁反射消失, 膝反射迟钝, 四肢发凉。

实验室检查: 血清 $[K^+]$ 3.3 mmol/L, $[Na^+]$ 140 mmol/L。

问题:

1. 该患儿发生了何种水、电解质代谢紊乱?
2. 可能的依据是什么?

(王 頔 商战平)

第五节 钙磷代谢紊乱

钙 (calcium) 和磷 (phosphate) 是人体内主要的阳离子, 在维持人体正常结构与功能中起着重要作用。

一、钙和磷的正常代谢

(一) 钙、磷的含量和分布

正常成人体内总钙量为 700 ~ 1400 g, 其中 99% 以上存在于骨骼和牙齿中, 其余呈溶解状态分布在体液和软组织中。正常成人血清钙为 2.25 ~ 2.75 mmol/L, 儿童稍高。血钙有三种存在方式: ①蛋白结合钙: 约占血清总钙的 40%, 主要与白蛋白结合, 不易通过毛细血管壁; ②复合钙: 约占 15%, 为与有机酸如柠檬酸、乳酸等结合的钙, 它们可通过生物膜扩散 (如肾小球滤过膜); ③游离钙: 即 Ca^{2+} , 约占 45%, 是发挥生理作用的主要形式。游离 Ca^{2+} 与上述两种钙处于动态平衡、不断交换之中, 其含量与血浆 pH 有关, pH 越高, 游离 Ca^{2+} 浓度越低。

正常成人体内含磷量为 400 ~ 800 g, 其中 85% 以上存在于骨骼中, 其余存在于细胞内和细胞外液。细胞内的磷主要参与能量代谢反应, 例如形成磷酸肌酸和腺苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP), 细胞外液的磷主要以磷脂和磷酸酯 (如无机磷酸盐) 形式存在。临床上所测的血磷通常指血清中以无机磷酸盐形式存在的磷, 正常成人体内含量为 1.1 ~ 1.3 mmol/L, 婴儿为 1.3 ~ 2.3 mmol/L。血清无机磷酸盐的 80% ~ 85% 以 HPO_4^{2-} 的形式存在, 其余为 $H_2PO_4^-$ 。红细胞和血清磷脂中所含的磷远多于此, 但一般不包含在血清磷之中。血清磷浓度不如血清钙稳定, 波动较大。

血浆中钙和磷的浓度关系密切。正常时, 两者的乘积为 36 ~ 40, 是一个常数。因此, 如果一个离子的浓度增加, 则另一个离子的浓度降低。如果乘积 > 40, 则钙和磷以骨盐的形式沉积于骨组织; 若 < 35, 则骨骼钙化障碍, 甚至发生骨盐溶解。

(二) 钙和磷的生理功能

1. 钙的生理功能

(1) 成骨作用: 骨的生成称成骨作用, 主要靠成骨细胞合成胶原蛋白和蛋白多糖, 然后钙化。钙在骨中主要与磷形成羟磷灰石结晶, 起支持和保护作用。另一方面, 破骨细胞可水解



胶原蛋白和蛋白多糖,破坏骨的基质,促进骨的溶解。因此,骨骼可作为钙库,调节细胞外液 Ca^{2+} 浓度恒定,以保证组织的正常兴奋性。

(2) 信使作用: Ca^{2+} 是调节细胞运动、分泌、代谢、生长、分化和增殖等功能的信使。细胞内钙浓度约为 100 nmol/L , 细胞外钙浓度约为 2 mmol/L , 较大的浓度差使钙具有很强的电化学力。当细胞受到刺激时,细胞膜对钙的通透性即便发生微小的变化,也会使胞质内钙产生明显的波动,产生相应的生理效应,如许多激素、神经递质和生长因子的分泌释放、肌肉组织的兴奋-收缩耦联等,将胞外信号转化为细胞的生命活动。

(3) 凝血作用: Ca^{2+} 是凝血过程必不可少的因子,称第Ⅳ凝血因子。枸橼酸盐、草酸盐等的抗凝作用就是通过形成不易解离的枸橼酸钙、草酸钙而使 Ca^{2+} 缺乏,以致血液不能凝固。

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

此外, Ca^{2+} 还可降低毛细血管膜的通透性,防止渗出、抑制炎症和水肿,并参与补体的激活。

2. 磷的生理功能

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

(2) 能量代谢的调控: $\text{ATP} \leftrightarrow \text{ADP} + \text{P}_i \leftrightarrow \text{AMP} + \text{P}_i$, 这是机体能量代谢的核心反应,其本质即磷酸基的释出与再获得,同时伴随着能量的转换,这是机体一切生命活动的能量源泉。

(3) 生物大分子活性的调控:蛋白质的可逆性磷酸化过程是机体调控机制的重要基础。如组蛋白的磷酸化可使基因去阻抑而加速转录作用,核糖体的蛋白质磷酸化可加速翻译作用,细胞膜蛋白质的磷酸化可改变膜的通透性,酶蛋白的磷酸化可改变酶的活性等。

(4) 成骨作用:磷是骨和牙齿的基本矿物质成分,起支持和保护作用。

(5) 凝血作用:血小板因子3和凝血因子Ⅲ的主要成分都是磷脂,它们为凝血过程的几个重要步骤提供充分的磷脂表面。

此外,磷酸盐作为血液缓冲系统的重要组成成分,还参与酸碱平衡的调节、血红蛋白与氧的亲合力调节等。

(三) 钙和磷的平衡及调节

1. 钙和磷的吸收与排泄

(1) 钙:正常成人每天进食钙 $400 \sim 1500 \text{ mg}$, 儿童及妊娠、哺乳期妇女需钙量增加。绝经期妇女由于雌激素缺乏,尿钙排出增加,钙的需求量也增加。钙主要来源于牛奶、乳制品、蔬菜和水果中。钙的吸收主要在酸度较强的十二指肠和空肠上段。生理情况下,决定钙吸收的主要因素是维生素 D_3 (vitamin D_3 , VitD_3) 和机体对钙的需要量。 VitD_3 缺乏时,钙的吸收减少;儿童、哺乳期妇女对钙的需求增加,也可使钙的吸收加强。甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 通过加强肾对 VitD_3 的羟化,使 $25\text{-(OH)}\text{D}_3$ 转化成活性的 $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, 间接促进肠道对钙的吸收。食物中过多的碱性盐可妨碍钙的吸收。

钙的排泄途径是消化道和肾。正常人每日从消化道排出的钙量占摄入量的 $75\% \sim 80\%$, 其余从肾排出。经肾小球滤过的钙每日约为 10 g , 在 PTH 和 VitD_3 的作用下, 95% 以上的滤出钙被肾小管重吸收。若血钙低于 2.4 mmol/L , 尿钙排出可明显减少,甚至不排。血钙增多时尿钙排出也增多,但很少能超过 500 mg/d 。在某些疾病状态下,如骨质迅速破坏、骨钙释放超过肾的清除能力时,可出现高钙血症。某些利尿剂如呋塞米、依他尼酸和药理剂量的肾上腺糖皮质激素可促进尿钙的排泄,并被用于治疗严重的高钙血症。

(2) 磷:成人磷的需求量为 $1.0 \sim 1.5 \text{ g/d}$ 。磷在膳食中含量丰富,尤以乳制品、谷类、肉、

鱼等为佳。食物中磷易于吸收,并可在体内储存,因此,磷缺乏症相对少见。从膳食中摄入的磷约 70% 在小肠吸收。VitD₃ 可促进磷的吸收,PTH 和降钙素 (calcitonin) 对磷的吸收无明显影响。

正常成人每日磷排泄量约等于吸收量,其中 20% ~ 40% 由消化道排泄,其余由肾排泄。肾小球滤过的磷,有 85% ~ 95% 被肾小管 (主要为近曲小管) 重吸收。尿中磷的排泄量常与磷摄入量相关。

2. 钙和磷代谢的调节 机体对钙磷代谢有完善的调节机制,主要由 PTH、VitD₃ 和降钙素三种激素通过肾、骨骼和肠道来调节 (表 3-8)。

(1) PTH: PTH 具有升高血钙、降低血磷的作用。PTH 可增加肾近曲小管、远曲小管和髓袢上升段对钙的重吸收,抑制近曲小管及远曲小管对磷的重吸收,从而使尿钙减少、尿磷增加;PTH 还可通过激活肾 1 α -羟化酶,促进 1, 25-(OH)₂D₃ 的合成,后者进一步通过促进肠道对钙的重吸收,进而调节钙磷代谢,但此效应出现较缓慢。此外,小剂量 PTH 可促进成骨,大剂量 PTH 可通过增加破骨细胞的数量和活性,促进骨基质和骨盐的溶解。PTH 的分泌受血清游离 Ca²⁺ 的反馈调节,低血钙可即刻刺激甲状旁腺细胞内储存的 PTH 释放,还可持续作用抑制 PTH 的降解速度。1, 25-(OH)₂D₃ 增多时 PTH 分泌减少,降钙素则可促进 PTH 的分泌。另外,高血磷也可直接刺激甲状旁腺分泌 PTH,因此高磷血症 (hyperphosphatemia) 被认为是引起继发性甲状旁腺功能亢进、刺激 PTH 持续分泌的一个重要原因。

(2) VitD₃: VitD₃ 在肝、肾内被羟化为 1, 25-(OH)₂D₃ 后发挥作用,其主要作用为促进肠道和肾小管对钙磷的吸收,激活破骨细胞,促进溶骨,使血钙升高。

(3) 降钙素:降钙素是由甲状腺滤泡旁细胞合成和分泌的,其作用与 PTH 相反,主要抑制破骨细胞的形成和活性,从而抑制骨基质的分解和骨盐溶解,并促进间质细胞转变为成骨细胞,从而促进骨盐沉淀,降低血钙,促进骨质钙化。降钙素还可抑制肾小管对钙磷的重吸收,增加其排泄。

表3-8 调节钙磷代谢的三种主要激素

	PTH	VitD ₃	降钙素
来源	甲状旁腺	皮肤	甲状腺滤泡旁细胞
肾: 重吸收钙	增加	增加	降低
重吸收磷	降低	降低	降低
肠: 吸收钙、磷	增加 (间接作用)	增加	无明显作用
骨: 溶骨作用	增加	增加	降低
成骨作用	降低	增加	增加
血钙	增加	增加	降低
血磷	降低	增加	降低
总效应	保钙、排磷	保钙、保磷	排钙、排磷

其他一些激素,如生长激素、性激素、甲状腺激素和糖皮质激素等也可通过不同途径影响钙和磷的代谢。



知识拓展 重组 PTH
用于治疗骨质疏松症

二、钙和磷的代谢异常

(一) 低钙血症

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

1. 病因

(1) 钙摄取或吸收障碍：食物中钙或 VitD_3 缺乏或紫外线照射不足；慢性腹泻、脂肪泻、滥用泻药及吸收功能不良综合征 (malabsorption syndrome) 等导致的肠吸收障碍；胰腺炎时机体对 PTH 的反应性降低，胰高血糖素和降钙素分泌亢进，胰腺炎症和坏死释放出的脂肪酸与钙形成钙皂而影响肠吸收。

(2) 钙利用障碍：由于血浆钙磷乘积为一常数，故发生高磷血症时可出现血钙降低；由于甲状旁腺或甲状腺手术误切除甲状旁腺、遗传因素或自身免疫导致甲状旁腺发育障碍或损伤等导致的甲状旁腺功能减退 (hypoparathyroidism)，可引起 PTH 缺乏、钙利用障碍，而假性甲状旁腺功能低下者可因 PTH 的靶器官受体异常导致 PTH 抵抗；低镁血症 (hypomagnesemia) 亦可使 PTH 分泌减少，靶器官对 PTH 的反应性降低，骨盐 Mg^{2+} - Ca^{2+} 交换障碍；此外，碱中毒时游离 Ca^{2+} 降低。

(3) 尿钙排泄增加：慢性肾衰竭时可出现肾排磷减少，血磷升高，肠道分泌磷酸根增多，与食物钙结合，形成难溶的磷酸钙，随粪便排出 (表 3-9)。

表3-9 低钙血症的常见病因

分类	常见病因
钙摄取或吸收障碍	食物中钙缺乏
	VitD_3 不足
	慢性腹泻
	滥用泻药
	吸收功能不良综合征
	胰腺炎
钙利用障碍	高磷血症
	甲状旁腺功能减退
	低镁血症
	碱中毒
尿钙排泄增加	慢性肾衰竭

2. 对机体的影响 低钙血症的临床表现与血钙水平及血钙下降的速度有关。血钙水平过低或下降速度过快可引起明显的临床表现。

(1) 神经肌肉系统： Ca^{2+} 与 Mg^{2+} 、 Na^+ 和 K^+ 等共同维持神经 - 肌肉的正常兴奋性，因此当血浆 Ca^{2+} 的浓度降低时，神经、肌肉兴奋性增加，可出现手足抽搐、肌肉痉挛、喉鸣与惊厥，严重者可致癫痫发作及精神症状。临床可通过面神经叩击征和束臂加压征检测。此外，还可因影响胃肠道平滑肌的兴奋性而出现肠痉挛和肠鸣音亢进。

(2) 骨骼：可引起骨质钙化障碍。小儿多表现为佝偻病，出现囟门迟闭、骨骼畸形等；成人则表现为骨质软化、纤维性骨炎和骨质疏松等。

(3) 心肌： Ca^{2+} 在心肌细胞膜外有竞争性抑制钠、钾内流的作用。当细胞外液 Ca^{2+} 浓度



知识拓展 面神经叩击征和束臂加压征



降低时, Na^+ 内流增加, 阈电位降低, 心肌的兴奋性升高, 兴奋的传导加速。但由于膜内外 Ca^{2+} 的浓度差减小, Ca^{2+} 内流减慢, 从而使动作电位平台期延长。心电图上表现为 Q-T 间期延长、ST 段延长及 T 波低平或倒置。

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

3. 防治的病理生理基础 防治原发病, 补充钙和 VitD_3 。严重低钙血症者可静脉给予 10% 葡萄糖酸钙治疗, 并监测血钙浓度。此外, 对于长期低钙血症者还应适当控制磷的摄取。

(二) 高钙血症

血清蛋白浓度正常时, 血钙浓度高于 2.75 mmol/L, 或血清 Ca^{2+} 高于 1.25 mmol/L, 称高钙血症 (hypercalcemia)。

1. 病因

(1) 钙摄取或吸收增加: 用于治疗甲状旁腺功能低下或为预防佝偻病而长期服用大量 VitD , 可造成 VitD 中毒, 从而导致高钙血症、高磷血症以及软组织和肾的钙化; 甲状旁腺功能亢进 (hyperparathyroidism) 可引起 PTH 分泌过多, 促进溶骨、肾重吸收钙和 VitD 活化, 引起高钙血症, 包括原发性甲状旁腺功能亢进, 常见于甲状旁腺腺瘤、增生或腺癌, 是引起高血钙的主要原因, 而继发性甲状旁腺功能亢进常见于 VitD 缺乏或慢性肾功能不全等所致的长期低血钙, 刺激甲状旁腺发生代偿性的增生。

(2) 血钙增加: 恶性肿瘤 (如白血病、乳腺癌、多发性骨髓瘤等) 和恶性肿瘤骨转移是引起血钙升高的常见原因。肿瘤细胞可分泌破骨细胞激活因子, 这种多肽因子能激活破骨细胞; 甲状腺激素具有溶骨作用, 因此, 甲状腺功能亢进 (hyperthyroidism) 也可伴有高钙血症。

(3) 尿钙排泄降低: 应用噻嗪类利尿药可促进肾对钙的重吸收 (表 3-10)。

表3-10 高钙血症的常见病因

分类	常见病因
钙摄取或吸收增加	VitD 中毒 甲状旁腺功能亢进 慢性肾功能不全
血钙增加	恶性肿瘤 甲状腺功能亢进
尿钙排泄降低	噻嗪类利尿药

2. 对机体的影响

(1) 神经肌肉系统: 对肌肉细胞来说, 由于钙离子对钠离子内流产生竞争性抑制, 细胞外高钙可使钠离子内流抑制, 因此神经、肌肉兴奋性下降, 轻症者常出现乏力、软弱、淡漠、腱反射抑制, 严重者出现失眠或兴奋、谵妄、精神障碍以及木僵、昏迷等。

(2) 肾: 肾对血钙升高较敏感, Ca^{2+} 主要损伤肾小管, 轻者表现为浓缩功能障碍, 可有多尿、夜尿、烦渴、脱水和高钠血症。严重时可发展为肾衰竭和尿毒症, 晚期可见肾小管纤维化、肾钙化和肾结石等。

(3) 心肌: 由于高钙血症可使钠内流受抑制, 因此心肌的兴奋性和传导性降低。同时快反应细胞动作电位平台期钙内流加速, 平台期缩短, 复极化加快。心电图表现为房室传导阻滞, Q-T 间期缩短。但严重高钙血症时 (血清 $\text{Ca}^{2+} > 4 \text{ mmol/L}$), T 波变宽, Q-T 间期延长, 患者可发生致命性心律失常或心搏骤停。

此外，血钙升高可形成多处的异位钙化，如血管壁、关节周围、软骨、肾、结膜、鼓膜等，引起相应的器官功能损害。如钙盐沉积在胰管中、高血钙刺激胰泌素和胰酶大量分泌可引起急性胰腺炎。当血钙增至 4.5 mmol/L 以上时，可发生高血钙危象，表现为多饮、多尿、严重脱水、高热、心律失常、意识不清等，如不及时抢救，患者常死于肾衰竭和循环衰竭等。

3. 防治的病理生理基础 防治原发病；轻者控制钙和 VitD₃ 的摄入，如果肾功能正常，可考虑口服磷剂；症状明显者应及时治疗，包括输液以纠正脱水、促进钙的排泄；给予利尿剂、糖皮质激素、降钙素以及透析疗法等，以降低血钙。

(三) 低磷血症

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

1. 病因

(1) 小肠磷吸收减少：长期饥饿、呕吐、VitD 不足、应用结合磷的制酸剂（如氢氧化铝凝胶、碳酸铝和氢氧化镁）等。

(2) 尿磷排泄增加：甲状旁腺功能亢进（原发性及继发性）、肾小管功能紊乱等可使肾排磷增加。

(3) 磷向细胞内转移增加：应用促进合成代谢的胰岛素和糖类等；另外，呼吸性碱中毒可激活磷酸果糖激酶，从而加速葡萄糖代谢，由于该反应需要细胞内有大量磷的参与，因此可导致严重的低磷血症（表 3-11）。

表3-11 低磷血症的常见病因

分类	常见病因
小肠磷吸收降低	长期饥饿
	呕吐
	VitD 不足
	应用结合磷的制酸剂
尿磷排泄增加	甲状旁腺功能亢进
	肾小管功能紊乱
磷向细胞内转移增加	服用胰岛素和糖类等促进代谢的物质
	呼吸性碱中毒

2. 对机体的影响 由于细胞内含磷丰富，通常无特异临床表现，因此仅在长期严重缺磷时才会出现症状和体征。严重低磷血症可引起红细胞、白细胞和血小板功能异常。由于 ATP 和 2, 3- 二磷酸甘油酸 (2, 3-DPG) 的产生皆需要足够的无机磷，因此，血磷降低将影响红细胞的功能和寿命、白细胞的吞噬活性和迁移能力、血小板的聚集功能和寿命。重症者可表现为肌无力、感觉异常、鸭态步、骨痛、佝偻病、病理性骨折、骨质软化病以及易激惹、精神错乱、抽搐和昏迷等。

3. 防治的病理生理基础 治疗原发病；及时检查，适当补磷，如需静脉补充磷酸盐（如磷酸二氢钾、磷酸氢二钠等）要注意预防低钙血症、异位钙化形成、医源性高钾血症及高钠血症等并发症。

(二) 高磷血症

血清无机磷在成人高于 1.6 mmol/L，在儿童高于 1.9 mmol/L，称高磷血症 (hyperphosphatemia)。

1. 原因

(1) 磷摄取或吸收增加：过度使用含磷药物（如含磷缓泻剂），VitD 中毒可促进小肠及肾

对磷的重吸收。

(2) 尿磷排泄降低：甲状旁腺功能减退（原发性、继发性和假性）、少尿型肾衰竭等。

(3) 磷向细胞外转移：溶血反应、急性损伤、横纹肌溶解以及肿瘤溶解综合征（tumorlysis syndrome，指肿瘤细胞快速溶解，细胞内各种电解质、核酸和蛋白质及其代谢产物突然释放入血，并超过机体的自身稳定机制所引起的代谢紊乱综合征）等（表 3-12）。

表3-12 高磷血症的常见病因

分类	常见病因
磷摄取或吸收增加	过度使用含磷药物 VitD 中毒
尿磷排泄降低	甲状旁腺功能减退 少尿型肾衰竭
磷向细胞外转移	溶血反应 急性损伤 横纹肌溶解综合征 肿瘤溶解综合征

2. 对机体的影响 高磷血症可使血钙降低，从而出现低钙血症的各种临床表现。长期慢性高磷血症可导致心血管钙化，促进心血管疾病发生，增加死亡风险，还可引起肺、肾、关节和软组织等钙化。此外，高磷血症可导致继发性甲状旁腺功能亢进，进一步加重体内钙磷代谢失衡。

3. 防治的病理生理基础 防治原发病；口服氢氧化铝凝胶，通过与磷形成不溶解的化合物以阻止胃肠道内磷的吸收等措施降低血磷；如发生肾衰竭需进行透析，但针对长期透析患者应注意其血磷和血钙水平。



案例 3-4

患者男，55 岁。因下肢股骨颈骨折入院。慢性肾衰竭透析史 17 年，自诉近年来脸型有变化，身高降低，四肢骨痛明显，行走困难。

体格检体：体温、血压均在正常范围内，驼背，鸡胸，膝内翻。

实验室检查：血钙 1.7 mmol/L，血磷 2.3 mmol/L，血 PTH > 1900 pg/ml（参考值范围 15 ~ 65 pg/ml）。

其他辅助检查：X 线片显示胸骨、肋骨、骨盆及四肢骨的骨密度均减低。骨活检标本镜下显示成骨细胞和破骨细胞数量和活性增加，骨小梁形状和排列不规则，骨小梁周围纤维化。

问题：

1. 患者出现了何种类型的电解质紊乱？
2. 发生的可能机制是什么？

（丛 馨）



机制动画 肾功能下降时钙磷代谢紊乱对机体的影响



案例分析

小结

体液分为细胞内液和细胞外液（血浆和组织间液）。水平衡受渴觉和抗利尿激素的调节，其刺激因素是血浆渗透压增加和血容量减少。钠平衡受醛固酮调节，其刺激因素是血浆渗透压下降、血容量减少、低血钠和高血钾。心房钠尿肽可抑制肾小管近曲小管对钠、水的重吸收，促进尿钠排泄。水和电解质的摄入、分布和排泄通过神经-内分泌的调节维持动态平衡。

体液容量减少称脱水，分为等渗性、高渗性及低渗性。高渗性脱水指由于失水多于失钠引起的血清钠浓度和血浆渗透压升高的水钠代谢紊乱。临床表现有口渴、脱水热、脑出血、皮肤黏膜干燥、体重减轻和尿浓缩等。低渗性脱水指失钠多于失水引起的血钠浓度和血浆渗透压降低的水钠代谢紊乱。临床表现有脱水貌、心动过速、脉搏微弱和直立性低血压，严重者可发生休克。当水钠等比例减少时发生等渗性脱水。水中毒是由于摄入量过多、尿量减少或ADH分泌过多引起的，对机体的主要危害是脑水肿引起的中枢神经系统功能障碍。水肿是等渗性体液在组织间隙或体腔中积聚，其形成与毛细血管血流动力学改变引起的组织间液生成过多及肾的钠、水潴留有关。

钾是体内重要的阳离子，在维持机体内环境稳定中发挥重要作用。血清钾低于3.5 mmol/L时称为低钾血症，骨骼肌因超极化阻滞出现肌无力。心肌细胞因膜对钾的通透性降低使 E_m 负值减小，导致心肌兴奋性增高、传导性降低、自律性增高等，易发生心律失常。血清钾高于5.5 mmol/L时称为高钾血症。对心脏的影响较明显，心肌细胞因细胞内外钾浓度差变小，使 E_m 负值减小，严重时因兴奋性降低甚至消失以及传导性阻滞发生心室颤动或心搏骤停。

钙和磷在维持正常的机体活动中发挥着重要作用，它们的代谢平衡主要受甲状旁腺激素、维生素D和降钙素三种激素以及胃肠道、肾和骨骼三个器官的调节。当钙和磷的摄入、吸收、分布和排出发生障碍时，可引起低钙血症、高钙血症、低磷血症和高磷血症四种类型的钙磷代谢紊乱，从而对神经肌肉系统、骨骼、肾和心肌等产生影响。



Summary

思考题

1. 为什么低渗性脱水早期易发生休克？
2. 简述体内外液体交换失衡引起水肿的机制。
3. 急性低钾血症与急性高钾血症对神经-肌肉的兴奋影响有何不同？
4. 低钾血症引起何种酸碱平衡紊乱？尿的酸碱性如何，为什么？
5. 何谓低钙血症和高钙血症？其分别对机体有何影响？
6. 简述低磷血症和高磷血症发生的原因和对机体的影响。



思考题参考答案



人体在代谢过程中不断产生酸和少量的碱，同时也摄入一定量的酸和碱，机体通过严密的调节机制，使血液 pH 维持在一个较小的范围 (pH 7.35 ~ 7.45)，达到酸碱平衡，从而维持细胞结构、功能和代谢的正常。然而，临床上在许多疾病过程中，可出现调节机制障碍或酸碱负荷过度，使酸碱稳态受到破坏，进而造成不利的后果，严重时可引起器官功能损害甚至危及生命。

第一节 人体酸碱物质的来源及平衡调节

一、酸

人体内的酸主要来自于糖和脂肪代谢。由糖和脂肪代谢产生的二氧化碳 (CO_2) 在碳酸酐酶作用下，与水结合生成碳酸 (H_2CO_3)，进一步解离出氢离子 (H^+) 和碳酸氢根 (HCO_3^-)，也可分解成 H_2O 和 CO_2 ， CO_2 经肺排出体外，因而称为挥发性酸 (volatile acid) ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \uparrow$)。所以，血液中 H_2CO_3 的浓度取决于肺的外呼吸功能状态。

体内的糖、脂质、蛋白质及核酸在分解代谢过程中产生少量有机酸和无机酸。如蛋白质分解代谢产生硫酸、磷酸和尿酸，糖酵解可产生丙酮酸和乳酸，脂肪分解代谢产生的乙酰乙酸、 β -羟丁酸等。这些固定酸 (fixed acid) 的酸负荷不能以气体形式由肺排出，因此必须在体内被缓冲，然后经肾随尿液排出体外。

二、碱

大部分的碱都来自于带负电荷氨基酸 (谷氨酸和天冬氨酸) 的代谢，以及食物特别是蔬菜、瓜果中所含的有机酸盐，如柠檬酸盐、苹果酸盐和草酸盐等，在体内代谢过程中接受 H^+ ，分别转化为柠檬酸、苹果酸和草酸，而其所含的 Na^+ 或 K^+ 则可与 HCO_3^- 结合生成碱性盐。

三、机体对酸碱平衡的调节

机体自动调节体内酸碱物质相对稳定的过程称为酸碱平衡 (acid-base balance)。这些调节机制包括化学缓冲系统、肺和肾的调节作用以及组织细胞的缓冲调节。

(一) 化学缓冲系统

缓冲系统是由弱酸及其共轭碱组成，共轭碱可以接受 H^+ ，而弱酸可以释放 H^+ ，从而使游离 H^+ 浓度的变化最小化，具有缓冲酸或碱的能力。血液缓冲系统主要有碳酸氢盐缓冲系统、磷酸盐缓冲系统、血浆蛋白缓冲系统、血红蛋白和氧合血红蛋白缓冲系统五种 (表 4-1)。其中碳酸氢盐缓冲系统总含量占血液缓冲总量的 1/2 以上，因而其缓冲能力强；而且碳酸可分解为二氧化碳，通过呼吸运动进行调节；碳酸氢盐也能通过肾调节使缓冲物质易于补充或排出；

但该缓冲系统仅能缓冲固定酸。体内挥发性酸的缓冲主要依靠其余四种缓冲系统，尤其是血红蛋白、氧合血红蛋白缓冲系统的缓冲作用。

表4-1 血液缓冲系统的组成

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

注：当体液中 H^+ 过多时，反应式向左移动，减少 H^+ 浓度增高的幅度，同时缓冲碱的浓度降低；当 H^+ 减少时，反应式向右移动，减少 H^+ 浓度降低的幅度，同时缓冲碱的浓度增加

血液缓冲系统对体液酸碱的缓冲属于化学反应，是维持血液 pH 相对稳定的第一道防线，具有作用迅速、但总体能力有限的特点。

（二）肺的调节

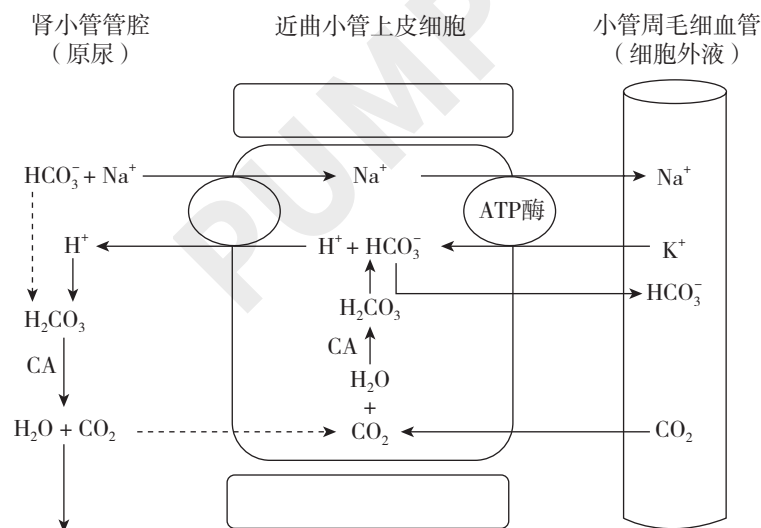
肺对酸碱平衡的调节是通过改变肺泡通气量来改变 CO_2 的排出量，并以此调节体内挥发酸 H_2CO_3 的浓度。这种调节受延髓呼吸中枢的控制。呼吸中枢通过整合中枢化学感受器和外周化学感受器传入的刺激信号，以改变呼吸频率和呼吸幅度的方式来改变肺泡通气量。肺对酸碱平衡的调节发挥作用较快，并在很短时间内达到高峰，是稳定血液 pH 的第二道防线。

（三）肾的调节

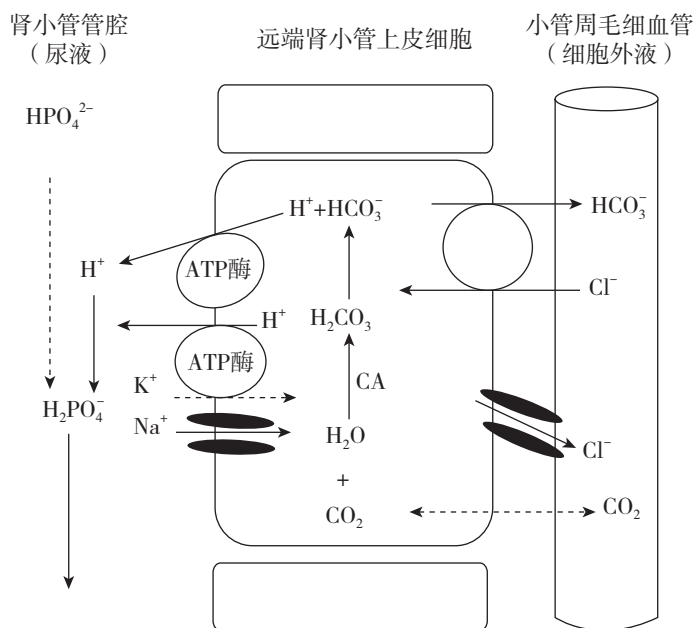
肾维持酸碱平衡主要是通过排出过多的酸或碱，调节血液中 HCO_3^- 的含量，从而保持血液正常的 pH。调节方式主要有以下 3 种。

1. 近曲小管泌 H^+ 和对 HCO_3^- 进行重吸收 肾小球滤过的 HCO_3^- 有 80% ~ 85% 被近曲小管重吸收，主要是由近曲小管上皮细胞主动分泌 H^+ ，并通过 $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换实现的。近曲小管上皮细胞内富含碳酸酐酶（carbonic anhydrase, CA），能催化 H_2O 与 CO_2 结合生成 H_2CO_3 ， H_2CO_3 可解离为 HCO_3^- 和 H^+ ， H^+ 由小管上皮细胞分泌进入小管液中，与小管液中的 Na^+ 进行转运交换， Na^+ 进入细胞后即与近曲小管上皮细胞内的 HCO_3^- 一同转运至血液。 $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换是一个继发性耗能过程，所需的能量是由基侧膜上 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶通过消耗 ATP 将细胞内 Na^+ 泵出，使细胞内 Na^+ 处于一个较低的浓度，这样有利于小管液中 Na^+ 与细胞内 H^+ 转运交换。近曲小管上皮细胞管腔面刷状缘也富含碳酸酐酶，分泌进入小管液中的 H^+ 与肾小球滤过的 HCO_3^- 结合生成 H_2CO_3 ， H_2CO_3 再分解为 H_2O 与 CO_2 ，高度脂溶性 CO_2 能迅速通过管腔膜进入近端小管上皮细胞，并在细胞内碳酸酐酶的催化下与 H_2O 结合生成 H_2CO_3 。 H_2CO_3 解离为 HCO_3^- 和 H^+ ， H^+ 由近曲小管上皮细胞分泌进入小管液中，与小管液中的 Na^+ 进行交换（图 4-1）。近曲小管上皮细胞内的 HCO_3^- 与通过 $\text{H}^+ - \text{Na}^+$ 交换进入细胞内的 Na^+ 一起被转运到血液内，从而完成 HCO_3^- 的重吸收。酸中毒时碳酸酐酶活性增高，泌 H^+ 及重吸收 HCO_3^- 的作用加强。

2. 远曲小管、集合管泌 H^+ 和对 HCO_3^- 的重吸收 远曲小管和集合管的闰细胞也称泌 H^+ 细胞，其细胞内的碳酸酐酶催化 H_2O 与 CO_2 结合生成 H_2CO_3 ， H_2CO_3 解离为 HCO_3^- 和 H^+ ，通过插入顶端膜的 $\text{H}^+ - \text{ATP}$ 酶主动泌 H^+ 或 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶向管腔泌 H^+ ，同时 HCO_3^- 在基膜侧以 $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ 交换的方式重吸收至血液（图 4-2）。泌出至管腔的 H^+ 与小管液中的 HPO_4^{2-} 结合转变成 H_2PO_4^- 使尿液酸化（该反应又称为磷酸盐酸化）。当尿液 pH 为 4.8 时， HPO_4^{2-} 与 H_2PO_4^- 的比值由正常的 4 : 1 变为 1 : 99，已不能再进一步发挥缓冲作用。

图 4-1 近曲小管泌 H^+ 和对 HCO_3^- 的重吸收

CA: 碳酸酐酶

图 4-2 远端小管泌 H^+ 和对 HCO_3^- 的重吸收

CA: 碳酸酐酶

酸碱平衡与体液代谢和电解质平衡密切相关。当机体体液容量减少时，远曲小管和集合管上皮细胞重吸收 Na^+ 增加，致小管腔内负电位增加，因而促进 H^+ 分泌。当机体血钾浓度降低时，会导致闰细胞 H^+/K^+ -ATP 酶表达增加及其活性增强，从而使 K^+ 的重吸收增加而泌 H^+ 增强，其结果是血液 HCO_3^- 浓度增加，可出现代谢性碱中毒；高钾血症（或体内 K^+ 过量）时，会出现相反的变化，闰细胞泌 H^+ 减少， HCO_3^- 的重吸收减少，血液 HCO_3^- 浓度降低，可出现代谢性酸中毒。醛固酮通过以下三种方式作用于集合管来泌 H^+ ：①直接激活集合管闰细胞 H^+ -ATP 酶活性；②增强集合管上皮细胞重吸收 Na^+ ，从而促进 H^+ 分泌；③醛固酮促进 K^+ 的排泄，导致血钾浓度降低，间接增强泌 H^+ 。

3. 肾小管泌 $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 近曲小管上皮细胞内含有谷氨酰胺酶（glutaminase），可催化谷

氨酰胺 (glutamine) 水解生成谷氨酸 (glutamic acid), 谷氨酸在脱氢酶的作用下生成 α -酮戊二酸和 NH_3 。 α -酮戊二酸代谢生成两个 HCO_3^- 。产生的 NH_3 具有脂溶性, 它可以通过非离子扩散进入小管液中; 也可以与细胞内的 H^+ 结合生成 NH_4^+ , 然后由近曲小管分泌入小管液中, 并以 $\text{NH}_4^+-\text{Na}^+$ 交换方式将小管液中的 Na^+ 换回。进入近曲小管细胞内的 Na^+ 与细胞内的 HCO_3^- 一起通过基侧膜的协同转运进入血液 (图 4-3)。酸中毒越严重, 谷氨酰胺酶的活性也越高, 产生 NH_3 和 α -酮戊二酸也越多。

在髓袢升支粗段 NH_4^+ 替代管腔膜 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 载体中的 K^+ 而被移入细胞内, 进入低酸度的肾间质生成 NH_3 。 NH_3 可进入近端小管 S_3 段, 参与 NH_4^+ 的髓质循环; 也可扩散入髓质集合管, 与小管上皮细胞分泌的 H^+ 结合生成 NH_4^+ 而随尿排出。远曲小管和集合管上皮细胞内也有谷氨酰胺酶, 可使谷氨酰胺分解而释放 NH_3 , NH_3 被扩散入小管液中, 同样与小管液中的 H^+ 结合生成 NH_4^+ , 然后与 Cl^- 结合生成 NH_4Cl 从尿中排出 (图 4-3)。

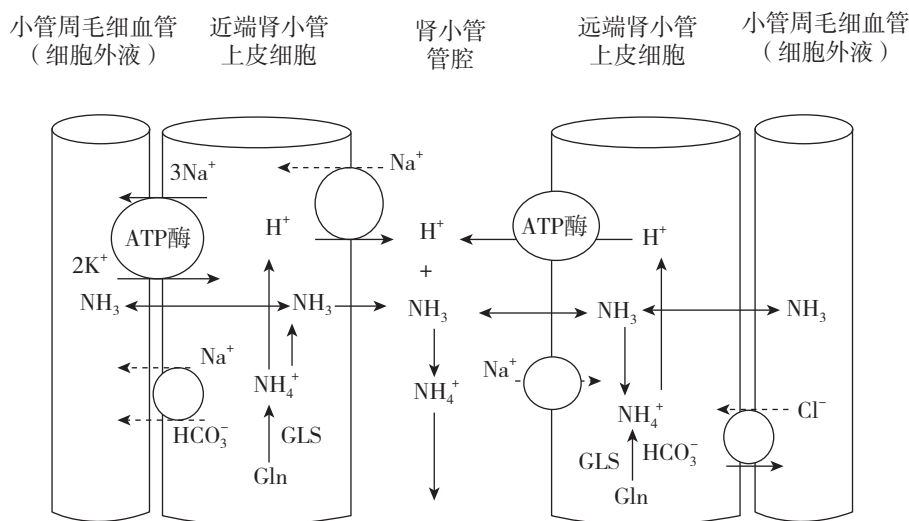


图 4-3 尿铵形成

Gln: 谷氨酰胺 GLS: 谷氨酰胺酶

肾对酸碱平衡的调节比血液缓冲系统和肺的调节缓慢, 通常要在数小时后才开始发挥作用, 3 ~ 5 天后才达到高峰, 但其作用强大且持久。

(四) 组织细胞的缓冲调节

组织细胞对酸碱平衡起一定的调节作用。其调节作用主要是通过细胞内外离子交换方式进行的, 如 H^+-K^+ 交换、 K^+-Na^+ 交换和 H^+-Na^+ 交换等。酸中毒时, 细胞外液中的 H^+ 向细胞内转移, 使细胞外液中 H^+ 浓度有所减少, 为了维持电中性, 则细胞内液中的 K^+ 向细胞外转移。红细胞内的碳酸酐酶催化二氧化碳与水生成碳酸, 碳酸再离解出 H^+ 和 HCO_3^- , H^+ 与血红蛋白结合, 而 HCO_3^- 与细胞外 Cl^- 交换, 增加血浆 HCO_3^- 浓度。另外, 肝可以通过合成尿素清除血 NH_3 以调节酸碱平衡; 长期酸负荷的情况下, 骨组织也起着重要的缓冲作用, 骨接收 H^+ 后释放碳酸钙 (CaCO_3) 和磷酸钙 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, 因此, 长期存在酸血症会导致骨质脱钙和骨质疏松。

第二节 酸碱平衡紊乱的概念及分类

一、酸碱平衡紊乱的概念

在某些疾病或病理过程中, 机体可因酸碱负荷过度、严重不足和 (或) 调节机制障碍, 导

致体内酸碱稳态破坏的病理过程，称为酸碱平衡紊乱（acid-base disturbance）。

二、酸碱平衡紊乱的分类

根据血液 pH 的变化可以将酸碱平衡紊乱分为两大类：pH 降低称为酸中毒（acidosis），亦称酸血症（acidemia）；pH 升高称为碱中毒（alkalosis），亦称碱血症（alkalemia）。由于所有酸碱平衡紊乱都源自于 PaCO_2 或血浆 $[\text{HCO}_3^-]$ 的变化， $[\text{HCO}_3^-]$ 主要受代谢因素的影响， PaCO_2 决定血浆 H_2CO_3 含量，主要受呼吸因素影响，因此，按照原因又分为代谢性和呼吸性酸碱平衡紊乱。临床上，产生酸碱平衡紊乱的原因可能是单一的，也可能是多种因素混合，所以也有单纯型酸碱平衡紊乱（simple acid-base disturbance）和混合型酸碱平衡紊乱（mixed acid-base disturbance）之分。单纯型酸碱平衡紊乱包括四种：代谢性酸中毒（metabolic acidosis）、代谢性碱中毒（metabolic alkalosis）、呼吸性酸中毒（respiratory acidosis）和呼吸性碱中毒（respiratory alkalosis）。

第三节 反映酸碱平衡的检测指标

对体内酸碱平衡状态的评价，通常采取动脉血进行血气检测，测定 pH、二氧化碳含量、碳酸氢盐浓度、缓冲碱、碱剩余（碱缺失）以及阴离子间隙等指标来进行综合评估。

一、pH

溶液的酸碱度取决于其所含的 H^+ 浓度。血液 H^+ 浓度约 40 nmol/L ，为方便计算常采用 H^+ 浓度的负对数 pH 表示。根据 Henderson-Hasselbalch 方程式，动脉血 pH 计算方法为：

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

式中 pK_a 为碳酸氢盐解离常数的负对数，温度在 38°C 时约为 6.1， H_2CO_3 浓度由 CO_2 溶解量决定，正常情况下， $[\text{HCO}_3^-]$ 为 24 mmol/L ， PaCO_2 为 40 mmHg ， CO_2 在血中的溶解度是 0.03，代入上式为：

$$\begin{aligned}\text{pH} &= 6.1 + \lg 24/0.0340 \\ &= 6.1 + \lg 24/1.2 \\ &= 6.1 + \lg 20/1 \\ &= 6.1 + 1.3 \\ &= 7.4\end{aligned}$$

按照 Henderson-Hasselbalch 方程，血液 pH 主要取决于 $[\text{HCO}_3^-]$ 与 $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值，无论其各自的绝对值如何变化，只要其比值维持在 20/1，血液 pH 就保持在 7.4。正常人动脉血 pH 为 7.35 ~ 7.45，平均值为 7.40。所以，pH 低于 7.35 为酸中毒，pH 高于 7.45 为碱中毒。血液 pH 在正常范围，可能有三种情况：可表示无酸碱平衡紊乱；也可能处于完全代偿性酸中毒或碱中毒；或同时存在严重程度相当的酸中毒和碱中毒，使 pH 变动相互抵消。

二、动脉血 CO_2 分压

动脉血 CO_2 分压（arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2 ）是指溶解在动脉血中 CO_2 分子所产生的张力。 CO_2 由碳酸分解而来，经肺呼吸运动排出， PaCO_2 可反映肺通气量的情况，也可反映血中碳酸的浓度。正常 PaCO_2 为 33 ~ 46 mmHg，平均为 40 mmHg。如 $\text{PaCO}_2 > 46 \text{ mmHg}$ ，表明有肺通气量不足，造成 CO_2 潴留；如 $\text{PaCO}_2 < 33 \text{ mmHg}$ ，提示有

肺通气过度, CO_2 呼出过多。

三、标准碳酸氢盐 and 实际碳酸氢盐

标准碳酸氢盐 (standard bicarbonate, SB) 是指在标准条件下 (血液温度 38°C , PCO_2 40 mmHg, Hb 完全氧合) 测得的血浆碳酸氢盐 (HCO_3^-) 浓度。它不受呼吸因素的影响, 其数值的增减可反映体内碳酸氢盐储备量的多少。正常值为 $22 \sim 27 \text{ mmol/L}$, 平均值为 24 mmol/L 。SB 降低表明血浆碳酸氢盐 (HCO_3^-) 减少, SB 升高表明血浆碳酸氢盐 (HCO_3^-) 增多, 是代谢性酸碱失衡的定量指标。

实际碳酸氢盐 (actual bicarbonate, AB) 是指隔绝空气的血液标本在实际 CO_2 分压、血氧饱和度 (SaO_2) 及体温下测得的血浆中 HCO_3^- 浓度, 它同时受呼吸与代谢两种因素的影响。

在正常情况下, $\text{AB} = \text{SB}$ 。但在病理条件下, AB 与 SB 可存在差异, 对两者进行比较, 可反映出呼吸对酸碱平衡的影响。如 $\text{AB} > \text{SB}$, 表明有 CO_2 潴留; 如 $\text{AB} < \text{SB}$, 提示有 CO_2 呼出过多。

四、缓冲碱

缓冲碱 (buffer base, BB) 是血液中一切具有缓冲作用的全部碱量, 全血 BB 包括 HCO_3^- 、碱性磷酸盐、碱性血浆蛋白和碱性血红蛋白等。通常以氧饱和的全血在标准状态下测定, 正常值为 $45 \sim 52 \text{ mmol/L}$, 平均值为 48 mmol/L 。因此, 缓冲碱也是反映代谢因素的指标, 代谢性酸中毒时 BB 减少, 而代谢性碱中毒时 BB 升高。

五、碱剩余

碱剩余 (base excess, BE) 是指在标准条件下 (38°C , PaCO_2 40 mmHg, 血红蛋白完全氧合) 滴定血标本, 使其 pH 达到 7.4 所需要的酸和碱量, 需加酸者 BE 为正值, 表明碱过多; 需加碱者 BE 为负值, 提示碱不足。BE 正常值为 $0 \pm 3 \text{ mmol/L}$ 。代谢性酸中毒或代偿性呼吸性碱中毒时 BE 负值增加, 代谢性碱中毒或代偿性呼吸性酸中毒时 BE 正值增加。

六、阴离子间隙

阴离子间隙 (anion gap, AG) 是指血浆中未测定阴离子 (unmeasured anion, UA) 与未测定阳离子 (unmeasured cation, UC) 的差值, 即 $\text{AG} = \text{UA} - \text{UC}$ 。

由于正常时血浆阳离子总量 (包括最常测定阳离子 Na^+ 及未测定的阳离子 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 等) 与阴离子总量 (包括常测定阴离子 HCO_3^- 和 Cl^- , 以及未测定的阴离子 Pr^- 、 HPO_4^{2-} 、 SO_4^{2-} 和有机酸根等) 相等, 故 AG 可用血浆中可测定的阳离子减去可测定的阴离子算出, 即:

$$\begin{aligned}\text{AG} &= \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \\ &= 140 - (104 + 24) \\ &= 12 \text{ (mmol/L)}\end{aligned}$$

正常范围为 $10 \sim 14 \text{ mmol/L}$ 。当磷酸盐、硫酸盐、乳酸、酮体、水杨酸等固定酸增多时, AG 增高; 而低蛋白血症、多发性骨髓瘤、高钙血症、高镁血症等时, AG 则降低。

目前一般以 $\text{AG} > 16 \text{ mmol/L}$ 作为判断是否有 AG 增高型代谢性酸中毒的界限, AG 增高也可见于与代谢性酸中毒无关的情况, 如脱水后使用大量含钠盐的药物、骨髓瘤患者释出本周蛋白过多等, 应结合临床进行具体分析。AG 降低在判断酸碱平衡紊乱方面意义不大。

在上述各项指标中, 反映血浆酸碱平衡紊乱性质和程度的指标是 pH, 反映血浆 H_2CO_3 含

量的指标是 PaCO_2 。SB 和 AB 虽各有特点，但都是反映血浆 HCO_3^- 含量的变化。BB 和 BE 的高低反映的是血液缓冲碱的总量。在临床工作中并不是每个患者都需要测定全部指标，因血浆的酸碱度取决于血浆 $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ 的浓度比，故有选择地测定反映血浆 pH、 H_2CO_3 及 HCO_3^- （或缓冲碱）变化的相应指标，就可以分析和判断酸碱平衡紊乱的原因和类型。

第四节 单纯型酸碱平衡紊乱

一、代谢性酸中毒

代谢性酸中毒是指各种原因引起细胞外液 H^+ 增加和（或） HCO_3^- 丢失，导致以血浆中 HCO_3^- 浓度原发性减少、pH 降低为特征的酸碱平衡紊乱。

根据代谢性酸中毒发生的原因和机制不同，AG 值的变化会不同。按 AG 值将代谢性酸中毒分为两类，即 AG 增高型代谢性酸中毒和 AG 正常型代谢性酸中毒。

（一）原因和机制

1. 酸负荷增多 各种原因导致体内固定酸生成过多，或肾功能障碍时固定酸排出减少以及外源性固定酸摄入过多，酸超负荷使 HCO_3^- 因中和 H^+ 而降低。

（1）体内固定酸产生过多

1) 乳酸酸中毒（lactic acidosis）：休克（感染性、心源性、低血容量性）、肠系膜缺血、低氧血症、高热等使细胞内糖的无氧酵解增强而引起乳酸增加，产生乳酸酸中毒。另外，肝衰竭时乳酸清除障碍也可导致血浆乳酸过高。

2) 酮症酸中毒（ketoacidosis）：糖尿病、恶病质、严重饥饿、中毒（乙醇、铁、CO、异烟肼、土的宁中毒）等使脂肪大量动员，形成过多的酮体（其中 β -羟丁酸和乙酰乙酸为酸性物质），超过了外周组织的氧化能力及肾排出能力时可发生酮症酸中毒。

（2）肾排酸障碍

1) 肾衰竭：严重急、慢性肾衰竭时，体内固定酸不能由尿中排泄，尤其是硫酸和磷酸在体内蓄积，血中 H^+ 浓度增加导致 HCO_3^- 被缓冲而浓度降低。

2) I 型肾小管性酸中毒：也称为远端肾小管性酸中毒，其发病环节是集合管泌 H^+ 障碍，尿液不能被酸化， H^+ 在体内蓄积导致 HCO_3^- 浓度降低。

（3）外源性固定酸摄入过多：大量摄入阿司匹林（乙酰水杨酸）等固定酸时， HCO_3^- 因缓冲固定酸而浓度下降，水杨酸根滞留可引起酸中毒。氯化铵、盐酸精氨酸或盐酸赖氨酸等含氯的药物长期服用，在体内易解离出 H^+ 和 Cl^- 。

2. 碱性物质丧失过多

（1）碱性消化液丧失过多：肠液、胰液和胆汁中碳酸氢盐含量高于血浆，如严重腹泻、十二指肠引流、肠漏等，造成大量碳酸氢盐从肠道丢失。

（2）肾 HCO_3^- 重吸收和生成减少

1) II 型肾小管性酸中毒：又称为近端肾小管性酸中毒，其发病环节是 Na^+-H^+ 转运体功能障碍或碳酸酐酶活性降低， HCO_3^- 在近端肾小管重吸收减少，随尿排出增多，导致血浆中 HCO_3^- 浓度降低。

2) 应用碳酸酐酶抑制剂：大量使用碳酸酐酶抑制剂如乙酰唑胺，可抑制肾小管上皮细胞内碳酸酐酶活性，使 H_2CO_3 和 HCO_3^- 生成减少，肾小管泌 H^+ 和重吸收 HCO_3^- 减少。

3. 其他原因

（1）高钾血症：各种原因引起细胞外 K^+ 增多时， K^+ 与细胞内 H^+ 交换，引起细胞外 H^+ 增加；同时远端血管上皮细胞泌 K^+ 功能增强、泌 H^+ 减少，肾小管对 HCO_3^- 的重吸收减少，导



机制动画 代谢性酸中毒发生的病因及机制

致代谢性酸中毒。由于肾泌 H^+ 减少, 尿液呈碱性, 故称为反常性碱性尿。

(2) 血液稀释: 见于快速输入大量无 HCO_3^- 的液体或生理盐水, 使血液中 HCO_3^- 被稀释, 造成稀释性代谢性酸中毒 (表 4-2)。

表4-2 代谢性酸中毒的原因

类型	原因
AG 增高型代谢性酸中毒	乳酸酸中毒、酮症酸中毒、肾衰竭 (固定酸排泄障碍) 及阿司匹林、甲醇、乙二醇中毒等
AG 正常型代谢性酸中毒	严重腹泻、十二指肠引流、肠漏等 肾小管性酸中毒、大量使用碳酸酐酶抑制剂、高钾血症、含氯的药物长期服用等

(二) 机体的代偿调节

1. 体液缓冲和细胞内外离子交换 代谢性酸中毒时, 血浆中增高的 H^+ 立即被缓冲体系中的各种缓冲碱进行缓冲, 造成 HCO_3^- 和其他缓冲碱被不断消耗而减少。在缓冲过程中 H^+ 与 HCO_3^- 作用所形成的 H_2CO_3 , 可分解为 H_2O 和 CO_2 , CO_2 可由肺呼出体外。2 ~ 4 小时后, 增高的 H^+ 约 1/2 通过离子交换方式进入细胞, 被细胞内的缓冲体系缓冲, 而 K^+ 从细胞内向细胞外转移, 以维持细胞内外电荷平衡, 故酸中毒易引起高钾血症。

2. 肺的代偿调节 肺的代偿调节是通过改变呼吸的频率和幅度来改变肺泡通气量, 从而改变 CO_2 的排出量, 并以此调节血浆中 H_2CO_3 的浓度。呼吸的代偿反应比较迅速, 在代谢性酸中毒发生 10 分钟后即可出现呼吸运动的明显增加, 并能在 12 ~ 24 小时达到代偿高峰。但是肺的代偿调节是有限度的, 主要原因是 H^+ 浓度增加引起肺的呼吸运动加深、加快, 使 CO_2 排出增加的同时也降低了 PaCO_2 , 而 PaCO_2 下降则会反射性引起肺的呼吸运动减慢、变浅, 部分抵消了因血液 H^+ 浓度增加对呼吸中枢的兴奋作用。

3. 肾的代偿调节 除肾的原因引起的代谢性酸中毒外, 其他各种原因引起的代谢性酸中毒肾都可发挥重要的代偿调节作用。酸中毒时, 肾小管上皮细胞中的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性增强, 泌 H^+ 、泌 $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 增加, 重吸收 HCO_3^- 增多, 使 HCO_3^- 在细胞外液的浓度有所恢复。

(三) 血气指标变化

代谢性酸中毒时, SB、AB、BB 均降低, BE 负值增大, 失代偿时 pH 降低, 如经肺代偿后, PaCO_2 可代偿性降低。

(四) 对机体的影响

代谢性酸中毒对心血管和神经系统的功能有着重要影响。急性严重酸中毒可导致这两大重要系统的功能严重障碍, 甚至危及生命。慢性酸中毒还能导致骨骼系统改变。

1. 高钾血症 酸中毒与高钾血症互为因果关系, 即高钾血症引起代谢性酸中毒, 酸中毒可引起高钾血症。酸中毒时细胞外液 H^+ 增加并向细胞内转移, 为了维持电荷平衡, 细胞内的 K^+ 以 H^+-K^+ 交换方式向细胞外转移; 酸中毒时, 肾远端小管泌 H^+ 增加、泌 K^+ 减少, 导致钾在体内潴留。

2. 对心血管系统的影响

(1) 室性心律失常: 酸中毒时出现的室性心律失常与酸中毒时伴发的高钾血症密切相关。重度高钾血症导致严重的传导阻滞和心室颤动, 心肌兴奋性消失, 可造成致死性心律失常和心搏骤停。

(2) 心肌收缩力减弱: 酸中毒时心肌收缩力减弱的可能机制如下: ①酸中毒时生物氧化酶受到抑制, ATP 生成减少导致肌质网钙泵功能障碍, 因而使肌质网对 Ca^{2+} 的摄取、储存和

释放发生障碍, 最终导致心肌兴奋-收缩耦联障碍而使心肌收缩力减弱; ②酸中毒时血浆 H^+ 浓度增加, 抑制细胞外 Ca^{2+} 内流, 造成心肌细胞除极化时胞质中 Ca^{2+} 浓度降低, 发生兴奋-收缩耦联障碍, 使心肌收缩力减弱; ③酸中毒时心肌细胞内 H^+ 增加, H^+ 与 Ca^{2+} 竞争肌钙蛋白上的钙结合位点, 从而阻碍 Ca^{2+} 与肌钙蛋白的结合, 造成兴奋-收缩耦联障碍, 导致心肌收缩力减弱; ④酸中毒时生物氧化酶活性降低, ATP 生成减少, 导致心肌收缩力减弱。

(3) 血管对儿茶酚胺的敏感性降低: 酸中毒时体液 H^+ 浓度增加可使血管平滑肌及微动脉平滑肌对儿茶酚胺的反应性下降, 导致外周小血管的紧张度降低。毛细血管前括约肌松弛引起真毛细血管网开放增加, 使血管容量增加, 造成微循环淤血。值得注意的是, 血管对儿茶酚胺的敏感性降低直接引起血压下降的作用并不明显, 但常常会影响临床用药的效果。例如, 休克低血压的患者在单独使用缩血管药时血压升高不明显或需要使用较大的剂量, 但在纠正酸中毒后升压的效果可得到改善。

3. 对中枢神经系统的影响 酸中毒时, 中枢神经系统主要表现为中枢抑制, 轻者意识障碍、反应迟钝, 重者嗜睡、昏迷。其机制可能与下列因素有关: ① γ -氨基丁酸增加: 酸中毒时脑组织中谷氨酸脱羧酶活性增强, 使 γ -氨基丁酸生成增加, γ -氨基丁酸为抑制性神经递质, 对中枢神经系统具有抑制作用; ② ATP 生成减少: 酸中毒时生物氧化酶的活性受抑制, 使 ATP 生成减少, 导致脑组织能量缺乏而出现抑制状态。

4. 对骨骼系统的影响 慢性代谢性酸中毒如慢性肾衰竭、肾小管性酸中毒均可长时间存在达数年之久, 由于不断从骨骼释放出钙盐, 影响小儿骨骼的生长发育, 并可引起佝偻病, 成人则可发生骨质软化、骨质疏松、纤维性骨炎等。

5. 对呼吸系统的影响 代谢性酸中毒时, 由于 H^+ 对中枢化学感受器及外周化学感受器的刺激作用增强, 从而引起呼吸中枢兴奋, 导致呼吸运动加深、加快, 代谢性酸中毒引起的高通气称为 Kussmaul 呼吸。

(五) 代谢性酸中毒防治的病理生理基础

1. 积极预防和治疗原发疾病 积极防治引起代谢性酸中毒的原发病是重点, 同时纠正水、电解质紊乱, 恢复有效循环血量, 改善组织血液灌注状况, 改善肾功能等。

2. 补碱纠正代谢性酸中毒 严重酸中毒危及生命, 要及时适当补充碱性药物, 碳酸氢钠是代谢性酸中毒补碱的首选药。

3. 处理酸中毒时的钾代谢紊乱 酸中毒常伴有高钾血症, 在补碱纠正酸中毒时, H^+ 从细胞内移至细胞外不断被缓冲, K^+ 则从细胞外重新移向细胞内, 从而使血钾回降。也有酸中毒与低钾血症同时并存的情况, 如肾小管性酸中毒因肾排泄 K^+ 较多, 可出现低钾血症; 又如严重腹泻导致酸中毒时, 既有 HCO_3^- 随肠液大量丢失, 也有 K^+ 随肠液大量丢失, 故可出现低钾血症。纠正其酸中毒时, 血清钾浓度更会进一步下降, 引起严重甚至致命的低血钾。纠正其酸中毒时, 需要依据血清钾下降程度适当补钾。



案例 4-1

患者男, 87 岁, 患糖尿病 18 年, 因精神萎靡、嗜睡 5 天入院。实验室检查: 血糖 19.5 mmol/L, $[K^+]$ 5.7 mmol/L, $[Na^+]$ 156 mmol/L, $[Cl^-]$ 103 mmol/L; pH 7.20, $PaCO_2$ 32 mmHg, AB 10.1 mmol/L, SB 11.2 mmol/L, BE -16.0 mmol/L, 尿酮体 (++)、糖 (++++). 试问该患者发生酸碱平衡紊乱的类型是什么? 为什么?



二、代谢性碱中毒

代谢性碱中毒是指细胞外液 HCO_3^- 含量原发性增多和（或） H^+ 丢失引起 HCO_3^- 增多、pH 升高为特征的酸碱平衡紊乱。

不同的原因引起的代谢性碱中毒其特点不同，临床上根据给予生理盐水治疗后代谢性碱中毒能否得到纠正而将其分为两类，即盐水反应性碱中毒和盐水抵抗性碱中毒。

（一）原因和机制

1. 酸性物质丢失过多

（1）经胃液丢失：常见于剧烈频繁呕吐及胃管引流引起富含 HCl 的胃液大量丢失，使 H^+ 丢失过多。胃黏膜壁细胞富含碳酸酐酶，能将 CO_2 和 H_2O 催化生成 H_2CO_3 ， H_2CO_3 解离为 H^+ 和 HCO_3^- ，然后 H^+ 与来自血浆的 Cl^- 合成 HCl ，并以 H^+ 和 Cl^- 的形式被分泌入胃液；壁细胞内由 H_2CO_3 解离生成的 HCO_3^- 则进入血浆。当胃液大量丢失后，进入十二指肠的 H^+ 减少，刺激胰腺向肠腔分泌 HCO_3^- 的作用减弱，造成血浆 HCO_3^- 潴留；与此同时，肠液中的 NaHCO_3 因得不到 HCl 的中和而被吸收入血，也使血浆 HCO_3^- 增加，导致代谢性碱中毒。此外，大量胃液丢失致有效循环血量减少，可引起继发性醛固酮增多而出现肾小管排泄 H^+ 、 K^+ 增多；胃液丢失也致 K^+ 丢失，可致低钾血症，引起低钾性碱中毒；而胃液中的 Cl^- 大量丢失又可致低氯血症，引起低氯性碱中毒。

（2）经肾丢失

1) 醛固酮分泌异常增加：原发性醛固酮增多症或继发性醛固酮增多症，醛固酮分泌增加可加速远端小管和集合管对 H^+ 和 K^+ 的排泄，并促进肾小管对 HCO_3^- 的重吸收。

2) 利尿药使用：使用排 H^+ 利尿药如髓袢利尿剂（呋塞米、依他尼酸）进行利尿时，肾小管髓袢升支对 Cl^- 、 Na^+ 和 H_2O 的重吸收受到抑制，使远端肾小管内液体的速度加快、 Na^+ 含量增加，激活 H^+ - Na^+ 交换机制，促进了肾小管对 Na^+ 、 HCO_3^- 的重吸收与 H^+ 排泄。由于 H^+ 、 Cl^- 和 H_2O 经肾大量排出和 HCO_3^- 大量重吸收，导致细胞外液 Cl^- 浓度降低和 HCO_3^- 含量增加，引起低氯性碱中毒。

2. HCO_3^- 负荷增加

1) NaHCO_3 输入或服用过多：主要发生在用 NaHCO_3 纠正代谢性酸中毒时。若患者有明显的肾功能障碍，在骤然输入大剂量 NaHCO_3 或胃、十二指肠溃疡患者较长期输入 NaHCO_3 时，可发生代谢性碱中毒。

2) 大量输入库存血：大量输入含抗凝剂柠檬酸盐的库存血液，在体内经代谢生成 HCO_3^- ，则可使血浆 HCO_3^- 增加，发生代谢性碱中毒。

3. 低钾血症 低钾血症时，细胞内液的 K^+ 向细胞外液转移，以部分补充细胞外液的 K^+ 不足，为了维持电荷平衡，细胞外液的 H^+ 则向细胞内转移，从而导致细胞外液的 H^+ 减少。此外，低钾血症时，肾小管上皮细胞向肾小管腔分泌 K^+ 减少，即 K^+ - Na^+ 交换减少，而 H^+ - Na^+ 交换增加，分泌 H^+ 增加，肾小管对 HCO_3^- 的重吸收加强，导致血浆 HCO_3^- 浓度增加，由于肾泌 H^+ 增多，尿液呈酸性，故称为反常性酸性尿（4-3）。

表4-3 代谢性碱中毒的原因

类型	原因
盐水反应性碱中毒	剧烈频繁呕吐及胃液引流、髓袢利尿剂长期使用等
盐水抵抗性碱中毒	NaHCO_3 输入过多、大量输入含柠檬酸盐的库存血液、严重低钾血症、醛固酮分泌异常增加等



知识拓展 慢性肾脏病患者的碱剂治疗和碱性饮食



机制动画 代谢性碱中毒发生的病因及机制

(二) 机体的代偿调节

1. 体液的缓冲和细胞内外的离子交换 代谢性碱中毒时, 血浆 H^+ 浓度降低, OH^- 浓度升高, OH^- 可被血浆缓冲系统中的弱酸中和。经过血浆缓冲系统的缓冲调节后, 强碱变成弱碱, 并使包括 HCO_3^- 在内的缓冲碱增加。同时, 由于细胞外液 H^+ 浓度降低, 细胞内液的 H^+ 向细胞外转移, 细胞外液的 K^+ 进入细胞, 使细胞外液的 K^+ 减少, 这是碱中毒引起低钾血症的原因之一。

2. 肺的代偿调节 代谢性碱中毒时, 由于细胞外液 H^+ 浓度下降, 对延髓中枢化学感受器以及颈动脉体和主动脉体外周化学感受器的刺激减弱, 反射性引起呼吸中枢抑制, 使呼吸变浅、变慢, 肺泡通气量减少, 导致 CO_2 排出减少, PaCO_2 升高, 血浆 H_2CO_3 浓度继发性升高, 以维持 $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值接近 20/1, 使 pH 趋于正常。

3. 肾的代偿调节 代谢性碱中毒时, 血浆 H^+ 浓度下降, pH 升高使肾小管上皮细胞内的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性减弱, 肾小管上皮细胞产生 H^+ 和 $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 减少, 因而肾小管泌 H^+ 、泌 $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 减少, 对 HCO_3^- 的重吸收也相应减少, 导致血浆 HCO_3^- 浓度有所降低。肾对 HCO_3^- 排出增多的最大代偿时限需要 3 ~ 5 天, 所以, 急性代谢性碱中毒时肾代偿不起主要作用。

通过以上各种代偿调节, 如果能使 $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值保持在 20/1, 则血浆 pH 可维持在正常范围, 则称为代偿性代谢性碱中毒。若 $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值仍高于 20/1, 则血浆 pH 仍高于正常, 即为失代偿性代谢性碱中毒。

(三) 血气指标变化

代谢性碱中毒时, AB 和 SB 增加, 由于呼吸的代偿, PaCO_2 继发性升高, 则 $\text{AB} > \text{SB}$, pH、BB 均增大, BE 正值加大。

(四) 对机体的影响

1. 对神经肌肉的影响 碱中毒时, 由于血浆 pH 迅速升高而使血浆游离钙 (Ca^{2+}) 迅速降低, 常导致患者发生手足抽搐和神经肌肉的应激性增高。但如果碱中毒伴严重低钾血症时, 则往往表现为肌肉无力或麻痹。

2. 对中枢神经系统的影响 严重碱中毒可引起烦躁不安、精神错乱, 有时甚至发生谵妄等中枢神经系统兴奋症状。这与碱中毒时中枢神经系统抑制性神经递质 γ -氨基丁酸减少有关。因碱中毒时, 谷氨酸脱羧酶活性降低, 使 γ -氨基丁酸生成减少, 而碱中毒时 γ -氨基丁酸转氨酶活性增高又使 γ -氨基丁酸分解加强。 γ -氨基丁酸减少导致对中枢神经系统的抑制作用减弱, 因而使中枢神经系统兴奋作用加强。同时, 由于血浆 pH 增高, 使血红蛋白氧离曲线左移, 氧合血红蛋白解离释放氧的能力降低, 缺氧导致 ATP 生成减少, 可使脑细胞 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶活性下降而引起脑细胞水肿, 严重时甚至发生昏迷。

3. 低钾血症 碱中毒与低钾血症往往互为因果, 即低钾血症伴有代谢性碱中毒, 而碱中毒则往往伴有低钾血症。这是因为碱中毒时, 细胞外液 H^+ 浓度下降, 细胞内 H^+ 向细胞外转移, 而细胞外 K^+ 向细胞内转移, 引起低钾血症。另外, 碱中毒时, 肾小管上皮细胞泌 H^+ 减少, H^+-Na^+ 交换减少, K^+-Na^+ 交换增强, K^+ 从尿中排出增多而引起低钾血症。

4. 对呼吸系统的影响 代谢性碱中毒时细胞外液 H^+ 浓度下降, 对延髓中枢化学感受器以及颈动脉体和主动脉体外周化学感受器的刺激减弱, 反射性引起呼吸中枢抑制, 呼吸运动变浅、变慢。

(五) 代谢性碱中毒防治的病理生理基础

1. 积极防治引起代谢性碱中毒的原发病。

2. 纠正低血钾症或低氯血症 盐水反应性碱中毒患者主要口服或静脉补充生理盐水即可恢复血浆 HCO_3^- 浓度; 缺氯、缺钾明显者, 需同时补充 KCl 等。

3. 纠正碱中毒 盐水抵抗性碱中毒患者需用抗醛固酮药物或碳酸酐酶抑制剂, 严重代谢性碱中毒可给予一定量的盐酸稀释液或盐酸精氨酸溶液等。



案例 4-2

患者男, 74 岁, 胃癌行胃大部切除手术后一直进流食, 但近 5 天来进食后即呕吐, 临床诊断为胃切除术后伴胃瘫。检查: 皮肤干燥松弛, 眼眶深陷, 呈中度脱水征; 血压 118/68 mmHg, 呼吸 17 次/分。血气检查: pH 7.48, PaCO₂ 49 mmHg, BE 8.0 mmol/L, HCO₃⁻ 43 mmol/L。该患者发生了何种类型的酸碱平衡紊乱? 请列出理由。



案例分析

三、呼吸性酸中毒

呼吸性酸中毒是指因 CO₂ 排出减少或 CO₂ 吸入过多引起的、以血浆 H₂CO₃ 浓度原发性升高、pH 降低为特征的酸碱平衡紊乱。

根据发病的急缓, 将呼吸性酸中毒分为急性呼吸性酸中毒和慢性呼吸性酸中毒。

(一) 原因和机制

1. CO₂ 排出减少

(1) 呼吸中枢抑制: 临床上常见于脑血管意外、脑外伤、脑炎、呼吸中枢抑制剂(镇静剂、麻醉剂)或乙醇中毒等。

(2) 神经病变及呼吸肌活动障碍: 常见于脊神经根炎、急性脊髓前角灰质炎、有机磷农药中毒、重度低钾血症和家族性周期性麻痹、呼吸肌疲劳等。

(3) 胸廓异常: 严重气胸、胸膜腔积液、胸部创伤、严重胸廓畸形等均可严重影响肺通气功能, 导致 CO₂ 排出减少。

(4) 气道阻塞: 异物堵塞、溺水、喉头水肿或痉挛等可致急性呼吸障碍, 慢性阻塞性肺部疾患、支气管哮喘等引起肺泡通气不足。

(5) 肺部疾病: 急性心源性肺水肿、重度肺气肿、肺部炎变、纤维化和通气功能障碍合并急性呼吸窘迫综合征等, 均可出现 CO₂ 排出障碍而发生呼吸性酸中毒。

2. CO₂ 吸入过多 在通风不良的情况下, 吸入气中 CO₂ 含量过高或人工呼吸器管理不当致通气量过小, 使 CO₂ 排出过少。

呼吸性酸中毒的发生原因以外呼吸通气功能障碍而引起的 CO₂ 排出减少为多见。

(二) 机体的代偿调节

由于呼吸性酸中毒主要是由肺泡通气障碍引起, 所以肺不能对其发挥代偿调节作用, 而且当血浆碳酸浓度增加时, 只能通过血浆非碳酸氢盐缓冲对进行缓冲调节。

1. 体液缓冲和细胞内外离子交换 由于 CO₂ 大量滞留, 使血浆 H₂CO₃ 浓度升高, H₂CO₃ 分解为 H⁺ 和 HCO₃⁻, 导致血浆内的 H⁺ 和 HCO₃⁻ 增加, 非碳酸氢盐缓冲对可起到部分缓冲作用; 增加的 H⁺ 可迅速进入细胞并与细胞内的 K⁺ 进行交换(可导致高钾血症), H⁺ 进入细胞后由细胞内的蛋白质缓冲对缓冲。此外, CO₂ 可迅速弥散进入红细胞, 并在红细胞内的碳酸酐酶催化下生成 H₂CO₃, H₂CO₃ 进而解离为 H⁺ 和 HCO₃⁻。红细胞内增加的 H⁺ 不断被血红蛋白缓冲对缓冲, 而增加的 HCO₃⁻ 则从红细胞进入血浆, 与血浆中的 Cl⁻ 进行交换, 导致血浆 HCO₃⁻ 浓度增加, 同时血浆 Cl⁻ 浓度降低。这是急性呼吸性酸中毒的主要代偿方式, 但代偿的能力非常有限。

2. 肾的代偿调节 由于肾的代偿调节发挥较慢, 在急性呼吸性酸中毒时来不及发挥有效



机制动画 呼吸性酸中毒发生的病因及机制

的作用。慢性呼吸性酸中毒是指持续 24 小时以上的 CO_2 潴留，肾代偿调节成为主要的代偿方式。慢性呼吸性酸中毒时，肾的代偿调节与代谢性酸中毒时相似，肾小管上皮细胞内碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性均增加，肾泌 H^+ 、泌 $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 增加和重吸收 HCO_3^- 的作用显著增强。

（三）血气指标变化

呼吸性酸中毒时， PaCO_2 升高，失代偿后 pH 降低，通过肾等代偿后 AB、SB、BB 值均升高，BE 正值加大， $\text{AB} > \text{SB}$ 。

（四）对机体的影响

呼吸性酸中毒与代谢性酸中毒有着共同的特点，即都存在体液 H^+ 浓度升高，因而其对机体的影响与代谢性酸中毒是一致的。但呼吸性酸中毒特别是急性者因肾发挥代偿性调节作用缓慢，故常呈失代偿而更显严重。

1. CO_2 对脑血管的影响 高浓度的 CO_2 引起脑血管扩张和脑血流增加，可导致颅内压和脑脊液压力明显升高，促进脑水肿。临床上患者出现持续性头痛，尤其是在夜间和晨起时为重。

2. 对中枢神经系统的影响 CO_2 分子为脂溶性，能迅速透过血脑屏障并引起脑脊液中 H_2CO_3 增加；而 HCO_3^- 为水溶性，很难透过血脑屏障进入脑脊液内，结果造成脑脊液内 $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值显著降低，导致脑脊液 pH 比血浆 pH 更低。患者可出现精神错乱、震颤、谵妄或嗜睡、昏迷等。这可能是呼吸性酸中毒时出现的神经系统功能紊乱比代谢性酸中毒时更为显著的原因之一。

3. 对呼吸系统的影响 原发疾病对呼吸系统的影响可表现为呼吸困难、呼吸急促或呼吸抑制，同时 H^+ 浓度升高、 CO_2 潴留又对外呼吸运动产生影响。

4. 电解质的变化 呼吸性酸中毒时，除产生高钾血症外，还伴有低氯血症。低氯血症发生的主要机制是呼吸性酸中毒时由于红细胞的代偿，使胞内 HCO_3^- 与细胞外 Cl^- 交换致血氯降低。

（五）呼吸性酸中毒防治的病理生理基础

1. 积极防治引起呼吸性酸中毒的原发病。

2. 改善肺泡通气，排出过多的 CO_2 。根据情况可行气管切开、人工呼吸、解除支气管痉挛、祛痰、给氧等措施。谨慎使用碱性药物，在 pH 明显降低时可适当补碱，但应注意防止 PaCO_2 明显升高。



案例 4-3

患者男，67 岁，因做农活过程中不慎摔倒于 1 米高的土坎下，出现胸痛、气紧，口唇发绀。当即送医，确诊为右 4、5 肋骨骨折伴右侧气胸、血胸，右肺压缩 80%。查血气：pH 7.32， PaCO_2 58 mmHg，AB 25 mmol/L，BE 2.5 mmol/L，经胸外科治疗后病情稳定。试分析该患者发生酸碱平衡紊乱的类型。

四、呼吸性碱中毒

呼吸性碱中毒是指因肺通气过度使 CO_2 呼出过多引起的、以血浆 H_2CO_3 浓度原发性降低、pH 升高为特征的酸碱平衡紊乱。

根据病程，呼吸性碱中毒可分为急性呼吸性碱中毒（ PaCO_2 在 24 小时内急剧下降）和慢性呼吸性碱中毒（持续的 PaCO_2 下降超过 24 小时）两类。

（一）原因和机制

1. 低氧血症和肺部疾患 吸入气氧分压过低以及外呼吸功能障碍如急性呼吸窘迫综合征、





机制动画 呼吸性碱中毒发生的病因及机制

肺炎、肺水肿等，均可致低氧血症而出现代偿性通气过度，使 CO_2 呼出过多、 PaCO_2 降低。

2. 呼吸中枢受到兴奋性刺激或精神性障碍 可见于脑部病变，如脑血管意外、脑炎、脑外伤、脑肿瘤等均可刺激呼吸中枢引起过度通气。某些药物（如水杨酸）、血氨浓度升高等可直接兴奋呼吸中枢。癔症发作时可引起精神性通气过度。

3. 机体代谢率升高 见于甲状腺功能亢进、革兰氏阴性杆菌败血症、高热、严重创伤等时，机体代谢率和血温过高可引起呼吸中枢兴奋，通气过度使 PaCO_2 降低。

4. 人工呼吸机使用不当 常见于因呼气量过大和频率过快引起的通气过度，导致医源性呼吸性碱中毒。

（二）机体的代偿调节

呼吸性碱中毒是由于肺泡通气过度所致，故肺不能有效发挥其代偿作用，其主要的代偿方式如下：

1. 体液缓冲和细胞内外离子交换 急性呼吸性碱中毒时，血浆中 HCO_3^- 浓度相对增高， H^+ 从细胞内移出至细胞外并与 HCO_3^- 结合，使血浆 HCO_3^- 浓度降低， H_2CO_3 浓度有所回升。血浆 HCO_3^- 可与红细胞内的 Cl^- 进行交换。 HCO_3^- 进入红细胞后，可与红细胞内的 H^+ 结合形成 H_2CO_3 ，并释放出 CO_2 。 CO_2 可自红细胞进入血浆形成 H_2CO_3 ，提高血浆 H_2CO_3 浓度。由于 HCO_3^- - Cl^- 交换，可造成血浆 Cl^- 浓度增高。这是急性呼吸性碱中毒的主要代偿方式，由于其代偿能力极其有限，因而急性呼吸性碱中毒是失代偿性的。

2. 肾的代偿调节 慢性呼吸性碱中毒时，血浆 H^+ 浓度下降，pH 升高使肾小管上皮细胞内的碳酸酐酶和谷氨酰胺酶活性减弱，肾小管上皮细胞泌 H^+ 、泌 $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 减少，对 HCO_3^- 的重吸收也相应减少，导致血浆 HCO_3^- 浓度有所降低，以维持 $[\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ 的比值在 20/1。这是慢性呼吸性碱中毒的主要代偿方式。

（三）血气指标变化

呼吸性碱中毒时， PaCO_2 降低，失代偿后 pH 升高， $\text{AB} < \text{SB}$ ； AB 、 SB 、 BB 值均降低， BE 负值加大。

（四）对机体的影响

呼吸性碱中毒与代谢性碱中毒相同之处在于，都能导致低钾血症和组织缺氧。急性呼吸性碱中毒患者临床表现较为明显，患者有窒息感、气促、眩晕、易激动、四肢及口周围感觉异常等，严重者有意识障碍，其机制可能是呼吸性碱中毒时的低碳酸血症可引起脑血管收缩，脑血流量减少，加重脑功能障碍。慢性呼吸性碱中毒因代偿发挥较好，患者的临床表现轻。

（五）呼吸性碱中毒防治的病理生理基础

1. 防治原发病。
2. 缓解患者的通气过度，如精神性通气过度可用镇静剂。
3. 吸入含 5% CO_2 的混合气体，以提高血浆 H_2CO_3 浓度。
4. 手足搐搦者可静脉适量补给钙剂，以增加血浆 Ca^{2+} 浓度。

四种单纯型酸碱平衡紊乱的血气指标变化方向总结于表 4-4。

表 4-4 四种单纯型酸碱平衡紊乱的血气指标变化方向

类型	动脉血气指标		
	pH	$[\text{HCO}_3^-]$	PaCO_2
代谢性酸中毒	↓	原发 ↓	继发 ↓
代谢性碱中毒	↑	原发 ↑	继发 ↑
呼吸性酸中毒	↓	继发 ↑	原发 ↑
呼吸性碱中毒	↑	继发 ↓	原发 ↓



案例 4-4

某已确诊有代谢性酸中毒的患者，迅速给予 NaHCO_3 纠正代谢性酸中毒，但患者仍呼吸急促，随后出现烦躁不安、神经肌肉应激性增高。血压 110/75 mmHg，呼吸 28 次/分，血气检查：pH 7.47， PaCO_2 27 mmHg，BE -1.7 mmol/L， HCO_3^- 21.6 mmol/L。试问该患者还存在何种酸碱平衡紊乱？为什么？



案例分析

第五节 混合型酸碱平衡紊乱

混合型酸碱平衡紊乱指两种或两种以上酸碱平衡紊乱同时并存。两种酸碱平衡紊乱同时并存为双重混合型酸碱平衡紊乱，三种酸碱平衡紊乱同时并存为三重混合型酸碱平衡紊乱。

一、双重混合型酸碱平衡紊乱

根据同时并存的酸碱平衡紊乱的性质，双重混合型酸碱平衡紊乱又分成两类，即酸碱一致（或相加）型酸碱平衡紊乱和酸碱混合（或相抵消）型酸碱平衡紊乱。

（一）酸碱一致型酸碱平衡紊乱

1. 代谢性酸中毒合并呼吸性酸中毒

（1）原因：常见于：①Ⅱ型呼吸衰竭，即低氧血症伴高碳酸血症型呼吸衰竭，因缺氧产生代谢性酸中毒，又因 CO_2 排出障碍产生呼吸性酸中毒；②心跳和呼吸骤停，因缺氧产生乳酸酸中毒，又因 CO_2 呼出受阻发生呼吸性酸中毒；③糖尿病酮症酸中毒患者因肺部感染引起呼吸衰竭。

（2）特点： PaCO_2 升高、 HCO_3^- 浓度降低，两者呈相反方向变化，肺与肾不能相互代偿，呈严重失代偿状态，pH 明显降低，AB、SB、BB 值均降低， $\text{AB} > \text{SB}$ ，AG 增大，血 $[\text{K}^+]$ 升高。

2. 代谢性碱中毒合并呼吸性碱中毒

（1）原因：①肝硬化患者因过度通气发生呼吸性碱中毒时，若发生呕吐，或接受利尿剂治疗引起低钾血症，可发生代谢性碱中毒；②颅脑外伤引起过度通气时又发生剧烈呕吐；③严重创伤时因剧痛可致通气过度发生呼吸性碱中毒，若大量输入库存血，则可因抗凝剂枸橼酸盐输入过多，经代谢后生成 HCO_3^- 过多而发生代谢性碱中毒。

（2）特点： PaCO_2 降低、 HCO_3^- 浓度升高，两者呈反向变化，肺与肾不能相互代偿，呈严重失代偿状态，预后较差。pH 明显升高，AB、SB、BB 值均升高， $\text{AB} < \text{SB}$ ，血 $[\text{K}^+]$ 降低。

（二）酸碱混合型酸碱平衡紊乱

1. 代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒

（1）原因：常见于下列情况：①糖尿病、肾衰竭、感染性休克及心肺疾病等危重患者伴有高热或机械通气过度；②慢性肝病高血氨并发肾衰竭；③水杨酸或乳酸盐中毒。

（2）特点：代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒时，血浆 pH 变动不大，甚至在正常范围。血浆 HCO_3^- 浓度和 PaCO_2 均显著下降。SB、AB、BB 均降低， $\text{AB} < \text{SB}$ ，BE 负值增大。

2. 代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒

（1）原因：常见于慢性阻塞性肺部疾患或肺源性心脏病的患者，在通气未改善之前补充

过多 NaHCO_3 ，或大量呕吐、应用大量排钾利尿剂等。

(2) 特点：代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒时，血浆 pH 可以正常，也可以略降低或略升高。血浆 HCO_3^- 浓度和 PaCO_2 均显著升高。SB、AB、BB 均升高，BE 正值增大。

3. 代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒

(1) 原因：常见于严重胃肠炎时腹泻合并呕吐并伴有低钾和脱水的患者，肾衰竭或糖尿病患者合并剧烈呕吐。

(2) 特点：代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒时，血浆 pH、 $[\text{HCO}_3^-]$ 、 PaCO_2 可以是正常的，也可以是升高或降低的，AG 增大（表 4-5）。

表4-5 双重混合型酸碱平衡紊乱特点

类型	pH	$[\text{HCO}_3^-]$	PaCO_2
酸碱一致型酸碱平衡紊乱			
代谢性酸中毒合并呼吸性酸中毒	↓↓	↓	↑
代谢性碱中毒合并呼吸性碱中毒	↑↑	↑	↓
酸碱混合型酸碱平衡紊乱			
代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒	不定	↓	↓
代谢性碱中毒合并呼吸性酸中毒	不定	↑	↑
代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒	不定	不定	不定

二、三重混合型酸碱平衡紊乱

由于同一患者不可能同时有呼吸性酸中毒和呼吸性碱中毒，因此三重混合型酸碱平衡紊乱只存在两种类型。

1. AG 增高型代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒和呼吸性酸中毒

该型的特点是 $\text{AG} > 16 \text{ mmol/L}$ ， PaCO_2 明显增高， $[\text{HCO}_3^-]$ 升高，血 $[\text{Cl}^-]$ 下降。

2. AG 增高型代谢性酸中毒合并代谢性碱中毒和呼吸性碱中毒

该型的特点是 $\text{AG} > 16 \text{ mmol/L}$ ， PaCO_2 明显降低， $[\text{HCO}_3^-]$ 可高可低，血 $[\text{Cl}^-]$ 一般低于正常。

第六节 判断酸碱平衡紊乱的病理生理基础

正确理解并掌握四种单纯型酸碱平衡紊乱发生的原因、机制及其特点，是正确判断酸碱平衡紊乱类型的基础。根据病史和临床表现，患者是否有酸过多、排酸障碍、酸丢失、碱过多或碱丢失等原发因素存在，如严重缺氧、休克、肾功能障碍、呼吸衰竭、呕吐或腹泻等，再结合实验室检测指标结果，即可判断所发生的酸碱平衡紊乱类型。

例如，某急性肠炎致腹泻患者，实验室检查：pH 7.30， $[\text{HCO}_3^-]$ 14 mmol/L， PaCO_2 28 mmHg。pH 低于正常表明有酸中毒，区分代谢性酸中毒和呼吸性酸中毒，需结合病史和其余两个指标，该病腹泻可致碱丢失， HCO_3^- 浓度降低，因此可诊断该患者有代谢性酸中毒。代谢性酸中毒时，由于肺的代偿调节可致 PaCO_2 降低，但患者如有发热等原因也可致 PaCO_2 原发性降低，即可能合并呼吸性碱中毒。区分代偿还是混合型，可利用酸碱平衡紊乱的代偿预计值公式进行鉴别（表 4-6）， $\Delta \text{PaCO}_2 \downarrow = 1.2 \Delta [\text{HCO}_3^-] \pm 2$ ，计算出 $\Delta \text{PaCO}_2 \downarrow$ 为 12 ± 2 ，患者如果是单纯性代谢性酸中毒，其 PaCO_2 应为 26 ~ 30 mmHg，该患者 PaCO_2 28 mmHg，在其

代偿变化范围,表明该患者仅有代谢性酸中毒。

AG 值是判断混合型代谢性酸中毒的一项有价值的指标,一般认为 AG 值大于 16 mmol/L 则可确定为 AG 增高型代谢性酸中毒。尤其在三重酸碱平衡紊乱时,高 AG 值对于判断代谢性酸中毒存在有重要的意义。

表4-6 常用单纯型酸碱平衡紊乱代偿预计值公式

类型	原发性变化	代偿性继发改变	代偿预计公式	代偿时限
代谢性酸中毒	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$\Delta \text{PaCO}_2 \downarrow = 1.2 \Delta [\text{HCO}_3^-] \pm 2$	12 ~ 24 小时
代谢性碱中毒	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$\Delta \text{PaCO}_2 \uparrow = 0.7 \Delta [\text{HCO}_3^-] \pm 5$	12 ~ 24 小时
呼吸性酸中毒	$\text{PaCO}_2 \uparrow$	$[\text{HCO}_3^-] \uparrow$		
急性			$\Delta [\text{HCO}_3^-] \uparrow = 0.1 \Delta \text{PaCO}_2 \pm 1.5$	几分钟
慢性			$\Delta [\text{HCO}_3^-] \uparrow = 0.35 \Delta \text{PaCO}_2 \pm 3$	3 ~ 5 天
呼吸性碱中毒	$\text{PaCO}_2 \downarrow$	$[\text{HCO}_3^-] \downarrow$		
急性			$\Delta [\text{HCO}_3^-] \downarrow = 0.2 \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	几分钟
慢性			$\Delta [\text{HCO}_3^-] \downarrow = 0.5 \Delta \text{PaCO}_2 \pm 2.5$	3 ~ 5 天

注: Δ 表示变化值;代偿时限,即体内达到最大代偿反应所需的时间

小 结

正常人体血液的 pH 处于相对稳定的范围,即 7.35 ~ 7.45,平均 7.40。这种酸碱稳态是依靠体内化学缓冲系统、肺和肾以及组织细胞的调节作用来维持。碳酸氢盐缓冲系统是机体最重要的缓冲系统,肺通过神经反射控制呼吸频率和深度来调控挥发性酸的含量,肾主要通过泌氢和泌氨以及磷酸盐酸化来调节固定酸和碱。反应酸碱平衡与失衡的基本参数有三类,包括酸碱度 (pH)、呼吸指标 (PaCO_2) 和代谢指标 (SB、BB、BE)。在临床一些疾病或病理过程中,常常因酸碱负荷过度、严重不足和 (或) 调节机制障碍而造成酸碱稳态遭到破坏,发生酸碱平衡紊乱。导致酸碱平衡紊乱的原因包括呼吸性和代谢性因素。酸碱平衡紊乱的类型有单纯型和混合型。单纯型酸碱平衡紊乱包括 4 种: ①代谢性酸中毒,是指细胞外液 H^+ 增加和 (或) HCO_3^- 减少引起的 pH 下降,以血浆 HCO_3^- 原发性减少为特征,有 AG 增高型代谢性酸中毒和 AG 正常型代谢性酸中毒两种; ②呼吸性酸中毒,是指 CO_2 排出障碍或吸入过多引起的 pH 下降,以血浆 H_2CO_3 浓度原发性升高为特征; ③代谢性碱中毒,是指细胞外液碱增多和 (或) H^+ 丢失引起的 pH 升高,以血浆 HCO_3^- 原发性增多为特征,分为盐水反应性碱中毒和盐水抵抗性碱中毒; ④呼吸性碱中毒,是指肺通气过度引起的 PaCO_2 降低、pH 升高,以血浆 H_2CO_3 浓度原发性减少为特征。由于肺调节受限,急性呼吸性酸中毒与碱中毒往往是失代偿性的。酸碱平衡紊乱可引起机体重要系统功能改变,酸中毒通常出现抑制性表现如昏迷、心肌收缩力降低等,但呼吸常加快 (代谢性酸中毒时),而碱中毒通常引起兴奋性表现如惊厥、肌肉抽搐等,但呼吸常变慢 (代谢性碱中毒时)。酸碱平衡紊乱还常常导致电解质紊乱,酸中毒容易合并高钾血症,碱中毒容易合并低钾血症。当机体受到多个病因分别影响体内不同的酸碱成分时,可导致混合型酸碱平衡紊乱。常见于各种危重疾病、药物中毒、严重电解质紊乱等等。根据合并酸碱平衡紊乱的性质,可以分为酸碱一致型酸碱平衡紊乱、酸碱混合型酸碱平衡紊乱以及三重混合型酸碱平衡紊乱。



思考题

1. 为什么严重代谢性酸中毒的患者易并发心律失常、心力衰竭?
2. 为什么呼吸性酸中毒时中枢神经系统功能紊乱比代谢性酸中毒时更为严重?
3. 判断酸碱失衡时为什么应注意电解质的改变? 应常检测哪些电解质? 为什么?

(邹 平)



思考题参考答案



糖既是人体主要的能源物质，又是重要的组成成分。正常人血糖浓度虽有波动，但保持相对恒定在 $3.89 \sim 6.11 \text{ mmol/L}$ 的生理范围内，这是由于神经、肝、激素等协同作用，使血糖的来源与去路保持动态平衡的结果。肝是调节血糖水平的主要器官，通过摄取葡萄糖、合成和分解糖原参与血糖稳态的调节。肝外组织如骨骼肌和脂肪组织，可摄取葡萄糖以供自身能量所需，对维持正常血糖水平也发挥一定的作用。由胰岛 β 细胞分泌的胰岛素是降低血糖的唯一激素，通过促进肝、骨骼肌和脂肪等靶细胞的葡萄糖转运以及减少肝葡萄糖的产生与释放而降低血糖。体内升高血糖的激素包括胰高血糖素、肾上腺素、糖皮质激素和生长激素。当机体发生糖代谢紊乱时，可出现高血糖症（血糖浓度过高）或低血糖症（血糖浓度过低）。

第一节 高血糖症

高血糖症（hyperglycemia）指空腹时血糖水平高于 6.9 mmol/L （ 125 mg/dl ）。临床上引起高血糖症最常见的病因是糖尿病（diabetes mellitus）。糖尿病是因胰岛素分泌相对或绝对不足以及组织细胞对胰岛素的敏感性降低，引起糖、蛋白质和脂肪代谢紊乱，出现以血糖升高为特征的代谢性疾病。此外，胰高血糖素分泌失调、应激、妊娠、药物、肝疾病等也可引起高血糖症。

一、病因与发病机制

（一）胰岛素分泌障碍

胰岛素是由胰岛 β 细胞分泌的降低血糖的激素，任何原因引起胰岛 β 细胞功能损伤或结构破坏，均可导致胰岛素分泌障碍，血液中胰岛素含量降低，出现高血糖症。目前认为，遗传因素、免疫因素和环境因素与胰岛 β 细胞的损害有关。

1. 遗传因素 人类第 6 号染色体短臂上的人白细胞抗原（human leukocyte antigen, HLA）基因是许多人类自身免疫性疾病的易感基因位点。在 1 型糖尿病中存在一个或多个与 HLA 抗原不平衡相联系的免疫反应基因，从而使胰岛 β 细胞易于受到环境因素与特殊细胞膜抗原的相互作用而受到损伤。HLA 主要由 I、II、III 类基因组成，目前认为，1 型糖尿病的易感性与 II 类基因关系最密切。II 类基因主要包括 DR、DQ 和 DP 三个亚区。大约 95% 的 1 型糖尿病患者有 DR3 和（或）DR4 的表达，而非糖尿病人群仅 45% ~ 50% 有 DR3 和（或）DR4 的表达。

2. 免疫因素 1 型糖尿病是 T 细胞介导的自身免疫性疾病，某些环境因素的作用可诱发以胰岛炎为病理特征的胰岛 β 细胞自身免疫反应，损伤胰岛 β 细胞，使其丧失合成和分泌胰岛素的功能，引起糖代谢紊乱。

（1）细胞免疫：1 型糖尿病发生的关键环节是胰岛 β 细胞渐进性的破坏，其中 90% 由细胞免疫介导。

T 淋巴细胞分两种不同的功能群，即 CD4 和 CD8。CD4⁺T 淋巴细胞在糖尿病发病中发挥

重要作用,按其产生细胞因子种类的不同,CD4⁺T淋巴细胞可分为Th1(主要分泌IL-2和IFN- γ 等)和Th2(主要分泌IL-4和IL-10等)细胞亚群。生理条件下,Th1/Th2型细胞因子保持相对平衡。1型糖尿病时,Th1型细胞因子水平上调,占主导地位;IL-2和IFN- γ 可直接促进细胞免疫反应,使胰岛 β 细胞损伤;适当水平的IL-4和IL-10对胰岛细胞起保护作用,但过高水平的IL-10可促进单核细胞对胰岛的浸润,同时可加速胰岛 β 细胞的凋亡。在1型糖尿病发病时,大量的CD8⁺T淋巴细胞进入胰岛,能促进胰岛炎症和胰岛 β 细胞凋亡。CD8⁺T淋巴细胞特异性杀伤靶细胞的机制为:①通过分泌穿孔素,插入靶细胞膜,形成膜的管状结构,使大量Na⁺及水分进入靶细胞内,导致靶细胞裂解;②可释放多种颗粒酶,促进靶细胞凋亡;③可分泌淋巴毒素及IL-1,杀伤靶细胞;④能促使死亡配体(FasL)高表达,并通过与靶细胞表面的死亡受体(Fas)结合,从而诱导靶细胞凋亡。

(2) 体液免疫:具有易感基因的个体在某些环境因素的触发下,产生针对胰岛 β 细胞的一系列自身抗体,并启动对胰岛 β 细胞的自身免疫反应。与1型糖尿病有关的自身抗体主要有三种:胰岛细胞抗体(islet cell antibodies, ICA)、胰岛素自身抗体(insulin autoantibodies, IAA)和谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD)抗体。各种自身抗体通过与胰岛 β 细胞发生免疫反应而破坏胰岛 β 细胞,导致1型糖尿病发生。

3. 环境因素 胰岛 β 细胞的破坏与环境因素有密切关系,最主要的如病毒感染、饮食营养成分改变等均可促发胰岛自身免疫反应。近年来对柯萨奇病毒B组的研究证实,糖尿病的发病季节与柯萨奇病毒B组的流行季节相符。此类病毒可能是通过诱导细胞直接溶解而破坏胰岛 β 细胞,也可能是通过引起胰岛的炎症和损伤,使隐蔽的胰岛抗原释放,诱发胰岛 β 细胞的自身免疫反应。某些食物蛋白也可触发胰岛 β 细胞的自身免疫性破坏。牛血清白蛋白与胰岛细胞自身抗原(islet cell autoantigen, ICA) 69kD蛋白具有同源性,可使胰岛细胞失去免疫耐受,引发胰岛 β 细胞的自身免疫反应。

(二) 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗(insulin resistance)是指胰岛素执行其正常生物作用的效应不足,主要表现为胰岛素抑制肝释放葡萄糖的能力及促进外周组织(肌肉、脂肪组织)对葡萄糖的利用障碍,引起高血糖症。为了使血糖恢复正常水平,机体代偿性分泌更多的胰岛素,形成高胰岛素血症,从而导致机体一系列病理生理变化,最终引起各种代谢疾病的发生。胰岛素抵抗的发生机制主要与胰岛素作用的受体前、受体、受体后基因异常有关。

1. 受体前缺陷 胰岛素发挥作用前需与相对应的胰岛素受体结合,受体前缺陷是指胰岛素与受体结合前出现的异常:①胰岛素基因突变产生异常的胰岛素,胰岛素生物活性降低或丧失;②内源性或外源性胰岛素抗体形成,胰岛素将无法与胰岛素受体进行有效结合;③胰岛素受体抗体形成;④糖皮质激素、生长激素等分泌过多,导致胰岛素降解加速。

2. 受体缺陷 主要是指胰岛素受体的功能和结构出现异常。功能异常主要是指胰岛素受体数目减少、胰岛素与胰岛素受体亲和力下降,导致胰岛素与受体结合降低;结构异常主要因胰岛素受体基因突变,导致受体功能全部或部分丧失。

3. 受体后缺陷 主要是指胰岛素与受体结合后出现的细胞内信号转导发生异常。胰岛素与胰岛素受体结合后引起受体自身磷酸化和受体酪氨酸激酶活化,可使PI3K、MAPK通路活化,前者调节葡萄糖转运入胞,后者与细胞丝裂原反应相关(图5-1)。当胰岛素与胰岛素受体结合后,使胰岛素受体和胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS) 1/2磷酸化,并顺序激活PI3K中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,如PDK1和PKB等。当胰岛素受体/IRS1/2/PI3K/PDK1/PKB通路中的一个或多个信号分子的数量、结构和功能发生障碍时,可减少葡萄糖转运体-4(glucose transporter, GLUT-4)由胞质转向质膜,葡萄糖入胞减少,血糖将升高。



图5-1
机制动画 胰岛素抵抗
的发生机制

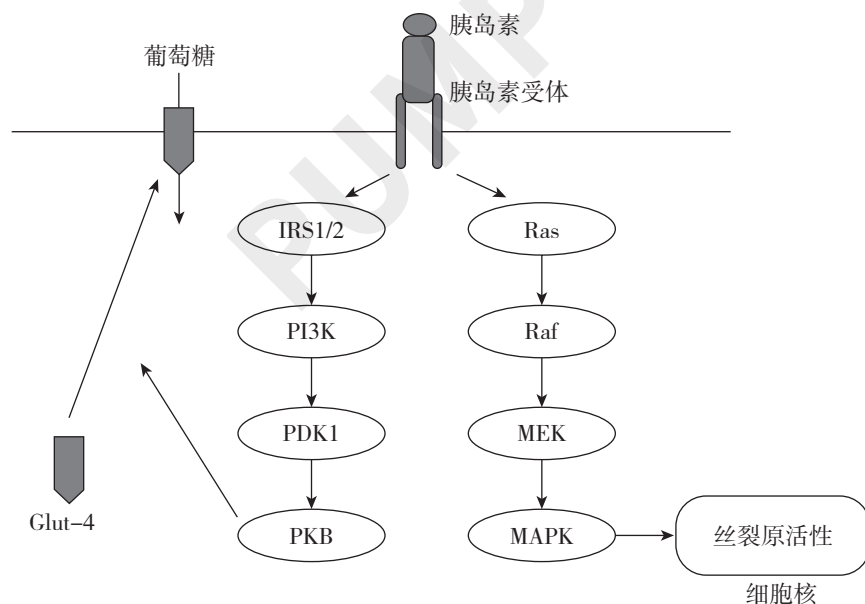


图 5-1 胰岛素信号转导通路

IRS1/2: 胰岛素受体底物 1/2; PI3K: 磷脂酰肌醇 3- 激酶; PDK1: 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1; PKB: 蛋白激酶 B; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶; MEK: MAPK 激酶; Glut-4: 葡萄糖转运体 -4

(三) 胰高血糖素分泌失调

20 世纪 70 年代, Unger 等发现糖尿病的高血糖症均伴有胰高血糖素水平升高, 因而提出糖尿病是由于胰岛素缺乏或抵抗和胰高血糖素分泌增加的结果, “双激素异常假说”应运而生。越来越多的证据表明, 高胰高血糖素血症所致的肝葡萄糖生成过多是高血糖症发病机制的重要环节。

胰高血糖素是由 29 个氨基酸组成的直链多肽, 由胰岛 α 细胞产生。可与肝细胞膜上相应受体结合, 通过 cAMP-PKA 或 IP₃/DG-PKC 途径, 激活肝细胞内的磷酸化酶、脂肪酶和与糖异生有关的酶系, 通过抑制糖原合成、刺激肝糖原降解、酮体生成和增强糖异生作用, 使血糖升高。

分泌胰高血糖素的 α 细胞与分泌胰岛素的 β 细胞在胰岛内相互毗邻和影响。研究表明, 胰岛 α 细胞有胰岛素受体、IRS-1 和 PI3K 表达, β 细胞分泌的胰岛素可作用于 α 细胞上特定表达的胰岛素受体, 通过 IRS-1/PI3K 途径抑制胰高血糖素的分泌。大量证据表明, 对胰高血糖素分泌的抑制能力减弱是 2 型糖尿病患者餐后血糖明显升高的主要原因。胰岛素缺乏或抵抗造成其通过 IRS-1/PI3K 途径对胰高血糖素分泌的抑制作用减弱。

有研究发现, 糖尿病时高胰岛素血症与高胰高血糖素血症同时并存, 提示胰岛素水平的升高并不能抑制胰高血糖素的分泌, 因而存在 α 细胞的胰岛素抵抗。多项实验证实, α 细胞的胰岛素抵抗是由于受体后信号转导通路受损所致, 其原因可能与血中游离脂肪酸增加, 脂毒性作用导致细胞的氧化应激反应有关。

(四) 其他因素

1. 药源性高血糖 某些药物引起胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能异常或靶细胞对胰岛素的敏感性降低, 出现血糖升高。长期接受糖皮质激素治疗者, 糖耐量异常或糖尿病的发生率为 14% ~ 28%。糖皮质激素致血糖升高的可能机制: ①协同胰高血糖素、生长激素、肾上腺素使储存的蛋白质和脂肪分解, 导致进入肝的游离脂肪酸增多, 也使细胞内糖异生酶浓度增加, 与糖异生相关的底物及酶的增加使肝糖输出增多; ②通过抑制胰岛素与其受体结合, 损伤外周组织胰岛素受体后葡萄糖转运系统, 从而使脂肪和肌肉对葡萄糖的利用减少。



2. 应激性高血糖 机体在强烈刺激因素（如外科手术、严重感染、大面积烧伤、大出血、休克等）作用下，处于应激状态时出现的血糖升高的现象。应激性高血糖的机制非常复杂，主要与应激时机体内分泌失调有关：①应激早期交感-肾上腺髓质系统激活，释放大量儿茶酚胺，拮抗胰岛素的生物效应并抑制胰岛素分泌；②应激时下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统激活，释放大量糖皮质激素；③应激状态下，交感神经兴奋可通过激活 β -肾上腺素受体，促进胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素。

3. 肝源性高血糖 由于肝疾病引起糖代谢紊乱而发生的血糖升高。肝疾病致血糖增高的机制：①肝细胞损害导致参与糖代谢的酶活性降低，使葡萄糖的氧化利用发生障碍，引起血糖浓度升高；②肝炎病毒及其免疫复合物直接感染或损伤胰岛 β 细胞，使胰岛素分泌减少；③肝细胞损伤使细胞膜上胰岛素受体减少，受体与胰岛素的亲和力降低，从而产生胰岛素抵抗；④肝病时肝对升高血糖激素（胰高血糖素、生长激素）的灭活能力降低，使机体对胰岛素敏感性降低，外周组织对胰岛素产生抵抗；⑤肝硬化时门静脉系统旁路形成，肠道吸收的葡萄糖经侧支循环直接进入腔静脉，而未能合成糖原储存在肝，因而血糖升高。

4. 妊娠性高血糖 正常妊娠期可出现生理性胰岛素抵抗，其意义在于减少母体糖代谢，为胎儿生长发育提供充足的葡萄糖和营养成分。多数孕妇能分泌足够的胰岛素以满足机体需要，将血糖维持在正常范围内；若胰岛素分泌功能受损，则胰岛素抵抗更为明显，血糖将会超出正常范围。随着孕龄的增加，胎盘分泌的多种激素（孕酮、催乳素等）也相应升高，这些激素可拮抗胰岛素。

二、高血糖对机体的影响

（一）对组织细胞的影响

生理条件下，葡萄糖主要经有氧氧化、糖酵解、磷酸戊糖途径、糖异生及糖原合成等途径进行代谢。高血糖可通过激活多元醇通路、己糖胺通路、蛋白激酶C和形成糖基化终末产物对组织细胞产生损伤。

多元醇通路是指葡萄糖经醛糖还原酶生成山梨醇，再经山梨醇脱氢酶生成果糖的过程。其结果为山梨醇和果糖在血管、神经组织等处积聚，因山梨醇通透性较差，一旦形成便在细胞内蓄积，导致细胞内渗透压升高，引起细胞水肿。

己糖胺通路是指葡萄糖进入细胞内先生成6-磷酸葡萄糖，继而由果糖激酶催化转变为6-磷酸果糖，此后在 γ -谷氨酰6-磷酸果糖转氨酶作用下生成6-磷酸葡糖胺（己糖胺），最终转化为二磷酸尿苷酸-N-乙酰氨基葡糖胺，该物质是蛋白质发生糖基化的糖基主要供体。蛋白质的糖基化有两种方式，即在氮位和氧化糖基化酶的作用下，分别发生N-糖基化和O-糖基化。己糖胺通路过度活化，能将GLUT-4 O-糖基化，使含O-糖基化GLUT-4的囊泡不能与质膜结合，不能实现膜转位，抑制其转运葡萄糖的功能，导致胰岛素抵抗。

细胞内高浓度葡萄糖可使糖酵解中间产物3-磷酸甘油增加，3-磷酸甘油是二酰甘油（diacylglycerol, DG）的前体物质，因而DG合成也相应增加，而DG是体内最重要的蛋白激酶C（protein kinase C, PKC）的激活剂。PKC激活可引起一系列继发反应引起血管内皮损伤：①促进组织生长因子和原癌基因c-fos的表达，使细胞外基质增生；②促进内皮素-1的表达，导致血管舒缩功能障碍；③促进细胞间黏附分子的表达，使白细胞黏附增加；④激活纤溶酶原激活物抑制剂，促进血栓形成。

体内葡萄糖、果糖可与蛋白质发生非酶促的糖基化作用，生成糖基化终末产物（advanced glycation endproduct, AGE）。AGE与细胞表面特异性AGE受体结合后，可上调TNF- α /IL-1的表达，引发炎症反应，促进成纤维细胞和血管平滑肌细胞增殖。AGE聚集在细胞外，可干扰正常的基质-基质、基质-细胞、细胞-细胞的相互作用，损伤神经轴突、间质细胞、微血

管等,使血流减少,引发白内障、神经病变等。

(二) 对代谢的影响

1. 代谢紊乱症候群 当胰岛素分泌绝对或相对不足时,肝、肌肉和脂肪组织摄取和利用的葡萄糖减少,肝糖原分解增加,导致高血糖症的发生。血糖升高后通过渗透性利尿作用引起多尿,继而出现口渴而大量饮水。患者体内葡萄糖不能利用,脂肪分解增多,蛋白质合成减少,分解加速,导致负氮平衡,机体逐渐消瘦,体重减轻。为补偿损失的糖分,维持机体活动,患者摄食常增多,故高血糖症时患者往往出现典型的“三多一少”症状,即多饮、多食、多尿和体重减轻。

2. 糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis) 胰岛素极度缺乏时,糖代谢紊乱加重,脂肪动员和分解加速,脂肪酸在肝氧化产生大量酮体,即乙酰乙酸、 β -羟丁酸和丙酮。当酮体生成量剧增,超过肝外组织的氧化利用能力时,血酮体升高称为酮血症(ketonemia),尿酮体排出增多称为酮尿症(ketonuria),临床上统称为酮症(ketosis)。乙酰乙酸和 β -羟丁酸均为较强的有机酸,可大量消耗体内储备碱,导致代谢性酸中毒。酮症酸中毒将导致严重的水、电解质平衡紊乱及循环衰竭等一系列功能障碍。

多数糖尿病酮症酸中毒患者起病时会有多尿、烦渴多饮和乏力等糖尿病症状显著加重,如果未能及时治疗,病情恶化,患者通常会出现恶心、呕吐、食欲减退等表现,部分患者呼吸中会有烂苹果味,随着疾病的进展,常常会出现不同程度的意识障碍、嗜睡、昏睡或昏迷。



案例 5-1

患者女,55岁。因意识不清3小时急诊入院。2年前患者出现多尿、多饮、多食及消瘦,查空腹血糖17 mmol/L,诊断为“2型糖尿病”。早、晚餐前各注射胰岛素一次,但血糖控制不佳,2天前自行停止注射胰岛素。

体格检查:血压80/50 mmHg,肥胖体型,皮肤黏膜干燥,深昏迷状态,双侧瞳孔缩小,等大、等圆,对光反射迟钝,呼吸浅慢,口腔有烂苹果味,跟腱反射减弱,病理反射未引出。入院后给予吸氧、心电监护、补充血容量等对症支持治疗,并急查尿常规和血常规。结果显示:尿酮体(+++),尿糖(+++),血糖34.3 mmol/L。血气分析:pH 7.13, PaCO₂15 mmHg, BE -19.8 mmol/L。立即给予胰岛素10 U加入生理盐水500 ml中静脉滴注,2小时后复查血糖21 mmol/L,继续给予小剂量胰岛素静脉滴注,患者意识逐渐恢复,血压升至100/70 mmHg,病情稳定,转入病房。

问题:

1. 该糖尿病患者发生了哪种急性并发症?
2. 试述患者临床表现的发生机制?

3. 高渗性非酮症糖尿病昏迷(hyperosmotic nonketotic diabetic coma) 糖尿病急性代谢紊乱的另一类型,以严重高血糖、高血钠、高血浆渗透压为特征,表现为严重脱水,伴不同程度神经系统障碍但无酮症的临床综合征。起病时常表现为多尿、多饮,但多食不明显或反而出现食欲减退。脱水随病程进展逐渐加重,临床主要表现为神经精神症状,如嗜睡、幻觉、定向障碍、偏盲、抽搐、昏迷等。

高渗性非酮症糖尿病昏迷发生的机制可能是:胰岛素的缺乏一方面抑制骨骼肌、脂肪和肝对葡萄糖的利用,另一方面导致高胰高血糖素血症,使肝产生葡萄糖增多,因此血糖极度升高,出现渗透性利尿。此时若患者因各种原因不能摄入足量水或体液丢失过多,将会导致严重



脱水,血液浓缩,血容量减少。血容量减少引起继发性醛固酮增多,加重高血钠,使血浆渗透压进一步增高,导致脑细胞脱水(图5-2)。

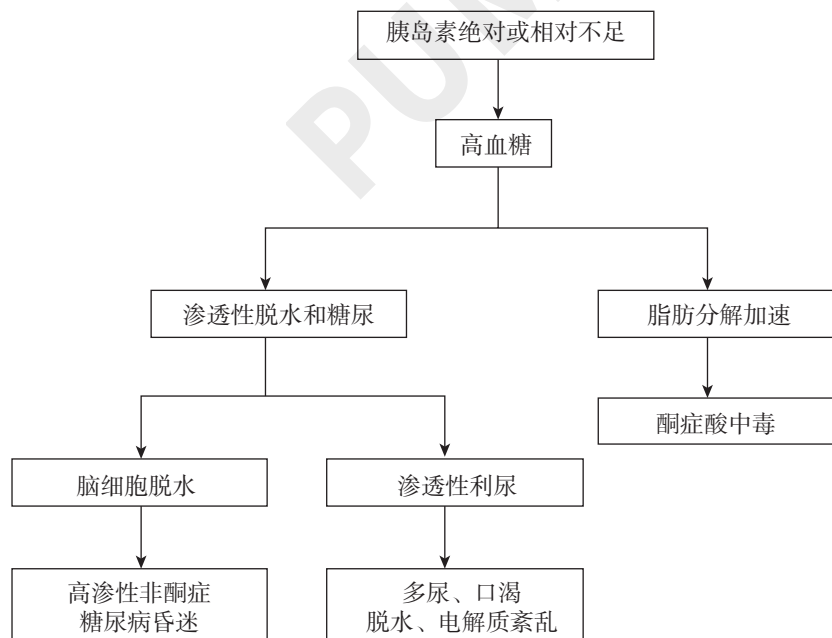


图5-2 高血糖对代谢的影响

(三) 对心血管系统的影响

1. 微血管病变 高血糖引起的微血管病变主要发生在微小动脉和微小静脉之间、管径在100 μm 以下的毛细血管及微血管网。糖基化血红蛋白和糖基化蛋白是微血管病变的病理基础。糖基化血红蛋白增高可导致氧解离障碍而引起组织缺氧,微循环中血小板功能和凝血机制异常,血黏度增高,血流缓慢,上述因素共同作用导致微血管病变。微血管病变可累及全身组织器官,主要表现在视网膜、肾、神经和心肌组织,其中以糖尿病肾病和视网膜病变最为重要。

(1) 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy): 大量蛋白尿、肾小球滤过率下降和高血压是糖尿病肾病的典型特点,其严重性仅次于冠状动脉和脑动脉粥样硬化病变。其发生主要与肾的微血管病变有关,主要病理变化为肾小球硬化,它是由细胞外基质蛋白(包括胶原蛋白 I、III、IV 和纤连蛋白)在肾小球系膜间隙积聚,导致弥漫性或结节性纤维化。基质蛋白的增加是由于肾小球系膜细胞合成增加或系膜基质金属蛋白酶降解减少所致。

(2) 糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy): 病程超过10年的糖尿病患者大多合并不同程度的视网膜病变,是糖尿病微血管病变的重要表现,也是患者出现失明的主要原因之一。

糖尿病视网膜病变分为三个阶段:①非增生期:视网膜毛细血管膨出和通透性增加形成微动脉瘤、出血和渗出;②增生前期:视网膜毛细血管及末梢小动脉闭塞,加重视网膜缺血,部分区域发生梗死,表现为棉絮状渗出点;③增生期:视网膜缺血刺激某些促生长因子的释放,导致视网膜毛细血管新生和纤维组织增生,并可进入玻璃体。新生血管对玻璃体的牵拉可增加玻璃体积血或视网膜剥脱的危险性,是致盲的主要因素。

2. 大血管病变 病变主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体动脉等,引起冠心病、缺血性或出血性脑血管病、肾动脉硬化、肢体动脉硬化等。肢体动脉硬化以下肢动脉硬化为主,表现为下肢疼痛、感觉异常和间歇性跛行,严重供血不足者可导致下肢坏疽。高血糖症引起动脉粥样硬化发生的原因是多方面的:①高血糖症患者治疗时长期接受外源性胰岛素,可刺激血管平滑肌细胞增殖并促进泡沫细胞的形成;②高血糖时凝血因子增加,血小板聚



机制动画 胰岛素缺乏对机体代谢的影响



知识拓展 足细胞与糖尿病肾病

集性增强,血液处于高凝状态;③糖基化蛋白在血管壁沉积,使血管的结构和功能发生改变,其主要作用是使胶原分解减少,细胞外基质增加,最终导致血管管腔狭窄。

(四) 对神经系统的影响

1. 中枢神经系统病变 高血糖症患者易发生脑血管疾病,尤其是缺血性脑卒中。高血糖引起脑缺血损伤的机制为:①高血糖可使血管内皮细胞合成舒血管物质减少,而合成缩血管物质增加,导致血管对缩血管物质反应增强,从而使脑血流量减少,加重脑缺血;②脑缺血缺氧时,无氧酵解增强,乳酸生成增多,酸中毒引起血管扩张,脑缺血区再灌注,加重脑水肿;③高血糖可促进谷氨酸释放,通过与受体的作用,可直接改变细胞膜对 Na^+ 和 Ca^{2+} 的通透性。 Na^+ 大量进入细胞内可引起细胞水肿; Ca^{2+} 进入细胞内可激活蛋白酶、磷脂酶等,导致神经元的磷脂膜、细胞骨架蛋白等重要结构解体。

2. 周围神经系统病变 其发生主要与微血管病变及山梨醇旁路代谢增强有关。微血管病变导致神经缺血、缺氧;高血糖可激活葡萄糖多元醇通路,使醛糖还原酶活性升高,将神经组织内的葡萄糖还原成山梨醇,导致神经细胞内山梨醇蓄积,山梨醇易吸收水分,引起神经元轴突的变性坏死甚至缺失。临床上常表现为各种疼痛、感觉异常或感觉过敏、肌张力降低以至肌萎缩和瘫痪。

3. 自主神经病变 多影响胃肠道、心血管、泌尿系统和性器官的功能,表现为瞳孔改变、排汗异常、胃排空延迟、腹泻、便秘、直立性低血压、心动过速、尿失禁、尿潴留、阳痿等。

(五) 对其他器官、系统的影响

高血糖除引起视网膜病变外,还可造成黄斑病、白内障、青光眼、屈光改变、虹膜睫状体病变等。高血糖时,晶状体肿胀,出现空泡,某些透明蛋白变性、聚合、沉淀,导致白内障。其发生机制主要与以下因素有关:①血糖水平升高引起晶状体蛋白的糖化作用;②山梨醇旁路代谢增强使山梨醇蓄积,导致晶状体渗透压升高,使其肿胀、混浊,最终导致晶状体纤维化。

高血糖症患者因末梢神经病变、下肢动脉供血不足及细菌感染等多种因素,引起足部疼痛、皮肤深溃疡、肢端坏疽等病变。由于神经营养不良和外伤的共同作用,可引起营养不良性关节炎,好发于足部和下肢各关节,受累关节有广泛的骨质破坏和畸形。

高血糖症患者常发生皮肤化脓性感染如疖、痈等,可反复发生,有时可引起败血症或脓毒血症。容易发生感染的原因包括:①血管病变导致循环障碍,使炎症反应及损伤修复所需的血液细胞和其他物质的运输受阻;②神经病变导致感觉缺陷,使患者忽视微小创伤和感染;③高血糖可使中性粒细胞和其他免疫细胞的功能受损,因此机体抵抗力降低。

三、高血糖症防治的病理生理基础

(一) 饮食治疗

合理的饮食治疗可减轻体重、控制高血糖、改善脂代谢紊乱。膳食中由脂肪提供的热量不超过总热量的30%,其中不饱和脂肪酸不应超过总热量的7%;食物中胆固醇摄入量 $< 300 \text{ mg/d}$ 。

(二) 运动疗法

根据患者体质进行适当的体力活动,可增加肌肉细胞胰岛素受体数目,加速血浆葡萄糖在肌肉的利用,使血糖下降。运动前、中、后应检测血糖,运动量过大或剧烈运动时应建议患者调整食物和药物,以免发生低血糖。血糖 $> 14 \sim 16 \text{ mmol/L}$ 、有明显的低血糖症状或血糖波动较大、有糖尿病急性并发症和心、眼、脑、肾等严重慢性并发症者不适宜运动。

(三) 药物治疗

治疗高血糖症的药物主要有降血糖药和胰岛素。单纯饮食控制后血糖水平仍高时,可采用口服降糖药治疗。口服降糖药主要有磺脲类(刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素)、双胍类(改善外周组织对胰岛素的敏感性)等。口服降糖药治疗无效的患者,可加用胰岛素治疗。胰岛素的使

用原则：①应在综合治疗基础上使用；②从小剂量开始，根据血糖水平逐渐调整至合适剂量；③应立求模拟生理性胰岛素分泌模式，即持续性基础分泌，保持空腹状态下葡萄糖的产生和利用相平衡；进餐后胰岛素分泌迅速增加，使餐后血糖水平维持在一定范围内，预防餐后高血糖发生。在使用降糖药物治疗时应严格监测血糖水平，防止因剂量过大而导致低血糖反应的发生。

第二节 低血糖症

低血糖症 (hypoglycemia) 是指由多种病因引起的血浆葡萄糖浓度过低所致的临床综合征。非糖尿病患者血糖浓度低于 2.8 mmol/l (50 mg/dl) 即发生低血糖症；糖尿病患者血糖浓度低于 3.8 mmol/l (70 mg/dl) 也可认定为低血糖症。低血糖症患者有三个特点：①血糖低于上述极限；②出现以交感神经兴奋和脑细胞缺氧为主的症候群；③给予葡萄糖后，症状立即缓解。

一、病因与发病机制

低血糖症按发病原因可分为器质性、功能性和药源性 3 种类型。器质性由肝疾病、内分泌系统疾病和恶性肿瘤所致，功能性多为进食后胰岛 β 细胞分泌过多胰岛素所致，药源性主要由过量使用降血糖药物引起。

(一) 器质性(空腹)低血糖症

1. 胰岛功能亢进 胰岛素瘤是胰腺内分泌肿瘤中最常见的一种，由于胰岛 β 细胞分泌过多胰岛素，使糖原分解减少，组织利用葡萄糖增加，糖异生减弱，导致低血糖发生。

2. 自身免疫性低血糖症 系统性红斑狼疮、黑棘皮病等自身免疫性疾病患者体内可出现胰岛素抗体和胰岛素受体抗体：①胰岛素抗体可与胰岛素结合，形成无生物活性的复合物，并使胰岛素降解减少，在某些诱因作用下，胰岛素与抗体突然解离释放出大量游离胰岛素即可造成低血糖症；②胰岛素受体抗体具有较强的胰岛素活性，其活性比胰岛素强 10 倍，胰岛素受体抗体与胰岛素受体结合产生类胰岛素作用也可引起低血糖。

3. 肝病源性低血糖症 最常见的原因是肝实质细胞大量破坏和肝衰竭。当肝细胞损伤超过 80% 时，肝糖原储备严重不足，糖异生作用发生障碍，空腹时易发生低血糖。某些遗传性代谢性肝病如糖原贮积症、半乳糖血症等，因有关糖原代谢的酶功能失常或不足，导致糖异生作用障碍引起低血糖。原发性肝癌伴低血糖症的发生率为 4.6% ~ 30%，究其原因除了肝功能损害外，肿瘤分泌胰岛素样物质如胰岛素样生长因子也是其中之一。

4. 内分泌源性低血糖症 当拮抗胰岛素的激素如生长素、肾上腺皮质激素、胰高血糖素分泌减少可引起低血糖：①腺垂体功能减退（席汉综合征）；②甲状腺功能减退；③肾上腺皮质功能减退（爱迪生病）。

5. 肾源性低血糖症 空腹状态下，肾的糖异生作用不亚于肝，是拮抗低血糖的主要器官之一。肾衰竭时，肾糖原分解和糖异生作用减弱，肾对胰岛素的清除率减低而发生低血糖症。

(二) 功能性(餐后反应性)低血糖症

1. 滋养性低血糖症(倾倒综合征) 见于胃大部切除术、胃肠吻合术、伴有或不伴有迷走神经切断术的幽门成形术患者，进食后食物迅速进入小肠，导致食物快速吸收，刺激胰岛素大量分泌导致血糖降低。

2. 功能性低血糖症 多见于情绪不稳定和神经质的中年女性，与自主神经功能紊乱、迷走神经兴奋性增高有关。由于胃排空加快，糖类吸收过快，导致胰岛素大量分泌，低血糖常于

餐后 2 ~ 4 小时出现。

3. 早期糖尿病餐后低血糖症 患者多肥胖, 餐后刺激胰岛素分泌延迟, 血糖升高时才使胰岛素过量释放, 导致低血糖发生, 多于餐后 4 ~ 5 小时出现。

(三) 药源性低血糖症

常见于糖尿病患者在使用胰岛素制剂或促胰岛素分泌制剂时, 由于用量过大或用法不当, 尤其是老年人或合并肝肾功能不全者, 因为药物不能有效清除而导致低血糖。有些常用药物也可诱发低血糖, 如乙醇 (刺激胰岛素分泌)、水杨酸制剂 (促进糖氧化和抑制糖异生)、磺胺药 (延长磺脲类药物作用时间) 等。



案例 5-2

患者男, 61 岁。因多饮、多尿、消瘦 3 年, 反复心悸、出汗 3 个月入院。3 年前患者无明显诱因出现“三多一少”症状, 诊断为“2 型糖尿病”。开始口服二甲双胍 500 mg (3 次 / 天), 血糖控制不佳, 口渴、多饮症状无缓解。2 年前开始改为注射精蛋白锌重组人胰岛素, 早、晚餐前皮下注射, 血糖控制在空腹 6 mmol/L, 餐后 2 h 8 mmol/L。近 3 个月, 夜间反复出现心悸、出汗、头晕, 无抽搐及意识障碍, 多次测末梢血糖 2.2 mmol/L。

体格检查: 血压 140/92 mmHg, 身高 167 cm, 体重 67 kg, 腰围 85 cm。入院当天夜间出现心悸、出汗、头晕, 测血糖 2.3 mmol/L, 血胰岛素 ≥ 1000 mU/L, 口服葡萄糖好转。次日采血查胰岛素抗体 12.200 (0.006 以上为阳性)。

问题:

该患者发生低血糖症的原因及发病机制是什么?

二、低血糖症对机体的影响

低血糖症对机体的影响以神经系统为主, 尤其是交感神经和中枢神经系统。

(一) 对交感神经的影响

低血糖刺激交感神经后, 儿茶酚胺分泌增多, 既可刺激胰高血糖素的分泌, 导致血糖水平增高; 又可作用于 β - 肾上腺素受体而引起心动过速、烦躁不安、面色苍白、大汗淋漓和血压升高等交感神经兴奋的表现。

(二) 对中枢神经系统的影响

葡萄糖是脑的主要能量来源, 且脑细胞储存葡萄糖的能力十分有限, 又不能像其他组织那样利用血中游离脂肪酸, 因此, 脑细胞所需要的能量几乎全部来源于血糖。低血糖症时, 脑部葡萄糖持续得不到补充, 就会出现神经性低血糖症状。早期可表现为精力不集中、思维和语言迟钝、头晕、嗜睡等; 病情进一步加重, 可出现神志不清、癫痫样抽搐、昏迷、瞳孔对光反射消失等。

有些低血糖症患者没有交感神经兴奋的表现, 而是直接出现神经性低血糖症状, 这种情况被称为无察觉性低血糖症, 又称无症状性低血糖症。

三、低血糖症防治的病理生理基础

(一) 病因治疗

确诊为低血糖症, 尤其是空腹低血糖发作者, 大多为器质性疾病所致, 应寻找病因进行治



疗。若因药物引起者应及时停药或调整用药品种和剂量。能引起低血糖症的内分泌肿瘤如胰岛素瘤，一旦确诊，应尽早手术切除。

（二）低血糖症的预防

正在使用胰岛素的患者，应严格计算好常规胰岛素与中、长效胰岛素的用量比例，严密观察口服降糖药（尤其是格列本脲等半衰期较长的药物）的使用，发现低血糖反应时，及时调整，防止用量过大。当过度疲劳或剧烈运动时，应减少胰岛素的用量或及时加餐。

（三）低血糖发作时的处理原则

出现自主神经功能症状和早期中枢神经系统症状时给予口服葡萄糖或含糖食物即可缓解。当症状严重或患者不能口服葡萄糖时，应静脉推注 50% 葡萄糖 50 ~ 100 ml，继而持续静脉滴注 10% 葡萄糖，直至病情稳定。

小结

糖是人体主要能量物质，在神经、激素、肝等调节作用下，正常血糖浓度维持在 3.89 ~ 6.11 mmol/L。当机体发生糖代谢紊乱，可导致高血糖症或低血糖症。

当发生高血糖症时，空腹血糖浓度高于 6.9 mmol/L。高血糖症最常见的原因是糖尿病，主要因胰岛素分泌绝对或相对不足以及胰岛素抵抗引起。胰高血糖素分泌失调、应激、妊娠、药物、肝疾病等也可引起高血糖症。高血糖症可导致机体发生代谢紊乱，患者可出现多饮、多食、多尿和体重减轻，甚至可出现酮症酸中毒和高渗性非酮症糖尿病昏迷。高血糖症还可引起多系统损害，导致血管（动脉硬化）、神经、肾（糖尿病肾病）、视网膜（糖尿病视网膜病）等器官的病变。治疗高血糖症的方式主要有口服降血糖药和使用胰岛素。

当血糖浓度低于 2.8 mmol/L 即发生低血糖症。引起低血糖症最常见的原因是治疗糖尿病时使用胰岛素和磺脲类药物，其他原因包括某些肿瘤（如胰岛素瘤）、自身免疫、肝疾病、肾衰竭、营养不良。低血糖症的临床表现主要包括交感神经系统兴奋（心动过速、烦躁不安、面色苍白、大汗淋漓和血压升高）和神经性低血糖（语言迟钝、癫痫样抽搐、意识丧失）。低血糖发作时，可通过摄入含糖食物缓解，严重时应及时静脉推注 50% 葡萄糖（50 ~ 100 ml），继而持续静脉滴注 10% 葡萄糖，直至病情稳定。



Summary

思考题

1. 何谓胰岛素抵抗？简述其发生机制。
2. 简述糖尿病酮症酸中毒的发生机制。
3. 简述高渗性非酮症糖尿病昏迷的发生机制。
4. 简述低血糖症对机体的影响。



思考题参考答案

（徐海）



脂质 (lipid) 是脂肪酸和醇作用生成的酯及其衍生物的总称。脂质是构成生物膜和参与细胞基础代谢的必需物质。脂质由外源性摄取和内源性合成而来, 其在体内不能完全分解, 主要是通过构成生物膜、转化为固醇类激素、7-脱氧胆固醇和胆汁酸而参与体内代谢或排出体外。遗传因素和 (或) 与环境因素相互作用, 影响正常脂代谢, 导致血液及其他组织器官中脂类及其代谢产物的异常, 称为脂代谢紊乱 (lipid metabolism disorder)。

脂质必须要经血液进行运输, 因此常以血脂代谢反映全身脂代谢情况。血脂是血浆中脂质成分的总称, 包括胆固醇、胆固醇酯 (cholesterol ester, CE)、三酰甘油 (triacylglycerol, TAG)、磷脂、糖脂和游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 等。脂质不溶于水, 必须与载脂蛋白 (apolipoprotein, apo) 结合形成脂蛋白 (lipoprotein) 才能溶于血液并进行运输。血脂代谢紊乱 (dyslipidemia) 是指各种因素造成血浆中脂质含量增高或降低, 或载脂蛋白结构与功能改变, 导致脂蛋白含量和 (或) 性质发生改变, 主要表现为高脂血症 (hyperlipidemia) 和低脂血症 (hypolipidemia)。脂代谢紊乱可引起一些严重危害人体健康的疾病, 如动脉粥样硬化性心脑血管疾病、非酒精性脂肪性肝病和肥胖等。

第一节 概述

一、脂蛋白的组成、分类和功能

成熟的脂蛋白是球形颗粒, 由含 CE 和 TG 的疏水性核和含磷脂、游离胆固醇 (free cholesterol, FC)、载脂蛋白的亲水性外壳组成。各类脂蛋白含有的蛋白质、胆固醇、TAG、磷脂等成分比例和含量不同, 使得脂蛋白的密度、颗粒大小、分子量和带电荷强度各不相同。应用超速离心法可将血浆脂蛋白分为 5 类: 乳糜微粒 (chylomicrons, CM)、极低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein, VLDL)、中间密度脂蛋白 (intermediate-density lipoprotein, IDL)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)。此外, 还有一种脂蛋白称为脂蛋白 (a) [lipoprotein (a), Lp (a)]。各类脂蛋白的组成及功能见表 6-1。

表6-1 脂蛋白的分类、组成与功能

种类	主要脂质	主要载脂蛋白	功能
CM	TAG	B48、A1、A2	将食物中的 TAG 和胆固醇从小肠转运至其他组织
VLDL	TAG	B100、E、Cs	转运内源性 TAG 至外周组织, 经脂酶水解后释放游离脂肪酸
IDL	TAG、胆固醇	B100、E	属 LDL 前体, 部分经肝代谢
LDL	胆固醇	B100	胆固醇的主要载体, 经 LDL 受体介导而被外周组织摄取和利用

续表

种类	主要脂质	主要载脂蛋白	功能
HDL	磷脂, 胆固醇	A1、A2、Cs	促进胆固醇从外周组织移去, 转运胆固醇至肝或其他组织再分布
Lp (a)	胆固醇	B100、(a)	不明确, 与动脉粥样硬化性心血管病正相关

二、脂蛋白代谢

(一) 脂蛋白代谢相关的蛋白

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

血浆中还存在着能将 TAG 和 CE 在脂蛋白间转移的蛋白质, 包括: 胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP)、磷脂转运蛋白 (phospholipid transfer protein, PLTP)、微粒体三酰甘油转运蛋白 (microsomal triacylglycerol transfer protein, MTP) 等。

(二) 脂蛋白代谢相关的受体和酶

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

(三) 脂蛋白代谢相关的途径

脂蛋白的代谢途径可分为外源性代谢途径、内源性代谢途径和胆固醇逆转运 (图 6-1)。

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

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

3. 胆固醇逆转运 HDL 能将肝外组织细胞中的胆固醇转运至肝进行分解代谢, 即胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transportation, RCT)。胆固醇逆转运分为三个步骤: ①细胞内 FC 从肝外组织细胞中移出, 三磷酸腺苷结合盒转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 介导 FC 转运到细胞膜上, HDL 中 apoA I 作为细胞膜胆固醇移出的接受体; ② HDL 接收的 FC 在 LCAT 的作用下生成 CE 进入 HDL 的核心, 形成成熟的 HDL, 在 CETP 作用下, CE 由 HDL 转移到 CM、VLDL 和 LDL 颗粒中; ③ HDL 及这些接受了 CE 的脂蛋白

在代谢过程中被肝摄取时，其中的 CE 也就同时被运回肝，在肝内转化为胆汁酸后排出。胆固醇的这种双向转运既保证了全身组织对胆固醇的需要，又避免了过量的胆固醇在外周组织的蓄积，具有重要的生理意义。



机制动画 脂蛋白代谢过程示意图

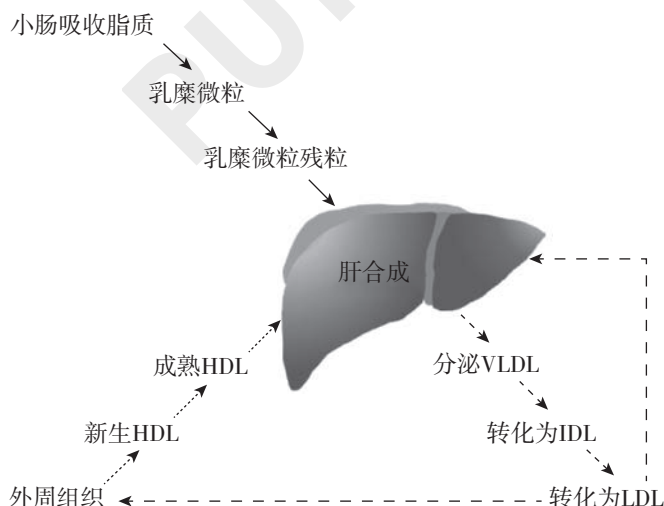


图 6-1 脂蛋白代谢过程示意图

——→表示外源性代谢途径；- - -→表示内源性代谢途径；-----→表示胆固醇逆转运途径

三、脂代谢紊乱的分型

血脂水平高于正常上限即为高脂血症，我国一般以成人空腹血总胆固醇（total cholesterol, TC） ≥ 6.2 mmol/L (240 mg/dl)，TAG ≥ 2.3 mmol/L (200 mg/dl) 为高脂血症的标准。目前对低脂血症时血脂水平没有统一的标准，一般认为血浆 TC < 3.1 mmol/L (120 mg/dl) 为有临床意义的判断标准。

第二节 高脂血症

一、高脂血症的分型

高脂血症的分型主要有病因分型和简易分型。

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

(1) 原发性高脂血症：原发性高脂血症常由单个基因或多个基因突变所致。由于基因突变所致的高脂血症多具有家族聚集性，有明显的遗传倾向，特别是单个基因突变者，故临床上通常称为家族性高脂血症（familial hypercholesterolemia, FH）。

(2) 继发性高脂血症：继发性高脂血症是指由于其他疾病所引起的血脂异常。可引起血脂异常的疾病主要有：肥胖、糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减退症、肾衰竭、肝疾病、系统性红斑狼疮、糖原贮积症、骨髓瘤、脂肪萎缩症、急性卟啉病、多囊卵巢综合征等。此外，某些药物如利尿剂、非心脏选择性 β -受体阻滞剂、糖皮质激素等也可能引起继发性血脂异常。

2. 简易分型 从临床实用角度出发，常将高脂血症进行简易的临床分类（表 6-2）。因 HDL 减少引起的临床后果与高脂血症相似，故也将低 HDL-C 血症与高脂血症并列。

表6-2 高脂血症的简易分型

	总胆固醇 (TC)	三酰甘油 (TAG)
高胆固醇血症	增高	
高甘油三酯血症		增高
混合型高脂血症	增高	增高

二、病因及影响因素

高脂血症主要由遗传因素和继发性因素引起。遗传因素包括单基因和多基因突变。继发性因素主要包括高脂、高糖膳食及代谢性疾病等。此外, 年龄增加, 女性绝经后雌激素减少, 不健康的生活方式如缺乏运动、酗酒和药物等因素也可导致高脂血症。

(一) 基因突变

基因突变是导致高脂血症的最重要的内在影响因素, 其中包括单基因突变导致的严重血脂异常和由遗传异质性引起的血脂异常。某些脂蛋白受体 (如 LDLR)、脂蛋白代谢酶 (如 LPL) 和载脂蛋白 (如 apoB100、apoC II、apoA I、apoA V、apoC III 和 apoE) 等的基因缺陷都能干扰脂蛋白的代谢, 导致家族性高胆固醇血症。

1. LDLR 基因突变 LDLR 能识别和结合含 apoB100 和 apoE 的脂蛋白残粒 (如 CM 残粒、VLDL 残粒) 及 LDL, 摄取胆固醇进入细胞内进行代谢。LDLR 基因的各种类型突变引起的受体功能障碍均可导致血浆胆固醇水平明显增加。

2. LPL 基因突变 LPL 是血液中主要的脂解酶, 也是清除血浆脂蛋白中 TAG 的限速酶。已证实 LPL 基因突变可导致高脂血症。LPL 活性依赖于 apoC II 的激活, apoC II 基因突变与 LPL 基因突变一样都可导致 TAG 的水解障碍而引起高甘油三酯血症。

3. apoB 基因突变 apoB 是 LDL 的主要载脂蛋白, 也是 LDLR 的配体, 其主要功能是结合和转运脂质, 介导血浆 LDL 的降解与清除, 在体内胆固醇代谢平衡中起重要作用。apoB 基因突变与高脂血症关系密切, 家族性载脂蛋白 B100 缺乏症 (familial defective apoB-100, FDB) 是由于 2 号染色体上的 apoB 基因突变造成 apoB100 上 3500 位的精氨酸被谷氨酸所置换, 使 LDL 与 LDL 受体结合缺陷, 因而影响了 LDL 的分解代谢。

4. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/Kexin type 9, PCSK9) 基因突变 PCSK9 能促进肝细胞表面 LDLR 降解, 进而影响血脂代谢。某些位点的基因突变会导致这种作用增强, 从而使得肝清除血脂的能力降低, 引起高脂血症。

5. apoE 基因突变 apoE 在 CM 和 VLDL 残粒清除的过程中起关键作用。apoE 基因突变可改变 apoE 分子的结构、分泌速率、释放入血及其功能状态, 进而影响 CM 和 VLDL 残基的分解代谢, 可引起家族性异常 β -脂蛋白血症等。

此外, 三磷酸腺苷结合盒转运子 G5 (ATP-binding cassette transporter G5, ABCG5) 和三磷酸腺苷结合盒转运子 G8 (ATP-binding cassette transporter G8, ABCG8)、LCAT、衔接子蛋白、胆固醇 7 α -羟化酶 1、脂酶成熟因子 1 等的基因突变均可导致高脂血症。

(二) 营养性因素

在影响血脂水平的诸多因素中, 营养是最重要的环境因素。饮食中的胆固醇和饱和脂肪酸含量高, 均可导致血浆胆固醇水平升高。血浆 TAG 水平也与饮食结构相关, 例如, 高糖饮食引起血糖升高, 刺激胰岛素分泌增加, 胰岛素可促进肝合成 TAG 和 VLDL 增加, 因而引起血浆 TAG 浓度升高。高糖饮食还可诱导 apoC III 基因的表达, 使血浆 apoC III 浓度升高, 而 apoC III 是 LPL 的抑制因子, 可造成 LPL 的活性降低, 从而影响 CM 和 VLDL 中 TAG 的水解, 引

起高甘油三酯血症。

(三) 疾病性因素

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

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

3. 甲状腺功能减退症 甲状腺激素水平直接影响脂质代谢的各个环节，甲状腺功能减退时，LDL 受体活性和 LPL 活性降低，脂代谢紊乱主要表现为高胆固醇血症及高甘油三酯血症等。

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

(四) 其他因素

酗酒、缺乏运动、高龄、长期的精神紧张、吸烟、超重以及长期服用某些药物等均可引起高脂血症。

三、发生机制

高脂血症除小部分是由全身性疾病所致外（继发性高脂血症），大部分是脂代谢相关基因突变和（或）与环境因素相互作用引起（原发性高脂血症）。本文根据脂代谢环节的异常，阐述高脂血症的发病机制（图 6-2）。

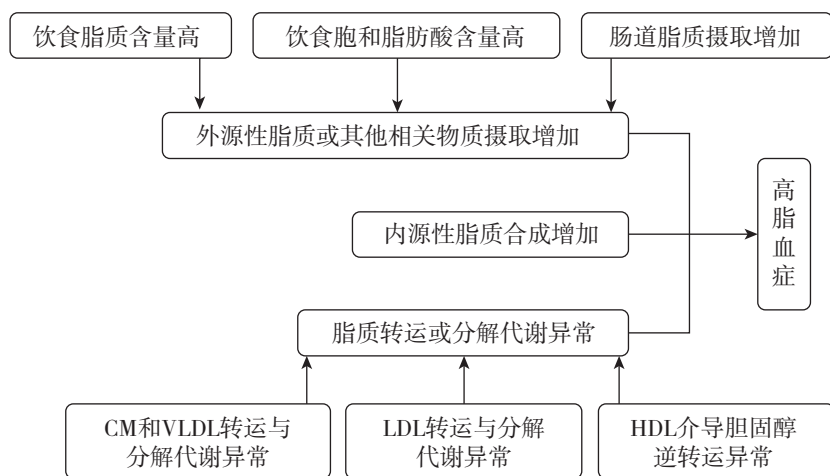


图 6-2 高脂血症的发生机制

(一) 外源性脂质或其他相关物质摄取增加导致高脂血症

1. 长期高脂饮食 饮食中脂质主要包括 TAG、胆固醇和磷脂，食物源性胆固醇占机体胆固醇来源的三分之一。不同个体对食物源性脂质的摄取差别很大。机体可通过调节内源性胆固醇合成减少来平衡外源性胆固醇摄取的增加。长期的高脂饮食可从三方面导致血脂增高：①促使肝胆固醇含量增加，LDL 受体合成减少，脂质代谢减少；②饮食中大量 TAG 的摄取，使得小肠经外源性途径合成 CM 大量增加；③促使肝经内源性途径合成 VLDL 增加。

2. 长期高饱和脂肪酸饮食 一般认为饱和脂肪酸摄入量占摄入能量的百分比每增加一个



机制动画 高脂血症的
发生机制

单位, 血液 TC 含量将增加 0.052 mmol/L, 其中主要为 LDL。饱和脂肪酸摄入增加引起胆固醇增高的机制主要在于: ①降低细胞表面 LDL 受体活性; ②增加含 apoB 脂蛋白的产生。饮食中胆固醇含量高和 apoE4 基因型有助于饱和脂肪酸的升胆固醇效果。

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

(二) 内源性脂质合成增加导致高脂血症

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

(三) 脂质转运或分解代谢能力降低导致高脂血症

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

1. CM 和 VLDL 转运与分解代谢能力降低 虽然 CM 和 VLDL 分别在肠道和肝内合成, 并有不同的转运与代谢途径, 但由于两者都富含 TAG, 所以在转运与分解代谢异常方面有些共同的机制。① LPL 表达与活性异常: LPL 是分解脂蛋白中所含 TAG 的限速酶, 是富含 TAG 的 CM 和 VLDL 代谢的决定性因素。LPL 基因突变可引起 LPL 活性降低或不能表达正常 LPL, 引起 CM 代谢障碍, 导致高甘油三酯血症出现; 同时 CM 和 VLDL 代谢障碍造成磷脂和载脂蛋白向 HDL 转移减少, HDL 生成减少, 含量降低。② apoC II 表达与活性异常: apoC II 是 LPL 发挥活性所必需的辅因子, apoC III 则对 LPL 活性有一定抑制作用, apoC II /apoC III 比值对 LPL 活性有着显著影响。基因突变造成 apoC II 表达减少或功能异常, LPL 不能被充分激活, CM 和 VLDL 中 TAG 分解受阻, 使得 CM 和 VLDL 水平上升。③ apoE 基因多态性: apoE 有三个常见的等位基因 E2、E3 和 E4, apoE 结合的受体包括 apoE 受体和 LDL 受体, 其中 apoE 2 与两个受体的结合力都差, 使得含有 apoE 的脂蛋白 CM 和 VLDL 分解代谢障碍。

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

表6-3 LDLR基因突变类型与代谢特点

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

3. HDL 介导胆固醇逆转能力降低 参与胆固醇逆转的蛋白主要有: ABCA1、LCAT、CETP 和 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI) 等。编码这些蛋白的基因突变常导致胆固醇逆转障碍。比如家族性 CETP 缺陷症, 因基因突变导致 CETP 缺乏, HDL 中 CE 转运到其他脂蛋白发生障碍, 造成 HDL 中 CE 积聚, 表现为 HDL 浓度明显升高而 LDL 浓度偏低, TC 浓度增加。LCAT 是参与脂质代谢的重要酶之一, 主要作用是将卵磷脂 β 位脂脂肪酸与胆固醇 3-OH 作用, 生成 CE。LCAT 缺乏症时因该酶基因突变导致上述功能异常, FC 不能转变为 CE, HDL 的成熟过程受阻, 胆固醇逆转出现障碍。Tangier 病是由于 ABCA1 基因突变, 外周组织胆固醇流出障碍, 胆固醇逆转受阻。

四、高脂血症与疾病

(一) 动脉粥样硬化性心血管疾病

高脂血症引起的动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 居疾病发病率与死亡率的前列。

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是指在多种危险因素作用下, 血管内膜结构或功能受损, 导致通透性发生改变, 以血脂异常沉积到血管壁为主要特征的渐进性病变, 伴随有炎性细胞浸润 (单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞、肥大细胞等), 中膜平滑肌细胞迁移增殖, 泡沫细胞形成和细胞外基质合成增加, 最终形成 As 斑块, 病变中的脂质主要是胆固醇和胆固醇酯。As 危险因素众多, 其中高脂血症是 As 发生的最基本的危险因素。



案例 6-1

患者男, 65 岁, 突发胸痛 2 小时就诊。患者自诉活动后胸痛、胸闷 10 余年, 痛呈膨胀性或压迫感, 多于劳累、饭后发作, 每次持续数分钟, 静卧后减轻。近 2 月来痛渐频繁, 时发心悸。患者晚餐后突发心前区绞痛, 呈持续性, 并逐渐加重, 伴有左肩背放射痛, 急诊入院。体格检查: 体温 36.6℃, 呼吸 18 次/分, 脉搏 83 次/分, 血压 116/78 mmHg。一般情况尚好。实验室血脂检查: TC 6.80 mmol/L (↑), TAG 3.22 mmol/L (↑), LDL-C 5.23 mmol/L (↑), HDL-C 1.17 mmol/L。心电图检查: 提示前壁心肌梗死。予以活血化瘀、扩张冠状动脉等对症治疗, 患者胸痛缓解。患者祖父及一个伯父均死于胸痛 (具体死因未诊断)。患者身高 1.67 m, 体重 82 kg, 有 30 余年吸烟史, 1 包/天。

问题:

1. 该病例的主要诊断是什么?
2. 解释患者临床表现的病理生理基础。



知识拓展 PCSK9: 脂代谢转化医学研究的范例



案例分析

As 斑块从三个方面导致冠心病和脑卒中等动脉粥样硬化性心脑血管疾病急性临床事件的发生：①斑块表面出现溃疡、裂隙或斑块破裂，导致斑块部位或其下游血栓形成，即动脉粥样硬化血栓形成（atherothrombosis），部分或完全堵塞血管腔；②斑块体积过大，导致血管腔堵塞，一般认为只有管腔截面积被堵塞达 50% 以上才出现临床症状；③斑块部位血管痉挛，使得本来因斑块存在而堵塞的血管更加狭窄。

（二）非酒精性脂肪性肝病

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

（三）肥胖

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

高脂血症对机体的影响还包括对脑和肾功能的损伤，以及脂质在真皮内沉积形成黄色瘤和在角膜周围沉积形成角膜弓等。



知识拓展“高”脂饮食新认识

五、高脂血症防治的病理生理基础

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

（一）消除病因学因素

1. 防治原发病 多种疾病可以影响胃肠道脂质的消化吸收、肝脂质合成与分解以及脂质在各个器官的分布。通过消除此类原发病病因，合理应用药物控制原发病临床表现，可极大降低高脂血症的发病风险。

2. 控制其他影响因素 采取健康的生活方式，是防治血脂异常的基本策略，包括：①合理健康饮食是高脂血症防治的基础，应适当减少脂质的摄入，并控制其他能量物质如糖和蛋白质的摄入，促进体内的脂肪动员，避免超重或肥胖的发生；②适度参加体力劳动和体育活动，避免长时间久坐不动；③戒除吸烟、酗酒等不良生活习惯；④糖脂紊乱常相伴相生、叠加协同，控制糖代谢紊乱对防治高脂血症非常重要。

（二）降低血脂

进行总体心血管危险评估，依据动脉粥样硬化性心血管疾病发病危险进行危险分层，采取不同强度干预降脂是高脂血症防治的核心策略。

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

2. 基因治疗 单基因突变是导致家族性高胆固醇血症的重要因素。矫正这些基因的异常表达,从而恢复正常的脂质代谢,是家族性高胆固醇血症基因治疗的病理生理基础。

(三) 防止靶器官损伤

促进胆固醇逆转运,减少脂质在靶器官的蓄积所造成的靶器官损伤。比如针对动脉粥样硬化病变堵塞血管导致所支配的下游组织缺血缺氧,可采用血管内支架放置来恢复血流供应,保护组织免于损伤。脂质氧化修饰后对组织具有更强的损伤作用,可采用抗氧化剂保护组织免于或减轻损伤。

第三节 低脂血症

低脂血症分为原发性和继发性两种。原发性低脂血症主要由基因突变所引起,常为常染色体隐性遗传,纯合子可出现明显的临床表现,而杂合子则一般很少发病,按基因突变所导致脂蛋白减少的类型可分为两种:一种主要影响含有 apoB 的血浆脂蛋白(如 LDL),包括家族性低 β -脂蛋白血症和无 β -脂蛋白血症等;另一种主要影响含有 apoA 的血浆脂蛋白(即 HDL),如家族性低 α -脂蛋白血症(也叫 Tangier 病,特征为 HDL 的严重减少)、LCAT 缺乏症等。继发性低脂血症影响因素众多,营养不良和消化不良、贫血、恶性肿瘤、感染和慢性炎症、甲亢、慢性严重肝胆和肠道疾病等均可引起低脂血症。需要指出的是,长时间大剂量降脂药物治疗也已成为低脂血症发生的一个重要影响因素。

一、低脂血症的主要发生机制

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

2. 脂质代谢增强 脂质代谢增强主要包括脂质的利用增加和分解增强。①脂质利用增加:常见于贫血引起的低脂血症。贫血引起红细胞的生成增加,作为细胞膜主要组成成分的胆固醇利用增加,导致血脂降低。血脂降低又使得红细胞膜脆性增加,红细胞容易破碎,贫血进一步加重,形成恶性循环。②脂质分解增强:常见于甲状腺功能亢进、恶性肿瘤等引起的低脂血症。甲状腺激素具有刺激脂肪合成和促进脂肪分解的双重功能,总的作用是减少脂肪的贮存,降低血脂浓度。

甲状腺功能亢进时高甲状腺激素水平从三个方面导致血脂浓度降低:①刺激 LDL 受体表达增加和活性增强,经 LDL 受体途径清除的 LDL 增加;②促使胆固醇转化为胆汁酸排泄增加;③脂蛋白脂酶和肝酯酶活性增加,使得血清中 TAG 清除率增加和 HDL₂ 浓度下降。

恶性肿瘤引起低脂血症的机制在于:①肿瘤细胞表面 LDL 受体活性增加;②厌食而导致的营养不良。

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

4. 脂蛋白相关基因缺陷 脂蛋白相关基因缺陷是低脂血症发生的重要遗传学机制。遗传性低脂血症分为低 α -脂蛋白血症和低 β -脂蛋白血症。

(1) 低 α -脂蛋白血症: 主要包括家族性 α -脂蛋白缺乏症 (Tangier 病) 和 LCAT 缺乏症。Tangier 病由 ABCA1 基因突变所致, 是一种常染色体隐性遗传病。LCAT 缺乏症虽然 α -脂蛋白降低, 但其 FC 和 TC 水平是增加的, 其发病机制如前述。

(2) 低 β -脂蛋白血症: 主要包括家族性低 β -脂蛋白血症和无 β -脂蛋白血症。前者由 apoB 基因和 PCSK9 突变所致, 后者由 MTP 基因突变所致。apoB 基因突变引起家族性低 β -脂蛋白血症的机制主要有两方面: ① apoB 基因突变导致不完整的 apoB 蛋白分子产生, 后者与 LDL 受体的结合力较 apoB 100 更强, 促进了经 LDL 受体清除血浆 LDL; ② apoB 分泌速度降低, 导致 VLDL 和 LDL 合成降低。PCSK9 功能丧失型突变降低 LDLR 的降解, 使肝细胞表面存在更多的 LDLR, 从而降低 LDL-C 水平并引起低 β -脂蛋白血症。无 β -脂蛋白血症是 MTP 基因突变引起, 导致 apoB 合成分泌缺陷, 含 apoB 的脂蛋白如 CM、VLDL 和 LDL 合成代谢障碍, 血浆胆固醇和 TAG 水平显著降低。

二、低脂血症对机体的影响

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

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

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

此外, 低脂血症与结肠癌、子宫内膜癌和肝癌等肿瘤发生呈现明显负相关, 但现有证据不能表明低脂血症与肿瘤发生具有因果关系。低脂血症还可导致各种病因造成的患者死亡率明显增加。

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

小结

脂代谢紊乱是指因基因突变和(或)与环境因素相互作用, 影响正常脂代谢, 造成血液及其他组织器官中脂类及其代谢产物的异常。脂代谢的核心是血脂代谢。脂蛋白是脂质成分在血液中存在、转运及代谢的形式。血浆脂蛋白常分为 5 类: CM、VLDL、IDL、LDL 和 HDL。脂蛋白的代谢途径可分为外源性代谢途径、内源性代谢途径和胆固醇逆转运。脂代谢紊乱分为高脂血症和低脂血症。

高脂血症主要由三方面的因素引起: 基因突变、营养、代谢性疾病和其他疾病。高脂血症的发生机制包括: 外源性脂质或其他相关物质摄取增加, 内源性脂质合成增加和

脂质转运或分解代谢能力降低。高脂血症可引起动脉粥样硬化性心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病、肥胖等疾病。高脂血症防治措施主要包括消除病因学因素、降低血脂和防止靶器官损伤。

低脂血症发生相对较少。原发性低脂血症主要由基因突变等遗传因素引起，继发性低脂血症影响因素众多。低脂血症主要发生机制包括：脂质摄入不足、脂质代谢增强、脂质合成减少和脂蛋白相关基因缺陷。低脂血症对血液系统、消化系统和神经系统等都有影响。低脂血症的主要防治措施是消除病因学因素和补充脂溶性维生素，保护靶器官。

.....

思考题

1. 简述高脂血症发生的主要机制。
2. 简述 LDL 转运与分解代谢能力降低的主要机制。

(刘录山)



Summary



思考题参考答案



氧是生命活动必不可少的物质之一，机体摄入的氧 80% ~ 90% 在线粒体内参与氧化磷酸化过程，10% ~ 20% 参与体内生物合成及转化等。机体的任何生命活动都离不开能量的支持，三大营养物质糖、蛋白质、脂肪所含有的能量并不能够被机体直接利用，而主要是在线粒体中通过氧化磷酸化驱动 ATP 形成，进而为机体提供可直接利用的能量。因此，机体必须通过呼吸、血液和循环不断从外界获得氧气，以保证细胞生物氧化的需要。

正常成年人静息状态下，每分钟耗氧量约为 250 ml，但体内贮存氧量仅有 1.5 L，仅能维持机体正常代谢 6 分钟左右，剧烈运动时可增加 8 ~ 9 倍，人的呼吸、心搏一旦停止，数分钟内就可因缺氧而死亡。氧的获得和利用是一个复杂的过程，通过外呼吸、气体运输、内呼吸向组织细胞提供氧气，以上任何环节出现障碍，都可导致缺氧的发生。缺氧 (hypoxia) 是指因组织供氧减少或用氧障碍引起细胞代谢、功能和形态结构异常变化的病理过程。缺氧是临床各种疾病中常见的基本病理过程，也是多种疾病导致死亡的重要原因之一，同时也是高原、航天、坑道和密闭环境中常见的现象。

第一节 常用的血氧指标

氧在体内主要通过血液携带运输，通过呼吸、血液和循环不断地完成氧的摄取和输送，保证细胞生物氧化的需要。

组织的供氧量 = 动脉血氧含量 × 组织血流量

组织的耗氧量 = (动脉血氧含量 - 静脉血氧含量) × 组织血流量

临床上通过测定某些血气指标以了解机体氧的获得和利用的总体情况，这些指标称为血氧指标。常用的血氧指标有血氧分压、血氧容量、血氧含量和血氧饱和度等。

一、血氧分压

血氧分压 (partial pressure of oxygen, PO_2) 是指物理状态溶解于血液中的氧分子所产生的张力，又称血氧张力 (oxygen tension)。血液中物理溶解的氧越多，血氧分压越高，反之亦然。 PO_2 的高低可影响血氧饱和度和血氧含量。正常人动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO_2) 约为 100 mmHg，取决于吸入气的氧分压和外呼吸功能；静脉血氧分压 (venous partial pressure of oxygen, PvO_2) 约为 40 mmHg，其高低反映内呼吸功能的状况。

二、血氧容量

血氧容量 (oxygen binding capacity, CO_{2max}) 是指在温度 38℃、氧分压 150 mmHg、二氧化碳分压 40 mmHg 条件下，100 ml 血液中血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 所能结合的最大氧量，取决于血液中 Hb 的质 (与氧结合的能力) 和量 (100 ml 血液中所含 Hb 的量)。正常成人 Hb

含量为 150 g/L，在氧充分饱和时 1 g Hb 可结合 1.34 ml 氧，血氧容量正常值约为 20 ml/dl。血氧容量反映血液携带氧的能力。

三、血氧含量

血氧含量 (oxygen content, CO_2) 为 100 ml 血液实际的携氧量，包括物理状态溶解于血浆的氧 (3 ml/L) 和与 Hb 实际结合的氧两部分，因前者量少，常忽略不计。动脉血氧含量 (CaO_2) 约为 190 ml/L，静脉血氧含量 (CvO_2) 约为 140 ml/L。血氧含量高低取决于血氧分压和血氧容量。

动 - 静脉血氧含量差为动脉血氧含量减去静脉血氧含量的差值，正常值约为 50 ml/L，反映组织的摄氧能力。当血液流经组织的速度减慢时，组织从血液中摄取的氧可增多，回流的静脉血中氧含量减少，动 - 静脉血氧含量差可增大。如果组织利用氧的能力或氧合血红蛋白释放氧的能力明显减低，动 - 静脉血氧含量差可缩小。

四、血氧饱和度和 P_{50}

血氧饱和度 (oxygen saturation, SO_2) 是指血液中被氧结合的氧合血红蛋白的量占全部可结合的血蛋白量的百分比，即血液中 HbO_2 占总 Hb 的百分比，反映了 Hb 与氧的结合程度。正常动脉血氧饱和度 (SaO_2) 为 95% ~ 98%，静脉血氧饱和度 (SvO_2) 为 70% ~ 75%。 SO_2 大小主要取决于 PO_2 ，两者之间的关系可用氧合血红蛋白解离曲线表示 (图 7-1)。由于 Hb 与氧结合的生理特点，氧离曲线呈“S”形。 $\text{SO}_2 = (\text{血氧含量} - \text{溶解的氧量}) / \text{血氧容量} \times 100\%$ 。

P_{50} 指 Hb 氧饱和度为 50% 时的氧分压，是反映 Hb 与 O_2 亲和力的指标，正常值为 26 ~ 27 mmHg。当血液 pH 下降、温度升高、 CO_2 增多或红细胞内 2, 3-二磷酸甘油酸 (2, 3-diphosphoglyceric acid, 2, 3-DPG) 增多时，Hb 与 O_2 亲和力降低，氧离曲线右移， P_{50} 增加，有利于向组织供氧；反之氧离曲线左移，Hb 与 O_2 亲和力增大，与 Hb 结合的 O_2 不易释放。

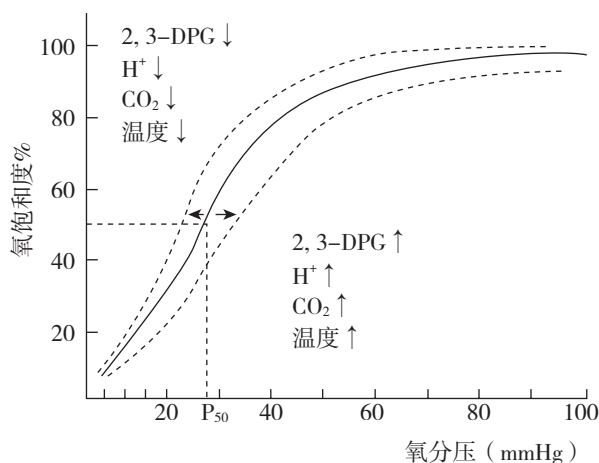


图 7-1 氧合血红蛋白解离曲线及其主要影响因素

第二节 缺氧的类型、原因和发病机制

外界的氧通过呼吸进入肺泡并弥散进入血液，再与血红蛋白结合，由血液循环输送到全

身，最后被组织细胞摄取利用，整个过程主要涉及“肺部摄氧 - 血液携氧 - 循环运氧 - 组织用氧”四个环节，其中任一环节发生障碍都可引起缺氧。根据缺氧发生的原因和血氧变化特点，可将缺氧分为低张性缺氧、血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧四种类型（图 7-2）。

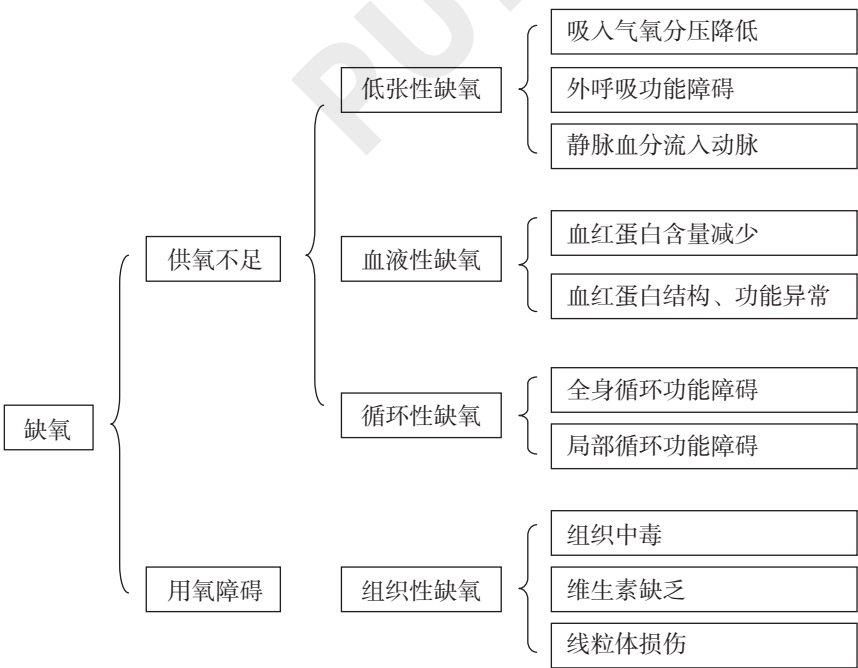


图 7-2 缺氧的原因与分类

一、低张性缺氧

以动脉血氧分压（PaO₂）降低并导致组织供氧不足为特征的缺氧称为低张性缺氧（hypotonic hypoxia），又称为乏氧性缺氧（hypoxic hypoxia）。因其动脉血氧含量降低，又称为低张性低氧血症（hypotonic hypoxemia）。

（一）原因

1. 吸入气氧分压过低 多发生于海拔 3000 米以上的高空、高原或通风不良的矿井、坑道环境中，或人工呼吸机使用不当，吸入被惰性气体或麻醉药过度稀释的空气时。大气压随着海拔的增高而降低，海拔平均每升高 100 m，大气压约降低 7.45 mmHg。海拔越高，大气压越低，吸入气氧分压越低，肺泡气氧分压和动脉血氧分压越低（表 7-1），氧从血液向组织弥散的速度越慢，缺氧越严重。这类因吸入过低氧分压气体所引起的缺氧，又称为大气性缺氧（atmospheric hypoxia）。其中因进入高原引起的缺氧又称为高原性缺氧。

2. 外呼吸功能障碍 肺通气功能障碍可导致肺泡气 PO₂ 降低，肺换气功能障碍使肺泡弥散到血液中的氧减少，动脉血氧分压和血氧含量降低。外呼吸功能障碍引起的缺氧又称呼吸性缺氧（respiratory hypoxia）。常见于呼吸道狭窄或阻塞（如异物阻塞、肿瘤压迫、喉头水肿、慢性阻塞性肺疾病和支气管痉挛等）、胸腔疾病（胸腔积液、积血和气胸等）、肺部疾病（如肺炎、肺水肿、肺气肿和肺纤维化等）、呼吸中枢抑制或呼吸肌麻痹等。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS）是指睡眠时上气道塌陷阻塞引起呼吸暂停和通气不足，其特征是患者睡眠时严重打鼾，出现反复的呼吸暂停、血氧饱和度降低。由于夜间反复发生低氧血症、高碳酸血症和睡眠结构紊乱，导致白天嗜睡、心脑血管并发症乃至多脏器损害，严重影响患者的生活质量和寿命，因此日益引起人们的重视。



机制动画 低张性缺氧的发生机制

表7-1 不同海拔高度大气压、吸入气与肺泡气氧分压、动脉血氧饱和度

高度 (m)	大气压 (mmHg)	吸入气氧分压 (mmHg)	肺泡气氧分压 (mmHg)	动脉血氧饱和度 (%)
0	760	159	105	95
1000	680	140	90	94
2000	600	125	70	92
3000	530	110	62	90
4000	460	98	50	85
5000	405	85	45	75
6000	355	74	40	70
7000	310	65	35	60
8000	270	56	30	50
9000	230	48	< 25	20 ~ 40

3. 静脉血分流入动脉 多见于某些先天性心脏病，如房间隔或室间隔缺损伴有肺动脉狭窄或肺动脉高压、法洛四联症等，右心的压力高于左心，出现右向左分流，静脉血掺入左心的动脉血，导致动脉血氧分压降低。

(二) 血氧变化的特点及缺氧的机制

低张性缺氧的血氧变化特点是：① PaO_2 降低：外环境 PO_2 过低、外呼吸功能障碍均可导致吸入氧量减少，静脉血掺杂则直接降低动脉血氧含量，使血液中溶解氧减少；② 血氧容量正常或增加：如果 Hb 无质和量的改变，血氧容量一般可在正常范围，但慢性缺氧患者常因红细胞代偿性增多而使血氧容量增加；③ CaO_2 减少： PaO_2 降低导致血液中与 Hb 结合的氧量减少， CaO_2 减少；④ SaO_2 降低：血氧饱和度取决于 PO_2 ，低张性缺氧时 PaO_2 降低，故 SaO_2 降低；⑤ 动 - 静脉血氧含量差减少或者正常：低张性缺氧时， PaO_2 降低， CaO_2 减少，使同量血液向组织弥散的氧量减少，故动 - 静脉血氧含量差一般是减少的。若慢性缺氧使组织利用氧的能力代偿性增强，则动 - 静脉血氧含量差的变化可不明显。

正常情况下，毛细血管中去氧血红蛋白的平均浓度是 26 g/L。低张性缺氧时，毛细血管中去氧血红蛋白浓度增加，当达到或超过 50 g/L 时，皮肤与黏膜（口唇、舌面及指甲床）呈青紫色，称为发绀（cyanosis）。对于血红蛋白正常的人，可根据发绀的程度大致估计缺氧的程度。当血红蛋白过多或过少时，发绀常与缺氧不一致。例如重度贫血患者，血红蛋白可降至 50 g/L 以下，出现严重缺氧，但不会出现发绀。真性红细胞增多患者，由于血红蛋白异常增多，使毛细血管内去氧血红蛋白含量超过 50 g/L，可出现发绀，但无缺氧。

二、血液性缺氧

由于血红蛋白数量减少或性质改变，使血液携带氧的能力降低或血红蛋白结合的氧不易释放，所引起的组织供氧不足称为血液性缺氧（hemic hypoxia）。血液性缺氧主要特征为 PaO_2 正常，血氧含量下降，又称为等张性低氧血症（isotonic hypoxemia）。

(一) 原因

血红蛋白含量减少或性质改变是血液性缺氧发生的主要原因。

1. 贫血 各种原因引起的严重贫血，使单位容积血液中血红蛋白数量减少，血液携氧因而减少，又称为贫血性缺氧（anemic hypoxia）。贫血是血液性缺氧最常见的一种原因。

2. 一氧化碳中毒 一氧化碳（CO）与血红蛋白结合形成碳氧血红蛋白（carboxyhemoglobin），使血红蛋白失去携氧能力，导致组织缺氧。



globin, HbCO)。一氧化碳与血红蛋白的亲合力是氧与血红蛋白的 210 倍, 即使吸入较低浓度的一氧化碳也可产生大量的 HbCO。当吸入气含有 0.1% 的一氧化碳时, 血液中的血红蛋白可有 50% 转变为 HbCO, 从而使大量血红蛋白失去携氧能力。一个血红蛋白分子虽然可同时与一氧化碳和 O_2 结合, 但一氧化碳与血红蛋白分子中的一个血红素结合后, 可使其余 3 个血红素与氧的亲合力增强, 使其结合的氧不易释出。此外, 一氧化碳还能抑制红细胞内糖酵解, 使 2, 3-DPG 生成减少, 导致氧离曲线左移。因此, 一氧化碳中毒时不仅影响血红蛋白与氧的结合, 同时影响氧的释放, 容易造成组织严重缺氧。长期大量吸烟者, 动脉血 HbCO 可高达 10%, 由此引起的缺氧不可忽视。

3. 高铁血红蛋白血症 正常时, 血红蛋白中的铁主要以二价铁 (Fe^{2+}) 的形式存在, 亚硝酸盐、过氯酸盐及磺胺衍生物等氧化物可使血红蛋白分子中的 Fe^{2+} 氧化成三价铁 (Fe^{3+}), 形成高铁血红蛋白 (methemoglobin, $HbFe^{3+}OH$), 导致高铁血红蛋白血症 (methemoglobinemia)。高铁血红蛋白中的 Fe^{3+} 与羟基牢固结合, 使羟基丧失携带氧的能力。血红蛋白分子中的四个 Fe^{2+} 中如有部分被氧化成 Fe^{3+} , 剩余的 Fe^{2+} 虽能结合氧, 但不易解离, 使氧离曲线左移, 导致组织缺氧进一步加重。生理状态下, 血液中还原剂如 NADH、维生素 C 和还原型谷胱甘肽等不断将高铁血红蛋白还原成二价铁血红蛋白, 使高铁血红蛋白含量仅占血红蛋白总量的 1% ~ 2%。如食用大量含有硝酸盐的腌菜或者变质剩菜后, 硝酸盐在肠道被细菌还原为亚硝酸盐, 后者可使大量血红蛋白氧化成高铁血红蛋白而出现高铁血红蛋白血症。当高铁血红蛋白含量超过血红蛋白总量的 10%, 即可出现缺氧; 达到 30% ~ 50%, 则发生严重缺氧, 出现全身青紫、头痛、精神恍惚、意识不清甚至昏迷。

(二) 血氧变化的特点及缺氧的机制

血液性缺氧发生的关键是血红蛋白的质或量发生改变, 其血氧变化特点主要是: ①外呼吸功能和吸入气氧分压正常, 动脉血氧分压正常。②血氧饱和度正常或降低: 贫血以及 Hb 与 O_2 亲合力增强引起缺氧时, 血氧饱和度正常; 而 CO 中毒和高铁血红蛋白血症引起缺氧时, 血氧饱和度均降低。因为血氧饱和度是指血液中 HbO_2 占总 Hb 的百分比, 百分比计算公式的分子是 HbO_2 , 分母是总 Hb, 总 Hb 包含 HbO_2 、 $HbFe^{3+}OH$ 、HbCO 和其他变形 Hb 等, 此时 HbO_2 明显降低, 总 Hb 维持正常。③由于血红蛋白数量减少 (贫血) 或性质改变 (高铁血红蛋白血症) 时, 血氧容量和血氧含量均降低; 而 CO 中毒时将 CO 中毒患者的血液取出在体外用氧充分饱和后, 大量 O_2 可竞争取代 HbCO 中的 CO 而形成 HbO_2 , 测得血氧容量正常, 但此时患者血液中的部分 Hb 已与 CO 结合形成 HbCO, 在体内 Hb 结合的 O_2 减少, 血氧含量减少。④对于血红蛋白与氧亲合力异常增强导致的缺氧 (如大量输入库存血, 由于库存血中 2,3-DPG 含量减少导致氧离曲线左移), 血氧容量正常, CaO_2 可降低不明显。⑤动-静脉血氧含量差低于正常: 血液与组织、细胞之间的氧分压梯度是推动 O_2 向组织弥散的动力, 由于贫血患者的血液流经毛细血管时, 随 HbO_2 中 O_2 的释放, 毛细血管床中血氧分压降低较正常快, 氧弥散速度减慢, 导致组织缺氧和动-静脉血氧含量差低于正常。一氧化碳中毒患者 HbCO 使氧离曲线左移, 血氧不容易释放进入组织, 也使得动-静脉血氧含量差低于正常。

血液性缺氧的患者毛细血管血液中去氧血红蛋白含量小于 50 g/L, 故可无发绀。血液性缺氧时, 患者皮肤黏膜颜色可随病因不同而异: 单纯血红蛋白减少时, 因氧合血红蛋白浓度降低使皮肤黏膜呈苍白色; 一氧化碳中毒患者, 由于 HbCO 本身色泽特别鲜红有光泽, 故当 HbCO 达到 30% 左右时, 皮肤黏膜呈樱桃红色; 高铁血红蛋白血症时, 因 $HbFe^{3+}OH$ 呈深咖啡色或青石板色, 患者皮肤黏膜呈青紫色, 因进食导致大量血红蛋白氧化而引起高铁血红蛋白血症又称为肠源性发绀 (enterogenous cyanosis)。



案例 7-1

患者男，30岁，农民，因当日清晨在蔬菜温室内为火炉填煤时昏倒在温室内，4小时后被发现，急诊入院。患者既往健康。体格检查：体温37.5℃，呼吸24次/分，心率110次/分，血压100/70 mmHg。神志不清，口唇呈樱桃红色，余未发现异常。实验室检查：PaCO₂ 95 mmHg，HbCO 30%，血浆[HCO₃⁻] 13.5 mmol/L。入院后给予吸氧、纠酸、补液等治疗后，病情迅速好转。

问题：

1. 引起患者昏倒和神志不清的原因是什么？简述其发生机制。
2. 该患者为什么会有血浆[HCO₃⁻]降低？为什么会有呼吸和心率加快？

三、循环性缺氧

循环性缺氧（circulatory hypoxia）是指由于组织血流量减少引起的组织供氧不足，又称为低动力性缺氧（hypokinetic hypoxia）。在循环性缺氧中，因动脉灌注不足引起的缺氧称为缺血性缺氧（ischemic hypoxia），因静脉回流障碍引起的缺氧称为淤血性缺氧（congestive hypoxia）。

（一）原因

1. 全身循环功能障碍 主要见于心力衰竭和休克等。心力衰竭患者心排血量减少，既可因组织血液灌注不足而发生缺血性缺氧，又可因静脉回流不畅发生淤血性缺氧。全身循环障碍引起的缺氧，易导致酸性代谢产物蓄积，发生酸中毒，使心肌收缩力进一步减弱，心排血量降低，加重循环性缺氧，形成恶性循环。严重时，患者可因心、脑、肾等重要器官功能衰竭而死亡。

2. 局部循环功能障碍 见于动脉粥样硬化、血栓形成和栓塞、血管病变如脉管炎、血管痉挛或受压等。局部血液循环障碍的后果主要取决于病变发生的部位，心肌梗死和缺血性脑卒中是常见的致死原因。若静脉栓塞或静脉炎则可以引起静脉回流障碍，引起局部组织淤血性缺氧。

（二）血氧变化的特点及缺氧的机制

单纯循环性缺氧常见于器官的局部循环功能障碍，动脉血氧分压、血氧容量、血氧含量及血氧饱和度均可以是正常的。由于血流缓慢，血液流经毛细血管的时间延长，细胞从单位容量血液中摄取氧量增多，加之局部酸中毒致氧离曲线右移，使静脉血氧含量降低，动-静脉血氧含量差增大。但由于供应组织的血液总量减少，弥散到组织细胞的总氧量仍不能满足细胞的需要。

当全身性循环障碍累及肺，如左心衰竭引起肺水肿，或休克引起急性呼吸窘迫综合征，可合并呼吸性缺氧，使动脉血氧分压与氧含量低于正常，出现低张性缺氧的血氧变化特点。

缺血性缺氧如失血性休克时，因大量血液丧失及组织供血量不足，皮肤黏膜苍白。淤血性缺氧时，组织从血液中摄取的氧量增多，毛细血管中去氧血红蛋白含量增加，易出现发绀。

四、组织性缺氧

正常情况下，细胞内80%~90%的氧在线粒体通过氧化磷酸化过程还原成水并产生ATP。在组织供氧正常的情况下，因组织、细胞利用氧障碍所引起的缺氧称为组织性缺氧。



案例分析



机制动画 循环性缺氧的发生机制

(histogenous hypoxia), 又称氧利用障碍性缺氧 (dysoxidative hypoxia)。

(一) 原因

1. 组织中毒 细胞色素分子中的铁通过可逆性氧化还原反应进行电子传递, 是细胞氧化磷酸化的关键步骤。氰化物、硫化物、鱼藤酮和某些药物过量皆可引起组织性缺氧, 最典型的是氰化物中毒。各种无机或有机氰化物如 HCN、KCN、NaCN、丙烯腈和氢氰酸有机衍生物 (多存在于杏、桃、李的核仁中) 等可由消化道、呼吸道或者皮肤进入人体内, 氰化物迅速与氧化型细胞色素氧化酶的三价铁结合为氰化高铁细胞色素氧化酶, 后者失去了由 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} 的能力, 不再能接受电子转变为还原型细胞色素氧化酶, 也就失去了传递电子的能力, 以致呼吸链中断, 表现为组织不能正常地利用氧生成 ATP。很少量 HCN (60 mg) 即可致人死亡。无论急性还是慢性氰化物中毒, 引起死亡的原因主要与中枢严重的能量代谢障碍引起中枢神经系统功能抑制有关。高浓度一氧化碳也能与氧化型细胞色素氧化酶的 Fe^{3+} 结合阻断呼吸链。硫化氢、砷化物和甲醇等中毒也主要因抑制细胞色素氧化酶的功能影响氧化磷酸化过程, 使细胞利用氧障碍。鱼藤酮和巴比妥等可抑制电子从 NADH 向辅酶 Q 传递, 阻断呼吸链。因毒性物质抑制细胞生物氧化引起的缺氧为组织中毒性缺氧 (histotoxic hypoxia)。

2. 维生素缺乏 机体内 ATP 高能磷酸键的主要来源是线粒体的氧化磷酸化, 也可来自底物磷酸化。一些维生素可作为这些磷酸化酶的辅酶, 其缺乏可以使组织细胞利用氧和 ATP 生成发生障碍。维生素 B_1 是丙酮酸脱氢酶的辅酶成分, 缺乏可引起糖代谢中间产物丙酮酸氧化受阻, 使机体尤其是神经组织发生能量代谢障碍, 引起脚气病。维生素 B_2 (核黄素) 是呼吸链中的一种递氢体, 也是构成含黄素脱氢酶的辅基, 缺乏可引起呼吸链中断和广泛的物质代谢障碍。维生素 PP (烟酸及烟酰胺) 是辅酶 I 和辅酶 II 的组成成分, 缺乏可发生细胞氧的利用和能量代谢障碍。此外, 泛酸 (辅酶 I 的成分) 缺乏可影响以烟酰胺核苷酸脱氢酶类作为递氢体的功能。

3. 线粒体损伤 线粒体是生物氧化的主要部位, 严重损伤不仅会导致能量代谢障碍, 也可能导致细胞功能障碍甚至死亡。大量放射线照射、细菌毒素、严重缺氧、钙超载、热射病、尿毒症和高压氧等许多因素都可损伤线粒体, 使细胞生物氧化发生严重障碍。

(二) 血氧变化的特点及缺氧的机制

单纯组织性缺氧时, 动脉血氧分压、血氧容量、血氧含量及血氧饱和度均可正常。由于组织利用氧障碍, 静脉血氧含量和氧分压高于正常, 动-静脉血氧含量差变小。组织细胞利用氧障碍, 使毛细血管中氧合血红蛋白含量高于正常, 故皮肤黏膜色泽较红润, 可呈玫瑰红色。

临床所见的缺氧多为混合性缺氧。例如, 感染性休克时主要是循环性缺氧, 内毒素还可引起组织利用氧障碍而发生组织性缺氧, 严重失血可引起血液性缺氧, 如果并发急性呼吸窘迫综合征, 可有低张性缺氧。

各型缺氧的血氧变化特点见表 7-2。

表7-2 各型单纯性缺氧的血氧变化特点

缺氧类型	动脉血氧分压 (PaO_2)	血氧容量 (CO_2max)	动脉血氧含量 (CaO_2)	动脉血氧饱和度 (SaO_2)	动-静脉血氧含量差 ($\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$)
低张性缺氧	↓	N 或 ↑	↓	↓	↓ 或 N
血液性缺氧	N	↓ 或 N	↓ 或 N	N 或 ↓	↓
循环性缺氧	N	N	N	N	↑
组织性缺氧	N	N	N	N	↓

注: ↓表示降低; ↑表示升高; N表示不变



机制动画 组织性缺氧的发生机制

第三节 缺氧对机体的影响

缺氧对机体的影响，取决于缺氧的原因、发生的速度、程度、部位、持续时间及机体的功能代谢状态。氰化物中毒时，生物氧化过程迅速受阻，机体可在几分钟内死亡。在海拔 3700 米的高原地区，适应良好的个体可正常工作和生活，一般情况下可不出现明显的症状。一氧化碳中毒时，当半数的血红蛋白与一氧化碳结合失去携氧能力时，即可危及生命。贫血时，即使血红蛋白减少一半，患者仍可无明显不适。轻度缺氧主要引起机体的代偿反应，严重缺氧机体代偿不完全时导致细胞功能和代谢障碍，甚至结构破坏，影响重要器官系统时可危及生命。急性缺氧往往来不及充分代偿，以损伤表现为主；而慢性缺氧时机体的代偿反应和缺氧的损伤作用并存。下面以低张性缺氧为例介绍缺氧对机体的影响。

一、呼吸系统的变化

（一）代偿性反应

动脉血氧分压降低时呼吸加深、加快，肺通气量增加，称为低氧通气反应（hypoxic ventilation reaction, HVR），是急性缺氧最重要的代偿反应。发生机制为： PaO_2 降低至 60 mmHg 以下时可刺激颈动脉体和主动脉体化学感受器，冲动经窦神经和迷走神经传入延髓，反射性地引起呼吸加深、加快，使肺泡通气量增加。代偿意义：①呼吸深快可动员肺储备功能，增大肺泡弥散面积，促进氧的弥散，提高 PaO_2 和 SaO_2 ；②呼吸深快可使更多的新鲜空气进入肺泡，提高肺泡内氧分压，降低二氧化碳分压；③胸廓运动增强使胸腔负压增大，促进静脉回流和增加回心血量，从而增加心排血量和肺血流量，有利于血液摄取和运输更多的氧气。

低张性缺氧引起的低氧通气反应与缺氧的程度和持续时间有关。肺泡气氧分压越低，肺通气量越大（图 7-3）。当肺泡气氧分压维持在 60 mmHg 以上时，肺通气量变化不明显。当肺泡气氧分压低于 60 mmHg 时，肺通气量随肺泡气氧分压降低而显著增加。当人到达海拔 4000 米的高原后，肺通气量立刻增加，比在海平面高 65%；2 ~ 3 天后可高达海平面的 5 ~ 7 倍；久居高原后肺通气量逐渐回降至略高于海平面的 15% 左右。这是因为急性低张性缺氧早期，反射性呼吸增强引起低碳酸血症和呼吸性碱中毒，可对呼吸中枢起抑制作用，使肺通气的增加受阻，所以肺通气量仅有限增加；数天后，通过肾代偿性排出 HCO_3^- ，使脑组织中 pH 趋于正常，消除了 pH 升高对呼吸中枢的抑制作用，此时缺氧对呼吸的兴奋作用得以显示，肺通气量明显增加；长期的缺氧刺激可使外周化学感受器的敏感性降低，所以通气量不再明显增加。由于肺通气量增加，呼吸肌的耗氧量随之增加，从而加剧机体氧的供需矛盾，故长期呼吸运动增强，对机体不利。

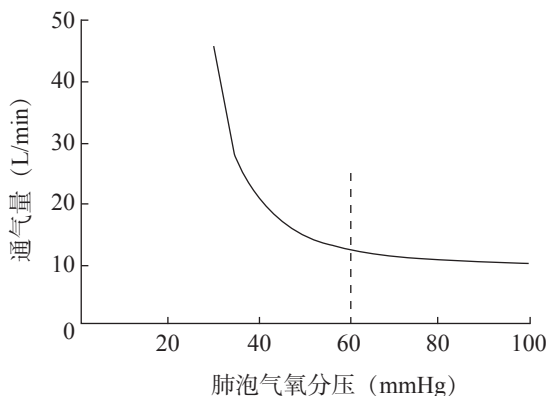


图 7-3 肺泡气氧分压与通气量之间的关系

血液性缺氧和组织中毒性缺氧如果不合并 PaO_2 降低,呼吸系统的代偿不明显。循环性缺氧如累及肺功能时,可因 PaO_2 降低而使呼吸加深、加快。

(二) 损伤性变化

严重的急性缺氧可直接抑制呼吸中枢,出现周期性呼吸、呼吸减弱甚至呼吸停止。当 $\text{PaO}_2 < 30 \text{ mmHg}$ 时,缺氧对呼吸中枢的直接抑制作用超过 PaO_2 降低对外周化学感受器的兴奋作用,发生中枢性呼吸衰竭,表现为呼吸抑制、呼吸节律不规则、通气量减少。

二、循环系统的变化

(一) 代偿性反应

低张性缺氧引起循环系统的代偿反应主要是心排血量增加、肺血管收缩、血流重新分布和毛细血管增生。

1. 心排血量增加 心排血量增加可提高全身组织细胞的供血量,增加组织的供氧量,对急性缺氧有一定的代偿意义。心排血量增加的机制:①心率加快:缺氧时可因肺通气增加引起肺膨胀,刺激肺牵张感受器,反射性地通过交感神经兴奋而引起心率加快,但呼吸运动过深也可通过反射使心率减慢,外周血管扩张和血压下降;②心肌收缩力增强:缺氧可引起交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺释放增多,作用于心肌 β -肾上腺素受体,发挥正性肌力作用;③静脉回心血量增加:胸廓及心脏活动增强,可导致静脉回流量增加和心排血量增多,有利于提高全身组织器官的供氧量。

2. 血流重新分布 急性缺氧时,心和脑供血量增多,而皮肤、内脏、骨骼肌和肾的血流量减少。血流重新分布的机制是:①急性缺氧时,由于交感神经兴奋,儿茶酚胺释放增多,使皮肤、骨骼肌和腹腔脏器血管 α -肾上腺素受体密度较高的组织血管收缩,血流量减少;②心和脑的血管 α -肾上腺素受体密度较少,对儿茶酚胺不敏感,主要受局部组织代谢产物乳酸、腺苷、前列环素 I_2 (prostacyclin I_2 , PGI_2) 等的扩血管作用使血流增加;③缺氧时心脑血管平滑肌细胞膜的 K_{Ca} 和 K_{ATP} 通道开放,钾外流增加,细胞膜超极化, Ca^{2+} 进入细胞减少,血管舒张。血流的这种重新分布对于保证重要生命器官氧的供应是有利的。但新近有研究报道,中度缺氧 (10% ~ 12% O_2) 时内脏、骨骼肌和非肢端皮肤血管分级扩张,有时可见肾血管适度扩张,肢端皮肤血管收缩,全身总的血管阻力降低。

3. 肺血管收缩 肺循环的主要功能是血液充分氧合,其循环的特点是低压力、低阻力。当某部分肺泡气 PO_2 降低及混合静脉血的氧分压降低时,可引起该部位肺小动脉收缩,使血流转向通气充分的肺泡,称为缺氧性肺血管收缩 (hypoxic pulmonary vasoconstriction, HPV),是肺循环独有的生理现象。缺氧性肺血管收缩有利于维持缺氧肺泡的通气/血流比例,使流经这部分肺泡的血液仍能获得较为充分的氧并维持较高的 PaO_2 。同时当缺氧引起较为广泛的肺血管收缩并导致肺动脉高压时,上部肺组织的血流增加,使肺尖部肺泡相对较大的通气能得到更充分的利用,有助于维持较高的 PaO_2 ,因而具有一定的代偿意义。

4. 组织毛细血管密度增加 慢性缺氧可引起组织中毛细血管增生,尤其是心脏、脑和骨骼肌的毛细血管增生明显。毛细血管密度增加可缩短氧向组织细胞弥散的距离,增加组织的供氧量,具有代偿意义。缺氧引起毛细血管增生的机制不明,长期缺氧时,细胞中缺氧诱导因子-1 (hypoxia inducible factor-1, HIF-1) 含量增多,促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等基因高表达和蛋白质合成,促进缺氧组织内毛细血管增生、密度增加。此外,缺氧时 ATP 生成减少,腺苷增加,也可以刺激血管生成。

(二) 损伤性变化

1. 肺动脉高压 与急性缺氧引起肺血管收缩的代偿反应不同,长期缺氧引起肺血管结构重塑 (remodeling),形成稳定的肺动脉高压。慢性缺氧引起肺血管结构重塑主要表现为:直

径 $1\ \mu\text{m}$ 至 $100\ \mu\text{m}$ 的小动脉中层的环行平滑肌增厚, 小动脉和细动脉的内层出现纵行平滑肌。此外, 肺血管壁中成纤维细胞肥大、增生, 血管壁中胶原和弹性纤维沉积, 与血管平滑肌细胞增殖肥大共同作用导致血管壁增厚、管腔狭窄, 血管硬化, 反应性降低, 形成稳定的肺动脉高压。持久的肺动脉高压, 可增加右心室后负荷而导致右心室肥大以至衰竭, 因而是高原性心脏病和肺源性心脏病的主要发病环节。

2. 缺血性心脏病 严重缺氧可损伤心肌的收缩和舒张功能, 因同时存在肺动脉高压, 患者往往先表现为右心衰竭, 严重时出现全心衰竭。

(1) 心肌舒缩功能障碍: 是缺血性心脏病发生的主要原因, 其机制是: ①缺氧使 ATP 生成减少, 能量供应不足; ② ATP 不足引起心肌细胞膜和肌质网 Ca^{2+} 转运功能障碍, 导致心肌 Ca^{2+} 转运和分布异常; ③极严重的缺氧可引起心肌收缩蛋白破坏, 心肌细胞变性、坏死, 心肌舒缩功能障碍。

(2) 心律失常: 严重缺氧可引起窦性心动过缓、传导阻滞、期前收缩, 甚至心室颤动。 PaO_2 严重降低刺激颈动脉体化学感受器, 反射性地使迷走神经兴奋, 可引起心动过缓。心肌细胞内 K^+ 减少、 Na^+ 增加使静息膜电位降低, 心肌兴奋性和自律性增高, 传导性降低。缺氧部位的心肌静息电位降低, 使其与相邻较完好的心肌之间形成电位差, 容易产生“损伤电流”并成为异位激动的起源。严重的心肌受损也可导致完全性传导阻滞。因此, 临床可见期前收缩和各种心律失常, 包括心室颤动。

(3) 回心血量减少: 严重、持久的缺氧, 体内产生大量乳酸、腺苷等代谢产物, 可直接使外周血管扩张, 微血管床扩大, 引起血液淤滞和回心血量减少。慢性缺氧时, 红细胞代偿性增多, 血液黏滞度增高, 血液回流阻力增大。严重脑缺氧导致呼吸中枢抑制和胸廓运动减弱, 回心血量减少。回心血量减少又进一步降低心排血量, 使组织的供血、供氧量减少。

三、血液系统的变化

(一) 代偿性反应

缺氧使红细胞增多和氧合血红蛋白解离曲线右移, 使氧的运输和向组织释放氧的能力增强。

1. 红细胞和血红蛋白增多 急性缺氧时, 交感神经兴奋, 脾、肝等储血器官收缩, 将储存血液释放入体循环, 可使循环血中的红细胞数目增多。慢性缺氧时红细胞增多主要是由骨髓造血功能增强所致。当低氧血流经肾近球小体时, 刺激肾小管旁间质细胞生成并释放促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 增多, EPO 促进骨髓干细胞分化为原红细胞, 并促进其分化、增殖、成熟和释放, 加速血红蛋白合成。慢性缺氧时骨髓还能释放更多网织红细胞进入血液。红细胞增多可增加血氧容量和血氧含量, 提高血液携带氧的能力, 使组织缺氧有一定程度的改善。

2. 2,3-DPG 含量增多, 红细胞释放氧能力增强 2,3-DPG 是在红细胞内糖酵解过程的中间产物, 二磷酸甘油酸变位酶 (diphosphoglycerate mutase, DPGM) 催化其合成, 二磷酸甘油磷酸酶 (diphosphoglycerate phosphatase, DPGP) 促进其分解 (图 7-4)。2,3-DPG 是负电性很高的分子, 可结合于血红蛋白分子的中央空穴内, 调节血红蛋白与氧的亲合力。缺氧时, 2,3-DPG 含量增高的主要机制是: ①合成增加: 低张性缺氧时氧合血红蛋白减少, 去氧血红蛋白增多。氧合血红蛋白的中央孔穴小, 不能结合 2,3-DPG, 而 HHb 的中央空穴大, 可结合 2,3-DPG (图 7-5)。去氧血红蛋白增多, 对 2,3-DPG 的结合增加, 红细胞内游离的 2,3-DPG 减少, 使 2,3-DPG 对磷酸果糖激酶和 DPGM 的抑制作用减弱, 从而使糖酵解增强, 2,3-DPG 合成增加。缺氧时出现的代偿性过度通气所致呼吸性碱中毒, 加之去氧血红蛋白偏碱性, pH 增高, 进而激活磷酸果糖激酶, 使糖酵解增强; ②分解减少: pH 增高可抑制 DPGP 的活性, 使 2,3-DPG 分解减少。缺氧时, 红细胞内 2,3-DPG 增多, 氧解离曲线右移对机体的影响取

决于吸入气、肺泡气及动脉血氧分压的变化程度。若动脉血氧分压在 60 mmHg 以上时, 氧解离曲线处于平坦段, 此时的曲线右移, 有利于血液内的氧向组织释放; 若动脉血氧分压低于 60 mmHg, 处于氧解离曲线陡直部分, 氧解离曲线右移则会影响肺泡毛细血管中血红蛋白与氧的结合, 使动脉血氧饱和度下降, 因而失去代偿意义。

(二) 损伤性变化

红细胞过度增多, 可使血液黏滞度和血流阻力明显增加, 心脏的后负荷增加, 是缺氧时发生心力衰竭的重要原因之一。严重缺氧时, 红细胞内 2,3-DPG 增多引起的氧解离曲线右移将减少血红蛋白在肺中的氧合, 使动脉血氧饱和度降低, 组织供氧明显不足。

四、中枢神经系统的变化

脑内氧和葡萄糖贮备很少, 但对氧和营养物质的需求量却很高。脑重仅占体重的 2% 左右, 脑血流却占心排血量的 15%, 可以说脑是一个“嗜血”的器官。脑所需的能量主要来自于葡萄糖的氧化, 其耗氧量约占机体总耗氧量的 23%。因此, 脑对缺氧十分敏感, 一旦血流完全阻断, 数分钟内脑细胞即可发生不可逆损害。脑灰质又比白质的耗氧量多 5 倍, 对缺氧的耐受性更差。

缺氧可出现一系列中枢神经系统功能紊乱的症状。急性缺氧患者可出现头痛, 情绪烦躁, 思维力、记忆力、判断力降低或丧失及运动不协调等症状, 严重者可出现惊厥和昏迷。慢性缺氧时症状比较缓和, 表现有注意力不集中、易疲劳、嗜睡及精神抑郁等症状。

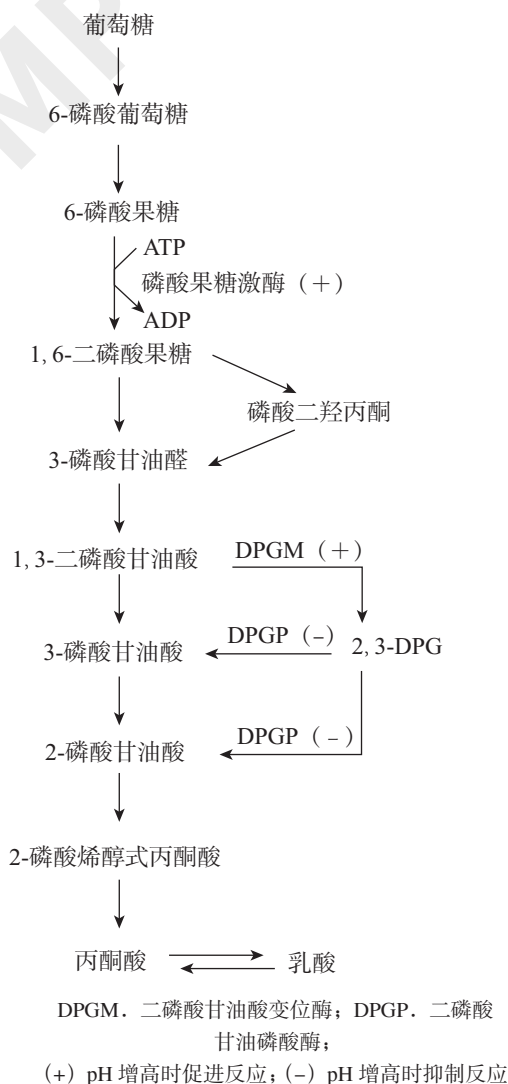


图 7-4 2,3-DPG 的生成与分解

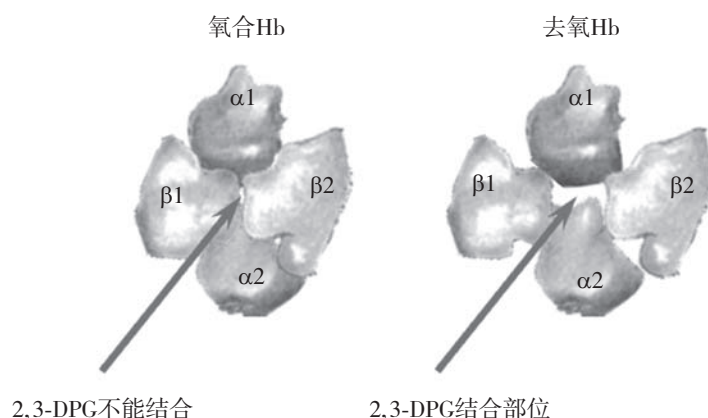


图 7-5 2,3-DPG 与血红蛋白分子中央空穴结合示意图

缺氧致中枢神经系统功能障碍与脑水肿和脑细胞损伤有关。脑水肿的发生机制是：①缺氧直接扩张脑血管，增加脑血流量和毛细血管内压，组织液生成增多；②缺氧所致代谢性酸中毒可增加毛细血管壁通透性，形成间质性脑水肿；③ ATP 生成减少，细胞膜钠泵功能障碍，细胞内钠水潴留，形成脑细胞水肿；④脑充血和脑水肿使颅内压升高，压迫脑血管，加重脑缺血和脑缺氧，形成恶性循环。

五、组织细胞的变化

（一）代偿性反应

在供氧不足的情况下，组织细胞可通过增强对氧利用的能力及使无氧酵解增强，以获取维持生命活动所必需的能量。

1. 细胞利用氧的能力增强 慢性缺氧时，细胞内线粒体的数目增多和膜表面积增大，同时呼吸链中的酶如琥珀酸脱氢酶、细胞色素氧化酶含量增多，酶活性增高，使细胞利用氧的能力增强。

2. 无氧酵解增强 严重缺氧时，ATP 生成减少，ATP/ADP（二磷酸腺苷）比值下降，以致磷酸果糖激酶（控制糖酵解过程最主要的限速酶）活性增强，促使糖酵解过程加强，在一定程度上可补偿能量的不足。

3. 肌红蛋白增加 慢性缺氧可使肌肉中肌红蛋白（myoglobin, Mb）含量增多，有增加机体氧储存量的作用。肌红蛋白与氧的亲和力较大（图 7-6）。当氧分压为 10 mmHg 时，血红蛋白的氧饱和度约为 10%，而肌红蛋白的氧饱和度可达 70%，当氧分压进一步降低时，肌红蛋白可释出大量的氧供细胞利用。

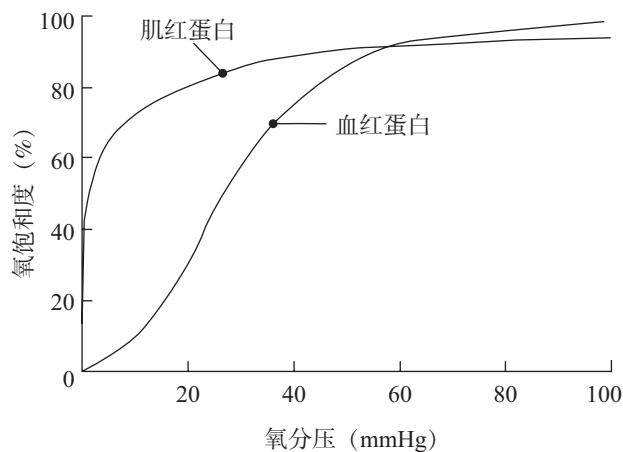


图 7-6 血红蛋白、肌红蛋白的氧解离曲线

4. 低代谢状态 缺氧时 ATP 生成减少，细胞的耗能过程从总体上受到抑制，如糖、蛋白质合成减少，细胞处于低代谢状态，减少氧的消耗，以维持氧的供需平衡。引起细胞低代谢状态的机制目前尚不清楚。

缺氧时细胞水平发生的代偿适应性反应与缺氧相关基因的表达有着一定的关系。这些缺氧相关基因的表达均受到转录因子的调节，其中最为重要的就是缺氧诱导因子（hypoxia-induced factor, HIF）家族。该家族由成员 HIF-1、HIF-2、HIF-3 组成，其中 HIF-1 主要参与了缺氧的调节，由 α 和 β 两个亚基构成。常氧状态下，脯氨酸羟化酶可将 HIF-1 α 第 402 和 564 位的脯氨酸羟化，进而通过泛素化途径被降解，因而胞质中 HIF-1 α 保持较低水平。缺氧状态下，脯

氨基酸羟化酶活性下降, HIF-1 α 降解减少而进入细胞核与 HIF-1 β 结合形成二聚体, 进而激活缺氧相关因子的表达 (图 7-7)。

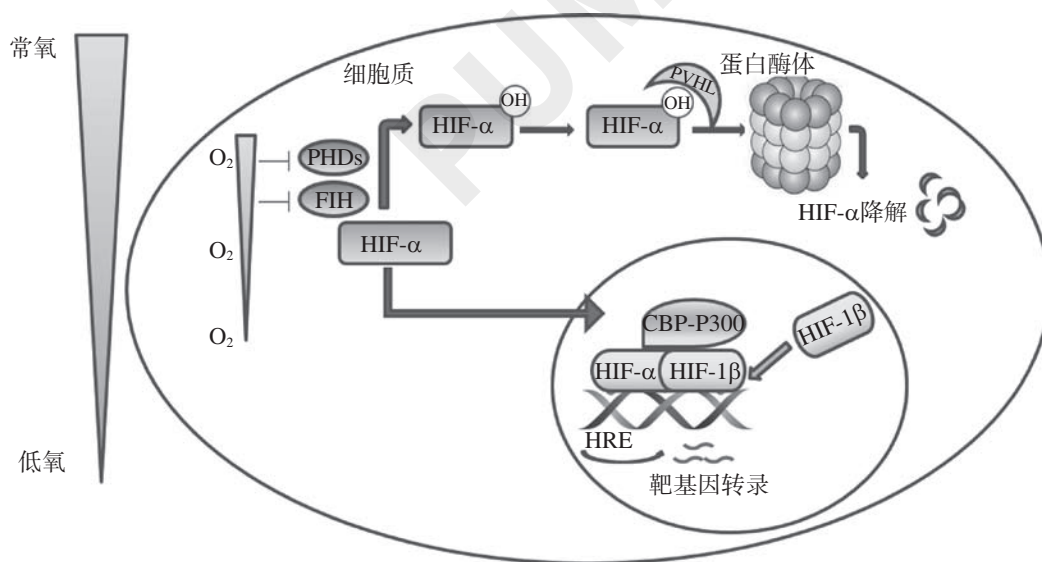


图 7-7 HIF 表达调控机制

(二) 损伤性变化

1. 细胞膜损伤 一般而言, 细胞膜是细胞缺氧最早发生损伤的部位。在细胞内 ATP 下降之前, 细胞膜电位已经开始下降, 主要因为细胞膜离子泵功能障碍、膜通透性增加、膜流动性下降和受体功能障碍。

(1) Na^+ 内流: Na^+ 内流使细胞内 Na^+ 浓度增加并激活钠泵, 在泵出 Na^+ 时需要消耗 ATP, 这又进一步增强线粒体氧化磷酸化过程和加重缺氧。严重缺氧时, ATP 生成减少, 钠泵功能降低, 导致细胞内水钠潴留。细胞水肿、线粒体肿胀和溶酶体肿胀, 是形成细胞损伤和破坏的基础。

(2) K^+ 外流: 细胞膜通透性增高导致 K^+ 外流增加, 钠泵功能障碍使细胞外 K^+ 不能泵入细胞。 K^+ 是蛋白质包括酶等合成代谢所必需的离子, 细胞内缺 K^+ 将导致合成代谢障碍, 酶的生成减少, 进一步影响 ATP 的生成和离子泵的功能。

(3) Ca^{2+} 内流: 严重缺氧使细胞膜对 Ca^{2+} 的通透性增高, 导致 Ca^{2+} 内流增加。ATP 生成减少, 影响细胞膜和肌质网钙泵功能, 使 Ca^{2+} 外流和肌质网摄取 Ca^{2+} 减少, 导致细胞内钙超载。 Ca^{2+} 进入线粒体增多, 使线粒体功能障碍, 加重 ATP 生成不足; Ca^{2+} 可激活磷脂酶, 使膜磷脂分解, 进一步引起溶酶体损伤和水解酶释放; 细胞内 Ca^{2+} 增多可增加 Ca^{2+} 依赖性蛋白激酶的活性, 促进自由基生成而加重细胞的损伤。

2. 线粒体变化 轻度缺氧使线粒体功能加强, 严重缺氧使线粒体受损, 损伤的后果是使细胞赖以生存的能量减少。80% ~ 90% 的氧在线粒体内接受电子, 通过氧化磷酸化过程生成 ATP, 余下的 10% ~ 20% 在线粒体外用于生物合成、降解及生物转化等。严重缺氧引起线粒体损伤的机制是: ①氧化应激: 缺氧可使线粒体出现单价电子渗漏、毛细血管内皮细胞内黄嘌呤脱氢酶 (xanthine dehydrogenase, XD) 转化为黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO), 产生大量氧自由基诱发膜脂质过氧化反应, 破坏线粒体膜的结构和功能; ②钙稳态紊乱: 缺氧时, 胞内 Ca^{2+} 超载可触发线粒体摄取 Ca^{2+} , 使 Ca^{2+} 在线粒体内聚集并形成磷酸钙沉淀, 抑制氧化磷酸化作用, ATP 生成减少; Ca^{2+} 能激活多种钙依赖型降解酶, 如磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 和磷脂酶 A_2 (phospholipase A_2 , PLA $_2$)、蛋白酶、核酸内切酶等, 从而影响线粒体的结

构和功能。缺氧时线粒体结构损伤主要表现为肿胀、嵴断裂崩解、钙盐沉积、外膜破裂和基质外溢等。

3. 溶酶体的变化 缺氧时因乳酸和酮体生成增多,导致酸中毒。pH 降低时磷脂酶活性增高,细胞的膜性成分包括溶酶体膜的磷脂被分解,使膜通透性增高致溶酶体肿胀、破裂和释出大量溶酶体酶,可引起细胞及其周围组织的溶解、坏死。

综上所述,机体对缺氧的反应中,急性缺氧时以呼吸系统和循环系统的代偿反应为主;慢性缺氧时,主要是血液携氧能力和组织、细胞利用氧的能力增强。缺氧时肺通气及心脏活动增强发生迅速,但这些代偿活动本身要消耗能量和氧。红细胞增生和组织利用氧能力增强虽发生较缓,但这种代偿方式经济、持久。

缺氧除导致上述呼吸、循环、血液和中枢神经系统器官功能障碍外,其他如肝、肾、胃肠道和内分泌等功能均可因严重缺氧而受损害。

第四节 缺氧与疾病

缺氧是临床上极为常见的病理过程,是许多疾病的主要原因之一。很多疾病或病理过程都可以引起缺氧,如冠心病、肺心病、脑卒中、糖尿病、肿瘤、呼吸功能障碍、休克、水肿等。而缺氧可对肿瘤、心血管系统疾病、代谢性疾病等疾病的发生发展和转归产生重要影响。在某些情况下缺氧还可以直接引起疾病,其中最为典型的的就是高原病。

高原病(high altitude disease, HAD)是发生于高原低氧环境的一种高原特发性疾病,高原低压性缺氧是致病的主要因素,根据发病急缓分为急性高原病和慢性高原病。

一、急性高原病

急性高原病(acute high altitude disease, AHAD)根据不同表现分为三种类型。

(一) 急性轻型高原病

急性轻型高原病(acute mild high altitude disease, AMAD)也叫急性高原反应,是指机体由平原进入到高原或从高原进入到更高海拔地区,在数小时或数日内出现头痛、头晕、心悸、胸闷、气短、乏力、食欲缺乏、睡眠障碍,重者出现恶心、呕吐、发绀及水肿等一系列临床综合征。

高原环境下的缺氧是引起 AMAD 的根本原因,但并非引起临床症状的直接原因。AMAD 常发生于到达高原后 6 ~ 96 小时,但进入高原数分钟后,肺泡、动脉和组织中的氧分压即显著下降,这表明缺氧是始动环节,进而引起相应的临床表现。AMAD 的发病机制可能与以下因素相关。

1. 低氧血症 AMAD 患者低氧通气反应较弱,肺残气量显著增加,通气和流速降低,弥散功能减弱,摄氧减少,造成低氧血症,使得 PaO_2 和 SO_2 显著降低。

2. 体液潴留和体液重分配 Singh 报道进入高原发生 AMAD 的青年尿量较未发病者少, Hackett 观察到进入高原后患 AMAD 的患者体重较在平原时显著增加,而未患病者体重则较在平原时显著减轻。目前认为,暴露于高原环境后,适应良好者表现为脱水,而适应不良者发生液体潴留。其机制与 ADH 分泌增多、肾素-血管紧张素-醛固酮系统活化及心房钠尿肽合成释放减少有关。

3. 颅内压增高 AMAD 患者出现的头痛、头晕、心悸、恶心、呕吐等症状与颅内压增高相关。其机制可能为:① PaO_2 降低引起脑血管扩张,脑血流量增加导致毛细血管流体静压增加;②缺氧使血中某些代谢产物如激肽、组胺、花生四烯酸等增加,导致脑毛细血管通透性增



高；③缺氧直接抑制钠泵，使细胞内钠离子积聚，引起脑细胞水肿。

（二）高原肺水肿

高原肺水肿（high altitude pulmonary edema, HAPE）是指进入高原后因低氧加之某种诱发因素引起的肺循环障碍而产生的、以肺间质或肺泡水肿为特征的一种高原特发病。临床表现为胸闷、呼吸困难、咳嗽、咳白色泡沫痰，严重时咳粉红色泡沫痰、严重发绀，发病高峰在进入高原后 48 ~ 72 小时，多于夜间发病。HAPE 有明显的个体易感性和再发倾向。高原缺氧是 HAPE 发病的根本原因，肺动脉压力过度增高是发病的中心环节。

1. 肺动脉压力过度增高 缺氧使得肺小动脉不均匀收缩，导致肺动脉压增加，同时血液向收缩弱的部位转移，使其毛细血管流体静压增加，血浆、红细胞经肺泡 - 毛细血管膜漏出，发生间质性或肺泡性肺水肿。

2. 肺毛细血管壁通透性增加 缺氧时肺实质细胞、肺血管内皮细胞、肺泡巨噬细胞、中性粒细胞等释放氧自由基、白介素 -1、白介素 -6、肿瘤坏死因子、C 反应蛋白等炎性介质，引起肺血管内皮损伤，导致通透性增加。

3. 肺血容量增加 缺氧导致交感 - 肾上腺髓质系统兴奋性增强，外周血管收缩，肺血流量增多，流体静压增加。

（三）高原脑水肿

高原脑水肿（high altitude cerebral edema, HACE）是指急速进入高原或从高原迅速进入更高海拔地区时，由于脑缺氧引起严重脑功能障碍，出现严重的神经精神症状、共济失调甚至昏迷的一种高原特发病，属急性高原病最严重的类型。其特点是起病急骤，病程进展快，常合并高原肺水肿、多器官功能衰竭，病死率高。高原缺氧是发生高原脑水肿的根本原因。

1. 脑细胞能量代谢障碍 脑细胞缺氧导致 ATP 生成减少，钠泵不能正常运转，脑细胞水肿。缺氧还导致糖酵解作用增强，产生代谢性酸中毒，进一步抑制脑能量代谢。

2. 脑血管扩张 缺氧可激活细胞膜上 ATP 敏感钾通道，导致脑血管平滑肌细胞膜超极化和钙通透性改变，使血管舒张。另外，缺氧刺激脑内一氧化氮、腺苷、前列腺素等多种舒血管物质生成及释放，导致血管舒张。脑血管扩张可导致脑血流量增加，进而引起脑循环流体静压增加。

3. 脑血管通透性增加 缺氧引起白介素 -1 及一氧化氮释放增加，使脑毛细血管内皮细胞间紧密连接被破坏，而导致通透性改变。加之缺氧时，活性氧产生增加，引起氧化应激，导致脑血管内皮细胞脂质过氧化损伤，使通透性进一步增加。

二、慢性高原病

慢性高原病（chronic mountain sickness, CMS）是指长期居住在高原的人群因对高原环境丧失习服而发生的独特临床综合征，以红细胞增多、肺动脉高压和低氧血症为特征。高原移居者和世居者均可发病。

（一）高原红细胞增多症

高原红细胞增多症（high altitude polycythemia, HAPC）是最常见的一种慢性高原病，指长期生活在海拔 2500 m 以上高原的世居者或移居者，对高原环境逐渐失去习服而导致的临床综合征，主要特征为过度的红细胞增多（男性 ≥ 200 g/L，女性 ≥ 190 g/L）。HAPC 患者主要表现为头痛、头晕、气短和（或）心悸、睡眠障碍、疲乏、局部发绀，手心、脚底有灼烧感、静脉扩张、肌肉及骨关节疼痛、食欲不振、记忆减退、精神不集中等症状。当患者转至低海拔地区时症状可逐渐消失，重返高原可复发。HAPC 主要发生机制是高原低氧环境使 EPO 合成释放增加，该过程受到低氧诱导因子的调节。



知识拓展 急进高原的注意事项

（二）高原心脏病

高原心脏病 (high altitude heart disease, HAHD) 是指长期生活于海拔 2500 m 以上高原的人群, 由于慢性缺氧导致肺动脉高压、右心室肥大或功能不全, 甚至发生心衰的一种慢性高原病, 患者平均肺动脉压 $> 30 \text{ mmHg}$ 或肺动脉收缩压 $> 50 \text{ mmHg}$, 多发于高原移居人群。长期缺氧使肺小动脉持续收缩, 引起肺小动脉肌层肥厚、管腔狭窄而导致肺动脉压持续升高是 HAHD 发病的主要机制, 因此又称为高原肺动脉高压 (high altitude pulmonary hypertension, HAPH)。

第五节 影响机体缺氧耐受性的因素

机体对缺氧有一定的耐受能力, 不同年龄、机体功能、代谢状况、营养状况、生活环境等都可以影响到机体对缺氧的耐受。

一、机体功能和代谢状况

基础代谢率高者耗氧多, 对缺氧耐受性差, 如发热、甲状腺功能亢进、中枢神经兴奋等可增加机体耗氧量, 对缺氧耐受差。反之, 中枢神经抑制、人工低温可以降低机体耗氧量, 增强对缺氧的耐受。机体内不同器官、组织因耗氧量不同而对缺氧的耐受不同。中枢神经系统因耗氧量大, 而对缺氧耐受差, 骨、结缔组织因耗氧量小, 而对缺氧耐受相对较好。

二、个体差异

对缺氧耐受能力存在明显的个体差异。在同一海拔高度, 有的人可以正常生活而没有明显症状, 但有的人就可出现明显的高原反应。研究显示, 对于高原肺水肿、高原红细胞增多症等急、慢性高原病有遗传易感性, 存在有相关易感基因。

三、适应性锻炼

体育锻炼可以改善心肺功能, 增强外呼吸, 增加心排血量, 提高血液携氧能力进而提高机体对缺氧的耐受性。进入高原之前, 进行以增加耐力为特征的有氧锻炼, 可以增强机体进入高原后对缺氧的耐受, 减少高原病的发生。运动员在适当低氧环境中进行训练, 可以提高抗缺氧能力, 进而有效提高运动成绩。我国运动员在大赛前会到青海多巴国家高原体育训练基地、云南高原体育训练基地进行集训, 通过集训提高运动员耐缺氧能力, 进而有效提高运动成绩。

第六节 缺氧治疗的病理生理基础

一、去除病因

去除病因或消除缺氧的原因是缺氧治疗的关键, 如改善肺的通气功能; 应用甲基蓝和维生素 C 等还原剂促进高铁血红蛋白还原; 对于先天性心脏病患者, 应及时进行手术治疗; 对中毒引起急性组织缺氧患者, 应及时解毒。

二、氧疗

吸入氧分压较高的空气或纯氧治疗各种缺氧性疾病的方法为氧疗 (oxygen therapy)。吸氧



是治疗缺氧的基本方法,对各种类型的缺氧均有一定的疗效,可提高肺泡气 PO_2 ,从而提高 PaO_2 和 SaO_2 ,增加动脉血氧含量,但因缺氧的类型不同,氧疗的效果有所不同。

氧疗对高原、高空缺氧以及由肺通气功能和(或)换气功能障碍等引起的低张性缺氧的效果最好。高原肺水肿患者吸入纯氧具有特殊的疗效,吸氧数小时至数日,肺水肿症状可显著缓解。常压氧疗对由右向左分流所致缺氧的作用较小,因为吸入的氧无法使经动-静脉短路流入左心的血液发生氧合作用。但吸入纯氧可使血浆中物理溶解的氧量从 3 ml/L 增至 20 ml/L,从而使动脉血氧含量增加 10% 左右。吸入 3 个大气压纯氧(高压氧疗)可使血浆中物理溶解的氧增至 60 ml/L,如果心排血量正常,则可维持整个机体的需氧量。

血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧患者动脉血氧分压和氧饱和度正常,此时吸氧虽然对提高 SaO_2 的作用有限,但可明显提高 PaO_2 、增加血液中溶解的氧量,改善组织氧供。此外,由于血液、组织液、细胞及线粒体之间的氧分压差是驱使氧弥散的动力,当氧分压差增大时,氧的弥散速度加快。一氧化碳中毒时吸入纯氧特别是高压氧可使血氧分压增高,氧与一氧化碳竞争与血红蛋白结合,促使碳氧血红蛋白解离,因而对一氧化碳中毒性缺氧氧疗效果较好。

三、氧中毒

吸入气氧分压过高、给氧时间过长,可引起细胞损害、器官功能障碍,称为氧中毒(oxygen intoxication)。氧中毒的发生主要取决于吸入气氧分压而不是氧浓度。一般认为氧中毒的发生与活性氧的毒性有关。吸入气压力、氧浓度和给氧持续时间不同,氧中毒的表现不同,可分为三种类型:①脑型氧中毒:吸入 2 ~ 3 个大气压以上的氧,可在短时间(6 个大气压的氧数分钟,4 个大气压的氧数十分钟)内引起氧中毒,主要表现为肌肉颤动、面色苍白、出汗、恶心、眩晕、幻视、幻听、抑郁、烦躁、抽搐、惊厥等神经症状,严重者可昏迷、死亡;②肺型氧中毒:发生于吸入一个大气压左右的氧 8 小时以后,表现为咽痛、胸骨后不适、烧灼或刺激感、胸痛、不能控制的咳嗽、呼吸困难、肺活量减小,肺部呈炎性病变,有炎细胞浸润,充血、出血,肺不张,两肺可闻及干、湿啰音,严重者可危及生命;③眼型氧中毒:新生儿尤其是出生体重低的早产儿,长时间吸入高浓度氧可引起视网膜广泛的血管阻塞、成纤维组织浸润、晶体后纤维增生、视网膜萎缩,严重者可致盲。

小结

氧是生命活动必不可少的物质之一,缺氧是常见的病理过程。临床通过血氧指标的测定了解机体氧的获得和利用。常用血氧指标有血氧分压(PO_2)、血氧容量(CO_{2max})、血氧含量(CO_2)、血氧饱和度(SO_2)和 P_{50} 。根据缺氧发生的原因和血氧变化特点,可将缺氧分为低张性缺氧、血液性缺氧、循环性缺氧和组织性缺氧。缺氧对机体造成的影响与发生速度、部位、持续时间等因素相关,但一般情况下急性缺氧以损伤表现为主,慢性缺氧则代偿反应与损伤并存。高原病是缺氧直接引起的疾病,高原低血压性缺氧是主要致病因素,分为急性高原病和慢性高原病。机体功能和代谢状况、个体差异、适应性锻炼等因素可以影响对缺氧的耐受。氧疗是治疗缺氧性疾病的有效方法,但要预防氧中毒的发生。



Summary

思考题

1. 缺氧患者是否都有发绀?
2. 为什么氧疗对低张性缺氧效果最好?



思考题参考答案

(刘永年 刘辉琦)

第一节 概述

人和哺乳类动物具有比较完善的体温调节系统，维持相对恒定的体温，以适应正常生命活动的需要。正常成人体温保持在 37°C 左右，昼夜上下波动不超过 1°C ，即使处于极端气温（严寒或酷热）中，体温的变化也很少超过 0.6°C 。体温的调节是由位于视前区 - 下丘脑前部（preoptic anterior hypothalamus, POAH, 图 8-1）的体温调节中枢来调控的。



学习目标

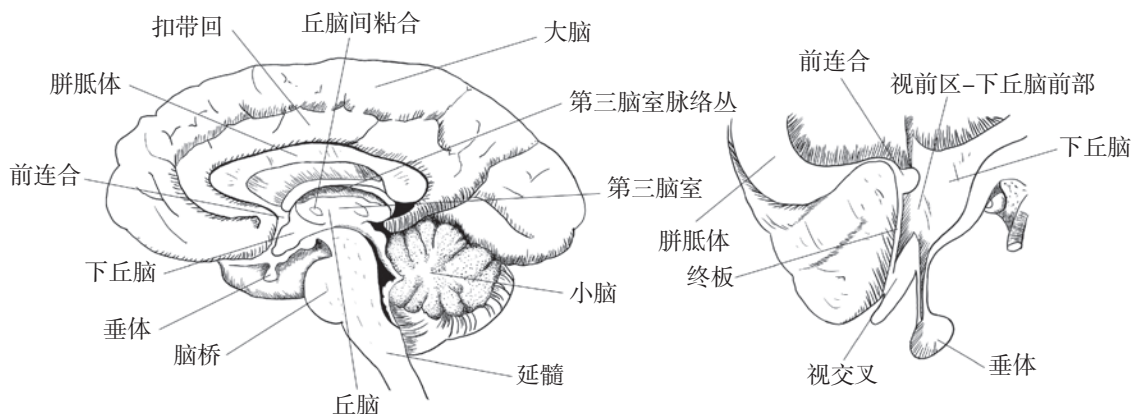


图 8-1 视前区 - 下丘脑前部(POAH)

根据体温调节的调定点 (set point, SP) 学说，发热 (fever) 是指机体在致热原作用下，体温调节中枢的调定点上移而引起的调节性体温升高。

一般认为超过正常体温的 0.5°C 为体温升高。传统上曾把体温升高超过正常值 0.5°C 的所有情况统称为发热，并且认为发热是体温调节功能紊乱的结果。实际上，发热不是体温调节障碍，而是将体温调节到较高的水平。体温升高也不一定是发热，除病理性体温升高外，还有生理性体温升高。生理性体温升高常见于剧烈运动、月经前期、妊娠及应激等。尤其在剧烈运动时更明显，人在赛跑时因肌肉产热过多，体温有时可比正常升高 3°C 。病理性体温升高可分为调节性体温升高和非调节性体温升高。调节性体温升高即为发热，非调节性体温升高时，体温调节中枢的调定点并没有上移，而是由于体温调节障碍（如体温调节中枢受损），或散热障碍（如皮肤鱼鳞病、先天性汗腺缺乏及环境高温中暑等）及产热器官功能异常（如甲状腺功能亢进）等，体温调节中枢不能将体温控制在与调定点相适应的水平上，是被动性体温升高，因此，也把这类体温升高称之为过热 (hyperthermia) (图 8-2)。

发热不是独立的疾病，而是多种疾病的重要病理过程和临床表现，也是疾病发生的重要信号。临床上通常把伴有发热表现的疾病称为发热性疾病，大多为传染病和炎症性疾病。不明发热（发热待查）者多半隐伏潜在病变，甚至可能存在恶性病灶。体温作为重要的生命体征，在

疾病过程中, 体温曲线的变化往往反映了病情的变化, 深入了解病程中发热的特点, 对判断病情、评价疗效或估计预后均有重要的参考价值。

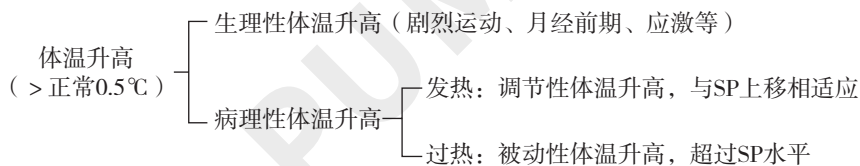


图 8-2 体温升高的分类

第二节 发热的原因和机制

一、发热激活物

能够激活机体产内生致热原细胞产生和释放内生致热原 (endogenous pyrogen, EP) 的各种物质, 称为发热激活物 (pyrogenic activator), 又称为内生致热原诱导物。它们可以是来自体外的致热物质外致热原 (exogenous pyrogen), 也可以是某些体内产物。

(一) 体外发热激活物——外致热原

病原微生物及其产物是人类面临的主要发热激活物, 临床上多数发热性疾病都是由病原微生物及其产物引起的, 占有发热的 50% ~ 60%。

1. 细菌

(1) 革兰氏阳性菌: 主要有葡萄球菌、链球菌、肺炎双球菌、白喉杆菌和枯草杆菌等。这类细菌的致热成分包括全菌体、菌体碎片及释放的外毒素等, 如葡萄球菌细胞壁成分肽聚糖 (peptidoglycan)、脂磷壁酸 (lipoteichoic acid) 可激活单核-巨噬细胞, 产生并释放致热性细胞因子引起发热。而这些细菌的外毒素, 如金黄色葡萄球菌肠毒素 (staphylococcal enterotoxin, SE) 和毒性休克综合征毒素-1 (toxic shock syndrome toxin-1, TSST-1) 主要以超抗原形式激活 T 淋巴细胞, 引起发热。

(2) 革兰氏阴性菌: 典型菌群有大肠埃希菌、伤寒杆菌、淋球菌、脑膜炎球菌、志贺菌等。这类菌群的致热成分除全菌体和胞壁中所含的肽聚糖外, 最突出的是其胞壁中所含的内毒素 (endotoxin, ET)。内毒素的主要成分为脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), 脂多糖分子包含三个基本亚单位: O- 特异侧链、核心多糖和脂质 A, 致热性主要取决于脂质 A。内毒素耐热性高 (干热 160℃, 2 小时才能灭活), 一般灭菌方法难以将其清除, 临床上输液或输血过程中所产生的发热反应, 多数就是由于污染内毒素所致。反复注射内毒素可致动物产生耐受性, 连续数日注射相同剂量的内毒素, 发热反应逐渐减弱。

(3) 分枝杆菌: 典型者为结核杆菌。其全菌体及细胞壁中所含的肽聚糖、多糖和蛋白质都具有致热作用。

2. 病毒 常见的有流感病毒、麻疹病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、柯萨奇病毒、流行性乙型脑炎病毒、出血热病毒、重症急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 冠状病毒等。病毒是以全病毒体和其所含有的血细胞凝集素 (hemagglutinin) 致热。病毒反复注射可导致动物产生耐受性。

3. 真菌 许多真菌感染引起的疾病也伴有发热。真菌的致热因素是全菌体及菌体内所含的荚膜多糖和蛋白质。如白念珠菌感染所致的鹅口疮、肺炎、脑膜炎, 组织胞质菌、球孢子菌和副球孢子菌引起的深部感染, 新型隐球菌所致的慢性脑膜炎等均可见发热。



知识拓展 孕激素升高体温的作用



机制动画 发热的发生机制

4. 螺旋体 引起发热常见的有钩端螺旋体、回归热螺旋体和梅毒螺旋体。钩端螺旋体内含溶血素和细胞毒因子等,感染后引起钩端螺旋体病,表现为发热、头痛及乏力。回归热螺旋体感染后,其代谢裂解产物入血后引起周期性高热、全身疼痛和肝脾大。梅毒螺旋体感染后可伴有较低的发热,可能是螺旋体内所含的外毒素所致。

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

其他病原微生物如衣原体、支原体及立克次体感染机体后,有时也会引起发热,如衣原体肺炎、支原体肺炎及附红细胞体病等。

(二) 体内发热激活物——体内产物

1. 抗原-抗体复合物 抗原-抗体复合物对产内生致热原细胞有激活作用。许多自身免疫性疾病都伴有顽固性发热,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、皮炎等,循环中持续存在的抗原-抗体复合物可能是其主要的发热激活物。

2. 类固醇 体内某些类固醇(steroid)产物有致热作用,睾酮的中间代谢产物本胆烷醇酮(etiocholanolone)是其典型代表。石胆酸也有类似作用。本胆烷醇酮可能与某些不明原因的周期性发热有关,而其他类固醇如糖皮质激素和雌激素,则能够抑制内生致热原的产生和释放。因此,有人认为类固醇代谢失调是某些周期性发热的原因,如肝癌、肝硬化及肾上腺癌等的周期性发热。

3. 致炎刺激物 有资料表明,尿酸盐结晶和硅酸盐结晶等在体内不仅可以引起炎症反应,其本身即可激活单核吞噬细胞产生和释放内生致热原。阻断吞噬过程并不影响内生致热原的产生。

4. 组织损伤和坏死 组织坏死过程的组织蛋白分解产物作为发热激活物,或者组织坏死引起的无菌性炎症释放某些发热激活物引起发热,见于大面积烧伤、严重创伤、大手术、心肌梗死、脾梗死、肺梗死、物理及化学因子作用所致的组织细胞坏死等。

二、内生致热原

内生致热原是指产内生致热原细胞在发热激活物作用下,产生和释放的一组具有致热活性并能引起体温升高的细胞因子。它们作为“信使”,携带着发热的信息,经血流或其他方式将致热信息传递到体温调节中枢。

(一) 产内生致热原细胞

在发热激活物作用下,机体多种细胞被激活,能够产生和释放内生致热原的细胞称为产内生致热原细胞,主要有三类:一是单核-巨噬细胞类,包括血单核细胞和各种组织巨噬细胞;二是肿瘤细胞类,如骨髓单核细胞性肿瘤细胞、白血病细胞、淋巴瘤细胞、肾癌细胞等;三是一些其他细胞,包括内皮细胞、淋巴细胞、朗格汉斯细胞、星形胶质细胞、肾小球系膜细胞等。其中单核-巨噬细胞是产生EP的主要细胞。

(二) 内生致热原的种类

从1948年Beeson发现白细胞致热原(leukocyte pyrogen, LP)以来,目前已有多种具有致热作用的细胞因子被不断发现,许多细胞因子注入实验动物体内都可引起发热,如白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、干扰素(interferon, IFN)、巨噬细胞炎症蛋白-1(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)以及内皮素(endothelin)等。其中有些因子尚缺乏较系统研究。目前较为公认的内生致热原主要有以下四种:

1. 白细胞介素-1 (IL-1) 早期发现的白细胞致热原实际上主要是 IL-1。IL-1 是由单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、星形细胞及肿瘤细胞等多种细胞在发热激活物作用下所产生的多肽类物质,其家族包括 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1 γ /IL-18, IL-1 α 和 IL-1 β 分子量在 17 kD 左右。IL-1 不耐热,70℃ 30 分钟即失活。其受体广泛分布于脑内,在 POAH 密度最大。在 IL-1 家族中,IL-1 β 的主要作用是刺激内皮细胞上调 IL-6 表达,IL-1 γ /IL-18 可刺激自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK cell) 和 T 淋巴细胞分泌 IFN,说明 IL-1 亦可通过调控 IL-6 和 IFN 参与发热过程。

2. 肿瘤坏死因子 (TNF) TNF 是重要的内生致热原之一。多种发热激活物,如葡萄球菌、链球菌、内毒素等都可诱导巨噬细胞、淋巴细胞等产生和释放 TNF。TNF 具有许多与 IL-1 相类似的生物学活性,包括 TNF- α 和 TNF- β 两种亚型。TNF- α 的分子量为 17 kD, TNF- β 的分子量为 25 kD。TNF 也不耐热,70℃ 30 分钟即失活。给动物静脉注射中低剂量的 TNF- α (50 ~ 200 ng/kg) 引起单相热,大剂量 (10 μ g/kg) 则引起双相热,多次注射不发生耐受。在内毒素导致的发热和肿瘤患者的发热中, TNF 可能是一种主要的内生致热原。TNF 在体内外都能刺激 IL-1 的产生,但它同时也可诱生 IL-10 而发挥解热效应。

TNF 除致热外,还作用于众多的靶位,引起多种生物学效应,如激活棕色脂肪组织分解增多,导致负氮平衡。TNF 还可引起厌食、乏力等临床症状。

3. 干扰素 (IFN) IFN 是一种有抗病毒、抗肿瘤和免疫调节作用的糖蛋白,主要由单核细胞和淋巴细胞等产生。IFN 有多种亚型,其中 IFN- α 、IFN- β 和 IFN- γ 均具有致热性,但作用方式可能不同,所引起的发热反应具有剂量依赖性。IFN 不耐热,60℃ 40 分钟可灭活。与 IL-1 和 TNF 不同的是,IFN 反复注射可发生耐受。在病毒感染后可明显促进体内 IFN 的表达和分泌,是病毒性发热的重要内生致热原。此外,IFN 还具有增强 TNF 表达及自然杀伤细胞活性的作用。

4. 白细胞介素-6 (IL-6) IL-6 是一种能够引起发热反应,并具有多种生物学功能的细胞因子,由 184 个氨基酸组成,分子量为 21 kD。内毒素、病毒、IL-1、TNF、血小板生长因子等均可诱导单核细胞、巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞、淋巴细胞和平滑肌细胞等分泌 IL-6。IL-6 引起发热反应的作用弱于 IL-1 和 TNF。近来有研究认为,脑组织内产生的 IL-6 在发热中的作用可能比血浆 IL-6 更为重要。

此外, TNF- α 、IL-1 和 IL-6 对脂多糖的反应性存在时间及因果关系,静脉注射脂多糖后,观察到血浆中 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 水平依次升高。研究表明, TNF- α 通过上调 IL-1 进而增高 IL-6 表达,而 IL-6 则可下调 TNF- α 和 IL-1 的表达。

(三) 内生致热原的产生和释放

内生致热原的产生和释放是一个复杂的细胞信息传递和基因表达的调控过程。这一过程包括产内生致热原细胞的激活、内生致热原的产生释放。经典的产内生致热原细胞活化方式主要包括以下两种:

1. Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 介导的细胞活化 主要为革兰氏阴性细菌脂多糖激活产内生致热原细胞的方式。在上皮细胞和内皮细胞,先是脂多糖与血清中脂多糖结合蛋白 (lipopolysaccharide binding protein, LBP) 结合形成复合物,然后此复合物中的 LPS 又与可溶性 CD14 (sCD14) 结合形成 LPS-sCD14 复合物,再作用于细胞膜上的 TLR,使细胞活化。而在单核/巨噬细胞,LPS 与 LBP 形成复合物后,再与细胞膜表面 CD14 (mCD14) 作用,形成 LPS-LBP-CD14 三重复合物,再经 TLR 使信号向细胞内传递。较大剂量的脂多糖可不通过 CD14 途径直接激活单核巨噬细胞产生内生致热原。

2. T 细胞受体 (T cell receptor, TCR) 介导的 T 淋巴细胞活化途径 主要为革兰氏阳性菌的外毒素 (如 SE 和 TSST-1) 以超抗原形式活化细胞,此种方式亦可激活 B 淋巴细胞以及单核/巨噬细胞。细菌抗原可直接结合抗原提呈细胞上的 MHC- II 类分子的抗原结合槽外侧,

以超抗原形式与淋巴细胞的 T 细胞受体结合, 抗原与淋巴细胞的 T 细胞受体结合后可以导致一种或多种蛋白酪氨酸激酶的活化, 胞内多种酶类及转录因子参与这一过程。

上述两种受体激活后启动相应的信号转导途径, 活化核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 等转录因子, 引发内生致热原 IL-1、TNF、IL-6 等细胞因子的基因表达与合成 (图 8-3)。这些内生致热原在细胞内合成后即可作为发热信使释放入血, 并随血流通过相应方式作用于体温调节中枢而引起发热。

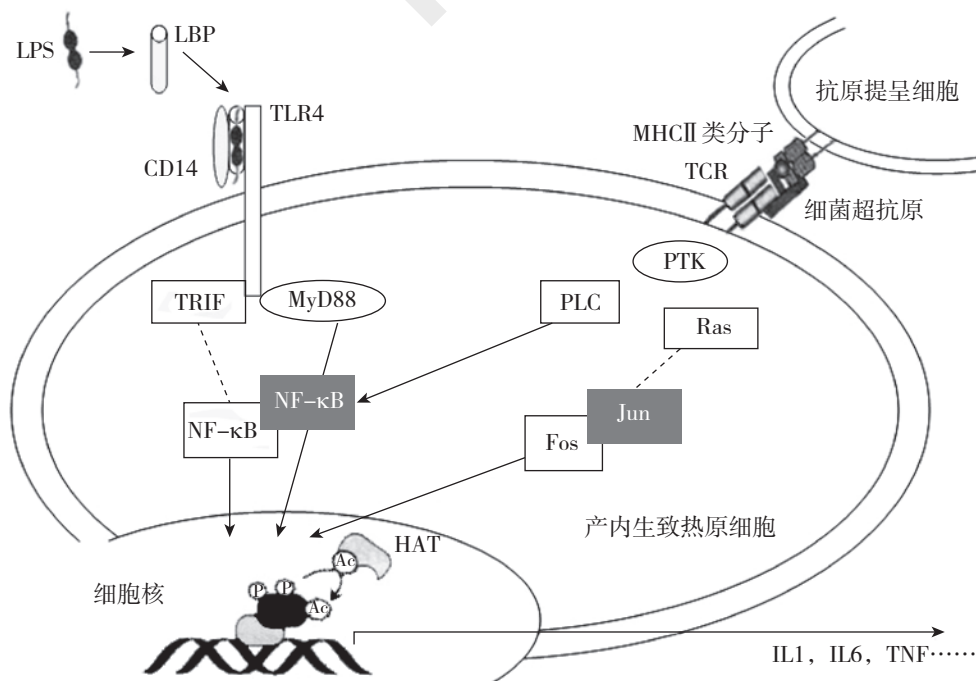


图 8-3 Toll 样受体和 T 细胞受体介导的细胞活化模式图

(四) 致热信号传入中枢的途径

作为发热信使的内生致热原产生后, 随血流或其他方式作用于脑内体温调节中枢的途径可能有以下几种:

1. 经血-脑屏障直接转运入脑 这是一种较为直接的信号传递方式。研究认为, 在血-脑屏障的毛细血管床部位分别存在有对蛋白质分子的可饱和转运机制, 推测其可将相应的内生致热原特异性地转运入脑。另外, 内生致热原也可能从脉络丛部位渗入或者易化扩散入脑, 通过脑脊液循环分布到 POAH 区域。

2. 通过下丘脑终板血管器作用于体温调节中枢 终板血管器 (organum vasculosum lamina terminalis, OVLT, 图 8-4) 位于第三脑室壁视上隐窝上方, 紧靠 POAH。该区域具有丰富的有孔毛细血管, 并且毛细血管未被星形胶质细胞终足完全包裹, 因而对大分子物质有较高的通透性, 内生致热原可能由此弥散入脑。目前认为这可能是内生致热原作用于体温中枢的主要通路。但也有人认为, 内生致热原并不直接进入脑内, 而是被分布在此处的相关细胞 (巨噬细胞、神经胶质细胞等) 膜受体识别结合, 产生新的介质, 将致热原的信息传递到 POAH 区域。

3. 通过迷走神经传递发热信号 研究发现, 细胞因子可刺激肝巨噬细胞周围的迷走神经, 迷走神经将外周的致热信息通过传入纤维传入中枢。大鼠腹腔注入 LPS 后可在脑内检测到 IL-1 生成增多, 而膈下切断迷走神经的传入纤维则可阻断腹腔注入 LPS 所引起的脑内 IL-1 mRNA 的转录和发热反应。目前认为胸、腹腔的致热信号可以经迷走神经传入中枢。但是否确实存在肝内化学信号激活迷走神经从而将发热信号传入中枢的机制, 尚待深入研究。

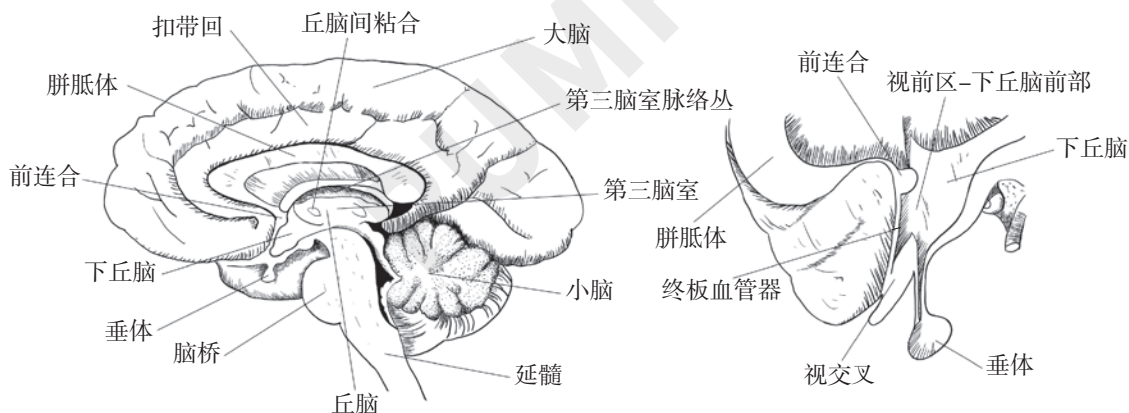


图 8-4 终板血管器 (OVLT)

三、发热时的体温调节机制

(一) 体温调节中枢

目前,一般认为体温调节中枢位于 POAH, 该区含有温敏神经元,对来自外周和深部温度信息起整合作用。损伤该区可导致体温调节障碍。将致热原或发热介质微量注射于 POAH 可引起明显的发热反应,在发热时,该部位的发热介质显著升高,但这种体温调节主要表现为正调节。而另外一些下丘脑外的中枢部位,如腹中隔 (ventral septal area, VSA)、中杏仁核 (medial amygdaloid nucleus, MAN) 和弓状核可释放中枢解热介质,对发热时的体温产生负向调节。因此,目前认为发热时的体温调节涉及中枢神经系统的多个部位,由两部分组成:一个是正调节中枢,主要包括 POAH 等;另一个是负调节中枢,主要包括 VSA 及 MAN 等。正、负调节的相互作用决定调定点上移的水平及发热的幅度和病程。因此,发热时体温调节中枢调定点的改变,可能是在正、负体温调节中枢构成的复杂的功能系统相互作用下完成的。

(二) 发热的中枢调节介质

大量的研究证明,内生致热原无论以何种方式入脑,它们只是作为“信使”传递发热信息,而不是引起调定点上移的最终物质,内生致热原首先作用于体温调节中枢,引起中枢发热介质的释放,继而引起调定点改变。中枢的发热介质可分为正、负两类调节介质。

1. 正调节介质

(1) 前列腺素 E (prostaglandin E, PGE): 细胞膜磷脂在磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 的作用下生成花生四烯酸,花生四烯酸在环加氧酶的作用下生成 PGH₂,随后在异构酶的作用下生成 PGE₂ 及 PGD₂,均具有致热作用。目前认为 PGE 是引起发热的中枢介质,其致热敏感点在 POAH。在发热动物的脑脊液及第四脑室中, PGE 浓度较高,在下丘脑前部微量注射 PGE,可引起实验动物明显发热;给予 PGE 合成抑制剂阿司匹林后,在降低体温的同时, PGE 在脑脊液及脑室中的含量也下降,提示脑部 PGE 浓度升高与发热密切相关。

但也有学者认为 PGE 的前体花生四烯酸也是发热介质,多种动物脑室内注入花生四烯酸可以引起明显发热,且其致热作用不受 PGE 拮抗剂和水杨酸类药物的影响。

(2) Na⁺/Ca²⁺ 比值: 实验研究表明,给多种动物脑室内灌注 Na⁺ 使体温很快升高,灌注 Ca²⁺ 则使体温很快下降;降钙剂 (EGTA) 脑室内灌注也引起体温升高。因此,认为 Na⁺/Ca²⁺ 比值改变在发热机制中担负着重要的中介作用,强调 Ca²⁺ 浓度是调定点的生理学基础。内生致热原可能先引起体温中枢 Na⁺/Ca²⁺ 比值的升高,再通过其他环节使调定点上移。

(3) 环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP): cAMP 作为细胞内的第二信

使,在内生致热原升高“调定点”的过程中可能是重要的中间环节。目前已有众多的事实支持 cAMP 作为重要的发热中枢介质:外源性 cAMP 注入动物脑室内迅速引起发热,潜伏期短;腺苷酸环化酶抑制剂能减弱致热原和 PGE 引起的发热。在致热因素及内生致热原诱导的发热期间,动物脑脊液中 cAMP 均明显增高,且与发热效应正相关。下丘脑组织中的 cAMP 含量也与内毒素和内生致热原双相热期间的体温变化同步增多。

有研究表明, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值改变不直接引起调定点上移,而是通过 cAMP 起作用。因此,一些学者提出:内生致热原 $\rightarrow$ 下丘脑 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值 $\uparrow\rightarrow$ cAMP $\uparrow\rightarrow$ 调定点上移可能是多种致热原引起发热的重要途径。鉴于此,许多学者认为 cAMP 可能是更接近终末环节的发热介质。

(4) 促肾上腺皮质激素释放素 (corticotrophin releasing hormone, CRH): CRH 是一种 41 肽的神经激素,主要由室旁核和杏仁核的神经元产生,调控垂体合成释放 ACTH、 β -内啡肽及黑素细胞刺激素等。应激时,CRH 在下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴中具有重要作用。同时,中枢 CRH 也具有垂体外生理功能,是一种中枢致热介质。IL-1、IL-6 等均能够刺激下丘脑释放 CRH,用 CRH 单克隆抗体中和 CRH 或用 CRH 受体拮抗剂阻断 CRH 作用,可完全抑制 IL-1 $_{\beta}$ 和 IL-6 等内生致热原的致热性。脑室内注射 CRH 可引起动物核心温度明显升高及下丘脑 cAMP 水平升高。使用相关抑制剂降低 cAMP 水平可阻断 CRH 的致热作用,说明 CRH 可能通过 cAMP 调控发热反应。但是,也有人发现 TNF- α 和 IL-1 $_{\alpha}$ 引起的发热并不依赖于 CRH。还有研究表明,给发热动物脑室内注入 CRH 可使其升高的体温下降。因此,目前倾向认为 CRH 可能是一种双向调节介质。

(5) 一氧化氮 (nitric oxide, NO): 一氧化氮作为一种新型的神经递质,广泛分布于中枢神经系统。目前认为一氧化氮与发热有关的机制可能涉及三个方面:①通过作用于 POAH 及 OVLT 等部位,介导发热时的体温上升;②通过刺激棕色脂肪组织的代谢活动导致产热增加;③抑制发热时负调节介质的合成与释放。

2. 负调节介质 现已证实,体内还存在一些对抗体温升高或降低体温的物质,主要包括精氨酸加压素、黑素细胞刺激素、膜联蛋白 A1 等一些发热的抑制物。

(1) 精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP): AVP 是由下丘脑神经元合成的神经垂体肽类激素,也是一种与多种中枢神经系统功能(如心血管中枢和学习记忆功能)有关的神经递质。对其解热作用的研究表明:①脑内或经其他途径注射 AVP 具有解热作用;②不同的环境温度中,AVP 的解热作用机制不同:在 25 $^{\circ}\text{C}$ 环境中,AVP 的解热效应主要表现在加强散热,而在 4 $^{\circ}\text{C}$ 环境中,则主要表现在减少产热,说明 AVP 是通过中枢机制来影响体温的(有人认为是影响调定点);③ AVP 拮抗剂或受体阻断剂能阻断 AVP 的解热作用或加强致热原的发热效应。AVP 有 V_1 和 V_2 两种受体,某些解热药物(如布洛芬)可能是通过 V_1 受体起作用。新生儿或新出生的动物在感染时可不出现发热反应,可能与他们此时血浆中高水平的 AVP 有关。

(2) 黑素细胞刺激素 (α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH): α -MSH 是由腺垂体分泌、含 13 个氨基酸的多肽激素。 α -MSH 和 γ -MSH 以及 ACTH 的共同前体分子阿黑皮素 (proopiomelanocortin, POMC) 来源于下丘脑弓状核,三者均具有解热作用。而 α -MSH 是迄今发现效应最强的解热物,其作用比醋氨基酚 (acetaminophen) 强 2.5 万倍。研究资料表明:① α -MSH 经不同途径引入脑室、静脉、VSA、POAH 甚至胃内均能减弱内生致热原性发热;②在内生致热原性发热时,脑室中隔区 α -MSH 含量增加,而且将 α -MSH 注射于此区可使发热减弱,说明其解热效应的作用位点在 VSA;③ α -MSH 的解热作用与增强散热有关;④内源性 α -MSH 能够限制发热的程度和持续时间,用 α -MSH 抗体阻断内源性 α -MSH 的作用则能明显增强 IL-1 的致热效应。

(3) 膜联蛋白 A1 (annexin A1): 又称为脂皮质蛋白 -1 (lipocortin-1),是一种钙依赖性磷脂结合蛋白。体内分布十分广泛,但主要存在于脑及肺等器官之中。研究发现,向大鼠中枢

内注射膜联蛋白 A1, 可明显抑制 IL-1 β 、IL-6、CRH 诱导的发热反应。糖皮质激素发挥解热作用依赖于脑内膜联蛋白 A1 的释放。

近来研究表明, IL-10 注入动物脑室或静脉内, 可明显抑制 LPS 引起动物发热时所导致的 IL-1 β 、IL-6 和 TNF 的增高, 认为 IL-10 有可能是发热时体温调节中枢的负调节介质。

3. 热限 体温调节中枢的调定点上移后, 正常血液温度变为冷刺激, 体温调节中枢发出冲动, 对产热和散热过程进行调整, 引起调温效应器的反应, 从而把体温升高到与调定点相适应的水平。在体温上升的同时, 负调节中枢也被激活, 产生负调节介质, 进而限制调定点的上移和体温的上升。正负调节相互作用的结果决定了体温上升的水平。临床和实验研究均表明, 发热时体温升高极少超过 41℃, 即使大大增加致热原的剂量也难越此界线。这种发热时体温上升的高度被限制在一特定范围内的现象称为热限 (febrile ceiling)。热限是机体进化过程中获得的固有自我保护功能和自稳调节机制, 对于维持正常生命活动过程具有极其重要的生物学意义。有关热限成因的学说很多, 但体温的负反馈调节是其基本机制。

综上所述, 发热时机体对发热激活物损伤性刺激的反应和调控是一个有序递进、逐级整合并准确传导致热信息到达体温调节中枢的过程。发热的中枢机制在于体温调节中枢受到致热信息激活后, 正、负体温调节中枢通过神经-内分泌一系列协同整合调控, 以及中枢正、负发热调节介质间的相互作用, 最终将调定点重置于与发热激活物刺激强度相吻合的高度。调定点的上移则引发了机体随后一系列功能代谢的调节性改变。

第三节 发热的时相及其热代谢特点

多数发热的临床过程可分为三个时相, 即体温上升期、高温持续期和体温下降期, 各期特点及临床表现见下表 (表 8-1)。

表8-1 发热的时相及其特点

分期	特点	临床表现
体温上升期	SP 上移, 中心体温低于 SP 水平; 产热 > 散热	皮肤苍白、畏寒、寒战、“鸡皮”
高温持续期	中心体温与新 SP 水平相适应; 产热 = 散热, 产热与散热在高水平保持相对平衡	皮肤干红, 口干舌燥, 自觉酷热
体温下降期	SP 回降至正常, 体温下降 (骤退或渐退), 直至与回降的 SP 相适应; 产热 < 散热	大量出汗, 皮肤潮湿

一、体温上升期 (寒战期)

在发热开始阶段, 由于正调节占优势使调定点上移, 原来的正常体温变成了“冷刺激”, 体温调节中枢发出调控指令经交感神经到达散热中枢, 引起皮肤血管收缩和血流减少, 导致皮肤温度降低, 散热随之减少, 同时调控指令到达产热器官, 引起寒战和物质代谢加强, 产热随之增加。

临床上, 患者自感发冷或畏寒, 并可出现“鸡皮”和寒战、皮肤苍白等现象。此期相当于健康人暴露于冷环境中出现的生理性反应。皮肤血管收缩、血流减少使皮肤苍白。皮温下降刺激冷感受器, 信息传入中枢使患者自感发冷或畏寒。交感神经传出冲动引起皮肤立毛肌收缩, 关闭汗腺, 出现“鸡皮”。有人认为, 寒战是由寒战中枢的兴奋所引起。位于下丘脑后部、靠近第三脑室壁的寒战中枢发出冲动, 经脊髓侧索的网状脊髓束和红核脊髓束, 通过运动神经传递到运动终板, 引起骨骼肌不随意的周期性收缩。由于是屈肌和伸肌同时收缩, 所以不表现外

功,但产热率较高,代谢可比正常增加4~5倍。故此期又称寒战期。此期热代谢特点是散热减少、产热增多,体温不断上升。故当患者感到发冷或畏寒时,中心温度其实已经升高。

二、高温持续期(高峰期)

当体温升高到调定点的新水平时,便不再继续上升,而是在这个与新调定点相适应的高水平上波动,所以称高温持续期,也称高峰期或稽留期(*fastigium*)。由于此期体温已与调定点相适应,所以寒战停止并开始出现散热反应。此时体温调节中枢以与正常同样的方式来调节产热和散热,所不同的是在一个较高的水平上进行调节。

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

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

三、体温下降期(退热期)

经历了高温持续期后,由于发热激活物、内生致热原及发热介质的消除,体温调节中枢的调定点返回到正常水平。这时由于体温高于调定点,POAH的温敏神经元发放频率增加,通过调节作用使交感神经的紧张性活动降低,皮肤血管进一步扩张,散热增强,产热减少,体温开始下降,逐渐恢复到与正常调定点相适应的水平。

此期由于高体温及皮肤温度感受器传来的热信息对发汗中枢的刺激,汗腺分泌增加,引起大量出汗,严重者可致脱水。此期患者体温在几个小时或一昼夜退至正常为骤退(如疟疾、大叶性肺炎、输液反应等),体温在几天内逐渐降至正常为渐退(如伤寒、风湿热等)。对退热期患者应当注意监护,及时补充水、电解质,尤其是在体温骤退或伴有心肌劳损的患者,更应密切注意。本期的热代谢特点是散热多于产热,故体温下降,直至与回降的调定点水平相适应。

第四节 发热时机体的代谢与功能变化

除了原发病所引起的各种改变以外,发热时的体温升高、内生致热原以及体温调节效应可引起机体一系列代谢和功能变化。

一、物质代谢的变化

发热时机体物质代谢变化特点是通过寒战和代谢率的提高使三大营养素分解加强,这是体温升高的物质基础。一般认为,体温每升高1℃,基础代谢率提高13%,所以发热患者的物质消耗明显增多。如果持久发热,营养物质没有得到相应的补充,患者就会因消耗过多而出现消瘦和体重下降。

1. 糖代谢 发热时由于产热的需要,能量消耗大大增加,因而对糖的需求增多,糖的分解代谢加强,糖原储备减少。尤其在寒战期肌肉活动量加大时更为明显,由于相对氧供不足,无氧酵解增强致乳酸产量大增,可引起代谢性酸中毒,发热时的肌肉酸痛也可能与此有关。

2. 脂肪代谢 发热时脂肪分解也明显加强。由于糖原储备不足,加上发热患者食欲较差,

营养摄入不足, 机体动员脂肪贮备。另外, 交感-肾上腺髓质系统兴奋性增高, 脂解激素分泌增加, 也促进脂肪分解加速。此外, 发热时人体内的棕色脂肪组织代谢亦明显增高, 在婴儿期尤为突出。

3. 蛋白质代谢与急性期反应 发热时由于高体温和内生致热原的作用, 尤其是在 IL-1、PGE 介导下患者骨骼肌蛋白分解加强, 尿氮比正常人增加 2 ~ 3 倍。此时如果未能及时补充足够的蛋白质, 将产生负氮平衡。

蛋白质分解加强可为肝提供大量游离氨基酸, 用于急性期反应蛋白的合成和组织修复。急性期反应 (acute phase response, APR) 是机体在细菌感染和组织损伤等应激情况下所出现的一系列快速的急性时相反应, 是机体的一种防御适应性反应。伴随 CRH、ACTH 及肾上腺皮质激素等应激激素升高, 发热患者多数都有急性期反应, 在体温升高的同时, 急性期反应蛋白合成增多, 血浆微量元素浓度改变 (血浆铁和锌含量下降、铜含量升高) 及白细胞计数增高。机体这些变化有助于抗感染和提高机体抵抗力。

4. 水、电解质及维生素代谢 在发热的体温上升期, 由于血液重新分布, 肾血流减少, 尿量减少, Na^+ 和 Cl^- 的排泄也减少。退热期则因尿量恢复和大量出汗, Na^+ 、 Cl^- 排出增加。高温持续期皮肤和呼吸道水分蒸发增多及退热期大量出汗可导致水分和 Na^+ 、 K^+ 的大量丢失, 严重者可引起脱水。因此, 高热患者退热期应及时补充水分和适量的电解质。发热尤其是长期发热患者, 由于糖、脂肪和蛋白质分解代谢加强, 各种维生素消耗也增多, 应注意及时补充。

二、生理功能变化

1. 中枢神经系统 发热时的主要症状大部分集中在中枢神经系统, 患者常感不适、头痛、头晕、嗜睡, 呈病态表现。这些症状基本上是由具有致热作用的细胞因子直接引起的。有的高热患者会出现烦躁、谵妄及幻觉。在 6 个月 ~ 4 岁儿童, 高热比较容易引起抽搐 (热惊厥), 这可能与小儿中枢神经系统尚未发育成熟有关。有些高热患者神经系统可处于抑制状态, 出现淡漠、嗜睡等, 可能与 IL-1 的作用有关。

2. 循环系统 发热时, 体温每上升 1°C , 心率每分钟约增加 18 次 (体温每上升 1°F , 心率每分钟约增加 10 次), 儿童可增加得更快。心率加快主要是血温升高刺激窦房结及交感-肾上腺髓质系统作用的结果。心率加快可增加心排血量, 具有增加组织血液供应的代偿性效应, 但对心肌劳损或有潜在性病灶的患者, 则会加重心肌负担而诱发心力衰竭, 特别是有些发热激活物 (如内毒素)、内生致热原 (如 TNF) 可直接造成心肌和血管功能损害, 导致循环功能不全。在寒战期间, 心率加快和外周血管收缩, 可使血压轻度升高; 高温持续期和退热期因外周血管舒张, 血压可轻度下降。少数患者可因大汗而致虚脱, 甚至循环衰竭, 严重者可发生失液性休克, 应及时预防。

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

4. 消化系统 发热时消化液分泌减少, 胃肠蠕动减慢, 使食物的消化、吸收与排泄功能异常。患者表现为口干舌燥、口腔异味、食欲低下、恶心和呕吐等。胰液和胆汁分泌不足, 可致蛋白质、脂肪的消化不良, 加之胃肠蠕动减弱, 使食物在肠道发酵和腐败, 产气增多, 临床表现为便秘和腹胀。可能与交感神经兴奋、副交感神经抑制以及水分蒸发较多有关。也有实验证明 IL-1 和 TNF 能引起食欲减退。

5. 免疫系统 因为内生致热原本身即是一些免疫调控因子, 如 IL-1、IL-6 可刺激 T 或 B 淋巴细胞的增殖分化, 促使肝细胞产生急性期蛋白, 诱导细胞毒淋巴细胞的生成等; IFN 是机体的一种主要抗病毒细胞因子, 能增强自然杀伤细胞与吞噬细胞的活性; TNF 具有抗肿瘤活

性,可增强吞噬细胞的杀菌活性,促进B淋巴细胞的分化,并诱导其他细胞因子的生成。此外,体温升高本身也可使吞噬细胞的活力加强。因此,发热时免疫系统的功能总体表现是增强的。有实验证明,被病原感染的蜥蜴随所处温度(35~42℃)的升高,其存活率也增高。说明发热能提高动物的抗感染能力。但持续高热也可造成免疫系统的功能紊乱。有资料表明,发热可降低免疫细胞功能,如抑制细胞毒淋巴细胞的活性;降低机体抗感染能力,如人工发热可降低已感染沙门菌的大鼠的生存率,提高内毒素中毒动物的死亡率等。

第五节 发热防治的病理生理基础

除对原发病进行病因学治疗外,针对发热的治疗,即解热治疗应尽可能谨慎地权衡利弊。

一、发热的一般处理

首先需要明确,发热是机体在进化过程中获得的一种防御反应,是疾病的重要信号,典型的体温曲线变化常具有重要的诊断价值,且适度发热有利于增强机体的免疫功能。有些致病微生物,如淋球菌和梅毒螺旋体不耐热,一定程度体温升高可将其杀灭。因此,对于不过高的发热(一般指体温低于40℃的发热)又不伴有其他严重疾病者,可不急于解热。特别是某些有潜在病灶的病例,除了发热以外,其他临床症状尚不明显(如结核病早期),若过早予以解热,便会掩盖病情,延误原发病的诊断和治疗。但是,具体情况还应结合临床,例如,在小儿体温升高时,要注意观察患儿的神态和举止,体温38℃神情呆滞的患儿和体温40℃但仍然活泼的患儿相比,前者更应引起注意。

由于发热患者有一系列功能代谢变化,故必须对其进行必要的监护:

1. 注意监护心血管功能状况,对既往有心脏疾患的患者,更应注意体温骤降时,防止发生循环衰竭。
2. 对消耗性发热患者,提供足够营养物质,包括维生素,防止过多消耗和负氮平衡。
3. 注意发热患者的水和电解质代谢,补充足够水分,防止脱水,及时纠正水、电解质紊乱和酸碱代谢障碍。

二、必须及时解热的情况

下述情况时,发热能够加重病情或促进疾病的发生发展,甚至威胁生命,应不失时机地迅速解热。

1. 高热 高热病例(一般指体温高于40℃的病例),尤其是达到41℃以上者,中枢神经细胞和心脏可能受到较大的影响。正常动物在极度高热的情况下,可出现心力衰竭。高热引起昏迷、谵妄等中枢神经系统症状也较常见。因而,对于高热病例,无论有无明显的原发病,都应尽早解热。尤其是小儿高热,容易诱发惊厥,更应及早预防。

2. 心脏病患者 前已述及,发热时心率增快,循环加速,心脏负担增加,易诱发心力衰竭。因而,对心脏病患者及有潜在心肌损害者也须及早解热。

3. 妊娠期妇女 发热可使胎儿发育障碍而导致畸胎,是一个重要的致畸因子,因此孕妇应尽量避免发热或人工过热(如洗桑拿浴),尤其在妊娠中晚期,循环血量增多,心脏负担加重,发热会进一步增加其负担,甚至可能诱发心力衰竭。

4. 肿瘤患者 癌性发热是恶性肿瘤患者的常见症状,由于这类患者的抵抗力低下、能量消耗大,发热会导致体能的进一步消耗,应注意紧急解热。



知识拓展 发热待查的诊断思路 and 步骤

三、解热的具体措施

(一) 药物解热

1. **非甾体类药物** 具有解热作用的非甾体类解热镇痛药有多种类别, 解热镇痛抗炎效果特点各异。水杨酸盐类是其典型代表。其解热机制可能是: 作用于 POAH 附近, 使中枢神经元的功能复原; 阻断 PGE 合成; 通过其他可能的方式发挥作用。

2. **类固醇解热药** 以糖皮质激素为代表, 主要原理可能是: ①抑制内生致热原的合成和释放; ②抑制免疫和炎症反应; ③中枢效应。

3. **清热解毒中草药** 有一定解热作用, 可适当选用。

(二) 物理降温

从发热的机制看, 物理降温作用有限, 因为“调定点”未降之前用物理方法(冷敷、乙醇擦浴等)强行降低体温, 会引起机体更明显的产热反应。但当过高的体温损害中枢神经系统时, 头部的局部性物理降温可能有助于保护大脑。在高热或病情危急时, 可采用冰帽或冰带冷敷头部、在四肢大血管处用乙醇擦浴以促进散热等。也可将患者置于较低温度的环境中, 加强空气流通, 以增加对流散热。有人报道针刺曲池、内关穴也有一定的退热作用。



案例 8-1

患儿男, 1 岁。因咳嗽、发热 2 天, 抽搐 1 次入院。患儿于入院前 2 天无明显诱因出现咳嗽, 无咳痰, 无呼吸困难, 伴发热, 体温最高达 39.8°C 。予口服药治疗(具体药名、剂量不详), 效果不佳。入院前 1 小时, 患儿再次发热, 体温达 40.1°C , 出现抽搐, 双眼上翻, 牙关紧闭, 口唇发绀, 四肢抽动, 意识丧失, 持续 1 分钟左右自行缓解。病程中无喷射性呕吐, 无手拍头现象, 精神食欲欠佳。饮食、二便正常。否认头部外伤史。

体格检查: 体温 39.5°C , 心率 135 次/分, 呼吸 35 次/分。神志清楚, 颈软。咽充血明显。双肺呼吸音粗, 未闻及干、湿啰音。心、腹未见异常, 生理反射存在, 病理反射未引出。

血常规: $\text{WBC } 14.2 \times 10^9/\text{L}$, 淋巴细胞 16%, 中性粒细胞 80%。

问题:

1. 患儿体温升高的原因和机制是什么?
2. 患儿为什么出现抽搐?
3. 应如何治疗和护理?

小结

发热是指机体在致热原作用下, 体温调节中枢的调定点上移而引起的调节性体温升高。能够激活机体产内生致热原细胞产生和释放内生致热原的各种物质, 称为发热激活物, 又称为内生致热原诱导物。它们包括来自体外的致热物质外致热原(细菌、病毒、真菌、螺旋体、疟原虫等)和某些体内产物(抗原-抗体复合物、类固醇、致炎刺激物、坏死组织等)。内生致热原有白细胞介素-1、肿瘤坏死因子、白细胞介素-6、干扰素等。内生致热原信号经血-脑屏障、下丘脑终板血管器或迷走神经传入中枢, 作用于体温调节



中枢,引起正调节介质(前列腺素 E、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 比值、环磷酸腺苷、促肾上腺皮质激素释放素、一氧化氮等)和负调节介质(精氨酸加压素、黑素细胞刺激素、膜联蛋白 A1 等)的释放,在正负调节介质的共同作用下,使体温调定点上移。由于热限的存在,体温很少超过 41°C 。发热的临床过程可分为体温上升期、高温持续期和体温下降期三个时相。发热会引起机体的物质代谢增强和中枢、循环、呼吸、消化、免疫等系统功能的变化。高热和长期发热对机体存在危害,应及时通过药物或其他降温方法退热。

.....

思考题

1. 体温高于正常就是发热吗?为什么?
2. 为什么发热时机体体温不会无限制上升?

(康毅敏)



Summary



思考题参考答案



第一节 概 述

一、应激的概念

应激 (stress) 是指机体在各种内、外环境因素刺激下产生的全身性、非特异性、适应性反应, 又称为应激反应 (stress response)。应激是生物界中一种普遍存在的现象, 是机体适应、保护机制的重要组成部分。应激是一把双刃剑, 适度的应激反应可增强机体的适应能力, 维持机体的自稳态, 有利于机体在紧急状态下的对抗或回避 (fight or flight); 而过度的应激反应则会对机体造成不同程度的躯体损伤及心理障碍。

二、应激原的概念

能够引起应激反应的体内、外刺激因素统称为应激原 (stressor)。任何躯体的或心理的刺激只要达到一定的强度, 都可成为应激原。根据来源不同, 可将应激原分为三类:

1. **外环境因素** 如高热、寒冷、射线、噪声、强光、电击、创伤、低氧、化学毒物及病原微生物等。
2. **内环境因素** 机体自稳态失衡也是导致应激的一类重要因素, 如血液成分的改变、休克、器官功能紊乱、酸碱平衡紊乱及性的压抑等。
3. **心理、社会因素** 如紧张的工作、不良的人际关系、离婚、丧偶、突发的生活变故、种族歧视、自然或人为灾祸的打击, 愤怒、焦虑及恐惧的情绪反应等。

三、应激的分类

应激原是产生应激反应的始动因素, 因此, 往往也根据应激原的性质、强度及作用时间不同对应激进行分类。

1. **按性质分类** 分为躯体应激 (physical stress) 和心理应激 (psychological stress)。前者为理化、生物因素所致, 后者为心理、社会因素所致。在和平的生活环境中, 心理应激比躯体应激更为多见。心理应激可以是良性的, 也可以是劣性的, 前者如获得褒奖、职位晋升等, 后者如竞争失败、丧失亲人等。随着医学模式向“生物 - 心理 - 社会医学模式”转变, 心理、社会因素与应激及应激相关疾病 (特别是心身疾病) 的关系受到了越来越多的关注, 已成为医学、心理学、人类学和社会学等众多学科研究的重要课题。

2. **按强度分类** 分为生理性应激和病理性应激。生理性应激又称为良性应激 (eustress), 指应激原不十分强烈, 且作用时间较短的应激 (如体育竞赛、饥饿、考试等), 是机体适应轻度的内、外环境变化及社会心理刺激的一种重要防御适应反应。它有利于调动机体潜能、增强机体的适应能力, 又不至于对机体产生严重影响。病理性应激又称为劣性应激 (distress), 是

指应激原强烈且作用时间持久的应激（如休克、大面积烧伤、强烈的精神打击等），除仍具有某些防御代偿意义外，还可引起机体自稳态严重失调，导致非特异性损伤，甚至造成应激性疾病或应激相关性疾病，这种过度的应激反应对机体有害。值得注意的是，同一应激原，甚至是相同强度的应激原引起的应激反应可呈现明显个体差异，如进入陌生环境时，某些人会表现出明显的紧张和焦虑不安，而另一些人却可能平静坦然。这种个体差异与各人的遗传素质、个性特点、神经类型及既往经验有关。

3. 按持续时间分类 可分为急性应激和慢性应激。急性应激一般持续数分钟到数天，而慢性应激可持续数天到数月。例如，过强的急性应激可诱发急性心肌梗死和心源性猝死以及精神障碍等；而慢性应激由于应激原长时间作用，可导致生长发育迟缓和多种器官功能障碍。

第二节 应激的全身反应

应激是一种全身性的非特异性、适应性反应，从整体到基因的不同层面都会出现相应的变化。根据层次不同，应激的全身反应主要包括：①以蓝斑-交感-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统强烈兴奋为代表的神经内分泌反应；②以血浆急性期反应蛋白变化为代表的体液反应；③以热休克蛋白表达增多为代表的细胞应激反应。

一、神经内分泌反应

应激发生时，神经内分泌反应主要为蓝斑-交感-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统的强烈兴奋，与此同时，副交感神经也被激活，并伴有其他多种内分泌激素的改变。

（一）蓝斑-交感-肾上腺髓质系统

1. 结构基础 蓝斑-交感-肾上腺髓质系统（locus ceruleus-sympathetic-adrenal medulla system）是应激时机体发生快速反应的系统。脑桥蓝斑是交感-肾上腺髓质系统的中枢位点，其中的去甲肾上腺素能神经元具有广泛的上、下行纤维联系。其上行与大脑边缘系统形成密切的相互联系，是情绪、学习记忆及行为反应的结构基础；下行则主要支配脊髓侧角，行使调节交感神经张力及肾上腺髓质中儿茶酚胺（主要包括肾上腺素、去甲肾上腺素）分泌的功能。

2. 主要中枢效应 应激时，该系统兴奋的中枢效应主要表现为兴奋、警觉、紧张、焦虑等情绪反应。这与脑桥蓝斑、边缘系统等脑区中释放的肾上腺素、去甲肾上腺素有关。此外，脑桥蓝斑中的去甲肾上腺素能神经元还与室旁核分泌促肾上腺皮质激素释放激素的神经元有直接的联系，在下丘脑室旁核神经元上分布有 α -肾上腺素受体，去甲肾上腺素可作用于该受体，刺激促肾上腺皮质激素释放激素的释放，该通路可能是应激启动下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的关键结构之一。

3. 主要外周效应 应激时，该系统兴奋的外周效应主要表现为血浆中儿茶酚胺的浓度迅速升高。已发现多种应激原可激活该系统，使血液、尿液和各种组织中儿茶酚胺的水平迅速升高，如低温、缺氧可使血浆中去甲肾上腺素浓度升高10~20倍，肾上腺素浓度升高4~5倍。

4. 代偿意义

（1）对心血管的兴奋作用：交感神经兴奋及儿茶酚胺释放可使心率增快、心肌收缩力增强和外周阻力增加，从而增加心排血量和升高血压。由于外周血管中 α -肾上腺素受体分布密度的差异，儿茶酚胺除使血压上升外还导致血液重新分配，表现为皮肤、腹腔内脏如肾的血管收缩，而脑血管口径无明显变化，冠状血管和骨骼肌的血管扩张。通过促进血流重新分布，使心、脑和骨骼肌的血液灌流得到保证。这对于在紧急情况下维持各重要器官的功能、加强骨骼肌的活动能力具有重要意义。

(2) 对呼吸的影响：儿茶酚胺兴奋支气管平滑肌上的 β - 肾上腺素受体，引起支气管扩张，有利于改善肺泡通气，适应应激时机体增加的用氧需求。

(3) 对代谢的影响：儿茶酚胺作用于胰岛，兴奋 α - 肾上腺素受体使胰岛素分泌减少，兴奋 β - 肾上腺素受体使胰高血糖素分泌增加，产生的效应为：促进糖原分解，升高血糖；促进脂肪动员，增加血浆中游离脂肪酸。通过上述变化适应应激时机体增加的能量需求。

(4) 对中枢神经系统的兴奋作用：应激时，蓝斑去甲肾上腺素能神经元激活，反应性增强；持续的应激原刺激还可增强酪氨酸羟化酶的活性，增加该脑区中儿茶酚胺类神经递质的含量。通过上述变化提高中枢神经系统的兴奋性，提升机体的警觉性和反应力，影响情绪和记忆。

(5) 对其他激素分泌的影响：儿茶酚胺还可使肾上腺皮质激素、生长激素、肾素、促红细胞生成素及甲状腺激素等激素分泌增多，更广泛地动员机体各方面的机制，有利于应付各种环境变化。

5. 不利影响 该系统持续或强烈兴奋也可对机体造成明显损害。

(1) 局部组织器官缺血：皮肤和腹腔内脏血管的持续收缩，组织微循环灌注减少，造成组织缺血；肾血管收缩，导致肾小球滤过率降低，尿量减少；胃肠血管收缩引起黏膜糜烂、溃疡、出血。

(2) 心血管应激性损伤：交感 - 肾上腺髓质系统激活促使心率增快，心肌耗氧量增加，导致心肌缺血；若原有冠状动脉和心肌损害，强烈的心理应激可诱发心室颤动，甚至心源性猝死；血中升高的儿茶酚胺促使外周小血管持续收缩，参与原发性高血压的发生、发展。

(3) 能量大量消耗：应激时，机体耗能增加，分解代谢增强，能量物质如蛋白质的大量消耗可导致负氮平衡。

(4) 情绪行为异常：在正常觉醒状态时，脑组织含有适量去甲肾上腺素， α_2 肾上腺素受体功能占优势，维持正常的认知功能。应激时产生大量去甲肾上腺素，转而形成 α_1 肾上腺素受体功能优势，促使长期处于应激状态的个体出现认知障碍。

(二) 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质系统

1. 结构基础 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质系统 (hypothalamus-pituitary-adrenal cortex system, HPA) 主要由下丘脑的室旁核、腺垂体及肾上腺皮质组成。作为该神经内分泌系统中枢部位的室旁核，上行与边缘系统的杏仁复合体、海马及边缘皮质形成广泛的往返联系，下行则通过促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin releasing hormone, CRH) 控制腺垂体促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的释放，进一步调控肾上腺糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 的合成和分泌。同时，室旁核 CRH 的释放还受到脑桥蓝斑中去甲肾上腺素能神经元的影响。

2. 主要中枢效应 应激时 HPA 轴兴奋释放的中枢介质包括 CRH 和 ACTH，其中最核心的介质是 CRH。其主要功能包括：①刺激 ACTH 的分泌，进而促进糖皮质激素的分泌，这是 CRH 最主要的功能；②调控应激时的情绪行为反应。适量的 CRH 增多可促进机体适应，表现为兴奋、愉悦等，而大量的 CRH 增加，特别是慢性应激时的持续增加可造成机体适应机制障碍，出现抑郁、焦虑、厌食、性欲减退等消极的情绪行为改变以及学习记忆能力的下降；③促进内啡肽的释放；④CHR 还可以促进蓝斑去甲肾上腺素能神经元的活性，使 HPA 轴与蓝斑 - 交感 - 肾上腺髓质系统发挥交互作用 (图 9-1)。

3. 主要外周效应 应激时 HPA 轴兴奋的外周效应主要由糖皮质激素的分泌增多引起。正常人的糖皮质激素分泌量为 27 ~ 35 mg/d，应激时机体糖皮质激素分泌迅速增加。如外科手术，糖皮质激素分泌量可增加 3 ~ 5 倍，达到或超过 100 mg/d。若应激原已排除 (如手术完成且无并发症)，血浆糖皮质激素可于 24 小时内恢复至正常水平。如果应激原持续存在，则糖

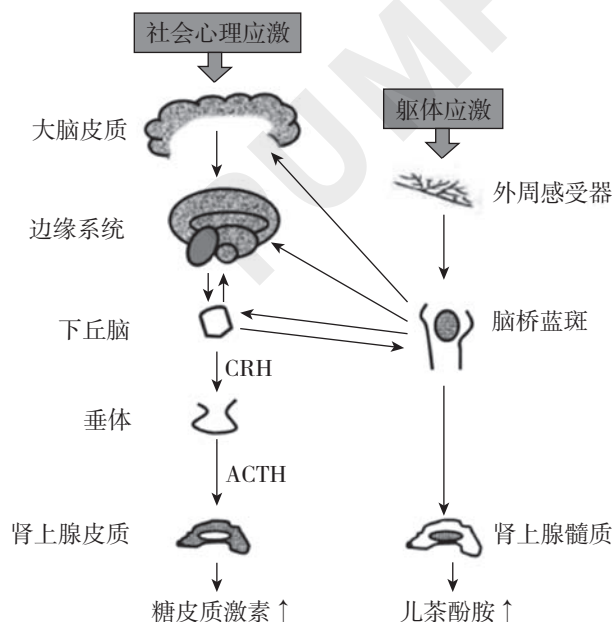


图 9-1 应激时蓝斑 - 交感 - 肾上腺髓质系统与下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质系统的交互作用

皮质激素浓度持续升高。如大面积烧伤患者，血浆糖皮质激素浓度增高可持续 2 ~ 3 个月。临床上可通过测定血浆皮质醇浓度及尿中 17- 羟皮质类固醇排出量来判断应激的强度或术后并发症的存在。

4. 代偿意义 动物实验结果表明，摘除双侧肾上腺后，轻微的有害刺激即可导致动物死亡，动物几乎不能适应任何应激环境。但给摘除肾上腺的动物注射糖皮质激素，可使动物恢复抗损伤能力。应激时糖皮质激素分泌增多对机体抵抗有害刺激起着极为重要的作用。

(1) 促进蛋白质分解和糖原异生，提供能量：糖皮质激素可促进蛋白质分解和糖原异生，并保证儿茶酚胺、胰高血糖素等的脂肪动员作用。同时，糖皮质激素通过降低肌肉组织对胰岛素的敏感性而抑制外周组织对葡萄糖的利用，提高血糖水平，保证重要器官的能量供应。

(2) 维持循环系统对儿茶酚胺的反应性：糖皮质激素本身并不导致血管平滑肌的收缩，但只有在其存在的情况下，儿茶酚胺类激素（去甲肾上腺素）才能充分发挥其缩血管的作用，称为糖皮质激素的“允许作用”。其机制可能是通过调节儿茶酚胺类激素靶细胞膜上肾上腺素受体的数目或调节受体介导的细胞内信号转导过程来完成，如影响腺苷酸环化酶的活性及 cAMP 的生成等。

(3) 稳定溶酶体膜：糖皮质激素能诱导产生巨噬素，从而抑制磷脂酶 A_2 的活性，减少膜磷脂的降解，抑制多种炎症介质、细胞因子的生成、释放和激活，并稳定溶酶体膜，减少这些因子和溶酶体酶对细胞的损伤。

(4) 抑制炎症反应：糖皮质激素可抑制多种促炎介质的产生，并诱导多种抗炎介质的生成。这种调控作用主要通过糖皮质激素受体（glucocorticoid receptor）来实现。糖皮质激素受体广泛存在于多种组织细胞中，作为核受体家族成员之一，由 777 个氨基酸残基组成，具有转录因子的结构特点。当未与糖皮质激素结合时，糖皮质激素受体主要存在于胞质，与分子量为 90 kD 的热休克蛋白（HSP 90）结合，不能进入核内。而当糖皮质激素与受体结合后，受体构象发生改变，与 HSP 90 解离，经过进一步磷酸化和二聚化后转入细胞核内，与靶基因 5' 调控区的糖皮质激素反应元件结合，通过发挥转录调节作用调控一系列促炎及抗炎基因的表达。目前已知受糖皮质激素调控的炎症相关基因有数十种。

5. 不利影响 慢性应激时糖皮质激素的持续增加也可对机体产生诸多不利影响。

(1) 造成负氮平衡：慢性应激时持续升高的糖皮质激素引起蛋白质大量分解，导致机体出现负氮平衡。

(2) 抑制机体免疫力：慢性应激时，持续升高的糖皮质激素使胸腺萎缩、淋巴结缩小、多种细胞因子及炎症介质的生成受到抑制，机体免疫力下降，容易并发感染。

(3) 抑制其他激素作用：①慢性应激时，一方面，CRH 抑制生长激素分泌；另一方面，持续增高的糖皮质激素降低靶细胞对胰岛素样生长因子 1 的敏感性，二者共同作用导致生长发育迟缓，伤口愈合不良；②糖皮质激素可抑制促性腺激素释放激素及黄体生成素的分泌，降低性腺细胞对上述激素的敏感性，导致性功能减退、月经不调或停经、哺乳期妇女泌乳减少等；③慢性应激时，持续增加的糖皮质激素可减少促甲状腺素释放激素及促甲状腺激素的分泌，阻碍 T_4 在外周组织转化为高活性的 T_3 ，抑制甲状腺功能；④持续增加的糖皮质激素还可降低靶细胞对胰岛素的反应性，产生胰岛素抵抗，促使血糖升高。

(三) 其他激素的反应

除蓝斑 - 交感 - 肾上腺髓质系统及下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质系统兴奋以外，应激时广泛的神经内分泌反应还表现在机体其他内分泌激素的水平也发生了不同程度的变化，具体情况见表 9-1。

表9-1 应激时部分内分泌激素的变化

名称	主要分泌部位	应激时变化
催乳素	腺垂体	升高
生长激素 (GH)	腺垂体	急性应激升高，慢性降低
促性腺素释放激素 (GnRH)	下丘脑	降低
促甲状腺素释放激素 (TRH)	下丘脑	降低
促甲状腺激素 (TSH)	腺垂体	降低
黄体生成素 (LH)	腺垂体	降低
促卵泡成熟激素 (FSH)	腺垂体	降低
β - 内啡肽	腺垂体	升高
抗利尿激素 (ADH)	下丘脑 (室旁核)	升高
醛固酮	肾上腺皮质	升高
胰高血糖素	胰岛 α 细胞	升高
胰岛素	胰岛 β 细胞	降低

1. β - 内啡肽 创伤、休克、严重感染等多种应激原均能引起血浆 β - 内啡肽 (β -endorphin) 明显增高，达到正常水平的 5 ~ 10 倍。应激时， β - 内啡肽的升高程度与 ACTH 平行。二者均来源于垂体，受促肾上腺皮质激素释放因子 (CRF) 的调节，并受肾上腺的反馈调控。 β - 内啡肽在应激反应的调控中发挥重要作用。一方面，它抑制 ACTH 和糖皮质激素的分泌，以避免应激时 HPA 的过度兴奋；另一方面，它还能抑制交感 - 肾上腺髓质系统的活性，避免血压过度升高，心脏负荷过度加重，减轻交感 - 肾上腺髓质系统的过度兴奋对机体的不利影响。此外， β - 内啡肽具有很强的镇痛作用，可减轻创伤患者的疼痛及由此诱发的其他不良应激反应，因此，内啡肽也被称为“快感荷尔蒙”或者“年轻荷尔蒙”。

2. 胰高血糖素和胰岛素 应激时，交感 - 肾上腺髓质系统兴奋，儿茶酚胺促进胰岛 α 细

胞分泌胰高血糖素，抑制胰岛β细胞分泌胰岛素，使血糖水平明显升高，有利于满足机体在应激时增加的能量需求。此外，应激时，外周组织对胰岛素的反应性也降低，表现为胰岛素抵抗（机制尚不完全清楚），进而可减少胰岛素依赖组织（主要是骨骼肌）对糖的利用，以保证创伤组织和胰岛素非依赖组织（如脑、外周神经等）能获得充分的葡萄糖。

3. 抗利尿激素与醛固酮 多种应激原（如运动、情绪紧张、手术、创伤、感染及休克等）均可引起抗利尿激素（ADH）的分泌增多，同时也可以激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统，使血浆醛固酮水平升高。增多的ADH和醛固酮可促进肾小管对钠、水重吸收增多，尿量减少，有利于应激时血容量的维持（表9-1）。

二、体液反应

应激时，除血浆中儿茶酚胺、糖皮质激素等激素水平发生变化外，机体的体液反应还包括急性期反应和急性期反应蛋白的变化。

（一）急性期反应与急性期反应蛋白的概念

感染、烧伤、大手术、创伤等应激原诱发机体产生的快速反应，除了表现为体温升高、血糖升高、分解代谢增强、负氮平衡外，还表现为血浆中的某些蛋白质浓度迅速变化，这种反应称为急性期反应（acute phase response，APR）。在急性期反应中，机体血浆中浓度迅速变化的蛋白质，总称为急性期反应蛋白（acute phase protein，APP）。最早发现的APP是C-反应蛋白（C-reactive protein，CRP），因其能与肺炎球菌的荚膜成分C-多糖体起反应而得名。

（二）急性期反应蛋白的主要成分

急性期反应蛋白属于分泌型蛋白，种类很多，主要在肝内产生。单核-巨噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞及多形核白细胞亦可产生少量急性期反应蛋白。正常血浆中急性期反应蛋白浓度较低。在多种应激原的作用下，有些急性期反应蛋白浓度可以升高1000倍以上，如C-反应蛋白及血清淀粉样蛋白A等；有些急性期反应蛋白只升高数倍，如α₁-抗胰蛋白酶，α₁-酸性糖蛋白、α₁-抗乳糜蛋白酶、结合珠蛋白、纤维蛋白酶等；有些急性期反应蛋白只升高50%左右，如铜蓝蛋白、补体C3等；少数急性期反应蛋白在应激反应发生时反而减少，称为负性急性期反应蛋白，如白蛋白、前白蛋白、运铁蛋白、α₁-脂蛋白等（表9-2）。

表9-2 几种重要的急性期反应蛋白

名称	反应时间（h）	分子量（kD）	应激时增加幅度	可能功能
C-反应蛋白	6 ~ 10	110	> 1000 倍	激活补体，调理作用，结合磷脂酰胆碱
血清淀粉样蛋白 A	6 ~ 10	180	> 1000 倍	清除胆固醇
α ₁ -酸性糖蛋白	24	41	2 ~ 4 倍	促进成纤维细胞生长
α ₁ -抗胰蛋白酶	10	54	2 ~ 4 倍	抑制丝氨酸蛋白酶（特别是弹性蛋白酶）活性
α ₁ -抗乳糜蛋白酶	10	68	2 ~ 4 倍	抑制组织蛋白酶 G
结合珠蛋白	24	86	2 ~ 4 倍	抑制组织蛋白酶 B、H、L
纤维蛋白原	24	340	2 ~ 4 倍	促进血液凝固及组织修复时纤维蛋白基质形成
血浆铜蓝蛋白	48 ~ 72	132	< 1 倍	减少自由基产生
补体成分 C3	48 ~ 72	180	< 1 倍	趋化作用，肥大细胞脱颗粒



知识拓展 全身适应综合征

(三) 急性期反应蛋白的主要功能

急性期反应蛋白的生物学功能十分广泛, 主要功能包括下述几个方面:

1. 抑制蛋白酶活性 炎症、创伤、感染等引起的应激, 体内蛋白水解酶增多, 可导致组织细胞损伤。多种急性期反应蛋白为蛋白酶抑制剂 (如 α_1 -抗乳糜蛋白酶、 α_1 -抗胰蛋白酶、 α_2 -巨球蛋白等), 可抑制这些蛋白酶活性, 从而减轻组织损伤, 产生保护作用。

2. 抗感染、抗损伤 在炎症、创伤、感染等应激状态下, 血浆中的 C-反应蛋白、血清淀粉样蛋白 A、补体等在血浆中的浓度常迅速增高, 具有迅速、非特异性清除异物和坏死组织的作用。C-反应蛋白容易与细菌细胞壁结合, 起抗体样调理作用; 又可激活补体的经典途径, 促进补体介导吞噬功能, 这就使与 C-反应蛋白结合的细菌能够迅速被清除; 此外, C-反应蛋白还能抑制血小板磷脂酶, 减少其炎症介质释放。由于 C-反应蛋白的血浆水平与炎症、组织损伤的程度呈正相关, 因此临床上常将 C-反应蛋白作为炎症性疾病活动性的判定指标。此外, 血清淀粉样蛋白 A 可促进细胞修复; 纤维连接蛋白可促进单核细胞和成纤维细胞的趋化性, 并激活补体旁路, 从而促进单核细胞的吞噬功能; 凝血蛋白类的增加有利于止血和防止炎症扩散。

3. 结合与运输功能 结合珠蛋白、铜蓝蛋白、血红素结合蛋白等可与相应的物质结合, 避免过多的游离 Cu^{2+} 、血红素等对机体的危害, 并可调节它们的体内代谢过程和生理功能。

4. 抑制自由基产生 急性期反应蛋白中铜蓝蛋白能促进亚铁离子的氧化, 故能减少羟自由基的产生。然而, 近期研究发现, 急性期反应蛋白也可引起代谢紊乱、贫血、生长迟缓、恶病质等对机体不利的影响。在某些慢性应激患者中, 血清淀粉样蛋白 A 浓度升高可能导致某些组织发生继发性淀粉样变。

(四) 急性期反应蛋白表达的调控

关于应激时急性期反应蛋白的产生机制, 目前认为主要与单核-巨噬细胞释放的细胞因子有关。细胞因子产生增多, 可刺激肝细胞及其他细胞产生和释放急性期反应蛋白。如白细胞介素-1 (IL-1) 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 可刺激 C-反应蛋白、血清淀粉样蛋白及补体 C3 的产生, 而白细胞介素-6 (IL-6) 可刺激纤维蛋白原、 α_1 -抗胰蛋白酶及铜蓝蛋白等的产生。

三、细胞应激反应

与机体整体相似, 当细胞处于不利环境或遇到有害刺激时, 也会产生一系列防御或适应性反应, 称为细胞应激 (cell stress)。细胞应激反应过程包括一系列高度有序事件, 表现为应激原诱发的细胞内信号转导, 激活相关的转录因子并促进应激基因的快速表达, 合成多种特异性和非特异性的对细胞具有保护作用的细胞应激相关蛋白, 从而对细胞产生特异和非特异性的保护作用。热休克反应是最早被发现的细胞应激类型, 而热休克蛋白则是最为经典的细胞应激相关蛋白。

(一) 热休克反应与热休克蛋白

1. 概念 20 世纪 60 年代, 一些学者将 25℃ 培养的果蝇幼虫置于 30 ~ 32℃ 的热环境中, 发现果蝇唾液腺能合成一些新的蛋白质, 人们将这种现象称为热休克反应, 也称为热应激。在热应激时新合成或合成增多的一组蛋白质则统称为热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)。HSP 属于非分泌型蛋白质, 主要在细胞内发挥功能。后来发现, 许多应激原, 如缺血、缺氧、寒冷、感染、炎症、饥饿及创伤等都可以诱导 HSP 的产生, 所以 HSP 又称为应激蛋白 (stress protein)。

2. HSP 的分类 HSP 基因序列具有高度的同源性, 是原核和真核生物中普遍存在的一组高度保守的蛋白质。HSP 成员众多, 根据分子量大小可将其分为 HSP110、HSP90、HSP70、HSP60、HSP40、HSP30、小分子 HSP、泛素等多个亚家族, 每个亚家族可含一个或多个成员 (表 9-3)。

表9-3 热休克蛋白的分类与功能

HSP亚家族	主要成员名称	细胞内定位	主要生物学功能
HSP110	HSP110	核仁、胞质	增加核对热应激的耐受性
	HSP105	胞质	蛋白质折叠
HSP90	HSP90α (HSP86)	胞质	与类固醇激素受体结合，热耐受
	HSP90β (HSP84)	胞质	与类固醇激素受体结合，热耐受
	GRP94	内质网	分泌型蛋白质的折叠
HSP70	HSC70 (组成型)	胞质	蛋白质折叠及转运
	HSP70 (诱导型)	胞质、胞核	蛋白质折叠，细胞保护作用
	GRP78 (Bip)	内质网	新生蛋白质的折叠
HSP60	HSP60	胞质	蛋白质折叠
	HSP58	线粒体	线粒体蛋白的折叠与装配
HSP40	HSP40 (HDJ-1)	胞质、胞核	蛋白质折叠
HSP30	HSP32 (HO-1)	胞质	抗氧化
小分子 HSP	HSP27	胞质、胞核	稳定肌动蛋白微丝
	α- 晶状体蛋白	胞质	稳定细胞骨架
泛素	泛素	胞质	蛋白质的非溶酶体降解

GRP: 葡萄糖调节蛋白 (glucose regulation protein)
Bip: 免疫球蛋白重链结合蛋白 (immunoglobulin heavy chains binding protein)
HDJ-1: 人类 DnaJ 类似物 -1 (human DnaJ homologue -1)
HSC70: 热休克同族蛋白 70 (heat shock cognate 70)
HO-1: 血红素加氧酶 -1 (hemeoxygenase-1)

在不同应激原刺激下，HSP 表达的种类和表达水平存在明显差异。如氧化应激主要诱导 HSP32 的表达，热应激主要诱导 HSP70 的表达。而且，HSP 在不同组织中表达的种类亦有差别。如小鼠在高温刺激下（42℃ 15 分钟，恢复 24 小时），心脏组织以诱导 HSP70 表达为主，肝组织则主要诱导 HSP27/25 的表达。

3. HSP 的功能

(1) 分子伴侣：HSP 本身不是蛋白质代谢的产物或底物，但却始终伴随着蛋白质代谢的许多重要过程，因此被形象地称为“分子伴侣” (molecular chaperone)，其主要的分子生物学功能是帮助新生蛋白质的折叠、移位、维持以及受损蛋白质的修复、移除和降解。

正常状态下，核糖体上新合成的蛋白质多肽链尚需经过正确折叠才能形成功能蛋白质，未折叠的蛋白质疏水基团常暴露在外。如果没有 HSP 的存在，这些蛋白质可通过其疏水基团互相结合、聚集而失去活性。HSP 通过其 C 端的疏水区与这些新合成的多肽链结合，从而防止其聚集，并帮助其正确折叠。在完成折叠后，蛋白质底物可与 HSP 脱离进入高尔基体进一步加工成熟，或在 HSP “护送”下直接转运至其他细胞器发挥作用。

应激时，除了新合成的蛋白质，还有一些蛋白质会发生变性。变性的蛋白质，其疏水区域重新暴露在外，可以互相结合形成蛋白质聚集物，对细胞造成严重损伤。HSP 可以防止这些蛋白质变性、聚集，并促进已经聚集的蛋白质解聚以及变性的蛋白质复性。如蛋白质损伤过于严重，HSP 的家族成员泛素可以与这些受损的蛋白质共价结合，再通过蛋白酶体将其降解，防止细胞的进一步破坏。

(2) 细胞保护：HSP 可增强机体对多种应激原（如发热、内毒素、病毒感染、心肌缺血等）的耐受能力，具有协同免疫及抗炎、抗氧化、抗凋亡作用。但是，近年研究发现，某些

HSP 也可通过介导炎症反应和免疫反应加速细胞损伤, 促进动脉粥样硬化的发生发展。

4. HSP 表达的调控 在正常状态下, HSP 在细胞中具有一定量的基础表达或表达很少, 而在应激状态下, HSP 的表达水平显著增加, 这种由应激原刺激的 HSP 表达称为诱导表达 (inducible express)。

HSP 的诱导表达与热休克因子 (heat shock factor, HSF) 的作用有关。HSF 是一种转录因子, 正常状态下, 以无活性单体的形式存在于细胞质内, 并与 HSP 结合在一起, 不表现转录活性。应激时, 胞质中变性蛋白质增加, 通过与 HSP 结合, 游离出 HSF 单体。HSF 单体进一步聚合成具有转录活性的三聚体并从胞质转移至核内, 与 HSP 基因上游的热休克元件 (heat shock element, HSE) 结合, 激活 HSP 基因的转录, 促进 HSP 的合成。增多的 HSP 一方面可增强细胞的抗损伤能力, 另一方面又可与 HSF 结合, 抑制其继续活化, 实现负反馈调控 (图 9-2)。

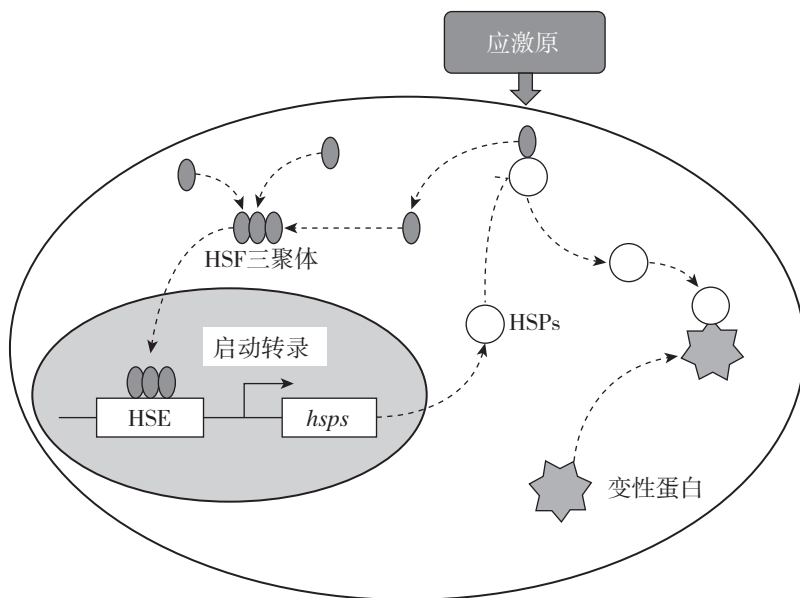


图 9-2 热休克蛋白表达的转录调控

(二) 其他细胞应激反应

除热应激外, 细胞应激还有多种表现形式, 如氧化应激、内质网应激、基因毒应激等。如活性氧导致的氧化应激可激活含 Mn^{2+} 的 SOD、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶等氧化应激基因, 诱导相应蛋白质表达增多, 清除氧自由基, 产生特异性的细胞保护作用。另外, 多种因素 (如缺血缺氧、葡萄糖或营养物质缺乏、药物、毒素等) 可破坏内质网的稳态, 导致错误折叠或未折叠的蛋白质在内质网内聚集, 同时造成内质网 Ca^{2+} 平衡紊乱。所谓内质网应激可通过未折叠蛋白反应 (unfold protein response, UPR) 促进内质网对多肽的折叠和加工能力, 增加蛋白质的降解和清除, 提高细胞在有害因素下的生存能力; 但剧烈或者持久的内质网应激反而会激活 caspase-12 介导的凋亡通路, 触发细胞凋亡。基因毒应激指的是基因毒攻击和损伤的 DNA 可诱导 p53 基因表达增加, 使细胞周期停滞在 G1 期, 以利于 DNA 的损伤修复。

细胞应激反应的程度和最终结果因应激原的强弱及细胞的反应性而异。总的说来, 细胞能对有害因素产生积极主动的反应, 以去除有害刺激, 防止细胞损伤, 或修复已经发生的损伤。若细胞的损伤比较严重, 则可通过诱导细胞凋亡或促进细胞死亡来清除受损细胞, 以维护内环境的稳定。

第三节 应激时机体的代谢及功能变化

一、物质代谢变化

应激时分解代谢增强,合成代谢减弱,代谢率明显升高。主要与儿茶酚胺、糖皮质激素、胰高血糖素及某些炎症介质(如肿瘤坏死因子、白细胞介素-1)释放增加、胰岛素的分泌减少等有关。如大面积烧伤患者每天的能量需求可高达5000千卡,相当于健康成年人安静状态下每天能量需求的2.5倍,近似健康人重体力劳动时的代谢率。机体可出现应激性高血糖,血液游离的脂肪酸和酮体不同程度增加,蛋白质分解代谢增强,这种高代谢率在应激时可以为机体提供足够的能量。但长时间的应激反应,脂肪被消耗,血浆中氨基酸水平升高,尿氮排出量增加,出现负氮平衡。

二、功能变化

(一) 心血管系统

应激时,心血管系统主要变化为心率增快、心肌收缩力增强、总外周阻力增加及血液重分布;但在格斗或剧烈运动等应激状态下,由于骨骼肌血管扩张,可表现为总外周阻力下降。导致这些变化的主要机制为交感-肾上腺髓质系统兴奋,儿茶酚胺分泌增多。这些变化有利于提高心排量、升高血压,保证心脑血管血液供应以及适应“对抗或回避”的行为性反应。但交感-肾上腺髓质系统的过度兴奋对心血管系统自身的影响是不利的,可导致冠状动脉痉挛,血小板聚集和血液黏滞度升高,造成心肌缺血甚至心肌梗死。长期的精神心理性应激刺激(如精神紧张、工作压力大、长期焦虑、抑郁等)是导致原发性高血压的重要因素。

(二) 免疫系统

应激时,免疫系统的功能往往表现为先增强、后抑制。急性应激时,机体非特异性免疫反应常有增强,表现为外周血中性粒细胞数目增多,吞噬活性增强,补体系统激活,C-反应蛋白、细胞因子、趋化因子及淋巴因子等释放增多。但是,持续强烈的应激常常造成免疫功能的抑制甚至功能紊乱。导致某些条件致病微生物致病,或使已有的疾病恶化,甚至增加发生肿瘤的可能性。免疫功能紊乱常常诱发多种自身免疫性疾病,如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、变应性湿疹和哮喘等。持续应激时出现的免疫功能抑制及功能紊乱与大量增加的糖皮质激素、儿茶酚胺与免疫交互作用增强密切相关。

(三) 血液系统

急性应激时,血液凝固性升高,表现为血小板数目增多、血小板黏附与聚集性加强,纤维蛋白原、凝血因子浓度升高,凝血时间缩短。有利于抗感染及防止出血,但也有促进血栓形成、诱发DIC等不利作用。慢性应激时,单核吞噬细胞系统对红细胞的破坏加速,常表现为贫血。其特点常呈低色素性和血清铁降低,类似缺铁性贫血,但补铁治疗无效。

(四) 泌尿系统

应激时泌尿系统的主要变化是尿量减少、尿比重增高及尿钠浓度降低,应激得到缓解,肾血液灌流得到恢复,上述泌尿功能变化可完全恢复。但如果应激原强烈且持续存在,则可能导致肾小管坏死,造成肾器质性损伤。

另外,应激还可引起食欲减退、腹痛、腹泻或便秘等消化系统症状。

第四节 应激与疾病

应激反应作为一种全身综合性反应,可对机体各系统器官的功能产生广泛影响。据估计,50% ~ 70% 的疾病可被应激所诱发,或是被应激所恶化。应激性疾病目前尚无明确的概念和界限,习惯上将由应激所引起的疾病称为应激性疾病(stress disease),如应激性溃疡;而以应激作为条件或诱因,在应激状态下加重或加速发生发展的疾病称为应激相关疾病,如原发性高血压、冠心病、溃疡性结肠炎、支气管哮喘、抑郁症等。应激相关性疾病分为应激相关性躯体疾病和应激相关性心理、精神障碍。

一、应激性溃疡

(一) 概念

应激性溃疡(stress ulcer)指在大面积烧伤、创伤、休克、败血症、脑血管意外、严重心理精神刺激等强烈应激刺激作用下出现的以黏膜糜烂、多发性浅表性溃疡和出血为主要表现的胃、十二指肠急性损伤。应激性溃疡发生较快,可在严重应激后数小时内出现;但如能及时解除应激刺激,溃疡可在数日内愈合,且不留瘢痕。在严重应激情况下,应激性溃疡的发生率可达80%以上。值得注意的是,严重创伤、休克及败血症等患者如并发应激性溃疡大出血,其死亡率可明显增加。

(二) 发生机制

应激性溃疡的发生是多种因素综合作用的结果(图9-3)。目前认为,应激时,交感-肾上腺髓质系统过度激活导致的胃、十二指肠黏膜缺血和糖皮质激素导致的 H^+ 分泌增加及组织细胞修复障碍在应激性溃疡发生发展过程中可能发挥着关键作用。

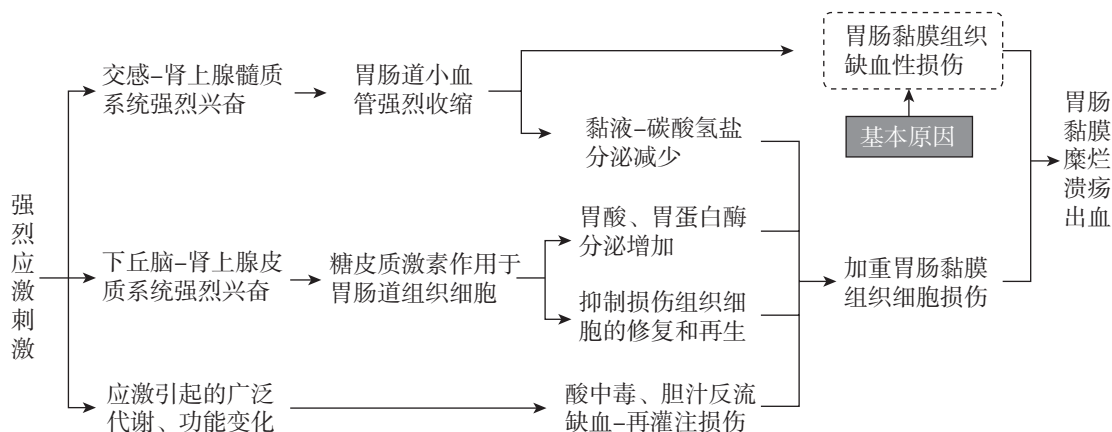


图 9-3 应激性溃疡的发生机制

1. 黏膜缺血 胃肠黏膜缺血是应激性溃疡发生的基本条件。应激时,由于交感-肾上腺髓质系统强烈兴奋,血液发生重新分布促使胃和十二指肠黏膜小血管强烈收缩,血液灌流显著减少,胃肠黏膜组织细胞缺血。胃肠黏膜缺血一方面可造成组织细胞缺血性损伤,成为应激时出现胃黏膜糜烂、溃疡、出血的基本原因;另一方面,导致黏膜上皮细胞之间的紧密连接变得疏松、黏膜上皮细胞分泌黏液和碳酸氢盐减少,黏液-碳酸氢盐屏障被破坏,为 H^+ 反向弥散创造了条件。

2. 糖皮质激素的作用 应激时,糖皮质激素对胃肠道有两方面主要作用:①促进胃酸、胃蛋白酶的分泌;②抑制胃肠黏膜损伤组织细胞的修复和再生,减少黏液蛋白和碳酸氢盐的分



机制动画 应激性溃疡的发生机制

泌，加重黏液 - 碳酸氢盐屏障破坏。胃肠黏膜的缺血性损伤与修复抑制、黏液 - 碳酸氢盐屏障的破坏与 H⁺ 反向弥散、胃肠黏膜血流减少与 H⁺ 大量聚集，几方面作用相互叠加导致胃肠黏膜损伤进行性加重，表现为胃黏膜糜烂、溃疡，损伤侵犯血管，还可导致消化道出血。

3. 其他因素 ①酸中毒：应激时分解代谢增强，酸性代谢产物增加；肾小球滤过率下降，酸性产物排出减少，引起酸中毒。酸中毒消耗胃肠黏膜细胞中的 HCO₃⁻，参与破坏黏液 - 碳酸氢盐屏障；同时，酸中毒降低溶酶体膜的稳定性，造成组织自损伤，加重溃疡形成。②胆汁反流：应激时，十二指肠中的胆汁酸（来自于胆汁）、溶血卵磷脂及胰酶（来自于胰液）返流入胃，参与胃黏膜损伤。③缺血 - 再灌注：胃肠黏膜富含黄嘌呤氧化酶，在缺血 - 再灌注时，生成大量氧自由基，可引起黏膜损伤。



案例 9-1

患者，男，20 岁，因交通事故致右股骨干粉碎性骨折，伴创伤性休克。入院后立即给予止血、扩容、吸氧、强心、改善微循环等对症治疗。入院 6 小时后，患者出现呕吐；呕吐物先为暗红色血性液体，最后几口为鲜血，呕吐物总量约 300 ml。给予抗酸、止血治疗后，呕血停止。

问题：

该患者呕血的可能原因和机制是什么？



案例分析

二、应激相关性躯体疾病

由躯体应激或心理应激引起的以躯体症状、体征为主要表现的疾病称为应激相关性躯体疾病。其中，以心理应激作为主要病因或诱因的一类躯体疾病称为心身疾病（psychosomatic diseases）。随着生物医学模式向生物 - 心理 - 社会医学模式的转变，心身疾病这类应激相关性疾病越来越受到人们的高度重视。应激相关性躯体疾病种类繁多，常见应激相关性躯体疾病见表 9-4。

表9-4 常见的应激相关性躯体疾病

应激引起的主要变化	累及系统	常见疾病
神经内分泌失调	心血管系统	冠心病、动脉粥样硬化、高血压、卒中、心律失常
	神经系统	痛觉过敏、自主神经功能失调
	泌尿生殖系统	性欲减退、月经失调、阳痿、神经性多尿、经前期紧张症
免疫抑制、亢进	呼吸系统	过敏性鼻炎、支气管哮喘
	消化系统	消化性溃疡、溃疡性结肠炎、结肠过敏、肠易激综合征
生理功能紊乱	内分泌系统	糖尿病、肥胖症、甲状腺功能亢进
	全身	多种肿瘤

三、应激相关性心理、精神障碍

（一）应激的心理性反应

应激反应涉及中枢神经系统的很多结构，特别是边缘系统。因此，绝大多数的应激反应

都包含有认知、心理、情绪和行为上的反应。研究表明,社会心理应激对认知功能产生明显影响。良性应激如奖赏、适度的工作压力可使机体保持一定的唤起状态,对环境变化保持积极反应,有利于集中注意力,提高判断和应对能力,因而增强认知功能。而劣性应激(如过度的工作和升学压力)则可导致消极的心理反应,造成焦虑、紧张、情绪低落、学习能力降低、厌食、抑郁等。如噪声环境的持续刺激使儿童学习能力下降,特别是与声音相关的学习认知功能的损害。

同时,社会心理应激对情绪和行为也具有明显影响。动物实验证明:慢性精神、心理应激刺激能使海马神经元持续暴露于高糖皮质激素环境,引起中枢兴奋性氨基酸的大量释放,导致海马区椎体细胞萎缩和死亡,影响学习、记忆能力。同时,还可引起焦虑、抑郁、愤怒等情绪反应。愤怒易导致攻击性行为反应,焦虑使人变得冷漠,抑郁可导致自杀等消极行为反应。

(二) 应激相关精神障碍

急剧而强烈的社会心理应激原能导致心理精神障碍。这些精神障碍与边缘系统(如扣带皮质、海马、杏仁复合体)及下丘脑等部位关系密切。根据其临床表现和病程长短,应激相关精神障碍可分为以下几类:

1. 急性心因性反应(**acute psychogenic reaction**) 指急剧而强烈的心理社会应激原在数分钟至数小时内所引起的功能性精神障碍。患者可表现为伴有情感迟钝的精神运动性抑制,如不言不语、对周围事物漠不关心、呆若木鸡;也可表现为伴有恐惧的精神运动性兴奋,如兴奋、激越、恐惧、紧张或叫喊、无目的的乱跑,甚至痉挛发作。上述症状持续时间较短,一般在数天或一周内缓解。

2. 延迟性心因性反应(**delayed psychogenic reaction**) 又称创伤后应激障碍(**post-traumatic stress disorder, PTSD**),指受到严重而强烈的精神打击(如残酷战争,强烈地震,经历恐怖场面、凶杀场面,恶性交通事故或被强暴后等),而引起的延迟出现(遭受打击后数周至数月)或长期持续存在的精神障碍。发病多数在遭受创伤后数日至半年内出现,主要症状有以下三个方面:①闯入性体验:反复重现创伤性体验,做噩梦,易触景生情而增加痛苦;②回避反应:患者不愿提及有关事件,避免有关的想法、感受及交谈,回避反应一方面是个体的自我保护机制,但另一方面会延缓个体的复原;③警觉水平升高:焦虑和警觉水平增高,表现为敏感、容易受惊吓、易激惹或易怒、注意力不集中、对周围事物淡漠、不与周围人接触等。不少患者出现难以入睡、容易惊醒等睡眠障碍。病程有波动,大多数患者可望恢复。少数病例表现为多年不愈的慢性病程,或转变为持久的人格改变。

创伤性事件发生后,个体是否发生创伤后应激障碍(PTSD)以及 PTSD 持续时间与创伤性事件的刺激强度、机体抵抗创伤性事件的反应和促进个体恢复的恢复力等因素有关。其中影响个体恢复力的因素包括人格特点、应对方式、社会支持与认知方式 4 个方面。其中既有遗传素质因素,又有后天环境因素。

3. 适应障碍(**adjustment disorder**) 由于长期存在的心理应激或困难处境,加上患者本人脆弱的心理特点或人格缺陷,而产生的以抑郁、焦虑、烦躁等情感障碍为主,伴有社会适应不良、学习及工作能力下降、与周围接触减少等表现的一类精神障碍。常发生在应激事件或环境变化的一个月內,持续时间一般不超过 6 个月。

第五节 应激性损伤防治的病理生理基础

一、预防或排除应激原

及时排除一些劣性应激原,避免过强或过于持久的应激原作用于人体。如控制感染、修复

创伤、清除有毒物质、改变生活环境、避免不良情绪和有害的神经刺激、避免过度而持久的神经紧张、改善人际关系等。

二、积极治疗应激性损伤

1. 及时正确地处理伴有劣性应激的疾病或病理过程 积极治疗感染、创伤、烧伤、休克、器官衰竭等原发病。积极预防、治疗应激性溃疡、应激性心律失常等应激继发病。

2. 应激时心理、精神障碍的预防及治疗 为患者提供舒适、温馨、安全的治疗环境；恰当的心理治疗和护理，能及时消除、缓解患者的心理应激，增强患者的康复信心。对于精神、心理障碍可采用心理治疗，辅以抗焦虑药、抗抑郁药等药物治疗。此外，还可采用针灸、理疗、音乐疗法等进行综合治疗。同时，在患者就诊、住院过程中，医护人员应注意工作态度以及有关患者病情的言谈举止等，避免对患者不必要的暗示，以免形成新的不良应激原。

三、合理使用糖皮质激素

在严重创伤、感染和败血症休克等应激状态下，糖皮质激素的释放是一种重要的防御保护机制。在机体应激反应低下（如肾上腺皮质功能减退症、年老体弱、严重营养不良等）的患者，及时、适当地补充糖皮质激素可帮助机体度过危险期。

四、补充营养

应激时高代谢率及脂肪、糖原、蛋白质的大量分解，对机体造成巨大的能量消耗，可经胃肠道或静脉补充氨基酸和白蛋白等。

五、增强机体对应激的适应能力

增强体质，提高心理素质，有意识地主动接受适量的刺激，增强自身的适应能力，能有效应对各种强烈应激的损伤作用。

小 结

应激是指机体在各种内、外环境因素刺激下产生的全身性非特异性适应反应。应激时的神经-内分泌反应主要包括蓝斑-交感-肾上腺髓质系统和下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统兴奋，分别释放儿茶酚胺和糖皮质激素，产生一系列防御反应和不利影响。急性期反应蛋白是在急性期反应中浓度发生变化的蛋白质，减少组织损伤、清除坏死组织。热休克蛋白的主要功能是帮助蛋白质折叠、移位、复性、降解，进而形成正确的空间构象。应激时分解代谢增强，合成代谢减少，可引起心肌缺血、食欲减退等功能变化。应激性溃疡是指在强烈应激刺激作用下出现的胃、十二指肠急性损伤，其发生机制主要包括胃肠黏膜缺血、 H^+ 向黏膜内反向弥散、胆汁反流及酸中毒等。应激还可以引起冠心病、高血压等应激相关性躯体疾病以及应激相关性心理、精神障碍。应激引起的精神障碍主要包括急性心因性反应、延迟性心因性反应和适应障碍等。



Summary

思考题

1. 应激时，蓝斑 - 交感 - 肾上腺髓质系统兴奋对机体的代偿意义和不利影响有哪些？
2. 应激时，下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质系统兴奋对机体的代偿意义和不利影响有哪些？

(王 麟)



思考题参考答案